

慢性関節リウマチの基礎的ならびに臨床的研究

第 二 編

血中金濃度を指標とした治療に関する臨床的研究

岡山大学医学部第三内科教室（主任：大藤 真教授）

業 天 洋 三

〔昭和50年 6月30日受稿〕

目 次

第1章 緒 言	5) 体重の変動
第2章 検査対象	6) 尿中17KGSの排泄量
第3章 検査方法	7) 治療の効果
第4章 検査成績	8) 初回治療群と再開治療群の効果の比較
1) 金塩投与総量と血中金濃度の関係	9) 副 作 用
2) 金塩投与総量と尿中金排泄量の関係	第5章 考 按
3) 局所関節症状	第6章 結 論
4) 血沈, CRPおよび血清免疫学的所見	

第1章 緒 言

慢性関節リウマチに対する金療法を歴史的に展望すると, 1927年 Landéが14例のリウマチ患者に用いて好成績をおさめ, また同じ年に Pickが, 1929年に J. Forestierが多数例に応用したことにはじまる¹⁾。以来, 金塩の治療効果ならびに作用機序に関する報告は多数みられるが, 関節リウマチに対して有効である機序については全く知られていない現在においてもなおリウマチ治療に欠かせない主要薬剤の1つとなっている。

本邦で現在用いられている金塩製剤は, Goldthioglucose (以下 GTG) と, Gold Sodium Thiomalate (以下 GTM) の2種類であり, 個々の金塩には異った薬理作用がみられるが, 抗リウマチ作用としての臨床効果を比較した報告はほとんどみられていない。

著者は, 抗リウマチ作用の観点において, 両金塩間の臨床効果における相違の有無について調査するために, 経時的血中金濃度の測定を行ないながら治療成績を比較検討した。

第2章 検査対象

岡山大学大藤内科のリウマチ外来に通院中あるいは入院中の症例39例で, その内訳は, GTG群23例,

GTM群16例, 男女比は8対31で, 年齢分布は17才から67才に至るいずれも従来のサリチル酸剤を中心とした非ステロイド抗炎症剤に抵抗する活動性の高い, American Rheumatism Association の診断基準による definite および classical の慢性リウマチ患者を選んだ。罹病期間は1年2ヵ月から20余年に至る症例である(表1)。

表1. 調 査 対 象

	G T G				G T M			
例 数	23例 (♂4, ♀19)				16例 (♂4, ♀12)			
年 令	17~66才 (平均43.3才)				22~67才 (平均44.4才)			
STAGE	I	II	III	IV	I	II	III	IV
(例)	4	3	4	12	2	5	6	3
CLASS	I	II	III	IV	I	II	III	IV
(例)	6	10	7	0	8	6	2	0

なお, 今回の研究では, 初めて金塩の投与をうけた症例を初回治療群, 過去に金療法の経験があり, 1ヵ月以上の休薬期間の後に再び金塩の投与をうけた症例を再開治療群として両群の比較検討も加えた

第3章 検査方法

両金塩の投与方式は, 第1~2週は10mg (金5mg) を週に2回, 第3~4週は25mgを週に2回, 第5週

以降は50mgを週に1回の割合で臀部注射することを原則とし、投与前と投与総量が40mg, 140mgさらに200mg累加された時点(例えば340mg, 540mg, 740mg...)毎に採血, 採尿し, 原子吸光度計により, 血中・尿中の金濃度を測定した(表2).

表2. 金塩の投与方式

投与前	投与量	個数/週	採血・採尿
第1週	10mg	2回	
2	10	2	($\Sigma 40$ mg)
3	25	2	投与前に採血・採尿
4	25	2	($\Sigma 140$ mg)
5	50	1	投与前に採血・採尿
⋮	⋮	⋮	
⋮	⋮	⋮	

第5週以後は, 週1回50mgの投与で, 投与総量が200mg累算される毎に採血・採尿をおこなう。

関節リウマチの活動性の推移は, 臨床症状として朝のこわばりの持続時間, 関節痛および腫脹を指標として調査し, 検査として血沈, CRPおよびセルローズ・アセテート模電気泳動法による血清蛋白像, Hyland社製のRAテスト, 免疫グロブリン, Few-神戸川³⁾法による尿中17KGS (Ketogenic steroid)を測定し経過を観察した。

臨床的治療効果の判定は, 表3に示すごとく, i)

朝のこわばり, 関節痛, 関節腫脹などの局所関節症状の改善を1点. ii) 血沈, CRPなどの炎症所見の改善を1点. iii) リウマチ因子, γ -グロブリン血症などの血清免疫学的検査の改善を1点, それぞれ得点することとし, 増悪ある場合は1点を減じて, 3点を著効, 2~1点を有効, 0点以下を無効とした(表3).

表3. 治療効果の判定基準

局所関節症状の改善	1点
血沈・CRPの改善	1点
リウマチ因子・ γ -グロブリン血症の改善	1点
(増悪ある場合は, (-)1点とす)	
3点	著効
2~1点	有効
0点以下	無効

第4章 検査成績

表4および表5は, GTGならびにGTM両金塩の投与をうけた症例の治療成績で, 調査項目中, (前), (後)と記したのは, 金塩投与前と終了後の測定値の比較である(表4, 5).

図1はGTGによる初回治療群(12例)の各例についての血中金濃度の推移を金塩投与総量との関係か

(図1) 投与総量と血中金濃度の推移 (GTG群 1~12例)

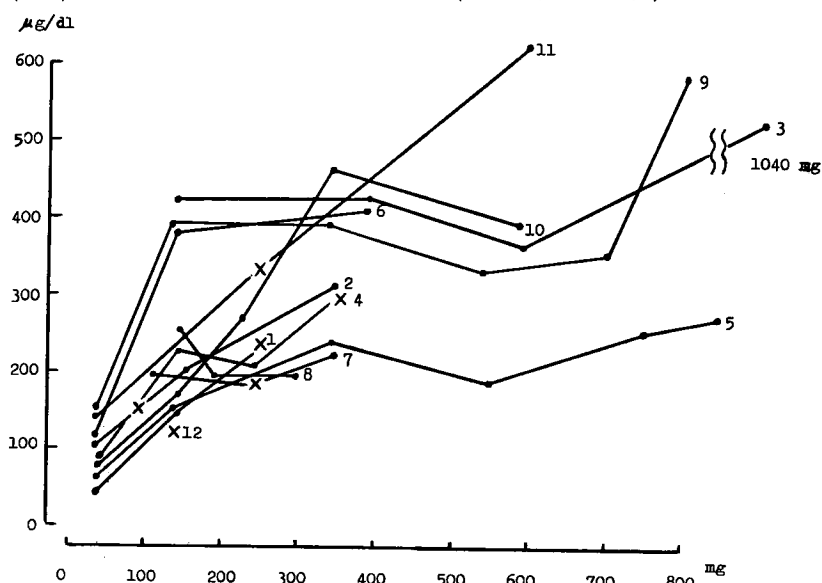


表4. Gold thioglucose (GTG) による治療成績

番号	氏名	性別	年齢	発病経年	STAGE	C L A S S	金塩総投与量 (mg)	朝こわばり前	朝こわばり後	関節痛前	関節痛後	腫脹前	腫脹後	血沈 (mm/h) 前	血沈 (mm/h) 後	C R P 前	C R P 後	RA-T 前	RA-T 後	γ-グロブリン (g/dl) 前	γ-グロブリン (g/dl) 後	効果	副作用
1	H A I	♀	36	5 Y 10 M	II	II	250	3 h	30 m	2 +	±	+	+	39	40	+	+	+	+	1.5	1.6	有効	240mg 口内炎・口唇炎
2	E K O	♀	23	1 Y 7 M	II	I	390	30 m	30 m	3 +	+	2 +	+	95	15	3 +	+	+	+	1.1	1.1	有効	90mg 皮膚紅斑
3	K K S	♀	45	2 Y 10 M	I	I	1740	3 h	30 m	2 +	+	+	+	65	17	4 +	+	+	+	0.5	0.7	有効	無
4	K K S	♀	41	1 Y 2 M	I	I	340	4 h	30 m	2 +	+	+	+	63	12	2 +	+	+	+	2.0	1.3	有効	340mg 全身皮膚疹 (中止)
5	M S S	♀	45	1 Y 8 M	IV	III	1090	3 h	5 m	3 +	+	3 +	+	126	12	5 +	+	+	+	1.6	0.7	有効	無
6	M S S	♀	40	3 Y 6 M	IV	III	540	2 h	5 m	3 +	+	3 +	+	90	35	4 +	+	+	+	1.5	1.1	有効	無
7	S N N	♀	57	3 Y 6 M	IV	II	390	1 h	1 h	2 +	+	2 +	+	50	23	+	+	+	+	2.1	1.8	有効	240mg 無
8	S N N	♀	66	1 Y 6 M	III	III	690	2 h	10 m	3 +	+	3 +	+	117	35	5 +	+	+	+	—	—	有効	無
9	S N N	♀	46	9 Y 2 M	III	III	590	10 m	30 m	3 +	+	2 +	+	130	52	5 +	+	+	+	1.2	1.2	有効	無
10	C N N	♀	63	8 Y 2 M	IV	III	450	5 h	30 m	3 +	+	+	+	152	90	6 +	+	+	+	2.3	1.3	有効	250mg 口内炎・舌炎
11	T O N	♀	49	8 Y 10 M	IV	III	90	2 h	30 m	2 +	+	+	+	73	15	2 +	+	+	+	2.1	2.0	有効	140mg 全身皮膚疹 (中止)
12	F M N	♀	23	1 Y 6 M	II	II	140	2 h	30 m	2 +	+	+	+	40	35	—	+	+	+	2.1	2.4	有効	90mg GOT, CPT上昇
13	C Y T	♀	45	1 Y 5 M	III	II	655	10 m	5 m	2 +	+	3 +	+	35	16	+	+	+	+	1.6	1.7	有効	無
14	C Y T	♀	38	4 Y 5 M	III	II	340	5 m	30 m	2 +	+	3 +	+	50	17	+	+	+	+	1.7	1.8	有効	270mg 皮膚疹・浮腫
15	S T M	♀	51	10 Y 3 M	IV	II	960	10 m	10 m	+	+	+	+	35	17	4 +	+	+	+	1.3	1.6	有効	140mg 無
16	T M O	♀	46	1 Y 3 M	IV	II	240	6 M	165	+	+	+	+	22	26	5 +	+	+	+	—	—	有効	無
17	I O I	♀	42	1 Y 3 M	IV	II	665	1 Y 350	4 h	1 h	+	+	+	44	38	5 +	+	+	+	1.3	1.6	有効	無
18	H M I	♀	17	3 Y 8 M	IV	II	1400	3 M	140	3 h	3 h	+	+	32	69	4 +	+	+	+	2.3	—	有効	無
19	M M I	♀	21	2 Y 8 M	IV	II	1400	3 M	140	3 h	3 h	+	+	80	55	2 +	+	+	+	—	—	有効	無
20	A C I	♀	57	7 Y 5 M	IV	III	190	10 m	10 m	3 +	+	2 +	+	5	28	3 +	+	+	+	1.7	1.9	有効	140mg 無
21	C K O	♀	46	1 Y 2 M	II	I	1400	10 m	5 h	3 +	+	2 +	+	83	68	3 +	+	+	+	1.1	1.6	有効	1600mg GOT, CPT上昇 (中止)
22	C K O	♀	56	10 Y	II	I	190	10 m	5 h	3 +	+	2 +	+	5	28	3 +	+	+	+	1.0	1.6	有効	2250mg GOT, CPT上昇 (中止)
23	H C O	♀	44	22 Y	IV	III	約2000	4 M	2415	1 h	+	3 +	+	47	8	6 +	+	+	+	1.0	0.8	有効	無

(註) 1~12: 初回治療群, 13~23: 再開治療群

表5. Gold sodium thiomalate (GTM) による治療成績

番号	氏名	性別	年齢	発病経年	STAGE	C L A S S	金塩総投与量 (mg)	朝こわばり前	朝こわばり後	関節痛前	関節痛後	腫脹前	腫脹後	血沈 (mm/h) 前	血沈 (mm/h) 後	C R P 前	C R P 後	RA-T 前	RA-T 後	γ-グロブリン (g/dl) 前	γ-グロブリン (g/dl) 後	効果	副作用
1	T A O	♀	53	10 Y 0 M	III	I	110	10 m	10 m	2 +	+	+	+	42	60	+	+	+	+	1.3	1.4	有効	90mg 口内炎 (中止)
2	R O O	♀	31	2 Y 4 M	III	I	840	2 h	30 m	3 +	+	+	+	49	5	3 +	+	+	+	1.6	1.5	有効	無
3	T O S	♀	67	7 Y 6 M	II	I	740	1 h	30 m	3 +	+	2 +	+	84	10	+	+	+	+	1.7	1.0	有効	640mg 皮膚紅斑
4	T O S	♀	45	2 Y 2 M	II	I	265	1 h	30 m	2 +	+	+	+	25	9	+	+	+	+	2.1	1.8	有効	265mg 皮膚紅斑 (中止)
5	Y S S	♀	29	1 Y 2 M	IV	II	665	5 m	30 m	2 +	+	+	+	73	22	+	+	+	+	1.2	1.0	有効	無
6	Y S S	♀	38	2 Y 4 M	III	I	490	10 m	30 m	2 +	+	+	+	78	17	+	+	+	+	1.1	1.1	有効	490mg 皮膚炎, 口内炎 (中止)
7	H K T	♀	31	4 Y 0 M	III	I	480	30 m	30 m	2 +	+	+	+	53	11	+	+	+	+	1.8	1.5	有効	無
8	H K T	♀	58	1 Y 4 M	III	I	265	5 m	30 m	2 +	+	+	+	107	58	+	+	+	+	2.5	1.0	有効	480mg 皮膚疹・紅斑
9	H K T	♀	40	1 Y 4 M	III	I	515	10 m	30 m	4 +	+	3 +	+	90	46	6 +	+	+	+	1.8	1.6	有効	無
10	F F F	♀	53	3 Y 4 M	III	II	440	3 h	30 m	3 +	+	2 +	+	52	65	2 +	+	+	+	2.3	1.9	有効	240mg 口内炎
11	F F F	♀	44	5 Y 3 M	III	II	440	1 h	20 m	3 +	+	2 +	+	85	79	3 +	+	+	+	2.3	2.7	有効	無
12	M T T	♀	22	5 Y 5 M	IV	III	1060	5 M	465	3 +	+	2 +	+	85	79	3 +	+	+	+	2.3	2.7	有効	無
13	Y S S	♀	40	12 Y 10 M	III	I	2125	2 M	340	3 +	+	2 +	+	51	72	5 +	+	+	+	1.0	1.8	有効	無
14	Y S S	♀	41	6 Y 9 M	III	I	340	3 M	425	3 +	+	2 +	+	61	8	2 +	+	+	+	1.9	2.0	有効	無
15	T A H	♀	53	10 Y 0 M	III	I	110	2 M	140	2 +	+	+	+	60	11	3 +	+	+	+	1.4	1.2	有効	425mg 蛋白尿 (一過性)
16	T A H	♀	65	2 Y 7 M	III	I	約600	4 M	440	1 h	+	2 +	+	47	15	2 +	+	+	+	1.5	1.3	有効	無

(註) 1~11: 初回治療群, 12~16: 再開治療群

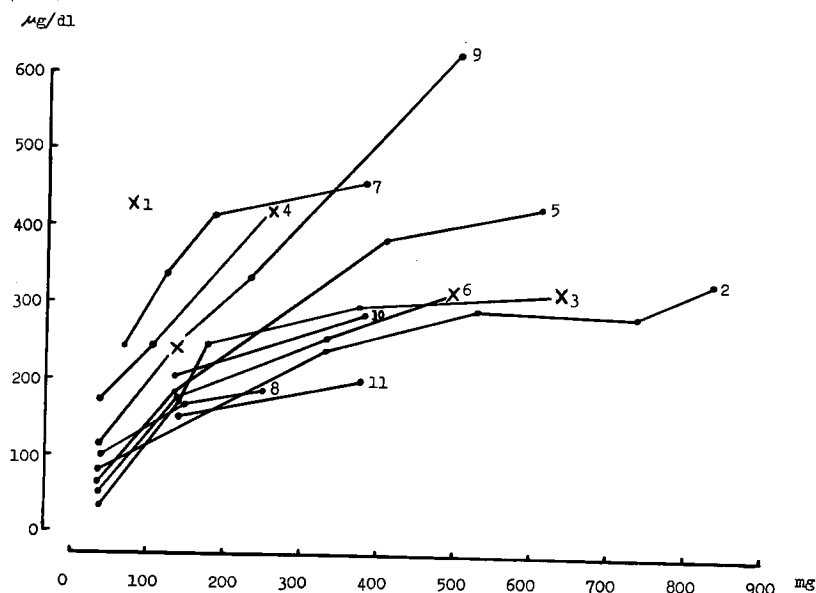
ら経時的にあらわしたものである(図1). 図2はG-TMによる初回治療群(11例)の各例の経時的血中金濃度の推移である(図2).

次に, 各調査項目について, その成績を詳しく述べる.

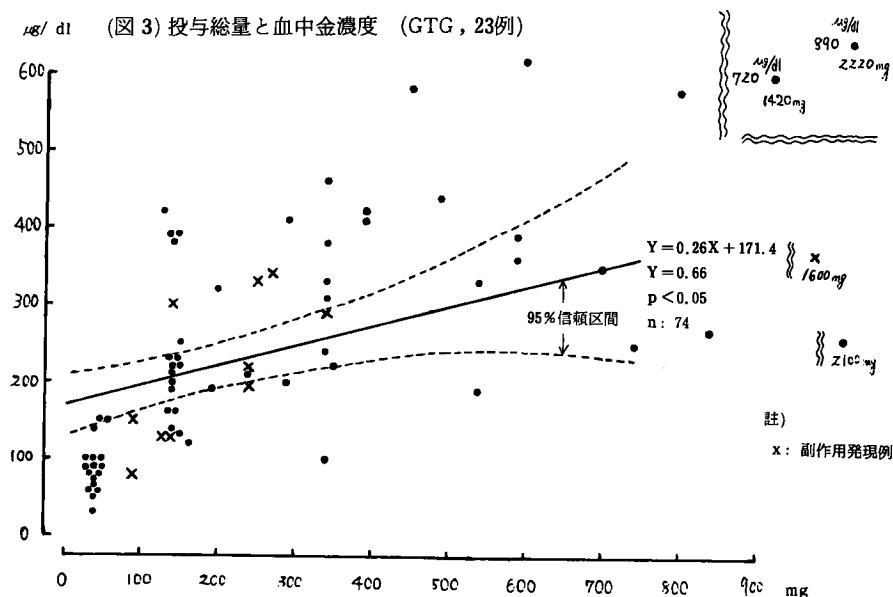
1) 金塩投与総量と血中金濃度の関係

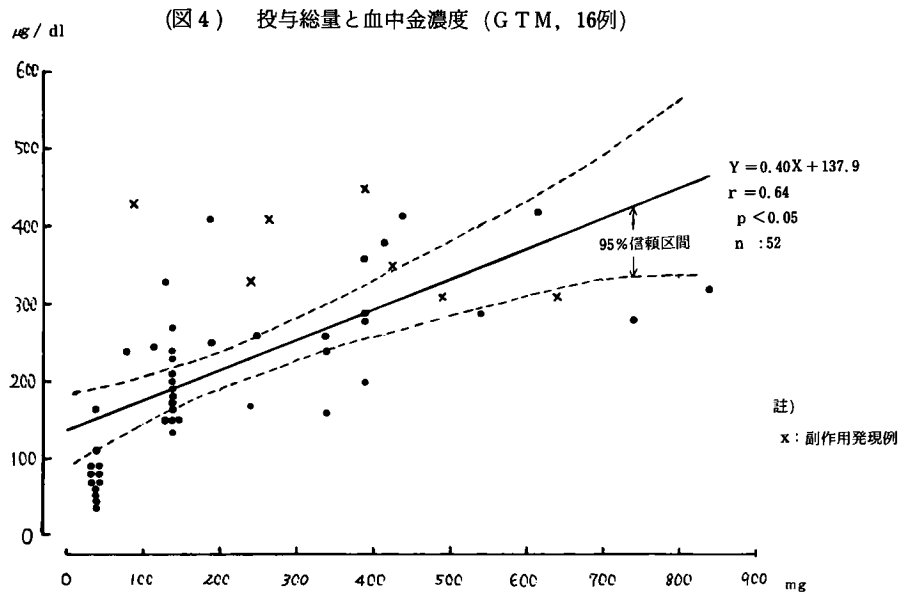
金塩投与総量と血中金濃度の関係は, 図3, 4に示されるように, 23例のGTG群では $Y=0.26X+171.4$, 16例のGTM群では $Y=0.40X+137.9$ の回帰直線であらわされ, いずれも投与量と金濃度の間に相関関係がみられ, また両金塩の血中濃度の間には有意差が認められなかった(図3, 4).

(図2) 投与総量と血中金濃度の推移 (GTM群 1~11例)

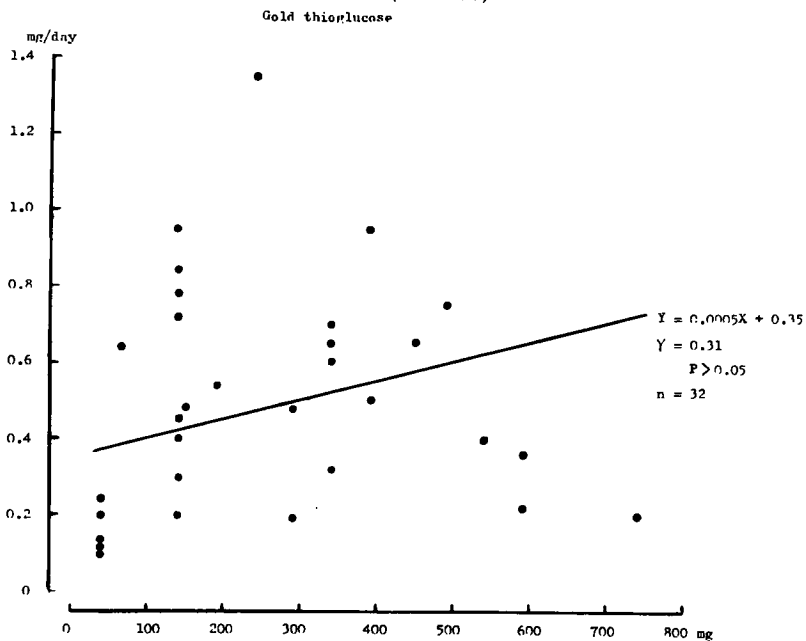


(図3) 投与総量と血中金濃度 (GTG, 23例)





(図5) 投与総量と尿中金排泄量 (GTG群)



2) 金塩投与総量と尿中排泄量の関係

金塩投与総量と尿中金排泄量の関係は、GTG群では $Y = 0.0005X + 0.35$ で与えられ (図5). 相関関係は認められなかったが、GTM群では $Y = 0.001X +$

0.15で (図6). 相関関係が認められた.

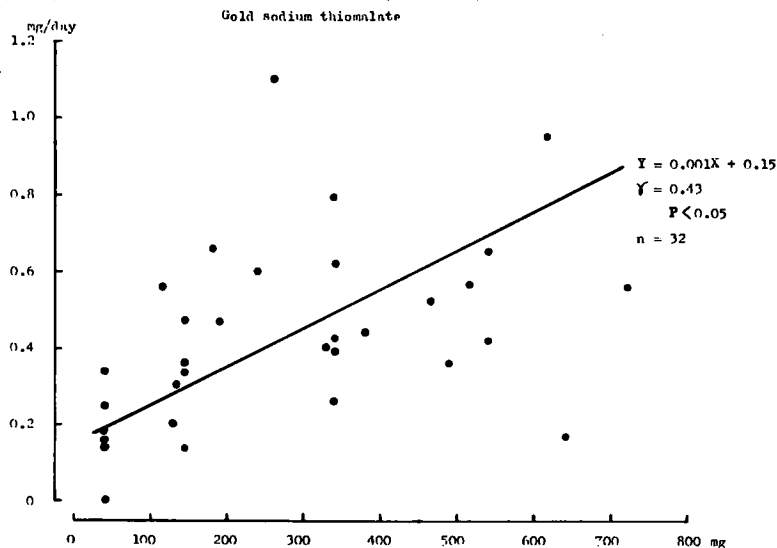
3) 局所関節症状

朝のこわばり・関節痛・関節腫脹等の臨床症状の推移を経時的に観察してみると、いずれも投与総量

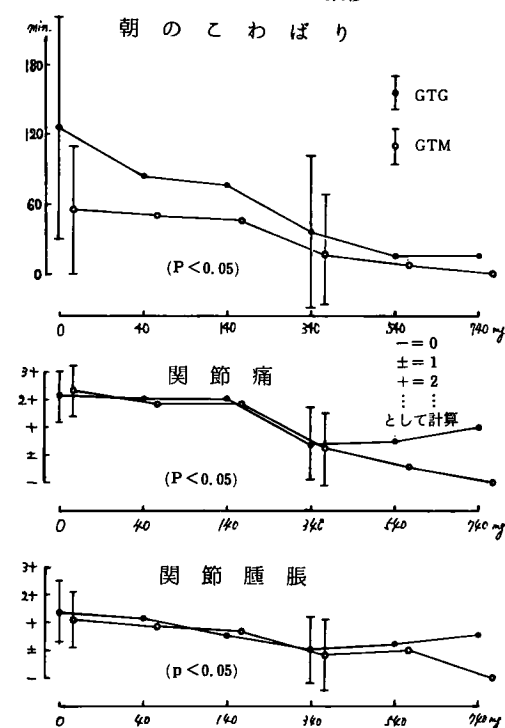
が340mgをこえた時点から著明に改善されて来ていることが明らかとなった。これら臨床効果は、金塩

投与前と比較すれば有意な ($P < 0.05$) 改善であり、GTGおよびGTM両金塩の間には差が認められなかった(図7)。

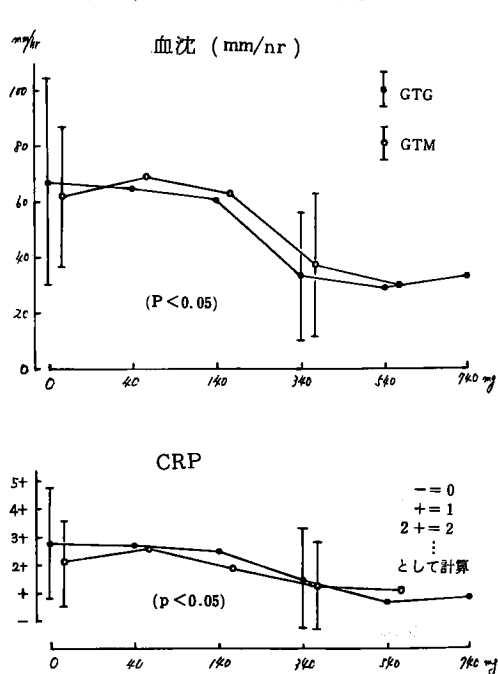
(図6) 投与総量と尿中金排泄量 (GTM群)



(図7) 臨床症状の推移



(図8) 血沈, CRP の推移



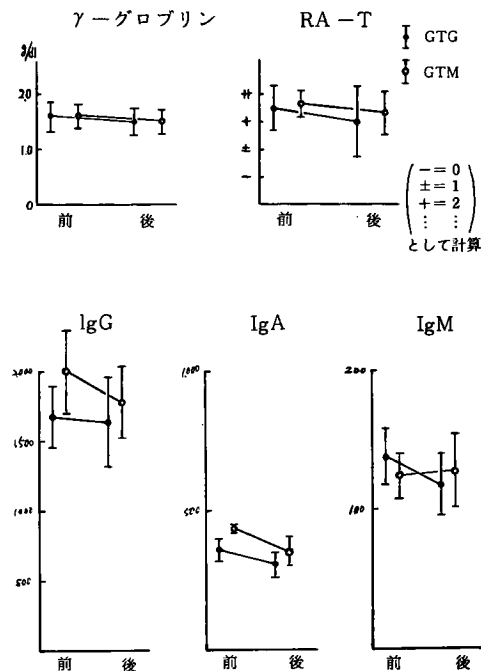
4) 血沈, CRPおよび血清免疫学的所見

血沈, CRPで代表される炎症所見についても, 金塩投与総量が340mgに達した時点を境にして両群とも有意な ($P < 0.05$) 低下がみられた (図8).

またRAテストは金塩投与前後の比較において, その陰転化は, GTG群では23例中7例 (30.4%) に, GTM群では16例中4例 (25.0%) にみられ, 両群ともほぼ同様の傾向であった. γ -グロブリンは, GTG群で平均1.69g/dlから1.50g/dlに, GTM群で1.70g/dlから1.52g/dlにそれぞれ同様の低下がみられたが有意差を証明することはできなかった.

免疫グロブリンは, GTG群でIgGが平均1680mg/dlから1640mg/dlに, IgAが360mg/dlから310mg/dlに, IgMが137mg/dlから117mg/dlに低下した. GTM群では, IgGが1995mg/dlから1770mg/dlに, IgAが430mg/dlから350mg/dlに低下し, IgMは124mg/dlから, 128mg/dlに増加した. 両群ともIgAのみに有意な ($P < 0.05$) 低下が認められた.

(図9) 免疫学的検査の変化



5) 体重の変動

金治療の前後で体重の変化を比較すると, GTG群では平均48.1kgから49.9kgと1.8kgの増加がみられ, GTM群では平均46.9kgから47.3kgで0.4kgの増加で

あった (表6). 中でも, 金塩を340mg以上投与された症例に限って体重の変化を調べてみると, GTG群の16例では2.0kgの増加があり, GTM群の12例では0.3kgの増加にとどまり GTG群に有意な ($P < 0.001$) 体重の増加が認められた.

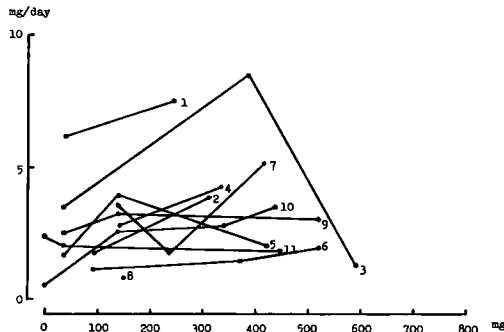
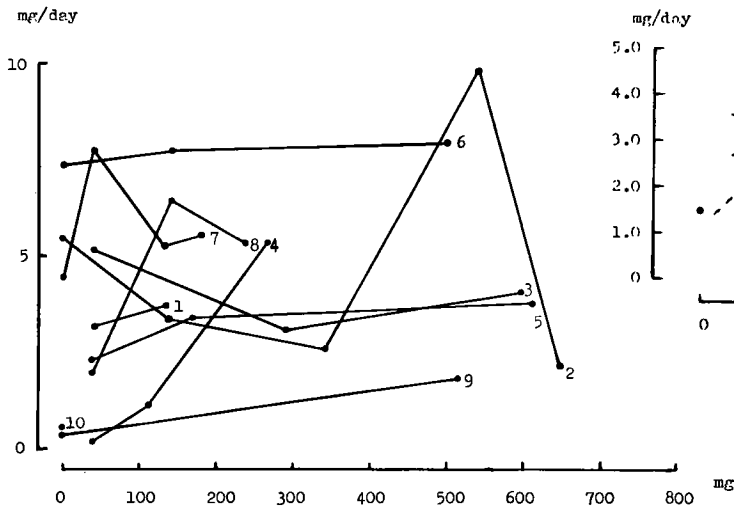
表6. 体重(kg)の変動

G T G 群			G T M 群		
番号	前	後	番号	前	後
1	42.5	45.5	1	46.5	46.0
2	41.6	44.5	2	62.4	64.0
3	46.5	48.0	3	47.0	48.5
4	65.0	67.0	4	50.6	52.6
5	51.0	55.2	5	43.0	42.7
6	44.0	48.5	6	51.5	51.8
7	51.0	54.0	7	41.5	42.5
8	54.0	53.0	8	44.3	45.5
9	41.0	43.6	9	57.6	56.5
10	45.0	48.6	10	43.2	43.0
11	52.0	54.0	11	41.5	42.5
12	45.0	45.5	12	38.9	37.8
13	45.0	45.3	13	46.0	46.5
14	50.0	52.2	14	47.4	47.0
15	51.5	53.5	15	46.5	47.0
16	60.2	60.5	16	42.5	43.0
17	52.3	52.5			
18	46.0	46.0			
19	42.5	47.5			
20	46.0	45.2			
21	44.3	44.0			
22	49.5	48.0			
23	40.3	45.5			
平均	48.1	49.9	平均	46.9	47.3

6) 尿中17KGSの排泄量

金塩投与総量と尿中, 17KGSの排泄量の経時的な推移は, 図10に示される如く, GTG群 (①~⑪例) において2例 (⑧と⑪例) を除いて, 一過性も含め多少なりとも排泄の増加がみられた (図10). GTM群 (①~⑩例) も同様の傾向であった (図11) が, 両群とも個々の例についてはその増加の時点や程度はまちまちで, 形式的に一定の法則を見出しえなかった. しかし, 再開群をも含めて, 測定しえた尿中17KGSの排泄量をプロットしてみると, GTG, GTM両群ともに240mg投与の辺りで一過性に排泄増加がみられ, 以後減少して前値に復する傾向のあることがうかがえた (図12).

7) 治療の効果

(図10) 投与総量と尿17-KGS排泄量の推移
(GTG群 1~11例)(図11) 投与総量と尿17-KGS排泄量の推移
(GTM群 1~10例)

前記した治療効果の判定基準に基いて、治効率を検定すると、GTG群は73.9%に、GTM群は68.8%に有効であり、両者間には有意差は認められず、両金塩にはほぼ同等の抗リウマチ効果があると考えられた。

8) 初回治療群と再開治療群の効果の比較

金療法を初めてうけた初回治療群と過去にうけたことのある再開治療群に分けて治効率を検定すると初回群はGTG群で91.7%、GTM群で72.7%と高く再開群ではGTG群が54.5%、GTM群が60.0%と初回群に比して低値であった。すなわち、再開群に比して初回群の金に対する反応はすこぶる良好であった。

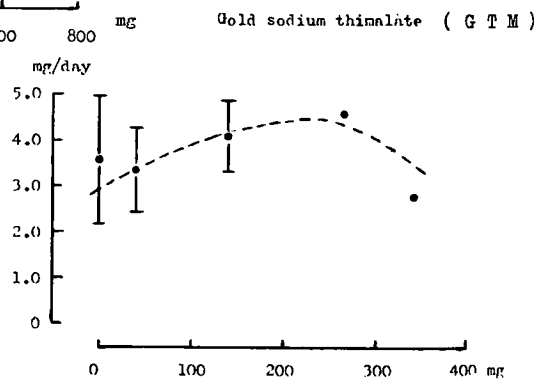
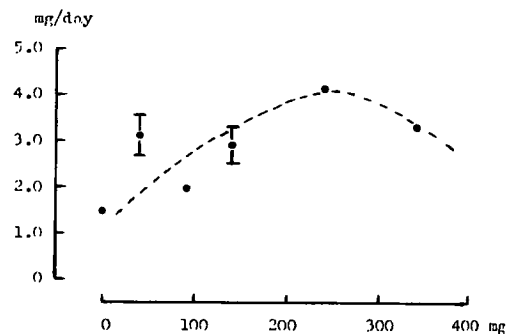
9) 副作用

今回の調査中にみられた副作用は、口内炎、舌炎、

皮膚炎、皮膚紅斑、癢痒感等の皮膚粘膜症状が圧倒的に多く、その他肝機能障害、腎障害、浮腫が認められた。それぞれの発現頻度は表7に示すとおりである。

副作用の発現率は、GTG群が52.2%、GTM群が43.8%であったが、発現率の差の検定では両群の間に差がみられなかった。

さらに副作用発現時の血中金濃度は、個々の症例でまちまちであったが、GTG群では平均232 (80~390) $\mu\text{g}/\text{dl}$ で、GTM群では平均363 (260~450) $\mu\text{g}/\text{dl}$ であった(表7)。

(図12) 投与総量と尿17-KGS排泄量
Gold thioglucose (GTG)

第5章 考 按

はじめにも述べたように、慢性関節リウマチの金療法は、Landé (1927), Pick (1927), Forestier (1929) らの報告以来のことであるが、1949年に、Hench⁴⁾がKendallの副腎皮質から分離せるCortisoneをリウマチ患者に使用して卓効を奏して以来、ステロイド剤の普及のために一時衰微した感があっ

た。しかしその後多くの経験により、ステロイドホルモン剤の長期連用に対する反省から再び金療法が復活し、1966年には欧米では主要な治療法の一つになっている。⁹⁾

本邦でも、1957年頃から使用され始め、大島⁸⁾、矢野、児玉⁷⁾、森永^{8a)}らの報告とともに、1961年には橋本^{1a)}により詳細な報告がなされている。教室の江沢¹¹⁾も1967年に温泉療法と金製剤の併用でより秀れた効果のあることを発表している。

表 7. 副作用の比較

副作用の種類	G T G 群		G T M 群	
	例数	頻度(%)	例数	頻度(%)
皮膚 癢 痒 感	4	76.5%	2	90.0%
膚 症 紅斑・皮膚炎	4		4	
粘 状 口内炎・舌炎	5		3	
肝機能障害	2	11.7%	0	
腎機能障害(蛋白尿)	1	5.9%	1	10.0%
胃腸障害	0		0	
造血機能障害	0		0	
浮腫	1	5.9%	0	
その他	0		0	
副作用発生率	52.2%		43.8%	
副作用発生時の平均血中金濃度(範囲)	232 μ g/dl (80~390)		363 μ g/dl (260~450)	

かかる長年月に亘って用いられた金塩の作用機序は、今日いくらかの推測をのぞいて全く不明であるが、本症の根本的治療法にこれといった決め手のない現状ではなお不可欠な薬剤として広く活用されていることは周知の処である。個々の金塩の臨床的評価については数多くの報告がみられるが、両金塩の抗リウマチ作用という点にしばって直接的に比較検討した報告¹²⁾は少ないようである。

金塩の作用機序については、Kling¹³⁾らの網内系細胞を刺激して生体の防禦能を亢進させる説、Freyberg⁹⁾および Messner¹⁴⁾らの殺菌作用説、Persellin¹⁵⁾らおよび Ennis¹⁶⁾らの lysosomal enzyme 活性阻止説、Gerber¹⁶⁾の SH 基に競合する説、中出¹⁹⁾および大藤²⁰⁾らの脳下垂体副腎系の刺激説等の諸説が散見されるが、関説リウマチに効を奏する機序の完全な説明となるものはみられていない。

さて、Goldthioglucoose はその化学的構造の相違(図13)から、Gold Sodium Thiomalate と違って、視床下部腹内側核に働いて視床下部性の肥満を惹起することが、Brecher および Waxler²¹⁾ のマウスにおける実験からも知られており、著者も治療の経験

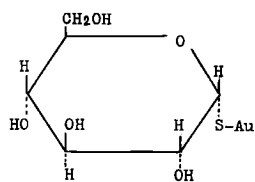
からリウマチ患者に体重の増加を観察している。今回の研究においても、金療法前と後で比較した体重の変化は、GTG群で1.8gkg増し、GTM群で0.4kg増しで、GTGを用いた症例は関節リウマチの寛解につれて体重の増加が著明であることが印象づけられ、これは CBA 系マウスにおける視床下部性肥満症が GTG で惹起²²⁾され、GTM ではみられないことによく似ている。

同時に、尿中17KGSの排泄量が金塩投与総量240mg前後の時点で一過性に増加したことは、かつて大藤²⁰⁾らが金治療前後における尿中17KSおよび17OHCSの分画測定と負荷試験の成績から、金塩にステロイドホルモン分泌ないし排泄増加を認めて報告したことと一致しており興味深い。

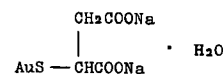
しかし、今回の治療効果や体重増加を、一過性の尿中17KGSの排泄増加と直結して考えるには余りにも微量かつ短期間の増加であり、金塩の薬理作用の一つにステロイド分泌ないし排泄増加作用がみられるということではできるにしても、それが抗リウマチ作用とつながることは考えがたいようである。

さて、生体組織の金定量であるが、1948年に Sandell の比色法、1962年に Clausen²³⁾の ultraviolet emission spectrography、1965年には、Christian²⁴⁾が Polarography により金の測定を試みているが、1968年頃から炎中の原子の共鳴線を吸収することを測定原理とした原子吸光度計による測定法²⁵⁾が簡易でかつ迅速性にすぐれているので現在広く普及してきている。著者もこの方法によって血中・尿中の金量を測定した。

(図13) 金塩の化学構造



Goldthioglucoose

C₆H₁₀AuO₇S 392.18

Gold Sodium Thiomalate

C₄H₃AuNa₂O₄S·H₂O 408.13

ここで金療法における有効血中金濃度がどの程度に位置するかを考えてみたい。両金塩の投与総量と血中金濃度の間には相関関係が認められ、治療効果に関してほぼ同等の抗リウマチ作用があることはさきに述べたが、経時的に臨床症状（朝のこわばり、関節痛、関節腫脹）ならびに血沈、CRPの動きをみると、いずれも金塩投与総量が340mgに達する頃（投与開始から8～10週目）から急激な改善がみられ、これを自、他覚ともに効果の現れ始めた時期と判断したい。更に540mg投与の時点でもその改善は維持されていた。総量340mg投与における血中金濃度はGTG群が255mg/dl、GTM群が270mg/dlで、総量540mg投与時点のそれは前者が310mg/dl、後者が350mg/dlであり、諸家¹²⁾の報告と大差は無く、有効血中金濃度は250～300mg/dlと考えてよさそうである。

一方、尿中金排泄量はGTM群にのみ投与量との相関がみとめられたが、GTG群には認められなかった。これはGTMが水溶性であるために油性懸濁のGTGと違って吸収ならびに排泄の迅速性に関係するのではなからうかと想像される。

なお金治療前・後の比較で、症状の寛解につれてRAテストの陰転化傾向が約1/4の症例にみられた。Ziff²⁶⁾らは遅延型反応や血清抗体の産生に及ぼす影響を調べて金塩の免疫抑制効果を否定しているが、この問題については今後更に追求されるべき余地を残しているものと考えられる。

金療法の効果は、報告者によっていくらか相異がみられるが、一般的には60～80%といわれている。GTGについては、橋本¹⁰⁾が86%、森永⁸⁾が68%、江沢¹¹⁾が89%に有効性を認め、GTMでは嶋津²⁷⁾らが82%、渡辺²⁾らが64.2%、小松原²⁸⁾らが80%に有効であったと報じている。これら若干の有効率の相違は、金塩の投与形式、併用薬剤ならびに生活環境の違いから生じたものであらうと想像されるが、おしなべて両金塩の効果に差異を見出し難い。今回著者によって、同時期に同投与形式で調査した両金塩の効果の比較は、GTG群が73.9%、GTM群が68.8%と全く同等の治療効果であった。

更に初回治療群と再開治療群に分けて有効率を比べてみると、先に述べた如く初回治療群の方に金塩に対するresponseが高いという成績が得られ、これは成書⁵⁾にも記されていることであるが、山中²⁹⁾らは2年以上の長期に亘って金療法を維持している患者についてその血中金濃度の推移をながめ、次第に

低下していく様子を観察した。この血中金濃度の低下が、長期維持群あるいは再開治療群の効果にいま一つ好成績が得られない原因の一つと考えている。

副作用としては一般に皮膚症状、粘膜症状、腎機能障害、肝機能障害、造血機能障害等がみられ、発現率も16～75%と報告者によりまちまちである。これらは必ずしも単発性でなく、二つ以上の症状が、overlapして現れる場合も多い。今回の調査中にみられた副作用は表7に示した通りであるが、造血機能障害やネフローゼ症候群はみられず、一過性の浮腫を来した一例が認められた。副作用の発現について両金塩を比べると、小松原²⁸⁾らはGTMに多く、渡辺²⁾らはGTMに少なく、嶋津²⁷⁾らは両金塩に大差なしと述べているが、著者の今回の調査では両者に有意差はなく、かなり高い副作用の発現率をみとめた。その理由としては、微細な皮膚粘膜症状を見落すことなくこれを含めたためと考えられるが、これら軽度な副作用の症例は金塩を中止することなく細心の注意の下に金療法を持続してかなりの効果をあげることができた。

副作用が金中毒によるものか、アレルギーによるものかは従来論議的であるが、金属であるために過量の投与を行えば当然中毒症状は引き起こされるものと考えられる。例えば皮膚症状において、痒痒感あるいは発疹程度の軽症のものから全身的な剝脱性皮膚炎に至るまでの様々な段階があり、森永³⁰⁾らによれば、前者は必ずしも血中金濃度との相関がみられず、後者ならびに血小板減少症を来すようなより重篤な症例には500 μ g/dl以上の血中金濃度の上昇がみられると述べ、重症例の中毒説を暗示している。

Krusius²¹⁾らも血中金濃度の高い例は、金塩に対する反応が良好で、同時に尿中の排泄レベルも高く、なかんずくtoxic reactionをおこした例では数日を経て尚血中濃度が他群より高く、尿中レベルも常に高位にあったと報告している。

しかし一方、Silverberg³²⁾らによれば、27例中2例に明らかに金塩によると考えられるネフローゼ症候群が認められたが、血中、尿中金濃度において他の例と全く差異が認められなかった。

著者の成績では、副作用発現時における血中金濃度は、GTG群で80～390 μ g/dl、GTM群で260～450 μ g/dlで共に発現時の血中レベルの範囲が広いが、特にGTG群には、低い血中濃度で皮膚症状を訴える例が高かった。これはGTGがゴマ油を用いた油性懸

濁液であるために、そのアレルギー的な関与も考慮すべきであろう。

尿中の金排泄量についても個体差が強く、一定の傾向を見出し得なかった。

GTGによって全身性剥脱性皮膚炎を来した2症例について、その血中金濃度は、第1例(症例④)が $330\mu\text{g}/\text{dl}$ (340mg 投与時)、第2例(症例⑫)が $130\mu\text{g}/\text{dl}$ (140mg 投与、BAL使用後)であり、必ずしも血中レベルの高揚が認められなかった。また症例⑫では血中金濃度が $720\mu\text{g}/\text{dl}$ 、および $890\mu\text{g}/\text{dl}$ にも上昇したが、その時点では副作用らしいものを認めなかった。

尿中の金排泄量も副作用発現時に $0.60\text{mg}/\text{day}$ (症例④)で殆んど平均的数値にとどまった。

Popert³³⁾は副作用発現時の血中濃度に巾があり過ぎることからアレルギー説を提唱したが、一方金は生体内において β および α_2 グロブリンとの結合³⁴⁾や、fibrinogenとの結合³⁵⁾ β -lipoprotein および、 γ -グロブリンと結合³⁶⁾するという報告に加えて、最近ではアルブミン³⁷⁾との結合も認められており、金・蛋白結合体がhaptenとなってアレルギーに関与するのではなかろうかという考えもなされている。

教室の大口³⁸⁾らは、副作用発現時に好酸球数、IgEレベル、金塩の皮内テスト、Prausnitz-Küstner 反応、好塩基球の脱顆粒試験等の総合的な検査から、金属中毒によるものと即時型および遅延型アレルギーの3つの機序によっておこるものがあり、少量投与群には即時型が多いと述べ、金療法における副作用の考慮に有益な指標を提示している。

著者の成績から考えても有効血中濃度は $250\sim 300\mu\text{g}/\text{dl}$ 、副作用出現時血中濃度はほぼ $300\mu\text{g}/\text{dl}$ 前後で示されるが、症例別に観察すると低い血中レベル

で副作用をあらわす例もあれば、高いレベルで現われない症例もみられたことは、副作用が中毒だけによるものでないことを示唆するものと考えられる。

第6章 結 論

Goldthioglucose (GTG)とGold Sodium Thiomalate (GTM)の抗リウマチ作用について臨床的に比較検討し、次の結果を得た。

1) GTGおよびGTMいずれにおいても、金塩の投与総量と血中金濃度の間には、有意な相関関係がみられた。

2) 有効血中金濃度は、両金塩とも $250\sim 300\mu\text{g}/\text{dl}$ と考えられた。

3) 治効率はGTG群が73.9%、GTM群が68.8%で、両金塩の間に有意の差はなく、ほぼ同等の抗リウマチ作用が認められた。

4) 金塩投与中に一過性に尿中17KGSの排泄増加がみられた。

5) 体重変動では、GTG群の増加でGTM群に比べて大であった。

6) 副作用の発現は、GTG群で52.2%に、GTM群に43.8%にみられたが、発現時の血中濃度ならびに尿中排泄量には一定の傾向がみられず、有意差も認められなかった。

(本論文の要旨は、昭和46年4月、第15回日本リウマチ学会総会で発表した。)

謝 辞

稿を終えるに臨み、御懇意な御指導と御校閲を賜った恩師大藤真教授に深甚なる謝意を捧げるとともに、日夜御指導御鞭達をいただいた江沢英光講師に厚くお礼申し上げます。

文 献

- 1) Podnan, G. P. and Benedek, T. G.: The early history of antirheumatic drugs. *Arthritis Rheum.*, 13: 145, 1970.
- 2) 渡辺整. 田口厚. 田島直也: 慢性関節リウマチに対する水溶性水性金剤 (シオゾール). *臨床と研究*, 47: 337, 1970.
- 3) Birke, G., Diczfalussy, E. and Plantin, L. O.: Assessment of the functional capacity of the adrenal cortex I, establishment of normal values. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.*, 18: 736, 1958.
- 4) 大藤真. 江沢英光: 慢性関節リウマチの治療—ステロイド療法—. *臨床成人病*, 4: 143, 1974. より引用
- 5) Freyberg, R. H.: Gold therapy for rheumatoid arthritis, in 'Arthritis and Allied Conditions',

- ed. J. L. Hollander, 7th ed., Lea and Febiger, Philadelphia. P. 302, 1966.
- 6) 大島良雄：リウマチ。日本医師会雑誌，**38**：540，1957.
 - 7) 児玉俊夫。伊藤光治。高取正昭：リウマチ様関節炎における Solganal B Oleosum の使用経験。治療，**43**：1991，1961.
 - 8) 森永寛：関節リウマチの金 (Solganal B) 療法について。リウマチ，**3**：161，1961.
 - 9) 森永寛：関節リウマチ治療の実際。総合臨床，**12**：2129，1963.
 - 10) 橋本明：リウマチ様関節炎の金療法に関する研究。リウマチ，**3**：18，1961.
 - 11) 江沢英光：慢性関節リウマチの温泉・金製剤併用療法について。岡山大学温泉研究所報告，**37**：9，1967.
 - 12) 江沢英光。業天洋三。大原敦。寺見武人。大熊智恵子：Goldthioglucose 及び Gold Sodium Thiomalate の臨床効果の比較。最新医学，**27**：1002，1972.
 - 13) Kling, D. H., Sashin, D. and Panbock, J.: The mechanism of gold therapy in rheumatoid arthritis. J. Lab. and Clin. Med., **24**：1241, 1939.
 - 14) Messner, R. P., Carlson, E. E. and Jelinek, J. G.: Inhibition of phagocytosis and killing of bacteria by gold in vitro. Arthritis Rheum., **13**：337, 1970.
 - 15) Persellin, R. H., Hess, E. V. and Ziff, M.: Mechanism of action of gold salts. Arthritis Rheum., **6**：787, 1963.
 - 16) Ennis, R. S., Granda, J. L. and Posner, A. S.: In vitro effect of gold on lysosomal hydrolases. Arthritis Rheum., **10**：276, 1967.
 - 17) Ennis, R. S., Granda, J. L. and Posner, A. S.: Effect of gold salts and other drugs on the release and activity of lysosomal hydrolases. Arthritis Rheum., **11**：756, 1968.
 - 18) Gerber, D. A.: Effect of thiomalate on protein denaturation. J. Pharm. and Exper. Therapy., **143**：137, 1964.
 - 19) 中出隆治：金製剤 (Solganal B) の副腎皮質ホルモン分泌増進について。日本内分泌学会雑誌，**34**：572，1958.
 - 20) 大藤真。江沢英光：慢性関節リウマチの代謝と金製剤の影響。日本医事新報，**2331**：15，1968.
 - 21) Brecher, G. and Waxler, S. H.: Obesity in albino mice due to single injection of goldthioglucose. Proc. Soc. Exper. Biol. Med., **70**：498, 1949.
 - 22) Liebelt, R. A., Dear, W. and Guillemin, P.: Goldthioglucose-induced hypothalamic lesion and ACTH release. Proc. Soc. Exper. Biol. Med., **108**：377, 1961.
 - 23) Clausen, J.: Determination of gold in protein containing fluid by means of ultra violet emission spectrography, spectrochemical investigations. I. Dan. Med. Bull., **9**：221, 1962.
 - 24) Christian, G. D.: Polarographic determination of traces of gold in blood and serum. Clin. Chem., **11**：459, 1965.
 - 25) Lorber, A., Cohen, R. L., Chang, C. C. and Anderson, H. E.: Gold determination in biological fluids by atomic absorption spectrophotometry; Application to chrysotherapy in rheumatoid arthritis patients. Arthritis Rheum., **11**：170, 1968.
 - 26) Persellin, R. H., Hess, E. V. and Ziff, M.: Effect of a gold salt on the immune response. Arthritis Rheum., **10**：99, 1967.
 - 27) 嶋津義久。境隆太郎。末宗敬康：慢性関節リウマチに対するシオゾール (gold sodium thiomalate) の臨床効果。臨床と研究，**47**：2213, 1970.
 - 28) 小松原良雄。七川欽次：慢性関節リウマチに対する水性金製剤の使用経験。臨床と研究，**47**：1937, 1970.
 - 29) 山中健輔。山崎晴一郎。宮城成主：長期金療法における血清金濃度の推移。第18回日本リウマチ学会演題内容抄録，p. 90, 1974.
 - 30) 森永寛。高橋和枝：関節リウマチの金療法。臨床と研究，**47**：2645, 1970.
 - 31) Krusius, F. E., Markkanen, A. and Peltola, P.: Plasma levels and urinary excretion of

- gold during routine treatment of rheumatoid arthritis. *Ann. rheum. Dis.*, **29**: 232, 1970.
- 32) Silverberg, D. S., Kidd, E. G., Shnitka, T. K. and Ulan, R. A.: Gold nephropathy. *Arthritis Rheum.*, **13**: 812, 1970.
- 33) 川上. 森崎. 大高編 “リウマチ” 慢性関節リウマチの治療. 医学書院, p. 204, 1969. より引用
- 34) Simon, N.: Radioactive gold in filter paper electrophoresis. *Science.*, **119**: 95, 1954.
- 35) Lawrence, J. S.: Studies with radioactive gold. *Ann. rheum. Dis.*, **20**: 341, 1961.
- 36) Coke, H.: Investigations on the transportation of gold compounds, in ‘Protides of the Biological Fluids : Proceedings of the Tenth Colloquium, Bruges 1962’ ed. Peeters, H. Elsevier, Amsterdam. p. 269, 1969.
- 37) McQueen, E. G.: Transport of gold in the body. *Ann. rheum. Dis.*, **28**: 437, 1969.
- 38) 大口義人. 金尚善. 塩孜. 寺見武人. 大原敦. 江沢英光: 金療法中における副作用の検討. 第18回日本リウマチ学会演題内容抄録, p. 93, 1974.

Pathogenetic and Clinical Studies in Rheumatoid Arthritis

Part II : Clinical Research for Therapeutic Response of

Chrysotherapy by Mesuring Blood Gold Levels

By Yozo Gyoten

Department of Internal Medicine, Okayama University Medical School

(Director: Prof. Tadashi Ofuji)

The therapeutic use of gold compounds for rheumatoid arthritis has endured for more than three decades and its effectiveness has been well established. However, we have never seen any report directly compared goldthioglucose (GTG) with gold sodium thiomalate (GTM) in regard to their therapeutic effects.

Therefore in the present study, some estimations such as gold levels in blood and urine, ESR, CRP, titre of rheumatoid factor, urinary 17-KGS excretion, body weight and clinical symptoms including side effects, etc. were determined in 39 patients with rheumatoid arthritis who were receiving chrysotherapy (23 cases treated with GTG and 16 with GTM).

All the 39 patients studied were suffering from definite or classical rheumatoid arthritis according to the ARA diagnostic criteria with duration of 1.2 years or more.

Each gold salt was given intramuscularly in doses beginning with 10mg \times 2/W for two weeks, 25mg \times 2/W for two weeks and then 50mg once a week depending upon clinical response.

The plasma gold content and the urinary gold excretion were assayed at the last days when patients had received a total dose of 40mg, 140mg, 540mg..... of gold salts.

Gold levels in blood and urine were determined by atomic absorption spectrophotometry.

Comparing GTG with GTM in regard to anti-rheumatic effects, the author obtained the results as follows;

- 1) There was statistically significant correlation between plasma gold levels and gold compounds (GTG or GTM) administered.
- 2) Good therapeutic response initially appeared in rheumatoid patients, when the gold concentrations had risen approximately to 250~300ug/dl of plasma level.
- 3) The efficacy rate of the treatment proved to be 73.9% in the cases given GTG and 68.8% given GTM.

No statistically significant difference was noted between GTG and GTM.

- 4) There appeared a transient elevation of urinary 17-KGS excretion in the course of chrysotherapy.
- 5) The increasing rate of body weight was significantly higher in GTG-treated patients than in GTM-treated patients during gold therapy.
- 6) The incidence of side effects, which noticed in various gold levels of blood and urine, was observed in 52.2% of those who treated with GTG and in 43.8% of GTM.

There was no statistically significant difference between two.