

慢性関節リウマチにおけるD-Penicillamine療法

石井 廣文・高杉 潔・北山 稔・森永 寛

岡山大学温泉研究所 温泉内科学部門
岡山大学医学部附属病院三朝分院内科

(主任：森永 寛教授)

(1978年1月31日受付)

1. はじめに

1964年 Jaffe¹⁾による臨床報告をはじめとして、慢性関節リウマチ(以下RAと略す)に対するD-Penicillamine(以下D-Pと略す)による治療は、世界各地でその有用性が次第に確認されてきている^{2), 3)}が、未だその歴史が浅い為、適応症例、用法などについて完全に確立されているものとは云い難い。当院でも1976年9月頃よりD-PをRAの治療に用いておるので、今日に至るまでの治験例をここに報告する。

2. 症 例

対象患者は、岡山大学医学部附属病院三朝分院内科の外来通院ならびに入院中のRA20例で、全例アメリカ・リウマチ協会のRA診断基準のClassical及びDefiniteに該当するものである。その内訳は男性2例、女性18例、年齢は26才~63才(平均49.0±10.1才)で、罹病期間は5カ月から32年5カ月に及んでいる。(表1)

3. 投与 方 法

D-P投与にあたって従前より使用中のステロイド剤および非ステロイド系抗炎症剤などはそのまま併用した。D-Pは原則として200mg/日より開始し、経過をみながら漸増し効果が発現すれば漸減して維持量をきめた。また原則としてD-P100mgにつきビタミンB₆10mgを併用した。なお副作用が認められた場合には減量ないし中止した。投与した期間は今回対象とした20症例のうち最短3週(副作用の為投与を中止した例)、最長は62週に及びその平均投与期間は22.7±19.1週であった。

4. 評 価 方 法

血沈、RAテスト、CRPなどの他覚的臨床検査所見と、主治医自身による全身状態、関節症状などの評価判定をもとにしており、関節点数そのものは今回の判定には組み入れなかった。著者らは橋本(1961)の判定基準をやや改変して

- i 炎症症候(血沈、CRP、白血球数増多)の改善
……………1点
- ii RAテスト、RAHAの改善
……………1点
- iii ステロイドホルモン剤の減量ないし中止……………1点
- iv 医師による全身状態、朝のこわばり、関節痛、ADLなどの評価判定上
改善の著しいもの
……………2点
改善のみとめられるもの
……………1点
変化のみとめられないもの
……………0点
悪化したもの
……………-1点
- V 上記i, ii, iiiの各項中、増悪があれば各々1点減点することとし、総計して4点以上を著効、2~3点を有効、0~1点を不変、マイナスのものは増悪とした。

5. 結 果

① 評点について 全投与対象の評点は、平均2.4±1.2点であった。評点の総計別によって示すと表2にあるように、著効15%、有効60%、不変25%、増悪なしで、75%に何らかの形で有効と云う結果を得た。投与対象者の年齢別でみると、20~40才代の評点が50~60才代に比べて高い(表3)。また罹病期間別にみれば0~5年と30年以上との評点が平均を上まわっており(表4)、Stage別にみればStage I・II・IVが平均を上まわっている(表5)。さらにClass別にみるとI>II>IIIの順で評点が高くIのみが平均を上まわっている(表6)。その他に、D-Pに切り換える直前の薬物及び投与日数についても調べたが特に差異は認められなかった。

② 検査成績

(1) 血沈

血沈は図1に示すごとく6W位より改善の兆しがみえるが、投与20W前後で10例中9例においてその傾向が顕著になってくるのがわかる。もっとも54W以上にわたる長期投与の3例では、その後リバウンドが認められており、この点に関してはより多くの症例の集積を待ちたい。

表1 D-P投与対象症例

№	Sex	年齢	今までに使用した薬物	D-Pに切り換える直前の薬物	罹病期間	Stage	Class	D-P投与期間	総投与量	総投与量/投与日数
1	♀	28	Gold	Gold	4年11ヶ月	IV	I	62W	148.4g	341.9 mg/day
2	♀	54	Endoxan, Gold	Endoxan, Gold	2年 4ヶ月	II	I	23W	57.4g	356.5 mg/day
3	♀	43	Gold	—	19年 2ヶ月	IV	II	20W	32.9g	235.0 mg/day
4	♀	47	クロロキン	—	1年 7ヶ月	III	II	4W	6.2g	200.0 mg/day
5	♀	50	Gold	—	3年11ヶ月	III	III	26W	47.6g	261.5 mg/day
6	♀	52	Endoxan, Gold	Endoxan	7年 6ヶ月	III	II	60W	130.8g	311.4 mg/day
7	♀	45	Endoxan, ステロイド剤	Endoxan, ステロイド剤	8年 1ヶ月	IV	II	24W	33.6g	200.0 mg/day
8	♀	53	Gold	Gold	8年 3ヶ月	II	I	7W	13.3g	316.7 mg/day
9	♀	58	Gold, ステロイド剤	Gold	5年 6ヶ月	III	II	29W	75.9g	373.9 mg/day
10	♀	26	Gold	Gold	3年 1ヶ月	I	I	35W	68.6g	280.0 mg/day
11	♀	59	—	—	3年 6ヶ月	III	I	7W	21.0g	428.6 mg/day
12	♂	50	—	—	2年 4ヶ月	II	II	7W	16.8g	342.9 mg/day
13	♀	59	Gold, ステロイド剤	Gold	35年 1ヶ月	IV	II	28W	57.4g	292.9 mg/day
14	♀	49	Gold, ステロイド剤	—	13年 3ヶ月	IV	II	19W	49.7g	373.7 mg/day
15	♀	57	Endoxan, Gold, ステロイド剤, クロロキン	Endoxan, ステロイド剤	32年 5ヶ月	IV	II	14W	39.6g	404.1 mg/day
16	♀	35	ステロイド剤	ステロイド剤	5ヶ月	II	I	3W	4.9g	411.3 mg/day
17	♂	59	Gold, ステロイド剤, Endoxan	Endoxan	1年	III	II	8W	18.9g	337.5 mg/day
18	♀	63	Gold, ステロイド剤	—	3年11ヶ月	III	II	8W	18.9g	337.5 mg/day
19	♀	49	—	—	7年11ヶ月	II	I	7W	7.9g	316.0 mg/day
20	♀	43	ステロイド剤	ステロイド剤	10ヶ月	II	I	62W	157.5g	362.9 mg/day
平均		49.0±10.1			8年3ヶ月±9年10ヶ月			22.7±19.1W	50.4±46.2g	324.2±64.6 mg/day

(注) 非ステロイド系抗炎症剤は全例に使用しているため、この表には記載しなかった。

表2 評点別の結果

増悪	マイナス点	—	0%
不変	0 点	1 例	25%
	1 点	4 例	
有効	2 点	6 例	60%
	3 点	6 例	
著効	4 点	2 例	15%
	5 点	1 例	
平均	2.4±1.2点		

表3 年齢別の評点

年代	例数	評点
20才代	2 例	平均 3.5点
30才代	1 例	2点
40才代	6 例	2.5±1.5点
50才代	10 例	2.2±1.1点
60才代	1 例	0点

表4 罹病期間別の評点

罹病期間	例数	評点
0~1年	3例	平均 3.0 ± 1.7 点
1~5年	8例	2.5 ± 1.2 点
5~10年	5例	1.6 ± 1.1 点
10~20年	2例	2.0点
20~30年	—	—
30年以上	2例	3.0点

表5 Stage 別の評点

Stage	例数	評点
I	1例	平均 4点
II	6例	2.8 ± 1.5 点
III	7例	1.4 ± 0.8 点
IV	6例	2.7 ± 0.8 点

表6 Class 別の評点

Class	例数	評点
		平均
I	8例	2.8 ± 1.3 点
II	11例	2.3 ± 1.2 点
III	1例	2点

(2) CRP, RAテスト, RAHA

図2に示すように、CRPも血沈と同様20W前後において陰性化の傾向が判然としてくる。17例中7例は投与

期間中陰性化、その内1例は陽転、陰転をくり返した。

RAテストについてみると、15例中3例が陰性化、改善を示したもの3例、投与前と同じ値を維持したものの7例、2例が投与期間中増悪の傾向を示した。

一方、家兔の変性IgGに対する受身感作赤血球凝集テストであるRAHAを9例について経時的に調べた結果、陰性化したもの1例、改善を示したものの5例、同じ値を維持したものの1例、増悪・改善・増悪の結果投与前と同じ値に復したものの1例、増悪を示したものの1例となり、9例中6例に改善をみとめたこととなる(図3)。

(3) 血清鉄, 血清銅

血清鉄は8例について調べたが、5~20Wにわたって一時上昇を示すものの、その後は前値に低下する傾向がうかがわれた。血清銅は7例調べた限り、特記すべき動きは認められなかった。

(4) 血液一般検査

血色素、赤血球数、白血球数、血液像について検査したが、特記すべき傾向は認められなかった。

(5) 血清蛋白質

調査し得た14例において総蛋白では特記すべき傾向は認められないものの、Albumineの上昇、 $\alpha_1 \cdot \alpha_2$ -gl.の下降傾向が臨床症状の改善に平行して認められることが多かった。

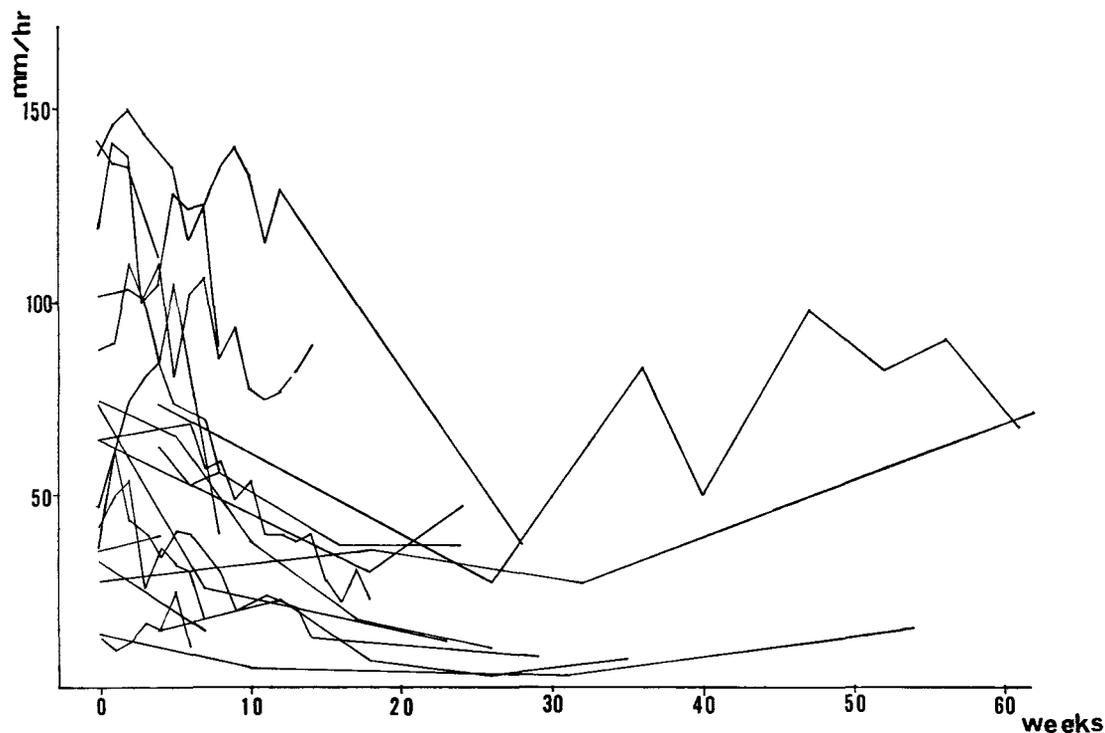


図1 Erythrocyte Sedimentation Rate (Westergren 1hr)

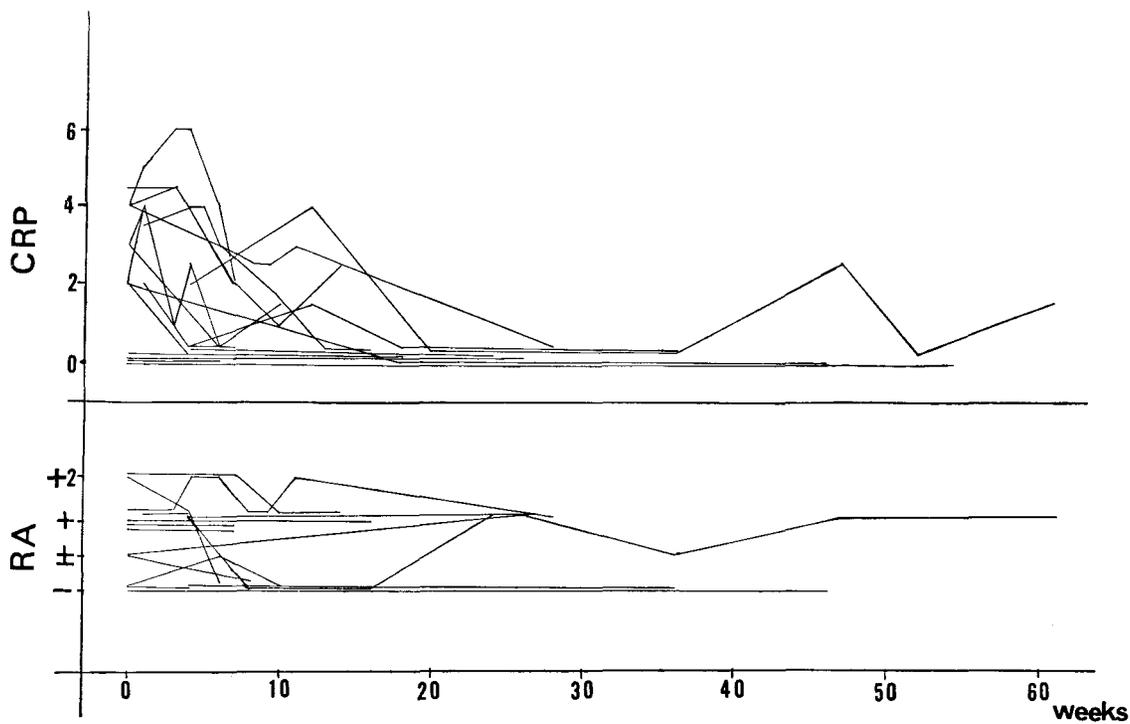


図2 CRP & RA Test

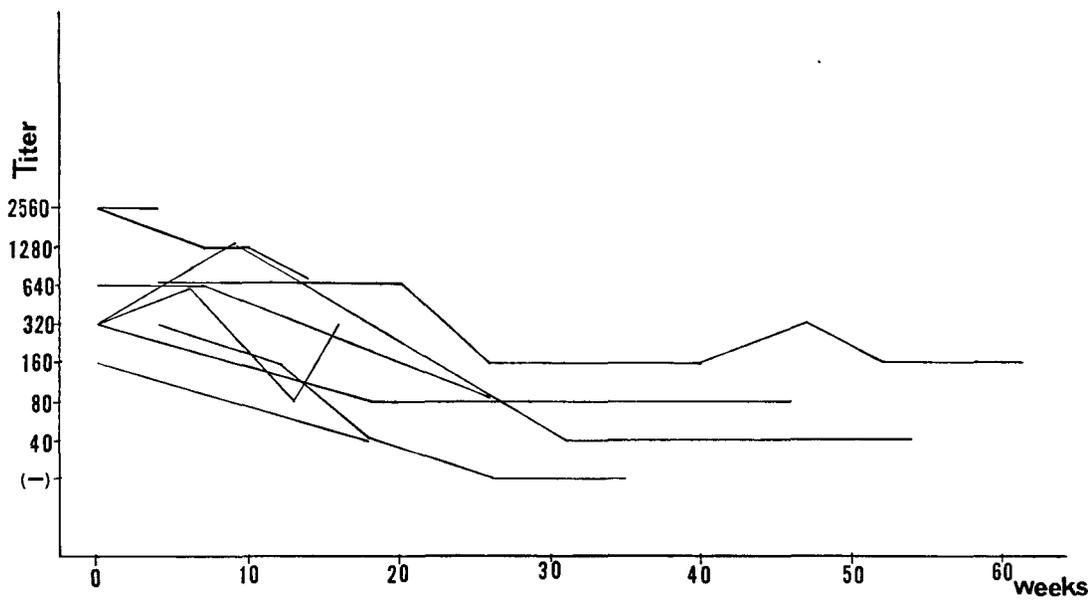


図3 RHAA

表7 副作用出現例

種類	例数	出現日数		副作用出現までの総投与量		一日あたりの平均投与量		出現時の1日投与量		年齢		罹発期間	
		21日	平均26日	4.9g	平均5.6g	200mg	平均216.7mg	200mg	平均250mg	35才	平均41才	5ヶ月	平均1年
味覚障害	2例(20%)	31日		6.2g		233mg		300mg		47才		1年7ヶ月	
搔痒感	2例(20%)	28日	31.5日	3.6g	5.3g	128.6mg	164.3mg	200mg	250mg	26才	35.5才	3年1ヶ月	5年7ヶ月
発疹	6例(60%)	25日		5.6g		200mg		200mg		43才		5年6ヶ月	13年6ヶ月 ±10年6ヶ月
		28日		7.9g		275.9mg		300mg		49才		7年6ヶ月	
		35日	51.2±25.5日	12.6g	18.6±13.1g	316mg	335.9±91.9mg	400mg	400.0±141.4mg	52才	52.0±5.5才	7年11ヶ月	
		58日		16g		360mg		400mg		53才		8年3ヶ月	
		80日		32.9g		411.3mg		500mg		57才		19年2ヶ月	
		81日		36.6g		451.9mg		600mg		58才		32年5ヶ月	

(注) その他、再投与した2例に臍周囲痛、上腹部不快感があった。また発疹例1例は水疱も合併していた。

(6) 尿検査

1例においてのみ一過性の微量のタンパク尿が出現したのみで、残りの19例においては異常所見は全く認められなかった。

(7) その他

免疫グロブリンを定量しえたのはわずか3例であったが、報告されているようなIgA deficiency⁴⁾は認められなかった。

6. 副作用

表7に示す様に、D-Pの投与経過中において20例中10例(50%)に何らかの形で副作用の出現がみとめられた。そのうち投与を中止したのは4例(副作用出現例の40%)で、内訳は2例が味覚障害、1例は本人の希望によるもの、1例は中止の後再投与したが再び副作用(発疹)が出現した為で、その他は減量ないし一時中止後再投与が可能であった。副作用の出現日数別にみれば、味覚障害が一番早く平均26日後、搔痒感は平均31.5日後であったが、発疹は51.2日後とおくれていた。この発疹には早期に現われる群(30日前後)と後期に現われる(60~70日前後)群の2群があるように見うけられる。総投与量でみれば味覚障害、搔痒感においては差異はないが、発疹は副作用出現例のなかでは総投与量が一番多い症例であった。しかし表8からもわかる様に総投与量が

多いものに発疹が出現しやすいとは云えない。一日あたりの平均投与量(総投与量/投与日数)でみると、表9からもわかるように、搔痒感、味覚障害は平均投与量の少ないものにみられ、発疹は比較的少量で出現する群と、平均投与量の多いものの2群があることがうかがわれ

表8 総投与量別の副作用

総投与量	例数	副作用出現例数	種類
0—5g	2例	2例	味覚障害 搔痒感
5—10g	4例	4例	味覚障害 搔痒感 発疹 発疹
10—15g	1例	1例	発疹
15—20g	4例	1例	発疹
20—25g	1例	—	—
25—30g	—	—	—
30—35g	1例	1例	発疹
35—40g	1例	1例	発疹
40g以上	6例	—	—

表9 1日あたりの平均投与量別の副作用

1日あたりの平均投与量	例数	副作用出現例数	種類
100—200mg	4例	4例	味覚障害 搔痒感 搔痒感 発疹
200—300mg	4例	2例	味覚障害 発疹
300—400mg	9例	2例	発疹 発疹
400—500mg	3例	2例	発疹 発疹

表10 罹病期間別の副作用

罹病期間	例数	副作用出現例数	種類
0—1年	3例	1例	味覚障害
1—5年	8例	2例	味覚障害 搔痒感
5—10年	5例	5例	搔痒感 発疹 発疹 発疹
10—20年	2例	1例	発疹
20—30年	—	—	—
30年以上	1例	1例	発疹

表11 年齢別の副作用

年齢	例数	副作用出現例数	種類
20—30才	2例	1例	搔痒感
30—40才	1例	1例	味覚障害
40—50才	6例	4例	味覚障害 搔痒感 発疹 発疹
50—60才	10例	4例	発疹 発疹 発疹
60才以上	1例	—	—

る。また味覚障害は罹病期間の短いものに出現しやすく、搔痒感がそれにつき、発疹は罹病期間の長い症例に多かった(表10)。さらに発疹は高年齢のものに多くみられた(表11)。その他、Stage, Class, D-Pに切り換える直前の薬物などに関しては特に差異は認められなかった。

7. まとめと考案

新しい抗リウマチ剤として注目されているD-Pの薬効について慢性関節リウマチ患者20例について検討した。有効率は75%であった。年齢は若い程、罹病期間は0～5年の症例と30年以上の症例に、StageではI・II・IV, ClassではIの症例に有効例が多かった。臨床検査成績は20W前後に改善傾向が明らかになることが多かった。副作用は10例50%に出現し、うち4例においては投与を中止した。副作用としては発疹が一番多く(60%)、発疹は高年齢で罹病期間の長い症例に多くみられたが、出現するまでの日数、総投与量、1日あたりの平均投与量、出現時の1日投与量について検討すると、そのいずれもが小さい群と、いずれもが大きい群があるように思われた。これはGolding⁹⁾の云う皮疹の2群(hypersensitivity reactionとdose-related reaction)に相当するものと思われる。味覚障害は2例のみにみられたが、いずれも罹病期間が1年前後の症例であった。今回の報告は20例で、しかも最多投与日数が62Wで期間も短い為、充分とは云えないが、上記成績よりD-P治療にあたっては、投与対象の年齢、罹病期間、Stage, Classなどを考慮した上で(年齢は50才未満、罹病期間5年未満、Stage I及びII, Class Iの症例が良い適応となるものと考えられる)、少くとも20W(5カ月間)は使用し、かつその効果についても慎重に検討しなければならないと考えられた。また投与するにあたっては、副作用発現を可及的に抑制する目的からも、Jaffeの言ういわゆる‘Go-low, Go-slow’方式(われわれの成績より推察すると、1日あたり最大投与量400mg以内)が良いと思われた。

D-P(メタルカプターゼ)の提供をいただいた大正製薬K. K.に謝意を表す。

文 献

- 1) JAFFE, I. A. (1964) Rheumatoid Arthritis with Arteritis. Report of a case treated with Penicillamine. *Ann. Int. Med.*, **61**: 556-563
- 2) ANDREWS, F. M. *et al.* (1973) Controlled trial of D-Penicillamine in severe rheumatoid

arthritis. *Lancet* 1 : 275-280

- 3) 東 威 他 (1976) 第20回日本リウマチ学会演題抄録集 76頁
- 4) STANMORTH, D. R. *et al.* (1977) Drug-induced IgA deficiency in RA. *Lancet* 1 : 1001-1002
- 5) GOLDING, D. N. (1973) D-Penicillamine in rheumatoid arthritis. *Br. J. Hosp. Med.* 6 : 805-813

THE TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS WITH D-PENICILLAMINE : PRELIMINARY REPORT.

Hirofumi ISHII, M. D., Kiyoshi TAKASUGI, M. D., Minoru KITAYAMA, M. D. & Hiroshi MORINAGA, M. D. *Division of Medicine, Institute for Thermal Spring Research, Okayama University, Misasa, Japan.*

Abstract : Twenty patients with classical or definite rheumatoid arthritis were treated with D-Penicillamine. Favorable responses were observed in 75% of the patients. Significant improvement in clinical parameters, such as ESR, CRP, titers of rheumatoid factor and so forth, was noticed in twenty weeks of treatment. Withdrawal from penicillamine treatment was necessitated in four patients because of adverse reactions to the drug. Untoward effects included skin rash (most frequent), pruritis and loss of taste.

From this preliminary study we presume that in earlier cases in which rheumatoid lesions may be reversible, more favorable clinical effects would be expected from this agent.