

慢性関節リウマチの温泉・金塩製剤併用療法に関する研究

II. 金塩製剤投与と顆粒球減少症例の経験

池上忠興・八幡隆昭・北山 稔・森永 寛

岡山大学温泉研究所 温泉医学部門
岡山大学医学部附属病院三朝分院 内科

I. 緒 言

慢性関節リウマチの治療法として金塩製剤が臨床的応用面に登場したのは LANDÉ (1927) の報告以降であるといわれている (FREYBERG, 1966) が、欧米においては以来約40年間にわたって広く使用せられてその有効性が認められ、わが国においても漸次リウマチ専門医家の注目をひくようになった (大島, 1957)。われわれの施設においても、1958年以来慢性関節リウマチの治療法として温泉療養に兼ねて金治療を行い、その成績の一部を報告してきた (森永, 1961; 江沢, 1967)。

最近著者らは、定型的慢性関節リウマチ患者に金塩製剤の投与を行い、金塩製剤によると思われる顆粒球減少症の1症例を経験した。わが国には未だ金塩による顆粒球減少症の報告は見あたらないので報告する次第である。

II. 症 例

37才。女性。主婦。

主訴。四肢諸関節部の腫脹、疼痛。

既往歴。特記すべきものなし。

家族歴。母親がりウマチ罹患という。

現病歴。1967年4月、別に誘因と思われるものなく、歩行時に両方の足背部や足首に痛みがあったが、腫れには気付かなかったので、「はり」治療を4回受けた。同年5月、肩こりがあり、マッサージをしたところ却って増悪し、上肢の挙上がつつかしくなった。次いで顎がまわりにくくなり、その頃から手、足が腫れてきて、局所に熱感を覚えるようになった。

7月に両膝の腫れ、8月に両肘の腫れ、9月には股関節、顎の関節の痛みが現われた。アリナミン、イルガピリンを服用していた。

身体諸所の関節の腫大と痛みを主訴として1967年9月19日入院、即日入院した。

入院時現症：身長 156 cm, 体重 52 kg, 体温 37.6°C,

脈拍 116 で整, 血圧 110/84 mmHg, 眼瞼浮腫なし, 瞼結膜は貧血様, 頸部リンパ腺腫大なし, 歯間距離 30 mm, 甲状腺腫 (七条氏分類で I-II 度), 肺肝境界第 6 肋間腔, 心濁音界正常, 心基部に Levine II の収縮期雑音を聴取, 肺域に異常所見なし, 腹部平坦, 肝 2 横指触知, 脾触れず, 両下肢ことに足背に浮腫を認める。下肢腱反射正常, 病的反射・知覚異常認めず, Rumpel-Leede 現象 (+), 月経は順調, 便通は 4 日 1 回位, 食思は普通, 睡眠は大体良好である。

Table 1. Laboratory findings

Serum reactions:	
RA-test	++
CRP	3.0 mm
Wassermann	-
Blood type	A
ESR (Westergren)	78 mm/30min 138 mm/hr
Serum values:	
Serum electrolytes	
Na	134 mEq/l
K	4.2
Ca	4.9
Cl	102
Serum transaminase	
SGOT	7 units/ml
SGPT	9
Serum proteins	
Total	6.0 gm/100ml
Paper electrophoresis	
Albumin	47.7% of total
Globulin	
α ₁	8.4% of total
α ₂	14.9
β	12.2
γ	16.8
A/G	0.91
Serum uric acid	4.2 mg/100ml
Torisorb-test	47%

ヒスタミン剤、ビタミンB₂剤の内服、注射、塗擦などをおこなったが、11月14日(入院第57日目)頃から漸次頸部、背部、大腿部など全身の皮膚に広がるようになった。金塩製剤の注射は11月11日(入院第54日目)の10mg投与以後は中止している。金塩投与総量は180mgである。この間関節痛はやや軽くなっている。

なお、副腎皮質ステロイドホルモン剤のほか、アスピリン1日6錠を入院第11日目から追加服用しているが、時折37.5°Cにおよぶ発熱を認めた。

11月19日(入院第62日目)午後9時頃から左下犬歯痛を訴えたのでSedes 0.5gを投与した(翌日夜までに4回計2.0g)が、歯痛は治らないので、20日午後7時抜歯を行って軽快している。

11月21日午前11時悪寒とともに発熱38.3°C, sulpy-

rinum・抗生物質の投与で解熱、午後6時再び39.9°Cの発熱あり、解熱剤の注射で4時間後多量の発汗とともに37.6°Cになったが、11月22日午前7時悪寒をともない再び39.8°Cの発熱発作あり、その後約10日間毎日午前4～9時の間に発熱発作(最高40.5°C)が続いた。

11月22日、末梢血液検査で顆粒球減少症の疑いのもとにACTH, γ -グロブリン、副腎皮質ステロイドホルモン剤の増量投与、輸血、輸液などを行い、12月1日(入院第74日目)から発熱の発作もなくなり解熱し、末梢血液所見もほぼ旧値に復した(表2)。

慢性関節リウマチの治療として副腎皮質ステロイドホルモン剤の投与を続けている。

III. 考 察

アメリカ・リウマチ協会の診断基準による慢性関節リウマチは、日常の臨床においてわれわれがその治療法に手こずる疾患の一つであろうと思われる。その治療法として、欧米において経験的に1920年代の終頃から金塩

Table 3. Results of differential counts of bone marrow aspirates from patient and rheumatoid arthritis.

	Patient (Nov.30,1967)	Rheumatoid Arthritis*
No. of nucleated cells ($\times 10^3$)	2.85	2.4-16.4
Myeloblasts (%)	1.8	0.6-4.0
Promyelocytes //	7.2	2.1-8.4
Myelocytes //	1.4	1.4-9.1
Metamyelocytes //	1.4	3.6-9.4
Band-form //	1.2	8.8-19.1
Segmented-form //	1.6	12.4-29.3
Total	14.6	49.0-61.5
Eosinophils (//)	0.2	1.9-7.4
Basophils //	1.4	0-0.7
Monocytes //	1.4	0.5-4.2
Lymphocytes //	51.0	5.0-24.6
Plasmacytes //	0.6	0.2-1.8
Urerythrocytes (%)	0.2	0.1-0.8
Megalo { Baso //	0	0
Poly //	0	0
Ortho //	0	0
Macro { Baso //	1.2	1.0-3.0
Poly //	3.6	1.3-3.2
Ortho //	0.6	0-0.8
Normo { Baso //	3.8	0.8-2.4
Poly //	12.2	3.2-11.1
Ortho //	7.0	0.8-8.6
Total	28.6	11.7-19.1
Reticulum cells (//)	2.2	0.4-4.8
Megakaryocytes //	-	0-1.6
Mitosis //	2/500	0.1-0.6

* YAMAMOTO (1959)

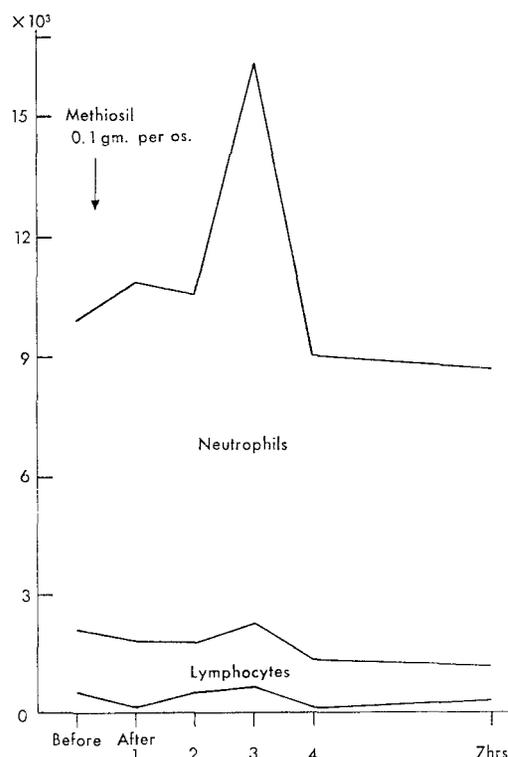


Fig 2. Changes of leukocyte-counts before and after oral administration of 0.1 gm. of Methiosil

が用いられはじめ、一部の臨床医家の間にはなお批判があるけれども (MAINLAND, 1963), 1960年イギリス・リウマチ協会 (The Research Sub-Committee of the Empire Rheumatism Council) が二重盲検法を行ってその有効性を確認してから、金塩の価値が改めて再認識せられ現在広く使用せられるにいたったことは緒言に述べたごとくである。FREYBERG (1966) は HOLLANDER 編著の Arthritis and Allied Conditions の中で、今までの報告例を集計しその60~80%に有効であったという。

最近わが国でも、慢性関節リウマチの治療についての関心が高まり、また副腎皮質ステロイド剤からの離脱の問題などもあって金塩製剤がようやくひろく用いられようとする気運にあると考えられる (伊藤, 1969)。

すべての治療法がそうであるように、有効な反面にはまた副作用のともなうことは止むを得ないところであろう。最も効果の期待できる薬物が逆に最も障害をおこしやすいことも周知のところである。

慢性関節リウマチの金塩治療にともなう副作用の主なものとしては、皮膚炎・痒疹・口内炎・腎の障害 (タンパク尿から中毒性腎炎にいたるまで) や中毒性肝炎・胃腸障害などがあげられ (LOCKIE, 1958; 橋本, 1961; FELLMANN *et al.*, 1961; SMITH, 1963など), 症例の5~52%に認められるといわれており (FREYBERG, 1966), われわれの約100例の慢性関節リウマチ患者についての経験でもその約1/3の症例に痒疹・口内炎・皮膚炎などの副作用をみたが、投与中止あるいは抗ヒスタミン剤の併用やステロイド軟膏の塗擦で抑えることができ、また出血傾向に対しては止血剤を用い大事に至った例はなかったのである (森永, 1963)。従って顆粒球減少症ははじめての経験であり、本邦では未だ報告例に接しない。

金塩の使用による副作用のうち重篤な血液学的異常として、血小板減少性紫斑病・顆粒球減少症および再生不能性貧血などが稀ながら報告されている。血小板減少性紫斑病については、ELLMAN and LAWRENCE (1935), HARTFALL and WAGENHÄUSER (1937), THOMPSON, SINCLAIR and DUTHIE (1954), PROWSE (1954), COHEN, GARDNER and BARNETT (1961), MÄRKI u. WICK (1964), SAPHIR and NEY (1966), STAVEM, STRØMME and BULL (1969) などの報告があり、COHEN らは金塩投与によって抗血小板抗体による血小板の生存期間が短縮することを確認論述している。

再生不能性貧血については HARTFALL, GARLAND and GOLDIE (1936), WINTROBE, STOWELL and ROLL (1939), McCARTY, BRILL and HARROP (1962), LEWIS (1965), GANZONI u. BÖNI (1965) などの発表をみ、ことに GANZONI らは金塩の病因的観点からの考察を行っ

ている。

さて、HARTFALL *et al.* (1937) は慢性関節リウマチ750例を含むリウマチ性疾患900例に金塩を投与し、血液学的異常を呈したものの10例 (1.1%) のうち、血小板減少性紫斑病9例 (1.0%), 顆粒球減少症1例 (0.1%) をみたと報告しており、FORESTIER, CERTONCITY and FORESTIER (1962) は435例中12例 (2.8%) の血小板数減少をとまなう無顆粒球症を経験しその中の2例は救い得なかったという。

MOESCHLIN (1962) は外因性骨髄障害の総説において金塩に触れ、金塩はアレルギー性中毒作用によって骨髄を障害すると述べて1951~1960年の間に400例の薬物による無顆粒球症を経験し、金塩によるもの3例をあげている。金塩投与による血液学的異常を示す症例は、cortisone, ACTH, BALなどの開発、臨床応用によって致死例は減少したとはいえ、なお上述のような報告をみるのであって、慢性関節リウマチ患者に金塩を投与する際充分留意すべきことであると考えられる。

一般に顆粒球減少症の原因薬物としてあげられているものは、重金属・サルファ剤・解熱鎮痛剤・抗生物質・抗結核剤などであり (大久保, 1965), 薬物が体内に入ってタンパクと結合して抗原となり、これに対する抗体を生じ、この抗体が白血球の表面に附着し、次に再び同じ薬物が血中に入ってきた場合、白血球の表面に附着していた抗体はこれと結合して白血球の凝集をおこし、凝集物は内臓に抑留せられ、骨髄は放出・増生によって末梢血中白血球を補給するが、ついに疲弊して顆粒球減少症が成立するという (MOESCHLIN, 1962), ROHR (1949) は顆粒球減少症の骨髄を形態学的に3型に分類しているが、われわれの症例の骨髄像はI型とII型との中間に位する所見であった (表3)。骨髄像を検索したのは発熱発作後第10日目で、すでにACTH・ステロイド剤・輸血などを行い病状の回復しつつある時期であったと考えられる。

なお、われわれの症例においては甲状腺腫大あり、Toriosorb-摂取率47% (正常: 25~38%。飯野, 1969) のため、11月7日 (入院第50日目) から methiosil 0.3g/日を11月21日 (入院第65日目) まで15日間にわたって経口投与しているため methiosil の影響も全く無視できないと考え、大久保 (1959) に従い薬物の試験投与による末梢白血球像の検査を行った。すなわち methiosil 0.1g を内服せしめて7時間にわたって検査したが陰性であった (図2)。

すでに1935年 ELLMAN and LAWRENCE は金療法に際しての皮膚発疹は金塩投与の禁忌とは言えないが、それを認めた折には暫らくの間金塩の注射を中止するかあ

るいはその注射量を半減するなどの処置を講じ、慎重なる配慮が望ましいと述べているが全く同感である。金塩は網内系細胞に長く貪食されているので金塩投与中止後2~3ヶ月にしてしばしば副作用を現わすことがあるから、従って慢性関節リウマチ患者の治療においては是非とも必要と考えられる場合にのみ金塩を投与すべきで、金塩投与を開始したならば血液検査を定期的に行って好酸球数増多、あるいは皮膚症状をみつけたときは金塩の注射を見合わせるとか(MOESCHLIN, 1962)、また紫斑や出血傾向の既往歴をもつ慢性関節リウマチ患者には副作用未然防止の意味あいからもなるべく投与しないほうが望ましいと強調している論者もある(ELLMAN and LAWRENCE, 1935)。

IV. 結 言

われわれは、37才の女性に慢性関節リウマチ治療の目的で金塩を注射し、総量180mgの投与を中止した後旬日にして金塩によると考えられる高熱をともなう顆粒球減少症を発症したが、ACTH・ステロイド剤・輸血などの処置によって救い得た1例を経験報告した。慢性関節リウマチの治療法として、運動性ではあるが特殊抗リウマチ剤としての金塩の効果が再認識され一般に広く用いられようとしている現在、重篤な副作用は稀であるとはいえ、発症する可能性があることを常に念頭において、金塩の投与を行うべきであると考えらるものである。

本稿の要旨は、昭和43年10月27日、第23回日本内科学会中国四国地方会の席上報告した。

引 用 文 献

- COHEN, P., GARDNER, E. H., and BARNETT, G. O. (1961). Reclassifications of the thrombocytopenias by the Cr⁵¹-labeling method for measuring platelet life span. (I-II). *New Engl. J. Med.*, **264**, 1294-1299; 1350-1355.
- 江沢英光(1967). 慢性関節リウマチの温泉・金製剤併用療法について。岡大温研報, **37**, 9-19.
- ELLMAN, P. and LAWRENCE, J. S. (1935). Agranulocytosis with purpura haemorrhagica following gold therapy, with a note on prevention of complications. *Brit. M. J.*, **11**, 622-623.
- FELLMANN, N. und WAGENHÄUSER, F. J. (1961). Die Goldbehandlung der primär chronischen Polyarthrit. *Schw. Med. Wschr.*, **91**, 901-905.
- FORESTIER, J., CERTONCITY, A. and FORESTIER, F. (1962). Action of long-term chrysotherapy on the evolution of rheumatoid arthritis. *Ann. rheum. Dis.*, **21**, 87.
- FREYBERG, R. H. (1966). Gold therapy for rheumatoid arthritis. In: *Arthritis and Allied Conditions*, edited by I. J. HOLLANDER, 7th ed., Lea & Febiger, Philadelphia, pp. 302-332.
- GANZONI, A. und BÖNI, P. (1965). Panmyelopathie nach Gold-behandlung der primär-chronischen Polyarthrit; Pathogenetische Aspekte der Goldschäden. *Schw. Med. Wschr.*, **95**, 1390-1394.
- HARTFALL, S., GARLAND, H. G. and GOLDIE, W. (1937). Gold treatment of arthritis. A review of 900 cases. *Lancet*, **11**, 838-842.
- 橋本 明(1961). リウマチ様関節炎の金療法に関する研究。リウマチ, **3**, 18-62.
- 飯野史郎(1969). トリオソルフ:血液化学検査。日本臨床, **27**, 982-990
- 池上忠興, 八幡隆昭, 北山稔, 森永寛(1969). 有機金製薬物によると思われる顆粒球減少症の1例。日内会誌, **58**, 637.
- 伊藤久次(1969). 慢性関節リウマチの金治療。臨整外, **4**, 760-767.
- LANDÉ, K. (1927). Die günstige Beeinflussung schleichender Dauerinfekte durch Solganal. *München Med. Wschr.*, **74**, 1132-34.
- LEWIS, S. M. (1965). Course and prognosis in aplastic anaemia. *Brit. M. J.*, **1**, 1027-1031.
- LOCKIE, L. M. (1958). The management of rheumatoid arthritis. In: *Progress in Arthritis*, edited by J. H. TALBOTT and L. M. LOCKIE, Grune & Stratton, New York, pp. 114-129.
- MAINLAND, D. (1963). Remarks on controlled clinical trials in relationship to gold therapy. *A. I. R.*, **6**, 74-84.
- MÄRKI, H. H. und WICK, A. (1964). Transitorische Hypogammaglobulinämie nach Goldtherapie. *Schw. Med. Wschr.*, **94**, 131-133.
- MCCARTY, D. J., BRILL, J. M. and HARROP, D. (1962). Aplastic anemia secondary to gold-salt therapy. Report of fatal case and a review of literature. *JAMA*, **179**, 655-657.
- MOESCHLIN, S. (1962). Exogen bedingte toxische

- Veränderungen des Knochenmarks. *Schw. Med. Wschr.*, **92**, 1623-1631.
- 森永 寛 (1961). 関節リウマチの金 (Solganal-B) 療法について. *リウマチ*, **3**, 161-164.
- (1963). 関節リウマチ治療の実際. *総合臨床*, **12**, 2129-2134.
- 大久保 滉 (1959). 顆粒球減少症. *日本の医学の1959年 (第15回日本医学総会学術集会記録) IV*. pp. 133-141.
- (1960). 顆粒球減少症. *日本血液学全書 IV*. 貧血, 免疫血液, 遺伝. pp. 653-666.
- 大島 良雄 (1957). リウマチ. *日本医師会雑誌*, **38**, 540-550.
- PROWSE, R. B. (1954). A fatality due to the use of gold. *Brit. M. J.*, **2**, 917.
- ROHR, K. (1949). *Das Menschliche Knochenmark*. 2-te Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart. S. 235-261.
- SAPHIR, J. R. and NEY, R. G. (1966). Delayed thrombocytopenic purpura after diminutive gold therapy. *JAMA*, **195**, 782-784.
- STAVEM, P., STRØMME, J. and BULL, O. (1969). Immunological studies in a case of gold salt induced thrombocytopenia. *Ann. Rheum. Dis.* **28**, 90.
- THE RESEARCH SUB-COMMITTEE OF THE EMPIRE RHEUMATISM COUNCIL (1960). Gold therapy in rheumatoid arthritis, report of multi-centre controlled trial. *Ann. Rheum. Dis.*, **19**, 95-119.
- THOMPSON, M., SINCLAIR, R. J. G. and DUTHIE, J. J. R. (1954). Thrombocytopenic purpura after administration of gold. Comparison of treatment with dimercaprol, ACTH, and cortisone. *Brit. M. J.*, **1**, 899-902.
- WINTROBE, M. M., STOWELL, A. and ROLL, R. M. (1939). Report of a case of aplastic anemia following gold injections in which recovery occurred. *Amer. J. Med. Sci.*, **197**, 698-706.
- 山本 泰久 (1959). 関節リウマチの貧血に関する研究 (1) 関節リウマチ患者の血液像, 肝機能, 血清蛋白像ならびに胃液酸度について. *岡大温研報*, **25**, 53-69.

STUDY ON THE COMBINED THERAPY OF SPA AND GOLD SALT IN RHEUMATOID ARTHRITIS.

PART II. AN EXPERIENCE OF GRANULOCYTOPENIA POSSIBLY CAUSED BY GOLD SALT PREPARATION.

by Tadaoki IKEGAMI, Takaaki YAHATA, Minoru KITAYAMA and Hiroshi MORINAGA, *Division of Internal Medicine, Institute for Thermal Spring Research, Okayama University.*

Abstract. A thirty seven years old woman with rheumatoid arthritis was instituted gold salt intramuscularly twice a week on the nineteenth hospital day.

On the fifty fourth day, however, it was discontinued at the total dosis of 180 mg because of the skin rash. In about ten days after stopping gold injection appeared high fever with shivering and granulocytopenia was demonstrated.

With immediate administration of ACTH, adrenocortical hormones etc. including blood transfusion the abnormal findings of the blood pictures returned to normal and the patient became well.

Recently, gold salts are so widely used in treatment of rheumatoid arthritis as one of specific anti-rheumatic agents that the possible severe side effect such as granulocytopenia, if quite rare, should always be considered in the course of gold therapy.