

# 関節リウマチの貧血に関する臨牀的研究

岡山大学温泉研究所内科 (指導: 森永 寛教授)

山 本 泰 久

## 緒 言

慢性多発性関節リウマチ患者には、発熱・食思不振・体重減少・衰弱感・筋萎縮・血管運動神経の失調・虹彩炎・血沈の促進等が認められ、他方黄疽や妊娠等によってその病状が変化することから、関節リウマチを全身性系統的疾患とすることについては異論のないところである<sup>3) 26)</sup>。而して関節リウマチ患者には屢々貧血を認めるのであるが、一般には左程の注意が払われていないし、その貧血の病因については尙未解決の点多く<sup>6) 41)</sup>、各種の貧血治療剤に頑固に抵抗し、適当な治療法の見当らない現状である。

しかも、貧血の存在は関節リウマチ患者に理学的治療乃至整形外科的治療を行う際の障碍ともなり、ひいてはその効果を遅延せしめるものと考えられる。

著者は最近、当研究所で診療を行った慢性多発性関節リウマチ患者、即ち児玉教授の分類<sup>24)</sup>によれば主として(2,2,2)に属すると考えられる症例を対象として、末梢血液像、骨髓像並びに肝機能等を調べると共に、その鉄代謝をしらべ、更に温泉治療等に伴う鉄代謝の変貌を研索し、2~3の知見を得たので報告する。

## 第1報: 関節リウマチ患者の血液像, 肝機能, 血清蛋白像 並びに胃液酸度について

### 目 次

I 関節リウマチ患者の末梢血液像	2. 実験成績
1. 実験対象と実験方法	3. 小 括
2. 実験成績	IV 関節リウマチ患者の血沈及び蛋白像
3. 小 括	1. 実験対象と実験方法
II 関節リウマチの骨髓像	2. 実験成績
1. 実験対象と実験方法	3. 小 括
2. 実験成績	V 関節リウマチ患者の胃液酸度
3. 小 括	1. 実験対象と実験方法
III 関節リウマチの肝機能とインスリン感性 試験	2. 実験成績
1. 実験対象と実験方法	3. 小 括
	VI 結 論

吾々の研究所に收容した関節リウマチ患者は、既に入院迄に各種の治療を受け、その効果のはかばかしくなかった者乃至は各種の治療後の後療法として吾々の研究所を訪れたもので、緒言にも述べた如く児玉教授の分類<sup>24)</sup>によると Polyarthritis systemica chronica に属するものが殆んどであった。検査を行った対象は総数63例で男21例、女42例である。

年齢構成は第1表の如くで、20才台に最も多く、30才以下のものが63例中24例(38%)を占め、リウマチは決して老人性疾患ではないことを物語っているのである<sup>5) 15)</sup>。

## I 関節リウマチ患者の末梢血液像

### 1. 実験対象と実験方法

慢性多発性関節リウマチ63例(男, 21例, 女, 42例)について検査した。臨牀検査書<sup>13)</sup>記載の注意に従い、赤血球・白血球数は夫々のメランジュールを用い、Hayem 氏液及び Türk 氏液で稀釈, Bürker-Türk 氏計算盤を用いて算定, 血球素量は Sahli- 小宮氏法により角管を用い比色測定した。色素指数は Hb/2R で算定, 血小板数は Fonio 氏法の間接法により, 又網赤血球数は Kämmerer 氏法によった。白血球の百分比は塗抹標本を Giemsa 氏乃至 Field 氏液染色を行い観察し

た。採血は早朝空腹時, 耳朶穿刺によった。

### 2. 実験成績

63名の成績は第2, 3, 4, 5表, 第1, 2図に示す如くで, 男子では赤血球数は(260~558)  $\times 10^4/\text{cmm.}$ , 平均  $(437 \pm 4.9) \times 10^4/\text{cmm.}$ , 血球素量(Sahli)は54~110%, 平均  $84.4 \pm 8.4\%$  (何れも99%信頼限界)であった。色素指数が0.9~1.10の範囲内にあるもの, 即ち正色素性のもは21例中18例(86%)を占め, 低色素性のも2例, 高色素性のも1例であった。又, 白血球数は5,300~10,400/cmm., 平均  $7,950 \pm 871/\text{cmm.}$  で殆んどが正常範囲内にありその百分率も略々正常範囲内であった。女子42例の成績は, 赤血球数(216~530)  $\times 10^4/\text{cmm.}$ , 平均  $(391 \pm 24.4) \times 10^4/\text{cmm.}$ , 血球素量は40~110%平均  $76 \pm 9.2\%$  (何れも99%信頼限界)であった。色素指数が正常範囲内のもは42例中32例(76%)を占め, 6例は低色素性であり, 残りの4例が高色素性を示した。白血球数は3,720~11,200/cmm, 平均  $7,280 \pm 754/\text{cmm.}$  で6例を除いた外は正常範囲内であった。又その百分比も正常値を示すものが多かった。15例(男4例, 女11例)の網赤血球数は第2表, 第3図に示す如く2.0~11.0%, 平均  $6.3 \pm 1.1\%$  で, 従来の正常値と考えられていた9%<sup>16)</sup>よりは低値であった。血小板数は79,240~236,070/cmm., 平均  $(15.2 \pm 3.7) \times 10^4/\text{cmm.}$ , となり正常値の下界を示した。

### 3. 小 括

関節リウマチ63例の末梢血液像を検査し, 赤血球数が正常値<sup>13)</sup>の下限以下のもの女子42例中24例(57%), 男子21例中15例(72%)であり軽度の貧血を示す症例が多かった。血

Tab. 1 Age Distribution of Rheumatoid Arthritis

Years.	F.	M.	Total
~10	1	0	1
11~20	5	1	6
21~30	13	4	17
31~40	6	2	8
41~50	6	5	11
51~60	8	5	13
61~	3	4	7
Total	42	21	63

Tab. 2a Peripheral Blood Picture and Red-cell Sedimentation Rate of Rheumatoid Arthritis (female)

Case No.	Years.	R. × 10 <sup>4</sup>	Hb%	Color-index	Leuco-cyt	Band-form	Seg.	E.	Lym.	M.	Thromb.	Ret. %	E. S. R.			
													1/2	1	2hrs.	m. v.
1	7	312	60	0.97	10600	2	72	4	19	3				73	93	61
2	17	382	80	1.05	7400	5.5	54	1.5	36.5	2	122240	5		45	60	38
3	17	450	85	0.95	11200	3	65	7	18	7				70	120	65
4	18	353	76	1.07	7600	9	61	0	30	0				121	142	96
5	18	352	72	1.0	7600	6	54	3	28	9			111	125	136	97
6	20	420	81	0.96	8200	2	56	6	34	2						
7	21	339	75	1.11	6650	1	43	8	44	4				72	106	63
8	21	391	80	0.92	7200	0	49	12	34	5				93	148	84
9	22	385	75	0.99	7700	4.5	55	1	36.5	4	123200	7		32	63	32
10	22	429	80	0.93	6400	4	54	1	34	7				48	103	49
11	22	346	80	1.01	8000	6	46	1	40	7			14	36	76	37
12	23	370	73	0.99	7400	1	59	4	30	6				30	41	25
13	23	398	85	1.07	6200	9	63	2	25	1				54	85	48
14	24	385	75	0.99	7700	4.5	55	1	36.5	4				90	128	77
15	24	354	60	0.85	5000	4	65.5	1	27	2.5	198000	6		85	115	72
16	25	497	100	1.05	6270	9	59	1	31	0				56	94	52
17	27	216	40	0.95	5800	3	44	8	41	4			6	22	62	27
18	28	402	85	1.06	7680	8	45	9	36	2				6	20	8
19	29	375	64	0.85	11000	1	63	2	28	6				151	156	115
20	31	454	85	0.94	9800	7	37	6	44	6				22	49	23
21	34	430	75	0.9	3720	4	43	0	47	6				52	86	48
22	36	410	75	0.91	5450	3	59	2	29.5	6.5	137940	2		110	121	85
23	38	413	83	1.00	5600	3	62	1	28	6				76	107	65
24	39	400	82	1.03	7800	4	48	1	42	5				30	85	36
25	39	386	78	1.01	5350	3	49	0	45	3				14	40	17
26	41	353	60	0.86	8600	3.5	66	7.5	21.5	1.5	123550	9		40	70	38
27	42	435	70	0.89	7800	2	49	0	45	4				20	50	23
28	43	311	60	0.97	9550	4	44	2	48	2	100800	11		36	78	38
29	44	375	75	1.00	6750	2	69	2	21	6				45	84	100
30	46	431	75	0.87	8250	2	52	1	42	3	196240	5.5		98	109	76
31	47	377	70	0.93	7450	1	70	7	21	1				69	128	138
32	51	388	78	1.03	6500	6.5	50.5	2.5	38.5	7	155200	4				
33	51	460	78	0.85	7750	2	66.5	5	25	1.5	234600	5		149	154	113
34	54	280	50	0.9	8000	5	58	5	30	2				115	130	90
35	54	388	72	0.95	5300	3.5	68	2	21.5	5	79240	6				
36	56	450	100	1.1	7000	3	54	3	38	2				11	28	13
37	56	304	65	1.08	4000	11	37	2	39	11				22	69	109
38	58	443	75	0.97	8350	4	51	2	37	6	111600	9.5		120	138	95
39	58	374	78	1.04	6450	4	69	1	25	1				5	16	36
40	63	530	110	1.14	8600	1	64	3	23	9				38	68	36
41	63	439	75	1.13	4980	5	49	6	39	1				30	45	26
42	68	457	86	0.96	7050	2	68	0	26	4				95	100	106
mean		391.5 ±24.4	75.7 ±9.2	0.98 ±0.033	7278.6 ±753.6	4 ±1.0	55.8 ±3.8	3.2 ±1.2	33.0 ±3.5	4.2 ±1.1	143874 ±43262	6.4 ±2.2	46	66.1 ±18	92.2 ±16.6	56.1 ±12.8

Tab. 2b Peripheral Blood Picture and Red-cell Sedimentation Rate of Rheumatoid Arthritis (male)

Case No.	Years	R. × 10 <sup>4</sup>	Hb%	Color-index	Leuco-cyt	Band-form	Seg.	E.	Lym.	M.	Thromb.	Ret. %	R. S. R.			
													1/2	1	2hrs.	m. v.
43	15	558	110	0.99	8080	12	38	5	41	4			94	119	77	
44	24	430	87	1.01	8600	0	68	2	23	7			34	63	33	
45	25	431	88	1.02	5300	1	57	2	35	5	145540	5	45	70	40	
46	26	370	65	0.88	10400	1	78	0	18	3			80	98	65	
47	27	464	89	0.96	8700	12	42	3	43	0			45	80	43	
48	32	415	86	1.05	9600	5	64	8	20	3			20	42	21	
49	38	439	84	0.98	8600	2	66	2	24	6			75	98	62	
50	43	441	85	0.97	6500	4.5	72	2.5	20	0.5	194040	3	83	129	74	
51	44	417	75	0.90	7600	7	77	1	15	0			113	133	90	
52	44	510	106	1.04	6600	3	46	14	33	4		1	3	12	5	
53	48	427	85	1.04	6800	2.5	67.5	4.5	17	9	236070	5	12	28	13	
54	50	439	94	1.07	9600	3	58	3	33	3			69	97	59	
55	53	427	90	1.06	6300	6	39	9	42	4			15	35	16	
56	57	325	65	1.02	10200	1	82	0	15	2	121360	11	25	50	25	
57	58	260	54	1.04	7800	3	66	4	22	5			114	142	93	
58	58	378	75	1.00	7700	1	74	5	17	3			111	156	95	
59	58	460	95	1.03	9400	2	50	3	37	8			68	85	55	
60	63	450	71	0.79	7200	3	56	2	36	3			84	109	69	
61	63	390	85	1.09	8950	2	62	4	30	2			23	54	87	
62	70	457	98	1.1	6400	1	59	4	33	5			2	9	28	
63	71	395	85	1.08	6700	2	66	2	26	4			74	112	136	
mean		437.3 ±4.9	84.4 ±8.4	1.01 ±0.15	7953.4 ±871	3.5 ±2.1	61.3 ±7.9	3.8 ±2.0	27.6 ±5.8	3.8 ±1.5	174263	6	25	60 ±23.5	85.6 ±26.3	51.7 ±18.2

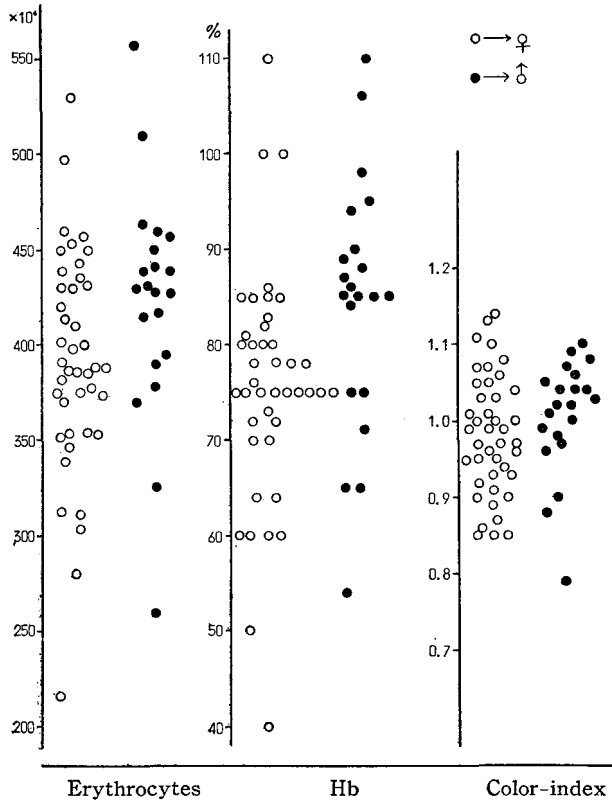
Tab. 3 Distribution of the number of Red-cells

Erythro-cytes	Sex		Total
	F.	M.	
500 × 10 <sup>4</sup> -	1	2	3
499~450	6	4	10
449~400	11	9	20
399~350	17	4	21
349~300	5	1	6
299~250	1	1	2
249~200	1	0	1
Total	42	21	63

Tab. 4 Distribution of Hb.-content

Hb	Sex		Total
	F.	M.	
90%~	3	6	9
89~80	12	9	21
79~70	19	3	22
69~60	6	2	8
59~50	1	1	2
49~40	1	0	1
Total	42	21	63

Fig. 1 Peripheral Blood Picture of Rheumatoid Arthritis

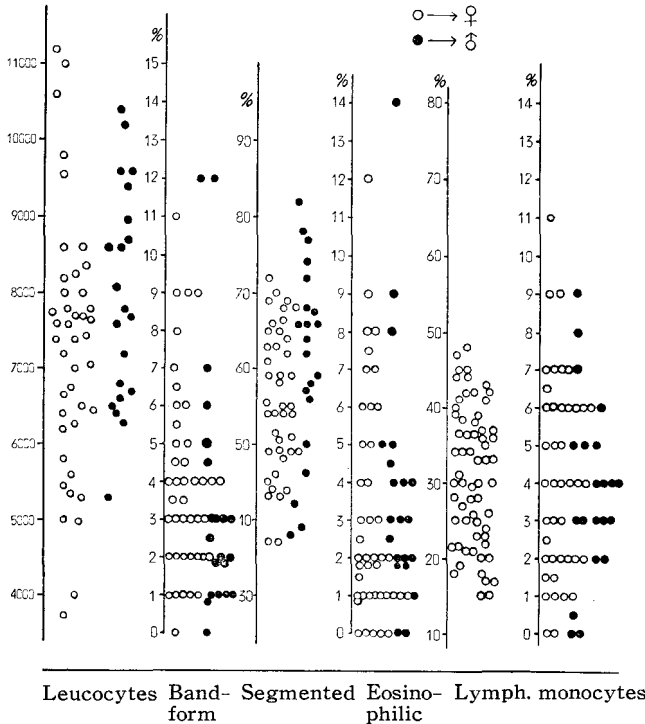


Tab. 5 Distribution of Color-Index

C.I.	Sex		Total
	F.	M.	
1.19~1.1	4	1	5
1.09~1.0	14	13	27
0.99~0.9	18	5	23
0.89~0.8	6	1	7
0.79~0.7	0	1	1
Total	42	21	63

色素量についても女子ではその64%に、男子では症例の72%に減少が認められた。又63例中50例(79.4%)は正色素性であって、青木<sup>10)</sup>、森永<sup>5)</sup>の報告と一致した。網赤血球数は正常の下限5%に近い症例が多く、上記の貧血は骨髄に於ける赤血球成熟障害を推定せしめるものであると考えられる。

Fig. 2 Peripheral Blood Picture of Rheumatoid Arthritis



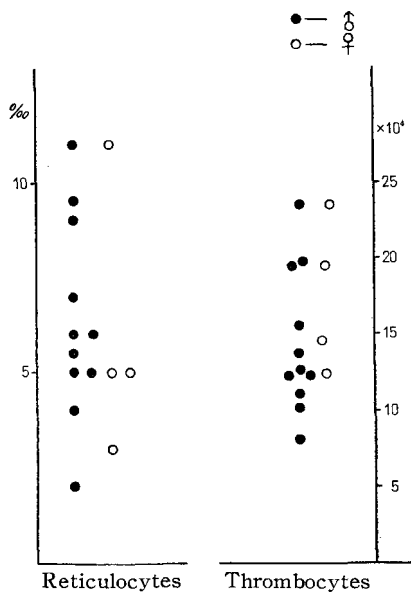
関節リウマチに特発性紫斑病が起り易いと云われるが<sup>23)</sup>、著者の検索でもその症例の殆んどに血小板数の減少を認めた。

白血球数は63例中50例(79.4%)が正常範囲内にあり、青木<sup>10)</sup>、Seidel u. Schmidt<sup>17)</sup>等は夫々症例の47%、48.5%に好酸球の増多を認め、副腎機能不全の徴候と述べているが、著者の例では5%以上の好酸球増多は17例(27%)に見られたに過ぎなかった。

## II 関節リウマチの骨髄像

前章に於いて著者は慢性多発性関節リウマチ患者には、正色

Fig. 3. Peripheral Blood Picture of Rheumatoid Arthritis



素性の貧血が存在することを述べたが、網赤血球数は平均6.4%で、従来より正常値と考えられていた9%よりは低値で、之は骨髓に於ける赤血球再生機能の減弱を示すものと云えよう。よって著者は関節リウマチの骨髓像を検索した。

1. 実験対象と実験方法

関節リウマチ8例について小宮式骨髓穿刺針を用い第3肋骨の高さで胸骨体を穿刺し、有核細胞数をしらべ、塗抹標本を May-Giemsa 二重染色して有核細胞1,000個を算えて分類し%で表わした。

2. 実験成績

Tab. 6. Myelogram of Rheumatoid Arthritis.

Case	S.O.	M.S.	O.S.	T.D.	H.N.	S.K.	K.M.	H.G.	Normal <sup>132)</sup>		
No. of nucleated cells(x10 <sup>4</sup> )	2.42	4.23	4.32	4.05	16.4	7.20	7.23	10.97	9.84		
Erythropoiesis	Urerythroblasts	0.3	0.3	0.1	0.5	0.6	0.8	0.3	0.1	0.52	
	Macro-blast	basophils	1.9	1.2	1.1	1.9	0.8	1.0	1.1	1.0	2.10
		polychromatophils	2.4	3.2	1.6	1.8	3.0	2.7	1.3	2.1	2.49
		orthochromatics	0.2	0.4	0.1	0.4	0.8	—	0.6	0.3	0.16
		Normo-blast	basophils	0.8	0.6	1.7	1.3	0.4	2.0	1.3	1.6
	polychromatophils	6.0	5.4	6.7	8.9	7.6	11.1	3.2	9.5	8.44	
	orthochromatics	2.8	7.2	5.1	3.9	8.6	1.5	3.9	3.1	3.83	
	Total	14.4	18.3	16.4	18.7	21.8	19.1	11.7	17.6	18.77	
	Leucopoiesis	Myeloblasts	4.0	0.6	1.0	1.1	0.8	1.2	1.0	1.6	1.37
		Neutrophils	Promyelocyte	3.3	2.1	4.6	3.8	4.0	3.5	7.0	5.9
Myelocyte			6.3	6.0	7.8	6.6	1.4	5.8	9.1	4.3	8.52
Metamyelocyte			7.1	9.1	5.9	6.3	3.6	8.6	9.4	6.5	11.71
Band-form			12.9	21.4	13.9	8.8	13.0	14.0	19.1	14.3	15.50
Segmented			20.8	22.8	29.3	27.5	27.8	17.7	15.3	18.5	13.57
Total			50.4	61.4	61.5	53.0	49.8	49.6	59.9	49.5	54.45
Eosinophils		5.9	1.7	3.4	1.9	3.0	5.7	7.4	3.4	3.83	
Basophils		0.7	0.2	0.3	0.4	—	—	—	—	0.05	
Monocytes		2.3	3.0	2.6	2.8	0.8	2.3	0.5	2.9	2.08	
Lymphocytes	23.7	11.7	12.0	18.5	21.8	21.2	18.1	24.6	17.62		
Plasmacytes	0.4	1.8	1.4	1.6	1.4	0.3	0.3	0.2	0.71		
Megakaryocyte	0.2	—	0.1	0.3	0.2	—	0.1	0	0.03		
Reticulum cells	1.6	1.3	1.3	1.7	0.4	0.6	1.0	0.1	1.09		
Mitosis	0.3	0.1	0.6	0.4	0.4	0.3	0.4	0.6	0.32		

関節リウマチ 8 例の骨髓像は第 6 表に示す如くで、8 例の有核細胞数は  $2.42 \sim 16.4 \times 10^4/\text{cmm}$ 、平均  $7.10 \times 10^4/\text{cmm}$  となり、殆んどどの症例に著明な減少を認めた。又、白血球系細胞の百分比と赤血球系細胞の百分比との割合の正常値は Cotti 及 Valta<sup>16)</sup> によれば 3:1 であると述べ、J. Houli 等は 2:1~4:1 と記述し、上村<sup>32)</sup> の本邦健康成人 10 例についての成績から算定するとその比は 2.2:1~6.9:1、平均 4.16:1 となる。著者の症例では此等の数値にくらべ 3.47:1~7.42:1、平均 4.84:1 と高値を示すものが多かった。赤芽球比（原形質が好酸性及び多染性を呈する赤芽球 / 原形質が塩基性を呈する赤芽球）は 4.22~16.7 平均 6.88 となった。

好酸球数が正常値の 5% を越すものは 8 例中 3 例 (37.5%) に認められ、形質細胞が 1% 以上のものは 8 例中 4 例 (50%) であった。

### 3. 小 括

関節リウマチの骨髓像に関しては有核細胞数の減少 (Merlo and Tortori Donati, 1945)、顆粒細胞の増生 (Lucchesi, 1946)、細網内皮細胞の増多 (Marmont, 1948)、後骨髓細胞の軽度増加 (Jeffrey, 1952)、赤芽球の減少 (Curtis and Pollard, 1940)、形質細胞の増多 (Hayhoe u. Smith, 1951) 等が挙げられており、最近では J. Houli and H. M. Marinho<sup>22)</sup>、K. Seidel u. G. Schmidt<sup>17)</sup> 等も関節リウマチの骨髓像を検索しその成績を報告している。即ち、J. Houli 等は白血球系細胞と赤血球系細胞の百分比の割合は正常値 2:1~4:1 より大であった症例が 20 例中 5 例 (25%) に認められたと述べ、青木<sup>10)</sup> はその症例の 4/5 にかゝる所見をみたというが、著

者の成績では正常値 (4.16:1)<sup>32)</sup> より増加している者多く、しかも有核細胞数の著しく減少していることと考え合わせると関節リウマチの骨髓細胞数に関しては赤血球系細胞数の絶対的減少の存在することが推定せられるのである。又、赤芽球比は正常人では 3.5 (2.9~4.0)<sup>16)</sup> といわれ、上村の成績<sup>32)</sup> から本邦人の正常値を算定すると 2.21~6.55 平均 2.86 となるが著者の成績では 3.75~16.7 で平均 6.88 となり、好塩基性赤芽球の相対的減少を示すものが多かった。

好酸球に関しては Seidel u. Schmidt<sup>17)</sup> は 33% に増多を認め、この所見は慢性関節リウマチにアレルギー性要因を考えせしめるものであると述べているが、著者は 8 例中 3 例 (37.5%) に増多を証明した。

又、形質細胞については Seidel u. Schmidt<sup>17)</sup> はその 9.4% に、J. Houli は 20% に夫々増多をみたと報告し絮状反応 (Cephalincholesterol, Colloidal red, Gross-Jacobson 及び Cadmium sulphate) を目安とする血清蛋白の変動と形質細胞増多との関連を調べたが一定の傾向は認められなかったと述べている。著者の成績では 0.2~1.8% で必ずしも増多は認められなかった。関節リウマチの血清蛋白については後章で述べる。

## III 関節リウマチの肝機能とインスリン感性試験

### 1. 実験対象と実験方法

慢性多発性関節リウマチ患者 29 例に尿ウロビリノーゲン反応、血清高田氏反応を、又 Bromsulphalein 試験を 16 例に、馬尿酸合成試験を 12 例に、インスリン感性試験を 7 例名につき、臨床検査書記載<sup>13)</sup> の注意に従って行

Table. 7. Ratio of Cells in Bone Marrow of Rheumatoid Arthritis

	$\frac{\text{Leucopoiesis}}{\text{Erythropoiesis}}$	Ratio of Erythroblast: $\left( \frac{\text{Orthochromatics} + \text{Polychromatophils}}{\text{Basophils}} \right)$
S. O.	$\frac{83.0}{14.4} = 5.76$	$\frac{11.4}{2.7} = 4.22$
M. S.	$\frac{78.0}{18.2} = 4.29$	$\frac{16.2}{1.8} = 9.0$
O. S.	$\frac{79.8}{16.4} = 4.86$	$\frac{13.5}{2.8} = 4.82$
T. D.	$\frac{76.6}{18.7} = 4.1$	$\frac{15.0}{3.2} = 4.69$
H. N.	$\frac{75.4}{21.8} = 3.47$	$\frac{20.0}{1.2} = 1.67$
S. K.	$\frac{78.8}{19.1} = 4.12$	$\frac{15.3}{3} = 5.1$
K. M.	$\frac{86.9}{11.7} = 7.42$	$\frac{9.0}{2.4} = 3.75$
H. G.	$\frac{82.0}{17.6} = 4.72$	$\frac{15.0}{2.6} = 6.77$
Normal	Cotti & Valta <sup>16)</sup> 3	3.5 (2.9~4.0)
	Kamimura <sup>32)</sup> 4.16	2.86

った。  
即ち、

(i) 尿ウロビリノーゲン反応は、Ehrlich 氏アルデヒド反応によった。試薬を尿に滴下して滴下直后紅色を呈するものを卍, 卍, 微紅色のものを十, 加温により紅色となるものを(+)と判定した<sup>21)</sup>。

(ii) Bromsulfalein 試験は45分法によった。5% Bromsulfalein 溶液を体重 1kg につき 0.1ml. の割合に静注し45分后、採血、血清分離し、この血清を2分し1方を10% NaOH で発色せしめ、他方には5% HCl を加えコンパトールで比色し、対応する規準系列の濃度を以て血清中の濃度とした。

(iii) 馬尿酸合成試験：安息香酸ソーダ注射液 (1.5gの安息香酸に相当) を静注し、1時間後に採尿、尿を塩酸々性とし、50ml. まで

濃縮后放冷し、結晶を析出せしめ、吸引濾過、室温で乾燥后秤量し、馬尿酸重量値に0.68を乗じた数を安息香酸値とし、投与量1.5gに対する比をもって%で表わした。

(iv) 血清高田反応：生理的食塩水で、16, 32, 64, ……512倍に倍数稀釈を行った新鮮血清を1.0ml. 宛一列の試験管にとり、之に10%無水炭酸曹達0.25ml. ずつを加え、0.5%昇汞溶液及び0.02%フクシン溶液を等量に混和してその混合液0.3ml. を更に各試験管に加える。かくして32倍稀釈以上の試験管にて24時間内に連続3本以上の試験管に絮状反応を認めた場合、高田反応陽性と判定し4本卍, 5本卍, 6本卍とした。

(v) インスリン感性試験<sup>36)</sup> 早朝空腹時に4単位のインスリンを静注し、注射前、5, 10, 20, 30, 45, 60, 90, 120 及び 150 分後に耳



朶を穿刺して採血 Hagedorn-Jensen 氏法で血糖を測定した。注射前血糖値と最低値との差を最低値に至るまでに要した時間(分)で除したものをインスリン感性指数とした。インスリン感性指数の注射前値に対する割合を%で表わし同化率とした。血糖低下の絶対量と、低下に要した時間との比を下降指数とした。

例共 30分で最低値に達した(第5図)。インスリン感性指数は第6図の如く正常は2.0以上に対し、全例共2.0以下で1.6~0.83, 平均1.21となった。同化率は正常人2%以上に対し、関節リウマチでは1.83~0.91%平均1.31%となった。下降指数に於ても同様低値を示し90~50平均73であった。

2 実験成績

(第4図)

(i) 尿ウロビリノーゲン反応は29例中+は8例(27.6%)であった。

(ii) Bromsulphalein 試験: 17例中0%6例, 0~5%9例, 5%1例, 20%1例となり、色素排泄

障害を示したものは11例(64%)であった。

(iii) 馬尿酸合成試験: 12例中40%以下の者3例で、解毒機能の障害は25%に認められた。

(iv) 血清高田反応: 29例中+++以上10例, ++6例, +5例, -5例となり, +以上は24例(82.7%)の高率であった。

(v) インスリン感性試験: 4単位のインスリン静注后, 正常人では20分后, 最低値に達するのにに対し, 関節リウマチでは7

Fig. 4. Liver Function Tests of Rheumatoid Arthritis

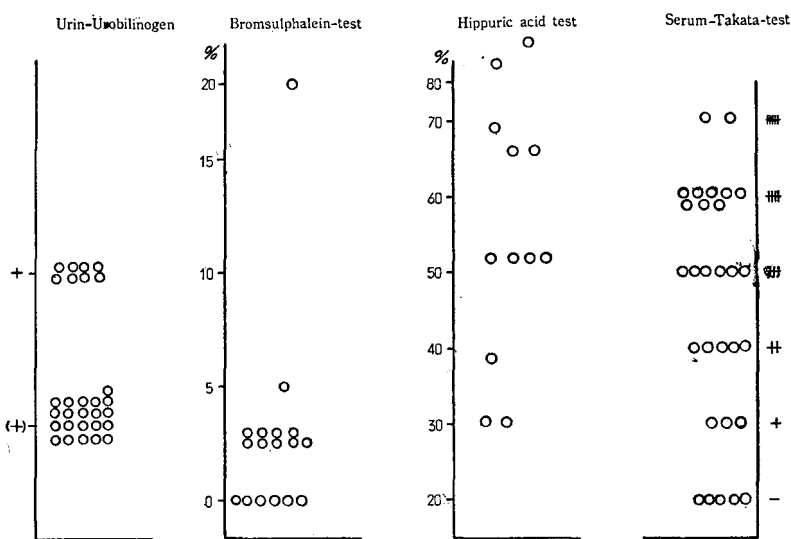


Fig. 5. Insulin-sensitivity-test

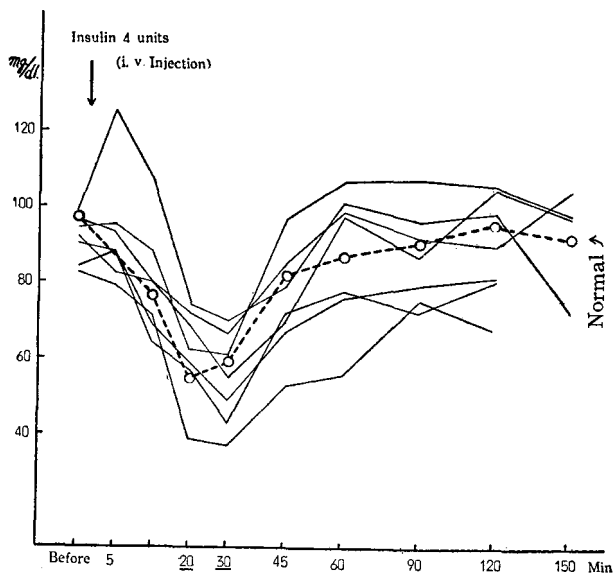
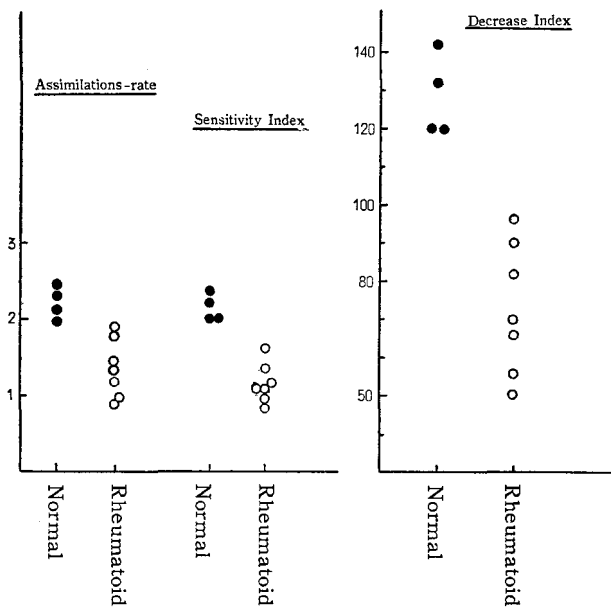


Fig. 6. Insulin-sensitivity Test of Rheumatoid Arthritis



### 3. 小 括

関節リウマチの肝機能に関しては、異常を認めぬとする報告<sup>41)</sup>もあるが、患者の50~60%に軽重の差はあれ、障害を証明すると述べる者が多く、M. Michael, Jr.<sup>42)</sup>はリウマチの肝障害は蛋白代謝の異常と関連するものと考えている。

著者は関節リウマチ患者の肝機能検査を行った。即ち、生理的胆汁色素代謝を窺うといわれる尿ウロビリノーゲン反応は27.6%に異常を認め、色素排泄試験たる Bromsulfa-lein 試験では64%、又解毒機能検査たる馬尿酸合成試験では25%に夫々障害の存在することを知った。蛋白代謝に関連する高田反応は最も高率で82.7%に陽性者を認め、諸家の報告<sup>5), 14), 29)</sup>と同様の成績であった。更に森永<sup>5)</sup>は関節リウマチ患者の血清コレステロールや Alkaline Phosphatase 活性値が正常人に比べ高値を示す者の多いことを述べ、又ブ

ドー糖負荷試験に於いて、高血糖の消却過程に障害のあることを認め、軽症糖尿病に比較すれば尚軽度であるが肝疾患患者と略々同様の血糖曲線を示したと報告したが、インスリン感性試験に於ても全例異常な成績を示した。

## IV 関節リウマチ患者の血沈及び蛋白像

### 1. 実験対象と実験方法

関節リウマチ患者を対象とし、血沈は60例(男21, 女39)、血清総蛋白量は31例(男15, 女16)、血清蛋白分層は19例(男

9, 女10)について行った。尚血清蛋白分層は健康成人10例を対照として用いた。採血は早朝空腹時に行った。

血沈は Westergren 氏法<sup>13)</sup>により、1, 2時間値を測定し一部には30分値をも調べた。血清蛋白量は日立製血清蛋白屈折計を使用し測定した。血清蛋白分層は小林式濾紙電気泳動装置B型を用い、東洋濾紙No. 51, Veronal-Na, Veronal 緩衝液を使用し、石橋の注意<sup>18)</sup>に従って泳動を行い、泳動後は型の如くして Bromophenolblue 染色を行い Densitometer で定量し、各分層の比を%で表わした。

### 2. 実験成績

i) 血沈値(第2表, 第7図)

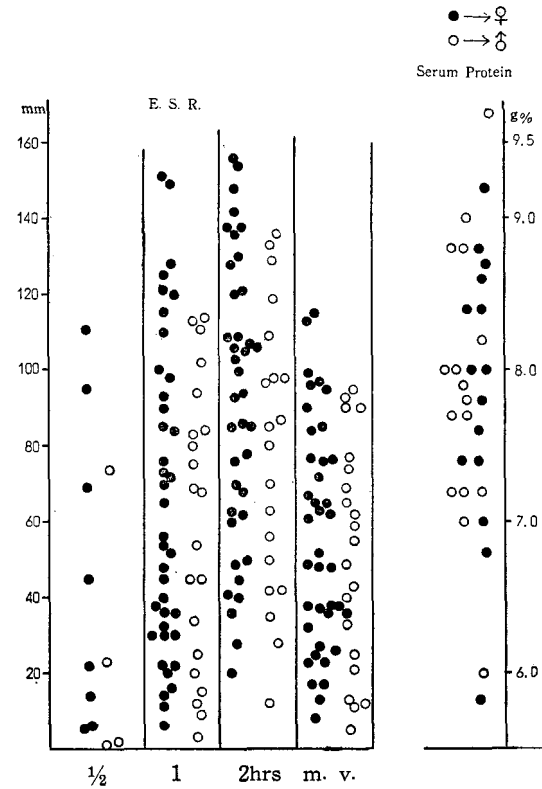
30分値を測定した12例では1時間値の $\frac{1}{2}$ を越える症例が5例あって平均は46mm. であった。1時間値については正常値(男)7mm. (女)15mm. 迄、25mm迄を軽度、26

~50mm. を中等度, 50mm. 以上を高度促進とすれば<sup>21)</sup>, 男子に於いては正常1例, 軽度促進5例, 中等度促進3例, 高度促進12例となり, 女子に於いては夫々3例, 4例, 10例, 22例となって高度促進例が多数を占めている。平均は男60±23.5mm, 女66.1±18.0mm. となった。2時間値でも全様で, 平均, 男95.6±26.3mm. 女92.2±16.6mm, 何れも著明な促進を示している。

ii) 血清蛋白量 (第7図)

関節リウマチ31例の成績は最高9.7%, 最低5.8%で平均値7.88±0.46% (99%信頼限界) で正常値(7.2±0.35)%<sup>13)</sup> にくらべ, やゝ高値を示したが, 症例によっては5.8%, 6.0%の如き低値のものもみられた。

Fig. 7. E. S. R. and Serum Protein of Rheumatoid Arthritis



Tab. 8. Serum Protein Fraction of Healthy Subject (Paper-electrophoresis)

Case	Sex	A1%	$\alpha_1$ -g%	$\alpha_2$ -g%	$\beta$ -g%	$\gamma$ -g%	A/G
T. O.	♂	52.5	5.5	6.6	13.9	21.8	1.1
Y. Y.	♂	50.5	4.3	7.9	11.8	25.5	1.02
K. I.	♀	51.0	2.5	9.9	13.0	23.6	1.04
O. I.	♂	51.3	3.7	7.7	14.0	23.3	1.05
S. O.	♀	49.3	6.7	6.4	17.4	20.2	0.97
E. M.	♂	53.7	4.6	5.5	11.1	25.1	1.16
A. Y.	♀	48.1	4.1	9.0	10.7	28.1	0.93
H. A.	♂	50.3	3.1	12.2	10.7	23.7	1.01
H. K.	♀	51.8	5.3	10.0	10.9	22.0	1.08
T. M.	♀	53.8	3.8	7.7	11.5	23.2	1.16
Mean		51.2	4.4	8.3	12.5	23.7	1.05
99% Confidence limit		±1.8	±1.3	±2.1	±2.2	±2.3	±0.08
5% Rejection limit		±4.3	±2.9	±4.8	±5.1	±5.2	±0.195

Tab. 9. Serum Protein Fraction of Rheumafoid Arthritis  
(Paper-electrophoresis)

Case	Sex	Al%	$\alpha_1$ -g%	$\alpha_2$ -g%	$\beta$ -g%	$\gamma$ -g%	A/G
N. M.	♀	34.8	5.3	12.2	9.7	38.0	0.53
H. D.	♀	34.5	4.4	11.2	8.9	41.0	0.53
T. K.	♀	31.2	5.9	14.3	6.1	42.5	0.45
O. K.	♀	35.3	3.5	7.5	11.3	42.4	0.55
Y. D.	♀	37.9	3.8	7.4	16.9	34.0	0.61
S. J.	♀	35.4	5.8	12.0	15.6	31.2	0.55
T. N.	♀	39.6	6.8	5.2	9.9	38.5	0.66
I. U.	♀	28.4	10.2	13.7	8.0	39.7	0.40
H. Y.	♀	31.2	9.7	16.7	12.9	29.5	0.45
N. N.	♀	31.3	6.0	16.4	17.9	28.4	0.46
K. M.	♂	32.2	5.0	12.9	9.4	40.5	0.48
H. G.	♂	35.5	4.0	13.5	8.9	38.1	0.55
K. S.	♂	29.6	4.6	13.0	7.3	45.5	0.42
O. S.	♂	35.5	6.7	8.3	9.9	41.6	0.53
T. M.	♂	42.7	3.8	8.2	13.8	31.5	0.75
M. T.	♂	43.3	6.0	10.0	12.2	28.5	0.77
H. N.	♂	35.2	4.1	11.0	8.7	41.0	0.54
K. B.	♂	35.6	3.4	7.9	15.3	37.8	0.55
H. O.	♂	36.7	7.1	10.2	18.4	27.6	0.58
Mean		35.1	5.6	11.1	11.6	36.7	0.54
99% Confidence limit		$\pm 4.1$	$\pm 2.1$	$\pm 3.3$	$\pm 3.5$	$\pm 1.8$	$\pm 0.21$

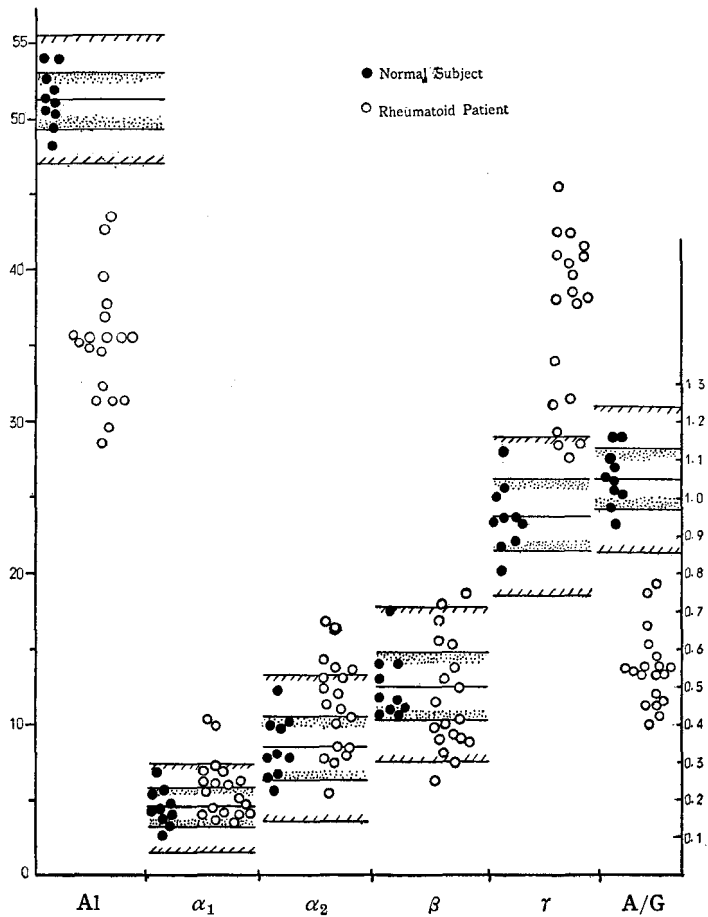
iii) 血清蛋白分層 (第8, 9表, 第8図)。

健常成人10例の成績を第8表に示した。関節リウマチでは (第9表)。Albumin  $35.1 \pm 4.1\%$ ,  $\alpha_1$ -globulin  $5.6 \pm 2.1\%$ ,  $\alpha_2$ -globulin  $11.1 \pm 3.3\%$ ,  $\beta$ -globulin  $11.6 \pm 3.5\%$ ,  $\gamma$ -globulin  $36.7 \pm 1.8\%$ となり、A/Gは $0.54 \pm 0.21$ となって第8図に示すが如く、Albuminは全般に低値を、 $\gamma$ -globulinは増加を示し、その殆んどが共に正常人の5%棄却限界外にある。 $\alpha_1$ -globulinは19例中2例が正常人の5%棄却限界より増加し、 $\alpha_2$ -globulinに於ても19例中5例の増加をみた。A/Gは著しい減少で、全例共5%棄却限界値以下である。

### 3. 小 括

血沈は関節リウマチの診断及び病状の進行程度を判断するのに重要な手がかりを与えるといわれるが、関節リウマチ60例の成績では30分値、1時間値、2時間値共に高度促進する症例が多かった。血沈は貧血 (赤血球数の減少) によっても影響を受けることは周知であり、Albumin, Globulinの変化、Fibrinogenの増減とも関連のあることもよく知られた事実である。関節リウマチの血清総蛋白量は、正常値より少々高い結果を得たが、蛋白分層に於いては諸家の報告と全様 Albuminの減少、 $\gamma$ -globulinの増加を認め、Veikko Laine<sup>14)</sup>はA/Gでは55.4%に低値をみたというが、著者の症例に於いては、全例に低値を認めた。更に銅を結合するといわれる

Fig. 8. Serum protein Fraction



$\alpha$ -globulin (Caeruloplasmin-Holmberg-Lauel<sup>8)</sup>) の増加, 鉄を結合輸送する  $\beta$ -globulin (Siderophyllin-Schade-Caroline<sup>35)</sup>) の減少を認め, 第2報で述べるように関節リウマチ患者の血清銅の増加並びに血清鉄の減少と相伴った変化を示している。

上述血清蛋白分層の変化は血沈促進の一因子であり, 又肝実質の障碍が体蛋白代謝に関与していることから蛋白分層に変化を来たさしめたものと推定される。

V 関節リウマチ患者の胃液酸度

1. 実験対象と実験方法

関節リウマチ40例について Katsch-Kalk

の試験食 (Koffein 0.2gを浄水300ml. に溶解する) を用い, 30分毎に分割採取を行った<sup>13)</sup>. 金井氏の判定<sup>21)</sup> に準じて次の如く分類した。

過酸	遊離塩酸	41以上	総酸度	61以上
正酸	〃	40~21	〃	60~41
減酸	〃	20以下	〃	40~11
無酸	〃	0	〃	10~5

2. 実験成績 (第10表)

関節リウマチ40例の胃液酸度は過酸症7例 (17.5%), 正酸症6例 (15.0%) であり, 減酸, 無酸を示した症例は27例 (67.5%) となり, 遊離塩酸を欠く症例は17例 (42.5%) で

あった。

Tab. 10. Gastric Acidity of  
Rheumatoid Arthritis

Acidity	No. of Cases	%
Hyperacidity	7	17.5
Normacidity	6	15.0
Hypacidity	10	25.0
Achylia	17	42.5

### 3. 小 括

関節リウマチ患者の胃液酸度に関しては Coates<sup>30)</sup> はその22%に無酸症を認めたと述べ、本邦でも森永<sup>5)</sup> 加藤<sup>31)</sup> 等は夫々57%、60%に減・無酸症を認めたと報告している。D. H. Collins<sup>6)</sup> は関節リウマチに於いては貧血と無酸症との間に一定の傾向をみなかったというが、C. L. Short 等<sup>43)</sup> は無酸症のある場合、貧血がより多く認められたし、胃液の無酸が鉄の吸収を妨げ、貧血発生の一因子をなしているものと想定しているようである。一般貧血の治療に鉄剤投与の際、稀塩酸、ビタミンC等を添加することは現在広く行われているところである。抗悪性貧血物質<sup>16)</sup> の生成に関連しても、上述の如き胃酸分泌の障害は関節リウマチ貧血に関与するところがあるものと考えられる。著者は関節リウマチの67.5%に減無酸症を認め、その中遊離塩酸を

欠くものが42.5%にみられた。

## IV 結 論

著者は慢性多発性関節リウマチ63例につき、血液像、肝機能、血清蛋白像ならびに胃液酸度につき検索を行い次の結論を得た。

1. 関節リウマチの62% (63例中39例) に貧血を証明した。正色素性のものが最も多かった。

2. 骨髓像に於いては、赤血球系細胞数の絶対的な減少が認められた。

3. 肝機能検査では、蛋白代謝障害に関係ありとせられる高田氏反応が症例の83%に認められ、尿ウロビリノーゲン反応陽性のものは28%、Bromsulfalein 試験陽性のものは64%、馬尿酸合成試験は25%に障害を認めた。インスリン感性試験は全例異常な成績を示した。

4. 血沈は高度促進例が多く、血清蛋白分層では Albumin の減少、 $\gamma$ -globulin,  $\alpha$ -globulin の増加、 $\beta$ -globulin の減少をみた。従って A/G は著しい低値を示した。

5. 胃液酸度で無・減酸例は67.5%に認められた。

本報告の要旨は、昭和33年6月29日、第2回日本リウマチ協会総会の席上発表した。

## 文 献

- 1) 三沢敬義：リウマチ性疾患，中外医学社，昭31.
- 2) 鳥居敏雄外：リウマチ及びその周辺の疾患，金原出版，1956.
- 3) G. D. Kersley: The Rheumatic Diseases, 3rd Ed., William Heinemann, 1950.
- 4) W. S. C. Copeman: Textbook of the Rheumatic Diseases, 2nd Ed., Livingstone, 1955.
- 5) 森永 寛：岡大温研報 (16) 35, 昭31.
- 6) D. H. Collins: Lancet, ii, 548, 1935.

- 7) Pemberton: 6) より引用.
- 8) Heilmeyer: 第14回日本医学会総会々報, 91, 昭31.
- 9) M. R. Jeffrey: J. A. M. A, 153 (3), 241, 1953.
- 10) 青木 秀: 温研紀要 7 (3), 1, 昭30.
- 11) 岸田専蔵: 岡大温研報 (16), 19, 昭31.
- 12) 藤田輝雄: 内科 1 (5), 4, 昭33.
- 13) 三沢敬義外: 臨牀検査の実際, 医学書院, 昭33.
- 14) V. Laine, T. Holopainen and H. M. Koskinen: Acta Rheum. Scand. 1 (1) 184, 1955.
- 15) 畑 一郎, 莊野 満: 温研紀要, 7 (3) 76, 昭30.
- 16) 小宮悦造: 臨牀血液学, 南山堂, 昭29.
- 17) K. Seidel u. G. Schmidt: Münch. med. Wschr. 98 (7), 224, 1956.
- 18) 石橋丸応: 岡大温研報 (24), 54, 昭34.
- 19) Brit. med. J.: 509, March 2, 1957.
- 20) 大島良雄外: 最新医学 12 (3), 575, 昭32.
- 21) 金井 泉: 臨牀検査 30版, 昭33.
- 22) J. Houli et al: Ann. Rheum. Disease 13, 327, 1954.
- 23) Curtis and Pollard: 22) より引用.
- 24) 児玉俊夫: 関節リウマチの臨牀, 医学書院, 昭29.
- 25) 佐々木智也外: リウマチ 1 (1) 51, 昭33.
- 26) 矢野良一外: 臨牀リウマチ学 医学書院, 昭33.
- 27) 野手信哉: 内科最近の進歩 2, 589, 昭31.
- 28) 伊藤昭華: 温研紀要 8 (1), 1, 昭31.
- 29) Bachert: Zbl. inn. Med. 59, 689, 1938.
- 30) Coates: A. Fischer: Rheum. u. Grenzgebiet 83, 1933.
- 31) 加藤浩志: 温研紀要 9 (1) 48, 昭32.
- 32) 上村家門: 岡山医誌 66 (4), 643, 昭29.
- 33) Marmont: Arch. maragliano path. clin. 3, 1289, 1948.
- 34) Hayhoe and Smish: J. clin. path. 4, 47, 1951.
- 35) Schade-Caroline: Science (104) 340, 1946.
- 36) 葛谷信貞他: 内分泌のつどい第2集, 325, 昭30.
- 37) 紺野邦夫: 医学のあゆみ: 物質代謝 2, 161, 昭30.
- 38) 伊藤昭華: 温研紀要 4 (4), 1, 昭27.
- 39) 松尾武澄: 温研紀要 8 (3), 1, 昭31.
- 40) H. M. Evans: 日内分泌誌 30 (7) 385, 1954.
- 41) Comroe's: Arthritis and Allied Conditions. 5th Ed. 1953.
- 42) M. Michael, Jr.: Harrison's Principles of Internal Medicine, 483, 1952.
- 43) C. L. Short, W. Bauer and W. E. Reynolds: Rheumatoid Arthritis. 1957. Harverd Univ. Press.

## Clinical Studies on Anemia in Rheumatoid Arthritis

Yasuhisa YAMAMOTO

Division of Internal Medicine, Balneological Institute, Okayama University  
(Director: Prof. Hiroshi MORINAGA)

Anemia of moderate severity is commonly present in patients suffering from rheumatoid arthritis, but one to which little attention has been paid and despite its frequency the exact mechanism of its production is uncertain.

Anemia in rheumatoid arthritis is refractory to anti-anemic therapy. The presence of anemia may hinder adequate physical or orthopedic treatment and may produce a degree of lassitude that considerably aggravates the joint disability.

This anemia, therefore, seemed worthy of study and investigations of three aspects are reported here:

1. Changes in peripheral blood, bone marrow, liver function and gastric acidity.
2. Alternations in iron metabolism.
3. Balneotherapy and anemia in rheumatoid arthritis.

#### **I. Peripheral Blood Picture, Liver Function, Serum Protein Fraction and Gastric Acidity.**

1. The peripheral blood and bone marrow.

The number of erythrocytes is  $558\sim 216\times 10^4/c. mm.$  (average:  $402\times 10^4/c. mm.$ ), hemoglobin-content:  $110\sim 40\%$  (average:  $78.6\%$ ), and the color index is about 1.0. The anemia of rheumatoid arthritis treated is mostly normochromic. The white blood cell count is between 11200 and 3720/c. mm. (average: 7504/c. mm.), and the number of leucocytes in 80% of the cases ranges within the normal limits. Eosinophilia is observed 27% of the cases.

Films of the sternal marrow showed no major abnormality in the eight cases examined. Several minor points, however, deserve mention. The nucleated cell count was diminished in seven cases examined, and the decrease of normoblasts in bone marrow would explain the reduced red cell count in peripheral blood. The myeloid series showed a relative increase.

2. Liver function tests and gastric acidity.

To illustrate the possible appearance of liver function disturbances in connection with rheumatoid arthritis, the author has made different liver function tests on patients suffering from this disease. From the results it appears that in protein metabolism tests more than 83% of the cases gave abnormal albumin/globulin ratios and Takata's and erythrocyte sedimentation reactions. The detoxication capacity determined by hippuric acid synthesis tests had decreased in 25% of the cases examined. The dye excreting capacity, determined by the bromsulfalein tolerance test, was found to be reduced in 64% of the cases examined. The urin-urobilinogen test showed positive in 28% of the cases.

In all cases the insulin sensitivity test gave pathological readings.

Of 40 cases examined, anacidity of gastric juice was observed in 17 cases,



subacidity in other 10 cases and normacidity, hyperacidity in remaining 13 cases. Thus, a decrease in the gastric acidity was found to occur in 67.5% of the cases.

### 3. Serum protein fraction.

The total serum protein of 31 cases with rheumatoid arthritis appeared to be on the same level as in normal material. Serum protein fraction was determined in 19 cases by paperelectrophoresis. In rheumatoid patients, albumin fraction of serum protein decreased and  $\gamma$ -globulin fraction increased in all cases examined, compared with the data of normal subject as a control. Albumin/globulin ratio of rheumatoid arthritis was below the 5% rejection limit of normal value.