inflammation—its management today and in the future

慢性関節リウマチ治療の現在と展望

rheumatoid arthritis—its present management and trends for the future

七川欽次・武仲善孝*

Kanji Shichikawa・Yoshitaka Takenaka

慢性関節リウマチの薬剤治療は、抗炎症剤の投与が中心であり、その選択、投与時期について、もっとも関心が払われている。これらに関して、筆者らの教室で現在試みている若干の方法について述べたい。

金または d-ペニシラミンの早期投与

活動性の低い患者、すなわちたいい少数の関節が罹患しているものに対しては、非ステロイド抗炎症剤で十分疾患をコントロールでき、患者も仕事をつづけることが可能である。しかし、多くの普通の症例では、非ステロイド抗炎症剤のみで疾患を十分コントロールできない。この際、非常に早い時期から金や d-ペニシラミン投与を開始することは、これらの薬剤が多少とも、早晚副作用を招来することを考え合わせ躊躇される。一方、よく知られているように、炎症に対する薬剤治療は、できるだけ早期に、炎症が最盛期に達する前にはじめるべきであることに異論はない。

そこで筆者らは、いわゆる抗リウマチ剤、すなわち金や d-ペニシラミンのようなものは、早期に、しかし副作用があらわれないように、あるいはそれが重篤にならないように、最少の有効量を与えるようにすれば、もっと有効ではないだろうかと考えた。

しかし、金や d-ペニシラミンをできるだけ早期に投与すれば、慢性関節リウマチの進行を阻止したり、著明に軽減するということはよく証明されていない。1980年のはじめに、日本リウマチ協会薬効検定委員会は、慢性関節リウマチ患者の発病 1 年以内の症例における金および d-ペニシラミンの効果に関する臨床照群としてインドメタシン治療群が組み込まれている。試用を開始した。对患者に与える治療の種類は、薬効検定委員会が無作為割り当てを行い決定される。この臨床試用の成績は、現在進行中であり、発表の段階ではないが、筆者らおよび二、三の同僚の臨床試用成績を通覧して、有望な結果が得られそうなので、少し紹介したい。

金の用量と副作用

筆者らの教室での金の投与量は、sodium aurothiomalate の 2 週ごと 25mg、ときには 10 mg の注射であ

表 1 side effects of gold treatment

No. of patients dose of gold (sodium thio- malate)	117 weekly 100mg inj. (Shichikawa, 1963)	111 weekly 50mg inj. (Komatsubara, 1975)
stomatitis	14 (11.9%)	4 (3.6%)
skin rush	31 (26.5%)	23 (20.7%)
itching	20 (17.1%)	15 (13.5%)
loss of hair		8 (7.2%)
edema		1 (0.9%)
proteinuria	9 (7.7%)	1 (0.9%)
others	1 (0.9%)	2 (1.8%)
total	50 (42.5%)	54 (49%)

表 2 side effects of gold treatment
(Shiga University of Medical Science, 1981)

no. of patients	30	per cent
skin rush and itching	10	33
stomatitis	5	17
edema	2	7
proteinuria	1	3
loss of appetite	1	3
loss of hair	1	3
total	17	57
discontinuations because of side effects	8	27

る。このように、従来よりも少量の注射によっても副作用の発生率は低くならないようであるが、重症な副症状はみられないし、しかも効果は十分にあらわれる。

表 1 には、sodium aurothiomalate の 1 週 100mg の注射、および 50mg 注射時の副作用の発生率を示してある¹⁾。両者に大きなへだたりはない。表 2 は現在の当教室における 2 週ごと 25mg (時には 10mg) 注射のものであるが、副作用の発生率は前の者とくらべ、大きな差はない。ただ重症なものは最近みられなくなっている。

d-ペニシラミンの用量と副作用

d-ペニシラミンについても、筆者らの教室では、少量で開始するようにしている。たとえば 1 日 50mg、ときには 30mg で投与を開始する。

* Department of Orthopedics, Shiga University of
Medical Science 滋賀医科大学整形外科教室

表 3 clinical and laboratory findings in patients treated for one year with gold, penicillamine or indomethacin

gold treatment group													
patient	sex, age	duration of disease	stage, class	number of joints involved		grip strength		morning stiffness		BSR		RF	
				B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
Kojima	F, 41	6m	1, 2	6	→ 1	147	→260	30m	→ 0	30	→18	—	—
Morie	F, 52	5m	1, 2	19	→ 3	245	→300	120m	→ 5	30	→13	—	—
Seidai	F, 49	10m	2, 2	11	→ 2	195	→260	5m	→ 0	25	→18	—	—
penicillamine treatment group													
Inukai	F, 46	12m	1, 2	6	→ 2	124	→230	60m	→ 0	37	→ 7	+	—
Miyatake	F, 38	2m	1, 2	10	→ 1	250	→270	270m	→ 0	33	→18	+	—
Tokuan	F, 50	6m	2, 3	22	→22	95	→115	20m	→95	65	→22	+	+
(discontinuation because of side effects after one month's treatment)													
Indomethacin treatment group													
Matsumoto	F, 47	5m	1, 2	6	→ 7	97	→103	60m	→60	26	→73	+	+
Wakushima	F, 22	7m	1, 2	3	→ 2	270	→260	15m	→ 0	96	→32	+	+
Seo	F, 46	5m	1, 1	14	→ 2	270	→270	30m	→10	17	→55	—	±
B : before A : after													

B : before A : after

成績

これから述べる金または d-ペニシラミンの、慢性関節リウマチに対する早期投与成績は、例数も少なく確かなことはいいにくい、対象症例が適確に診断されていること、たとえばもっともだじな罹病期間について正確に調査されているという点などは、成績評価に当たって有利なことである。

表 3 には、ほぼ 1 年間観察された症例についての成績を示してある。金またはペニシラミン治療群が、臨床所見および検査成績でよい結果が得られていることがよくわかる。インドメタシンで治療された患者は、主観的な評価や臨床所見に改善がみられても、血沈の上昇があったりしている。その他、対照群に属する 1 例は、臨床症状が悪化して、試験から脱落している。

上に述べたと同じようなデザインの臨床試用は、すでにスカンジナビアの研究者によってなされている。Mäkisara et al. (1978)²⁾が、発症後 3 年以内の慢性関節リウマチの患者をペニシラミンまたは金で、1 年間治療した成績を発表している。各患者に与えられる治療の種類は無作為抽出により割り当てられている。その成績をみると、ペニシラミンが 36 例に、金が 34 例に 1 年間投与され、罹患関節数、握力、朝のこわばりで有意の差があり、検査成績では、血沈、ヘモグロビン、セルロブラスミン、糖蛋白、免疫グロブリンはすべて高い有意差で改善している。また、Waalser-Rose 値は、大部分低下している。しかし、このようなたいへん有望な成績であ

表 4 X-ray findings before and after treatment for one year with gold, penicillamine or indomethacin

treatment	number of patients	before (grade)	after (grade)
gold	3	0 2	0 2
penicillamine	2	1 0	0 0
indomethacin	3	0	3 0 3

るけれども、レントゲン像のほうは、これまた大きな有意差で進行している。しかし、この研究では対照群がないので、骨の変化がある程度おさえられたのかどうかはわからない。

これに関する筆者らの臨床試用の成績では、同じように手と足のレ線像の最初と 1 年後のものとの比較では、表 4 に示すように、金およびペニシラミン治療群では、進行はみられない。なお、1 例において、臨床症状が改善するにつれて、骨粗鬆症がなくなり、改善されている。一方、インドメタシン治療群では、レ線変化の進行ははっきりと認められる。

以上から、金やペニシラミン治療は、多くの保留があるけれども、発症 1 年以内の慢性関節リウマチ患者に対して、非常に早期に投与を開始すれば、疾患の進行を遅

表 5 very low dose penicillamine (Pc) treatment in rheumatoid arthritis

case	sex, age	stage, class	duration of symptoms (yrs.+mos.)	dose(mg)	duration of Pc administration (yrs.+mos.)	adverse effects (mos.)	results*(mos.)
(1) classical	M, 50	3, 3	10	100/2 dys.	4+ 1	none	2 (4)
(2) classical	M, 70	4, 3	14	100/2 dys.	2+ 9	dermatitis (0)	2 (3)
(3) classical	F, 43	1, 2	2+6	50/ dy.	1	dermatitis(2.5)	3 (1)
(4) classical	F, 63	4, 3	12	50/ dy.	11.5	{hardness of hearing(4.5) dermatitis(6)	1 (5) discontinuation
(5) classical	F, 41	4, 3	18	30dy.→60dy.	10	itch (0)	3 (2)
(6) definite	F, 55	1, 2	3	50/ dy.	4.5	stomatitis (2)	2 (1)
(7) classical	M, 67	3, 3	7	30/ dy.	3.5	none	3 (1)
(8) classical	F, 65	4, 2	21	50/ dy.	3	none	0
(9) definite	F, 52	1, 3	1+4	50/ dy.	1	none	0

* 3 points measurement { 1 : subjective sense of well-being
1 : decrease in the titer of rheumatoid factor
1 : subsidence of inflammation (ESR) total points { 3 : excellent
2, 1 : good
0 : fair

らせ、またレ線変化をも改善できる可能性があるのではないかと考えている。

少量ペニシラミンの治療

1 例のペニシラミン治療の患者で、1 日 100mg で開始されたが、胃障害のため 1 カ月で中止された。この点、もっと少量投与で開始すれば、耐性がよりよく、効果も期待できたのではないかと考えられる。そこで、表 5 にペニシラミン少量投与症例の成績を、参考までに示した³⁾。現在ではもっと多数例行っている。表にみるように、60% に有効、33% に著効が得られた。しかし副作用は 50% 以上にみられ、1 例では発疹と難聴のため中止している。少量の金投与の場合と同様に、副作用の発生率はそれほど減少していないが、重症なものはみられていない。最初 1 日 50mg、あるいは 30mg から始めても、効果発現までの期間も、従来の投与法に比してそれほど変わらない。

むすび

慢性関節リウマチの発病後、ごく早期のものに、金や d-ペニシラミンのごく少量投与を開始することにより、

従来の方よりも治療効果をずっとあげうるのではないかと思われ、有望であるが、なお今後の問題で、成績を追及していくつもりである。

データの供与を戴いた国立大阪南病院整形外科前田晃、大阪成人病センター整形外科小松原良雄、住友病院整形外科宮内寿彦の諸先生に深謝致します。

文 献

- 1) 小松原良雄：金治療と副作用。リウマチ病Ⅳ（七川敏次編）。永井書店、1977、p241-260。
- 2) Mäkisara, P., Nissilä, M., Kajander, A., Martio, J., Von Essen, R., Anttila, P., Mäkisara, G.-L.: comparison of penicillamine and gold treatment in early rheumatoid arthritis. Scand J. Rheumatology 7: 166-170, 1978.
- 3) Nishibayashi, Y., Shichikawa, K., Takenaka, Y., Kobayashi, I., Doi, K.: Low and ultra-low dose penicillamine treatment in rheumatoid arthritis. Rev. Rhum. numéro spécial, abstracts of XVth International Congress of Rheumatology 0106, juin 1981.