慢性関節リウマチに対する methyl B₁₂ の効果

——特に関節液の変化を中心に——

宮本繁仁・鈴木昌則・傳田正史・溝口良純・井上哲郎*

The Effect of Methyl B₁₂ on rheumatoid patients—special reference to change of the synovial fluid— Recent study revealed that methyl B₁₂ had some immuno-modulating action. In this report we studied immuno-modulating action of methyl B₁₂ with serological change of synovial fluid to 10 RA patients. The effects were evaluated with pre and post administration of methyl B₁₂ on the Lansbury index, concentration of synovial immunoglobulin and complement.

Morning stiffness and joint index had significantly improved. In synovial fluid, uneffective group had more increased rate of immunoglobulin and effective group had a increased level of CH₅₀, C₃ but there were no statistical significance. In this study shows that methyl B₁₂ may have some immuno-modulating action.

Shigehito Miyamoto・Masanori Suzuki・Masasi Denda・Yosizumi Mizoguchi・Tetsuo Inoue*

* Department of Orthopedic Surgery, Hamamatsu University, School of Medicine

近年、末梢神経障害に対して有効とされている補酵素型ビタミン剤、メチル B₁₂ (一般名メコバラミン、商品名コバメチン) が免疫系に関与し、免疫調節作用を有することが知られ、基礎的^{1,2)}・臨床的検討^{3,4)}がいくつかなされている。しかし、免疫異常を有すると考えられる慢性関節リウマチ (RA) において、その病巣局所でどのように作用し、何を動かしているのかの検討はいまだなされていない。今回、筆者らは RA 患者に本剤を投与し、投与前後における臨床症状の推移、ならびに関節液、および血中の免疫系のパラメータなどを検討する機会を得たので報告する。

方 法

当科外来通院、または入院治療中の ARA 診断基準で definite 以上の RA で、重篤な合併症を有さない、平均年齢 54.2 歳、平均罹病期間 8.4 年の女性 10 例を対象とし、補酵素型ビタミン B₁₂ 製剤、メチル B₁₂ 製剤 1500 μg/day、12 週間の連続投与を行った。そして投与前後における血液ならびに関節液における各種因子の変動を検索した。免疫学的検索事項として、血液では免疫グロブリン、IgG、IgA、IgM、補体 CH₅₀、C₃、C₄ リウマチ因子 (RA) を、関節液では血液と同項目のほか、さらに immune complex (C1q solid phase)、ビタミン B₁₂ を測定した。また臨床症状の推移は、Lansbury index における血沈、朝のこわ張り、握力、関節指数 (joint index) の四項目で検討した。

一方、対照群として、この間外来を受診し、ARA 診断基準で definite 以上で膝関節水腫の持続する、平均年齢 55.4 歳、平均罹病期間 10.5 年の RA、男 1 例、女 6 例、計 7 例に対し同様項目で検討した。なお、この間、治療法はできるだけ変更せず、投与群は原則として、金、D-PC などの免疫調節剤の投与を 6 カ月以内に中止している症例とし、対照群でも同様であるが、金剤、D-PC に関しては、維持量に達している症例は含めた。

結 果

① 臨床症状の推移をみると、投与群では、投与前と比し、Lansbury index で 7% の改善をみている (図 1)。Lansbury index における 4 項目いずれも改善がみられているが、統計学的に有意であったのは、朝のこわ張り と 握力であった (P < 0.05)。個々の項目の改善率をみると、朝のこわ張りが一番よく 17%、ついで血沈が 14%、握力が 11%、joint index が 10% といずれも 10% 以上の改善をみている (表 1)。

一方、非投与群では、血沈を除いて他の項目は改善がみられるが、その幅は少なく、Lansbury index でも投与前にくらべ、3.7% の改善をみているが、統計学的有意差はなく、個々の項目においても有意差は認められなかった (表 1)。一方、投与前後における免疫グロブリン値をみると、IgG、IgA、IgM は血液、関節液、いずれにおいてもわずかずつだが増加し、減少傾向は認められなかった。補体系では、総体としてみた補体 CH₅₀ は、血液、関節液、いずれも増加しているものの、C₃ は血液が漸増、関節液が漸減、C₄ は血液、関節液、いずれも減

* 浜松医科大学整形外科教室

表 1 投与前後における Lansbury index 各項目の変化

		M. S.	J. I.	握 力	ESR	Lansbury index
投 与 (n=10)	前	178±215	79.0±26.0	82.4±31.0	82.6±28.0	77.5±22.5
	後	148±212	71.0±32.7	92.0±33.6	71.7±22.7	72.3±21.2
	t	P<0.05	N. S.	P<0.05	N. S.	N. S.
非投与 (n=7)	前	120±128	69.1±29.7	114.0±58.0	52.1±15.2	57.1±25.0
	後	103±120	60.6±22.7	121.7±56.5	52.3±22.7	53.4±26.9
	t	N. S.	N. S.	N. S.	N. S.	N. S.

図 1 Lansbury index の推移

図 2 血液免疫グロブリンの推移

少しているが、その増加・減少に統計学的有意差は認められなかった。また、非投与群では、免疫グロブリン、IgG, IgA, IgM は血液、関節液、いずれも増加し、補体系では、CH₅₀, C₃, C₄ の3者とも血液では増加し、関節局所では減少といった同じ反応を呈していたが、統計学的有意差はなかった。関節液ビタミン B₁₂ は、投与

図 3 関節液一免疫グロブリンの推移

群では、増加、減少さまざまであるが、平均して軽度の増加があり、これがどのような意義をもつかは不明である。

① Me. B₁₂ 投与群において、Lansbury index が投与前値に比して、投与後10%以上改善した群を改善群、それ以下、または悪化を非改善群とすると、改善5例、非改善5例と同数であった。両者の血清免疫グロブリン値をみると、統計学的有意差は認められないものの、その増加率が非有効群において大であった(図2)。しかし、関節液では、特別な傾向は認められなかった(図3)。

一方、補体系をみると、血液では一定の傾向はないものの、関節液にて、有効群では CH₅₀ の明らかな増加、C₂ の軽度増加、C₄ の低下が認められるのに対し、非有効群では CH₅₀ で2例、C₃ で1例の増加がみられる以外、いずれも低下し、全般的には明らかな低下が認められる(図4)。さらに、関節液における immune complex

図4 関節液—補体の推移

(C1q solid phase) をみると、有効群ではいずれも投与前値が、1.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下であり、投与後も同様であるのに対し、非有効群では5例中3例が高値を呈し、さらに投与後、前値に比して、IC値の増加も3例に認められた(図5)。

考 察

近年の免疫学的知見の増大により、その本態は不明であるが、RAにおいては、その病態発現、病状の維持、進展に対し、なんらかの免疫学的機序が関与していることは確実と考えられている⁵⁾。特に病巣場である関節において、各種免疫現象が観察されているが、Chatopadhyay など⁶⁾ による、RA 関節液の *in vitro* 免疫グロブリン産物を検討した結果では、supressor T cell function の低下が示唆されている。また、本邦でも仲村 など⁷⁾ による RA 関節液の免疫能に関する報告があるが、それによれば、必ずしも supressor T cell function が低下しているとはいえず、逆に B cell function が異常亢進していることを報告している。このように T cell subset の異常、B cell function の異常、関節液中におけるリンホカイン様物質の存在、免疫複合体 (immune complex) の存在、補体系の低値などさまざまな報告があるが、いずれも RA における免疫学的機序の関与を示唆するものと考えられる。

RA の病態発現、炎症の維持、進展になんらかの免疫学的機序が関与しているという事実より、近年、RA 治

表2 関節液—immune-complex の推移

	投 与 前	投 与 後
有 効 群	1.5	1.5
	1.5	1.5
	1.5	1.5
	1.5	1.5
	1.5	1.5
非 有 効 群	1.5	1.5
	1.5	4.7
	10.4	47.4
	53.4	35.1
	25.8	30.0

療体系の一環として、炎症抑制には直接関与しないが、免疫担当細胞に作用することにより、間接的に炎症抑制に働く薬剤として、D-PC, levamisole, CCA などのいわゆる免疫調節剤が脚光を浴びている。

今回、筆者らが使用したメチル B_{12} は、従来末梢神経に対して有用であるとされていたが、N.K. Jerne⁸⁾ により、神経系と免疫系が情報伝達機構などの生物学的および機能的な面において類似していることが報告されたことにより、免疫系に関与することが注目された。この点に注目した滝本などは、マウスを用いた実験系で、メチル B_{12} は、①リンパ球幼若化反応を増強し、②抗体産生能を増強し、③固形腫瘍の増大抑制など、免疫系に関与し、いわゆる免疫調節剤として作用することを報告した。こうしたことより、メチル B_{12} は、免疫調節作用を有すると考えられ、臨床的に有用であるとの報告がいくつかなされている。しかし、RA の病巣場である局所関節において、通常の投与経路で、免疫系がどのように動くのか、臨床的に検討した報告は少ない⁹⁾。今回の筆者らの結果からみると、臨床症状では従来の報告と同様に、統計学的有意差はないものの、大多数の症例で Lansbury index の改善がみられている。また関節液における免疫系の検討では、免疫グロブリンでは一定の傾向はみられないものの、補体 CH_{50} 、 C_3 において、投与群のなかで有効群と非有効群では明らかに分別され、有効群においては CH_{50} 、 C_3 が増加傾向を示すが、 C_4 では定傾向はない。一方、非有効群では C_3 、 C_4 、いずれも低下傾向を示している。

以上の結果よりみると、有効群では直接・間接いずれかは不明であるが、メチル B_{12} の投与により、低下もしくは機能の落ちた補体機能の増強効果があることが考えられよう。一方、非有効群をみると、免疫複合体 (immune complex) が投与前より高値を呈していることより、免疫反応の盛んな時期には、免疫調節的な mild な薬では流れをかえることはできないのか、それとも、投与量が不適切であったのか不明であるが、いずれにせよ

向後の課題として *in vivo* における細胞レベルの免疫能の検討、投与量の問題などの検討がさらに必要と考えられる。

まとめ

RA に対し補酵素型ビタミン、メチル型 B_{12} を、1,500 $\mu\text{g/day}$ 連続投与し、投与前後における臨床症状、および局所関節液の変化について検討した。

① 臨床症状の変化を Lansbury index で検討した。投与前と比較して7%の改善をみている。各項目別では、朝のこわ張り、関節指数が危険率5%で有意差が認められた。他の項目も改善は認められるものの有意差を認めるには至らなかった。一方、非投与群でも、臨床症状の改善は認められたが、改善度は低く、また統計学的有意差も認められなかった。

② 全般的に投与群、非投与群で、血液、関節液における変化に一定の傾向はなかった。

③ Lansbury index の改善率10%以上を有効群、それ以外、または悪化を非有効群とすると、血液学的に有意差はないものの、非有効群では有効群に比して免疫グロブリンの増加率が大きであった。さらに関節液、補体系において、 CH_{50} 、 C_3 、いずれも有効群では増加傾向にあるのに対し、非有効群ではいずれも低下傾向が認められた。

④ immune complex (C1q solid phase) は、有効群では投与前、全例 1.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下であり、投与後も変動はなかった。しかし非有効群では、投与前値が高く、投与後も IC 値の上昇する傾向がみられた。

⑤ ビタミン B_{12} 値は分散が大きく、一定の傾向は得られなかった。

⑥ 以上より、メチル B_{12} は RA に対し、臨床症状

改善に作用し、また免疫学的にもなんらかの作用を有しているものと推測された。

本論文の要旨は第28回日本リウマチ学会で発表した。関節液の測定に際し、ご協力を戴いた三共株式会社に感謝する。

文 献

- 1) 滝本義一, 吉松賢太郎, 磯村純一, 池田友久, 守本富昭, 大沢利昭: メチル B_{12} の免疫調節作用. 炎症 1: 299-303, 1981.
- 2) 坂根 剛, 本田正明, 谷口善男, 小谷宏行: ヒトリンパ球の *in vitro* 免疫反応とメチル B_{12} によるその修飾. アレルギー 30: 244-251, 1981.
- 3) 宗広忠平, 菅原洋一郎: メチル B_{12} の免疫調節剤としての慢性関節リウマチに対する効果. 医薬ジャーナル 19: 1093-1098, 1983.
- 4) 井上和彦, 佐々木晶子: メコパラミン投与による、慢性関節リウマチ症状変化の臨床的検討. 臨床と研究 58: 3740-3746, 1981.
- 5) Jannosy, G., Panayi, G., Duke, O., Bofill, M., Poulter, L.W., Goldstein, G.: Rheumatoid arthritis: A disease of T-lymphocyte/macrophage immunoregulation. Lancet 2: 839-842, 1981.
- 6) Chattopadhyay, C., Chattopadhyay, H., Natvig, J.B.: Lack of suppressor cell activity in rheumatoid synovial lymphocytes. Scand. J. Immunol., 10: 309-316, 1979.
- 7) 仲村恒敬, 柏戸敬道, 奥平邦雄, 谷本潔昭, 堀内淑彦: 慢性関節リウマチ関節液リンパ球の *in vitro* 免疫グロブリン合成. リウマチ 21: 290-297, 1981.
- 8) Jerne, N.K.: The immune system. Sci. Am. 229: 52-60, 1973.
- 9) 宮本繁仁, 井上哲郎, 溝口良純, 鈴木昌則: 慢性関節リウマチ関節液における CCA 投与前後の変化. リウマチ 23: 526-527, 1983.