報告

難治性慢性関節リウマチ (RA) における ロベンザリット2ナトリウム (CCA) と 防已黄耆湯との併用療法

Combined Therapy of Boi-ogi-to and Lobenzarit Disodium in the Treatment of Intractable Rheumatoid Arthritis

磯部 秀之¹⁾ 前田 平生²⁾ 伊藤 幸治¹⁾
菊谷 豊彦³⁾ 松多 邦雄^{1,4)}

Hideyuki ISOBE¹⁾ Hiroo MAEDA²⁾ Kouji ITOU¹⁾
Toyohiko KIKUTANI³⁾ Kunio MATSUTA^{1,4)}

要旨 抗リウマチ剤の CCA (ロベンザリット2ナトリウム) と防已黄耆湯を併用すると、相乗効果があると報告されている。我々は、その相乗効果が難治例の RA 患者にも認められるか検討した。難治性で活動性が高く (赤沈50以上)、防已黄耆湯の証と思われる女性の RA 患者を二群に分け、一群はまず防已黄耆湯を開始し、あとで CCA を加える群 (A群)、もう一群は防已黄耆湯と CCA を同時に開始する群 (B群) とし、投与前後における赤沈、CRP、A/G 比、Hb により効果判定を行った。CCA は1錠 (80mg) の少量投与とした。結果はA群で有効率66%、B群で46.2%、両群で55%であった。両群ともに改善傾向が認められ、CCA は少量でも効果が発現していることから、CCA と防已黄耆湯の併用は難治性の RA 患者にも相乗効果をもたらすと考えられた。また、HLA と有効性の関係について検討した。

Key words Combined Therapy, Boi-ogi-to, Lobenzarit Disodium, Synergistic Effects, Intractable Rheumatoid Arthritis, HLA

緒言

慢性関節リウマチ (RA) は、関節の腫脹、疼痛を主症状とする慢性の全身性炎症性疾患である。中年以降の女性に好発し、罹患関節の腫脹、疼痛、熱感がみられ、次第に悪化し、関節破壊と変形が起こる。血液検査では赤沈の亢進、CRP

陽性、A/G 比と血清鉄の低下、貧血などがみられる。病因は不明であり、したがって、原因治療がない。現代医学的な治療は主に薬物療法で、抗リウマチ剤、非ステロイド性抗炎症剤 (非ス剤)、ステロイド、免疫抑制剤などが使われる。抗リウマチ剤としては、金製剤、D-ペニンラミン、ブシラミン、サラズスルファピリジンなどがあり、

1) 医, 東京大学医学部物療内科, 東京, 2) 医, 埼玉医科大学総合医療センター輸血部, 埼玉, 3) 医, 菊谷医院, 神奈川, 4) 医, 松多内科医院, 東京

1) M. D., Medicine and Physical Therapy, University of Tokyo, Tokyo, 2) M. D., Blood Transfusion Service, Saitama Medical Center, Saitama Medical School, Saitama, 3) M. D., Kikutani Clinic, Kanagawa, 4) M. D., Matuta Clinic, Tokyo

表1 RA に使われる漢方処方 (エキス剤)

越婢加朮湯	防已黃耆湯
薏苡仁湯	疎経活血湯
桂枝加朮附湯	大防風湯
桂芍知母湯	加工附子

1. The structural formula is similar to those of mefenamic acid and flufenamic acid.
2. Without including cyclooxygenase, Lobenzarit does not exert inhibition.
3. It suppresses IL-1 production.

図1 Structural formula and characteristics of Lobenzarit (CCA)

ロベンザリット2ナトリウム (CCA) も抗リウマチ剤の一種である。一方, RA に対する漢方治療は昔から試みられており, 有効例の報告も少なくない。よく用いられる処方のうち, エキス剤となっているものは表1のごとくで, 防已黃耆湯もよく用いられる処方の一つである。RA の活動性の低い症例では漢方薬のみでも対処できるが, 活動性の高いものでは抗リウマチ剤, 非ステロイド, 免疫抑制剤などと併用される。従来, RA における漢方治療は現代医学の薬物とは作用機序が異なるとされ, 漢方薬の温熱作用, 補虚作用, 利水作用, 駆瘀血作用は現代医学の薬物には求められないものであり, 併用の意義は十分あるとされてきた。しかし, 併用により相乗作用がみられたとの報告は少ない。埼玉医大の大野らは, 抗リウマチ剤の一種である CCA と漢方エキス剤の防已黃耆湯の併用により, 相乗効果がみられたと報告している¹⁾。

図1に CCA の構造式を示す。CCA は構造式がメフェナム酸やフルフェナム酸と類似しているが, シクロオキシゲナーゼの合成抑制作用がなく, 効果はTリンパ球, Bリンパ球に対する作用や IL-1 産生抑制作用を介すると考えられている。

表2 防已黃耆湯の構成生薬とその使用目標

構成生薬

防已, 黃耆, 朮, 生姜, 大棗, 甘草

使用目標

防已黃耆湯は変形性関節炎に著効があり, これで治した患者はどれほどあるかわからない。膝関節に水のたまっている時でも, これの内服で簡単にとれる。またリウマチ性の関節炎に用いることもある。時によりこれに麻黄を加えることがある。麻黄と黄耆とを組合わすと関節の疼痛を緩解する力が強くなる。また附子を加えることもある。また桂枝を加えて五十肩に用いることもある。

一体に防已黃耆湯は, 肥満傾向のある人, 特に俗に水ぶとりと言われているような体質の人を目標にして用いるが, 必ずしも肥満が目標ではない。

大塚敬節著 “漢方治療の実際” より

防已黃耆湯の構成生薬は, 防已, 黃耆, 朮, 生姜, 大棗, 甘草で, 一般的には, 比較的体力が低下して汗をかきやすく, いわゆる水太りタイプの人で, 浮腫や尿量減少, 関節, 特に膝関節の腫脹や疼痛がみられるものに用いられる。大塚敬節は, 使用目標として, 変形性関節症で膝関節に水がたまっている時に著効がある, リウマチ性の関節炎にも用いる, 必ずしも水太りの人でなくてもよい, と述べている (表2参照)。

我々は, 防已黃耆湯と CCA の併用療法が難治例の RA 患者にも相乗効果を示すか検討した。

対象と方法

対象は東大病院物療内科, 松多内科医院の stage III以上, class 2以上で, これまでに抗リウマチ剤を多種使っており, 現在, 活動性の高い RA 患者 (関節痛, 関節腫脹が著しく赤沈 50 以上) のうち, 膝関節痛を訴え, 防已黃耆湯の証と思われる女性患者に限定した。患者を二群に分け, 一群は, まず防已黃耆湯を開始し, あとから CCA を加える群 (A群), もう一群は, 防已黃耆湯と CCA を同時に開始する群 (B群) として検討した。A群は9例, B群は13例である。CCA は1錠 (80mg) 朝一回の少量投与とし, 防已黃耆湯は一日量 5g を朝夕二回の分服とした。効果判定には8週以上必要と考えられるので (CCA は

遅効性で効果発現に8~12週程度必要)²⁾、投与期間を2カ月以上とし、観察期間中は抗リウマチ剤、非ステロイド、免疫抑制剤などの変更は行わなかった。

評価方法は赤沈、CRP、A/G比、Hbを使用開始前と効果判定時に測定し、原則として、4項目すべて改善しているものを「改善」、3項目改善しているものを「やや改善」、4項目すべて悪化しているものを「悪化」、3項目悪化しているものを「やや悪化」、それ以外を「不変」とした。また、どのような患者に効果があるかをみるために、一部症例(15例)についてHLAタイピングを実施した。方法はNIH標準法による。

結 果

A群9例、B群13例の両群間で、年齢、罹患年数、stage、classなどに有意差はみられていない。観察期間(投与期間)中の脱落例はみられなかった。観察期間には差がみられ、B群では1年以上の長期観察例(約2年が2例、約1年が1例)が3例含まれている。そのため、観察期間の平均はA群3.1カ月、B群7.2カ月である。しかし、B群でも長期投与例を除けば平均3.3カ月で、A群との差はない。期間中、副作用と思われるものは認められなかった。

防己黄耆湯開始後CCAを加えたA群の結果を表3に示した。「改善」4例、「やや改善」2例、「不変」1例、「やや悪化」1例、「悪化」1例となっており、「やや改善」以上は9例中6例で、66%に改善がみられている。

防己黄耆湯にCCAを同時に開始したB群の結果を表4に示した。「改善」3例、「やや改善」3例、「不変」3例、「やや悪化」1例、「悪化」3例となっており、「やや改善」以上は13例中6例で、46.2%に改善がみられている。

検査値の変化をまとめたのが表5、表6である。A群では、平均値が赤沈、CRP、A/G比、Hbすべて改善している。しかし、統計学的有意差はみられなかった。B群では、平均値が赤沈、CRPで改善しているが、A/G比、Hbではほとんど変化がなかった。これらについても、統計学的

有意差はみられなかった。

改善例についてその経過をみると、A群の症例2では、図2に示したようにCCA投与後二カ月目で改善がみられている。この症例はプレドニンの減量により炎症が再燃しており、防己黄耆湯やメソトレキセートを加えても改善しなかったものが、CCAを加えることにより改善している。図3に示したA群の症例3は、シオゾールが次第に効かなくなってきた症例で、防己黄耆湯を加えても改善しなかったが、CCAを加えることにより改善している。B群の症例2は、効果判定後にCCAを一時中止してみたところ、症状が悪化した、再開により回復している。

RA発症と関連があるとされているHLA-DR抗原についても検索した。表3、表4に示したように、HLAタイピングを行った症例は15例で、RA発症と関連があるとされているDR4.1の頻度は、6例(40.0%)であり、健常者対照群の30.8%に比べて増加傾向を示した。また、DR9抗原も6例(40.0%)みられ、対照群の28.6%に比較して増加していた。しかし、両抗原ともに、その差は統計学的に有意ではなかった。

次に、効果とHLA抗原との関係を見るために、対象症例を改善、やや改善、不変群(11例)と悪化群(4例)に分けて、DR抗原の頻度を比較した。DR4.1、DR9抗原の頻度は両群間で差はなかったが、DR2抗原は改善群では11例中2例(18.2%)であったのに対して、悪化例では4例中3例(75.0%)と高頻度にみられた。ただし、症例数が少なく統計学的には有意ではなかった(Fisher's exact $p=0.0732$)。

考 察

RAにおける漢方治療は、覚自症状の改善、全身状態の改善による患者のquality of lifeの向上につながる事が多い。軽症例では漢方治療のみでコントロールの可能な場合もある。しかし、難治性で活動性の高い症例では、漢方治療により(自覚)症状をある程度改善できても、その活動性をおさえ、検査値まで改善させることは非常に困難である。埼玉医大の大野らの抗リウマチ剤

表3 防已黄耆湯開始後, CCA を加えた症例 (A群)

症例	患者	年齢	罹患 年数	抗RA剤	ステロ イド	非ス 剤	MTX	Stage	Class	開始日	投与前後の臨床データの変化				判定	HLA-DR	
											検査日	ESR	CRP	A/G			Hb
1		75	4	D-PC	—	クリノリル	—	Ⅲ	2	H. 4. 6. 19	H. 4. 6. 18 H. 4. 10. 5	69 75	2. 3 3. 6	0. 80 0. 76	12. 6 12. 7	やや 悪化	
2		49	6	D-PC	5 mg	ロキシニン	+	Ⅲ	2	H. 4. 6. 4	H. 4. 6. 18 H. 4. 8. 25	68 50	6. 5 2. 3	1. 06 1. 16	11. 4 12. 4	改善	
3		63	4	シオゾール	—	インテパン SP	—	Ⅲ	2	H. 4. 6. 18	H. 4. 3. 27 H. 4. 8. 10	82 23	6. 2 2. 6	0. 97 1. 11	11. 5 13. 4	改善	DR 4. 1 DR 9
4		36	8	リドーラ	—	インテパン SP	—	Ⅳ	3	H. 4. 5. 25	H. 4. 5. 19 H. 4. 8. 6	80 70	2. 4 0. 4	0. 81 0. 80	11. 5 10. 0	不変	
5		61	10	シオゾール	—	ボルタレン	+	Ⅳ	3	H. 4. 6. 4	H. 4. 5. 28 H. 4. 9. 17	164 128	8. 2 5. 0	0. 72 0. 81	10. 3 10. 6	改善	DR 4. 1 DR 9
6		67	30	リドーラ	2. 5mg	フェルデン	—	Ⅳ	3	H. 4. 5. 11	H. 4. 4. 22 H. 4. 9. 7	58 52	2. 9 2. 0	1. 19 1. 26	12. 9 12. 8	やや 改善	DR 2 DR 14
7		65	2	シオゾール	5 mg	ロキシニン	—	Ⅲ	2	H. 4. 5. 15	H. 4. 5. 7 H. 4. 8. 6	80 78	7. 8 6. 9	0. 61 0. 70	10. 2 10. 6	改善	DR 1 DR 2
8		72	15	D-PC	5 mg	ボルタレン	+	Ⅲ	4	H. 4. 5. 14	H. 4. 5. 7 H. 4. 10. 12	60 28	3. 5 3. 7	1. 07 1. 11	10. 6 12. 5	やや 改善	
9		62	21	シオゾール	5 mg	インダシン	—	Ⅳ	3	H. 4. 7. 3	H. 4. 7. 17 H. 4. 9. 24	67 74	2. 2 3. 8	1. 00 0. 97	11. 3 10. 9	悪化	DR 2 DR 9

表4 防已黄耆湯と CCA を同時に投与した症例 (B群)

症例	患者	年齢	罹患 年数	抗RA剤	ステロ イド	非ス 剤	MTX	Stage	Class	開始日	投与前後の臨床データの変化				判定	HLA-DR
											検査日	ESR	CRP	A/G		
1	■	54	6	シオゾール	—	ナイキサン	+	Ⅳ	2	H. 4. 6. 26	H. 4. 5. 1 H. 4. 8. 25	105 111	9. 6 12. 1	0. 87 0. 83	8. 9 8. 4	悪化 DR 2 DR 12

2	66	10	—	5 mg	インダシン	+	Ⅳ	3	H.2. 8.6	H.2. 7.28	101	9.8	1.10	9.6	改善	DR 13 DR 14
3	48	2	リマチル	—	クリノリル	—	Ⅲ	2	H.4. 5.21	H.4. 4.27	62	5.9	1.09	12.6	不変	DR 9
4	58	4	リドーラ	—	ロキソニン	—	Ⅲ	2	H.4. 5.8	H.4. 3.13	110	2.5	0.88	10.8	不変	
5	58	9	—	10mg	—	+	Ⅲ	2	H.4. 5.21	H.4. 5.7	88	5.4	1.00	12.3	不変	DR 8.1 DR 9
6	64	5	—	5 mg	クリノリル	+	Ⅲ	2	H.4. 3.6	H.3.11.15	53	3.8	1.09	12.5	改善	DR 1 DR 12
7	73	15	シオゾール	—	クリノリル	—	Ⅳ	3	H.4. 6.29	H.4. 4.13	97	4.9	0.90	11.2	悪化	DR 4.1
8	68	27	サラゾピリン	—	—	—	Ⅳ	3	H.2. 9.20	H.2. 8.22	90	5.2	0.75	9.8	改善	
9	59	8	D-PC	5 mg	—	+	Ⅳ	2	H.4. 7.6	H.4. 4.13	97	10.0	0.97	10.7	やや 改善	DR 4.1 DR 7
10	54	14	シオゾール	—	オバイリン	—	Ⅳ	3	H.4. 5.27	H.4. 5.27	75	3.7	0.72	9.0	やや 改善	Dw 15
11	57	18	リマチル	—	クリノリル	+	Ⅳ	3	H.4. 6.19	H.4. 6.1	95	6.8	0.90	10.8	やや 悪化	DR 1 HR 6
12	51	1	シオゾール	—	ロキソニン	—	Ⅲ	2	H.3. 10.4	H.3. 9.27	55	1.8	1.06	12.1	悪化	DR 2 DR 4.1
13	49	22	リマチル	7.5mg	クリノリル	—	Ⅳ	3	H.4. 7.1	H.4. 6.3	54	5.5	0.91	11.9	やや 改善	DR 9 DR 13
										H.4. 9.26	50	1.2	1.06	11.6		

表5 防己黃耆湯開始後 CCA を加えた症例の効果判定 (A群)

症例	期 間	ESR	CRP	A/G	Hb	判 定
1	3.5カ月	69→75	2.3→3.6	0.80→0.76	12.6→12.7	やや悪化
2	2.5カ月	68→50	6.5→2.3	1.06→1.16	11.4→12.4	改善
3	2 カ月	82→23	6.2→2.6	0.97→1.11	11.5→13.4	改善
4	2.5カ月	80→70	2.4→0.4	0.81→0.80	11.5→10.0	不変
5	3.5カ月	164→128	8.2→5.0	0.72→0.81	10.3→10.6	改善
6	4 カ月	58→52	2.9→2.0	1.19→1.26	12.9→12.8	やや改善
7	2.5カ月	80→78	7.8→6.9	0.61→0.70	10.2→10.6	改善
8	5 カ月	60→28	3.5→3.7	1.07→1.11	10.6→12.5	やや改善
9	2.5カ月	67→74	2.2→3.8	1.00→0.97	11.3→10.9	悪化
$\bar{x}$ ± SD		80.9→64.2 ±30.1 ±29.6	4.67→3.37 ±2.34 ±1.76	0.914→0.964 ±0.178 ±0.192	11.37→11.77 ±0.88 ±1.17	

評価方法は4項目すべてが良くなっている場合を「改善」、3項目が良くなっている場合を「やや改善」、4項目すべてが悪くなっている場合を「悪化」、3項目が悪くなっている場合を「やや悪化」、それ以外を「不変」とした。判定は「改善」4例、「やや改善」2例、「不変」1例、「やや悪化」1例、「悪化」1例である。

表6 防己黃耆湯と CCA を同時に投与した症例の効果判定 (B群)

症例	期 間	ESR	CRP	A/G	Hb	判 定
1	2 カ月	105→111	9.6→12.1	0.87→0.83	8.9→8.4	悪化
2	25.5カ月	101→26	9.8→0.8	1.10→1.26	9.6→11.3	改善
3	4 カ月	62→61	5.9→4.4	1.09→1.03	12.6→12.4	不変
4	2 カ月	110→108	2.5→3.9	0.88→0.82	10.8→11.4	不変
5	5.5カ月	88→50	5.4→9.1	1.00→1.00	12.3→12.8	不変
6	7.5カ月	53→25	3.8→1.5	1.09→1.18	12.5→12.7	改善
7	4 カ月	97→101	4.9→12.4	0.90→0.89	11.2→9.6	悪化
8	24.5カ月	90→69	5.2→2.1	0.75→0.82	9.8→10.6	改善
9	2 カ月	97→65	10.0→7.7	0.97→0.92	10.7→11.0	やや改善
10	3.5カ月	75→71	6.7→2.3	0.72→0.79	9.0→8.1	やや改善
11	2 カ月	95→92	6.8→9.9	0.90→0.76	10.8→10.6	やや悪化
12	11カ月	55→81	1.8→3.5	1.06→0.97	12.1→11.1	悪化
13	2.5カ月	54→50	5.5→1.2	0.91→1.06	11.9→11.6	やや改善
$\bar{x}$ ± RD		83.2→70 ±19.9 ±27.1	5.99→5.45 ±2.51 ±4.06	0.941→0.948 ±0.12 ±0.148	10.94→10.89 ±1.57 ±2.51	

評価方法は4項目すべてが良くなっている場合を「改善」、3項目が良くなっている場合を「やや改善」、4項目すべてが悪くなっている場合を「悪化」、3項目が悪くなっている場合を「やや悪化」、それ以外を「不変」とした。判定は「改善」3例、「やや改善」3例、「不変」3例、「やや悪化」1例、「悪化」3例である。

図2 症例2

Predonin 減量により炎症再燃したが，防己黄耆湯，MTX，CCA を加え炎症反応下降。

図3 症例3

1988年シオゾール開始し，1990年末まで寛解状態にあったがその後次第に悪化，1992年防己黄耆湯に CCA を加えて炎症反応下降。

である CCA と防已黃耆湯との併用による相乗効果の報告は、これからの漢方薬の有効利用を考えるうえで貴重である。

CCA 単独使用による難治性 RA 患者の治験は江澤の報告³⁾がある。CCA 80~240mg を50人の患者に使っているが、我々の条件に合う、赤沈50以上、投与期間2ヵ月以上の患者は31人である。赤沈と CRP がともに改善している例を「改善」、赤沈と CRP がともに悪化している例を「悪化」、不一致の例を「不変」とすると、「改善」13例(42%)、「不変」10例(32%)、「悪化」8例(25%)となる。この結果は我々の22例中「改善」12例(55%)、「不変」4例(18%)、「悪化」6例(27%)と比べるとやや悪い。副作用は3例にみられている。

大野らは CCA と防已黃耆湯の併用により相乗効果を認めており、赤沈やランスバリー活動性指数が、CCA 単独と比較して、6ヵ月後に危険率5%以下で有意に改善したことを報告している¹⁾。赤沈は使用前が 85.2 ± 47.2 で、3ヵ月後には 68.1 ± 42.6 と改善している。

我々はその相乗効果が難治性で活動性の高い RA 患者にもみられるか確かめるために、患者を2群に分け、A群はまず防已黃耆湯を開始し、そのあと CCA を加える群、B群は防已黃耆湯と CCA を同時に開始する群として検討した。結果はA群で有効率66%、B群で有効率46.2%、両群で55%であった。この結果は CCA 80~240mg、平均180mg 使用した江澤の有効率42%より80mg 使用にもかかわらず優っている。検査データの平均値はA群、B群ともに改善傾向がみられ、A群の方がその傾向が強かった。しかし、両群ともに有意差はみられていない。赤沈の改善率は大野らの報告にはほぼ一致している。

この結果から、難治性の RA 患者においても、CCA と防已黃耆湯との併用は有効と考えられる。さらに、まず防已黃耆湯を開始し、そのあと CCA を加えるA群と、防已黃耆湯と CCA を同時に開始するB群との両群において改善傾向がみられたことや、CCA は1錠(80mg)朝一回の少量投与でも効果がみられたことは、CCAと 防已黃耆湯

との併用における相乗効果を示唆するものと考えられる。防已黃耆湯については常用量は7.5g であるが、5g 投与は通常でもしばしば行われている。しかし、CCA に関しては、常用量は2錠(160mg)から3錠(240mg)であり、効果発現にはある程度の血中濃度が必要とされるため⁴⁾、1錠(80mg)の少量投与では効果はあまり期待できない。ところが、A群では、防已黃耆湯に CCA 1錠(80mg)の少量を加えることにより、改善傾向がみられている。つまり、CCA はたとえ1錠(80mg)の少量投与でも、防已黃耆湯との相乗作用により効果を現したものと考えられる。

この作用機序に関して現段階では不明である。大野らは、CCA の血中濃度が防已黃耆湯との併用では高値の傾向を示すことを報告しており、防已黃耆湯が CCA の血中濃度を高めることが示唆される。今回の我々の治験では CCA の血中濃度は測定していないが、少量の CCA (80mg) で効果がみられたことから、防已黃耆湯が CCA の血中濃度を高める可能性は十分あり、相乗作用の要因の一つと考えられる。

また、CCA と防已黃耆湯の併用療法が、どのような RA 患者に有効なのかということも、重要な課題である。そこで、HLA と有効性の関係を調べるため、22名中15名について HLA タイピングを行ったところ、悪化例4例中3例に DR 2 陽性がみられ、15例中5例しか DR 2 陽性の患者がいないことから、CCA と防已黃耆湯の併用療法は HLA-DR 2 陽性患者には不適當ではないかと考えられた。また、改善例に特異的な DR タイプは検出できず、HLA-A, B, C, D, Q も特に差がみられなかった。

以上のことから、難治性で活動性の高い RA 患者においても、CCA と防已黃耆湯との併用療法は相乗効果をもたらすものと思われ、併用の意義は十分にあると考えられる。

文 献

- 1) 大野修嗣, 鈴木輝彦: 慢性関節リウマチに対するツムラ防已黃耆湯と Lobenzarit の併用療法, 臨床リウマチ, 3, 135-142, 1990
- 2) 塩川優一, 他: 新しい抗リウマチ剤 Lobenzarit

- disodium (CCA) の慢性関節リウマチに対する
臨床的検討(第Ⅲ報), 医学のあゆみ, **124**(6),
660-683, 1983
- 3) 江澤英光: 慢性関節リウマチに対する CCA (Lo-
benzarit disodium) 療法, 臨床と研究, **60**(3),
1041-1046, 1983
- 4) 宗広忠平, 他: 慢性関節リウマチに対する CCA
の臨床効果および血中濃度に関する検討, 薬理と
治療, **10**(11), 6467-6474, 1982
(1993年5月14日受領)