

関節リウマチ関節液 LDH, ICD 活性値の推移

鈴木 明夫¹⁾ 青野 幸雄²⁾

1) 信州大学医学部整形外科学教室

2) 青野整形外科

CHANGES OF LDH AND ICD ACTIVITIES IN SYNOVIAL FLUID OF PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Akio SUZUKI¹⁾ and Yukio AONO²⁾

1) Department of Orthopaedic Surgery, Shinshu University School of Medicine

2) Aono Orthopaedic Clinic

SUZUKI, A. and AONO, Y. *Changes of LDH and ICD activities in synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis.* Shinshu Med. J., 29 : 527-536, 1981

LDH and ICD levels of the synovial fluids obtained from patients with rheumatoid arthritis were studied.

1. In 57 patients, there was a positive correlation between the number of leucocytes and each of LDH, ICD and catalase activities in the synovial fluid. The ICD level of the synovial fluid was significantly correlated with the ICD and α_2 -globulin levels of the serum in the same patient.

2. 20 patients were followed for more than three years. In these patients, LDH, ICD and catalase levels in the synovial fluid were correlated with the erythrocyte sedimentation rate, joint index (Lansbury) and roentgenographic findings. Changes of these glycolytic and oxidative enzyme activities were divided into three groups: progressive, stable and polycyclic.

3. Synovial fluids from 30 rheumatoid patients were collected before, and 7 to 14 days after the intra-articular administration of dexamethasone (8 mgs). The number of leucocytes and level of protein in the synovial fluid decreased in almost all the cases after the injection, although LDH and ICD activities increased in 12 and 13 of 30 patients, respectively. Most of the rheumatoid patients with increased enzymatic activities in the synovial fluid are difficult to treat.

(Received for publication January 19, 1981)

Key words ; 関節リウマチ (RA)

乳酸脱水素酵素 (LDH)

イソクエン酸脱水素酵素 (ICD)

関節液 (synovial fluid)

推移 (long-term follow-up)

緒 言

関節リウマチ関節液中の酵素活性上昇が、関節炎症を反映していることは、すでに acid phosphatase¹⁾-³⁾や β -glucuronidase⁴⁾, β -acetylglucosaminidase⁵⁾ あるいは muramidase⁶⁾ などの lysosomal enzyme で認められているが、さらに近年 lysosome 由来の protease が測定可能となり⁷⁾, これと関連して collagen 分解酵素 collagenase が関節リウマチ関節液のみに特異的に上昇することが知られるようになった⁸⁾⁹⁾。一方、関節炎症における解糖系酵素や酸化酵素 catalase などの活性上昇も見逃すことのできないもので¹⁰⁾ LDH を始めとする解糖系酵素の明らかな活性上昇が認められている¹¹⁾⁻¹⁵⁾。また関節リウマチ関節液では TCA cycle の酵素系に属する ICD (isocitric dehydrogenase イソクエン酸脱水素酵素) が著明に上昇することが報告されている¹²⁾¹⁵⁾。これら関節液中の諸酵素の活性を測定することは診断学的にも、あるいは関節炎症の機序を解明する上でも重要な意味をもつものと考えられる。

われわれは経時的に採取した関節リウマチ膝関節液中の LDH, ICD および catalase の測定を行い、これら酵素活性値と関節液中の細胞数、蛋白量, mucin, 関節液量などのほか、同時に採取した血清 LDH, ICD および血沈, 白血球, 赤血球, haemoglobin, 血清蛋白, α_2 , γ -globulin などとの相関を検討した。さらに、3年以上の経時的採取を行っている20症例につき、リウマチ活動性の推移とX線所見についても検討するとともに、30症例についてステロイド剤関節内注入前後の関節液の酵素活性値、細胞数、蛋白量、関節液量などの変動について比較し、関節液中の酵素活性値と関節リウマチ病変との関連を追求した。

症 例

対象は、1974年4月より1979年4月までの間に当科で加療した102例の関節リウマチ患者 (classical RA 66例, definite RA 36例) で、男11例, 女91例である。これらの患者のリウマチ罹患年数は6カ月より30年 (平均9年7カ月) であり、膝関節罹患年数は2カ月より15年 (平均6年8カ月) に及んでいる。Steinbrocker の分類では、stage I 5例, stage II 18例, stage III 30例, stage IV 49例, class 1 15例, class 2 61例, class 3 22例, class 4 4例である。なお膝関節の stage 別分類では、stage I 15例,

stage II 40例, stage III 39例で、102例中11例(10.7%) が滑膜切除をうけている。このうち関節液と同時に採取した血清 LDH, ICD および血沈, 白血球, 赤血球, haemoglobin, 血清蛋白, α_2 , γ -globulin と関節液の酵素活性, 細胞数, 蛋白量, mucin, 関節液量との相関を検討した症例数は57例で、その内訳は表1のとおりである。

表1 症 例

症例数:	57
年齢:	31才~76才(平均55才1カ月)
性:	男11, 女46
ARA	classical 39, definite 18
Steinbrocker:	
stage:	I. 4 (膝関節 13)
	II. 10 (" 20)
	III. 15 (" 24)
	IV. 28
class:	1. 8
	2. 33
	3. 15
	4. 1
関節リウマチ罹患年数:	6カ月~30年(平均10年6カ月)
膝関節罹患年数:	2カ月~15年(平均7年6カ月)
滑膜切除術:	8
金療法:	13
D-penicillamine	18
steroid (経口):	7

測定方法

関節液は関節リウマチ患者膝関節より無菌的に穿刺採取し、血液混入のないものを使用した。細胞数については、採取後ただちに白血球用メランジュールで測定した。したがって細胞数は、総有核細胞数を示す。mucin, 蛋白量などの測定は Ropes と Bauer の方法¹⁶⁾⁻¹⁹⁾ によって行った。酵素活性は catalase については0.3%生食水加, Järvinen—荒井らの方法¹⁰⁾²⁰⁾²¹⁾ (単位: O₂ 容積, mm) に従って測定した。LDH, ICD については4,000回転20分遠沈後、上清につき日立101型分光光度計を用い測定したが、LDH は Wróblewski 法²²⁾ (Wróblewski 単位: 0.001 [340 nm の吸光度の減少値]/min/ml), ICD は Bowers 法²³⁾ (Bowers 単位: nmol [NADH₂ 生成量]/ml/hr)

表2 同時採取の関節液および血液の各測定値

関節液	測定範囲	平均値 標準偏差	正常範囲
mucin	good~very poor*	2.3 ± 0.8	good
細胞数 (mm ³)	190~44,800	10,240 ± 9,023	200以下
catalase (mm)	56~200	159 ± 50	30以下
LDH (Wr. u.)	202~7,700	1,639 ± 1,612	200以下
ICD (Bowersu.)	80~2,093	684 ± 565	150以下
蛋白 (g/dl)	2~6	4.1 ± 0.9	2~3
関節液量	1~80	20 ± 17	0

*good=1, fair=2, poor=3, very poor=4 としてこの平均値をとった。

血液			
血沈 (mm/hr)	3~138	44 ± 24	10以下
白血球数	3,900~12,400	7,137 ± 1,906	3,300~8,000
赤血球数 (×10 ⁴)	284~542	431 ± 52	M 400~550 F 350~485
haemoglobin (g/dl)	8.4~16.5	12.1 ± 1.8	11.1~14.7
血清蛋白 (g/dl)	5.6~9.0	7.2 ± 0.7	6.2~7.7
α ₂ -globulin (%)	9.0~17.0	11.2 ± 2.3	6.3~11.0
γ-globulin (%)	8.9~25.0	16.0 ± 4.0	13~21
LDH (Wr. u.)	112~1,100	272 ± 165	100~200
ICD (Bowers u.)	7.2~312.6	117 ± 80	40~90

によって行った。

結 果

I 関節液および血液の各測定値との相関

57例の関節リウマチ膝関節液中の mucin 沈澱物 (Ropes' test), 細胞数, 蛋白量, catalase, LDH, ICD および関節液量と, 関節液と同時に採取した血液中の白血球, 赤血球, haemoglobin, 血清蛋白, α₂-globulin, γ-globulin, 血清 LDH, 血清 ICD および血沈値は表2に示した。一般に関節液中の細胞数, 蛋白量, catalase, LDH および ICD は高値を示すものが多かったが, 血清中の LDH や ICD は正常かあるいは軽度上昇を示すに過ぎなかった。これらの測定値の相関は表3のごとく, 関節液中の細胞数と catalase, LDH, ICD の間には正の相関がみられ (P<0.01), LDH と ICD との間にも正の相関が認められ (図1), catalase についても LDH, ICD および蛋白量との間で正の相関が認められた (P<0.01)。このほか mucin や蛋白量が ICD, catalase とそれぞれ正の相関を示したが, mucin および蛋白量と LDH との間には有意な相関はみられなかった。一方関節液中の ICD は血清 ICD および LDH と正の相関を示

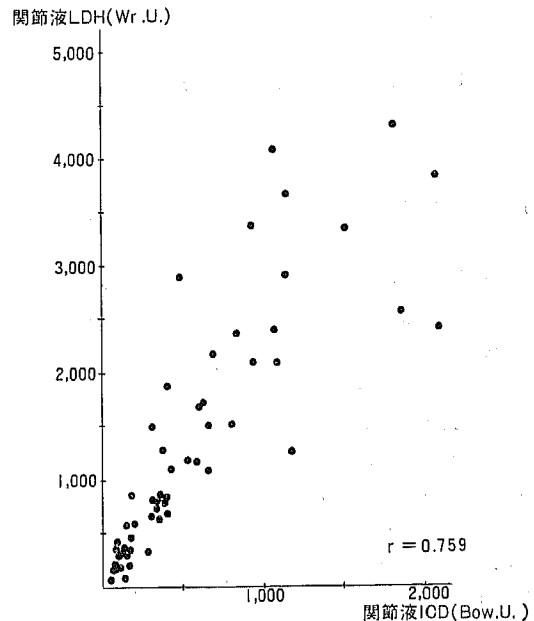


図1 関節液 LDH, ICD (n=57)

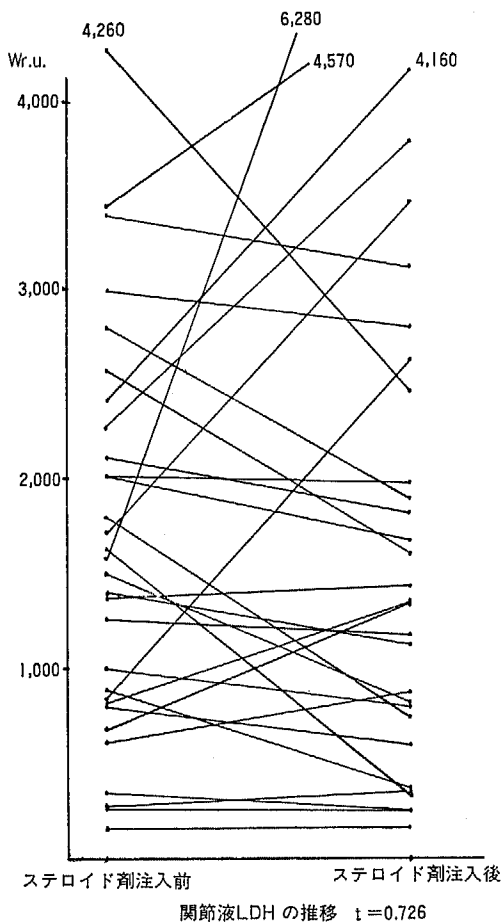


図2 ステロイド剤関節内注入前後の関節液LDH (n=30)

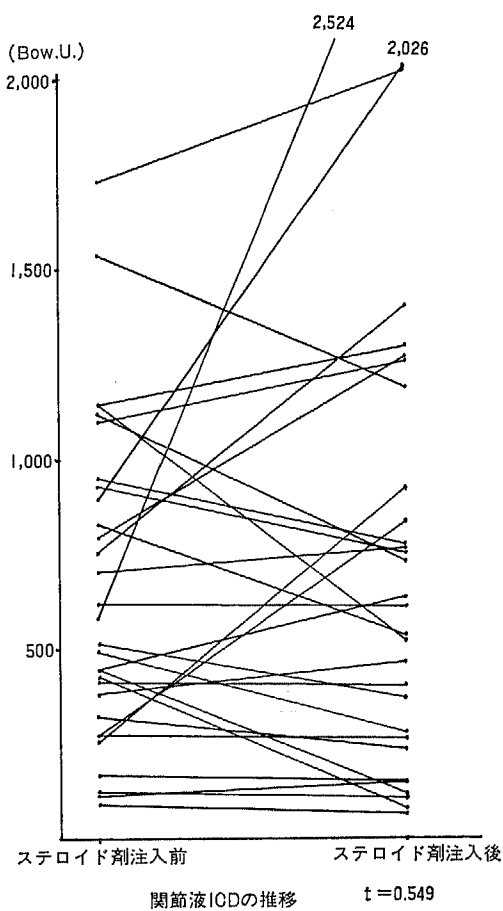


図3 ステロイド剤関節内注入前後の関節液ICD (n=30)

したが ($P < 0.01$), 関節液中の LDH は血清 LDH との相関なく, また血清 ICD が血清 α_2 -globulin と正の相関を示すのに, 血清 LDH は血清 α_2 -globulin と有意な相関は認められなかった。しかし関節液中の LDH や ICD と血清 α_2 -globulin との間には正の相関が認められた ($P < 0.01$)。なお関節中の LDH や ICD と血清蛋白, 血沈, 白血球, 赤血球, haemoglobin などとの相関は認められなかったが, 関節液蛋白量と血清蛋白とは正の相関を示した (表 3)。

II 関節内ステロイド剤注入前後の各測定値の変動

関節内ステロイド剤注入前および注入後 2 週間の各測定値を 30 例について検討した結果, 関節液中の細胞数および蛋白量については, ステロイド剤注入前後の平均値の差は有意であった ($P < 0.01$)。一方, 関節

液中の酵素活性値については, ステロイド剤注入後, 次回採取液中の酵素活性値の低下を示したものが, catalase で 14 例 (47%), LDH で 15 例 (50%), ICD で 15 例 (50%) に認められ, 逆にステロイド剤注入後活性値の上昇を示したものが, catalase で 5 例 (17%), LDH で 12 例 (40%), ICD では 13 例 (43%) に認められた。これら酵素活性値のステロイド剤注入前後の平均値については, いずれも有意差はなかった (図 2, 3)。なお関節液量の差についても有意差は認められなかった。

III 3年以上の各経時的測定値と臨床経過

20 症例につき酵素活性値の血沈, CRP, 握力, 関節指数 (Lansbury) のほか, X 線所見との関連を追求した結果, 関節液中の酵素活性値が終始高値で (LDH

関節リウマチ関節液 LDH, ICDの推移

表3 関節液および血液を同時に採取測定した57例の各測定値の相関表

	関節液							血沈	血清				
	mucin	細胞数	catalase	LDH	ICD	蛋白量	関節液量		蛋白	α_2 -globulin	γ -globulin	LDH	ICD
—mucin	1.00												
—細胞数	*0.306	1.00											
—catalase	*0.299	**0.499	1.00										
—LDH	0.113	**0.759	**0.479	1.00									
—ICD	*0.273	**0.628	**0.438	**0.759	1.00								
—蛋白量	0.173	0.150	**0.501	0.203	*0.268	1.00							
—関節液量	0.162	0.100	*0.330	0.159	0.015	*0.299	1.00						
—血沈	0.031	0.121	0.257	0.003	-0.029	0.161	0.047	1.00					
—血清蛋白	0.063	-0.151	0.109	-0.261	-0.210	**0.432	0.202	0.116	1.00				
— α_2 -globulin	0.065	0.256	0.246	*0.277	*0.299	0.141	0.055	*0.307	-0.055	1.00			
— γ -globulin	*0.260	-0.012	*0.281	-0.141	0.004	0.261	0.050	0.163	*0.307	-0.212	1.00		
—LDH	-0.101	-0.014	0.133	0.172	**0.407	0.253	-0.119	-0.114	0.119	0.128	-0.017	1.00	
—ICD	0.151	0.226	0.192	0.209	**0.352	0.228	-0.092	0.078	-0.120	**0.401	0.093	*0.271	1.00

注: **1%有意, *5%有意

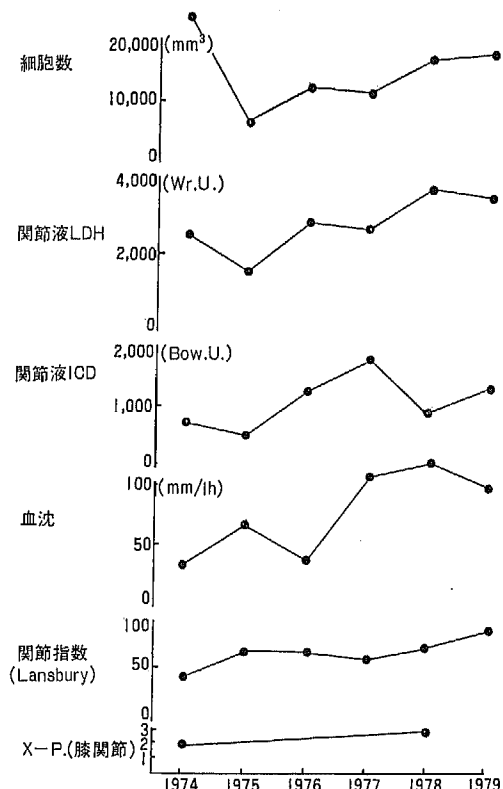


図4 J.F. 56才女 classical RA, stage IV, class 2. リウマチ罹患8年10カ月, 金療法, Indomethacin 投与によってもコントロール困難。2~3週間に1回ステロイド剤関節内注入を行っている。Polycyclic type で次第に progressive type に移行し酵素活性高値が持続。

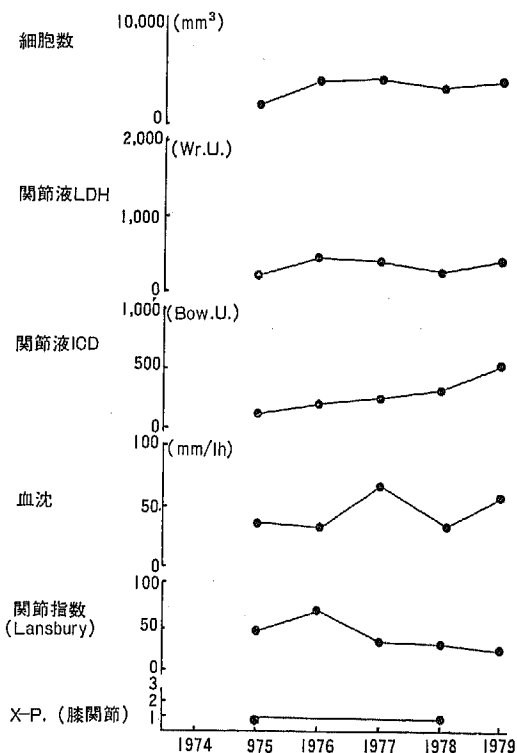


図5 E.M. 53才女 classical RA, stage IV, class 2. リウマチ罹患13年6カ月。膝関節罹患13年6カ月。Diclofenac sodium, 金療法でよくコントロールされている。酵素活性値も低く, X線像でも進行することはない(安定型)。

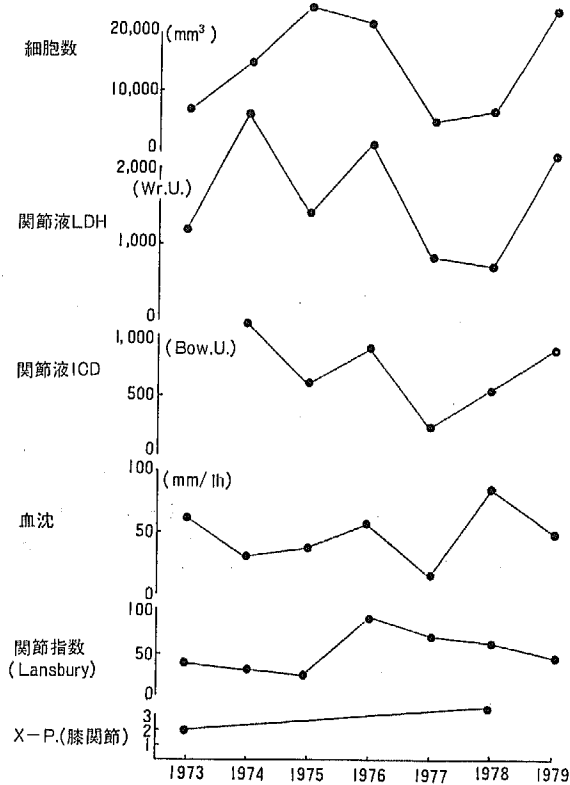


図6 Y.Y. 50才女 classical RA, stage III, class 3. リウマチ罹患9年6カ月, 膝関節罹患6年, 滑膜切除術, Indomethacin, 金療法後 D-penicillamine 投与中。リウマチ活動性のコントロール困難。酵素活性値は常に高値でしかも polycyclic type.

3,000 Wr. u. 以上, ICD 1,000 Bowers u. 以上) 上昇傾向を示す type が 8 例 (38%) に認められ, これらのうち細胞数 20,000/mm³以上のものは 6 例であった。代表症例を図 4 に示した。また, 関節液中の酵素活性が低値で (LDH 500 Wr. u. 以下, ICD 300 Bowers u. 以下) ほぼ安定あるいは徐々に低値化するものが 3 例 (14%) あり, 代表症例を図 5 に示した。残りの 9 例 (43%) は酵素活性値が中等度の亢進を示し (LDH 3,000 Wr. u. 以下 500 Wr. u. 以上, ICD 1,000 Bowers u. 前後), 図 6 症例のように polycyclic な変動を示していた。

以上の関節液中の酵素活性値の変動と関節リウマチ病変の推移との相関をみると, 血沈値 1 時間値 80mm 以上を示した 6 例中 4 例, 関節指数 100 以上の 4 例中 3 例が, 関節液酵素活性の progressive type に属し, リウマチ活動性が中等度で血沈値 50mm (1 時間値) 前後, 関節指数 60~30 の症例は, 関節液中の酵素活性も polycyclic type であるが, リウマチ活動性

あるいは class が徐々に悪化の傾向を認めた。一方酵素活性値が安定あるいは徐々に低値となった 3 例は, リウマチ活動性もよくコントロールされ, 酵素活性値が関節病変とよく平行していることが示された。

考 察

関節液の性状が関節炎症を適確に表現することは, Ropes と Bauer の業績¹⁶⁾以来数多くの報告者によって示されているが, 酵素活性値と関節炎症の関連についても, 1955年 Jacox らの病的関節液中の β -glucuronidase 活性変動に関する報告後⁴⁾, 前述したもののほかにも多くの報告がなされ, 炎症性関節液中の酵素活性上昇と関節液中の有核細胞数, リンパ球, 蛋白, 糖および滑膜 lining cell 中の酵素活性などとの相関が認められている²⁴⁾²⁵⁾²⁶⁾。さらにこれらの酵素のアイソザイム分析により関節液中の LDH¹³⁾¹⁵⁾²⁷⁾⁻²⁹⁾や acid phosphatase³⁾³⁰⁾あるいは β -glucuronidase³¹⁾などの起源がより明らかとなり, 診断上

でも重要なものとなっている。

これまでにわれわれも、関節リウマチ関節液では、解糖系酵素 LDH, ICD および PK (pyruvate kinase) などが関節液の蛋白量と正の相関を示すことや LDH と ICD, LDH と PK などが正の相関を示すが、変形性膝関節症では有意の相関のないことを報告した¹⁵⁾。今回の57例の検査結果では、ICD と蛋白量の相関は認められるものの、LDH と蛋白量との相関はなかった。しかし関節液中の細胞数と LDH, ICD, catalase との間には正の相関があり、catalase については LDH, ICD, 蛋白量、関節液量のいずれとも正の相関を示した。一方関節液の LDH, ICD はともに血清 α_2 -globulin と正の相関を示し、リウマチの炎症機序に両酵素の関与が推定されるが、関節液 ICD が血清 ICD と正の相関を示すのに、関節液 LDH と血清 LDH との相関は認められなかった。LDH や ICD は全身の組織に広く分布している酵素であるが、関節炎症に際して ICD は LDH に比して血清への遊出がより特異的であるように思われる。実際 White によれば、ICD は心筋や肝組織に多く認められ、急性肝炎、肝硬変症など急激な肝細胞の壊死に際して特異的に上昇するという³²⁾。われわれは、すでに関節リウマチなどの炎症性滑膜中の ICD 活性が著明に増加することを認めているが¹⁵⁾、血清 ICD 活性値上昇がすべて滑膜病変によるものではないとしても、関節液 ICD 活性と平行関係にある血清 ICD 活性が関節リウマチのように急激な細胞破壊をとまなう炎症性滑膜病変に由来することが推定され、今後 isozyme を含めたより広範な追求が必要となろう。

以上のような one shot の酵素活性値と血沈、CRP、握力、関節指数 (Lansbury)、X線所見などを含めた臨床経過との関係は、さらに3年以上の経時的測定を行っている20症例についても、ほぼ同様の傾向にあり、図4より6に示されるような3型に分類された。これら酵素活性値の推移は、Short³³⁾や杉山³⁴⁾らが述べているような monocyclic type, polycyclic type あるいは progressive type などのリウマチ病変の経過によく一致し、関節病変の推移が関節液中の ICD や LDH 活性値、蛋白量、細胞数などに反映していることが明らかである。ただしわれわれの経過観察は最高5年間であり、monocyclic type とみられたものが、実は polycyclic type の一時期であったり、progressive type と思われたものが polycyclic type の一時期を示す可能性も考えられ、今後さらに

長期にわたって検討を続ける必要がある。

1952年、Ziff ら³⁵⁾は初めて関節内ステロイド剤注入の効果を、注入前後の関節液中の aminotriptidease 活性値について検討し、ステロイド剤注入後 aminotriptidease 活性値や多核白血球の減少することを報告した。その後 Lemperg ら³⁾、Goetzl³⁶⁾らも関節液中の acid phosphatase 活性が関節内ステロイド剤注入後著しく減少することを報告し、臨床症状の改善は、ステロイド剤の抗炎症効果によって関節液中の白血球や lysosomal enzyme の活性低下が生ずるためであり、リウマチ病変の免疫抑制効果によるものではないことを示した。われわれの今回の30症例についての関節内ステロイド剤注入前後の各検査値の変動は、これらの報告と異なり関節液中の細胞数および蛋白量については減少がみられ、各平均値の差は有意であったが、酵素活性値については逆にステロイド剤関節内注入後、関節液酵素活性の上昇を示すものが、catalase, LDH, ICD のいずれにも約半数近くに認められた。このことは酵素活性の面からみれば、関節内に注入されたステロイドの炎症抑制効果が一過性で持続するものではなく、炎症が再燃するものか、あるいは関節炎症が助長されることを示しているように思われる。実際 Peterson らも ¹⁴C で label した cortisone と hydrocortisone を関節内に注入した場合の半減期が、60~107分とすみやかであることを報告しているが³⁷⁾、一方 McCarty らは関節内に注入された corticosteroid の結晶が常に mild irritant となって synovitis を惹起するとも推論している³⁸⁾。しかしながら、われわれの検査結果で示された細胞数 (総有核細胞数) および蛋白量の減少傾向は、明らかに炎症症状の軽快を示すものであり、酵素活性の上昇と相反するものである。この点についての説明はきわめて困難であるが、炎症度の高いリウマチ関節では、細胞破壊による酵素の遊出がきわめて大であり、ステロイドの炎症抑制効果が主として多核白血球に及ぼされ、ほかの細胞成分に対する抑制効果が少ないものとも推論され、今後さらに検討を必要とする問題であると言えよう。われわれの症例で、関節液中の LDH や ICD 活性値がステロイド剤関節内注入後も明らかな上昇を示した10例は、そのうち6例がステロイド剤の経口投与を必要とし、ほかの3例は金療法あるいは D-penicillamine でコントロール困難となり、4例は滑膜切除後も関節水腫が続くなど、いずれもリウマチ活動性のきわめて高い重症例であった。Chandler

らの報告³⁹⁾以来、実験的あるいは臨床的報告の多くが、steroid arthropathy 発生の危険性を示唆している⁴⁰⁻⁴⁴⁾。ステロイド剤関節内注入後も関節液酵素活性の上昇を示すもの、あるいは変動のないものに対しては、無批判に長期にわたってステロイド剤を注入することなく、全身的にリウマチ病変を考慮した上で治療を行う必要がある。

以上、われわれは関節リウマチ膝関節液中の LDH, ICD などの活性値を経時的に測定し、酵素活性値の変動とリウマチ病変の推移との比較検討を行った。関節液中の酵素活性値はリウマチ病変をよく反映しているが、今後さらに長期にわたり追求を続けるとともに、関節液のみでなく、滑膜あるいは関節軟骨の酵素活性との比較検討を行うことによって、より深いリウマチ病像の把握が可能となるであろう。

結 語

1 57例の classical あるいは definite RA 患者膝関節液中の細胞数と LDH, ICD, catalase の間には正の相関があり、LDH と ICD との間にも正の相関が認められた。関節液中の ICD は、血清 ICD および LDH と正の相関を示し、関節液 LDH, ICD と血清 α_2 -globulin の間には正の相関が認められた。血清 ICD は、さらに血清 α_2 -globulin とともに正の相関を示し、関節炎症に際して ICD は LDH に比し、より特異的に上昇することが推定される。

文 献

- 1) Smith, C. and Hamerman, D. : Acid phosphatase in human synovial fluid. *Arthritis Rheum*, 5 : 411-414, 1962
- 2) Lehman, M. A., Kream, J. and Brogan, D. : Acid and alkaline phosphatase activity in the serum and synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis. *J Bone Joint Surg*, 46A : 1732-1738, 1964
- 3) Beckman, L., Beckman, G. and Lemperg, R. : Appearance of specific acid phosphatase isozyme in the synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis. *Nature*, 216 : 274, 1967
- 4) Jacox, R. F. and Feldmann, A. : Variations of beta glucuronidase concentration in abnormal human synovial fluid. *J Clin Invest*, 34 : 263-267, 1955
- 5) Catgill, J. C. and Pitkeathly, D. A. : A study of β -acetylglucosaminidase and acid phosphatase in pathological joint fluids. *Ann Rheum Dis*, 25 : 137-144, 1966
- 6) Oka, M. and Seppala, O. : Muramidase (lysozyme) in joint fluid and serum of rheumatic patients. *Acta Rheum Scand*, 16 : 223-230, 1970
- 7) 橋本 明, 荻原忠夫, 松多邦雄 : RA 関節液中の中性プロテアーゼについて. *リウマチ*, 17 : 743, 1977
- 8) Harris, E. D., Dibona, D. R. and Krane, S. M. : Collagenase in human synovial fluid. *J Clin Invest*, 48 : 2104-2113, 1969
- 9) Abe, S. and Nagai, Y. : Evidence for the presence of a latent form of collagenase in human rheumatoid synovial fluid. *J Biochem*, 71 : 912-922, 1972

2 3年以上の経時的計測を行った20例の関節リウマチ関節液の酵素活性値の変動は、リウマチ病変とよく平行し、酵素活性値が上昇傾向を示すもの8例、酵素活性値が徐々に低値となるものや終始低値で安定しているものが3例、残りの9例の酵素活性値は中等度に亢進し polycyclic な変動を示した。

3 関節内ステロイド剤活入前および注入後2週間の各測定値を30例のリウマチ膝関節液について検討した結果、関節液中の細胞数および蛋白量については減少がみられ、各平均値の差は有意であったが、酵素活性値については逆にステロイド剤関節内注入によって catalase, LDH, ICD のいずれも活性値上昇を示すものが約半数近くに認められた。ステロイド剤関節内注入後も関節液中の酵素活性の上昇を示すもの、あるいは変動のないものに対しては、少なくとも無批判長期にステロイド剤関節内注入をくり返すべきでなく、リウマチ全身病変を考慮した上で治療を行うべきである。

稿を終るにあたり御校閲をいただいた藤本憲司名誉教授に深謝する。また御協力いただいた当科リウマチ班の大内悦雄助手、前田道宣助手、本学中央検査部の牛山喜久助手および当科の三沢和子技官、脳神経外科松崎伸子技官に深く感謝する。

本論文の要旨は第21回日本リウマチ学会総会において発表した。

- 10) Arai, M. : Catalase activity of synovial fluid in joint disease. *Tohoku J Exp Med*, 91 : 35-40, 1967
- 11) 吉野良平, 中島 勇, 加賀完一, 尾辻浩二, 井上忠雄 : 関節リウマチにおける乳酸脱水素酵素 (LDH) 活性値について. *日整会誌*, 32 : 884-886, 1958
- 12) West, M., Poske, R.M., Black, A.B., Pilz, C.G. and Zimmerman, H.J. : Enzyme activity in synovial fluid. *J Lab Clin Med*, 62 : 175-183, 1963
- 13) Cohen, A.S. : Lactic dehydrogenase (LDH) and transaminase (GOT) activity of synovial fluid LDH isozymes. *Arthritis Rheum*, 7 : 490-501, 1964
- 14) Schüler, B., Greiling, H. und Peter, E. : In "Stoffwechsel und Degenerativer Rheumatismus", Ott, V.R. (ed.), pp. 74-87, Dr. Dietrich Steinkopff Verlag, Darmstadt, 1965
- 15) 青野幸雄, 鈴木明夫 : 関節疾患の酵素学的研究. *リウマチ*, 9 : 86, 1969
- 16) Ropes, M.W. and Bauer, W. : "Synovial Fluid Changes in Joint Disease", pp. 2-16, 53-64, Harvard Univ. Press, Cambridge, Mass., 1953
- 17) Curtiss, P.H. Jr. : Changes produced in the synovial membrane and synovial fluid by disease. *J Bone Joint Surg*, 46A : 873-888, 900, 1964
- 18) Cohen, A.S., Bradt, K.D. and Krey P.R. : In "Laboratory Diagnostic Procedures in the Rheumatic Diseases" Cohen, A.S. (ed.) 2nd ed., pp. 1-62, Little, Brown, Boston, 1975
- 19) Farr, M., Kendall, M.J., Young, D.W., Meynell, M.J. and Hawkins, C.F. : Assessment of rheumatoid activity based on clinical features and blood and synovial fluid analysis. *Ann Rheum Dis*, 35 : 163-167, 1976
- 20) 猪狩 忠, 荒井三千雄, 菅 信郎, 室岡 卓, 吉成学而, 山口光也 : 関節リウマチにおける関節液の病態とくに保存的治療中の推移について. *リウマチ*, 6 : 174-179, 1965
- 21) 荒井三千雄 : 関節液の簡易検査とその意義. *臨整外*, 1 : 633-640, 1966
- 22) Wróblewski, F. and Due, J.S.L. : Lactic dehydrogenase activity in blood. *Proc Soc Exp Biol Med*, 90 : 210-213, 1955
- 23) Bowers, G.N. : Measurement of isocitric dehydrogenase activity in body fluids. *Clin Chem*, 5 : 509-516, 1959
- 24) Fallet, G.H., Micheli, A. and Boussina, I. : In "Rheumatoid Arthritis. Pathogenetic Mechanisms and Consequences in Therapeutics", Müller, W., Harweth, H.G. and Fehr, K. (eds.), pp. 177-188, Academic Press, London, 1971
- 25) Altmann, H. : In "Rheumatoid Arthritis. Pathogenetic Mechanisms and Consequences in Therapeutics", Müller, W., Harwerth, H.G. and Fehr, K. (eds.), pp. 189-195, Academic Press, London, 1971
- 26) Farr, M., Kendall, M.J., Shuttleworth, R., Meynell, M.J. and Hawkins, C. F. : Source and significance of 5-nucleotidase in synovial fluid. *Ann Rheum Dis*, 32 : 326-330, 1973
- 27) Veys, E.M. and Wiemw, R.J. : Lactate dehydrogenase in synovial fluid : Diagnostic evaluation of total activity and isoenzyme patterns. *Ann Rheum Dis*, 27 : 569-575, 1968
- 28) 石原義恕 : 慢性関節リウマチとその類似疾患に於ける血清, 関節液の乳酸脱水素酵素及びそのアイソザイムの研究. *リウマチ*, 10 : 316-333, 1970
- 29) 鈴木明夫 : 関節疾患の酵素学的研究—関節液, 滑膜, 軟骨の LDH isozyme について—. *日整会誌*, 46 : 405-418, 1972
- 30) 三井 弘 : 各種関節疾患における関節液酸性フォスファターゼについての研究. *日整会誌*, 49 : 977-983, 1975
- 31) 業天洋三, 寺見武人, 大原 敦, 江沢英光, 大藤 真 : 慢性関節リウマチにおける酵素学的研究 (第3報)— β -glucuronidase の isozyme について—. *リウマチ*, 13 : 120, 1973
- 32) White, L.P. : Some enigmas in the comparison of multiple serum enzyme levels. *Ann N Y Acad Sci*, 75 : 349-356, 1958
- 33) Short, C.L. : Rheumatoid arthritis : Types of course and prognosis. *Med Clin North Am*, 52 :

549-557, 1968

- 34) 杉山 尚：慢性関節リウマチの経過と予後。リウマチ，川上保雄，森崎直木，大高裕一編，第2版，pp. 279-280，医学書院，東京，1973
- 35) Ziff, M., Scull, E., Ford, D., McEwen, C. and Bunim, J.J. : Effects in rheumatoid arthritis of hydrocortisone and cortisone injected intra-articularly. Arch Intern Med, 90 : 774-784, 1952
- 36) Goetzl, E.J., Bianco, N.E., Alpert, J.S., Sledge, C.B. and Schur, P.H. : Effects of intra-articular corticosteroids *in vivo* on synovial fluid variables in rheumatoid synovitis. Ann Rheum Dis, 33 : 62-66, 1974
- 37) Peterson, R.E., Black, R.L. and Bunim, J.J. : Disposition of intra-articularly injected cortisone and hydrocortisone. Arthritis Rheum, 2 : 433-439, 1959
- 38) McCarty, Jr. D.J. and Hogan, J.M. : Inflammatory reaction after intrasynovial injection of microcrystalline adrenocorticosteroid esters. Arthritis Rheum, 7 : 359-367, 1964
- 39) Chandler, G.N., Jones, D.T. and Wright, V. : Charcot's arthropathy following intra-articular hydrocortisone. Br Med J, 1 : 952-953, 1959
- 40) 井上 一，加藤 信：ステロイドホルモンの関節内注入に関する研究。第1報。関節用ステロイドホルモンの結晶の形態について。リウマチ，9 : 315-320, 1969
- 41) Moskowitz, R. W., Davis, W. and Sammarco, J. : Experimentally induced corticosteroid arthropathy. Arthritis Rheum, 13 : 236-243, 1970
- 42) Steinberg, C.L., Duthie, R.B. and Piva, A.E. : Charcot-like arthropathy following intra-articular hydrocortisone. J A M A, 181 : 851-884, 1962
- 43) 加藤 信：ステロイドホルモン関節内注入に関する研究。リウマチ膝関節におけるステロイドホルモン注入後の関節液の性状の変化とその臨床経過の観察。リウマチ，11 : 295-312, 1971
- 44) 鳥巢岳彦，馬庭昌一，川島真人，香月一朗，北野元生，徳藤真一郎：頻回の関節内ステロイド注入により起こるステロイド関節症について。臨整外，12 : 119-131, 1977

(56.1.19 受稿)