

# 関節リウマチの治療経験，特に副腎皮質ステロイド剤による治療について

昭和35年10月11日 受付

信州大学整形外科教室 (主任: 藤本憲司教授)  
 助 教 授 精 松 紀 雄  
 研 究 生 武 内 惇

## Treatment of Rheumatic Arthritis with Steroidhormone

Norio Abematsu and Atsushi Takeuchi

Department of Orthopaedic Surgery, Faculty of Medicine  
 Shinshu University  
 (Director: Prof. K. Fujimoto)

### はじめに

関節リウマチは本態が未だ明らかでないため、治療も困難を極め、多くの治療法があるにもかかわらず、決定的な治療法がない。このような関節リウマチの治療史上において、1948年 Hench が Cortisone をリウマチの治療に応用して、輝やかな成果を収めたことは、まさに劃期的な業績であった。それ以来10年余を経過し、関節リウマチのみならず多方面に応用されて、それぞれの分野において優れた治療成績をおさめている。

副腎皮質ステロイド剤 (以下ス剤と略す) 合成の成功は、ス剤の使用範囲の拡大に拍車をかけることになった。しかしながら、ス剤の作用機転は、非特異的抗炎症作用であり、関節リウマチについてみると、抑制的に作用はするが、根治をもたらすににくいという大きな欠点がある。そのみならず、糖質代謝及び鉍質代謝に及ぼす副作用も軽視することは出来ず、使用法の再検討が要望されている。

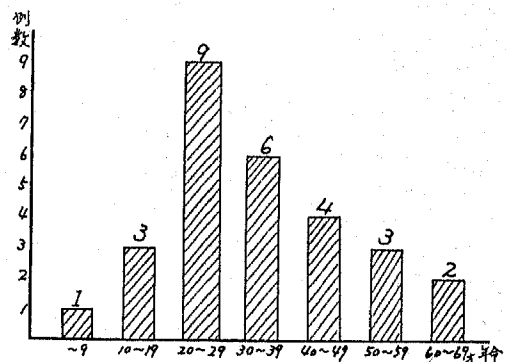
ス剤の研究は、Prednisolone (以下 P. と略す) が合成されて、効力、副作用の点で飛躍的に改良され、Methyl Prednisolone (以下 m. P. と略す)、Triamcinolone (以下 Tr. と略す) さらに Dexamethasone (以下 Dm. と略す) に至つて一層その感が深い。しかしこれらも作用機序の本質には変化はなく、関節リウマチの治療が解決されたわけではないが、比較的長期投与が可能になったことは事実である。その反面ス剤の乱用も起りがちで、ス剤の投与中止の時期が問題である。ス剤投与中の症状の改善は真の治療効果とは言いがたく、投与を中止してもなおかつ症状の鎮静しているもののみが、良好な治療効果というべきではないかと考えられる。このような観点から、われわれの経験

した28例について検討し、いささか考察を加えたい。

### 症 状

治療開始後4ヵ月以上を経過した例は総数28例で、入院治療4例、外来治療24例である。性別は男3例、女25例で、女性が圧倒的に多い。発病時の年齢は図1の如くで、30才台前に発病したものが約 $\frac{2}{3}$ をしめている。また明らかに急性症状(急性リウマチ熱)をもつて発病したものは4例で、他の24例は慢性に発病している。

図 1. 発 病 年 令



患者を3群に大別した理由は、後に述べる治療法にも関係があり、治療法に重点をおいた分類である。すなわち、

第1群: 罹患関節の少数のもの。

第2群: 多発性ではあるが、特に少数関節に症状の強いもの。

第3群: 多発性で、特に症状の強い関節のないもの。

で、第1群4例、第2、3群はそれぞれ12例である。  
Steinbrocker の分類による病期及び障害進行度は、表1の如くである。さらに各群の病期、障害度は、表2の如くであり、Class, StageともにIIが最も多い。

表1 Steinbrocker による分類

	I	II	III	IV
Clase	4	20	3	1
Stage	6	19	2	1

表2 各群における Steinbrocker による分類

	Class				Stage			
	I	II	III	IV	I	II	III	IV
第1群	0	4	0	0	1	3	0	0
第2群	1	9	2	0	0	11	1	0
第3群	3	7	1	1	5	1	1	1
	4	20	3	1	6	19	2	1

治療及び観察月数は、最長33ヵ月、最短4ヵ月で、平均9.6ヵ月である。

治療法

関節リウマチの治療法は、薬物療法、物理療法及び手術療法に大別されるが、われわれの扱った症例は、大部分外来患者であり、薬物療法が中心である。使用した薬物はス剤が主で、症状の軽快にともなつてス剤以外の薬剤の投与に切りかえた。ス剤の投与方法は、さきに大別した3群により異なっている。すなわち、第1群では主として関節腔内注入を行ない、第2群では経口投与と関節腔内注入を併用し、第3群では経口投与を主に行なつた。

ス剤の経口投与量は、Dm.では初回量1.5mg、維持量0.5~0.25mg、Tr.とm.P.は初回量12mg、維

持量4~2mg、P.は初回量15mg、維持量5~2.5mgである。関節腔内注入は、治療開始初期には週1回P.懸濁液25mgまたは週2回12.5mgずつを注入し、1回に3関節をこえぬことにしている。症状の軽快とともに注入間隔を長くし、最後には注入を中止する方針をとっている。

ス剤以外の薬剤は、主としてHypyrin(以下Hy.と略す)、Butazolidin(以下But.と略す)を使用し、その他少数Alinamin, Irgapyrinを投与した。Hy.は9~3錠(Aspirin量に換算すると3.6~1.2gr)、But.は6~2錠(600~200mg)を適宜投与した。なおこれらの治療期間中Vitamine B<sub>1</sub>, Cの投与を行ない、また長期治療例にはACTHの注射を行なつた。

一方観血的療法として、膝関節の滲出液貯溜の著しいもの、壊死組織の充満しているものには、まず関節鏡視と同時に洗浄を行ない、同時に病的組織を採取して組織学的検索に供した。関節鏡視の時にも十分壊死組織を除去し得ないものや、線維性癒着が強く、運動障害の高度なものでは、関節切開術を行なつて壊死組織の除去と癒着の剝離及び病的滑膜の搔爬を行なつた。

使用したス剤の平均量は表3の如くである。経口投与剤としては、最近専らDm.を使用している。

関節腔内洗浄は、第1群3例、第2群5例、第3群1例の計9例である。滑膜搔爬4例はすべて入院治療例である。

副作用は、表4の如く13例の患者にみられたが、いずれも軽度で、投与の一時中止または減量により速やかに回復した。

効果

治療効果の判定基準は、一般にはSteinbrockerの分類が使われているが、われわれはさきにも述べた如く、ス剤の投与状況に重点をおいて、下記の4段階に分けた。

1. 完全緩解: ス剤は勿論、あらゆる抗リウマチ剤の投与を中止しても、全身症状、局所症状が全くな

表3 各群のス剤平均使用量

	総数	Dm. (mg)		Tr. (mg)		m.P. (mg)		P. (mg)		P.注 (mg)	
		例数	平均量	例数	平均量	例数	平均量	例数	平均量	例数	平均量
第1群	4	2	15.3	1	32.0	3	58.6	1	112.5	4	340.0
第2群	12	10	80.0	2	56.0	8	135.0	5	276.0	12	274.0
第3群	12	8	44.5	0	0	9	155.0	2	236.2	4	101.0
	20	20	51.3	3	48.0	20	132.8	8	262.0	20	252.6

表 4 副作用

	総数	顔面腫	満月顔貌	多毛	多汗	貧血	計
第1群	4	1	0	0	0	0	1
第2群	12	7	1	1	0	1	10
第3群	12	3	0	0	1	0	4
	28	11	1	1	1	1	15

(重複例2例あり)

く、再発や新しい部位の発症のないもの。

Ⅱ. 著効: ス剤の投与を中止しても症状が再び悪化しないもの。ただし他の抗リウマチ剤の投与を必要としてもよい。かかる状態で関節の軽度の腫脹、運動制限はあつてもよいが、日常生活に支障のないもの。

Ⅲ. やや有効: 症状は軽快したが、ス剤の投与を中止すると再び悪化するもの。

Ⅳ. 無効または悪化。

このような判定基準に従つて判定を下すと、表5の如く、Ⅲが最も多い。すなわちス剤の投与を中止すると悪化する例が多い。

表 5 治療成績

	総数	I	Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ
第1群	4	0	2	2	0
第2群	12	0	1	11	0
第3群	12	0	8	3	1 (死亡)
	28	0	11	16	1

## 諸検査成績

血沈値: 血沈値の推移は関節リウマチの症状の推移をみるのに重要である。われわれの例では、治療前正常値(1時間値10mm以内)を示すもの3例、中等度亢進(1時間値40mm未満)6例、高度亢進(1時間値40mm以上)19例で、高度亢進例が大部分をしめている。投与前と投与後2ヵ月目及び最終の血沈値を

表 6 血沈値の推移

	総数	治療前				2ヵ月後				最終			
		平均値	減少	増加	平均値	減少	増加	平均値	減少	増加	平均値		
第1群	4	62(mm)	1	1	33(mm)	2	1	38(mm)					
第2群	12	72(mm)	5	5	64(mm)	6	6	74(mm)					
第3群	12	41(mm)	5	2	35(mm)	4	3	38(mm)					
	28		11	8		12	10						

各群により比較すると、表6の如くで、投与開始後早期には全般的に血沈値は改善されたが、長期間後には、第1群を除いてはほぼ治療前に戻る。

血清Na, K: ス剤の副作用中最も高頻度に現われるのは、血清電解質の変動であるといわれている。われわれは血清電解質中Na, Kの測定を行なつた。表7に測定値を記載したが、表中治療中というのは、ス剤投与開始後維持量に移行した時期から各月又は隔月の値で、治療後というのは、ス剤投与中止期又は維持量投与中で本報告をまとめた時期の値である。またス剤の各製剤の比較は、使用した薬量が不定のため困難であるので、ス剤として一括して推移をみるにとどめた。当科受診前に明らかにス剤を使用した例が18例あるが、投与量が不明であるので、当科における治療前の値として記載した。

尿中17K.S.: 表7の如く14例に投与前の測定を行ない、5例に投与後の変動をみた。17K.S.は男女差があり、また報告者によつても正常値にかなり動揺があるが、柳沢の平均値に従うと、減少7例、増加7例であつた。ス剤投与による変動は、5例中2例減少、2例増加、1例はほぼ不変であつた。

尿量、尿蛋白: 変化はみられない。

## 考案

治療方針及び治療について: 一般に用いられているSteinbrockerの病期及び機能障害度の分類は、治療方針を必ずしも暗示しているものではない。われわれはさきにも述べた如く、治療方法特にス剤の投与方法に主眼をおいて、3群に大別し、さらに各群中でSteinbrockerの分類に従つた。この3群の他にいわゆる重症関節リウマチを独立させる必要があるが、われわれの症例では症例28を除いては重症関節リウマチがなく、主として外来治療患者を対象にしたので、前記3群に大別して治療を行なつた。3群を詳細に分類すると、

第1群: 比較的少数の関節がおかされているもの。そしてその罹患関節は日常生活に重大な支障をきたす大きな関節であること。

第2群: 多発性ではあるが、少数の大関節に活動性の症状の強いもの。

第3群: 多発性で、各関節の症状はほぼ同程度で、特に著しい活動性の症状を示す関節のないもの。

(第4群: いわゆる重症関節リウマチ。)

このように分類して、第1群ではP.懸濁液の関節腔内注入を主に、第2群では経口投与と関節腔内注入を併用し、第3群では経口投与を中心に行なつた。

表 7 血清 Na, K, 尿中 17-KS 測定値

症 例	血 清 Na (mg/dl)			血 清 K (mg/dl)			尿 中 17-KS (mg/day)	
	治療前	治療中,	後	治療前	治療中,	後	治療前	治療後
第 1 群	1	320	328	15.3	15.5			
	2	337	368	16.6	14.4			
	3	360	368, 320	17.4	17.0, 18.1		6.2	
	4	313						
第 2 群	5	341	318, 318	18.2	66.5, 18.7			
	6							
	7	370	350, 299, 368	16.6	15.5, 25.5, 17.0		5.6	
	8	322	292, 310, 369, 328	19.4	19.8, 19.8, 19.0, 18.1			
	9	324	352, 322	19.1	15.6, 18.0			
	10	319	319, 330	15.6	20.1, 18.0		4.2	
	11	368	351, 368, 328, 329	16.2	17.3, 32.0, 18.1, 16.5		3.1	
	12	313	323, 322, 368 371, 324, 334	14.6	19.0, 19.1, 17.5 19.4, 19.4,		6.3	8.1
	13	395	325, 331, 334	18.0	17.5, 17.6, 16.9		4.5	
	14	331	320, 328, 324	21.0	16.0, 18.6, 19.1		5.3	
	15	423	418, 416, 320, 308 320, 320, 299, 322	15.3	16.2, 16.4, 19.6, 17.4 17.4, 15.4, 13.6, 18.6		3.6	4.3
	16	319	321	16.2	19.2		6.2	4.2
第 3 群	17	342	328, 318	13.6	14.3, 15.2			
	18						5.8	
	19	311	329	13.2	17.5			
	20	325	345, 331, 322, 322	17.3	18.6, 16.8, 15.3, 16.0			
	21	307	317	13.6	12.1			
	22	319	329, 325	13.6	20.1, 12.0			
	23	345	332	19.4	18.2			
	24	322	322, 325	23.6	18.0, 18.8		3.1	
	25	326		15.1				
	26	299	353	17.5	15.2		3.8	3.6
	27	301	321, 317, 328 338, 340, 335	15.2	14.6, 15.3, 13.5 14.0, 14.2, 18.2		3.2	5.8
	28	322	320, 319, 322, 312	22.5	20.0, 14.9, 18.0, 18.0			

第1群は4例で、罹患関節は膝関節が最も多く、ついで足関節であった。ス剤特に Cortisone, Predin-  
sone の関節腔内注入療法の報告は, Hollander, 大島,  
景山, 中原等によりなされ、効果、副作用の点で経口

投与に優ることが認められ、さらに Prednisolone 懸  
濁液関節腔内注入療法の成績は、児玉, 景山, 杉山等の  
報告の如く、優秀性は疑う余地がない。極めて速効性  
があり、注入翌日より著しい疼痛の軽減がみられる。

この療法の適応は児玉、杉山等も述べているが、特に2~3関節に限局しているものには推奨されるべき方法である。疼痛に対しては速効性がみられる反面、滲出液の貯溜に対しては、われわれの経験では速効的な著明な効果はみられなかつた。症例2は代表的な例で、疼痛が著しく軽減したにもかかわらず、大量の滲出液が減少しなかつた。これに対し関節腔内の洗浄を行なつたところ劇的な効果を見た。これは児玉も言う如く、滑膜表面の廓清により、P.の効果が一層有効になつたとも考えられるが、われわれの同様な洗浄を行なつた9例中このような著効をおさめたのはこの1例にすぎなかつた。

第2群は12例で、活動性の病変を有する慢性関節リウマチである。平均血沈値も他の2群よりも亢進しており、全身症状、局所症状ともに旺盛な活動性を有し、治療にあたり最も苦心を要する群であつた。われわれはまず全身症状の改善をはかるべくス剤の経口投与を行ない、患者の不安感を除いてから局所症状の強い関節にP.懸濁液の注入を行なつた。ス剤投与開始後3ヵ月以内に12例中8例に血沈値の改善がみられたが、高度亢進例10例中中等度以上に好転したものは僅か4例にすぎず、さらに長期間の観察では全例高度亢進値を示すに至つた。しかし血沈値の逆行と臨床症状とは必ずしも平行はしなかつた。このことからみても、渡辺等の言う如く血沈値によりス剤の投与量を左右すべきであるという主張は当を得ていない。

第3群は、症例28を除いては比較的軽症例が多かつた。この群では児玉も言う如く、まずス剤以外の薬剤による治療を短期間試みて、その効果のないもののみス剤の投与を行なうべきであろう。症例18はBut.のみにて良好な効果を得ており、症例17, 19, 21, 23, 26も少量のス剤で著効を得た。

われわれの使用したス剤の種類は、P. (Predonine), m.p. (Medrol), Tr. (Kenakolt), Dm. (Metasolone, Decadron) であるが、各ス剤の効力、副作用等に関する比較検討は、多くの人びとの報告があり、われわれの経験でも諸家の報告と大差はみられないが、さきにも述べた如く、本論文の目的はス剤の比較検討ではないので詳論はさしひかえる。しかし現在のス剤を比較すると、景山、吉野、藤井、大島等の報告では、Dm.はP.の約10倍、m.P., Tr.の約8倍の効果が認められ、極めて少量(0.5~0.25mg)で維持量の役を果し得ることは、現在の合成ス剤中最も優れたものであることは明らかである。

ス剤は投与開始後短時間で、速やかに抗炎症作用をあらわすことはすでに明白な事実であるが、問題は投

与中止の時期にある。われわれの効果判定基準で特にス剤の投与如何を重視したのは、この点に留意したからである。例えば麻薬の如く鎮痛効果は疑うべき余地がないが、投与を中止すると元に戻るのでは、疾患に対する真の効果とはいえない。ス剤が麻薬と同一であるというのではないが、性格あるいは使用状況に酷似した点がある。投与を中止するといわゆるはねかえり現象が起つたり、そのような激しい症状はなくとも、投薬中止に対する患者の不安感がかなりみられる。故にわれわれの効果判定基準では、たとえ少量であつてもス剤の投与を必要とするものは、治療という概念から除いたので、治療成績は他の人びとのものより芳ばしくない。すなわち平均9.6ヵ月の治療、観察では28例中11例が効果Ⅱであるが、実際に最も治療上困難を感ずる第2群では12例中僅か1例がス剤からのがれられたにすぎなかつた。

ス剤以外のものとしては主にHy.とBut.を使用した。

Hy.は1錠中にアセチルサリチル酸アルミニウムを400mg含有し、従来のAspirin剤に比して、胃腸障害を軽減するように作られ、大量投与が可能であるといわれる。Aspirinの投与量は欧米人と日本人とで耐容力が異り、日本人では3~5grで約 $\frac{1}{8}$ に胃腸障害があらわれるという。Hy.については門田、寺岡、大島、片山等の報告がみられ、副作用の減少、体内蓄積作用が認められている。例えば片山は、1日1.8gr, 3.6gr, 5.4grの各投与群に分けて観察しているが、副作用は極めて少なく、また血中濃度と副作用及び効果との関係は少なく、個人差の大なることを指摘している。われわれは最高4.8grを使用した例があるが、耳鳴が著しく連続投与は不可能で、通常2.4grからはじめ症状の軽快とともに1.2grに減じた。

But.は1錠中フェニールブタゾン100mgを含有し、従来広く使用されているIrgapyrinの1成分である。But.については、高口、清水、小林、矢野、中原等の報告があり、単独少量長期投与或いはス剤との併用療法が推奨されている。すなわち小林によると1日200~300mgを分割投与し、大体7~10日目頃から200~100mg、さらに2週目から100mgにて維持するのが最もよいという。中原はBut.単独投与、ス剤との併用を種々の量及び組合せにより観察し、But. 600~800mgを初回に投与し、維持量を200~300mgにしている。われわれの例では、初回からBut.の単独投与を行なつた例は少なく、ス剤の治療にはじまり、ス剤にかわるべき薬剤として使用している。そして通常600mgからはじめ、300mg, 200mgと漸減した。

この量は高口、小林等の量に比して大量ではあるが、長期間ス剤に親しんでいる例において非ス剤にきりかえるには、副作用のない限り血中有効濃度に固執することなく大量投与の方が一層有効であると思う。さきに述べた片山の Hy. における血中有効濃度と副作用及び効果との相関関係は、But. にもあてはまるのではなからうか。

副作用について：ス剤の使用範囲の拡大に伴って副作用の種類、軽重も数多くみられるが、整形外科に關係の深い osteoporosis については記載が少いようである。若松の論文によると、Snapper は osteoporosis の原因として menopause 老年、Cushing's syndrome、長期間の ACTH 或いは Cotisone 治療時ならびに immobilisation をあげている。すなわち長期間のス剤投与が osteoporosis の原因の1つとして指摘されており、また景山は長期投与による病的骨折の危険性を強調しているが、Dm. の投与ではレ線像で osteoporosis の進行は認められなかつたと述べている。われわれも長期間観察した症例20においても明らかな osteoporosis の進行は認めえなかつたが、判定がレ線像によるかぎり、撮影条件等の要素が加わるので正確に比較することは困難であり、必ずしも否定することはできない。このようなス剤と osteoporosis の關係は、整形外科においては関節リウマチのみならず、ス剤の関節腔内注入が好んで行なわれる変形性関節症においても起りうる危険性がある。しかもそれらの疾患は senile osteoporosis, postmenopausal osteoporosis の発症年齢に多くみられるため、osteoporosis の助長が考えられる。逆に言えば真のス剤の反応はつかみにくく、軽卒に論ずることは危険である。

われわれは、長期治療により炎症々状の消退した患者に、最後までこのこる疼痛の性質が、immobilisation による骨萎縮或いは Sudeck の骨萎縮の際にみる疼痛に類似しているように思われる。すなわち荷重や運動により、関節のしんが重苦しく痛むとか、時には関節外の他の骨にも同様の訴えをするものがあり、このような疼痛にはス剤はほとんど効果がない。この種の疼痛がス剤による osteoporosis のみに起因するとは勿論断言出来ないが、本来の発痛原因をはなれた因子があるのではないかと想像される。景山も言う如く、ス剤投与による osteoporosis を防ぐために estrogen 或いは androgen 等の併用も考えられ、われわれは Durabolin (週1回 25mg) 投与を行なつて経過を観察中である。

## むすび

(1) 28例の関節リウマチ患者に、主としてス剤により治療を行ない、4ヵ月から33ヵ月、平均9.6ヵ月の観察を行なつた。

(2) 罹患関節数、程度とス剤の投与法によつて関節リウマチを3群に分けた。

(3) 治療効果判定にあつて、特にス剤の投与如何を重視した。

(4) 治療成績は、ス剤による治療例27例中10例が非ス剤療法にきりかえることが出来た。しかし活動性病巣を有するわれわれの第2群12例では、僅か1例しかス剤からのがれられなかつた。

(5) ス剤からきりかえる薬剤として、But., Hy. を使用して有効な成績をおさめた。

(6) 整形外科方面のス剤の副作用として、osteoporosis を重視し、その対策も考慮にいれる必要があると考えられる。

(御指導と御校閲をいただいた藤本教授に深謝する。)

## 文 献

- ① Bunim et al: J. A. M. A. 158, 166, 1955.  
 ② Bunim et al: Arthritis and Rheumatism. 1, 313, 1958. ③ Freyberg et al: Arthritis and Rheumatism. 1, 215, 1958. ④ Hartung: J. A. M. A. 147, 1474, 1950. ⑤ Hollander: J. A. M. A. 147, 1629, 1951. ⑥ Hollander: J. A. M. A. 158, 476, 1955. ⑦ 小林・ほか: リウマチ. 1, 152, 昭33. ⑧ 片山・ほか: 外科の領域. 17, 140, 昭34. ⑨ 景山: 最新医学. 13, 1478, 昭33. ⑩ 景山・ほか: 最新医学. 14, 1614, 昭34. ⑪ 児玉・ほか: 整形外科最近の進歩. 医薬業. 昭32. ⑫ 児玉・ほか: リウマチの臨床. 南江堂, 昭32. ⑬ 児玉・ほか: 日整会誌. 28, 362, 昭29. ⑭ 児玉: 最新医学. 12, 1528, 昭32. ⑮ 児玉: 日医新報. No. 1794, 11, 昭33. ⑯ 児玉・ほか: 最新医学. 14, 2414, 昭34. ⑰ 児玉・ほか: リウマチ. 1, 283, 昭34. ⑱ 児玉・ほか: 外科治療. 2, 153, 昭35. ⑲ 児玉・ほか: 整形外科. 11, 1, 昭35. ⑳ 門田: リウマチ. 1, 140, 昭34. ㉑ 中原・ほか: 外科の領域. 7, 707, 昭34. ㉒ 大島・ほか: 最新医学. 14, 1901, 昭34. ㉓ 大島・ほか: リウマチ. 1, 303, 昭34. ㉔ Peterson et al: Arthritis and Rheumatism. 2, 433, 1959. ㉕ 清水・ほか: 綜合臨床. 7, 1817, 昭33. ㉖ Steinbrocker: J. A. M. A. 140, 659, 1949. ㉗ 杉山・ほか: リウマチ. 1, 43, 昭33. ㉘ 徳山・ほか: 最新医学. 14, 2525, 昭34. ㉙ 寺岡: リウマチ. 1, 358, 昭34. ㉚ 高口: リウマチ. 1, 211, 昭34. ㉛ 渡辺・ほか: 日整会誌. 33, 1077, 昭34. ㉜ 若松: 整形外科. 10, 643, 昭34. ㉝ 矢野・ほか: 臨床リウマチ学. 医学書院. 昭33. ㉞ 吉野・ほか: 外科の領域. 7, 323, 昭34.