

リウマチの臨牀的研究 (その1)

岡山大学温泉研究所 内科

森 永 寛

諸 言

慢性関節リウマチをはじめとして、所謂リウマチと呼ばれる疾患は随分多く、欧米では結核よりも リウマチが住民を *invalid* にする率が高いといわれており、³¹⁾ 吾が国でも従来考えられていたのと異り、決してリウマチ性患疾の少くないことが、最近児玉教授等の調査によつて明らかとなつた。⁶⁾

戦后、副腎皮質 Hormon と リウマチ性疾患との関係が明らかとなり、その治療に一進歩を齎したが、リウマチの本態は尚不詳の点多く、Cortisone 乃至 A. C. T. H. 療法の慢性型に対する効果は必ずしも満足すべきものではないように考えられる。

扱て、リウマチに屢々貧血を伴うことは、既に 1900 年 Hayem の記述以来、Meersse mann (1932), Collins (1935), Veil (1939) 等¹⁾ によつてもその頻度と意義について注目せられ、リウマチ性貧血が 屢々本態性低色素性貧血と混同され易いことが述べられている。¹⁾ 而して 本態性低色素性貧血の如くには鉄剤の投与に反応せず、適当な治療法の見当らない現状である。

慢性関節リウマチをはじめ、その他の所謂リウマチ性疾患が温泉治療の主要な適応症となつていることは古来周知のことであり、^{5), 31)} 著者は三朝温泉に於て数年来かゝる リウマチ性疾患の温泉治療を行い、温泉治療によつて良効を得る症例では退院時貧血恢復の傾向を認めている。他方、A. C. T. H. や Cortisone

の投与が、リウマチに伴う貧血の恢復に効果のあることも知られているところである。

著者は リウマチ性疾患に対する温泉治療の作用機転を究明する手がかりの一つとしてリウマチの温泉治療の際の鉄代謝を検索しつつあるが、今回は先ず リウマチ性疾患の貧血並に 2-3 の臨牀生化学的検査成績を報告する。

最近 当研究所で診療を行つた多発性慢性関節リウマチ、即ち 児玉教授の分類⁶⁾ によれば主として (2.2.2) *Polyarthritis systemica chronica* に属すると考えられる患者を対象とした。

24例のうち 女性20例、男性4例で、年齢構成は第1表の如く 20才台に最も多く29才以下が24例中の11例 (46%)、を占め、リウマチは決して老人性疾患でないことを物語つている。⁷⁾

第 1 表

年 令	男	女	計
10~19		1	1
20~29	2	8	10 } 46%
30~39		3	3
40~49		4	4
50~59	1		1
60~以上	1	4	5
計	4	20	24

I. リウマチの貧血について

1. 末梢血液像

女性20例の末梢血液像は第2表の如くで、

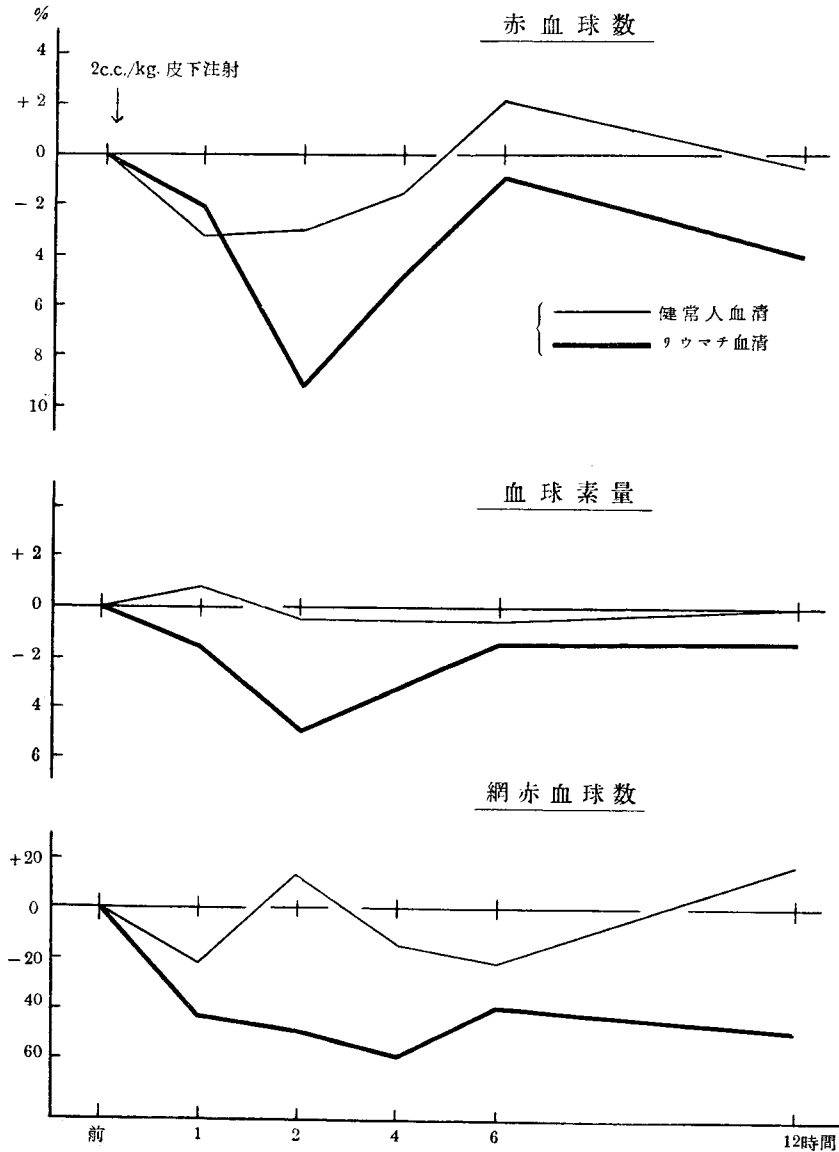
赤血球数は $266 \times 10^4 \sim 445 \times 10^4 / c. mm.$ 平均 $(381 \pm 32) \times 10^4 / c. mm.$ 血球素量 (Sahli) は55~90%, 平均 $76 \pm 5.8\%$ (何れも99%の信頼限界) であつた. 又色素指数が0.90~1.10の範囲内にあるもの⁸⁾ 即ち 正色素性のものは19例中15例 (79%) を占めている.

以上の所見から 慢性関節リウマチにみられる貧血は 正色素性貧血であつて, 女性の

末梢血液の赤血球数並びに血球素量の正常値を夫々 $450 \times 10^4 / c. mm., 90\%$ とすると, 大約15%の減少となる. 白血球数は3240~13300/c. mm., 平均 $6421 \pm 955 / c. mm.$ で20例中16例 (80%) が正常範囲内にあり, その百分率では桿状核好中球が $9.5 \pm 3.9\%$ で稍々増加している.

青木氏⁹⁾ はリウマチ患者の47%に好酸球増

第1図 リウマチ患者血清注射による赤血球数, 血球素量及び網赤血球数の変動



第2表 多発性慢性関節リウマチの末梢血液像, 血沈, 並に血清高田氏反応

症例	性別	年齢	Hb%	R. × 10 ⁴	F.I.	W.	Stab.	Seg.	E.	B.	L.	M.	血沈 1st.	血沈 2st.	高田氏 反応
1	辻野	26	60	285	1.05	5400	2	41.5	14.5	6	32	4	125	143	+
2	谷本	27	81	352	1.15	5560	8	43	12	3	34	0	18	53	-
3	横山	43	82	399	1.03	7680	4	64	2	0	27	3	30	65	+
4	千田	44	74	405	0.91	5300	10	53	6	0	32	5	19	50	+
5	中村	25	83	420	0.99	8000	5	47	2	0	45	1	87	120	-
6	山根	25	55	266	1.03	6565	13	68	1	0	16	2	105	130	+
7	磯松	28	86	394	1.09	4600	12	51	0	0	35	2	2	6	-
8	高田	24		360		5160	6	47	0	0	44	3	18	35	-
9	三喜	18	70	350	1.00	4200							22	60	-
10	福田	21	82	445	0.92	3240	8	55	4	0	34	0	10	24	-
11	安原	69	75	360	1.04	6400	8	67	2	1	19	3	60	107	-
12	大石	61	80	410	0.98	5600	11	52	2	0	31	4	42	70	+
13	千田	43	67	420	0.80	6000	5	74	1	0	20	0	65	120	+
14	片山	39	82	375	1.09	8200	17	46	5	0	31	1	56	72	+
15	小林	69	80	442	0.91	13300	7	62.5	3	0	27.5	0	60	86	+
16	山根	27	61	354	0.86	6600	29	50	1	0	18	2	112	148	+
17	山西	31	76	420	0.91	7400	8	58	2	0	30	2	4	14	
18	安原	69	80	410	0.98	5600	7	66	2	0	21	4	76	96	
16	山崎	38	90	430	1.05	8100	8	52	3	0	36	1	25	64	+
20	千田	44	77	325	1.18	5520	13	54	2	0	29	2	80	112	
	(99%信頼限界)		76 ±5.8	381 ±32	1.00 ±0.07	6421 ±955	9.5 ±3.9	55.4 ±2.1	3.4 ±2.5	0.5 ±0.9	29.6 ±5.2	2.1 ±1.0			

多を認め、特徴ある所見としたが、著者の症例では好酸球は平均 $3.4 \pm 2.5\%$ で 5% 以上の増多は20例中3例(15%)に認められ、最高は辻○の 14.5% であつた。

敘上の成績は M. Michael, Jr.⁴⁾ G. D. Kersley²⁾ R. L. Cecil³⁾ 等の記載と略々同様な所見であつて、かゝる病像は感染性貧血を推定せしめるのもであると前記の学者は記述している。

2. 催貧血性物質の存否について

鉤虫貧血¹⁵⁾ Banti 氏病¹⁰⁾ 再生不良性貧血^{16), 71)} 等の患者体液に催貧血性物質の存在することが諸家によつて報告せられているので、定型的な慢性関節リウマチ患者の血清について検索した。

詳細は別報³³⁾で述べるが、リウマチ患者血清を成熟家兎体重 1kg. 当り 2cc を皮下注射し、以後、時間を追つて 赤血球数、血球素量、網赤血球数を調べた成績を第 1 図に掲げたが、健常成人血清注射の場合に比べ、明らかに リウマチ患者血清中には催貧血作用を有する物質の存在が証明せられた。

II. 臨牀生化学的検査成績

次に 2-3 の臨牀生化学的検査の成績を述べる。

3. 胃液酸度

Coates¹⁴⁾ は リウマチ患者の胃液酸度を検し、その 22% に無酸症を証明したと述べている。

Caffeine 試験飲料を用いて分割採取を行つた リウマチ患者の胃液酸度は 7 例中、遊離塩酸を欠くもの(無酸症) 2 例、減酸症 2 例

即ち、57% に無。減酸症が認められた。総酸度についても全様であつた。

一般に貧血症に胃液酸度の無乃至減酸症例の多いことは諸家によつて報告せられているところである。^{11), 12), 13)} リウマチ患者についての検索で、Jeffrey³²⁾ は鉄負荷後の血清鉄の変動から、腸管の鉄吸収能が障碍せられていると考えられる症例の多いことを述べているが、リウマチ患者の過半数に胃液酸度の低下を認めたことは、リウマチ貧血の成因と何等かの関連があるものと思考せられる。

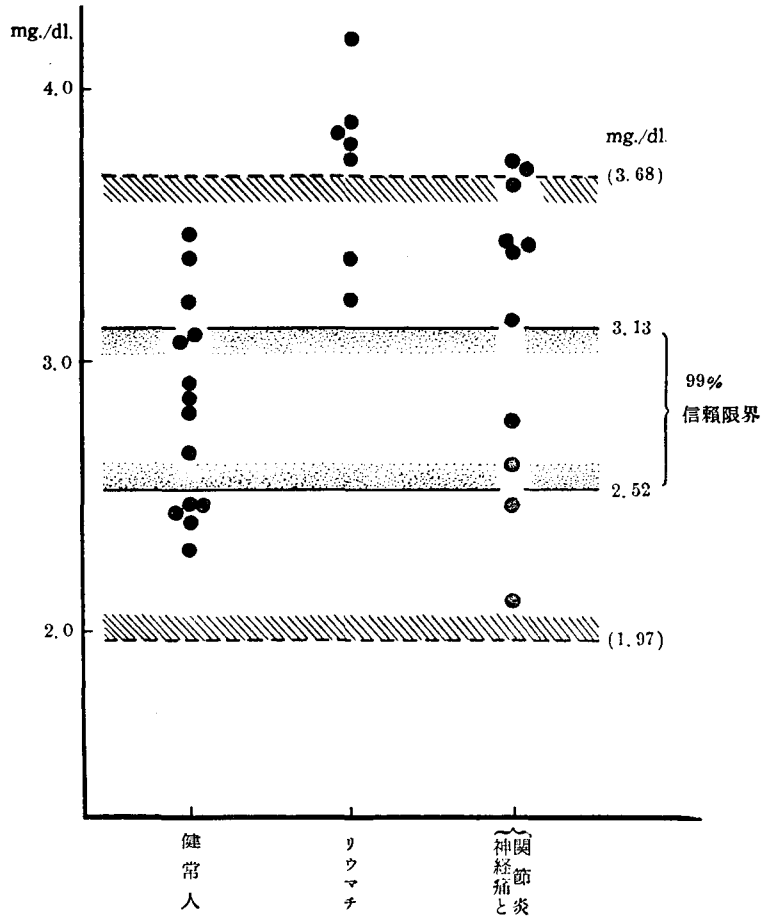
4. 血清高田氏反応と血沈値

血清の Weltmann 氏凝固帯試験や、高田氏反応、血沈値が リウマチの病勢の目安となりうることは周知である。²⁰⁾ 血清高田氏反応を施行した 18 例中、陽性は 10 例、即ち 55% に証明せられた。又 血沈値も 20 例中 17 例 (85%) に於て促進していた (第 2 表)。

5. 血中尿酸値

痛風患者に於ては尿酸代謝障碍の結果、血中尿酸値の増量をみることは周知であるが、リウマチ患者の血中尿酸値は異常を認めないという。²³⁾ 涌谷学士¹⁸⁾ は Benedict 氏法によつて血中尿酸値を測定したが、健常成人 14 例の空腹時の血中尿酸値は第 2 図に掲げた如く 2.30~3.47 平均 2.83mg./dl. で、此等の値から 99% の信頼限界を求めると 2.52~3.13mg./dl. が得られ、危険率 5% の棄却限界は 1.97~3.68mg./dl. となつた。リウマチ患者 7 例の中 5 例は棄却の上限 3.68mg./dl. を超える値を示したが、神経痛や関節炎患者では 11 例中 2 例に於て高値を認めたに過ぎなかつた。

第2図 血中尿酸値



6. 血清Alkaline Phosphatase

活性値と血清無機磷

肝疾患, 殊に感染性肝炎や骨疾患の際に,
血清Alkaline Phosphatase 活性値の増量が

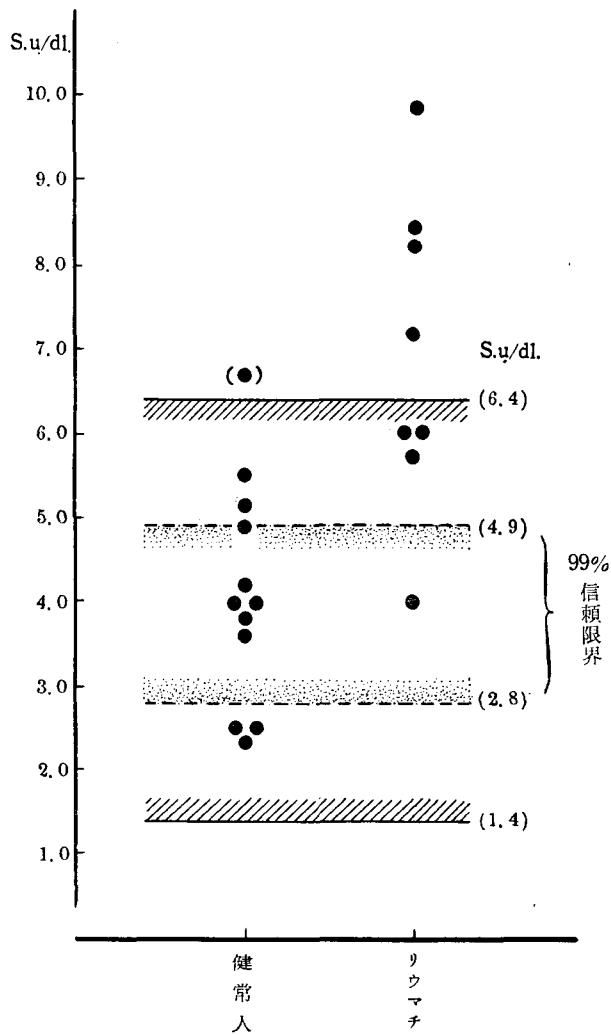
認められている.¹⁹⁾ リウマチ患者血清
Phosphatase 並に無機磷に関しては花北
氏²³⁾ の報告がある.

泉学士²⁴⁾ は Taussky-Shorr の方法^{21),22)}によつて血清無機磷並びに Alkaline Phosphatase を測定したが、健常成人 11 例に於ては第 3 図の如く、血清 Alkaline Phosphatase は 2.8~4.9 Shinowara-Jones-Rheinhart units/dl. (99% 信頼限界),

1.4~6.4 S. u. / dl. (5% 棄却限界) で A. Bodansky¹⁹⁾ の 1.5~5.0 units に略々近かつた。

リウマチ患者 8 例中 4 例 (50%) に於て異常高値をみた。

第 3 図 血清 Alkaline Phosphatase 活性値



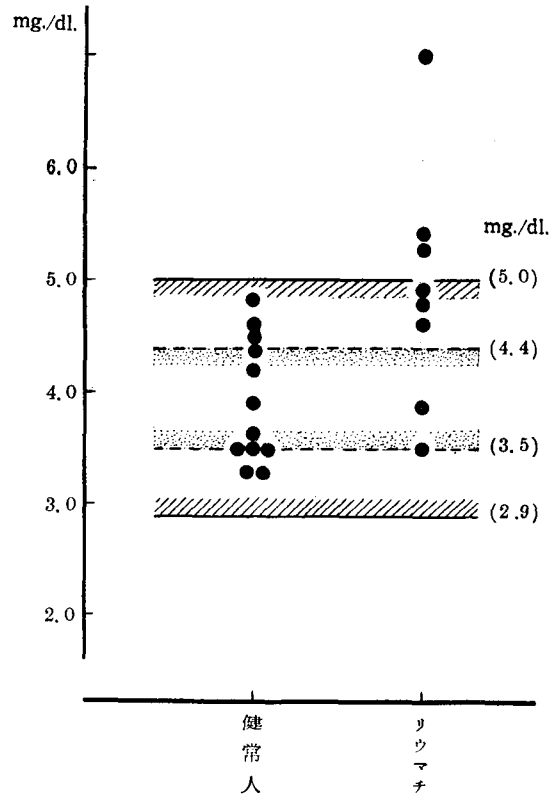
健康成人12例の血清無機磷量は
 3.5~4.4mg./dl. (99%信頼限界),
 2.9~5.0mg./dl. (5%棄却限界)
 で Mull & Bill¹⁹⁾ が109例について
 測定した成績 (3.2~4.4mg./dl.)
 と殆んど同一であつた. リウマチ患
 者8例中の3例に異常を認めた.

(第4図)

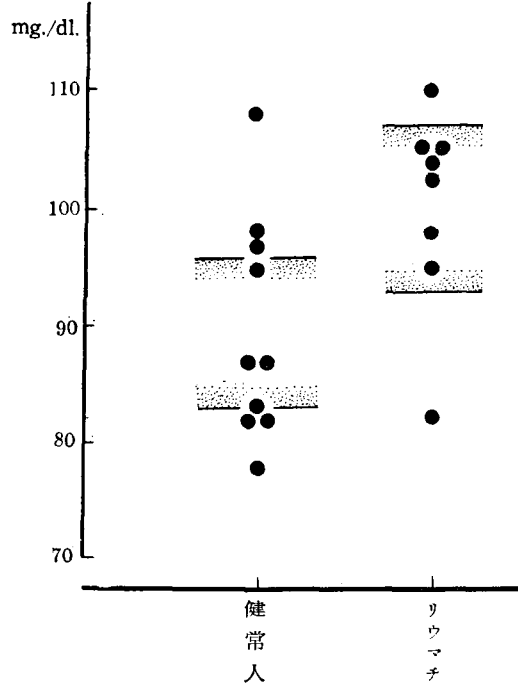
7. 空腹時血糖値並びに
 糖負荷試験

Hagedorn-Jensen 氏法によつて
 空腹時血糖値を測定した. リウマチ
 患者8例の平均は100mg./dl. (82~
 110mg./dl.) で健康成人12例の空
 腹時血糖値, 平均90mg./dl. (78~
 108mg./dl.) に較べて高く, 両者
 の間に有意差を認め得た (危険率
 5%) (第5図). J. Houli & H. P.
 Filho²⁶⁾ も関節リウマチ患者29例の
 空腹時血糖値を検し平均99.4mg./
 dl. であつたと述べている.

第4図 血清無機磷量



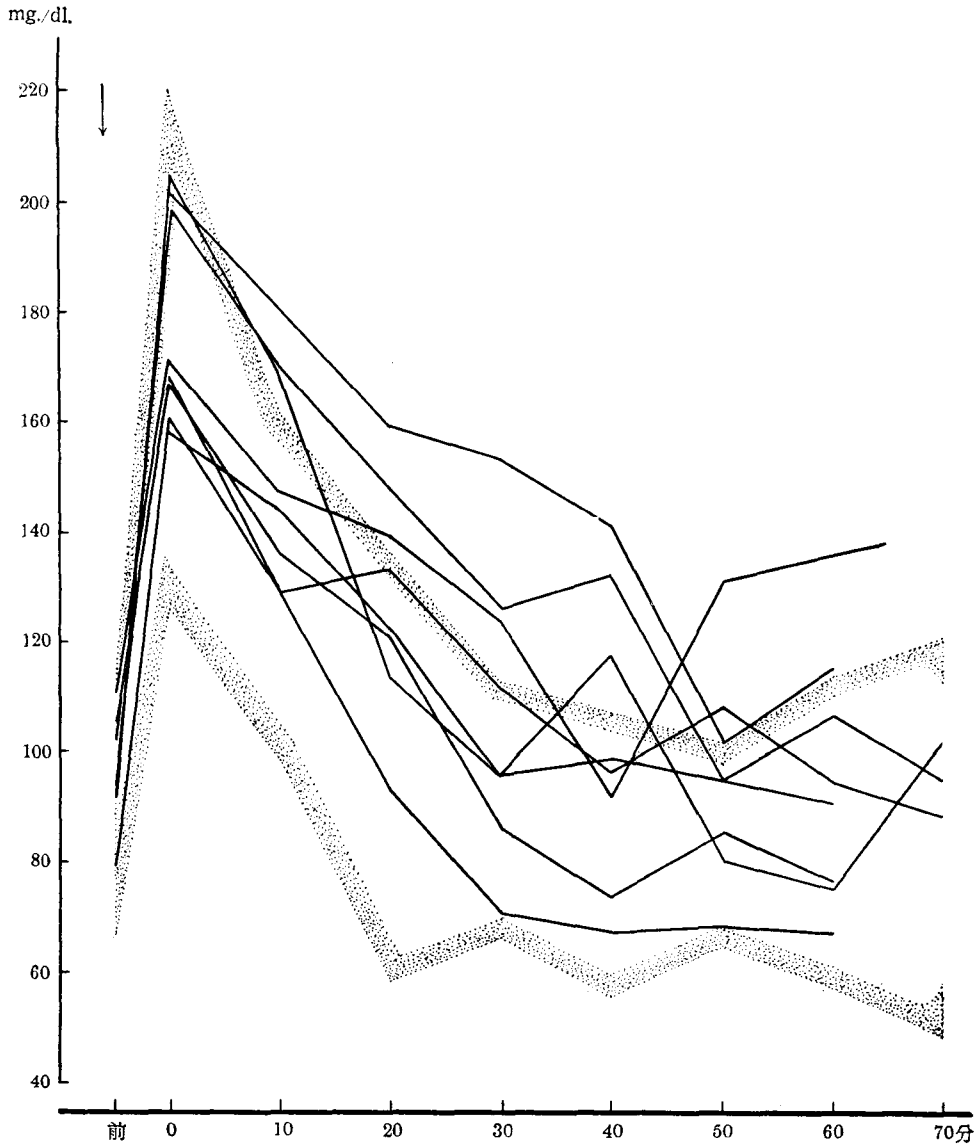
第5図 空腹時血糖値



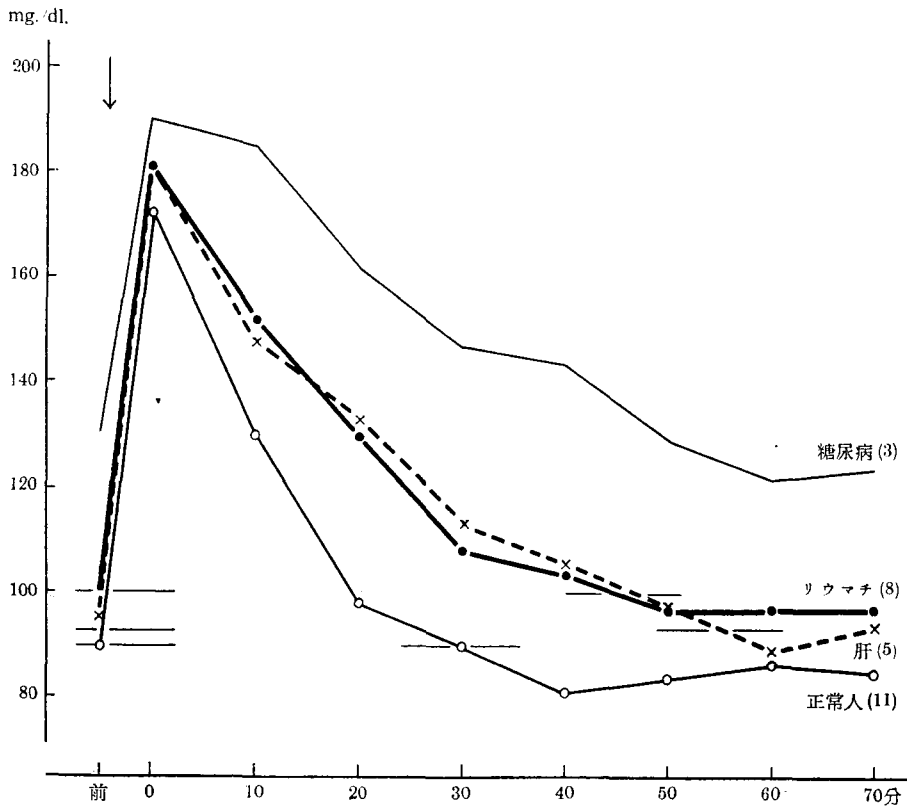
次に20%ブドウ糖40ccを2分間以内に静脈内に負荷を行い、高血糖の消却過程を追求した。健康成人12例の血糖値の変動は第6図の如くで、20~30分で注射前値に復したが、リウマチ患者では遅延する例が多かつた(第6図)。Holsti,³⁰⁾ Kersley²⁾もリウマチ

の Glucose tolerance は減退していると述べている。而して軽症糖尿病(空腹時血糖150mg./dl.以下)に比較すると軽度であるが、肝疾患者と略々同様の血糖曲線を示したことは注意すべきことであろう。(第7図)。

第6図 リウマチ患者のブドウ糖静脈内負荷試験
(点線内は正常人の5%棄却限界域)



第7図 リウマチのブドー糖静脈内負荷試験
(肝疾患との比較)

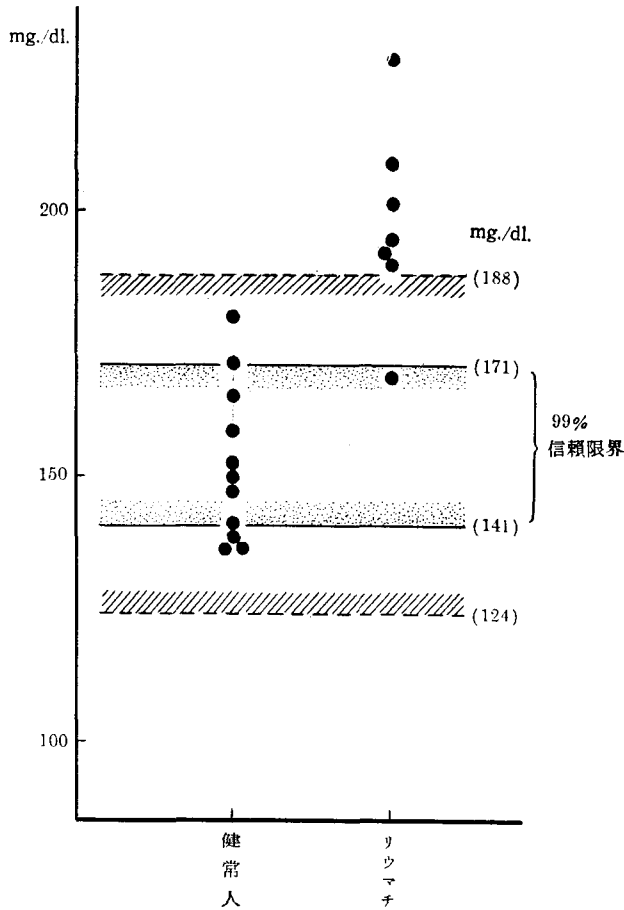


8. 血清総 Cholesterol値

松本学士²⁷⁾ が Bloor の方法によつて測定した健常成人12例の早朝空腹時の血清総 Cholesterol値は114~171mg./dl. (99%信頼

限界), 124~188mg./dl. (5%棄却限界)で, リウマチ患者7例のうち6例に棄却の上限を超える高値を認めた(第8図).

第 8 図 血清総 Cholesterol 値



総 括

リウマチの病因について、現在種々論議せられているが、体質、遺伝、環境、内分泌やアレルギー的機序等が考慮せられ、或種の感染が重要な役割を演ずるであろうことは、多数の学者^{2),3),4)}の認めるところである。

リウマチの貧血は、一般成書によれば、感染性貧血として取扱われているが、輸血や鉄剤の投与に低抗するとしてその病態成因の複雑性が述べられている。^{1),20)} 岡林教授²³⁾は動物に於ける感作実験成果からの示唆によつて、リウマチ疾患は血中樞臓器疾患乃至血液疾患と病理発生の学的に関連があることを一応

考慮せねばならないとして、リウマチに於ける血液像、骨髓像の探究の重要性を述べている。

著者の検索によつても、慢性関節リウマチ患者には正色素性貧血が認められ、先人諸家の成績^{3),4)}と同様であつた。このリウマチ貧血の成因の一部を水血症に基くものとして説明せんとする学者²⁰⁾もあるが、Jeffrey⁵²⁾によれば、血液量血漿量の検索から Hemo-dilution がリウマチ貧血の一主要因子であるとは考えられないという。又、著者はリウマチ患者の血清中に催貧血性物質の存在を証明したが、この物質が骨髓に於ける赤芽球の

成熱障碍⁹⁾を来し、リウマチ貧血の一因をなすものであろうと考える。

リウマチの肝機能に関しては、異常を認めぬとする報告²⁰⁾もあるが、患者の50~60%に、軽重の差はあれ、障害を証明すると述べる者が多く M. Michael, Jr.⁴⁾はリウマチの肝障害は蛋白代謝の異常と関連するものと考えている。

伊東氏²⁰⁾はリウマチ患者の新陳代謝につき種々検討して、その代謝障害の本態は肝障害に関係あるV. B₁利用不全に基くV. B₁欠乏状態と推定している。

著者の検索したリウマチ患者の血清高田氏反応や、空腹時血糖値、ブドウ糖負荷によつて高血糖の消却過程を追求した成績、或いは血清 Alkaline Phosphatase 等の成績から判断しても、リウマチの過半数に肝障害を証明することが出来た。

貧血と肝との関係については悪性貧血の肝臓療法の登場以来周知のことである。⁸⁾

諸言にも述べた如く、温泉治療で良効を得たリウマチ患者では退院時貧血恢復の傾向が認められるのである。又、温泉は生体に対

して複合刺激として作用し⁵⁾ Asher²⁵⁾によれば温泉は肝機能の改善を中心作用とするものであるという。

著者は上述の観点から、リウマチ性疾患の温泉治療の際の生体の代謝過程を目下検索中である。

結 言

最近当研究所で取扱つた多発性慢性関節リウマチ患者24例につき2~3の臨牀血液・生化学的検索を行つた。

- (1) リウマチ患者には正色素性貧血が認められた。
- (2) リウマチ患者血清中には催貧血性物質が存在する。
- (3) リウマチ患者の過半数に蛋白・糖質・脂質代謝の障害が証明せられた。
- (4) 従つて、リウマチ治療の際には、この疾病が全身的系統的疾患であることを念頭において治療方針を立てるべきことを痛感するものである。

本報告の要旨は昭和30年4月4日第20回日本温泉気候学会、昭和30年6月18日第468回岡山医学会の席上で発表した。

文 献

1. L. Heilmeyer & H. Begemann: Handbuch d. Inneren Medizin II. 233, 1951.
2. G. D. Kersley: The Rheumatic Diseases. 37, 1950.
3. R. L. Cecil: Cecil & Loeb's Textbook of Medicine. 8th ed., 1325, 1951.
4. M. Michael, Jr.: Harrison's Principles of Internal Medicine. 483, 1952.
5. 大島良雄: 温泉療法, 昭26, 医学書院.
6. 児玉俊夫: 関節リウマチの臨牀, 昭29, 医学書院.
7. 畑一郎, 荘野満: 温研紀要 7 (3), 76, 昭30.
8. 小宮悦造: 臨牀血液学, 128, 昭24, 南山堂.
9. 青木秀: 日血会誌, 18 (4), 245, 昭30., 温研紀要 7 (3), 1, 昭30.
10. 友田正信: 脾性中毒症, 10, 昭29, 金原出版株式会社.
11. 岡本正, 外: 岡山医誌, 66 (11), 2300, 昭29.
12. 中尾喜久: 血液討議会報告, II, 27, 昭24.

13. 上原偉男, 外: 内科の領域, 3 (9), 490, 昭30.
14. Coates: A. Fischer's Rheumatismus. 83, 1933.
15. 北山加一郎: 鉤虫症の臨牀 昭26, 医学書院.
16. 菊地武彦, 外: 日内会誌 42 (6), 413, 昭28.
17. 池田隆: 岡山医誌 67 (1), 43, 昭30.
18. 涌谷卓伯: 岡大温研報 (18), 発表予定.
19. Bodansky & Bodansky: Biochemistry of Disease. 2nd ed. 1952.
20. Comroe's Arthritis and Allied Conditions: 5th ed. 1953.
21. Taussky-Shorr: J. Biol. Chem., (202) 769, 1953.
22. 石沢久・村中俊明・山藤雅弘: 栄養学雑誌, 12 (1~2), 20, 昭29.
23. 花北良臣: 医学研究 25 (7), 1240, 昭30.
24. 泉友園: 岡大温研報 (18), 発表予定.
25. A. Asher: 松尾武幸. 実験温泉治療学, 昭19, による.
26. J. Houli & H. P. Filho: J. A. M. A. 159 (6), 561, 1955.
27. 松本欣之: 岡大温研報 (18), 発表予定.
28. 岡林篤: 診療. 6 (9), 711, 昭28.
29. 伊東照弥: 温研紀要, 4 (4), 1, 昭27.
30. O. Holsti: Peters and Van Slyke-Quantitative Clinical Chemistry, Vol. I. 353, 1946.
31. 大島良雄: 信州医誌, 3 (1), 275, 昭29.
32. M. R. Jeffrey: Blood, 8 (6) 7502, 1953.
33. 岸田専藏: 岡大温研報 (16), 19, 昭31.

THE CLINICAL STUDIES OF RHEUMATOID ARTHRITIS (I)

Hiroshi MORINAGA

Division of Internal Medicine, Balneological Laboratory,
Okayama University

The value of spa treatment of rheumatic disease is an established feature of medical management based on experiences for many centuries.

The author has been practising the balneotherapy of rheumatic diseases at Misasa Spa for several years, and has found this therapy efficacious in many cases in relieving the anemia that accompanies rheumatoid arthritis. For this reason, the author is investigating the metabolism of iron in rheumatic anemia, which is expected to occur in the course of the spa treatment.

In this report, the results of clinical examinations of 24 patients with rheumatoid arthritis, of the type (2. 2. 2.) Polyarthritis systemica chronica (in Prof. Kodama's classification of arthritis), are described.

I. Some observations of anemia in rheumatoid arthritis

1. The peripheral blood

The number of erythrocytes is $266 \times 10^4 \sim 455 \times 10^4 / \text{c. mm.}$ (average : $(381 \pm 32) \times 10^4 / \text{c. mm.}$), Hb-content : $55 \sim 90\%$ (average : $76 \pm 5.8\%$), and the color index is about 1.0. The anemia of rheumatic disease treated is mostly normochromic. The white blood count is between 3240 and 13300/c. mm. (average : $6421 \pm 955 / \text{c. mm.}$), and the number of the leucocytes in 80% of the cases ranges within the normal limits. Eosinophilia is observed in 15% of the cases.

2. Anemia-producing substance in the serum of rheumatoid arthritis

When serum from rheumatoid arthritis patients was injected into rabbits, the number of erythrocytes and the hemoglobin-content of the rabbits was found to decrease markedly for 2~6 hours after the injection. But no such effect was observed when the serum of healthy subjects was injected. From this, the author presumes the presence of an anemia-producing substance in the serum of rheumatoid arthritis. The nature of this substance is now under investigation.

II. Clinical-biochemical studies

3. Gastric acidity of rheumatic patients

Of 7 cases examined, anacidity of gastric juice was observed in 2 cases, subacidity in other 2 cases and normacidity in the remaining 3 cases.

Thus, a decrease in the gastric acidity was found to occur in 57% of the cases.

4. Takata-serum-test and sedimentation rate

It is said that the sedimentation rate and the Weltmann-reaction are very sensitive indicators of the extent of the activity of rheumatic disease. The Takata-serum-test was applied in 18 cases and was found to give positive results in 10 cases (55%). The sedimentation rate was found to increase in 17 of 20 cases (85%).

5. Blood uric acid

As is well known, the concentration of uric acid is abnormally high in the blood of patients with gout; while, according to the literature, the blood uric acid levels of patients with rheumatoid arthritis range within the normal limits.

The author, using the method of Benedict, obtained the following results for blood uric acid in 14 normal subjects in fasting state: Range — 2.30~3.47mg./dl., 5% rejection limit — 1.97~3.68mg./dl. In 5 of 7 cases of rheumatoid arthritis, the blood uric acid levels were shown to be above the upper limit of the normal range, but the concentrations of blood uric acid of non-rheumatic joint diseases and neuralgias were mostly within the normal range.

6. Blood sugar

The fasting blood sugar levels of rheumatoid patients ranged from 82 to 110mg./dl. (average : 100mg./dl.), higher than the levels of healthy subjects (78~108mg./dl., average : 90mg./dl.).

The intravenously injected glucose load test was applied to 8 rheumatoid patients. A solution of 40 ml. of 20% glucose was injected into a fasting subject for 2 minutes. Blood samples were taken before the injection, 3 minutes after the injection, and at each subsequent 10 minute-interval for 70 minutes. The glucose tolerance curves in 5 of these cases were found to be out of the normal range. It is to be noticed that the average blood sugar for rheumatoid arthritis is similar to the

curve for liver disease.

7. Serum alkaline phosphatase activity and serum phosphorus

The method of Taussky-Shorr was used for the determination of the level of alkaline phosphatase activity and inorganic phosphate in the serum. The alkaline phosphatase activity of 11 normal individuals ranged from 1.4 to 6.4 Shinowara-Jones-Rheinhardt units/dl. (5% rejection limit), while in 4 of 8 cases of rheumatoid arthritis, it was of abnormally high levels. The concentration of inorganic phosphate in the serum of 12 normal subjects ranged from 2.9 to 5.0mg./dl. (5% rejection limit), while in 3 cases of rheumatoid patients, it showed higher levels than normal.

8. Total cholesterol in serum

The total cholesterol in the serum of fasting normal individuals was measured by Bloor's method, and the concentration was found to range from 124 to 188mg./dl. (rejection limit of 5% level of significance), and the total cholesterol in the serum of rheumatoid arthritis to be abnormally high in concentration in 6 of 7 cases.

The liver function was evaluated by the Takata-serum-test, the test of fasting blood sugar levels, the glucose load test, and the test of serum alkaline phosphatase activity; and from this the hepatic dysfunction was found to occur in rheumatoid arthritis patients in about 50% of the cases examined. Disturbances in the protein, fat, and carbohydrate metabolism were also found to occur.

The above-mentioned findings indicate that rheumatoid arthritis is not only a disease of the joints, but also a general and systemic illness. Attention must accordingly be given to the general condition of the patient in the treatment of rheumatic disease.
