

慢性関節リウマチにおける超酸化物イオン生成系，超酸化物イオン分解酵素および過酸化脂質に関する研究

第 2 編

慢性関節リウマチにおけるセファランチン（ビスコクラウリン型アルカロイド）関節腔内投与の試み—セファランチンによる滑液中過酸化脂質および超酸化物イオン分解酵素への影響を含めて—

岡山大学医学部第3内科教室（主任：大藤 真教授）

塩 孜

（昭和55年11月21日受稿）

Key words：慢性関節リウマチ（RA），セファランチン，滑液超酸化物イオン分解酵素（SOD），過酸化脂質

緒 言

セファランチン（化研生薬社製）は，ツツラフジ科植物タマサキツツラフジの根茎から抽出精製したビスコクラウリン型アルカロイドを含む製剤である。本剤は図1に示すような構造式を有し，注射液，錠剤および散剤の3種の剤型があり，なかでも注射液はPH 2.5～3.5の強酸性水溶液である。本剤は，滲出性中耳炎，白血球減少症，円形脱毛症，糞糖性脱毛症，気管支喘息，頬咬傷，胃潰瘍などの各種疾患に使用されている。

一方，慢性関節リウマチ（以下 RA と略す）の治療は困難な問題であり，現在までに各種の治療法が報告されている。

著者はセファランチンの薬理作用の中で抗滲出作用¹⁾，ライソゾーム膜安定化作用²⁾，抗ヒアルロニゲラーゼ作用³⁾，脂質過酸化抑制作用⁴⁾，抗アレルギー作用⁵⁾などに注目し，同時に脂質過酸化抑制作用との関連において超酸化物イオン（superoxide free radical，以下 O_2^- と略す）生成系および超酸化物イオン分解酵素（superoxide dismutase，以下 SOD と略す）への影響も考慮し，RA 患者への関節腔内投与を試みた。滑液

量，相対的粘稠度，白血球数，ライソゾーム酵素活性，急性炎症蛋白量，過酸化脂質，SOD 活性などの変動を調査し，同時に関節水腫などに対する治療効果を検討したので報告する。

対象および方法

対象は，アメリカリウマチ協会診断基準で classical の RA で関節水腫が執拗に持続している10例，18膝関節である。10例の内訳は，男性1例，女性9例で年齢分布は49才より73才に至り，平均年齢は56.4才である。stage, class は表1に示す。10例全て試験期間中に治療環境に変化はなかった。対象を表1に示すように3 Group に分類した。Group 1 は本剤のみの投与群であり，症例1は30mg，症例2, 3, 4は20mg，他の症例は10mgの投与量で最短7日，最長40日後再度関節穿刺を行い，投与前後の関節症状，滑液量，白血球数，相対的粘稠度，酸性フォスファターゼ（以下 Ac-P-ase と略す）活性 CRP 量，過酸化脂質，滑液中および滑液白血球中 SOD 活性などを測定して比較検討した。Group 2 は，本剤を10mg投与し，1週間後に排液し副腎皮質ステロイド剤であるベータメサゾン懸濁液2.5mgを投与し，2週間後に再々度排液し比較

Table 1. Object

	No.	Name	Age	Sex	Side of knee	Diagnosis	Stage	Class	Dose of C
Group 1 (C→)	1	K.H	52	f	lt	classical	3	1	30
	2	M.F	47	f	rt	classical	4	3	20
	3	F.K	63	f	lt	classical	4	3	20
	4	I.E	73	f	rt	classical	3	3	20
	5	K.K	56	m	lt	classical	4	3	10
	6	K.K	56	m	rt	classical	4	3	10
	7	M.Y	68	f	rt	classical	4	3	10
	8	F.K	63	f	rt	classical	4	3	10
	9	S.T	61	f	lt	classical	4	2	10
Group 2 (C→S→)	10	K.K	56	m	lt	classical	4	3	10
	11	K.K	56	m	rt	classical	4	3	10
	12	S.S	51	f	rt	classical	4	3	10
	13	S.S	51	f	lt	classical	4	3	10
	14	F.K	63	f	rt	classical	4	3	10
Group 3 (C・S→)	15	F.O	44	f	lt	classical	2	2	10
	16	F.K	63	f	lt	classical	4	3	10
	17	I.E	73	f	rt	classical	3	3	10
	18	Y.S	49	f	lt	classical	2	1	10

C : Cepharranthin S : Steroid (Betamethasone) 2.5mg
lt : Left, rt : Right

検討した。症例13は、本剤を10mg投与した翌日に排液後ベータメサゾン懸濁液2.5mgを投与した。Group 3は、本剤を10mg、連結してベータメサゾン懸濁液2.5mgを続いて投与し、1週間後に排液し比較検討した。さらに関節所見主として滑液量を中心として追跡調査した。

測定方法

1. 検体の処理

滑液は、採取後直ちに白血球数を算定し、相対的粘稠度を測定した。スプレーゼ（持田製薬社製）処理を加えた滑液10mlのみ別に採取し、3,000回転20分間遠沈後上清を分離した。その上清をAc-P-ase活性、CRP量、過酸化脂質、滑液中SOD活性等の測定に用いた。沈渣である細胞成分を滑液白血球中SOD活性の測定に用いた。

2. 白血球数の算定

11の目盛を有する白血球用メランジュールの1まで滑液を取り、0.3%食塩水を11の目盛まで

吸い、よく振盪してBürker-Türk型計算板に閉じ、白血球数を算え1立方メートル中の数で算定した。

3. 相対的粘稠度の測定

室温で18ゲージの注射針を通して、プラスチックの注射器より重力で1mlの滑液が落下するのに要する時間を相対的粘稠度とし、秒で表わした。

4. Ac-P-ase活性の測定

Ac-P-ase活性の測定は、フェニルリン酸を基質とするヤترون社製のKing-Armstrong法のキットを用い、King-Armstrong単位で表わした。

5. CRP量の測定

ヘキスト社製のLC-Partigenによる定量を行い、mg/dlで表わした。

6. 過酸化脂質の測定

チオバルビタール酸反応を用い、n-ブタノールで抽出し、535m μ の吸光度で測定する内藤法⁶⁾を利用し、Malonaldehyde（以下MDAと略す）の量としてnM/mlで表わした。すなわち、

試料として滑液0.5mlを用い、20%トリクロル酢酸水溶液2.5mlに滑液0.5mlを加え混合し、0.67%チオバルビタール酸1mlを加え再び混合する。この混合液を沸騰水溶液中で30分間加熱し、流水中で急冷し、n-ブタノール4mlを加え混和し、3,000回転10分間遠沈し、その上清の吸光度を測定し、標準溶液と比較した。

7. SOD 活性の測定

Fridovich ら⁷⁾の開発した Xanthine-Xanthine Oxidase 法を用い、生成された O_2^- による Nitroblue tetrazolium (NBT) の還元が、SOD により阻害される割合から測定する方法で、今成ら⁸⁾によって改良された方法を用いた。すなわち、0.05M Na_2CO_3 緩衝液 (PH10.2) 2.4ml をとり、さらに 3 mM Xanthine, 3mM EDTA, bovine serum albumin 溶液, 0.75mM NBT を各0.1 mlずつ加える。これに SOD を含む試料を加え、25℃で incubate し、20分後に 6mM $CuCl_2$ 0.1ml を加えて反応を停止させ、島津社製分光光度計を使用し、560nm で吸光度を測定した。試料の代わりに蒸留水を用いた対照の吸光度を0.20から0.23の範囲に入るように調整し、対照の吸光度を50%阻害する割合を500単位とした。

a. 滑液中 SOD 活性の場合

細胞外液中の SOD 活性は、細胞内に比して低いので、試料としては滑液1.5mlを用い、滑液の色調による修飾は、滑液の色調を補正して行った。

b. 滑液白血球中 SOD 活性の場合

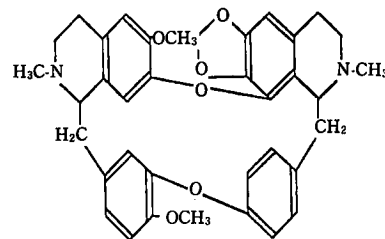
主として Patriaca ら⁹⁾の方法を用いた。赤血球中 SOD 活性は、白血球のそれに比べて高活性を示すもので、赤血球中 SOD 活性の contamination をできるだけ防ぐために、顕微鏡により赤血球の混入がないことを確認した上で検査を行った。たとえ赤血球の混入がみられたものでも沈渣を $Tris-NH_4Cl$ 溶液で2回以上の溶血洗滌操作を加えた。以後、1mMリン酸緩衝液 (PH 7.8) で2mlとし、sonicator (和研薬社製) を使い、超音波処理し、3,000回転20分間遠沈し、その上清0.1mlを測定に用いた。

結 果

(1) 滑液量は、本剤投与後一時的に増加した例があるも、3 Group ともに全体として徐々に

減じる傾向があった。排液処理の頻度が減少し、排液した滑液量が徐々に減少した症例を Group 別にみると、Group 1 は、9例中5例、55.5%に、Group 2 は、うち2例は本剤投与後却って一時的に滑液量が増加したが、5例中5例、100%に、Group 3 では、うち1例が本剤投与後却って一時的に滑液量が増加したが、4例中4例、100%に、本剤投与による効果がみられた。本剤投与のみにも関節水腫に対して効果がみられ

Figure 1. A Structural Formula of Cepharanthin



たが、ステロイド剤の追いつち的投与、さらには同時連結投与の方がより以上に効果がみられた。なお、図中の折れ線が途中で切れているのは以後排液を行っていないことを示している。(図2)

(2) 白血球数は、Group 1 は全例減少していた。Group 3 では、1例を除いて3例ともに減少していた。(図3)

(3) 相対的粘稠度は、Group 1 で2例、Group 2 で3例、Group 3 で3例にそれぞれ改善がみられた。(図4)

(4) Ac-P-ase 活性は、Group 3 の1例を除いて3つの Group ともに殆んど活性の低下がみられなかった。(図5)

(5) CRP 量は、Group 1, 2 ともに本剤投与後に減少がみられる例が少なく、Group 3 は4例ともに軽度の減少がみられた。(図6)

(6) 過酸化脂質も、Group 1, 2 で減少がみられる例が少なく、Group 3 では4例ともに減少していた。(図7)

(7) 滑液中 SOD 活性は、いずれの Group も不変であった。(図8)

(8) 滑液白血球中 SOD 活性も例数が少ないが格別の変化がみられなかった。(図9)

(9) 20mgまたは30mgの本剤を投与した4例全

Figure 2. Change of Volume of Synovial Fluid

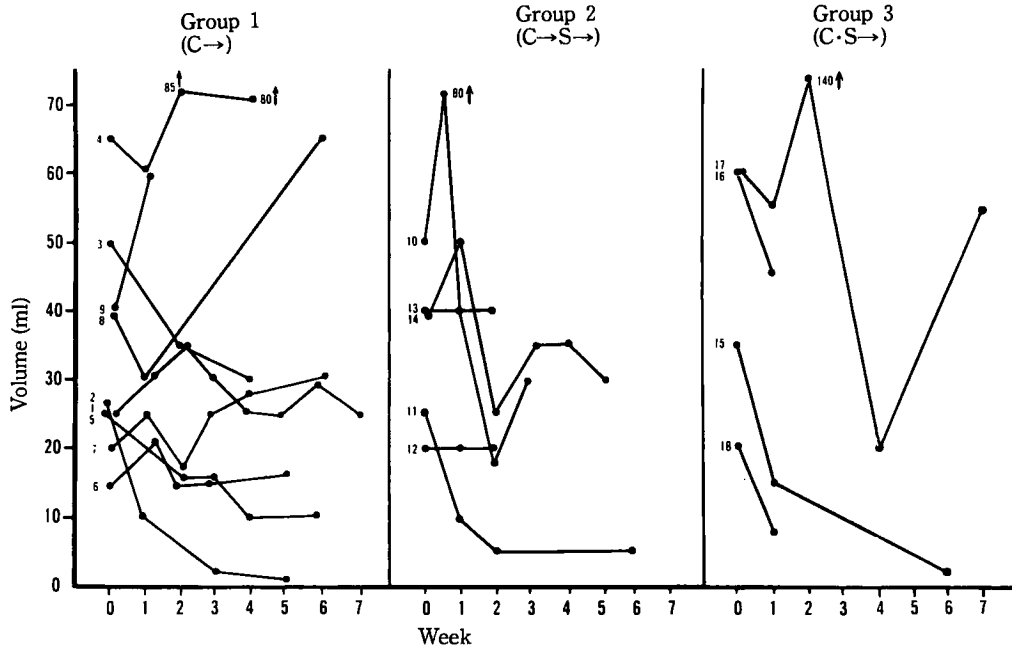


Figure 3. Change of Leucocyte Count of Synovial Fluid

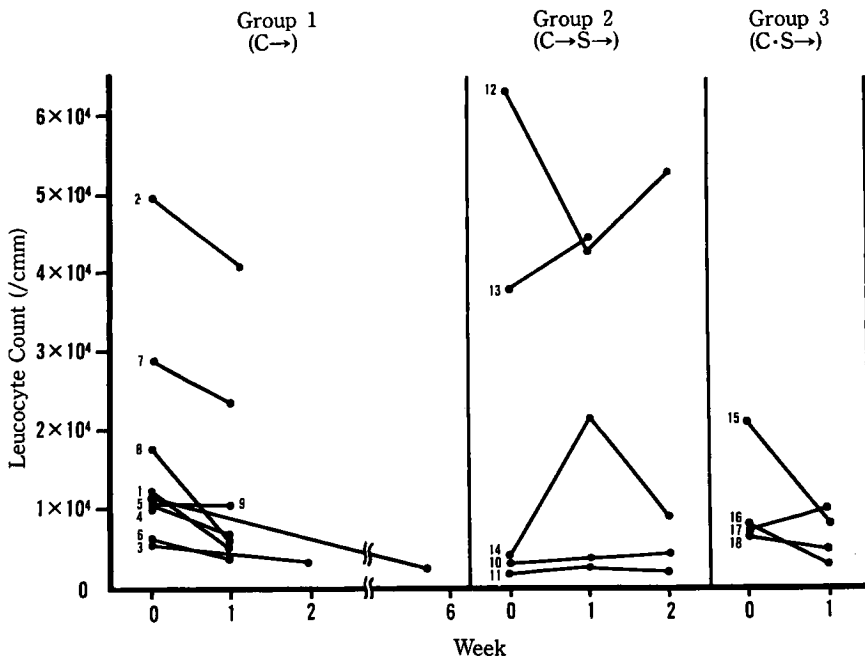


Figure 4. Change of Relative Viscosity of Synovial Fluid

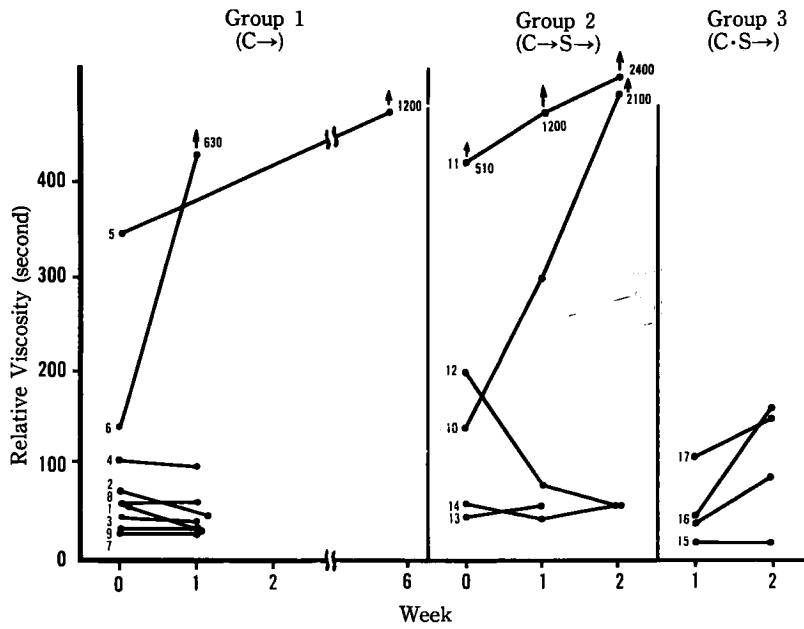


Figure 5. Change of Ac-P-ase Activity of Synovial Fluid

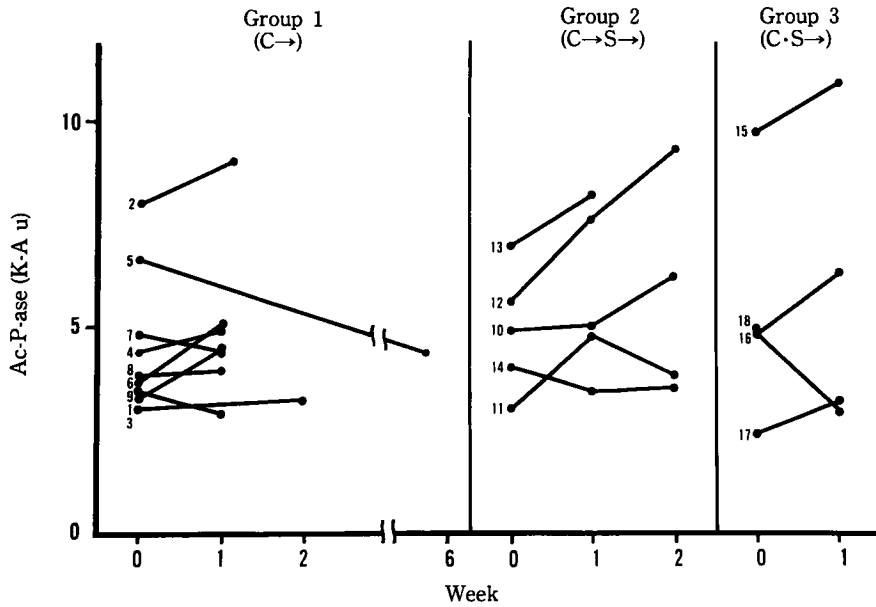


Figure 6. Change of CRP Concentration of Synovial Fluid

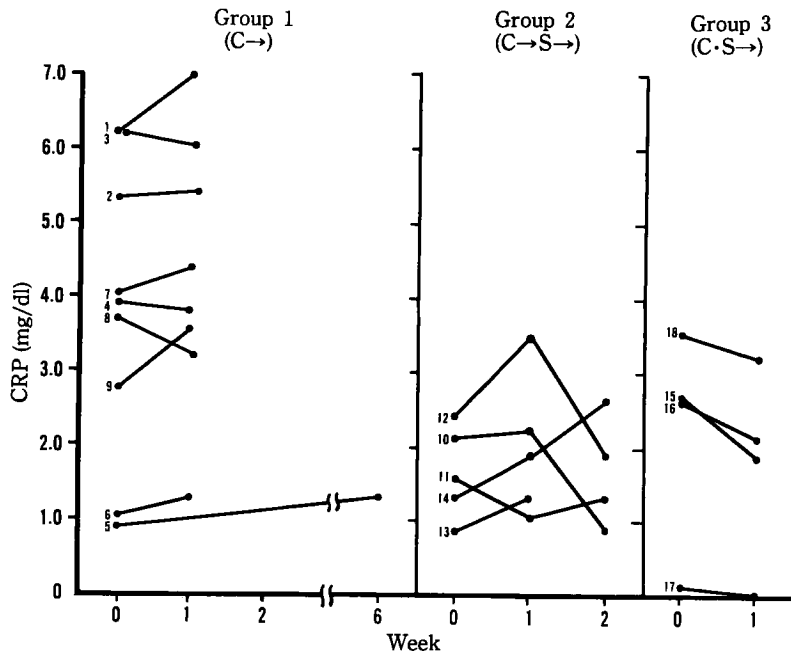
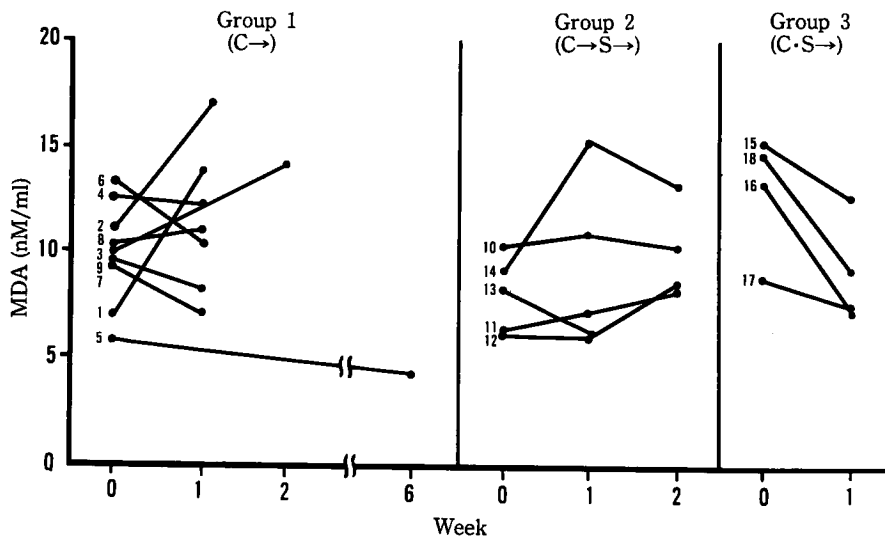


Figure 7. Change of MDA of Synovial Fluid



てに關注当日に注入関節に一過性に關節痛の増強、熱感、腫脹をきたし、全身的にも悪寒、発熱をきたした。本剤を10mg投与した14例では、3例、21%に軽度の上記症状がみられたが、ステロイド剤との同時連結併用した Group 3 の4例には上記症状はみられなかった。

考 按

本剤は、抗滲出作用、ライソゾーム膜安定化作用、抗ヒアルロニダーゼ作用、脂質過酸化抑制作用、抗アレルギー作用などの種々の薬理学的作用を有するといわれている。先ず、本剤の

Figure 8. Change of SOD Activity of Synovial Eluid

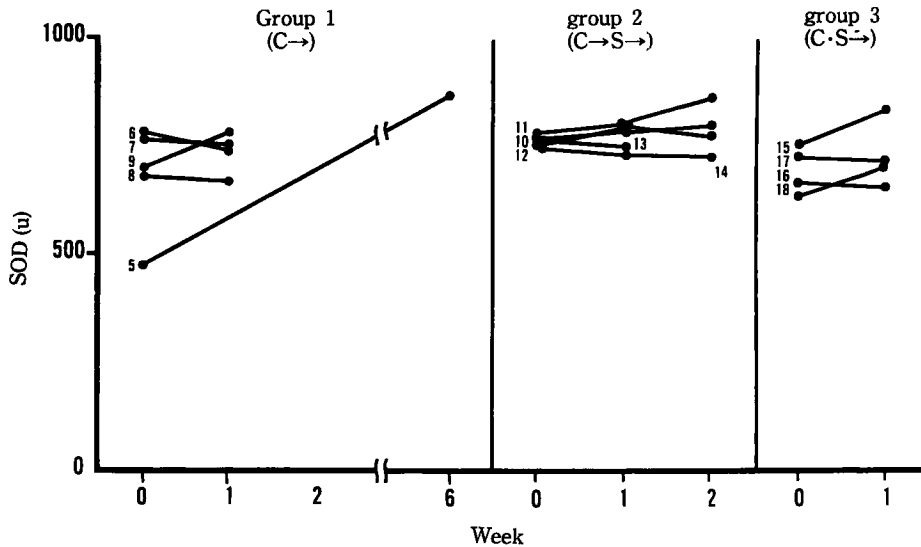
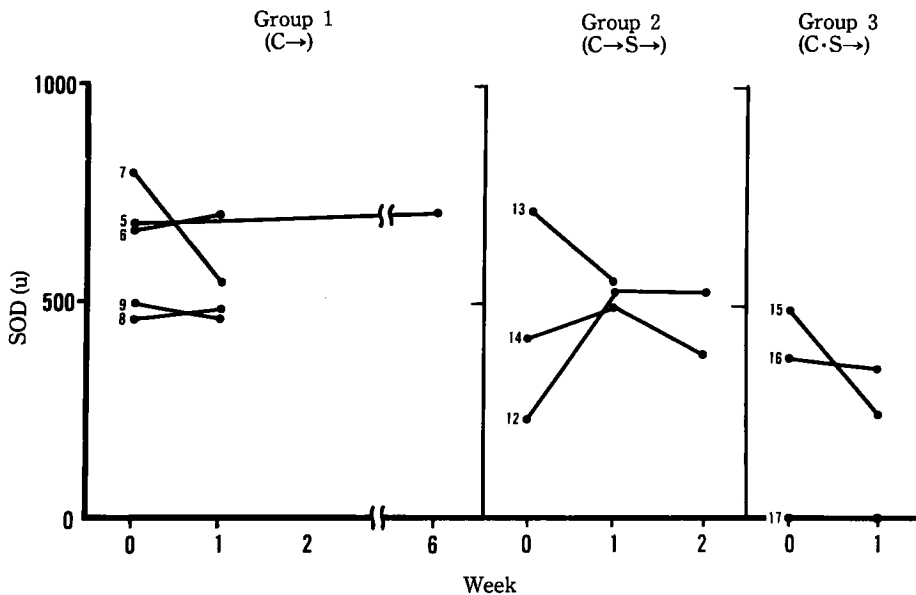


Figure 9. Change of SOD Activity of Ssynovial Fluid Leucocyte



抗滲出作用として耳鼻科領域で滲出性中耳炎に
 対してその有効性が報告されている。抗滲出作
 用は、生体膜修飾を通して血管の異常透過性を
 調節するためといわれる¹⁾。ライソゾーム膜安定
 化作用により起炎作用を有するライソゾーム
 酵素の遊出を抑え²⁾、抗ヒアルロニダーゼ作用に
 より滑液粘稠度の主体をなすといわれるヒアル
 ロン酸の脱重合を阻止し³⁾、 O_2^- のような活性酸

素種によって起こされた脂質過酸化を抑制する
 ことにより、過酸化脂質による種々の生体膜破
 壊を抑える⁴⁾といわれる。SODは、ライソゾ
 ーム酵素ではないが、radical scavenger として
 働き脂質過酸化を抑制するといわれる¹⁰⁾。と
 ころが、本剤には radical scavenger としての働
 きはないといわれている⁴⁾¹¹⁾。本剤は、以上
 のような薬理学的作用を有するので、滲出性中耳炎、

白血球減少症, 円形脱毛症, 糖尿病性脱毛症, 気管支喘息, 蝮咬傷, 胃潰瘍などの各種疾患とともに RA にも応用できるものではないかと考えた。今回著者は, RA でも関節水腫が執拗に起こり, ステロイド剤等の関節注入にても効果なく, しばしば関節穿刺を繰り返さなければならないいわゆる wet type の症例に対して本剤の応用を試みた。

ところで, 著者の成績では, その薬理作用に反して, 本剤投与後に滑液量が増加し, 粘稠度の改善がみられず, Ac-P-ase 活性, 過酸化脂質の減少がみられない症例が存在した。この理由としては, 一過性の関節所見の悪化とともに CRP 量が増加しているので強酸性である本剤溶液が滑液中にて化学反応を起こし2次的に炎症亢進状態となったためと思われる。一方, 本剤は癌の治療に対する放射線照射¹²⁾および抗癌剤投与¹³⁾による白血球減少症の予防にも使用されている。少なくとも本剤によって滑液中の炎症白血球に対しては増加作用がみられないような成績である。過酸化脂質はステロイド剤を同時併用した Group 3 を除いては減少傾向が明白でなかった。これは炎症亢進状態となったために浸潤した好中球による免疫複合物の貪食が盛んとなり, 同時に O_2^- の生成も増大し不飽和脂肪酸のラジカル反応によって脂質過酸化反応が盛んに起こったためかもしれない。同時に, たとえ狭い関節腔にても radical scavenger としての働きがないといわれる本剤の脂質過酸化抑制作用が現われるのに充分な量でなかったためかもしれない。ところが, 経過とともに関節施行後まもなくはっきりしなかったが, 抗滲出作用がみられる症例があり, その結果は徐々に発現するようである。

次に, RA の関節水腫は, 臨床家にとって困難な問題であり, 事実 RA 患者にとっても多くの苦痛を伴うものである。RA の関節水腫は, 症例によっては非ステロイド性消炎剤, 金塩, D-ペニシラミンなどの抗リウマチ剤の使用により, 全身の活動性の低下とともに消失をみるが, 一部のものでは頻回の排液やステロイド剤などの関節腔内注入によっても関節水腫が消退しない症例もみられる。このような症例に対しては,

外科的滑膜切除術¹⁴⁾, オスミウム酸や抗癌剤などの化学的な薬剤代用による化学的滑膜切除術¹⁵⁾熱湯の関節内注入による滑膜熱傷術¹⁶⁾, ウロキナーゼの関節内注入による酵素的滑膜切除術¹⁷⁾¹⁸⁾などが試みられてきた。著者は, これ迄主としてステロイド剤を用い, 時にウロキナーゼの洗滌療法を行ってきた。そのステロイド剤には全身的な副作用およびステロイド関節症, 無腐性骨壊死, 骨粗鬆などの関節そのものへの副作用¹⁹⁾があるため, 頻回のステロイド剤の関節注入は慎むべきであると思われる。そこで, ステロイド剤に代わる別な新しい有効な関節注入薬剤が望まれるところである。本剤は生薬であり, 内服にても静注にても殆んど副作用がないといわれている²⁰⁾。けれども, 本剤が強酸性の溶液であるためか本剤の30mgまたは20mgの関節注入にて注入当日に注入関節に一過性に関節痛の増強, 熱感, 腫脹をきたし, 全身的にも悪寒, 発熱をきたした症例がみられた。あたかもステロイド剤の関節注入後に稀に起こる post injection flare ups と同じような現象がみられた。しかし, この現象は本剤の投与量を減らせば消失するか軽減するようであった。本剤の投与量を余り減ずれば薬理作用が低下するかもしれないことと合わせて, 著者は, 投与量を10mgへ減らし, ステロイド剤の追いつち的投与, さらには同時連結投与を試みた。ステロイド剤の薬理作用には, 食細胞滲出阻止作用, ライソゾーム膜安定化作用, 肉芽形成阻止作用, 抗体産生抑制作用などがみられる²¹⁾が, 本剤の薬理作用とは作用を同じくしていない。よって, 追いつち的併用もしくは同時併用すれば, 両剤の相垂作用がみられると思われる。さらに, 食細胞滲出阻止作用, ライソゾーム膜安定化作用, 肉芽形成阻止作用などの薬理作用は, ステロイド剤の強力な抗炎症作用に通じるので, 強酸性の溶液である本剤によって起こった化学反応による炎症を抑えるのではないかという期待もあり, Group 2 続いて Group 3 のような試みを企てた。Group 3 では, post injection flare ups 様の現象がみられず, 炎症指標もほぼ改善し, 同時に関節穿刺排液回数や滑液量が減少する傾向があるので, 現時点では本剤とステロイド剤との同時併用が望ま

しいように思われた。また、両薬剤を混注すれば沈澱物を生じるので、連結投与を行った。

最後に、本剤溶液をより中性に近づけるとか、Depot型にして持続効果をもたせるようにするとかいった製剤面での改良がまたれるところである。

結 語

治療に抵抗を示し執拗に持続するRAの関節水腫に対して、植物の根茎から抽出精製したビスコクラウリン型アルカロイドを含有する製剤であるセファランチンの関節腔内投与を試みた。本剤投与による関節所見、滑液量、白血球数、相対的粘稠度、ライソゾーム酵素活性、急性炎症蛋白量、過酸化脂質、SOD活性等の変動を調べ、同時に関節水腫に対する治療効果を検討した。さらに、対象を本剤のみを投与したGroup 1、本剤投与後約1週間後にステロイド剤を追いつ的に投与したGroup 2、本剤とステロイド剤とを同時連結投与したGroup 3の3Groupに分けて上記項目をそれぞれ比較検討し以下の結果を得た。

(1) 滑液量は、本剤投与後一時的に増加した例があるも、3Groupともに全体として徐々に減じる傾向があった。Group 1は、9例中5例(55.5%)に、Group 2は、5例中5例(100%)

に、Group 3は、4例中4例(100%)に排液処理の頻度の減少と排液量の減少がみられた。

(2) 本剤の白血球数、相対的粘稠度、酸性フォスターゼ活性、CRP量などに対する影響は一定の傾向を示さなかった。

(3) 本剤の過酸化脂質、滑液中および滑液白血球中SOD活性などに対する影響も一定の傾向を示さなかった。

(4) 30mgまたは20mgの本剤を投与した症例4例すべてに一過性に post injection flare ups 様現象がみられたが、10mgの本剤を投与した14例中3例(21.4%)に上記現象が軽度に出現した。Group 3の4例には上記現象はみられなかった。

(5) 現時点では、本剤10mgとステロイド剤との同時連結併用が、両剤のそれぞれの薬理作用の相乗作用をいかす意味でも望ましいと思われ、wet typeのRAに対して試みる価値のある治療法と思われた。

謝 辞

稿を終えるに臨み、御懇意な御指導と御校閲を賜った恩師大藤 真教授に深甚なる謝意を捧げるとともに、御指導御鞭撻をいただいた倉敷広済病院院長江沢英光先生、高知医科大学生物化学教室内海耕造教授に厚く御礼申し上げます。

本論文の要旨は、第24回日本リウマチ学会総会において発表した。

文 献

1. 奈良林繁：膿性を伴う滲出性機転の大と認めた耳鼻科領域のCepharanthinの大量療法の経験。基礎と臨床, 11, 228-231, 1977.
2. 多田廣祠, 吉田彦太郎：セファランチンによるライソゾーム酵素の活性抑制, 西日本皮膚科, 39, 60-65, 1977.
3. 木内桓次郎：Cepharanthinの拡散因子に及ぼす影響について。化学療法研究所彙報, 10, 25-28, 1956.
4. 白石則之：生体膜脂質過酸化反応に対する膜安定化剤セファランチンの影響。医学と生物学, 98, 141-144, 1979.
5. 杉山勝三, 佐々木順造, 内海耕造, 宮原正信：ラット肥満細胞からのヒスタミン遊離のCepharanthinによる抑制作用。アレルギー, 25, 685-691, 1976.
6. 内藤周幸, 菅原令子：血漿過酸化脂質測定法の検討ならびに血漿過酸化脂質におよぼすビタミンE摂取の影響。臨床病理, 13, 545-549, 1975.

7. Fridovich, I. and Mc Cord, J.M.: Superoxide dismutase. *J. Biol. Chem.* **244**, 6049-6055, 1969.
8. 今成登志男, 広田元子, 宮崎元一, 早川和一, 田村善蔵: Superoxide dismutase 活性測定 of 改良, 医学のあゆみ, **101**, 469-497, 1977.
9. Patriaca, P., Dri, P. and Rossi, F.: Superoxide Dismutase in Leucocytes. *FEBS (Fed. Eur. Biochem. Soc.) Lett.* **43**, 247-250, 1974.
10. 藤田 直, 安田正秀: 過酸化脂質と生体膜. 日薬理誌, **72**, 279-286, 1976.
11. Utsumi, K., Shiraishi, N., Arima, T., Aono, K., Inoue, B. and Morimoto, Y.: Inhibition by biscoclaurine alkaloid of lipid peroxidation in biological membranes. *Physiol. Chem. Physics* (in press).
12. 富田直昭: 肺放射線障害の予防的薬剤効果に関する実験的研究. 医学研究, **47**, 1-11, 1977.
13. 森 将晏, 中本 周, 荒島康春, 妹尾左知丸: 抗癌剤による造血障害に対するセファランチンの防禦効果について. 癌と化学療法, **61**, 175-178, 1979.
14. 有富 寛: 滑膜切除術—その適応と評価—. リウマチ, **20**, 199-213, 1980.
15. 有富 寛: 滑膜切除術概論. 整形外科 Mook 1: (関節リウマチ) 山本 真(編), 東京 pp.91-110, 1978.
16. 萩野靖雄: 関節リウマチに対する滑膜熱傷術に関する研究. リウマチ, **9**, 304-314, 1969.
17. 立沢喜和, 堀 純市, 諸富武文: 関節リウマチの頑固な水腫性膝関節に対する Urokinase による chemical synovectomy の経験. リウマチ, **11**, 90-91, 1971.
18. 寺見武人: 慢性関節リウマチ患者のリソゾーム酵素活性に関する研究—関節液中の線溶系とリソゾーム酵素活性の線維素溶解剤関節処置前後における変動について—. 岡山医学会雑誌, **89**, 309-315, 1977.
19. 有富 寛, 山本 真: 副腎皮質ステロイド剤の使い方, 整形外科領域—適応と副作用—, 治療, **60**, 311-320, 1978.
20. 最近のセファランチン. 化研生薬(株),
21. 延永 正: 慢性関節リウマチのすべて. 南江堂, 東京, pp.175-183, 1975.

**Studies on the superoxide generating system,
superoxide dismutase and lipoperoxide in rheumatoid arthritis**

Part II

**Trial of Cepharanthin (biscoclaurine alkaloid)-intraarticular injection
in the treatment of rheumatoid arthritis**

**— including influence of Cepharanthin (biscoclaurine alkaloid)
on lipoperoxide level, synovial fluid superoxide dismutase activity
and synovial fluid leucocyte superoxide dismutase activity —**

Tutomu SHIO

The Third Department of Internal Medicine, Okayama University Medical School

(Director : Prof. T. Ofuji)

Cepharanthin was administered intraarticularly to rheumatoid arthritis (RA) patients who showed no beneficial response to intraarticular RA treatment. Joint symptoms, volume, leucocyte counts, relative viscosity, lysosomal enzyme activity, C-reactive protein concentration, lipoperoxide level, superoxide dismutase (SOD) activity of synovial fluid and SOD activity of synovial fluid leucocytes were tested before and after intraarticular injection of Cepharanthin. Furthermore the therapeutic effects on hydroarthrosis were investigated. I divided these RA patients into three groups. Group 1 consisted of patients who received only Cepharanthin-intraarticular injection. Group 2 consisted of patients who received Cepharanthin-intraarticular injection and corticosteroid-intraarticular injection about one week later. Group 3 consisted of patients who received simultaneous intraarticular injection of both Cepharanthin and corticosteroid.

The results are summarized as follows:

- 1) The decrease of knee puncture frequency and the reduction of synovial fluid volume were prominent in 5 out of 9 (55.5%) cases in Group 1, 5 out of 5 (100%) cases in Group 2, and 4 out of 4 (100%) cases in Group 3.
- 2) Cepharanthin had no effect on leucocyte counts, relative viscosity, lysosomal enzyme activity or C-reactive protein concentration.
- 3) Cepharanthin had no effect on lipoperoxide level, synovial fluid SOD activity or synovial fluid leucocytes SOD activity.
- 4) All four cases who had Cepharanthin of 20 mg or 30 mg injection experienced a post-injection flare up-like phenomenon. Three out of 14 (21.4%) cases who had Cepharanthin 10 mg experienced a slight postinjection flare up-phenomenon. Postinjection flare up-like phenomena did not appear in Group 3.
- 5) Simultaneous intraarticular injection of both Cepharanthin of 10 mg and corticosteroid was the most effective method. It was considered that simultaneous intraarticular injection of both Cepharanthin 10 mg and corticosteroid was a useful measure for treatment of the so-called wet type of RA.