

# 慢性関節リウマチにおける金療法に関する研究

## 第 一 編

### 金塩の代謝

岡山大学医学部大藤内科教室 (主任: 大藤真教授)

大 原 敦

(昭和51年4月15日受稿)

#### I 緒 言

金塩は古くから慢性疾患の治療薬として医学に応用されているが、時代によってその適応疾患はかなり変貌してきている。歴史的に展望すると、古くは1911年 Chrestien<sup>1)</sup>が金塩を肺結核および梅毒患者に用い、その有効性を報告し、更に、1870年 Robert Koch<sup>2)</sup>が *in vitro* で金塩に結核菌阻止作用のあることを示した。以来、本剤は肺結核の治療薬として普及していった。1924年には、Mollgaard<sup>3)</sup>が肺結核患者に gold sodium thiosulfate の大量投与を試みたが、抗結核剤としての臨床効果は明らかではなかった。しかし、氏は金塩がおそらく慢性感染症に対する生体の防禦機能をたかめる作用を持つであろうと推論した。一方、1931年 Dudan<sup>4)</sup>は、気管支喘息に金塩を投与し、その有効性を報告したが、以来、我国でも現在、気管支喘息治療薬として使用されている。

ところで、慢性関節リウマチに対する金塩の応用は、1927年の Lande<sup>5)</sup>や Pick<sup>6)</sup>らの報告に始まる。当時、本症が何らかの慢性感染症であると考えられていたため、全く経験的に応用されたのであるが、Lande は14例に用い有効であったことを、Pick は2例に用い効果のなかったことを報告している。しかし、1929年以来、Forestier が多数の慢性関節リウマチ患者に金療法を行ない、その有効性を強調したが、それ以後の氏の報告の中<sup>7)</sup>で、各種金塩化合物の中で gold sodium thiomalate と gold thioglucose がより毒性が少ないと述べている。その後金塩は抗リウマチ剤として広く使用されるようになったが、1949年、Hench<sup>8)</sup>が関節リウマチ患者にコーチゾンを用い、ステロイドの強力な抗炎症作用で劇的

効果をおさめて以来、金療法は一時、すたれた感があった。しかしながらステロイド剤の長期投与により、忌むべき副作用の出現や、特にリウマチ患者では、その離脱の困難さから良薬とはいえなくなり、近年になって金塩が再評価されるに至り、1960年、Empire Rheumatism Council<sup>9)</sup>から二重盲検法による検討の成績が示され、金療法は慢性関節リウマチの治療剤として確立された。我国では、1961年の橋本<sup>10)</sup>、1967年の江沢<sup>11)</sup>の報告以来、金療法は急速に普及していったといえる。

ところで、金塩の作用機序に関しては諸説<sup>12-18)</sup>があるが、現在なお抗リウマチ作用を全て説明しうるものはなく、又、その背景となる代謝についても全く不明といわざるを得ない。

そこで著者は、動物に放射性金塩を投与し、金塩の血中濃度の経時的推移および排泄態度を前後2回にわたり実験するとともに、金塩の臓器内分布ならびに血清蛋白への結合態度等、生体における金塩の代謝について検討した。

#### II 金塩の経時的血中濃度の推移および排泄態度

##### (1) 実験対象および方法

##### I) 第1回実験

体重4.0~5.7kgの雌成熟家兎6羽を使用し、このうち3羽は前処置として体重1kgあたり100mgの gold sodium thiomalate (GTM と略す)を1週間隔で6回家兎大腿筋肉に投与後、未処置群3羽と同時に放射性金塩を同様投与した。放射性金塩は<sup>198</sup>Au-sodium thiomalate (半減期2.67日、投与時の放射性値88.9 $\mu$ Ci/ml、金濃度0.8mg/ml)で、その投与量は、前処置と未処置群の各1羽づつにそれぞれ、10 $\mu$ Ci、100 $\mu$ Ci、200 $\mu$ Ciとした。この際、放射性

金塩は、投与直前 GTM 体重 1 kg あたり 100 mg と混和した。放射性金塩投与後、3 時間、15 時間、および 2 日後、6 日後に耳静脈より採血し、血清 1 ml と、同時に採取した尿 1 ml を用い放射性金塩と金濃度を測定した。放射活性値は gamma scintillation counter を用い、金濃度は原子吸光度計を使用した。

## II) 第 2 回実験

体重 3.0~3.5 kg の雌成熟家兎 4 羽を用い、これを 2 群に分け、第 1 群は前処置として、第 1 回実験と同様体重 1 kg あたり 100 mg の GTM を 7 回投与後、未処置群 2 羽と同時に  $^{198}\text{Au}$ -sodium thiomalate (投与時放射活性値 1.2 mCi/ml、金濃度 0.8 mg/ml) 500  $\mu\text{Ci}$  を GTM 100 mg/kg と混和筋注投与した。放射性金塩投与後、3 時間、6 時間、1 日、2 日、4 日、5 日目に耳静脈より、全血、血清、血漿、各 1 ml を採取し、同時にヘマトクリット値を測定した。一方、採尿は採血と同時期に施行し、採尿は 24 時間毎に 5 回行った。採取した全血、血漿、血清、尿の各 1 ml と尿 1 g 湿重量の放射活性値は、gamma scintillation counter で 1 分間測定した。血清、血漿、尿の

各 1 ml についての金濃度は原子吸光度計で測定した。

## (2) 結 果

### I) 第 1 回実験

血清中の放射性金塩活性値の推移 (図 1) は、全例、放射性金塩投与 3 時間後に最高値を示し、以後、漸減する。前処置群と未処置群を比較すると、10  $\mu\text{Ci}$  投与例では両群に殆んど差をみないが、100  $\mu\text{Ci}$ 、200  $\mu\text{Ci}$  投与例では、前処置群において、血清中の金塩放射活性値の有効半減期が、100  $\mu\text{Ci}$  投与例で 3.71 日、200  $\mu\text{Ci}$  投与例で 2.37 日、未処置群のそれは、両者とも 6 日以後となり、このように前処置群では未処置群に比し、血清中の放射性金塩は急速に減少した。同時に測定した血清金濃度 (図 2) は、殆んど例が 3 時間で最高値を示し、前処置群では、最高値に対する割合の平均が、24 時間後に 78%、48 時間後 69.3%、144 時間後 52.7% で、一方未処置群のそれは、24 時間後 52.7%、48 時間後 68.3%、144 時間後 41.1% となり、前処置群が未処置群に比し、48 時間以後では高値で経過した。尿中放射性金塩活性値

図 1 血清中のradioactive gold推移 (才 1 回)

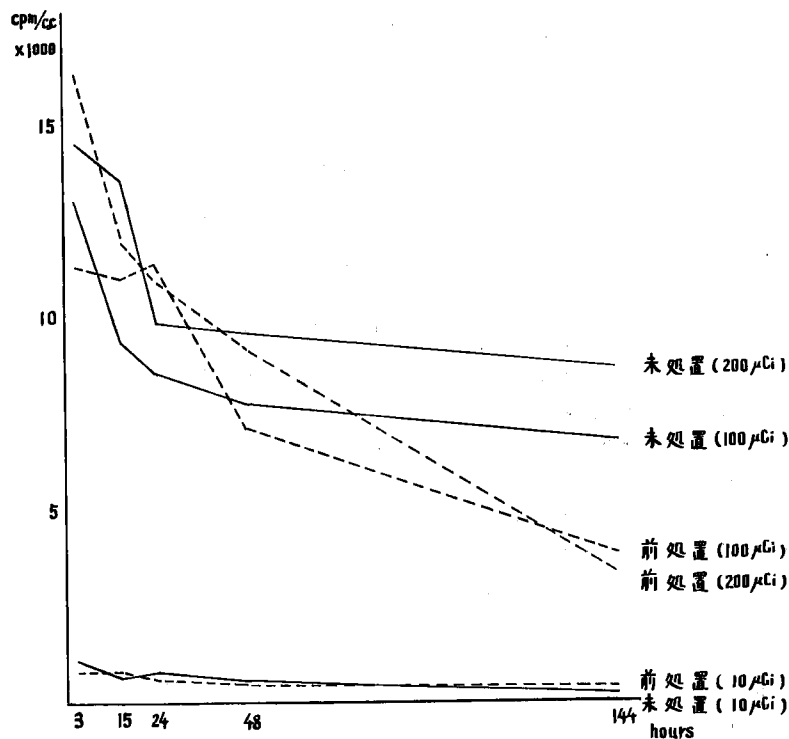


図2 血清中のnon-radioactive gold推移 (才1回)

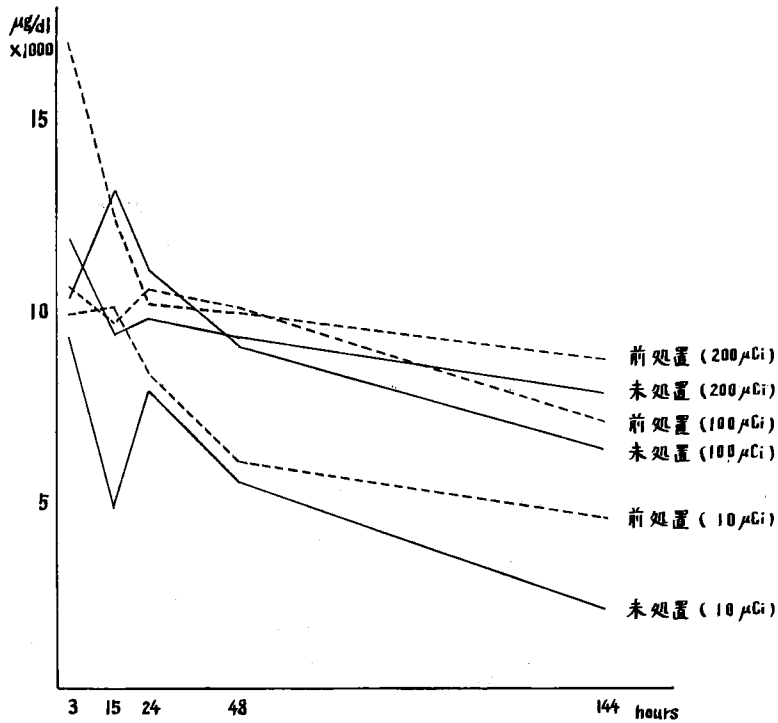


図3 尿中のradioactive goldの推移 (才1回)

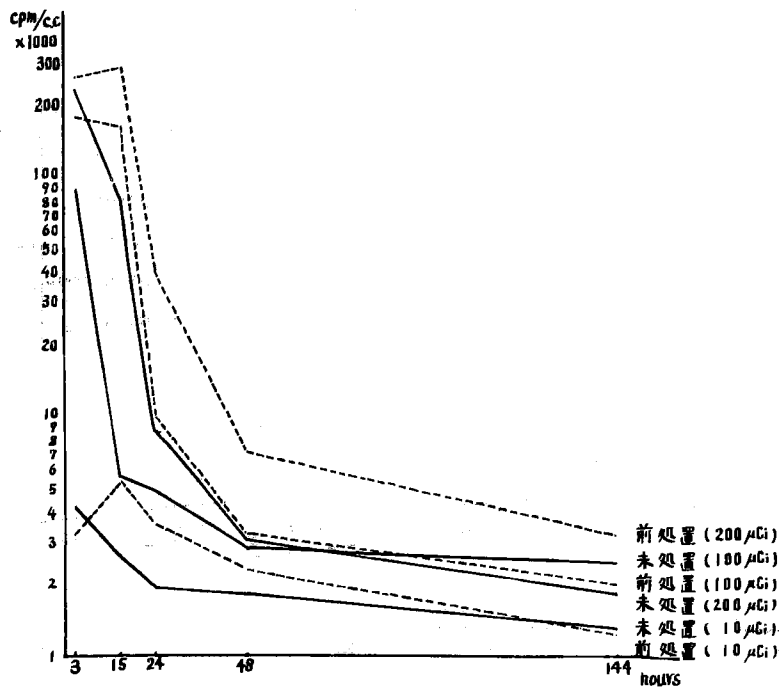


図4 radioactive goldの推移 (前処置例) case 1

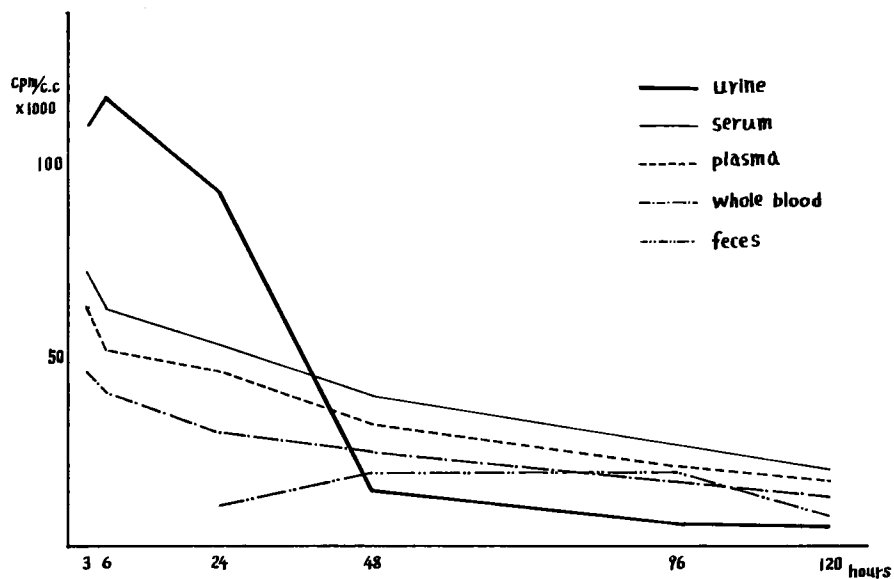


図5 radioactive goldの推移 (前処置例) case 2

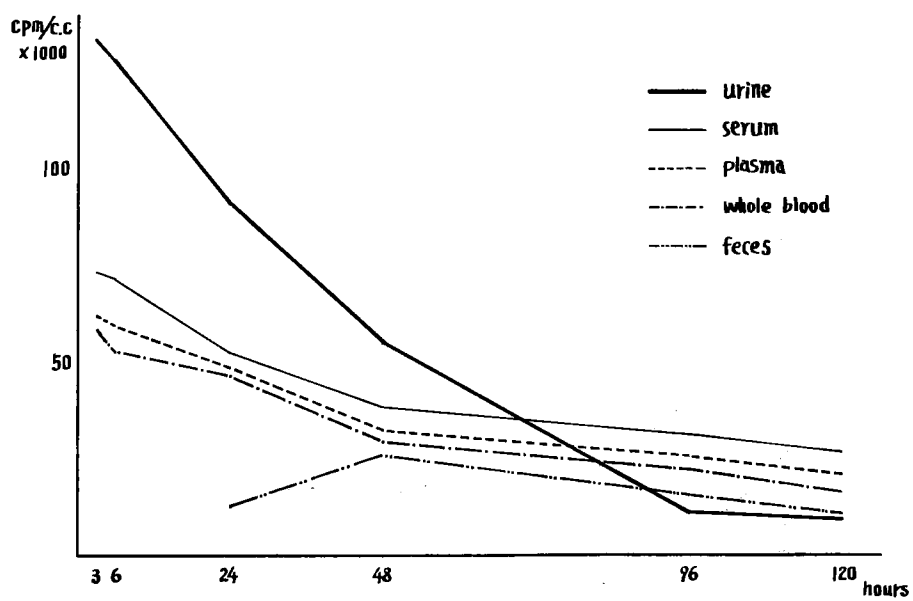


図6 radioactive goldの推移 (未処置例) case 1

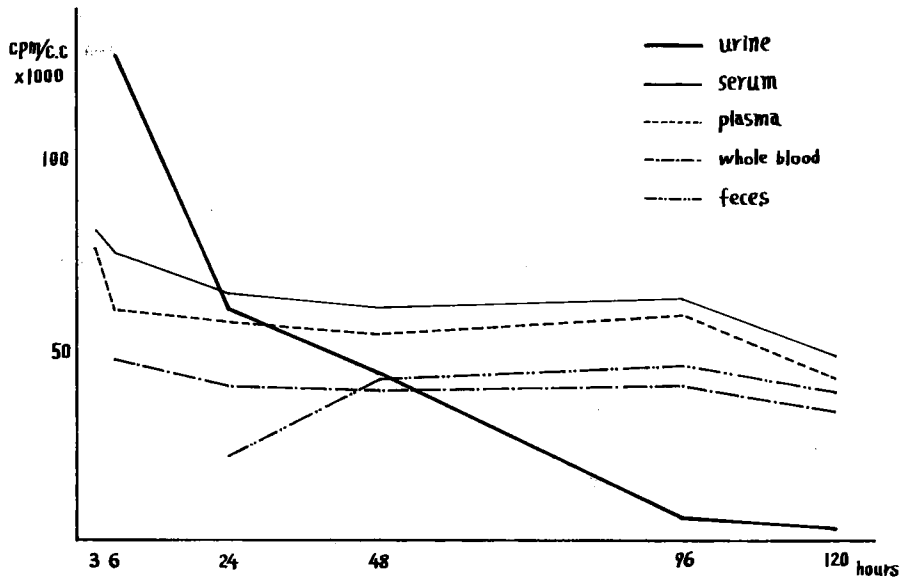


図7 radioactive goldの推移 (未処置例) case 2

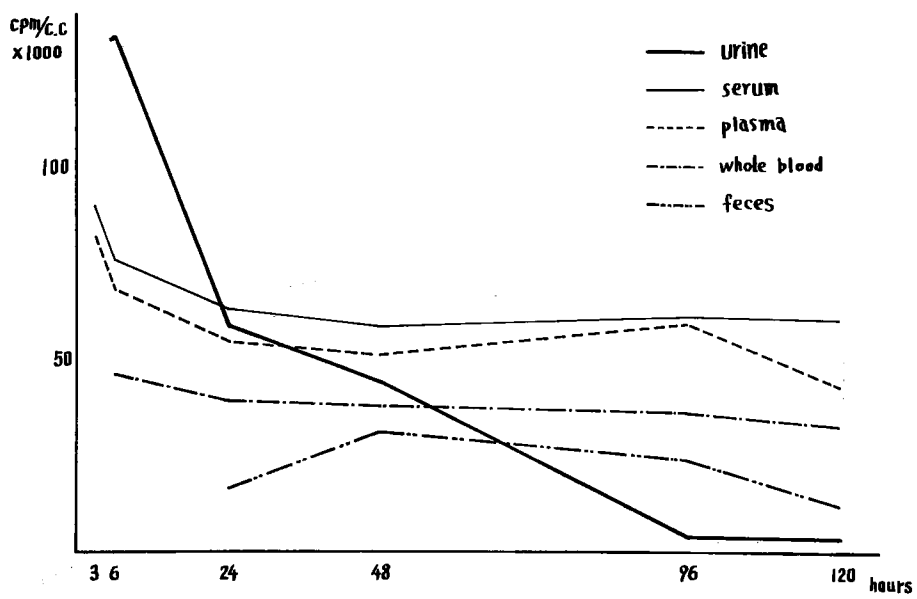


図8 血中および尿中の金濃度の推移 (前処置例)

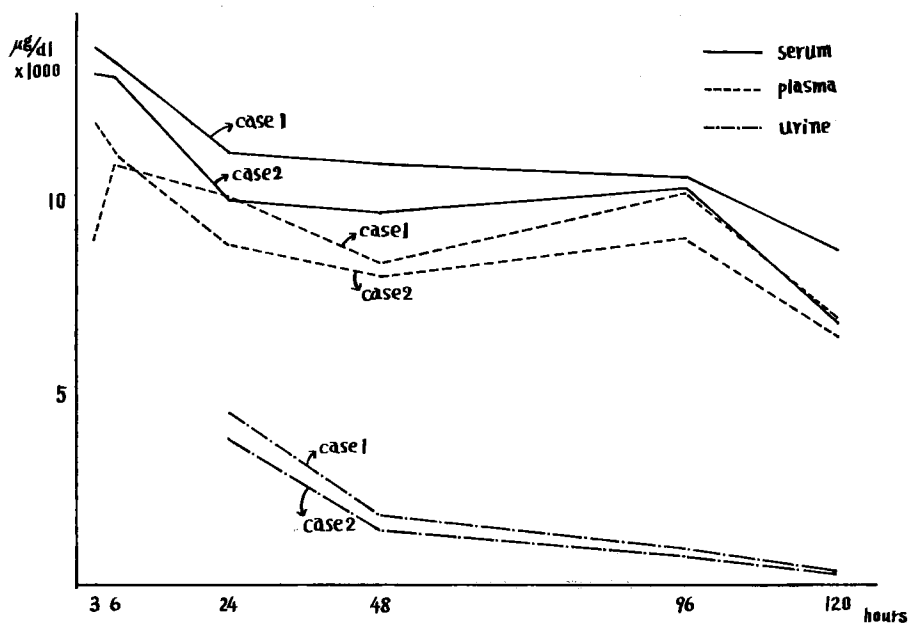
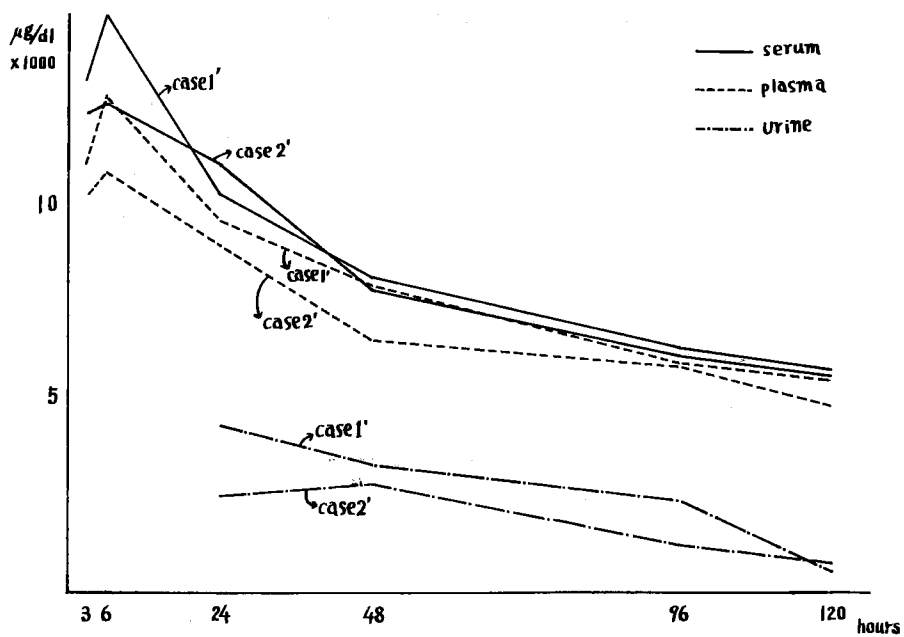


図9 血中および尿中の金濃度の推移 (未処置例)



の推移をみるに(図3),最高排泄値に対する24時間後の排泄値の割合の平均は,未処置群では15.4%,前処置群で27.7%となり,放射性金塩は,前処置群が未処置群に比し急速に尿中へ排泄される傾向にあった。尚,尿中金濃度は全例ほぼ同様の推移であった。

## II) 第2回実験

血中の放射性金塩の活性値は,前処置(図4,図5),未処置群(図6,図7)ともに全経過を通じ,血清中が最も高く,次に血漿,全血の順で推移した。前処置群における有効半減期の平均は,血清で2.51日,全血2.50日,とほぼ同様であり,血漿中のそれは2.16日と軽度短縮していた。未処置群における有効半減期は,血清,血漿,全血とも5日以後となり,第一回実験でみられたと同様,前処置群では,未処置群に比し速やかに血中より消失した。同時に測定した血清,血漿中の金濃度(図8,図9)は,各症例別にみると放射性金塩活性値におけると同様,常に血清レベルがより高値で経過し,前処置群における血清中金濃度は3時間で最高値に達し,その後の濃度は平均して24時間で最高値の81.3%,48時間後76%,96時間後76.7%,120時間後57.5%と減少し,血漿中のそれは,24時間後83.5%,48時間後72.4%,96時間後83.4%,120時間後59.4%,未処置群においては,血清で24時間後78.5%,48時間後58%,96時間後45.6%,120時間後41.5%,血漿では24時間後78.8%,48時間後60.9%,96時間後59.9%,120時間後44.6%の濃度であり,未処置群では,金塩は前処置群に比し,血中より急速に減少した。尿中放射性金塩活性値(図4,5,6,7)は,前処置群で平均24時間後72.9%,未処置群で45.6%,尿中のそれ

表1 全血,血漿,血清中放射性金塩活性値とヘマトクリット値の推移

| Pre-treated |      |      |      |      |      |
|-------------|------|------|------|------|------|
| hrs         | 3    | 6    | 24   | 48   | 96   |
| whole blood |      | 42.1 | 31.5 | 27.6 | 18.1 |
| plasma      | 65.2 | 52.3 | 47.8 | 34.3 | 27.8 |
| serum       | 73.5 | 63.5 | 54.4 | 41.5 | 28.8 |
| Ht (%)      | 36   | 36   | 39   | 36   | 36   |
| Non-treated |      |      |      |      |      |
| hrs         | 3    | 6    | 24   | 48   | 96   |
| whole blood |      | 47.6 | 41.0 | 39.1 | 40.0 |
| plasma      | 79.5 | 60.9 | 57.8 | 53.0 | 58.5 |
| serum       | 80.0 | 75.8 | 65.6 | 61.9 | 62.2 |
| Ht (%)      |      | 41   | 43   | 35   | 25   |

10<sup>4</sup>count/c. c.

は,両群ともほぼ同様で,48時間後にプラトーに達し,96時間後に漸減した。尚,同時に施行したヘマトクリット値は表1に示す如くである。

## III 金塩の組織内分布

### (1) 実験対象および方法

金塩の血中濃度および排泄態度を調査した際に用いた同一家兎の中で,放射性金塩100 $\mu$ Ciの投与を受けた未処置群,前処置例各1羽と200 $\mu$ Ci投与の前処置例1羽および500 $\mu$ Ci投与の前処置例1羽,未処置例2羽の合計6羽を放射性金塩投与6ないし7日目に屠殺し,その後,採取し得た各臓器1g湿重量中の放射活性値を1分間gamma scintillation counterで測定した。また,腎,肝,リンパ節の一部組織について,ホルマリン固定後,型の如く切片を作成し,暗室にて4日間,radioautographic plateに感光後,現像し,HE染色にて光学顕微鏡下に,放射性金塩の組織学的存在部位を検索した。

### (2) 結果

1g湿重量の各臓器別放射活性値の6羽の平均の割合(表2)は,腎皮質が64%と最も高く,次に腎髄質16.4%,脾4%,リンパ節3.3%,肝2.2%であり,滑膜中のそれは1%であった。採取し得た各臓器1g湿重量の放射活性値は,放射性金塩100 $\mu$ Ci投与群では,未処置群が前処置群の2.4倍,500 $\mu$ Ci投与群では2ないし4.4倍の活性を示し,放射性金塩の

表2 臓器内濃度の割合

|      |        |
|------|--------|
| 肝    | 2.2(%) |
| 腎皮質  | 64.0   |
| 腎髄質  | 16.3   |
| 脾    | 4.0    |
| リンパ節 | 3.3    |
| 肺    | 1.2    |
| 副腎   | 2.4    |
| 胆のう  | 1.5    |
| 心筋   | 0.8    |
| 十二指腸 | 1.2    |
| 横紋筋  | 1.2    |
| 滑膜   | 1.0    |
| 大脳   | 0.1    |
| 中脳   | 0.1    |
| 小脳   | 0.1    |
| 下垂体  | 0.6    |

大 原 敦 論 文 附 図

図10 腎の microradioautography

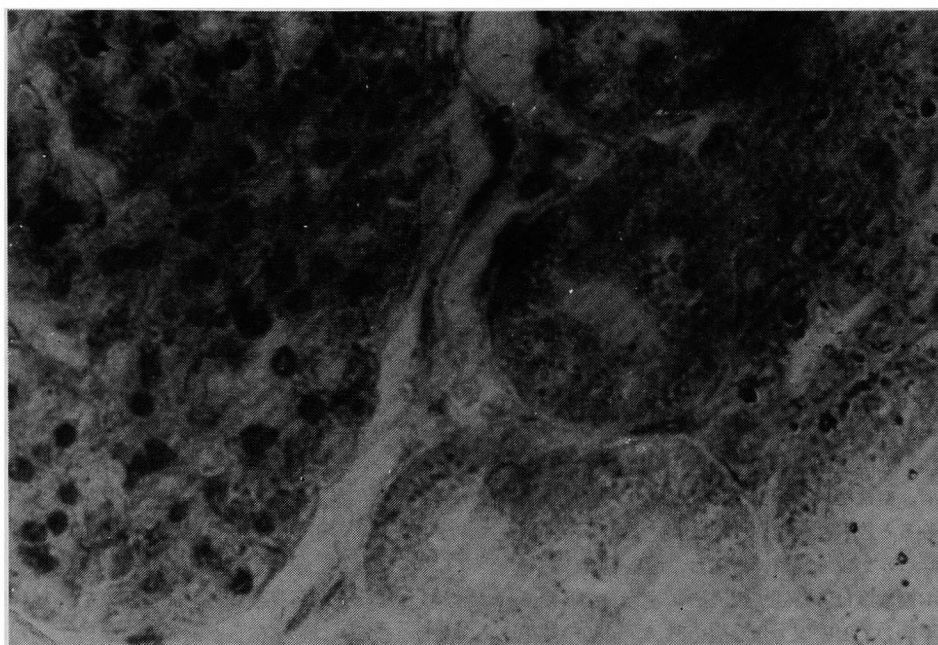
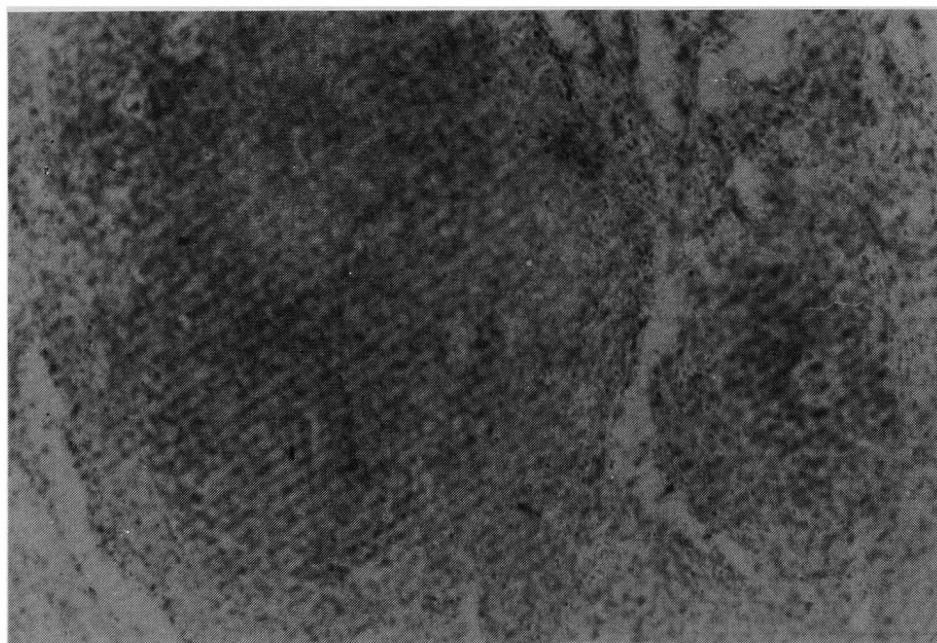


図11 リンパ節の microradioautography



大原敦論文附図

図12 肝の microradioautography

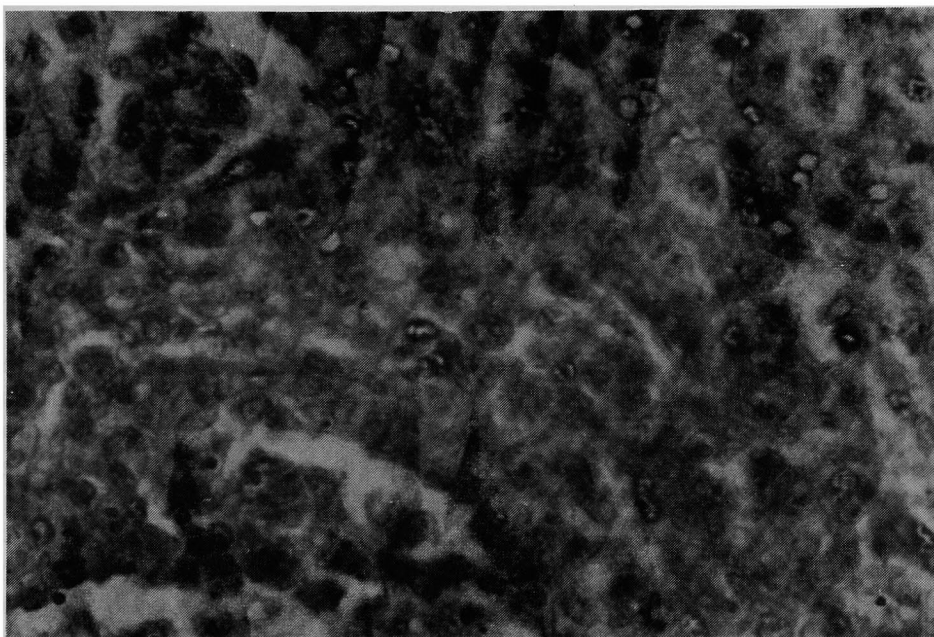
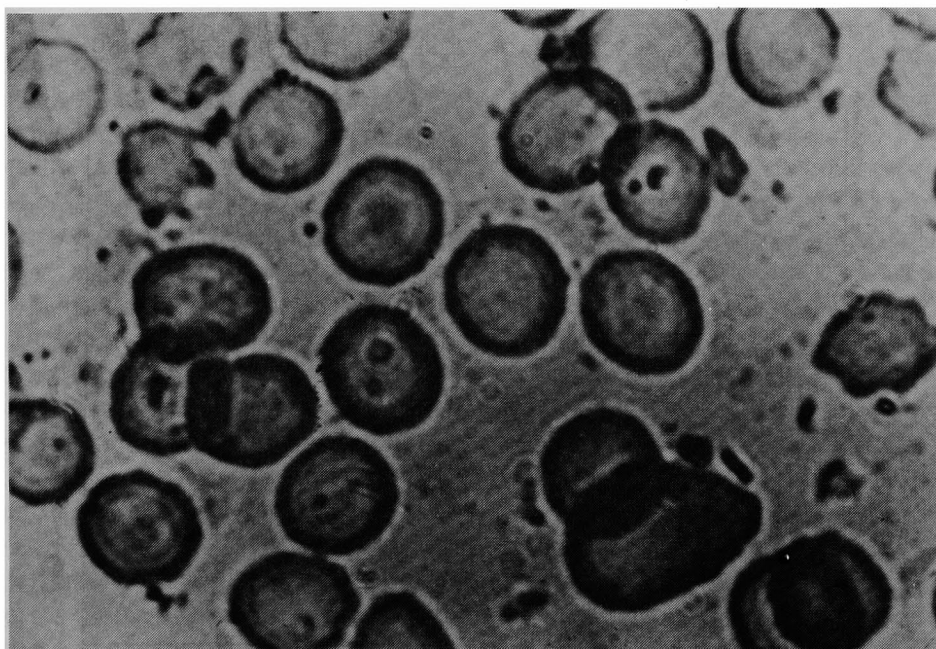


図13 未血塗株標本の microradioautography



臓器内濃度は未処置群に高値であった。microradioautography を用いた組織学的検索では、腎においては(図10)、放射性金塩は糸球体には殆んど認められず、主に尿細管上皮細胞内にあり、リンパ節では(図11)、リンパ濾胞周囲に放射性金塩が認められた。また、肝では(図12)、肝細胞内よりはむしろクッパー星細胞内に、数個の放射性金塩により感光されたと考えられる黒色顆粒が認められた。尚、末梢血中の赤血球表面への放射性金塩付着の有無を検討したが、金塩は赤血球表面へは付着していなかった。(図13)

### Ⅲ 金塩の血清蛋白結合態度

#### (1) 実験対象および方法

##### I) セルロースアセテート電気泳動法の場合

6×1cmのセパラックスに、放射性金塩500 $\mu$ Ci投与後24時間の家兎血清0.006ml/cmを塗布し、ペロナル緩衝液 PH 8.6,  $\mu$  0.05の条件下で、0.6 mA/cmを50分間通電後、直ちに染色液(ボンソー 3R, 0.8g, 三塩化酢酸6.0gに蒸留水を加え100mlとする)で2分間染色。その後、1%酢酸溶液で脱色し、各蛋白分画を切り分け、各分画の放射活性値はgamma scintillation counterで測定し、蛋白濃度は、各分画を0.01N NaOH 4mlで10分間作用さ

せ、光電比色計(Spectronic 20 Shimadzu)を用い OD 520m $\mu$ で比色定量した。

##### II) ブロック電気泳動の場合

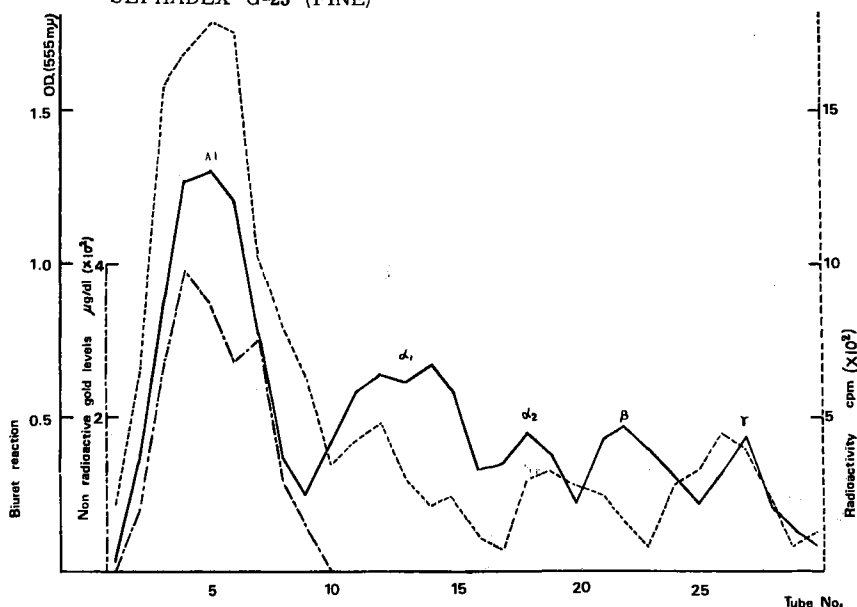
Sephadex G 25 (Superfine)を、4倍に希釈したペロナル緩衝液(PH 8.6,  $\mu$  0.1)で十分に洗滌平衡化後、21×9.3×1cmのセルに注入し、これを支持体とした。一方、検体である放射性金塩500 $\mu$ Ci投与後の家兎血清5mlは、あらかじめ蒸留水で洗滌しエタノールで乾燥させたSephadex G 25 (Superfine)で適当なかゆ状にし、これを支持体の陰極側1/4の位置に作成した1×8×1cmの溝に注入し、4℃、13時間、120V、28mAの条件下で泳動した。その後、支持体を陽極側より7mm幅に切りとり、試験管に入れ3mlのペロナル緩衝液を加え、十分に振盪混和後、2000回転10分間遠沈し、上清中の蛋白濃度はビュレット法で測定、また放射活性値は上清1mlを用い1分間、gamma scintillation counterで測定し、同一検体の金濃度は原子吸光度計で測定した。

#### (2) 結 果

##### I) セルロースアセテート電気泳動法の場合

血清蛋白の各分画の平均は、アルブミン42%、 $\alpha_1$ グロブリン22.5%、 $\alpha_2$ 6.5%、 $\beta$  10%、 $\gamma$  19.3%であるのに対し、各分画の放射活性値の割合は、平

図14 PROTEIN FRACTIONS OF ZONE ELECTROPHORESIS USING SEPHADEX G-25 (FINE)



均、アルブミン79.1%,  $\alpha_1$ グロブリン5.8%,  $\alpha_2$ 5.2%,  $\beta$ 5.6%,  $\gamma$ 5.2%であった。

#### II) ブロック電気泳動の場合 (図14)

血清蛋白分画は、アルブミン50.6%,  $\alpha_1$ グロブリン13.7%,  $\alpha_2$ 11.6%,  $\beta$ 14%,  $\gamma$ 10%であり、一方、各分画の放射活性値の割合では、アルブミン分画に65.6%,  $\alpha_1$ グロブリン12.3%,  $\alpha_2$ 6.3%,  $\beta$ 7.3%,  $\gamma$ 8.5%が認められた。同時に測定した原子吸光光度計による金濃度は、アルブミンの位置にのみ高値を示し、その他の分画では全く認められなかった。

### IV 考 察

慢性関節リウマチに対する金塩の有効性は衆知の事実であるが、生体内における金塩の代謝およびその作用機序に関しては全く不明といっても過言ではない。金塩の生体内の動態に関しては、Freyberg, Blockら<sup>17)</sup>の基礎的および臨床的な一連の報告がみられるが、その後金定量法の進歩とともに血中金濃度と臨床症状の関連性の有無を更に詳細に検討した報告が多数みられるようになった。それらの報告をみるに、臨床上有効な血中金濃度は、Lorber<sup>18)</sup>らがGTMで300  $\mu\text{g}/\text{dl}$ 、江沢ら<sup>19)</sup>はgold thioglucose (GTGと略す)で258  $\mu\text{g}/\text{dl}$ 、GTMで300  $\mu\text{g}/\text{dl}$ であるとしている。しかしこれらは、各症例の平均値であって、血中金濃度の比較的低い症例でも臨床症状の著明な改善を示す例や、又その逆の場合もあり、血中金濃度と臨床効果は必ずしも相関しないようである<sup>20)</sup>。血中金濃度は、個々症例の、血中から組織への移行率、および尿中、尿中への排泄率等の相異によって左右されることは十分考えられる。そこで著者は、家兎を用い実験的に血中金濃度の推移、組織内濃度、血清蛋白への結合状態等を調査した。従来より血中金濃度は、金塩製剤の種類やその投与方法により異なるとされており、Freybergら<sup>17)</sup>によれば、水溶性金塩の筋注投与方法が血中への移行も速やかで、最も臨床効果が高いとしている。一般に筋注投与された金塩の血中濃度は一過性に上昇し以後漸減していくが、投与総量の増加とともに血中濃度は漸増し<sup>21)</sup>。所謂、蓄積して臨床効果が発現するようである。金塩の吸収は速やかであり、Lawrence<sup>22)</sup>は慢性関節リウマチ患者に<sup>198</sup>Au-thiomalateを筋注投与し5分後には、軀幹の大部分と四肢近位筋に、15分後には全身に放射活性を認めている。我国で使用せられているGTMとGTGの血中濃度の推移を比較するに、Rubinstein<sup>23)</sup>上川<sup>24)</sup>によれば、前者は

3時間で最高値を示し、以後急速に減少するが、後者は、3ないし6時間で最高値となり、ほぼ24時間後より漸減する。一方、Mascarenhas<sup>25)</sup>らによればGTMは約6時間で最高値に達し急速に減少するが、GTGは投与4時間後にGTM濃度での約50%位で最高値に達するが、そのままの濃度で約20時間以上持続する。また、橋本<sup>10)</sup>によれば、GTGの場合投与後2.5時間で最高値を示すという。

以上の如く、GTMとGTGは同じ水溶性金塩であるが、溶媒が水溶液か油性懸濁液かにより、血中への移行および消失態度が若干異なるようである。GTMを用いた著者の結果では、血清金濃度はRubinsteinと同様、投与3時間後に最高値を示し、前処置群は未処置群に比し投与48時間以後高値で経過しており、金塩の蓄積作用を認めた。森永<sup>26)</sup>によれば、家兎に投与したGTMの血中濃度は1ないし2時間で最高値を示し、24時間値は最高値の52.1%に相当するとしているが、著者の初回投与例(未処置群)の成績では平均81.1%とかなり高値を示した。これは一回投与量の差によるものと思われる。金塩の蓄積様式をみるため、放射性金塩を用い調査したが、あらかじめ金塩投与を受けた前処置群では、未処置群に比し、血中の放射性金塩は急速に減少し、それとともに放射性金塩の尿中排泄量は増加しており、後述する臓器内放射性金塩濃度、金塩の血清蛋白結合態度等と併せ考え、組織および血中へ蓄積される金塩は、初期投与金塩ほど、生体への蓄積率が高いのではないかと考えられた。

次に、投与された金塩は尿中および尿中等へ排泄されるが、尿中排泄量は金塩投与量、血中への移行率、血清蛋白との結合程度、腎機能、炎症度合等、種々の因子により左右されると考えられる。Smithら<sup>26)</sup>は、尿中排泄量の多い症例は臨床効果が低く、排泄の少ない例ではその効果が大きであるとしている。一方、Krusiusら<sup>27)</sup>は、逆に、尿中排泄量の少ない症例は血中濃度も低く臨床効果は乏しいとしており、尿中金濃度と臨床症状の相関の有無は一定していない。尿中の金塩排泄量は24時間で、投与量の5<sup>28)</sup>ないし6<sup>29)</sup>%, 1週間で15%<sup>17)</sup>、2週間で20%<sup>23)</sup>であるといわれているが、著者の結果では、未処置群において非放射性金塩は24時間で第2回実験における平均値でみるに、投与量の4.8%が排泄されLawrenceの報告とほぼ同様であった。Jonesら<sup>30)</sup>は、GTM投与後一週間の尿中排泄状態を観察し、毎日ほぼ一定の排泄量がみられたとしているが、著者の

結果では、投与直後ほど尿中排泄量が多い傾向がみられた。さて、Block ら<sup>29)</sup>によれば、水溶性金塩の大部分は尿中より排泄されるとしているが、Gottlieb ら<sup>30)</sup>は、GTM 投与の全排泄量の約 1/3 は尿中への排泄であり、臨床効果は、尿中排泄量の少ない症例に有意に高値を示したとしている。Mascarenhas ら<sup>22)</sup>も 25 ないし 64% の尿中排泄を認め、尿中排泄量の大きなることを強調しているが、尿中金濃度の経時的推移についての報告は殆んどみられない。著者の成績によれば、投与 48 時間後まで漸増しプラトーに達した後、96 時間目に漸減する傾向を示し、尿中排泄推移にみられる投与直後の比較的多量の金塩排泄とは若干態度を異にしていた。

金塩の生体内臓器分布に関しては、従来より動物を用いた実験報告が散見されるが、用いた金塩の種類およびその投与法により分布状態が異なるようであり、不溶性金塩の場合、Block ら<sup>28)</sup><sup>31)</sup>は筋注投与後、肝、脾に最も多く認めているが、Jeffrey ら<sup>32)</sup>は、同様投与法では殆んど吸収されず、一部吸収された金塩は腎にあるとして一定せず、Gantz<sup>33)</sup>は、犬へ静注投与し 94% が肝に集積するとしている。一方、水溶性金塩の場合、筋注投与で殆んどが吸収され、大部分が腎に、一部肝、脾にあるとする報告が多い<sup>29)</sup><sup>31)</sup> Schwartz<sup>34)</sup>と Arney ら<sup>35)</sup>はこれを経時的に観察し、血中を含め各臓器内濃度は投与後 30 分で最大値を示し、48 時間後には血中、筋、副腎、腎の濃度は減少するも、脾、肝臓内濃度はむしろ漸増傾向を示したとしている。著者の成績では、腎皮質に 64%、腎髄質に 16.4% と諸家の報告と同様腎に最も多く、腎臓内分布でも、皮質は髄質より金濃度は高いとする Mcqueen ら<sup>36)</sup>の報告と一致した。脾については、Bertrand ら<sup>37)</sup>が家兎に放射性水溶性金塩を静注投与した場合の濃度は腎の 40% としているが、著者の成績ではわずか 4% にすぎなかった。しかし、リンパ節と肝の濃度では著者はそれぞれ 3.3%、2.2% の成績を得たが、この結果は彼らとはほぼ同様であった。さらに滑膜中の金濃度に関して、Bertrand ら<sup>37)</sup>が炎症家兎滑膜では腎の約 4% の、Gottlieb ら<sup>38)</sup>は金塩投与慢性関節リウマチ患者剖検例では腎の約 25% の濃度をそれぞれ報告しているが、著者の家兎正常滑膜内金濃度は、腎濃度の約 1.2% にあたり、Lawrence<sup>23)</sup>による炎症関節の金濃度が正常関節の約 2.5 倍であるとする報告を考慮に入れば、著者の成績は、Bertrand ら<sup>37)</sup>の報告と一致する。さて著者は、各臓器内金濃度が、前処置群に比し、未処置

群では平均 2 ないし 4.4 倍の高値を示す結果を得たが、前述した如く、前処置群では既に投与された金塩が、組織中にある程度取り込まれているため、新たに放射性金塩を投与しても血中より組織への移行が抑制された結果ではなかろうかと推論された。

さて、水溶性金塩は投与後速やかに血中に移行後、各臓器に分布するようであるが、特に炎症の場により多く集まるといわれている。このように臓器別金濃度の報告は多いが、詳細な組織内存在様式に関する報告は意外に少ないようであり、肝、腎、滑膜等について若干みられるにすぎない。橋本<sup>39)</sup>によれば、金染色陽性顆粒は肝においてクッパー細胞中において、肝細胞には認めず、腎では近位尿細管上皮細胞内に、その他臓器では光顕的に認められなかったとし、邸<sup>40)</sup>は肝、腎について更に電顕的観察を加え同様の結果を報告している。著者の microradioautography を用いての検索でも、氏らの報告と一致したが、著者は更にリンパ節についても検索し、リンパ節ではリンパ濾胞周囲に放射性金塩の存在を認めた。RA 滑膜中では、金塩は光顕的に血管周囲の繊維芽細胞および表層細胞等にあり、電顕的には表層細胞に関し、A 型細胞にあるといわれている。著者も、正常家兎滑膜を用い検索したが、金塩の特異的沈着は認めなかった。

生体に投与された金塩の一部は血中の成分とゆるやかに結合し、一部は結合せぬまま、又は再び解離して体外へ排泄されるものと考えられる。金塩は、Lawrence によれば血清蛋白のフィブリノーゲンと結合すると推論し、一方 Simon<sup>41)</sup>は  $\beta$  と  $\alpha_2$  グロブリンに結合するとしており一定しない。また一部の金塩は赤血球表面に付着するという説もある。著者の Zone electrophoresis を用い血清蛋白を分画した結果では、放射性金塩の 50.6% が、非放射性金塩の 100% が、又 paper chromatography を用いた結果では 79.1% が、それぞれアルブミンと結合しており Mcqueen<sup>36)</sup>や Mascarenhas<sup>22)</sup>の報告とはほぼ一致した。ところで、本邦では、GTG と GTM の 2 種類の金塩が臨床に応用されているが、江沢ら<sup>19)</sup>は、RA 患者を用い比較検討した結果臨床効果はほぼ同等であるが、副作用の発現頻度は GTG 群で 45.8%、GTM 群で 35.7% であったという。従来より金塩の副作用発現機序に関して、アレルギー説と中毒説がある。GTG、GTM とともに約 400 の分子量を持つ小分子物質ではあるが、重金属であるがため大量に投与すれば中毒症状の発現をみることは当然である。しかし、

著者の結果によれば、血中金塩の少なくとも50%以上はアルブミンと結合しており、金をハプテンとした金蛋白複合体として抗原性を持つことは十分考えられ、更に、金塩投与後の皮疹発現時にIgEの上昇を認めたとする報告<sup>4)</sup>等と合せ考え、金塩の副作用発現には、アレルギー機序の関与が十分示唆された。

さて、著者は、赤血球表面への金塩の付着について検討したが、表1に示す如く金放射活性値をヘマトクリット値より求めた血漿の割合で除した値は、同時に計測した血漿1ml中の放射活性値とほぼ等しい値となり、金塩は赤血球表面には結合しないであろうことがうかがわれた。microradioautographyを用いた検索でも赤血球表面に特異的に付着したと考えられる金塩は確認できず、これらのことから金塩の赤血球表面結合説は否定的であった。更に、フィブリノーゲンへの結合の有無を検討するに、著者の成績では、血清中の金濃度は常に血漿金濃度よりも高値で経過し、また血漿金濃度の有効半減期は血清のそれよりも軽度短縮しており、この二点から金塩はフィブリノーゲンには結合しないであろうと推論され、Lawrenceの説には疑問が持たれた。

## V 結 語

成熟家兎に<sup>198</sup>gold sodium thiomalateを投与し次の結果を得た。

- (1) 血清中の放射性金塩活性値は、投与後3時間で最高値を示し、放射性金塩投与前において金塩の投与を受けた前処置群は、投与を受けなかった未処置群に比し、血清中の放射性金塩は急速に減少した。
- (2) 血清中金濃度は、未処置群に比し前処置群が高値で経過した。

(3) 放射性金塩尿中排泄速度は、未処置群に比し前処置群が大であった。

(4) 血中放射性金塩活性値は、前処置群、未処置群ともに全経過を通じ、血清中が最も高く、次に血漿、全血の順で推移した。

(5) 前処置群における放射活性値の有効半減期は、血清で2.51日、全血2.50日とほぼ同様であるが、血漿中のそれは2.16日と短縮し、(4)の結果と合せ推測するに金塩はフィブリノーゲンと結合しないと考えられた。

(6) 尿中への放射性金塩排泄は、両群ともほぼ同様で、投与後48時間でプラトーに達し、96時間で漸減した。

(7) 放射性金塩の臓器内分布では、腎皮質が最も高値で、次に腎髄質、脾、リンパ節、肝の順であった。

(8) 組織学的検索では、金塩は腎の尿細管上皮細胞内に、肝のクッパー細胞内に、又リンパ節では、リンパ濾胞周囲にそれぞれ認められた。

(9) Zone electrophoresisを用いた血清蛋白分画では、放射性金塩の50.6%が、非放射性金塩の100%が、又 paper chromatography.を用いた結果では、放射性金塩の79.1%がそれぞれアルブミンとの親和性が大であった。

(10) 尚、金塩は赤血球表面には付着しない。

稿を終るに臨み御指導、御校閲いただいた恩師大藤真教授、江沢英光講師に深く感謝致します。

(本論文の要旨は第17回日本リウマチ学会総会(1973, 名古屋)、および第13回国際リウマチ学会(1973, 京都)において発表した)

## 文 献

- 1) Chrestien, J. A.: 金属療法の基礎. 日本臨床, 16: 1477, 1958. より引用
- 2) Koch, R.: 同上
- 3) Mollgaard, H.: Gold therapy for rheumatoid arthritis: A current evaluation. Ann. Int. Med., 36: 571, 1952. より引用
- 4) Dudan, A.: Auro-thiogluco (Solganal-B-Oleosum) による気管支喘息の治療成績. 診断と治療, 40: 750, 1965. より引用
- 5) Lande, K.: Die günstige Beeinflussung schleichender Dauer infekte durch Solganal. München. Med. Wchschr., 74: 1132, 1927.
- 6) Pick, E.: Versuche einer Goldbehandlung des Rheumatismus. Wien. Klin. Wschr., 40: 1175,

1927.

- 7) Forestier, J.: Rheumatoid arthritis and its treatment by gold salts. *Lancet*, **2**: 646, 1934.
- 8) Hench, P. S., Kendall, E. C., Slocumb, C. H., and Polley, H. F.: The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone: comp E) and of pituitary adreno-corticotrophic hormone on rheumatoid arthritis. *Proc. Staff Meet, Mayo Clin.*, **24**: 181, 1949.
- 9) Empire Rheumatism Council: Gold therapy in rheumatoid arthritis. Report of a multi-center controlled trial. *Ann. Rheum. Dis.*, **19**: 95, 1960.
- 10) 橋本明: リウマチ様関節炎の金療法に関する研究. *リウマチ*, **3**: 18, 1961.
- 11) 江沢英光: 慢性関節リウマチの温泉・金製剤併用療法について. *岡大温研報*, **37**: 9, 1967.
- 12) Liebelt, R. A., Dear, W., and Guillemin, R.: Goldthioglucose-induced hypothalamic lesion and ACTH release. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **108**: 377, 1961.
- 13) Kling, D. H., Sashin, D., and Spanbock, J.: The mechanism of gold therapy in rheumatoid arthritis. *J. Lab. Clin. Med.*, **24**: 1241, 1939.
- 14) Persellin, R. H. and Ziff, M.: The effect of gold salt on lysosomal enzymes of the peritoneal macrophage. *Arth. Rheum.*, **9**: 57, 1966.
- 15) Gerber, D. A.: Effect of gold thiomalate on protein denaturation, *J. Pharmacol. Exper. Med.*, **143**: 137, 1964.
- 16) Persellin, R. H., Hess, E. V. and Ziff, M.: Effect of a gold salt on the immune response. *Arth. Rheum.*, **10**: 99, 1967.
- 17) Freyberg, R. H., Block, W. D. and Levey, S.: Metabolism, toxicity and manner of action of gold compounds used in the treatment of arthritis. I. Human plasma and synovial fluid concentration and urinary excretion of gold during and following treatment with gold sodium thiomalate, gold sodium thiosulfate, and colloidal gold sulfate. *J. Clin. Investigation*, **20**: 401, 1941.
- 18) Lorber, A., Atkins, C. J., Chang, C. C., Lee, Y. B., Starrs, J. and Bovy, R. A.: Monitoring serum gold values to improve chrysotherapy in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, **32**: 133, 1973.
- 19) 江沢英光, 業天洋三, 大原敦, 寺見武人, 大熊智恵子: Gold thioglucose 及び Gold sodium thiomalate の臨床効果の比較. *最新医学*, **27**: 1002, 1972.
- 20) Gottlieb, N. L., Smith, P. M. and Smith, E. M.: Pharmacodynamics of <sup>197</sup>Au and <sup>195</sup>Au labeled aurothiomalate in blood. *Arth. Rheum.*, **17**: 171, 1974.
- 21) Rubinstein, H. M. and Dietz, A. A.: Serum gold II. Levels in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, **32**: 128, 1973.
- 22) Mascarenhas, B. R., Granda, J. L. and Freyberg, R. H.: Gold metabolism in patients with rheumatoid arthritis treated with gold compounds-reinvestigated. *Arth. Rheum.*, **15**: 391, 1972.
- 23) Lawrens, J. S.: Studies with radioactive gold. *Ann. Rheum. Dis.*, **20**: 341, 1961.
- 24) 上川英徳: 原子吸光分光分析法による慢性関節リウマチにおける金療法の研究. *リウマチ*, **11**: 349, 1971.
- 25) 森永寛, 高橋和枝: 関節リウマチの金療法. *臨床と研究*, **47**: 2645, 1972.
- 26) Smith, R. T., Peak, W. P., Kron, K. M., Hermann, I. F. and Deltoro, R. A.: Increasing the effectiveness of gold therapy in rheumatoid arthritis. *J. A. M. A.*, **167**: 1197, 1958.
- 27) Krusius, F. E., MarKKanen, A. and Peltola, P.: Plasma levels and urinary excretion of gold during routine treatment of rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, **29**: 232, 1970.
- 28) Jones, R. A., Ahmed, M. U. and Chan, B. W. B.: Gold excretion in rheumatoid arthritis. *British Medical Journal*, **13**: 610, 1971.
- 29) Block, W. D., Buchanan, O. H. and Freyberg, R. H.: Metabolism, toxicity and manner of ac-

- tion of gold compounds in the treatment of arthritis. II. A comparative study of the distribution and excretion of gold following the intramuscular injection of five different gold compounds. *J. Pharmacol. Expr. Therap.*, **73**:200, 1941.
- 30) Gottlieb, N.L., Smith, P.M. and Smith, E.M.: Gold excretion correlated with clinical course during chrysotherapy in rheumatoid arthritis. *Arth. Rheum.*, **15**:582, 1972.
- 31) Blook, W.D., Buchanan, O.H. and Freyberg, R.H.: Metabolism, toxicity and manner of action of gold compounds used in the treatment of arthritis. V. A comparative study of the rate of absorption, the retention, and the rate of excretion of gold administered in different compounds. *J. Pharmacol. Expr. Therap.*, **82**:391, 1944.
- 32) Jeffrey, M.R., Freundlich, H.F. and Bailey, D.M.: Distribution and excretion of radiogold in animals. *Ann. Rheum. Dis.*, **17**:52, 1958.
- 33) Ganz, A. and Brucer, M.: Blood clearance and tissue distribution studies in the dog following intravenous administration of radioactive colloidal gold (aurcoloid). *J. Lab. Clin. Med.*, **52**:20, 1958.
- 34) Swartz, H.A., Christian, J.E. and Andrews, F.N.: Distribution of sulfur-35 and gold-198-labeled gold thioglucose in mice. *Am. J. Physiol.*, **199**:67, 1960.
- 35) Arney, D.L. and Swartz, H.A.: Distribution of glucose-1-C-14 in gold thioglucose obese and normal nonobese mice. *J. Pharm. Sci.*, **54**:100, 1965.
- 36) McQueen, E.G. and Dykes, P.W.: Transport of gold in the body. *Ann. Rheum. Dis.*, **28**:437, 1969.
- 37) Bertrand, J.J., Waine, H. and Tobias, C.A.: Distribution of gold in the animal body in relation to arthritis. *J. Lab. Clin. Med.*, **33**:1133, 1948.
- 38) Gottlieb, N.L., Smith, P.M. and Smith, E.M.: Tissue gold concentration in a rheumatoid arthritis receiving chrysotherapy. *Arth. Rheum.*, **15**:16, 1972.
- 39) Hashimoto, A.: Histological approach to the distribution of gold in various organs of mice after injection of gold thioglucose. *リウマチ*, **6**:148, 1964.
- 40) 邱松壽: "金塩の細胞内局在について" 光顕並びに電顕的研究. *リウマチ*, **15**:54, 1975.
- 41) Simon, N.: Radioactive gold in filter paper electrophoresis patterns of plasma. *Science*, **119**:95, 1954.
- 42) 江沢英光, 大口義人: 気管支喘息に対する金療法の効果. *最新医学*, **28**:1598, 1973.
- 43) 岡良樹:  $^{198}\text{Au}$  Gold sodium thiomalate による金療法の研究. *リウマチ*, **12**:311, 1972.

## Studies on chrysotherapy in rheumatoid arthritis

### Part I

#### Metabolism of gold salt

by

Atushi OOHARA

Department of Internal Medicine, Okayama University Medical School

(Director : Prof. Tadashi Ofuji)

$^{198}\text{Au}$  sodium thiomalate was administered intramuscularly to two groups of mature rabbits. One group was pretreated intramuscularly with non radioactive gold prior to injection of  $^{198}\text{Au}$  sodium thiomalate. The other group recieved no pretreatment.

1) Serum radioactive gold level reached a peak at 3 hours after injection. Serum radioactive gold level decreased more rapidly in the pretreated group than in the non-treated group.

2) Serum gold concentration was higher in the pretreated group than in the non-treated group.

3) Urinary excretion of radioactive gold was more rapid in the pretreated group than in the non-treated group.

4) In peripheral blood of both groups, the radioactive gold level was in the descending order of serum, plasma and whole blood.

5) The effective half life of radioactive gold in the pretreated group was 2.51 days in serum, 2.50 days in whole blood and 2.16 days in plasma. From this finding and (4), gold salt probably did not combined with fibrinogen.

6) Radioactive gold level in feces in both groups reached a plateau at 48 hours and gradually decreased at 96 hours.

7) Gold salt distribution was detected in the descending order of renal cortex, renal medulla, spleen, lymphonode and liver.

8) Histologically, gold salt was detected in epithelial cells of the urinary tubules, in kupfer's cells and around the lymphoid follicles.

9) By zone electrophoresis, 50.6% of radioactive gold on 100% of non-radioactive gold was combined with albumin fraction. By paperchromatography, 79.1% of radioactive gold was combined with albumin fraction.

10) Gold salt did not attach to red cell surfaces.