慢性関節リウマチに対する sulphasalazine (Salazopyrin®) の長期治療成績：経口金剤 (auranofin) との比較

市川 幸延・清水 宏明・高屋 正敏
内山 光昭・守内 順子・有 森 茂

Jpn. J. Clin. Immun., 13 (6) : 612~621, 1990.

Long-term treatment of rheumatoid arthritis with sulphasalazine : a comparison with auranofin

Yukinobu Ichikawa, Hiroaki Shimizu, Masatoshi Takaya,
Mitsuaki Uchiyama, Junko Moriuchi and Shigeru Arimori

Department of Internal Medicine, Tokai University School of Medicine

【Summary】

Long-term outcomes of sulphasalazine (SASP) therapy for rheumatoid arthritis (RA) were compared with those of auranofin (AF).

Eight of the 41 patients and 6 of the 39 patients who were treated with either SASP or AF stopped each treatment within 3 months because of adverse effects of the agents. Short-term efficacy, therefore, was compared between the remaining 33 patients received SASP and 33 patients treated with AF : SASP or AF was effective in 79% or 58% of the patients, respectively. There was no significant difference in the incidences of short-term efficacy between SASP- and AF-treated groups. However, SASP more rapidly improved the activities of disease and laboratory parameters such as serum rheumatoid factor levels as compared with AF.

Cumulative continuation rates of treatment were compared between SASP- and AF-treated groups by using Kaplan-Meier method. The continuation rates were significantly higher in SASP-treated group within the range from 9 to 18 months after the beginning of treatments than AF-treated group. Thereafter, the rates of both treatments gradually lowered and became almost identical (about 20%).

Most of the adverse effects of SASP were mild and developed within one month after the beginning of treatment, although proteinuria developed in some of the AF-treated group several months later.

These results support the reported evidence that SASP is an effective and safe treatment for RA, and suggest that SASP is a candidate for the first-choice agent among several slow-acting anti-rheumatic drugs.

Key words : rheumatoid arthritis,
sulphasalazine,
auranofin

【概 要】

Sulphasalazine (SASP) による慢性関節リウマチの長期的治療成績を auranofin (AF) と比較検討した。短期的 (3~6 カ月) には SASP 群 41 例中 8 例が副作用のため脱落し、残る 33 例では 79% が有効、21% が無効と判定された。AF 群 39 例では 6 例が副作用のため脱落し、残る 33 例のうち 58% が有効、42% が無効であったが両群間の有効率には差を認めなかった。しかし、SASP は AF と比べて疾患活動性、リウマトイド因子などを早期に改善した。さらに、両薬剤の治療継続率を Kaplan-Meier 法で検討した。AF 群より SASP 群では治療開始 9~18 カ月の区間で有意に継続率は高値であったが、その後は両群とも約 20% の継続率を示した。AF では数カ月以後に蛋白尿の出現する症例を認めたのに対し、SASP の副作用は軽症のものが多く、しかも早期に出現した。これらの成績は SASP を遅効性抗リウマチ剤の第 1 選択薬として用いうる可能性を支持している。

I. 緒 言

欧米諸国では sulphasalazine (salicylazosulphapyridine : SASP, Salazopyrin®) が慢性関節リウマチ (RA) の治療剤としてすでに広く用いられるとともに、他のリウマチ性疾患にも応用されつつある¹⁻⁸⁾。本邦でも、私達の報告を含め金剤および penicillamine (D-Pen) 治療抵抗性 RA 患者に対する SASP の有用性を示唆する成績が散見されるようになった⁹⁻¹⁰⁾。一方、RA に対する SASP と金剤の治療効果とを比較した報告^{4-6, 11-13)}でも SASP の有用性と安全性が示唆されている。

今回、私達は SASP 治験例を増し、本剤の RA に対する有用性を再検討するとともに、SASP 療法の短期的ならびに長期的成績や関節レントゲン所見に対する効果を経口金剤 (auranofin : AF) と比較検討した。その結果、SASP は AF と比べて同等かもしくはそれ以上の有用性を示し、安全性においては AF よりも優れていることを支持する成績を得たので報告する。

II. 対象と方法

1. 対 象

1985 年 2 月より 1990 年 1 月までの 5 年間に SASP (Salazopyrin®, 株式会社ミドリ十字) あるいは AF (Ridaura®, スミスクライン・藤沢株式会社) による治療を行った classical~definite RA¹⁴⁾ 80 例 (SASP 41 例, AF 39 例, うち 9 例の重複例を含む) を対象とした。臨床効果の判定には 80 例のうち少なく

とも 3 カ月以上治療を継続しえた症例を対象とした。この条件に該当したのは SASP 群 33 例 (平均治療期間 20±17 カ月; 平均値±標準偏差, 3.5~63 カ月) と AF 群 33 例 (平均治療期間 12±11 カ月, 3~43 カ月) であった。

治療継続率は副作用のため 3 カ月以内に治療を中断した症例をも含めて解析を行った。

2. 薬剤投与方法

既報⁹⁾のごとく前もってサルファ剤過敏症の既往のないことを問診にて確認し、書面もしくは口頭にて患者より SASP 療法の同意を得た。投与方法は SASP 500 mg/日 (経口投与) より開始し、7 日ごとに 500 mg ずつ増量し、原則として 2 g/日を維持投与とした。2 g/日では胃部不快感などが出現する場合や SASP 長期投与例では 1~1.5 g/日に減量して治療を継続した。

AF は 6 mg/日 (経口投与) より開始し、原則としてこれを維持量としたが、SASP と同様に軽度の副作用を認める症例あるいは長期投与例では 3 mg/日に減量して投与を継続した。

なお、他の遅効性抗リウマチ剤より投与を変更する際には少なくとも 1 カ月間の wash-out 期間/観察期間のあとに SASP または AF 投与を開始した。前医にて金注射が施行されたが、かなり以前であるため正確な中止日が不明であった症例が AF 群、SASP 群とも各 3 例あり、これらを除いた症例の平均 wash-out 期間は AF 群 (n=12) で 11.1±7.5 週 (4~26 週) で、SASP 群 (n=34) では 13.1±14.8 週 (4~64 週) で

表 1 Patients' profiles before treatments

	SASP (n=41)		AF (n=39)	
age	47±11	(19~70)	51±15	(18~80)
male/female	5/36		6/33	
duration of disease (years)	8.5±6.1	(1.5~29.0)	6.7±5.6	(0.25~23.0)
duration of treatment (months)	16.3±17.2	(0.25~63)	10.0±10.6	(0.25~43)
stage	2.6±1.1*	(1~4)	2.0±1.1	(1~4)
class	2.1±0.4	(1~3)	2.0±0.3	(1~3)
PSL				
number of cases	19		13	
dosage (mg/day)	5.1±2.4	(2.5~10)	6.0±2.0	(5~10)
treatment history (number of cases)				
gold	36**		11	
D-Pen	27**		5	
SASP	0		3	
carfenil	3		1	
morning stiffness (minutes)	130±153	(0~480; n=35)	140±160	(0~480; n=32)
grips (mmHg)	97±58	(18~235; n=34)	106±47	(42~208; n=29)
ESR (mm/hour)	71±28	(25~145; n=39)	66±30	(17~130; n=38)
joint count	67±48	(0~216; n=36)	55±37	(8~132; n=33)
LAI (%)	83±38	(20~174; n=32)	78±26	(35~139; n=27)
RAHA	605±1,615	(0~10,240; n=40)	337±602	(0~2,560; n=38)
CRP	3.5±1.6	(0~7; n=40)	3.1±1.5	(1~7; n=38)

Abbreviations are as follows: SASP=salicylazosulphapyridine, AF=auranofin, PSL=prednisolone, D-Pen=D-penicillamine, ESR=erythrocyte sedimentation rates, LAI=Lansbury's activity index, RAHA=rheumatoid factor (hemmagglutination method), CRP=C-reactive protein. Data are shown as mean ± one standard deviation with range in parentheses, except for case numbers. The p values between SASP and AF groups are less than 0.05 (*) and 0.01 (**).

両群間に有意差を認めなかった。

いずれの症例にも治療開始前より非ステロイド系消炎鎮痛剤 (NSAID) あるいはステロイド剤 (prednisolone: PSL) を併用していたが、これらの薬剤は原則として投与量や種類を変更しないこととした。しかし、SASP あるいは AF の十分な効果が認められた際には適宜減量もしくは中止した。PSL の増量を必要とした場合は無効と判定した。

3. 対象例の背景因子

SASP 群, AF 群の背景因子の詳細は表 1 に示した。SASP 群の stage¹⁵⁾ (2.6±1.1) は AF 群 (2.0±1.1) と比べ有意に進行していた (p<0.05)。治療開始時にすでに PSL の投与を行っていた症例は SASP 群 19 例, AF 群 13 例であったが、その頻度や 1 日 PSL 投与量には推計学的差異を認めなかった。SASP 群の大部分 (36 例) が金剤の治療歴を有し、その内訳では 9 例が AF を、27 例が注射金剤であり、後者の半数 (14 例)

が副作用のため投与を中止されていた。さらに、SASP 群では D-Pen 治療歴も 27 例 (副作用による中止 10 例を含む) に認められた。一方、AF 群では金剤治療歴は 11 例に認められ、その内訳は注射金剤が 10 例 (副作用による中止 7 例を含む) で、他の 1 例は AF が有効であったが中止していた症例である。したがって、SASP 群の金剤、D-pen 治療歴は AF 群より有意に高率であった (p<0.01)。なお、治療開始時点の患者の年齢、機能障害度 (class)¹⁵⁾、罹病年数、疾患活動性、血清リウマトイド因子 (RF)、C-reactive protein (CRP) 値などには両群間で有意の差を認めなかった。なお、それぞれの治療を 3 カ月以上継続しえた SASP 群 33 例, AF 群 33 例との間での患者背景因子の差も前述したと同様であった。

また、SASP 群ではシェーグレン症候群 (SS) 6 例、慢性甲状腺炎 (CT) 5 例、甲状腺機能亢進症 1 例を、AF 群では SS 4 例、CT 1 例、全身性強皮症 1 例の合併を認めた。

4. 疾患活動性の推移と治療効果

RAの活動性は治療開始日、投与1, 3, 6カ月後についてLansburyの方法¹⁶⁾に準じて評価を行った。すなわち、(1) 赤血球沈降速度 (赤沈値: ESR, Westergren法), (2) 握力, (3) 朝のこわばり持続時間, (4) 疼痛関節点数 (joint count: JC) の4項目を用いてLansbury活動性指数 (Lansbury's activity index: LAI) を算出した。それぞれの評価時点およびそれ以後にも末梢血液検査, 肝機能検査, 腎機能検査 (検尿, 血中尿素窒素, クレアチニン) などの副作用のチェックを定期的に施行し, 血清RF (RAHA試験), CRPの変化も追跡した。CRP値は(-)を0, (±)を1とし, (+)から(6+)をそれぞれ2から7として推計学的に検討した。

いずれかの治療を12カ月以上継続しえた症例については治療前の関節レントゲン所見と治療開始12カ月以

後から現在までの間に撮影された対応する関節のレントゲン所見とを比較した。明らかなstageの進行, 骨びらんの増加や拡大, 関節裂隙の狭小化の進行などを認めた場合にレントゲン所見の悪化と判定した。

また, 主治医と患者の印象に基づいた総合判定により, 無効ないし悪化例を「無効群」, 有効ないし著効を「有効群」として2群に大別し検討した。

推計学的検討にはWilcoxon test, χ^2 test, Fisher's exact testを用い, また長期的な治療継続率の解析にはKaplan-Meier法を応用した。

III. 成 績

1. SASP, AFの短期的(6カ月)効果

SASP群では3カ月以内の副作用による脱落例8例(19.5%)を除く33例のうち有効26例(78.8%), 無効7例(21.2%)であった。AF群の副作用による3カ

図1 Short-term effects of SASP or AF (1): The p values between before and after the beginning of treatment are less than 0.05 (*) and 0.01 (**). Horizontal bars and the numbers in parentheses indicate one standard deviation and case numbers evaluated, respectively. Both SASP and AF significantly improved the clinical parameters, although SASP more rapidly improved the parameters as compared with AF.

図2 Short-term effects of SASP or AF (2): Case numbers and p values are indicated as described in Figure 1. Both treatments significantly improved the clinical activity of disease and titers of serum rheumatoid factor or C-reactive protein (CRP).

月以内の脱落は6例(15.4%)で、残る33例中19例(57.6%)が有効、14例(42.4%)が無効と判定された。有効率はSASP群に高率であったが、推計学的に

はAF群との間に差を認めなかった。

次に、脱落例を除いた症例についてSASP群とAF群のリウマチ活動性の指標の推移を6カ月後まで比較した(図1, 2)。

1) 朝のこわばり

朝のこわばり持続時間はSASP群26例、AF群27例で追跡できた。治療開始時と比べて3, 6カ月後にはSASP群($p<0.01$)でもAF群($p<0.05$)でも有意の改善が認められた。

2) 握力

握力の推移はSASP群26例、AF群24例で観察できた。SASP群では治療開始1カ月後にすでに有意($p<0.05$)の改善が認められ、3カ月後($p<0.05$)、6カ月後($p<0.01$)にもさらに改善した。一方、AF群では治療開始3, 6カ月後に有意の改善を認めた($p<0.05$)。

3) 赤沈値(ESR)

ESR(1時間値)はSASP群32例、AF群33例で追跡できた。SASP群では1カ月後($p<0.01$)にすでにESRの有意の改善を認め、3, 6カ月後にはさらに改善を示した($p<0.01$)。SASP群と比べAF群ではESRの改善はやや遅れ、3, 6カ月後に有意の改善が認められた($p<0.01$)。

4) 疼痛関節点数(JC)

JCはSASP群28例、AF群28例について経過観察できた。SASP群ではすでに1カ月後に有意の改善が認められ($p<0.01$)、3, 6カ月後にはさらにJCの低下が認められた($p<0.01$)。AF群では3カ月($p<0.01$)と6カ月後($p<0.05$)にJCの低下が認められた。

5) Lansbury 活動性指数(LAI)

LAIの変化はSASP群25例、AF群23例に追跡できた。SASP群では握力、赤沈値、JCと同様にすでに1カ月後にLAIの改善を認め($p<0.01$)、3, 6カ月後にもLAIはさらに低下を示した($p<0.01$)。AF群ではSASP群よりも徐々にLAIが低下し、3, 6カ月後に有意の改善が認められた($p<0.01$)。

6) 血清RF値

血清RF値はSASP群32例、AF群32例に追跡できた。SASP群では3カ月後($p<0.05$)、6カ月後($p<0.01$)に、AF群では6カ月後($p<0.05$)にRF値の有意の低下を認めた。

7) 血清CRP値

血清CRP値は全例追跡可能であった。SASP群では

図3 Comparison of the fluctuation of clinical parameters between patients responded to SASP therapy and those who did not: The p value between patients responded to the treatment and those who did not is less than 0.01 (**). Clinical parameters steadily improved in patients who responded to the treatment, but not in those who were considered as resistant cases.

臨床症状や赤沈値と同様にすでに1カ月後 ($p < 0.05$) に低下が認められ、3, 6カ月後にはさらに低下を示した ($p < 0.01$)。AF群では3, 6カ月後にCRPの有意の低下を認めた ($p < 0.01$)。

8) 有効群と無効群におけるESR, RF, CRP値およびLAIの推移 (図3, 4)

SASPあるいはAF治療群の検査成績とLAIの推移を有効群と無効群との間で比較検討した。ESR, 血清RF値, CRP値, LAIともSASPあるいはAF有効群で着実に改善を示したが、無効群ではSASPあるいはAF治療群とも改善を認めなかった。

2. SASPとAFの長期的効果

1990年5月現在で、SASP群41例中26例 (63.4%), AF群39例中28例 (71.8%) がそれぞれの治療を中止し、SASP群の15例 (36.5%), AF群の11例 (28.2%) が治療を継続していた。

治療中止理由の内訳は、SASP群では無効7例 (26.9%), 副作用9例 (34.6%), 疾患の再燃9例 (34.6%), 有効のまま中止1例 (3.8%) であった。

AF群の中止理由は無効11例 (39.3%), 副作用10例 (35.7%), 疾患の再燃6例 (21.4%), 有効のまま中止1例 (3.6%) で、治療継続状況や中止理由の内訳についてSASP群とAF群との間に推計学的な差を認めなかった。

次に、SASP群とAF群の治療継続率をKaplan-Meier法を用いて比較検討した (図5)。SASP群ではAF群と比べて3カ月以内の治療中止例が、AF群では4~8カ月後の中止例がやや多い傾向を示した。推計学的には治療開始264~527日 (9~18カ月) の区間でSASP群の治療継続率はAF群と比べて有意 ($p < 0.05$) に高値を示した。しかし、その後は2群の治療継続率は低下し、両群間の差も消失し、治療開始3年以上以降ではいずれも約20%の継続率を示した。

SASPあるいはAFを12カ月以上継続しえた症例のうちSASP群の18例, AF群の8例で関節レントゲン所見の変化を評価しえた。このうちSASP群14例 (77.8%), AF群4例 (50%) ではいずれもレントゲン所見の悪化を認めたが、両群間には推計学的有意差を認めなかった。

図 4 Comparison of the fluctuation of clinical parameters between patients responded to AF therapy and those who did not: All the clinical parameters significantly improved in patients who responded to the treatment as compared with those who were resistant to the treatment. The p values between two patients' groups are less than 0.05 (*) and 0.01 (**).

図 5 Cumulative continuation rate of SASP or AF: Cumulative continuation rates were compared between SASP and AF by using Kaplan-Meier method. Continuation rates were significantly higher in SASP group within the range from 8.8 to 17.6 months after the beginning of treatment than those in AF group ($p < 0.05$). However, the rates became almost identical in both groups after 3 year-treatment. Vertical bars indicate patients who are still on each drug at the time of this evaluation.

表 2 Adverse effects which resulted in the termination of treatment

	adverse effects	onset (months)
SASP (9 cases)	1. headache	0.25
	2. fever	0.3
	3. fever, rash	0.4
	4. fever, rash	0.5
	5. fever, rash	0.5
	6. rash	0.5
	7. rash	1.0
	8. liver dysfunction	1.0
	9. nausea	3.5
AF (10 cases)	1. oliguria	0.25
	2. proteinuria, rash, alopecia	0.5
	3. nausea	1.0
	4. liver dysfunction	1.0
	5. proteinuria	2.0
	6. rash	2.5
	7. proteinuria	3.0
	8. proteinuria, rash	5.0
	9. proteinuria	7.0
	10. proteinuria/microhematuria	7.5

治療中止に至った副作用の内訳（表2）はSASP群では皮疹5件、発熱4件、肝機能障害、嘔気、頭痛が各1件に認められ、発熱を示した4例中3例が全身の皮疹を伴っていた。発熱と皮疹が出現した1例に対してPSL 20 mg/日の投与を行い軽快したが、他の症例の副作用はSASPの投与中止により速やかに消失した。AF群では蛋白尿6件、皮疹3件、肝機能障害、嘔気、脱毛、乏尿がそれぞれ1件ずつ認められた。蛋白尿についてはAF中止後も軽度の蛋白尿が2例に出没しているが、他の4例では平均3.9カ月（1週間～8カ月）後に蛋白尿は完全に消失した。他のAFの副作用も投与中止により消失した。SASP群の副作用は1カ月以内に出現したものが大部分で、これに対してAF群の副作用、とくに蛋白尿は遅れて出現する傾向がみられた。なお、上記の副作用の中には投与量の減量もしくは投与の継続により消失した胃部不快感、軟便などは含めなかった。

IV. 考 案

注射金剤（gold sodium thiomalate：GST）は遅効性抗リウマチ剤（slow-acting anti-rheumatic drugs：SAARD）のなかでは第1選択薬としてRAの治療に長年使用されてきた。最近になって経口金剤（AF）がGSTとほぼ同等の効果を有し、GSTと比べ

て副作用が少なく、通院状況を改善するなどの利点を有することから金療法の主体となりつつある¹⁷⁻²⁰⁾。

一方、SASPのRAに対する有用性もすでに欧米諸国では確立され、GSTやD-Penと比較してもほぼ同等の効果を有することが報告されている^{3-6,11)}。本邦では現在多施設共同によるSASPの有用性に関する検討が進められており^{21,22)}、私達の報告を含めてすでに治療抵抗性RA患者にSASP治療が有効であるとする報告や、他のSAARDと比較した成績も報告されている^{9,10,12,13)}。今回、私達はSASPの長期的な有用性を関節レントゲン所見に対する効果を含めてAFと比較検討を加えた。

今回の成績から、SASPが有意にRAの活動性（朝のこわばり、握力、赤沈値、疼痛関節点数ならびにLansburyの活動性指数）と血清RF、CRP値を抑制することを明らかにすることができた。AFも同様にRAの活動性や血清RF、CRP値を有意に改善したが、AFと比べてSASPの効果はより早期（治療開始1カ月後）に発現することも明らかにした。

さらに、主治医と患者の印象に基づいて大別した有効群と無効群の間でRAの活動性や血清RF、CRP値の推移を比較したところ、SASPとAF治療群のいずれも有効群と無効群との間ではこれらの推移が明らかに異なることが判明した。この成績はRAの治療に際して日常の臨床医の判断がほぼ妥当であることを示し

ている。

副作用の頻度に関しては SASP 群と AF 群の間に有意差を認めなかった。SASP 群では漸増投与中（1 カ月以内）に副作用が出現する場合が多く、とくに発熱を伴う皮疹が高率にみられ、アレルギー反応の関与が示唆された。SASP の長期投与により稀ではあるが重篤な血液障害が出現することも報告^{23,24)}されているが、今回の成績は SASP の漸増投与法がより安全な投与法であることを強く支持している。一方、AF 群では副作用の発現は SASP より遅く、とくに SASP 群では認められなかった蛋白尿が数カ月以後に出現したことが特徴的であった。

治療中止例の中では AF 群で無効による投与中止例が SASP 群よりやや高率で、最終評価時には SASP 群では AF 群よりも治療継続中の症例が多かった。この点に関しては、私達と同様に SASP と AF とを比較検討した村山らの報告^{12,13)}と合致している。しかし Kaplan-Meier 法により推計学的に比較すると、9～18 カ月の区間でのみ SASP 群の治療継続率が AF 群より高率であったが、さらに長期的な治療継続率に関しては両群に差を認めなかった。この成績は Situnayake ら¹¹⁾の多数の症例について長期的に SASP の治療継続率を検討した成績を支持している。

さらに、今回も SASP 治療対象例の大部分が金剤や D-Pen 治療抵抗例、あるいはそれらの治療により副作用が出現し継続困難であった症例であることを考慮に

入れると、AF よりも SASP の有用性や安全性が一層優れていることが示唆される。

AF と SASP との間で関節レントゲン所見の推移を比較した報告はない。私達は 12 カ月以上 SASP あるいは AF 治療を継続しえた症例について少数例ではあるが、レントゲン所見の変化を比較することができ、推計学的に有意ではないが SASP 群では AF 群よりもレントゲン所見の悪化を認めた症例が高率であった。同じ金剤の中でも AF は GST と比べると副作用は少ないが、レントゲン所見の進行を抑制する効果は GST よりも劣るという報告²⁵⁾もあることから、今後 AF と SASP のレントゲン所見の進行度に及ぼす効果を明らかにすることが重要な課題と考えられる。

V. 結 語

近年、多数の遅効性抗リウマチ剤 (SAARD) が RA の治療に用いられつつあるが、今回の成績から SASP が従来より SAARD の第 1 選択薬とされてきた金剤、とくに経口金剤 (AF) と比較しても治療効果は同様か、むしろ優れており、効果発現がより速やかで、腎障害などの比較的重篤な副作用がなく、治療継続率も良好であることが判明した。この成績は SASP を SAARD の中で第 1 選択剤として用いる可能性を支持している。さらに、金剤、D-Pen 治療抵抗例にも SASP が満足しうる効果を示したことは前 2 者のいずれかと SASP との併用療法の可能性をも示唆している。

文 献

- 1) McConkey, B., Amos, R.S., Durham, S. et al.: Sulphasalazine in rheumatoid arthritis. *Br. Med. J.*, 280: 442～444, 1980.
- 2) Bird, H.A., Dixon, J.S., Pickup, M.E. et al.: A biochemical assessment of sulphasalazine in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 9: 36～45, 1982.
- 3) Neumann, V.C., Grindulis, K.A., Hubball, S. et al.: Comparison between penicillamine and sulphasalazine in rheumatoid arthritis: Leeds - Birmingham trial. *Br. Med. J.*, 287: 1099～1102, 1983.
- 4) Pullar, T., Hunter, J.A., Capell H.A.: Sulphasalazine in rheumatoid arthritis: a double blind comparison of sulphasalazine with placebo and sodium aurothiomalate. *Br. Med. J.*, 287: 1102～1104, 1983.
- 5) Grindulis, K.A., McConkey, B.: Outcome of attempts to treat rheumatoid arthritis with gold, penicillamine, sulphasalazine, or dapsone. *Ann. Rheum. Dis.*, 43: 398～401, 1984.
- 6) Bax, D.E., Amos, R.S.: Sulphasalazine: a safe, effective agent for prolonged control of rheumatoid arthritis: a comparison with sodium aurothiomalate. *Ann. Rheum. Dis.*, 44: 194～198, 1985.
- 7) Davis, M.J., Dawes, P.T., Beswick, E. et al.: Sulphasalazine therapy in ankylosing spondylitis: its effect on disease activity, immunoglobulin A and the complex immuno-

- globulin A - alpha -1- antitrypsin. Br. J. Rheumatol., 28 : 410~413, 1989.
- 8) Farr, M., Kitas, G.D., Waterhouse, L. et al. : Sulphasalazine in psoriatic arthritis : a double-blind placebo-controlled study. Br. J. Rheumatol., 29 : 46~49, 1990.
 - 9) 市川幸延・高屋正敏：慢性関節リウマチに対する Sulfasalazine (Salazopyrin®) の治療効果. リウマチ, 27 : 10~15, 1987.
 - 10) 村山隆司・中崎 聡：難治性慢性関節リウマチに対するサルファサラジンの治療効果. 診断と治療, 75 : 2978~2982, 1987.
 - 11) Situnayake, R.D., Grindulis, K.A., McConkey, B. : Long term treatment of rheumatoid arthritis with sulphasalazine, gold, or penicillamine : a comparison using life-table methods. Ann. Rheum. Dis., 46 : 177~183, 1987.
 - 12) 村山隆司・中崎 聡：慢性関節リウマチ治療におけるサルファサラジンの有用性. 他の経口寛解導入薬との比較試験. 炎症, 8 : 555~560, 1988.
 - 13) 村山隆司・生方 彰・中崎 聡：慢性関節リウマチにおける免疫調節薬の比較検討—life-table analysisの技法を応用した長期比較試験—. 日臨免誌, 12 : 386~393, 1989.
 - 14) Ropes, M.W., Bennett, G.A., Cobb, S. et al. : 1958 revision of diagnostic criteria for rheumatoid arthritis. Bull. Rheum. Dis., 9 : 175~176, 1958.
 - 15) Steinbrocker, O., Traeger, C.H., Batterman, R. C. : Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis. JAMA., 140 : 659~662, 1949.
 - 16) Lansbury, J. : Methods for evaluating rheumatoid arthritis. Arthritis and Allied Conditions. Edited by Hollander, J. L., McCarty, D. J., 7th ed, Lea and Febiger, Philadelphia, 1966, pp. 269~291.
 - 17) Ward, J.R., Williams, H.J., Egger, M.J. et al. : Comparison of auranofin, gold sodium thiomalate, and placebo in the treatment of rheumatoid arthritis. A controlled clinical trial. Arthritis Rheum., 26 : 1303~1315, 1983.
 - 18) Bombardier, C., Ware, J., Russell, I.J. et al. : Auranofin therapy and quality of life in patients with rheumatoid arthritis. Results of a multicenter trial. Am. J. Med., 81 : 565~578, 1986.
 - 19) Heuer, M.A., Pietrusko, R.G., Morris, R.W. et al. : An analysis of world wide safty experience with auranofin. J. Rheumatol., 12 : 695~699, 1985.
 - 20) Davis, P., Menard, H., Thompson, J. et al. : One-year comparative study of gold sodium thiomalate and auranofin in the treatment of rheumatoid arthritis. J. Rheumatol., 12 : 60~67, 1985.
 - 21) 鈴木輝彦・菅原幸子・吉澤久嘉・他4名：Salazosulfapyridine 腸溶顆粒カプセル剤 (SI-88) の慢性関節リウマチに対する臨床的検討. リウマチ, 28 : 466~467, 1988.
 - 22) 西岡久寿樹・佐久間昭・延永 正：PJ-306 (サラゾスルファピリジン) のRAに対する二重盲検比較試験. リウマチ, 28 : 618, 1988.
 - 23) Hopkinson, N.D., Garcia, F.S., Gumpel, J.M. : Haematological side-effects of sulphasalazine in inflammatory arthritis. Br. J. Rheumatol., 28 : 414~417, 1989.
 - 24) Marabani, M., Madhok, R., Capell, H.A. et al. : Leukopenia during sulphasalazine treatment for rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis., 48 : 505~507, 1989.
 - 25) Van Riel, P.L.C.M., Larsen, A., Van de Putte, L.B.A. et al. : Effects of aurothioglucose and auranofin on radiographic progression in rheumatoid arthritis. Clin. Rheumatol., 5 : 359~364, 1986.