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

村山隆司・中崎 聡*

drug evaluation

炎症 VOL.8 NO.6
NOVEMBER 1988

A study on effectiveness of sulphasalazine for rheumatoid arthritis—a comparison with other oral remission inducing drugs

We studied on effectiveness of sulphasalazine(SASP) in rheumatoid arthritis. SASP was compared with other oral remission-inducing drugs, D-penicillamine (D-P), auranofin(Aur), robenzarit(CCA) and methotrexate(MTX), for 6 months. In addition, we studied on cessation of treatment of each drug.

After treatment of 6 months effectiveness of SASP turned out to be just the same with that of D-P and Aur. As for frequency of treatment cessation during 6 months MTX was the lowest among other drugs, being followed by D-P, SASP, Aur and CCA in order. As for achievement of continual administration of drug in each month MTX, D-P and SASP were significantly greater than Aur and CCA. The cessation of treatment due to side effect was more frequently seen in MTX and D-P. On the other hand in Aur and CCA the cessation of treatment was almost due to ineffectiveness.

Many serious side effects were experienced in MTX and D-P, but not in SASP, Aur and CCA.

In conclusion sulphasalazine turned out to be effective drug and tolerable over long periods in rheumatoid arthritis.

Takasi Murayama・Satosi Nakasaki*

key words: rheumatoid arthritis, sulphasalazine

数年前まで、わが国では慢性関節リウマチ(RA)の経過を変えうる治療薬としては、金注射剤である aurothiomalate (シオゾール) と D-ペニシラミンに使用が限られており、これら薬剤は抗リウマチ薬あるいは免疫調節剤、寛解導入薬などとよばれている。

近年になって、種々の寛解導入薬が開発・発売されてきているが、その中でサルファサラジン(SASP)も副作用が少なく、RA治療に有用な薬剤であることが知られてきており、最近では全国的な規模でその有用性について検討されはじめている。われわれも数年前より本剤をRA治療に利用しており、有用な薬剤のひとつであると考えている。

今回、SASPの有用性ならびにRAの寛解導入薬としての位置づけについて、すでに使用されている他の経

口寛解導入薬と比較検討したので報告する。

対象と方法

当院通院加療中の definite 以上の RA 患者で、以下の条件のうち3項目以上を満たす活動期 RA 患者を対象とした。

- ① 朝のこわばり時間……………30分以上
- ② 圧痛・運動痛関節数……………6個以上
- ③ 腫脹関節数……………3個以上
- ④ 握力 女……………127 mmHg 以下
男……………161 mmHg 以下
- ⑤ 赤沈値……………21 mm/hr 以上

(1) 他の経口寛解導入薬との比較試験

ミドリ十字社製 SASP 裸錠(最高1500 mg/日)が投与された活動期 RA 患者を対象とした。また、以下の薬剤が投与された活動期 RA 患者を対照とした。数値は最高投与量をあらわす。

- D-ペニシラミン(D-P)……………300 mg/日
オーラノフィン(Aur)……………6 mg/日
ロベンザリット(CCA)……………240 mg/日
メトトレキセート(MTX)……………7.5 mg/週

試験期間は6カ月間とし、評価項目としてはランスバリー指数、朝のこわばり時間、握力、疼痛関節数、活動性関節点数、赤沈値とした。臨床検査として A/G 比、血清 IgG, IgA, IgM, 白血球数、血小板数、アルカリフォスファターゼ(ALP)、血液ヘモグロビン(Hb)を測定した。

(2) 経口寛解導入薬の投与継続状況に関する検討

昭和62年末までに、当院で上記に示す寛解導入薬を投与された RA 患者の投与継続状況を調査した。継続率の算定は各月ごとに、投与継続患者数/投与継続患者数+中止・脱落患者数の%であらわした。

データの解析には、Wilcoxon の順位と検定・t 検定・ χ^2 検定を用いた。

結 果

(1) 他の経口寛解導入薬との比較試験

① 患者背景(表1)

比較試験が行われた患者数は、計166名であり、患者背景は表1に示すごとくである。

② 各寛解導入薬の効果と有用性(表2)

* Rheumatology and collagen diseases center of Kanazawa Rehabilitation Hospital 金沢リハビリテーション病院リウマチ膠原病センター

表 1 患者背景(寛解導入薬比較試験)

	SASP	D-P	Aur	CCA	MTX	有意差(P<0.05)
男	5	5	5	2	2	有意差なし
患者数	31	39	34	26	17	
女	36	44	39	28	19	
計						
年齢(歳)	55.2±11.8 19~73	51.2±11.3 23~72	56.1±8.2 38~70	56.7±11.3 26~77	62.0±4.0 48~67	CCA<SASP, D-P, Aur<MTX
罹病期間(年)	11.8±8.6 1~28	10.3±8.4 1~40	10.2±9.9 1~37	6.7±8.7 1~36	18.0±9.0 5~43	CCA<SASP, D-P <MTX
病期						Aur, CCA<MTX
I	1	4	4	7	0	
II	9	10	14	10	3	
III	12	16	9	5	6	
IV	14	14	12	6	10	
クラス						SASP, D-P, Aur, CCA<MTX
1	0	0	0	1	0	
2	13	24	26	16	1	
3	21	19	11	10	14	
4	2	1	2	1	4	

表 2 各寛解導入薬の効果と有用性

項 目	薬剤名	SASP	D-P	Aur	CCA	MTX	有意差(P<0.05)
改 善(20%以上)		9	13	12	2	12	
やや改善(10~19%)		12	11	5	1	3	
不 変(-9~9%)		10	10	7	11	2	
やや悪化(-19~-10%)		0	0	4	3	1	
悪 化(-20%以下)		0	1	3	0	0	
脱落例	悪化にて中止	2	1	5	4	0	SASP, Aur<D-P
	中 断	2	0	1	2	0	
	副作用にて中止	1	8	2	5	1	
計		36	44	39	28	19	
有用率(%)		58.3	54.5	43.6	10.7	78.9	CCA<SASP, D-P, Aur<MTX

改善・悪化の判定はランスバリー指数の改善度による。

投与 6 カ月後の各寛解導入薬の改善度は、試験期間が長期にわたるため、ランスバリー指数で判定した。つまり、ランスバリー指数が前値の20%以上の低下を改善、10~19%の低下をやや改善、-9~9%を不変、10~19%の増加をやや悪化、20%以上の増加を悪化として判定した。有用率の算定は、全対象例数から不変、やや悪化、悪化、脱落例を除いた、やや改善以上を有用と判断し、全対象例数で除した値で求めた。

結果は、MTX が78.9%、SASP が58.3%、D-P が54.5%、Aur が43.6%、CCA が10.7%の有用率を示し、CCA 群にくらべ、SASP、D-P、Aur、MTX 群は高い有用性を示した。SASP 群は、D-P 群と同等の有

用性を示した。

③ 各評価項目の変動(表 3)

6 カ月後の臨床評価項目の変動をみると、前値にくらべ有意の変化を示したものは、ランスバリー指数では CCA 群を除く全群で改善。朝のこわばり時間は SASP と MTX 群で改善。握力では D-P と MTX で改善。疼痛関節数では CCA を除く全群が減少。活動性関節点数は SASP、D-P、Aur で減少。赤沈値は CCA を除く全群で改善した。

④ 各臨床検査項目の変動(表 4)

6 カ月後の臨床検査成績の変動をみると、前値にくらべ有意の変化を示したものは A/G 比では SASP、Aur、

表 3 6 カ月後の臨床評価項目の変動

	SASP	D-P	Aur	CCA	MTX
LI(%)	-15.3 ± 9.6 ^{*3)}	-19.3 ± 18.3 ^{*3)}	-11.7 ± 20.6 ^{*2)}	0 ± 10.5	-26.9 ± 21.7 ^{*3)}
MS(分)	-17.1 ± 48.2 ^{*3)}	-30.7 ± 63.8	-15.3 ± 85.4	-20.3 ± 63.7	-68.4 ± 89.2 ^{*1)}
GS(mmHg)	16.2 ± 21.0	19.7 ± 39.0 ^{*3)}	14.9 ± 42.6	-0.5 ± 23.6	10.5 ± 23.4 ^{*3)}
JN	-1.6 ± 2.2 ^{*3)}	-3.0 ± 4.0 ^{*3)}	2.1 ± 4.2 ^{*1)}	-1.2 ± 2.8	-2.3 ± 4.2 ^{*2)}
JS	-8.9 ± 20.0 ^{*1)}	-26.6 ± 30.6 ^{*3)}	-14.6 ± 46.0 ^{*1)}	-0.5 ± 26.1	-19.7 ± 46.5
ESR(mm/hr)	-28.0 ± 27.4 ^{*3)}	-23.8 ± 30.1 ^{*3)}	-16.1 ± 21.5 ^{*3)}	10.6 ± 19.0	-29.8 ± 22.9 ^{*3)}

LI: ランスバリー指数

MS: 朝のこわばり時間

GS: 握力

JN: 疼痛関節数

JS: 活動性関節点数

ESR: 赤沈値

*¹⁾ P<0.05, *²⁾ P<0.01, *³⁾ P<0.005

表 4 6 カ月後の臨床検査項目の変動

	SASP	D-P	Aur	CCA	MTX
A/G	0.3 ± 0.3 ^{*3)}	0.2 ± 0.3	0.6 ± 1.9 ^{*3)}	-0.6 ± 2.4	0.3 ± 0.4 ^{*3)}
IgG(mg/dl)	-190 ± 262 ^{*3)}	-33 ± 397	-11 ± 271	14 ± 379	-133 ± 226 ^{*1)}
IgA(mg/dl)	-108 ± 117 ^{*3)}	-44 ± 114 ^{*2)}	4 ± 104	20 ± 61	-55 ± 109 ^{*1)}
IgM(mg/dl)	8 ± 80	-26 ± 55 ^{*1)}	-19 ± 41 ^{*3)}	6 ± 56	-19 ± 47
白血球数(/mm ³)	-791 ± 1922	-640 ± 1450 ^{*2)}	-279 ± 1561	431 ± 1187	606 ± 1943
血小板数(万/mm ³)	-4.4 ± 11.0 ^{*1)}	-5.4 ± 6.7 ^{*3)}	-1.3 ± 7.2	1.2 ± 9.4	-2.8 ± 6.6
Hb(g/dl)	0 ± 1.2	0.4 ± 1.2	-0.5 ± 1.2	-0.7 ± 0.1	0.3 ± 1.5 ^{*1)}
ALP	-13 ± 64	8 ± 51	-26 ± 135	-10 ± 30	3 ± 31

*¹⁾ P<0.05, *²⁾ P<0.01, *³⁾ P<0.005

MTX 群で上昇, IgG は SASP と MTX 群で減少, IgA は SASP, D-P, MTX 群で減少, IgM は D-P, Aur 群で減少, 白血球数は D-P 群のみ減少, 血小板数は SASP, D-P 群で減少, Hb は MTX 群のみで増加, ALP はいずれの群も変動を示さなかった。

(2) 経口寛解導入薬の投与継続状況に関する検討

① 患者背景(表 5)

継続状況に関する検討に供された対象患者数は総計 280 名であり, 患者背景は表 5 に示すごとくである。

② 調査時点での継続状況(表 6)

この間に中止された患者数の割合は, MTX 群が 15.8% ともっとも少なく, ついで D-P 群 50.0%, SASP 群 56.0%, Aur 群 72.4%, CCA 群 73.5% となっていた。

各薬剤の中止理由をみると, SASP, D-P 群は副作用による中止が多く, Aur, CCA 群では効果なしによる中止が多かった。

図 1 にみられるごとく, 各薬剤の投与後の継続状況を見ると, どの投与月数をみても明らかに SASP, D-P, MTX 群は Aur, CCA 群にくらべ, 投与継続率は高かった。また, 各薬剤対象患者のうち, 中止例が 50% を超える(投与継続率が 50% 以下)時期は, MTX が 21 カ月ともっともながく, ついで SASP と D-P が 15 カ月, Aur と CCA が 9 カ月となっていた。

③ 中止理由にあげられた副作用の検討(表 7)

中止理由にあげられた副作用の種類としては, D-P 群では天疱瘡を含む皮膚症状が多く, Aur 群では皮膚症状と消化器症状, CCA 群ではほとんどが消化器症状であった。SASP 群では皮膚・消化器・腎障害に分散しており, MTX 群では肝機能異常と化膿性関節炎の併発によるものであった。

腎障害のうち, ネフローゼ症候群を呈したものは, D-P 群の 2 例のみで, SASP 群の 2 例は軽度の持続性蛋白尿であった。その他, 重篤な副作用による中止理由は, D-P 群の血小板減少症と SASP 群の白血球減少症の各 1 例であった。

④ 投与中にみられた各寛解導入薬の副作用(表 8)

各寛解導入薬投与中にみられた副作用の出現率は, MTX 群 63.2%, D-P 群 61.6%, CCA 群 44.9%, Aur 群 43.4%, SASP 群 42.0% と, MTX, D-P は他剤にくらべ高率であった。

各薬剤の副作用の内訳では, D-P 群では天疱瘡を含む皮膚症状が多く, Aur 群では皮膚症状と消化器症状がほとんどであり, CCA 群ではそのほとんどが消化器症状であった。SASP 群は皮膚, 消化器, 腎障害に分散しており, MTX 群では皮膚, 消化器症状が主なものであった。

表 5 患者背景(継続状況に関する検討)

	SASP	D-P	Aur	CCA	MTX	有意差(P<0.05)
対 象 数	6	14	11	8	2	有意差なし
男	44	72	65	41	17	
女	50	86	76	49	19	
計						
年 齢(歳)	53.6±12.1 19~73	51.9±12.5 18~79	55.2±9.3 30~70	55.7±11.6 26~77	57.1±6.4 44~67	D-P<Aur, CCA, MTX
罹病期間(年)	10.3±8.2 1~32	10.3±8.6 1~40	10.0±8.8 1~37	7.8±8.2 1~36	12.7±9.5 5~43	CCA<D-P, MTX
病 期	I	9	5	8	0	MTX I, II<III, IV
	II	15	27	16	3	
	III	14	23	14	6	
	IV	19	21	19	10	
ク ラ ス	1	1	3	3	0	MTX I, II<III, IV
	2	45	46	30	1	
	3	38	21	14	14	
	4	2	4	2	4	

表 6 調査終了時点での継続状況

	SASP	D-P	Aur	CCA	MTX	有意差(P<0.05)
患 者 数	50	86	76	49	19	
投与期間(月)	8~29	1~35	8~19	5~20	9~29	
中止患者数	28 56.0%	43 50.0%	55 72.4%	36 73.5%	3 15.8%	MTX<D-P<Aur, CCA MTX<SASP
平均中止月数	9.2±6.5 1~24	8.8±7.4 1~32	5.6±3.9 1~19	5.3±3.6 1~15	7.3±3.1 3~10	Aur, CCA<SASP, D-P, MTX
中 止 理 由						
副作用	9	15	6	8	2	Aur<SASP,D-P
無 効	13	19	37	20	0	SASP, D-P<Aur, CCA
中 断	6	5	12	6	1	
その他	0	4	0	2	0

図 1 各寛解導入薬の継続率の推移
中止理由は主として効果なしと副作用
Aur, CCA<D-P, SASP, MTX

重篤な副作用としては、D-P 群に天疱瘡、ネフローゼ、血小板減少、IgA 低下、多発性筋炎が、SASP 群で白血球減少、MTX 群で肝機能障害、化膿性関節炎がみられたが、Aur, CCA 群では重篤な副作用はみられなかった。

考 按

1927 年, Lande¹⁾ が金塩に抗リウマチ作用があることをはじめて報告し、以後、注射金剤がリウマチ治療の主流となった²⁾。

1962 年, それまで Wilson 病などの重金属中毒の治療に使用されていた D-P が RA 治療に効果があることが報告された³⁾。以後、これら薬剤は、現在でも RA の寛

表 7 中止理由にあげられた副作用

	SASP	D-P	Aur	CCA	MTX
皮 疹	4	9(1)*1)	3	1	1(1)*2)
消化器症状	2	3	3	7	
腎 障 害	2	2(2)*3)			1(1)*6)
造血器障害	1(1)*4)	1(1)*5)			
感 染 症					
計	9(1)	15(5)	6	8	2(2)

()内は重篤例

*1): 天疱瘡, *2): 肝障害, *3): ネフローゼ,

*4): 白血球減少, *5): 血小板減少, *6): 化膿性関節炎

表 8 各寛解導入薬の副作用

	SASP	D-P	Aur	CCA	MTX
消化器症状(%)	18.0	27.9	26.3	49.0	36.8
皮膚症状(%)	24.0	41.9	19.7	6.1	26.3
腎 障 害(%)	8.0	3.5	1.3		
血液障害(%)	2.0	3.3			
感 染 症(%)					5.2
計	26件	67件	36件	27件	13件
	21名	53名	33名	22名	12名
副作用出現率(%)	42.0	61.6	43.4	44.9	63.2

SASP, Aur CCA<D-P, MTX, P<0.05

解導入薬としての位置を保っているが、一方で、その副作用の多さも問題となっている。

金塩、D-P の副作用が多いという欠点を改善し、早期のRA 患者にも使用しうる薬剤として経口金剤である Aur, 免疫調節作用のあるといわれている CCA が近年開発され、昨年わが国で発売されたブシラミンとともに RA 治療に利用されている。

SASP は、1930年代後半に、Svartz⁴⁾ によりはじめて合成された5-アミノサリチル酸とスルファピリジンのアゾ結合物である。彼女らは、400例以上の RA 患者に本剤を投与し63%に効果をみた⁵⁾。しかし、金塩との比較試験など、その後の追試では否定的な報告⁶⁾ がつづき、RA の治療薬としては使われなくなった。

1978年、McConkey ら^{7,8)} が再び RA に対して本剤を使用し、その有用性を報告した。以後、金塩^{9,10)} や D-P¹¹⁾ との比較試験、あるいは多数の RA 患者における長期試験などが行われ、最近では、金塩や D-P と同様の寛解導入薬ではないかと考えられている¹²⁾。われわれも、数年前より SASP を金塩や D-P で効果のみられなかった難治性 RA 患者に使用し、その有用性については報告した¹³⁾。

今回は、すでにわが国で使用されている寛解導入薬と比較検討し、SASP の RA 治療薬としての位置づけについて考察した。

他の経口寛解導入薬との比較検討では、SASP は CCA にくらべ高い有用率を示し、その有用率は D-P, Aur と同等であった。各評価項目の変動をみると、6 カ月間の投与で、SASP は朝のこわばり時間、疼痛関節数、活動性関節点数、赤沈値に有意の改善をみた。さらに、各検査項目の変動をみると A/G 比, IgG, IgA の改善をみた。IgG の減少は SASP と MTX でみられ、IgA の減少は D-P, MTX でもみられたが、SASP の減少度は他剤にくらべ強く特徴的なものと思われた。IgM は、D-P, Aur で減少したが、SASP では有意の減少を示さなかった。その他、血小板数の減少がみられた。

各寛解導入薬の有用性を検討する方法として、各薬剤投与後の継続状況と中止理由を検討した。SASP は、D-P, MTX と同等で Aur, CCA にくらべ、長期に投与が可能であった。また、各薬剤の中止理由をみると、Aur, CCA は無効による中止が多く、SASP, D-P は副作用による中止が多かったが、D-P は重篤な副作用による中止が多かったのにくらべ、SASP では重篤なものは少なかった。

今回検討された RA 患者の多くは、重症進行例であるという条件下ではあるが、SASP は D-P, MTX と同等の有用性と長期投与が可能である薬剤と考えられた。また、安全性からみても、副作用の出現率および重篤な副作用の発生が D-P, MTX にくらべ少なく、Aur, CCA と同等の安全性を示した。

以上より、Aur, CCA は安全性が高い反面、重症例には効果が弱く、軽症例に適応される薬剤と考えられた。D-P, MTX は、安全性に問題があり、投与量の検討とともに重症例に適応があると考えられた。一方、SASP は、重症および軽症例にも幅広く使用が可能な薬剤と考えられた。

また、わが国で採用されているブシラミンについては、RA に使用されて間がなく、当院でも投与例数ならびに投与期間が短く、今回の検討には加えなかった。

最後に、RA 患者における SASP の効果発現の機序に関しては、まだ不明であるが、免疫学的機序の関与が想定されている。

そのひとつに、本剤の効果が他の寛解導入薬と同じく遅効性であること。rat のアジュバント関節炎に対して効果があり、*in vitro* にて免疫抑制効果がみられる¹⁴⁾。

第二に、好中球の lipoxigenase¹⁵⁾ や血小板の thromboxane synthetase 合成抑制¹⁶⁾ により抗炎症に働く。

第三として、本剤が腸管の細菌叢を変化させることにより、腸管での RA の病勢に関与する抗原刺激を防御している可能性¹⁷⁾ などが考えられている。

今回、われわれが行った検討では、IgG と IgA, 特に IgA の減少が他の寛解導入薬にくらべ SASP では特に強く、また、D-P や Aur と異なり、IgM の減少をき

たさなかったことである。このことは、SASP の作用機序として、第三の可能性を示唆するものと思われ、興味ある結果と考えられた。

まとめ

SASP は、RA 治療に対して有用な薬剤であり、軽症重症にかかわらず、幅広い RA 患者に長期投与が可能な薬剤と考えられた。

ご校閲いただきました聖マリアンナ医科大学第一内科水島 裕教授に深謝致します。

文 献

- 1) Lande, K.: Die gunstige Baunflusung Schleicher Dauerinfekte durch Solganal. *MMW*. 74: 1132-1134, 1927.
- 2) Empire Rheumatism Council: Gold therapy in rheumatoid arthritis. Final report of a multicentre controlled trial. *Ann. Rheum. Dis.* 20: 315-352, 1961.
- 3) Jaffe, I.A.: Rheumatoid arthritis with arteritis. *Ann. Intern. Med.* 61: 556-563, 1964.
- 4) Svartz, N.: Salazopyrin, a new sulfanilamide preparation. *Acta Med. Scand.* 110: 577-598, 1942.
- 5) Svartz, N.: The treatment of rheumatic polyarthritis with acid azo compounds. *Rheumatism* 4: 180-186, 1948.
- 6) Sinclair, R.J.G., Duthie, J.J.R.: Salazopyrin in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 8: 226-231, 1948.
- 7) McConkey, B., Amos, R.S., Durham, S. et al.: Salazopyrin in rheumatoid arthritis. *Agents action* 8: 438-441, 1978.
- 8) McCornkey, B., Amos, R.S., Durham, S. et al.: Sulphasalazine in rheumatoid arthritis. *Br. Med. J.* 280: 442-444, 1980.
- 9) Bax, D.E., Amos, R.S.: Sulphasalazine: A safe, effective agent for prolonged control of rheumatoid. A comparison with sodium aurothiomalate. *Ann. Rheum. Dis.* 44: 194-198, 1985.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) Muhammad, B.Y.: Investigational therapy in rheumatoid arthritis: A critical review. *Sem. Arthritis Rheum.* 17: 163-184, 1988.
- 13) 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ェサラジンの治療効果. *診断治療* 75: 2978-2982, 1987.
- 14) Holm, G., Perlman, P.: The effect of antimetabolites on the cytotoxicity by human lymphocytes. (ed. Dausset, J., Humberger, J., Mathe, G.), 1. Advance in transplantation. Copenhagen, Munksgaard, 1968, p 155-161.
- 15) Stenson, W.F., Lobos, E.: Sulphasalazine inhibits the synthesis of chemotactic lipids by neutrophils. *J. Clin. Invest.* 69: 494-497, 1982.
- 16) Stenson, W.F., Lobos, E.: Inhibition of platelet thromboxane synthetase by sulphasalazine. *Biochem. Pharmacol.* 32: 2205-2209, 1983.
- 17) Editorial: Rheumatoid arthritis and Gut. *Br. Med. J.* 1: 1104, 1979.