

Salicylazosulfapyridine によると思われる乏精子症

京都大学医学部泌尿器科学教室（主任：吉田 修教授）

桐	山	菅	夫
野	々	村	光
真	田	俊	吾
吉	田		修

SALICYLAZOSULFAPYRIDINE AND MALE STERILITY

Tadao KIRIYAMA, Mitsuo NONOMURA, Shungo SANADA and Osamu YOSHIDA

*From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University**(Chairman: Prof. O. Yoshida, MD)*

It has been known that some of drugs, such as alkylating agents, have adverse effect on spermatogenesis. Recently, salicylazosulfapyridine (SASP), an effective drug to control ulcerative colitis, has been suspected of reversible toxic effect on semen quality. In 1979, Toth reported six patients, and Levi and Fisher did four other patients with SASP-treated chronic ulcerative colitis who had poor semen qualities and barren marriage. Rapid improvement in semen quality and pregnancies occurred after discontinuation of SASP, and reintroduction of the drug was followed by rapid deterioration in the semen. Such two patients were recently experienced in our clinic, who had severe oligozoospermia and reduced spermatozoal motility and showed normal baseline levels of LH, FSH and prolactin. We herein reported the cases in association with results of animal study disclosing that SASP did not directly depress spermatogenesis of the testes on histological examination.

Key words: Salicylazosulfapyridine, Spermatogenesis, Male sterility, Adverse effect.

緒 言

造精機能は各種の薬剤によって障害されうると想像されるが実際にその副作用が報告されることは少ない。

salicylazosulfapyridine (SASP) は潰瘍性大腸炎に対するほとんど唯一の治療薬である。1979年 Toth²⁵⁾ および Levi et al.¹⁴⁾ によって別個に SASP が可逆的と思われる精液所見の悪化をきたし、男子妊孕性の障害を招来することを報告した。われわれは最近、同様な副作用によると思われる乏精子症の2症例を経験した。この症例の報告と同時に SASP の男子妊孕性に与える障害の機序を知る目的で行なった動物実験の成績について報告する。

症 例

症例1：32歳，男子，会計事務所職員

初診：1980年7月2日

1979年7月頃より、血便、下痢をきたし、8月潰瘍性大腸炎の診断を得て、9月より6錠/日の Salazopyrin の服用と Rinderon の注腸療法を受けていた。10月20日に結婚したが以後8カ月間原発性不妊である。11月頃より貧血が増強し、階段昇降時に心悸亢進、呼吸困難を覚えるようになった。Salazopyrin の連用にもかかわらず、血便、下痢は改善しなかった。37°C 前後の微熱がつき体重も約10 kg 減少したため6月9日京都大学医学部附属病院第1内科を受診し、再び潰瘍性大腸炎の診断を得て、6月24日入院した。注腸透視の所見 (Fig. 1) によって7月2日不妊を主訴として、泌尿器科不妊外来を受診した。体型、毛髪の分布、外性器、睪丸、副睪丸、前立腺などに異常はなかった。

注腸透視 (Fig. 1) では S 状結腸から下行結腸の脾彎曲部までの結腸は結腸隆起が消失して狭窄状となり、spicula formation が認められる。S 状結腸には

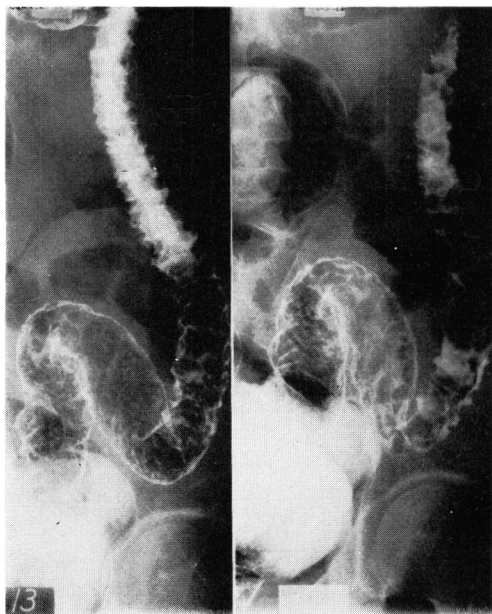


Fig. 1. Barium enema in Case 1 showing disappearance of haustra coli and narrowing with irregularity and spicula formation of descending colon and sigmoid colon.

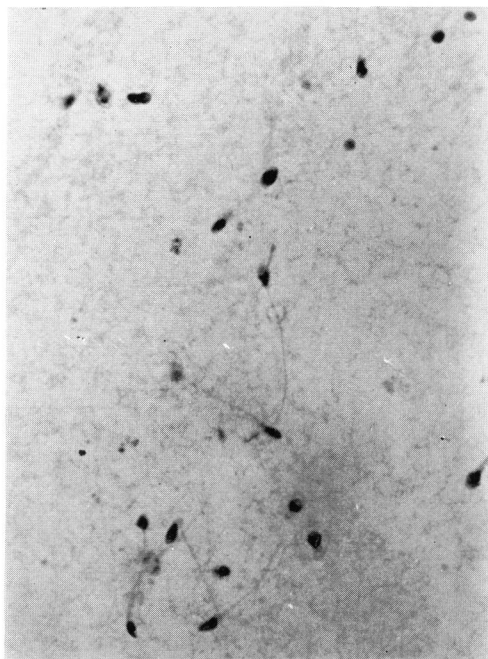


Fig. 2. Photomicrograph of a Papanicolaou-stained smear from a semen of Case 1. Ballooned or megalocell type of spermatozoa was not almost found.

炎症性ポリープと考えられる隆起性変化が認められ、潰瘍性大腸炎と診断した。大腸ファイバー内視鏡検査で直腸に多数の白苔の付着した辺縁不整の潰瘍を認め、下行結腸には多数の pseudopolyp が存在した。fetal colon PS skin test の結果も delayed type (±) であった。生検による組織学的所見では cryptabscess などの活動的な変化は少なく、goblet cell からなる glandular hyperplasia とリンパ球、プラズマ細胞を主体とし、好中球、好酸球を伴う浸潤が主要な所見であった。同年10月30日本院第1外科に転科し、11月11日左側結腸切除術兼横行結腸-S 状結腸吻合術を施行し、11月25日退院した。以後第1内科外来にて経過観察中である。

発症来服用した Salazopyrin の量は1979年9月から6月までが6錠/日、6月23日から7月28日までの36日間が8錠/日、7月29日より外科転院までの約3ヵ月間は4錠/日を連用している。

1980年7月3日に行なった精液検査の結果は (Table 1) のとおりである。次に述べる症例2の3回の精液検査の所見に共通するものは精液の黄色調であり、これは Salazopyrin が精漿中に移行していることを如実に示している。他の所見は運動率の著しい減少である。精子のパパニコロー染色 (Fig. 2) では明らかな ballooned appearance や megalocell type の



Fig. 3. Barium enema in Case 2 showing linear ulceration and cobble stone appearance of descending colon in association with skip lesions of ulceration of ascending colon and transverse colon (arrow).

Table 1. Findings of semen analysis in two Salazopyrin-treated patients

Case	1		2	
Date	'80. 7. 3	'80.10.30	'80.11.20	'81. 1.22
Salazopyrin (tablets/day)	8	12	9	9
Abstinence (days)	7	7	4	5
Apperance	p-y#	p-y	p-y	p-y
Volume (ml)	4	4.5	4	5
pH	7.5	7.5	7.5	7.5
Viscosity	m-v##	m-v	m-v	m-v
Concentration ($\times 10^6$ /ml)	19	8	6	16
Motility (%)	20	10	50	5
Deformity (%)	10	8	8	13
Leukocytes (/x200)			3-5	5-6

#p-y:pale yellow, ##m-v:markedly viscous

Table 2. Level of PGs in seminal plasma of Case 1.

Case		A+B(μ g/ml)	E(μ g/ml)	F(μ g/ml)	HPr(ng/ml)
A. S.		0.779	44.2	5.76	8.5
*Normospermia	1	0.595	20.6	1.76	17.0
	2	1.06	38.4	3.79	27.2
	3	0.115	2.43	0.557	13.2
*Asthenospermia		0.179	5.33	1.33	10.0
*Oligozoospermia	1	0.066	3.65	1.25	15.4
	2	0.682	32.1	1.69	16.6

* 北里バイオケミカルラボラトリーズ

ものは見出せなかった。LH, FSH, prolactin および testosterone の基礎値は 11.3 mIU/ml, 17.3 mIU/ml, 36 ng/ml, 5.07 ng/ml で, prolactin 値がわずかに高値を示した。また精漿中の prostaglandin の濃度は Table 2 に示すごとく A+B 0.779 μ g/ml, E 44.2 μ g/ml, F 5.76 μ g/ml, HPr 8.5 μ g/ml であった。

症例 2: 20歳, 男子, 電線工場工員

初診: 1980年10月23日

1980年6月末, 肛門周囲痛と下痢をきたし, 近医で直腸周囲炎の診断で入院し, 肛門膿瘍切開を受けた。しかし, 明らかな症状の改善をみないため某院を受診したところ Crohn's disease が疑われ, 紹介をうけて9月22日本附属病院第1内科を受診した。排便時膿様の粘液が付着する。37°C 前後の微熱が持続し, 約7kg 体重が減少した。注腸透視 (Fig. 3) をうけ, Crohn's disease の診断で10月9日入院した。10月23日, Salazopyrin の精液所見に及ぼす影響を検討する目的で泌尿器科不妊外来を紹介された。体型, 毛髪の

分布, 外性器, 睪丸, 副睪丸, 前立腺などに異常はない。

注腸透視 (Fig. 3) では下行結腸を主体に, 上行結腸, 横行結腸の一部に skip して潰瘍性変化がみられ, とくに下行結腸には線状潰瘍と cobble stone 様所見が明らかである。これらの病変の生検像では granulation tissue と主としてリンパ球, 一部 plasma cell, 好酸球の浸潤からなり, goblet cell の focal な消失や hyperemia の見られる点から ulcerative colitis が疑われた。大腸ファイバーの所見では Bauchin 弁は硬く, 変形している。盲腸から横行結腸までは結腸膨起に沿って浅いがやゝ壁の膨隆した潰瘍が散在し, とくに下行結腸ではその変化が著しく多種多様の形の浅い潰瘍が連結し, 炎症性ポリープが認められた。これらの所見からは潰瘍性大腸炎が疑われた。血清リゾチム値—21.6 μ g/ml (正常値 5.0~10.2 μ g/ml)—の上昇や fetal colon PS skin test—immediate type (+), delayed type (—)—の結果は Crohn 氏病を示すものであ

た。

いずれにせよ9月25日から10月17日までの23日間はSalazopyrin 4錠/日が、10月18日から11月13日までの27日間は12錠/日が、11月14日から1981年1月23日までの81日間は9錠/日が、1月24日から2月27日までの35日間は6錠/日が投与され、病状は軽快し2月27日退院した。

この間、1980年10月30日、11月20日、1981年1月22日の3回精液検査を施行した。その結果をTable 1に示す。精子のバパニコロー染色 (Fig. 4) では、ballooning や megalocell type を示すものはほとんど見られなかった。LH, FSH, prolactin, testosteroneの基礎値はそれぞれ25 mIU/ml, 14 mIU/ml, 23 ng/ml, 6.23 ng/ml で、LH 値がやや高値であった。

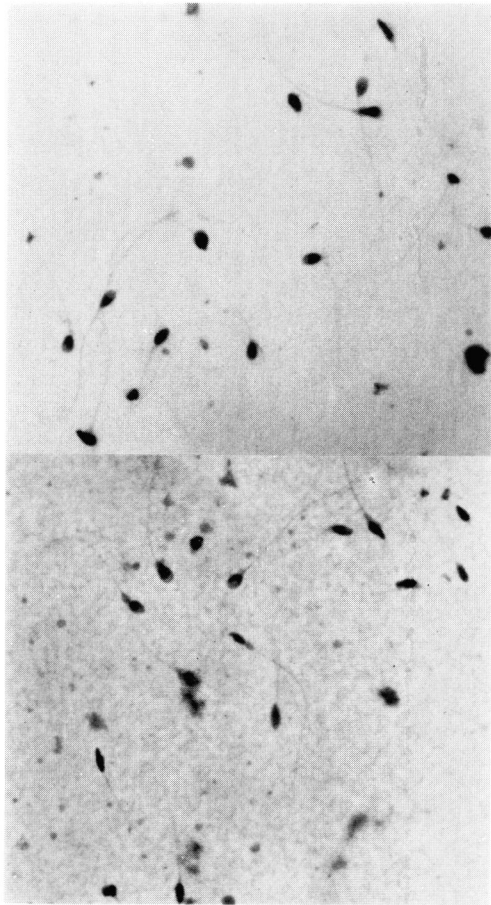


Fig. 4. Photomicrograph of a Papanicolaou-stained smear from a semen of Case 2. Ballooned or megalocell type of spermatozoa was not found also in this case.

実 験

目 的

以上の臨床的知見に基づいて SASP の睪丸の精子形成能に与える影響を組織学的に検討する。

方 法

動物として 130~150 g の Wistar 系雄性ラットを用いた。SASP の純末が入手不能のため Salazopyrin を粉末とし、Clea Japan KK 製 NE-2 粉末飼料に混合し飼料とした。水道水を自由摂取させた。Salazopyrin は Table 3 に示すような組成からなっているため、飼料には 20 g 中に SASP で 80 mg を含んでいるもの (第2群) と 200 mg を含んでいるもの (第3群) を用意した。このほかに粉末飼料のみで飼料した第1群を対照とした (Table 4)。各群とも1週、2週、4週、8週後に3匹ずつ屠殺し、睪丸、副睪丸、精管、精のう腺、前立腺、膀胱を一塊として摘出し、これらの重量と睪丸のみの重量を測定した。Bouin 液で固定し、HE 染色標本を作成して、睪丸、副睪丸、精のう腺、前立腺の組織学的変化の有無を検討した。なお、実験当初に体重測定と標識番号付着を行なう際、麻酔で2匹を失ったので第1群の1部は2匹ずつからなっ

Table 3. Composition of a tablet of Salazopyrin.

1) salazosulfapyridine	500mg
2) lactose	46mg
3) corn starch	65mg
4) gum arabic	32.5mg
5) magnesium stearate	6.5mg
Total	650mg

Table 4. Protocols of the study.

Group I (● in following figures):

on pulverized feed (Clea Japan, NE-2)

Group II (◆):

on 80mg Salazopyrin/20g the feed

Group III (▲):

on 200mg Salazopyrin/20g the feed

Each group comprised 12 male Wistar rats.

Each 3 rats of each group were sacrificed at 1, 2, 4 and 8 weeks later.

ている。また、後述するように第3群の8週目に屠殺した1匹ではSASPが腎・尿管・膀胱に沈着し、発育が障害されて、順調に体重が増加しないため、体重・重量の測定の成績からは除外した。

成績

1) 生長曲線に及ぼすSASPの影響

対照群における平均体重は投与前 126.1 ± 15.4 g ($n=9$), 1週後 167.8 ± 11.5 g ($n=9$), 2週後 209.3 ± 13.1 g ($n=7$), 4週後 257.2 ± 62.0 g ($n=5$), 8週後 427.5 ± 60.1 g ($n=2$) であった。第2群では投与前 134.2 ± 13.1 g ($n=12$), 1週後 162.9 ± 21.3 g ($n=12$), 2週後 191.1 ± 26.1 g ($n=9$), 4週後 250.8 ± 50.8 g ($n=6$), 8週後 348.7 ± 58.5 g ($n=3$) であった。第2群では投与前 141.7 ± 5.8 g ($n=12$), 1週後 146.7 ± 7.2 g ($n=12$), 2週後 163.9 ± 12.7 g ($n=9$), 4週後 223.17 ± 14.7 g ($n=6$), 8週後 310.0 ± 2.8 g ($n=2$) であった (Fig. 5)。すなわちSASPの摂取量の増加とともに発育遅延の傾向がみられた。とくに第3群に属するNo. 32では第5週以後発育がとまり、逆に体重が減少した (Fig. 6, top)。これは Fig. 6, bottom に示すごとく両側腎盂・尿管、膀胱にSASPの析出によると思われる黄色の凝結物が多数介在し、これによって体重の減少を招いたものと思われ、第3群8週時の平均体重測定値より除外した。なお、この時の体重は172 gであった。

2) 睪丸の体重に及ぼすSASPの影響

対照群における両側睪丸重量の平均値は1週後 2.09 ± 0.02 g ($n=2$), 2週後 2.53 ± 0.12 g ($n=2$), 4週後 2.85 ± 0.43 g ($n=3$), 8週後 3.05 ± 0.17 g ($n=2$) であった。第2群では1週後 1.78 ± 0.40 g ($n=3$), 2週後 2.38 ± 0.07 g ($n=3$), 4週後 2.52 ± 0.28 g ($n=3$), 8週後 3.04 ± 0.55 g ($n=3$) であった。とくに睪丸重量に対するSASPの影響はみられなかった (Fig. 7)。肉眼的にも異常のみられる睪丸はなかった (Fig. 8)。なお、上述のNo. 32の8週後の両側睪丸重量は2.03 gであった。

3) 副性器の重量に及ぼすSASPの影響

副睪丸、精管、精のう腺、前立腺、膀胱を一塊として摘出し、肉眼的に観察したが、対照群、第2群、第3群の間に異常や相違が認められなかった (Fig. 8, 9)。このため、膀胱のみを切除して、副睪丸、精管、精のう腺、前立腺の全体の重量を計測した。対照群の投与2週後 2.04 ± 0.11 g ($n=2$), 4週後 2.02 ± 0.76 g ($n=3$), 8週後 3.91 ± 0.21 g ($n=2$), 第2群の2週後 1.37 ± 0.27 g ($n=3$), 4週後 2.14 ± 0.15 g ($n=3$), 8週後 3.53 ± 0.37 g ($n=3$), 第3群の2週後 1.09 ± 0.56 g

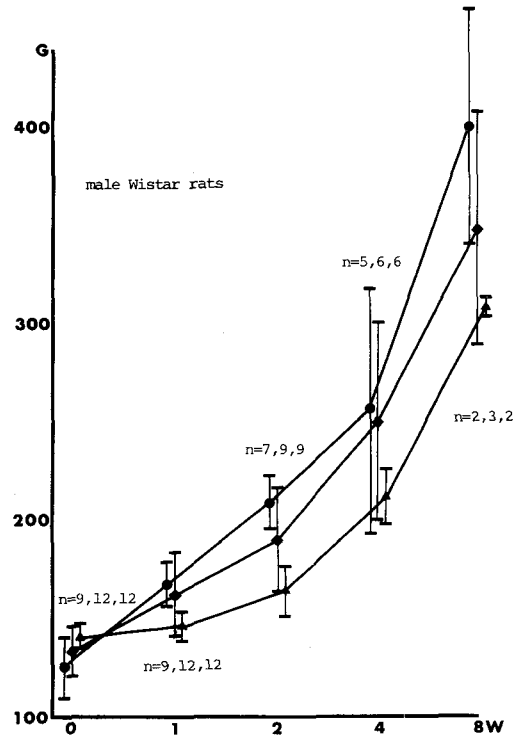


Fig. 5. Effect of salicylazosulfapyridine on growth curve

($n=3$), 4週後 1.95 ± 0.23 g ($n=3$), 8週後 3.67 ± 0.56 g ($n=2$) と3群間に平均重量の差を認めなかった。なお、前述の発育の阻害されたNo. 32の重量は1.13 gであった。

4) 副性器重量/睪丸重量比に及ぼすSASPの影響

各ラットで副性器重量/睪丸重量比を計算した。対照群では投与2週後の比は 0.81 ± 0.01 ($n=2$), 4週後 0.70 ± 0.22 ($n=3$), 8週後 1.28 ± 0.02 , 第2群では2週後 0.57 ± 0.12 ($n=3$), 4週後 0.86 ± 0.05 ($n=3$), 8週後 1.18 ± 0.12 ($n=3$), 第3群では2週後 0.54 ± 0.25 , 4週後 0.75 ± 0.07 ($n=3$), 8週後 1.04 ± 0.44 ($n=2$) であった (Fig. 10)。なお、No. 32の重量比は0.56であった。

5) 睪丸、副睪丸、精のう腺、前立腺の組織学的検討

HE染色標本による光顕的レベルの検討では、No. 32を除いた第2, 3群の睪丸 (Fig. 11-1), 副睪丸 (Fig. 11-2), 前立腺 (Fig. 11-3), 精のう腺 (Fig. 11-4) には対照群の睪丸、副睪丸、前立腺、精のう腺と比べて異なる所見は全く認められなかった。

なおNo. 32の睪丸 (Fig. 12) では精細管は対照群と同様な正常な精子形成能と認めたが、副性器の重量は少なく、とくに前立腺、精のう腺は未熟型を示した。

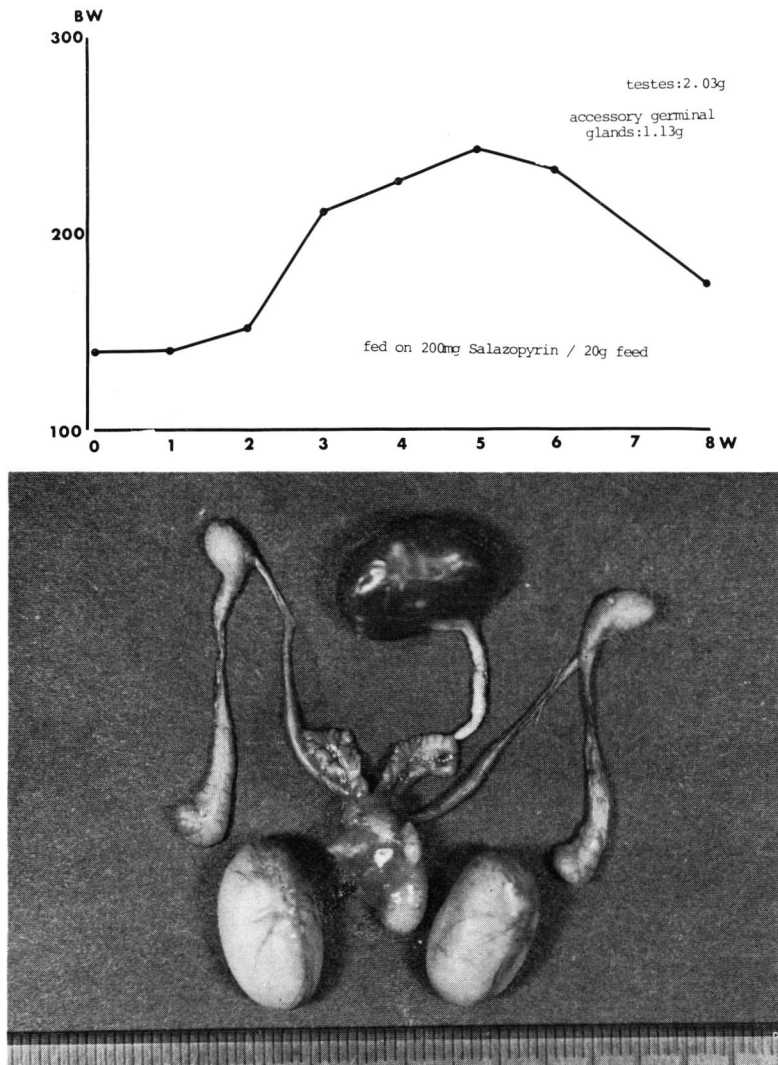


Fig. 6. Growth curve (top) and gross specimen (bottom) of the rat (No.32) of which pelves and ureters impacted with Salazopyrin.

腎 (Fig. 15) には SASP の沈着によって二次的に惹起されたとと思われる尿細管の拡張した部位や楔状の間質性腎炎の像を示す部位が散在した。

考 察

salicylazosulfapyridine (SASP) は1941年リウマチ様多発関節炎の治療のために開発されたものであるが潰瘍性大腸炎に良好な成績が得られることが判明した²⁴⁾。この事実は Baron et al¹⁾、や Dick et al⁸⁾、によって施行された二重盲検試験によって確認された。急性期の潰瘍性大腸炎の治療には corticosteroid の投与の方が優れている²⁶⁾が、corticosteroid には再発を

予防する効果はない^{13,27)}。これに対して SASP は長期維持療法に適した唯一の薬剤で再発率が著しく減少することが認められている¹⁵⁾。

SASP の副作用には投与量依存性のものと投与量非依存性のものの2つが知られている。前者では悪心、嘔吐などの消化器症状と全身性倦怠感、頭痛がもっとも多い。これらの副作用は後で述べる slow acetylator で発現しやすい^{4,5,21)}。そのほか contracted red cell¹⁹⁾、Heinz 体貧血²³⁾、チアノーゼ⁵⁾の出現などが報告されている。投与量に依存しない SASP の副作用としては皮膚発疹、リンパ腺炎、剥離性皮膚炎、光線過敏性発疹などがある。このほかのまれな合併症として顆粒

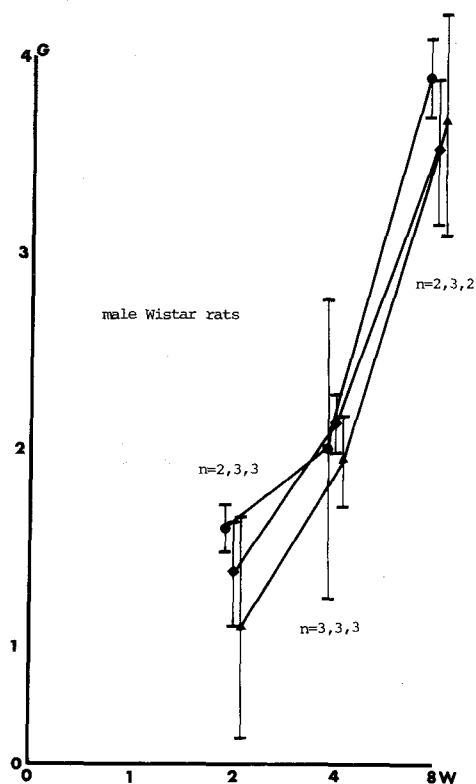


Fig. 7. Effect of salicylazosulfapyridine on weight of the testes.

球減少症 (agranulocytosis)¹¹⁾, 急性肺炎²⁾, 喘息¹²⁾, fibrosing alveolitis⁷⁾ などが報告されている。

SASP による男子妊孕性の障害は1979年²⁵⁾ Toth²⁵⁾, Levi et al.¹⁴⁾ が別個に計10例を報告したのが最初である。TothによればSASPを服用していた27歳から40歳までの6例の poor semen qualities を呈する不妊男子のうち, SASPの投与を中止した3例の精液所見, とくに運動率は3ヵ月後には改善している。この3例はいずれも投与中止後3ヵ月以内に妻が妊娠している。精子の所見として3%~8%に出現する megalocell type のものが特徴的で, 精子の頭部は尾部から離れて, 淡染し, ballooned appearance を呈する。われわれの2例ではそのような明確な所見は得られなかった。Levi et al. は low or very low sperm count, very poor sperm motility と a high percentage of abnormal forms を示す4名の不妊男子で SASP の投与を中止すると精液所見が急速に改善し, 3人の妻が4回の妊娠を経験したことを報告した。しかも SASP を再投与した2名の精液所見は急激に悪化した。hormone assay を行なった1名の血清 testosterone,

androstenedione, dihydrotestosterone, LH, FSH, estrone, estradiol, prolactin (PRL) 値はいずれも正常であった。他の1例では睾丸生検を施行し, ほぼ正常な組織像を得ている。われわれの2例でも LH, FS, PRL 値は正常であった。以上の結果から妊孕力障害の機序として精子に対する直接的作用が推測している。Toth も Levi et al. も自身で精液を検査していないためか精液が黄色調を帯びることを記載していない。われわれが2例で5回の精液検査を施行したがそのすべてが明らかな黄色調を呈し, SASP の精液への移行が確実である。またわれわれの動物実験の成績一種の相違による薬物の代謝・移行の相違もあらうが—からも Toth や Levi et al. の推測を肯定するものである。

SASP が大腸で分解して生じる 5-aminosalicylic acid (5-ASA) には prostaglandin 合成に対する強力な阻害作用がある。5-ASA は aspirin と構造式上も近いが, この aspirin も prostaglandin 生成阻害作用を有し, 大量の aspirin の投与で精液中の prostaglandin 濃度が半減する^{3,10)}。これらの面からの精子障害の可能性も考えられる。われわれの1例では精漿中の prostaglandin 濃度を測定したがこの点を明確にしなかった。

SASP は酸性では難溶性のため, 経口摂取後胃では吸収されない¹⁶⁾。SASP は小腸で一部が吸収され, この吸収率が個人によってかなりの差異があるため, SASP の血清濃度にもかなりの差異が生じる²⁰⁾。SASP の腎クリアランスは 7.3 ml/min で投与量の 0.8%~13% (平均2.3%) が SASP のままで尿中に排泄される。

SASP は大腸に入ると細菌によってアゾ結合のところで還元されて sulphapyridine (SP) と 5-ASA に分解する^{6,17)}。この一部は吸収されて acetyl 5-ASA となり, 投与量の1/3がこの形で尿中に排泄される。SP はほとんど完全に吸収され²⁰⁾, N⁴-acetylation, deacetylation, 5'-hydroxylation および glucuronide 抱合をうける。N⁴-acetylation は遺伝形質として recessive の slow acetylator と dominant の rapid acetylator に分かれる²²⁾。rapid acetylator では SP の65%以上が acetylated SP として尿中に排泄されるが slow acetylator ではこの値は65%以下である²²⁾。したがって slow acetylator では SP の血清濃度が高くなり, 上述のごとく副作用が多い。SP および acetyl SP は 5'-hydroxylation をうけたのち大部分は glucuronic acid と抱合して尿中に排泄される。したがって SASP を服用した後ヒト血清には SASP, 5-ASA, acetyl

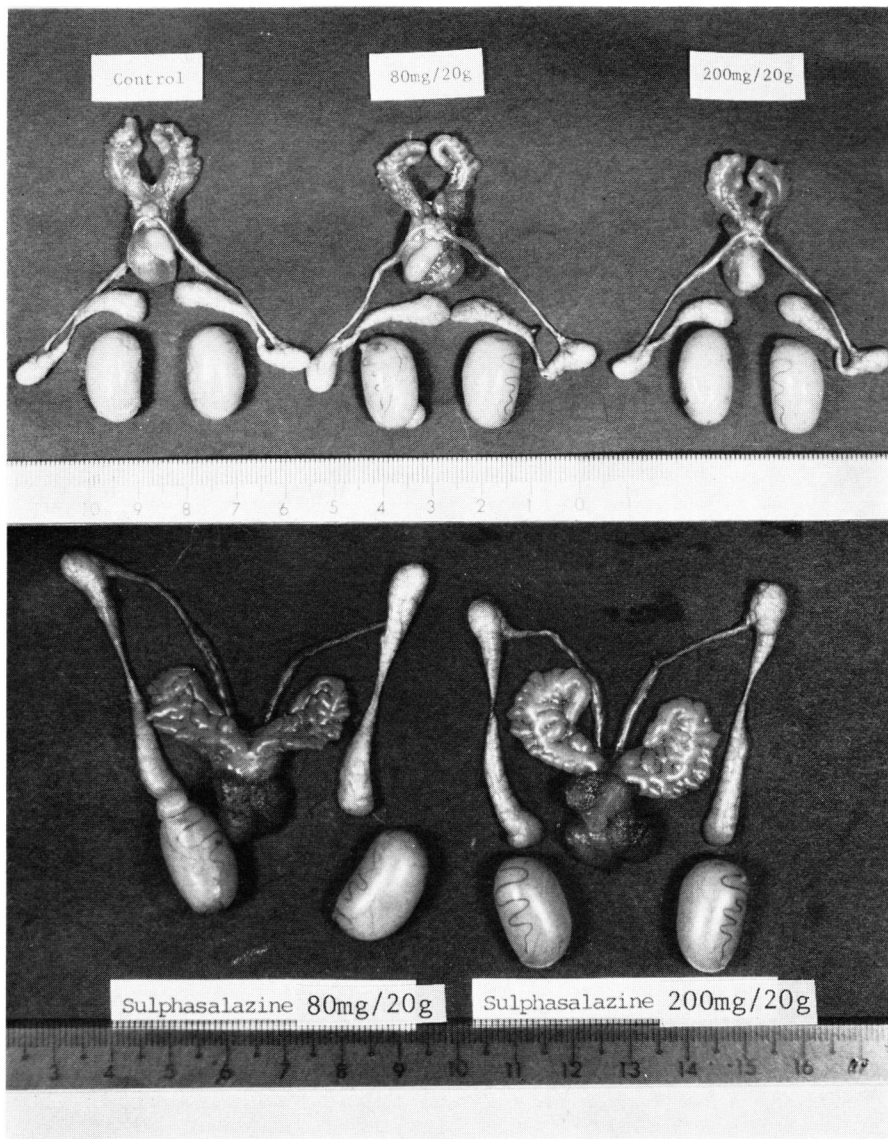


Fig. 8. Gross specimens comprising testes, epididymides, spermatic ducts, seminal vesicle, prostate and urinary bladder. All specimens (except No.32) of Group II and Group III showed no abnormalities as compared with specimens of Group I (control) when sacrificed after 4-week (top) and 8-week (bottom) feed on Salazopyrin.

5-ASA, SP, acetyl SP, hydroxy SP, acetyl hydroxy SP およびそれらの glucuronic acid との抱合物が出現する¹⁸⁾。これらのどれがどの位精液に移行し、どんな障害を与えているのかは現在不明であるが、着色の状態から考えて SASP, 5-ASA, acetyl 5-ASA であろう。

SASP の男子妊孕性に与える障害は acetylation の表現型に関連しているのか否か、もし関連し

ているのなら 英国人種 なら約60%の slow acetylator と40%の rapid acetylator という割合¹⁰⁾は、日本人種 ならどのような割合になるのだろうか、など興味ある問題も残る。外来での問診ではわれわれの2症例はともに悪心、嘔吐など rapid acetylator に多いという副作用を訴えてはいなかった。

いずれにせよ、化学物質による男子妊孕性の障害は 睪丸の造精機能障害によるものが多かった。これに対

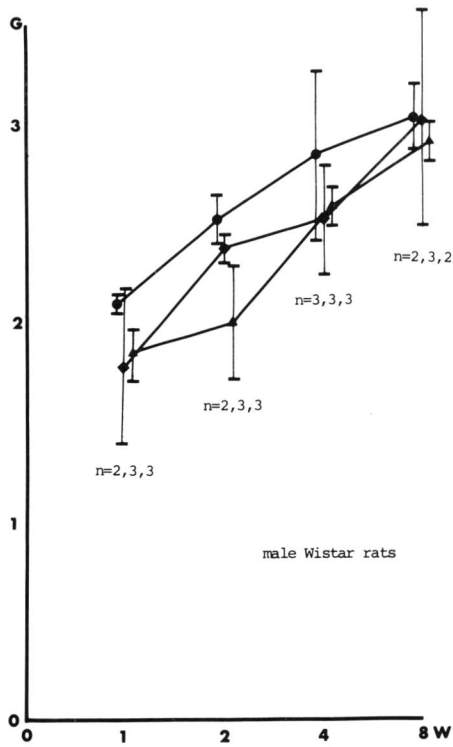


Fig. 9. Effect of salicylazosulfapyridine on weight the accessory germinal glands.

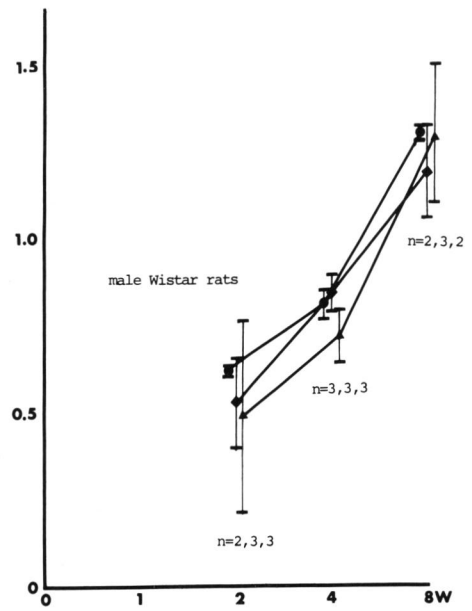


Fig. 10. Effect of salicylazosulfapyridine on ratio of weight of testes/weight of accessory glands.

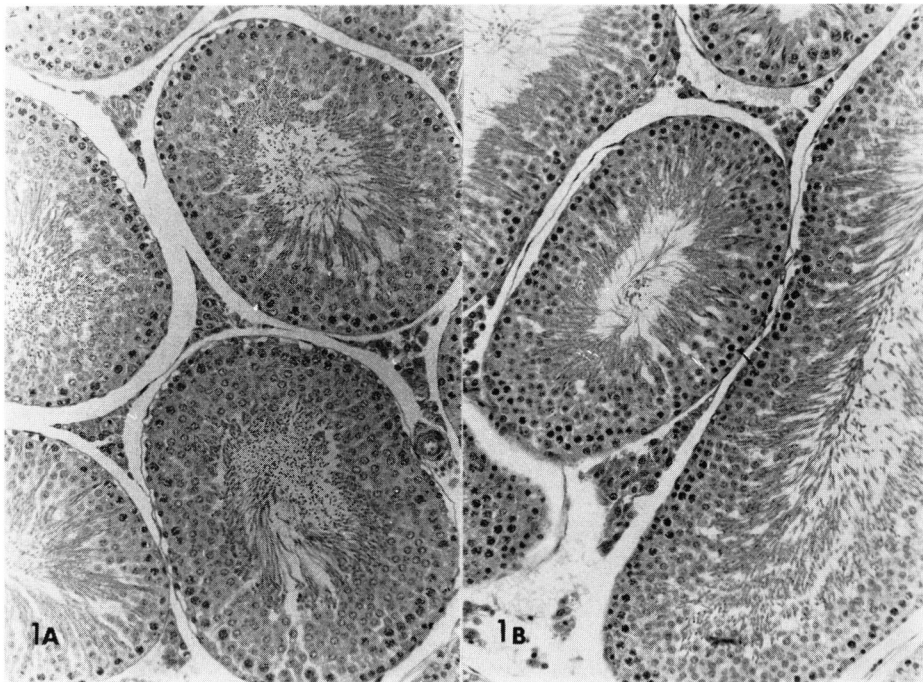


Fig. 11-1

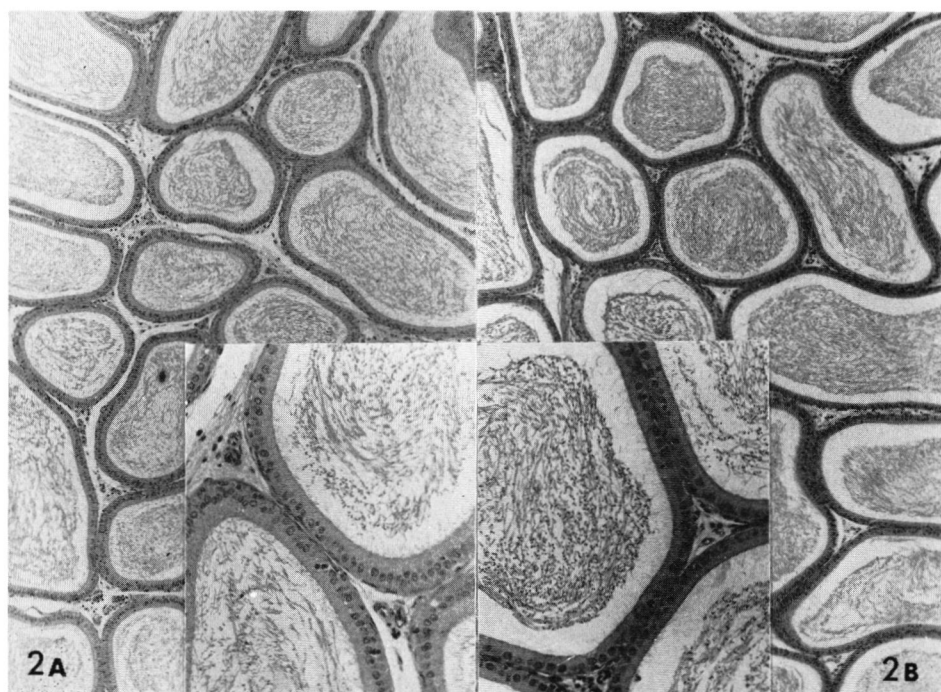


Fig. 11-2

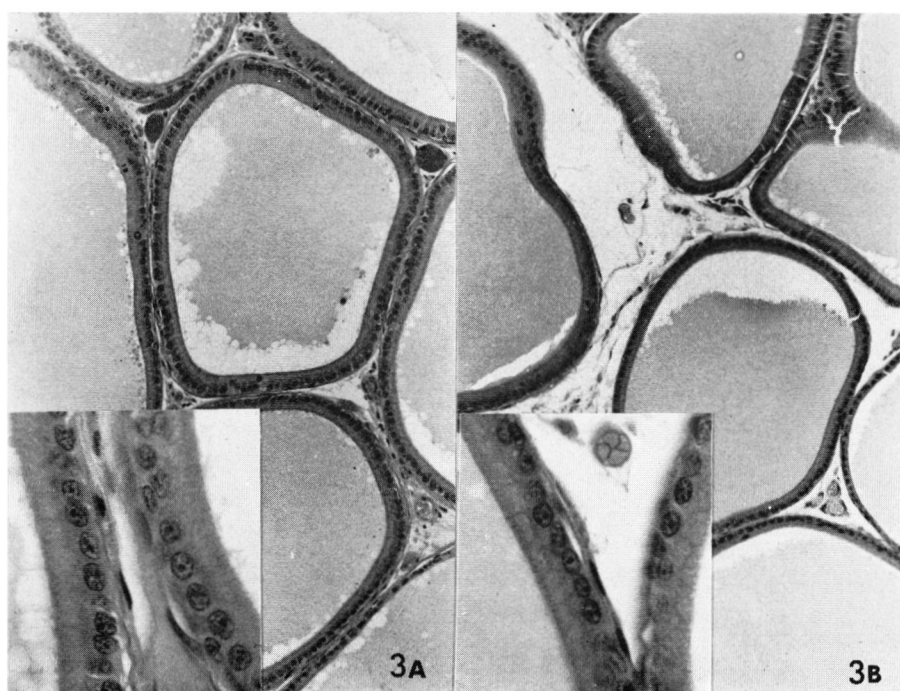


Fig. 11-3

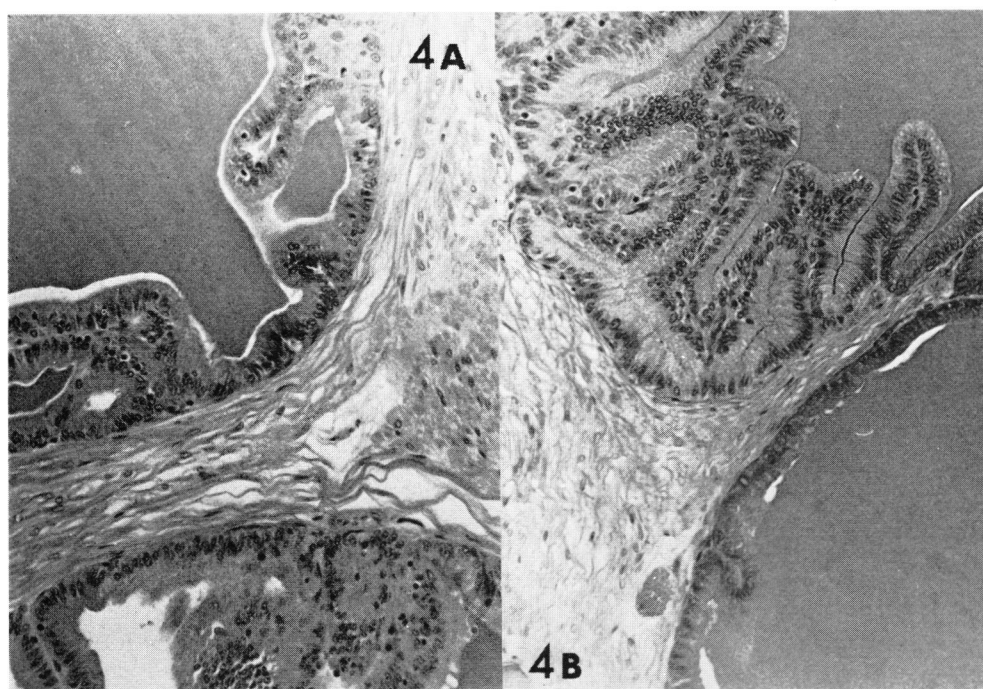


Fig. 11-4

Fig. 11. Microscopic sections of testes (1), epididymides (2), prostates (3) and seminal vesicles (4). Note that there is no definite differences between the control group (Group I:B) and Group III (A) even after 8-week feed on Salazopyrin.

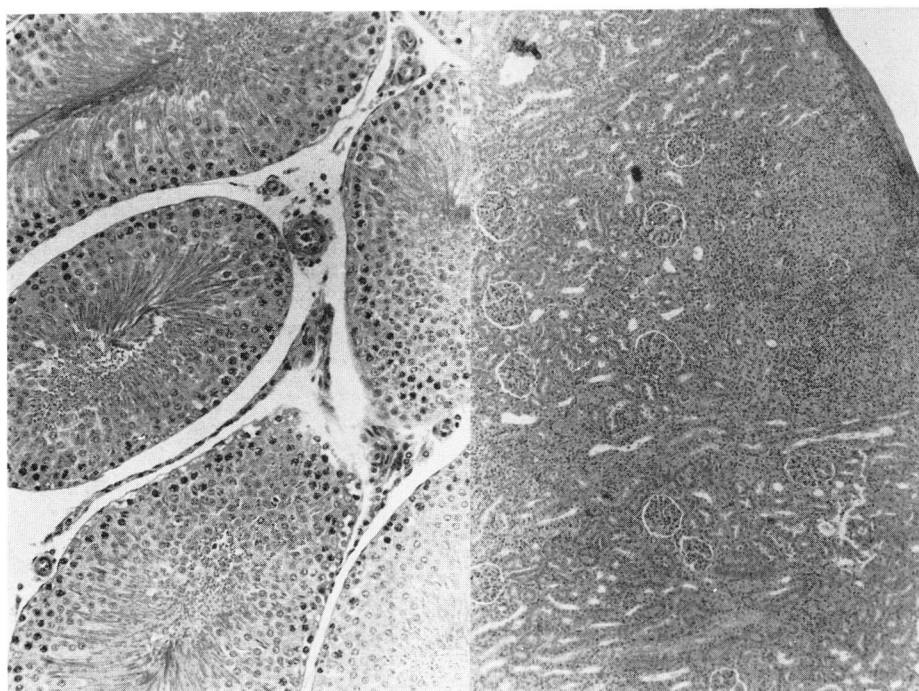


Fig. 12. Microscopic sections of the testis (left) and the kidney (right) of No.32 rat of which pelvis and ureters impacted with Salazopyrin. Spermatogenesis is not substantially damaged. In the kidney patchy areas of interstitial nephritis and dilatation of tubule are present.

し、SASP の男子妊孕性の障害が精液中での精子に対する直接的障害作用によるもので、睪丸の造精機能障害を惹起するものではなく、しかも精子に対する障害作用が速やかに出現し、服用の中止によって速やかに妊孕性が回復するものなら、SASP の adverse effect と考えられる妊孕性障害は実用的な男性避妊薬の研究の端緒になるのではあるまいか？。

文 献

- 1) Baron JH, Connell AM, Lennard-Jones JE, Jones FA: Sulphasalazine and salicylazosulphadimidine in ulcerative colitis. *Lancet* **i**: 1094~1096, 1962
- 2) Block MB, Genant HK, Kirsner JB: Pancreatitis as an adverse reaction to salicylazosulphapyridine. *New Eng J Med* **282**: 380~382, 1970
- 3) Collier JG, Flower RJ: Effects of aspirin on human seminal prostaglandins. *Lancet* **ii**: 852~853, 1971
- 4) Das KM, Eastwood MA, McManus JP, et al: Adverse reactions during salicylazosulphapyridine therapy and the relation with drug metabolism and acetylator phenotype. *N Engl J Med* **289**: 491~495, 1973
- 5) Das KM, Eastwood MA, McManus JP, et al: The metabolism of salicylazosulphapyridine in ulcerative colitis. I. The relationship between metabolites and the response to treatment in inpatients. *Gut* **14**: 631~641, 1973
- 6) Das KM, Eastwood MA, McManus HA, Sircus W: The role of the colon in the metabolism of salicylazosulphapyridine. *Scan J Gastroenterol* **9**: 137~141, 1974
- 7) Davies D, MacFarlane A: Fibrosing alveolitis and treatment with sulphasalazine. *Gut* **15**: 185~188, 1974
- 8) Dick AP, Grayson MJ, Carpenter RG, Petrie A: Controlled trial of sulphasalazine in the treatment of ulcerative colitis. *Gut* **5**: 437~442, 1964
- 9) Evans DA: An improved and simplified method of detecting the acetylator phenotype. *J Med Genet* **6**: 405~407, 1969
- 10) Horton EW, Jones RL, Marr CG: Effects of aspirin on prostaglandin and fructose levels in human semen. *J Reprod Fertil* **33**: 385~392, 1973
- 11) Jamshidi K, Arlander T, Garcia MC et al: Azulfidine agranulocytosis with bone marrow, megakaryocytosis, histiocytosis and plasmacytosis. *Minn Med* **55**: 545~548, 1972
- 12) Jones GR, Malone DN: Sulphasalazine induced lung disease. *Thorax* **27**: 713~717, 1972
- 13) Lennard-Jones JE, Misiewicz JJ, Connell AM et al: Prednisone as maintenance treatment for ulcerative colitis in remission. *Lancet* **i**: 188~189, 1965
- 14) Levi AJ, Fisher AM: Male infertility due to sulphasalazine. *Lancet* **ii**: 276~278, 1979
- 15) Misiewicz JJ, Lennard-Jones JE, Connell AM, Baron JH, Jones FA: Controlled trial of sulphasalazine in maintenance therapy for ulcerative colitis. *Lancet* **i**: 185~188, 1965
- 16) Nygård B, Olofsson J, Sandberg M: Some physicochemical properties of salicylazosulphapyridine including its solubility, protolytic constants and general spectrochemical and polarographic behaviour. *Acta Pharm Suecica* **3**: 313~342, 1966
- 17) Peppercorn MA, Goldman P: The role of intestinal bacteria in the metabolism of salicylazosulphapyridine. *J Pharmacol Exp Ther* **181**: 555~562, 1972
- 18) Peppercorn MA, Goldman P: Distribution studies of salicylazosulphapyridine and its metabolites. *Gastroenterology* **64**: 240~245, 1973
- 19) Pounder RE, Graven ER, Henthorn JS et al: Red cell abnormalities associated with sulphasalazine maintenance therapy for ulcerative colitis. *Gut* **16**: 181~186, 1975
- 20) Schröder H, Campbell DE: Absorption, metabolism and excretion of salicylazosulphapyridine in man. *Clin Pharmacol Ther* **13**: 539~551, 1972
- 21) Schröder H, Evans DA: Acetylator phenotype and adverse effects of sulphasalazine in healthy subjects. *Gut* **13**: 278~284, 1972
- 22) Schröder H, Evans DA: The polymorphic acetylation of sulphapyridine in man. *J Med Genet* **9**: 168~171, 1972
- 23) Spriggs AI, Smith RS, Griffith H, Truelove SC: Heinz-body anaemia due to salicylazosul-

- phapyridine. *Lancet* **i**: 1039~1042, 1958
- 24) Svartz N: Salazopyrin, a new sulfamidamide preparation. *Acta Med Scand*: **110**: 577~598 1942
- 25) Toth A: Reversible toxic effect of salicylazosulfapyridine on semen quality. *Fertil Steril* **31**: 538~540, 1979
- 26) Truelove SC, Watkinson G, Draper G: Comparison of corticosteroid and sulphasalazine therapy in ulcerative colitis. *Brit Med J* **5321**: 1708~1711, 1962
- 27) Truelove SC, Witts LJ: Cortisone and corticotrophin in ulcerative colitis. *Brit Med J* **5119**: 387~394, 1959

(1981年2月14日受付)