

ミノサイクリンかプラセボ（擬似薬）による初期の慢性関節リウマチの治療

無作為化、二重盲目、擬似薬管理の臨床試験の結果

JAMES R. O'DELL, CLAIRE E. HAIRE, WILLIAM PALMER, WALTER DRYMALSKI,
STEVEN WEES, KENT BLAKELY, MELVIN CHURCHILL, P. JAMES ECKHOFF, ARTHUR
WEAVER, DEBORAH DOUD, NILS ERIKSON, FRED DIETZ, RICH OLSON, PIERRE
MALOLEY, LYNELL W. KLASSEN, and GERALD F. MOORE

目的: ミノサイクリンを発病1年以内に使った時に、血液反応陽性の慢性関節リウマチに有効な治療法であるかどうかを見極める為。

方法: 慢性関節リウマチ研究ネットワークは46人の発病後1年以内のリウマチ患者を6ヶ月の臨床試験に登録した。この臨床試験はミノサイクリン（100mgを1日に2回）服用する患者と擬似薬を服用する患者と比較する試験である。患者全員がリウマチ因数陽性であった。当初の試験の目標は薬の毒性を受ける事無く、関節炎の諸症状で50%の改善を維持して6ヶ月の試験期間を成功裏に終了する事であった。

結果: 登録された46人の患者のうち18人は3ヶ月時点での50%の改善基準を満たし、6ヶ月間目立った薬物毒性を受ける事なしに最低でも50%の改善を維持した。23人中15人(65%)はミノサイクリンで治療を受け、23人中3人(13%)は擬似薬で治療された(P < 0.001)。

以下の方々から支援を受けました。

Dodson Arthritis Grant, the Albert G. and Bemice F. Hansen Charitable Foundation, and the University of Nebraska Hospital Research Support Fund. James R. O'Dell, MD, Lynell W. Klassen, MD: University of Nebraska Medical Center and Omaha VA Hospital, Omaha, Nebraska; Claire E. Haire, RN, MSN, Pierre Maloley, PharmD, Gerald F. Moore, MD: University of Nebraska Medical Center, Omaha; William Palmer, MD: Omaha, Nebraska; Walter Drymalski, MD: Sioux Falls, South Dakota; Steven Wees, MD: Omaha, Nebraska; Kent Blakely, MD: Keamey, Nebraska; Melvin Churchill, MD: Lincoln, Nebraska; P. James Eckhoff, MD: Sioux Falls, South Dakota; Arthur Weaver, MD: Lincoln, Nebraska; Deborah Doud, MD: Omaha, Nebraska; Nils Erikson, MD: Sioux City, Iowa; Fred Dietz, MD: Rockford, Illinois; Rich Olson, MD: Rockford, Illinois.

この論文のリプリントは以下に請求して下さい。James R. O'Dell, MD, Chief of Rheumatology, University of Nebraska Medical Center, Department of Internal Medicine, 600 South 42nd Street, Omaha, NE 68198-3025.

公開の為に1996年9月20日に受け付け、改訂版を1996年12月10日に受領。

結論: 初期の血清陽性慢性関節リウマチ患者には、ミノサイクリンに依る治療の方が擬似薬による治療より優れている。

慢性関節リウマチ(RA)は一般に良くある病気で(1)しばしば深刻な影響を与え、多くの患者にかなりの病的な状態を

引き起こし(2)多くの場合平均余命を下回る死亡率を示す(2-4)。伝統的な慢性関節リュウマチの治療には非ステロイド系消炎鎮痛剤(NSAID)が、頑固な活動性の病気の患者にはこれに加えて、メソトロキサート、水酸化クロロキン、スルファサラジンや金などの抗リュウマチ薬(DMARDs)が投与される。短期間の臨床試験(5-14)と詳しい分析(15,16)ではこれら後者の薬の有効性を証明しているが、長期的な有効性は決して最適とは言えない。殆どの患者は2年から5年後にはこれらの薬を服用していない(17,18)、これは毒性か有効性の不十分さの為である。

慢性関節リュウマチの治療にテトラサイクリンを使う事は新しい考え方ではない(19-21)し、最初は慢性関節リュウマチは主として感染性の因子によって引き起こされ慢性化するという考えに基づいていた(19,20)。最近までは慢性関節リュウマチにテトラサイクリンが有効である事を支持する証拠は殆ど裏づけに乏しいとされてきた(19-25)。2つの無作為化、対照式、2重盲目式の臨床試験が定着した慢性リュウマチ患者にテトラサイクリンの誘導体であるミノサイクリンでの治療の結果中度の改善が示された為、リュウマチ患者にテトラサイクリンを使う事が新たに関心を持たれるようになった(26,27)。わくわくするような新情報は、テトラサイクリンの抗細菌効果よりも幾つかの見込みのある抗関節炎効果を暗示した(28-35)。

現在では、リュウマチ学者はリュウマチの早い段階でのコントロールの重要性を強調しているし(36)、臨床試験により患者は初期の段階で病気を修飾療法で治療す

るのが最も良い反応する事を示している(37)。これらの発見とデータがテトラサイクリンの見込みのある抗関節炎作用を暗示しているので、私達はミノサイクリンが、血液反応陽性の慢性関節リュウマチ患者で発病後1年以内の者に与えられた場合に有効な治療法であるかを確かめる為にこの研究を計画した。

患者群と試験方法

この研究は慢性関節リュウマチ研究ネットワークによって行われた。このネットワークはネブラスカ大学のリウマチ学者と慢性関節リュウマチの臨床試験に関心のある、ネブラスカ、南ダコタ、カンサス、ミネソタ、及びイリノイズ各州のリウマチ学者が合同して出来上がった。このネットワークに参加した全ての医師は患者の募集とデータ収集に携わっただけでなく、研究のプロトコール開発にも参加した。

患者の選別：ネブラスカ医科中央大学、オマハ退役軍人管理医療センター、ネットワーク参加の医師の民間診療所に通院中の患者で、研究の基準に満たしている人に参加を呼びかけた。試験計画書は、ネブラスカ医科中央大学内の制度調査委員会にて承認され、患者は全員書面での告知同意書を提出した。

適格要件は次の通り：年齢は19歳から70歳、リュウマチはアメリカリュウマチ学会基準(38)すなわち、高い血清リュウマチ因子(RF)滴定量、6週間を超え1年以内の罹病期間、活動性の病態(即ち、少なくとも以下の三つの基準を満たす事：28mm/hour以上の赤沈(ESR)、朝のこわばりが45分以上、触ると痛い関節が8以上、腫れ

た関節が 3 以上) ライム病の血清検査で陰性である事、高位の血清 IgM パルボウイルス抗体レベルがない事。抗リウマチ薬 (DMARD) 又はステロイドによる治療を以前に受けた患者と避妊を実施していない妊娠可能年齢の婦人は不適格とされた。

試験計画: 46 人の患者がこの 6 ヶ月間の 2 重盲目、無作為化、対照試験に登録された。薬局が以下のごとく無作為化を指揮した。即ち、夫々のグループ割り当てごとに同じ数のカードを混ぜ合わせ、引かれ、連番をふった封筒に入れ、その封筒は患者が登録された時点で開封された。患者はミノサイクリン (レダリー社、ニューヨーク州 Peal River) か、外観が同じ擬薬のどちらかを与えられた。ミノサイクリンノ服用量は 1 日に 100 mg を 2 回で、この量は試験期間中同じとした。両グループの患者は試験前からの NSAID による治療は一定の薬量で継続された。

登録後 3 ヶ月、患者がどちらのグループに属するか知らされていない医師達が患者の評価を行った。その時点で、50% 改善の基準を満たさなかった患者には、我々はこの治療は効果が無かったと考えて、研究の盲目部分から外した。患者が 6 ヶ月間の治療を受けた後に、我々はその評価をし、基線よりも 50% の改善を得られたかどうかを記録した。6 ヶ月の評価が終了してから、試験の盲目部分を終了させた。この療法に対する反応に拘わらず、6 ヶ月でミノサイクリンまたは擬薬は全ての患者に対して中止された。全ての患者はその後公開の部分の試験として、6 ヶ月間の追跡試験を受けた (3 ヶ月の時点で治療の効果なしと見なされた患者グループは 9 ヶ月

間) 従って、試験の合計の期間は 1 年 (3-6 ヶ月を盲目の期間とし、6-9 ヶ月を公開の期間として) であった。試験の公開期間には、医師は最も適当と思われる治療を何でも自由に処方する事が許された。患者が盲目の期間にミノサイクリンを受けており、公開の期間に病気によるフレアが起こった場合 (11 人の患者) はミノサイクリンが再開された。

登録された患者の数は、擬薬のグループで 10%、該当薬品で治療されるグループでは 40% の反応率と仮定して決定された。a=0.05 と b=0.2 のレベル (80% の仕事率) で差異の大きさを検出するには、それぞれのグループで 24 人の患者が必要だった。

評価基準: 主要なる終末点は患者が 6 ヶ月時点で 50% の改善を得る事で、それは以下の要件の内少なくとも 3 つが満足される事に基づいている (パウラス [Paulus]: 混成基準の修正版): 朝のこわばりが 30 分以下か 50% 以上の改善、触ると痛い関節の 50% 改善、炎症関節が 50% の改善、血沈が女性で 20 mm/hour 男性で 20 mm/hour 以下。3 ヶ月目又は 6 ヶ月目の評価でこの基準を満たさない患者には治療は不成功だと見なされた。

追加の評価測定として、朝のこわばりの持続時間の推定値と修正版のリッチー関節指数 [Ritchie Articular Index] (40) を含めた。このリッチー関節指数とは 38 個の関節を 0-3 段階で痛み (痛い関節の数) と腫れ (腫れた関節の数) で数える方法である。患者の全体的な状態、総体的な痛みの尺度 (患者が数える) 、医師による全体的な評価は、0 を正常とし 10

を最も重篤な問題とする、視覚的なアナログ尺度で数えられた(41)。

毒性の監視：患者全員は眩暈を含む毒性に就いて追跡の為の受診時に質問された。治療に当たった医師は、薬の副作用がある時は患者を試験から何時でも外す事が許された。

併用療法：試験の盲目期間中は、患者に非ステロイド消炎鎮痛剤(NSAID)の安定服用量を平行投与される事を許されたが、ステロイドを服用又は関節内に投与する事は禁じられた。試験の公開期間中は、医師は如何なる治療も処方する事が出来た。--NSAID を変更する事、ミノサイクリンを開始又は再開する事、DMARD とステロイドを共に又はどちらかをはじめる事を含めて。

統計上の分析：初期の終末点は、プロトコールの盲目期間の6ヶ月が成功裏に終了する事であった。試験のプロトコールをまっとう出来た患者数と、療法が失敗に終わった患者数の各グループ間での差はカイ 2 乗検定と長階数試験(the long rank test)を用いて分析された(42)。我々はプロトコールをまっとう出来た患者を、まっとう出来なかった全ての患者を治療の失敗として対比して、カプラン-メイヤー・曲線(Kaplan-Meier curve)を作った。長階数試験は各グループ間の差を測定する為に使われた(42)。Cox 比例障害回帰

分析(Cox proportional hazards regression analysis)が開始時のグループ間の差異を調整する為に使われた。

他の転帰変数の平均値の差は、一様でない分散と仮定して、スチューデントの両側 t 検定を使って評価された(42)。基線にて治療グループ間の病気の激しさの差異を調整する為に共分散の分析が使われた(42)。小さいセルサイズが予想される為に、1年時点での患者グループを比較する為のP値はフィッシャの[exact test]を用いて計算した。

Table 1. Baseline characteristics of rheumatoid arthritis patients treated with minocycline or placebo *

Characteristic	Minocycline (n = 23)	Placebo (n = 23)
Mean (range) age, years	41(21-56)	48(28-70)
No.female/no.male	16/7	17/6
Disease duration, months	5 ± 3	4 ± 2
% RF positive	100	100
ESR, mm/hour	26 ± 18	37 ± 23
Morning stiffness, minutes	136 ± 65	128 ± 78
Tender joint score+	24 ± 11	23 ± 15
Swollen joint score+	18 ± 9	18 ± 9
Total joint score+	42 ± 18	41 ± 20
Patient global status score, 0-10 VAS	5.3 ± 1.8	4.8 ± 2.4
Physician global Assessment score, 0-10 VAS	4.8 ± 1.6	4.6 ± 1.6

* Unless otherwise indicated values are the mean ± SD.

RF = rheumatoid factor; ESR = erythrocyte sedimentation rate; VAS visual analog scale.

+Thirty-eight joints scored on a 0-3 scale.

表 1

結果

46 人の患者はそれぞれ無作為に次の2つの治療グループに割り振られた：ミノサイクリン(n=23)又はプラセボ(n=23)。試験の開始時にはグループ間の差異は無かった(表1)。

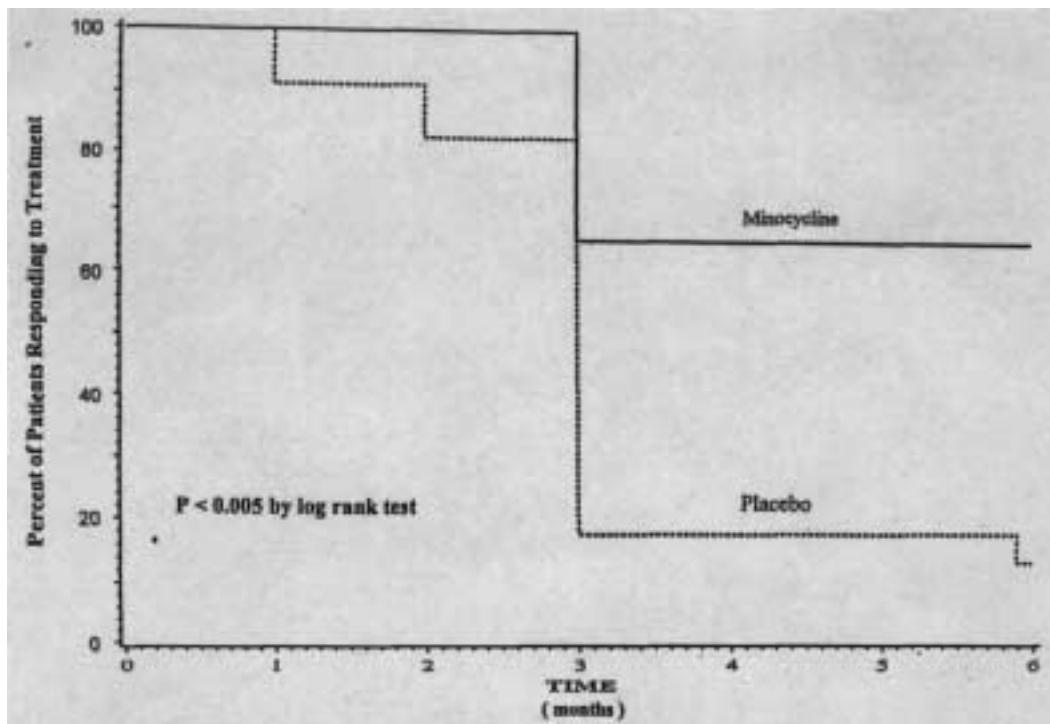


図1 ミノサイクリン又はプラセボのどちらかの治療に反応した患者の比率を示すカプランマイヤー曲線。

縦軸：Percent of Patients Responding to Treatment 横軸：TIME(months)

実線：Minocycline 点線：Placebo $P < 0.005$ by log rank test

一人の患者は薬の毒性のため、27人はききめが無かった為に試験から脱落した。6ヶ月の盲目部分を順調に終了した18人の患者は、3ヶ月時点で50%の改善を得、6ヶ月時点でもこの改善を維持していた。

毒性：プラセボ群の1患者は胃腸の出血の為に治療を中止した。ミノサイクリンでの治療を受けた患者の中では誰も毒性の為に中止した人は居なかった。プロトコルの継続が出来なくなる眩暈を訴えた患者は居なかった。

治療の結果：18人の患者は3ヶ月時点で50%の改善を得、6ヶ月の治療機関の終了時でもこの改善を持続していた。この18人はミノサイクリン群の23人中の15

人(65%)と、プラセボ群の23人中の3人(13%)である($P < 0.001$)。有効性(50%改善)は、ミノサイクリン群の8人とプラセボ群の残りの患者は毒性の為に脱落した。

6ヶ月の治療機関を首尾よく終了した夫々のグループでの患者の比率を示すカプランマイヤー曲線を図1に示す。試験を全う出来なかった患者は全て治療不全と計数された。それには薬品の毒性で1人の患者と治療効果が無かった27人が含まれる。治療グループ間での差異は統計的に顕著であった($P = 0.005$)。この差異が試験開始時の病気の激しさによるのではない事を明らかにする為に、血沈、罹病期

間、患者の全身的状态、医師の全身的评价、悪い関節の数などを変数として治療不全に至るまでの時間に標準化分析を行った。治療不全に至る時間に、これらの変数のどれもが統計的に顕著な影響を与えてはいなかった。

Table 2. Changes in disease activity measures in rheumatoid arthritis patients treated with minocycline or placebo*

	Minocycline (n = 23)	Placebo (n = 23)	P
ESR, mm/hour			
Initial	26 ± 18	37 ± 23	0.09
Followup	15 ± 17	33 ± 29	
Change	11 ± 16	4 ± 14	0.12
Total joint score+			
Initial	42 ± 18	41 ± 20	0.88
Followup	25 ± 23	37 ± 20	
Change	16 ± 21	6 ± 19	0.09
Tender joint score+			
Initial	24 ± 11	23 ± 15	0.89
Followup	13 ± 15	20 ± 12	
Change	10 ± 11	5 ± 11	0.11
Swollen joint score+			
Initial	18 ± 9	18 ± 9	0.87
Followup	12 ± 13	17 ± 12	
Change	7 ± 12	3 ± 9	0.18
Morning stiffness, minutes			
Initial	136 ± 65	128 ± 78	0.75
Followup	65 ± 63	114 ± 85	
Change	70 ± 73	16 ± 91	0.03
Patient global status score, 0-10 VAS			
Initial	5.3 ± 1.8	4.8 ± 2.4	0.49
Followup	3.3 ± 2.6	5.5 ± 2.9	
Change	2.0 ± 2.9	0.5 ± 2.7	0.006
Physician global assessment score, 0-10 VAS			
Initial	4.8 ± 1.6	4.6 ± 1.6	0.69
Followup	3.1 ± 2.5	5 ± 2.3	
Change	1.6 ± 2.5	0.3 ± 2.6	0.01

* Values are the mean ± SD. Followup evaluations were done at 3 months or 6 months, depending on response. ESR = erythrocyte sedimentation rate; VAS = visual analog scale.
+ Thirty-eight joints scored on 0-3 scale.

表 2

他の有効性の測定：表 2 は、試験開始時と 6 ヶ月時点での関節炎の活動の他の臨床的測定結果を示している。ミノサイクリン・グループの患者は 7 つの有効性測定全てにおいて臨床的改善を示す傾向が有った。ミノサイクリン・グループでの朝のこわばり、患者の全身状態、意志の全身的评价の改善度は、プラセボ・グループの改善度と比べて統計的に有意に達した ($P < 0.05$)。試験の開始時と追跡試験の間のグループ内での全ての有効なパラメーターに対する変化は表 2 に表されており、ミノ

サイクリン・グループでは顕著 ($P < 0.01$) であるのに対して、プラセボ・グループでは統計的に顕著な変化は見られなかった。

試験の公開部分の期間中での観察：表 3 ではミノサイクリン・グループとプラセボ・グループを 1 年の時点で比較している。顕著に ($> 50\%$ の改善または寛解) 改善した患者数はミノサイクリン・グループに多かった。同じように、1 年時点で DMARD を必要としたミノサイクリンで治療を受けた患者は少なかった。

検討

現在使用できる DMARD 治療では慢性関節リウマチの完全寛解は失望するほど稀である (43,44)。この認識が慢性関節リウマチの治療に対して代替医療への関心の殺到に火を注いできた。これには DMARD の併用療法 (45) とミノサイクリンの使用が著しく増大した事が含まれる (26,27)。

この 2 重盲目プラセボ対照試験はミノサイクリンを、血清反応陽性の慢性関節リウマチ患者に発病の最初の 1 年以内に使った時に効果がある事を証明している。研究計画の幾つかの要点は強調するに値すると信じる：即ち我々は初期の患者だけを登録した。(これらの患者はこの療法に最も良く反応すると多くの研究で示されている [37]) また我々は RF 因子が陽性の患者だけを登録した。-- こうする事で比較的同種の患者集団と偶然に寛解になる割合が低い事が期待できる患者グループで試験が出来る。そして最後に我々は通常使われる 20% ではなく症状の 50% 改善を成功と定義する事にした。

[表3:治療の1年後:ミノサイクリン対プラセボ]

	Patients originally in minocycline group (n = 23)	Patients originally in placebo group (n = 20)	P
No. in remission	5	1	0.13
No. improved by 50%	20	9	0.004
No. receiving DMARDs*	7	17	<0.001
No. receiving minocycline	11	3	0.023
No. receiving no therapy	5	1	0.13

* DMARDs = disease-modifying antirheumatic drugs.

我々の研究の計画は肯定的な効果の出現を殆ど確かに減らしているので試験の結果はより注目すべきものであると信じている。プラセボ対照試験を行っているので、試験を継続する為の基準としては3ヶ月時点での50%改善を必要と定めた。活動性の慢性関節リュウマチ患者にプラセボによる治療を3ヶ月以上続ける事はしなくなかった。我々の研究と他の研究のデータからミノサイクリンの服用の最高の恩恵は1年までの治療では得られない事を暗示している(28)。従って、患者がミノサイクリンに最高の反応を示す前に患者を殆ど間違いなしに失う事になった。

我々のミノサイクリンで治療した患者の改善の大きさは、オランダでの試験(26)とMIRA(Minocycline in Rheumatoid Arthritis)試験(27)での統計的には大きい、穏やかな改善と比較すると劇的なものであった。これらの表面的には異種に見える結果を調整するには、我々の研究グループが全く異なった患者の集団から構成されている事を認めなければならない。最も顕著な違いは罹病期間である。これは他の試験では平均して8.6年から13年であり、我々の試験では5ヶ月未満である。反応の大きさでの観測された差異は初期の

患者は殆どの療法に良く反応すると言う事実で説明できる。あるいはリュウマチの初期にミノサイクリンが劇的な効果を示す絶好の機会の窓が有るのかも知れない。その上に、オランダでの試験と比べて、特に眩暈については副作用は少なかった。この理由は明らかではないが、患者の層が若いことが理由かもしれない。

ミノサイクリンは、抗菌作用に加えて抗炎症作用、免疫調節作用、軟骨保護作用(28,29)を持っている事が明らかになった。テトラサイクリン、特にミノサイクリンとドキシサイクリンはコラゲナーゼとゼラチナーゼを含む金属蛋白質分解酵素の強力な抑制薬(30-32)である。金属蛋白質分解酵素は慢性関節リュウマチの関節破壊に間違いなく強く関与しており、関節炎(慢性関節リュウマチと変形性関節炎両方[33-35])の動物モデルでの研究でミノサイクリンとドキシサイクリンでの治療による効果がある事を示している。金属蛋白質分解酵素を抑制する能力を保持しているが抗菌作用を持たないミノサイクリンの修飾された誘導体はこれらのモデルの幾つかでなおも有効である。最後に、慢性関節リュウマチ治療におけるTNF- α に対する活動性への最近の多大な熱狂とその利用を支持する幾つかの証拠がある(46)。興味深い事に、テトラサイクリン、特にミノサイクリンとドキシサイクリンはTNFの産生を抑制する(47,48)。

慢性関節リュウマチの治療にテトラサイクリンを使用する初期の唱導者達は、慢性関節リュウマチは感染因子によって引き起こされ継続すると信じ、対細菌効果にその選択の基礎を置いていた(19,20)。

二つの現在良く使われる DMARD の金とスルファサラジンは始めは同じような理由で使われた(49,50)。近年のライム病、エイズウイルス感染、C 型肝炎感染等の経験は、我々に如何に多くを病気の感染性誘因を免疫性かつリウマチ性症状の発現との関連で学ばねばならないかを鮮明に思い起こさせる。ライム病の場合、若年性関節リウマチと診断されたばかりの子供を案じる親達のグループ(51)と比較的明白なベクトルであるダニの存在が無かったら、この病気は先ず間違いなくなぞのままであったろう。しかしながら、感染因子が慢性関節リウマチの病因論での役割を果たすであろう事が示される事は確かだろう。

慢性関節リウマチは関節の損傷を防ぐ為に早期に治療すべきであるとリウマチ学者の殆ど満場一致の意見があるけれども(36,45)、慢性関節リウマチの純粋に初期の治療についての研究はほんの少ししかない。これには色々な理由がある、それは慢性関節リウマチの初期の確定的な診断を下す事の難しさや、症状の発現と医者への受診と患者を試験に登録する事が出来る細分化専門医への付託との間の時間差、また医師と患者の試験に参加する事への気が進まない事、病気の初期には特にそうであるが。我々の臨床試験ネットワークの規模が大きかった事と患者が抗生物質を飲むことをいとわなかった事がこの障害を克服するのを助けてくれた。

我々の研究はミノサイクリンの作用機序のきわどく重要な問いに対しては向けなかった。テトラサイクリンを動物モデルで使った場合に観察された効果に基づいて、我々は効能の一部は基質金属

蛋白質分解酵素の抑制に拠るものと仮定した。抗菌性効果が重要であるかは不明であるが、この可能性を除外する事は明らかに不可能である。ミノサイクリンに有意に反応した患者の大部分がこの治療を停止した時にフレアを起こした事は興味深い。この反応が想起された機序が他方に対して有利な証拠なのかどうかは不明である。

我々はミノサイクリンは、血清反応陽性の慢性関節リウマチ患者に病気の最初の一年以内の使用が効果的な治療である事を確信した。治療の最適な持続時間や薬の機序又は作用機序を定める為、また他の抗リウマチ薬を病気の初期段階に使う場合との比較をする為に更なる研究が必要である。

謝辞

著者は以下の方に感謝したい。Renee Crosby さんには原稿の準備に忍耐強く当たってくれた事に、David Nicklin さんには原稿を専門家としての吟味をしてくれた事に、Muriel Block さんと Rayla Otto, PA さんにはデータの収集に、Michael Reece さんには試験治療の調剤で、Kash Patil 博士には統計での助力に。

参考文献

1. Hochberg MC: Adult and juvenile rheumatoid arthritis: current epidemiologic concepts. *Epidemiol Rev* 3:27-44, 1981
2. Scott DL, Symmons DPM, Coulton BL, Popert AJ: Long-term outcome of treating rheumatoid arthritis: results after 20 years. *Lancet* 1:1108-1111, 1987
3. Pincus T, Brooks RH, Callahan LF: Prediction of long-term mortality in patients with rheumatoid

- arthritis according to simple questionnaire and joint count measures. *Ann Intern Med* 120:26-34, 1994
4. Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, Fries JF, Bloch DA, Williams CA, Spitz PW, Haga M, Kleinheksel SM, Cathey MA: The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 37:481-494, 1994
 5. Sigler JW, Bluhm GB, Duncan H, Sharp JT, Ensign DC, McCrum WR: Gold salts in the treatment of rheumatoid arthritis: a double-blind study. *Ann Intern Med* 80:21-26, 1974
 6. Dixon AJ, Davies J, Dormandy TL, Hamilton EBD, Holt PSL, Mason RM, Thompson M, Weber JCP, Zutshi DW: Synthetic D(-) penicillamine in rheumatoid arthritis: double-blind controlled study of a high and low dosage regimen. *Ann Rheum Dis* 34:416-421, 1975
 7. The Multicentre Trial Group: Controlled trial of D(-) penicillamine in severe rheumatoid arthritis. *Lancet* 1:275-280, 1973
 8. Felson RS, Kaplan SB, Lawson JG, Hepburn B: Sulfasalazine in rheumatoid arthritis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 29:1427-1434, 1986
 9. Williams HJ, Ward JR, Dahl SL, Clegg DO, Willkens RF, Oglesby T, Weisman MH, Schlegel S, Michaels RM, Luggen ME, Polisson RP, Singer JZ, Kantor SM, Shiroky JB, Small RE, Gomez MI, Reading JC, Egger MJ: A controlled trial comparing sulfasalazine, gold sodium thiomalate, and placebo in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 31:702-713, 1988
 10. Hannonen P, Mottonen T, Hakola M, Oka M: Sulfasalazine in early rheumatoid arthritis: a 48-week double-blind, prospective, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 36:1501-1509, 1993
 11. Weinblatt ME, Coblyn JS, Fox DA, Fraser PA, Holdsworth DE, Glass DN, Trentham DE: Efficacy of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 312:818-822, 1985
 12. Ward JR, Williams HJ, Egger MJ, Reading JC, Boyce E, Altz-Smith M, Samuelson CO Jr, Willkens RF, Solsky MA, Haves SP, Blocka KL, Weinstein A, Meenan RF, Guttadauria M, Kaplan SB, Klippel J: Comparison of auranofin, gold sodium thiomalate
 13. Anderson PA, West SG, O'Dell JR, Via CS, Claypool RG, Kotzin BL: Weekly pulse methotrexate in rheumatoid arthritis: clinical and immunologic effects in a randomized, double-blind study. *Ann Intern Med* 103:489-496, 1985
 14. Williams HJ, Willkens RF, Samuelson CO Jr, Alarcon GS, Guttadauria M, Yarboro C, Polisson RP, Weiner SR, Luggen ME, Billingsley LM, Dahl SL, Egger MJ, Reading JC, Ward JR: Comparison of low-dose oral pulse methotrexate and placebo in the treatment of rheumatoid arthritis: a controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 28:721-730, 1985
 15. Felson DT, Anderson JJ, Meenan RF: The comparative efficacy and toxicity of second-line drugs in rheumatoid arthritis: results of two metaanalyses. *Arthritis Rheum* 33:1449-1461, 1990
 16. Felson DT, Anderson JJ, Meenan RF: Use of short-term efficacy/toxicity tradeoffs to select second-line drugs in rheumatoid arthritis: a metaanalysis of published clinical trials. *Arthritis Rheum* 35:1117-1125, 1992
 17. Wolfe F, Hawley DJ, Cathey MA: Termination of a slow acting antirheumatic therapy in rheumatoid arthritis: a 14-year prospective evaluation of 1017 consecutive starts. *J Rheumatol* 17:994-1002, 1990
 18. Morand EF, McCLOUD PI, Littlejohn GO: Life table analysis of 879 treatment episodes with slow acting antirheumatic drugs in community rheumatology

- practice. *J Rheumatol* 19:704-708, 1992
19. Sanchez I: As tetraciclinas no tratamento da artrite reumatoide e doencas reumaticas inflamatorias [Tetracycline treatment in rheumatoid arthritis and other rheumatic diseases]. *Brasil Med* 82:22-31, 1968
20. Brown TM, dark HW, Bailey JS, Gray CW: A mechanistic approach to treatment of rheumatoid type arthritis naturally occurring in a gorilla. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 82:227-247, 1970
21. Skinner M, Cathcart ES, Mills JA, Finals RS: Tetracycline in the treatment of rheumatoid arthritis: a double blind controlled study. *Arthritis Rheum* 14:727-732, 1971
22. Brown TM, Bailey JS, Iden KI, Clark HW: Antimycoplasma approach to the mechanism and control of rheumatoid disease. In, *Inflammatory Diseases and Copper*. Edited by JRJ Sorenson. Clifton, NJ, Humana Press, Inc., 1982
23. Brown TM, Hochberg MC, Hicks JT, Clark HW: Antibiotic therapy of rheumatoid arthritis: a retrospective cohort study of 98 patients with 451 patient-years of follow-up. *Int Congress Rheumatol* S8:5, 1985
24. Breedveld FC, Dijkmans BAC, Mattie H: Minocycline treatment for rheumatoid arthritis: an open dose finding study. *J Rheumatol* 17:43-46, 1990
25. Langevitz P, Bank I, Zemer D, Book M, Pras M: Treatment of resistant rheumatoid arthritis with minocycline: an open study. *J Rheumatol* 19:1502-1504, 1992
26. Kloppenburg M, Breedveld FC, Terwiel JP, Mallee C, Dijkmans BAC: Minocycline in active rheumatoid arthritis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 37:629-636, 1994
27. Tilley BC, Alarcon GS, Heyse SP, Trentham DE, Neuner R, Kaplan DA, Clegg DO, Leisen JCC, Buckley L, Cooper SM, Duncan H, Pillemer SR, Tuttleman M, Fowler SE, for the MIRA Trial Group: Minocycline in rheumatoid arthritis: a 48-week, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 122:81-89, 1995
28. Alarcon GS: Tetracyclines in the treatment of rheumatoid arthritis: they work, but we do not know the reason(s). *J Clin Rheumatol* 1:190-193, 1995
29. Greenwald RA: Tetracyclines may be therapeutically beneficial in rheumatoid arthritis, but not for the reasons that you might think. *J Clin Rheumatol* 1:185-189, 1995
30. Greenwald RA: Treatment of destructive arthritic disorders with MMP inhibitors: potential role of tetracyclines. *Ann N Y Acad Sci* 732:181-198, 1994
31. Nip LH, Uitto V-J, Golub LM: Inhibition of epithelial cell matrix metalloproteinases by tetracyclines. *J Periodontal Res* 28:379-385, 1993
32. Golub LM, Ciancio S, Ramamurthy NS, Leung M, McNamara TF: Low dose doxycycline therapy: effect on gingival and crevicular fluid collagenase activity in humans. *J Periodontal Res* 25:321-330, 1990
33. Greenwald RA, Moak SA, Ramamurthy NS, Golub LM: Tetracyclines suppress matrix metalloproteinase activity in adjuvant arthritis and in combination with flurbiprofen ameliorate bone damage. *J Rheumatol* 19:927-938, 1992
34. Ganu V, Doughty J, Spirito S, Goldberg R: Elevation of urinary pyridinoline in adjuvant arthritic rats and its inhibition by doxycycline. *Ann N Y Acad Sci* 732:416-418, 1994
35. Yu LP, Smith GN Jr, Brandt KD, Myers SL, O'Connor BL, Brandt DA: Reduction of the severity of canine osteoarthritis by prophylactic treatment with oral doxycycline. *Arthritis Rheum* 35:1150-1159, 1992
36. American College of Rheumatology Ad Hoc

- Committee on Clinical Guidelines: Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 39:713-722, 1996
37. Van der Heide A, Jacobs JWG, Bijlisma JWJ, Heurkens AHM, van Booma-Frankfort C, van der Veen MJ, Haanen HCM, Hofman DM: The effectiveness of early treatment with "second-line" antirheumatic drugs: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 124:699-707, 1996
38. Amett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, Healey LA, Kaplan SR, Liang MH, Luthra HS, Medsger TA Jr, Mitchell DM, Neustadt DH, Pinals RS, Schaller JG, Sharp JT, Wilder RL, Hunder GG: The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 31:315-324, 1988
39. Paulus HE, Egger MJ, Ward JR, Williams HJ, and the Cooperative Systematic Studies of Rheumatic Diseases Group: Analysis of improvement in individual rheumatoid arthritis patients treated with disease-modifying antirheumatic drugs, based on the findings in patients treated with placebo. *Arthritis Rheum* 33:477-484, 1990
40. Egger MJ, Huth DA, Ward JR, Reading JC, Williams HJ: Reduced joint count indices in the evaluation of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 28:613-619, 1985
41. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Chomoff M, Fried B, Furst D, Goldsmith C, Kieszak S, Lightfoot R, Paulus H, Tugwell P, Weinblatt M, Widmark R, Williams HJ, Wolfe F: The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Rheum* 36:729-740, 1993
42. Zar JH: *Biostatistical Analysis*. Second edition. Englewood Cliffs, NJ, Prentice-Hall, 1984
43. Pinals RS, Masi AT, Larsen RA, and the Subcommittee for Criteria of Remission in Rheumatoid Arthritis of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee: Preliminary criteria for clinical remission in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 24:1308-1315, 1981
44. Alarcon GS, Blackburn WD Jr, Calvo A, Castaneda O: Evaluation of the American Rheumatism Association preliminary criteria for remission in rheumatoid arthritis: a prospective study. *J Rheumatol* 14:93-96, 1987
45. O'Dell J, Case L: The treatment of rheumatoid arthritis in 1995: results of a survey (abstract). *Arthritis Rheum* 38 (suppl 9):S366, 1995
46. Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, Kalden JR, Antoni C, Smolen JS, Leeb B, Breedveld FC, Macfarlane JD, Bijl H, Woody JN: Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis. *Lancet* 344:1105-1110, 1994
47. Gearing AJH, Beckett P, Christodoulou M, Churchill M, Clements J, Davidson AH, Drummond AH, Galloway WA, Gilbert R, Gordan JL, Leber TM, Mangan M, Miller K, Nayee P, Owen K, Patel S, Thomas W, Wells G, Wood LM, Woolley K: Processing of tumour necrosis factor- α precursor by metalloproteinases. *Nature* 370:555-557, 1994
48. McGeehan GM, Becherer JD, Bast RC, Boyer CM, Champion B, Connolly KM, Conway JG, Furdon P, Karp S, Kidao S, McElroy AB, Nichols J, Pryzwansky KM, Schoenen F, Sekut L, Truesdale A, Verghese M, Wamer J, Ways JP: Regulation of tumour necrosis factor- α processing by a metalloproteinase inhibitor.

Nature 370:558-561, 1994

49. Forestier J: Rheumatoid arthritis and its treatment by gold salts. *J Lab Clin Med* 20:827-840, 1935

50. Svartz N: Salazopyrin, a new sulfanilamide preparation. *Acta Med Scand* 110:577-598, 1942

51. Steere AC, Malawista SE, Snyderman DR, Shope RE, Andiman WA, Ross MR, Steele FM: Lyme arthritis: an epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three Connecticut communities. *Arthritis Rheum* 20:7-17, 1977