류마티스양 관절염 환자의 치료에서 Recombinant Interferon-Gamma의 효과

— 위약 대조 연구 —

백경란 · 신형식 · 김성민 · 오명돈 · 송영욱 · 최강원

= Abstract =

Recombinant Human Interferon-gamma in the Treatment of Rheumatoid Arthritis — Placebo-controlled Study —

Kyong Ran Peck, Hyong Sik Sin, Seong Min Kim,
Myoung Don Oh, Yeong Wook Song, Kang Won Choe

Department of Internal Medicine, Seoul National University, College of Medicine, Seoul, Korea

Background : Interferons are naturally occurring cytokines with many biologic properties. Interferon-gamma has immunomodulatory as well as antiviral and antiproliferative actions. Recently many uncontrolled and controlled studies have shown some clinical improvement in rheumatoid arthritis(RA) with interferon-gamma therapy. The work reported here was designed to compare the therapeutic potential of interferon-gamma and placebo in the patients with RA.

Methods : Thirty-six patients entered this study and 31 completed the 4-week period. The patients received a subcutaneous injection of IFN- γ (1×10^6 IU) or placebo daily for 20 days, and then every other day up to day 28.

Results : Among the 31 evaluable patients, 16 patients received IFN- γ and 15 patients, placebo. According to predetermined response criteria, responders were found more frequently in the group treated with IFN- γ (50%) than in the placebo group(15.4%)($p=0.035$). Patients who were treated with IFN- γ improved significantly with respect to Ritchie index, tender joint count, ADL pain, and movement pain. Hepatitis developed in one patient of IFN- γ group, and the liver enzyme levels normalized with discontinuation of the drug. Adverse events were more common in IFN- γ group but not so serious.

Conclusion : We conclude that IFN- γ is effective as a therapeutic drug of RA and has no significant adverse events.

KEY WORDS : Rheumatoid arthritis · Interferon-gamma · Placebo-controlled study.

본 논문의 일부는 1992년도 서울대학교병원 임상연구비(029) 보조로 이루어졌음.

서울대학교 의과대학 내과학교실

교신저자 : 송영욱, 서울시 종로구 연건동 28, 110-744

서 론

류마티스양 관절염(이하 RA로 약칭)은 아직 원인이 밝혀지지 않은 만성 전신성 염증질환으로 병인에 자가면역현상이 관계하는 것으로 추측되고 있다^{1,2)}.

RA의 원인적 치료는 아직 불가능하고 약물 요법의 주된 목적은 염증 및 통증의 감소이다. 비스테로이드성 항염증약제나 스테로이드제제는 통증 완화 효과는 빨리 나타나나 질병의 경과를 궁극적으로 치료하지 못하고 위장관 장애 등의 부작용 때문에 사용에 제한이 있다. Gold, D-penicillamine, 항말라리아제 등의 관해유도제와 세포독성제는 질환의 진행을 억제할 수 있으나 역시 부작용이 많고 2~3개월 이상 기다려야 치료 효과가 나타나는 등의 문제점이 있다. 또한 이러한 2차적 치료에도 실패하는 경우에는 그 이후 확립된 치료가 없는 실정이다.

최근 biological response modifier 중의 하나인 interferon-gamma(IFN- γ)를 RA환자의 치료에 시도하여 효과가 있었다는 보고들이 있고³⁻⁷⁾, 2년간 투여했을 때 심한 부작용이 없이 지속적인 효과가 있었다는 연구도 있다⁸⁾. 국내에서도 IFN- γ 를 RA 환자에 사용하여 55~64%의 환자에서 효과가 있었다는 보고⁹⁻¹¹⁾가 있으나 RA는 관해와 재발을 반복하는 질환이므로 placebo와의 비교 연구가 필요하다. 따라서 저자들은 IFN- γ 의 치료효과를 placebo와 비교하기 위하여 서울대학교병원 내과 외래를 방문한 RA환자 36명을 대상으로 위약 대조 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

1989년 10월부터 1990년 12월까지 서울대학교 병원 내과외래를 방문한 환자중 1987년 개정된 American Rheumatism Association(ARA)의 진단 기준¹²⁾에 합당한 RA환자를 대상으로 전향적 연구를 하였다.

본 연구에 포함시킨 환자는 6개 이상의 관절에 염증 소견을 보이고, 조조경직(morning stiffness)이 60분이상 지속되고, 적혈구 침강속도가 30mm/Hr 이상인 활동성 RA환자로 하였다. 연령은 만 16세 이상 70세 이하인 남녀 환자로 하였고, 다음의 환자는 대상에서 제외하였다.

1) 임신부

2) SGOT/SGPT > 40U/L, 혈청 creatinine > 1.4mg/ml, 백혈구수 < 4000/mm³, 혈소판수 < 100,000/mm³인 환자

3) 당뇨, 악성 종양 등의 전신성 질환을 합병한 환자

4) penicillin에 과민 반응이 있는 환자

5) 1개월 이내에 hydroxychloroquine, D-penicillamine, 금(gold) 제제의 치료를 시작한 환자

6) prednisolone을 하루 10mg이상 복용하는 환자

2. 방 법

1) 약물의 투여 방법

피험자 36명 중 무작위로 18명에게 제조합 IFN- γ 1 $\times$ 10⁶IU(LBD-001)를 연속 20일간 피하 주사한 후 격일 간격으로 4회 투여하였으며, 다른 18명에게는 placebo를 같은 방법으로 투여하였다. IFN- γ 군에서 치료 시작 14일 후 Ritchie관절지수¹³⁾가 적어도 15% 이상 호전이 없으면 투여량을 2배로 증량하였다.

치료 시작 전에 투여되던 RA치료제제는 계속 투여하였으며 치료중 용법, 용량은 일정하게 유지시켰다.

2) 임상적 평가

환자들을 IFN- γ 또는 placebo의 투여 전 및 투여 후 7일 째, 14일 째, 28일 째에 Ritchie관절지수, Lansbury 관절지수¹⁴⁾, 압통관절수(tender joint count)⁶⁾, 악력(hand grip strength)에 대하여 동일한 의사가 평가하였다. 환자 자신이 조조경직 지속시간, 조조 관절통(morning pain), 휴식시 관절통(resting pain) 및 움직일 때의 관절통(movement pain)의 정도에 대하여 평가하였고, 관절통은 통증이 없으면 '0', 경도의 통증은 '1', 중증도의 통증은 '2', 심한

통증은 '3'으로 점수를 매겼다. 그리고 일상생활의 활동도(activities of daily living : ADL)에 의한 통증(ADL pain)¹⁵⁾의 정도에 대하여 평가하였다.

3) 검사실 검사

임상적 평가와 같은 시기에 혈액소치, 백혈구수, 혈소판수, 간기능 검사 및 BUN과 혈청 creatinine치, Westergren법에 의한 적혈구 침강 속도(ESR), CRP에 대한 검사를 시행하였다.

4) 예측 부작용

위의 검사실 소견외에 발열, 오한, 피로감, 두통, 오심 및 구토 등의 부작용 증상에 대해 관찰하였다.

5) 약제의 효과에 대한 평가법

임상적으로 효과가 있다고 판정한 기준은 첫째, Ritchie관절지수가 적어도 30% 이상 호전이 되거나, 둘째, Ritchie지수 또는 Lansbury지수가 적어도 15% 이상 호전이 있으면서 다른 임상적 평가 기준이 적어도 25% 이상 호전된 경우로 하였다³⁾.

6) 통계 검정

각 피험자군의 투여 전 및 투여 후 결과에 대한 비교는 paired t-test를 하였고, IFN- γ 군과 placebo군 사이의 비교는 t-test를 하였다. 임상적으로 효과가 있었던 환자의 수와 부작용의 발현빈도는 Fisher's exact test에 의해 분석하였다. p값이 0.05미만인 경우 통계적으로 유의한 것으로 생각하였다.

결 과

1. 대상 환자의 특성

본 연구에 포함된 RA환자는 모두 36명으로 각 18명의 환자가 IFN- γ 군과 placebo군에 포함되었다. 36명의 환자중 4주간의 치료를 끝마친 환자는 31예(86%)로, 5예가 평가 대상에서 제외되었는데, IFN- γ 군에서 1예, placebo군에서 3예는 추적이 안되었고, IFN- γ 군에서 1예는 약물 부작용으로 투약을 중지하였다. 이 환자는 투약 3주 째에 간염이 발생하였고, 투약 중지 후 1개월 이내에 간기능이 정상으로 회복되었다. 따라서 IFN- γ 군 16예와 placebo군 15예를 대상으로 평가하였다. IFN- γ 군에서 6예는 2주 째에 Ritchie 관절지수가 15%이상의 호전이 없어서 용량을 2배로 증량하여 투여하였다.

IFN- γ 군과 placebo군은 치료 시작 전에 연령, 질병이환기간, functional class¹⁶⁾, 병용 치료, 검사실 소견, 그리고 여러 임상적 평가 기준 등에서 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 1, 2). 질병이환기간, functional class, Ritchie관절지수, Lansbury관절지수, 압통관절수는 IFN- γ 군에서 placebo군에 비해 높았으나 통계적으로 유의하지 않았고, 적혈구 침강속도와 조조경직 지속시간은 placebo군에서 높았으나 역시 의미있는 차이는 아니었다.

2. 치료에 대한 효과

4주간의 치료를 모두 끝낸 31예의 환자 중 효과 판정 기준에 따라 효과가 있었던 환자는 IFN- γ 군에서 8예(50.0%), placebo군에서 2예(15.4%)이었다($p=0.035$). IFN- γ 를 2배로 증량한 6예중 1예에서 효과가 있었다. IFN- γ 군에서 치료전후를 비교할 때 치료전보다 치료 시작 4주후 Ritchie 관절지수, 압통관절수, 조조경직 지속시간, ADL 통증 및 조조 관절통과 움질일 때의 관절통에서 의미있는 호전을 보였다. 이중 ADL통증이 가장 유의있는 호전을 보였고($p=0.001$), Ritchie관절지수보다 압통관절수의 호전이 더 유의있었다(각각 $p=0.046$, $p=0.020$). placebo군에서 치료전후를 비교할 때 치료전에 비해 4주 후에 조조경직에서 호전을 보

Table 1. Characteristics of patients who completed study at entry by treatment groups

	IFN- γ	Placebo
Number	16	16
Mean age(years)	45.5	44.9
Sex(F/M)	16/0	15/0
Weight(kg)	49.6	49.6
Height(cm)	153.5	153.8
Disease duration(months)	76.0	62.2
Functional class	3.1	3.0
Hemoglobin(g/100ml)	10.2	10.6
WBC(/mm ³)	6607	6377
Platelet($\times 10^3$ /mm ³)	328	324
ESR(mm/Hr)	48	53
Concomitant treatment(number of patients)		
NSAID	15	14
Prednisolone	5	4
Hydroxychloroquine	13	12

Table 2. Clinical evaluation at entry and after 28 days of treatment with IFN- γ or placebo

	Interferon- γ		Placebo		Inter-group (p value [†])
	Entry	28days	Entry	28days	
Ritchie index	34.6	29.1*	27.3	29.0	0.034
Lansbury index	771.6	675.7	698.6	703.9	0.163
Tender joint count	55.8	46.3*	47.1	50.1	0.011
Morning stiffness(min)	150.6	126.3*	158.7	142.7	0.644
Grip strenth(Rt, mmHg)	57.5	63.2	58.3	57.9	0.110
Grip strenth(Lt, mmHg)	56.2	58.1	58.7	58.0	0.480
Morning pain ⁺	3.0	2.8*	2.9	2.9	
Resting pain ⁺	1.5	1.3	1.6	1.5	0.557
Movement pain ⁺	2.9	2.3*	3.0	2.9	0.019
ADL pain	15.1	13.2*	15.5	15.3	0.002

*significant changes by paired t-test

⁺none(0), slight(1), moderate(2), severe(3)

[†]Changes in IFN- γ group vs. in placebo group by t-test

이기는 했으나 통계적 의미가 없었고, 모든 임상 평가기준에서 치료 전후에 유의한 호전이 없었다. IFN- γ 군과 placebo군을 비교할 때 Ritchie 관절지수, 압통관절수, 움질일 때의 관절통, ADL통증에서 IFN- γ 군이 placebo군에 비해 의미있는 호전을 보 였다(Table 2).

3. 부작용

부작용은 IFN- γ 군은 16예중 13예(81%)에서, placebo군은 15예중 7예(47%)에서 발생하여 IFN- γ 군에서 더 많았다($p>0.05$). 부작용의 항목별로는 발열과 두통은 IFN- γ 군에서 많았고($p<0.05$), 그 밖에 오심 및 구토, 피로감, 근육통, 발한 등의 부작용은 양군 사이에 차이가 없었으며(Table 3), 수명(photophobia), 심부전 등은 관찰되지 않았다.

4. 검사실 소견

IFN- γ 군과 placebo군의 치료 전과 종료 후의 검사실 소견을 비교할 때 IFN- γ 군에서 백혈구수가 감소는 하였으나($p<0.05$) 백혈구 감소증에 빠진 예는 없었다. 두군 모두에서 BUN이나 혈청 creatinine치의 상승은 관찰되지 않았고, ESR이나 CRP의 변화도 없었다.

IFN- γ 군에서 간염으로 투약을 중지하였던 1예는 3주째에 SGOT/SGPT가 497/293U/L (정상치: <40/40U/L)로 상승하였고 bilirubin치는 상승하지 않았

Table 3. Types and frequency of adverse events in IFN- γ and placebo group

	IFN- γ	Placebo
Total number of patients	16	15
Number of patients with any adverse events	13	6
Types of adverse events		
Fever	9	3*
Chill	4	2
Malaise	4	4
Anorexia	4	0
Nausea	4	1
Vomiting	2	0
Fatigue	4	2
Myalgia	2	0
Headache	10	4
Sweating	4	2
Dizziness	2	1
Local irritation	2	0

*Significant difference between the groups

다. 간기능은 투약을 중지한 후 정상으로 회복되었다. 그의 부작용때문에 치료를 중단하였던 예는 없었다.

고 안

Interferon-gamma(IFN- γ)는 항바이러스(anti-

ral), 항증식(antiproliferative) 기능외에 면역조절 기능이 있는 cytokine으로 자가면역질환과의 연관성에 대해 연구가 되어왔다. 전신성홍반성루푸스(이하 SLE로 약칭)환자에서 혈중 interferon의 증가가 SLE의 활동도와 연관성이 있었고¹⁷⁾, SLE 쥐 모델 실험에서 IFN- γ 를 투여한 후 SLE가 악화되었다¹⁸⁾. 또 실험적으로 IFN- γ 는 세포 표면에 class II 조직 적합성 항원의 발현을 유도하며, 항원의 전달을 촉진시키고, 활액막의 섬유아세포 증식과 면역 반응의 증가를 초래해 RA병변을 악화시킬 가능성이 있다¹⁹⁾. 그러나 활동성 RA환자의 활액막과 말초 혈액림프구의 IFN- γ 생성이 결여되어 있고^{20,21)}, IFN- γ 가 교원질 합성을 억제하며²²⁾, B세포의 반응을 감소시킨다는 것이 실험적으로 증명되어²³⁾ IFN- γ 를 자가면역질환의 치료에 시도하게 되었다.

Lemmel등은 IFN- γ (역가 $2.2\sim 3.4\times 10^7$ IU/mg)를 50 μ g 또는 100 μ g씩 20일간 투여하여 60%의 환자에서 효과가 있고, 저용량을 투여했을 때 부작용이 적음을 보고하였고³⁾, 이후에 위약 대조 연구에서는 IFN- γ 50 μ g을 투여하여 58%의 환자에서 효과가 있고 이는 placebo군의 28%에 비해 유의한 차이임을 보고하였다⁴⁾. Veys등⁵⁾은 IFN- γ (2.5×10^7 IU/mg) 100 μ g을 주 2회씩 24주간 투여하여 압통 관절지수(tender joint score)의 유의한 호전이 있음을 보고하였다. Cannon 등⁶⁾의 연구에서는 IFN- γ 가 placebo보다는 다소 효과가 있었으나 통계적 의미는 없었다. 이렇게 연구에 따라 결과가 상이한 이유는 IFN- γ 의 용량이나 투여 방법, 투여 기간 그리고 평가 방법이 서로 달랐기 때문으로 생각된다.

본 연구는 IFN- γ (1×10^7 IU/mg)를 100 μ g씩 Lemmel등⁴⁾의 방법과 같은 방법으로 4주간 투여하였고, 평가 방법도 Lemmel 등의 방법을 따랐다. IFN- γ 군에서 효과가 있었던 환자는 16예중 8예(50%)로 placebo군에 비해 월등한 효과가 있었고, 이는 Lemmel 등의 결과와 비슷하였다. Ritchie 관절지수, 압통관절수, 조조경직 지속시간, 통증 등의 평가 기준에서 유의한 호전이 있었던 것도 그들의 결과와 같은 것으로 IFN- γ 가 RA의 치료에 유용함을 확인할 수 있었다. 약력은 다소 호전되는 양상을 보였으나 의미있는 것은 아니었고, 조조경직 지속시간의 단

축이 placebo군과 비교했을 때 유의한 차이가 없어 기능의 호전보다 통증 등 증상의 호전이 확실하였다. 그러나 많은 연구^{4,7,8,10)}에서 IFN- γ 에 의해 기능상의 호전이 있음이 보고되었다.

부작용은 16예 중 13예(81%)에서 발생하여 다른 보고들에 비해 다소 높은 편이었으나, 감염이 발생했던 1예를 제외하고는 심한 부작용이 없었고 감염 발생 시 투약을 중지하면 간기능이 정상으로 회복될 수 있으므로, 주기적으로 검사실 검사를 병행하면서 투여하면 IFN- γ 를 비교적 안전하게 사용할 수 있을 것이다.

Cannon등⁸⁾은 IFN- γ 를 중요한 부작용이 없이 2년간 투여할 수 있었고 이때 지속적인 임상적 호전을 보였음을 보고하여 IFN- γ 의 장기간 사용가능성을 제시하였다.

다른 관해유도제에 반응하지 않았던 환자들을 대상으로 IFN- γ 를 8개월간 투여한 연구⁷⁾에서, IFN- γ 로 치료받은 환자들이 placebo군에 비해 의미있는 호전이 있었던 것으로 보아서 다른 2차 약제로 치료해서 실패한 RA환자에게도 IFN- γ 의 투여를 시도해서 효과를 기대할 수 있을 것으로 생각된다.

Machold 등⁷⁾은 그들의 연구에서 IFN- γ 의 효과가 즉시 나타나지 않고 서서히 나타나고 질병의 임상경과를 호전시키며 IFN- γ 를 투여한 시간보다 효과가 오래 지속되므로, IFN- γ 가 다른 관해유도제 처럼 효과적이라 하였다. 그러나 IFN- γ 는 다른 관해유도제에 비해 심한 부작용이 없으므로 임상적 사용에 있어서 다른 관해유도제보다 유리하다 하겠다.

Lemmel 등²⁴⁾은 4~6주간의 단기간 치료에서 효과가 나타나면 투약의 빈도를 점차 줄이는 방법으로 용량을 감소시키는 치료 스케줄을 제시한 바 있으며, 앞으로 IFN- γ 의 치료용량과 투여간격 등에 대한 적절한 치료 스케줄을 정하는 방향으로 연구가 진행되어야 하겠다.

요 약

연구배경:

인터페론(IFN)은 많은 생물학적 기능을 가진 cy-

tokine으로 이 중 IFN- γ 는 면역 증가효과가 있으며, 최근 IFN- γ 의 RA에 대한 효과가 보고되고 있다. 이에 1989년 10월부터 1990년 12월까지 서울대학교병원 내과외래를 방문한 RA환자 36명을 대상으로 IFN- γ 의 효과를 placebo와 비교 연구하였다.

방 법:

피험자 36명 중 18명에게 IFN- γ (1×10^6 IU)을 연속 20일간 피하주사후 격일간격으로 4회 투여하였으며 다른 18명에게는 placebo를 같은 방법으로 투여하였다. 치료 시작 전에 투여되던 RA치료제에는 계속 투여하였고 치료 중 용법, 용량은 동일하게 하였다. 환자들을 Ritchie 관절지수, Lansbury지수, 압통관절수, 악력, 조조경직 지속시간, 검사실 소견, 부작용 등 에 대해 평가하였다.

결 과:

피험자 중 5예가 평가 대상에서 제외되었고 IFN- γ 군 16예와 placebo군 15예를 대상으로 평가하였다. IFN- γ 군과 placebo군은 치료시작 전에 연령, 질병이환기간, 병용치료, 그리고 여러 임상적 평가 기준 등에서 차이를 보이지 않았다.

효과 판정기준에 따라 효과가 있었던 환자는 IFN- γ 군에서 8예(50%), placebo군에서 2예(15.4%)로, IFN- γ 가 유의하게 효과적이었다($p=0.035$). IFN- γ 군에서 치료 전후를 비교할 때 치료 후에 Ritchie 관절지수, 압통관절수, 조조경직 지속시간, ADL 통증에서 의미있는 호전을 보였으며 placebo군은 치료 전후에 의미있는 호전을 보이지 않았다. IFN- γ 군은 placebo군과 비교할 때 Ritchie 관절지수, 압통관절지수, ADL 통증에서 의미있는 호전을 보였다. 부작용은 IFN- γ 군은 16예 중 13예(81%)에서, placebo군은 15예 중 7예(47%)에서 발생하여 IFN- γ 군에서 더 많았으나, IFN- γ 군에서 간염으로 투약을 중단하였던 1예를 제외하고는 4주간의 치료를 모두 끝마칠 수 있었다.

결 론:

이상에서 IFN- γ 는 심한 부작용이 없이 RA의 치료제로서 효과적으로 사용할 수 있음을 알수 있고, 향후 IFN- γ 의 치료스케줄에 대한 더 많은 연구가 필요하겠다.

References

- 1) Kelley N, Harris ED Jr, Ruddy S, Sledge CB. *Textbook of Rheumatology*. 3rd ed. Saunders, Philadelphia, 1989 ; 905-942
- 2) Paget SA, Gibofsky A. *Immunopathogenesis of rheumatoid arthritis*. Am J Med 1979 ; 67 : 961
- 3) Lemmel EM, Franke M, Gaus W, Hartl PW, Hofschneider PH, Miehle K, Machalke K, Obert HJ. *Results of a phase-II clinical trial on treatment of rheumatoid arthritis with recombinant interferon-gamma*. Rheumatol Int 1987 ; 7 : 127
- 4) Lemmel EM, Brackertz D, Franke M, Gaus W, Hartl PW, Machalke K, et al. *Results of multicenter placebo-controlled double-blind randomized phase III clinical study of treatment of rheumatoid arthritis with recombinant interferon-gamma*. Rheumatol Int 1988 ; 8 : 87-93
- 5) Veys EM, Mielants H, Verbruggen G, Grosclaude JP, Meyer W, Galazka A, Schindler J. *Interferon-gamma in rheumatoid arthritis-A double blind study comparing human recombinant interferon-gamma with placebo*. J Rheum 1988 ; 15 : 570-574
- 6) Cannon GW, Pincus SH, Emkey RD, Denes A, Cohen SA, Wolfe F, et al. *Double blind trial of recombinant γ -interferon versus placebo in the treatment of rheumatoid arthritis*. Arth Rheum 1989 ; 32 : 964-973
- 7) Machold KP, Neumann K, Smolen JS. *Recombinant human interferon-gamma in the treatment of rheumatoid arthritis : double blind placebo controlled study*. Ann Rheum Dis 1992 ; 51 : 1039-1043
- 8) Cannon GW, Emkey RD, Denes A, Cohen SA, Saway PA, Wolfe F, et al. *Prospective two-year follow-up of recombinant interferon- γ in rheumatoid arthritis*. J Rheum 1990 ; 17 : 304-310
- 9) 권기운, 변정원, 이오영, 전용철, 박병권, 김성윤. 류마티드 관절염환자에 대한 Recombinant interferon-gamma의 임상 시험. 대한내과학회잡지 1989 ; 37 : 184-189
- 10) 이수근, 홍천수. 류마티드 관절염 환자에 대한

- 재조합 *Gamma-Interferon*의 효과에 대한 연구. 대한내과학회잡지 1989 ; 37 : 815-822
- 11) 김재생, 조철수, 박석영, 박동준, 김호연, 김동집. 류마티양 관절염환자에서 *Recombinant interferon-gamma*의 임상응용-치료효과. 대한의학협회지 1989 ; 32 : 1331-1335
 - 12) Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. *The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis*. *Arthritis Rheum* 1988 ; 31 : 315
 - 13) Ritchie DM, Boyle JA, McInnes JM, Jasani MK, Dalakos TG, Grievson P, Buchanan WW. *Clinical studies with an articular index for the assessment of joint tenderness in patients with rheumatoid arthritis*. *Q J Med* 1968 ; 37 : 393-406
 - 14) Lansbury J and Haut DD. *Area of joint surfaces as an index to total joint inflammation and deformity*. *Am J Med Sci* 1956 ; 232 : 150-155
 - 15) Callahan LF, Brooks RH, Summey JA, Pincus T. *Quantitative pain assessment for routine care of rheumatoid arthritis patients, using a pain scale based on activities of daily living and a visual analogue pain scale*. *Arthritis Rheum* 1987 ; 30 : 630
 - 16) Steinbrocker O, Traeger CH, Batterman RC. *Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis*. *JAMA* 1949 ; 140 : 659-662
 - 17) Hooks JJ, Moutsopoulos HM, Geis MS, Stahl NI, Decker JL, Notkins AL. *Immune interferon in the circulation of patients with autoimmune disease*. *N Eng J Med* 1979 ; 301 : 5-8
 - 18) Engleman EG, Sonnenfeld G, Dauphinee M, Greenspan JS, Talal N, McDevitt HO, Merigan TC. *Treatment of NZB/NZW F₁ hybrid mice with Mycobacterium bovis strain BCG or type II interferon preparations accelerates autoimmune disease*. *Arthritis Rheum* 1981 ; 24 : 1396-1402
 - 19) Scheinberg MA. *Clinical trials with biologic response modifiers in rheumatic disease*. *J Rheum* 1988 ; 15 : 7
 - 20) Malaise MG, Franchimont P. *Defective in vitro γ -interferon production in rheumatoid arthritis*. *Arthritis Rheum* 1987 ; 30 : 230-231
 - 21) Husby G, William RC. *Immunohistochemical studies of interleukin-2 and γ -interferon in rheumatoid arthritis*. *Arthritis Rheum* 1985 ; 28 : 174
 - 22) Granstein RD, Murphy GF, Margolis RJ, Byrne MH, Amento EP. *Gamma-interferon inhibits collagen synthesis in vivo in the mouse*. *J Clin Invest* 1987 ; 79 : 1254-1258
 - 23) Freundlich B, Bomalaski JS, Neelson E, Jimenez SA. *Regulation of fibroblast proliferation and collagen synthesis by cytokines*. *Immunol today* 1986 ; 136 : 949
 - 24) Lemmel EM, Gaus W, Hofschneider PH. *Multicenter double blind trial of interferon- γ versus placebo in the treatment of rheumatoid arthritis*. *Arthritis Rheum* 1991 ; 34 : 1621-2