

## 류마티스 관절염의 치료: 패러다임(paradigm)의 변화

연세대학교 의과대학 내과학교실

이수곤 · 이지수 · 이찬희

### 서 론

최근 수년동안 류마티스 관절염의 치료에 새로운 패러다임이 제시되었다. 류마티스 전문의들은 이제 "DMARDs" (disease modifying antirheumatic drugs), "SAARDs" (slow acting antirheumatic drugs) 또는 "이차약제"로 분류되는 약제들을 전보다 빨리 치료에 도입하고 있다.

치료의 전통적인 패러다임은 "피라미드 접근 방법"이다<sup>35)</sup>. 피라미드의 첫 단계 치료는 휴식, 물리 치료, 교육과 같은 기본 치료와 함께 아스피린 또는 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs)를 병행하는 것으로 되어 있다. 이차 약제는 1단계 치료에 반응하지 않는 경우에만 사용하도록 권장하고 있고, 방사선학적으로 관절손상이 발생하게 되는 수 년 후에 시작하게 된다. 실제로 많은 치료자들이 방사선학적인 손상이 생기는 시점을 기준으로 이차약제의 투여를 시작하였다. 피라미드 접근 방법의 발생 배경에는 과거 수 십년 동안 가지고 있던 류마티스 관절염은 대부분의 경우 예후가 좋고 보존적 치료에 잘 반응하는 질환이라는 양성 질병의 개념이 자리잡고 있었다. 그러나 최근 류마티스 관절염은 양성 질환이 아니고 만성 진행성 질환이라는 것이 밝혀졌으며, 이차약제들이 이전에 생각했던 것 만큼 독작용이 심하지 않으며, 피라미드 접근 방법이 질병의 기능적, 임상적, 방사선학적 손상을 막을 수 없다는 것을 깨닫게 되었다. 이런 관찰들은 피라미드 치료에 도전하는 "치료 피라미드의 개조"<sup>36)</sup>, "필요한 모든 치료의 사용"<sup>23)</sup>, "패러다임(paradigm)의 개조"<sup>29)</sup>, 톱니 전략<sup>3)</sup>, 타겟 전략<sup>4)</sup> 등의 새로운 치료적 접근 방법

들을 제시하게 하였다. 이런 치료 개념의 혁명적 변화는 "패러다임의 변화(paradigm shift)"로 기술되고 있다<sup>30)</sup>.

### "패러다임 변화"의 배경

패러다임의 변화를 가져온 두가지 중요한 관찰은 첫째로 류마티스 관절염 환자에서 사망률이 증가된다는 것이고, 둘째로 방사선학적 골파괴가 질병 발생 2년 이내 진행된다는 것이다.

류마티스 관절염 환자에서는 일반 인구에 비하여 사망률이 증가된다는 것이 최근 알려졌다<sup>24,26,27,32)</sup>. 류마티스 관절염 환자는 질병이 진행되면서 심각한 기능장애와 작업 장애가 초래되고 이로 인한 조기사망율이 증가된다(26). 조기 사망을 예측할 수 있는 인자로는 질병 발생시의 높은 관절지수, 심한 기능장애, 낮은 교육수준 등이 알려져 있으며<sup>28)</sup>, 이와 같은 인자들을 지고 있는 경우 예측되는 5년 생존율은 호지킨 병 IV기 또는 3개이상의 혈관 침범이 있는 관상동맥 질환의 5년 생존율과 유사하다는 보고도 제시되었다<sup>30)</sup>. 따라서 류마티스 관절염 환자는 골 파괴가 진행되며 이로 인한 기능장애, 작업 장애로 조기 사망까지 발생하게 되는 진행성 질환이며 환자 개인은 물론 막대한 사회경제적 손실을 초래하고 있다.

또 하나의 중요한 관찰은 방사선학적 손상이 질병 초기에 발생한다는 것이다<sup>21,43)</sup>. 활성도가 높은 류마티스 인자 양성인 류마티스 관절염에서는 질병 발생 2년 이내에 관절 손상 또는 미란이 발생할 확률이 70% 이상이라는 연구 결과들이 나와 있다. 관절 손상은 첫 1년에 가장 급격히 진행된다. 이런 관찰들은 관절의 구조적 손상이 발생하기 이전에 치료를

시작해야 질병의 경과를 변화시킬 수 있는 기회가 주어진다"는 것을 시사하고 있다. 만약 골 미란이나 관절 간격이 좁아진 후 이차약제를 시작하게 되면 질병 활성도를 조절하고 기능장애를 방지하기에는 너무 늦다. 치료시기가 어떤 효과적인 치료방법의 개발보다도 중요하다는 것을 알게 되었다.

### “파라다임의 변화”의 치료적 적용

“파라다임의 변화”에 의한 대부분의 치료자들은 류마티스 관절염의 발생 초기에 이차약제들을 포함한 적극적인 치료를 시작하고 있다. 현재까지 알려져 있는 2차 약제들에는 하이드록시클로로퀸(HCQ), 설파살라진(SSZ), 메토틱렉세이트(MTX), 금 제제, d-페니실라민(DP), 아자티오푸린(AZT) 등이 있다. 그러나 DMARDs는 그 명칭과는 달리 질병경과를 변화시키지 못하며 방사선학적 관절손상을 호전시키거나 치유하지 못한다<sup>44,47</sup>. 자연적인 관해율이 13.6%인데 비해 DMARD 치료시 18.1%로 큰 차이가 없었으며 관해 기간도 평균 10개월로 대부분 치료를 중단하면 재발하는 양상을 보였다<sup>40</sup>. 그러나 이런 연구들은 피라미드 접근방법에 의한 치료를 사용하였으며 질병 발생 초기에 적극적인 치료를 하면 이차약제들은 방사선학적인 골 변화의 진행을 막을 수 있거나 최소한 진행속도를 늦출 수 있다. 실제로 van der Heide 등이 1년이내의 초기 류마티스 관절염 환자를 대상으로 NSAID군과 DMARDs 군을 임의로 추출하여 12개월동안 추적 관찰한 결과에 의하면 비록 완전 관해에 도달하지 못하였지만 DMARD 사용군에서 NSAID 사용군보다 질병의 활성도와 방사선학적 골파괴 속도가 현저히 줄어드는 것을 알 수 있었다<sup>48</sup>. 1996년에 미국 류마티스 학회에서 제시한 류마티스 관절염 관리 지침도 진단이 확실한 환자에서 통증, 조조 강직, 피로, 활동성 활막염, 적혈구 침강속도(ESR), C-반응단백(CRP)의 상승이 지속되는 경우 DMARD 치료의 시작을 3개월 이상 지연시키지 말 것을 제시하고 있어 “파라다임의 변화”를 치료에 직접적으로 반영하고 있다<sup>7</sup>.

“파라다임의 변화”는 질병의 초기에 강력하게 염증을 조절함으로써 질병의 장기적 예후를 악화시키는 관절 파괴를 막기 위해 SAARD를 포함한 필요

한 약제를 모두 초기에 사용하자는 개념으로 치료 시기를 강조하고 있고, SAARD 그 자체를 완치를 위한 약물로 보기보다는 조기 치료와 병합 요법 등으로 항염증효과를 최대한 증진시켜 궁극적으로 관해를 유도하자는데 그 목적이 있다.

### “파라다임의 변화”의 미래: 실험적 치료

“파라다임의 변화”에 따라 초기에 강력한 복합치료를 하다보면 여러 가지 문제점에 부딪히게 된다. 이런 문제점들은 새롭게 발생된 것은 아니지만 새로운 접근 방법에 따라 더욱 두드러졌다. 질병 정의 자체가 질병 분류 기준에 의존하기 때문에 모호하고, 병리기전도 아직 일부분만 밝혀져 있으므로 치료는 아직도 다분히 경험적인 단계에 머물러 있다. “파라다임의 교체”는 분명히 치료의 큰 전환점이라고 할 수 있다. 그러나 질병 발생의 치명적인 단계를 차단시켜 질병의 완치를 기대할 수 있는 구체적인 치료 방법이 미래의 치료 방법으로 절실히 요구되고 있다.

실험적 치료는 류마티스 관절염의 병인에 근거를 둔 치료법이나 부작용과 효과적인 측면에서 FDA의 공인을 받지 못한 치료 방법이다. 그럼에도 불구하고 실험적 치료는 류마티스 관절염의 치료에 중요한 역할을 담당하게 되는데 그 이유로는 첫째, 여러 가지 SAARD에 반응하지 않는 난치의 류마티스 관절염의 치료에 선택적으로 사용할 수 있다. 둘째, 많은 실험적 치료가 면역체계를 조절하는 것을 목표로 하고 있으므로 류마티스 관절염의 병리 기전을 이해하는 도구로서 사용될 수 있다. 셋째, 류마티스 관절염의 병리기전을 밝혀냄으로써 류마티스 관절염의 완치를 기대해 볼 수 있는 약물의 개발에 기초가 될 수 있다. 실험적 치료는 “파라다임의 변화”를 포괄할 수 있는 보다 미래지향적인 치료 방법이라고 할 수 있겠다.

실험적 치료를 편의에 따라 단일 세포군 항체 치료, 싸이토카인 대상 치료, 항체치료, 면역 치료, 비면역 치료, 물리적 치료 등의 6가지 범주로 나누어 볼 수 있다. 여러 가지 SAARD의 복합 치료도 아직 FDA의 공인을 받지 못한 치료임으로 실험적 치료로 분류할 수 있다. 실험적 치료 방법에는 수식

종류가 포함되나 대표적인 실험적 치료를 중심으로 문헌 고찰과 함께 간략하게 저자들의 경험을 기술해 보고자 한다.

#### Anti-CD4 단일세포군 항체치료

류마티스 관절염의 염증반응의 시작 및 진행에는 T림프구, 특히 CD4+ T림프구가 중요한 역할을 한다는 것은 이미 잘 알려져 있다<sup>34</sup>. T림프구 표면에 있는 표지자에 대한 단일항체군 항체를 이용하여 원하는 세포를 선택적으로 제거하므로써 T림프구 매개성 염증반응을 차단하여 류마티스 관절염을 치료하려는 시도로서 CD4에 대한 단일세포군 항체가 개발되었다. Anti-CD4 항체는 helper T cell에 선택적으로 작용하여 항류마티스 효과를 나타내리라고 기대되었다. 그러나 anti-CD4 단일세포군 항체를 류마티스 관절염 환자에 투여한 결과 말초혈액의 CD4+ 림프구 수의 감소를 보였으나 임상적 호전은 뚜렷하지 않았고 효과가 있는 일부 환자에서도 1-3개월의 단기 효과 밖에는 보이지 않았다. 이중맹검 관리화 임상시험에서도 뚜렷한 효과를 관찰할 수 없었으므로<sup>13,37</sup> 현재로는 anti-CD4 단일세포군 항체 치료는 효과가 없는 것으로 여겨지고 있다.

#### Anti-TNF- $\alpha$ 단일세포군 항체치료

류마티스 관절염의 염증반응에는 여러 사이토카인이 작용한다. 그 중 TNF- $\alpha$ 는 면역조절물질 및 염증 전구물질로서 류마티스 관절염의 발병기전에 중요한 역할을 담당하는 것으로 알려져 있다. 제1상 임상시험에서 Elliott 등은 chimeric anti-TNF- $\alpha$  단일세포군 항체를 20명의 류마티스 관절염 환자에 투여하여 의미있는 임상적 호전을 관찰하였으며 이중맹검 임상시험에서도 동일한 결과를 얻었다<sup>16</sup>. 아직 안정성과 효능에 대한 연구가 진행되어야하나 현재로는 anti-TNF- $\alpha$  단일세포군 항체가 가장 기대되는 실험적 치료의 하나로 생각되고 있다.

#### SAARD 복합 치료

치료 개념의 변화에 따라 최근 SAARD 복합 치료의 사용이 광범위하게 확산되고 있다. 조기에 강력한 치료를 하자는 주장이 높아짐에 따라 한가지 SAARD보다는 두가지 또는 그 이상을 복합하여 투

여하면 각 약물의 용량 감량으로 부작용을 줄일 수 있으면서 효능은 증가시킬 수 있을 것이라는 이론이다. Boers 등이 1991년에 SAARD 복합 치료의 임상 시험을 종합 분석한 바에 의하면 효과적이라는 결론에 도달한 잘 고안된 임상 시험은 셋 밖에 없었다고 보고하였다<sup>9</sup>. SAARD의 복합 치료는 비관리화 임상 시험 (uncontrolled clinical study)에서는 효과적인 결과가 보고되었으나<sup>22,38</sup> 관리화 임상 시험에서는 대부분 실패하였다. Pincus<sup>30</sup>는 대부분의 관리화 임상 시험이 개별적인 약물의 효능과 복합요법 사이에 의미 있는 차이를 제시하는데 실패한 이유를 다음과 같이 설명하고 있다. 실제로 차이가 없을 수도 있고, 루푸스 신염 환자에서 스테로이드와 싸이클로포스파마이드(cyclophosphamide)가 스테로이드 단독 치료보다 효과적이라는 임상 시험<sup>10</sup>과 마찬가지로 장기적인 치료 후에만 그 효과의 차이를 발견할 수 있을 것이라는 것이다. 또한 적절한 통계 처리의 부재도 이런 현상의 일부를 설명할 수 있을 것이다.

MTX-HCQ 복합 요법은 임상에서 가장 흔히 사용되는 복합요법이다. 그러나 이런 복합 투여가 효과적이라는 것을 직접적으로 입증하는 임상 시험의 결과는 없다. Fries등<sup>20</sup>은 효과는 입증할 수 없었지만 추정되는 HCQ의 간 내 항염증 효과로 MTX의 간독성 효과를 감소시켰다고 보고하였다. 저자들은 약 300여명의 류마티스 관절염 환자에서 MTX-HCQ 복합 치료를 시행하고 있다. 관리화 임상 시험을 시행하지 않아서 아직까지의 결과는 예비적이나 저자들의 경험으로는 대부분의 환자에서 효과적이었으며 큰 부작용은 관찰할 수 없었다. 저자들의 예비시험 결과에 의하면 평균 14개월의 MTX-HCQ 복합치료 후 관해여부를 ACR 관해기준과 손목 자기공명영상으로 평가하였는데 관해율은 25%이었고 관해에 도달한 환자들은 염증이 현저히 줄어들었으며 콜미란의 진행이 억제되는 소견을 보였다<sup>9</sup>. 이는 SAARD의 단독 치료 시 관해율 18.1%<sup>30</sup>보다 높은 관해율이다. 예비 시험 결과는 많은 수의 환자를 대상으로 장기간 추적 관찰을 통해 입증되어야 할 것이다.

#### 싸이클로스포린(cyclosporin:CSA) 치료

류마티스 관절염 환자에서 CSA의 치료는 FDA의 공인을 받지 못했으므로 실험적인 치료로 간주되고

있다. CSA의 치료적 효과는 인터루킨-2 (interleukin-2)를 포함한 다른 T세포로부터 생성되는 싸이토카인들의 전사 및 분비를 특이하게 억제시키는데 기인한다. 많은 보고들이 치료 저항성(refractory) 류마티스 관절염에서 CSA의 효과를 기술하였다<sup>14,19,36,42</sup>. Yocum등<sup>42</sup>은 15명의 치료 저항성 류마티스 관절염 환자를 CSA 10mg/kg/d로 치료하여 40%이상의 질병 활성도의 감소를 관찰하였고 임상적인 호전은 아네르기(anergy), CD4:CD8 T세포비의 감소, 자연 살세포(natural killer cell)의 증가와 연관이 있는 것을 관찰하였다. 그러나 대상 환자 전예에서 신독성의 부작용이 나타나 임상적 적용은 회의적이었다. CSA를 5mg/kg/d이하로 투여한 여러 보고들에서는 임상적 호전을 보이면서 부작용이 감소하였다고 보고하였으나, 역시 약 30%의 신독성을 나타냈고 그 장기적인 영향을 예측할 수 없었다<sup>19,42</sup>. CSA는 치료자가 엄격한 기준에 따라 치료한다면 치료 저항성 류마티스 관절염 치료의 한 방법으로 선택될 수 있다. 저자들은 2명의 치료 저항성 류마티스 관절염 환자에서 CSA를 2mg/kg/d로 치료하고 있는데 각 5개월, 3개월의 추적 관찰기간 동안 50%이상의 질병 활성도의 감소를 보이고 있고 신독성은 관찰되지 않고 있다. CSA의 저용량 치료는 장기적인 부작용 여부만 확인된다면 치료 저항성 류마티스 관절염의 효과적인 치료제로 선택될 수 있을 것이다.

#### 백혈구반출술(Leukapheresis)

혈장반출술(plasmapheresis)은 1914년부터 사용해 왔던 방법이나 항체와 면역복합체를 제거하면 면역 반응을 오히려 증가시킬 수 있다는 이론 때문에 류마티스 질환에서의 사용은 꺼려져 왔다. 1976년에 홍반성 루푸스 환자들에서 성공적으로 사용된 이후<sup>25</sup> 류마티스 관절염의 치료에도 적용이 되었으나 관리화 임상 시험에서 그 효과를 입증하지 못하여<sup>16,31</sup> 널리 사용되지 않고 있었다. 혈장 반출술은 물리적으로 순환계의 임파구 또는 체액성 항체들을 제거함으로써 면역 조절 기능을 수행하는 실험적 치료로 분류된다. 최근 Amano 등이 류마티스 관절염 환자를 대상으로 간단한 "on-line filtration" 방법을 이용한 백혈구반출술로 큰 치료 효과를 얻었다고 보

고하였다<sup>6</sup>. "On-line filtration" 방법은 대상 환자로부터 500ml의 전혈을 채혈하여 Imugard와 같은 필터(filter)를 통과시킨 후 다시 대상 환자에게 걸러진 피를 주입하는 방법이다. 일주일 간격으로 4번의 집중 치료와 한달 간격으로 두 번의 집중 치료 후 통증, 악력(grip strength), 조조강직, 10m 보행 시간 등이 의미 있게 호전되었고, 임상 호전과 함께 CD8+ 세포, CD8+CD11b+ 세포가 의미 있게 감소함을 관찰하였다. 저자들도 치료 저항성 류마티스 관절염 환자 5명에서 "on-line filtration" 방법을 이용한 백혈구 반출술을 시행하였다. 결과는 예비적이거나 임상적 호전 및 면역학적 표지자들의 의미 있는 변화는 관찰할 수 없었다. 류마티스 관절염 환자에서의 백혈구반출술의 적용은 아직 실험적인 단계로 남아 있고 적용 대상의 범주를 규정짓는 작업이 선행되어야 할 것이다.

#### 감마 인터페론(interferon $\gamma$ )

감마 인터페론은 항체 특이성 면역 반응을 증가시키므로 오히려 T 세포 매개성 자가면역 반응을 유발할 수 있기에 류마티스 질환의 치료에 적용하는데 이론적 근거가 없다. 그러나 초기의 보고들에서 악성 종양을 감마 인터페론으로 치료할 때 관절 증상이 호전됨을 발견하면서 많은 임상 시험이 류마티스 관절염 환자를 대상으로 진행되었으나 엇갈린 결과가 보고되었다<sup>2,4,11,12,17,33,41</sup>. 저자들의 경험으로는 단기간 비관리화 임상 시험이지만 통계적으로 의미 있는 임상적 호전을 관찰하였다<sup>3</sup>. 류마티스 관절염에서 감마 인터페론의 작용 기전은 정립되지 않았으나 IL-1 이 유도하는 콜라게나제의 생성 감소, 호중구의 감소 등이 관여하리라고 추측된다. 관리화 임상 시험의 실패로 그 효과를 인정 받지 못했으나 특정 일부 환자에서는 효과가 있는 것으로 생각되고 선택된 대상환자를 중심으로 치료에 적용해 볼 수 있을 것이다.

#### 결 론

류마티스 관절염의 치료에 있어서 가장 중요한 변화는 1990년대에 들어서면서 대두된 강력한 조기치료를 내용으로 하는 치료 개념의 혁명, 즉 "파라다

임의 변화"라고 할 수 있다. "패러다임의 변화"는 분명히 치료의 큰 전환점이라고 할 수 있으나 여러 SAARD의 복합 치료에 의한 강력한 조기치료도 아직 경험적인 단계에 머물러 있다. 미래를 확신만으로 예측한다는 것은 불가능하다. 그러나 생명공학의 발전으로 질병 발생의 치명적인 단계를 차단할 수 있는 구체적인 치료제가 발견된다면 치료는 다시 한번 새로운 패러다임으로 전환될 것이다.

### 참 고 문 헌

- 1) 이수곤, 홍천수 : 류마티스관절염 환자에 대한 재조합 gamma-interferon의 효과에 대한 연구. 대한내과학회잡지 37:815-822, 1989.
- 2) 권기운, 변정원, 이오영, 전용철, 박병권, 김성윤 : 류마티스관절염 환자에 대한 Recombinant Interferon Gamma의 임상시험. 대한내과학회잡지 37:184-189, 1989.
- 3) 백경란, 신흥식, 김성민, 오명돈, 송영욱, 최강원 : 류마티스 관절염 치료에서 Recombinant Interferon-gamma. 임상약리학지 1:20-26, 1993.
- 4) 홍연식, 이상현, 김호연, 유대현, 김성윤 : 류마티스관절염 환자에 대한 Recombinant Interferon Gamma의 임상시험. 대한BRM 학회지 2:239-245, 1992.
- 5) Lee JS, Song JH, Lee CH, Yun MJ, Suh JS, Lee SK : Magnetic resonance imaging of the wrist in determining clinical remission of rheumatoid arthritis: preliminary results. 대한 류마티스 학회 제16차 춘계학술대회 초록집 p11
- 6) Amano K, Imazu M, Ezaki H : Therapeutic on-line fiber leukocyte filtration for rheumatoid arthritis. Artificial organs:14(suppl 2) :163-166, 1990.
- 7) American college of rheumatology Ad Hoc Committee on clinical guidelines: Guidelines for management of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 39:723-731, 1996.
- 8) Benson WG, Benson W Adachi JD : Remodeling the pyramid: The therapeutic target of RA. J Rheumatol 17:987-989, 1990.
- 9) Boers M, Ramsden M : Long acting drug combinations in rheumatoid arthritis: A formal overview. J rheumatol 18:316-324, 1991.
- 10) Boumpas DT, Austin HA, Vaughan EM : Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. Lancet 340: 741, 1992.
- 11) Cannon GW, Pincus SH, Emkey RD, Denes A, Cohen SA, Wolfe F, Saway PA, Jaffer AM, Weaver AL, Cogen L, Schindler JD : Double blind trial of recombinant interferon-gamma in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 32:964-975, 1989.
- 12) Cannon GW, Emkey RD, Denes A, Cohen SA, Saway A, Wolfe F, Jaffer AM, Weaver AL, Cogen L, Gulinello J, Kennedy, SM, Schindler JD : Prospective two-year follow up of recombinant Interferon-r in rheumatoid arthritis. J Rheumatol 17:304-310, 1990.
- 13) Choy EHS, Chikanza IC, Kingsley GH : Treatment of rheumatoid arthritis with single dose or weekly pulses of chimaeric anti-CD4 monoclonal antibody. Scand J Immunol 36: 291, 1992.
- 14) Dougados M, Awada H, Amor B : Cyclosporin in rheumatoid arthritis: A double blind, placebo controlled study in 52 patients. Ann Rheum Dis 41:248-249, 1982.
- 15) Dwosh IL, giles AR, Ford PM, Pater JL, Anastassiades TP, Queen's University Plasmapheresis Study Group: Plasmapheresis therapy in rheumatoid arthritis: A controlled, double-blind study. N Engl J Med 308:1124-1129, 1983.
- 16) Elliott MJ, Maini RN, Feldman M : Randomized double-blind comparison of chimeric monoclonal antibodies to tumor necrosis factor a versus placebo in rheumatoid arthritis. Lancet 344:1105, 1994.
- 17) Firestein GS, Weisman MH, Zvaifler NJ : Parenteral INF-( in rheumatoid arthritis: effect on disease activity and peripheral blood monocytes(abstract). Arthritis Rheum 30(suppl 4) :S115, 1987.
- 18) Forre O, the Norwegian Arthritis Study Group : Cyclosporin A(Sandimun) in rheumatoid arthritis: A double-blind placebo-controlled multicentre study. Scand J Rheumatol 85:57, 1990.
- 19) Fries JF : Reevaluating the therapeutic approach to rheumatoid arthritis: The "saw-tooth" strategy. J Rheumatol 17(suppl 22):12-

- 15, 1990.
- 20) Fries JF, Singh G, Lenert L : Aspirin, hydroxychloroquine, and hepatic enzyme abnormalities with methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 33:1611-1619, 1990.
- 21) Fuchs HA, Kaye JJ, Callahan LF, Nance EP, Pincus T : Evidence of significant radiographic damage in rheumatoid arthritis within the first 2 years of disease. *J Rheumatol* 16: 585-591, 1989.
- 22) McCarty DJ, Carrera GF : Intractable rheumatoid arthritis. Treatment with combined cyclophosphamide, azathioprine, and hydroxychloroquine. *JAMA* 248:1718-1723, 1982.
- 23) McCarty DJ : Suppress the rheumatoid inflammation early and leave the pyramid to the Egyptians. *J Rheumatol* 17:1115-1118, 1990.
- 24) Mitchell DM, Spitz PW, Young DY : Survival, prognosis, and cause of death in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 29:706-714, 1986.
- 25) Morran CJ, Parry HF, Mobray J : Plasmapheresis in systemic lupus erythematosus. *Br Med J* 1:1573-1574, 1977.
- 26) Pincus T, Callahan LF, Sale WG : Severe functional declines, work disability, and increased mortality in seventy-five rheumatoid arthritis patients studied over nine years. *Arthritis Rheum* 27:864-872, 1984.
- 27) Pincus T, Callahan LF : Taking mortality in rheumatoid arthritis seriously: Predictive markers, socioeconomic status and comorbidity. *J Rheumatol* 13:841-845, 1986.
- 28) Pincus T, Callahan LF, Vaughn WK : Questionnaire, walking time and button test measures of functional capacity as predictive markers for mortality in rheumatoid arthritis. *J rheumatol* 14:240-251, 1987.
- 29) Pincus T, Callahan LF : Remodeling the pyramid or remodeling the paradigm concerning rheumatoid arthritis: Lessons from Hodgkin's Disease and coronary artery disease. *J Rheumatol* 17:1582-1585, 1990.
- 30) Pincus T, Wolfe F : Treatment of rheumatoid arthritis: Challenge to traditional paradigms. *Ann Intern Med* 115:825-827, 1991.
- 31) Rothwell RS, Davis P, Gorden PA : A controlled study of plasma exchange in the treatment of severe rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 23: 785-790, 1980.
- 32) Scott DL, Symmons DPM, Coulton BL : Long-term outcome of treating rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 43:8-17, 1984.
- 33) Seiz M, Manz G, Franke M: Use of recombinant human gamma interferon in patients with rheumatoid arthritis. *Z Rheumatol* 45:93-99, 1986.
- 34) Sewell KL, Trentham DE : Pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Lancet* 341:283, 1993.
- 35) Smythe CJ : Therapy of rheumatoid arthritis. A pyramidal plan. *Postgrad. Med.*, 51: 31-39, 1972.
- 36) Tugwell P, Bombardier C, Gent M : Low dose cyclosporin versus placebo in patients with rheumatoid arthritis. *Lancet* 335:1051-1055, 1990.
- 37) Wassmer P, Neihart M, Hintermann U : Therapy of rheumatoid arthritis with CD4 monoclonal antibodies. *Arthritis Rheum* 33: S153, 1990.
- 38) Wilke WS : Combination therapy for rheumatoid arthritis: New paradigms for treatment. *Cleve Clin J Med* 60:101-102, 1993.
- 39) Wilske KR, Healey LA : Remodeling the pyramid- a concept whose time has come. *J rheumatol* 16:565-567, 1989.
- 40) Wolfe F, Hawley DJ : Remission in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 12:245-252, 1985.
- 41) Wolfe F : Clinical trial with R-IFN-g in rheumatoid arthritis, Biologically Based Immunomodulators in the Therapy of Rheumatic Disease. Edited by SH Pincus, DS Pisetsky, LJ Rossenwasser. New York, Elsevier, 1986.
- 42) Yocum DE, Klippel JH, Wilder RL : Cyclosporin A in severe, treatment-refractory rheumatoid arthritis. A randomized study. *Ann Intern Med* 109:863-869, 1988.
- 43) van der Heijde DM, van Leeuwen MA, van Riel PL, Koster AM, van't Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LBA : Biannual radiographic assessments of hands and feet in a three-year prospective follow up of patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 35:26-34, 1992.
- 44) Iannuzzi L, Dawson N, Zein N, Kushner I.

- Does drug therapy slow radiographic deterioration in rheumatoid arthritis : results of 3 comparative trials. *N Engl J Med* 309:1023-1028, 1983.
- 45) van Riel PL, van der Heijde DM, Nuvér-Zwart IH, van de Putte LB. Radiographic progression of rheumatoid arthritis : results of 3 comparative trials. *J Rheumatol.* 22:1797-1799, 1995.
- 46) van der Heijde DM, van Riel PL, Nuvér-Zwart IH, Gribnau FW, van de Putte LB. Effects of hydroxychloroquine and sulphasalazine on progression of joint damage in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1:1036-1038, 1989.
- 47) Weinblatt ME, Pollison R, Blotner SD, Sosman JL, Aliabadi P, Baker N. The effects of drug therapy on radiographic progression of rheumatoid arthritis. Results of a 36-week randomized trial comparing methotrexate and auranofin. *Arthritis Rheum* 36:613-619, 1993.
- 48) van der Heide, A, Johannes JWG, Jacobs , Bijlsma JWJ, Heurkens AHN, 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.