

원저

봉독약침이 류마티스 관절염 환자의 관절 통증, 종창 및 급성 염증 반응에 미치는 영향

이상훈 · 이현중 · 백용현 · 김수영 · 박재경 · 홍승재
양형인 · 김건식 · 이재동 · 최도영 · 이두익 · 이윤호

경희대학교 동서의학연구소 통증 및 신경의학연구팀

Abstract

Effects of Bee Venom on the pain, edema, and acute inflammatory reactant of Rheumatoid Arthritis patients

Lee Sang-hoon, Lee Hyun-jong, Baek Yong-hyeon, Kim Su-young,
Park Jae-kyung, Hong Seung-jae, Yang Hyung-in, Kim Keon-sik,
Lee Jae-dong, Choi Do-young, Lee Doo-ik and Lee Yun-ho

Research Group of Pain and Neuroscience, East-West
Medical Research Institute, Kyung-Hee University

Objective : In order to study the effects of bee venom(BV) on the pain, edema, and acute inflammatory reactant of rheumatoid arthritis(RA) patients.

Methods : Patients with RA who met the ACR(American College of Rheumatology) 1987 revised criteria for the diagnosis of RA were treated with the BV therapy twice a week for 3 months. Tender joint counts, swollen joint counts, Visual analog scale(VAS), morning stiffness, ESR, C-reactive protein(CRP) were analyzed before and after BV therapy.

* 이 논문은 2002년도 한국학술진흥재단과 경희대학교의 지원에 의하여 연구되었음 (KRF-2001-005-F00025)
This work was supported by Korea Research Foundation Grant and Kyung Hee University.
(KRF-2001-005-F00025)

· 접수 : 2003년 1월 11일 · 수정 : 2003년 1월 11일 · 채택 : 2003년 1월 25일
· 교신저자 : 이윤호, 서울특별시 동대문구 회기동 1번지 경희의료원 한방병원 침구과
Tel. 02-958-9204 E-mail : yunhohlee@unitel.co.kr

Results : The results as follows.

1. Tender joint counts in patients after BV therapy were significantly lower than those before BV therapy(9.0 ± 7.9 vs 15 ± 11.4 , $p=0.002$).
2. Swollen joint counts of the patients after BV therapy were significantly lower than those before BV therapy (5.0 ± 6.1 vs 1.5 ± 2.3 , $p=0.001$).
3. VAS in patients after BV therapy was significantly lower than those before BV therapy(60.8 ± 17.6 vs 38.0 ± 15.9 , $p=0.000$).
4. Duration of morning stiffness in patients after BV therapy was significantly reduced compared with that before BV therapy(119.1 ± 112.6 min vs 59.0 ± 89.7 min, $p=0.009$).
5. ESR and CRP were not significantly changed before and after BV therapy, suggesting BV itself could make inflammatory reaction as well as therapeutic effect.

Conclusions : BV therapy improved tender joint counts, swollen joint counts and duration of morning stiffness in this study, and further study is needed on long-term effect of BV therapy.

Key words : Bee venom, RA, pain, edema, acute inflammatory reactant

I. 서 론

대표적인 자가면역성 질환인 류마티스 관절염(rheumatoid arthritis)은 관절을 둘러싸고 있는 활막 조직의 만성 염증성 질환으로 연골과 골파괴로 인해 관절의 파괴와 변형을 초래한다. 인구의 약 1~2%에서 이환되며 주로 30~50대의 여성에서 호발하는 질환으로 여자에서 약 2~4배 많다¹⁾.

류마티스 관절염의 직접적인 원인은 아직 규명되지 않고 있으며, 발병기전 및 병태생리도 여러 갈래로 연구되고 있다. 그러므로 류마티스 관절염의 예방법이나 관절염이 발병하였을 때 궁극적으로 관절염을 근절시키는 획기적인 방법은 아직 없으며, 현재까지의 기존치료는 약물 치료, 외과적 수술 치료, 재활 및 물리 요법으로 크게 나눌 수 있다²⁾.

한의학에서 현재 류마티스 관절염에 많이 응용하고 있는 봉독요법은 꿀벌의 독낭에 들어있는 봉독을

추출, 가공하여 질병과 유관한 부위 및 穴位에 주입함으로써 刺鍼 효과와 봉독의 생화학적 특이물질이 인체에 미치는 약리 작용을 동시에 이용한 新鍼療法의 일종으로 기원전부터 민간요법의 하나로 각종 질환에 응용되어 왔다³⁾.

봉독요법에 대한 많은 연구가 활발하게 이루어지고 있는데 소염·진통에 관한 연구⁴⁾, 신경계에 미치는 영향⁵⁾, 면역기능에 미치는 효과⁶⁾, 항암효과⁷⁾ 등 다양한 분야에서 이루어지고 있으나, 임상적인 연구^{8),9)}는 아직 많지 않은 편이다.

본 연구는 2002년 5월 1일부터 9월 30일까지 경희의료원 침구과를 내원한 류마티스 관절염 환자 중 3개월의 연구 전과정을 누락없이 완료한 22명을 관찰하여, 봉독약침이 류마티스 관절염 환자의 관절의 통증, 종창 및 급성 염증 반응에 미치는 영향을 평가하였다.

II. 재료 및 방법

1. 연구대상

대상환자는 임상 시험 공고를 통해 경희의료원 침구과 외래에 내원한 1987년 미국 류마티스학회에서 정한 진단기준에 부합하는 류마티스 관절염 환자 중 3개월 이상의 기존 치료제에 효과가 없었던 사람을 선정하였다. Skin test 후 봉독 과민반응자, 임부 또는 수유부, 심혈관 장애자, 활동성 감염자 및 당뇨병 환자 등은 제외하였다. 기존의 복용중인 약물은 연구 기간 중 변경없이 그대로 복용하였다.

2. 봉독의 치료

매주 2회씩 3개월간 총 24회에 걸쳐 봉독약침을 피내주입하였다. 첫회 총용량을 0.2ml로 하고 부작용을 확인한 후 매회 0.2ml씩 증량하여 최고 1.0 ml를 주입하였다. 사용경혈은 염증이 나타난 부위의 국소취혈을 원칙으로 손은 원위지절관절(DIP), 근위지절관절(PIP), 중수지절관절(MCP), 완관절은 陽谷, 陽池, 陽谿, 大陵, 주관절은 曲池, 天井, 少海, 小海, 견관절은 肩髃, 肩髃, 슬관절은 鶴頂, 內外膝眼, 足三里, 陽陵泉, 陰陵泉, 족과관절은 丘墟, 申脈, 商丘, 照海를 기본으로 시술하였다.

3. 평가

평가는 치료전, 치료후 1개월, 2개월 및 3개월 후에 류마티스 관절염의 활동성을 평가¹⁵⁾하기 위한 주관적인 지표로 압통관절수, 종창관절수, 조조강직, 시각상사척도(visual analogue scale ; VAS)를 측정하였다. 또한, 객관적 지표로 치료전, 치료후 1개월, 2개월 및 3개월 후에 ESR, CRP 검사를 시행하였다. 구체적 측정방법은 다음과 같다.

· 압통 관절수 : 촉진하거나 관절을 수동적으로 과다하게 굴곡 혹은 신전시키는 방법으로 관절의 압통을 확인하여 측정하였다.

· 종창 관절수 : 육안으로 확인되는 관절내 삼출액

이 있거나, 촉진하여 관절낭이 팽창된 것을 확인하여 측정하였다.

· VAS : 통증 정도의 평가를 위하여 100mm의 자를 이용하여 VAS를 측정하였는데 0은 통증이 전혀 없는 상태, 100은 참을 수 없는 격심한 통증을 의미하였다.

4. 통계처리

압통관절수, 종창관절수, 조조강직, 시각상사척도(VAS)의 변화에 대한 검정은 통계프로그램 SPSS 9.0을 이용하여 paired t-test를 사용하여 검정하였고, 통계학적으로 유의한 차이가 있는지 5%의 유의수준에서 검정하였다.

III. 결 과

1. 환자의 특성

3개월의 연구 전과정을 누락없이 완료한 환자 22명 중 남자는 4명, 여자는 18명으로 평균 연령은 48 ± 11.0세였고, 남녀의 비는 1 : 9로 여자가 2~4배 많은 평균 성비보다 여자가 많았으며, 대상 환자의 평균 유병기간은 21개월(3개월~29년)이었다. 대상 환자의 체중은 57 ± 8.9kg, 신장은 160 ± 8.4cm였다 <Table 1>.

Table 1. Demographic Characteristics of Patients

Male / Female	4 / 18
Age (years)	48 ± 11.0
Duration (month)	21 (3 months ~ 29 years)
Height (kg)	57 ± 8.9
Weight (cm)	160 ± 8.4

2. 임상지표의 변화

1) 압통관절수(tender joint counts)

치료전 15.0±11.4에서 치료후 9.0±7.9로 감소하였고, 슬관절 등의 상대적으로 큰 관절보다는 수지관절 등 작은 관절에서 보다 빠른 효과를 나타내는 경향을 보였다<Table 2>.

2) 종창관절수(swollen joint counts)

치료전 5.0±6.1에서 1.5±2.3으로 감소하였고, 종창 역시 큰 관절보다는 작은 관절에서 보다 빠른 효과를 나타내었다<Table 2>.

3) 시각상사척도(Visual analogue scale)

치료전 60.8±17.6에서 치료후 38.0±15.9로 감소하였다<Table 2>.

4) 조조 강직(morning stiffness)

아침에 관절이 아프고 뻣뻣한 증상의 지속시간을 평가하였는데, 치료전 119.1±112.6분에서 59±89.7분으로 감소하였다<Table 2>.

Table 2. Change of tender joint counts, swollen joint counts, VAS, morning stiffness(mean ±SD.)

	Pre-Treatment	Post-Treatment	p-value*
tender joint counts	15.0±11.4	9.0±7.9	0.002
swollen joint counts	5.0±6.1	1.5±2.3	0.001
VAS	60.8±17.6	38.0±15.9	0.000
morning stiffness	119.1±112.6	59±89.7	0.009

* : Statistical significance was evaluated by paired t-test

Table 3. Change of ESR & CRP level

	Pre-Treatment	Post-Treatment
ESR>20	14	14
CRP>0.4	7	10
ESR>20 & CRP>0.4	7	9

5) 적혈구 침강속도(ESR) 및 C-반응성 단백 질(CRP)

치료전 ESR이 20 이상인 환자는 14명이었으며, 그중 치료 전후 ESR이 변함없이 20 이상인 환자는 13명이었으며, 치료후 ESR이 20 이상에서 20 이하로 하강된 환자는 1명, 치료전 ESR이 20 이하이었다가 치료후 20 이상으로 상승된 환자는 1명이었다.

치료전 CRP가 0.4 이상인 환자는 7명이었으며, 그중 치료 전후 CRP가 변함없이 0.4 이상인 환자는 5명이었으며, 치료후 CRP가 0.4 이상에서 0.4 이하로 하강된 환자는 2명, 치료전 CRP가 0.4 이하이었다가 치료후 0.4 이상으로 상승된 환자는 5명이었다.

또한, 치료전 ESR과 CRP가 20 이상, 0.4 이상인 환자는 7명이었으며, 그중 치료 전후 ESR과 CRP 모두 변함없이 높았던 환자는 5명, 치료전 ESR과 CRP가 각각 20 이상, 0.4 이상에서 치료후 ESR과 CRP 모두 정상범위로 감소한 환자는 1명, CRP만 정상범위로 감소한 환자가 1명이었으며, 치료후 ESR과 CRP 모두 20 이상, 0.4 이상으로 상승된 환자는 4명이었다<Table 3>.

IV. 고 찰

류마티스 관절염은 관절활막염이 점진적으로 진행되어 관절연골, 연골하골, 관절주위 연체조직의 파괴

를 초래하는 만성 염증성 질환이다. 류마티스 관절염의 직접적인 원인은 아직 규명되어 있지 않다. 그러나 대부분의 학자들은 약 30~40%의 유전적인 소인과 60~70%의 환경적인 요인들이 복합적으로 작용하여 관절염이 발생하는 것으로 추정하고 있다. 이러한 원인에 대한 면역조절 기전의 이상으로 인하여 만성 염증이 특히 관절을 중심으로 하여 지속되고 관련된 세포, 즉 임파구, 대식세포, 섬유화세포 등에서 분비된 각종 cytokine과 단백질분해효소를 비롯한 다양한 염증 유발 인자에 의해 조직의 손상이 지속적으로 일어난다고 인정되고 있다^{2),11)}.

류마티스 관절염은 발병 후 2년 이내에 약 60~70%에서 골미란이 발생하고, 일단 관절의 파괴가 진행하기 시작하면 병의 진행을 억제하기가 어렵기 때문에¹⁾, 현재는 처음부터 항류마티스제제를 적극적으로 사용하는 강력한 조기 치료 및 다양한 복합화학요법이 추천되고 있다. 그러나, 현재까지 류마티스 관절염을 확실히 완치하는 방법은 없어 다양한 치료법이 시도되고 있다.

본 연구에서는 현재 한의학계에서 실험적으로 소염·진통 및 면역체계를 정상화시키는 작용이 보고되었고 임상에서 관절염 치료에 널리 사용되고 있는 봉독¹⁰⁾을 이용하여 3개월 이상의 기존 치료제에 효과가 없었던 류마티스 관절염 환자를 대상으로 관찰하였다.

3개월의 치료 과정을 마친 환자 22명 중 남자는 4명, 여자는 18명으로 평균 연령은 48 ± 11.0 세였고, 남녀의 비는 1:9로 여자가 2~4배 많은 평균 성비보다 여자가 많았는데, 그 이유로는 단순 경구투여가 아닌 1주일에 2회씩 봉독약침 치료를 받기 위해 누락없이 3개월간 통원치료를 하는 것이 직장 근무 등의 문제로 남성보다는 여성의 비율이 연구 완료시점에서 상대적으로 높은 것으로 사료된다. 대상 환자의 평균 유병 기간은 21개월(3개월~29년)로 다양한 편차를 보였고, 대상 환자의 체중은 57 ± 8.9 kg, 신장

은 160 ± 8.4 cm였다.

류마티스 관절염은 대부분 다발성 관절염의 형태로 발병한다. 만일 어느 한 관절에서 시작되었다면 우선 외상이나 통풍 혹은 세균성 관절염, 척추 관절염을 의심하는 것이 순서이다. 그러나 류마티스 관절염도 적지 않게 초기에는 단일 관절염 형태로 발생하여 점차 다발성 관절염으로 진행할 수 있다. 이 증상 또한 6주 이상 지속되는 것이어야 한다. 만일 관절염이 3~4주 사이에 소실되거나 다른 관절로 이행하였다면 이는 류마티스 관절염보다는 바이러스성 관절염이나 류마티스열 및 반응성 관절염일 가능성이 많다²⁾. 본 연구에서는 촉진을 하거나 관절을 수동적으로 과다하게 굴곡 혹은 신전시키는 방법으로 관절의 압통을 확인하여 측정하였다. 치료전 15.0 ± 1.4 에서 치료후 9.0 ± 7.9 로 감소하였고, 슬관절 등의 상대적으로 큰 관절보다는 수지관절 등 작은 관절에서 보다 빠른 효과를 나타내는 경향을 보였다.

관절 종창의 원인은 관절내 삼출액, 활막의 비후, 관절주위 조직의 염증, 골조직의 확장, 관절의 지방 조직 등이다. 관절내 삼출액은 종종 눈으로 확인 할 수 있으며, 관절낭이 팽창된 경우 촉진이 가능하다. 최근에 외상을 받은 병력이 없으면서 삼출액이 촉진 가능한 경우는 대부분 활막염이다. 정상적인 활막은 매우 얇아서 촉진할 수 없지만, 류마티스 관절염에서 볼 수 있는 두꺼워진 활막은 촉진시 가루반죽을 만지는 것과 같은 양상이다¹⁶⁾. 본 연구에서는 육안으로 확인되는 관절내 삼출액이 있거나, 촉진하여 관절낭이 팽창된 것을 확인하여 측정하였다. 치료전 5.0 ± 6.1 에서 1.5 ± 2.3 으로 감소하였고, 종창 역시 큰 관절보다는 작은 관절에서 보다 빠른 효과를 나타내었다.

통증에 대한 정량적 평가를 위하여 많이 응용되고 있는 시각 상사 척도(VAS)를 100mm의 자를 이용하여 VAS를 측정하였는데 0은 통증이 전혀 없는 상태, 100은 참을 수 없는 격심한 통증을 의미하였으

며, 본 연구에서는 치료전 60.8 ± 17.6 에서 치료후 38.0 ± 15.9 로 감소하였다.

류마티스 관절염 환자는 관절통이 아침에 더 심한 것이 특징이다. 아침에 관절이 아프고 뻣뻣한 증상은 심하면 점심시간이 지나 오후까지 계속된다. 이 조조 강직의 지속되는 정도는 치료에 대한 효과를 예민하게 말하여 주기도 하는 것이다. 이렇게 1시간 이상 지속되는 강직현상이 6주 이상 장기간 계속될 때 류마티스 관절염을 의심하게 된다.

퇴행성 관절염 환자에서 보는 gelling 현상은 아침에 일어나서 수분이내에 소실되므로 아침에 관절이 뻣뻣하다고 해서 모두 류마티스 관절염을 의심해서는 안된다²⁾.

본 연구에서는 아침에 관절이 아프고 뻣뻣한 증상의 지속시간을 평가하였는데, 치료전 119.1 ± 112.6 분에서 59 ± 89.7 분으로 감소하였다.

류마티스 관절염의 활동성을 나타낼 수 있는 지표로 급성기 반응 물질(acute phase reactant)이 이용되는데 흔히 이용되는 것은 ESR과 CRP이다. ESR은 검사 방법의 간편성 때문에 널리 사용되고 있으며 이의 증가는 혈청 섬유소원이나 다른 혈청 단백질의 증가에 기인한다. 따라서 다른 혈청 단백질이 포함되어 있고, 여러 요소-연령, 성별, 실온, 빈혈정도, 체형과 측정 때까지의 시간-등에 의해 영향을 받는 비특이적 방법이다¹²⁾. 이에 반해 혈청 CRP는 정상인에서도 소량 존재하지만 조직손상을 받으면 몇 시간내에 급격히 상승하고 만성 염증 반응이 있는 경우 지속적으로 높아 있는 경향이 있으며 여러 인자에 의해 별 영향을 받지 않는 직접적인 검사 방법이다.

류마티스 관절염에서 활동성을 평가할 때 혈청 CRP는 기초 수준이 낮고, 빨리 증가하며 반감기가 짧으므로 시간 개념을 포함한 혈청 CRP가 ESR보다 더 나은 활동성 척도라는 의견이 대부분이지만, ESR은 기본적으로 수 주전의 활동성을 반영하는 시간포함 척도이므로 더 낫다는 주장^{13),14)}도 있다.

본 연구에서는 치료전 ESR이 20 이상인 환자는 14명이었으며, 그중 치료 전후 ESR이 변함없이 20 이상인 환자는 13명이었으며, 치료후 ESR이 20 이상에서 20 이하로 하강된 환자는 1명, 치료전 ESR이 20 이하이었다가 치료후 20 이상으로 상승된 환자는 1명이었다. 치료전 CRP가 0.4 이상인 환자는 7명이었으며, 그중 치료 전후 CRP가 변함없이 0.4 이상인 환자는 5명이었으며, 치료후 CRP가 0.4 이상에서 0.4 이하로 하강된 환자는 2명, 치료전 CRP가 0.4 이하이었다가 치료후 0.4 이상으로 상승된 환자는 5명이었다. 또한, 치료전 ESR과 CRP가 20 이상, 0.4 이상인 환자는 7명이었으며, 그중 치료 전후 ESR과 CRP 모두 변함없이 높았던 환자는 5명, 치료전 ESR과 CRP가 각각 20 이상, 0.4 이상에서 치료후 ESR과 CRP 모두 정상범위로 감소한 환자는 1명, CRP만 정상범위로 감소한 환자가 1명이었으며, 치료후 ESR과 CRP 모두 20 이상, 0.4 이상으로 상승된 환자는 4명이었다. 본 연구의 ESR과 CRP의 수치가 다른 류마티스 치료약물에 비해 치료 전후 감소의 폭이 작은 이유는 봉독이 인체에 주입되면 우선 면역반응을 유발하며 염증성 물질로 작용하는 기전이 있기 때문인 것으로 추정할 수 있다.

이상에서 봉독 치료는 류마티스 관절염 환자의 통증 및 종창된 관절의 수를 줄여 관절의 기능 소실을 지연 또는 억제할 수 있음을 관찰하였고, 보다 장기적인 추적 조사가 필요할 것으로 사료된다.

V. 결 론

1987년 미국 류마티스학회에서 정한 진단기준에 부합하고, 3개월 이상의 기존 치료제에 효과가 없었던 류마티스 환자 중 2002년 5월 1일부터 9월 30일까지 경희의료원 침구과를 내원하여 3개월의 연구

전 과정을 누락없이 완료한 22명을 관찰하여 다음의 결과를 얻었다.

1. 압통관절수(tender joint counts)는 치료전 15.0±11.4에서 치료후 9.0±7.9로 감소하여 통계학적으로 유의성(p=0.002)이 있었으며, 큰 관절보다는 작은 관절에서 보다 빠른 효과를 나타내는 경향을 보였다.

2. 종창관절수(swollen joint counts)는 치료전 5.0±6.1에서 치료후 1.5±2.3으로 감소하여 통계학적으로 유의성(p=0.001)이 있었으며, 큰 관절보다는 작은 관절에서 보다 빠른 효과를 나타내는 경향을 보였다.

3. 시각상사척도(Visual analogue scale)는 치료전 60.8±17.6에서 치료후 38.0±15.9로 감소하여 통계학적으로 유의성(p=0.000)이 있었다.

4. 조조강직(morning stiffness)는 치료전 119.1±112.6에서 치료후 59±89.7로 감소하여 통계학적으로 유의성(p=0.009)이 있었다.

5. 급성 염증 반응에서는 봉독의 면역반응이 초기에 염증을 유발할 수 있으므로 단기적으로는 ESR과 CRP의 수치에 뚜렷한 하강을 나타내지 못했으며, 보다 장기적인 추적 관찰이 필요할 것으로 사료된다.

IV. 참고문헌

1. 배상철. 류마티스 관절염 치료의 최신 지견. 가정의학학회지. 2001 ; 22(1) : 21-6.
2. 김성윤. 류마티스 관절염의 진단과 치료. 가정의학학회지. 1997 ; 18(11) : 1279-90.
3. 김지영, 고희균, 김용석, 박영배, 김창환, 강성길. 봉독약침요법의 항염증 작용에 관한 실험적 연구, 대한침구학회지. 1998 ; 15(1) : 317-31.
4. 윤형석, 김용석, 이재동. 통증관련 봉독연구에 대한 고찰. 대한 약침학회지. 2000 ; 3(1) : 157-175.
5. 임윤경, 강성길, 최도영. 족삼리 봉독약침자극이 Formalin-induced Pain Behavior 및 척수내 Fos 양성반응 신경세포의 활성화에 미치는 영향. 대한약침학회지. 2000 ; 3(1) : 141-155.
6. 이홍석, 고희균, 김창환, 강성길, 박영배, 김용석. Medline에서 검색한 봉독과 면역에 대한 고찰. 경희한의대논문집. 1997 ; 20 : 353-366.
7. 권기록, 고희균, 김창환, 강성길, 박영배, 김용석. 봉독약침자극이 3-MCA 유발 상피종에 대한 항암 및 면역반응에 미치는 영향. 대한침구학회지. 1997 ; 14 : 151-172
8. 김지훈, 이재동. 슬관절염에 대한 봉독약침의 임상적 고찰. 대한침구학회지. 1999 ; 16(3) : 25-38.
9. 김지훈, 이재동. 요추간판탈출증 환자 22례에 대한 봉독약침 치료의 요통평가지수를 이용한 임상보고. 대한한의학회지. 1999 ; 20(2) : 200-207.
10. 이재동. 봉독요법-임상활용방법을 중심으로-. 대한한의학회지. 2000 ; 21(3) : 3-8.
11. 김동집, 박동준. 류마티스관절염의 병인. 대한류마티스학회지. 1994 ; 1(1) : 1-12.
12. 송광순, 권경훈. 류마티드 인자 양성인 류마티양 관절염에서 혈청C-반응성 단백질의 의의. 계명의대논문집. 1991 ; 10 : 178-85.

13. Wolfe F. Comparative usefulness of C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1997 Aug ; 24(8) : 1477-85.
14. Devlin J, Gough A, Huissoon A, Perkins P, Holder R, Reece R, Arthur V, Emery P. The acute phase and function in early rheumatoid arthritis. C-reactive protein levels correlate with functional outcome. *J Rheumatol.* 1997 Jan ; 24(1) : 9-13.
15. American College of Rheumatology. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis : 2002 Update. *Arthritis Rheum.* 2002 Feb ; 46(2) : 328-46.
16. 서울대학교 의과대학 내과학교실편. 1996 최신 지견 내과학. 서울 : 군자출판사. 1997 : 1242-59.