류마토이드 관절염에 대한 Thymopentin의 치료효과에 관한 임상적 연구

한양대학교 의과대학 내과학교실, 류마티스센터

유대현 · 배상철 · 박찬현 · 김성윤

서 론

류마토이드 관절염은 관절의 파괴를 초래하는 다발성 관절염을 특징으로 하는 만성 염증 질환으로 정확한 발병기전은 아직 규명되지 않고 있으나, 면역유전학적인 이상에 의해 발생하는 자가면역 질환으로 인정되고 있다. 기존의 항류마티스 제제는 많은 환자에서 임상적 소견과 검사 성적의 호전을 유도할 수 있으나, 몇 가지 제제에 반응이 없거나 심각한 부작용이 있는 환자에 대한 치료방침은 아직 확립되어 있지 않고 있는 실정이다. 그러므로 류마토이드 관절염의 발병기전에 근거를 두고 면역체계의 이상을 교정하는 면역조절요법이 시도되고 있다.

Thymopentin (TP—5)은 흉선 호르몬인 thymopoietin의 기능을 거의 보유하고 있는 합성물질로서 동물실험상 몇 가지 면역조절기능을 가지고 있는 것으로 알려져 있다[1]. 이런 기능을 이용하여 면역결핍질환[2], 류마토이드 관절염[3~5], 전신 경화증[6], 나병을 비롯한 일부 감염질환[7~9]의 치료에 이용되고 있다.

류마토이드 관절염에 대한 3주간의 thymopentin 정주요법은 그 임상적 효과가 이미 알려져 있으나[3~5] 장기간의 치료시에 유발되는 효과에 대한 자료는 아직 미비한 실정이다. 이에 저자들은 1990년 5월부터 1991년 1월까지 20명의 류마토이드 관절염 환자를 대상으로 thymopentin을 사용하여 류마토이드 관절염에 대한 thymopentin의 치료효과와 부작용을 분석하였다.

接 受 : 91年 4月 8日

대상 및 방법

1. 대 상

대상환자는 1987년 ARA에서 개정한 류마토이드 관절염의 진단기준[10]에 부합되어 한양대학병원 류마티스센터에서 추적 중인 류마토이드 관절염 환자 20명으로 선정하였다. 이들은 최소한 6개월 이상의 병력을 가진 성인형 류마토이드 관절염 환자로서 최소한 한 가지 이상의 항류마티스제제에 반응이 없었던 환자일 경우에 한하였다.

대상환자의 선택기준은 다음과 같은 6가지 항목 중 최소한 3항목 이상에 부합될 경우에 한하였다. 선택기준은 1) 최소한 6관절 이상에서 관찰되는 관절의 부종 2) 아침강직이 45분 이상 3) 혈침속도가 20 mm/hr 이상 4) 압통이 있는 관절의 수가 9개 이상 5) 운동시 동통이 있는 관절이 9개 이상 6) 기능적 단계(ARA functional class)가 2단계 이상일 때로 선정하였다. 단 심각한 내과질환이 동반되었거나 최근 1개월 내에 관절강내 corticosteroid 주사를 한 경우와 임신 또는 수유중인 환자는 배제하였다.

2. 방 법

대상환자는 thymopentin을 사용하는 기간 중 corticosteroid와 항류마티스 제제를 사용하지 않았으며 기존의 소염 진통제는 용량과 약제를 변화하지 않고 계속 투여하였다. Thymopentin은 주당 3회, 총 8주간 투여하였고 치료종결 후 4주간 임상경과를 관찰하였으며 thymopentin 50 mg과 10 ml의 생리식염수를 혼합하여 10분간 균일한 속도로 정주하였다. 혈액검사와 혈침속도, 임상적 검사를 매 2주마다 시행하였고, 임상검사는 아침강직의 지속 시간, Ritchie articular index, sphy-

gnoomanometer를 이용한 손의 악력(hand grip strength), 관절부종지수, 운동시와 휴식시의 통증이 있는 관절의 수, visual analog scale을 이용한 동통에 대한 환자의 판단(patient's self assessment of pain)등 7가지 종목을 검사하였다. 아울러 질병의 활성도를 무증상에서 중증까지 5단계로 구분하여 치료자가 판정하였다. 반응군은 thymopentin 치료후 6~8주에 질병의 활성도가 1단계 이상 호전된 경우이거나, 각 임상검사 항목과 혈침속도 중 최소한 4종목 이상에서 치료전과 비교하여 30% 이상의 호전이 있을 경우에 반응군으로 분류하였다.

결 과

1. 대상환자군의 임상상

20명의 대상환자 중 19명이 여자였고 평균 연령은 48.1세였다. 평균 유병기간은 9.6년이었고 2년에서 30년까지 다양한 분포를 보였다. 이 중 혈청 류마토이드 인자는 17명에서 양성이었으며 해부학적 단계는 1단계 1명, 2단계 3명, 3단계 12명, 4단계 4명이었고, 기능적 단계는 2단계가 4명, 3단계가 16명으로 분류되었다(Table 1).

Thymopentin 치료 전 사용하였던 항류마티스 제제는 methotrexate, d-penicillamine, auranofin등의 순으로 많았으며 평균 사용기간은 12.2개월이었고, 이 중 병합요법은 17명에서 시행하였다(Table 2).

Table 1. Baseline Characteristics of the 20 Rheumatoid Arrthritis Patients

Characteristics	
Number of patients	20
No. of female patients	19
Mean Age (years)	48.1
Mean duration of disease (years)	9.6
No. of seropositive	17
ARA functional class	
I (complete)	0
II (adequate)	4
III (limited)	16
IV (incapacitated)	0
ARA anatomical grade	
grade I	1
grade II	3
grade III	12
grade IV	4

2. 치료효과의 분석

대상환자 중 6~8주에 시행한 검사에서 반응군으로 분류된 환자는 11명으로 55%를 차지하였고 9명은 무반응군이었다. 반응군 11명 중 기능적 단계의 향상은 2명에서만 관찰되었고 9명은 기능적 단계의 호전은 없이 경미한 증상의 호전만 관찰되었으며 무반응군 9명 중 2명은 thlymopentin 치료 전보다 악화하였다(Table 3).

1) 검사실 성적

Thymopentin 치료기간 중과 치료 후 4주간의 추적기간 중 간 기능 검사와 혈액 검사상의 변화는 유의하지 않았다. 혈침속도는 8주까지 큰 변화가 없었으나 10주와 12주째에 약간 유의한 감소를 관찰할 수 있었다. 즉 치료 전 48.7 mm/hr에서 12주째 42.6 mm/hr로 감소하였다(Table 4). 반응군에서는 혈침속도의 감소는 6주째에 유의한 감소를 보였으나 30% 이상 감소한 경우는 3명에서만 관찰되었다. 그러나 본 연구에서 14주째 시행한 혈침속도는 결과를 명시하지 않았으나 치료 전과 유

Table 2. Slow Acting Antirheumatic Drugs Before Entry to Thymopentin Trial

Antirheumatic drug	Number of patients
Injectable gold	2
Auranofin	7
Hydroxychorquine	3
D—penicillamine	10
Methotrexate	13
Azathioprine	6

Table 3. The Changes of Rheumatoid Activity After TP—5

	Responder	Nonresponder
Number of patients	11	9
Remission	0	0
Moderate improvement	2	
Minimal improvement	9	
Unchanged		7
Worsened		2

사한 수준으로 재상승하였다.

2) 임상검사 성적

임상검사 종목 중 치료 후 유의한 차이를 보인 항목은 관절부종지수, 통증이 있는 관절의 수와 Ritchie articular index였으며 이 중 6주와 8주째에 가장 현저한 호전율을 보인것은 휴식시의 관절통증이 있는 관절의 수(32.5%)와 Ritchie articular index (27.4%)였다. 악력의 호전은 8주째 우측은 22.7%, 좌측은 25.1%의 호전을 보였으나 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. 그러나 손의 악력도 치료반응군에서 6주~8주 이후부터 유의한 차를 보였다(Table 5).

임상적 검사종목은 치료종결후 4주까지는 심한 악화를 보이지 않았으나 치료종결 후 6주에는 다시 치료 전 수준으로 악화되었고 치료종결후 6주까지 호전된 경우는 3예에 불과하였다.

3) 부작용

부작용은 3예에서 발견되었으나 전부 일시적이었고 특별한 치료 없이 자연소실 되었으며 부작용으로 인해 치료를 중단한 환자는 없었다.

부작용은 주사부위의 발적과 한전, 수면시간의 연장, 전신쇠약감이 각각 1예에서 관찰되었다.

Table 4. The Changes of Laboratorial Findings with TP-5

	Baseline	4week	8week	12week
ESR (mm/hr)	48.7	46.0	44.6	42.6*
Hemoglobin (g/dl)	11.0	10.8	10.7	11.2
Leukocyte (/mm^3)	8795	9395	9625	10080
Platelet (/mm^3)	378400	374900	372800	361550

* means P-value < 0.05

Table 5. The Changes of Clinical Variables with TP-5

Variables	Base-line	4 week	8 week	12 week
Ritchie index	18.2	15.5	13.2#	13.1+
Rt. grip strength (mmHg)	19.4	22.4	23.8	24.0
Lt. grip strength (mmHg)	18 3	20.3	22.9	23.3
Swollen joint score	39.6	35.8	32.0*	30.7+
No. of pain on rest	11.4	9.7	7.7#	7.7#
No. of pain on motion	19.1	17.1	14.4#	14.2#
Morning stiffness (min)	99.0	94.0	79.0	75.0
Assessment of pain	65.1	59.7	54.5+	52.5+

* means P-value < 0.05
\+ means P-value < 0.025
\# means P-value < 0.01

고 안

Thymopoietin은 소의 흉선에서 처음 분리된 흉선호르몬으로서 흉선의 상피세포에서 분비되며 근신경전도(neuromuscular transmission)에 영향을 줄 뿐만 아니라 몇 가지의 면역조절기능을 보유하고 있다[1,11]. Thymopentin은 전구물질인 thymopoietin의 생리적인 기능을 거의 보유하고 있는 합성 pentapeptide로서 thymopoietin을 구성하는 49개의 아미노산 배열[12] 중 32~36번에 해당하는 Arg-Lys-Asp-Val-Tyr의 분자구조를 가지고 있다.

Thymopentin의 면역조절 작용의 기전은 아직까지 정확하게 밝혀져 있지는 않으나 동물실험 결과 다음과 같은 몇 가지 면역조절기능이 알려져 있다. 즉 T-세포의 표현형 분화를 촉진하고[13,14], suppressor, helper, cytotoxic T-세포군으로의 분화를 촉진하는 반면[15~19] B-세포의 표현형 분화는 억제하며[14], 특수한 항체반응을 억제하는 것으로 알려져 있다[20]. T 임파구에 대한 효과는 흉선내에서는 cyclic AMP를 증가시켜서 유발되며 말초혈액에서는 cyclic GMP를 통해 효과를 나타내고 아울러 비정상적인 면역반응을 정상화시킬 수 있다고 알려져 있다[1]. 이러한 면역학적인 기능으로 인하여 류마토이드 관절염, 전신경화증, 면역결핍질환과 나병을 비롯한 몇몇 감염질환의 치료에 시도되고 있다.

Thymopentin은 단순히 아미노산의 연결로 이루어진 peptide이므로 혈중의 peptidase에 의해 쉽게 분해되어 반감기는 약 30초로서 매우 짧지만 1회 정주로서 최소한 5일간 임파구에 영향을 줄 수 있다고 하며 특히 T 임파구에 대한 효과가 가장 현저하다[21,22]. Thymopentin은 투여방법과 용량에 따라 효과가 다르며 다양한 투여 방법이 시도되었으나[23~26] 류마토이드 관절염에 대한 치료는 50 mg을 10분간 정주하는 방법이 가장 우수하다고 인정되고 있다[3~5]. 그 이유는 너무 빠르거나 늦은 투여는 수용체의 탈감작화(desensitization)을 일으켜서 수용체의 down regulation 현상을 일으킬 수 있으므로 thymopentin이 수용체에 충분히 결합할 수 있도록 하는 투여시간이 치료효과에 큰 영향을 미친다고 설명되고 있

다[5].

류마토이드 관절염에 관한 thymopentin의 치료효과는 본 연구와 동일한 투여법으로 3주간 thymopentin을 투여하여 대조군에 비해 현저하게 임상증상이 호전된 소견을 Malaise등을 위시한 몇 연구자가 보고하였으며 임상적 효과는 치료종결 후 3~6주까지 일부 지속되었다[3~5]. 그러나 말초혈액의 CD4/CD8 ratio와 같은 면역학적 소견[4]과 C-reactive protein이나 혈침속도의 향상은 관찰되지 않았으나[3~5] Kantharia등[4]은 항원에 대한 피부반응의 정도가 증가되는 현상을 보고하였다. Malaise등[3]은 3주간의 단기적인 치료로는 검사실 소견의 호전을 기대할 수 없을 것으로 추측하여 장기간의 치료를 제안하였다. 그러나 지금까지의 연구에 의하면 thymopentin의 가장 큰 장점은 기존의 2차 항류마티스 제제와는 달리 치료 3주일 이내에 임상소견의 호전이 관찰되는 반면 부작용은 아주 경미한 것으로 인정되고 있다.

본 연구에서는 임상소견의 호전이 약 6주 경에 관찰되어 다른 연구결과보다 임상소견의 호전이 다소 늦게 관찰되었다. 그 이유는 다른 연구에 비해 대상환자의 수가 통계적 의의를 두기에는 적었고, 대상 환자군이 항류마티스 제제에 반응이 없는 비교적 심한 환자들이었고, 사용된 thymopentin의 제형에 사로 다른 점이 있을 수 있으며 3명을 제외하고는 외래환자를 대상으로 하였기 때문에 효과가 낮은 것으로 사료되어 더 많은 수의 환자를 대상으로 하는 연구가 필요할 것으로 사료된다. 8주간의 치료에도 혈침속도의 유의한 호전은 관찰되지 않았으나 10주, 12주째에는 호전된 소견을 보였으며, 결과는 명시되지 않았으나 14주째에는 다시 상승하여 향후 유지요법에 관한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

본 연구에서는 11명 (55%)에서 임상적인 호전이 관찰되었으나 관해는 없었고 ARA functional class가 1단계 이상 호전된 경우는 단 2예에서 관찰되었다. 임상적 검사중 관절압통지수, 관절부종지수, 동통이 있는 관절의 수, 환자의 평가가 유의한 호전을 보였다. 손의 악력은 22.7~25.1%로 상승하였으나 손의 악력을 검사할 수 없는 심한 변형이 동반된 3명의 환자 때문에 통계적인 차이는 없었다. 그러므로 thymopentin은 8주간의 치료로 강력한 항류마티스 작용을 보이지 않는 것으로 생각되며 향후 장기적인 치료로 유발되는 효과에 관한 연구가 기대된다.

Thymopentin은 과거 연구에서 부작용이 경미하다고 알려져 있고 3주간의 치료에도 수면증가, 주사부위의 발적, 알러지반응 이외에는 큰 부작용이 없으며 본 연구에서도 심각한 부작용은 발견되지 않았다. 그 이유는 짧은 반감기에 의한 것으로 사료되며 약제의 안정성은 이미 잘 알려진 바 있다.

임파구에 대한 영향 이외에도 다형백혈구의 탐식작용에 미치는 영향을 기대하여 Pipino등[27]은 adhesive capsulitis, tendinitis의 치료에 thymopentin을 이용하여 비교적 좋은 효과를 보고하였다. 저자들의 미발표된 성적에 의하면 관절강내 주사를 슬관절을 침범한 5명의 류마토이드 관절염 환자에게 주 1회 주사하여 2예에서 일시적으로 약 3~4일간 증상이 호전되는 현상을 관찰하였다. 나머지 3예에서는 지속적인 효과를 관찰할 수 없었으나 관절강내 주사로 인한 부작용은 관찰되지 않았다. 향후 thymopentin의 관절강내 주사법과 국소침투요법에 관한 연구가 기대된다.

본 연구는 대상환자의 수가 비교적 적고, 대조군이 없는 연구였지만 thymopentin은 8주간의 치료기간 중 심각한 부작용 없이 사용할 수 있었다. 대상환자 20명중 11명(55%)에서 임상증상의 호전이 관찰되었으나 thymopentin의 항류마티스 효과는 강력한 수준은 아닌것으로 사료되며 methotrexate를 제외한 기타 항류마티스제제 보다는 빠른 임상소견의 호전을 보였다. 그러나 투여방법의 제한으로 인하여 외래에서 광범위하게 사용하기에는 불편한 점이 많고, 아직 대중적으로 사용하기에는 효과에 비해 cost가 높으며 검사성적의 호전이 뚜렷하지 않은 점들이 문제점으로 생각된다. 향후 보다 간편한 투여방법 및 유지요법의 개발, 타약제와의 병합요법에 관한 연구와 기존의 항류마티스 제제와는 항류마티스 작용의 강도의 비교에 관한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

결 론

저자들은 류마토이드 관절염 환자 20명을 대상으로 thymopentin을 8주일 간 투여하여 thymopentin의 항류마티스 효과와 부작용을 분석하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 대상환자 20명중 반응군으로 분류된 환자는 11명으로 55%를 차지하였다.

2) 반응군 11명중 ARA functional class의 호전은 2명에서 관찰되었고 9명은 경미한 임상소견의 호전이 있었다. 무반응군 9명중 7명은 변화가 없었고 2명은 치료전 보다 악화하였다.

3) 혈침속도는 8주까지 유의한 변화가 없었으나 10주와 12주째에 치료전보다 감소하였으며 혈액검사상 혈색소치, 백혈구수, 혈소판수의 변화는 없었다.

4) Ritchie index, 관절부종 지수, 운동시와 휴식시의 통증이 있는 관절의 수와 환자의 통증에 대한 평가는 thymopentin 치료 후 6주~8주에 호전되었고 치료종결 후 4주간 지속되었다. 그러나 악력과 아침강직의 지속시간은 유의한 차이가 없었다.

5) 부작용은 3명에서 관찰되었으나 특별한 치료 없이 소실되었고 부작용으로 인하여 약제의 투여를 중단한 예는 없었다.

이상의 결과로 thymopentin은 일부 환자에서 임상증상의 호전을 비교적 빨리 유도한 수 있었으며 치료종결 후 4주까지 심한 변화를 보이지 않았다. 심각한 부작용은 관찰되지 않았으나 8주간의 치료로 현저한 증상의 호전은 관찰되지 않았다. 향후 간편한 투여방법의 개발과 타 약제와의 병합요법 및 항류마티스 작용의 비교, 유지요법에 관한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

= **Abstract** =

Thymopentin in the Treatment of Rheumatoid Arthritis

Dae Hyun Yoo, M.D., **Sang Cheol Bae**, M.D.
Chan Hyun Park, M.D. and **Seong Yoon Kim**, M.D.

Rheumatism Center, Department of Internal Medicine, College of Medicine, Hanyang University, Seoul, Korea

Thymopentin is a synthetic pentapeptide corresponding to residues of 32~36 of the parent thymic hormone, thymopoietin, and has been shown to have some immunomodulating actions, especially on T lymphocytes. Thymopentin was used in the treatment of rheumatoid arthritis, and its clinical efficacy was noted by a few investigators. We experienced the antirheumatic effect and side reaction of thymopentin in 20 patients with active rheumatoid arthritis. The results were as follow:

1) Eleven out of the 20 patients studied were classified as responders.

2) With thymopentin treatment, clinical rheumatic activity improved moderately in 2 patients, minimally in 9 patients, uchanged in 7 patients, and worsened in 2 patients.

3) ESR was changed after the 10th and 12th week but not changed during thymopentin therapy.

4) The Ritchie articular index, swollen joint score, the number of painful joints on motion and rest, and the patient's self-assessment of pain improved between the 6th and 8th week, but the grip strength of both hands and the duration of morining stiffness were not changed significantly.

5) Side reactions were found in only 3 patients and eliminated without specific medical intervention.

In summary, thymopentin could be administered without serious side effects for 8 weeks. Although the clinical effect was noted after 6 weeks of treatment, the antirheumatic effect of thymopentin was not significant. It may be necessary to conduct further studies regarding a more simple method of administration, combination therapy with conventional DMARD, and maintenance therapy of thympentin.

Key Words: Thymopentin, Rheumatoid arthritis

REFERENCES

1) Goldstein CT, Audhya TK: *Thymopoietin to thymopentin, experimental studies. Surv Immunol Res 4(supple I):1, 1985*

2) Aiuti F, Fiorilli M, Quinti I, Seminara R, Businco L, Galli E, Rossi P, Goldstein G: *Thymopoietin pentapeptide tratment of primary immunodeficiencies. Lancet I :551, 1983*

3) Malaise MG, Hauwaert C, Franchimont P, Bach-Anderson R, Gross D, Gerber H, Gerschpacher H, Stocker H, Bolla K: *Treatment of active rheumatoid arthritis with slow intravenous injection of thymopentin, a double blind placebo controlled randomised study. Lancet 1:832, 1985*

4) Kanthria BK, Goulding NJ, Hall ND, Davis J, Maddison PJ, Bacon PA, Farr M, Wojtulewski A, Englehart KM, Liyanagl SP, Cox NL: *Thymopentin in the treatment of rheumatoid arthritis. Br J Rheumatol 28:118, 1989*

5) Franchimont P, Hauwaert C, Bolla K: *Controlled open clincial study with Immunox (TP-5) in the treatment of active rheumatoid arthritis. Schaffausen, Switzerland: Documaentation CILAG Ltd, TPH 01579, 1983*

6) Giordano N, Biasi G, Taddeo A,Marcolongo R, Bertelletti D: *An immunomodulating drug, thymopentin, in the treatment of progrssive systemic sclerosis. Clin Rheumatol 8:293, 1989*
7) Castells A, Terencio J, Ramirez A, Sundal E, Bolla K: *Thymopentin treatment in patients with chemotherapy-resistant lepromatous leprosy. Surv Immunol Res 4 (Supple I):63, 1985*
8) DeMaubeuge J, Haneke E, Djawari D, Wolff K, Stingl G, Molin L, et als: *Thymopentin treatment of herpes simplex infection, an open monitored multicenter study. Surv Immunol Res 4 (Supple I): 30, 1985*
9) Clumeck N, Cran S. Van de Perre P, Mascart-Lemone F, Duchateau J, Bolla K: *Thymopentin treatment in AIDS and pre-AIDS patients. Surv Immunol Res 4 (Supple I):58, 1985*
10) Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, Healy LA, Kaplan SR, Liang MH, Luthra HS, Medsger TA, 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, 1988*
11) Goldstein G: *Isolation of bovine thymin, a polypeptide hormone of the thymus. Nature 274:11, 1974*
12) Schlesinger DH, Goldstein G: *The aminoacid sequence of thymopoietin II. Cell 5:361, 1975*
13) Basch RS, Goldstein G: *Antigenic and functional evidence for the in vitro inductive activity of thymopoietin on thymocyte proecursors. Ann NY Acad Sci 249:290, 1975*
14) Scheid MP, Goldstein G, Boyse E: *The generation and regulation of lymphocyte population. J Exp Med 148:1727, 1978*
15) Lau CY, Freestone JA, Goldstein G: *Effect of thymopoietin pentapeptide on autoimmunity, TP-5 suppression of induced erythrocyte autoantibodies in C_3H mice. J Immunol 125:1634, 1980*
16) Weksler ME, Innes JB, Goldstein G: *Immunologic studies of aging* IV, *age contribution of thymic involution to the immune deficiencies of aging mice and reversal with thymopoietin 32~36. J Exp Med 148:996, 1978*
17) Sunshine GH, Basch RS, Goffrey RG, Cohen KW, Goldstein G, Hadden JW: *Thymopoietin enhances the allogenic response and cyclic GMP levels of mouse peripheral thymus-derived lymphocytes. J Immunol 120:1594, 1978*
18) Lau CY, Goldstein G: *Functional effect of TP-5 on cytotoxic lymphocyte precursors unit (CLP-U). I. Enhancement of splenic CLP-U in vitro and in vivo after suboptimal antigenic stimulations. J Immunol 124:1861, 1980*
19) Lau CY, Wang EY, Goldstein G: *Effects of thymopoietin pentapeptide on experimental tumours I. TP-5 relieves immunosuppression in tumour-beaing mice. Cell Immunol 66:217, 1982*
20) Duchateau J, Delespesse G, Bolla K: *Phase variation in the modulation of human immune response. Immunol Today 4:213, 1983*
21) Tischo JP, Patrick JR, Weintraub HS, Chasing M, Goldstein G: *Short in vitro half-life of thymopoietin 32~36 pentapeptide in human plasma. Int J Pept Prot Res 14:479, 1979*
22) Diperri T, Laghipasinis F, Auteri A: *Immunokinetics of a single dose of thymopoietin pentapeptide. J Immunopharmacol 2:567, 1980*
23) Veys EM, Huskisson EC, Rosenthal M, et al: *Clinical responses to therapy with thymopentin (TP-5) in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 41:441, 1982*
24) Thrower PA, Doyle DV, Scott J, Huskisson EC: *Thymopentin in rheumatoid arthritis. Rheumatol Rehab 21:72, 1982*
25) Weaver AL, Churchill MA, Jacobs AJ: *Treatment of refractory rheumatoid arthrits with thymopoietin pentapeptide. (Abstract) Arthritis Rheum 27 (Suppl): 46, 1984*
26) Veys EM, Mielants H, Verbruggen G, et al: *Thymopoietin pentapeptide (thymopentin, TP-5) in the treatment of rheumatoid arthritis. a compilcation of several short and longterm clincial studies. J Rheumatol 11:462, 1984*
27) Pipino F, Vittore D: *Experience with thymopentin in the treatment of periarthritis and gonarthrosis by local infiltration. Drug Res 38:116, 1988*