

원저

榆白皮, 桂枝, 牛膝, 蜂毒 및 牛黃·熊膽·麝香복합제제 藥鍼이  
mouse의 LPS誘發 關節炎의 血液學的 變化에 미치는 影響

도원석 · 김경호 · 김갑성

동국대학교 한의과대학 침구학교실

Abstract

Effects of Aqua-acupuncture(Cortex Ulmi Pumilae, Ramulus Cinnamomum, Radix Achyranthis, Apitoxin, Calculus Bovis·Fel Ursi·Moschus compound) in Mice with Lipopolysaccharide Induced Arthritis

Do, Won-Seok · Kim, Kyung-Ho · Kim, Kap-Sung

Department of Acupuncture & Moxibustion, college of Oriental Medicine  
Dong-Guk University

**Objective** : The purpose of this study is to investigate the effects on WBC counts and each differential of neutrophils, lymphocytes, monocytes in whole blood sample of each experimental Aqua-acupuncture treated mice groups(Cortex Ulmi Pumilae(CU), Ramulus Cinnamomum(RC), Radix Achyranthes(RA), Apitoxin(BV), Calculus Bovis·Fel Ursi·Moschus compound(BUM)).

**Materials & Method** : All the BALB/c mice used in this study were bred and maintained in our pathogen-free mouse facility and were 6 weeks of age at the start of the experiment. The experimental model of arthritis was induced by injecting 300µg/kg LPS to all mice knee joint. The each of Aqua-acupuncture(Cortex Ulmi Pumilae, Ramulus Cinnamomum, Radix Achyranthes, Apitoxin, Calculus Bovis·Fel Ursi·Moschus compound) was injected into GB34(陽陵泉) of mice groups every other day for 6 times. And the WBC counts and each differential of neutrophils, lymphocytes, monocytes were measured at the 3rd, 7th and 14th day after LPS injection.

**Results** : 1. The WBC counts were significantly decreased compared with the control(CON) group in every Aqua-acupuncture groups at all days. And at the 14th day, BV & BUM groups were more significantly decreased than RA group.

·접수 : 1월 9일 ·수정 : 1월 15일 ·채택 : 1월 17일  
·교신저자 : 김갑성, 경북 경주시 용강동 357, 동국대 경주한방병원 침구과(Tel. 054-770-1558)  
E-mail : kapsung@unitel.co.kr

2. The Neutrophil's ratio was significantly increased compared with the CON group in CU & RC groups at the 3rd day and RC group was more significant than CU group. But at the 7th and 14th day, every Aqua-acupuncture groups were significantly increased compared with the CON group and at the 7th day, RC group was more significant than RA, BV & BUM groups and at the 14th day, RC, BV & BUM groups were more significant than RA group.

3. The Lymphocyte's ratio was significantly decreased compared with the CON group in RC group at the 3rd day. At the 7th day, CU, RC & BV groups were significantly decreased compared with the CON group. At the 14th day, every Aqua-acupuncture groups were significantly decreased compared with the CON group and RC group was more significant than RA group.

4. The Monocyte's ratio was significantly decreased compared with the CON group in every Aqua-acupuncture groups at the 7th day. At the 14th day, BV & BUM groups were significantly decreased compared with the CON group.

**Conclusion :** According to the above results, it was concluded that CU & RC groups were more effective at the early period of this experiment, and at the latter period, BV & BUM groups were more effective than others. RA group was less effective than others.

**Key words :** Rheumatoid arthritis, Ulmi Pumilae, Cinnamomum, Achyranthes, Apitoxin, Calculus Bovis·Fel Ursi·Moschus, Aqua-acupuncture, WBC count, Neutrophil's ratio, Lymphocyte's ratio, Monocyte's ratio.

## I. 서론

「黃帝內經 素問 痺論」<sup>20)</sup>에 “風寒濕三氣雜至, 合以爲痺也.”라 한 이래 여러 文獻에서 痺證에 대해 言及하는데 痺證은 肢體의 關節痠痛, 運動障礙, 短氣 自汗出 등의 症狀을 수반하고 現代의학에서의 關節의 炎症性 疾患과 유사하며 張<sup>15,16,18,21,22,35)</sup> 등에 의해 痛風, 歷節風, 鶴膝風, 白虎風 등으로 命名되었다. 특히 그 중 歷節風은 膝, 足, 肘, 腕 및 手足指 등의 關節에 극심한 痛症과 腫大, 變形 등의 症狀을 일으켜 결국 運動制限을 惹起하는 疾患<sup>3,35)</sup>으로 現代의 류마티스 關節炎이나 통풍성 關節炎 등의 臨床經過와 증상이 類似한 疾患<sup>35)</sup>으로 여겨지고 있다.

류마티스 關節炎은 原因 不明의 慢性 炎症性 疾患으로 症狀으로는 局所的으로 關節의 疼痛, 浮腫, 強直, 發熱, 運動障礙 및 機能消失 등이 나타나며 全身的으로 體重減少, 全身疲勞感 등을 나타낸다<sup>24)</sup>. 최근까지 이 질병의 發生 原因에 대해서는 완전히 규명되지 못하였고 아직도 류마티스 關節炎을 完治시킬 수 있거나 질병의 진행을 막을 수 있는 治療 方法은 定立되지 않은 實情이다<sup>27)</sup>.

지금까지 알려진 류마티스 關節炎의 機轉을 간략히 살펴보면 호중구와 단핵구 및 림프구 등에 대한 주화작용 및 關節내 연골, 연골하 골조직의 파괴 및 prostaglandin이나 collagenase 같은 각종의 炎症 매개물의 分泌를 자극하는 등으로 要約될 수 있다<sup>24)</sup>.

關節炎을 비롯한 炎症의 藥鍼 治療에 관한 最近의 報告로는 盧<sup>28)</sup> 등은 상백피 藥鍼의 항염증 및

항 알레르기 활성 연구를, 鄭<sup>34)</sup> 등은 附子藥鍼이 鎮痛 및 消炎作用에 미치는 영향을, 朴<sup>29)</sup> 등은 lipopolysaccharide로 誘發된 토끼의 關節炎에서 黃柏藥鍼의 關節炎症 抑制 효과를, 黃<sup>36)</sup> 등은 牛黃·熊膽藥鍼이 adjuvant 關節염에 미치는 影響 등을 발표하였다. 그러나 여러 個別 藥物의 效能에 대한 多重比較는 보고된 바가 없었다.

이에 著者는 류마티스 關節염의 양상과 유사한 일과성의 급성 關節염이 나타나는 lipopolysaccharide(LPS)<sup>31)</sup>로 關節炎을 誘發시킨 mouse의 實驗 모델에 桂枝, 牛膝, 榆白皮와 蜂毒 및 牛黃·熊膽·麝香 복합제제<sup>4)</sup> 藥鍼 후, 혈액내의 백혈구 수와 호중구, 림프구 및 단핵구의 비율 등을 측정하여 尙後 藥鍼 製劑의 關節炎症 治療 研究의 指標를 목적으로 個別 藥鍼 製劑에 대한 效能과 함께 多重比較를 하여 有意한 結果를 얻었기에 報告하는 바이다.

## II. 실험

### 1. 材料

#### 1) 動物

태령 4주된 BALB/c계 암컷 mouse(대한실험동물센터)를 分讓받아 22±2℃온도에서 55~60%습도를 유지하여 無菌 飼育裝置內에서 2주일동안 적응시킨 후 체중 30g內외의 것들을 選別하여 실험에 사용하였다.

#### 2) 藥材

榆白皮(Cortex Ulmi Pumilae), 桂枝(Ramulus Cinnamomum), 牛膝(Radix Achyranthes)은 東國大學校 韓醫科大學 附屬韓方病院에서 엄선한 藥材를 수증기 증류 냉각식 약침액 제조법<sup>1)</sup>에 근거하여 藥鍼粉末을 제조하였고 牛黃·熊膽·麝香(Calculus

Bovis·Fel Ursi·Moschus) 複合製劑는 牛黃(5.0g), 熊膽(4.0g), 麝香(1.0g)을 알콜용매추출법<sup>1)</sup>에 근거, 藥鍼粉末로 製造하여 실험에 사용하였다.

蜂毒(Apitoxin)은 美國產 蜂毒液(Apitoxin Monmouth Pain Institute U.S.A, 1ml/1mg, apitoxin BV-10)을 사용하였다.

### 2. 方法

#### 1) 關節炎 誘發

Sodium pentobarbital solution(0.4875g Sodium pentobabitone in 5.75ml of 90% EtOH/50ml)으로 麻醉한 mouse의 무릎부위 피부를 절개하여 무릎뼈를 확인한 후 류마티스 關節炎과 유사한 모델을 誘發하는 lipopolysaccharide (LPS: E.coli 055:B5, Sigma, USA)를 증류수에 稀釋하여 각각 300µg/kg씩 무릎관절에 注射하여 關節炎을 誘發시켰다.

#### 2) 取穴

實驗動物의 取穴은 骨度分寸法에 依據하여 인체의 陽陵泉(GB34)<sup>10)</sup>에 相應하는 부위에 털을 除去한 후 取穴하였다.

#### 3) 實驗群의 分類 및 處置

생쥐 7마리를 一群으로 하여 LPS로 關節염을 유발시킨 對照群, LPS로 關節炎을 유발시킨 후 藥鍼한 實驗群을 각각 榆白皮 藥鍼群, 桂枝 藥鍼群, 牛膝 藥鍼群, 蜂毒 藥鍼群, 牛黃·熊膽·麝香 複合製劑 藥鍼群으로 분류하였다.

實驗群에서는 製造된 藥鍼材料 중 榆白皮, 桂枝, 牛膝 및 牛黃·熊膽·麝香 複合製劑 藥鍼은 제조된 粉末 0.03g을 生理食鹽水 10ml에 溶解시켜서, 蜂毒은 Apitoxin BV-10의 原液을 1.0ml 주사기(26gague, (주)녹십자의료공업)를 利用하여 LPS처

치 2일 후부터 2일 간격으로 陽陵泉(GB34)에 100 μl 씩 총 6회 藥鍼하였다.

4) 白血球 數의 測定과 호중구, 림프구 및 단핵구 比率算定

LPS로 關節炎을 誘發시킨 對照群과 LPS 주사후 藥鍼한 實驗群『楡白皮 藥鍼群, 桂枝 藥鍼群, 牛膝 藥鍼群, 蜂毒 藥鍼群, 牛黃·熊膽·麝香 複合製劑 藥鍼群』의 실험동물을 LPS 주사후 第 3, 7 및 14日에 心臟 穿刺를 통하여 採血한 후 백혈구 수를 測定하기 위해서 0.2% HCl 溶液으로 처리한 다음 hemacytometer로 계산하였으며 백혈구 종류에 따르는 호중구, 림프구, 단핵구의 比率算定은 Wright 염색을 이용하여 實施하였다.

5) 統計 處理

일원분산분석을 통하여 各 群別 여러 수준의 平均値가 같은지 보았다. 일원분산분석 결과 各 群別 여러 수준의 平均値가 유의한 차이를 나타난 경우, 95%의 신뢰도를 가지고 Tukey의 HSD檢定法에 의한 多重比較를 실시하였다.

III. 실험성적

1. 혈액내 백혈구수에 미치는 영향

實驗 第 3일째 各 群간의 有意性을 비교한 결과 楡白皮 藥鍼群(3292.86±299.21/mm<sup>3</sup>), 桂枝 藥鍼群 (31377.14±159.45/mm<sup>3</sup>), 牛膝 藥鍼群(3077.14±218.54/mm<sup>3</sup>), 蜂毒 藥鍼群(3240.00±231.59/mm<sup>3</sup>), 牛黃·熊膽·麝香 複合製劑 藥鍼群(3108.57±185.60/mm<sup>3</sup>)에서는 對照群(3827.14±249.11/mm<sup>3</sup>)에 比하여 有意性(각 p<0.05) 있는 감소가 있었으며 實驗群間的 비교에서는 有意性 있는 차이

가 없었다(Table 1).

Table 1. The Effect of Aqua-Acupuncture Groups on WBC Count in Mice with LPS Induced Arthritis after 3 Days

Level	Group	N	Mean (/mm <sup>3</sup> )	SD	Tukey Group
1	CON	7	3827.14	249.1127112	A
2	CU	7	3292.86	299.2052966	B
3	RC	7	3137.14	159.4484541	B
4	RA	7	3077.14	218.5340771	B
5	BV	7	3240.00	231.5887159	B
6	BUM	7	3108.57	185.6006979	B
Total		42	3280.47	223.91	(F=10.53, p=0.0001)

( Tukey's HSD Test, 95% confidence level )

Minimum Significant Difference = 367.21

Means with the same letter are not significantly different.

CON : LPS injected group

CU : Group of Cortex Ulmi Pumilae aqua-acupuncture stimulation on Yangneungchon(GB34) after LPS injection.

RC : Group of Ramulus Cinnamomum aqua-acupuncture stimulation on Yangneungchon(GB34) after LPS injection.

RA : Group of Radix Achyranthes aqua-acupuncture stimulation on Yangneungchon(GB34) after LPS injection.

BV : Group of Apitoxin aqua-acupuncture stimulation on Yangneungchon(GB34)after LPS injection.

BUM : Group of Calculus Bovis·Fel Ursi·Moschus compound aqua-acupuncture stimulation on Yangneungchon(GB34) after LPS injection.

LPS : lipopolysaccharide(E.coli 055:B5)

實驗 第 7일째 各 群간의 有意性을 비교한 결과 楡白皮 藥鍼群(3094.29±225.23/mm<sup>3</sup>), 桂枝 藥鍼群(3057.14±197.54/mm<sup>3</sup>), 牛膝 藥鍼群(2934.29±181.65/mm<sup>3</sup>), 蜂毒 藥鍼群(2978.57±197.35/mm<sup>3</sup>), 牛黃·熊膽·麝香 複合製劑 藥鍼群(2984.29±128.04/mm<sup>3</sup>)에서는 對照群(4028.57±158.26/

mm<sup>3</sup>)에 비하여 有意性(각 p<0.05) 있는 감소가 있었으며 實驗群間的 비교에서는 有意性 있는 차이가 없었다(Table 2).

Table 2. The Effect of Aqua-Acupuncture Groups on WBC Count in Mice with LPS Induced Arthritis after 7 Days

Level	Group	N	Mean (/mm <sup>3</sup> )	SD	Tukey group
1	CON	7	4028.57	158.2643960	A
2	CU	7	3094.29	225.2300411	B
3	RC	7	3057.14	197.5444495	B
4	RA	7	2934.29	181.6459141	B
5	BV	7	2978.57	197.3515114	B
6	BUM	7	2984.29	128.0438913	B
Total		42	3179.52	181.34	(F=36.46, p=0.0001)

refer to Table 1

Minimum Significant Difference = 295.9

實驗 第 14일째 各 群간의 有意성을 비교한 결과 榆白皮 藥鍼群(2947.14±171.34 /mm<sup>3</sup>), 桂枝 藥鍼群(2937.14±120.38 /mm<sup>3</sup>), 牛膝 藥鍼群(3122.86±187.41 /mm<sup>3</sup>), 蜂毒 藥鍼群(2825.71±106.59 /mm<sup>3</sup>), 牛黃·熊膽·麝香 複合製劑 藥鍼群(2837.14±180.07 /mm<sup>3</sup>)에서는 對照群(4571.43

Table 3. The Effect of Aqua-Acupuncture Groups on WBC Count in Micewith LPS Induced Arthritis after 14 Days

Level	Group	N	Mean (/mm <sup>3</sup> )	SD	Tukey group
1	CON	7	4571.43	201.9429434	A
2	CU	7	2947.14	171.3392625	BC
3	RC	7	2937.14	120.3763938	BC
4	RA	7	3122.86	187.4134721	B
5	BV	7	2825.71	106.5922359	C
6	BUM	7	2837.14	180.0661254	C
Total		42	3206.90	161.28	(F=117.69, p=0.0001)

refer to Table 1

Minimum Significant Difference = 265.5

±201.94 /mm<sup>3</sup>)에 비하여 有意性(각 p<0.05) 있는 감소가 있었으며 實驗群間的 비교에서는 蜂毒 藥鍼群, 牛黃·熊膽·麝香 複合製劑 藥鍼群에서 牛膝 藥鍼群에 비하여 더 큰 有意性(각 p<0.05)이 있었다(Table 3).

## 2. 혈액내 호중구 비율에 미치는 영향

實驗 第 3일째 各 群간의 有意성을 비교한 결과 榆白皮 藥鍼群(19.29±1.11%), 桂枝 藥鍼群(21.85±1.07%)에서 對照群(16.71±1.98%)에 비하여 有意性(각 p<0.05) 있는 증가가 있었으며 實驗群間的 비교에서는 桂枝 藥鍼群(21.85±1.07%)에서 榆白皮 藥鍼群(19.29±1.11%)에 비하여 더 큰 有意性(각 p<0.05)이 있었다(Table 4).

Table 4. The Effect of Aqua-Acupuncture Groups on Neutrophil's Ratio in Mice with LPS Induced Arthritis after 3 Days

Level	Group	N	Mean(%)	SD	Tukey group
1	CON	7	16.7142857	1.9760470	C
2	CU	7	19.2857143	1.1126973	B
3	RC	7	21.8571429	1.0690450	A
4	RA	7	17.2857143	1.1126973	B C
5	BV	7	18.1428571	1.3451854	B C
6	BUM	7	17.0000000	1.5275252	C
Total		42	18.38	1.35	(F=13.57, p=0.0001)

refer to Table 1

Minimum Significant Difference = 2.2425

實驗 第 7일째 各 群간의 有意성을 비교한 결과 榆白皮 藥鍼群(19.00±1.29%), 桂枝 藥鍼群(20.71±1.70%), 牛膝 藥鍼群(16.86±1.35%), 蜂毒 藥鍼群(18.14±0.37%), 牛黃·熊膽·麝香 複合製劑 藥鍼群(17.86±1.07%)에서 對照群(13.00±1.91%)에 비하여 有意性(각 p<0.05) 있는 증가가 있었으며 實驗群間的 비교에서는 桂枝 藥鍼群(20.71±1.70%)에서 牛膝 藥鍼群(16.86±1.35%), 蜂毒 藥

楡群(18.14±0.37%), 牛黃·熊膽·麝香 複合製劑 藥鍼群(17.86±1.07%)에 比하여 더 큰 有意性(각 p<0.05)이 있었다(Table 5).

Table 5. The Effect of Aqua-Acupuncture Groups on Neutrophil's Ratio in Mice with LPS Induced Arthritis after 7 Days

Level	Group	N	Mean(%)	SD	Tukey group
1	CON	7	13.0000000	1.9148542	C
2	CU	7	19.0000000	1.2909944	AB
3	RC	7	20.7142857	1.7043362	A
4	RA	7	16.8571429	1.3451854	B
5	BV	7	18.1428571	0.3779645	B
6	BUM	7	17.8571429	1.0690450	B
Total		42	17.59	1.28	(F=25.00, p=0.0001)

refer to Table 1

Minimum Significant Difference = 2.2102

實驗 第 14일째 各 群간의 有意성을 比較한 結果 楡白皮 藥鍼群(19.57±1.27%), 桂枝 藥鍼群(21.57±0.98%), 牛膝 藥鍼群(18.14±1.21%), 蜂毒 藥鍼群(21.29±1.11%), 牛黃·熊膽·麝香 複合製劑 藥鍼群(20.86±1.46%)에서 對照群(13.43±2.23%)에 比하여 有意性(각 p<0.05)있는 증가가 있었으며

Table 6. The Effect of Aqua-Acupuncture Groups on Neutrophil's Ratio in Mice with LPS Induced Arthritis after 14 Days

Level	Group	N	Mean(%)	SD	Tukey group
1	CON	7	13.4285714	2.2253946	C
2	CU	7	19.5714286	1.2724180	AB
3	RC	7	21.5714286	0.9759001	A
4	RA	7	18.1428571	1.2149858	B
5	BV	7	21.2857143	1.1126973	A
6	BUM	7	20.8571429	1.4638501	A
Total		42	19.14	1.37	(F=32.07p=0.0001)

refer to Table 1

Minimum Significant Difference = 2.3101

桂枝 藥鍼群(21.57±0.98%), 蜂毒 藥鍼群(21.29±1.11%), 牛黃·熊膽·麝香 複合製劑 藥鍼群(20.86±1.46%)에서 牛膝 藥鍼群(18.14±1.21%)에 比하여 더 큰 有意性(각 p<0.05)이 있었다(Table 6).

### 3. 혈액내 림프구 비율에 미치는 영향

實驗 第 3일째 各 群간의 有意성을 比較한 結果 桂枝 藥鍼群(76.00±1.41%)에서 對照群(80.42±2.51%)에 比하여 有意性(p<0.05) 있는 감소가 있었으며 實驗群間的 比較에서는 桂枝 藥鍼群(76.00±1.41%)에서 牛膝 藥鍼群(80.86±1.57%), 牛黃·熊膽·麝香 複合製劑 藥鍼群(79.57±1.51%)에 比하여 有意性(각 p<0.05) 있는 차이가 있었다(Table 7).

Table 7. The Effect of Aqua-Acupuncture Groups on Lymphocyte's Ratio in Mice with LPS Induced Arthritis after 3 Days

Level	Group	N	Mean(%)	SD	Tukey group
1	CON	7	80.4285714	2.5071327	A
2	CU	7	78.2857143	1.1126973	A B
3	RC	7	76.0000000	1.4142136	B
4	RA	7	80.8571429	1.5735916	A
5	BV	7	78.5714286	1.7182494	A B
6	BUM	7	79.5714286	1.5118579	A
Total		42	78.95	1.63	(F=7.55, p=0.0001)

refer to Table 1

Minimum Significant Difference = 2.7258

實驗 第 7일째 各 群간의 有意성을 比較한 結果 楡白皮 藥鍼群(77.86±1.07%), 桂枝藥鍼群(76.43±1.27%), 蜂毒 藥鍼群(78.43±1.72%)에서 對照群(82.14±2.73%)에 比하여 有意性(각 p<0.05) 있는 감소가 있었으며 實驗群間的 比較에서는 桂枝 藥鍼群(76.43±1.27%)에서 牛膝 藥鍼群(80.14±1.07%), 牛黃·熊膽·麝香 複合製劑 藥鍼群(79.57±1.61%)에 比하여 有意性(각 p<0.05) 있는 차이가

있었다(Table 8).

Table 8. The Effect of Aqua-Acupuncture Groups on Lymphocyte's Ratio in Mice with LPS Induced Arthritis after 7 Days

Level	Group	N	Mean(%)	SD	Tukey group
1	CON	7	82.1428571	2.7342623	A
2	CU	7	77.8571429	1.0690450	BC
3	RC	7	76.4285714	1.2724180	C
4	RA	7	80.1428571	1.0690450	A B
5	BV	7	78.4285714	1.7182494	BC
6	BUM	7	79.5714286	1.6183472	A B
Total		42	79.09	1.58	(F=9.76, p=0.0001)

refer to Table 1

Minimum Significant Difference = 2.7031

實驗 第 14일째 各 群간의 유의성을 비교한 결과 榆白皮 藥鍼群(77.71±1.11%), 桂枝 藥鍼群(76.00±0.81%), 牛膝 藥鍼群(79.43±1.51%), 蜂毒 藥鍼群(77.14±1.35%), 牛黃·熊膽·麝香 複合製劑 藥鍼群(77.29±1.60%)에서 對照群(82.86±2.19%)에 比하여 有意性(각 p<0.05) 있는 감소가 있었으며 桂枝 藥鍼群(76.00±0.81%)에서 牛膝 藥鍼群(79.43±1.51%)에 比하여 有意性(p<0.05) 있는 차이가 있었다(Table 9).

Table 9. The Effect of Aqua-Acupuncture Groups on Lymphocyte's Ratio in Mice with LPS Induced Arthritis after 14 Days

Level	Group	N	Mean(%)	SD	Tukey group
1	CON	7	82.8571429	2.1930627	A
2	CU	7	77.7142857	1.1126973	B C
3	RC	7	76.0000000	0.8164966	C
4	RA	7	79.4285714	1.5118579	B
5	BV	7	77.1428571	1.3451854	B C
6	BUM	7	77.2857143	1.6035675	B C
Total		42	78.40	1.39	(F=18.82 p=0.0001)

refer to Table 1

Minimum Significant Difference = 2.4016

#### 4. 혈액내 단핵구 비율에 미치는 영향

實驗 第 3일째 各 群間の 平均値가 有意性(p=0.0213)있는 差異가 없는 것으로 나타나 實驗의 有意性이 成立되지 않았다. (Table 10).

Table 10. The Effect of Aqua-Acupuncture Groups on Monocyte's Ratio in Mice with LPS Induced Arthritis after 3 Days

Level	Group	N	Mean(%)	SD	Tukey group
1	CON	7	1.8571429	1.4638501	A
2	CU	7	2.4285714	0.7867958	A
3	RC	7	1.8571429	1.3451854	A
4	RA	7	1.8571429	0.8997354	A
5	BV	7	3.0000000	0.8164966	A
6	BUM	7	3.4285714	0.5345225	A
Total		42	2.40	0.97	(F=3.05, p=0.0213)

refer to Table 1

Minimum Significant Difference = 1.6522

實驗 第 7일째 各 群間の 유의성을 비교한 결과 榆白皮 藥鍼群(2.71±0.76%), 桂枝 藥鍼群(2.57±0.79%), 牛膝 藥鍼群(2.86±0.69%), 蜂毒 藥鍼群(2.71±0.76%), 牛黃·熊膽·麝香 複合製劑 藥鍼群

Table 11. The Effect of Aqua-Acupuncture Groups on Monocyte's Ratio in Mice with LPS Induced Arthritis after 7 Days

Level	Group	N	Mean(%)	SD	Tukey group
1	CON	7	4.4285714	0.9759001	A
2	CU	7	2.7142857	0.7559289	B
3	RC	7	2.5714286	0.7867958	B
4	RA	7	2.8571429	0.6900656	B
5	BV	7	2.7142857	0.7559289	B
6	BUM	7	2.2857143	0.7559289	B
Total		42	2.92	0.78	(F=6.45p=0.0002)

refer to Table 1

Minimum Significant Difference = 1.2734

(2.29±0.76%)에서 對照群(4.43±0.98%)에 比하여 有意性(각 p<0.05) 있는 감소가 있었으며 實驗群間의 比較에서는 有意性 있는 차이가 없었다 (Table 11).

實驗 第 14일째 各 群간의 유의성을 比較한 結果 蜂毒 藥鍼群(1.29±0.49%), 牛黃·熊膽·麝香 複合製劑 藥鍼群(1.71±0.49%)에서 對照群(3.00±0.82%)에 比하여 有意性(각 p<0.05) 있는 감소가 있었으며 實驗群間의 比較에서는 有意性 있는 차이가 없었다(Table 12).

Table 12. The Effect of Aqua-Acupuncture Groups on Monocyte's Ratio in Mice with LPS Induced Arthritis after 14 Days

Level	Group	N	Mean(%)	SD	Tukey group
1	CON	7	3.000000	0.8164966	A
2	CU	7	2.2857143	0.7559289	A B
3	RC	7	2.1428571	0.6900656	A B
4	RA	7	2.1428571	0.6900656	A B
5	BV	7	1.2857143	0.4879500	B
6	BUM	7	1.7142857	0.4879500	B
Total					(F=5.23 p=0.0010)

refer to Table 1

Minimum Significant Difference = 1.0721

#### IV. 고찰

「黃帝內經 素問 痺論」<sup>20)</sup>에 “風寒濕三氣雜至, 合以爲痺也.”라 한 以來 여러 文獻에서 痺證에 對해 言及하는데 痺證은 肢體의 關節痠痛, 運動障礙, 短氣 및 自汗出 등의 症狀<sup>6,16,28)</sup>이 있다 하여 關節에 痛症을 일으키는 代表的 病證으로 여겨지고 있다. 痺證은 크게 風寒濕 三氣의 偏重에 따라 각각 風痺, 濕痺, 寒痺로 구분하며 風痺는 風의 性質로 인해 痛

症이 上下左右로 遊走하고 惡寒 發熱 등의 症狀이 發하는 것으로 一名 行痺 또는 歷節風이라 한다. 濕痺는 濕의 性質로 인해 疼痛部位가 固定되어 移動하지 않으므로 着痺라고도 하며 肢體에 重滯感, 麻木, 浮腫 등의 症狀이 있다. 寒痺는 寒邪의 性質이 氣血을 凝固시켜 全身 或은 局所에 激烈한 疼痛이 있어서 痛痺라고도 한다<sup>3)</sup>.

그 중 특히 歷節風은 膝, 足, 肘, 腕 및 手足指 등의 關節에 극심한 痛症과 腫大, 變形 등의 症狀을 일으켜 결국 運動制限을 惹起하는 疾患<sup>3,35)</sup>으로 現代의 류마티스 關節炎이나 통풍성 關節炎 등의 臨床經過와 증상이 類似한 疾患으로 여겨지고 있다<sup>35)</sup>.

류마티스 關節炎은 原因 不明의 慢性 炎症性 疾患으로 關節內 滑膜의 炎症이 基本 病變이다. 關節의 炎症은 서서히 進行되어 關節內 軟骨, 軟骨下 骨組織 및 關節주위의 軟體組織 파괴를 招來하며 全世界 人口의 약 1%가 이 疾患을 앓고 있다고 알려져 있다<sup>24,27)</sup>. 症狀으로는 局所的으로 關節의 疼痛, 浮腫, 強直, 發熱, 運動障礙 및 機能消失 등이 나타나며 全身的으로 體重減少, 全身疲勞感 등을 나타낸다<sup>12)</sup>.

류마티스 關節炎의 직접적인 原因에 대해서는 定說은 없으나<sup>24,27)</sup> 感染설, 자가면역설, 유전적 감수성설 등이 그 原因으로 가장 유력하며 初期 病變으로 미세혈관 손상과 활막 세포의 수적 증가가 나타나는데 그 후 활막 세포의 增殖과 더불어 단핵구 세포가 혈관 주변에 沈着하게 된다. 과정이 進行됨에 따라 활막은 浮腫이 생기며 용모와 같은 돌기가 關節腔 내로 돌출하게 된다. 광학 현미경 조사를 하면 활막세포의 과증식 비대와 미세혈관손상, 혈전증, 신생혈관을 포함한 局所적, 분절적 혈관변화, 浮腫, 단핵구 혈관주위 침윤과 집중 등과 같은 特徵의인 모양을 볼 수 있다<sup>12)</sup>. 原因 물질들에 관해서도 확실히 규명된 바 없으나 外因성 물질로는 mycobacteria, Epstein-Barr virus(EBV) 등이 있고



內因성 물질로는 제 II형 collagen, proteoglycan들이 관여하리라 推定하고 있다<sup>24)</sup>.

또한 활액막 내의 현저한 림프구 침윤 및 림프여포의 형성, 면역 globulin을 합성하는 形質세포의 현저한 축적, 혈청 및 관절활액막 내에 존재하는 백혈구 내에서의 항원 항체 복합체의 증명, 활액막 내의 輔體의 현저한 減少, 혈청 내에서의 비정상 면역 globulin의 일종인 소위 류마티스성 因子의 존재 등은 류마티스 관절염 과정에 있어서 免疫機轉이 그 기반을 이룬다는 것을 강하게 示唆하는 것들이다<sup>30)</sup>.

한편 그람 음성균 세포벽 구성 성분인 lipopolysaccharide(LPS)는 關節腔 내에 주사할 경우 一過性的인 류마티스 關節炎의 양상과 類似한 급성 관절염의 誘發이 나타난다고 알려져 있으며 李<sup>31)</sup>는 LPS 주사후 6시간 후 실험동물의 약 반수에서 활막의 표면을 중심으로 가벼운 호중구의 침윤이 관찰됨을 보고하고 있다.

류마티스 관절염의 發病초기에도 호중구를 비롯한 백혈구의 단핵구와 림프구가 활액과 關節腔 내로 대량 유입하게 되며 관절의 腫脹과 疼痛이 뒤따르면서 病勢가 발전하게 된다<sup>30)</sup>.

藥鍼은 人體의 經絡 理論에 입각한 鍼術의 효과와 本草의 藥理的 작용을 結合시킨 새로운 치료법으로 特定疾患에 有效한 藥物이나 處方을 選用하여 藥鍼液을 만들어 일정한 經穴, 壓痛點 및 皮膚의 陽性 反應點에 注入함으로써 生理的인 機能을 強化하고 病理的인 狀態를 改善시키는 新鍼療法<sup>19)</sup>의 하나이다.

關節炎을 비롯한 炎症의 藥鍼 治療에 관한 最近의 報告로는 盧<sup>28)</sup> 등은 상백피 藥鍼의 항염증 및 항알레르기 활성 연구를 보고하였고 鄭<sup>34)</sup> 등은 附子藥鍼이 鎮痛 및 消炎作用에 미치는 영향을 보고하였으며 朴<sup>29)</sup> 등은 lipopolysaccharide로 誘發된 토끼의 關節炎에서 黃柏藥鍼의 關節炎 抑制에 미치

는 影響을 報告하였으며 張<sup>33)</sup> 등은 黃柏 및 威靈仙 藥鍼이 lipopolysaccharide 誘發 關節염의 IL-1 $\beta$  발현 억제에 미치는 영향을 발표하였으며 黃<sup>36)</sup> 등은 牛黃·熊膽 藥鍼이 adjuvant 關節염에 미치는 영향을 발표하였다. 하지만 여러 單一 藥物의 個別 效能에 대한 多重比較는 보고된 바가 없었다.

이에 著者는 LPS로 誘發된 關節炎 模型에 韓醫學에서 주로 사용되어지고 또 사용가능한 藥劑중에서 桂枝, 牛膝, 榆白皮를 선택하여 藥鍼 製劑로 製造하였고 藥鍼 製劑로 關節을 비롯한 炎症 질환에 많이 응용되는 牛黃·熊膽·麝香 복합제제 藥鍼<sup>4,36)</sup>과 蜂毒을 선택하여 실험 생쥐에게 LPS 주사후 개개의 藥鍼液을 2일간격으로 6회에 걸쳐 同一한 方法으로 人體에 상응하는 陽陵泉<sup>10)</sup>에 注入하여 실험 3, 7 및 14일에 백혈구수와 호중구비율, 림프구비율 및 단핵구비율 등을 측정하여 향후 實驗 藥劑의 關節炎 治療 研究의 指標로 삼고자 하였던 바, 비교적 有意性 있는 結果를 얻었으며 個別 藥鍼 製劑에 대한 비교도 할 수 있었다.

陽陵泉<sup>10)</sup>은 足少陽膽經의 合穴로서 舒筋脈 疏經絡 濕滯하여 膝關節痛이나 下肢麻木에 常用되는 穴이다.

榆白皮(Ulmus pumila L.)<sup>7,14)</sup>는 性이 滑利하여 大小便 不通을 通利하고 關節을 利롭게 하여 腸胃의 邪熱과 浮腫과 五淋을 다스리는 藥劑이다. 桂枝(Cinnamomum cassia Presl.)<sup>6,7)</sup>는 利關節 和營衛 開腠理 去風濕 治痛風하는 藥으로 關節疼痛, 心動悸 陽虛體弱 등에 주로 사용되어지는 藥劑이다. 牛膝(Achyranthes japonica Nakai)<sup>6,7)</sup>은 治風濕痿痺 四肢拘攣 膝痛 逐血氣... 하는 藥으로 膝關節痛이나 痺證에 주로 쓰이는 藥劑이다. 蜂毒療法(Apitoxin therapy)<sup>23)</sup>은 筋骨格系의 炎症性 疾患에 免疫療法으로 많이 사용되고 있으며 最近들어 藥鍼療法의 一種으로 認定받고 있다. 牛黃·熊膽·麝香 복합제제는 熊膽(40%)과 牛黃(50%)에 麝香(10%)을 섞어

注射劑로 製造한 것으로 免疫作用<sup>4,36)</sup>을 이용하여 關節炎에 사용하고 있다.

本 實驗에서 血液 중 백혈구수에 미치는 影響은 實驗 第 3, 7 및 14日 全日에서 모든 實驗群 『楡白皮 藥鍼群(CU), 桂枝 藥鍼群(RC), 牛膝 藥鍼群(RA), 蜂毒 藥鍼群(BV), 牛黃·熊膽·麝香 복합제제 藥鍼群(BUM)』이 對照群(CON)에 비해 비교적 有意性 있게 감소하였으며 實驗 第 14日에 蜂毒 藥鍼群(BV), 牛黃·熊膽·麝香 복합제제 藥鍼群(BUM)이 牛膝 藥鍼群(RA)에 비해 더 큰 有意성을 나타내었다. 이는 反應性 增加의 경우 염증상태를 확인하는 가치<sup>9)</sup>를 갖는 白血球 數의 감소로 모든 실험군이 항염작용에 의의가 있음을 示唆하고 있는 것이라 생각된다.

本 實驗의 혈액중 호중구 비율에 미치는 影響은 實驗 第 3日에 楡白皮 藥鍼群(CU), 桂枝 藥鍼群(RC)에서 對照群(CON)에 비해 有意性 있는 증가를 나타내었으며 桂枝 藥鍼群(RC)이 楡白皮 藥鍼群(CU)에 비해 더 큰 有意성을 나타내었다. 實驗 第 7, 14日에서는 모든 實驗群 『楡白皮 藥鍼群(CU), 桂枝 藥鍼群(RC), 牛膝 藥鍼群(RA), 蜂毒 藥鍼群(BV), 牛黃·熊膽·麝香 복합제제 藥鍼群(BUM)』이 對照群(CON)에 비해 비교적 有意性 있게 증가하였으며 實驗 第 7日에는 桂枝 藥鍼群(RC)이 牛膝 藥鍼群(RA), 蜂毒 藥鍼群(BV), 牛黃·熊膽·麝香 복합제제 藥鍼群(BUM)에 비해 더 큰 有意성을 나타내었고 實驗 第 14日에는 桂枝 藥鍼群(RC), 蜂毒 藥鍼群(BV), 牛黃·熊膽·麝香 복합제제 藥鍼群(BUM)이 牛膝 藥鍼群(RA)에 비해 더 큰 有意성을 나타내었다. 이는 실험군이 interleukin같은 cytokine에 영향을 미쳐 호중구의 화학 주성을 감소시킨 결과라고 思料되며 실험 초기에는 桂枝群과 楡白皮群만이 對照群에 비해 有意性이 있었으나 실험 후기에는 모든 실험군이 有意性 있게 나타난 현상도 注目할 만한 結果라고 여겨진다.

또한 本 實驗이 림프구 비율에 미치는 影響은 實驗 第 3日에는 桂枝 藥鍼群(RC)이 對照群(CON)에 비해 有意性 있는 감소를 나타내었으며 實驗 第 7日에는 楡白皮 藥鍼群(CU), 桂枝 藥鍼群(RC), 蜂毒 藥鍼群(BV)이 對照群(CON)에 비해 有意性 있는 감소를 나타내었고 實驗 14日에는 모든 實驗群 『楡白皮 藥鍼群(CU), 桂枝 藥鍼群(RC), 牛膝 藥鍼群(RA), 蜂毒 藥鍼群(BV), 牛黃·熊膽·麝香 복합제제 藥鍼群(BUM)』이 對照群(CON)에 비해 비교적 有意性 있게 감소하였다. 實驗 第 14日에 桂枝 藥鍼群(RC)이 牛膝 藥鍼群(RA)에 비해 더 큰 有意성을 나타내었다. 혈액내 림프구 비율의 減少는 本 實驗에서의 호중구 비율의 증가에 따르는 相對的 影響일 수도 있으나 백혈구 수의 減少가 나타나고 있기 때문에 림프구 수의 減少도 推定할 수 있다고 思料된다. 하지만 류마티스 關節炎에 있어 림프구는 IL-2 같은 cytokine에 의해 分化, 增殖할 수 있기 때문에 혈액내 비율에 대해서는 免疫學적인 研究가 더욱 필요하리라 여겨진다.

本 實驗에서 단핵구 비율에 미치는 影響은 實驗 第 3日에는 모든 實驗群이 對照群(CON)에 비해 有意성을 보이지 않았으나 實驗 第 7日에는 모든 實驗群 『楡白皮 藥鍼群(CU), 桂枝 藥鍼群(RC), 牛膝 藥鍼群(RA), 蜂毒 藥鍼群(BV), 牛黃·熊膽·麝香 복합제제 藥鍼群(BUM)』이 對照群(CON)에 비해 有意性 있는 감소를 나타내었고 實驗 第 14日에는 蜂毒 藥鍼群(BV), 牛黃·熊膽·麝香 복합제제 藥鍼群(BUM)이 對照群(CON)에 비해 有意性 있는 감소를 나타내었다. 이런 결과로 보아 단핵구비율에 대해서는 蜂毒群과 牛黃·熊膽·麝香 복합제제군이 뚜렷한 有意성을 나타내었다고 할 수 있다.

한편 호중구, 림프구 및 단핵구는 함께 류마티스 關節炎의 탐식, 면역작용에 중요하게 관여하고 있다고 할 수 있는데 本 實驗은 朴<sup>29)</sup> 등의 黃柏藥鍼이 lipopolysaccharide로 誘發된 토끼의 關節炎에서

백혈구의 移住 誘導와 增殖을 抑制한다는 보고에 包括的으로 附合된다고 思料된다.

實驗 結果를 종합적으로 考察해 볼 때 대체적으로 實驗群들이 有意性 있는 效果를 나타내었다. 그 중 실험 초기에는 榆白皮群, 桂枝群 등의 效果가 우수하게 나타났고 실험 후기에는 蜂毒群, 牛黃·熊膽·麝香 복합제群의 效果가 優秀한 것으로 나타났으며 상대적으로 牛膝群의 效果가 낮게 나타났다.

本 實驗의 結果로 보아 류마티스 관절염의 藥鍼 治療 研究에 있어 各 藥鍼 製劑의 比較 研究가 더욱 필요하며 특히 藥鍼 治療 계획을 세움에 있어 時期에 따라 使用하는 藥鍼液을 구분하여 研究함이 타당하리라 思料된다.

## V. 결론

Lipopolysaccharide(LPS)로 誘發된 mouse의 關節炎 모델에 榆白皮, 桂枝, 牛膝, 蜂毒 및 牛黃·熊膽·麝香 複合製劑 藥鍼 刺戟이 미치는 影響을 살펴보고자, LPS 주사후 2日 간격으로 6회에 걸쳐 陽陵泉에 藥鍼하여 實驗 第 3, 7 및 14일에 백혈구수와 호중구비율, 림프구비율 및 단핵구비율 등을 測定하여 實驗한 結果 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. 血液 중 백혈구수에 미치는 影響은 實驗 第 3, 7 및 14日에서 모든 實驗群이 對照群에 비해 有意性 있게 감소하였으며 實驗 第 14日에 蜂毒群과 牛黃·熊膽·麝香群이 牛膝群에 비해 더 큰 有意성이 있었다.

2. 호중구 비율에 미치는 影響은 實驗 第 3日에 榆白皮群과 桂枝群에서 對照群에 비해 有意性 있게 증가하였으며 桂枝群이 榆白皮群에 비해 더 큰 有意성이 있었다. 實驗 第 7, 14日에서는 모든 實驗群이

對照群에 비해 有意性 있게 증가하였으며 實驗 第 7日에는 桂枝群이 牛膝, 蜂毒, 牛黃·熊膽·麝香群에 비해 더 큰 有意성이 있었고 實驗 第 14日에는 桂枝, 蜂毒, 牛黃·熊膽·麝香群이 牛膝群에 비해 더 큰 有意성이 있었다.

3. 림프구 비율에 미치는 影響은 實驗 第 3日에는 桂枝群이 對照群에 비해 有意性 있게 감소하였으며 實驗 第 7日에는 榆白皮, 桂枝, 蜂毒群이 對照群에 비해 有意性 있게 감소하였고 實驗 14日에는 모든 實驗群이 對照群에 비해 有意性 있게 감소하였다. 實驗 第 14日에 桂枝群이 牛膝群에 비해 더 큰 有意성이 있었다.

4. 단핵구 비율에 미치는 影響은 實驗 第 7日에 모든 實驗群이 對照群에 비해 有意性 있게 감소하였고 實驗 第 14日에는 蜂毒, 牛黃·熊膽·麝香群이 對照群에 비해 有意性 있게 감소하였다.

## VI. 참고문헌

1. 권은경 등 : 약침조제법연구, 서울, 약침학회 부설 약침연구소, 1997: pp. 10~16, pp. 17~20
2. 권현영 등 : 혈액학, 서울, 고려의학, 1993 : p. 137, pp. 149~152, pp. 159~172
3. 金秉雲 등 : 肝系內科學, 서울, 동양의학연구원출판부, 1989 : pp. 438~486
4. 대한약침학회 : 약침요법시술지침서, 서울, 한성인쇄사, 1999 :pp. 144~145
5. 대한정형외과학회 : 정형외과학, 서울, 최신의학사, 1988 : pp. 109~118, pp. 121~133
6. 申佶求 : 申氏 本草學, 서울, 수문사, 1987 : p. 215, p. 527

7. 辛民敎 : 原色 臨床本草學, 서울, 남산당, 1986 : p. 468, p. 518, p. 614
8. 오찬호 : 신면역학 입문, 서울, 지구문화사, 1995 : p. 17, pp. 67~68, p. 195
9. 李三悅 : 임상병리해석법, 서울, 연세대학교출판부, 1991 : pp. 23~24, pp. 208~214, pp. 116~119
10. 全國韓醫科大學校 鍼灸經穴學 教室 : 鍼灸學 (上), 1988 : 서울, 집문당, p. 648
11. 최용태 : 침구학, 서울, 집문당, 1988 ; pp. 1457~1467
12. 해리슨 내과학 편찬위원회 : 해리슨 내과학, 서울, 정담, 1997 : pp. 1777~1785
13. 許浚 : 東醫寶鑑, 서울, 대성문화사, 1984 : pp. 742~745
14. 黃道淵 : 大方藥合編, 서울, 행림출판, 1986 : p. 232
15. 龔廷賢 : 萬病回春, 北京, 人民衛生出版社, 1986 : pp. 309~312
16. 吳謙 등 : 醫宗金鑑, 서울, 대성문화사, 1983 : pp. 508~510
17. 虞搏 : 醫學正傳, 서울, 성보사, 1986 : pp. 212~218
18. 李東垣, 朱丹溪, 崔眞人, 王好古, 齊德之, 王安道 : 東垣十鍾醫書, 서울, 대성문화사, 1983 : pp. 480~481
19. 李樾 : 醫學入門, 서울, 한림사, 1983 : pp. 423~426
20. 張馬合註 : 黃帝內經 素問, 臺北, 대련국풍출판사, 1973 : pp. 257~265, pp. 298~305
21. 張仲景 : 仲景全書, 서울, 대성문화사, 1984 : p. 369
22. 朱震亨 : 丹溪心法, 臺北, 五州出版社, 卷四, 1981 : p. 6
23. 金甲成 : 鍼刺 및 蜂毒療法이 carrageenin으로 誘發된 흰쥐의 膝關節 炎症性 浮腫에 미치는 效能에 對한 比較 研究, 대한한의학회지, 1995 ; 10(1) : 379~402
24. 김동집 등 : 류마티스관절염의 병인, 대한 류마티스 학회지, 1994 , January; 1(1) : 1~9
25. 김진택 등 : Cyclosporin A가 생쥐 비장에 미치는 영향에 관한 면역 조직 화학적 연구, 대한 해부학회지, 1994 ; 27(4) : 490
26. 金眞浩 : 류마티스 관절염의 재활치료, 대한 의학협회지, 1992 ; 35(10) :1239~1243
27. 金浩淵 : 류마티스 관절염의 병인, 대한의학 협회지, 1992 ; 35(10) : 1198~1205
28. 盧東一 등 : 상백피약침의 항염증 및 항 알레르기 활성 대한 침구학회지, 1998, June; 15(1) : 525~535
29. 박철원 등 : Lipopolysaccharide 유발 토끼 관절염에서 黃柏藥鍼이 관절염증의 억제에 미치는 영향, 대한 한의학회지, 1998, June ; 15(1) : 229~248
30. 유경주 등 : 백호탕과 백호가계지탕이 류마 토이드 관절염 및 human monocyte의 IL-8에 미치는 영향, 동의물리요법학회지, 1995;5(1) : pp79~100
31. 이창호 : E. Coli 내독소와 interleukin-1에 의한 관절염에서의 관절활막의 초미형태학적 변화, 경북대학교 대학원 박사학위 논문, 1993 ; pp19~20
32. 李忠遠 등 : 苴祛湯이 류마토이드 관절염 및 human monocyte의 IL-8에 미치는 영향, 동의물리요법학회지, 5(1) : 1995 ; pp131~148
33. 장준혁 등 : 황백 및 위령선 약침이 lipo-polysaccharide 誘發 관절염의 IL-1 $\beta$  발현

- 억제에 미치는 영향, 대한침구학회지, 16(1) :1999, February ; pp 511~531
34. 鄭善喜 등 : 附子藥鍼이 鎮痛 및 消炎作用에 미치는 영향, 대한침구학회지, 1997, June ; 1(1) : 334~346
35. 최홍식 등 : 역절풍에 관한 연구, 동국대학교 한의학 연구소 논문집, 1996 ; 5(1) : p98, p120~126
36. 황병태 등 : 牛黃·熊膽 藥鍼이 adjuvant 관 절염에 미치는 영향, 서울, 약침학회지. 1997 ; 1(1) : pp35~52
37. Edward, D., Harris, E.D., Jr. : Pathogenesis of rheumatoid arthritis. A Text book of Rheumatology 3rd Ed. P 905, WB Saunders Co, 1989.
38. Roit, I.M. : Essential Immunology 6th ed. Oxford, Black Scientific Publications, 1993 ; pp.264~266, 1993
39. Arend, W.P., Dayer, J.M. : Cytokines and cytokine inhibitors or antagonists in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum , 1990 ; 33 : pp305~315
40. Cicutini, F.M., Martin, M., Boyd, A.W. : Cytokine induction of adhesion molecules on synovial type B cells. J Rheumatol. 1994 ; 21: p406~412,