

원저

金注射液藥鍼이 제2형 콜라겐 유도 關節炎에 미치는 影響

김경민 · 최도영 · 박동석 · 이운호

경희대학교 한의과대학 침구학교실

Abstract

The Effects of Aurothiomalate acupuncture on Type II Collagen-induced Arthritis.

Kyeong-Min, Kim · Do-Young, Choi · Dong-Sukm, Park · Yun-Ho, Lee

Department of Acupuncture & Moxibustion, College of Oriental Medicine,
Kyung-Hee University

Objective : The purpose of this study was to investigate the effects of Aurothiomalate acupuncture containing Sodium Aurothiomalate on Type II collagen-induced arthritic DBA/1 mice.

Methods : The mice were divided into three groups, one control group and two test groups. The control group was injected with saline on Choksamni(ST36) and the two test groups were injected either with Aurothiomalate acupuncture into Choksamni(AT1 group), or with Aurothiomalate acupuncture into Hwando(G30, AT2 group).

We measured the incidence of arthritis, the mean index of arthritis, the number of arthritic limbs for the clinical examination and evaluation. We also examined the changes in the level of TNF- α and IL-1 β .

Results :

1. The incidence of arthritis in mice of the AT1 and AT2 groups were significantly lower than that of the control group.
2. The mean indices of arthritis in mice of the AT1 and AT2 groups were significantly lower than that of the control group.
3. The mean number of arthritic limbs in mice of the AT1 and AT2 groups were significantly lower than that of the control group.

* 본 논문은 보건복지부 한방치료기술 연구개발사업 연구비지원에 의하여 이루어진 것임(HMP-00CO-01-0001)

- 접수 : 2002년 5월 1일 · 수정 : 5월 9일 · 채택 : 2002년 5월 18일
- 교신저자 : 최도영, 서울시 동대문구 회기동 1번지 경희대학교 한의과 대학부속 한방병원 침구과
(Tel: 02-958-9205)

4. The levels of TNF- α of the mice in the AT1 and AT2 groups were significantly different from that of the control group.

5. The levels of IL-1 β of the mice in the AT1 and AT2 groups were not significantly different from that of the control group.

Conclusion :

These results indicate that the treatment with Aurothiomalate acupuncture could improve the clinical status of Arthritis by suppressing immune responses in the mice of Type II collagen-induced arthritic.

Key words : sodium aurothiomalate, TNF- α , IL-1 β , collagen induced arthritis(CIA), aurothiomalate acupuncture.

I. 서론

류머티오이드 관절염(Rheumatoid Arthritis)은 자가면역질환의 일종으로, 만성적이고 전신적인 염증성 질환이며, 만성관절염중 퇴행성 관절질환 다음으로 흔히 볼 수 있는 질환이다. 발병률은 인구의 약 0.3~1.5%이며, 호발 연령은 40~60세이고, 남성보다 여성에게 약 3배 가량 많이 발생한다^{1, 2, 3}. 치료법으로는 살리실산염(salicylates), NSAIDs(비스테로이드성 抗炎症 藥物), 부신피질호르몬(corticosteroids)등의 약물이 사용되고 있으나 의미 있는 효과를 보지는 못하고 있으며 장기간 사용시 胃腸管系와 腎臟系統에 심각한 부작용을 일으킬 수 있으므로 金 療法이 약물요법이나 일반 대증요법으로 조절이 잘 되지 않는 류머티오이드 관절염 환자의 치료에 대체요법으로 사용되고 있다. 그러나 金 療法 또한 금속성 물질이 체내에 장기간 殘留하여 여러 문제점들을 일으킬 수 있으므로 金을 임상에서 안전하게 활용할 수 있는 방법들이 다양하게 연구되고 있다^{4, 5}. 서양의학에서 金 療法에 대한 연구로 Peter 등⁶은 金 化合物에 의한 antigen 및 mitogen 유발 림프구 增殖抑制 효과를, Milenko 등⁷은 金 化合物의 림프구 세포막 adenylyl cyclase

活性에 미치는 影響을, John 등⁸은 金 療法이 류머티오이드 관절염 환자에 있어서 血清과 滑液의 IgM, IgG, 및 IgA의 合成과 量에 미치는 影響을 보고하였다.

韓醫學에서는 약 2천년 전부터 金이 針具의 材料⁹와 內服藥物로 사용되고 있으며, 가느다란 純金의 金絲를 직접 皮下 筋肉내에 埋沒하여 지속적인 鍼 刺戟을 주는 金絲注入法이 임상¹⁰에서 활용되어 왔다. 金의 消炎 및 鎮痛效果에 대한 국내 연구로 高¹¹는 金絲注入이 抗炎症, 鎮痛, 抗疲勞作用에 미치는 影響을, 洪¹²은 金注射藥鍼刺戟의 抗炎症 및 鎮痛에 대한 實驗的 研究 등을 보고하였으나 아직은 이에 대한 연구가 미흡한 실정이다.

이에 저자는 금치오과산나트륨(Sodium Aurothiomalate)을 함유한 金注射液藥鍼의 효과를 객관적인 방법을 통하여 증명함으로써 서양의학과 한의학에서 사용하는 金 療法 및 金絲注入으로 인한 부작용을 줄이고, 관절염 치료의 새로운 모델로 활용할 수 있는 근거를 삼고자 제2형 콜라겐으로 관절염이 유도된 DBA/1 mice에 인체의 足三里(ST36) 및 環跳(G30)에 해당하는 부위를 선택하여 金注射液藥鍼을 處置한 후, 關節炎의 臨床的 觀察과 評價(關節炎 發生率, 平均關節炎 指數 및 關節炎이 생긴 平均 다리 수) 및 血清에서 TNF- α , IL-1 β 의 변화를 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

II. 실험

1. 動物 및 材料

1) 動物

주령이 8~12주인 체중 20~25gm의 DBA/1 mice(Jackson Lab, Westgrove, PN)를 대상으로 성별에 따른 오차를 줄이기 위해 교배 및 양산 후 수컷 쥐만 선정하였다. 實驗動物의 양육과 증산은 모두 specific pathogen free(SPF) 조건(22 C +1 C 항온, 55% +5% 항습, hepafiltered air 공급)에서 시행하여 외부 抗原의 感染에 의한 영향을 최소화시켰다.

2) 材料

실험에 사용한 金注射液藥鍼液은 금치오사과산나트륨(sodium aurothiomalate)을 25mg/1ml 함유하는 오르치오 注射液(주.유한양행, 한국)을 시중에서 구입하여 生理食鹽水에 희석하여 사용하였다.

2. 方法

1) 實驗群 설정

實驗群을 對照群(足三里-生理食鹽水藥鍼群) 8마리, 足三里-金注射液藥鍼群 10마리, 環跳-金注射液藥鍼群 10마리로 배정하였다.

2) 抗原製造 및 콜라겐 유도 關節炎

(Collagen induced arthritis; CIA) 유발

Andrew H. Kang(University of Tennessee, Memphis, TN)으로부터 기증받은 동결 건조된 우형 제2형 콜라겐(native Bovine type II collagen; BnCII)을 10mM acetic acid에 4mg/ml의 농도로 녹인 후 4°C에서 12시간 이상 교반하였다. BnCII와 4mg/ml의 complete Freund adjuvant(CFA)

(Difc, Detroit, MA)를 1:1로 섞은 후 균질기(homogenizer)를 이용하여 1000 rpm의 속도로 30분간 혼합하였다. CIA의 유발을 위해 BnCII와 CFA 혼합액 50 μ l(CII100 μ g + CFA100 μ g)을 26G 주사바늘과 3way가 부착된 주사기를 이용하여 쥐의 꼬리에 피내주사 하였다. 1차 접종 후 2주 후에 BnCII와 CFA 혼합액을 10mM acetic acid에 1:1로 희석한 후 50 μ l(BnCII 50 μ g +CFA 50 μ g)을 발바닥에 추가 접종하여 CIA를 유발시켰다.

3) 取穴 및 處置

經穴은 인체의 足三里(ST36) 및 環跳(G30)에 해당하는 부위를 實驗動物의 體表상의 털을 제거한 후 高¹³⁾의 방법에 따라 取穴하여 한쪽 經穴에 藥鍼을 處置하였다. BnCII와 CFA혼합액을 1차 접종한 뒤 2주 후에 추가 접종하여 關節炎을 유발시킨 후 각 群에서 關節炎의 發生率, 平均 關節炎指數, 關節炎이 생긴 平均 다리 수를 관찰하였다. 關節炎 發生이 최고에 이르는 접종 후 5주 짜부터 金注射液藥鍼(Sodium Aurothiomalate 0.05 μ g) 및 生理食鹽水를 2회/주, 4회에 걸쳐 처치하였다(Fig. 1).

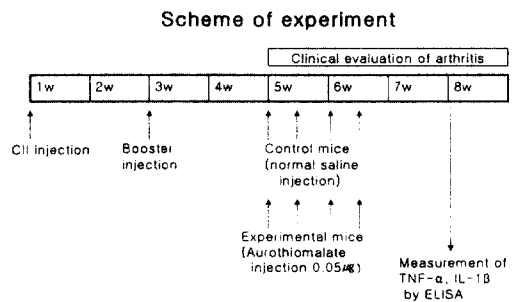


Figure 1. Scheme of experiment.

4) 關節炎의 임상적 觀察 및 評價

關節炎의 발생 유무와 정도는 추가 접종한 다리를 제외한 나머지 세 다리에서 浮腫과 發赤의 유무

및 정도로서 평가하였다. 關節炎의 觀察은 實驗群과 對照群을 알고있지 않은 2명의 관찰자가 수행하여 관찰자에 따른 오차를 최소화시켰다. 1차 주사 후 3주까지는 주 1회, 3주부터는 주 3회의 빈도로 觀察하고 각각의 시기마다 關節炎의 重症度を 아래와 같은 방법에 따라 기록하여 점수화 하였다.

- 중증도 0 : 부종이나 종창이 없는 경우
- 중증도 1 : 족근골(mid foot 혹은 tarsal bone)이나 발목 관절에 국한된 輕한 浮腫과 發赤
- 중증도 2 : 발목 관절에서 족근골에 걸친 輕한 浮腫과 發赤
- 중증도 3 : 발목관절에서 중족골(metatarsal bone)에 걸친 中等度 浮腫과 發赤
- 중증도 4 : 발목에서 발가락 전체에 걸쳐 浮腫과 發赤

중증도 평가 결과를 기초로 하여 關節炎의 發生率, 平均 關節炎 指數(Mean arthritis index), 關節炎이 생긴 平均 다리의 수(Number of arthritic limb)를 아래와 같은 방법으로 구한다.

- 發生率(%) = 重症度 2이상인 關節炎을 가진 mice의 수 / 전체 mice 수 × 100
- 平均 關節炎 指數 = 3다리의 重症度の 합을 전체 mice에서 합산한 점수 / 전체 mice 수
- 關節炎이 생긴 다리의 平均 다리 수 = 重症度 2이상의 關節炎을 가진 다리의 수 / 전체 다리의 수

5) 採 血

處置 後 1주 후에 클로르포름으로 마취시킨 다음 심장을 穿刺하여 혈액을 EDTA(Ethylene Diamine Tetraacetic Acid)가 들어있는 병에 넣고 잘 섞어 응고를 방지한 뒤 사용하였다.

6) 血清中 TNF- α , IL-1 β 의 측정

CIA유도 mice의 血清을 분리하여 이 血清으로부터

TNF- α , IL-1 β 를 ELISA 법으로 측정하였다. 血清은 분리 후 측정할 때까지 -70 $^{\circ}$ C 냉동고에 보관하였다.

3. 統計 분석

통계분석은 SPSS $^{\circledR}$ 8.0 for windows를 이용하여 Chi-square 및 one-way ANOVA를 실시하고 Duncan에 의한 사후검정을 하였다. 통계수준은 $\alpha = 0.05$ 로 설정하였다.

III. 실험 결과

1. 關節炎 發生率(Arthritis Incidence)

關節炎 發生率은 7주 째에 對照群은 100.%, 足三里-金注射液藥鍼群은 90.0%, 環跳-金注射液藥鍼群은 80.0%으로 對照群에 비해 감소하기 시작하여 8주 째에 對照群은 100%, 足三里-金注射液藥鍼群은 70.0%, 環跳-金注射液藥鍼群은 60.0%의 發生率을 보여, 對照群에 비해 8주 째에 유의성 있는 감소($p < 0.05$)가 관찰되었다(Table 1, Fig. 2).

Table 1. Arthritis Incidence in AT1, AT2 and AC Mice after Collagen induced Arthritis

Group	After 1st BnC II injection			
	5 weeks	6 weeks	7 weeks	8 weeks
Control	62.5	87.5	100.0	100.0
AT1	50.0	90.0	90.0	70.0*
AT2	40.0	90.0	80.0	60.0*

AC : Group of Normal saline injection on Choksamni

AT1 : Group of Aurothiomalate acupuncture on Choksamni

AT2 : Group of Aurothiomalate acupuncture on Hwando

* : $P < 0.05$

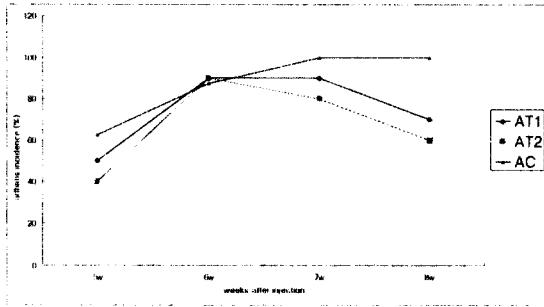


Figure 2. Arthritis Incidence in AT1, AT2 and AC mice after collagen induced arthritis.

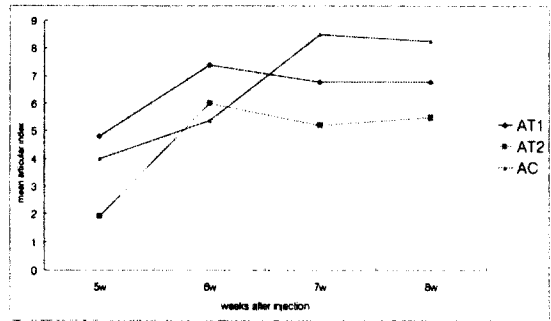


Figure 3. Mean Articular Index in AT1, AT2 and AC mice after collagen induced arthritis.

2. 平均關節炎 指數(Mean Articular Index)

平均 關節炎 指數는 金注射液藥鍼群에서 對照群보다 平均關節炎 指數가 낮게 관찰되었다. 環跳-金注射液藥鍼群에서는 7주 및 8주 째에 각각 5.20 및 5.50으로 對照群에 비해 유의성 있는 감소($p < 0.05$)가 관찰되었다(Table 2, Fig. 3).

Table 2. Mean Articular Index in AT1, AT2 and AC Mice after Collagen induced Arthritis.

Group	After 1st BnCI injection			
	5 weeks	6 weeks	7 weeks	8 weeks
Control	4.00	5.38	8.50	8.25
AT1	4.80	7.40	6.80	6.80
AT2	1.90	6.00	5.20*	5.50*

AC : Group of Normal saline injection on Choksamni

AT1 : Group of Aurothiomalate acupuncture on Choksamni

AT2 : Group of Aurothiomalate acupuncture on Hwando

* : $P < 0.05$

3. 關節炎이 생긴 平均 다리 수(Number of Arthritic Limb)

關節炎이 생긴 平均 다리의 수는 足三里-金注射液藥鍼群 및 環跳-金注射液藥鍼群에서 7주 및 8주 째에 각각 0.425 및 0.375로 對照群에 비교하여 유의성 있는 감소($p < 0.05$)가 관찰되었다(Table 3, Fig. 4).

4. TNF- α 의 생성

TNF- α 는 足三里-金注射液藥鍼群 및 環跳-金注射液藥鍼群이 각각 56.97 ± 6.26 pg/ml, 60.85 ± 6.19 pg/ml로 對照群 99.52 ± 6.59 pg/ml에 비하여 유의성 있는 차이가 있었다. 그러나 足三里-金注射液藥鍼群과 環跳-金注射液藥鍼群간의 유의성 있는 차이는 관찰되지 않았다(Table 4, Fig. 5).

5. IL-1 β 의 생성

IL-1 β 는 足三里-金注射液藥鍼群 및 環跳-金注射液藥鍼群이 각각 30.07 ± 5.88 pg/ml, 26.15 ± 3.94 pg/ml로 對照群 26.38 ± 5.41 pg/ml과 비교하여 유의성 있는 차이가 관찰되지 않았다(Table 5, Fig. 6).

Table 3. Number of Articular Limb in AT1, AT2 and AC Mice after Collagen induced Arthritis

Group	After 1st BnCII injection			
	5 weeks	6 weeks	7 weeks	8 weeks
Control	0.250	0.243	0.875	0.750
AT1	0.375	0.600	0.425*	0.425*
AT2	0.125	0.450	0.375*	0.375*

AC : Group of Normal saline injection on Choksamni.

AT1 : Group of Aurothiomalate acupuncture on Choksamni.

AT2 : Group of Aurothiomalate acupuncture on Hwando.

* : P<0.05

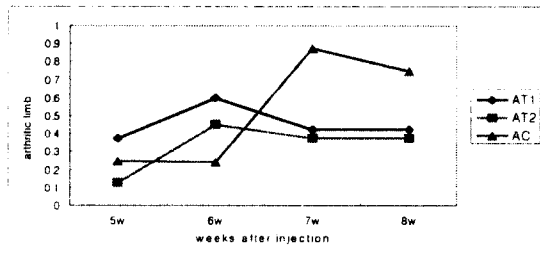


Fig. 4. Number of Articular Limb in AT1, AT2 and AC mice after collagen induced arthritis.

Table 4. The Production of TNF- α from serum of AT1, AT2 and AC Mice after Collagen induced Arthritis

Group	TNF- α (pg/ml)	Duncan grouping
Control	99.52±65.59	a
AT1	56.97±6.26	b
AT2	60.85±6.19	b

Each value shows the mean±SE of ten animals examined

The means with same letter are not significantly different(Duncan's multiple range test, $\alpha=0.05$).

AC : Group of Normal saline injection on Choksamni

AT1 : Group of Aurothiomalate acupuncture on Choksamni.

AT2 : Group of Aurothiomalate acupuncture on Hwando.

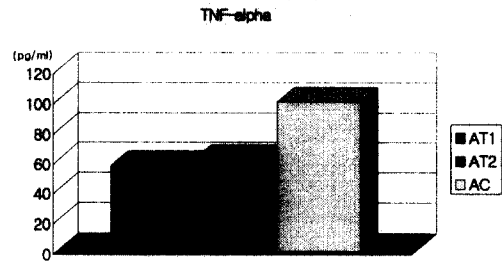


Fig 5. The production of TNF- α from serum of AT1, AT2 and AC mice after collagen induced arthritis.

Table 5. The Production of IL-1 β from serum of AT1, AT2 and AC Mice after Collagen induced Arthritis

Group	IL-1 β (pg/ml)	Duncan grouping
Control	26.38±5.41	a
AT1	30.07±5.88	a
AT2	26.15±3.94	a

Each value shows the mean±SE of ten animals examined.

The means with same letter are not significantly different(Duncan's multiple range test, $\alpha=0.05$).

AC : Group of Normal saline injection on Choksamni.

AT1 : Group of Aurothiomalate acupuncture on Choksamni.

AT2 : Group of Aurothiomalate acupuncture on Hwando.

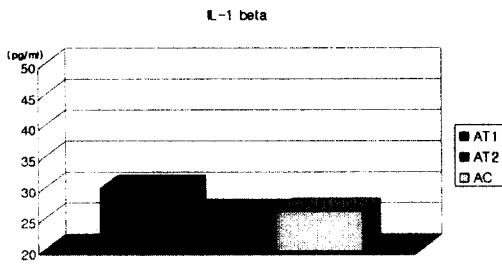


Fig 6. The production of IL-1 β from serum of AT1, AT2 and AC mice after collagen induced arthritis.

IV. 고찰

류머티오이드 관절염은 자가면역질환의 일종으로, 주로 다발성 관절염을 일으키는 만성적인 전신염증성 질환이며, 활액막의 만성 비대 및 염증반응이 나타나 관절 연골과 그 주위 조직을 파괴하여, 초기에는 관절의 부종과 동통을 초래하나 진행됨에 따라 특징적인 관절변형 및 강직이 유발되며, 관절 증상 외에도 循環系, 胃腸管系, 神經系, 혹은 眼耳鼻咽喉科 영역 등에 관련 증상을 유발하는 전신성 질환이다. 유발 원인으로 확실히 밝혀진 것은 아직 없으나 류머티오이드 관절염에 나타나는 전신 혹은 국소 파괴적 소견들이 류머티오이드 滑液膜의 單核細胞(monocyte)나 大食細胞(macrophage) 또는 림프구 등 활성화된 염증 세포에서 생성된 interleukin 등의 cytokine들과 lysosomal hydrase 등의 작용에 의한다는 것은 명확하다^{1,3,)}. 치료법으로는 살리실산염(salicylates), NSAIDs(비스테로이드성 抗炎症藥物), 부신피질호르몬(corticosteroids)등의 약물이 사용되고 있으나 장기간 계속되는 질환의 産物 등을 유의미하게 개선시키지는 못하며, 장기간 사용시 循環系와 胃腸管系및 腎臟系統에 심각한 부작용을 일으키는 상황에서 金製劑는 약물요법 및

대증요법으로 개선되지 않는 류머티오이드 관절염 환자의 치료에 대체요법으로 이용되고 있다. 그러나 金製劑 또한 金屬性物質이 체내에 장기간 殘留하여 여러 문제점들을 일으키므로 이에 대한 보완적인 研究가 필요한 실정이다^{4,5)}.

류머티오이드 관절염은 韓醫學에서 歷節風, 白虎歷節風, 痛風 등으로 표현하고 있으며, 이러한 病名은 모두 痺症의 範疇에 속하는 것으로¹⁴⁾, 《素問·痺論》¹⁵⁾에서는 痺症의 原因을 “風寒濕三氣雜至合而爲痺也.”, “以冬遇此者爲骨痺, 以春遇此者爲筋痺, 以夏遇此者爲脈痺, 以至陰遇此者爲肌痺, 以秋遇此者爲皮痺.”라 하여 風, 寒, 濕의 三氣 및 계절 등의 外因으로 痺症이 발병한다고 하였고, 이후 巢¹⁶⁾는 內寒과 外風의 相搏으로, 李¹⁷⁾는 “內傷於七情, 外傷於六氣”라 하여 血受熱以後 步冷水, 立濕地, 漏取冷, 臥當風 등으로, 李¹⁸⁾는 風, 寒, 濕외에 氣血虛, 濕痰, 瘀血 등으로, 張¹⁹⁾은 巢氏의 原因외에 勞倦과 調理保護不良 등으로 발병한다고 하였다. 즉, 痺症은 氣血不足 精氣虛弱 등 인체 내의 內因이 존재하거나, 飲酒 飲食 勞倦 痰飲 瘀血 등으로 인해 인체의 內因이 유발된 상태에 風, 寒, 濕 및 熱의 外邪가 侵入하여 經絡關節에 유주하게 되고 氣血運行이 不暢하게 되므로 痺症이 발생된다고 볼 수 있다. 이상과 같은 原因과 특징적 症狀에 따라 臨床에서는 주로 痺症을 肢體가 酸痛하고 疼痛이 유주하여 일정한 곳이 없는 風痺, 肢體疼痛의 정도가 극렬하며 통증이 寒氣를 만나면 심해지고 熱氣를 만나면 감소하는 寒痺, 肌膚가 麻木되고 關節이 重着하며 痛處가 고정되어 이동하지 않는 濕痺, 關節이 紅腫 熱痛하고 보통 發熱, 惡風, 口渴, 胸悶 등의 全身症狀를 수반하는 熱痺로 나눈다¹⁷⁾. 이와 같은 原因과 症狀으로 보아 痺症은 현대 의학적으로 彌漫性 增殖性의 滑膜炎으로 인하여 주위 조직인 軟骨의 破壞, 關節의 浮腫과 疼痛, 發赤, 熱感, 골미란(erosion)을 일으키고 결국에는 關節의 變形을 가져와서 關節強直, 運動制限 등을 초래하는 류머티오이드 관절염과

유사하다고 할 수 있다. 치료법으로는 藥物, 鍼灸, 附缸 및 物理療法 등이 사용되고 있으나 질병을 완치시키거나 진행을 막을 수 있는 확실한 방법이 없는 상황에서 최근에는 藥鍼療法이 일정한 효과를 나타내고 있음이 動物實驗을 통하여 보고되고 있다²⁰⁻²⁹⁾.

藥鍼療法の 鎮痛 및 消炎 효과에 대한 연구로 金²⁰⁾은 秦艽藥鍼이, 康²¹⁾은 草烏藥鍼이, 宋²²⁾은 加味疎風活血湯藥鍼이, 장²³⁾은 牛膝藥鍼이, 각각 adjuvant 關節炎에 有效함을 보고하였다. 또한 李²⁴⁾는 防風藥鍼이 鎮痛, 消炎 및 鎮痙作用이 있음을, 鄭²⁵⁾은 附子藥鍼이, 鄭²⁶⁾은 木通藥鍼이, 姜²⁷⁾은 大戟藥鍼이, 朴²⁸⁾은 當歸藥鍼이, 金²⁹⁾은 鹿茸藥鍼이 각각 鎮痛效果가 있음을 보고하였다.

關節炎 研究를 위한 動物 實驗 model로 대표적인 것은 Adjuvant 關節炎³⁰⁾과 Collagen 유도 關節炎(Collagen-induced arthritis, CIA)³¹⁾이며 제2형 콜라겐 유도 關節炎은 Trentham이 흰쥐에 human type, chicken type, rat type의 제2형 콜라겐을 피내 주사하여 33%~50%의 關節炎을 유발시킨다고 보고한 이래 인체 류마토이드 關節염의 중요한 實驗 model로 활용되고 있다³²⁾. 흰쥐와 생쥐에서 CIA 발생 빈도가 다르게 보고되고 있는 것은 主組織適合性 유전자(major histocompatibility complex class II)와 연관이 있다³³⁾. H-2q haplotype을 가진 DBA/1 mice에는 50~75%의 發生率을 보이며 牛型, 酉型, 人型 2형 콜라겐에 감수성을 보인다³⁴⁾.

오래 전부터 鍼灸學에서는 經氣를 補하는 목적으로 金鍼이 사용되었는데, 가느다란 金絲를 穴位에 刺入하여 지속적인 針 刺戟을 주는 金絲注入이라는 埋鍼法이 주로 시술되고 있다¹⁰⁾. 高¹¹⁾와 洪¹²⁾ 등은 金絲注入法 및 金注射液藥鍼이 消炎 및 鎮痛效果가 있음을 보고한 바 있다.

한편, 서양의학에서도 오래 전부터 金을 의료용으로 사용해 왔는데, 초기에는 抗癢癢劑(antipruritics)

로 사용하다가⁵⁾ Koch가 金이 結核菌을 抑制하는 작용이 있음을 발견한 후 각종 結核性 疾患(tuberculous disorder)의 治療에 사용되었다. 1929년에는 Forester가 처음으로 류머토이드 關節염의 치료 목적에 金을 활용하였고³⁵⁾ 현재는 류마토이드 關節염, 乾癬性 關節炎, Sjogren 症候群, 強直性 脊椎炎 등에 이용되고 있다⁵⁾. 金 製劑는 주사제와 내복약이 있으며 주사제인 金치오사과산나트륨(sodium aurothiomalate)이나 aurothio-glucose가 임상적으로 류머토이드 關節염에 널리 적용되고 있으나 그 작용 기전에 대해서는 아직 명확하지 않다. 유력한 기전으로는 金 製劑가 단핵백혈구의 기능을 抑制함으로써 免疫反應을 抑制한다고 보며 cell adhesion molecular expression의 抑制, IL-2 및 IL-2 receptor의 合成抑制를 통한 림프구와 백혈구의 作用抑制, Type III collagen의 合成抑制 및 강력한 抗炎症效果 등으로 인한 정상적인 關節기능 유지 등이 주요한 작용으로 알려져 있다³⁶⁾. 金 製劑는 활동성 류마토이드 關節염의 진행을 억제하거나 중단시킬 수 있으며 보다 장기적인 완화 상태(remission)를 얻을 수 있어서 disease-modifying drug로 활용되고 있다. 金 療法은 특히 류머토이드 關節염의 초기에 효과가 있으며, 장기간에 걸쳐 소량씩 근육 주사한다. 대개 1주에 50mg씩 투여하기 시작하여 1g까지 늘리며 최종적으로 1개월에 50mg으로 다시 줄여간다. 輕症의 부작용으로는 局所皮膚炎, 一時的 血尿, 가벼운 단백뇨, 근육통 등이 나타나며 심한 경우에는 造血系, 肝 및 腎臟 등에 부정적인 영향을 끼치기도 한다³⁾.

현재까지 류머토이드 關節염 환자의 임상적 상태를 개선시킬 수 있는 확실한 치료 방법이 없는 상태에서 金 製劑나 金 化合物은 이미 오래 전부터 대체요법으로서 류머토이드 關節염의 치료 목적으로 사용되어 왔다³⁵⁾. 그러나 金 製劑의 사용은 金屬性 物質이 체내에 殘留하여 부작용을 일으킬 수 있으므로 널리 사용되기에는 문제점이 있는 상태였다⁵⁾.

이에 저자는 金療法の 治療 效果를 평가하고 체내 殘留로 인한 부작용을 감소시킬 수 있는 방법으로 金注射液藥鍼을 선택하여 제2형 콜라겐으로 關節炎이 유도된 實驗動物에 金注射液藥鍼을 處置하여 關節炎의 進行 과정을 임상적으로 관찰하고 實驗動物의 血清에서 TNF- α , IL-1 β 를 측정하였다.

實驗動物에 1차 면역 접종 후 5주째부터 足三里 및 環跳에 金注射液藥鍼과 生理食鹽水를 2회/주, 4회에 걸쳐 處置한 뒤에 關節炎의 發生率과 重症度を 평가한 결과 關節炎 發生率은 實驗群과 對照群이 7주까지는 같이 증가하다가 8주째에 對照群에서는 100%, 足三里-金注射液藥鍼群에서는 70.0%, 環跳-金注射液藥鍼群에서는 60.0%의 發生率을 보여 對照群에 비해 8주째에 유의성 있는 감소가 관찰되었다. 重症度を 평가하는 平均 關節炎 指數는 金注射液藥鍼群에서 對照群보다 平均 關節炎 指數가 낮게 측정되었다. 環跳-金注射液藥鍼群에서는 7주와 8주째에 각각 5.20, 5.50로 對照群에 비해 유의성 있는 감소가 관찰되었다. 關節炎이 생긴 平均 다리의 수를 측정한 결과 足三里-金注射液藥鍼群과 環跳-金注射液藥鍼群에서 7주째부터 각각 0.425, 0.375로 對照群에 비하여 유의성 있는 감소가 관찰되었다.

Cytokine은 自然 및 特異 免疫의 활성화단계 및 실행단계에서 생산되어, 免疫反應 및 炎症反應을 조절하고 매개하는데 관여한다. 콜라겐 유도 關節炎은 전신적인 免疫反應에 의해서 나타나는 결과로 關節炎 발생 시에 TNF- α , IL-1 β 등의 염증매개 cytokines의 생성이 증가되는 것으로 알려져 있다³⁷⁾. IL-1 β 는 LPS(liposaccharide)에 의해 활성화된 단핵 식균 세포에서 분비되며 免疫反應의 급성단계에서 방출되어 T-세포를 활성화시키고 조절을 유도한다. 류머티오이드 관절염과 같이 cytokine이 과도하게 혹은 조절없이 생산될 경우 야기되는 병적인 상태에서 생물학적 반응을 변형시키기 위해 IL-1 β 저해제의 이용이 검토되어질 수 있다. TNF- α 는

IL-1 β 와 유사한 기능을 갖는 cytokine으로 IL-1 β 와 같이 LPS에 의해 활성화된 단핵 식균 세포에서 분비되는 自然 및 特異 免疫反應의 매개자이며 特異 免疫反應과 급성 염증 반응의 중요한 연결자이다. 發熱은 cytokine으로 자극된 시상하부세포에 의해 합성이 증가된 Prostaglandin에 의해 매개되는데 아스피린과 같은 Prostaglandin 합성 억제제는 TNF 혹은 IL-1의 내재성 發熱原으로서의 기능을 차단함으로써 熱을 감소시킨다. 또한 acute inflammatory reaction은 TNF, IL-1에 의해 유도된 간세포유래 혈장단백질이 刺戟原이 되며, TNF는 혈관 내 IL-1의 분비를 자극하여 cytokine의 연쇄반응을 유발하고 응집계를 활성화하며, 實驗動物에서 TNF를 장기간 전신 투여하면 근육과 지방세포가 소모되는 대사변화를 초래하고, 림프구 감소증 및 면역결핍을 유발한다³⁸⁾. 류머티오이드 관절염 환자의 임상적 상태가 진행되는 과정은 확실히 밝혀진 바는 없으나 일반적으로 CD4T 세포가 손상된 관절부위로 이주하며 처리된 抗原으로부터 유출된 펩티드를 인식하고, 여러 유형의 cytokines를 배출함으로써 상태를 악화시킨다고 알려져 있다³⁹⁾. 또한 류머티오이드 관절염에서 흔히 나타나는 뼈와 연골의 소실은 염증성 cytokines인 TNF- α 와 IL-1 β 에 의해 촉진된다고 알려져 있다³⁸⁾.

藥鍼 處置가 류머티오이드 관절염 환자의 임상적 상태를 수정하는 정확한 경로는 아직 파악되지 않았으나 현재까지의 연구 결과로는 류머티오이드 관절염의 진행과정 중 macrophages로부터 생성된 TNF- α 와 IL-1 β 와 같은 cytokines의 생산 및 항체 형성을 효과적으로 억제하여 증상을 완화시키는데 도움을 준다고 알려져 있다⁴⁰⁾. 본 實驗에서는 實驗動物의 血清을 분리하여 TNF- α ,와 IL-1 β 를 ELISA법으로 측정한 결과, TNF- α 는 足三里-金注射液藥鍼群 및 環跳-金注射液藥鍼群이 각각 56.97 ± 6.26 pg/ml, 60.85 ± 6.19 pg/ml로 對照群 99.52 ± 6.59 pg/ml에 비하여 유의성 있는 차이

가 있었다. 그러나 足三里-金注射液藥鍼群과 環跳-金注射液藥鍼群간의 유의성 있는 차이는 관찰되지 않았다. 또한 IL-1 β 는 足三里-金注射液藥鍼群 및 環跳-金注射液藥鍼群이 각각 30.07 \pm 5.88 pg/ml, 26.15 \pm 3.94 pg/ml로 對照群 26.38 \pm 5.41 pg/ml 과 비교하여 유의성 있는 차이가 관찰되지 않았다.

이상의 결과에서 제2형 콜라겐 유도 關節炎(CIA) DBA/1 mice에 金注射液藥鍼을 處置 한 후 關節炎의 發生率 및 重症度を 평가한 결과 關節炎을 효과적으로 억제시킬 수 있음을 확인하였다. 또한 實驗動物의 血清에서 TNF- α , IL-1 β 를 측정 한 결과 TNF- α 는 足三里-金注射液藥鍼群 및 環跳-金注射液藥鍼群에서 對照群에 비교하여 유의성 있는 차이를 보였다. 따라서 金注射液藥鍼이 류머티오이드 관절염의 진행에 관계하는 cytokine인 TNF- α 를 효과적으로 억제함으로써 류머티오이드 관절염 환자의 임상에 활용될 수 있을 것으로 기대되며 향후 류머티오이드 관절염의 치료와 관련된 새로운 약제나 치료법의 개발에 대한 基礎資料로 이용하여 治療 效果를 검증할 수 있는 시스템을 구축할 수 있을 것으로 思慮된다.

V. 결론

금치오과산나트륨(Sodium Aurothiomalate)을 함유한 金注射液藥鍼이 제2형 콜라겐 유도 관절염에 미치는 영향을 실험적으로 관찰하기 위하여 제2형 콜라겐으로 관절염이 유도된 DBA/1 mice에 인체의 足三里(ST36) 및 環跳(G30)에 해당하는 부위를 선택하여 金注射液藥鍼을 處置한 후, 關節炎의 臨床的 觀察과 評價(關節炎 發生率, 平均關節炎 指數 및 關節炎이 생긴 平均 다리 수) 및 血清에서 TNF- α , IL-1 β 의 변화를 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 關節炎 發生率은 足三里-金注射液藥鍼群과 環跳-金注射液藥鍼群이 對照群에 비해서 유의성 있는 감소를 나타내었다.
2. 平均 關節炎 指數는 足三里-金注射液藥鍼群과 環跳-金注射液藥鍼群이 對照群에 비해서 유의성 있는 감소를 나타내었다.
3. 關節炎이 생긴 平均 다리 수는 足三里-金注射液藥鍼群과 環跳-金注射液藥鍼群이 對照群에 비해서 유의성 있는 감소를 나타내었다.
4. TNF- α 는 足三里-金注射液藥鍼群과 環跳-金注射液藥鍼群이 對照群에 비해서 유의성 있는 차이를 나타내었다.
5. IL-1 β 는 足三里-金注射液藥鍼群과 環跳-金注射液藥鍼群이 對照群에 비해 유의성 있는 차이가 없었다.

VI. 참고 문헌

1. James B. Wyngaarden. Cecil Textbook of Medicine. Philadelphia: WA Saunders company. 1992: 1508-15.
2. 金穆鉉. 류머티스양 관절염의 역학. 대한의학 협회지. 1986; 29(1):7-10.
3. 대한정형외과학회. 정형외과학. 서울:최신출판사. 1993: 155-67.
4. 김성윤. 류머티스 관절염의 진단과 치료. 가정 의학회지. 1993;15(1):51-7.
5. 金種云. 藥物療法. 서울:서울대학교 출판사. 1992: 305-11.
6. Peter E, Lipsky. Inhibition of Antigen- and Mitogen-Induced Human Lymphocyte Proliferation by Gold Compound. The Journal of Clinical Investigation. 1977;59: 455-66.

7. Milenko BL, Kun Y, William IS, Mark MR, John LS. Effect of Gold Compounds on the Activity of Adenylyl Cyclase in Human Lymphocyte Membranes. *Arthritis and Rheumatism*. 1992; 35:857-63.
8. John G. etc. Effect of Gold therapy on the Synthesis and Quantity of Serum and Synovial fluid IgM, IgG and Rheumatoid factors in Rheumatoid Arthritis Patients. *Arthritis and Rheumatism*. 1986;29:480-7.
9. 全國韓醫科大學 鍼灸學教室. 鍼灸學(上)(下). 서울:集文堂. 1993: 384-7,666-8, 1102.
10. 韓寬淑. 相對性鍼灸學. 서울:富民出版社. 1977: 115.
12. 高炯均. 金絲注入刺戟이 抗炎, 鎮痛 및 抗疲勞作用에 미치는 效能에 관한 實驗的 研究, 慶熙韓醫大 論文集. 1984; 7:5-10.
12. 洪性勳. 金注射液藥鍼刺戟의 抗炎症 및 鎮痛에 대한 實驗的 研究. 大韓鍼灸學會誌. 2001; 18 (2):200-14.
13. 高炯均. 環쥐에서의 骨度分寸에 의한 相應穴位, 大韓鍼灸學會誌 1999;16: 112-5.
14. 上海중의학원편. 中醫內科學. 香港:상무인서관. 1983: 200-5.
15. 산동중의학원 河北醫學院校釋. 黃帝內經素問校釋(上冊). 서울:一中社. 1980: 557.
16. 巢元方. 巢氏諸病源候論. 서울:대성문화사. 1974: 11-2.
17. 李東垣. 東垣十種醫書. 서울:대성문화사. 1991: 452-3, 861-5.
18. 李挺. 原本編註醫學入門. 서울:南山堂. 1985: 1454-7.
19. 張介賓. 景岳全書(上). 서울 :대성문화사. 1992 :229-34.
20. 金正坤. 鍼, 灸, 秦芫藥鍼이 環쥐의 Adjuvant關節炎에 미치는 影響. 大韓 鍼灸學會誌. 1989; 6(1):51-62.
21. 康秀一. 穴位別 草烏藥鍼刺戟이 環쥐의 Adjuvant關節炎에 미치는 影響. 慶熙韓醫大論文集. 1990; 13:203-7.
22. 宋彥錫. 加味疎風活血湯 藥鍼이 Adjuvant關節炎에 미치는 影響. 大韓 鍼灸學會誌. 1990; 7(1):19-38.
23. 장통영. 牛膝藥鍼이 Rat 의 Adjuvant關節炎에 미치는 影響. 大韓韓醫學會誌, 2000; 21 (3):77-87.
24. 李鍾國. 防風藥鍼이 鎮痛, 消炎, 解熱 및 鎮痙에 미치는 影響. 大韓鍼灸學誌. 1986; 3:11-23.
25. 鄭善喜. 附子藥鍼이 鎮痛 및 消炎作用에 미치는 影響. 大韓鍼灸學會誌. 1997; 14(1): 336-46.
26. 鄭元在. 木通藥鍼刺戟의 抗炎症 作用 및 鎮痛에 관한 實驗的 研究. 大韓鍼灸學會誌. 1997;14(1):334-46.
27. 姜成吉. 大戟藥鍼이 鎮痛 및 水銀中毒에 미치는 影響에 관한 研究. 慶熙韓醫大論文集. 1982; 5:1-18.
28. 朴快煥. 當歸藥鍼刺戟이 鎮痛效果에 미치는 影響. 大韓鍼灸學誌. 1984; 7:261-71.
29. 金英鎮. 鹿茸藥鍼이 鎮痛效果에 미치는 影響. 大韓鍼灸學會誌. 1987; 4:49-74.
30. 최영길. 류머토이드 관절염의 원인 및 병태생리. 의약정보지. 1986; 11:45-7.
31. Durie FH, Fava RA, and Noelle RJ. Collagen-induced arthritis as a model of rheumatoid arthritis. *Clinical Immunol Immunopathol*. 1994; 73(1): 11-8.
32. Courtenay JS, Dallman MJ, Dayan AD, Martin A, Mosedale B. Immunization against heterologous type II collagen induces arthritis in mice. *Nature*. 1980;

- 283:666-8.
33. Wooley PH, Luthra HS, Stuart JM, David CS. Type II collagen-induced arthritis in mice. I. Major histocompatibility complex (I region) linkage and antibody correlates. *J Exp Med.* 1981; 154: 688-700.
 34. Brand DD, Meyers LK, Whittington KB, Stuart JM, Kang AH, Rosloniec EF. Characterization of the T cell determinants in the induction of autoimmune arthritis by bovine $\alpha 1(\text{II})$ -CB11 in H-2 mice. *J Immunol.* 1994;152:3088-97.
 35. Katzung. *Basic & Clinical Pharmacology.* Appleton & Lange. 1998: 257.
 36. American Society of Hospital Pharmacists. AHFS Drug Information. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, Inc. 1989:1643-47.
 37. Fontana A, Constam DB, Frei K, Malipiero U, Pfister HW : Modulation of immune response by transforming growth factor beta. *Int Arch Allergy Immunol,* 1992;99:1-7.
 38. 권명상, 권혁한, 김일택, 박기호, 이영중. 서설. *임상 면역학.* 서울:고려의학. 1998: 163-76, 263-4.
 39. Feldmann M, Brennan FM, Maini RN. Role of cytokines in rheumatoid arthritis. *Annu. Rev. Immunol.* 1996; 5:315-9.
 40. 김성일, 김갑성. 鹿茸藥鍼液이 생쥐의 Type II collagen유발 關節炎의 免疫反應에 미치는 영향. 동국대학교 박사학위 논문. 2000.