

원저

봉독약침이 Collagen 유발 관절염에 미치는 진통효과 및 그 기전 연구

정인태 · 백용현 · 박동석 · 최도영

경희대학교 의과대학 신경과학교실

Abstract

The Analgesic Effect and its Mechanism of Bee Venom Acupuncture in the Collagen-induced Arthritis Rats

Jung In-tae, Baek Yong-hyeon, Park Dong-suk and Choi Do-young

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

Objective : The aim of this study is to investigate the analgesic effect and its mechanism of bee venom acupuncture on collagen-induced arthritis(CIA) rats.

Methods : Bee venom (1 mg/kg) was subcutaneously punctured into Choksamni (ST36) of CIA. Analgesic effect was evaluated by using the tail flick latency (TFL). Opioid and α 2-adrenergic neurotransmitter system were examined by naloxone as an opioid receptor antagonist and yohimbine as α 2-adrenoceptor antagonist prior to bee venom acupuncture.

Results : The results were as follows;

1. The TFL for the CIA rat was decreased as time went by.
2. The TFL in CIA rat was increased in bee venom acupuncture group compared with control group (no treatment).
3. Analgesic effect of bee venom acupuncture was not abolished by naloxone pre-treatment in the CIA rat.
4. Analgesic effect of bee venom aqua-acupuncture was abolished by yohimbine pre-treatment in the CIA rat.
5. Two weeks bee venom acupuncture had the continuous analgesic effect for 4 weeks.

Conclusions : Bee venom acupuncture has an analgesic effect on the CIA rat and has an antinociception mediated by α 2-adrenergic system.

Key words : bee venom acupuncture, analgesic effect, collagen-induced arthritis, tail flick latency(TFL), ST36

* 본 연구는 2001년도 보건복지부 한방치료기술 개발사업 지원 연구비에 의하여 수행되었음(HMP-00-CO-01-001)

· 접수 : 2005년 1월 7일 · 수정 : 2005년 1월 13일 · 채택 : 2005년 1월 14일

· 교신저자 : 최도영, 서울시 동대문구 회기동 1번지 경희대학교 부속한방병원 침구학교실

Tel. 02-958-9205 Fax. 02-957-4245 E-mail : Choi4532@unitel.co.kr

I. 緒 論

류마티스 관절염은 대칭적으로 말초 관절을 침범하는 지속적인 염증성 활액막염을 특징으로 하는 관절 질환이며¹⁾, 관절의 흥반, 발열, 종창 및 관절부위의 극렬한 동통을 유발하는 만성 염증성 통증 질환이다²⁾. 이러한 류마티스 관절염에 의한 염증성 통증과 신경병증성 통증은 대표적인 만성 통증으로, 통증의 관리가 어렵다.

만성 통증에 대한 한의학적 치료방법으로 봉독약침이 많이 사용되고 있다. 蜂毒藥鍼은 꿀벌의 毒囊에 들어 있는 蜂毒을 추출, 가공하여 질병과 유관한 부위 및 穴位에 주입함으로써 刺鍼 효과와 蜂毒의 생화학적 약리작용을 동시에 이용한 것으로³⁾, 관절염 치료에 관한 실험 및 임상 연구가 많이 이루어지고 있다⁴⁻⁶⁾.

만성 염증성 통증에 대한 실험적 연구로는 adjuvant-induced arthritis에 대한 電鍼刺戟⁷⁾과 蜂毒藥鍼⁸⁾의 鎮痛效果 및 그 機轉에 관한 연구가 보고 되었고, collagen-induced arthritis (CIA)에 대해서는 電鍼刺戟의 鎮痛效果와 그 機轉에 관한 연구⁹⁾, 金注射液藥鍼의 효과에 대한 연구¹⁰⁾가 보고되었다. 그러나 류마티스 관절염의 실험동물모델로 가장 많이 이용되는 CIA에 대한 蜂毒藥鍼의 鎮痛效果 및 그 機轉에 관한 연구는 미흡한 실정이다.

이에 저자는 type II collagen으로 유발된 만성 염증성 통증 모델에서 蜂毒藥鍼의 鎮痛效果와 그 機轉을 알아보기 위해 인체의 足三里 (ST36)에 상응하는 부위에 蜂毒藥鍼한 후 tail flick latency (TFL)를 측정하여 통증역치의 변화를 통해 鎮痛效果를 확인하고, 그 鎮痛機轉과 관련 opioid 및 교감신경계와의 연관성을 알아보기 위하여 opioid receptor antagonist인 naloxone과 α -2 adrenoceptor antagonist인 yohimbine을 前處置하여 관찰한 결과 유의한 성적을 얻었기에 보고하는 바이다.

II. 實 驗

1. 動物

動物은 샘타고 (오산, 한국)에서 分讓받은 5週齡, 체중 200±10g의 Sprague Dawley계 雄性 rat로서 고품사료 (三養油脂, 小動物用)와 물을 충분히 공급하면서 1주간 실험실 환경에 적응시킨 후 사용하였다.

2. 材料

1) 藥鍼주입기

Sterile hypodermic syringe (보안메디카, 1 ml, 26 Gauge)를 사용하였다.

2) Holder

원통형 아크릴통 (6.0×18.0cm)으로 제작하여 사용하였다.

3) 蜂毒

(1) 蜂毒 분말 조제법

실리콘 칩이 장착된 架板에 꿀벌을 놓고 腦波에 자극을 주어 毒을 분비하게 한 다음 毒을 자연 건조시켜 약 25-30%의 수분이 증발되도록 하였다. 성분의 균일화를 위해서 採集板 (collector) 위에서 電流를 흘려 分子整列을 시키고, 자연결정체가 될 때까지 방치하여 蜂毒 분말을 조제하였다.

(2) 蜂毒 藥鍼液 조제법

蜂毒분말 1 g을 滅菌生理食鹽水 500 ml로 희석하여, 무균 조작하에서 0.22 μ m syringe filter로 여과한 다음, 미리 高壓蒸氣滅菌處理 (121°C, 30 min) 되어 있는 20 ml vial에 각각 20 ml씩 小分하고 알루미늄 캡으로 capping한 다음, 냉장 보존하여 사용하였다.

4) Type II collagen

Chondrex Inc. (Washington, USA)에서 제작된 type II collagen을 사용하였다.

5) Incomplete Freund's adjuvant

Chondrex Inc. (Washington, USA)에서 제작된 incomplete Freund's adjuvant를 사용하였다.

6) Naloxone과 yohimbine

ICN Biomedicals (Ohio, USA)에서 제작된 naloxone과 yohimbine을 사용하였다.

7) Tail flick unit

Ugo Basile (Comrio, Italy)에서 제작된 tail flick unit를 이용하여 TFL을 측정하였다.

8) 생리식염수

중외제약(한국)에서 제작된 생리식염수를 사용하였다.

3. 方法

1) 實驗室 環境

실험 동물의 양육 환경 및 실험실 환경은 모두 specific pathogen free (SPF) 조건 (22°C±1°C 恒溫, 55%±5% 恒濕)을 유지했으며, hepafiltered air를 공급하여 외부 抗原의 감염을 최소화시켰다. Holder로 인한 stress를 줄이기 위해 TFL 측정을 시작하기 전 1주간, 주3회, 1시간 정도 적응 훈련을 시행하였다.

2) Collagen 關節炎 誘發

Sprague Dawley계 rat를 1주간 실험실 환경에 적응시킨 후, 0.3% acetic acid에 용해시킨 500 µg bovine type II collagen과 incomplete Freund's adjuvant를 섞어 만든 1 ml 용액을 rat의 꼬리부분 (꼬리가 몸체로 이어지는 부위)에 근육 내 주사하였다. 2주후 동일한 용액 0.5 ml를 左側 발바닥 피하로 주사하여 Rosenthal의 방법¹¹⁾에 따라 14일 후에 重症度 4 이상 즉 발목과 발가락에 부종과 발적이 동반된 상태인 rat만을 선정하여 실험에 사용하였다

3) 鎮痛效果의 測定

Rat의 꼬리 腹側面 피부에 가해진 유해성 방

사 열자극에 대해 반응하는데 요구되는 TFL을 통각의 지표로 삼아 鎮痛效果를 평가하였다. TFL은 자동화된 tail flick unit (Ugo Basile, Comrio, Italy)을 이용하여 측정하였으며, 측정대상 부위는 rat의 꼬리를 6등분하여 遠位로부터 세 번째 等分에 해당하는 부위로 매 측정 때마다 直前 측정 부위와 겹치지 않도록 조절하였다. TFL의 측정값은 1분 간격으로 3회 측정에 의한 평균값을 이용하였으며 열 자극 부위는 꼬리에 표시한 2cm 범위 내에서 약간씩 이동시킴으로써 자극 부위에 큰 차이를 두지 않으면서도 한 부위에 지속적으로 열자극이 가해짐을 방지하였다. 과도한 열에 의한 조직의 손상을 막기 위하여 열자극의 cut-off time을 10초로 정하였다¹²⁻¹⁴⁾.

TFL의 측정은 蜂毒藥鍼 前, 蜂毒藥鍼 後 10분, 20분, 30분, 45분 및 60분에 각각 측정하였다. 또한 蜂毒藥鍼을 2주간 주 3회 주입하면서 1주, 2주, 3주 및 4주에 각각 측정하였다.

鎮痛의 정도는 蜂毒藥鍼 前과 後에 측정된 TFL의 백분을 변화로 환산하여 조사하였다¹⁵⁾.

즉,

$$\text{Acquired TFL change} = \frac{\text{post TFL} - \text{control TFL}}{\text{control TFL}} \times 100(\%)$$

(post TFL; 蜂毒藥鍼 後 측정한 TFL, control TFL; 蜂毒藥鍼 前 측정한 TFL)

4) 取穴 및 藥鍼 刺戟

인체의 足三里 (ST36)에 相應하는 부위를 骨度分寸法에 의하여 取穴하였으며, 患側인 左側 後肢 穴位를 擇하여¹⁶⁾, 蜂毒藥鍼液 1 mg/kg을 藥鍼하였다. 또한 2주간 주 3회씩 蜂毒藥鍼하였다 (Fig. 1).

Schematic Diagram

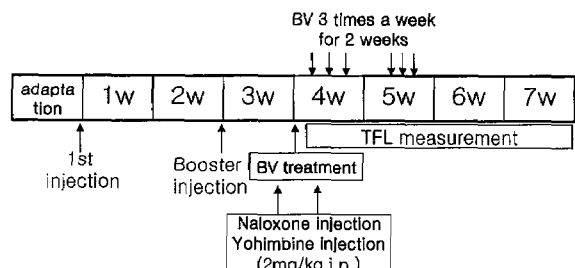


Fig. 1. Schematic diagram

5) 實驗群 設定

Rat을 6群으로 나누어 각 群에 6마리씩 배정하였다. 無處置群, 1회 蜂毒藥鍼群, 생리식염수 前處置群, naloxone 前處置群, yohimbine 前處置群, 2주간 蜂毒藥鍼群으로 나누었다.

(1) 無處置群 (CON, n=6)

Collagen 관절염 유발 후에 아무런 처치를 하지 않은 群으로 type II collagen 주입하기 전 1회, 주입한 후 매 1주 간격으로 4주간 총 5회 TFL을 측정하였다.

(2) 1회 蜂毒藥鍼群 (BV1, n=6)

Collagen 관절염 유발 후 ST36에 蜂毒藥鍼 한 群

(3) 생리식염수 前處置群 (NS+BV, n=6)

Collagen 관절염 유발 후 생리식염수 0.3 ml 를 복강 내로 주입하고, 15분 후 ST36에 蜂毒藥鍼 한 群

(4) Naloxone 前處置群 (NX+BV, n=6)

Collagen 관절염 유발 후 naloxone (2 mg/kg, i.p.)을 생리식염수에 녹여 복강 내로 주입하고, 15분 후 ST36에 蜂毒藥鍼 한 群

(5) Yohimbine 前處置群 (YH+BV, n=6)

Collagen 관절염 유발 후 yohimbine (2 mg/kg, i.p.)을 생리식염수에 녹여 복강 내로 주입하고, 15분 후 ST36에 蜂毒藥鍼 한 群

(6) 2주간 蜂毒藥鍼群 (BV2, n=6)

Collagen 관절염 유발 후 2주간 주 3회 蜂毒藥鍼 한 群

4. 統計處理方法

실험 결과는 모두 Mean±S.D. (Standard deviation)으로 표현하였으며, 統計處理는 실험군 내의 시간에 따른 비교는 Friedman's rank test (followed by Dunnett's post-hoc test)를 이용하였고, 실험군간 비교는 Mann Whitney U test를 사용하였으며 p-value가 0.05이하인 경우에 유의한 차이가 있다고 판정하였다. 통계 프로그램은 SPSS 10.0 for windows를 이용하였다.

III. 成績

1. Collagen 關節炎 誘發에 따른 TFL의 변화

Type II collagen으로 關節炎을 유발시킨 후 1, 2, 3 및 4주에 TFL을 측정한 결과, 각각 $-17.41 \pm 2.0\%$, $-37.19 \pm 2.0\%$, $-44.41 \pm 2.0\%$ 및 $-45.70 \pm 1.5\%$ 의 변화를 보였다. TFL은 3주째까지 큰 변화를 보였으나 그 이후에는 큰 변화를 보이지 않았다 (Fig. 2).

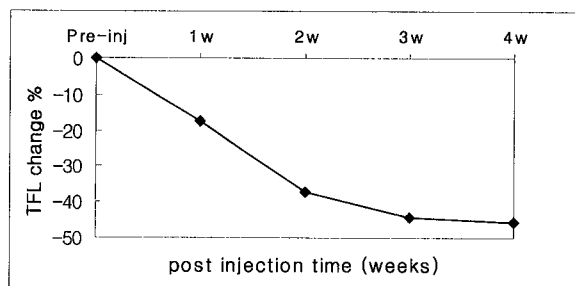


Fig. 2. Changes of TFL in the collagen-induced arthritis rats.

Sprague-Dawley rats were immunized with bovine type II collagen mixed with incomplete Freund's adjuvant (ICFA), followed by re-immunization at day 14 with collagen in ICFA. After injection of bovine collagen type II mixed with ICFA (n=6), TFL decreased as time passed by and reached the minimum value from 3rd to 4th week. Preinjection time is expressed as Pre-inj. Each value represents the mean, expressed by percentile changes of TFL on each tested week.

2. 1회 蜂毒藥鍼의 鎮痛效果

足三里 (ST36) 蜂毒藥鍼群의 평균 TFL 변화는 처치 후 10분, 20분, 30분, 45분 및 60분에 각각 $12.92 \pm 9.4\%$, $24.81 \pm 16.4\%$, $25.21 \pm 17.7\%$, $14.06 \pm 8.7\%$ 및 $7.07 \pm 4.4\%$ 의 변화를 나타내어 대조군의 $1.45 \pm 0.1\%$, $2.67 \pm 2.1\%$, $1.44 \pm 1.3\%$, $-0.27 \pm 1.1\%$ 및 $0.50 \pm 1.6\%$ 에 비하여 10분후부터 유의한 증가 ($p < 0.01$)를 보여 그 효과는 60분후까지 지속되었다 (Table 1, Fig. 3).

Table 1. Changes of TFL by Bee Venom Acupuncture in the Collagen-induced Arthritis Rats

Group	No. of animal	tail flick latency increase (%)					
		Pre	10min	20min	30min	45min	60min
Control	6	0	1.45±0.1	2.67±2.1	1.44±1.3	-0.27±1.1	0.50±1.6
BV1	6	0	12.92±9.4**	24.81±16.4**	25.12±17.7**	14.06±8.7**	7.07±4.4**

Values are means±S.D.

Control: group without bee venom (1 mg/kg) acupuncture

BV1: group of bee venom (1 mg/kg) acupuncture at left Choksamni (ST36) in the collagen-induced rats

(**): p<0.01 analysed by Mann-Whitney U test)

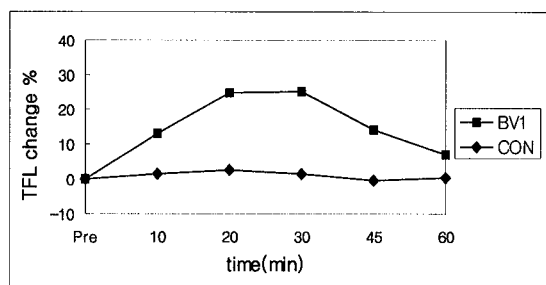


Fig. 3. Bee venom acupuncture induced TFL changes in the collagen-induced arthritis rats

CON is the group without bee venom acupuncture. BV1 is the group of bee venom (1 mg/kg) acupuncture at left Choksamni (ST36). The means of TFL changes before and after treatment are plotted against 0, 10, 20, 30, 45 and 60. '0' indicates the time before treatment. '10, 20, 30, 45 and 60' indicate the time after the treatment.

3. Naloxone 前處置에 따른 蜂毒藥鍼의 鎮痛效果

Naloxone 前處置 足三里 (ST36) 蜂毒藥鍼 (NX+BV, n=6)은 평균 TFL 증가율이 蜂毒藥鍼 후 10분, 20분, 30분, 45분 및 60분에 각각 25.80±22.5%, 28.19±20.6%, 18.93±6.2%, 17.59±

24.8% 및 14.96±20.0%의 변화를 나타내어 Normal saline 前處置 足三里 (ST36) 蜂毒藥鍼群 (NS+BV, n=6)의 8.88±5.4%, 14.61±5.2%, 19.19±6.3%, 11.52±8.3% 및 6.02±1.3%에 비하여 유의한 변화를 보이지 않았다 (Table 2, Fig. 4).

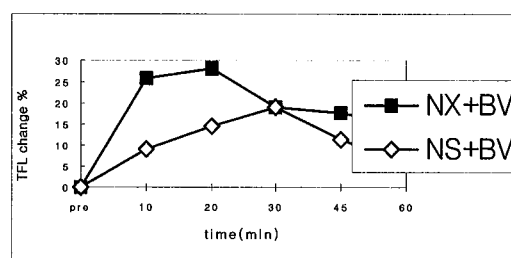


Fig. 4. The Changes of bee venom acupuncture analgesia by naloxone pretreatment in collagen-induced arthritis rats

NS+BV is the group of bee venom acupuncture (BV) at left Choksamni (ST36) pretreated with normal saline 15 minutes before BV stimulation. NX+BV is the group of bee venom acupuncture at left Choksamni (ST36) pretreated with naloxone (2 mg/kg, i.p.) 15 minutes before BV stimulation. There is no significant difference between NX+BV and NS+BV group after BV stimulation (p>0.05, Mann Whitney U test).

Table 2. Changes of TFL in Bee Venom Acupuncture Pretreated with Naloxone in the Collagen-induced Arthritis Rats

Group	No. of animal	tail flick latency increase (%)					
		Pre	10min	20min	30min	45min	60min
NS+BV	6	0	8.88±5.4	14.61±5.2	19.19±6.3	11.52±8.3	6.02±1.3
NX+BV	6	0	25.80±22.5	28.19±20.6	18.93±6.2	17.59±24.8	14.96±20.0

Values are means±S.D.

NS+BV: Group of normal saline injection and 15 minutes after bee venom acupuncture at left Choksamni (ST36) in the collagen-induced rats

NX+BV: Group of naloxone (2 mg/kg, i.p.) injection and 15 minutes after bee venom acupuncture at left Choksamni (ST36) in the collagen-induced rats

4. Yohimbine 前處置에 따른 蜂毒藥 鍼의 鎮痛效果

Yohimbine 前處置 足三里 (ST36) 蜂毒藥鍼群 (YH+BV, n=6)은 평균 TFL 증가율이 蜂毒藥鍼 후 10분, 20분, 30분, 45분 및 60분에 각각 $-2.71 \pm 7.5\%$, $-2.27 \pm 8.4\%$, $-2.55 \pm 9.0\%$, $-2.5 \pm 10.1\%$ 및 $-2.04 \pm 3.9\%$ 의 변화를 나타내어 Normal saline 前處置 足三里 (ST36) 蜂毒藥鍼群 (NS+BV, n=6)의 $8.88 \pm 5.4\%$, $14.61 \pm 5.2\%$, $19.19 \pm 6.3\%$, $11.52 \pm 8.3\%$ 및 $6.02 \pm 1.3\%$ 에 비하여 모두 유의한 변화 ($p < 0.05$)를 보였다 (Table 3, Fig. 5).

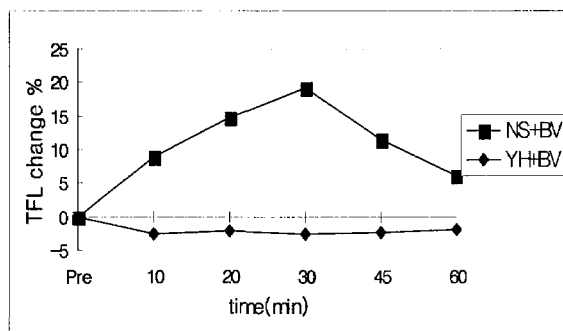


Fig. 5. The Changes of bee venom acupuncture analgesia by yohimbine pretreatment in collagen-induced arthritis rats

NS+BV is the group of bee venom acupuncture (BV) at left Choksamni (ST36) pretreated with normal saline 15 minutes before BV stimulation. YH+BV is the group of bee venom acupuncture at left Choksamni (ST36) pretreated with yohimbine (2 mg/kg, i.p.) 15 minutes before BV stimulation.

Table 3. Changes of TFL in Yohimbine Pretreatment and Bee Venom Acupuncture in the Collagen-induced Arthritis Rats

Group	No. of animal	tail flick latency increase (%)					
		Pre	10min	20min	30min	45min	60min
NS+BV	6	0	8.88 ± 5.4	14.61 ± 5.2	19.19 ± 6.3	11.52 ± 8.3	6.02 ± 1.3
YH+BV	6	0	$-2.71 \pm 7.5^*$	$-2.27 \pm 8.4^{**}$	$-2.55 \pm 9.0^{**}$	$-2.5 \pm 10.1^*$	$-2.04 \pm 3.9^{***}$

Values are means \pm S.D.

NS+BV: group of normal saline injection and 15 minutes after bee venom acupuncture at left Choksamni (ST36) in the collagen-induced rats

YH+BV: group of yohimbine (2 mg/kg, i.p.) pretreatment and 15 minutes after bee venom acupuncture at left Choksamni (ST36) in the collagen-induced rats

(*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$ analysed by Mann-Whitney U test)

5. 2주간 蜂毒藥鍼의 鎮痛效果

2주간 주 3회 足三里 (ST36)에 蜂毒藥鍼을 시행한 群의 평균 TFL 변화는 1주, 2주, 3주 및 4주에 각각 $17.13 \pm 12.0\%$, $31.21 \pm 14.9\%$, $29.37 \pm 22.9\%$ 및 $28.27 \pm 26.0\%$ 의 변화를 나타내어 대조군의 $-17.41 \pm 2.0\%$, $-37.19 \pm 2.0\%$, $-44.41 \pm 2.0\%$ 및 $-45.70 \pm 1.5\%$ 에 비하여 치료 1주부터 유의한 증가 ($p < 0.01$)를 보여 그 효과가 4주까지 지속되었다 (Table 4, Fig. 6).

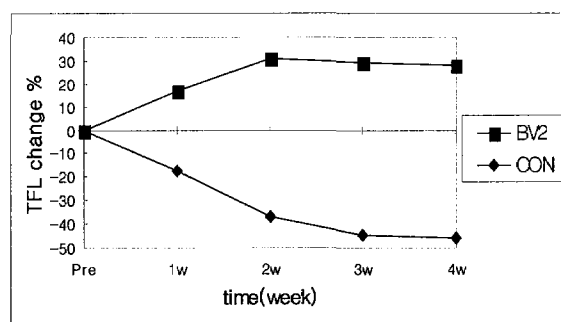


Fig. 6. Two weeks bee venom acupuncture induced TFL changes in the collagen-induced arthritis rats

CON is the group without bee venom acupuncture. BV2 is the group of bee venom acupuncture (1 mg/kg) at left Choksamni (ST36) (three times a week for two weeks). The means of TFL changes before and after treatment are plotted against 1w, 2w, 3w and 4w. '0' indicates the time before treatment. '1w, 2w, 3w and 4w' indicate the time after the onset of treatment.

Table 4. Changes of TFL by 2 Weeks Bee Venom Acupuncture in the Collagen-induced Rats

Group	No. of animal	tail flick latency increase (%)				
		Pre	1 week	2 week	3 week	4 week
Control	6	0	-17.41±2.0	-37.19±2.0	-44.41±2.0	-45.70±1.5
BV2	6	0	17.13±12.0**	31.21±14.9**	29.37±22.9**	28.27±26.0**

Values are means±S.D.

Control: group without bee venom (1 mg/kg) acupuncture

BV2: group of bee venom (1 mg/kg) acupuncture at left Choksamni (ST36) in the collagen-induced rats (three times a week for two weeks)

(**): p<0.01 analysed by Mann-Whitney U test)

IV. 考 察

관절염은 외상이나, 감염, 대사이상, 면역 및 종양 등 각종 원인에 의하여 疼痛, 腫脹, 強直, 發赤 및 運動障礙가 나타나는 질환이다¹⁷⁾. 류마티스 관절염은 대표적인 자가면역질환으로서, 직접적인 원인은 아직 규명되지 않아 발병機轉 및 병태생리에 대해 여러 방면으로 연구되고 있다.

RA는 人體의 正氣가 虛한 狀態에서 肌肉經絡이 風寒濕 邪氣의 侵犯으로 氣血運行이 不暢하게 되어 筋骨, 肌肉, 關節 등에 疼痛, 重着, 麻木 및 關節腫大, 屈伸不利, 發赤, 熱感 등의 症狀이 나타나는 한의학적으로 痺證의 범주에 속한다고 볼 수 있으며, 이외에 歷節風, 白虎風, 痛風 등에 포함된다고 볼 수 있다¹⁸⁻¹⁹⁾.

류마티스 관절염에 대한 한의학 연구로서 나 등²⁰⁾이 鍼, 灸, 附缸, 藥物 및 物理治療 등으로 호전되었다고 보고하였고, 황²¹⁾은 만성염증성 질환인 류마티스 관절염에 蜂毒藥鍼을 이용한 임상적 효과를 보고하였다.

蜂毒療法은 꿀벌의 毒囊에 들어있는 蜂毒을 추출, 가공하여 질병과 有關한 部位 및 穴位에 주입함으로써 刺鍼效果和 蜂毒의 생화학적 특이 물질이 인체에 미치는 약리작용을 동시에 이용한 新鍼療法의 一種이다²²⁾. 蜂毒에 대한 연구는 1870년대 영국의 Dr. Rucumkis의 “蜂毒의 RA 및 Gout에 대한 효과” 및 1988년 Dr. Philp의 “봉침과 RA의 특이적 관계에 대한 보고”에서 시작되었다고 할 수 있으며²³⁾, 蜂毒藥鍼은 한국을 비롯한 중국, 루마니아, 불가리아, 러시아 및 미

국 등에서는 임상에서 사용하고 있다. 국내에서는 蜂毒療法의 抗炎^{3, 24)}, 鎮痛²⁵⁻²⁷⁾ 및 解熱²⁶⁾에 미치는 효능과 免疫反應²⁸⁻²⁹⁾에 미치는 영향 등에 관한 연구가 활발히 이루어지고 있다.

관절염 및 만성 염증성 통증 질환의 연구를 위한 동물실험 모델로 대표적인 것으로 adjuvant 誘發 關節炎 모델과 collagen 관절염 모델이 있다. 류마티스 관절염과 관련된 만성 염증성 통증에 대한 실험 모델로 널리 사용되고 있는 CIA는 Trentham등에 의해 1977년에 처음 발표된³⁰⁾ 이후 현재까지도 인체에서 자가면역과 관련된 류마티스 관절염의 치료 및 병리와 관련된 연구를 위해 널리 사용되어지고 있다. CIA는 면역 병리학적으로 류마티스 관절염과 아주 유사하며 통각과민을 유발하므로 만성 염증성 통증의 중추 및 말초의 통증 전달계를 연구해 볼 수 있는 실험모델이다³¹⁾.

鍼鎮痛 機轉에 관한 연구는 첫째로 內因性 아편양 제제의 존재에 관한 것으로, 이러한 아편양 제제는 enkephalin, β-endorphin, dynorphin등이 밝혀져 있으며, 阿片劑는 신경세포의 표면에 있는 수용체를 통해 작용하는데, 이들은 중추 신경계의 특정 부위에 분포하면서 다양한 아편양 제제들과 선택성을 가지고 결합하여 작용하는 것으로 알려져 있다. 이러한 아편양 機轉에 의한 鎮痛은 naloxone의 拮抗작용으로 관찰이 가능하다. 둘째로 非아편양 機轉에 의한 통증조절은 norepinephrine (NE)과 serotonin (5-hydroxytryptamine, 5-HT)이 monoamine성 뇌간-척수 경로에서 통증 조절에 관계되고 있다고 알려져 있다. 특히 locus ceruleus로부터 척수 후각에 이르는 noradrenalin성 신경계도 통각조절과 관련된다는

데 실험적으로 locus ceruleus를 전기자극하면 척수 후각의 α -adrenoceptor에 의해 매개되는鎮痛效果를 얻을 수 있으며, 이는 adrenalin 차단제에 의하여 억제된다. 그 예로써는 $\alpha 1$ -adrenoceptor agonist와 $\alpha 2$ -adrenoceptor agonist가 알려져 있다. $\alpha 2$ -adrenoceptor agonist인 clonidine의鎮痛 작용이 알려져 있으며,鎮痛 작용은 yohimbine에拮抗되는 것으로 알려져 있다³²⁻³⁶.

蜂毒藥鍼의 adjuvant 誘發 關節炎에 대한鎮痛機轉에 관한 기존 연구에서蜂毒藥鍼이抗有害受容作用에 효과를 나타내었다. 內因性 아편양제제와는 다른機轉으로鎮痛效果를 나타내었고, clonidine과 유사하게 descending noradrenergic system, 특히 $\alpha 2$ -adrenoceptor에 의하여 매개된機轉으로鎮痛效果를 나타내었다⁸.

본 실험 결과 type II collagen 관절염 유발 후 TFL은 지속적인 감소(Fig. 2)를 보여 관절염이 통증과민을 유발한다는 보고³⁵와 일치하였으며, 또한 3주 후에 최고변화량을 보인 이후에는 통증역치에 큰 변화를 보이지는 않았다. 즉, 말초에 유발된 관절염이 전체적인 유해 감수기에 영향을 미치는 것을 확인하였다. 이러한 유해자극의 감수성 변화의 원인은 첫째, 조직 손상에 따른 말초의 변화 때문¹⁷이며, 둘째 손상된 조직을 회복시키기 위한 염증 반응의 결과로 생기는 각종 염증물질의 생산 때문이라고 볼 수 있다³⁷. 이를 바탕으로 본 실험에서는 관절염이 유발된 3주 후에蜂毒藥鍼을 주입한 결과 10분 후부터 유의성 있는鎮痛效果를 나타내었고, 그 효과는 60분까지 지속되었다 (Table 1, Fig. 3). 이러한 효과는蜂毒이 가지고 있는抗炎症 및抗有害受容作用에 기인한다고 여겨진다. Collagen 誘發 關節炎과 유사한 adjuvant 誘發 關節炎에서蜂毒이抗炎症 및抗有害受容作用으로 관절염을 치료한다는 보고가 있다³⁸⁻³⁹.

蜂毒의 구성 성분 중의 하나인 mast cell degrading(MCD) peptide나 adolapin은 강력한 항염증 작용을 가지고 있는 것으로 인정되나, 전체蜂毒에서 차지하는 양이 1-2%로 매우 작아서 mellitin-PLA2 복합체는 염증을 없애는 주요 작용을 하는 것으로 알려지고 있다⁴⁰⁻⁴¹. 抗有害受容作用은蜂毒의 구성 성분 중의 adolapin에

의한 것으로 생각되고 있다⁴⁰.

蜂毒의鎮痛機轉에 관한 연구에서, 먼저 內因性 아편양 機轉과 관련하여抗아편양 수용체인 naloxone을 투여한 후蜂毒藥鍼한 결과鎮痛效果가 유지되는 양상을 보여,蜂毒藥鍼은 opioid mechanism에 의한 통증 조절과는 관련이 없음을 알 수 있었다 (Table 2, Fig. 4). 또 본 실험에서는鍼鎮痛機轉에 있어서 중요한 sympathetic mechanism 중 대표적인 adrenergic mechanism과 관련하여 $\alpha 2$ -adrenoceptor antagonist인 yohimbine을 투여한 후蜂毒藥鍼에서鎮痛效果가拮抗되는 양상을 보여,蜂毒藥鍼은 descending noradrenergic system에서 특히 $\alpha 2$ -adrenoceptor에 의하여 매개된機轉으로鎮痛效果를 나타낸다고 볼 수 있다 (Table 3, Fig. 5). 이 결과는 Kwon등⁴²과 서등⁸이 adjuvant 誘發 關節炎에 대한蜂毒藥鍼이 yohimbine에 의해拮抗된다는 보고와 일치한다.

장기간蜂毒藥鍼의鎮痛效果를 알아 보기 위해 2주간 주 3회蜂毒藥鍼을 실시한 결과 2주째까지鎮痛效果가 상승하였고 그 효과가 4주까지 유지되었다 (Table 4, Fig. 6). 이 결과 만성질환인 RA에 장기간蜂毒藥鍼을 활용할 수 있을 것으로 사료된다.

이상의 결과를 종합해 볼 때,蜂毒藥鍼은 CIA로 인한 만성 염증성통증에 1회 및 2주간 시술 후 각각 유의한鎮痛效果를 나타내며 그鎮痛效果는 대표적인 sympathetic mechanism인 $\alpha 2$ -adrenergic mechanism과 밀접한 관련성이 있는 것으로 사료된다.

V. 結 論

Collagen 誘發 關節炎 동물모델을 이용하여足三里 (ST36)蜂毒藥鍼의鎮痛效果와 그機轉을 관찰하기 위하여 TFL을 지표로 하여 통증역치의 변화와 naloxone 및 yohimbine으로前處置한後蜂毒藥鍼의鎮痛效果를 관찰한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. Collagen 誘發 關節炎의 rat에서 TFL 통증 역치는 1, 2, 3 및 4주로 갈수록 지속적 감소를 나타내었다.
2. 1회와 2주간 蜂毒藥鍼은 collagen 誘發 關節炎 rat의 통증역치를 각각 증가시켰다.
3. CIA rat에 opioid receptor antagonist인 naloxone을 투여한 후 蜂毒藥鍼을 처치한 결과 鎮痛效果가 유지되는 것으로 보아 蜂毒藥鍼의 鎮痛機轉은 아편양 機轉과 관련이 없는 것으로 사료된다.
4. CIA rat에 $\alpha 2$ -adrenoceptor antagonist인 ohimbine을 투여한 후 蜂毒藥鍼을 처치한 결과 鎮痛效果가拮抗되는 것으로 보아, 蜂毒藥鍼의 機轉은 $\alpha 2$ -adrenoceptor에 의하여 매개되는 것으로 사료된다.

VI. 參考文獻

1. 대한정형외과학회 편저. 정형외과학, 서울:최신의학사. 1995 : 175.
2. 전국한외과대학 재활의학과교실 편. 동의재활의학과학. 서울 : 서원당. 1995 : 95-96, 108, 111-114.
3. 김지영, 고희균, 김용석, 박영배, 김창환, 강성길. 蜂毒藥鍼療法의 抗炎症 作用에 관한 실험적 연구. 대한침구학회지. 1998 ; 15(1) : 317-31.
4. 김문호. 봉독요법과 봉침요법. 서울:한국교육기획. 1992 : 20, 37, 110.
5. Kang SS, Pak SC, Choi SH. The effect of whole bee venom on arthritis. Am J Chin Med. 2002 ; 30(1) : 73-80.
6. Kwon YB, Kim JH, Yoon JH, Lee JD, Han HJ, Mar WC, Beitz AJ, Lee JH. The analgesic efficacy of bee venom acupuncture for knee osteoarthritis:a comparative study with needle acupuncture. Am J Chin Med. 2001 ; 29(2) : 187-99.
7. 백용현, 최도영, 박동석. Adjuvant 誘發 關節炎에 대한 電鍼刺戟의 鎮痛效果 및 그 機轉에 관한 연구. 대한침구학회지. 2003 ; 20(3) : 117-30.
8. 서동민, 박동석, 강성길. 蜂毒藥鍼이 Adjuvant 誘發 關節炎에 미치는 鎮痛效果 및 그 機轉에 관한 연구. 대한침구학회지. 2003 ; 20(2) : 85-97.
9. 백용현, 홍승훈, 양형인, 박동석, 최도영. Collagen 誘發 關節炎 동물모델에 對한 電鍼刺戟의 鎮痛效果 및 그 機轉에 關한 研究. 대한침구학회지. 2004 ;21(2):115-29.
10. 김경민, 최도영, 박동석, 이윤호. 金注射液藥鍼이 제2형 콜라겐 유도 關節炎에 미치는 影響. 대한침구학회지. 2002 ; 19(3) : 14-25.
11. Ito HO, So T, Ueda T, Imoto T, Koga T. Prevention of collagen-induced arthritis (CIA) by treatment with polyethylene glycol-conjugated type II collagen; distinct tolerogenic property of the conjugated collagen from the native one. Clin Exp Immunol. 1997 May ; 108(2) : 213-9.
12. Sato T, Takeshige C, Shimizu S. Morphine analgesia mediated by activation of the acupuncture-analgesia-producing system. Acupunct Electrother Res. 1991 ; 16(1-2) : 13-26.
13. D'Amour FE, Smith DL. A method for determining loss of pain sensation. J Pharmacol. Exp. Ther. 1941 ; 72 :74-9.
14. Milne RJ, Gamble GD. Habituation to sham testing procedures modifies tail-flick latencies: effects on nociception rather than vasomotor tone. Pain. 1989 Oct ; 39(1) : 103-7.
15. Pitcher GM, Yashpal K, Coderre TJ, Henry JL. Mechanisms underlying antinociception provoked by heterosegmental noxious stimulation in the rat tail-flick test. Neuroscience. 1995 Mar ; 65(1) : 273-81.
16. 고희균. 흰쥐에서의 골도분층에 의한 상응혈위. 대한침구학회지. 1999 ; 16(3) : 115-22.
17. 김전, 정승준. 통증의 병태생리. 대한 신경과학회지. 2002 ; 20(1) : 1-7.

18. 황우준. 류마티스성 관절염에 대한 임상적 고찰. 대한침구학회지. 1995 ; 12(1) : 281-90.
19. 왕빙주. 황제내경. 서울:고문사. 1971 : 56.
20. 나창수, 안병철. 류마티스성 관절염에 관한 임상적 고찰. 대한한의학회지. 1993 ; 14(2) : 206-15.
21. 황유진, 이건목, 황우준, 서은미, 장종덕, 양귀비, 이승훈, 이병철. 蜂藥鍼을 이용한 류마티드 관절염의 임상적 연구. 대한침구학회지. 2001 ; 18(5) : 33-42.
22. 성은찬. 알기쉬운 봉침요법 108. 전국농협기술자협회 출판부. 1990 : 28.
23. 성은찬. 난치병의 봉침요법. 전국농업 기술자협회 출판부. 1958 : 48, 59, 166, 228.
24. 권기록, 고희균. 봉독약침요법의 항염, 진통 작용에 미치는 효능에 관한 실험적 연구. 대한침구학회지. 1998 ; 15(2) : 97-104.
25. 정선희, 이재동, 고희균, 안병철, 최도영, 박동석. 봉독약침이 척수내 통증관련 신경 세포의 활성화에 미치는 영향. 대한침구학회지. 2000 ; 17(2) : 153-68.
26. 고희균. 봉침독요법이 항염, 진통 및 해열에 미치는 효능에 관한 실험적 연구. 대한한의학회지. 1992 ; 13(1) : 283-92.
27. 박형규, 하지용, 안규석. 봉독(Apitoxin)이 흰쥐의 Adjuvant 관절염에 미치는 영향. 동의병리학회지. 1993 ; 8 : 18-27.
28. 공현숙, 고희균, 김창환. 봉독요법이 생쥐의 면역반응에 미치는 실험적 연구. 대한침구학회지. 1995 ; 12(1) : 331-9.
29. 강승범, 고희균, 김창환. 봉독침 자극이 생쥐의 면역자극에 미치는 영향. 대한한의학회지. 1996 ; 17(1) : 234-46.
30. Trentham DE, Townes AS, Kang AH: Autoimmunity to type II collagen an experimental model of arthritis. J Exp Med 1977 ; 857-868.
31. Rosenthal ME, Capetola RJ. Adjuvant arthritis-immunopathological and hyperalgesic features. Fed Proc. 1982 ; 581, 2577-82.
32. Rang HP, Bevan S, Dray A. Chemical activation of nociceptive peripheral neurones. Br Med Bull. 1991 Jul ; 47(3) : 534-48.
33. Dickenson AH. Mechanisms of the analgesic actions of opiates and opioids. Br Med Bull. 1991 Jul ; 47(3) : 690-70.
34. 이용석. 통증의 신경약리학적 측면. 대한신경과학회지 2000 ; 18(sup1) : 10-14.
35. Ulett GA, Han J, Han S. Traditional and evidence-based acupuncture: history, mechanisms, and present status. South Med J. 1998 Dec ; 91(12) : 1115-20.
36. Cao X. Scientific bases of acupuncture analgesia. Acupunct Electrother Res. 2002 ; 27(1) : 1-14.
37. 대한통증학회편저. 통증의학 2nd. 서울:군자출판사 2000 : 8-25, 565-83.
38. Eiseman JL, von Bredow J, Alvares AP. Effect of honeybee(Apismellifera) venom on the course of adjuvant-induced arthritis and depression of drug metabolism in the rat. Biochem Pharmacol. 1982 Mar 15 ; 31(6) : 1139-46.
39. Colpaert FC. Evidence that adjuvant arthritis in the rat is associated with chronic pain. Pain. 1987 Feb ; 28(2) : 201-22.
40. Shkenderov S, Koburova K. Adolapin-a newly isolated analgetic and anti-inflammatory polypeptide from bee venom. Toxicon. 1982 ; 20(1) : 317-21.
41. Lee JH, Kwon YB, Han HJ, Mar WC, Lee HJ, Yang IS, Beitz AJ, Kang SK. Bee venom pretreatment has both an antinociceptive and anti-inflammatory effect on carrageenan-induced inflammation. J Vet Med Sci. 2001 Mar ; 63(3) : 251-9.
42. Kwon YB, Kang MS, Han HJ, Beitz AJ, Lee JH. Visceral antinociception produced by bee venom stimulation of the Zhongwan acupuncture point in mice : role of $\alpha 2$ adrenoceptors. Neurosci. letters. 2001 ; 308 : 133-7.