

원저

Sweet BV의 성분분석과 항체역가 및 allergy 반응에 대한 임상적 연구

권기록* · 최석호** · 차배천**

* 상지대학교 한의과대학 침구학교실

** 상지대학교 응용동물과학부

Component Analysis of Sweet BV and Clinical Trial on Antibody Titer and Allergic Reactions

Ki Rok, Kwon* · Suk Ho, Choi** · Bae Chun Cha**

* Dept. of Acupuncture & Moxibustion, Oriental Medical College, Sangji University

* Devision of Animal resourses and life science, Sangji University

Abstract

Objectives : The aim of this study was to observe prevention of allergic reactions of Sweet Bee Venom (removing enzyme components from Bee Venom).

Methods : Content analysis of Sweet Bee Venom and Bee Venom was rendered using HPLC method and characterization of Anti-Sweet Bee Venom in Rabbit Serum.

Clinical observation was conducted for inducement of allergic responses to Sweet BV.

Results : 1. Analyzing melittin content using HPLC, Sweet BV contained 34.9% more melittin than Bee venom pharmacopuncture at same concentration.

2. Observing chromatogram of HPLC, removal of the enzyme was successfully rendered on Sweet BV.

3. The anti-serum of Sweet BV showed high titers against melittin and bee venom and relatively low titer against phospholipase A2.

4. After conducting approximately 3,000 cases of Sweet BV administration, not a single case of generalized anaphylatic reaction occurred in clinical observation.

5. Mild compared to the bee venom pharmacopuncture, Sweet BV showed some acute hypersensitive reactions of edema, itchiness, and aching locally.

6. Sweet BV was administered on six patients with previous history of suffering from generalized acute hypersensitive reactions with the bee venom. None of the patients showed allergic reactions with Sweet BV, suggesting it can effectively prevent anaphylatic shock which may occur after the bee venom pharmacopuncture procedure.

Conclusion : Summarizing above results, Sweet Bee Venom appears to be an effective measurement against allergic reactions from the bee venom pharmacopuncture especially against anaphylatic shock.

Key words : Sweet Bee Venom, melittin, bee venom, allergy

※ 교신저자 : 권기록, 강원도 원주시 우산동 283

상지대학교 부속 한방병원 침구과

(Tel : 033-741-9257 E-mail: beevenom@paran.com)

* This research was supported by Sangji University Research Fund, 2006

I. 서 론

벌의 독을 이용하여 질병을 치료하는 방법인 봉약침 요법은 항염¹⁾, 진통²⁾, 면역기능 강화³⁾ 그리고 항암작용⁴⁾ 등의 효과가 있어서 임상적으로 매우 광범위하게 사용되고 있고 특히 요추간판탈출증⁵⁾, 근위축증⁶⁾, 류마티스관절염^{7,8)}, 슬관절염⁹⁾ 등에 유효한 것으로 보고되고 있다.

그러나 치료의 과정에서 발생하는 다양한 형태의 allergy 반응은 시술자나 환자에게 있어서 큰 부담으로 작용하고 있고, 특히 봉독에 대한 과민성을 지닌 경우에 발생하는 전신즉시형 반응인 anaphylactic shock은 한 의사의 봉약침 시술을 망설이게 하는 중요한 장애요인이다¹⁰⁾.

저자는 이러한 allergy 반응에 적극적으로 대처하기 위하여 수년간의 연구 끝에 IgY 항체를 이용한 봉독의 중화항체(Anti-BV)를 개발·생산하는데 성공하였고¹¹⁾, 중화항체가 봉독에 대한 뛰어난 친화성과 중화성을 가지고 있으며 통증이나 부작용을 유발하지 않는 등 다양한 장점에도 불구하고¹²⁾ 이미 몸에서 흡수되어 allergy를 유발한 봉독에 대한 대처에는 미흡하다는 판단을 하게 되었다.

따라서 한의사들이 봉약침의 우수한 치료효능을 적극적으로 임상에서 활용하면서도 부작용에 대한 걱정을 하지 않는 방법을 모색하던 중 allergy의 항원으로 알려져 있는 enzyme components(phospholipase A2와 hyaluronidase 등)를 원천적으로 제거하는 방법을 시도하였다. 그 결과 gel filtration chromatography와 propionic acid/urea polyacrylamide gel electrophoresis를 사용하여 효소 제거(이하 Sweet BV: 특허출원: 10-2006-0029773)에 성공하였다. 또한 Sweet BV의 객관적이고 과학적인 정보를 도출하기 위하여 이에 대한 성분분석과 항원항체 반응, 그리고 2005년 11월부터 2006년 5월까지 420명의 환자를 대상으로 Sweet BV를 3,000여회 시술한 후 나타나는 allergy 반응에 대한 임상적 관찰을 수행하였다. 그 결과 유의한 결론을 얻었기에 보고하는 바이다.

II. 재료 및 방법

1. 봉독 및 시약

봉독은 전기영동법으로 추출된 순수건조봉독을 실험

에 사용하였고, Sweet BV와 함께 0.5mg/ml의 농도로 3차 증류수에 녹여 사용하였다. Melittin과 phospholipase A2는 Sigma에서 구입하여 사용하였다.

성분 분석을 위하여 HPLC(High Performance Liquid Chromatography 9012, Varian)를 사용하였으며, 장치는 Varian 9300과 510형 pump, U6K injector, 441형 UV absorbance detector(Waters, U.S.A.) Computing Integrator D520A(영인과학, 한국)를 사용하였다.

분석용 HPLC column은 CapPak 5 μ C18 300Å(4.6mm \times 150mm, i.d., 5 μ m, Waters, U.S.A.)을 사용하였으며, guard column은 BonndapakR C18(37-50 μ m, Waters, U.S.A.)을 충전제로 사용하였다. 검량선 작성을 위하여 표준용액은 Melittin을 증류수에 녹여 사용하였다. 분석조건은 Table 1과 같다.

2. 정량곡선

표준물질인 melittin은 여러 농도로 희석하여 20 μ l를 HPLC에 주입하여 얻은 크로마토그램의 피크 면적은 X값으로 표준물질의 농도는 y값으로 하여 표준검량 곡선을 작성하였으며, 샘플은 1ml 중 20 μ l를 HPLC에 주입하여 얻은 크로마토그램을 표준검량 곡선에 대비하여 계산하였다.

HPLC 분석 조건은 Table 1과 같다.

3. Sweet BV의 면역 주사

전기영동으로 순수분리가 확인된 Sweet BV 1mg을 증류수 1ml에 용해시켰다. 100 μ l의 Sweet BV 용액에 400 μ l의 증류수와 500 μ l의 Freund complete adjuvant를 혼합하여 유화시켰다. 면역주사 전에 토끼에서 채혈을 한 후 1ml의 유화된 Sweet BV 시료를 피하로 주사하였다. 10일 뒤 다시 채혈을 하였으며 21일 후에 Freund's incomplete adjuvant로 유화된 Sweet BV 시료를 면역주사하였으며 31일 후에 채혈하였다. 혈액을 상온에서 3시간 응고시키고 냉동보관한 후 분리된 혈청을 수집하였다.

4. ELISA assay

Nunc-ImmunoPlate plate(MaxiSorp)에 melittin, phospholipase A₂ 그리고 봉독 용액(5 μ g/ml, 0.05M sodium

Table 1. HPLC condition for analysis of melittin

Instrument				
Pump	9012 solvent Delivery System, Varian Co.			
Detector	9050 Variable Wavelength UV-VIS Detector, Varian Co.			
Autosampler	9300 Autosampler, Varian Co.			
Column	Capcell Pak C18 (150 × 4.6mm: 5 μ), Shiseido Co.			
Operating condition				
UV Absorbance	215 nm			
Column temp.	35°C			
Injection vol.	20 μ l			
Mobile phase A	0.22% TFA in Water			
Mobile phase B	0.2% TFA acid in Acetonitrile			
Gradient profile	Time(min)	%A	%B	Flow(ml/min)
	0:00	100	0	1.0
	20:00	50	50	1.0
	50:00	100	0	1.0

carbonate, pH 9.6) 200 μ l을 분주하여 냉장온도에서 하룻밤 두어 plate의 well을 코팅하였다. Plate의 well의 시료 용액을 제거하고, 3회 0.05% Tween 20을 함유한 phosphate-buffered saline(PBST)으로 세척한 후, 1:100~1:51,200으로 2배 씩 연속적으로 희석한 혈청을 200 μ l 씩 각각 분주하였다. 그리고 상온에서 2시간 반응시킨 후 희석된 시료를 제거하고 PBST로 3회 세척하였다. 1:1,000으로 희석한 anti-rabbit IgG alkaline phosphatase conjugate 200 μ l를 각각 well에 분주한 후 상온에서 2시간 반응시킨 후 conjugate 희석액을 제거한 well을 PBST로 3회 세척하였다. p-Nitrophenol phosphate 용액 (1mg/ml, 0.05M sodium carbonate, pH 9.6, 0.5mM MgCl₂) 200 μ l를 각각 well에 분주하여 상온에서 20분간 반응시킨 후, 1M NaOH 용액 50 μ l를 가하여 반응을 중단시키고 405nm에서 흡광도를 측정하였다.

5. 임상시험용 Sweet BV의 조제

Gel filtration chromatography와 propionic acid/urea polyacrylamide gel electrophoresis를 사용하여 효소를 제거한 Sweet BV를 약침학회의 무균실에서 정제과정을 거쳤다. 이후 0.1mg/ml의 농도로 만든 후 pH와 염도를 조절하여 사용하였다.

6. 임상적 반응관찰

2005년 11월부터 2006년 5월까지 상지대학교 부속한방병원 침구 2과에 래원한 환자 중 봉약침의 적응증에 해당하는 420명의 환자들을 대상으로 Sweet BV에 대한 안전성과 효능을 설명한 후 사용하였다. 그리고 allergy 반응을 나타내는 환자들을 추적 관찰하였다.

III. 결 과

1. HPLC에 의한 봉약침과 Sweet BV의 melittin 함량분석

봉약침과 Sweet BV의 정량분석을 위하여 먼저 melittin 표준물질을 이용하여 melittin의 chromatogram을 얻었다(Fig. 1). 이후 다양한 농도로 희석하여 melittin의 검량선을 얻었다(Fig. 2). 검량선의 상관계수(Correlation coefficient)는 $r^2=0.9992(p<0.001)$ 이었다.

이후 HPLC 분석으로 얻어진 표준검량선을 이용하여 peak면적과의 일차함수 관계를 통하여 봉약침과 Sweet BV에 함유된 melittin의 농도를 계산하였다(Fig. 3-4).

그 결과 0.5mg/ml의 봉약침에는 1g당 570.04mg의 melittin이 함유되어 있음을 알 수 있었고, 동일한 농도의 Sweet BV에는 1g당 768.77mg의 melittin이 함유되어 있어 약 34.9%의 melittin을 Sweet BV가 더 함유하고

있음을 알 수 있었다.

* melittin의 함량 분석

봉 약 침: $y(\text{물질의 melittin 농도}) = (0.0002 \times 1425149) - 0.0080 = 285.02 \mu\text{g}/0.5\text{mg}$

Sweet BV: $y(\text{물질의 melittin 농도}) = (0.0002 \times 1921959) - 0.0080 = 384.38 \mu\text{g}/0.5\text{mg}$

또한 Fig. 3과 Fig. 4에서 볼 수 있듯이 봉약침에서 나타나는 11분대와 17분대의 peak들이 Sweet Bee Venom 에서는 나타나지 않음을 알 수 있어 효소의 제거가 잘 이루어졌음을 추정할 수 있었다.

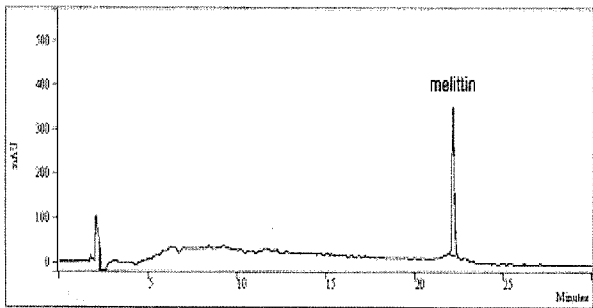


Fig. 1 HPLC chromatogram of standard melittin

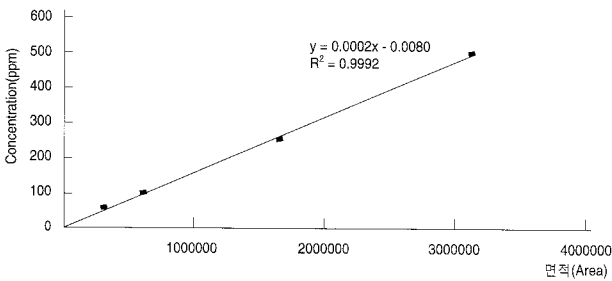


Fig. 2 Calibration curve of melittin

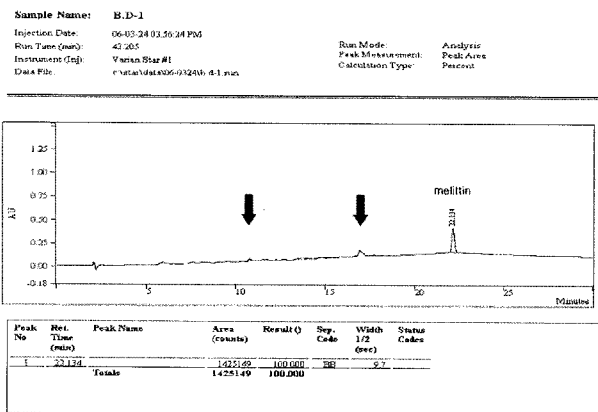


Fig. 3 HPLC chromatogram of Bee Venom pharmacopuncture(0.5mg/ml)

Sample Name: Sweet B.V-1
 Injection Date: 06-03-24 02:07:32 PM
 Run Time (min): 30.187
 Instrument (Inj): Vantec Star #1
 Data File: c:\data\data06-0324\sweet b v-1.run
 Run Mode: Analysis
 Peak Measurement: Peak Area
 Calculation Type: Percent

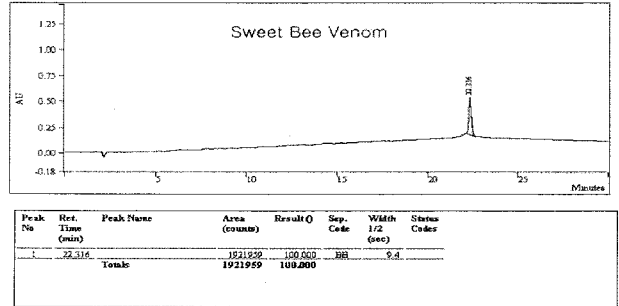


Fig. 4 HPLC chromatogram of Sweet Bee Venom(0.5mg/ml)

2. Sweet BV에 대한 항혈청의 특성 연구

순수 분리된 Sweet BV를 탈염시킨 후에 토끼에 면역 주사하여 항혈청을 얻었다. ELISA assay를 이용하여 면역 주사 전의 혈청과 1차 주사 후의 혈청(10일) 및 2차 주사 후의 혈청(31일)이 함유한 항체의 Sweet BV에 대한 titer를 조사하였다(Fig. 5). 면역주사 전 혈청(0일)과 1차 주사 후에 채취한 혈청(10일)은 각각 1:100과 1:200에서 0.291과 0.268의 흡광도를 보인 반면에 2차 주사 후에 채취한 혈청(31일)은 1:51,200에서 0.275의 흡광도를 보였다. 토끼 혈액 내 anti-Sweet BV 항체가 1차 주사 후 10일에 별로 증가하지 않았으나 2차 주사 후에는 급격하게 증가함을 알 수 있었다.

2차 주사 후 얻은 토끼 혈청에 대하여 melittin, phospholipase A₂ 및 봉독에 대한 titer를 조사하였다(Fig. 6). Melittin에 대하여는 1:51,200에서 0.341의 흡광도를 보였고, phospholipase A₂와 봉독에 대하여는 1:3,200에서 0.236의 흡광도를 보였으며, 봉독에 대하여는 1:51,200에서 0.259의 흡광도를 보였다. 따라서 phospholipase A₂에 비하여 melittin이 약 20배의 반응성을 보였으며 봉독에 비하여는 약 1.4배의 반응성을 보였다. Phospholipase A₂에 상당한 반응성을 나타낸 것으로 보아 면역주사에 사용한 Sweet BV에 미량 잔류하는 phospholipase A₂가 혈청 내에 항체 형성을 유발하였을 수도 있다고 추정되었다.

3. Sweet BV의 allergy 반응에 대한 임상적 관찰

0.1mg/ml의 Sweet BV를 상지대학교 부속 한방병원 침

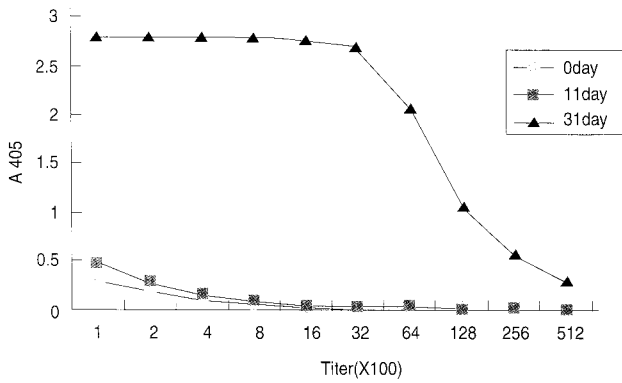


Fig. 5 ELISA of anti-Sweet BV rabbit antibody in the preimmunized serum at 0 day and immunized sera at 11 day and 31 day after the first immunization.

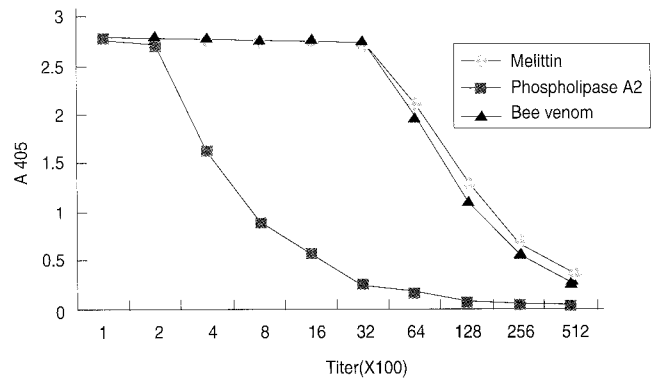


Fig. 6 ELISA of anti-melittin, anti-phospholipase A2, and anti-bee venom antibody in the immunized serum obtained after 31 day from first immunization of rabbit with Sweet BV

구 2과에 래원한 420명의 환자들을 대상으로 2005년 11월부터 2006년 5월까지 3,000여회 시술하면서 allergy 반응의 유무를 관찰하였다.

1회 시술량은 환자에 따라 다양하였으나 초진시에는 0.4-1.0ml를 시술하였고, 시술횟수가 늘어나면서 증량하였다.

또한 벌의 독에 대한 전신즉시형 과민반응의 과거력이 있는 6명의 환자들을 대상으로 Sweet BV의 특성에 대하여 충분히 설명한 후 초진시에 0.1ml에서 2.0ml까지 점차적으로 양을 늘리면서 1회에 시술한 후 전신즉시형 과민반응의 발생유무를 관찰하였다(Fig. 7).

그 결과 전신즉시형과민반응을 나타낸 경우는 1례도 없었고, 평소 피부가 과민하고 allergy반응에 대한 과거

력이 있는 환자 몇 명에서 봉약침 시술 후에 나타나는 국소즉시형 과민반응, 즉 시술부위의 부종과 동통 그리고 소양감이 나타나는 경우가 있었다(Fig. 8).

또한 HIVD of L4-5 spine으로 입원한 환자의 치료과정에서 1회에 Sweet BV 4.0ml를 시술하여도 allergy 반응을 나타내지 않다가 0.5mg/ml 봉약침(봉약침 순수 1호: 1/2,000) 0.2ml를 시술하였을 때 grade I의 anaphylatic shock이 발생하는 것을 경험하였다(Fig. 9).

이러한 결과가 발생한 것은 봉약침의 주 allergen이 phospholipase A₂를 포함한 효소들임을 다시 확인할 수 있었고, Sweet BV의 효소제거가 시술시의 allergy 반응을 효과적으로 차단하고 있음을 알 수 있었다.

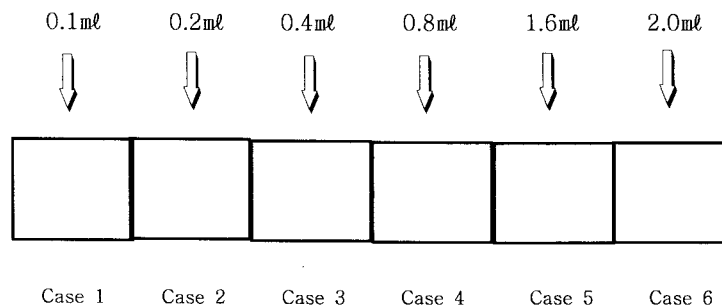


Fig. 7 Observational study of Sweet BV to patients with previous experience of anaphylatic shock by Bee Venom
 Before administering Sweet BV for the first time, I explained the safety of Sweet BV to 6 patients whom have experienced anaphylatic shock by Bee Venom.
 After obtaining consent to administer Sweet BV, the dosage was gradually increased on patients as the 6th and final patient received 2.0cc of Sweet BV.
 In these results, all patients were free from anaphylatic shock by Sweet BV.

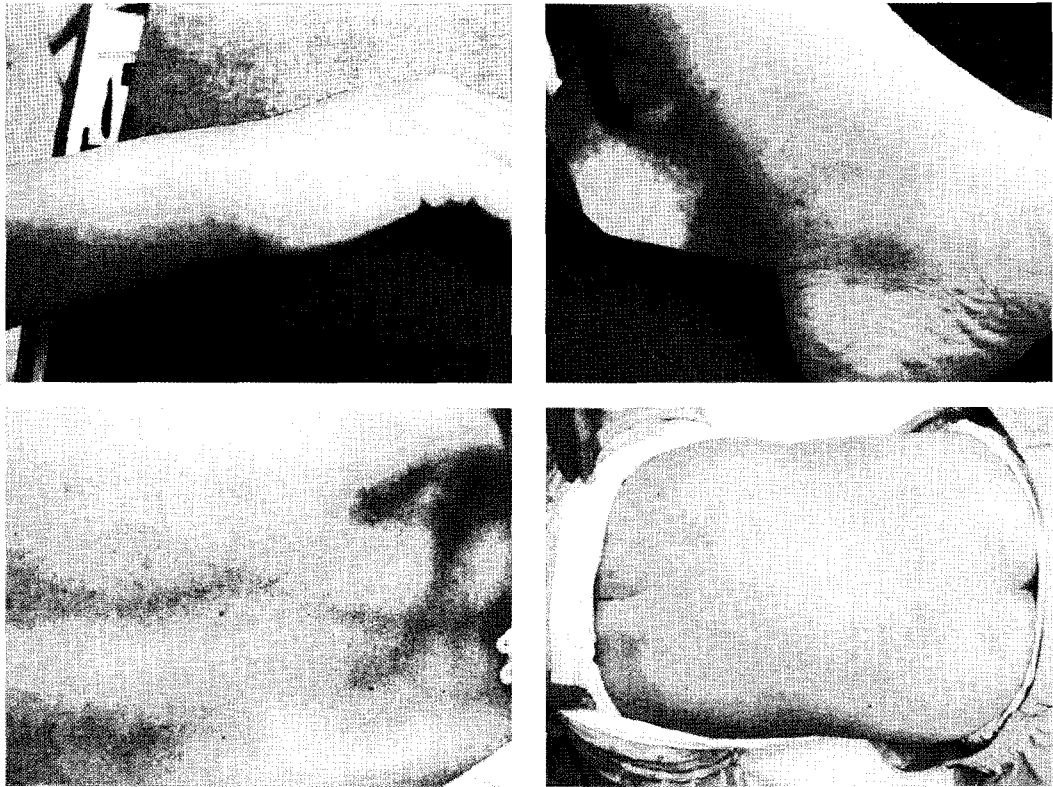


Fig. 8 Cases of severe allergic responses after administering Sweet BV. These responses are typical with bee venom pharmacopuncture.

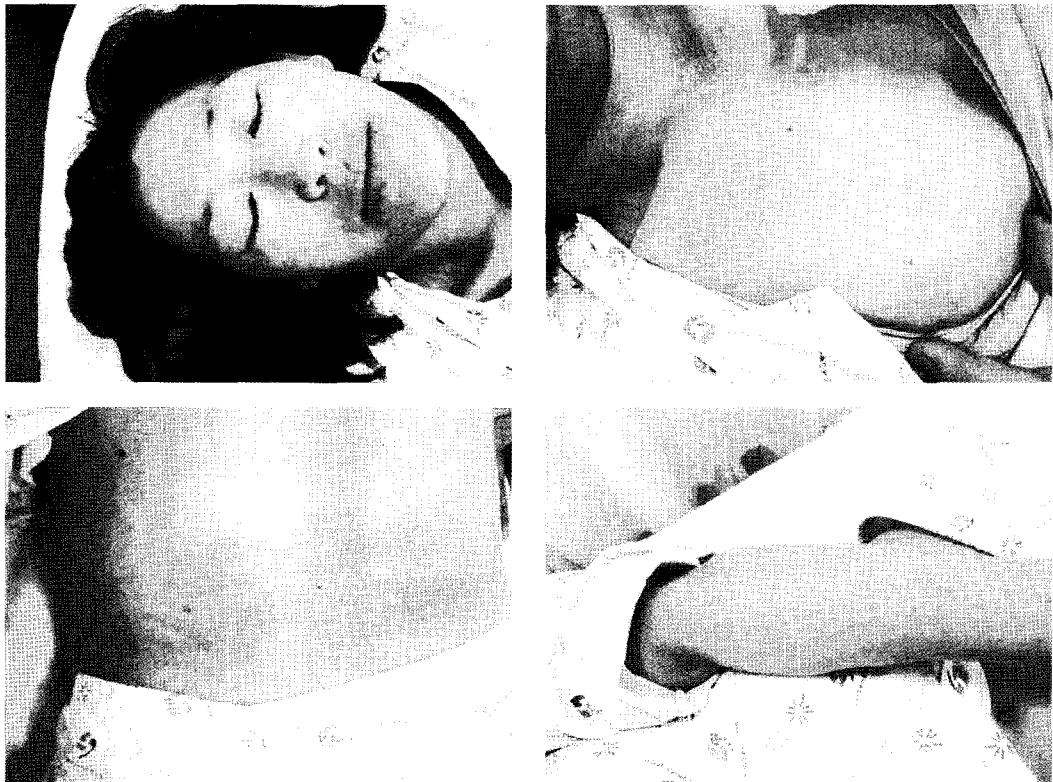


Fig. 9 Images of the patient suffered from anaphylactic shock by Bee Venom pharmacopuncture
This patient was free from any allergic response at the dosage of 4.0ml of Sweet BV. But she suffered from anaphylactic shock after treating with 0.2 ml (0.5mg/ml) of bee venom pharmacopuncture.

IV. 고 찰

약침요법은 침구·경락과 본초이론에 의하여 각종의 한약재를 일정한 방법으로 조제한 후 경혈 등에 주입하여 자침과 약물효과를 바탕으로 질병을 치료하는 신침요법이다¹³⁾.

이중 봉약침요법은 살아 있는 꿀벌의 독낭 안에 들어 있는 독을 치료에 사용한다는 점에서 다른 약침요법과 차별성을 가진다. 지금까지 보고된 봉독의 주요 성분은 약 40가지로, peptide, enzymes, physiologically active amines, carbohydrates, Lipids, amino acids 등으로 나누어 볼 수 있으며^{14,15)}이 중 重要한 役割을 하는 peptide로는 melittin, apamin, adolapin, 그리고 Mast Cell Degranulating peptide(MCD peptide)를 들 수 있고 특히 melittin은 건조 봉독의 약 50%를 차지하는 주성분으로 진통 소염작용이 매우 뛰어나다.

봉약침의 효능은 항염¹⁾, 진통²⁾, 면역기능 강화³⁾ 그리고 항암작용⁴⁾ 등의 효과가 있어서 임상적으로 매우 광범위하게 사용되고 있고 특히 요추간판탈출증⁵⁾, 근위축증⁶⁾, 류마티스 관절염⁷⁾, 슬관절염⁸⁾ 등에 유효한 것으로 보고되고 있다.

그러나 치료의 과정에서 발생하는 다양한 형태의 allergy 반응은 시술자나 환자에게 있어서 큰 부담으로 작용하며 특히 봉독에 대한 과민성을 지닌 경우에 발생하는 전신 즉시형 반응인 anaphylactic shock은 봉약침 시술에서 가장 큰 장애가 되고 있다⁹⁾. 실제 봉약침의 allergy 반응과 관련된 의료사고 등이 임상에서 발생하고 있는데 이를 극복하고 적극적으로 임상에 활용하기 위해서는 allergy 반응에 대한 보다 근본적 대처가 필요하다고 볼 수 있다. 따라서 저자는 봉독의 가장 allergen인 PLA2를 포함한 효소를 제거하고, 순수 melittin과 분자량이 적은 peptide components를 분리·정제하여 allergy 반응을 유발하지 않는 봉독(Sweet Bee Venom)을 개발하고자 연구를 진행한 결과 gel filtration chromatography와 propionic acid/urea polyacrylamide gel electrophoresis를 사용하여 분자량 10,000 이상의 효소성분을 제거하는데 성공하였다. 이를 Sweet Bee Venom (allergy 유발물질이 현저히 제거된 봉독)이라 명명하고, 과연 실험적으로나 임상적으로 유효한지를 검증하고자 본 연구를 시도하였다.

먼저 봉약침과 Sweet BV의 정량분석을 위하여 HPLC (High Performance Liquid Chromatography)로 melittin의

함량을 분석하였다. 그 결과 동일한 농도에서 Sweet BV가 봉약침에 비하여 약 34.9%의 melittin을 더 함유하고 있음을 알 수 있었다(Fig. 3-4).

또한 봉약침에서 나타나는 11분대와 17분대의 peak들이 Sweet Bee Venom에서는 나타나지 않음을 알 수 있어 효소의 제거가 잘 이루어졌음을 추정할 수 있었다.

과연 효소성분들을 완전히 제거하였는가를 확인하기 위하여 토끼에 면역 주사하여 Sweet BV에 대한 항혈청의 특성을 연구하였다.

Sweet BV의 항체와 melittin, phospholipase A2 및 봉독에 대한 반응을 관찰한 결과 항체가 phospholipase A2와도 반응을 하는 것으로 보아 면역주사에 사용한 Sweet BV에 미량 잔류하는 phospholipase A2가 혈청 내에 항체 형성을 유발하였을 수도 있다고 추정되었다(Fig. 5-6).

임상에서는 과연 어떻게 작용하는가를 알아보기 위하여 7개월간 420명의 환자들을 대상으로 Sweet BV를 시술하면서 allergy 반응을 관찰하였다.

봉약침을 시술할 때와는 달리 초진시에 시술량을 1ml 진후로 비교적 고용량을 시술하였다. 그 결과 약 3,000회의 시술과정에서 1례도 Sweet BV로 인한 전신 즉시형 과민반응을 나타내지 않았고 가벼운 국소 즉시형 과민반응 즉 부종이나 소양감 등을 호소하는 환자들이 다수 있었다(Fig. 8).

또한 벌의 독에 대한 전신 즉시형 과민반응의 과거력이 있는 6명의 환자들을 대상으로 Sweet BV의 특성에 대하여 충분히 설명한 후 초진시에 0.1ml에서 2.0ml까지 점차적으로 양을 늘리면서 1회에 시술한 후 전신 즉시형 과민반응의 발생유무를 관찰하였다(Fig. 7).

그 결과 전신 즉시형 과민반응을 나타낸 경우는 1례도 나타나지 않아 봉약침의 사용에서 발생할 수 있는 anaphylactic shock의 예방효과가 매우 큼을 알 수 있었다.

또한 연구과정에서 1회에 Sweet BV 4.0ml를 시술하여도 allergy 반응을 나타내지 않던 환자가 0.5mg/ml 봉약침(봉약침 순수 1호: 1/2,000) 0.2ml를 시술한 후 grade I의 anaphylactic shock이 발생하는 것(Fig. 9)을 보아 Sweet BV의 효소제거가 시술시의 allergy 반응을 효과적으로 차단하고 있음을 알 수 있었다.

저자는 이러한 일련의 연구결과를 바탕으로 향후 Sweet BV가 봉약침을 대체하여 한의학계에서 유용하게 사용될 수 있으리라 판단하고 있다. 현재 Sweet BV에 대한 다양한 연구가 시도되고 있으며 조속한 시일 내

에 많은 연구결과를 바탕으로 한의학 발전에 기여하길 바란다.

V. 결 론

봉독에서 allergy의 원인물질인 효소성분을 제거한 봉독(Sweet BV)으로 성분분석과 항체역가 그리고 임상적 관찰을 시행한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. HPLC로 melittin의 함량을 분석한 결과 동일한 농도에서 Sweet BV가 봉약침에 비하여 약 34.9%의 melittin을 더 함유하고 있음을 알 수 있었다.
2. HPLC의 chromatogram을 관찰한 결과 효소의 제거가 Sweet BV에서 잘 이루어졌음을 추정할 수 있었다.
3. Sweet BV에 대한 항혈청의 특성을 연구한 결과 항체가 phospholipase A₂와도 반응을 하는 것으로 보아 효소성분의 100% 완전제거가 이루어지지 않았음을 추정할 수 있었다.
4. Sweet BV의 임상적 관찰에서 3,000회의 시술동안 1례도 전신 즉시형 과민반응이 발생하지 않음을 알 수 있었다.
5. 봉약침에 비하여 현저히 약하지만 시술 부위에 부종, 소양감, 동통 등의 국소 즉시형 과민반응은 나타나는 것을 알 수 있었다.
6. 벌의 독에 대한 전신 즉시형 과민반응의 과거력이 있는 6명의 환자들을 대상으로 Sweet BV를 시술한 후 전신 즉시형 과민반응의 발생유무를 관찰한 결과 1례도 반응을 나타나지 않아 봉약침의 사용에서 발생할 수 있는 anaphylatic shock의 예방효과가 매우 큼을 알 수 있었다.

참고문헌

1. 권기록, 고흥균. 봉독약침요법의 항염, 진통작용에

- 미치는 효능에 관한 실험적 연구, 대한침구학회지, 1998 ; 15(2) : 317-331.
2. 고흥균. 봉독약침요법의 항염, 진통작용에 미치는 효능에 관한 실험적 연구, 대한한의학학회지. 1992 ; 13(1) : 283-292.
3. 권기록, 고흥균. 봉약침요법의 면역반응에 관한 임상적 연구. 대한침구학회지. 2000 ; 17(1) : 169-174.
4. 권기록. 봉독약침자극이 3-MCA 유발 상피종에 대한 항암 및 면역반응에 미치는 영향, 대한침구학회지 1997 ; 14(2) : 151-172.
5. 전형준 외. 봉약침으로 치료한 요추간판탈출증 환자의 임상적 평가, 대한침구학회지. 2003 ; 20(5) : 63-72.
6. 권기록. 한방치료를 통한 근위축성 측삭경화증의 임상적 연구, 대한침구학회지. 2003 ; 20(3) : 209-216.
7. 권기록. 봉독요법의 류마티스성 관절염 치료에 대한 임상적 연구, 전국한의학 학술대회지. 1998 ; 130-131.
8. 이상훈 외. 무작위 대조 이중맹검 시험을 통한 봉독약침의 류마티스 관절염 치료효과, 대한침구학회지. 2003 ; 20(6) : 80-87.
9. 이성노 외. 봉약침 치료의 퇴행성 슬관절염에 대한 임상적 고찰, 대한 침구학회지. 2003 ; 20(5) : 73-81.
10. Schmidt J.O. Allergy to hymenoptera venoms: in Piek T. ed, Venoms of the hymenoptera, London, Academic press. 1986 ; 510.
11. 황태준, 이승배, 권기록. 봉독의 항독소(IgY)생산을 위한 실험적 연구. 대한약침학회지. 2001 ; 4(2) : 5-16.
12. 권기록, 이광호, 박원필. Anti-BV의 봉약침 항체 효능에 관한 실험적 연구. 대한약침학회지. 2005 ; 8(1) : 21-30.
13. 대한약침학회. 약침요법 시술지침서, 대한약침학회, 서울, 1999 ; 133-135.
14. Barbara & Rudolf, Chemistry and Pharmacology of Honey Bee venom. Academic Press. 1986 ; 329-402.
15. Herberman, R.B. and Ortaldo, J.R.. Natural killer cells. their role in defenses against disease. Science. 1981 ; 214 : 24.