

류마티스 관절염에서 우슬과 전침자극의 항관절염 효과

김계엽 · 성락선¹ · 김용억 · 장미경² · 유영대³ · 최기복 · 정현우^{4*}

동신대학교 보건복지대학, 1: 식품의약품안전청 생약규격팀, 2: 동강대학 다이어트 건강관리과, 3: 원광대학교 광주한방병원, 4: 동신대학교 한의학과

Effects of *Achyranthes Radix* and Electroacupuncture on Type II Collagen-Induced Arthritis

Gye Yeop Kim, Rack Seon Seong¹, Young Eok Kim, Mee Kyung Chang², Young Dae Yoo³,
Ki Bok Choi, Hyun Woo Jeong^{4*}

College of Health & Welfare of Dongshin University, 1: Team of Herbal Medicine Standardization, Korea Food and Drug Administration, 2: Department of Diet & Health Management Dongkang College, 3: Department of Rehabilitation Medicine, Wonkwang University Medical Center, 4: Department of Oriental Medicine of Dongshin University

The purpose of this study was to observe the effects of *Achyranthes Radix*(AR) and electroacupuncture(EA) in rats with rheumatoid arthritis induced by type II collagen for 28 days. Control group was daily administered 0.9% NaCl 0.5 ml, Group I was daily administered 0.9% NaCl 0.5 ml to arthritic rats, Group II was orally administered with *Achyranthes Radix* 500 mg/kg 0.5 ml to arthritic rats. Group III was given 2 Hz EA of chok samni acupoint(ST36) in the test group for 30 min/days to arthritic rats. Group IV was daily orally administered with *Achyranthes Radix* 500 mg/kg 0.5 ml and 2 Hz EA of chok samni acupoint(ST36) in the test group for 30 min/days to arthritic rats. This studies have been designed to evaluate the hind paw edema, assessment of arthritis indices, analgetic effects by analysis of blood chemistry(WBC, CRP, ALP, AST). In each group, histologic observations, Safranin O-fast green stain were observed and analyzed. The following results were obtained. Group II, III, IV were significantly decreased arthritis indices and the rate of paw edema compared with Group I. Especially group IV was the most significantly decreased. The WBC, CRP, AST, ALT was that Group II, III, IV were significantly decreased compared with Group I. In conclusion, *Achyranthes Radix* and EA contribute to the improvement of blood chemistry and change in safranin O-fast green by knee joint of arthritic rats.

Key words : *Achyranthes Radix*, Electroacupuncture, Rheumatoid arthritis, Safranin O-fast green, blood chemistry

서론

류마티스 관절염(Rheumatoid arthritis; RA)은 대표적인 자가면역성 관절염(autoimmune arthritis)이며 관절을 둘러싸고 있는 활막 조직의 만성 염증성 질환으로, 연골과 골과괴로 인해 관절의 파괴와 변형을 초래한다^{1,3)}. 이 질환은 관절의 부종과 발적, 관절 내면의 염증과 비후, 연골의 미란이 발생하여 관절을 움직일 때 관절사이의 뼈와 뼈가 마찰이 생겨 통증이 유발되고, 급성 염증의 악화로 관절염은 더욱 심하게 되어 결국 인대파괴, 기형, 무능력 등이 나타난다⁴⁾. 이러한 류마티스 관절염의 치료로서 약

물이나 수술치료를 증상의 완화 및 생활의 개선이 가능하다⁵⁾. 그러나 안정된 운동범위의 증가나 미세한 동작 및 약화된 근육의 회복에는 제한이 있다⁶⁾. 한편 물리치료 분야에서는 주로 미세전류, 초음파, 얼음마사지, 전침자극, 온습포, 회전욕 등을 사용하고 있으며⁷⁾, 특히 전침자극은 통통억제, 마비질환의 재활, 심부조직을 선택적으로 자극할 수 있는 장점이 있어서 근연축시 특별한 불편감 없이 효과적으로 적용할 수 있다고 하였다⁸⁾.

침의 작용기전에 대해서는 opioid peptide, 특히 met-enkephalin에 의한 하행성 통각 조절을 통해 이루어지는 것으로 알려지고 있으며⁹⁾, 이러한 기전을 통하여 고혈압, 신경쇠약, 소아마비 등의 신경계 질환 및 전신적인 생리활동과 장기능 조절을 가능하게 하고, 서로 다른 경혈은 각각 다른 작용을 나타낼 수 있다¹⁰⁻¹²⁾. 최근에는 전침자극의 효과와 관련하여 전침자극의 강도와 주파수,

* 교신저자: 정현우, 전남 나주시 대호동 252 동신대학교 한의과대학 병리학교실

· E-mail : hwdolsan@dsu.ac.kr, · Tel : 061-330-3524

· 접수 : 2007/03/08 · 채택 : 2007/04/09

적용 부위에 따라 분비되는 신경전달물질에 대한 연구가 실시되고 있다¹³⁾. 특히 적용부위는 압통점, 발통점, 경혈점 등의 자극 부위를 사용하는데 그중 족삼리(ST36)는 족양명위경의 합혈로서 하지 통증 조절에 있어 주로 사용되며, 진통이나 면역과 관련된 기존 실험 연구에 사용된 바 있다¹⁴⁾. 또한 족삼리는 외부자극에 대한 체내 전달로의 연계성을 가지고 있어¹⁵⁾, 자극이 가해지면 해당 경락과 장부에 직접 반응하게 되어 더욱 효과가 있다¹⁶⁾.

본 연구에서 사용한 우슬(*Achyranthes Radix*)은 쇠무릎(*Achyranthes japonica* Leveille et Vaniot)의 뿌리로 신농본초경에 상품으로 수재되어 있으며, 동양의학에서 조혈약으로 구분하여 사용된다. 그 구성성분으로는 oleanilic acid, saponin, metamorphosis hormone, β -sitosterol, β -sitosterol glycoside, stigmasterol, stigmasterol glycoside 및 rubrosterone 등이 보고되고 있다. 약리 작용으로 진통, 진경(antispasmodic) 효과, 이뇨, 항알러지 등의 효과가 있는 것으로 알려지고 있다¹⁷⁾.

본 연구에서는 콜라겐 유도 류마티스 관절염 백서에 우슬투여 및 전침자극을 적용하여 관절염 지수, 족부종율, 혈액학적 분석 및 병리조직학적 변화 등을 관찰하였으며 이를 항관절염 질환에 응용하고자 하였다.

재료 및 방법

1. 실험동물

실험동물은 생후 6주령의 체중 약 170 ± 5 g 내외의 Sprague-Dawley계 흰쥐(Hawin Co, Korea) 25마리를 각 군당 5마리씩 5군으로 분류하여 사용하였다. 흰쥐를 항온항습 장치가 부착된 사육장에서 고품사료(Samyang Co, Korea)와 물을 충분히 자유급식하면서 실험실 환경(실내온도 25 ± 1 °C, 습도 55 ± 5 %, 12시간 명암주기)에 1주일간 적응시킨 후 사용하였다.

2. 실험 방법

1) 관절염 유발

흰쥐에서 관절염의 유발은 Chicken type II collagen(Sigma, USA)을 0.1 M acetic acid로 2 mg/ml의 농도로 용해시킨 후 동량의 Freund's incomplete adjuvant(Sigma, USA)와 혼합하여 현탁액으로 만들었다^{18,19)}. 흰쥐의 우측 족척에 100 μ l을 피하주사한 뒤 7일 후 꼬리기사부에 동량을 추가 접종하였고, 대조군에는 동량의 생리식염수를 접종하였다. 실험동물의 분류는 Table 1에서 보는 바와 같으며, 마지막 접종일로부터 21일 후에 육안으로 관절주위 발적, 부종 등 임상적인 관절염 증후를 관찰 평가하여 개체를 선별하여 사용하였다.

Table 1. Classification of Experimental groups.

Group	Characteristics
Control(n=5)	Sham operation group
I (n=5)	RA* induced group
II (n=5)	RA* induced and treated with <i>Achyranthes Radix</i>
III (n=5)	RA* induced and treated with electroacupuncture
IV (n=5)	RA* induced and treated with <i>Achyranthes Radix</i> and electroacupuncture

*: Rheumatoid arthritis

2) 우슬 추출물의 제조 및 투여

우슬 600 g을 80 % 에탄올(에탄올 : 증류수 = 4 : 1) 3,000 ml에 넣고 환류 냉각기를 장치한 후 95~100 °C 수욕조에서 12시간 동안 온탕하였다. 이 추출액을 약 50 °C 정도로 냉각 시키고 여러 겹의 거즈로 여과하여 상등액을 취하였다. 이와 같은 방법을 3회 반복한 후 회전증발장치(Rotary evaporator)를 이용하여 에탄올을 완전히 증발시켜 농축하였다. 이를 소량의 증류수에 용해하였으며, 최종적으로 얻은 우슬 추출 용액을 -80 °C에서 동결건조하여 분말로 얻었다. 우슬추출물 500 mg/kg을 0.9 % 생리식염수에 녹여 0.5 ml의 양을 매일 1회씩 28일 동안 경구 투여하였다.

3) 전침자극

인체의 족삼리(Chok samni; ST36)에 상응하는 부위와 말단 방향으로 5 mm 떨어진 부위를 골도 분침법에 준하여 결정하였다²⁰⁾. 침은 1회용 stainless steel 멸균 호침(동방침구제작소, 0.25×40 mm)을 이용하여 5 mm 깊이로 직자하고, 전침기는 Point F-3형(ITO Co. Ltd, Japan)을 사용하여 전기자극(2 Hz, 0.3 ms)을 가시적 근수축이 유발되는 정도의 강도로 매일 1회씩 30분간 주 5회 실시하였다.

4) 관절염 지수를 이용한 관절염 평가

관절염 지수 평가는 Burrai 등²¹⁾의 방법에 따라 흰쥐의 각 지점에서 관절 종창과 관절 주위부 발적 정도를 육안 관찰하여 0~4점으로 점수를 배점하였다(Table 2).

Table 2. Clinical evaluation of arthritis.

Grade	Clinical symptom
0	No change
1	Mild swelling and erythema of the mid foot or tarsal bone or the ankle joint
2	Mild swelling and erythema of the mid foot or tarsal bone through the ankle joint
3	Moderate swelling and erythema of the ankle joint through the metatarsal bone
4	Severe swelling and erythema of the ankle joint through the digit

5) Paw edema의 측정

관절염이 유발되기 전에 측정된 용적(volume)을 대조용적(control volume; 0 day)으로 하여, 매일 같은 시각에 측정된 용적을 대조용적과 비교하여 백분율로 나타내었다. 족부종 측정에는 water displacement 방법에 의하여, 콜라겐 유발물질을 투여한 오른쪽 부위의 족부종을 3회 반복 측정하여 평균치를 사용하였으며, 수치 단위는 ml를 사용하였다. 치료 전, 치료 7, 14, 21, 28일 후에 병태모델 흰쥐의 족부종을 측정하였다. 족부종율(%)은 콜라겐 유발물질 투여 직후의 발 용적의 변화를 이용하여 다음 식으로 구하였다.

$$\text{족부종율 (\%)} = \frac{V - V_1}{V_1} \times 100$$

V : 치료전, 7, 14, 21, 28일 후 발 용적
V1 : 주사 후 발 용적

6) 혈액학적 분석

실험 종료 후 흰쥐를 경추탈골하고 심장천자로 약 3 ml 정도의 혈액을 채취한 다음 원심분리기로 10분간 3,500rpm에서 원심분리하여 혈청을 분리한 후, AST(aspartate transaminase),

ALT(alanine transaminase) 활성도는 검사 분석 측정을 위한 시약 (ELITTECH, Division of SEPPIM SA. France)으로 생화학분석기(RM 2060-18, Eltec Co. Italy)를 사용하였으며, C-reactive protein(CRP)은 CRP-S(litobo, Japan)를 사용하여 INTEGRA 800(Roche Diagnostics, USA)으로 측정하였고, WBC(white blood cell)는 improved Neubauer's counting chamber를 사용하여 측정하였다.

7) 병리조직학적 관찰

회생된 흰쥐의 슬관절을 적출 즉시, Bouin액에 침지하여 24 시간 이상 고정하였으며, 5~7 % 질산(Nitric acid) 용액에서 3일간 매일 질산액을 교환하면서 탈회를 실시한 후 10 % 중성완충 포르말린에 24시간 이상 고정시켰다. 슬관절은 safranin O-fast green 염색을 실시하였는데, 그 과정은 우선 탈 파라핀 과정을 거친 후 Weigert's iron hematoxylin 용액에 10분간 반응시킨 후 10분간 흐르는 물에 세척하고, fast green solution에 5분간 염색하였다. 그후 1 % acetic acid solution에 10초간 반응시킨 후 0.1 % safranin O solution에 5분간 염색하였다. 마지막으로, 핵이 청명한 색이 되도록 5~10분 정도 충분히 세척한 후 탈수 및 투명 과정을 거친 후 봉입하였다. 광학현미경을 이용하여 관찰 후 장착된 CCD 카메라로 슬관절의 염증세포의 침윤정도, 연골과 뼈의 파괴 유무, 세포 파괴 유무를 촬영하였다.

3. 통계처리

본 연구의 통계학적 분석은 SPSS ver. 12.0 windows®를 사용하였다. 시간에 따른 실험군들 사이의 통계적 유의성 검정을 위하여 일원배치 분산분석(one-way ANOVA)을 실시하였다. 사후검정으로 Duncan의 다중범위검정을 사용하였으며, 모든 통계학적 유의수준은 $\alpha=0.05$ 로 하였다.

결 과

1. 우슬투여 및 전침자극이 관절염 지수에 미치는 영향

우슬투여 및 전침자극 시작 후 관절염 지수를 평가하기 위해 각 시기별로 일원배치 분산분석을 실시한 결과, 각 실험군들 간에 치료적 중재 실시 이후 21일과 28일에 실험군들 간에 유의한 차이를 보였다($p<0.05$). 사후검정에서는 21일 때에는 실험군 I과 실험군 II, III, IV 사이에서 유의한 차이를 보였으며($p<0.05$), 28일 때에는 실험군 I과 실험군 III, IV 사이에서 유의한 차이를 보였다(Fig. 1)($p<0.05$).

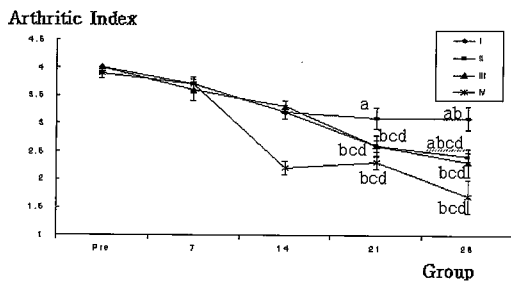


Fig. 1. Effect of *Achyranthes Radix* and electroacupuncture on the arthritic index in arthritic rats. Value with different superscripts in the same column are significant($p<0.05$) by Duncan's multiple range test.

2. 족부종율에 미치는 영향

각 시기별로 실험군의 족부종율의 변화를 알아보고자 일원배치 분산분석을 실시한 결과, 실험군 I에서는 완만한 감소를 보였으나, 실험군 II, III, IV에서는 보다 많은 감소를 보였다($p<0.05$). 사후검정에서는 7일 때에는 실험군 I, II, III과 실험군 IV 사이에서 유의한 차이를 보였으며($p<0.05$), 14일 때에는 실험군 I과 실험군 II, III, IV 사이에서 유의한 차이를 보였다($p<0.05$). 실험군 II와 실험군 III, IV 사이에도 유의한 차이를 보였으며($p<0.05$), 21일 때에는 실험군 I과 실험군 II, IV 사이에서 유의한 차이를 보였고($p<0.05$), 실험군 II와 실험군 IV 사이에서도 유의한 차이를 보였다($p<0.05$). 그리고 실험군 III과 실험군 IV 사이에서 유의한 차이를 보였다($p<0.05$). 28일 때에는 실험군 I, II, III과 실험군 IV 사이에서 유의한 차이를 보였다(Fig. 2)($p<0.05$).

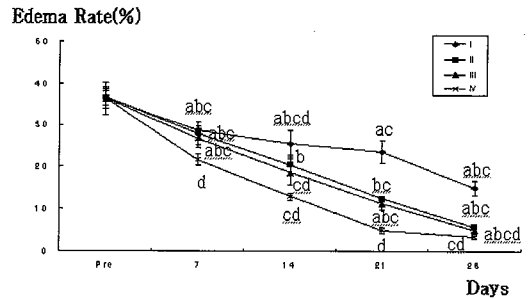


Fig. 2. Effect of *Achyranthes Radix* and electroacupuncture on the edema rate in arthritic rats. Value with different superscripts in the same column are significant($p<0.05$) by Duncan's multiple range test.

3. 간 효소치(AST, ALT)에 미치는 영향

치료적 중재 28일 후 AST 및 ALT의 변화를 알아보고자 일원배치 분산분석을 실시한 결과, AST 및 ALT 모두에서 통계학적으로 유의한 차이를 보였다($p<0.05$). 사후검정에서 AST는 대조군과 실험군 I, II, IV군 사이에서 유의한 차이를 보였으며($p<0.05$), 실험군들 모두 통계학적으로 유의한 차이를 보였다($p<0.05$). 그 중 실험군 IV에서 가장 낮은 수치를 보여주었다(Fig. 3A). 또한 ALT는 대조군과 실험군 I, II, III 사이에서 유의한 차이를 보였으나($p<0.05$), 실험군들 사이에서는 실험군 II, IV를 제외한 다른 모든 군에서 유의한 차이를 보였다($p<0.05$). 그 중 실험군 IV에서 가장 낮은 수치를 보여주었다(Fig. 3B).

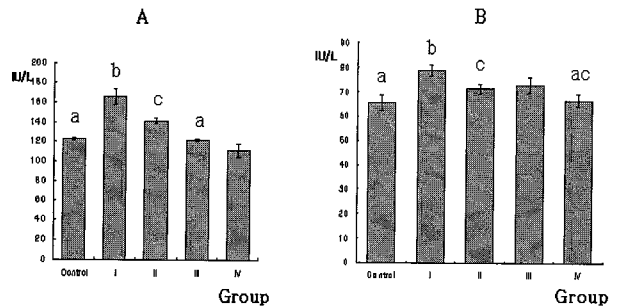


Fig. 3. Effect of *Achyranthes Radix* and electroacupuncture on the AST and ALT level in arthritic rats(A: AST, B: ALT). Value with different superscripts in the same column are significant($p<0.05$) by Duncan's multiple range test.

4. 백혈구 수에 미치는 영향

치료적 중재 28일 후, 각 군간 백혈구 수의 변화를 알아보기 위해 일원배치 분산분석을 실시한 결과 백혈구 총수는 통계학적으로 유의한 차이를 보였다($p < .05$). 사후검정에서는 대조군과 실험군 I, II, III 사이에서 유의한 차이를 보였으며, 실험군 I에서 가장 높은 수치를 보였다($p < .05$). 또한 실험군 I과 실험군 II, III, IV 사이에서 유의한 차이를 보였다(Fig. 4)($p < .05$).

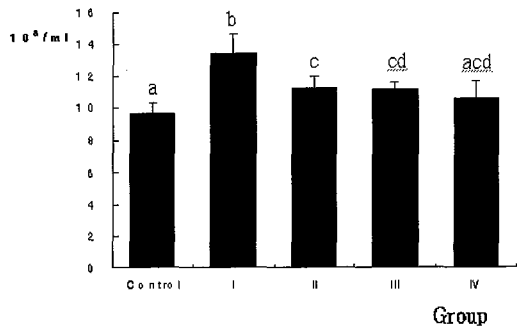


Fig. 4. Effect of *Achyranthes Radix* and electroacupuncture on total counts of WBC in arthritic rats. Value with different superscripts in the same column are significant($p < .05$) by Duncan's multiple range test.

5. C-reaction protein(CRP) 성분에 미치는 영향

각 군 간 CRP 변화를 알아보기 위해 일원배치 분산분석을 실시한 결과, 치료적 중재 28일 후 각 군 간 C-반응 단백질은 통계학적으로 유의한 차이를 보였다($p < .05$). 사후검정에서는 대조군과 실험군 I, II, III 사이에서 유의한 차이를 보였으나($p < .05$), 대조군과 실험군 IV 사이에는 유의한 차이를 보이지 않았다($p > .05$). 실험군 I, II, III, IV에서는 실험군 II과 실험군 III을 제외한 다른 군 사이에서 유의한 차이를 보였다(Fig. 5)($p < .05$).

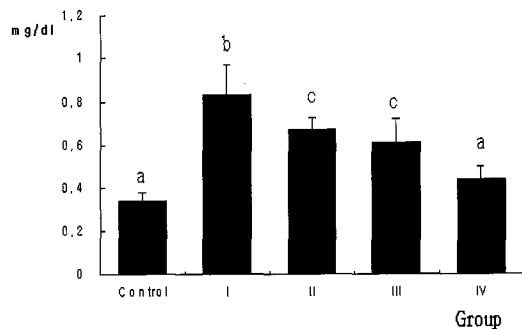


Fig. 5. Effect of *Achyranthes Radix* and electroacupuncture on the change of C-reactive protein in arthritic rats. Value with different superscripts in the same column are significant($p < .05$) by Duncan's multiple range test.

6. 슬관절의 병리조직학적 평가

치료적 중재 28일 후, 실험군 I은 활액막의 증식과 염증세포 소견에 대조군과 큰 차이가 있었으며, 실험군 II는 연골 회복이 많이 관찰되었으며, 실험군 III에서도 대조군에 비해 연골의 회복이 관찰되었고, 염증 세포의 침윤이 완화된 것을 관찰할 수 있었다. 또한 실험군 IV는 약간의 염증세포의 침윤이 있으나 활액

막의 증식 및 연골 회복에 있어서 가장 많이 호전 되었음을 관찰할 수 있었다(Fig 6).

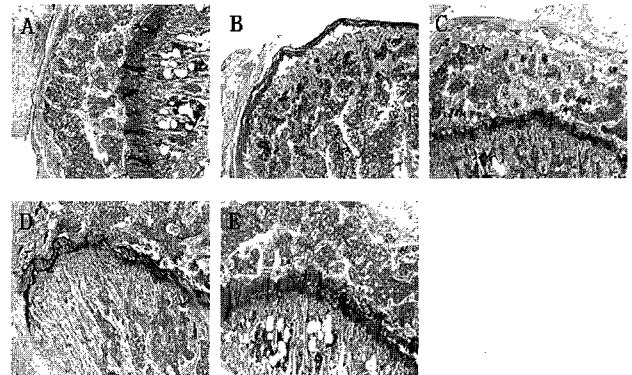


Fig. 6. Effect of *Achyranthes Radix* and electroacupuncture on the histopathological change of knee joint in type II collagen induced arthritis models (After 28 days, Safranin O-fast green stain, $\times 100$). A: Sham operation group (Control group) B: RA induced group (Group I) C: RA induced and treated with *Achyranthes Radix* (Group II) D: RA induced and treated with electroacupuncture (Group III) E: RA induced and treated with *Achyranthes Radix* and electroacupuncture (Group IV)

고찰

류마티스 관절염은 만성적인 염증성 질환으로 직접적인 원인은 아직 규명되어 있지 않으나, 약 30~40 %의 유전적인 요인과 60~70 %의 환경 요인들이 복합적으로 작용하여 발생하는 것으로 추정되고 있다^{22,23}.

콜라겐은 인간 및 척추동물의 체내 여러 부위에 산재해 단백질의 30 % 정도를 차지한다²⁴. Collagen-Induced Arthritis (CIA)는 adjuvant와 제2형 콜라겐을 섞은 현탁액을 쥐의 피내에 1차 접종하고 7일 후 추가접종을 통하여 유발시키는데^{19,25}, 제 2형 콜라겐 주입을 통한 관절염 유발은 지속적인 염증반응을 일으켜 활액막의 염증반응과 관절연골의 파괴를 일으키는데 이것은 인간의 자가 면역성 관절염과 유사하게 유도된다^{26,27}.

특히 콜라겐 유도 관절염은 류마티스 관절염과 염증성 통증과 관련된 동물 모델에서 많이 사용되고 있다¹⁹. 전침(electroacupuncture; EA)은 통증 감소에 대한 효과를 가지고 있으나 전침의 진통 기전에 대한 콜라겐 유도 관절염에서의 연구는 미비한 실정이다. 전침의 진통작용에 대한 염증성 기전은 complete freund's adjuvant(CFA)와 carrageenan으로 유도된 염증성 통증 모델에서 opioid 수용체를 통한 진통 효과에 대해 보여 주고 있다^{28,29}.

한편 관절질환에 사용되는 대표적인 약제인 우슬은 다년생 초본으로 산어혈, 강근골 및 진통, 진경, 이뇨, 항알레르기 효과 외에 혈류개선 효과³⁰, 항산화작용으로 인한 항노화 효과 등이 있다고 알려지고 있다³¹. 하지만 현재 우슬의 항관절염에 대한 효과에 대해서는 알려지지 않고 있다. 따라서 본 연구에서는 우슬투여와 전침자극을 적용하여 부종율과 관절염지수평가 및 혈액학적 분석과 병리조직학적 변화를 분석하여 알아보고자 한다.

부종은 염증 또는 류마티드 염증의 국소 증상으로 미세혈관계의 투과성 증가와 혈류 속도의 지연 및 혈류량의 증가로 인

한 혈장성분 및 백혈구의 삼출에 의해 발생된다³²⁾. 본 연구에서도 육안적 소견상 대조군에 비하여 류마티스 관절염을 유발시킨 군에서 뒷다리의 부종과 발적이 심하게 나타났고, 콜라겐을 투여 후에 관절염 지수는 대조군은 0.1 ± 0.05 점인 반면 관절염 유발군은 3.88 ± 0.06 로 유의하게 증가하였다. 관절염 유발군들에서 치료적 중재 후 군간 관절염 지수를 확인한 결과, 모든 군에서 시간이 지날수록 유의하게 관절염 지수가 감소하였다. Baek 등³³⁾의 연구에서도 전침 자극이 콜라겐으로 유도한 관절염에서 염증성 과민반응이 현저히 감소하였다고 하였는데, 본 연구 결과와 일치하였으며, 특히 21일 이후부터 실험군 IV는 실험군 II와 III에 비해 유의하게 감소하였다(Fig. 1)($p < 0.05$). 이는 우슬 추출물과 전침자극을 동시 적용한 결과 관절염에 대한 상승효과로 보여진다. 족부종울을 비교 한 결과 14일차부터 치료적 중재한 군들에서 유의한 감소를 보였으며, 특히 우슬 추출물과 전침자극을 함께 한 실험군 IV에서 다른 군들에 비해 부종울이 더 감소하였다(Fig. 2)($p < 0.05$).

ALT와 AST는 정상 혈청에서는 간과 뼈에서 유래된 형태가 대부분이나 ALT 경우 질환에 따라 소장, 태반, 신장 등에서 유래된 isoenzymes이 알려져 있으며³⁴⁾, AST는 사립체성 효소로서 심장, 간, 신장, 뇌, 근육 등에 분포 하며, 병변이 있을 때 증가하는 것으로 알려져 있다³⁵⁾. 간의 손상 여부를 알아보기 위한 혈장 AST 및 ALT 활성도를 측정 한 결과 혈장 AST 및 ALT 활성도는 대조군보다는 실험군 I에서 활성도가 높게 나타났다. 하지만 치료적 중재 후에는 AST와 ALT 활성도가 실험군 I에 비해 각 실험군들에서 유의하게 낮아져 정상수치에 근접하였다($p < 0.05$). Lim과 Won³⁶⁾은 지방간이 유발되거나 간세포가 손상될 때 AST 및 ALT의 활성도가 높아진다고 하였는데 본 연구에서도 관절염이 유발된 실험군 I에서 AST 및 ALT 활성도가 대조군보다 높게 나타났고 이는 선행연구와 일치한 결과를 나타냈다. 치료적 중재를 한 실험군 II, III, IV에서는 유의하게 낮아져서 우슬투여와 전침자극이 AST와 ALT의 활성도를 낮춘 것으로 사료된다(Fig. 3).

조직 괴사, 감염, 출혈 등의 원인에 의해 증가되는 백혈구는³⁷⁾ 본 실험에서도 대조군에 비해 실험군 I에서 백혈구의 수가 유의하게 증가하였으나 치료적 중재를 한 실험군들에서는 유의하게 감소하였다(Fig. 4)($p < 0.05$). 또한 염증성 또는 조직괴사성 질환의 존재 여부와 그 중증도의 판정, 경과관찰, 예후 판정들에 있어 유용하게 사용되어지는 C-반응 단백질 측정결과³⁸⁾, 본 실험에서는 우슬투여와 전침자극을 한 실험군 II, III, IV이 실험군 I에 비해 유의하게 C-반응 단백질이 감소하였다(Fig. 5)($p < 0.05$).

Issekutz 등³⁹⁾은 관절염 흰쥐의 조직 병리 관찰결과 다핵 백혈구와 림프구의 침윤이 심하였다고 하였는데, 본 실험에서도 대조군에 비해 실험군 I에서 심한 관절 연골의 손상과 염증성 활막이 관절내로 침습하여 염증 침윤의 정도와 관절 파괴가 심하게 나타나 선행연구결과와 일치하였다. 실험군 II, III, IV에서는 연골 손상과 염증성 세포들이 많이 호전되었음이 관찰되었으며, 대조군에 근접한 소견을 보였다(Fig. 6).

이제까지의 연구결과들을 인체의 염증성 관절염과 유사한 동물모델에서 콜라겐 유도 관절염을 유발하여 우슬투여와 전침

자극을 한 경우가 치료적 중재를 전혀 하지 않은 경우 보다 족부종울, CRP, WBC, ALT 및 AST가 유의하게 감소하였을 뿐만 아니라, 조직병리학적으로도 염증성 세포와 연골이 많이 회복되었다. 향후 류마티스 관절염 환자에게 실제 적용될 수 있도록 우슬의 효능 및 전침 자극의 활용에 대해 다각적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

결론

류마티스 관절염이 유발된 흰쥐에게 우슬투여와 인체의 족삼리(ST36)에 해당하는 부위에 전침자극을 실시하여 관절염의 병태 모델에 미치는 영향을 알아보기 위하여 관절염 지수 평가, 족부종울, 혈액학적 분석, 병리조직학적 분석을 실시한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

관절염 지수 평가에서 실험군 모두 대조군에 비해 발적과 부종이 유의하게 완화되었다. 특히 실험군 IV가 실험군 II, III보다 더 유의한 수준으로 감소되었다. 족부종울은 실험군 모두에서 대조군보다 유의하게 감소되었으며, 특히 실험군 IV가 실험군 II, III보다 유의한 감소를 보였다. 백혈구 총수와 CRP 함량은 실험군 모두 대조군에 비해 유의하게 감소되었으며, 특히 실험군 IV가 실험군 II, III보다 더 유의한 수준으로 감소되었다. AST와 ALT 함량에서 실험군 모두 대조군에 비해 유의하게 감소되었으며, 특히 실험군 IV가 실험군 II, III에 비해 유의한 감소를 보였다. Safranin O-fast green 염색결과 실험군 모두 활액막의 심한 증식과 염증세포가 대조군에 비해 증상이 완화되었으며, 특히 실험군 IV가 실험군 II, III에 비해 더욱 효과적인 것으로 나타났다.

감사의 글

본 연구는 농림부 농림기술개발사업의 지원에 의해 이루어진 것입니다.

참고문헌

1. 대한정형외과학회. 정형외과학. 최신의학사, 서울, pp 175-178, 2003.
2. 배상철. 류마티스 관절염 치료의 최신지견. 가정의학회지 22(1):21-26, 2001.
3. Carrie, M.B., Krishna, V. Trangenoc animals in inflammatory disease models, Current Opinion in Biotechnolog 14: 652-658, 2003.
4. Butler, S.H., Godecfroy, J.M., Besson, J, Weil-Fugazza, J. A limited arthritic model for chronic pain studies in the rat. Pain, 48(1):73-81, 1992.
5. 전영수. 류마티스 관절염의 수술적 치료. 경희의학 20(1):10-17, 2004.
6. Han, C.D. Joint salvage procedures in Rheumatoid arthritis. Arthritis Today 47-50, 2000.
7. 원종임. 류마티스 관절염 환자를 위한 물리치료. 한국전문물리치료학회지 1(1):88-91, 1994.

8. Ishimaru, K., Kawakita, K., Sakita, M. Analgesic effects induced by TENS and electroacupuncture with different types of stimulating electrodes on deep tissues in human subjects, *Pain* 63(2):181-187, 1995.
9. Mansour, A., Watson, S.J., Akil, H. opioid receptors ; past, present and future. *Trends Neurosci* 18(2):69-70, 1995.
10. 임윤경, 김준표, 김태한. *대학경혈학명론. 오비기획*, 서울, pp 197-207, 2005.
11. Haker, E., Egekvist, H., Bjerring, P. Effect of sensory stimulation(acupuncture) on sympathetic and parasympathetic activities in healthy subjects. *J Auton Nerv Syst* 79(1):52-59, 2000.
12. Ohsawa, H., Okada, K., Nishijo, K., Sato, Y. Neural mechanism of depressor responses of arterial pressure elicited by acupuncture-like stimulation to a hindlimb in anestherized rats. *J Auton Nerv Syst* 51(1):27-35, 1995.
13. Lin, J.G., Chen, W.C., Hsieh, C.L., Tsai, C.C., Cheng, Y.W., Cheng, J.T., Chang, S.L. Multiple sources of endogenous opioid peptide involved in the hypoglycemic response to 15 Hz electroacupuncture at the Zhongwan acupoint in rats. *Neuroscience Letters* 366(1):39-42, 2004.
14. 김정신, 김용석, 남상수. 족삼리 전침자극이 알리지모델 생쥐의 면역능에 미치는 영향 및 기전에 관한 연구. *대한침구학회지* 22(3):23-35, 2005.
15. 김창환, 김용석, 허영범, 유진화. 전침자극이 SHR 흰쥐 대뇌의 NADPH-diaphorase와 Neuropeptide Y 신경세포에 미치는 영향. *대한침구학회지* 16(4):283-292, 1999.
16. 양갑삼. *침구학*, 의성당, 서울, pp 298-301, 2000.
17. 육창수. *현대 생약학*, 화창사, 서울, 24-128, 1993.
18. Matsuura, M., Imayoshi, T., Okumoto, T. Effect of FTY 720, a novel immunosuppressant, on adjuvant and collagen-induced arthritis in rats. *Int J Imm.* 22(4):323-331, 2000.
19. Trentham, D.E., Townes, A.S., Kang, A.H. Autoimmunity to type II collagen ; an experimental model of arthritis. *J Exp Med.* 146(3):857-868, 1977.
20. Chang, S.L., Tsai, C.C., Linc, J.G., Hsieh, C.L., Lin, R.T., Cheng, J.T. Involvement of serotonin in the hypoglycemic response to 2Hz electroacupuncture of zusanli acupoint(ST36) in rats., *Neuroscience Letters* 379: 69-73, 2005.
21. Burrai, I., Henderson, B., Knight, S.C., Staines, N.A. Suppression of collagen type II induced arthritis by transfer of lymphoid cells from rats immunized with collagen. *Clin Exp Immunol* 61(2):368-372, 1985.
22. 이상훈, 이현중, 백용현, 김수영, 박재경, 홍승재, 양형인, 김건식, 이재동, 최도영, 이두익, 이윤호. 봉독약침이 류마티스관절염 환자의 관절 통증, 종창 및 급성 염증 반응에 미치는 영향. *대한침구학회지* 20(20):77-84, 2003.
23. Kwon, Y.B., Lee, J.D., Lee, H.J., Han, H.J., Mar, W.C., Kang, S.K., Beitz, A.J., Lee, J.H. Bee Venom Injection into an Acupuncture Point Reduces Arthritis Associated Edema and Nociceptive Responses. *Pain* 90(3):271-280, 2001.
24. 김재윤. *원적외선이 제2형 콜라겐 유발관절염 흰쥐 모델에 미치는 영향*. 대구대학교 대학원 석사학위논문, 2003.
25. Waksman, Y., Hod, I., Friedman, A. Therapeutic effects of estradiol benzoate on development of collagen-induced arthritis in the lewis rat are mediated via suppression of the humoral response again denatured collagen type II. *Clin Ex Immunol.* 103(3):376-383, 1996.
26. Jimi, K., Aoki, H., Saito, H., D'Acquisto, F., May, M.J., Nakamura, I., Sudo, T., Kojima, T., Okabe, K., Ohya, K., Ghosh, S. Selective inhibition of NF-KB blocks osteoclastogenesis and prevents inflammatory bone destruction in vivo. *Nat Med.* 10(6):617-624, 2004.
27. Juji, T., Hertz, M., Aoki, K., Horie, D., Ohya, K., Gautam, A., Mouritsen, S., Oda, H., Nakamura, K., Tanaka, S. A novel therapeutic vaccine approach, targeting RANKL, prevents bone destruction in bone-related disorders, *J Bone Miner Metab.* 20(5):266-268, 2002.
28. Huang, C., Hu, Z.P., Long, H., Shi, Y.S., Han, J.S., Wan, Y. Attenuation of mechanical but not thermal hyperalgesia by electroacupuncture with the involvement of opioids in rat model of chronic inflammatory pain. *Brain Res. Bull.* 63(2):99-103, 2004.
29. Sekido, R., Ishimaru, K., Sakita, M. Differences of electroacupuncture-induced analgesic effect in normal and inflammatory conditions in rats. *Am J Chin Med.* 31(6):955-965, 2003.
30. Xie, F., Li, X., Sun, K., Chu, Y., Cao, H., Chen, N., Wang, W., Liu, M., Liu, W., Mao, D. An experimental study on drugs for improving blood circulation and removing blood stasis in treating mild chronic hepatic damage. *J Tradit Chin Med.* 21(3):225-231, 2001.
31. Ma, A., Guo, H. Study of old-age-resistant function of Radix *Achyranthes Bidentatae*, *Zhong Yao Cai* 21(7):360-362, 1998.
32. *대한병리학회. 병리학. 고문사*, 서울, pp 71-103, 1093-1095, 1998.
33. Baek, Y.H., Choi, D.Y., Yang, H.I., Park, D.S. Analgesic effect of electroacupuncture on inflammatory pain in the rat model of collagen-induced arthritis: mediation by cholinergic and serotonergic receptors. *Brain Res* 1057(1-2):181-185, 2005.
34. 이귀녕, 문해란, 이은희. *LAb Test 2000 Directory*, 고려의학, 서울, pp 71-74, 1998.
35. 이규범. *병리검사 매뉴얼*. 고문사, 서울, pp 26-36, 1993.
36. Lim, S.J., Won, S.B. Effects of korean wild vegetables on blood glucose levels and energy metabolites in

- streptozotocin induced diabetic rats. Korean J Soc Food Sci. 13: 639-647, 1997.
37. Copper, W.O., Fava, G.C.A., Creamer, M.A., Towns, A.S. Acceleration of onset of collagen induced arthritis by intra articular injection of tumor necrosis factor transforming growth factor beta, Clin Exp Immunol. 89: 224-250, 1992.
38. 이귀녕, 이종순. 임상병리파일. 도서출판 의학문화사, 서울, pp 171-179, 1990.
39. Issekutz, A.C., Issekutz, T.B. Quantification and kinetics of poly morphonuclear liukocyte and lymphocyte accumulation in joints during adjuvant arthritis in rat. Clin Immund Immuno Dathol, 61(3):436-447, 1991.