

류마티스 관절염 모델 동물실험에서의 약침치료 연구 동향 - 국내 논문을 중심으로

정지원 · 배길준 · 원정윤 · 정민영* · 김선중

동신대학교 한의과대학 한방재활의학과교실, 동신대학교 한의과대학 한방안이비인후과학교실*

Reviewing Research on the Study of Rheumatoid Arthritis Model Treated by Pharmacopuncture in Korean Journals Objective

Ji-Won Jeong, K.M.D., Kil-Joon Bae, K.M.D., Jeong-Yoon Won, K.M.D., Min-Young Jung, K.M.D.*, Seon-Jong Kim, K.M.D.

Department of Korean Medicine Rehabilitation, College of Korean Medicine, Dongshin University, Department of Oriental Medical Ophthalmology, Otolaryngology & Dermatology, College of Oriental Medicine, Dongshin University*

본 연구는 보건복지부 한의약선도기술 사업의 지원에 의하여 이루어진 것임 (과제고유번호 : H13C2285).

RECEIVED June 16, 2015
REVISED July 10, 2015
ACCEPTED July 15, 2015

CORRESPONDING TO
Seon-Jong Kim, Department of
Korean Medicine Rehabilitation,
Mokpo Oriental Hospital of Dongshin
University, 313 Baengnyeong-daero,
Mokpo 530-822, Korea

TEL (061) 280-7905
FAX (061) 280-7788
E-mail mofoster@hanmail.net

Copyright © 2015 The Society of
Korean Medicine Rehabilitation

Objectives This study was designed to collect studies about the Pharmacopuncture used for Rheumatoid arthritis model through analysis on Korean medicine prescriptions of Korean journals objective.

Methods We searched 29 studies related Pharmacopuncture treatment of Rheumatoid arthritis model via Korean medicine web database.

Results 29 studies were published 2007 to 2015. There were 4 studies have positive control group and negative control group, and 25 studies were design only negative control group. 15 studies were published 2007, 5 studies were published 2008, 1 study was published 2010, 2 studies were published 2011, 5 studies were published 2012, 1 study was published 2013. There were 20 Pharmacopuncture treated for Rheumatoid arthritis mouse or rat model. Most of these studies were effective to treat of Rheumatoid arthritis model.

Conclusions These results suggested that Pharmacopuncture is effective treatment to Rheumatoid arthritis model and we need continuously agonize and research more effective therapy method. (**J Korean Med Rehab 2015;25(3):37-49**)

Key words Rheumatoid arthritis, Pharmacopuncture, Reviewing research

서론»»»»

류마티스 관절염은 여러 조직 및 기관을 침범하는 만성적 염증 질환 중의 하나로 대표적인 자가면역성 질환이다¹⁾. 류마티스 관절염의 직접적인 원인에 대해서는 규명된 바는 없으나 유전적 원인과 여러 가지 환경적 요인이 상호작용하여 발병하는 것으로 추정된다²⁾. 류마티스 관절

염의 특징적 양상은 말단관절을 대칭적으로 침범하여 지속적 염증성 활막염을 일으켜 연골과괴와 골 미란, 관절의 변형을 유발하며 예후는 좋지 않아 환자의 약 70%는 만성적 경과를 밟게 된다³⁾.

류마티스 관절염은 완화에 도달하기 위해 모든 노력을 해도 대부분의 환자들이 이를 달성하지 못하며 관절 및 연부조직의 파괴가 진행되면 만성적이고 불가역적인 기

형까지도 유발할 수 있으므로 임상적으로 치료의 적당한 목표는 낮은 질환 활성도 또는 완화로 정의된다⁴⁾. 이에 2010년 미국 류마티스 학회(ACR)와 유럽 류마티스 학회(EULAR)의 공동 노력으로 1987년 미국 류마티스 학회의 류마티스 관절염 분류기준을 개정하였고⁴⁾, 최근에는 2013년 유럽류마티스학회(EULAR)에서 2010년의 분류기준을 개정하여 새로운 치료권고안을 제시하였는데 발병과 동시에 치료를 시작하여 발병 초기부터 항류마티스약제의 병합요법과 저용량의 스테로이드제제를 함께 사용하며, 매 1~3개월마다 질병의 활성도를 평가하고, 6개월 이내에 목표에 도달하지 못한 경우 치료전략을 수정하도록 하는 등, 류마티스관절염 환자의 치료목표를 환자 개개인에 맞추어 환자와 의사간의 결정을 공유하고, 고액의 사회경제적, 의료 비용에 대한 고려가 치료에 포함되어야 한다는 것을 근간으로 한다^{5,6)}.

한의학에서는 류마티스 관절염은 關節酸楚, 疼痛, 重着, 腫大 그리고 활동장애를 주요 특징으로 하는 痺證, 歷節風, 白虎歷節風, 鶴膝風 등의 범주에 해당하며 風, 寒, 濕의 邪氣가 關節 또는 경락에의 侵犯이 그 원인이다. 임상상 대개 점차 악화되거나 반복 발작하는 특징이 있으며 급성인 실증의 경우 동통과 관절부위의 열감, 홍증이 발생하고 만성인 허증의 경우 지속적 동통과 관절부위의 청자색변형, 결절형성 등의 증상으로 구분한다^{1,3)}.

Kwon⁷⁾ 등은 강활도체탕 물 추출물을 통해 류마티스 유발 관절염의 연골 보호효과를 확인하고, Yee⁸⁾ 등은 강황약침이 류마티스 유발 관절염에 미치는 효과를, Yoo⁹⁾ 등은 발효인삼이 유발된 류머티스 관절염 생쥐 모델에 미치는 영향에 대해 연구하는 등 최근 한의학적 다양한 치료제제를 통한 류마티스 관절염 치료 연구의 진행을 통해 류마티스 관절염의 최근 치료목표에 접근하고 있다.

약침요법은 다양한 방법에 의해 제조된 약침액을 질환과 연관된 경혈과 체표촉진에 의해 얻어진 양성반응점 및 혈관에 약침주입용 주사기를 사용하여 시술하는 방법으로 생체기능을 조정하고 병리상태를 개선시켜 질병을 치료하는 신침요법으로 여러 가지 유효하고 특이한 경혈자극을 제공하고 필요한 약물투여의 捷徑을 제공함으로써 사용량을 줄이면서도 치료효과를 높인다³⁾.

이에 한의학적 치료제제 중 약침이 류마티스 관절염의 억제에 미치는 영향을 확인하고 최근의 류마티스 관절염 치료경향에 맞는 효과적 치료법으로서의 유의성을 확인

하고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법»»»»

류마티스관절염 관련 국내논문들을 수집하기 위해 ‘국가과학기술정보센터(NDSL)’, ‘전통의학정보포털(OASIS)’, ‘학술연구정보서비스(RISS)’, ‘국회도서관’, ‘한국전통지식포털’을 이용하였다. 1차로 ‘류마티스’, ‘류머티스’, ‘류마토이드’, ‘RA’, ‘Rheumatoid Arthritis’을 사용하여 류마티스 관절염에 관한 연구를 분류한 후, ‘약침’, ‘Pharmacopuncture’, ‘봉침’, ‘봉독’, ‘Bee venom’, ‘Sweet bee venom’을 2차 검색어로 사용하여 동물에 유발된 류마티스 관절염을 약침으로만 치료하였는지 확인을 통해 수집된 184개의 논문 중 2007년부터 2015년까지 학회지에 발표된 단일약침을 사용한 29편의 논문을 최종 선정하였다 (Table 1).

결과»»»»

1. 연도별 분석

2007년 1월부터 2015년 4월까지의 연도별 논문 수를 분석한 결과 2007년에 발표된 논문이 15편, 2008년에 발표된 논문은 5편, 2010년에 발표된 논문은 1편, 2011년에 발표된 논문은 2편 2012년에 발표된 논문은 5편 2013년에 발표된 논문은 1편이었다. 2009년과 최근 2년간 학회지에 발표된 논문의 게재횟수는 0회였다(Fig. 1).

2. 약침 종류별 분석

총 20종의 약침이 사용되었으며 녹용약침을 사용한 논문이 3회, 유근피약침을 사용한 논문이 3회, 홍화자약침을 사용한 논문이 3회, 봉독약침을 사용한 논문이 2회, 자하거약침을 사용한 논문이 2회, 소염(황련해독탕 加 속지황, 금은화, 포공영, 연교)약침을 사용한 논문이 2회 순이었다. 나머지 14종의 약침; 강황, 당귀, 모과, 백지, 위령선, 의이인, 접골목, 진구, 천궁, 해동피, 호장근, 홍화, 황기, 황백을 사용한 논문은 1편씩 게재되었다.

Table I. Summary of Studies about Rheumatoid Arthritis Model Treated by Pharmacopuncture

First author	Published Year	Journal
Chung Y.R. ¹⁰⁾	2007	The Journal of Korean Acupuncture & Moxibustion
Hwang J.S. ¹¹⁾	2007	The Journal of Korean Acupuncture & Moxibustion
Hwang Y.J. ¹²⁾	2007	The Journal of Korean Acupuncture & Moxibustion
Jo Y.W. ¹³⁾	2007	The Journal of Korean Acupuncture & Moxibustion
Kim T.H. ¹⁴⁾	2007	The Korean Journal of Acupuncture
Kim J.Y. ¹⁵⁾	2007	The Korean Journal of Acupuncture
Kim Y.H. ¹⁶⁾	2007	The Journal of Korean Acupuncture & Moxibustion
Lee A.R. ¹⁷⁾	2007	The Journal of Korean Acupuncture & Moxibustion
Lee S.N. ¹⁸⁾	2007	The Korean Journal of Acupuncture
Park J.H. ¹⁹⁾	2007	The Korean Journal of Acupuncture
Park K.H. ²⁰⁾	2007	The Journal of Korean Acupuncture & Moxibustion
Park W. ²¹⁾	2007	The Journal of Korean Acupuncture & Moxibustion
Shin D.S. ²²⁾	2007	The Journal of Korean Acupuncture & Moxibustion
Yoo H.S. ²³⁾	2007	The Journal of Pharmacopuncture
Yoon M.Y. ²⁴⁾	2007	The Journal of Pharmacopuncture
Choi B.G. ²⁵⁾	2008	The Journal of Korean Acupuncture & Moxibustion
Hwang J.H. ²⁶⁾	2008	The Journal of Korean Acupuncture & Moxibustion
Lee C.H. ²⁷⁾	2008	The Journal of Korean Acupuncture & Moxibustion
Lee H.J. ²⁸⁾	2008	The Journal of Korean Acupuncture & Moxibustion
Lim D.J. ²⁹⁾	2008	The Journal of Korean Acupuncture & Moxibustion
Ryu M.S. ³⁰⁾	2010	The Journal of Korean Acupuncture & Moxibustion
Chung J.H. ³¹⁾	2011	The Korean Journal of Acupuncture
You D.S. ³²⁾	2011	the Journal of Korean Rehabilitation Medicine
Back S.W. ³³⁾	2012	The Journal of Korean Acupuncture & Moxibustion
Hwang J.S. ³⁴⁾	2012	The Journal of Korean Acupuncture & Moxibustion
Lee D.G. ³⁵⁾	2012	The Journal of Korean Acupuncture & Moxibustion
Lee J.S. ³⁶⁾	2012	The Journal of Korean Acupuncture & Moxibustion
Lee S.W. ³⁷⁾	2012	The Journal of Korean Acupuncture & Moxibustion
Yee O.J. ⁸⁾	2013	The Journal of Korean Acupuncture & Moxibustion

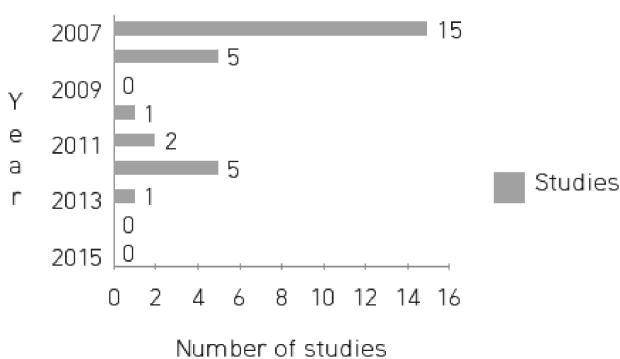


Fig. 1. Number of studies per year.

3. 연구 디자인 분석

29편의 논문 중 25편이 mouse를 이용하였고 나머지 4편은 rat을 사용하였다. 유도 방법으로 분류하면, 20편의

논문은 CIA (collagen induced arthritis) 모델로 류마티스 관절염을 유발하였으며, LPS (Lipopolysaccharide)로 유발된 모델을 사용한 논문은 5편, CFA (Compelet Fleund's Adjuvant)를 통한 류마티스 관절염 유도 모델을 사용한 논문은 2편, CIA, Adjuvant, LPS, PLA2, CFA를 사용한 논문 1편, CIA와 CFA로 관절염을 유발시킨 논문은 2편이었다. 대조군의 유무를 비교한 결과 양성대조군을 설정한 논문은 8편, 설정하지 않은 논문은 21편이었으며, 양성대조군이 없는 21편의 논문 중에서 약침의 농도별 대조군을 둔 논문은 8편이었고, 그 외의 논문은 농도별 대조군을 두지 않았으며 이 경우에는 아무 처치도 하지 않은 정상군 또는 관절염을 유발한 대조군과의 비교를 통하여 약침 치료군에 대한 유의성을 도출하고자 하였다(Table II). 양성대조군을 설정한 논문 8편은 saline만 사용한 논문은 3편, Methotrexate만 사용한 논문 1편, CsA (Cyclosporin)

Table II. Analysis of Subject, Experimental Group, and RA Model in Studies

First author	Subject	Experimental group	RA Model
Yee O.J. ⁸⁾	Sprague Dawley rat	CLL-A, 0.0343 μ g/kg (n=5) CLL-B, 0.171 μ g/kg (n=5) CLL-C, 0.343 μ g/kg (n=5)	CFA
Hwang J.S. ¹¹⁾	DBA mouse	SAM, 50 μ l/g (n=10)	CIA
Lee H.J. ²⁸⁾	DBA mouse	CCA, 50 μ l/kg (n=10)	CIA
Chung Y.R. ¹⁰⁾	BALB/c mouse	NA, 50 μ l/kg (n=10)	LPS
Ryu M.S. ³⁰⁾	Sprague Dawley rat	AGN-Ph A, 0.13 mg/kg (n=5) AGN-Ph B, 0.33 mg/kg (n=5) AGN-Ph C, 0.65 mg/kg (n=5) Saline (n=5)	CFA
Shin D.S. ²²⁾	DBA/1J mouse	ChF-HA, 0.2 ml (n=8) Saline (n=8) N.P. (n=8)	CIA
Kim T.H. ¹⁴⁾	DBA/1J mouse	ARP, 0.2 ml (n=8)	CIA
Lee S.W. ³⁷⁾	DBA mouse	BV-L, A 10 μ l/kg 4000 : 1 (n=10) BV-H, B 10 μ l/kg 2000 : 1 (n=10)	CIA
You D.S. ³²⁾	Sprague Dawley rat	BV A, 0.1 mg/kg (n=10) BV B, 0.1~0.9 mg/kg increasing concentraion (n=10) BV C, 0.5 mg/kg BV D, 0.1~1.0 mg/kg increasing concentraion (n=10)	CIA
Yoo H.S. ²³⁾	DBA/10laHsd mouse	SPP, 2 mg/kg (n=3) MTX, Methotrexate 0.3 mg/kg (n=3) (positive control)	CIA
Yoon M.Y. ²⁴⁾	BALB/c mouse	SPP A, 10 μ g/ml SPP B, 100 μ g/ml CsA 10 μ g/ml (positive control)	LPS
Lee J.S. ³⁶⁾	DBA/1JCrj mouse	CR-HS A, 0.1 ml \times 0.05 (n=7) CR-HS B, 0.1 ml \times 0.1 (n=7) CR-HS C, 0.1 ml \times 0.5 (n=7) Dexa, Dexamethasone 1 mg/kg (positive control) (n=7)	CIA Adjuvant LPS PLA2
	ICR mouse	CR-HS A, 0.1 ml \times 0.05 (n=7) CR-HS B, 0.1 ml \times 0.1 (n=7) CR-HS C, 0.1 ml \times 0.5 (n=7) Ibuprofen 200 mg/kg (positive control) (n=7)	CFA
Lee A.R. ¹⁷⁾	DBA mouse	UP-HA, 50 μ l (n=10)	CIA
Lee C.H. ²⁷⁾	DBA mouse	UP-HA, 50 μ l/kg (n=10)	CIA
Hwang J.S. ³⁴⁾	DBA/1JCrj mouse	UPP A, 0.1 ml \times 0.5 (n=7) UPP B, 0.1 ml \times 1 (n=7) UPP C, 0.1 ml \times 3 (n=7) Dexa, Dexamethasone 1 mg/kg (positive control) (n=7)	CIA
	ICR mouse	UPP A, 0.1 ml \times 0.5 (n=7) UPP B, 0.1 ml \times 1 (n=7) UPP C, 0.1 ml \times 3 (n=7) Ibuprofen 200 mg/kg (positive control) (n=7)	CFA
Lee S.N. ¹⁸⁾	DBA/1J mouse	CS-HA 1% 0.2 ml (n=8)	CIA
Hwang J.H. ²⁶⁾	BALB/c mouse	JA, 50 μ l/kg (n=10)	LPS
Jo Y.W. ¹³⁾	DBA/1J mouse	HP-HA, 50 μ l (n=7)	CIA
	ICR mouse	Ibuprofen 200 mg/kg (positive control) (n=7)	
Lee D.G. ³⁵⁾	DBA mouse	SWH, 50 μ l/kg (n=10)	CIA
Park J.H. ¹⁹⁾	DBA/1J mouse	GR-HA, 1% 0.2 ml (n=8)	CIA
Hwang Y.J. ¹²⁾	DBA/1J mouse	CR-HA, 1% 0.2 ml (n=8)	CIA
Kim Y.H. ¹⁶⁾	DBA/1J mouse	EC-HA, 1% 0.2 ml (n=10)	CIA
Chung J.H. ³¹⁾	Wistar rat	PH, A 6 mg/kg (n=8) PL, B 3 mg/kg (n=8)	CIA
Park K.H. ²⁰⁾	DBA/1J mouse	CF-HA, 1% 0.2 ml (n=8)	CIA
Back S.W. ³³⁾	DBA mouse	CSOP, 50 μ l/kg (n=10)	CIA
Lim D.J. ²⁹⁾	BALB/c mouse	HA, 50 μ l/kg (n=10)	LPS
Park W. ²¹⁾	BALB/c mouse	HA, 50 μ l/kg (n=10)	LPS
Choi B.G. ²⁵⁾	DBA/1J mouse	AR-HA, 1% 0.2 ml (n=8)	CIA
Kim J.Y. ¹⁵⁾	DBA/1J mouse	PC-HA 1% 0.2 ml (n=8)	CIA

Table III. Type of Positive Control Used in the Studies

Positive control	Pharmacopuncture	Author
Saline	<i>Angelica gigas</i> NAKAI	Ryu M.S. ³⁰⁾
	<i>Chaenomelis Fructus</i>	Shin D.S. ²²⁾
	Bee Venom	You D.S. ³²⁾
Methotrexate (MTX)	Soyeum	Yoo H.S. ²³⁾
CsA (Cyclosporin)	Soyeum	Yoon M.Y. ²⁴⁾
Dexamethasone,	<i>Clematidis Radix</i>	Lee J.S. ³⁶⁾
Ibuprofen	<i>Ulmus Davidiana Planchon</i>	Hwang J.S. ³⁴⁾
Ibuprofen	<i>Hominis Placenta</i>	Jo Y.W. ¹³⁾

만 사용한 논문 1편 Dexamethasone과 Ibuprofen을 사용한 논문 2편, Ibuprofen만 사용한 논문 1편으로 분류되었다(Table III).

4. 실험 종류별 분석 및 실험 평가별 분석

29편의 논문 중 In vivo 실험만 시행한 논문은 3편이었으며, 그 외 26편은 In vivo와 In vitro 실험을 같이 시행하였다.

1) In vivo

In vivo 실험의 경우 IL-12, IL-4, IL-1 β , IL-6, IFN- γ , TNF- α , MMP-9, COX-2, CD28, MIF, IgG, IgM 등의 지표물질을 각기 다른 조합으로 이용하여 해당 약침이 류마티스 관절염 모델에 유효한 효과가 있는지 확인하였다(Table IV). Hwang¹¹⁾의 녹용약침으로 치료한 류마티스 모델의 경우 IL-12, MIF, TNF- α , IL-6, MMP-9, CD28 등의 지표는 무처치군과 비교하여 ($p < 0.05$)의 유의성으로 감소하였고, IL-4는 ($p < 0.05$)의 유의성으로 증가하여 결론적으로 류마티스 관절염에 녹용약침이 유의미한 효과가 있음을 도출하였으며, Kim¹⁴⁾의 실험에서는 백지약침을 사용한 실험에서 IL-1 β 의 경우 ($p < 0.01$)의 유의성으로 감소하고 IL-6, TNF- α , IFN- γ 는 ($p < 0.001$)의 유의성으로 감소하여 결과적으로 백지약침이 류마티스 관절염 모델에 유의미한 효과가 있음을 확인하였다.

2) In vitro

In vitro 실험의 경우 추출한 비장세포에서 추출한 IFN- γ , IL-4, IL-10, CD4+, CD25+ 등과 슬관절 세포에서 추출한 CD3e+, CD69+, 그리고 IL-1 β mRNA, TNF- α mRNA, IL-6 mRNA 등의 지표물질을 통해 약침의 유의성

을 확인하고자 하였다(Table V). Hwang¹¹⁾의 녹용약침으로 치료한 류마티스 모델의 경우 MIF mRNA, TNF- α mRNA, MMP-9 mRNA가 용량의존적으로 발현이 감소하는 결과를 얻어 녹용 약침이 류마티스 관절염에 유의미함을 확인하였으며, Kim¹⁴⁾은 백지약침을 통한 실험에서 적출한 비장세포 내의 IFN- γ 는 ($p < 0.001$)의 유의성으로 감소하고, IL-10은 ($p < 0.01$)의 유의성으로 감소하는 등의 결과를 얻어 백지약침의 류마티스 모델에 대한 치료효과를 도출하였다.

고찰»»»»

류마티스 관절염은 대칭적인 말초 다발성 관절염을 특징으로 하는 원인불명의 만성 염증성 질환으로 전신질환이기 때문에 피로, 피하결절, 폐 침범, 심낭염, 말초 신경병증, 혈관염 등의 다양한 관절의 증상을 동반할 수 있다⁴⁾. 2010년 미국 류마티스 학회(ACR)와 유럽 류마티스 학회(EULAR)의 공동 노력으로 1987년 미국 류마티스 학회의 류마티스 관절염 분류기준을 개정하였는데, 개정의 주요 목적은 류마티스 관절염 환자의 조기진단을 향상시키는 데 있다⁴⁾.

류마티스 관절염의 병인에 대하여는 아직까지 명확히 알려져 있지 않지만 관절염 동물 모델이나 류마티스 관절염 환자의 활막에서 많은 종류의 사이토카인 발현이 보고되고, 이들 사이토카인의 역제가 관절염의 증상, 이학적 소견뿐만 아니라 관절과피도 막는다는 연구 결과들이 있어 질환의 발병과 지속에 사이토카인이 중요한 역할을 하는 것으로 생각된다³⁸⁾. 류마티스 관절염의 발병기전에서 사이토카인의 역할은 1980년대 중반부터 많은 연구가 있어 왔다³⁹⁾. 류마티스 관절염 조직 및 활액의 사이토카인 발현에 대한 연구에서 TNF α , IL-1 β , IL-6, GM-CSF, IL-8 등과 같은 많은 종류의 염증사이토카인의 발현이 밝혀졌고 또한 IL-10, TGF β 와 같은 항염증성 사이토카인과 IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra), soluble TNFR와 같은 염증성 사이토카인 억제 물질의 발현 증가도 보고되었으나 이들 염증 조절 물질의 생성이 염증성 사이토카인의 작용을 중화시키기에는 충분하지 않은 것으로 생각되었다. 따라서 염증성 사이토카인을 포함한 염증 물질과 항염증 물질 생성의 불균형에 의해 류마티스 관절염이 지속

Table IV. Summary of Assesment Measure and Result of In Vivo Studies

Pharmaoco-puncture	Assesment Measure	Result
<i>Curcuma longa</i> Linne ⁸⁾	Paw edema volume	↓ (p<0.01) (p<0.05)
	Withdrawal Response to Reaction Time	↑ (p<0.01)
	Withdrawal Response to Force	↑ (p<0.01)
<i>Cervus Elaphus Sibiricus</i> ¹¹⁾	CD28	↓ (p<0.05)
	IL-12	↓ (p<0.05)
	IL-4	↑ (p<0.05)
	MIF	↓ (p<0.05)
	TNF- α	↓ (p<0.05)
	IL-6	↓ (p<0.05)
<i>Cervi Pantotrichum cornu</i> ²⁸⁾	MMP-9	↓ (p<0.05)
	MIF	↓ (p<0.05)
Deer Antler ¹⁰⁾	TNF- α	↓ (p<0.05)
	IL-6R- α & STAT 3	↓ (p<0.05)
	NF- κ B p65	↓ (p<0.05)
<i>Angelica gigas</i> NAKAI ³⁰⁾	Change of Paw edema	↓ (p<0.05)
	TNF- α	(-)
<i>Chaenomelis Fructus</i> ²²⁾	IL-1 β	↓ (p<0.01)
	IL-6	↓ (p<0.001)
	TNF- α	↓ (p<0.001)
	IFN- γ in Serum	↓ (p<0.001)
<i>Angelicae Radix</i> ¹⁴⁾	IL-1 β	↓ (p<0.01)
	IL-6	↓ (p<0.001)
	TNF- α	↓ (p<0.001)
	IFN- γ in Serum	↓ (p<0.001)
Bee Venom ³⁷⁾	Foot Thickness	A>B (p<0.05)
	CIA damaged synovial membrane fibrosis	A>B
	MIF, TNF- α , MMP-9	A>B (p<0.05)
Bee Venom ³²⁾	Paw edema	A, B<C, D (p<0.05)
	Arthritis Index	A, B<C, D (p<0.05)
	TNF- α	A, B ↓ (p<0.05) C (-) D ↓ (p<0.05)
Soyeum ²³⁾	TNF- α in Serum	SPP ↓ (p<0.01) MTX ↓ (p<0.01)
<i>Soyeum</i> ²⁴⁾ <i>Clematidis Radix</i> ³⁶⁾	TNF- α in Serum	↓ (p<0.05)
	Arthritis index*	A 5.5 B 5 C 3.9 Dexa 1.8

Table IV. Continued

Pharmaoco-puncture	Assesment Measure	Result
<i>Ulmus Davidiana Planchon</i> ¹⁷⁾	MIP-2 production	↓ (p<0.05)
	NF- κ B p65	↓ (p<0.05)
<i>Ulmus Davidiana Planchon</i> ²⁷⁾	MIF, IL-6 in synovial membrane	↓ (p<0.05)
	IL-2, IL-12, CD28	↓ (p<0.05)
	IL-4	↑ (p<0.05)
<i>Ulmus Davidiana Planchon</i> ³⁴⁾	Arthritis index	A 5 B 4.7 C 3.8 Dexa 1.8
<i>Coicis Semen</i> ¹⁸⁾	IL-1 β in Serum	↓ (p<0.01)
	IL-6 in Serum	↓ (p<0.001)
	TNF- α in Serum	↓ (p<0.001)
	IFN- γ in Serum	↓ (p<0.001)
<i>Hominis Placenta</i> ²⁶⁾	MIF	↓
	MMP-9	↓
<i>Hominis Placenta</i> ¹³⁾	PGE2	↓ (p<0.05)
	phenyl benzoquinone-induced writhing frequency	HP-HA, Ibuprofen ↓ (p<0.05)
<i>Sambucus williamsii</i> HANCE ³⁵⁾	foot thickness; ↓ (p<0.05)	↓ (p<0.05)
	MIF, TNF- α , COX-2	↓ (p<0.05)
<i>Gentiana Macrophullase Radix</i> ¹⁵⁾	IL-1 β in Serum	↓ (p<0.01)
	IL-6 in Serum	↓ (p<0.001)
	TNF- α in Serum	↓ (p<0.001)
<i>Cnidii Rhizoma</i> ¹²⁾	IFN- γ in Serum	↓ (p<0.01)
	IL-1 β in Serum	↓ (p<0.01)
	IL-6 in Serum	↓ (p<0.001)
<i>Erythrinae Cortex</i> ¹⁶⁾	TNF- α in Serum	↓ (p<0.001)
	IFN- γ in Serum	↓ (p<0.001)
	IL-6 in Serum	↓ (p<0.001)
	IFN- γ in Serum	↓ (p<0.001)
<i>Polygonum cuspidatum</i> Sieb et Zucc. ³¹⁾	TNF- α in Serum	↓ (p<0.05)
	IL-1 β in Serum	↓ (p<0.001)
	rate of decreased ankle thickness	PH ↓ (p<0.001) PL ↓ (p<0.05)
	TNF- α in paw exudate	PH ↓ (p<0.001) PL (-)
	IL-1 β in paw exudate	PH ↓ (p<0.001) PL ↓ (p<0.001)
<i>Carthami Flos</i> ²⁰⁾	NOS positive cells	PH ↓ (p<0.001) PL ↓ (p<0.05)
	IL-1 β in Serum	↓ (p<0.001)
	IL-6 in Serum	↓ (p<0.001)
	TNF- α in Serum	↓ (p<0.001)
	IFN- γ in Serum	↓ (p<0.05)

Table IV. Continued

Pharmacopuncture	Assesment Measure	Result
<i>Chirrhama Semen</i> (oil) ³³⁾	MIF	↓ (p<0.05)
	TNF- α	↓ (p<0.05)
	IL-6	↓ (p<0.05)
	IL-12	↓ (p<0.05)
	CD28	↓ (p<0.05)
<i>Hong Hua Za</i> ²⁹⁾	TNF- α	↓ (p<0.05)
	NF- κ B p65	↓ (p<0.05)
<i>Honghwa-ja</i> ²¹⁾	MIF	↓ (p<0.05)
	MMP-9	↓
	COX-2	↓
<i>Astragali Radix</i> ²⁵⁾	IL-1 β in Serum	↓ (p<0.001)
	IL-6 in Serum	↓ (p<0.001)
	TNF- α in Serum	↓ (p<0.001)
	IFN- γ in Serum	↓ (p<0.001)
<i>Phellodendri Cortex</i> ¹⁵⁾	IL-1 β in Serum	↓ (p<0.05)
	IL-6 in Serum	↓ (p<0.001)
	TNF- α in Serum	(-)
	IFN- γ in Serum	↓ (p<0.01)

*Arthritis Index (0~12): Total score of each foot score.
 Score 0: Normal.
 Score 1: Radish with swelling on one or two toe.
 Score 2: Definite radish or local swelling of upper leg with in many toes.
 Score 3: Radish and swelling up to knee with motion limitation.

되고 악화 될 것으로 추측할 수 있다⁴⁰⁾.

이에 최근의 류마티스 관절염에 관한 실험 연구는 사이토카인의 억제 및 활성화에 초점이 맞춰져 진행되었으며 본 연구에서 다른 논문도 사이토카인을 통해 약침의 류마티스 관절염에 대한 유효성을 입증하고자 하였다(Table IV, V).

류마티스 관절염을 약침으로 치료한 2007년 이후의 논문은 Mouse나 Rat에 류마티스 관절염을 유발한 실험논문이 주를 이루며 본 연구에서 검토한 논문에서는 주로 Collagen과 LPS, Freund's Adjuvant 등을 사용하여 류마티스 관절염을 유발하였다. Collagen으로 관절염을 유발한 CIA (Collagen induced arthritis) 모델은 다수의 병리학 적, 조직학적 그리고 면역학적 측면에서 인간의 류마티스 관절염과 유사한 실험적 모델로 알려져 있으며 체액성 면역, 세포성 면역을 동시에 유발하는 면역기전을 통해 염증성 세포 침윤, pannus 형성, 연골파괴와 골괴사를 동반한 만성활막염을 유발한다²⁸⁾. LPS (Lipopolysaccharide)는 세균의 표면에 존재하는 보편적인 항원 중 하나이며, 동물

에 각종의 실험적 자기면역질환을 유발하는 물질로서 대식세포를 자극하여 IL-1의 분비를 유발하여 T-림프구의 응답을 촉진시키고 염증반응 매개물질인 TNF- α 의 분비를 유발시키며 PGE2의 생성도 증가시켜서 관절강 내에 주사할 경우 일과성의 급성 관절염을 유발시킬 수 있다³⁶⁾. Freund's Adjuvant로 유발된 관절염 모델은 peptidoglycan에 의해 다발성 관절염이 유발되는데 관절염의 유발 및 지속성이 뛰어나고 다발성 관절염 증상 뿐 아니라 간장 등 내장의 장기와 림프계 등에도 장애를 일으키는 등 인간의 류마티스 관절염과의 유사성으로 인하여 류마티스 관절염의 실험 모델로 광범위하게 이용되는 모델이다^{8,36)}.

류마티스 관절염의 원인이 불명확한데 반해 발생시 관절강 내 구성물질의 변화는 잘 알려져 있으며 이는 주된 발병 징후로 여겨지는데 윤활액내의 type II collagen 역가 증가⁴¹⁾, 최초의 T-cell 유래 cytokine인 MIF (macrophage migration inhibitory factor)의 증가⁴²⁾, 전염증 cytokine인 IL (Interleukin)-1, IL-6, IL-8, IL-10, GM-CSF (Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor), TNF (Tumor necrosis factor)- α 의 증가와^{43,44)}, 염증성 전사인자인 NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells)의 활성화와 염증효소 COX-2 (cyclooxygenase-2)와 iNOS (inducible nitric oxide synthase)의 증가^{45,46)}, 단백분해효소인 MMP (matrix metalloproteinase)의 증가^{47,48)} 등이 주요한 변화이다. Cytokine은 호르몬과 유사한 가용성 단백질로서 세포간의 신호에 관여하는 중개물질이며, 감염의 초기단계에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다⁴⁹⁾.

류마티스 관절염의 발병기전은 자기반응 T세포가 만성 염증반응을 유도한다는 개념에 기초하고 있는데, 면역세포의 종류나 분화 단계에 따라서 특징적인 표면분자 (cluster of differentiation, CD)를 표현한다. 이들 표면분자에 결합하는 개별적인 항체의 종류는 다양하며 항체와 결합한 T세포 중 하나인 CD4+T세포가 각자의 독특한 cytokine을 분비하는 T_H1과 T_H2세포로 분화하여 T_H1세포는 INF(Interferon)- γ , TNF- α 를 주로생산하고, T_H2세포는 IL-4, IL-5, IL-6, IL-10등의 분비를 통해 류마티스 관절염의 발병기전에 역할을 한다^{45,50)}.

T세포를 세분하는 표식 인자중 CD25+T세포는 활성화된 T_H2세포를 인지하며, 활성화된 T세포에 의해 IL-2 수용체가 형성되고, CD3e+T세포는 항원결합의 신호를

Table V. Summary of Assessment Measure and Result of In Vitro Studies

Pharmacopuncture	Assesment Measure	Result
<i>Cervus Elaphus Sibiricus</i> ¹¹⁾	MIF mRNA	dose-dependently decreased
	TNF- α mRNA	dose-dependently decreased
	MMP-9 mRNA	dose-dependently decreased
<i>Cervi Pantotrichum cornu</i> ²⁸⁾	iNOS mRNA	(-)
	NO production	dose-dependently decreased
Deer Antler ¹⁰⁾	MIF mRNA	↓
	COX-2 mRNA	↓
	iNOS mRNA	↓
	MMP-9 mRNA	↓
<i>Chaenomelis Fructus</i> ²²⁾	IFN- γ in Spleen	↓ (p<0.001)
	IL-4 in Spleen	(-)
	IL-10 in Spleen	↓ (p<0.01)
	CD4+/CD25+ cell in Spleen	↓
	CD3e+/CD69+ cell in knee joint	↓
<i>Angelicae Radix</i> ¹⁴⁾	IFN- γ in Spleen	↓ (p<0.001)
	IL-4 in Spleen	(-)
	IL-10 in Spleen	↓ (p<0.001)
	CD4+/CD25+ cell in Spleen	↓
	CD3e+/CD69+ cell in knee joint	↓
		↓
Bee Venom ³⁷⁾	iNOS mRNA	dose-dependently decreased
	COX-2 mRNA	dose-dependently decreased
Bee Veno ³²⁾	COX-2 in knee joint	A, B (+), C, D(++)
Soyeum ²³⁾	IFN- γ in Spleen	SPP ↓ (p<0.01) MTX ↓ (p<0.01)
	Splenocytes proliferation	SPP ↓ (p<0.05) MTX (-)
Soyeum ²⁴⁾	IL-1 β mRNA, TNF- α mRNA, IL-6 mRNA	dose-dependantly decreased
	NOS-II mRNA expression	dose-dependantly decreased
<i>Clematidis Radix</i> ³⁶⁾	COX-2 activity	A(-), B(-), C ↓ (p<0.05)
<i>Ulmus Davidiana Planchon</i> ¹⁷⁾	iNOS mRNA	dose-dependantly decreased
<i>Ulmus Davidiana Planchon</i> ²⁷⁾	COX-2 mRNA	dose-dependantly decreased
	MIF mRNA	dose-dependantly decreased
<i>Ulmus Davidiana Planchon</i> ³⁴⁾	IL-2 mRNA	dose-dependantly decreased
	PLA2 activity	A(-), B(-), C ↓ (p<0.05)
<i>Coicis Semen</i> ¹⁸⁾	COX-2 activity	A, B, C (-)
	IFN- γ in Spleen	↓ (p<0.01)
	IL-4 in Spleen	↓ (p<0.01)
	CD4+/CD25+ cell in Spleen	↓
<i>Hominis Placenta</i> ²⁶⁾	CD3e+/CD69+ cell in knee joint	↓
	MIF mRNA	dose-dependantly decreased
	MMP9 mRNA	dose-dependantly decreased
<i>Hominis Placenta</i> ¹³⁾	COX-2 activity	HP-HA ↓ (p<0.05) Aspirin ↓ (p<0.05)
<i>Sambucus williamsii</i> HANCE ³⁵⁾	MIF, TNF- α , COX-2 mRNA	dose-dependantly decreased
<i>Gentianae Macrophullase Radix</i> ¹⁹⁾	IFN- γ in Spleen	↓ (p<0.001)
	IL-4 in Spleen	↑ (p<0.01)
	CD4+/CD25+ cell in Spleen	↓
	CD3e+/CD69+ cell in knee joint	↓
		↓

Table V. Continued

Pharmaocopuncture	Assesment Measure	Result
<i>Cnidii Rhizoma</i> ¹²⁾	1IFN- γ in Spleen	↓ (p<0.001)
	IL-4 in Spleen	↑ (p<0.001)
	CD4+/CD25+ cell in Spleen	↓
	CD3e+/CD69+ cell in knee joint	↓
<i>Erythrinae Cortex</i> ¹⁶⁾	IFN- γ in Spleen	↓ (p<0.001)
	<i>Carthami Flos</i> ²⁰⁾	IFN- γ in Spleen
<i>Chirhami Semen</i> (oil) ³³⁾	IL-4 in Spleen	↑
	CD4+/CD25+ cell in Spleen	↓
	CD3e+/CD69+ cell in knee joint	↓
	MIF mRNA	dose-dependantly decreased
<i>Hong Hua Za</i> ²⁹⁾	TNF- α mRNA	dose-dependantly decreased
	iNOS mRNA expression	dose-dependantly decreased
<i>Honghwa-ja</i> ²¹⁾	NO mRNA expression	dose-dependantly decreased
	MMP-9 mRNA expression	dose-dependantly decreased
<i>Astragali Radix</i> ²⁵⁾	COX-2 mRNA expression	dose-dependantly decreased
	IFN- γ in Spleen	↓ (p<0.01)
	IL-4 in Spleen	(-)
	CD4+/CD25+ cell in Spleen	↓
<i>Phellodendri Cortex</i> ¹⁵⁾	CD3e+/CD69+ cell in knee joint	↓
	IFN- γ in Spleen	↓ (p<0.001)
	IL-4 in Spleen	↑ (p<0.01)
	CD4+/CD25+ cell in Spleen	↓
	CD3e+/CD69+ cell in knee joint	↓

세포 안으로 전달하는 기능과 성숙한 T세포를 인지하며, CD69+T세포는 T세포가 활성화된 2시간 이내에 발현되는 초기 활성인자로 초기 면역세포의 활성도를 알 수 있다⁵⁰⁾.

류마티스 관절염 유발시 윤활관절막의 두께 비후는 자유면에 위치한 윤활분비세포 또는 섬유모세포유사윤활세포(fibroblast like synovocyte; FLS)의 세포과형성으로 기인된 것으로 MIF 활성화에 의한 세포분열의 촉진과 세포자기살해의 억제에 의한 결과이다. MIF는 in vitro와 in vivo 실험을 통해 류마티스 관절염을 비롯한 염증성 질환 진행에 강력한 역할을 하며 수동면역과 획득면역에 기본적 참여자로 알려져 있다⁴²⁾. MIF는 정상적으로 혈액 내에 일정한 농도로 존재하고 단핵구 또는 대식구에 의하여 분비되며, 대식구의 무작위적인 이동을 억제하고 대식구 및 림프구의 면역기능을 조절하는 등 류마티스 관절염의 임상적 발현 및 활성화에 중요한 역할을 하며, MIF의 활성화는 FLS와 대식세포에 의한 TNF- α 의 분비 증가를 일으키며, 그 결과 염증관련 전사인자인 NF- κ B의 활성을 유도한다⁵¹⁾.

IL-1 β 와 TNF- α 는 활막의 섬유아세포와 연골세포 등에서 교원섬유 분해효소와 MMP의 분비를 촉진시켜 IL-6

의 분비가 촉진되게 하는데, IL-6는 염증반응에 주된 매개작용으로 혈청 및 관절액에서 높은 활성도를 보인다⁵²⁾. 또한 INF- γ 는 T세포와 NK세포가 대식세포를 활성화하여 포식된 미생물을 죽이도록 하는 방법을 제공하는 대식세포 활성화 cytokine으로 염증반응을 확대하고 증폭하는 분자에 부착하여 세포표면의 발현을 확실히 해주며, IL-4와 IL-10은 류마티스 관절염 환자에서 IL-1 β , IL-6, TNF- α 등의 전사를 억제하여 과잉생산을 차단하는데 특히 IL-10은 IL-1 β 와 TNF- α 의 수준을 억제하는데 가장 효과적이다⁵⁰⁾.

본 연구에서 다른 논문들도 주로 약침치료 후 관절강 내 구성물질의 변화를 통해 약침치료의 유의성을 입증하였다. Yee⁸⁾등은 Complete Freund's Adjuvan로 유발된 류마티스 관절염 Rats에 농도별 강황약침을 시술한 후 Paw edema volume과 dynamic plantar aesthesiometer를 이용한 자극반응시간 및 강도를 측정하여 강황약침이 류마티스 관절염을 유효하게 개선할 수 있다고 확인하였으며, Shin²²⁾, Kim¹⁴⁾, Lee¹⁸⁾, Park¹⁹⁾, Hwang¹²⁾, Park²⁰⁾, Choi²⁵⁾, Kim¹⁵⁾등은 type II collagen으로 유발된 류마티

스 관절염 Mouse를 모과약침과 백지약침, 의이인약침, 진구약침, 천궁약침, 홍화약침, 황기약침, 황백약침이 IL-1 β , IL-6, TNF- α , IFN- γ in Serum, IFN- γ in Spleen 등의 지표에서 류마티스 관절염의 치료에 유의미함을 확인하였다. Yoon²⁴⁾, Hwang²⁶⁾, Lee³⁵⁾, Lim²⁹⁾, Park²¹⁾ 등은 실험을 통해 소염약침과 자하거약침, 접골목약침, 홍화자약침이 IL-1 β mRNA, TNF- α mRNA, IL-6 mRNA, MIF mRNA, COX-2 mRNA, iNOS mRNA, NO mRNA, MMP-9 mRNA 등의 지표에서 류마티스관절염의 증상발현 억제에 유의미함을 확인하였다.

양성대조군을 비교한 논문은 8편으로(Table III), Ryu³⁰⁾, Shin²²⁾, You³²⁾ 등은 Saline을 양성대조군으로 사용하여 Saline 보다 당귀약침과 모과약침, 봉침이 류마티스 관절염의 치료에 유의미함을 도출하였고, You²³⁾는 type II collagen으로 유발된 류마티스 관절염 Mouse에 소염약침과 양성대조군으로 Methotrexate(MTX)를 투여하여 p < 0.01의 유의성으로 TNF- α in Serum, IFN- γ in Spleen 등의 지표에서 소염약침이 Methotrexate (MTX)와 같은 류마티스 관절염 치료 효과가 있음을 확인하였으며 Yoon²⁴⁾ 등은 LPS로 유발된 류마티스 관절염 Mouse에 소염약침과 양성대조군으로 CsA (Cyclosporin)를 투여하여 IL-1 β mRNA, TNF- α mRNA, IL-6 mRNA 등의 지표에서 CsA와 마찬가지로 용량의존적으로 소염약침이 류마티스 관절염에 치료효과가 있음을 보고하였다. Lee³⁶⁾, Hwang³⁴⁾ 등은 type II collagen으로 유발된 류마티스 관절염 Mouse에 위령선약침과 유근피약침의 양성대조군으로 Dexamethasone을 사용하였으며 그 결과 Arthritis Index상 Dexamethasone보다는 높지만 대조군보다는 낮은 결과를 얻었으며, Complete Freund's Adjuvant로 유발된 류마티스 관절염 Mouse에는 Ibuprofen을 양성대조군으로 사용하여 Paw edema volume을 비교한 결과 위령선약침과 유근피약침의 류마티스 관절염 치료 효과가 유의미함을 확인하였다.

1987년 미국 류마티스 학회(ACR)의 류마티스 관절염 분류기준 제정 이후 많은 기초 및 임상연구로 얻어진 지식을 통해 Cyclic citrullinated peptide (CCP)에 대한 혈청항체가 현재의 류마티스 관절염의 진단 및 예후에 있어 중요한 생물 표지자로 인식되고 있으며, 2010년 미국 류마티스 학회(ACR)와 유럽 류마티스 학회(EULAR)의 노력으로 류마티스 관절염 분류 기준이 개정된 뒤에는 질병조

정항류마티스약제(DMARDs: disease modifying antirheumatic drug)의 조기 도입으로 이득이 될 환자들을 밝혀내기 위한 조기진단의 중요성이 대두되고 있다⁴⁾. 그러나 류마티스 관절염은 발병 원인을 모르기 때문에 원인 제거를 위한 치료나 병의 진행을 바꿀 수 있는 만족스런 치료약은 아직 없는 실정으로, 현재는 aspirin, 비steroid성 소염제, 단순 소염제, 부신피질호르몬, 질병조정항류마티스약제(DMARDs), 항TNF- α 제제, 면역억제제, 세포독성 억제제 등이 광범위하게 사용되고 있다⁵³⁾.

질병조정항류마티스약제(DMARDs)는 류마티스 관절염의 구조적 진행을 예방하거나 늦추는 능력으로 인해 이름 지어졌으며 Methotrexate가 대표적으로, 대부분의 병합치료에 중심약제이며, Methotrexate와 다른 질병조정항류마티스약제의 병합요법이 류마티스 관절염의 치료에 효과가 있다는 것이 많은 연구에서 증명되었다⁴⁾. 그러나 비steroid성 소염제, 질병조정항류마티스약제, 부신피질호르몬, aspirin 등의 약제는 골수억제, 고혈압, 간과 신장의 기능장애 등의 심각한 부작용으로 인하여 제약이 따르는 경우가 많으며, 비steroid성 항염증 약물(NSAIDs)은 일시적으로 염증을 억제시키고 증상의 호전을 가져올 수는 있지만, 장기간 계속되는 질환의 산물들을 효과적으로 개선시키지 못할 뿐 아니라, 장기복용시 위장관의 궤양유발, 우울증, 장출혈, 간기능 저하, 신장병과 같은 부작용을 야기하는 것으로 보고되어 있어^{4,54)}, 보다 안전하고 효과적인 치료방법이 필요하다고 보여진다.

본 연구를 통하여 다양한 약침이 류마티스 관절염의 치료에 유의미한 효과가 있다는 결론을 얻을 수 있었지만 류마티스 관절염 모델을 약침으로 치료한 실험연구의 발표가 2007년 이후로 점차 감소되고 있고, 또한 동물 실험 모델 외에 류마티스 관절염 환자를 대상으로 한 약침치료의 임상연구가 미비하므로 추후 기존 연구를 보완, 수정하여 향후 임상적인 활용을 위한 지속적인 실험 및 임상연구가 필요하리라 사료된다.

결론»»»»»

2007년 1월부터 2015년 4월까지의 국내 학회지에 발표된 단일약침을 사용하여 류마티스 관절염을 유발한 동물에서의 약침 치료 실험을 진행한 29편의 논문을 분석하여

다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 5개의 검색엔진을 통해 ‘류마티스’, ‘류머티스’, ‘류마타이드’, ‘RA’, ‘Rheumatoid Arthritis’를 1차 검색어로, ‘약침’, ‘Pharmacopuncture’, ‘봉침’, ‘봉독’, ‘Bee venom’, ‘Sweet bee venom’을 2차 검색어로 하여 29편의 논문을 선정하였다.

2. 선정된 논문을 발표년도별로 분석하면 2007년에 발표된 논문이 15편, 2008년에 발표된 논문은 5편, 2009년에 발표된 논문은 0편, 2010년에 발표된 논문은 1편, 2011년에 발표된 논문은 2편 2012년에 발표된 논문은 5편 2013년에 발표된 논문은 1편이었으며 2014년과 2015년에 발표된 논문은 0편이었다.

3. 총 20종의 약침이 사용되었으며 녹용약침을 사용한 논문이 3편, 유근피약침을 사용한 논문이 3편, 홍화자약침을 사용한 논문이 3편, 봉독약침을 사용한 논문이 2편, 자하거약침을 사용한 논문이 2편, 소염약침을 사용한 논문이 2편이었고, 강황, 당귀, 모과, 백지, 위령선, 의이인, 접골목, 진구, 천궁, 해동피, 호장근, 홍화, 황기, 황백약침을 사용한 논문은 1편씩 발표되었다.

4. 29편의 논문 중 mouse를 이용한 논문은 25편, rat을 사용한 논문은 4편이었으며, 유도 방법별 분류로는 CIA유발모델은 20편, LPS유발모델은 5편, CFA유발모델은 2편, CIA, Adjuvant, LPS, PLA2, CFA유발모델 1편, CIA와 CFA유발모델은 2편이었고, 대조군별 분류로는 양성대조군 설정 논문 8편, 설정하지 않은 논문 21편이었으며 그 중에서 약침의 농도별 대조군을 둔 논문은 8편이었다.

5. 실험 설계상 In vivo와 In vitro 모두 수행된 논문은 26편, In vivo 실험만 수행된 논문은 3편 이었다.

6. 실험을 통해 T-cell 유래 cytokine, 전염증 cytokine, 염증성 전사인자, 염증효소, 단백분해효소, mRNA 등의 지표물질을 관찰한 결과 약침치료가 류마티스 관절염 치료에 유의미한 효과가 있음을 확인하였다.

References»»»»»

1. Rehabilitation Medicine of Korean Medicine, Korean Rehabilitation Medicine, 4th edition, Seoul: Kunja Publishing INC, 2015:115-9
2. The Korean Orthopaedic Association, Orthopedics 7th edition(1), Seoul:Coishin Medical Publishing INC, 2013:296
3. The Academy of Korean Acupuncture & Moxibustion Society, Korean Acupuncture & Moxibustion Medicine, Paju:Jipmoon-dang 2013:230-1,577-82.
4. Harrison's Principles of Internal Medicine Edit committee of the Korean Association of Internal Medicine, Harrison's Principles of Internal Medicine 18th edition(2), Seoul:MIP 2013:2692-705.
5. Jasvinder A. Singh, Daniel E. Furst, Aseen Buahrat, Jeffrey R. Curtis, Arthur F. Kavanaugh, Joel M. Kremer, et al, 2012 Update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the Treatment of Rheumatoid Arthritis, Arthritis Care & Research, 2012;64:625-39.
6. Josef S. Smolen, Rober Landewe, Ferdinand C. Breedveld, Maya Buch, Gerd Burmester, Maxime Dougados et al, EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update, Ann Rheum Dis, 2014;73:492-509.
7. Kwon O.G., An H.D., Articular Cartilage Protective Effects of Kangwhaldoche-tang(Qianghuodaozhi-tang) Aqueous Extracts on the Adjuvant-induced Rat Rheumatoid Arthritis, The Journal of Korean Medicine Rehabilitation, 2013;23(2):49-61
8. Yee O.J., Yee D.G., Yee J.H., Yee J.H., Hyun Yee S.H., Park G.H., Shin J.C., Effects of Curcuma longa Linne Pharmacopuncture at ST36 on Adjuvant Induced Arthritis in Rats, The Journal of Korean Acupuncture & Moxibustion, 2013;30(4):95-105.
9. Yoo H.S., The effects of fermented ginseng powder on type II collagen induced rheumatoid arthritis in mice, Seoul:Department of Korean Medicine, Graduate School, Kyung Hee University, 2014:1-2
10. Chung Y.R., Lee S.D., Byun H., Park I.S., Jung C.Y., Lee C.H., Kim K.S., The Effect of Deer Antler Herbal Acupuncture Control to Hyper-inflammatory Responses on Synovial Membrane by LPS-induced Arthritis, The Journal of Korean Acupuncture & Moxibustion, 2007;24(4):167-181
11. Hwang J.S., Hwang J.H., Lee H.J., Lee D.G., Kang M.J., Back S.O., Cho H.S., Kim K.H., Kim K.S., The Ability of Cervus Elaphus Sibiricus Herbal Acupuncture to Inhibit the Generation of Inflammatory Enzymes on Collagen-induced Arthritis Mice, The Journal of Korean Acupuncture & Moxibustion, 2007;24(6):1-14
12. Hwang Y.J., Yim Y.K., Lee H., Effect of Herbal-acupuncture with Cnidii Rhizoma Solution at the Joksamni(ST36) of Mice with Collagen-induced Arthritis, The Journal of Korean Acupuncture & Moxibustion, 2007;24(4):81-97
13. Jo Y.W., Lee S.W., Kang M.J., Kim E.J., Lee S.D., Kim

- K.S., Effect of Hominis Placenta Herbal Acupuncture on Type II collagen-induced Arthritis in Mice. *The Journal of Korean Acupuncture & Moxibustion*, 2007;24(6):75-88
14. Kim T.H., Lee B.R., Lee H., Yim Y.K., A study on the Effect of Angelicae Radix Pharmacopuncture at Joksamni (ST36) on Collagen induced Arthritis in DBA/1J Mice. *The Korean Journal of Acupuncture*, 2007;24(3):179-204
 15. Kim J.Y., Lee H., A study on thd Effect of Herbal-acupuncture with Phellodendri Cortex Solution on Clooage-induced Arthritis in DBA/1J Mice. *The Korean Journal of Acupuncture*, 2007;24(2):163-184
 16. Kim Y.W., Lee H., Effect of Herbal-acupuncture with Erythrinae Cortex Solution at the Joksamni(ST36) of Mice with Collagen-induced Arthritis. *The Journal of Korean Acupuncture & Moxibustion*, 2007;24(5):171-183
 17. Lee A.R., Byun H., Park I.S., Jung C.Y., Kang M.J., Kim E.J., Lee S.D., Kim K.S., The Effectivness of Ulmus Davidiana Planch Herbal Acupuncture to Inhibit NF- κ B Activation on Type II Collagen-induced Arthritis in Mice. *The Journal of Korean Acupuncture & Moxibustion*, 2007;24(6):15-27
 18. Lee S.N., Lee H., Effects of Herbal-Acupuncture with Coicis Semen Solution At Joksamni(ST36) on Collagen-induced Arthritis in DBA/1J Mouse. *The Korean Journal of Acupuncture*, 2007;24(4):111-129
 19. Park J.H., Yim Y.K., Lee H., A study on the Effect of Herbal-acupuncture with Gentiana macrophyllase Radix Solutiion at Joksamni(ST36) on Collagen-induced Arthritis DBA/1J Mice. *The Korean Journal of Acupuncture*, 2007;24(3):117-137
 20. Park K.H., Lee H., A Study on the Effect of Herbal-acupuncture with Carthami Flos at Joksamni(ST36) on Collagen-induced Arthritis in Mice. *The Journal of Korean Acupuncture & Moxibustion*, 2007;24(6):54-61
 21. Park W., Kim K.H., Lee C.H., Lee D.G., Lee H.J., Hwang J.H., Kim K.S., The Treatment Effect of Honghwa-ja Herbal Acupuncture on Inhibitory MIF Activation on Synovial Membrane by LPS-induced Arthritis. *The Journal of Korean Acupuncture & Moxibustion*, 2007;24(4):157-166
 22. Shin D.S., Kim Y.I., Lee H., Effect of Herbal-acupuncture with Chaenomelis Fructus Solution at the Joksamni(ST36) of Mice with Collagen-induced Arthritis. *The Journal of Korean Acupuncture & Moxibustion*, 2007;24(3):127-143
 23. Yoo H.S., Youn D.W., Kim S.H., Lim J.S., Inhibitory Effects of Soyeum Pharmacopuncture(SSP) on Rheumatoid Arthritis in Collagen II-induced Arthritis(CIA) Mice. *The Journal of Pharmacopuncture*, 2007;10(2):31-40
 24. Yoon M.Y., Yoo H.S., Inhibitory Effects of Soyeum Pharmacopuncture (SPP) on LPS-induced Inflammation Related Cytokine Expressions of RAW 264,7 cells. *The Journal of Pharmacopuncture*, 2007;10(3):21-28
 25. Choi B.G., Cho M.R., Kim J.H., Ryu C.R., Effects of Astragali Radix Herbal-acupuncture at ST36(Jok-Samni) on Collagen-induced Arthritis in Mice. *The Journal of Korean Acupuncture & Moxibustion*, 2008;25(1):25-55
 26. Hwang J.H., Cho H.S., Lee H.J., Lee D.G., Jeong W.J., Jung C.Y., Kim K.H., Effect of Inhibition Macrophage Migration Inhibitory Factor Activation by Hominis Placenta Herbal Acupuncture on Rheumatic Arthritis. *The Journal of Korean Acupuncture & Moxibustion*, 2008; 25(3):41-51
 27. Lee C.H., Cho J.Y., Lee S.D., Kim K.H., Park I.S., Kim K.S., The Effect to Inhibiting MIF Activation and Controlling of T Cell Specialization of Ulmus Davidiana Planchon Herbal Acupuncture on Type II Collagen-induced Arthritis in Mice. *The Journal of Korean Acupuncture & Moxibustion*, 2008;25(4):81-94
 28. Lee H.J., Cho H.S., Hwang M.S., Jung C.Y., Lee D.G., Kim E.J., Kim K.S., Kim K.H., Effect of Cervi Pantotrichum Cornu Pharmacopuncture on Suppressing the Expression of iNOS and Production of NO in Type II Collagen-induced Arthritis Mice. *The Journal of Korean Acupuncture & Moxibustion*, 2008;25(5):105-116
 29. Lim D.J., Cho J.Y., Jeong W.C., Park I.S., Kim K.S., Kim G.H., Anti-inflammatory Effect of Hong Hua Za Pharmacopuncture on Rheumatoid Arthritis that Caused by Lipopolysaccharide in Mouse. *The Journal of Korean Acupuncture & Moxibustion*, 2008;25(3):95-106
 30. Ryu M.S., Yun Y.C., Kim J.H., The Effect of Angelica gigas NAKAI Pharmacopuncture at ST36 and BL23 on Freund's Adjuvant Arthritis in Rats. *The Journal of Korean Acupuncture & Moxibustion*, 2007;27(5):25-34
 31. Chung J.H., Kim Y.M., Bak J.P., Ryu I.S., Leem K.H., Kim C.J., Kim E.H., The Effect of Pharmacopuncture with Polygonum cuspidatum Sieb et Zucc. Solution on Collagen-induced Arthritis in Wistar Rats. *The Korean Journal of Acupuncture*, 2011;28(1):79-89
 32. You D.S., Yeom S.R., Lee S.K., Kwon Y.D., Song Y.S., The Effect of Bee Venom Pharmacopuncture Therapy with Concentrated Treatment Condition in Rhuematoid Arthritis Rat Model. *The Journal of Oriental Rehabilitation Medicine*, 2011;21(2):101-123
 33. Back S.W., Kim E.J., Hwang J.H., Yoon J.H., Lee S.D., Kim K.S., The Inhibitory Effects of Chrthami Semen Oil Pharmacopuncture (CSOP) on Synovial Membranes in Type II Collagen-Induced Arthritis Mice. *The Journal of Korean Acupuncture & Moxibustion*, 2012;29(1):115-125
 34. Hwang J.S., Kim Y.J., Kim E.J., Cho H.S., Lee S.D., Kim K.S., Kim K.H., The Effect of Ulmus Davidiana Planch Pharmacopuncture on Joint Inflammation and Metabolism of Phospholipid in Mice. *The Journal of Korean Acupuncture & Moxibustion*, 2012;29(3):55-65

35. Lee D.G., Kim E.J., Lee E.S., Wang K.H., Cho H.S., Lee S.D., Kim K.S., Kim K.H., Effect of Suppressing the Activation of Macrophage Migration Inhibitory Factor by Sambucus williamsii HANCE Extract & Pharmacopuncture Solution on Type II Collagen-induced Arthritis. The Journal of Korean Acupuncture & Moxibustion. 2012; 29(1):103-113
36. Lee J.S., Kim K.H., Lee S.D., Kim K.S., The Effect of Clematidis Radix Herbal-acupuncture Solution, on Collagen, Adjuvant, Lipopolysaccharide and Phospholipase A2 Induced Rheumatoid Arthritis in Mice. The Journal of Korean Acupuncture & Moxibustion. 2012; 29(1):127-137
37. Lee S.W., Kim Y.J., Kim E.J., Lee S.D., Kim K.S., Yoon J.H., The Effect of Varying Concentrations of Bee Venom Pharmacopuncture Treatments on Type II Collagen Induced Arthritis in Mice. The Journal of Korean Acupuncture & Moxibustion. 2012;29(1):75-87
38. Arend WP. Physiology of cytokine pathways in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2001;45:101-6.
39. Feldmann M, Brennan FM, Maini RN. Role of cytokines in rheumatoid arthritis. Annu Rev Immunol. 1996;14: 397-440.
40. Andreakos ET, Foxwell BM, Brennan FM, Maini RN, Feldmann M. Cytokines and anti-cytokine biologicals in autoimmunity: present and future. Cytokine Growth Factor Rev. 2002;13:299-313.
41. Leo AB Joosten, Monique MA Helsen, Fons AJvan de Loo, Wim B van de Berg. Anticytokinetreatment of established type II collageninduced arthritis in dba/a mice. Arthritis Rheum. 1996;39(5):797-809.
42. Morand EF. New therapeutic target in inflammatory disease: macrophage migration inhibitory factor. J Internal medicine. 2005;35:419-26.
43. Leech M, Metz CN, Smith M, Weedon H, Holdsworth SR, Bucala R. MIF in Rheumatoid arthritis: evidence for pro-inflammatory function and regulation by glucocorticoids. Arthritis Rheum. 1999;42:1601-8.
44. Marc Feldmann, Fionula M Brennan, and Ravinder N Maini. Role of cytokines in rheumatoid arthritis. Annu Rev Immunol. 1996;14:397-440.
45. Sampey AV, Hall PH, Mitchell RA, Metz CN, Morand EF. Regulation of synoviocytes phospholipase A2 and cyclooxygenase 2 by macrophage migration inhibitory factor. Arthritis Rheum. 2001;44:1273-80.
46. Yasmina J, Catalina A, Carmen M, Alicia A, Irene G, Florencia R, Rosa P, Javier L. Protective effect of vasoactive intestinal peptiden bone destruction in the collagen-induced arthritis model of rheumatoid arthritis. Arthritis Res & Therapy. 2005;7:R1034-45.
47. Burrage PS, Mix KS, Brinckerhoff CE. Matrix metalloproteinases; role in arthritis. Front Biosci. 2006;11: 529-43.
48. Onodera S, Kaneda K, Mizue Y, Koyama Y, Fujinaga M, Nishihira J. Macrophage migration inhibitory factor up-regulates expression of matrix metalloproteinases in synovial fibroblast of rheumatoid arthritis. J Biol Chem. 2000;275:444-50.
49. Ha D.Y. Immunology. Seoul:Komunsa. 1933:109.
50. Abbas, Lichtman, Pober. Cellular and Molecular Immunology 5th edition. Seoul:beommoonsa. 2004:243-53
51. Baeuerle PA and Baltimore D. NF- κ B-Ten years after. Cell. 1996;87:13-20.
52. Arend WP, Dayer JM. Cytokines and cytokine inhibitors or antagonists in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1990;33(3):305-15.
53. Matthew H Ornstein and Kirk Sperber. The antiinflammatory and antiviral effects of hydroxychloroquine in two patients with acquired immunodeficiency syndrome and active inflammatory arthritis. Arthritis Rheum. 1996; 39(1):157-61.
54. Pincus T, Marcum SB, Collahan LF. Longterm drug therapy for rheumatoid arthritis in seven rheumatology private practice. II. Second line drugs and prednisone. J Rheumatol. 1992;19:1885-94.