대한침구학회지 제18권 제6호(2001년 12월)
The Journal of Korean Acupuncture & Moxibustion Society

원 저

자가면역질환의 봉독요법에 대한 Pubmed 검색을 통한 고찰

이웅경 · 고형균 · 이윤호

경희대학교 한의과대학 침구학교실

Abstract

Bee Venom Therapy on Autoimmune Disease Reviewed in PubMed Database

Woong-Kyung, Yi · Hyung-Kyun, Koh · Yun-Ho, Lee

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

Objective & Method : To identify current state of bee venom therapy(BVT) research as a treatment of autoimmune diseases, we reviewed the PubMed electronic database. 9 articles with clinical implications were discussed.

Results : BVT is reported as effective in the treatment of such autoimmune related diseases as rheumatoid arthritis and insulin dependent diabetes mellitus in animal experiment. The lack of evidence on BVT as a treatment of multiple sclerosis deters us from reaching any determination. There also lacks firm evidences of immune response regulative or antiinflammatory mechanism of BVT. No clinicla trial was found.

Conculsion : This review raises the urgent need of study to provide scientific and clinical evidences.

Key words : bee venom therapy; autoimmune disease; review

· 접수 : 10월 29일 · 수정 : 11월 5일 · 채택 : 11월 24일
· 교신저자 : 고형균, 서울시 동대문구 회기동 1번지, 경희대학교 한의과 대학 침구학 교실(Tel. 02-958-9194)
E-mail : koh5795@chollian.net

Ⅰ. 서 론

毒에 대한 학문적인 관심은 크게 두가지 방면으로 생각해 볼 수 있는데, 첫째는 독에 쏘였을 때 체내에서 일어나는 임상적, 병리적 문제점들에 대한 연구를 통해 공공보건에 기여하는 측면이고, 둘째는 毒物을 의학적, 산업적, 생물학적 연구에 있어서 일종의 잠재적인 유용한 물질로서 간주하여 그에 대해 약리학적, 신경약리학적 연구를 수행하는 측면을 들 수 있다.[1] BC 2000년경의 이집트 파피루스 문서에도 벌침이나 죽은 벌을 아픈 곳에 직접 비벼 치료했다는 기록이 남아 있으며[2] 기원전 168년에 매장된 중국 장사 마왕퇴 3호 한묘에서 1973년에 출토된 帛書, 竹簡, 혹은 木簡 형태의 의서 중에도 補益精氣, 補腎壯陽의 효능에 봉독요법을 활용한 사례가 기록되어 있다.[3]

류마티스 관절염, 다발성 경화증 등 자가면역성 질환도[4] 봉독요법의 적응증으로서 알려져 있으며[5,6] 봉독요법이 면역계에 대한 미묘한 조절을 통해 그 효능을 발휘하는 것으로 보인다는 수차례의 보고가 있어 왔다.[7,8] 봉독요법의 연구경향에 대하여는 관절염[9], 암[10], 통증[11], 면역[12]에 대하여 검토된 바 있으나 자가면역질환과 관련하여서는 보고되지 않았다. 이에 저자는 자가면역질환의 봉독요법에 대한 향후 연구의 기초작업으로서 PubMed Database 검색을 이용하여 자가면역질환과 관련한 봉독요법의 연구경향을 검토하여 보고하는 바이다.

Ⅱ. 본 론

1. PunMed Database 검색

PubMed Database는 미국 National Institutes of Health의 National Library of Medicine(NLM)에 위치한 National Center for Biotechnology Information가 개발하여 제공하는 Internet을 통해 접속 가능한 Database이며 생의학 관련 문헌의 출판사들의 협조 아래 Medline을 비롯한 관련자료를 검색할 수 있도록 하고 있다. 특히 Medline은 NLM의 주요 database 중 하나로 1960년대 중반 이후 70여개국에서 출판된 4000여종의 생의학 잡지에 실린 1100만여 인용문헌을 담고 있으며 주로 영문자료로 되어 있다.[13]

봉독요법의 자가면연질환에 대한 연구경향을 파악하기 위하여 PubMed Database를 검색하였다. bee venom과 함께 autoimmune disease 혹은 immune regulation을 검색어로 하였으며 또한 대표적 자가면역질환의 예이며 봉독요법의 적응증이기도 한 rheumatoid arthritis 혹은 multiple sclerosis와 bee venom도 검색어로 한 결과 각각 16편, 10편, 13편, 4편이 검색되었다. 이 중 초록이 확인 가능하고 봉독요법의 임상응용과 관련있는 자료는 다음과 같다.

1) 봉독 전처치는 carrageenan으로 유도된 염증에 대한 진통, 항염효과가 있다[14]

봉독(BV)를 주입하면 긴장성 통증과 통각과민을 유발한다는 보고가 있었지만 봉독이 염증에 대해 항염증, 진통효과를 또한 가지는지에 대한 증거는 내용이 엇갈리고 있다. 이에 대해 봉독은 전통적으로 동양의학에서 통증을 완화하고 류마티스양 관절염과 같은 만성염증성 질병을 치료하기 위해 쓰여왔다. 이 연구는 봉독이 정상조건에서는 급성 통증을 유발하지만 국소적 염증상태에서는 강력한 항염증, 진통제로 작용할 수 있다는 것을 증명하기 위해 고안하였다. Carrageenan(CR)으로 유도된 급성 족부 부종과 열자극에 대한 통각과민에 대한 봉독 전처치의 효과를 평가하는 실험을 고안하였다. 말초

염증에 의해 유도된 척수 Fos 발현을 정량적으로 분석하였다. 정상 동물에서는 후지의 피하에 BV를 주입하면 척수에서 Fos 발현을 약간 증가시켰고 감지할만한 통각성 행동이나 통각과민은 나타나지 않았다. 반면 CR 주입 30분 전에 BV를 전처치하면 (0.8mg/kg) CR에 의해 유발된 족부 부종과 열자극에 대한 통각과민을 억제하였다. 또한 족부 부종의 변화 백분율과 척수에서의 Fos 양성 신경원의 발현 사이에는 양성의 상관관계가 있었다. 이상의 결과는 CR로 유발된 염증성 통증에 있어서 봉독 전처치는 진통, 항염증 효과가 있다는 것을 나타낸다. 이상의 결과는 또한 만성염증성 질환과 관련한 통증과 부종의 치료에 있어서 봉독 투여가 유효할 수 있다는 것을 나타낸다.

2) 봉독을 침구혈위에 주입하면 관절염의 부종과 통각반사를 감소시킨다[15]

봉독(BV)는 동양의학에서 전총적으로 통증을 완화시키고 류마티스양 관절염과 같은 만성염증성 질병을 치료하기 위해 쓰여 왔다. 몇몇 연구자들이 봉독 치료의 항염증 효과를 평가하였지만 염증성 통증에 대한 봉독처치의 진통효과는 아직 조사되지 않았다. 실험동물에 대한 과거의 연구에 의하면 관절염에 대한 봉독의 치료적 효과는 주입자리에 따라 달라진다. 자리에 따른 특이성에 대한 가능성 때문에 금번 연구는 만성 관절염의 동물모델에서 비경혈에 비해 특정 혈위(足三里)에 대한 봉독 주입의 진통효과를 평가하기 위해 고안하였다. 피하로 봉독을 처치하면(매일 1mg/kg) Freund's adjuvant 주입에 의해 유발된 족부 부종을 극적으로 억제하는 것으로 나타났다. 봉독요법은 관절염으로 유발된 통각행동(즉 기계적 자극에 대한 통각과민과 열자극에 대한 통각과민의 통각점수)을 줄였다. 이러한 봉독의 진통/항염증 효과는 봉독 처치 12일 후에서 21일까지 관찰되었다. 더 나아가 봉독 처치는 adjuvant 주입 3주 후 요부 척수에서의 adjuvant로 인한 Fos 발현을 유의하게 억제시켰다. 마지막으로, 봉독을 족삼리에 주입한 것은 보다 원위부의 비경혈에 봉독을 주입한 것에 비해 관절염 통증에 대해 유의하게 보다 큰 진통효과를 나타냈다. 금번 연구는 봉독을 족삼리에 주입하면 Freund's adjuvant로 유발된 흰쥐의 관절염에 있어서 항염증, 진통효과가 있다는 것을 보여준다. 이 결과는 봉독 침술이 류마티스양 관절염의 장기치료에 대한 유용한 대체의학 요법의 가능성이 있다는 것을 제시해준다.

3) 다발성 경화증의 피로에 대한 치료: 신속하고 계통적인 검토[16]

배경 : 다발성 경화증은 환자나 사회 모두에 중요한 문제이다. 치료법은 없으며 증상을 완화시키는 것이 주요 대책이다. 영국에서 다발성 경화증을 앓고 있는 대략 6만명의 환자 중 적어도 2/3가 활동을 심각하게 제한하는 극심한 피로를 경험한다.

목적 : (1) 다발성 경화증에 대한 현재의 치료법과 그 치료법의 증거를 확인한다. (2) 1개 혹은 그 이상의 엄격한 연구에서 탐구된 치료법에 대한 증거를 계통적으로 검토한다. 이것은 그 치료법들의 효용성과 비용 대비 효용을 판단하기 위해서이다.

방법 : 금번 검토작업은 두 단계로 진행되었다. 즉 형식적인 범위 검토(다발성 경화증 환자들에게 사용되는 처치법들의 범위를 평가하기 위한)와 전망이 있는 치료법으로서 확인되었고 또한 임상시험에서 연구된 바 있는(범위 검토에서 확인된) 치료법들에 대한 계통적인 검토이다. 또한 유망하리라고 알려진 치료법의 비용과 비용 대비 효용에 대한 연구도 계통적으로 검토하였다. 범위 검토에서는 1991~1999년 6월 기간에 대해 그리고 계통적 검토에서는 1966~1999년 12월 기간에 대해 MEDLINE이나 EMBASE를 비롯한 전자 database를 검색하였다. 출판물의 참고문헌 목록도 또한 검색하였

고 아직 확인되지 않은 추가적인 사항에 대해서는 전문가들을 접촉하였다.

결과 : 다발성 경화증의 피로에 대한 치료법으로 확인한 처치법으로는 다음과 같은 것들이 있다. (1) 행동 조언. 이것은 초기의 임상적 환자관리에 있어서 주요 요인이며 이것의 효용성에 대한 엄격한 연구는 아직 확인하지 못했다. (2) 약물(amantadine, pemoline, 칼륨채널 차단제, 항우울제). (3) 훈련, 재활, 기구(냉각 조끼, 전자장) (4) 대체 요법(봉독, cannabis, 침, 요가). 전면적인 계통적 검토에 적합한 요건을 갖춘 것은 amantadine과 pemoline 등 두 약물 뿐이었다.

결과-amatadine의 유효성 : 1개의 평행시험, 3개의 교차시험을 확인하였으며 이들 연구와 관련된 다발성경화증 환자는 총 236명이었다. 이들 연구는 모두 편견에 노출되어 있었고 위약보다는 amantadine을 지지하는 양상을 보였지만 이러한 관찰사항의 타당성과 임상적 의미에 대해서는 상당한 불확실성이 있다. 민감도 분석상 가정을 달리 하였을 때 이익의 양상은 상당히 약화되었다.

결과-pemoline의 유효성 : 1개의 평행시험, 1개의 교차시험을 확인하였으며 이들 연구와 관련된 다발성경화증 환자는 총 126명이었다. 두 연구 모두 편견에 노출되어 있었다. 전반적으로 위약보다 pemoline을 지지하는 경향은 없었으며 pemoline의 부작용에 대한 보고가 훨씬 많았다.

결과-보건 경제 분석 : amantadine과 pemoline의 약가는 중등도이다.(각각 200, 80 파운드) 계통적 검토에서 경제적 평가는 확인할 수 없었으며 이 검토대상이었던 자료들은 비용 대비 효용의 모델을 만들기에 충분치 않았다.

결론 : 다발성 경화증 환자나 임상가, 혹은 정책결정자들이 현재 제공되는 여러 치료법을 어떻게 활용할 지 관련정보를 기초로 하여 올바른 판단을 하기에는 증거가 불충분하다. 다만 amatadine은 다발성 경화증에 있어서 피로를 경감시키는 효능이 어느정도 입증되어 있는 것으로 보인다. 하지만 일부 환자만이 이 약물의 혜택을 볼 수 있으며 또한 그 중에서도 일부만이 이 약물을 장기간 복용할 수 있을 것이다.

결론-연구에 대한 제안 : 피로가 빈발하고 정도가 심하며 큰 영향을 가지고 있고 또한 참고할 만한 연구자료 혹은 진행되는 연구가 빈약하다. 때문에 새로운 연구는 긴급히 또한 우선적으로 진행되어야 할 것으로 보인다. 다발성 경화증 환자, 임상가, 그리고 정책결정자들은 엄격한 연구에 참여하도록 격려하면서 서로 협력하여 필요한 증거를 최대한 빨리 수집하여야 한다. 이 보고서에서 깊이 다룬 두 약물에만 연구가 국한되어서는 안된다. 범위 검토(위의 내용 참고)에서 확인된 모든 처치법이 고려되어야 하며, 다발성 경화증의 피로에 내재한 병리기전에 대한 기초과학적 연구도 고려되어야 한다.

4) 비비만형 당뇨병 생쥐에서의 膵島炎과 인슐린의 존성 당뇨병에 대한 BCG, 림포톡신, 봉독의 효과[17]

BCG, 림포톡신(LT), 봉독(BV) 등이 비비만형(NOD) 생쥐에 있어서 췌도염과 당뇨병의 발병을 방지할 수 있는지 알아보기 위하여 ICR 24마리와 NOD 96마리에 있어서 당뇨병의 발병율과 췌도염의 중증도를 평가하였다. NOD 생쥐를 대조군, BCG-, LT-, BV-처치군으로 무작위로 나누었다. BCG는 6주령에 1회 처치하였고 LT는 4주령에서 10주령에 걸쳐 1주 3회씩 처치하였으며 BV는 4주령에서 10주령에 걸쳐 1주 2회씩 처치하였다. 당뇨는 대조군에서는 18주령에서 시작하였으며 BCG군에서는 24주령, LT- 혹은 BV-처치군에서는 23주령에서 시작하였다. 25주령에서의 당뇨 누적발병율은 대조군, BCG-, LT-, BV-처치군 NOD생쥐에서 각각 58, 17, 25, 21%였다. 췌도염의 발병율과 중증도는 BCG, LT, BV 처치에 의해 감소하였다.

결론적으로, 이상의 결과를 보면 NOD 생쥐에서 BCG, LT, BV를 조기에 처치하면 췌도염, 당뇨의 발병시기와 누적발병율을 억제하는 것으로 생각된다.

5) 관절염 치료에 있어서의 독, 구리, 아연[18]

이 논문은 관절염 치료에 있어서 독, 구리, 아연의 활용에 대해 논의한다. 저자는 항염증 약물요법에서의 독사, 벌, 개미 독 등 천연성분이 환자의 증상을 경감시키는 데에 도움을 줄 수 있는지를 판단하기 위하여 독사, 벌, 개미 독의 효용과 역사를 검토하였다. 동과 구리에 대한 연구를 보면 치료에 유익하다는 내용을 접할 수 있으나 아직 이러한 원소가 관절염을 치료하는 데에 잠재적으로 어떤 역할을 하는지에 대한 확고하게 일치된 의견은 없다.

6) 봉독 중독으로 인한 개 2마리에서의 2차적 면역-매개성 출혈성 빈혈[19]

독사, 벌, 개미 독 개 2마리에서 봉독 중독에 이은 2차적 면역-매개성 출혈성 빈혈이 나타났다. 임상적 증상으로는 무기력, 혈뇨, 운동실조, 발작 등이 있었다. 개 1마리는 사망하였다. 임상병리적으로는 비재생성 빈혈, 구상적혈구증, Coombs' 테스트 양성, 잠혈뇨 등이 관찰되었다. 치료로는 피질 스테로이드의 면역억제성 용량 투여와 지지적 처치 등이 있었다. 생존한 개는 처음에는 피질 스테로이드에 반응하였으나 용량을 줄였을 때 용혈이 재발되었다. 용혈은 피질 스테로이드를 계속하여 투여하여 해소되었다. 봉독에는 히알루로니다제, 히스타민, 헤모라이신 등 독성 작용과 용혈성 작용을 일으키는 성분이 함유되어 있다. 용혈성 빈혈이 발생한 개에서 다른 원인을 배제할 수 있고 벌에 노출되었음을 아는 경우에는 봉독 중독을 고려해야 한다.

7) 멜리틴은 분비성 포스포리파제 A2에 결합하며 그 효소활성을 억제한다[20]

합성 멜리틴은 봉독, 蛇毒, 牛膵, 류마티스 관절염 환자의 활액 등 여러 분비성 포스포리파제 A2 (PLA2)의 효소활성을 기질에 관계없이(즉 [14C]-phosphatidylcholine 혹은 phosphatidylethanolamine vesicle과 [3H]-oleic acid로 표지된 대장균) 억제하였다. Lineweaver-Burk 분석에 의하면 멜리틴은 봉독 PLA2의 비경쟁적 억제제였으며 Vmax를 200에서 50units/min/mg 단백질로 변화시켰다. Km은 변화가 없었다(0.75몰). 멜리틴은 30:1 몰 비율(멜리틴:효소)에서 정제된 봉독 PLA2 활성을 대략 50% 억제시켰다. 효소동력학이 PLA2-멜리틴 상호작용을 나타내었으므로 멜리틴-sepharos 친화성 컬럼을 사용하여 PLA2를 인체 혈장으로부터 분리하였다. 더 나아가 효소-관련 측정법을 개발하여 생물 체액에서의 PLA2 활성을 avidin-peroxidase 그리고 biotinylated mellitin으로 코팅된 ELISA plate를 이용하여 정량하였다. 우리가 관찰한 사항들은 잠재적으로 치료적 의의를 가질 뿐만 아니라 PLA2의 분리정제에 대한 간편한 기초를 제공해 준다.

8) 막공격복합체와 다른 구멍 형성 독소에 의한 시험관내 인간 류마티스양 활액 세포 자극: 세포활성화에 있어서 칼슘의 역할[21]

배양된 인간 류마티스양 활액 세포(HRSC)dp 대한 치사량이 아닌 다양한 구멍 형성 물질의 효과를 조사하였다. 비치사량의 보체 막공격과 비치사량의 멜리틴, perforin, ionomycin 등은 모두 HRSC에서의 프로스타글란딘 E2(PGE2)의 이상성 분비를 일으켰다. 초기의 분비는 1시간 내에 일어났고 2차의 대량 분비는 4시간 이후에 시작하여 24시간 이상 지속되었다. 체포외 칼슘을 제거하면 모든 조건에서의 비치사성 자극에 의한 PGE2의 분비를 차단하였다. G단백 활성을 조정하면 비치사량의 막공격복합

체(MAC)에 의한 2차 분비를 10(6)세포수당 800ng PGE2에서 10(6)세포수당 300ng으로 줄였다. MAC의 비치사성 용량은 또한 24시간에 걸쳐 HRSC로부터의 인터루킨-6(IL-6) 분비를 일으켰고 10(6)세포수당 200ng이었던 배경수준에 비해 24시간 시점에 10(6)세포수당 550ng에 이르렀다. 비치사성 보체 막공격 이후에 측정할 만한 IL-1 알파의 분비는 발견되지 않았다. 이상의 결과는 MAC가 류마티스양 관절염과 관련된 염증을 유도하는 개시 매개물로서 역할을 한다는 것을 보여준다.

9) 류마티스양 관절염 활액 포스포리파제 A2 활성화 단백질(PLAP)는 인간 호중구의 탈과립과 과산화물 이온 생산을 자극한다[22]

류마토이드 관절염은 과량의 eicosanoid가 생산되는 특징이 있으며 eicosanoid 생산에 있어서는 포스포리파제 효소가 속도제한 단계이다. 우리는 과거에 류마티스양 관절염 환자로부터 얻은 세포는 과항진된 포스포리파제 A2 효소활성을 나타낸다는 것을 증명한 바 있다. 최근 우리는 PLAP라는 포스포리파제 A2 활성화 단백질을 류마티스양 활액에서 분리하였다. 이 새로운 인간 단백질은 봉독의 포스포리파제 활성화 단백질인 멜리틴과 생화학적, 항원성 특성이 유사하다. 멜리틴은 호중구의 탈과립과 과산화물 형성을 유도한다고 알려져 왔고 또한 리소좀 효소가 풍부하게 분비되는 것과 과산화물은 류마티스양 관절염의 병리발생과 관련이 있다고 알려져 왔기 때문에 이러한 호중구의 기능을 일으키는 PLAP의 역할을 조사하였다.

Ⅲ. 고 찰

PubMed Database에서 venom과 함께 autoim - mune disease, immune regulation, rheumatoid arthritis 혹은 multiple slcerosis 등을 검색어로 한 결과 각각 16편, 10편, 13편, 4편이 검색되었는데 이 중 초록이 확인 가능하고 봉독요법의 임상응용과 관련있는 9편을 검토하였다. 봉독의 임상응용과 관련없거나 혹은 봉독의 탈감작요법적 활용에 대한 논문들은 검토대상에서 제외되었다.

봉독은 관절염 치료법의 하나로 거론되어 왔는데[18] 류마티스양 관절염 동물모델에서의 통증과 염증을 감소시키는 작용이 있는 것으로 보고되었고 특히 경혈에의 자극은 비경혈에의 자극에 비해 유효한 효과를 나타내는 것으로 나타났다.[14,15] 또한 자가면역과 관련있는 인슐린의존형 당뇨병 동물모델에 있어서 봉독은 췌도염, 당뇨의 발병시기와 누적 발병율을 억제하였는데[17] 이것은 봉독이 투여됨으로써 면역계에 대한 자극을 통해 면역반응의 양상에 변화가 나타났기 때문으로 이해할 수 있다.

다발성 경화증의 치료법으로 봉독이 논의의 대상이 되고 있기는 하지만[5,6] 아직 봉독의 효용을 평가할 만한 증거는 수집되지 않은 상태이다.[16]

봉독이 면역반응으로 매개되는 것으로 보이는 용혈성 빈혈을 야기하는 것이 관찰되기도 했다.[19] 봉독의 성분 중 포스포리파제 A2는 대표적인 항원이며 과민성을 유발하는 물질인데,[23] mellitin이 이것을 억제시킨다는 보고가 있었던 반면[20] 류마티스양 관절염 환자에서는 포스포리파제 A2의 활성이 과항진되어 있는데 mellitin이 이것을 더욱 자극하고 프로스타글란딘 E2의 분비를 유도하며 호중구의 탈과립과 과산화물 형성을 유도한다는[21,22] 연구도 있었다. 즉 봉독이 빈혈을 야기하거나 과산화물을 형성하고 염증을 악화시키는 현상이 관찰되기도 하여 봉독의 면역조절, 염증억제 기전이나 작용에 대해서는 아직 분명한 증거나 해명이 되지 않았음을 알 수 있다.

Pubmed 검색을 통해 아직 봉독요법의 임상시험이나 치료기전에 대한 과학적인 증거가 충분히 확

보되지 못했음을 확인할 수 있다. 특히 임상시험 연구는 1편도 검색되지 않았다. 봉독요법의 임상적 효용이 전통적 임상경험에 의해 알려져 있기는 하지만 그 과학적 근거를 확보하고 그에 기반하여 임상치료효과를 높일 수 있는 적응질환과 치료방법을 개발하기 위해서는 치료기전에 대한 기초과학적 연구와 함께 임상시험 연구가 시급히 필요하다고 생각된다.

Ⅳ. 결 론

봉독요법의 자가면연질환에 대한 연구경향을 파악하기 위하여 PubMed Database를 검색한 결과 다음의 결론을 얻었다.

1. 봉독은 류마티스양 관절염 동물모델에서 염증, 통증을 억제시킨다.

2. 봉독은 인슐린의존성 당뇨병 동물모델에서 췌도염, 당뇨발병을 억제시킨다.

3. 다발성 경화증의 봉독요법은 논의되고는 있으나 아직 평가할만한 증거는 제시되지 않았다.

4. 봉독의 면역조절, 염증억제 기전이나 작용에 대해서는 아직 결론이 불분명하다.

5. 자가면역질환 등에 대한 봉독을 응용한 치료법 개발을 위해서는 기초연구와 함께 임상시험에 의한 증거의 확보가 시급히 요구된다.

Ⅴ. 참고문헌

1. Zlotkin E. The Role of Hymenopterous Venom in Nature. In: Mizrahi A, Lensky Y. Bee product. New York:Plebum press. 1996:185
2. Simics M. Bee Venom. Richmond, B.C.: Apitronic publishing. 1994:21
3. 인창식, 고형균. 봉독요법에 대한 한의학 최초의 문헌기록: 마왕퇴의서의 봉독요법 2례. 대한침구학회지. 1998;15(1):143-147
4. Janeway CA, Travers P, Walport M, Capra JD. Immunobiology. New York: Elsevier Science Ltd/Gerland Publishing. 1999:504
5. 이재동. 봉독요법-임상활용방법을 중심으로. 대한한의학회지. 2000;21(3):3-8
6. Cerrato PL. A therapeutic bee sting? RN. 1998;61(8):57-58
7. Zurier RB, Mitnick H, Bloomgarden D, Weissmann G. Effect of bee venom on experimental arthritis. Ann Rheum Dis. 1973;32:466-470
8. Chang YH, Bliven ML. Anti-arthritic effect of bee venom. Agents and Actions 1979;9:205-211
9. 김태우, 고형균, 박동석, 이재동. PubMed 검색을 이용한 관절염 관련 봉독 연구에 대한 고찰. 대한침구학회지. 2001;18(5):164-178
10. 윤형석, 이재동, 이윤호. 암관련 봉독 연구에 대한 고찰-PubMed를 이용한 Medline 검색. 대한침구학회지. 2000;17(4):69-78
11. 윤형석, 김용석, 이재동. 통증관련 봉독 연구에 대한 고찰. 대한약침학회지. 2000;3(1):157-175
12. 이홍석, 고형균, 김용석, 박영배, 김창환, 강성길. MEDLINE에서 검색한 봉독과 면역에 대한 고찰. 경희한의대논문집 1997;20(1

)353-366

13. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query/static/overview.html
14. Lee JH, Kwon YB, Han HJ, Mar Wc, Lee HJ, Yang IS, Beitz AJ, Kang SK. Bee venom pretreatment has both an antinociceptive and antiinflammatory effect. J Vet Med Sci. 2001;63(3): 251-259
15. Kwon YB, Lee JD, Lee HJ, Han HJ, Mar WC, Kang SK, Beitz AJ, Lee JH. Bee venom injection into an acupuncture point reduces arthritis associated edema. Pain. 2001;90(3):271-80
16. Branas P, Jordan R, Fry-Smith A, Burls A, Hyde C. Treatment for fatigue in multiple sclerosis: a rapid and systemic review. Health Technol Assess. 2000;4(27):1-61
17. Kim JY, Cho YW, Jang EC, Park SY, Kim EJ, Lee SK. Effects of BCG, lymphotoxin and bee venom on insulitis and development of IDDM in non-obese diabetic mice. J Korean Med Sci. 1999;14(6):648-652
18. Caldwell JR. Venoms, copper and zinc in the treatment of arthritis. Rheum Dis Clin North Am. 1999;25(4):919-928
19. Noble SJ, Armstrong PJ. Bee sting envenomation resulting in secondary immune-mediated hemolytic anemia in two dogs. J Am Vet Med Assoc. 1999;214(7):1026-1027, 1021
20. Saini SS, Peterson JW, Chopra AK. Mellitin binds to secretory phospholipase A2 and inhibits its enzymatic activity. Biochem Biophys Res Commun. 1997;238(2):436-442
21. Daniels RH, Williams BD, Morgan BP. Human rheumatoid synovial cell stimulation by the membrane attack complex and other pore-forming toxins in vitro: the role of calcium in cell activation. 1990;71(3):312-316
22. Bomalaski JS, Baker D, Resurreccion NV, Clark MA. Rheumatoid arthritis synovial fluid phospholipase A2 activating protein(PLAP) stimulates human neutrophil degranulation and superoxide ion production. Agents Actions. 1989;27(3-4):425-427
23. Blaser K, Carballido J, Faith A, Crameri R, Akdis C. Determinants and mechanisms of human immune response to bee venom phospholipase A2. Int Arch Allergy Immunol. 1998;117(1):1-10