

원저

關節炎 관련 蜂毒 연구에 대한 문헌적 고찰

조남훈 · 강성길 · 이재동

경희대학교 한의과대학 침구학교실

Abstract

Review of article about bee venom and arthritis

Cho Nam-hun, Kang Sung-keel and Lee Jae-dong

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

Background and Objectives : Bee venom therapy is a new acupuncture therapy using both acupuncture effect and a medical effect that the biochemical peculiar material affects body. The bee venom therapy is efficacious of injecting region of disease and acupoint with extracting bee venom from bee and processing it. There have been more than 20 dissertations in Korea about bee venom and the bee venom research has actively been carrying done in other countries such as US, China, Russia, Northern Europe since 1980s. This paper is to understand the trend of arthritis and bee venom, and will be contributed to further bee venom study by analyzing local and international theses.

Material and Method : This paper is reported by analyzing the dissertations regarding arthritis and bee venom of Korea and other countries and referencing PubMed. The reference terminology is as follows. bee venom, bee venom therapy, apitoxin, apitherapy, bee sting, bee sting therapy, arthritis, rheumatoid, rheumatic arthritis and so on.

Results and Conclusions : The following result have been obtained.

1. Bee venom has an effect on both in vivo and in vitro of arthritisthis with suppressing inflammation, fever and pain.
2. Occasionally bee venom may induce either pain or inflammation.
3. Bee venom induces acute pain in healthy condition, while it suppresses inflammation and pain in regional inflammation state.
4. Bee venom may either induce or suppress pain and inflammation according to the used dosage.

· 접수 : 2003년 9월 9일 · 수정 : 2003년 9월 12일 · 채택 : 2003년 9월 20일
· 교신저자 : 이재동, 서울특별시 동대문구 회기동 1번지 경희대학교 한방병원 침구과
Tel. 02-958-9208 E-mail : ljdacu@khmc.or.kr

Key Words: Bee Venom, arthritis, antiinflammation, analgesic

I. 서론

봉독약침요법은 꿀벌의 독낭에 들어있는 봉독을 추출, 가공하여 질병과 유관한 부위 및 혈위에 주입함으로써 자침효과와 봉독의 생화학적 특이물질이 인체에 미치는 약리작용을 동시에 이용한 신침요법의 일종이다^{1),3),4)}. 국내에는 이미 20여편 이상의 봉독관련 논문이 나와 있으며, 외국에서도 미국, 중국, 러시아, 북유럽 등 여러 국가에서 봉독에 대한 연구가 활발히 이루어지고 있다. 본 논문에서는 봉독과 관절염에 관한 국내외 논문만을 분석함으로써 관절염과 관련한 봉독에 대한 연구 동향을 파악하고 앞으로의 방향성을 모색하고자 한다.

80년대 이후 발표된 봉독과 관절염과 관련된 국내 논문과 국외 논문, 그리고 internet의 PubMed의 검색을 통한 논문을 분석하여 이에 보고하는 바이다. Internet 검색어는 bee venom(bee venom therapy, apitoxin, apitherapy, bee sting, bee sting therapy)와 arthritis(rheumatoid, rheumatic arthritis)으로 하였다.

II. 본론

논문은 총 29편인데, 이를 크게 분류하면 5가지로 나눌 수 있는데, 첫째는 봉독에 대한 기존 연구에 대한 논문들이고, 둘째는 봉독 성분을 연구한 논문들

이고, 셋째는 관절염을 유발시켜 한 연구한 논문들(in vitro)이고, 넷째는 관절염 환자를 대상으로 연구한 논문들(in vivo)이다. 그리고 나머지 다섯째는 기타 논문들이다.

1. 봉독에 대한 기존 연구에 대한 논문들

1) 봉침에 대한 고찰³⁾

벌에 대한 연구는 Swanmerdam(1637~1685)에 의해 시작되었다. 봉침이 치료법으로 사용된 것은 약 2000년 전부터 이루어졌다. 꿀벌은 곤충 분류학상 Hymenoptera Apidas에 속하고 꿀벌과에 속하는 곤충으로 종류는 무려 2000여종이나 알려져 있지만 이들의 종류는 ① 인도쇠대종(Apis dorsata) ② 인도쇠소종(Apis florea) ③ 동양종(Apis india) ④ 서양종(Apis mellifera) 등이다. 이중 봉침요법에 사용되는 벌침은 서양종을 기본으로 하고, 그중에서 대개 일벌만을 사용한다.

2) Bee venom and adjuvant arthritis²⁵⁾

Melittin이 IL-1의 대식세포 생산을 억제한다는 생체의 실험이 생체내에서도 입증되었다.

3) Bee venom and arthritis²⁷⁾

Kourounakis(1984) 등은 처음으로 관절염 동물 모델 실험에서 봉독이 효과가 있다는 것을 밝혔다. 또한 200 μ g/paw의 용량을 사용하여 관절염 진행을 억제한다고 하였다. 최근 연구에 의하면 10 μ g/ml로 인체의 다형핵 백혈구에 치명적이지만, 1회 2 μ g/ml의 봉독이 중성구의 superoxide 생성을 억제한다는 것을 알았다.

4) Honeybees and arthritis : sharpening perspective on a sticky issue²²⁾

Altman, Schultz, Brown 등은(1984)은 개미에서 추출한 정제(Pseudomyrmex sp.)로 30명의 환자를 6개월 동안 치료한 결과 관절통, 관절부종 등에 있어 의미있는 개선이 있음을 발견하였다. Kourounakis와 Yiangou 등은 꿀벌독은 adjuvant 관절염을 억제하고 벌침은 adjuvant 관절염을 억제하고 봉독은 B세포, T세포 반응을 줄이고, 봉독은 interleukin-1과 interleukin-2 생산을 억제하고, 봉독은 adjuvant 쥐에서의 mitogen과 IL-2 반응을 줄인다고 하였다.

5) Bee venom therapy of arthritits²⁸⁾

Zurier 등(1973)은 adjuvant 관절염에 봉독 전체는 부신을 자극함으로써 효과가 있지만, 봉독의 일부 성분(phospholipase A, mellitin, Apamin)은 효과가 없다고 하였다.

2. 봉독 성분을 연구한 논문들

1) 봉침에 대한 고찰³⁾

봉독의 구성성분은 peptides, enzymes, physiological active amines, nonpeptide components 등으로 되어 있다.

(1) Enzyme ① Phospholipase A₂ ② Hyaluronidase ③ Acid phosphomonoesterase ④ α-D-glucosidase ⑤ Lysophospholipase

(2) Peptide Components ① melittin ② Apamin ③ MCD Peptide(Peptide 401)

(3) Nonpeptide Components ① Histamine ② Dopamine ③ Noradrenaline

2) Bee venom melittin blocks neutrophil O₂⁻ production²⁶⁾

이 연구에서는 사람의 중성구의 superoxide(O₂⁻)와 hydrogen peroxide 생산에 대한 봉독의 효과를 연구했고, 잠재성이 있으며 독성이 없고 용량에 비례하는 생산 억제를 한다는 것을 알아냈다. 그 기전은 봉독의 주성분인 melittin(50~70%)의 calmodulin과 높은 결합력인 것으로 보여진다.

3) Adolapin—a newly isolated analgetic and anti-inflammatory polypeptide from bee venom²⁴⁾

Adolapin은 writhing test(ED50-0.016mg/kg)와 Randall-Sellito test(ED50-0.013mg/kg)에 의해 진통의 효과가 있다는 것이 입증되었고, carrageenan, prostaglandin으로 유발된 쥐의 뒷다리 부종과 다발성 관절염에 대해서도 항염증 작용이 현저한 것으로 나타났다. Adolapin의 효과는 prostaglandin 합성계를 억제하는 능력에 기인하는 것 같다.

4) Letter : An anti-inflammatory peptide from bee venom¹²⁾

봉독에는 항염증작용이 있는 peptide 401이 극히 소량이 있지만, 독성이 강하여 치료적 사용으로는 적합하지 않은 phospholipase-A, melittin, apamin 등이 다량 함유되어있다. 봉독으로 인한 치료적 효과는 대부분 체내에서 생성되는 corticosteroid의 방출과 관련이 있다.

5) Melittin binds to secretory phospholipase A2 and inhibits its enzymatic activity²³⁾

합성 melittin은 sPLA2(secretory phospholipase A2)의 효소 활성을 억제하는데, PLA2는 봉독과 뱀독, 류마티스 관절염 환자의 활액 등에서 얻어진다. Lineweaver-Burk 분석에서 보면 melittin은 봉독

PLA2의 비경쟁적 억제제이다. Melittin은 30 : 1의 비율(melittin : enzyme)에서 정제된 봉독의 PLA2 활성을 대략 50%를 억제하였다.

3. 관절염을 유발시켜 한 연구한 논문(*in vitro*)

1) The water-soluble fraction of bee venom produces antinociceptive and anti-inflammatory effects on rheumatoid arthritis in rats¹⁸⁾

본 논문에서는 봉독약침의 항염, 진통작용을 가져 오는 봉독의 수용성 분획을 분석하기 위하여 봉독을 수용성 분획(BVA)와 에틸아세테이트 가용성 분획(BVE)으로 분리했다.

Freund adjuvant으로 류머티스 관절염을 유발시킨 실험모델에서 경혈점에 BVA를 피하주사(0.9mg/kg/day)한 결과 발의 부종과 방사선 소견상 변화를 현저하게 감소시키는 것을 확인할 수 있었다. 또한 류마티스 관절염에 의해 증가되는 혈청 interleukin-6의 수치가 정상 정도로 감소되었다. 최종적으로는 BVA 치료군은 adjuvant 투여 3주 후부터 척수속에 나타나는 adjuvant로 유발된 fos 발현도 유의하게 억제시켰다. 이에 반해 BVE 치료군(0.05mg/kg/day)은 류마티스 관절염에 대한 항염, 진통작용이 관찰되지 않았다. 결론적으로 봉독 중 수용성 분획성분(BVA)이 류마티스 관절염에 대한 항염, 진통 작용을 가진다는 것을 알 수 있다고 하였다.

2) Bee venom injection into an acupuncture point reduces arthritis associated edema and nociceptive responses¹⁹⁾

만성 관절염을 유발시킨 동물의 경혈점(Zusanli acupoint)과 비경혈점 부위에 각각 봉독을 주사하여 그 진통 작용을 비교, 평가하고자 실험을 실시하였

다. Freund adjuvant에 의해 유발된 발의 부종에 봉독(1mg/kg/day, 피하주사)을 적용한 결과, 부종현상과 통증정도도 뚜렷하게 감소하였다. 진통 효과는 봉독 투여 후 12일, 최대 21일까지 지속적으로 관찰되었다. Adjuvant 주사 3주 후에 척수에 나타나는 fos 면역반응체들도 봉독 투여로 그 발현이 감소되었다. 관절염의 통증에 대해 경혈점에 봉독을 주사하는 봉독약침은 비경혈점에 대한 봉독주사에 비해 월등한 진통효과를 나타냈다고 하였다.

3) Bee venom, adjuvant induced disease and interleukin production¹⁵⁾

봉독 치료한 쥐의 비장세포에서의 생체의 유사분열 반응과 interleukin 생산이 대조군과 비교하여 상당히 감소되었다. 이러한 결과는 생체 내에서 봉독의 치료는 대식세포에 의한 IL-1의 생산에 직접적인 영향을 준다는 가정이 나온다.

4) Effect of honeybee(*Apis mellifera*) venom on the course of adjuvant-induced arthritis and depression of drug metabolism in the rat¹⁴⁾

Lewis rat에서 mycobacterium butyricum으로 유발된 관절염을 억제하는 봉독의 효능에 대해서 연구하였다. 하루에 kg당 봉독 2mg은 24일간 주사하면서 좌우 뒷발의 부종 감소와 heme 대사로 유발된 관절염을 조사하였다. 그 결과 봉독이 일차, 이차 염증 반응을 억제시켰지만 완전히 없애지는 못했다. 봉독이나 adjuvant는 간의 δ -aminolevulinic acid의 synthase, porphyrin 함유물, 혹은 ferrochelatase 활동에 영향이 없었다. 그러나 관절염 치료와 관련된 cytochrome P-450과 ethylmorphine N-demethylase와 benzo[a]pyrene hydroxylase의 관련 효소 활성은 현저하게 억제되었다. 이외는 대조적으로 두가지 모두에서 hepatic microsomal heme

oxygenase 활성의 증가를 가져왔다. Adjuvant로 처리하고 나서 봉독을 치료받은 쥐는, 어느 한가지 항원이 실험동물에 주어졌을 때 관찰되는 것과 비슷한 크기의 heme 대사에서의 변화를 보여주었다. 이것은 hepatic microsomal enzymes의 변화를 유발하는 면역체계의 동요의 가능성을 강하게 시사한다.

5) 봉독약침이 제2형 콜라겐유도 관절염에 미치는 영향⁶⁾

제2형 콜라겐(type II collagen ; CII)을 이용한 실험모델로 류마티스 관절염과 유사한 관절염(collagen induced arthritis ; CIA)이 유발하였다. 족삼리에 봉독약침을 처치한 후 관절염 발생률, 평균 관절염 지수, 관절염이 생긴 평균 다리 수와 TNF- α (tumor necrosis factor- α)와 IL-1 β (interleukin-1 β)의 측정 및 조직검사를 하였다. 봉독약침군은 20마리의 쥐에 동결 건조된 우형 제2형 콜라겐과 complete Freund adjuvant 혼합액 50 μ l를 2주 동안 2회에 걸쳐 주입하여 관절염을 유발하게 하였다. 봉독약침군(10마리)에 5회에 걸쳐 족삼리에 100 μ l를 약침자극하였고, 대조군은 생리식염수 100 μ l를 주입하였다. 실험의 결과는 관절염 발생률과 평균 관절염 지수는 봉독약침군이 8주째부터 유의성 있는 감소를 나타냈다. 관절염이 생긴 평균 다리 수는 봉독약침군이 대조군에 비해 7주째부터 유의성 있는 감소를 나타냈다.

6) Anti-arthritis effect of bee venom¹³⁾

봉독의 피하주입은 용량에 따라 carrageenan으로 유발된 rat 발의 부종과 관절염의 진행을 억제시켰다. 완전한 Freund adjuvant 주사 전날 혹은 그날, 피하로 봉독을 한번 사용했을 때 다발성 관절염의 진행을 효과적으로 억제시켰다. 봉독은 질병 유발 항원 주입과 함께 섞어서 주입했을 때 가장 효과적인 것으로 판명되었다. 이것을 설명하는 두가지의 기전은

(1) 항원경쟁에 의한 면역의 대체, (2) corticosteroid나 아직 모르는 어떤 기전에 의한 항염반응이다.

7) 봉독약침요법의 항염 작용에 관한 실험적 연구⁴⁾

생쥐와 흰쥐에서 腎俞穴를 선택하여 각 농도별 봉독약침액을 피하 주입하여 carrageenin 유발 급성부종에 대한 항염작용은 1군을 6마리로 하여 생쥐에 봉독약침액 0.5mg/kg 및 1mg/kg을 각각 피하주입한 다음 30분 후에 1.0% carrageenin 20 μ l/mouse를 생쥐의 後肢足趾에 피하주입하여 염증을 유발시켰다. Carrageenin유발 급성부종에서는 봉독약침액 1.0mg/kg 처치군에서, Adjuvant 관절염에서는 봉독약침액 5.0mg/kg 및 1.0mg/kg 처치군에서, 백혈구 유주에서는 봉독약침액 5.0mg/kg 및 1.0mg/kg 처치군에서, 모세혈관 투과성 항진에 대해서는 봉독약침액 1.0mg/kg 처치군에서, 초산법에 의한 통증에 대해서는 봉독약침액 5.0mg/kg 및 1.0mg/kg 처치군에서, 열판법에 의한 통증에 대해서는 1.0mg/kg 처치군에서, Trysin 효소활성에 대해서는 봉독약침액 0.25mg/kg, 0.5mg/kg 및 1.0mg/kg 처치군에서, 적혈구 가열 용혈에 대해서는 봉독약침액 0.25mg/kg, 0.5mg/kg 및 1.0mg/kg 처치군에서 각각 유의한 효과가 있었다.

8) 봉독요법이 흰쥐의 슬관절 염증성 부종에 미치는 영향⁷⁾

흰쥐 6마리를 하나의 군으로 하여 대조군, 아시혈 동독주입군, 건축족삼리 봉독주입군으로 나누었다. 아시혈은 슬관절염을 유발시킨 염증성 반응이 일어난 곳으로 한다. 각군에 1% carrageenin solution 0.1ml/rat을 우측 슬관절 부위에 피내주사하여 부종을 유발하였다. 이후 처치법 I에서는 1시간 후, 24시간 후 2차례 0.1% 봉독액 0.1ml를 주입하였고, 처치법 II에서는 48시간 후, 72시간 후 2차례에 걸

쳐 0.1 봉독액 0.1ml를 주입하였다.

혈액중 백혈구수는 처치법 I, II의 아시혈봉독주입군과 건측 족삼리 봉독주입군에서 감소가 나타났다. 혈액중 적혈구수는 처치법 I, II의 아시혈봉독주입군에서 증가가 나타났다. 혈중 Hemoglobin치는 처치법 I, II의 아시혈봉독주입군과 건측 족삼리 봉독주입군에서 증가가 나타났다. 혈중 Hematocrit치는 처치법 I의 아시혈봉독주입군과 건측 족삼리 봉독주입군에서 증가가 나타났고, 처치법 II의 아시혈봉독주입군에서 증가가 나타났다. 혈중 ASO titer는 처치법 I의 아시혈봉독주입군에서 감소가 나타났다. 처치법 II의 아시혈봉독주입군과 건측 족삼리 봉독주입군 모두에서 감소가 나타났다.

9) Bee venom pretreatment has both an antinociceptive and anti-inflammatory effect on carrageenin-induced inflammation²⁰⁾

이 논문은 정상 상태에서는 봉독이 급성 통증을 일으키지만 국소적 염증 상태에서는 항염과 진통의 작용을 한다는 가설을 시험하기 위해 고안되었다. 이 실험은 급성적인 발의 부종과 열을 유발하는 carrageenan 대한 봉독 전처리의 효과를 평가하기 위해 디자인되었다. 또한 말초 염증에 의해 유발된 척수의 fos expression을 양적으로 분석하였다. 정상 동물의 뒷다리에 봉독을 피하주입하는 함으로, 인지할만한 동통이나 통각파민 없이, 척수 fos expression의 경미한 증가가 발견되었다. 반대로 carrageenan 주입 전에 봉독 처리를 한 것은 carrageenan 주입에 의해 유발된 발의 부종과 열이 모두를 억제되었다. 게다가, 발의 부종의 변화 비율과 척수에서의 fos positive neuron의 표현 사이에 명확한 상관관계가 있었다. 그러므로 봉독의 전처리는 carrageenan 유도 염증성 동통에 대한 진통과 항염의 효과를 가진다는 결론이 나왔다.

10) 우슬 및 봉독약침이 생쥐의 LPS 유발 관절염의 세포성 면역반응에 미치는 영향¹⁰⁾

Lipopolysaccharide(LPS)로 무릎 관절에 관절염을 유발시킨 생쥐의 양릉천(G₃₄)혈에 봉독약침을 LPS 처치 2일 후부터 2일 간격으로 우측 양릉천혈에 매회 100 μ l씩 총 6회 자극하였다. 실험동물은 생쥐 7마리를 1군으로 하여 아무런 처치를 하지 않은 정상군, 대조군으로는 LPS로 관절염을 유발시킨 관절염 유발군, LPS주시 2일 후부터 2일 간격으로 우슬약침을 자침한 우슬약침자극군과 LPS주시 2일 후부터 2일 간격으로 봉독약침을 자극한 봉독약침자극군으로 분류하였다. 봉독약침자극군은 혈액내 백혈구수가 현저하게 감소하였고, 윤향관절막내 섬유모세포 및 백혈구의 이주와 섬유화가 감소하였고, Common iliac lymph node내 보조 T림파구와 세로독성 T세포 분포가 감소하였고, Common iliac lymph node와 관절활액막내의 대식세포분포도 감소하였다. 또한 관절활액막내의 NK세포, ICAM-1, VCAM-1, IL-1 β , IL-2R분포도 감소하였다.

11) 봉침독요법이 항염, 진통 및 해열에 미치는 효능에 관한 실험적 연구¹⁾

생쥐를 각 군에 6마리씩 하여 대조군, aspirin군, 방풍수침군, 봉침자침군, 봉독주입군으로 나누어 실험하였다. 진통효과는 방풍수침액, 봉침자침군, 봉독주입군 모두에서 나타났다. 소염효과는 aspirin 투여군에서 3시간, 4시간 경과시 현저하게 나타났고, 방풍수침군, 봉독자침군, 봉독주입군 모두에서 4시간 경과시 나타났다. 해열효과는 3시간 경과시 aspirin 투여군, 방풍수침군, 봉침자침군, 봉독주입군에서 나타났고, 4시간 경과시 aspirin 투여군, 봉침자침군, 봉독주입군에서 나타났고, 19시간 경과시에는 봉침자침군만이 나타났다. 치사량 측정에서는 봉독주입량이 증가함에 따라 사망시간이 단축됨을 알 수 있었

다. 생쥐에 대한 봉독의 LD₅₀은 2.0×10⁻²g/kg 내외임을 추측할 수 있었다.

4. 관절염 환자를 대상으로 연구한 논문 (in vivo)

1) The analgesic efficacy of bee venom acupuncture for knee osteoarthritis : a comparative study with needle acupuncture¹⁷⁾

1998년 10월 1일부터 1999년 5월 30일까지 경희대학교 한의과대학 부속한방병원 침구과에 내원하여 슬관절통의 임상조건을 보이고 슬관절염으로 진단되어 치료한 60명의 환자를 대상으로 하여 침치료군과 봉독약침 치료군으로 나누어 치료 효과를 비교 연구하였다. 침치료군은 1일 1회 시행하였으며 유침 시간은 20분, 치료혈은 혈해, 양구, 슬안, 학정, 족삼리, 양릉천, 태충 등을 취혈하였다. 봉독약침 치료군은 0.03%의 봉독액을 각혈에 0.1ml를 주입하고, 총 1ml를 넘지 않았다. 결과는 임상적으로 치료 성적이 양호한 변화가 나타난 경우가 침치료군에서 55.0%인데 비해 봉독약침 치료군에서는 82.5%로 나타났다. 단순방사선 검사상 봉독약침 치료군이 우수한 치료효과를 보였으며 특히 중등도에서 유의성 있는 차이를 나타냈다. 봉독약침 치료군 40례 중 적외선 체열측정시 동심원상의 구조가 깨진 비정상인 경우가 28례였으며 치료 후에는 15례에서 다시 정상 범주로 호전되어 53.5%의 호전율을 보였으며 봉독약침 치료군의 슬관절 전면 적외선 체열 측정상 치료 전 비정상 범주에 있던 환자의 89.5%에서 양호 이상의 치료효과를 나타냈다.

2) 슬관절염에 대한 봉독약침의 임상적 고찰⁵⁾

1998년 10월 1일부터 1999년 5월 30일까지 경희의료원 한의과대학 부속한방병원 침구과에 내원하여 슬관절염으로 진단되어 치료한 60명의 환

자를 대상으로 하여 침치료군과 봉독약침 치료군으로 나누어 치료효과를 비교 연구하였으며, 봉독약침 치료군에 대해서는 슬관절 부위의 적외선 체열 측정을 시행하여 치료 전후에 따른 변화 양상을 관찰하였다. 침치료군은 자침의 심도는 경혈에 따라 10~30mm로 하였고 1일 1회, 20분 유침하였다. 혈해, 양구, 슬안, 학정, 족삼리, 양릉천, 태충 등을 취혈하였다. 봉독약침 치료군은 0.02%의 봉독액을 만들어 사용하였으며, 치료기간은 1주일에 2회 정도 학정, 슬안, 곡천혈 등에 주입하고 총 15회 정도를 치료과정으로 하였다. 임상적 치료 성적은 양호한 변화 이상을 나타낸 경우가 침치료군에서 55.0%인데 비해 봉독약침 치료군에서는 82.5%로 나타났다. 단순방사선 검사상 나타난 중도, 중등도, 경도 모두에서 봉독약침 치료군이 우수한 치료 효과를 보였다. 봉독약침 치료군에서 슬관절부 전면 적외선 체열 측정상 치료 전 비정상 범주에 있던 환자의 89.5%에서 양호 이상의 치료효과를 나타내었다.

3) 퇴행성 슬관절염의 봉독약침 치료 효과에 대한 임상적 관찰⁸⁾

1999년 7월 13일부터 2000년 11월 14일까지 장생한방병원 침구과에 슬관절통으로 주소로 하여 외래치료를 한 환자 중 이학적 검사, X-ray상에 슬관절염으로 진단되어 봉독약침을 시술한 환자 70례를 대상으로 하였다. 시술부위는 압통점, 경결부, 방사선 소견상 이상이 있는 슬관절부위의 요혈(내, 외슬안, 곡천, 학정, 양구 등)을 취혈하였다. 0.025%의 봉독액을 사용하였다. 치료횟수는 1주일에 1~2회하였다. 임상적 치료성적은 슬관절염에 대한 봉독약침 치료 후 우수가 11례(15.7%), 양호 31례(44.3%), 호전 16례(22.9%)로 나타났다. Knee Joint Evaluation Scale에서 치료 전 5.19±17.89에서 치료 후 70.71±15.69점을 나타내었다.

4) 봉독요법의 류마티스성 관절염 치료에 대한 임상적 연구²⁾

1998년 1월부터 1998년 9월까지 미국 류마티즘 학회의 류마티스성 관절염 진단 기준에 근거하여 확실한 류마티스성 관절염으로 진단받았던 10례의 환자를 대상으로 봉독요법을 시행하였다. 성적은 환자 연령은 36.5 ± 7.4 세, 성별분포는 남 : 여가 1 : 4로 나타났다. 치료기간은 3.3 ± 1.3 개월이었고, 치료 횟수는 33.0 ± 14.9 회였다. ESR, CRP는 치료 전에 비하여 감소하였다. 치료 효과는 현저한 호전 2례, 양호 5례, 유효 2례로 유효율 90%로 나타났다.

4. 기타 논문들

1) c-fos Expression in rat lumbar spinal cord during the development of adjuvant-induced arthritis¹¹⁾

Adjuvant 유도도 관절염을 일으킨 rat의 관절염 진행단계에 따른 척수신경의 c-fos를 정량적으로 분석하고자 함이 본 연구의 목적이다. 전 임상단계에는 fos 유사체가 전혀 발견되지 않고 2주째에는 중간 정도, 3주째에는 엄청나게 증가, 회복기말에는 줄어들고 22주가 지나면 처음과 같은 숫자로 돌아갔다. 3주째에 fos 유사 면역반응체들의 분포는 최고치에 이르고 통각 과민성도 갑자기 나타났다. 또한 L3, L4 척수 분절에서 fos 유사체의 분포가 최고를 이루었다. L3, L4 분절에서도 특히 후각경(55%)과 전각경(35%)쪽의 분포가 superficial laminae나 nucleus propius쪽보다 훨씬 높았다. 위 수치들은 만성염증에 의해 야기되는 c-fos의 출현은 표면쪽보다는 안쪽면에 밀집되는 것과 fos 양성 세포들의 숫자는 행동학적 연구와도 관련이 있다는 것을 보여 준다. 따라서 만성염증성 통증에 있어 fos 유사 면역반응체들이 진통제나 항염제와 같은 약리학적 화합물의 효능을 연구하는데 좋은 지표가 되리라 생각된다.

2) The bee venom test : a new tonic-pain test²⁹⁾

지속적 통증을 연구하기 위한 동물시험에 적용할 수 있는 새로운 시험법을 소개하고자 함이 본 연구의 과제이다. 첫째, rat의 뒷다리에 봉독을 양을 증가시키면서 피하주사하여 통증반응과 부종이 발생시켰다. 둘째, 통증반응에 대한 morphine과 aspirin의 작용을 연구했다. 마지막으로 봉독과 formaline의 동시투여에 의한 반응을 살펴보았다. 봉독을 피하주사한 후 국소적 염증 및 10분에서 1시간 이상까지 계속되는 지속성 통증이 발생했고 3시간에서 48시간 이상까지 계속되는 뚜렷한 부종 증상이 나타났다. 투여량의 증가에 따라 통증의 크기 및 지속 정도도 같이 증가했다. 봉독에 의해 발생한 통증은 morphine과 aspirin에 의해 완화되었으므로 봉독시험이 진통제의 효능 연구에 사용될 수 있음을 알 수 있었다.

3) Primary hyperalgesia to mechanical and heat stimuli following subcutaneous bee venom injection into the plantar surface of hindpaw in the conscious rat : a comparative study with the formalin test¹⁶⁾

본 연구에서 우리는 봉독과 formalin을 각각 피하주사하여 지속적 통증이 유발된 rat가 기계적 자극, 온도자극에 대한 통각과민성을 어떻게 나타내는지에 대해 알아보려고 했다. 봉독을 피하주사한 경우와 formalin을 주사한 경우 모두에서 통증반응은 1내지 2시간 지속되고 통각과민 현상이 3~4일 계속되었다. 하지만 formalin을 주사받은 rat는 formalin에 의한 강직성 통증 후 영구히 통각이 저하되거나 상실되는 증상이 나타났다. 봉독을 주사받은 rat는 투약부위 반대쪽 발이 heat latency가 감소하였으나 formalin을 투여한 rat는 그렇지 않았다. 봉독을 주사받은 rat는 통각과민 증상이 나타나는 기

간 동안 뚜렷한 부종과 발적이 투약부위에 관찰되었으나 formalin을 주사받은 rat에게서는 뚜렷하게 관찰되지 않았다. 결론적으로 통증 유발의 실험에 봉독이 사용될 수 있다.

4) Computer-assisted infrared thermographic study of axon reflex induced by intradermal melittin²¹⁾

봉독 중 가장 기본적인 독소인 melittin이 인체의 통증연구에 있어서 동통유발 인자로 유용한가를 밝히는 것이 본 연구의 주요 목적이다. 0.5ml 생리식염수에 5 μ g의 melittin을 녹여 전완의 수장면에 피내 주사한 후 VAS(visual analogue scale)을 이용한 통증평가 및 컴퓨터 적외선 촬영술을 이용하여 피부온도 변화측정을 실시하였다. Melittin의 피내주사 후 증중도의 통증이 발생했고 피부온도의 지속적 상승이 뒤따랐다. 특히 피부온도 상승은 10분이 지나 최고치에 도달했고 1시간 동안 그 상승이 지속되었다.

5) 통증 관련 봉독 연구에 대한 고찰⁹⁾

국내의 봉독과 동통에 관한 논문과 Pubmed와 internet 검색엔진에서 bee venom(bee venom therapy, apitoxin, apitherapy, bee sting, bee sting therapy)와 pain(analgesia)로 검색한 논문을 분석하였다. 국내 임상논문 분석 결과, 봉독약침이 추간관 탈출증, 아급성 슬관절염, 염좌 후유증의 치료에 효과가 있음을 알 수 있었고, 국내 실험 논문 중에는 진통효과 검증에 관한 논문 5편, 진통 기전에 대한 논문 4편이 있었다. Pubmed로 검색한 결과 실험 논문만 9편이었고, 이중 8편은 봉독을 동통 유발 물질로 이용했으며, 1편만 봉독의 진통효과에 관한 것으로 봉독자체와 봉독 펩타이드간의 비교 실험이었다.

III. 고찰

본론에서 살펴본 논문은 총 29편인데, 이를 크게 분류하여 5가지로 나누었다. 첫째는 봉독에 대한 기존 연구에 대한 논문들이고, 둘째는 봉독 성분을 연구한 논문들이고, 셋째는 관절염을 유발시켜 한 연구한 논문들(*in vitro*)이고, 넷째는 관절염 환자를 대상으로 연구한 논문들(*in vivo*)이다. 그리고 나머지 다섯째는 기타 논문들이다.

첫째, 봉독에 대한 기존 연구를 고찰한 논문 중에는 봉침에 관한 일반적 소개³⁾, 봉독이 실제로 유효한지^{22),25),27),28)}에 대한 논술이 있었다. 권³⁾은 동양종이 삼국시대 때부터 우리나라에 보급된 소위 “토종벌”이며 근래에는 수익성이나 실용성으로 인해 대개 서양종으로 대체되었다. 따라서 봉침요법에 사용되는 벌침은 서양종을 기본으로 하고, 그중에서 대개 일벌만을 사용한다고 하였다. Somerfield²⁵⁾는 봉독 성분의 일부인 melittin이 IL-1의 대식세포 생산을 억제한다고 하였고, Panush²²⁾는 항염작용이 있다고 하였다. 또한 봉독은 B세포, T세포 반응을 줄인다. 봉독은 interleukin-1(IL-1), interleukin-2(IL-2) 생산을 억제한다. 봉독은 IL-2 반응을 줄인다고 하였다. Tannenbaum²⁸⁾은 adjuvant 관절염에 봉독 전체는 부신을 자극함으로써 효과가 있지만, 봉독의 일부 성분(phospholipase A, mellitin, Apamin)은 효과가 없다고 하였다.

둘째, 봉독 성분을 연구한 논문이다. Somerfield²⁶⁾는 melittin은 작고, 양이온적이고, amphipathic이고, calmodulin과의 결합성이 있고, 막활성화된 O₂⁻ 생산을 억제하는 펩타이드이다라는 결론을 내렸다. Shkenderov²⁴⁾는 carrageenan, prostaglandin으로 유발된 쥐의 뒷다리 부종과 다발성 관절염에 adolapin의 항염작용과 진통작용이 있다고 하였다. Adolapin

의 효과는 아마도 용량에 반응하는 prostaglandin 합성계를 억제하는 능력에 기인하는 것 같다고 하였다. Billingham¹²⁾은 peptide 401이라는 peptide가 부종억제 효과가 있는데, hydrocortisone과 비교했을 때 peptide 401은 1000배 더 큰 항염작용이 있었다. 봉독으로 인한 치료적 효과는 대부분 체내에서 생성되는 corticosteroid의 방출과 관련이 있다고 하였다. Saini²³⁾는 합성 melittin은 sPLA2(secretory phospholipase A2)의 효소성 활성을 억제한다고 하였다.

셋째, 관절염을 유발시켜 한 연구한 논문들(*in vitro*)이다. Kwon¹⁸⁾은 봉독을 수용성 분획(BVA)와 에틸아세테이트 가용성 분획(BVE)으로 분리하여 Freund adjuvant로 류마티스 관절염을 유발시킨 rat에 주입하여 비교하였는데, BVA만 류마티스 관절염에 대한 항염, 진통작용이 관찰되었다고 하였다. 또한 Kwon¹⁹⁾은 다른 논문에서는 만성관절염을 유발시킨 동물의 경혈점과 비경혈점 부위에 각각 봉독을 주사하여 그 진통 작용을 비교하였는데 경혈점이 비경혈점에 비해 월등한 진통효과를 나타냈다고 하였다. Hadjiipetrou-Kourounakis¹⁵⁾는 봉독의 치료는 대식세포에 의한 IL-1의 생산에 직접적인 영향을 준다고 가정하였고, 봉독의 치료는 adjuvant로 유도된 질환의 진행에 대식세포의 기능을 방해하고, 간접적으로는 T세포와 B세포의 활성화를 방해해서, adjuvant유발 질환에 포함될 수도 있는 내생적인 바이러스의 활성을 억제한다고 추정하였다. Eiseman¹⁴⁾은 mycobacterium butyricum으로 유발된 관절염에 대한 봉독의 치료 효과와 관련해서는 cytochrome P-450과 ethylmorphine N-demethylase와 benzo[a]pyrene hydroxylase의 관련 효소 활성은 현저하게 억제하기 때문이라고 보았다. 김⁶⁾은 제2형 콜라겐과 complete Freund adjuvant 혼합액으로 쥐의 관절염을 유발하여 실험하였는데 봉독약침의 효과를 입증하였다. Chang¹³⁾은 봉독의 피하 주입은 용

량에 따라 carrageenan으로 유발된 rat 발의 부종과 관절염의 진행을 억제시켰다. Freund adjuvant 주사 전날 혹은 당일, 피하로 봉독을 한번 사용했을 때 다발성 관절염의 진행을 효과적으로 억제시켰다고 하였고 작용기전에 대해서는 (1) 항원경쟁에 의한 면역의 대체 (2) corticosteroid나 어떤 알지 못하는 기전에 의한 항염반응이라고 가정하였다.

김⁴⁾은 생쥐와 흰쥐의 腎俞穴에 봉독약침액을 피하 주입하여 carrageenin 유발 급성부종에 대한 항염작용, adjuvant 관절염에 대한 작용, 백혈구 유주에 미치는 영향, 혈관투과성 억제 작용 및 진통 작용을 관찰하였는데 모두에서 일정한 효과가 있었는데, 농도에 따른 차이가 인정된다고 하였다. 도⁷⁾는 carrageenin으로 흰쥐에서 슬관절염을 유발시켜 항염작용을 조사였다. 혈액중 백혈구수, 적혈구수, hemoglobin 수치, hematocrit 수치, ASO tite 등에서 모두 유의한 효과를 보았다고 하였다. Lee²⁰⁾는 급성적인 발의 부종과 열을 유발하는 carrageenan 처리 전에 봉독을 주사하여 척수의 fos expression을 양적으로 분석하였다. 정상 동물의 뒷다리에 봉독을 피하 주입한 경우에는 척수 fos expression의 경미한 증가가 발견되었다. 반대로 carrageenan 주입 전에 봉독 주사를 한 경우에는 carrageenan 주입에 의해 유발된 발의 부종과 열이 모두를 억제되었고, 발의 부종의 변화 비율과 척수에서의 fos positive neuron의 표현 사이에 명확한 상관관계가 있었다고 하였다. 이¹⁰⁾는 LPS(lipopolysaccharide) 처치로 유발된 생쥐의 관절염에 대한 우슬 및 봉독약침의 효과를 확인하기 위해 실험하였다. 혈액내 백혈구수, 윤활관절막내로의 섬유모세포 및 백혈구의 이주와 섬유화 정도, 온영덩임과절내의 보조T림프구 및 세포독성 T림프구 분포, 온영덩임과절 및 관절활액막내의 대식세포 분포와 NK세포, ICAM-1, VCAM-1, IL-1 β , IL2R의 분포 등에서 봉독약침의 효과가 입증되었다고 하였다. 고¹⁾는 봉독의 항염, 진통,

해열의 효과를 확인하기 위해 생쥐를 대상으로 실험하였다. 진통효과, 소염효과, 해열효과가 봉침과 봉독 사용한 경우에 모두 유의한 효과가 있다고 하였고, 봉독 주입량이 증가함에 따라 사망시간이 단축된다고 하였다.

넷째, 관절염 환자를 대상으로 한 논문들은 모두 외래 환자를 대상으로 실제로 봉독으로 사용하여 얻은 결과를 보고하고 있다. Kwon¹⁷⁾은 슬관절염으로 진단받은 60명의 환자를 대상으로 하여 침치료군과 봉독약침 치료군으로 나누어 치료 효과를 비교 연구하였다. 치료 결과 침치료보다 봉독약침 치료가 보다 우수한 효과가 있다고 보고하였다. 김⁵⁾은 슬관절염 환자 60명을 대상으로 하여 침치료군과 봉독약침치료군으로 나누어 치료효과를 비교 연구하였다. 봉독약침치료가 슬관절염에 있어서 전통적인 침치료법보다 우수한 효과가 있다고 보고하였다. 왕⁸⁾은 슬관절염환자 70례를 대상으로 하여 봉독약침을 시술하여 보고하였다. 슬관절염에 대한 봉독약침 치료 후 우수가 11례(15.7%), 양호 31례(44.3%), 호전 16례(22.9%)로 나타났다. 권²⁾은 류마티스성 관절염으로 진단받았던 10례의 환자를 대상으로 봉독요법을 시행하였다. 치료 효과는 현저한 호전 2례, 양호 5례, 유효 2례로 유효율 90%로 나타났다고 하였다.

이상의 임상보고를 살펴보면, 이학적 검사와 방사선 검사를 통하여 진단하거나^{5),17)}, 류마티스성 관절염 진단기준²⁾을 통하여 진단하였다. 치료방법은 일주일에 2번 4주 동안 0.03% 봉독을 시술하거나¹⁷⁾, 1주일에 2회 총 15회 정도 0.02% 봉독을 시술⁵⁾하였다. 0.025% 봉독을 1주일에 1~2회 사용⁸⁾하였다.

다섯째, 기타 내용의 논문으로, adjuvant 관절염에서의 *c-fos* 활용에 관한 것과, 봉독은 통증을 유발시킨다는 논문^{16),29)}과 기존에 발표된 봉독과 통증에 관련된 논문을 조사한 논문⁹⁾ 등이 있다. Abbadie¹¹⁾는 갑작스런 말초적 자극이 가해지면 척수 신경에 *c-fos*라는 원형 oncogene이 나타난다고 한다.

William²⁹⁾은 봉독을 피하주사 후 국소적 염증과 지속성 통증이 발생했고 뚜렷한 부종 증상이 나타났다. 투여량의 증가에 따라 통증의 크기 및 지속 정도도 같이 증가했다. Jun¹⁶⁾은 감각이 정상적인 rat의 뒷발에 봉독을 피하주사한 경우 투여받은 발쪽의 통증반응은 1내지 2시간 지속되고 봉독이 투여된 발의 기계적 반응에 대한 역치와 통각과민현상이 3~4일 계속되었다. 또한 Natsu Koyama²¹⁾는 5 μ g Melittin을 0.5ml 생리식염수에 녹여 이를 피내 주사한 후 중증도의 통증이 발생했고 피부 온도의 지속적인 상승이 뒤따랐다. melittin이 인체에 통증을 유발시킨다고 하였다. 윤⁹⁾은 기존의 국내의 봉독과 동통에 관한 논문과 Pubmed와 internet을 통한 논문을 분석하였다. 국내 임상 논문에서는 봉독약침이 추간관 탈출증, 아급성 슬관절염, 염좌 후유증의 치료에 효과가 있다고 하였고, 국내 실험 논문 중에는 진통효과 검증에 관한 논문, 진통 기전에 대한 논문 등이 있었다.

위에서 살펴본 바와 같이 봉독은 관절염에 일정한 효과가 있다^{1),2),4)-8),10),12),13),15),17)-20),25,27,28)}는 논문이 주를 이룬다. 하지만, 일부 학자들^{16),21),29)}은 봉독을 이용해서 지속적 통증 유발 시킨 동물실험 모델이 가능하다고 주장하고 있다.

본론에서 살펴본 논문을 정리해 보면 총 29편 중 임상논문 4편, 실험논문이 19편이었고, 종설이 6편이었다. 실험논문 19편 중 *in vivo*가 1편²¹⁾, *in vitro*가 18편이었다. 종설 6편 중 1편은 동통과 봉독과 관련된 논문 review⁹⁾이고 나머지는 봉독의 치료적 효과에 대한 논쟁을 다룬 것이다.

지금까지의 논문은 봉독의 효과를 입증하는 실험 논문과 봉독을 실제 임상에서 활용한 임상보고가 주를 이루었다. 하지만, 실험이나 임상보고에서 사용한 봉독의 농도와 양에 대해서는 어떠한 기준도 제시되어 있지 않은 것으로 사료된다. 이에 대한 보다 면밀한 검토가 필요하겠다.

IV. 결 론

관절염 관련 봉독을 연구한 논문을 살펴본 결과 다음과 같은 결론을 얻을 수 있었다.

1. 봉독의 구성성분은 peptides, enzymes, physiological active amines, nonpeptide components 등 40여가지의 유효성분으로 구성되어 있다.

2. 관절염 관련 봉독 논문은 총 29편인데, 이를 크게 분류하여 5가지로 나누었다.

첫째는 봉독에 대한 기존 연구에 대한 논문들이고, 둘째는 봉독 성분을 연구한 논문들이고, 셋째는 관절염을 유발시켜 한 연구한 논문들이고, 넷째는 관절염 환자를 대상으로 연구한 논문들이다. 그리고 나머지 다섯째는 기타 논문들이다. 또한 총 29편 중 임상논문 4편, 실험논문이 19편이었고, 중설이 6편이었다.

3. 봉독 성분 중에 melittin, adolapin, MCD peptide(Peptide 401) 등은 관절염에 일정한 효과가 있다.

4. 관절염 환자를 대상으로 한 논문에서는 봉독이 유효한 효과가 있다고 하였다.

5. 봉독이 염증, 발열, 통증을 억제하는 기전은 다음과 같다. (1) 봉독이 AGP(α -acid glycoprotein)를 억제함으로써, 면역체계에 관여하여 염증을 억제시킨다. (2) 봉독이 대식세포(macrophage)에 작용하여 IL-1을 감소시키고, 간접적으로 T세포에 작용하여 IL-2를 감소시켜 염증을 억제한다. (3) 봉독이 cytochrome P-450을 억제하여 arachidonic acid가 염증 대사산물을 생성하는 것을 막는다.

(4) 봉독이 항원 경쟁의 면역체계에 관여하여 염증을 억제시킨다. (5) Melittin이 PLA2(phospholipase A2)와 결합하여 PLA2의 활성화를 막음으로써 염증 매개체의 전구물질인 arachidonic acid의 생성을 막는다. (6) Melittin이 중성구의 O_2^- 의 생산을 차단하여 염증을 억제시킨다. (7) Adolapin이 prostaglandin 합성 기전을 억제시킨다.

6. 봉독이 동통, 염증을 일으키는 기전은 다음과 같다. (1) Melittin과 PLAP(phospholipase activating protein)가 TNF- α 와 IL-1에 상호작용을 한다. (2) Melittin이 부수적으로 PGE2 분비를 촉진한다.

7. 정상 상태에서는 봉독이 급성 통증을 유발시키지만, 국소적 염증 상태에서는 항염과 진통 작용을 한다.

8. 봉독 양에 따라 동통, 염증을 억제하기도 하고, 유발하기도 한다.

V. 참고문헌

1. 고희균 : 봉침독요법이 항염, 진통 및 해열에 미치는 효능에 관한 실험적 연구. 대한한의학회지, 13(1) : 283-292, 1992.
2. 권기록 : 봉독 요법의 류마티스성 관절염 치료에 대한 임상적 연구, 전국한의학학회 논문집, 130-131, 1998.
3. 권기록, 고희균, 김창환 : 봉침에 대한 고찰, 대한침구학회지, 11(1) : 159-71, 1994.
4. 김지영, 고희균, 김용석, 박영배, 김창환, 강성길 : 봉독약침요법의 항염 작용에 관한 실험적

- 연구, 대한침구학회지, 15(1) : 317-331, 1998.
5. 김지훈, 이재동 : 슬관절염에 대한 봉독약침의 임상적 고찰, 16(3) : 25-37, 1999.
 6. 김태우, 이재동 : 봉독약침이 제2형 골라겐유도 관절염에 미치는 영향, 경희한의대 대학원 침구과 석사학위 논문, 2002.
 7. 도원석, 장준혁, 김경호, 윤종화, 김갑성 : 봉독 요법이 흰쥐의 슬관절 염증성 부종에 미치는 영향, 대한침구학회, 12(1) : 211-147, 1995.
 8. 왕오호, 안규범, 임진강, 장형석 : 퇴행성 슬관절염의 봉독약침 치료효과에 대한 임상적 관찰, 대한침구학회, 18(3) : 35-47, 2001.
 9. 윤형석, 김용석, 이재동 : 통증 관련 봉독 연구에 대한 고찰, 대한약침학회, 3(1) 157-175, 2000.
 10. 이승덕, 김갑성 : 우슬 및 봉독약침이 생쥐의 LPS 유발 관절염의 세포성 면역반응에 미치는 영향, 대한침구학회지 16(3) : 287-316, 1999.
 11. Abbadie C., Besson J. M. : c-fos Expression in rat lumbar spinal cord during the development of adjuvant-induced arthritis. *Neuroscience*, 48(4) : 985-993, 1992.
 12. Billingham ME, Morley J, Hanson JM, Shipolini RA, Vernon CA : Letter-An anti-inflammatory peptide from bee venom. *Nature*, 21 ; 245(5421) : 163-4, Sep. 1973.
 13. Chang YH, Bliven ML : Anti-arthritic effect of bee venom. *Agents, Actions*. 9(2) : 205-11, Jun. 1979.
 14. Eiseman JL, von Bredow J, Alvares AP : Effect of honeybee(*Apis mellifera*) venom on the course of adjuvant-induced arthritis and depression of drug metabolism in the rat. *Biochem Pharmacol*. 31(6) : 1139-46, Mar. 1982.
 15. Hadjipetrou-Kourounakis L, Yiangou M. : Bee venom, adjuvant induced disease and interleukin production. *J. Rheumatol*, 15(7) : 1126-8, Jul. 1988.
 16. Jun Chen, Ceng Luo, Hui-Li, Hui-Sheng Chen : Primary hyperalgesia to mechanical and heat stimuli following subcutaneous bee venom injection into the plantar surface of hindpaw in the conscious rat : a comparative study with the formalin test. *Pain*. 83 : 67-76, 1999.
 17. 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*. 29(2) : 187-99, 2001.
 18. Kwon YB, Lee HJ, Han HJ, Mar WC, Kang SK, Yoon OB, Beitz AJ, Lee JH : The water-soluble fraction of bee venom produces antinociceptive and anti-inflammatory effects on rheumatoid arthritis in rats. *Life Sci*. 71 : 191-204, 2002.
 19. 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 and nociceptive responses. *Pain*. 90(3) : 271-80, Feb. 2001.
 20. 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. 63 (3) : 251-9, Mar. 2001.
21. Natsu Koyama, Kazuhiko Hirata, Koichiro Hori, Kenjiro Dan, Toshikatsu Yokota : Computer-assisted infrared thermographic study of axon reflex induced by intradermal melittin. *Pain*. 84 : 133-139, 2000.
 22. Panush RS. : Honeybees and arthritis : sharpening perspective on a sticky issue. *J. Rheumatol*. 15(10) : 1461-2, Oct. 1988.
 23. Saini SS, Peterson JW, Chopra AK : Melittin binds to secretory phospholipase A2 and inhibits its enzymatic activity. *Biochem Biophys Res Commun*. 238(2) : 436-42, Sep. 1997.
 24. Shkenderov S, Koburova K : Adolapin-a newly isolated analgetic and anti-inflammatory polypeptide from bee venom. *Toxicon*. 20(1) : 317-21, 1982.
 25. Somerfield SD, Brandwein S. : Bee venom and adjuvant arthritis. *J. Rheumatol*, 15 (12) : 1878, Dec. 1988.
 26. Somerfield SD, Stach JL, Mraz C, Gervais F, Skamene E. : Bee venom melittin blocks neutrophil O_2^- production, *Inflammation*. 10(2) : 175-82, Jun. 1986.
 27. Somerfield SD. : Bee venom and arthritis. *J. Rheumatol*. 13(2) : 477. Apr. 1986.
 28. Tannenbaum H, Greenspoon M : Bee venom therapy of adjuvant arthritis. *J. Rheumatol*. 9(4) : 649, Jul-Aug. 1982.
 29. William R. Lariviere, Ronald Melzack : The bee venom test : a new tonic-pain test. *Pain*. 66 : 271-277, 1996.