

원저

## 蜂毒藥鍼이 Adjuvant 誘發 關節炎에 미치는 鎮痛效果 및 그 機轉에 관한 研究

서동민 · 박동석 · 강성길

경희대학교 한의과대학 침구학교실

### Abstract

## The Analgesic Effect of Bee Venom Aqua-acupuncture and Its Mechanism in the Rat Model with adjuvant-induced Arthritis

Seo Dong-min, Park Dong-suk and Kang Sung-keel

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

**Introduction** : In this study, the analgesic effect and its mechanism of bee venom aqua-acupuncture on complete Freund's adjuvant-induced arthritis in rats was investigated. It has been reported from a neurochemical standpoint that bee venom exerts antinociceptive effects on inflammation and that the opioid system and adrenergic system play important roles in acupuncture analgesia. However, it is not known whether central opioid and  $\alpha_2$ -adrenergic components of the intrinsic descending analgesic system are activated after bee venom aqua-acupuncture.

**Methods** : Bee venom(1 mg/kg) was subcutaneously aqua-acupunctured into Joksamni(ST<sub>36</sub>) of rats with complete Freund's adjuvant(CFA)- induced arthritis and was checked of increase in TFL. Opioid and  $\alpha_2$ -adrenergic neurotransmitter system were examined by naloxone as an opioid receptor antagonist, and yohimbine as  $\alpha_2$ -adrenoceptor antagonist prior to bee venom aqua-acupuncture.

**Results** : The following results have been obtained.

- 접수 : 2003년 3월 21일 · 수정 : 2003년 3월 21일 · 채택 : 2003년 3월 22일  
· 교신저자 : 강성길, 서울특별시 동대문구 회기동 1번지 경희대학교 부속 한방병원 침구과  
Tel. 02-958-9193 E-mail : kskacu@orgio.net

1. The tail flick latency in the rat model with adjuvant-induced arthritis was significantly decreased in 2 weeks.
2. The tail flick latency in the rat model with adjuvant-induced arthritis was increased in bee venom aqua-acupuncture group compared to the normal saline aqua-acupuncture group.
3. Analgesic effect of bee venom was antagonized by yohimbine not by naloxone pretreatment in the rat model of adjuvant-induced arthritis.

**Conclusions** : Bee venom aqua-acupuncture has an analgesic effect on the rat model of adjuvant-induced arthritis and has an antinociception mediated by  $\alpha_2$ -adrenergic system.

**Key words** : bee venom, analgesic effect, adjuvant-induced arthritis, TFL, ST<sub>36</sub>

## I. 緒 論

류마티스 관절염은 대칭적으로 말초 관절을 침범하는 지속적인 염증성 활액막염을 특징으로 하는 관절 질환이다<sup>1)</sup>.

염증성 통증은 류마티스 관절염과 같은 유해 자극에 의해 손상된 조직으로부터 여러가지 세포내 물질의 유리 및 有害 感受基의 활성화로 인해 발생하는 통증을 의미한다<sup>2)</sup>.

Adjuvant 유발관절염은 열처리된 acid-fast bacilli, mineral oil, emulsifying agent를 섞은 complete Freund's adjuvant를 쥐에 주사하여 만드는 관절염으로, 류마티스 관절염 및 만성 염증성 통증에 관한 실험에 널리 쓰이고 있다<sup>3)</sup>.

한의학적으로 관절은 뼈와 뼈를 이어주는 곳으로 氣血循環의 중요한 부위가 되고 外邪가 쉽게 침입할 수 있는 곳이며, 관절염은 痺證, 歷節風, 鶴膝風, 痛風 등의 범주에 속한다<sup>4)</sup>.

관절염 치료의 하나인 蜂毒藥鍼療法은 꿀벌의 毒囊에 들어 있는 蜂毒을 추출, 가공하여 질병과 유관한 부위 및 穴位에 주입함으로써 刺鍼 효과와 蜂毒의

생화학적 약리작용을 동시에 이용한 新鍼療法이다<sup>3)</sup>. 蜂毒藥鍼療法의 기원은 오래전부터 민간요법의 하나로 각종 疼痛 질환에 응용되어 왔으며<sup>5)</sup>, 현재 관절염 치료에 관한 實驗的, 臨床的 연구가 이루어지고 있다<sup>5)-8)</sup>.

실험적으로 蜂毒이 adjuvant유발관절염에 의한 만성 염증성 통증에 진통효과가 있으며<sup>23)</sup>, 蜂毒의 항염증성 peptide에 관한 연구와<sup>24)</sup> 항염증 작용 및 抗有害受容作用으로 류마티스 관절염과 같은 만성 염증성 통증 질환에 진통효과가 있다는 연구<sup>40)</sup> 등이 있었다. 鍼진통 기전에 관한 연구로는 naloxone에拮抗되는 內因性 阿片樣 기전에 관한 연구와 더불어 norepinephrine과 serotonin에 의한 非阿片性 기전에 관한 연구가 있었는데 특히  $\alpha_2$ -adrenoceptor agonist인 clonidine이 진통 목적으로 임상에 응용되고 있으며, yohimbine에拮抗되는 것으로 알려져 있다<sup>33),36),37)</sup>.

그러나, 아직 蜂毒藥鍼에 관한 진통효과 및 그 기전에 관한 구체적인 연구는 미흡한 실정에 있다. 이에 蜂毒藥鍼이 adjuvant 유발관절염에 미치는 진통효과 및 그 기전에 관하여 연구하고자 complete Freund's adjuvant로 유발된 만성 염증성 통증 모델에서 尾逃避暫時(tail flick latency ; TFL)로 만성

염증에 미치는 영향과, 진통 효과의拮抗 물질로 진통 기전을 관찰하여 有意한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

## II. 實 驗

### 1. 동물

샘타코(오산, 한국)에서 분양받은 6週齡, 체중 200 ±10g의 Sprague Dawley系 雌性 흰쥐를 固形飼料(삼양사, 한국)와 물을 충분히 공급하면서 2주간 실험실 환경에 적응시킨 후 사용하였다.

### 2. 재료

#### 1) 藥鍼주입기

Sterile hypodermic syringe(보안메디카, 1ml, 26 Gauge)를 사용하였다.

#### 2) Holder

원통형 아크릴통(6.0×18.0cm)으로 제작하여 사용하였다.

#### 3) 蜂毒

##### ① 蜂毒분말 조제법

실리콘 칩이 장착된 架板에 꿀벌을 놓고 腦波에 자극을 주어 毒을 분비하게 한 다음 毒을 자연 건조시켜 약 25~30%의 수분이 증발되도록 하였다. 성분의 균일화를 위해서 採集板(collector) 위에서 電流를 흘려 分子整列을 시키고, 자연결정체가 될 때까지 방치하여 蜂毒 분말을 조제하였다.

##### ② 蜂毒藥鍼液 조제법

蜂毒분말 1g을 滅菌生理食鹽水 500ml로 희석하여, 무균조작하에서 0.22 $\mu$ m syringe filter로 여과한 다음, 미리 高壓蒸氣滅菌處理(121 $^{\circ}$ C, 30min)되어

있는 20ml vial에 각각 20ml씩 小分하고 알루미늄 캡으로 capping한 다음, 냉장 보존하여 사용하였다.

#### 4) Complete Freund's adjuvant

Chondrex Inc.(Washington, USA)에서 제작된 complete Freund's adjuvant를 사용하였다.

#### 5) Naloxone과 yohimbine

ICN Biomedicals(Ohio, USA)에서 제작된 naloxone과 yohimbine를 사용하였다.

#### 6) 生理食鹽水

중외제약(한국)에서 제작된 生理食鹽水를 사용하였다.

#### 7) Tail flick unit

Ugo Basile(Comrio, Italy)에서 제작된 tail flick unit를 이용하여 尾逃避暫時(tail flick latency ; TFL)를 측정하였다.

### 3. 방법

#### 1) 실험실 환경

실험 동물의 양육 환경 및 실험실 환경은 모두 specific pathogen free(SPF) 조건(22 $^{\circ}$ C ±1 $^{\circ}$ C 恒溫, 55% ±5% 恒濕)을 유지했으며, hepafiltered air를 공급하여 외부 抗原의 감염을 최소화시켰다. Holder로 인한 stress를 줄이기 위해, 2주간 매일 30분 적응훈련을 시행하였다.

#### 2) 관절염 유발

Rosenthale의 방법에 따라 complete Freund's adjuvant(Chondrex Inc. USA) 0.1ml를 흰쥐의 右後枝 足蹠에 皮下 주입하고 14일 후에 重症度 4 이상 즉 발목과 발가락에 부종과 발적이 동반된 상태인<sup>11)</sup> 흰쥐만을 선정하여 실험에 사용하였다.

### 3) 진통효과의 측정

흰쥐의 꼬리 腹側面 피부에 가해진 有害性 放射 熱刺戟에 대해 반응하는데 요구되는 TFL을 痛覺의 지표로 삼아 진통효과를 평가하였다. TFL은 자동화된 tail flick unit(Ugo Basile, Comrio, Italy)을 이용하여 측정하였으며, 측정대상 부위는 흰쥐의 꼬리를 6등분하여 遠位로부터 세번째 等分에 해당하는 부위로 매 측정시마다 直前 측정 부위와 겹치지 않도록 조절하였다. TFL의 측정값은 1분 간격으로 3회 측정에 의한 평균값을 이용하였으며 熱刺戟 부위는 꼬리에 표시한 2cm 범위내에서 약간씩 이동시킴으로써 刺戟부위에 큰 차이를 두지 않으면서도 한 부위에 지속적으로 熱刺戟이 가해짐을 방지하였다. 과도한 熱에 의한 組織의 손상을 막기 위하여 熱刺戟의 cut-off time을 10초로 정하였다<sup>12)~15)</sup>.

TFL의 측정은 藥鍼 전, 藥鍼 후 10분, 20분, 30분, 45분 및 60분에 각각 측정하였다.

진통의 정도는 藥鍼 전과 후에 측정한 TFL의 백분율 변화로 환산하여 조사하였다<sup>16)</sup>.

즉 Acquired TFL change(%)

$$= \frac{\text{post. TFL} - \text{control. TFL}}{\text{control. TFL}} \times 100$$

post. TFL ; 藥鍼 후 측정한 TFL

control. TFL ; 藥鍼 전 측정한 TFL

### 4) 取穴 및 藥鍼 자극

인체의 足三里(ST<sub>36</sub>)에 相應하는 부위를 骨度分寸法에 의하여 取穴하였으며, 患側인 우측 後肢 穴位를 擇하여<sup>17)</sup>, 蜂毒藥鍼液 1mg/kg을 藥鍼하였다.

### 5) 實驗群 設定

흰쥐를 6群으로 나누어 각 群에 10마리씩 배정하였다. 關節염유발群, 蜂毒藥鍼群, 生理食鹽水藥鍼

群, 先 naloxone 투여 後蜂毒藥鍼群, 先 yohimbine 투여 後蜂毒藥鍼群, 先生理食鹽水 투여 後蜂毒藥鍼群으로 나누었다.

#### ① 關節염유발群

Adjuvant關節염유발 후에 아무런 처치를 하지 않은 群으로, adjuvant 주입하기 전 1회, 주입 후 매 1주 간격으로 총 6회 TFL을 측정하였다.

#### ② 蜂毒藥鍼群(BV)

Adjuvant 關節염유발 후 足三里(ST<sub>36</sub>)에 蜂毒藥鍼한 群.

#### ③ 生理食鹽水藥鍼群(Control)

Adjuvant 關節염유발 후 足三里(ST<sub>36</sub>)에 生理食鹽水を 藥鍼한 群.

#### ④ 先 naloxone 투여 後蜂毒藥鍼群(NX+BV)

Adjuvant 關節염유발 후 naloxone(2mg/kg, i.p.)을 生理食鹽수에 녹여 腹腔內로 주입하고, 15분 후 足三里(ST<sub>36</sub>)에 蜂毒藥鍼한 群.

#### ⑤ 先 yohimbine 투여 後蜂毒藥鍼群(YH+BV)

Adjuvant 關節염유발 후 yohimbine(2mg/kg, i.p.)을 生理食鹽수에 녹여 腹腔內로 주입하고, 15분 후 足三里(ST<sub>36</sub>)에 蜂毒藥鍼한 群.

#### ⑥ 先生理食鹽水 투여 後蜂毒藥鍼群(NS+BV)

Adjuvant 關節염유발 후 生理食鹽水を 腹腔內로 주입하고, 15분 후 足三里(ST<sub>36</sub>)에 蜂毒藥鍼한 群.

### 6) 統計處理方法

실험 결과는 모두 Mean±S.D.(Standard deviation)으로 표현하였으며, 統計處理는 Student's t-test를 사용하였으며, P-value가 최소 0.05 이하인 경우에 有意한 차이로 판단하였다. 統計 프로그램은 SPSS 8.0 for windows를 이용하였다.

## III. 成績

1. 관절염유발群的 TFL 변화

Adjuvant 유발관절염의 흰쥐에서 제 1, 2, 3, 4 및 5주에 각각  $16.5 \pm 3.8\%$ ,  $32.6 \pm 3.1\%$ ,  $33.5 \pm 3.1\%$ ,  $34.8 \pm 3.2\%$  및  $35.0 \pm 3.1\%$ 의 TFL 감소율을 보였다. TFL 감소율은 2주째에 최고치를 보였고, 이후에는 큰 변화를 보이지 않았다<Fig. 1>.

2. 蜂毒藥鍼의 진통효과

蜂毒藥鍼群의 평균 TFL 증가율은 藥鍼 후 10, 20, 30 및 45분에 각각  $5.22 \pm 0.08\%$ ,  $9.86 \pm 1.25\%$ ,  $23.7 \pm 1.54\%$  및  $11.5 \pm 1.17\%$ 로 生理食鹽水藥鍼群의  $4.23 \pm 1.09\%$ ,  $6.14 \pm 1.41\%$ ,  $6.14 \pm 1.40\%$  및  $5.12 \pm 1.23\%$ 에 비하여 각각 有意性( $p < 0.05$ ) 있는 증가를 보였다. 그러나 藥鍼 60분 후 蜂毒藥鍼群의 TFL 증가율은  $5.66 \pm 1.27\%$ 로 生理食鹽水藥鍼群의  $4.92 \pm 1.25\%$ 에 비하여 有意한 차이가 없었

다<Table 1, Fig. 2>.

3. Naloxone 先投與에 따른 蜂毒藥鍼의 진통효과

先 Naloxone( $2\text{mg/kg}$ , i.p.) 투여 後 蜂毒藥鍼群(NX+BV)은 평균 TFL 증가율이 藥鍼 후 10, 20, 30, 45 및 60분에 각각  $5.11 \pm 0.94\%$ ,  $9.26 \pm 1.26\%$ ,  $22.1 \pm 1.91\%$ ,  $11.2 \pm 1.56\%$  및  $6.43 \pm 1.19\%$ 로, 先生理食鹽水 투여 後 蜂毒藥鍼群(NS+BV)의  $5.42 \pm 0.89\%$ ,  $10.2 \pm 1.48\%$ ,  $24.2 \pm 2.12\%$ ,  $12.2 \pm 1.24\%$  및  $6.51 \pm 1.14\%$ 에 비하여 각각 有意한 차이가 없었다<Table 2, Fig. 3>.

4. Yohimbine 先投與에 따른 蜂毒藥鍼의 진통효과

先 yohimbine 투여 後 蜂毒藥鍼群(YH+BV)은

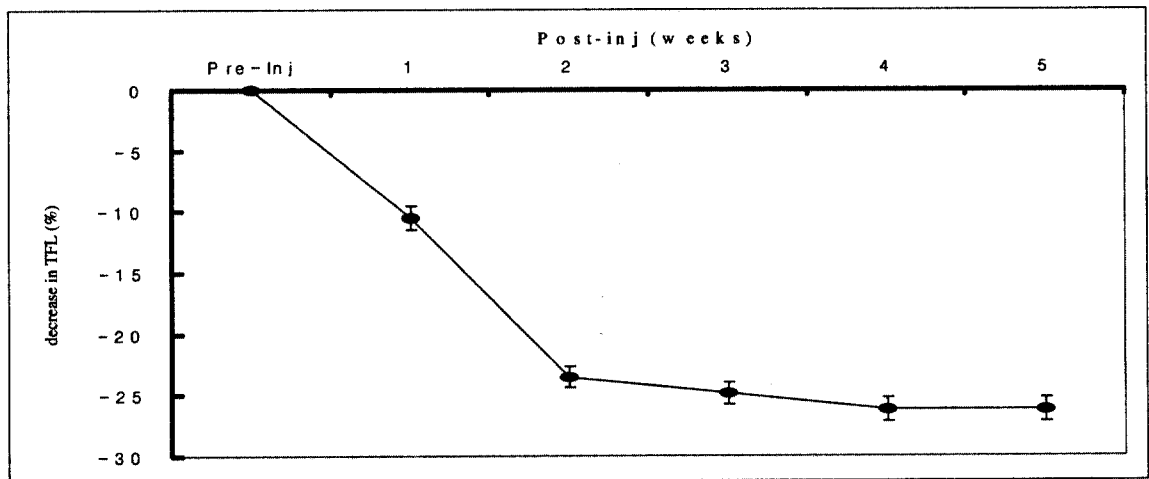


Fig. 1. Changes in tail flick latency of rats with arthritis induced by complete Freund's adjuvant. After inducement of arthritis by complete Freund's adjuvant in rats(n=10), tail flick latency(TFL) decreased by time course and reached the minimum value from the 2nd to 5th week. Each point on the graph represents a mean( $\pm$ S.D.) in percentage of TFL changes on each tested week.

(Pre-inj : preinjection time, Post-inj : postinjection time)

Table 1. Changes in Tail Flick Latency by Bee Venom Aqua-acupuncture in the Adjuvant-Induced Rats

| Group   | No. of animals | increase in tail flick latency (%) |            |             |             |             |           |
|---------|----------------|------------------------------------|------------|-------------|-------------|-------------|-----------|
|         |                | Pre                                | 10 min     | 20 min      | 30 min      | 45 min      | 60 min    |
| Control | 10             | 0                                  | 4.23±1.09  | 6.14±1.41   | 6.14±1.40   | 5.12±1.23   | 4.92±1.25 |
| BV      | 10             | 0                                  | 5.22±0.08* | 9.86±1.25** | 23.7±1.54** | 11.5±1.17** | 5.66±1.27 |

Values are means±S.D.

Control : Group of adjuvant-induced rats aqua-acupunctured with normal saline into right Joksamni(ST<sub>36</sub>)

BV : Group of adjuvant-induced rats aqua-acupunctured with bee venom(1mg/kg) into right Joksamni(ST<sub>36</sub>)

(\* : p<0.05, \*\* : p<0.01 analysed by independent samples t-test)

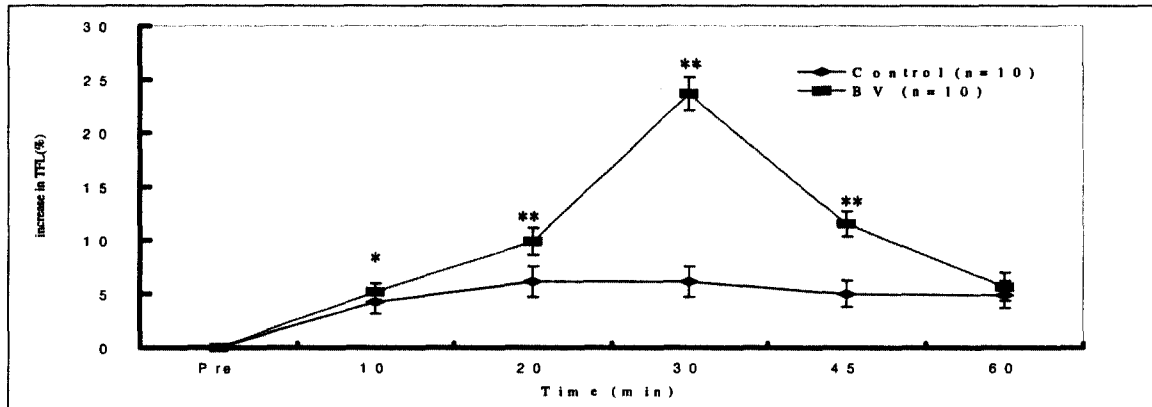


Fig. 2. Changes of TFL in the adjuvant-induced rats. "BV" is the group aqua-acupunctured with bee venom(1mg/kg) into right locus of Joksamni(ST<sub>36</sub>). "Control" is the group aqua-acupunctured with normal saline. The mean(±S.D.) of increase in TFL before and after aqua-acupuncture are plotted against pre, 10, 20, 30, 45 and 60 minutes. "Pre" indicates the time before aqua-acupuncture. 10, 20, 30, 45 and 60 minutes indicate the time after the onset of aqua-acupuncture. Asterisks indicate significant difference between the BV and Control group after aqua-acupuncture.

(\* : p<0.05, \*\* : p<0.01 analysed by independent samples t-test)

Table 2. Changes of TFL in Naloxone Pretreatment and Bee Venom Aqua-acupuncture in the Adjuvant-Induced Rats

| Group | No. of animals | increase in tail flick latency (%) |           |           |           |           |           |
|-------|----------------|------------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
|       |                | Pre                                | 10 min    | 20 min    | 30 min    | 45 min    | 60 min    |
| NS+BV | 10             | 0                                  | 5.42±0.89 | 10.2±1.48 | 24.2±2.12 | 12.2±1.24 | 6.51±1.14 |
| NX+BV | 10             | 0                                  | 5.11±0.94 | 9.26±1.26 | 22.1±1.91 | 11.2±1.56 | 6.43±1.19 |

Values are means±S.D.

NS+BV : Group of adjuvant-induced rats injected with normal saline, followed by bee venom aqua-acupuncture into right Joksamni(ST<sub>36</sub>) after 15 minutes

NX+BV : Group of adjuvant-induced rats injected with naloxone(2mg/kg, i.p.), followed by bee venom aqua-acupuncture into right Joksamni(ST<sub>36</sub>) after 15 minutes

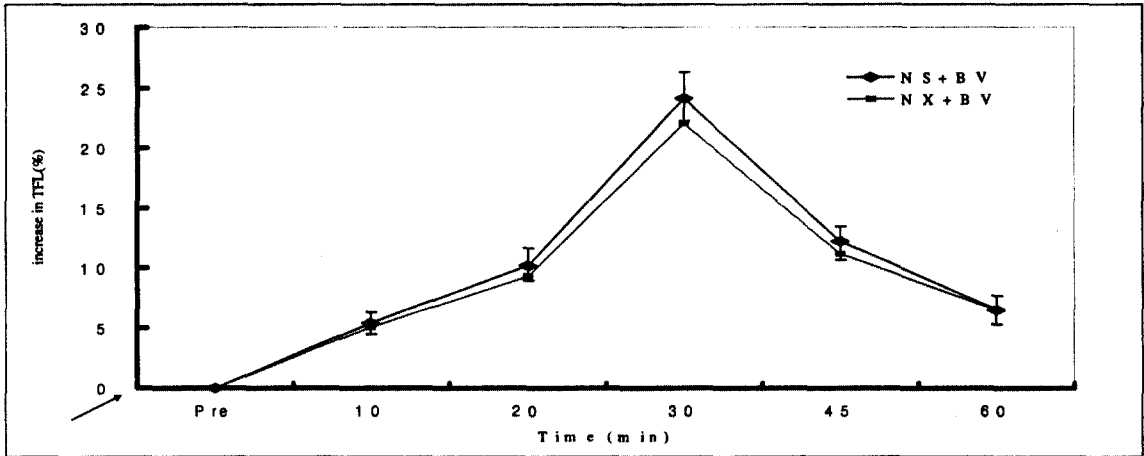


Fig. 3. Antinociceptive effects of naloxone pretreatment (arrow) and bee venom aqua-acupuncture. Naloxone pretreatment (2mg/kg, i.p.) and bee venom aqua-acupuncture (NX+BV) had no effect on TFL compared to the normal saline pretreatment and bee venom aqua-acupuncture (NS+BV). The antinociceptive effect of bee venom was not antagonized by naloxone pretreatment. The mean (±S.D.) of increase in TFL (%) before and after aqua-acupuncture is plotted against pre, 10, 20, 30, 45 and 60 minutes. "Pre" indicates the time before treatment. 10, 20, 30, 45 and 60 minutes indicate the time after the onset of aqua-acupuncture.

평균 TFL 증가율이 藥鍼 후 10, 20, 30 및 45분에 각각 4.28±0.87%, 4.52±1.09%, 7.71±0.84% 및 6.65±1.28%로, 先生理食鹽水 투여 후 蜂毒藥鍼群 (NS+BV)의 5.42%, 0.89%, 10.2±1.48%, 24.2±2.12% 및 12.2±1.24%에 비하여 각각 有意(p<0.05)

한 감소를 보였다. 그러나 60분 후 先 yohimbine 투여 후 蜂毒藥鍼群 (YH+BV)의 TFL 증가율은 6.09 ±1.51%로 先生理食鹽水 투여 후 蜂毒藥鍼群 (NS+BV)의 6.51±1.14%에 비하여 有意한 차이가 없었다 <Table 3, Fig. 4>.

Table 3. Changes of TFL in Yohimbine Pretreatment and Bee Venom Aqua-acupuncture in the Adjuvant-Induced Rats

| Group | No. of animals | increase in tail flick latency (%) |            |             |             |             |           |
|-------|----------------|------------------------------------|------------|-------------|-------------|-------------|-----------|
|       |                | Pre                                | 10 min     | 20 min      | 30 min      | 45 min      | 60 min    |
| NS+BV | 10             | 0                                  | 5.42±0.89  | 10.2±1.48   | 24.2±2.12   | 12.2±1.24   | 6.51±1.14 |
| YH+BV | 10             | 0                                  | 4.28±0.87* | 4.52±1.09** | 7.71±0.84** | 6.65±1.28** | 6.09±1.51 |

Values are means±S.D.

NS+BV : Group of adjuvant-induced rats injected with normal saline, followed by bee venom aqua-acupuncture into right Joksamni(ST<sub>36</sub>) after 15 minutes

YH+BV : Group of adjuvant-induced rats injected with yohimbine (2mg/kg, i.p.), followed by bee venom aqua-acupuncture into right Joksamni(ST<sub>36</sub>) after 15 minutes

(\* : p<0.05, \*\* : p<0.01 analysed by independent samples t-test)

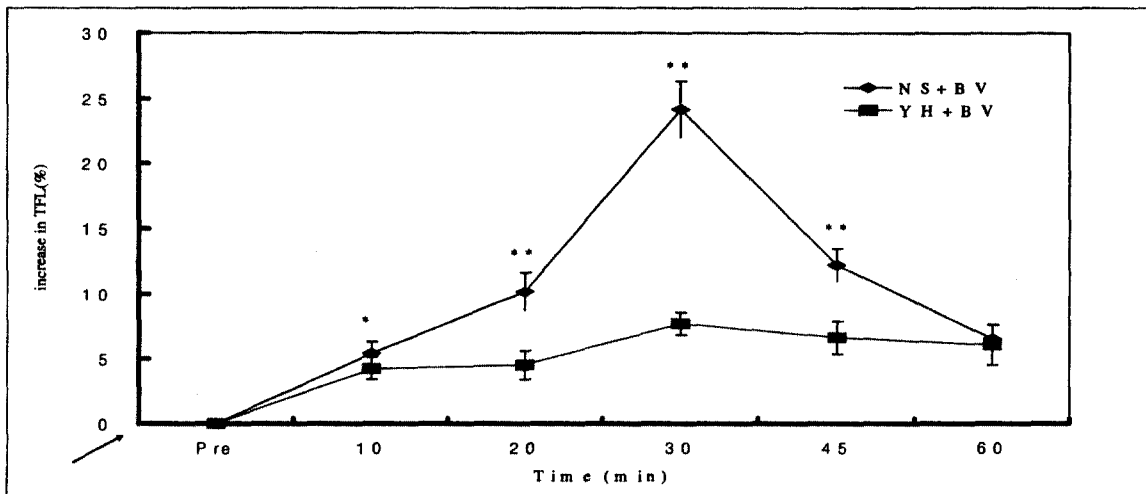


Fig. 4. Antinociceptive effects of yohimbine pretreatment(arrow) and bee venom aqua-acupuncture. Yohimbine pretreatment(2mg/kg, i.p.) and bee venom aqua-acupuncture(YH+BV) reversed the antinociceptive effect of bee venom compared to normal saline pretreatment and bee venom aqua-acupuncture(NS+BV). The antinociceptive effect of bee venom was antagonized by yohimbine pretreatment. The mean( $\pm$ S.D.) of increase in TFL before and after bee venom treatments are plotted against pre, 10, 20, 30, 45 and 60 minutes. "Pre" indicates the time before treatment. 10, 20, 30, 45 and 60 indicate the time after the aqua-acupuncture. Asterisks indicate significant difference between the Control and BV group after aqua-acupuncture.

(\* :  $p < 0.05$ , \*\* :  $p < 0.01$  analysed by independent samples t-test)

#### IV. 考 察

관절염은 外傷이나 감염, 代謝異常, 면역 및 중양 등 각종 원인에 의하여 疼痛, 腫脹, 強直, 發赤 및 運動障礙가 나타나는 질환이다<sup>2)</sup>. 특히 류마티스 관절염은 원인 불명으로 자가 면역 질환의 하나로 보고 되고 있으며, 대칭적으로 말초 關節을 침범하는 지속적인 염증성 활액막염을 특징으로 하는 만성 염증성 통증 질환으로 알려져 있다<sup>1),18)</sup>.

한의학적으로 류마티스 관절염은 痺證, 歷節風, 鶴膝風, 痛風 등의 범주에 속한다. 특히 痺는 閉而

不通의 의미로 氣血이 막히고 經絡이 不暢하여 肌肉, 皮膚 등에 疼痛, 重着, 麻木이 생긴다고 했는데 이는 류마티스 관절염과 유사한 臨床象을 표현하고 있다<sup>4),19)</sup>.

관절염 및 만성 염증성 통증 질환의 연구를 위한 동물 실험 모델로 대표적인 것으로 adjuvant 유발관절염과 collagen 유발관절염이 있다. Adjuvant 유발관절염의 경우에는, peptidoglycan에 의해 다발성 관절염이 유발되는데, 一側에 주사하는 경우 몇 시간 내에 一次的인 염증 소견과 통증 과민이 나타나게 되고, 10일에서 15일 후에서 二次的인 염증 소견이 反對側 하지에 나타나며, 8주간 지속되는 것으로 알려져 있다<sup>3),20)</sup>. 즉, 인간의 류마티스 관절염과의 유사



성으로 인하여 류마티스 관절염의 실험 모델로 광범위하게 이용되고 있으며, 慢性的인 관절염의 抗炎症 작용과 만성 염증성 통증에서의 有害受容에 관한 연구에 널리 이용되고 있다<sup>21),22),23)</sup>.

현재까지 류마티스 관절염은 획기적인 치료법이 없는데, 한의학의 치료법 中 鍼, 藥鍼 및 蜂毒藥鍼에 관한 효과가 보고되고 있다<sup>24)</sup>. 蜂毒藥鍼은 꿀벌의 毒囊에 들어있는 蜂毒을 추출, 가공하여 질병과 유관한 부위 및 穴位에 주입함으로써 刺鍼 효과와 蜂毒의 생화학적 特異物質이 인체에 미치는 藥理 작용을 동시에 이용한 新鍼療法의 一種으로, adjuvant 관절염 유발 모델에 효과가 보고되고 있다<sup>25),26),27)</sup>. 蜂毒과 관련된 통증에 관한 연구로는 첫째로 蜂毒이 정상적인 상태에서는 지속적인 통증을 誘發하기 때문에, 통증의 전달기전을 평가하는 방법으로 이용되고 있으며<sup>39)</sup>, 둘째로 蜂毒이 염증의 상태에서는 抗炎症 작용 및 抗有害受容作用을 하기 때문에 류마티스 관절염과 같은 만성 염증성 통증 질환의 치료에 관한 연구가 이루어지고 있다<sup>40)</sup>. 동물 실험의 경우에도 adjuvant 誘發 관절염에서 장기간의 蜂毒 치료가 성공적으로 관절염을 치료하며, 抗炎症 및 抗有害受容 작용을 하고 있음을 보여 주고 있다<sup>21),22),23)</sup>. 蜂毒의 抗炎症 및 抗有害受容作用의 기전은 아직도 연구 중에 있으나, melittin이 주된 역할을 하는 것으로 알려지고 있다. 蜂毒의 구성 성분 중의 mast cell degrading peptide(MCD peptide)나 adolapin은 강력한 抗炎症 작용을 가지는 것으로 인정되고 있으나, 전체 蜂毒에서 차지하는 양이 1~2%로 매우 작으므로 인하여, melittin-PLA<sub>2</sub> 複合體가 염증을 없애는 주된 작용을 하는 것으로 알려지고 있다<sup>41),42)</sup>. 抗有害受容作用의 경우에는 蜂毒의 구성 성분 중의 adolapin에 의한 것으로 생각되고 있다.<sup>41)</sup> 蜂毒 연구 중에서 遠位 取穴을 통한 抗有害受容作用이 보고되고 있는데, 즉 逆刺戟 효과(counter-irritation)을 통한 下行性 통증 抑制系에 의해 설명되고 있다<sup>43)</sup>.

류마티스 관절염 및 만성 염증성 통증 모델인 adjuvant 誘發 흰쥐를 이용하여, 국소 염증에 의한 有害刺戟 感受性的의 증가를 관찰하고, 蜂毒 藥鍼 후에 有害刺戟 感受性的의 변화 및 기전에 관한 관찰을 하였다.

本 연구에서 adjuvant 誘發 관절염의 흰쥐에서 제 1, 2, 3, 4 및 5주에 TFL을 측정된 결과, 지속적인 TFL의 감소를 보였다. 즉, 말초에 誘發된 관절염이 전체적인 有害 感受基에 영향을 미치는 것을 확인하였다. 이러한 有害刺戟 感受性的의 변화의 원인은 첫째로 組織 손상에 따른 말초의 변화에 기인한다고 볼 수 있다. 有害한 刺戟이 가해지는 경우에 細胞의 파괴로 인한 칼륨이온, 수소 이온, adenosine triphosphate(ATP) 등 細胞內 內容物이 細胞 주위로 나오게 됨으로써, 有害 感受基의 활동이 증가되어 통증이 나타나게 된다<sup>2)</sup>. 有害 感受基인 無髓神經 末梢에서는 substance P와 calcitonin gene-related peptide(CGRP)가 遊離되는데 특히 CGRP는 강력한 血管 弛緩劑로 작용하여 말초의 血流量이 많아지므로 국소적인 온도가 올라가고, 이러한 온도의 상승은 有害 感受基의 활동을 증가시킨다. 둘째로 손상된 組織을 회복시키기 위한 염증 반응의 결과로 각종 염증 물질의 생산에 기인한다. 즉 cytokine, bradykinin(BK), prostaglandin(PG), histamine, serotonin 등 各種 염증 물질이 만들어져서 전신적인 血液의 생화학적인 변화를 초래하게 되고, 이로 인하여 有害 感受基가 민감하게 된다<sup>28)-31)</sup>.

이전의 鍼진통 기전에 관한 연구는 첫째로 內因性 阿片樣 製劑의 존재에 관한 것으로, 이러한 阿片樣 製劑는 enkephalin,  $\beta$ -endorphin, dynorphin 등이 밝혀져 있으며, 阿片劑는 신경細胞의 표면에 있는 受容體를 통해 작용하는데, 이들은 중추 신경계의 특정 부위에 분포하면서 다양한 阿片樣 製劑들과 選擇性을 가지고 결합하여 작용하는 것으로 알려져 있다. 이러한 阿片樣 기전에 의한 진통은 naloxone의 拮抗

작용으로 관찰이 가능하다. 둘째로 非阿片性 기전에 의한 통증 조절은 norepinephrine과 serotonin(5-hydroxytryptamine ; 5-HT)이 monoamine성 腦幹-脊髓 경로에서 통증 조절에 관계되고 있다고 알려져 있다. 특히 locus ceruleus로부터 脊髓 後角에 이르는 noradrenalin성 신경계도 痛覺조절과 관련되는데 실험적으로 locus ceruleus를 電氣刺戟하면 脊髓 後角의  $\alpha$ -adrenoceptor에 의해 매개되는 진통 효과를 얻을 수 있으며, 이는 adrenalin 遮斷劑에 의하여 억제된다. 그 예로써는  $\alpha_1$ -adrenoceptor agonist와  $\alpha_2$ -adrenoceptor agonist가 알려져 있다.  $\alpha_2$ -adrenoceptor agonist인 clonidine의 진통 작용이 알려져 있으며, 진통 작용은 yohimbine에拮抗되는 것으로 알려져 있다<sup>33)-37)</sup>.

電鍼의 진통 기전에 관한 연구로 低頻度-高強度 電氣 刺戟은 內因性 阿片樣 受容體에 작용하여 진통 효과가 서서히 發顯하며, 刺戟이 끝난 후에도 오래도록 지속한다. 이 진통은 naloxone으로 완전히拮抗되고, 腦下垂體를 제거하면 진통 효과가 나타나지 않으므로 上位 중추가 관련된 것으로 추정되며 진통 효과는 전신적으로 나타난다. 高頻度-低強度의 電氣 刺戟은 非阿片性 기전인 monoamine계와 연관되어 진통 發顯이 急速하며, 또한 刺戟을 끝냄과 동시에 진통 작용이 소실되는 것으로 알려져 있으며, naloxone에拮抗되지 않는다<sup>28),38)</sup>.

이러한 이전의 연구를 토대로, 本 연구에서는 蜂毒 藥鍼의 진통 기전을 관찰하기 위하여, 阿片性 기전의 관찰을 위해 naloxone을 이용하였으며, 非阿片性 기전의 관찰 특히  $\alpha_2$ -adrenoceptor의 관찰을 위한 yohimbine을 이용하였다. 실험 결과 蜂毒 刺戟이 抗有害 受容 작용에 효과를 나타내며, 內因性 阿片樣 製劑와는 다른 기전으로 진통 효과를 나타내며, clonidine과 유사하게 descending noradrenergic system, 특히  $\alpha_2$ -adrenoceptor에 의하여 매개된 기전으로 진통 효과를 나타낸다고 보여진다.

향후 진통 기전 중 다른 경로가 관여하는지 추가적인 연구 및 각각의 기전에 따른 임상 활용의 특성을 찾는 연구가 필요할 것으로 사료된다.

## V. 結 論

蜂毒藥鍼이 adjuvant 유발 관절염에 미치는 진통 효과 및 그 기전을 규명하기 위해 만성 염증성 통증 모델인 adjuvant 유발 관절염 흰쥐의 足三里에 상응하는 부위에 蜂毒藥鍼한 후 TFL을 지표로 하여 有害 感受性的 變化와, 拮抗물질인 naloxone 및 yohimbine으로 진통기전에 대하여 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. TFL은 adjuvant 誘發 關節염의 흰쥐에서 1, 2, 3, 4 및 5주에 통증역치의 지속적 감소를 나타내었다.
2. 蜂毒藥鍼은 adjuvant 유발관절염 흰쥐의 통증역치를 증가시키면서 진통효과를 나타내었다.
3. Adjuvant 유발관절염 흰쥐에 opioid receptor antagonist인 naloxone 을 투여한 후 蜂毒藥鍼에서 진통효과가 유지되는 양상을 보여, 蜂毒藥鍼은 阿片性 기전에 의한 통증 조절과는 관련이 없음을 알 수 있었다.
4. Adjuvant 유발관절염 흰쥐에  $\alpha_2$ -adrenoceptor 길항제인 yohimbine을 투여한 후 蜂毒藥鍼에서 진통효과가 길항되는 양상을 보여, 蜂毒藥鍼은 descending noradrenergic system에서 특히  $\alpha_2$ -adrenoceptor에 의하여 매개된 기전으로 진통효과를 나타낸다는 결과를 얻었다.

#### IV. 참고문헌

1. 대한정형외과학회 편저. 정형외과학. 서울 : 최  
신의학사. 1995 : 175.
2. 김전, 정승준. 통증의 병태생리. 대한신경과학  
회지. 2002 ; 20(1) : 1-7.
3. William N. Kelly. Textbook of rheumatolo-  
gy. 2nd. USA : W.B. Saunders company :  
1985 : 884.
4. 전국 한의과대학 재활의학과 교실 편저. 동의  
재활의학과학. 서울 : 서원당. 1995 : 95-96.
5. 김문호. 봉독요법과 봉침요법. 서울 : 한국교육  
기획. 1992 : 20, 37, 110.
6. 인창식, 고희균. 봉독요법에 대한 한의학 최초  
의 문헌기록 : 마왕퇴의서의 봉독요법 2례. 대  
한침구학회지. 1998 ; 15(1) : 143-7.
7. Kang SS, Pak SC, Choi SH. The effect of  
whole bee venom on arthritis. Am J Chin  
Med. 2002 ; 30(1) : 73-80.
8. Kwon YB, Kim JH, Yoon JH, Lee JD, Han  
HJ, Mar WC, Beitz AJ, Lee JH. The anal-  
gesic efficacy of bee venom acupuncture  
for knee osteoarthritis : a comparative st-  
udy with needle acupuncture. Am J Chin  
Med. 2001 ; 29(2) : 187-99.
9. 원중희, 최의성, 홍성선. 골관절염 환자에서 봉  
독 주사액의 효과. 대한류마티스학회지. 1999  
; 6(3) : 218-226.
10. 왕오호, 안규범, 임진강, 장형석. 퇴행성 슬관  
절의 봉독약침 치료 효과에 대한 임상적 관찰.  
대한침구학회지. 2001 ; 18(3) : 35-27.
11. Ito HO, So T, Ueda T, Imoto T, Koga T.  
Prevention of collagen-induced arthritis  
(CIA) by treatment with polyethylene gl-  
ycol-conjugated type II collagen ; distinct  
tolerogenic property of the conjugated col-  
lagen from the native one. Clin Exp Immu-  
nol. 1997 May ; 108(2) : 213-9.
12. Sato T, Takeshige C, Shimizu S. Morphine  
analgesia mediated by activation of the  
acupuncture-analgesia-producing system.  
Acupunct Electrother Res. 1991 ; 16(1-2)  
: 13-26.
13. D'Amour FE, Smith DL. A method for de-  
termining loss of pain sensation. J Phar-  
macol. Exp. Ther. 1941 72 : 74-9.
14. Milne RJ, Gamble GD. Habituation to sh-  
am testing procedures modifies tail-flick  
latencies : effects on nociception rather  
than vasomotor tone. Pain. 1989 Oct ; 39  
(1) : 103-7.
15. 백경원. 합곡혈과 족삼리혈 병용자극이 TFL에  
미치는 영향. 서울 : 경희대학교 석사학위논문  
2000.
16. Pitcher GM, Yashpal K, Coderre TJ, Hen-  
ry JL. Mechanisms underlying antinoci-  
ception provoked by heterosegmental no-  
xious stimulation in the rat tail-flick test.  
Neuroscience. 1995 Mar ; 65(1) : 273-81.
17. 고희균. 흰쥐에서의 골도분층에 의한 상용혈위.  
대한침구학회지. 1999 ; 16(3) : 115-122.
18. Symmons DP. What is rheumatoid arthri-  
tis? Br Med Bull. 1995 Apr ; 51(2) : 243  
-8.
19. 전국한의과대학 침구경혈학교실 편저. 침구학  
학. 서울 : 집문당. 1988 : 1294-6.
20. Philippe L, Gegout-Pottie P, Guingamp C,  
Bordji K, Terlain B, Netter P, Gillet P.

- Relations between functional, inflammatory, and degenerative parameters during adjuvant arthritis in rats. *Am J Physiol.* 1997 Oct ; 273(4 Pt 2) : R1550-6.
21. Colpaert FC. Evidence that adjuvant arthritis in the rat is associated with chronic pain. *Pain.* 1987 Feb ; 28(2) : 201-22.
  22. Kwon YB, Kang MS, Han HJ, Beitz AJ, Lee JH. Visceral antinociception produced by bee venom stimulation of the Zhongwan acupuncture point in mice : role of alpha (2) adrenoceptors. *Neurosci Lett.* 2001 Aug 3 ; 308(2) : 133-7.
  23. 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.* 1982 Mar 15 ; 31(6) : 1139-46.
  24. Billingham ME, Morley J, Hanson JM, Shipolini RA, Vernon CA. Letter : An anti-inflammatory peptide from bee venom. *Nature.* 1973 Sep 21 ; 245(5421) : 163-4.
  25. Tannenbaum H, Greenspoon M. Bee venom therapy of adjuvant arthritis. *J Rheumatol.* 1982 Jul-Aug ; 9(4) : 649.
  26. Somerfield SD. Bee venom and adjuvant arthritis. *J Rheumatol.* 1983 Jun ; 10(3) : 522.
  27. Hadjipetrou-Kourounakis L, Yiangou M. Bee venom and adjuvant induced disease. *J Rheumatol.* 1984 Oct ; 11(5) : 720.
  28. 대한통증학회편저. 통증의학 2nd. 서울 : 군자출판사 2000 : 8-25, 565-83.
  29. Billingham ME. Cytokines as inflammatory mediators. *Br Med Bull.* 1987 Apr ; 43(2) : 350-70.
  30. Hassan AH, Ableitner A, Stein C, Herz A. Inflammation of rat paw enhances axonal transport of opioid receptors. *Neuroscience* 1993 ; 55 : 185-95.
  31. Maldonado R, Valverde O, Turcaud S, Furnie-Zaluski MC, Roques BP. Antinociceptive response induced by mixed inhibitors of enkephalin catabolism in peripheral inflammation. *Pain.* 1994 Jul ; 58(1) : 77-83.
  32. Buerkle H, Pogatzki E, Pauser M, Bantel C, Brodner G, Mollhoff T, Van Aken H. articles. Experimental arthritis in the rat does not alter the analgesic potency of intrathecal or intraarticular morphine. *Anesth Analg.* 1999 Aug ; 89(2) : 403-8.
  33. Rang HP, Bevan S, Dray A. Chemical activation of nociceptive peripheral neurones. *Br Med Bull.* 1991 Jul ; 47(3) : 534-48.
  34. Dickenson AH. Mechanisms of the analgesic actions of opiates and opioids. *Br Med Bull.* 1991 Jul ; 47(3) : 690-70.
  35. 이용석. 통증의 신경약리학적 측면. *대한신경과학회지* 2000 ; 18(sup1) : 10-14.
  36. Ulett GA, Han J, Han S. Traditional and evidence-based acupuncture : history, mechanisms, and present status. *South Med J.* 1998 Dec ; 91(12) : 1115-20.
  37. Cao X. Scientific bases of acupuncture analgesia. *Acupunct Electrother Res.* 2002 ; 27(1) : 1-14.
  38. 김용석. 침술요법과 통증 조절. *대한신경과학회지* 2000 ; 18(sup1) : 38-44.

39. Chen J, Chen HS. Pivotal role of capsaicin-sensitive primary afferents in development of both heat and mechanical hyperalgesia induced by intraplantar bee venom injection. *Pain*. 2001 Apr ; 91(3) : 367-76.
40. 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*. 2001 Feb 15 ; 90(3) : 271-80.
41. Shkenderov S, Koburova K. Adolapin—a newly isolated analgetic and anti-inflammatory polypeptide from bee venom. *Toxicon*. 1982 ; 20(1) : 317-21.
42. 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*. 2001 Mar ; 63(3) : 251-9.
43. Le Bars D, Willer JC, De Broucker T. Morphine blocks descending pain inhibitory controls in humans. *Pain*. 1992 Jan ; 48(1) : 13-20.