

五加皮藥鍼이 류마토이드 關節炎에 미치는 實驗的 研究

김준표¹ · 이병렬¹

¹대전대학교 한의과대학 침구학교실

A Study on the Effect of Herbal-acupuncture with Acanthopanax cortex solution on Arthritis

Jun-Pyo Kim¹, Byung-Ryul Lee¹

¹Dept. of Acupuncture & Moxibustion, College of Oriental Medicine, Daejeon University

Abstract

Objective : The purpose of this study is to observe the effect of Herbal-acupuncture with Acanthopanax cortex Herbal-Acupuncture Solution (AC-HAS) on rheumatoid arthritis.

Methods : The author performed several experimental items : it is paw thickness, weight of spleen, expression of CD4⁺, CD8⁺, B220⁺ in the spleen, production of IL-6, TNF- α , and examination of histology.

Results : The obtain results are summarized as follows.

1. Treatment group were significantly inhibited the incidence of arthritis, hind paw edema and index of arthritis of CIA mice.
2. Treatment group were significantly decreased splenic weight
3. The number of CD4⁺, CD8⁺, B220⁺ activated cells were significantly inhibited in treatment group.
4. Treatment group were significantly decreased the amount of IL-6, TNF- α of CIA mice..
5. Treatment group were expressed form of new bone, synoviumin and new margine in histology imperison to control group.

Conclusions : Taking all these observations into account, AC-HAS injection is considered to be effective in treating rheumatoid arthritis and put to practical use in future rheumatoid arthritis clinic.

Key words : arthritis, Herbal-acupuncture, Acanthopanax cortex

I. 序 論

류마토이드 관절염은 여러 가지 관절질환 중
滑膜의 만성적 肥大와 炎症反應을 招來하여 주
위조직의 壞死, 關節의 浮腫과 疼痛, 關節硬直
및 運動制限 등을 일으키는 自家免疫疾患으로서

¹⁾ 痛風, 歷節風, 鶴膝風, 白虎歷節風, 痛痺, 痺症,
類風濕性關節炎 등의 범주에 속한다고 볼 수 있
다.^{2,3)}

類風濕性關節炎의 病因은 肝腎氣血陰陽의 虛
로 인한 內因과 風寒濕熱邪의 感受로 인한 外
因 및 內外가 相合하여 發生하며, 辨證類型은 風
濕熱型, 風寒濕型, 氣血虛型, 肝腎虛型 등으로
大別되고, 治法은 活血化瘀, 祛痰散結, 消風散寒,
除濕과 同時에 補益肝腎, 補氣益血이 주로 사용

· 교신저자 : 이병렬, 대전광역시 동구 용운동 96-3 대전대학교 한의과대
학 침구학교실, Tel. 042-280-2641, Fax. 042-280-2610,
E-mail : kolbr@hanmail.net

· 접수 : 2005/03/13 · 수정 : 2005/06/20 · 채택 : 2005/06/21

된다⁴⁾.

류마티오이드 關節炎에 관한 藥鍼 實驗 研究로는 附子, 赤芍藥, 澤蘭, 骨膽草, 牧丹皮, 冬蟲夏草, 秦艽 등으로 清熱, 活血祛瘀, 祛風濕시키는 藥物이 대부분이었고, 補益肝腎, 補氣益血하는 藥物에 대한 研究는 不足하였다.

이에 著者는 去風濕, 強筋骨, 補肝腎^{5,6)} 하는 五加皮로 藥鍼液을 제조하여 생쥐에 collagen으로 關節炎을 誘發시킨 후 調氣血, 理脾胃, 補虛弱의 穴性을 가진 足三里⁷⁾(ST₃₆)에 五加皮藥鍼液을 注入한 후 關節炎의 發病率, 關節炎 指標, 뒷다리 浮腫, 脾臟細胞의 CD4⁺, CD8⁺, B220⁺ 細胞數 및 血清中 IL-6, TNF- α 의 量을 免疫抑制劑인 MTX의 效果와 比較하여 關節炎 誘發 생쥐의 病症 進行을 抑制하는 有意한 結果를 얻었기에 報告하는 바이다.

II. 材料 및 方法

1. 材 料

1) 動物

한국생명공학연구원 (Korea)로 부터 DBA/1J 6週齡 생쥐(체중 30 g)를 분양받아 실험에 앞서 2주간 실험실 환경에 적응시킨 후 사용하였다. 동물 사육실의 조건은 conventional system으로 22±2℃를 유지하고, 1일 중 12시간은 200~300 lux로 조명하였고, 12시간은 모든 빛을 차단하였다.

2) 藥 材

實驗에 使用된 五加皮(Acanthopanax cor-tex)는 大田大學校 附屬韓方病院에서 購入한 것을 精選하여 使用하였다.

3) 藥鍼液의 製造

五加皮 藥鍼液 分割 藥鍼液은 곽 등⁸⁾이 使用

했던 分割 方法에 따라 Diaion HP-20 樹脂를 이용하여 調劑하였다. 물로 抽出한 五加皮原液 100 g을 樹脂가 들어있는 흡착 크로마토그래피에 부어 그 폭이 약 25~30 cm될 정도로 放置하였다. 이 후 蒸溜水 1000 ml를 부어 Diaion HP-20 樹脂를 통과한(pass층) 五加皮液을 分離하고 30% MeOH 500 ml, 70 % MeOH 500 ml, 30 % Acetone 500 ml, 70 % Acetone 500 ml를 각각 通過시켜 分離된 分割을 藥鍼液 製造에 使用하였다.

각각의 分割을 3회 濾別(3M paper)한 후 rotary evaporator로 減壓 濃縮 하였다. 五加皮 濃縮液에 95% ethyl alcohol 30 ml를 加하여 室溫에서 攪拌한 후 放置하여 生成된 沈澱物을 濾別하고, 濾液을 다시 rotary evaporator로 減壓 濃縮하여 生成된 沈澱物을 濾別하였다. 濾液을 다시 85% ethyl alcohol 30 ml를 加하여 잠시 攪拌 후 放置하여 生成된 沈澱物을 濾別하고 다시 濾液을 75% ethyl alcohol 30 ml를 加한 후 같은 操作을 2회 反復한 다음 濾液 중 ethyl alcohol을 減壓 除去하여 殘渣全量을 20 g이 되게 하고 1N NaOH로 pH6.8로 조절하여 低溫에서 12時間 放置한 후 微量의 浮遊液을 濾別한 후 滅菌하여 10%와 20% 五加皮藥鍼液으로 稀釋하여 使用하였다

2. 方 法

1) CII 接種⁹⁾과 五加皮藥鍼液 投與

DBA/1J 생쥐 10 마리씩을 한 군으로 하여 아무 處理를 하지 않은 對照群, MTX 1.0 mg/kg을 腹腔 內에 投與한 陽性對照群, 각 동물 당 하루에 10 % 濃度の 藥鍼을 0.1 ml씩 投與한 五加皮藥鍼群 등 3 個 군으로 나누었다. MTX는 CII 1차 (0 day)와 2차 (21 day) 接種할 때 2回 腹腔에 注射하였고 五加皮藥鍼液은 CII 1차 接種 후

10주간 1일 1회 좌우 교대로 후족의 足三里 (ST₃₆)에 0.1 ml씩 藥鍼하였다.

2) Arthritis index¹⁰(AI) and incidence 分析

2차 CII 접종 후 DBA/1J 생쥐의 각 4개의 발 (paw)에서 關節炎 徵候를 아래의 기준으로 發病率(incidence, %)을 결정하였고, CIA유발정도 (表 4)를 1 週日 간격으로 기록하였다.

- 0 = no arthritis
- 1 = small degree of arthritis
- 2 = light swelling
- 3 = medium swelling
- 4 = severe swelling
- 5 = severe swelling and non-weight-bearing

3) 뒷다리 부종 測定

CII 접종 전과 후에 뒷다리의 浮腫值를 digital thickness gauge 로 왼쪽과 오른쪽 같은 부위를 2회 測定한 후 平均值를 사용하였다. 浮腫值는 뒷다리 두께(paw Th, mm)로 표현하였다.

4) 脾臟 무게의 變化

1차 CII 접종 후 70일에 실험을 종료한 후 ethyl ether로 마취시킨 후 脾臟을 分離하여 electric chemical balance로 0.01 g 까지 測定하였다.

5) CD4⁺, CD8⁺, B220⁺ 螢光細胞 分析

DBA/1J 생쥐에서 分離한 脾臟細胞에 赤血球 溶血液을 處理하여 赤血球를 除去하고 4 °C에서 免疫 螢光染色을 실시하였고, 각각에 PE-anti-CD3e, FITC-anti-CD4, FITC-anti-CD8, FITC-anti-B220을 넣고 30 分間 얼음에서 반응시켰다. 반응 후 3회 이상 磷酸緩衝 生理食鹽水로 水洗한 후 flow cytometer의 Cell Quest 프로그램을 이용하여 CD3e⁺/CD4⁺, CD3e⁺/CD8⁺, B220⁺

細胞數를 百分率(%)로 分析하였다.

6) ELISA에 의한 싸이토카인 測定

血清중 IL-6 와 TNF- α 는 ELISA kit으로 生産量을 測定하였다.

7) 病理組織檢査

40日 후에 각 群에서 關節을 分離하여 10 % formaldehyde 溶液에 固定한 후 細切하여 흐르는 물에 8時間 水洗한 다음, scheme 1과 같은 과정을 거쳐 포매한다. 이것을 microtome으로 절편을 만들어 scheme 2와 같은 과정을 거쳐 Hematoxylin & Eosin染色을 하였다.

Table 1. Prophylactic Effects of AC-HAS and MTX on the incidence of Murine CIA

Day	Incidence (%)		
	Control	MTX	AC-HAS
0	0	0	0
7	0	0	0
14	0	0	0
Day after	5	0	0
First	28	0	0
35	45	5	10
Immunization	42	10	35
(C I)	49	10	20
56	100	15	20
63	100	15	20
70	100	10	15

DBA/1J mice were immunized with 100mg of bovine type II collagen (CII) on CFA on days 0 and 21. Group of 20 mice were administered by intradermal injection at the both Hind paw Joksamni (ST₃₆) with 0.1ml of AC-HAS and implanted intraperitoneally (i.p) injected MTX (1mg/kg,i.p) for 70 days beginning on the day after the first immunization CII on CIA, respectively. Incidence (%) was measured observing the severity of Arthritis in the metacarpophalangeal wrist, metatarsophalangeal. mice showing an AI of 1or more were considered to have arthritis, and the incidence of CIA was recorded. Each point represents the mean of 20mice

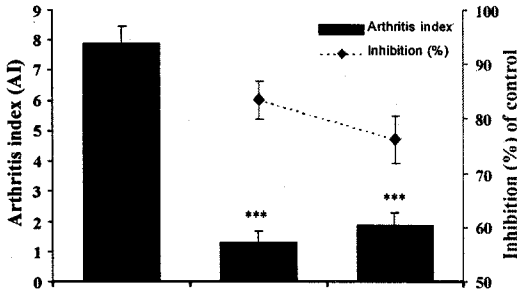


Fig. 1. Prophylactic Effects of AC-HAS and MTX on the Arthritis index (AI) in Murine CIA. DBA/1J mice were immunized with 100 mg of bovine type II collagen (CII) on CFA on days 0 and 21. Group of 20 mice were administered by intradermal injection at the both Hind paw Joksamni (ST₃₆) with 0.1ml of AC-HAS and implanted intraperitoneally (i.p) injected MTX (1 mg/kg, i.p) for 70 days beginning on the day after the first immunization CII on CIA, respectively. The AI was calculated from measurement taken the day after the final drug treatment. Each point represents the mean± S.E of 20 mice. Statistically significant value compared with control data by t-test (***)p<0.001).

Ⅲ. 結 果

1) 關節炎 發病率

CIA의 發病率은 對照群에서 C II 1차 接種 (100 mg/0日)을 始點으로 2次 接種 (21日) 以後 부터 關節炎이 發病하기 始作하여 28, 35일에 각각 20. 45 %가 發病하였고, 42일 이후에는 100 % 發病하였다.

MTX 處理群은 35日 以後부터 關節炎이 發病 되기 始作하여 42, 49, 56, 63 및 70 日에 각각 5, 10, 10, 15, 15 및 10%로 觀察되었다.

五加皮藥鍼群은 35日 以後부터 關節炎이 發病되기 始作하여 42, 49, 56, 63 및 70 日에 각각 35, 20, 20, 20 및 15%로 觀察되었다 (Table 1).

2) 關節炎 指數

關節炎 指數는 對照群의 7.9± 0.55에 비하여 MTX (1 mg/kg, i.p)處理群과 五加皮藥鍼群(0.1 ml) 모두 각각 1.31± 0.36, 1.88±0.40의 指數를 나타내어, 그 抑制率이 83.4±3.5 (% , p<0.001), 76.2± 4.4 (% , p<0.001)로 有意性 있는 抑制를 보였다(Fig. 1).

3) 뒷다리 浮腫의 變化

C II 1次 接種(0日)을 始點으로 對照群의 浮腫 은 2次 接種 (21日) 以後부터 發生하여 21日 以後에는 모든 생쥐에서 觀察되었다.

MTX 處理群과 五加皮藥鍼群의 浮腫은 모두 21日부터 有意性 있게 抑制되었다(Table 2).

Table 2. Prophylactic Effects of AC Herbal-Acupuncture solution and MTX on the Hind Paw thickness Th in Murine CIA.

Day	Hind paw Th (mm)			
	Control	MTX	AC-HAS	
0	1.33±0.01	1.35±0.01	1.33±0.01	
7	1.34±0.01	1.35±0.01	1.36±0.01	
Day	14	1.37±0.01	1.36±0.02	1.35±0.01
after	21	1.46±0.01	1.37±0.01***	1.38±0.02**
First	28	1.68±0.01	1.37±0.02***	1.44±0.03***
	35	2.20±0.02	1.39±0.04***	1.46±0.04***
Immuni-	42	2.48±0.01	1.42±0.03***	1.57±0.05***
zation	49	2.56±0.02	1.48±0.04***	1.64±0.04***
(C II)	56	2.64±0.02	1.55±0.03***	1.74±0.02***
	63	2.67±0.02	1.57±0.05***	1.86±0.05***
	70	2.69±0.02	1.56±0.04***	1.83±0.05***

DBA/1J mice were immunized with 100 mg of bovine type II collagen (CII) on CIA on days 0 and 21. Group of 10 mice were administered by intradermal injection at the Joksamni (ST₃₆) with 0.1 ml of AC Herbal-Acupuncture solution (10 %) and implanted intraperitoneally (i.p) injected MTX (1 mg/kg, i.p) for 56 days beginning on the day after the first immunization CII on CIA, respectively. Hind paw Th was measured using a digital thickness gauge. Each point represents the mean± S.E of 10mice.

Statistically significant value compared with control data by t-test (**p<0.01, ***p<0.001).

4) 脾臟 무게 變化

對照群에 비하여 MTX處理군은 0.159 ± 0.007 mg (p<0.001), 五加皮藥鍼群은 0.202 ± 0.005 mg (p<0.05)으로 나타나 有意한 抑制을 나타내었다 (Fig. 2).

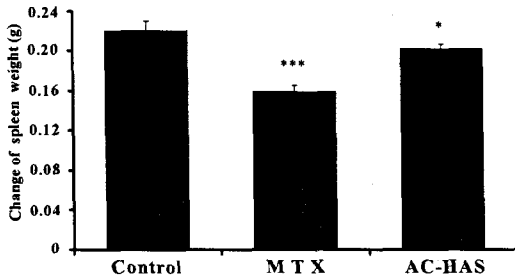


Fig. 2. Prophylactic Effects of AC-HAS and MTX on the spleen weight in Murine CIA.

DBA/1J mice were immunized with 100 mg of bovine type II collagen(CII) on CFA on days 0 and 21. Group of 20 mice were administered by intradermal injection at the both Hind paw Joksamni (ST₃₆) with 0.1ml of AC-HAS and implanted intraperitoneally (i.p) injected MTX (1 mg/kg, i.p) for 70 days beginning on the day after the first immunization CII on CIA, respectively. Spleen weight (g) was measured using a digital electronic balance. Each point represents the mean± S.E of 20 mice.

Statistically significant value compared with control by t-test (*p<0.05, ***p<0.001).

5) 末梢血管單核細胞(PBMCs)에서 CD4⁺, CD8⁺, B220⁺ 細胞에 대한 作用 分析

(1) CD4⁺ 細胞數

CD4⁺細胞數는 對照群 (右上面, B)에서 14.1± 0.74 %, MTX 處理群 (左下面, C)에서 10.4± 0.89 %, 五加皮藥鍼群 (右下面, D)에서 24.2± 0.94 %로 나타나 對照群에 비하여 五加皮藥鍼群에서 有意한 增加를 보였다(Fig. 3).

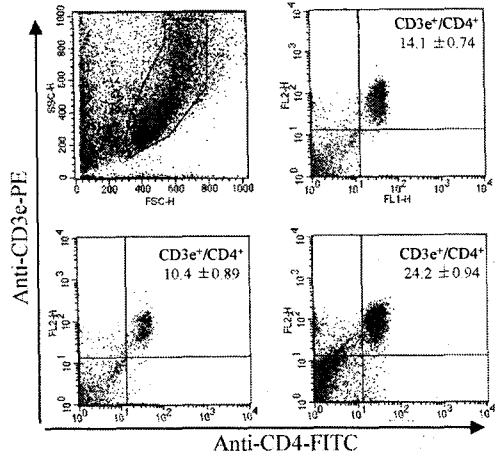


Fig 3. Effects of AC-HAS on the percentage of CD3e⁺/CD4⁺ cells in periphera blood mononuclear cells (PBMCs) in Murine CIA.

DBA/1J mice were immunized with 100 mg of bovine type II collagen (CII) on CFA on days 0 and 21. Group of 20 mice were administered by intradermal injection at the both Hind paw Joksamni (ST₃₆) with 0.1ml of AC-HAS and implanted intraperitoneally (i.p) injected MTX(1 mg/kg, i.p) for 70 days beginning on the day after the first immunization CII on CIA, respectively. The PBMCs were washed twice and analyzed by flow cytometer.

Events in panel (left upper, A panel) were backscattered onto a dot-plot of SSC versus FSC. Control (right upper, B panel)

Murine CIA, 1 mg/ml MTX (left lower, C panel) AC-HAS treatment group (right lower, D panel) were stained with CD3e-PE/CD4-FITC.

Each point represents the mean± S.E of 4 mice. Statistically significant value compared with control data by t-test(**p<0.01, ***p<0.001).

(2) CD8⁺ 細胞數

脾臟細胞內의 CD8⁺細胞數에서 對照群 (右上面, B)은 3.49± 0.24 %였고, MTX 處理群 (左下面, C)은 2.07± 0.08 %로 나타나 對照群에 비하여 有意한 減少를 보였고, 五加皮藥鍼群 (右下面, D)은 5.42± 0.31 %로 나타나 對照群에 비하여 55.3± 4.0 % 有意한 增加를 보였다(Fig. 4).

(3) B220⁺ 세포數

脾臟細胞內的 B220⁺ 細胞數에서 對照群은 26.6 %였고, MTX 處理群은 16.4 %로 減少하였고 五加皮藥鍼群은 45.2 %로 나타나 對照群에 比하여 두배정도 增加하였다(Fig. 5).

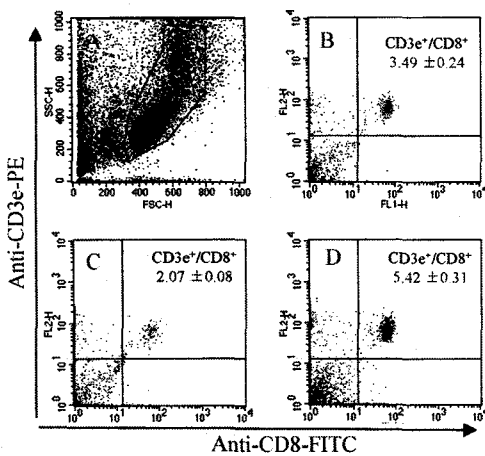


Fig 4. Effects of AC-HAS on the percentage of CD3e⁺/CD8⁺ cells in periperal blood mononuclear cells (PBMCs) in Murine CIA.

DBA/1J mice were immunized with 100 mg of bovine type II collagen (CII) on CFA on days 0 and 21. Group of 20 mice were administered by intradermal injection at the both Hind paw Joksamni (ST36) with 0.1ml of AC-HAS and implanted intraperitoneally (i.p) injected MTX(1 mg/kg, i.p) for 70 days beginning on the day after the first immunization CII on CIA, respectively. The PBMCs were washed twice and analyzed by flow cytometer.

Events in panel (left upper) were backscattered onto a dot-plot of SSC versus FSC.

Control (right upper); murine CIA, 1mg/ml MTX (left lower)

AC-HAS treatment group (right lower) were stained with CD3e-PE/CD8-FITC. Each point represents the mean ± S.E of 4 mice.

Statistically significant value compared with control data by t-test (**p<0.01, ***p<0.001).

6) ELISA에 의한 cytokine 測定

(1) IL-6 分泌量 分析

IL-6 遺傳子 發顯은 對照群은 5,630± 488.9 pg/ml, MTX 處理群은 2,042± 187.1 pg/ml 이었 으며, 五加皮藥鍼群은 1,837± 194.5 pg/ml로 對照群에 比하여 IL-6 遺傳子 發顯을 有意性(p <0.001)있게 抑制하였다 (Fig. 6).

(2) TNF-α 分泌量 分析

正常群은 47±5.8 pg/ml, 對照群은 2,147± 141.0 pg/ml, MTX 處理群은 1,692± 104.2 pg/ml 이었 으며, 五加皮藥鍼群은 504± 97.5 pg/ml로 나타나 對照群에 比하여 TNF-α 遺傳子 發顯을 有意性(p<0.001)있게 抑制되었다 (Fig. 7).

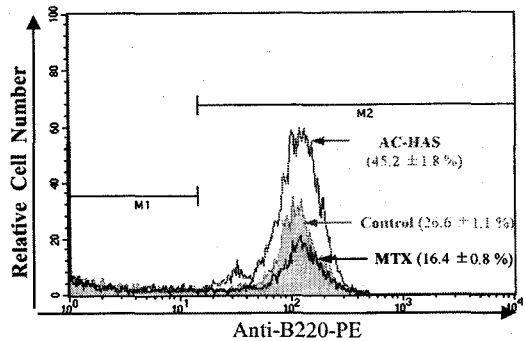


Fig 5. Effects of AC-HAS on the percentage of B220⁺ cells in periperal blood mononuclear cells (PBMCs) in Murine CIA.

DBA/1J mice were immunized with 100 mg of bovine type II collagen(CII) on CFA on days 0 and 21. Group of 20 mice were administered by intradermal injection at the both Hind paw Joksamni (ST₃₆) with 0.1ml of AC-HAS and implanted intraperitoneally (i.p) injected MTX(1 mg/kg, i.p) for 70 days beginning on the day after the first immunization CII on CIA, respectively. The PBMCs were washed twice and analyzed by flow cytometer.

Statistically significant value compared with control data by t-test.

7) 組織檢査

正常群은 pannus, synovium, joint space, bone의 構造로 境界가 뚜렷하였고, 對照群에서 invasion synovium, 關節內的 滲出物, 境界面의 破壞, 壞死된 軟骨 그리고 關節軟骨內에 比較的 減少된 proteoglycan 등 境界面이 不分明하였으나 五加皮藥鍼群은 새로운 bone과 synovium이 形成되며 正常構造와 類似한 變化를 보였다 (Fig. 8).

IV. 考 察

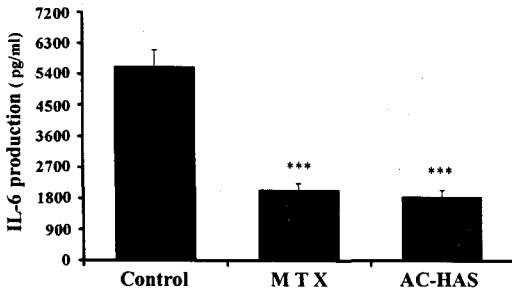
關節炎은 關節部位에 發生하는 炎症疾患으로서, 臨床的으로 風濕性關節炎(rheumatic arthritis), 類風濕性關節炎 (rheumatoid arthritis) 및 骨關節炎(osteoarthritis) 등으로 區分한다¹¹⁾.

이 중 류마티드關節炎은 여러 가지 關節疾患 중 滑膜의 慢性的 肥大와 炎症反應을 招來하여 周圍組織의 壞死, 關節의 浮腫과 疼痛, 關節硬直 및 運動制限 등을 일으키는 全身性疾患으로서 痺症, 歷節風, 痛風, 頑痺, 白虎歷節風 등의 範疇에 속할 수 있다^{12,13)}.

痺란 閉, 즉 막혀서 잘 痛하지 않는 것을 말하며, 痺證이란 風寒濕의 邪氣가 人體의 營衛失調, 腠理空疎 혹은 正氣虛弱한 틈을 타고 經絡으로 侵入하거나 關節에 凝滯됨으로써 氣血運行이 순조롭지 못하여 肌肉, 筋骨, 關節에 麻木, 重着, 痠楚, 疼痛, 腫脹, 屈伸不利 심하면 關節의 強直

痺란 閉, 즉 막혀서 잘 痛하지 않는 것을 말하며, 痺證이란 風寒濕의 邪氣가 人體의 營衛失調, 腠理空疎 혹은 正氣虛弱한 틈을 타고 經絡으로 侵入하거나 關節에 凝滯됨으로써 氣血運行이 순조롭지 못하여 肌肉, 筋骨, 關節에 麻木, 重着, 痠楚, 疼痛, 腫脹, 屈伸不利 심하면 關節의 強直

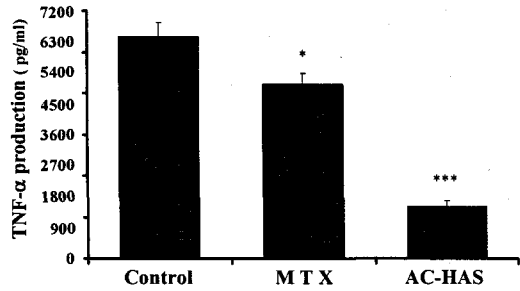
Fig. 6. The effect of AC-HAS and MTX on the IL-6 productive inhibition in Murine CIA.



DBA/1J mice were immunized with 100 mg of bovine type II collagen (CII) on CFA on days 0 and 21. Group of 10 mice were administered by intradermal injection at the both Hind paw Joksamni (ST₃₆) with 0.1ml of AC-HAS and implanted intraperitoneally (i.p) injected MTX (1 mg/kg, i.p) for 70 days beginning on the day after the first immunization CII on CIA, respectively, and IL-6 production in the serum was assay by ELISA kit. and the other methods for assay were performed as described in Materials and Methods. Control ; murine CIA, 1 mg/ml MTX; AC-HAS group were analysis with IL-6 ELISA kit (R&D system). Each point represents the mean± S.E of 10 mice.

Statistically significant value compared with control by t-test (***)p<0.001).

Fig. 7. Inhibitory effect of AC-HAS and MTX on the TNF-α production in Murine CIA.



DBA/1J mice were immunized with 100 mg of bovine type II collagen (CII) on CFA on days 0 and 21. Group of 10 mice were administered by intradermal injection at the both Hind paw Joksamni (ST₃₆) with 0.1ml of AC-HAS and implanted intraperitoneally (i.p) injected MTX (1 mg/kg, i.p) for 70 days beginning on the day after the first immunization CII on CIA, respectively, and TNF-α production in the serum was assay by ELISA kit. and the other methods for assay were performed as described in Materials and Methods. Control ; murine CIA, 1 mg/ml MTX; AC-HAS group were analysis with TNF-α ELISA kit (R&D system). Each point represents the mean± S.E of 10 mice.

Statistically significant value compared with control by t-test (*p<0.05, ***p<0.001).

性 變形을 초래하는 病證의 하나이다¹⁴⁾.

본 病의 外因은 體虛한 상태에서 起居失常 등으로 風, 寒, 濕, 熱邪가 皮膚, 血脈, 肌肉, 筋肉, 骨節, 經, 絡 등에 入하여 發病하고, 內因의 境遇는 七情, 飲食不節, 虛勞, 房勞 등으로 因해 病이 오랫동안 제거되지 않고 다시 邪氣가 들어와 臟腑의 虛實을 招來하여 內寒, 內風, 內濕, 內熱, 內燥, 氣虛, 血虛, 陰虛, 陽虛, 痰飲, 瘀血 등의 病理現象이 發生하며¹⁵⁾. 臟腑의 虛實을 調節하며 濕, 痰飲, 瘀血 등을 除去하기 위해 活血化瘀, 祛痰散結, 消風散寒除濕과 同時에 補益肝腎, 補氣益血하는 治法이 使用되며, 治療는 藥物療法, 鍼灸療法 및 物理療法 등이 應用되고 있다^{16,17)}.

西洋醫學의 으로 류마토이드 關節炎은 原因不明의 慢性 全身性 多發臟器疾患으로서 末端可動關節을 侵犯하는 持續的인 炎症性 滑膜炎이 特徵이며 對稱으로 分布하고, 滑膜의 過增殖, 血管形成, 關節軟骨과 軟骨下 골의 侵蝕과 結局에는 關節의 變形을 가져오는 自家免疫 疾患의 하나이다¹⁸⁾.

免疫學에서 自家抗體와 自家抗原의 相互作用으로 인한 反應들이 組織損傷을 일으키면 自家免疫性 反應(autoimmune reaction)이라고 하며, 이런 損傷이 어떤 臨床的 異常을 惹起시켜 나타나는 自家免疫性 疾患(autoimmune disease)이라고 부른다¹⁹⁾.

류마토이드 關節炎의 病因을 보면 直接的인 原因은 아직 규명되어 있지 않으나 약 30~40%의 遺傳的인 所因과 60~70%의 環境的인 要因들이 複合적으로 作用하여 發生할 것으로 推定하고 있다²⁰⁾.

臨床에서 류마토이드 關節炎은 慢性 多發性 關節炎이 特長이며, 대략 2/3의 患者에서 滑膜炎이 나타날 때까지 疲勞, 食欲不振, 全身衰弱, 模糊한 筋肉 및 骨格 症勢 등이 시작된다. 이런 前

驅症勢는 수주 내지 수개월 지속되며 診斷을 어렵게 한다. 全身症勢는 몇 개의 關節 특히 손, 손목, 무릎, 발의 關節로부터 漸次的으로 나타나고 對稱樣相을 갖는다. 약 10%의 患者에서 發病이 急性으로 나타나고 多發性關節炎이 빠르게 發展하며 열, 淋巴腺炎, 脾臟肥大 등의 全身症狀을 呼訴한다. 患者의 1/3은 하나의 關節 또는 적은 수의 關節에만 局限되어 나타날 수 있으며, 대부분의 患者는 對稱的 分布를 나타낸다. 炎症은 組織損傷에 대한 正常的인 防禦機轉으로서 正常的으로는 炎症誘發要因을 除去, 損傷된 組織의 治愈, 機能의 恢復을 가져오지만, 류마토이드 關節炎과 같은 慢性疾患에서는 原因의 除去가 不可能하여 結局 계속되는 炎症으로 인하여 組織의 損傷에 따른 機能의 損失을 가져온다²¹⁾. 따라서 류마토이드 關節炎의 治療目的은 炎症反應을 최소한으로 줄여 關節運動을 維持시키고 關節運動의 힘이 되는 筋力을 維持시키며 2차적으로 關節의 強直 및 變形을 防止하는데 있다^{21,22)}.

西醫學的인 治療는 保存的治療, 藥物治療, 手術的治療로 나눌 수 있다. 保存的治療 즉 基礎療法는 적절한 營養供給과 安定, 休息, 誘發要因에 對한 處置, 物理治療 등을 實施하며, 藥物治療는 부신피질호르몬, 아스피린과 비스테로이드성 항염증제, 항류마토이드제제, 금(gold)요법등을 使用하며 上記의 治療에도 불구하고 關節의 痛症, 關節의 腫脹, 拘縮, 신경증세가 出現하거나 進行되면 外科的 手術을 施行한다^{23,24)}. 그러나 藥物治療에 있어 현재 사용중인 消炎鎮痛劑(NSAIDs)는 胃腸管이나 腎臟의 障碍를 招來하고, 부신피질호르몬제중 Glucocorticoid는 骨多孔症, 胃腸管障碍, 糖尿病, 高血壓, 感染, 의인성 쿠싱증후군 등 다양한 合併症이 發生하며, 항류마토이드제제(DMARDs)는 藥劑에 따라 作用機

轉과 副作用 및 期待되는 藥效의 迅速性 등이 서로 다르고 地域에 따라서도 選好하는 藥劑가 다르다²⁵⁾.

최근 활발히 연구가 진행되고 있는 治療方法은 炎症誘發 사이토카인(pro-inflammatory cytokine)의 拮抗物質을 이용하는 방법이다. 가장 많은 기대를 모으고 있는 약제는 Interleukin-1 수용체의 antagonist와 종양괴인자(tumor necrosis factor- α , TNF- α)의 길항물질로서 soluble TNF- α 수용체와 항 TNF- α 항체가 있다. 또한 遺傳子 治療가 많이 기대되고 있다²⁶⁾.

現代免疫學에서는 免疫性 疾病을 治療하려면 抗體의 生産을 抑制하고, 동시에 T細胞의 機能을 增加시켜야 한다고 인식하지만 아직 理想的인 藥物이 없다. 그러나 韓藥은 分명한 二重調節作用을 가지고 있고, 또 副作用이 비교적 적다. 만약 西洋醫學療法과 같이 應用해도 韓藥은 前者의 副作用이 輕減되고 아울러 그 症狀을 緩和시켜 患者로 하여금 받아들이기 쉽게 하고 放射線 治療와 化學療法 또는 抗生物質의 活用에도 잘 견디게 해준다^{27,28)}.

류마티드 關節炎에 대한 免疫學的 機轉을 살펴보면, T細胞, 大食細胞, 滑液細胞 등이 滑液膜에 出現함이 특징이고, single-cell lining을 pannus라 부르는 充血된 炎症細胞로 바꾼다. pannus안에서 炎症, 增殖, 體液性 및 細胞性 免疫反應이 軟骨과 結合組織을 破壞시키는 Metalloprotease과 다른 媒介體의 放出을 誘導한다. 이중 특히 CD4⁺ T細胞가 중요하다. 류마티드 關節炎은 MHC class II HLA항원과의 聯關性이 가장 크며, MHC class II의 주된 기능은 CD4⁺ T細胞에 抗原性 펩타이드를 나타낸다²⁹⁾.

活性化된 CD4⁺ T細胞는 單核球, 大食細胞, 滑膜纖維細胞를 刺戟하여 IL-1, IL-6, TNF- α 를 생산하고, 組織을 破壞하는 matrix metallo

protease(MMP)를 분비한다. 즉 류마티드 關節炎에서 軟骨과 骨의 破壞는 대개 軟骨, 骨, 滑膜 連接部の 侵蝕에 의해 發生하며, 이는 주로 IL-1, TNF- α 등의 炎症誘發 사이토카인에 반응한 大食細胞나 纖維細胞에 의해 생산되는 MMPs(주로 collagenase인 MMP-1, stromelysin인 MMP-3)에 의해 破壞된다. Matrix Metalloprotease(MMP), 특히 stromelysin(MMP-3)과 collagenase(MMP-1)은 結合組織의 基質을 破壞시키고, 류마티드 關節炎에서 關節損傷의 주된 媒介體로 생각되는 enzyme이다. 또한 活性化된 CD4⁺ T細胞는 osteoclastogenesis를 刺戟하여, IL-1, TNF- α 와 독립적으로 關節損傷을 일으킨다²⁹⁾.

류마티스 滑膜은 活性化된 淋巴球, 大食細胞, 그리고 다른 종류의 細胞가 생산하는 分泌物이 존재하는 것이 특징이며, 이들 사이토카인의 局所的인 生産物이 류마티드 關節炎의 病理的 臨牀的 樣相의 原因으로 생각되고 있다. 이들 사이토카인으로는 T림프구에서 나온 IL-2, IL-6, 顆粒細胞-大食細胞 colony 刺戟要素(GM-CSF), tumor necrosis factor- α (TNF- α), transforming growth factor- β (TGF- β) 등이 있고, 活性化된 大食細胞에서 유래하는 IL-1, IL-6, IL-8, GM-CSF, 大食細胞 CSF, transforming growth factor- β (TGF- β) 등이 있으며, 이 외에 纖維細胞, endothelial cell 등에서 분비하는 IL-1, IL-6, IL-8, GM-CSF, 大食細胞 CSF등이 있다. 이들 사이토카인의 活性化가 류마티스 滑膜炎의 여러 樣相인 滑膜組織炎症, 滑膜液炎症, 滑膜增殖, 軟骨과 骨의 損傷 등과 류마티드 關節炎에서의 全身樣相을 나타내는 원인으로 생각된다. 炎症反應을 널리 전하는 사이토카인의 생산에 덧붙여서 사이토카인활동을 저해하는 특이 억제물질(inhibitor)이 생산되며, T細胞 活性化

와 增殖, B細胞 分化와 炎症部位로의 이동 등과 같은 특이적인 류마티스 炎症反應을 抑制하는 사이토카인의 생산 등 炎症을 느리게 하는 局所 因子들이 또한 分泌된다^{29,30}.

이와 같이 류마티스 關節炎은 그 發生 및 展開過程이 기존의 免疫學 機轉과 同一하다고 볼 수 있으므로 治療에는 消炎, 痛症抑制 그리고 根本的으로는 非正常的 免疫展開過程의 遮斷이라 할 수 있다³¹.

最近 韓醫學界에서도 韓醫學 古書에서 提示한 각종 藥物 그리고 鍼灸療法을 根據로 많은 臨床 및 實驗 研究들이 進行되고 있으며, 그 중 藥鍼을 이용한 研究에 사용된 藥物은 蜂毒, 附子, 草烏, 牛膝, 赤芍藥, 紅花, 紅花油, 續斷, 榆白皮, 桂枝, 木通, 黃柏, 澤蘭, 金銀花, 薏苡仁, 天授根, 梔子, 威靈仙, 丁公藤, 骨膽草, 斑猫 등이 있고, 대부분 關節炎 治療에 應用된 藥物들은 淸熱, 活血祛瘀, 祛風濕시키는 藥物이었으며, 일부 溫裏藥인 附子和 補養藥인 續斷이 사용되었으나 아직 免疫力를 增強시키는 補養藥에 대한 研究는 不足한 점에 着眼하여 祛風濕 補肝腎 強筋骨 하며 風濕痺痛, 四肢拘攣, 腰膝軟弱, 小兒行遲, 脚氣 등의 效能을 가진 五加皮를 본 捐軀의 藥材로 選定하였다^{32,33}.

五加皮에 대한 기존의 研究에서 成³⁴은 五加皮 抽出液이 마우스의 抗腫瘍 및 免疫反應에, 이³⁵ 등은 大食細胞의 生體防禦作用의 하나인 食食作用 후, 病原體를 죽이는데 필요한 일산화질소 생산에 각각 유효함을 입증하였다.

본 實驗에서 選擇한 足三里(ST₃₆)는 免疫機能을 強化시킬 수 있는 經穴³⁶ 중 하나로 足陽明胃經에 屬하고 胃經의 合穴로 六腑下合穴이고 回陽九針穴, 四總穴, 中風七處穴 中的 하나이며, 調氣血, 理脾胃, 補虛弱하는 效能이 있어 膝關節痛, 消化器系疾患, 乳痛, 虛弱體質, 貧血, 皮膚瘙

痒症, 알레르기성 疾患, 臟氣虛憊, 眞氣不足, 産後血暈 등의 疾患에 廣範圍하게 應用되고 있다.

韓醫學에서 免疫의 概念은 《黃帝內經》에서 부터 由來된다고 할 수 있는데 《素問》〈上古 天真論〉에서 “眞氣從之 情神內守 病安從來”, 〈評熱病論〉에서 “邪氣所湊 其氣必虛”라 하여 疾病을 人體의 正氣와 邪氣가 서로 다투는 과정이며, 正氣의 강하고 약함은 직접 疾病의 發生, 發展, 變化와 轉歸를 결정한다고 인식하였다. 韓醫學에서 免疫이란 用語는 18세기 《免疫類方》에서 최초로 찾아볼 수 있는데 그 뜻은 疫病의 危害를 除去한다는 것으로서, 急性傳染病 및 一般疾病의 성립과정 중에서 生體의 抵抗性인 正氣를 중요히 여겼음을 알 수 있다. 여기서 正氣는 免疫의 概念으로서 先天에 根源을 두고 있으며 後天에 의하여 充盛하게 된다고 보면, 脾는 後天之本 化生之源으로서 脾가 虛하게 되면 精微와 津液을 全身에 布散하지 못하고 淸氣를 올리지 못함으로써 頭暈目眩, 倦怠乏力, 中氣下陷, 統血失調 등이 나타나 각종 疾患에 露出된다. 반면에 腎은 先天之本으로서 韓醫學에서는 自家免疫疾患이 脾와 腎이 서로 협조가 되지 않아 正氣가 虛損되고 外邪가 侵入하여 少氣懶言, 腰膝痠軟, 刑寒肢冷 등의 症狀으로 나타난다고 하였다³⁷.

臨床的 考察에서 羅³⁸ 등은 鍼治療를 위주로 患者의 상태에 따라 灸, 附缸, 藥物治療 등을 竝行하여 유의한 治療效果를 觀察하였고, 黃³⁹은 麝香, 牛黃, 熊膽으로 調製한 藥鍼, 灸, 藥物治療 등을 하여 關節의 炎症變化를 減少시켜 關節의 機能障礙를 防止하는 效果를 觀察하였다.

藥鍼療法은 鍼刺戟과 藥物을 결합시킨 新鍼療法으로서 이는 經絡學說에 의거하여 運用된 藥物을 有關穴位, 壓痛點, 혹은 體表에 觸診으로 나타나는 陽性反應點에 注入하므로써, 生體의

機能을 調整하고 病理狀態를 改變시켜 疾病을 治療하는 新침요법이다⁴⁰⁾.

이에 著者は 足三里 (ST₃₆)에 五加皮 藥鍼液을 注入하여 생쥐에 collagen으로 關節炎을 誘發시킨 뒤 關節炎의 發病에 대한 豫防 效果를 알아보기 위해서 2次 CII 接種 후 부터 1週日 間隔으로 DBA/1J 생쥐의 各 4個의 다리에서 測定하여 CIA 發病率에 대한 豫防效果를 記錄하였다. 또한 關節炎 指數에 대한 豫防效果는 70日째 實驗 終了 後 關節炎 發病率 分析과 같은 方法으로 測定하였다.

關節炎의 發病率에 있어서 五加皮藥鍼群은 C II 1次 接種 0日을 始點으로 21日 以後부터 關節炎이 發病되기 始作하여 對照群에 比하여 적게 觀察되었다 (Table 8, Fig. 24).

關節炎 指數 (AI)는 C II 1次 接種 後 56日에 實驗終了 直後까지 살펴보았는데 CIA 생쥐의 MTX 處理群과 五加皮藥鍼群은 對照群에 比하여 有意性있는 抑制 效果가 있었다 (Table 9, Fig. 22).

뒷다리 浮腫의 變化는 C II 1次 接種 0日을 始點으로 對照群의 浮腫은 booster 接種 (21日) 以後부터 모든 생쥐에서 觀察되었다. MTX 處理群의 浮腫과 五加皮藥鍼群의 浮腫은 모두 21日 부터 有意性 있는 浮腫抑制가 觀察되었다 (Table 10, Fig. 23).

脾臟 무게는 變化는 MTX 處理群이 對照群에 比하여 有意한 抑制를 보였고, 五加皮藥鍼群은 有意한 抑制를 나타내었다 (Table 11, Fig. 24).

류마티드 關節炎의 滑膜에는 單核細胞들이 浸潤을 일으킨다. 이 浸潤은 淋巴球가 풍부한 부위와 그 주위부로 대별되며, 淋巴球가 풍부한 부위는 주로 보조 T細胞로 구성되어 있고, 주위부는 주로 억제 T細胞 뿐만 아니라 大食細胞와 形質細胞가 浸潤되어 있으며 특히 보조 T細胞

(CD4⁺)가 류마티드 關節炎의 免疫學的 病因에 중요한 역할을 한다. CD4⁺ 細胞는 抗原을 B 淋巴球에 傳達하여 抗體生成을 誘發시키는 機能 이 있다고 報告되고 있고, CD8⁺ 細胞는 癌細胞와 같은 非正常的인 細胞를 直接 除去할 수 있는 機能이 있으며, 이러한 T細胞의 자극으로 B 細胞가 성숙되면 脾臟細胞內의 B220⁺ 細胞數가 증가한다는 보고가 있다⁴¹⁾.

본 실험에서 脾臟細胞內의 CD4⁺細胞數에서 MTX 處理群은 對照群에 比하여 有意한 減少를 보였고, 五加皮藥鍼群은 對照群에 比하여 有意한 增加를 보였다 (Table 12, Fig. 25).

CD8⁺細胞數에서 對照群은 3.49± 0.24 %, MTX 處理群은 2.07± 0.08 %로 나타났으며, 五加皮藥鍼群은 5.42± 0.31 %로 나타나 對照群에 比하여 有意한 增加를 보였다 (Table 13, Fig. 26).

脾臟細胞內의 B220⁺ 細胞數에서 對照群은 26.6%; MTX 處理群은 16.4 % 이었으며, 五加皮藥鍼群은 45.2%로 나타나 對照群에 比하여 두배 정도 증가하였다 (Table 14, Fig. 27).

ELISA를 이용하여 炎症誘發 사이토카인중 IL-6, TNF- α 의 分泌量을 測定한 결과, IL-6의 分泌量은 MTX 處理群과 五加皮藥鍼群 모두 對照群에 比하여 IL-6 遺傳子 發顯을 有意性있게 抑制하였다 (Table 15, Fig. 28).

TNF- α 分泌量은 MTX 處理群과 五加皮藥鍼群 모두 對照群에 比하여 有意性있게 抑制하였다 (Table 16, Fig. 29).

組織檢査에서 正常群 (A)은 pannus, 滑液, 關節空間, 골의 構造로 境界가 뚜렷하고, 對照群에서는 침범한 pannus, 關節內의 滲出物, 境界面의 破壞, 壞死된 軟骨 그리고 關節軟骨內에 比較的 減少된 proteoglycan 등 境界面이 뚜렷하지 않았으나 五加皮藥鍼群은 새로운 골과 滑液이

形成되고 새로운 境界面이 形成되어 正常構造와 類似한 變化를 보였다 (Fig. 30). 이는 류마티오이드 關節炎의 組織學的 所見이 微細血管의 損傷과 組織의 浮腫, 滑膜細胞의 增殖과 血管周圍의 淋巴球 浸潤 등이며, 五加皮藥鍼液이 炎症誘發 사이토카인이나 組織과 骨을 파괴하는 MMPs 등의 過發顯을 抑制하여 炎症과 골의 浸蝕, 微細血管의 損傷과 組織의 浮腫, 滑膜細胞의 增殖과 血管周圍의 淋巴球 浸潤등을 恢復시키는 效果가 있다고 思料된다.

以上을 綜合하여 볼 때 五加皮藥鍼液은 in vivo에서 關節炎을 抑制하고 脾臟의 T 細胞와 B 細胞를 증가시켜 류마티오이드 關節炎의 治療에 有效한 것으로 나타나 향후 臨床에서 活用이 期待된다.

V. 結 論

류마티오이드 關節炎에 五加皮藥鍼이 미치는 影響을 觀察하기 위하여 CIA 생쥐의 發病率, 關節炎 指標, 뒷다리 浮腫, 脾臟細胞의 CD4⁺, CD8⁺, B220⁺ 細胞數 및 血清中 IL-6, TNF- α 의 量을 測定하고, 組織檢査를 하여 關節炎 抑制에 有意한 結果를 아래와 같이 얻었다.

1. 五加皮藥鍼群이 CIA 생쥐의 關節炎 發病率, 뒷다리 浮腫, 關節炎 指標를 有意性있게 抑制하였다.
2. 五加皮藥鍼群이 CIA 생쥐의 脾臟 무게를 有意性있게 減少시켰다.
3. 五加皮藥鍼은 脾臟細胞內의 CD4⁺, CD8⁺, B220⁺ 細胞數를 增加시켰다.
4. 五加皮藥鍼은 IL-6, TNF- α 分泌量을 有意性있게 減少시켰다.
5. 組織檢査에서 五加皮藥鍼은 새로운 골과 滑液膜의 形成을 促進시켜 關節組織의 境界面을 鮮明하게 하였다.

參 考 文 獻

1. 해리슨 번역편찬위원회. 內科學(II). 서울 : 정담. 1997 : 1777.
2. 권재상. 비증. 서울 : 정담. 1993 : 207-70.
3. 金起瑩. 類風濕性關節炎의 病因·病機 및 治法에 대한 文獻的 考察. 한방재활의학회지. 1998 ; 8(2) : 223.
4. 원보권. 類風濕性關節炎中醫藥治療與研究進展. 서울 : 大韓鍼灸學會誌. 1998 ; 15(1) : 65.
5. 전국한 의과대학본초학교실. 본초학. 서울 : 영림사. 1998 : 284.
6. 김호철. 한약약리학. 서울 : 집문당. 2001 : 204-5.
7. 全國韓醫科大學鍼灸經穴學教室. 鍼灸學(上, 下). 서울 : 集文堂. 1988 : 214-7, 389, 489, 490, 730-2, 1408-9, 1457.
8. 광이성, 위재준, 황석연, 경종수, 남기열, 김시관. 난소절제 흰쥐의 임상화학지수에 미치는 홍삼조사포닌의 영향. 고려인삼학회지. 2000 ; 24(1) : 46-50.
9. Arsenault AL, Lhotak S, Hunter WL, Banquerigo ML, Brahn E. Taxol involution of collagen-induced arthritis: ultrastructural correlation with the inhibition of synovitis and neovascularization. Clin Immunol Immunopathol. 1998 ; 86(3) : 280-9.
10. Yuko. Arthritis index, Bio. Pharm. Bull. 1997 ; 20(11) : 1147-50.
11. 崔述貴. 實用鍼灸內科學. 서울 : 醫聖堂. 1993 : 405-12, 584-90.
12. 王彥暉. 中醫濕病學. 北京 : 人民衛生出版社. 1998 : 214-5.
13. 上海醫科大學編輯委員會. 實用內科學. 北京 : 人民衛生出版社. 1998 : 282-3.
14. 박동석, 남상수, 오기남. 關節炎의 최신 치료

- 경향. 大韓鍼灸學會誌. 2001 ; 18(2) : 221.
15. 金起聲. 類風濕性關節炎의 病因·病機 및 治法에 대한 文獻的 考察. 韓方再活醫學會誌. 1998 ; 8(2) : 240.
 16. 全國韓醫科大學 再活醫學科教室. 東醫再活醫學科學. 서울 : 서원당. 1995 ; 95, 96, 111, 116.
 17. 孟濟明. 風濕病臨床指南. 北京 : 中國醫藥科技出版社. 1997 : 221.
 18. 김호연. 한국인 류마티스 관절염의 유전 면역학적인 특성. 대한면역학회지. 1994 ; 16(4) : 416.
 19. 金周德. 로이트 필수 면역학. 서울 : 고문사. 1991 : 281-98.
 20. 유대현. 류마티스관절염의 진단과 치료. 한양의학대학지. 1998 ; 18(1) : 1.
 21. 서울의대 내과학교실. 내과학. 서울 : 군자출판사. 1996 : 1265.
 22. 김성운. 류마티스 관절염의 진단과 치료. 가정의학회지. 1997 ; 18(11) : 1284.
 23. 김성운. 류마티스관절염의 내과적 치료. 大韓醫學協會誌. 1992 ; 35(10) : 1223-9.
 24. 김종운. 약물요법. 서울 : 서울대학교출판사. 1992 : 305-11.
 25. 李守坤. 류마티스 질환의 약물요법. 대한의사협회지. 2000 ; 41(5) : 560-7.
 26. Marc Feldmann. Role of cytokines in Rheumatoid Arthritis. Annu Rev Immunol. 1996 ; 14 : 425.
 27. 김이화, 남상수, 이재동, 최도영, 안병철, 박동석 등. 자가면역에 관한 동서의학적 문헌 고찰. 대한침구학회지. 1996 ; 13(2) : 50.
 28. L.Long. Herbal medicine for the treatment of osteoarthritis. UK : Rheumatology. 40 : 791.
 29. Gordon Starkebaum. Rheumatoid Arthritis. Science and Medicine. 1998 ; 5(2).
 30. Marc Feldmann. Role of cytokines in Rheumatoid Arthritis. London : Annu Rev Immunol. 1996 ; 14 : 398-9.
 31. 朴慶寔. 刺鍼이 류마치스성 관절염에 미치는 효과. 大韓東醫病理學會誌. 2000; 12(2) : 52.
 32. 조운형, 김경남, 송영상, 임형호. 관절염에 대하여 보고된 한의학 논문에 관한 고찰. 한방재활의학과학회지. 2001 ; 11(1) : 177, 184.
 33. 류호상. 관절염에 관한 韓醫學 碩博論文 73編에 대한 分析. 大田大學校 大學院, 2001.
 34. 성재환. 五加皮 抽出液이 마우스의 抗腫瘍 및 免疫反應에 미치는 영향. 원광대 대학원. 1994.
 35. 이성태. 일부 한약재의 생쥐 대식세포 일산화질소와 TNF- α 생산 유도. 한국식품영양과학회지. 2000 ; 29(2) : 342-8.
 36. 서범석. 免疫과 관련된 腧穴 考察. 대전대 논문집. 1994 ; 2(2) : 133-61.
 37. 낙화생. 면역과 한방. 서울 : 열린책들. 1998 : 15-48.
 38. 나창수, 안병철. 류마티스성 관절염에 관한 임상적 고찰. 대한한의학회지. 1993 ; 14(2) : 205-15.
 39. 황우준. 류마티스성 관절염에 대한 임상적 고찰. 대한침구학회지. 1995 ; 12(1) : 281-90.
 40. 대한약침학회. 약침제제와 임상응용(2). 대한약침학회. 1997 : 1-5.
 41. 김세중. 면역학. 서울 : 고려의학. 1994 : 148-50.