

원저

足三里(ST₃₆) · 腎俞(BL₂₃)에 대한 당귀약침이 Freund's Adjuvant로 유발된 白鼠의 관절염에 미치는 영향

류미선 · 윤여충 · 김재홍

동신대학교 한의과대학 침구학교실

Abstract

The Effect of *Angelica gigas* NAKAI Pharmacopuncture at ST₃₆ and BL₂₃ on Freund's Adjuvant Arthritis in Rats

Ryu Mi-seon, Yun Yeo-choong and Kim Jae-hong

Dept. of Acupuncture & Moxibustion, College of Oriental Medicine, Dongshin University

Objectives : The purpose of this study is to investigate that effect of *Angelica gigas* NAKAI pharmacopuncture(AGN-Ph) by concentration at ST₃₆(足三里) and BL₂₃(腎俞) in Freund's adjuvant rats.

Methods : The experimental model of arthritis was induced by injection of Freund's adjuvant into Sprague Dawley(SD) rats. After arthritis was induced, AGN-Ph was injected by concentration at ST₃₆ and BL₂₃ of rats every other day for 6 times. Thereafter, edema rate, body weight, IFN- γ , TNF- α , hematologic assay were measured.

Results : The results were as follows,

1. After 3 times AGN-Ph treatment, the mean of edema rate was significantly decreased in AGN-Ph group 3 than control group. And after 6 times AGN-Ph treatment, the mean of edema rate was significantly decreased in AGN-Ph group 1, 2, 3 than control group.
2. The mean of body weight was significantly increased in AGN-Ph group 1, 3 than control group and saline group.
3. The mean of IFN- γ was significantly increased in AGN-Ph group 3 than control group.
4. The mean of TNF- α was significantly increased in saline group than control group. But the mean of TNF- α in AGN-Ph group 2, 3 showed no significance compared with control group's.
5. In hematologic assay, levels of WBC, RBC, Hemoglobin, Hematocrit showed no significance in all groups.

· 접수 : 2010. 7. 13. · 수정 : 2010. 8. 6. · 채택 : 2010. 8. 14.
· 교신저자 : 김재홍, 광주시 남구 월산동 377-12 동신대학교 부속광주한방병원 침구과
Tel. 062-350-7209 E-mail : nahong@hanmail.net

Conclusions : These results are suggest that the *Angelica gigas* NAKAI pharmacopuncture(AGN-Ph) at ST₃₆ and BL₂₃ has a suppressing inflammation effect on Freund's adjuvant arthritis in rats.

Key words : RA(Rheumatoid arthritis), Freund's adjuvant arthritis, *Angelica gigas* NAKAI pharmacopuncture, ST₃₆, BL₂₃

I. 서론

關節炎은 관절부위에 염증이 발생한 것으로 發赤, 腫脹, 發熱, 疼痛, 運動障礙 등의 증상을 보이는 것¹⁾으로 이 중 퇴행성 관절염과 류마티스 관절염이 대부분을 차지한다²⁾. 류마티스 관절염은 원인 불명의 자가면역성 전신성 질환으로, 말단 관절을 대칭적으로 침범하여 지속적인 염증성 활막염을 일으키는 것이 특징³⁾이며, 눈, 입, 혈관, 폐 등의 다른 신체 부위를 침범하여 전신 증상을 유발한다. 민족에 상관없이 전 세계적으로 약 1~2%의 유병률을 가지고 있으며 우리나라도 약 1% 정도 국민에서 발병되는 것으로 추정된다. 대개 35~50세 사이에 호발하며, 임신 및 경구용 피임약에 의해 호전되는 경향을 보여 성호르몬과 관련이 있을 것으로 추측된다. 예후는 좋지 않아 환자의 약 70%가 만성 경과를 보인다⁴⁾. 원인이 아직 밝혀지지 않아 보존적 치료 방법이 행해지고 있으며 뚜렷한 치료 효과를 보이는 방법이 부족한 실정이다.

한의학에서 류마티스 관절염은 대개 痺證의 범주에 해당되는 것으로 氣血虛弱, 肝腎不足 등의 本虛 상태에 風寒濕邪나 痰濁瘀血의 병리적 산물이 경락을 막아서 肢體, 關節, 肌肉의 疼痛, 刺痛, 麻木, 腫脹 등이 발생하는 것을 말한다. 치료 시에는 補益肝腎, 補氣益血 등의 扶正法과 祛風散寒化濕, 活血化瘀, 祛痰散結 등의 祛邪法을 병행한다⁵⁾.

Freund's adjuvant 유발 관절염은 실험동물의 피부에 주사하여 다발성 관절염, 비장 및 부신 종대, 체중 감소, 백혈구 증가 등을 유발시키는 실험방법으로 인체의 류마티스 관절염과 유사한 점이 많은 염증 모델이다^{6,7)}.

류마티스 관절염에 쓰이는 經穴로는 犢鼻·內膝眼·陽陵泉·膝陽關·梁丘·血海·足三里·鶴頂·委中·絕骨·合谷·太衝·肝俞·膈俞·脾俞·腎俞 등이 있는데^{4,8)}, 이 중 足三里(ST₃₆)는 理脾胃, 疏風化濕, 通

調經絡 등의 효과가 있어 胃腸疾患, 眩暈, 眼瞼痙攣, 膝關節痛 등에 多用되는 穴位이며, 腎俞(BL₂₃)는 滋補腎陰, 強腰脊, 祛水濕의 효과가 있어서 임상에서 腎虛腰痛, 遺精, 疝痛, 虛勞, 腰膝痠痛 등에 활용된다^{9,10)}. 《鍼灸資生經》^{11,12)}, 《鍼灸聚英》¹²⁾, 《鍼灸大成》¹³⁾에서 足三里(ST₃₆)는 '膝脘痠痛'을, 腎俞(BL₂₃)는 '脚膝拘急'을 치료한다고 기재되어 있다.

藥鍼療法은 한약재를 정제, 추출하여 만든 약침액을 穴位에 주입함으로써 자침과 약물의 효과를 동시에 누릴 수 있는 치료 방법으로 新鍼療法의 일종이다^{14,15)}.

當歸(*Angelica gigas*, NAKAD)는 養血潤燥, 活血舒筋, 調經止痛하는 효능이 있어서 月經不調, 癥瘕結聚, 眩暈, 痿痺, 腸燥便秘, 跌撲損傷 등에 응용되는 活血補血 약재로 심혈관계통, 면역계통, 자궁질환 등에 다용되고 있다¹⁶⁻¹⁸⁾. 當歸는 항염증효과가 있다고 보고되어 있으며¹⁹⁾, 류마티스 관절염에 활용되는 疏風活血湯, 增味五痺湯, 靈仙除痛飲, 龍虎丹 등에서도 當歸가 쓰임을 알 수 있다^{20,21)}.

이에 저자는 Freund's adjuvant로 관절염을 유발한 白鼠를 대상으로 足三里(ST₃₆)·腎俞(BL₂₃)에 當歸藥鍼을 시술하여 관절의 부종지수, 체중변화, IFN- γ , TNF- α , 혈액학적 변화를 관찰하여 유의한 결과를 얻었기에 이에 보고하는 바이다.

II. 재료 및 방법

1. 실험 재료

1) 동물

체중이 약 280±10g의 Sprague Dawley계의 白鼠를 항온항습 환경의 사육장(실내온도 24~26°C, 습도 25~30%) 내에서 고품사료(pellet, 삼양주식회사, 한국)와 물을 충분히 공급하면서 1주일 이상 실험실 환경에

적용시킨 후 실험에 사용하였으며, 실험기간 동안에도 물과 고형사료를 자유롭게 섭취하도록 하였다.

2) 검액 및 투여량 산정

동신대학교 부속한방병원에서 구입한 한국산 당귀 (*Angelica gigas* NAKAI, AGN)를 사용하였다. 당귀 300g을 증류수 1,000ml와 함께 4시간 동안 끓인 다음, 원심분리기(Centricon T-42K, Italy)로 5,000rpm에서 30분간 원심분리하여 상등액을 취하였다. 상등액은 rotary evaporator(Buchi, Netherlands)로 수분을 증발시켜 100ml로 감압 농축하였으며, 농축된 검액을 동결 건조기(삼원주식회사, 한국)를 이용하여 -70°C에서 동결 건조시켜 최종 29.3g(수득률 10%)을 얻었다. 동결 건조시킨 당귀를 saline에 녹인 후 syringe filter(Ø 0.45 µm, whatman, UK)로 여과한 후 멸균시켜 사용하였다.

투여량 산정은 60kg인 성인의 1일 투여량 8g을 기준으로 정하였으며, 본 연구에서 당귀 8g에서 동결 건조 후 얻은 검액은 0.78g이었다. 본 연구에서 사용한 280g 白鼠에게 0.728mg을 총 투여량(2.6mg/kg)으로 정하여 한 穴位당 0.182mg의 양을 4개 穴位에 약침 처치한 양을 약침처치 1배(0.65mg/kg)로 산정하였고, 또한 약침처치 1배를 기준으로 1/2배, 1/5배 희석하여 약침 처치 투여량으로 산정하였다.

2. 실험 방법

1) Freund's adjuvant 관절염 유발

관절염 1차 유발은 Freund's adjuvant(Sigma, USA)로 白鼠의 오른쪽 슬관절에 sterile hypodermic syringe (Korea vaccine co, Korea)로 0.5ml씩 투여하였고, 7일 경과 후 Freund's adjuvant(Sigma, USA)로 白鼠의 오른쪽 발바닥에 Sterile Hypodermic syringe (Korea vaccine co, Korea)로 0.05ml씩 투여하여 2차 유발을 하였으며, 7일 경과 후부터 각 군별로 처치를 시행하였다.

2) 군 분리

관절염을 유발시킨 후 처치를 하지 않은 control군 (control, n=5), 관절염을 유발시킨 후 saline을 약침 시술한 saline군(saline, n=5), 관절염을 유발시킨 후 당귀약침액 穴位당 0.13mg/kg을 처치한 당귀약침 1군 (AGN-Ph 1, n=5), 관절염을 유발시킨 후 당귀약침액 穴位당 0.33mg/kg을 처치한 당귀약침 2군(AGN-Ph 2, n=5), 관절염을 유발시킨 후 당귀약침액 穴位당 0.65

mg/kg을 처치한 당귀약침 3군(AGN-Ph 3, n=5)으로 나누었다.

3) 취혈

약침시술은 足三里(ST₃₆)와 腎俞(BL₂₃) 양측으로 인체와 상응하는 부위에 시행되었으며, 足三里(ST₃₆) 부위는 hind limb의 tibial tuberosity와 head of fibula 사이에서 취하였고, 腎俞(BL₂₃)는 spinous process of T1에서 양측의 iliac crest를 이은 2nd sacral vertebral process까지를 15등분하여 iliac crest쪽에서 2/15 정도 되는 곳을 정하여 옆으로 longissimus dorsi muscle 위에 취하였다.

4) 약침 처치

약침 처치는 먼저 관절염 유발 후 14일째에 시작하였으며, 2일에 각 1회씩 양측의 4개 穴位에 총 6회 시술하였다. 약침액은 insulin syringe(29g×12.7mm, 유일, 한국)를 이용하였고, 투여 시 각 검액의 용량은 穴位당 20µl로 정하여 주입하였다.

3. 결과 측정

1) 부종 측정

관절염 1차 유발 후 7일째, 2차 유발 후 7일째, 약침 치료 6회 후에 isoflurane 2.5%와 O₂로 혼합된 가스 마취상태 하에서 Plethymometer(UGO Basile, Italy)를 이용해 白鼠의 우측 발과 좌측 발의 부종을 측정하였다.

(2) 체중 측정

白鼠의 체중은 관절염 1차 유발 후 7일째, 2차 유발 후 7일째, 약침 치료 3회째, 약침 치료 6회째에 측정하였다.

3) IFN-γ 측정

IFN-γ 측정은 IFN-γ(R&D Systems, USA)를 사용하여 측정하였다. Rat IFN-γ가 coating된 micro-plate에 assay diluent RD1-21 50µl를 넣고 Rat IFN-γ standard, Rat IFN-γ control, serum 50µl를 첨가하고 plate cover로 tapping한 후에 1분간 mixing하고 실온에 2시간 방치하였다. Wash buffer 400µl로 5회 세척한 후 Rat IFN-γ conjugate 100µl를 첨가하고 plate cover를 덮고 실온에 2시간 방치하였다. Wash buffer 400µl로 5회 세척한 후 substrate solution 100 µl를 첨가하고 어두운 곳에서 30분간 실온에 방치하였

다. Stop solution 100 μ l를 plate에 넣고 발색반응을 중지시킨 후 Spectramax(M2, Molecular Devices, USA)로 450 nm에서 OD(Optical density)를 측정하였다. Standard Curve를 만들어 sample의 IFN- γ 양을 assay하였다.

4) TNF- α 측정

TNF- α 측정은 TNF- α (KOMA Biotech, Korea)를 사용하여 측정하였다. Rat TNF- α 가 coating된 microplate에 Washing solution 200 μ l는 1회 넣고, washing solution 300 μ l는 3회 넣어 plate를 washing하였다. Rat TNF- α standard, serum 100 μ l를 첨가하고 plate cover로 tapping한 후에 1분간 mixing하고 실온에 2시간 방치하였다. Washing solution 200 μ l는 1회 넣고, washing solution 300 μ l는 3회 넣어 plate를 washing 후 detection antibody 100 μ l를 첨가하고 plate cover를 덮고 실온에 2시간 방치하였다. Washing solution 200 μ l는 1회 넣고, washing solution 300 μ l는 3회 넣어 plate를 washing한 후 color development enzyme 100 μ l를 첨가하고 plate cover를 덮고 37 $^{\circ}$ C에 30분간 방치하였다. Washing solution 200 μ l는 1회 넣고, washing solution 300 μ l는 3회 넣어 plate를 washing한 후 pink-ONE TMB Color Development Reagent 100 μ l를 첨가하고 plate cover를 덮고 실온에 30분간 방치하였다. Stop solution 100 μ l를 plate에 넣고 발색반응을 중지시킨 후 Spectramax(M2, Molecular Devices, USA)로 450nm에서 OD(Optical density)를 측정하였다. Standard Curve를 만들어 sample의 TNF-

α 양을 assay 하였다.

(5) 혈액검사

채혈에 의하여 얻어진 혈액 중 약 100 μ l를 EDTA-bottle에 넣은 후 곧바로 Multispecies Hematology Analyser(950, Hemavet, USA)에 주입하여 WBC, RBC, Hemoglobin, Hematocrit를 측정하였다. 나머지 혈액은 고속원심분리기(Centricon T-42K, Italy)에서 3,500 rpm으로 20분간 시행하여 혈청을 분리하였다.

4. 통계처리

실험 성적은 평균값과 표준오차(mean \pm SE)로 표시하였으며, Microsoft Office Excel 2003의 통계프로그램으로 student's *t*-test를 이용해 검정하였다. 전체 실험의 통계적인 유의성은 신뢰구간 $p < 0.05$ 에서 의미를 부여하였다.

III. 결 과

1. 부종지수에 미치는 영향

足三里(ST₃₆)·腎兪(BL₂₃)에 시술된 농도별 當歸藥鍼이 부종지수 변화에 미치는 영향을 관찰한 결과, 3회 시술 후에는 control군 223.3 \pm 7.30%, saline군 215.1 \pm

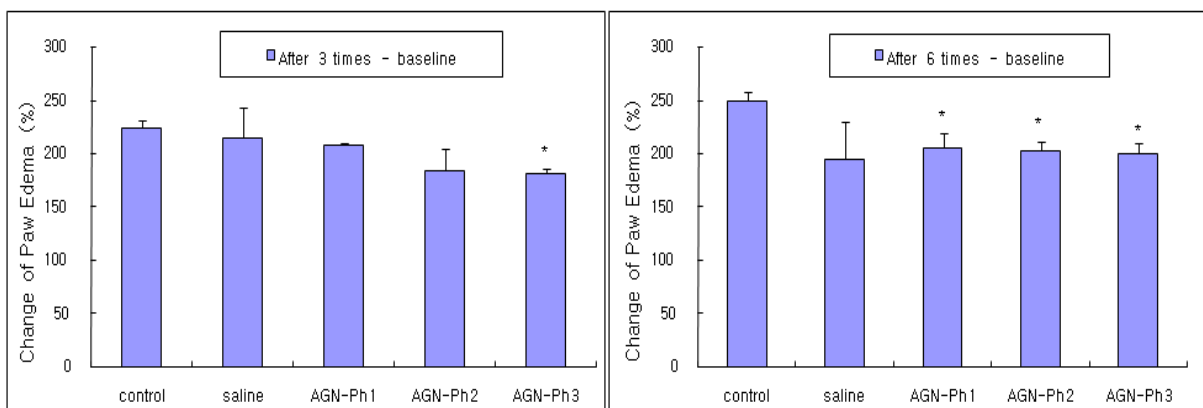


Fig. 1. Effects of *Angelica gigas* NAKAI pharmacopuncture at ST₃₆, BL₂₃ bilaterally on the paw edema in Freund's adjuvant-induced arthritis rats

Control, adjuvant injected without pharmacopuncture.

AGN-Ph 1 : adjuvant injected and treated with 0.13mg/kg pharmacopuncture.

AGN-Ph 2 : adjuvant injected and treated with 0.33mg/kg pharmacopuncture.

AGN-Ph 3 : adjuvant injected and treated with 0.65mg/kg pharmacopuncture. Results are shown as mean \pm SE.

* : $p < 0.05$ as compared with the corresponding data of control group.

27.24%, 당귀약침 1군 208.4±1.12%, 당귀약침 2군 184.5±19.30%, 당귀약침 3군 181.7±4.20%의 변화가 각각 나타났고, 6회 시술 후에는 control군 248.8±9.09%, saline군 194.6±34.39%, 당귀약침 1군 205.2±3.95%, 당귀약침 2군 202.9±8.21%, 당귀약침 3군 199.8±9.83%의 변화가 각각 나타났다(Fig. 1).

Control군에 비하여 3회 시술의 경우 당귀약침3군에서 유의한 감소($p<0.05$)를 나타내었고, 6회 시술의 경우 당귀약침1, 2, 3군 모두에서 유의한 감소($p<0.05$)를 나타내었다.

2. 체중변화에 미치는 영향

足三里(ST₃₆)·腎俞(BL₂₃)에 시술된 농도별 當歸藥鍼이 체중 변화에 미치는 영향을 관찰한 결과, control군 36.4±6.69g, saline군 38.4±8.37g, 당귀약침 1군 68.8±6.93g, 당귀약침 2군 54±6.12g, 당귀약침 3군 63.4±2.82g으로 각각 나타났다(Fig. 2).

Control군에 비하여 당귀약침 1군, 당귀약침 3군에서 유의한 증가($p<0.01$)가 나타났다.

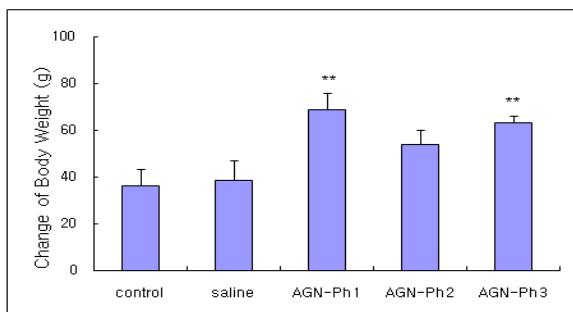


Fig. 2. Effects of *Angelica gigas* NAKAI pharmacopuncture at ST₃₆, BL₂₃ bilaterally on the body weight in Freund's adjuvant-induced arthritis rats

Control : adjuvant injected without pharmacopuncture.
 AGN-Ph 1 : adjuvant injected and treated with 0.13mg/kg pharmacopuncture.
 AGN-Ph 2 : adjuvant injected and treated with 0.33mg/kg pharmacopuncture.
 AGN-Ph 3 : adjuvant injected and treated with 0.65mg/kg pharmacopuncture. Results are shown as mean±SE.
 ** : $p<0.01$ as compared with the corresponding data of control group.

3. IFN- γ 에 미치는 영향

足三里(ST₃₆)·腎俞(BL₂₃)에 시술된 농도별 當歸藥鍼이 IFN- γ 에 미치는 영향을 관찰한 결과, control군 7.55±0.27pg/ml, saline군 7.52±0.39pg/ml, 당귀약침 1

군 7.58±0.40pg/ml, 당귀약침 2군 7.71±0.67pg/ml, 당귀약침 3군 9.46±0.31pg/ml로 각각 나타났다(Fig. 3).

Control군에 비하여 당귀약침3군에서 유의한 증가($p<0.01$)가 나타났다.

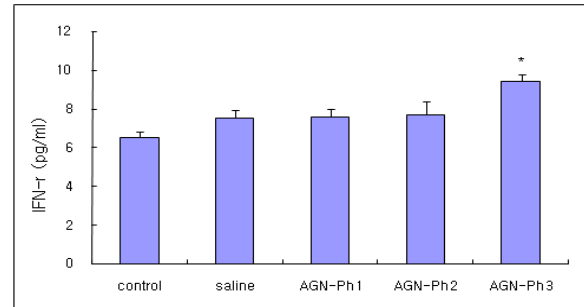


Fig. 3. Effects of *Angelica gigas* NAKAI pharmacopuncture at ST₃₆, BL₂₃ bilaterally on the IFN- γ in Freund's adjuvant-induced arthritis rats

Control : adjuvant injected without pharmacopuncture.
 AGN-Ph 1 : adjuvant injected and treated with 0.13mg/kg pharmacopuncture.
 AGN-Ph 2 : adjuvant injected and treated with 0.33mg/kg pharmacopuncture.
 AGN-Ph 3 : adjuvant injected and treated with 0.65mg/kg pharmacopuncture. Results are shown as mean±SE.
 ** : $p<0.01$ as compared with the corresponding data of control group.

4. TNF- α 에 미치는 영향

足三里(ST₃₆)·腎俞(BL₂₃)에 시술된 농도별 當歸藥

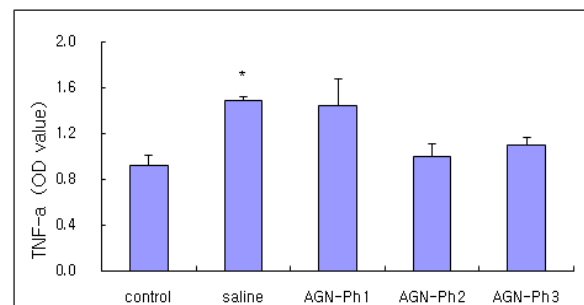


Fig. 4. Effects of *Angelica gigas* NAKAI pharmacopuncture at ST₃₆, BL₂₃ bilaterally on the TNF- α in Freund's adjuvant-induced arthritis rats

Control : adjuvant injected without pharmacopuncture.
 AGN-Ph 1 : adjuvant injected and treated with 0.13mg/kg pharmacopuncture.
 AGN-Ph 2 : adjuvant injected and treated with 0.33mg/kg pharmacopuncture.
 AGN-Ph 3 : adjuvant injected and treated with 0.65mg/kg pharmacopuncture. Results are shown as mean±SE.
 ** : $p<0.01$ as compared with the corresponding data of control group.

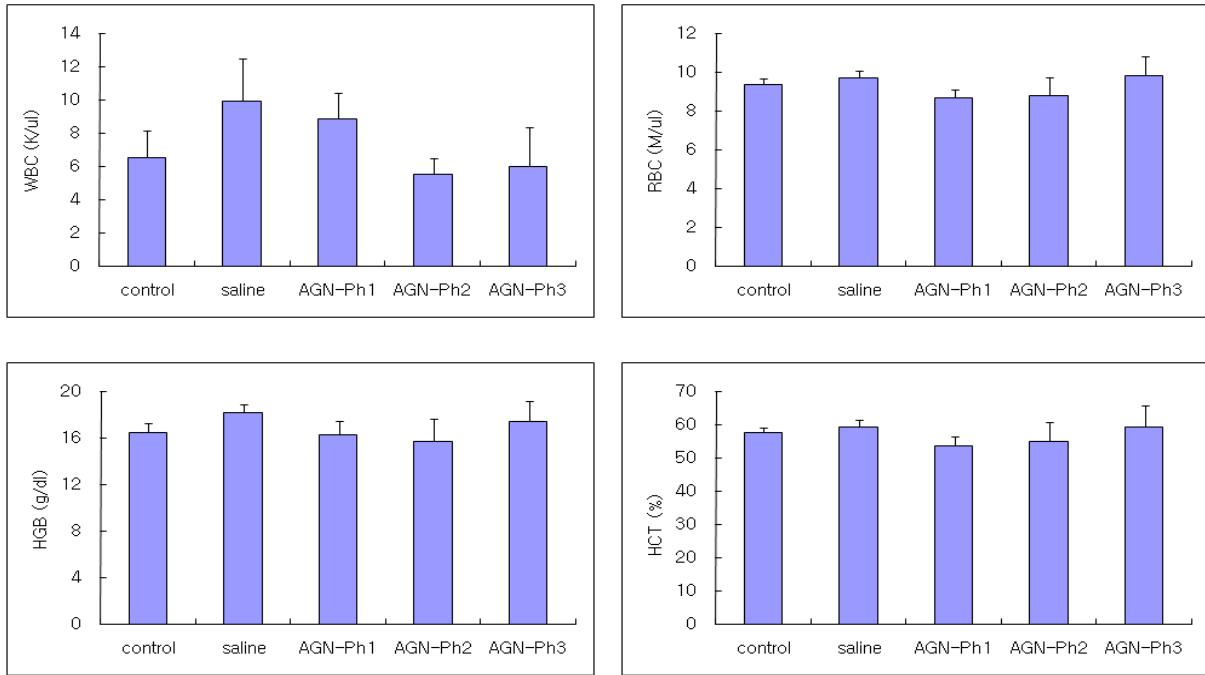


Fig. 5. Effects of *Angelica gigas* NAKAI pharmacopuncture at ST₃₆, BL₂₃ bilaterally on the WBC, RBC, Hemoglobin, Hematocrit in Freund's adjuvant-induced arthritis rats

Control, adjuvant injected without pharmacopuncture.

AGN-Ph 1 : adjuvant injected and treated with 0.13mg/kg pharmacopuncture.

AGN-Ph 2 : adjuvant injected and treated with 0.33mg/kg pharmacopuncture.

AGN-Ph 3 : adjuvant injected and treated with 0.65mg/kg pharmacopuncture. Results are shown as mean±S.E..

鍼이 TNF- α 에 미치는 영향을 관찰한 결과, control군 0.92±0.09(OD value), saline군 1.49±0.03(OD value), 당귀약침 1군 1.44±0.24(OD value), 당귀약침 2군 1.00±0.11(OD value), 당귀약침 3군 1.10±0.06(OD value)으로 각각 나타났다(Fig. 4).

Control군에 비하여 saline군에서 유의한 증가($p < 0.01$)가 나타났으나, control군에 비하여 당귀약침 2군, 당귀약침 3군은 유의한 차이를 보이지 않았다.

5. 혈액학적 변화에 미치는 영향

足三里(ST₃₆)·腎俞(BL₂₃)에 시술된 농도별 當歸藥鍼이 혈액학적 변화에 미치는 영향을 관찰한 결과, WBC에 있어서는 control군 6.5±1.59K/ μ l, saline군 9.9±2.52K/ μ l, 당귀약침 1군 8.8±1.58K/ μ l, 당귀약침 2군 5.5±0.93K/ μ l, 당귀약침 3군 6.0±2.29K/ μ l로 각각 나타났으며, RBC에 있어서는 control군 9.4±0.33M/ μ l, saline군 9.7±0.33M/ μ l, 당귀약침 1군 8.7±0.41M/ μ l, 당귀약침 2군 8.8±0.88M/ μ l, 당귀약침 3군 9.8±0.97M/ μ l로 각각 나타났으며, Hemoglobin에 있어서는 control군 16.5±0.67g/dl, saline군 18.2±0.61g/dl, 당귀약

침 1군 16.2±1.17g/dl, 당귀약침 2군 15.7±1.89g/dl, 당귀약침 3군 17.4±1.71g/dl로 각각 나타났으며, Hematocrit에 있어서는 control군 57.7±1.42%, saline군 59.3±2.09%, 당귀약침 1군 53.7±2.70%, 당귀약침 2군 55.0±5.82%, 당귀약침 3군 59.2±6.49%로 각각 나타났다(Fig. 5).

Control군에 비하여 WBC, RBC, Hemoglobin, Hematocrit 각각에 있어서 각 실험군 모두에서 유의한 차이를 나타내지 않았다.

IV. 고찰

關節炎은 관절을 구성하는 연골, 활액막, 점액낭, 근육, 건, 인대 등의 조직에 발생한 염증을 의미하며, 외상이나 감염, 종양, 면역, 대사 이상 등에 의해 發赤, 腫脹, 發熱, 疼痛, 運動障礙 등이 발생하는 질환이다²²⁾. 관절염은 균의 유무에 따라 단순 화농성 관절염, 결핵성 관절염 등과 같은 有菌性 관절염, 퇴행성 관절염, 류마티스 관절염, 통풍성 관절염 등과 같은

無菌性 관절염으로 나누어 볼 수 있으며, 만성 관절염 중에서는 퇴행성 관절염과 류마티스 관절염을 흔히 볼 수 있다²⁾.

류마티스 관절염은 퇴행성 관절염 다음으로 만성 관절염에서 흔한 전신성 염증성 자가면역질환으로 원인에 대해서는 확실히 밝혀진 바가 없으나, 활액막의 만성 비대 및 염증으로 관절연골 및 주변 조직이 파괴되어 관절의 종창, 동통이 유발되며, 시간이 경과됨에 따라 관절 변형, 강직이 초래되는 질환이다²³⁻²⁵⁾.

류마티스 관절염 발생 시 순환액 내의 type II collagen, macrophage migration inhibitory factor(MIF), proinflammatory cytokine인 IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, GM-CSF, tumor necrosis factor(TNF)-α 및 금속단백분해효소(matrix metalloproteinase ; MMP)의 증가^{26,27)}이 일어나는데, 이로 인해 관절 순환장에 지속적인 염증이 야기되어, pannus에 의한 뼈의 파괴, 순환 관절막염에 의한 각종 cytokine의 영향, 다양한 단백분해효소, O₂ radical과 2차적인 관절연골의 퇴행성 변화에 의해 연골의 소실이 일어난다²⁴⁾. 이러한 류마티스 관절염이 심한 경우 류마티스 결절, 맥관염, 안염증, 신경기능 이상, 심폐기능장애, 림프절 병증, 비장거대증 등의 관절 외 류마티스 증상이 발현된다²⁵⁾.

류마티스 관절염은 원인 불명이므로 원인을 없애는 치료법은 아직 개발되지 않은 상태이다. 현재는 항류마티스 약들(disease-modifying antirheumatic drugs: DMARDs), NSAIDs - salicylate, 부신피질호르몬 - corticosteroid, 항TNF-α제제 - inflixmab, adalimumab, 면역억제제-cyclosporin A, chloroquine, 세포독성 억제제 등이 광범위하게 사용되고 있다²⁸⁾. 그러나 장기간 사용 시 골수억제, 순환계, 위장계, 신장계통에 부작용을 초래하여 이에 대한 안정적이며 보다 효과적인 치료제 개발이 필요하다²⁹⁾.

류마티스 관절염은 한의학에서 痺證, 歷節風, 白虎歷節風, 鶴膝風, 痛風 등에 해당되는데 이는 痺證의 범주에 해당되는 것이다. 痺는 阻閉不通을 뜻하는 것^{4,30)}으로 氣血虛, 正氣虛, 陽氣不足, 腎虛, 肝腎不足 등에 의해 風寒濕 또는 痰濁瘀血이 경락을 막아서 肢體, 關節, 肌肉에 疼痛, 刺痛, 麻木, 腫脹 등이 나타나는 것으로 임상상 대개 점차 악화되거나 반복하여 발생하는 경향을 보이며, 그 외에도 發熱, 汗出, 口渴, 咽紅痛, 全身不便 등의 증상을 보인다. 《黃帝內經·素問·痺論》에서 “風寒濕三氣雜至 合而爲痺也 其風氣勝者爲行痺 寒氣勝者爲痛痺 濕氣勝者爲着痺”라 하여 痺證의 유발 원인에 대해 언급하였고, 《千金要方卷

八·諸風篇》에서는 “夫歷節風 著人久不治者 令人骨節蹉跌…”이라 하여 관절의 변형에 대해 언급하고 있다. 치료에 있어서는 寒者溫之 熱者清之 留者去之 虛者補之 해주는 치료 원칙을 바탕으로 溫腎補腎, 益氣溫陽, 益腎通絡, 益氣營養, 補益肝腎, 補氣益血의 扶正法과 祛風散寒化濕, 祛風定痛, 祛痰散結, 活血化癥, 活血通絡의 祛邪法을 병행하게 된다^{31,32)}.

류마티스 관절염의 대표적인 병태 모델로는 adjuvant 유발 관절염, collagen 유발 관절염 등이 있다. 이 중 adjuvant는 항원과 동시에 면역계에 작용하여 특이 면역을 강화하는 물질로, 항원을 국소에 장시간 머무르게 했다가 조금씩 방출시키거나 macrophage를 자극해서 그 항원 제시활성을 강화하는 작용을 가지고 있어³³⁾, adjuvant로 관절염을 유발하면 다발성 관절염, 백혈구 증가, 비장과 부신 종대, 체중감소 등이 나타나 임상 경과상 인체의 류마티스 관절염과 유사한 소견을 보이게 된다⁶⁾.

足三里(ST₃₆)는 종아리 앞부위, 앞 정강근 힘살의 중간으로 정강뼈 거친면의 아랫모서리와 수평인 곳에 위치한 穴位로 理脾胃, 疏風化濕, 通調經絡 등의 穴性を 가지고 있어 임상에서 胃腸疾患, 眩暈, 眼臉痙攣, 膝關節痛, 月經不調, 耳鳴, 口眼喎斜 등의 다양한 질환에 광범위하게 응용된다^{9,10)}. 《鍼灸資生經》¹¹⁾, 《鍼灸聚英》¹²⁾, 《鍼灸大成》¹³⁾에서 “膝脛痠痛”이라 하여 膝痛에 사용됨을 알 수 있다. 국내에서는 adjuvant 유발 관절염 모델에 대해 藥鍼자극^{34,35)}, 電鍼자극^{5,36-38)}, 艾灸자극³⁹⁾을 足三里(ST₃₆)에 시행한 실험이 보고된 바 있다.

腎俞(BL₂₃)는 척추 부위, 뒤정중선 가쪽으로 1.5촌, 둘째 허리척추뼈의 가시돌기 아래와 수평인 부위에서 취혈하며 滋補腎陰, 強腰脊, 祛水濕 등의 穴性を 가지고 있어서 임상에서 腎虛腰痛, 遺精, 疝痛, 虛勞, 腰膝痠痛 등에 응용된다^{9,10)}. 《鍼灸資生經》¹¹⁾, 《鍼灸聚英》¹²⁾, 《鍼灸大成》¹³⁾, 《太平聖惠方》⁴⁰⁾, 《銅人腧穴鍼灸圖經》⁴⁰⁾에서는 腎俞(BL₂₃)의 주치에 대해 “脚膝拘急”이라 하였고, 《灸法秘傳》에서는 腎俞(BL₂₃)에 뜸을 떠서 三氣痺痛을 치료했다는 기록이 있으며⁴⁾, 《儒門事親》에서는 骨痺에 2일에 1번씩 자침하여 1개월 전후로 회복되었다는 기록이 남아 있어⁴¹⁾, 腎俞(BL₂₃)가 膝痛에 응용되었음을 알 수 있다. 국내에서 이⁴²⁾가 adjuvant 관절염 白鼠에 대해 腎俞穴 威靈仙 약침 刺入으로 유효한 효과를 거두었다고 보고한 것 외에는 아직 많은 논문이 발표되지 않았다. 이에 류마티스성 관절염에 多用되는 足三里(ST₃₆)와 關節, 骨과

밀접한 臟腑인 腎과 연관된 腎俞(BL₂₃)를 선정하여 본 실험에 응용하였다.

藥鍼療法은 經絡論을 바탕으로 하는 鍼灸療法과 氣味論을 바탕으로 하는 藥物療法을 결합한 新鍼療法의 일종이다. 각 질환과 연관된 경혈이나 체표 축진을 통해 얻은 양성 반응점에 정제 추출한 약물을 일정량 주입함으로써 자침과 약물의 효과를 동시에 얻는 장점이 있다^{14,15)}.

當歸(*Angelica gigas* NAKAI)는 繖形科에 속하는 다년생 초본의 뿌리로 性味는 甘辛溫無毒하며 歸經은 心·肝·脾經의 三經이고 養血潤燥, 活血舒筋, 調經止痛하는 효능이 있다¹⁶⁻¹⁸⁾. 當歸를 藥鍼으로 응용한 실험에서 안 등⁴³⁾은 산화작용으로 인한 간세포 괴사에 대한 억제 효과, 황 등⁴⁴⁾은 방사선 피폭에 의한 면역기능 저하에 면역기능 회복 효과, 김 등⁴⁵⁾은 간손상 白鼠에서 회복촉진 효과, 문 등⁴⁶⁾은 白鼠의 고지혈증 개선효과, 류 등⁴⁷⁾은 고prolactin혈증이 유발된 白鼠에서 난소기능 개선 효과, 한 등⁴⁸⁾은 白鼠의 뇌허혈 상태 개선 효과, 이 등⁴⁹⁾은 스트레스로 억제된 白鼠의 신경세포 증식 효과를 보고하였다. 當歸는 항염증효과가 있으며¹⁹⁾ 疏風活血湯, 增味五痺湯, 靈仙除痛飲, 龍虎丹 등의 처방 내에서 류마티스 관절염에 활용되고 있어^{20,21)} 본 실험에서 藥鍼液의 형태로 응용하고자 하였다.

이에 Freund's adjuvant를 주입하여 슬관절에 관절염이 유발된 白鼠를 대상으로 관절염에 활용할 수 있는 혈위인 足三里(ST₃₆)·腎俞(BL₂₃)를 선택하여 농도를 달리한 當歸藥鍼을 처치한 후 부종지수 및 체중의 변화, IFN- γ 와 TNF- α 수치, 혈액학적 변화를 측정한다. 다음과 같은 결과를 얻었다.

부종 억제 효과에 있어서 control군에 비해 3회 시술시 당귀약침 3군에서 유의하게 감소하였고, 6회 시술의 경우, 당귀약침 1, 2, 3군 모두에서 control군에 비해 유의한 감소를 보여 관절염으로 인해 발생된 부종에 대해 足三里(ST₃₆)·腎俞(BL₂₃)에 시술한 當歸藥鍼이 부종 경감 효과를 보임을 확인할 수 있었으나, 농도별 약침치료에서는 별다른 차이점이 발견되지 않았다.

체중 변화에 있어서 control군과 saline군에 비해 당귀약침 1, 2, 3군 모두 증가 경향을 보였으며, control군에 비해 당귀약침 1군과 3군이 유의하게 증가하였고, saline군에 비해서도 당귀약침 1군과 3군이 유의한 증가를 보였다. 류마티스 관절염은 대개 활성화된 염증 상태에서는 체중저하 소견을 보이나, 당귀

약침 군에서 시술을 통해 관절염이 억제됨에 따라 control군에 비해 체중이 증가한 것으로 판단된다. 부종 및 체중 변화에서 특히 당귀약침 1, 3군이 control군에 비해 부종은 감소되고 체중은 증가되어 관절염 치료에 유효한 반응이 있었음을 시사한다.

IFN- γ 는 대식세포 활성화 cytokine으로 선천면역과 세포매개 특이면역에서 중요한 역할을 담당한다⁵⁰⁾. IFN- γ 는 대식세포의 항원 제시를 증가시키고 대식세포에서 용해소체 활동을 활성화시키며 염증이 있는 곳에서 단핵구 수를 증가시킨다^{28,51)}. 본 연구에서는 control군에 비하여 당귀약침 3군에서 유의한 증가를 나타내어 당귀약침 3군에서 항염증 과정이 진행되고 있는 것으로 관찰되었다.

TNF- α 는 cytokine의 일종으로 IL-1과 함께 pannus를 자극하여 collagenase와 neutral protease를 생성함으로써 연골을 파괴하는 단백분해 효소를 생성하게 하고, 국소 골흡수부위에 모여 있는 파골세포를 자극하여 국소 광물질제거에 기여한다^{28,50)}. 본 실험에서 control군에 비해 saline군은 유의한 증가를 보인 반면, 당귀약침 2, 3군은 control군에 비해 증가되었으나 유의한 차이를 보이지 않았다. 이는 saline군에서는 염증 과정이 활발한 상태임에 반해 당귀약침 2, 3군에서는 염증 과정이 억제됨을 알 수 있다.

혈액학적 변화에서 WBC의 경우 control군에 비해 당귀약침 2, 3군에서 수치 감소를 확인할 수 있었으나 유의한 차이를 보이지는 않았으며, RBC, Hemoglobin, Hematocrit에 있어서도 control군과 당귀약침군 사이에 별다른 차이가 발견되지 않았다.

이상의 결과를 바탕으로 Freund's adjuvant로 유발된 白鼠의 관절염에 대해 足三里(ST₃₆)·腎俞(BL₂₃)穴位에 當歸藥鍼液을 주입한 후 부종 지수, 체중 변화, IFN- γ , TNF- α , 혈액학적 변화의 항목을 통해 살펴본 결과, 관절염 억제에 대한 효과를 확인할 수 있었고, 특히 농도별 약침치료에 있어서 혈위당 당귀약침액 0.65mg/kg을 처치한 당귀약침 3군이 관절염 白鼠 모델에 유의한 효과가 있었음을 확인할 수 있었다. 향후 임상적인 활용을 위해 이에 관련된 보다 많은 연구가 필요할 것으로 사료된다.

V. 결 론

當歸藥鍼液이 관절염에 미치는 영향을 알아보고자

하여 Freund's adjuvant로 유발된 관절염 白鼠의 足三里(ST₃₆)·腎俞(BL₂₃)에 농도별 當歸藥鍼을 처치한 결과 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 부종지수 변화에 있어서는 control군에 비하여 3회 시술의 경우 당귀약침 3군에서 유의한 감소를 나타내었고, 6회 시술의 경우 당귀약침 1, 2, 3군 모두에서 유의한 감소를 나타내었다.
2. 체중 변화에 있어서는 control군에 비하여 당귀약침 1군, 당귀약침 3군에서 유의한 증가를 나타내었다.
3. IFN- γ 에 있어서는 control군에 비하여 당귀약침 3군에서 유의한 증가를 나타내었다.
4. TNF- α 에 있어서는 control군에 비하여 saline군에서 유의한 증가를 나타내었으나, control군에 비하여 당귀약침 2군, 당귀약침 3군에서는 유의한 차이를 나타내지 않았다.
5. 혈액학적 변화에 있어서는 control군에 비하여 WBC, RBC, Hemoglobin, Hematocrit 각각에 있어서 각 실험군 모두에서 유의한 차이를 나타내지 않았다.

VI. 참고문헌

1. 이문호. 내과학(하). 서울 : 학림사. 1986 : 1693.
2. 이은옥. 관절염. 서울 : 신광출판사. 1994 : 38.
3. Wyngaarden JB. Cecil Textbook of Medicine. WA Saunders company. 1992 : 1508-15.
4. 대한침구학회 교재편찬위원회 편저. 침구학 하. 경기 : 집문당. 2008 : 120-2, 133-7.
5. 김종철. 저빈도 족삼리 전침자극이 흰쥐의 Adjuvant 유발 관절염에 미치는 영향. 세명대학교 대학원. 2006.
6. 장현준, 이준무. 犢鼻(ST₃₅) 및 委中(BL₄₀)의 Harpagophytum Procumbens 藥鍼處理가 흰쥐의 Adjuvant 관절염에 미치는 영향. 대한침구학회지. 1997 ; 14(2) : 253-65.
7. MM Sharawy, AJ Linatoc, NL O'Dell, CB Pennington, VB Larke and Gulati AK. Morphological study of lectin binding in the rabbit temporomandibular joint dsc. Histochem J. 1991 ; 23 : 132-42.
8. 김경식. 동의임상지침. 서울 : 대성문화사. 1998 : 255-6.
9. 대한침구학회 교재편찬위원회 편저. 침구학 상. 경기 : 집문당. 2008 : 63-4, 136-7.
10. 楊甲三. 高等中醫院校教學參考叢書 鍼灸學. 북경 : 인민위생출판사. 1989 : 255-6, 298-300.
11. 王執中. 鍼灸資生經. 서울 : 일증사. 1991 : 78.
12. 台北 啓業書局 有限公司. 鍼灸大成校釋. 서울 : 대성문화사. 1996 : 767-71, 836-8.
13. 채우석. 經穴集成. 서울 : 대성문화사. 1995 ; 83-4, 185-6.
14. 대한침구학회 교재편찬위원회 편저. 침구학 중. 경기 : 집문당. 2008 : 408.
15. 대한약침학회 학술위원회. 약침학. 서울 : 엘스비아코리아(유). 2008 : 3-5.
16. 中藥辭海 編寫組編. 中藥辭海. 북경 : 중국의약과기출판사. 1999 : 2058-65.
17. 江蘇新醫學院. 中藥大辭典. 상해 : 상해과학기술출판사. 1998 : 876-9.
18. 신민교. 임상본초학. 서울 : 영림사. 2000 : 236-9.
19. 김승룡. 난소를 적출한 암컷 쥐에서 CFA로 유발시킨 관절염에 대한 타조한방약제추출액의 효과. 청주대학교 대학원. 2008.
20. 윤용갑. 동의방제와 처방해설. 서울 : 도서출판 의성당. 2002 : 888-9.
21. 이성준 편. 병증으로 보는 동의보감 권3 처방편. 대전 : 도서출판 오비기획. 2004 : 317, 377, 408, 509.
22. 김진, 정승준. 통증의 병태생리. 대한신경과학회지. 2002 ; 20(1) : 1-7.
23. 김목현. 류머티양 관절염의 역학. 대한의학협회지. 1986 ; 29(1) : 7-10.
24. 전국의과대학교수 역. 오늘의 진단 및 치료. 서울 : 도서출판 한우리. 2000 : 892-9
25. 대한정형외과학회. 정형외과학. 서울 : 최신의학사. 1993 : 155-67.
26. Feldmann M, Maini SR. Role of cytokines in rheumatoid arthritis: an education in pathophysiology and therapeutics. Immunol Rev. 2008 ; 223 : 7-19.
27. Onodera S, Kaneda K, Mizue Y, Koyama Y, Fujinaga M, Nishihira J. Macrophage migration inhibitory factor up-regulates expression of matrix metalloproteinases in synovial fibroblasts of

- rheumatoid arthritis. *J Biol Chem.* 2000 ; 275 : 444-50.
28. 대한내과학회 해리슨내과학 편집위원회. *Harrison's 내과학.* 서울 : 도서출판 MIP. 2003 : 1990-9.
 29. 김성운. 류머티스 관절염의 진단과 치료. *가정의학회지.* 1993 ; 15(1) : 51-7.
 30. 전국한의학대학교 재활의학과교실 편저. *동의재활의학과학.* 서울 : 서원당. 1995 : 95-6.
 31. 진귀정, 양사수. *실용중서의결합진단치료학.* 서울 : 일증사. 1992 : 637-41.
 32. 전국한의학대학교 심계내과학교실. *심계내과학.* 서울 : 군자출판사. 2006 : 343-52.
 33. 신미경, 노성수, 서영배. 동충하초 추출물이 콜라겐으로 유발된 관절염 생쥐 모델에 미치는 영향. *대한본초학회지.* 2007 ; 22(3) : 57-65.
 34. 김갑성, 윤종화, 장준혁, 김경호, 이승덕, 구민숙. 시호약침이 생쥐의 Adjuvant 유발 관절염에 미치는 영향. *대한침구학회지.* 2002 ; 19(3) : 51-63.
 35. 송인광, 최우식, 박준성, 이승덕, 김갑성. 전갈약침이 Adjuvant 유발 흰쥐의 관절활액막내 cytokine 과 prostaglandin E2에 미치는 영향. *대한침구학회지.* 2002 ; 19(2) : 177-88.
 36. 노부래. 족삼리(ST36)에 시술한 고빈도 전침자극이 류마티스 관절염 동물모델에 미치는 영향. *세명대학교 대학원.* 2007.
 37. 백용현. Adjuvant 유발 관절염에 대한 전침자극의 진통효과 및 그 기전에 관한 연구. *경희대학교 대학원.* 2003.
 38. 황희상, 김이화, 노정두, 이은용. 배혈에 따른 저빈도 전침자극이 류마티스 관절염 유발 흰쥐의 PAG와 해마부위에서 NOS 발현에 미치는 영향. *대한침구학회지.* 2008 ; 25(4) : 1-9.
 39. 백대봉. 백서의 CFA(Complete Freund's Adjuvant)에 의해 유발된 관절염에 대한 족삼리 애구자극의 효과. *원광대학교 대학원.* 2003.
 40. 劉冠軍. *中醫鍼灸經穴集成.* 江西 : 江西科學技術出版社. 1997 : 271-2.
 41. 문헌길, 문애숙. *침구와 임상.* 서울 : 군자출판사. 2003 : 718.
 42. 이창환. Effects of herbal acupuncture solution of celestis mandshurica maxim by Sinsu-hyul (BL₂₃) acupuncture point on adjuvant arthritis in rats. *동국대학교 대학원.* 2005.
 43. 안준철, 문진영, 임종국. 당귀약침액의 항산화효능에 관한 연구. *대한침구학회지.* 1996 ; 13(2) : 254-62.
 44. 황현서, 안병철, 박동석. 농도별 당귀약침이 방사선 피폭에 의한 면역기능저하에 미치는 영향. *대한침구학회지.* 1994 ; 11(4) : 113-29.
 45. 김경식, 송영준. 당귀 및 황기약침이 간손상된 백서의 혈액에 미치는 영향. *대한침구학회지.* 1996 ; 13(1) : 1-10.
 46. 문진영, 임종국. 간수 기문혈의 애구 및 당귀미약침이 백서의 고지혈증에 미치는 영향. *대한침구학회지.* 1995 ; 12(2) : 119-34.
 47. 류은정, 김창환, 김용석, 박영배, 김형균, 강성길. 당귀 약침 자극이 흰쥐의 난소기능에 미치는 영향. *대한침구학회지.* 1998 ; 15(1) : 305-15.
 48. 한상균, 이병렬. 당귀 약침의 혈해 자입이 Intraluminal Filament 삽입술에 의해 유발된 백서의 허혈성 뇌손상에 미치는 영향. *대한침구학회지.* 2004 ; 21(2) : 1-20.
 49. 장소영, 김이화, 이은용. 당귀약침이 소음 Stress를 받은 새끼 쥐의 신경세포 생성에 미치는 영향. *대한침구학회지.* 2006 ; 23(3) : 47-56.
 50. Hsu HY, Nicholson AC, Hajjar DP. Inhibition of macrophage scavenger receptor activity by tumor necrosis factor-alpha is transcriptionally and post-transcriptionally regulated. *J Biol Chem.* 1996 ; 271(13) : 7767-73.
 51. Schroder K, Hertzog PJ, Ravasi T, Hume DA. Interferon-gamma: an overview of signals, mechanisms and functions. *J Leukoc Biol.* 75(2) : 163-89.