

蜂毒療法の筋骨格界疾患治療機轉에 대한 文獻的 考察

정원석 · 김성수

慶熙大學校 韓醫科大學 韓方再活醫學科學敎室

The Study of Literature Riview on Mechanism of Bee Venom Therapy for Musculo-skeletal Disorder

Won-Suk Chung, O.M.D., Sung-Soo Kim, O.M.D.

Dept. of Oriental Rehabilitation Medicine, College of Oriental Medicine, Kyung Hee University.

Objectives : There have been many studies of the effect of Bee Venom therapy about arthritis, but no one study was reported about its whole functional mechanism to musculo-skeletal system. This study was designed to investigate the effect, indication, and side effect of Bee Venom therapy on musculo-skeletal disease by literature riview of articles.

Results : The effects of Bee Venom therapy to musculo-skeletal system are divided to Anti-inflammatory effect and Anti-nociceptive effect. Anti-inflammatory effect is achieved through competitive chemotaxis, immuno-regulation, increasing of cortisol secretion by stimulating hypothalamus-pituitary gland-adrenal cortex axis. Anti-nociceptive effect is achieved by Anti-inflammatory mechanism and it works similar to anti-nociceptive effect of the acupuncture acting on central and peripheral nociceptive transduction system. The Bee Venom therapy could cause severe side effect, for example, hypersensitivity and anaphylaxis, injury to central nerve system and cardiovascular system, peripheral blood system, and renal dysfunction.

Conclusions : With its Anti-inflammatory and Anti-nociceptive mechanism, Bee Venom therapy is considered that has good effects to autoimmune disease, chronic inflammation of various musculo-skeletal disease and various pain syndrome. But the clinician must be careful for its side effects.

Key Words : Bee Venom Therapy, Anti-inflammatory effect, Anti-nociceptive effect, Side effect of Bee Venom.

I. 緒 論

봉독요법은 꿀벌의 독낭에 들어있는 봉독을 추출, 가공한 후 질병과 유관한 부위 및 경락학설에 입각한 혈위에 자입함으로써 침의 자극효과와 봉독의 약리작용을 동시에 이용하는 약침요법의 하나이다¹⁻³⁾.

봉독요법은 약 2000년전부터 동양과 서양에서 동

시에 시작되었으며, 민간에서는 관절질환에 사용되어져 왔다⁴⁾. 최근까지의 봉독요법에 대한 논문들을 살펴보면, 국내에서는 면역 조절⁵⁻⁸⁾, 항암⁹⁻¹⁰⁾, 항염증^{1,5-7,11-15)}, 진통^{1,13-15)}, 신경통 효과¹⁶⁾, 항세균¹⁷⁾, 항진균¹⁷⁾, 방사선 보호작용¹⁷⁾, 해열¹⁾, 항경련작용¹⁸⁾, 부작용¹⁹⁻²²⁾ 등에 대한 연구들이 발표되었다. 외국에서는 봉독 알러지에 대한 면역요법²³⁻²⁵⁾을 중심으로 하여, 봉독 성분의 약리작용과²⁶⁻³¹⁾ 과민반응³²⁻³⁷⁾, 통증과 염증유발실험³⁸⁻⁴¹⁾, 진통과 소염⁴²⁻⁵³⁾, 자가면역질

■ 교신저자 : 정원석, 서울특별시 동대문구 회기동 경희대부속한방병원 한방재활의학과 130-702
전화 : 02)958-9226 Fax : 02) 963-4983 e-mail : changrang@lycos.co.kr

환에 대한 작용⁵⁴⁻⁵⁶⁾ 등에 대해 다양한 임상 및 실험 논문들이 보고되었다. 특히 근골격계질환의 치료에 대해 관절염을 중심으로한 봉독의 성분^{26-28,56)}, 염증억제^{11-12,42-49)}, 진통^{26,45,57-62)}, 면역반응에 미치는 영향^{5-7,9,23-25,32,44,46,52,54-55,63-65)}, 부작용^{19-22,32-34,66-69)} 등의 각종 연구들이 진행되고 있으나, 아직까지 전반적이고 구체적인 봉독의 진통, 소염, 면역조절작용의 기전에 대한 연구와 보고는 미흡한 실정이다.

본 연구에서는 봉독요법이 근골격계의 질환에 미칠 수 있는 치료기전 중 최근까지 알려진 염증억제 작용과 진통작용을 중심으로 하여 최근 논문 검색을 통해 고찰함으로써 근골격계 질환에 대한 봉독요법의 적용에 있어서 그 정확한 적응증, 효능, 부작용에 대한 이해를 높여 치료효과의 제고, 예후판정, 의료사고의 방지에 도움이 되도록 하겠다.

II. 本 論

1. 봉독요법의 작용 기전

(1) 本草學的 效能

봉독에 대해 기재된 한의학 최초의 문헌인 마황퇴 의서의 <養生方>과 <雜療方>에는 주로 남녀의 성생활을 보조하는 작용으로 설명하였으며, 닭의 살이나 개의 간 등 살아있는 동물의 신체조직을 사용하여 봉독을 채취하여 藥巾의 형태로 피부에 응용하였다⁴⁾.

현대 중국의 약물사전에서는⁷⁰⁻⁷²⁾ 봉독은 그 性味가 辛, 甘, 鹹, 大熱, 有毒하고 그 效能은 祛風除濕, 止疼痛, 解癭平喘, 消腫強壓한다고 설명하고 있다.

(2) 蜂毒의 성분별 작용

지금까지 발견된 봉독의 주요 성분은 peptide,

enzymes, physiological active amine, nonpeptide components 등으로 나누어 볼 수 있다⁷³⁾.

Peptides는 동결 건조된 봉독의 약 50%를 차지하며 주요성분으로는 mellitin, apamin, mast cell degranulating peptide(MCD peptide), adolapin 등이 있다^{16,26-27,56)}. Mellitin은 세포막의 인지질 이중막에 삽입되어 phospholipase A2와 결합하여 세포막을 파괴시키며 혈구세포를 용해시키고 혈관 내막의 손상을 초래하는 용혈작용, 특이한 mast cell에서 histamine을 방출시켜 말초혈관의 혈류를 증가시키며 독성 성분의 확산을 도와주는 작용과 뇌하수체와 부신피질체계를 자극하여 Catecholamine과 Cortisol 분비를 촉진시키는 효소작용 및 대식세포의 이동을 억제하고 lysosome 세포막을 안정시켜 염증을 억제하는 작용이 있다. 또한 혈중분포가 낮을 때는 blood viscosity를 감소시키고, 높을 때는 blood viscosity를 증가시키는데 이는 혈액순환계 질환에 치료적이면서 독성적인 양면성을 가지고 있다. Apamin은 신경독성으로 근육경련을 유발하여 과량 주입시 호흡근 마비를 유발하고, mellitin과 함께 작용하여 Cortisol 분비를 증가시키고, prostaglandin E가 Prostaglandin으로 합성되는 것을 억제하여 진통, 소염효과를 나타내며 시상하부의 serotonin의 증가를 유도한다. 또한 포유류 조직의 신경계 중 calcium-potassium의 결합에 변화를 주어 유력한 영향을 나타낸다. MCD peptide는 mast cell의 용해와 histamin의 확산을 증가시켜 천식, 발열 등의 알러지 유발에 관여하며 prostaglandin의 합성을 억제하여 통증과 염증을 억제하는 효능이 있고 부신피질호르몬의 분비를 촉진시킨다. Apamin과 MCD peptide는 동물실험에서 뇌하수체와 부신피질을 흥분시켜 cortisol 분비를 증가시키고 prostaglandin E가 prostaglandin으로 합성되는 것을 억제하여 진통, 항염효과를 나타내며, 거핵세포의 이동을 억제하고 혈장단백질의 변성을 억제하며, 백혈구의 식작용을 억제하고, 혈장의 섬유화를

저하시키는 효능이 입증되었다²⁸⁾. adolapin은 prostaglandin synthase system의 억제제를 통해 진통과 염증 억제 작용을 나타낸다²⁶⁾.

Enzymes의 주요성분으로 phospholipase A2, hyaluronidase가 있다⁷³⁾. phospholipase A2는 세포막 활성효소로서 생화학적으로 phospholipid의 세포막의 구조를 파괴하여 아라키돈산을 유리시켜 지방산 분해의 최초 연쇄반응을 유도하며, 용혈과 확산작용을 한다. 그러나 과민반응 체질 소유자에게는 allergen으로 작용하여 anaphylactic shock을 유발하기도 한다. hyaluronidase는 세포막과 결합조직의 hyaluronic acid와 chondroitin의 가수분해에 촉매로 작용하여 봉독의 확산을 도와준다. 또 면역성 적응 세포에 항원수송을 촉진하여 면역에 중요한 역할을 한다.

Non peptide components의 구성성분으로는 histamine, Dopamine, Noradrenaline 등이 있다⁷³⁾. Histamine은 기관지와 위장관의 평활근을 수축시키고 모세혈관을 확장시켜 혈압강하를 초래하며 체내의 histamin 수용체와 작용하여 Allergy를 유발한다. Dopamine은 norepinephrine의 전구물질로서 광범위한 생리작용을 한다. Noradrenaline은 α , β 수용체에 작용하여 혈관수축작용과 출혈방지, 염증으로 인한 종창을 감소시키고 유해한 약물의 흡수도 감소시킨다.

이중에서 histamin, apamin, MCD peptide이 독성 반응에 관련하는 저분자량 물질이다. 벌독내 주요 알려진 성분은 phospholipase A1, phospholipase A2, hyaluronidase, acid phosphatase, mellitin 등이^{10,35-37)}.

이상의 봉독의 성분별 작용에서 봉독의 치료작용은 전신적 치료작용과 국소적 치료작용에 의해 나타난다고 알려져 왔다. 즉 혈액의 흐름을 타고 시상하부-뇌하수체-부신피질계 축에 작용하여 수일간 혈중 부신피질 호르몬 양을 증가, 유지시키거나 면

역관련 세포들의 생성을 촉진시키는 전신적 치료작용과, 봉독 자극부위에 발생하는 국소적 진통, 소염작용 등의 국소적 약리작용을 의미한다^{8,16)}.

(3) 蜂毒의 痛症 및 炎症誘發 作用

봉독은 기본적으로 벌이 자기를 보호하기 위해 만들어내는 독소이다. 염증성 질환에 봉독은 항염, 진통작용을 갖지만 기본적으로 봉독 그 자체는 염증과, 통증의 유발 물질이다.

봉독 주입이 국소적인 염증과 통증을 유발한다는 논문들은 많이 있다. 대부분은 진통실험에서 통각과민 동물모델을 만들기 위해 봉독을 피하로 주입하는 실험시에 나타나는 뚜렷한 부종과 홍반, 통증 등의 염증반응에 대한 내용들이다³⁸⁻⁴¹⁾.

Histamin, apamin, MCD peptide, mellitin, phospholipase A2같은 봉독의 성분은 기본적으로 이중 단백질과 독소들로, 그중 특히 melittin과 phospholipase A2가 국소염증 및 통증유발과 관련되어 있다^{38-41,53)}.

(4) 蜂毒의 炎症抑制效果

앞에서 살펴본 것처럼 봉독은 통증과 염증의 유발물질이다. 하지만 Lee 등⁴²⁾은 봉독은 정상 상황에서는 급성 유해자극을 유발하지만, 국소적인 염증이 있는 상태에서는 강력한 항염증 작용을 나타낸다고 하였다.

지금까지 봉독의 염증억제작용에 대한 많은 실험적 연구들이 발표되었다^{42-49,50-53)}. 대부분은 염증이 있거나 유발된 실험동물에 대해 봉독을 주입해서 발생하는 염증억제효과를 확인하는 실험논문들이다. 각각의 논문들을 분류해보면 크게 두가지로 나누어 볼 수 있다.

1) 봉독내의 유효성분의 염증억제작용

Saini 등은³⁰⁾ melittin이 PLA2와 결합하여 PLA2의 활성화를 막음으로서 염증 매개체의 전구물질인 arachidonic acid의 생성을 막는다고 하였다. Somerfield SD 등은³¹⁾ melittin이 중성구의 O₂-의 생산을 차단하여 염증을 억제시킨다고 하였다. Shkenderov 등은²⁶⁾ adolapin이 prostaglandin 합성 기전을 억제하여 항염증과 항동통의 효능이 있다고 하였다.

2) 봉독 자체의 염증억제작용

이는 성분을 구분하지 않은 봉독 전체를 가지고 염증억제작용을 연구한 것이다. 이러한 연구는 그 기전에 따라 세 부분으로 구분할 수 있다. 첫번째로 경쟁적 화학주성의 기전과 관련된 논문이다. Chang 은⁴⁶⁾ 봉독이 항원 경쟁의 면역체계에 관여하여 염증을 억제시킬 가능성이 있다고 하였다. 이는 봉독 이외에 달걀의 알부민과 같은 이종단백이나⁴⁶⁾ 독사, 벌, 개미, 구리, 아연 등의 이물질의 주입에 의해서도 염증이 억제된다는 것으로 증명된다⁸⁹⁾. Thomsen 등³²⁾은 면역복합체로 유발된 자가면역적인 관절염에서 봉독을 주입하였을 때 3-6시간 동안은 관절액의 백혈구수가 감소되었으나 9시간 이후부터는 그 작용이 없어졌고, 백혈구의 이동이나 주화반응성, 탐식 능력 등에는 영향을 끼치지 않았다고 하여 봉독 주입후 단시간 내의 항염작용의 기전에 대해 설명하였다. 김 등¹²⁾은 carragenin으로 유발한 급성부종, adjuvant 관절염으로 인한 종창, 백혈구 유주, 모세혈관 투과성 등이 봉독 주입으로 인해 유의하게 감소되었고, 초산법에 의한 진통효과, 열판법에 의한 진통효과, 용혈효과 등에서도 유의한 효과를 확인하였다고 하였다. 이 등⁷⁾은 주화성을 가진 세포유착분자인 ICAM-1과 VCAM-1이 봉독의 주입으로 염증을 유발한 관절내에서 감소하였다고 하였다.

이러한 경쟁적인 화학주성의 기전은 봉독의 시술 부위에 따른 염증억제작용 및 진통작용의 차이에

대해 실험한 다른 연구들에서도 간접적으로 설명할 수 있다. 경혈과 비경혈의 효능 비교를 위해 설계된 많은 실험논문들에서 공통적으로 경혈자리의 봉독 주입이 더 유의한 염증억제 및 진통효과를 나타내었다^{50-51,61,62,77)}. 이 혈자리들의 공통점은 모두 염증이 유발된 부위에 인접한 혈자리였고, 비 혈자리로 선택된 곳은 모두 원인부위에서 떨어진 원위의 혈자리였다. 즉, 염증의 원인부위에 가까이 시술된 봉독은 원위에 시술된 경우에 비교해서 유의한 작용을 나타내었다. Eiseman 등은⁴⁵⁾ 적은 양의 봉독을 염증이 있는 국소 가까이 주입하였을 때 전혀 관계가 없는 원위에 주입하였을 때 보다 Adjuvant-induced RA의 진행에 대해 더 강력한 억제작용이 있었다고 하였다. 또한 Kwon 등은⁵¹⁾ 원위의 주입시에는 혈위에 주입한 양보다 훨씬 많은 양을 주입하여야 비로소 염증억제, 진통작용을 나타내었다고 하였다. 이는 봉독의 진신성 작용과 관련하여 면역조절 또는 cortisol의 분비와 관련된 기전으로 생각된다. Kwon 등⁵⁰⁾은 봉독의 진통효과에 있어서 명백한 부위 특이적인 진통작용이 있다고 하였고, 이는 봉독의 진통성 성분의 작용이라기 보다는 봉독 자체의 자극 특성에 기인한다고 하였다.

이러한 경쟁적인 화학주성의 기전은 봉독요법의 시술직후 일시적으로 나타나는 국소적인 염증억제 작용이라고 볼 수 있다.

두번째로 봉독의 장기적이고 전신적인 소염기전인 면역계의 조절기능을 들 수 있다. Hadjipetrou-Kourounakis 등⁴⁴⁾은 장기간의 봉독요법이 대식세포와 T-cell에 작용하여 기능을 억제함으로써 각각 IL-1과 IL-2를 감소시킴으로써 면역기능을 조절하여 염증을 억제한다고 하였다. 이 등⁷⁾은 RA환자에서 봉독이 helper T-cell, cytotoxic T-cell, 백혈구, 대식세포, NK cell의 분포, IL-1 β , 2R의 분포 모두에서 유의한 감소를 보여 RA에서 자가면역성 세포성 면역반응을 억제하는 경향이 있

었다고 하였다. Mark는²³⁾ allergen peptide를 이용한 면역요법을 통해 cytokine, 항체의 변화, T-cell의 면역학적 반응성 조절을 통해 자가면역적 뇌척수염, 교원성 관절염, 알리지성 질환을 치료할 수 있다고 하였다. Magnan 등²⁴⁾은 이런 면역조절작용을 monocyte의 cytokine 분비를 통한 T-cell 조절에 의한 기전으로 설명한다. Yiangou 등⁴³⁾은 봉독이 granulocyte, monocyte, lymphocyte의 막 표면에 존재하는 염증관련 물질인 α -acid glycoprotein을 억제함으로써 면역체계에 관여하여 염증을 억제한다고 하였다. 이러한 면역의 조절기전은 자가면역적인 질환이나 만성염증의 치료에서 장기간 봉독을 투여하였을 때 장기간 유지되는 작용으로 생각된다⁷⁷⁾.

세번째로 봉독의 전신적인 작용으로 봉독이 혈중에 유입되어 혈액순환을 통하여 시상하부-뇌하수체-부신피질계 축에 작용하여 ACTH를 분비, 혈중 cortisol수치를 장기간 높여 면역반응 및 염증억제 효과를 나타낸다는 연구들이다^{6,46-49)}. 분비된 cortisol은 동물에서 정상보다 2-3배 수치로 약 10일간 지속적으로 유지된다고 한다^{1,58)}. 이는 봉독의 면역성에 의한 반응이다. 시상하부-뇌하수체-부신피질계와 밀접한 관련성이 있는데, 항원에 대한 자극을 받은 단핵구에서 분비되는 IL-1과 IL-6가 시상하부에서 CRH분비를 자극함으로써 ACTH분비를 촉진한다. 감염에 대한 반응으로 대식세포로부터 분비되는 TNF는 직접 뇌하수체를 자극하여 ACTH 분비를 촉진한다. T-cell에서 분비되는 IL-2는 직접 또는 간접적으로 ACTH분비를 촉진한다¹¹²⁾.

봉독이 국소의 염증과정에 직접 참여하여 염증을 억제한다고 하는 연구도 있다. Eiseman 등⁴⁵⁾은 봉독이 arachidonic acid로부터 염증의 대사산물을 생성하는 cytochrome P-450을 가진 효소를 억제한다고 하였다.

이상의 세가지 기전은 인체의 면역반응을 조절하여 염증을 억제하는 봉독요법의 주요한 작용이라고

할 수 있다.

(5) 蜂毒의 鎮痛 效果

위에서 고찰한 바와 같이 봉독은 인체 면역계를 조절하거나 염증과정에 직접 작용하여 염증을 억제하는 강력한 작용을 통하여 염증으로 유발되는 통증에 대한 진통효과가 있다고 있다고 하였다.

봉독의 순수한 진통작용에 대해서도 많은 연구들이 발표되고 있다. 대부분의 논문들이 기존의 침진통에 대한 연구와 같이 통증전달체계의 중추와 말초에 작용하는 봉독의 작용에 대해 설명하고 있다. 봉독의 진통작용의 평가를 위해 개구반사, 척수내 Fos 양성반응 신경세포의 활성화도 측정, writhing behavior 등의 방법들이 사용되었다^{50,57-61)}.

중추성의 통증조절작용에 대해 조 등⁵⁰⁾은 중추에서의 세로토닌 농도를 상승시켜 진통효과를 나타낸다고 하였다. 서 등은⁷⁶⁾ 봉독은 통증, 염증, 부종, 관절염, 면역반응을 유발하는 NO를 소거하는 작용이 있어 진통, 염증억제효과를 나타낸다고 하였다. 봉독시술시 척수와 뇌간의 통증관련 신경세포의 활성이 저하한다는 논문들도 있다^{16,50,61)}. 하지만, Kwon 등⁵¹⁾은 봉독의 진통효과는 alpha 2-adrenoceptors의 활성화와 관련이 있고, naloxone에 의해 억제되지 않아 naloxone-sensitive opioid receptors에 작용하는 하행성 억제계와는 관련이 없다고 하였다.

봉독의 진통성분에 대해서는 Shkenderov 등²⁶⁾ adolapin은 고용량에서 prostaglandin synthase system의 억제를 통해 진통과 염증 억제 작용을 나타낸다고 하였다.

Kwon 등⁵¹⁾은 봉독의 피하주입은 강하게 지속되는 광범위한 신경흥분을 1시간 이상이나 유지시킨다는 점을 들어 인체에 유해성 자극이 주어졌을 때 이 자극은 통증의 역치를 올려 전신의 통증정도를 감소시킨다는 counter-irritation의 원리가 봉독의 진

통과정에 부분적으로 관여할 것이라고 하였다. Chan은⁷⁸⁾ 침자극은 substance P같은 국소적인 신경 전달물질이나 신경단백의 분비를 조절하여 통증을 억제한다고 하였다.

(6) 蜂毒의 免役增強效果와 자가면역질환, 알러지에 대한 작용

권 등⁹⁾은 항암작용과 관련된 면역증강효과에 대해서 백혈구수의 증가, 항체생성 및 임파구 증식반응의 증가, T-cell 및 B-cell의 증가, NK cell의 살해능과 IL-2의 생산능의 증가 등 면역기능의 전반적인 향진을 나타낸다고 하였다. 이 등⁵⁾은 산지에 관련없이 봉독이 백혈구, T-cell과 B-cell을 증가시켰고, 국산 봉독만이 NK cell의 살해능을 유의성있게 증가시켰다고 하였다. 이는 기존의 염증이 없는 상태에서 조직에 침투한 봉독이라는 이중의 독소를 제거하기 위한 면역계의 작동이라고 생각된다.

자가면역질환에 대한 논문에서 봉독이 과도한 면역학적 염증기전을 억제한다는 여러가지 임상보고들이 있다. 김 등⁵⁴⁾은 봉독이 자가면역성 insulinitis로 유발된 IDDM에 대해 기전은 알려지지 않았으나 면역조절기능을 통해 insulinitis를 억제하여 당뇨의 발병시기와 누적발병율을 억제하였다고 하였고, 황 등⁶³⁾은 임상연구를 통해 RA에 대해 염증억제와 진통작용이 확인되었다고 하였다. Branas 등⁵⁵⁾과 Chris 등⁷⁹⁾은 다발성 경화증에 대한 대체의학적인 치료법으로 봉독요법을 예로 드었다. 자가면역에 대한 조절기전은 앞서 고찰한 염증억제 기전에서 살펴본 것처럼 장기시술시의 면역조절작용에 의한 것으로 생각된다.

봉독 알러지의 면역요법에 대해서는 많은 연구들이 발표되고 있다. 장기간 벌독 면역치료를 받은 환자에서는 꿀벌독 특이 IgG4가 검출되고 IgG4가 특이 IgE의 알러지 반응을 차단하는 것으로 알려져있

다^{35,63)}. Kammerer 등⁸⁰⁾과 Mark²³⁾, Magnan 등²⁴⁾은 장기간의 봉독요법은 T-cell의 알러젠에의 반응성을 저하시키고 인체의 cytokine 분비를 조절한다고 하였다.

2. 副作用

봉독의 대표적인 부작용으로 알러지를 들 수 있다. 봉독 알러지에는 일반적으로 제 I형 과민반응이 관여하지만 펩타이드 성분에 의한 약리적 작용이나 세포매개에 의한 제 IV형 과민반응도 관여한다^{32,37)}.

즉시형 과민반응인 아나필락시스는²⁰⁻²²⁾ 불안감, 두드러기, 가려움증, 구토, 오한, 발열, 경련, 설사 등이 수반될 수 있다. 심한 심혈관계 합병증 및 호흡기 장애 등이 있을 때에는 현기증, 저혈압, 실신, 호흡곤란, 기도폐색 등이 나타날 수도 있고 심하면 사망할 수 있다²²⁾.

중추신경계에 대한 부작용은 뇌경색, 뇌부종, 뇌출혈, 뇌조직의 괴사나 퇴행성 변화 등이 보고되고 있다¹⁹⁾. 혈액학적인 부작용으로 혈관염, 신염, 신경염, 뇌염, 혈청병 등의 특이반응이 나타날 수 있다³⁴⁾. 심혈관계에 대한 부작용으로는 국소심근경색 및 부정맥^{66,81)} 등이 나타날 수도 있다. 그 외에 신독성으로 인한 신부전⁶⁷⁻⁶⁹⁾, 근육주사시 근괴사⁹⁰⁾가 유발될 수 있다.

Ⅲ. 考察

근골격계 질환에 대한 봉독의 작용은 크게 염증억제와 진통작용으로 나누어 생각할 수 있다. 이러한 기전은 봉독의 독소로서의 특성인 염증유발성, 이종단백질로서의 면역계의 작용성, 일반적으로 심각한 조직손상을 유발하지 않는다고 하는 성질에 근거한다. 봉독을 구성하는 각각의 성분들의 약리적

용은 이러한 독소로서의 개념에서 이해할 수 있다.

염증억제 기전은 경쟁적 화학주성, 대식세포와 T-cell, cytokine 분비의 조절을 통한 면역조절, 시상하부-뇌하수체-부신피질의 축을 자극함으로써 혈중 cortisol 분비를 촉진하는 작용 등을 생각할 수 있다.

경쟁적 화학주성은 기존의 염증부위 주위에 봉독을 주입하여 별개의 강력한 염증을 유발시켜 강한 화학주성을 발휘하도록 함으로써 염증관련 세포 및 물질들을 기존의 염증부위로부터 봉독으로 유발된 염증부위로 경쟁적으로 집중시킴으로 인해 발생한다고 할 수 있다^{7,46,52,60,64}. 이는 피부에 화상을 입힘으로써 조직손상으로 인한 염증을 유발하여 작용하는 뱀의 염증억제기전과 유사하다고 할 수 있다⁸³⁻⁸⁴. 경쟁적 화학주성은 봉독의 염증억제기전중 시술후 곧바로 수시간 지속되는 일시적인 반응이라고 알려져 있다^{52,60}.

면역조절작용은 장기간의 봉독시술로 나타나는 지속적인 염증억제기전이다. 이는 봉독 알러지에 대한 면역요법의 연구들에서 도출된 것으로, 그 원리는 어떤 항원이나 이종단백질을 지속적으로 주입하였을 때 동일한 항원에 대한 면역관용을 일으키고, 부수적으로 이종항원에 대해서도 면역관용을 나타낸다고 하는 현상을 이용한 것이다²³⁻²⁴. 봉독의 면역조절작용은 주로 대식세포와 T-cell의 면역기능 억제, cytokine의 분비조절을 통해 이루어 진다^{7,23-24}. 이러한 면역조절작용은 자가면역성 질환이나 알러지, 또 염증기전이 손상조직의 제거 및 치유과정으로 들어가지 않고 지속적인 조직 파괴의 기전으로 반복되는 상태의 근골격계의 만성 질환에 대해서 봉독을 장기간 시술할 때 나타날 수 있는 치료 기전으로 생각된다^{1,54-55,63,78}. 또한 뱀, 또는 부항요법에서는 찾아볼 수 없는 봉독 또는 이종단백 유발성의 면역요법의 장점이자 특징이 된다고 할 수 있을 것이다.

혈중 cortisol 분비 작용에 대해서는, 기존의 논문에서는 melittin과 phospholipase A2의 작용에 의해 뇌하수체-부신피질 축이 자극되어 cortisol이 분비된다고 하여 약리적 작용을 중시하였다. 하지만 생리학적인 관점에서 볼 때 부신피질 호르몬은 봉독의 면역반응성에 의해 분비된다. 항원에 대한 자극을 받은 단핵구에서 분비되는 IL-1과 IL-6가 시상하부에서 CRH분비를 자극함으로써, 또는 감염에 대한 반응으로 대식세포로부터 분비되는 TNF는 직접 뇌하수체를 자극하여 촉진된 ACTH분비에 의해서 분비된다. T-cell에서 분비되는 IL-2는 직접 또는 간접적으로 ACTH분비를 촉진한다⁷⁵. 또한 부신피질 호르몬은 stress 상태에서 분비되어 인체가 stress와 위기를 벗어나게 해 주는 작용을 한다. 따라서 봉독의 염증유발성이 초래하는 stress 상황에 의해 cortisol이 분비된다는 것이 더 합당하다⁶⁵.

진통에 관해서는 기존의 침진통에 관련된 기전을 중심으로 하여 봉독의 성분별 작용도 생각할 수 있다. 하지만 가장 중심이 되는 진통기전은 기본적으로 국소 염증반응을 억제함으로써 염증성 화학물질로 유발되는 통증을 억제하는 작용이다. 봉독의 진통기전은 통증전달체계의 중추에서 통증전달물질의 조절, 침의 counter-irritation기전, 그리고 국소에 작용하는 화학적 기전이 제기되고 있으나, 특이한 것은 봉독의 진통작용은 침진통의 중요한 기전인 하행성 억제계의 기전은 아니라고 하는 연구보고이다⁵¹.

기존의 치료법과 비교해 볼 때 근골격계의 질환에 대한 봉독요법이 특이성을 갖는 질환은 주로 자가면역성 기전으로 유발된 교원성 관절질환을 들 수 있다. 대표적인 예로 류마티스 관절염, 강직성 척추염, SLE, Sjogren syndrome과 격절항원인 수핵의 퇴행 및 탈출로 인한 자가면역적인 요통 등이 있다. 이는 주로 대식세포와 T-cell의 면역기능 억제, cytokine의 분비조절을 통해 이루어지는 봉독의 면역조절능력에 기인한 것으로, 기존의 치료법이 단

순한 대증요법과 면역억제제의 투여인 것을 생각한다면 인체에 큰 부작용도 없을 뿐만 아니라 자가항원에 대한 면역관용을 얻게하여 원인에 대한 치료의 성격을 갖는다는 점에서 그 장점을 인정할 수 있다^{7,23-24}. 실제로 이러한 자가면역성 질환에 대한 많은 실험과 임상연구들이 보고되고 있다^{55,63,78,85-87}. 또한 체중부하를 받는 활막관절의 만성적인 염증과정이나 기타 조직의 염증이 만성으로 진행하여 해결되지 않아 자가면역적인 기전으로 빠질 때에도 기존의 소염진통제와는 비교할 수 없는 안정성과 효과를 거둘 수 있을 것으로 기대된다. 기타 염좌나 근육 손상, 염좌와 같은 근골격계의 손상으로 인한 통증질환에도 봉독의 진통효과와 면역활성화 기전이 치료에 도움이 될 것으로 사료되며, 임상에서도 많은 부분이 확인되고 있다. 특히 만성 신경인성 통증에서 통증전달체계의 중추에서의 신경단백의 생성을 조절하여 통증억제 기전에 관여할 것으로 사료된다.

하지만, 봉독은 기본적으로 독소이므로 부작용을 동반한다. 지금까지 알려진 부작용은 알러지 반응, anaphylaxis, 뇌경색, 뇌부종, 뇌출혈, 뇌조직의 괴사나 퇴행성 변화 같은 중추신경계에 대한 부작용^{19,33}, 혈관염, 신염, 신경염, 뇌염, 혈청병³⁴, 국소심근경색 및 부정맥 같은 심혈관계에 대한 부작용^{66,80}, 신독성으로 인한 신부전⁶⁷⁻⁶⁹, 근육주사시 발생할 수 있는 근괴사⁹⁰ 등이 보고되고 있다. 따라서 그 시술에 있어서 환자의 반응을 유심히 관찰하면서 용량의 결정에 주의하여야 한다. 또한 알러지의 기왕력, 기존의 심혈관질환, 신장질환, 뇌혈관질환 등이 있는 사람에게 시술할 경우 주의를 요할 것으로 사료된다.

IV. 結 論

봉독의 근골격계 질환의 주 치료기전인 염증억제

와 진통작용 및 부작용에 대한 최근의 논문고찰을 통해 다음과 같은 지견을 얻었다.

1. 근골격계 질환과 관련된 봉독의 작용은 염증억제 작용, 진통작용으로 크게 나누어 볼 수 있으며, 이중 염증억제작용은 기존의 염증부위 주위에 강력한 염증을 유발하여 발생하는 경쟁적 화학구성, 대식세포와 T-cell의 억제와 cytokine 분비조절을 통한 면역조절작용, 시상하부-뇌하수체-부신피질의 호르몬축 자극에 의한 cortisol의 분비 촉진에 의한다.
2. 진통작용은 염증억제로 인한 기전을 주작용으로 하며, 기존의 침진통이론의 여러 기전이 관여할 것으로 사료된다. 다만, 내인성 아편양 물질이 관여하는 하행성 억제계는 작용하지 않는다.
3. 봉독은 자가면역성 염증으로 유발되는 여러 활막관절의 교원성 염증질환, 격절항원인 수핵의 퇴행과 탈출로 인해 발생하는 면역학적 요동, 기타 자가면역성 질환에서 기존의 치료와 비교할 때 높은 안정성과 원인치료에 가까운 뛰어난 치료효과를 나타낸다.
4. 기타 만성 염증성 관절질환, 근골격계 통증질환에 뛰어난 염증억제와 진통효과를 나타낼 것으로 사료된다.
5. 봉독요법에 대한 여러 가지 심각한 부작용들이 보고되고 있으므로 임상에서 사용시 충분한 주의를 요할 것으로 사료된다.

參考文獻

1. 고흥균, 권기록. 봉침독 요법이 항염, 진통 및 해열에 미치는 효능에 관한 실험적 연구. 대한한의학회지 1992;13(1):283-92.
2. 고흥균외. 봉독약침요법의 항염증 작용에 대한 실험적 연구. 대한침구학회지. 1998;15(1):318-31.

3. 권기록 외. 봉독에 대한 고찰. 대한침구학회지. 1994;11(1):159-71.
4. 인창식, 고희균. 봉독요법에 대한 한의학 최초의 문헌 : 마왕퇴의서의 봉독요법 2례. 대한침구학회지. 1998;15(1):143-7.
5. 이경희, 김창환, 강성길, 고희균. 산지별 봉독액약침자극이 면역기능저하에 미치는 영향. 대한침구학회지. 2000;17(4):28-40.
6. 강승범 외. 봉독침자극이 생쥐의 면역기능에 미치는 영향. 대한한의학회지. 1996;17(1):242-50.
7. 이승덕, 김갑성. 우슬 및 봉독약침이 생쥐의 LPS 유발 관절염의 세포성 면역반응에 미치는 영향. 대한침구학회지. 1999;16(3):287-316.
8. 권기록. 봉독요법의 면역반응에 관한 임상적 연구. 전국한의학학술대회지. 1999;277.
9. 권기록, 고희균. 봉독약침자극이 3-MCA 유발 상피종에 대한 항암 및 면역반응에 미치는 영향. 경희대학교 대학원 한의학박사학위논문, 1997.
10. 박찬열, 서정철, 최도영, 안병철. 봉독약침의 항암효과에 대한 분자생물학적 연구. 대한 약침학회지 2000;3(1):1-19.
11. 김태현. 근골격계 질환에 대한 Bee Venom 요법. 대한통증학회지 1998;5(1):57-62.
12. 김지영, 고희균, 김용석, 박영배, 김창환, 강성길. 봉독약침요법의 항염증 작용에 관한 실험적 연구. 대한침구학회지. 1998;15(1):317-31.
13. 이종석, 고희균, 김창환. 약침용 봉독액의 국소 독성시험에 관한 연구. 대한한의학회지. 1994;11(1):177-95.
14. 권기록, 고희균. 봉독약침요법의 항염, 진통작용에 미치는 효능에 관한 실험적 연구. 대한침구학회지. 1998;15(2):97-103.
15. 박형규, 하지용, 안규석. 봉독(Apitoxin)이 흰 쥐의 Adjuvant관절염에 미치는 영향. 동의 병리학회지. 1993;8:17-98.
16. 김지영, 고희균, 김용석, 박영배, 김창환, 강성길. 봉독요법의 최신 연구동향에 대한 고찰. 대한침구학회지. 1997;14(2):47-71.
17. 김문호. 봉독요법과 봉침요법. 서울, 한국교육기획. 1992;20,37,110,133,157.
18. 공현숙, 고희균, 김창환. 봉침독 요법이 항경련에 미치는 영향. 대한침구학회지. 1993;11(1):177-95.
19. 박정호, 정명근, 이태경, 안무영, 방차옥. 벌침시술후 발생한 허혈성 뇌졸중 1예. 대한신경과학회지. 2000;18(3):356-8.
20. 안성균, 김선신, 김희연, 남도호, 박해심. 벌독아나필락시스 환자의 임상적 특성. 천식 및 알레르기. 1999;19(3):492-7.
21. 이태원, 이정아, 김미경. 봉침을 맞은 후 발생한 아나필락시스 1례. 천식 및 알레르기. 2000;20(3):551-3.
22. 황유진, 이병철. 봉독약침 후 발생한 Anaphylaxis에 관한 임상적 연구. 대한침구학회지. 2000;17(4):149-59.
23. Mark Larche. Inhibition of human T-cell responses by allergen peptides. Immunology. 2001;104:377-82.
24. A. Magnan, V. martin, L. Mely, J. Birnbaum, S. Romanet, P. Bongrand, D. Vervloet. Venom immunotherapy induced monocyte activation. Clinical and Experimental Allergy. 2001;31:1303-9.
25. Valentine MD. Insect venom allergy:Diagnosis and treatment. J Allergy Clin Immunol. 1984;73:299-305.
26. Shkenderov S, Koburova K. Adolapin - a newly isolated analgetic and anti-inflammatory polypeptide from bee venom. Toxicol. 1982;20(1):317-21.

27. Koburova KL, Michailova SG, Shkenderov SV. Further investigation on the antiinflammatory properties of adolapin - bee venom polypeptide. *Acta Physiol Pharmacol Bulg.* 1985;11(2):50-5.
28. Barbara, Rudolf. *Chemistry and Pharmacology of Honey Bee Venom.* Academic Press. 1986:329-402.
29. Spoerri, PE: Apamin from bee venom. *Neurobiology.* 1973;3:207-14.
30. Saini SS, Peterson JW, Chopra AK. Melittin binds to secretory phospholipase A2 and inhibits its enzymatic activity. *Biochem Biophys Res Commun.* 1997;238(2):436-42.
31. Somerfield SD, Stach JL, Mraz C, Gervais F, Skamene E. Bee venom melittin blocks neutrophil O₂⁻ production. *Inflammation.* 1986;10(2):175-82.
32. Kagey Sobotka A, Valentine MD, Benton AW, Lichtenstein LM. Allergy to insect stings. I. Diagnosis of IgE mediated Hymenoptera sensitivity by venom-induced histamine release. *J. Allergy Clin Immunol.* 1974;53:170-84.
33. Barnard JH, Studies of 400 hymenoptera sting deaths in the united States. *J Allergy Clin Immunol.* 1973;52:259-64.
34. Robert ER. Insect stings. *N Engl J Med.* 1994;331:523-7.
35. Valentine MD. Insect venom allergy : Diagnosis and treatment. *J. Allergy Clin Immunol.* 1984;73:299-305.
36. Harbermann. Bee and wasp venoms : the biochemistry and pharmacology of their peptides and enzymed are reviewed. *Science.* 1972;177:314-22.
37. I. Annila. Bee venom allergy. clinical and Experimental Allergy. 2000;30:1682-7.
38. Lariviere WR, Melzack R. The bee venom test: a new tonic-pain test. *Pain.* 1996;66(2): 271-7.
39. Lariviere WR, Melzack R. The bee venom test: comparisons with the formalin test with injection of different venoms. *Pain.* 2000;84(1):111-2.
40. Chen J, Luo C, Li H, Chen H. 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.* 1999;83(1):67-76.
41. Zheng JH, Chen J. Modulatory roles of the adenosine triphosphate P2x-purinoceptor in generation of the persistent nociception induced by subcutaneous bee venom injection in the concious rat. *Neurosci Lett.* 2000;278 (1-2):41-2.
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;63 (3):251-9.
43. Yiangou M, Konidaris C, Victoratos P, Hadjipetrou-Kourounakis L. Modulation of alpha 1-acid glycoprotein(AGP) gene induction following honey bee venom administration to adjuvant arthritic rats; possible role of AGP on adjuvant arthritis development. *Clin Exp Immunol.* 1993;94(1):

- 156-62.
44. Hadjipetrou-Kourounakis L, Yiangou M. Bee venom, adjuvant induced disease and interleukin production. *J rheumatol.* 1988;15(7): 1126-8.
 45. 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;31(6):1139-46.
 46. Chang YH, Bliven ML. Anti-arthritis effect of bee venom. *Agents Actions.* 1979;9(2):205-11.
 47. Couch TL, Benton AW. The effect of the venom of the honey bee, *Apis mellifera* L., on the adrenocortical response of the adult male rat. *Toxicol.* 1972;10(1):55-62.
 48. Vick J, Shipman W. Effect of bee venom and mellitin on plasma cortisol in the unanesthetized monkey. *Toxicol.* 1972;10:581-6.
 49. Vick J, Brooks B, Shipman W. Therapeutic application of bee venom and it's components in the dog. *American Bee Journal.* 1972;11: 414-6.
 50. Young-bae Kwon, Myunfg-soo Kang, Hyun-woo Kim, Tae-won Ham, Yoon-kyung Yim, Sun-hee Jeong, Dong-seok Park, Do-young Choi, Ho-Jae Han, Alvin J. Beitz. Antinociceptive effects of bee venom acupuncture(Apipuncture) in rodent animal models: A comparative study of Acupoint versus non acupoint stimulation. *Acupunct Electrother Res.* 2001;26(1-2):59-68.
 51. 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;308(2):133-7.
 52. Thomsen P, Bjursten LM, Ahlstedt S, Bagge U, Bjorksten B. Inhibitory effect of honey bee venom on immune complex mediated leukocyte migration into rabbit knee-joints. *Agent Actions.* 1984;14(5-6):662-6.
 53. Chen J, Li H, Luo C, Li Z, Zheng J. Involvement of peripheral NMDA and non-NMDA receptors in development of persistent firing of spinal wide-dynamic range neurons induced by subcutaneous bee venom injection in the cat. *Brain Res.* 1999;844(1-2): 98-105.
 54. Jong-Yeon Kim, Sung-Hyun Cho, Yong-Woon Kim, Eung-Chan Jang, So-Young Park, Eun-Jung Kim, Suck-Kang Lee. Effects of BCG, Lymphotoxin and bee venom on insulinitis and development of IDDM in non obese diabetic mice. *J Korean Med Sci.* 1999;15:648-52.
 55. Branas P, Jordan R, Fry-Smith A, Burls A, Hyde C. Treatment for fatigue in multiple sclerosis: a rapid and systemic review. *Health Technol Assess.* 2000;4(27):1-61.
 56. Billingham ME. An anti-inflammatory peptide from bee venom. *Nature.* 1973;245:163-4.
 57. 김이화, 노식, 이재동, 민병일. 흰쥐에서 합곡혈 봉독약침자극에 의한 개구반사의 반응, 대한한 의학회지. 1999;16(1):106-15.
 58. 이종석, 권기록, 고희균: 중완 및 족삼리의 봉독 요법이 진통효과에 미치는 영향. 경희한의대 논문집. 1992;15:483-95.
 59. 조광호, 이재동, 박동석, 안병철. Jaw Opening Reflex 및 RT-PCR을 이용한 봉독의 진통효과.

- 대한약침학회지. 2000;3(1):35-51.
60. 임운경, 강성길, 최도영. 족삼리 봉독약침자극이 척수내 Fos 양성반응 신경세포의 활성화에 미치는 영향. 대한약침학회지. 2000;3(1):141-55.
 61. 임운경. 족삼리 봉독약침자극이 Formalin-induced Pain Behavior 및 척수내 Fos 양성반응 신경세포의 활성화에 미치는 영향. 경희대학교 대학원 한의학박사학위논문. 2000.
 62. 정선희, 고희균, 박동석. 봉독약침이 Writhing reflex 및 척수내 통증관련 신경세포의 활성화에 미치는 영향. 대한약침학회지. 2000;3(1):101-18.
 63. 황유진, 이견목, 황우준, 서은미, 장종덕, 양귀비, 이승훈, 이병철. 봉약침을 이용한 류마티오이드 관절염의 임상적 연구. 대한침구학회지. 2001;18(5):33-42.
 64. Caldwell JR. Venoms, copper, and zinc in the treatment of arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 1999;25(4):919-28.
 65. 박중원, 남동호, 홍천수. 꿀벌독 알레르기 환아에서의 꿀벌독에 대한 특이 IgE와 IgG4검출. 알레르기. 1993;13:312-25.
 66. Massing JL, Bentz MH, Schlessner P et al, Myocardial infarction following a bee sting. *Ann Cardiol Angeiol(paris).* 1997;46:311-5.
 67. Han HJ, Lee JH, Park SH, Choi HJ, Yang IS, Mar WC, Kang SK, Lee HJ. Effect of bee venom and its melittin on apical transporters of renal proximal tubule cells. *Kidney Blood Press Res.* 2000;23(6):393-9.
 68. dos Reis MA, Costa RS, Coimbra TM, Teixeira VP. Acute renal failure in experimental envenomation with Africanized bee venom. *Ren Fail.* 1998;20(1):39-51.
 69. Munoz-Arizpe R, Valencia-Espinoza L, Velasquez-Jones L, Abarca-Franco C, Gamboa-Marrufo J, Valencia-Mayoral P. Africanized bee stings and pathogenesis of acute renal failure. *Nephron.* 1992;61(4):478.
 70. 강소신의학원. 중약대사전 하책. 상해, 상해과학기술출판사. 1993;2479-80.
 71. 郭國華. 임상중약사전. 장사, 호남과학기술출판사. 1994;543-4.
 72. 李文瑞의. 중약명병사전. 북경, 중국과학기술출판사. 1994;1079.
 73. 권기록, 고희균, 김창환. 봉침에 대한 고찰. 대한침구학회지. 1994;11(1):159-71.
 74. 김혜남, 남상수, 이운호, 최용태. 봉독약침자극이 Catecholamine성 신경세포의 활성화변화에 미치는 영향. 대한약침학회지. 2000;3(1):65-87.
 75. 차봉연. 쿠싱증후군. 제1회대한내분비학회 연수강좌자료집. 1995:169-91.
 76. 서정철, 임강현, 김의화, 김창주, 우영민, 정주호, 인창식, 고희경, 한상원. Scavenging effect of bee venom for acua-acupuncture against nitric oxide. 대한침구학회지. 2001;18(6):161-70.
 77. Young-bae Kwon, Jae-dong Lee, Hye-jung Lee, Ho-jae Han, Woung-chon Mar, Sung-keel Kang, Alvin J. Beitz, Jang-hern Lee. Bee venom injection into an acupuncture point reduces arthritis associated edema and nociceptive responses. *Pain.* 2001;90:271-80.
 78. Chan WW, Weissensteiner H, Rausch WD, Chen KY, Eu LS, Lin JH. Comparison of substance P concentration in acupuncture points in different tissues in dogs. *Am J Chin Med.* 1998;26:13-8.
 79. Chris H. Polman, Alan J. Thompson, J. Jock Murray, I. Ian McDonald. Multiple Sclerosis: The Guide for Treatment and Management, Fifth edition. *European J of Neurol.*

- 2002;9(1):122.
80. Kammerer R, Chvatchko Y, Kettner A, Dufour N, Corradin G, Spertini F. Modulation of T-cell response to phospholipase A2 and phospholipase A2-derived peptides by conventional bee venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 1997;100:96-103.
 81. Nabil ZI, Hussein AA, Zalat SM, Rakha MKh. Mechanism of action of Honey bee(*Apis mellifera* L.) venom on different types of muscles. *Hum Exp Toxicol.* 1998;17(3):185-190.
 82. Guyton, Hall. *Textbook of Medical Physiology.* 2000, 10th edition Chap 48, pp557-9.
 83. 승정우, 안창범. 뜸 (灸) 치료를 통한 관절염과 다발성 신경염에 관한 인체면역학적 연구. 대한침구학회지, 1991, 395-403.
 84. 김정곤, 강성길, 박동석. 침 (鍼) , 구 (灸) 및 진구수침이 흰쥐의 Adjuvant 관절염에 미치는 영향. 대한침구학회지, 1989;15(2):137-50.
 85. Guyton, Hall, *Textbook of Medical Physiology.* U.S., Saunders. 2000;869-83.
 86. 김지훈, 이재동. 요추간판탈출증 환자 22례에 대한 봉독약침 치료의 요통평가지수를 이용한 임상보고. 대한한의학회지. 1999;20(2):200-7.
 87. 윤형석, 박동석. 봉독약침요법으로 호전된 극심한 통증의 요추간판 탈출증 환자 치험 1례. 한방성인병학회지. 2000;6(1):144-9.
 88. 이병철. Extrusion type 의 요추 추간판탈출증 환자의 봉독요법을 병행한 한의학적 치료의 임상보고. 대한침구학회지. 1999;16(2):285-93.
 89. Caldwell JR. Venom, copper, and zinc in the treatment of arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 1999;25(4):919-28.
 90. Ownby CL, Powel JR, Jiang MS, Fletcher JE. Mellitin and phospholipase A2 from bee(*Apis mellifera*) venom cause necrosis of murine skeletal muscle in vivo. *Toxicol.* 1997;35(1):67-80.