

원적외선이 관절염 흰쥐 모델에 미치는 영향과 관련 사이토카인 예측 프로그래밍

대구대학교 대학원 재활과학과 물리치료전공
김 재 윤

대구대학교 재활과학대학 물리치료학과
김 진 상, 배 성 수, 박 래 준

The effects of Far-infrared on Type II collagen induced mouse and the relative cytokine computerize programming (Emphasis on TNF- α and IL-1 β)

Kim, Jae Yoon, P.T., M.S.

A physical therapy major, Graduate School of Rehabilitation Science, Daegu University

Kim, Jin-Sang, D.V.M., Ph.D. · Bae, Sung Soo, P.T., Ph.D. · Park, Rae Joon, P.T., Ph.D.

Department of Physical therapy, College of Rehabilitation Science, Daegu University

<Abstract>

The purpose of this study was to observe the effects of Far-infrared on mice rheumatoid arthritis induced by type II collagen. The author performed several experimental tests which were the hematoxylin-eosin tissue stain, the hind paw thickness, and ELSIA of cytokines(TNF- α , IL-1 β).

On day 14 and 21, FIR-Tx. group decreased in synovial membrane thickness more than control II group. FIR-Tx group decreased in hind paw thickness more than control II group. In the ELISA test of TNF- α concentration, control II group significantly increased in the concentration more than normal and FIR-Tx. group on day 7, 14, and 21. In the ELISA test of IL-1 β concentration, FIR-Tx. group decreased in the concentration more than control II group on day 14 and 21. With J's Linear Function Data Process Program, researchers can get the estimated the concentration or the hind paw thickness from this experiment. The estimated results would be a good guide to therapists and researchers, planning Far-infrared application on the rheumatoid arthritis.

These results indicated that far-infrared irradiating appeared to reduce the concentration of TNF- α and IL-1 β at mouse model of autoimmune arthritis. It would be considered that Far-infrared has an effect on relieving rheumatoid arthritis.

본 논문에 수록된 J's Linear Function Data Process(LFDP) 프로그램은 저작권자가 2002년 12월 미국 WST Institute 社로 소유권 및 사용권을 적법하게 양도하였음.

I. 서 론

관절염은 전세계적으로 지역에 따른 차이가 없이 고루 발생되며, 특히 슬관절에 집중적으로 염증이 발생되어지는 질환이다. 여성에게 주로 발생하며, 발병률은 여성이 남성 보다 2~3배 정도 많다. 자가면역성 관절염(autoimmune arthritis)은 자가면역질환의 일종으로 일반적으로 류마티스성 관절염이라 통칭하고 있다(대한정형외과학회, 1999). 그 증상은 점진적인 인대파괴, 기형, 무능력 등이 특징으로 나타나고 있다. 류마티스 관절염은 윤활관절막에 비정상적인 면역 반응이 일어나는 질병으로 Interleukin(IL)-1, IL-6, IL-8, IL-10, Interferon(IFN)- γ , Tumor necrosis factor(TNF)- α 등의 전염증성 사이토카인(preinflammatory cytokine)이 관여하여, 심각한 자가면역반응을 초래하게 된다(Brennan과 Feldmann, 1996; Xu et al., 1989). 자가면역질환에는 많은 종류가 알려져 있으나 아직도 생체의 면역조절과정에 대한 이해가 충분하지 못하여 거의 모든 자가면역질환에 대한 의약품은 물론 물리치료방법에 대한 개발이 부족한 상태이다. 동양에서는 류마티스성 관절염을 크게 관절염으로 분류하여 비(痺)(나창수와 안병철, 1993; 유원근과 이오중, 1997; 정석희, 1995), 역절(歷節)(장중경, 1989; 최홍식 등, 1996), 역절풍(歷節風)(장홍식, 1998), 백호역절풍(白虎歷節風), 통풍(通風) 등으로 명명되고 있으며 풍한습열지사(風寒濕熱之邪)의 침습(侵襲), 선천품부부족(先天稟賦不足), 간신(肝腎) 및 기혈부족(氣血不足) 등으로 전신무력(全身無力), 체중경감(體重輕減), 사지마목(四肢麻木) 등 전신증상(全身症狀)과 운동장애(運動障礙) 등 관절증상(關節症狀)을 일으킬 수 있는 유주성 동통질환(진귀연과 양사수, 1992)이라고 정의하고 있다. 치료는 습열비(濕熱痺), 한습비(寒濕痺), 열독비(熱毒痺), 간신허비(肝腎虛痺) 등으로 변증하고, 청열서습해독(淸熱徐濕解毒), 온경산냉(溫經散寒), 보양간신(補養肝腎) 및 강근골(強筋骨) 한다(최홍식 등, 1996). 인간의 관절염과 유사한 기전을 가지고 있는 자가면역성 관절염 동물 모델로 약물 및 기타 치료효과를 조사하는데 이용되는 동물모델은 지금까지 모두 다섯가지로, 어쥬반트 유발 관절염(adjuvant; AA), 콜라겐 유발 관절염(collagen-induced arthritis; CIA), 항원 유발 관절염(antigen-induced arthritis) 가토모델, 스트렙토 유발 관절염(streptococcal cell wall arthritis) 모델, 및 엠알엘(MRL/lpr) 관절염 모델이다. 이 중에서 CIA 타입은 Trentham(1977) 등에 의하여 소개되었다. 이 CIA 타입의 조직병리학적 증상들 중 판누스(pannus)의 형성과 연골의 광범위한 손상 등은 인간의 류마티스성 관절염의 조직병리학적 증상들과 유사한 병태를 보이는 콜라겐(collagen) 유도 자가면역성 관절염 모델을 선택하여 사용하였다. TNF(Tumor Necrosis Factor)- α 는 중앙괴사인자로 정상적인 동물체에서 항상 일정량이 생성, 소멸되는데, 이 물질의 역할은 주로 효율적인 염증반응을 유발시켜 숙주를 보호한다. 그러나 생물체에서 다량으로 생산될 경우 치명적이다. IL-1 β 는 면역과 염증반응 및 상처회복 등 여러가지 작용을 하는데, 특정세포를 활성화시켜 항암효과를 일으키고, 간세포의 단백질합성 촉진 및 중추신경계에 작용하여 뇌하수체의 열중추에도 작용하여 발열인자로 작용한다. 그런데, IL-1 β 가 과도하게 분비가 될 경우, 콜라겐네이즈(collagenase)로 작용하여 인체구성 물질의 하나인 콜라겐을 파괴한다(김세중, 1994; 서울대 의대, 1987).

원적외선(far-infrared; FIR)은 열의 전달방법 중에서 가장 효율적인 방법인 열의 복사로 인체에 조사되어진다. 원적외선의 파장은 건강한 인체의 파장과 같으므로, 원적외선과 쉽게 공진할 수 있는 진동수를 가진 인체분자들이 원적외선 파장에 닿을 경우, 그 분자를 적절하게 진동시켜 활성화 시키고, 체내심부에서 열을 내도록 하는 성질을 가지고 있다(백우현, 1998; 山嶠梅子, 1996). 원적외선의 심부열 작용은 신진대사증진, 모세혈관확장, 동통완화, 근이완 작용은 물론, 류마티스성 관절염, 신경통, 신경염 등에 적용되어 진다(박래준과 박찬의, 1997).

지금까지 원적외선이 류마티스성 관절염과 관련된 면역사이토카인(cytokine)에 미치는 영향에 대한 연구는 없었다. 이에 저자는 원적외선을 콜라겐 유발 류마티스성 관절염 흰쥐에 일정시간 치료적 적용을 한 후 관절의 조직변화 관찰 및 면역학적 물질의 정성 및 정량 분석에서 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

II. 실험재료 및 방법

1. 실험재료

1) 실험동물

6주령 BALB/c계 암컷 생쥐를 무균사육장치 내에 2주일 동안 적응시킨 후 체중 20g-23g 된 생쥐를 선별하여 사용하였다. 고형사료와 물을 충분히 공급하고, 실험실 환경(온도: $20\pm 2^{\circ}\text{C}$, 습도: 40-60%, 명암: 12시간 light/dark cycle)하에 적응 후 사용하였다. 실험군은 류마티스성 관절염 유발 후 치료용 원적외선을 적용한 군으로 관절염 유발 후 7일적용군, 14일적용군, 21일적용군으로 3군으로 세분하였다. 대조군은 류마티스성 관절염 유발 후 원적외선을 적용하지 않은 군으로 하였다. 또한 사이토카인의 정상적인 수치 비교를 위하여 류마티스성 관절염을 유발시키지 않은 군을 대조군II로 설정하였다. 총 35마리의 쥐를 대상으로 실험을 하였으며, 자가면역성관절염 유발 주사액을 주입한 쥐 25마리 중 염증이 유발된 쥐 18마리를 선별하여 대조군 II와 실험군으로 나뉘었으며, 염증 유발액을 주사하지 않은 나머지 쥐들은 대조군 I으로 활용하였다.

2) 원적외선 조사장비

이 실험에 적용한 원적외선은 생물체 파장과 유사한 8-14 μm 파장을 주로 방사하도록 하는 재료를 흰쥐에 적용시키기 위하여 반지름 20cm × 높이 30cm 의 원적외선 조사 장비를 자체 제작하여 사용하였다.

3) 시약 및 장비

실험에 사용한 시약중에서 콜라겐은 Sigma社의 제2형 콜라겐(Bovine type II collagen; C7806)을 사용하였고, 어쥘벤트(Adjuvant) 용액은 Sigma社의 어쥘벤트(Freund's incomplete adjuvant; F5506)을 사용하였다. 그외에 EDTA, 파라핀 및 Sigma社의 0.05M tris-HCl 완충용액(pH7.4)을 사용하였다. 포르말린(Paraformaldehyde)은 E.M.S.社로부터 구입하여 사용하였다. 파라핀 박편 시료제작을 위하여 LEICA (RM2135)를 사용하였고, 부종의 정도를 측정하기 위하여 캘리퍼를 사용하였는데, 일본 Canon社 Caliper(No. 946933)을 사용하였다. 혈중 사이토카인중의 하나인 TNF- α 와 IL-1 β 의 정성과 정량을 측정하기 위하여 Chemicon社로부터 CYT236과 CYT232 Kit를 구입하여 사용하였다. TNF- α 와 IL-1 β 의 정성과 정량 측정을 위하여 중간 시료 처리과정에서 20 μl , 200 μl , 1000 μl 마이크로 피펫, Falcon社의 원심분리 시험관을 사용하였고, 원심분리는 TOMY Low Speed Centrifuge(LC-122)에서 실시하였다. 효소면역학적 검사측정을 위하여 ELISA 테스트 검사장비는 Wallac OY (1420 Victor 2) 를 사용하였다.

2. 실험방법

1) 제2형 콜라겐 유발 관절염 흰쥐적용.

콜라겐으로 관절염을 유발시키기 위하여 Yoshino(2000)와 Myers(2002)방법을 사용하였다. 제2형 콜라겐(Bovine type II collagen; Sigma, C7806)을 4 $^{\circ}\text{C}$ 0.1M 아세트산(acetic acid)에 1mg/ml로 용해시킨 후 같은 량의 어쥘벤트(Freund's incomplete adjuvant; Sigma, F5506)를 혼합한 현탁액을 만들었다. 그 후 50 μl 씩 족척에 피하주사 하였다. 일차 주사 후 7일 후 다시 동량을 추가로 꼬리 부위에 피하 주사하였으며, 주사 후 14일째 육안으로 관절의 발적, 부종 및 팽창을 형성 개체를 선별하여 익일부터 실험하였다.

2) 흰쥐에 대한 원적외선 조사 및 적용방법

실험군 쥐들은 하루 두 번 아침, 저녁 10분씩 원적외선 조사 케이지에 넣어져 원적외선 조사를 흰쥐 몸 전체에 받을 수 있도록 하였다.

3) 관절의 탈회와 표본제작 및 관찰

7일, 14일, 21일째 각각 흰쥐에 럼프과 케타민을 1:1 비율로 섞은 뒤, 0.06ml을 각각의 쥐에 주사하여 마취한 다음 4% 포르말린(paraformaldehyde)으로 심장관류고정을 시행한다. 무릎관절 적출 뒤, 24시간동안 4% 포르말린(paraformaldehyde)에서 고정한다. 고정 후 4주동안 EDTA 용액에서 탈회(decalcification) 한후 증류수로 세척하였다. 그후 무릎관절을 일반적인 방법으로 파라핀에 포매하여 5 μ m 두께로 연속절편을 만들었다. 만들어진 연속절편을 HE(Hematoxylin & Eosin)으로 염색하여 표본을 제작했다.

4) 뒷다리의 부종 측정

제2형 콜라겐 주사후, 1주일간격으로 뒷다리의 부종치를 아날로그 두께측정기인 캘리퍼(caliper, No. 946933, Canon, Japan)를 이용하여 측정하였다. 왼쪽과 오른쪽 같은 부위를 2회 측정한 후 평균치를 사용하였고, 수치 단위는 밀리미터(mm)를 사용하였다. 관절염지수를 나타내는 clinical symptoms의 severity를 2개의 다리수치를 모두 합하여 표현하였다. 붉음(redness)은 1, 붉음과 약간의 부종(redness plus mild swelling)은 2, 심한 부종(severe swelling)은 3, 관절형태이상(joint deformity)은 4로 표시하였다(이지영, 1998).

5) 혈중 TNF- α 와 IL-1 β 의 측정

혈중 TNF- α 와 IL-1 β 의 측정은 두가지 항체를 이용하는 Sandwich enzyme 방법(Debets et al., 1989)으로, mouse용 ELISA 분석 Kit, TNF- α (CYT236)와 IL-1 β (CYT232)를 미국 Chemicon 社로 부터 구입하여 실험하였다. 쥐의 혈액을 채취한 뒤, 혈병을 형성을 위하여 4 $^{\circ}$ C에서 하룻밤을 보냈고, 그 후 5000 rpm에서 10분동안 원심분리 시킨뒤, 혈청을 적절하게 분리하였다. 분석용액(assay diluent)을 볼텍스로 잘 혼합 한뒤, 재조합 냉동건조된 각각의 rabbit anti-mouse TNF- α 와 rabbit anti-mouse IL-1 β 중합항체에 3.5mL 분석용액(assay diluent)를 섞은 뒤 볼텍스로 다시 잘 혼합하였다. 각각의 TNF- α Standard와 IL-1 β Standard를 제작하기 위하여 시험관 5개를 #0-4까지 설정하였다. 840 μ l 정도의 분석용액(assay diluent)을 적절하게 표준용액(standard tube) #1에 첨가한 후, 남아 있는 표준용액(standard tube) #2-4 그리고 표준용액 #0에 750 μ l 의 똑같은 분석용액(assay diluent)을 첨가하였다. 동결건조된 TNF- α 와 IL-1 β 항체(antibody)에 1000 μ l 분석용액(assay diluent)을 넣어 볼텍스로 잘 혼합하여, 160 μ l 정도 뽑아내어 표준용액(standard tube) #1에 첨가하여 이것을 표준용액(standard tube) #1 으로 정하였다. 희석세정제(diluting wash buffer)는 탈이온화된 증류수로 희석하여 1 리터를 만들어 사용하였다. 동결건조된 알카라인인산(streptavidin conjugated alkaline phosphate)은 6mL 분석용액(assay diluent)을 첨가하여 볼텍스로 혼합하였다. 100 μ l씩 표준용액 #0와 표준용액(standard) #1-4 용액을 각각의 디자인웰(designed well)에 나누어 넣은 뒤, 각각의 디자인웰(designated well)에 혈청샘플 50 μ l와 분석용액(assay diluent)을 첨가하였다. 각각의 웰(well)에 biotinylated rabbit anti-mouse TNF- α 와 IL-1 β 를 희석하여 25 μ l씩 배분한 뒤, 3시간동안 실온에서 플레이트를 배양(incubate)하였다. 멀티피펫(multi channel pipette)을 사용하여 버퍼용액 250 μ l를 해당 웰(well)에 투여하여 10분동안 플레이트를 적신 뒤, 웰(well)을 수세(washing)하였다. 이 과정을 5번 반복하였다. 희석된 goat anti-rabbit conjugated alkaline phosphate 50 μ l를 각각의 웰(well)에 분리하여 투여하고, 45분간 실온에서 배양시켰다. 45분이후, 다시 10분간 5회 세척을 실시한 뒤, 각각의 웰(well)에 염색제(color reagent) A와 B 혼합액을 200 μ l씩 분리첨가하여 실온에서 10~15 분간 배양(incubate)한 뒤, 표준용액(standard) #1이 1.6~1.8 O.D. 에 이르도록 하였다. 그 후 ELISA 측정기로 490nm의 흡광도로 그 결과를 읽어내었다. 플레이트(Plate)에서 흡광도의 표준곡선을 얻은 후, 이 표준곡선을 이용하

여 검체의 TNF- α 와 IL-1 β 의 농도를 구하여 pg/ml로 나타내었다.

3. 결과처리

실험결과처리는 mean \pm standard error로 기록하였다. Student's T-test 및 ANOVA one-way 분석을 통하여 그룹간 검사결과 차이에 대한 유의성을 검증하였으며, 유의수준 α 는 0.05로 설정하였다.

III. 실험결과

1. 형태학적 변화

콜라겐 혼합액을 주사하여 류마티스성 관절염을 유발시킨 유발군(control II)에서 관절연골과 관절낭의 윤활막 연결부위에 윤활막세포와 윤활막 하부에서 섬유모세포의 과형성이 관찰되었으며(Fig. 4), 점차시간이 경과함에 따라 섬유화가 심하게 진행되고, 조직이 괴사하는 것을 관찰할 수 있었다(Fig. 5). 실험군(FIR-Tx.)에서는 류마티스성 관절염 유발 후, FIR-Tx.를 적용한 결과 윤활막 주변에 윤활막세포의 과형성이 유발군 보다는 적었고, 섬유화의 속도가 유발군 보다는 느리게 진행되고, 약간 완화되는 것을 관찰할 수 있었다(Fig. 6, Fig. 7).

2. 뒷다리의 부종 및 관절염지수

대조군 I(normal mouse; A-1, A-2) 비하여 류마티스성 관절염을 유발시킨 쥐의 군인 대조군 II(control II; R. A. induced; B-1, B-2)의 뒷다리의 부종과 발적이 심하게 나타났으며, 실험군(FIR-Tx.; Far-infrared applicated; C-1, C-2)은 대조군 II에 비하여 발적과 부종의 정도가 약간 완화되는 것을 관찰할 수 있었다(Fig. 8).

몸무게 20-23g, 25마리의 BALB/c계 흰쥐를 무작위로 추출하여 콜라겐과 어쥘렌트 혼합액을 주입하였는데, 그중에 18마리의 흰쥐가 류마티스성 관절염이 유발되어, 72%의 유발율을 보였다.

R. A. 지수는 4.5 로 나타났으며, 뒷다리의 두께는 3.55mm로 관찰되었으며, 관절염이 유발되는 기간은 평균적으로 10.89일로 나타났다(Table 1).

대조군 I과 비교하였을 때, 대조군 II는 발의 두께가 시간이 경과함에 따라 점차적으로 증가하였으나, 21일째 부터는 뒷다리의 두께 증가가 정체되는 것을 관찰할 수 있다.

실험군(FIR-Tx.)은 대조군 II에 비하여 두께증가율이 약간 둔화되었고, 점차 그 두께가 약간 줄어드는 경향을 보였으며, 두께변화가 대조군 II에 비하여 DAY14, DAY21에서 현저하게 나타나는 것을 관찰할 수 있었다(Table 2, Fig. 8). 그룹간 ANOVA one-way 검사결과, 그룹간에 차이가 있음을 알 수 있었다($p < .001$).

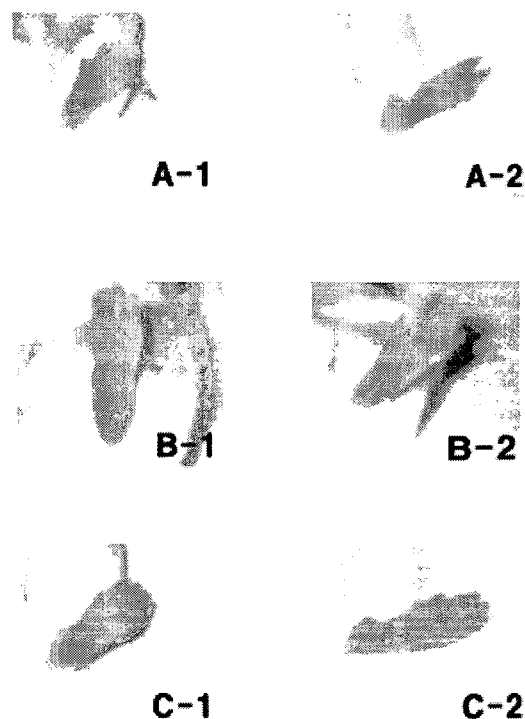


Fig. 8. Comparison of normal mouse hind paw (A-1; A-2) with rheumatic arthritis induced group (B-1; B-2) and Far-infrared applied R.A. induced group (C-1; C-2). R.A. induced hind paws were graded as 4.5 by the R.A. index and had an ankle thickness of 3.55 mm

Table 1. Summary of experimental inducing rheumatic arthritis with collagen-induced. BALB/c mice 20-23g were selected to induce rheumatic arthritis with type II collagen. The mean index of rheumatic arthritis was 4.5. It was 3.55 mm to the mean thickness of hind paw by caliper (No. 946933, Canon, Japan). It was day 10.89 to the mean day of rheumatic arthritis onset. Data were expressed as mean±standard error.

Incidence (%)	Arthritic index (mean±s.e.)	Hind paw thickness(mm)	Onset day (mean±s.e.)
18/25(72%)	4.5±0.35	3.55mm±0.01	10.89±0.18

Table 2. Hind paw thickness of each groups(mm). BALB/c mice which were each weighing 20-23g were divided into study groups. Group control I was composed of normal mice non-collagen-induced rheumatic arthritis, Group control II was composed of mice collagen-induced rheumatic arthritis, Group FIR-Tx. was composed of mice far-infrared applied after inducing rheumatic arthritis with collagen. Hind paw thickness of FIR-Tx. group was decreased more than Group Control II on DAY14 and DAY21(*: p<.05, **: p<.005, ***: p<.001). Hind paw thickness was expressed as mean±standard error.

	Onset day (mean±s.e.)	DAY 7	DAY 14	DAY 21
Control I	2.03±0.02	2.03±0.02	2.04±0.01	2.05±0.02
Control II	3.55±0.02	3.58±0.02	3.55±0.03	3.54±0.01
FIR-Tx.	3.56±0.01	3.45±0.01*	3.32±0.02***	3.16±0.01***

3.혈중 TNF-α의 변화

TNF-α의 농도산출결과, 실험군(FIR-Tx.)이 대조군 II(control II)에 비하여 TNF-α농도 증가율이 완화된 것을 관찰할 수 있었으며, 특히 DAY14, DAY21에서 통계적으로 유의한 결과를 보였다(Table 3). 실험군(FIR-Tx.)은 대조군 II(control II)보다 대조군 I(control I)의 TNF-α 수치에 좀더 가까운 근사치를 나타내었다(Table 4, Fig. 10). 그룹간 ANOVA one-way 검사결과, 그룹간에 차이가 있음을 알 수 있었다(p<.029).

Table 3. Concentration of TNF-α in each groups(pg/ml). The concentration of TNF-α in FIR-Tx. group was lower than control II, and more close to control I. (*: p<.05, **: p<.005, ***: p<.001). The concentration of TNF-α was expressed as mean±standard error.

Day Group	Onset day (mean±s.e.)	DAY7	DAY14	DAY21
Control I	150±0.88	152±0.88	149±0.33	150±0.58
Control II	200±0.67	353±0.88	488±0.33	700±0.58
FIR-Tx.	202±0.67	332±0.89*	374±0.67***	383±1.45***

4.혈중 IL-1 β 의 변화

IL-1 β 의 농도산출결과, 실험군(FIR-Tx.)이 대조군 II(control II)에 비하여 IL-1 β 의 농도감소율이 높은 것을 관찰할 수 있었으며, 특히 DAY14, DAY21에서 통계적으로 유의한 결과를 보였다(Table 4). 실험군(FIR-Tx.)은 대조군 II(control II)보다 대조군 I(control I)의 IL-1 β 수치에 좀더 가까운 근사치를 나타내었다(Table 4, Fig. 11). 그룹간 ANOVA one-way 검사결과, 그룹간에 차이가 있음을 알 수 있었다(p<.005).

Table 4. Concentration of IL-1 β in each groups(pg/ml). The concentration of IL-1 β in FIR-Tx. group was lower than control II, and more close to control I(*: p<.05, **: p<.005, ***: p<.001). The concentration of TNF- α was expressed as mean \pm standard error.

Day Group	Onset day (mean \pm s.e.)	DAY7	DAY14	DAY21
Control I	131 \pm 1.2	132 \pm 0.33	129 \pm 0.33	133 \pm 0.33
Control II	756 \pm 0.33	644 \pm 0.67	538 \pm 0.33	475 \pm 0.88
FIR-Tx.	758 \pm 0.01	550 \pm 0.33*	263 \pm 0.01***	213 \pm 0.33***

5. 예측프로그래밍 작성 및 예측결과치


J's linear function data process						
Copyright © 2002, Jae Yoon KIM All rights reserved						
2002.10.04						
Input I	Axis X	1	2	3	4	
	Axis Y	200	353	488	700	
To induce function $y=ax+b$; Getting a and b						
	XY	200	706	1462.5	2800	
	SUM of XY		5168.50			
1	4(SUM of XY)		20674.00			
A	SUM of X		10.00			
B	SUM of Y		1740.50			
2	AB		17405			
	X^2		1	4	9	16
3	4(Sum of X^2)		120			
4	(sum of x^4)		100	10		
	a =	163.45		20		
	sum of Y		1741			
	a(sum of X)		1634.5			
	b =	26.5				
Output I	y =		163.45	x +	26.5	

.....(1)


.....(2)

.....(2)

.....(3)

Input II Please, input weeks you want to know.  5 weeks

.....(4)

Output II Here it is!, estimated data.  843.75g/ml or mm

.....(5)

Copyright © 2002 All rights reserved by Jae Yoon KIM

The result of 「J's linear function data process program」. If researchers input weeks to estimate the concentration or the hind paw thickness on this experiment, they can get the estimated data. The estimated results would be good guide to therapists and researchers on planning far-infrared application term on the rheumatoid arthritis.

(1)은 실험결과 수치를 x와 y항으로 나누어 입력할 수 있도록한 테이블이다. (2)는 (1)에 입력한 (xi, yi) 자료들을 바탕으로 하여 least square 법칙에 따라 최적의 기울기 a와 y절편 b가 계산되어 나타나는 공간이다. (3)은 (2)를 기본으로 하는 linear function을 나타낸다. (4)는 위의 실험에서 유도된 함수에서 보고자 하는 주(Weeks)를 입력할 수 있는 공간이다. (5)은 (4)에 입력한 주(Weeks)에 해당하는 예측값이 계산되어 나타나는 공간이다. 실험군(FIR-Tx.)의 TNF-a 농도수치 실험결과에 대하여 선형함수의 기울기를 계산한 결과 기울기는 a = 58.5, y절편은 b = 176.5로

나타났다. 따라서 함수식은 $y = 58.5x + 176.5$ 로, 5주와 7주 뒤의 TNF- α 수치를 산출해 본 결과 각각 469 pg/ml와 586 pg/ml가 산출되었다. 이 식을 회귀분석한 결과 R^2 의 값은 0.819, 유의성은 0.001이 산출되었다. IL-1 β 농도측정결과, 대조군 II(control II)의 IL-1 β 농도수치 실험결과에 대하여 선형함수의 기울기를 계산한 결과 기울기는 $a = -95$, y절편은 $b = 840.63$ 로 나타났다. 따라서 함수식은 $y = -95x + 840.63$ 로, 이 함수를 토대로 5주와 7주 뒤의 IL-1 β 수치를 산출해 본 결과 각각 366 pg/ml와 176 pg/ml가 산출되었다. 이 식을 회귀분석한 결과 R^2 의 값은 0.98, 통계적 유의성은 0.001 이었다. 실험군(FIR-Tx.)의 IL-1 β 농도수치 실험결과에 대하여 선형함수의 기울기를 계산한 결과 기울기는 $a = -191.88$, y절편은 $b = 925$ 로 나타났다. 따라서 함수식은 $y = -191.88x + 925$ 로, 5주와 7주 뒤의 IL-1 β 농도수치를 산출해 본 결과 각각 -34 pg/ml와 -418 pg/ml가 산출되었다. 이 식을 회귀 분석한 결과 R^2 의 값은 0.958, 통계적 유의성은 0.001 이었다.

IV. 고찰

류마티스성 관절염(rheumatoid arthritis)은 자가면역성 관절염을 지칭하는 일반적 명칭으로 상지와 하지의 관절에서 발생하는 만성적인 염증성 질환으로 유행관절막염에서 시작하여 관절연골 및 그 주위조직까지 파괴하고, 병증이 진행되어감에 따라 연골의 소실과 강직, 변형같은 관절기능의 소실을 초래한다. 특히 류마티스성 관절염은 판누스(pannus)에 의하여 뼈의 파괴, 유행관절염에 의한 각종 사이토카인(cytokine)의 영향, 다양한 단백질분해효소, 산소라디칼(O_2 radical)과 이차적인 관절연골의 퇴행성 변화에 의하여 연골의 소실이 이루어진다(Arend와 Dayer, 1990; Arend, 2001). 또한 활액막의 만성 비대 및 염증 반응이 나타나 관절 연골과 그 주위 조직을 파괴하여 초기에는 관절의 부종과 동통을 초래하나, 진행됨에 따라 특징적인 관절 변형 및 강직이 유발되고 전신적으로 쇠약해지며, 순환기계, 위장관계, 신경계, 안이비인후계 등의 관절외 증상을 나타내기도 하는 만성 다발성 관절염이다(대한정형외과학회, 1999). 류마티스성 관절염의 조직화학적 병변은 관절조직과 활액막 내에서의 염증반응으로 단핵세포, 임파구 등의 염증세포가 활액막 내로 침윤되어 판누스를 형성하고, 활액막의 비후가 관찰되며, 섬유소 침착에 의하여 불규칙한 백색결절을 동반할 수 있다. 현미경적 소견은 발병시기에 따라 다소 차이점이 있지만, 증식성 활액막염의 소견은 공통적이다. 활액막세포는 비후 및 증식되고 활액막하 결체조직도 섬유 혈관 조직 증식을 동반하여 여포상으로 림프구와 형질 세포의 심한 침윤 현상이 나타나게 된다. 섬유소성 물질의 침착과 조직의 괴사도 관찰될 수 있으며, 이런 일련의 염증 반응은 관절연골 및 관절강 쪽으로 확산되어 판누스가 연골하 골질로 침투되어 골조직의 파괴 및 유낭종 등을 유발시키는 요인이 된다. 관절운동시 출혈이 발생된 후, 기질화가 야기되어 관절강의 유착을 일으키는 요인이 된다. 이러한 유착성 소견은 골화성 관절 강직으로 진행되어 관절 기능을 상실할 수도 있다(김성운, 1987; 대한병리학회, 1991). 류마티스성 관절염의 기본 병원은 관절내 활막염이며 이 활막염은 초기의 염증반응과 세포증식, 및 주위 조직에서의 침윤으로 표현된다(김호연, 1992). 류마티스성 관절염의 병인에 대해서는 확실히 밝혀져 있지 않지만 일부 주장되는 기전으로는 자기 혹은 외부항원에 대한 과민반응으로 Keren과 Levinson(1994)의 보고에 의하면 면역세포에서 방출되는 IL-1, TNF, 프로스타글란딘(prostaglandin) E_2 , 콜라겐네시스(collagenesis), 프로틴네이즈(proteinase), 등이 연골과 콜라겐을 감소시키며 활액의 증식과 염증을 유도하여 결국 연골과 뼈의 파괴를 초래하게 되는 자가면역질환으로 규정되고 있다(Naim et al., 1995; Myers et al., 1997; Walmsley et al., 1996). 류마티스성 관절염의 병인으로 추정되는 것은 마이코플라즈마(mycoplasma), 엡스테인(epstein-barr) 바이러스, 사이토메갈로(cytomegalo) 바이러스, 파르보(parvo) 바이러스, 루벨라(rubella) 바이러스에 의한 감염, 미생물 자체에 대한 반응, 스태필로코쿠스(staphylococcus), 스트렙토코키(streptococci)와 마이코플라즈마(mycoplasma) 등의 미생물에 대한 초항원 생성이다. 감염된 미생물체가 반응과정에서 유발된 문제에 의하여 관절강내 구성성분의 변화가 일어난다. 주된 발병 징후로 알려진 관절강내 구성물질의 변화로 활액내의 제 2형 콜라겐의 증가(Naim et al., 1995; Van Lent et al., 1996), 콜라겐분해효소의 증가, 프로스타글란딘(prostaglandins) E_2 의 증가, 스트로마이엘리신(stromelysin)의 증

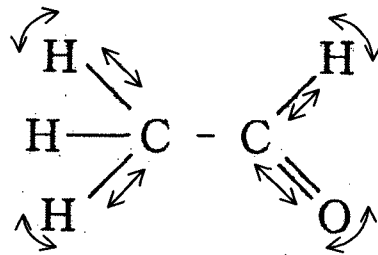
가, 플라스미노젠(plasminogen) 활성도의 증가 등이 있다(Joseph et al., 1992). 연쇄상구균 또는 바이러스에 의한 감염, 비타민 결핍, 호르몬의 부조화 등을 원인으로 들기도 하지만 가장 유력한 것은 자가면역성반응에 의한 질환이라는 것이다(김주덕, 1991; 이중달, 1991; 정태호, 1993). 일반적으로 항원이 인체에 침입하거나 생성되면 T림파구는 세포성 면역반응을 일으키고, B림파구는 면역글로블린을 생산하는 체액성 면역반응을 통하여 항원에 대하여 반응하게 된다(김주덕, 1992). 이런 일련의 과정을 면역반응이라 한다(이중달, 1991). 그런데, 외부나 내부의 항원이 아닌 자신의 생체를 구성하는 각종 성분에 대해 항체를 생성, 생체 조직손상을 유발하여 병적인 상태를 유발하는 경우가 있는데, 이를 자가면역성질환이라 한다(김주덕, 1991; 이중달, 1991; 정태호, 1993). 이러한 류마티스성 관절염 질환의 증상은 초기에 관절의 부종, 동통, 발열 그리고 발적을 유발하나, 점차 병이 진행됨에 따라 특이적 관절 변형 및 강직이 발생하여 운동장애가 발생하게 된다. 정신적 피로감, 쇠약감, 체중감소등도 나타나게 된다(김호연, 1989; 박 원, 1993; 신현대, 1986; 의학교육연구원, 1987). 미국 류마티스성 관절염 학회(ARA)에서 1987년 개정한 류마티스성 관절염의 임상적 진단기준은 7가지 항목중에서 4가지 이상의 조건에 해당될 때, 류마티스성 관절염으로 진단할 수 있다고 규정하고 있다(대한정형외과학회, 1999). 그 해당증상은 다음과 같다. 첫째, 아침에 심한 강직과 관절통이 나타나고, 둘째, 발병 초기에 단일 관절염의 형태에서 다발성 관절염의 형태로 병이 진행되어지고, 이러한 증상들이 6주 이상 지속적으로 나타나고, 셋째, 손목과 손의 관절이 90% 이상 염증이 침범되고, 그 순서는 무릎, 발목관절순으로 나타난다. 넷째, 염증의 증상이 좌우관절에 대칭적으로 나타나며, 다섯째, 방사선(X-ray)으로 충분히 진단할 수 있어야 하며, 골다공증 등의 합병증이 유발되어야 한다. 여섯째, 류마티스성 결절이 주로 사지의 신전면에 주로 나타나며, 일곱째는 류마티스성 관절염 인자는 자가면역항체이므로, 혈청 음성 류마티스성 관절염과 류마티스성 관절염 외의 류마티스성 관절염 인자 양성 질환에 대한 감별 진단이다(김성윤, 1993; James, 1992). 발병 연령의 제한은 없으며, 전체인구의 약 2.5 ~ 3%가 류마티스성 관절염 질환을 가지고 있으며, 여성이 남성보다 2 ~ 3배 정도 많이 발병되고, 다습한 지역에서 호발된다(대한정형외과학회, 1999; 박 원, 1993).

분비물질의 증가는 비정상적인 면역과민반응에 의해서 발생되며 IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, GM-CSF, TNF- α 등의 전염증성 사이토카인이 관여한다. 이러한 구성성분의 변화는 심각한 자가면역반응을 초래하여 관절손상을 유도한다. 류마티스성 관절염의 유발에 대한 면역연쇄반응은 우선 항원제공세포인 유허관절막내 유허포식세포의 항원인식을 통하여 IL-1 β 의 분비가 증가된다. 그 다음 림프구와 중성호성백혈구를 비롯한 단핵세포, 섬유모세포, 연골세포의 유허관절막내로의 이주, 활성이 일어나며 (Fujiwara et al., 1995), 이러한 염증세포의 이주에는 여러 종류의 세포 부착 분자가 관여하게 된다. 이주 활성화된 염증세포들에 의해 분비되는 사이토카인은 유허관절막의 염증을 유발하고 그 결과 생성된 판누스(pannus)가 확대되어 유허관절의 연골 파괴까지 영향을 미치게 된다(Wellicome et al., 1993; Zoltan et al., 1994). 본 실험에서 자가면역성 관절염을 일으키기 위하여 사용한 제 2 형 콜라겐은 IL-1, IL-8, TNF- α , IFN 및 그외 다른 염증매개물질들의 생산을 유발하여 염증반응 증진을 통한 관절내 손상을 일으킨다 (Matsukawa et al., 1993; Yoshino, 2000). 류마티스성 관절염 모델로서 병리적 기전 및 병태를 연구하기 위하여 이용되는 동물 모델은 어쥬번트유발관절염(adjuvant; AA), 콜라겐유발관절염(collagen-induced arthritis; CIA), 항원유발 관절염(antigen-induced arthritis) 가토모델, 스트렙토유발 관절염(streptococcal cell wall arthritis) 모델 및 엠알엘(MRL/lpr) 관절염모델이 대표적이다(이지영, 1998). 어쥬번트유발 관절염(adjuvant; AA)은 쥐에서 만성적으로 발생하는 염증으로 Freund's type adjuvant류 물질의 현탁액을 랫트에 주사하여 발생되어진다(Taurog et al., 1988). 이 모델은 주로 만성적 병태를 연구하기 위하여 사용되는데, 면역억제제들의 확인을 위하여 사용되어지기도 한다(Lombardino, 1985). 인간의 관절에서 형성되는 판누스형성, 연골손상 등과 유사한 조직병리적 현상을 동물의 관절에서 관찰하기 위하여 주로 사용되는 것은 콜라겐유발 관절염(Collagen-induced arthritis; CIA)으로 제 2 형 콜라겐을 어쥬번트(adjuvant)와 같이 섞은 유탁액을 동물 피내에 주사하여 유발시킨다(Trentham, 1977). 항원유발(antigen-induced arthritis)의 가토 모델은 동일한 항원을 주사한 동물에 다시 항원을 주사하여 유발시키는데, 항원으로 피부린(fibrin), 오발부민(ovalbumin) 등을 사용하는데, 이것은 가토 및 돼지(guinea pig), 흰쥐에도 유발시킬

수 있는 장점이 있다. 이 모델은 인간의 류마티스성 관절염 증상과 유사한 조직 및 병리학적인 소견을 보이나, 발병이 단지 유발액이 주사된 관절에서만 제한되어 나타난다는 것이 다른 유발방법과 다른점이다. 이 모델은 특히 검사할 약물이 다량이 필요하고, 효능을 보는데 오랜시간이 걸리는 것이 단점이다(Brackertz et al., 1977; Consdan et al., 1971; Cooke et al., 1972; Glynn et al., 1968). Cromartie 등(1977)은 스트렙토 유발 관절염(streptococcal cell wall arthritis) 모델로 세포벽절편(cell wall fragment)을 실험대상에 주입하여 질환을 유발시켰는데, 일반적으로 A형의 streptococci의 세포벽절편이 사용되어진다. 3-5일안에 염증이 최고조에 달하고 그 이후 사라지는 것이 특징이다(Wilder et al., 1985). 전신 자가면역반응(systemic autoimmune disease)이 유발되는 MRL/lpr 관절염 생쥐는 자가면역을 일으키는 여러가지 요인이 체내에서 자발적으로 생성되어 염증이 유발되어진다. 따라서 이 동물모델은 systemic lupus erythematosus (SLE)와 류마티스성 관절염 모델로 사용되어지고 있다(Phadke et al., 1984). 척추강 동물체 여러곳에 산재해 있는 단백질은 콜라겐으로 인간을 포함하여 해당 동물체내 30% 정도를 이루고 있다. 생화학적으로 구분되는 콜라겐의 종류는 여러가지가 있으나 그 중에 제 1형 콜라겐은 피부, 건, 골, 등과 같은 실질기관에 분포되어 있으며, 제 2형 콜라겐은 연골, 귀, 추간판, 초자체, 각막, 망막에 제한적으로 분포하고 있으며, 관절연골 교원질 구성물질은 90%이상이 제 2형 콜라겐이다(박 원, 1993; Morgan, 1980, 1993; Trentham, 1977). 실험동물의 자가면역성 관절염 유발은 조직학적, 면역학적으로 인간의 자가면역성 관절염과 유사하게 유도되는 제 2형 콜라겐을 사용하는데, 자가면역성 관절염 유발을 위한 제 2형 콜라겐 이용은 류마티스성 관절염 질환의 발병과 병태 연구에 많이 이용되어지고 있다(박동준, 1991; Caulfield, 1989; Cremer, 1984). 제2형 콜라겐을 쥐에게 피내주사하여 관절염을 발생시킨 것은 Trentham(1977)이 발표한 이후, 설치류에서 제2형 콜라겐 유발 류마티스성 관절염은 임상적으로, 조직학적, 면역학적으로 사람의 류마티스성 관절염과 유사하여 이 질환의 발병과 병태 연구에 많이 사용되어지고 있다(박동준 등, 1990, 1991; Caulfield J. P., 1989; Cremer M. A., 1984). 콜라겐 및 LPS(Lipopolysaccharide)로 류마티스성 관절염이 유발된 무릎관절의 유허관절막에서는 유허분비세포의 과형성, 섬유화 증가, 염증세포 침윤 증가, IL-1 β , IL-2 수용체 등 양성반응세포의 분포증가 등이 일어난다(김진택 등, 1999; 박동준 등, 1991; Caulfield J. P., 1989). IL-1는 면역과 염증반응 그리고 상처회복 등 여러가지 작용을 하는데, 그 역할의 다양성에 따라 LEM(lymphocyte-activating endogenous mediator) 등으로 명명되다가, 생화학적 구조가 밝혀짐에 따라 1979년 이후 IL-1로 총칭하게 되었다. 그 뒤에 다시 그 역할에 따라 α 와 β 로 분리되었다. 동의어로는 Endogenous pyrogen(EP), Lymphocyte activating factor(LAF), Leukocyte endogenous mediator(LEM), Catabolin, Mononuclear cell factor(MCF)이 있으며, IL-1 β 를 생산 및 분비하는 세포들은 monocyte, macrophage, dendric cells, natural killer cells, B-cell, T-cell, endothelial cells, epithelial cells(Fibroblast, astrocytes, Keratinocytes) 이다. 작용은 T세포활성 및 섬유아세포(fibroblast)에서 림포카인(lymphokine) 유리를 촉진시키고, 골수로 부터 호중구를 활성화 시켜서 라이소좀의 분비를 촉진시키고, B 전구세포의 성숙과 항원자극을 받은 B세포증식을 유도한다. T세포와 자연살해세포(natural killer cell)를 활성화시켜 항암효과 발생시키고, 상피세포의 제4형 콜라겐 합성향진하며, 간세포의 단백질 합성 촉진 및 중추신경계에 작용하여, 졸음증, 식욕부진증을 유발하며, 뇌하수체의 열중추에도 작용하여 발열인자로 작용한다. 그런데, IL-1 β 가 과도하게 분비가 될 경우, 콜라겐네이즈(collagenase)로 작용하여 인체구성 물질의 하나인 콜라겐을 파괴한다(서울대 의대, 1987). TNF의 처음발견은 특정약물로 처리한 동물의 혈청에서 종양괴사를 유발시키는 인자가 발견되면서 확인되었고, 종류는 TNF- α 와 β 두 가지이다. 따라서 특정물질이 대식세포를 자극하여 TNF 분비가 과도하게 유도되면 출혈성괴사를 일으키게 된다. 종양괴사인자의 생산은 대식세포(macrophage), T-세포, 자연살해세포(natural killer cell)에서 이루어지며, TNF는 그 양에 따라 인체내에서 그 작용이 달라지는데, 소량 및 생리적 농도일 경우에는 백혈구와 상피세포 조절기능을 하고, 효율적인 염증반응을 유발시켜 숙주를 보호한다. 그러나 인체에서 다량으로 생산되거나, 투여할 경우 숙주에 치명적인 피해를 유발한다(김세중, 1994; 서울대 의대, 1987).

원적외선의 영역은 적외선과장 중에서 멀리 부분(遠; far)의 과장대를 말하는데, 태양광선 중에서 열에너지를 공급하

는 것은 이 원적외선으로 지구상에 살고 있는 생물체는 직간접적으로 태양의 복사에너지를 받으면서 생명을 유지하면서 살고 있다. 국제조명위원회(CIE)에 따르면 태양광선 중 긴 파장대를 형성하는 적외선은 0.75 μm 에서부터 1000 μm 의 전자파를 세분하여 근적외선은 0.75 μm 에서 1.5 μm 까지이고, 중간적외선은 1.5 μm 에서 3.0 μm 까지이다. 원적외선은 3.0 μm 에서 1000 μm 까지의 긴 파장대를 형성하는 파장이다. 그러나 학자에 따라서 4.0 μm 에서 1000 μm 사이의 파장을 원적외선이라 주장하는 사람도 있다(지철근, 2000; 白禹鉉, 1995). 열의 전달 방법 중에서 가장 효율적인 방법은 복사인데, 그 이유는 원적외선은 전도와 대류보다는 주로 중간 매개체를 필요로 하지 않고 열을 전달하기 때문이다. 특히 공진할 수 있는 진동수를 가진 물질이 분자에 닿을 경우 그 분자에 공진을 일으켜서 활동을 활발하게 하여 내부에서 열을 내도록 하는 성질을 가지고 있다. 그리고 인체의 파장대(3-50 μm)의 영역에 속하는 원적외선(8-14 μm)은 인체의 분자들을 공진시켜 내부에서 열을 낼수 있도록 한다(김재윤, 2001a; 박래준, 2001a; 백우현, 1998; 지철근, 2000; 山崎梅子, 1996). 원적외선은 인체 파장대 중 가장 많은 영역을 차지하고 있는 8-14 μm 파장이므로, 인체 세포에 공명 흡수작용을 하여 인체 깊숙히 침투할 수 있을 뿐만 아니라, 세포를 형성하는 분자에 흡수되어 생리, 화학적인 변화를 일으키게 한다. 위의 이러한 원리는 인체에 흡수된 파장과 빛만이 생리화학적 변화를 일으킬 수 있다는 Grotthus Draper의 법칙에 의하여 뒷받침되어진다(박래준과 박찬의, 1997; 지철근, 2000; 鄭龜永, 1997). 물질은 온도가 상승하면, 구성하고 있는 분자나, 원자가 불안정한 상태, 즉 들뜬 상태로 된다. 따라서 안정한 상태로 돌아가려고 한다. 이때에 방출되는 에너지는 전자파로 방출되어진다(지철근, 2000; 白禹鉉, 1995). 이러한 현상을 열방사라 하며, 분자상태에서 들뜬 상황이 진행되어진다. 정상상태에 있는 원자에, 가열, 방전, 전자파조사 등의 방법으로 외부에 에너지를 주면, 전자들이 에너지가 높은 바깥쪽의 궤도로 전위하여 원자는 일시 높은 에너지의 불안정한 상태에 놓이는 들뜬 상태로 된다. 들뜬 원자는 외부로부터 자극을 받지 않아도 $10^{-7} \sim 10^{-8}$ 낮은 에너지의 정상상태의 궤도로 이행한 후, 충돌 등으로 흡수된 외부에너지를 복사로 방사한다(지철근, 2000). 원적외선의 특성 중 가장 중요한 것은 공명흡수작용인데, 각종 물질을 구성하는 여러 가지 분자의 구조는 그 분자를 구성하는 원자와 원자의 질량, 결합의 상태, 배열상태에 따라 다른데, 그에 따른 특유의 진동과 회전의 주파수를 가지게 된다.



예를들면 신축, 변각, 회전운동 등이 그것이다(Fig. 1). 이러한 것의 일정한 진동을 진동수라 하는데, 이것은 분자에 따라 다르므로 분자가 가진 진동수와 같은 진동수의 원적외선을 복사하면 원자 및 원자단에 흡수되어 공명현상을 일으킨다. 이것을 공진운동이라 한다(백우현, 1998; 지철근, 2000; 山崎梅子, 1996). 이 운동이 생기면 분자내에 큰 에너지가 발생하고 그 대부분은 에너지로 변하여 분자를 활성화시킨다. 그러므로 모든 물체는 각각의 분자가 모여 이루어져 있으며 이 분자를 구성하는것 중의 하나가 원자인데, 원자는 가는 스프링 끝에 구슬을 매달은 모양을 하고 있고 끊임없이 진동하는데, 그 진동수는 물질에 따라 다르고 또 온도에 따라 진동수가 변한다. 이와같은 진동에는 항상 열에너지의 출입이 이루어져, 대부분의 유기물 분자는 2-25 μm 파장을 가진 에너지를 쉽게 흡수하여 열에너지를 발산한다. 그러므로 0.76-1.5 μm 의 파장을 가진 근적외선은 유기물에 흡착되지 않고 통과하지만, 그 이상의 파장을 가진 원적외선은 유기물에 흡수되어 그 분자와 공진작용을 일으켜 분자운동을 활발하게 함으로써 열을 발생하게 한다(지철근, 2001; 山崎梅子, 1996). 원적외선은 공명흡수현상에 의한 심달력에 의하여 인체의 피부에서 3cm-5cm까지 도달하게 되는데, 원적외선이 인체에 조사되면 공명흡수에 의한 인체 자극을 통하여 치료 및 자극효과가 나타나게 된다(정구영, 1998; 지철근, 2001; 山崎梅子, 1996). 에너지가 물체 내부에 도달하면 분자 수준에서 활성화가 발생하게

되는데, 이것을 침투력이라한다. 침투력은 이론적으로 파장의 Square root에 비례한다. 그러므로 파장을 4배 길게하면, 투과력과 침투력은 2배, 파장을 9배로 길게하면, 침투력은 3배가 되므로 파장이 짧은 근적외선(NIR) 보다 원적외선이 상대적으로 침투력과 투과성이 좋다고 할 수 있다(김재운, 2001b; 박래준, 2001b, 2001c; 정구영, 1998; 山崎梅子, 1996). 원적외선이 인체에 조사되면 인체 내 세포를 구성하는 수분과 단백질 분자에 영향을 주어, 세포가 1분에 2000번씩 미세하게 진동을 일으키게 된다. 이 진동을 통하여 세포조직이 활성화 되어 생명활동을 보다 활발해진다. 이러한 세포 활동은 열 에너지를 발생 시킬뿐만 아니라 인체내 세포가 가지고 있는 유해 노폐물을 자연스럽게 배출시키는 효과가 있다. 원적외선이 인체에 흡수되면 열에너지로 변환되므로 인체에 미치는 영향이나 효과는 대부분 온열작용에 의하여 수반되는 것이라고 주장하고 있다. 원적외선의 작용은 첫째, 피하 심층부의 체온 상승, 둘째 모세혈관 확장과 혈액순환 촉진, 셋째 신진대사 활성화, 넷째 혈액순환을 이용한 체질개선, 등이다(정구영, 1997; 지철근, 2000). 인위적으로 종양을 일으킨 쥐에 대한 원적외선의 치료적 조사는 종양의 성장을 아무런 부작용 없이 억제시키며, 종양에 대한 고온치료방법으로 원적외선의 사용은 적합하다(Udagawa et al., 1999; Nagasawa et al., 1999). 원적외선은 미세혈관을 확장시켜 미세혈류의 흐름을 증진시켜준다. 이러한 작용으로 원적외선은 피부재생에 효과적이다(Jiang과 Luo, 1997). 원적외선은 실험실적 악조건하에 있는 흰쥐의 생존능력을 향상시키고, 비정상적인 조직을 정상화하는 효과가 있다(Udagawa와 Nagasawa, 2000). 류마티스성 관절염의 치료적인 방법으로는 일반보존적치료, 약물치료, 수술적치료, 이렇게 크게 3가지로 나눌 수 있다. 일반보존적치료의 경우, 물리치료와 적절한 영양물질이 공급, 안정, 휴식 그리고 유발 물질에 대한 적절한 처치 등이다. 약물치료로는 부신피질호르몬, 아스피린과 비스테로이드성 항염증제, 금(gold)요법, 항류마티스제제 등이 있다. 수술적 요법의 적용은 위의 치료적 방법의 적용에도 불구하고 관절통증, 부종, 구축, 신경증세가 출현되거나, 진행되면 외과적 수술을 실시하게 된다(김성운, 1992; 김종운, 1992; 서울대 의대, 1987). 일반적으로 류마티스성 관절염 초기에는 비스테로이드 소염진통제 등으로 치료를 시도한 후, 그 효능이 미약할 경우, 점차적으로 강한 약제로 치료하는 피라드접근방식(pyramidal approach)이 시행되었다. 그러나, 최근에 심각한 예후를 인지할 수 있는 요소들이 밝혀지면서 질병 초기에 2차치료에 주로 사용되는 메토트렉세이트(methotrexate) 등의 약을 투여하여 관절파괴를 조기에 예방하고 있다. 이러한 치료법들은 류마티스성 관절염 질환의 조직학적, 생리학적, 그리고 병리학적인 기전이 점차 발견되면서 병인을 매개하는 여러 면역세포 및 사이토카인을 차단 또는 억제할 목적으로 하고 있다. 특히 사이토카인을 겨냥한 치료약제는 IL-1 receptor antagoniste, anti TNF-alpha antibodies 등이 있다(김호연, 1992; 박동준, 1991; 유 빈, 1996). 원적외선이 인체로 조사되면 체내 구성분자에 영향을 주게되는데, 각각의 분자들을 1분에 2000번씩 미세하게 흔들며 진동을 일으킨다. 이러한 진동은 세포조직을 활성화시켜 열 에너지를 발생시킨다. 이런 작용은 인체내 세포가 가지고 있는 노폐물을 자연스럽게 배출시키는 효과가 있다. 원적외선의 작용은 피하 심층부의 체온 상승, 모세혈관 확장 및 혈액순환 촉진, 신진대사 활성화, 그리고 체질개선 등에 사용되고 있다(정구영, 1997; 지철근, 2000).

이에 저자는 류마티스성 관절염에 사용되는 물리치료적 방법 중, 광선치료 영역의 하나인 원적외선이 류마티스성 관절염에 영향을 미치는 사이토카인 중 TNF- α 와 IL-1 β 에 일정한 영향을 줄거라 사료되어 면역학적인 효능을 규명하고자, 류마티스성 관절염의 실험 동물 모델인 제 2 형 콜라겐으로 유발된 흰쥐에 대하여 일정량의 원적외선을 조사하여 혈액내의 TNF- α 와 IL-1 β 의 농도, 부종의 변화 및 R.A. 지수를 측정하고, 해부조직학적 형태변화를 관찰하였다.

본 연구결과, 흰쥐의 관절부분의 조직화학적 변화에 대한 관찰에서 대조군 II(rheumatoid arthritis; non FIR-Tx.)는 관절연골과 관절낭의 윤활막 연결부위에 윤활막세포와 활막하부에 섬유모세포가 심하게 형성 되었고, 관절연골과 윤활막 연결 부위에서 섬유화가 진행되는 것을 관찰할 수 있었다. 특히 활액낭에서 시간이 경과함에 따라 활액이 피사되거나, 소실되는 것을 관찰할 수 있었는데, 이것은 LPS로 류마티스성 관절염을 일으킨 것과 아주 유사한 조직화학적 결과를 나타내었다. 김진택 등(1999)은 콜라겐 및 LPS로 류마티스성 관절염이 유발된 무릎관절의 윤활관절막에서는 윤활분비세포의 과형성, 섬유화 증가, 염증세포 침윤증가, IL-1 β , IL-2 수용체 및 양성반응세포의 분포증가

등이 일어난다고 하였고, Nouri 등(1984)은 류마티스성 관절염이 유도된 흰쥐 무릎관절낭의 일반적인 형태 변화는 윤활막세포의 과형성과 그로 인한 윤활막 두께의 비후, 관절낭 전체로의 섬유화, 이로 인하여 발생하는 판누스의 관절강 내로의 침범 및 그에 따른 관절연골의 손상, 그리고 백혈구의 침윤 등이라고 보고하였다. 따라서 본 실험의 조직화학적 실험결과에서 류마티스성 관절염을 유발시켜 치료목적으로 처치를 하지 않은, 즉 그대로 방치한 대조군 II는 앞서 제시한 여러 관련논문의 류마티스성 관절염 유발실험 결과와 유사한 결과를 보였다. 최홍식(1997)은 류마티스성 관절염을 흰쥐에 유발시킨 뒤, 진통산을 투여하였을 경우 염증의 진행억제를 조직화학적으로 확인하여, 활액막 비후의 감소 및 세포과다 침착의 완화, 백혈구의 과다침착의 완화 등을 관찰하여 보고하였다. 정경연(1999)은 대조군에서 섬유화 진행이 활액관절막조직 및 관절낭으로 진행된다고 보고하였고, 특히 섬유화가 심하게 진행된다고 보고하였다. 이에 약침을 치료적 방법으로 적용한 결과, 섬유모세포의 분포가 대조군에 비하여 현저하게 줄어드는 것을 관찰할 수 있었다고 보고한 바 있다. 본 연구의 실험군(FIR-Tx.)의 경우, 윤활막세포의 과형성이 대조군 II에 비하여 심하지 않았으며, 섬유화의 속도가 유발군, 즉 대조군 II 보다 완화된 것을 관찰할 수 있었다. 이러한 실험결과는 앞서 제시한 최홍식(1997) 및 정경연(1999)의 치료방법과는 다른 물리치료적 방법에 해당하는 원적외선을 흰쥐에 조사하여 류마티스성 관절염의 조직병리학적인 진행과정을 완화시키려한 것으로, 조직병리학적으로 활액막 비후의 감소, 섬유화진행의 완화 등 유사한 결과 양상을 보였지만, 치료적 방법의 적용기간 및 방법이 달라 많은 변수적 요인이 존재함을 고려하지 않을 수 없다.

부종 및 류마티스성 관절염 지수의 측정치는 류마티스성 관절염 질환의 경과 정도를 관찰하는 지표로 활용되어지고 있는데(이지영, 1998), 이지영(1998)은 콜라겐을 흰쥐에 주사하여 류마티스성 관절염을 유도한 결과 유발율은 약 46%, 관절염지수의 평균은 4.36, 부종의 정도는 8.10mm, onset day는 10.6으로 보고한 바 있다. 본 실험의 결과 유발율은 72%, 관절염지수의 평균은 4.5, 부종은 3.55mm, onset day는 10.89로 관찰되었다. 그런데 본 실험과 이지영(1998)의 실험결과에서 큰 차이를 보인것은 유발율과 부종의 정도이다. 이렇게 결과치에서 차이가 난 원인을 유추하면 다음과 같다. 첫째, 두 실험에 사용된 쥐의 품종이 달랐다. 이지영(1998)의 경우, 스프라그 돌리(sprague dawley) 계를 사용한 반면, 본 저자는 BALB/c계의 쥐를 사용하였다. 둘째, 콜라겐을 주사한 부위가 달랐다. 따라서 부종의 경우, 두 쥐의 몸무게와 신장은 스프라그 돌리(sprague dawley)의 경우, 220-250g, BALB/c는 20-23g이고, 신장은 꼬리길이를 제외한 몸통만 측정할 경우, 22-25cm, 5-6.5cm 정도이므로 기본적인 신체적인 차이에서 나타나는 차이로, 부종이 발생한 정도를 전체 두께가 아닌, 유발전과 유발후의 전후 비교하여 보면 약1.5mm로 수치의 차이는 거의 유사한 것을 알 수 있었다.

원적외선을 콜라겐으로 류마티스성 관절염을 유발 시킨 후, 치료적 방법으로 적용한 결과 부종은 치료후 7일째 3.45mm, 14일째는 3.32mm, 21일째는 3.16으로 나타났다. 대조군II의 경우 7일째 3.58mm, 14일째는 3.55mm, 21일째는 3.54mm로 나타남을 측정할 수 있었다. 위의 결과에서 점차 시간이 경과함에 따라 부종 정도에 대한 경감의 현격한 차이가 나는 것을 관찰할 수 있었으며, 특히 21일째에 가서 많은 차이가 남을 통계적으로 확인 하여 p값이 0.001 이하라는 것을 확인 할 수 있었다. 발적의 경우에도 그 경감의 차이가 육안으로 볼 수 있을 정도로 차이가 나타났는데, 실험군에서 현저한 경감을 보였다. 그러나 치료 21일째가 되어도 정상군 피부색으로 완전히 복원되지 않은 것을 관찰할 수 있었다. 이는 조직이 상해를 입은 뒤, 그 질환의 진행이 멈춘다 하더라도, 상해를 입은 조직의 회복에는 일정한 시간이 경과되어야만 정상적인 조직 상태로 근접하게 복원된다고 할 수 있다.

콜라겐으로 흰쥐에 류마티스성 관절염을 유도하여 TNF- α 의 농도를 류마티스성 관절염을 유도하여 측정된 결과, 혈중 TNF- α 수치는 200 ± 0.67 pg/ml이었으며, 점차 시간이 경과함에 따라 7일째는 353 ± 0.88 pg/ml, 14일째는 488 ± 0.33 pg/ml, 21일째는 700 ± 0.58 pg/ml로 나타났다. 반면 치료적 방법을 적용한 실험군(FIR-Tx.)은 7일째에 332 ± 0.89 pg/ml, 14일째에 374 ± 0.67 pg/ml, 그리고 21일째에는 383 ± 1.45 pg/ml로 측정되었다. 7일째에는 실험군과 대조군 II의 차이점이 통계적으로 많은 유의성을 가지고 있지는 않았지만, 14일째와 21일째로 들어서면서 그 양에서 현격한 차이를 나타냄을 통계적으로 검증할 수 있었다.

IL-1 β 의 농도를 측정된 결과, 대조군II는 7일째에는 644 \pm 0.67 pg/ml, 14일째에는 538 \pm 0.33 pg/ml, 21일째에는 475 \pm 0.88 pg/ml로 나타났으며, 치료적 방법으로 원적외선을 적용한 실험군(FIR-Tx.)은 7일째에 550 \pm 0.33 pg/ml, 14일째에 263 \pm 0.01 pg/ml, 21일째에 213 \pm 0.33 pg/ml로 측정되었다. 7일째에는 실험군과 대조군 II의 차이점이 통계적으로 많은 유의성을 가지고 있지는 않았지만, 14일째와 21일째로 들어서면서 그 양에서 현격한 차이를 나타냄을 통계적으로 검증할 수 있었다.

본 실험에서 사용된 콜라겐 유발 류마티스성 관절염은 이미 보고된 바와 같은 조직화학적 변화와 유사하며, 대조군 II에서 그 변화가 현저하다. 그에 비하여 실험군(FIR-Tx.)에서 류마티스성 관절염 질환의 진행이 완화되었거나, 회복된 것을 관찰할 수 있었다. 사이토카인 물질의 일종인 TNF- α 와 IL-1 β 농도 측정에서 류마티스성 관절염 초기, 즉 급성기에는 대조군 II와 실험군 모두 TNF- α 가 증가 양상을 보였으나, 점차 시간이 경과 하고, 치료기간이 증가함에 따라 대조군 II 보다 실험군에서 TNF- α 농도가 줄어드는 것을 관찰할 수 있었다. 이 실험에서 IL-1 β 의 경우, 급성기때에는 모두 높은 농도 곡선을 나타내다가, 만성기로 접어들면서 농도가 낮아지는 것을 알 수 있었는데, IL-1 β 의 경우, 염증과 발열에 주로 관련된 물질로 류마티스성 관절염이 발현될 때, 초기에 많은 양이 생성되는 것으로 사료된다. 점차 질환이 만성 단계로 넘어가면서, TNF- α 가 적절하게 분비되어 종양 및 항원을 제거하고, 다량으로 생성되었을 경우에 조직괴사를 유발하게 되는데, 이 시기가 류마티스성 관절염의 증상이 염증의 단계를 지나 조직괴사로 가는 단계에 이르게 되는 것을 볼 수 있었다. 이는 류마티스성 관절염의 질환 초기에 IL-1 β 가 우선 항원에 대처하여 염증의 단계에서 치유회복작용을 시도하였으나, 시간이 경과하여도 그 효과가 미력함이 나타나면서 점차 조직의 상태가 초기 종양의 상태로 진행되는 것으로 보이자, 종양괴사인자가 출현하여 면역반응을 일으키는 것으로 생각할 수 있다. 그런데, 종양괴사인자의 과도한 출현은 이런 싸이토카인 피드백 조절의 불능으로 인하여 발생되는데, 이렇게 다량의 종양괴사인자 발생할 경우, 종양은 물론 숙주의 조직까지 파괴하는 결과를 낳게 된다. 그런데, 원적외선 조사로 인하여 종양괴사인자 발현이 적절하게 조절되고, 이로 인하여 조직의 괴사를 막고, 류마티스성 관절염 질환을 완화할 수 있다고 사료된다.

이 실험결과로 보아 원적외선은 제 2 형 콜라겐 유발 관절염에 대하여 관절 조직학적으로 변화가 관찰되어 류마티스성 관절염 등의 임상 활용에 타당성이 있다고 할 수 있다. 실험이 끝난 이후의 TNF- α 와 IL-1 β 의 수치에 예측하기 위해서는 최소자승의 법칙을 본 실험결과에 적용하여 분산된 자료들에 가장 근접하게 설정된 선형함수 (Linear algebra function)를 유도하는 컴퓨터프로그램들을 개발하였는데, 이 프로그램에 적용될 최소자승법칙은 실험데이터들이 분산되어 있을 때, 형성되는 여러 가지의 선형함수를 통계적 방법을 응용하여 산재된 측정값 중에서 가장 가까운 선을 찾아내는 방법이다(이장우, 1993; 한재영, 2002; Johnson, 1993). 함수식에 대한 유의성은 순회귀분석(Simple regression analysis)을 이용하여 분석할 수 있고, x, y의 자료만 입력하면 그에 상응하는 함수식이 나타남은 물론, 원하는 기간을 입력하면 연구대상물질의 실험결과수치를 예측할 수 있다. 이러한 프로그램이 원적외선 의료장비 및 물리치료기구에 적용되면 적절하고 신뢰성 있는 원적외선치료 프로그램을 환자에게 제공할 수 있다. 그러므로 위 실험에서 구한 측정값에 가장 근접한 함수식 f(x)을 구하기 위하여 곡선적합(curve fitting)방법을 사용하였다. 이 방법은 실험데이터들이 분산되어 있을 때, 보는 관점에 따라서 여러 가지의 선(함수)을 그릴 수 있는데, 이때 통계적 방법을 응용하여 산재된 측정값 중에서 가장 가까운 선을 찾아내는 방법으로, 가장 보편적으로 사용되는 기법은 최소자승법(method of least square)이다.

예를들면 n개의 실험값 (x1,y2), (x2,y2),(xn,yn)에 대하여 이 점들을 지나는 어떤 직선

$$y = ax + b \dots\dots\dots(1)$$

를 최소자승법에 의한 선형회귀(linear regression)에 따라 찾아낼 수 있다. 즉, 직선을 그어 n개의 편차 d1, d2,..... dn을 얻었을 때(d=실험측정값과 직선값과의 차이), n개의 데이터점을 지나는 최적의 직선은 편차의 제곱의 합이 최소가 되는 직선이며, 이것을 최소자승법이라 한다.

편차의 제곱의 합은 다음과 같이 나타낸다.

$$S = \sum_{i=1}^n d_i^2 = \sum_{i=1}^n [y_i - (ax_i + b)]^2 \dots\dots\dots(2)$$

S가 최소가 될 때 실험 측정값을 지나는 최적의 직선이 된다.

직선의 기울기 a와 절편 b를 결정하기 위하여 식(2)을 a와 b에 대하여 편미분하여 0으로 놓는다.

$$\begin{aligned} \frac{\partial S}{\partial a} &= -2 \sum (y_i - ax_i - b)x_i = 0 \\ \frac{\partial S}{\partial b} &= -2 \sum (y_i - ax_i - b) = 0 \end{aligned} \dots\dots\dots(3)$$

위 식(3)를 다시 정리하면,

$$\begin{aligned} \sum x_i y_i &= a \sum x_i^2 + b \sum x_i \\ \sum y_i &= a \sum x_i + nb \end{aligned} \dots\dots\dots(4)$$

식(4)을 a와 b에 대하여 연립하여 풀면 직선의 식의 기울기 a와 절편 b를 얻을 수 있다(이장우, 1993; 한재영, 2002).

$$a = \frac{n \sum_{i=1}^n x_i y_i - \left(\sum_{i=1}^n x_i \right) \left(\sum_{i=1}^n y_i \right)}{n \sum_{i=1}^n x_i^2 - \left(\sum_{i=1}^n x_i \right)^2} \dots\dots\dots(5)$$

$$b = \frac{\sum_{i=1}^n y_i - a \sum_{i=1}^n x_i}{n} \dots\dots\dots(6)$$

편미분은 다변수함수(多變數函數)에 대하여, 그 중 하나의 변수에 주목하고 나머지 변수의 값을 고정시켜 놓고 그 변수로 미분하는 방법이다.

예를 들면 2변수 x와 y의 함수 f(x,y)가 있을 때 y를 상수로 보고 이것을 x로 미분하는 것을 이 함수를 x로 편미분한다고 한다. 또, x를 상수로 보고 이것을 y로 미분하는 방법을 이 함수를 y로 편미분한다고 한다. 또, z=f(x,y)의 전미분(全微分)

$$\frac{\partial f}{\partial x} dx, \frac{\partial f}{\partial y} dy \dots\dots\dots(1)$$

가 존재할 때

$$\frac{\partial f}{\partial x} dx, \frac{\partial f}{\partial y} dy \dots\dots\dots(2)$$

의 각각을 z의 편미분이라 한다. 앞의 전미분에 대한 식으로서 다음과 같이 표현하기도 한다. 전미분 du=fx (a,b) dx + fy (a,b) dy가 존재할 때, fx (a,b) dx, fy (a,b) dy를 u의 편미분이라 한다. 편도함수(偏導函數)를 구하는 일을 ‘편미분한다’ 라고 한다(Johnson, 1993). 실험이 끝난 이후의 TNF-a와 IL-1β의 수치, 그리고 부종의 경과 정도를 예측하기 위해서, 최소자승의 법칙을 본 실험결과에 적용하여 분산된 자료들에 가장 근접하게 설정된 선형함수(linear algebra function)를 유도하는 컴퓨터프로그램들을 개발하였고, 이 프로그램에 적용된 최소자승법칙은 실험 데이터들이 분산되어 있을 때, 형성되는 여러 가지의 선형함수를 통계적 방법을 응용하여 산재된 측정값 중에서 가장

가까운 선을 찾아내는 방법이다(이장우, 1993; 한재영, 2002; Johnson, 1993). 함수식에 대한 유의성은 순회귀분석 (simple regression analysis)을 이용하여 분석하였고, x, y의 자료만 입력하면 그에 상응하는 함수식이 나타남은 물론, 원하는 기간을 입력하면 연구대상물질의 실험결과수치를 예측하였다. 5주 및 7주까지 실험이 진행되었을 때의 결과를 예측해본 결과, TNF- α 의 경우에 정상치에 점점 멀어지는 것을 보았는데, 특히 대조군 I에서 많은 수치가 나타날 수 있음을 보여주고 있다. 그런데 실험군 경우에도 정상적인 수치와는 약간의 차이가 있는 것을 알 수 있다. IL-1 β 의 경우에도 5주와 7주로 실험을 진행시켰을 경우, 정상적인 수치에서 벗어날 수 있음을 보여주고 있다. 따라서 원적외선을 류마티드 관절염 환자에 치료적 목적으로 조사할 때에는 발병 후, 하루 아침과 저녁 두 번씩 각각 10분정도, 1주에서 4주 정도 프로그램이 적당한 것으로 예측할 수 있다. 3주 또는 4주 치료 프로그램에서 많은 완화 효과를 볼 수 있다고 예측할 수 있다. 류마티드 관절염 환자에게 5 주 이상의 원적외선 적용 프로그램은 약간 지양해야될 소지가 없지 않아 있었고, 만약 5주 이상의 적용이 불가피 하다면 반드시 일정기간의 휴지기를 두어 연속적인 치료가 아닌 간헐적인 치료가 이루어지도록 해야 할 것이다. 원적외선의 조사강도 및 조사시간 또한 많은 변수적 작용을 할 것으로 사료된다. 이러한 프로그램이 원적외선 의료장비 및 물리치료기구에 적용되면 적절하고 신뢰성 있는 원적외선치료 프로그램을 환자에게 제공할 수 있다.

V. 결 론

원적외선을 제 2 형 콜라겐으로 류마티드 관절염이 유발된 흰쥐에게 21일 동안 치료적 방법으로 조사한 후, 관절 조직 및 부종, 그리고 류마티드 관절염 유발과 관련이 있는 TNF- α 와 IL-1 β 의 농도를 측정된 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. H-E 조직학적 검색에서 실험군은 관절면과 관절낭에서 전체적으로 대조군 II에 비하여 증상이 완화되어 점차 정상군과 유사한 형태로 근접하게 회복되었다.
2. 뒷다리 부종 측정에서 실험군은 대조군 II에 비하여 부종의 정도가 현저하게 감소되는 것을 관찰할 수 있었다.
3. TNF- α 의 농도 측정에서 대조군 II는 점차 시간이 경과함에 따라 농도가 급격히 증가하였으나, 실험군의 경우 농도의 증가가 둔화되어 감소되는 경향을 보였다.
4. IL-1 β 의 농도 측정에서 실험군은 치료기간이 길어짐에 따라 그 농도가 급격하게 줄어들어 정상치, 즉 대조군 I의 농도 수치에 근접하였다.
5. 위의 실험결과들을 토대로 하여 J's linear function data process 를 작성하였으며, 이 프로그램으로 원적외선 적용 기간을 입력하면 그 결과값을 예측할 수 있도록 하였다.

이상의 결과로 원적외선은 콜라겐 유발 류마티드 관절염에서 해부조직학적 변화와 면역학적 변화를 보이고 있어 류마티드 관절염에 대한 물리치료적 적용방법으로 적합하다고 사료된다.

<참고문헌>

- 김동집, 박동집 : 류마티스관절염의 병인. 대한류마티스학회, 1, 1-12. 1994.
 김성윤 : 류마티스성 관절염의 면역 병인. 대한내과학회, 33(5), 578. 1987.
 김성윤 : 류마티스성 관절염의 내과적치료. 대한의학협회, 35(10), 1223-1229. 1992.
 김성윤 : 류마티스관절염의 진단과 치료. 가정의학회지. 15(1), 51-57. 1993.
 김세종 : 면역학, 서울, 고려의학, pp20-100. 1994.
 김순희, 민경옥, 박래준 : 질환별물리치료, 대구, 대학서림, pp10-50. 1997.
 김중운 : 약물요법, 서울, 서울대학교출판사, pp70-100. 1992.

- 김주덕 : 로이트 필수면역학, 고문사, pp30-100. 1991.
- 김재운, 박영한, 박래준 : Far-infrared의 발전사와 물리치료적용에 대한 연구. 대한물리치료학회지, 13(1), 189-195. 2001a.
- 김재운, 박돈목, 박영한, 박래준 : 원적외선 최적화 방사유도 알고리즘과 프로그래밍. 대한물리치료학회지, 13(2), 257-264. 2001b.
- 김재운, 박영한, 박돈목, 박래준 : 원적외선의 인체작용 메카니즘. 대한물리치료학회지, 13(2), 477-482. 2001c.
- 김진택, 안상현, 박인식, 최홍식, 강운호, 김호현, 이해풍 : Lipopolysaccharide 로 유발된 생쥐 무릎 관절염 완화에 미치는 진 통산의 효과, 동국논집, 18, 237-256. 1999.
- 김호연 : 류마티스성 관절염의 병인. 대한의학협회지, 35(10), 1199-1204. 1992.
- 나창수, 안병철 : 류마티스성 관절염에 관한 임상적 고찰, 대한한의학학회지. 14(2), 205-215. 1993.
- 대한병리학회 : 병리학. 서울, 고문사. 1991.
- 대한정형외과학회 : 정형외과학. 5판. 서울, 최신의학사. 1999.
- 박동준 : 흰쥐에서 type II collagen 으로 유발된 관절염의 임상 양상 및 면역반응, 카톨릭의대논문집, 43(2), 451-468. 1990.
- 박동준 : 흰쥐의 제II형 collagen 유발 관절염; IgG 항 collagen 항체의 변화, 서울, 대한내과학회지, 41(31), 423-428. 1991.
- 박래준, 김재운 : Far-infrared를 이용한 생체정보 인터페이스에 대한 연구. 대한물리치료학회지, 13(3), 509-527. 2001a.
- 박래준, 김재운, 박승규, 김진상 : 원적외선이 흰쥐의 생존율이 미치는 영향. 대한물리치료학회지, 13(3), 561-567. 2001b.
- 박래준, 김재운 : 원적외선이 대장균의 생존율과 돌연변이에 미치는 영향. 대한물리치료학회지, 13(3), 637-642. 2001c.
- 박래준, 박찬의 : 광선치료. 대구, 대학서림, pp20-70. 1997.
- 박승재, 조순탁, 조성호, 박봉상 : 일반물리학, 서울, 금성, pp45-72. 1997.
- 박 원 : 류마티스 관절염과 골관절염, 의약정보, 3(1). 29-33. 1993.
- 백우현 : 천연소재를 이용한 원적외선 응용기술. 한국건축자재시험 연구원 편. 국립경상대 소재연구소 pp103-146. 1998.
- 서울대 의대 : 면역학, 서울대학교출판, pp34-98. 1987.
- 석세일 : 정형외과학, 대한정형외과학회, pp55-92. 1993.
- 신현대 : 동물물리요법과학, 고문사, pp52-102. 1986.
- 유 빈 : 류마티스 관절염의 약물치료. 대한재활의학회지, 20(3), 559. 1996.
- 유원근, 이오중 : 온도별 홍화수침이 흰쥐의 Adjuvant 유발 관절염에 미치는 영향. 한방재활의학과학회지, 7(2), 175-187. 1997.
- 의학교육연구원 : 가정의학, 서울대학교출판부, pp102-123. (1987),
- 이장우 : 선형대수의 입문, 경문사, pp112-178. 1993.
- 이지영 : 제2형 콜라겐으로 유발된 관절염 랫트모델을 이용한 2(5H)-furanone 유도체의 관절염 억제 효능의 연구 미간행 석사학위 청구논문 : 서울대학교 대학원. 1998.
- 이중달 : 기본병리학, 고려의학, pp78-85. 1991.
- 장중경 : 仲景全書, 문성문화사. 1989.
- 장홍식 : 景岳全書(上), 대성문화사. 1998.

- 정경연 : 우황·웅담·사향 복합제제 약침자극이 LPS 유발 관절염의 면역반응에 미치는 영향. 미간행 박사학위 청구논문, 동국대 대학교 대학원. 1999.
- 정구영 : 원적외선이 인체에 미치는 효과와 향후과제. 원적외선 응용기술 세미나 편. (pp.57-98). 서울 : 국립경상대소재연구소. 1998.
- 정석희 : 痺病의 문헌적 연구, 대한한의학회지, 16(1), 10-15. 1995.
- 정태호 : 최신면역학강의. 대구 : 경북대출판부. 1991.
- 지철근 : 원적외선의 특성과 응용. 서울 : 한국원적외선협회. 2000.
- 지철근 : 원적외선의 특성. 한국조명전기설비학회, 15(1), 4-13. 2001.
- 진귀연, 양사수 : 實用東西醫學綜合診斷治療學. 서울 : 일증사. 1992.
- 최홍식 : 진통산이 LPS로 유발된 생쥐의 관절염에 미치는 영향. 미간행 석사학위 청구논문 : 동국대학교 대학원. 1997.
- 최홍식, 권오성, 이준희, 강운호 : 관절염에 관한 연구. 동국대학교 한의학 연구소 편. (pp.97-129). 경주 : 동국대학교 출판부. 1996.
- 한재영 : 선형대수(Linear algebra), 경문사, pp112-135. 2002.
- 白禹鉉 : 韓國의遠赤外線放射體의分光學的特性. 遠赤外線 Symposium 편. (pp.151-170). 日本 : 日本遠赤外線應用研究會. 1995.
- 鄭龜永 : 生體組織に及す 遠赤外線の效果. 遠赤外線 Symposium 편. (pp.93-101). 日本 : 日本遠赤外線應用研究會. 1997.
- 山崎梅子 : 遠赤外線療法の科學. 東京, 日本 : 人間歷史社. 1996.
- Arend, W. P., & Dayer, J. M. : Cytokines and cytokine inhibitors or antagonist in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatism*, 33(3), 305-315. 1990.
- Arend, W. P. : Cytokine imbalance in the pathogenesis of rheumatoid arthritis: the role of interleukin-1 receptor antagonist. *Journal of rheumatoid arthritis*, 30(5), 1-6. 2001.
- Brackertz, D., Mitchell, G. F., & Mackey, I.R. : Antigen-induced arthritis in mice. I. Induction of arthritis in various strains of mice, *Arth. Rheum.* 20, 841-850. 1977.
- Brennan, F. M., & Feldmann, M. : Cytokines in autoimmunity. *Curr. Opin. Immunol.* 8(6), 872-877.(1996).
- Caulfield, J. P. : Morphologic demonstration of two stages in the development of type II collagen-induced arthritis in mice, *Nature*, 283, 666-670. 1989.
- Conden, R., Doble, A., Glynn, L. E., & Nind, A. P. : Production of a chronic arthritis with ovalbumin. Its retention in the rabbit knee joint, *Ann. Rheum. Dis.* 30, 307-315. 1971.
- Cooke, T. D., Hurd, E. R., Ziff, M., & Jasin, H. E. : The pathogenesis of chronic inflammation in experimental antigen-induced arthritis, *J. Exp. Med.*, 135, 323-338. 1972.
- Cremer, M. A. : Collagen-induced arthritis in rodent; a review of clinical, histological and immunologic feature, *Rymachi*, 24, 45-56. 1984.
- Debets J. M., Leunissen K. M., van Hooff H. J., van der Linden C. J., & Buurman W. A. : Evidence of involvement of tumor necrosis factor in adverse reactions during treatment of kidney allograft rejection with antithymocyte globulin. *Transplantation* 47(3), 487-92. 1989.
- Feldmann, M. : Role of cytokine in rheumatoid arthritis. *Annu. Rev. Immunol.*, 14, 397-440. 1996.
- Fusiwara, T., Kato, S., Itonaga, I., Torisu, T., & Masumi, S. : Fine structure and distribution of lymphatics in the synovial membrane of monkey and human knee joints. *Internal Orthopedics*, 19(6), 396-402. 1995.

- Glynn, L. E. : The chronicity of inflammation and its significance in rheumatoid arthritis, *Ann. Rheum. Dis.*, 27, 105-121. 1968.
- James, B. : Textbook of medicine. Philadelphia : WA Saunders company. 1992.
- Jiang, P., & Luo, L. : The effect of far-infrared rays on the survival of randomized skin flap in the rat. *Zhongguo Xiu Fu*, 11(2), 69-71. 1997.
- Johnson, Lee W. : Introduction of Linear algebra. USA : Addison-wesley. 1993.
- Joseph M., Gosset P., Tsicopoulos A., Wallaert B., Capron A., & Tonnel A. B. : Tumor necrosis factor alpha and interleukin-6 production by human mononuclear phagocytes from allergic asthmatics after IgE-dependent stimulation. *Am. Rev Respir. Dis.* 146(3), 768-774. 1992.
- Julius M., & Robert E. : IMMUNOLOGY. New York, CRC Press, pp12-22. 1995.
- Keren D. F., Levinson S. S. : Free light chains of immunoglobulins: clinical laboratory analysis. *Clin Chem* 40(10), 1869-1878. 1994.
- Kurt, J. : Harrison's principles of internal medicine. 11th Ed. New York, McGraw-Hill, pp1204-1230. 1994.
- Lombardino, J. G. : Nonsteroidal antiinflammatory drugs. New York, John wiley. 1985.
- Matsukawa, A., Ohkawara, S., Maeda, T., Takagi, K., & Yoshinaga, M. : Production of IL-1 and IL-1 receptor antagonist and the pathological significance in lipolysaccharide-induced arthritis in rabbits. *Clinical Experimental Immunology*, 93(2), 206-211. 1993.
- Morgan, K. : Native type II collagen-induced arthritis in the rat. *Annals of the Rheumatic Disease*, 39, 285-290. 1980.
- Morgan, K., Clague R. B., Reynolds, I., & David, M. : Antibodies of type II collagen in early rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology*, 32(4), 333-335. 1993.
- Myers, L. K., Rosloniec, E. F., Cremer, M. A., & Kang, A. H. : Collagen-induced arthritis, an animal model of autoimmunity. *Life Science*, 61(19), 1861-1878. 1997.
- Nagasawa, H., Udagawa, Y., & Kiyokawa, S. : Evidence that irradiation of far-infrared rays inhibits mammary tumor growth in SHN mice. *Anticancer Res*, 19(3), 1797-1800. 1999.
- Naim, J. O., Ippolito K. M., Lanzafame, R. J., & van Oss C. J. : Induction of type II collagen arthritis in the DA rat using silicone gels oils as adjuvant. *Journal of Autoimmunology*, 8(5), 751-761. 1995.
- Nouri, A. M., Panayi, G. S. & Sally M. : Cytokines and the chronic inflammation of rheumatic disease. *Clin. exp. Immunol*, 55, 295-302. 1984.
- Phadke, K., Fonts, R. & Parrish, J. E. : Collagen-induced and adjuvant-induced arthritis in rats. *Arthritis Rheum.*, 27(7), 797-806. 1984.
- Probert, L., Plows, D., Kontogeorgos, G. & Kollias, G. : The type I interleukin-1 receptor acts in series with tumor necrosis factor(TNF) to induce arthritis in TNF-transgenic mice. *Eur. J. Immunol.*, 25(6), 1794-1797. 1995.
- Taurog, J. D., Argentieri, D. C., & Reynolds, M. : Adjuvant arthritis. *Methods in enzymology*, 162, 339-355. 1988.
- Thomson A., Skinner A., & Piercy J. : Tidy's physiotherapy. Miami : Butterworth-Heinemann. 1991.
- Trentham, D. E. : Autoimmunity to type II collagen; an experimental model of arthritis in rat, *Journal of Experimental Medicine*, 146, 857-868. 1977.
- Udagawa, Y., Nagasawa H., & Kiyokawa, S. : Inhibition by whole-body hyperthermia with far-infrared rays of the spontaneous mammary tumors in mice. *Anticancer Res*, 19(5), 4125-4130. 1999.

- Udagawa, Y., & Nagasawa, H. : Effects of far-infrared ray on reproduction, growth, behavior and some physiological parameters in mice. *In Vivo*, 14(2), 321-326. 2000.
- Van Lent, P. L., Holthuysen, A. E., Rooijen van , Joosten, L. A., Van Loo, F. A., Van de Putte, L. B., & Van den Berg, W. B. : Phagocytic lining cells determine local expression of inflammation in type II collagen-induced arthritis. *Arthritis Rheumatism*, 39(9), 1545-1555. 1996.
- Walmsley, M., Katsikis, P. D., Parry, S., Williams, R. O., Maini, R. N., & Feldmann, M. : Interleukin-10 inhibition of the progression of established collagen-induced arthritis. *Arthritis Rheumatism*, 39(3), 495-503. 1996.
- Wellicome, S. M., Kapahi, J. C., Mason, Y., Lebranchu, H., Yarwood, & Haskard, D. O. : Detection of a circulating form of vascular cell adhesion molecule-1. *Clinical Experimental Immunology*, 92, 412-418. 1993.
- Wilder, R. L., & Allen, J. B. : Regulation of susceptibility to bacterial cell wall-induced arthritis in rats. *Arth. Rheum.*, 28, 1318-1319. 1985.
- Xu, W. D., Firestein, G. S., Taelte R., Kaushansky, K., & Zvaifler, N. J. : Cytokines in chronic inflammatory arthritis II granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in rheumatoid synovial effusions. *J. Clin. Invest.* 83(3), 876-882. 1989.
- Yoshino, S., & Ohsawa, M. : The role of lipopolysaccharide injected systemically in the reaction of collagen-induced arthritis in mice. *Journal of Pharmacology*, 129(7), 1309-1314. 2000.
- Zoltan, G., Kenneth haines, Theodore R. Lin, Lisa A, Harlow, Sergij goerd, Ghazi Rayan, & Alisa E. Koch. : Differential distribution of intercelluar adhesion molecules and the MS-1 antigen in normal and diseased human synovia. *Arthritis and Rheumatism*, 37, 221-231. 1994.

Legends for Figures

- Fig. 2. The synovial capsule of knee joint in normal mouse. H. & E.×200 AC : articular cartilage, SM : synovial membrane, SC : synovial capsule
- Fig. 3. The magnification of synovial membrane in normal synovial capsule. H. & E. ×400 AC : articular cartilage, SM : synovial membrane, SC : synovial capsule
- Fig. 4. The magnification of synovial membrane in mouse of control II. H. & E. ×200 AC : articular cartilage, SC : synovial capsule, Arrow A : leukocyte, Arrow B : distribution of collagen fiber
- Fig. 5. The magnification of synovial membrane in mouse of control II. H. & E. ×400 AC : articular cartilage, Arrow A & B : tissue broken with collagenase
- Fig. 6. The synovial capsul of knee joint in mouse of FIR-Tx. H. & E.×200 AC : articular cartilage, SM : synovial membrane, SC : synovial capsule, Arrow A : distribution of collagen fiber, Arrow B : normalized synovial capsule
- Fig. 7. The magnification of synovial membrane in mouse of FIR-Tx. H. & E. ×400 AC : articular cartilage, SM : synovial membrane, SC : synovial capsule, Arrow A : distribution of collagen fiber, Arrow B : normalized synovial capsule

