대한한방내과학회지 제27권 3호(2006년 9월)
Korean J. Orient.Int. Med. 2006:27(3)681-692

乾薑이 PTU로 유발된 Rat의 갑상선 기능저하증에 미치는 영향

강기훈 · 이병철 · 안세영 · 두호경 · 안영민
경희대학교 한의과대학 신계내과학교실

The Effects of *Zingiberis rhizoma* on Hypothyroidism Rat induced by PTU

Ki-Hoon Kang, Byung-Cheol Lee, Se-Young Ahn, Ho-Kyung Doo, Young-Min Ahn
Dept. of Internal medicine, College of Oriental Medicine,
Kyung Hee University, Seoul, Korea.

ABSTRACT

Objective : Hypothyroidism is a common disease of the endocrinal system, characterized by fatigue, cold intolerance, bradycardia, and so on. Clinically, Levothyroxine(L-T4) has been usually used for replacement therapy, but it often has side effects, so many hypothyroidism patients wants oriental medical therapy. *Zingiberis rhizoma*, traditionally has been used in treatment of coldness, fatigue, and bradycardia. In this study, I investigated the therapeutic effects of *Zingiberis rhizoma* on PTU induced hypothyroidism in rats.

Methods : I used two-month-old rats administered PTU and induced with hypothyroidism. After 2 weeks, *Zingiberis rhizoma* and thyroxine were daily administered, respectively. Body weights was measured every weeks. After 4 weeks, blood samples were taken and analyzed biochemically and T4 and TSH were measured by ELISA kits.

Results : In comparison with normal groups, control groups showed hypothyroidism with low T4 and high TSH level. In *Zingiberis rhizoma* administration groups were observed T4 level elevation, this elevation was dependent on the dose of *Zingiberis rhizoma*. Between experimental groups and control groups, there was no difference in TSH level, statistically. Changes of biochemistry were not observed in any experimental groups.

Conclusions : These findings suggest that *Zingiberis rhizoma* makes thyroid cells producing thyroid hormones. There is also a non-toxic effect on the cardiovascular system, liver and kidney function. So, *Zingiberis rhizoma* should be an effective agents for treating hypothyroidism.

Key words: *Zingiberis rhizoma*, Hypothyroidism, Anjeonleejoong-tang, PTU, Rat

Ⅰ. 서 론

갑상선은 요오드 대사를 통해 갑상선 호르몬을 합성 · 분비하는 인체에서 가장 큰 내분비기관으로 갑상선 연골과 기관 및 경부 근육들에 의해 둘러 쌓여 있다[1]. 갑상선 기능저하증은 갑상선 호르몬의 생성 감소로 인해 나타나는 일련의 증상을 총칭하는 증후군으로 임상적으로 여성의 1.5~2%, 남성의 약 0.2%에서 발생하며, 이러한 갑상선 기능저하증

· 교신저자: 안영민 서울특별시 동대문구 회기동 1
경희의료원 부속한방병원 한방 6내과
Tel : 02-958-9097 Fax : 02-958-9158
E-mail : omdan@hanmail.net

은 95% 이상이 1차성 갑상선 기능저하증에 해당한다.[2,3] 갑상선 호르몬은 뇌, 비장, 고환을 제외한 전신의 모든 조직에서 산소 소모량을 증가시켜 열을 발생시키며 이에 따라 체온 유지, 태아 및 신생아의 성장발육, 체내 모든 대사의 촉진, 심장의 수축 및 박동수 증가 등에 관여하는 내분비 호르몬이다[3,4]. 따라서 갑상선 호르몬의 결핍으로 인해 나타나는 증상은 피로, 체중증가, 한불내성, 변비, 피부건조, 월경불순 등을 특징으로 한다[2,4].

서양의학에서는 모든 갑상선 기능저하증에 대하여 갑상선 호르몬 치환요법, 즉 체내에서 부족한 양만큼의 갑상선 호르몬을 외부에서 Levothyroxine의 형태로 인위적으로 공급해주는 방법을 쓰고 있다[2]. 그러나 대부분의 환자는 Levothyroxine을 평생 복용해야 하고 일부에서는 부작용과 더불어 갑상선 호르몬 농도가 정상에 도달했음에도 불구하고 증상이 지속되는 문제를 지니고 있어[1,2,5], 최근 한방 치료에 대한 요구가 증가하고 있다.

韓醫學的으로 갑상선 기능저하증의 병태는 脾腎陽虛證과 가장 유사하고, 傷寒論의 六經 病證 中에서는 裏虛寒 상태인 太陰病, 少陰病의 범주에 해당한다[2]. 따라서 安[2]은 理中湯에 黃芪, 吳茱萸를 加한 安全理中湯 사용을 제시하였으며 이후 金[6], 姜[7]등이 발표한 임상 논문에서 安全理中湯 단독 투여가 갑상선 기능저하증 환자 치료에 유의한 효과가 있음이 입증되었다. 乾薑(*Zingiberis rhizoma*)은 安全理中湯의 主藥으로 활용되며[2], 傷寒의 太陰·少陰病의 裏寒을 치료하는 理中湯과 四逆湯 및 通脈四逆湯에서도 主藥으로 활용되고 있다[8]. 이러한 乾薑은 生薑科(*Gingiberaceae*) 식물인 生薑(*Zingiber officinale*)의 根莖을 건조한 것으로 性味는 辛熱하고 無毒하여 健胃散寒, 溫中逐寒, 回陽通脈하는 대표적인 약재이므로[2,9] 갑상선 기능저하증 환자의 주증상인 寒不耐性에 부합된다.

따라서 본 저자는 임상에서 갑상선 기능저하증 치료에 다각적으로 활용될 수 있는 乾薑의 구체적인 효능과 안정성을 입증하기 위해 PTU 투여로 유발된 갑상선 기능저하증 모델 Rat를 이용하여 갑상선 관련 호르몬 및 혈액학적 지표를 관찰해 보고자 하였다.

II. 재료 및 방법

1. 검체의 제조

본 실험에 사용한 乾薑(*Zingiberis rhizoma*)은 경희의료원 약제과에서 구입하여 정선하였다. 총량 1,000g의 乾薑을 1,500㎖의 증류수에 넣어 4시간 동안 가열추출하고, 여과한 여액을 Rotary evaporator로 동결 건조시켰다. 동결 건조된 약제 1차 추출물 1g 씩을 10㎖의 증류수로 용해시킨 후 95℃ 수조에서 2시간 동안 재차 가열 추출하였고, 이들 추출물을 원심분리용 시험관에 담아 14,000rpm에서 20분간 원심분리하여 상청액을 수거하였다. 수거된 상청액은 직경 0.2㎛의 필터에 통과시켜 여과 멸균하였으며, 사용할 때까지 -70℃에 보관하였다. 乾薑의 최종 수거율은 60%였다.

2. PTU 유발 갑상선 기능저하증 동물 모델의 제작

생후 2개월 된 200±20g의 Sparque-Dawley系 male rat(중앙실험동물, Korea)를 구입하여 12시간씩 낮과 밤이 교대되는 환경에서 40~70%의 습도를 유지하였다. 또한, Cage에서 1주일간 사육하여 적응기를 거쳤으며 먹이와 물은 자유롭게 먹도록 하였다. 그 후 갑상선 기능저하증 유발은 정상군을 제외한 모든 군에 실험기간인 4주 동안 지속적으로 6-Propyl, 2-thiouracil(PTU)(10g, sigma) 400㎎을 H_2O 40㎖에 녹여 rat 체중 200g 당 0.2㎖/day씩 경피 주사하여 갑상선 기능저하증을 유발시켰다.

3. 실험군 배정 및 연구 스케줄

본 연구의 실험은 Rat 7마리를 1群으로 하여 정상군(Normal group), 대조군(Control group), 乾薑 투여군(Z group) 및 Thyroxine 투여군(T4 group)으로 나누어 진행하였다. 정상군을 제외한 모든 군에서 4주간의 실험기간 동안 지속적으로 PTU 경피 주사를 통해 갑상선 기능저하증을 유발시켰다. 乾薑 투여군은 경피 주사 개시 2주 후부터 乾薑을 생리식염수에 현탁하여 500㎎/㎏(Z500 group), 1000㎎/㎏(Z1000 group), 1500㎎/㎏(Z1500 group)의 용량으로 Zonde를 이용하여 1일 1회 경구로 투여하였다. 대조군(Control group)은 PTU 경피 주사 개시 2주 후부터 실험군과 동량의 생리 식염수를 경구로 투여하였다. 양성 대조군(T4 group)은 PTU 경피 주사 개시 2주 후부터 Levothyroxine(1g, sigma)을 0.5N NaOH isotonic saline에 250㎎/500㎖의 농도로 희석하여 0.1㎖/g/day의 용량으로 2주간 복강 내 주사하였다. (Table I, Fig. 1)

Table I. Structure of Experiment[a]

	No. of animal	PTU	LT4	Treatment
Normal	7	none	none	No treatment
Control	7	2㎎/100g (s.c.)	none	Saline (p.o.)
Z500	7	2㎎/100g (s.c.)	none	500㎎/㎏ (p.o.)
Z1000	7	2㎎/100g (s.c.)	none	1000㎎/㎏ (p.o.)
Z1500	7	2㎎/100g (s.c.)	none	1500㎎/㎏ (p.o.)
T4	7	2㎎/100g (s.c.)	0.05㎎/100g (i.p)	Saline (p.o.)

[a]Each parenthesis represents the route of administration. s.c., subcutaneous injection; i.p., intraperitoneal; p.o., oral administration.

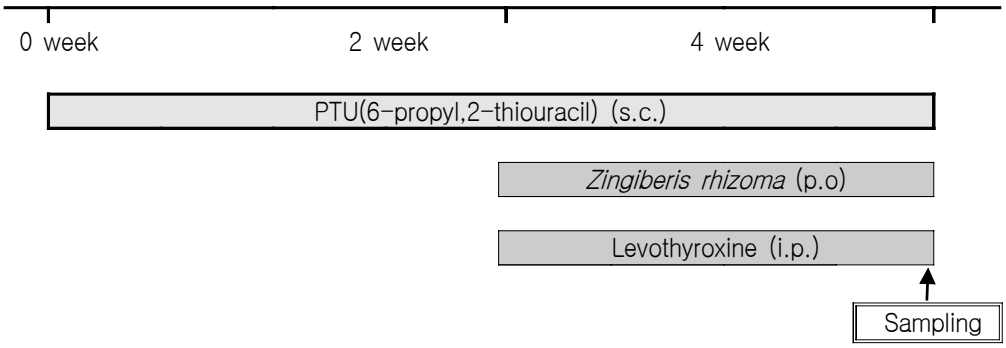

Fig. 1. The experimental schedule for this study

4. 체중 측정

체중 측정은 실험 개시일에 최초로 측정을 시행하고, 이후 매주 1회씩 실험 종료일 마지막 sampling 전까지 측정하였다. 체중 측정은 아침 사료 공급 전에 일괄적으로 시행했으며, 측정 시 rat의 움직임에 따른 체중 오차를 최소화하기 위해 플라스틱 bowl에 rat를 올려놓고 rat가 안정 상태에 이르러서 나타나는 체중을 기록하였다. 또한, 관측자에 따른 측정 오차를 최소화하기 위해 동일인에 의해 4주간 반복 측정하였다.

5. 생화학적 혈액 검사

실험 시작 4주 후 종료일에 Ether 마취한 Rat의 심장에서 10cc씩 채혈을 시행하였다. 채집된 혈액을 冷藏遠心分離機(Beckmann Co., U.S.A.)에서 3,000rpm으로 상층액을 分離한 후 乾薑이 심장 및 간 조직에 미치는 영향을 알아보기 위해 CPK(Creatine phosphokinase), LDH(Lactate dehydronase), AST(Aspartate transaminase), ALT(Alanine transaminase), ㅿ-GT(ㅿ-Glutamyl transpeptidase)의 level을 측정하였다. 그리고 신기능에 미치는 영향을 알아보기 위해 BUN(Blood Urea Nitrogen), Cr(Creatinine)을 조사하였으며, 지질 대사에 미치는 영향을 알아보기 위해 Total Cholesterol, Triglyceride를 측정하였다. 또한, glucose level에 대한 생화학적 분석을 시행하였다.

6. 혈청 중 T4와 TSH 측정

T4와 TSH level의 측정에는 Rodent T4 ELISA(Enzyme-linked Immunosorbent Assay) test kit(Endocrine technologies Inc., USA)와 Rodent TSH ELISA test kit(Endocrine technologies Inc., USA)를 사용하였다.

연구 종료시점인 4주 째에 마취한 rat의 심장을 천자하여 혈액을 채집한 후 원심 분리하여 상청액인 혈청을 얻어 분석 전까지 -40℃에서 보관하였다. T4 level의 측정은 antibody로 coating된 microtiter well에 각각 50㎕의 샘플과 standard T4 solution을 분주한 다음, T4 HRP-conjugate 100㎕, TBM color solution 100㎕와 2N HCl stop solution 100㎕를 각각 분주한 후 ELISA reader를 사용하여 450nm에서 흡광도를 계측하여 T4 level을 측정하였다.

TSH level의 측정은 antibody로 coating된 microtiter well에 각각 100 ㎕의 sample과 standard T4 solution을 분주한 다음, TSH enzyme conjugate 100㎕와 TBM color solution 100㎕, 2N HCl stop solution 50㎕를 각각 분주한 후 ELISA reader를 사용하여 450nm에서 흡광도를 계측하여 TSH level을 측정하였다.

7. 통계 분석

통계학적 비교분석은 GraphPad PRISM statistical package(ver 4.03, Graphpad software, Inc, USA)를 이용하였으며, 실험군과 대조군 간의 비교는 t-test, Non-parametric Test를 이용한 Mann-Whitney test를 이용하여 검증하였다. 각각의 값은 평균±표준편차(Mean±S.D.)로 표시하였으며, 신뢰구간(Confidence intervals)은 95%로 하여 양방 검정 유의도(Two-tailed p value)는 p값이 <0.05 수준일 때를 기준으로 하였다.

III. 결 과

1. 갑상선 기능저하증 동물 모델의 검증

200±20g의 Sparque-Dawley系 male rat 중 정상군을 제외한 모든 군에 PTU 400㎎을 H_2O 40㎖에 녹여 rat 100g 당 0.2㎖/day 씩 4주간 경피 주사하여 갑상선기능저하증을 유발시켰다. 4주 후 eter 마

취한 rat 심장에서 10cc씩 채혈한 후 이를 분석한 결과 정상군과 대조군에서 유의한 차이가 관찰되었다. T4의 경우 정상군에서는 97.91±56.26ng/㎖, 대조군에서는 2.69±0.95ng/㎖로 나타났으며, TSH의 경우 정상군에서는 0.99±0.32ng/㎖, 대조군에서는 53.51±8.35ng/㎖로 두 군 사이에 통계학적으로 유의성 있는 차이가 관찰되었다(P<0.05)(Table II). 따라서 본 실험에 사용된 동물모델은 PTU로 갑상선 기능저하증이 효과적으로 유발되었음을 확인할 수 있었다.

Table II. T4 and TSH of Each Experimental Group

Group	T4(ng/㎖)	TSH(ng/㎖)
Normal	97.91±56.26	0.99±0.32
Control	2.69±0.95#	53.51±8.35#

#Significantly different from normal group at P<0.05

2. 乾薑에 의한 체중의 변화

갑상선 기능저하증 동물 모델에서 乾薑이 체중에 미치는 영향을 알아보기 위해 실험 시작일부터 매주 1회씩 4주간에 걸쳐 총 5회 체중 측정을 시행하였다. 실험 시작 시점에 시행한 정상군, 대조군, 실험군 간의 체중 측정 결과 각 군들에서 통계학적으로 유의성 있는 차이는 나타나지 않았다.

실험 종료 시점에서 대조군과 乾薑 투여군의 몸무게 변화를 관찰한 결과 乾薑 투여군이 대조군에 비해 체중 증가가 적었지만 통계학적으로 유의성은 없었다. 한편, Thyroxine 투여군의 체중 변화는 통계학적으로 유의성 있게 증가하였다(P<0.01)(Table III).

Table III. Body Weight of Each Experimental Group

	0 Week(g)	1 Week(g)	2 Week(g)	3 Week(g)	4 Week(g)
Normal	226.5±6.14	238.3±12.82	248.0±13.59	294.8±15.20	321.3±21.67
Control	249.4±19.37	292.6±26.76	321.8±18.35	327.8±24.99	330.0±32.33
Z500	256.2±9.704	308.7±14.71	318.0±16.48	315.8±16.49	314.7±18.47
Z1000	226.6±25.35	276.8±13.59	305.8±12.52	304.8±15.55	295.0±15.94
Z1500	242.0±3.742	287.8±44.56	317.0±7.778	311.4±5.320	307.0±11.47
T4	240.6±11.65	300.9±16.64	318.3±10.77	337.1±14.25	376.6±17.77**

**Significantly different from normal group at P<0.01

3. 乾薑에 의한 심장 및 간기능의 변화

乾薑이 간기능 및 심기능에 미치는 영향을 알아보기 위해 혈중 CPK, LDH, AST, ALT, ℽGT level을 측정하였다. 연구 종료 후 CPK와 LDH의 경우 대조군과 乾薑 투여군, Thyroxine 투여군 사이에 통계학적으로 유의한 차이가 관찰되지 않았다. 또한 AST, ALT, ℽGT도 대조군과 실험군, Thyroxine 투여군 사이에 통계학적으로 유의한 차

이가 나타나지 않았다(Table IV).

Table IV. Biochemical Analysis of Creatine Phosphokinase, Lactate Dehydronase, Aspartate Transaminase, Alanine Transaminase, γ-Glutamyl Transpeptidase in Each Experimental Group.

Group	CPK(U/L)	LDH(U/L)	AST(U/L)	ALT(U/L)	γGT(U/L)
Normal	1289±544.4	2793±478.8	226.0±110.2	35.25±3.304	2.250±0.50
Control	937.8±545.1	2252±1449	147.2±57.03	31.60±4.506	1.600±0.5477
Z500	644±270.4	1386±693.3	115.8±22.64	35.17±3.601	1.667±0.5164
Z1000	567.3±321.5	1402±764.7	147.0±57.27	34.67±15.02	2.667±0.5774
Z1500	717.2±359.8	1484±647.1	119.8±19.64	34.00±6.442	1.200±0.4472
T4	841.1±324.8	1566±669.6	127.7±19.34	35.86±2.610	1.714±0.4880

4. 乾薑에 의한 신기능의 변화

갑상선 기능저하증 동물 모델에 투여한 乾薑이 신기능에 미치는 영향을 알아보기 위해 BUN, Cr level의 생화학 분석을 시행하였다. 대조군과 乾薑 투여군 사이에서 BUN, Cr level은 통계학적으로 유의성 있는 차이는 관찰되지 않았다. Thyroxine 투여군은 대조군에 비해 Cr 항목에서 통계학적으로 유의한 감소가 관찰되었다($P<0.05$)(Table V).

Table V. Biochemical Analysis of Blood Urea Nitrogen and Creatinine in Each Experimental Group.

Group	BUN(㎎/dℓ)	Cr (㎍/g)
Normal	18.33±5.17	0.625±0.073
Control	18.76±1.00	0.634±0.070
Zingiberis rhizoma 500	20.82±2.95	0.675±0.076
Zingiberis rhizoma 1000	20.02±4.73	0.693±0.118
Zingiberis rhizoma 1500	19.66±3.52	0.634±0.032
T4	19.33±2.73	0.526±0.053*

*Significantly different from control group at $P<0.05$

5. 乾薑에 의한 혈당의 변화

乾薑이 갑상선 기능저하증 동물 모델의 Glucose level에 미치는 영향을 알아보았다. 대조군에서는 140.4±29.58㎎/dℓ, 정상군은 111.3±67.65㎎/dℓ으로 통계학적인 유의성은 관찰되지 않았다.

또한, 乾薑 투여군과 Thyroxine 투여군에서는 정상군에 비해 glucose level이 상승하는 경향성이 관찰되었으나, 통계학적인 유의성은 없었다(Table

VI).

Table VI. Biochemical Analysis of Glucose in Each Experimental Group.

Group	Glucose(㎎/dℓ)
Normal	111.3±67.65
Control	140.4±29.58
Zingiberis rhizoma 500	150.0±6.229
Zingiberis rhizoma 1000	133.5±30.16
Zingiberis rhizoma 1500	155.8±10.08
T4	173.9±32.44

6. 乾薑에 의한 지질대사의 변화

乾薑이 갑상선 기능저하증 동물 모델의 지질 대사에 미치는 영향을 알아보기 위해 Total cholesterol, Triglyceride level을 생화학 분석하였다. PTU 투여로 갑상선 기능저하증이 유발된 대조군에서의 Triglyceride level은 45.00±20.16㎎/dℓ로 정상군의 125.5±51.16㎎/dℓ에 비해 통계학적으로 유의한 감소가 관찰되었다(P<0.05).

반면 대조군과 乾薑 투여군에서는 total cholesterol, triglyceride level의 통계학적으로 유의성 있는 차이는 관찰되지 않았다. Triglyceride level에서 Thyroxine 투여군은 123.7±15.20㎎/dℓ로 대조군의 45.0±20.17㎎/dℓ에 비해 통계학적으로 유의한 증가가 나타났다(P<0.01)(Table VII).

Table VII. Biochemical Analysis of Total Cholesterol and Triglyceride in Each Experimental Group.

Group	Total cholesterol(㎎/dℓ)	Triglyceride(㎎/dℓ)
Normal	75.75±6.185	125.5±51.16
Control	90.60±12.44	45.00±20.16$^{\#}$
Zingiberis rhizoma 500	95.67±15.64	51.33±20.33
Zingiberis rhizoma 1000	72.67±21.26	45.17±15.29
Zingiberis rhizoma 1500	98.00±8.093	37.80±9.12
T4	83.00±6.683	123.7±15.20**

**Significantly different from control group at P<0.01
$^{\#}$Significantly different from normal group at P<0.05

7. 乾薑에 의한 T4와 TSH의 변화

혈중 T4 level을 측정한 결과 대조군에서는 2.69±0.95ng/㎖로 정상군의 97.91±11.25ng에 비해 통계학적으로 유의성 있게 감소하였다(P<0.05). 乾薑 500㎎ 투여군에서는 14.72±32.41ng/㎖로 증가했지만 통계학적인 유의성이 관찰되지 않았고, 乾薑 1,000㎎ 투여군에서는 129.2±24.87ng/㎖(P<0.01), 乾薑 1,500㎎ 투여군에서는 137.3±39.22ng/㎖(P<0.01)로 두 군 모두 대조군에 비해 통계학적으로 유의한 증가가 관찰되었다. Thyroxine 투여군은 594.3±242.1ng/㎖로 대조군에 비해 통계학적으로 유의성 있는 증가를 보였다(P<0.01).

혈중 TSH level을 측정한 결과 대조군에서는 53.51±8.35ng/㎖로 정상군의 0.99±0.32ng/㎖에 비해 통계학적으로 유의성 있게 감소하였다(P<0.05). 乾薑 500㎎ 투여군에서는 43.83±17.39ng/㎖로 감소가 나타났으며, 乾薑 1,000㎎ 투여군에서는 56.27±28.20ng/㎖, 乾薑 1,500㎎ 투여군에서는 66.74±17.14ng/㎖로 TSH level 증가가 나타났지만, 세 군 모두 대조군에 비해 통계학적으로 유의성 있는 차이는 관찰되지 않았다. Thyroxine 투여군은 3.85±2.16ng/㎖로 대조군에 비해 통계학적으로 유의성 있는 감소가 관찰되었다(P<0.01)(Fig. 2).

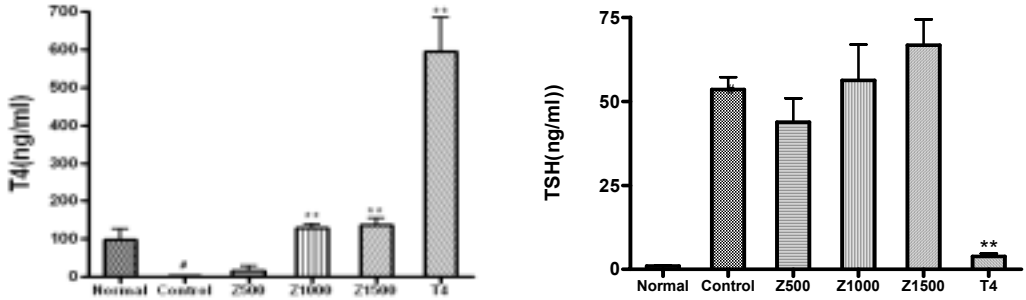

Fig 2. The result of T4 and TSH in each experimental group. Each column represents the mean±S.D. **Significantly different from the control group at P<0.01 #Significantly different from normal group at P<0.05

Ⅳ. 고 찰

乾薑(*Zingiberis rhizoma*)은 生薑科(*Gingiberaceae*) 식물인 生薑(*Zingiberis officinale*)의 根莖을 건조한 것으로[9,10,11], 東醫寶鑑에서는 溫中逐寒, 回陽通脈의 대표적인 약재로 제시되고 있으며, 傷寒의 裏虛寒 상태인 太陰病·少陰病을 치료하는 기본 방제인 理中湯과 四逆湯 및 通脈四逆湯에도 공통적으로 응용되는 약제이다[2,10,12]. 또한 本草求眞에서는 味가 辛하며 大熱 無毒하여 溫中散寒, 回陽하고[13], 本草問答에서는 散寒, 溫土中之陽, 補脾火하며[14], 本經疏證에서는 回陽逐陰, 溫中의 약물로 언급된다[15].

乾薑의 성분으로는 정유인 zingiberol, zingiberene, phellandrene, camphene, citral과 辛辣味 성분인 gingerol, shogaol, zingerone, wingiberone 등을 함유하고, 또한 asparagin, glutamic acid, aspartic acid, serin 등도 함유하고 있어 소화 촉진과 위점막 보호 효과를 갖는다. 실험적으로 개에게 生薑 煎劑를 관장시켜 위액과 유리산의 분비 및 lipase의 작용이 증가되었다는 보고가 있으며, 장관운동에 대한 작용으로 장에서의 장력 및 리듬성, 연동운동을 증가시키는 것으로 알려져 있다[10,16,17]. 뿐만 아니라 지질대사에 관여하여 중성지방과 콜레스테롤의 혈중 농도를 떨어뜨리고 심혈관계의 죽상경화를 억제하는 것으로 밝혀져 갑상선 기능저하증 치료에 효과적인 활용할 수 있는 약물이다[17,18].

실험에 사용된 PTU는 Thionamide 제제에 속하는 약물로 갑상선 호르몬의 유기결합 과정에서 갑상선과산화효소를 억제하고 요오드가 티로글로불린의 티로실기에서 유기화 되는 과정을 억제하여 갑상선 호르몬 생성을 감소시켜 항갑상선 기능을 달성한다. 따라서 갑상선 기능저하증의 유발은 매

일 2㎎/100g의 PTU를 경피 주사하는 방법을 사용하였다. 또한 갑상선 기능저하증 치료에 사용되는 Levothyroxine과 乾薑의 효과를 상호 비교하기 위해 갑상선 기능저하증을 유발시킨 한 군에는 매일 Levothyroxine 0.05㎎/100g을 2주간 복막 주사하였다. 이상의 예비과정을 통해 실험군과 대조군 간에 통계학적으로 유의한 TSH와 T4 level 차이가 관찰되어 본 실험에 사용된 동물 모델에서 갑상선 기능저하증이 효과적으로 유발되었음을 알 수 있었다.

갑상선 기능저하증에서는 호르몬 분비의 감소에 따라 대사 저하와 이에 따른 체중 증가를 특징으로 한다[1-4]. 乾薑 투여군에서는 대조군에 비해 체중 증가의 폭이 감소되는 긍정적 효과가 관찰되었으나 통계학적 유의성은 없었다. Thyroxine 투여군에서는 대조군에 비해 통계학적으로 유의하게 체중 증가가 관찰되었는데 이는 갑상선 호르몬 대체요법에 의해 혈중 갑상선 호르몬이 증가되고 이에 따라 식욕 증가와 대사 항진이 동반되었으나 식욕 증가가 대사 항진보다 우위에 있어, 결과적으로 체중 증가 나타난 것으로 생각된다. 이는 일부 갑상선 기능저하증 환자의 치료에서 나타나는 체중 증가와 같은 맥락으로 해석될 수 있다[3].

CPK, LDH 임상에서 AST와 더불어 심장 질환에 관한 선별·예측 검사로 널리 활용되고 있다. 본 실험에서 CPK와 LDH의 경우는 대조군과 정상군 간에 통계학적으로 유의성 있는 차이가 나타나지 않았으며, 대조군과 실험군의 비교에서도 乾薑 투여군에서 CPK와 LDH level이 감소하는 경향성을 보였지만 통계학적인 유의성은 관찰되지 않았다.

갑상선 기능저하증에서는 자가면역성 간질환인 만성 활동성 간염, 원발성 담도성 간경변 등이 동반되며, 이로 인해 간기능 장애가 나타날 수 있다. 본 실험에서 AST, ALT,γGT는 실험군과 대조군 간에 통계학적으로 유의성 있는 변화가 나타나지 않았다. 따라서 갑상선 기능저하증 치료에 있어서 乾薑이 심혈관계 및 간기능에 무해함을 알 수 있었으며, 본 결과는 기존의 사람을 대상으로 한 실험 논문에서 지시된 乾薑 투여가 생체에 무독하다는 보고와 일치하고 있다.[19]

갑상선 기능저하증에서는 전신의 혈관 저항이 증가하므로 신장에서 혈관저항이 증가하여 유효신혈장유량과 사구체 여과율이 정상인보다 약 1/3 정도 감소하는 특징이 있지만 대체로 혈청 Creatinine이나 BUN의 증가는 관찰되지 않는다[3]. 본 실험 연구에서는 정상군과 대조군 간에 통계학적으로 유의성 있는 BUN, Cr의 변화는 관찰되지 않았으며, 실험군과 대조군 간에도 통계학적으로 유의성 있는 BUN, Cr의 변화가 관찰되지 않았다.

또한 Glucose level도 양 군에서 통계적으로 유의한 변화는 관찰되지 않았으며, 실험군과 대조군 사이에서도 glucose level의 통계적으로 유의한 변화는 관찰되지 않았다.

갑상선 호르몬은 cholesterol을 담즙산으로 이화과정을 촉진하면서 cholesterol의 생합성도 대부분 이화하는 방향으로 작용하기에 갑상선 기능저하증에서는 혈중 cholesterol의 증가가 나타난다[1-3]. 본 연구에서 Total cholesterol은 정상군과 대조군 사이에 통계적으로 의미 있는 변화가 관찰되지 않았으며, 乾薑 투여군과 대조군 사이에서도 통계학적으로 유의한 차이가 관찰되지 않았다.

갑상선 기능저하증에서 지방질의 생성 및 분해가 감소하되 분해 과정이 생성 과정에 비해 더욱 감소되므로, LDH cholesterol과 Triglyceride가 상승하는 경향이 있다[3,4]. 본 연구에서는 대조군이 정상군에 비해 Triglyceride가 더 낮게 관찰되었다. 乾薑 투여군과 대조군 사이에서는 통계학적으로 유의한 차이가 관찰되지 않았지만, Thyroxine 투여군은 대조군에 비해 통계학적으로 유의한 Triglyceride의 증가가 나타났다. 이는 Thyroxine 투여에 따른 치료 과정에서 생기는 일반적인 결과와 상반된다. 이러한 결과는 본 실험에서 최종적으로 나타난 Thyroxine 투여군의 체중 증가와 연관

시켜 해석할 수 있다. 즉, Thyroxine 투여로 혈중 갑상선 호르몬이 상승함에 따라 갑상선 기능저하증 상태의 개선이 나타나고 이에 따른 식욕 증가가 이화과정을 능가하여 통계학적으로 유의성 있는 체중 증가와 더불어 Triglyceride의 상승을 초래한 것으로 해석할 수 있다.

갑상선기능검사에서 乾薑 500㎎ 투여군은 대조군에 비해 T4가 증가하는 양상이 나타났지만 통계학적인 유의성은 없었다. 한편 乾薑 1,000㎎과 乾薑 1,500㎎ 투여군에서는 통계학적으로 유의한 T4의 증가가 관찰되었다. 주목할만한 점은 모든 실험군에서 乾薑의 투여 농도에 비례하여 T4의 상승이 나타났다는 것이다. 이는 乾薑 투여가 용량 의존적으로 갑상선 호르몬의 분비능 개선 및 합성을 증가하는 작용이 있음을 제시한다. 기존의 논문에서도 乾薑이 위액과 유리산의 분비 증가 및 lipase의 작용 증가에 따라 소화를 촉진시키고 장관 운동을 증가시킨다는 보고[17,18]와 지질대사에 관여하여 중성지방과 콜레스테롤의 혈중 농도를 떨어뜨려 심혈관계의 죽상경화를 억제한다는 보고[18,20]가 있는데, 결국 이러한 작용들은 모두 乾薑 투여에 따른 T4 농도 증가와 관련해서 해석할 수 있다.

TSH의 경우 모든 실험군에서 대조군에 비해 통계학적으로 유의한 변화는 관찰되지 않았다. 이는 일반적으로 Levothyroxine의 체내 약효 반감기는 7일이고 Levothyroxine 투여에 따른 순환 혈청 내 TSH가 안정화될 때까지는 적어도 6주 이상이 걸리므로[1,20], 2주 간의 乾薑 투여로는 TSH 역가의 안정화까지 시간적으로 부족하기 때문에 나타난 결과로 해석할 수 있다. 뿐만 아니라 TSH는 생리적 상황에 따라 변화의 폭이 크기 때문에 갑상선 호르몬보다 TSH 변화가 갑상선 기능 향상을 반영하기 힘들다는 특성이 있어[1,5,21], 이상과 같은 결과가 나타난 것으로 유추된다.

이상의 연구 결과를 바탕으로 乾薑은 갑상선 기능저하증 동물 모델의 갑상선 호르몬 분비 개선 효과가 증명되었으며, 또한 혈당 및 지질대사에 대한 영향 및 肝腎 독성과 心血管系 독성이 관찰되지 않았기에 갑상선 기능저하증 치료에 그 안전성을 검증할 수 있었다. 따라서 乾薑은 갑상선 기능저하증 치료 약제로 더욱 적극적으로 사용될 수 있을 것으로 사료되며, 향후에는 6주 이상의 장기간 연구를 통해 乾薑이 thyroid function test (TFT)에 미치는 영향 및 갑상선 세포에 대한 작용과 이와 관련된 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

참고 문헌

1. P. Reed Larsen, Henry M. Kronenburg, Shlomo Melmed, Kenneth S. Polosky. Williams textbook of endocrinology. 10th edition. Saunders; 2003, pp.423-449.
2. 안세영. 갑상선클리닉. 서울: 성보사; 2004, pp.203-215, 241-248.
3. 민헌기, 최영길, 고창순, 허갑범, 이태희, 이홍규. 내분비학. 서울: 고려의학; 1999, pp.299-310.
4. 해리슨내과학 편찬위원회. 해리슨내과학 13th. 서울: 정담; 1997, pp.2099-2101.
5. Mandel SJ, Brent GA, Larsen PR. Levothyroxine therapy in patients with thyroid disease. Ahmm Intern Med 1993;119:492-502.
6. 김순일, 변상혁, 강기훈, 이병철, 안영민, 두호경, 안세영. 갑상선 기능저하증 환자에 대한 安全理中湯의 임상적 효능. 대한한방내과학회지 추계학술대회 논문집. 2004;65-72.
7. 강기훈, 김순일, 이상헌, 김영석, 이병철, 안영민, 두호경, 안세영. 安全理中湯 투여로 완치된 하시모토 갑상선염 환자 1례. 대한한방내과학회지 추계학술대회 논문집. 2005;103-110.

8. 朴憲在. 傷寒論槪論. 서울: 약업신문사; 1976, pp.185-216.
9. 全國韓醫科大學本草學敎授共編. 本草學. 서울: 永林社; 1991, pp.334, 335.
10. 김호철. 한약약리학. 서울: 집문당; 2001, pp.250-252.
11. 한종현, 김기영. 한방약리학. 서울: 의성당; 2004, pp.283-287.
12. 許浚. 東醫寶鑑. 서울: 법인문화사; 1999, p.1896.
13. 황궁수. 本草求眞. 인민위생출판사; 1997, p.115.
14. 윤창열, 이남구, 김선호 譯. 당종해 著. 本草問答. 대전: 주민출판사; 2001, p.76, pp.232-233, 301-302.
15. 임진석 譯. 추주 著. 本經疏證. 아티전. 1997, pp.213-225.
16. 유기원, 박동원 등. 황연(黃連) 및 건강(乾薑)이 위액분비 장관운동 심장박동에 미치는 영향에 관한 연구. 대한한방내과학회지. 1986;3(1):23-32
17. Chrubasik S, Pittler MH, Roufogalis BD. Zingiberis rhizoma: a comprehensive review on the ginger effect and efficacy profiles. Phytomedicine 2005 Sep;12(9):684-701.
18. Han LK, Gong XJ, Kawano S, Saito M, Kimura Y, Okuda H. Antiobesity actions of Zingiber officinale Roscoe. Yakugaku Zasshi 2005 Feb;125(2):213-7.
19. Clinical toxicology study of an herbal medicinal extract of Paullinia cupana, Trichilia catigua, Ptychopetalum olacoides and Zingiber officinale(Catuama) in healthy volunteers. Phytother Res. 2005 Jan;19(1):54-57.
20. Roti E, Minelli R, Gardini E, Braverman LE : The use and misuse of thyroid hormone. Endocr Rev 1993;14(4);401-424.
21. Roberts CG, Ladenson PW. Hypothyroidism. Lancet 2004 Mar 6;363(9411):793-803.