

附子가 6-propyl-2-thiouracil(PTU)로 유발된 rat의 갑상선 기능저하증에 미치는 영향

이상헌, 이병철, 안영민, 두호경, 안세영
경희대학교 한의과대학 신계내과학교실

The Effects of *Aconiti Radix* on Thyroid Function in Hypothyroidism Rat Model Induced by 6-propyl-2-thiouracil(PTU).

Sang-hun Lee, Byung-cheol Lee, Young-min Ahn, Ho-kyung Doo, Se-young Ahn
Dept. of Internal medicine, College of Oriental Medicine, Kyung Hee University, Seoul, Korea.

ABSTRACT

Objective : Although hypothyroidism is a common disease in the endocrinology system, it is reported that there are a lot of difficulties in treating it effectively. *Aconiti Radix* traditionally has been used in treatment of coldness, fatigue, and bradycardia. In this study, we investigated the therapeutic effects of *Aconiti Radix* on hypothyroidism rat model induced by 6-propyl-2-thiouracil (PTU).

Methods : Two-month-old rats were used with administration of PTU which induced hypothyroidism in the rats. After 2 weeks, *Aconiti Radix* and thyroxine were administered, respectively. The body weights were measured every week. After 4 weeks, the blood samples of all rats were taken from their hearts. They were analyzed biochemically and T₄ (thyroid hormone) & TSH (thyroid stimulating hormone) was measured by ELISA kits.

Results : In comparison with normals, controls showed hypothyroidism with significantly low T₄ and high TSH the statistics. In *Aconiti Radix* administration groups significantly increased T₄ was observed in the statistics and its effects were dose-dependent. There was no difference statistically in TSH of *Aconiti Radix* treatment groups from controls, nor were statistical differences observed significantly in biochemical labs and weight of each group.

Conclusions : These findings suggest that *Aconiti Radix* protects thyroid cells and makes thyroid cells produce thyroid hormones. It is also very safe in the view of liver, kidney function, and other metabolism. It may be a useful agent for treating hypothyroidism.

Key words : *Aconiti Radix*, 6-propyl-2-thiouracil(PTU), Hypothyroidism.

1. 서론

갑상선 기능저하증은 갑상선호르몬의 결핍으로

- 교신저자: 안세영 서울특별시 동대문구 회기동 1
경희의료원 부속한방병원 한방 6내과
TEL: 02-958-9153 FAX: 02-958-9158
E-mail: ajhj@unitel.co.kr
- 본 연구는 2006학년도 경희대학교 교비 연구지원과제 연구비에 의해 수행되었음.

인한 전신 대사저하를 특징으로 하는 임상증후군으로, 일반적으로 육체적·정신적 활동성 저하를 말할 수 있지만 증상이 없는 경우도 있다. 대표적 증상으로 피로, 체중증가, 한불내성, 변비, 피부건조, 월경불순 등이며 이 외에 식욕감소, 우울, 관절통, 근육통, 기억력 감소, 시력 감퇴, 거친 목소리 등 매우 다양하다. 임상증상이 뚜렷한 갑상선 기능저하증의 유병율은 0.1~2% 정도이지만, TSH만

증가한 무증상성 갑상선 기능저하증의 유병률은 5~10% 정도로 추정된다^{1,2}.

치료목표는 이러한 임상 증상의 진행을 막고, 정상 수준의 TSH, free T₄의 양을 유지시켜 대사과정이 정상적으로 진행될 수 있도록 하는 것이다. 현재 서양의학에서는 일정양의 levothyroxine을 매일 복용하여 갑상선호르몬을 보충하는 치료법을 사용한다¹⁻³. 하지만 이는 손상된 갑상선을 재생시키는 치료가 아니므로 대부분의 환자는 levothyroxine을 평생 복용해야 하며, 일부 환자에서는 호르몬 보충요법으로 갑상선호르몬 농도가 정상임에도 불구하고 갑상선 기능저하 증상이 지속되기도 한다^{3,4}. 또한 과량의 levothyroxine 부작용으로 골다공증, 심근 비후, 수축력 증가 및 심방세동의 증가 등이 보고되고 있다⁴⁻⁶.

韓醫學의으로 갑상선 기능저하증은 濕痰, 浮腫, 虛勞, 行遲, 語遲, 結陽證 등의 범주에 속하는 것으로 보고, 病證에 따라 溫補腎陽, 補益心陽, 溫補脾胃, 補氣補血 등 다양한 治法이 치료에 응용되고 있다^{7,8}. 그러나 전신적 대사저하를 특징으로 하는 갑상선 기능저하증은 ‘脈微細, 但欲寐’의 傷寒 少陰病 提綱에 가장 잘 부합된다. 傷寒 少陰病에 인용된 처방에는 麻黃附子細辛湯·麻黃附子甘草湯·附子湯·眞武湯·四逆湯·通脈四逆湯·白通湯 등이 있는데, 이들 처방에 공통으로 들어간 藥材가 附子이다⁹. 附子は 辛熱燥烈하고 走而不守하며 純陽의 性質을 가지고 있어, 上部에서는 心陽을 도와 通脈하고 中部에서는 脾陽을 溫하게 하여 健運시키고 下部에서는 腎陽을 補하여 益火하고 外部로는 衛陽을 固하여 祛寒하므로 溫裏, 扶陽, 祛寒의 要藥이 된다¹⁰. 따라서 附子は 갑상선 기능저하증의 韓醫學의 치료에 우선적으로 선택될 수 있는 藥材이다.

최근까지 갑상선 기능저하증에 대하여 다수의 복합처방¹¹과 藥鍼^{12,13}이 미치는 영향에 대한 연구 결과가 많이 발표되었지만, 대부분 복합처방이 갑상선 기능저하증에 미치는 효과에 대한 것이어서 단일 藥材의 효과를 검증한 연구는 부족한 실정이

다. 이에 저자는 임상에서 갑상선기능저하증 치료에 활용되고 있는 附子の 구체적인 효능과 안전성을 입증하기 위해, PTU 투여로 유발된 갑상선 기능저하증 모델 rat를 이용하여 갑상선 관련 호르몬 및 생화학적 지표를 관찰해 보고자 하였다.

II. 재료 및 방법

1. 검체의 제조

본 실험에 사용한 附子(*Aconiti Radix*)는 경희의료원 약제과에서 구입하여 정선하였다. 총량 1,000g의 附子를 1,500ml의 증류수에 넣어 4시간 동안 가열추출하고 여과한 여액을 Rotary evaporator로 감압 농축한 후 동결건조기(Model FD-1, 東京理化學株式會社, Japan)로 건조시켰다.

동결 건조된 약제 1차 추출물 1g씩을 10ml의 증류수로 용해시킨 후 95°C 수조에서 2시간 동안 재차 가열 추출하였고, 이들 추출물을 원심분리용 시험관에 담아 14,000rpm에서 20분간 원심 분리하여 上清液을 수거하였다. 이 上清液을 직경 0.2 μ m의 필터에 통과시켜 여과 멸균하였으며, 사용할 때까지 -70°C에 보관하였다. 附子の 최종 수거율은 11.3%였다.

2. PTU 유발 갑상선 기능저하증 동물 모델의 제작

생후 2개월 된 200 \pm 20g의 Sprague-Dawley系 male rat(중앙실험동물, Korea)를 구입하여 12시간씩 낮과 밤이 교대되는 환경으로 40~70%의 습도를 유지하며 cage에서 1주일간 사육하여 적응기를 거쳤으며, 먹이와 물은 자유롭게 먹도록 하였다.

그 후 갑상선 기능저하증 유발은 정상군을 제외한 모든 동물군에 PTU(water supplement(Ca# P3755, 10g, sigma)) 400mg을 H₂O 40ml에 녹여 rat 체중 100g당 0.2ml/day씩 4주간 경피주사하여 갑상선 기능저하증을 유발시켰다.

3. 실험군 배정 및 연구 스케줄

실험군은 SD male rat 7마리씩 정상군(Normal group), 대조군(Control group), 附子 500mg/kg 투여군(A500 group), 附子 1,000mg/kg 투여군(A1000 group), 附子 1,500mg/kg 투여군(A1500 group) 및 양성대조군으로 Thyroxine 투여군(T4 group)으로 나누어 진행하였다. 정상군(Normal group)을 제외한 나머지 군들은 PTU를 총 4주간 경피주사하여 갑상선기능저하증을 유발시켰다. 附子 투여군은 경피주사 개시 2주 후부터 附子를 생리식염수에 현탁하여 500mg/kg(A500 group), 1,000mg/kg(A1000

group), 1,500mg/kg(A1500 group)의 용량으로 Zonde를 이용하여 1日 1回 2주간 경구로 투여하였다. 대조군(Control group)은 PTU 경피주사 개시 2주 후부터 실험군과 동량의 생리식염수를 경구로 투여하였다. 양성 대조군(T4 group)은 PTU 경피주사 개시 2주 후부터 levothyroxine(CA# T2376, 1g, sigma)을 0.5N NaOH isotonic saline에 250mg/500ml의 농도로 희석하여 rat 체중 100g당 0.1ml/day의 용량으로 2주간 복강내 주사하였다(Table 1, Fig. 1).

Table 1. Structure of the Experiment^a

Group	No. of Rat	PTU	Levothyroxine	Treatment
Normal	7	none	none	No-treatment
Control	7	2mg/100g(s.c.)	none	Saline(p.o.)
A500	7	2mg/100g(s.c.)	none	<i>Aconiti Radix</i> 500mg/kg(p.o.)
A1000	7	2mg/100g(s.c.)	none	<i>Aconiti Radix</i> 1000mg/kg(p.o.)
A1500	7	2mg/100g(s.c.)	none	<i>Aconiti Radix</i> 1500mg/kg(p.o.)
T4	7	2mg/100g(s.c.)	0.05mg/100g(i.p.)	Saline(p.o.)

^aEach parenthesis represents the route of administration. s.c.,subcutaneous injection; i.p.,intraperitoneal; p.o.,oral administration; A500, *Aconiti Radix* 500mg/kg; A1000, *Aconiti Radix* 1000mg/kg; A1500, *Aconiti Radix* 1500mg/kg; T4, Thyroxine.

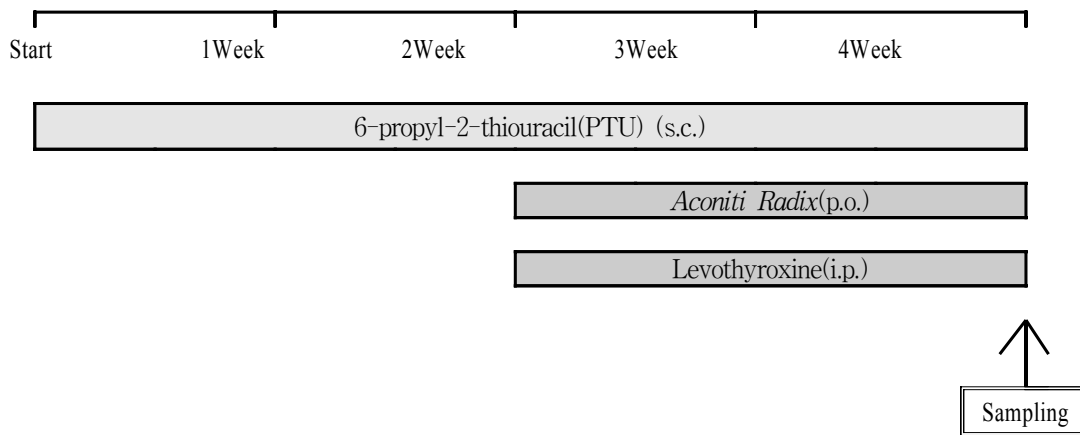


Fig. 1. The Experimental Schedule for This Study

4. 체중측정

체중측정은 실험 개시일에 최초 측정을 하였고, 이후 매주 1회씩과 실험종료일 마지막 sampling하기 전에 측정하였다. 체중측정은 아침 사료 공급

전에 일괄적으로 전자저울(CAS 2.5D, Korea)을 이용하여 시행하였으며, 측정시 rat의 움직임에 따른 체중 오차를 최소화하기 위해 플라스틱 bowl에 rat을 올려놓고, rat가 안정 상태에 이르러 나타나

는 체중을 기록하였다.

5. 생화학적 혈액검사

실험 마지막 날 rat의 심장에서 10cc씩 채혈을 시행하여 3,000rpm에서 20분간 원심분리한 다음 上清液을 얻어 -40°C에 보관한 후 aspartate transaminase(AST), alanine transaminase(ALT), γ -glutamyl transferase(γ -GTP), lactate dehydrogenase (LDH), creatine phosphokinase (CPK), blood urea nitrogen(BUN), creatinine, glucose, total cholesterol, triglyceride 등의 생화학 분석을 시행하였다.

6. 혈청 중 T₄와 TSH 측정

혈청 중 T₄와 TSH 측정은 각각 Rodent T₄ ELISA(Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) test kit(Endocrine technologies Inc., USA)와 Rodent TSH ELISA test kit(Endocrine technologies Inc.)를 사용하였다. 실험 마지막 날 채혈하여 3,000rpm에서 20분간 원심분리한 후 上清液을 얻어 -40°C에 보관하였다.

T₄의 측정은 T₄-antibody로 코팅된 microtiter wells에 준비된 샘플 50 μ l씩과 standard T₄ solution을 분주한 다음 100 μ l T₄ HRP-conjugate, 100 μ l TBM color solution, 50 μ l 2N HCl stop solution을 각각 분주한 후 ELISA reader를 사용하여 450nm에서 각각의 흡광도를 측정하여 T₄를 측정하였다. TSH 측정 역시 유사한 방법으로 TSH-antibody로

코팅된 microtiter wells에 준비된 샘플 100 μ l씩과 standard TSH solution을 분주한 다음 100 μ l TSH enzyme conjugate, 100 μ l TBM color solution, 50 μ l 2N HCl stop solution을 각각 분주한 후 ELISA reader를 사용하여 450nm에서 각각의 흡광도를 측정하여 TSH를 측정하였다.

7. 통계 분석

통계학적 비교분석은 Graphpad PRISM statistical package(ver 4.03, Graphpad software inc, San Diego, USA)를 이용하였는데, 각 군 간의 비교는 Mann-Whitney U test를 사용하여 검증하였다. 각각의 수치는 평균 \pm 표준편차(mean \pm S.D)로 표시했으며 양방 검정 유의도(two-tailed p value)는 p값이 <0.05 수준일 때를 기준으로 하였다.

III. 결과

1. 附子에 의한 체중의 변화

4주간의 PTU의 경피주사, 2주간의 附子 경구투여 및 thyroxine 복강 내 주사가 체중에 미치는 영향을 관찰하였다. 연구 종료 후 체중은 정상군과 대조군에서는 통계학적 유의성이 관찰되지 않았고, 대조군과 각 附子 투여군 간에는 附子 투여군에서 체중증가가 적었지만, 통계학적 유의성은 관찰되지 않았다. 한편, thyroxine 투여군의 체중변화는 136.0 \pm 12.58g으로 대조군 80.6 \pm 43.56g에 비해 통계학적으로 유의성 있게 증가하였다(p<0.01)(Table 2).

Table 2. Body Weight of Each Experimental Group^a

	Start(g)	1 Week(g)	2 Week(g)	3 Week(g)	4 Week(g)
Normal	226.5 \pm 6.14	238.3 \pm 12.82	248.0 \pm 13.59	294.8 \pm 15.20	321.3 \pm 21.67
Control	249.4 \pm 19.37	292.6 \pm 26.76	321.8 \pm 18.35	327.8 \pm 24.99	330.0 \pm 32.33
A500	234.3 \pm 6.03	294.3 \pm 8.14	302.3 \pm 5.13	289.0 \pm 15.52	270.7 \pm 42.44
A1000	255.9 \pm 7.63	287.9 \pm 24.08	307.6 \pm 12.19	302.6 \pm 17.40	290.3 \pm 33.33
A1500	247.5 \pm 0.47	298.8 \pm 19.64	309.0 \pm 21.26	302.5 \pm 22.16	284.8 \pm 11.95
T4	240.6 \pm 11.65	300.9 \pm 16.64	318.3 \pm 10.77	337.1 \pm 14.25	376.6 \pm 17.77

^aA500, *Aconiti Radix* 500mg/kg; A1000, *Aconiti Radix* 1000mg/kg; A1500, *Aconiti Radix* 1500mg/kg; T4, Thyroxine.

2. 附子에 의한 심장 및 간기능의 변화

4주간의 PTU 경피주사, 2주간의 附子 경구투여 및 thyroxine 복강 내 주사가 심장 및 간기능에 미치는 영향을 알아보기 위해 시행한 혈액의 생화학적 분석 결과, 연구 종료 시점에서 정상군과 대조군간 전 항목에서 통계학적으로 유의성 있는 차이가 관찰되지 않았다.

대조군과 附子 투여군 간 ALT항목에서 附子 500mg 투여군은 100.0±102.27IU/L으로 대조군의 31.6±4.51IU/L에 비해 통계학적 유의성 있게 높았다(p<0.05) (Table 3, Fig. 4). 이외의 CPK, LDH, AST, γ -GTP는 모든 군에서 통계학적 유의한 차이가 관찰되지 않았다(Table 3).

Table 3. Biochemical Analysis of Creatine Phosphokinase(CPK), Lactate Dehydrogenase(LDH), Aspartate Transaminase(AST), Alanine Transaminase(ALT), and γ -Glutamyl Transferase(γ -GTP) in Each Experimental Group^a

	CPK(U/l)	LDH(U/l)	AST(U/l)	ALT(U/l)	γ -GTP(U/l)
Normal	1289.0±544.41	2792.5±478.77	226.0±110.25	35.3±3.30	2.3±0.50
Control	937.8±545.09	2252.0±1449.13	147.2±57.03	31.6±4.51	1.6±0.55
A500	397.7±175.82	731.3±475.41	137.0±57.86	100.0±102.27*	2.0±1.00
A1000	446.6±368.52	944.0±881.13	111.7±55.30	46.4±26.35	1.7±0.76
A1500	720.3±329.90	1661.8±460.59	155.8±82.04	39.0±20.77	3.0±1.41
T4	841.1±324.77	1566.1±669.61	127.7±19.34	35.9±2.61	1.7±0.49

^aA500, *Aconiti Radix* 500mg/kg; A1000, *Aconiti Radix* 1000mg/kg; A1500, *Aconiti Radix* 1500mg/kg; T4, Thyroxine.

*Significantly different from the control group at p<0.05

3. 附子에 의한 신기능의 변화

4주간의 PTU 경피주사, 2주간의 附子 경구투여 및 Thyroxine 복강 내 주사가 신기능에 미치는 영향을 알아보기 위해 시행한 혈액의 생화학적 분석 결과, 연구종료 시점에서 정상군과 대조군의 비교 결과 통계학적으로 유의성 있는 차이가 관찰되지 않았다.

대조군과 附子 투여군 간 비교결과 BUN 항목에서 附子 500mg 투여군은 22.3±1.00mg/dl로 대조군의 18.8±1.00mg/dl에 비해 통계학적 유의성 있게 상승하였다(p<0.05). creatinine 항목에서는 thyroxine 투여군은 0.5±0.05mg/dl로 대조군의 0.6±0.07mg/dl에 비해 통계학적 유의성 있는 감소를 보였다(p<0.05)(Table 4).

Table 5. Biochemical Analysis of Blood Urea Nitrogen(BUN) and Creatinine(Cr) in Each Experimental Group^a

	BUN(mg/dl)	Cr(mg/dl)
Normal	18.3±5.17	0.6±0.07
Control	18.8±1.00	0.6±0.07
A500	22.3±1.00*	0.7±0.07
A1000	21.5±5.05	0.7±0.09
A1500	22.4±5.32	0.7±0.07
T4	19.3±2.73	0.5±0.05*

^aA500, *Aconiti Radix* 500mg/kg; A1000, *Aconiti Radix* 1000mg/kg; A1500, *Aconiti Radix* 1500mg/kg; T4, Thyroxine.

*Significantly different from the control group at p<0.05

4. 附子에 의한 혈당과 지질대사의 변화

4주간의 PTU 경피주사, 2주간의 附子 경구투여 및 thyroxine 복강 내 주사가 혈당과 지질대사에 미치는 영향을 알아보기 위한 혈액의 생화학적 분석 결과, 연구 종료 시점에서 정상군과 대조군의 비교결과 전 항목에서 통계학적으로 유의성 있는 차이가 관찰되지 않았다.

대조군과 附子 투여군 간에는 전 항목에서 통계학적 유의성이 없었으나 대조군과 thyroxine 투여군 간에는 triglyceride항목에서 thyroxine 투여군이 123.7±15.20mg/dl로 대조군의 45.0±20.16mg/dl에 비해 통계학적 유의성 있게 상승하였다(p<0.01) (Table 5).

Table 5. Biochemical Analysis of Glucose, Total Cholesterol(T-Chol), and Triglyceride(Tg) in Each Experimental Group^a

	Glucose(mg/dl)	T-Chol(mg/dl)	Tg(mg/dl)
Normal	138.3±18.61	75.8±6.18	125.5±51.16
Control	140.4±29.58	90.6±12.44	45.0±20.16 [#]
A500	168.3±20.53	84.7±32.01	40.7±17.01
A1000	163.3±32.22	100.3±22.74	40.6±19.26
A1500	112.0±32.71	78.8±18.64	40.3±29.23
T4	173.9±32.44	83.0±6.68	123.7±15.20 ^{**}

^aA500, *Aconiti Radix* 500mg/kg; A1000, *Aconiti Radix* 1000mg/kg; A1500, *Aconiti Radix* 1500mg/kg; T4, Thyroxine.
[#]Significantly different from the normal group at p<0.05 ^{**}Significantly different from the control group at p<0.01

5. 附子에 의한 갑상선 기능의 변화

정상군과 대조군의 비교에서 대조군의 T₄는 2.69±0.95ng/ml으로 정상군의 97.91±11.25ng/ml에 비해 통계학적 유의성 있게 낮았다(p<0.05). 대조군의 TSH는 53.51±8.35ng/ml이고 정상군의 0.99±0.32ng/ml에 비해 통계학적 유의성 있게 높았다(p<0.05).

T₄의 측정결과 附子 500mg 투여군 92.80±13.28ng/ml (p<0.05), 附子 1,000mg 투여군 128.76±33.85ng/ml (p<0.01), 附子 1,500mg 투여군 143.79±45.31ng/ml (p<0.05)으로 대조군에 비해서 모두 통계학적으로 유의성 있게 증가하였다. thyroxine 투여군에서도 T₄가 594.26±242.05ng/ml로 대조군에 비해 통계학적으로 유의성 있는 증가를 보였다(p<0.01).

TSH 측정결과 附子 500mg 투여군 56.52±38.27ng/ml, 附子 1,000mg 투여군 69.83±21.25ng/ml, 附子 1,500mg 투여군 65.41±15.74ng/ml로 대조군에 비해 통계학적 유의성이 관찰되지 않았다. 다만 thyroxine 투여군에서만 3.85±2.19ng/ml로 대조군에 비해 통계학적 유의성 있는 감소를 보였다(p<0.01)

(Fig. 2).

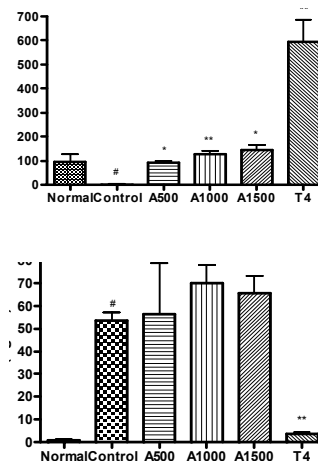


Fig. 2. The Results of T4 and TSH in Each Experimental Group.

Each column represents the mean±S.D.
[#]Significantly different from the normal group at p<0.05
^{*}Significantly different from the control group at p<0.05
^{**}Significantly different from the control group at p<0.01

IV. 고찰

附子(*Aconiti Radix Lateralis Preparata*)는 미나리아재비과(Ranunculaceae)에 속한 다년생 초본 식물인 草烏(*Aconitum carmichaeli Debx*)의 子根을 가공한 것¹⁰으로 “性味는 辛甘, 大熱, 有毒하며 心, 腎, 脾經에 歸經하여 回陽救逆, 補火助陽, 逐風寒濕邪의 효능이 있어 鎮痛, 強心, 回陽의 목적으로 사용된다. 亡陽虛脫, 肢冷脈微, 陽痿, 宮冷, 心腹冷痛, 虛寒吐瀉, 陰寒水腫, 陽虛外感, 寒濕痺痛 등을 치료하고 陰虛陽盛, 眞熱假寒, 孕婦는 복용을 禁한다^{10,14}.”고 알려져 있다. 附子의 葉, 莖, 根에 함유된 유독 성분은 aconitin계 alkaloid인 aconitine, mesaconitine, hypaconitine 및 jesaconitine이 주종을 이루는데, 이들의 함량 및 구성비는 식물의 종류, 채집장소, 채집시기 및 수처리방법에 따라 차이가 있다고 보고된다¹⁵. Aconitine은 熱에 약하여 가수분해되면 독성이 비교적 약한 benzoyl aconine으로 변화하고, 지속적으로 가수분해되면 aconine이 생성되는데, aconine의 독성은 aconitine의 1/2,000이다. 이외에 DL-demethy eckoclaurine (higenamine), coryneine chorirole, salsolinol(SAL) 등의 활성 성분이 분리된다. 따라서 附子는 炮製하면 alkaloid 양과 독성이 대체로 감소된다. 하지만 강심 성분은 주로 demethylcoclaurine으로 10⁻⁹농도로 희석해도 강심작용이 있다. 이밖에 항부정맥 작용, 혈류량 증가, 혈압상승의 효과가 있고, 신경계에 작용하여 항한랭, 진통 및 진정, 국소 마취작용 및 항염과 면역 기능증강작용이 있다고 보고된다¹⁴.

갑상선 기능저하증의 병리기전 및 약물의 유효성을 검증하기 위한 실험동물 모델의 제작으로는 PTU를 경구투여하는 방법으로 보통 rat가 마시는 물에 0.05% PTU 농도로 3주에서 4주간 자유롭게 먹게 하여 갑상선기능저하증을 유발시키는 방법과 인위적으로 매일 2ml saline solution에 30mg/kg PTU를 경구 투여하는 방법 등이 있다. 이외 매일 2mg/100g PTU를 경피 주사하는 방법이 있는데¹⁶,

이 용량은 rat에게 과도한 독성을 유발시키지 않으면서 효과적으로 갑상선 기능저하증을 유발시키는 적정 농도로 알려져 있어¹⁷ 본 실험에서는 경피 주사의 방법을 사용하였다. 또한 서양의학에서 갑상선 기능저하증 치료에 사용되는 levothyroxine의 효과와 附子의 효과를 비교해 보고자 갑상선 기능저하증을 유발시킨 한 군에 2주간 levothyroxine 0.05 mg/100g/day을 복강 내 주사하였다¹⁶. 이와 같이 PTU로 갑상선 기능저하증을 유발시킨 동물모델을 통하여 附子의 갑상선 기능저하증에 대한 효과를 알아 보기위해 본 연구는 계획되었고 다음과 같은 결과를 얻었다.

우선 체중의 변화를 관찰한 결과 정상군과 대조군간에 통계학적으로 유의성 있는 차이를 보이지 않았다. 附子 투여군은 대조군에 비해 체중증가가 적었지만, 통계학적인 유의성은 관찰되지 않았다. 그러나 thyroxine 투여군은 대조군에 비해 오히려 통계학적으로 유의성 있게 체중이 증가하였다. 이는 갑상선 기능저하증에서 일반적으로 식욕이 감소되는데도 불구하고 조식내 당단백이 침착하여 체중이 증가하게 된다는 사실¹²과는 반대 결과이다. 체중증가의 이유는 외부적으로 공급된 thyroxine에 의해서 대사의 이화작용을 촉진한 효과보다는 식욕을 항진시키는 효과가 더 크게 작용했고, 이로 인해 thyroxine 투여군의 식사섭취량이 늘었기 때문으로 추정할 수 있다.

본 연구결과 간기능·신기능 검사 항목에서 정상군과 대조군 간에는 통계학적으로 유의성이 없었으며, 대조군과 附子 투여군 사이에도 대부분 통계학적 유의성이 없었다. 그러나 附子 500mg/kg 투여군에서 ALT와 BUN 항목에서 대조군에 비해 통계학적으로 유의성 있는 증가를 보였다. 이는 附子로 인한 간기능과 신기능의 저하를 의심할 수 있는 근거이지만, 투여량을 증가한 附子 1,000mg/kg 투여군과 附子 1,500mg/kg 투여군에서는 오히려 이런 결과가 나오지 않았으므로 附子 500mg/kg 투여군의 결과만으로 附子가 간기능과 신기능 저하를

유발할 수 있다고 단정내리기는 어렵다. 실제 附子의 독성에 대한 논문을 검토해보면, 修治한 附子에는 미량의 aconitine이 함유되지만 溫湯추출의 경우는 aconitine이 검출되지 않았고, 동물시험에서도 경시적인 경구투여 후에 약물투여와 관련된 혈액학적, 생화학적 검사 소견에서 특별한 독성을 보이지 않았다는 보고^{18,19}가 있었다.

본 연구결과 지질 검사 항목 대부분에서 통계학적으로 유의성 있는 차이가 관찰되지 않았으나, triglyceride 항목에서만 대조군이 정상군에 비해 통계학적으로 유의성 있게 감소되었고, thyroxine 투여군은 대조군에 비해 통계학적으로 유의성 있게 상승하였다. 이는 갑상선기능저하증에서 지질항목의 상승이 관찰되는 사실에 반대되는 결과이다. 이런 결과는 체중증가에서 원인을 찾을 수 있는데 앞서 언급한 대로 thyroxine 투여군의 체중이 대조군에 비해 통계학적으로 유의성 있게 증가하였고, 이러한 체중증가가 결국 triglyceride 항목의 증가를 보였다고 추정할 수 있다.

附子의 갑상선기능에 미치는 영향은 혈청 T₄와 TSH의 측정을 통해 관찰하였다. 그 결과 혈청 T₄는 대조군이 정상군에 비해 통계학적으로 유의성 있는 감소를 보였고, TSH는 대조군이 정상군에 비해 통계학적으로 유의성 있는 증가를 보였다. 따라서 본 실험의 모델에서 갑상선기능저하증이 성공적으로 이루어졌음을 알 수 있다.

附子 투여군에서 혈청 T₄의 경우 附子 500mg/kg 투여군은 92.80±13.28ng/ml(p<0.05), 附子 1,000mg/kg 투여군은 128.76±33.85ng/ml(p<0.01), 附子 1,500mg/kg 투여군은 143.79±45.31ng/ml(p<0.05)로 대조군에 비해 모두 통계학적으로 유의성 있는 증가가 관찰되었다. 따라서 附子가 PTU에 의해 억제된 갑상선호르몬 합성을 촉진하는데 유의한 효과가 있는 것으로 사료된다. 그리고 투여된 附子 용량의 증가에 따라 용량 의존적으로 갑상선호르몬의 증가가 관찰되었으므로 투여된 附子의 용량에 비례하여 갑상선호르몬의 합성이 촉진된다고 추정할

수 있다. 최근에 발표된 乾薑이 동일한 실험모델에 미치는 연구²⁰를 살펴보면 경구 투여된 乾薑용량이 500mg/kg의 경우에는 T₄ 생성에 별다른 효과를 미치지 못하고 1000mg/kg이상에서 효과를 보였다. 따라서 본 연구와 비교해보면 附子의 경우 500mg/kg부터 T₄생성에 통계학적으로 유의한 효과를 보이므로 乾薑에 비해 附子가 적은 용량으로 갑상선호르몬 합성을 촉진시킬 수 있다고 볼 수 있다.

혈청 TSH 측정결과 附子 투여군 모두에서 대조군에 비해 통계학적으로 유의성 있는 변화가 관찰되지 않았다. 다만 thyroxine 투여군에서만 3.85±2.19ng/ml로 대조군에 비해 통계학적 유의성 있는 감소를 보였다(p<0.01). 이는 실험용량의 附子를 통한 갑상선호르몬 합성의 증가가 뇌하수체-갑상선 축에 의한 negative feed back을 통한 TSH 감소를 반영하지는 못한 것으로 생각된다. 실제 임상에서 갑상선기능저하증의 증가된 TSH가 외부에서 공급한 levothyroxine에 의해서 안정화 되는데 약 6주가 소요된다²¹. 따라서 본 실험에서의 약물투여기간이 2주였으므로 TSH의 안정화가 나타나기 힘들었을 것으로 추정되므로 추후 6주 이상의 장기 연구들을 통해 TSH 역가의 안정화 및 변화 양상에 대한 연구가 필요할 것으로 사료된다. 한편, 다른 가설로는 T₄군에서 TSH 감소가 통계학적 유의성 있게 나타났으므로 본 실험모델의 갑상선기능저하증에서 TSH 감소가 나타나기 위해서는 더 많은 양의 T₄가 합성되어야 가능하다고 가정할 수도 있다.

이상의 결과에서 附子는 갑상선호르몬의 합성을 촉진시키면서도 附子로 인해 간과 신장에 심각한 독성을 유발시키지 않고, 혈당과 지질대사에도 큰 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다. 따라서 附子는 갑상선기능저하증의 치료에 안전하게 사용할 수 있는 효과적인 한약치료제로 기대된다. 아울러 향후 본 실험결과를 바탕으로 좀 더 장기간의 투약 연구와 附子의 갑상선기능보호에 대한 기전 연구를 위해 갑상선 조직의 현미경적 관찰 등이 추

가로 연구되어야 할 것으로 사료된다.

참고문헌

1. 민현기, 최영길, 고창순, 허갑범, 이태희, 이홍규. 내분비학. 서울: 고려의학; 1999, p. 270, p. 277-8, p. 299-305.
2. 조보연. 임상갑상선학. 서울: 고려의학; 2001, p. 231-255.
3. Mandel SJ, Brent GA, Larsen PR. Levothyroxine therapy in patients with thyroid disease. Ann Intern Med 1993;119:492-502.
4. Roti E, Minelli R, Gardini E, Braverman LE : The use and misuse of thyroid hormone. Endocr Rev 1993;14(4):401-24.
5. Greenspan SL, Greenspan FS. The effect of thyroid hormone on skeletal integrity. Ann Intern Med. 1999;130:750-8.
6. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. N Engl J Med. 2001;344:501-9.
7. 안세영. 갑상선클리닉. 서울: 정보사; 2004, p. 210-3, p. 241-8.
8. 杜鎬京. 東醫腎系內科學. 서울: 東洋醫學研究院; 1989, p. 573-7.
9. 朴憲在. 傷寒論概論. 서울: 藥業新聞社; 1995, p. 184-216.
10. 全國韓醫科大學本草學教授共編. 本草學. 서울: 永林社; 1991, p. 331-3.
11. 이정원. 當歸四逆加吳茱萸生薑湯이 白鼠의 갑상선기능저하증에 미치는 影響. 大田大學校大學院韓醫學科碩士學位論文, 2001.
12. 金容奭. 人蔘水鍼이 白鼠의 甲狀腺機能低下에 미치는 影響. 慶熙大學校碩士學位論文, 1990.
13. 梁熙台. 鹿茸水鍼이 白鼠의 甲狀腺機能低下에 미치는 影響. 針灸學會誌 1992;9(1):215-27.
14. 김호철. 한약약리학. 서울: 집문당; 2001, p. 245-50.
15. 황보원홍, 이해수, 우윤선, 우종열, 최성철, 허갑도. 급성부자중증의 임상적 관찰. 대한내과학회잡지 1982;25:1223-8.
16. S. Choudhury¹, G. B. N. Chainy¹ and M. M. Mishro. Experimentally induced hypo- and hyper-thyroidism influence on the antioxidant defence system in adult rat testis. andrologia 2003;35:131,140.
17. Andrew A. Rooney, Raymond A. Matulka, and Robert W. Developmental Atrazine Exposure Suppresses Immune Function in Male, but not Female Sprague-Dawley Rats. toxicological sciences 2003;76:366-75.
18. 박한수, 김승희, 강태규, 김부영, 고화용, 장일무. 한방원료생약의 독성에 관한 연구-가공부자에 대하여-. 국립보건안전연구원보 1998;1:9-19.
19. 구본수, 김태경, 한진안, 문상관, 김영석. 附子를 포함한 한약처방이 간효소치에 미치는 영향-임상 6예를 중심으로. 대한한의학회지 2002;23(1):177-82.
20. 강기훈, 이병철, 안세영, 두호경, 안영민. 乾薑이 PTU로 유발된 Rat의 갑상선 기능저하증에 미치는 영향. 대한한방내과학회지 2006;27(3): 677-87.
21. P. Reed Larsen, Henry M. Kronenburg, Shlomo Melmed, Kenneth S. Polosky. Williams textbook of endocrinology. 10th edition. Saunders. 2003; p. 333, p. 423-49.