

# 항갑상선제 저항성 그레이브스병 환자에 대한 안전백호탕의 임상적 효능

변상혁 · 김순일 · 권영구 · 이병철 · 안영민 · 두호경 · 안세영

경희대학교 한의과대학 신계내과학교실

---

## The Effect of Ahnjeonbaekho-tang on Resistant Graves' Disease : The Prospective Clinical Study

Sang-Hyuk Byun, Young-Gu Kwon, Soon-Il Kim, 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.

**Objective :** Graves disease, the most common cause of hyperthyroidism, is characterized by thyroid-specific autoimmune disorder. Clinically, antithyroid drugs usually has been used for regulating the thyroidal hormone. However in spite of long term therapy with high dose antithyroid drugs, there have been numerous reports about Graves patients resistant to this therapy. In this study, to evaluate the efficacy of Anjeonbaekho-tang (AJBHT) on these patients, we performed the clinical study prospectively.

**Methods :** Through the thyroid function test (TFT) of 48 patients undergoing the antithyroid therapy, five resistant Graves patients were consecutively recruited into the study. After the discontinuance of antithyroid drugs, AJBHT was administrated on patients for 5 months. At the same time, TFT level and VAS score about the fatigue and palpitation were measured before and after administration.

**Results :** Serum levels of  $T_3$  and  $T_4$  were significantly reduced by AJBHT ( $T_3 : 78.80 \pm 26.37$  ng/dL,  $T_4 : 5.56 \pm 1.96$   $\mu$ g/dL, respectively,  $p < 0.05$ ). However, there were no significant differences in TSH and Free  $T_4$  concentrations. And the VAS scores of fatigue and palpitation also were significantly improved ( $p < 0.05$ ).

**Conclusions :** From these results, we suggested that AJBHT was effective on the TFT assay and clinical symptoms of Graves' disease. It support that AJBHT may be a useful agent for regulating the resistant Graves disease.

**Key words :** Graves' Disease, resistance, Anjeonbaekho-tang, thyroid function test, visual analogue scale

---

## I. 서론

그레이브스병은 갑상선 자극호르몬 (Thyroid stimulating hormone; TSH) 수용체에 대한 비정상적인 자가면역 반응에 의해 T<sub>3</sub> (Triiodothyronine), T<sub>4</sub> (Thyroxine) 등의 혈중 갑상선 호르몬의 증가와 이로 인한 미만성 중독성 갑상선종, 침윤성 안구병증, 경골전 점액수종 등을 나타내는 장기특이성 자가면역 질환이다.<sup>1,2,3</sup> 그레이브스병은 전세계적으로 가장 흔한 내분비질환중의 하나로서 2~3%의 높은 유병율을 보이며, 주로 청장년층에서 호발하며 남자보다 여자에서 4~10배 많은 것으로 알려져 있다.<sup>2,3</sup>

그레이브스병의 치료는 서양의학적으로 항갑상선제의 투여<sup>4</sup>와 방사성 요오드 요법 및 갑상선 아전절제술 등의 방법이 응용되고 있으나, 잦은 재발<sup>5</sup>과 치료에 따른 부작용 및 임상증상 개선의 한계로 인해 동양의학적 치료를 원하는 환자를 흔히 접하게 된다.

동양의학적으로는 瘰癧, 顴眼凝睛, 消渴, 怔忡, 煩燥 등의 범주에서 '本虛標實'을 바탕으로 肝氣鬱滯, 肝腎虧損, 心腎不交, 痰濕鬱結 등으로 나눠 辨證施治하는 것으로 알려져 있다. 그러나 그레이브스병은 임상적으로 비특이적 증상이 대부분 이고, 한방병원에 내원하는 환자의 경우 대부분 항갑상선제를 복용하여 갑상선종대, 안구돌출, 심계정층, 피로감, 식욕항진, 체중감소, 월경부조 등의 임상증상<sup>2,3</sup>과는 다른 비전형적인 증상을 나타내 동양의학적 치료 및 접근이 용이하지 않다.

현재까지 그레이브스병의 동양의학적 치료에 대한 임상보고로는 항갑상선제와 한약의 병용투여로 자각증상의 개선을 보고한 1례<sup>6,7</sup>가 있으나, 병용투여로 인해 한약 고유의 효능에 대한 검증이 부족하며, 한약의 단독투여로 임상증상뿐 아니라 갑상선 기능검사 (Thyroid Function Test;

TFT)상의 개선을 보고한 연구는 없다. 더군다나 기존의 치료에 반응하지 않는 환자를 대상으로 한약의 효능에 대한 연구는 아직까지 보고된 바 없다.

이에 본 연구에서는 항갑상선제 및 방사선 요오드 요법 등의 치료로 관해되지 않는 그레이브스병 환자를 대상으로 安全白虎湯의 한약 단독투여가 갑상선 기능검사 및 증상 변화에 미치는 영향을 관찰하기 위해 전향적 연구를 시행한 바, 유의한 결과를 얻었기에 보고하고자 한다.

## II. 대상 및 방법

### 1. 대상

2002년 2월부터 2002년 8월까지 경희의료원 한방병원 신계내과 외래를 방문한 그레이브스병 환자 총 48명을 대상으로 갑상선 기능검사 및 임상증상 분석을 시행하여, 항갑상선제를 복용하고도 갑상선 검사상 비정상 소견 및 갑상선 기능항진 증상을 보이는 환자 11명을 1차 선정하였다. 이 중 본 연구에 동의한 7명을 대상으로 전향적 연구를 시행하였다. 대상 환자들은 모두 그레이브스병 이외에 다른 질환을 가지고 있지 않았으며 치료 기간 중 모든 환자는 安全白虎湯 이외에 다른 약물을 복용하지 않았다 (Table 1).

### 2. 방법

환자 동의 하에 항갑상선제 투여를 중단한 상태에서 경희의료원 한방병원 처방집에 수록된 安全白虎湯 散劑(葛根 20g, 黃芩 8g, 石膏 桔梗 蘆本 升麻 甘草 각 4g)를 하루 3회 지속적으로 투여하였다. 투여전 갑상선 기능검사와 환자의 주소증 중 가장 흔하게 호소하는 피로감과 심계정층 증상을 Visual Analogue Scale (VAS)을 이용하여

측정하였고, 이후 1개월을 주기로 반복 검사를 시행하며 관찰하였다. VAS의 측정은 10cm의 잣대를 이용하여 자각증상이 전혀 없는 점 (0)과 아주 심한 증상을 나타내는 점 (10) 사이의 지점을 환자로 하여금 자각증상의 정도를 표시하도록 하고 뒷면에 기록된 수치를 기록하였으며, 매 측정 전 이전 측정 지점을 인지시킨 후 재측정하는 방식으로 시행하였다. 갑상선 기능검사는 TSH, T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>와 Free T<sub>4</sub>를 위주로 경희의료원 임상병리과에 의뢰하여 시행하였으며, 각각의 갑상선 검사 및 VAS 측정은 최소 3회 이상 시행하였다.

### 3. 통계처리

치료 개시 및 종료 후의 갑상선 기능검사 및 자각증상(VAS)의 변화에 대한 유의도는 GraphPad PRISM statistical package(ver 2.00, Graphpad software inc., San Diego, USA)를 이용하여 Paired sample T-test 방법으로 검증하였다. 각각의 갑상선 기능검사 및 VAS 점수는 평균 ± 표준편차(mean±S.D.)로 표시하였으며, 양방 검정 유의도(Two-tailed p value)는 p값이 <0.05 수준일 때를 기준으로 하였다.

## III. 결과

### 1. 연구대상 환자의 임상특성

본 연구에 참여한 환자 중 증례 6과 증례 7은 연구 도중 항갑상선제 복용으로 제외시켜 총 5명을 대상으로 연구를 종결하였다. 성비는 남자와 여자가 각각 1 : 4로 여자가 많았고, 그레이브스병을 진단받았던 당시의 연령은 평균 26세 (13~30세)이었으며 연구기간은 평균 5개월 (3~10개월)이었다. 연구에 참여한 5례의 환자들은 모두 내원 전 Prophylthiouracil (PTU)을 복용하던 상태였으며, 환자들의 증상의 분포를 보면 가장 흔한 증상은 심한 피로감 (5례)이었고, 그 다음으로 심계정축 (4례), 경부종창, 월경부조, 불면, 안구 돌출 (각 3례), 열불내성 (2례), 수진증 (1례) 순이었다.

### 2. 安全白虎湯이 갑상선 호르몬 조절에 미치는 영향

연구 시작 시점의 T<sub>3</sub>는 246.60 ± 65.08 ng/dL에서 安全白虎湯 투여 후 167.80 ± 50.72 ng/dL로 유의하게 감소하였으며(78.80 ± 26.37 ng/dL,

Table 1. The Clinical Characteristics of Study Populations<sup>a</sup>

Case	Sex	Age	Antithyroid therapy		Clinical signs			
			agent	duration(m)	Fatigue	Palpitation	Goiter	ophthalmopathy
1	F	34	PTU 2T/day	13	+	+	+	-
2	M	14	PTU 2T/day	7	+	-	-	+
3	F	35	PTU 1T/day	15	+	+	-	-
4	F	36	PTU 6T/day	72	+	+	+	+
5	F	33	PTU 6T/day	60	+	+	+	+
6	F	42	MMI 1T/day	24	+	+	-	-
7	F	35	PTU 1T/day	24	+	-	+	-

<sup>a</sup> PTU, 6-prophyl-2-thiouracil (Antiroid); MMI, 1-methyl-2-mercaptoimidazole (Methimazole)

p<0.05), 연구 시작 시 T<sub>3</sub>수치가 현저하게 높았던 증례 5를 제외하고는 연구 종료 후 모두 정상 범위로 나타났다. T<sub>4</sub>에서도 安全白虎湯 투여 전 12.54 ± 4.66 μg/dL에서 투여 후 6.98 ± 2.06 μg/dL으로 유의하게 감소시켰으며 (5.56 ± 1.99 μg/dL, p<0.05), 대상 환자 모두 연구 종료 후 T<sub>4</sub>수치가 정상범위를 나타내었다. TSH는 연구 시작 전 0.14 ± 0.13 mU/L에서 연구 종료 후의 1.97 ± 2.61 mU/L로 증가시키는 효능을 보였으나, 통계학적 유의성은 관찰되지 않았다. Free T<sub>4</sub>의 경우 역시 安全白虎湯 투여로 2.69 ± 1.85 ng/dL에서 1.73 ± 1.42 ng/dL로 감소시켰으나 통계학적 유의성은 없었다 (Table 2, Figure 1).

### 3. 安全白虎湯이 임상증상에 미치는 영향

安全白虎湯이 그레이브스병 환자의 주된 자각증상인 피로감과 심계정층에 미치는 영향을 관찰하기 위해 VAS를 이용하여 치료 전과 치료 후의 결과를 비교 분석하였다. 피로감의 경우 VAS의 변화는 연구 시작시 평균치 점수 8.20 ± 0.84에서 종료시 4.60 ± 1.52로 유의하게 감소되었다 (p<0.05). 심계정층 증상 역시 安全白虎湯의 투여로 7.50 ± 1.00에서 2.75 ± 1.50으로 유의하게 감소시키는 효능을 보였다(p<0.05). (Table 3, Figure 2)

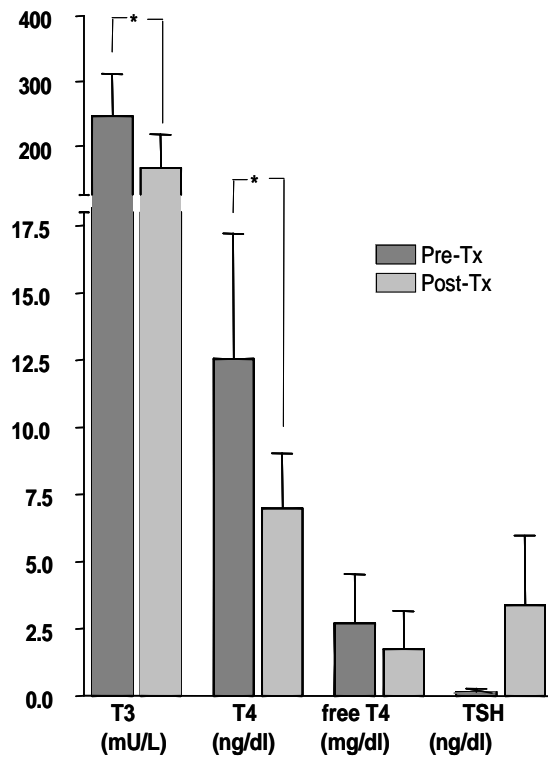


Figure 1. The effect of Anjeonbaekho-tang (AJBHT) on thyroid function test<sup>a</sup>

<sup>a</sup> TSH, Thyroid stimulating hormone; T3, Triiodothyronine; T4, Tetraiodothyronine; free T4, Free tetraiodothyronine; Pre-Tx, Pre-treatment; Post-Tx, Post-treatment. \* p<0.05

Table 2. The Change of TFT According to the Treatment<sup>a</sup>

Case	TSH (mU/L)		T <sub>3</sub> (ng/dL)		T <sub>4</sub> (μg/dL)		Free T <sub>4</sub> (ng/dL)	
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
1	0.11	6.44	252	106	17.0	4.8	4.12	0.67
2	0.37	1.23	229	170	9.5	6.6	1.05	1.33
3	0.12	0.08	275	158	17.9	10.4	3.54	1.84
4	0.10	1.94	150	158	10.9	6.5	0.37	0.69
5	0.02	0.15	327	247	7.4	6.6	4.36	4.12

<sup>a</sup> TFT, Thyroidal function test; TSH, Thyroid stimulating hormone; T<sub>3</sub>, Triiodothyronine; T<sub>4</sub>, Thyroxine; Free T<sub>4</sub>, Free thyroxine; Pre, Pre-treatment; Post, Post-treatment.

Table 3. The Change of VAS Score According to the Treatment <sup>a</sup>

Case	Fatigue		Palpitation	
	Pre	Post	Pre	Post
1	9	5	6	2
2	8	5	None	None
3	8	6	8	5
4	9	2	8	2
5	7	5	8	2

<sup>a</sup> VAS, Visual Analogue Scale; Pre, Pre-treatment; Post, Post-treatment.

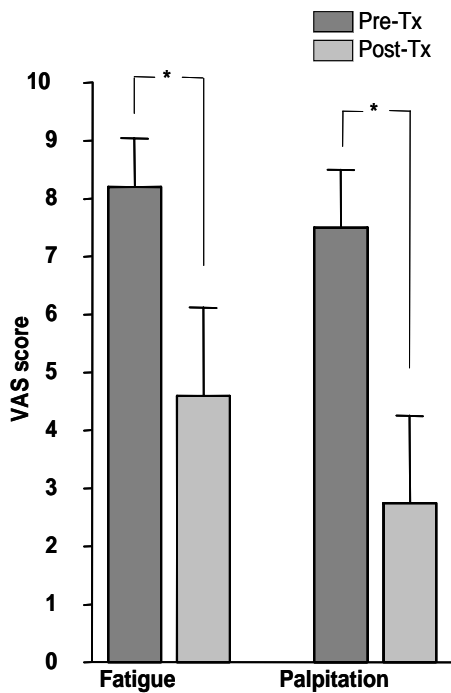


Figure 2. The effect of Anjeonbaekho-tang (AJBHT) on VAS scores of clinical symptoms <sup>a</sup>

<sup>a</sup> VAS, Visual analog scale; Pre-Tx, Pre-treatment; Post-Tx, Post-treatment. \*  $p < 0.05$

#### IV. 고찰

그레이브스병은 TSH 수용체와 결합하는 IgG 항체에 의하여 갑상선 호르몬 생성이 자극되는 자가면역질환으로 치료하지 않은 그레이브스병 환자의 90% 이상에서 TSH 수용체 자가항체가 검출된다.<sup>2,3,5</sup> 이 TSH 수용체 항체가 갑상선 여포세포를 자극하여 T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>의 생산을 촉진하여 갑상선 증독증상을 일으키게 되며, 증가된 T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>에 의한 음성피드백기 기전으로 뇌하수체에서 TSH 분비가 억제된다. 따라서 그레이브스병에서는 높은 갑상선 호르몬(T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>) 수치와 함께 낮은 TSH 수치를 보이는 것이 특징이다.<sup>2,3,8,9</sup> 서양 의학에서 이러한 갑상선 호르몬의 비정상적 상태를 개선시키기 위해 항갑상선제 투여, 수술요법, 방사성 요오드 요법 등이 있는데, 본 질환은 TSH 수용체 항체에 의한 자가면역질환이므로 근본적 치료로는 자가항체의 생산을 억제해야 하지만 현재로서는 아직 뚜렷한 방법이 없다.<sup>4,5,10</sup>

현재 국내 그레이브스병 환자의 약 80% 정도에서 항갑상선제가 1차 치료제로 선택되고 있지만, 장기간의 복용에도 불구하고 전체 약물치료 환자의 약 50%에서 재발하는 것으로 보고되고 있다. 또한 국외의 임상 연구들에서도 고용량의 항갑상선제 투여에도 불구하고 지속적인 갑상선 증독증을 나타내는 항갑상선제 저항성에 대한 보고가 있다.<sup>11</sup> 아울러 항갑상선제 투여로 인한 저과립구증 혹은 무과립구증, 중독성 간염, 황달, 재생불량성 빈혈, 관절염 등의 부작용 역시 간과할 수 없다.<sup>5,12,13</sup> 본 연구에 참여한 환자 역시 모두 장기적인 항갑상선제의 투여에도 불구하고 갑상선기능항진증의 전형적인 소견을 보였으며, 특히 증례 4의 경우 과거 한차례 방사성 요오드 치료와 지속적인 항갑상선제 투여에도 관해되지 않았다. 또한 증례 1은 내원 당시 피부 소양감, 전신부종, 체중증가의

항갑상선제 부작용을 호소하였다.

본 연구에서 사용한 安全白虎湯은 陽明經의 熱을 치료하는 白虎湯과 肝燥熱로 인한 虛勞를 치료하는 熱多寒少湯을 가감한 처방으로 黃帝內經·素問·五常政大論의 委和<sup>14</sup>상태를 교정할 목적으로 구성되었다. 委和 상태란 木氣 부족으로 金氣가 왕성하여 燥令이 발생하고, 다시 火氣가 金氣를 復하여 火氣가 沸騰해지는 상태를 말하는 것으로서, 이는 太陰人 肝燥熱證의 呼散之氣가 부족하고 吸聚之氣가 왕성한 상태 및 陽明病의 火氣가 沸騰한 상황과 유사하다. 또한 그레이브스병에서 나타나는 열불내인, 체중감소, 피로감, 심계정충 등의 燥熱證과 연관지을 수 있다. 따라서 安全白虎湯은 그레이브스병에서 나타나는 委和상태의 개선에 응용할 수 있는 처방중 하나이다.

연구 결과 安全白虎湯은 그레이브스병의 일차 치료목표인 갑상선 호르몬의 조절에 유의한 효과를 관찰할 수 있었다. 평균 5개월간의 安全白虎湯 투여는 갑상선 기능검사의 T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> 수치가 모두 유의하게 감소하여 대부분 정상범위로 회복되었다. 그러나, TSH는 유의한 증가 효과를 보이지 않았으며 여전히 정상범위보다 낮게 유지되었다. 이러한 결과는 치료 후에 갑상선기능이 정상으로 회복되어도 억제되었던 뇌하수체-갑상선 축이 정상으로 회복되는 데는 장기간의 치료기간이 필요하며, 혈청 T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>가 정상 혹은 그 이하로 감소되어도 혈청 TSH는 계속 감소되거나 정상치 이하로 유지된다는 보고<sup>3</sup>와 일치한다. 따라서 본 연구에서 T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>의 정상 회복에도 불구하고 나타난 TSH의 감소는 보다 장기간의 추적관찰이 이루어졌을 경우 정상으로 회복될 수 있을 것으로 기대된다. 또한 安全白虎湯 투여로 그레이브스병의 완전관해를 위해서는 평균 5개월 이상의 지속적인 투여가 요구된다고 할 수 있다.

그레이브스병에서 갑상선 기능검사의 안정과 함께 임상증상의 개선 역시 중요한 치료지침으로 여겨진다.<sup>15</sup> 본 연구의 대상환자들이 모두 젊은 연령임에도 불구하고 교감신경 활성화증상보다 노년층에서 나타나는 비특이적인 피로감을 주로 호소하였는데, 이는 교감신경 활성화증상은 항갑상선제의 투여로 어느 정도 조절되는 반면, 피로감은 항갑상선제로써 조절이 기대에 못 미치기 때문이라고 여겨진다. 본 연구에서 安全白虎湯은 피로감과 심계정충의 임상증상의 개선에 효과적일 뿐만 아니라, 항갑상선제 복용시 나타나는 피부 소양감, 전신부종, 체중증가 등과 같은 부작용도 나타나지 않았다. 따라서 安全白虎湯은 그레이브스병에서 나타나는 갑상선 호르몬의 조절과 함께 교감신경계 및 기타 비특이적 증상의 개선에 안전하고 효과적인 치료방법이라고 할 수 있다.

## V. 결론

조절되지 않는 그레이브스병에 대한 安全白虎湯의 효능을 관찰하기 위해 시행한 본 연구에서 安全白虎湯의 단독 투여는 갑상선 호르몬의 조절 및 정상화와 함께 임상증상의 개선에 유의한 결과를 나타내었다. 따라서 安全白虎湯은 그레이브스병의 새로운 치료방법으로서 응용될 수 있을 것으로 사료되며, 향후 대단위 연구와 장기적인 추적을 통해 치료효과에 대한 보다 정확한 검증 및 한약 투여중단 후 관해 지속 여부 등의 관찰이 필요하리라 사료된다.

## 참고문헌

1. 조보연. 갑상선질환의 자가면역성 병인론. 대

- 한의학협회지 1993;36:31-9.
2. 민현기, 최영길, 고창순, 허갑범, 이태희, 이홍규. 내분비학. 1판. 서울 : 고려의학; 1999, p. 273-6.
3. 조보연. 임상갑상선학. 1판. 서울:고려의학; 2001, p. 149-150, p. 184-5.
4. Cooper DS. Antithyroid drugs in the management of patients with Graves' disease: an evidence-based approach to therapeutic controversies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(8):3474-81.
5. Hoermann R, Quadbeck B, Roggenbuck U, Szabolcs I, Pfeilschifter J, Meng W et al. Relapse of Graves' disease after successful outcome of antithyroid drug therapy: results of a prospective randomized study on the use of levothyroxine. *Thyroid.* 2002;12(12): 1119-28.
6. 박종혁, 김성균, 이한배, 이승희, 진속창, 민건우 외. 갑상선기능항진증 환자 1례에 관한 증례보고. *한방내과학회지* 2002;23:238-243.
7. Zhao J, Gao L, Liu X. Preliminary study on Chinese herb induced apoptosis of thyrocytes in Graves' disease. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi.* 1999;19(6):335-6.
8. 정재훈. Update in Pathophysiology of Graves' Disease. *대한내분비학회 추계 심포지움* 2002, p.13-26.
9. Larsen, Kronenberg, Melmed, Polonsky. *Williams Textbook of Endocrinology.* 10th edition. Philadelphia: Saunders; 2002, p. 378-403.
10. Streetman DD, Khanderia U. Diagnosis and treatment of Graves disease. *Ann Pharmacother.* 2003;37(7-8):1100-9.
11. Li H, Okuda J, Akamizu T, Mori T. A hyperthyroid patient with Graves' disease who was strongly resistant to methimazole. *Endocr J.* 1995;42(5):697-704
12. 임성희. 갑상선기능항진증의 치료. *가정의학회지* 2001;22:261-6.
13. Martin Marco A, Boquet Estruch D. Syndrome of arthritis by antithyroid drugs. *Med Clin (Barc).* 2003;120(11):436-7.
14. 정지충. 소문주석회수. 북경: 위생출판사; 1982, p. 264-8.
15. Ginsberg J. Diagnosis and management of Graves' disease. *CMAJ.* 2003;168(5):575-85.
16. 이광우. 갑상선기능항진증. 제 4회 대한내분비학회 연수강좌. 1997, p.85-97.