

加減大補湯이 白鼠의 甲狀腺機能低下症에 미치는 影響

大田大學校 韓醫科大學 內科學教室

金容晟 · 金哲中

I. 緒論

甲狀腺은 組織細胞의 新陳代謝率을 適切한 水準으로 維持 調節하는 器管으로 목 앞 甲狀軟骨 아래에 나비 模樣으로 자리잡은 무게 약 20g의 人體에서 가장 큰 內分泌腺이다^{1,2)}.

甲狀腺 Hormone(티록신 T₄, 삼요오드타이로닌 T₃)은 모든 組織의 代謝過程에 影響을 미치며 胎兒의 發育, 특히 腦의 發達에 극히 重要한 것으로^{3,4)}, 이 Hormone의 分泌를 防害하는 甲狀腺의 어떤 構造的 혹은 機能的 變化에 의한 Hormone의 不充分的 生成, 또는 매우 드물지만 Hormone의 影響에 대한 末梢組織의 抵抗으로 생기는 低代謝狀態를 甲狀腺機能低下症이라 한다⁵⁾.

甲狀腺 機能低下症은 幼兒期에 나타날 때 크레틴病 또는 幼兒甲狀腺 機能低下症이라 부르고, 靑長年에서 나타날 때 粘液水腫 또는 成人 甲狀腺 機能低下症이라 부른다³⁾.

甲狀腺機能低下症의 原因으로는 甲狀腺 組織 自體가 消失되어 Hormone의 生合成을 아예 못하는 境遇, 視床下部 혹은 腦下垂體 機能에 異常이 있어서 甲狀腺 刺戟 物質이 없는 境遇와 甲狀腺 Hormone 生合成 段階의 中間에 障碍가 있는 境遇 등으로 大別할 수 있으며³⁾, 西洋醫學的 治療는 生理的 用量的 甲狀腺 Hormone을 投與하여 正常 甲狀腺 機能狀態로 還元시키는 것으로^{4,6,7)}, 아직까지 根本的 治療에는 많은 어려움을 안고 있다.

韓醫學的으로 甲狀腺 機能低下症은 浮腫

3,8,9), 虛勞^{3,8,9,10,11,12,13)}, 行遲^{3,8)}, 語遲^{3,8)}, 結陽症^{3,9)} 解顛¹⁴⁾ 등의 病症과 類似한 것으로 보았는데 그 原因은 主로 氣血不足^{8,10)}, 脾腎陽虛^{3,8,11,13,15,16)}, 命門火衰^{3,11,12)} 心腎陽虛^{11,13)} 등으로 보았다.

이에 대한 治法으로는 補氣補血⁸⁾, 溫補脾腎^{8,16)}, 溫補腎陽¹⁵⁾, 補益心陽¹³⁾ 등을 爲主로 하며, 治療方劑로는 右歸丸加減^{3,11,13,16)}, 桂朮湯^{3,9)}, 桂附八味丸^{3,13)}, 補中益氣湯加減^{3,13)}, 眞武湯^{3,13)} 등이 應用되었다.

甲狀腺機能低下症에 대한 實驗的 研究로는 藥物療法으로 李¹⁷⁾의 加味正理湯煎湯液이 흰 쥐 甲狀腺機能低下에 미치는 影響에 관한 研究가 있었고, 鍼灸療法으로 金¹⁸⁾이 人蔘水鍼이 흰 쥐의 甲狀腺機能低下에 미치는 影響, 梁¹⁴⁾의 鹿茸水鍼이 흰 쥐의 甲狀腺機能低下症에 미치는 影響에 대한 報告가 있었다.

加味大補湯은 許¹⁹⁾의 東醫寶鑑에 처음 記載된 處方으로 氣血不足, 虛勞咳嗽, 食少遺精, 脚膝無力, 瘡瘍不斂, 婦女崩漏²⁰⁾, 一切虛損²¹⁾, 虛勞氣血兩虛¹⁹⁾ 등을 治하는 十全大補湯에 薏苡仁, 牛膝, 杜仲, 木瓜, 防風, 姜活, 獨活, 附子, 木香, 烏藥, 沈香 등을 加味한 處方으로 左癱右癱 氣血大虛를 治한다^{19,21)}고 하여 甲狀腺機能低下症에 有意한 效果가 있을 것으로 생각하였다.

加味大補湯A는 上記 處方의 構成藥物中 沈香의 眞偽與否의 識別이 어려워서 沈香을 祛한 것이며, 加味大補湯 B는 加味大補湯 A의

構成藥物中 附子를 祛하고 祛風通痺시키는 效能이 附子보다 優秀한 草烏^{22,23)}와 燥散하는 性質이 比較的 附子보다 優秀한 川烏頭²²⁾를 加한 것으로 四肢痺感에 主眼點을 두어 加味한 處方이다.

이에 著者는 加味大補湯 A와 加味大補湯 B의 甲狀腺機能低下症에 대한 效能을 實驗을 통하여 純明하고자 흰쥐에 Thiourea를 投與하여 甲狀腺機能低下症을 誘發시킨 後 加味大補湯 A와 加味大補湯 B를 흰쥐에 投與하여 甲狀腺의 重量, 血液學的 觀察, 血清中 T₃, T₄ 등의 含量變化的 測定과 甲狀腺의 病理組織學的 觀察을 하였던 바 有意한 結果를 얻었기에 이에 報告하는 바이다.

II. 實驗

A. 動物 및 材料

1. 動物

本 實驗에 使用된 動物은 7週齡 SD (Splague Dawley) 암컷(韓國化學研究所)에서 體重이 250±20g 範圍에 屬하는 것 만을 골라 使用하였다. 흰쥐는 滅菌한 polycarbonate cage(明進機械 Co.)에 넣어, 滅菌한 市販 實驗動物用 固形飼料(新村飼料)를, 飲水로는 精製水를 자유로이 攝取하게 하였으며, 實驗室 環境은 恒溫 恒濕條件(23±2C, 55±5%)에 맞도록 하였고 人工照明하에서 飼育하였다.

2. 材料

本 實驗에 使用된 藥材는 大田大學校 附屬 韓方病院에서 嚴選하여 購入한 것을 精選하여 使用하였으며, 處方은 方藥合編²¹⁾에 準하였으 며 다음과 같다.

① 加味大補湯A

構成藥物	生藥名	用量(g)
黃耆	Astragali Radix	2.620
人蔘	Ginseng Radix	2.620
白朮	Atractylodis macrocephalae Rhizoma	2.620
白茯苓	Poria	2.620
當歸酒洗	Angelicae gigantis Radix	2.620
川芎	Cnidii Rhizoma	2.620
白芍藥	Paeoniae Radix Alba	2.620
熟地黃	Rehmanniae Radix Preparat	2.620
烏藥	Linderae Radix	1.870
牛膝酒洗	Achyranthis Bidentatae Radix	1.870
杜仲酒洗	Eucommiae Cortex	1.870
木瓜	Chaenomelis Fructus	1.870
防風	Ledebouriellae Radix	1.870
羌活	Notopterygil Rhizoma	1.870
獨活	Angelicae pubescentis Radix	1.870
薏苡仁	Coicis Semen	1.870
附子炮	Aconiti lateralis preparata Radix	1.120
木香	Aucklandiae Radix	1.120
肉桂	Cinnamomi Cortex	1.120
甘草	Glycyrrhizae Radix	1.120
生薑	Zingiberis Rhizoma Recens	3.750
大棗	Jujubae Fructus	3.750

total amount 47.900

② 加味大補湯B

構成藥物	生藥名	用量(g)
黃耆	Astragali Radix	2.620
人蔘	Ginseng Radix	2.620
白朮	Atractylodis macrocephalae Rhizoma	2.620
白茯苓	Poria	2.620
當歸酒洗	Angelicae gigantis Radix	2.620
川芎	Cnidii Rhizoma	2.620
白芍藥	Paeoniae Radix Alba	2.620
熟地黃	Rehmanniae Radix Preparat	2.620
烏藥	Linderae Radix	1.870
牛膝酒洗	Achyranthis Bidentatae Radix	1.870
杜仲酒洗	Eucommiae Cortex	1.870
木瓜	Chaenomelis Fructus	1.870
防風	Ledebouriellae Radix	1.870
羌活	Notopterygil Rhizoma	1.870
獨活	Angelicae pubescentis Radix	1.870
薏苡仁	Coicis Semen	1.870
草烏	Aconiti ciliare Tuber	1.120
川烏頭	Aconiti Radix	1.120
木香	Aucklandiae Radix	1.120
肉桂	Cinnamomi Cortex	1.120
甘草	Glycyrrhizae Radix	1.120
生薑	Zingiberis Rhizoma Recens	3.750
大棗	Jujubae Fructus	3.750

total amount 49.020

B. 實驗方法

1. 檢液의 調製

上記 各 處方 약 150g의 分量을 細切하여 蒸溜水로 3回, 3時間씩 加熱抽出하고 吸引濾過한 濾液을 rotary evaporator로 加壓 濃縮하여 粘粗性의 抽出液 30g을 얻어 總 400ml의 溶液으로 稀釋하여 使用하였다.

2. 甲狀腺機能低下症의 誘發

0.8% Thiourea 溶液을 1일에 5mg/100g씩 15日間 經口投與한 方法에 의하여 甲狀腺機能低下症을 誘發시킨 후 實驗에 使用하였다.

3. 實驗群

實驗群은 Thiourea를 投與하여 甲狀腺機能低下症을 誘發시킨 흰쥐에 (I)第 1群인 加味大補湯A 投與群, (II)第 2群인 加味大補湯B 投與群, (III)第3群인 蒸溜水 投與群과, (IV)第4群인 甲狀腺機能低下症을 誘發시키지 않은 蒸溜水投與 正常 흰쥐群으로 하여 各 群當 7마리씩 配置하였다.

(I), (II)群에는 治療藥材를 흰쥐 體重 Kg 當 20ml의 濃度로 每日 1回씩 14日間 經口投與 하였다. 또한 (III), (IV)群에는 蒸溜水만을 經口投與 하였다.

4. 採血 및 血清分離

各 群의 흰쥐는 上記 藥材를 注入한 後 14日後에 絶食시킨 다음 에테르 痲醉下에 開腹하여 腹大動脈으로 부터 血液을 10ml 以上 採血하여 그 中 1ml는 EDTA가 들어 있는 血液採取用 바이엘(녹십자의료)에 넣어 血液分析用으로 使用하고 그밖의 血液은 室溫에 放置하여 凝固시킨 다음 遠心分離 (3000 r.p.m에서 15分間)하여 血清만을 얻어 各 檢査하였다.

5. 血液學的 觀察

血液學的 檢査는 抗凝劑가 들어 있는 바이엘에 採取한 흰쥐의 血液을 6時間 以內에

Coulter conter S-plus IV(Coulter)를 利用하여 赤血球數(RBC),白血球數(WBC), 各 白血球의 總數 分別計數, 헤마토크리트置(Hct), 헤모글로빈(Hgb), 平均赤血球容積 等を 測定하였다.

6. 血清中 T₃ 含量測定

血清中 T₃ 含量은 Gamma Coat TM[¹²⁵I] T₃ Radioimmunoassay Kit (clinical assays, U.S.A)를 使用하여 測定하였다.

7. 血清中 T₄ 含量測定

血清中 T₄ 含量은 Gamma Coat TM[¹²⁵I] T₄ Radioimmunoassay Kit (clinical assays, U.S.A)를 使用하여 測定하였다.

8. 甲狀腺의 病理組織學的 觀察

藥物 投與 15日째 屠殺剖檢한 흰쥐의 甲狀腺의 病理組織學的 變化를 觀察하기 위하여 左右甲狀腺을 採取하여 그 左右合의 重量을 測定한 後, 甲狀腺을 10% 中性 포르말린 溶液에 固定하였다. 그 後 一般的인 파라핀 包埋 科程을 거쳐 5um 두께의 組織切片을 製作하여 Hematoxylin-eosin(H&E)染色을 하여 光學顯微鏡으로 觀察하였다.

III. 實驗成績

1. 甲狀腺의 重量

最終屠殺剖檢時 各 群의 甲狀腺(左側 + 右側)의 重量의 合에 있어서 加味大補湯 A 投與群이 0.018±0.003g으로서 蒸溜水投與群에 比하여 有意한 差는 觀察되지 않았으나, 加味大補湯 B 投與群은 0.024±0.004g으로서 蒸溜水投與群에 比하여 有意한 差가 觀察되었다 (p<0.05). 또한 蒸溜水投與群의 甲狀腺의 重量은 0.017±0.003g, 正常흰쥐群은 0.023±0.003g으로 나타났다.(Fig 1)

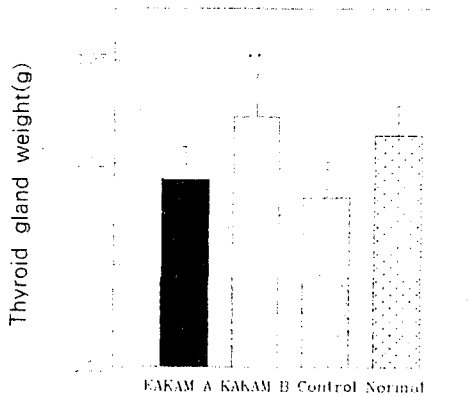


Fig. 1. Comparison of Thyroid gland weight(g) of each group.
Significantly from Control group **: p<0.01

2. 血清中 T₃ 含量

血清中 T₃含量에 있어서 加味大補湯 A 投與群이 117.3±13.8ng/dl으로 蒸溜水 投與群에 比하여 有意한 差는 觀察되지 않았다. 加味大補湯 B 投與群은 133.4±26.5 ng/dl으로 蒸溜水 投與群에 比하여 약간 增加되는 傾向을 나타내었으나 뚜렷하게 有意한 差는 觀察되지 않았다. 또한 蒸溜水 投與群은 112.0±6.5ng/dl으로서 正常흰쥐群은 126.0±7.2ng/dl에 比하여 有意한 差가 觀察되었다(p<0.01)(Fig 2).

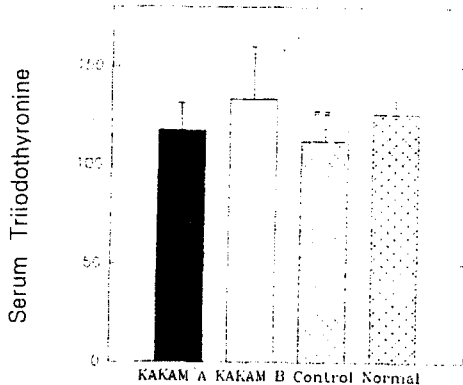


Fig. 2. Comparison of Serum Triiodothyronine (ng/dl) level of each group.
Significantly different from Normal group #: p<0.01

3. 血清中 T₄ 含量

血清中 T₄ 含量에 있어서 加味大補湯 A 投與群이 4.5±0.5ng/dl, 加味大補湯 B 投與群은 4.4±0.5ng/dl로서 處置群 모두 蒸溜水 投與群의 3.6±0.5ng/dl에 比하여 有意性 있는 增加가 觀察되었다(p<0.05). 그러나 Thiourea를 投與하지 않은 正常흰쥐群은 4.1±0.3ng/dl로 나타났다.(Fig 3)

與群이 4.5±0.5ng/dl, 加味大補湯 B 投與群은 4.4±0.5ng/dl로서 處置群 모두 蒸溜水 投與群의 3.6±0.5ng/dl에 比하여 有意性 있는 增加가 觀察되었다(p<0.05). 그러나 Thiourea를 投與하지 않은 正常흰쥐群은 4.1±0.3ng/dl로 나타났다.(Fig 3)

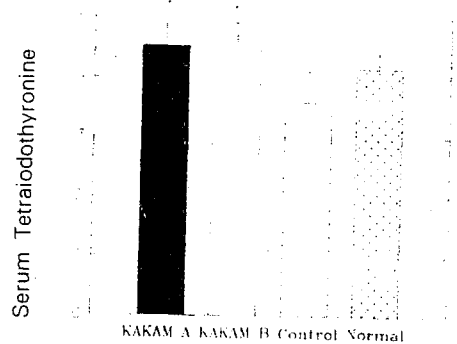


Fig. 3. Comparison of Serum Tetraiodothyronine (ug/dl) level of each group.
Significantly different from Control group *: p<0.05

4. 血清中 Cholesterol含量

血清中 Cholesterol含量에 있어서 加味大補湯 A 投與群이 72.2±9.7ng/dl으로 蒸溜水 投與群에 比하여 有意한 差는 觀察되지 않았다. 加味大補湯 B 投與群 또한 67.4±9.3ng/dl으로 蒸溜水 投與群에 比하여 有意한 差는 觀察되지 않았다. 또한 蒸溜水 投與群은 64.4±7.1ng/dl이었으나 正常흰쥐群은 62.4±6.5ng/dl로 各各 나타났다.(Fig 4)

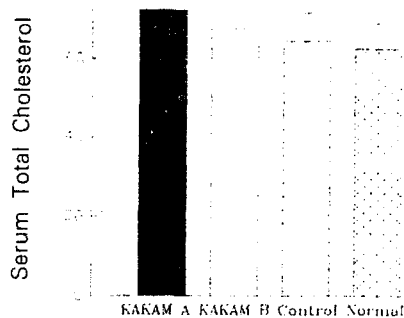


Fig. 4. Comparison of Serum Total Cholesterol (mg/dl) level of each group.
Significantly different from Control group *: p<0.05

5. 血液學的 所見

甲狀腺 機能을 低下시킨 후 加味大補湯 A와 加味大補湯 B를 投與한 各 實驗群의 末梢血液中 總白血球數, 赤血球數, Hemoglobin值, Hematocrit值는 Table 1.과 같다. 總赤血球數에 있어서 蒸溜水投與群과 加味大補湯 A, B投與群 사이에는 有意한 變化는 觀察되지 않았으나, 蒸溜水投與群과 加味大補湯 A 投與群은 正常 흰쥐群에 比하여 有意한 增加($p < 0.05$)가 觀察되었다. 그러나 總白血球數에 있어서 各 群사이에 어느 有意한 差도 觀察되지 않았다.

Hemoglobin值에 있어서도 各 群間에 어떠한 有意한 差도 觀察되지 않았다. Hematocrit 值에 있어서 蒸溜水投與群과 加味大補湯 A, B 投與群 사이에는 有意한 變化는 觀察되지 않았으나, 蒸溜水投與群과 加味大補湯 A 投與群은 正常 흰쥐群에 比하여 有意한 增加($p < 0.05$)가 觀察되었다.(Table 1.)

Table 1. Effect of KAMIDAEBOTANG on the hematological value in ratinduced depression of thyroid gland function by thiourea injection

Groups	No. of Animal	WBC (103/ μ l)	RBC (106/ μ l)	Hemoglobin (g/dL)	Hct (%)
THU+KAMI A	7	7.22 \pm 1.28	7.46 \pm 0.20#	14.61 \pm 0.64	42.84 \pm 2.68#
THU+KAMI B	6	6.56 \pm 2.42	7.31 \pm 0.38	13.97 \pm 0.54	40.83 \pm 1.87
THU+D.W.	7	7.09 \pm 2.39	7.41 \pm 0.40#	14.53 \pm 0.88	42.24 \pm 2.98
Normal	7	8.81 \pm 2.56	6.72 \pm 0.52	13.50 \pm 0.96	39.04 \pm 2.04

Mean \pm SD(n=7)
 THU + KAMI A : 0.8% thiourea + KAMIDAEBOTANG A
 THU + KAMI B : 0.8% thiourea + KAMIDAEBOTANG B
 THU + D.W. : 0.8% thiourea + distilled water
 Significantly different from THU + D.W.($* P < 0.05$)
 Significantly different from normal (# $P < 0.05$)

6. 甲狀腺의 病理組織學的 所見

Thiourea를 投與하지 않은 正常 흰쥐와 Thiourea를 投與하여 甲狀腺機能低下를 誘發시킨 후 加味大補湯 A와 加味大補湯 B를 2週間 投與한 후에 觀察한 흰쥐의 甲狀腺의 病理組織學的 所見은 다음과 같다.(Fig 5-10).

즉 正常群 甲狀腺 濾胞上皮의 大部分은 立方狀으로 콜로이드 物質이 充滿되어 있었다.(Fig. 5.)

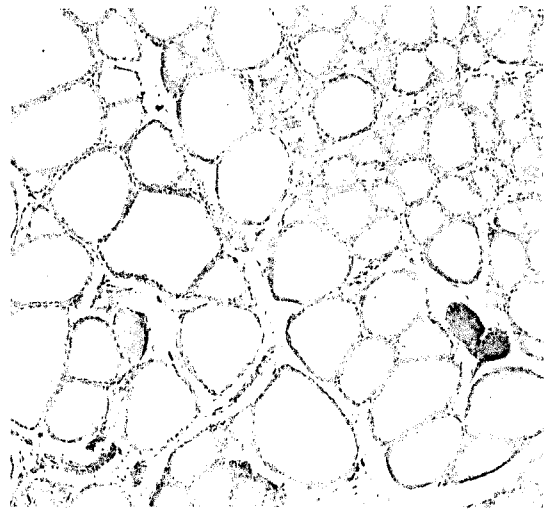


Fig 5. Histopathological changes of thyroid gland in normal rats dosed with distilled water alone. Hematoxylin and Eosin. x 100.

그러나 thiourea를 投與하여 甲狀腺機能 低下症을 誘發시킨 後 蒸溜水만을 投與한 群의 甲狀腺의 病理組織學的인 所見에 있어서 甲狀腺 濾胞上皮의 大部分은 圓主狀으로 正常群의 濾胞보다도 內腔이 좁고 萎縮되어 少量의 콜로이드 物質을 含有하고 있었으며, 더욱 萎縮된 部位의 濾胞는 그 形態를 喪失하여 結合組織으로 代置되고,一部에는 變性,破壞된 濾胞도 觀察되었다(Fig. 6, 7).

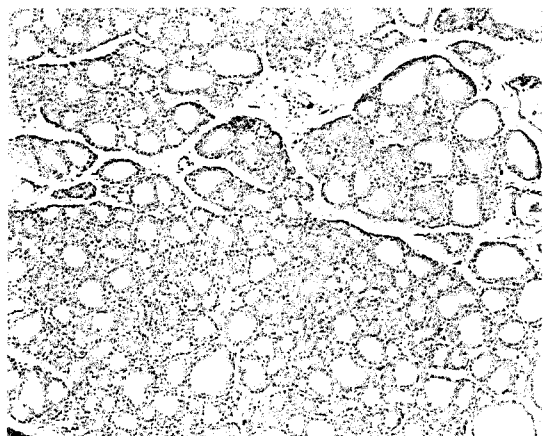


Fig 6. Histopathological changes of thyroid gland in rats dosed with thiourea alone. Hematoxylin and Eosin. x 100.

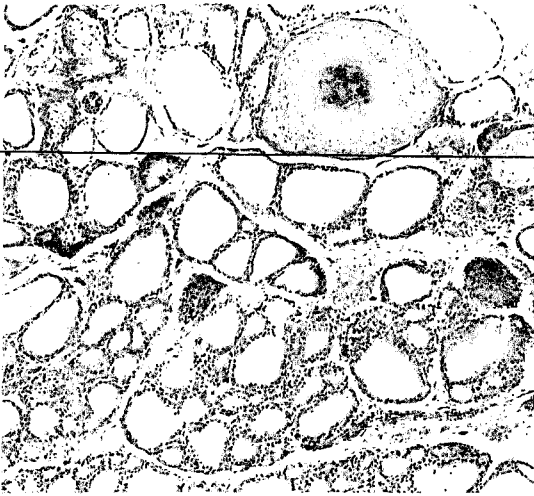


Fig 7. Histopathological changes of thyroid gland in rats dosed with thiourea alone. Hematoxylin and Eosin. x 100.

그러나 thiourea를 投與한 後 加味大補湯 A를 投與한 群의 甲狀腺의 病理組織學的인 所見은 Fig. 8에 나타난 바와 같이 thiourea와 蒸溜水를 投與한 群에 比하여 濾胞의 萎縮이 若干 抑制되는 部分이 간혹 觀察되었으나, 大部分의 部位는 萎縮되어 있었다.

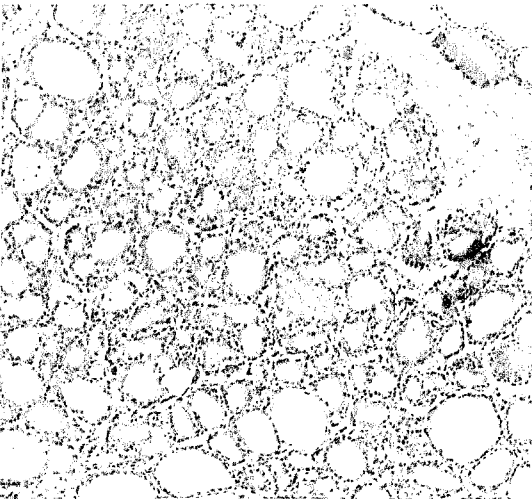


Fig 8. Histopathological changes of thyroid gland in rats dosed with KAMIDAEBOTANG A after thiourea treatment. Hematoxylin and Eosin. x 100.

Thiourea를 投與한 後 加味大補湯 B를 投與한 群의 甲狀腺 病理組織學的 所見은 Fig. 9에 나타난 바와 같이 甲狀腺 濾胞의 萎縮은 뚜렷히 改善되어 거의 正常濾胞에 가까운 立方上皮를 나타내고 濾胞속에는 콜로이드 物質이 充滿되어 있었다.

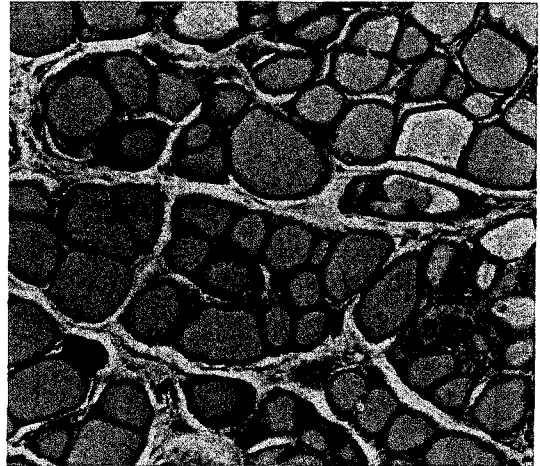


Fig 9. Histopathological changes of thyroid gland in rats dosed with KAMIDAEBOTANG B after thiourea treatment. Hematoxylin and Eosin. x 100.

IV. 考察

甲狀腺은 組織細胞의 新陳代謝率을 適切한 水準으로 維持 調節하는 器官으로 목 앞 甲狀軟骨 아래에 나비 模樣으로 자리잡은 무게 약 20g의 人體에서 가장 큰 內分泌腺이다^{1,2)}

甲狀腺 Hormone(티록신T₄, 삼요오드타이로닌T₃)은 모든 組織의 代謝過程에 影響을 미치며 胎兒의 發育, 특히 腦의 發達에 극히 重要한 것으로^{3,4)} 이 Hormone의 分泌를 妨害하는 甲狀腺의 어떤 構造的 혹은 機能的 變化에 의한 Hormone의 不充分的 生成, 또는 매우 드

물지만 Hormone의 影響에 대한 末梢組織의 抵抗으로 생기는 低代謝狀態를 甲狀腺機能低下症이라 한다⁵⁾.

甲狀腺 機能低下症은 幼兒期에 나타날 때 크레틴病 또는 幼兒甲狀腺 機能低下症이라 부르고, 靑長年에서 나타날 때 粘液水腫 또는 成人 甲狀腺 機能低下症이라 부른다³⁾.

甲狀腺機能低下症의 原因으로는 甲狀腺 組織 自體가 消失되어 Hormone의 生合成을 아예 못하는 境遇, 視床下部 혹은 腦下垂體 機能에 異常이 있어서 甲狀腺 刺戟 物質이 없는 境遇와 甲狀腺 Hormone 生合成 段階의 中間에 障礙가 있는 境遇 등으로 大別할 수 있으며, 95%以上이 甲狀腺 組織 消失 및 甲狀腺 Hormone 生合成 障礙가 原因이 된다³⁾.

發生頻度は 다른 甲狀腺 疾患과 마찬가지로 男子보다 女子에서 越等히 많고^{3,6)} 年齡도 30代에서 60代 사이에 주로 發病한다^{3,24)}.

甲狀腺機能低下症의 症狀를 要約하면 胎生期 또는 生後 얼마되지 않은 時期에 甲狀腺 Hormone이 缺乏되어 發生하는 크레틴病 (Cretinism)은 主症狀이 發育障礙로 新生兒 黃疸이 보통 아기보다 오래 繼續되거나, 皮膚는 乾燥하고 차고 두껍고 얼룩덜룩한 것같이 보이고, 머리카락은 거칠고 부서지기 쉬우며 이마까지 자라고, 입은 열려있고 두꺼운 혀를 내밀고, 發育이 늦어 身長이 작고, 배꼽hernia가 있고, 脊椎의 前彎 內反股, 筋肉의 緊張低下, 體溫이 낮으며 추위를 타고, 脈이 늦고, 心腸이 커져있고, 知能 發育이 늦고, 늦게 나는 生齒, 大泉門 閉鎖遲延, 骨 年齡의 顯著한 遲延, 骨端部의 不整骨化와 骨核의 點狀陰影의 存在 등을 볼 수 있다^{2,3,5,4,7,24-34)}.

成人型 甲狀腺機能低下症의 症狀는 疲勞 및 筋 衰弱感, 寒冷不耐性(cold intolerance), 體重減少, 無氣力, 無力感, 記憶力 減退, 말이 느려지고, 食慾減退, 便秘, 筋肉痛, 關節痛, 쥐가 잘 나고 손발이 저리고, 呼吸 및 心拍動數減少,

發汗減少, 性慾減退, 排卵障礙가 있고, 皮膚가 두꺼워지며, 非陷沒性 浮腫이 생기고, 毛髮이 잘 부서지고 빠진다. 또한 血清中 T₃와 T₄ 含量이 減少하고 THS 와 Total Cholesterol 含量이 增加하며 貧血이 發生하기도 한다(1-8,10-12,16,26-28,32-39).

이에 대한 西洋醫學的 治療는 生理的 用量的 甲狀腺 Hormone을 投與하여 정상 甲狀腺 機能狀態로 還元시키는 것으로^{4,6,7)} 아직까지 根本的 治療에는 많은 어려움을 안고 있다.

韓醫學으로 甲狀腺機能低下症은 浮腫^{3,8,9)}, 虛勞^{3,8,9,10,11,12,13)}, 行遲^{3,8)}, 語遲^{3,8)}, 結陽症^{3,9)} 解顛¹⁴⁾ 등의 病症에 屬한 것으로 보았는데 浮腫은 <素問 氣交變大論>⁴⁰⁾에 “民病寒疾于下 甚則腹滿浮腫”이라고 言及되어 있고, 虛勞는 <素問 玉機眞藏論>⁴⁰⁾에서 “脈細, 皮寒, 氣少, 泄利前後, 飲食不入, 此謂 五虛”라 하였고, 結陽은 <素問 陰陽別論>⁴⁰⁾에서 “結陽者 腫四支”, 行遲는 巢⁴¹⁾의 <<諸病源候論>>에서 “數歲不能行候”라 하였고, 語遲는 巢⁴¹⁾의 <<諸病源候論>> “四五歲不能語候”라 하였으며, 解顛는 巢⁴¹⁾의 <<諸病源候論>>에서 “解顛者 其狀小兒年大 顛應合而不合, 頭縫開解是也.”라 하였다.

이들 病症의 原因을 살펴보면, 浮腫은 <素問 水熱穴論>⁴⁰⁾에서는 “諸水生于腎乎…本之於腎”. “腎者胃之關也, 關門不利, 則聚水以從其類也, 上下溢于皮膚, 故爲臃腫. 臃腫者, 聚水而生病也.”라 하여 腎氣不利를 原因으로 認識하였고, <素問 生氣通天論>⁴⁰⁾에서는 “因于氣爲腫, 四維相代, 陽氣乃竭”이라 하여 陽氣虛를 四肢腫의 原因으로 보았으며, 巢⁴¹⁾는 “水病者由腎脾俱虛故也 腎虛不能宣 通水氣 脾虛又不能制水 故水氣盈溢 滲液皮膚 流偏四支所以通身腫也…”라하여 脾腎俱虛가 原因이라 하였고, 虛勞는 <素問 通評虛實論編>⁴⁰⁾에서 “邪氣盛則實 正氣脫則虛”라 하였으며, <素問 宣明五氣編>⁴⁰⁾에서 “五勞所傷, 久視傷血, 久臥傷氣,

久坐傷肉, 久立傷骨, 久行傷筋.”이라 하였으며, 許¹⁹⁾는 “虛者 皮毛肌肉筋脈骨髓氣血津液不足是也”라 하였으며 吳⁴²⁾는 “虛者 陰陽 氣血 營衛 精神 骨髓 津液不足是, 損者 外而皮 脈 筋骨 內而肺心脾肝腎消損是也 成勞者 謂虛損 日久 留連不愈 而成五勞 七傷 六極也”라 하였으며, 結陽證은 四肢가 陽虛한 데에 水氣가 尤盛하여져서 發病한다고 하였고³⁾, 行遲의 原因은 巢⁴¹⁾는 血氣不足으로 王⁴³⁾은 肝腎虧損으로 보았으며, 語遲의 原因은 巢⁴¹⁾는 心氣不和로, 王⁴³⁾은 心氣不足으로 보았다. 또한 五遲로 統合하여 그 原因을 肝腎不足⁴⁴⁾, 心血不足⁴⁴⁾, 腎氣不足²⁵⁾으로 보았으며, 解顛의 原因으로 巢⁴¹⁾는 “由腎氣不成故也”라하여 腎氣虧損을 들었다.

最近에는 甲狀腺機能低下症의 原因을 杜³⁾는 命門火衰, 腎水不足으로 李¹⁶⁾는 脾腎陽虛로, 陳¹¹⁾은 脾腎陽虛, 心腎陽虛, 陽氣衰渴, 腎精虧損으로, 查¹⁵⁾는 腎陽虛로, 윤⁸⁾은 脾腎陽虛 氣血虛弱, 金¹⁰⁾은 脾腎陽虛, 氣血不足 朴⁹⁾은 上焦의 氣虛, 潘¹³⁾은 腎陽虛, 脾腎陽虛, 心腎陽虛 등으로 分流 하였다. 이를 綜合하면 甲狀腺機能低下症의 原因을 主로 氣血不足^{8,10)}, 脾腎陽虛^{3,8,11,13,15,16)}, 命門火衰^{3,11,12)} 心腎陽虛^{11,13)} 등으로 보았다.

이에 대한 治法으로는 補氣補血⁸⁾, 溫補脾腎^{8,16)}, 溫補腎陽¹⁵⁾, 補益心陽¹³⁾ 등을 爲主로 하며, 治療方劑로는 右歸丸加減^{3,11,13,16)}, 桂朮湯^{3,9)}, 桂附八味丸^{3,13)}, 補中益氣湯加減^{3,13)}, 眞武湯^{3,13)} 등이 應用되었다.

甲狀腺機能低下症에 대한 實驗의 報告로는 藥物療法으로 李¹⁷⁾의 加味正理湯煎湯液이 흰쥐 甲狀腺機能低下에 미치는 影響에 관한 研究가 있었고, 鍼灸療法으로 金¹⁸⁾이 人蔘水鍼이 흰쥐의 甲狀腺機能低下에 미치는 影響, 梁¹⁴⁾의 鹿茸水鍼이 흰쥐의 甲狀腺機能低下症에 미치는 影響에 대한 報告가 있었다.

十全大補湯은 宋代 陳⁴⁵⁾이 編纂한 太平惠

民和劑局方에 처음 收錄된 處方으로 氣血不足, 虛勞咳嗽, 食少遺精, 脚膝無力, 瘡瘍不斂, 婦女崩漏²⁰⁾, 一切虛損²¹⁾, 虛勞氣血兩虛¹⁹⁾ 등을 治한다고 하였다.

構成藥物の 個別的 效能을 살펴보면 補氣藥으로서 人蔘은 大補元氣, 固脫生津, 安神하고, 白朮은 補脾, 益胃, 燥濕, 和中하고, 黃耆는 生用 : 益衛固表, 利水消腫, 托毒, 生肌, 炙用 : 補中益氣, 甘草는 和中緩急, 潤肺, 解毒, 調和 諸藥하고, 大棗는 補脾和胃, 益氣生津, 調營衛, 解藥毒하고, 補血藥으로서 當歸는 補血和血, 調經止痛, 潤燥滑腸하고, 熟地黃은 滋陰補血, 益精填髓하고, 白芍藥은 養血柔肝, 緩中止痛, 斂陰收汗하고, 利水退腫藥으로서 白茯苓은 利水滲濕, 健脾寧心하고, 活血祛瘀藥으로서 川芎은 活血行氣, 祛風止痛하고, 溫裏藥으로서 肉桂는 補元陽, 暖脾胃, 除積冷, 通血脈하고, 發散風寒藥으로서 生薑은 解表散寒, 溫中止嘔, 化痰止咳한다^{22,23)}.

本 實驗에서 藥劑로 使用한 加味大補湯은 許¹⁹⁾의 東醫寶鑑에 처음 記載된 處方으로 十全大補湯에 健脾滲濕, 除痺止瀉, 清熱排膿하는 薏苡仁, 補肝腎, 強筋骨하는 牛膝, 補肝腎, 強筋骨, 安胎하는 杜仲, 舒筋活絡, 和胃化濕하는 木瓜, 解表祛風, 勝濕, 止痛 하는 防風, 散表寒, 祛風濕, 利關節하는 羌活, 祛風除濕, 解表止痛하는 獨活, 回陽補火, 散寒除濕하는 附子, 行氣止痛, 溫中和胃하는 木香, 順氣, 開鬱, 散寒, 止痛하는 烏藥, 除氣溫中, 暖腎納氣하는 沈香 등을 加味한 處方이다.

이 處方의 主治를 살펴보면 許等^{19,21)}은 左癱右癱 氣血大虛를 治한다고 하여 甲狀腺機能低下症에 有意한 效果가 있을 것으로 생각하였다.

加味大補湯A는 上記 處方의 構成藥物中 沈香의 眞僞與否의 識別이 어려워서 沈香을 祛한 것이며, 加味大補湯 B는 加味大補湯 A의 構成藥物中 附子를 祛하고 祛風除濕, 溫經止痛

하고, 祛風通痺시키는 效能이 附子보다 優秀한 草烏^{22,23)}와 祛寒濕, 散風邪, 溫經, 止痛하고, 燥散하는 性質이 比較的 附子보다 優秀한 川烏頭²²⁾를 加한 것으로 四肢痺感에 主眼點을 두어 加味한 處方이다.

本 實驗에서 使用된 Thiourea는 尿素의 酸素를 硫黃으로 置換한 것으로 甲狀腺의 機能을 抑制하여 抗甲狀腺劑로서 使用하는 것이다(46-48).

이에 著者は 加味大補湯 A와 加味大補湯 B의 甲狀腺機能低下症에 대한 效能을 糾明하기 위하여 實驗的 觀察을 통하여 아래와 같은 結果를 얻었다.

甲狀腺의 重量에 있어서 Thiourea와 蒸溜水를 投與한 群은 正常흰쥐群 보다 뚜렷하게 그 重量이 減少되는데 이러한 結果는 甲狀腺機能低下時에 甲狀腺濾胞의 크기가 萎縮 減少되는 것과 一致됨을 알 수 있었다. 그러나 加味大補湯 B를 投與한 群의 甲狀腺의 重量은 正常對照群과 거의 類似하게 回復되어 있었으나 加味大補湯 A投與群에서는 그 重量의 回復이 微弱하여 加味大補湯 B가 A보다 甲狀腺 機能低下에 效果가 있음이 觀察 되었다.

血清中 T₃ 含量에 있어서 두 群 사이에 뚜렷한 有意差는 觀察되지 않았으나 蒸溜水單獨投與群의 112.0±6.5ng/dl에 比하여 加味大補湯 B群은 133.4±26.5 ng/dl으로 그 水準이 回復되어 있는 것이 觀察되었다. 이러한 結果로 부터 加味大補湯 B의 投與는 thiourea에 의해 抑制된 T₃의 含量을 有意하게 改善하지는 못했지만 어느 程度의 效果가 있는 것으로 思料되었다.

血清中 T₄ 含量에 있어서 加味大補湯 A, B의 모든 投與群은 蒸溜水 投與群에 比하여 뚜렷한 有意差가 認定되어 加味大補湯은 thiourea에 의해 抑制된 T₄의 含量을 어느 程度 有意하게 增加시킴으로서 甲狀腺機能低下症을 어느 程度 改善시키는 效果가 있는

것으로 思料되었다.

甲狀腺機能低下症을 가진 大部分 患者는 上升된 總 HDL, LDL Cholesterol과

triglyceride濃度を 갖는데 L-T₄를 回復시키는 治療에 따라 變化된다고 알려져 있다⁴⁹⁾. 그러나 本 實驗에 있어서 血清中 Cholesterol 含量에 있어서는 어느 群사이에서도 有意할 만한 變化는 觀察되지 않아 Thiourea는 甲狀腺機能低下時 血清 總 cholesterol變化에 特記할 만한 變化를 誘發시키지 않는 것으로 思料되었다.

사람에 있어 甲狀腺機能低下症時에 21 - 60%까지 貧血이 觀察되고 形態學的으로 正常赤血球性(normocytic, normochromic), 低色素性 低血球性(hyperchromic microcytic) 등이 觀察²⁾되나 Thiourea의 投與에 依하여 有意할 만한 血液學的인 變化는 誘發되지 않았다.

血液學的 所見에 있어서 總白血球數, 헤모글로빈의 數에 있어서는 各 群사이에서 有意할 만한 變化는 觀察되지 않았다. 또한 總赤血球數 및 헤마토크리트置에 있어서는 各 群間에 약간의 差가 觀察되었으나 그 置가 모두 正常範圍에 드는 것으로서 Thiourea에 의해 誘發된 甲狀腺機能低下症에서는 血液學的인 置가 거의 影響을 받지 않는 것으로 思料되었다.

甲狀腺濾胞는 病理組織學的으로 正常的인 生體調節下에서는 立方上皮로 알려져 있으나, TSH가 없거나 濃도가 낮을 때에는 濾胞細胞들은 萎縮, 扁平化 또는 纖維化된다고 알려져 있다. 逆으로 TSH의 水準이 上昇될 시에는 濾胞細胞들은 圓主化되고 濾胞는 크게 擴張되며 肥大 또는 增生을 일으킨다고 한다⁵⁰⁾.

甲狀腺의 病理組織學的 所見에 있어서 thiourea를 投與 후 蒸溜水만을 投與한 群의 甲狀腺 濾胞上皮의 大部分은 圓主狀으로 正常群의 濾胞보다도 內腔이 좁고 萎縮되어 少量의 콜로이드 物質을 含有하고 있었으며, 더욱 萎縮된 部位의 濾胞는 그 形態를 喪失하여

結合組織으로 代置되고, 一部에는 變性, 破壞된 濾胞도 觀察되어 甲狀腺機能低下가 誘發된 것을 觀察할수 있었다. 그러나 thiourea의 投與는 單純한 甲狀腺 濾胞의 萎縮과 間質濾胞의 變成을 誘發하였으나 사람에 있어 甲狀腺實質에 림프系 細胞의 浸潤과 림프小節을 形成를 主病變으로 하는 하시모토병⁵¹⁾ 또는 粘液水腫과 類似한 病變은 觀察되지 않았으며 細胞의 浸潤 역시 극히 微弱하게 觀察되었다.

한편 加味大補湯 A를 投與한 群의 病理組織學的인 所見은 蒸溜水投與群에 比하여 濾胞의 萎縮이 若干 抑制되는 部分이 간혹 觀察되었으나, 大部分의 部位는 萎縮되어 있어 뚜렷한 治療效果는 觀察되지 않았다. 그러나 加味大補湯 B 投與群에서는 甲狀腺 濾胞의 萎縮은 뚜렷히 改善되어 거의 正常濾胞에 가까운 立方上皮를 나타내고 濾胞속에는 콜로이드 物質이 充滿되게 觀察되어 治療 效果가 觀察되었다.

本 實驗에 있어서는 梁¹⁴⁾이 投與한 0.6% thiourea溶液(1일에 4mg/100g B.W) 보다 높은 濃度인 0.8% Thiourea溶液(1일에 5mg/100g B.W.)을 15일간 投與 하여 機能的으로 甲狀腺機能低下症은 誘發시켰지만 病理組織學的으로 是 甲狀腺濾胞의 萎縮, 變成 外에 特記할 만한 뚜렷한 病變은 誘發되지 않아 앞으로 甲狀腺機能低下를 誘發시키는 藥劑의 選擇, 投與期間 및 實驗方法에 따라 더욱 뚜렷한 甲狀腺機能低下症의 誘發의 必要成이 要求되었다.

또한 사람에 있어서 Central hypothyroidism은 腦下垂體 또는 視狀下部域의 損傷에 起因되는데 가끔 生物學的으로 非活性化 된 TSH의 分泌에 關係된다⁵²⁾고 알려져 있어, 實驗모델로서 腦下垂體의 摘出에 의한 甲狀腺機能低下 實驗모델系를 통한 效果檢定 또한 必要하다고 보여진다.

以上の 結果로 부터 thiourea를 投與하여 甲狀腺機能低下를 誘發시킨 後 加味大補湯 B를

投與한 것은 甲狀腺의 重量, 血清中の 低下된 T₃, T₄의 含量은 물론 病理組織學的인 所見에서도 그 效果가 立證되어 앞으로 臨床에 活用할 수 있을 것으로 思料된다.

V. 結 論

加味大補湯이 Thiourea를 經口投與하여 誘發된 白鼠의 甲狀腺機能低下症에 미치는 影響을 研究하기 위하여 甲狀腺의 重量, 血液學的 觀察, 血清中の T₃, T₄, Total Cholesterol 등의 含量變化를 測定하고 甲狀腺의 病理組織學的 觀察을 하였던 바 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. 甲狀腺의 重量에 있어서 加味大補湯 B 投與群은 對照群에 比하여 有意한 增加가 認定되었다.

2. 血清中 T₃ 含量에 있어서 加味大補湯 B 投與群은 對照群에 比하여 有意한 增加는 觀察되지 않았으나 약간 增加하는 傾向을 나타내었다.

3. 血清中 T₄ 含量은 加味大補湯 A 投與群과 加味大補湯 B 投與群 모두 對照群에 比하여 有意性있는 增加를 나타내었다.

4. 血清中 Total Cholesterol 含量은 加味大補湯 A 投與群과 加味大補湯 B 投與群 모두 對照群에 比하여 有意性이 認定되지 않았다.

5. 血液學的 所見에서는 加味大補湯 A 投與群과 加味大補湯 B 投與群 모두 對照群에 比하여 有意性이 認定되지 않았다.

6. 甲狀腺의 病理組織學的인 所見에 있어서,

加味大補湯 A 投與群에서는 甲狀腺濾胞의 萎縮과 變性이 약간 改善되었으나, 加味大補湯 B投與群에서는 甲狀腺濾胞의 萎縮과 變性이 뚜렷하게 改善되었다.

以上の 結果로 보아 加味大補湯 B는 thiourea에 의해서 誘發된 흰쥐의 甲狀腺機能低下症에 有效하였으며 따라서 臨床에서 甲狀腺機能低下症에 活用할 수 있을 것으로 思料된다.

參考文獻

1. 金祐謙 : 人體의 生理, 서울, 生命의 이치, p.241, 1992.
2. 李鐘錫 : 임상의를 위한 갑상선 질환, 서울, 麗文閣, p.1p,p.125-129, p.131, 1994.
3. 杜鎬京 : 東醫腎系學, 서울, 東洋醫學研究院, 1993, p.729,1042,pp.1059-1065.
4. 閔獻基 : 臨床內分泌學, 서울, 고려의학, 1990, p.121,pp.147-155.
5. 大韓病理學會 : 病理學, 서울, 高文社, 1991, pp.1089-1090.
6. 高昌순 조보연 : 갑상선, 서울, 고려의학, 1990,p.11,pp.70-77.
7. 서울대학교 의과대학편 : 정정관 내분비학, 서울, 서울대학교 출판부, 1992, pp.162-166.
8. 윤중흠 윤영석 著 : 갑상선질환 이렇게 고친다, 서울, 열린책들, 1990, 171-178.
9. 朴炳昆 : 增補 漢方臨床四十年, 서울, 大光文化社, pp.346-348,1990.
10. 金志勳 : 慢性疾患의 漢方治療, 서울, 南山堂, 1992, pp.101-103
11. 陳貴廷 : 實用中西醫結合診斷治療學, 서울, 一中社, 1992,pp.701-704
12. 杜鎬京 : 東醫腎系學 研究, 서울, 東洋醫學研究院, 1994,pp.402-404.
13. 潘文奎 : 中醫雜誌, 北京, 中醫雜誌社, 1991, 7:51.
14. 梁熙台 : 鹿茸水鍼이 흰쥐의 甲狀腺機能低下症에 미치는 影響, 東國大學校 碩士學位論文,1991.
15. 查良倫 外 : 甲狀腺機能減退症과 腎陽虛와의 關係, 中國中西醫結合雜誌, 13:4, 1993, p.6.
16. 李聽甫 : 傳統老年醫學, 湖南省, 湖南科學技術出版社, 1986, 502.
17. 李學仁 外 : 加味正理湯煎湯液이 흰쥐 甲狀腺機能低下에 미치는 影響에 關한 研究, 慶熙大學校 東洋醫學,10:3,1984,pp.31-35.
18. 金容奭 : 人蔘水鍼이 흰쥐의 甲狀腺機能低下에 미치는 影響, 慶熙大學校 碩士學位論文,1990.
19. 許 浚 : 東醫寶鑑, 서울, 南山堂, 1989, p.336,447,652.
20. 許濟群 外 : 方劑學, 上海, 上海科學技術出版社, 1989, pp.102-103.
21. 黃度淵 : 方藥合編, 서울, 南山堂, 1989, pp.122-123, p.157.
22. 全國韓醫科大學 本草學 教授 共編 : 本草學, 서울,永林社,1991, p.129,131,137,260,267,272, 303,307,331,334,336,353,356,409,427,532,535, 536,541,542,556,579,580,582.
23. 周風梧 : 中藥學, 山東, 山東中醫學院, 1989, p.29,30,35,117,119,146,168,169,170,185,186,219,230,294,297,299,301,302,313,321,322, 324.
24. 李文鎬 外 : 內科學(下), 서울, 金剛出版社, 1979, pp2141-2144.
25. 丁奎萬 : 東醫小兒科學, 서울, 行림출판사, 1988, pp.276-277, 573-574.
26. 李中鎔 : 그림으로 설명한 병리학, 서울, 고려의학, 1990, p.852.
27. 韓國臨床藥學會 : 臨床藥學, 光州, 半島文化社,p.488,491. 1992.
28. 金祐謙 : 內분비생식, 서울, 生命의 이치,

- 1994, pp.61-63.
- 29.洪彰義 編 : 小兒科學, 서울, 大韓教科書株式會社 1993, pp.988-992.
- 30.홍창의 : 소아과진료,서울, 고려의학, 1993, pp.778-779.
- 31.趙允成 : 최신소아과 진단과 약물치료, 부천, 서원당, 1983, pp.385-387.
- 32.Arthur C.Guyton,MD. : Textbook of Medical Physiology, W.B.Saunders Company, Philadelphia, 1986, pp.906-908.
- 33.Robert F.Schmidt,Ph.D., Gerhard Thews : Human Physiology, Spriner-Verlag Berlin Heidelberg, 1989, pp.385-386.
- 34.Thomas E.Andreoli,M.D., Charles C.J. Carpenter,M.D., Fred Plum,M.D.,Lloyd H.Smith,Jr.,M.D. : Cecil Essentials of Medicine, W.B.Saunders Company, Philadelphia, 1986, pp.406-407.
- 35.金正嶺 : 生理學, 서울, 高文社, 1988, p.319.
- 36.이귀녕 이종순 : 임상병리과일, 서울, 의학문화사, p.1340,1993.
- 37.吉利和 : 內科診斷學, 서울, 第一醫學社, pp.535-536, 1992.
- 38.金東輝 외 : 最新診斷과 治療, 서울, 藥業新聞, p.567, 1983.
- 39.金晟煥 : 最新 內科 藥物療法, 부천, 書苑堂, p.455, 1984.
- 40.王琦 外 : 素問今釋, 貴州, 貴州人民衛生出版社, 1981, p.14,43,103,127, 146,269,339.
- 41.巢元方 : 諸病原候論, 北京, 人民衛生出版社, 1983, p.637,1323, 1345,1372.
- 42.吳 謙 : 醫宗金監(上), 北京, 人民衛生出版社, 1982, p.1060.
- 43.王伯岳 江育仁 主編 : 中醫兒科學, 北京, 人民衛生出版社, 1984, pp.257-259,266-272, 582-583.
- 44.江育仁 主編 : 中醫兒科學, 上海, 上海科學技術出版社, 1985,p.121.
- 45.陳師文 外 : 太平惠民和劑局方, 臺北, 旋風出版社, 1974,p.152.
- 46.李宇柱 : 醫學大辭典, 서울, 아카데미서적, 1990, p.2228.
- 47.金基鈴 外 : 英韓醫學大辭典, 서울, 壽文社, 1982, p.2048.
- 48.Dorland : Medical Dictionary, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1977, p667.
- 49.Roti E, Minelli R, Gradini E, Braverman LE.1993. The use and misuse of thyroid hormone. Endocrine Reviews.14(4) 401-423).
- 50.Anderson, W.A.D., and Scotti, T.M. 1976. Endocrine glands, chapter 21. In: Synopsis of Pathology, 9 th Edition, pp 849-878.C. V. Mosby Co., St. Louis.
- 51.浜田 昇: 甲狀腺疾患 の臨床病理:橋本病の原因. 病理と臨床.1988,6(6): 654-659.
- 52.Pinchera A, Martino E, Faglia G 1991. Central hypothyroidism. In : Braverman LE, Utiger RD(eds). The thyroid. A Fundamental and clinical Text, ed 6 . JB Lippincott Co, Philadelphia, pp 968-984.

ABSTRACT

Experimental Studies of Kamidaebotang on the Hypothyroidism

Kim Yong-Seong · Kim Cheul-Jung

To study the effect of Kamidaebotang on the hypothyroidism induced by thiourea in SD(Splague Dawley) rats, the weight of thyroid gland, the level of serum T₃ and T₄, total cholesterol, hematological changes and histopathological findings were measured.

The following results were obtained.

1. Thyroid gland weight of the Kamidaebotang B treated group was significantly increased as compared with that of control group(p<0.05).
2. The level of serum T₃ of the Kamidaebotang B treated group was slightly increased as compared with that of control group. But no significant changes appeared between two groups.
3. The level of serum T₄ of the Kamidaebotang A, B treated groups were significantly increased as compared with that of control group(p<0.05).
4. Total cholesterol of the Kamidaebotang A, B treated groups were not significant changes as compared with that of control group.
5. Hematological data of the Kamidaebotang A, B treated groups were not significant changes as compared with that of control group.
6. Histopathologically, Kamidaebotang B administration recovered effectly the dystropy, degeneration of thyroid follicle induced by thiourea.

From above results, it is suggested that Kamidaebotang B is available to the hypothyroidism induced by thiourea in rats. Therefore, Kamidabotang B seems to be applicable to hypothyroidism in clinical practice.