

八味地黃湯이 Thiouracil로 誘發한 흰쥐의 甲狀腺機能低下症에 미치는 影響

閔庚勳 · 金哲中*

ABSTRACT

EFFECTS OF PALMIJIHWANGTANGS ON HYPOTHYROIDISM IN RATS INDUCED BY THIOURACIL

Min Kyung-Hoon, Kim Cheol-Joong, O.M.D., Ph.D.

Oriental medical college, Taejeon university, 96-3, Yongwoondong, Donggu, Taejeon,
South Korea 300-716.

In order to determine the effects of Palmijihwangtang on the hypothyroidism, the biochemical and morphologic effects of PALMIJIHWANGTANGS against 2-thiouracil-induced hypothyroidism in rats were examined.

1. Serum T_3 value was significantly increased by the treatment with PALMIJIHWANGTANG-1, 2 and 3($p < 0.05$).

2. Serum T_4 value was significantly higher in PALMIJIHWANGTANG-1 and PALMIJIHWANGTANG-2 treated groups than that of control group. In PALMIJIHWANGTANG-3 treated group, serum T_4 level was significantly higher and that of control group($p < 0.01$).

3. Serum free T_4 value was significantly increased in the PALMIJIHWANGTANG-1 and PALMIJIHWANGTANG-2 treated groups($p < 0.05$).

4. Total cholesterols was significantly decreased by the treatment with PALMIJIHWANGTANG-1($p < 0.05$).

5. The treatment with the PALMIJIHWANGTANG-1, 2 and 3 resulted in the significantly decrease of serum ALT($p < 0.05$).

6. Thyroid gland weight was significantly increased in PALMIJIHWANGTANG-3 treated group($p < 0.01$).

7. Treatment with PALMIJIHWANGTANG-1, 2 and 3 effectively recovered the dystropy and degeneration of follicle in thyroid gland caused by 2-thiouracil.

8. There was no histological and functional lesion observed in the liver after treatment with PALMIJIHWANGTANG-1, 2 and 3.

These results suggest that PALMIJIHWANGTANG may be effective in the treatment of hypothyroidism.

* 大田大學校 韓醫科大學 內科學教室

I. 緒論

甲狀腺은 喉頭 및 氣管上部的 前面에 位置한 重量 約 20g 程度의 양쪽의 左右葉과 兩葉을 連結하는 峽部로 構成된 나비형의 赤褐色을 띠는 人體內에서 가장 큰 內分泌腺^{15,16,32)}이다.

甲狀腺에서 分泌되는 호르몬인 triiodothyronine(T₃)과 thyroxine(T₄)은 下垂體前葉에서 分泌되는 甲狀腺刺戟호르몬(thyroid stimulating hormone: TSH)에 依하여 支配 調節되며, 胎兒와 新生兒의 腦 및 骨의 生長發育과 體內的 모든 細胞 代謝率을 增加 促進시키는 作用을 發揮하는 호르몬이다^{13,16,24)}.

甲狀腺機能低下症이란 甲狀腺호르몬의 生成이나 分泌 등이 不足한 狀態로서, 甲狀腺의 構造的 機能的 異常이나 視床下部和 腦下垂體의 機能異常 및 甲狀腺호르몬 生合成 中間段階의 障導로 因한 低代謝 狀態를 意味하며^{12,16,24)}, 甲狀腺 自體에 原發性 病變이나 甲狀腺을 除去한 結果, 機能이 低下되는 原發性 甲狀腺機能低下症과, TSH分泌가 減少하여 甲狀腺이 萎縮되어 機能이 低下되는 續發性 甲狀腺機能低下症으로 大別된다²⁴⁾.

甲狀腺機能低下症은 東洋醫學的으로 浮腫^{39,47,83)}, 虛勞^{12,86,88)}, 行遲^{25,37,74)}, 語遲^{37,74)}, 結陽^{12,39)}, 解顛^{12,37,76)} 등의 病證에 屬하는 것으로, 그 原因은 腎陽虛^{5,12)}, 心腎兩虛⁸⁸⁾, 脾腎陽虛^{12,86)}, 氣血不足⁴⁷⁾ 등이며, 治療方劑로 溫補腎陽⁸³⁾, 補益心陽⁸⁶⁾, 溫補脾腎⁸⁶⁾, 補氣補血⁴⁷⁾ 하는 八味地黃丸^{12,47)}, 眞武湯^{12,47)}, 右歸飲^{83,86,88)}, 十全大補湯⁴⁷⁾ 등이 應用되고 있다.

八味地黃丸은 張仲景의 金匱要略에 八味腎氣丸^{43,49,85)}으로 처음 收載된 以後 八味圓⁸⁷⁾, 八味元^{36,52)}, 崔氏八味丸^{1,29)}, 腎氣丸^{3,18,22)}, 桂附八味丸⁷⁸⁾ 등으로 命名되었으며 八種의 藥材로 構成되어 略하여 八味丸^{26,30,71)}이라고도 稱하며 溫補腎陽의 代表的인

方劑이다^{85,89)}.

甲狀腺機能低下症에 東洋醫學的 治療方劑의 效能을 糾明하고자 많은 動物實驗 研究가 報告되고 있는 바, 最近의 實驗的 研究로는 李⁵⁹⁾가 加味正理湯으로, 金⁴⁷⁾이 加味大補湯으로, 金⁴⁶⁾과 梁⁵³⁾이 水針療法으로 흰쥐의 甲狀腺機能低下症에 미치는 影響 등을 觀察한 바 있다.

이에 著者는 八味地黃湯^{9,30,89)}과 張^{19,83)}의 引火歸原의 理論에 立脚하여 八味地黃湯에 附子, 肉桂를 增量한 自意方 들에 對하여 實驗的으로 比較 研究한 報告가 現在까지 없었기에 이 들의 效能을 實驗을 通하여 糾明하고자 흰쥐에 抗甲狀腺劑인 thiouracil^{20,33,34)}을 投與하여 甲狀腺機能低下症을 誘發시킨 後 上記 處方의 抽出液을 蒸溜水에 稀釋한 後, 經口投與하여 觀察한 바 有意한 結果를 얻었기에 報告하는 바이다.

II. 實驗

1. 動物 및 材料

1) 動物

本 實驗에 使用된 動物은 5週齡의 Sprague-Dawley系 흰쥐 암컷(韓國化學研究所)中에서 體重이 200±20g 範圍에 屬하는 것만을 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(三養飼料 Co., 實驗動物用)를, 飲水로는 精製水를 自由로 이 攝取하게 하였고, 實驗開始 前에 實驗室 環境(恒溫·恒濕條件 23±2 °C, 50±10%)에서 2週동안 馴化시킨 다음 實驗에 使用하였다.

2) 材料

本 實驗에 使用된 藥材는 大田大 附屬 韓方病院에서 購入한 것을 使用하였고, 處方은 東醫寶鑑³⁷⁾에 記載된 八味地黃丸을 湯劑로 使用한 八味地黃湯과 八味地黃湯에 附子, 肉

桂를 增量한 自意方 들의 內容과 一貼의 分量은 다음과 같다.

① 八味地黃湯-1 (PALMIJIHWANGTANG-1 : PAL-1)

構成藥物	生藥名	用量(g)
熟地黃	Rehmanniae Radix Preparat	15.000
山藥	Dioscoreae Radix	7.500
山茱萸	Corni Fructus	7.500
白茯苓	Poria	5.625
牡丹皮	Moutan Cortex	5.625
澤瀉	Alismatis Rhizoma	5.625
附子炮	Aconiti iateralis preparata	1.875
	Rhizoma	
肉桂	Cassiae Cortex	1.875
Total Amount		50.625

② 八味地黃湯-2 (PALMIJIHWANGTANG-2 : PAL-2)

構成藥物	生藥名	用量(g)
熟地黃	Rehmanniae Radix Preparat	15.0000
山藥	Dioscoreae Radix	7.5000
山茱萸	Corni Fructus	7.5000
白茯苓	Poria	5.6250
牡丹皮	Moutan Cortex	5.6250
澤瀉	Alismatis Rhizoma	5.6250
附子炮	Aconiti iateralis preparata	2.8125
	Rhizoma	
肉桂	Cassiae Cortex	2.8125
Total Amount		52.5000

③ 八味地黃湯-3 (PALMIJIHWANGTANG-3 : PAL-3)

構成藥物	生藥名	用量(g)
熟地黃	Rehmanniae Radix Preparat	15.000
山藥	Dioscoreae Radix	7.500
山茱萸	Corni Fructus	7.500
白茯苓	Poria	5.625
牡丹皮	Moutan Cortex	5.625
澤瀉	Alismatis Rhizoma	5.625
附子炮	Aconiti iateralis preparata	3.750
	Rhizoma	
肉桂	Cassiae Cortex	3.750
Total Amount		54.375

2. 方法

1) 檢液의 調製

上記 方劑 4貼의 分量(PAL-1 : 202.6g, PAL-2 : 210.0g, PAL-3 : 217.5g)을 各

各 細切하여 5,000ml round flask에 넣고 3,000ml의 蒸溜水를 加하여 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 八味地黃湯-1 抽出液 50ml, 八味地黃湯-2 抽出液 50ml, 八味地黃湯-3 抽出液 50ml을 얻어 各各 蒸溜水로 10倍 稀釋하여 500ml 檢液으로 調製하여 使用하였다.

2) 甲狀腺機能低下症의 誘發 및 檢液投與
흰쥐 10마리를 1群으로 하여 正常群, 對照群, 八味地黃湯-1 投與群(PAL-1), 八味地黃湯-2 投與群(PAL-2), 八味地黃湯-3 投與群(PAL-3)으로 나누고 正常群을 除外한 모든 動物에 2-thiouracil(2,3-Dihydroxydro-2-thioxo-4(IH)-pyri-midinone, Sigma Chemical Co.)을 蒸溜水에 0.5%로 懸濁한 溶液을 每日 體重 kg當 10ml씩 30日間 經口 投與하여 甲狀腺機能低下症을 誘發시켰다.

甲狀腺機能低下症을 誘發시킨 後 八味地黃湯-1 投與群에는 八味地黃湯-1 抽出液을, 八味地黃湯-2 投與群에는 八味地黃湯-2 抽出液을, 八味地黃湯-3 投與群에는 八味地黃湯-3 抽出液을, 正常群과 對照群에는 蒸溜水만을 各各 體重 kg當 10ml씩 每日 1回 20日間 經口投與하였다.

3) 採血 및 血清分離

各 群의 흰쥐는 上記 藥物을 20日間 每日 連續投與한 後 21日째에 12時間 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하고 그 中 1ml는 ethylenediamine tetraacetic acid (EDTA : cdetate)가 들어 있는 血液採取用 vial(綠十字醫療)에 넣어 血液分析用으로 使用하고 그 밖의 血液은 室溫에 放值하여 凝固시킨 다음 遠心分離(3000 r.p.m에서 10分間)하여 血清을 分離하여 各各의 檢査를 隨行하였다.

4) 血清中 T₃ 含量測定

血清中 T₃ 含量은 Radio Immuno Assay (RIA) 競爭反應法을 사용하여 RADIM (Italy)의 試藥으로 Gamma counter (Wizard 1470 : Wallac)를 利用하여 測定하였다.

5) 血清中 T₄ 含量測定

血清中 T₄ 含量은 Radio Immuno Assay (RIA) 競爭反應法을 사용하여 RADIM (Italy)의 試藥으로 Gamma counter (Wizard 1470 : Wallac)를 利用하여 測定하였다.

6) 血清中 free T₄ 含量測定

血清中 free T₄ 含量은 Radio Immuno Assay(RIA) 競爭反應法을 사용하여 RADIM (Italy)의 試藥으로 Gamma counter (Wizard 1470 : Wallac)를 利用하여 測定하였다.

7) 血清中 TSH 含量測定

血清中 TSH²⁵⁾ 含量은 Radio Immuno Assay(RIA) 非競爭反應法을 사용하여 RADIM(Italy)의 試藥으로 Gamma counter(Wizard 1470 : Wallac)를 利用하여 測定하였다.

8) 血液學的 觀察

血液學的 檢査는 抗凝固劑가 들어 있는 vial에 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(R.B.C)¹⁰⁸⁾, 白血球數(W.B.C), hematocrit(Hct)值, hemoglobin(Hgb)值 등을 測定하였다.

9) 血清酵素 活性度 및 cholesterol含量測定

血清에 對하여 alanine transaminase (ALT), aspartate transaminase(AST),

總 cholesterol(total cholesterol), alkaline phosphatase(ALP) 및 lactate dehydrogenase (LDH)를 自動分析器(RA-XT, Technicon)를 利用하여 測定하였다.

10) 甲狀腺 重量 測定 및 甲狀腺과 肝臟의 組織學的 觀察

藥物 投與 21日째에 屠殺 剖檢한 흰쥐의 甲狀腺의 組織學的 變化를 觀察하기 위하여 甲狀腺을 採取하여 重量을 測定하고, 肝臟을 摘出하여 10% 中性 포르말린 溶液에 固定하였다. 그 後 一般的인 파라핀 包埋 過程을 거쳐 5 μ m 두께의 組織切片을 製作하여 Hematoxylin-eosin(H&E)染色을 하여 光學顯微鏡下에서 觀察하였다.

11) 統計 處理

各 結果의 統計的 有意性 檢定은 Student's T-test 및 one-way analysis of variance(ANOVA)에서 認定되는 F값이 觀察될 때 對照群과 各 投與群과 比較하기 爲 하여 Dunnett's T-test 하였다.

III. 實驗 成績

1. 血清中 T₃ 含量에 미치는 影響

血清中 T₃ 含量은 正常群, 對照群에서 各 各 87.9 \pm 20.6, 68.7 \pm 12.7ng/dl이었고, 八味地黃湯-1, 2 및 3 投與群에서 各 各 93.7 \pm 29.0(p<0.05), 90.0 \pm 23.6(p<0.05), 87.2 \pm 18.9(p<0.05)ng/dl로 八味地黃湯-1, 2 및 3 投與群 모두에서 對照群에 比하여 有意性 있는 增加가 觀察되었다(Fig. 1).

2. 血清中 T₄ 含量에 미치는 影響

血清中 T₄ 含量은 正常群, 對照群에서 各 各 2.2 \pm 0.6, 1.9 \pm 0.3 μ g/dl이었고, 八味地黃湯-1, 2 및 3 投與群에서 各 各 2.3 \pm 0.6, 2.4 \pm 1.3, 3.2 \pm 0.9(p<0.01) μ g/dl로 八味地黃湯-3 投與群만이 對照群에 比하여 有意

性 있는 增加가 觀察되었다. 八味地黃湯-1 및 2 投與群은 對照群보다 增加되는 傾向을 나타내었으나 有意한 差는 觀察되지 않았다 (Fig. 2).

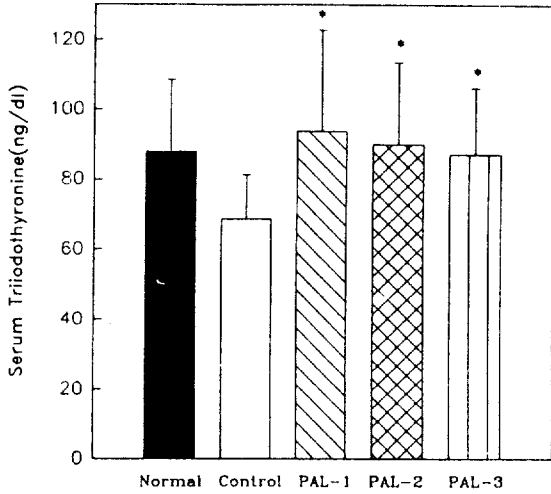


Fig. 1. Effects of PALMIJIHWANGTANGS on serum triiodothyronine(ng/dl) levels in rats induced by thiouracil. Statistical significance

*: $p < 0.05$ vs. Control group.

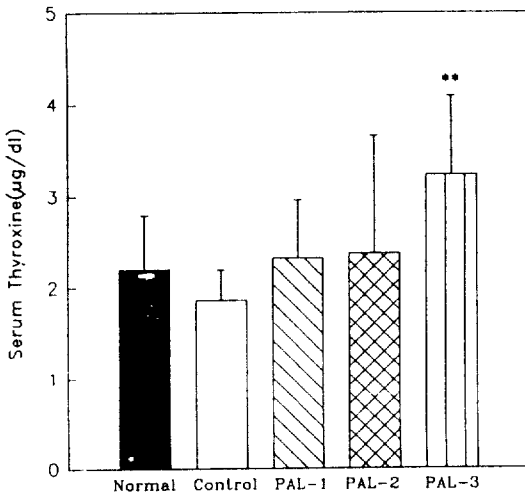


Fig. 2. Effects of PALMIJIHWANGTANGS on serum thyroxine(µg/dl) levels in rats induced by thiouracil. Statistical significance

**: $p < 0.01$ vs. Control group.

3. 血清中 free T₄ 含量에 미치는 影響

血清中 free T₄ 含量은 正常群, 對照群에서 各各 1.94 ± 0.54 , 1.41 ± 0.44 ng/dl 이었고, 八味地黃湯-1, 2 및 3 投與群에서 各各 1.96 ± 0.61 ($p < 0.05$), 2.02 ± 0.78 ($p < 0.05$), 2.14 ± 1.12 ng/dl로 八味地黃湯-1 및 2 投與群은 對照群에 比하여 有意性 있는 增加가 觀察되었다. 八味地黃湯-3 投與群은 對照群보다 增加되는 傾向을 나타내었으나 有意한 差는 觀察되지 않았다 (Fig. 3).

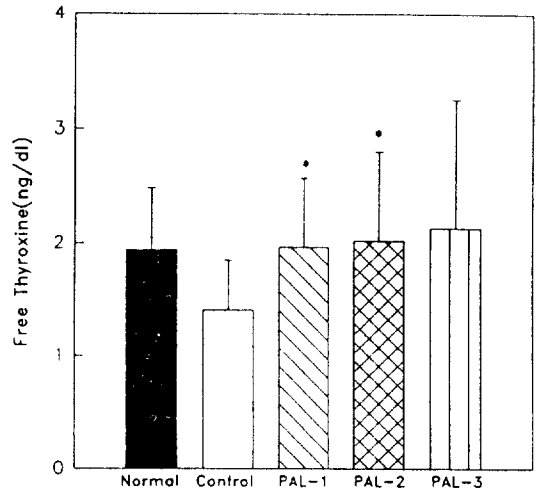


Fig. 3. Effects of PALMIJIHWANGTANGS on serum free thyroxine (ng/dl) levels in rats induced by thiouracil. Statistical significance

*: $p < 0.05$ vs. Control group.

4. 血清中 TSH 含量에 미치는 影響

血清中 TSH 含量은 正常群 및 對照群에서 各各 0.012 ± 0.004 , 0.015 ± 0.008 uU/ml 이었고, 八味地黃湯-1, 2 및 3 投與群에서 各各 0.015 ± 0.005 , 0.015 ± 0.007 , 0.014 ± 0.005 uU/ml로 모두 對照群에 比하여 有意한 差가 觀察되지 않았다 (Fig. 4).

5. 血液學的 所見

甲狀腺 機能을 低下시킨 後 八味地黃湯-1, 2 및 3 投與群을 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値는 Table I 과 같다. 總赤血球數, 白血球數, hemoglobin値, hematocrit値에 있어서 八味地黃湯-1, 2 및 3 投與群은 對照群에 比하여 有意한 差가 觀察되지 않았다.

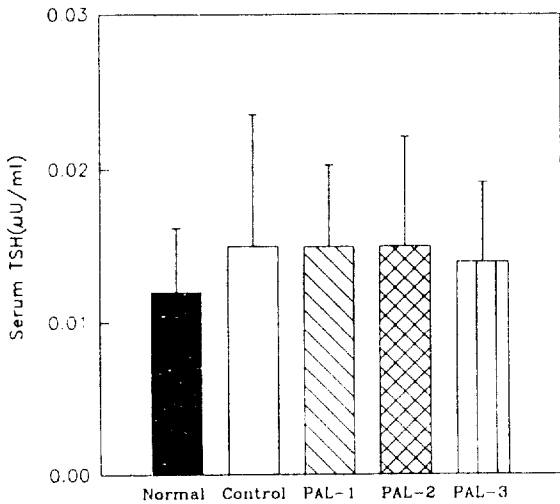


Fig. 4. Effects of PALMIJHIWANGTANGS on serum TSH(uU/ml) levels in rats induced by thiouracil.

6. 血清酵素活性度 및 cholesterol에 미치는 影響

甲狀腺 機能을 低下시킨 後 正常群, 對照群, 八味地黃湯-1, 2 및 3 投與群에서 末梢血液中 alanine transaminase(ALT), aspartate transaminase(AST), 總 cholesterol(total cholesterol), alkaline phosphatase(ALP) 및 lactate dehydro-

genase(LDH)値는 Table II와 같다.

Alanine transaminase(ALT)値는 正常群, 對照群에서 各各 209 ± 37.6 , 283.2 ± 88.8 U/ℓ 이었고, 八味地黃湯-1, 2 및 3 投與群에서 各各 161.2 ± 30.1 ($p < 0.05$), 164.2 ± 35.7 ($p < 0.05$), 178.8 ± 51.0 ($p < 0.05$) U/ℓ 로 八味地黃湯-1, 2 및 3 投與群 모두에서 對照群에 比하여 有意性 있는 減少가 觀察되었다.

總 cholesterol(total cholesterol)値에 있어서 正常群, 對照群에서 各各 46.2 ± 1.8 , 60.6 ± 13.8 mg/dℓ 이었고, 八味地黃湯-1, 2 및 3 投與群에서 各各 45.0 ± 0 ($p < 0.05$), 53.2 ± 6.7 , 46.6 ± 3.6 mg/dℓ 로 八味地黃湯-1 投與群은 對照群에 比하여 有意성 있는 減少가 觀察되었다. 八味地黃湯-2 및 3 投與群은 對照群보다 減少되는 傾向을 나타내었으나 有意한 差는 觀察되지 않았다.

Aspartate transaminase(AST), alkaline phosphatase(ALP), LDH(lactate dehydrogenase)値는 모든 投與群에서 有意한 差가 認定되지 않았다.

7. 甲狀腺의 重量에 미치는 影響

最終 屠殺 剖檢時 各群의 甲狀腺의 重量은 正常群, 對照群에서 各各 19.28 ± 3.61 , 17.73 ± 1.86 mg 이었고, 八味地黃湯-1, 2 및 3 投與群에서 各各 19.08 ± 2.32 , 20.02 ± 4.38 , 21.22 ± 3.11 ($p < 0.01$) mg 으로 八味地黃湯-3 投與群에서 對照群에 比하

Table 1. Effects of PALMIJHIWANGTANGS on the Hematological Values in Hypothyroidic Rat induced by Thiouracil

Groups	No. of Animal	WBC ($10^3/\mu\text{l}$)	RBC ($10^6/\mu\text{l}$)	Hemoglobin (g/dℓ)	Hct ^a (%)
Normal	10	7.08 ± 1.73	7.05 ± 0.48	13.09 ± 1.03	36.36 ± 2.79
Control	10	6.31 ± 3.07	6.58 ± 1.06	12.69 ± 1.95	33.73 ± 5.37
PAL-1	10	5.37 ± 2.09	6.47 ± 1.02	11.89 ± 1.38	37.48 ± 9.42
PAL-2	10	6.06 ± 1.97	6.64 ± 1.92	12.39 ± 1.58	36.54 ± 6.05
PAL-3	10	5.29 ± 2.14	6.41 ± 1.05	11.87 ± 2.10	33.21 ± 5.29

a) : Mean \pm SD (n=10).

PAL-1 : Liquid extracts of PALMIJHIWANGTANG-1 (10ml/kg, p.o.).

PAL-2 : Liquid extracts of PALMIJHIWANGTANG-2 (10ml/kg, p.o.).

PAL-3 : Liquid extracts of PALMIJHIWANGTANG-3 (10ml/kg, p.o.).

Table II. Effects of PALMIJIHWANGTANGS on the Serological Values in Hypothyroidic Rat induced by Thiouracil

Item	Group				
	Normal	Control	PAL-1	PAL-2	PAL-3
ALT(U/ℓ) ^{a)}	209.0±37.6	283.2±88.8	161.2±30.1*	164.2±35.7*	178.8±50.9*
AST(U/ℓ)	44.3±6.9	43.5±5.1	39.3±6.6	51.1±28.0	43.8±8.6
ALP(U/ℓ)	71.4±21.1	89.4±28.7	79.3±26.3	71.9±15.8	71.8±24.1
LDH(U/ℓ)	369.7±87.4	407.1±144.6	336.9±133.	404.5±182.5	408.1±174.7
cholesterol(mg/dℓ)	146.2±1.8	60.6±13.8	45.0±0*	53.2±6.7	46.6±3.6

a) : Mean ± SD (n=10).

PAL-1 : Liquid extracts of PALMIJIHWANGTANG-1 (10ml/kg. p.o.).

PAL-2 : Liquid extracts of PALMIJIHWANGTANG-2 (10ml/kg. p.o.).

PAL-3 : Liquid extracts of PALMIJIHWANGTANG-3 (10ml/kg. p.o.).

Statistical significance *: p<0.05 vs. Control group.

여 有意하게 증가하였다. 八味地黃湯-1 및 2 投與群은 對照群보다 增加되는 傾向을 나타 내었으나 有意한 差는 觀察되지 않았다(Fig. 5).

單層圓柱 또는 立方狀으로 濾胞의 크기는 多 樣하며, 濾胞의 內腔內에는 好酸性의 콜로이 드狀 物質이 充滿되어 있었다 (Fig. 6).

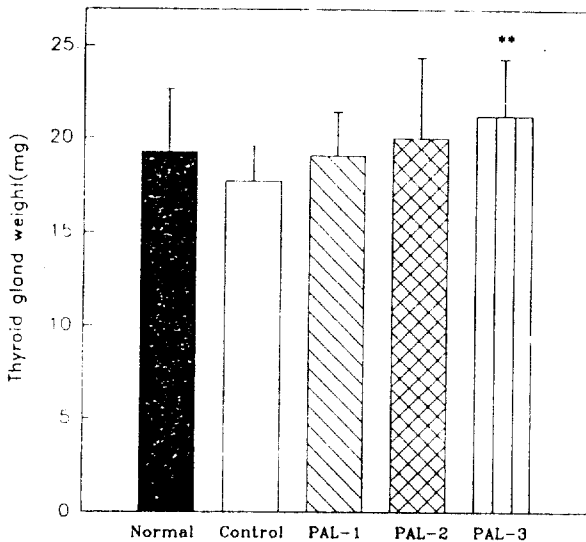


Fig. 5. Effects of PALMIJIHWANGTANGS in thyroid gland weight(mg) in rats induced by thiouracil. Statistical significance

** : p<0.01 vs. Control group.

8. 甲狀腺의 組織學的 所見

正常群, 對照群, 八味地黃湯-1, 2 및 3 投與群에서 흰쥐의 甲狀腺의 組織學的 所見은 Fig. 6~12와 같았다.

正常群에서 甲狀腺 濾胞上皮의 大部分은

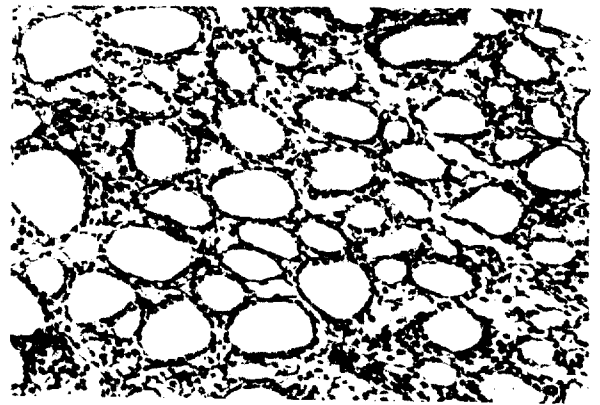


Fig. 6. Histological changes of thyroid gland. (Normal group, LM, Hematoxylin and Eosin, x 100)

그러나 對照群에서 甲狀腺 濾胞上皮의 大部分은 萎縮 또는 退化되어 濾胞의 形態를 觀察하기 힘들었으며, 濾胞는 거의 結合組織으로 代置되어 있었다 (Fig. 7). 또한 濾胞의 形態를 갖춘 部位에 있어서도 正常群의 濾胞보다도 少數이며 內腔은 작고 萎縮되며, 濾胞의 內腔內에는 콜로이드狀 物質이 없거나 減少되어 있었으며 內部에는 變性, 脫落, 破壞된 濾胞上皮가 나타나고 (Fig. 8) 萎縮, 變性, 纖維化되고 있는 濾胞 周圍에는 肥滿性의 淋巴球의 浸潤이 觀察되었다 (Fig. 9).

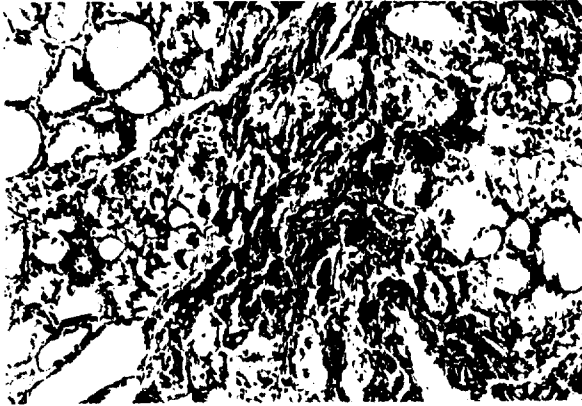


Fig. 7. Histological changes of thyroid gland. (Control group, LM, Hematoxylin and Eosin, x 100)

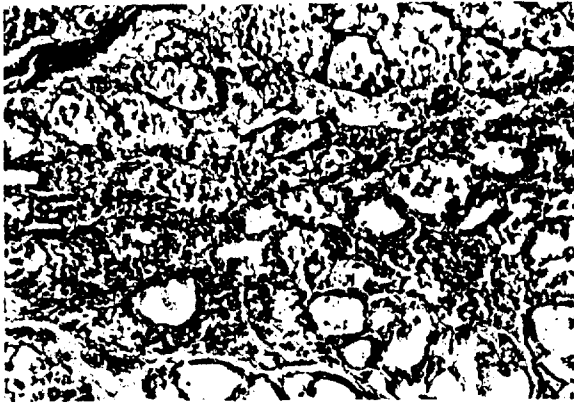


Fig. 8. Histological changes of thyroid gland. (Control group, LM, Hematoxylin and Eosin, x 100)

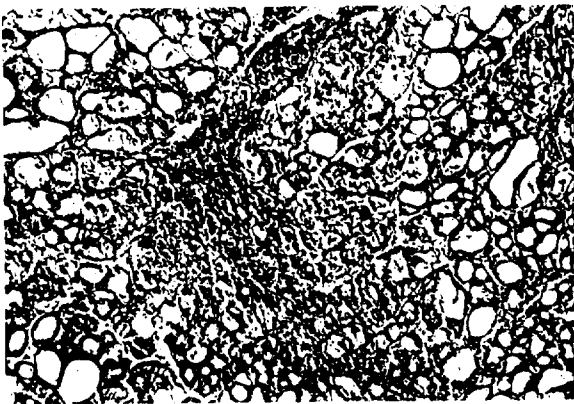


Fig. 9. Histological changes of thyroid gland. (Control group, LM, Hematoxylin and Eosin, x 100)

그러나 八味地黃湯-1 投與群에서 甲狀腺의 組織學的인 所見은 Fig. 10에 나타난 바와 같이 若干의 濾胞의 萎縮이 있었으나, 大部分의 部位는 거의 正常的인 形態를 갖추었으며 濾胞의 內腔內에는 콜로이드狀 物質이 充滿되어 있었다.

八味地黃湯-2 投與群에서 甲狀腺의 組織學的인 所見은 Fig. 11에 나타난 바와 같이 甲狀腺 濾胞의 萎縮은 뚜렷이 改善되어 거의 正常濾胞에 가까운 立方上皮를 나타내고 濾胞의 內腔內에는 콜로이드狀 物質이 充滿되어 있었다.

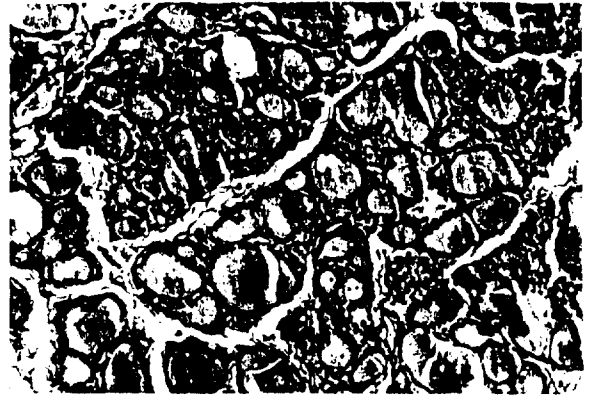


Fig. 10. Histological changes of thyroid gland. (PAL-1, LM, Hematoxylin and Eosin, x 100)

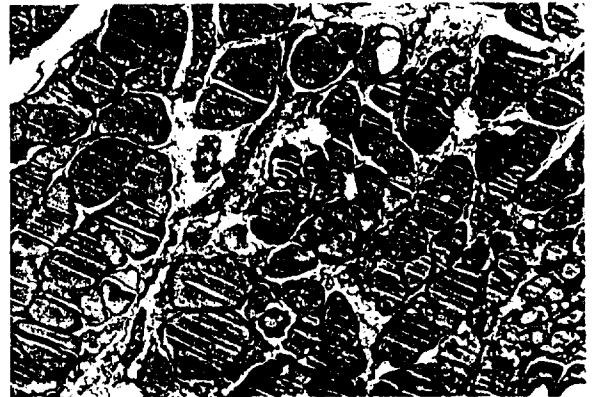


Fig. 11. Histological changes of thyroid gland. (PAL-2, LM, Hematoxylin and Eosin, x 100)

또한 八味地黃湯-3 投與群에서 甲狀腺의 組織學的인 所見은 Fig. 12에 나타난 바와 같이 濾胞의 萎縮 部位도 若干 觀察되었으나, 大部分의 部位는 正常的인 濾胞로 나타났으며 濾胞의 內腔內에는 콜로이드狀 物質이 充滿되어 있었다.

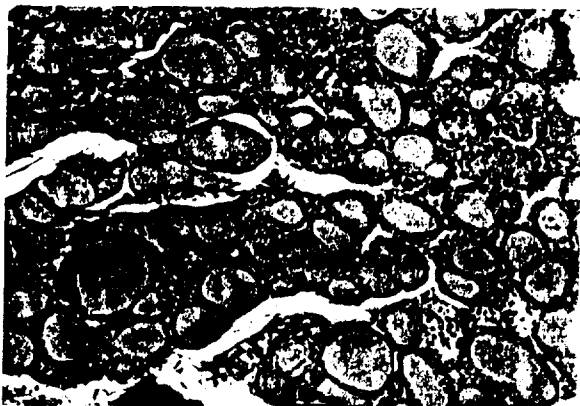


Fig. 12. Histological changes of thyroid gland. (PAL-3, LM, Hematoxylin and Eosin, x 100)

9. 肝臟의 組織學的 所見

肝臟에 있어서 正常群을 除外한 對照群과 八味地黃湯-1, 2 및 3 投與群 사이에 有意할 만한 組織所見의 差는 觀察되지 않았다. 특히 附子가 가장 많이 包含된 八味地黃湯-3 投與群(Fig. 13)과 對照群(Fig. 14) 사이에 有意할 만한 組織學的인 異常은 觀察되지 않았다.

IV. 考察

甲狀腺은 重量이 約 20g 程度로 喉頭 및 氣管上部의 前面에 位置하고³²⁾ 兩葉으로 構成되어 있고 峽部로 連結되며 얇은 被膜으로 싸여 있으며 組織所見上 直徑 0.02~0.9mm의 球型的 囊胞(follicle)로 構成되고 血管이 豊富하여 각 濾胞를 微細血管이 網狀型으로 둘러싸고 있다. 濾胞는 上皮細胞로 둘러싸여 있고 콜로이드로 充滿되어 있다^{2,10,14,21,27)}.

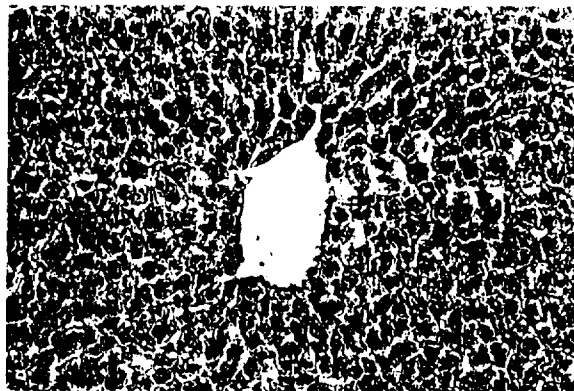


Fig. 13. Histological changes of liver. (PAL-3, LM, Hematoxylin and Eosin, x 100)

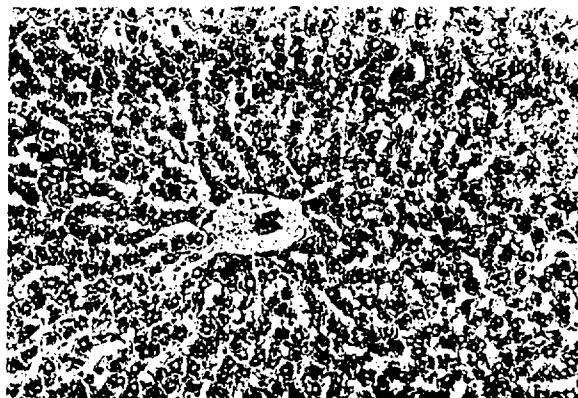


Fig. 14. Histological changes of liver. (Control group, LM, Hematoxylin and Eosin, x 100)

甲狀腺의 機能은 甲狀腺 호르몬을 分泌하여 糖, 脂肪, 蛋白質, 요오드 및 비타민 등의 代謝를 促進시키는 作用을 하고 胃腸管, 肝臟 및 腎臟 등의 活動을 助長하며 成長과 循環系, 神經系 등의 機能에 큰 影響을 미친다^{7,14,15,69)}.

甲狀腺機能低下症은 다른 甲狀腺 疾患과 마찬가지로 男子보다 女子에서 많고 年齡은 30~60代 사이에서 好發하며^{13,45,106)}, 甲狀腺 호르몬의 缺乏으로 생기는 症勢로 甲狀腺 發育이 先天的으로 안되었거나(aplasia 或은

displasia), 甲狀腺 切除手術 後처럼 甲狀腺 自體가 없거나 작아져서 發生되는 甲狀腺 缺乏性이 原因이 되고 있다. 反面 甲狀腺炎 或은 요오드 缺乏症 및 抗甲狀腺劑의 投與 또는 先天的인 甲狀腺 호르몬 合成障病 등에서는 甲狀腺이 커지는 甲狀腺腫性으로 原發性 甲狀腺機能低下症이 發生된다. 그 外에 腦下垂體나 視床下部가 損傷되어 TSH가 低下되어 나타나는 續發性 甲狀腺機能低下症도 있다^{24,55,58,64}).

甲狀腺機能低下症의 基本的 病態는 胎兒 및 新生兒의 腦와 骨格의 成長 및 發育障病 나 크레틴병(cretinism)^{12~15,41,42}과 熱發生 低下로 體溫 下降, 耐寒性 減少(cold intolerance) 및 諸 組織內 代謝率減少로 인한 同化作用보다 異化作用의 低下로 組織內 代謝產物이 蓄積되어 諸 臟器의 機能病變이 나타난다^{22,24,28,108}).

甲狀腺機能低下症의 症狀은 幼小兒期의 甲狀腺機能低下症(cretinism)과 成人 甲狀腺機能低下症(myxedema)³¹)으로 分類되며, 共通된 症狀으로는 自覺症狀으로 徐脈, 體溫 低下, 嗜眠 傾向, 便秘, 體重 增加, 耐寒性 減少, 發汗 減少, 倦怠 및 無氣力 등이며, 他覺症狀으로는 體冷, 皮膚와 毛髮 乾燥, 厚皮 및 角化 增殖, 顏面蒼白, 貧血, 聲嘶, 粘液水腫, 心音微弱, 心陰影 擴大, 腱反射 低下, 筋硬直, 筋無力症, 糖尿 및 精神의 肉體의 發育 遲延 등이다^{15,41,42,63}).

檢査所見은 基礎代謝率 低下, T₃, T₄ 호르몬 分泌 低下, Resin T₃-uptake 低下, ¹³¹I 攝取率 低下, 血液 cholesterol 增加, triosorb 試驗 低下, 酵素인 AST, LDH 등이 增加, 一次性 甲狀腺機能低下症에서 血清 TSH 增加, 二次性(腦下垂體性) 機能低下症에서 血清 TSH 減少, 月經期間 延長, 月經量 增加 등이 나타난다^{60,66,93,107}).

甲狀腺 組織 所見上 濾胞는 上皮細胞로 둘러싸여 있고 콜로이드로 充滿되어 機能亢進時는 上皮細胞의 높이가 增加, 圓柱狀을 이

루고 콜로이드量이 減少되고, H&E 染色에서 好酸性이 減少되며, 機能低下時 上皮細胞의 높이가 減少되어 扁平(flat), 또는 立方型(cuboidal)上皮로 變하고 콜로이드量이 增加되며, 同時에 H&E 染色에서 好酸性이 增加된다^{2,10,14}).

한편 內分泌 物質인 호르몬에 對한 東洋醫學과의 關係를 보면, 內分泌 器官이라 할 수 있는 視床下部, 腦下垂體, 甲狀腺, 副腎 및 卵巢 등을 腎의 範疇에 包含시키고 있다⁵¹).

“腎藏精^{39,57}”, “腎系命門, 內寓真陰真陽爲一身之本, 三焦之源⁵¹”, “腎爲先天之本⁵¹”, “腎是人體生命之根本⁵⁰”, “人始生, 先成精, 精成而腦髓生⁴⁰”, 이라 하여 腎精은 腎臟 自體가 貯藏하고 있는 精으로서 父母로 부터 稟受되어 後天에 依해서 보다 充實해지고 胚胎 時에 가장 먼저 生成되는 것이 精임을 說明해 주는 것으로 精이 基礎가 되어야만 腦髓·骨格·筋脈·皮肉·毛髮 등의 形體와 組織이 漸次로 生長하여 完備케 되므로 精을 生命의 基礎라 한다^{5,79,80,82}).

그러므로 腎精은 호르몬에 相當하는 것⁵⁰으로서 腎精의 充滿 與否가 生殖·生長·發育·骨格의 堅固 및 毛髮의 榮澤 등에 關係하여 甲狀腺 호르몬의 機能을 包括하고 있음을 알 수 있다^{5,62}).

甲狀腺機能低下症은 東洋醫學의 虛勞, 浮腫, 結陽, 行遲 및 語遲 등의 病症과 類似하거나 또는 이 들의 範疇에 屬하는 것^{12,76,83})으로, 病因은 氣血兩虛, 脾腎兩虛, 心腎兩虛, 命門火衰 등이다^{76,86,88}).

病機로는 陳⁸⁶) 등은 先天的으로 稟賦不足하거나 後天的으로 調養을 잘못하여 水穀精氣가 不充하여 發生한다고 記述하였고, 李⁸³)는 腎은 水液代謝의 平衡을 調節하는 臟器로 開闔作用을 일으키고, 腎關의 開闔은 腎陽의 氣化作用에 全적으로 依存하고 있는데 만약 濁氣가 三焦를 壅塞하면 氣機가 暢通할 수 없어 氣滯血瘀의 病態가 發生됨으로 腎陽이 損傷받아 微衰해져 氣不化水하게 되며 水液

이 蓄積不舒하여 浮腫이 好發된다고 하였으며, 陳⁸⁶⁾ 등은 脾氣가 不足하게 되면 五臟의 精이 減少하고 腎藏精하는 機能이 失調되어 腎虛陽衰하여 脾의 溫煦機能이 失調되어 運化機能이 弱해져서 心陽이 虛衰하게 되어 陽氣가 濁하여져 水穀의 精이 能히 氣血을 生하지 못하여 全身機能衰退症候群이 發生한다고 記述하였다^{48,68)}.

八味地黃湯은 漢代 張⁸⁵⁾의 金匱要略에 八味腎氣丸으로 처음 立方된 以來 歷代 諸家들에 依해 腎陽虛, 腎氣虛衰, 水氣不和로 因한 諸症 卽 形寒肢冷, 面色蒼白, 頻尿, 尿少浮腫, 頭昏, 耳鳴, 精神不振, 腰膝痠軟, 舌淡苔白, 脈沈遲, 陽萎 및 子宮虛寒으로 因한 帶下, 不妊 등을 治療하는데 使用되어 왔다^{8,26,44,54,56,65,70,72,74,75,81,89)}.

本方은 腎陰을 滋養하는 六味地黃元을 基礎로 하고 少量의 附子, 肉桂를 加하여 腎陽을 補하고 助陽을 爲해 陰分을 傷害하지 않도록 하여 微火를 일으킴으로써 腎氣를 發生시키려는 目的으로 構成된 方劑^{73-77,89)}이다.

方解하면 熟地黃을 爲君으로 하여 補血滋陰하고, 山藥 山茱萸를 爲臣으로 山藥은 補脾胃 補肺腎하며 山茱萸는 補益肝腎 澀精 斂汗하고, 白茯苓 澤瀉 牡丹皮는 佐藥이 되는데, 白茯苓은 利水滲濕 健脾補中 寧心安神시키며 澤瀉는 利水滲濕 泄熱하며 牡丹皮는 清熱涼血 活血去瘀하고 附子, 肉桂는 使藥이 되어 附子는 回陽救逆 補火助陽 溫中止痛 逐風寒濕邪시키고 肉桂는 溫中補陽 散寒止痛시키는 要藥이다^{35,61,90)}.

方中 澤瀉, 白茯苓은 附子, 肉桂와 配伍함으로써 化氣行水의 作用이 增強되고, 牡丹皮는 溫通補陽시키는 肉桂와 配伍되어 散瘀活血하여 腎의 血行을 改善해서 腎機能의 恢復을 促進한다⁸⁹⁾.

以上 言及한 바와 같이 八味地黃湯은 溫補腎陽하는 效能이 있어 甲狀腺機能이 低下되어 있는 患者에게 改善效果가 있을 것으로 思料되었는 바 實驗을 通하여 이 들에 對한

效能을 糾明하고자 하였다.

本 實驗에서 흰쥐의 甲狀腺機能低下症을 誘發시키기 위해 使用한 thiouracil은 甲狀腺機能亢進症, 狹心症 및 鬱血性 心不全의 治療에 使用되는 藥物로, 作用機轉을 보면 T₄는 아미노산인 tyrosine과 沃素의 化合物로서 飲食物로 吸收된 沃素가 甲狀腺 細胞로 移動되면서 그 形成이 始作된다. 體內에 吸收된 沃素는 甲狀腺 細胞에 依해 選擇의 吸收되어 아미노산인 tyrosine과 結合하는 過程中 過酸化酵素인 peroxidases에 依하여 沃素이온(I⁻)을 酸化하여 沃素原素(I⁰)로 만든다.

tyrosine에 沃素가 結合하여 1-沃素 tyrosine(MIT)을 만들고 2-沃素 tyrosine(DIT)이 된다. 2個의 DIT로 부터 alanin이 脫落하여 T₄가 되며 1MIT와 2DIT가 結合하여 T₃가 된다^{4,22,91)}. 이 過程에서 thiouracil은 iodine이 tyrosine과 結合하기 前에 遊離요오드를 還元하므로써 iodide를 요오드로 酸化되게 함을 抑制하고, 甲狀腺의 peroxidases를 抑制하여 요오드의 有機化合物 안으로의 導入을 遮斷하는 作用을 한다^{7,11,34)}.

이러한 作用을 하는 thiouracil로 甲狀腺機能低下症을 誘發시킨 후 八味地黃湯-1, 2 및 3을 投與하여 나타난 成績을 考察하여 본 바 다음과 같다.

血清中 T₃ 含量에 있어서 八味地黃湯-1, 2 및 3 投與群 모두가 蒸溜水만 投與한 對照群에 比하여 有意性 있는 增加가 觀察되었다.

T₃는 正常人에 있어서 30%는 甲狀腺에서 分泌되고 70%는 末梢組織에서 2分子의 deiodinase에 依해 T₄로 부터 轉換된다. 이 脫 iodine 酵素는 各各의 標의 細胞에서 T₄의 代謝를 調節하여 甲狀腺 호르몬의 生理作用을 發顯한다. T₃ 大部分은 血中에서 thyroxine binding globulin(TBG)와 結合하여 細胞 內로 移行하여 콜로이드 內에 貯藏되며 血中 T₃는 甲狀腺機能亢進 狀態,

血中 TBG 增加, 地域性 iodine 缺乏症, 甲狀腺 호르몬 受容體 異常, 血中の 抗 T₃ 抗體가 存在하는 경우 등에 增加하고 甲狀腺機能低下 狀態, 末梢組織에서 T₄가 T₃로 轉換이 抑制된 경우 血中 TBG 減少, T₃, TBG 結合阻害, iodine 過剩 攝取 등에서 減少한다^{4,24,67,92,100}.

따라서 八味地黃湯 - 1, 2 및 3은 thiouracil에 依해 抑制된 甲狀腺 機能을 改善시킴으로써 血中 T₃의 含量을 增加시키는 效果가 있는 것으로 思料된다.

血清中 T₄ 含量에 있어서 八味地黃湯-1 및 2 投與群은 對照群 보다 若干 增加하는 傾向은 보였으나 有意性은 없었으며, 八味地黃湯-3 投與群은 對照群에 比하여 有意性 있는 增加가 觀察되었다.

血清中 free T₄ 含量에 있어서 八味地黃湯-1 및 2 投與群은 對照群 보다 有意性 있게 增加되었다. 그러나 八味地黃湯-3 投與群은 對照群 보다 增加되는 傾向을 나타내었으나 有意性 있는 增加는 觀察되지 않았다.

T₄는 α -benzene 고리와 β -benzene 고리의 立體 構造를 한 分子量 776인 iodine 誘導體로 甲狀腺에서만 生成되고 甲狀腺에서 放出된 T₄의 大部分은 血流中에서 thyroxine 結合蛋白(thyroxine-binding prealbumin : TBP)과 結合하여 末梢 組織으로 移行하여 0.03%가 free thyroxine (free T₄)으로 되어 標的細胞膜을 通過하여 細胞內에서 T₃가 되며 T₄는 T₃의 前호르몬 (pro-hormone)이 된다. 甲狀腺 機能檢査로서 T₄는 總 T₄와 free T₄를 RIA로 測定하며 血中 T₄ 濃度에는 性別에 의한 差異는 없으나 成人에 比하여 乳兒期에서는 增加值를 보이며 血中 T₄의 增加는 甲狀腺機能亢進 狀態, 血中 TBG 受容體 異常, T₄의 T₃로의 轉換이 抑制된 경우, 外因性 T₄ 過剩 攝取, 血中에 抗T₄ 抗體가 存在하는 경우 등에서 볼 수 있다. 反面 血中 T₄의 減少는 甲狀腺機能低下 狀態, 血中 TBG 減少, T₄의 TBG

에의 結合 阻害, T₃ 大量 投與, iodine 缺乏 또는 過剩 攝取 등에서 일어난다. 血中 free T₄의 增加는 甲狀腺中毒症에서 高濃度를 取하며, 血中 free T₄의 減少는 原發性, 續發性을 不問하고 甲狀腺機能低下症에서 나타난다^{4,91,99,101}.

따라서 八味地黃湯 - 1, 2 및 3은 thiouracil에 依해 抑制된 甲狀腺 機能을 改善시킴에 있어 八味地黃湯-3은 血中 T₄의 含量을, 八味地黃湯-1 및 2는 血中 free T₄의 含量을 各各 增加시키는 效果가 있는 것으로 思料된다.

血清中 TSH 含量에 있어서 八味地黃湯-1, 2 및 3 投與群은 對照群에 比하여 有意한 差는 觀察되지 않았다. 이러한 結果는 TSH는 腦下垂體 前葉에서 分泌되는 分子量이 28,300의 糖蛋白으로서 本 試驗에서 使用한 甲狀腺機能低下症 誘發 物質인 thiouracil은 直接的으로 甲狀腺 그 自體에 影響을 주는 抗甲狀腺劑로서 視床下部-腦下垂體의 機能에 關聯된 TSH 含量과는 無關한 것으로 思料된다.

血液學的 所見의 總赤血球數, 白血球數, hemoglobin值 및 hematocrit值에 있어서 八味地黃湯-1, 2 및 3 投與群은 對照群에 比하여 有意한 差가 觀察되지 않았다.

血清酵素值中 aspartate transaminase (AST), alkaline phosphatase(ALP), lactate dehydrogenase(LDH)值에 있어서 八味地黃湯-1, 2 및 3 投與群은 對照群에 比하여 有意한 差가 觀察되지 않았다.

Alanin transaminase(ALT)值에 있어서 八味地黃湯-1, 2 및 3 投與群은 對照群에 比하여 有意한 減少가 觀察되었다. 그러나 그 ALT值가 모두 正常範圍로 thiouracil에 依해 誘發된 甲狀腺機能低下症에서는 血清酵素值가 거의 影響을 받지 않는 것으로 思料되었다.

總 cholesterol(total cholesterol)值에 있어서 八味地黃湯-1 投與群은 對照群에 比

하여 有意性 있는 減少가 觀察되었다. 八味地黃湯-2 및 3 投與群은 對照群 보다 減少되는 傾向을 나타내었으나 有意性 있는 差는 認定되지 않았다.

Cholesterol은 磷脂質과 함께 細胞膜의 成分으로 各種 steroid 호르몬이나 膽汁酸의 前驅體로 重要한 脂質이다. Cholesterol의 大部分은 肝에서 acetic acid로 부터 合成되어 high density lipoprotein(HDL)과 lecithin cholesterol acyltransferase(LCAT)에 依하여 代謝되어 膽汁酸이나 steroid 호르몬으로 되어 膽汁으로 排泄된다. 甲狀腺 호르몬은 cholesterol을 膽汁酸으로 異化 促進하는 同時에 cholesterol의 生合成도 促進하는데 通常은 異化쪽에 크게 作用한다⁹⁹⁾. 그러므로 甲狀腺 호르몬이 不足하면 cholesterol의 生合成은 低下되나 膽汁酸으로의 異化 比率이 더욱 低下하여 結果적으로 血中 cholesterol 濃度は 增加하게 된다.

따라서 八味地黃湯-1은 thiouracil로 誘發되어 抑制된 甲狀腺 機能을 改善시킴으로써 cholesterol에서 膽汁酸으로의 異化率을 增加시켜 增加된 總 cholesterol值를 減少시키는 效果가 있는 것으로 思料된다.

甲狀腺의 重量에 있어서 thiouracil을 投與한 對照群, 八味地黃湯-1, 2 및 3 投與群은 正常群 보다 그 重量이 減少되는데 이는 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. 八味地黃湯-1 및 2 投與群은 對照群 보다 增加된 傾向을 나타내었으나 有意한 差는 觀察되지 않았다. 그러나 八味地黃湯-3 投與群은 對照群에 比하여 有意한 增加가 觀察되었다.

以上の 結果로 八味地黃湯-1, 2 및 3 投與群은 對照群 보다 甲狀腺 重量이 增加되는 傾向이 觀察되었는데 이는 下記한 甲狀腺의 組織學的인 所見과 一致되는 것으로 八味地黃湯-1, 2 및 3은 甲狀腺組織을 恢復시켜 低下된 甲狀腺 機能을 改善시키는 效果가 있

을 것으로 思料된다.

甲狀腺의 組織學的 所見에 있어서 蒸溜水만을 投與한 正常群의 甲狀腺 濾胞上皮의 大部分은 單層圓柱 또는 立方狀으로 濾胞의 크기는 多樣하며, 그 內腔에는 好酸性의 콜로이드狀의 物質이 充滿되어 있었다. 그러나 對照群의 甲狀腺 濾胞上皮의 大部分은 萎縮 또는 退化되어 濾胞의 形態를 觀察하기 힘들었으며, 濾胞는 거의 結合組織으로 代替되어 있었다. 또한 濾胞의 形態를 갖춘 部位에 있어서도 正常群의 濾胞보다도 少數이며 內腔은 작고 萎縮되며, 濾胞의 內腔內에는 콜로이드狀의 物質이 없거나 減少되어 있었으며 內部에는 變性, 脫落 및 破壞된 濾胞上皮가 나타나고, 萎縮, 變性 및 纖維化되고 있는 濾胞 周圍에는 肥滿性的 淋巴球의 浸潤이 觀察되었다.

이러한 結果로 부터 thiouracil을 投與한 後 八味地黃湯-1, 2 및 3 投與群 사이에 若干의 差異는 있었으나 甲狀腺 濾胞의 萎縮은 뚜렷이 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.

肝臟의 組織 所見에서 八味地黃湯-1, 2, 3 投與群 및 對照群 사이에 有意할 만한 所見의 差는 觀察되지 않았다. 特히 附子의 增量과 長期投與로 因한 肝損傷이 憂慮되었으나 八味地黃湯-3 投與群과 蒸溜水만을 投與한 對照群 사이에 有意할 만한 組織學的인 異常은 觀察되지 않았다.

以上の 結果로 부터 thiouracil을 投與하여 甲狀腺의 機能 低下를 誘發시킨 後 八味地黃湯의 投與는 血清中の 低下된 T₃, T₄, free T₄의 含量, 甲狀腺의 重量은 물론 組織學的인 所見에서도 그 效果가 立證되어 앞으로 臨床 治療에 있어서 그 有用성이 期待된다.

V. 結 論

八味地黃湯-1과 八味地黃湯에 附子, 肉桂를 各各 增量한 八味地黃湯-2 및 八味地黃湯-3이 thiouracil을 經口 投與하여 誘發된 흰 쥐의 甲狀腺機能低下症에 미치는 影響을 研究하기 위하여 血清中の T_3 , T_4 , free T_4 , total cholesterol, 血液學的 觀察 등의 含量變化를 測定하고, 甲狀腺의 重量과 肝 및 甲狀腺의 組織學的 觀察을 하였던 바 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. 血清中 T_3 含量에 있어서 八味地黃湯-1, 2 및 3 投與群은 對照群에 比하여 有意한 增加가 認定되었다($p < 0.05$).

2. 血清中 T_4 含量에 있어서 八味地黃湯-1, 2 投與群은 對照群에 比하여 若干 增加하는 傾向을 보였으나 八味地黃湯-3 投與群에 있어서는 有意性있게 增加되었다($p < 0.01$).

3. 血清中 free T_4 含量에 있어서 八味地黃湯-1, 2 投與群은 對照群보다 有意性있는 增加가 認定되었으나($p < 0.05$), 八味地黃湯-3 投與群은 對照群보다 若干 增加하는 傾向을 나타내었다.

4. 血清中 total cholesterol 含量은 八味地黃湯-1 投與群은 對照群에 比하여 有意性있는 減少가 認定되었으나($p < 0.05$), 八味地黃湯-2, 3 投與群은 對照群보다는 減少되는 傾向을 나타내었으나 有意성은 認定되지 않았다.

5. 血清中 ALT值에 있어서 八味地黃湯-1, 2 및 3 投與群은 對照群에 比하여 有意한 差가 認定되었다 ($p < 0.05$).

6. 甲狀腺의 重量에 있어서 八味地黃湯-3 投與群은 對照群에 比하여 有意한 增加가 認定되었다 ($p < 0.01$).

7. 甲狀腺의 組織學的 所見에 있어서 八味地黃湯-1, 2 및 3 投與群은 모두 若干의 差異는 있었으나 甲狀腺 濾胞의 萎縮과 變性이 뚜렷이 改善되었다.

8. 肝臟의 組織學的 所見에 있어서 八味地黃湯-1, 2 및 3 投與群의 投與로 肝組織의

損傷이 보이지 않았다.

以上の 結果로 부터 thiouracil을 投與하여 甲狀腺 機能 低下를 誘發시킨 後 八味地黃湯의 投與는 血清中 低下된 T_3 , T_4 , free T_4 의 含量과 甲狀腺의 重量은 물론 組織學的 所見에서도 그 效果가 認定되어 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. 康舜洙 외 : 方劑學, 서울, 癸丑文化社, p.42, 1984.
2. 강호석 외 : 조직학, 서울, 고문사, Fig.15-2, 1994
3. 具本泓 譯 : 새 漢方處方解說, 서울, 保建新報, pp.563~567, 1985.
4. 김약수 외 : 병리검사매뉴얼, 서울, 고문사, pp.346~353, 1993.
5. 金完熙 외 : 臟腑辨證論治, 서울, 成輔社, pp.281~284, 1985.
6. 金祐謙 : 인체의 생리, 서울, 생명의 이치, p.241, 1992.
7. 김윤수 : 생화학, 서울, 신광출판사, pp.28-19~27, 1987.
8. 金定濟 외 : 東醫臨床要覽, 서울, 書苑堂, p.60, 1977.
9. 金定濟 : 診療要鑑, 서울, 東洋醫學研究院, p.189, 1983.
10. 金鎮福 외 : 最新內科學, 서울, 一潮閣, pp.535~537, 1982.
11. 南基鏞 외 : 생리학, 서울, 서영출판사, p.401,402, 1986.
12. 杜鎬京 : 東醫腎系學, 서울, 東洋醫學研究院, pp.867~874, 1991.
13. 杜鎬京 : 東醫腎系學研究, 서울, 慶熙大出版局, pp.401~405, 1994.
14. 민헌기 외 : 내분비학, 서울, 의학출판사, pp.222~236, 243~249, 268~271, 1994..

15. 閔獻基 : 臨床內分泌學, 서울, 高麗醫學, p.121, pp.147~155, 1990.
16. 서울대학교 의과대학 편 : 내분비학, 서울, 서울대학교 출판부, pp.161~166, 1992.
17. 申永基 : 臨床診斷學, 서울, 癸丑文化社, pp.543~545, 1988.
18. 廉泰煥 譯 : 仲景方類聚, 서울, 癸丑文化社, p.286,287, 1974.
19. 柳志允 編 : 中醫臨床特講, 서울, 書苑堂, pp.401~404, 1982.
20. 李根培 외 : 생화학, 서울, 博愛出版社, pp.428~432, 1976.
21. 李文鎬 : 甲狀腺細胞診, 서울, 一潮閣, pp.8~10, 1984.
22. 李文鎬 외 : 內科學(下), 서울, 金剛出版社, pp.2141~2144, 1979.
23. 李尙仁 監修 : 天真處方解說, 서울, 成輔社, p.93,94, 1987.
24. 李鐘錫 : 임상의를 위한 감상선질환, 서울, 여문각, p.1, pp.28~38, 125~132, 1994.
25. 丁奎萬 : 東醫小兒科學, 서울, 杏林出版, p.276,277,573,574, 1990.
26. 丁民聲 : 方藥原理(上), 서울, 韓國針灸藥開發研究會, p.151, 1982.
27. 정일천 : 기본조직학, 서울, 대한의학협회, p.118,122, 1982.
28. 조보연 : 한국인 감상선질환의 현황, 서울, 서울대학교 의과대학 내과학교실, pp.24~27, 1994.
29. 蔡仁植 외 : 國譯 醫方集解, 서울, 大星出版社, pp.47~49, 1984.
30. 蔡仁植 : 傷寒論譯詮, 서울, 高文社, pp.517~520, 1979.
31. 최영일 편역 : 임상내분비학의 역사, 서울, pp.107~110, 1994.
32. 韓甲洙 : 人體解剖學, 서울, 高文社, p.286, 1977.
33. 韓國藥學大學協議會藥物分科委員會 : 藥物學, 서울, 文聖社, pp.695~698, 1986.
34. 韓大燮 : 藥理學, 서울, 藥事研究社, pp.428~432, 1976.
35. 韓醫科大學本草學教授共編 : 本草學, 서울, 永林社, p.193, 302, 305, 331, 336, 537, 580, 626, 1991.
36. 韓宗鉉 : 韓醫學의 實驗的 研究, 서울, 一中社, pp.471~473, 1988.
37. 許浚 : 東醫寶鑑, 서울, 南山堂, p.147, pp.442~445, 1976.
38. 洪元植 : 國譯 石室秘錄(下), 서울, 書苑堂, p.176, 177, 1984.
39. 洪元植 : 精校黃帝內經素問, 서울, 東洋醫學研究院出版部, p.16, 23, 24, 31, 39, 75, 92, 107, 127, 213, 218, 1985.
40. 洪元植 : 精校黃帝內經靈樞, 서울, 東洋醫學研究院出版部, p.79, 1985.
41. 洪彰義 : 소아과진료, 서울, 고려의학, p.778, 779, 1993.
42. 홍창의 : 소아과학, 서울, 대한교과서주식회사, pp.988~991, 1994.
43. 姜仁守 외 : 右歸飲과 八味地黃湯 煎湯液 投與가 家兔의 腎臟機能 및 血漿 Aldosterone 濃度에 미치는 影響, 圓光韓醫學, 2(1):66,67,73,74, 1992.
44. 金榮睦 : 右歸飲이 Hydrocortisone 投與로 誘發된 家兔副腎皮質機能低下에 미치는 影響, 圓光大 大學院, p.31,32, 1988.
45. 金寧中 외 : 甲狀腺 疾患에 對한 臨床的 考察, 高醫, 1(2):36, 1977.
46. 金容奭 : 人蔘水鍼이 흰쥐의 甲狀腺機能低下症에 미치는 影響, 慶熙大 大學院, 1990.
47. 金容晟 : 加味大補湯이 흰쥐의 甲狀腺機能低下症에 미치는 影響, 大韓韓方內科學會誌, 15(2):305, 311, 312, 1994.
48. 金哲中 : 補中益氣湯 및 人蔘敗毒散이 Gentamicin Sulfate로 誘發된 흰쥐의 急性 腎不全에 미치는 影響, 慶熙大 大學

- 院, p.43, 1993.
49. 盧永範 : 六味地黃湯과 八味地黃湯 煎湯液이 家兔의 혈장cortisol 濃度에 미치는 影響, 東醫生理學會誌, 4(1):12, 16, 1989.
 50. 成載煥 : 甲狀腺機能亢進症과 甲狀腺機能低下症에 대한 韓醫學的 症治法에 관한 文獻的 考察, 東洋醫學, 20(1):42~48, 1994.
 51. 송민호 외 : 일차성 점액수종 환자의 IgG아형에 따른 TSII수용체 항체 활성의 분포와 항IgG항체에 의한 차단형 IgG아형의 자극형 항체로의 전환, 대한내분비학회지, 8(2):165, 1993.
 52. 申玟圭 : 飢餓白鼠血清中 電解質 및 代謝基質의 變動에 對한 八味元의 效果, 東醫生理學會誌, 1(1):26, 33, 34, 1983.
 53. 梁熙台 : 鹿茸 水針이 흰쥐의 甲狀腺機能低下症에 미치는 影響, 東國大 大學院, 1990.
 54. 柳志允 : 六味地黃湯 및 八味地黃湯이 抗改良型 馬彬腎炎에 미치는 影響, 圓光大 大學院, 1983.
 55. 이광희 외 : 갑상선 형성부전증에 의한 선천성 갑상선기능저하증 1예, 대한내분비학회지, 4(3):247, 1989.
 56. 李俊茂 : 六味地黃湯과 八味地黃湯이 輸送stress를 준 家兔의 血液像에 미치는 影響, 大韓韓醫學會誌, 13(2):117.
 57. 李泰浩 : 鹿茸이 飢餓 白鼠 甲狀腺에 미치는 影響에 關한 組織學的 研究, 慶熙大 大學院, 1983.
 58. 李忠植 외 : 甲狀腺機能檢査로서의 Thyrotropin Releasing Hormone에 대한 反應(豫報), 高醫, 3(1):46, 47, 1980.
 59. 李學仁 외 : 加味正理湯煎湯液이 白鼠의 甲狀腺機能低下症에 미치는 影響에 關한 研究, 東洋醫學, 10(3), 31~35, 1984.
 60. 이화영 외 : 갑상선기능저하증 환자에서의 血中 Isulin과 C-peptide의 變化, 대한내과학회지, 44(1):36,39, 1993.
 61. 張承煥 : 八味地黃湯이 飢餓家犬의 體重, 體溫 血清中 電解質 및 Cortisol 變動에 미치는 影響, 圓光大 大學院, 1987.
 62. 전근재 외 : 갑상선 질환에 있어서의 글말도 변화, 대한내과학회지, 35(6), 1988.
 63. 趙普衍 : 甲狀腺疾患, 家庭醫學會誌, 2(4):9,10, 1981.
 64. 조석범 외 : 자매에서 발생한 유기화 장애에 기인된 선천성 갑상선 기능 저하증, 대한내분비학회지, 8(4):445, 1993.
 65. 朱松竹 외 : 八味地黃湯 煎湯液의 投與가 마우스의 自然致死 細胞의 活性度 및 免疫機能에 미치는 影響, 圓光韓醫學, 2(1):430, 1992.
 66. 崔成奎 외 : 甲狀腺機能低下症患者에 있어서의 몇 가지 血清酵素值(豫報), 高醫, 6(1):57, 58, 1983.
 67. 崔成奎 외 : 甲狀腺疾患에 있어서의 自家免疫抗體의 意義(豫報), 高醫, 5(1):73, 1982.
 68. 河常澈 : 八物腎氣丸이 副腎皮質 機能低下에 미치는 影響, 慶熙大 大學院, p.1, 11, 1987.
 69. 黃大淵 외 : 電針刺戟이 Sodium Levothyroxine 投與로 誘發된 白鼠의 甲狀腺機能에 미치는 影響, 慶熙醫學, 6(1):59, 60, 1990.
 70. 樓英 : 醫學綱目, 北京, 北京出版公司, p.49, 1986.
 71. 方廣 : 丹溪心法附餘, 서울, 大星文化社, p.676, 1982.
 72. 方賢 : 奇效良方, 香港, 商務印書館, p.383, 1977.
 73. 北京中醫學院 編 : 中醫各家學說, 上海, 上海科學技術出版社, p.364, 1979.
 74. 上海中醫學院 編 : 中醫內科學, 香港, 商務印書館 香港分館, p.106, 107, 126, 130, 1977.

75. 上海中醫學院 編 : 中醫學基礎, 香港, 商務印書館 香港分館, p.96, 1981.
76. 巢元方 : 巢氏諸病源候論, 大城出版社, p.762, 764, 881, 1113, 1119, 1983.
77. 宋鷺冰 : 中醫病因病機學, 北京, 人民衛生出版社, p.210, 1987.
78. 楊蘊祥 외 : 古今名方, 河南, 河南科學技術出版社, p.140, 1983.
79. 吳謙 : 醫宗金鑑, 서울, 醫道韓國社, p.123, 1976. 80. 王新華 : 中醫歷代醫論選, 江蘇, 江蘇省科學技術出版社, p.182, 1983.
80. 王新華 : 中醫歷代醫論選, 江蘇, 江蘇省科學技術出版社, p.182, 1983.
81. 原安徽中醫學院 編 : 中醫臨床手冊, 서울, 成輔社, p.37, 1983.
82. 李兆華 : 腎與腎病的証治, 河北, 河北人民出版社, pp.29~31, 1979.
83. 李聰甫 : 傳統老年醫學, 湖南, 湖南科學出版社, p.502, 1986.
84. 張介賓 : 張氏景岳全書(上), 서울, 翰成社, p.22,23, 1983.
85. 張機 : 仲景全書, 서울, 杏林出版社, p.355, 1978.
86. 陳貴廷 외 : 實用中西結合診斷治療學, 北京, 中國醫藥科技出版社, pp.701~704, 1991.
87. 陳師文 : 太平惠民和劑局方(卷五), 臺北, 旋風出版社, p.2, 1964.
88. 潘文奎 : 中醫診治甲狀腺機能減退症的研究發展, 中醫雜誌, 32(1):51, 1991.
89. 顏正華 외 : 六味丸과 八味丸의 臨床應用例(2), 東洋醫學, 9(3):28~30, 1983.
90. 李民安 : 桂枝,附子の 臨床應用에 관하여, 中醫臨床, 1(2):69~71, 1980.
91. 金井泉 외 : 臨床檢査法提要, 서울, 高文社, pp.569~578, 1989.
92. 吉利和 : 內科診斷學, 서울, 第一醫學社, pp.535~536, 540~542, 1992.
93. 冲重重雄 : 內科書中卷, 東京, 南山堂, pp.636~640, 1978.
94. 百溪尙子 : 甲狀腺疾患-臨床醫의立場から-, 病理と臨床, 6(6):628~634, 1988.
95. 內村英正 : 臨床像と甲狀腺機能檢査成績の不一致, 病理と臨床, 6(6):680~686, 1988.
96. 葛谷信明 외 : 바닷도우病とその近緣疾患(橋本病, 特發性粘液水腫)의關係, 病理と臨床, 6(6):635~641, 1988.
97. 飯田泰啓 외 : 特發性粘液水腫, 病理と臨床, 6(6):665~669, 1988.
98. A.J. Erslev : Anemia of Endocrine Disorders. In W.J. Williams et al(eds), Hematology, ed 3, McGraw-Hill Book Co., New York, 1981, pp. 425~426.
99. B.M. Lippe & J.M. Hershman : Hypothyroidism. In H.F. Conn and R.B. Conn(eds), Current Diagnosis, ed 5, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1977, pp.775~779.
100. C.R. Burruss, S.J. Reed, L.D. Mason & E.M. Myers : Anesthesia, In E.M. Myers & L.D. Leffall, Jr.(eds), Head and Neck Oncology, ed 1, Little, Brown and Company(Inc.), Boston, 1991, p.219.
101. G.N. Beall & D.H. Solomon : Diseases of the Thyroid, In M. Samter et al(eds), Immunological Diseases, ed 4, Little, Brown and Company(Inc.), Boston, 1978, pp.1715~1730.
102. J.A. Stockman III : Hematologic Manifestation of Systemic Diseases, In D.G. Nathan and F.A. Oski(eds), Hematology of Infancy and Childhood, ed 3, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1987, pp.1641~1643.
103. J.T. Stevens : Effect of chemicals on the thyroid gland, In J.T. Stevens et al (eds), Endocrine Toxicology, Raven

- Press, New York, 1985, pp.130~145.
104. M.M. Wintrobe, G.R. Lee, D.R. Boggs, T.C. Bithell, J. Foerster, J.W. Athens & J.N. Lukens : Clinical Hematology, ed 8, Lea & Febiger, 1981, pp.690~ 692.
105. N.R.C. Robertson : Metabolic and endocrine disorders, In N.R.C. Robertson (ed), Textbook of Neonatology, Churchill Livingstone, New York, 1986, pp. 626~628.
106. W.H. Sebrell, Jr. : Malnutrition, In Milton Rosenau, Jr., and B.R. Hfeld(eds), Preventive Medicine and Public Health, ed 9, Meredith Publishing Company, New York, 1965, p.497, 498.
107. E.A. Jannini, S. Ulisse, M. D'armiento : Thyroid Hormone and Male Gonadal Function, Endocr. Rev., 16(4), 443~455, 1995.
108. E. Roti, R. Minelli, E. Gardini and L.E. Braverman : The use and misuse of thyroid hormone, Endocr. Rev., 14(4), 401~424, 1993.