

理中湯이 생쥐에 유발된 갑상선기능저하증에 미치는 영향

¹동신대학교 한의과대학 부인과교실, ²백제한의원
송유림¹, 박경미¹, 양승정¹, 이은규¹, 이승호², 조성희¹

ABSTRACT

Effects of *Yijung-tang* (YJT) on Experimental Hypothyroidism in Mice

Yu-Rim Song¹, Kyung-Mi Park¹, Seung-Jeong Yang¹,
Eun-Kyu Lee¹, Seung-Ho Lee², Seong-Hee Cho¹

¹Dept. of Korean Gynecology and Obstetrics, College of Korean Medicine,
Dong-Shin University

²Baek-Jae Korean Medicine Clinic

Objectives: The present study was carried out to investigate the effects of YJT on experimental hypothyroidism induced by sodium perchlorate and methimazole in mice.

Methods: 30 one-month-old C57BL6 mice were divided into 4 groups: 1) normal (n=6), 2) sodium perchlorate and methimazole-induced hypothyroidism control (n=8), 3) hypothyroidism mice treated with low YJT (n=8), 4) hypothyroidism mice treated with high YJT (n=8). Sodium perchlorate and methimazole were administered for 4 weeks, YJT (low and high) was administered for 2 weeks after sodium perchlorate and methimazole were initiated for a total duration of 2 weeks. The changes were observed: weight of body, T3, T4, TSH, follicular cells in the thyroid tissues, LDL cholesterol, HDL cholesterol, triglyceride and free fatty acid, FBG, AST, ALT and so on.

Results: YJT did not affect body weight gain. YJT restored free T4 level decreased by sodium perchlorate and methimazole and prevented shrinking of follicles and proliferation of follicular cells in the thyroid tissues. In addition, YJT lowered total and LDL cholesterol levels elevated by sodium perchlorate and methimazole respectively and ameliorated distribution of fat in liver tissues. In addition, the effect on fasting blood glucose (FBG), aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT) were also investigated.

Conclusions: These data suggest that YJT can be used to treat woman patients which are accompanied with hypothyroidism relatively safely.

Key Words: *Yijung-tang* (YJT), Hypothyroidism

I. 서론

갑상선기능저하증(Hypothyroidism)은 갑상선호르몬의 부족으로 인해 말초조직의 대사가 저하된 상태로¹⁾ 여성이 남성보다 흔하게 발생한다²⁾. 2014년 기준으로 국민건강보험공단의 건강보험 진료비 지급문서의 분석결과를 보면, 여성은 35만 2,919명(85.3%), 남성은 6만 878명(14.7%)으로 여성이 남성에 비해 진료 인원수가 5.8배 많았다²⁾.

발병시기와 병변부위에 따라 증상이 다양한데, 그 대표적인 증상은 추위에 민감하며, 피로, 무력감, 변비, 식욕저하, 체중증가, 부종, 월경장애 등을 들 수 있다^{1,3)}. 특히, 여성 생식기계에 많은 영향을 주어 월경기능과 임신에 중요한 역할을 하여 희발월경, 무월경, 무배란, 과다월경, 불임, 자연유산, 조산, 난소종양 등을 야기한다³⁻⁶⁾.

서양의학적 치료는 갑상선 호르몬인 Levothyroxin(LT₄)를 공급하여 부족한 갑상선 호르몬을 보충해 주는 방식인데 이는 평생 약물을 복용해야 하며, 복용 후 호르몬 수치는 정상이나 증상은 그대로인 문제점을 가질 뿐만 아니라 급성 심근경색 등의 허혈성 심질환의 발생 위험성 증가, 골밀도 감소 등을 야기한다⁷⁾.

한의학에서는 갑상선 기능 저하증의 증상이 虛勞, 浮腫, 行遲, 結陽證, 語遲 등과 유사하다고 보고 있으며, 그 원인을 기혈의 부족, 脾腎陽虛, 心腎陽虛, 命門火衰 등으로 보고, 이에 대해 補氣補血, 溫補脾腎, 溫補腎陽 등의 치법을 사용한다^{8,9)}.

理中湯은 《傷寒論》¹⁰⁾에 처음 수록된

처방으로 脾胃陽虛하고 陰이 盛한 증상의 치료에 溫中散寒시키고, 氣虛, 脾虛로 인한 증후를 補氣健脾하는데 사용하는 처방으로서^{11,12)} 항산화효과¹³⁾, 알콜성 위염 보호 효과¹⁴⁾, 항알러지 효과^{15,16)}, 진통 및 지사 효과¹⁷⁾, 염증반응 억제 효과¹⁸⁾ 등이 보고되고 있다.

이에 저자는 理中湯의 이러한 효능이 갑상선기능저하증의 증상을 개선하는데 적합하다고 보았으며, 또한 최근에 理中湯加味方の 효과에 대한 임상연구¹⁹⁾가 진행되고 있으나 理中湯에 대한 실험적 연구는 접하지 못하였다.

본 연구에서는 理中湯(Yijung-tang, YJT)의 갑상선기능저하증의 치료 효능을 *in vivo*에서 알아보기 위하여 생쥐에 sodium perchlorate와 methimazole를 이용하여 갑상선기능저하증을 유발하고, 체중변화, 갑상선 호르몬의 분비에 미치는 영향, 콜레스테롤 함량 및 간 기능에 미치는 영향과 공복시 혈당에 미치는 영향을 조사하였다. 또한, 갑상선의 조직병리학적 소견과 간의 조직병리학적 소견 및 지방 축적에 미치는 영향을 살펴보았다.

II. 재료 및 방법

1. 재 료

1) 동 물

6주령 된 암컷 C57BL6 생쥐를 싹타코(Inchon, Korea)에서 구입하여 사용하였다. 모든 실험동물은 일주일 이상 실험실 환경에 적응시킨 후 온도와 습도가 조절되는 환경(24±3°C, 12-hr light-dark cycle)에서 고형사료와 물을 마음껏 섭취하게 하며 실험에 사용하였다.

2) 약 재

본 실험에 사용된 理中湯(Yijung-tang, YJT)은 동신대학교 부속 광주한방병원을 통하여 구입 정제하여 사용하였고 처방은 《方藥合編》²⁰⁾을 근거로 하였다(Table 1).

3) 시약 및 기기

갑상선기능저하증(Hypothyroidism) 유발을 위하여 사용된 sodium perchlorate와 methimazole은 Sigma(MO, U.S.A) 제품을 구입하였다. 측정을 위해 사용된 기기는 형광측정기(Molecular Devices, U.S.A), Micro-plate reader(Bio-rad, CA), 광학현미경(Olympus, Japan) 등이며, 시료의 조제를 위하여 원심 분리기(Vision, Korea), 감압농축기(EYELA, Japan), 동결건조기(Samwon, Korea)가 사용되었다.

Table 1. Compositions of LJT

Herbal name	Scientific name	Amount (g)
人 蔘	<i>Panax ginseng C.A. Meyer</i>	7.5
白 朮	<i>Atractylodes japonica Koidz</i>	7.5
乾 薑	<i>Zingiber officinale</i>	7.5
甘 草	<i>Glycyrrhiza uralensis Fischer</i>	3.75
Total amount		26.25

2. 방 법

1) 약물의 준비

세척되고 세절된 상태로 구입된 理中湯 두 첩 총 52.5 g을 70% 에탄올 1,000 ml에 침지시키고 15분간 초음파로 진탕해준 다음, 상온에서 24시간 추출하였으며, 모아진 추출액을 원심 분리하여 찌꺼기는 버리고 상층액을 모은 다음, 와트만지(Watman paper)를 이용하여 2회 반복 여과 하였다. 여과가 끝난 추출액은 감압농축기(EYELA, Japan)를 이용하여 감압 농축된 다음 동결 건조 되었다. 최종적으로

얻어진 동결 건조 분말은 10.57 g으로 수율은 20.1%였으며, 실험에 사용될 때까지 냉동 보관 되었다.

2) 갑상선기능저하증의 유발

Tsourdi 등의 방법²¹⁾을 이용하여 생쥐에 갑상선기능저하증을 유발하였다. 간단히 정리하면, 대조군 및 실험군에는 1% (w/v)의 sodium perchlorate(Sigma, U.S.A)와 0.1%(w/v)의 methimazole을 섞은 음용수를 4주간 제공하여 갑상선기능저하증을 유발하였으며, 정상군에는 증류수를 동일한 방법으로 제공하였다.

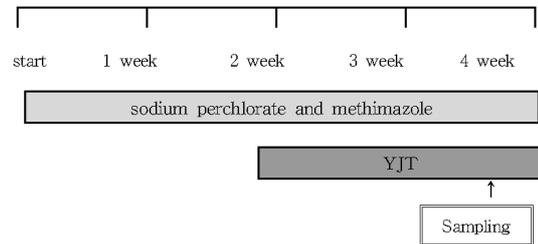


Fig. 1. The experimental schedule for this study.

3) 약물의 처리 및 실험군 분류

YJT는 저농도군(LOW)과 고농도군(HIGH)으로 나누어 각각 0.5 g/kg과 5 g/kg으로 총 12일간 매일 투여되었으며, 1일 투여량은 대략적으로 저농도군(LOW)은 사람 복용량의 3배, 고농도군(HIGH)은 30배에 해당한다. 정상군에는 동일한 용량의 증류수가 구강투여 되었다. 실험군은 아래와 같으며, Table 2에 간략히 정리하여 나타내었다.

(1) 정상군(NOR) : 갑상선기능저하증을 유발하지 않은 상태에서 동일한 부피의 증류수를 투여한 군(n=6)

(2) 갑상선기능저하증 대조군(CTL) : 갑상선기능저하증을 유발하고 동일한 부피의 증류수를 투여한 군(n=8)

(3) 저농도군(LOW) : 갑상선기능저하

증을 유발하고 0.5 g/kg 용량으로 12일간 LJT를 구강투여한 군(n=8)

하증을 유발하고 5 g/kg 용량으로 12일간 LJT를 구강투여한 군(n=8)

(4) 고농도군(HIGH) : 갑상선기능저

Table 2. Summary of the Experimental Group

Group	No.*	Hypothyroidism induction	Oral administration
Normal (NOR)	6	None	0.5 ml of D.W [†]
Control (CTL)	8	1% sodium perchlorate 0.1% methimazole	0.5 ml of D.W
Low (LOW)	8	1% sodium perchlorate 0.1% methimazole	0.5 g/kg of YJT [‡] in D.W (0.5 ml)
High (HIGH)	8	1% sodium perchlorate 0.1% methimazole	5 g/kg of YJT in D.W (0.5 ml)

* No. : Number of Mice, [†]D.W : Distilled Water, [‡]YJT : *Yijung-tang*

4) 체중 측정

체중의 측정은 실험 시작일(day 1) 이후부터 1주 간격으로 측정하였으며, 측정일 오전 약물을 투여하기 전에 전자저울(CAS, Korea)를 이용하여 측정하였다.

5) 채혈 및 생화학적 검사

실험 마지막 날(day 28), 생쥐를 CO₂ 가스로 희생시키고, 복대동맥 채혈법을 이용하여 생쥐의 혈액을 채취하였다. 채취된 혈액은 ice 위에서 1시간 동안 방치된 후, 원심분리기(Effendorf, Germany)를 이용하여 3,000 rpm에서 10분간 원심분리하여 상층액을 얻었다. 얻어진 상층액에서 total cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, triglyceride, free fatty acid 및 aspartate aminotransferase(AST), alanine aminotransferase(ALT)와 공복시 혈당(fasting blood glucose)을 측정하였다.

6) 갑상선 호르몬의 농도 측정

혈청 중의 triiodothyronine(T₃), thyroxine(T₄), thyroid stimulation hormone(TSH)의 측정에는 각각의 Enzyme-Linked immunosorbent assay(ELISA) kit(DIASource, Belgium)을

이용하였다. 실험 과정을 간략히 소개하면, 먼저 각각의 specific antibody가 coating된 96-well plate에 50 µl의 serum을 넣은 다음, 100 µl의 conjugate working solution을 넣고 실온에서 1시간 동안 incubation하였다. 1시간 동안의 incubation이 끝난 후, washing buffer로 3회 수세하고, 150 µl의 TMB substrate를 넣은 다음 10분간 반응시켰다. 반응이 끝난 후, 50 µl의 stopping solution을 넣고 흡광광도계(Bio-rad, CA)를 이용하여 각각의 흡광도를 450 nm 파장에서 측정하였다.

7) 갑상선 및 간 조직의 조직병리학적 소견 관찰

생쥐로부터 얻어진 갑상선 및 간 조직을 10% 포르말린에 고정 한 후, 파라핀에 포매하였다. 포매된 조직을 미세절단기(Leica, Germany)를 이용하여 5 µm 두께로 잘라 슬라이드 글라스위에 부착하였다. 갑상선 및 간 조직의 조직병리학적 소견 관찰을 위하여 부착된 조직으로부터 파라핀을 제거하고 hematoxylin과 eosin을 이용하여 염색한 후 광학현미경(Olympus, Japan)

으로 관찰하였으며, 지방 분포에 미치는 영향 관찰을 위하여 Oil red O 염색을 실시한 후 광학현미경으로 관찰하였다(x 100).

3. 통계 처리

실험 자료에 대한 통계적 분석은 통계 패키지인 SAS(The SAS System for Windows, ver. 6.12, SAS Institute, U.S.A)를 이용하였다. 실험 성적은 평균±표준편차(mean±SD)로 나타내었으며, 각 실험군 간 평균의 차이를 검정할 때에는 Student's t-test로 검정하여 p-값이 0.05 미만일 때 유의한 차이가 있는 것으로 판정하였다.

Ⅲ. 성 적

1. 체중 변화에 미치는 영향

정상군(NOR)의 체중은 4주간 평균 21.2±9.8%가 증가하였으며, 대조군(CTL)의 평균 체중은 18.7±5.6% 증가하였으며, 모든 군에서 유의한 체중 증가량의 변화는 관찰되지 않았다(Fig. 2).

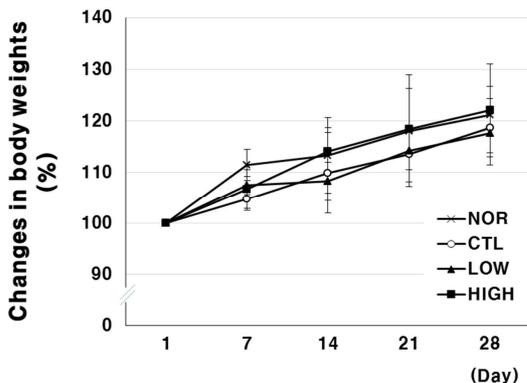


Fig. 2. Effects of YJT on changes in body weights in mice with hypothyroidism. Body weights were measured on days 1, 7, 14, 21 and 28. NOR : naive group, CTL : hypothyroidism group, LOW : 0.5 g/kg of YJT treated group, HIGH : 5 g/kg of YJT treated group

2. 혈중 T₃ 농도에 미치는 영향

생쥐의 혈청에서 T₃의 농도를 관찰한 결과 대조군에서 정상군에 비하여 경미하게 감소된 T₃농도를 보였으나 통계적 유의성은 없었으며, 저농도 및 고농도 YJT 투여군에서는 정상군 수준의 T₃농도로 회복되는 경향을 보였으나, 대조군과 비교하여 통계적 유의성은 없었다(Fig. 3).

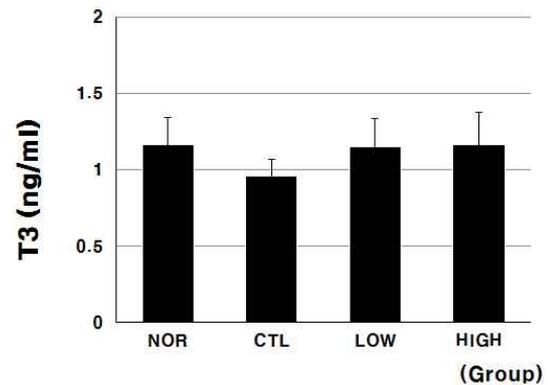


Fig. 3. Effects of YJT on serum T₃ level in mice with hypothyroidism. NOR : naive group, CTL : hypothyroidism group, LOW : 0.5 g/kg of YJT treated group, HIGH : 5 g/kg of YJT treated group

3. 혈중 free T₄ 농도에 미치는 영향

Free T₄의 농도를 관찰한 결과 대조군에서 정상군에 비하여 유의하게 감소된 free T₄ 농도를 보였으며, 고농도 YJT 투여군(HIGH)에서 정상군 수준으로 증가되는 유의한 수준의 free T₄ 농도 상승이 관찰되었다(Fig. 4).

4. 혈중 TSH 농도에 미치는 영향

TSH의 농도를 관찰한 결과 대조군에서 정상군에 비하여 TSH 농도가 증가되는 경향을 보였으나 통계적 유의성은 없었으며, 고농도 YJT 투여군(HIGH)에서 정상군 수준으로 감소되는 경향을 보였으나, 통계적 유의성은 없었다(Fig. 5).

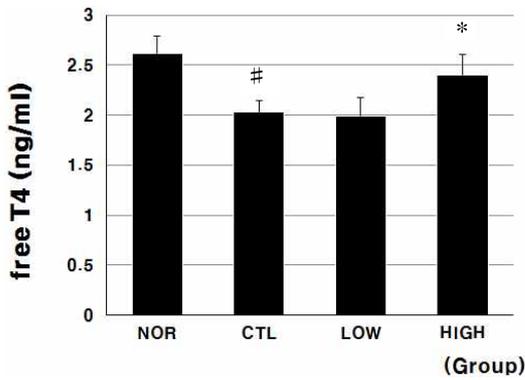


Fig. 4. Effects of YJT on serum free T₄ level in mice with hypothyroidism. NOR : naive group, CTL : hypothyroidism group, LOW : 0.5 g/kg of YJT treated group, HIGH : 5 g/kg of YJT treated group. [#]P<0.05 compared with NOR group, ^{*}P<0.05 compared with CTL group.

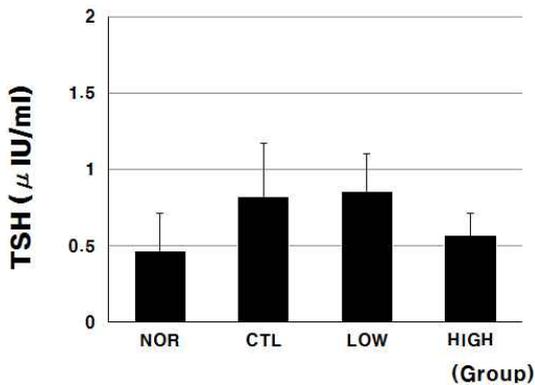


Fig. 5. Effects of YJT on serum TSH level in mice with hypothyroidism. NOR : naive group, CTL : hypothyroidism group, LOW : 0.5 g/kg of YJT treated group, HIGH : 5 g/kg of YJT treated group

5. 갑상선의 조직병리학적 소견에 미치는 영향

정상군의 갑상선 조직은 특별한 이상 소견이 발견되지 않은 반면(Fig. 6A), 대조군의 갑상선 조직에서는 thyroid follicle의 크기가 작아지는 경향을 보이며, follicle을 둘러싸고 있는 follicular cell의 수가 늘어나는 경향을 보였다(Fig. 6B). 저농도 및 고농도 YJT 투여군에서는 thyroid follicle의 크기가 회복되고, follicular cell의 수가 감

소되는 경향을 보였다(Fig. 6C, D).

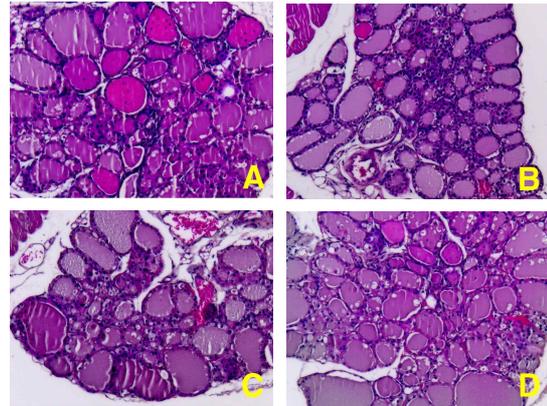


Fig. 6. Effects of YJT on histopathological observations in thyroid tissues. (A) NOR, (B) Hypothyroidism group, (C) LOW, (D) HIGH

6. 혈중 total cholesterol 농도에 미치는 영향

대조군의 혈액에서 total cholesterol 농도를 관찰한 결과 정상군에 비하여 유의한 수준으로 높아진 total cholesterol 농도가 관찰되었으며, 이러한 증가는 YJT 투여에 의하여 유의한 수준의 농도 감소가 관찰되었다(Fig. 7).

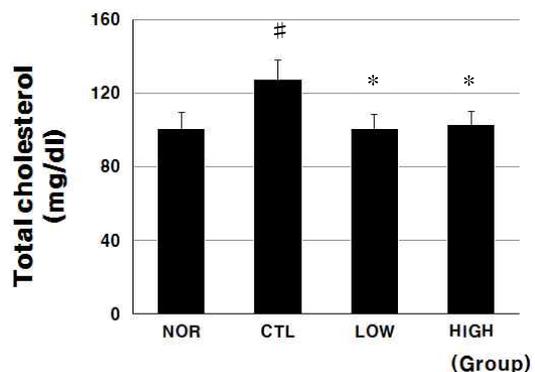


Fig. 7. Effects of YJT on total cholesterol level in serum. NOR : naive group, CTL : hypothyroidism group, LOW : 0.5 g/kg of YJT treated group, HIGH : 5 g/kg of YJT treated group. [#]P<0.05 compared with NOR group, ^{*}P<0.05 compared with CTL group.

7. 혈중 HDL cholesterol 농도에 미치는 영향

HDL cholesterol 농도 변화를 관찰한 결과 모든 군에서 유의한 차이를 발견할 수 없었다(Fig. 8).

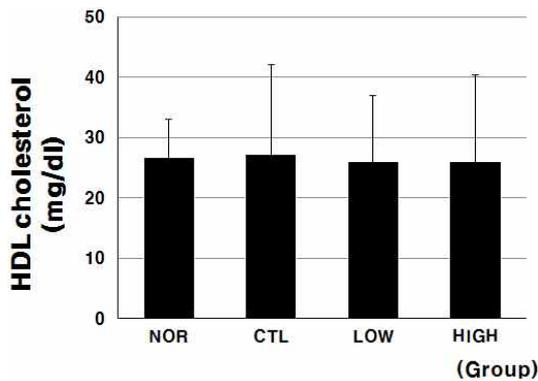


Fig. 8. Effects of YJT on HDL cholesterol level in serum.

NOR : naive group, CTL : hypothyroidism group, LOW : 0.5 g/kg of YJT treated group, HIGH : 5 g/kg of YJT treated group

8. 혈중 LDL cholesterol 농도에 미치는 영향

대조군의 혈액에서 LDL cholesterol 농도를 관찰한 결과 정상군에 비하여 유의한 수준으로 높아진 LDL cholesterol 농도가 관찰되었으며, 저농도군(LOW)과 고농도군(HIGH) 모두에서 유의한 수준의 LDL cholesterol 농도 감소 효과가 관찰되었다(Fig. 9).

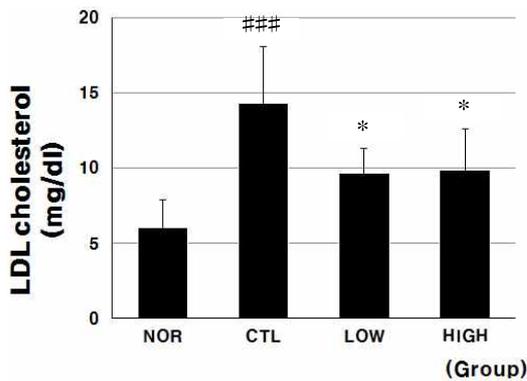


Fig. 9. Effects of YJT on LDL cholesterol level in serum.

NOR : naive group, CTL : hypothyroidism group, LOW : 0.5 g/kg of YJT treated group, HIGH : 5 g/kg of YJT treated group. ###P<0.001 compared with NOR group, *P<0.05 compared with CTL group.

9. 혈중 triglyceride 농도에 미치는 영향

Triglyceride 농도 변화를 관찰한 결과 YJT 투여군에서 triglyceride 농도가 증가하는 경향을 보였으나, 통계적 유의성은 없었다(Fig. 10).

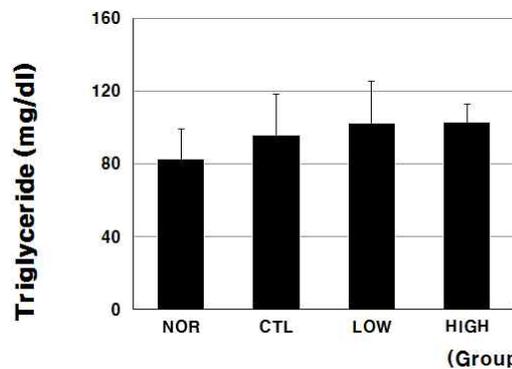


Fig. 10. Effects of YJT on triglyceride level in serum.

NOR : naive group, CTL : hypothyroidism group, LOW : 0.5 g/kg of YJT treated group, HIGH : 5 g/kg of YJT treated group

10. 혈중 free fatty acid 농도에 미치는 영향

Free fatty acid 농도 변화를 관찰한 결과 YJT 투여군에서 free fatty acid 농도가 감소하는 경향을 보였으나, 통계적 유의성은 없었다(Fig. 11).

11. 간 조직 내의 지방 분포에 미치는 영향

정상군의 간 조직 내의 지방 분포에서는 특별한 이상 소견이 발견되지 않은데 반해, 대조군의 간 조직에서는 확연히 증가된 지방 분포를 관찰할 수 있었다(Fig. 12A, B). YJT의 투여는 이러한 지방 분포 증가를 감소시키는 경향을 보였다(Fig. 12C, D)

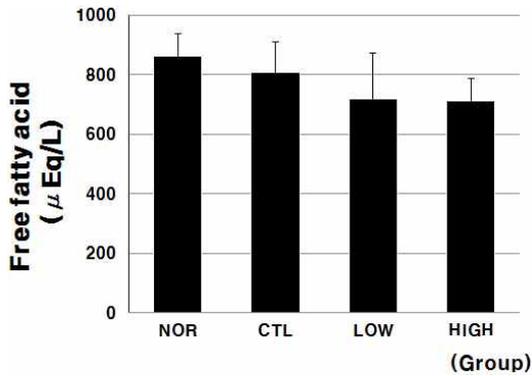


Fig. 11. Effects of YJT on free fatty acid level in serum.
 NOR : naive group, CTL : hypothyroidism group, LOW : 0.5 g/kg of YJT treated group, HIGH : 5 g/kg of YJT treated group

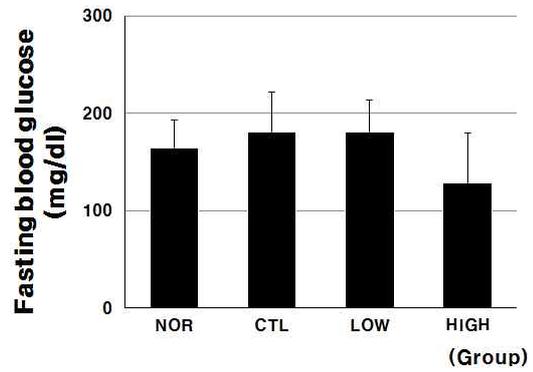


Fig. 13. Effects of YJT on fasting blood glucose level in serum.
 NOR : naive group, CTL : hypothyroidism group, LOW : 0.5 g/kg of YJT treated group, HIGH : 5 g/kg of YJT treated group

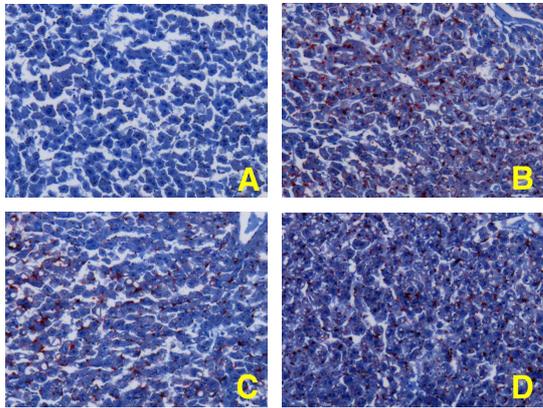


Fig. 12. Effects of YJT on histopathological observations in thyroid tissues.
 (A) NOR, (B) Hypothyroidism group, (C) LOW, (D) HIGH

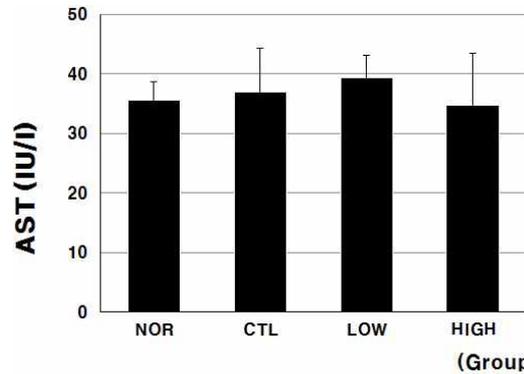


Fig. 14. Effects of YJT on AST level in serum.
 NOR : naive group, CTL : hypothyroidism group, LOW : 0.5 g/kg of YJT treated group, HIGH : 5 g/kg of YJT treated group

12. 공복시 혈당에 미치는 영향

공복시 혈당(fasting blood glucose) 농도 변화를 관찰한 결과 고농도군(HIGH)에서 공복시 혈당을 감소시키는 경향을 보였으나 통계적 유의성은 없었다(Fig. 13).

13. 혈중 AST 농도에 미치는 영향

AST 농도 변화를 관찰한 결과 모든 군에서 유의한 차이를 발견할 수 없었다(Fig. 14).

14. 혈중 ALT 농도에 미치는 영향

ALT 농도 변화를 관찰한 결과 모든 군에서 유의한 차이를 발견할 수 없었다(Fig. 15).

15. 간 조직의 조직병리학적 소견에 미치는 영향

정상군의 간 조직에서는 특별한 이상 소견이 발견되지 않은데 반해, 대조군에서 간 조직의 손상 소견이 관찰되었으나 그 정도는 미미하였다(Fig. 16A, B). YJT의 투여는 이러한 간 조직의 이상 소견에 특별한 영향을 미치지 않았다(Fig. 16C, D).

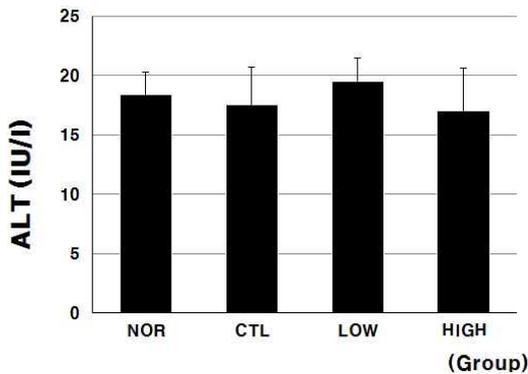


Fig. 15. Effects of YJT on ALT level in serum.
 NOR : naive group, CTL : hypothyroidism group, LOW : 0.5 g/kg of YJT treated group, HIGH : 5 g/kg of YJT treated group

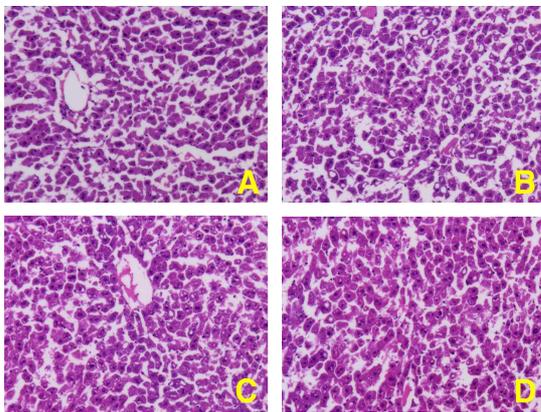


Fig. 16. Effects of YJT on histopathological observations in liver tissues.
 (A) NOR, (B) Hypothyroidism group, (C) LOW, (D) HIGH

IV. 고 찰

갑상선은 목 앞 갑상선골 아래에 나비 모양으로 붙어있는 인체에서 가장 큰 내분비선이자 조직세포의 신진대사를 적절하게 조절 유지하는 역할을 하는 기관으로¹⁾, 갑상선 호르몬 생성의 부족에 기인한 갑상선기능저하증은 여성에서 발생비율이 높으며²⁾, 발병 시기에 따라 선천성, 후천성 갑상선기능저하증으로 나누고, 원인에 따라 원발성, 2차성, 3차성 갑상선기능저하

증으로 나눈다¹⁾. 95% 이상이 갑상선 자체에서 갑상선 호르몬의 생산이 줄어드는 원발성이며, 원발성 원인 중 70-85%는 자가면역성 만성 갑상선염(하시모토병)에 의해 발생하며, 2차성은 뇌하수체에 기능저하증이 있는 경우로 갑상선 자극 호르몬(Thyroid stimulating hormone, TSH)이 분비되지 않는 상태에 해당되고 시상하부의 장애로 갑상선 방출 호르몬(Thyroid releasing hormone, TRH)이 분비되지 않는 경우는 3차성 갑상선기능저하증에 속한다²²⁾.

흔한 증상으로는 태생기에는 생리적 황달, 변비, 섭취장애, 쇠 목소리, 유년기에는 성적발달저하, 성장장애, 지능감소 등을 초래하고, 성인에게는 부종, 모발 건조 및 탈락, 피로, 변비, 추위를 잘 타며, 체중증가, 식욕저하, 월경이상 등이 있으며 중증의 경우 호흡곤란 및 의식장애 등이 발생한다^{1,3)}.

갑상선기능저하증은 피로, 빈혈, 부종감 등의 경미한 임상증상만 있는 경우 간기능 장애로 진단받기 쉬워 임상증상만으로 진단이 어려운 점이 있으나, 초기에 추위를 잘 타고, 체중증가, 근육통 등의 특징적인 증상이 보일 때 갑상선 호르몬의 혈중 농도를 측정해보면, 혈중 T₃, T₄의 감소, 혈중 TSH의 상승 또는 저하로 진단할 수 있다^{22,23)}.

갑상선기능저하증에 대한 서양의학적 치료는 갑상선 호르몬인 Levothyroxin(LT₄)를 공급하여 부족한 갑상선 호르몬을 보충하는 방법인데 이는 평생 약물을 복용해야 한다는 것뿐만 아니라 급성 심근경색 등의 허혈성 심질환의 발생 위험성을 높이며, 복용 후 호르몬 수치는 정상이나 증상은 그대로인 문제, 골밀도 감소 등을 야기⁷⁾하기 때문에 이를 보완하면서 보다 부작용이 적은 치료제의 개발이 필요한 실정이다.

한의학에서는 갑상선 기능 저하증의 증상이 虛勞, 浮腫, 行遲, 結陽證, 語遲 등과 유사하다고 보고 있으며, 그 원인을 기혈의 부족, 脾腎陽虛, 心腎陽虛, 命門火衰 등으로 보고, 이에 대해 補氣補血, 溫補脾腎, 溫補腎陽 등의 처방을 사용한다^{8,9)}. 이에 대한 연구로는 氣血不足이라 보고 補氣補血하는 十全大補湯²⁴⁾, 人參養榮湯²⁵⁾, 益氣補血湯²⁶⁾이 갑상선기능저하증에 미치는 영향에 대한 연구, 腎陽虛로 변증하여 溫補腎陽의 처방을 활용한 眞武湯²⁷⁾, 右歸飲²⁸⁾에 대한 연구, 補陰하는 처방인 滋陰降火湯²⁹⁾과 大營煎³⁰⁾을 활용한 연구에 대한 연구, 溫經散寒의 효능을 가진 當歸四逆湯³²⁾에 대한 연구를 통해 갑상선기능저하증에 대한 유효성과 안전성을 평가한 결과 유의한 결과가 보고되었다.

理中湯은 《傷寒論》¹⁰⁾에 처음 언급된 처방으로 “癍亂 頭痛 發熱 身疼痛 熱多 欲飲水者 五苓散主之. 寒多不用水者 理中丸主之”와 “大病着後 喜唾 久不了了 胸上有汗 當以丸藥溫之 宜理中丸”이라 언급되었듯이 脾胃陽虛하고 陰이 盛한 증상의 치료에 溫中散寒시키고, 氣虛, 脾虛로 인한 증후를 補氣健脾하는데 사용하는 처방으로^{11,12)}, 人蔘은 甘微苦溫하고 脾肺腎 三經으로 入하여 補元氣 生津止渴, 安神益智, 益氣健脾, 補氣攝血에 유효하게 적용되며, 白朮은 溫苦甘하고 脾胃 二經으로 入하여 健脾益氣, 燥濕利水하여 人蔘을 돕고, 乾薑은 辛熱하고 燥하여 裏寒을 제거하여 脾陽을 따뜻하게 하여 脾胃虛寒을 치료하며, 甘草는 性미가 平甘하여 溫中緩急, 潤肺, 解毒, 調和諸藥의 작용을 함으로써 乾薑을 도와 脾胃虛弱 병증을 치료한다^{20,33)}. 현재까지 理中湯에 대한 연구로는 항산화효과¹³⁾, 알콜성 위염 보호 효과¹⁴⁾,

항알러지 효과^{15,16)}, 진통 및 지사 효과¹⁷⁾, 염증반응 억제 효과¹⁸⁾ 등이 보고되고 있다.

이에 만성적으로 에너지와 양기가 소모되고 신장의 양기가 허해져서 비장의 양기를 돋워주지 못해 발생하는 신진대사저하로 인한 갑상선기능저하증에 理中湯이 효과 있으리라 보았고 理中湯의 갑상선기능저하증에 대한 실험적 연구는 현재까지 없는 실정이었기에 갑상선 기능 저하증에 理中湯을 사용하는 것에 대한 과학적 근거를 실험으로 마련하고자 하였다.

본 연구에서는 갑상선기능저하증 유발을 위해 sodium perchlorate와 methimazole을 사용하였다. sodium perchlorate(NaClO₄)는 실험실에서 DNA 추출 등의 다양한 용도로 사용되며, iodine의 흡수를 방해하고 TSH의 분비를 억제하는 효과가 있어서 갑상선기능항진증에 사용되기도 한다³⁴⁾. Methimazole은 Tapazole 또는 Thiamazole, MMI 등으로 알려져 있으며, 대표적인 갑상선기능 억제 약물중 하나이다. Methimazole은 대표적 갑상선 호르몬인 T₃와 T₄의 합성에 관여하는 thyroperoxidase를 억제함으로써 갑상선 기능에 대한 길항작용을 나타낸다³⁵⁾.

이번 연구에서 sodium perchlorate와 methimazole을 사용하여 만든 갑상선기능저하증 모델은 free T₄가 유의하게 감소한데 반해 T₃의 감소는 미미하였으며, 혈중 cholesterol 수치가 증가하는 양상을 보였으나 체중 증가 현상이나 공복 시 혈당 증가 현상 등은 관찰할 수 없었다. 이러한 양상을 감안할 때 본 연구에서 사용된 동물 모델은 사람에게서 발생하는 경등도의 갑상선기능저하증에 가까운 것으로 생각되며, subclinical hypothyroidism에 해당된다고 할 수 있다. T₃나 T₄같은

갑상선 호르몬이 어떤 요인에 의하여 감소되는 경우 일반적으로는 TSH가 보상성으로 증가되며 호르몬의 생성에 관여하는 follicular cell 역시 증가하게 된다³⁶⁾. 본 실험에 사용된 모델에서 유의한 수준의 보상성 TSH 증가는 관찰되지 않았으나, follicular cell의 증가는 관찰되었다. 이는 보상성 기전에 의하여 follicular cell의 증가는 이루어진 데 반해, 갑상선기능저하증 유발을 위해 사용한 sodium perchlorate의 TSH 억제 기능 때문에 TSH의 직접적인 증가는 억제된 것으로 해석되며, 보상성 follicular cell의 증가에는 TSH 이외의 또 다른 기전이 관여할 것으로 추측된다.

본 연구의 결과를 살펴보면, 사람의 갑상선기능저하증에서 전형적으로 나타나는 체중증가 현상이 나타나지 않았는데(Fig. 2), 이는 다른 방법으로 갑상선기능저하증을 유발한 경우에도 체중 증가가 나타나지 않았음³⁷⁾을 감안하면, 이러한 결과는 본 연구와 이전 연구에 사용된 동물 모델에서 사람의 갑상선기능저하증에서 흔히 발생하는 부종에 의한 체중증가가 유발되지 않기 때문인 것으로 분석된다. YJT의 투여는 이러한 체중 변화에 특별한 영향을 미치지 않았다(Fig. 2).

보통의 갑상선기능저하증에서는 주로 T₄가 감소되어 있으며, 중등도의 갑상선기능저하증에서는 T₃까지 동시에 감소되는 경우가 많다³⁸⁾. 해당 연구의 결과에서 혈중 free T₄는 유의하게 감소한 반면, T₃는 감소하는 경향을 보였으나, 통계적 유의성은 없었다(Fig. 3, 4). 비록 통계적 유의성은 없었지만, YJT는 저농도 및 고농도 두 군 모두에서 T₃를 정상군 수준으로 회복시켰고, 고농도 투여군에서는 free T₄의 수준을 유의하게 회복시켰다(Fig. 3,

4). 이러한 결과는 YJT가 실험적으로 유발된 경미한 갑상선기능저하증에 대하여 치료 효과가 있음을 시사한다.

상기한 갑상선 호르몬 농도 상승효과는 갑상선의 조직병리학적 소견에서도 유사하게 관찰되었다. 대조군에서 갑상선기능저하증 유발에 의한 효과로 콜로이드(colloid)가 감소한 결과 thyroid follicle의 크기가 작아져 있으며, 호르몬 감소에 대한 보상 효과로 콜로이드를 둘러싸고 있는 follicular cell은 증가되어 있는 소견을 보였다(Fig. 6B). 이러한 변화에 대하여 저농도 및 고농도 YJT 투여군에서는 thyroid follicle의 크기가 증가되고, follicular cell은 감소되는 경향을 보였다(Fig. 6C, D). 이러한 결과는 YJT가 어떤 알 수 없는 기전에 의하여 갑상선 호르몬의 감소에 길항했음을 시사하며, 상기한 갑상선 호르몬 변화에 미치는 영향에 대한 결과와 일맥상 통한다.

많은 갑상선기능저하증 환자들에게서 고지혈증이 동반되며, 이는 갑상선기능저하증환자의 심혈관계 질환 이환율을 높이는 직접적인 이유가 된다³⁹⁾. 또한, 혈중 지질과 관련된 지표들은 갑상선기능저하증 치료에서 중요한 목표중의 하나로 인식되고 있다³⁹⁾. 이번 연구의 결과에서 YJT의 투여는 갑상선기능저하증 유발에 의하여 상승된 혈중 total cholesterol 및 LDL cholesterol을 유의한 수준으로 낮추었다(Fig. 7, 9). 또한, YJT의 투여는 갑상선기능저하증이 유발된 생쥐의 간조직 내에 발생하는 지방 축적을 감소시키는 경향을 보였다(Fig. 12). 이러한 결과에서 YJT가 갑상선기능저하증 치료 효과가 있을 뿐만 아니라 갑상선기능저하증에 수반되는 고지혈증을 효과적으로 억제할

수 있음을 짐작할 수 있다.

원발성 갑상선기능저하증과 당뇨병은 매우 밀접한 관계가 있는 대사 이상 질환으로 요오드의 섭취량 감소에 의해서 발생한 원발성 갑상선기능저하증이 당뇨병을 유발하기도 하고, 당뇨병 치료를 위해 투여하는 metformin에 의해서 속발성으로 갑상선기능저하증이 발생하기도 한다⁴⁰⁾. 따라서, 갑상선기능저하증이 유발된 생쥐에서 YJT가 공복 시 혈당에 미치는 영향을 살펴보았다. 그 결과 대조군에서 특별한 공복 시 혈당 상승이 관찰되지 않았으며, YJT 역시 특별한 영향을 미치지 않았다(Fig. 13). 이는 본 연구에서 사용한 동물 모델이 경등도 갑상선기능저하증 모델인 것에 기인할 것으로 사료되며, 비록 통계적으로 유의하지는 않았지만, 고농도 YJT 투여군에서 공복 시 혈당을 감소시키는 경향을 보인 것으로부터 YJT의 갑상선호르몬에 대한 회복작용과 고콜레스테롤혈증에 대한 길항작용 등이 비록 미약하지만, 2차적으로 공복 시 혈당 수치에도 영향을 주었음을 유추할 수 있다.

갑상선기능저하증 환자에게서 속발성 고지혈증을 드물지 않게 발견할 수 있고, 원발성 또는 속발성의 고지혈증과 지방간은 매우 밀접한 관계를 가진다. 이러한 증상이 심한 경우에는 간 손상이 동반되기도 한다⁴¹⁾. 또한, 최근 부각되고 있는 한약의 안전성 문제에 있어서도 핵심적인 논란거리는 한약에 의한 약인성 간 손상(drug induced liver injury)이라고 할 수 있다. 이러한 이유로 갑상선기능저하증이 유발된 생쥐에 YJT를 투여하고 AST, ALT 및 간 조직의 조직병리학적 소견에 미치는 영향을 살펴본 결과 모든 군에서 특이할

만한 변화는 발견되지 않았다(Fig. 14-16). 이러한 결과로부터 YJT가 손상된 간의 회복에 어떤 영향을 미치는지는 알 수 없지만, 최소한 정상 생쥐에 비하여 간 손상이 일어날 가능성이 더 높은 갑상선기능저하증이 유발된 생쥐에서도 특이할 만한 간 손상을 일으키지는 않는다는 점은 짐작할 수 있다.

이상을 정리하여보면, 理中湯은 sodium perchlorate와 methimazole을 이용하여 유발한 갑상선기능저하증에서 감소된 free T₄의 농도를 회복시키고, 위축된 follicle과 늘어난 follicular cell을 정상화 시키며, 높아진 total cholesterol과 LDL cholesterol을 정상 수준으로 낮추었으며, 간 조직 내의 지방 분포를 감소시켰다. 이러한 결과로부터 본 저자는 理中湯이 여성에게 빈발하는 갑상선기능저하증의 증상과 속발성 고지혈증의 회복에 도움을 줄 뿐만 아니라 T₃, free T₄의 조절에도 비교적 안전하게 활용될 수 있으리라 사료한다.

V. 결 론

理中湯 추출물이 sodium perchlorate와 methimazole에 의하여 유발된 갑상선기능저하증에 미치는 영향을 관찰한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. YJT의 투여는 체중 변화에 특별한 영향을 미치지 않았다.
2. 고농도 YJT의 투여는 대조군에 비해 TSH 함량이 정상군 수준으로 감소되는 경향을 보였고, 저농도 및 고농도 두 군 모두에서 T₃를 정상군 수준으로 회복시켰으며, 고농도 투여군에서는 free T₄

의 수준을 유의하게 회복시켰으나, 모두 통계상 유의성은 없었다.

3. 저농도 및 고농도 YJT의 투여는 위축된 follicle의 크기를 회복시켰고, 늘어난 follicular cell을 정상화 시켰다.
4. YJT의 투여는 갑상선기능저하증 유발에 의하여 상승된 혈중 Total cholesterol 및 LDL cholesterol을 유의한 수준으로 낮추었으나, HDL cholesterol과 triglyceride 농도에서의 유의성 있는 변화는 나타내지 못했다.
5. YJT의 투여는 free fatty acid 농도가 감소하는 경향을 보였으나, 통계적 유의성은 없었다.
6. YJT의 투여는 갑상선기능저하증이 유발된 생쥐의 간 조직 내에 발생하는 지방 축적을 감소시키는 경향을 보였다.
7. 혈청 중 AST, ALT 및 간 조직의 조직병리학적 소견에 미치는 영향을 살펴본 결과 모든 군에서 특이할만한 변화는 발견되지 않았다.
8. 혈액에서 공복시 혈당(fasting blood glucose) 농도 변화를 관찰한 결과 고농도 투여군에서 공복시 혈당을 감소시키는 경향을 보였으나 통계적 유의성은 없었다.

이상의 결과들을 종합하여 볼 때, 理中湯이 갑상선기능저하증의 회복에 도움을 줄 수 있음을 실험적 연구를 통해 확인할 수 있었으며, 추후 갑상선기능저하증의 치료에 적극적으로 활용할 수 있으리라 사료된다.

Received : Jan 20, 2017

Revised : Feb 01, 2017

Accepted : Feb 14, 2017

Reference

1. Jo BY. Clinical Thyroidology. Seoul: Korea Medical Book Publishing Company. 2001:231-55, 409-41.
2. National Health Insurance Service. Hypothyroidism[cited December 28, 2015]. Available from:URL:http://www.nhis.or.kr/bbs7/boards/B0039/15992.
3. Gu BS. Clinical Gynecologic endocology. Seoul:Korea Medical Book Publishing Company. 2001:188.
4. Burrow GN. The Thyroid gland and reproduction. In: Yen SSC, Jaffe RB, des. Reproductive endocrinology. Philadelphia: WB Saunders. 1986:4524-40.
5. Monitor M, et al. Successful outcome of pregnancy in women with hypothyroidism. Ann Intern Med. 1981;94(1):31.
6. Lindsay AN, et al. Muticystic ovaries detecter by sonography in children with hypothyroidism. Am J Dis Child. 1980; 134:588.
7. Wiersinga WM. Thyroid hormone replacement therapy. Horm Res. 2001;56:74-81.
8. Do HK. Nephro-Endocrine system of Korean Medicine. Seoul:Korean Medicine Laboratory. 1993:729, 867-74, 1042, 1059-65.
9. The Society of Korean Obstetrics and Gynecology. Korean Obstetrics and Gynecology(2). Seoul:Euisseongdang. 2012: 193-8.
10. Ko MG, Jang MK. Hyundae-Sanghanron. Seoul:Haneuimunhwasa. 2000:647-9.
11. Hur J. Donguibogam. Seoul:Namsandang. 2007:382.

12. College of Oriental Medicine, Professors of Prescriptionology. Prescriptionology. Seoul:Yeonggrimsa. 2003:232-3.
13. Seo CH, et al. Quantification Analysis and Antioxidant Activity of Leejung-tang. Official Journal of The Korean Medicine Society For The Herbal Formula Study. 2013;21(1):177-85.
14. Shin IS, et al. Gastroprotective effects of Leejung-tang, an oriental traditional herbal formula, on ethanol-induced acute gastric injury in rats. *Far J Trait Complement Altern Med.* 2013;10:316-23.
15. Seo HY, et al. The effect of Li Zhong tang on the suppression of The differentiation by IFN- γ response in IgE Hyperproduction and atopic dermatitis-like shin lesions induced NC/Nga mouse. *J Korean Oriental Pediatrics.* 2009;23:1-22.
16. Seo HY, et al. Therapeutic Effects of Yijung-tang on atopic dermatitis-like skin lesions of NC/Nga mouse induced by mite antigen. *J Korean Oriental Pediatrics.* 2011;25:1-27.
17. Koh KS, et al. Studies on the effects of aqua-acupuncture with Yi-Jung-tang extracts on the analgesia, anti-laxative and uropepsin value. *J Korean Oriental Med.* 1984;5:62-71.
18. Lee JA, et al. Comparative study of 25 herbal formulas on anti-inflammatory effect. *J Oriental Obstetrics & Gynecol.* 2010;23:101-11.
19. Kim SI, et al. The Effect of Anjeonlejoong-tang on Hypothyroidism : The Prospective Controlled Clinical Study. *Korean J. Orient. Int. Med.* 2004;fal:103-10.
20. Hwang DC. Bang-Yak-Hap-Pyun. Seoul: Younglimsa. 2010:124-5.
21. Tsourdi E, et al. Hyperthyroidism and Hypothyroidism in Male Mice and Their Effects on Bone Mass, Bone Turnover, and the Wnt Inhibitors Sclerostin and Dickkopf-1. *Endocrinology.* 2015;156(10):3517-27.
22. Cha BS. Internal Medicine understood by Pathophysiology Vol.9<Endocrine disease>. Seoul:Jungdam. 2008:69-82.
23. Guyton AC. Textbook of medical physiology. Philadelphia:WB Saunder's Company. 1986:906-8.
24. Choi JY, et al. Effects of Sipjeondaebotang on the white rat Hypothyroidism Induced by PTU(6-n-propyl-2-thiouracil). Official Journal of The Korean Medicine Society For The Herbal Formula Study. 2016;24(3):131-52.
25. Park EY, Kim DC. Effects of Insamyangyoung-tang Aqueous Extracts on the Hypothyroidism Induced by Propylthiouracil in Rats. *J Korean Obstet Gynecol.* 2015;28(2):55-75.
26. Son JH, Kim DC. Effects of Yikgeebohyul-tang Aqueous Extracts on the Rat Hypothyroidism Induced by Propylthiouracil. *J Korean Obstet Gynecol.* 2015;28(3):54-73.
27. Choi IG, et al. Effects of Jinmutang (JMT) on Hypothyroidism in Rats. *Korean J. Orient. Int. Med.* 2006;27(4):879-87.
28. Lim BS, Kim CJ. The Effects of Woogwi-eum(Yougui-yin) on the Hypothyroidism of Rats. *J Korean Oriental Med.* 2000;44(4):26-36.

29. Kim SJ, Kim DC. Effects of Jaumkanghwa-tang on the Rat Hypothyroidism Induced by Propylthiouracil(PTU). *J Korean Obstet Gynecol*. 2014;27(1):41-64.
30. Kim DH, et al. The Effects of Daeyoungjeon (DYJ) on the Hypothyroidism in Rats. *Kor. J. Herbol*. 2007;22(4):35-43.
31. Joo JH, et al. Effects of Hyangsayangyi-tang Aqueous Extracts on the Hypothyroidism Related Hepatic Damages induced by PTU in Rats. *J Physiol & Pathol Korean Med*. 2015;29(5):394-402.
32. Cho CS, et al. The Effects of Danggwisaeyeoktang (當歸四逆湯) on the Hypothyroidism of Rats. *Kor. J. Herbol*. 2007;22(1):95-102.
33. The compilation committee of Herbalogy, University College of Korean Medicine. Herbalogy textbook of The national University College of Korean Medicine. Seoul:Yeongrimsa. 2005:376, 573, 78, 84.
34. Becker C. Prophylaxis and treatment of side effects due to iodinated contrast media relevant to radiological practice. *Radiologe*. 2007;47(9):768-73.
35. Nakamura H, et al. Comparison of methimazole and propylthiouracil in patients with hyperthyroidism caused by Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(6):2157-62.
36. Mansourian AR. Metabolic pathways of tetraiodothyronine and triiodothyronine production by thyroid gland: a review of articles. *Pak J Biol Sci*. 2011;14(1):1-12.
37. Kim YS, et al. The Effects of Morinda Officinalis Radix on Thyroid function in Hypothyroidism Rat Model induced by 6-propyl, 2-thiouracil (PTU). *Korean J. Orient. Int. Med*. 2011;32(3):425-34.
38. Isselbacher KJ, et al. Harrison's Internal Medicine 13th edition. Seoul:Jungdam. 1997:2099-101.
39. Iwen KA, et al. Thyroid hormones and the metabolic syndrome. *Eur Thyroid J*. 2013;2(2):83-92.
40. Joffe BI, Distiller LA. Diabetes mellitus and hypothyroidism: Strange bedfellows or mutual companions. *World J Diabetes*. 2014;5(6):901-4.
41. Abd El-Kader SM, El-Den Ashmawy EM. Non-alcoholic fatty liver disease: The diagnosis and management. *World J Hepatol*. 2015;7(6):846-58.