

육종용이 PTU로 유발된 갑상선 기능저하증 동물모델에 미치는 영향

이승진 · 백선호 · 안세영* · 이병철 · 안영민

경희대학교 한의과대학 신계내과학교실

Effects of *Cistanche Deserticola* on Thyroid Function in Hypothyroidism Rat Model Induced by PTU(6-Propyl, 2-thiouracil)

Seung Jin Lee, Sun Ho Paik, Se Young Ahn*, Byung Choel Lee, Young Min Ahn

Department of Internal Medicine, College of Oriental Medicine, Kyung Hee University

Hypothyroidism is the most common disease in the endocrine system. *Cistanche Deserticola* has been used traditionally in the treatment of kidney deficiency and Yang deficiency syndrome. In this study, we investigated the therapeutic effects of *Cistanche Deserticola* on Hypothyroidism rat model induced by PTU. 24 Two-month-old Sprague-Dawley male rats were divided into 4 groups : 1) normal(n=6), 2) PTU-induced hypothyroidism control(n=6), 3) hypothyroidism rat treated with *Cistanche Deserticola*(n=6), 4) hypothyroidism rat treated with levothyroxine(n=6). PTU was administered for 4 weeks. *Cistanche Deserticola* and levothyroxine was administered 2 weeks after PTU was initiated for a total duration of 2 week. Body weights were checked every week and after 4 weeks, biochemical analysis was performed and T3, T4 and TSH were measured by ELISA kits. In comparison with the normal group, the control group showed hypothyroidism with lower T3, T4 level and higher TSH level. In the *Cistanche* group the level of T4 was significantly increased and TSH level was significantly decreased. There was no significant difference in biochemical labs and weight between the *Cistanche* group and the control group. These findings suggest that *Cistanche Deserticola* could help the production of thyroid hormones under PTU suppression. And there is no harmful effect on liver and kidney function, and other metabolism. According to these results *Cistanche Deserticola* could be an useful agent for treating hypothyroidism.

Key words : *cistanche deserticola*, hypothyroidism, PTU

서 론

갑상선기능저하증은 갑상선 조직에서 T3, T4 합성이 저하되어 말초조직의 호르몬 결핍을 초래하는 질환이다. 갑상선호르몬은 거의 모든 기관의 세포와 조직에서 대사를 촉진시키므로 이 호르몬의 결핍은 전신대사 저하, 심박동 감소, 산소소비 감소 등을 일으키고 이로 인해 피곤감이나 무력감, 한불내성, 전신쇠약, 관절통, 근육통, 근육경련, 변비, 피부건조, 모발탈락, 월경지연, 월경과다 및 glycosaminoglycan의 간질세포 내 축적으로 인한 myxoedema 등이 나타난다. 특히, 중증의 갑상선기능저하증 환

자에서는 myxoedema로 인하여 혼수가 나타날 수 있다¹⁻³⁾.

갑상선기능저하증의 유병률은 진단기준과 대상집단 및 지역에 따라 다소 차이가 있다. 자가면역질환으로 인한 현성 갑상선기능저하증은 여성의 2.5%, 남자의 0.1%에서 나타나며, 연령이 증가할수록 발병률도 증가한다. 증상을 나타내진 않지만 고지혈증의 위험인자가 되는 불현성 갑상선기능저하증은 여성의 6~8%, 남자의 3%에서 유병률을 보이며, 60세 이상 여자에서는 10%가 넘는 유병률을 보인다^{4,5)}.

갑상선기능저하증 치료의 목표는 원인 질환에 상관없이 말초조직에서의 갑상선호르몬 상태를 정상화 하는 것이며, 체내 여러 조직에서 호르몬 농도를 정확히 평가하기 어렵기 때문에 치료의 기준은 혈중 Thyroid stimulating hormone(TSH)의 농도를 정상화 하는 것이다. 서양의학에서는 thyroxine(T4)이나

* 교신저자 : 안세영, 서울 동대문구 회기동 경희의료원 부속한방병원 6내과

· E-mail : ajhj@unitel.co.kr, · Tel : 02-958-9153

· 접수 : 2011/09/28 · 수정 : 2011/11/25 · 채택 : 2011/12/07

liothyronine(T3)제제, thyroxine-liothyronine 복합제제 혹은 건조갑상선분말 등을 투여하는 갑상선호르몬 치환요법을 사용하는데, 이 중 경구 thyroxine의 투여가 가장 널리 이용된다⁶⁾.

하지만 일부 환자에서는 약을 투여하는데도 혈중 TSH와 T4이 모두 증가된 채로 지속되거나 검사상으로는 호르몬수치가 정상으로 회복되었음에도 불구하고 여전히 증상을 호소하는 경우도 있고¹ 또한 과량의 levothyroxine 투여로 인해 골다공증의 위험도가 증가하며⁷⁾ 심근비후, 심방세동의 부작용도 보고되고 있다^{8,9)}. 더구나 이 치료법이 자가면역 기전 자체를 중단시키는 근본적인 치료법은 아니어서 대부분의 환자가 levothyroxine을 평생 복용해야 하는 불편함이 있다⁶⁾.

따라서 갑상선호르몬 치환요법의 대안으로 부작용이 없으면서도 근본적으로 자가면역 기전을 정상화 시킬 수 있는 치료법을 모색할 필요성이 있다. 최근 한의학 이론에 바탕을 두고 한약을 단독 투여하여 하시모토갑상선염을 자가항체 수준에서 완치시킨 사례가 보고되었으므로¹⁰⁾ 이를 바탕으로 한의학적인 치료법에 대하여 더 많은 연구가 요구되는 실정이다.

갑상선호르몬은 에너지 호르몬으로서 열에너지의 원천이 된다는 점에서 腎陽의 의미와 상통하고¹¹⁾ 陽虛證으로 인한 寒不耐性, 手足冷症, 浮腫, 無氣力, 疲勞, 遲脈 등의 증상이 갑상선기능저하증의 증상과 매우 유사하기 때문에^{12,13)} 갑상선기능저하증은 命門火衰, 脾腎陽虛의 병태에 속한다^{12,14)}. 이러한 유사성을 바탕으로 하여 補陽의 효능을 가진 한약재가 寒證을 나타내는 갑상선기능저하증에 효과를 보일 수 있다는 실험적 근거가 되었다. 肉蓯蓉은 補陽藥에 속하면서도 성질이 燥熱하지 않아 寒性便秘를 치료하는 작용이 있으므로¹⁶⁾ 갑상선기능저하증의 증상 중 하나인 변비도 동시에 개선시킬 수 있어 포괄적으로 갑상선기능저하증에 유효할 것으로 보인다.

이에 저자는 陽虛證치료에 임상에서 상용되는 肉蓯蓉을 이용하여 갑상선기능저하증에 어떠한 효능을 나타내는지와 안전성에 문제가 없는지를 알아보기 위해 PTU 투여로 갑상선기능저하증을 유발시킨 rat를 이용하여 갑상선호르몬 및 관련 혈액학적 지표들을 분석하였다.

재료 및 방법

1. 검체의 제조

총량 1,000 g의 肉蓯蓉(*Cistanche Deserticola*)을 1,500 ml의 80% 에탄올에 넣어 heating mantle로 2시간 동안 가열 추출한 후 여과한 여액을 applicator를 이용하여 500 ml 플라스크에 넣고 filter로 걸러냈다. 걸러진 여과액을 Rotary evaporator(Model: NE-1, 東京理化學株式會社, Japan)로 건조시키고, 동결 건조된 약제 1차 추출물 1 g씩을 10 ml의 증류수로 용해시킨 후 95℃ 수조에서 2시간 동안 재차 가열 추출하였다. 이들 추출물을 원심분리용 시험관에 담아 14,000rpm에서 20분간 원심 분리하여 上清液을 수거하였다. 이 上清液을 직경 0.2 μm의 필터에 통과시켜 여과 멸균하였으며, 사용할 때까지 -70℃에 보관하였다. 肉蓯蓉의 최종 수거율은 31.5%였다.

2. PTU 유발 갑상선기능저하증 동물 모델의 제작

생후 2개월 된 200±20 g의 Sprague-Dawley系 male rat(중양 실험동물, Korea)를 구입하여 12시간씩 낮과 밤이 교대되는 환경으로 40~70%의 습도를 유지하며 cage에서 1주일간 사육하여 적응기를 거쳤으며, 먹이와 물은 자유롭게 먹도록 하였다. 그 후 정상군을 제외한 모든 동물군에 6-Propyl, 2-thiouracil(water supplement(Ca# P3755, 10g, sigma), 이하 PTU) 400 mg을 H₂O 40 ml에 녹여 rat 체중 100 g당 0.2 ml/day씩 4주간 경피주사하여 갑상선기능저하증을 유발시켰다.

3. 실험군 배정 및 연구일정

SD male rat 6마리씩을 한 군으로 하여 정상군(Normal group), 대조군(Control group), 실험군으로서 肉蓯蓉 500 mg/kg 투여군(Cistanche group) 및 양성대조군으로서 levothyroxine 투여군(LT4 group)으로 나누어 진행하였다. 정상군을 제외한 나머지 군들은 PTU를 총 4주간 경피주사하여 갑상선기능저하증을 유발시켰다. 肉蓯蓉 투여군은 경피주사 개시 2주 후부터 肉蓯蓉 추출액을 생리식염수에 현탁하여 500 mg/kg의 용량으로 Zonde를 이용하여 1일 1회 2주간 경구로 투여하였다. 대조군은 PTU 경피주사 개시 2주 후부터 실험군과 동량의 생리식염수를 경구로 투여하였다. Levothyroxine 투여군은 PTU 경피주사 개시 2주 후부터 levothyroxine(CA# T2376, 1g, sigma)을 0.5N NaOH isotonic saline에 250 mg/500 ml의 농도로 희석하여 0.1 ml/100 g의 용량으로 1일 1회 2주간 복강내 주사하였다(Table 1, Fig. 1).

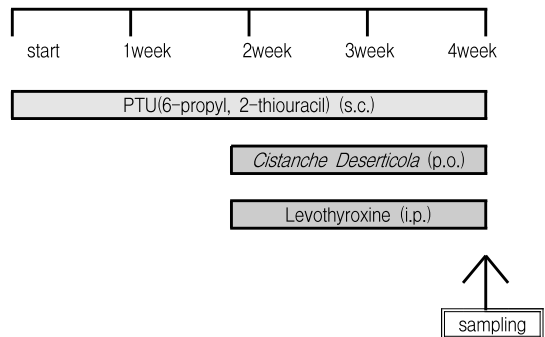


Fig. 1. The experimental schedule for this study.

Table 1. Structure of the experiment

Group	No. of rat	PTU	Levothyroxine	Treatment
Normal	6	none	none	No-treatment
Control	6	0.2 ml/100 g(s.c.)	none	Saline(p.o.)
LT4	6	0.2 ml/100 g(s.c.)	0.1 ml/100 g(i.p.)	Saline(p.o.)
Cistanche	6	0.2 ml/100 g(s.c.)	none	<i>Cistanche Deserticola</i> 500 mg/kg(p.o.)

* Each parenthesis represents the route of administration. (s.c.: subcutaneous injection, i.p.: intraperitoneal injection, p.o.: per os(oral administration))

4. 체중측정

체중측정은 실험 개시일에 최초 측정을 하였고, 이후 매주 1회 및 실험 마지막 날 sampling전에 마지막으로 측정하였다. 체중측정은 아침 사료 공급 전에 일괄적으로 전자저울(CAS 2.5D,

Korea)을 이용하여 시행하였으며, 측정시 rat의 움직임에 따른 체중 오차를 최소화하기 위해 플라스틱 bowl에 rat를 올려놓고, rat가 안정 상태에 이르러 나타나는 체중을 기록하였다.

5. 생화학적 혈액검사

실험 시작 4주째 rat의 심장에서 10 cc 채혈을 시행하여 3,000rpm에서 20분간 원심분리한 다음 上淸液을 얻어 -40℃에 보관한 후 AST(Aspartate Transaminase), ALT(Alanine Transaminase), ALP(Alkaline Phosphatase), BUN(Blood Urea Nitrogen), creatinine, glucose, albumin, protein, total cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, triglyceride의 생화학 분석을 시행하였다.

6. 혈청 중 T3, T4와 TSH 측정

혈청 중 T3, T4, TSH 측정은 각각 Rodent T3 ELISA(Enzyme-Linked Immunosorbent Assay), Rodent T4 ELISA, Rodent TSH ELISA test kit(모두 Endocrine technologies Inc. USA)를 사용하였다. 실험 마지막 날 채혈하여 3,000rpm에서 20분간 원심분리한 후 上淸液을 얻어 -40℃에 보관하였다.

T3의 측정은 T3-antibody로 코팅된 microtiter wells에 준비된 샘플 50 µl씩과 standard T3 solution을 분주한 다음, 100 µl T3 HRP-conjugate, 100 µl TBM color solution, 50 µl 2N HCl stop solution을 각각 분주한 후, ELISA reader를 사용하여 450 nm에서 각각의 흡광도를 측정하여 T3을 측정하였다. T4와 TSH 측정 역시 유사한 방법으로 T4-antibody와 TSH-antibody로 코팅된 microtiter wells에 준비된 샘플 100 µl 씩과 standard T4 및 TSH solution을 분주한 다음, 100 µl T4 및 TSH enzyme conjugate, 100 µl TBM color solution, 50 µl 2N HCl stop solution을 각각 분주한 후, ELISA reader를 사용하여 450 nm에서 각각의 흡광도를 측정하여 T4와 TSH를 측정하였다.

7. 갑상선 조직의 조직병리학적 평가

마지막 투약 다음날 체중을 측정하고 채혈 후 rat를 희생시켜 갑상선을 수술로 절제하였다. 채취된 갑상선을 10% 중성 완충 포르말린 용액에 고정하고 70%, 80%, 95%, 100% 에탄올에 차례로 담가 탈수시킨 다음 파라핀 용액에 담가 파라핀 블록을 만들었다. 이후 microtome을 이용하여 4 µm의 두께로 각 갑상선조직을 관상으로 절편하여 gelatin coated slide에 부착시켰다. 이렇게 만들어진 조직절편들은 조직염색을 위해 xylene에 담가 파라핀을 제거하고, 100%, 95%, 80%, 70% 에탄올, 증류수에 차례로 담가 재수화(rehydration)시켰다. 재수화된 조직은 Hematoxyline-Eosin (HE)으로 염색하여 컴퓨터와 연결된 고해상도 카메라가 부착된 광학현미경(Olympus BX-50, Olympus Optical, Tokyo, Japan)이용하여 각각의 디지털 영상을 얻고, 400 배 확대하여 비교하였다.

8. 통계 분석

통계학적 비교분석은 GraphPad PRISM statistical

package(ver 4.03, Graphpad software inc., San Diego, USA)를 이용하여 전 군을 one-way analysis of variance(ANOVA)에 이어 tuckey's post-hoc test로 사후 검정하였다. 각각의 수치는 평균±표준편차(mean±S.D.)로 표시했으며, 양방 검정 유의도(Two-tailed p value)는 p값이 <0.05 수준일 때를 기준으로 하였다.

결 과

1. 체중의 변화

4주간의 PTU 경피주사, 2주간의 肉蓯蓉 경구투여 및 levothyroxine 복강 내 주사가 체중에 미치는 영향을 관찰하였다. 연구 시작 시점에 시행한 정상군, 대조군, 실험군 간의 체중 측정 결과 각 군들에서 통계적으로 유의성 있는 차이는 나타나지 않았다. 연구 종료 시점에서 대조군의 체중변화가 291.8±37.04 g으로 정상군 347.5±41.05 g에 비해 통계적으로 유의성 있게 적었다(p<0.05). 대조군과 levothyroxine투여군(LT4 group), 대조군과 肉蓯蓉 투여군(Cistanche group)의 체중변화 사이에는 통계적으로 유의성 있는 차이가 나타나지 않았다.

2. 肉蓯蓉에 의한 간기능의 변화

갑상선기능저하증 동물 모델에서 肉蓯蓉이 간기능에 미치는 영향을 알아보기 위해 연구 종료 후 혈중 ALP, AST, ALT 농도를 측정한 결과 3가지 관찰항목 모두에서 대조군과 肉蓯蓉 투여군 사이에 통계적으로 유의성 있는 차이가 나타나지 않았다 (Table 2).

Table 2. Biochemical analysis of AST, ALT, ALP in each experimental group

	ALP(IU/L)	AST(IU/L)	ALT(IU/L)
Normal	161.7±32.68	123.3±31.68	52.5±11.40
Control	128.2±26.87	117.5±42.44	46.0±3.69
LT4	120.0±29.87	69.2±12.25	36.2±10.68
Cistanche	98.6±21.05	104.4±29.64	35.6±7.99

3. 肉蓯蓉에 의한 신기능의 변화

갑상선기능저하증 동물 모델에서 肉蓯蓉이 신기능에 미치는 영향을 알아보기 위해 연구 종료 후 혈중 BUN과 creatinine 농도를 측정한 결과 대조군과 肉蓯蓉 투여군 사이에 통계적으로 유의성 있는 차이가 나타나지 않았다.

한편, creatinine항목에서 levothyroxine투여군은 0.4±0.08 mg/dl로 대조군의 0.5±0.04 mg/dl에 비해 통계적으로 유의성 있는 감소를 보였다(p<0.01)(Table 3).

Table 3. Biochemical analysis of BUN and creatinine in each experimental group

	BUN(mg/dl)	Creatinine(mg/dl)
Normal	17.2±1.77	0.5±0.08
Control	17.5±2.38	0.5±0.04
LT4	17.0±2.88	0.4±0.08**
Cistanche	18.58±2.25	0.52±0.04

** Significantly different from the control group at p<0.01

4. 肉蓯蓉에 의한 혈당의 변화

갑상선기능저하증 동물 모델에서 肉蓯蓉이 혈당에 미치는 영향을 알아보기 위해 연구 종료 후 혈중 glucose 농도를 측정 한 결과 대조군과 肉蓯蓉 투여군 및 각 군 모두에서 통계적으로 유의성 있는 차이가 나타나지 않았다(Table 4).

Table 4. Biochemical Analysis of glucose in each experimental group

	Glucose(mg/dl)
Normal	122.2±13.38
Control	103.0±32.75
LT4	125.3±30.12
Cistanche	105.6±19.26

5. 肉蓯蓉에 의한 지질대사의 변화

갑상선기능저하증 동물 모델에서 肉蓯蓉이 지질대사에 미치는 영향을 알아보기 위해 연구 종료 후 혈중 HDL-cholesterol과 LDL-cholesterol, total cholesterol, triglyceride 농도를 측정 한 결과 모든 항목에서 대조군과 肉蓯蓉 투여군 사이에 통계적으로 유의성 있는 차이가 나타나지 않았다.

한편, total cholesterol 항목에서 levothyroxine투여군이 53.5±9.65 mg/dl로 대조군의 76.8±13.70 mg/dl에 비해 통계적으로 유의성 있게 감소하였으며(p<0.05), triglyceride 항목에서 대조군은 43.3±12.66 mg/dl로 정상군의 85.5±35.21 mg/dl에 비해 통계적으로 유의성 있게 감소하였다(p<0.05)(Table 5).

Table 5. Biochemical analysis of HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, total cholesterol and triglyceride in each experimental group

	HDL-cholesterol (mg/dl)	LDL-cholesterol (mg/dl)	Total cholesterol (mg/dl)	Triglyceride (mg/dl)
Normal	28.8±5.50	14.5±6.83	66.8±17.94	85.5±35.21
Control	31.7±5.62	15.0±3.85	76.8±13.70	43.3±12.66#
LT4	26.4±3.97	9.7±2.16	53.5±9.65*	53.2±15.69
Cistanche	25.9±3.47	21.6±4.04	75.6±6.07	28.0±7.04

Significantly different from the normal group at p<0.05. * Significantly different from the control group at p<0.05

6. 肉蓯蓉에 의한 단백질대사의 변화

갑상선기능저하증 동물 모델에서 肉蓯蓉이 단백질대사에 미치는 영향을 알아보기 위해 연구 종료 후 혈중 albumin과 total protein 농도를 측정 한 결과 모든 항목에서 대조군과 肉蓯蓉 투여군 사이에 통계적으로 유의성 있는 차이가 나타나지 않았다 (Table 6).

Table 6. Biochemical analysis of albumin and total protein in each experimental group

	Albumin(g/dl)	Total protein(g/dl)
Normal	1.9±0.29	5.0±1.15
Control	1.8±0.20	5.2±0.96
LT4	1.4±0.29	3.9±0.57
Cistanche	1.71±0.21	5.1±0.80

7. 肉蓯蓉에 의한 갑상선 기능의 변화

갑상선기능저하증 동물 모델에서 肉蓯蓉이 갑상선호르몬에 미치는 영향을 알아보기 위해 연구 종료 후 혈중 T3, T4, TSH 농

도를 측정하였다.

먼저 정상군과 대조군의 비교에서 대조군의 T3 농도는 0.5±0.05 ng/ml로 정상군의 0.8±0.13 ng/ml에 비해 통계적으로 유의성 있게 낮았다(p<0.001). 대조군의 T4 농도는 1.0±0.09 µg/dl로 정상군의 4.3±0.93 µg/dl에 비해 통계적으로 유의성 있게 낮았다(p<0.001). 대조군의 TSH 농도는 5.1±1.03 µIU/ml로 정상군의 1.7±0.57 µIU/ml에 비해 통계학적 유의성 있게 높았다 (p<0.001). T3 항목에서 肉蓯蓉 투여군은 0.57±0.05 ng/ml, levothyroxine투여군은 0.5±0.04 ng/ml로 두 군 모두에서 대조군과 통계적으로 유의성 있는 차이가 나타나지 않았다.

T4 항목에서 肉蓯蓉 투여군은 1.38±0.41 µg/dl로 대조군에 비해 통계적으로 유의성 있게 높았다(p<0.05). levothyroxine투여군은 6.1±1.53 µg/dl로 대조군에 비해 통계적으로 유의성 있게 높았다(p<0.001).

TSH 항목에서 肉蓯蓉 투여군은 3.95±0.39 µIU/ml로 대조군에 비해 통계적으로 유의성 있게 낮았다(p<0.05). levothyroxine 투여군은 1.4±0.35 µIU/ml로 대조군에 비해 통계적으로 유의성 있게 낮았다(p<0.001)(Table 7).

Table 7. Level of T3, T4 and TSH in each experimental group

	T3 (ng/ml)	T4 (µg/dl)	TSH(µIU/ml)
Normal	0.8±0.13	4.3±0.93	1.7±0.57
Control	0.5±0.05###	1.0±0.09###	5.1±1.03###
LT4	0.5±0.04	6.1±1.53***	1.4±0.35***
Cistanche	0.57±0.05	1.38±0.41*	3.95±0.39*

Significantly different from the normal group at p<0.001. * Significantly different from the control group at p<0.05. *** Significantly different from the control group at p<0.001

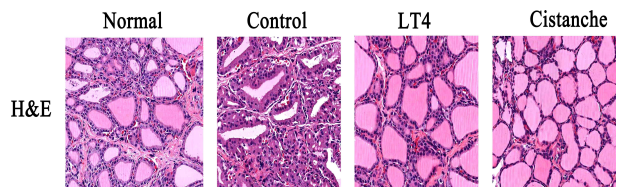


Fig. 2. Histology of thyroid gland of Normal, Control, LT4, Cistanche-treated Hypothyroidism rats induced by PTU.

8. 肉蓯蓉 투여로 인한 갑상선조직의 변화

肉蓯蓉의 투여가 PTU로 유발된 갑상선기능저하증 Rat의 갑상선 조직에 미친 영향을 알아보기 위해 갑상선을 추출하여 Hematoxyline-Eosin(HE)으로 염색 후 광학현미경 하에서 조직학적으로 평가하였다. 정상군에서는 갑상선을 구성하고 있는 각 소엽과 하위조직인 여포(follicle)의 크기와 모양이 잘 유지되고 있으며, 여포이각 소엽의 크기와 간격 역시 잘 유지되어 있었다. 대조군에서는 여포간의 결합조직이 위축되고 PTU에 의한 갑상선 호르몬의 형성이 억제되어 여포의 모양을 유지하지 못하고 있는 것을 관찰할 수 있었다. 여포내부의 Thyroglobulin과 결합한 colloid가 모두 비어있었으며, 여포사이의 간격도 좁아져있었다. 갑상선 epithelial cell은 TSH의 자극에 의해 원주형으로 바뀌고, 여포강내의 콜로이드는 분비후 다시 생산되지 않아 비어있었다. levothyroxine투여군에서는 여포간 결합조직이 정상군에 비해서는 위축되어있으나, 대조군에 비해 여포강 내 콜로이드의 생

성으로 불균일하게나마 여포를 유지하고 있는 것을 관찰할 수 있다. 또한 갑상선 epithelial cell의 증가 및 비후가 대조군에 비해 억제되어 있는 양상이 관찰되었다. 肉蓯蓉 투여군에서는 소포의 모양과 여포사이 간격이 정상군과 비슷하게 유지되고 있음을 알 수 있었다(Fig. 2).

고찰

갑상선기능저하증은 갑상선 조직에서 T3, T4 합성이 저하되어 말초조직의 호르몬 결핍을 초래하는 질환으로 이 호르몬의 결핍은 전신대사 저하, 심박동 감소, 산소소비 감소 등을 일으키고 이로 인해 피곤감이나 무력감, 한불내성, 전신쇠약, 관절통, 근육통, 근육경련, 변비, 피부건조, 모발탈락, 월경과다 및 myxoedema 등의 증상이 나타난다. 특히 myxoedema는 glycosaminoglycan의 간질세포 내 축적으로 인하여 나타나는데, 중증의 갑상선기능저하증 환자에서는 혼수를 유발할 수 있다^{1-3,17}.

갑상선호르몬은 에너지 호르몬으로서 열에너지의 원천이 된다는 점에서 腎陽과 의미가 상통하고¹¹ 陽虛證으로 인한 寒不耐性, 手足冷症, 浮腫, 無氣力, 疲勞, 遲脈 등의 증상은 갑상선기능저하증의 증상과 매우 유사하다¹³. 따라서 한의학에서는 갑상선기능저하증을 命門火衰, 脾腎陽虛, 腎水不足, 肝旺脾虛로 보고, 치료에는 附子理中湯, 四君子湯, 補中益氣湯, 人蔘湯, 眞武湯, 八味丸, 當歸四逆加吳茱萸生薑湯 등을 應用한다^{6,12,14}.

서양의학의 갑상선호르몬 치환요법은 그 자체로 부작용은 없으나 일부 환자에서는 약을 투여하는데도 치료에 반응하지 않고 혈청 TSH와 T4이 모두 증가된 채로 지속되거나 혈청 갑상선호르몬 수치는 정상으로 회복되었음에도 불구하고 여전히 증상이 남아있는 경우가 있다⁶. 또한 과량의 levothyroxine 투여는 폐경기 여성에서 골다공증의 위험도를 증가시키며⁷ 노년층에서 심근비후, 심방세동을 유발할 가능성이 있는 것으로 보고되고 있다^{8,9}. 불현성 갑상선기능저하증의 경우에는 아직까지 치료에 대한 논란이 지속되고 있는 실정인데, levothyroxine 조기 투여가 장차 현성 갑상선기능저하증으로의 진행을 막고¹⁸, 심혈관질환을 예방한다는 보고¹⁹와 오히려 심혈관질환을 유발할 수 있다는 보고²⁰가 엇갈리고 있어 좀 더 안전한 치료제를 개발할 필요성이 증대되고 있다.

특히, 갑상선호르몬 치환요법이 자가면역 기전 자체를 중단시키는 근본적인 치료법은 아니어서 대부분의 환자는 levothyroxine을 평생 복용해야 하는데⁶, 최근 安은 갑상선기능저하증을 ‘裏虛寒’한 太陰病 및 少陰病의 범주로 판단하여 ‘安全理中湯’을 제시하였고⁶ 이에 대한 후속 연구에서 金 등은 安全理中湯 단독 투여가 갑상선기능저하증 환자 치료에 통계적으로 유의한 효과가 있음을 보고 하였으며²¹, 姜 등은 安全理中湯 단독 투여로 자가항체 역가의 음전이 동반된 하시모토갑상선염 환자의 완치 증례를 보고하여²² 한의학치료 방법이 갑상선기능저하증을 면역학적 수준에서 완치시킬 수 있는 가능성을 보여주었다. 또한 安全理中湯의 구성 약제인 附子, 乾薑, 吳茱萸 등의 단일 약물을 갑상선기능저하증에 활용한 현대적 실험연구들이 모

두 양호한 효과를 나타내어^{34,36}, 補陽의 효능을 가진 한약재가 寒證을 나타내는 갑상선기능저하증에 효과를 보일 수 있다는 실험적 근거가 되었다. 이에 저자는 補陽藥인 肉蓯蓉이 갑상선기능저하증에 어떠한 영향을 미치는지를 알아보고자 본 실험을 계획하였다.

肉蓯蓉은 列當科(Orobanchaceae)에 속한 다년생 寄生草木인 肉蓯蓉 (*Cistanche deserticola* Y.C Ma)과 동속 근연식물의 肉質莖을 건조한 것이다¹⁵. 중국에서는 시중에 *C. deserticola*, *C. tubulosa*, *C. salsa*, *C. sinensis*의 4가지가 주로 유통되는데, 그 중 *C. sinensis*는 성분 중 echinacoside가 부족하여 약재로는 부적합하다²³. 문헌적으로 肉蓯蓉은 甘溫하고 味가 진하며 補中·助陽·開五臟·益精氣하는 作用으로 五勞七傷에 쓴다²⁴. 또한 남자의 陽衰不育·遺精遺尿, 여자의 陰衰不孕·帶下陰痛을 치료한다²⁵. 현대의 실험적 연구에서도 肉蓯蓉에는 phenylethanoid glycosides(phGs), iridoids, ligans, alditols, oligosaccharides, polysaccharides 등의 성분이 함유되어 있고²⁶, 補腎(curing kidney deficiency)·補陽(Yang supporting)²⁷, 항산화²⁸, 신경세포 보호²⁹, 항염증 및 진통³⁰ 등의 효능이 보고되었으며, 쥐 실험에서 생식능력을 증강시켰다³¹.

먼저 PTU 경피주사가 갑상선기능저하증을 잘 유발시켰는지와 과도한 독성을 유발하지 않았는지를 검증하기 위하여 정상군과 대조군에서 T3, T4, TSH 및 혈액학적 지표의 농도를 측정하였다. 갑상선기능저하증은 혈청 검사를 통해 확진이 이루어지며, 일차성 갑상선기능저하증의 경우 T4의 감소, T3의 정상 내지 감소, TSH의 증가로 진단한다⁶. 본 실험에서 대조군의 T3와 T4 농도는 정상군에 비해 통계적으로 유의성 있게 낮았다. 대조군의 TSH 농도는 정상군에 비해 통계적으로 유의성 있게 높았다. 따라서 본 실험에 사용된 동물모델은 갑상선 기능저하증이 효과적으로 유발되었음을 확인할 수 있었다. 또한 다른 혈액학적 지표들에 있어서 정상군과 대조군 사이에 통계적으로 유의성 있는 차이가 보이지 않아 과도한 독성을 유발하지 않았다는 사실도 확인하였다.

갑상선기능저하증 동물 모델에서 肉蓯蓉이 갑상선호르몬에 미치는 영향을 알아보기 위해 연구 종료 후 혈청 T3, T4, TSH 농도를 측정하였다. T4 항목에서 肉蓯蓉 투여군과 levothyroxine 투여군 모두 대조군에 비해 통계적으로 유의성 있게 높은 T4 농도를 나타내었으며, TSH 항목에서는 肉蓯蓉 투여군과 levothyroxine 투여군 모두 대조군에 비해 통계적으로 유의성 있게 낮은 TSH 농도를 나타내었다. TSH는 시상하부-뇌하수체-갑상선 축의 되먹이기 기전에 의해 조절되므로 갑상선호르몬의 농도가 올라가면 TSH는 반대로 감소한다¹. 따라서 본 실험의 결과는 肉蓯蓉이 갑상선호르몬의 합성에 효과가 있다는 뜻이다.

반면에 T3 항목에서는 肉蓯蓉 투여군과 levothyroxine 투여군 모두에서 유의성 있는 증가가 관찰되지 않았는데, 이는 PTU의 작용으로 인한 것으로 생각된다. 혈중 T3의 80~90%는 말초조직 내에서 T4으로부터 전환된 것이며, T4에서 T3으로의 탈요오드화는 5'-탈요오드화효소에 의해 이루어지는데, 항갑상선제인 PTU는 이 효소의 활성을 억제한다⁶. 따라서 본 실험에서 T4의

농도가 증가하였음에도 불구하고 T3로의 탈요오드화가 PTU에 의해 억제되어 모든 군에서 T3 농도가 증가하지 않은 것으로 보인다.

이상의 연구에서 肉蓯蓉은 갑상선기능저하증 치료에 안전하면서도 효과적인 약물로 활용될 수 있으리라 사료된다. 단일 약제를 이용하여 갑상선기능저하증에 적용시킨 연구들을 살펴보면 약물의 농도에 비례하여 갑상선호르몬의 합성이 증가하는 경향을 보였으므로³²⁾, 향후 肉蓯蓉의 농도를 달리한 실험이 필요하다고 생각된다. 추가적으로 세포, 분자수준의 연구를 통해 肉蓯蓉이 어떠한 기전으로 갑상선호르몬의 합성과 분비에 관여하는지를 밝히는 과정이 필요할 것이다.

결 론

肉蓯蓉이 PTU로 유발된 rat의 갑상선기능저하증에 미치는 효과를 연구하기 위하여 肉蓯蓉 투여에 따른 혈청 T3, T4, TSH의 변화 및 간독성, 신독성, 지질대사, 혈당, 단백질대사에 미치는 영향을 관찰하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

肉蓯蓉 투여군은 대조군에 비해 통계적으로 유의성 있는 간독성 및 신독성을 나타내지 않았다. 肉蓯蓉 투여군은 대조군에 비해 통계적으로 유의성 있는 혈당의 변화를 나타내지 않았다. 肉蓯蓉 투여군은 대조군에 비해 통계적으로 유의성 있는 지질대사의 변화를 나타내지 않았다. 肉蓯蓉 투여군은 대조군에 비해 통계적으로 유의성 있는 단백질대사의 변화를 나타내지 않았다. 肉蓯蓉 투여군은 대조군에 비해 통계적으로 유의성 있게 T4의 농도를 증가시켰다. 肉蓯蓉 투여군은 대조군에 비해 통계적으로 유의성 있게 TSH의 농도를 감소시켰다.

이상의 결과를 종합해 볼 때, 肉蓯蓉은 PTU로 유발된 rat의 갑상선호르몬 합성을 촉진하며, 더욱이 간과 신장에 독성을 유발하지 않고, 혈당과 지질, 단백질대사에도 큰 영향을 미치지 않는다는 결과를 얻었다. 따라서 肉蓯蓉은 갑상선기능저하증 치료에 안전하면서도 효과적인 약물로 활용될 수 있으리라 사료된다. 향후 levothyroxine과의 효능을 비교 연구하기 위하여 肉蓯蓉을 고용량으로 투여하는 실험이 필요할 것으로 생각되며, 또한 肉蓯蓉이 갑상선호르몬의 합성과 분비에 어떠한 기전으로 작용을 하는지에 대한 구체적인 연구가 뒷받침 되어야 할 것으로 보인다.

감사의 글

본 연구는 보건복지가족부 한의약선도기술개발사업의 지원에 의하여 이루어진 것임(과제고유번호 : B090061).

참고문헌

1. Gardner, D., Shoback, D. Greenspan's basic and clinical endocrinology. 8th ed. New York: McGraw-Hill Medical; pp 210-248, 2007.
2. 대한내분비학회. 내분비학. 서울, 고려의학. pp 299-310, 1999.

3. Yen, P.M. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. *Physiol Rev.* 81(3):1097-1142, 2001.
4. Fauci, Braunwald, Kasper, Hauser, Longo, Jameson, Loscalzo. *Harrison's principles of internal medicine.* 17th ed. New York: McGraw-Hill Medica; pp 2230-2231, 2008.
5. Surks, M.I., Ortiz, E., Daniels, G.H., Sawin, C.T., Col, N.F., Cobin, R.H. Subclinical thyroid disease: Scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA.* 291(2):228-238, 2004.
6. 안세영. 갑상선클리닉. 서울, 정보사, pp 45-48, 132-159, 241-248, 2004.
7. Quan, M.L., Pasieka, J.L., Rorstad, O. Bone mineral density in well differentiated thyroid cancer patients treated with suppressive thyroxine: a systematic overview of the literature. *J Surg Oncol.* 79(1):62-70, 2002.
8. Biondi, B., Klein, I. Hypothyroidism as a risk factor for cardiovascular disease. *Endocrine.* 24(1):1-13, 2004.
9. Klein, I. Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *New England Journal of Medicine.* 344(7):501-509, 2001.
10. Kang, K.H., Kim, S.I., Kim, Y.S., Lee, S.H. Doo, H.K. A case report of Hashimoto's thyroiditis treated with Anjeonleejoong-tang. *Korean J. Orient. Int. Med.* pp 103-110, 2005.
11. Park, J.H., Han, Y.H. A study on the relationship between Shin with Thyroid. *Korean J. Orient. Int. Med.* 18(2):305-331, 1997.
12. 杜鎬京. 東醫腎系學. 서울, 동양의학연구원, pp 1059-1065, 1993.
13. Min, X., Xiaohui, Z., Zhaixing, D., Ming, O. Effect of Yang tonifying herbs on myocardial β -adrenoceptors of hypothyroid rabbits. *J Ethnopharmacology.* 60(1):43-51, 1998.
14. 杜鎬京. 臨床腎系學研究. 서울, 동양의학연구원, pp 509-518, 1995.
15. 전국한의과대학 본초학 교수. 本草學. 서울, 영림사, pp 550-551, 2000.
16. 申佶求. 申氏本草學. 서울, 壽文社, pp 36-38, 1987.
17. C. Guyton, J. Hall, 강대길 등 譯. 의학생리학. 서울, 정담, pp 1002-1009, 2002.
18. Rosenthal, M.J., Hunt, W.C., Garry, P.J., Goodwin, J.S. Thyroid failure in the elderly, microsomal antibodies as discriminant for therapy. *JAMA.* 258(2):209-213, 1987.
19. Danese, M.D., Ladenson, P.W., Meinert, C.L., Powe, N.R. Effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: a quantitative review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab.* 85(9):2993-3001, 2000.

20. Hak, A.E., Pols, H.A., Visser, T.J., Drexhage, H.A., Hofman, A., Witteman, J.C. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: The Rotterdam Study. *Ann Intern Med.* 132(4):270-278, 2000.
21. Kim, S.I., Byun, S.H., Kang, K.H., Lee, B.C., Ahn, Y.M., Doo, H.K. The effect of Anjeonlejoong-tang on Hypothyroidism: The prospective Controlled Clinical Study. *The Journal of Korean Oriental Internal Medicine.* pp 65-72, 2004.
22. Kang, K.H., Kim, S.I., Kim, Y.S., Lee, S.H., Doo, H.K., Ahn, Y.M., Lee, B.C., Ahn, S.Y. A case report of Hashimoto's thyroiditis treated with Anjeonlejoong-tang. *The Journal of Korean Oriental Internal Medicine.* pp 103-110, 2005.
23. Shi, H.M., Wang, J., Wang, M.Y., Tu, P.F., Li, X.B. Identification of Cistanche species by chemical and inter-simple sequence repeat fingerprinting. *Biol Pharm Bull.* 32(1):142-146, 2009.
24. 張壽頤. 本草正義. 안세영, 김순일 譯. 서울, 청흥. pp 96-97, 2009.
25. 강소신의학원. 중약대사전. 김창민, 신민교, 이경순, 안덕균 譯. 서울, 정담. 1998.
26. Jiang, Y., Tu, P.F. Analysis of chemical constituents in Cistanche species. *J Chromatogr A.* 1216(11):1970-1979, 2009.
27. He, W., Shu, X., Zong, G., Shi, M., Xiong, Y., Chen, M. Kidney reinforcing and yang supporting action of cistanche deserticola Y. C. Ma before and after preparation. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi.* 21(9):534-537, 575, 1996.
28. Yang, J.H., Hu, J.P., Rena, K., Du, N.S. Structure-activity relationships of phenylethanoid glycosides in plants of Cistanche salsa on antioxidative activity. *Zhong Yao Cai.* 32(7):1067-1069, 2009.
29. Deng, M., Zhao, J.Y., Ju, X.D., Tu, P.F., Jiang, Y., Li, Z.B. Acta Pharmacol Sin. Protective effect of tubuloside B on TNFalpha-induced apoptosis in neuronal cells. *Acta Pharmacol Sin.* 25(10):1276-1284, 2004.
30. Lin, L.W., Hsieh, M.T., Tsai, F.H., Wang, W.H., Wu, C.R. Anti-nociceptive and anti-inflammatory activity caused by Cistanche deserticola in rodents. *J Ethnopharmacol.* 83(3):177-182, 2002.
31. Li, J., Huang, D., He, L.Q. Effects of glycosides of Tripterygium wilfordii and Cistanche deserticola on the fertility of male mice. *Zhonghua Nan Ke Xue.* 15(6):569-572, 2009.
32. Lee, S.H., Lee, B.C., Ahn, Y.M., Doo, H.K., Ahn, S.Y. The Effects of Aconiti Radix on Thyroid Function in Hypothyroidism Rat Model Induced by 6-propyl-2-thiouracil(PTU). *The Journal of Korean Oriental Internal Medicine.* 28(2):275-283, 2007.