

암환자에게 다빈도로 활용되는 한약제제 10종에 대한 요오드의 함량 분석

이창희¹ · 최정은¹ · 김선하² · 정용삼² · 문종화² · 유화승^{1*}

대전대학교 보건스포츠대학원, 1 : 대전대학교 둔산한방병원 동서암센터

2 : 한국원자력연구원 중성자과학연구부 중성자방사화학분석연구실

Abstract

Determination of Iodine Contents in Ten kinds of Frequently used Oriental Herb Medicinal Products for Cancer Patient

Chang-Hee Lee, Jung-Eun Choi¹, Sun-Ha Kim², Yong-Sam Chung²,
Jong-Hwa Moon², Hwa-Seung Yoo^{1*}

Graduate School of Health and Sports Daejeon University

1 : East-West Cancer Center, Dunsan Oriental Hospital of Daejeon University

2 : NAA Laboratory, Neutron Science Division, Korea Atomic Energy Research Institute

Received 22 Apr 2011, first review completed 28 Apr 2011, accepted in final 9 May 2011

Background and Objectives: Iodine is an essential constituent of the thyroid hormones associated with the growth and development of humans and animals as an inorganic nutrition. This element may be accumulated in human blood, tissues and body through the intake of foodstuffs, a beverage, a nutritional supplement and a medicine, among others. The aim of the research is to find out a better medicinal stuff for the thyroid cancer patient who required a low level of iodine diet.

Methods: Neutron activation analysis (NAA) used for the iodine analysis is one of nuclear analytical techniques using radiation and radioisotopes and very useful as sensitive analytical technique for performing both qualitative and quantitative multi-elemental non-destructive analysis of major, minor and trace components in variety of environmental and biological materials. In this study, iodine contents in ten kinds of oriental herb medicinal products, which is frequently used to cancer patients are determined by using instrumental neutron activation analysis (INAA) at the HANARO research reactor. The samples prescribed are manufactured as powdered form for taking medicine easily. The analytical quality control is performed to assure an uncertainty

of the measurement and to compensate the measured data using a biological certified reference material, NIST SRM 1572, Citrus Leaves. The measured value is 1.89 ± 0.35 mg/kg, and the relative error is 2.88%, and relative standard deviation is 19 % due to high counting error by small counts of gamma ray spectrum. The standard deviations for other elements such as Cl, K, Mn and Na were in the range of 2 to 8%.

Result: The level of iodine contents of Biki-huan, Chungryong-huan and Chungcho-huan, samples detected is less than 6 mg/kg except Hangam Plus sample (more than 210 mg/kg) and six samples were not detected. Iodine in the samples of Shoxiho-tang, Shopunghualhyl-tang, Shocungryong-tang, Banhasaxim-tang, Insampaedox-san and Myunyuik Plus were not measured, but possible level of content can be estimated from the detection limits. In addition, the concentrations of some major elements like Cl, K, Mn, Na, in the samples were determined with the detection limits.

Conclusions: Most of samples showed low iodine contents of less than 6 mg/kg but it turned out that most of testing samples can be used to classify the level of iodine diet samples considering the recommended low level of iodine diet 50 μ g/day, and a better medicinal stuff for the thyroid cancer patient can be found.

Key Words: Iodine, Oriental herb medicinal products, Cancer patient, Instrumental neutron activation analysis, Analytical quality control, Detection limit

서 론

요오드는 인체의 신진대사를 조절하여 모든 기관의 기능을 적절히 유지시켜 신체의 성장 및 발달을 촉진시켜 주는 역할을 하는 체내 필수적인 미량의 무기질로서 갑상선호르몬인 3,5,3 triiodothyronine (T3)과 thyroxine 3,5,3,5 tetraiodothyronine (T4)를 이루는 구성요소이다. 갑상선은 우리 몸의 내분비기관 중의 하나로 요오드를 이용하여 갑상선호르몬을 생산, 분비하는 기관이다. 갑상선 질환은 전 세계인구의 약 5%에 해당되는 2-3억 인구가 가지고 있는 흔한 질환으로 이의 병태 생리에는 일부에서 자가 면역이 중요한 역할을 하며, 그 이외에도 여러 가지 요인이 있으나 그중 요오드의 역할이 중요할 것이라 생각되어지고 있다¹⁾.

갑상선 세포의 비정상적인 증식은 갑상선암(carcinomas), 갑상선결절(thyroid nodule), 갑상선종(goiter)에서 공통적인 관계가 있는 현상이다.

갑상선 분비 자극호르몬(Thyroid Stimulating Hormone, TSH)과 인슐린 유사 성장호르몬(Insulin like Growth Factor-1, insulin/IGF-1)에 의해 정상 또는 분화암의 갑상선 세포증식이 조절되며, TSH는 고리형 아데노신 일인산(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)을 통해서 갑상선 세포의 증식과 기능을 조절하는 가장 중요한 호르몬으로 알려져 있다²⁾.

갑상선결절은 갑상선에 생기는 멍울 또는 종양이라고 하는 가장 흔한 내분비 질환의 하나이며 성인의 4-7%에서 임상적으로 촉진에 의해 발견된다. 갑상선결절의 빈도는 연령이 증가함에 따라 발생률이 높고, 여성인 경우 남성보다 3-4배 발생률이 높다. 이러한 임상적으로 촉진되는 갑상선결절 중에서 약 5% 정도가 갑상선암인 것으로 추정된다. 미국의 경우 갑상선암 환자의 %정도가 20-55세에 진단을 받으며 5년 생존율은 대략 97% 정도이다³⁾. 미국의 경우 연간 7.7%씩 증가하고 있는 반면, 우리나라는

1999년부터 2007년까지 연간 25.6%씩 증가해 최근 10년 사이 약 630%나 늘어났다. 남녀 비율로 따지면 여성 갑상선암 환자가 남성보다 약 5.7배 더 높다, 현재 여성 암중에서 갑상선암이 유방암보다 증가추세에 있기 때문에 여성암중 갑상선암이 1위에 올라 있다. 그러나 갑상선암의 발병원인과 증상, 치료법에 대해 잘 알고 있는 환자는 많지 않다⁴⁾.

분화 갑상선암의 일차적 치료 방법은 가능한 한 양극성의 적극적인 수술을 시행하며, 재발 방지를 위하여 두 가지의 추가적인 치료를 받게 된다. 그 한 가지는 방사성 옥소치료(radiation remnant ablation)로서 수술 4-6주 후에 방사성 요오드(I-131)를 경구 투여하여 잔여조직이나 원격 전이 잔존 림프절의 파괴하는 치료이며, 또한 가지는 내인성 갑상선 자극호르몬(endogenous therapy) 분비를 억제하는 갑상선호르몬 억제 요법(thyroid hormone suppression therapy, THST)으로 갑상선호르몬 제제(thyroxine: T4)를 복용하는 치료이다⁵⁾.

방사성 옥소치료를 들어가기 전 1-2주일가량과 투여 후 며칠간은 갑상선호르몬제 투여를 중단하고 저요오드 식을 해야 한다. 저요오드 식은 환자의 식사에서 요오드 성분을 제한하는 것으로 저요오드 식을 하면 환자 몸에 축적되었던 요오드가 방출된다. 환자의 갑상선에서 정상보다 요오드가 부족하면 방사성 요오드를 투여했을 때 더 많은 양의 방사성 요오드를 흡수하게 되어 치료 효과를 높일 수 있다. 갑상선암 환자들이 방사성 옥소치료를 위해 저요오드 식을 하는 기간 동안 부종, 통증과 소화불량 등 여러 가지 부작용이 있을 수 있다. 특히 갑상선 호르몬제 투여를 중단하게 되면 환자가 갑상선 기능 저하증 상태가 되므로 무력감이나 피로감을 쉽게 느끼게 되고, 얼굴이나 손발 부종이 생기고, 머리가 잘 빠지고, 식욕이 감소함에도 불구하고 체중은 증가하게 된다. 근육이 뻣뻣해지고, 가끔 통증이 생기고, 소화가 잘되지 않으며,

심하면 구역질, 변비가 생긴다. 추위를 잘 타고, 피부가 거칠고 푸석해지기도 하며, 말이 어눌해지고, 기억력이 감퇴되고, 집중력도 감소하게 된다. 그리고 성욕이 감퇴되고, 월경이 불규칙해지며, 이러한 여러 가지 부작용으로 몸이 여러모로 힘들고 신경질적이 된다. 그 이외에도 집액수종성 정신증(myxedema psychosis) 또는 허혈성 심질환(ischemic heart disease)이 일어날 수도 있고, 저요오드 식을 시행하는 갑상선암 환자의 4분의 1 정도에서는 갑상선기능 저하증 때문에 일을 못할 수도 있다⁶⁾.

이러한 제반 증상을 개선하기 위한 한약제제를 투여함에 있어 안전하게 투여할 수 있도록 하여, 암환자의 삶의 질 개선에 도움을 주기 위한 일환으로 본 연구에서는 ○○대학교 한방병원에서 암환자에게 다빈도로 활용되는 한약제제 비기환, 친용환, 충초환, 소활백산(소풍활혈탕), 소청백산(소청룡탕), 소호백산(소시호탕), 스토백산(만하사심탕), 진룡산(인삼패독산), 향암플러스, 면역플러스등 10종을 선별하여 요오드 함량분석을 시행하였다.

연구 방법

요오드를 측정하는 방법으로는 iodide selective electrode (ISE), Neutron activation analysis (NAA), ion chromatography (IC), microchemical method, colorimetry, inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS), cathodic stripping voltammetry, isotope dilution laser reonance ionization mass spectrometry, gas chromatograpoy, X-ray fluorescence 등이 있다⁷⁾.

본 연구에서는 비파괴 동시 다원소 분석이 가능한 NAA 방법⁸⁻¹⁰⁾을 선정하여 인종표준물을 이용한 정량원소들의 분석품질관리를 수행하고, 한약제제 10종에 대한 요오드 함량을 정량분석하였다.

1. 시료수집

본 연구에서는 ○○대학교 한방병원에서 암 환자들에게 다빈도로 사용되어지고 있는 비기환, 천후환, 충초환, 소청백산(소청룡탕), 소호백산(소시호탕), 스토백산(만하사심탕), 진골산(인삼패독산), 소활백산(소풍활혈탕), 함양플러스, 면역플러스 등 한약제제 10종을 선정하여 분석에 이용하였다.

본 연구의 분석에 이용된 한약제제 10종에 관한 성분과 효능은 다음과 같다.

먼저 비기환은 황련, 후박, 오수유, 황금, 인진, 건강, 공사인, 백복령, 인삼, 택사, 천오, 계피, 파두상, 백출로 구성되어 있으며 비적(脾積)을 치료하는 처방으로¹¹⁾, 비적의 증상이 현대의 일부 소화기암과 유사하여 체장, 위장 등의 종양 치료에 사용한다¹²⁾.

천후환은 석용자(石龍子)로 거풍(祛風), 지양(止痒), 파결(破結), 해독(解毒), 행수(行水), 활규(滑竅), 이소변(利小便) 효능이 있으며, 재발암, 진행암, 손상된 조직회복에 효능이 있다¹³⁾.

충초환은 동충하초, 음양곽, 선모로 구성되어 있으며 암의 전이 재발을 억제하고 말기 암성 악액질 개선에 효능이 있다¹⁴⁾.

소청백산(소청룡탕)은 마황, 백작약, 오미자, 반하, 세신, 건강, 계지, 감초로 구성되어 있으며, 상한표증(傷寒表證)이 풀리지 않고 심하(心下)에 수기(水氣)가 있어 건구역질이 나며 기가 차밀고 열이 나며 기침이 나고 숨이 찬 것을 치료하여¹¹⁾, 기관지염, 기관지천식, 콧물, 묽은 가래를 수반하는 기침에 효능이 있다¹³⁾.

소호백산(소시호탕)은 시호, 황금, 인삼, 반하, 감초, 생강, 대조로 구성된 약물로, 소양병(少陽病) 반표반리증(半表半裏證)으로 오한(惡寒)과 신열(身熱)이 반복하는 것을 치료하며¹¹⁾, 약성에 의하여 감기, 중이염, 황달, 간염 등 치료에 응용할 수 있다¹³⁾.

스토백산(만하사심탕)은 반하(강제), 황금, 인

삼, 감초, 건강, 황련, 생강, 대조로 구성되어 있는 약물로, 상한(傷寒)에 구역과 발열이 있으면서 멍치 밀이 그득하지만 아프지 않은 것을 치료하며¹¹⁾, 약성에 의하여 속쓰림, 구토, 식욕부진에 응용한다¹³⁾.

진골산(인삼패독산)은 인삼, 시호, 전호, 강활, 독활, 지각, 길경, 천궁, 적복령, 감초로 구성되어 있으며 상한(傷寒)과 시기(時氣:유행성 감기)로 발열, 두통, 뒷목이 뻐뻐하고, 전신이 아픈 것과 상풍(傷風)으로 기침, 코막힘, 목이 쉬는 것을 치료한다¹¹⁾.

소활백산(소풍활혈탕)은 숙지황, 위령선, 백출, 용담, 우슬, 천궁, 방기, 복령, 강활, 생강, 당귀, 도인, 백작약, 백지, 진피, 감초, 방풍으로 구성되어 있으며 편신주통여자(遍身走痛如刺), 통풍혈허(痛風血虛)등을 치료한다고 하여¹⁴⁾, 관절통, 신경통, 요통, 근육통에 응용한다.

함양플러스는 우황, 진주분, 동충하초, 산자고, 인삼, 삼칠근, 유황으로 구성되어 있으며 암의 전이 재발 억제, 특히 폐암, 위암, 유방암 등 고형암종의 증식 억제에 효능이 있다¹⁵⁾.

면역플러스는 후두고, 황기, 단삼, 인삼으로 구성되어 있으며 항암치료 부작용 감소, 골수기능 개선, 암성피로 개선, 종양관련 면역기능 향상에 효능이 있다¹⁵⁾.

2. 시료분석 방법

본 연구는 암 환자에게 다빈도로 사용되어지는 한약제제의 요오드 함량을 정량분석하기 위하여 ‘연구용 원자료’로부터 증성자로 시료를 방사화시켜 생성된 방사성 핵종으로부터 방출된 특정 감마선을 측정하여 성분원소를 정량하는 방법인 증성자 방사화분석법을 이용하였다. 이 정량법은 분석감도가 우수하며, 시료의 화학적, 물리적 형태에 영향 받지 않고 비파괴적으로 다양한 생물, 식품시료에 대해 적용할 수 있는 방법으로 평가되고 있으므로 화학적 전처리 없이

암 환자에게 다빈도로 활용되는 한약제제의 요오드 함량을 정량하는데 아주 적합한 방법이다.

이 방법으로, 분석 조건 및 전체적인 분석 과정은 선행연구¹⁰⁾와 같은 방법으로 각 시료들내 요오드 함량을 분석하기 위해, 먼저 조사하는 중성자 선속, 시료 양, 조사시간, 냉각시간, 측정시간 등 최적 분석조건 설정을 위한 예비실험을 실행하였다. 전체적인 분석과정은 Fig. 1과 같다.

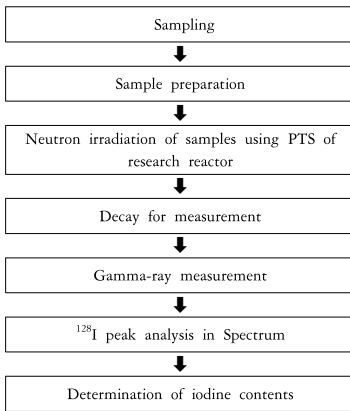


Fig. 1. Diagram of analytical procedure for oriental medicine sample

1) 시료전처리

NAA는 비파괴적인 분석방법이므로 한약제제 시료는 균질화 과정을 거친 후 가루와 알갱이로 된 한약제제를 Speed-Vac을 이용하여 동결건조하여 제작하였으며, 자연 건조상태로 사용하였다.

분석품질관리를 위하여 인증표준물 (NIST SRM 1572, Citrus Leaves, USA)을 이용하였으며¹⁵⁾, 80℃의 Dry Oven에서 4시간 이상 건조하여 사용하였다.

2) 중성자조사

한약제 분석용 시료와 인증표준물을 100 mg ~ 300 mg을 취하여 폴리에틸렌 vial에 넣어 중성자 조사를 위해 밀봉 준비하였다. 시료의 중성자 방사화를 위해 한국원자력연구원의 ‘하나로’ 연구용 원자로(원자로 출력: 30 MWth)의 NAA #3 조사공을 이용하여 시료의 종류에 따라 단·중수명 핵종분석을 위하여 60초~120초 동안 시료를 조사하였다. 짧은 조사시간에 기인한 중성자속의 변동에 의한 불확도를 최소화하기 위하여 중성자속 모니터, Al-Au wire를 시료와 동일한 기하학적 위치에서 동시에 조사하여 열 중성자속을 측정하였으며 불확도 평가 및 보정인자로 사용하였다.

3) 방사능계측

조사된 시료를 일정시간(5~20분) 냉각시킨 후, 특정 방사성 핵종(128I)으로 부터 방출되는 특성 감마선(반감기: 24.99 분, 442.9 keV)을 계측하여 검출된 원소의 방사능 계수율을 측정하였다. 추가로 검출한 원소 (Cl, K, Mn, Na)에 대한 특정 방사성 핵종은 다음과 같다; 38Cl (T½ = 37.24 m, Eγ = 1642.7 keV), 42K (T½ = 12.36 h, Eγ = 1524.6 keV), 56M (T½ = 2.58 h, Eγ = 1810.7 keV), 24Na (T½ = 14.96 h, Eγ = 1368.6 keV). 방사능 계측은 감마선 주 검출기로 효율 40%의 GMX HPGe를 사용하고 보조검출기로는 Bismuth Germanate 섬광체 (BGO) 4개를 조합한 외경 125 mm, 내경 91 mm의 섬광검출기를 사용하여 감마선 스펙트럼 백그라운드 저감과 간섭 피크 분리 분석을 위한 컴프턴 억제 검출장치를 사용하여 600~1200초 동안 측정하였다. 측정된 감마선 스펙트럼의 피크 분석을 하여 각 핵종으로 부터 방출되는 특성 감마선의 알짜 초당 계측수(cps)를 산출하고 방사능 생성식과 핵 데이터^{16,17)}를 적용하여 함량계산을 수행하였다.

4) 함량 계산

감마선 계측 자료와 문헌의 핵적 자료로부터 함량계산은 직접법을 이용하여 다음 식 (1)과 같은 방사능 생성식을 이용하여 구하였다.

$$A = \frac{w \cdot \Theta \cdot NA}{M} \cdot \Phi \cdot \sigma (1 - e^{-\lambda t_i}) (e^{-\lambda t_d}) \dots (1)$$

- 여기서, A : Produced radioactivity (s-1)
- w : Weight of element(g)
- M : Atomic weight (g/mol)
- Θ : Natural isotopic abundance
- NA: Avogadro's number (6.02×10^{23} mol-1)
- Φ : Thermal neutron flux (cm-2s-1)
- σ : Cross section(10^{-24} cm²)
- t_i : Irradiation time
- t_d : Decay time
- λ : Decay constant of nuclide (0.693/T_{1/2})

감마선 계측에서 특정 감마선의 방사화율, R_r은 다음 식 (2)와 같다. 따라서 실제 시료로부터 방출된 방사능으로 환산하여 함량을 계산하였다.

$$R_r = A \cdot I \cdot \epsilon \dots (2)$$

여기서, I : Emission rate of specific gamma energy

ϵ : Detection efficiency of specific gamma energy (cps/dps)

함량계산에 이용한 핵자료는 Table 1과 같다.

5) 검출한계

방사선 계측에서는 정량하려는 핵종의 감마선 스펙트럼으로부터 데이터의 신뢰성 확인이나 검출 가능한 한계값을 구하기 위하여 검출한계 (Detection Limit, DL)를 이용한다. 감마선 스펙트라 중 피이크의 검출한계는 일반적으로 결정할 수 없다. 그것은 피이크마다 백그라운드 계수율이 크게 다르기 때문이다. 즉 백그라운드가 높은 스펙트라 영역의 피이크는 보다 낮은 영역의 피이크에 비해 많은 계수치가 얻어질 수 없고 피이크로 인정하기 어려울 때가 있다. 이것은 피이크의 신뢰도와 관계되며 대략 S/N 비 (Signal to Noise Ratio)로 확인 한다. L.A. Currie's¹⁸⁾ 정의에 따른 검출한계(DLQ)의 계산은 다음 식 (3)을 이용하였다.

$$DLQ = \sqrt{KQ^2 [1 + (1 + 8CB)/K]} \dots (3)$$

여기서, CB : 정량하려는 핵종의 총 백그라운드 계수율
KQ : 허용할 수 있는 불확도

DLQ의 물리학적 의미는 알짜 피이크 면적이

Table 1. Analytical results of the biological certified reference material sample (NIST SRM 1572, Citrus Leaves) by INAA.

Element	Elemental concentration (mg/kg)		Relative error (%)	Detection Limit (mg/kg)
	This work	Certified value		
Cl	382 ± 30	414	7.73	2.78
I	1.89 ± 0.35	1.84 ± 0.03	2.88	0.31
K	17400 ± 460	18200 ± 600	4.40	59.2
Mn	19.9 ± 1.5	23 ± 2	13.5	0.09
Na	153 ± 12	160 ± 20	4.38	1.55

적어도 DLQ와 같을 때, 95% 신뢰수준에서 관련 원소를 1/KQ의 상대표준편차로 정량할 수 있다는 것이다. 가령 원소의 정량을 위한 요구된 상대표준편차가 10%라고 가정하면, $LQ = 50 \{1 + (1 + 0.08 CB)\}^{\frac{1}{2}}$ 이 된다. 위와 같은 방법으로 DLQ도 원소무게 또는 농도의 결정한계로 전환할 수 있다.

결 과

본 연구에서는 갑상선 암환자에게 요오드에 관한 정보와 저요오드 식이의 중요성, 저요오드 식이요법 기간에도 사용 가능한 한약제제, 암환자에게 사용되어지는 한약제제 중 저요오드 한약제제에 관한 정보를 제공하고자 다음과 같이 암환자에게 다빈도로 활용되는 한약제제 10종을 선정하여 중성자 방사화분석법으로 요오드 함량을 정량분석하였다.

1. 원소분석의 품질관리

인증표준물의 함량분석을 통하여 측정의 품질관리를 수행하고, 불확도를 추정하였다.²³⁾

Table 1에 나타낸바와 같이 요오드 측정값은 1.89 ± 0.35 mg/kg 이었으며, 인중값 (1.84 ± 0.03 mg/kg)과 비교할 때 상대오차는 2.88% 이었고, 상대 표준편차는 감마선 스펙트럼의 적은 계측수로 인한 높은 계측오차로 인해 18.5%를 보였다. 기타 원소 Cl, K, Mn, Na의 상대오차는 각각 7.73%, 4.40%, 13.5% and 4.38% 이었으며, 상대 표준편차는 2%~8% 범위였다.

2. 한약제제 요오드 함량 분석

한약제제의 요오드 함량 분석 결과는 Table 2에서 제시하였다.

항암플러스를 포함한 4종의 한약제제에서 요오드를 검출하였다. 항암플러스의 요오드 함량은 209 mg/kg으로 가장 높았으며, 그다음으로는 비기환이 5.40 mg/kg, 충초산환이 5.07 mg/kg, 천용환은 3.16 mg/kg 순으로 나타났다. 그 이외에 면역플러스나 진콜산(인삼패독산), 소호백산(소시호탕), 소활백산(소풍활탕), 소청백산(소청룡탕), 스토백산(만하사심탕)에서는 요오드를 검출하지 못하였으나 검출한계의 추정으로 10 mg/kg 미만인 것으로 예상된다.

Table 2. Analytical results of Iodine in oriental medicine (Unit : mg/kg)

Sample	Measured value	±	Uncertainty	Detection Limit
Biki-huan	5.40	±	0.94	1.87
Chungryeong-huan	3.16	±	0.90	1.93
Chungcho-huan	5.07	±	0.80	1.89
Shoxiho-tang		ND*		0.57
Shopunghualhyl-tang		ND		0.79
Shocungryeong-tang		ND		9.16
Banhasaxim-tang		ND		8.26
Insampaedox-san		ND		2.98
Hangam Plus	209	±	3	3.53
Myunyuk Plus		ND		0.83

*ND : Not detectable

Table 3. Analytical results of other elements detected in oriental medicine (Unit: mg/kg)

Sample	Cl	K	Mn	Na
Biki-huan	370	5200	80	920
Chungryong-huan	2870	5560	10	2400
Chungcho-huan	1810	6560	70	440
Shoxiho-tang	520	5230	10	530
Shopunghualhyl-tang	1370	8800	20	770
Shocungryong-tang	11100	26400	90	12900
Banhasaxim-tang	4840	12800	70	7710
Insampaedox-san	3100	17500	40	3510
Hangam Plus	530	3710	80	1170
Myunyuk Plus	420	5680	4	290

3. 요오드 이외의 성분 함량 분석

추가로 한약제제에서 검출된 Cl, K, Mn, Na 등 다른 원소들의 분석결과를 Table 3에 제시하였다. 선정된 시료중의 Cl, K, Mn, Na의 평균 함량은 각각 11,110 mg/kg, 26,350 mg/kg, 90.2 mg/kg, 그리고 12,850 mg/kg으로 소청백산(소청통탕)에서 가장 높게 검출 되었다. Cl 함량은 비기환이 374 mg/kg으로 가장 낮았고, K 함량은 3,710 mg/kg으로 함암플러스가 가장 낮았으며, Mn 함량은 4 mg/kg, Na 함량은 290 mg/kg으로 면역플러스가 가장 낮은 수준을 보였다.

고 찰

갑상선암 수술환자는 갑상선호르몬제 T₄를 복용하게 되는데 재발이나 전이 확인을 위한 정기적인 검사, 즉, 방사성 욱소 전신 스캔(Iodine-131 whole-body scintigraphy, I-131 WBS)와 혈청 티로글로불린(thyroglobulin, Tg) 수치를 측정하기 위하여 갑상선호르몬제 T₄ 복용을 2~4주 중단하거나 유전자 재조합으로 만든 사람 rh TSH를 투여하여 혈청 TSH를 상승 시키면 종양표지자(Tumor Maker) Tg의 농도의 변

화가 더욱 뚜렷이 관찰된다²⁰. 따라서 Tg측정을 위해서는 검사 3주 전부터 갑상선호르몬의 투여를 중단하고, 검사 전 2주 동안 저요오드식(low iodine diet, LID)을 유지한다. 저요오드 식이란 하루 평균 약 50 µg 이하의 요오드만 섭취하는 것을 목표로 매끼니 마다 5~20 µg 정도 섭취하도록 하며, 2006년 발표된 American Thyroid Association의 ‘분화형 갑상선암에 대한 진단 및 치료 지침’에서 방사성요오드 치료를 시작하기 전 1주~2주간 시행하도록 권장되고 있다²¹. 이렇게 함으로써 환자는 갑상선 기능저하(hypothyroid) 상태가 되며 내인성 갑상선 자극 호르몬이 상승한다. 갑상선호르몬 TSH 수치가 최소한 30 µgU/mL 이상으로 충분히 상승되어 있어야 남아 있는 갑상선 조직(thyroid remnant)이나 재발된 암 조직을 자극함으로써 이들을 찾는 데 도움을 주게 되며 Tg 수치를 측정하여 10 ng/mL 이상이면 재발을 의심하고 전이병소가 발견되면 고용량의 방사성 욱소를 투여하여 치료한다⁶.

재발 혹은 전이가 발견되어 고용량의 방사성 욱소 치료를 다시 받게 될 때도 마찬가지로 환자의 갑상선에서 정상보다 요오드가 부족하면 방사성 요오드를 투여했을 때 더 많은 양의 방사성 요오드를 흡수하게 돼 치료 효과를 높일

수 있으므로 방사성 요오드가 갑상선에 효과적으로 흡수되도록 하기 위해서 갑상선호르몬제 투여 중단과 저요오드 식이를 시행하여야 한다. 그로 인하여 이 기간 동안에는 갑상선 기능 저하증 상태가 되어서 무력감, 피곤감 증가, 추위, 체중증가, 얼굴이나 손발 부종, 탈모, 월경 양 변화, 소화불량, 변비, 손발 저림과 같은 증상이 동반된다⁶⁾.

대부분의 암환자들은 불안이나 두려움으로 우울증까지 동반하는 심리적인 고통을 겪게 된다. 정신적 고통의 시작과 함께 치료를 받게 되는데 완치 판정을 받게 되어도 재발을 걱정하는 마음 때문에 가벼운 마음을 갖지 못하는 환자들이 대부분이다. 갑상선암 환자들은 처음에는 암이라는 단어 때문에 충격을 받기는 하지만 다른 암에 비해 생존율이 높기 때문에 심리적 압박감에서 쉽게 벗어날 수 있다. 그러나 갑상선암 수술 후 치료과정과 검사 방법이 다른 암들과는 조금 다르고 갑상선암 환자에 대한 일반적 지식, 주의사항 등 정보가 일반인에게 많이 알려져 있지 않기 때문에 갑상선암 환자와 가족들은 자신의 질병상태와 예후, 치료 결정이나 치료 과정, 음식 섭생과 관련된 정보를 수집하고 이해하기가 어려워 막연한 두려움을 가지고 있을 수 있다²²⁾.

암환자의 발생 증가현황을 보면 미국의 경우 매년 인구 10만 명당 2%가 증가하고 있는 실정이고 2005년 한 해에만 약 25,690명이 갑상선암 진단을 받았다^{23,24)}.

우리나라에서 주요 암의 발생통계를 보면 2003년 약 12만 건에 비해 2006년 약 15만 건, 그리고 2007년에는 약 16만 건의 암이 발생하였다. 갑상선암은 2003년에는 7,386건, 2006년에는 16,414건, 그리고 2007년에는 21,178건이 발생하여 각각 전체 암 발생률 순위를 따지면 각각 6위, 4위, 그리고 2위에 해당한다. 2007년의 발생률만을 볼 때 우리나라에서 발생하는 암 중에서 1위는 위암으로, 2007년에 발생한 모든

암 161,920건 중 25,915건으로 약 16%를 차지하고 있으며, 다음으로 갑상선암이 2위를 차지하고 있다. 그다음으로는 대장암(12.7%), 폐암(11.05%), 간암(9.2%), 유방암(7.2%) 순으로 집계되었다. 갑상선암은 남성보다 여성에게 더욱 많이 발생하는 것으로 알려져 있다. 2007년 남성과 여성간의 발생률을 따져 보면 21,178건 중 남성은 3,159건, 여성은 18,019건으로 남녀 비는 약 1:5.7이다. 즉, 여성이 남성보다 약 6배 더 많이 발생하였다. 2007년에 여성에서 발생한 암은 모두 76,663건이다. 그중 갑상선암은 18,019건으로 전체 여성암의 23.5%를 차지하여 여성암 중에서 압도적인 발생률 1위다⁴⁾.

일본의 경우 약 1.5정도, 미국의 경우 1 : 3 정도로 여성에서 더 많이 발생한다. 미국 국립암연구소에서 집계하는 The federal government's Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)라는 표준화된 데이터베이스를 이용하여 나라 각 나라의 암 발생률을 추정하는데 미국의 갑상선암 발생률의 경우 2005년에 남자는 10만 명당 4.5명, 여자는 10만 명당 14.5명 정도의 발생률을 보였다^{25,26)}.

2005년도에 우리나라의 갑상선암 발생률을 보면 남자 10만 명당 6.8명, 여자 10만 명당 44.8명으로 여자의 경우 미국보다 약 3배, 남자도 약 1.5배 많이 발생하는 것을 알 수 있다. 2007년의 우리나라 통계와 2005년의 미국 통계를 비교해 본다면, 우리나라는 10만 명당 남자는 11.6명, 여자는 64.8명으로, 여자의 경우 미국보다 약 3.7배, 남자도 약 2.6배 많이 발생하는 것을 알 수 있다. 갑상선암의 발생이 빠른 속도로 증가하고 있는 것은 전 세계적으로 공통된 현상이지만, 특히 우리나라의 증가 속도는 외국에 비해 매우 빠르다⁴⁾.

갑상선암은 다른 암에 비하여 예후가 상당히 좋은 것으로 알려진 만큼 갑상선암 환자의 삶의 질에 대한 관심이나 연구는 오히려 부족한 상황이다.

갑상선암 환자의 삶의 질 향상을 위하여 본 연구에서는 한약제제 10종의 요오드 함량을 분석했다.

먼저 비기환은 황련, 후박, 오수유, 황금, 인진, 건강, 공사인, 백복령, 인삼, 택사, 천오, 계피, 파두상, 백출로 구성되어 있으며 비적(脾積)을 치료하는 처방이다¹¹⁾. 여기서 ‘비적’이란 <難經>에 처음 언급되었는데, 심하부 우측에 치우쳐 크기가 쟁반을 덮어놓은 것으로 오래 지속되면, 팔다리를 잘 쓰지 못하게 되고 황달이 생기며 음식을 먹어도 살찌지 않는 것으로 오늘날의 췌장 두부암이나 담도암과 유사하다. 이런 문헌적 근거를 바탕으로 비기환은 현재 임상에서 소화기계 암, 특히 췌장암에 다 빈도로 활용되고 있다²⁾.

천용환은 석용자(石龍子)로 거풍(祛風), 지양(止痒), 파결(破結), 해독(解毒), 행수(行水), 활규(滑竇), 이소변(利小便) 효능이 있으며, 재발암, 진행암, 손상된 조직회복에 효능이 있다¹³⁾.

충초환은 면역기능 및 항암효능을 가진 약으로 동충하초, 음양과, 선모로 구성되어 있다¹³⁾. 그 중 동충하초는 보신중정, 지해화담, 항균, 항암, 항피로 작용 등을 비롯해서 면역력 증강작용이 있는 것으로 보고되어져 왔는데, 비장 및 흉선세포의 증식을 촉진하며 비장 내 B림프구, 흉선 T림프구 중 TH세포를 증가시켜 생체면역력을 조절한다. 또한 세포배양계 관찰 결과 암세포의 증식 억제 및 세포사멸을 촉진하여 항암기능을 보유하고 있음이 재확인되었다²⁹⁾. 따라서 암의 전이 재발을 억제하기 위한 목적과, 말기 암 환자에게 발생하는 암성 악액질을 개선하기 위한 목적으로 임상에서 활용한다¹³⁾.

소창백산(소창룡탕)은 마황, 백작약, 오미자, 반하, 세신, 건강, 계지, 감초로 구성되어 있으며, 상한표증(傷寒表證)이 풀리지 않고 심하(心下)에 수기(水氣)가 있어 건구역질이 나며 기가 치밀고 열이 나며 기침이 나고 습이 찬 것을 치료하여¹¹⁾ 기관지염, 기관지천식, 콧물, 목은

가래를 수반하는 기침에 효능이 있다¹³⁾.

소호백산(소시호탕)은 시호, 황금, 인삼, 반하, 감초, 생강, 대조로 구성된 약물로, 소양병(少陽病) 반표반리증(半表半裏證)으로 오한(惡寒)과 신열(身熱)이 반복하는 것을 치료하며¹¹⁾, 약상에 의하여 감기, 중이염, 황달, 간염 등 치료에 응용할 수 있다¹³⁾.

스토백산(반하사심탕)은 반하(강제), 황금, 인삼, 감초, 건강, 황련, 생강, 대조로 구성되어 있는 약물로, 상한(傷寒)에 구역과 발열이 있으면서 명치 밑이 그득하지만 아프지 않은 것을 치료하며¹¹⁾, 약상에 의하여 속쓰림, 구토, 식욕부진에 응용한다¹³⁾.

진풍산(인삼폐독산)은 인삼, 시호, 전호, 강황, 독활, 지각, 길경, 천궁, 적복령, 감초로 구성되어 있으며 상한(傷寒)과 시기(時氣:유행성 감기)로 발열, 두통, 뒷목이 뻣뻣하고, 전신이 아픈 것과 상풍(傷風)으로 기침, 코막힘, 목이 쉬는 것을 치료한다¹¹⁾.

소활백산(소풍활혈탕)은 숙지황, 위령선, 백출, 용담, 우슬, 천궁, 방기, 복령, 강활, 생강, 당귀, 도인, 백작약, 백지, 진피, 감초, 방풍으로 구성되어 있으며 편신주통여자(遍身走痛如刺), 통풍혈허(痛風血虛)등을 치료한다고 하여¹⁴⁾, 관절통, 신경통, 요통, 근육통에 응용한다.

항암플러스는 우황, 진주분, 동충하초, 산자고, 인삼, 삼칠근, 유향으로 구성된 것이 재발 억제목적의 한방항암제이다¹³⁾. 항암플러스는 암전이 유전자 발현을 억제시켜 신생혈관을 농도 의존적으로 억제시킴이 입증되었고, 임상적으로도 위암, 대장암, 폐암 등의 전이재발억제에 유의성 있는 효능이 보고되었다. 또한 대식세포, T세포, 그리고 자연살해세포의 기능을 촉진시키는 면역 증강작용도 가지고 있으며, 항암화학요법제와 병용 투여할 경우에는 항암제로 인한 면역기능 손상을 회복시켜주기도 한다^{26,27)}.

면역플러스는 면역증진 물질로 중요시 되고 있는 황기, 단삼, 인삼과 후두고 등 버섯에서

추출한 면역 활성 작용의 주체인 다당체 성분 위주의 한방면역 항암제로, 항암치료 부작용 감소, 골수기능 개선, 암성피로 개선, 종양관련 면역기능 향상에 효능이 있다¹³⁾. 면역플러스는 면역체계를 자극하는 것으로 입증되었는데 특히 종양의 퇴행에 관한 버섯 다당체의 효용성은 다수의 실험에서 입증되었다. 그 결과에 따르면 버섯 다당체의 작용은 대식세포를 활성화시키고 산화질소를 생성하며, 인터루킨-12의 생성을 통해 자연 살해세포 활성화를 야기한다²⁸⁾.

항암제를 투여하여 면역기능을 저하시킨 쥐 실험에서 중앙면역에서 중요한 역할을 하는 면역세포 중 하나인 대식세포의 활성을 관찰한 결과 면역플러스를 투여한 쪽의 대식세포 기능이 활성화됨을 알 수 있다. 이런 결과는 항암제나 방사선 치료와 병용할 경우 이로 인한 면역저하 상태를 개선 해 줄 수 있음을 시사해 주는 것이다^{29,30)}.

이러한 효능과 성분을 가지고 있는 10종의 한약제제를 분석한 결과 항암플러스를 제외하고는 대부분의 한약제제에서 6 mg/kg 이하의 요오드 함량이 검출되었다. 항암플러스의 요오드 함량은 209 mg/kg으로 가장 높았으며, 그 다음으로는 비기환이 5.40 mg/kg, 충초환 5.07 mg/kg, 천용환 3.16mg/kg 순으로 나타났다. 그 이외에 면역플러스나 진콜산(인삼패독산), 소호백산(소시호탕), 소활백산(소풍활혈탕), 소청백산(소청룡탕), 스토백산(반하사심탕)에서는 본 분석조건에서 요오드가 검출되지 않았지만 검출한계의 추정에 의하면 10 mg/kg이하의 농도수준으로 예상할 수 있다. 따라서 10종의 한약제제들 중 요오드 함량이 아주 낮은 6종의 한약제제들은 저요오드식이 기간 중에 사용이 가능할 것으로 사료된다.

갑상선암 환자들은 저요오드 식이요법 및 그 동시에 이행하여야 하는 갑상선호르몬 복용 중단으로 인해 심리적 불안을 비롯하여 여러 가지 신체적 증상이 나타날 수 있다. 그러나 현재

까지 한약제제의 요오드 함량에 대한 연구는 이루어진 바가 없어, 저요오드 식이 중 나타나는 증상 개선에 도움을 줄 수 있는 여러 가지 유용한 한약제제가 있음에도 불구하고 투여할 수 없는 형편이다.

이에 본 연구에서 비기환, 천용환, 충초환, 소청백산(소청룡탕), 소호백산(소시호탕), 스토백산(반하사심탕), 진콜산(인삼패독산), 소활백산(소풍활혈탕), 항암플러스, 면역플러스 등 한약제제 10종을 선정하여 요오드 함량을 분석하였으며, 요오드 함량이 검출되지 않은 면역플러스나 진콜산, 소호백산, 소활백산, 소청백산, 스토백산 같은 한약제제는 저요오드 식이요법 기간 동안에 안전하게 처방할 수 있다고 하겠다.

본 연구 분석 결과에 의한 자료로 방사성 옥소치료를 위해 저요오드 식이를 준비해야 하는 갑상선암 환자들에게 한약제제를 안전하게 처방하여 환자들의 여러 가지 증상 개선에 도움을 주고, 심리적 불안을 완화시킬 수 있을 것으로 기대되며, 그로 인하여 갑상선암 환자들이나 그 가족들의 삶의 질을 상승시키는데 기여할 수 있기를 바라는 바이다.

앞으로 계속해서 증가 추세에 있는 갑상선암 환자들이나 그의 가족들이 저요오드 식이에 관한 정보를 쉽게 공유할 수 있도록 많은 식재료와 식품, 시판약품, 한약제제의 요오드 함량 분석에 대한 연구가 선행되어야 할 것이며, 다양한 식재료의 선행연구를 통하여 저요오드 식단이 널리 개발, 보급되어 환자들의 어려움이 해소될 수 있기를 기대한다.

결 론

저요오드 식이 시행기간 동안에는 갑상선 기능 저하증 상태가 되면서 무력감, 피로감 증가, 추위, 체중 증가, 얼굴이나 손발 부종, 탈모, 월경 양 변화, 소화불량, 변비, 손발 저림과 같은

증상이 동반된다. 본 연구에서는 이러한 부작용 겪는 갑상선암 환자에게 고통을 경감시켜 주기 위해서 ○○한방병원에서 암 환자에게 다빈도로 사용하고 있는 한약제제 10종에 대한 요오드 함량을 비파괴분석법인 증성자 방사화분석을 이용하여 정량분석을 하였다. 결과는 다음과 같다.

1. 항암플러스의 요오드 함량은 209 mg/kg으로 가장 높았으며, 그 다음으로는 비기환이 5.40 mg/kg, 충조환 5.07 mg/kg, 천용환 3.16 mg/kg순으로 나타났다. 면역플러스, 진콜산(인삼패독산), 소호백산(소시호탕), 소활백산(소풍활혈탕), 소청백산(소청룡탕), 스토백산(반하사심탕)에서는 요오드가 검출되지 않았지만 검출한계의 추정에 의하면 0.1~10 mg/kg 농도수준으로 예상할 수 있었다.
2. 추가로 한약제제에서 검출된 Cl, K, Mn, Na의 함량은 각각 11,110 mg/kg, 26,350 mg/kg, 90.2 mg/kg, 그리고 12,850 mg/kg으로 소청백산(소청룡탕)에서 가장 많이 검출되었다. 비기환이 Cl 함량이 370 mg/kg으로 가장 낮았고, K 함량은 3,710 mg/kg으로 항암플러스가 가장 낮았으며, Mn 함량은 4 mg/kg, Na 함량은 290 mg/kg으로 면역플러스가 가장 낮은 수준을 보였다.

이상의 결과를 토대로 본 연구에서 증성자 방사화분석법으로 정량한 암 환자에게 다 빈도로 활용되는 소호백산, 소활백산, 소청백산, 스토백산, 진콜산, 면역플러스는 갑상선암 환자의 저요오드 식이 중 증상 개선 및 삶의 질 향상을 목적으로 안전하게 사용될 수 있을 것으로 판단된다.

참고문헌

1. 이준호. 일부지역 주민의 요증 요오드 배설양에 관한 연구. 전남대학교대학원, 2006
2. 서제미, 송민호, 노홍규. 갑상선 세포의 증식 조절 기전. 대한내분비학회지 17(3): 325-338, 2002
3. 김지나. 방사성 요오드 치료 전 혈중 thyroglobulin과 치료 후 I-131 uptake 및 thyroglobulin 변화와의 관계, 이화여자대학교 임상보건과학대학원, 2005
4. 국가암정보센터, 국가암등록통계. Available from: <http://www.cancer.go.kr>.
5. Mazzaferri EL, Kloos R. Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 86(4):1447-1463, 2001
6. 최원식. rhTSH와 갑상선암. 대한내분비학회지 17(2):143-152, 2002
7. 김정연. 한국인의 상용 식품내 요오드 함량 분석과 요오드 영양 상태 평가, 연세대학교대학원, 1996
8. De Soete D, Gijbels R, Hoste J. Neutron Activation Analysis, London, Wiley Interscience, 1972
9. Ehmman WD, Vance DE. Radiochemistry and Nuclear methods of Analysis. New York, John Wiley, 1991
10. Parry SJ. Activation Spectrometry in Chemical Analysis. New York, John Wiley, 1991
11. 허준. 동의보감. p.1008, 1019, 1020, 1043, 1285. 서울, 법인문화사, 1999
12. 김대준, 박봉기, 이연월, 유희승, 한성수, 조종관. 비기환이 신생혈관형성 억제에 미치는 효과. 대한암학회의지 13(1): 13-24, 2008
13. 대전대학교 한방병원. 대전대학교 한방병

- 원처방집, p.550, 553, 556, 565. 대전, 한국출판사, 2001
14. 공정현. 만병회춘 하권. p.55. 서울, 행림서원, 1972
 15. NIST SRM and RM Identification System, http://ts.nist.gov/MeasurementServices/ReferenceMaterials/archived_certificates/
 16. Erdtmann G. Neutron Activation Tables. Vol.6, New York, 1976
 17. IAEA. Handbook on Nuclear Activation Analysis Data. IAEA Tec. Rep. No. 273, 1987
 18. Currie LA. Limits for qualitative detection and quantitative determination - Application to radiochemistry. Anal Chem 40:586-593, 1968
 19. Quantifying Uncertainty in Analytical Measurement. EURACHEM/CITAC, 1999
 20. 박영주. 혈청 갑상선글로불린(thyroglobulin)의 측정. 대한내분비학회지 19(2):120-127, 2004
 21. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Sherman SI, Tuttle RM. Management Guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid 16(2):109-142, 2006
 22. 김창희. 갑상선암 환자의 증상경험 및 건강관련 삶의 질 영향요인. 연세대학교 대학원, 2005
 23. American Cancer Society. Detailed Guide Thyroid Cancer. 2005
 24. EMEA/H/C/220/II/18. Specific Discussion. Thyrogen. Available from: <http://www.edura.org/emea.html>.
 25. 정한술, 권진, 이태규, 이광규, 오찬호. 동충하초의 면역조절 및 항암효과. 동의생리병리학회지 16(2):327-331, 2002
 26. 이용연, 송기철, 최병렬, 서상훈, 조정효, 이연월, 손창규, 조종관, 유화승. 각종 암 환자 69례에 대한 항암단의 항전이 및 제발역제효과. 대한한방내과학회지 23(2):165-173, 2002
 27. 조정효, 유화승, 이연월, 손창규, 조종관. 抗癌丹을 投與한 各種 癌患者 320例에 對한 考察. 대전대학교 한의학연구소 논문집 12(2):157 -175, 2004
 28. Yoo HS, Han SS, Kim JS, Cho CK, Lee YW, Park SY, Lee SJ. Anti-metastatic and Immunomodulating Activity of Water-Soluble Components from Five Mushroom Extracts. The Journal of Korean Oriental Medicine 30(3):61-69, 2009
 29. 오영선, 오민석, 손창규, 조종관, 송태원. 버섯다당체로 구성된 PSM의 면역조절에 미치는 영향. 대한한의학회지 22(1):46-52, 2001
 30. 최우진, 손창규, 조종관. PSM을 투여한 암환자 121례에 대한 臨床報告. 동의생리병리학회지 15(2):361-366, 2001