

6-propyl, 2-thiouracil로 유발된 갑상선 기능저하증 동물모델에서 파극천이 갑상선 호르몬 및 갑상선 조직에 미치는 효능

김영석, 안세영, 안영민, 이병철
경희대학교 한의과대학 신계내과학교실

The Effects of *Morinda Officinalis* Radix on Thyroid function in Hypothyroidism Rat Model induced by 6-propyl, 2-thiouracil (PTU)

Young-seok Kim, Se-young Ahn, Young-min Ahn, Byung-choel Lee
Dept. of Internal medicine, College of Oriental Medicine, Kyung-Hee University

ABSTRACT

Objectives : Hypothyroidism is the most common pathological disease of the endocrine system. *Morinda Officinalis* Radix has been used in treatment of Yang deficiency. In this study, we investigated the therapeutic effects of *Morinda Officinalis* Radix on a rat model of hypothyroidism induced by 6-propyl, 2-thiouracil (PTU).

Methods : Two-month-old Sprague-Dawley male rats were used with injection of PTU which induced rats into hypo-thyroidism. During 2 weeks, rats were treated with *Morinda Officinalis* Radix and thyroxine. Body weights were checked every week, the after 4 weeks, biochemical analyses were performed. The levels of T3, T4 and TSH was measured by EILSA.

Results : In the *Morinda Officinalis* Radix group, we could observe the level of T4 significantly increased and TSH level significantly decreased.

Conclusions : *Morinda Officinalis* Radix could help the thyroid to produce thyroid hormones under PTU suppression. There is no harm effect on liver and kidney function, or other metabolism. According to these results it could help to treat hypothyroidism patients and relieve their symptoms.

Key words : *Morinda Officinalis* Radix, hypothyroidism, PTU, rat model

1. 서론

갑상선기능저하증은 흔한 내분비 질환 중의 하나로 갑상선 조직에서의 호르몬 합성이 저하되어 나타나는 질환이며, 말초장기의 증상발현에 따라 무증상성에서부터 혼수에 이르기까지 그 질병의 정도는 다양하다¹⁻⁵.

갑상선기능저하증은 흔히 발생시기에 따라 선천성과 후천성으로, 내분비 장애를 일으킨 원인에 따라 일차성(또는 원발성)과 이차성(또는 중추성)으로, 증상발현 정도에 따라 현성과 불현성(무증상성)으로 분류하는데, 이중 95% 이상이 일차성 갑상선기능저하증이다^{1-3,6}. 현성 갑상선기능저하증의 유병율은 0.1-2%정도이며, 혈중 TSH만 증가한 불현성(무증상성) 갑상선기능저하증은 5-10%정도로 추정되나 최근 증가 추세이다. 이 질환은 여자에게서 더 흔하게 나타나며, 중년 이후 연령이 증가함에

· 교신저자: 이병철 서울특별시 동대문구 회기동 1번지
경희의료원 부속한방병원 한방 6내과
TEL: 02-958-9182 FAX: 02-958-9158
E-mail: hydrolee@korea.com

따라 더욱 증가하게 된다^{1-5,7}.

임상 증상은 피로, 한불내성, 체중증가, 부종, 무력감, 기억력감퇴, 변비, 월경불순 및 근육통 등으로 매우 다양한데 증상이 없는 경우도 있다. 따라서 증상만으로는 진단이 힘들기 때문에 혈액 검사를 통해 호르몬을 측정하는데 주로 혈중 TSH를 이용하여 진단한다^{2,3}.

서양의학적 치료방법은 일반적으로 저용량 tyroxine (T4) 보충요법을 평생 지속해야 하지만, 복약 후 정상 호르몬 레벨에서도 증상이 지속되거나^{8,9}, 과량 투여의 부작용으로 골다공증, 심근 비후, 수축력 증가 및 심방세동 등이 증가 된다는 보고가 있다^{8,10}.

韓醫學에서는 갑상선질환에서 자주 나타나는 갑상선종대와 관련하여 癭瘤라는 병증에서 해석의 실마리를 찾을 수 있다. 그리고 갑상선기능저하증의 증상들은 문헌에서의 陽氣衰少, 氣不宣通, 結陽證, 濕痰, 行遲, 語遲, 등의 범주에 속하며, 病證에 따라 溫補腎陽, 補益心陽, 溫補脾腎, 補氣補血 등 다양한 治法이 치료에 응용되고 있다^{3,11}.

최근까지 갑상선기능저하증에 대하여 여러 복합 처방^{12,13}과 藥鍼^{14,15}, 그리고 傷寒 少陰病에 많이 사용되는 乾薑, 附子, 吳茱萸와 같은 溫裏藥 계통의 단일 약제가 미치는 영향에 대한 실험적 연구¹⁶⁻¹⁸가 진행되었으나, 갑상선기능저하증의 임상양상이 陽氣不足으로 해석할 수 있는 증상이 많음에도¹⁹ 관련 실험적 연구가 부족하였기에 본 연구에서는 補陽藥의 하나인 巴戟天 단일 약제의 투여가 갑상선기능저하증 모델 rat에 미치는 영향과 안전성을 알아보고자 하였다.

II. 재료 및 방법

1. 검체의 제조

巴戟天(*Morinda Officinalis* Radix, 이하 Morinda) 1,000 g을 경희의료원 약재과에서 구매하여 80% 에탄올 1,500 ml에 넣은 후 heating mantle를 이용하여 2시간 동안 가열 추출하고, 여과한 여액을

500 ml 플라스크에 applicator를 이용하여 넣은 후 filter로 걸러내었다. 걸러진 여과액은 Rotary evaporator (Model NE-1, 東京理化學株式會社, Japan)로 건조시키고, 동결 건조된 약제 1차 추출물 1g씩을 10 ml의 증류수로 용해시킨 후 95 °C 수조에서 2시간 동안 재차 가열 추출하였으며, 이들 추출물을 원심 분리용 시험관에 담아 14,000 rpm에서 20분 간 원심 분리하여 上清液을 수거하였다. 이 上清液을 직경 0.2 μm의 필터에 통과시켜 여과 멸균한 후, 사용할 때까지 -70 °C에 보관하였다. 巴戟天의 최종 수거율은 49.8%였다.

2. PTU 유발 갑상선기능저하증 동물 모델의 제작

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

3. 실험군 배정 및 연구 스케줄

실험은 rat 6마리씩을 normal group(이하 정상군), control group(이하 대조군), 巴戟天 500 mg/kg 투여군(이하 巴戟天 투여군) 및 양성대조군인 thyroxine 투여군(이하 T4 투여군)으로 나누어 진행하였다.

정상군을 제외한 나머지 세 군에게는 총 4주간 PTU를 경피주사하여 갑상선기능저하증을 유발시켰으며, 巴戟天 투여군은 PTU 경피주사 개시 2주 후부터 巴戟天 추출물을 생리식염수에 현탁하여 500mg/kg의 용량으로 Zonde를 이용하여 1日 1回 2주간 경구로 투여하였다. 대조군은 PTU 경피주사

개시 2주 후부터 巴戟天 투여군과 동량의 생리식 염수를 경구로 투여하였고, T4 투여군은 PTU 경 피주사 개시 2주후부터 levothyroxine (CA# T2376, 1 g, sigma, USA)을 0.5N NaOH isotonic saline에

250 mg/500 ml의 농도로 희석하여 rat 체중 100 g당 0.1 ml/day의 용량(100 g당 levothyroxine 0.05 mg)으로 2주간 복강내 주사하였다(Table 1).

Table 1. Summary of the Experiment

Group	Number	PTU	Levothyroxine	Treatment
Normal	6	none	none	none
Control	6	2 mg/100 g (s.c.)	none	saline (p.o.)
T4	6	2 mg/100 g (s.c.)	0.05 mg/100 g (i.p.)	saline (p.o.)
Morinda	6	2 mg/100 g (s.c.)	none	Morinda 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))

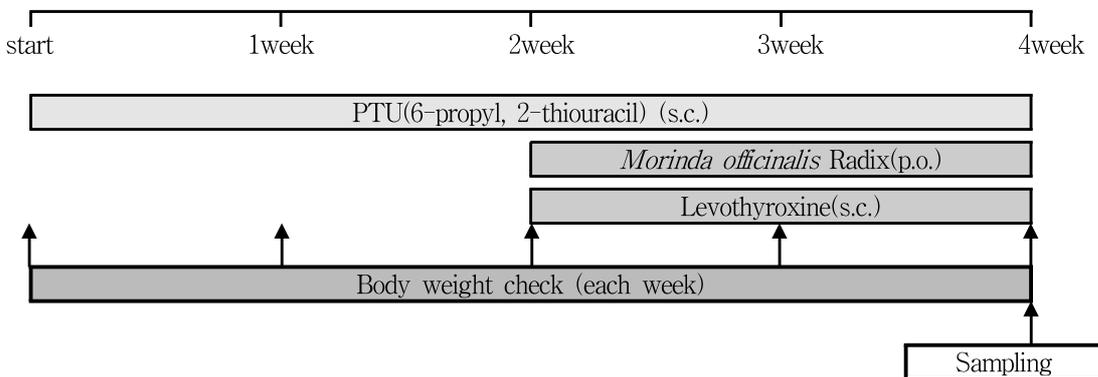


Fig. 1. The experimental schedule for this study.

4. 체중측정

체중측정은 실험 개시일에 최초 측정하고, 이후 실험종료일 마지막 sampling 전까지 매주 1회씩 총 5회 측정하였다.

측정방법은 아침 사료 공급 전에 일괄적으로 전자저울(CAS 2.5D, Korea)을 이용하여 시행하였으며, 측정시에는 rat의 움직임에 따른 체중 오차를 최소화하기 위해 플라스틱 bowl에 rat을 올려놓은 후 안정 상태에 이르러 나타나는 체중을 기록하였다.

5. 생화학적 혈액검사

실험종료일에 rat의 심장에서 10 cc씩 채혈을 시행하여 3,000 rpm에서 20분 간 원심분리한 다음 上清液

을 얻어 -40 °C에 보관한 후 aspartate transaminase (이하 AST), alanine transaminase(이하 ALT), alkaline phosphatase(이하 ALP), blood urea nitrogen (이하 BUN), creatinine, glucose, albumin, total protein, total cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, triglyceride의 생화학 분석을 시행하였다.

6. 혈청 중 T3, T4와 TSH 측정

혈청 중 triiodothyronine(이하 T3), thyroxine(이하 T4)와 thyroid stimulating hormone(이하 TSH) 측정에는 각각 Rodent T3 ELISA(Enzyme-Linked Immuno- sorbent Assay) test kit(Endocrine technologies

Inc., USA), Rodent T4 ELISA test kit (Endocrine technologies Inc., USA)와 Rodent TSH ELISA test kit (Endocrine technologies Inc., USA)를 사용하였다. 혈청은 실험종료일 채혈 후 3,000rpm에서 20분간 원심분리한 후 上清液을 얻어 -40°C에 보관하였다.

T3의 측정에는 T3-antibody로 코팅된 microtiter wells에 준비된 샘플 50 µl 씩과 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 T3를 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 4µm의 두께로 각 갑상선조직을 관상으로 절편하여 gelatin coated slide에 부착시켰다. 이렇게 만들어진 조직

절편들은 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, 400배 확대하여 비교하였다.

8. 통계 분석

통계학적 비교분석에는 GraphPad PRISM statistical package(ver 5.00, Graphpad software inc., San Diego, USA)를 이용하여 각 군 간의 비교는 one-way analysis of variance(ANOVA)에 이어 Tukey's post-hoc test로 사후 검증하였다. 각각의 수치는 평균 ± 표준편차(mean ± S.D.)로 표시했으며, 양방 검정 유의도 (two-tailed p value)는 p<0.05 수준일 때를 기준으로 하였다.

III. 결 과

1. 巴戟天 투여로 인한 체중의 변화

巴戟天 투여가 PTU로 유발된 갑상선기능저하증 rat의 체중변화에 미치는 영향을 알아보기 위해 각 군별 체중 변화를 관찰한 결과 4주간의 연구 후 대조군의 체중(291.8±37.04 g)이 정상군(347.5±41.05 g)에 비해 통계학적으로 유의한 감소를 보였으나 (p<0.05), 巴戟天 투여군과 대조군 사이에서는 통계학적으로 유의한 차이를 나타내지 않았다(Table 2).

Table 2. Body Weight(g) of Each Experimental Group

	start	1 week	2 week	3 week	4 week
Normal	238.3±3.98	252.8±8.13	306.0±10.88	339.0±26.42	347.5±41.05
Control	240.3±6.35	280.5±5.39	295.2±2.14	262.2±11.27	291.8±37.04 [†]
T4	241.3±4.55	277.2±3.97	301.5±6.38	266.5±9.01	303.5±9.33
Morinda	247.5±14.52	287.7±18.32	299.2±9.75	309.2±14.34	311.2±17.21

Control, PTU; T4, PTU + T4; Morinda, PTU + Morinda.

[†]Significantly different from the normal group at p<0.05.

2. 巴戟天 투여로 인한 생화학지표의 변화

巴戟天 투여가 PTU로 유발된 갑상선기능저하증 rat의 생화학지표에 미치는 영향을 알아보기 위해 혈중 total protein, albumin, glucose 수치를 분석한 결과 모든 지표에서 각 군간 통계학적으로 유의한 차이가 나타나지 않았다(Table 3).

Table 3. Biochemical Analysis of Total Protein, Albumin, Glucose in Each Experimental Group

	Total Protein (g/dl)	Albumin (g/dl)	Glucose (mg/dl)
Normal	5.00±1.15	1.91±0.29	122.2±13.38
Control	5.17±0.96	1.76±0.20	103.0±32.75
T4	3.92±0.57	1.45±0.29	125.3±30.12
Morinda	4.21±1.66	1.41±0.49	109.8±22.41

Control, PTU; T4, PTU + T4; Morinda, PTU + Morinda.

3. 巴戟天 투여로 인한 간기능의 변화

巴戟天 투여가 PTU로 유발된 갑상선기능저하증 rat의 간기능에 미치는 영향을 알아보기 위해 혈중 AST, ALT, ALP 수치를 분석한 결과 정상군과 대조군 간에서 통계학적으로 유의한 차이가 나타나지 않았고, 巴戟天 투여군과 대조군에서도 전 항목에서 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 4).

Table 4. Biochemical Analyses of AST, ALT, ALP in Each Experimental Group

	AST(IU/l)	ALT(IU/l)	ALP(IU/l)
Normal	123.3±31.68	52.5±11.40	161.7±32.68
Control	117.5±42.44	46.0±3.69	128.2±26.87
T4	69.2±12.25	36.2±10.68	120.0±29.87
Morinda	77.7±30.90	31.5±10.60	91.5±33.86

Control, PTU; T4, PTU + T4; Morinda, PTU + Morinda.

4. 巴戟天 투여로 인한 신기능의 변화

巴戟天 투여가 PTU로 유발된 갑상선기능저하증 rat의 신기능에 미치는 영향을 알아보기 위해 혈중 BUN과 creatinine을 분석한 결과 BUN은 각 군간 통계학적으로 유의한 차이가 관찰되지 않았지만, creatinine의 경우 T4 투여군에서 대조군과 비교했을 때 통계학적으로 유의한 감소를 보였다(p<0.05)(Table 5).

Table 5. Biochemical Analyses of BUN and Creatinine in Each Experimental Group

	BUN(mg/dl)	Creatinine(mg/dl)
Normal	17.2±1.77	0.47±0.08
Control	17.5±2.38	0.52±0.04
T4	17.0±2.88	0.37±0.08*
Morinda	15.6±2.96	0.42±0.12

Control, PTU; T4, PTU + T4; Morinda, PTU + Morinda.

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

5. 巴戟天 투여로 인한 지질대사의 변화

巴戟天 투여가 PTU로 유발된 갑상선기능저하증 rat의 지질대사에 미치는 영향을 알아보기 위해 HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, total-cholesterol, Triglyceride를 분석하였다.

LDL-cholesterol, total-cholesterol은 각 군 간에 통계학적으로 유의한 차이가 없었다.

HDL-cholesterol의 경우 정상군과 대조군사이에서는 통계학적으로 유의한 차이가 없었지만, 巴戟天 투여군(21.1±5.93 mg/dl)이 대조군(31.7±5.62 mg/dl)에 비해 통계학적으로 유의한 감소를 보이는 것이 관찰되었다(p<0.05).

Triglyceride의 경우 대조군(43.3±12.66mg/dl)이 정상군(85.5±35.21 mg/dl)에 비해 통계학적으로 유의하게 감소한 것을 관찰할 수 있었으나(p<0.05), 巴戟天 투여군과 대조군 사이에서는 유의한 차이가 관찰되지 않았다(Table 6).

Table 6. Biochemical Analysis of HDL, LDL, 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*
T4	26.4±3.97	9.7±2.16	53.5±9.65	53.2±15.69
Morinda	21.1±5.93*	17.2±8.28	60.2±19.83	27.2±10.65

Control, PTU; T4, PTU + T4; Morinda, PTU + Morinda.

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

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

6. 巴戟天 투여로 인한 갑상선 기능의 변화

巴戟天의 투여가 PTU로 유발된 갑상선기능저하증 Rat의 갑상선 기능에 미치는 영향을 알아보기 위해 T3, T4, TSH를 측정하여 관찰하였다.

T3는 정상군(0.84±0.13 ng/ml)에 비해 대조군(0.50±0.05 ng/ml)이 통계학적으로 유의한 감소를 보였다(p<0.001).

T4는 대조군(0.96±0.09 µg/dl)은 정상군(4.31±0.93 µg/dl)에 비해 통계학적으로 유의하게 감소를 보였으나(p<0.001), 巴戟天 투여군(0.59±0.02 µg/dl, p<0.05)과 T4 투여군(6.13±1.53 µg/dl, p<0.001)에서는 대조군에 비해 통계학적으로 유의한 증가를 보였다.

TSH는 대조군(5.11±1.03 µIU/ml)이 정상군(1.71±0.57 µIU/ml)에 비해 통계학적으로 유의하게 증가하였으나(p<0.001), 巴戟天 투여군(3.58±0.68 µIU/ml, p<0.01)과 T4 투여군(1.42±0.35 µIU/ml, p<0.001)은 대조군에 비해서 통계학적으로 유의한 감소를 나타내었다(p<0.01)(Table 7).

Table 7. Thyroid Function Test in Each Experimental Group

	T3 (ng/ml)	T4 (µg/dl)	TSH (µIU/ml)
Normal	0.84±0.13	4.31±0.93	1.71±0.57
Control	0.50±0.05***	0.96±0.09***	5.11±1.03***
T4	0.52±0.04	6.13±1.53***	1.42±0.35***
Morinda	0.59±0.02	1.49±0.37*	3.58±0.68**

Control, PTU; T4, PTU + T4; Morinda, PTU + Morinda.

***Significantly different from the normal group at p<0.001

***Significantly different from the control group at p<0.001

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

*Significantly different from the control group at p<0.05

7. 巴戟天 투여로 인한 갑상선조직의 변화

파극천의 투여가 PTU로 유발된 갑상선기능저하증 Rat의 갑상선 조직에 미친 영향을 알아보기 위해 갑상선을 추출하여 Hematoxyline-Eosin(HE)으로 염색 후 광학현미경 하에서 조직학적으로 평가하였다.

정상군(Fig. 2, Normal)에서는 갑상선을 구성하고 있는 각 소엽과 하위조직인 여포(follicle)의 크기와 모양이 잘 유지되고 있으며, 여포이각 소엽의 크기와 간격 역시 잘 유지되어 있었다.

대조군(Fig. 2, Control)에서는 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.

Tyroxine 투여군(Fig. 2, LT4)에서는 여포간 결합조직이 정상군에 비해서는 위축되어있으나, 대조군에 비해 여포강 내 콜로이드의 생성으로 불균일하게나마 여포를 유지하고 있는 것을 관찰할 수 있다. 또한갑상선 epithelial cell은의 증가 및 비후가 대조군에 비해 억제되어 있는 양상이 관찰되었다.

파극천 투여군(Fig. 2, Morinda)에서는 소포의 모양과 여포사이 간격이 정상군과 비슷하게 유지되고 있음을 알 수 있었다.

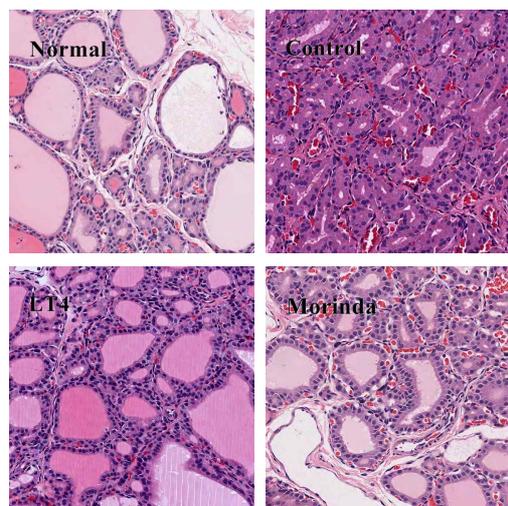


Fig. 2. Histology of thyroid gland of Normal, Control, LT4, Morinda-treated Hypothyroidism rats induced by PTU.

Control, PTU; T4, PTU + T4; Morinda, PTU + Morinda.

IV. 고찰

갑상선기능저하증은 내분비 장애의 원인에 따라 1차성, 2차성으로 분류하는데 이중 1차성 갑상선기능저하증이 대부분을 차지하고 특히 중년 이상의 여성에게서 잘 발생하는 자가면역성 갑상선염인 하시모토병이 가장 큰 원인이며, 선천성 갑상선질환을 포함한 다른 중요한 원인은 갑상선 수술이나 방사선요법, Lithium carbonate나 amiodarone 등의 약물 복용, 그리고 뇌하수체나 시상하부의 질환 등이다¹⁻⁵.

2차성에 비해 1차성 갑상선기능저하증이 1000배 이상 흔하기 때문에 혈청 TSH 측정이 유병율을 추정하는데 사용된다. 영국의 Whickham study에서는 비정상적으로 높은 TSH를 가진 비율이 남성에서는 2.8%, 여성에서는 7.5%로 확인되었고²⁰, 최근의 NHANES III survey에서는²¹ TSH가 상승한 4.6% 중에서 0.3%가 현성 갑상선기능저하증이고 나머지 4.3%는 불현성 갑상선기능저하증이었다.

최근 한국의 연구결과에서는 현성 갑상선기능저하증의 유병율은 0.2%, 불현성은 7.5%이지만 10년 전과 비교했을때 불현성 갑상선기능저하증의 경우 현저한 증가를 보였다고 밝히고 있다²². 이상의 내용을 정리해보면 일차성이 95% 이상을 차지하고, 유병율은 현성 갑상선기능저하증이 0.1-2%정도이며, 혈중 TSH만 증가한 불현성 갑상선기능저하증의 유병율은 5-10%정도로 추정되나 최근 증가 추세이다^{3-7,22}.

최근까지 갑상선기능저하증에 대하여 복합처방 및 약침, 그리고 溫裏藥 계통의 단일 약재 연구가 진행되었다. 그러나 증상이 陽氣不足, 腎陽虛의 양상을 보이는 측면이 있음에도 관련연구가 부족하였기에 補陽藥 중의 하나인 巴戟天의 투여가 갑상선기능저하증 모델 rat에 미치는 영향과 안전성을 알아보고자 하였다.

巴戟天(*Morinda Officinalis Radix*)은 꼭두서니과(Rubiaceae)에 속한 다년생 등본식물인 巴戟天(*Morinda Officinalis* How.)의 뿌리를 건조한 것으로,性は微溫, 無毒하고,味는甘辛하며, 補益藥 중 補陽藥에 속하는데 肝·腎經으로 귀경하여 補腎陽, 壯筋骨, 祛風濕의 효능이 있어 陽痿遺精, 宮冷不妊, 少腹冷痛, 小便不禁, 風濕痺痛, 腰膝酸冷을 치료하는 효과가 있다²³.

巴戟天의 뿌리는 rubiadin, rubiadin-1-methylether, physcion, monotropein, asperulo-sidetetraacetate, β-stigmasterol, palmitic acid, nonadecane 등을 함유하고 있으며, 이 외에도 단당류, 다당류, 樹脂 및 vitamin C 등을 함유한다²⁴. 巴戟天의 근피 중에는 환원당, 배당체, cardiac glycosides, flavone, 아미노산, 유기산 및 항바이러스, 항박테리아, 항암활성 등의 치료효과가 있는 미량의 anthraquinone 등이 함유되어 있다²⁵. 또한, 성기능에 대한 영향으로 생쥐의 난소, 자궁중량 및 뇌하수체 중량이 증가하며, 항스트레스 작용과 면역기능 증강, 그리고 뚜렷한 소염 작용이 있다고 알려져있다³¹. 최근에는 巴戟天 추출물이 골다공증 치료²⁶⁻²⁸와 지구력증강²⁹ 등에

미치는 연구가 진행되고 있다.

본 실험에서 total-cholesterol 등 지질 수치의 상승인 대조군에서 정상군에 비해 증가하는 양상이 관찰되어 일반적인 갑상선 기능저하증의 특성이 관찰되었으나, 중성지방의 경우 오히려 감소하는 결과가 관찰되었음. 이는 PTU의 지속적인 피하주사로 인한 실험동물의 스트레스로 인한 사료 섭취량의 감소로 인한 것으로 사료된다.

갑상선기능 검사에서 T3의 경우 정상군과 비교하여 대조군, T4, 巴戟天 투여군 모두에서 통계학적으로 유의하게 낮게 관찰되었다. 이는 PTU의 작용기전이 말초로 방출된 T4로부터 T3로의 전환을 억제하는 것임을 고려할 때 본 실험에서 PTU 투여 후 T4뿐 아니라 T3의 감소가 충분히 이루어져 갑상선 기능저하증이 동물모델에서 충분히 유발되었음을 알 수 있다. T4는 巴戟天 투여군에서 대조군에 비해 통계학적으로 유의한 증가를 보였고, 혈청 TSH의 측정에서는 상당히 주목할 만한 결과가 보여졌는데 巴戟天 투여군에서 T4 투여군에 비해서는 그 감소폭이 뚜렷하지는 않았으나, 대조군에 비해 유의한 감소를 보이는 것을 확인할 수 있었다. 양성대조군에서 thyroxine의 투여로 TSH가 정상화되고, T4가 증가했음에도 T3는 차이가 없었던 이유는 PTU의 영향으로 T4가 T3로 전환되는 과정도 억제되었기 때문으로 보인다.

이상의 결과에서 巴戟天은 갑상선호르몬의 합성을 증가시키고 뇌하수체-갑상선 축에 영향을 주어 TSH의 감소를 가져왔다고 볼 수 있다. 그러나 앞서 연구했던 附子, 乾薑, 吳茱萸의 溫裏藥 투여연구¹⁷⁻¹⁹에 비해 용량대비 T4 증가효과가 크지 않았으므로, 溫裏藥 처방에 巴戟天을 함께 사용했을 때의 효과를 검증할 필요가 있다. 또한 附子¹⁷와 乾薑¹⁸투여시에는 용량에 비례한 T4의 증가는 뚜렷했었지만 TSH의 변화는 거의 없었고, 吳茱萸¹⁹투여시에는 T4의 증가와 TSH의 감소를 유발하는 것을 볼 때 附子, 乾薑, 吳茱萸, 巴戟天을 함께 사용하면 임상에서도 좋은 결과를 얻을 수 있을 것으로

생각된다.

이상의 결과를 종합해보면 溫裏藥이 아닌 補陽藥 중의 하나인 巴戟天을 갑상선기능저하증에 사용하였을 때 갑상선호르몬 합성을 촉진시키고, 혈당, 단백질대사와 지질대사에 큰 영향을 미치지 않으며, 간과 신장에 독성도 없으므로 갑상선기능저하증의 치료에서 안전하게 사용할 수 있는 효과적인 치료제로 기대된다. 아울러 향후 본 실험결과를 바탕으로 장기간의 투약 연구와 巴戟天 용량별 효과, 溫裏藥과 병용 투여시의 효과, 그리고 巴戟天의 갑상선기능보호에 대한 분자생물학적 기전 연구 등이 추가로 연구되어야 할 것으로 생각된다.

V. 결론

巴戟天(*Morinda Officinalis*)이 PTU로 유발한 rat의 갑상선기능저하증에 미치는 영향을 알아보기 위해 체중변화와 생화학검사를 통한 간과 신장에 미치는 영향, 그리고 혈청 중 T3, T4, TSH를 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 巴戟天 투여군에서는 대조군에 비해 통계학적으로 유의한 체중변화가 없었다.
2. 巴戟天 투여군에서는 대조군에 비해 간기능, 신장기능에 통계학적으로 유의한 변화를 일으키지 않았다.
3. 巴戟天 투여군에서는 대조군에 비해 혈당, 단백질 및 지질대사에 통계학적으로 유의한 변화를 일으키지 않았다.
4. 巴戟天 투여군에서는 대조군에 비해 T3는 차이가 없었으나, 통계학적으로 유의한 T4의 증가와 TSH의 감소를 유발하였다.
5. 巴戟天 투여군에서는 대조군에 비해 위축된 조직학적 변화를 야기하였다.

이상의 실험결과를 종합해 볼 때, 巴戟天은 갑상선호르몬의 합성을 촉진시키고, 巴戟天 투여로 인

한 체내 혈당, 단백질대사, 지질대사, 간기능, 신장 기능에 큰 영향을 미치지 않는 것으로 나타났으므로, 갑상선기능저하증의 치료에 응용할 수 있을 것으로 생각된다. 향후 본 실험결과를 바탕으로 巴戟天의 갑상선조직에 대한 작용기전 연구 및 임상 연구 등이 필요할 것으로 사료된다.

감사의 글

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

참고문헌

1. Roberts CGP, Ladenson PW. RHypothyroidism. *Lancet* 2004;363:793-803.
2. Shintani F. 차봉수 역. Steps to internal medicine 9. 내분비질환. 서울: 도서출판 정담; 2004, p. 40-7, 62-76.
3. 안세영. 갑상선클리닉. 서울. 정보사; 2004: p. 132-7, 203-13, 247-8.
4. 민현기, 최영길, 고창순, 허갑범, 이태희, 이홍규. 내분비학. 서울: 고려의학; 1999, p. 270, 277-8, 299-305.
5. 조보연. 임상갑상선학. 서울: 고려의학; 2001, p. 231-55.
6. 해리슨번역편찬위원회. 해리슨내과학. 서울: 도서출판 정담; 1997, p. 2057-8, 2088-100.
7. Cooper DS. Subclinical Hypothyroidism. *N Engl J Med* 2001;345:260-5.
8. Roti E, Minelli R, Cardini E, Braverman LE. The use and misuse of thyroid hormone. *Endocr Rev* 1993;14(4):401-24.
9. Mandel SJ, Brent GA, Larsen PR. Levothyroxine therapy in patients with thyroid disease. *Ann Intern Med* 1993;119:492-502.
10. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 2001; 344:501-9.
11. 杜鎬京. 東醫腎系內科學. 서울: 東洋醫學研究院; 1989, p. 573-7. 1059-65.
12. 이학인 외. 가미정리탕전탕액이 백서의 갑상선 기능저하증에 미치는 영향에 관한 연구. *東洋醫學* 1984;10(3):31-5.
13. 김두희, 최정식, 김철중, 조충식. 대영전(大營前)이 흰쥐의 갑상선기능저하에 미치는 영향. *대한본초학회지* 2007;22(4):35-43.
14. 양희태, 윤종화, 김갑성, 송춘호, 안창범. 녹용수침이 흰쥐의 갑상선기능저하증에 미치는 영향. *대한침구학회지* 1992;9(1):215-27.
15. 이상용, 김경식, 한종현. 당귀약침이 흰쥐의 갑상선기능에 미치는 영향. *대한약침학회지* 1997; 1(1):53-76.
16. 강기훈, 이병철, 안세영, 두호경, 안영민. 건강이 PTU로 유발된 Rat의 갑상선 기능저하증에 미치는 영향. *대한한방내과학회지* 2006;27(3):677-87.
17. 이상현, 이병철, 안영민, 두호경, 안세영. 부자(附子)가 6-propyl-2-thiouracil(PTU)로 유발된 rat의 갑상선 기능저하증에 미치는 영향. *대한한방내과학회지* 2007;28(2):275-83.
18. 강철호, 송문구, 강지석, 이병철, 안영민, 두호경, 등. 오수유가 PTU로 유발된 갑상선기능저하증 rat의 갑상선기능 및 조직학적 변화에 미치는 영향. *대한한방내과학회지* 2008;29(4):1000-10.
19. 박중효, 한양희. 신(腎)과 갑상선(甲狀腺)의 상관성(相關性)에 관(關)한 고찰(考察), *대한한방내과학회지* 1997;18(2):305-31.
20. Tunbridge WMG, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis B, Clark F, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1977;7:115-25.
21. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD,

- Hanon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States Population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(2):489-99.
22. 장혜원, 정정화, 오은영, 민용기, 이명식, 이문규, 등. 건강검진 수진자에서 갑상선중독증과 갑상선 기능저하증의 발생률 조사-10년전과의 비교. 대한 내분비학회 춘계학술대회 초록집 2007;0:123.
23. 전국한의과대학 본초학교실 편저. 본초학. 서울: 영림사; 1995, p. 549-50.
24. 김호철. 한약약리학. 서울: 집문당; 2001, p. 443-4.
25. 이해원, 박소영, 추병길, 천진미, 이아영, 김호경. 파극천의 품질 표준화 연구. 생약학회지 2006;37(4):241-5.
26. Li N, Qin LP, Han T, Wu YB, Zhang QY, Zhang H. Inhibitory effects of morinda officinalis extract on bone loss in ovariectomized rats. *Molecules* 2009;14(6):2049-61.
27. Wu YB, Zheng CJ, Qin LP, Sun LN, Han T, Jiao L, et al. Antiosteoporotic activity of anthraquinones from Morinda officinalis on osteoblasts and osteoclasts. *Molecules* 2009; 14(1) :573-83.
28. Zhy MY, Wang CJ, Zhang HS, Pei XW, Fen JM. *Int J Biol Macromol* 2008;43(3):276-8.
29. Zhang HL, Li J, Li G, Wang DM, Zhu LP, Yang DP. Structural characterization and anti-fatigue activity of polysaccharides from the roots of Morinda officinalis. *Int J Biol Macromol* 2009;44(3):257-61.