

한의치료를 받은 갑상선 기능 항진증 환자에 대한 전향적 관찰연구

최유진¹, 신선미¹, 한양희², 안세영³, 조충식⁴

¹세명대학교 한의과대학 내과학교실, ²동신대학교 한의과대학 신계내과학교실
³경희대학교 한의과대학 신계내과학교실, ⁴대전대학교 한의과대학 신계내과학교실

Prospective Observation Study on Hyperthyroidism Patients Treated with Korean Medicine

Yu-jin Choi¹, Seon-mi Shin¹, Yang-hee Han², Se-young Ahn³, Chung-sik Cho⁴

¹Dept. of Internal Medicine, College of Korean Medicine, Se-Myung University

²Dept. of Internal Medicine, College of Korean Medicine, Dong-Shin University

³Dept. of Internal Medicine, College of Korean Medicine, Kyung Hee University

⁴Dept. of Internal Medicine, College of Korean Medicine, Dae-Jeon University

ABSTRACT

Objective: This is a prospective clinical case study that includes the administration of *Ahnjeonbaekho-tang* (AJBHT) to patients who have suffered from Graves' disease for the 8 weeks of the clinical research.

Methods: Without administration of an antithyroid drug, AJBHT was administered 3 times a day for 8 weeks. In Case 1, AJBHT without modification was administered and in Case 2, in accordance with the patients' symptoms, a dose of Gypsum Fibrosum was increased by 4g from the beginning of week 2, and further increased by 16 g, for a total of 20 g between week 6 and week 8. Body mass index (BMI), thyroid function test (TFT), thyroid autoantibody test, complete blood cell count (CBC), and blood chemistry (BC) tests were conducted at an interval of 4 weeks, for a total of 3 times during the study. The clinical manifestations, a spectrum of symptoms of the patients, was observed by Wayne's Index, Euro-QOL-5 Dimension (EQ-5D), and Perceived Stress Scale (PSS).

Results: In both cases, an acceptable significance of reduction of value in T3, fT4. Thyroid stimulating antibody (TSAb) and Thyroid stimulating hormone receptor antibody (TSH-R-Ab) was observed. After treatment, in TFT, T3 decreased by 31.66%, fT4 decreased by 32.82% in Case 1, and T3 decreased by 43.42%, and fT4 decreased by 37.32% in Case 2. In the thyroid autoantibody test, TSAb decreased by 7.59%, and TSH-R-Ab decreased by 53.19% in Case 1, and TSAb decreased by 33.45%, TSH-R-Ab decreased by at least 7.75% in Case 2. Besides this, there was a decreasing trend of Wayne's index, and a loss of typical symptoms of hyperthyroidism also declared the efficacy.

Conclusion: From these results, AJBHT is very effective in the regulation of TFT and improving the symptoms of hyperthyroidism, and is also expected to be an effective alternative to antithyroid drugs for patients who have side effects or drug intolerance.

Key words: Graves' disease, Thyroid function test, prospective observation study, *Ahnjeonbaekho-tang*, Korean medicine treatment

1. 서론

· 투고일: 2018.02.26, 심사일: 2018.04.02, 게재확정일: 2018.03.28
· 교신저자: 조충식 대전시 서구 대덕대로 176번길 75
대전대학교 둔산한방병원 신장내분비센터
TEL: 042-470-9135
E-mail: choolo2@dju.kr

Graves' disease은 갑상선 여포세포에 위치한 갑상선 자극 호르몬(Thyroid stimulating hormone, TSH) 수용체에 대한 자가 항체가 갑상선을 자극하는 자

가 면역성 갑상선 질환으로 매년 10만 명당 20-30 명의 이환율을 가지는 갑상선 기능 항진증의 가장 대표적인 질환이다. 전 세계적으로 일생동안 남성은 0.5%, 여성은 3% 정도의 유병률을 가지고 있으며 Graves' disease의 최고 발병률은 30세에서 60세이지만 모든 연령대에서 나타날 수 있다¹.

Graves' disease의 근본적인 치료를 위해 TSH 수용체에 대한 자가 항체의 생산을 억제할 수 있는 방법은 없으며, 서양 의학적으로 갑상선에서 갑상선호르몬의 생산 및 분비를 억제하는 약물(항갑상선제)을 투여하여 갑상선기능을 정상으로 유지하는 방법과 방사성요오드 또는 수술로 갑상선조직을 파괴 혹은 제거하는 방법이 사용되고 있다. 우리나라에서는 97.1%의 의사가 항갑상선제를, 나머지 2.9%는 방사성요오드 치료를 첫 치료 방법으로 선택하여 항갑상선제에 치우치는 양상을 보인다².

그러나 항갑상선제 복용 시 흔한 부작용으로 발진, 두드러기, 발열, 관절통 등이 환자의 1~5% 정도에서 나타나고 드물지만 중요한 부작용으로는 간염, 루푸스양 증후군, 그리고 무과립구증이 있다³. 우리나라에서 항갑상선제의 85.5%를 차지하는 메티마졸, 9.9%를 차지하는 propylthiouracil(PTU)의 경우² 반응성 대사산물 형성, 산화 스트레스 유도, 세포 내 표적기능 장애 및 면역 매개성 독성 등 다양한 기전이 관여하여 간독성을 유발한다는 보고도 있다⁴.

또한 항갑상선제 복용 후 관해에 이르기 위해 통상 12~18개월의 치료가 필요하며 일부는 그 이상 치료를 해도 관해에 이르지 못하는 경우도 있고, 비록 관해에 도달했다 하더라도 항갑상선제 중단 후에 재발률이 50%에 이른다는 점이 항갑상선제 치료의 가장 큰 문제점이다⁵.

이러한 항갑상선제 투여의 잦은 재발, 치료에 따른 부작용, 임상증상 개선의 한계 및 항갑상선제에 대한 저항성으로 인해 대체요법으로 동양의학적 치료를 원하는 환자들이 많이 존재한다.

한의학에서는 갑상선종대가 수반되는 여러 질환, 갑상선종, 갑상선 기능 항진증, 만성·아급성

갑상선염, 갑상선 선종, 갑상선 낭종 등을 포괄하여 癭瘤라는 질환으로 보고 海藻玉壺湯과 같은 요오드가 함유된 약제가 포함된 한약을 사용하거나, 痰氣交阻, 肝胃火盛, 陰精虧損, 氣血瘀結, 脾腎虛弱 등으로 辨證施治하여 치료하였다⁶.

최근에는 갑상선 기능 항진증을 木氣의 不及에 따른 委和의 상태로 파악하고 경희대학교 한의과 대학 부속한방병원 신계내과학 교실에서 같은해기탕이 모태가 된 안전백호탕(*Ahnjeonbaekho-tang*)을 투여하여 유효한 결과를 얻었음이 보고되었다⁷. 안전백호탕은 thyroid peroxidase(TPO)를 억제하고 free thyroxine(free T4)의 triiodothyronine(T3)로의 전환을 억제하는 기전의 항갑상선제와는 달리 adenosine 3',5'-cyclic monophosphate(cAMP)와 thyroglobulin(Tg) 생성 및 발현을 억제하여 free T4 합성을 감소시키는 기전⁸을 통해 항갑상선제 저항성 Graves' disease 환자의 T3, T4 수치를 유의미하게 감소시키고 임상증상의 개선에 효과를 보였으며 부작용도 나타나지 않았다⁹. 또한 항갑상선제만을 단독 복용하는 경우와 항갑상선제를 끊고 안전백호탕을 복용한 경우 갑상선 기능 검사 상 차이를 보이지 않으며 정상 갑상선수치를 유지하는 것을 확인함으로써 항갑상선제의 복용을 안전백호탕의 투여로 대체할 수 있음을 보여주었다¹⁰.

이에 본 연구에서는 갑상선 기능 항진증 중 Graves' disease 환자를 대상으로 8주간 전향적 임상 연구를 실시하여 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

II. 대상 및 방법

1. 연구대상

본 연구는 갑상선 기능 항진증 중 자가 면역 질환인 Graves' disease를 진단받은 환자들을 대상으로 전향적 임상 관찰연구를 시행하고자, 갑상선 기능 검사(Thyroid Function Test, TFT) 및 갑상선 자가 항체 검사를 통해 Graves' disease를 진단 받

고 항갑상선제 약물 치료 요법 중에 갑상선 기능 항진증의 임상 증상 지속, 부작용 또는 잦은 재발로 대전대학교 둔산 한방병원, 세명대학교 부속 제천 한방병원 신계내과 외래를 방문한 환자를 대상으로 하였고, 임상 연구는 각 기관에서 임상시험 윤리위원회의 심의를 받은 뒤 시행되었다(IRB No. 대전대학교 둔산 한방병원 DJDSKH-17-BM-19/세명대학교 제천 한방병원 2017-12).

1) 연구대상자 선정기준

- (1) 만 19세 이상 남, 여
- (2) 갑상선 기능 항진증 진단기준에 부합하는 자

2) 연구대상자 제외기준

- (1) 전신적인 스테로이드 또는 다른 면역억제제 치료를 최근 4주 이내에 투여 받은 시험대상자
- (2) 항갑상선제를 복용하고 있는 시험대상자
- (3) Graves' disease의 증상, 증후를 보이지 않거나 갑상선 자극 호르몬 수용체 자가 항체가 정상수치로 Graves' disease의 증거가 없는 자
- (4) 간경화, 만성적 활성 감염 또는 만성 지속적인 감염 등의 간질환시험대상자 또는 ALT 및/또는 AST가 $>2 \times \text{ULN}$ (upper limit), 혈청 크레아티닌 $>2.0 \times \text{ULN}$, 혈청 빌리루빈이 $>2 \times \text{ULN}$ 인 시험대상자
- (5) 혈당 저하제 투여에도 불구하고 당화혈색소(HbA1C) $>8\%$ 로 확인되는, 공복혈당이 잘 조절되지 않는 당뇨 시험대상자
- (6) 울혈성 심부전(NYHA Class III or IV), 불안정형 협심증, 지속적인 심실빈맥, 심실세동, 임상적으로 유의한 서맥, 진행성 심장 차단 시험대상자 또는 등록 이전 6개월 이내에 급성 심근 경색의 병력이 있는 시험대상자
- (7) 혈색소(Hgb) $<10 \text{ g/dL}$ 인 대상자
- (8) 임신 중이거나 수유 중인 여성 시험대상자 또는 의학적으로 허용되는 피임법을 실시하고 있지 않은 가임기 여성 시험대상자

2. 연구방법

환자 동의하에 항갑상선제 투여를 중단한 상태

에서 한약 약물 치료 및 기타 한약치료 8주간 시행하였다. 이 기간 동안 2주 간격으로 활력징후를 측정하고 BMI(Body Mass Index), 갑상선 호르몬 검사 및 갑상선 자가 항체 추적 검사를 3회, 4주 간격으로 시행하였다.

또한 한약의 치료 안전성 평가를 위해 4주 간격으로 CBC(Complete Blood Cell Count), BC(Blood Chemistry)를 총 3회 시행하였다. 환자의 임상증상에 대해서는 치료 시작 일을 포함하여 2주 간격으로 Wayne's Index, 4주 간격으로 Euro-QOL-5 Dimension(EQ-5D), Perceived Stress Scale(PSS)를 이용하여 증상 변화를 추적하였다.

1) 측정도구

(1) 갑상선 기능 검사

갑상선 호르몬은 TSH(Thyroid stimulating hormone), T_3 (Triiodothyronine.), FT_4 (Free Thyroxine)를 시행하였다.

(2) 갑상선 자가 항체 검사

갑상선 자가 항체 검사로는 TSH 결합 억제 면역글로블린(thyrotropin binding inhibitory immunoglobulin, TBII), 항갑상선과산화효소 항체(TPO-Ab), 항타이로글로블린항체(TG-Ab)를 시행하였다.

(3) Wayne's Index

Wayne's index는 85%의 진단 정확도를 보이는, 갑상선 기능 항진증 진단에 임상적으로 사용되는 측정 지표이다. 갑상선 기능 항진증의 대표적인 9개의 증상과 10개의 징후로 구성되어 있으며 각각의 가중치가 다르다. 점수는 +45에서 -25 사이이며 19보다 큰 점수는 갑상선 기능 항진증, 11점 미만은 정상 갑상선 기능, 11~19점 사이의 점수는 경계를 의미한다¹¹. 치료 시작일 기준으로 2주 간격으로 총 5회 실시하였다(Table 1).

(4) Euro-QOL-5 Dimension(EQ-5D)

EQ-5D는 현재 널리 사용되고 있는 건강관련 삶의 질을 측정하기 위한 도구로 한국인에게서 유효성을 검증한 측정도구이다. 운동능력, 자기관리, 일상 활동, 통증/불편, 불안/우울 등 5개의 객관식 문

항을 5가지 수준의 척도인 '전혀 문제없음', '약간 문제 있음', '중간 정도', '심각한 문제 있음', '불가능한 상태' 등의 형태로 답하도록 구성되어 있다¹².

치료 시작일 기준으로 4주 간격으로 총 3회 실시하였다(Table 2).

Table 1. Wayne's Index

Symptoms	Score	Signs	Present	Absent
Dyspnea on effort	+1	Palpable thyroid	+3	-3
Palpitations	+2	Bruit on thyroid	+2	-2
Preference for heat	-5	Exophthalmos	+2	-
Preference for cold	+5	Lid retractions	+2	-
Excessive sweating	+3	Lid lag	+1	-
Nervousness	+2	Hyperkinesis	+4	-2
Appetite : increased	+3	Hands hot	+2	-2
Appetite : decreased	-3	Hands moist	+1	-1
Weight increased	-3	Casual pulse rate : >80/min	-	-3
Weight decreased	+3	>90/min	+3	-
Tiredness	+2	Atrial fibrillation	+4	-

Table 2. Euro-QOL-5 Dimension (EQ-5D)

이동성	나는 걷는데 전혀 지장이 없다(1점). 나는 걷는데 약간 지장이 있다(2점). 나는 걷는데 중간 정도의 지장이 있다(3점). 나는 걷는데 심한 지장이 있다(4점). 나는 걸을 수 없다(5점).
자기관리	나는 혼자 씻거나 옷을 입는데 전혀 지장이 없다(1점). 나는 혼자 씻거나 옷을 입는데 약간 지장이 있다(2점). 나는 혼자 씻거나 옷을 입는데 중간 정도의 지장이 있다(3점). 나는 혼자 씻거나 옷을 입는데 심한 지장이 있다(4점). 나는 혼자 씻거나 옷을 입을 수 없다(5점).
일상활동	나는 일상 활동을 하는데 전혀 지장이 없다(1점). 나는 일상 활동을 하는데 약간 지장이 있다(2점). 나는 일상 활동을 하는데 중간 정도의 지장이 있다(3점). 나는 일상 활동을 하는데 심한 지장이 있다(4점). 나는 일상 활동을 할 수 없다(5점).
통증/불편감	나는 전혀 통증이나 불편감이 없다(1점). 나는 약간 통증이나 불편감이 있다(2점). 나는 중간 정도의 통증이나 불편감이 있다(3점). 나는 심한 통증이나 불편감이 있다(4점). 나는 극심한 통증이나 불편감이 있다(5점).
불안/우울	나는 전혀 불안하거나 우울하지 않다(1점). 나는 약간 불안하거나 우울하다(2점). 나는 중간 정도로 불안하거나 우울하다(3점). 나는 심하게 불안하거나 우울하다(4점). 나는 극도로 불안하거나 우울하다(5점).

(5) 한글판 스트레스 자각척도(Perceived Stress Scale, PSS)

PSS는 지난 1개월 동안 피험자가 지각한 스트레스 경험에 대해 5점 Likert척도로 평가하는 설문지로 본 연구에서는 1988년 개정된 10개 문항의 PSS를 번역하여 사용하였다. 10개 중 문항 1, 2, 3, 6, 9, 10은 긍정 문항으로(0=전혀 없었다, 1=거의 없었다, 2=때때로 있었다, 3=자주 있었다, 4=매

우 자주 있었다)로 채점이 되고, 문항 4, 5, 7, 8은 부정 문항으로 역 채점된다. 총점의 범위는 0~40점이며 총점이 높을수록 지각된 스트레스의 정도가 심한 것을 의미하며 진단적인 목적으로 개발된 도구가 아니기 때문에 절단점은 별도로 제시하고 있지 않다¹³. 치료 시작일 기준으로 4주 간격으로 총 3회 실시하였다.

Table 3. Perceived Stress Scale (PSS)

번호	문항	숫자
1	예상치 못한 일이 생겨서 기분 나빠진 적이 얼마나 있었나요?	
2	중요한 일들을 통제할 수 없다고 느낀 적은 얼마나 있었나요?	
3	초조하거나 스트레스가 쌓인다고 느낀 적은 얼마나 있었나요?	
4	짜증나고 성가신 일들을 성공적으로 처리한 적이 얼마나 있었나요?	
5	생활 속에서 일어난 중요한 변화들을 효과적으로 대처한 적이 얼마나 있었나요?	
6	개인적인 문제를 처리하는 능력에 대해 자신감을 느낀 적은 얼마나 있었나요?	
7	자신의 뜻대로 일이 진행된다고 느낀 적은 얼마나 있었나요?	
8	매사를 잘 컨트롤하고 있다고 느낀 적이 얼마나 있었나요?	
9	당신이 통제할 수 없는 범위에서 발생한 일 때문에 화가 난 적이 얼마나 있었나요?	

Ⅲ. 증례

<증례 1>

1. 환자명 : 권○○
2. 성별/나이 : F/만33세
3. 키/체중 : 157.5 cm/55.0 kg
4. 초진 : 2017년 09월 21일
5. 주소증
 - 1) 피로
 - 2) 체중감소
6. 발병일 : 2017년 3월경
7. 과거력 : 별무
8. 가족력 : 별무
9. 사회력 : 별무
10. 현병력 : 2017년 4월경 직장 건강검진에서 갑상선 기능 항진증 진단 받았으나 별무 처치함.

11. 四診(望聞問切)

- 1) 소화 : 별무
- 2) 대변 : 1일 1회 정상변 배변
- 3) 소변 : 별무
- 4) 수면 : 賤眠 양상임.
- 5) 맥진 : 脈數
- 6) 설진 : 舌紅苔無

12. 치료 : 안전백호탕(Table 2)을 8주간 하루 3회 식후 30분 후에 복용하였다.

<증례 2>

1. 환자명 : 차○○
2. 성별/나이 : M/만26세
3. 키/체중 : 174 cm/66.5 kg
4. 초진 : 2017년 09월 16일
5. 주소증

- 1) 피로
- 2) 빈맥
- 3) 체중감소
- 4) 갑상선종대
- 5) 탈모
6. 발병일 : 2016년 08월경
7. 과거력 : 별무
8. 가족력 : 별무
9. 사회력 : 음주 1회/주, 소주 2-3병
10. 현병력 : 2016년 08월경 을지병원에서 갑상선 기능 항진증 진단받고 항갑상선제 복용하였으나 두드러기가 발생하여 7일간 복용 후 중단하였다.
11. 四診(望聞問切)
 - 1) 소 화 : 불량
 - 2) 대 변 : 1회/일, 양호
 - 3) 소 변 : 6-7회, 양호
 - 4) 수 면 : 6-7시간, 양호
 - 5) 맥 진 : 洪數
 - 6) 설 진 : 舌中央乾裂, 舌尖邊紅
12. 치료

치료 시작일부터 2주 동안은 안전백호탕(Table 2)을 하루 3회, 식후 30분 후에 복용하였고 2주차부터 4주 동안 식욕증가, 상열감 및 번조 증상이 지속되어, 안전백호탕에 석고를 8 g으로 증량하여 투여하였다. 6주차부터 2주 동안은 안전백호탕에 석고를 20 g으로 증량하여 투여하였다.

Table 4. Composition of Ahnjeonbaekho-tang

Herbal medicine	Crude drug	Weight (g)
葛根	<i>Puerariae Radix</i>	20 g
黃芩	<i>Scutellariae Radix</i>	8 g
石膏	<i>Gypsum Fibrosum</i>	4 g
桔梗	<i>Platycadi Radix</i>	4 g
藁本	<i>Angelicae tenuissimae Radix</i>	4 g
升麻	<i>Cimicifugae Rhizoma</i>	4 g
白芷	<i>Angelicae Dahuricae Radix</i>	4 g
甘草	<i>Glycyrrhizae Radix</i>	4 g

IV. 결 과

1. 갑상선 기능 검사 및 갑상선 자가 항체 수치의 개선

Case 1의 경우 연구종료 후 T3, free T4는 정상 범위로 나타났다(Table 3). Case 2의 경우 T3, free T4는 연구종료 후에도 정상범위 보다 높은 수치를 나타냈으나 치료 시작 시 대비 유의한 수치 감소를 확인할 수 있었다(Table 4). 갑상선 자가 항체 수치의 경우 Case 1, 2 모두 연구종료 후에도 정상범위보다 높은 수치를 나타냈으나 역시 감소하였음을 알 수 있다. 다만 TSH의 경우 Case 1, 2 모두 정상범위보다 현저히 낮은 수치로 여전히 억제된 상태를 확인할 수 있었다(Table 3, 4).

Table 5. Thyroid Function Test Changes of Case 1

	Reference value	Visit 1 (before treatment)	Visit 3 (4th week after treatment)	Visit 5 (8th week after treatment)
T3	65 ~ 150 ng/dL	199	207	136
free T4	0.89 ~ 1.76 ng/dL	1.95	1.79	1.31
TSH	0.35 ~ 5.5 uIU/mL	<0.01	<0.01	<0.01
TSAb	0 ~ 140%	Positive (404.3)	Positive (551.2)	Positive (373.6)
TSH-R-Ab	0 ~ 1.75 IU/L	6.43	4.69	3.01

* T3 : triiodothyronine, † free T4 : free thyroxine, ‡ TSH : Thyroid stimulating hormone

§ TSAb : Thyroid stimulating antibody

|| TSH-R-Ab : Thyroid stimulating hormone receptor antibody

Table 6. Thyroid Function Test Changes of Case 2

	Reference value	Visit 1 (before treatment)	Visit 3 (4th week after treatment)	Visit 5 (8th week after treatment)
T3	65~150 ng/dL	580	577.6	320
free T4	0.89~1.76 ng/dL	>7.77	>7.77	4.87
TSH	0.35~5.5 uIU/mL	<0.01	<0.01	<0.01
TSAb	0~140%	Positive (568)	Positive (409)	Positive (378)
TSH-R-Ab	0~1.75 IU/L	>40	>40	36.9

* T3 : triiodothyronine, † free T4 : free thyroxine, ‡ TSH : Thyroid stimulating hormone

§ TSAb : Thyroid stimulating antibody

|| TSH-R-Ab : Thyroid stimulating hormone receptor antibody

2. Wayne's Index, EQ-5D, PSS의 변화

Case 1, 2 모두 연구 종료 후 정상 갑상선 기능을 의미하는 수치로 감소하였다(Fig. 1). 그러나 EQ-5D, PSS의 경우 Case 1, 2 모두 치료 시작일 대비 연구종료 후 수치의 증가가 나타났다(Fig. 2, 3).

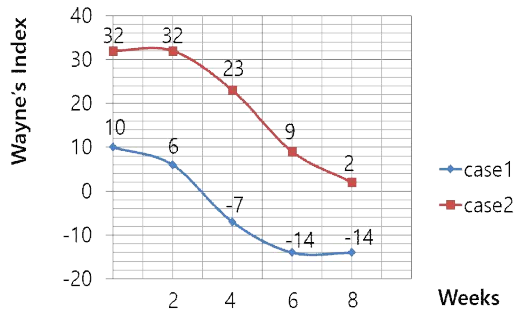


Fig. 1. Change of Wayne's index.

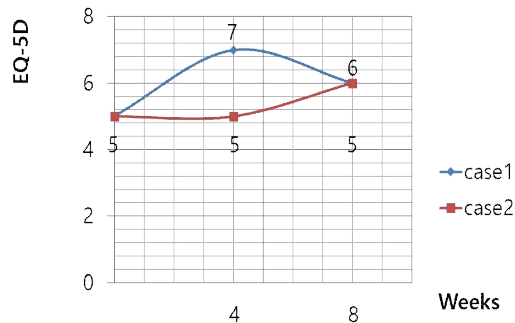


Fig. 2. Change of EQ-5D.

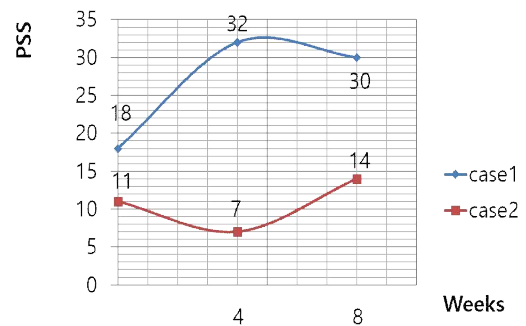


Fig. 3. Change of PSS.

3. BMI 및 Pulse의 변화

BMI의 경우 Case 1, 2 모두 연구종료 후 수치가 증가하였고(Fig. 4), Pulse의 경우 Case 1, 2 모두 연구 종료 후 수치가 감소하였다(Fig. 5).

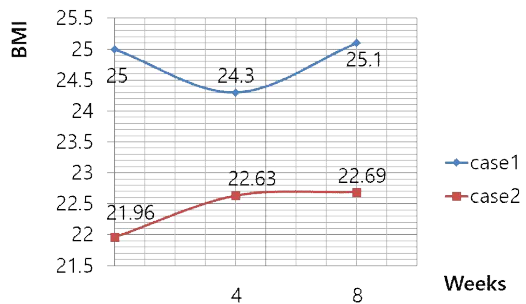


Fig. 4. Change of BMI.

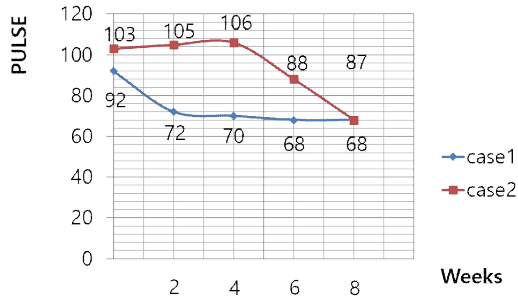


Fig. 5. Change of pulse.

Table 7. Hematology & Chemistry of Case 1

	Reference value	Visit 1 (before treatment)	Visit 3 (4th week after treatment)	Visit 5 (8th week after treatment)
WBC (10 ³ /ul)	3.17 ~ 8.4	6.43	6.42	7.94
RBC (10 ⁶ /ul)	3.72 ~ 5.06	4.91	4.84	4.75
HGB (g/dl)	11 ~ 14.7	13.2	13.5	13.7
Hematocrit (%)	35.2 ~ 46.7	40.1	40.6	40.1
Platelet (10 ³ /ul)	167 ~ 390	323	326	357
AST (GOT)	0 ~ 35	14	15	15
ALT (GPT)(IU/L)	0 ~ 35	13	12	12
BILIRUBIN-TOTAL (mg/dl)	0.3 ~ 1.2	0.29	0.35	0.32
Albumin (g/dl)	3.5 ~ 5.2	4.1	4.4	4.1
BUN (mg/dl)	7.9 ~ 20	10.5	11.4	12.8
Creatinine (mg/dl)	0.66 ~ 1.09	0.53	0.6	0.68
HbA1c (%)	4 ~ 6	6	6	6

Table 8. Hematology & Chemistry of Case 2

	Reference value	Visit 1 (before treatment)	Visit 3 (4th week after treatment)	Visit 5 (8th week after treatment)
WBC (10 ³ /ul)	3.17 ~ 8.4	5	4.1	4.9
RBC (10 ⁶ /ul)	3.72 ~ 5.06	5.06	4.99	4.88
HGB (g/dl)	11 ~ 14.7			
Hematocrit (%)	35.2 ~ 46.7		41.2	40.1
Platelet (10 ³ /ul)	167 ~ 390			
AST (GOT)	0 ~ 35	38	54	41
ALT (GPT)(IU/L)	0 ~ 35	60	87	65
BILIRUBIN-TOTAL (mg/dl)	0.3 ~ 1.2	0.92	0.75	0.6
Albumin (g/dl)	3.5 ~ 5.2	4.2	4.5	4.1
BUN (mg/dl)	7.9 ~ 20	13.9	12.5	10.6
Creatinine (mg/dl)	0.66 ~ 1.09	0.58	0.65	0.61
HbA1c (%)	4 ~ 6	5.2		5.4

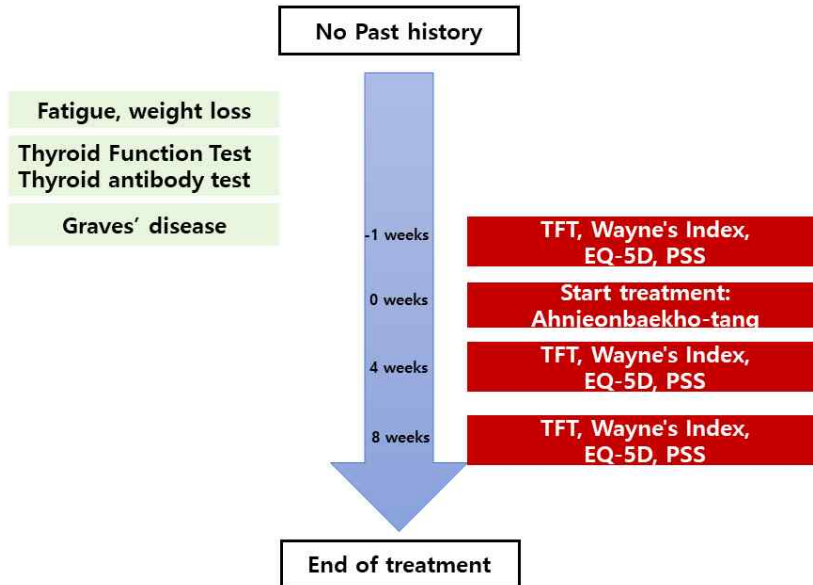


Fig. 6. Timeline of case 1.

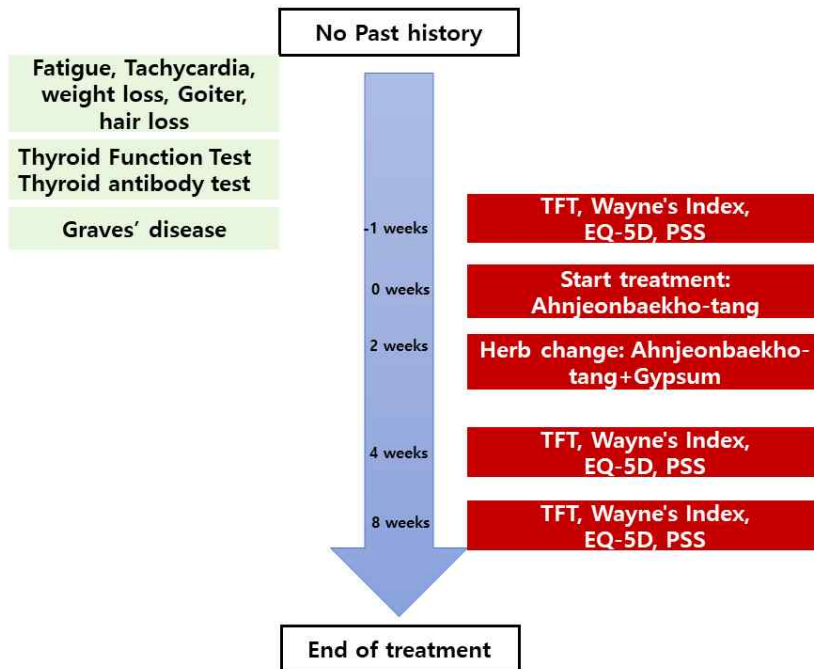


Fig. 7. Timeline of case 2.

4. 임상 증상의 개선

Case 1의 경우 치료 시작 당시 빈맥, 심계항진, 열불내성, 식욕항진, 피로감, 초조감, 수장부 열감 및 한출 등 전형적인 갑상선 기능 항진증의 증상을 갖추고 있었으나 연구종료 후 피로감 외에 다른 증상들은 모두 소실되었다. Case 2의 경우 피로감, 빈맥, 체중감소, 탈모, 식욕항진, 손바닥 열감 및 汗出, 手部震顫, 하지부 汗出, 심계항진, 열불내성 등 역시 전형적인 갑상선 기능 항진증의 증상을 동반하고 갑상선 종대가 관찰되었으나 연구종료 후 66.5 kg에서 68.7 kg으로 2.2 kg의 체중 증가가 나타나고 식욕항진 및 손바닥 汗出이 감소되었으며 심계항진이 소실되는 등의 증상 변화가 나타났다.

5. 한의 치료 후 안전성

8주간의 한의치료에 대한 임상적 안전성 평가를 위해 일반 혈액학 검사 및 생화학 검사를 시행하였다. 그 결과 간기능 관련 생화학 검사에서 모두 AST, ALT, GGT 항목에서 한의 치료 전후에 유의한 변화가 관찰되지 않았으며, 신기능 관련 검사에서도 단일군, 복합군 모두 BUN 및 Creatinine 항목에서 유의한 변화가 관찰되지 않았으며, 복용기간 내내 모든 피험자에서 정상범위를 유지하였다. 일반 혈액 검사에서도 단일군, 복합군 모두 WBC, RBC, Platelet, Hemoglobin, Hematocrit 항목에서 한의치료 전후 유의한 변화가 관찰되지 않았으며, 정상범위를 유지하였다.

V. 고 찰

Graves' disease는 TSH 수용체에 대한 자가 항체가 갑상선을 자극하여 미만성 갑상선종 및 갑상선 기능 항진증을 초래하는 자가 면역 질환으로 근본적 치료를 위해서는 TSH 수용체에 대한 자극형 자가 항체의 생산을 억제해야 하지만 현재 임상에서 사용할 수 있는 치료법은 없다². 따라서 갑

상선 호르몬의 생산량을 조절하여 정상 갑상선기능을 유지시키는 것이 유일한 방법이다. 이러한 목적으로 첫째, 갑상선 호르몬의 생산, 분비 및 대사에 영향을 미치는 약제를 투여하여 조절하거나 둘째, 방사성요오드 사용 또는 수술로서 갑상선 조직을 파괴 또는 제거시키는 방법이 사용되고 있다. 그러나 항갑상선제 복용 시 피부 발진, 두드러기 등의 경증 부작용에서부터 무과립구증, 관절통, 중독성 간염 등 중증 부작용까지 다양한 부작용이 나타날 수 있으며 방사성 요오드 요법 또는 갑상선 절제술의 경우 갑상선기능저하증의 합병 빈도가 높다. 그리고 1-2년간의 장기적인 치료에도 불구하고 관해율은 35-76%이며 아무리 오랫동안 치료해도 관해에 이르지 못하는 경우가 많다¹⁴.

서양의학적인 치료에 대한 부작용 또는 저항성을 보이는 Graves' disease 환자들의 경우 이를 대체하여 비침습적인 한의학적 치료를 통해 갑상선기능의 개선을 가져온다면 이러한 문제점을 해소할 수 있다. 따라서 갑상선 기능 항진증 중 가장 대표적인 자가면역질환은 Graves' disease 환자들을 대상으로 전향적 관찰연구를 시행하였다. 기존 연구는 갑상선 호르몬 검사를 위주로 증상 호전도를 vas score를 통한 주관적 지표에 따라 측정하였다면, 본 연구는 갑상선 호르몬 검사 및 보다 객관적인 증상 호전도 측정을 위해 Wayne's index, EQ-5D, PSS 등의 평가 지표를 사용하여 기존의 연구보다 객관적으로 증상 호전도를 관찰하고자 하였다.

본 연구에 참여한 환자 역시 Case 1의 경우 항갑상선제를 복용하지 않은 환자로 전형적인 갑상선 기능 항진증의 소견을 보였으며, Case 2는 항갑상선제 투여 시 두드러기가 발생하여 투여를 중단한 사례였다. 두 증례 모두 T3, free T4, TSAb 및 TSH-R-Ab의 감소가 뚜렷하게 나타나 갑상선기능 개선을 확인할 수 있었다. 그리고 85%의 진단 정확도를 보이는 Wayne's index 수치의 감소와 더불어 8주간의 BMI, Pulse의 변화를 통해 안전백화당의 임상증상 개선 효과 역시 확인할 수 있었다.

또한 8주간의 안전백호탕 투여에 대한 치료 안전성 평가를 위해 실시한 임상병리검사서 CBC 및 BC의 모든 지표에서 임상적으로 유의한 변화가 나타나지 않았다. 다만, Case 2에서는 경도의 간수치 상승된 소견이 관찰되었으나 배제조건에 해당되는 수준은 아니었으며, 일반적으로 갑상선 기능 항진증에서 관찰되는 소견으로 보인다¹⁵. 간손상, 일과성 백혈구 감소증, 무과립구증 등의 부작용의 위험성을 안고 있는 항갑상선제와 비교하여 장기복용에 따른 부작용 역시 존재하지 않는 것으로 보인다.

그러나 Case 1, 2 모두 TSH가 <0.01 uIU/mL로 유지되어 8주간의 치료기간 동안 TSH가 억제된 상태로 남아있다는 점에서 안전백호탕의 TSH 개선효과를 확인하기 위해 장기간의 임상시험이 필요할 것으로 사료된다.

본 임상연구를 통해 항갑상선제에 대한 저항성 또는 부작용이 있는 환자를 대상으로 안전백호탕의 T3, free T4 등의 수치 변화와 Wayne's index의 지표 감소를 통해 갑상선 기능 개선 및 임상증상 개선 효과를 확인할 수 있었지만 향후 대조군을 통해 항갑상선제 대비 안전백호탕의 갑상선 수치 개선 및 임상증상 개선 효과에 대한 검증이 필요할 것으로 보인다.

Case 1, 2 모두 연구 종료 후 정상 갑상선 기능을 의미하는 수치로 감소하였다(Fig. 1). 그러나 EQ-5D, PSS의 경우 Case 1, 2 모두 치료 시작일 대비 연구종료 후 수치의 증가가 나타났다(Fig. 2, 3). 이는 Case 1의 경우 4주차에 증가하는 양상을 보이다가 8주차에 이르러 감소하는 경향을 보였는데, 증상 완화가 안전백호탕에 석고를 가미한 이후 나타나는 경향을 보여, 이를 따라가는 경향을 보였고, Case 2의 경우 치료 시작 이후 감소하는 경향을 보이다가, 4주차 이후에 직장에 복직을 하면서 스트레스나 일에 대한 피로로 인하여 증가하는 것으로 생각된다.

또한 본 연구에서는 8주라는 짧은 투여기간으로

인해 안전백호탕의 관해율과 재발율을 평가하는데 한계가 있었다. 서양 의학적으로 혈청 T3, T4, TSH 수치의 정상화된 후 TSH수용체항체가 음성이 되면 항갑상선제를 중단하며 중단 후 혈청 T3, T4, TSH가 정상으로 유지되는 것을 관해라고 정의¹⁴하므로 추후 장기간의 임상시험을 통해 항갑상선제 대비 안전백호탕의 관해율 및 재발율에 대한 비교연구가 필요할 것으로 여겨진다. 특히 Case 2의 경우 젊은 연령 및 남자에 해당하고, 진단 당시 중증 갑상선 기능 항진증으로 TSH수용체 항체 역가가 높은 환자이므로 항갑상선제 치료 시 관해율이 10% 미만에 해당하는 임상소견을 포함한 중증¹⁴로 장기간의 안전백호탕 투여 및 추적검사를 통해 추후 지속적인 연구가 필요할 것으로 사료된다. 또한 보다 주관적이고 모호한 증상 호전 지표 사용을 지양하고, 객관적인 증상 호전 지표를 개발하거나, 이미 사용되고 있는 여러 증상 호전 지표 자료를 임상 진료에 활용하여, 임상 진료 기록이 의학적 근거 자료가 될 수 있도록 하는 임상 진료의의 자세 또한 필요할 것으로 사료된다.

VI. 결 론

1. 갑상선 기능 항진증 환자 2명에게 8주간 한의치료를 시행하였으며, 주된 약물 치료로 안전백호탕을 투여하였으며, 증상 완화를 위해 석고가 증량된 안전백호탕을 투여하였다.
2. 환자들은 전형적인 갑상선 기능 항진증의 증상을 갖추고 있었으나 연구종료 후 피로감 외에 다른 증상들은 소실되었다.
3. 2명의 환자 모두 전형적인 갑상선 기능 항진증의 증상을 동반하였으나 치료 종료 후 체중 증가 및 식욕항진, 수장부한출 감소, 심계항진 소실 등의 증상변화가 나타났으며, 전형적인 갑상선 기능 항진증 증상이 감소되면서, Wayne's index 점수 또한 호전되는 경향을 보였다.
4. Case 1의 경우, 8주 치료 후 T3, free T는 정상

범위로 나타났고, Case 2의 경우 한의 치료 8주 후에 치료 시작 시 비해 호르몬 수치 감소를 확인할 수 있었다. 갑상선 자가 항체 수치의 경우 Case 1, 2 모두 치료 후에도 정상범위보다 높은 수치를 나타냈으나 한의 치료 전에 비해 감소하였음을 알 수 있다. 이는 한의 치료가 갑상선 기능 항진증 시의 호르몬 수치를 안정화 시키고, 이로 인해 갑상선 기능 항진 증상을 완화시킨다는 것으로 생각된다.

5. 8주간의 한의 치료 후 간기능, 신기능을 포함한 혈액학적 지표에 변화를 나타내지 않아 갑상선 기능 항진증의 한의치료를는 안전하다고 생각된다.

감사의 글

본 논문은 한약진흥재단 한의표준임상진료지침 개발사업단(HI16C0275) '한의약치료기술 공공자원화 사업 정보화단계 연구'의 지원을 받아 수행된 연구 결과입니다.

참고문헌

1. Burch HB, Cooper DS. Management of Graves Disease: A Review. *JAMA* 2015;314(23):2544-54.
2. Yi KH, Moon JH, Kim IJ, Bom HS, Lee JT, Chung WY et al. The Diagnosis and Management of Hyperthyroidism Consensus - Report of the Korean Thyroid Association. *J Korean Thyroid Assoc* 2013;6(1):1-11.
3. The Korean Association of Internal Medicine. Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th. Seoul: MIP; 2012, p. 2691.
4. Heidari R, Niknahad H, Jamshidzadeh A, Eghbal MA, Abdoli N. An Overview on the Proposed Mechanisms of Antithyroid Drugs-Induced Liver Injury. *Adv Pharm Bull* 2015;5(1):1-11.

5. Kim KW, Park YJ, Lee YJ, Lee EJ, Lee EK, Park MH, et al. Analysis of the markers related with relapse after withdrawal of antithyroid drug in patients with Graves' disease. *Korean J Med* 2007;72(5):522-8.
6. Department of internal medicine (Nephro-Endocrine system), College of Korean Medicine. Nephro-Endocrinology. Seoul: Koonja; 2015, p. 97-8.
7. Ahn SY. Thyroid Gland Clinic. Seoul: Seongsosa; 2004, p. 236-7.
8. Kang SI, Lee BC, Ahn YM, Doo HK, Ahn SY. The Inhibitory Effects of Ahnjeonbaekho-tang on FRTL-5 Cell Proliferation and Thyroxine Synthesis. *Korean J Orient Int Med* 2006;27(3):655-66.
9. Byun SH, Kwon YG, Kim SI, Lee BC, Ahn YM, Doo HK, et al. The Effect of Ahnjeonbaekho-tang on Resistant Graves' Disease : The Prospective Clinical Study. *Korean J Orient Int Med* 2003; fal:59-65.
10. Kim YS, Lee SH, Kang KH, Kang CH, Lee BC, Ahn YM, et al. The Effect of Ahnjeonbaekho-tang and Ahnjeonbaekho-hwan on Graves' disease: The substitutional effect of Antithyroid drugs. *Korean J Orient Int Med* 2006;fal:145-51.
11. Kalra S, Khandelwal SK, Goyal A. Clinical scoring scales in thyroidology: A compendium. *Indian J Endocrinol Metab* 2011;15(2):89-94.
12. Lee JJ, Lee HJ, Park EJ. Effect of Staged Education Program for Hypertension, Diabetes Patients in a Community(Assessment of Quality of Life Using EQ-5D). *J Agric Med Community Health* 2014;39(1):37-45.
13. Lee JH, Shin CM, Ko YH, Lim JH, Joe SH, Kim SH, et al. The Reliability and Validity Studies of the Korean Version of the Perceived Stress Scale. *Korean J Psychosomatic Med* 2012;

- 20(2):127-34.
14. Cho BY. Clinical Thyroidology. Seoul: Korea Medical Book Publishing Company; 2014, p. 256-76.
15. Seoul National University College of Medicine. Endocrinology. Seoul: SNUPRESS; 2006, p. 147.