

그레이브스병 환자에 대한 안전백호탕의 임상적 유효성 안전성 연구

이병철¹, 한양희², 신선미³, 안세영¹, 조충식⁴

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

The Clinical Study of *Ahnjeonbaekho-tang* on Patients with Graves' Disease

Byung-cheol Lee¹, Yang-hee Han², Seon-mi Shin³, Se-young Ahn¹, Chung-sik Cho⁴

¹Dept. of Internal Medicine, College of Korean Medicine, Kyung Hee University

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

³Dept. of Internal Medicine, College of Korean Medicine, Se-Myung University

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

ABSTRACT

Objective: Graves' disease, the most common cause of primary hyperthyroidism, is a thyroid specific autoimmune disorder. When resistance to medication is shown in spite of long term therapy with anti-thyroid drugs, radioactive iodine therapy would be chosen in Western medicine. However, this therapy has often been reported to cause patients have hypothyroidism, thus requiring them to take levothyroxine for the rest of their lives. In this study, we evaluate the clinical efficacy and safety of *Ahnjeonbaekho-tang* (AJBHT) on patients with Graves' disease.

Methods: We prescribed AJBHT for 3 months to two groups: patients who had been taking antithyroid drugs were administered AJBHT after discontinuing the antithyroid drugs (Com-Tx→Single-Tx), and patients who had not been taking antithyroid drugs were started with AJBHT (Single-Tx) immediately. We evaluated the thyroidal function test (TFT) and visual analogue scale (VAS) for clinical symptoms for 3 months.

Results: Serum T3 and fT4 were significantly decreased in both groups and remission rate of thyroidal hormones were significantly improved in the Single-Tx group. The clinical symptoms of palpitation, fatigue, and heat intolerance were significantly improved in both groups. In the safety analysis, all patients were in normal range of liver, renal function blood test and common blood count.

Conclusion: From these results, we suggested that AJBHT was effective on TFT and clinical symptoms of Graves' disease. The study supports that AJBHT may be a useful agent for patients with Graves' disease who are resistant to antithyroid medication or radioactive iodine therapy, and for patients at first diagnosis.

Key words: Graves' disease, thyroid function test, visual analogue scale, antithyroid drug, *Ahnjeonbaekho-tang*

· 투고일: 2018.02.24, 심사일: 2018.04.06, 게재확정일: 2018.04.03

· 교신저자: 조충식 대전광역시 서구 대덕대로 176번길 75

대전대학교 둔산한방병원 신장내분비센터

TEL: 042-470-9135

E-mail: choo1o2@dju.kr

안세영 서울특별시 동대문구 경희대로 23

경희대학교 한방병원 신장내분비내과

TEL: 02-958-9151

E-mail: thyroidsafe@naver.com

1. 서론

그레이브스병은 갑상선자극호르몬 수용체(TSH, Thyroidal stimulating hormone)에 대한 자가항체가 갑상선에 작용하여 T3, T4의 갑상선호르몬의 생성과 분비가 과다하여 갑상선기능항진증, 미만성

갑상선종, 안구돌출증 등의 임상증상이 나타나는 장기특이성 자가면역질환이다^{1,2}. 그레이브스병은 당뇨병 다음으로 가장 흔한 내분비 질환 중의 하나로서 국내의 경우 유병률이 1~2%로 높고, 대부분이 20~60세 사이에 발병하며 남자보다 여자가 3~8배 높은 빈도로 발생하는 것으로 알려져 있다³.

그레이브스병의 서양의학적 치료법은 메티마졸(MMI, Methimazole), PTU(Antiroid, 6-prophyl-2-thiouracil) 등의 항갑상선제제를 위주로 한 약물요법^{4,5}, 방사성 요오드(radioactive iodine, I¹³¹)의 투여⁶, 갑상선 아절제술의 세 가지가 사용된다. 그러나, 약물요법의 경우 평균 30~60%의 높은 재발율과 항갑상선제제 약물저항성 및 부작용이 보고되고 있으며⁵, 방사성요오드요법과 갑상선 절제술의 경우 시술받은 환자의 각각 90% 이상^{6,7}과 25~75%에서 갑상선기능저하증이 발생하는 것으로 보고되고 있다⁸. 이러한 서양의학적 치료법의 한계로 인해 많은 환자들이 한의학적 치료법을 찾게 된다.

安全白虎湯은 갑상선기능항진증의 특징적 임상증상인 심계(palpitation), 열불내성(heat intolerance) 등을 '不惡寒, 反惡熱'인 陽明病의 범주로 보고, 陽明經證의 肌肉之熱을 적절히 소동·발산시킬 수 있는 淸法을 적용시키고자 고안된 처방이다⁹. 지금까지 발표된 安全白虎湯에 대한 연구로는 2003년도 邊 등이 항갑상선제에 저항성을 보이는 그레이브스병 환자 5명을 대상으로 전향적 임상연구를 통해 임상증상의 개선은 물론 갑상선 호르몬에도 유의한 개선효과가 있다라는 보고¹⁰와 FRTL-5 갑상선세포를 이용한 in vitro 실험연구를 통하여 安全白虎湯의 그레이브스병 치료 작용기전을 제시한 논문¹¹ 등이 있다.

본 연구의 목적은 보다 효과적이고 안전한 그레이브스병 한방치료의 근거를 제시하고자 2010년 한의계의 KCD 진단기준 적용 이후 그레이브스병 진단 하에 경희의료원 한방병원에 내원한 환자들의 임상적 특성과 안전백호탕의 그레이브스병 치료의 유효성과 안전성을 후향적으로 분석하였다.

II. 대상 및 방법

1. 연구대상

2010년 1월 1일부터 2017년 12월 31일까지 갑상선기능항진증(그레이브스병)으로 진료를 위해 경희의료원 한방병원 외래에 내원한 환자를 대상으로 안전백호탕 투여의 임상적 유효성과 안전성을 평가해보았다. 먼저 경희의료원 한방병원 의무기록과의 협조를 얻어 동일기간동안 그레이브스병 진단명으로 내원한 환자의 명단을 입수하여 총 508명의 환자를 선택하고 이를 토대로 아래 기준에 부합하는 환자의 전자 의무기록(Electronic medical records, EMR)을 후향적으로 분석하였다. 그레이브스병 환자에 대한 안전백호탕의 임상적 유효성 안전성 연구는 임상시험 윤리위원회의 심의를 받은 뒤 시행하였다(승인번호 : KOMCIRB-180118-HR-002).

1) 연구대상자 선정기준

(1) 그레이브스병으로 진단받고 항갑상선제제 복용하지 않은 상태에서 외래방문이후 안전백호탕만 투여 받은 환자

(2) 그레이브스병으로 진단받고 항갑상선제제로 치료 중이었으나 외래방문이후 항갑상선제제 복용 중단후 안전백호탕만 투여 받은 환자

(3) 항갑상선제제를 복용하지 않은 경우 갑상선 기능검사상 갑상선 기능항진증의 소견이 있거나, 항갑상선제제 복용할 경우 갑상선 기능검사상 정상소견이더라도 피로, 심계정증, 갑상선종, 안구돌출 등의 임상증상이 남아있는 환자

(4) 위 항목에 해당하는 환자중에서 경희의료원 한방병원 신장내분비내과 외래에 3개월 이상 외래 추적을 받고 본원에서 내원 당일을 포함해 갑상선 기능검사를 최소 4회 이상 받은 환자

(5) 초기 내원시 동의한 대로 내원일 이후 항갑상선제제를 끊고 안전백호탕을 하루 3번 3개월 이상 꾸준히 복용한 환자

2) 연구대상자 제외기준

(1) 외래 내원 중 갑상선 부분 절제술 혹은 방

사선 요오드요법의 치료를 받은 환자

- (2) 안전백호탕 투여 시작 4주전 이내에 다량의 베타차단제나 스테로이드, 요오드 등을 섭취한 환자
- (3) 안전백호탕 이외의 한약이 투여된 환자
- (4) 한약복용을 중단하고 다시 항갑상선제제를 복용한 환자
- (5) 외래 내원기간이 3개월 이하 이거나 불규칙적으로 내원한 환자(단 ±10일 방문은 1달 간격 방문으로 인정함)
- (6) 최초방문일을 포함하여 경희의료원에서 갑상선 기능검사를 최소 4회 이상 시행하지 못한 환자
- (7) 규칙적이고 지속적인 한약복용이 이루어지지 못한 환자

2. 연구 방법 및 치료군 분류

1) 치료군 분류

치료군 분류는 (1) 그레이브스병으로 진단받고 항갑상선제제 복용하지 않은 상태에서 내원한 환자의 경우 안전백호탕을 하루 3번 복용한 그룹(단일군, Single-Tx)과 기존 항갑상선제제 복용중에 내원한 환자의 경우 첫날부터 환자의 동의하에 항갑상선제제 복용을 중단하고 안전백호탕을 하루 3번씩 복용한 그룹(복합군, Com-Tx → Single-Tx)으로 나누어 분석하였다.

2) 투여한약

그레이브스병 환자에게 투여한 한약은 경희의료원 한방병원 처방집 HH 349번(안전백호탕)으로 구성 약재 및 함량은 葛根 20 g, 黄芩 8 g, 石膏 桔梗 藁本 升麻 甘草 白芷 各 4 g이며, 하루 3번 3개월 이상 복용하게 하고 환자의 호소증상의 경감에 따라 회수를 조정하였다.

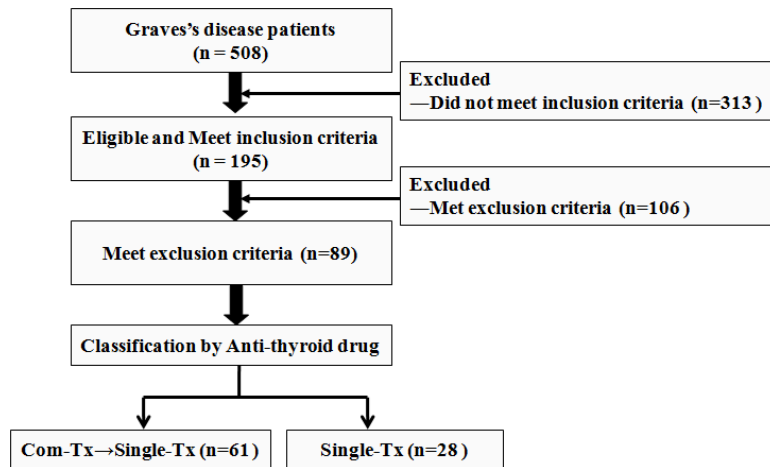


Fig. 1. The flow chart for selecting the eligible Graves' disease patients.

Combination-Tx → Single Tx : discontinue anti-thyroidal drug and switch to *Ahnjeonbaekho-tang* single treatment, Single Tx : started with *Ahnjeonbaekho-tang* single treatment

3. 갑상선 기능 검사 및 임상증상 평가

갑상선 기능검사는 경희의료원 임상병리과에 의뢰하여 실시하였으며, 검사는 안전백호탕 치료 시작전인 내원 당일을 포함하여, 0, 1, 2, 3개월 시점

총 4회 시행하였다. 임상증상 평가 역시 내원 당일을 포함하여, 0, 1, 2, 3개월 시점 총 4회 시행하였다.

1) 갑상선 호르몬 검사

갑상선 호르몬은 TSH(Thyroid stimulating hormone,

정상: 0.3-4 uIU/mL), T₃(Triiodothyronine, 정상: 80-200 ng/dL), FT₄(Free Thyroxine, 정상: 0.77-1.94 ng/dL)를 시행하였다.

2) 갑상선자가항체 검사

갑상선 자가항체 검사로는 TSH 결합 억제 면역글로불린(thyrotropin binding inhibitory immunoglobulin, TBII, 정상: 0-10%), 항갑상선과산화효소 항체(TPO-Ab, 정상: 0-8 U/ml), 항타이로글로불린항체(TG-Ab, 정상: 0-60 U/ml)를 시행하였다.

3) 임상증상 평가

환자의 병력 청취를 통해 가장 많이 호소한 手振顫, 面赤, 動悸, 疲勞感에 대해 Visual Analogue Scale(VAS)을 이용하여 연구 시작부터 종료시점까지 매 내원시 마다 반복 검사를 시행하여 관찰하였다. VAS의 측정은 10 cm의 잣대를 이용하여 자각증상이 전혀 없는 점(0)과 아주 심한 증상을 나타내는 점(10) 사이의 지점을 환자 스스로 자각증상 정도를 표시하도록 하고, 뒷면에 기록된 수치를 기록하였다. 또한 종료 시점에 시행된 평가에서는 이전 측정 지점을 인지시킨 후 재측정하는 방식으로 환자의 자각 증상이 비교적 정확하게 측정될 수 있도록 하였다.

4. 통계처리

의학통계용 프로그램인 GraphPad Prism ver. 5 (GraphPad software, Inc., San Diego, USA)으로 Kolmogorov-Smirnov(KS) test를 이용한 정규성 분석을 한 결과에 근거해서, 본 연구에서는 안전백호탕 단독투여군과 항갑상선제제 중단후 안전백호탕 투여군의 전후의 갑상선 기능수치 등 혈액분석 수치 및 임상증상 VAS 변동은 paired t-test 혹은 Wilcoxon signed-rank test로, 두 군간 비교는 unpaired student T-test 혹은 Mann Whitney U test 분석을 사용하여 비교 및 검증하였다. 또한 각 군간의 갑상선 기능검사상 정상소견을 보인 환자 숫자의 비교는 카이 검정을 통해 비교분석하였다. 안전백호탕의 항갑상선 호르몬 조절 효과와 성별, 나이, 유

병기간, 내원당시 항갑상선제제 복용여부, TG-Ab, TPO-Ab, TBII 등 임상적 특성과의 상관성 분석은 중선형회귀분석(Multiple linear regression)을 이용하여 검증하였다. 각각의 갑상선 기능검사 및 VAS 점수는 평균±표준편차(Mean±S.D)로 표시하였으며, 양방 검정유의도(Two-tailed p-value)는 신뢰도 95%에서 P-value가 <0.05 수준일 때를 기준으로 하였다.

III. 결 과

1. 환자 정보

2010년 1월 1일부터 2017년 12월 31일까지 그레이브스병으로 진료를 위해 경희의료원 한방병원 신장내분비 내과 외래에 내원한 환자 총 508명 중 안전백호탕을 3개월 이상 복용하였고 내원당시의 갑상선기능검사를 포함해 4회 이상의 갑상선 기능검사를 시행하였으며 3개월 후까지 매월 추적검사를 통해 갑상선 기능검사와 임상증상에 대한 VAS score가 기록된 환자는 총 89명이었다(Fig. 1). 이중 내원 당시 항갑상선제제를 복용하고 있었던 환자(Combination-Tx → Single Tx, 복합군)는 총 61명, 그레이브스병 진단후 항갑상선 제제 복용 없이 내원한 환자(Single Tx, 단일군)는 총 28명이었다(Table 1). 대상 환자의 평균나이는 복합군 41.03±11.39세, 단일군 39.46±13.75이며, 여성 비율은 복합군 72.13%, 단일군 67.9%로 남자에 비해 여자에서 약 2배 이상의 발병률을 보였다. 그레이브스병 유병기간은 복합군의 경우 32.93±35.37 개월, 단일군의 경우 6.65±9.01이었으며(P<0.001), 항갑상선제제 치료에는 메티마졸이 높은 빈도로 투약되고 있었다.

임상증상으로는 두 군 모두 심계가 가장 많았으며, 열불내성, 피로, 발한, 갑상선 종대, 체중감소, 식욕항진, 불안 순이었으며, 복합군에서 안구병증, 발한증가의 빈도가 높게 나타났으나, 통계적으로 유의성은 없었다(Table 2). 특히 항갑상선제제를 복용중이었던 환자의 경우 갑상선기능수치가 정상임에도 심계, 열불내성, 피로감, 발한증가, 체중감

소 등의 갑상선기능항진증 증상을 호소하는 특징을 보였다.

한방병원에 내원한 사유로는 내원 당시 항갑상선제제를 복용 중이었던 복합군의 경우 임상증상 미개선, 그레이브스병 재발로 인한 방사선요오드

요법 제안, 항갑상선제제 부작용 순이었고, 항갑상선제제 복용하지 않은 단일군에서도 건강검진 진단 후, 임상증상 미개선 또는 항갑상선제제 부작용 등으로 인한 항갑상선제제 복용 중단 후 한방치료 희망 등이 내원 사유였다(Table 1).

Table 1. Clinical Characteristics of Graves' Disease

	Combination-Tx → Single Tx	Single Tx	P value
n	61	28	
Age	41.03±11.39	39.46±13.75	N.S.
M : F	17 : 44	9 : 19	N.S.
Grave's disease duration (months)	32.93±35.37	6.65±9.01	<0.001
Antithyroid therapy			
MMI	42	0	N.S.
PTU	12	0	N.S.
Reason for visiting			
Un-treated clinical symptoms of anti-thyroidal drugs	39	14	N.S.
First diagnosed Graves' disease	0	7	N.S.
Side effects of anti-thyroidal drugs	12	4	N.S.
Hostile to radioactive iodine therapy	8	3	N.S.
Etc	2	0	N.S.

*MMI : 1-methyl-2 mercaptoimidazole (Methimazole), **PTU : 6-prophyl-2-thiouracil (Antiroid)
Combination-Tx → Single Tx : discontinue anti-thyroidal drug and switch to *Ahnjeonbaekho-tang* single treatment,
Single Tx : started with *Ahnjeonbaekho-tang* single treatment

Table 2. Clinical Symptoms of Graves' Disease

	Combination-Tx → Single Tx	Single Tx	P value
Palpitation	24	13	N.S.
Heat intolerance	17	7	N.S.
Fatigue	16	8	N.S.
Sweating	10	1	N.S.
Goiter	7	3	N.S.
Ophthalmopathy	6	1	N.S.
Weight loss	5	5	N.S.
High appetite	4	1	N.S.
Dizziness	4	1	N.S.
Anxiety	4	1	N.S.
Etc	2	0	N.S.

2. 안전백호탕 치료 유효성 분석

내원시 갑상선 호르몬 수치는 복합군에 비해 단일군에서 T3, free T4 모두 유의하게 높게 관찰되었고(P<0.05), TSH는 낮게 관찰되었다(Table 3). 단일군의 경우 3개월간의 안전백호탕 치료기간 동안 혈청 내 T3 및 free T4 level은 안전백호탕 투여 시작 1, 2, 3개월 모두에서 투여 전에 비해 유의하게 감소하였고(P<0.001), TSH 역시 상승하는 추세를 보였다(Table 3).

복합군의 경우 기존 복용하던 항갑상선제제의 중단에도 불구하고 혈청내 T3 및 free T4 level은 안전백호탕 투여전과 유사한 수준을 유지했으며, TSH는 상승하는 경향을 보였으나 통계적 유의성

은 없었다(Table 3).

군간 비교에서는 복합군과 단일군 모두 안전백호탕 투여 1개월 이후 혈청내 T3 및 free T4 level은 유사하게 관찰되었고, TSH는 복합군에서 지속적으로 높게 관찰되었으나 두군간 차이는 없었다.

갑상선 자가항체 검사에서는 치료 3개월째 단일군에서의 TG-Ab 수치가 감소하는 경향(P=0.097)을 제외하고는 TBII, TPO-Ab 수치는 두군 모두 치료전후 및 군간 비교에서 유의한 차이가 관찰되지 않았다.

Table 3. The Change of Thyroid Hormones by *Ahnjeonbaekho-tang* Treatment

Single Tx	Baseline	1 mon	2 mon	3 mon	P value
TSH (μU/mL)	0.24±0.31	0.37±0.57	0.58±0.77	0.57±0.74	N.S.
T3 (ng/dL)	384.64±71.85	226.15±38.85***	251.51±56.97***	269.17±66.79***	<0.001
free T4 (ng/dL)	3.96±0.62	2.19±0.61***	2.33±0.59***	2.36±0.59***	<0.001
TBII (%)	42.32±12.18	43.00±12.11	43.17±12.82	42.61±15.00	N.S.
TPO-Ab (U/ml)	2043.20±1280.56	2009.04±1289.35	2069.93±1253.62	2807.39±1433.77	N.S.
TG-Ab (U/ml)	321.34±373.66	291.82±252.10	322.15±256.67	216.99±178.63	N.S.
Combination-Tx → Single Tx	Baseline	1 mon	2 mon	3 mon	P value
TSH (μU/mL)	0.65±0.73	0.71±0.83	0.75±0.92	0.86±1.14	N.S.
T3 (ng/dL)	233.76±48.22	226.69±59.21	263.83±69.04	278.38±68.03	N.S.
free T4 (ng/dL)	2.10±0.53	1.90±0.59	2.32±0.70	2.32±0.57	N.S.
TBII (%)	44.42±13.67	44.52±14.05	45.01±14.28	49.14±14.74	N.S.
TPO-Ab (U/ml)	1943.40±1288.56	1912.15±1233.93	1958.72±1327.92	2528.35±1410.99	N.S.
TG-Ab (U/ml)	582.65±604.90	608.47±603.71	633.49±600.20	613.61±577.89	N.S.

Combination-Tx → Single Tx : discontinue anti-thyroidal drug and switch to *Ahnjeonbaekho-tang* single treatment, Single Tx : started with *Ahnjeonbaekho-tang* single treatment, *** : P<0.001 compared to 0 week.

3. 안전백호탕 투여로 인한 갑상선 호르몬 관해율 분석

경희의료원 갑상선 호르몬 정상수치를 기준으로 안전백호탕 치료전후의 갑상선 호르몬 정상화에 대한 평가를 시행하였다. 단일군의 경우 안전백호탕 투여전 T3 정상 소견을 보인 환자비율이 0%에서 치료 1, 2, 3개월째 46.4%, 46.4, 39.2%로 유의하게 증가하였으며(P<0.001), free T4는 투여전 7.1%에서 치료 시작 1, 2, 3개월째 46.4%, 42.9%, 39.3%로 유의하게 증가하였다(P<0.001). TSH는 투여전 3.6%에서 치료 시작 1, 2, 3개월째 10.7%, 14.3%, 14.3%로 증가하였으나 통계적 유의성은 없었다(Fig. 2).

복합군의 경우 T3가 안전백호탕 투여전 46%에

서 1개월째 62.3%까지 증가하였다가(P=0.06) 이후 단일군의 수준으로 유지되었으며, free T4 역시 투여전 52%에서 1개월째 60.7%까지 증가하였으나 이후 단일군 수준인 46.4%으로 유지되었고, TSH는 안전백호탕 투여전 21%에서 1, 2, 3개월째 24.6%, 21.3%, 19.6%로 단일군에 비해 높은 관해율을 보였으나 통계적 유의성은 없었다(Fig. 2).

그레이브스병의 주요 발병 원인이자 재발에 영향을 주는 것으로 알려진 TSH 자가항체인 TBII 이 정상소견을 보인 비율은 단일군의 경우 안전백호탕 치료전 3.6%에서 치료후 1, 2, 3개월에 각각 14.3%, 14.3%, 17.8%로 증가되었으며, 복합군의 경우에도 치료전 15%에서 16.4%, 26.2%, 22.9%로 증가하는 양상을 보였다(Fig. 2).

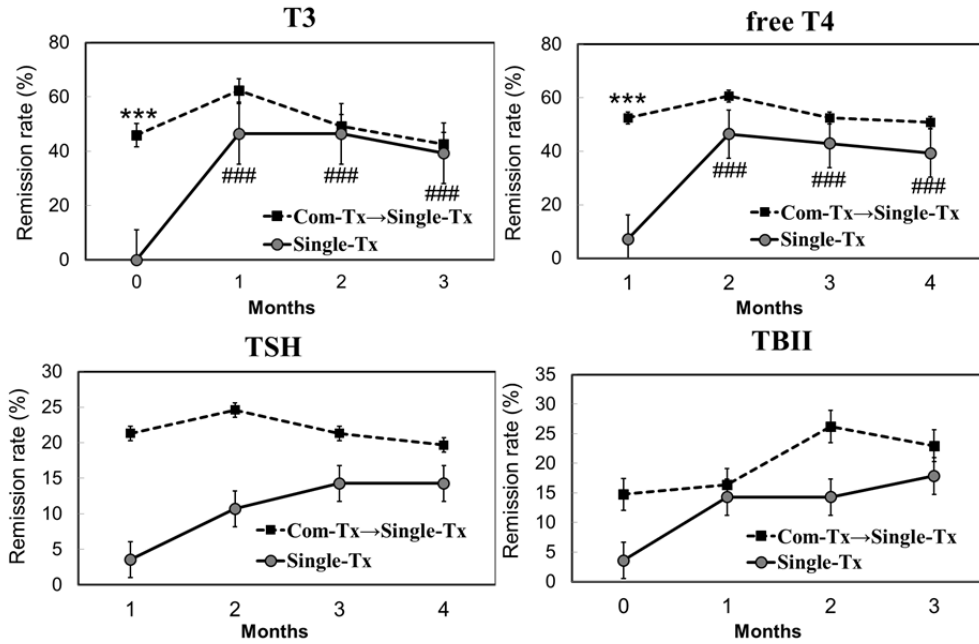


Fig. 2. The remission rate of thyroidal hormones and autoantibodies by *Ahnjeonbaekho-tang* treatment.

Combination-Tx → Single Tx : discontinue anti-thyroidal drug and switch to *Ahnjeonbaekho-tang* single treatment, Single Tx : started with *Ahnjeonbaekho-tang* single treatment. *** : $P < 0.001$ compared to Single-Tx, ### : $P < 0.001$ compared to 0 week

4. 안전백호탕의 임상증상 개선 효과

내원한 그레이브스병 환자의 주된 방문 사유가 임상증상 미개선 이었으므로, 호소하는 주요 임상 증상인 심계, 열불내성, 피로감, 발한증가, 갑상선 종대 등에 대한 안전백호탕 투여로 인한 임상증상 개선 효과를 Visual analogue score(VAS)로 평가하였다. 단일군의 경우 심계, 피로 증상이 안전백호

탕 투여 후 투여 전에 비해 유의하게 감소하였으나 (심계 : $P < 0.001$, 피로 : $P < 0.05$), 열불내성, 갑상선 종대는 유의한 변화가 없었다(Fig. 3). 복합군의 경우 심계, 피로, 열불내성 증상이 안전백호탕 투여 후 투여 전에 비해 유의하게 감소하였으나(심계 : $P < 0.001$, 피로 : $P < 0.001$, 열불내성 : $P < 0.001$), 갑상선 종대 증상은 유의한 변화가 없었다(Fig. 3).

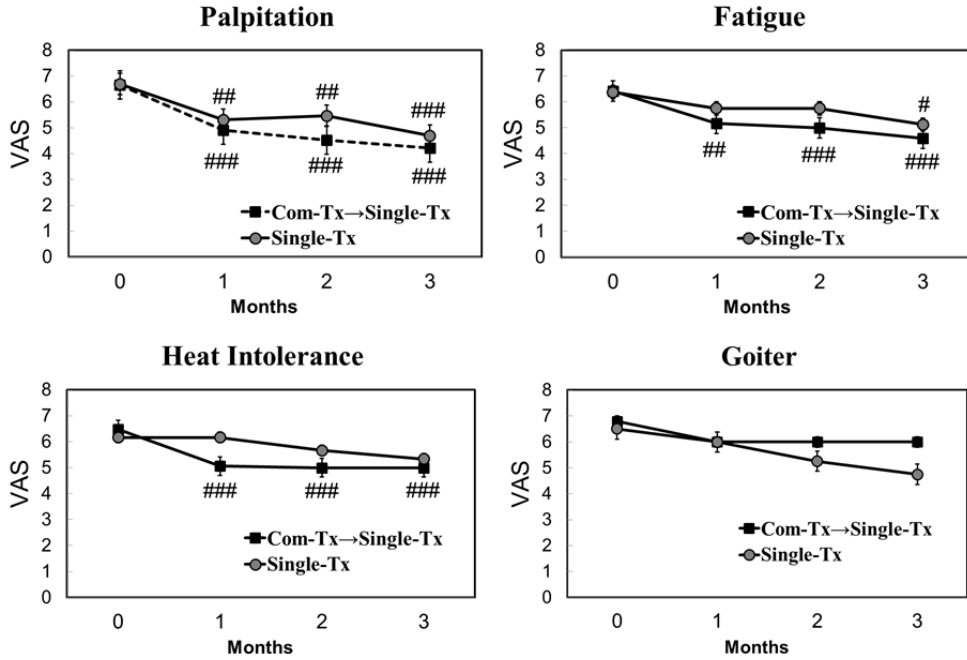


Fig. 3. The change of clinical symptoms by *Ahnjeonbaekho-tang* treatment.

Combination-Tx → Single Tx : discontinue anti-thyroidal drug and switch to *Ahnjeonbaekho-tang* single treatment.
 Single Tx : started with *Ahnjeonbaekho-tang* single treatment, ### : $P < 0.001$, ## : $P < 0.01$ compared to 0 week

5. 안전백호탕 효능과 임상적 특성과의 상관성 분석
 안전백호탕 투여로 인한 T3 수치 감소와 상관관계를 보이는 임상적 특성인자를 분석한 결과 그레이브스병 유병기간이 짧을수록($R^2=0.061$, $P=0.021$) 항갑상선제제 복용을 하지 않고 내원한 경우($R^2=0.1868$, $P < 0.001$)에서 T3가 더 많이 감소되는 상관성을 보였으며, free T4 수치 감소 역시 그레이브스병 유병기간이 짧을수록($R^2=0.1537$, $P < 0.001$) 항갑상선제제 복용을 하지 않고 내원한 경우($R^2=0.2433$, $P < 0.001$)에서 더 높은 감소를 보였다(Fig. 4). 그외 성별, 나이, TSH, TG-Ab, TPO-Ab, TBII 등 자가항체 등과는 상관관계가 관찰되지 않아 안전백호탕이 주로 T3, free T4에 작용하는 것으로 나타났다.

이브스병 유병기간이 짧을수록($R^2=0.1537$, $P < 0.001$) 항갑상선제제 복용을 하지 않고 내원한 경우($R^2=0.2433$, $P < 0.001$)에서 더 높은 감소를 보였다(Fig. 4). 그외 성별, 나이, TSH, TG-Ab, TPO-Ab, TBII 등 자가항체 등과는 상관관계가 관찰되지 않아 안전백호탕이 주로 T3, free T4에 작용하는 것으로 나타났다.

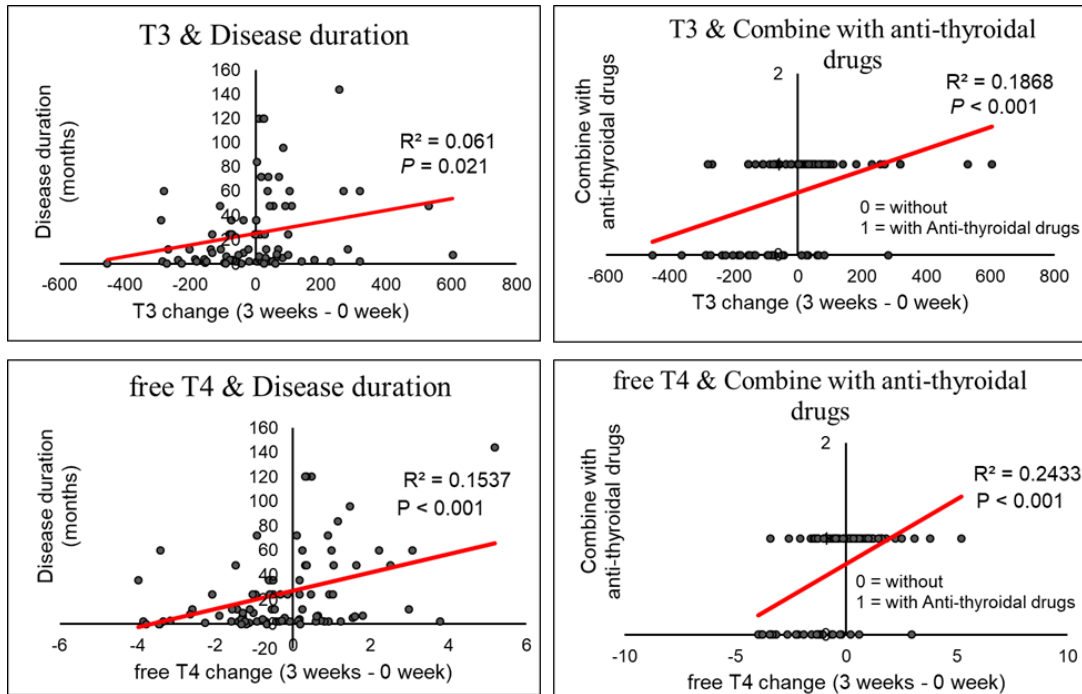


Fig. 4. The correlation between thyroidal hormones by *Ahnjeonbaekho-tang* treatment and clinical characteristics.

6. 안전백호탕 치료 안전성 평가

안전백호탕 투여에 대한 임상적 안전성 평가를 위해 일반혈액학 검사 및 생화학 검사를 시행하였다. 그 결과 간기능 관련 생화학 검사에서 단일군, 복합군 모두 AST, ALT, GGT 항목에서 안전백호탕 투여전과 투여 3개월후 유의한 변화가 관찰되지 않았으며, 복용기간 내내 모든 피험자에서 정상범위를 유지하였다(Table 4). 신기능 관련 검사에서도 단일군, 복합군 모두 BUN 및 Creatinine 항

목에서 안전백호탕 투여전과 투여 3개월후 유의한 변화가 관찰되지 않았으며, 복용기간 내내 모든 피험자에서 정상범위를 유지하였다(Table 4).

일반 혈액상 검사에서도 단일군, 복합군 모두 WBC, RBC, Platelet, Hemoglobin, Hematocrit 항목에서 안전백호탕 투여전과 투여 3개월후 유의한 변화가 관찰되지 않았으며, 복용기간 내내 모든 피험자에서 정상범위를 유지하였다(Table 4).

Table 4. The Change of Liver, Renal Functions and Common Blood Counts by *Ahnjeonbaekho-tang* Treatment

Single Tx	Baseline	3 mon	P value
AST (U/L)	25.5±6.10	23.62±2.80	N.S.
ALT (U/L)	28.73±12.54	27.26±4.40	N.S.
GGT (U/L)	24.42±6.40	29.00±12.12	N.S.
BUN (mg/dL)	11.99±1.58	12.25±2.06	N.S.
Creatinine (mg/dL)	0.53±0.12	0.62±0.16	N.S.
WBC ($\times 10^3$ /uL)	6.03±0.88	6.37±0.78	N.S.
RBC ($\times 10^6$ /uL)	4.77±0.22	4.79±0.27	N.S.
Hgb (g/dL)	13.63±0.43	13.57±0.53	N.S.
Hct (%)	40.80±1.56	40.60±1.72	N.S.
Platelet ($\times 10^6$ /uL)	295.18±39.89	306.64±34.00	N.S.
Combination-Tx → Single Tx	Baseline	3 mon	P value
AST (U/L)	24.85±4.69	26.56±5.08	N.S.
ALT (U/L)	25.77±7.39	26.91±9.03	N.S.
GGT (U/L)	34.72±13.87	23.83±5.07	N.S.
BUN (mg/dL)	11.12±1.50	11.5±1.97	N.S.
Creatinine (mg/dL)	0.51±0.10	0.46±0.08	N.S.
WBC ($\times 10^3$ /uL)	6.28±1.57	6.12±0.91	N.S.
RBC ($\times 10^6$ /uL)	5.04±1.21	4.69±0.31	N.S.
Hgb (g/dL)	13.51±0.65	13.13±1.24	N.S.
Hct (%)	39.94±3.47	39.85±3.03	N.S.
Platelet ($\times 10^6$ /uL)	275.43±40.02	299.44±57.21	N.S.

Combination-Tx → Single Tx : discontinue anti-thyroidal drug and switch to *Ahnjeonbaekho-tang* single treatment, Single Tx : started with *Ahnjeonbaekho-tang* single treatment

IV. 고 찰

그레이브스병은 TSH 이외에 TSH 수용체 자가 항체에 의해 갑상선을 자극하여 과잉의 갑상선호르몬이 지속적으로 생성되는 것으로 알려져 있다^{2,3}. 따라서 갑상선기능검사상 혈청 TSH 감소와 혈청 총 T3, T4 및 유리 T3, 유리 T4의 증가가 나타나며, 자가항체검사에서 TSH 수용체 항체(TR-Ab), 항갑상선과산화효소 항체(TPO-Ab), 항타이로글로불린항체(TG-Ab)가 검출된다¹. 그레이브스병의 경우 TR-Ab는 90~100%, TPO-Ab는 80~90% 이상, TG-Ab는 약 40% 이상에서 양성을 나타내는 것으로 보고된다⁹.

그레이브스병에 대한 서양의학적 치료법은 항갑상선제를 위주로 한 약물요법, 방사성 요오드(¹³¹I)

요법, 갑상선 절제술의 세 가지이며 각각의 장단점이 있어 어느 방법이 절대적으로 우수하다고는 할 수 없다^{2,3}. 그레이브스병 환자의 일차 치료법으로는 각 나라별 차이가 있는데, 우리나라를 포함한 아시아국가와 유럽은 75~90%가 항갑상선제를 선호한 반면, 미국에서는 72%가 방사성 요오드 요법을 선택한다는 보고가 있다¹². 국내에서 방사성 요오드 요법을 시행한 환자의 70%가 항갑상선제를 먼저 투약하였으나 치료 후 재발되었거나 투약기간이 길어진 경우 또는 부작용으로 투약이 중지된 경우인데⁶, 이처럼 방사성 요오드 요법이 항갑상선제 치료로 효과를 거두지 못하는 환자들에게 시행되는 이차적 방법으로 선호되는 이유는 장기적으로 방사성 요오드에 의한 갑상선 파괴로 인한 갑

상상기능저하증이 필연적이기 때문이다⁷. 따라서 항갑상선제 또는 방사성 요오드 부작용이나 저항성을 보이는 그레이브스 환자들에게 한의학적 치료로 갑상선기능의 개선을 가져온다면 방사성 요오드 요법으로 인한 이차성 갑상선 기능저하증의 문제를 해소시킬 수 있다. 실제 본 연구에서 한방 치료를 위해 내원한 환자의 상당수가 항갑상선제 치료 실패 및 부작용으로 인한 방사성 요오드 요법을 권유받은 경우였다. 또한 내원 당시 항갑상선제제를 복용중이었던 그레이브스병 환자의 경우 항갑상선제제 감약요법 및 복용중단 후 wash-out 기간에 해당하는 안전백호탕 투여 1개월째의 갑상선호르몬 관해율이 free F4 기준 60.7%까지 증가된 점을 볼 때 향후 저용량의 항갑상선제제와 안전백호탕의 병용투여가 이러한 항갑상선제제 저항성, 부작용, 재발 등으로 방사성 요오드 요법을 시행해야 되는 환자에게 적용 가능할 것이며 이를 위한 추가 연구가 필요하리라 여겨진다.

본 연구에서 안전백호탕 투여 이후 갑상선의 유의한 개선효과가 관찰되었는데 이는 기존의 항갑상선제 저항성 및 부작용을 호소하는 그레이브스병 환자에서 갑상선호르몬 수치 정상화와 임상증상의 개선에 유의한 효과가 있다는 보고와 일치한다¹⁰. 또한 安全白虎湯이 cAMP 발현 억제를 통해 갑상선세포증식과 DNA합성 억제 및 cAMP 발현과 TG mRNA 발현조절을 통해 T4합성을 억제한다는 작용기전 보고처럼¹¹, free T4를 포함한 갑상선 호르몬의 개선효과가 뚜렷이 관찰되었다. 특히 기존 보고에는 없었던 그레이브스병 최초 진단 환자에서의 갑상선 호르몬 개선효과를 볼 때 안전백호탕은 항갑상선제제 부작용 환자 뿐 아니라 그레이브스병 초기부터 단독으로 적용할 수 있는 치료법으로 여겨진다.

또한 그레이브스병으로 진단받고 항갑상선제제를 복용하고 있던 환자들에서 항갑상선제제 중단 후 안전백호탕 단독투여만으로도 갑상선기능수치가 이전상태로 유지되고 있음을 확인하였다. 이는

항갑상선제제의 복용을 안전백호탕 투여로 대체할 수 있음을 보여주는 것이라고 할 수 있다. 특히 항갑상선제제 복용에도 불구하고 개선되지 않았던 심계, 피로, 열불내성 등의 임상증상이 안전백호탕으로 개선되는 효과를 보임으로써 갑상선 호르몬과 임상증상을 동시에 개선시킬 수 있는 보다 효과적인 치료법으로 응용될 수 있을 것으로 여겨진다. 다만 임상증상 개선 효과가 항갑상선제제를 복용중이었던 환자에게서 더 우수한 결과를 보인 점을 볼 때 향후 저용량의 항갑상선제제와 안전백호탕의 병용투여가 임상증상 개선에 더 효과적일 것으로 여겨지며 이를 위한 추가 연구가 필요하리라 사료된다.

그레이브스병의 관해율과 관련하여 일반적으로 항갑상선제제 치료기간이 길어질수록 관해율이 높아지는 것으로 인정되어 최소 12개월에서 최대 24개월 정도 항갑상선제제를 투여되고 있으며, 그 이상 지속적으로 항갑상선제제의 투여가 필요한 경우에는 방사성 요오드 또는 수술이 고려된다. 또한 그레이브스병의 재발율과 관련하여 실험실적 요인으로 TSH 수용체 항체(TR-Ab), 즉 TBII가 주요 예후 판정 인자로 여겨지는데, 항갑상선제제 치료종료 시점에 TBII가 소실되어 없는 경우에는 관해율이 40~80%에 달하나 치료 종료시에도 TBII의 활성이 남아 있던 경우에는 60~90% 정도에서 재발하는 것으로 알려져 있다⁹.

본 연구에서의 상대적으로 짧은 안전백호탕 투여기간으로 그레이브스병의 관해율과 재발율을 평가하는데 한계가 있으나, 안전백호탕 투여 이후 TBII 관해율이 꾸준히 증가하는 경향성을 보여 장기간의 안전백호탕 투여가 TBII 개선에 긍정적으로 작용될 것으로 여겨지나 이는 추후 장기간의 임상연구를 통해 밝혀져야 될 것이다.

안전백호탕 투여로 인한 T3, free T4, TSH 등 갑상선 호르몬 개선효과와 임상적 특성에 대한 상관성 분석에서 안전백호탕은 주로 T3, free T4에 작용하며 이러한 효과는 그레이브스병 유행기간이

짧을수록, 그리고 항갑상선제제 복용을 하지 않고 내원한 경우에 보다 효과적인 것으로 나타나 안전백호탕 단독으로 그레이브스병 진단 초기부터 적극적으로 투여하는 것이 안전백호탕의 항갑상선 호르몬 효능을 극대화시키는 투여방법으로 여겨진다. 그러나 갑상선 호르몬 관해를 측면에서 항갑상선제제와 안전백호탕 병용투여 기간에 관해율이 최고치를 보인 점을 볼 때 항갑상선제제와 안전백호탕의 그레이브병 진단초기부터 장기간 병용투여하는 것이 보다 효과적일 것으로 여겨진다.

또한 3개월간의 안전백호탕 투여로 인한 간기능 및 신기능, 그리고 일반혈액학 분석 등 모든 지표에서 유의한 변화가 관찰되지 않았으며, 복용기간 내내 모든 피험자에서 정상범위를 유지하여 장기 복용 따른 위험성은 존재하지 않는 것으로 여겨진다.

본 연구를 통해 안전백호탕 치료가 최초 진단된 그레이브스병 뿐 아니라 항갑상선제 저항성 및 부작용이 있는 그레이브스병 환자 및 방사선 요오드 요법 대상 환자에게 효과적인 치료방법임이 확인되었다. 그러나 본 연구가 전향적 무작위배정 임상시험이 아니라 기존의 환자들의 임상자료를 토대로 한 후향적 연구이며 추적조사 기간이 3개월 정도로 짧아 향후 대조군을 포함한 장기간의 무작위배정 임상시험을 통한 효능 및 장기예후에 대한 검증이 필요할 것으로 여겨지며, 또한 항갑상선제제와 안전백호탕의 병용투여에 대한 비교 임상시험이 필요할 것으로 사료된다.

V. 결 론

최초 진단 그레이브스병 환자에 안전백호탕 단독 투여가 갑상선 호르몬과 임상증상이 유의하게 개선되는 효과를 보였다.

항갑상선제 저항성 및 부작용이 있는 그레이브스병 환자에 안전백호탕 투여는 갑상선 호르몬과 임상증상을 유의성 있게 감소시켰다.

항갑상선제제 저항성, 부작용, 재발 등으로 방사

선 요오드 요법을 시행해야 되는 환자에게 항갑상선제제와 안전백호탕의 병용투여가 갑상선 호르몬과 임상증상 개선에 효과적이며 이를 위한 추가 연구가 필요하리라 여겨진다.

안전백호탕 투여는 간기능 신기능을 포함한 혈액학적 지표에 변화를 나타내지 않아 안전성이 확인되었다.

감사의 글

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

참고문헌

1. Cho BY. The autoimmune pathology of thyroid disease. *The Journal of the Korean Medical Association* 1993;36:31-9.
2. Min HG, Choi YG, Go CS, Heo GB, Lee TH, Lee HG. *Endocrinology*. Seoul: Korea Medical Book Publishing Company; 1999, p. 269-90.
3. Cho BY. *Clinical Thyroidology*. Seoul: Korea Medical Book Publishing Company; 2005, p. 277-335.
4. Cooper DS. Antithyroid drugs in the management of patients with Graves' disease: an evidence-based approach to therapeutic controversies. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(8):3474-81.
5. Gung SS. Progression of renal diseases and antihypertensive treatment. *Korean journal of internal medicine* 2004;66(2):108-19.
6. Park HY. Therapeutic Response to Radioactive Iodine Treatment in Graves' Disease. *Endocrinology and metabolism* 1999;14(4):679-87.

7. Metso S, Jaatinen P, Huhtala H, Luukkaala T, Oksala H, Salmi J. Long-term follow-up study of radioiodine treatment of hyperthyroidism. *Clinical Endocrinology* 2004; 61:641-8.
8. Williams RH, Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS. Williams textbook of endocrinology. 10th edition. Pennsylvania: Saunders; 2003, p. 393-400.
9. Ahn SY. Thyroid Clinic. Seoul: Seongbosa; 2004, p. 104, 230-7.
10. Byeon SH, Kim SI, Kwon YG, Lee BC, Ahn YM, Du HG, et al. The Effect of Ahnjeonbackho-Tang on Resistant Graves'Disease : The Prospective Clinical Study. *The Journal of Internal Korean Medicine* 2003;fal:59-65.
11. Lee BC, Kang SI, Ahn YM, Doo HK, Ahn SY. An Alternative Therapy for Graves' Disease: Clinical Effects and Mechanisms of an Herbal Remedy. *Biological & Pharmaceutical Bulletin. Biol Pharm Bull* 2008;31(4):583-7.
12. Tomonaga T, Yokoyama N, Nagataki S, Cho BY, Koh CS, Chen JL, et al. International differences in approaches to 131I therapy for Graves' disease: Case selection and restrictions recommended to patients in Japan, Korea, and China. *Thyroid* 1997 Apr;7(2):217-20.