그레이브스병의 항갑상선제 치료

신 수 명¹ · 이 가 희^{1,2}

¹서울대학교 의과대학 내과학교실

²서울특별시 보라매병원 내과

Antithyroid drug therapy for Graves' disease

Soo Myoung Shin, MD¹ · Ka Hee Yi, MD^{1,2}

¹Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

²Department of Internal Medicine, Seoul Metropolitan Government-Seoul National University Boramae Medical Center, Seoul, Korea

Background: Graves' disease is the most common cause of hyperthyroidism which is caused by stimulating auto-antibodies against thyroid-stimulating hormone receptor. There is no etiology-specific treatment for Graves' disease.

Current Concepts: Graves' disease can be treated with antithyroid drugs (ATDs), radioactive iodine, or thyroidectomy. ATDs are the most preferred first-line therapy, because they do not cause either permanent hypothyroidism or exacerbation of orbitopathy, despite low remission rate. ATDs have serious adverse reactions including agranulocytosis and fulminant hepatic necrosis requiring liver transplantation. Methimazole (MMI) is recommended in every patient starting ATD therapy, except during the first trimester of pregnancy and in cases of thyroid storm, because of relatively lower incidence and severity of serious adverse reactions compared with propylthiouracil. Treatment should be continued for 12 to 18 months, then discontinued if the levels of thyroid-stimulating hormone and thyroid-stimulating hormone receptor antibodies are normalized. In cases of relapse of hyperthyroidism, radioactive iodine or thyroidectomy can be recommended for definitive therapy; however, recent studies support longer-term maintenance of low dose MMI as a favorable alternative therapy. All ATDs may induce congenital anomalies when exposed during early pregnancy. Every female patient of reproductive age should be advised to postpone pregnancy until their thyroid function is maintained within normal range and to stop ATDs when pregnancy is confirmed to avoid the risk of congenital anomalies.

Discussion and Conclusion: Longer-term low dose MMI therapy can be a good choice for Graves' hyperthyroidism with relapse. Before pregnancy, hyperthyroidism should be controlled to stop ATDs during pregnancy.

Key Words: Hyperthyroidism; Graves' disease; Antithyroid agents

서론

그레이브스병(Graves' disease)은 갑상선자극호르몬 수용체에 대한 자극형 자가항체(thyroid-stimulating hormone receptor antibody, TSHRAb)에 의해 갑상선기능항진증이 유발되는 질환으로 갑상선기능항진증의 가장 흔한 원인 질환이다. 우리나라에서 조사된 갑상선기능항진증의 원인 질환은 거의 99%가 그레이브스병 이었다는 자료가 있는데, 그 이유는 요오드결핍 지역의 노령에서 주로 발생하는 중독성

Received: August 17, 2021 Accepted: September 6, 2021

Corresponding author: Ka Hee Yi

E-mail: khyi@snu.ac.kr

© Korean Medical Association

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

결절의 빈도가 매우 낮기 때문이다[1]. 그러므로 임상에서 갑상선기능항진증과 그레이브스병은 같은 의미로 사용되는 경우가 많다.

갑상선기능항진증은 과다하게 분비된 갑상선호르몬이 우리 몸의 여러 기관에 작용하여 부정맥, 심부전, 골다공증 및 뇌졸중의 증가 등 이환율 및 사망률을 증가시키는 것으로 잘 알려져 있다[2]. 다른 자가면역 질환과 마찬가지로 자연관해 될 수 있으나 약물치료에 비해 가능성이 매우 낮으므로 적극적인 치료가 필요하다. 그러나 그레이브스병의 원인이 되는 자극형 TSHRAb의 생성을 막을 수 있는 치료제가 없기 때문에 완치가 어렵다. 현재 그레이브스병 치료의 일차 목표는 갑상선기능항진증을 조절하여 정상 갑상선기능으로 회복시키는 것이다. 이를 위해 전통적으로 갑상선호르몬의 생성을 억제하는 약물요법, 갑상선을 외과적으로 완전히 제거하는 갑상선전절제술, 방사성요오드(radioactive iodine, RAI)에 의한 갑상선 조직의 파괴, 이렇게 세 가지 치료법이 사용되어 왔다. 세 가지 치료법은 각각 장단점이 있어 환자의 나이, 성별, 6개월 이내의 임신계획 여부, 갑상선종의 크기, 증상의 정도 등의 임상상태와, 경험이 있는 외과 의사가 있는지, RAI 치료 시설의 유무, 그리고 무엇보다 환자의 선호도 등을 고려하여 결정하게 된다. 이 논문에서는 최근 문헌 및 가이드라인을 바탕으로 그레이브스병의 주된 약물치료제인 항갑상선제에 대해 자세히 기술하고자 한다

항갑상선제

항갑상선제는 1943년 사람에서 prophyllthiouracil (PTU)이 갑상선호르몬 생산을 억제하여 갑상선중독증을 조절할 수 있음[3]이 알려진 이후 현재까지 약 70년 이상 전 세계적으로 가장 선호되는 치료법이다. 1992년 대한내분비학회 회원들을 대상으로 한 설문조사[4]에서는 81%, 2013년 대한갑상선학회에서 회원들을 대상으로 한 설문조사[5]에서는 97%가 그레이브스병의 일차 치료로 항갑상선제를 선택하였다. 또한, 건강보험심사평가원 자료를 분석한 연구에서도 그레이브스병 환자들 중 98%가 항갑상선제 치료를 받

고 있었다[6]. 즉, 우리나라에서는 갑상선기능항진증 진단 시 거의 모든 환자들이 항갑상선제 치료를 받고 있다고 볼 수 있다. 일본 등 아시아와 유럽에서도 그레이브스병의 일차 치료로 오랜 기간 가장 선호되어 왔고[7], 2011년 조사에서 70%의 의사가 RAI 치료를 1차 치료로 선택했던 미국[8]에서도 최근 조사에서는 60%가 항갑상선제를 선택하였다[9]. 그 이유는, 비록 항갑상선제를 일차 치료로 사용했을 때 완치율은 50% 미만으로 재발의 위험이 높지만[10], RAI 치료가 TSHRAb의 역가를 높여 갑상선 안병증(thyroid orbitopathy)이 새롭게 발생하거나 악화되는 것과 관련성이 있고[11], 6개월 이내 임신을 계획하고 있는 여성 혹은 수유 중인 환자에서 사용할 수 없는 등 사용에 제한이 있으며, 수술은 성대마비 또는 영구적 부갑상선기능저하증의 위험이 있는 반면, 항갑상선제는 이와 같은 위험이 없고, 수술이나 RAI 치료는 갑상선기능저하증 상태로 만드는 것이 치료 목표이므로 치료 후 평생 갑상선호르몬제를 복용해야 하지만 항갑상선제 치료는 갑상선기능저하증을 초래하지는 않기 때문이다. 그러나 항갑상선제 치료 시 빈도는 매우 낮지만 치명적인 부작용으로 인해 사망에 이르는 경우가 있으므로 사용 시 주의를 요한다. 항갑상선제는 일차 치료 목적 뿐 아니라 RAI 또는 수술적 치료를 하기 전 갑상선기능을 조절할 목적으로도 사용된다

1. 항갑상선제의 약리

티온아마이드(thionamide) 계열의 항갑상선제로 메티마졸(methimazole, MMI), 프로필티오우라실(propylthiouracil, PTU), 카비마졸(carbimazole, CBZ)의 세 가지 약제가 사용되고 있다. 이 중 CBZ는 전구약물로, 경구 투여 시 바로 간에서 대사되어 MMI로 바뀌어 MMI와 거의 동일한 약동학을 보이므로 동일 약제로 간주된다. 다만 CBZ 10 mg이 MMI 6 mg의 비율로 전환되므로 교차 사용 시 용량에 주의해야 한다.

항갑상선제는 갑상선세포 내로 능동적으로 들어가 혈청 내 농도보다 훨씬 높은 농도로 존재하면서[12], 갑상선과산화효소(thyroid peroxidase)를 억제하여 요오드의 유기화 및 요오드티로신(iodotyrosine)의 결합을 저해함으로써 갑상선

호르몬의 합성을 방해한다. 추가적으로 PTU는 갑상선 밖의 말초조직에서 type 1 deiodinase (DIO1)를 억제하여 T4의 T3 전환을 감소시키는 작용을 한다. 이는 갑상선중독발작 (thyrotoxic crisis) 시 갑상선호르몬의 작용을 신속하게 조절할 목적으로 PTU를 사용하는 이론적 바탕이 된다. 그러나 실제 임상에서 사용 시 MMI가 갑상선기능을 더 빨리 정상화시킨다는 보고가 있다[13]. 한편, 항갑상선제 치료 시 시간이 지남에 따라 TSHRAb 역가가 감소되는 추세를 보이므로 오래 전부터 항갑상선제에 면역조절 기능이 있다고 생각되어 왔다. 몇몇 연구에서 항갑상선제에 의해 면역반응에 관여하는 사이토카인(cytokine) 또는 그 수용체들의 감소, human leukocyte antigen (HLA) class II 발현 감소, 갑상선 내의 억제T세포의 증가 및 도움T세포의 감소 등의 보고가 있었으나[14], 최근 이러한 면역체계의 변화는 항갑상선제에 의해 갑상선기능이 정상화되면서 체내 스트레스가 해소됨에 따라 자가면역 반응이 감소되어 나타나는 것으로 이해되고 있다[15].

MMI(CBZ)와 PTU 모두 경구로 복용 시 소화관에서 신속하게 흡수되어 1-2시간 후 혈청 최고농도에 이른다. 혈액 내에서 MMI는 단백질에 결합되어 있지 않지만, PTU는 80-90%가 알부민에 결합한 상태로 존재한다. 혈청 내 반감기는 MMI가 4-6시간인데 비해 PTU는 1-2시간이고, 작용 시간이 MMI는 24시간 이상이어서 1일 1회 투여로 충분하지만, PTU는 12-24시간으로 1일 1회 투여로 효과를 유지하기에 불충분하다. 갑상선중독증이나 신장기능 이상이 있어도 약물 대사 속도가 변하지 않으므로 용량 조절이 필요 없으나, MMI는 간기능 장애가 있는 경우 대사가 감소되어 혈장 반감기가 길어진다.

MMI는 지용성이어서 태반을 잘 통과하고, PTU는 수용성으로 이온화된 상태로 존재하여 MMI에 비해 태반통과가 적다고 생각되고 있으나, 실제 산모에서 사용 시 태아의 갑상선기능에 미치는 영향은 비슷하므로 두 약제 모두 최소 용량을 사용해야 한다는 연구결과가 있다[16].

2. 항갑상선제 치료의 실제

항갑상선제 치료 시에는 우선적으로 MMI 또는 CBZ를 사

용하도록 권고되고 있다[2,6,7]. PTU 사용환자에서 간 독성에 의해 사망 또는 간이식에 이르는 경우가 MMI보다 현저하게 많아 2009년 미국식품의약국에서 임신 첫 3개월 또는 갑상선중독발작 시, 그리고 MMI나 CBZ에 대한 부작용이 있는 경우를 제외하고는 PTU를 사용하지 말도록 경고하였기 때문이다[17].

치료 시작용량은 MMI는 1일 1회 10-30 mg, CBZ는 1일 1회 15-40 mg, PTU는 100 mg을 3회 또는 150 mg을 2회 투약한다. 2-3주 후부터 증상이 호전되고, 6주에서 3개월 이내에 거의 대부분의 환자들이 정상 갑상선기능으로 회복된다[18]. MMI 10-15 mg의 저용량 치료 시에도 경증 환자에서는 갑상선기능이 빠르게 호전되나 중등도 이상의 심한 갑상선기능항진증 환자에서는 갑상선호르몬 수치가 떨어지지 않고 계속 높은 상태로 유지되거나 오히려 상승되는 경우도 있다. 그러므로 치료 시작 4-6주 후 갑상선기능검사를 시행하여 호전되지 않을 때에는 용량을 높여야 한다. 치료 전 유리T4 (free T4, FT4)치에 따라 치료에 필요한 항갑상선제 용량이 차이가 있는지 비교한 연구에서 FT4치가 7 ng/dL를 넘는 중증 갑상선기능항진증의 경우에는 MMI의 경우 30 mg (15 mg과 비교)[19], CBZ는 40 mg (20 mg과 비교)[20]의 고용량을 사용하여야 갑상선기능이 호전되었다. 2016 발표된 미국갑상선학회(American Thyroid Association)의 갑상선기능항진증 가이드라인에서는 FT4치에 따라 MMI의 초기 시작용량을 제시하고 있는데, FT4가 정상 상한치의 1-1.5배이면 하루 5-10 mg, 1.5-2배이면 10-20 mg, 2-3배이면 30-40 mg이다[21]. 그러나 이 기준은 절대적인 것이 아니므로 임상적 상황에 따라 용량을 조절해서 사용해야 한다.

한편, 고용량의 MMI나 CBZ를 사용하는 경우에는 갑상선기능저하증이 유발될 위험이 있는데, 대부분 용량을 줄이거나 단기간 갑상선호르몬제를 병용 투여하면 바로 정상 갑상선기능으로 회복시킬 수 있다. 갑상선안병증이 동반된 경우 갑상선기능저하증 유발 시 갑상선안병증이 악화될 수 있으므로 주의해야 한다. 항갑상선제 치료 중 갑상선기능저하증이 되는 환자들이 관해율이 높다는 연구결과도 있다[22].

항갑상선제 치료를 시작하여 갑상선기능이 정상으로 회복

되면 항갑상선제 용량을 줄이기 시작한다. 2-3개월 간격으로 갑상선기능을 평가하여 갑상선호르몬이 정상 범위 내에 있으면 5-10 mg씩 감량하여 정상 갑상선기능을 유지할 수 있는 최소 용량, 즉, MMI는 2.5-10 mg, PTU 50-100 mg 까지 감량한다[21]. 이렇게 갑상선기능을 보면서 용량을 조절해 가는 치료법을 titration regimen이라 하는데 항갑상선제 용량을 적게 사용할 수 있어 부작용의 빈도가 낮으므로 대부분 이 치료법을 선호한다. 이에 반해 고용량의 항갑상선제와 갑상선호르몬제를 병합하여 장기간 투여하는 치료법인 block-replace regimen은 titration regimen과 비교 시 관해율은 차이가 없는 반면, 고용량의 항갑상선제 사용에 의해 부작용이 증가되므로 최근에는 거의 사용되지 않고 있다[23].

3. 항갑상선제의 치료기간

항갑상선제 치료를 시작하면 중단할 때까지 대부분 1-2년이 걸린다[24]. 항갑상선제 치료기간에 따라 관해율에 차이가 있는지 조사한 전향적 연구들에서, 12-18개월 이상 MMI를 투약하여도 관해율이 증가되지 않는다는 결과를 보였다[25]. 이를 바탕으로 2016년 미국갑상선학회 가이드라인[21]은 항갑상선제를 12-18개월 투약 후 갑상선기능이 정상이고 TSHRAb가 음성이면 항갑상선제를 중단하도록 권고하였다. 그러나 TSHRAb가 양성이라도 항갑상선제를 중단할 수 있고, 다만 이런 경우 재발률이 80-100%에 이르고 특히 약 중단 후 조기 재발의 위험이 높으므로 2개월 간격으로 갑상선기능검사를 시행하여 재발할 경우 RAI 치료를 하도록 권고하고 있다. 그러나 환자가 젊고, 갑상선기능항진증 정도가 심하지 않아 저용량의 MMI로 갑상선기능이 정상으로 유지되는 경우 장기간 MMI 치료를 지속할 수 있다고 하여 2011년에 발표되었던 이전 가이드라인[26]과 달리 저용량 항갑상선제 치료라는 선택지를 제시하였다. 2018년 발표된 유럽갑상선학회(European Thyroid Association)의 갑상선기능항진증 치료 가이드라인[27]도 마찬가지로 항갑상선제를 12-18개월 사용 후 갑상선기능이 정상이 되고, TSHRAb가 음성이면 항갑상선제를 중단하지만, 갑상선기능이 정상이라도 TSHRAb가 양성이면 12개월 더 항갑상선

제 치료를 지속하면서 TSHRAb가 음성이 되면 항갑상선제를 중단하고 계속 양성인 경우에는 RAI 또는 수술을 택하도록 권고하였다. 2013년 발표된 대한갑상선학회의 갑상선기능항진증 치료 합의안[5]은 항갑상선제 치료를 시작하면 12-18개월 이상 지속하고 갑상선기능이 정상으로 회복되고 TSHRAb가 음성이 되면 항갑상선제 중단을 고려하고 이후 재발한 경우에는 RAI 또는 갑상선절제술을 고려할 수 있으나, 환자가 이러한 치료를 원하지 않거나 저용량의 항갑상선제로 갑상선기능이 정상으로 잘 유지되는 경우에는 저용량의 MMI를 2-3년 이상 장기간 투여할 수 있다고 하였다. MMI를 중단하지 않고 저용량으로 수년-수십 년 장기간 사용하는 치료법은 오래 전에 제안되었으나[28], 그간 이론적 근거가 없었다. 2010년 이후 2년 이상의 장기간 항갑상선제 치료 시 관해율에 대한 연구결과들이 보고되었는데, 소아들을 대상으로 항갑상선제를 5년간 투약하였을 때 누적 관해율이 25-30%[29], 10년 후에는 40-45%였다[30]. 성인들을 대상으로 한 일본의 후향적 연구에서 연구자들은 최소유지용량(minimum maintenance dose)이라는 개념을 도입하여 TSH치가 정상으로 회복된 후 MMI 2.5 mg을 6개월 이상 투약하였을 때 치료기간이 길수록 관해율이 증가되어 2년간 치료 시 관해율이 68%에 달했고, 특징적으로 TSHRAb가 양성이어도 같은 결과를 보인다고 하였다[31]. 549명의 환자를 8-36년간 추적한 일본의 후향적 연구[32]에서는 TSHRAb의 유무에 따라 환자들을 분류하여 관해율을 비교하였는데, TSHRAb가 2-5년 이내에 음성으로 되는 환자들의 89%가 관해에 이른 데 비해 5년 이상 음성이 되었다가 다시 양성이 되는 변화가 반복되는 환자들에서는 관해율이 37%였고, 5년 이상 지속적으로 양성인 환자들의 관해율은 20% 밖에 되지 않았다. 관해에 이른 환자들의 평균 항갑상선제 치료기간은 6.8년(4.0-10.9년)이었다. 한편 최근 발표된 전향적 연구(randomized parallel-group trial)에서 MMI로 18개월 동안 치료하여 갑상선기능이 정상이 된 후, MMI를 중단한 환자군과 저용량의 MMI 치료를 60-120개월간 더 지속한 후 중단한 환자군을 48개월간 추적한 결과, 재발률이 53% 대 15%로 장기간 MMI 치료를 지속한 군에서 의미 있게 낮았다[33]. 이러한 결과로부터 특히 RAI나

수술 등의 치료를 원하지 않는 환자들에게는 저용량의 항갑상선제를 2-5년 이상 장기적으로 사용하는 치료를 임상에서 적용해 볼 수 있을 것으로 생각된다. 저용량의 MMI로 장기치료를 하는 경우에는 연 2회 정도의 갑상선기능검사 및 TSHRAb 검사가 추천된다[21].

4. 항갑상선제의 부작용

항갑상선제에 의한 경미한 부작용은 흔한 편으로 발진(3-6%), 가려움증(2-3%), 두드러기(1-2%)를 포함한 피부 알레르기 반응, 소화불량(3-4%), 오심 또는 위통(2.4%), 관절통(1.6%) 등이 있다. 반면, 빈도는 매우 낮지만 무과립구증(agranulocytosis) (0.2-0.5%), 간 독성, 혈관염 등 중증의 알레르기 혹은 독성 부작용이 발생하여 사망에 이르기도 한다.

경미한 부작용이 나타난 경우에는 (1) 기존 사용하고 있는 약물을 그대로 투여하면서 항히스타민제를 추가하거나, (2) 다른 종류의 항갑상선제로 바꾸거나, (3) RAI 또는 수술적 치료로 바꾸는 방법 등이 있다. 대부분은 (1) 또는 (2)의 방법으로 호전되지만 교차반응률이 50%에 이르므로 (3)으로 바꾸어야 하는 경우도 있다. 경미한 부작용은 항갑상선제를 사용하기 시작한 직후(2-3주 후)에 나타나 부작용 중 가장 먼저 발현되고[34], PTU보다 MMI를 사용하는 경우에 더 흔하다고 알려져 있다[10].

중증 부작용을 미리 예측할 수 있는 검사는 없다. 갑상선 기능항진증 환자들에서 경미한 백혈구감소증이나 간기능검사 이상 소견을 보이는 경우는 매우 흔하지만 중증 부작용과는 연관이 없다. 그러나 치료 시작 전 혈액검사상 백혈구수(absolute neutrophil count)가 $1,000/\text{mm}^3$ 미만이거나 간 효소치가 정상 상한치의 5배를 넘는 경우에는 항갑상선제의 사용을 보류하여야 한다[21]. 중증 부작용 발생 시 사용하던 항갑상선제는 즉시 중단하여야 하며, 교차 반응의 가능성이 높으므로 이후 모든 종류의 항갑상선제 치료는 금기이다.

1) 무과립구증

항갑상선제 사용 중 발생하는 무과립구증(absolute neutrophil count $<500/\text{mm}^3$)의 빈도는 0.1-0.3%로,

MMI보다 PTU 사용 시, 항갑상선제의 용량이 높을수록 발생이 증가하며, 치료 시작 후 3개월 정도에 갑자기 발생하는 경우가 많다. 그러나 드물게 일차 치료 시에는 문제가 없었다가 재발하여 항갑상선제를 다시 시작할 때 무과립구증이 발생하는 경우도 있어 주의를 요한다[21]. 초기 발현 증상은 발열 및 인후통이므로 항갑상선제 치료를 받는 중에 이와 같은 증상이 발생하면 바로 약을 중단하고 응급실에 와서 혈액검사를 받도록 진료 시마다 교육하여야 한다. 대부분은 무과립구증 단독으로 나타나지만 드물게 골수무형성빈혈(aplastic anemia)로 나타나기도 하며, 이런 경우 예후는 더 나쁘다[35].

최근 HLA-B*38:02, HLA-DRB1*08:03 유전자형이 무과립구증에 대한 독립적인 감수성 인자로 알려졌는데, 이 두 대립유전자를 모두 가진 경우 무과립구증의 위험도가 약 50배까지 증가된다고 하였다[36]. 무과립구증 발생 시에는 즉시 입원하여 백혈구 수치를 모니터링하면서 광범위 항생제를 투여하여야 하고, 과립구집락자극인자(granulocyte colony-stimulating factor) 치료가 권장된다.

2) 간 독성

간 독성 역시 치명적인 부작용으로, MMI를 사용한 경우 0.3%에서, PTU를 사용한 경우 0.15%에서 보고되어 있지만, 전격간염(fulminant hepatitis)에 의한 괴사로 간부전(hepatic failure)이 초래되어 간이식 수술이 필요한 경우는 PTU 사용 시 주로 나타나고(PTU 0.25% 대 MMI 0.08%), 특히 소아에서 PTU에 의한 간 독성의 빈도가 MMI에 비해 높음이 알려지면서[37], 초기 항갑상선제로 MMI가 권고되고 있다[21]. 서양 환자들을 대상으로 한 이전 연구에서 MMI에 의한 간 독성은 주로 담즙울체형(cholestatic), PTU는 간세포형(hepatocellular)으로 나타난다고 하였는데, 최근 대만[38] 및 중국[39]에서 보고된 연구결과에 의하면, 간염 형태로 나타나는 간 독성은 PTU보다 MMI 사용환자에서 더 많았고 담즙울체형 간 독성의 빈도는 두 약물 간에 차이가 없었다고 하였다. 그럼에도 간 부전은 PTU 사용군에서 약 2배 정도 높았다. 과거 서양의 자료는 MMI 사용 증례가 적어 실제 간 독성의 빈도가 제대로 반영이 안 되었기 때문인 것으로 해석된다[21].

항갑상선제를 복용하고 있는 환자에서 가려움, 발진, 황달, 회백색 대변, 진한 색의 소변, 관절통, 복통, 오심, 피로 등의 증상이 나타나면 간기능검사를 시행한다. 간 효소치가 정상 상한치의 3배 이상이면 항갑상선제의 투약을 중단하고, 호전될 때까지 매주 간기능검사를 추적하여 평가한다.

5. 임신 중 항갑상선제 치료

임신 중에는 정상시보다 갑상선호르몬 생산이 약 1.5배로 증가되고, 임신 중 증가되는 사람융모생식선자극호르몬(human chorionic gonadotropin)의 영향으로 TSH는 저하되는 반면 여성호르몬 등의 영향으로 총 T4 (total T4, TT4), 총 T3 (total T3, TT3)는 증가되는 등 갑상선기능검사에 변화가 일어나므로 마치 갑상선중독증과 같은 양상을 보인다[40]. 그러나 임신 중 실제로 그레이브스병으로 진단되어 항갑상선제 치료를 요하는 빈도는 0.2% 정도로 매우 드물다[40]. 이에 비해 임신 초기 증가된 사람융모생식선자극호르몬의 자극에 의해 일어나는 일과성 갑상선기능항진증(transient gestational hyperthyroidism)은 임신부의 1-3%에서 나타나 그레이브스병 보다 더 흔하다. 특히 임신 입덧이 심한 경우, 쌍태아인 경우 등에 더욱 흔한데, 이 경우에는 갑상선기능이 저절로 정상화되므로 항갑상선제 치료는 권장되지 않는다[21,41]. 때문에 임신 초기 혈액검사에서 갑상선중독증 소견을 보일 때 혈중 TSHRAb가 있는지 여부로 두 가지 질환을 감별진단하는 것이 매우 중요하다.

갑상선기능항진증은 유산, 조산, 사산, 저체중아 등을 증가시키고 산모에서 임신 고혈압, 심부전 등의 합병증을 증가시키는 등 태아 및 산모에 나쁜 영향을 끼침이 잘 알려져 있다[42].

임신 중 항갑상선제 사용에서 가장 문제가 되는 것은 선천성 기형의 유발이다. 1972년 MMI 사용 산모에서 태어난 태아의 피부무형성(aplasia cutis)이 처음 보고[43]된 이후, 임신 초기 MMI를 복용한 산모의 2-4%에서 후비공 폐쇄(choanal atresia), 식도 폐쇄(esophageal atresia), umbilicocele 등의 복벽 결함, 비뇨기계 기형, 심실중격결손 등 여러 가지 기형이 발생하여 'MMI (CBZ) embryopathy syndrome'으로 명명되었다[44]. 또한 상대적으로 안전하다

고 생각되었던 PTU도 임신 초기에 복용 시 태아의 2-3%에서 안면 또는 경부의 낭종과 같은 경미한 결함부터 비뇨기계 결함 등의 선천 기형이 발생함이 보고되었다[45]. 우리나라 건강보험심사평가원 자료를 이용한 연구에서도 임신 초기 노출 시 MMI와 PTU 모두 선천성 기형이 증가되었고, 특히 MMI 사용시 빈도가 더 높았다[46]. 이와 같이 모든 항갑상선제가 선천 기형을 유발하지만 PTU와 관련된 기형이 상대적으로 경미하고 빈도가 낮으므로 임신 초기에는 MMI 대신에 PTU를 사용하도록 권장되고 있지만, 임신 초기에는 가능한 사용하지 않는 것이 안전하다고 하겠다. 때문에 가임 여성이 그레이브스병을 진단받았을 경우, 관해 상태까지는 아니더라도 저용량(MMI 5-10 mg 이하, PTU 100-200 mg 이하)의 항갑상선제로 갑상선기능이 안정적으로 정상범위로 유지될 때까지 임신을 미루도록 하는 것이 좋다.

이렇게 저용량의 항갑상선제를 사용하면서 갑상선기능이 안정적으로 정상으로 유지되고 있는 중 임신이 확인되면 항갑상선제를 중단할 수 있다. 항갑상선제를 중단하고 1-2주 후 갑상선기능을 평가하여 계속 정상이라면 이후 4주 간격으로 검사를 시행하면서 악화 여부를 관찰할 수 있다. 임신 중에는 면역반응이 억제되면서 갑상선기능항진증도 호전되는 경우가 많기 때문에 다시 항갑상선제를 복용하게 되는 경우는 드물다.

반면, 갑상선기능항진증이 심해 저용량으로는 갑상선기능이 조절되지 않고 중단 시 악화가 우려되는 경우, 임신 16주까지는 PTU를 사용하되, 4주 간격으로 혈액검사를 시행하여 FT4치가 정상 범위의 상한 정도로 유지될 수 있는 최소 용량을 투여한다. 그 이유는, 모체의 갑상선기능을 정상으로 유지할 정도로 PTU를 투여하면 태아는 갑상선기능저하 상태가 될 가능성이 높기 때문이다[21,41]. 임신 16주 이후에는 MMI로 바꾸어 사용하는 것이 간 독성의 위험을 낮출 수 있다.

이와 같이 모든 종류의 항갑상선제가 임신 초기 노출 시 태아 기형을 유발할 수 있음이 알려지면서, 최근 일본 연구자들은 임신 초기에 항갑상선제 대신 무기요오드(potassium iodide, KI)로 치료를 한 결과, KI 치료군의 선천성 기형 빈도가 1.53%로 MMI군의 4.14%보다 의미 있게 낮음을 보고

하였다[47]. 그러나 같은 연구자들의 후속연구에서 KI로 치료한 일부 산모에서 escape 현상이 나타나 갑상선기능항진증이 악화됨을 관찰하여, KI 치료 시 면밀한 추적검사 및 대응치료가 필요하다고 하였다[48].

임신 중 항갑상선제 치료에 있어 한 가지 더 주의할 것은 항갑상선제와 갑상선호르몬제의 병합치료는 금기라는 것이다. 항갑상선제는 태반을 통과할 수 있지만 갑상선호르몬제는 태반을 통과하지 못하므로 두 약제를 병용하여 산모의 갑상선기능을 정상으로 조절하면 태아에게는 고용량의 항갑상선제만 전달되어 갑상선기능저하증 및 갑상선비대를 유발할 수 있기 때문이다.

한편 산모의 TSHRAb는 면역글로불린 G (immunoglobulin G, IgG)이므로 태반을 통과할 수 있고 이론상 태아에서 그레이브스병을 일으킬 수 있다. 태아의 갑상선은 임신 13주에 발달하기 시작하여 20주에 완전히 기능을 하게 되므로, 임신 22주 정도에 산모의 TSHRAb를 검사하여 태아 또는 신생아 그레이브스병의 유발 위험도를 예측할 수 있다[49]. 임신 중 갑상선기능항진증 상태의 산모뿐 아니라, 임신 전 그레이브스병으로 RAI 또는 수술적 치료를 받아 갑상선호르몬제로 정상 갑상선기능을 유지하고 있는 산모에서도 TSHRAb 역가가 높은 경우 태아 또는 신생아에서 일시적인 그레이브스병이 발생할 수 있으므로 주의를 요한다[50].

결론

그레이브스병은 TSH 수용체에 대한 자가항체가 갑상선을 자극하여 갑상선기능항진증을 초래하는 자가면역 질환으로, 자가항체 생성을 억제하는 치료법이 현재까지 개발되지 않아 항갑상선제, RAI 또는 수술로 갑상선기능항진증을 조절한다. 그 중에서 항갑상선제 치료, 특히 MMI 제제가 일차 치료로 가장 많이 이용되는데 MMI가 PTU에 비해 치명적인 부작용의 빈도가 낮기 때문이다. 항갑상선제 치료 용량은 이전보다 저용량으로 사용하는 추세이며, 갑상선기능이 정상이고 TSHRAb가 음성이 될 때까지 저용량의 항갑상선제를 유지하는 것이 권고된다. 최근 발표된 저용량의 MMI

를 2-5년 이상, 길게는 10년 이상 장기간 치료 시 관해율이 증가된다는 연구결과들을 바탕으로 갑상선기능저하증을 유발하는 RAI 또는 수술 대신에 장기간 항갑상선제로 치료하는 것이 좋은 대안이 될 수 있을 것으로 생각된다. 앞으로 그레이브스병의 원인을 근본적으로 치료할 수 있는 약제가 개발되기를 기대한다.

찾아보기말: 갑상선기능항진증; 그레이브스병; 항갑상선제

ORCID

Soo Myoung Shin, <https://orcid.org/0000-0001-9492-4295>

Ka Hee Yi, <https://orcid.org/0000-0002-1999-9841>

Conflict of Interest

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

References

1. Cho BY. Clinical thyroidology. 4th ed. Seoul: Korea Medical Book Publishing; 2014.
2. Abraham-Nordling M, Topping O, Hamberger B, Lundell G, Tallstedt L, Calissendorff J, Wallin G. Graves' disease: a long-term quality-of-life follow up of patients randomized to treatment with antithyroid drugs, radioiodine, or surgery. *Thyroid* 2005;15:1279-1286.
3. Astwood EB. treatment of hyperthyroidism with thiourea and thiouracil. *JAMA* 1943;122:78-81.
4. Cho BY, Koh CS. Current trends in the diagnosis and treatment of Graves' disease in Korea. *J Korean Soc Endocrinol* 1992;7:216-227.
5. Yi KH, Moon JH, Kim IJ, Bom HS, Lee J, Chung WY, Chung JH, Shong YK. The diagnosis and management of hyperthyroidism consensus: report of the Korean Thyroid Association. *J Korean Thyroid Assoc* 2013;6:1-11.
6. Seo GH, Kim SW, Chung JH. Incidence and prevalence of hyperthyroidism and preference for therapeutic modalities in Korea. *J Korean Thyroid Assoc* 2013;6:56-63.
7. Wartofsky L, Glinioer D, Solomon B, Nagataki S, Lagasse R, Nagayama Y, Izumi M. Differences and similarities in the diagnosis and treatment of Graves' disease in Europe, Japan, and the United States. *Thyroid* 1991;1:129-135.
8. Burch HB, Burman KD, Cooper DS. A 2011 survey of clinical

- practice patterns in the management of Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:4549-4558.
9. Brito JP, Schilz S, Singh Ospina N, Rodriguez-Gutierrez R, Maraka S, Sangaralingham LR, Montori VM. Antithyroid drugs-the most common treatment for Graves' disease in the United States: a nationwide population-based study. *Thyroid* 2016;26:1144-1145.
 10. Sundaresh V, Brito JP, Wang Z, Prokop LJ, Stan MN, Murad MH, Bahn RS. Comparative effectiveness of therapies for Graves' hyperthyroidism: a systematic review and network meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:3671-3677.
 11. Tallstedt L, Lundell G, Tørring O, Wallin G, Ljunggren JG, Blomgren H, Taube A. Occurrence of ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism. The Thyroid Study Group. *N Engl J Med* 1992;326:1733-1738.
 12. Kahaly GJ. Management of Graves thyroidal and extrathyroidal disease: an update. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105:3704-3720.
 13. Okamura K, Ikenoue H, Shiroozu A, Sato K, Yoshinari M, Fujishima M. Reevaluation of the effects of methylmercaptoimidazole and propylthiouracil in patients with Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65:719-723.
 14. Cooper DS. Antithyroid drugs. *N Engl J Med* 2005;352:905-917.
 15. Volpe R. The immunomodulatory effects of anti-thyroid drugs are mediated via actions on thyroid cells, affecting thyrocyte-immunocyte signalling: a review. *Curr Pharm Des* 2001;7:451-460.
 16. Momotani N, Noh JY, Ishikawa N, Ito K. Effects of propylthiouracil and methimazole on fetal thyroid status in mothers with Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3633-3636.
 17. Bahn RS, Burch HS, Cooper DS, Garber JR, Greenlee CM, Klein IL, Laurberg P, McDougall IR, Rivkees SA, Ross D, Sosa JA, Stan MN. The role of propylthiouracil in the management of Graves' disease in adults: report of a meeting jointly sponsored by the American Thyroid Association and the Food and Drug Administration. *Thyroid* 2009;19:673-674.
 18. Reinwein D, Benker G, Lazarus JH, Alexander WD. A prospective randomized trial of antithyroid drug dose in Graves' disease therapy. European Multicenter Study Group on Antithyroid Drug treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:1516-1521.
 19. Nakamura H, Noh JY, Itoh K, Fukata S, Miyauchi A, Hamada N. Comparison of methimazole and propylthiouracil in patients with hyperthyroidism caused by Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2157-2162.
 20. Page SR, Sheard CE, Herbert M, Hopton M, Jeffcoate WJ. A comparison of 20 or 40 mg per day of carbimazole in the initial treatment of hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;45:511-516.
 21. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, Rivkees SA, Samuels M, Sosa JA, Stan MN, Walter MA. 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid* 2016;26:1343-1421.
 22. Choo YK, Yoo WS, Kim DW, Chung HK. Hypothyroidism during antithyroid drug treatment with methimazole is a favorable prognostic indicator in patients with Graves' disease. *Thyroid* 2010;20:949-954.
 23. Abraham P, Avenell A, McGeoch SC, Clark LF, Bevan JS. Antithyroid drug regimen for treating Graves' hyperthyroidism. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(1):CD003420.
 24. Burch HB, Cooper DS. Management of Graves disease: a review. *JAMA* 2015;314:2544-2554.
 25. Cooper DS. Antithyroid drugs in the management of patients with Graves' disease: an evidence-based approach to therapeutic controversies. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3474-3481.
 26. Bahn Chair RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, Laurberg P, McDougall IR, Montori VM, Rivkees SA, Ross DS, Sosa JA, Stan MN; American Thyroid Association; American Association of Clinical Endocrinologists. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid* 2011;21:593-646.
 27. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedus L, Leenhardt L, Poppe K, Pearce SH. 2018 European Thyroid Association guideline for the management of Graves' hyperthyroidism. *Eur Thyroid J* 2018;7:167-186.
 28. Slingerland DW, Burrows BA. Long-term antithyroid treatment in hyperthyroidism. *JAMA* 1979;242:2408-2410.
 29. Leger J, Gelwane G, Kaguelidou F, Benmerad M, Alberti C; French Childhood Graves' Disease Study Group. Positive impact of long-term antithyroid drug treatment on the outcome of children with Graves' disease: national long-term cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:110-119.
 30. Ohye H, Minagawa A, Noh JY, Mukasa K, Kunii Y, Watanabe N, Matsumoto M, Suzuki M, Yoshihara A, Ito K, Ito K. Antithyroid drug treatment for graves' disease in children: a long-term retrospective study at a single institution. *Thyroid* 2014;24:200-207.
 31. Konishi T, Okamoto Y, Ueda M, Fukuda Y, Harusato I, Tsukamoto Y, Hamada N. Drug discontinuation after treatment with minimum maintenance dose of an antithyroid drug in Graves' disease: a retrospective study on effects of treatment duration with minimum maintenance dose on lasting remission. *Endocr J* 2011;58:95-100.
 32. Bandai S, Okamura K, Fujikawa M, Sato K, Ikenoue H, Kitazono T. The long-term follow-up of patients with

- thionamide-treated Graves' hyperthyroidism. *Endocr J* 2019;66:535-545.
33. Azizi F, Amouzegar A, Tohidi M, Hedayati M, Khalili D, Cheraghi L, Mehrabi Y, Takyar M. Increased remission rates after long-term methimazole therapy in patients with Graves' disease: results of a randomized clinical trial. *Thyroid* 2019;29:1192-1200.
 34. Otsuka F, Noh JY, Chino T, Shimizu T, Mukasa K, Ito K, Ito K, Taniyama M. Hepatotoxicity and cutaneous reactions after antithyroid drug administration. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;77:310-315.
 35. Watanabe N, Narimatsu H, Noh JY, Yamaguchi T, Kobayashi K, Kami M, Kunii Y, Mukasa K, Ito K, Ito K. Antithyroid drug-induced hematopoietic damage: a retrospective cohort study of agranulocytosis and pancytopenia involving 50,385 patients with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:E49-E53.
 36. Chen PL, Shih SR, Wang PW, Lin YC, Chu CC, Lin JH, Chen SC, Chang CC, Huang TS, Tsai KS, Tseng FY, Wang CY, Lu JY, Chiu WY, Chang CC, Chen YH, Chen YT, Fann CS, Yang WS, Chang TC. Genetic determinants of antithyroid drug-induced agranulocytosis by human leukocyte antigen genotyping and genome-wide association study. *Nat Commun* 2015;6:7633.
 37. Rivkees SA, Szarfman A. Dissimilar hepatotoxicity profiles of propylthiouracil and methimazole in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:3260-3267.
 38. Wang MT, Lee WJ, Huang TY, Chu CL, Hsieh CH. Antithyroid drug-related hepatotoxicity in hyperthyroidism patients: a population-based cohort study. *Br J Clin Pharmacol* 2014;78:619-629.
 39. Yang J, Li LF, Xu Q, Zhang J, Weng WW, Zhu YJ, Dong MJ. Analysis of 90 cases of antithyroid drug-induced severe hepatotoxicity over 13 years in China. *Thyroid* 2015;25:278-283.
 40. Cooper DS, Laurberg P. Hyperthyroidism in pregnancy. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013;1:238-249.
 41. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, Grobman WA, Laurberg P, Lazarus JH, Mandel SJ, Peeters RP, Sullivan S. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid* 2017;27:315-389.
 42. Laurberg P, Bornaud C, Karmisholt J, Orgiazzi J. Management of Graves' hyperthyroidism in pregnancy: focus on both maternal and foetal thyroid function, and caution against surgical thyroidectomy in pregnancy. *Eur J Endocrinol* 2009;160:1-8.
 43. Milham S, Elledge W. Maternal methimazole and congenital defects in children. *Teratology* 1972;5:125-126.
 44. Foulds N, Walpole I, Elmslie F, Mansour S. Carbimazole embryopathy: an emerging phenotype. *Am J Med Genet A* 2005;132A:130-135.
 45. Andersen SL, Olsen J, Wu CS, Laurberg P. Birth defects after early pregnancy use of antithyroid drugs: a Danish nationwide study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:4373-4381.
 46. Seo GH, Kim TH, Chung JH. Antithyroid drugs and congenital malformations: a nationwide Korean cohort study. *Ann Intern Med* 2018;168:405-413.
 47. Yoshihara A, Noh JY, Watanabe N, Mukasa K, Ohye H, Suzuki M, Matsumoto M, Kunii Y, Suzuki N, Kameda T, Iwaku K, Kobayashi S, Sugino K, Ito K. Substituting potassium iodide for methimazole as the treatment for Graves' disease during the first trimester may reduce the incidence of congenital anomalies: a retrospective study at a single medical institution in Japan. *Thyroid* 2015;25:1155-1161.
 48. Yoshihara A, Noh JY, Watanabe N, Kunii Y, Suzuki M, Matsumoto M, Suzuki N, Hiruma M, Morisaki M, Kawaguchi A, Sugino K, Ito K. Characteristics of patients with Graves' disease whose thyroid hormone levels increase after substituting potassium iodide for methimazole in the first trimester of pregnancy. *Thyroid* 2020;30:451-456.
 49. McKenzie JM, Zakarija M. Fetal and neonatal hyperthyroidism and hypothyroidism due to maternal TSH receptor antibodies. *Thyroid* 1992;2:155-159.
 50. Laurberg P, Wallin G, Tallstedt L, Abraham-Nordling M, Lundell G, Torring O. TSH-receptor autoimmunity in Graves' disease after therapy with anti-thyroid drugs, surgery, or radioiodine: a 5-year prospective randomized study. *Eur J Endocrinol* 2008;158:69-75.

Peer Reviewers' Commentary

이 논문은 갑상샘항진증의 가장 주된 치료 방법인 약물 치료에 대해, 항갑상샘제의 약리, 항갑상샘제 치료의 실제, 치료 기간, 항갑상샘제의 부작용, 임신 중 항갑상샘제 치료로 구분하여 기본적인 내용부터 최근 동향까지 정리하여 설명하고 있다. 갑상샘항진증의 약물 치료 빈도에 관한 국내 연구자료를 적절히 제시하고 있고, 항갑상샘제의 작용 기전과 치료 효과를 이해하기 쉽게 설명하였으며, 항갑상샘제의 부작용들을 체계적으로 기술하고 있다. 특히 꾸준히 관심이 높아지고 있는 항갑상샘제의 장기간 투여의 이론적 근거를 잘 정리하였고 임신 초기 항갑상샘제 치료 시 주의사항을 최신 자료들을 바탕으로 잘 설명해 주고 있다. 이 논문은 우리나라 갑상샘항진증 약물 치료를 시행하는 데 있어 좋은 지침이 될 것으로 판단된다.

[정리: 편집위원회]