

Drug Safety Report

약물 유발성 갑상샘 기능 이상 (Drug-induced thyroid dysfunction)

대한약사회 지역의약품안전센터

개요

갑상샘 호르몬은 대사조절, 단백질 합성, 신체 발달과정 등에서 중요한 역할을 한다. 약물 유발성 갑상샘 기능 이상은 특정 약물로 인해 갑상샘이 생성하는 호르몬의 양이 변함에 따라 발생하며, 해당 약물은 매우 다양하다. 아미오다론, 리튬, 인터페론- α 가 갑상샘 기능에 영향을 미치는 약물로 잘 알려져 있고, 글루코코르티코이드, 소마토스타틴 유사체, 티로신키나제 억제제 또한 갑상샘 기능 이상을 유발할 수 있는 약물이다. 한편 외인성 갑상샘 호르몬 제제인 레보티록신의 경우 흡수, 대사, 수송 등의 단계에서 다른 음식, 약물 등과 상호작용을 일으켜 환자의 갑상샘 호르몬 수치에 영향을 미칠 수 있다.

약물 유발성 갑상샘 기능 이상은 갑상샘 기능이 정상인 환자에서도 모니터링할 필요가 있으며 특히 갑상샘 관련 기저 질환을 지닌 환자에게 유발 가능성이 높은 약물을 투여하는 경우, 더욱 유의하여 모니터링해야 한다.

키워드

의약품 부작용, 의약품이상반응, 약물 유발성 갑상샘 기능 이상, 갑상샘기능저하증, 갑상샘기능항진증, Wolff-Chaikoff 효과, Jod-Basedow 현상, 갑상샘자극호르몬(TSH), 아미오다론, 리튬, 티로신키나제억제제(TKI), 레보티록신



| 갑상샘의 기능과 검사 결과 해석 시 고려사항

갑상샘은 목의 앞쪽, 후두부 밑에 나비 모양으로 존재하는 내분비 기관이다. 요오드 3개를 포함하는 T3(triiodothyronine), 4개를 포함하는 T4(thyroxine) 호르몬을 분비하며, 혈중 칼슘 농도를 조절하는 칼시토닌 또한 갑상샘에서 분비된다. 갑상샘 호르몬 분비는 뇌하수체에서 분비되는 갑상샘자극호르몬(thyroid stimulating hormone, 이하 TSH)에 의해 조절되고, 이 TSH는 시상하부에서 분비되는 갑상샘자극호르몬방출호르몬(TSH releasing hormone, 이하 TRH)에 의해 조절된다. 갑상샘 호르몬은 대부분 T4로 분비되고 T3 형태로 분비되는 호르몬은 일부에 불과하지만 실제로 호르몬 역할을 하는 것은 T3이며, T4가 체내에서 T3으로 변경되어 호르몬 작용을 한다.

임상에서 갑상샘 기능 검사 결과가 비정상인 경우를 흔히 볼 수 있는데, 갑상샘 기능 장애 진단은 검사 결과에 더하여 임상 징후 및 증상이 있을 때 이뤄진다. 그러나 특히 65세 이상 환자의 경우 증상이 비전형적으로 나타나 진단이 어려운 경우가 있고, 환자의 약물 사용력, 갑상샘과 관련 없는 다른 질환 등으로 인해 검사 수치가 비정상적으로 나타날 수 있다. 갑상샘 기능이 정상적임에도 검사 결과가 비정상적으로 나타나는 경우를 '유사갑상샘질환증후군(euthyroid sick syndrome)'이라 하며, 이는 병원 입원 환자의 약 70%에서 발생하는 것으로 알려져 있다. 이 경우 치료가 필요하지 않거나 오히려 해로울 수 있으므로 '유사갑상샘질환증후군'을 제대로 진단하는 것이 중요하다. 환자가 약물 투여를 중단하거나 기저 질환에서 회복되면 갑상샘 기능 검사 결과 또한 대체로 정상으로 회복된다.



약물 유발성 갑상샘기능저하증

갑상샘 축(thyroid axis)은 다양한 약물과 상호작용하며, 관련 약물은 증가 추세에 있다. 이러한 상호작용을 인식하지 못하면 치료 실패, 불필요한 치료, 진단 오류 등으로 이어질 수 있다. 약물 유발성 갑상샘 기능 이상의 가장 흔한 경우는 갑상샘기능저하증으로 나타난다. 약물에 의한 갑상샘기능저하증 주요 기전은 [표 1]과 같다

[표 1] 약물 유발성 갑상샘기능저하증

갑상샘 기능 저하증	1 차 성 (primary)	갑상샘호르몬의 합성 및/또는 방출 저해	요오드 및 요오드 함유 약물(아미오다론, 조영제 등), 리튬, 미노사이클린 및 기타 테트라사이클린계 약물, 기타[아미노글루테티미드, 탈리도마이드, 항결핵제(에티오나마이드)]
		면역 기전	인터페론- α , 기타 사이토카인(IFN β , IL-2)
		약물 유발성 갑상샘염	Type III 디아이오디네이즈(탈요오드효소) 활성 증가
		혼합형	티로신키나제 억제제
갑상샘기능저하증 치료제와 상호작용	2 차 성 (secondary)	갑상샘자극호르몬(TSH) 합성 억제	렉시노이드(벡사로텐), 글루코코르티코이드, 도파민작용제, 소마토스타틴 유사체, 카르바마제핀/옥스카르바제핀*, 메트포르민* (*: 여러 연구/조사에 의해 검증된 것은 아님)
		면역 기전	Anti-CTLA4, anti-PD1
갑상샘기능저하증 치료제와 상호작용		레보티록신의 흡수 저해, 대사 및 운송 변화	갑상샘호르몬의 수송 및 대사에 변화를 가져옴

(출처: ● Rizzo et al., 2017. Drug-induced hypothyroidism. / Haugen, 2009. Drugs that suppress TSH or cause central hypothyroidism.)

※ 1차성 갑상샘기능저하증은 갑상샘 자체에 이상이 생겨 충분한 양의 갑상샘 호르몬을 생성하지 못하는 경우이며, 2차성 갑상샘기능저하증은 뇌하수체, 시상하부 등의 문제로 인해 TSH 분비가 원활하지 않은 경우임

(1) 약물 유발성 1차성 갑상샘기능저하증

① 요오드 및 요오드 함유 약물

과도한 요오드 섭취는 갑상샘기능저하증을 비롯, 갑상샘 자가면역 질환 위험을 증가시킨다. 갑상샘 세포는 혈중 요오드 농도가 갑자기 증가했을 때 이를 방어하기 위한 조절 기능을 가지고 있는데, 고농도 요오드 환경에서 요오드 산화 및 갑상샘 호르몬 합성이 감소

하는 Wolff-Chaikoff 효과가 대표적이다. 그러나 일부 환자에서는 Wolff-Chaikoff 효과가 지속되고 갑상샘호르몬 합성이 정상으로 돌아오지 않을 경우, 갑상샘기능저하증으로 이어질 수 있다. 한편 Wolff-Chaikoff 효과가 제대로 작동하지 않고 과잉의 요오드로 인해 갑상샘 호르몬이 과도하게 합성되는 현상을 Jod-Basedow 현상이라 한다. Jod-Basedow 현상은 갑상샘 중독증(thyrotoxicosis)과 관련이 있다.

[표 2] Wolff-Chaikoff 효과와 Jod-Basedow 현상

Wolff-Chaikoff 효과	Jod-Basedow 현상
<p>1948년 미국에서 Wolff & Chaikoff에 의해 발견된 현상으로 요오드 과량 투여 시 갑상샘에서 유기 요오드 생성을 급성으로 억제한다. 생리적 보호 작용으로 볼 수 있으며 갑상샘기능항진증 상태로 진행되는 것을 방지한다.</p> <p>요오드의 유기화(organification)가 재개되는 현상을 탈출(escape) 또는 적응(adaptation) 현상이라 하는데, 정상 기능 갑상샘의 경우 일반적으로 약 2주 정도 후 ‘탈출’ 현상이 일어나 Wolff-Chaikoff 효과가 사라진다.</p> <p>자가면역 갑상샘염, 갑상샘종 환자, 만성 신장 질환자 등의 경우 Wolff-Chaikoff 현상으로부터의 ‘탈출’에 실패, 갑상샘 호르몬 생성이 지속적으로 억제되어 TSH 상승 및 갑상샘기능저하증으로 이어질 수 있다.</p>	<p>1910년 독일의 Basedow가 최초 기술한 현상으로서(jod란 독일어로 ‘요오드’라는 뜻) 외인성 요오드 투여 후 발생하는 갑상샘기능항진증으로, 갑상샘 중독증(thyrotoxicosis)의 원인이 될 수 있다.</p> <p>정상 기능하는 갑상샘에서는 자가조절 기전을 통해 갑상샘 내 요오드 축적이 억제되고 호르몬 합성이 조절되지만, 기존에 갑상샘 질환이 있던 환자들을 비롯, 일부 환자에서는 이 기능이 제대로 작동하지 않아 요오드 과잉에 의한 병리적 결과가 발생하는 현상을 말한다.</p> <p>이러한 현상은 그레이브스병, 독성 다결절성 갑상샘종, 갑상샘 선종 등의 기저 질환이 있는 환자에서 더 쉽게 나타날 수 있다.</p>

(출처: ● Markou et al., 2001. Iodine-induced hypothyroidism. / Bell et al., 2022. Jod-Basedow phenomenon.)

a) 아미오다론(amiodarone)

아미오다론은 심방세동 및 율혈성 심부전을 포함, 주로 불규칙한 심장 박동 치료에 사용되는 약물로서, 아미오다론에 의한 갑상샘 질환의 유병률은 약 2~24%로 추정된다. 아미오다론은 중량 기준 약 37.5%의 요오드를 함유하고 있어(아미오다론 200mg에 약 75mg의 요오드 함유), 투여 시 환자는 정상 1일 권장량(약 150 μ g/일)의 수백 배 이상의 요오드 부하에 노출될 수 있다.

팜리뷰 + PHARM REVIEW

©Copyright All Rights Reserved © Korea Pharmaceutical Information Center



갑상샘 호르몬의 주요 대사경로는 연속적인 탈요오드화(deiodination)이며 이를 통해 활성·비활성 대사산물을 생성한다. T4의 최초 탈요오드화는 외부 고리에서 일어나 T3(활성형)를 생성하고, 내부 고리에서는 역 T3(reverse T3)를 생성한다. 총 T3의 20% 미만이 갑상샘에서 직접 생성되며 나머지는 말초조직에서 생성된다. 갑상샘 호르몬의 탈요오드화는 세 가지 디아이오디네이즈(탈요오드효소)(DI, DII, DIII)에 의해 촉매 되는데, 아미오다론은 말초조직의 DI 활성을 억제하여 T3 혈중 농도를 약 30% 감소시키고, T4 농도를 약 20~40% 증가시키며, 역 T3는 약 20% 증가시키는 것으로 나타났다. 또한 뇌하수체의 DII 활성을 억제하여 TSH 혈중 농도를 증가시킨다. 아미오다론은 세포 내 T4 운반과 T3의 핵 수용체 결합도 감소시킨다. 이와 같이 아미오다론은 갑상샘 호르몬에 여러 경로로 영향을 미칠 수 있다.

아미오다론의 누적 용량·기간과 갑상샘 기능 이상과의 명확한 관계는 밝혀지지 않았으나 대부분은 치료 후 첫 2년 이내에 발생한다. 아미오다론의 긴 반감기(약 40~55일, 범위 26~107일)와 지방조직, 간, 결합조직, 심장, 골격근, 갑상샘 등에 대한 광범위한 조직 축적으로 인해 약물 중단 후 수개월~수년 내에 갑상샘 기능 이상이 발생할 수 있다.

아미오다론 투여 시 갑상샘기능항진증(Jod-Basedow 현상)보다 갑상샘기능저하증(Wolff-Chaikoff 효과에서 '탈출' 실패)이 더 흔하게 나타나며(투여 환자의 약 6~10%) 여성, 기존 갑상샘 질환자, 방사성 요오드 투여 병력, 갑상샘 질환 가족력, 기존 항갑상샘 항체 보유자에게서 발생 위험이 더 크다. 갑상샘기능저하증의 증상은 서맥, 변비 등이며 주로 비특이적으로 나타나 인식하기 어려울 수 있으므로 갑상샘 기능 검사로 확인해야 한다. 필요시 레보티록신(levothyroxine)을 투여하는 등, 갑상샘 호르몬 대체 치료를 해야 한다. 아미오다론 치료를 계속하는 한 자연적으로 호전되는 경우는 없으며 정상 갑상샘 기능을 가졌던 환자에서는 아미오다론 중단 시 약 60%가 2~4개월 내에 회복되고 나머지 약 40%는 5~8개월 정도 증상이 지속될 수 있다. 기존에 갑상샘 기능 이상이 있었던 환자는 아미오다론을 중단하더라도 갑상샘저하증이 지속되므로 만성적인 레보티록신 치료가 필요하다.

한편 아미오다론에 의해 갑상샘 여포세포가 직접적으로 세포독성 손상을 입어 파괴성 갑상샘염(destructive thyroiditis)이 유발될 수 있는데, 이 경우 약 15%가 추후 갑상샘저하증으로 진행되는 것으로 알려져 있다.

아미오다론 투여 환자의 약 1~5%에서 발생하는 갑상샘기능항진증 또한 징후와 증상이 특이적이지 않은 경우가 많아 기능 검사를 통한 진단이 필요하다. 아미오다론에 의한 갑상샘기능항진증은 주로 두 가지 유형으로 확인되었는데 제1형은 그레이브스병과 유사하며 항갑상샘 항체의 존재를 특징으로 한다. 제2형은 항갑상샘 항체가 없는 아급성 갑상샘염으로서 갑상샘에 직접적인 독성 효과를 일으켜, 갑상샘 호르몬이 혈액 순환계로 '덤핑'되는 현상을 일으킨다.

아미오다론 치료가 필요한 모든 환자는 치료 시작 전 갑상샘 기능을 평가해야 하며, 이후 1개월, 3개월, 매 6개월마다 재평가하도록 권고한다.

b) 요오드 함유 조영제

요오드 함유 조영제는 혈관조영술, 정맥조영술, CT 등 다양한 영상검사에 사용되며 진단 및 혈관성형술에 사용되는 수용성 조영제는 약 30~60%의 요오드를 포함한다. 보통 한 번의 검사에 70~100ml가 사용되며, 갑상샘 질환 병력이 없는 환자의 약 20%에서 조영제 투여 후 갑상샘 기능 저하가 나타날 수 있다. 조영제를 사용한 검사를 시행한 환자에게 진단 또는 치료 목적의 방사성 요오드를 투여해야 할 경우 최소 2개월 이상의 기간을 두도록 권장하며, 소아, 고령자, 신장 기능 이상 환자에서는 조영제 사용 전 갑상샘 질환 여부를 확인하도록 한다. 보통은 노출 중단 후 정상으로 회복되는 편이다.

요오드는 태반을 쉽게 통과하므로 임부 노출 시 태아의 갑상샘종이나 갑상샘기능저하증이 유발될 수 있다. 참고로 분만 중 질 내 포비돈-요오드를 적용하거나 신생아에게 요오드 함유 국소 소독제 사용 시에도 일시적인 신생아 갑상샘기능저하증이 나타날 수 있다.

② 리튬(lithium)

리튬은 신경정신과에서 주로 양극성 장애 치료에 사용하는 알칼리 양이온 약물로서, 혈장 대비 3~4배 높은 농도로 갑상샘에 농축된다. 리튬은 요오드화물과 유사하게 갑상샘 내 요오드 함량을 증가시키며, 아이오도티로신의 결합을 억제하고 갑상샘 세포에 대한 항체 생성을 증가시켜 갑상샘 호르몬 분비를 차단, 갑상샘기능저하증을 유발할 수 있다. 리튬에 의한 갑상샘 기능저하증은 대체로 무증상으로 나타나는 편이나 중증 갑상샘기능저하증 및 점액수종 혼수 사례가 보고된 경우도 있었다.

탄산리튬(Li_2CO_3)을 복용하는 환자의 약 5~20%에서 갑상샘기능저하증, 최대 50%에서 무증상 갑상샘기능저하증이 보고된 바 있다. 5개월~2년 동안 리튬을 투여받은 사람의 최대 60%에서 갑상샘종이 관찰될 수 있는데, 이때 갑상샘기능저하증이 반드시 동반되는 것은 아니다. 리튬 투여 시 갑상샘 항체 발생률이, 투여받지 않은 환자에 비해 약 2배(약 24%) 증가하는 것으로 보고된 연구 결과가 있으며 리튬 유도성 항체 발생 위험은 치료 기간에 따라 증가한다. 항체 생성은 남성보다 여성에서 더 흔하게 나타났다.

리튬으로 유발된 무증상 갑상샘기능저하증의 경우 비정상적인 TSH 수치가 자연스럽게 정상으로 돌아올 수 있으므로, 즉시 갑상샘 호르몬 치료를 시작하기보다 TSH 수치를 면밀히 모니터링하도록 한다. 여러 전향적 연구들에 의하면 리튬 치료 시작 후 수개월 이내에 혈청 갑상샘 호르몬 수치가 크게 감소하고, TSH 수치가 상승하는 것이 보고되었으나, 이러한 이상은 리튬 용량 조절이나 추가 치료 없이도 첫 1년 이내에 치료 전 수준으로 회복되었다. 다만 기존에 갑상샘 항체가 있었던 환자는 TSH 수치가 정상으로 돌아올 가능성이 낮았다. 필요한 경우 일반적인 용량의 레보티록신으로 관리하도록 하며 리튬 치료 시작 전 갑상샘 기능 검사를 시행하고 이후 6~12개월마다 재검사 시행이 권고된다.

③ 미노사이클린(minocycline)

미노사이클린은 테트라사이클린 계열의 항생제로 주로 여드름 치료에 사용하는 약물이며, 갑상샘 기능을 억제하고 갑상샘종을 유발할 수 있다. 이는 갑상샘 과산화효소(peroxidase)가 매개하는 결합 반응을 차단하기 때문으로 추정되고 있다.

한편 미노사이클린 유발성 흑색 갑상샘(black thyroid)이 보고된 바 있는데, 갑상샘의 흑색 색소침착은 다른 테트라사이클린 계열 약물에 의해서도 나타날 수 있고, 피부, 공막, 뼈, 치아, 잇몸 등 다른 조직에서도 테트라사이클린 계열 약물에 의한 색소침착이 보고된 바 있다. 이러한 불용성 검은 색소는 미노사이클린이 갑상샘 과산화효소(thyroid peroxidase)에 의해 산화되어 생성되는 것이다.

④ 인터페론- α (IFN- α)

인터페론- α 는 C형 간염 바이러스(이하 HCV), 흑색종, 카포시 육종, 모상세포백혈병 등 여러 종류의 악성 종양 치료에 사용되는 사이토카인이다. 인터페론- α 유발성 갑상샘 기능 장애 기전은 완전히 밝혀지지 않았으나, 갑상샘 내 림프구에서 면역 기전에 의해 발생하는 것으로 추정된다. 인터페론- α 는 갑상샘 세포를 직접 공격하거나 자연살해세포(NK cells) 등의 면역세포가 갑상샘을 공격하게 할 수 있으며, 그 결과 혈액 내 갑상샘 호르몬 수치가 변화할 수 있다.

인터페론- α 를 투여받은 HCV 환자의 약 15~20%에서 임상적 갑상샘 질환이 발견된 바 있으며 이들 중 최대 40%는 갑상샘 항체 양성으로 나타났다. 자가면역성 갑상샘기능저하증이 가장 흔한 임상 증상으로 약 20%에서 발생할 수 있고 2~3%에서 파괴성 갑상샘염이 나타날 수 있다. 그레이브스병은 드물게 발견된다. 인터페론- α 치료 시작 후 6~8주 이내에 갑상샘 기능 이상이 나타날 수 있으며, 이는 6~23개월 후까지 지연되어 발생할 수 있다.

인터페론- α 에 의한 갑상샘 기능 이상은 대부분의 환자에서 일시적인 것으로 보이며, 치료가 항상 필요한 것은 아니다. 갑상샘기능저하증은 치료 중단 후 2~3개월 이내에 저절로



해결되는 경우가 많고, 갑상샘기능항진증 또한 일시적인 경우가 많다. 갑상샘 기능 이상은 치료 중단 후 회복되기까지 약 17개월이 걸릴 수 있으며, 영구적인 경우는 거의 없다. 인터페론- α 치료 시작 전 갑상샘 기능 검사를 하도록 하며 항갑상샘 항체가 양성인 경우 2개월, 음성인 경우 6개월마다 기능 검사를 하는 것이 권장된다. 한편 인터페론 베타(IFN- β), 인터루킨-2(IL-2) 등의 사이토카인 또한 자가면역성 갑상샘염을 유발하거나 악화시킬 수 있다.

⑤ 티로신키나제 억제제(tyrosine kinase inhibitors, TKI)

티로신키나제 억제제(이하 TKI)는 여러 유형의 암 치료에 사용되는 강력한 표적 치료 약물 중 하나로서 티로신키나제 효소를 억제한다. 티로신키나제는 기질 효소의 특정 아미노산을 인산화하여 신호전달 경로를 변화시키고 세포 생물학적 변화를 유도하여 세포 성장, 이동, 분화, 세포사멸(apoptosis) 등을 조절할 수 있다. TKI는 특히 혈관내피 성장인자 수용체(vascular endothelial growth factor receptor, 이하 VEGFR) 및 하위 경로의 표적을 억제, 내피 증식을 저해하여 종양의 혈관 성장을 막아 영양분과 산소의 공급을 중단시킴으로써 종양 세포를 사멸시킬 수 있다.

TKI는 기존의 세포독성 항암제보다 선택성과 효능이 높고 부작용이 적은 편이다. TKI에 의한 갑상샘 기능 이상은 중요하지만, 관리 가능한 부작용으로 인식되고 있는데, TKI의 종류에 따라 표적 스펙트럼이 다르기 때문에 갑상샘 기능 이상의 비율도 다르게 나타난다. 일반적으로 갑상샘기능저하증이 나타나고, 20~40%의 경우 일시적인 갑상샘 독성이 나타날 수 있다. 수니티닙(sunitinib), 소라페닙(sorafenib), 파조파닙(pazopanib), 렌바티닙(lenvatinib) 등에서 갑상샘기능저하증이 나타날 수 있다.

TKI는 갑상샘 모세혈관 퇴행, 항갑상샘 과산화효소 항체 생성, 갑상샘의 요오드 흡수 감소 등 여러 기전으로 갑상샘에 영향을 미칠 수 있는데, 주요 기전 중 하나는 VEGFR 차단에 의한 모세혈관 위축에 따른 허혈성 갑상샘염 발생이다.

팜리뷰 + PHARM REVIEW

©Copyright All Rights Reserved © Korea Pharmaceutical Information Center

흥미로운 사실은 TKI로 인해 갑상샘 기능 이상이 발생한 환자에게서 전체 생존율이 높게 나타났는데, 일본의 소규모 연구에 의하면 신세포암으로 수니티닙 치료를 받는 동안 갑상샘기능저하증이 발병한 환자의 종양 반응률은 약 73%였던 반면, 정상 갑상샘 기능 환자의 종양 반응률은 약 33%였다. 즉, TKI 투여 시 갑상샘기능저하증 발생 환자에게서 종양에 대한 TKI의 효능 또한 높아 예후 측면에서 갑상샘 기능 이상 부작용 발생 여부가 일종의 파라미터가 될 가능성이 제시되었다.

TKI 투여 환자의 갑상샘 기능 이상에 대한 치료법은 아직 명확히 정립되지 않았으며 필요 시 갑상샘호르몬 대체 요법을 사용할 수 있으나, 과잉 치료로 이어질 수 있고 오히려 암 치료에 영향을 미칠 수 있으므로 유의해야 한다.

(2) 약물 유발성 2차성 갑상샘기능저하증

시상하부 또는 갑상샘 자극 세포에서 TSH를 억제, 갑상샘 기능에 영향을 미치는 약물로 렉시노이드(rexinoids, 예: 벡사로텐, bexarotene), 글루코코르티코이드, 도파민작용제, 소마토스타틴 유사체 등이 있다. 다만 이러한 약물들은 대체로 임상적으로 명백한 중추성 갑상샘기능저하증을 유발하지는 않는다. 그러나 렉시노이드라 불리는 새로운 종류의 핵 호르몬 수용체 작용제는 임상적으로 유의한 갑상샘기능저하증을 유발할 수 있다.

렉시노이드는 핵호르몬 수용체인 레티노이드(retinoids) X 수용체(이하 RXR)와 상호작용하는 비타민A 유도체 약물 또는 레티노이드의 하위 클래스로서 현재 임상용으로 승인된 피부T세포림프종 치료제 벡사로텐(bexarotene)이 유일하다. 벡사로텐은 국내 승인되지 않은 3세대 레티노이드이다. RXR은 갑상샘호르몬수용체(RT), 레티노산수용체(RAR), 비타민D수용체(VDR), 과산화소체 증식제-활성화 수용체(PPAR) 등의 다른 핵전사인자와 함께 단백질 이종이량체를 형성, 리간드 활성화를 통해 다양한 표적 유전자의 전사에 영향을 미친다. 특히 벡사로텐은 TSH β 서브유닛 유전자의 전사를 직접 억제하여 중추성 갑상샘기능저하증을 유발하는 것으로 보고된 바 있다. 또한 벡사로텐은 설파화(sulfation) 및 글루쿠론화(glucuronidation)를 통해 갑상샘호르몬의 말초 대사를 촉진하므로 벡사로

텐 유발성 갑상샘기능저하증 환자에게 호르몬 대체 치료 시, 일반적인 호르몬 대체용량의 최대 2배까지 더 필요한 것으로 나타났다. 갑상샘기능저하증은 벡사로텐 투여 후 수 일 이내에 나타났으며 투여 중단 시 갑상샘축 기능이 회복되었다.

글루코코르티코이드는 혈중 TSH 수치에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다. 고용량 글루코코르티코이드가 갑상샘기능저하증 환자와 정상 피험자에게서 혈청 TSH를 억제하는 것을 밝힌 연구에서, 이러한 억제 효과는 시상하부 수준에서 제어되었다. 고용량 글루코코르티코이드는 인간 시상하부에서 TRH mRNA 수치를 감소시킨다는 연구 결과가 있었으며 따라서 시상하부에서 TRH가 억제되고 그 결과 뇌하수체의 TSH 분비가 감소했을 가능성이 있다. 한편 장기간 고용량의 글루코코르티코이드 또는 중증의 쿠싱증후군은 호르몬 대체가 필요할 정도의 임상적으로 유의한 중추성 갑상샘기능저하증을 유발하지는 않는 것으로 나타났다.

또한, 중증 질환에 사용되는 도파민과 고프로락틴혈증 등의 질환에 사용되는 도파민작용제인 브로모크립틴(bromocriptine)이 혈청 TSH를 억제할 수 있다. 도파민은 D2수용체(D2R)의 활성화를 통해 시상하부-뇌하수체-갑상샘 축에 영향을 미쳐 TSH 분비를 억제하는 것으로 알려져 있다.

소마토스타틴은 뇌하수체 세포에 존재하는 세포외 수용체에 결합하여 호르몬 분비를 억제한다. 소마토스타틴 유사체는 TSH 분비를 직접적으로 억제하였는데, 이러한 효과는 대체로 일시적이며 임상적으로 유의한 중추성 갑상샘기능저하증을 유발하지는 않았다.

카르바마제핀(carbamazepine), 옥스카르바제핀(oxcarbazepine), 발프로산(valproic acid) 등의 약물 또한 호르몬 피드백에 대한 뇌하수체의 반응성을 변화시켜 중추성 갑상샘기능저하증을 유발할 수 있는 것으로 알려졌으나 이에 대해서는 아직 논란의 여지가 있다. 일부 관찰 연구에서는 메트포르민(metformin)이 혈중 TSH 수치를 감소시켰으나 이는 갑상샘기능저하증이 있는 2형 당뇨병 환자에서만 효과가 입증된 바 있으며 정확한 기전 등이 밝혀지지 않는 것이다.

팜리뷰 + PHARM REVIEW

©Copyright All Rights Reserved © Korea Pharmaceutical Information Center



면역 기전을 통해 2차성 갑상샘기능저하증을 유발할 수 있는 약물로 anti-CTLA4(Anti-Cytotoxic T lymphocyte associated antigen 4) 항체가 있다. Anti-CTLA4 단일클론항체는 전이성 신세포함, 흑색종 등 여러 종양 치료에 사용되는데 이필리무맙(ipilimumab), 트레멜리무맙(tremelimumab) 등을 투여 시 급성 림프구성 뇌하수체염(acute lymphocytic hypophysitis)이 유발될 수 있다. 이때 갑상샘호르몬 결핍에 의한 중추성 갑상샘기능저하증이 나타날 수 있다. 또한, 이필리무맙은 드물게 갑상샘 기능에 영향을 미칠 수 있으며 1차성 부신기능부전(primary adrenal insufficiency)과도 관련성이 보고된 바 있다.

팜브롤리주맙(pembrolizumab), 니볼루맙(nivolumab)과 같은 anti-PD1(Anti-Programmed cell death-1 receptor) 항체 또한 뇌하수체염을 유발할 수 있으나 이는 anti-CTLA4에 비해 훨씬 드물다. 반면 anti-PD1에 의해 무증상성 갑상샘염은 더욱 흔하게 발생할 수 있으며 투여 환자의 약 5~10%에서 보고되었다.



■ 갑상샘기능저하증 치료제(레보티록신)와 상호작용

외인성 갑상샘 호르몬인 레보티록신은 여러 종류의 음식 및 약물에 의해 흡수, 대사, 수송 등에 영향을 받을 수 있다. [표 3]은 레보티록신에 영향을 미쳐 갑상샘 호르몬 농도 조절에 변화를 유발할 수 있는 약물의 기전 및 종류이다.

[표 3] 레보티록신을 복용하는 환자의 갑상샘 기능에 영향을 미치는 약물

기전	약물
레보티록신 흡수 억제	철, 칼슘, 수산화알루미늄, 콜레스티라민, 수크랄페이트, 라록시펜
간 대사 증가	페노바르비탈, 페니토인, 카르바마제핀, 리팜핀, TKI(이매니팁, 약시티닙, 모테사닙, 반데타팁), 렉시노이드
간 대사 감소	메트포르민(여러 연구/조사에 의해 검증된 것은 아님)
5' 디아이오디네이즈(탈요오드 효소)의 억제	프로필티오우라실, 메티마졸, 프로프라놀롤, 글루코코르티코이드, 요오드화물
갑상샘 결합 글로불린 수치 증가	에스트로겐, 라록시펜, 타목시펜, 미토탄, 플루오로우라실
갑상샘 결합 글로불린 수치 감소	안드로겐, 글루코코르티코이드, 니코틴산

(출처: ● Haugen, 2009. Drugs that suppress TSH.)

환자는 레보티록신 복용 시 최적의 흡수를 위해 공복에 복용해야 하며 철, 알루미늄 함유 제품(예: 수크랄페이트, 제산제 등), 폴리스티렌 설포네이즈, 수지 결합제, 탄산칼슘 등을 포함한 여러 약물이 외인성 티록신의 흡수를 손상시키고 효능을 감소시킬 수 있다. 이러한 상호작용을 최소화하기 위해서는 흡수를 방해할 수 있는 약물과 레보티록신 간의 투여 간격을 최소 4시간 확보할 필요가 있다. 불가능할 경우 레보티록신 투여량을 조절하거나 문제가 되는 약물의 중단이 필요할 수 있다.

레보티록신 경구 투여 시 초기 3시간 이내에 주로 공장과 회장(ileum)에서 62~82% 정도가 흡수되며, 공복 상태에서의 흡수가 가장 잘 이루어지고 이 과정에서 위산 분비가 매우 중요하다. 한편 식이요법 또한 중요한데 섬유질이 많은 식사가 레보티록신 흡수를 방해



할 수 있으므로 섭취 간격을 수 시간 이상으로 확보하도록 한다. 허브제제, 말린 자두, 에스프레소 커피 등도 레보티록신의 흡수를 감소시킬 수 있다. 한편 비타민 C는 레보티록신의 흡수를 증가시키는 것으로 알려져 있다.

갑상샘 호르몬의 약 99% 이상은 단백질에 결합하여 혈액을 순환하는데 주요 운반 단백질로 티록신결합글로불린(이하 TBG), 트랜스티레틴(transthyretin), 알부민 등이 있다. 전체 T4의 약 70~75%가 TBG를 통해 운반되므로 TBG의 변화는 총 갑상샘호르몬 농도를 변화시킬 수 있다. 다만 활성형인 유리형(free)은 극소량으로 존재하므로 TBG가 변화하더라도 유리형의 농도는 유지되어 임상적인 갑상샘 기능은 정상으로 나타날 수 있다.

TBG에 영향을 미칠 수 있는 약물로는 에스트로겐이 있는데, 에스트로겐은 TBG의 간 합성 및 당화(glycosylation)을 증가시켜 혈중 농도를 증가시키고 그 결과 유리형 T4가 감소할 수 있다. 따라서 폐경 후 여성이 에스트로겐 대체요법을 시행할 경우 레보티록신 용량의 증량이 필요할 수 있다. 경구피임약 복용 시에도 비슷한 조정을 고려해야 하며, 임신 중에는 에스트로겐 증가로 인해 레보티록신 필요량이 약 30~50% 증가하는 것으로 알려져 있다. 반대로 에스트로겐 치료를 중단하거나 폐경으로 인해 에스트로겐 수치가 감소할 경우 레보티록신을 감량할 수 있다.



대한약사회 지역의약품안전센터에 보고된 관련 약물 이상반응 사례

대한약사회 지역의약품안전센터에 보고된 갑상샘 기능 이상 사례에 의하면 아미오다론, 리튬, 렌바티닙 등의 약물과 관련한 보고가 상대적으로 많았다.

(1) 아미오다론

다음은 아미오다론 투여 후 갑상샘 기능 이상을 보고한 사례 중 일부이다.

- 70세 여성이 아미오다론 200mg을 9개월 복용 후, 갑상샘기능저하증 발생으로 인해 드로네다론(dronedarone)으로 처방을 변경하였다.
- 68세 여성이 '상세불명의 심방세동 및 심방조동' 치료를 위해 아미오다론 200mg을 8개월 복용 후 갑상샘 기능 검사에서 이상이 나타나 프로파페논(propafenone)으로 처방을 변경하였다.
- 66세 여성이 드로네다론을 약 19개월 복용하면서 맥박 조절이 잘 되지 않아 아미오다론 200mg으로 처방을 변경하였으며 약 6개월 후 갑상샘 기능 검사에서 호르몬 수치가 증가한 것으로 나타났다.

아미오다론 200mg의 국내 허가사항에 의하면 복용 후 흔하게 갑상샘기능저하증, 때때로 치명적인 갑상샘기능항진증이 나타날 수 있다. 아미오다론 처방 전·후 및 투여 중 갑상샘 기능 모니터링을 지속적으로 할 필요가 있으며 상황에 따라 처방 변경 등을 고려해볼 수 있다.

(2) 리튬

다음은 리튬 투여 후 갑상샘 기능 이상을 보고한 사례 중 일부이다

- 11세 남아가 메틸페니데이트염산염 40mg, 클로니딘염산염 0.1mg, 리스페리돈 2mg 복용 15세 남성이 '상세불명의 소아기 정서장애' 치료를 위해 탄산리튬 300mg 복용 중 갑상샘 기능 검사에서 갑상샘 호르몬 증가가 발견되었다.

탄산리튬의 국내 허가사항에 의하면 복용 후 때때로 T3, T4 및 단백결합요오드(PBI)의 저하, 갑상샘131I 섭취율의 증가 및 TRH 부하 후 TSH 분비 반응의 증대가 나타날 수 있다. 일시적인 경우에는 갑상샘 제제 투여에 의해 회복되는 경우가 많으나 드물게 비중독성 갑상샘종, 점액수종, 갑상샘 중독증 등이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이러한 증상이 나타나는 경우에는 감량 또는 유약 등의 적절한 처치를 해야 한다. 다만 갑상샘 중독증이 나타나는 경우, 급격한 중지에 의해 중독 증상이 악화될 수 있다.

(3) 렌바티닙

다음은 렌바티닙 투여 후 갑상샘 기능 이상을 보고한 사례 중 일부이다.

- 55세 남성이 렌바티닙 4mg을 2개월 투여 후 갑상샘기능저하증이 발생하여 레보티록신을 처방받았다.
- 67세 여성이 '자궁내막의 악성 신생물'로 인해 렌바티닙 10mg을 4개월 투여 후 갑상샘기능저하증이 발생하여 일단 렌바티닙 투여를 중단하였으며 레보티록신을 처방받았다.

렌바티닙의 국내 허가사항에 의하면 임상시험에서 매우 흔하게 갑상샘기능저하증, 흔하게 혈중 TSH 증가가 나타난 바 있다. 이 약물은 외인성 갑상샘 억제기전을 손상시키므로 이 약 투여 시작 전 및 투여 기간 동안 최소 한 달 주기로 갑상샘 기능을 모니터링해야 하고 표준 의료 행위에 따라 갑상샘기능저하증을 치료해야 한다. TSH 혈중농도는 규칙적으로 모니터링해야 하며 환자의 치료 목표에 따라 적절한 TSH 농도에 도달할 수 있도록 갑상샘호르몬 투여가 조절되어야 한다.



약사 Point

- 갑상샘 호르몬은 대사 조절 및 발달 등에 중요한 역할을 하므로 TSH와 TRH를 통한 정밀한 조절이 필요하며, 환자의 복용 약물이 갑상샘 기능에 영향을 미칠 수 있다.
- 아미오다론, 리튬, 인터페론- α , TKI 등은 1차성 갑상샘기능저하증을, 글루코코르티코이드, 도파민 작용제, 렉시노이드 등은 2차성 갑상샘기능저하증을 유발할 수 있다.
- 레보티록신 복용 환자는 철분, 칼슘, 제산제 등 흡수를 방해하는 약물과의 투여 간격을 최소 4시간 이상 유지하도록 하며 간 대사나 단백 결합에 영향을 미치는 약물 병용 시 용량 조절이 필요할 수 있다.
- 갑상샘 기능 이상은 환자 삶의 질과 치료 계획에 중요한 영향을 미칠 수 있으므로, 약물 처방 전·후 및 투여 중 지속적으로 갑상샘 기능 검사를 실시하고 평가하는 것이 권장된다.

참고문헌

1. Dong BJ. How medications affect thyroid function. *West J Med.* 2000 Feb;172(2):102-6. doi: 10.1136/ewj.172.2.102. PMID: 10693372; PMCID: PMC1070767.
2. Ahmadi H, Salti I. Tyrosine kinase inhibitors induced thyroid dysfunction: a review of its incidence, pathophysiology, clinical relevance, and treatment. *Biomed Res Int.* 2013;2013:725410. doi: 10.1155/2013/725410. Epub 2013 Oct 27. PMID: 24282820; PMCID: PMC3824811.
3. Bhattacharya S, Goyal A, Kaur P, Singh R, Kalra S. Anticancer Drug-induced Thyroid Dysfunction. *Eur Endocrinol.* 2020 Apr;16(1):32-39. doi: 10.17925/EE.2020.16.1.32. Epub 2020 Feb 4. PMID: 32595767; PMCID: PMC7308097.



4. Rizzo LFL, Mana DL, Serra HA. Drug-induced hypothyroidism. *Medicina (B Aires)*. 2017;77(5):394-404. English. PMID: 29044016.
5. Haugen BR. Drugs that suppress TSH or cause central hypothyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009 Dec;23(6):793-800. doi: 10.1016/j.beem.2009.08.003. PMID: 19942154; PMCID: PMC2784889.
6. Induced thyroid disorders [Internet]. *Drugs.com*. 2023 Feb 6 [cited 2025 Jul 8]. Available from: <https://www.drugs.com/cg/induced-thyroid-disorders.html>
7. Markou K, Georgopoulos N, Kyriazopoulou V, Vagenakis AG. Iodine-induced hypothyroidism. *Thyroid*. 2001 May;11(5):501-10. doi:10.1089/105072501300176462.
8. Bell DJ, et al. Jod-Basedow phenomenon [Internet]. *Radiopaedia.org*. 2022 Jul 1 [cited 2025 Jul 8]. Available from: <https://radiopaedia.org/articles/jod-basedow-phenomenon-2>
9. 대한갑상선학회. 학회 소개: 연혁 [Internet]. 대한갑상선학회. [cited 2025 Jul 8]. Available from: <https://www.thyroid.kr/people/sub02.html#n>
10. Thomson RJ, Moshirfar M, Ronquillo Y. Tyrosine Kinase Inhibitors. [Updated 2023 Jul 18]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563322/>

본 문서의 내용은 집필자의 개인적인 의견으로 (재)약학정보원의 공식적인 견해와는 무관함을 알려드립니다. 본 문서는 학술적인 목적으로 제작되었으며, 문서 내용의 도용·상업적 이용은 원칙적으로 금지하고 있습니다(마케팅 목적 활용 금지, 내용 변경 금지, 출처 표시).
