

리튬 또는 발프로산으로 치료받은 양극성장애 환자의 무증상 갑상선저하증

서울대학교병원 정신건강의학과,¹ 서울대학교 의과대학 정신과학교실,² 분당서울대학교병원 정신건강의학과,³
분당서울대학교병원 진료협력센터,⁴ 서울은평병원 정신건강의학과,⁵ 국립서울병원⁶

최현만^{1,2} · 장재승^{2,3} · 김자연³ · 김정현⁴ · 최정은⁵ · 하태현^{2,3} · 하규섭^{2,3,6}

Subclinical Hypothyroidism in Patients with Bipolar Disorders Managed by Lithium or Valproic Acid

Hyeon Man Choi, MD,^{1,2} Jae Seung Chang, MD,^{2,3} Jayoun Kim, MD,³ Jeong Hyun Kim, MD,⁴
Jung Eun Choi, MD,⁵ Tae Hyon Ha, MD,^{2,3} Kyooseob Ha, MD^{2,3,6}

¹Department of Psychiatry, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea

²Department of Psychiatry and Behavioral Science, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

³Departments of Psychiatry, ⁴Mental Health & Behavioral Medicine Services for Clinical, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, Korea

⁵Department of Psychiatry, Seoul Eunpyeong Hospital, Seoul, Korea

⁶Seoul National Hospital, Seoul, Korea

Objectives To investigate the pattern of subclinical hypothyroidism (SCH) in patients with bipolar disorders managed by lithium or valproic acid.

Methods The study participants were 106 patients with DSM-IV bipolar disorders receiving planned maintenance treatment at the Mood Disorders Clinic of Seoul National University Bundang Hospital (aged between 17 and 64, mean duration of follow-up = 875.65 days). Using the bipolar disorder registry, thyroid function data were analyzed to assess the frequency of and the risk factors for SCH in patients managed by lithium (n = 64) or valproic acid (n = 42) for more than 5 months.

Results Overall frequencies of SCH were 20.3% (13/64) in the lithium group, 14.3% (6/42) in the valproic acid group, and between the two groups there is no difference (p = 0.43). No differences were observed in the potential risk factors for SCH between the two groups including age, sex, subtype of bipolar disorder, baseline TSH, and concomitant antipsychotic use. In cases with SCH, thyroid-stimulating hormone (TSH) showed a tendency to increase at 3 month after the initiation of lithium or valproic acid. A gradual increase in the number of patients showing SCH was found within the first 3 years of medication.

Conclusions With regular monitoring and careful assessment, there was no difference in the risk of SCH between lithium and valproic acid maintenance. The risk of mood stabilizer-associated SCH may gradually increase within 3 years following the commencement of medication, thereby mandating close monitoring for the first 3 years of treatment. Further studies with large sample size would be needed to confirm these findings.

Key Words Subclinical hypothyroidism · Bipolar disorder · Lithium · Valproic acid · Mood stabilizer.

Received: August 19, 2013 / Revised: August 29, 2013 / Accepted: September 2, 2013

Address for correspondence: Kyooseob Ha, MD

Department of Psychiatry, Seoul National University Bundang Hospital, 82 Gumi-ro 173-gil, Bundang-gu, Seongnam 463-707, Korea

Tel: +82-31-787-7431, Fax: +82-31-787-4058, E-mail: kyooaha@snu.ac.kr

서 론

갑상선 기능의 변화는 갑상선저하증(hypothyroidism)과 갑

상선향진증(hyperthyroidism) 모두 기분과 인지 기능에 영향을 주는 것으로 알려져 있으며,¹⁾ 우울증상이나 불안감은 갑상선저하증에 동반될 수 있고, 갑상선향진증의 증상으로 조증 양

상이 나타날 수도 있다.²⁾ 양극성장애 환자에서 일반인구보다 높은 빈도로 갑상선 기능 이상이 발견되며,³⁾ 양극성장애가 말초 갑상선 호르몬 대사의 장애와 연관되어 있다는 보고도 있다.⁴⁾ 이와 관련하여 양극성장애의 아형, 인구학적 특징 및 임상적 특징과 연관된 갑상선저하증의 유병률과 연관성에 대한 임상적 관심이 집중되었고, 그 결과 갑상선저하증의 유병률이 여성 환자와 급속 순환형에서 더 높다는 사실이 일반적으로 받아들여지고 있다.⁵⁾ 나아가 양극성장애에서 갑상선 자가항체의 역할에 관한 논의가 진행되고 있으며, 최근에는 자가면역 갑상선염(autoimmune thyroiditis)이 양극성장애의 내적 표현형(endophenotype)으로 유전적 취약성과 관련된다는 가설이 제기되기도 하였다.⁶⁾

양극성장애와 갑상선 기능의 관계에서 양극성장애 치료에 사용되는 약물의 효과도 고려해야 한다. 가장 널리 쓰이는 기분조절제(mood stabilizer)인 리튬(lithium)이 투약 개시 수주 안에 갑상선저하증을 일으켰다는 보고가 있으며,⁷⁾ 이와 관련된 위험 요인으로는 여성 및 갑상선 자가항체의 존재가 거론되었다.⁸⁾ 한편, 대표적인 기분조절제인 발프로산(valproic acid)의 경우, 일반적으로 갑상선 기능에 영향을 줄 수는 있지만 미미한 정도로 알려져 있다.⁷⁾ 하지만 발프로산을 복용한 여성 뇌전증 환자군의 TSH 농도가 대조군에 비해 높다는 연구가 있다.⁹⁾ 또한 발프로산을 복용한 양극성장애 환자에서 발생한 갑상선저하증 사례가 보고된 바 있다.¹⁰⁾ 최근 양극성장애에서 사용빈도가 높아지고 있는 비정형 항정신병약제(atypical antipsychotics)의 경우에는 일반적으로는 갑상선 기능에 중대한 변화를 일으키지는 않는 것으로 알려져 있다.⁷⁾ 하지만 퀘티아핀(quetiapine)과 아리피프라졸(aripiprazole) 복용 후 갑상선저하증이 생긴 사례보고가 있으며,⁷⁾ 치료저항성 조현병 환자에서 퀘티아핀 복용시 총 T4 농도가 의미 있게 높아졌다는 보고도 있다.¹¹⁾

양극성장애 환자의 갑상선 기능변화와 관련된 임상적 관심은 주로 갑상선저하증에 있었지만, 최근 20년에 걸쳐 갑상선저하증(subclinical hypothyroidism, 이하 SCH)의 임상적 중요성에 대한 논의가 활발해지고 있다.¹²⁾ SCH는 높은 관상동맥 질환 발생 위험도 및 높은 관상동맥질환 사망률과 연관이 있는 것으로 알려져 있으며, 모든 원인의 사망과 관련된 독립적인 위험 인자라는 보고가 있다.¹³⁾ 그리고 SCH도 임상적 갑상선저하증처럼 인지기능과 기분에 영향을 줄 수 있다. SCH가 실행 기억(working memory) 기능의 저하와 연관이 있다는 연구가 있으며,¹⁴⁾ SCH 환자들에게 레보티록신(L-thyroxine)을 보충해주면 집중력이 높아진다는 보고도 있었다.¹⁵⁾ 그리고 SCH 집단의 63.5%에서 우울증상이 나타나며, 레보티록신의 보충만으로는 우울증상의 관해(remission)를 가져오지 못한

다는 연구가 있다.¹⁶⁾

양극성장애에서 SCH와 관련된 연구를 보면, 리튬을 복용하는 양극성장애 환자에서 SCH는 투약 개시 후 수주 안에 나타나기 시작할 수 있으며,¹⁷⁾ 15년 추적 관찰 연구에서는 연간 1.5%의 발병률을 보고한 바 있다.¹⁸⁾ 그리고 리튬을 복용하는 환자에서 SCH의 위험요인으로는 여성, 갑상샘 자가면역항체의 존재가 제시되었다.⁸⁾¹⁹⁾ 발프로산의 경우, 뇌전증 환자를 2년 추적 관찰한 연구에서 25.2%에서 SCH가 관찰되었다는 보고가 있었지만,²⁰⁾ 발프로산을 복용하는 양극성장애 환자에서 SCH에 관한 연구는 부족한 실정이다.

본 연구는 양극성장애 치료를 위한 대표적인 기분조절제인 리튬 또는 발프로산을 복용하는 양극성장애 환자에서 SCH의 발생, 임상양상 및 위험 요인에 대해 조사해 보고자 하였다.

방 법

연구 대상

본 연구는 2003년 7월부터 2010년 10월까지 분당서울대학교병원 정신건강의학과 기분장애클리닉에 방문하여 양극성장애 레지스트리에 등록된 환자의 의무기록에 대한 검토를 통해 진행되었다. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, 4th edition-Text Revision(이하 DSM-IV-TR)에 근거하여 양극성장애로 진단받은 환자로 기분조절제로 리튬이나 발프로산 중 한 가지 약제만을 연속적으로 복용한 기간이 150일 이상이며, 해당 기간에 갑상선 기능 검사가 최소 2회 이상, 그 중 한 번은 2개월 이상의 간격을 두고 시행된 환자를 대상으로 하였다. 이 중 첫 갑상선 기능 검사에서 T3, free T4, TSH 가운데 하나라도 정상범위를 벗어난 경우, 혹은 리튬과 발프로산을 병용하는 경우, 혹은 과거 갑상선 관련 병력이 있는 환자는 연구 대상에서 제외하여 연구 대상자는 총 106명이었다. 연구의 목적 및 세부사항에 대하여 분당서울대학교병원 기관윤리심의위원회의 심의를 통과하였다.

자료 수집

의무기록을 통하여 대상자 각각의 인구통계학적 및 임상적 특징을 파악하였다. 환자의 성별, 연령, 진단, 갑상선 기능 검사(T3, free T4, TSH) 수치, 약물투여기간, 약물평균용량, 약물최대용량, 평균 혈중약물농도, 병용약물 등을 확인하였다. 양극성장애 진단은 DSM-IV-TR에 근거하여 내려진 최종 진단을 기준으로 하였고, 제1형 양극성장애(bipolar I disorder), 제2형 양극성장애(bipolar II disorder), 달리 분류되지 않는 양극성장애(bipolar disorder, NOS)로 분류하였다. 갑상선 기능 검사는 리튬이나 발프로산 첫 복용일을 기준으로 1000일

째까지의 검사 자료를 수집하였다. 갑상선 기능 검사의 마지막 측정시기는 기분조절제 투약 후 최소 60일 이상이었으며, 갑상선 기능 검사의 측정 횟수는 2~6회였다. 리튬 혹은 발프로산 복용 기간에 병용한 항정신병약제의 종류와 용량을 조사하여, 병용한 항정신병약제 중 Gardner 등²¹⁾이 제안한 등가용량에 의거하여 병용한 항정신병약제의 최대등가용량을 계산하였다.

T3, free T4는 정상이면서 TSH 수치가 한 번 이상 기준치를 초과하여 측정된 경우 SCH군으로 분류하고, TSH가 정상범위를 유지한 경우 정상갑상선기능군으로 분류하였다.²²⁾ 그리고 기분조절제 투약 기간과 갑상선 기능 검사의 관계를 확인하기 위해서, 투약 개시 후 405일까지의 기간을 0일, 90일, 180일, 270일, 360일 기준일로 두고 각각 0~45일, 46~135일, 136~225일, 226~315일, 316일~405일로 구분하였다. 그리고 기분조절제 투약 기간에 따른 SCH의 발생 빈도를 추적하기 위해서, 앞서 언급한 시기 외의 기간을 406~700일, 701~1000일로 구분하였다. 동일 기간에 2회 검사가 이루어진 경우는 평균값을, 3회 검사가 이루어진 경우는 중앙값을 취하였다. 갑상선 기능 검사는 E170 분석기(Roche Diagnostics, Mannheim, Germany)를 사용하여 전자화학발광 면역 분석법(electrochemiluminescence immunoassay, 이하 ECLIA)으로 시행되었고, 정상범위는 TSH는 0.4~4.9 $\mu\text{U/mL}$, free T4는 0.7~1.5 ng/dL, T3는 0.6~1.6 ng/mL이다.

통계적 분석

리튬 복용군과 발프로산 복용군의 인구통계학적 및 임상적 특징을 비교하기 위해서 독립표본 T 검정(independent t-test)과 카이제곱검정(chi-square test)을 실시하였다. 이 분석에는 인구통계학적 자료(성별과 나이), 임상적 특징(양극성장애 하부 진단, 병용 항정신병약제 사용 여부, 병용 항정신병약제의 최대등가용량, 리튬 및 발프로산 평균 용량과 최대 용량, 리튬 및 발프로산 평균 약물농도), 갑상선 기능 자료(0일 TSH 수치, SCH의 빈도)를 포함하였다. 그리고 전체 대상자, 리튬 복용군, 발프로산 복용군 각각을 다시 SCH군과 정상갑상선기능군으로 하부 분류하여 두 군 사이에 인구통계학적 자료, 임상적 특징, 갑상선 기능 자료에 차이가 존재하는지 독립표본 T 검정(independent t-test)과 카이제곱검정(chi-square test)을 실시하였다. 그리고 전체 대상자, 리튬 복용군, 발프로산 복용군 각각에서 SCH와 연관된 위험요인을 확인하기 위하여 로지스틱 회귀 분석(logistic regression analysis)을 시행하였다. 마지막으로 기분조절제 투약 기간에 따른 TSH 수치가 리튬 복용군과 발프로산 복용군 사이에 차이가 있는지, 또 SCH군과 정상갑상선기능군 사이에 차이가 있는지 확인하기

위해서 선형혼합분석(linear mixed model)을 시행하였다. 후향적인 의무기록 검토를 통해 시행된 본 연구의 자료는 갑상선 기능 검사의 시기와 횟수가 균질하지 못하여, 측정 시기와 횟수가 같지 않아도 측정된 값들을 활용할 수 있는 선형혼합분석을 이용하였다. 선형혼합분석에서는 고정효과(fixed effect) 요인으로 투약 종류 혹은 갑상선기능저하 여부, 투약 시기, 그리고 고정효과요인들 간의 교호작용을 지정하고, 임의효과(random effect) 요인으로 개체를 지정하여 분석을 시행하였다. 그리고 리튬 복용군 및 발프로산 복용군 내부에서 SCH군과 정상갑상선기능군 사이의 차이를 보기 위해서도 동일한 분석을 시행하였다. 각 선형혼합분석마다 TSH 추정평균치를 구하고, 각 하부 집단별로 투약 기간들 사이에 TSH 수치 차이가 있는지 검증하였다. 모든 자료는 SPSS 19 프로그램을 이용하여 분석하였다. 카이제곱검정과 함께 피셔의 정확도 검정(Fisher's exact test)이 함께 시행되었으며, 모든 통계적 유의성은 양방향 p값 0.05 미만으로 정하였다.

결 과

연구 대상은 만 17에서 64세 사이 총 106명(연령 = 38.65 ± 11.40세, 여성 = 68.9%)이었다. 병용한 기분조절제는 리튬이 64명(60.4%), 발프로산이 42명(39.6%)이었고, 제1형 양극성장애 32명(30.2%), 제2형 양극성장애 45명(42.5%), 달리 분류되지 않는 양극성장애 29명(27.4%)이었다. 조사기간 내 갑상선 기능이 정상으로 유지된 것은 85명(80.2%), SCH가 나타난 것은 21명(19.8%)이었고, 항정신병약제를 사용한 것은 75명(70.8%)이었다. 리튬 복용군과 발프로산 복용군 사이에 남녀 분포와 나이의 차이는 없었다. 또한 기초상태 TSH 값, 항정신병약제의 사용 비율 및 항정신병약제 최대 등가용량에는 차이가 없었다(Table 1). 두 군 간 SCH의 빈도에도 유의한 차이가 없었다(리튬 군 23.4%, 발프로산 군 14.3%, $p = 0.248$).

기분조절제 투약 후 SCH가 발생하는 시기는 시간 순으로 46~135일, 136~225일, 226~315일, 316~405일, 406~700일, 701~1000일에 각각 4명(3.77%), 4명(3.77%), 0명, 4명(3.77%), 5명(4.72%), 4명(3.77%)이었다. 이를 전체 대상자 기준으로 누적 빈도를 계산하면 46~135일, 136~225일, 226~315일, 316~405일, 406~700일, 701~1000일에 각각 4명(3.77%), 8명(7.55%), 8명(7.55%), 12명(11.32%), 17명(16.04%), 21명(19.81%)이었다. 대상자 전체와 리튬 복용군, 발프로산 복용군 각각에서 복용 시간에 따른 누적 빈도를 도표화하면 Fig. 1과 같다.

리튬 복용군 및 발프로산 복용군 각각에서 SCH군과 정상갑상선기능군으로 나누어 인구통계학적 자료와 임상적 특징의 차이를 분석한 결과(Table 2), 리튬 복용군에서는 SCH군

Table 1. Clinical characteristics of patients treated with lithium or valproic acid

	Lithium (n = 64)	Valproic acid (n = 42)
Gender (male/female, N)	23/41 (64.1%)	10/32 (76.2%)
Age (years)	37.7 ± 10.8	40.1 ± 12.2
Type of Bipolar disorders		
Bipolar I disorder	23 (35.9%)	9 (21.4%)
Bipolar II disorder	25 (39.1%)	20 (47.6%)
Bipolar disorder, NOS	16 (25.0%)	13 (31.0%)
Thyroid function		
Normal TFT	49 (76.6%)	36 (85.7%)
SCH	15 (23.4%)	6 (14.3%)
Antipsychotics Use (%)	47 (73.4%)	28 (66.7%)
Maximal equivalent does of antipsychotics (mg, vs. olanzapine)	6.57 ± 6.42	5.62 ± 5.18
Baseline TSH (mU/L)	1.74 ± 0.94	1.41 ± 0.81

Chi-square test or independent t-test. NOS : not otherwise specified, SCH : subclinical hypothyroidism, TFT : thyroid function test, TSH : thyroid-stimulating hormone

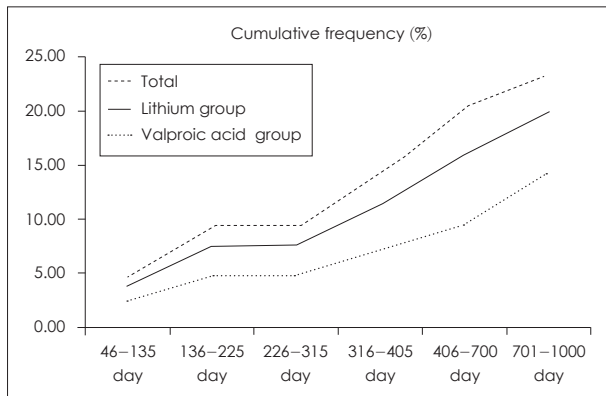


Fig. 1. Cumulative frequency of SCH in patients treated with lithium or valproic acid. SCH : subclinical hypothyroidism.

이 정상갑상선기능군에 비해서 초기 TSH 수치(1.60 ± 0.89 vs. 2.19 ± 0.98 , $p = 0.035$)가 통계적으로 유의하게 높은 것으로 나타났고, 리튬의 평균 용량이나 최대 용량, 복용 기간에서는 차이를 보이지 않았다. SCH의 위험요인을 확인하기 위해 시행한 분석한 로지스틱 회귀분석에서는 유의한 변수가 나타나지 않았다. 발프로산 복용군에서는 SCH군과 정상갑상선기능군 사이에 유의한 차이가 있는 것으로 밝혀진 인구통계학적, 임상적 자료는 없었고, 로지스틱 회귀분석에서 SCH의 유의한 위험요인으로 분류된 변수도 없었다.

전체 대상자에서 SCH군/정상갑상선기능군 구분과 TSH 측정시기를 고정 요인으로 두고 이 둘의 상호작용을 고려한 혼합모형 분석에서는 TSH가 SCH군과 정상갑상선기능군 사이에 유의한 차이가 있으며($p < 0.001$), 측정 시기에 따라서도 유의한 차이가 존재하는 것으로 나타났다($p < 0.001$). 이 분석을 통해 추정된 기분조절제 복용 시간에 따른 TSH의 평균치를 전체대상자, 리튬 복용군, 발프로산 복용군으로 나누어 도식화하면 Fig. 2와 같다.

기분조절제 투약 기간에 따른 TSH 추정 평균값이 0일째 TSH와 비교하여 통계적인 차이가 있는지 검정해 보았을 때, 전체대상자에서는 0일째 TSH가 다른 시기(90일, 180일, 270일, 360일)의 TSH와 통계적으로 유의한 차이가 있는 것으로 나타났다(모두 $p < 0.05$)(Table 3). 정상갑상선기능군에서는 0일째 TSH가 90일, 180일, 360일째 TSH와 유의한 차이가 있었으며, SCH군에서는 0일째 TSH가 180일째 TSH와 유의한 차이가 있었다(모두 $p < 0.05$)(Table 3).

동일한 혼합모형 분석을 리튬 복용군과 발프로산 복용군으로 하부 분류하여 수행하였고(Table 4, 5), 두 경우 모두 TSH가 SCH군과 정상갑상선기능군 사이에 유의한 차이가 있으며($p < 0.001$), 측정 시기에 따라서도 유의한 차이가 존재하는 것으로 나타났다($p < 0.001$). 리튬 복용군과 발프로산 복용군 각각을 전체대상자, SCH군, 정상갑상선기능군에 따라 TSH의 평균 추정치를 그래프로 그리면 Fig. 3, 4와 같다. 이 분석에 따르면, 리튬 복용군에서 0일째 TSH와 유의한 차이를 보는 것은 SCH군에서는 270일째, 정상갑상선기능군에서는 180일째 TSH였다($p < 0.05$). 발프로산 복용군의 경우 0일째 TSH와 유의한 차이를 보는 것은 SCH군의 270일째 TSH 수치였다($p < 0.05$).

리튬 복용군에서 SCH가 나타난 환자의 경우($n = 15$), 10명은 TFT 재검사만을 시행하며 관찰하였고, 5명은 리튬을 감량하였다. 리튬 감량 환자 가운데 1명은 계속 추적 관찰하던 중 리튬 투약 시작 후 5년 9개월 만에 갑상선저하증이 발병하여 리튬을 중단하였다. 발프로산 복용군에서 SCH가 발병한 6명의 환자 중, 4명은 재검사를 통해 추적 관찰을 시행하였고, 1명은 발프로산 감량, 1명은 내과에 의뢰되어 레보티록신을 복용하였다. 레보티록신을 복용한 환자의 경우, 레보티록신 복용 후 TFT 수치는 본 연구의 분석에 포함되지 않았다.

고찰

본 연구 대상으로 리튬 또는 발프로산을 복용한 양극성장

애 환자에서 투약 후 1000일까지 임상적 갑상선저하증이 발생한 환자는 없었다. 리튬의 부작용으로 발생하는 갑상선저하증의 유병률은 1986년 이후 연구에 따르면 6~52%로 알려져 있

Table 2. Comparisons of clinical characteristics between normal TFT group and SCH group in patients treated with lithium or valproic acid

	Lithium (n = 64)		Valproic acid (n = 42)	
	Normal TFT (n = 49)	SCH (n = 15)	Normal TFT (n = 36)	SCH (n = 6)
Gender (male/female, N)	20/29 (59.2%)	3/12 (80.0%)	9/27 (75.0%)	1/5 (16.7%)
Age (years)	37.4 ± 10.2	38.6 ± 13.2	40.2 ± 12.6	39.6 ± 10.5
Type of bipolar disorders				
Bipolar I disorder	16 (32.7%)	7 (46.7%)	9 (25.0%)	0 (0%)
Bipolar II disorder	21 (42.9%)	4 (26.7%)	15 (41.7%)	5 (83.3%)
Bipolar disorder, NOS	12 (24.5%)	4 (26.7%)	12 (33.3%)	1 (16.7%)
Antipsychotics Use	35 (71.4%)	12 (80.0%)	23 (63.9%)	5 (83.3%)
Maximal equivalent does of antipsychotics (mg, vs. olanzapine)	6.42 ± 5.21	7.00 ± 9.31	6.27 ± 5.54	2.07 ± 0.68
Baseline TSH	1.60 ± 0.89	2.19 ± 0.98*	1.39 ± 0.80	2.07 ± 1.41
Mean dose/day (mg)	789.9 ± 174.9	725.1 ± 144.2	506.1 ± 125.4	569.4 ± 164.9
Maximum dose (mg)	881.6 ± 185.3	860.0 ± 144.2	560.4 ± 149.3	687.5 ± 259.2
Mean drug level (mmol/L)	0.72 ± 0.29	0.64 ± 0.18	58.7 ± 16.5	52.9 ± 6.0
Duration of medication (days)	842.5 ± 582.7	637.8 ± 490.2	978.3 ± 744.6	1054.7 ± 860.4

Chi-square test or independent t-test. * : p < 0.05. TFT : thyroid function test, SCH : subclinical hypothyroidism, NOS : not otherwise specified, TSH : thyroid-stimulating hormone

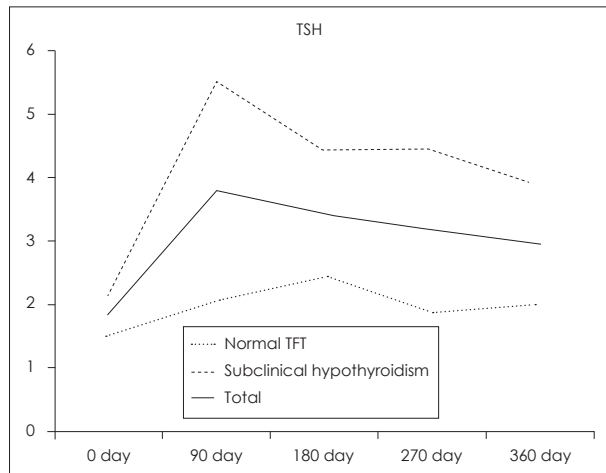


Fig. 2. Serial change in estimated serum TSH (mU/L) during treatment with lithium or valproic acid. TFT : thyroid function test, TSH : thyroid-stimulating hormone.

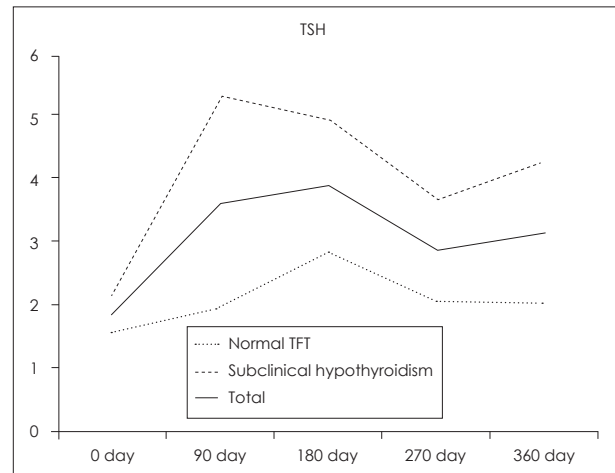


Fig. 3. Serial change in estimated serum TSH (mU/L) during treatment with lithium. TSH : thyroid-stimulating hormone.

Table 3. Serial change in estimated serum TSH (mU/L) during treatment with lithium or valproic acid

Time (days)	Normal TFT	Subclinical hypothyroidism	Total
0	1.51	2.16	1.84
90	2.06*	5.51	3.78*
180	2.43*	4.42*	3.43*
270	1.88	4.46	3.17*
360	2.02*	3.87	2.94*

* : p < 0.05 for a comparison vs. baseline (day 0). TSH : thyroid-stimulating hormone, TFT : thyroid function test

Table 4. Serial change in estimated serum TSH (mU/L) during treatment with lithium

Time (days)	Normal TFT	SCH	Total
0	1.60	2.19	1.90*
90	1.98	5.33	3.65*
180	2.88*	5.01	3.95*
270	2.08	3.72*	2.90*
360	2.06	4.31	3.19*

* : p < 0.05 for a comparison vs. baseline (day 0). TSH : thyroid-stimulating hormone, TFT : thyroid function test, SCH : subclinical hypothyroidism

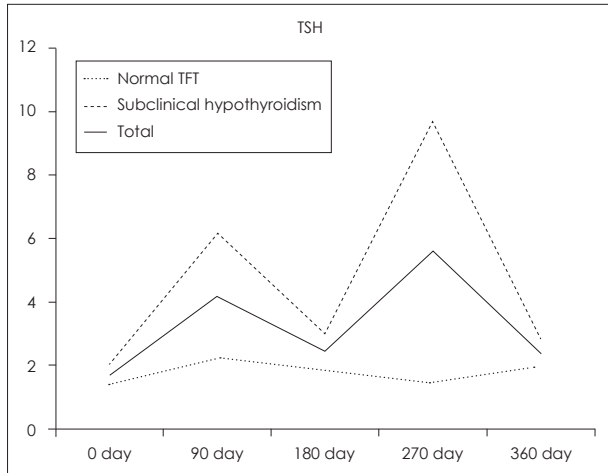


Fig. 4. Serial change in estimated serum TSH (mU/L) during treatment with valproic acid. TSH : thyroid-stimulating hormone, TFT : thyroid function test.

Table 5. Serial change in estimated serum TSH (mU/L) during treatment with valproic acid

Time (days)	Normal TFT	SCH	Total
0	1.40	2.07	1.73
90	2.24	6.15	4.20*
180	1.92	3.01	2.46
270	1.48	9.7*	5.59*
360	1.98	2.86	2.42

* : p < 0.05 for a comparison vs. baseline (day 0). TSH : thyroid-stimulating hormone, TFT : thyroid function test, SCH : subclinical hypothyroidism

고, 15년 추적 관찰에서는 연간 발생률은 1.5%로 나타났다.²³⁾ 이러한 자료에 비추어보면 본 연구에서 갑상선저하증의 발생률은 낮았는데 상대적으로 적은 표본수이고 기본장애 전문 클리닉에서 집중평가를 받아 약물 투여량의 조기 조정이 이루어졌기 때문일 가능성이 있다.

리튬 복용군과 발프로산 복용군에서 SCH는 각각 23.4%과 14.3%의 빈도로 나타났고, 이 두 집단 사이의 SCH 빈도 차이는 통계적으로 유의하지 않았는데, 리튬을 2~180개월 동안 복용한 150명의 환자들을 대상으로 한 이전 연구에서 19%에서 SCH가 발견되었음을 고려하면 리튬으로 치료받은 환자군의 SCH 발생빈도는 이전 연구와 거의 유사하다.²⁴⁾ 발프로산의 경우, 2~108개월 동안 발프로산을 복용한 143명의 뇌전증 환자를 대상으로 한 연구에서, SCH의 빈도가 25.2%로 보고된 바 있으나,²⁰⁾ 양극성장애 환자를 대상으로 발프로산 복용으로 인한 SCH의 발생을 연구한 문헌은 없었다. 최근에 발프로산과 퀘티아핀을 함께 복용한 양극성장애 환자에서 발생한 갑상선저하증 사례가 보고된 바는 있다.¹⁰⁾ 본 연구의 결과는 갑상선저하증 유발위험이 잘 알려진 리튬 외에 발프로산의 경우도 유지치료시 상당한 수준의 SCH가 나타날 수

있음을 보여준다.

기준치보다 높은 TSH가 나타나는 시기를 보면, 투약 기간에 따라 시간 순으로 45~136일, 136~225일, 226~315일, 316~405일, 406~700일 및 701~1000일에 각각 4명(3.77%), 4명(3.77%), 0명, 4명(3.77%), 5명(4.72%), 4명(3.77%)이 새롭게 발생하는 등, 1000일째까지 점진적으로 SCH가 누적 발생함이 관찰되었다. 리튬 복용군과 발프로산 복용군으로 나누어 비교했을 때 두 군 모두 1000일까지 SCH가 지속적으로 발생하였다. 리튬 복용 기간에 따른 SCH의 누적발생률에 관한 연구는 존재하지 않으며, 리튬 복용 후 갑상선저하증의 누적 발생률을 살펴본 한 연구에서는 리튬 복용 후 첫 2년까지 꾸준히 갑상선저하증이 발생한다는 결과를 보고한 바 있어 본 연구의 결과를 뒷받침하고 있다.²⁵⁾ 그리고 발프로산을 복용하는 뇌전증 환자에서 무증상 갑상선저하증의 위험 요인을 조사한 연구에서, 발프로산 복용 기간에 따른 SCH의 빈도를 복용 기간 6개월 미만, 6~24개월, 24~108개월에서 각각 25%, 35.8%, 12.5%로 보고한 바 있다.²⁰⁾

본 연구에서 항정신병약제는 기분조절제에 부가적으로 갑상선기능에 미치는 영향은 유의하지 않은 것으로 나타났다. 항정신병약제의 경우 일반적으로는 갑상선 기능에 중대한 변화를 일으키지 않는다고 알려져 있지만,⁷⁾ 조현병 환자를 대상으로 8주간 클로자핀(clozapine), 리스페리돈(risperidone), 클로르프로마진(chlorpromazine), 할로페리돌(haloperidol)이 갑상선 기능에 미치는 영향을 조사한 연구에서, 치료 전에 비해서 T3, T4는 유의하게 감소하고, TSH는 유의하게 증가하였다는 보고가 있다.²⁶⁾ 또한 치료저항성 조현병 환자를 대상으로 6주간 퀘티아핀, 리스페리돈, 플루페나진(fluphenazine) 복용이 갑상선 기능에 미치는 영향을 비교한 연구에서는 퀘티아핀이 유의하게 총 T4를 증가시킨다는 보고도 있었다.¹¹⁾ 양극성장애에 비정형 항정신병약제의 사용이 증가하고 있는 상황에서, 양극성장애 환자에게 항정신병약제의 사용이 갑상선 기능에 미치는 영향에 대한 연구는 부족한 상태이다. 본 연구에서는 항정신병약제의 종류나 용량을 따로 고려하지 않고, 항정신병약제의 사용 여부와 등가용량의 영향만을 분석하였고, 대상자 수가 적기 때문에 본 연구의 결과를 일반화하기는 어렵다. 따라서 항정신병약제의 종류와 용량을 고려한, 더 큰 규모의 연구가 필요하다.

선형혼합모형 분석결과에 따르면 전체 대상자에서 TSH 수치는 기분조절제의 종류, 갑상선저하 여부, 측정 시기에 따라 유의한 차이를 보이는 것으로 나타났다. 그리고 리튬 복용군과 발프로산 복용군으로 나누어 분석해보면, TSH 수치가 SCH군과 정상갑상선기능군 간 통계적으로 유의한 차이를 보이고, 측정시기에 따라서도 통계적으로 유의한 차이가 있는

것으로 나타난다.

전체 대상자, 리튬 복용군, 발프로산 복용군 각각의 SCH 하부집단에서 시기에 따른 TSH의 추정 평균에서, 0일 TSH 수치와 통계적으로 유의한 수준의 차이가 나는 TSH 수치를 보이는 기간을 조사해보면, 전체 대상자의 SCH 하부 집단에서는 180일, 리튬 복용군에서는 270일, 발프로산 복용군에서는 270일이다. 통계적으로 유의하지는 않지만, 각 집단의 SCH 하부집단에서 90~360일의 TSH 수치는 0일 TSH 수치에 비해서 높은 경향을 보여준다. 이는 SCH가 발생한 집단에서는 TSH 평균 수치가 투약 개시 후 첫 3개월 동안에 일어나서 1년까지 유지됨을 시사한다.

리튬 복용군 중 SCH 하부집단에서 TSH 추정 평균의 변화를 보면, 90일에 상승해서 180일까지 어느 정도 유지되던 TSH 수치가 270일, 360일에는 낮아지는 경향이 있다. 갑상선기능저하에 따른 추가분석을 시행하지 않은 이전 연구에서 이와 유사한 경향을 보고한 바 있는데, 그 연구에서는 TSH 수치가 리튬 복용 후 6개월, 12개월에 유의하게 높아졌다가 이후에는 리튬을 투약하기 이전 수준으로 회복되었다.²⁷⁾ 하지만 다른 연구에서는 전체적으로는 TSH 수치가 리튬 복용 후 첫 3개월 동안 상승하고 이후로는 비슷한 수치로 유지된다고 보고하면서, 이 중 일부는 원래 TSH 수준으로 낮아지고, 일부는 갑상선저하증으로 진행될 것이라고 추측한 바 있다.²⁸⁾ 종합해보면 갑상선 기능 이상이 나타나는 경우와 그렇지 않은 경우에 리튬 투약 기간에 따른 갑상선 기능의 변화 양상에 차이가 있을 수 있음을 시사하며, 본 연구결과를 통계적으로 유의하지는 않지만 그러한 경향이 있을 가능성을 시사한다.

발프로산 복용군 중 SCH 하부집단에서 TSH 추정 평균의 변화를 보면 90일과 270일에서 기저 수준에 비해 높고, 180일과 360일은 기저 수준과 비슷한 것을 볼 수 있다. 180일 TSH 수치는 대상자수가 적어서 발생한 편향으로 본다면, 발프로산 복용군의 SCH 하부집단에서 TSH 상승은 발프로산 복용 후 수 개월 안에 나타나기 시작함을 시사한다. 그리고 발프로산 복용과 연관된 갑상선저하증에 관한 이전 연구는 투약 개시 후 6~24개월 사이에 갑상선저하증이 유의하게 더 높게 발생한다고 보고하였다.²⁰⁾ 따라서 발프로산 복용에 따른 갑상선기능이상은 투약 개시 후 특정 시기에 국한되어 발생할 가능성이 있음이 시사되나, 이를 입증하기 위해서는 더 많은 환자를 대상으로 한 연구가 필요하겠다.

리튬은 갑상샘호르몬의 방출을 억제하고, 시상하부-뇌하수체-갑상샘축(hypothalamic-pituitary-thyroid axis) 및 갑상샘호르몬의 수용체 매개 기전(receptor-mediated mechanism)에 독립적인 영향을 미쳐 갑상선저하증을 일으키는 것으로 알려져 있다.²³⁾ 발프로산이 갑상선저하를 일으키는 기

전으로는 아연과 셀레늄 결핍이 제시되고 있다.²⁰⁾ 아연과 셀레늄은 갑상샘 대사에 필수적인 원소들로서, 이 원소들이 결핍될 경우 갑상샘 기능에 이상을 일으킬 수 있다.²⁹⁾ 그런데 발프로산 복용 후 부작용이 발생한 환자 집단에서 셀레늄 및 아연의 농도가 유의하게 낮았다는 보고가 있어,³⁰⁾ 발프로산 복용 후 이차적으로 발생한 아연 및 셀레늄 결핍이 갑상선저하증의 원인일 가능성이 있다.

갑상선저하증이 생기면 우울증상이나 불안감이 나타날 수 있어,²⁾ 양극성장애 자체의 증상에 혼동을 가져올 수 있다. 그리고 양극성장애 환자의 리튬 치료 후 갑상선저하증이 발병하는 경우, 급성기 치료에 대한 효과가 낮고 장기 관해율도 낮은 것으로 알려져 있다.³¹⁾ SCH의 경우도 갑상선저하증처럼 기분증상과 인지증상을 일으킬 수 있고,¹⁴⁾ 양극성장애의 병태생리와 관련된 것으로 보이는 시상하부-뇌하수체-갑상샘축에 변화를 가져오기 때문에,⁴⁾ 양극성장애의 질병경과, 치료 및 예후에 영향을 끼칠 것으로 보인다. 하지만 아직 SCH가 양극성장애의 치료나 예후에 미치는 영향에 관한 연구는 부재한 상태로, 향후 연구를 통해 규명되어야 할 것이다.

본 연구는 몇 가지 제한점을 가지고 있다. 우선, 자연관찰 연구로 갑상선 기능에 영향을 줄 수 있는 다른 요인들, 예를 들어 기분 삽화의 종류, 항정신병약제의 종류 및 용량 등을 통제하지 못하였다. 또한 갑상선 기능 검사의 시기나 횟수가 일정하지 않고, 전체 대상자의 수 및 SCH가 나타난 환자수가 적어 통계적 검정력 및 결과의 일반화에 제한점이 있다.

중심 단어: 무증상 갑상선저하증·양극성장애·리튬·발프로산·기분조절제.

Conflicts of interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- 1) Bauer M, Goetz T, Glenn T, Whybrow PC. The thyroid-brain interaction in thyroid disorders and mood disorders. *J Neuroendocrinol* 2008;20:1101-1114.
- 2) Bunevicius R, Prange AJ Jr. Psychiatric manifestations of Graves' hyperthyroidism: pathophysiology and treatment options. *CNS Drugs* 2006;20:897-909.
- 3) Howland RH. Thyroid dysfunction in refractory depression: implications for pathophysiology and treatment. *J Clin Psychiatry* 1993; 54:47-54.
- 4) Müller-Oerlinghausen B, Berghöfer A, Bauer M. Bipolar disorder. *Lancet* 2002;359:241-247.
- 5) Kupka RW, Luckenbaugh DA, Post RM, Leverich GS, Nolen WA. Rapid and non-rapid cycling bipolar disorder: a meta-analysis of clinical studies. *J Clin Psychiatry* 2003;64:1483-1494.
- 6) Vonk R, van der Schot AC, Kahn RS, Nolen WA, Drexhage HA. Is autoimmune thyroiditis part of the genetic vulnerability (or an endophenotype) for bipolar disorder? *Biol Psychiatry* 2007;62:135-140.
- 7) Bou Khalil R, Richa S. Thyroid adverse effects of psychotropic drugs: a review. *Clin Neuropharmacol* 2011;34:248-255.

- 8) **Bocchetta A, Mossa P, Velluzzi F, Mariotti S, Zompo MD, Loviselli A.** Ten-year follow-up of thyroid function in lithium patients. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21:594-598.
- 9) **Vainionpää LK, Mikkonen K, Rättyä J, Knip M, Pakarinen AJ, Myllylä VV, et al.** Thyroid function in girls with epilepsy with carbamazepine, oxcarbazepine, or valproate monotherapy and after withdrawal of medication. *Epilepsia* 2004;45:197-203.
- 10) **Park YM, Kang SG, Lee BH, Lee HJ.** Decreased thyroid function in Korean women with bipolar disorder receiving valproic acid. *Gen Hosp Psychiatry* 2011;33:200.e13-5.
- 11) **Kelly DL, Conley RR.** Thyroid function in treatment-resistant schizophrenia patients treated with quetiapine, risperidone, or fluphenazine. *J Clin Psychiatry* 2005;66:80-84.
- 12) **Rodondi N, Bauer DC.** Subclinical hypothyroidism and cardiovascular risk: how to end the controversy. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:2267-2269.
- 13) **Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, Cappola AR, Razvi S, Walsh JP, et al.** Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA* 2010;304:1365-1374.
- 14) **Zhu DF, Wang ZX, Zhang DR, Pan ZL, He S, Hu XP, et al.** fMRI revealed neural substrate for reversible working memory dysfunction in subclinical hypothyroidism. *Brain* 2006;129(Pt 11):2923-2930.
- 15) **Baldini M, Colasanti A, Orsatti A, Airaghi L, Mauri MC, Cappellini MD.** Neuropsychological functions and metabolic aspects in subclinical hypothyroidism: the effects of L-thyroxine. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009;33:854-859.
- 16) **Demartini B, Masu A, Scarone S, Pontiroli AE, Gambini O.** Prevalence of depression in patients affected by subclinical hypothyroidism. *Panminerva Med* 2010;52:277-282.
- 17) **Waldman SA, Park D.** Myxedema coma associated with lithium therapy. *Am J Med* 1989;87:355-356.
- 18) **Bocchetta A, Cocco F, Velluzzi F, Del Zompo M, Mariotti S, Loviselli A.** Fifteen-year follow-up of thyroid function in lithium patients. *J Endocrinol Invest* 2007;30:363-366.
- 19) **Bocchetta A, Bernardi F, Burrai C, Pedditzi M, Loviselli A, Velluzzi F, et al.** The course of thyroid abnormalities during lithium treatment: a two-year follow-up study. *Acta Psychiatr Scand* 1992;86:38-41.
- 20) **Mikati MA, Tarabay H, Khalil A, Rahi AC, El Banna D, Najjar S.** Risk factors for development of subclinical hypothyroidism during valproic acid therapy. *J Pediatr* 2007;151:178-181.
- 21) **Gardner DM, Murphy AL, O'Donnell H, Centorrino F, Baldessarini RJ.** International consensus study of antipsychotic dosing. *Am J Psychiatry* 2010;167:686-693.
- 22) **Helfand M; U.S. Preventive Services Task Force.** Screening for subclinical thyroid dysfunction in nonpregnant adults: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2004;140:128-141.
- 23) **Lazarus JH.** Lithium and thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23:723-733.
- 24) **Bocchetta A, Bernardi F, Pedditzi M, Loviselli A, Velluzzi F, Martino E, et al.** Thyroid abnormalities during lithium treatment. *Acta Psychiatr Scand* 1991;83:193-198.
- 25) **Vincent A, Baruch P, Vincent P.** Early onset of lithium-associated hypothyroidism. *J Psychiatry Neurosci* 1993;18:74-77.
- 26) **Qiu L, Zha X.** Effect of antipsychotics on serum level of thyroid hormones in schizophrenic patients. *Laboratory Medicine* 2007;1:18.
- 27) **Maarbjerg K, Vestergaard P, Schou M.** Changes in serum thyroxine (T4) and serum thyroid stimulating hormone (TSH) during prolonged lithium treatment. *Acta Psychiatr Scand* 1987;75:217-221.
- 28) **Emerson CH, Dysno WL, Utiger RD.** Serum thyrotropin and thyroxine concentrations in patients receiving lithium carbonate. *J Clin Endocrinol Metab* 1973;36:338-346.
- 29) **Zimmermann MB, Köhrle J.** The impact of iron and selenium deficiencies on iodine and thyroid metabolism: biochemistry and relevance to public health. *Thyroid* 2002;12:867-878.
- 30) **Graf WD, Oleinik OE, Glauser TA, Maertens P, Eder DN, Pippenger CE.** Altered antioxidant enzyme activities in children with a serious adverse experience related to valproic acid therapy. *Neuropediatrics* 1998;29:195-201.
- 31) **Fagiolini A, Kupfer DJ, Scott J, Swartz HA, Cook D, Novick DM, et al.** Hypothyroidism in patients with bipolar I disorder treated primarily with lithium. *Epidemiol Psychiatr Soc* 2006;15:123-127.