



갑상선 기능 저하 환자에서 levothyroxine 투여 시간에 따른 효능 비교: 메타분석

이기표 · 아영미 · 최혜덕*

영남대학교 약학대학
(2020년 2월 15일 접수 · 2020년 5월 11일 수정 · 2020년 5월 13일 승인)

Comparison on Efficacy of Administration Time of Levothyroxine in Patients with Hypothyroidism: A Meta-analysis

Ki Pyo Lee, Young-Mi Ah, and Hye Duck Choi*

College of Pharmacy, Yeungnam University, Gyeongsang 38541, Republic of Korea
(Received February 15, 2020 · Revised May 11, 2020 · Accepted May 13, 2020)

ABSTRACT

Background: Levothyroxine is an essential drug for the treatment of hypothyroidism or related diseases. Several studies have reported an association between the effects of levothyroxine treatment and time of administration, which can be inconsistent. **Objective:** This study was conducted to compare the levels of thyroid-stimulating hormone or free thyroxine between morning and nighttime dosing of levothyroxine. **Methods:** We reviewed previously reported relevant articles and conducted a meta-analysis. **Results:** In total, five studies were included in this meta-analysis. Results showed that thyroid-stimulating hormone (standard difference in means [SE]=0.321; 95% confidence interval [CI], -0.016 to 0.657) and free thyroxine (SE= -1.367; 95% CI, -2.943 to 0.210) levels did not differ significantly between morning (before breakfast) and nighttime (before bedtime) administration. **Conclusion:** This is the first meta-analysis to evaluate the effects of time of administration on levothyroxine levels in patients with hypothyroidism. Based on our results, we suggest considering patients' lifestyles or daily routines when counselling them on the optimal time of administration for levothyroxine.

KEYWORDS: Levothyroxine, time of administration, hypothyroidism, meta-analysis

갑상선기능저하증은 우리 몸에서 필요로 하는 갑상선호르몬의 부족한 상태를 말하며, 그로 인한 대사 저하로 피로감, 식욕 감퇴 및 체중 증가 등이 관찰된다. 갑상선기능저하증은 갑상선 호르몬의 투여로 개선될 수 있으며, levothyroxine이 일차 치료제로 사용되고 있다. 건강보험심사평가원의 보건 의료 빅데이터 개방시스템 통계에 따르면 현재 우리나라의 갑상선 기능저하증 환자수가 2018년 기준 521,102명으로, 4년 전에 비해 25%가량 늘어났고 매년 증가하고 있는 추세여서 levothyroxine의 역할과 그 중요성이 나날이 증가하고 있다.¹⁾

Levothyroxine의 흡수율은 위장관 산성도에 많은 영향을 받고 다양한 약 뿐만 아니라 커피와 같은 음료나 음식물에 의해서도 영향을 받는 것으로 알려져 있다.^{2,3)} 따라서, levothyroxine 제제는 일반적으로 아침 공복 또는 저녁 식후 충분한 시간

간격을 두고 투여할 것이 권장된다. 대한갑상선 학회에 따르면, 가장 좋은 방법은 아침에 일어나자마자 약부터 먹는 습관을 들이는 것이 중요하다고 설명하고 있고 특히, 칼슘이나 철분 제제를 함유하는 약물은 최소 4시간의 투여 간격이 권장된다.⁴⁾ Levothyroxine은 치료역이 좁고 μg 단위에서 생리활성을 갖는 약물에 해당하며, 갑상선암이나 초기 갑상선기능저하증 환자에서 보다 엄격한 갑상선호르몬 조절이 필요하다는 사실을 감안한다면, 복용과 관련하여 더 세심한 주의가 필요하다고 하겠다.

갑상선기능저하증의 유병률은 연령이 증가할수록 높아지는 것으로 알려져 있으며, 국내 자료에서도 50세 이상에서 유병률이 급격히 증가하는 것으로 보고되고 있다. 또한, 5개 또는 6개 이상의 약을 복용하는 국내 노인 환자의 비율이 44.1~

*Correspondence to: Hye Duck Choi, College of Pharmacy, Yeungnam University, 280 Daehak-ro, Gyeongsan, Gyeongbuk 38541, Republic of Korea

Tel: +82-53-810-2815, Fax: +82-53-810-4654

E-mail: chd80@hotmail.com

86.4%에 해당한다는 사실을 고려한다면, levothyroxine을 복용하는 환자에서 투약과 관련한 어려움이 상당할 것으로 추정된다. Levothyroxine을 저녁 식후에 투여하는 경우, 많은 종류의 약이 아침 시간에 투여된다는 점을 고려하였을 때 약물상호작용 우려의 감소를 기대할 수 있다.^{5,6)}

이와 관련하여, Levothyroxine의 복용 시점에 따른 차이를 평가한 기존의 연구 중 하나인 Hossain 등의 연구에서는 아침 복용 환자군 보다 저녁 복용 환자군에서 정상 갑상선 기능(TSH<4.25 mIU/L)까지 빨리 도달하기는 했지만 최종 12주, 24주 후 결과로는 유의미한 차이를 보이지 못하였다($p=0.35, 0.68$).⁷⁾ 또한, Rajput 등의 연구에서도 혈중 thyroid-stimulating hormone (TSH), free thyroxine (free T4)에 수치에 있어 유사한 결과를 나타내었다.⁸⁾

이와 반대로 Bach-Huynh 등의 연구에서는 아침식사와 1시간이라는 충분한 간격을 두었을 때 가장 유효성이 높았지만 반면에 아침식사와 20분 간격으로 약물을 복용했을 때는 오히려 취침 전 복용에서보다 TSH값이 높았다.⁹⁾ Skelin 등에서도 앞의 연구와 마찬가지로 충분한 아침식사와의 간격을 두고 복용하는 것이 아니라면 오히려 취침 전에 복용하는 것이 효과적이라는 결과를 제시하였다.¹⁰⁾

이와 같이 연구들마다 그 결과가 상이하므로 하나의 통합된 결론을 도출하여 임상에 적용하기에는 어려움이 있다. 따라서, 이 연구는 메타분석을 통해 갑상선기능저하 환자에서 levothyroxine의 복용 시점에 따른 유효성의 차이를 평가하고자 하였다.

연구 방법

문헌 검색 및 선정

검색에 사용된 데이터베이스는 Pubmed, Cochrane library, Google scholar이며, 검색 가능한 기간부터 2019년 9월까지의 자료를 찾았다. 검색어로 ‘levothyroxine’, ‘hypothyroidism’, ‘bedtime’, ‘evening’, ‘dinner’, ‘timing’을 조합하여 사용하였다.

문헌 선정은 아래의 기준에 따라 진행하였다:

(1) 연구 설계의 형태(Study design)는 levothyroxine의 복용 시간에 따른 효과 비교에 대한 무작위 배정 비교임상시험만을 선정하였다. levothyroxine 복용 시점의 비교는 아침과 저녁으로 하였으며, 저녁 식전 투여 연구는 배제하였다.

(2) 이차성 갑상선기능저하증 환자에서는 일차 원인 질환 등 다양한 임상적 변수가 존재할 수 있으므로 환자군은 일차성 갑상선기능저하증으로 하였고 levothyroxine 흡수를 방해하는 약을 복용하거나 위장관질환이 있는 환자를 포함한 연구는 제외하였다.

(3) 결과값은 유효성 판단 지표가 되는 TSH와 free T4로 하였고 약물투여 후 평균(Mean), 표준편차(Standard deviation),

환자 수(Number)가 제시되어 있는 논문으로 선정하였다.

자료 추출 및 연구 질 평가

최종적으로 선정된 문헌으로부터 약물의 복용 기간, 환자 수, 복용 후 TSH, free T4의 평균과 표준편차 등의 자료를 추출하였다.

연구의 질 평가는 두 명의 연구자에 의해 독립적으로 수행하였고 두 명의 연구자 간 의견이 불일치하는 경우 논의를 거쳐 최종적인 평가 결과를 도출하였다. 질 평가 도구로는 자다드 질 평가척도(Jadad's quality assessment scale)를 사용하였다.¹¹⁾ 평가 척도는 무작위 배정에 대한 설명, 무작위 배정 방법의 적합성, 이중 맹검의 적합성, 이중 맹검 방법의 적합성, 중단(Withdrawal) 및 탈락(Dropout)의 설명으로 다섯 가지 항목이며 각 항목마다 1점씩 부여하였다. 3점 이상에 해당하는 경우 연구의 질이 높은 것으로 간주하였다.

메타분석 및 통계 분석

Levothyroxine을 아침 식전에 투여한 군과 저녁 식후(취침 전 포함)에 투여한 군에서 TSH와 free T4를 비교하는 메타분석을 실시하였다. 통계적 모델은 고정효과모형(fixed-effect model)과 무작위효과모형(random-effect model)을 각각 적용한 후 비교하였다.¹²⁾ 이질성(Heterogeneity) 분석에서는 카이제곱검정(Q statistics)과 Higgin's I^2 검정을 활용해 검증하였다.¹³⁾ 출판비틀림(Publication bias)을 측정하기 위해 Begg의 순위상관검정(Begg's rank correlation method)과 Egger의 선형회귀검정(Egger's regression method)을 활용했다.^{14,15)} $p<0.05$ 인 경우, 통계적으로 유의한 결과로 판단하였다. 민감도 분석은 각 연구를 차례로 배제한 후 메타 분석 추정치를 계산하는 방식으로 수행되었다. 메타분석을 포함한 모든 분석은 Comprehensive Meta-Analysis software, version 2 (CMA 26526; Biostat, Englewood, NJ, USA)을 사용하였다.

연구 결과

연구의 특성 및 질 평가

Pubmed, Cochrane library, Google scholar에서 검색한 결과 총 262편의 문헌이 검색되었고 문헌 선정 기준에 따라 최종적으로 5개의 연구가 선정되었다(Fig. 1 and Table 1). 정량적 통합을 위한 메타분석에 포함된 연구들의 일반적 특성을 요약하여 Table 1에 제시하였다. 분석에 포함된 총 피험자 수는 537명이었고 이 중 Radhakrishnan 등의 연구는 3세 어린이를 대상으로 하였다.¹⁶⁾

자다드 질 평가척도를 적용한 결과 5개의 연구 모두 3점 이상으로 평가되었다(Table 1).

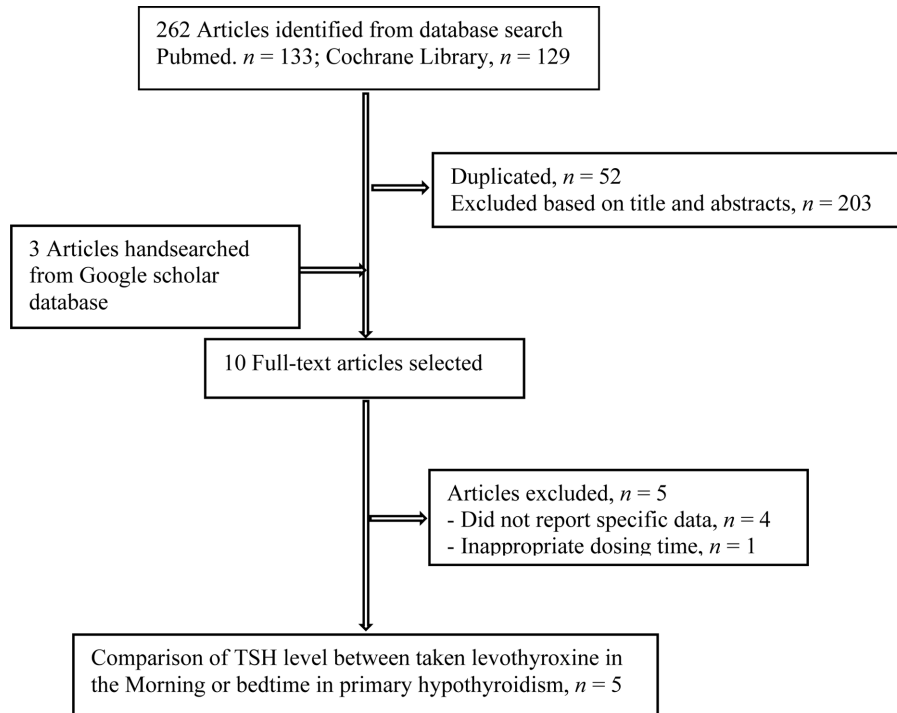


Fig. 1. Flow of information from identification to inclusion of studies

Table 1. The characteristics of included studies

Author	Study design	Dosing period	Patients		Status of hypothyroidism	Comment	Jadad score
			N (morning/bedtime)	Dosing time (before morning/after dinner)			
Rajput (2011) ⁸⁾	RCT	12 weeks	152 (77/75)	0.5 hr/2 hr	Newly diagnosed (dose adjustment of levothyroxine until euthyroid)	No significant difference in drug dosage and duration between the two groups	3
Bolk (2010) ²⁰⁾	RCT Crossover	12 weeks	90 (47/43)	0.5 hr/-	Stable levothyroxine regimen	Most patients had eaten no food or snacks for several hours before bedtime.	5
Radhakrishnan (2017) ¹⁶⁾	RCT	12 weeks	154 (77/77)	1 hr/2 hr	Patients on a stable levothyroxine regimen	Observe a significant decrease in cholesterol level in the group of patients before bedtime.	3
Srivastava (2018) ²¹⁾	RCT Crossover	6 weeks	59 (30/29)	1 hr/2 hr	Patients on a stable levothyroxine regimen	None	4
Ahmed (2016) ¹⁸⁾	RCT	3 months	82 (41/41)	1 hr/2 hr	Newly diagnosed	No significant difference in drug dosage and duration between the two groups	3

Levothyroxine 아침 식전 vs. 취침 전 복용 시 Thyroid profile 비교

5개 논문의 Thyroid profile (TSH, free T4) 평균, 표준편차와 표본 수 자료를 추출하여 메타분석을 진행하였다. 이질성을 고려하여 Random effect model을 적용한 결과, TSH (Standard difference in means [SE]=0.321; 95% confidence interval [CI], -0.016-0.657)와 free T4 (SE= -1.367; 95% CI, -2.943-

0.210) 모두 아침 식전 복용군과 취침 전 복용군 사이에 유의한 차이가 없었다(Fig. 2 and 3).

민감도 분석 및 출판비뒀림 평가

민감도 분석은 각 연구가 차례대로 생략된 후 메타 분석 결과를 재계산하여 수행되었다. 상당한 차이가 관찰되지 않았다. 출판비뒀림을 측정하기 위해 수행된 Begg의 순위상관검정

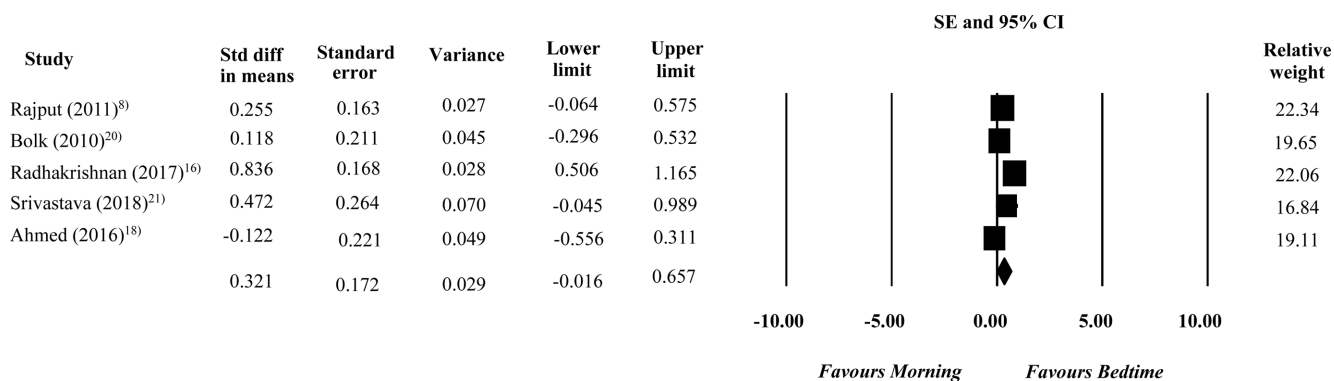


Fig. 2. Forest plot of the meta-analysis on TSH

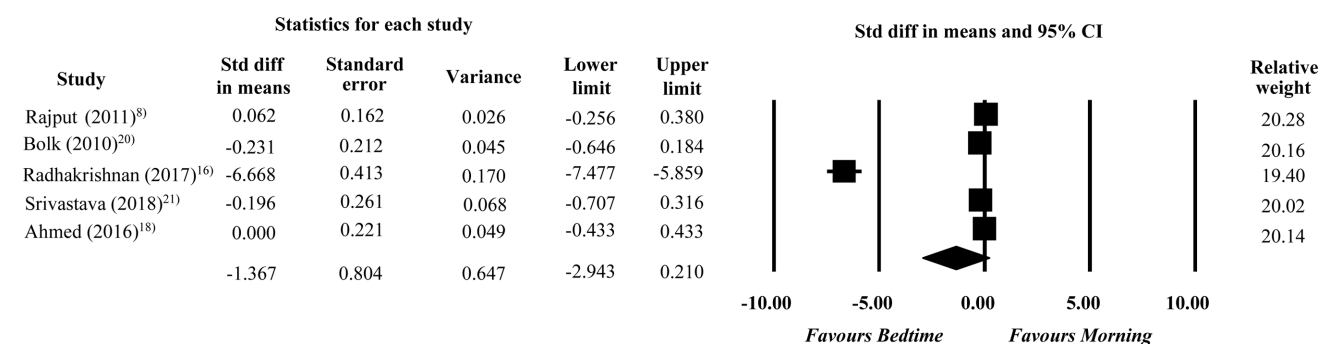


Fig. 3. Forest plot of the meta-analysis on free T4

Table 2. Test of heterogeneity and publication bias

No. of study	Comparison	Test of heterogeneity			Publication bias	
		Q	p value	I ²	p value (Begg's)	p value (Egger's)
5	TSH	14.67	0.005	72.735	0.0841	0.0679
5	free T4	243.12	0	98.355		

과 Egger의 선형회귀검정 결과는 Table 2에 제시하였으며, 통계적으로 유의하지 않았다.

고찰 및 결론

본 연구는 일차성 갑상선기능저하증 환자에서 levothyroxine을 아침 식전 또는 취침 전 복용 후 따른 효과를 평가하기 위해 TSH 및 free T4의 변화를 비교하는 메타분석을 실시하였고 그 결과 복용 시점에 따른 유의한 차이가 없음을 확인하였다.

복용 시점에 따른 유효성의 차이가 없다는 것은, 투약 시점을 결정함에 있어 환자의 생활습관을 고려한 복용의 편의성이나 약물상호작용 예방 및 부작용 등의 다른 요인들이 우선적으로 고려될 수 있다는 의미이다. 대개 levothyroxine의 아침 식전 복용을 권장하고 있으나 아침에 복용하는 경우 복용 후 식사하기까지 기다려야 한다는 점에서 취침 전보다 불편할 수 있다. 실제로 Onur의 연구에서 levothyroxine을 아침 식전과

취침 전 복용 모두 경험해본 환자에게 복용 시점에 대한 선호도를 조사하였는데, 70명중 45명이 취침 전 복용을 선호하였고 그 중에서 50% 이상이 약을 복용한 후 아침식사를 복용하기 까지 시간을 기다리기 싫어 취침 전 복용을 선호한다고 답변하기도 하였다.¹⁷⁾ 또한, 인체생리학적으로 위장관 운동이 밤에는 느리기 때문에 약물이 소장 에 머무는 시간이 길어져서 흡수가 더 잘된다는 점과 야간의 위산 분비가 약물 흡수에 도움이 된다는 점도 취침 전 복용을 추천할 수 있는 이유가 될 것이다.^{18,19)} 다른 한편으로 복약이행도의 측면을 고려한다면 학교나 직장 등 사회 생활로 인해 일정의 변화가 많을 수 있는 아침 시간보다 저녁 시간에 복용하는 것이 환자가 빠뜨리지 않고 규칙적으로 잘 복용 할 수 있는 방법이 될 수 있다.

본 연구는 기존 발표된 연구들을 대상으로 한 메타분석이므로 구체적인 자료의 부족 또는 연구방법의 차이로 인해 메타분석에 포함시키지 못하거나 분석에 포함된 연구들에 대해서도 세부적인 사항은 조정할 수 없다는 한계를 가진다. 또한, levothyroxine은 부작용이 비교적 적은 호르몬 제제이긴 하나

본 메타분석에서 안전성에 대한 평가는 실시하지 않았다.

갑상선기능저하증 치료에 있어 TSH 및 free T4의 수치를 개선하는 것이 가장 중요한 부분인긴 하나 피로감, 체중증가, 우울증과 같은 증상 개선 여부를 평가하여 치료에 따른 환자의 삶의 질 개선 정도를 확인하는 것 또한 임상적으로 중요한 의미를 가진다. 그러나, 본 메타분석에 포함된 연구 중 Bolk *et al.*의 일부 연구에서만 환자의 삶의 질에 대한 평가가 이루어졌고 따라서 통합적인 분석은 수행할 수 없었다. Bolk *et al.*에 의해 수행된 연구에서 복용시간과 삶의 질 개선은 상관관계를 없는 것으로 보고되었다.²⁰⁾ 갑상선기능저하증 환자의 대개 수년에 걸쳐 오랫동안 치료를 유지해야 하므로 장기간 동안 추적하는 연구를 통해 보다 정확한 결론에 도달할 수 있을 것이며, 이외에 더 다양한 측면에서 대한 추가적인 연구도 필요할 것으로 판단된다.

본 연구는 갑상선기능저하증 환자에서 levothyroxine의 복용 시점에 따른 효과를 평가하기 위해 체계적 문헌 검토를 통하여 확인된 연구 결과를 통합한 첫 메타분석으로 그 의의를 갖는다 하겠다.

Levothyroxine 투여 시간과 TSH 및 free T4의 개선 정도에는 상관성이 없었음을 고려하였을 때, 환자의 생활 습관, 일과 및 복용 약물 투약 스케줄 등을 우선적으로 고려하여 levothyroxine의 투여 시간을 결정하도록 제안할 수 있다. 이를 통해 환자의 복약이행도의 증가될 수 있고 궁극적으로는 치료 효과의 개선도 기대해 볼 수 있다.

이해상충

저자들은 본 논문의 내용과 관련하여 그 어떠한 이해상충도 없다.

참고문헌

1. Health Insurance Review & Assessment Service. Available from <http://opendata.hira.or.kr/op/opc/olap3thDsInfo.do>. Accessed September 23, 2019.
2. Wenzel KW, Kirschsieper HE. Aspects of the absorption of oral L-thyroxine in normal man. *Metabolism* 1977;26(1):1-8.
3. Skelin M, Lucijanić T, Klarić DA, *et al.* Factors affecting gastrointestinal absorption of levothyroxine: a review. *Clin Ther* 2017;39(2):378-403.
4. Korean Thyroid Association. Treatment of hypothyroidism.

- Available from <http://www.thyroid.kr/people/sub02.html#>. Accessed March 31, 2020.
5. Seok SJ, Shin DM. Prevalence of thyroid dysfunction in the subjects for the health check-up. *Korean J Clin Lab*. 2007;39:96-103.
 6. Park HY, Sohn HS, Kwon JW. Reviews on the current status and appropriate management of polypharmacy in South Korea. *Korean J Clin Pharm* 2018;28(1):1-9.
 7. Hossain S, Banerjee M, Mondal S, Maiti A. A comparative study on effect of evening versus morning intake of levothyroxine in patients of hypothyroidism. *Thyroid Research and Practice* 2018;15(2):89.
 8. Rajput R, Chatterjee S, Rajput M. Can levothyroxine be taken as evening dose? comparative evaluation of morning versus evening dose of levothyroxine in treatment of hypothyroidism. *J Thyroid Res* 2011;2011:1-5.
 9. Bach-Huyhng TG, Nayak B, Loh J, Soldin S, Jonklaas J. Timing of Levothyroxine administration affects serum thyrotropin concentration. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(10):3905-3912.
 10. Skelin M, Lucijanić T, Liberati-Čizmek AM, *et al.* Effect of timing of levothyroxine administration on the treatment of hypothyroidism: a three-period crossover randomized study. *Endocrine* 2018;62(2):432-439.
 11. Jadad AR, Moore R, Carroll D, *et al.* Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996;17(1):1-12.
 12. Lee JY. Meta-analysis. *J Korean Soc Endocrinol* 2008;23(6):361-378.
 13. Cochran WG. The combination of estimates from different experiments. *Biometrics* 1954;10(1):101.
 14. Begg CB, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics* 1994;50(4):1088.
 15. Egger M, Smith GD, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *Bmj* 1997;315(7109):629-634.
 16. Radhakrishnan R, Venkatasamy S, Pyarejan KS, Jayachandran K. Effectiveness of bedtime levothyroxine intake as compared to morning levothyroxine intake in children. *Int J Contemp Pediatrics* 2017;4(6):1969.
 17. Akın O. Morning vs. bedtime levothyroxine administration: what is the ideal choice for children? *J Pediatr Endocrinol Metab* 2018;0(0).
 18. Ahmed J, Al-Emara ZN, Mansour A. Timing of levothyroxine in the treatment of primary hypothyroidism. *Br J Med Med Res* 2016;12(9):1-6.
 19. Wilson P, Perdakis G, Hinder RA, Redmond EJ, Anselmino M, Quigley EM. Prolonged ambulatory antroduodenal manometry in humans. *Am J Gastroenterol* 1994;89(9):1489-1495.
 20. Bolk N. Effects of evening vs morning levothyroxine intake. *Arch Intern Med* 2010;170(22):1996.
 21. Srivastava S, Sharma G, Rathore M, *et al.* A crossover study evaluating effect of timing of levothyroxine on thyroid hormone status in patients of hypothyroidism. *J Assoc Physicians India* 2018;66(9):37-40.