



임신 전후 갑상선항진증의 진단 및 치료

연세대학교 의과대학 내분비내과

신동엽

Diagnosis and Treatment of Hyperthyroidism in Pregnancy

Dong Yeob Shin

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Thyroid function fluctuates during pregnancy. Thus, assessments of thyroid activity during childbearing years represent an important health metric. Since anti-thyroid drugs are potentially teratogenic, drug dosing and timing should be carefully calculated. Normally, diagnosis and treatment of hyperthyroidism is performed to determine underlying causes (i.e., Graves' disease), to predict disease course and to make appropriate therapeutic decisions. In cases of maternal hyperthyroidism, these same measures also require the insight regarding the relationship between pregnancy and thyroid function, the effects of anti-thyroid drugs on pregnancy outcomes. (Korean J Med 2020;95:176-180)

Keywords: Hyperthyroidism; Pregnancy; Graves' disease

서론

갑상선기능 이상은 임신의 결과에 영향을 미치고 반대로 임신은 갑상선기능을 변화시킨다. 따라서 갑상선 질환의 호발군인 가임기 여성 환자에서 임신 전후의 갑상선기능 이상은 여러 임상적 상황에서 흔히 접하는 문제이다. 특히 갑상선기능항진증의 경우, 대표적인 치료제인 항갑상선제가 드

물지만 태아 기형 유발 등의 악영향을 미칠 수 있으므로 약제 투여 여부, 투여 시기와 용량 결정에 주의를 기울일 필요가 있다. 따라서 원인 질환에 대한 감별 진단과 그 이후 치료 방향의 결정에 있어 갑상선기능저하증에 비해 좀 더 까다로울 수 있다. 임신 여부를 떠나서 갑상선기능항진증의 진단 및 치료는 그레이브스병(Graves' disease)을 비롯하여 갑상선기능항진증을 유발하는 기저 원인을 감별해내고 질환의 진

Received: 2020. 5. 21

Accepted: 2020. 5. 22

Correspondence to Dong Yeob Shin, M.D., Ph.D.

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, 50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Korea

Tel: +82-2-2228-2261, Fax: +82-2-393-6884, E-mail: shindongyi@yuhs.ac

Copyright © 2020 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

행 양상을 예측하여 적절한 치료제를 처방하는 것이다. 여기에 임신 상황을 추가하여 고려할 때에는 임신과 갑상선기능 간의 관계를 이해하고 항갑상선제의 임신에 대한 영향을 고려하여 적절한 치료제와 그 강도를 선택하는 것이 필요하다.

본 론

임신에 따른 갑상선기능의 생리적 변화

임신에 따른 갑상선기능의 변화는 임신 1기에 가장 특징적이며, 실제 태아의 신경 발달 등에 임신부의 갑상선 호르몬이 필수적인 역할을 하는 시기도 이와 겹치므로 임신 초기 갑상선기능의 생리적 변화를 이해하고 적절한 갑상선기능을 유지하는 것이 필요하다. 임신에 따른 갑상선기능의 변화는 주로 태반 인간 용모 성선자극 호르몬(human chorionic gonadotropin, hCG)과 에스트로겐의 증가에 기인한다. hCG는 구조적으로 갑상선자극호르몬(thyroid stimulating hormone, TSH)과 alpha subunit을 공유하며 갑상선 호르몬 분비를 자극하고 임신부의 혈중 TSH 농도를 감소시키는 역할을 하며 결과적으로 임신 기간 중 갑상선 호르몬 생성을 50% 정도 증가시킨다. 또한 에스트로겐의 증가는 간에서 티록신 결합 글로불린(thyroxine binding globulin)의 합성을 증가시키므로 임신 기간 중 총 갑상선 호르몬 농도를 더욱 증가시키게 된다. 따라서 정상 인구를 대상으로 측정된 갑상선 호르몬의 참고치를 적용할 경우, 총 T3, T4 농도는 상대적으로 높게 측정될 수 있으며 보통 hCG가 가장 높게 상승하는 임신 7-11주경에 가장 뚜렷한 변화를 보인다. 보고에 따르면 임신 11주 산모의 약 5%에서 0.1 mIU/L 이하의 TSH 감소가 나타날 수 있다[1]. 결국 임신에 따른 호르몬 변화에 의해 갑상선 호르몬의 증가와 TSH의 감소가 나타날 수 있으나 이것이 갑상선 질환에 의한 병적인 상태를 의미하는 것은 아니며, 오히려 아직 갑상선이 발생하기 이전인 임신 초기 태아 발달에 필요한 생리적 변화라고 할 수 있다. 그러므로 임신부에서 갑상선기능항진증이 의심될 경우에는 즉각적인 치료를 고려하기 전에 그것이 생리적인 변화인지 그레이브스병 등 일차적인 갑상선 질환에 의한 것인지를 감별하는 것이 중요하며 치료가 필요한 경우에도 치료에 따른 갑상선기능저하증이 발생하지 않도록 더 주의해야 한다. 일반적으로 빈맥 등 갑상선 중독 증상이 심하지 않은 경미한 갑상선기능항진증의 경우는 그것이 hCG 상승에 의한 임신성 갑상선 중독증일 때 임신 10주

를 기점으로 점차 호전되는 경우가 많다. 그레이브스병의 경우에도 임신 후반기로 갈수록 그 증상이 경미해지는 경우가 많으므로 주기적인 경과 관찰만이 필요한 경우가 많다.

갑상선기능항진증의 원인들

갑상선기능항진증을 유발하는 갑상선 질환 중 그레이브스병은 TSH 수용체 항체(TSH receptor antibody, TRAb)에 의해 갑상선 호르몬이 과도하게 합성, 분비되어 갑상선 중독 증상을 일으키는 자가면역성 질환이다. 그레이브스병은 가임기 여성에서 갑상선기능항진증을 일으키는 가장 흔한 원인으로 비임신부의 0.4-1.0%, 임신부의 0.2%에서 발생하는 것으로 알려져 있다[2]. 갑상선기능항진증을 유발하는 기타 기저 질환과 그레이브스병을 감별 진단하는 것은 임신 여부를 떠나 갑상선기능항진증의 진단에서 가장 중요한 의미를 갖는다. 메티마졸, 프로필티오우라실(propylthiouracil, PTU) 등 흔하게 사용하는 항갑상선제 투여의 적응증은 실질적으로 그레이브스병의 경우에만 해당하므로 항갑상선제의 부작용 가능성을 고려할 때 갑상선기능항진증의 초기 진단에서 그레이브스병 여부를 확인하는 것이 이후의 치료 계획을 수립하는 데 필수적이다. 그 외 갑상선기능항진증을 유발할 수 있는 덜 흔한 질환으로 아급성 갑상선염, 무통성 갑상선염 등으로 인한 일과성 갑상선기능항진증이 있을 수 있으며, 임신부의 경우에는 이에 더하여 hCG 상승에 의한 “임신성 일과성 갑상선 중독증(gestational transient thyrotoxicosis)”의 가능성을 함께 고려해야 한다. hCG 상승에 의한 갑상선 중독증은 임신부의 약 1-3%에서 발생하여 갑상선기능항진증의 원인으로 그레이브스병보다 더 흔하다고 할 수 있다[3,4]. 또한 multiple gestation, hydatidiform mole, choriocarcinoma 등 hCG의 심한 증가를 동반하는 질환들과 연관되어 나타날 수 있어 주의를 요한다. 기타 기능성 갑상선 결절을 동반하는 독성 다발성 갑상선종(toxic multinodular goiter), 독성 선종(toxic adenoma) 및 struma ovarii, TSH 분비 뇌하수체 선종 등도 갑상선기능항진증을 유발하나 임상적으로 매우 드물다. 따라서 일반적으로 갑상선기능항진증을 보이는 임신부의 초기 진단에 있어 임신 주수 등을 고려하여 임신성 갑상선 중독증의 여부를 먼저 감별하고 그 이후 그레이브스병과 기타 갑상선염에 의한 갑상선기능항진증을 감별하는 순서로 진단적 접근이 이루어진다. 그 이후에도 갑상선기능항진증의 원인이 불명확할 경우, 보다 드문 질환에 대한 가능성을 고려

할 수 있다.

일반적으로 일과성의 임신성 갑상선 중독증의 경우 임신 전까지 자가면역성 갑상선염의 과거력이 없고 고이더, 안구 병증 등 그레이브스병의 특징적인 징후가 없는 환자에서 구토나 입덧이 심한 경우, 임신성 갑상선 중독증을 더 의심할 수 있다. 임신성 일과성 갑상선 중독증의 경우, 보통 임신 14-18주 경까지 정상 갑상선기능으로 회복되는 경우가 많다. 따라서 임신 초기 항갑상선제 투여에 의한 태아 기형의 위험을 고려할 때 특별한 약물 치료를 하지 않고 동반 증상인 구토, 탈수 등에 대하여 수액 치료 등의 보존적 치료를 유지하며 경과 관찰하는 경우가 대부분이다. 빈맥 등 갑상선 중독 증 증상이 심할 경우 일시적으로 저용량의 베타차단제를 사용할 수 있다.

갑상선기능항진증의 감별 진단 과정이 비임신부와 임신부에 있어 크게 다르지는 않지만 임신부의 경우 특별히 고려해야 할 점은 다음의 두 가지로 볼 수 있다. 첫째, 방사성 동위원소를 이용한 진단의 금기이다. 그레이브스병과 기타 갑상선염에 의한 갑상선기능항진증과의 감별점으로 안구 돌출, 피부 부종 등의 갑상선 이외의 임상 증상, TRAb 상승 등의 혈청학적 지표, 갑상선 초음파 및 갑상선 스캔, 방사성 요오드 섭취율 등의 영상학적 지표를 들 수 있다. 그레이브스병은 증상이 경미한 경우나 초기에는 앞서 언급한 검사들 간에 서로 상충하는 결과를 보이는 경우가 있으므로 여러 지표 등을 종합하여 임상적으로 결론을 내리거나 방사성 요오드 섭취율과 스캔 결과를 최종 결론에 반영하는 경우가 있다. 이들 중 임신부의 특성상 방사성 요오드 섭취율 등 핵의학 검사가 금기라는 점을 당연하지만 유념해야 한다. 둘째, 태아 발달에 있어서 갑상선기능저하증의 위험성이 갑상선기능항진증보다 더 클 수 있음을 주의해야 한다. 임신부의 경우 그레이브스병이라도, 경미한 경우 임신 기간 동안, 특히 임신 후기로 갈수록 갑상선기능항진증이 저절로 호전되는 경우가 많으며 기타 갑상선염 또는 임신성 갑상선 중독증의 경우 그 기전 상 일시적인 갑상선기능항진증이 지나간 이후 정상 갑상선기능으로 회복되거나 일부에서 갑상선기능저하증으로 진행할 수 있다. 따라서 임신 초기 태아 발달에 갑상선 호르몬의 중요한 역할을 고려할 때 원인 질환과 상관없이 경증이거나 중등도의 갑상선기능항진증의 즉각적인 조절보다 치료나 경과 관찰 이후 갑상선기능저하증이 발생하지 않는지 모니터링하는 것이 더 중요할 수 있으므로 갑상선기능의 추적 검사 간격이나 항갑상선제의 용량 조절 등에 있어 비임

신부보다 더 주의를 기울여야 한다.

임신부에 있어서 적절한 항갑상선제 치료

갑상선기능항진증은 그 자체로 임신 결과에 악영향을 줄 수 있다. 조절되지 않는 갑상선기능항진증은 유산, 사산, 임신성 고혈압, 저체중아, 태아 발달 장애 등의 위험을 높일 수 있다[5]. 따라서 가임기 여성에서 갑상선기능항진증이 진단될 경우, 적절한 치료를 통하여 정상 갑상선기능이 안정적으로 유지될 때까지 가능한 피임을 유지하는 것이 권장된다. 임신 전 갑상선기능항진증의 치료 방법은 항갑상선제, 방사성 요오드 치료, 수술 등의 치료 방법 각각의 장단점을 고려하여 환자의 임상적인 상황에 맞추어 개별적으로 선택할 수 있다. 단, 방사성 요오드 치료를 시행하였을 경우에는 치료 후 6개월간 피임이 요구되며 방사성 요오드 치료 후 갑상선기능저하증으로의 전환, 레보티록신 보충 등의 과정을 거쳐 안정적으로 정상 갑상선기능이 유지될 때까지는 피임이 권장된다.

임신부의 갑상선기능항진증의 치료에서 방사성 요오드 치료는 금기이며 수술적 치료 또한 임신부에서 시행하는 경우가 드물기 때문에 항갑상선제를 이용한 치료가 일반적이다. 단, 항갑상선제의 심한 부작용 등으로 임신 기간 중 반드시 수술적 치료가 필요한 경우는 임신 2기에 갑상선 절제술을 시행할 수 있다. 임신부에서 항갑상선제 치료를 시행할 경우에는 항갑상선제 자체가 임신에 미치는 영향과 함께 항갑상선제로 인해 갑상선기능저하증이 발생할 위험성을 동시에 고려하여 신중하게 약제 투여 시기와 용량을 결정해야 한다. 우선 임신 전 갑상선기능이 정상으로 유지되고 있었다면, 특히 메티마졸 하루 5-10 mg 이하 또는 PTU 하루 100-200 mg 이하의 저용량에서 갑상선기능이 정상으로 유지되고 TRAb이 정상이거나 낮은 수치라면 임신 이후 갑상선기능항진증이 호전되거나 경증으로 유지될 가능성이 높으므로 임신이 의심되거나 확인된 직후 일단 항갑상선제를 중단하고 2-4주 간격으로 갑상선기능을 추적 관찰하는 것을 고려할 수 있다. 임신 기간 중 항갑상선제 치료가 필요한 경우라면 부작용의 위험을 고려하여 약제를 선택해야 한다. 드물지만 메티마졸에 의한 피부 무형성증(aplasia cutis), 식도 폐쇄(esophageal atresia) 등의 선천성 기형이 오래 전부터 보고되었으며, 연구에 따라서는 임신 초기 메티마졸에 노출된 경우 약 2-4%에서 발생한다고 알려져 있어 주의를 요한다[6-8].

또 다른 항갑상선제인 PTU의 경우에도 2-3%에서 두경부 낭종, 요로 기형 등의 위험이 증가하는 것으로 보고되고 있으나 메티마졸에 의한 선천성 기형에 비해 중증도가 낮다고 볼 수 있다. 따라서 태아 기형 발생에 취약한 임신 16주까지는 반드시 PTU를 선택해야 하며, 기존에 메티마졸을 복용 중이던 환자의 경우에는 임신 확인 후 가능한 빨리 PTU로 약제를 변경해야 한다. 반면 PTU의 경우, 역시 매우 드물지만 간 이식이 필요한 정도의 중증 간 독성이 보고된 바 있어 현재 미국식품의약국(Food and Drug Administration), 미국갑상선학회 등의 권고사항으로는 임신 1기에 국한하여 PTU를 권장하고 있다[9].

이러한 점들을 종합적으로 고려할 때 항갑상선제 치료를 요하는 그레이브스병이 진단된 가임기 여성의 경우, 임신 계획이나 가능성에 대하여 사전에 상의하는 것이 필요하며 임신 전 가능한 최적의 치료를 통하여 완치 또는 최소량의 항갑상선제를 통하여 정상 갑상선기능이 안정적으로 유지되는 상태에 도달하는 것이 이상적이다. 이러한 경우, 임신 확인 이후에는 우선 항갑상선제 중단을 고려할 수 있다. 임신 이후에도 갑상선기능항진증이 조절되지 않거나 항갑상선제 중단에 의하여 갑상선 증독 증상의 위험성이 높을 것으로 예상되는 경우에는 임신 16주까지는 PTU를 우선적으로 고려할 수 있다. 그 이후 약제에 의한 갑상선기능저하증이 발생하지 않도록 유의하며, 정상보다 약간 높은 정도로 임신부의 갑상선기능이 유지되는 최소한의 항갑상선제 용량을 주기적으로 조절해 나가는 것이 필요하다. 임신 16주 이후 항갑상선제 치료가 필요할 경우에 PTU를 유지하는가, 메티마졸로 약제를 변경하는가에 대한 문제는 아직 명확한 근거에 기반한 결론은 없으며 간 독성 위험 등 여러 가지 측면을 고려하여 결정할 수 있다.

기본적으로 모든 종류의 항갑상선제가 태반을 통과하여 태아의 갑상선기능을 억제할 수 있으므로 항갑상선제 투여를 통해 임신부의 혈중 갑상선 호르몬이 비임신부 기준, 정상 수준으로 억제될 경우 태아의 갑상선기능이 과도하게 억제될 위험이 있다는 점에 유의해야 한다. 같은 측면에서 그레이브스병 치료에 드물게 사용되는 항갑상선제와 레보티록신 병합요법(block-replacement therapy) 또한 임신부에서는 시행하지 않는다. 이 경우 상대적으로 더 많은 항갑상선제가 투여되고, 함께 투여되는 레보티록신보다 더 효과적으로 태반을 통과하여 태아의 갑상선기능저하증을 유발할 수 있기 때문이다. 단, 수술이나 방사성 요오드 치료 등 갑상선 제거

술(ablation)을 이미 시행 받은 임신부에서 드물게 임신 후반기(20주 이후)까지 증가된 TRAb가 태아의 갑상선기능항진증을 유발하는 경우, 제한적으로 이러한 block-replacement therapy가 시행될 수 있다. 일반적으로는 임신 후반기로 가면서 항갑상선자가항체인 TRAb이 임신 초기에 비해 감소하면서 약 20-30%의 환자에서 임신 3기에 항갑상선제를 중단할 수 있는 것으로 알려져 있다[10]. 따라서 임신 초기에 항갑상선제 치료를 유지하거나 시작한 환자의 경우에도 임신 기간 중 약 4-6주 간격으로 갑상선기능을 면밀히 추적하며 항갑상선제 투여 용량을 감량할 수 있을지 지속적으로 평가하는 것이 필요하다.

그레이브스병 환자에서 임신 중 TRAb 측정

TRAb은 갑상선의 TSH 수용체를 자극하여 갑상선 호르몬의 과도한 분비를 촉진하며, 임상적으로 그레이브스병의 진단과 치료 경과 및 예후 예측에 유용하게 활용된다. 임신부에서는 이에 더하여 산모의 혈중 TRAb 이 태반을 통과하여 태아 및 신생아의 갑상선기능항진증을 유발할 수 있다. 혈중 TRAb은 현재 갑상선기능항진증 상태에 있는 그레이브스병 환자뿐 아니라 과거에 수술이나 방사성 요오드 치료 등으로 갑상선 제거술을 시행 받아 갑상선기능항진증이 동반되지 않은 경우에도 지속적으로 증가해 있을 수 있으므로 이러한 경우에도 임신 초기 혈중 TRAb을 측정해보는 것이 권장된다[11]. 임신 초기 검사에서 TRAb이 음성인 경우에는 이후 추가 검사가 필요 없다. 그러나 임신 초기 임신부의 TRAb이 양성인 경우, 임신 18-22주경 혈중 TRAb에 대한 추적 검사가 필요하며 임신 후반기에도 지속적으로 상승되어 있을 경우, 임신 30-34주에 추가로 측정이 필요하다. 대부분의 그레이브스병 임신부에서는 임신 기간이 진행되면서 TRAb이 감소하는 경향을 보인다. 그러나 임신 2, 3기 이후에도 혈중 TRAb이 정상 상한선의 3배 이상 증가될 경우, 태아와 신생아 갑상선기능항진증의 위험이 증가할 수 있으므로 임신부에 대한 적절한 항갑상선제 치료와 함께 태아 및 신생아의 심박수 및 갑상선 상태에 대한 면밀한 모니터링이 필요하다.

결 론

임신은 갑상선기능항진증의 감별 진단과 치료 결정 모두에 중요한 변수로 작용한다. 따라서 임신부뿐 아니라 갑상선

기능항진증이 의심되는 모든 가임기 여성 환자의 진단 및 치료 과정에서 임신 가능성 및 임신 계획에 대한 세밀한 문진이 필요하다. 이미 그레이브스병을 진단받아 항갑상선제를 복용 중인 가임기 여성의 경우에도 임신 직후 약제 변경이나 용량 조절 및 중단이 필요할 수 있음을 미리 설명하고 임신이 의심될 경우는 즉각 의료진과 상의할 것을 권고해야 한다. 또한 치료 과정에 있어 임신 기간에 따른 생리적인 갑상선기능의 변화를 이해하고 임신부의 갑상선 상태와 함께 항갑상선제 투여 및 임신부의 혈중 TRAb에 의해 태아의 갑상선기능이 별도의 영향을 받을 수 있음을 이해하는 것이 중요하다.

중심 단어: 갑상선기능항진증; 임신; 그레이브스병

REFERENCES

1. Lambert-Messerlian G, McClain M, Haddow JE, et al. First- and second-trimester thyroid hormone reference data in pregnant women: a FaSTER (first- and second-trimester evaluation of risk for aneuploidy) research consortium study. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:62.e1-6.
2. Cooper DS, Laurberg P. Hyperthyroidism in pregnancy. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013;1:238-249.
3. Goodwin TM, Montoro M, Mestman JH. Transient hyperthyroidism and hyperemesis gravidarum: clinical aspects. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:648-652.
4. Tan JY, Loh KC, Yeo GS, Chee YC. Transient hyperthyroidism of hyperemesis gravidarum. *Bjog* 2002;109:683-688.
5. Millar LK, Wing DA, Leung AS, Koonings PP, Montoro MN, Mestman JH. Low birth weight and preeclampsia in pregnancies complicated by hyperthyroidism. *Obstet Gynecol* 1994; 84:946-949.
6. Yoshihara A, Noh J, Yamaguchi T, et al. Treatment of Graves' disease with antithyroid drugs in the first trimester of pregnancy and the prevalence of congenital malformation. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2396-2403.
7. 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.
8. Laurberg P, Andersen SL. Therapy of endocrine disease: antithyroid drug use in early pregnancy and birth defects: time windows of relative safety and high risk? *Eur J Endocrinol* 2014;171:R13-R20.
9. Bahn RS, Burch HS, Cooper DS, et al. 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.
10. Hamburger JI. Diagnosis and management of Graves' disease in pregnancy. *Thyroid* 1992;2:219-224.
11. Laurberg P, Nygaard B, Glinoe D, Grussendorf M, Orgiazzi J. Guidelines for TSH-receptor antibody measurements in pregnancy: results of an evidence-based symposium organized by the European Thyroid Association. *Eur J Endocrinol* 1998; 139:584-586.