

## Quetiapine 치료 중 발생한 무증상 갑상선 기능저하증 1례

나 경 세\* · 김 용 구\*†

### Subclinical Hypothyroidism during Quetiapine Treatment : A Case Report

Kyeong-Sae Na, M.D.,\* Yong-Ku Kim, M.D., Ph.D.\*†

#### ABSTRACT

Quetiapine is an atypical antipsychotic drug with a benign side effect profile. However, recent studies have reported that thyroid dysfunction is associated with quetiapine treatment. The authors report a patient with DSM-IV bipolar I disorder who developed subclinical hypothyroidism during quetiapine treatment. The patient showed no significant clinical symptoms, but only abnormal thyroid function test findings including antithyroglobulin antibody. The abnormal thyroid function test findings were normalized after discontinuation of quetiapine. The subclinical hypothyroidism developed during quetiapine treatment may be associated with autoimmune process.

**KEY WORDS :** Bipolar I disorder · Quetiapine · Atypical antipsychotics · Hypothyroidism · Thyroid gland.

#### 서 론

최근 양극성 장애의 치료에 있어서 비정형 항정신병 약물의 역할이 증대되고 있으며, 특히 대부분의 비정형 항정신병 약물들은 정신병적 삽화의 동반 유무에 관계 없이 급성 증상 조절을 위해 유용하게 사용되고 있다.<sup>1-3)</sup> 이렇듯 비정형 항정신병 약물들이 양극성 장애의 치료제로 유용하게 사용되는 가장 큰 이유는 기존 약물들에 비하여 그 부작용이 현저히 적기 때문이다.<sup>4-6)</sup> 그

중 quetiapine은 중추신경계에서 dopamine-2(D<sub>2</sub>) 수용체에 대한 친화도(affinity)가 낮고, 상대적으로 serotonin-2A(5-HT<sub>2A</sub>) 수용체에 대해 더 강하게 작용하는 약물학적 특성을 통하여 prolactin 증가 및 추체외로 증후군(extrapyramidal syndrome) 발생이 상대적으로 적다는 장점이 있다.<sup>7,8)</sup> 반면에 quetiapine은 histamine 수용체에 대한 길항 작용이 매우 높아 과체중과 진정 등의 부작용을 유발하고, α<sub>1</sub>-adrenergic 수용체에 대한 길항 작용으로 어지러움과 기립성 저혈압 등의 부작용을 유발할 수 있다.<sup>9)</sup> 또한 이러한 흔한 부작용들 이외에, quetiapine을 복용하는 환자들 중의 약 0.4%에서 갑상선 자극 호르몬(thyroid stimulating hormone(TSH))이 증가된 소견이 임상 시험에서 보고된 바 있다.<sup>10)</sup> 최근 국내외에서도 quetiapine에 의한 갑상선 기능저하증을 보고한 증례들이 보고되어 왔다. 그러나 이들 증례에

\*고려대학교 의과대학 안산병원 정신과학교실

Department of Psychiatry, Korea University College of Medicine, Ansan Hospital, Ansan, Korea

†교신저자 : 김용구, 425-020 경기도 안산시 고잔동 516  
전화) (031) 412-5140, 전승) (031) 412-5144  
E-mail) yongku@korea.ac.kr

는 각기 다른 임상적 요인이 관여되어 있어 그 결과를 일반화하여 받아들이기 어려운 점이 있다. 갑상선 질환의 과거력이 있거나,<sup>11)12)</sup> 주요우울장애에서 quetiapine을 복용한 경우도 있었으며,<sup>13)</sup> 매우 고용량(1,400mg/day)의 quetiapine을 복용하기도 하였다.<sup>14)</sup> 따라서 quetiapine과 갑상선 기능이상과의 관련성을 규명하기 위해서는 더 많은 임상 증례와 연구가 필요한 실정이다. 이에 저자들은 양극성 장애의 급성 조증 증상을 조절하기 위한 적정 용량으로 quetiapine을 사용하던 중, 무증상(subclinical) 갑상선 기능저하증이 발생한 사례를 경험하여 이를 보고하고자 한다.

## 증 례

40세 여자 환자로 약 한 달 전부터 시작된 팽창된 자존감, 수면 욕구의 감소, 말수의 증가, 사고 비약, 성적 욕구 및 성적 활동의 증가 등의 증상으로 일 대학병원 응급실을 경유하여 정신과 보호병동에 입원하였다. 과거 정신과적 병력 없이 첫 발병한 경우였으며, DSM-IV<sup>15)</sup> 진단기준에 따라 비정신병적 조증 삽화를 보인 양극성 장애로 진단내릴 수 있었다. 과거력 상 갑상선 질환을 앓은 병력이 없었으며, 입원 당시 시행한 갑상선 검사에서 정상 소견을 보였다(T4 : 5.7 μg/dL, TSH : 1.66 μIU/dL, free T4 : 1.26ng/dL). 입원 첫날 lorazepam 8mg와 haloperidol 10mg를 근육주사 받았으며, 입원 2일째부터 quetiapine을 복용하기 시작하였다. 초기 조증 증상이 심하여 첫날 quetiapine 200mg을 복용한 뒤 매일 200mg씩 증량 복용하면서 quetiapine 복용 4일째부터는 800mg으로 고정하여 복용하였다. Quetiapine을 복용한지 2주 뒤부터 valproic acid를 함께 복용하기 시작하였으며, 조증 증상이 안정화되는 경과를 보여 입원 3주째부터 quetiapine을 감량하여 복용하기 시작했다. 입원 4주째 quetiapine 200mg, valproic acid 1,000mg을 복용한 상태에서 시행된 정기 검사 상에서 갑상선 기능저하 소견을 보였다(T4 : 3.8 μg/dL, TSH : 6.56 μIU/dL, free T4 : 0.91ng/dL). 이 당시 갑상샘종(goiter)은 관찰되지 않았으며, 조증 증상이 호전되면서 피로감과 의욕저하 등이 경미하게 나타났으나 이로 인하여 병실 내 생활에 문제가 될 정도는 아니었다. 검사 결과가 나온 뒤 곧바로 quetiapine 복용을 중단하였고, valproic acid 1,000mg을 단독 복용하게 되었다. 입원 6주째 시

**Table 1.** Thyroid function test results and medication dosage

	Quetiapine (mg)	Valproic acid (mg)	TSH (μIU/dL)	fT4 (ng/dL)	T4 (μg/dL)
Day 2	200	0	1.66	1.26	5.7
Day 5	800	0	N/C	N/C	N/C
Day 15	800	750	N/C	N/C	N/C
Day 21	600	1000	N/C	N/C	N/C
Day 28	200	1000	6.56	0.91	3.8
Day 31	0	1000	N/C	N/C	N/C
Day 42	0	1000	5.56	1.43	6.0
Day 56	0	1000	1.25	0.89	N/C

fT4 : free T4, TSH : thyroid stimulating hormone, N/C : not checked

행한 갑상선 검사 결과에서 T4 6.0 μg/dL, TSH 5.56 μIU/dL, free T4 1.43ng/dL 소견을 보였으며, 함께 시행한 면역혈청 검사에서는 antithyroglobulin antibody (ATA) 수치가 108.0IU/mL으로 증가된 소견을 보였다. ATA는 1회만 측정하였다. 입원 8주째인 퇴원 시점에서 시행한 갑상선 검사 결과는 TSH 1.25 μIU/dL, free T4 0.89ng/dL으로 정상 범위에 해당하였다(표 1). 환자는 퇴원 이후 본원 정신과 외래 통원 치료를 받고 있으며, 갑상선 기능과 관련된 증상들은 호소하지 않았다. 또한 입원 기간 중 경미하게 보였던 의욕저하와 피로감 등은 퇴원 이후에도 비슷한 정도로 나타났으며, 이러한 증상들로 인하여 일상 생활에 별다른 지장을 받고 있지 않음을 보고하였다.

## 고 찰

본 증례는 양극성 장애에서 조증 삽화를 조절하는데 사용되는 적정 용량(800mg/day)<sup>16)</sup>의 quetiapine을 투여하던 중 발생한 무증상 갑상선 기능저하증에 대한 보고이다. 본 증례에서 환자는 첫 2주는 quetiapine을 단독 복용하였고, 그 이후 2주는 valproic acid를 quetiapine과 함께 복용하였다. 무증상 갑상선 기능저하증이 발생했음이 밝혀진 것은 quetiapine을 복용하기 시작한 지 4주째 되는 시점이었다. 2가지 종류의 약물을 복용하고 있었지만, quetiapine을 복용 중지하고 valproic acid를 계속 유지하면서 갑상선 기능저하 소견은 다시 정상으로 회복되었다. 이를 바탕으로 갑상선 기능저하 소견은 quetiapine 투여와 관련되어 나타난다고 생각할 수

있었다. 따라서 본 증례의 갑상선 기능저하 소견이 valproic acid에 의하여 나타났을 가능성은 낮으며, 이는 quetiapine 투여와 관련된 것으로 보는 것이 타당할 것이다.

Quetiapine이 갑상선 기능저하증을 일으키는 기전에 대해서는 현재까지 확실히 밝혀진 바가 없으나, quetiapine에 의해 자가면역성 갑상선 질환이 나타나는 경우를 고려해볼 수 있다. 이는 lithium 사용에 의한 갑상선 기능저하증에 대한 연구에서 널리 알려진 것으로, 많은 전향적 연구에서 치료 이전 antithyroid antibody 양성인 환자들에서 lithium 치료 후에 갑상선 질환이 많이 발생하였다는 결과들이 보고되었다.<sup>17)18)</sup> 또한 이전의 갑상선 질환의 과거력이 없던 환자들에서 lithium을 복용하였을 때 자가면역성 갑상선 질환의 지표인 antithyroid antibody 농도가 증가되어 있다는 연구 결과들도 발표된 바 있다.<sup>19)20)</sup> 본 증례에서는 갑상선 기능저하를 나타내는 소견과 함께 antithyroglobulin antibody 농도가 증가되어 있어, 갑상선 기능저하가 면역 반응과 관련되어 있음을 시사하고 있다. 이전의 다른 보고에서도 quetiapine 복용 중 갑상선 기능저하를 나타낸 환자에서 antithyroid peroxidase autoantibodies가 증가된 결과를 보여 이러한 소견을 뒷받침해주고 있다.<sup>13)</sup> 그 외 치료 저항성 정신분열병에서 quetiapine이 risperidone, clozapine, olanzapine 등 piperazine 구조를 지니고 있는 많은 비정형 항정신병 약물과 다른 화학 구조를 지니고 있기 때문에, UDP-glucuronosyltransferase(UGT) 효소를 억제하여 갑상선 호르몬의 대사에 영향을 미친다는 가설이 제기되기도 하였으나,<sup>21)</sup> 이를 실험적으로 입증하는 연구는 아직 시행되지 못 하였다.

또한 현재까지 Quetiapine이 갑상선 기능저하증을 유발한다는 확실한 근거는 부족한 상황이어서, 본 환자에서 나타난 무증상 갑상선 기능저하증이 양극성 장애의 자연 경과에 단순히 병발하였을 가능성도 완전히 배제할 수는 없겠다. 무증상 갑상선 기능저하증은 그 자체로 치료저항성(treatment refractoriness)이나 급속순환형(rapid-cycling) 양극성 장애와 관련성이 있다는 연구 결과들도 보고되었기 때문에,<sup>22)23)</sup> 본 환자의 추후 임상적인 경과에 대해서도 주의 깊게 추적 관찰할 것이다.

본 증례에서는 갑상선 기능 검사 상에서 free T4 농도의 변화가 없고 TSH 농도만 경미한 수준으로 증가하여 무증상 갑상선 기능저하증의 기준<sup>24)</sup>에 해당하는 것으로 판단되었다. 환자는 급성 조증 증상이 호전되면서

피로감과 의욕저하 등의 증상들을 보였는데, 이러한 양상들이 조증 증상이 호전되어가면서 나타나는 자연적인 경과인지, 아니면 갑상선 기능저하와 관련된 증상인지에 대해서는 명확하게 구분하여 평가하기 어려웠다. 다만, 환자의 이러한 임상적 양상이 갑상선 기능검사가 정상화된 이후에도 뚜렷히 변하지 않으며 비슷한 양상으로 지속되는 점을 고려해볼 때, 갑상선 기능 이상에 의하여 발생했을 가능성은 낮은 것으로 생각되었다.

한편 본 증례에서는 실험실 검사에서 갑상선 기능저하 소견이 관찰된 직후 quetiapine을 투여 중지하였다. 이 때문에 지속적으로 적정 용량의 quetiapine을 복용하였을 경우, 무증상 갑상선 기능저하증이 실제 임상 증상을 동반하는 갑상선 기능저하증으로 이어지는지 혹은 자연 회복되는지에 대해서는 확인할 수 없었다.

## 결론

Quetiapine을 적정 용량으로 사용하는 경우에도 무증상 갑상선 기능저하증이 발생할 수 있다. 이는 아마도 자가면역 반응에 의한 것으로 생각된다. 그러나 quetiapine에 의한 무증상 갑상선 기능저하증이 quetiapine을 계속 유지하고 있는 동안에 악화 또는 자연히 회복되는지에 대해서는 확실하지 않다. 따라서 quetiapine을 복용하면서 갑상선 기능에 이상이 발생하는 경우에는 그 임상적 경과를 주의 깊게 관찰하면서 추적 갑상선 기능검사를 시행하는 것이 좋겠다.

**중심 단어 :** 제 1 형 양극성 장애 · 퀴티아핀 · 비정형 항정신병 약물 · 갑상선 기능저하증 · 갑상선.

## 참고문헌

1. Tohen M, Sanger TM, McElroy SL, Tollefson GD, Chengappa KN, Daniel DG, et al. Olanzapine versus placebo in the treatment of acute mania. Olanzapine HGEH Study Group. Am J Psychiatry 1999;156:702-709.
2. Hirschfeld RM. The efficacy of atypical antipsychotics in bipolar disorders. J Clin Psychiatry 2003;64 Suppl 8: 15-21.
3. McElroy SL, Keck PE Jr. Pharmacologic agents for the treatment of acute bipolar mania. Biol Psychiatry 2000; 48:539-557.
4. Goodwin GM. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: recommendations from the British Ass-

- ociation for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2003;17:149-173.
5. Grunze H, Kasper S, Goodwin G, Bowden C, Baldwin D, Licht R, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of bipolar disorders. Part I: Treatment of bipolar depression. *World J Biol Psychiatry* 2002;3:115-124.
  6. Grunze H, Kasper S, Goodwin G, Bowden C, Baldwin D, Licht RW, et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders, Part II: Treatment of Mania. *World J Biol Psychiatry* 2003;4:5-13.
  7. Zarate CA Jr, Rothschild A, Fletcher KE, Madrid A, Zapatel J. Clinical predictors of acute response with quetiapine in psychotic mood disorders. *J Clin Psychiatry* 2000;61:185-189.
  8. McConville BJ, Arvanitis LA, Thyrum PT, Yeh C, Wilkinson LA, Chaney RO, et al. Pharmacokinetics, tolerability, and clinical effectiveness of quetiapine fumarate: an open-label trial in adolescents with psychotic disorders. *J Clin Psychiatry* 2000;61:252-260.
  9. Garver DL. Review of quetiapine side effects. *J Clin Psychiatry* 2000;61 Suppl 8:31-33.
  10. Seroquel (quetiapine fumarate) [product monograph]. Rev 07/04. Wilmington, DE: AstraZeneca Pharmaceuticals; 2004.
  11. Feret BM, Caley CF. Possible hypothyroidism associated with quetiapine. *Ann Pharmacother* 2000;34:483-486.
  12. Ramaswamy S, Siddiqui Z, Saharan S, Gabel TL, Bhatia SC. Quetiapine-induced hypothyroidism. *J Psychiatry Neurosci* 2005;30:57.
  13. Liappas J, Paparrigopoulos T, Mourikis I, Soldatos C. Hypothyroidism induced by quetiapine: a case report. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26:208-209.
  14. Choi SH, Kang SH, Kim CY. Seizure and Thyroid Dysfunction Associated with High Dose of Quetiapine: Case Report. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2006;45:481-483.
  15. APA. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. 1994, Washington, DC: American Psychiatric Press.
  16. Keek PE Jr. The role of second-generation antipsychotic monotherapy in the rapid control of acute bipolar mania. *J Clin Psychiatry* 2005;66 Suppl 3:5-11.
  17. 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.
  18. Calabrese JR, Gullede AD, Hahn K, Skwerer R, Kotz M, Schumacher OP, et al. Autoimmune thyroiditis in manic-depressive patients treated with lithium. *Am J Psychiatry* 1985;142:1318-1321.
  19. Lazarus JH, John R, Bennie EH, Chalmers RJ, Crockett G. Lithium therapy and thyroid function: a long-term study. *Psychol Med* 1981;11:85-92.
  20. Lee S, Chow CC, Wing YK, Shek CC. Thyroid abnormalities during chronic lithium treatment in Hong Kong Chinese: a controlled study. *J Affect Disord* 1992;26:173-178.
  21. Kelly DL, Conley RR. Thyroid function in treatment-resistant schizophrenia patients treated with quetiapine, risperidone, or fluphenazine. *J Clin Psychiatry* 2005;66:80-84.
  22. Extein I, Pottash AL, Gold MS. Does subclinical hypothyroidism predispose to tricyclic-induced rapid mood cycles? *J Clin Psychiatry* 1982;43:290-291.
  23. Bauer MS, Whybrow PC. Rapid cycling bipolar affective disorder. II. Treatment of refractory rapid cycling with high-dose levothyroxine: a preliminary study. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:435-440.
  24. Gharib H, Tuttle RM, Baskin HJ, Fish LH, Singer PA, McDermott MT. Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and the Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:581-585.