

갑상선기능항진증 환자에서 과립구집락자극인자로 치료한 메티마졸에 의해 유발된 범혈구감소증 1예

대구가톨릭대학교 의과대학 내과학교실, 진단검사의학과¹, 해부병리과²

이주형 · 이지현 · 성상훈 · 배성화 · 김상경¹ · 오훈규²

A Case of Methimazole-induced Pancytopenia: Successful Treatment with Recombinant Human Granulocyte Colony-stimulating Factor

Joo Hyoung Lee, Ji Hyun Lee, Sang Hun Sung, Sung Hwa Bae, Sang Gyung Kim¹, Hoon Kyu Oh²

Department of Internal Medicine, Laboratory Medicine¹, and Pathology², School of Medicine, Daegu Catholic University

ABSTRACT

Methimazole has remained the cornerstone for the treatment of hyperthyroidism since 1940's and it is a well-tolerated antithyroid drug. Pancytopenia is one of the major side effects of methimazole, but its occurrence is very rare. There have been some case reports about methimazole-induced pancytopenia that was treated with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF), but its usefulness is still controversial. We present here a case of a 50-year-old female who had been treated with methimazole for hyperthyroidism and she subsequently presented pancytopenia. G-CSF was given for 10 days and she successfully recovered from the pancytopenia. (J Kor Endocrinol Soc 21:548-551, 2006)

Key Words: Hyperthyroidism, Methimazole, Pancytopenia, Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor

서 론

메티마졸(methimazole)은 갑상선기능항진증 치료에 사용되는 약제로 1943년 최초로 소개된 이래 그 우수한 치료효과로 인해 널리 사용되고 있으나, 부작용이 문제가 되는 경우를 종종 볼 수 있다. 항갑상선제의 비교적 흔한 부작용으로는 피부반응, 관절통, 소화기계 증상 등이 있으며, 그 빈도는 1~6%에 이른다[1]. 드문 부작용으로는 무과립구증, 혈소판 감소증, 간염, 담즙정체, 저혈당 등이 있으며, 무과립구증 등의 혈액학적 이상이 나타나는 경우는 0.1~0.5%로 보고되고 있다[1]. 특히 범혈구감소증이 유발된 예는 극히 드물어 국내에서는 1977년 단 1예만이 보고된 바 있으며[2], 세계적으로도 약 20여 예만이 보고되었다[3].

저자들은 갑상선기능항진증으로 진단받고 메티마졸 투여 후 발생한 범혈구감소증 환자에서 과립구집락자극인자(recombinant human granulocyte colony-stimulating factor)를 투여하여 성공적으로 치료하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 최 O 숙, 50세, 여자

주 소: 열감 및 인후통

현병력: 환자는 내원 8개월 전부터 발한과다, 8kg의 체중 감소, 무월경, 피로감이 발생하였다. 내원 3개월 전 개인의원에서 시행한 갑상선 기능검사에서 갑상선자극호르몬 0.01 $\mu\text{U/mL}$ 이하, T3 4.23 ng/mL, T4 21.3 $\mu\text{g/dL}$ 로 갑상선기능항진증으로 진단받았으며, 당시 시행한 말초혈액 검사는 백혈구 $8000/\text{mm}^3$, 혈색소 13.3 g/dL, 혈소판 $330,000/\text{mm}^3$ 로 정상 소견을 보였다. 내원 2개월 전부터 하루에 프로판티오우라실

접수일자: 2006년 5월 15일

통과일자: 2006년 7월 25일

책임저자: 이주형, 대구가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

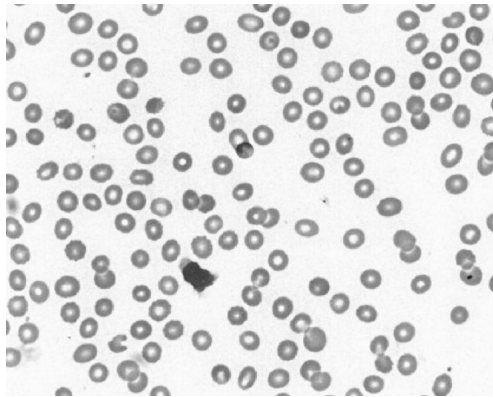


Fig. 1. Peripheral blood smear shows pancytopenia at day 4 (×400, Wright stain).

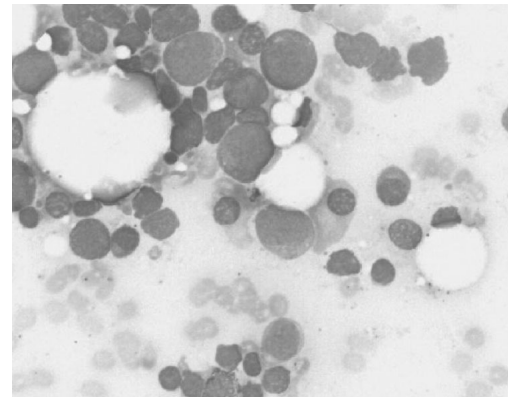


Fig. 2. Bone marrow aspiration shows hypocellularity for her age with adequate megakaryocyte. Mature myeloid and erythroid series are markedly decreased (×400, Wright stain).

(propylthiouracil, PTU) 400 mg을 투여하였다. 내원 1개월 전 피부발진 및 소양감이 발생하여 PTU 투여를 중지하고, 하루에 메티마졸 30 mg으로 처방을 변경하였다. 3일 전부터 열감 및 인후통이 발생하여 개인의원을 경유하여 본원으로 전원되었다.

과거력 및 가족력: 과거력 및 가족력에서 특이소견 없었으며, 다른 약제 복용의 기왕력은 없었다.

이학적 소견: 내원 당시 생체활동력 징후는 혈압 120/80 mmHg, 맥박 분당 110회, 체온 40.6℃, 호흡수 분당 22회였다. 의식상태는 명료하였고, 급성 병색을 보였다. 이학적 검사에서 좌측 경부림프절의 비대를 보였고, 편도의 충혈 및 비대 소견을 보였다. 안구돌출은 없었으며, 입술 및 혀는 탈수된 소견을 보였으며 호흡음은 청명하였고 심잡음은 들리지 않았다. 복부 이학적 검사에서 압박통이나 간비종대 소견은 보이지 않았다. 사지 및 피부에는 특이소견이 관찰되지 않았다.

검사실 소견: 입원 시 시행한 검사에서 백혈구 1200/mm³, 혈색소 11.6 g/dL, 혈소판 263,000/mm³, 절대호중구 수 24/mm³였다. C-반응성 단백결은 289 mg/L로 증가하였고, 적혈구 침강속도는 84 mm/hr로 증가하였다. 갑상선 기능검사에서 갑상선자극호르몬 < 0.005 µU/mL (정상: 0~4.7), T3 1.44 ng/mL (0.6~1.7), 유리 T4 3.24 ng/dL (0.7~1.9)였고, 갑상선자극호르몬수용체항체(thyrotropin receptor antibody)는 17.4%였다. 혈청 항핵항체는 양성으로 1:160 미토콘드리아 타입이었고, B형 간염 항원은 음성 소견을 보였다. 혈청 생화학 검사에서 aspartate aminotransferase 10 IU/L, alanine aminotransferase 15 IU/L, 총 빌리루빈 0.9 mg/dL, 혈중 요소질소 8 mg/dL, 크레아티닌 0.9 mg/dL, 칼슘 8.2 mg/dL, 인 1.4 mg/dL, 요산 3.7 mg/dL, 나트륨 135 mEq/L, 칼륨 3.1 mEq/L였다.

방사선학적 소견: 흉부 X-선 촬영소견은 정상이었으며 경부 초음파 검사에서 양측 경부 림프절 비대가 관찰되었다.

치료 및 경과: 환자는 입원 후 메티마졸에 의해 유발된

무과립구증과 급성 편도선염 의심하에 메티마졸 투여를 중지하고, 수액요법, 베타차단제(propranolol 20 mg tid po) 투여를 비롯한 보존적 치료를 시작하고, 경험적 항생제 치료(meropenem 500 mg bid IV, isepamicin 200 mg bid IV) 및 과립구집락자극인자 투여(250 µg qd IV)를 시작하였다. 입원 4일째, 발열은 39℃로 지속되고, 말초혈액 검사에서 백혈구 600/mm³, 혈색소 7.6 g/dL, 혈소판 42,000/mm³이었고, 절대호중구수는 6/mm³로 추정되어 말초혈액도말검사 및 골수흡인생검을 시행하였다. 말초혈액도말검사서 적혈구부동증(anisocytosis) 및 정구성 정색소성 빈혈(normocytic normochromic anemia) 소견을 보였으며, 백혈구는 수가 매우 감소되어 있었고, 독성과립(toxic granule) 및 독성공포(toxic vacuole)가 관찰되었으며, 특히 과립구가 현저히 감소되어 있었다. 또한 혈소판도 크기는 정상이나 수가 현저히 감소된 범혈구감소증 소견을 보였다(Fig. 1). 골수흡인검사에서는 저세포성 골수(hypocellular marrow) 소견을 보이며, 모세포가 5.5%로 증가하였다. 미성숙, 비전형 형질세포가 증가되어 있었고, 정상 조혈세포, 특히 성숙 골수양계(mature myeloid), 적혈구계(erythroid) 세포는 현저히 감소되어 있었다. M:E ratio는 2.49:1이었다(Fig. 2). 골수 조직검사상 정상세포성 골수(normocellular marrow) 소견을 보였으며, 세포 대 지방 비율은 70대 30이었고, 골수양계와 적혈구계 세포의 성숙도 및 비율은 정상이었다. 메티마졸에 의해 유발된 범혈구감소증으로 진단하고, 환자를 무균실로 이설하였으며, teicoplanin 200 mg qd IV, amphotericin B 50 mg qd IV를 추가하여 투여하였다. 입원 10일째 백혈구 2700/mm³, 혈색소 10.1 g/dL, 혈소판 60,000/mm³, 절대호중구수 1000/mm³ 이상으로 증가하여 과립구집락촉진인자 투여는 중지하였으나, 발열은 입원 26일째까지 지속되어 입원 30일째까지 항생제 투여를 계속하였다(Fig. 3). 환자는 입원 30일째 퇴원하여 외래에서 베타차단제 복용을 지속하

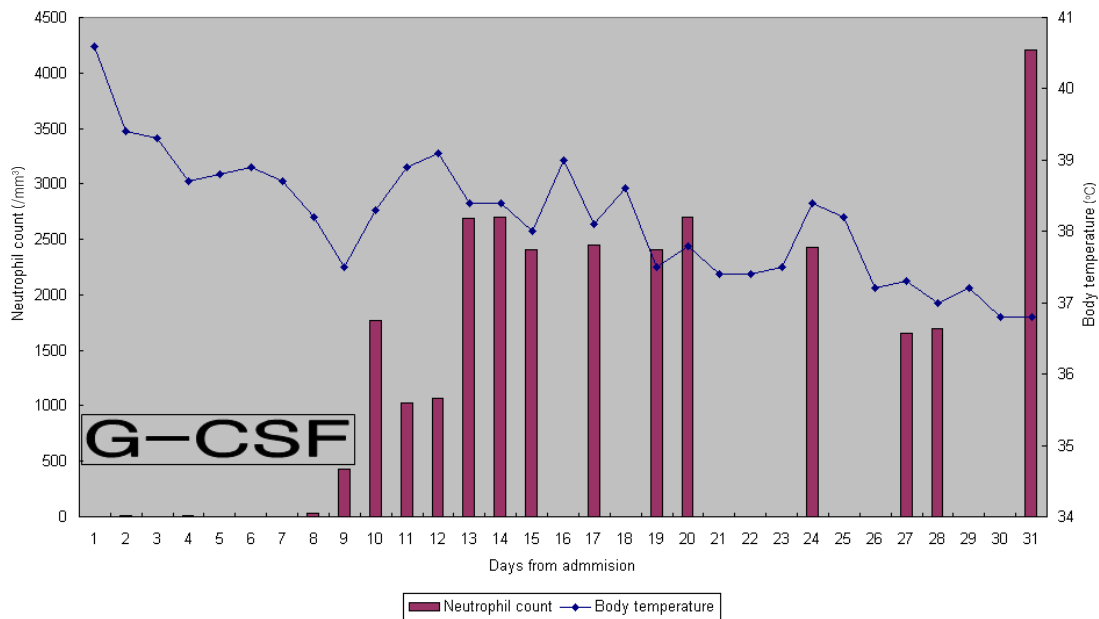


Fig. 3. Diagrammatic description of the patient's course from day of hospital admission. G-CSF, granulocyte colony-stimulating factor.

다가, 퇴원 1개월 후 5 mCi 용량의 방사성요오드 치료를 시행하였으나, 갑상선기능저하증이 발생하지 않아 퇴원 3개월째 5 mCi 용량의 방사성요오드 치료를 다시 시행하였다. 퇴원 5개월째 시행한 갑상선 기능검사에서 갑상선자극호르몬 29.51 μ U/mL, T3 0.469 ng/mL, 유리 T4 0.492 ng/dL로 갑상선기능저하증이 발생하여 갑상선호르몬(levothyroxine 0.1 mg/day) 투여를 시작하였으며, 현재까지 말초혈액검사상 특이소견 없이 갑상선자극호르몬 0.253 μ U/mL, T3 1.14 ng/mL, 유리 T4 1.65 ng/dL로 무증상 갑상선기능항진증 상태를 보이고 있다.

고 찰

메티마졸 및 PTU 등의 항갑상선 약제는 1940년대에 처음 사용된 이래 우수한 치료효과로 인해 갑상선기능항진증, 특히 그레이브스병의 치료에 전 세계적으로 널리 사용하고 있다. 항갑상선제는 갑상선과산화효소(thyroid peroxidase)의 기능을 억제함으로써 요오드의 산화(oxidation), 유기결합(organic binding), 연결(coupling)을 억제한다[1].

항갑상선제의 부작용은 피부반응, 관절통, 소화기계 증상 등이 비교적 흔히 나타난다. 무과립구증, 혈소판감소증 등의 혈액학적 부작용은 비교적 드물지만 치명적이며, 특히 범혈구감소증이 발생하는 경우는 극히 드물어 전 세계적으로도 약 20여 예만이 보고되었다[3,4]. 메티마졸, 카르비마졸(carbimazole), PTU 등의 항갑상선 약제에 의해 유발된 무과립구증이나 범혈구감소증의 기전은 정확히는 알려져 있지 않으나, 약제들이 갑상선세포 활성에 영향을 주어 발생하는 것으로 추정한다.

다. 즉 골수양계 전구세포(myeloid precursor)에 대한 자가면역성 체액성 반응(autoimmune humoral reaction)에 의해 무과립구증이나 범혈구감소증이 유발된다고 알려져 있다 [5,6]. Wall 등[7]은 이러한 환자들에서 골수억제가 관찰되므로, 면역학적으로 증개된 손상이 이미 성숙한 중성구보다는 줄기세포에 영향을 준다고 제시하였다.

Biswas 등[4]은 메티마졸 투여 후 범혈구감소증이 발생한 11예를 고찰하고 다음과 같은 결론을 얻었다. 첫째, 이러한 부작용은 극소수의 환자에서 발생한다. 둘째, 비교적 단기간의 메티마졸 투여 후에 급격하게 증상이 발생하나, 메티마졸의 용량과 발병사이에 관계가 없다. 셋째, 메티마졸 투여를 중지한 후에는 범혈구감소증과 증상이 비교적 빠르게 회복된다. 이러한 특징들은 메티마졸에 의해 유발된 무과립구증에서도 비교적 유사하게 나타난다고 알려져 있다.

메티마졸에 의해 유발된 범혈구감소증의 치료로 과거에는 항생제, 적혈구 및 혈소판 수혈, 수액투여 등의 보존적 치료 외에, 스테로이드 제제, 안드로겐 제제 등을 사용하였다. 최근에는 무과립구증의 치료와 마찬가지로 과립구-대식세포집락자극인자(granulocyte-macrophage colony stimulating factor)나 과립구집락자극인자를 투여하여 좋은 결과를 얻었다는 보고들이 있으며[3,8], 본 환자에서도 과립구집락자극인자를 투여하여 효과가 있었다. 그러나 일부 연구에서는 과립구집락자극인자는 정도 또는 중증도의 과립구감소증에는 효과적이나, 중증의 과립구감소증에는 효과적이지 않다고 주장하였다[9~11]. 메티마졸에 의한 무과립구증 환자에 과립구집락자극인자를 투여하는 것은 이미 여러 연구자들에 의해 추천되고 있고 국내에서도 과립구집락자극인자 투여 후 호전

을 보인 증례들이 보고되었으나[12,13], 메티마졸에 의한 범혈구감소증은 그 증례가 많지 않아 아직 과립구집락자극인자의 투여가 유용한지 확실히 정립되지는 않았으며, 본 증례의 경우 경도 또는 중증의 과립구감소증에 준하여 과립구집락자극인자를 투여하였고 회복기간과 입원기간 단축에 도움이 된 것으로 여겨진다. 한편 약제 외의 다른 원인에 의한 재생불량성 빈혈의 치료에 사용되는 골수이식 및 antithymocyte globulin의 주입은 일반적으로 추천되지 않는다[4,14].

발열 및 범혈구감소증의 회복은 메티마졸 투여 중지 후 2~5주 사이에 일어난다[14]. 메티마졸에 의한 범혈구감소증으로 인한 사망은 단 2예만이 보고되었는데[4], 2예 모두 1950년대에 발생하였고 혈소판 수혈을 시행하지 않은 것이 사망의 원인으로 보인다. 그러므로 조기에 적절한 치료를 시행한다면 메티마졸에 의한 범혈구감소증의 전체적인 예후는 나쁘지 않다고 생각된다.

요 약

메티마졸은 갑상선기능항진증의 치료에 효과적으로 이용할 수 있는 약으로 부작용의 위험이 적다고 알려져 있으나, 드물게 범혈구감소증과 같은 심각한 부작용을 유발할 수 있다. 메티마졸에 의해 유발된 범혈구감소증은 전 세계적으로는 20여 예, 국내에서는 단 1예만이 보고되었다. 저자들은 갑상선기능항진증으로 진단받은 50세 여자환자에서 메티마졸 투여 후 발생한 범혈구감소증을 진단하고 과립구집락자극인자를 이용하여 성공적으로 치료한 증례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- Cooper DS: Antithyroid drugs. *N Engl J Med* 352:905-917, 2005
- 홍석기, 이권준, 김병국, 고창순, 이문호: Methimazole에 의한 재생불량성 빈혈. *대한핵의학회지* 11:71-75, 1977
- Breier DV, Rendo P, Gonzalez J, Shilton G, Stivel M, Goldstein S: Massive plasmacytosis due to methimazole-induced bone marrow toxicity. *Am J Hematol* 67:259-261, 2001
- Biswas N, Ahn YH, Goldman JM, Schwartz JM: Aplastic anemia associated with antithyroid drugs. *Am J Med Sci* 301:190-194, 1991
- Douer D, Eisenstein Z: Methimazole-induced agranulocytosis: Growth inhibition of myeloid progenitor cells by the patient's serum. *Eur J Haematol* 40:91-94, 1988
- Moreb J, Shemesh O, Shilo S, Manor C, Hershko C: Transient methimazole-induced bone marrow aplasia: in vitro evidence for a humoral mechanism of bone marrow suppression. *Acta Haematol* 69:127-131, 1983
- Wall JR, Fang SL, Kuroki T, Ingbar SH, Braverman LE: In vitro immunoreactivity to propylthiouracil, methimazole, and carbimazole in patients with Graves' disease: A possible cause of antithyroid drug-induced agranulocytosis. *J Clin Endocrinol Metab* 58:868-872, 1984
- Mezquita P, Luna V, Munoz-Torres M, Torres-Vela E, Lopez-Rodriguez F, Callejas JL, Escobar-Jimenez F: Methimazole-induced aplastic anemia in third exposure: Successful treatment with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. *Thyroid* 8:791-794, 1998
- Hector F, Escobar M, Pilar B: Methimazole-induced severe aplastic anemia: Unsuccessful treatment with recombinant human granulocyte-monocyte colony-stimulating factor. *Thyroid* 7:67-70, 1997
- Tajiri J, Noguchi S, Okamura S, Morita M, Tamaru M, Murakami N, Niho Y: Granulocyte colony-stimulating factor treatment of antithyroid drug-induced granulocytopenia. *Arch Intern Med* 153:509-514, 1993
- Fukada S, Kuma K, Sugawara M: Granulocyte colony-stimulating factor does not improve recovery from antithyroid drug-induced agranulocytosis. *Thyroid* 9:29-31, 1999
- Kang SG, Bae JO, Lee EY, Lim SM, Cho SK, Kim JH, Song SK: A case of methimazole-induced cholestatic jaundice with agranulocytosis. *J Kor Soc Endocrinol* 20:519-523, 2005
- Choi SY, Song MK, Park DB, Chung YS, Lee KW, Kim HM, Kim HS, Jeon HS: A case of methimazole-induced agranulocytosis treated with granulocyte colony stimulating factor. *J Kor Soc Endocrinol* 12:68-74, 1997
- Yamamoto A, Katayama Y, Tomiyama K, Hosoi H, Hirata F, Kimura F, Fujita K, Yasuda H: Methimazole-induced aplastic anemia caused by hypocellular bone marrow with plasmacytosis. *Thyroid* 14:231-235, 2004