

메티마졸 복용 후 무과립구증에 동반된 중성구감소성 소장결장염 1예

을지대학병원 내과학교실

박상현 · 조인성 · 김현진 · 공수정 · 김내유 · 이정애

A Case of Neutropenic Enterocolitis Complicating Methimazole-induced Agranulocytosis

Sang Hyun Park, In Sung Cho, Hyun Jin Kim, Soo Jung Gong, Nae You Kim, Jung Ae Lee

Department of Internal Medicine, Eulji University School of Medicine

ABSTRACT

Agranulocytosis is a rare complication of antithyroid drug therapy. Neutropenic enterocolitis is characterized by neutropenia plus cecal and ascending colon inflammation, and this is the most feared side effect of agranulocytosis. This is a rare complication of chemotherapy for treating hematological malignancies and less commonly, of the medication used for treating other diseases (e.g., hyperthyroidism). The mortality rate varies from 50 to 100%, with most deaths being due to bowel perforation and sepsis. Therefore, early recognition and proper medical management of neutropenic enterocolitis is important. Recently, early recognition and progress in the management have probably reduced the mortality of this malady, yet there have been no prospective randomized trials or high-quality retrospective studies on the treatment of neutropenic enterocolitis. Therefore, standardized recommendations concerning the indications for surgery cannot be made, but most of these patients are probably not candidates for surgical intervention. Non-surgical management may be a reasonable initial approach for those patients presenting without significant complications such as peritonitis, perforation or bleeding. We report here on a case that was treated with successful medical management for neutropenic enterocolitis that occurred when administering methimazole therapy as an antithyroid drug. (J Kor Endocrine Soc 22:282~286, 2007)

Key Words: Agranulocytosis, Methimazole, Neutropenic enterocolitis

서 론

갑상선 기능항진증의 치료에 사용되는 항갑상선제의 부작용으로 생기는 무과립구증(절대 과립구 수 $500/\text{mm}^3$ 이하)은 매우 드물지만 생명을 위협하는 치명적인 부작용이다. 무과립구증에 의해 맹장과 상행결장에 생기는 중성구감소성 소장결장염(neutropenic enterocolitis, typhlitis)은 주로 악성 종양에 대한 항암요법 후에 생기는 드문 합병증이며 항갑상

선제에 의해서 생기기도 한다. 중성구 감소에 의한 소장결장염은 사망률이 매우 높기 때문에 빠른 진단과 치료가 가장 중요하다. 중성구감소성 소장결장염의 확립된 치료방침은 없지만 장천공, 복막염이나 대량출혈의 증거가 없다면 우선 내과적인 보존적 치료를 시행할 수 있다. 본 저자들은 그레이브스병으로 메티마졸을 복용하던 중 발생한 무과립구증에 의한 중성구감소성 소장결장염 1예를 내과적인 보존적 요법으로 성공적으로 치료하였기에 보고하는 바이다.

증 레

접수일자: 2007년 2월 17일

통과일자: 2007년 5월 8일

책임저자: 이정애, 을지대학병원 내과학교실

환 자: 김 O 숙, 43세, 여자

주 소: 열감, 오한, 근육통, 및 인후통

현병력: 환자는 1개월 전 개인병원에서 갑상선 기능항진증 진단을 받은 후 25일전부터 매일 메티마졸 30 mg을 복용하였다. 내원 4일 전부터 열감, 오한, 근육통 및 인후통이 발생하여 다니던 개인병원을 내원하였다. 개인 병원에서 실시한 전혈검사서 백혈구 $700/\text{mm}^3$ 로 백혈구 감소증이 있어 백혈구 감소증을 동반한 인후염으로 본원 응급실로 전원되었다. 1개월 전 개인 병원에서 실시한 백혈구 수는 $4,000/\text{mm}^3$, 중성구 수는 $2,000/\text{mm}^3$ 였다.

과거력 및 가족력: 환자는 과거력 및 가족력에서 특이 사항은 없었으며 다른 약제 복용의 기왕력은 없었다.

계통 문진: 열감 및 오한을 호소하였으나, 구역, 구토, 복통 및 설사 등의 소화기계 증상은 호소하지 않았다.

신체검사 소견: 신체검사서 혈압 90/60 mmHg, 맥박 108회/분, 호흡수 20회/분이었으며 39.6°C 의 고열이 있었다. 경미한 인후 발적이 있었으며 후비루가 관찰되었다. 늑골척 추각 타진 시 압통은 없었다. 복부 촉진검사서 우하복부에 심한 압통 및 반발압통이 있었으며 우상복부 및 심와부에 경미한 압통 및 반발 압통이 있었다.

검사실 소견: 전혈검사서 백혈구 $460/\text{mm}^3$ (임파구 $430/\text{mm}^3$, 단핵구 $30/\text{mm}^3$, 과립구(호중구, 호산구, 호염구) $0/\text{mm}^3$, 혈색소 10.8 g/dL, 혈소판 $179,000/\text{mm}^3$)이었다. 심한 무과립구증으로 메티마졸은 바로 중단하였다. 적혈구 침강속도는 47 mm/시간, 고감도C반응단백(hs-CRP)은 9.94 mg/dL로 상승되어 있었다. 소변검사서 혈뇨나 농뇨는 없었다.

방사선 소견: 흉부 및 복부 단순 촬영에서 특이소견이 관찰되지 않았다. 복부 전산화단층촬영에서 말단부 회장, 충수 돌기, 맹장, 상행결장 및 횡행결장에 걸쳐 미만성의 부종을 동반한 장벽의 비후가 관찰되었으며 염증성 변화를 시사하

는 벽주위 지방의 조영증가와 우하복부 장간막에 다발성의 비후된 임파절이 관찰되어 소장결장염(typhlitis)으로 확인되었다(Fig. 1A).

치료 및 경과: 소장결장염 진단하에 무균 격리실 치료를 시작하였고 입원 1일째부터 중심정맥관 삽입 후 총정맥영양을 시행하였다. 치료적 금식과 함께 항생제(ceftazidime, amikacin, metronidazole)와 과립구 군집형성 자극인자(granulocyte-colony stimulating factor, G-CSF)를 투여하면서 내과적 보존적 치료를 시행하였다. 입원 5일째까지 열, 설사 및 복부 압통이 지속되어 항생제는 vancomycin과 meropenem으로 바꾸어 내과적 보존 치료를 지속하였다. 과립구 군집형성 자극인자는 입원 9일 까까지 투여 하였고, 입원 10일 쯤 중성구 수는 $1,950/\text{mm}^3$ 까지 증가되었으며 열도 소실되었다(Fig. 2). 입원 12일 쯤 식이섭취를 시작하였다. 입원 13일 쯤 시행한 추적 복부 전산화단층촬영에서 말단 회장부, 상행 결장 및 횡행결장의 미만성의 부종을 동반한 장벽의 비후와 벽주위 염증성 변화는 호전된 상태였다. 그러나 비후된 장간막 임파절의 크기는 변화가 없었다. 입원 14일 쯤 다시 환자는 38.0°C 의 열이 나기 시작하였다. 문진 및 신체검사서 특이 사항은 보이지 않았다. 그러나 다시 중성구가 감소하여 입원 17일째는 중성구 $190/\text{mm}^3$ 까지 감소하는 심한 중성구감소증이 다시 관찰되었다. 열을 유발할만한 염증이 명확하지 않고 C반응단백이 정상범위를 보여 약인성 열(drug-induced fever)로 추정하고 사용하던 vancomycin과 meropenem을 모두 중지하고 중성구 감소에 의한 진균 감염 가능성 고려하여 fluconazole을 투여 하였고 과립구 군집형성 자극인자를 재투여하였다. 입원 18일째 열이 소실되고 중성구 수치도 정상으로 회복되었다. 이 후 입원 23일째 시행한 갑상선 기능 검사서 총 T_3 291 ng/dL, 유리 T_4 2.23 ng/dL, 갑상선자극호르몬 0.05 $\mu\text{IU/mL}$, 갑상선자극호르몬

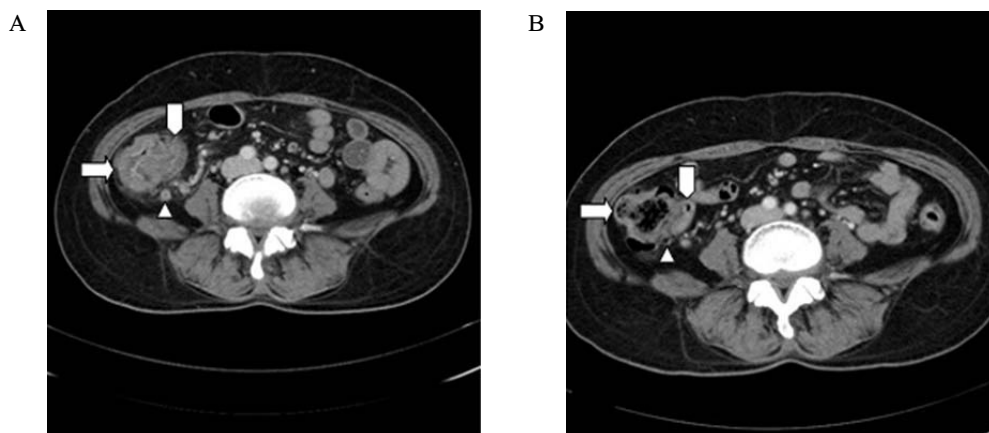


Fig. 1. Abdominal computed tomography (CT) scan. A. CT scan reveals neutropenic enterocolitis showing wall thickening of the cecum (arrow), terminal ileum (pentad), and appendix (arrow head) and pericecal inflammatory change. B. Two months later, follow up CT scan reveals disappearance of wall thickening and pericecal inflammatory change.

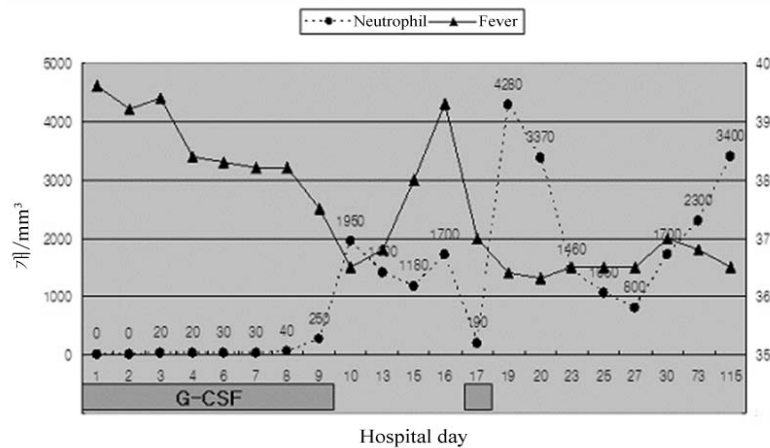


Fig. 2. Time course of neutrophil and body temperature in relation to treatment. We administered G-CSF if neutrophil counts were below $500/\text{mm}^3$. (G-CSF: Granulocyte-Colony Stimulating Factor)

수용제 항체 73.9%이었고 진전, 심계항진 등의 갑상선 중독 증상을 보여 방사성요오드 치료를 시행한 후 입원 30일째 퇴원하였다. 2개월 후에 시행한 추적 복부 전산화단층촬영에서 소장과 대장은 정상적으로 관찰되었고, 이전에 보이던 비후된 장관막 임파절의 크기 현저히 감소된 소견을 보였다(Fig. 1B). 외래 추적관찰 중 중성구감소증은 다시 발생하지 않았으며, 방사성요오드 치료 후 발생한 갑상선 기능저하증에 대하여 현재 갑상선호르몬 복용 중이다.

고 찰

항갑상선제는 경미한 부작용에서부터 생명을 위협하는 치명적인 부작용까지 일으킬 수 있다[1]. 항갑상선제의 경미한 부작용으로는 두드러기나 반점성 발진 같은 피부 반응, 관절통 및 위장 장애가 있으며 환자의 약 5%에서 나타나며 메티마졸과 PTU (propylthiouracil)에서 동일한 빈도로 나타난다[1]. 항갑상선제의 중증 부작용으로는 다발성 관절염, 혈관염, 혈소판감소증, 재생불량성 빈혈, 간염, 담즙정체, 췌장염, 저혈당증, 저프로트롬빈혈증 및 무과립구증 등이 있으나 빈도는 매우 낮다. PTU를 투여받은 환자에서 0.37%, 메티마졸을 투여받은 환자에서 0.35%의 빈도로 무과립구증이 보고되고 있다[2]. 무과립구증은 항갑상선제의 가장 심각한 부작용으로 생명을 위협하기도 한다. 무과립구증은 경미한 과립구감소증(절대 과립구 수 $1,500/\text{mm}^3$ 이하)과는 구별되어야 하는데 과립구감소증은 가끔 항갑상선제 복용으로 유발되기도 한다. 그러므로 항갑상선제 복용 이전에 백혈구 감별검사를 시행해야 한다. 무과립구증은 항갑상선제 복용 시작 후 수주 혹은 수개월 이내에 생기는 것이 보통이나 1년 이상 지나서도 생기기도 하며, 고령일수록 무과립구증의 발생 위험이 높으며 사망률 또한 고령일수록 높다[3]. 본 증례

에서는 메티마졸 복용 시작 후 25일째 무과립구증이 발생하였다. 이전에 항갑상선제를 투여하다가 무과립구증이 발생한 경우에 다시 동일한 약제를 투여하게 되면 재발이 흔하다고 알려져 있다. 또한 메티마졸과 PTU는 약 50%에서 교차반응이 있으므로 두 약제 중 한 약제를 사용하다가 무과립구증이 생긴 경우에 다른 약제를 사용하더라도 무과립구증이 빈발하게 된다. 항갑상선제에 의한 병인은 명확하게 밝혀져 있지 않으나 자가면역매개에 의한 것으로 생각되어지고 있으며 혈중에 항과립구 항체가 면역형광(immunofluorescence) 및 세포독성검사(cytotoxicity assay)에서 발견된다[4,5]. 항호중구세포질항체가 무과립구증 발생에 중요한 역할을 하게 되는데 이는 항원표지자가 백혈구 표면에 표현되기 때문일 것으로 생각되어 진다[6].

한편, 항갑상선제를 복용하는 환자에서 과립구의 일상적인 모니터링은 비용-효과면에서 이득이 없는데 이는 갑작스럽게 무과립구증이 발생하여 무과립구증을 예측하기 어렵기 때문이다[7,8]. 그러나 항갑상선제를 복용하던 환자가 열이 나고 인후통이 있다면 복용하던 약제를 중지하고 병원을 방문하여 백혈구 및 백혈구 감별검사를 시행하여 과립구가 $1,000/\text{mm}^3$ 이하라면 약제를 끊고, $1,000/\text{mm}^3$ 이상이고 $1,500/\text{mm}^3$ 이하라면 주의 깊은 모니터링이 필요하다. 드물게 그레이브스병에서 오전과 오후에 현격한 과립구의 차이를 보이는 경우가 있는데 오전에 과립구가 $500/\text{mm}^3$ 이하로 감소되는 경우가 있다. 이는 본 증례에서 보이는 항갑상선제 복용 후에 생기는 무과립구증과 감별하여야 한다[9].

열감과 인후통은 무과립구증의 가장 흔한 임상 증상이다. 무과립구증이 의심되면 항갑상선제를 즉시 중지해야 하며 입원치료를 시작해야 한다. 녹농균(*Pseudomonas aeruginosa*)은 무과립구증과 연관된 폐혈증에서 혈액 배양되는 가장 흔한 균주이다[10]. 그러므로 열이 나거나 불분명한 감염이 의

심되는 무과립구증 환자는 녹농균 감염을 치료할 수 있는 항생제를 포함하여 광범위 항생제를 투여해야한다.

Fukata 등은 전향적, 무작위 대조군 연구에서 과립구 군집형성 자극인자를 투여한 군과 투여하지 않은 군 사이에 무과립구증의 회복 시간에 유의한 차이가 없다고 보고하였으나[11] 항갑상선제에 의해 유발된 무과립구증에서, 과립구 군집형성 자극인자 및 과립구-대식세포 군집형성 자극인자(GM-CSF)의 투여는 무과립구증의 회복시간과 입원기간을 단축시킬 수 있는 것으로 생각되며 많은 연구에서 항갑상선제에 의해 유발된 무과립구증에서 과립구 군집형성 자극인자 및 과립구-대식세포 군집형성 자극인자 사용을 권고하고 있다[10,12,13]. 그러나 항갑상선제에 의해 유발된 무과립구증의 치료에 있어 스테로이드의 사용 효과는 확립되지 않았다.

중성구감소성 소장결장염은 무과립구증과 동반되어 소장과 대장의 일부를 침범하여 급성으로 괴사성 진행을 보이는 질환이다. 이 질환은 항암제나 면역억제제의 투여, 골수이식, 인체면역결핍바이러스 감염, 백혈병을 포함한 악성 혈액 종양(다발성 골수종, 골수 이형성 증후군, 재생불량성빈혈)이나 다른 약제 등에 의한 중성구감소증이 선행요인이다. 본 증례는 항갑상선제인 메티마졸에 의한 중성구감소증으로 소장결장염이 유발되었으며 문헌조사에 의하면 이러한 증례는 매우 드물었다[14,15]. 중성구감소성 소장결장염을 일으키는 원인은 몇 가지 기전이 제안되고 있으나 명확하지 않다. Urbach DR. 등은 세포독성약물, 중성구감소증 그리고 장내 숙주 방어기전의 손상으로 인한 복합요인 때문에 점막손상이 생기고 손상된 점막에 균이 침입하여 소장결장염을 유발하고 침입한 균은 내독소 등을 분비하여 균혈증, 괴사 혹은 출혈을 일으킨다고 제안하였다[16]. 중성구감소성 소장결장염에서 맹장부위는 거의 항상 영향을 받으며 확장되어 말단 회장, 소장의 다른 부위, 우측결장 및 좌측결장까지 영향을 받을 수 있다. 맹장이 가장 흔하게 침범되는 이유는 맹장의 확장성과 맹장으로의 부족한 혈액공급과 관련이 있을 것으로 추정된다[17]. 중성구감소성 소장결장염의 정확한 유병률은 알려져 있지 않으나 주로 항암요법을 받은 환자와 재생불량성빈혈 환자를 대상으로 연구된 바에 의하면 약 5.3%이다[18]. 사망률은 50~100%에 이르는데 사망의 주된 원인은 장천공과 패혈증이었다[19]. 열, 복통 그리고 심한 중성구감소증이 중성구감소성 소장결장염의 중요한 임상상이며 거의 모든 환자에서 나타난다. 복통은 주로 우하복부에 있으며 반발압통이 나타나기도 한다. 다른 증상으로는 복부 팽만감, 구역, 구토, 수인성 혹은 혈성 설사 등이 있다. 복막 자극증상을 동반한 속은 장천공을 시사하는 소견일 수 있다. 감별해야할 질환으로는 위막성대장염, 가성대장폐쇄, 충수돌기염, 허혈성장염, 염증성 장질환이나 감염성 대장염 등이다.

중성구감소성 소장결장염의 영상학적 진단방법으로는 복

부 초음파나 단순 복부 사진보다 복부 전산화단층촬영이 선호되는데 그 이유는 다른 가능한 질환들로부터 소장결장염을 감별 진단하는데 유용하기 때문이다. 복부 전산화단층촬영이나 복부 초음파상에서 장벽비후(> 4 mm), 확장된 맹장, 우하복부의 염증성 종괴, 맹장주위 액체지류나 맹장주위 염증성 변화 등을 관찰할 수 있다. 한 연구에 따르면, 복부 초음파에서 장벽비후의 유무는 증상 지속의 기간 및 사망률과 연관이 있으며 장벽비후의 정도가 심한 환자일수록 사망률이 증가하였다[20]. 단순 복부사진에서 비특이적이긴 하지만 확장된 맹장, 무지압흔(thumb printing)이나 장벽 내 공기(pneumatosis intestinale)가 관찰되기도 한다. 대장내시경이나 바륨 관장조영술은 중성구감소성 소장결장염 진단의 금기인데 이유는 이미 존재하는 장천공이 있을 수 있기 때문이다.

중성구감소성 소장결장염의 치료에 대한 양질의 대규모 연구가 없었기 때문에 치료 방침은 아직 확립되지 않은 실정이다. 그러나 복막염, 장천공이나 지속적인 장출혈 같은 심한 합병증이 없다면 먼저 내과적 보존적 치료를 시행할 수 있다. 내과적 보존적 치료에는 금식, 비위관 흡인, 적절한 수액 및 전해질 공급, 광범위항생제, 과립구-대식세포 군집형성 자극인자 혹은 과립구 군집형성 자극인자 투여 및 응고장애의 교정 등이 포함된다. 그러나 이러한 내과적 치료에도 불구하고 임상적인 악화가 진행되는 경우, 장천공이 있는 경우나 지속적인 출혈이 있는 경우에는 수술적 치료를 할 것을 권고하고 있다. 본 증례에서는 내과적 보존적 치료만으로 중성구감소성 소장결장염을 성공적으로 치료하였다.

요 약

메티마졸은 그레이브스병과 같은 갑상선 기능항진증에서 흔히 사용하는 항갑상선제이다. 이러한 항갑상선제의 부작용은 1~5%에서 발생하며 피부 발진과 같은 경미한 부작용이 대부분이다. 무과립구증과 동반된 중성구감소성 소장결장염은 매우 드물게 보고되는 심각한 중증 부작용으로 사망률이 50% 이상으로 보고되고 있다. 중성구감소성 소장결장염의 치료에 있어서 확립된 치료 방침은 없으나 내과적 보존적 치료만으로도 회복을 가능하게 할 수 있기 때문에 빠른 진단이 환자의 예후에 매우 중요하다. 그러므로 메티마졸을 복용하고 있는 환자에서 중성구 감소 및 발열, 비특이적 위장관 증상 등이 나타나는 경우에 약제 부작용뿐만 아니라 중성구감소성 소장결장염의 가능성을 반드시 생각해야 하고 필요 시 복부 전산화단층촬영 등의 방법을 통한 적극적인 진단을 위한 노력이 필요하다. 저자들은 그레이브스병으로 진단받고 메티마졸을 복용한 후 무과립구증에 중성구감소성 소장결장염이 병발되었으나 내과적인 보존적인 치료만으로 성공적으로 치료한 증례를 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Cooper DS: The side effects of antithyroid drugs. *Endocrinologist* 9:457-476, 1999
2. Tajiri J, Noguchi S: Antithyroid drug-induced agranulocytosis: special reference to normal white blood cell count agranulocytosis. *Thyroid* 14:459-462, 2004
3. Pearce SH: Spontaneous reporting of adverse reactions to carbimazole and propylthiouracil in the UK. *Clin Endocrinol (Oxf)* 61:589-594, 2004
4. Toth EL, Mant MJ, Shivji S, Ginsberg J: Propylthiouracil-induced agranulocytosis: an unusual presentation and a possible mechanism. *Am J Med* 85:725-727, 1988
5. Berkman EM, Orlin JB, Wolfsdorf J: An anti-neutrophil antibody associated with a propylthiouracil-induced lupus-like syndrome. *Transfusion* 23:135-138, 1983
6. Akamizu T, Ozaki S, Hiratani H, Uesugi H, Sobajima J, Hataya Y, Kanamoto N, Saijo M, Hattori Y, Moriyama K, Ohmori K, Nakao K: Drug-induced neutropenia associated with anti-neutrophil cytoplasmic antibodies(ANCA): possible involvement of complement in granulocyte cytotoxicity. *Clin Exp Immunol* 127:92-98, 2002
7. Cooper DS: Antithyroid drugs for the treatment of hyperthyroidism caused by Graves' disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 27:225-247, 1998
8. Vanderpump MP, Ahlquist JA, Franklyn JA, Clayton RN: Consensus statement for good practice and audit measures in the management of hypothyroidism and hyperthyroidism: the Research Unit of the Royal College of Physicians of London, the Endocrinology and Diabetes Committee of the Royal College of Physicians of London, and the Society for Endocrinology. *BMJ* 313:539-544, 1996
9. Nakamura S, Isaji M, Ishimori M: Morning granulocytopenia in a case of Graves' disease. *Endocr J* 48:181-184, 2001
10. Sheng WH, Hung CC, Chen YC, Fang CT, Hsieh SM, Chang SC, Hsieh WC: Antithyroid-drug-induced agranulocytosis complicated by life-threatening infections. *QJM* 92:455-61, 1999
11. Fukata S, Kuma K, Sugawara M: Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) does not improve recovery from antithyroid drug-induced agranulocytosis: a prospective study. *Thyroid* 9:29-31, 1999
12. Andres E, Kurtz JE, Perrin AE, Dufour P, Schlienger JL, Maloisel F: Haematopoietic growth factor in antithyroid-drug-induced agranulocytosis. *QJM* 94:423-428, 2001
13. 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
14. Ryan ME, Morrissey JF: Typhlitis complicating methimazole-induced agranulocytosis. *Gastrointest Endosc* 29:299-302, 1983
15. Chen DF, Chao IM, Huang SH: Neutropenic colitis with cecal perforation during antithyroid therapy. *J Formos Med Assoc* 102:644-646, 2003
16. Urbach DR, Rotstein OD: Typhlitis. *Can J Surg* 42:415-419, 1999
17. Katz JA, Wagner ML, Gresik MV, Mahoney DH Jr, Fernbach DJ: Typhlitis. An 18-year experience and postmortem review. *Cancer* 65:1041-1047, 1990
18. Gorschluter M, Mey U, Strehl J, Ziske C, Schepke M, Schmidt-Wolf IG, Sauerbruch T, Glasmacher A: Neutropenic enterocolitis in adults: systematic analysis of evidence quality. *Eur J Haematol* 75:1-13, 2005
19. Wade DS, Nava HR, Douglass HO: Neutropenic enterocolitis. Clinical diagnosis and treatment. *Cancer* 69:17-23, 1992
20. Cartoni C, Dragoni F, Micozzi A, Pescarmona E, Mecarocci S, Chirletti P, Petti MC, Meloni G, Mandelli F: Neutropenic enterocolitis in patients with acute leukemia: prognostic significance of bowel wall thickening detected by ultrasonography. *J Clin Oncol* 19:756-761, 2001