

메티마졸 복용 후 즉시 발생한 항갑상선제 관절염 증후군 1예

울산대학교 의과대학 울산대학교병원 내분비내과

박경혜, 김진형, 한세은, 박찬성, 남궁일성, 김영일, 김은숙

Acute Onset Methimazole-Induced Arthralgia and Skin Rash

Kyung Hye Park, Jin Hyoun Kim, Se Eun Han, Chan Sung Park, Il Sung Nam-Goong, Young Il Kim and Eun Sook Kim

Department of Internal Medicine, Ulsan University Hospital, University of Ulsan College of Medicine, Ulsan Korea

Methimazole, a type of thionamide, is used to treat hyperthyroidism. Several adverse effects of thionamides have been reported. The representative minor adverse effects are arthralgia, skin rash, and gastric intolerance. Methimazole is reported to induce 1-6% of arthralgia cases. These patients begin to suffer from arthralgia from 1 month to 2 years after methimazole treatment. Here, we present a patient with acute onset methimazole-induced arthralgia and skin rash. At 2 days after starting methimazole treatment, a 57-year-old female developed arthralgia and a skin rash on her right leg, which subsequently spread to her left leg and right arm, and she stopped taking the medication. The patient was admitted to the rheumatology department of Ulsan University Hospital, where laboratory tests and a skin biopsy were performed to ascertain whether she had a rheumatic disorder. The skin biopsy revealed nonspecific inflammation. At 2 days after stopping methimazole treatment, the arthralgia and skin rashes had improved and methimazole treatment was recommenced. However, the same symptoms developed within 1 day. Therefore, methimazole treatment was again stopped and the symptoms disappeared.

Key Words: Methimazole, Arthralgia, Skin rash

서 론

갑상선기능항진증의 치료에 사용되는 항갑상선제 중 메티마졸로 인한 부작용으로 알려진 합병증에는 피부발진, 열, 두드러기, 소화불량, 관절통 등이 있다. 이는 경미한 부작용으로 생각되며 대부분 저절로 호전되거나 다른 약물로 대체할 때 증상이 호전된다. 이 중 관절통은 메티마졸을 복용하는 환자군 중 1-6%가량 발생하는 것으로, 일반적으로 메티마졸 복용 후 1개월에서 2년 이내 관절통이 발생하는 것으로 보고되었다. 하지만 저자들은 갑상선기능항진증을 진단 받고 메티마

졸을 복용한 후 하루 이내 관절통과 피부발진이 발생한 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환자: 여자, 57세

주소: 다발성 관절통, 피부발진

현 병력: 1달 전 목에 촉진되는 덩어리와 압통 및 인후통을 주소로 개인의원 방문하여 염증이라는 말을 듣고 항생제 및 소염진통제를 처방 받아 복용하였으나 증상 호전 보이지 않았다. 이어 타 병원 방문하여 초음

Received March 6, 2013 / Revised 1st December 16, 2013, 2nd February 11, 2014 / Accepted February 17, 2014

Correspondence: Eun Sook Kim, MD, PhD, Department of Internal Medicine, Ulsan University Hospital, 290-3 Junha-dong, Dong-gu, Ulsan 682-714, Korea

Tel: 82-52-250-8837, Fax: 82-52-250-7048, E-mail: endo10@daum.net

Copyright © 2014, the Korean Thyroid Association. All rights reserved.

© 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 non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

파검사 시행하였고 그 결과 갑상선염으로 진단 받고 소염진통제 복용한 후 증상이 조금 호전되었으나 다시 병원을 방문한 결과 갑상선기능항진증이라는 진단을 받고 메티마졸 5 mg을 복용하기 시작하였다. 메티마졸 복용한 다음 날부터 걷기 힘든 정도의 오른쪽 다리 통증과 오른쪽 정강이, 오른쪽 팔에 열감과 압통이 동반된 피부발진이 나타나기 시작하였고 복용 3일째 양쪽 다리 통증과 오른쪽 팔 통증 등 다발성 관절통이 발생하여 본원 내원하였다.

과거력: 특이 병력 없었으며 한약이나 건강보조식품 등을 복용한 적 없었다. 또한 약물에 대한 특이 반응력 없었고, 흡연, 음주력도 없었다.

가족력: 알려진 가족 병력은 없었다.

진찰 소견: 입원 당시 활력 징후는 혈압 109/63 mmHg, 맥박은 분당 88회, 호흡수는 분당 18회, 체온 36.5도이었으며 신장은 153 cm, 체중은 54.5 kg이었다. 급성 병색으로 의식은 명료하였으며 두경부 진찰에서 갑상선 크기가 커져 있었으나 결절은 촉진되지 않았고 통증이나 압통은 없었다. 피부는 따뜻하였으며 긴장도는 정상이었다. 흉부 진찰에서 특이소견 없었으며 복부 진찰에서 복부 강직이나 압통, 반동 압통 등의 소견은 없었다. 통증이 있는 관절에는 부종은 없었으나 압통은 있었다. 오른쪽 정강이와 오른쪽 팔에 압통을 동반한 융기된 피부발진이 있었다. 점막의 탈수 소견은 없었으며 상지나 하지의 함요부종도 관찰되지 않았으며 늑골 척추각 압통도 없었다.

검사 소견: 내원 당시 전혈구 계산에서 백혈구 11,490/mm³ (림프구 18.3%, 단핵구 6.4%, 과립구 74.9%), 혈색소 10.4 g/dL, 적혈구 용적률 31.3%, 혈소판 236/mm³이었으며, 프로트롬빈 시간 11.1초(INR 0.97), 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간 25.7초였다. 혈당 195 mg/dL, 혈액요소질소(BUN) 11.8 mg/dL, 크레아티닌 0.89 mg/dL였다. 아스파르트산 아미노전이효소(AST) 42 IU/L, 알라닌 아미노전이효소(ALT) 33 IU/L이었다. 적혈구침강속도(ESR) 54 mm/시간, C-반응 단백(CRP)은 7.560 mg/L로 상승되어 있었다. 갑상선기능검사에서 유리 티록신(free T4) 1.74 ng/dL (정상 0.89-1.76 ng/dL), 갑상선자극호르몬(TSH) 0.01 uU/mL (정상 0.35-5.50 uU/mL)로 불현성 갑상선기능항진증 소견을 보였고, 항마이크로솜항체(anti-microsomal Ab) 15.9 IU/mL, 항갑상선글로불린항체(anti-thyroglobulin) <20.0 IU/mL이었으며, 갑상선자극호르몬 결합억제 면역글로불린(TSI) 5.9% (정상 0.00-15.00%)로 정상이었다. 류마티스 인자(RF) 12.1 IU/mL, 항CCP항체 <0.5 U/mL로 음성이며 항핵

항체(FANA) 1:40 (양성), 항중성구 세포질항체(ANCA)도 음성이었다. 혈액배양검사에서 배양되는 균은 없었다.

영상의학 소견: 단순 흉부 X-선 촬영에서 특이소견 없었으며 심전도에서는 정상동율동이 관찰되었다. 양수지부의 단순 방사선 소견은 골관절염이 있는 것으로 나타났으며 증상 있는 관절 부위의 단순 방사선 소견은 정상이었다.

치료 및 임상 경과: 환자는 이틀 동안 메티마졸 약물 복용 후 자의 중단한 상태였으며 관절통에 대해 류마티스 관절염 감별 위해 류마티스 내과 입원하여 검사 시작하였고, 피부발진에 대해 피부감염 혹은 약물발진 감별 위하여 조직검사(Fig. 1) 시행 후 비스테로이드성 소염진통제(Naproxen 250 mg, bid) 투약하였다. 피부 조직검사 결과 염증 소견이 관찰되었다. 내원 2일째(메티마졸 중단 후 2일째) 피부발진 및 관절통 증상 호전 보였다. 환자 자가 약물 성분 중 항갑상선제 확인되어 내원 2일째 저녁(메티마졸 중단 후 2일째) 메티마졸 5 mg을 1회 재복용하였다. 재복용 후 1일 만에 내원 당시와는 다른 부위인 왼쪽 팔에 관절통 및 오한 발생하였으며 메티마졸 부작용에 의한 관절통을 배제할 수 없어서 내원 3일째 메티마졸 복용을 다시 중단하고 통증 조절 위해 비스테로이드성 소염진통제를 지속 투약하였다. 내원 3일째 적혈구침강속도(ESR) 58 mm/시간, C-반응 단백(CRP)은 6.3 mg/dL로 측정되었다. 내원 4일째(메티마졸 재복용 중단 후 2일째) 증상 호전되었다. 임상적인 경과 및 검사 결과를 바탕으로 할 때 관절통 및 피부 발진의 원인으로 류마티스 관절염의 가능

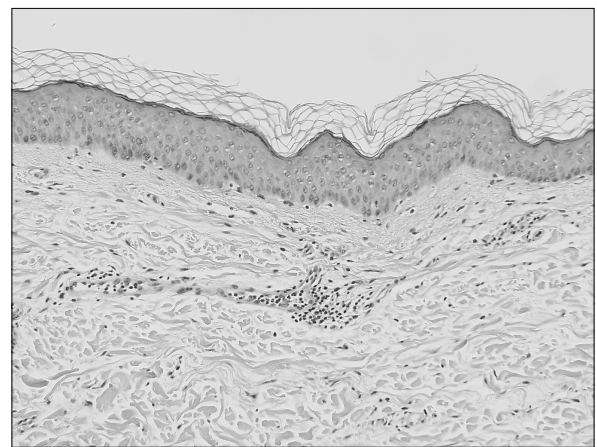


Fig. 1. Punch biopsy of skin (right lower leg, $\times 200$). Microscopic finding of skin biopsy shows mild superficial perivascular infiltrates and mild hyperkeratosis.

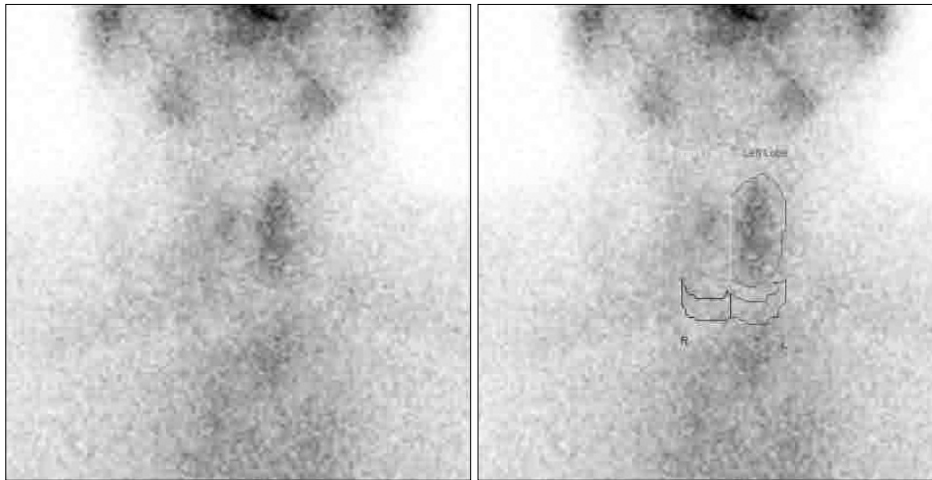


Fig. 2. RI thyroid uptake. An RI thyroid scan reveal mild diffuse goiter with decreased uptake.

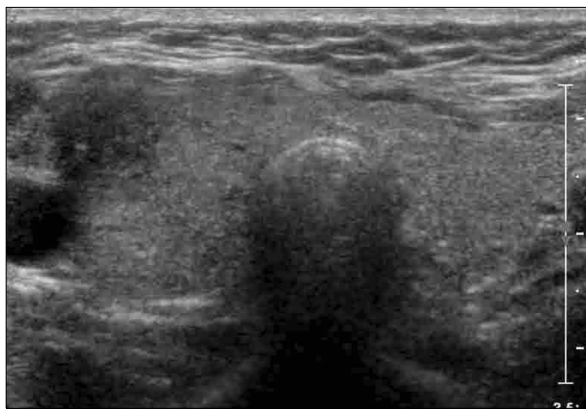


Fig. 3. Ultrasonography of thyroid. A thyroid ultrasonography transverse view shows diffuse enlargement of both thyroid glands with heterogeneous low echogenicity.

성 낮아 항갑상선제인 메티마졸에 의한 부작용으로 판단하고 메티마졸 복용 중단 후 베타차단제(propranolol 10 mg)와 비스테로이드성 소염진통제만 투약하기로 결정하였다. 내원 5일째 내분비내과로 전과 되어 갑상선에 대한 영상학적 검사를 진행하였다. ^{99m}Tc -갑상선 스캔에서는 섭취율 0.1%로 감소 소견 보이며(Fig. 2), 갑상선 초음파검사 결과 미만성의 갑상선질환 소견 보였다(Fig. 3). 이 결과를 바탕으로 아급성 갑상선염으로 판단하고 베타차단제(propranolol 10 mg)와 비스테로이드성 소염진통제(Naproxen 250 mg, bid) 처방 하에 내원 6일째 퇴원하였다. 퇴원 후 7일째 전혈구 계산은 백혈구 $5800/\text{mm}^3$ (림프구 17%, 단핵구 6.1%, 과립구 76.0%), 혈색소 10.8 g/dL, 적혈구 용적률 30.3%, 혈소판 $256/\text{mm}^3$ 이었으며, C-반응 단백(CRP)은 1.972 mg/L로 감소 추세였다. 추적 관찰한 결과 호소하는 증상 없고

신체검사결과 특이소견 관찰되지 않아 더 이상 약물치료 없이 지내기로 하였다.

고 찰

항갑상선제인 메티마졸은 갑상선내에서 요오드의 산화를 차단하고 티로신(tyrosine)과 요오드의 결합을 방해함으로써 갑상선기능항진증을 치료하는 약제로, 비교적 안전한 약물로 보고되어 있으나 간혹 경미한 것에서부터 생명을 위협하는 정도의 부작용을 유발하기도 한다.¹⁾ 이러한 부작용에는 즉시 약제를 중단해야 하는 간염, 무과립구증 등과 같은 부작용과 흔하게 발생하는 피부 과민반응, 열, 관절통과 같은 부작용 등으로 알려져 있다.²⁾ 항갑상선제 투약 후 나타날 수 있는 가장 흔한 부작용은 피부 과민반응이고 두 번째로 다발성 관절통을 보고하고 있다.¹⁻³⁾ 피부 과민 반응의 병인에 대해서는 아직 명확하게 밝혀져 있지 않으나 피부 과민반응은 약물 중단 후 대개 증상이 호전되는 것으로 알려져 있다. 두 번째로 흔한 다발성 관절통은 경미한 부작용으로 분류되어 있지만 이러한 증상이 나타났을 경우 항갑상선제 복용의 중단이 필요할 수 있다. 이는 간혹 항갑상선제 관절염 증후군이라고 하는 심각한 부작용으로 발전할 수 있기 때문이다.^{3,4)} 또한 이러한 부작용은 갑상선기능항진증 환자에게서 유발 가능성이 높은 류마티스 관절염과 감별되어야 한다.⁵⁾ 본 증례의 경우에는 메티마졸을 복용한 후 이전에 없던 관절통이 발생하였고 복용을 중단한 뒤 관절통의 증상이 호전된 점과 류마티스 관절염 진단기준인 조조 강직, 세 부위 이상에 나타나는 관절염, 손 관절의 관절염, 류마티스 결절, 혈액검사에서 류마티스 인자(RF) 양성,

X-선 검사에서 발견되는 뼈의 침식 징후 등에 적합하지 않은 점 등을 미루어 볼 때 류마티스 관절염을 배제할 수 있었다.

항갑상선제에 의해 유발되는 관절 증상에 대해서는 여러 보고들이 있으며, 1984년 Shabtai 등³⁾이 항갑상선제 투약 후 발생한 특징적인 관절 증상에 대해 처음으로 항갑상선제 관절염 증후군이라는 명칭을 붙이게 되었다. 이후 1998년 Bajaj 등⁴⁾이 항갑상선제 관절염 증후군의 관절 증상의 특징에 대해 다음과 같이 정의하였다. 첫째, 이주성 다발성 관절통, 둘째, 대개 항갑상선제 치료 시작 후 2달 이내 발생, 셋째, ESR과 CRP와 같은 급성 염증을 시사, 넷째, 치료 중단 후 4주 이내에 증상의 소실, 다섯째, prophyllthiouracil (PTU)과 메티마졸(methimazole)의 교차 반응성 등이다.⁶⁻⁹⁾ 항갑상선제 관절염 증후군의 병인에 대해서는 아직 확립된 바가 없으나 메티마졸과 관련하여 1가지의 가설이 제시되고 있다. 이는 구리와 글루타티온 가설(copper and glutathione theory in methimazole induced arthritis)로 세포 내 구리 결합력에 문제가 생기면서 유리 구리가 메티마졸에 결합하게 되어 글루타티온 대사에 변형이 발생하고, 단핵 백혈구에서 인터루킨-1의 분비를 촉진하여 관절 윤활막의 염증을 유발한다는 것이다.¹⁰⁾ 항갑상선제 관절염 증후군의 치료는 약제의 중단이며 증상은 비스테로이드성 소염제로 조절하고 증상 호전이 안 될 경우 코르티코스테로이드를 투약할 수 있다. 하지만 일부 환자에서 코르티코스테로이드의 투약이 효과적일 수 있으나 초기 치료로는 권장되지 않는다.¹¹⁾ 한편 다른 항갑상선제의 변경을 고려해 볼 수 있으나 50% 이상에서 약제 간 교차반응이 있어 이 역시 권장되지 않는다.¹¹⁾ 그러므로 갑상선기능항진증의 치료로 항갑상선제를 사용하기보다는 방사성 동위원소 치료나 수술을 고려할 수 있다.

본 증례에서는 항갑상선제 메티마졸을 복용한 뒤 하루 만에 피부발진과 급성 다발성 관절통 증상이 나타났으며 약제 중단 후 단기간(24시간) 내 증상이 회복되었다. 또한, 약제 재투약 후 또 다른 부위의 관절통 및 오한이 다시 발생하였고 약제를 중단하자 급속히 증상이 호전되었다. 다른 관절 질환들을 배제할 수 있었고 적혈구침강속도(ESR)와 C-반응 단백질(CRP)과 같은 급성 염증을 시사하는 지표가 상승한 것으로 보아 항갑상선제 관절염 증후군으로 분류할 수 있었다. 항갑상선제 투여 후 발생한 항갑상선제 관절염 증후군의 발생 시기는 항갑상선제 투여 후 평균적으로 1-2개월 이내로 발생하는 것으로 보고되고 있으며, 약제 투여력이

2개월 이내이면서 약제 중단 후 4주 이내 증상이 소실되면 의심해 볼 수 있다. 국내에서 보고된 증례 중 단기간 내에 발생한 예로 항갑상선제인 prophyllthiouracil (PTU) 투여 후 10일째 관절염 증상이 나타났고 약 복용 중단 후 5일째 증상 소실이 있었으나 메티마졸로 약물 변경하여 항갑상선제 재투약 후 4일째 관절염 증상이 재발생한 보고가 있다.¹²⁾ 본 증례는 평균적으로 발생하는 기간보다 빠른 기간 내 증상이 발생한 증례로서, 항갑상선제인 메티마졸 투여 후 하루 만에 피부발진을 동반한 항갑상선제 관절염 증후군으로 진단된 경우이다. 결론적으로 항갑상선제를 복용하는 환자에서 다발성 관절통을 호소할 때 항갑상선제 관절염 증후군을 반드시 고려하여야 할 것을 권고하며 향후 항갑상선제 치료를 시작하는 환자들을 대상으로 약물 부작용에 대한 조사와 그 진단 및 치료의 확립을 제안한다.

요 약

항갑상선제에 의한 관절통은 비교적 자주 나타나는 부작용으로 보고된다. 하지만 항갑상선제 중 메티마졸 투약 후 단기간 내(1일 이내) 피부발진을 동반한 관절통이 발생한 예는 보고된 바 없다. 이에 저자들은 메티마졸 투약 후 1일 만에 피부발진을 동반한 관절통이 발생하였고 메티마졸 투약 중단 후 증상이 호전된 항갑상선제 관절염 증후군 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

중심 단어: 메티마졸, 관절통, 피부발진.

References

- 1) Cooper DS. *Antithyroid drugs*. *N Engl J Med* 2005;352(9):905-17.
- 2) Cooper DS. *The side effects of antithyroid drugs*. *The Endocrinologist* 1999;9(6):457-78.
- 3) Shabtai R, Shapiro MS, Orenstein D, Taragan R, Shenkman L. *The antithyroid arthritis syndrome reviewed*. *Arthritis Rheum* 1984;27(2):227-9.
- 4) Bajaj S, Bell MJ, Shumak S, Briones-Urbina R. *Antithyroid arthritis syndrome*. *J Rheumatol* 1998;25(6):1235-9.
- 5) Tosun M, Guler M, Erem C, Uslu T, Miskioglu E. *Intermittent polyarthritis due to propylthiouracil*. *Clin Rheumatol* 1995;14(5):574-5.
- 6) Kurtz MD. *Migratory polyarthritis occurring with methimazole therapy*. *N Y State J Med* 1968;68(21):2810-1.
- 7) Farbman K, Wheeler MF, Glick SM. *Arthritis induced by antithyroid medication*. *N Y State J Med* 1969;69(6):826-31.

- 8) Searles RP, Plymate SR, Troup GM. *Familial thioamide-induced lupus syndrome in thyrotoxicosis. J Rheumatol* 1981; 8(3):498-500.
- 9) Oh BK, von Overveld GP, Macfarlane JD. *Polyarthritits induced by propylthiouracil. Br J Rheumatol* 1983;22(2):106-8.
- 10) Rafter GW. *Methimazole and arthritis. Scand J Rheumatol* 1990;19(5):385.
- 11) Mathieu E, Fain O, Sitbon M, Thomas M. *Systemic adverse effect of antithyroid drugs. Clin Rheumatol* 1999;18(1):66-8.
- 12) Cho MH, Hong SH, Park JG, Hong EG, Yu JM, Choi MK, et al. *A case of the antithyroid arthritis syndrome in a patient with hyperthyroidism. Korean J Med* 2007;73(s1):985-8.