

## 그레이브스병 환자에서 메티마졸 복용 후 발생한 무과립구증에 동반된 Kikuchi병 1예

중앙대학교 의과대학 내분비내과

이승은 · 안지현 · 김재택 · 오연상 · 정윤재

### A Case of Methimazole-induced Agranulocytosis and Kikuchi's Disease in a Patient with Graves' Disease

Seung Eun Lee, Jihyun Ahn, Jaetaek Kim, Yeon Sahng Oh, Yun Jae Chung

*Division of Endocrinology, Department of Internal Medicine, Chung-Ang University College of Medicine*

#### ABSTRACT

Methimazole-induced agranulocytosis is a rare, but critical side effect that should be recognized as soon as possible since it may induce a life-threatening condition when it was overlooked. Histiocytic necrotizing lymphadenitis is also called Kikuchi's lymphadenitis, and this is a rare form of lymphadenitis with a self-limited clinical course and this illness is accompanied by cervical lymph node enlargement, fever and malaise. We recently experienced a patient with methimazole-induced agranulocytosis and Graves' disease, and this was accompanied by Kikuchi's disease; the patient presented with sore throat and multiple enlarged cervical lymph nodes. To the best of our knowledge, there is no previous report on methimazole-induced agranulocytosis combined with Kikuchi's disease. Therefore, we report here on this very rare case along with a brief review of the relevant literature. (**J Korean Endocr Soc 23:420~424, 2008**)

**Key Words:** agranulocytosis, Graves' disease, Kikuchi's disease

#### 서 론

그레이브스병의 치료에 사용되는 항갑상선제의 비교적 흔한 부작용으로 피부발진, 가려움증, 두드러기, 관절통 등이 생길 수 있다. 이외의 부작용으로, 드물지만 치명적인 무과립구증이 발생할 수 있다[1]. Kikuchi병은 림프선 종대와 발열, 호중구 감소를 특징으로 하는 질환으로 젊은 여성에서 호발하고 발병원인은 확실하지 않지만 바이러스 감염이나 자가면역체계와의 관련성이 제기되고 있다[2]. 저자들은 그레이브스병으로 메티마졸을 복용하던 중 발생한 무과립구증과 이와 동반된 Kikuchi병 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

#### 증 례

**환 자:** 여자, 25세

**주 소:** 인후통

**현병력:** 내원 2주 전 심계항진으로 응급실 통해 입원하여 그레이브스병으로 진단받은 후 메티마졸 20 mg 처방 받아 퇴원하였으며, 3일 전부터 인후통이 발생하였다.

**과거력:** 3년 전 내분비내과 외래에서 그레이브스병으로 진단받고 메티마졸 15 mg 복용 시작하였고 2개월 후 10 mg으로 감량하였으나 증상 호전되어 환자가 임의로 투약을 중단하였다. 1년 후 갑상선중독증 악화되어 외래에서 메티마졸 30 mg을 다시 처방하였으나 증상이 호전되지마자 환자가 임의로 다시 투약을 중단하였다.

**가족력:** 갑상선 질환이나 기타 자가면역성 질환은 없었다.

**사회력:** 주부이며 특이사항 없었다.

**진찰소견:** 내원 당시 혈압 120/70 mmHg, 맥박 102회/분,

접수일자: 2008년 6월 13일

통과일자: 2008년 7월 24일

책임저자: 정윤재, 중앙대학교 의과대학 내분비내과

체는 40.3℃, 호흡 22회/분이었다. 급성 병색으로 의식은 명료하였으며 경미한 인후 발적이 관찰되었다. 중등도의 안구 돌출이 있었으며, 갑상선은 75 g 정도로 촉진되었고, 미만성 종대를 보였다. 갑상선결절은 촉진되지 않았고 압통은 없었다.

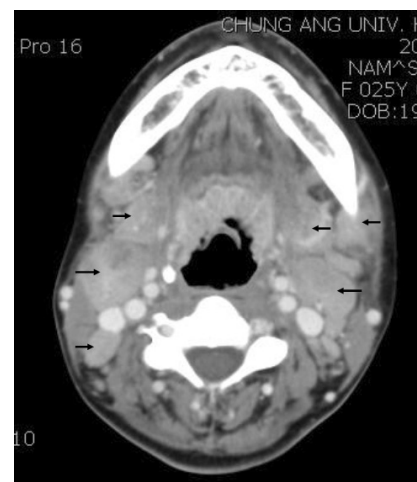
**검사소견:** 전혈구계산에서 백혈구 450/mm<sup>3</sup>, (림프구 420/mm<sup>3</sup>, 단핵구 30/mm<sup>3</sup>, 과립구 0/mm<sup>3</sup>) 혈색소 13.7 g/dL, 헤마토크리트 38.6%, 혈소판 210,000/mm<sup>3</sup>이었으며, 프로트롬빈시간 16.7초(INR 1.50), 활성화부분트롬보플라스틴시간 59.3초였다. 혈당 126 mg/dL, 혈액요소질소(BUN) 17 mg/dL, 크레아티닌 0.5 mg/dL였다. 아스파르트산아미노전이효소(AST) 9 IU/L, 알라닌아미노전이효소(ALT) 11 IU/L, 유산탈수소효소(LDH)는 105 IU/L로 정상이었다. 적혈구침강속도(ESR) 85 mm/시간, 고감도 C-반응단백(hs-CRP)은 232.26 mg/L로 상승되어 있었다. 심전도에서는 동성빈맥이 관찰되었다.

갑상선기능검사서 총 삼요오드티로닌 343 ng/dL (정상 60~181 ng/dL), 유리 티록신 4.98 ng/dL (정상 0.89~1.76 ng/dL), 갑상선자극호르몬 < 0.01 µU/mL (정상 0.35~5.5 µU/mL)이었고, 항미이크로솜 항체와 항갑상선글로불린항체는 양성이었으며, 갑상선자극호르몬 결합억제 면역글로불린은 38.7% (정상 0~10%)로 높게 측정되었다.

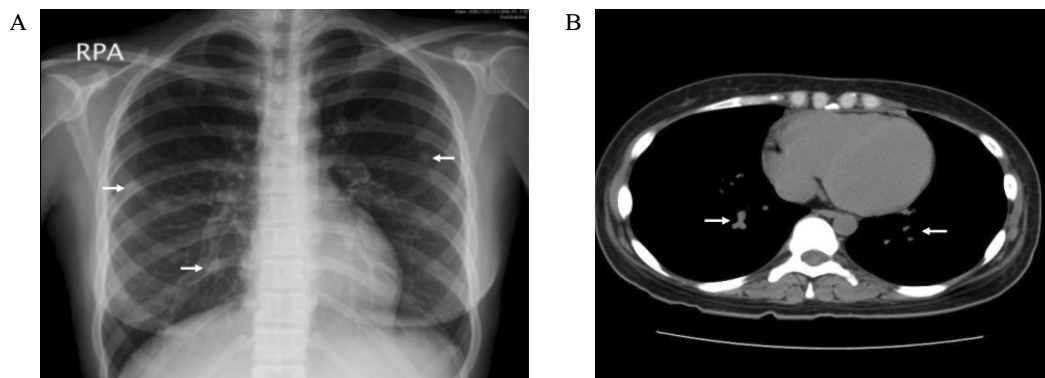
**영상의학 소견:** 흉부 X-선 촬영소견은 정상이었으며 경부 전산화단층촬영에서 양측 갑상선의 전반적인 비대와 함께 양측 임천장편도와 혀편도의 팽대가 관찰되었고, 양측 목, 턱밑, 속목, 목정맥두힘살근 림프절 비대가 관찰되었다(Fig. 1).

**임상경과 및 치료:** 입원 즉시 메티마졸 투여를 중단하였고, 수액요법, 베타차단제 투여를 비롯한 보존적 치료를 시작하였으며, 과립구집락자극인자와 경험적 항생제(cefazidime, amikacin, metronidazole) 투여를 하였다. 입원 3일째까지 발열은 38.3℃로 지속되고 전혈구계산에서 백혈구 730/mm<sup>3</sup> (림프구 690/mm<sup>3</sup>, 단핵구 40/mm<sup>3</sup>, 과립구 0/mm<sup>3</sup>), 혈색소 10.5 g/dL, 혈소판 119,000/mm<sup>3</sup>로 측정되어 항생제를

meropenem으로 교체하였다. 입원 4일째 흉부 X-선 촬영 및 전산화단층촬영에서 다발성 결절이 관찰되었으며(Fig. 2) 진균 감염의 가능성을 배제할 수 없어 추가적으로 항진균제인 fluconazole을 투여하였다. 입원 10일째 절대 호중구수가 1,000/mm<sup>3</sup> 이상으로 증가하여 과립구집락자극인자 투여를 중단하였으나, 항생제 투여는 유지하였다. 입원 15일째 발열이 지속되어 경부 전산화단층촬영을 다시 시행한 결과 내부에 괴사를 동반한 림프절 비대가 더욱 심해져 턱밑 림프절에서 세침흡입검사를 시행하였으며, 괴사성 림프선염의 소견이 관찰되었다(Fig. 3). 육아종은 관찰되지 않았고, 세균배양검사 시 배양되는 세균은 없었으며, PAS 염색에서 진균은 관찰되지 않았다. 이에 대해 아세트아미노펜(acetaminophen)을 보존적 치료 목적으로 투여하였으며 발열은 소실되었다. 환자는 중등도의 그레이브스병 안구병증이 동반되어 있었고, 갑상선종 또한 매우 큰 상태로 갑상선기능항진증에 대한 근본적 치료를 위해 입원 20일째 갑상선절제술을 시행하였다. 이후, 쉐지로이드 100 µg을 복용하며 특별한 이상 없이 현



**Fig. 1.** Neck CT shows multiple enlarged lymph nodes in bilateral submandibular spaces and bilateral internal jugular chain (arrows).



**Fig. 2.** Chest X-ray (A) and CT (B) show multiple nodular lesions on the both lung field (arrow).

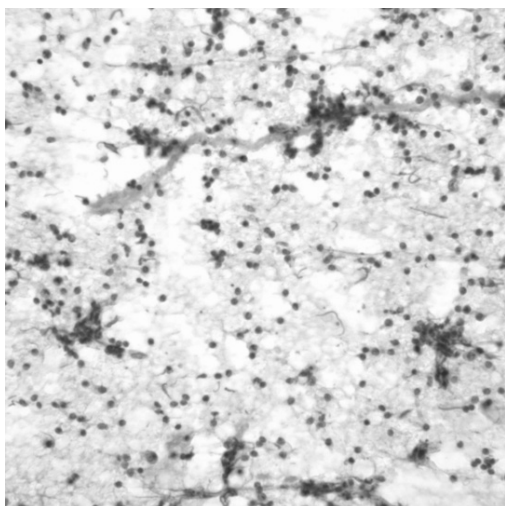


Fig. 3. Lymphoid cells, histiocyte and karyorrhectic nuclei are noted in the necrotic background (PAP staining, ×400).

재 외래에서 경과 관찰 중이다.

## 고 찰

항갑상선제는 갑상선기능항진증을 일으키는 갑상선 질환에서 우수한 치료효과로 인해 널리 사용되고 있으나, 간혹 부작용이 문제가 된다. 비교적 흔히 피부발진, 관절통, 소화기계 증상 등의 부작용이 16%에서 발생하며, 드물게 무과립구증, 혈소판감소증, 간염, 담즙정체, 저혈당 등이 발생하기도 한다. 무과립구증은 0.2~0.5%에서 발생하지만 치명적인 부작용이고, 대개 투여 첫 2개월 내에 발생하며[3], 카비마졸보다 프로필티오우라실을 투여한 경우, 보다 많이 발생하는 것으로 알려져 있다[4]. 또한 무과립구증은 용량, 연령, 치료기간 또는 항갑상선제에 이차적으로 노출되었는지 여부에 관계없이 발생하는 것으로 보고되었다[5]. 백혈구 수치의 주기적 감시는 일반적으로 권고되지 않으나 항갑상선제 투여 후 첫 2달간 매 2주마다 혈액검사를 시행한 결과 환자의 78%에서 증상이 나타나기 전에 무과립구증을 발견하였다는 보고가 있다[6].

무과립구증의 부가적 치료로 과립구집락자극인자의 투여 효과에 대해서는 아직 논란이 있으며[7], 항갑상선제에 의한 호중구감소증 환자 24명을 대상으로 한 연구에서 과립구집락자극인자를 투여 받은 군과 그렇지 않은 군 간에 호중구 회복 시간에는 차이가 없었다는 보고가 있다[8].

Kikuchi병은 림프선 종대와 발열, 호중구감소증을 특징으로 하는 질환으로 주로 젊은 여성에서 호발한다[2]. 발병원인에 대해서는 뚜렷이 밝혀져 있지 않으나, 자가면역체계와의 관련성이 제기되고 있고, 그 외에 여러 바이러스 감염도 제시되고 있으며, 주로 Epstein-Barr virus, Cytomegalovirus, Varicella zoster virus, Human herpes virus-6 등이 Kikuchi

병과 관련이 있는 것으로 거론되고 있다[9]. 기타 *Yersinia enterocolitica*와 *Toxoplasma gondii*[10] 등이 원인균으로 생각되고 있다. 바이러스 감염의 확산을 막기 위해 숙주세포의 세포자멸사가 일어나는 것이 병의 발병기전에 중요한 역할을 하는 것으로 이해되고 있다. 즉 바이러스 감염에 의한 CD8+ T 림프구의 활성화는 CD4+ T 림프구의 세포자멸사를 유도하며, 자멸사된 세포는 대식세포에 의해 탐식과정이 일어나고, 그 결과 Kikuchi병의 전형적인 조직학적 특징인 괴사성 림프절염이 발생한다고 알려져 있다[11,12]. 면역조직검사에서 CD4+, CD8+인 활성 림프구와 조직구들이 증식하고, 형질세포나 중성구, B 림프구 등이 거의 관찰되지 않는 점은 바이러스 감염과 연관된 면역 반응이 Kikuchi병의 발생과 관련이 있음을 시사한다. 또한 Kikuchi병의 급성기에 항바이러스인자인 alpha-interferon이 증가되고 병의 안정기에 감소되는 것이 보고된 바 있다[13].

Kikuchi병은 비특이적인 증상으로 인해 결핵, 림프종 등과의 감별이 어려워 생검을 통한 병리학적 진단이 요구되기도 하지만 림프절의 미세침흡인검사를 통해서도 진단이 가능하다[14,15]. 특징적으로 림프절의 피질과 주로는 부피질에 단발성 혹은 다발성의 괴사성 병변을 보이며, 단핵구, 조직구 및 일부 변형된 림프양 세포들이 핵붕괴성 조직괴편과 섞여 보인다. 그러나 다형핵백혈구 등의 다른 염증 세포는 거의 관찰되지 않으며 면역조직화학검사에서 이러한 괴사성 부위를 둘러싸고 있는 세포의 대부분은 T 세포라는 것을 알 수 있다[16]. 본 증례에서도 림프절의 미세침흡인검사를 통해서 Kikuchi병을 진단하였으며, 괴사성 병변 주변부에 림프구, 조직구, 핵붕괴성 핵을 관찰할 수 있었다. 육아종은 관찰되지 않았고 세균배양검사 시 배양되는 세균은 없어 결핵성, 세균성 림프절염을 배제하였고, PAS 염색에서 진균이 관찰되지 않아 진균성 림프절염을 배제할 수 있었다. 대부분 수일에서 수개월에 걸쳐 자연 치유되는 경과를 보이며, 대증요법으로 아스피린이나 비스테로이드성 항염제를 사용할 수 있다[17]. 재발률은 약 3.3% 정도이다[18].

본 증례에서는 그레이브스병의 치료로 메티마졸을 투여 중 무과립구증이 발생하였으며 경부 림프절에서 Kikuchi병이 동시에 확인된 예이다. 현재까지 항갑상선제 유발 무과립구증과 Kikuchi병이 한 환자에서 동시에 발견된 예는 없었다. 임상 경과 중 폐의 다발성 결절 음영은 진균 감염 등이 의심되었으나 당시 환자의 전반적인 상태가 좋지 않아 조직검사를 할 수 없었고, 경험적 항진균제를 추가로 투여하였으며, 이후 무과립구증이 호전되고, 다발성 결절 소견도 호전되었다.

항갑상선제로 인한 무과립구증의 발생기전은 현재까지 잘 알려져 있지 않다. 과거 항갑상선제가 직접 골수에 영향을 미쳐 무과립구증이 발생하는 것으로 생각되었으나, 이후 면역학적인 기전에 의해 무과립구증이 발생한다는 의견이

일반적으로 받아들여지고 있다[19]. 무과립구증 환자의 발병 시 혈청에서 회복된 후의 혈청이나 대조군에서는 관찰되지 않는 자가 항체가 직접면역형광검사법에 의해 관찰되었고[11], 과립구에 대한 세포독성이 보체 의존성 IgM에 의해 매개가 되는 것으로 알려졌다[11,20]. 또한 메티마졸로 유발된 무과립구증 환자에서 HLA DRB1\*08032 대립유전자와의 강한 연관성이 보고되고 있어 무과립구증의 발병에 면역체계가 관여할 가능성이 제기되었다[4]. 본 증례에서 Kikuchi병이 메티마졸 사용에 의한 무과립구증이 병발된 상태에서 우연히 같이 발견되었을 가능성도 완전히 배제할 수는 없으나, 두 질환 모두 면역체계의 이상반응이 관여한다는 점을 고려할 때, 무과립구증과 Kikuchi병 사이에 어떤 연관 관계가 있을 가능성을 조심스럽게 생각해 볼 수 있겠다. 본 증례에서 무과립구증과 Kikuchi병 중 어떤 질환이 먼저 발생했는지를 알 수는 없으나, 메티마졸 사용 후 약 10%에서 일시적인 호중구 감소증이 나타나고, Kikuchi병 역시 호중구 감소증을 일으킬 수 있기 때문에 두 가지 병이 병발했을 경우 심한 형태의 호중구 감소증인 무과립구증이 상대적으로 쉽게 발생했을 가능성 또한 있다. 그러나 현재까지 이와 같은 증례는 보고된 바가 없어, Kikuchi병과 항갑상선제 유발 무과립구증 간의 연관성에 대해서는 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

## 요 약

항갑상선제에 의한 무과립구증과 Kikuchi병이 동시에 발생한 예는 보고된 바 없다. 저자 등은 그레이브스병으로 진단받은 25세 여자 환자가 메티마졸을 복용하던 중 발생한 무과립구증과 이와 동반된 Kikuchi병 1예를 경험하였다. 무과립구증은 과립구집락자극인자와 경험적 항생제 투여로 치료하였으며, Kikuchi병은 대증적 치료를 통해 발열이 소실되었다. 중등도의 그레이브스병 안구병증이 동반되었고, 갑상선종 또한 매우 컸으므로 갑상선기능항진증의 궁극적인 치료를 위해 갑상선절제술을 시행하였다.

## 참 고 문 헌

1. Cooper DS: Antithyroid drugs. *N Engl J Med* 311:1353-1362, 1984
2. Kikuchi M: Lymphadenitis showing focal reticulum cell hyperplasia with nuclear debris and phagocytosis. *Nippon Ketsueki Gakkai Zasshi* 35:375-380, 1972
3. Andersohn F, Konzen C, Garbe E: Systematic review: agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs. *Ann Intern Med* 146:657-665, 2007
4. Pearce SH: Spontaneous reporting of adverse reactions

- to carbimazole and propylthiouracil in the UK. *Clin Endocrinol* 61:589-594, 2004
5. Tamai H, Sudo T, Kimura A, Mukuta T, Matsubayashi S, Kuma K, Nagataki S, Sasazuki T: Association between the DRB1\*08032 histocompatibility antigen and methimazole-induced agranulocytosis in Japanese patients with Graves' disease. *Ann Intern Med* 124:490-494, 1996
6. Tajiri J, Noguchi S, Murakami T, Murakami N: Antithyroid drug-induced agranulocytosis. The usefulness of routine white blood cell count monitoring. *Arch Intern Med* 150:621-624, 1990
7. Balkin MS, Buchholtz M, Ortiz J, Green AJ: Propylthiouracil (PTU)-induced agranulocytosis treated with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF). *Thyroid* 3:305-309, 1993
8. 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
9. Sumiyoshi Y, Kikuchi M, Ohshima K, Takeshita M, Minematu T, Minamishima Y: Analysis of herpesvirus genomes in Kikuchi's disease. *Virchows Archiv* 424:437-440, 1994
10. Kikuchi M, Yoshizumi T, Nakamura H: Necrotizing lymphadenitis: Possible acute toxoplasmic infection. *Virchows Archiv* 376:247-253, 1977
11. Kuo TT, Lo SK: Significance of histological subtypes of Kikuchi's disease: comparative immunohistochemical and apoptotic studies. *Pathol Int* 54:237-240, 2004
12. Abe Y, Ohshima K, Nakashima M, Hara K, Matsushima T, Choi I, Nishimura J, Kikuchi M, Nawata H, Watanabe T, Muta K: Expression of apoptosis-associated protein RCAS1 in macrophages of histiocytic necrotizing lymphadenitis. *Int J Hematol* 77:359-363, 2003
13. Feller AC, Lennert K, Stein H, Bruhn HD, Wuthe HH: Immunohistology and aetiology of histiocytic necrotizing lymphadenitis. Report of three instructive cases. *Histopathology* 7:825-839, 1983
14. Tsang WY, Chan JK: Fine-needle aspiration cytologic diagnosis of Kikuchi's lymphadenitis. A report of 27 cases. *Am J Clin Pathol* 102:454-458, 1994
15. Mannarà GM, Boccato P, Rinaldo A, La Rosa F, Ferlito A: Histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi-Fujimoto disease) diagnosed by fine needle

- aspiration biopsy. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 61:367-371, 1999
16. Choi G, Cho JH, Jung KY, Choi JO: Clinical considerations of Kikuchi's disease. *J Clin Otolaryngol Head Neck Surg* 11:92-97, 2000
17. Jang YJ, Park KH, Seok HJ: Management of Kikuchi disease using glucocorticoid. *J Laryngol Otol* 114:709-711, 2000
18. Kuo TT: Kikuchi's disease (histiocytic necrotizing lymphadenitis). A clinicopathologic study of 79 cases with an analysis of histologic subtypes, immunohistology, and DNA ploidy. *Am J Surg Pathol* 19:798-809, 1995
19. Song YS, Kang SM, Ahn CW, Cha BS, Chang HS, Chung WY, Song YD, Lim SK, Kim KR, Lee HC, Park CS, Huh KB: A case of PTU (propylthiouracil)-induced agranulocytosis in Graves' disease: additional cases of antithyroid drug-induced agranulocytosis in Yonsei University Hospital last 10 years. *Korean J Med* 60:398-403, 2001
20. Guffy MM, Goeken NE, Burns CP: Granulocytotoxic antibodies in a patient with propylthiouracil-induced agranulocytosis. *Arch Intern Med* 144:1687-1688, 1984