

Methimazole 복용후 무과립구증과 담즙울혈성 황달을 동반한 갑상선 기능 항진증 1예

전주 예수병원 내분비내사 내과

강상구 · 배종오 · 이은영 · 임성민 · 조상건 · 김지혜 · 송선경

A case of Methimazole-Induced Cholestatic Jaundice With Agranulocytosis

Sang-Gu Kang, Jong-Oh Bae, Eun-Young Lee, Seong-Min Lim,
Sang-Kun Cho, Ji-Hye Kim, Sun-Kyung Song

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Presbyterian Medical Center, Cheonju, Korea

ABSTRACT

Methimazole is a widely used and generally well-tolerated antithyroid agent. Adverse reactions occur in 1~5% of patients taking methimazole medication, but these are most commonly transient, benign leukopenia and a skin rash. Severe cholestatic jaundice, combined with agranulocytosis, has been known as a rare complication. Herein, a case of methimazole induced cholestatic jaundice, with agranulocytosis, is reported (J Kor Soc Endocrinol 20:519~523, 2005).

Key Words: Methimazole, Cholestatic jaundice, Agranulocytosis

서 론

항갑상선제인 propylthiouracil (PTU)과 methimazole은 thioureylene 유도체로 그레이브스병과 같은 갑상선기능항진증에서 매우 효과적으로 사용된다. 이러한 항갑상선제의 치료 중 간혹 발진, 두드러기, 관절통 등이 나타나며 드물게 간염, 루프스양 증후군, 일시적 백혈구 감소증 및 무과립구증 등이 올 수 있다[1,2]. 이중 무과립구증은 합병증 중 가장 치명적인 것으로 PTU와 methimazole간에 차이 없이 치료 환자의 약 0.2~1.0% 정도가 보고되고 있다[1,3]. 반면에 간손상에 있어서 PTU에 의한 독성간염의 빈도는 비교적 흔하나, methimazole에 의한 간손상은 국내외문헌 고찰에서 20여개의 증례가 보고되었다[4,5]. 더욱이 methimazole로 인한 무과립구증과 동반된 간손상은 몇 예[6~9] 뿐인 매우 드문 것으로 보고되고 있고, 국내에서는 아직 보고된 바가 없다.

저자들은 그레이브스병으로 진단받은 54세 여자에서 methimazole을 복용한 후 무과립구증과 담즙울혈성황달이 나타났으나 성공적으로 치료된 증례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 박 ○ 회, 54세 여자, 주부

주 소: 발열, 인후통 및 황달색 피부변화

현병력: 내원 4일전부터 시작된 황달색 피부 변화와 2일 전부터 동반된 발열과 인후통으로 응급실을 경유하여 입원하였다. 환자는 내원 1달 전 체중감소와 심계항진으로 갑상선기능항진증으로 진단받고 methimazole 일일 30 mg과 propranolol 일일 20 mg으로 약물치료 중이었다. 그 외에 다른 약물을 복용한 기왕력은 없었다.

과거력 및 가족력: 특이 소견 없었다.

이학적 소견: 내원 당시 검사한 생체 활력 증후에서 혈압 140/80 mmHg, 심박수 102회/분, 호흡수 24회/분, 체온은 39.6℃이었다. 급성 병색을 띄고 있었고 의식상태는 명료하

접수일자: 2005년 8월 4일

통과일자: 2005년 10월 10일

책임저자: 김지혜, 전주예수병원 내과외국

였으며 약간의 안구 돌출 소견과 함께 결막은 약간 창백해 보였으며 공막에 황달소견을 보였다. 인후는 충혈되어 있었고 편도는 커져 있었다. 저명한 갑상선 비대는 보이지 않았다. 호흡음은 청명하였으며 심잡음은 들리지 않았다. 복부 검사에서 우상복부에 압박통이나 간비종대 소견은 없었다. 그 외 사지 및 신경학적 검사에서 이상소견은 관찰되지 않았다.

검사실 소견: 입원하기 1달 전 첫 내원당시 백혈구 수치와 소변검사 소견은 정상이었고, 간기능검사로 aspartate aminotransferase (AST) 45 U/L, alanine aminotransferase (ALT) 38 U/L, alkaline phosphatase 173 U/L, 총빌리루빈 1.0 mg/dL로 정상 소견이었다. 갑상선기능검사에서 총 T₃ 3.46 ng/mL, 유리 T₄ 4.54 ng/mL, TSH 0.01 μ IU/mL미만이었고, thyrotropin binding inhibitory immunoglobulin (TBII)은 37%로 상승되어 있었으며, 갑상선 스캔에서 갑상선의 미만성 비대와 방사능 섭취율의 증가를 보여 주었다. 응급실 내원 당시 시행한 말초혈액검사에서 백혈구 500/mm³ (다형핵구 0%: 절대 호중구수 0), 혈색소 11.3 g/dL, 헤마토크릿 36%, 혈소판 270,000/mm³이었으며, 혈청 전해질 검사상 Na 138 mEq/L, K 4.8 mEq/L, Cl 101 mEq/L, CO₂ 22 mEq/L이었다. 혈청 생화학 검사상 총칼슘 8.5 mg/dL, 무기인 1.5 mg/dL, 총빌리루빈 15.4 mg/dL, 직접 빌리루빈 11 mg/dL, 총콜레스테롤 184 mg/dL, 총단백 7.5 g/dL, 알부민 3.6 g/dL, alkaline phosphatase 1026 U/L, AST 36 U/L, ALT 52 U/L, 프로트롬빈 시간 13.4초 (INR 1.2)이고 aPTT 40초였다. 소변검사상 요단백 및 요당은 음성이었고 적혈구 및 백

혈구는 음성이었다. 말초혈액도말표본에서 적혈구는 anisocytosis, poikilocytosis (target cell, fragment cell)을 보였고, 백혈구는 수가 매우 감소되어 있었고 lymphocytosis를 보였으나 과립구는 거의 관찰되지 않았으며 혈소판은 정상 소견이었다. 적혈구 침강 속도는 Wintrobe 법으로 시간당 78 mm로 증가되어 있었으며, CRP는 8.5 mg/L로 증가, ASO, FDP는 음성이었고, D-dimer는 양성, Fibrinogen은 520 mg/dL로 증가되어 있었고 antithrombin III는 35 mg/dL로 정상이었다. 객담 및 인후의 세균배양검사는 음성이었다. 면역 혈청 검사에서 CMV IgM 음성, CMV IgG 양성, VZV IgM 음성, VZV IgG 양성, EBV-EA-IgM 음성, EBV-EA-IgG 음성, HBsAg, HBsAb, HBeAg, anti-HBe, IgM-anti HBc, IgM-anti HAV, anti-HCV, ANA, anti-mitochondrial Ab, Anti-smooth muscle Ab 등은 모두 음성이었다. 갑상선기능검사에서 유리 T₄ 1.28 ng/mL, TSH 0.07 μ IU/mL이었다.

방사선학적 소견: 흉부 X-선 촬영소견은 정상이었다. 복부 초음파 검사와 복부 컴퓨터단층촬영검사에서 간실질의 음영이 약간 거칠고 담낭의 수축 소견을 보였으며 담도 확장은 볼 수 없었다 (Fig. 1).

치료 및 경과: 환자는 입원직후 methimazole에 의한 무과립구증, 담즙 울체성 간염, 급성 편도선염 의심하에 methimazole 투여를 중단하고 수액요법과 경험적 항생제로 Cef-tazidime 일일 4 g을 투여를 시작하였으며, 베타차단제 (propranolol 일일 20 mg)를 사용하는 등의 보존적 치료를 하였다. 또한 입원 1일째 격리실로 옮긴 후 human recombinant



Fig. 1. Abdominal Computed tomography showed unremarkable liver, gallbladder, pancreas, and spleen, without evidence of biliary dilatation.

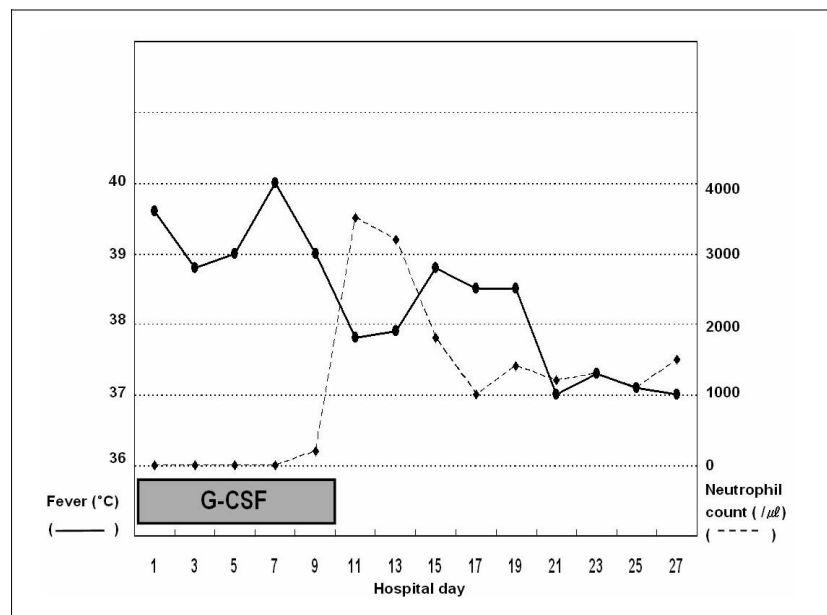


Fig. 2. Time course of white cell counts and body temperature in relation to treatment (G-CSF: Granulocyte-Colony Stimulating Factor, WBC: White Blood Cell, ANC:Absolute Granulocyte Count).

Table 1. Serum Biochemical Changes before and after Discontinuation of Methimazole

	TB/DB(mg/dL)	AST/ALT(U/L)	ALP(IU/L)	γ-GT(IU/L)	WBC(neutrophil count(/μL))	Free T4(ng/dL)	TSH(μIU/mL)
1 month age	1.0/0.4	45/38	173	46	4200(1620)	4.54	0.01
HD 1	15.6/11.4	26/40	1026	208	500 (0)	1.28	0.07
HD 2	15.3/11.4	22/33	732	177	800 (0)		
HD 4	14.2/11.0	17/21	449	103	800 (0)		
HD 6	13.3/10.6	21/19	417	110	800 (0)		
HD 7	15.8/11.6	25/17	451	120	800 (0)		
HD 8	10.9/8.5	27/16	433	115	1200 (100)		
HD 10	7.2/5.7	43/22	559	132	1300 (140)		
HD 13	4.9/4.2	41/27	657	140	5900 (340)		
HD 15	4.7/4.0	44/24	690	124	6200 (1900)	1.93	0.22
HD 18	4.0/3.4	47/25	718	112	4300 (1250)		
HD 22	3.4/2.7	39/34	676	105	2100 (410)		
HD 24	3.2/2.5	45/37	649	98	2500 (700)		
HD 27	2.8/2.1	48/46	548	87	2600 (752)		
1 week later	2.1/1.1	46/51	526	65	3100 (1120)	2.11	0.08
2 month later	0.9/0.2	34/41	426	41	3100 (1360)	RI therapy	
6 month later	1.2/0.2	26/27	322	38	3900 (1500)	1.74	0.35

HD: Hospital day, TB: Total Bilirubin, DB: Direct Bilirubin, AST: Aspartate aminotransferase, ALT: Alanine aminotransferase, ALP: Alkaline phosphatase, γ-GT: Gamma glutamyltransferase, Free T4: Free Thyroxine, TSH: Thyroid -stimulating Hormone
RI therapy: Radioiodine therapy

granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) (Lenograstim, Neutrogin®)를 일일 250 μg씩 총 10일간 투여하였다. 입원 7일째까지도 fever가 지속되어 경험적으로 amphoteric-

ncin 일일 250 mg, clindamycin 일일 1800 mg을 추가로 투여하였다. 입원 10일째 발열은 소실되었고 절대호중구수도 상승하기 시작하여 lenograstim의 투여를 중단하였고 중단

후 다시 절대호중구수가 다소 감소되는 추세를 보였으나 lenograstim의 재투여 없이 곧 회복되어 보존적 치료를 지속하였다 (Fig. 2). 간기능 검사도 입원 7일째부터 호전되기 시작하였으며 그 동안의 경과 및 검사 소견을 요약하면 Table 1과 같다. 말초혈액도말표본상 치료 전에 비해 과립구가 현저히 증가되어 27일째 퇴원하였으며, 2개월 후까지 베타차단제 (propranolol)만 복용하다가 10 mCi 용량의 방사성동위원소 치료를 받은 후 갑상선기능이 정상으로 되었다. 그 후 6개월 동안 정상 갑상선 기능을 유지하고 있으며 간기능에도 이상 소견을 보이지 않으며 외래 경과 관찰 중이다.

고 찰

1940년대에 imidazole계통의 약물이 갑상선기능항진증의 치료에 소개된 이래로 몇몇 치명적인 부작용의 발생이 보고된 바 있으나, methimazole은 PTU와 함께 현재까지도 갑상선기능항진증 치료에 가장 널리 사용되고 있다. Methimazole은 PTU보다 역가가 약 10배 정도 강하다는 것 외에는 약리 작용이나 부작용이 유사한 것으로 알려져 있다. 드문 약물 부작용으로 무과립구증과 심한 간손상이 발생할 수 있는데, 특히 이 양자가 동시에 발생하는 경우는 매우 드문 것으로 알려져 있다[6-9].

무과립구증은 항갑상선제의 부작용중 가장 치명적인 것으로, 그 경과와 기간이 매우 다양하나 대부분 투약 후 3개월 내에 잘 생기고, 발생 즉시 투약을 중단하고 지지 요법 및 보존적 요법을 하면 대부분 회복된다고 알려져 있으나, 일부 사망한 예들이 보고되는 등 매우 심각한 부작용이다 (1~3,10). 약물에 의한 무과립구증은 항갑상선제 외 진통제, 비스테로이드성 소염제, 항생제, 항경련제 및 항우울제 등이 야기하는 것으로 알려져 있으며, 그 발생기전은 확실하지 않으나 지금까지의 연구에 의하면 약물 용량 의존성 조혈세포 증식억제로 인한 직접적 독성기전과 성숙중성구에 대한 IgG 형성 및 골수내 과립구조혈간세포를 억제하는 면역학적 기전 두 가지로 생각되고 있다[11].

무과립구증 발생시 치사율은 10~25%로 보고되어 있고 그 임상 경과는 환자에 따라 상이하여 골수검사상 과립구계 조혈세포가 관찰되는 경우에는 말초혈액내 과립구의 회복이 4~7일부터 관찰되기 시작하나, 과립구계 조혈세포가 관찰되지 않고 세포 충실도가 감소된 경우에는 과립구의 회복이 지연되어 평균 14일 이상 걸리게 되며, 이 기간내 중증 감염의 위험성이 대단히 높아지게 된다. 근래까지의 치료는 유발 약물의 투여 중지 및 보존적 지지 요법에 국한되어 있었으나, 최근에는 과립구-단구 집락촉진인자 (granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)나 과립구 집락촉진인자 (granulocyte colony stimulating factor, G-CSF) 등의 집락촉진인자들을 이에 사용함으로써 좋은 결과

를 얻었다는 보고들이 있다[1,12,13]. 본 증례에서도 G-CSF를 투여하였으며 약제 부작용의 발현없이 임상상의 호전을 보였다. 그러나 Fukata 등[14]의 연구에서는 집락촉진인자의 사용이 백혈구수의 회복에 걸리는 시간을 단축시키지 않는다고 보고하여 집락촉진인자의 임상적용의 정례화는 약제 자체의 부작용과 경제성을 고려한 추가적인 연구가 뒤따라야 할 것이다.

간독성은 매우 드물게 나타나는 부작용으로 PTU와 methimazole 모두 발생할 수 있다. 손상 유형은 PTU는 간세포의 괴사를 동반한 세포독성 간손상을 보이는 것에 비해 methimazole은 주로 담즙 울체성 황달을 유발한다[15], methimazole에 의한 간손상의 기전에 대해서는 확실히 정립되어 있지는 않다. Methimazole의 투여기간과 간손상 후 회복기간은 비례하지 않는 것으로 되어 있고, methimazole에 의한 간독성의 기전은 간손상 정도와 약물의 용량사이에 직접적인 연관관계가 없고 증상도 대개 약물 투여 시작 수주 내에 발생하였다가 약물 재투여에 의해 유발되므로 과민반응에 의한 것으로 생각되고 있다[16].

본 증례에서는 간기능 검사상 SGOT와 SGPT수치는 100 이하이면서 총 빌리루빈과 alkaline phosphatase가 증가되어 있는 담즙 울체성 황달의 전형적인 혈액 검사 소견을 보이고 있었다. Methimazole에 의한 담즙 울체성 황달로 볼 수 있는 근거로는 첫째, methimazole 약물 복용시작과 약물 복용 1개월 후 황달 발생, 그리고 약물 중단 12주후 담즙울혈이 회복된 것으로 그동안의 다른 보고된 증례와 유사한 임상 경과를 보였다는 점, 둘째, 바이러스성 간염, 자가면역 간질환, 원발성 담즙성 간경변과 같은 동반 간질환을 배제할 수 있는 혈청학적 검사가 음성이면서 간에 유독작용이 있거나 담즙 울체성 황달을 유발시키는 것으로 알려진 타약제들을 복용한 사실이 없다는 점, 셋째, 초음파 검사 및 복부컴퓨터촬영검사서에서 간내와 간의 담도 폐쇄의 소견이 없었던 점 등이다.

물론 황달이 갑상선기능항진증에서도 유발될 수 있으나, 대부분 심한 갑상선호르몬 수치의 상승시 동반된다고 알려져 있다[17]. 본 증례에서 내원시 유리 T_4 수치는 정상범위로 호전된 상태이었으나 빌리루빈 수치는 최고로 상승되어 있었기 때문에 갑상선호르몬 수치 상승으로 인한 가능성은 희박하다. 내원당시 무과립구증을 동반하고 있어 Methimazole 재투여에 의한 유발검사는 시행할 수 없었다. 간조직검사는 약물 관련 간손상의 예후를 결정하는데는 도움이 되나 확진검사가 아니고, 환자의 임상 소견과 검사소견이 호전되고 있어서 시행하지 않았다.

김 등[4]의 문헌 고찰에 따르면 methimazole에 의한 간손상은 치료 시작 후 2~3개월내에 40세 이상의 여자 환자에서 많이 발생하고 일반적으로 1일 40 mg이상의 고용량일 때 위험성이 높지만, 모든 환자에서 발생 가능하고 투여기

간과 간손상 정도 및 회복기간 역시 예측 불가능하다고 보고하였다. Methimazole에 의해 유발된 간손상에 대한 스테로이드 치료 효과에 대해서는 논란이 있는데[18,19], 스테로이드 치료가 회복을 촉진시키지는 않는 것 같다. 약물 유발 간손상은 일단 약물이 중단되면 간손상이 계속 진행하지는 않기 때문에, 본 증례처럼 즉각적인 methimazole 복용 중단이 일반적으로 임상증상을 개선시키고 검사소견을 호전시키는 데 중요하다고 할 수 있다.

Methimazole에 의한 간손상은 무과립증과 동반되어 나타나기도 한다. 저자들의 문헌 고찰에 따르면 국외 문헌에 서만 4예[6-9]가 보고되었다. ACTH 치료에도 불구하고 기관지 폐렴으로 사망한 한 예[6]를 제외하면 약물 중단 후 항생제 치료[7] 또는 항생제와 스테로이드 복합 치료[8,9]를 한 후 모두 회복된 보고가 있었다. 본 증례에서는 약물 중단 후 항생제 치료와 lenograstim 투여 등의 지지요법으로 과립구와 간기능 회복 및 임상의 호전을 경험하였다.

결론적으로 항갑상선제의 심각한 부작용인 무과립증과 간독성은 발생 빈도는 드물지만 심한 경우 치명적인 결과를 초래하기도 하므로, 특히 치료 시작 몇 개월간은 주의 깊은 추적관찰과 환자에게 부작용의 증상에 대한 주의가 필요하다.

요 약

Methimazole은 그레이브스병과 같은 갑상선기능항진증에서 매우 효과적으로 사용된다. 이러한 항갑상선제의 치료 중 부작용은 1~5%에서 발생하며 발진이나 일시적 백혈구 감소증이 대부분이다. methimazole을 복용한 후 무과립증과 동반된 간손상은 매우 드문 경우로, 국내에서는 아직 보고된 바가 없다. 저자들은 그레이브스병으로 진단받은 54세 여자에서 methimazole을 복용한 후 무과립증과 담즙 울체성 황달이 나타났으나 성공적으로 치료된 증례를 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Marisa CW, Joao HR, Nazareth B, Rubens SW, Chady SF: Adverse Effects Related to Thionamide Drugs and their dose regimen. *Am J Med Sci* 297:216-219, 1989
2. 오미희, 이재갑, 김현수, 김현만: Graves병 환자에서 Prophylthiouracil 투여후 발생한 무과립증과 Steven-Johnson 증후군 1예. *대한내과학회지* 39:700-704, 1990
3. Cooper DS, Goldminz D, Levin AA: Agranulocytosis associated with antithyroid drugs. Effects of patient age and drug dose. *Ann Intern Med* 98:26-29, 1983
4. 김완섭, 김재한, 윤병욱, 김영민, 송상훈, 오명진, 황현

- 규, 김철희, 변동원, 서교일, 유명희: Methimazole 유발 담즙울체성 황달예에서 스테로이드사용 1예. *대한내분비학회지* 14:592-598, 1999
5. Mikhail NE: Methimazole-induced cholestatic jaundice. *South Med J* 97:178-182, 2004
6. Specht NW, Boehme EJ: Death due to agranulocytosis induced by methimazole therapy. *JAMA* 149:1010-1011, 1952
7. Rosenbaum H, Reveno WS: Agranulocytosis and toxic hepatitis from methimazole. *JAMA* 152:27, 1953
8. Shipp J: Jaundice during methimazole(Tapazole) administration. *Ann Intern Med* 42:701-706, 1955
9. Manojlovic, D., M. Nesovic, J. Micic, D. Duric: Agranulocytose ot hepatitis chronique chez les toalades traites par favistan. *Srpskl Archiv Za Celokupno Lekarstvo* 105:549-554, 1977
10. International agranulocytosis and aplastic anemia study group: Risk of agranulocytosis and aplastic anemia in relation to use of antithyroid drugs. *Br Med J* 297:262-265, 1988
11. 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
12. Palmblad J, Johnson B, Kanerud L: Treatment of drug-induced agranulocytosis with recombinant granulocyte, macropahge-colony stimulating factor. *J Intern Med* 228:537-542, 1990
13. Heinrich B, Gross M, Gobel FD: Methimazole- Induced Agranulocytosis and Granulocyte-Colony Stimulating Factor. *Ann of Int Med* 111:621-622, 1989
14. Fukata S, Kuma K, Sugawara M: Granulocyte colony-stimulating factor(G-CSF) dose not improve recovery from antithyroid drug-induced agranulocytosis: a prospective study. *Thyroid* 9:29-31, 1999
15. Vitug AC, Goldman JM: Hepatotoxicity from antithyroid drugs. *Hrom Res* 21:229-234, 1985
16. Becker CE, Gorden P, Robbins J: Hepatitis from methimazole during adrenal steroid therapy for malignant exophthalmos. *JAMA* 206:1787-1789, 1968
17. AntaonAranda E: Intrahepatic cholestasis in untreated hyperthyroidism. *Rev Esp Enferm Dig* 92:49-50, 2000
18. Kravetz D: Intrahepatic cholestasis caused by danatizol. *Rev Esp Enferm Apar Dig* 38:725-738, 1972
19. Fisher MG, Nayer HR, Miller A: Methimazole-induced jaundice. *JAMA* 223:1028-1029, 1973