

장기간 메티마졸 사용 후 발생한 무과립구증과 연조직농양 1예

순천향대학교 의과대학 내분비내과학교실
박세윤, 전성완, 김여주, 김상진

A Case of Agranulocytosis and Soft Tissue Abscess after Increasing Methimazole Dose in a Patient with Graves Disease under Long-term Maintenance Therapy

Se Yoon Park, MD, Sung Wan Chun, MD, Yeo Joo Kim, MD and Sang Jin Kim, MD

Division of Endocrinology, Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University College of Medicine, Cheonan, Korea

Antithyroid drugs (ATD) has been widely used to treat Graves' disease. However agranulocytosis, a serious fatal complication of ATD treatment, occurs in about 0.5 percent. The symptoms may mimic viral infections (fever, sore throat), and the potentially life-threatening pyogenic infections can go unrecognized initially. The median duration of drug exposure before the onset of acute agranulocytosis is within 30 days in most cases. We report a case of agranulocytosis with secondary soft tissue infection and abscess occurring after increasing the dose of methimazole in a woman who had taken methimazole for more than 10 years. We administered broad-spectrum antibiotics and aspirated the soft tissue abscess. A review of the medical literature regarding agranulocytosis in the setting of ATDs is presented.

Key Words: Agranulocytosis, Graves' disease, Soft tissue infections

서 론

갑상샘항진증 치료로 사용되는 프로필티오우라실과 메티마졸은 1943년 처음 사용된 이후로 지난 반세기 이상 널리 처방된 항갑상샘약제이다. 부작용으로는 약 5%에서 피부 반응, 관절통, 소화기능 장애 등의 경미한 반응을 일으킬 수 있고 심하게는 무과립구증, 간염, 담즙정체, 혈관염 등을 일으킬 수 있다.¹⁾ 이 중 무과립구증은 매우 드물지만 가장 치명적인 부작용으로 분류된다.

항갑상샘약제에 의한 무과립구증은 주로 발열을 동반한 인두강 내에 국한된 세균감염과 감소된 과립구수로 특징지어지는 증후군으로서 발병기전은 현재까지

확실히 밝혀지지 않았지만 항갑상샘약제가 직접 골수에 해로운 작용을 한다는 설명이 있고, 최근에는 면역기전에 의해 무과립구증이 발생한다는 이론이 알려져 있다.²⁾

항갑상샘약제의 사용기간과 무과립구증의 빈도는 뚜렷한 상관관계나 규칙성이 없는 것으로 알려져 있으나 대부분 약물 사용을 시작한 후 3개월 이내에 발생하는 것으로 보고되고 있으며^{1,3)} 국내 증례들의 고찰에서도 평균 52일 내에 발생한 것으로 보고되었다.²⁾ 약제의 투여량과 무과립구증과의 상관관계는 상반되는 보고들로 인해 단순히 규정짓기는 어려우나, 일반적으로는 약제의 투여량과 무과립구증의 발생은 상관관계가 없는 것으로 알려져 있다.¹⁾

최근 저자들은 5~10 mg의 저용량 메티마졸을 10년

이상 장기간 사용 중이었던 환자에서 증상 악화로 용량을 30 mg으로 증량한 후 발생한 무과립구증을 진단하고 이에 동반된 연조직감염과 농양의 성공적인 치료를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환자는 48세 여자로서 내원 5일 전부터 발생한 열감과 오심, 구토, 우하복부 통증을 주소로 입원하였다. 1992년 그레이브스병을 진단받고 5년간 프로필티오우라실을 복용하였고 이후로 약 10년 동안 메티마졸 5~10 mg으로 치료 중이었으며 내원 2개월 전부터 갑상샘항진증이 악화되어 메티마졸을 30 mg으로 증량하여 복용하고 있었다. 과거력과 가족력에서 특이소견 없었으며, 다른 약제 복용의 기왕력은 없었다. 내원 당시 급성

병색 소견을 보였으며 의식은 명료하였다. 안구 돌출은 없었으며 호흡음은 청명하였고 심잡음은 들리지 않았다. 복부 이학적 검사에서 간비종대는 없었다. 우하복부에 발적이 있는 피부 병변을 보였고 압통과 반발통을 동반하고 있었다.

검사실 소견상 말초혈액에서 백혈구 $1,100/\text{mm}^3$, 혈색소 12.3 g/dl, 적혈구용적률 36.1%, 혈소판 수 $190,000/\text{mm}^3$, 절대 호중구수 $90.2/\text{mm}^3$, C-반응성 단백질은 441.51 mg/dl, 적혈구 침강속도는 120 mm/hr이었다. 갑상샘기능검사에서 갑상샘자극호르몬 $1.42 \mu\text{IU/ml}$ (0.27~4.2), T3 0.591 ng/ml (0.8~2.0), 유리 T4 0.76 ng/dl (0.93~1.7)이었다.

골반내감염 및 괴사근막염을 의심하여 시행한 복부 전산화단층촬영에서 오른쪽 골반강 내에 소량의 체액 저류와 연부조직 부종 및 염증이 관찰되었다(Fig. 1). 면역억제제를 복용하거나 항암치료를 시행하지 않은 정상 면역 성인에서 백혈구감소가 관찰된 점을 고려하여, 메티마졸에 의한 무과립구증과 이와 동반된 연조직감염으로 진단하고 메티마졸 투여를 즉시 중단하였고 G-CSF (granulocyte colony stimulating factor)와 광범위 항생제(cefepime 2 g q 8 hours + metronidazole 500 mg q 6 hours)투여를 시작하였다. 내원 2일째부터 발열은 36.6°C 로 감소하였고 증상이 호전되었다. 이후 범위가 확산되지 않아 괴사근막염의 가능성은 낮다고 판단하고 항생제를 유지하였다. 내원 9일째 우하복부 종괴가 관찰되어 다시 복부전산화단층촬영을 시행하였고 서혜부와 골반강 내에 농양 형성이 관찰되어(Fig. 2) 배농을 시행하였으며 배농액에서 배양되는 균은 없었다.

내원 15일째 갑상샘항진증의 치료로 방사성요오드

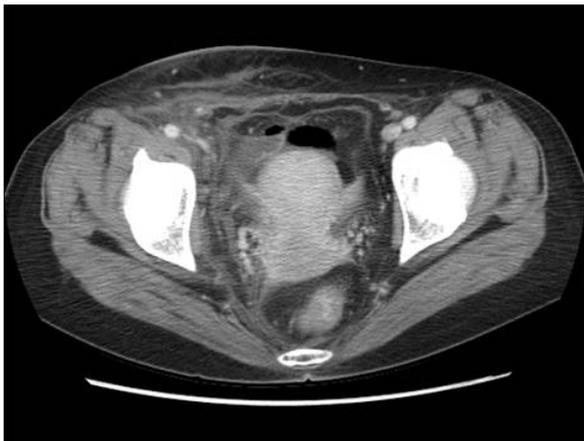


Fig. 1. Abdomen CT showed diffuse haziness and soft tissue swelling on right lower abdominal wall.

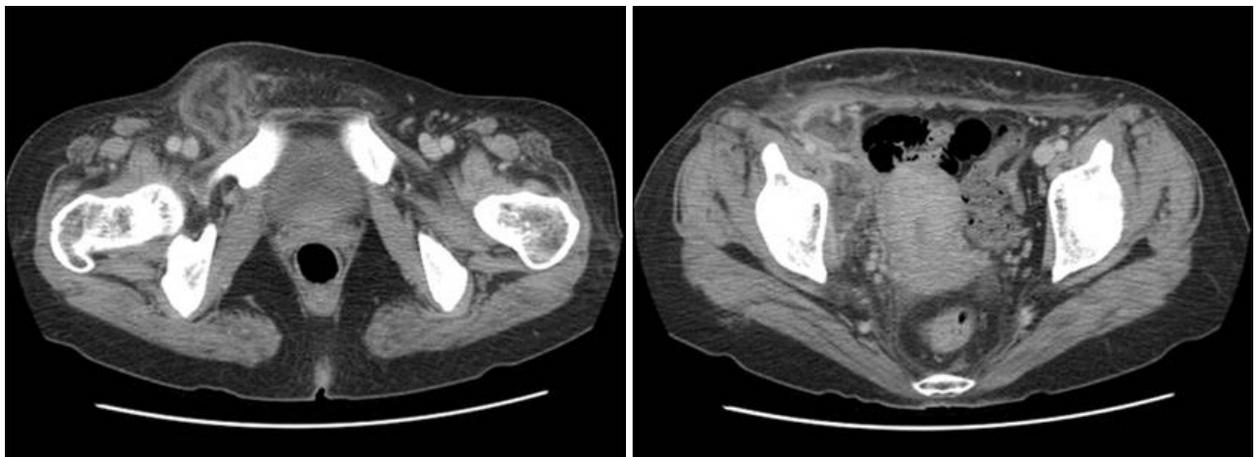


Fig. 2. Abdomen CT showed irregular, rim enhanced lesions at right inguinal area and right pelvic extraperitoneal space.

치료를 시행하였다. 내원 33일째에 시행한 복부전산화 단층촬영에서 농양의 크기가 감소하여 퇴원하였다. 퇴원 후 약 6개월 뒤에 시행한 갑상샘기능검사에서 갑상샘자극호르몬 0.012 μ IU/ml, T3 1.38 ng/ml, 유리 T4 1.20 ng/dl 측정되었으며 외래 추적 관찰 중 말초혈액에서 호중성구감소증은 관찰되지 않았다.

고 찰

프로필티오우라실과 메티마졸은 구하기 쉽고 환자의 순응도가 좋은 항갑상샘약제로서 갑상샘기능항진증 환자의 1차 치료 약제로 널리 이용되고 있으나, 그 사용에 있어 일반적으로 과립구 500/mm³ 이하로 정의되는 무과립구증을 치명적 부작용으로 동반할 수 있으므로 주의를 요한다.

무과립구증을 일으키는 약제는 매우 다양하다. Andersohn 등은 1996년부터 2006년까지의 역학적 연구를 근거로 125가지의 약제가 무과립구증과 연관이 있으며 이 중 50% 이상이 carbimazole, clozapine, dapsone, dipyron, methimazole, penicillin G, procainamide, propylthiouracil, rituximab, sulfasalazine, ticlopidine 등과 연관이 있다고 하였다.⁴⁾ 이러한 약제 유발성 무과립구증의 병인은 직접적인 독성에 의한 것과 면역학적인 기전에 의한 것으로 설명되고 있는데 면역학적 기전에 의해 발생한 부작용이 비면역학적 기전에 의한 것보다 조기에 발현하는 것으로 알려져 있다.⁵⁾ 하지만 아직까지 항갑상샘약제에 의한 무과립구증의 병인은 확실하지 않다.

항갑상샘약제에 의한 무과립구증의 빈도는 일부 연구에서 용량, 치료기간, 나이, 항갑상선제의 이차적 노출과 관련이 없다고 보고되었으며⁶⁾ 대부분의 예에서 90일 이내에 단기간에 발생한 것으로 알려져 있다.¹⁾ Simon H 등의 보고에서도 항갑상샘약제를 복용한 환자 중 무과립구증과 호중구감소증이 발생한 평균 기간은 30일이었다.⁷⁾

또한 일반적으로 약제의 투여량과 무과립구증의 발생과는 상관관계가 없는 것으로 알려져 있으나¹⁾ Takata 등에 의하면 메티마졸을 15 mg과 30 mg으로 복용량을 달리했을 때 무과립구증이 30 mg에서 의미 있게 많이 발생하는 것을 보고하였고⁸⁾ Copper 등은 항갑상샘약제 복용 후 발생하는 무과립구증이 40세 이상 연령층과 일일 30 mg 이상 고용량의 메티마졸을 사용한 군에서 많이 발생하여 약물 용량과 나이가 무과립구증과 관련될 수 있음을 시사하였다.³⁾

증례는 그레이브스병 환자에서 방사성요오드 치료를 원하지 않아 메티마졸을 10년 이상 장기간 안정적으로 사용하고 있던 환자로서 치료 중 메티마졸 용량을 증량하고 약 2개월 경과 뒤에 무과립구증이 발생되었다. 항갑상샘약제로 그레이브스병을 치료하여 관해 후에 재발하여 항갑상샘약제를 다시 투여하였을 때 발생한 무과립구증의 보고가 있으나⁹⁾ 10년 이상 장기간 항갑상샘약제를 투여받던 환자에서 항갑상샘약제의 증량 후 무과립구증이 발생한 예는 현재까지 보고된 바 없다.

항갑상샘약제에 의한 무과립구증과 감염에 의한 패혈증으로 발생한 백혈구감소를 명백하게 구별하기는 어렵다. 그러나, 정상 면역기능의 성인에서 심부 감염이 나타나는 경우는 드물며, 증례의 경우 면역억제제의 복용이나 항암치료 없이 백혈구감소가 나타나 그레이브스병의 악화로 증량한 메티마졸로 인한 무과립구증을 가장 먼저 의심할 수 있었다. 이후 백혈구가 회복되는 과정 중에 서혜부와 골반강 내에 농양이 발견되어 광범위 항생제와 적절한 배농으로 성공적으로 치료하였다.

무과립구증의 증상은 열감, 인후통, 오한 등이며 대부분은 무증상의 임상경과를 나타내며 증례에서와 같이 무과립구증과 동반하여 심부 감염을 일으키는 경우는 매우 드물다. 무과립구증에 합병된 경부농양¹⁰⁾ 및 일부 자가면역성 호중구감소증에서 항문주위 질환이 발생하였다는 증례¹¹⁾가 있지만 그 상관관계가 밝혀진 바가 없다. 그러나 급격하게 발생하는 열과 오한 및 쇠약감을 호소할 경우에는 패혈증을 의심해야 하며 이 경우 항갑상샘약제를 즉시 중단하고 이에 대한 광범위 항생제 치료를 시행해야 한다.

약제 유발 무과립구증에서 G-CSF나 GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) 등의 자극인자의 사용은 아직 논란의 여지가 있다. 자극인자의 사용이 무과립구증 회복에 유의한 차이를 보이지 않는다는 주장이 있으나¹²⁾ 많은 연구에서 호중구감소의 기간을 단축시키고 입원 기간을 줄이는 효과가 있어 과립구 수를 정상화 시키는데 있어서 추천되어지고 있다. 호중구의 수가 $0.1 \times 10^9/L$ 이하의 경우 예후가 나빠 성장인자의 사용이 권고되고 있으며¹³⁾ 내원시 무증상 무과립구증 환자에서 G-CSF 및 GM-CSF를 투여했을 때 감염이나 치명적인 이환율이 낮다고 보고되고 있다.⁴⁾

항갑상샘약제에 의한 무과립구증은 수주 이내에 갑자기 발생하기 때문에 백혈구 및 호중구 수를 검사하

는 것은 의미가 없다는 주장이 있으나¹⁴⁾ 무과립구증이 발생하여도 이를 반영하는 여러 징후(발열, 인후염, 인후통, 구내염, 구강내 궤양)가 없는 무증상인 상태로 수 일에서 수개월간 지내는 환자가 상당수에 이른다는 보고가 있어¹⁵⁾ 이를 바탕으로 근래에는 약물 투여 시작 후 증상이 있을 때나 특히 적어도 3개월 이내에 백혈구 및 분획을 측정하는 것이 비용 효과 면에서 필요하다는 주장이 제기되고 있다.¹⁶⁾

항갑상샘약제에 의한 무과립구증은 그 발생 빈도가 매우 낮으나 치명적인 합병증을 일으킬 수 있으므로 주의가 필요하다. 그러나 장기간 항갑상샘약제를 사용하고 있었던 환자에서는 항갑상샘약제의 사용이나 용량 변경에 대한 주의가 부족해지기 쉽다. 그러므로 항갑상샘약제를 사용하는 중에는 그 기간에 상관없이 언제든지 무과립구증이 발생할 수 있음을 항상 명심해야 하며 특히 용량의 증량이 필요할 경우 각별한 주의를 하면서 치료에 임해야 할 것으로 생각한다.

저자들은 메티마졸을 10년 이상 장기간 투약하고 있던 중 용량이 증가된 뒤에 발생한 무과립구증과 이와 동반된 연조직감염과 농양을 경험하였다. 또한 광범위 항생제 및 과립구집락자극인자를 사용하여 성공적으로 치료하여 이를 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심 단어: 무과립구증, 그레이브스병, 연조직감염.

References

- 1) Cooper DS. *Antithyroid drugs*. *N Engl J Med* 2005;352(9):905-17.
- 2) Song YS, Kang SM, Ahn CW, Cha BS, Chang HS, Chung WY, et al. *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* 2001;60(4):398-403.
- 3) Cooper DS, Goldminz D, Levin AA, Ladenson PW, Daniels GH, Molitch ME, et al. *Agranulocytosis associated with antithyroid drugs. Effects of patient age and drug dose*. *Ann Intern Med* 1983;98(1):26-9.
- 4) Andersohn F, Konzen C, Garbe E. *Systematic review: Agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs*. *Ann Intern Med* 2007;146(9):657-65.
- 5) Pisciotta V. *Drug-induced agranulocytosis*. *Drugs* 1978;15(2):132-43.
- 6) Tamai H, Takaichi Y, Morita T, Komaki G, Matsubayashi S, Kuma K, et al. *Methimazole-induced agranulocytosis in Japanese patients with Graves' disease*. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989;30(5):525-30.
- 7) Pearce SH. *Spontaneous reporting of adverse reactions to carbimazole and propylthiouracil in the UK*. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;61(5):589-94.
- 8) Takata K, Kubota S, Fukata S, Kudo T, Nishihara E, Ito M, et al. *Methimazole-induced agranulocytosis in patients with Graves' disease is more frequent with an initial dose of 30 mg daily than with 15 mg daily*. *Thyroid* 2009;19(6):559-63.
- 9) Jeong GH, Kim SK, Myung DS, Chung JO, Cho DH, Chung DJ, et al. *Agranulocytosis due to secondary exposure to antithyroid drugs in a relapsed Graves' disease patient*. *Korean J Med* 2008;75(3):362-6.
- 10) Lee KW, Lee SK, Chung YS, Kim HM, Kim YJ, Hong EK, et al. *A case of methimazole induced agranulocytosis complicated with deep neck abscess*. *J Korean Soc Endocrinol* 1998;13(4):617-21.
- 11) Adamiak T, Gheller-Rigoni A, Arca M, Grossman W, Goday PS. *Perianal disease as the initial presentation of autoimmune neutropenia*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50(1):99-102.
- 12) 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* 1999;9(1):29-31.
- 13) Andrès E, Maloïsel F, Kurtz JE, Kaltenbach G, Alt M, Weber JC, et al. *Modern management of non-chemotherapy drug-induced agranulocytosis: A monocentric cohort study of 90 cases and review of the literature*. *Eur J Intern Med* 2002;13(5):324-8.
- 14) Dai WX, Zhang JD, Zhan SW, Xu BZ, Jin H, Yao Y, et al. *Retrospective analysis of 18 cases of antithyroid drug (ATD)-induced agranulocytosis*. *Endocr J* 2002;49(1):29-33.
- 15) Tajiri J, Noguchi S, Murakami T, Murakami N. *Antithyroid drug-induced agranulocytosis. The usefulness of routine white blood cell count monitoring*. *Arch Intern Med* 1990;150(3):621-4.
- 16) Huang CH, Li KL, Wu JH, Wang PN, Juang JH. *Antithyroid drug-induced agranulocytosis: Report of 13 cases*. *Chang Gung Med J* 2007;30(3):242-8.