

그레이브스병에서 메티마졸 투여 후 발생한 무과립구증과 급성충수염

서울대학교 의과대학 내과학교실

홍아람 · 박경선 · 조용숙 · 박도준 · 박영주 · 김정희

A Case of Acute Appendicitis in a Patient with Methimazole-Induced Agranulocytosis

A Ram Hong, Kyeong Seon Park, Yong Suk Jo, Do Joon Park, Young Joo Park, and Jung Hee Kim

Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Agranulocytosis is a rare, but life-threatening, adverse effect of methimazole, which usually manifests as an upper respiratory infection. Agranulocytosis together with acute appendicitis is especially rare in patients with Graves' disease taking methimazole. A 44-year-old woman presented to our hospital with abdominal pain and a fever. She had been taking methimazole and propranolol for Graves' disease for the previous 8 weeks. Her symptoms were compatible with acute appendicitis. Computed tomography of the abdomen revealed acute appendicitis with impending rupture. However, the circulating absolute neutrophil count was $10/\text{mm}^3$. We managed her with antibiotics and granulocyte colony stimulating factor rather than with emergency surgery. The thyrotoxicosis was treated with intravenous contrast medium while fasting, followed by Lugol's solution and lithium. After recovering from the neutropenia, she underwent a total thyroidectomy combined with an appendectomy. Here, we report a patient with Graves' disease who developed methimazole-induced agranulocytosis presenting as acute appendicitis. (Korean J Med 2014;86:232-236)

Keywords: Graves' disease; Agranulocytosis; Acute appendicitis

서 론

항갑상선제는 비용이 적게 들고 효과가 좋아서 그레이브스병의 일차치료로 흔히 사용된다. 이 중 대표적인 약제인 메티마졸은 비교적 흔한 부작용으로 피부발진, 발열, 두드러기 및 관절통 등이 있고 치명적인 부작용으로는 무과립구증,

간독성, 재생불량성 빈혈 등이 보고된 바 있다[1]. 무과립구증은 0.1-0.2% 정도에서 발생하는데 주로 치료 시작 후 첫 2-3개월 이내에 발생한다. 무과립구증으로 인한 상기도 감염 증상으로 발현하는 것이 가장 흔하게 보고되고 있고 드물게 과사성근막염, Kikuchi병 등으로 발현한 예가 보고된 적이 있다[2]. 메티마졸 유발 무과립구증 환자에서 중성구감소성

Received: 2013. 5. 9

Revised: 2013. 6. 21

Accepted: 2013. 8. 26

Correspondence to Jung Hee Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, 101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 110-744, Korea
Tel: +82-2-2072-4839, Fax: +82-2-764-2199, E-mail: jhkxingfu@gmail.com

Copyright © 2014 The Korean Association of Internal Medicine

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 noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

소장결장염(neutropenic enterocolitis, typhilitis)이 발생한 증례 보고가 있고 그레이브스병 이외의 다른 질환에서는 무과립구증과 연관되어 급성 충수염이 발생했던 증례는 다수 있다[3]. 그레이브스병과 연관된 무과립구증이 급성충수염으로 발현하는 경우는 경구 섭취의 제한과 경우에 따라서는 수술적 치료가 필요하므로 이에 대한 치료와 함께 갑상선중독증에 대한 치료를 함께 병행해야 하는 어려움이 있다. 저자들은 그레이브스병으로 메티마졸을 복용하던 환자에서 발생한 무과립구증이 급성충수염으로 발현한 증례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

환자는 44세 여자로 피로감, 체중 감소, 손떨림 증상으로 시행한 갑상선기능검사에서 혈청 갑상선자극호르몬(thyroid stimulating hormone, TSH) $< 0.05 \mu\text{IU/mL}$ (정상 $0.4-4.1 \mu\text{IU/mL}$), 총 T_3 259 ng/dL (정상 $87-184 \text{ ng/dL}$), 유리 T_4 5.29 ng/dL (정상 $0.70-1.80 \text{ ng/dL}$)이었고, ^{99m}Tc 갑상선 스캔검사에서 미만성 갑상선 비대와 ^{99m}Tc 섭취율 증가(13.2%)를 보여 그레이브스병을 진단받았다. 항갑상선자극호르몬수용체항체 15.7 IU/L ($0-1 \text{ IU/L}$), 항미세소체항체 $1,133 \text{ U/mL}$ ($0-60 \text{ U/mL}$), 항갑상선글로불린항체 23 U/mL ($0-60 \text{ U/mL}$)였다. 이에 환자는 메티마졸 1일 30 mg과 프로프라놀롤 40 mg을 2회 분복 하도록 처방받아서 복용하였다. 8주 후 환자는 내원 2일 전부터 발생한 열감, 오한, 구역, 구토, 우하복부 통증으로 응급실로 내원하였다. 환자는 내원 당시 급성 병색을 보였고 혈압은 $142/81 \text{ mmHg}$, 맥박 수는 115회/분, 호흡 수는 20회/분, 체온은 39.5°C 이었다. 두정부에서 미만성 갑상선 종대는 관찰되었으나 인후 발적은 관찰되지 않았고 안병증을 시사하는 소견은 없었다. 복부 촉진검사에서 우하복부에 심한 압통 및 반발압통이 있었다. 앞정강뼈 점액부종 및 선단부 질환을 시사하는 소견은 관찰되지 않았다. 이외 전신의 이학적 검진에서 이상 소견은 없었다. 과거력과 가족력에서 특이 소견 없었으며 다른 약제 복용의 기왕력은 없었다.

응급실 내원 당시 시행한 말초혈액에서 백혈구 수가 $1,000/\text{mm}^3$ (림프구 $958/\text{mm}^3$, 단핵구 $60/\text{mm}^3$, 과립구 $10/\text{mm}^3$), 혈색소 12.8 g/dL , 혈소판 $192,000/\text{mm}^3$ 였다. C-반응성 단백질은 12.76 mg/dL 로 상승되어 있었다. 아스파르테이트아미노전이효소(AST) 15 IU/dL , 알라닌아미노전이효소(ALT) 20 IU/dL ,



Figure 1. Abdomen CT shows dilatation of the appendix with wall thickening and contrast enhancement, suggesting acute inflammation (black arrow).

총 빌리루빈 1.4 mg/dL , 총 단백 6.7 g/dL , 알부민 3.3 g/dL 이었다. 당시 갑상선기능검사에서 혈청 갑상선자극호르몬 $< 0.05 \mu\text{IU/mL}$, 총 T_3 79 ng/dL , 유리 T_4 는 2.04 ng/dL 이었다. 검진 상 급성충수염이 의심되어 시행한 복부 전산화단층촬영(computed tomography, CT)에서 후맹장 위치에 심한 후복막의 염증성 변화를 동반한 급성 충수염이 관찰되었고 미세 천공의 가능성을 배제할 수 없었다(Fig. 1).

급성충수염 진단하에 치료적 금식 및 수액치료와 함께 광범위 항생제(piperacillin/tazobactam 4.5 g 매 8시간 간격 정주)와 과립구집락자극인자(granulocyte-colony stimulating factor, G-CSF) 치료를 병행하였다. 무과립구증 발생으로 메티마졸 투여를 중단하였고 급성충수염으로 인하여 루골 용액의 경구 섭취가 불가능하였으므로 대신 270 mg/mL 의 요오드가 포함된 조영제(Visipaque[®])를 하루 2회 1 mL 씩 5일간 투여하였다. 입원 7일째 발열 소실되었고 과립구수가 $1,000/\text{mm}^3$ 이상으로 증가하여 G-CSF 투여를 중단하였으나 항생제 치료는 유지하였고, 요오드 조영제는 하루 2회 2 mL 씩 투여하도록 증량하였다. 내원 10일째 그레이브스병 및 급성충수염에 대한 근본적 치료를 위해 갑상선절제술과 충수절제술 동시 시행을 계획하였으나 추적 유리 T_4 3.37 ng/dL 로 상승하여 수술을 연기하였다. 한편 복통은 호전되어 내원 10일째부터 금식 해제하면서 루골 용액 세 방울씩 3회 분복 및 리튬 300 mg 복용을 시작하였고 요오드 조영제는 투여를 중단하였다.

Table 1. Changes in the laboratory findings of the patient during treatment

Index	Day -14	Day 1	Day 2	Day 7	Day 9	Day 11	Day 13	Day 14	Day 16	Day 20
T _{max} (°C)	-	39.5	39.7	37.5	37.5	37.5	37.5	36.2	36.6	37.0
Laboratory findings										
WBC count ($\times 10^9/L$)	4.11	1.00	0.50	6.40	12.1	7.20	2.55	3.29	11.11	5.29
ANC ($\times 10^9/L$)	1.30	0.01	0	3.00	8.62	3.89	0.93	0.26	8.54	2.39
CRP	-	12.76	11.20	-	2.16	0.86	-	-	-	-
Free T ₄ (ng/dL)	2.92	-	2.04	2.78	3.37	2.77	2.39	1.88	1.47	1.69
Treatments										
G-CSF ($\mu g/day$)	-	300	300	-	-	-	-	300	-	-
Antibiotics	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-
IV contrast medium	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-
Lithium	-	-	-	-	-	+	+	+	-	-
Lugol's solution	-	-	-	-	-	+	+	+	-	-

T_{max}, maximum body temperature; WBC, white blood cell; ANC, absolute neutrophil count; CRP, C-reactive protein; G-CSF, granulocyte colony stimulating factor; IV, Intravenous; -14, the 14th day before hospitalization; -, no such examination done or drug administered; +, drug administered

내원 13일째부터 유리 T₄ 수치 정상화되기 시작하여 루골 용액과 리튬 투여를 지속하였으나 과립구가 $931/mm^3$ 으로 감소하였고 14일째에는 과립구가 $263/mm^3$ 까지 감소하였다. 발열 없고 C-반응성 단백질 정상범위를 보여 항생제에 의한 중성구감소증으로 추정하고 사용하던 piperacillin/tazobactam은 중단하였으며 moxifloxacin으로 항생제를 변경하고 G-CSF를 다시 투여하였다. 입원 15일째 과립구 수치 $3,027/mm^3$ 으로 상승하고 추적 유리 T₄ 1.76 ng/dL으로 감소하여 입원 16일째 갑상선절제술 및 충수절제술을 동시에 시행하였고 수술 후 병리 소견에서 천공 및 주위 농양을 동반한 급성 화농성 충수염이 확인되었다. 이후 환자는 티록신 1일 100 μg 을 복용하면서 외래에서 추적관찰 중이다(Table 1).

고 찰

무과립구증(과립구 수 $500/mm^3$ 이하)은 드물게 발생할 수 있으나 생명을 위협하는 치명적인 부작용으로서 메티마졸 투여로 인한 무과립구증은 치료 시작 2-3개월 내에 발생하는 것으로 알려져 있으나 수개월 혹은 재치료 후에도 나타날 수 있다. 무과립구증은 고령일수록 발생위험 및 사망률이 높고 고용량의 메티마졸을 투여한 경우 발생률이 높다고는 하나 저용량인 경우에도 발생한 예가 보고된 바 있어 반드시 용량 의존적이지는 않다[4]. 무과립구증은 대개 인후통을

동반한 발열, 경부림프절병증, 전신독성 등의 증상으로 갑자기 발현하므로 백혈구 수치의 주기적인 검사로 예측하기 어렵다. 그러므로 무과립구증 증상에 대해 환자에서 미리 주지하고 증상 발생 시 지체 없이 병원에 내원하도록 하는 것이 중요하다. 주로 무과립구증과 합병되는 감염병으로 인후두염이 알려져 있으나 급성편도염, 연조직농양, 중성구감소성 소장결장염 등이 드물게 보고된 바 있어 항갑상선제를 복용하는 환자에서 인후두 통증 이외에도 우하복부통증, 경부림프절병증, 연하통 등의 증상이 고열과 함께 발생하였을 경우, 무과립구증의 발생을 고려해야 할 것이다.

중성구감소성 소장결장염은 무과립구증과 동반되어 맹장과 상행결장에 발생하는 드문 합병증으로 주로 악성 종양에 대한 전신항암화학요법 후에 생기나 항갑상선제에 의한 무과립구증에서도 발생한 보고가 있다[3]. 중성구 감소에 의한 소장결장염의 경우 사망률이 50% 이상으로 보고되고 있어 빠른 진단과 치료가 매우 중요하며 확립된 치료방법은 없으나 천공이나 복막염, 출혈의 증거가 없다면 내과적인 보존적 치료만으로도 회복을 가능하게 할 수 있다. 중성구감소성 소장결장염을 일으키는 원인은 명확하지 않으나 장내숙주 방어기전의 손상, 중성구감소증 및 세포독성약제로 인해 손상된 점막에 균이 침투하여 질병을 유발한다는 기전이 제안되고 있다[5]. 심한 중성구감소증에 동반한 발열과 복통이 중성구감소성 소장결장염의 주된 임상상으로 거의 모든 환자

에서 나타나는데 급성충수염과 증상이 매우 유사하여 증상만으로는 감별이 어렵기 때문에 복부 전산화단층촬영을 통한 영상학적 감별이 필요하다. 그러므로 무과립구증 환자가 발열 및 복통으로 내원하였을 때는 중성구감소성 소장결장염과 급성충수염의 가능성을 동시에 생각해야 한다.

본 증례에서는 무과립구증에 동반하여 급성충수염이 병발하였는데 현재까지 항갑상선제에 의해 유발된 무과립구증과 급성충수염이 한 환자에서 동시에 발견된 예는 없었다. 이 환자의 치료에 있어서 무과립구증 상태에서 갑상선기능항진증과 급성충수염을 함께 고려해야 했다. 미세천공이 의심되는 급성충수염에 대해 광범위 항생제 투여 및 즉각적인 충수절제술이 일차치료 방법이지만 본 증례에서와 같이 무과립구증이 동반된 상황에서는 수술적 치료의 위험도가 상당히 높기 때문에 백혈구 수치가 회복된 후 수술을 계획하였다. 또한 항갑상선제 투여로 인해 무과립구증이 발생할 경우 항갑상선제 재투여는 금기이므로 경구 요오드 용액인 루골 용액을 고려할 수 있으나 급성충수염에서는 치료적 금식이 필요하여 270 mg/mL의 요오드가 포함된 조영제(Visipaque[®])를 정맥으로 투여하였다. 요오드 조영제를 총 8일간 투여하였으나 내원 당시 2.04 ng/mL에서 3.37 ng/mL로 혈청 유리 T₄는 지속적으로 증가하여 요오드 투여에 따른 갑상선기능의 호전 효과를 얻을 수 없었다. 갑상선이 고용량의 요오드에 갑자기 노출되면 일시적인 갑상선 기능의 변화를 가져올 수 있는데 주로 초기에는 갑상선호르몬 합성의 일시적 억제(Wolff-Chaikoff effect) 및 갑상선호르몬의 분비를 억제하나 경우에 따라서는 갑상선기능항진증(Jod-Basedow effect)을 발생시킬 수도 있는 것으로 알려져 있다[6]. 본 증례에서는 정맥용 조영제에 포함된 요오드의 투여로 인해 오히려 갑상선호르몬의 급속한 과잉생성이 초래되어 갑상선기능항진증이 악화되었던 것으로 판단하였다.

내원 10일째부터 환자의 전신적 감염의 호전이 보여 금식을 해제하였다. 조영제 치료에도 불구하고 갑상선 기능의 회복이 보이지 않아 정맥으로 투여한 조영제 대신에 1일 300 mg 용량의 리튬과 루골 용액을 복용하기 시작하였다. 리튬과 루골 용액을 동시에 투여하는 것은 갑상선기능항진증에 대한 표준 치료가 아니지만 이 환자의 경우에는 요오드 치료에 반응이 없었고 급성충수염에 대한 수술적 치료를 계획하고 있었기 때문에 빠른 갑상선 기능 회복을 위해 예외적으로 동시에 투여하였다. 루골 용액과 리튬 복용 5일 후 시

행한 검사에서 추적 유리 T₄가 1.76 ng/dL로 정상화되어 내원 16일째에 갑상선절제술 및 충수절제술을 동시에 시행하였다. 방사성요오드치료를 시행하지 않은 이유는 환자가 수술적 치료를 원했고 이미 투여된 루골 등으로 인한 과량의 요오드가 방사성요오드치료의 효과를 감소시킬 것으로 판단했기 때문이다.

이 환자에서 갑상선중독증의 호전이 리튬 복용에 의한 것인지, 루골 용액에 의한 것인지는 확실하지 않다. 리튬의 작용기전은 명확히 밝혀지지 않았으나 요오드와 유사하게 일시적으로 갑상선호르몬의 방출을 억제하는 것으로 알려져 있고 약제에 따른 부작용과 효과를 고려하여 그레이브스병에는 제한적으로 사용되고 있다[7]. 루골 용액(방울 당 요오드 61 mg 포함)에 포함된 요오드는 갑상선 내에서 과산화수소의 발생을 차단시켜 갑상선에서의 요오드 섭취를 억제하는데 기전은 명확하지 않으나 수 시간 내에 갑상선호르몬 분비를 억제하고 Wolff-Chaikoff 효과를 통해 요오드의 유기화를 억제하여 갑상선호르몬 합성을 저해한다. 요오드가 포함된 조영제로는 sodium ipodate와 iopanoic acid가 일반적으로 사용되어 왔으나 현재 국내에서는 구할 수 없어 사용이 불가능하다. 이들은 경구적으로 투여하는 조영제로서 과거 담낭조영술에 주로 사용했으며 T₄에서 T₃로의 전환을 강력하게 억제하는 추가적인 효과가 있다[8]. 본 증례에서 사용한 조영제(Visipaque[®])에는 iodixanol의 형태로 요오드가 포함되어 있는데, 현재까지 iodixanol이 갑상선기능항진증의 치료에 사용된 증례는 없으며 이 증례의 결과로 보아 오히려 갑상선기능항진증을 악화시킬 수 있는 것으로 생각된다.

본 증례에서는 갑상선기능항진증과 전신적 감염이 호전되고 있는 상황에서 내원 13일째 중성구감소증이 재발생하였다. 현재까지 항갑상선제 복용으로 인한 무과립구증의 발생기전은 정립되지 않았으나 보편적으로 자가면역기전을 중요한 병인의 하나로 이해하고 있다[9]. 이는 항갑상선제가 합텐(hapten)으로 작용하여 항과립구 항체 생성 및 보체 결합을 통해 중성구 파괴를 일으키게 되는 것이다. 원인 약제를 중단하면 항체 결합은 더 이상 활동적이지 않기 때문에 약제 투여 후 무과립구증은 호전되며 동일한 약제를 재투여하지 않는 한 재발하지 않는 것으로 알려져 있다. 한편 piperacillin/tazobactam 투여에 의한 중성구감소증 역시 자가면역기전을 통하여 발생한다. 10일 이상 투여하거나 누적 투여량이 많을수록 중성구감소증의 발생률이 높으며 백혈구 수치

가 저하된 환자에서 발생률이 더 높은 것으로 보고된 바 있다[10]. 이러한 맥락에서 중성구감소증의 재발생을 초래한 주된 원인을 piperacillin/tazobactam으로 판단하였고 항생제 변경 및 과립구집락자극인자를 통해 백혈구 수치는 1일 후 회복되었다. 본 증례에서처럼 무과립구증이 동반된 환자에서 항생제 치료가 필요한 경우에는 치료적 목적으로 투여하는 항생제에 의한 중성구감소증의 발생 가능성을 반드시 염두에 두어야 하겠다.

요 약

무과립구증은 메티마졸을 복용하는 환자에서 드물게 발생하나 치명적인 부작용으로서 대부분 상기도 감염의 형태로 발현한다. 그레이브스병으로 메티마졸을 복용하던 환자에서 무과립구증이 급성충수염으로 발현한 증례는 보고된 바 없다. 본 저자들은 그레이브스병으로 메티마졸을 복용하던 중 발생한 무과립구증이 드물게 급성충수염으로 발현한 환자에서 적절한 내과적 치료 및 수술적 치료 후 양호한 경과를 확인하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심 단어: 그레이브스병; 무과립구증; 급성충수염

REFERENCES

1. Cooper DS. Antithyroid drugs. *N Engl J Med* 1984;311:

1353-1362.

2. Jeong GH, Kim SK, Myung DS, et al. Agranulocytosis due to secondary exposure to antithyroid drugs in a relapsed Graves' disease patient. *Korean J Med* 2008;75:362-366.
3. Ryan ME, Morrissey JF. Typhilitis complicating methimazole-induced agranulocytosis. *Gastrointest Endosc* 1983;29:299-302.
4. Takata K, Kubota S, Fukata S, 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;19:559-563.
5. Urbach DR, Rotstein OD. Typhilitis. *Can J Surg* 1999;42:415-419.
6. Rhee CM, Bhan I, Alexander EK, Brunelli SM. Association between iodinated contrast media exposure and incident hyperthyroidism and hypothyroidism. *Arch Intern Med* 2012;172:153-159.
7. Streetman DD, Khanderia U. Diagnosis and treatment of Graves disease. *Ann Pharmacother* 2003;37:1100-1109.
8. Pearce EN, Braverman LE. Hyperthyroidism: advantages and disadvantages of medical therapy. *Surg Clin North Am* 2004;84:833-847.
9. Salama A, Schütz B, Kiefel V, Breithaupt H, Mueller-Eckhardt C. Immune-mediated agranulocytosis related to drugs and their metabolites: mode of sensitization and heterogeneity of antibodies. *Br J Haematol* 1989;72:127-132.
10. Peralta FG, Sánchez MB, Roiz MP, Pena MA, Tejero MA, Arjona R. Incidence of neutropenia during treatment of bone-related infections with piperacillin-tazobactam. *Clin Infect Dis* 2003;37:1568-1572.