

# Methimazole에 의한 再生不良性貧血

症例報告 및 文獻考察

서울대학교 醫科大學 內科學敎室

洪基碩 · 李權鈿 · 金柄國 · 高昌舜 · 李文鎬

=Abstract=

## Aplastic Anemia Secondary to Methimazole—Case Report and Review—

Dept. of Int. Med. Seoul National University Hospital

Kee Suk Hong, M.D., Gwon Jun Lee, M.D., Byoung Kook Kim, M.D., Chang-Soon Koh, M.D.  
and Munho Lee, M.D.

A case is reported of aplastic anemia occurring during Methimazole therapy. Since this seems to be a kind of self-limiting disease having considerably rapid recovery, much more detailed supportive therapy is considered to be crucial rather than any other corticosteroid or the androgen therapy.

### 서 론

1943년 Astwood<sup>1)</sup>가 thiouracil을 소개한 이래, methimazole 및 propylthiouracil 등 항갑상선제의 갑상선 기능항진증에 대한 우수한 치료 효과는 잘 알려진 바이나, 아직 이들의 부작용은 해결되지 못한 문제점으로 남아 있다. 비교적 발생빈도가 높은 부작용<sup>2)</sup>으로는 피부발진, 소양감, 발열, 오심 등이 있으며 드물게는 간염, 무과립세포증(agranulocytosis) 및 재생불량성빈혈(aplastic anemia)등이 발생한다고 한다. 특히 재생불량성 빈혈은 무과립세포증의 발생빈도에 비해 발생예가 매우 적어 외국에 몇 예의 문헌상 보고가 있을 뿐이며 우리나라에는 아직 보고된 바가 없다<sup>3-5)</sup>.

저자들은 서울대학교 의과대학 부속병원 내과에 입원한 여자 환자에서 갑상선기능항진증을 치료하기 위하여 methimazole을 사용한 후, 재생불량성빈혈이 다른 특별한 원인없이 발생하였기에 간단한 문헌고찰과 함께 증례보고하는 바이다.

### 증 례

환자: 전○례, 50세, 여자, 주부.

주소: 고열

현병력: 1976년 12월 27일 고열로 입원한 한국 여자 환자로써 비교적 건강한 생활을 지내오다 1976년 2월

폐경기를 지낸 이후 서서히 체중감소가 일어나며 간혹 현훈(dizziness)등이 있어 1976년 12월 10일 본병원 등 위원소진료실에서 갑상선기능검사를 시행하여 T<sub>4</sub>치는 25 µg/dl, T<sub>3</sub> Resin Uptake 치는 59.5%, T<sub>3</sub>RIA 치는 405 ng/dl의 갑상선기능항진증 소견을 보였고, <sup>131</sup>I을 이용한 갑상선스캔은 Fig. 1과 같았다.

환자는 1976년 10월 26일부터 methimazole 1일 30 mg씩 투여받은 후, 제 8일째 되는 날(1976년 11월 2일) 전신에 담마진(urticaria)이 나타나 이후부터 1976년 12월 20일까지는 격일마다 30 mg 정도의 불규칙적인 투약을 받았다. 환자는 1976년 12월 22일 인후염(sore throat)증상 및 고열이 있어 모 개인의원에서 혈액검사를 하였던 바 심한 백혈구감소증(1400/mm<sup>3</sup>) 및 백분율검사상 임파구가 95%로 무과립세포증 소견을 보여 그 곳에 입원 cephalothin, gentamicin 등의 항생제로 6일간 치료받았으나 호전되지 않아 본병원 내과로 옮겨 입원 가료케 되었다.

#### 과거력:

- ① 입원 20년전 부분갑상선절제수술을 받았음. 병명은 불분명하나 독성미만성갑상선증으로 추측됨.
  - ② 입원 15년전: 기관지 확장증으로 좌측 폐하엽 절제수술을 받았음(본 병원).
  - ③ 입원 5년전부터 1년에 2~3회의 전신담마진이 발생하여 모 개인의원에서 대증치료를 받은 하였음.
- 가족력: 2남 2녀의 어머니로서서 자녀들이나 환자선친에 특기할 사항은 없음.

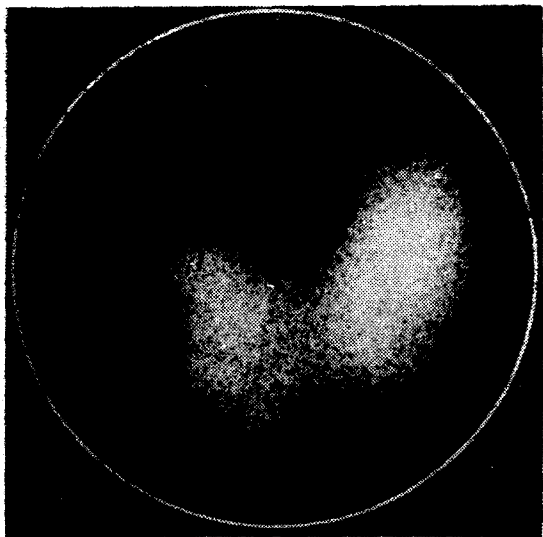


Fig. 1. Thyroid scan of the patient.

**이학적 소견 :** 입원 당시 의식은 명료하였으며 체격은 증등도이나 심히 쇠약해 보였다. 신장 51 cm, 체중 39.5 kg 이었고 체온은 38.9°C, 맥박 115/분, 혈압 100/60 mmHg 이었다. 다수의 점상출혈(petechiae)이 흉부 및 복부에서 보였고, 사지의 정맥주사 부위마다 직경 5 mm 정도의 점붉은 껍질이 있었다. 두부에 이상 소견은 없었으며 결막은 경도의 빈혈을 보였으나 공막에 황달은 없었다. 안구출혈은 없었으며 안저소견상 특기할 사항은 없었다. 입술 및 혀는 심한 탈수현상을 보이면서 인후에는 전반적으로 경도의 부종이 있었고 양측 편도선은 붉게 충혈되어 있었다. 경부의 임파절은 축소되지 않았으며 Fig 1에서 보는 바와 같이 우측 하단 및 좌측 전엽의 감상선이 비대되어 딱딱하게 촉지되었고 압통은 없었다. 경부 전면 하부에 20년전 받았던 갑상선 수술자국이 있었다. 심장, 폐 및 복부 부위에는 피부소견 이외의 특기할 사항은 없었으며 신경과적 검사에 특이한 점은 없었다.

**검사 소견 :** 본 병원 입원 당시 본 혈액소치는 10.4 g/dl, 적혈구용적치는 31%, 백혈구수는 1000/mm<sup>3</sup>이면서 백분률 검사상 임파구 96%, 미성숙세포 3%, 단핵구세포 1%를 보였다. 혈소판치는 4000/mm<sup>3</sup>이었다. 적혈구형질속도는 41 mm/hr 로 증가되어 있었고 망상적혈구수(reticulocyte count)는 0.6%였다. 당시 말초혈액도말표본에서의 적혈구 형태는 비교적 normocytic, normochromic 하였다. 입원 5일에 골수천자검사를 하였다. 골수천자도말표본으로 세포증식정도(cellularity)는 측정기 곤란하나 이 환자에서는 매우 심한 hypocellularity를 보였다. 한편 거대핵세포수는 말

초혈액의 극심한 혈소판감소를 보이는데 비해 비교적 증가 내지 정상정도였다. 과립구계 세포의 심한 감소로 M:E 비는 1.3 : 1이었으며 특히 stab 또는 segmented neutrophil 등이 심히 감소되었다. 한편 임파구계는 비례적인 증가를 보이면서 형질세포 및 조조직구(histocyte)들은 절대적인 숫적증가를 나타내었다. 정확한 골수세포증식정도와 골수의 섬유화등을 관찰키 위해 골수조직검사를 시행하였으나 표본채취가 적당치 못하여 검사하지 못했다. 노검사에는 현미경적 혈뇨(5~10 RBC/H.P.F.)이외의 특기할 사항은 없으며 간기능검사에도 protein 7.7 gm%, albumin 2.1 gm%를 보인 이외 다른 특기할 만한 소견은 없었다. 흉부 X-선소견상 활동성 병소를 보인 부위는 없었으며 심전도에는 빈맥 이외의 특별한 소견은 없었다.

**치료 및 경과 :** 위에 기술한 병력 및 검사 소견을 토대로 methimazole에 의한 재생불량성빈혈에 상기도감염을 일으킨 것으로 진단하여 입원 즉시 혈액, 객담, 소변 및 throat swab 등의 균배양검사 후 곧 cephalothin 2g을 6시간마다, gentamicin 80 mg을 8시간마다, carbenicillin 10g을 8시간마다 정맥 주사하면서 0.1% hygine 용액으로 자주 양치질을 하게 하였다. 입원 3일째부터 좌측 편도선에서 출혈이 있으면서 전신적으로 점상출혈이 심해지는 경향을 보였다. 중증 감염증에 의한 혈관내응고를 의심하여 혈청 fibrinogen 치, partial thromboplastin time, euglobulin lysis time, Fi test 등을 검사하였으나 모두 정상소견을 보였다. 입원 6일에는 입술 및 혀에 궤양이 새로이 나타나고 계속 고열을 유지하면서 출혈성경향은 더욱 심해져 cephalothin을 cloxacillin으로 바꾸고 carbenicillin 사용은 중지하였다. 입원 10일부터 상기도감염증상 및 고열은 매우 호전되었다. 입원 12일의 혈액상은 혈색소치 10.1 gm/dl, 적혈구용적치 29% 백혈구수는 2000/mm<sup>3</sup>, 백분률검사상 stab 6%, segmented 10%으로 과립구계 세포의 상당한 출현을 보였으나 혈소판수는 4000/mm<sup>3</sup>로 호전되지 않은 채, 편도선에서의 출혈등이 다시 나타나 platelet rich plasma 2 pint를 수혈하면서 oxymetholone 1일 25 mg 씩을 투여하였다. 입원 14일 백혈구는 거의 정상화되면서 말초혈액도말표본상 거대혈소판(giant platelet)의 출혈이 비교적 현저하면서 혈소판수는 16,000/mm<sup>3</sup>를 보였다. 이날 이후 출혈성경향은 없어졌다. 입원 18일 열은 완전히 떨어졌고 혈소판수는 28,000/mm<sup>3</sup>를 보여 oxymetholone의 사용을 중지한 후 입원 30일만에 골수천자검사를 재차 시행하였다. 첫번째 골수천자소견과는 달리 세포증식정도가

Table 1. Serial Blood Count.

	'73 4~16	'76 3~26	9~20	12~23	12~30	'77' 1~4	1~10	1~17	1~24	1~28	2~16	7~29
RBC( $10^6/mm^3$ )						3.42						
Hb(gm/dl)	14.8	13.6	12.3	12.9	9.7	8.6	7.7	9.8	9.7	10.0	11.5	12.0
Ht(%)	44	42	35	38	27	25	20	30	29	31	34	37
WBC( $/mm^3$ )	4,500	3,400	4,100	1,400	1,000	700	2,400	4,100	2,700	4,000	4,300	5,700
Seg(%)	52	80	62	4	0		23	27	35	48	44	43
Lympho(%)	38	19	32	95	96		59	60	59	38	44	41
Platelet( $10^3/mm^3$ )			242.0		4.0	4.0	28.0	50.0	114.0		132.0	182.0
Reticulo(%)						0	0.4	0.6				

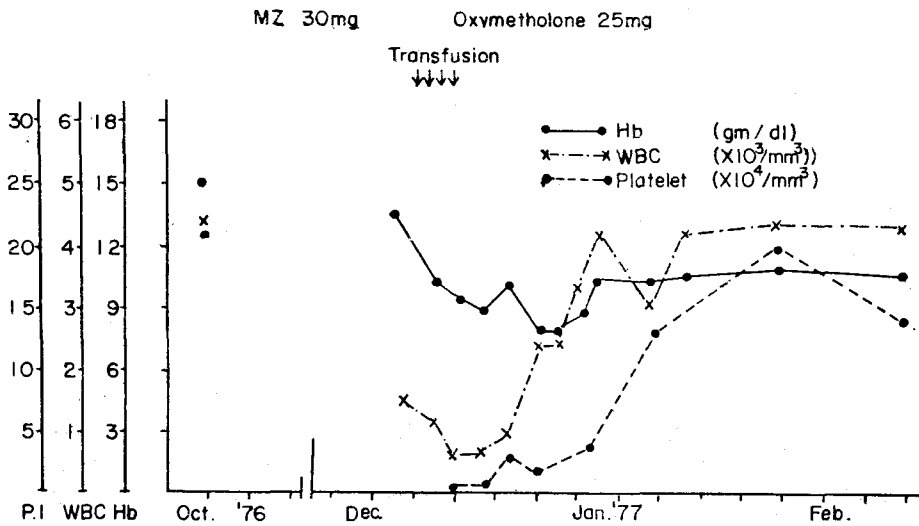


Fig. 2. Serial blood count MZ: methimazole

Table 2. Thyroid Function Tests

	Normal range	Jun. 10, '76	Oct. 12, '76	Dec. 31, '76	Jan. 31, '77	Apr. 4, '77	Jul. 19, '77
T <sub>3</sub> RU(%)	25.2~35.2	43.5	59.5	38.0	52.2	28.7	33.5
T <sub>4</sub> ( $\mu$ g/dl)	6.5~13.5	11.4	25.0	10.4	20.0	20.0	14.0
T <sub>7</sub>	1.63~4.75	4.95	14.87	3.80	10.44	5.74	4.69
T <sub>3</sub> RIA( $ng/dl$ )	60~200		405	105	245	410	185

월등히 증가되었으며 거대핵세포 역시 증가되었고 각 세포의 백분율은 정상치를 나타내고 있었다. 입원 30 일만에 퇴원하면서 시행한 갑상선기능검사소견은 T<sub>4</sub>치 25  $\mu$ g/dl, T<sub>3</sub> Resin Uptake 치는 57.9%, T<sub>3</sub> RIA 치는 600 ng/dl, TSH 치는 1.2 u로 계속 갑상선기능항진증의 소견을 보였으나 임상증세가 심하지 않아

propranolol 만 1일 60 mg 씩 복용케 하였다. 퇴원후 6 개월에 검사한 갑상선 기능검사소견은 T<sub>4</sub>치 14  $\mu$ g/dl, T<sub>3</sub> Resin Uptake 치 33.5%, T<sub>3</sub>RIA는 180 ng/dl를 보여 현재는 모든 약물을 중단하고 경과 관찰만 할 뿐이다(Table 1, 2 및 Fig. 2 참조).

## 고 안

Mthimazole 과 propylthiouracil 은 육소의 thioglobulin 에 대한 결합을 저해함으로써 항갑상선계의 역할을 하는 것은 잘 알려진 사실이나, 아직 이들의 부작용은 해결되지 못한 채 남아 있다. 부작용중 특히 심한 무과립세포증과 재생불량성빈혈은 2차적으로 중증감염증 내지 출혈등으로 사망에까지 이를 수 있으나, 이러한 부작용이 어느 환자에서 발생하는지를 예측할 수 있는 방법은 아직 없으므로 될 수 있는 한 빠른 진단 및 적절한 치료만이 최선의 방법이라 하겠다.

Edell<sup>9)</sup> 등에 의하면 무과립세포증은 propylthiouracil 사용 환자 1140명중 21명(1.8%)에서, methimazole 사용 환자 2015명중 12명(0.6%)에서 발생하였으나 재생불량성빈혈은 각 군에서 다만 1예씩 발생하였다 한다. 이러한 발생 빈도는 대부분 다른 보고자들과 마찬가지로 이나 Amrhein<sup>10)</sup> 등은 1970년 소아과환자 31명이 propylthiouracil 을 사용하여 그중 7명(18%)에서 무과립세포증이 발생하였다고 보고하여, 앞으로 국내에서의 이러한 발생률에 대한 고찰이 필요할 것으로 생각된다. 한편 methimazole 에 의한 재생불량성빈혈의 발생은 1954년 Levine<sup>3)</sup> 등이 최초로 보고한 이래 외국의 문헌에 산발적으로 1예씩 보고되고 있을 정도이며 국내에는 아직 문헌상 보고된 예가 없다.

본 환자는 methimazole 을 55일간 복용한 후 재생불량성빈혈이 발생하였으며 진단이후 24일만에 완전 치유되었다. 물론 담마진에 대한 대증치료제로 항히스타민제를 사용했었고 이것이 재생불량성 빈혈의 원인이 될 수도 있겠으나, 환자의 상태가 완전 회복된 이후에 항히스타민제의 투여로 또다시 재생불량성빈혈이 발생치 않았음은 항히스타민제가 본환자 질환의 원인이 아니라는 것을 증명하였다. 또한 다른 보고자들의 증례에서 보였던 매우 이른 발병시기(methimazole 투여후 25~45일)와 빠른 회복(진단후 11~25일)은 이 질환의 하나의 특이한 병경과로, 본 예에서도, 마찬가지로의 병경과를 지내었다.

아직 methimazole 이 일으키는 재생불량성 질환에 대한 명확한 병인기전은 밝혀져 있지 않으나 1973년 Pisciotta<sup>11)</sup> 는 methimazole 에 의한 무과립세포증 환자에서 leukoagglutinin 은 증명치 못하였으나, 급성기 환자와 혈청이 <sup>14</sup>CO<sub>2</sub>의 분비를 억제시키는 사실을 증명하였으며 이는 <sup>12)</sup>McIntyre 의 propylthiouracil 에 의한 무과립세포증에서도 마찬가지로의 결과를 나타내었다는 보고와 함께 어떠한 면역기전이 이 질환에 관여하리라

고 시사하였다.

질환의 빠른 발생시기, 빠른 회복기일 등의 특이한 병경과는 다른 약물에 의한 재생불량성빈혈과는 달리 이러한 면역기전에 의한 것이리라라는 것을 암시하여 주나 아직 불분명하다. 본 환자에서는 이에 대한 검사를 시행치 못하였다.

본 질환의 치료는 corticosteroid 와 androgen 의 치료 효과 유무를 판별하는 것이 중요한 것 같다. 처음 Levine 등이 발표한 문헌에는 cortisone 치료로 효과가 있다고 시사하였으나 이후 다른 보고자들은 이를 부정하였으며, 본 환자에서도 corticosteroid 를 사용치 않았음에도 병경과일 및 회복시기에 큰 차이가 없었음은 corticosteroid 의 사용이 불필요할 것으로 사료된다. androgen 은 대부분의 본 질환환자에 투여되었으나, 일반적으로 알려진 androgen 의 효과 발현시기에 비해 훨씬 회복이 빨라 이의 효과 여부는 매우 의심스러우며, 본 환자에서 androgen 투약 중지 후에도 지속적인 혈액상의 호전이 일어났다. 그러므로 이러한 치료보다 이 질환의 회복시기까지 보다 적극적이고 세심한 보조요법만으로도 충분히 좋은 결과를 기대할 수가 있을 것이다.

## 결 론

Methimazole 에 의한 재생불량성 빈혈환자 1예를 보고하며, 본질환은 빠른 회복을 보이는 self-limiting 질환으로 생각되어 급성기의 적절한 치료로는 corticosteroid 나 androgen 요법보다 오히려 적절한 보조요법이 더욱 중요한 것으로 사료되었다.

## REFERENCES

- 1) Astwood, E. B.: *Treatment of hyperthyroidism with thiourèa and thiouracil*, JAMA, 122: 78, 1943.
- 2) Irwin, G.W., Van Vactor, H.D. and Norris, M.S.: *Propylthiouracil and Methimazole Therapy*, JAMA 149:1637, 1952.
- 3) Levine, B., Rosenberg, D.V.: *Aplastic Anemia during treatment of hyperthyroidism with Tapazole*, Ann Intern Med 41:844, 1954.
- 4) Rosenberg, A.H.: *Methimazole induced aplastic anemia*. Conn. Med 34:32, 1970.
- 5) McClellan, J.E. and Wallingford W.R.: *Aplastic Anemia Due to Methimazole*, Vir. Med. Mon. 103:354, 1976.

- 6) Edell S.L. and Bartuska, D.G.: *Aplastic Anemia Secondary to Methimazole-Case Report and Review of Hematologic Side Effects, JAMWA, 30:412, 1975.*
- 7) Boebe, R.T., Propp, S., McClintock, J.C. and Varsaci, A.: *Fatal agranulocytosis during treatment of toxic goiter with propylthiouracil, Ann, Int. Med. 34:1035, 1951.*
- 8) 李鍾武 外 : 우리나라 再生不良性貧血의 統計的 考察, 大韓血液學會雜誌, 10:33, 1975.
- 9) 김상인 외 : 文獻에 報告된 韓國人의 血液疾病. 大韓血液學會雜誌, 12:147, 1977.
- 10) Amrhein, J.A., Kenny, F.M., Ross, D.: *Granulocytopenia, lupus-like syndrome, and other complications of propylthiouracil therapy, J. Ped, 76:54, 1970.*
- 11) Pisciotta, A.V.: *Immune and toxic mechanisms in drug-induced agranulocytosis. Seminars in Hematology 10:279, 1973.*
- 12) McIntyre P.A., Laleli Y.R., Hodgkinson B.A. et al.: *Evidence for anti-leukocyte antibodies as a mechanism for drug-induced agranulocytosis. Trans Assoc Amer Phys 84:217, 1971.*
- 13) Williams, D.M., Lynch, R.E., Cartwright, G.E.: *Drug induced aplastic anemia. Seminars in Hematology. 10:195, 1973.*