

장기간의 메티마졸 치료 중 발생한 화농성 인두편도염을 동반한 무과립구증 1례

심정한·최지선·허지혜·정준택·전호성·이미영·신장열·정춘희·김효열·임정수

연세대학교 원주의과대학 내과학교실

A Case of Methimazole-induced Agranulocytosis Accompanied by Suppurative Pharyngotonsillitis in a Patient with Graves' disease under Long-term Treatment

Jeong Han Sim, M.D., Ji Sun Choi, M.D., Ji Hye Huh, M.D., Joon Taek Jeong, M.D.,
Ho Sung Jeon, M.D., Mi Young Lee, M.D., Jang Yel Shin, M.D., Choon Hee Chung, M.D.,
Hyo Youl Kim, M.D., Jung Soo Lim, M.D.

Department of Internal Medicine, Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju, Korea

Received: September 18, 2015

Revised: October 12, 2015

Accepted: October 20, 2015

Corresponding Author: Jung Soo Lim, M.D.,

Department of Internal Medicine,

Yonsei University Wonju College of Medicine,

20 Ilsan-ro, Wonju 26426, Korea

Tel: +82-33-741-0511

E-mail: isiss21@yonsei.ac.kr

• The authors report no conflict of interest in this work.

Agranulocytosis is a rare but the most serious life-threatening complication of antithyroid drug therapy. Most cases of agranulocytosis occur within the first 3 months of antithyroid drug therapy, but some cases happen several years after starting treatment. However, there is a paucity of data on the delayed onset of agranulocytosis. We report a case of methimazole-induced agranulocytosis with suppurative pharyngotonsillitis occurring during the long-term treatment. A 48-year-old woman with Graves' disease visited our hospital with sore throat and high fever (39.2°C). She had continuously been treated with methimazole for the preceding 7 years-15 to 40 mg daily from Jul 2007 until Apr 2014 and 50 mg daily from May 2014 until September 2014. A month ago, the dose of methimazole had been reduced to 10 mg daily due to transient neutropenia. Her initial blood tests showed an absolute neutrophil count of 40/ μ L. Moreover, physical examination showed right neck enlargement. We stopped methimazole, and she was empirically treated with broad-spectrum antibiotics and granulocyte colony stimulating factor. Neck CT scan detected enlarged right tonsils and lymph node. Cervical lymph node biopsy only showed acute and chronic inflammation. About 3 weeks after she recovered, 10 mCi of radioiodine ablation therapy was performed. This case suggests that the sign of agranulocytosis should be carefully monitored in patients with Graves' disease, throughout the

course of treatment with methimazole, even under the long-term therapy.

Key Words: Agranulocytosis, Graves' disease, Methimazole, Pharyngitis

서론

그레이브스병(Graves'disease)은 갑상선자극호르몬 수용체에 대한 자가항체로 인해 갑상선이 자극되어 갑상선 기능항진증이 발생하는 기관-특이적인 자가면역질환이다[1]. 그레이브스병의 면역기전에 대해 어떤 치료가 가장 좋은지에 대해 여전히 논란이 있지만, 그중 메티마졸(methimazole)은 갑상선 내에서 요오드의 산화를 억제함으로써 갑상선호르몬의 생산 및 분비를 억제하는 티온아미드(thionamide) 계열의 약제로서 현재 그레이브스병의 치료에 널리 쓰이고 있다[1,2].

항갑상선제는 몇 가지 부작용을 유발할 수 있는데 비교적 경한 부작용으로는 두드러기나 피부발진, 가려움증, 관절통, 위장관 증상 등이 있고 항갑상선제 투여 환자 중 대략 5%가 경험하는 것으로 알려져 있다[2]. 때로는 무과립구증(agranulocytosis)과 같은 치명적인 부작용이 0.2-0.5% 정도의 환자에서 발생할 수 있다[3]. Cooper 등[4]은 무과립구증이 고령에서 상대적으로 더 흔하고 하루 메티마졸 30 mg 미만의 용량에서는 잘 발생하지 않는다고 보고하였으나, 일부 환자에서는 용량이나 치료 기간에 관계 없이 발생할 수도 있다[3]. 또한 거의 모든 환자에서 치료시작 후 첫 3개월 내에 주로 발생한다고 알려져 있으나[2,5], 몇몇 환자들은 항갑상선제 시작 후 수 년 이상 경과한 후에 발생하기도 하였다[6,7]. 그럼에도 아직 장기간 메티마졸을 복용한 환자에서의 무과립구증에 대한 우리나라의 증례는 충분하지 않은 실정이다.

저자들은 그레이브스병으로 메티마졸을 7년 이상 안정적으로 복용해온 환자에서 소량의 메티마졸로 감량 투여하던 중 갑작스럽게 화농성 인두편도염을 동반하며 발생한 무과립구증 1례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

48세 여자가 내원 4주전부터 발생한 인후통, 비루, 열감을 주소로 개인병원을 경유하여 내원하였다. 2007년 7월 그레이브병을 진단받고 메티마졸 30 mg qd로 본원에서 약물치료를 시작했던 분으로, 그외에 추가적인 약제 복용력이나 특이 가족력은 없었다. 2013년 3월까지 메티마졸 하루 15-40 mg 가량을 복용하였으며 2009년 7월 백혈구 2,840/ μ L, 과립구 840/ μ L으로 잠시 감소되었으나 별다른 처치 없이 백혈구 수치가 호전되는 경과를 보여 메티마졸을 중단한 적은 없었다. 이후에는 타 병원에서 진료를 보면서 메티마졸을 지속적으로 복용하였으나 갑상선호르몬 수치가 잘 조절되지 않아 2014년 5월부터는 메티마졸이 50 mg qd로 증량한 상태였다(Fig. 1). 그러던 중 내원 1달 전 편도염으로 개인이비인후과에 내원, 시행한 혈액검사에서 백혈구 감소증(백혈구 1,840/ μ L) 소견 보여 본원 내분비내과에 전원 되었으며 발열이나 인후통 등의 증상이 없고 약제를 중단한 상태에서 백혈구 수치가 입원 후 6일째 6,090/ μ L으로 잘 회복되어 일과성 백혈구감소증 판단 하에 퇴원 조치했던 환자였다. 퇴원 후 16일째 시행한 혈액검사에서 백혈구 4,050/ μ L, 과립구 1,690/ μ L로 확인되어 메티마졸 10 mg qd로 투여 재개하였으며 이후 특이 불편감 없이 지냈다. 그러던 중 약 2주 뒤 내원 1일 전부터 갑자기 발생한 인후통 및 열감을 주소로 개인 이비인후과 경유하여 본원 내원, 무과립구증 의심 하에 감염내과로 입원하였다.

두 번째 입원 시 이학적 소견으로는 혈압 120/70 mmHg, 맥박 140회/분, 호흡수 20회/분, 체온 39.2°C였고 신장 150 cm, 체중 49.0 kg, 체질량지수 21.8 kg/m²이었다. 전신 소견에서 의식은 명료하였으나 급성 병색을 보였고 경부 촉진 시 오른쪽 경부 쪽으로 동통을 동반한 림프절종대로 의심되는 소견이 있었다. 안구돌출은 없었고 흉부 촉진 시 심음 및 호흡음은 정상이었으며 복부 촉진에서 만져지는 덩어리는 없었다. 내원 당시 시행한 말초혈액검사서 백혈구 670/ μ L(림프구 600/ μ L, 단핵구 10/ μ L, 과립구 40/ μ L), 혈색소 13.3

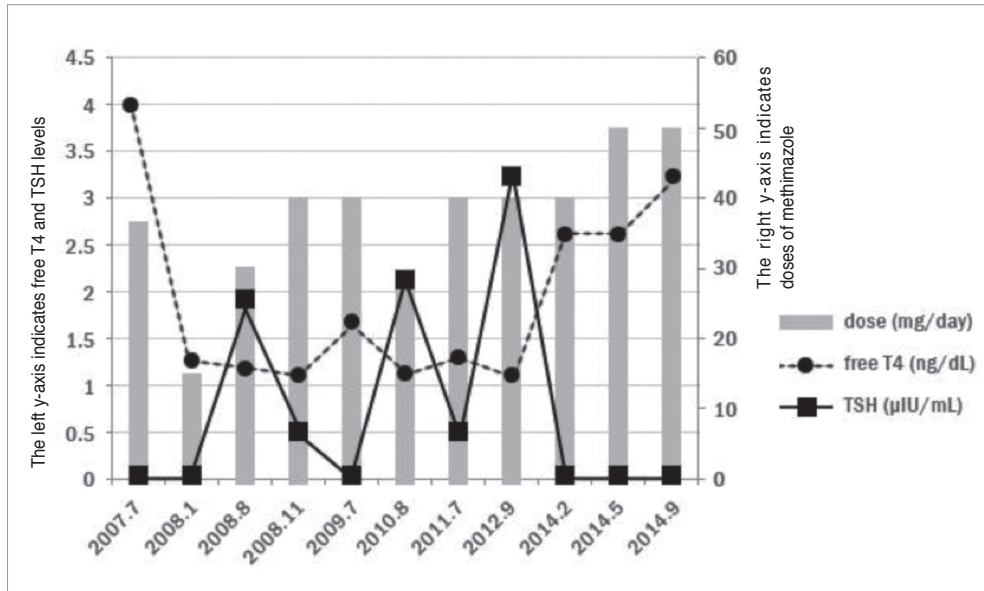


Fig. 1. This graph shows the change of free T4 and TSH levels according to doses of methimazole, indicating uncontrolled Graves' disease in the patient. Free T4, free thyroxine; TSH, thyroid stimulating hormone.

g/dL, 헤마토크리트 32.9%, 혈소판 132,000/ μ L이었으며, 프로트롬빈 시간 14.0초(INR 1.26, 0.85-1.15), 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간 31.6초(27.9-37.8)였다. 무작위 혈당 189 mg/dL, 혈액요소질소(BUN) 20.2 mg/dL, 혈청 크레아티닌 0.83 mg/dL였다. 아스파르트산 아미노전이효소(AST) 14 IU/L, 알라닌아미노 전이효소(ALT) 15 IU/L, 유산탈수소효소(LDH) 225 U/L로 정상 범위였고, 적혈구침강속도(ESR) 88 mm/시간, C-반응단백(CRP) 25.6 mg/L로 각각 상승되어 있었다. 심전도에서는 동성 빈맥이 관찰되었다. 갑상선기능검사에서 총삼요오드티로닌 1.35 ng/mL (0.60-1.81), 유리티록신(free thyroxine, free T4) 2.09 ng/dL (0.83-1.76), 갑상선자극호르몬(thyroid stimulating hormone, TSH) < 0.008 μ IU/mL (0.35-5.5), 갑상선자극호르몬수용체항체는 2.69 IU/L (< 1.58)였다. 입원 즉시 메티마졸 투여를 중단하였고 수액요법을 비롯한 보존적 치료를 시작하였다. 본 환자는 그레이브스병 외에 특이 과거력이 없었고

과립구 감소 및 경부 동통을 동반한 림프절 종대 소견을 고려하여 메티마졸에 의한 무과립구증과 이에 동반된 감염증상일 가능성이 높다고 판단하였으며 입원 당일부터 경험적 항생제(piperacillin 4 g tid, tazobactam 500 mg tid)와 G-CSF (granulocyte colony stimulating factor)를 투여하였다.

입원 당시 오른쪽 경부 쪽에 동통을 동반한 림프절 종대로 의심되는 소견에 대해 경부 전산화 단층촬영을 시행한 결과, 농양을 동반한 급성 인두편도염 및 화농성 임파선염이 의심되었다(Fig. 2). 혈액배양검사서 균은 동정되지 않았으나 고열이 지속되어 입원 4일째 항생제를 teicoplan 400 mg qd, meropenem 1 g tid로 변경하였다. 입원 6일째까지 하루 한번 G-CSF (neutrogin) 100 mcg를 투여하였으나 백혈구 수에 큰 호전이 없는 상태로 고열이 지속되어 경부 림프절 종대에 대한 조직검사를 보다 정확하게 시행하기 위해 항생제 및 보존적 치료만 유지하면서 G-CSF 투여를 중단하였다. 입원 1주일 후 시행한 갑상선기능검사에서 유리티록신 5.41 ng/dL, 갑상선자극호르몬 0.009 μ IU/

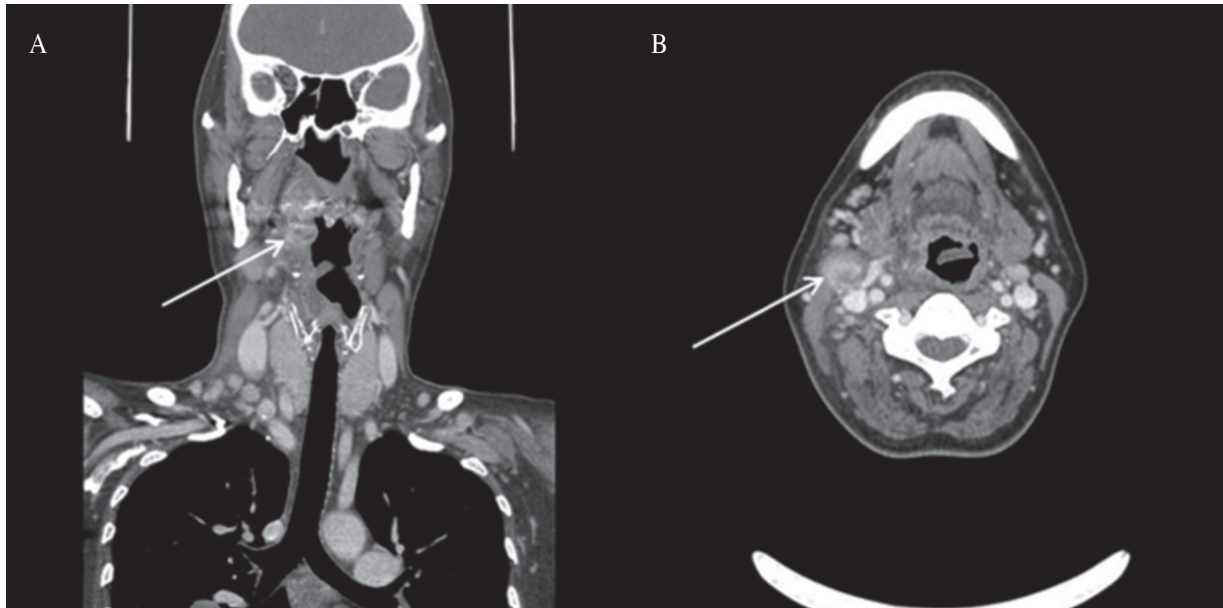


Fig. 2. (A) Neck CT showed asymmetric heterogenous contrast-enhancing enlarged right tonsils with adjacent oropharyngeal walls, right aryepiglottic swelling (white arrow). (B) Neck CT showed contrast-enhancing enlarged lymph node at right neck (white arrow).

mL로 악화되는 소견 보여 루골 용액(하루 5방울씩 4회)을 입원 7일째부터 21일째까지 투여하였다. 입원 16일째 시행한 경부 조직검사에서는 급 만성 염증 외에 특이 소견은 관찰되지 않았다. 입원 20일째 백혈구 2,290/ μ L(림프구 1,160/ μ L, 단핵구 130/ μ L, 과립구 940/ μ L)으로 호전되는 양상을 보였으나 말초혈액도말 검사에서 범혈구감소증 소견을 보여 무과립구증의 혈액학적 원인을 배제하기 위해 입원 21일째 골수검사를 시행하였으며 세포충실도 50%의 정상 골수 소견을 보여 혈액학적 질환을 배제할 수 있었다. 입원 27일째 환자의 백혈구 수치 및 임상 상태가 호전되어 퇴원하였으며 퇴원 후 7일째 외래에서 시행한 혈액검사에서 백혈구 수치가 3,520/ μ L(림프구 1,710/ μ L, 단핵구 300/ μ L, 과립구 1,380/ μ L)으로 확인되었다. 퇴원 후 21일째 방사성요오드 치료 (10 mCi)를 시행하였으며 치료 1주일 후 시행한 갑상선기능 검사에서 총 삼요오드 티로닌 1.06 ng/ μ L, 유리티록신 1.36 ng/dL, 갑상선 자극호르몬 0.029 μ IU/mL, 갑상선자극 호르몬 수용체항체 3.38 IU/L이었다. 이후 외래에서 약물 치료 없이 추적관찰 중이다.

고 찰

메티마졸은 그레이브스병의 치료에 있어 우리나라에서 가장 보편적으로 사용되는 약제이다. 2013년 발표된 대한갑상선학회조사에 따르면, 85.5%의 회원이 초기 치료시 메티마졸을 선택하는 것으로 보고되었다 [8]. 미국갑상선학회(ATA) 가이드라인에 따르면, 그레이브스병의 일차치료로 메티마졸을 선택한 경우 12-18개월 이상 지속적으로 복용하도록 권고하고 있으나[9], 국가별로 의료 상황이 다르고 연구에 따라 관해율이 달라 적정한 치료 기간에 대해서는 아직도 논란이 있다[8]. 더욱이 최근 연구에서는 소량이라도 항갑상선제를 장기간 유지하는 것이 관해율을 증가 시키는 결과를 보였던 바[10], 향후 메티마졸을 장기간 유지하는 환자들이 증가될 수 있는 현 상황에서 메티마졸로 인한 치명적인 부작용에 대해 충분한 정보를 갖는 것은 임상적으로 매우 중요하다.

일반적으로 무과립구증은 말초혈액의 과립구수가 500/ μ L 미만인 경우로 정의되나, 약물로 인한

무과립구증 환자의 대다수에서 본 증례와 같이 100/ μ L 미만의 과립구수를 보이는 것으로 보고되었다[11]. 항갑상선제 치료로 인해 발생할 수 있는 피부 과민반응이나 열, 관절통 등의 경미한 부작용과 달리, 무과립구증은 비록 발병 빈도는 매우 드물지만 치명적인 결과를 초래할 수 있다. 전반적인 부작용의 빈도는 메티마졸과 프로필티오우라실(propylthiouracil)이 거의 비슷하지만[2], 프로필티오우라실은 무과립구증 뿐만 아니라 전격성 간독성, 혈관염과 같은 중증부작용의 위험이 더 높아[3] 1차 치료제로 메티마졸이 더 선호되고 있다. 하지만 무과립구증으로부터 안전한 메티마졸의 투약 용량 혹은 기간에 대한 가이드라인은 여전히 분명하지 않다.

1983년 Cooper 등[4]이 무과립구증의 발병 위험이 높은 연령대와 항갑상선제의 투약 용량에 대해 조사한 연구에 따르면, 40세 이상의 환자에서 6.4배, 일일 메티마졸 복용량이 40 mg가 넘는 환자에서 8.6배 높은 발병률을 보이는 것으로 나타났다. Song 등이 2001년 보고한 국내 증례 고찰에서는 환자별 투여량의 편차가 심하여 투여량과의 상관성을 찾기는 어려웠지만, 발병 환자(평균 35.1세) 모두가 여성이었던 점에 주목할 필요가 있다[12]. 한편 Nakamura 등의 보고에 따르면, 항갑상선제에 의한 무과립구증을 진단받은 환자들의 평균 나이는 약 43세였고 특히 여성에서 6.3배 정도 더 많이 발생한 것으로 나타났다[6]. 이들 중 메티마졸 복용군은 진단 당시 평균 25.2 mg의 시작 용량을 복용하고 있었는데 71.6%의 환자가 60일 이내에, 대략 85%의 환자가 90일 이내에 무과립구증이 발생하였고 4개월 이후 무과립구증이 발생한 환자는 전체의 7.3%에 불과했으며 2년 이후 발병한 몇몇 환자의 경우도 대부분 약제를 중단했다가 재 투약한 경우였다[6]. 대체로 메티마졸로 인한 무과립구증의 발병 위험은 용량 의존적으로 소량에서는 무과립구증이 발생할 가능성이 떨어진다고 알려져 있으나[13], 하루 5-20 mg 정도의 적은 용량을 복용하는 환자에서도 발생할 수 있다고 보고되는 등[4,14] 아직도 논란의 여지가 있다.

본 증례는 위와 연구들과 비교할 때 연령대나 성별은 유사했지만 7년 이상 장시간 메티마졸을 큰 문제 없이 복용하던 환자에서 일과성 백혈구 감소증이

발생하였고 이후 메티마졸을 감량 투여하며 경과 관찰하던 중 무과립구증이 발생되었던 경우였다. 2012년 Mutharasan 등[7]이 본 증례와 유사하게 11년간 항갑상선제 치료를 받던 중 뒤늦게 발생한 무과립구증을 보인 53세 여자 환자의 증례를 처음으로 보고한 바 있는데, 진단 시부터 5년 정도 프로필티오우라실을 복용하였고 이어서 6년간 5 mg에서 30 mg 정도의 메티마졸을 투여하다가 무과립구증이 발생하였던 사례였다. 특히 1년 전부터 메티마졸을 하루 15 mg로 이전보다 감량 복용하던 중 무과립구증이 발생하였던 점도 본 증례와 유사한 점이라고 하겠다. 그러나 장기간의 메티마졸 복용 중 뒤늦게 발생하는 무과립구증에 대해서는 충분한 정보가 없는 실정이다.

특히 본 증례의 경우 입원 당시부터 화농성 인두 편도염으로 인한 경부 종대 소견이 관찰되었는데 일반적으로 심부 감염을 동반한 무과립구증의 빈도는 매우 드문 것으로 알려져 있다. 기존 국내 보고에서 메티마졸로 인한 무과립구증과 경부농양이 합병되어 발생한 증례가 있었고[15] 10년 동안 항갑상선제를 복용하던 48세 여성에서 갑상선기능항진증이 악화되어 메티마졸을 증량하고 나서 2개월 뒤 무과립구증과 연조직 농양이 발생한 증례도 있었지만[16], 그 상관관계는 여전히 명확하지 않다. 따라서 항갑상선제로 치료하던 환자가 갑작스럽게 발생하는 고열과 오한 증상을 보일 경우 심부 감염으로 인한 심한 패혈증 가능성도 염두에 두고 광범위 항생제 치료를 적극적으로 시행할 필요가 있다.

약제에 의한 무과립구증은 항갑상선제 외에도 진통제나 항생제, 항경련제, 항우울제, 비스테로이드성 소염제 등에 의해서도 야기될 수 있으나 아직도 그 발생기전은 명확하지 않다[11]. 현재 추정되는 기전으로는 약제 노출 후 골수 저형성에 의해 과립구 생성이 감소되어 발생하는 면역 매개성 기전과, 골수 미세환경 혹은 골수성 전구물질에 대한 직접적인 독성에 의한 기전이 있다[6,17]. 일반적으로 면역 매개성 과정에 의해 순환하는 과립구가 파괴되는 과정은 빠르게 진행되는 것과 달리, 직접적 혹은 간접적으로 약제 독성에 의한 과립구 손상은 몇 주에 걸쳐 진행한다고 알려져 있다[6]. 본 증례의 경우

메티마졸을 장기간 복용했음에도 불구하고 골수검사에서 저형성 골수 등의 골수 억제 소견이 관찰되지 않았으므로 아마도 약제의 직접적인 독성으로 인한 기전보다는 면역 매개성 기전이 주로 관여했을 것으로 추정된다.

무과립구증의 발생을 미리 예측할 수 있는 특이적인 단독 검사는 아직 없다. 일본에서는 그레이브스병 환자에 대해 약물 치료시 첫 2달동안 2주 간격으로 백혈구 수에 대해 모니터링 할 것을 권고하고 있는데[6] Tajiri 등은 정기적인 혈액검사를 통해 78% 가량의 과립구감소증을 성공적으로 발견했다고 보고한 반면[18], Nakamura 등[6]은 754명의 환자 데이터를 근거로 분석한 결과 반 수 이상의 환자에서 발병 2주 전에 정상적인 과립구 수를 보였다는 점을 들어 2주마다의 검사결과에 지나치게 의존하지 말 것을 주장하였다. 더욱이 무과립구증 환자에서 발열이나 인후통 등의 징후가 없는 무증상 환자가 상당수 있었다는 보고[18]가 있어 약물 시작 3개월 이내에는 환자 모니터링에 더욱 주의를 요한다고 하겠다. 약제 유발 무과립구증 치료에 있어 G-CSF의 투여 효과에 대해서도 연구마다 차이를 보이는데 Fukata 등[19]은 항갑상선제에 의한 호중구감소증 환자를 대상으로 한 연구에서 G-CSF를 투여 받은 군과 투여 받지 않은 군간에 호중구 회복시간에는 차이가 없었다고 보고하였으나 한 전향적 연구에 따르면 G-CSF가 무과립구증 환자의 회복기간을 단축하였다[20]. 본 증례에서는 6일간의 G-CSF 투여에도 불구하고 백혈구 수치에 호전이 없었고 경부 종대에 대한 정확한 조직검사를 시행하고자 G-CSF를 중단하였는데 한달 가까이 지나서야 과립구수가 천천히 회복되는 양상을 보였다. 향후 장기간 메티마졸로 치료받은 그레이브스병 환자에서 메티마졸의 누적 투여용량 및 기간이 백혈구수의 회복 기간에 어떠한 영향을 주는지에 대해서도 추가적인 연구가 필요하다고 하겠다.

본 증례를 볼 때 이미 장기간 메티마졸을 큰 문제 없이 복용해오던 환자라고 하더라도 치료 후기에 심부 감염을 동반한 무과립구증이 발생할 수 있고 특히 메티마졸의 용량을 감량한 이후에도 발병 가능하므로, 항갑상선제를 처음 시작하는 그레이브스병 환자 뿐만

아니라 전 치료기간 동안 항상 무과립구증 발생에 대해 주의를 기울여야 한다. 특히 40세 이상의 여성에서 평균 25 mg 이상의 메티마졸을 복용하는 경우에는 과거 백혈구 수치가 정상이었다 하더라도 고열 및 인후통과 같은 증상이 발생할 경우 즉시 메티마졸을 중단하고 내원하여 혈액검사를 받도록 평소 교육하는 것이 중요하다.

저자들은 그레이브스병으로 메티마졸을 7년 이상 장기간 복용해온 환자에서 메티마졸을 감량 투여하던 중 갑작스럽게 화농성 인두편도염을 동반하며 발생한 무과립구증 환자를 성공적으로 치료하여 이를 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참고 문헌

1. Huang CH, Li KL, Wu JH, Wang PN, Juang JH. Antithyroid drug-induced agranulocytosis: report of 13 cases. *Chang Gung Med J* 2007;**30**:242-8.
2. Cooper DS. Antithyroid drugs. *N Engl J Med* 2005;**352**:905-17.
3. Franklyn JA, Boelaert K. Thyrotoxicosis. *Lancet* 2012;**379**:1155-66.
4. 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**:26-9.
5. Watanabe N, Narimatsu H, Noh JY, Yamaguchi T, Kobayashi K, Kami M, et al. Antithyroid drug-induced hematopoietic damage: a retrospective cohort study of agranulocytosis and pancytopenia involving 50,385 patients with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;**97**:E49-53.
6. Nakamura H, Miyauchi A, Miyawaki N, Imagawa J. Analysis of 754 cases of antithyroid drug-induced agranulocytosis over 30 years in Japan. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;**98**:4776-83.
7. Mutharasan P, Oatis W, Kwaan H, Molitch M. Delayed antithyroid drug-induced agranulocytosis. *Endocr Pract* 2012;**18**:e69-72.

8. Yi KH, Moon JH, Kim IJ, Bom HS, Lee J, Chung WY, *et al.* The diagnosis and management of hyperthyroidism consensus - report of the Korean Thyroid Association. *J Korean Thyroid Assoc* 2013;**6**:1-11.
9. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, *et al.* Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocr Pract* 2011;**17**:456-520.
10. Konishi T, Okamoto Y, Ueda M, Fukuda Y, Harusato I, Tsukamoto Y, *et al.* Drug discontinuation after treatment with minimum maintenance dose of an antithyroid drug in Graves' disease: a retrospective study on effects of treatment duration with minimum maintenance dose on lasting remission. *Endocr J* 2011;**58**:95-100.
11. Andres E, Zimmer J, Mecili M, Weitten T, Alt M, Maloisel F. Clinical presentation and management of drug-induced agranulocytosis. *Expert Rev Hematol* 2011;**4**:143-51.
12. 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**:398-403.
13. Meyer-Gessner M, Benker G, Lederbogen S, Olbricht T, Reinwein D. Antithyroid drug-induced agranulocytosis: clinical experience with ten patients treated at one institution and review of the literature. *J Endocrinol Invest* 1994;**17**:29-36.
14. 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**:525-30.
15. 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**:617-21.
16. Park SY, Chun SW, Kim YJ, Kim SJ. A case of agranulocytosis and soft tissue abscess after increasing methimazole dose in a patient with Graves' disease under long-term maintenance therapy. *J Korean Thyroid Assoc* 2011;**4**:54-7.
17. Andres E, Dali-Youcef N, Serraj K, Zimmer J. Recognition and management of drug-induced cytopenias: the example of idiosyncratic drug-induced thrombocytopenia. *Expert Opin Drug Saf* 2009;**8**:183-90.
18. 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**:621-4.
19. 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**:29-31.
20. Ibanez L, Sabate M, Ballarin E, Puig R, Vidal X, Laporte JR. Use of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) and outcome in patients with non-chemotherapy agranulocytosis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008;**17**:224-8.