

Sunitinib 치료 이후 발생한 갑상선중독증 1예

계명대학교 의과대학 내과학교실

이호영 · 김미경 · 김남경 · 김혜순 · 류성열 · 권기영 · 박근규

A case of thyrotoxicosis after sunitinib treatment

Ho Young Lee, M.D., Mi Kyung Kim, M.D., Nam Keong Kim, M.D., Hye Soon Kim, M.D.,
Seong-Yeol Ryu, M.D., Ki Young Kwon, M.D., and Keun Gyu Park, M.D.

Department of Internal Medicine, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

Sunitinib is a tyrosine-kinase inhibitor used to treat metastatic renal cell carcinoma and imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors. Hypothyroidism is a common side effect of sunitinib therapy. Nevertheless, overt thyrotoxicosis induced by destructive thyroiditis after sunitinib treatment is very rare. Here, we report a patient with overt thyrotoxicosis related to sunitinib therapy. (Korean J Med 78:503-506, 2010)

Key Words: Sunitinib; Thyrotoxicosis

서 론

Sunitinib (sunitinib malate; SU11248; SUTENT; Pfizer Inc., New York, NY, USA)은 티로신키나제 억제제(tyrosine-kinase inhibitor)로 진행성 콩팥세포암종과 위장관 기질성 종양의 치료에 사용되고 있다^{2,3)}. Sunitinib 사용 후 가장 흔하게 보고되는 부작용은 피로증상이며³⁾ 최근에는 이러한 피로감이 갑상선기능저하증과 관련되어 있다고 보고되고 있다⁴⁾. Sunitinib에 의한 갑상선기능저하증은 파괴성 갑상선염과 관련되는 것으로 알려져 있다⁵⁾. 그러나 sunitinib에 의한 갑상선염이 갑상선중독증으로 발현되는 경우는 매우 드물다. 따라서 본 저자는 sunitinib 치료 이후 발생한 갑상선염에 의한 중증의 갑상선중독증을 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

증 례

환 자: 윤○○, 남자, 51세

주 소: 심계항진

현병력: 내원 11년 전 소장천공으로 내원하여 위장관 기질성 종양을 진단받고 소장 절제 수술을 하였고, 내원 7년 전 위장관 기질성 종양의 재발로 종양제거 수술을 한 후 imatinib을 복용하였다. 내원 2주 전 추적관찰에서 종양이 진행하는 소견이 있어 매일 sunitinib 50 mg씩 복용한 후 심계항진, 피로, 열불내성, 약 2 kg의 체중감소 등 갑상선중독증 증상이 있어 내원하였다.

과거력: 특이사항 없음.

가족력: 특이사항 없음.

신체 검사 소견: 혈압은 109/63 mmHg, 맥박 110회/분, 호

• Received: 2009. 7. 22

• Accepted: 2009. 9. 4

• Correspondence to Keun Gyu Park, M.D., Ph.D., Department of Internal Medicine, Keimyung University School of Medicine, 194 Dongsan-dong, Jung-gu, Daegu 700-712, Korea E-mail: kgpark@dsmc.or.kr

흡수 22회/분, 체온 37.3°C였고, 의식은 명료하였으나 급성 병색이었다. 갑상선은 만져지지 않았고, 안구돌출 소견은 보이지 않았으며 말초 부종 소견은 없었다.

검사실 소견: 말초혈액 검사에서 백혈구 5,120/mm³, 혈색소 8.2 g/dL, 혈소판 184,000/mm³였고, 혈청 생화학적 검사에서는 공복혈당 156 mg/dL, 총 단백 5.8 g/dL, 알부민 3.5 g/dL, ALP 112 IU/L, AST 27 IU/L, ALT 61 IU/L, 총 빌리루빈 0.4 mg/dL, BUN 20 mg/dL, Cr 0.9 mg/dL였다. 혈청 전해질 검사에서는 Na 144 mEq/L, K 4.4 mEq/L, Cl 111 mEq/L였다.

내분비학적 검사 소견: 갑상선 호르몬 검사상 T3 522.73 ng/dL (정상범위: 80~200 ng/dL), 유리 갑상선 호르몬 5.19

ng/dL (정상범위: 0.89~1.78 ng/dL), 갑상선자극호르몬 0.001 mIU/L (정상범위: <5 mIU/L)였다. 갑상선글로불린 314.88 ng/mL (정상범위: <40.0 ng/mL)였고, 항갑상선항체 검사상 항갑상선자극호르몬수용체 항체 1.13 IU/L (정상범위: <1.5 IU/L), 항갑상선글로불린 항체 14.91 IU/mL (정상범위: <70 IU/mL), 항미크로솜 항체 5.49 IU/mL (<20 IU/mL)로 음성 소견이었다.

방사선 소견: 갑상선 초음파상 갑상선이 다소 커져 있었으나 혈류는 증가되어 있지 않았으며(그림 1), ^{99m}technetium (Tc) 갑상선 스캔상 방사능 섭취율은 감소되어 있었다(그림 2).

임상경과 및 치료: Sunitinib 복용에 의한 갑상선염과 이에 따른 일시적 갑상선중독증으로 진단하고 sunitinib 복용을 중지하였다. 환자는 심계항진, 전신쇠약, 피로, 열불내성 증세가 심하여 글루코코르티코이드(40 mg/일)와 베타차단제를 2주간 사용한 후 증상이 호전되어 베타차단제를 중단하고 글루코코르티코이드는 1주 간격으로 20 mg/일, 10 mg/일씩 줄여 나갔다. 1개월 후 추적관찰 시 갑상선호르몬 수치는 정상범위로 회복한 상태로 외래에서 경과관찰 중이다(표 1).

고 찰

갑상선중독증은 혈중에 갑상선호르몬의 과다노출로 발생하는 모든 증상을 총칭하는 임상적 용어로 그레이브스병, 갑상선염, 인위갑상선중독증 등이 포함된다⁶⁾. 파괴성 갑상선

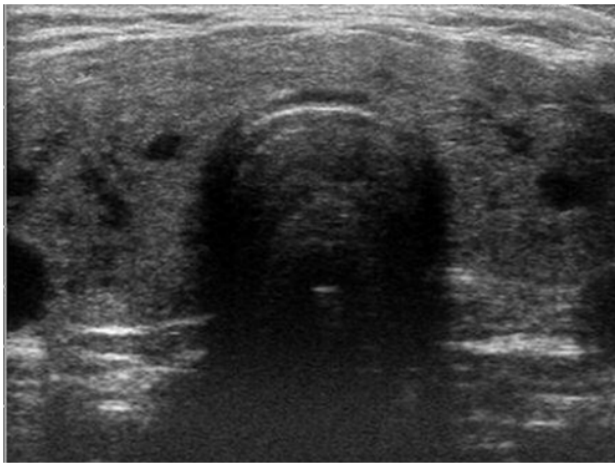


Figure 1. The thyroid ultrasonogram shows a slightly enlarged thyroid gland, without increased intrathyroidal vascularity.

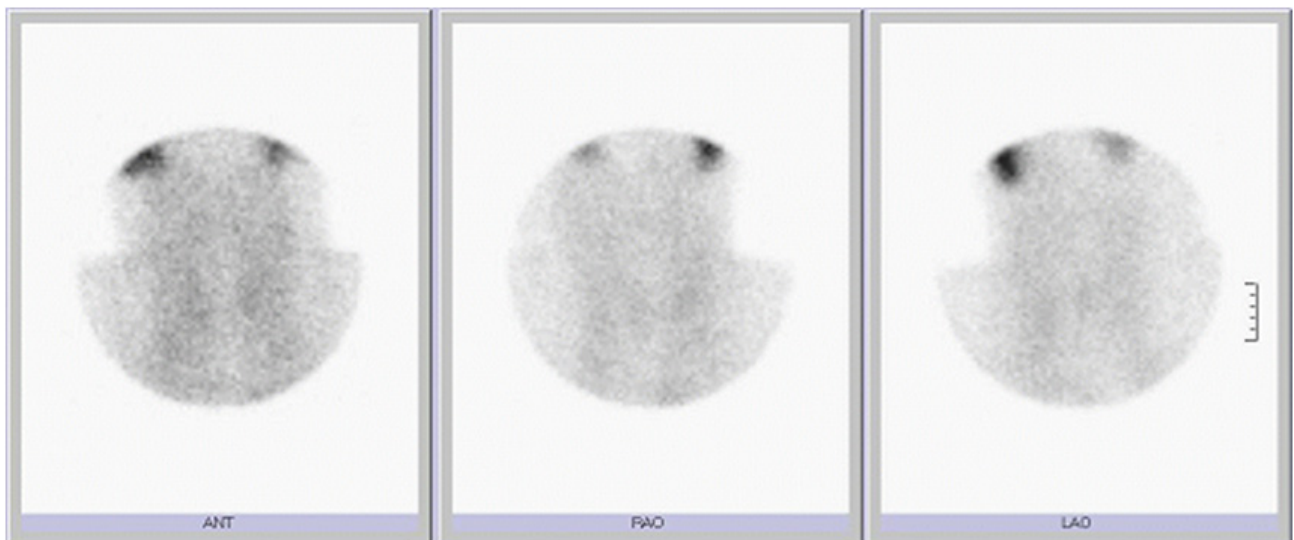


Figure 2. A radionuclide thyroid scan with ^{99m}TcO₄⁻ reveals no definite radioactivity accumulation in the anterior neck.

Table 1. Thyroid function tests

	T3 (ng/dL)	T4 (ng/dL)	Free T4 (ng/dL)	TSH (mIU/mL)
After 2 weeks of sunitinib treatment	522.73	31.06	5.19	0.001
Two weeks after ceasing sunitinib treatment	173.17		4.47	0.03
One month after ceasing sunitinib treatment	132.04		1.51	0.01

Normal values: T3 80~200 ng/dL, T4 5~12 ng/dL, fT4 0.89~1.78 ng/dL, TSH <5.0 mIU/mL.

염은 염증 등으로 인한 갑상선기능이상을 일컫는 용어로⁷⁾ 일시적인 갑상선중독증과 갑상선기능저하증을 동반하며 자가면역⁸⁾, 감염⁹⁾, 리튬¹⁰⁾, 인터루킨-2¹¹⁾, 인터페론 알파¹²⁾, 아미오다론¹³⁾과 같은 약제 등이 원인이 될 수 있고, 염증반응이 완화되면 갑상선기능저하증을 거쳐 정상기능을 회복한다. 파괴성 갑상선염에 의한 갑상선중독증은 일과성 갑상선기능항진 검사실 소견 이외에도 혈청 갑상선글로불린이 증가되어 있으며 갑상선 스캔상 방사성요오드섭취율이 감소되어 있는 것이 특징이다⁶⁾. 본 증례의 경우, 갑상선 항체는 모두 음성이었고, 갑상선글로불린은 증가되어 있었으며 갑상선 스캔상 방사성요오드섭취율이 감소되어 있어 파괴성 갑상선염으로 인한 갑상선중독증으로 진단할 수 있었다.

Sunitinib은 혈관내피세포성장인자(vascular endothelial growth factor, VEGF), 혈소판유래성장인자(platelet-derived growth factor, PDGF) 등 암 성장과 관련된 여러 종류의 티로신키나제 수용체의 억제제¹⁴⁾로 imatinib에 반응하지 않는 전이성 콩팥세포암종과 위장관 기질성 종양의 치료에 사용되고 있다^{3,15)}. Sunitinib 치료 이후에 자주 나타나는 부작용으로 피곤함이 있으며 이는 갑상선기능저하증과 관련있다고 보고되고 있어 sunitinib 치료 후 갑상선 자극호르몬의 측정이 권유되고 있다⁵⁾. Desai 등⁵⁾은 sunitinib 치료 이후 36%에서 갑상선기능저하증이 동반되었으며 이들 중 40%에서 갑상선자극호르몬이 0.5 mU/L 이하로 억제되어 있어 갑상선염으로 인한 갑상선기능중독증이 선행되었을 가능성을 제시하였으나 갑상선기능중독증 증상은 동반하지 않았다. 안 등¹⁾은 한국인에서 sunitinib 사용 이후 25명의 환자 중 19명에서 갑상선기능저하증 소견을 보였고, 2명에서는 갑상선기능중독증 소견을 보였으나 증상은 동반하지 않았다고 보고하였다. 그러나 Faris 등¹⁶⁾은 sunitinib 치료(1주기: 4주간 매일 50 mg 복용 후 2주간 휴식) 5주기 이후 발생한 현성 갑상선기능중독증 환자를 보고하였고, Grossmann 등¹⁷⁾은 콩팥세포암종으로 sunitinib 치료 이후 발생한 6명의 갑상선중독증 환자를 보고하였는데 이 중 2명은 중증, 1명은 경증의 증상이 동반되었고,

3명의 환자에서는 갑상선중독증 증상이 동반되지 않았다. 이들은 갑상선기능저하증으로 빠르게 전환되고, 갑상선글로불린의 증가, 유리 T4:유리 T3의 비율증가, 방사성요오드섭취율의 감소 등의 소견을 보여 sunitinib으로 인한 일시적 갑상선중독증의 가능성을 제시하였다.

Sunitinib에 의한 갑상선염의 기전은 아직까지 확실하지 않은 상태이지만, 본 증례를 포함하여 이전에 보고된^{5,16,17)} 환자들에게서 자가면역항체의 발현이 관찰되지 않아 면역매개에 의한 갑상선염의 가능성이 적은 것으로 생각되고 있다. 현재까지 제시되고 있는 기전은 sunitinib이 VEGF, PDGF, 줄기세포 인자(stem cell factor receptor, KIT)와 같은 다양한 티로신키나제 수용체를 억제하는 작용과 관련이 있을 것으로 생각되고 있다. 갑상선에서의 혈관형성은 갑상선종, 갑상선염, 그레이브스병, 갑상선암과 같은 다양한 갑상선질환의 발생과 관련이 있다¹⁸⁾. 혈관형성과 관련되어 있는 VEGF, 줄기세포 인자의 수용체가 정상 갑상선 여포세포에 발현되고 있으며¹⁸⁾ 정상 쥐에 VEGF 억제제로 3주간 치료 후 모세혈관의 퇴행정도를 살펴본 실험에서, 갑상선에서 68%, 췌장세포에서 60%의 모세혈관 감소소견이 관찰되어 갑상선이 다른 장기에 비해 VEGF에 대한 감수성이 높은 것으로 보고되고 있어¹⁹⁾ sunitinib으로 인한 혈관형성억제가 갑상선염의 발생에 영향을 미쳤을 것으로 생각되고 있다.

Sunitinib 치료 이후 갑상선기능이상이가 나타나는 시기는 매우 다양하게 보고가 되고 있다^{1,5,17)}. 안 등¹⁾은 sunitinib 치료 이후 현성갑상선기능저하증이 발생하기까지 평균 44.5주가 걸렸고, 무증상갑상선기능저하증은 sunitinib 치료 후 평균 14.8주가 걸렸다고 보고하였으며, Desai 등⁵⁾은 갑상선기능저하증이 발생하기까지 평균 50주가 걸렸다고 보고하였다. 갑상선중독증 또한 sunitinib 치료 이후 4주에서 30주까지 다양하게 보고되고 있다^{1,17)}. 본 증례의 경우 sunitinib 사용 2주 후에 현성 갑상선기능항진이 발생하였다. 그러므로, sunitinib 치료 이전에 갑상선기능의 이상여부에 대한 평가가 필요하고, sunitinib 치료 도중에도 정기적인 갑상선 기능평가를

통하여 갑상선기능 이상유무를 확인해야 할 것이다. Sunitinib으로 인한 갑상선기능저하증의 치료는 증상의 정도에 따라 달라지며, 경증의 경우에는 갑상선기능저하증으로 진행을 추적하면서 경과관찰하고, 중증의 경우에는 코르티코스테로이드 치료와 베타차단제의 치료가 고려된다¹⁷⁾. 본 증례의 경우 증상을 동반한 중증의 갑상선기능저하증으로 코르티코스테로이드의 치료와 베타차단제로 치료한 후 증상 호전되어 추적관찰 중이다.

요 약

Sunitinib은 콩팥세포암종이나 위장관 기질성 종양 치료에 사용되는 약제로 갑상선기능저하증이 흔한 부작용 중의 하나이다. 본 증례는 sunitinib 사용 1주 후 발생한 갑상선염에 의한 중증의 갑상선중독증 환자를 경험하였기에 보고하고자 한다.

중심 단어: Sunitinib, 갑상선중독증

REFERENCES

- 1) 안화영, 이은경, 최훈성, 이은정, 이유진, 김경원, 이세훈, 임석아, 박영주, 박도준, 조보연. 한국인에서 sunitinib 치료 후 발생한 갑상선기능저하의 특성. *대한내과학회지* 76:37-43, 2009
- 2) Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, Hudes GR, Wilding G, Figlin RA, Ginsberg MS, Kim ST, Baum CM, DePrimo SE, Li JZ, Bello CL, Theuer CP, George DJ, Rini BI. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 24:16-24, 2006
- 3) Faivre S, Delbaldo C, Vera K, Robert C, Lozahic S, Lassau N, Bello C, Deprimo S, Brega N, Massimini G, Armand JP, Scigalla P, Raymond E. Safety, pharmacokinetic, and antitumor activity of SU11248, a novel oral multitarget tyrosine kinase inhibitor, in patients with cancer. *J Clin Oncol* 24:25-35, 2006
- 4) Mannavola D, Coco P, Vannucchi G, Bertuelli R, Carletto M, Casali PG, Beck-Peccoz P, Fugazzola L. A novel tyrosine-kinase selective inhibitor, sunitinib, induces transient hypothyroidism by blocking iodine uptake. *J Clin Endocrinol Metab* 92:3531-3534, 2007
- 5) Desai J, Yassa L, Marqusee E, George S, Frates MC, Chen MH, Morgan JA, Dychter SS, Larsen PR, Demetri GD, Alexander EK. Hypothyroidism after sunitinib treatment for patients with gastro-

- intestinal stromal tumors. *Ann Intern Med* 145:660-664, 2006
- 6) Cooper DS. *Hyperthyroidism*. *Lancet* 362:459-468, 2003
- 7) Braverman LE, Utiger RD. *Werner & Ingbar's the thyroid a fundamental and clinical text*. 9th ed. p. 524, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2005
- 8) Mitsiades N, Poulaki V, Mitsiades CS, Koutras DA, Chrousos GP. Apoptosis induced by FasL and TRAIL/Apo2L in the pathogenesis of thyroid diseases. *Trends Endocrinol Metab* 12:384-390, 2001
- 9) Koga M, Hiromatsu Y, Jimi A, Toda S, Koike N, Nonaka K. Immunohistochemical analysis of Bcl-2, Bax, and Bak expression in thyroid glands from patients with subacute thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 84:2221-2225, 1999
- 10) Lazarus JH. The effects of lithium therapy on thyroid and thyrotropin-releasing hormone. *Thyroid* 8:909-913, 1998
- 11) Vialettes B, Guillerand MA, Viens P, Stoppa AM, Baume D, Sauvan R, Pasquier J, San Marco M, Olive D, Maraninchi D. Incidence rate and risk factors for thyroid dysfunction during recombinant interleukin-2 therapy in advanced malignancies. *Acta Endocrinol* 129:31-38, 1993
- 12) Koh LK, Greenspan FS, Yeo PP. Interferon-alpha induced thyroid dysfunction: three clinical presentations and a review of the literature. *Thyroid* 7:891-896, 1997
- 13) Bogazzi F, Bartalena L, Tomisti L, Rossi G, Tanda ML, Dell'Unto E, Aghini-Lombardi F, Martino E. Glucocorticoid response in amiodarone-induced thyrotoxicosis resulting from destructive thyroiditis is predicted by thyroid volume and serum free thyroid hormone concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 92:556-562, 2007
- 14) Atkins M, Jones CA, Kirkpatrick P. Sunitinib maleate. *Nat Rev Drug Discov* 5:279-280, 2006
- 15) Adams VR, Leggas M. Sunitinib maleate for the treatment of metastatic renal cell carcinoma and gastrointestinal stromal tumors. *Clin Ther* 29:1338-1353, 2007
- 16) Faris JE, Moore AF, Daniels GH. Sunitinib (sutent)-induced thyrotoxicosis due to destructive thyroiditis: a case report. *Thyroid* 17:1147-1149, 2007
- 17) Grossmann M, Premaratne E, Desai J, Davis ID. Thyrotoxicosis during sunitinib treatment for renal cell carcinoma. *Clin Endocrinol* 69:669-672, 2008
- 18) Ramsden JD. Angiogenesis in the thyroid gland. *J Endocrinol* 166:475-480, 2000
- 19) Kamba T, Tam BY, Hashizume H, Haskell A, Sennino B, Mancuso MR, Norberg SM, O'Brien SM, Davis RB, Gowen LC, Anderson KD, Thurston G, Joho S, Springer ML, Kuo CJ, McDonald DM. VEGF-dependent plasticity of fenestrated capillaries in the normal adult microvasculature. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 290:H560-H576, 2006