

갑상선기능항진증 환자에서 propylthiouracil 복용 후 발생한 typhlitis 1예

계명대학교 의과대학 내과학교실

류성열 · 장영윤 · 김상윤 · 박근규 · 김혜순

=Abstract=

Typhlitis due to propylthiouracil in a patient with hyperthyroidism

Seong-Yeol Ryu, M.D., Young-Yun Jang, M.D., Sang Yoon Kim, M.D.,
Keun-Gyu Park, M.D. and Hye-Soon Kim, M.D.

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

Typhlitis is one of the most ominous complications in immunocompromised patients. Neutropenic enterocolitis or typhlitis is a clinical syndrome characterized by fever, diarrhea and abdominal pain that occurs in neutropenic patients. It has been reported as a complication of childhood leukemia, but is now known to occur in adults with solid malignancies, acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) or bone marrow transplantation (BMT). The association of typhlitis and propylthiouracil has not been previously reported. We report a case of a 42-year-old female patient with typhlitis due to propylthiouracil patient with hyperthyroidism. (Korean J Med 73:666-669, 2007)

Key Words : Typhlitis, Propylthiouracil, Hyperthyroidism

서 론

막창자염(Typhlitis)은 혈중 호중구가 감소되어 있는 면역저하 환자에서 흔히 발생하는 장점막의 염증^{1,2)}으로 초기에 진단과 치료가 이루어지지 않으면 사망까지 이를 수 있는 심각한 질환이다.

Typhlitis은 주로 혈액 종양 환자들에서 화학요법 후 맹장부위를 포함하거나 맹장에 국한되어 발생하는 장점막의 염증성 질환이므로, 그리스어로 맹장의 뜻인 Typhlon에서 유래하였다.

Typhlitis은 대부분 백혈병 환자³⁾에서 발생하지만 이식 후 면역억제제의 사용⁴⁾, AIDS^{5,6)}, 고형암 화학요법 후⁷⁾에도 발생한다는 보고가 있다. 약물에 의한 Typhlitis은

1983년 Ryan 등⁸⁾이 처음으로 보고하였으며, 국내에는 sulpyrine, sodium salicylate 복합체와 kanamycin 복용 후 발생한 typhlitis의 보고²⁾가 있다.

국내에 항암요법을 받은 성인 백혈병 환자에서 발생한 Typhlitis의 보고는 있으나, 프로필티오유라실(propylthiouracil) 복용 후 Typhlitis이 발생한 예는 보고된 바 없다. 이에 저자들은 갑상선기능항진증 환자에서 프 propylthiouracil 복용 후 Typhlitis이 발생한 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 김○○, 여자, 42세

주 소 : 발열, 복통, 수양성 설사

• Received : 2007. 3. 30

• Accepted : 2007. 6. 1

• Correspondence to : Hye-Soon Kim, M.D., Department of Internal Medicine, Keimyung University School of Medicine, 194 Dongsan-dong, Jung-gu, Daegu 700-712, Korea E-mail : hsk12@dsmc.or.kr

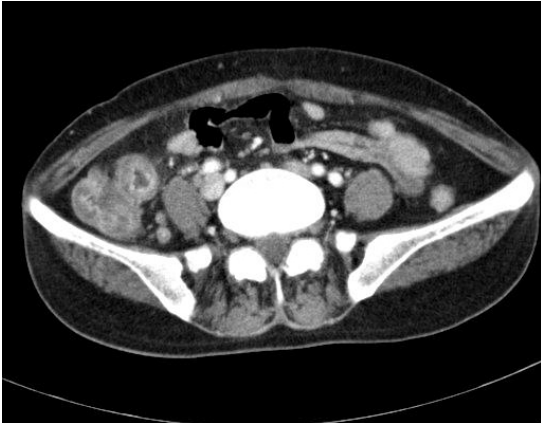


Figure 1. An abdominal CT shows pericolic fluid collection and irregular mural thickening of the cecum and terminal ileum.

현병력 : 환자는 내원 1개월 전에 피로감, 체중감소, 빈맥으로 본원에서 갑상선기능항진증을 진단받고 propylthiouracil을 투여 받았으며, 프로필티오유라실 투여 28일 후부터 발열과 우하복부 통증 및 수양성 설사 증세가 있어 내원함.

과거력 및 가족력 : 특이사항 없음.

이학적 소견 : 내원 당시 활력징후는 혈압은 120/70 mmHg, 맥박은 분당 100회, 호흡수는 분당 23회, 체온은 39℃이었고, 의식상태는 명료하였으며 급성 병색이었다. 두경부 진찰과 흉부 청진에서 특이소견 없었으며, 심음은 규칙적이나 다소 빨랐다. 복부 촉진 소견에서 우하복부에 국한된 압통이 뚜렷하였고, 청진 소견에서 장 운동이 다소 감소되어 있었다.

검사실 소견 : 내원 당시 시행한 말초 혈액 검사에서 백혈구는 $540/\text{mm}^3$ (호중구 79.9%), 혈색소 13.2 g/dL, 혈소판 $300,000/\text{mm}^3$ 이었고, PT는 15초, aPTT는 48.7초이었다. 혈청 전해질과 간기능 검사는 정상 소견을 나타내었으며, ESR 34 mm/hr, CRP 10.72 mg/dL이었다.

단순 흉부 및 복부 사진에서는 특이소견이 없었으나 복부 컴퓨터 단층 촬영에서는 장점막의 부종과 비후, 장주위에 삼출액 소견, 우하복부와 대동맥 주위에 다발성 소 림프절 종대가 관찰(그림 1)되었다.

치료 및 임상경과 : 환자는 호중구 감소증에 대장염이 동반된 typhlitis 의심하여 기본적인 배양검사 후 광범위 항생제 cefepime, metronidazole 병합 요법과 장의 갑압 요법, 수액 보충을 시작하였으며, 갑상선기능항진



Figure 2. A follow-up abdominal CT after recovery shows complete resolution of the previous ileocecal lesion.

증 치료는 프로필티오유라실 대신 요오드를 사용하였다. 내원 3일째부터 발열, 우하복부 통증과 설사는 점차 호전 보이면서 말초 혈액 검사에서도 백혈구 수의 상승을 보였고, 내원 9일째 전신 상태는 회복되었다. 발열 시 시행했던 혈액 및 대변 배양검사는 음성하였고, 내원 9일째 시행한 복부 컴퓨터 단층촬영 추적검사서 처음에 보였던 소견이 호전된 소견(그림 2)을 보여, 내원 14일째 건강한 상태로 퇴원하였다. 정주용 항생제 7일 사용 후 경구용 항생제(amoxicillin 및 sulbactam)로 대체되었으며, 요오드 치료는 10일간 시행하였고, 이후 갑상선기능항진증에 대한 치료는 외래에서 방사성요오드요법(I-131)으로 치료하였다. 방사성요오드요법 후 외래를 방문하였는데 환자는 발열이나 복통, 설사 없이 잘 지내고 있었다.

고 찰

Typhlitis은 면역이 저하된 환자에서 맹장과 회장을 주로 침범하는 염증성 질환으로 조기에 치료가 이루어지지 않으면 사망에 이를 수 있는 치명적인 위장관계 합병증이다. Cooke 등⁹⁾이 1933년 백혈병 어린이에서 발생한 충수돌기 천공과 대장 점막하 출혈을 호중구 감소성 소장결장염(Neutropenic enterocolitis)으로 기술하면서 처음으로 보고하였고, 이후 소아 백혈병 환자의 항암요법 후에 자주 발견되었는데, 발생기전으로는 항암제와 암 침윤에 의해 맹장의 점막이 손상 받고, 여기에 호중구 감소에 의해 장내 세균의 증식이 활발해져서 맹장에 부종과 염증이 초래되어 발생하는 것¹⁰⁾으로 알려져 있

다. Typhlitis는 대부분 소아 혈액암 환자에서 발생하지만 성인¹¹⁾에서도 보고되고 있으며, 골수 이식 후 면역 억제제의 사용⁴⁾, 고형암의 화학요법 후⁷⁾, 약물에 의한 무과립구증 환자^{2,8)} 및 후천성 면역결핍증(AIDS)환자^{5,6)}에서도 발생한다는 보고가 있다.

갑상선기능항진증 치료약으로 propylthiouracil이 널리 사용되고 있는데 대개는 경한 부작용을 초래하지만 드물게 심각한 부작용을 일으키기도 한다. 흔한 부작용으로는 발진, 소양감, 발열, 위장장애, 관절통이 있고 드물지만 심각한 부작용으로는 간염, 루프스 증후군 그리고 호중구 감소증 등¹²⁾이 있다. 그 중 호중구 감소증은 propylthiouracil 투여 후 0.5%에서 대개 90일 이내 발생하고, 인후통, 구강 궤양, 발열 같은 증상¹³⁾을 동반하는 것으로 알려져 있다. 호중구 감소증이 발생하는 기전은 명확하지는 않지만 propylthiouracil 자체가 골수에 직접적인 독성 작용을 초래하거나, propylthiouracil에 의해 자가항체가 유도되어 발생¹⁴⁾하는 것으로 알려져 있다.

Propylthiouracil 투여한 후 발생한 호중구 감소증의 경우 대개 인후통과 발열 증상을 호소하는 것으로 알려져 있는데 본 환자에서와 같이 typhlitis이 발생한 경우는 지금까지 보고된 바 없다. 다만 Ryan 등⁸⁾이 갑상선기능항진증 환자에서 항갑상선제로 methimazole을 투여한 후 typhlitis이 발생한 예는 보고한 바 있다. 저자들은 면역 결핍이 동반되지 않은 환자에서 propylthiouracil 투여 후 호중구 감소증에 typhlitis이 동반된 경우를 경험하였다. typhlitis인 경우 주증상은 복통과 복부팽만, 혈변, 설사로 알려져 있는데¹⁵⁾ 호중구 감소증 상태에서 가능성은 적으나 우하복부 복통, 발열, 설사가 동반되어 typhlitis을 의심하여 복부 컴퓨터 단층촬영을 시행하였다. 그 결과 장점막의 부종과 비후, 장 주위에 삼출액 소견이 있었고, 우하복부와 대동맥 주위에 다발성 소 림프절 종대가 관찰되어 typhlitis으로 진단하였다. 치료는 과거에는 수술적 치료를 선호하는 경향^{11, 16)}이었으나 기저 질환으로 인해 예상되는 나쁜 예후, 수술 후 심한 합병증으로 인한 높은 사망률로 인해 최근에는 대부분 장의 감압요법, 비경구적 영양공급과 광범위 항생제 투여 등의 내과적 보존 치료¹⁷⁾를 우선하고 있다. 다만 장의 천공이나 폐색, 장출혈, 항생제 사용에도 불구하고 패혈증이 진행될 때 수술이 권유¹⁸⁾되는데, 상기 환자는 비경구적 영양공급과 광범위 항생제 투여 등 내과적 치료 후 회복되었다. Typhlitis을 일으키는 원인균은 대부분 정상 장

내 세균종이며 녹농균, *Enterobacteriaceae*, *Bacteroides fragilis*, *enterococci*, 칸디다 등이 흔한 것으로 알려져 있는데¹⁹⁾, 본 증례에서는 배양된 균이 없었다. 경험적 항생제로는 녹농균을 포함한 장내 호기성 그람 음성균과 혐기성 균에 효과적인 imipenem, piperacillin/tazobactam, cefepime과 metronidazole 병합요법 등이 사용될 수 있는데 본 증례에서는 cefepime과 metronidazole 병합요법을 사용하였다. 백혈병 환자에서 발생한 typhlitis의 사망률은 Cartoni 등²⁰⁾에 의하면 초음파로 측정된 장 두께에 따라 4.2~60%로 알려져 있으나, 약물에 의한 무과립구증에서 발생한 typhlitis의 경우 사망률에 대한 정확한 보고는 없으며, 예후는 주로 조기 진단, 조기 적절한 치료, 백혈구 수의 조기 회복과 관련이 있는 것으로 알려져 있다.

갑상선기능항진증 환자에서 propylthiouracil을 항갑상선제로 사용할 경우 드물지만 typhlitis이 발생할 수 있으므로 복통, 발열, 설사 등이 동반되는 경우 반드시 typhlitis도 감별질환 중 하나로 고려하여 조기에 초음파 검사나 복부 컴퓨터 단층촬영 같은 영상의학적 진단을 시행하여 치료에 임하여야 하겠다.

요 약

Typhlitis은 주로 급성 백혈병으로 항암 치료 후 호중구 감소증 상태에서 발생하는 대장염을 말하는데, 간혹 골수 이식 후 면역억제제 치료 또는 약물에 의한 무과립구증, AIDS, 고형암의 화학요법 후에도 발생할 수 있다. 저자들은 갑상선기능항진증 치료에 사용되는 propylthiouracil을 복용한 후 호중구 감소 상태에서 발생한 Typhlitis 1예를 경험하였으므로 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다. 드물지만 갑상선기능항진증 환자에서 propylthiouracil 투여 후 복통, 설사와 발열 등의 증상이 동반되면 typhlitis의 가능성을 고려하여 조기에 적절한 진단과 치료를 하여야 할 것으로 사료된다.

중심 단어 : 호중구 감소성 막창자염, 프로필티오유라실, 갑상선기능항진증

REFERENCES

- 1) 오용석, 유진홍, 김양리, 한치화, 박종원, 신완식, 강문원, 김춘추, 김동집. 백혈병 환자에서 발생한 Typhlitis 4예 보고. 대한내과학회지 49:550-555, 1995

- 2) 정유성, 배현호, 장익득, 이종명, 허동, 윤명준, 이시래, 홍운범, 허길. 약물에 의한 무과립구증에 동반된 급성 맹장염 1예. *대한내과학회지* 52:672-677, 1997
- 3) Sherman MJ, Wooley MM. *The ileocecal syndrome in acute childhood leukemia. Arch Surg* 107:39-42, 1973
- 4) Nagler A, Pavel L, Naparstek E, Muggia-Sullam M, Slavin S. *Typhlitis occurring in autologous bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant* 9:63-64, 1992
- 5) Jumper C, Weems JJ Jr, Lettau LA. *Typhlitis and HIV. Ann Intern Med* 117:698, 1992
- 6) Till M, Lee N, Soper WD, Murphy RL. *Typhlitis in patients with HIV-1 infection. Ann Intern Med* 116:998-1000, 1992
- 7) Pestalozzi BC, Sotos GA, Choyke PL, Fisherman JS, Cowan KH, O'Shaughnessy JA. *Typhlitis resulting from treatment with taxol and doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. Cancer* 71:1797-1800, 1993
- 8) Ryan ME, Morrissey JF. *Typhlitis complicating methimazole-induced agranulocytosis. Gastrointest Endosc* 29:299-302, 1983
- 9) Cooke JV. *Acute leukemia in children. JAMA* 101:432, 1933
- 10) Matolo NM, Garfinkile SE, Wolfman EF Jr. *Intestinal necrosis and perforation in patients receiving immunosuppressive drugs. Am J Surg* 132:753-754, 1976
- 11) Varki AP, Armitage JO, Feagler JR. *Typhlitis in acute leukemia: successful treatment by early surgical intervention. Cancer* 43:695-697, 1979
- 12) Cooper DS. *Antithyroid drugs. N Engl J Med* 352:905-917, 2005
- 13) Weetman AP. *Graves' disease. N Engl J Med* 343:1236-248, 2000
- 14) Toth EL, Mant MJ, Shivji S, Ginsberg J. *Propylthiouracil-induced agranulocytosis: an unusual presentation and a possible mechanism. Am J Med* 85:725-727, 1988
- 15) Davila ML. *Neutropenic enterocolitis. Curr Opin Gastroenterol* 22:44-47, 2006
- 16) Skibber JM, Matter GJ, Pizzo PA, Lotze MT. *Right lower Quadrant pain in young patients with leukemia: a surgical perspective. Ann Surg* 206:711-716, 1987
- 17) Wade DS, Nava HR, Douglass HO Jr. *Neutropenic enterocolitis clinical diagnosis and treatment. Cancer* 69:17-23, 1992
- 18) Shamberger RC, Weinstein HJ, Delorey MJ, Levey RH. *The medical and surgical management of typhlitis in children with acute myelogenous leukemia. Cancer* 57:603-609, 1986
- 19) Katz JA, Wagner ML, Gresik MV, Mahoney DH Jr, Frenbach DJ. *Typhlitis: an 18 year experience and postmortem review. Cancer* 65:1041-1047, 1990
- 20) Cartoni C, Dragoni F, Micozzi A, Pescarmona E, Mecarocci S, Chirletti P, Petti MC, Meloni G, Mandelli F. *Neutropenic enterocolitis in patients with acute leukemia: prognostic significance of bowel wall thickening detected by ultrasonography. J Clin Oncol* 19:756-761, 2001