

프로필타이오우라실(Propylthiouracil)에 의한 간손상 - 1에 보고 -

곽지은 · 김한성 · 장선희 · 주미
지제근 · 문진수¹ · 이종국¹

인제대학교 의과대학 일산백병원 병리과
¹소아과

접 수 : 2006년 3월 29일
게재승인 : 2006년 6월 1일

책임저자 : 김 한 성
우 411-706 경기도 고양시 일산구 대화동
2240
인제대 일산백병원 병리과
전화: 031-910-7142
Fax: 031-910-7139
E-mail: hs-kim@ilsanpaik.ac.kr

Propylthiouracil-induced Hepatic Injury - A Case Report -

Ji Eun Kwak, Han-Seong Kim, Sun Hee Chang, Mee Joo, Je G. Chi, Jin Soo Moon¹
and Jong Guk Lee¹

Departments of Pathology and ¹Pediatrics, College of Medicine, Inje University, Goyang, Korea

Propylthiouracil (PTU) is one of the most widely used drugs for the treatment of the hyperthyroidism. However the liver damage is a rare adverse effect, which can be fatal. We present a case of PTU-induced hepatitis. A 13-year-old girl was diagnosed as having Graves' disease, for which PTU was administered. Three months after commencing PTU, she developed jaundice accompanied with elevated serum transaminases and total bilirubin levels. The viral markers were all negative. The pathologic findings of the liver biopsy included necrosis of hepatocytes predominantly around the central veins (i.e., zone 3 necrosis) and moderate to severe infiltration of lymphocytes in portal areas. After withdrawal of the PTU, clinical symptoms and liver function test results were improved gradually.

Key Words : Propylthiouracil; Hepatotoxicity

프로필타이오우라실(Propylthiouracil, PTU)은 갑상샘항진증의 치료에 널리 쓰이는 갑상샘 억제제이다. PTU의 부작용 중 흔한 것으로 발진, 발열, 관절통, 백혈구감소증 등이 있다. 혈중 transaminase의 상승도 자주 경험하는 부작용이기는 하나 일시적이고 대개 증상이 없다. PTU는 드물지만 간혹 심한 간손상을 일으킬 수 있고, 경우에 따라서는 치명적이다. 저자들은 갑상샘항진증의 치료제로 사용한 PTU에 의해 유발된 간손상을 경험하였기에 자세한 조직학적 소견과 함께 보고하는 바이다.

증 례

13세 여아가 2005년 3월경 목부위의 부종 및 땀남, 다호흡, 가슴 두근거림 때문에 내원하였다. 진찰상 갑상샘은 전반적으로 커져 있었고, 당시 혈압은 143/88 mmHg이었다. 갑상샘 기능검사 결과 T3, T4의 상승과 갑상샘 자극호르몬의 감소를 보였다. 당시 간기능은 정상이었다. 그레이브스병으로 진단받은 후 Antiroid (Propylthiouracil) 100 mg과 Pranol (Propranolol) 20 mg을 하루 3회씩 복용했다. PTU 복용 후 3개월 뒤 환이는 전신의 황

달 및 우상복부 압통 때문에 다시 입원하였다. 입원 당시 실시한 간기능 검사 결과 aspartate aminotransferase (AST)가 610 IU/L, alanine aminotransferase (ALT)가 579 IU/L로 심하게 증가하였고, 총 빌리루빈 및 직접 빌리루빈도 각각 9.8 mg/dL, 5.5 mg/dL로 증가하였다. 음주력은 없었으며, 약물은 PTU외에는 복용하지 않았다. A형 간염의 IgM 항체 및 B형 간염의 표면항원 그리고 C형 간염의 IgM 항체 모두 음성하였고, 배 초음파 검사상 이상소견은 없었다. 항핵항체(antinuclear antibody, ANA)가 약하게 양성(1:40)을 보이는 것 외에 유의할 만한 자가면역 항체는 없었으며, 발열, 발진 등의 소견도 없었다. 입원 2 일째 간 바늘생검을 실시했다.

병리조직학적 소견상 저배율에서는 주로 중심정맥 주변(제3 구역)에 간세포의 부종과 중등도의 초점괴사가 관찰되었다(Fig. 1). 고배율 시야에서 중심정맥 주변으로 간세포들의 소실이 있었고, 남아있는 간세포 일부는 지방세포화를 나타내었다. 또한 다핵의 재생 간세포가 있었고, 침윤하고 있는 염증세포들은 주로 림프구들이었으며, 중성백혈구도 관찰되었다(Fig. 2). 문맥강에도 림프구와 중성백혈구의 중등도 침윤이 있었고, 드물게 호산구도 보였다. 경도의 조각괴사가 동반되어 있었고, 뚜렷한 담관 상피

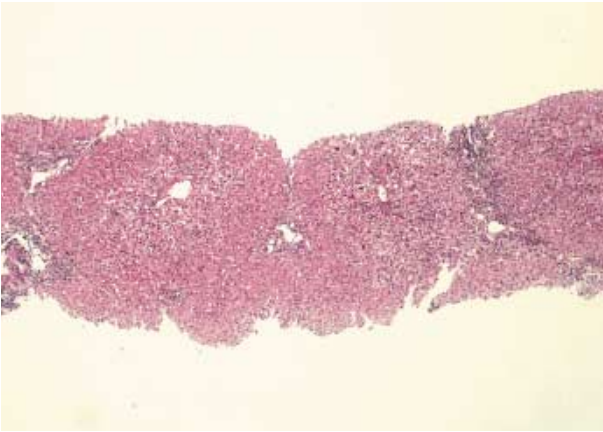


Fig. 1. Low power photomicrograph shows ballooning of hepatocytes and focal necrosis around central veins.

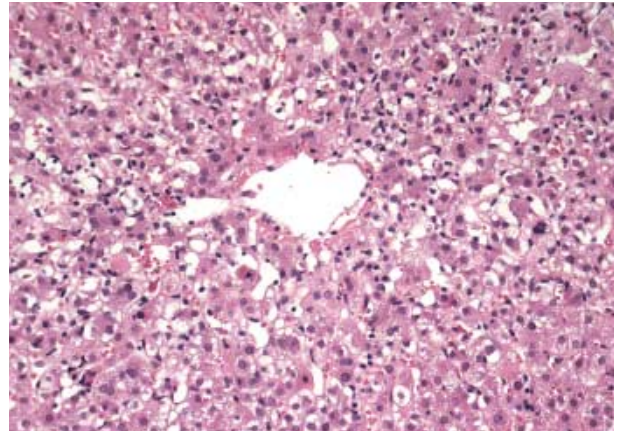


Fig. 2. At the central vein area, focal necrosis of hepatocytes is prominent. Infiltrating inflammatory cells are predominantly lymphocytes with some neutrophils. Regenerated multinucleated hepatocytes are noted.

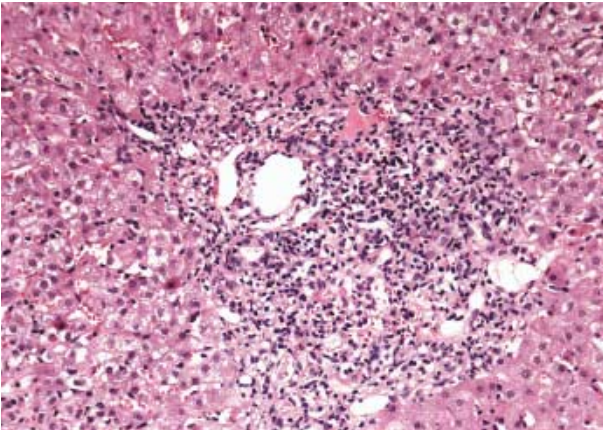


Fig. 3. There are piecemeal necrosis and infiltration of numerous lymphocytes and occasional neutrophils in the portal and periportal areas. Bile ducts are intact.

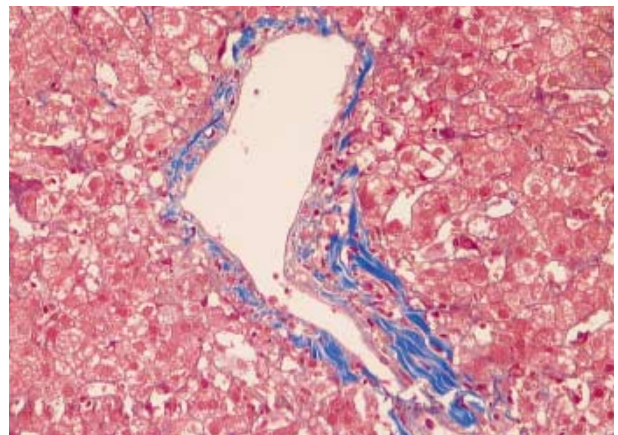


Fig. 4. Collagen lays down in the wall of a central vein (Masson's trichrome stain, $\times 200$).

손상이나 육아종은 보이지 않았다(Fig. 3). 일부 간세포와 미세 쓸개관내에 경미한 담즙정체가 있었으나 미세쓸개관의 구조는 잘 유지되어 있었다. Masson's trichrome 염색을 통해 경미한 중심 정맥의 섬유성 비후를 확인할 수 있었다(Fig. 4).

환자는 PTU에 의한 간손상으로 진단받은 뒤 PTU 복용을 중지하고, Methimazole로 대체하였다. 한달 후 간기능은 정상으로 돌아왔으며, 증상도 호전되었다.

고 찰

PTU는 갑상샘 억제제로서 갑상샘항진증에 널리 쓰이고 있다. 임상적으로 잘 알려진 PTU의 부작용으로는 발진, 발열, 관절통, 백혈구감소증이 있다. PTU로 치료를 시작한 환자의 약 28%에서 aminotransferase의 상승을 유발한다는 보고가 있으나 대부분 증상을 동반하지 않고 경미한 간손상을 일으키는 정도이다.¹

하지만 매우 드물게 PTU는 심각한 간손상을 초래하여, 사망에 이르는 경우도 있다.^{2,3} 약물의 구성성분 중 thiourea가 간손상에 관여하는 것으로 알려져 있고, 발생기전은 명확히 밝혀지지 않았으나 약물에 대한 면역기전으로 여겨지고 있고 간손상과 투여량과는 상관이 없는 것으로 알려져 있다.⁴ 발생을 역시 정확한 조사가 이루어지지 않은 상태이며, 대개 PTU로 갑상샘항진증 치료를 받은 환자 중 1% 정도에서 증상을 동반한 간손상이 발생하는 것으로 추정하고 있다.⁵ 국내에서도 이와 비슷하게 1.2%의 발생률을 보인다.⁶

PTU를 비롯한 항갑상샘 약물에 의한 간손상의 유형은 다른 약물과 마찬가지로 담즙정체형과 간세포형으로 구분할 수 있다. Methimazole, Methylthiouracil, Carbamazole이 담즙정체형 간손상을 일으키며 간세포의 손상은 경미한 데 반해 PTU는 주로 간세포성 손상을 유발하면서 심한 기질의 손상을 동반한다. Ichiki 등⁷이 최근까지 발표된 PTU 유발 간손상 25예를 정리하여

발표한 보고에 의하면 발생연령은 대체로 20-30대의 젊은 층이었고, 이중 20세 미만에서 발생한 경우는 모두 9예였다. 25예 중 단지 2예만이 남자에게서 발생하여 성별의 차이를 보였으나 이것은 갑상샘항진증의 발생이 여성에게서 더 많기 때문인 것으로 분석하고 있다. PTU 사용 후 간손상이 생기기까지의 기간은 8일에서 1년까지 다양하였고, 주로 2-3개월 후에 발생하였다.⁸

병리조직소견은 대부분 문맥강 및 중심정맥의 염증세포 침윤과 제3구역의 괴사가 다양한 정도로 관찰된다. 국내문헌에 보고된 PTU 유발 간손상은 13예 정도이나^{9,10} 유병률 및 임상양상에 증점을 둔 증례가 대부분으로 아직까지 병리조직학적 소견에 대해 자세히 기술한 보고는 없었다. 항갑상샘 약물에 의한 간손상은 대부분의 경우에서 약물 사용의 중지만으로도 증상과 조직소견이 정상화될 수 있기 때문에 갑상샘항진증 환자에게 항갑상샘 약물의 투약시 간손상의 가능성을 염두에 두어야 하며 약물복용 전 뿐 아니라 후에도 간기능에 대한 정기적인 검사가 필요하다.

본 증례는 갑상샘항진증으로 진단받고 PTU를 복용하던 여아에게서 생긴 간손상으로 약물사용의 중지만으로 증상과 간기능이 정상화 된 경우이다. 국내에서는 아직까지 병리조직 소견에 대한 자세한 기술이 동반된 보고가 드물어 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참고문헌

1. Liaw YF, Huang MJ, Fan KD, Li KL, Wu SS, Chen TJ. Hepatic injury during propylthiouracil therapy in patients with hyperthyroidism. A cohort study. *Ann Intern Med* 1993; 15: 424-8.
2. Williams KV, Nayak S, Becker D, Reyes J, Burmeister LA. Fifty years of experience with propylthiouracil-associated hepatotoxicity: what have we learned? *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1727-33.
3. Ruiz JK, Rossi GV, Vallejos HA, Brenet RW, Lopez IB, Escibano AA. Fulminant hepatic failure associated with propylthiouracil. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 224-8.
4. Zimmerman HJ. *Hepatotoxicity*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott & Wilkins, 1999: 579-81
5. Werner MC, Romaldini JH, Bromberg N, Werner RS, Farah CS. Adverse effects related to thionamide drugs and their dose regimen. *Am J Med Sci* 1989; 297: 216-9.
6. Kim HJ, Kim BH, Han YS, *et al*. The incidence and clinical characteristics of symptomatic propylthiouracil-induced hepatic injury in patients with hyperthyroidism: a single-center retrospectively study. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 165-9.
7. Ichiki Y, Akahoshi M, Yamashita N, *et al*. Propylthiouracil-induced severe hepatitis: a case report and review of the literature. *J Gastroenterol* 1998; 33: 747-50.
8. Vitug AC, Goldman JM. Hepatotoxicity from antithyroid drugs. *Horm Res* 1985; 21: 229-34.
9. Lee KY, Lee YJ, Hong SH, *et al*. Hepatic injury during treatment with antithyroid drugs in patients with hyperthyroidism. *J Korean Soc Endocrinol* 2000; 15: 554-60.
10. Lee JK, Kim HJ, Oh HE. A case of propylthiouracil-induced hepatitis with agranulocytosis. *Korean J Med* 2001; 61: 50-2.

1. Liaw YF, Huang MJ, Fan KD, Li KL, Wu SS, Chen TJ. Hepatic injury during propylthiouracil therapy in patients with hyperthyroidism.