CASE REPORT

간기능 이상이 동반된 갑상선중독증에서 메티마졸 치료 1예

이지은¹, 김예안¹, 김이경¹, 박영주^{1,2}¹서울대학교병원 내과, ²서울대학교 의과대학 내과학교실

A Case of Acute Liver Failure Associated with Methimazole in Patient with Underlying Liver Disease

Jie Eun Lee¹, Ye Ahn Kim¹, Lee-Kyung Kim¹, Young Joo Park^{1,2}¹Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital; ²Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

We report a case of methimazole-induced acute hepatic failure, which occurred 4 days after initiation of drug in a 51-year-old man with hyperthyroidism. Liver function was evaluated before taking methimazole, total bilirubin was 14.2 mg/dL. This finding suggested toxic hepatitis d/t herbal medication or unknown liver disease. He was treated with methimazole with increasing doses from 15 to 45 mg/day, he developed liver failure gradually, despite of suspending methimazole. From the time of admission, his liver function test was abnormal and liver cirrhosis was suspected by liver sonography. With aggravated liver function, he died of renal failure, sepsis of unknown origin and respiratory failure. Fulminant hepatitis rarely occurs in methimazole users, and spontaneous recovery is expected. But this case shows that methimazole-induced hepatotoxicity with possible underlying liver disease could increase the risk of poor outcomes. And in case of continued deterioration of liver function, prompt liver transplantation should be considered.

Keywords: Methimazole; Graves disease; Drug-induced liver injury; Liver transplantation

서 론

갑상선중독증이란 갑상선호르몬의 양이 과다한 상태로 여러 장기들에 영향을 미치게 되며, 크게 2가지 약제인 메티마졸(methimazole)과 프로필치오우라실(propylthiouracil, PTU)을 사용할 수 있다. PTU는 무과립구증과 같은 치명적인 부작용의 발생률이 높고, 전격성 간괴사를 일으켜 간이식이 필요한 경우가 보고되었던 바 있어 최근 미국 내분비학회 및 임상내분비학회(American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologist)에서는 임신 초기, 갑상선중독 발작의 경우를 제외하고는 초기치료로 메티마졸을 사용하도록 권고하였다[1]. 2004년 미국에서 보고된 바에 따르면 1990년부터 2002년까지 총 270명의 약

물 유발성 간부전으로 간이식수술을 받은 환자 중 acetaminophen을 제외한 137명의 9.5%인 13명이 PTU로 인한 간부전으로 확인되었다. 반면 메티마졸로 인한 간독성은 PTU와 비교하면 경미하여 그 빈도는 약 0.1-0.2% 정도로 알려져 있으며, 대부분의 경우에서 복용을 중단하면 호전된다. 메티마졸로 인한 간독성으로 사망한 증례는 매우 드문데, 국내에서 보고된 1예[2]를 포함하여 총 4예가 보고되었으며[3,4], 간이식수술 후에 호전된 예가 국내에서 1예 보고되었고[5], Food and Drug Administration에서 methimazole 복용 후 간이식을 받은 2예를 보고하였던 바 있다. 이에 저자들은 원인이 불분명한 간기능 이상을 동반하여 발생한 그레이브스병으로 메티마졸을 복용한 환자에서 간기능이 악화되어 간부전으로 사망한 드문 증례를 경험하여 이를 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

Correspondence to: Young Joo Park

Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital, Seoul National University College of Medicine, 101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 110-744, Korea

Tel: +82-2-2072-4183, Fax: +82-2-762-9662, Email: yjparkmd@snu.ac.kr

Received: Oct. 20, 2014 / Accepted after revision: Oct. 28, 2014

© 2014 Soonchunhyang Medical Research Institute

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>).

증 례

51세 남자 환자가 내원 1달 전에 발생한 전신위약감, 복부 불편감을 주소로 인근 병원에 내원하여 시행한 위내시경에서 위궤양을 동반한 헬리코박터 양성의 만성위염 및 심전도에서 심방세동이 있었다. 갑상선 초음파검사서 갑상선의 미만성 비대소견이 있었으며 갑상선자극호르몬(thyroid stimulating hormone) 0.01 mIU/L 미만(정상범위, 0.4-5.0 mIU/L), 유리 T4 7.77 ng/dL(정상범위, 0.8-1.9 ng/dL) 및 갑상선자극호르몬 수용체 항체(thyroid stimulating hormone receptor antibody)는 21.3 IU/L(범위, 0-1 IU/L)였다. 간기능 검사에서 aspartate aminotransferase (AST) 141 IU/L(정상범위, 0-40 IU/L), alanine transferase (ALT) 146 IU/L(정상범위, 0-40 IU/L), 총 빌리루빈 14.2 mg/dL(정상범위, 0.2-1.2 mg/dL), 직접 빌리루빈 10.0 mg/dL(정상범위, 0-0.5 mg/dL), alkaline phosphatase (ALP) 129 IU/L(정상범위, 30-115 IU/L)였다. 이에 당시 그레이브스 병으로 인한 심한 갑상선중독증과 동반된 심방세동 및 간기능 이상으로 진단받고, 메티마졸과 베타차단제를 복용하기 시작하였다. 메티마졸 투여 전 간기능검사서 이미 고빌리루빈 혈증(총 빌리루빈 14.2 mg/dL)을 보였으나 메티마졸의 금기인 과민반응에 해당하지 않았으며, 갑상선항진증에 따른 간기능 이상의 악화 가능성이 있다고 판단하여 메티마졸을 복용하였다. 심방세동에 대해서는 위궤양의 출혈 가능성을 고려하여 아스피린을 투여하지 않았고 수소펩프저해제를 복용하였다. 메티마졸은 하루에 15 mg으로 복용을 시작하여 매일 15 mg씩 증량하였고, 45 mg 복용 후 4일째에 간기능검사서 총 빌리루빈 16.8 mg/dL, 직접 빌리루빈 11.0 mg/dL로 담즙 정체성 이상소견이 심해져 서울대학교병원으로 전원되었다.

환자는 과거에 정기적인 검진은 받지 않았으며, 발병 전까지 다른 질환의 병력은 없었다. 약 1년 동안 '헤모힘'이라는 생약성분의 약을 복용하였던 것 외의 약물 복용력도 없었다. 최근 여행이나 수혈의 병력은 없었으며 알코올의 섭취도 거의 없었다.

내원 당시 만성 병색을 보였으며, 활력징후는 혈압 136/89 mm Hg, 맥박 96회/분, 호흡수 18회/분, 체온 37.4°C였다. 의식은 명료하였고, 공막의 황달소견이 있었으며, 경부에서 육안으로 구분되는 중등도의 미만성 갑상선 비대가 있었으나 압통은 없었다. 호흡음은 특이소견이 없었으나 심음은 불규칙하였다. 복부검진에서 우상복부에 간비대, 압통은 없었다.

서울대학교병원으로 전원 시에 시행한 혈액검사서 갑상선자극호르몬 0.01 mIU/L, 유리 T4 6 ng/dL 이상, 갑상선자극호르몬 수용체 항체 21.3 IU/L였고, 갑상선스캔은 시행하지 않았다. AST/ALT 102/128 IU/L, 총 빌리루빈 16.8 mg/dL, 직접 빌리루빈 11.1 mg/dL, ALP 134 IU/L로 심한 간기능 이상이 있었다. 간염표지자는 hepatitis A virus immunoglobulin M antibody, hepatitis B surface antigen, anti-hepatitis B surface antigen 7.2 mIU/mL, anti-hepatitis C

virus antibody 모두 음성이었다. 혈액응고검사서 프로트롬빈 시간 1.21, 75%로 이전에 비해 감소하였으며, 이외의 혈액검사에서 이상소견은 없었다.

단순흉부촬영소견은 정상이었고, 복부 전산화단층촬영술에서 비장비대 및 간좌엽의 윤곽이 불규칙한 소견으로 간경화가 의심되는 소견 외의 다른 특이소견은 없었다. 복부 초음파소견에서도 간 실질의 에코음영 및 윤곽이 불규칙한 소견 외의 이상소견은 없었다. 심전도/심초음파소견에서는 심전도에서 심박수 100-120/분 정도의 심방세동이 있었으며, 심초음파에서 심구출혈 57%이며 좌심방이 다소 커진 소견이 있었다.

갑상선기능항진증 진단 시 동반된 간기능 이상의 원인으로 바이러스(A, B, C형) 간염과 자가면역성 간염의 가능성은 낮을 것으로 판단하였고, 기저 간질환의 원인은 불분명하지만 메티마졸 투여 후 간기능의 악화가 진행되었으므로 메티마졸 유발 간독성 병발의 가능성을 고려하여 투약을 중단하였다. 갑상선중독증에 대해 루골용액을 3방울씩 하루에 2번 투여하고, 심방세동에 대해서는 베타차단제를 복용하였다. 입원 당시 하루에 2-3회 정도의 잦은 배변이 있었으나 이는 갑상선기능항진증으로 인해 증가된 장운동으로 인한 것으로 보고 경과 관찰하였다. 그러나 3일째부터는 하루에 10회 이상의 묽은 변을 보기 시작하여 점차로 심해졌으며 체온은 36.8°C였으나, white blood cell 8,200/ μ L, 호중구 85%로 증가하고, C-반응단백은 4.44로 상승하였다. 신체검진과 대변배양검사, 흉부와 복부의 방사선촬영 및 복부초음파검사 등에서 명백한 감염 병소는 확인되지 않았으나 입원 13일째부터 경험적인 항균제로 cefotaxime을 투여하기 시작하였고 3일 후 vancomycin, meropenem으로 변경하였다.

루골용액 투여 20일 후인 23병일째, 유리 T4 4.36 ng/dL로 다소 감소추세를 보였으나 간기능은 호전 없이 총 빌리루빈 24.1 mg/dL, AST/ALT 112/137 IU/L이었다(Fig. 1B, C). 간기능 호전 가능성이 낮다고 판단하여 6병일째부터 간식을 고려하였으나 기증자와 경제적인 이유로 시행하지 못하였다. 혈중 요소질소 133 mg/dL(범위, 10-26 mg/dL) 및 혈중 크레아티닌 3.37 mg/dL(범위, 0.70-1.40 mg/dL)로 고질소혈증이 진행하기 시작하여 간신중후군 가능성이 높다고 판단해 23병일째부터 일주일에 세 번씩 투석을 유지하였다.

22병일째 위궤양에서의 출혈로 인한 혈변이 발생하였고, 색전술과 내시경지혈술을 시행하였다. 입원 당시 hemoglobin (Hb) 13 g/dL에서 23병일째 Hb 7.5 g/dL까지 감소하였고 농축 적혈구와 신선동결혈장을 수혈하였다. 23병일 이후 유리 T4가 상승하여 루골용액의 일탈현상(escape phenomenon)을 고려하여 투여를 중단하였다(Fig. 1A). 이후 유리 T4와 간기능은 지속적으로 악화되었다(Fig. 1B, C). 빈혈과 폐부종의 발생으로 33병일에 인공호흡기 사용을 위해 중환자실로 전동하였고, 갑상선중독증 및 간, 신기능 부전의 악화와 부정맥이 지속되었으며 이로 인한 호흡부전으로 33병일째 환자는 사망하였다.

Fig. 1. Time course of the change in (A) free T4, (B) T. bil/D. Bil, (C) AST (GOT)/ALT (GPT), (D) PT % during admission. HD, hospital day; T bil, total bilirubin; D bil, direct bilirubin; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; GOT, glutamic oxalacetic transaminase; GPT, glutamic pyruvate transaminase; PT, prothrombin time.

고 찰

메티마졸 유발 간독성은 0.1-0.2%의 빈도로 알려져 있고 국내에서 문헌에 보고된 심한 간독성의 경우는 12예에 해당한다. 국내에 보고된 증례 중 2예를 제외하고는 메티마졸의 복용을 중단한 이후 간기능이 회복되었고, 회복하지 못하였던 한 예는 간부전으로 사망하였으며[5], 다른 한 예는 간이식수술 후에 회복되었다[3]. 전 세계적으로는 1996년 carbimazole과 프로프라놀롤(propranolol)을 복용한 갑상선기능항진증 환자가 간이식수술을 받았으나 사망하였던 예가 보고되었고[4], 2010년 팔로사징으로 진단받은 24살의 남자가 갑상선기능항진증으로 thiamazole 복용 후 간기능이 악화되어 사망한 예가 보고되었던 바 있다[6]. 메티마졸을 복용하였을 때 나타나는 간독성은 주로 담즙 정체성으로서 간생검에서 간세포 독성에 의한 괴사소견보다는 관내 담즙 정체소견이 흔하고, 프로필치오우라실의 경우 주로 젊은 사람에게 세포독성 간염의 형식으로 잘 나타난다고 알려져 있고, 메티마졸에 비해 빈도가 높다는 보고가 있다[1].

메티마졸에 의한 심한 간독성 예의 임상적 특징을 살펴보고자 지금까지 보고된 증례를 Table 1에 정리하였다. ‘Methimazole,’ ‘drug-induced liver injury’를 MeSh term으로 검색하였을 때, 총 26예가 검색되어 전문 검색이 가능한 17예를 정리하였다. 14예는

메티마졸 중단 후 간기능이 호전되었고, 1예는 간이식 후 호전, 2예는 간부전으로 사망한 예이다[3,5-18] (Table 1).

이들의 특징을 살펴보면 모두 20 mg 이상의 고용량을 복용하였으며, 호발 연령이나 성별의 차이는 없었다. 발생시기도 4일에서 70일까지 다양하지만 대부분 투여 2개월 이내에 발생함을 알 수 있다. 빌리루빈의 상승 정도도 사망하거나 간이식을 받은 경우는 모두 총 빌리루빈 30 mg/dL 이상으로 상승되었으나 일부 회복된 경우에도 총 빌리루빈이 50 mg/dL 이상 상승하여 총 빌리루빈의 농도만으로 예후를 판단할 수 없겠다. 메티마졸의 복용기간이나 총량과 빌리루빈의 상승도 뚜렷한 연관성이 없었다. 간생검을 시행한 경우에서 담즙 울혈소견을 보였고, 간기능의 이상에서 회복되는 기간은 짧게는 수일에서 3개월 정도까지 소요되었다. 사망 혹은 간이식수술까지 필요하였던 증례 4예 중 2예에서 B형 간염 항체 양성 혹은 우심기능부전의 기저 간기능 이상이 있었으며, 4예 모두 메티마졸을 중단한 이후에도 간기능 이상이 1개월 이상 지속됨을 알 수 있었다. 연관성은 확실하지 않으나 현재까지는 보고된 증례는 모두 남자 환자였다. 본 증례보고에서 제시하지는 않았으나 국내에 보고된 심한 메티마졸 유발 간독성의 경우에도 위에 언급한 것과 크게 다르지 않았다[3].

프로필치오우라실의 경우 주로 면역과 관련된 과민반응으로 알려져 있으나 이와는 달리 메티마졸에 의하여 독성이 발현되는 기

Table 1. Cases of methimazole-induced liver injury

Authors	Age (yr)/gender	Dose (mg/day)	Time to onset of cholestasis	Peak TB/AST/ALT/ALP ^{a)} (mg/dL /U/L /U/L /U/L)	Liver pathology	Treatment of toxic hepatitis	Treatment of hyperthyroidism	Underlying disease	Outcomes
Recovered cases									
Blom et al. (1985) [17]	81/F	Carbimazole (30 mg) propranolol	6 weeks	21.07/118/203/17.2	Intracanalicular cholestasis				Recovered (12 days)
Schwab et al. (1996) [7]	68/M	Methimazole (?)	2 months	12.2/63/78/752	None		Thyroidectomy		Recovered (3 months)
Chan et al. (2003) [15]	36/M	Carbimazole (30 mg) → PTU (300 mg)	2 weeks	50/124/85/657	Intracanalicular cholestasis	Pd 0.5 mg/kg			Recovered
Kang et al. (2005) [11]	54/F	Methimazole (30 mg), propranolol (20 mg)	1 month	15.4/36/52/1026	None	None	RAI		Recovered (2 months)
Majeed et al. (2006) [18]	28/F	Methimazole (30 mg), propranolol (120 mg)	15 days	40.4/36/42/256	Intracanalicular cholestasis	None	RAI		Recovered (2 months)
Al Dousari et al. (2007) [16]	65/F	Carbimazole (30 mg), Pd, propranolol	3 weeks	7.8/165/67/206	None	None	RAI		Recovered (2 months)
Ramos-Bonner et al. (2007) [13]	76/F	Methimazole (30 mg), propranolol (30 mg)	5 weeks	25.4/540/676/620	None	None			Recovered (gradually)
Gallilei et al. (2009) [9]	54/M	Methimazole (30 mg)	14 days	4.4/209/35/374	Intracanalicular cholestasis	Cholestyramine, UDCA, chlorpheniramine	RAI		Recovered (5 days)
Chen et al. (2009) [8]	69/M	Methimazole (30 mg), propranolol (30 mg)	4 days	5.5/134/124	None	None	Subtotal thyroidectomy	Status post subtotal thyroidectomy	Recovered (1 month)
Livadas et al. (2010) [10]	34/F	Methimazole (60 mg) → PTU (300 mg), propranolol (60 mg)	20 days	3.6/255/1125/396	None	Cortisol IV, anti-histamine	Iodine drops, TT		Recovered (9 days)
Zhang et al. (2010) [14]	74/F	Methimazole (30 mg), propranolol (30 mg)	1 month	14.9/48.5/92.5/301.4	None	UDCA, Pd 0.5 mg/kg	RAI		Recovered (12-14 weeks)
Yang et al. (2012) [12]	38/F	Methimazole (20 mg), propranolol (30 mg)	6 days	1.5/166/226/143	None	Hepatoprotective drug	RAI	Concomitant agranulocytosis	Recovered (11 days)
Transplanted or expired cases									
Kang et al. (1990) [5]	43/M	PTU (300 mg) → methimazole (30 mg)	7 months	45/180/848/848	Micronodular cirrhosis marked cholestasis	Dexamethasone 10 mg		Hepatitis B surface antigen (+)	Expired
Jeon et al. (2012) [3]	60/M	Methimazole (20 mg → 45 mg), propranolol	23 days	52.4/92/103/168	None	UDCA, N-acetylcysteine	Lugol solution		Transplantation
Shen et al. (2010) [6]	24/M	Methimazole (20 mg), propranolol (30 mg)	20 days	34.31/-/75/133	Intracanalicular cholestasis	UDCA, plasma exchange	PTU (150 mg), propranolol (120 mg)	Right heart failure due to Tetralogy of Fallot	Expired

Pd, prednisolone; RAI, radioactive iodine; UDCA, ursodeoxycholic acid; PTU, propylthiouracil.
^{a)}Total bilirubin/aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase/alkaline phosphatase.

전은 명확하게 알려져 있지 않다. Blom 등[17]은 메티마졸의 전구체인 카비마졸(carbimazole)을 복용한 이후 발생한 간기능 이상에 대해 세포매개면역에 의해 담즙 울혈성 간독성이 발생하였다는 것을 lymphocyte transformation test를 통해 보고하였던 바 있다.

본 증례의 경우 이전부터 기저 간질환이 있었을 가능성을 배제할 수 없으나 원인은 확실하지 않다. 내원 약 1년 전부터 복용하던 건강보조식품으로 인한 독성 간염이 있었을 가능성이 있겠으며, 드물게 그레이브스병과 병발하는 자가면역성 간염의 가능성도 고려해볼 수 있겠다[19]. 또한 갑상선중독증의 약 60% 혹은 그 이상에서 간기능의 이상소견이 동반되는 것으로 보고되었던 바 있으며, 2006년 Majeed와 Babu [18]가 갑상선중독증으로 인한 간기능의 이상이 메티마졸의 복용으로 악화되어 방사성 요오드 치료 이후 갑상선중독증이 호전되면서 황달, 간기능 이상 등이 호전되었다는 보고를 하였던 바 있어 가능성은 높지 않지만, 갑상선중독증으로 인한 간기능의 이상이 발생하였을 가능성도 고려하여 볼 수 있겠다.

현재는 항갑상선제에 의한 간독성을 진단하기 위한 정기적인 간기능검사는 권고되고 있지 않은데[1], 이는 메티마졸에 의한 간독성 발생 빈도가 매우 낮고, 발생을 예측할 수 없기 때문이다. 본 증례의 경우에는 메티마졸 투여 이전부터 간기능 이상을 보이고 있었는데, Table 1에서 살펴본 바와 같이 기저 간기능의 이상이 있는 경우에 메티마졸을 중단한 이후에도 간기능이 악화되어 사망에 이른 경우가 있으므로 주기적인 간기능검사의 시행을 통해 이를 예방할 수 있을지에 대한 연구가 필요하겠다. 본 증례의 경우에는 메티마졸 투여 전부터 원인이 불분명한 간기능의 이상을 보여 추적 간기능검사를 시행하였고, 간기능 이상이 고용량의 메티마졸 투여 후 호발하는 점을 감안하면 간기능 이상이 동반된 갑상선중독증 환자에서의 항갑상선제 용량의 결정에 주의가 필요하겠다.

갑상선중독증에 대해 메티마졸을 투여하지 못하는 경우 방사성 요오드 치료 혹은 수술을 고려할 수 있으며, 메티마졸과 PTU는 작용기전이 달라 이론적으로는 다른 계열의 약으로 변경하여 투여하는 것이 가능하나 교차반응의 가능성을 배제할 수 없다고 판단하여 본 증례의 경우 PTU의 투여는 고려하지 않았다.

메티마졸 유발 간독성이 의심되나 투약을 중단한 이후 호전되지 않는 경우에는 빠른 간이식의 결정이 환자의 예후에 도움이 되겠다. 본 증례의 환자도 전격성 간부전의 간이식수술 기준인 King's College Criteria에 따르면 40세 이상의 특이약물반응이며, 총 빌리루빈 37.6 mg/dL로 간이식수술의 적응증에 해당한다. 이외에도 일부 논문에서는 우르소데옥시콜산과 스테로이드를 투여하거나 혈장교환술을 시행하였던 경우도 있어 메티마졸로 인한 간독성이 의심되는 경우 투여를 고려해볼 수 있겠다[20].

결론적으로 메티마졸 유발 간독성은 흔치 않으나 기저 간기능의 이상이 의심되는 경우에는 치명적일 수 있으므로 신중하게 메티마졸의 투여를 결정해야 하겠으며, 메티마졸을 중단하고도 호전 추

세가 뚜렷하지 않으면 빠른 간이식을 고려할 필요가 있겠다.

REFERENCES

1. Bahn Chair 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. *Thyroid* 2011;21:593-646.
2. Russo MW, Galanko JA, Shrestha R, Fried MW, Watkins P. Liver transplantation for acute liver failure from drug induced liver injury in the United States. *Liver Transpl* 2004;10:1018-23.
3. Jeon SJ, Kim TY, Lee SH, Kang JS, Choi GH, Lee SG, et al. A case report of methimazole-induced acute liver failure successfully treated with liver transplantation. *Korean J Med* 2012;83:363-8.
4. Epeirier JM, Pageaux GP, Coste V, Perrigault PF, Banc P, Larrey D, et al. Fulminant hepatitis after carbimazole and propranolol administration. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8:287-8.
5. Kang H, Choi JD, Jung IG, Kim DW, Kim TB, Shin HK, et al. A case of methimazole-induced acute hepatic failure in a patient with chronic hepatitis B carrier. *Korean J Intern Med* 1990;5:69-73.
6. Shen C, Zhao CY, Liu F, Wang YD, Yu J. Acute-on-chronic liver failure due to thiamazole in a patient with hyperthyroidism and trilogy of Fallot: case report. *BMC Gastroenterol* 2010;10:93.
7. Schwab GP, Wetscher GJ, Vogl W, Redmond E. Methimazole-induced cholestatic liver injury, mimicking sclerosing cholangitis. *Langenbecks Arch Chir* 1996;381:225-7.
8. Chen WC, Zhu ZX, Wang CH, Chien MN. Cholestasis and acute cholecystitis in hyperthyroidism treated with methimazole. *Int J Gerontol* 2009;3:248-50.
9. Gallelli L, Staltari O, Palleria C, De Sarro G, Ferraro M. Hepatotoxicity induced by methimazole in a previously healthy patient. *Curr Drug Saf* 2009;4:204-6.
10. Livadas S, Xyrafis X, Economou F, Boutzios G, Christou M, Zerva A, et al. Liver failure due to antithyroid drugs: report of a case and literature review. *Endocrine* 2010;38:24-8.
11. Kang SG, Bae JO, Lee EY, Lim SM, Cho SK, Kim JH, et al. A case of methimazole-induced cholestatic jaundice with agranulocytosis. *J Korean Soc Endocrinol* 2005;20:519-23.
12. Yang J, Zhong J, Zhou LZ, Hong T, Xiao XH, Wen GB. Sudden onset agranulocytosis and hepatotoxicity after taking methimazole. *Intern Med* 2012;51:2189-92.
13. Ramos-Bonner LS, Goldberg TH, Moyer S, Anastasopoulou C. Methimazole-induced cholestatic jaundice in an elderly hyperthyroid patient. *Am J Geriatr Pharmacother* 2007;5:236-40.
14. Zhang M, Zhou H, He R, Di F, Yang L, Yang T. Steroids for the treatment of methimazole-induced severe cholestatic jaundice in a 74-year-old woman with type 2 diabetes. *Endocrine* 2010;37:241-3.
15. Chan AO, Ng IO, Lam CM, Shek TW, Lai CL. Cholestatic jaundice caused by sequential carbimazole and propylthiouracil treatment for thyrotoxicosis. *Hong Kong Med J* 2003;9:377-80.
16. Al Dousari AM, Al Enezi S, Al Enezi F. Cholestatic jaundice induced by carbimazole in graves disease. *Kuwait Med J* 2007;39:281.
17. Blom H, Stolk J, Schreuder HB, von Blomberg-van der Flier M. A case of carbimazole-induced intrahepatic cholestasis: an immune-mediated reaction? *Arch Intern Med* 1985;145:1513-5.
18. Majeed M, Babu A. Cholestasis secondary to hyperthyroidism made worse by methimazole. *Am J Med Sci* 2006;332:51-3.

19. Inoue K, Okajima T, Tanaka E, Ando B, Takeshita M, Masuda A, et al. A case of Graves' disease associated with autoimmune hepatitis and mixed connective tissue disease. *Endocr J* 1999;46:173-7.
20. Grzywa M, Orlowska-Florek R, Grzywa-Celinska A. Two cases of serious hepatic injury caused by antithyroid drugs. *Endokrynol Pol* 2009;60:396-400.