

증례

메틸렌블루에 반응하지 않는 메트헤모글로빈혈증 1례

순천향대학교 의과대학, 순천향대학교 천안병원 내과¹

심지에 · 서연석¹ · 길효욱¹ · 양종오¹ · 이은영¹ · 홍세용¹

A Fatal Case of Methylene Blue Threatment Failure in Methemoglobinemia

Ji Yae Shim, Yun Seok Seo, M.D.¹, Hyo Wook Gil, M.D.¹,
Jong Oh Yang, M.D.¹, Eun Young Lee, M.D.¹, Sae Yong Hong, M.D.¹

Medical College, Soonchunhyang University,

Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University, Cheonan Hospital, Cheonan, Korea¹

Acute toxic methemoglobinemia is an infrequent complication of the use of various drugs. Severe methemoglobinemia is very often fatal. Methylene blue is an effective drug in the treatment of methemoglobinemia patients. However, failure to respond to methylene blue has been described in patients with sulfhemoglobinemia, chlorate poisoning, and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. It is even possible that hemolysis may occur due to methylene blue treatment itself. We encountered a case of a 71-year-old woman who developed methemoglobinemia caused by alprazolam intoxication. She presented with hemolytic anemia and did not respond to methylene blue. In spite of concerted N-acetylcysteine therapy, the hemolytic anemia became aggravated and the patient died eleven days after intoxication.

Key Words: Methemoglobinemia, Hemolytic anemia, Methylene blue

서론

메트헤모글로빈혈증(methemoglobinemia)은 철이 산화되어 산소의 결합부전과 산소운반 능력이 저하되는 질환으로, 혈액색소의 구조이상, 선천적인 효소결핍, 독소나 약물 등에 의해 발생한다. 메트헤모글로빈혈증을 일으킬 수 있는 약물로는 benzocaine, dapsone, metoclopramide, nitroglycerine, sulfonamides, valproate sodium 등이 알려져 있다^{1,2)}. 혈중 메트헤모글로빈이 20%이하일때는 청색증을 보이나 무증상이며 20%이상에

서 피로, 두통, 어지럼증, 호흡곤란을 보이며, 50%이상에서는 경련, 심폐허탈, 70%이상에서는 사망하는 등 치명적인 임상양상을 보일 수 있다³⁾. 메트헤모글로빈혈증의 일차치료제는 메틸렌블루이다. 하지만 설프헤모글로빈혈증, Glucose-6-Phosphatase Dehydrogenase (G6PD) 결핍환자, chlorate중독 등에서는 이에 반응하지 않을 수 있으며, 이때 대체요법으로 N-acetylcysteine투여, 교환수혈, 고압산소요법 등이 있지만 그 효과에 대해서는 아직 논란이 많은 상태이다^{3,4)}.

이에 저자들은 71세 여자 환자에서 다량의 alprazolam을 음독 후 발생한 메트헤모글로빈혈증에서 메틸렌블루와 N-acetylcysteine에 반응하지 않고 용혈성 빈혈을 보여 사망한 1례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

책임저자: 길 효 욱

충청남도 천안시 봉명동 23-20번지

순천향대학교 천안병원 내과

Tel: 041) 570 3671, Fax: 041) 574 5762

E-mail: hwgil@sch.ac.kr

경 력

71세 여자 환자가 소주 1병과 함께 antihistamin (loratadine), benzodiazepine (alprazolam), β agonist (formeterol)을 약 30정으로 추정되는 양을 음독 후 1시간 후에 응급실로 내원하였다. 의식은 기면 상태였고, 활력 징후는 혈압 130/80 mmHg, 맥박 86회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.9°C였다. 내원 당시 시행한 동맥혈 가스 분석에서 산소 투여 없이 pH 7.396, PaCO₂ 35.7 mmHg, PaO₂ 83.0 mmHg, HCO₃⁻ 22.2 mmol/L, 산소포화도 96.2%였다. 말초혈액검사에서 혈색소 13.4 g/dL 적혈구 용적률 40.3% 였고, 생화학 검사는 AST 27 U/L, ALT 15 U/L, BUN 10.1 mg/dL, Creatinine 0.6 mg/dL였다. 내원 2일째 시행한 동맥혈 가스 분석에서 PaO₂는 128 mmHg 였으나, pulse oxymetry에서 산소포화도는 92~94%를 보였고 의식은 기면 상태였다. 입술과 손톱, 발끝에 청색증이 지속되었고, 환자의 혈액 채취 시 진한 초콜릿 색을 보였다(Fig. 1). 메트헤모글로빈혈증 의심 하에 1% 메틸렌블루 50mg을 정주하였다. 내원 3일째 시행한 동맥혈 가스 분석에서 pH 7.44, PaO₂ 76.6 mmHg, HCO₃⁻ 22.2 mmol/L, 메트헤모글로빈은 20.3%이었고, 전신의 청색증 호전 없고 의식이 회복되지 않아 체외 배설을 위해 혈액 관류(hemoperfusion)를 시행하였다. 내원 4일째 대사성 산증은 발생하지 않았으나 메트헤모글로빈 20.1% 였고, 의식은 계속 기면 상태가 유지되어 메틸렌블루 50 mg를 다시 정주하였으나 호전을 보이지 않았다. 내원 5일째 측정 한 메트헤모글로빈은 21.1%로 증가하였다. 메틸렌블루에 반응이 없으며 환자 상태가 호전되지 않는다고 판단하

여 N-acetylcysteine 600 mg를 정주하였다. 내원 7일째 총 빌리루빈 2.8 mg/dL, LDH 662 IU/L로 증가하고, 혈색소 10.7 g/dL, 적혈구 용적률 30.6%로 감소하였고 말초혈액 도말 검사에서 조각 적혈구와 구형 적혈구가 보이는 용혈성 빈혈이 의심되었다. 이후 메트헤모글로빈혈증은 24.5%로 증가하였고, 의식은 기면 상태였으며, 전신의 청색증은 지속되었다. 용혈성 빈혈은 더 악화되어, 내원10일째 혈색소 6.6g/dL, 적혈구용적률 20.4%로 증가하였고 내원 11일째 혈중 메트헤모글로빈이 33.7%로 증가되는 소견 보이다 갑자기 심정지가 발생하여 심폐소생술을 시행하였으나 사망하였다(Fig. 2).

고 찰

메트헤모글로빈혈증은 흔하지 않은 질환으로 후천적으로 유발 할 수 있는 약물로는 topical anesthetics, sodium nitrate, silver nitrate, aniline and aniline derivatives등이 알려져 있다³⁾. 본 증례에서, 환자가 음독한 것으로 추정되는 약물은 loratadine, alprazolam, formeterol로, 흔히 메트헤모글로빈혈증을 일으킨다고 보고되었던 약물은 아니었다. 하지만, Eysseric H 등⁴⁾은 fluvoxamine, amitriptyline, alprazolam으로 치료받던 49세 남자 환자에서 메트헤모글로빈혈증이 발생하였고 benzodiazepines 과 tricyclic antidepressants가 검출되었다고 보고하였다. 동맥혈검사의 산소 분압에 비해 pulse oxymetry로 측정 한 산소포화도가 낮게 측정되고, 환자의 과거력상 산화적 스트레스로 작용할 만한 요인이 있거나, 청색증, 두통, 피로, 빈맥, 어지럼증, 호흡곤란, 기면 등의

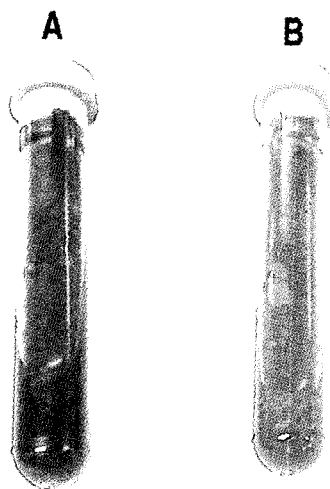


Fig. 1. The color of her blood showing dark chocolate color (A) contrast to normal blood color (B).

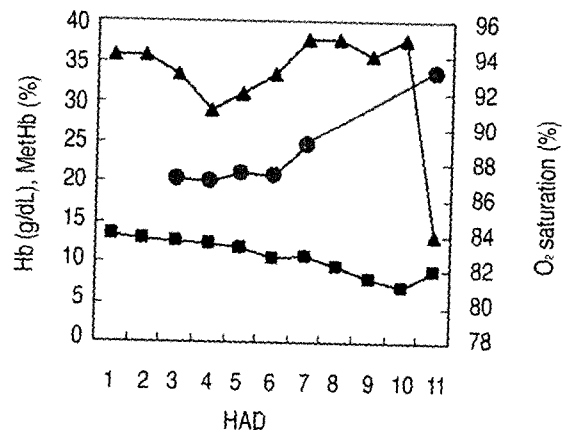


Fig. 2. The hospital course of Methemoglobinemia (●), Hemoglobin (Hb; ■) and O₂ saturation (▲). HAD; Hospital admission day.

임상양상이 관찰되며, 혈액의 색이 진한 초콜릿 색을 띠고 산소에 노출 시에도 변하지 않는다면 메트헤모글로빈혈증을 의심해 볼 수 있다⁶⁾. 또한 pulse oxymetry는 혈액색의 종류를 구분하지 못하므로 cooxymetry로 측정하는 것이 정확하다⁷⁾. 혈중 메트헤모글로빈이 20% 이상인 경우 임상증상이 발생하며, 50%이상에서는 산증, 부정맥, 혼수, 서맥, 저산소증, 경련 등이 발생하며 70%이상에서는 사망에 이를 수 있다⁸⁾. 본 증례에서는 환자의 손끝과 발끝, 입술에서 청색증이 관찰되었고, 내원시 처음 측정한 동맥혈 가스 검사에서 산소분압은 높게 유지 되었지만, pulse oxymetry에서 측정한 산소포화도는 92~94%로 약간 낮은 수치를 보였다. 또한 환자의 혈액이 진한 초콜릿 색으로 공기중에 노출된 후에도 붉게 변하지 않는 모습을 보여 메트헤모글로빈혈증을 의심해 볼 수 있었다.

메트헤모글로빈혈증의 일차 치료제는 메틸렌블루이며, 1% 메틸렌블루를 1~2 mg/kg로 5분에 걸쳐 정주하거나 장기 복용시는 65~135 mg을 4시간 마다 경구투여 할 수 있다⁹⁾. 메틸렌블루는 tetramethyl thionine chloride로, NADPH pathway의 활성도가 4~5배 증가해 메트헤모글로빈이 헤모글로빈으로 환원된다. 부작용으로는 호흡곤란, 빈맥, 가슴 답답함, 입과 위의 타는 듯한 감각, 감각이상, 피부와 점막의 변색, 진전, 오심, 구토, 안절부절증 등이 있어, 경험적으로 7 mg/kg가 넘지 않도록 반복해 투여할 수 있다. 메틸렌블루에 대한 반응은 30분 정도로 상당히 빠르며 메트헤모글로빈 수치가 감소하고, 청색증이 호전되는 것을 관찰할 수 있는데 메틸렌블루가 피부색을 과하게 착색시키므로 cooxymetry와 동맥혈검사를 반복해야 한다⁹⁾. 메틸렌블루에 반응이 없는 원인으로는, 설프헤모글로빈혈증, chlorate 중독, G6PD 결핍증 등이 알려져 있다. G6PD 결핍증 환자가 메틸렌블루에 노출시 용혈성 빈혈이 발생할 수 있으며, 정상인에서도 메틸렌블루가 용량 의존성으로 산화제로 작용해 역설적으로 메트헤모글로빈혈증이나 용혈성 빈혈을 일으킬 수 있는데 1~2 mg/kg의 용량에서는 극히 드물다고 알려져 있다^{3,9)}. 본 증례에서는 총 100 mg의 메틸렌블루를 정주하였으나 실패하였다. 이는 다른 질환 및 산화적 스트레스의 적절하지 못한 제거로 인하여 발생 할 수 있으며 메틸렌블루 용량이 적어 발생할 수도 있다. 메틸렌 블루로 치료에 실패하였고 부작용이 발생할 수 있는 용량에 미치지 못하였지만 용혈성 빈혈이 발생하였다. 용혈성 빈혈의 원인으로 G6PD를 의심해 볼 수 있으나 이는 매우 드문 질환이고 70세까지 증상이 없었던 것으로 보아 가능성이 떨어진다. 메틸렌블루나 alprazolam에 의해 용혈성 빈혈이 발생한 것으로 추측된다. 하지만 현재까지 메틸렌블루에 반응이 없는 환

자에서 대체 치료 방법으로는 제시되는 교환수혈, 고압산소요법, N-acetylcysteine 등의 효용성에 대해서는 논란의 여지가 있다. Wright 등⁴⁾은 시험관 내 실험에서 glutathione의 전구물질인 N-acetylcysteine의 투여로 메트헤모글로빈의 농도가 감소한다고 보고하였으나 사람에서의 효과는 입증되지 않은 상태이다.

본 증례에서 메틸렌블루에 반응이 없다고 판단되어 내원 8일째부터 N-acetylcysteine을 투여하였지만 병의 진행을 막지 못하였고 상태를 호전시키지 못 하였다. 환자는 메틸렌블루의 부작용으로 일어난 용혈성 빈혈, 술과 함께 자살 목적으로 복용한 다른 약물에 의해, 혹은 치료 중 발생한 다른 합병증으로 사망한 것으로 사료된다. 드물지만 alprazolam에 의해서도 메트헤모글로빈혈증이 발생할 수 있으며, 심한 경우 사망에 이르는 치명적인 임상양상을 보일 수 있음을 염두 해 두고 조기에 메틸렌블루를 정주하는 것을 고려해 보아야 한다. 하지만 반응을 보이지 않거나 용혈성 빈혈을 보이면 설프헤모글로빈혈증, chlorate중독, G6PD를 의심해 보아야 하며, 메틸렌블루에 의해서도 용혈성 빈혈이 발생할 수 있으므로 투여에 세심한 주의가 필요하다. 메틸렌블루에 반응을 보이지 않는 경우에는 추가적인 메틸렌블루의 투여를 피하고, 경과 관찰을 해야 할 것으로 사료된다. 향후 이러한 메틸렌블루 치료에 반응을 보이지 않는 환자에 대한 적절한 치료 방법에 대한 연구가 필요할 것이다.

참고문헌

1. Margulies DR, Manookian CM. Methemoglobinemia as a cause of respiratory failure. *J Trauma* 2002;52:796-7.
2. Dart RC, Mcguigan MA, Seifert SA, Yip L, Keyes DC, Hulburt KM, et al. *Medical toxicology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p.90-7.
3. Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Nelson LS. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 7th ed. New York: McGrawHill; 2002. p.1438-49.
4. Wright RO, Magnani B, Shannon MW, Woolf AD. N-acetylcysteine reduces methemoglobin in vitro. *Ann Emerg Med* 1996;28:499-503.
5. Eysseric H, Vincent F, Peoc'h M, Marka C, Aitken Y, Barret L. A fatal case of chlorate poisoning: confirmation by ion chromatography of body fluids. *J Forensic Sci*. 2000;45:474-7.
6. Mack RB. The "blue" people with "chocolate" blood-methemoglobinemia. *N C Med J*. 1982;43:292-3.

7. Ralston AC, Webb RK, Runchiman WB: Potential errors in pulse oximetry. *Anaesthesia* 1991; 89:516-22.
8. Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Nelson LS. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 7th ed. New York: McGrawHill; 2002. p.1450-52.
9. Wright RO, Lewander WJ, Woolf AD. Methemoglobinemia; Etiology, pharmacology, and clinical management. *Ann Emerg Med* 1999;34:646-56.