

증례

## 급성 덩손 중독 환자에서 메틸렌블루 치료중 유발된 메트헤모글로빈혈증과 중증 용혈성 빈혈 1례

가톨릭대학교 의과대학 응급의학교실

이미진 · 박규남

### A Case of Acute Dapsone Poisoning Complicated with Methylene Blue-induced Hemolytic Anemia

Mi Jin Lee, M.D., Kyu Nam Park, M.D.

Department of Emergency Medicine, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Methylene blue is a basic thiazine dye frequently used for histologic staining. In clinical toxicology settings, it is also used to treat clinically significant methemoglobinemia. It has dose-dependent oxidation or reduction properties, acting as a reducing agent at lower doses and as an oxidizing agent at higher doses. Hemolytic anemia and hyperbilirubinemia are known toxic effects of methylene blue treatment that have been reported clinically.

A 42-year-old woman developed significant methemoglobinemia after acute dapsone overdose; she was treated appropriately with intravenous methylene blue in the therapeutic range. The patient's methemoglobin levels returned to normal. However, 2-4 days later she was noted to have rebound methemoglobinemia, hemolytic anemia, and hyperbilirubinemia. A repeat of Coomb's test and other anemia workups were negative. For management of methylene blue-induced hemolytic anemia, she was administered steroid therapy, N-acetylcysteine, and a blood transfusion. She ultimately recovered, and there were no long-term sequelae from the methylene blue poisoning.

**Key Words:** Methylene blue, Hemolytic anemia, Dapsone, Poisoning

## 서론

메틸렌블루는 메트헤모글로빈혈증의 대표적인 해독제의 하나로, 덩손이나 설파계 항생제, 기타 산화제, 질소 화합물 등에 의해 유발되는 중증의 메트헤모글로빈혈증에서 사용하게 된다. 이의 적응증으로는 메트헤모글로빈 수

치가 20~30% 이상을 나타내거나 빈호흡, 호흡 곤란, 의식 변화 등과 같이 저산소증의 임상증상이 나타나고 메트헤모글로빈혈증이 확인된 경우이고, 만약 청색증만 있는 경우에는 그 사용을 신중하게 고려해야 한다<sup>1,2)</sup>.

하지만, 메틸렌블루는 저농도에서는 환원제로 작용하여 메트헤모글로빈 환원 효소에 촉매작용을 하여 메트헤모글로빈을 헤모글로빈으로 환원하지만, 고농도에서는 이와 반대로 산화제로 작용하여 오히려 메트헤모글로빈혈증을 악화시키게 된다<sup>3,4)</sup>. 이 때문에 치료 목적으로 사용된 메틸렌블루가 메트헤모글로빈혈증을 유발하는 원인이 될 수 있으므로, 해독제의 사용에 대한 신중한 치료가 요구되어진다.

이에 저자들은 덩손을 자살목적으로 과량 음독 후 발생한 메트헤모글로빈혈증의 치료를 위해 투여한 메틸렌블

책임저자: 이 미 진

서울특별시 영등포구 여의도동 62번지

가톨릭대학교 성모병원 응급의학과

Tel: 02) 3779-1778, Fax: 02) 761-8440

E-mail: emmam@catholic.ac.kr

\* 본 증례는 2006년 대한임상독성학회 춘계학술대회에서 포스터로 발표되었음.

루에 의해 용혈성 빈혈 병발과 메트헤모글로빈혈증이 악화된 환자를 경험하였고, 이를 아세틸시스테인과 스테로이드, 수혈요법으로 치유하였기에 이에 대한 기전 및 임상양상에 대해 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

**총 결**

42세 여자환자가 남편과의 불화로 남편이 복용 중인 무좀약인 뱀손 40정을 자살목적으로 복용 후 인근 병원에서 위세척 및 활성탄 투여 후 시행한 메트헤모글로빈 농도가 24.8%로 측정되어, 본원 응급센터로 전원되었다.

과거력상 환자는 고혈압이나 당뇨, 폐질환 등의 기왕력은 없었고, 내원 당시 이학적 검사 상 활력징후는 혈압이 110/80 mmHg, 맥박 수는 82회/분, 호흡수가 20회/분, 체온은 37.3도였다. 의식은 명료하였으나 급성병색을 보였으며, 문진이나 진찰시 청색증이나 흉통, 오심이나 구토, 복부 압통은 없었고, 경중의 호흡곤란과 두통을 호소하였다. 흉부나 신경학적 검사 소견 상에서는 특이소견이 관찰되지 않았다.

내원시 시행한 혈액검사 소견상 백혈구 7,800/mm<sup>3</sup>, 혈색소 13.3 g/dL, 혈소판 216,000/mm<sup>3</sup>이었고, 생화학적

검사상 AST/ALT 24/13 U/L, Bilirubin total 1.04 mg/dL, PT INR 1.05이었다. 동맥혈 가스검사 소견 상 pH 7.420, PaCO<sub>2</sub> 34.3 mmHg, PaO<sub>2</sub> 74.9 mmHg, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 21.9 mmol/L, co-oximetry 검사 결과 메트헤모글로빈 농도가 36.2%로 이전보다 더욱 증가하는 소견을 보이고, 저산소증 소견을 보여 100% 산소 공급과 함께 메틸렌블루 60 mg(1% 메틸렌블루 용액 6 mL)을 투여하기 시작하였다. 메틸렌블루 투여 후 4시간 뒤에 측정한 메트헤모글로빈은 3.9%이었으나, 8시간, 12시간에 측정한 메트헤모글로빈이 6.0%, 7.7%로 다시 증가하기 시작하고, 빈호흡과 흉통을 간헐적으로 호소하여 메틸렌블루 60 mg을 재투여 하였다(Fig. 1). 이때 환자는 투여시 심한 흉통을 호소하여 투여를 중단하였고, 이때 시행한 12 유도 심전도상에서는 특이 소견을 보이지 않았다.

내원 2병일 메트헤모글로빈은 5.2%로 지속적인 증가 소견을 보이고, 호흡곤란의 지속적인 호소 및 빈호흡 등이 관찰되어 메틸렌블루 60 mg을 투여하였고, 이후 흉통과 오심을 호소하여, 산소 투여 및 심전도 감시 장치를 부착하여 모니터링 하였다. 내원 3병일 메트헤모글로빈은 2.5%, 2.2%로 측정되었으나, 환자의 소변 색깔이 파랗게 변하였고, 혈액학적 검사 상 혈색소 10.9 g/dL, Bilirubin

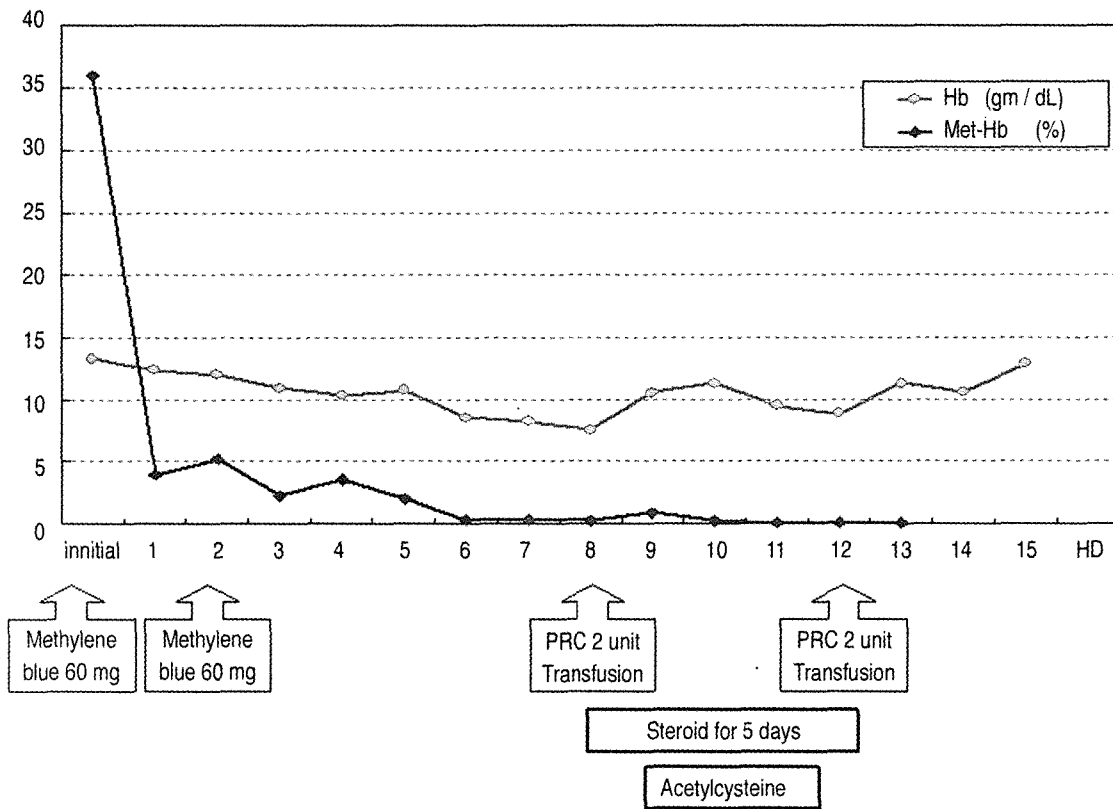


Fig. 1. The treatment strategy and serial follow-up levels of hemoglobin and arterial methemoglobin.

total 3.05 mg/dL, Bilirubin direct 0.5 mg/dL였으며, LDH가 672 IU/L(정상범위 218-472 IU/L)로 증가되는 소견을 보였다(Fig. 2). 이후 환자는 계속 용혈성 빈혈 소견이 지속되었고, 5병일까지 메트헤모글로빈은 2.5에서 4.5%로 계속 증가되는 양상을 보였다. 메틸렌블루 투여에 의한 메트헤모글로빈혈증과 용혈성 빈혈이 의심되어, 아세틸시스테인을 150 mg/kg 정맥주사 하였고, 용혈성빈혈에 대한 치료를 병행하였다. 6병일부터 메트헤모글로빈은 0.3%로 감소 후 더 이상 재증가되는 소견은 보이지 않았지만, 혈색소 8.5 g/dL, Bilirubin total 6.24 mg/dL, Bilirubin direct 1.03 mg/dL였으며, LDH가 1087 IU/L로 지속적인 상승을 보였고, 말초혈액 도말검사 상 용혈성 빈혈 소견과 Haptoglobin 0.2 g/L 이하로 감소되어 적혈구 농축액 수혈 및 스테로이드, 아세틸시스테인 치료를 병행하였고, 10병일 혈색소 11.3 g/dL, Bilirubin total 5.06 mg/dL, Bilirubin direct 0.86 mg/dL 였다가 12병일에 다시 혈색소 8.8 g/dL, Bilirubin total 2.87 mg/dL, Bilirubin direct 0.56 mg/dL로 감소되어 적혈구 농축액 수혈 및 스테로이드를 재투여 하였다(Fig. 1). 본 환자는 입원 제 14병일 제 까지 보존적 치료를 받은 후 퇴원하였

고, 퇴원 당시 환자의 상태는 양호하였으며, 내원 18병일에 시행한 외래추적 검사 상 혈색소 12.9 g/dL, Bilirubin total 2.81 mg/dL, Bilirubin direct 0.5 mg/dL 상태로 더 이상의 청색증이나 혈색소 감소, 동맥혈 가스 분석 결과 이상 소견을 보이지 않았다.

### 고 찰

덱손(Dapsone)은 sulfone계 약물 중 약동학적으로 가장 간단한 구조의 약물로, 나병 치료 이외에도 우수한 항염작용이 있어 피부과, 류마치스 내과 등에서 흔히 사용한다. 드물게 치명적인 과민반응이 일어날 수 있지만, 아직까지 일반인들에게는 난치성 피부질환이나 관절염의特效약으로 알려져 있고, 불법적인 매약행위를 통한 과량 노출의 위험성을 내포하고 있다<sup>1,2)</sup>.

메트헤모글로빈은 산소 운반 기능에 이상을 초래하는 산화 형태의 헤모글로빈 이상증의 하나로, 급성 메트헤모글로빈혈증은 방향성 아민이나 덱손, 항말라리아 약제, 메틸렌블루 등의 질소 화합물, 다양한 산화성 약제나 설과제

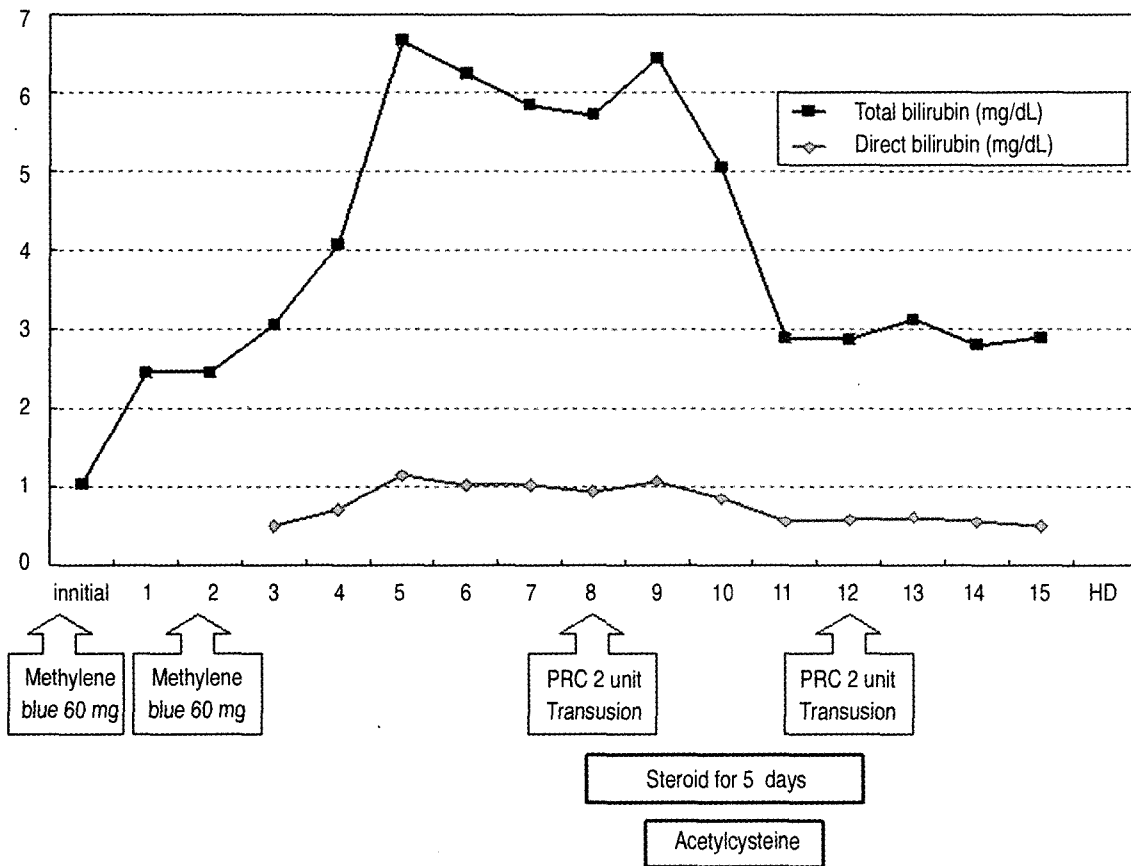


Fig. 2. Serial follow-up levels of total and direct bilirubin during hemolytic anemia treatment.

열 항생제, 화학제의 치료 부작용이나 과다복용과 연관되어 발생한다<sup>3)</sup>.

뱀손 중독증상에 쓰이는 치료방법은 해독제로 사용되는 메틸렌블루가 가장 대표적인데, 이 과정에는 적절한 양의 메트헤모글로빈 환원 효소와 glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD)가 필요하다. 반응의 시작은 매우 신속하고, 최대효과는 30분 이내에 나타난다. 메틸렌블루는 소변과 담즙으로 배설되며, 이에 따라 소변이 청색이나 청녹색을 띠게 된다<sup>4)</sup>. 이의 적응증으로는 메트헤모글로빈 수치가 20~30% 이상을 나타내거나 빈호흡, 호흡곤란, 의식 변화 등과 같이 저산소증의 임상증상이 나타나고 메트헤모글로빈혈증이 확인된 경우이고, 만약 청색증만 있는 경우에는 그 사용을 신중하게 고려해야한다<sup>4,5)</sup>. 또한, 빈혈이나 저산소증을 유발할만한 호흡기 질환이 합병된 경우에도 메트헤모글로빈 수치가 낮더라도 치료를 시작하게 된다. 투여된 메틸렌블루는 NADPH 메트헤모글로빈 환원 효소에 의해 환원되어, Leuko-메틸렌블루로 변환되며 이는 빠르게 메트헤모글로빈을 헤모글로빈으로 환원시키게 된다. 메틸렌블루 투여 후에 co-oximetry 검사를 시행하여 치료에 대한 반응과 혈중 메트헤모글로빈 농도의 반향성 상승 여부를 판단하여야 하며, 특히 뱀손과 같이 체내 제거 속도가 늦은 약물의 급성 중독에 의한 메트헤모글로빈혈증의 경우에는 치료 중에 메틸렌블루의 반복 투여가 필요하다. 사용방법은 메틸렌블루 약제를 생리식염수에 섞어 1% 희석농도로 만든 후 체중 당 1mg/kg의 용량을 5분에서 10분에 걸쳐 서서히 정주한다. 메틸렌블루 투여 후에도 혈중 메트헤모글로빈 농도가 지속적으로 30% 이상이거나 중증 호흡곤란 증상이 지속되는 경우에는 반복적인 메틸렌블루 투여가 필요하다<sup>3)</sup>.

2회 이상의 메틸렌블루를 투여하여도 메트헤모글로빈혈증과 연관된 급성 독성반응의 호전을 보이지 않는 경우에는 더 이상 투여하는 것보다는 치료반응에 실패한 원인을 찾는 것이 중요한데, 그 원인들로는 과량의 메틸렌블루 투여에 따른 산화제 역할, 뱀손과 같이 장기간 증상이 지속되는 경우, G6PD 결핍증이나 NADPH 메트헤모글로빈 환원 효소 부족증, 황혈색소혈증(Sulfhemoglobinemia) 등이 이에 속한다. 특히, 본 증례와 같이 치료 목적으로 사용된 메틸렌블루가 메트헤모글로빈혈증을 오히려 악화시키는 원인이 될 수 있으므로, 해독제의 사용에 대한 신중한 치료가 요구되어 진다<sup>5)</sup>.

메틸렌블루의 치료 중 독성증상은 드물지만, 고용량으로 사용 시 흥통, 진전, 흥분, 호흡곤란이 생길 수 있으며, 투여용량이 7 mg/kg 이상일 경우 매노곤란, 피부 청색 탈색증과 함께 발작성 메트헤모글로빈혈증(paroxysmal

methemoglobinemia)의 보고도 있고, 설파제의 일반적인 부작용에 속하는 용혈성 빈혈도 흔한데, 복용 후 24~72시간 이내에 혈색소치가 떨어지게 되며, 투여 후 5 일째에 가장 심하게 나타나며, 1주일 후에도 급격하게 진행되는 형태는 드물다고 알려져 있다<sup>6)</sup>. 메틸렌블루 과량 투여 시 급성 복증, 불안, 흥통, 착란, T파 역전이나 R파 감소 등의 심전도 변화, 용혈성 빈혈, 메트헤모글로빈혈증, 구토 및 오심, 진전 등이 유발될 수 있다<sup>7)</sup>.

메틸렌블루 치료는 G6PD 결핍증이나 NADPH 메트헤모글로빈 환원 효소 부족증에서는 사용하지 않는 것이 좋다. 과량의 메틸렌블루 투여 시 부작용으로 용혈성 빈혈이 나타날 수 있다. 이 기전은 아직 확실하게 밝혀져 있지 않지만, 글루타치온의 환원작용에 경쟁적인 억제작용 때문으로 알려져 있다. 메틸렌블루는 저농도에서는 환원제로 작용하여 메트헤모글로빈 환원 효소에 촉매작용을 하여 메트헤모글로빈을 헤모글로빈으로 환원하지만, 고농도에서는 이와 반대로 산화제로 작용하여 오히려 메트헤모글로빈혈증을 악화시키게 된다<sup>5,6,8)</sup>.

글루타치온은 세포의 주된 내인성 항산화제로 인체에서 메트헤모글로빈을 환원시키는데 관여하는 것으로 알려져 있다. 그러나, 외인성 글루타치온은 세포에서 흡수할 수 없기 때문에 그 전구물질인 아세틸시스테인(NAC, N-acetylcysteine)을 투여하여 이를 공급할 수 있다<sup>9)</sup>. 아세틸시스테인은 현재 임상에서는 점액용해제로 사용하고 있고, 아세트아미노펜 중독의 해독제로 사용하고 있는데, 인체에서 대량 투여시에도 약간의 구토증상 이외에는 특별한 부작용을 나타내지 않는 약물로 알려져 있어, 응급진료 영역에서 안전하게 사용 가능한 약물의 하나이다. 아세틸시스테인의 메트헤모글로빈혈증에 대한 효과에 대해서는 아직까지 논란이 있기는 하지만<sup>9)</sup>, 본 증례에서도 메트헤모글로빈을 환원시키기 위한 글루타치온의 전구물질 역할로 아세틸시스테인을 다른 치료요법에 병행하여 투여를 시도하였다.

결론적으로 메틸렌블루는 중증의 메트헤모글로빈혈증에서 중요한 해독제이지만, 고농도에서는 오히려 산화제로 작용하여 메트헤모글로빈혈증을 악화시키게 된다. 이 때문에 치료 목적으로 사용된 메틸렌블루가 본 증례의 경우와 같이 메트헤모글로빈혈증을 유발하는 원인이 될 수 있으므로, 해독제로의 사용에 대한 신중한 치료가 요구되어 진다.

## 참고문헌

1. Kim JW, Kim JS. Two cases of dapsone syndrome. *Korean J Dermatol* 2005;43:655-9.
2. Woo DS, Kil KS, Bang BK, Park JY. Two case of methemoglobinemia. *Korean J Int Med* 1973;16:141-5.
3. Sim JC, Ryu HH, Lee YJ, Kim YS, Youm KI, Moon JM, et al. Relationship between the methemoglobin level and oxygen saturation on a pulse oximeter in cases of acute methemoglobinemia. *J Korean Soc Emerg Med* 2005;16:588-94.
4. Howland MA. Methylene blue. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Nelson LS, editors. *Goldfrank's toxicologic emergencies*. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2002. p.1450-2.
5. Shepherd G, Keyes DC. Methylene blue. In: Dart RC, Caravati EM, McGuigan MA, White IM, Dawson AH, Seifert SA, editors. *Medical Toxicology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p.220-3.
6. Kim SW, Goo HD, Chung SP, Jang SJ, Shim HS. The analysis of characteristics and prognosis of dapsone intoxication patients. *J Korean Soc Emerg Med* 1995;6:184-91.
7. Curry S. Methemoglobinemia. *Ann Emerg Med* 1982;11:214-21.
8. Chang WJ, Kim SH, Lee HS. Effect of N-acetylcysteine on dapsone-induced methemoglobinemia. *J Korean Soc Emerg Med* 1997;8:15-9.
9. Tanen DA, LoVecchio F, Curry SC. Failure of intravenous N-acetylcysteine to reduce methemoglobin produced by sodium nitrite in human volunteers: a randomized controlled trial. *Ann Emerg Med* 2000;35:369-73.