

주 례

제초제 중독으로 유발된 메트헤모글로빈혈증 환자에서
메틸렌블루 사용 후 발생한 용혈성 빈혈 1례

조선대학교 의과대학 응급의학교실

김선표 · 김동환 · 선경훈 · 윤대흥 · 김성중 · 조수형 · 조남수

A Patient with Methemoglobinemia after
Herbicide Intoxication has Hemolytic Anemia Induced by Methylene Blue

Sun Pyo Kim, M.D., Dong Hwan Kim, M.D., Kyung Hoon Sun, M.D., Dae Heung Yoon, M.D.,
Seong Jung Kim, M.D., Soo Hyeong Cho, M.D., Nam Soo Cho, M.D.

Department of Emergency Medicine, Chosun University Hospital, Gwangju, Korea

Methylene blue is the first choice for treating methemoglobinemia, any increase in normal methemoglobin levels. Methemoglobin is an abnormal hemoglobin in which the iron has been oxidized to the ferric(+3) state, making it incapable of oxygen transport. Methemoglobinemia most commonly results from exposure to oxidizing chemicals, but may also arise from genetic, dietary, or even idiopathic etiologies. Patients with low methemoglobin levels are asymptomatic, but high methemoglobin levels can lead to headaches or even death. Methylene blue, the first-line treatment for methemoglobinemia, can also produce hemolytic anemia. Jaundice or dark urine during methylene blue treatment may indicate hemolytic anemia. A 47-year-old female patient with a history of depressive mood disorder developed significant methemoglobinemia after ingesting a Propanil overdose. Twenty-two hours after ingestion, methemoglobin levels in the blood were 73.2%. She was treated with intravenous methylene blue in the therapeutic range (1 mg/kg every 4 h for 3days). The 2nd day after methylene blue use, methemoglobin levels in the blood were 33%, and the 5th day decreased to 10% with better general condition. The patient had hyperbilirubinemia after hemolytic anemia, but she recovered completely.

Key Words: Methemoglobin, Methylene blue, Hemolytic anemia

서 론

적혈구는 조직에 산소를 공급하는 헤모글로빈을 가지고 있으나, 메트헤모글로빈은 비정상적인 헤모글로빈으로 조직에 산소를 공급하지 못하여, 조직에 저산소증을 유발하고, 심한 경우 사망에 이르게 한다. 메트헤모글로빈혈증

은 유전적으로 발생할 수도 있지만, 약물중독에 의해 발생하는 경우가 대부분이고 일으킬 수 있는 약물은 여러 가지가 보고되고 있는데, 우리나라에서 제일 많이 보고되어 있는 것은 나병치료 목적으로 사용되고 있는 답손이다¹⁾. 메트헤모글로빈혈증이 발생하였을 경우 1차 치료약제로 메틸렌 블루를 사용하는데, 이때 메틸렌 블루의 부작용인 용혈성 빈혈을 주의하여야한다.

본 예에서 보고하고자하는 메트헤모글로빈혈증을 일으키는 약물은 propanil이다. 이 약물은 anilide계열의 메트헤모글로빈을 형성하는 제초제로 인체에 흡수가 되면, 심할 경우 의식저하, 발작, 사망 등의 임상양상을 일으킬 수 있다^{2,3)}. 하지만, 약물중독 초기에는 증상이 미약하거나,

책임저자: 조 수 형
광주광역시 동구 서석동 588
조선대학교 의과대학 응급의학교실
Tel: 062) 220-3285, Fax: 062) 224-3501
E-mail: chosooh@naver.com

나타나지 않을 수 있어 경험이 부족한 의료진들은 증상이 심해질 때까지 병의 경과를 간과하기 쉽고, 그로 인해 환자의 생명이 위협받기도 한다.

저자들은 자살목적으로 propanil 250 CC 음독 후 위세척을 시행하고, 일개 2차병원에서 입원 치료 중 입원 1일 후 갑자기 발생한 청색증과 의식저하로 본원으로 전원 되어, 병력청취 및 임상양상으로 메트헤모글로빈혈증을 신속히 진단하고, 즉각적인 메틸렌 블루 및 인공호흡기 치료 후 회복되었지만, 치료과정에서 메틸렌 블루사용으로 인해 용혈성 빈혈이 발생한 환자를 경험하였기에 이를 보고하는 바이다.

증 례

48세 50kg 여자 환자는 내원 전일 오후 1시경 섯별 (propanil, nitroanylin)유제를 250 ml가량 복용 (propanil 1.25 g/kg)한 후 1시간 경과 후 2차병원 방문하여 위세척 10,000 ml 시행하고 경과 관찰 위해 입원치료 중, 특별한 중독 증상 보이지 않았으나, 음독 후 21시간이 경과한 전원 당일 10시에 갑자기 발생한 의식변화를 동반한 청색증이 발생되어 본원 응급의료센터로 전원 되었다. 환자는 우울증으로 치료받은 과거력이 있었으며 내원 당시 의식상태는 반혼수 상태였고, 생체징후는 혈압 110/70 mmHg, 심박동수 120회/분, 호흡수 21회/분, 체온 36.5°C이고 전신에 청색증이 있었다. 흉부 방사선 촬영에서 폐의 혈관음영이 증가되어 있지만 폐렴등 폐실질 병변은 보이지 않았다. Mask O₂ 7L/min하에 시행한 동맥혈 검사에서 pH 7.466, pO₂ 44.2 mmHg, pCO₂ 29.3 mmHg, HCO₃ 20.7 mmol/L, O₂ Saturation 83.7%로 저산소증이 심하고, 자발호흡의 강도가 약하여 기관 삽관 시행하고, 인공호흡기 치료를 시작하였다.

혈액 검사에서 백혈구 17,430 /uL, 헤모글로빈 12.1 g/dL, 혈소판 336,000 /uL ESR/CRP 2 mm/hr / 1.46

mg/dL 였으며, 전해질은 Na/K/Cl 144/3.9/110 mEq/L, 생화학 검사에서 protein/albumin 7.82/4.8 g/dL, Total bilirubin 1.4 mg/dL, Amylase 91 U/L, AST/ALT 13.7/9.8 U/L, BUN/Cr 8.9/1.28 mg/dL 소변 검사에서 S.G 1.015, pH 5.0 였고, Protein은 검출되지 않았다. 인공호흡기 치료에도 청색증이 없어지지 않아 메트헤모글로빈 혈증으로 판단하여 음독 후 22시간이 경과한 상태에서 측정된 혈중 메트헤모글로빈 측정값은 73.2% 였다. 환자에게 즉시 해독제로 메틸렌 블루 50 mg (1 mg/kg)을 매 4시간 마다 투여 시작하였다. 내원 2일째 동맥혈 검사에서 pH 7.533, pO₂ 161.2 mmHg, pCO₂ 31.4 mmHg, HCO₃ 25.8 mmol/L, O₂ saturation 99.3% 이고, 메트헤모글로빈 수치가 33%로 감소하였으나 혈액학적 검사에서 백혈구가 19,900/uL로 상승하고, 헤모글로빈이 10.2 g/dL로 감소하며, total bilirubin 2.54 mg/dL, direct bilirubin 0.64 mg/dL로 상승소견 보였으며 전신에 청색증 지속되어 수액치료 및 메틸렌블루를 지속 투여하였다.

내원 3일째 pH 7.492, pO₂ 137.5 mmHg, pCO₂ 30.8 mmHg, HCO₃ 23.1 mmol/L, O₂ saturation 99%이고, 청색증은 호전 소견보이나, 지속적인 호흡곤란 호소하여, 메틸렌블루 투여 및 인공호흡기 치료 지속하였다. 내원 4일째 동맥혈 검사에서 pH 7.452, pO₂ 100.2 mmHg, pCO₂ 31.4 mmHg, HCO₃ 23.1 mmol/L, O₂ saturation 99%이고, 메트헤모글로빈 10% 소견 보여 메틸렌블루 투약을 멈추었다. 내원 5일째 인공호흡기 이탈 시행하였다. 하지만 신체 검사에서 환자의 전신에 황달이 발생하였으며, Hb 7.3 g/dL로 감소하고, total bilirubin 13.35 mg/dL, direct bilirubin 1.32 ug/dL, Serum Fe 74.4 ug/dL, TIBC 267 ug/dL, LDH 1256 U/L, reticulocyte 4%, ferritin 2,417 ng/mL, transferrin 1.83 g/L, Vit B12 648 pmol/L, folate 3.13 ng/mL, LDH 778 U/L, 말초혈액도말 검사에서 적혈구가 anisocytosis, RBC agglutination ++소견 보여 메틸

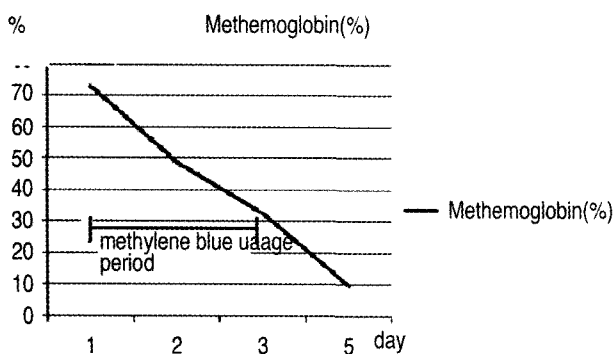


Fig. 1. Serial follow-up level of Methemoglobin level in hospital.

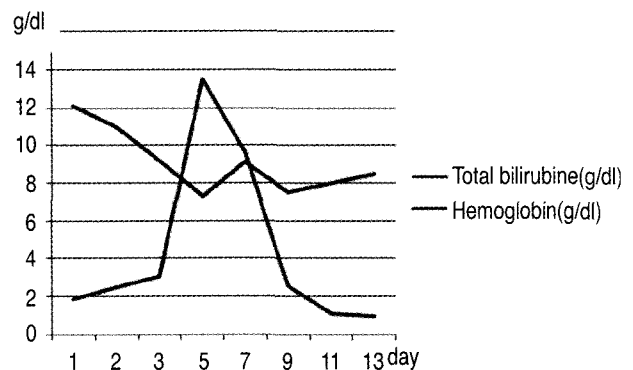


Fig. 2. Serial follow-up level of total bilirubin, hemoglobin, methemoglobin level in hospital.

렌블루에 의한 용혈성빈혈로 생각하고, PRC 2 unit를 주입하고 경과 관찰하기로 하였다(Fig. 1).

내원 7일째 환자는 동맥혈검사에서 산소 2 L/min 공급한 상태에서 pH 7.506, pO₂ 106.1 mmHg, pCO₂ 41 mmHg, HCO₃ 31.7 mmol/L, Saturation 98.2% 소견 보여, 삽관튜브를 제거하고, 병동으로 전실하였다. 이때 헤모글로빈 9.1 g/dL, Total bilirubin 9.65 mg/dL로 검사실 소견 호전되고 있는 상태였지만 황달은 여전히 남아있었다. 내원 9일째 Total bilirubin은 2.57 mg/dL로 환자의 황달은 거의 사라진 상태이고, 전신상태 많은 호전보이고 있으며, 호흡곤란증세도 없었다. 헤모글로빈은 7.5 g/dL로 감소되어 있으나 빈혈로 인한 증상 없어, 경과 관찰하기로 하였다. 내원 12일째 헤모글로빈은 적혈구를 수혈하지 않고, 8.6 g/dL로 상승 하였고, Total bilirubin은 0.96 mg/dL로 정상소견 보였다(Fig. 2). 내원 14일째 전신 상태 완전 호전된 상태로 환자가 다니고 있는 정신병원으로 전원 하였다.

고 찰

메트헤모글로빈혈증은 산소와 결합하는 헤모글로빈의 철 부분이 산화되어 메트헤모글로빈이 생성되어 혈중 농도가 증가되어 있는 상태이다. 메트헤모글로빈이 생성되면 이로 인해 조직으로의 산소공급이 감소되는데, 혈중농도가 10%~20%일 때는 특별한 증상이 없을 수 있지만, 20%~50%일 경우는 호흡곤란, 어지러움, 두통, 피로감을 호소할 수 있고, 50%~70% 일 경우는 기면 및 의식혼탁이 발생할 수 있다³⁾. 메트헤모글로빈을 유발할 수 있는 원인은 여러 가지가 있는데 가장 흔한 것은 음식과 약물 그리고, 화학약품이다. 그중 음식물에 많이 포함되어 있는 nitrates와 nitrite, 농약에 포함되어 있는 aniline products, 한센병에 사용되는 dapsone, 방부제인 naphthalene, 마취제인 benzocaine 등이 대표적인 물질이다. 그 외 심한 설사와 탈수로 인한 전신적인 대사성산증, cytochrom b5 reductase deficiency 또는 cytochrome b5 deficiency같은 유전적 질환, NADPH - MHb reductase deficiency 등의 효소 질환에 의해서 발생하기도 한다^{4,6)}. 메트헤모글로빈혈증의 진단에서 가장 중요한 것은 질환을 야기할 수 있는 환경에 노출되었는지를 병력청취를 통해 알아내는 것이다. 동맥혈검사에서는 심한 메트헤모글로빈혈증에서도 산소분압이 정상으로 측정될 수 있기 때문에, 의사의 질환에 대한 정확한 지식과 경험이 필요하다.

본 증례에서는 환자가 메트헤모글로빈혈증을 일으킬 수 있는 농약을 복용한 병력청취를 통해 환자의 증상을 바탕

으로 메트헤모글로빈혈증으로 판단할 수 있었으며, 그로 인해 해독제 처치등 빠른 의학적 조치를 취할 수 있었다. 임상적으로 메트헤모글로빈혈증이 의심되면 메트헤모글로빈의 혈중농도를 정확히 측정하는 것이 중요하다. 메트헤모글로빈 농도를 정확하게 측정하기 위해서는 본 증례의 환자에서 사용한 co-oximetry를 시행하여야 하는데, 이 방법은 deoxyhemoglobin, oxyhemoglobin, carboxyhemoglobin, hemoglobin을 다 측정할 수가 있어 선호 된다⁷⁾.

메트헤모글로빈혈증으로 진단되었을 때, 중등도 이상(혈중 농도 20~30%)일 경우에 급성 저산소증을 야기할 수 있고, 증상이 있을 경우 초기에 고농도 산소를 투여한다. 그리고 노출경로에 따라, 피부에 오염되었을 경우 피부오염제거를 하고, 경구로 오염되었을 경우 charcoal을 투여한다. 하지만, 치료의 일차적 선택은 메틸렌 블루이다. 투여하는 방법은 1% methylene blue를 1~2 mg/kg를 5분에 걸쳐 정맥 투여하고, 증상이 지속될 경우 반복적으로 투여한다. 만약 methylene blue를 사용하여 치료에 실패 하였을 경우에, hemoperfusion 및 hyperbaric oxygen therapy를 시도해 볼 수 있다⁸⁾.

본 증례의 환자에서는 내원당시 저산소증이 심하여, 기계적 인공호흡을 통한, 고농도 산소치료를 시행하였고, 메틸렌 블루를 위와 같이 사용하였다. 이와 같은 치료를 시작한 후, 환자의 동맥혈 검사에서 호전 소견을 보였다. 그러나 메틸렌 블루를 사용하였을 때는 여러 가지 부작용이 발생할 수 있으므로 주의가 필요하다. 만약 G6PD deficiency 환자에서 메틸렌 블루를 사용하였을 경우에는 Heinz body 용혈성 빈혈을 유발할 수 있고, 메트헤모글로빈혈증을 더욱 심화시킬 수 있다⁹⁾. 이는 현재까지 그 정확한 기전은 밝혀지지 않았지만 글루타치온의 환원작용에 경쟁적인 억제작용 때문에 의한 것이라는 주장이 있다¹⁰⁾. 메틸렌 블루 사용 중 황달이 발생하고 bilirubin이 상승하며 빈혈이 발생할 경우 빈혈검사를 시행하여 진단하고, 용혈성빈혈이 의심될 경우 글루타치온의 전구물질인 아세틸시스테인을 투여하는 방법도 사용되고 있다¹¹⁾. 그 외에도 호흡곤란, 빈맥, 흉통, 복통, 피부색 변화, 감각이상, 구역, 구토, 흥분 등의 부작용을 발생시킬 수 있다. 그러므로 메틸렌 블루 사용 시 혈액검사 및 환자 상태에 대한 검사가 집중적으로 이루어져야 한다.

본 저자가 경험한 환자는 메트헤모글로빈의 혈중농도가 73.2%였고, 반혼수 상태로 내원하였다. 음독한 제초제인 샷별 유제는 propanil과 pendimethalin의 혼합제초제로 국내에서 사망한 예가 몇 차례 보고된 적이 있어 각별한 주의가 요구되는 환자였다^{12,13)}. Propanil은 anilide계열의

제초제로 혈액소의 Fe^{2+} 를 Fe^{3+} 로 산화시켜 메트헤모글로빈을 형성한다⁶⁾. 하지만, 섯별유제에 같이 혼합되어 있는 pendimethalin은 메트헤모글로빈 생성과는 관련이 없는 것으로 알려져 있다¹⁴⁾. 이로 미루어 보아 섯별유제 음독 시 발생하는 메트헤모글로빈혈증은 propanil에 의한 것임을 알 수 있었다. 메틸렌 블루를 사용하여 치료하는 도중 메틸렌 블루의 부작용으로 판단되는 용혈성빈혈과 과빌리루빈혈증이 발생하여 수혈시행 및 메틸렌블루 투여 중지하고 경과관찰 하였다. 특별한 조치 없이 수일 후 혈액검사 수치 호전되었고 환자는 완치되어 퇴원하였다.

메트헤모글로빈혈증의 진단과 치료는 의사의 문진 능력과 질환에 대한 치료경험이 중요하다. 급성 저산소증을 보이는 환자에서, 병력조사를 자세히 하여 혈중 메트헤모글로빈 농도를 측정할 생각을 먼저 해야만 하며, 치료 또한 증상에 맞춰 적절한 방법으로 신속히 해야하기 때문이다. 하지만, 메틸렌 블루 치료 할 경우 용혈성 빈혈 등 부작용이 발생할 수 있으므로 주의 깊은 경과관찰이 필요하다.

참고문헌

1. Shadnia S, Rahimi M, Moeinsadat M, Vesal G, Donyavi M, Abdollahi M. Acute methemoglobinemia following attempted suicide by Dapson. Arch Med Res 2006; 37:410-4.
2. Chuang CC, Wang ST, Yang CC, Deng JF. Clinical experience with pendimethalin (STOMP) poisoning in Taiwan. Vet Hum Toxicol 1998;40:149-50.
3. Alan D, Woolf and Robert O. Wright. Medical Toxicology. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;2004.90-7.
4. Rober O, William JL, Alan DW. Methemoglobinemia: Etiology, Pharmacology and Clinical Management. Ann Emerg Med 1999;24:5.
5. Wright RO, Lewander WJ, Woolf AD. Methemoglobinemia: etiology, pharmacology, and clinical management. Ann emerg Med. 1999 Nov; 34(5): 646-56.
6. C. Ainsley Davis, Louis JC, Michael JB. Cytochrome b5 reductase: the roles of the recessive congenital methemoglobinemia mutants P-144L,L-148P, and R159. Arch Biochem Biophys 2004;431:233-44.
7. Rausch-Madison S, Mohsenifar Z. Methologic problems encountered with cooximetry in methemoglobinemia. Am J Med Sci 1997;314:203-6.
8. Kevin T. Koetters. Hyperbaric oxygen therapy. J Emerg Nurs 2006;32:417-9.
9. Shepherd G, Keyes DC. Methylene blue. Medical toxicology. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.p.220-3.
10. Gauthier TW. Methylene blue-induced hyperbilirubinemia in neonatal glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency. J Matern Fetal Med 2000;9:252-4.
11. Chang WJ, Kim SH, Lee HS. Effect of N-acetylcysteine on dapsone-induced methemoglobinemia. J Korean Soc Emerg Med 1997;8:15-9.
12. Woo SH, So BH, Choi KH, Park KN, Lee WJ. Fatal propanil pesticide poisoning presenting with methemoglobinemia. J Korean Soc Emerg Med 2006;17:268-72.
13. Shim 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.
14. Eddleston M, Rajapakshe M, Roberts D, Reginald K, Rezvi sheriff MH, Dissanayake W, et al. Severe propanil [N-(3,4-dichlorophenyl) propanamide] pesticide self-poisoning. J toxicol Clin Toxicol 2002;40:847-54.