

Benzocaine, Methemoglobinemia and Methylene Blue

Joonhaeng Lee¹, Jongbin Kim²

¹Department of Advanced General Dentistry, College of Dentistry, Dankook University

²Department of Pediatric Dentistry, School of Dentistry, Dankook University

Abstract

The aim of this review is to introduce about the issue of benzocaine and methemoglobinemia. Through blocking the pain during dental treatment, fear and anxiety of patients will be reduced. Thus, anesthetic agent containing benzocaine is commonly used while controlling the pain of patients during treatment. However, on May 28, 2018, the Ministry of Food and Drug Safety reported a medication safety report about restricting the use of benzocaine-containing agents in infants under 24 months and children. Also, they recommended a cautious use to adolescents and adults to prevent methemoglobinemia (MHb). This report was published due to an advice from Food and Drug Administration (FDA) on May 23, 2018. When using agents containing benzocaine, dentists must consider the probability of MHb and prepare for early diagnosis and appropriate action. Since 1930s, methylene blue is known to cure MHb patients. Therefore, the proper use of methylene blue for emergencies and diagnosis methods for early diagnosis of MHb should be familiar to dentists planning for the use of topical anesthetic agents. Dentists should be trained for emergency situation of MHb caused by the use of benzocaine.

Key words : Benzocaine, Methemoglobinemia, Methylene Blue, Side Effect

I. 서 론

치과치료에서 통증을 조절하기 위해 사용하는 국소마취는 환자에게는 공포를 유발하는 원인이 될 수 있으며, 치과를 멀리하게 만드는 원인이 되기도 한다[1]. 이로 인해 새로운 마취 방법인 도포마취가 개발되어 최근까지 광범위하게 사용되어왔다. 이외에도 공포와 통증을 줄여주는 다양한 마취 방법이 소개되었으나 이들은 서로 다른 장점과 단점을 가지고 있다. 분무법은 작은 입자 형태로 투여함으로써 통증을 감소시킬 수 있지만 마취하는 부위를 특정하여 조절하기가 어렵고, Jet 주사법은 조절이 쉬워졌지만 특별한 장비가 필요하였다. 또한 저온요법은 휘발성

물질인 염화 에틸을 분사하여 주변 조직의 온도를 낮춰서 통증을 조절할 수 있지만 지속시간이 짧다. 결과적으로 사용이 편리하고 적용부위 조절이 용이한 젤 또는 액상 형태의 도포마취제는 주사침 자입부위의 사전 마취, 간단한 유치발치, 구토반응이 심한 환자에게 치과용 구내 방사선 촬영 시, 인상채득 전 구토반응의 감소등의 목적으로 사용된다. 소아의 경우 치아 격리를 위해 장착하는 러버댐 clamp에 의한 동통을 방지하기 위해 도포마취가 선호되며, 치아 맹출시의 통증이나 구내염의 통증 완화에 사용된다. 미국에서는 over-the-counter (OTC) 약품으로 치과에 가기 어려운 일반인들에게 치아가 맹출하는 시기 통증을 완화를 목적으로 다수의 도포마취제가 허용되었고 이로 인한 합병증

Corresponding author : Jongbin Kim

Department of Pediatric Dentistry, School of Dentistry, Dankook University, 119 Dandae-ro, Dongnam-gu, Cheonan, 31116, Korea

Tel: +82-41-550-1921 / E-mail: jbkim0222@dankook.ac.kr

Received July 20, 2018 / Revised July 25, 2018 / Accepted July 25, 2018

이 다수 보고 되기도 하였다[2].

최근에는 도포마취에 사용되는 벤조케인(benzocaine)에 의해 메트헤모글로빈혈증(Methemoglobinemia, MHb)이 여러 차례 보고되면서[2-7] 2018년 5월23일 미국 식품의약국(Food and Drug Administration, FDA)은 24개월 미만 영아에게 사용하는 벤조케인 함유 제품의 시판을 중지하고 24개월 이상의 어린이 및 성인에게 사용하는 제품 표시(라벨, Label)에 변경하도록 하였다[8]. 또한 국내에서도 2018년 5월 28일 식품의약품안전처에서 24개월 미만의 영유아에서 사용을 금지하고, 24개월 이상에서도 천식, 폐기종 환자, 고령자 등 고위험군에게는 신중하게 사용하도록 권고하였다[9]. 천식, 폐기종 환자, 고령자 등 고위험군에게는 신중하게 일련의 부작용에 대한 경고가 지속되고 있었음에도 많은 치과의사들은 여전히 벤조케인 도포마취제를 사용하고 있으며, 국내에서도 청색증 등 벤조케인 도포마취 후의 부작용을 경험한 사례들이 보고 되고 있다.

이를 계기로 국소도포마취제 사용되던 벤조케인과 그와 연관된 MHb에 대해 고찰해 보고 만약의 경우 발생한 MHb의 응급처치 방법을 소개하고자 한다.

II. 본 론

1. 벤조케인 도포마취제

가장 많이 사용되는 도포마취제는 겔 또는 액체 형태의 20% 벤조케인이다. 벤조케인은 ester계 마취제(ethyl ester of paminobenzoic acid [PABA])중 하나이고 물에는 잘 녹지 않아 과량 투여에 따른 전신반응이 거의 없다. 국소도포마취제로써 20% 벤조케인은 심혈관계로도 흡수되지 않아 도포한 부위에 오래 머물러 작용시간이 길어진다. Ester계 국소마취제는 PABA 구조를 가지고 있어 알레르기 반응이 많이 발생하여 최근은 Amide계 국소마취제를 보다 많이 사용하게 되었다.

도포마취제의 효과 발현을 위해서 약물은 점막으로부터 2 - 3 mm 깊이까지 도달해야 하므로, 도포 후 1 - 5분 정도 시간이 필요하고, 도포될 점막이 건조할수록 도포마취제의 효과는 증가한다[10]. 도포마취제의 농도는 주사용 국소마취제보다 높게 사용하여 마취효과를 증가시킨다. 그렇기 때문에 치과 치료와 특히 소아치과 영역에서 가장 빈번하고 폭넓게 사용되는 도포마취제인 벤조케인은 MHb를 유발할 가능성이 있어 사용에 주의해야 하며[2], MHb의 기왕력이 있거나 2세 미만 소아환자에서의 사용은 절대금기이다[11].

2. 메트헤모글로빈혈증(Methemoglobinemia)

MHb는 단 한 번의 벤조케인 사용으로도 발생할 수 있지만, 여러 번 사용한 후에 갑자기 발생하기도 하며, 증상과 징후는 벤조케인을 구강내에서 적용 후 몇 분 이내에서 2시간 이후까지 발생할 수 있다[2].

1) 정의

MHb는 혈액 내에서 메트헤모글로빈(Methemoglobin, MH)의 양이 증가한 상태를 말한다. 1% 미만 소량의 MH는 정상적인 상황에서도 존재할 수 있지만 1%를 넘는 경우는 MHb라고 한다[12].

헤모글로빈은 적혈구에서 산소와 결합하고 운반하는 역할을 담당한다. 헤모글로빈은 철을 포함하는 포르피린 고리와 글로빈 단백질에 포함된 헴(heme)이라는 구조 4개로 이루어져 있고, 철원자 1개가 산소와 결합할 수 있어서 4개의 산소를 운반할 수 있다. 정상적으로 헴에 존재하는 철은 99%가 환원 상태인 2가 철(ferrous, Fe²⁺)의 형태로 존재하는데, 약 1%에서는 산화 형태인 3가 철(ferric, Fe³⁺)의 형태인 MH로 존재한다. 옥시헤모글로빈(oxyhemoglobin, OH)은 헤모글로빈에 산소가 포화된 결합물이며 산소로 포화되지 않은 헤모글로빈은 디옥시헤모글로빈(deoxyhemoglobin, DH)이라고 한다.

정상보다 많은 MH가 있을 때에는 맥박산소측정기(pulse oximeter)가 OH와 구분할 수 없어서 실제 산소의 포화도와는 상관없이 85% 이상을 나타내게 된다[13]. 또한, 산소해리곡선이 좌측으로 이동하게 되며 동일 조건의 산소 분압에서 적혈구로부터 조직으로 해리되는 산소의 양은 더욱 감소한다[14]. 이러한 상황들은 심각한 청색증을 유발하게 되며 호흡 저하를 가중시킨다.

2) 빈도

1997년 11월부터 2002년 3월까지 미국 FDA에 의해 보고된 818,439건의 부작용 중에서 벤조케인이 연관된 것이 218건이었다. 이중 명확한 특징을 보인 198건의 부작용 중에서 MHb가 의심된 것이 132건(66.7%)이고, 다른 원인에 의한 것이 66건(33.3%)이었으며, 132건 중 99건(75%)이 MHb로 확진되었다. MHb가 의심된 132건 중 107건(81%)는 심각한 부작용을 보였고 2건(1.5%)은 사망하였다[2]. 그 외 여러 보고서에서 벤조케인과 연관된 MHb의 유병율은 7,000번의 사용 중 1건이었다[15].

3) 원인

MHb는 유전적 요인과 후천적 요인에 의해 발생한다. 유전적 요인으로는 일상적으로 MH를 정상 수준으로 조절하는 역할을 하는 erythrocyte enzyme인 nicotinamide adenine dinucleotide

phosphate (NADPH) methemoglobin reductase의 부족으로 인해 발생한다[16].

MHb를 일으킬 수 있는 후천적 요인에는 다양한 치료용 약물이 있다. 그중 한센병, 헤르페스모양피부염(dermatitis herpetiformis) 치료제인 dapsone이 가장 높은 빈도를 보인다. 다음으로 기도삽관, 기관지내시경, 경식도 심초음파(Transesophageal Echocardiogram), 위 내시경 시술에서 불편함을 줄이기 위해 사용하는 국소마취제인 벤조케인이 있다. 이 외에도 항말라리아 치료 약제인 primaquine이 MHb를 유발할 수 있다[17].

처방되는 의약품을 복용하거나 도포한 경우에도 MHb가 발생하기도 하지만[18], 개개인의 대사 능력에 차이가 있어서 약물에 노출된 모든 사람에게서 MHb가 발생되지는 않는다[13].

후천적 요인에 의한 MHb는 MH의 형성을 증가시키거나, 제거하는 비율에 영향을 주는 환경에 노출되는 경우에 발생한다. 세포의 방어기전이 감소하거나, 4개월 이내의 아이가 환경물질에 노출될 경우, 임신부가 nitrate농도가 높은 물을 마실 경우, cytochrome b5 reductase 부족, glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) 부족, hemoglobin M disease 그리고, pyruvate kinase 부족 등이다[19].

4) 유발인자

MHb를 유발할 수 있는 약물과 화학물질을 Table 1에 정리하

였다[14,18,20,21]. 이런 물질들은 MH 형성을 가속시키며, 체내 방어 기전을 이루는 효소 체계들의 한계를 넘어 MHb를 발생시킨다. 표면마취제의 거의 대부분이 MHb의 형성에 관련이 있지만, 벤조케인이 가장 일반적이며 다빈도를 보인다[15].

5) 증상과 진단

MH 농도가 10% 이하일 경우에는 증상이 잘 나타나지 않는다. 10 - 20% 이상일 경우 피부 청색증이 나타나기 시작한다. MH의 농도와 MH의 비율에 따른 증상을 Table 2에 정리하였다. 만약 MH의 농도가 70% 이상일 경우는 치명적이다[13,18].

6) 치료

1930년대부터 중독에 의한 MHb 치료에 메틸렌블루(methylene blue)가 해독제로 사용되었다[22]. 메틸렌블루는 C16H18N3SCI의 분자식을 가지는 페노티아진(phenothiazine)계 열 이종원자고리 방향성 화합물이며, 상온에서 짙은 녹색 분말이나, 물에 녹으면 푸른색의 염기성 용액이 된다. 주로 산화환원 지시약이나 동물세포의 핵을 염색하는 염료로 사용되고 있다. 의료용으로는 1800년대 말부터 말라리아 치료제, 비뇨기계 진통제로 사용되기 시작하였다[23,24].

메틸렌블루 투여를 결정하는 것은 MH의 혈중 분율이다. MH 혈중 분율이 20% 이상이면 증상 여부로 판단한다. 만약 증상이

Table 1. Drugs and chemicals that can cause methemoglobinemia

Drugs and chemicals			
Acetaminophen	Chloroquine	Methylene blue	Phenytoin
Acetanilide	Chromates	Metoclopramide	Prilocaine
Alloxan	Clfazimine	Naphthalene	Primaquine
Alprazolam	Copper sulfate	Nitric oxide	Propanil
Aminosalicylic acid	Dapsone	Nitrites	Quinolone
Amyl nitrate	Dimethy sulfoxide	Nitrobenzene	Resorcin
Aniline	Dinitrophenol	Nitroethane	Rifampin
Arsine	Exhaust fume	Nitrofurans	Silver nitrite
Artificial nail product	Fava beans	Nitroglycerin	Sodium nitrite
Benzene derivatives	Ferricyanide	Nitrophenol	Sodium valproate
Benzocaine	Flutamide	Nitroprusside	Sulfamethoazole
Bismuth subnitrate	Ginko biloba	Nitrous gases	Sulfasalazine
Bivalent copper	Hydrolamine	Paraquate	Teracaine
Bromates	Indozacarb	Phenacetin	Trimethoprim
Bupivacaine hydrochloride	Lidocaine hydrochloride	Phenazopyridine	Trinitrotoluene
Chlorates	Lignocaine	Phenelzine	Vitamin K
Chlorobenzene	Mafenide	Phenol	Zopiclone

Table 2. Symptoms associated with methemoglobin blood concentration

Methemoglobin Concentration	Total Methemoglobin (%)	Symptoms
< 1.5 g/dl	< 10	None
1.5 - 3.0 g/dl	10 - 20	Cyanotic skin discoloration
3.0 - 4.5 g/dl	20 - 30	Anxiety, Headache, Tachycardia
4.5 - 7.5 g/dl	30 - 50	Fatigue, Confusion, Dizziness, Tachypnea, Increased tachycardia
7.5 - 10.5 g/dl	50 - 70	Coma, Seizure, Arrhythmia, Acidosis
> 10.5 g/dl	> 70	Death

있는 경우에는 메틸렌블루 투여를 권장한다. 증상이 없는 경우라도 MH 혈중 분율이 30%를 넘으면 메틸렌블루 투여할 것을 추천한다[13].

산소 운반능력이 약화된 상태인 빈혈, 심장질환, 폐렴, 만성폐쇄성폐질환이나, 적혈구 세포가 이미 심한 산화 스트레스에 노출되어 있는 간경화 등의 질병이 있는 환자는 MH 혈중 분율이 10%라고 하여도 증상이 있다면 메틸렌블루 투여를 고려할 수 있다[25].

메틸렌블루 투여 방법은 1 - 2 mg/kg (1% 용액 0.1 - 0.2 mL/kg)를 5분 정도에 걸쳐 서서히 정맥주사 한다. 메틸렌블루의 치료효과는 투여 30분 정도에 나타난다. 첫 투여 후 필요 한 경우, 메틸렌블루 1 mg/kg를 매 30 - 60분 간격으로 투여할 수 있다[26]. 만약 2회 투여 이후에도 반응이 없다면, 계속적인 반복 투여는 중지하고, G6PD 결핍증이나 MH 환원효소 결핍증 또는 황혈색소혈증(sulfhemoglobinemia)등을 고려해 보아야 한다.

메틸렌블루 정맥주사 때 7 mg/kg를 초과하여서는 안된다. 7 mg/kg 이상의 과량 투여는 메틸렌블루 자체의 독성으로 호흡곤란, 흉통, 용혈이 발생할 수 있으며, 역설적으로 MH 혈중 분율을 10% 정도까지 상승시킬 수 있다[18].

메틸렌블루를 정맥주사 할 경우 심한 국소 통증과 자극이 있으므로, 메틸렌블루 정맥주사 후에는 이어서 15 - 30 mL 생리식염수를 빠르게 정맥주사 하여 도관을 세척한다[2]. 또한, 메틸렌블루를 투여할 때 포도당을 함께 투여하는 것이 권장된다. 적혈구 NADH의 주된 근원은 당분해를 통해 제공되므로 포도당 공급이 꼭 필요하다[27]. 그러나, 현재까지 소아에서 메틸렌블루의 사용은 FDA의 승인을 받지 못하고 있다[18].

7) 진단 및 진단장비

MHb는 맥박산소측정기를 이용할 경우 정확하게 진단하기 어려울 수 있다. 맥박산소측정기는 가시광선의 적색광 영역인 660 nm와 적외광 영역인 940 nm의 파장을 이용하여 측정한다. 660 nm 영역에서는 혈액 중 OH와 DH의 흡수계수 차가 뚜렷하



Fig. 1. Masimo rainbow SET is a noninvasive monitoring platform to detect methemoglobin.

고, 940 nm 영역에서는 반대로 OH와 DH의 흡수계수의 차가 거의 없어 이들의 비율을 이용하여 측정한다. 그러나, MH는 630 nm와 960 nm의 파장의 빛을 모두 흡수하여, MHb 환자에서 맥박산소측정기를 통한 산소포화도 측정은 부정확하다[28]. 특히 MH 혈중 분율이 30% 이상에서는 혈액내의 실제 산소 양이나 투여하는 산소 양에 상관없이 맥박산소측정기는 85%로 표시된다. 맥박산소측정기와 동맥혈가스분석의 산소포화도 값을 차이를 '포화도 격차(saturation gap)'라고 한다[28]. 만약 포화도 격차가 5% 이상인 경우 비정상적으로 판단하며[29], MH 혈중 분율이 높은 경우 포화도 격차는 15% 이상으로 증가할 수 있다[14].

맥박산소측정기에서는 MHb가 진행중인 경우라도 정상에 가까운 수치를 보일 수 있다. 환자가 가슴이 답답하고 청색증을 보이는 상황에서 맥박산소측정기로 측정된 산소포화도가 이상이 없다면 곧바로 MHb를 의심해 보아야 한다.

CO-oximeter는 MHb를 진단하는 유용한 검사장비이다[13,30]. 다른 종류의 헤모글로빈은 서로 다른 범위 파장의 분광 광도법을 보이는 점을 이용하며, 이를 측정하여 다양한 헤모글로빈의 분율을 측정할 수 있다(Fig. 1).

CO-oximeter는 동맥혈 가스 검사 또는 맥박산소측정기와는 달리, OH와 MH의 분율을 정확하게 측정할 수 있으므로, 임상 증상과 산소포화도가 일치하지 않아 MHb가 의심된다면 CO-

oximeter를 시행하여 이를 감별해야 한다[31].

MHb는 비전형적인 증상으로 인해 진단이 어려울 수 있다. 산소 치료에도 반응하지 않고 낮은 산소포화도를 보이는 중심성 청색증 환자에서 MHb를 의심할 수 있다. 검사 장비가 전혀 없는 경우, 산소에 노출되어도 색깔 변화가 없는 초콜릿의 어두운 적갈색(chocolate-brown) 혈액이면 MHb를 의심할 수 있다[14].

8) 금기사항

최근 미국 FDA는 24개월 미만 영아에게 사용하는 벤조케인 함유 제품의 시판을 중지 24개월 이상의 어린이 및 성인에게 사용하는 제품 표시(라벨, Label)에 변경하도록 조치했다[8].

식품의약품안전처는 2018년 5월 28일, 구강 국소마취 등에 사용하는 벤조케인 함유 제제에 대해 24개월 미만 영아에게 사용을 금지하는 내용의 안전성 서한을 배포했다. 이번 조치는 FDA가 해당 제품 사용 시 생명을 위협할 수 있는 MHb를 유발할 수 있어 24개월 미만의 영아에게 사용하지 않도록 경고한 데 따른 것이다[9].

특히 영아의 유치 맹출시기의 통증에 진통제로 사용되는 벤조케인이 75 mg 함유된 저용량 제제를 24개월 미만 영아에게 사용하는 것은 매우 위험할 수 있으며, 200 mg 함유된 고용량 제품의 겔 또는 스프레이 형태의 제품 또한 치과용 표면 마취제로 사용시 주의가 필요하다.

국내에서 허가 받은 벤조케인 함유 제제는 전문의약품 9개 품목, 일반의약품 6개 품목이 있다. 이 중 수출용을 제외하고 10개 제제가 국내에서 시판되고 있다.

III. 결 론

벤조케인을 함유한 국소마취제는 겔타입과 스프레이 형태의 도포마취제로 치과치료에서 자주 사용되고 있다. 2000년 초반부터 여러 경로를 통해 안전성에 대한 경고를 하고 있으며, 최근에 국내에서도 온라인을 통해 부작용을 경험한 사례가 소개되기도 하였다.

안전에 대한 관심은 어느 때보다도 높아 지고 있으며, 정부는 안전사고에 대한 대비를 강조하는 방향으로 정책을 시행하고 있다. MHb의 발생을 막을 수는 없는 현실에서 치과의사는 빠른 발견과 119 우선 신고를 포함한 적절한 조치를 취함으로써 역할을 수행해야 한다.

메틸렌블루의 투여가 MHb의 치료법이지만, 모든 의료기관이 이를 갖추기는 어렵다. 따라서 MHb가 발생할 경우 조기에 발견하고 최선의 응급조치를 취한 후 빠르게 MHb를 치료할 수 있는 병원으로 전원하는 것을 현실적으로 권고한다.

References

- Huang AH, Chen YK, Chan AW, *et al.* : Isolation and characterization of dental pulp stem cells from a supernumerary tooth. *J Oral Pathol Med*, 37:571-574, 2008.
- Moore TJ, Walsh CS, Cohen MR : Reported adverse event cases of methemoglobinemia associated with benzocaine products. *Arch Intern Med*, 164:1192-1196, 2004.
- Vidarthi V, Manda R, Lubell DL, *et al.* : Severe methemoglobinemia after transesophageal echocardiography. *Am J Ther*, 10:225-227, 2003.
- Anderson ST, Hajduczek J, Barker SJ : Benzocaine-induced methemoglobinemia in an adult: accuracy of pulse oximetry with methemoglobinemia. *Anesth Analg*, 67:1099-1101, 1988.
- Rodriguez LF, Smolik LM, Zbehlik AJ : Benzocaine-induced methemoglobinemia: report of a severe reaction and review of the literature. *Ann Pharmacother*, 28:643-649, 1994.
- Collins JF : Methemoglobinemia as a complication of 20% benzocaine spray for endoscopy. *Gastroenterology*, 98:211-213, 1990.
- O'Donohue WJ Jr, Moss LM, Angelillo VA : Acute methemoglobinemia induced by topical benzocaine and lidocaine. *Arch Intern Med*, 140:1508-1509, 1980.
- FDA : Risk of serious and potentially fatal blood disorder prompts FDA action on oral over-the-counter benzocaine products used for teething and mouth pain and prescription local anesthetics. Available from <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm608265.htm> (Accessed on May 23, 2018).
- MFDS : Notice of distribution of safety letters (durg containing benzocaine). Available from http://www.mfds.go.kr/brd/m_545/view.do?seq=270 (Accessed on July 14, 2018).
- Kim CH, Yoon JY : Local Anesthetics for Dental Procedure. *J Korean Dent Soc Anesthesiol*, 13:71-79, 2013.
- Kravitz ND : The use of compound topical anesthetics: a review. *J Am Dent Assoc*, 138:1333-1339, 2007.
- Margulies DR, Manookian CM : Methemoglobinemia as a cause of respiratory failure. *J Trauma*, 52:796-797, 2002.
- Wright RO, Lewander WJ, Woolf AD : Methemoglobinemia: etiology, pharmacology, and clinical management. *Ann Emerg Med*, 34:646-656, 1999.
- Skold A, Cosco DL, Klein R : Methemoglobinemia: pathogenesis, diagnosis, and management. *South Med J*, 104:757-761, 2011.

15. Khan NA, Kruse JA : Methemoglobinemia induced by topical anesthesia: a case report and review. *Am J Med Sci*, 318:415-418, 1999.
16. Curry S : Methemoglobinemia. *Ann Emerg Med*, 11:214-221, 1982.
17. Ash-Bernal R, Wise R, Wright SM : Acquired methemoglobinemia: a retrospective series of 138 cases at 2 teaching hospitals. *Medicine*, 83:265-273, 2004.
18. Ashurst J, Wasson M : Methemoglobinemia: a systematic review of the pathophysiology, detection, and treatment. *Del Med J*, 83:203-208, 2011.
19. Ferraro-Borgida MJ, Mulhern SA, DeMeo MO, Bayer MJ : Methemoglobinemia from perineal application of an anesthetic cream. *Ann Emerg Med*, 27:785-788, 1996.
20. Oh YM, Choi KH, Lee KU : Methemoglobinemia and seizure following indoxacarb poisoning. *J Korean Soc Emerg Med*, 23:750-752, 2012.
21. Woo SH, So BH, Lee WJ, *et al.* : Fatal propanil pesticide poisoning presenting with methemoglobinemia. *J Korean Soc Emerg Med*, 17:268-272, 2006.
22. Williams JR, Challis FE : Methylene blue as an antidote for anilin dye poisoning: case report with confirmatory experimental study. *J Lab Clin Med*, 19:166-171, 1933.
23. Daemen-Gubbels CR, Groeneveld PH, Thijs LG, *et al.* : Methylene blue increases myocardial function in septic shock. *Crit Care Med*, 23:1363-1370, 1995.
24. Jang DH, Nelson LS, Hoffman RS : Methylene blue for distributive shock: a potential new use of an old antidote. *J Med Toxicol*, 9:242-249, 2013.
25. Geetha A, Lakshmi Priya MD, Jeyachristy SA, Surendran R : Level of oxidative stress in the red blood cells of patients with liver cirrhosis. *Indian J Med Res*, 126:204-210, 2007.
26. Clifton J 2nd, Leikin JB : Methylene blue. *Am J Ther*, 10:289-291, 2003.
27. Roigas H, Zoellner E, Rapoport S, *et al.* : Regulatory factors in methylene blue catalysis in erythrocytes. *Eur J Biochem*, 12:24-30, 1970.
28. Haymond S, Cariappa R, Eby CS, Scott MG : Laboratory assessment of oxygenation in methemoglobinemia. *Clin Chem*, 51:434-444, 2005.
29. Shim JY, Seo YS, Hong SY, *et al.* : A fatal case of methylene blue threatment failure in methemoglobinemia. *J Korean Soc Clin Toxicol* 4:158-160, 2006.
30. Conroy AL, Hawkes M, Kain KC, *et al.* : Methemoglobin and nitric oxide therapy in Ugandan children hospitalized for febrile illness: results from a prospective cohort study and randomized double-blind placebo-controlled trial. *BMC Pediatr*, 16:177, 2016.
31. Barker SJ, Tremper KK, Hyatt J : Effects of methemoglobinemia on pulse oximetry and mixed venous oximetry. *Anesthesiology*, 70:112-117, 1989.

국문초록

벤조케인 도포마취제와 메트헤모글로빈혈증 그리고 메틸렌블루

이준행¹ 임상교수 · 김종빈² 교수

¹단국대학교 부속치과병원 통합진료과

²단국대학교 치과대학 소아치과학교실

치과치료 중에 통증을 유발할 수 있는 요소를 차단함으로써 환자의 공포와 두려움을 줄여줄 수 있다. 이를 위해 벤조케인을 함유한 도포마취제가 광범위하게 사용되고 있다. 그러나, 2018년 5월 28일 식품의약품안전처는 의약품 안전 서한을 통해 24개월 미만의 소아 및 영아에서 벤조케인 함유 제제의 사용을 금지하고 그 이상의 경우라 하더라도 메트헤모글로빈혈증(Methemoglobinemia, MHb)의 발생가능성이 있으므로 신중한 사용을 권고하였다. 이는 지난 5월 23일 미국 식품의약국(Food and Drug Administration, FDA)의 권고의 후속 조치로 시행된 것이다.

벤조케인을 함유한 제제를 사용하는 경우, 치과의사는 MHb의 발생가능성을 반드시 고려해야 하며 MHb의 조기 진단과 적절한 조치가 시행될 수 있도록 준비하고 있어야한다.

MHb의 치료제는 메틸렌블루가 1930년대부터 이용되고 있다. 치과의사는 메틸렌블루의 적절한 사용법과 용량을 숙지하고, MHb의 조기 진단을 위한 방법과 진단 장비에 익숙해야 한다. 무엇보다도 환자의 안전에 대한 적절한 대비와 훈련이 필요할 것이다.