

증례

제초제 중독으로 유발된 메트헤모글로빈혈증 환자에서 고용량 비타민 C 치료 1례

조선대학교 의과대학 응급의학교실

선경훈 · 김준규 · 류창연 · 김서진 · 조현규 · 유태호 · 박용진 · 김선표

A Case of a Herbicide Poisoning Induced Methemoglobinemia Patient Treated with High-dose Vitamin C

Kyung Hoon Sun, M.D., Jun Kew Kim, M.D., Chang Yeon Ryu, M.D., Seo Jin Kim, M.D.,
Hyeon Kyu Jo, M.D. Tae Ho Yoo, M.D., Yong Jin Park, M.D., Sun pyo Kim, M.D.

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

Methemoglobinemia is a condition in which the iron portion of hemoglobin, which binds to oxygen, is oxidized to produce methemoglobin, which increases blood concentration. There are many causes of methemoglobinemia, the most common being food, drugs, and chemicals. A 75-year-old male patient who had taken an herbicide did not notice any nonspecific symptoms. However, after 4 hours, his methemoglobin levels increased to 17.1%, while after 7 hours it increased to 26.5%, at which time intravenous administration of methylene blue 1 mg/kg (an antidote) was started. After a total of five doses of methylene blue at 1 mg/kg due to reactive methemoglobinemia for about 36 hours, the methemoglobin levels increased to 23.7%. Because no more methylene blue could be administered, 10 g of ascorbic acid (vitamin C) was administered intravenously. After 82 hours, ascorbic acid 10 g was administered six times for repeated reactive methemoglobinemia. No additional reactive methemoglobinemia was observed. The ventilator and endotracheal tube were successfully removed on day 5 after admission.

Key Words: Methemoglobinemia, Methylene blue, Ascorbic acid

서론

메트헤모글로빈혈증은 산소와 결합하는 적혈구 내 헤모글로빈의 철이 산화되어 생성되는 메트헤모글로빈의 혈중 농도가 증가된 상태로 조직에 산소를 공급하지 못하여 저산소증을 유발한다. 메트헤모글로빈혈증은 유전적 소

인 외에 헤모글로빈을 메트헤모글로빈으로 산화할 수 있는 약물이나 독소에 의해서 발생할 수 있으며, 특히 후천적 요인에 의해 발생한 메트헤모글로빈혈증이 위험한 증상을 나타내는 경우가 많다. 메트헤모글로빈은 혈액 내 1% 이하로 존재한다. 그러나 혈중 농도가 증가하면 저산소혈증이 오며 장기기능 부전으로 이어지고 사망까지 유발할 수도 있다^{1,2)}.

응급의료센터에 내원하는 독성 환자의 증상은 비특이적인 경우가 많고 예측하지 못하는 시기에 갑자기 나타나기도 한다. 저자는 제초제 중독으로 본원에 내원한 환자에서 비특이적인 청색증이 나타나 메트헤모글로빈혈증을 진단하고 인공호흡기 치료와 고용량의 비타민 C를 투여 하여 성공적으로 치료하였기에 이를 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

책임저자: 김 선 표
광주광역시 동구 필문대로 365
조선대학교병원 응급의학과
Tel: 062) 220-3285, Fax: 062) 224-3501
E-mail: ksp93133@naver.com

투고일: 2017년 7월 30일 1차 심사일: 2017년 8월 15일
게재 승인일: 2017년 10월 8일

중 계

고혈압 병력 있는 75세 남자 환자가 상품명 “샛별”이라는 제초제 미상량을 음독 후 연고지 병원에서 위세척을 시행 받고, 음독 3시간 만에 본원 응급의료센터로 이송되었다. 내원시 환자는 혼돈된 상태로, 가벼운 자극에 눈을 뜨고 지시에 따르지는 않았지만 국소화 된 통증 제거 반응을 보였다. 활력징후는 혈압 100/60 mmHg, 맥박 58회/분, 호흡수 22회/분, 체온 35°C, 산소 포화도 95%이었다. 내원 직후 시행한 동맥혈 가스분석 및 CO-oximeter에서 pH 7.446, pCO₂ 36.7 mmHg, pO₂ 99.2 mmHg, HCO₃ 24.7 mmol/L, Base Excess 0.7 mmol/L, O₂ saturation 97.8%, 혈중 메트헤모글로빈 2.5%이었다. 혈액검사에서 WBC 7,570개/uL, hemoglobin 10.7 g/dL, platelet 392,000 개/uL, PT/aPTT 10.7/29.1 sec, Na/K/Cl 139/4.4/104 mEq/L, Glucose 173.7 mg/dL, amylase 41 U/L, BUN/Creatinine 12.0/0.68 mg/dL이었다. 흉부 단순 방사선 검사에서 이상 소견이 관찰되지 않았고, 심전도에서 동성서맥이 관찰되었다. 내원 시 삽입된 비위관으로 노란색 휘발성 액체가 배액 되어 위세척을(4000 cc) 추가적으로 시행하여 투명해진 것을 확인한 이후 활성탄 1 mg/kg를 투여하였다.

내원 2시간째, 환자는 통증자극에 반응할 정도로 의식이 저하 되고, 2 L/min 산소 제공시 pulse oximeter의 산소 포화도는 92%로 감소하여 기관 삽관 및 기계 호흡을 시행하였다. 내원 4시간째, 메트헤모글로빈은 17.1%로 상승하였고, 혈압 70/40 mmHg, 중심정맥압 18 cmH₂O으로 측정되어 승압제를 투여 하면서 대증치료를 시행하였다. 내원 7시간째, 메트헤모글로빈 26.5%으로 상승하

였고, 동맥혈가스분석 결과는 pH 7.455, pCO₂ 30.3 mmHg, pO₂ 317.8 mmHg, HCO₃ 20.8 mmol/L, base excess -3.1 mmol/L이었다. 이에 메트헤모글로빈혈증이 진행되는 것으로 생각하여, 해독제인 메틸렌블루 1 mg/kg 정맥투여 하였다.

내원 36시간째, 메트헤모글로빈은 10.6%으로, 내원 후 약 36시간 동안 반동성 메트헤모글로빈혈증으로 메틸렌블루 1 mg/kg를 총 5차례 투여받았다. 다섯번째 메틸렌블루를 투여한 후 5시간째, 메트헤모글로빈은 23.7%까지 상승하였으나, 본원에서 사용가능한 메틸렌블루가 소진되어 대체 해독제로써 비타민 C 10 g을 정주하였다. 반복되는 반동성 메트헤모글로빈혈증에 대하여 내원 82시간까지 비타민 C 10 g을 총 6차례 정주 하였으며 이후 추가적 반동성 메트헤모글로빈혈증이 관찰되지 않아 경과 관찰하였다(Fig. 1).

치료기간 동안 혈색소 수치는 내원시 10.7 g/dL에서 7.2 g/dL까지 감소하였으나 수혈은 시행하지 않았으며, 용혈반응은 관찰되지 않았다. 총 빌리루빈 수치는 내원 시 0.24 mg/dL에서 내원 82시간 뒤 2.16 mg/dL까지 상승하였다가 다시 감소하였으며, BUN, creatinine에 큰 변화를 보이지 않아 신기능에 이상이 없음을 확인하였다. 환자는 입원 5일째 인공호흡기 이탈과 기관내관의 발관에 성공하였으며, 입원 7일째 정상 퇴원하였다.

고 찰

메트헤모글로빈혈증은 헤모글로빈 대사의 선천성 이상이나 산화성 물질에 의한 환경적 독성 때문에 생기는 비교적 드문 질환이다. 심폐 질환 없이 전신적 청색증이 생기

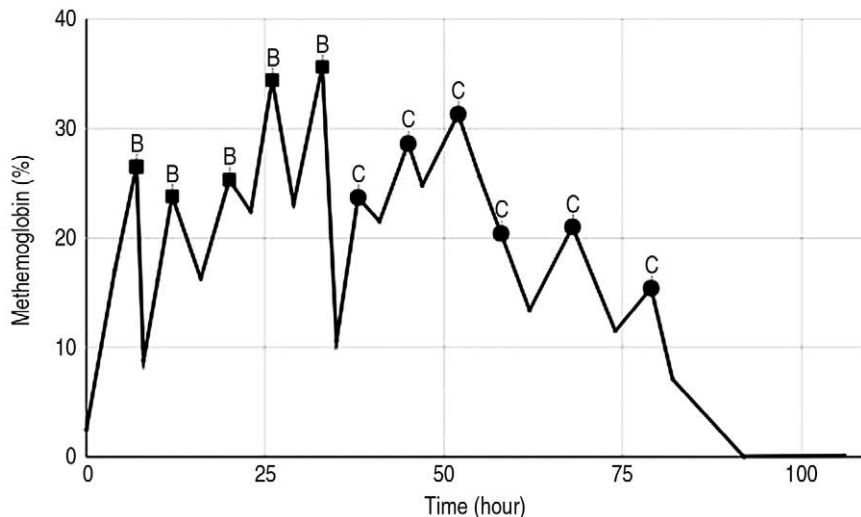


Fig. 1. Change of serum methemoglobin concentrations according to the administration of methylene blue (B) or vitamin C (C).

는 경우는 적혈구내 이상 혈색소가 있는 메트헤모글로빈혈증을 고려해야 한다^{3,4}. 메트헤모글로빈은 헤모글로빈의 산화 유도체로 제 1철의 6번째 배위결합위치에 수산기가 결합되어 제 2철 상태로 산화된 형태이며, 산소와 결합하지 못하고 심하면 혈액내 적혈구의 산소 운반 능력과 농도 감소 때문에 동맥 산소압이 정상이더라도 조직 내 위험한 저산소증을 초래할 수 있다^{5,6}. 정상적으로 소량의 메트헤모글로빈이 계속 생성되고 있으며, 메트헤모글로빈 환원계에 의해 환원되어 혈액 내에 1-2% 정도 유지되고 있다. 메트헤모글로빈 혈중 농도에 따라 임상 증상이 다르게 나타나며, 10-15% 이상인 경우에는 산소투여로 호전되지 않는 청색증이 특징이고, 70% 이상인 경우 사망에 이른다. 원인으로는 선천적으로 체내 산화 환원계의 효소 결핍이나 혈색소 자체의 이상으로 발생할 수 있으나, 후천적으로 약물이나 독소에 의해서 발생 할 수 있다. 후천적 원인 약물이나 독소로 아질산나트륨, 아질산아밀, 니트로글리세린, 니트로프루시드, 질산염 등의 아질산염 및 질산염, 아닐린(anilin)색소, 아세트아닐리드(acetanilide), 페나틴(phenacetin), 술폰아미드(sulphonamide), 리도카인(lidocaine), 염소산염, 페나조피리딘(phenazopyridine) 등이 있다³⁻⁶. 본 증례와 같이 제초제인 셋별 유제는 propanil과 pendimethalin의 혼합제초제로, 성분 중 propanil은 anilide계열로 메트헤모글로빈을 형성하는 것으로 알려져 있다.

메트헤모글로빈혈증의 치료로는 증상이 없는 환자에서 경과 관찰 외엔 특별한 치료가 없으나, 혈중 분율이 20% 이상이거나 청색증, 호흡곤란 등의 증상이 나타나면 메틸렌블루 1-2 mg/kg을 5분에 걸쳐 정주한다. 투여 효과는 30분 이내 나타나며, 메틸렌블루 투여 후에도 증상이 지속 시 1 mg/kg을 매 30분-1시간 간격으로 투여해야 한다. 2016년부터 중앙응급의료센터에서 해독제 거점병원 사업을 통하여 전국 20개 병원 응급센터에 메틸렌블루를 포함한 12종의 중요 해독제를 공급하고 있다. 그러나 중증 신부전등의 투여 금기증이 있고 용혈성 빈혈 등의 부작용 때문에 사용하기에 어려움이 있어 작용이 느리기는 하지만 고용량의 비타민 C 투여를 고려해 볼 수 있다⁷⁻⁹.

비타민 C는 체내에서 합성하지 못하여 음식으로 섭취해야 하고 세포간의 콜라겐 형성에 필수성분으로 괴혈병 치료에 사용된다. 고용량 비타민 C 정맥주사는 암, 감염이나 독성 질환으로 인한 광범위한 만성질환에 치료제로 사용되어 왔으며, 최근 비타민 C를 메트헤모글로빈 혈중 치료에 사용한 경험이 보고되고 있다. 비타민 C의 치료적 효과는 항산화효과에 의한 것으로 추정된다^{10,11}.

비타민 C는 대표적인 수용성 항산화제로 세포질, 혈장,

세포외액과 같은 신체의 수용성 부분에서 활성산소와 반응하여 이를 불활성화 시키며, 수용액상에서 Fe^{3+} 을 Fe^{2+} 으로 환원시켜 지방질을 과산화시키는 리포옥시지나제(lipoxygenase)의 활성을 저하시켜준다¹².

둔상에 의한 외상, 화상, 수혈 후 허혈 재관류 손상, 심우회술 등을 받은 환자나, 장기 이식 환자, 항암치료중인 환자, 염증성 질환의 개선이 필요한 환자 등에서 비타민 C를 투여하여 활성산소축에 의한 조직 손상을 억제하고자 하는 시도는 계속해서 이루어지고 있다. 그람옥손 중독환자에서 고용량 비타민 C의 항산화 효과에 대한 연구 보고는 있으나, 다른 중독 환자에서는 아직은 연구 결과가 미비한 실정이다. 비타민 C의 요구량은 1일 60-140 mg 정도로 알려져 있으나 쇼크 환자에서는 3 g 가량 고용량이 필요한 경우가 많고 설사, 오심, 구토, 수산염 증가에 의한 요로결석, 통풍성 관절염 등의 부작용을 일으킬 수 있다^{12,14}.

항산화제 치료의 유용성에 대한 다양한 연구결과에도 불구하고 고용량의 비타민 C 투여는 다양한 조직의 특정 효과를 판명하기는 어렵다는 이유 등으로 임상에서의 적용은 널리 받아들여지지 않고 있으나 특히 중독학 분야에서 앞으로 지속적인 연구가 필요하다.

결론

본 저자들은 anilide 계열의 propanil 성분이 함유된 제초제인 셋별 유제를 음독한 환자에서 중증 메트헤모글로빈혈증이 유발됨을 경험하였고, 이를 메틸렌블루의 대체요법으로 고용량 비타민 C를 이용하여 성공적으로 치료하였다. 이에 응급실에 내원하는 청색증을 보이는 환자는 반드시 초기에 메트헤모글로빈혈증을 생각해야 하며 치료제를 선택할 때 메틸렌블루 보다 편히 구할 수 있는 비타민 C를 고려해볼 수 있다.

참고문헌

1. Yi HY, Lee JY. Exchange transfusion treatment for dapsone-induced methemoglobinemia. J Korean Soc Clin Toxicol 2008;6:37-41.
2. Lee JY, Kim SH, An SJ, Oh HS, Yi SY, Lee HH et al. Case of methemoglobinemia caused by primaquine. Korean J Intern Med 2017;92:94-8.
3. Min JW, Park SY, Lee GR, Jeon YD, Jung JY, Cho YJ et al. Case of acute methemoglobinemia caused by nitrobenzene ingestion. Korean J Intern Med 2013;84:442-5.
4. Oh YM, Choi KH, Lee KU. Methemoglobinemia and seizure following indoxacarb poisoning. J Korean Soc Emerg Med

- 2012;23:750-2.
5. Toker I, Yesilaras M, Tur FC, Toktas R. Methemoglobinemia caused by dapsone overdose: Which treatment is best?. *Turk J Emerg Med* 2016;15:182-4.
 6. Katabami K, Hayakawa M, Gando S. Severe Methemoglobinemia due to Sodium Nitrite Poisoning. *Case Rep Emerg Med* 2016; 2016:9013816.
 7. Park SY, Lee KW, Kang TS. High-dose vitamin C management in dapsone-induced methemoglobinemia. *Am J Emerg Med* 2014;32:684.e1-3.
 8. Topal H, Topal Y. Toxic methemoglobinemia treated with ascorbic Acid: case report. *Iran Red Crescent Med J* 2013; 15:e12718.
 9. Sahu KK, Dhibar DP, Gautam A, Kumar Y, Varma SC. Role of ascorbic acid in the treatment of methemoglobinemia. *Turk J Emerg Med* 2016;16:119-20.
 10. Mandl J, Szarka A, Banhegyi G. Vitamin C: update on physiology and pharmacology. *Br J Pharmacol* 2009;157:1097-110.
 11. Lee KW, Kang TS, Park SY. High-dose vitamin C therapy in methemoglobinemia. *J Korean Soc Emerg Med* 2014; 25:202-4.
 12. Kim HY. Clinical Application of Antioxidants. *SMN* 2011; 2:11-5.
 13. Atyabi N, Yasini SP, Jalali SM, Shaygan H. Antioxidant effect of different vitamins on methemoglobin production: An in vitro study. *Vet Res Forum* 2012;3:97-101.
 14. Berger MM. Vitamin C requirements in parenteral nutrition. *Gastroenterology*. 2009;13:S70-8.