



메트헤모글로빈혈증의 해독제: 메틸렌 블루

이 경 원¹ · 이 재 백^{2*} | ¹계명대학교, ²전북대학교 의과대학 응급의학교실

Antidote for acquired methemoglobinemia: methylene blue

Kyung Won Lee, MD¹ · Jae Baek Lee, MD^{2*}

Department of Emergency Medicine, ¹Keimyung University School of Medicine, Daegu, ²Chonbuk National University Medical School, Jeonju, Korea

*Corresponding author: Jae Baek Lee, E-mail: baeklee@jbnu.ac.kr

Received October 14, 2013 · Accepted October 28, 2013

Methylene blue (MB) is an effective antidote for methemoglobinemia. MB is a basic dye, yielding a blue solution. In the human body, hemoglobin is the oxygen-carrying protein including a ferrous atom. Hemoglobin is oxidized to methemoglobin (MetHb) with the ferric atom, which cannot bind to or carry oxygen. Equilibrium between hemoglobin and MetHb is approximately 99:1. Thus a healthy man can have about 1% of methemoglobinemia. The cytochrome b₅ MetHb reductase pathway plays a major role in reducing MetHb to hemoglobin. The nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) MetHb reductase pathway is a minor reducing system of MetHb, and it needs NADPH as a cofactor. However, to the exceeding exogenous oxidative stress, the cytochrome b₅ MetHb reductase pathway is soon exhausted, and the NADPH MetHb reductase pathway can be activated 4 to 5 times by the exogenous cofactor, MB. The decision to initiate MB therapy for methemoglobinemia depends on the MetHb level and the symptoms. The indication for MB therapy in a symptomatic patient is a MetHb level >20% and in an asymptomatic patient, a MetHb level >30%. Patients with comorbidities such as anemia, heart disease, pneumonia, chronic obstructive pulmonary disease, or liver cirrhosis can be candidates for MB therapy with an even lower MetHb level. The recommended initial dose of MB is 1 to 2 mg/kg. It can be repeated every 30 minutes to 1 hour. However, the dose should not exceed 7 mg/kg. A high dose of MB may induce methemoglobinemia paradoxically and also cause hemolytic anemia. Like other antidotes, MB has its own adverse effects.

Keywords: Antidotes; Methemoglobinemia; Methylene blue

서 론

메틸렌 블루(methylene blue)는 C₁₆H₁₈N₃SCl의 분자식을 가지는 페노티아진(phenothiazine)계열 이종원자고리 방향성 화합물로서, 실온에서 무취의 짙은 녹색 분말

로 존재하며, 물에 녹아 푸른색의 염기성 용액이 된다[1]. 메틸렌 블루는 산화환원 지시약이나 동물세포의 핵을 염색하는 데 사용되는 염료 등 여러 가지 용도로 사용된다. 의학적으로는 1800년대 말부터 말라리아 치료제, 비뇨기계 진통제로 사용되기 시작하였고[1], 1930년대부터 중독에 의한 메트

© Korean Medical Association

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

헤모글로빈혈증(methemoglobinemia) 치료에 해독제로 사용되었다[2]. 우리나라의 경우 2007년도에 전국 117개 응급 의료기관 중 83곳이 메틸렌 블루를 해독제로 보유하고 있다는 보고가 발표된 바 있다[3]. 메트헤모글로빈혈증의 해독제로 사용되는 외에도, ifosfamide에 의한 신경병증 치료와 예방[4], 패혈성 쇼크, 아나필락시스 쇼크에서 불응성 저혈압의 치료[1,5] 등에 사용된다. 그리고 메틸렌 블루가 알츠하이머 병의 진행을 지연시키는 효과도 보고되고 있다[6]. 저자들은 국내외에서 발표된 관련 문헌고찰을 통하여 약물중독에 의한 메트헤모글로빈혈증의 해독제로서 메틸렌 블루에 대하여 정리하고자 한다.

급성 중독과 연관된 메트헤모글로빈혈증

1. 메트헤모글로빈혈증의 병태생리

적혈구에서 산소와 결합하고 운반하는 역할을 하는 헤모글로빈은, 철을 포함하는 포르피린과 글로빈 단백질을 포함한 헴(heme) 4개로 이루어져 있다. 정상적으로 헴에 존재하는 철은 99%가 환원 상태인 2가 철(Fe^{2+})의 형태로, 약 1%는 산화 형태인 3가 철(Fe^{3+})의 형태로 존재한다. 이러한 생리적인 균형 상태는 매우 중요한데 왜냐하면 3가 철과 결합되어 있는 형태의 헤모글로빈을 메트헤모글로빈이라고 하며, 메트헤모글로빈은 산소와 결합할 수 없기 때문이다[7]. 메트헤모글로빈은 산소와 결합하고 운반하는 능력이 없을 뿐 아니라 산소해리곡선을 좌측 이동시켜, 조직에서 저산소증을 증가시킨다[8]. 산화적 스트레스에 의해 체내에서 매일 3% 정도의 메트헤모글로빈이 정상적으로 형성되는데[9], 여러 가지 체내 방어 기전들의 신속한 작용으로 메트헤모글로빈 비율을 1% 내로 유지하는 것이다[10]. 이러한 역할을 하는 가장 중요한 효소 체계는 시토크롬 b₅ 메트헤모글로빈 환원 효소(cytochrome b₅ methemoglobin reductase) 경로인데, 체내에서 생성되는 메트헤모글로빈 95-99%의 제거를 담당하고, 일일 15%의 비율로 메트헤모글로빈을 감소시킨다[10,11]. 다만 이 경로는 헤모글로빈의 산화가 증가되는 상태에서는 빠르게 수용력이 한계에 도달하게 되어, 메트헤모글로빈이 축적된다[12]. 니코틴아미드 아데닌 디뉴클레오

티드(nicotinamide adenine dinucleotide)를 보조인자로 하여 메트헤모글로빈을 시토크롬 b₅ 메트헤모글로빈 환원 효소가 헤모글로빈으로 환원시킨다[9]. 또 다른 경로는 니코틴아미드 아데닌 디뉴클레오티드 인산(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate)의 환원체인 nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH)를 보조인자로 사용하는 NADPH 메트헤모글로빈 환원효소(NADPH methemoglobin reductase) 체계로서, 정상적으로는 5% 정도의 적은 양의 메트헤모글로빈을 환원시킨다[11]. 그러나 이 경로는 메틸렌 블루와 같은 외부에서 공급되는 보조인자가 있는 경우에는 크게 활성화되어 메트헤모글로빈 감소에 극적인 역할을 하게 된다[11]. 개를 통한 동물 실험의 경우, 메틸렌 블루 투여 시 NADPH 메트헤모글로빈 환원효소 경로가 4-5배 활성화되는 것으로 나타나기도 하였는데, 이러한 특성으로 인해 메틸렌 블루가 메트헤모글로빈혈증 치료의 해독제로 선택된다[2]. 그런데 NADPH의 생산을 위해서는 Embden-Meyerhof 당분해 경로(Embden-Meyerhof glycolytic pathway)에서 포도당-6-인산탈수소효소(glucose-6-phosphate dehydrogenase, G6PD)가 필요하다. 따라서 G6PD 결핍 환자에서 발생한 메트헤모글로빈혈증 치료에 메틸렌 블루는 효과가 없으며, 오히려 메틸렌 블루 자체에 의하여 용혈 현상이 발생하여, 금기가 된다.

2. 메트헤모글로빈혈증의 원인과 임상 증상

메트헤모글로빈혈증은 유전적으로 시토크롬 b₅ 메트헤모글로빈 환원효소 결핍증이나 환원되지 않는 이상 헤모글로빈인 헤모글로빈 M 존재시 발생할 수 있다. 이러한 유전적 요인에 의한 메트헤모글로빈혈증의 경우 환자는 현저한 증상 발현 없이 높은 메트헤모글로빈 혈액분율을 보이기도 한다[10]. 그러나 일반적으로 메트헤모글로빈혈증은 외인성의 산화제에 노출되어 흔히 발생하게 된다. 메트헤모글로빈혈증을 일으킬 수 있는 화학물과 약물은 다양하다(Table 1) [7,8,12-15]. 이런 화학물과 약물들은 메트헤모글로빈 형성을 가속시키며, 체내 방어 기전을 이루는 효소 체계들을 압도하며 메트헤모글로빈혈증을 발생시킨다[11]. 경구로 섭취하는 것은 물론이고, 피부나 점막에 노출되어도 메트헤모

Table 1. Drugs and chemicals that can cause methemoglobinemia

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

글로빈혈증을 일으킬 수 있음이 보고된 바 있다[12]. 외국의 한 연구에 의하면, 메트헤모글로빈혈증을 일으키는 약물로는 한센병, 헤르페스모양피부염(dermatitis herpetiformis) 치료제인 dapsone이 가장 빈도가 높았고, 이어서 기도삽관

이나 기관지내시경, 경식도 심초음파, 위 내시경 시술 등에 사용되는 국소마취제인 benzocaine, 항말라리아약제 primaquine으로 보고되었다[16]. 우리나라의 경우도 dapsone 중독에 의한 메트헤모글로빈혈증의 임상양상에 대하여 보고된 바 있다[17,18]. 임상에서 흔히 처방되는 의약품을 복용한 경우에도 메트헤모글로빈혈증이 발생할 수 있다. 그러나 개인마다 대사 능력이 다양하므로, 메트헤모글로빈혈증을 일으킬 수 있는 약물에 노출된 모든 환자에서 메트헤모글로빈혈증이 발생하는 것은 아니다[10]. 건강한 사람은 낮은 혈중분율의 메트헤모글로빈혈증은 큰 어려움 없이 견뎌낸다. 일반적으로 건강한 사람에서는 메트헤모글로빈혈증의 증상 발현과 메트헤모글로빈 혈액 분율은 연관성을 보여주는데, 메트헤모글로빈 혈중 분율이 10-15%에 도달하면, 첫 증상으로 청색증이 나타난다. 20% 이상에서는 불안, 두통, 어지럼증이 나타나고, 30-40%에서는 두통, 피로, 빈맥, 빈호흡, 어지럼증, 전신쇠약과 같은 증상들이 나타난다. 50-70%에서는 부정맥, 호흡부전, 저혈압, 경련, 산혈증, 혼수가 발생할 수 있다. 70% 이상에서는 심정지가 발생할 정도로 치명적이다[10,12,19]. 그런데 많은 환자들에서 상대적으로 높은 메트헤모글로빈 혈액 분율에서도 상당한 기간을 무증상으로 보내는 경우도 있다. 이를 통해 보면, 혈액 중의 메트헤모글로빈 양 뿐만 아니라 메트헤모글로빈이 만들어지는 속도도 메트헤모글로빈혈증 환자의 증상 발현에 중요함을 알 수 있다[12]. 따라서 급성 약물 중독에 의하여 메트헤모글로빈혈증의 중증 증상이 나타날 수 있다.

3. 메트헤모글로빈혈증의 진단과 치료

메트헤모글로빈혈증은 비전형적인 증상으로 인해 진단이 어려울 수 있다. 흔히 임상적으로 산소 치료에도 반응하지 않고 낮은 산소포화도를 보이는 중심성 청색증 환자에서 메트헤모글로빈혈증을 의심할 수 있다. 검사 장비가 전혀 없는 경우, 산소에 노출되어도 색깔 변화가 없는 초콜릿의 어두운 적갈색(chocolate-brown) 혈액이면 메트헤모글로빈혈증을 의심할 수 있으므로, 환자의 혈액을 몇 방울 필터 종이에 떨어뜨림으로서 공기에 노출시켜 색깔 변화를 관찰하여 초콜릿의 어두운 적갈색을 유지하는지를 통해 간단히 판

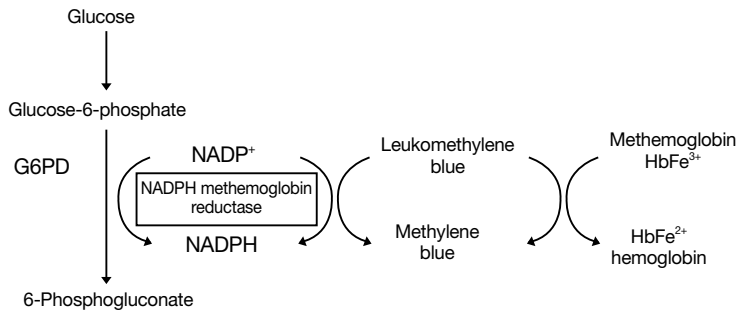


Figure 1. NADPH methemoglobin reductase pathway (From You JY. J Korean Soc Clin Toxicol 2010;8:1-6, with permission from Korean Society of Clinical Toxicology) [20]. G6PD, glucose-6-phosphate dehydrogenase; NADP, nicotinamide adenine dinucleotide phosphate; NADPH, NADP reduced form.

단할 수도 있다[8]. 전형적으로 메트헤모글로빈혈증에서 동맥혈 가스 분석 검사에서 정상이나 상승된 산소 분압을 보인다. 반면에 맥박산소측정기로 측정된 산소포화도는 낮은 특징을 보인다. 이에 대하여는 ‘메틸렌 블루 투여 시 검사와 감시 부분’에서 좀더 자세히 기술하도록 하겠다.

유전적 요인에 의한 메트헤모글로빈혈증에 대한 치료제는 없으며, 외인성 산화제에 노출되는 것을 피해야 한다. 약물 중독에 의한 메트헤모글로빈혈증의 경우에는 원인 물질을 밝히고, 더 이상의 노출을 피하며, 발생한 증상과 메트헤모글로빈 혈액 비율에 따라 해독제인 메틸렌 블루를 투여한다. 메틸렌 블루 해독제 치료에도 중증 증상이 계속되는 경우 교환 수혈이나 고압산소 치료를 고려하기도 한다[12].

메트헤모글로빈혈증의 해독 치료

1. 메틸렌 블루의 작용기전과 약물동력학

메트헤모글로빈혈증의 해독제인 메틸렌 블루는 치료용량에서 NADPH 메트헤모글로빈 환원효소에 의하여 NADPH로부터 전자를 얻어 환원되어 leukomethylene blue가 되며, leukomethylene blue는 인공 전자 수용체로 작용하여 메트헤모글로빈을 헤모글로빈으로 환원시키는 데 이용된다[12] (Figure 1). 메틸렌 블루는 용량 의존적인 산화 환원 성질을 가지고 있어, 치료 용량의 메틸렌 블루의 경우에는 환원제로 작용하지만, 많은 용량에서는 오히려 산화제로 작용하여 메트헤모글로빈을 생성하게 된다[20]. 이 외에도 세포

내 글루타티온(glutathione), 아스코르빈산(ascorbic acid) 등도 산화 화합물을 환원시킴으로써, 산화적 스트레스로부터 세포를 보호하여 결과적으로 메트헤모글로빈의 생산을 감소시키는 간접적인 역할을 한다[11,20].

메틸렌 블루 100 mg을 7명의 건강한 자원자에게 경구와 정주투여로 시행한 임상시험에서, 1-2시간에 최고 혈중농도에 도달하였으며, 반감기는 5.25 시간으로 나타났다. 다만 혈중 최

고 농도의 경우, 경구투여 시에는 80-90 nmol/L인데 반해 정주투여 시 8,000-9,000 nmol/L에 달했는데, 이러한 차이는 경구투여 시 위장관과 간에서 대규모로 발생하는 일차 통과효과 때문이다. 24시간 소변 배설량의 경우, 경구투여 시 28.6%, 정주투여 시 18.5%였으며, 각각 1/3은 leukomethylene blue의 형태로 배설되었다[21]. Leukomethylene blue는 소변뿐만 아니라 담즙과 대변으로도 배설된다[20].

2. 메틸렌 블루의 적응증과 사용 용량

메틸렌 블루 투여 시작 결정은 메트헤모글로빈의 혈중 비율에 따른다. 메트헤모글로빈 혈중 비율이 20% 이상이며 증상이 있는 경우에는 메틸렌 블루 투여가 권장되며, 증상이 없더라도 메트헤모글로빈 혈중 비율이 30%를 넘어서는 경우에도 메틸렌 블루 투여가 추천된다[10,11]. 산소 운반 능력이 약화된 빈혈, 심장질환, 폐렴, 만성폐쇄성폐질환, 적혈구 세포가 이미 심한 산화적 스트레스에 노출되어 있는 간경화와 같은 동반질환이 있는 환자에서는 10% 정도의 낮은 메트헤모글로빈 혈중 비율에서도 증상이 발생한 환자에서는 메틸렌 블루 투여를 고려할 수 있다[22,23]. 메틸렌 블루 투여가 결정되면, 1-2 mg/kg (1% 용액 0.1-0.2 mL/kg)를 5분여에 걸쳐 서서히 정주한다. 메틸렌 블루의 효과는 투여 30분이면 나타난다[24]. 초회량 투여 이후 필요 시 메틸렌 블루 1 mg/kg을 매 30분-1시간 간격으로 투여할 수 있다[7,12,24]. 만약 2회 투여 이후에도 반응이 없다면, 계속적인 반복 투여는 중지하고, G6PD 결핍증이나 메트헤모글로빈

환원효소 결핍증 또는 황혈색소혈증(sulfhemoglobinemia)을 고려해 보아야 한다[7,25]. 메틸렌 블루 정주 시 7 mg/kg를 초과하여서는 안 된다. 7 mg/kg 이상의 과량 투여 시 메틸렌 블루 자체의 독성으로 호흡곤란, 흉통, 용혈이 발생할 수 있으며[12], 오히려 메트헤모글로빈 혈중 분율이 10% 정도까지 상승하는 현상을 일으킬 수 있다[11]. 메틸렌 블루 정주 투여 시 심한 국소 통증과 자극이 있으므로, 메틸렌 블루 정주 후 바로 이어서 15-30 mL 생리식염수를 급속 정주하여 도관을 세척해 준다[2]. 그리고 메틸렌 블루 정주 시 포도당 수액을 정주한다. 이는 작용기전에서 살펴본 바와 같이 당분해 경로를 통하여 NADPH가 생산되기 때문이다. 메틸렌 블루의 반감기에 비해 긴 반감기를 가진 약물에 의하여 메트헤모글로빈혈증이 발생한 경우, 메틸렌 블루 투여 12시간 이내에 반동성으로 메트헤모글로빈 혈중 분율이 상승할 수 있다[10]. Dapsone 중독에 의한 메트헤모글로빈혈증의 경우 매 6-8시간 간격으로 2-3일 동안 메틸렌 블루의 반복 투여가 필요할 수 있다[25]. 메틸렌 블루는 경구투여도 가능하나, 흡수율이 53-97%로 변동이 심하다[24]. 메틸렌 블루는 골내(intraosseous) 투여도 가능하며, 생후 6주 영아에서 골내 주사로 메틸렌 블루 1 mg/kg를 투여하여 메트헤모글로빈혈증을 치료한 증례도 보고된 바 있으나[26], 소아에서 메틸렌 블루의 사용은 미국 식품의약국(Food and Drug Administration, FDA) 승인을 받지 못하였다[12]. 따라서 영아에서 대사성 산증에 의하여 발생한 특발성 메트헤모글로빈혈증에 대한 치료는 수액 정주와 중탄산염(bicarbonate) 투여와 같은 보존적 치료를 시행하는 것이 추천된다[12]. 메틸렌 블루의 피하 주사와 수막공간내투여(intrathecal) 주사는 금기이다[27]. 메틸렌 블루 투여의 금기는 G6PD 결핍증, 메트헤모글로빈 환원효소 결핍증, 중증 신부전, 메틸렌 블루에 대한 과민증, 시안화물(cyanide) 중독 치료를 위하여 아질산염(nitrite) 치료 과정에서 발생한 메트헤모글로빈혈증 상태 등이다[25]. 그러나 이러한 금기에도 불구하고 메트헤모글로빈혈증이 치명적일 경우에는 메틸렌 블루를 0.3-0.5 mg/kg의 저용량을 초회 용량으로 사용하여 용량을 조절하여 사용한다[10]. 황혈색소증의 치료에는 메틸렌 블루는 효과가 없다[2,25]. 메틸렌 블루 투여 시 피부

색깔이 푸른 색으로 변색이 나타날 수 있으며[7], 소변과 대변이 녹색색으로 될 수 있어 환자들에게 미리 설명해 두는 것이 좋다[2,24].

3. 메틸렌 블루 투여 시 검사와 감시

일반적인 맥박산소측정기는 660 nm와 940 nm의 파장의 빛을 흡수하는 산소혈색소와 탈산소혈색소의 비율을 통해 산소포화도를 측정하는데, 메트헤모글로빈은 630 nm와 960 nm의 파장의 빛을 흡수하여, 메트헤모글로빈혈증 환자에서 맥박산소측정기를 통한 산소포화도 측정은 부정확하다[28]. 특히 메트헤모글로빈 혈중 분율이 30%를 넘어서면, 실제 혈액의 산소 함량이나 투여되는 산소량에 관계없이 맥박산소측정기는 85%로 측정된다. 메틸렌 블루도 660 nm 파장의 빛을 흡수하여 맥박산소측정기로 측정된 산소포화도 수치가 부정확하게 된다[29]. 반면에 동맥혈가스분석은 혈액에 용해된 산소 분압으로부터 계산된다. 따라서 동맥혈가스분석은 흡기산소량이나 호흡, 관류, 확산 능력에 따라 변화되지만, 메트헤모글로빈에 영향을 받지 않는다. 결과적으로 맥박산소측정기와 동맥혈가스분석의 산소포화도 수치는 차이가 있을 수 있으며, 이를 '포화도 격차(saturation gap)'라고 하는데[28], 포화도 격차가 5% 이상인 경우 비정상이며[16], 메트헤모글로빈 혈중 분율이 높은 경우 포화도 격차는 15% 이상일 수 있다[8]. 맥박 CO-oximeter는 1980년대 초기 제품은 4개 정도의 파장의 빛을 통하여 산소혈색소, 탈산소혈색소, 일산화탄소헤모글로빈, 메트헤모글로빈 각각의 혈색소들을 구분하여 측정할 수 있었는데, 현재는 128개 파장을 사용하므로 황혈색소까지 포함하여 보다 정밀한 측정이 가능하다[28]. 그러나 맥박 Co-oximeter 역시 맥박산소측정기와 같은 분광광도계(spectrophotometer)이므로, 메틸렌 블루 투여 시 영향을 받으며[12], 메틸렌 블루 2 mg/kg의 용량을 투여하면 일시적인 메트헤모글로빈 혈중 분율이 15% 상승하는 위양성 결과가 나타난다[25]. 따라서 이러한 각 검사 방법에 대하여 잘 이해하고, 각 진료현장에서 가용한 검사 장비를 통한 추적 감시가 필요하다. 동맥혈가스분석과 맥박산소측정기, 맥박 CO-oximeter를 이용하여 산소포화도와 메트헤모글로빈 혈중 분율을 측정하고, 추적 감시

한다. 환자가 정상화될 때까지는 1시간 간격으로, 이후에는 4-6시간 간격의 추적 감시를 실시한다[20].

4. 메틸렌 블루의 유해 효과

메틸렌 블루는 1-2 mg/kg의 용량에서는 메트헤모글로빈혈증을 일으키지 않으나, 7 mg/kg의 고용량에서는 오히려 혈색소를 산화시켜 메트헤모글로빈혈증의 원인이 된다. 또한 고용량의 메틸렌 블루는 급성 용혈성 빈혈을 유발한다. 메틸렌 블루에 의해 호흡곤란, 빈호흡, 흉부 불편감, 입과 위장의 작열감, 위장관계 불편감, 피부와 점막의 푸른색 변색, 감각이상, 안절부절, 불안, 진전, 오심, 구토, 배뇨장애, 흥분, 두통, 어지럼 등이 발생할 수 있다[2,25]. 세로토닌성 약물과 메틸렌 블루를 같이 투여한 경우, 메틸렌 블루가 모노아민산화효소억제제(monoamine oxidase inhibitor)로 작용하여 세로토닌 증후군을 일으킬 수 있다[30]. 메틸렌 블루는 FDA 기형유발효과 범주 C 약물로서, 중증의 메트헤모글로빈혈증 임신부에서 급성, 단기간 사용을 고려할 수 있다. 메틸렌 블루는 주로 소변으로 배설되므로 신기능 장애가 있을 경우에는 투여에 주의를 요하며, 4 mg/kg 이상 사용하였을 경우 소변과 대변의 녹색색 변색 뿐 아니라 배뇨 곤란을 초래할 수 있다[20].

결 론

흔하게 처방하는 의약품과 우리 주위에서 쉽게 접하게 되는 화학물질들도 메트헤모글로빈혈증을 일으킬 수 있다. 적극적인 산소 투여에도 회색의 피부나 청색증을 보이면서 다른 비특이적인 증상을 보이는 환자에서 메트헤모글로빈혈증을 의심할 수 있다. 메트헤모글로빈혈증이 의심되면 우선 기도 호흡 순환을 평가하여, 필요하면 응급처치를 시행하고 보존적 치료를 시작하며, 응급의료기관으로 환자를 이송하여 중독학적 전문적인 검사와 처치를 받도록 한다. 메틸렌 블루는 메트헤모글로빈혈증 치료에 효과적인 해독제이다. 환자의 증상과 메트헤모글로빈 혈중 분율에 따라 판단하여, 1-2 mg/kg의 메틸렌 블루를 5분여에 걸쳐 정주하며, 이후 필요에 따라 반복 투여하며 적절한 장비를 이용하여 환자를

감시한다. 다른 해독제와 마찬가지로 메틸렌 블루도 유해 효과가 존재한다는 것을 잊지 말아야 하겠다.

핵심용어: 해독제; 메트헤모글로빈혈증; 메틸렌 블루

REFERENCES

1. Jang DH, Nelson LS, Hoffman RS. Methylene blue for distributive shock: a potential new use of an old antidote. *J Med Toxicol* 2013;9:242-249.
2. Howland MA. Antidotes in depth (A41) methylene blue. In: Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Goldfrank LR, Flomenbaum NE, editors. *Goldfrank's toxicologic emergencies*. 9th ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2011. p. 1708-1710.
3. You JS, Chung SP, Kim EC, Lee HS, Kim SH. Survey of the antidote stocking in the emergency medical centers in Korea. *J Korean Soc Clin Toxicol* 2007;5:106-111.
4. Giovanis P, Garna A, Marcante M, Nardi K, Giusto M. Ifosfamide encephalopathy and use of methylene blue: a case report of different sequential neurotoxicity. *Tumori* 2009;95:545-546.
5. Kwok ES, Howes D. Use of methylene blue in sepsis: a systematic review. *J Intensive Care Med* 2006;21:359-363.
6. Oz M, Lorke DE, Petroianu GA. Methylene blue and Alzheimer's disease. *Biochem Pharmacol* 2009;78:927-932.
7. Ryan JG. Hemoglobin toxins. In: Viccellio P, Bania T, Brent J, Hoffman RS, Kulig KW, Mofenson HC, Osborn HH, Wang RY, Wax RM, editors. *Emergency toxicology*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998. p. 227-238.
8. Skold A, Cosco DL, Klein R. Methemoglobinemia: pathogenesis, diagnosis, and management. *South Med J* 2011;104:757-761.
9. Mansouri A, Lurie AA. Concise review: methemoglobinemia. *Am J Hematol* 1993;42:7-12.
10. Wright RO, Lewander WJ, Woolf AD. Methemoglobinemia: etiology, pharmacology, and clinical management. *Ann Emerg Med* 1999;34:646-656.
11. Curry S. Methemoglobinemia. *Ann Emerg Med* 1982;11:214-221.
12. Ashurst J, Wasson M. Methemoglobinemia: a systematic review of the pathophysiology, detection, and treatment. *Del Med J* 2011;83:203-208.
13. Oh YM, Choi KH, Lee KU. Methemoglobinemia and seizure following indoxacarb poisoning. *J Korean Soc Emerg Med* 2012;23:750-752.
14. Woo SH, So BH, Choi KH, Park KN, Lee WJ. Fatal propanil pesticide poisoning presenting with methemoglobinemia. *J Korean Soc Emerg Med* 2006;17:268-272.

15. Shim JY, Seo YS, Gil HW, Yang JO, Lee EY, Hong SY. A fatal case of methylene blue treatment failure in methemoglobinemia. *J Korean Soc Clin Toxicol* 2006;4:151-154.
16. Ash-Bernal R, Wise R, Wright SM. Acquired methemoglobinemia: a retrospective series of 138 cases at 2 teaching hospitals. *Medicine (Baltimore)* 2004;83:265-273.
17. Chung SP, Hwang TS, Choi SW, Kim SH, Lee HS. Acute dapsone intoxication: the dosage of activated charcoal and methylene blue. *J Korean Soc Emerg Med* 1997;8:277-282.
18. Kim SW, Goo HD, Chung SP, Jang SJ, Shim HS. The analysis of characteristics and prognosis of dapsone intoxication patients. *J Korean Soc Emerg* 1995;6:184-191.
19. Do Nascimento TS, Pereira RO, de Mello HL, Costa J. Methemoglobinemia: from diagnosis to treatment. *Rev Bras Anesthesiol* 2008;58:651-664.
20. You JY. Methylene Blue. *J Korean Soc Clin Toxicol* 2010;8:1-6.
21. Peter C, Hongwan D, Kupfer A, Lauterburg BH. Pharmacokinetics and organ distribution of intravenous and oral methylene blue. *Eur J Clin Pharmacol* 2000;56:247-250.
22. Groeper K, Katcher K, Tobias JD. Anesthetic management of a patient with methemoglobinemia. *South Med J* 2003;96:504-509.
23. 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* 2007;126:204-210.
24. Clifton J 2nd, Leikin JB. Methylene blue. *Am J Ther* 2003;10:289-291.
25. Garza F, Kearney TE. Methylene blue. In: Olson KR, Anderson IB, Benowitz NL, Blanc PD, Clark RF, Kearney TE, Kim-Katz SY, Wu AH, editors. *Poisoning & drug overdose*. 6th ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2012. p. 510-511.
26. Herman MI, Chyka PA, Butler AY, Rieger SE. Methylene blue by intraosseous infusion for methemoglobinemia. *Ann Emerg Med* 1999;33:111-113.
27. Raimier SS, Quevedo EM, Johnston RV. Dye rashes. *Cutis* 1999;63:103-106.
28. Haymond S, Cariappa R, Eby CS, Scott MG. Laboratory assessment of oxygenation in methemoglobinemia. *Clin Chem* 2005;51:434-444.
29. Ralston AC, Webb RK, Runciman WB. Potential errors in pulse oximetry. III: effects of interferences, dyes, dyshaemoglobins and other pigments. *Anaesthesia* 1991;46:291-295.
30. Ramsay RR, Dunford C, Gillman PK. Methylene blue and serotonin toxicity: inhibition of monoamine oxidase A (MAO A) confirms a theoretical prediction. *Br J Pharmacol* 2007;152:946-951.



Peer Reviewers' Commentary

본 논문에서 다룬 메틸렌 블루는 우리 주위에서 흔하게 접하는 물질이고, 의약품으로도 사용되는 물질이며 메트헤모글로빈혈증의 해독제로서 사용되고 있다. 저자들은 메트헤모글로빈혈증의 증상 및 진단법, 메틸렌 블루의 작용기전과 적응증 및 사용 용량, 메트헤모글로빈혈증의 검사방법과 검사시 유의할 내용, 고용량 사용시의 문제점, 금기증에 대하여 일목요연하게 기술하여 임상에서 매우 유용하게 사용될 수 있을 것으로 생각된다. 그러나 현재까지 알려진 메틸렌블루에 대한 금기증이나 효과가 없는 질환에 대하여, 임상에서 보다 효율적으로 사용될 수 있는 새로운 진단방법에 대한 추가적인 연구도 필요할 것으로 생각된다.

[정리: 편집위원회]