

신생아 및 영유아에서 설사와 동반된 일과성 메트헤모글로빈혈증의 임상적 고찰

울산대학교 의과대학 서울중앙병원 소아과학교실
서 준 희 · 김 경 모 · 홍 수 종 · 문 형 남 · 홍 창 의

= Abstract =

Transient Methemoglobinemia with Diarrhea in Newborn and Infant

Jun Heui Seo, Kyung Mo Kim, Su Jong Hong, Hyung Nam Moon, Chang Yee Hong

Department of Pediatrics, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center

Methemoglobinemia is an uncommon clinical problem generally caused by inherited disorders of hemoglobin metabolism or environmental toxicities from oxidizing agents. We experienced 4 neonate and a infant who exhibit transient methemoglobinemia with diarrhea. So we report our experience with 5 unrelated newborns, ranging from 7 to 40 days, who presented with diarrhea, dehydration, acidosis, and transient methemoglobinemia.

No history of toxin exposure and family could be elicited. All were moderately to severely dehydrated, methemoglobin levels ranged from 7.2 to 18.9%. 2 patient showed acidosis and no patient showed decreased arterial oxygen saturation. All patients recovered. One patient was treated by methylene blue and the others were treated by supportive care.

The clinician should be aware of methemoglobinemia with diarrhea to avoid unnecessary work up and management.

Key Words : Methemoglobinemia, Diarrhea

I. 서 론

메트헤모글로빈혈증은 임상적으로 매우 드물게 보는 질환이며, 헤모글로빈의 대사 장애에서 기인하는 선천성의 유전적 질환이나, 산화성 물질, 약제의 중독에서 관찰될 수 있다. 이 밖에도 최근의 문헌들에 의하면 영유아의 설사와 동반된 메트헤모글로빈혈증

의 몇몇 증례 보고들이 있다. 메트헤모글로빈은 산소 운반능이 없으므로, 심한 메트헤모글로빈혈증 환아에서는 동맥내의 산소 분압이 정상을 보이는 경우에 치명적인 저산소증을 유발할 수 있다.

저자들은 신생아 및 영아에서 설사와 동반된 일과성 메트헤모글로빈혈증의 경험을 보고 함으로써 신생아 및 영유아에서 선천성 및 산화성 물질 이외에

도 설사와 동반되는 메트헤모글로빈혈증이 있음을 인식 시킴으로써 불필요한 검사 및 치료를 줄이고자 하였다.

II. 대상 및 방법

1993년 1월부터 1994년 3월까지 서울중앙병원 소아과에 입원한 급성 및 만성 설사 환아에서 메트헤모글로빈혈증으로 진단된 환아 5명의 임상 기록을 후향적으로 관찰 분석하였다.

환아의 병력과 과거력상 약물 복용 여부, 가족력상 청색증의 유무를 조사하였다. 또한 입원시의 체중, 탈수 정도, 임상 증세를 분석하였고, 환아에서 시행한 동맥혈 분석검사, 메트헤모글로빈의 혈중 농도, CBC, Electrolyte, 배양 검사를 분석하였다.

또한 치료 방법, 호전 유무를 관찰 함으로써 예후를 분석하였다.

III. 결 과

환아들의 연령은 4명이 생후 7일에서 43일의 신생아였으며 1명은 26개월 이었다.

5례중 남아 4명 여아가 1명 이었다.

약물 복용력은 1례에서 내원 1주전 감기 약을 복용하였으며 가족력상 청색증 등의 병력은 없었다 (Table. 1).

Table 1. Clinical Profiles in 5 Patients

Case	Age	Sex	Drug history	Family History
1	7 day	M	-	-
2	43 day	F	-	-
3	20 day	M	-	-
4	40 day	M	-	-
5	26 month	M	+	-

* URI medication

입원시 주소는 모든 환아에서 설사가 있었으며, 2례는 입원시 청색증을 나머지 3례에서는 치료 경과 중 청색증이 관찰 되었다. 탈수의 정도는 4례에서 중등도, 1례에서 혈압이 떨어지는 심한 탈수 소견을 보였다. 환아 설사의 원인 질환으로는 3례에서는 급

성 설사, 2례는 만성 설사로 1례는 우유 알레르기, 1례는 우유 알레르기와 hydrogen breath test상 small bowel bacterial overgrowth로 진단 되었다 (Table. 2).

Table 2. Presenting Symptoms, Degree of Dehydration and Underlying Causes

Case	Symptoms	Dehydration	Underlying Causes
1	diarrhea, cyanosis*	moderate	CD, milk allergy
2	diarrhea, cyanosis*	moderate	AGE
3	diarrhea, cyanosis* vomiting	moderate	CD, milk allergy SBBO
4	diarrhea, cyanosis	severe	AGE
5	diarrhea, cyanosis	moderate	AGE due to Rota-virus

AGE : acute gastroenteritis,

CD : chronic diarrhea,

SBBO : small bowel bacterial overgrowth

* Cyanosis was occurred during hospitalization

환아들의 입원당시 검사 소견으로는 메트헤모글로빈치는 7.2-18.9% 였고 퇴원당시 또는 외래에서 추적한 메트헤모글로빈치는 0.3-4.2%로 호전을 보였다. 2례의 경우 입원시 산혈증이 동반되었으며 동맥혈 분석검사상 산소분압은 모두 정상소견을 보였다 (Table. 3). 1례에서 혈액에서 Streptococcus viridans가 자랐다.

Table 3. Laboratory Data

Case	MetHb (Initial) (%)	MetHb (Follow-up)	Arterial pH	Arterial oxygen tension (mmHg)
1	7.2	0.3	7.42	84.7
2	8.5	2.4	7.29	82.1
3	10.8	2.1	7.41	84.6
4	18.9	3.0	7.02	99.8
5	8.5	4.2	7.17	96.5

청색증이 심했고 메트헤모글로빈의 혈중 농도가 18.9% 이었던 1례에서 methylene blue를 사용하여 청색증의 소실을 보였으며 나머지 환아에서는 수액 요법등으로 임상적인 호전이 관찰 되었다 (Table. 4).

Table 4. Management and Outcome

Case	Management	Outcome
1	Supportive care	improved
2	Supportive care	improved
3	Supportive care	improved
	Antibiotics	
4	Supportive care	improved
	Methylene blue	
5	Supportive care	improved

IV. 고찰

메트헤모글로빈혈증은 선천성과 후천성 원인에 의해 발생한다. 선천성 원인으로서는 메트헤모글로빈환원 효소의 결핍 혹은 헤모글로빈 분자의 선천적 결함이 있다. 이 중 NADH methemoglobin diaphorase (reductase)결핍증은 상염색체 열성 유전질환이며 Alaska의 Eskimo의 가족에서 가끔 볼 수 있다. 혈색소의 구조 이상에 의한 메트헤모글로빈 M증은 상염색체 우성으로 유전되며 헤모글로빈 분자의 글로빈 부분의 이상으로서 polypeptide chain의 amino acid구조의 이상으로 초래되며 독일, 희랍, 이태리 등에서 많이 볼 수 있고 진단은 혈색소 분광상 분석 및 전기영동으로 할 수 있다.

후천성 메트헤모글로빈 혈증의 가장 흔한 원인은 산화성 약제나 화학물질에의 노출로 인한 헤몰의 산화 증가이다. 영아에서는 질산염으로 오염된 물을 사용한 분유 수유나 기저귀의 aniline 염료, 질산염 함량이 많은 육류, 당근, 양배추 및 질산염 환원 효소를 함유한 시금치 등의 식품, prilocaine, bismuth substrate, quinones, phenacetine, sulfonamide 유도체 및 benzocaine이 함유한 가구 광택제 등의 화학물질 등에 의해 메트헤모글로빈 혈증이 일어날 수 있다.

본 연구에서와 같은 신생아는 소량의 산화 물질에 의해서도 쉽게 메트헤모글로빈 혈증이 일어나며 그 기전은 신생아 혈색소의 70%를 차지하는 태아성 적혈구가 산화물질에 대한 감수성이 높아 쉽게 메트헤모글로빈으로 변하는 동시에 NADH-diaphorase 역시 생후 4개월 동안 성인의 60% 정도의 일시적 결핍이 있기 때문이다. 따라서 정상 탄산 신생아의 메트헤모글로빈 총 농도는 총 혈색소의 0-2.8%, 미

숙아는 0.08-4.4%로 정상성인의 0-1.9%에 비해 높다.

신생아기 메트헤모글로빈 혈증은 산화성 물질 외에 대장균 감염이나 우유불내성 등에 의한 설사와 동반되어 일어나기도 한다.

또한 Hanukoglu의 보고에 의하면 산혈증이 동반된 3개월 미만 설사 환자의 약 1/3에서 4% 이상의 메트헤모글로빈 혈증이 동반되었으며³ 4개월 미만의 설사 환자에서 청색증이 있는 환자와 청색증이 없는 설사 환자는 각각 11-29%, 0.8-8.9%의 메트헤모글로빈 농도를 보였다.⁴ 설사 증상을 보이는 환자에서 메트헤모글로빈이 증가하는 기전은 장내 세균집락이 증가 함으로써 야기된 상부소장에서의 질산염 형성의 증가, 설사로 인한 미지의 산화물의 생성, 미숙한 적혈구내 효소 계의 낮은 pH에서의 활력 감소, 이접합체형 메트헤모글로빈 환원효소의 부분적 결핍이나 적혈구 NADH의 감소 등의 원인이 복합적으로 관여되어 나타나는 것으로 생각된다. 이중 장관 감염시 장관내 세균은 nitrite형성을 촉진시키고 세균 효소인 nitrite reductase에 의해 ammonia를 형성한다. 역으로 정상적인 대장세포 효소인 catalase는 nitrate 형성을 대장관으로의 sodium흡수와 short-chain fatty acid의 산화와 동반하여 일어나는데 장관 점막의 염증 상태 시에는 이 catalase의 활성이 감소하고 lamina propria에 염증세포가 증가하여 nitrate 형성이 증가한다. 따라서 bacterial nitrite reductase의 활성이 감소하고 nitrate의 혈중 농도가 상승한다. Roediger등에 의하면 급성 대장염시 mucosal 또는 juxtamucosal nitrite의 농도가 정상인에서 보다 높다고 한 점은¹³ 급성 설사시 메트헤모글로빈 혈증의 유발 원인으로서는 장내 염증에 의한 대사 이상이라는 점을 뒷받침 하는 증거가 되었다.

Danish등은 신생아 가운데 설사와 산혈증이 동반된 경우, 산혈증 단독, 설사단독 등 3군에 있어서의 메트헤모글로빈 농도는 각각 $6.2 \pm 2.6\%$, $1.2 \pm 0.5\%$, $1.3 \pm 0.5\%$ 로 pH 7.0일 때 pH 7.4에 비해 메트헤모글로빈 환원 장애가 동반되는 경우만 메트헤모글로빈혈증이 일어난다고 하였다. 이 소견으로 설사가 산혈증으로 인한 메트헤모글로빈 환원장애가 동반되는 경우에만 메트헤모글로빈 혈증이 일어난다고 설명하였다.⁶ 따라서 산혈증과 동반한 메트헤모글로빈

참 고 문 헌

혈증이 일시적이며 수액 및 전해질 균형이 회복되어 산혈증이 교정되면 자연히 소실한다.

그러므로 본 연구에서와 마찬가지로 메트헤모글로빈이 상당히 높은 경우를 제외 하고는 특별한 치료를 필요로 하지 않으나 15-20%가 넘을 때는 methylene blue를 투여 함으로써 치료와 감별 진단이 가능하다.

지금까지 우리 나라에 보고된 메트헤모글로빈 혈증은 약물과 질산염에 의한 것으로 소아에 있어서도 DDS에 의한 것이 대부분이며 1993년 7월 처음 산혈증과 동반된 신생아 메트헤모글로빈혈증의 5례가 국내에선 처음으로 보고 되었었다.¹² 본 증례 및 외국 문헌의 예로 보아 신생아 및 영아에 있어서 설사에 의한 탈수, 산혈증이 있는 경우 메트헤모글로빈이 증가하므로 이들 환아에서 청색증이 있으면 심폐 질환 이외에 메트헤모글로빈혈증을 고려하여 가족력이나 약물 노출력을 확인하고 동시에 메트헤모글로빈 혈증을 감별진단하여야 할 것으로 사료된다.

V. 요약 및 결론

신생아 및 영아에서는 설사와 동반된 일시적 메트헤모글로빈 혈증 환아를 분석하여 다음과 같은 결론을 관찰 하였다.

- 1) 1례의 환아에서의 일시적인 감기약 복용 외에는 약물에 노출이나 메트헤모글로빈혈증의 가족력은 없었다.
- 2) 설사는 중등도, 혹은 중증의 탈수를 동반하였고 3례는 급성설사, 2례는 만성 설사를 보였다.
- 3) 메트헤모글로빈 혈증 농도는 7.2-18.9%로 관찰되었고, 2례에서 산혈증을 보였으며, 동맥혈의 산소분압의 감소가 관찰된 예는 없었다.
- 4) 1례에서는 methylene blue를 사용하였고 4례에서는 보존적 요법을 시행 하여 모두 호전 되었다.
- 5) 메트헤모글로빈혈증에 의한 합병증 및 사망은 관찰 되지 않았다.

결론적으로 설사와 동반한 청색증이 있는 신생아 및 영아에 있어서는 가족력이나 약물 노출력이 없어도 메트헤모글로빈 혈증이 일과성으로 유발될 수 있음을 인식함으로써 불필요한 검사를 줄이고 적절한 치료를 할 수 있다.

1. Yano SS, Danish EH: Transient methemoglobinemia with acidosis in infants. J Pediatr 1982; 100: 415-418
2. Kay MA, O'Brien W: Transient organic aciduria and methemoglobinemia with acute gastroenteritis. Pediatrics 1990; 85: 589-592
3. Hanukoglu A, Fried D: Methemoglobinemia in infants with enteritis. J Pediatr 1983; 102: 161-162
4. Seeler RA: Methemoglobinemia in infants with enteritis. J Pediatr 1983; 102: 162
5. Bricker T, Jefferson LS: Methemoglobinemia in infants with enteritis. J Pediatr 1983; 102: 161
6. Danish EH: Methemoglobinemia in infants with enteritis. J Pediatr 1983; 102: 162-163
7. S.Wirth, K.Vogel: Cow's milk protein intolerance in infants with methemoglobinemia and diarrhea. Eur J Pediatr 1988; 148: 172
8. R.Dagan, E.Zaltzstein: Methemoglobinemia in young infants. Eur J Pediatr 1988; 147: 87-89
9. Karan F. Murray: Dietary protein intolerance in infants with transient methemoglobinemia and diarrhea. J Pediatr 1993; 122: 90-92
10. 이정희, 이종우: 소아 methemoglobin혈증 30례에 대한 임상적 관찰. 소아과 1979; 22: 123-130
11. 신학휴, 정철권: Methemoglobin혈증의 임상적 관찰. 소아과 1982; 25: 1131-1140
12. 김행미: 산혈증과 동반한 신생아 Methemoglobin혈증 5례. 소아과 1994; 37: 416-421
13. Roediger WEW: Detectable colonic nitrite levels in inflammatory bowel disease. Digestion 1986; 35: 199-204