

신생아 설사환아에서 Methemoglobin혈증 발생의 임상양상

계명대학교 의과대학 소아과학교실, 의과학 연구소

김현균 · 김천수 · 이상락

〈한글 요약〉

목적 : 신생아 설사환아에서 심폐질환이나 산화성 물질에의 중독없이 청색증이나 호흡곤란 증상이 나타날 때 methemoglobin(MetHb)혈증 동반여부를 조사하여 그 발생에 대한 임상양상을 알아보려고 본 연구를 시행하였다.

방법 : 1995년 1월부터 1996년 6월까지 계명대학교 동산의료원 신생아 집중치료실에 입원한 MetHb혈증이 동반된 설사환아중 혈중 MetHb의 농도가 10% 이상인 16명을 대상으로 하여 발생시기, 성별 분포, 혈중농도, 수유방법, 임상증상, 동맥혈 가스소견, 배양검사 결과 및 치료에 대한 반응 등을 조사하였다.

결 과 :

1) MetHb혈증의 발생시기는 대부분(93.8%)의 예에서 생후 2주 이후에 발생하였으며 남녀 성비는 같았다.

2) 전례에서 인공영양을 시행하였으며 MetHb 혈중농도는 10.1-20.0%가 7명, 20.1-30.0%가 6명, 30.1-40.0%가 2명, 40.1% 이상이 1명이었다.

3) 입원당시 임상증상은 설사환아 16명 전례에서 중등도 이상의 탈수증이 동반되어 있었고 호흡곤란 13례, 청색증 6례, 발열과 구도가 각각 5례, 복부팽만이 2례에서 있었으며 동반 질환으로는 대부분(93.8%)의 예에서 대사성 산혈증이 있었으며 저 칼륨혈증 6례, 성장 장애 3례, 만성 설사와 저 나트륨혈증 각 2례, 피사성 장염과 간염이 각 1례씩 있었다.

4) 균배양 검사상 전례에서 혈액과 소변에서 균의 성장이나 대변에서의 병원균의 성장은 없었으며 ELISA 방법으로 시행한 Rotazyme 검사도 전례에서 음성이었다.

5) 치료는 모든 례에서 수액요법 및 중탄산 나트륨을 이용한 알카리요법과 더불어 MetHb 농도가 15% 이상인 11례에서는 methylene blue(2mg/kg, 1% 용액)를 정주하여 1-2시간내에 MetHb 감소 효과를 얻을 수 있었으며, 2례에서는 경과중 재발이 있었으나 methylene blue 재투여로 둘다 호전되었다.

결론 : 신생아와 어린 영아는 생리적으로 MetHb혈증의 감수성이 높으며, 인공영양을 받은 신생아 설사환아에서 탈수증과 대사성 산혈증이 동반되어 있을 때에는 즉각적인 수액요법과 더불어 MetHb혈증의 조기진단을 위한 선별검사도 병행하여 시행하는 것이 필요하리라 생각된다.

서 론

정상적으로 적혈구의 혈색소에 함유되어 있는 철은 산소분압의 높낮이에 따라 산소와 결합하기도 하고 해

리될 수도 있는 2가(Fe^{++} , Ferrous)상태이나 혈색소의 산화성 유도체인 MetHb은 3가(Fe^{+++} , Ferric)상태의 철을 함유하고 있으며 이는 정상 혈색소와 달리 산소와 결합 능력이 없다¹⁾. MetHb은 적혈구내에서 계속 생성되거나 환원효소계 및 비효소계의 작용에 의해 끊임없이 ferrous hemoglobin으로 전환되어 정상인

* 이논문의 요지는 1996년도 소아과 추계 학술대회에서 구연 발표되었음.

에서는 총혈색소의 약 2% 이하로 유지되며, 과량 존재시 조직의 저산소증이 초래되고 청색증, 호흡곤란 등의 증상이 나타난다²⁾.

MetHb혈증은 선천적으로 환원효소의 결핍 또는 혈색소 이상이 있거나, 산화성 약제나 독소에 중독된 환아에서 이차적으로 주로 발생하나³⁾, 생리적으로 환원효소의 활성도가 낮고 성인 혈색소에 비해서 쉽게 산화되는 태아 혈색소의 비율이 높은 신생아에서는 위와같은 선천성 장애나 산화성 물질에의 노출 없이도 MetHb혈증이 발생할 수 있다⁴⁻⁶⁾. 저자들은 MetHb혈증이 동반된 신생아 설사환아 16례를 경험하여, 이들을 조사 분석하고 그 발생에 대한 임상양상을 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1995년 1월부터 1996년 6월까지 계명대학교 동산의료원 신생아 집중치료실에 입원하였던 설사환아중 청색증이나 호흡곤란 증상이 있었던 환아에서 혈중 MetHb 농도를 측정하여 그 농도가 10% 이상인 경우를 MetHb혈증으로 정의하고, 이들 16명에서 MetHb혈증의 발생시기, 성별 분포, 혈중농도, 환아의 수유방법, 임상증상, 동맥혈가스 소견, 배양검사 결과와 치료에 대한 반응 등을 조사하였다.

결 과

1. 입원당시 임상양상

MetHb혈증의 발생시기는 생후 7일이내 1명, 2-3주에 9명, 3주이후가 6명이었으며 남녀 성비는 같았다 (Table 1). 수유방법은 모유 수유아나 우유와 더불어 하루에 한번 이상의 모유를 수유한 혼합 수유아는 없

Table 1. Age and Sex Distributions of the Methemoglobinemia Patients

Age(days)	No(%)
1- 7	1(6.2)
8-14	1(0)
15-21	9(56.3)
>21	6(37.5)
Sex	M : F=8 : 8

었고 전례에서 입원전에 인공영양을 하였으며, MetHb의 혈중농도는 11.7-75.2%로 10.1-20.0%가 7명, 20.1-30.0%가 6명, 30.1-40.0%가 2명, 40.1% 이상이 1명이었다 (Table 2).

입원당시 임상증상은 설사환아 16명 전례에서 중등도 이상의 탈수증이 동반되어 있었고 호흡곤란 13례, 청색증 6례, 발열과 구토 각 5례, 복부팽만이 2례에서 있었으며 (Table 3), 동맥혈 가스분석 소견상 대부분 (15례, 93.8%)에서 pH 7.3 이하와 10.1-34.6 mEq/L 사이의 염기결핍 소견을 보이는 대사성 산혈증이 있었고 (Table 4), 그외의 동반질환으로는 저 칼륨혈증 6례, 성장장애 3례, 만성설사와 저 나트륨혈증 각 2례, 피사성 장염과 간염이 각 1례씩 있었다 (Table 5).

2. 배양검사 결과

균배양 검사상 전례에서 혈액과 소변에서 균의 성장이나 대변에서의 병원균의 성장은 없었으며 ELISA 방법으로 시행한 Rotazyme 검사도 전례에서 음성이었다.

3. 치료 및 경과

치료는 모든 예에서 수액요법 및 중탄산 나트륨을 이용한 알카리요법을 하였으며, MetHb 농도가 15% 이상인 11례에서는 methylene blue(2mg/kg, 1% 용액)를 10분간에 걸쳐서 정주하여 전례에서 1-2시간내에 혈중 MetHb 농도의 감소 효과를 얻을 수 있었으며 2례에서 경과중 재발이 있었으나 methylene

Table 2. Distribution of Initial Blood MetHb Level

MetHb(%)	No(%)
10.0-20.0	7(43.8)
20.1-30.0	6(37.5)
30.1-40.0	2(12.5)
>40.0	1(6.2)

Table 3. Clinical Manifestation on Admission

	No(%)
Dehydration	16(100)
Respiratory distress	13(81.3)
Cynosis	6(37.5)
Fever	5(31.3)
Vomiting	5(31.3)
Abdominal distension	2(12.5)

Table 4. Arterial Blood Gas Analysis Findings on Admission

pH	No(%)
7.31-7.40	1(6.2)
7.21-7.30	2(6.2)
7.10-7.20	8(50.0)
<7.10	6(37.5)
HCO ₃ ⁻ (mEq/L)	No(%)
<5.0	4(25.0)
5.0-10.0	7(43.7)
10.1-15.0	5(31.3)
Base deficit(mEq/L)	No(%)
5.0-10.0	1(6.2)
10.1-20.0	6(37.5)
20.1-30.0	7(43.7)
>30.0	2(12.5)

Table 5. Combined Diseases

	No(%)
Metabolic acidosis	15(93.8)
Hypokalemia	6(37.5)
Failure to thrive	3(18.7)
Chronic diarrhea	2(12.5)
Hyponatremia	1(6.2)
Hepatitis	1(6.2)

Table 6. Changes of Blood MetHb Level(%) in Relapsed Cases After Methylene Blue Therapy

Case	Initial	After initial therapy	On relapse	Final
1	33.1	2.1	16.6	3.5
2	20.7	2.2	38.3	2.8

blue 재투여로 둘다 호전되었다(Table 6).

고 찰

혈색소의 porphyrin 복합체를 구성하는 철 분자는 ferrous상태인 oxyhemoglobin 형태에서 산소와 가역적으로 결합할 수 있다. MetHb은 porphyrin 복합체가 2가철(Fe⁺⁺)에서 3가철(Fe⁺⁺⁺)로 산화되어 생기는 ferrihemoglobin으로 산소와 결합되지 못하는 비

활성 혈색소이며, 이는 정상적으로 적혈구내에서 계속 생성되나 환원효소인 NADH-MetHb reductase (cytochrome b5 reductase), NADPH-MetHb reductase와 비효소 환원제인 ascorbic acid에 의해서 끊임없이 환원되어 대부분은 정상적인 ferrohemo-globin으로 전환되어서, 연령에 따라서 차이는 있으나 대체로 전체 혈색소의 2% 이하로 유지된다^{2, 7).}

MetHb혈증은 어떤 원인에 의해 혈색소 철의 산화-환원과정에 장애가 발생하여 과량의 MetHb이 축적되어 인체 각 조직에 저산소증을 초래하는 질환으로 심폐질환없이 나타나는 청색증이란 표현으로 19세기 중반부터 보고되었으며, 1930년대에 개발된 분광계 검사에 의한 MetHb 농도 측정법으로 진단이 가능하였다^{8-10).}

이 질환은 원인에 따라서 선천성과 후천성 MetHb혈증으로 분류할 수 있는데 선천성 원인은 혈색소의 환원효소계에 반응하지 못하는 비정상 혈색소(hemoglobin M)의 존재^{11, 12)}나 환원효소 결핍에 의해 생기는 비교적 드문 유전질환이다^{7, 13-15).} 1955년 Singer¹⁶⁾에 의해 명명된 M혈색소 질환은 globin의 polypeptide chain의 amino acid 구조에 있어서 정상과 다르며 변이양상은 α-chain 3종류, β-chain 3종류, γ-chain 2종류 등 현재 8종류의 M혈색소가 전기영동법의 발달과 더불어 밝혀 졌으며¹¹⁾, 이는 1가 보다는 2가 상태의 혈색소 철 형태에서 특이적으로 안정화를 가지는 비활성 혈색소로 동형 접합체는 생존할 수 없으며 이형 접합체는 15-25% 정도의 다양한 농도의 상승된 M혈색소를 가지나 통상 청색증을 나타내지는 않는다^{1, 3).} NADH-MetHb reductase는 전체 MetHb의 약 70%를 환원시키는 중요한 환원효소로서 결핍증은 상염색체 열성 유전되며 동형 접합체는 15-40%의 상승된 MetHb 농도를 가지며 청색증, 운동 불내성, 구토, 적혈구 증다증 등의 다양한 증상이 나타날수 있으나 대개의 경우 특이증상이 없으며, 이형 접합체는 중증도의 효소 활성도를 가지므로 정상 상태에서는 무증상일뿐만 아니라 산화성 물질에 중독되지 않는한 MetHb혈증을 일으키지 않는다^{13-15).} 이외에도 적혈구 환원효소계의 보조인자로 작용하는 cytochrome b₅의 결핍이 원인이 될 수 있는데 1986년 Hegesh 등¹⁷⁾은 정상적인 혈색소 분포와 환원효소 활성도를 가지나 cytochrome b₅의 농도가 정상의 약 30%로 감소되

어 있는 환아에서 발생한 선천성 MetHb혈증을 보고 하였다.

후천적인 원인으로는 혈색소의 ferrous porphyrin을 산화시킬 수 있는 산화성 약제나 독소의 중독에 의해서 주로 발생되는데 nitrate가 오염된 우물물을 음용하거나¹⁸⁻²⁰ 분유 수유에 사용한 경우에 흔히 발생된다¹². MetHb혈증을 일으킨다고 보고된 약제나 산화성 화합물로는 국소 마취제나 치약의 성분이 되는 benzocaine, lidocaine, propitocaine, prilocaine 등^{21, 22}과 sulfonamide, dapsone, chlorquine, primaquine 등의 항생제²²⁻²⁴, 협심증 치료제인 nitroglycerin과 hydralazine, nitroprusside 등의 항고혈압제²², 지사제로 사용하는 bismuth subnitrate와 해열제인 acetaminophen²⁵, vitamin K3(menadione), 화상 치료제인 silver nitrate²⁶, 신생아 지속성 폐동맥 고혈압증의 치료제인 NO가스 등²⁷⁻³⁰이 있다. 또 nitrate에 오염된 육류제품³¹이나 적색 crayon과 nitrobenzene 성분의 가구광택제, 방충제인 naphthalene과 성냥이나 화약물의 성분인 chlorate 등의 중독사고에 의해서도 발생된다^{1, 22}. 국내에서는 1980년대 후반 이전에는 나병 치료제인 dapsone의 중독사고에 의해서 주로 발생하였으나³²⁻³⁴ 최근에는 나병 유행의 감소와 함께 많이 감소하였으며 대신 nitrate에 오염된 지하수 음용에 의한 집단발생이 드물게 보고되고 있다²⁰.

신생아와 생후 3개월 미만의 어린영아에서는 연장아와 성인에 비해 MetHb혈증의 감수성이 높는데 그 이유는 신생아에서는 가장 중요한 환원효소인 NADH-MetHb reductase의 활성도가 성인의 60% 정도로 일시적으로 감소되어 있을뿐 아니라¹³⁻¹⁵ 환원효소의 보조인자로 작용하는 cytochrome b₅의 농도도 생리적으로 감소되어 있어서 MetHb의 환원작용이 느리고¹⁷, 신생아 혈색소의 약 70%를 차지하는 태아 혈색소는 성인 혈색소에 비해서 ferric형태로 쉽게 산화되며^{12, 22} 또, 신생아(특히 미숙아)에서는 피부를 통한 독성물질의 투과성이 연장아나 성인에 비해서 현저히 증가되어 있기 때문이다³⁵. 그래서 신생아와 어린영아에서는 analine 색소가 함유되어 있는 기저귀, 의류, 이불 등의 사용¹²이나 양배추, 시금치, 사탕무, 당근, 호박, 바나나 등의 nitrate 함유량이 비교적 높은 식품 섭취 같은 소량의 nitrate에 의해서도 쉽게 중독을 일으킬

수 있을뿐 아니라³⁶ 산화성 물질에의 중독없이도 MetHb혈증이 발생할 수 있는데 위장염⁵, 우유단백 또는 콩단백 불내성³⁷, 요로감염³⁸, 대사성 산혈증^{4, 39, 40}이 동반된 환아에서 주로 보고되고 있다.

위장염 등에 의한 설사와 탈수증, 대사성 산혈증이 동반된 신생아에서 산화성 물질에서 중독 없이도 MetHb혈증이 생길 수 있는 기전은 첫째, 장내 세균 집락 증가에 의해 위장관에서 세균에 의한 nitrate 생성이나 nitrite로의 전환이 증가하며^{4, 41} 둘째, 장점막 염증반응에 의해 혈액내 증가된 백혈구에 의해 nitrate 생성이 증가하며⁴ 셋째, 설사와 동반되어 장내에서 미지의 산화성 물질이 생성되며⁴² 넷째, 특히 탈수증이 동반된 설사환아에서는 장관내로 중탄산의 소실, 체내 ketone체의 축적, 신장에서의 H⁺ 배설기능의 저하, 유산의 축적 등에 의해 대사성 산혈증이 동반되면 적혈구내 MetHb 환원효소계의 활성도는 더욱 감소하게 된다는 설 등이 제기되어 왔으며^{5, 43, 44}, 저자들의 경우에도 모든 레에서 설사와 탈수증이 동반되어 있었고 대부분 레에서 대사성 산혈증이 있었다.

비활성 혈색소의 증가에 의한 청색증은 일반적으로 혈액내 환원혈색소가 5g/dl 이상 존재하면 발생하나 MetHb이 1.5g/dl 이상이거나 sulfhemoglobin이 0.5 mg/dl 이상일 때도 출현한다⁹. MetHb혈증에 의한 임상증상은 조직에 해리되기 위한 산소와 결합하지 못하는 비활성 혈색소의 농도에 따라서 다양한데 혈액내 MetHb치가 전혈색소의 10-15% 이하일 때는 대체적으로 증상이 없으며 15% 이상일 때에는 전신적인 청색증이 나타나는데 수족, 구강점막, 구순 등에 현저하며 청색증 정도에 비해서 환자의 병의 정도는 경한 것이 특징이다. 혈중농도가 20-30%가 되면 청색증외에 보챔, 빈호흡 등의 경한 호흡곤란 증상이 있으며, 30-50%가 되면 기면 상태, 심계항진, 두통, 현기증 등이 동반되고 60-70%에 도달하면 혼수나 사망을 초래할 수 있다²².

진단은 심장이나 호흡기 질환이 없는 환아에서 갑자기 청색증이 나타나는 경우 특히, 위장염 등에 의한 설사와 탈수증, 대사성 산혈증이 동반된 신생아에서 의심할 수 있는데 이때에는 먼저 혈색소 이상이나 환원효소 결핍에 대한 가족력과 산화성 물질에의 노출 여부에 대한 병력을 우선 조사해 보아야 한다. 혈액 채취시 정상인의 혈액은 붉은색인데 반해서 환자의 혈

액은 암갈색을 띄며, 선별검사로 이용되는 방법인 여과지에 혈액을 1-2방울 떨어뜨려 공기중에 30초 가량 방치시 정상인의 혈액은 밝은 적색을 띄나 MetHb이 전혈색소의 10% 이상인 경우에는 지속적인 암갈색을 나타내는 소견으로 의심할 수 있으며⁴⁵⁾ 확진은 분광계 검사를 시행하여 630nm에서 흡수대를 가지는 MetHb의 농도로 측정함으로써 가능하다^{9, 12)}.

치료는 선천성 MetHb혈증인 경우 대부분에서 증상이 미미하여 산화성 약제나 독소에 중독되지 않는 한 치료가 필요하지 않으며 약물중독이나 신생아 설사환아 등에 동반되어 생기는 2차적인 경우에는 MetHb혈증농도에 따른 적절한 치료가 필요하다. 일반적으로 MetHb농도가 전혈색소의 15-20% 미만인 경우에는 특별한 치료없이 수액요법이나 중탄산 나트륨 치료에 의한 탈수증과 대사성 산증의 교정 및 항생제요법 등에 의한 위장염이나 요로감염 등의 원인질환 제거시 자연히 소실되며^{12, 38, 41)} 15-20% 이상일때에는 적혈구 내 NADPH-dependent MetHb reductase의 작용에 의해 MetHb 환원을 위한 electron carrier 역할을 하는 methylene blue를 1-2mg/kg 용량으로 생리식염수를 이용하여 1% 용액으로 만들어서 5-10분에 걸쳐 정주함으로써 1-2시간내에 급격한 혈중 MetHb 농도의 감소를 얻을 수 있으며 투여 2시간후에도 증상 소실이 없을 때에는 재투여할 수 있으나 전체 용량이 7 mg/kg을 초과하여서는 안된다^{22, 46)}. 저자들의 경우 MetHb 농도가 11.7-14.8% 사이인 5례에서는 수액요법과 중탄산 나트륨 투여와 같은 대증요법만 시행하였으며, 15.4-75.2% 사이인 11례에서는 대증요법과 더불어 methylene blue를 2mg/kg 용량으로 1-2회 병행 투여하여 모두 호전되었다. Methylene blue 요법후 환아의 소변이 푸른색을 띌 수 있으나 무해하며³⁾ 과량 투여시 methylene blue 자체에 의해 오히려 MethHb혈증이 조장될 수 있고 용혈성 빈혈, 호흡곤란, 흉통, 진전, 피부변성 등의 부작용이 나타날 수 있다⁴⁶⁾. Methylene blue 요법후 재발시에도 반복투여가 가능하나 이때에는 적혈구내의 환원효소 결핍, 산화성 물질에의 재노출, 대사성 산혈증 등의 원인질환의 지속적 존재를 먼저 배제시켜야 하고, 처음부터 치료에 반응이 없는 경우에는 M혈색소 질환, G6PD 결핍에 의한 NADH 생성장애, sulfhemoglobin혈증의 동반 등을 고려해 보아야 하며⁹⁾ methylene blue 요법에

반응이 없거나 MetHb 농도가 60% 이상인 중증의 경우에는 응급으로 교환수혈을 시행하여 저산소증에 의한 조직손상을 막아야 한다⁴⁷⁾. Ascorbic acid는 정상적으로 혈액내 존재하면서 환원효소계를 거치지 않고 직접 혈색소 분자에 작용하여 MetHb을 환원시키는 중요한 환원제이나 작용시간이 느려서 급성 중독에서는 큰효과가 없는 반면 만성 중독 환아에서 200-500mg/kg 의 용량으로 수개월간 경구 투여시 MetHb농도를 10% 이하로 낮출 수 있으나 장기 투여시에는 hyperoxaluria, 결석 등의 부작용이 생길 수 있음을 고려해야 한다고 보고되고있다^{12, 48)}. 또 환원효소계의 보조인자로 작용하는 riboflavin(vitamin B₂)을 투여해도 환원효소에 의한 MetHb의 환원 속도를 증가시킬 수 있는데 만성 중독 환아에서 40-60mg/kg 용량으로 수개월간 장기 투여시 MetHb 혈중농도를 5% 이하로 낮출 수 있다⁴⁹⁾.

MetHb혈증은 신생아와 어린 영아에서는 이미 밝혀진 생리적 여러가지 이유로 인하여 발생율이 높으며, 이때에는 산소 운반능력이 없는 비활성 혈색소의 증가에 의해 인체 조직에 치명적인 저산소증을 초래할 수 있지만 조기진단에 의한 적절한 치료시 대체적으로 예후는 양호한 편이다. 저자들은 산화성 약물이나 독소의 중독이 없었던 신생아 설사환아에서 동반된 MetHb혈증 16례를 대상으로 그 발생에 대한 임상양상과 methylene blue 요법에 대한 반응을 조사하였으며, 결론적으로 보아 인공영양을 받은 신생아 설사환아에서 탈수증과 대사성 산혈증이 동반되어 있을 때에는 즉각적인 수액요법과 더불어 MetHb혈증의 조기진단을 위한 선별검사도 병행하여 시행하는것이 필요하리라 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) Nathan DG, Oski FA: *Hematology of infancy and childhood, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1993, p720-731*
- 2) Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM: *Textbook of pediatrics, 15th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1996, p1401*
- 3) Taeusch HW, Ballard KA, Avery ME: *Disease of the newborn, 6th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1991, p823-827*
- 4) Yano SS, Danish EH, Hsia YE: *Transient methemoglobinemia*

- moglobinemia with acidosis in infants. J Pediatr* 100:415-418, 1982
- 5) Kay MA, O'Brien W, Kessler B, McVie R, McCabe ER: *Transient organic aciduria and methemoglobinemia with acute gastroenteritis. Pediatrics* 85:589-592, 1990
 - 6) Luk G, Riggs D, Luque M: *Severe methemoglobinemia in a 3-week-old infant with a urinary tract infection. Crit Care Med* 19:1325-1327, 1991
 - 7) Hultquist DE, Xu F, Quandt KS, Schlafer M, Mack CP, Till GO: *Evidence of NADPH-dependent methemoglobinemia reductase and administered Rivoflavin protect tissue from oxidative injury. Am J Hematol* 42:13-18, 1993
 - 8) Goluboff N: *Methemoglobinemia in an infant. J Pediatr* 47:222-224, 1955
 - 9) Finch CA: *Methemoglobinemia and sulfhemoglobinemia. New Engl J Med* 239:470-478, 1948
 - 10) Wintrobe MM: *Clinical hematology, 6th ed. Philadelphia, Lea and Febiger, 1967, p195-199*
 - 11) Priest JR, Watterson J, Jones RT, Faasen AE, Hedlund BE: *Mutant fetal hemoglobin causing cyanosis in a newborn. Pediatrics* 85:734-736, 1989
 - 12) Smith CH, Miller DR: *Blood Disease of Infancy and Childhood, 3rd ed. St. Louis, CV Mosby Co, 1972, p452-467*
 - 13) Bartos HR, Desforges JF: *Erythrocyte DPNH-dependent diaphorase levels in infants. Pediatrics* 37:991-1004, 1966
 - 14) Choury D, Reghis A, Pichard AL, Kaplan JC: *Endogenous proteolysis of membrane-bound red cell cytochrome b₅ reductase in adults and newborns: It's possible relevance to the generation of the soluble "methemoglobin reductase". Blood* 61:894-898, 1983
 - 15) Xu F, Quandt KS, Hultquist DE: *Characterization of NADPH-dependent methemoglobin reductase as a heme-binding protein present in erythrocyte and liver. Proc Natl Acad Sci USA* 89:1633-1638, 1992
 - 16) Singer K: *Hereditary hemolytic disorders associated with abnormal hemoglobins, Am J Med* 18:633, 1955
 - 17) Hegesh E, Hegesh J, Kaftory A: *Congenital methemoglobinemia with a deficiency of cytochrome b₅. N Engl J Med* 314:757-761, 1986
 - 18) Lukens JN: *The legacy of well-water methemoglobinemia. JAMA* 20:2793-2795, 1987
 - 19) 김영렬, 최보율, 박항배: 서울 S지역에서 발생한 영아 메트헤모글로빈혈증 1례의 원인규명을 위한 역학조사. 예방의학회지 2:192-201, 1993
 - 20) 이부현, 서지영, 김남수, 이항, 김영렬, 최보율, 박항배: 메트헤모글로빈혈증을 유발한 지하수에 대한 수질분석과 역학조사에 의한 수질오염의 실태. 소아과 38:507-512, 1995
 - 21) Climie CR, McLean S, Starmer GA, Thomas J: *Methemoglobinaemia in mother and foetus following continuous epidural analgesia with prilocaine. Br J Anaesth* 39:155, 1967
 - 22) Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE: *Hematology, 2nd ed. Churchill Livingstone, 1995, p653-655*
 - 23) 홍영식, 이종혁, 이용일, 이상주: *Methemoglobinemia. 소아과* 13:159-163, 1970
 - 24) Askew GL, Finelli L, Genese CA, Sorhage FE, Sosin DM, Spitalny KC: *Boilerbaisse: An outbreak of methemoglobinemia in New Jersey in 1992. Pediatrics* 94:381-384, 1994
 - 25) Tukul SS: *The effects of acetaminophen on methemoglobin, superoxide dismutase and Na-K ATPase activity of human erythrocytes, Biochem Mol Biol Int* 35:719-724, 1995
 - 26) Ternberg JL, Edward L: *Methemoglobinemia: A complication of the silver nitrate treatment of burns. Pediatric Surg* 63:328-330, 1980
 - 27) Fibuch EE, Cecil WT, Reed WA: *Methemoglobinemia associated of the organic nitrate therapy. Anesth Analg* 58:521-523, 1979
 - 28) Roberts JD, Polaner DM, Lang P, Zapol WM: *Inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. Lancet* 340:818-819, 1992
 - 29) Gong AK: *Near-patient measurements of methemoglobin, oxygen saturation, and total hemoglobin: Evaluation of a new instrument for adult and neonatal intensive care. Crit Care Med* 23:193-201, 1995
 - 30) Speakman ED, Boyd JC, Bruns DE: *Measurement of methemoglobin in neonatal samples containing fetal hemoglobin. Clin Chem* 41:458-461, 1995
 - 31) Orgeron JD, Martin JD, Caraway CT, Marthine RM, Hauser GH: *Methemoglobinemia from eating meat with high nitrite content. Pub Health Rep* 72:189, 1957
 - 32) 이종립, 김좌신, 손근찬: *Methemoglobinemia혈증의 1례. 소아과* 14:459-462, 1971
 - 33) 김희대, 김창휘, 신상만, 김종식: *DDS로 인한 Methemoglobinemia의 2례. 소아과* 18:594-597, 1975
 - 34) 신학휴, 정철권, 신명희, 오지섭: *Methemoglobin혈증의 임상적 관찰. 소아과* 25:1131-1140, 1982

- 35) Hjelt K, Lund JT, Scherling B, Bendixen S, Lundstrom K, Linnet K: *Methemoglobinemia among neonate in a neonatal intensive care unit. Acta paediatr* 84:365-370, 1995
- 36) Dusdieker LB, Getchell JP, Liarakos TM, Hausler WJ, Dungy CI: *Nitrate in baby foods. Arch Pediat Adolesc Med* 148:490-494, 1994
- 37) Murry KF, Christie DL: *Dietary protein intolerance in infants with transient methemoglobinemia and diarrhea. J Pediatr* 122:90-92, 1993
- 38) Avner JR: *severe methemoglobinemia in a 3-week-old infant with a urinary tract infection. Crit Care Med* 20:1190-1191, 1992
- 39) 김행미: 산혈증과 동반된 신생아 methemoglobin혈증 5례. 소아과 37:416-421, 1994
- 40) Sager S, Grayson GH, Feig SA: *Methemoglobinemia associated with acidosis of probable renal origin. J Pediatr* 126:59-61, 1995
- 41) Bricker T, Jefferson LS, Mintz AA: *Methemoglobinemia in infants with enteritis. J Pediatr* 102:161-162, 1983
- 42) Danish EH: *Methemoglobinemia in infants with enteritis. J Pediatr* 102:162-163, 1983
- 43) Anonymous: *Diarrhea and acid-base disturbances. Lancet* 1:1305-1306, 1966
- 44) 임애연, 노요안, 유기환, 이주원, 김순겸: 영아기 급성 설사에 있어서 대사성 산혈증과 임상경과에 관한 연구. 소아과 37:332-338, 1994
- 45) Harley JD, Clelrmajor JM: *Neonatal methemoglobinemia and the red-brown screening test. Lancet* 2:1223-1225, 1970
- 46) Goluboff N, Wheaton R: *Methylene blue induced cyanosis and acute hemolytic anemia complicating the treatment of methemoglobinemia. J Pediatr* 58:86-88, 1961
- 47) Harrison MR: *Toxic methemoglobinemia. A case of acute nitrobenzene and analine poisoning treated by exchange transfusion. Anesthesia* 32:270-272, 1977
- 48) Miale WE: *Laboratory Medicine Hematology*, 3rd Ed. St. Louis, CV Mosby Co, 1967 p523-531
- 49) Watt DC: *Therapy of recessive congenital methemoglobinemia by oral riboflavin. Lancet* 2:1043-1044, 1978

= Abstract =

Clinical Features of Methemoglobinemia in Newborn Diarrhea Infant

Hyun Geun Kim, M.D., Chun Soo Kim, M.D. and Sang Lak Lee, M.D.

*Department of Pediatrics, Keimyung University, School of Medicine and
Institute for Medical Science, Taegu, Korea*

Purpose : Newborn infants with diarrhea, metabolic acidosis and dehydration may develop methemoglobinemia without exposure to oxidizing agents. This study was undertaken to investigate clinical features in the development of methemoglobinemia in newborn infants with diarrhea.

Method : This study involved 16 newborn infants with diarrhea who were admitted to NICU at Dong San Medical Center between January 1995 and June 1996. We investigated the age of onset of methemoglobinemia, sex ratio, level of methemoglobin in the blood, feeding methods, clinical manifestations, arterial blood gas findings, the results of culture findings and the response to therapy.

Result :

- 1) The age of onset was beyond the second week of life in most cases, no sex predilection was noted and formula feeding was used in all cases.
- 2) Methemoglobin level in the blood was 10.1-20.0% in 7 cases, 20.1-30.0% in 6 cases, 30.1-40.0% in 2 cases and above 40.1% in one case.
- 3) Clinical manifestations on admission: moderate to severe dehydration developed in all patients with diarrhea along with respiratory distress in 13 cases, cyanosis in 6 cases, fever was noted in 5 cases, vomiting in 5 cases, while 2 cases presented with abdominal distention. Combined diseases included metabolic acidosis in most cases(93.8%), hypokalemia in 6, failure to thrive in 3, chronic diarrhea in 2, hyponatremia in 2, necrotizing enterocolitis in 1 and hepatitis was found in one case.
- 4) In all cases, there were no pathogenic organisms found in either blood or urine cultures along with similar negative findings in stool cultures, and Rotazyme test results using ELISA method were negative.
- 5) Rehydration and correction of acidosis with sodium bicarbonate was accomplished in all patients and 11 cases with greater than 15% methemoglobin were treated with methylene blue, 2mg/kg as a 1% solution in normal saline. Response to methylene blue was indicated in 1 to 2 hours in all cases although there was a reoccurrence of methemoglobinemia after an initial response in 2 cases, they both responded favorably with retreatment with methylene blue.

Conclusion : In all newborn infant with diarrhea, dehydration and metabolic acidosis, screening tests for early diagnosis of methemoglobinemia should be considered with prompt fluid replacement therapy.

Key Words : Methemoglobinemia, Newborn, Diarrhea