

# Primaquine 복용 후 발생한 메트헤모글로빈혈증 1예

울산대학교 의과대학 서울아산병원 <sup>1</sup>내과, <sup>2</sup>외과

이재용<sup>1</sup> · 김성한<sup>1</sup> · 안수종<sup>1</sup> · 오혜선<sup>1</sup> · 이상영<sup>1</sup> · 이훈희<sup>1</sup> · 한덕종<sup>2</sup>

## A Case of Methemoglobinemia Caused by Primaquine

Jae Yong Lee<sup>1</sup>, Sung-Han Kim<sup>1</sup>, Sujong An<sup>1</sup>, Hye-Seon Oh<sup>1</sup>, Sang Young Yi<sup>1</sup>, Hoon Hee Lee<sup>1</sup>, and Duck Jong Han<sup>2</sup>

Departments of <sup>1</sup>Internal Medicine and <sup>2</sup>Surgery, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Primaquine is often administered for the hypnozoite stage of *Plasmodium vivax* and *Plasmodium ovale*. Primaquine (with clindamycin) is also an alternative drug for treatment of pneumocystis pneumonia when trimethoprim/sulfamethoxazole cannot be used. Primaquine may cause methemoglobinemia, an altered state of hemoglobin in which the ferrous state of heme is oxidized to the ferric state. We report a case of methemoglobinemia caused by a standard dose of primaquine plus clindamycin in a 27-year-old female recipient of a kidney transplant who was diagnosed with pneumocystis pneumonia. (Korean J Med 2017;92:94-98)

**Keywords:** Methemoglobin; Methemoglobinemia; Primaquine

## 서 론

Primaquine은 8-aminoquinoline 계열의 하나로 삼일열원충(*Plasmodium vivax*)과 난형열원충(*Plasmodium ovale*)에 의한 말라리아 치료제로 쓰이며, 간내 수면기 원충(수면소체: hypnozoite)을 박멸하는데 사용한다[1]. 그리고 말라리아의 예방요법으로 투여할 수 있는 약제 중 하나이며, 특히 삼일열원충에 대해 예방 효과가 우수한 것으로 알려져 있다. 또한 주폐포자충 폐렴 치료제로써, trimethoprim/sulfamethoxazole (TMP/SMX)을 투여하기 어려운 주폐포자충 폐렴 환자에게 clindamycin과 병합하여 투여할 수 있다[2]. Primaquine의 알

려진 부작용으로는 복통, 오심, 두통 등이 있으며, 부정맥, 백혈구 감소증, 용혈성 빈혈 등 생명을 위협할 수 있는 부작용도 발생할 수 있다[3]. 메트헤모글로빈혈증(methemoglobinemia)은 primaquine의 부작용 중 하나로, 산화헤모글로빈의 형태인 메트헤모글로빈의 혈중 농도가 증가한 상태다. 메트헤모글로빈의 혈중 농도에 따라 청색증, 빈맥, 어지럼증, 의식상태의 변화 등을 호소할 수 있으며, 심하면 사망에 이를 수 있다[4].

국내 문헌에서 primaquine을 과량 복용한 환자에서 메트헤모글로빈혈증이 동반된 간부전이 발생한 증례 1예가 보고되었지만[5], 이는 일반적인 표준용량(15-30 mg/day)의 20-40

Received: 2016. 4. 8

Revised: 2016. 5. 19

Accepted: 2016. 5. 19

Correspondence to Sung-Han Kim, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Korea

Tel: +82-2-3010-3305, Fax: +82-2-3010-6970, E-mail: shkimmd@amc.seoul.kr

Copyright © 2017 The Korean Association of Internal Medicine

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 noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

배에 해당되는 600 mg을 일시에 경구 복용한 경우였다. 표준 용량의 primaquine을 복용하였을 때 메트헤모글로빈혈증이 확인된 경우는 국내에서 보고되지 않았다. 저자들은 치료 목적으로 표준용량의 primaquine을 복용한 후 메트헤모글로빈혈증이 발생한 증례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 증 례

27세 여자가 3일 전 발생한 발열로 본원에 내원하였다. 20년 전 역류성 신병증에 의한 말기 신질환을 진단받았으며, 1년 전 생체 신장이식을 시행받은 후 이식 거부반응 예방을 위해 sirolimus, cyclosporin, deflazacort를 복용하고 있었다.

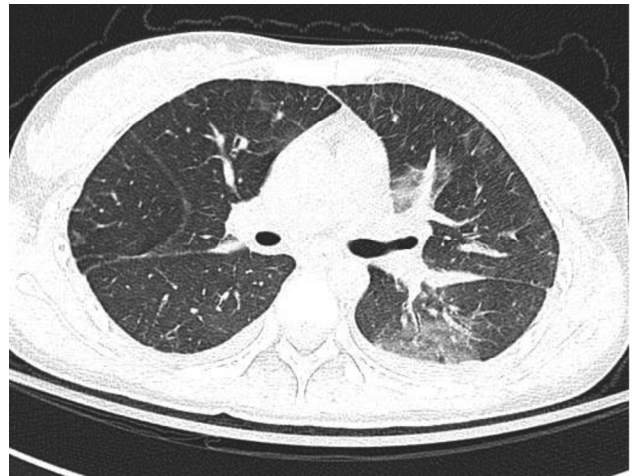
내원 당시 급성 병색을 보였으며, 활력 징후는 혈압 125/73 mmHg, 맥박 120회/분, 호흡수 20회/분, 체온 37.4°C였으며, 맥박산소측정기로 측정한 산소포화도(SpO<sub>2</sub>)는 98%였다. 의식은 명료하였고, 신경학적 이상 소견은 없었다. 두경부 검진에서 결막의 창백 및 출혈 소견은 없었고, 공막의 황달 소견은 없었다. 흉부 검진에서 심음은 빨랐으나 규칙적이었으며, 양 폐하 청진에서 이상 호흡음은 확인되지 않았다. 복부 검진에서 장음은 정상이었으며, 압통이나 반발통은 확인되지 않았다. 늑골척추각 압통은 없었고, 전신 부종이나 만져지는 림프절은 없었다.

내원시 말초혈액 검사에서 백혈구 3,900/mm<sup>3</sup>, 혈색소 6.4 g/dL, 혈소판 109,000/mm<sup>3</sup>였고, 생화학 검사에서 크레아티닌 1.89 mg/dL, 혈중요소질소(blood urea nitrogen) 21 mg/dL, AST 28 IU/L, ALT 9 IU/L였다.

입원 2일째 흉부 단순촬영에서 특이 소견은 없었으나, 고해상도 흉부 컴퓨터단층촬영(Fig. 1)에서 양 폐하에 다발성 간유리 음영을 동반한 간질성 비후 소견이 있었다. 내원 3일째 기관지 내시경 및 기관지-폐포 세척술을 시행하였으며, 주폐포자충 폐렴(Pneumocystis pneumonia) 직접면역형광항체법에서 양성 소견이 있어 TMP/SMX을 정주하였다.

TMP/SMX를 투여한 이후 해열되었으나, TMP/SMX 투여 4일째부터 발열이 있었다. 당시 백혈구 3,700/mm<sup>3</sup> (호산구 7.4%)로 호산구 상승 소견이 있었다. 약물에 의한 발열의 가능성이 있다고 판단하여, 입원 9일째 TMP/SMX 정주를 중단하고, clindamycin 600 mg를 정주하고 primaquine 30 mg을 매일 경구 복용하였다.

입원 12일째 양 손가락 및 발가락 말단에 경한 정도의 색



**Figure 1.** High-resolution chest computed tomography scan shows multifocal ground-glass opacity with interstitial wall thickening.

변화가 발생하였으며, 입원 16일째 양 손가락 및 양 발, 입술에 청색증 소견이 관찰되었다. 당시 비강캐놀라를 통해 4 L/min의 산소를 공급하고 있는 상태에서 맥박산소측정기로 측정한 산소포화도는 95%였다. 비강캐놀라를 통한 산소 공급을 유지하면서 동맥혈 가스 검사를 진행하였으며, pH 7.395, PaCO<sub>2</sub> 32.9 mmHg, PaO<sub>2</sub> 101.4 mmHg, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 20.3 mEq/L, SaO<sub>2</sub> 97.9%였다. 당시 의식은 명료하였고, 혈압 117/75 mmHg, 맥박 106회/분, 호흡수 18회/분으로 규칙적으로 호흡하였고, 호흡곤란은 호소하지 않았다. 당시 CO-oximeter 측정하였고, 메트헤모글로빈 11.5% (정상범위 0.4-1.5)로 확인되었다. 이에 primaquine 복용에 의한 메트헤모글로빈혈증 가능성에 대해 primaquine 복용을 중단하였다. Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) 결핍 여부를 확인하기 위해 'Motulsky dye reduction test'를 시행하였으며, brilliant cresyl blue dye가 무색으로 변화되어 음성 판정되었다. Primaquine 중단 이후 청색증은 점차 호전되었고, 입원 19일째 사지 말단 및 입술의 청색증은 관찰되지 않았다. 폐렴이 호전되어 입원 25일째 퇴원하였고, 이후 면역억제제 복용을 유지하고 주폐포자충 폐렴의 예방을 위해 TMP/SMX 경구제제를 복용하며 외래 추적 관찰하고 있다.

## 고 찰

메트헤모글로빈은 헤모글로빈이 oxidative stress에 의해 산화된 형태로, 메트헤모글로빈혈증은 이러한 메트헤모글로

빈의 혈중 농도가 증가한 상태를 일컫는다. 헤모글로빈은 4개의 체인의 조합으로 이루어져 있으며, 이러한 체인들은 4개의 heme group으로 연결되어 있고 그 가운데에 2가 철(ferrous iron)이 자리잡고 있다. 산화적 환경에 노출될 경우 2가 철은 전자를 내주고 3가 철(ferric iron)로 존재하게 되며, 이러한 3가 철을 지닌 형태를 메트헤모글로빈이라 한다. 3가 철과 결합된 heme group은 산소와 결합할 수 없으나, 3가 철에 의해 헤모글로빈의 구조적 변화가 일어나고, 이는 다른 heme group의 산소 친화력을 크게 증가시켜 산소-헤모글로빈 해리곡선의 좌측 이동이 발생한다. 결과적으로 산소분압이 낮은 말초 조직에서 산소의 해리가 감소하게 되며, 그 정도에 따라 청색증 등의 증상이 나타나게 된다.

메트헤모글로빈혈증이 발생하는 생리적 환경은 다양하게 설명할 수 있다. 일부 약제나 화학물질에 의해 oxidative stress가 증가한 경우 메트헤모글로빈혈증이 발생할 수 있다. 또한 cytochrome B5 reductase와 methemoglobin reductase 등 메트헤모글로빈을 헤모글로빈으로 환원시키는 효소가 부족한 선천성 질환이 있거나, G6PD 결핍이 있어 oxidative stress가 증가한 경우 메트헤모글로빈혈증이 발생할 수 있다[4]. G6PD 결핍은 용혈성 빈혈과 메트헤모글로빈혈증을 일으킬 수 있는 유전성 질환으로, 유병률은 세계 말라리아 유행지역과 관련하여 다양하게 보고되고 있다. 국내 말라리아 유행지역에 거주하는 1,044명에 대해 G6PD 결핍 진단 검사를 시행하였으며, G6PD 결핍이 확인된 대상이 없었다는 연구가 있다[6]. 이는 G6PD 결핍이 서양에 비해 국내에서는 매우 드문 유전성 질환임을 의미한다.

메트헤모글로빈혈증은 혈중 농도에 따라 그 증상이 다르게 나타나며, 대부분 무증상인 경우가 많다. 혈중 메트헤모글로빈의 농도가 10-15% 이상인 경우 청색증이 나타난다. 20% 이상이면 두통이나 빈맥, 불안 등을 호소하며, 30% 이상이면 빈호흡, 어지럼증, 의식상태의 변화가 나타난다. 50% 이상이면 혼수상태, 간질, 대사성 산증 등이 나타나며, 70% 이상이면 사망에 이른다[4].

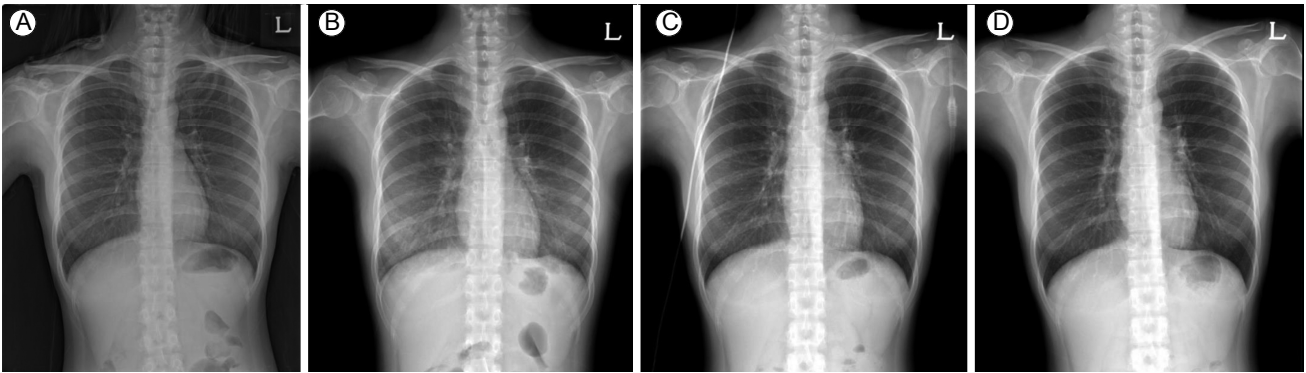
국외 문헌을 고찰해보면, 말라리아 치료나 주폐포자충 폐렴 치료 과정에서 primaquine에 의해 메트헤모글로빈혈증이 동반된 사례들이 보고되었다. 하지만 G6PD 결핍을 비롯하여 유전적 결함이 있거나 현재 권고되는 용량을 초과하여 primaquine을 복용한 경우가 많았으며[7], 이외에는 dapsone 등 메트헤모글로빈혈증을 유발할 수 있는 다른 약제를 복용하였던 경우가 있었다[8]. 본 증례와 같이 표준용량의 prima-

quine을 복용하였을 때 메트헤모글로빈혈증이 발생한 국내 보고는 아직까지 없었다.

본 증례의 경우 말초 조직의 저산소증이 청색증의 형태로 나타났으나, 동맥혈 가스 검사에서 산소분압( $\text{PaO}_2$ )은 101.4 mmHg, 산소포화도( $\text{SaO}_2$ )는 97.9%로 임상 소견과 맞지 않았다. 메트헤모글로빈혈증에서 산소분압은 대개 정상 소견을 보이는데, 이는 메트헤모글로빈은 폐포에서 혈장으로 산소가 확산하는 과정을 방해하지 않기 때문이다. 메트헤모글로빈의 산화된 heme group은 산소와 결합할 수 없으므로 메트헤모글로빈혈증에서 산소포화도는 감소한다. 그러나 동맥혈 가스 검사에서 산소포화도는 부정확하다. 일반적으로 동맥혈 가스 검사에서 산소포화도는 직접 측정되지 않고, 산소분압을 측정하고 표준 산소-헤모글로빈 해리곡선을 이용하여 산소분압으로부터 산소포화도를 산출한다. 표준-산소헤모글로빈 해리곡선을 가정하여 계산하기 때문에, 메트헤모글로빈이 포함된 혈액은 정확한 산소포화도를 반영할 수 없으며, 메트헤모글로빈혈증에서 대개 정상범위의 산소분압을 보이므로 이를 통해 산소포화도를 계산하면 실제보다 높은 산소포화도가 계산된다.

이번 증례에서 시행된 CO-oximeter에서 메트헤모글로빈 분율이 11.5%로 확인되었음에도, 맥박산소측정기로 측정된 산소포화도가 95%였던 것은 산소헤모글로빈(oxyhemoglobin)을 제외한 다른 형태의 헤모글로빈을 측정하는 점에 있어서 맥박산소측정기의 정확성이 떨어지기 때문이다. 일반적으로 맥박산소측정기는 두 파장(660 nm, 940 nm)의 빛을 투과시키며, 각 파장에 따라 산소헤모글로빈 및 디옥시헤모글로빈(deoxyhemoglobin)의 흡수율이 다르다는 것을 이용하여 전체 헤모글로빈에서 산소헤모글로빈의 분율을 측정하는 원리를 갖는다. 메트헤모글로빈은 디옥시헤모글로빈과 달리 두 파장에서 비슷한 흡수율을 보인다. 따라서 맥박산소측정기를 이용하여 메트헤모글로빈혈증 환자의 산소포화도를 측정할 경우 정확도가 떨어진다. 일반적으로 ‘100 - 메트헤모글로빈 분율’을 산소포화도로 해석할 수 있으나, 실제로 맥박산소측정기로 측정한 산소포화도는 ‘100 - 메트헤모글로빈 분율’에 비해 상승된 값으로 측정된다. 동물실험에서 메트헤모글로빈 분율이 증가하더라도 맥박산소측정기로 측정한 산소포화도는 약 85%에 수렴하는 것이 확인되었다[9].

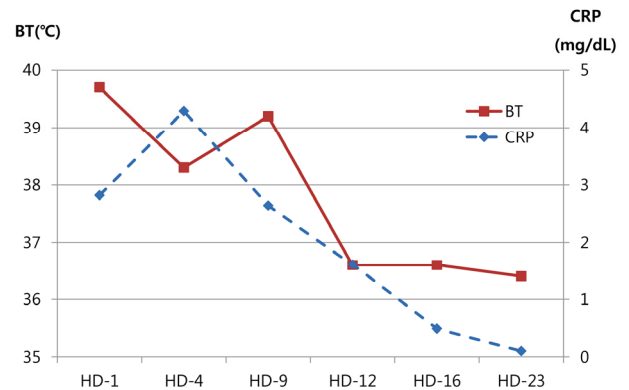
CO-oximeter는 메트헤모글로빈혈증을 진단하는 유용한 검사이다. 다른 종류의 헤모글로빈은 서로 다른 범위 파장의 분광 광도법을 보이는 점을 이용하여, 이를 측정하여 다양한



**Figure 2.** Serial chest x-ray obtained during hospitalization. (A) Hospital day 1; (B) hospital day 9 (change trimethoprim/sulfamethoxazole to primaquine plus clindamycin); (C) hospital day 16 (cyanosis of the extremities and lips); and (D) hospital day 25 (discharge).

헤모글로빈의 분율을 측정할 수 있다. CO-oximeter는 동맥혈 가스 검사 또는 맥박산소측정기와는 달리, 산소헤모글로빈과 메트헤모글로빈의 분율을 정확하게 측정할 수 있으므로, 증례처럼 임상 증상과 산소포화도가 일치하지 않아 메트헤모글로빈혈증을 포함한 dyshemoglobinemia가 의심된다면 CO-oximeter를 시행하여 이를 감별해야 한다.

본 증례에서 내원 3일째 기관지 내시경을 시행하였을 때 리도카인 흡입제와 가글을 사용하였는데, 이러한 국소 마취제도 메트헤모글로빈혈증의 원인이 된다. 기관지 내시경 시행 전 국소 벤조카인 및 리도카인 제제를 사용한 후 메트헤모글로빈혈증이 발생한 증례들이 보고되고 있다[10]. 하지만 청색증 등의 증상이 주로 시술 후 수 십분 이내에 발생한다는 점에서, 기관지 내시경 시행 9일째 증상이 나타난 본 증례에서 메트헤모글로빈혈증의 원인 약제일 가능성은 높지 않다. 또한 주폐포자충 폐렴을 치료하는 도중에 발생한 청색증의 원인으로 약제와 관련한 메트헤모글로빈혈증 외에도 주폐포자충 폐렴의 악화를 감별해야 한다. TMP/SMX을 투여하였으나 약제에 의한 발열이 의심되어 이차 약제로 primaquine과 clindamycin을 투여한 경우로[2], 이러한 치료를 시행하는 과정에서 임상 경과가 악화되는 경우를 고려해야 한다. 본 증례에서는 입원 기간 중 산소공급을 시행하였던 환자이나, 추적 시행한 흉부 단순 촬영에서 간유리음영 및 경화가 점차 감소하는 양상이었다(Fig. 2). 발열 증세는 호전된 상황이며, 혈중 C 반응성 단백 수치는 점차 감소하는 양상이었다(Fig. 3). 그리고 동맥혈 가스 검사에서 산소포화도 및 산소분압의 감소 소견이 보이지 않았고, CO-oximeter에서 메트헤모글로빈 수치가 증가하였다. 따라서 본 증례는 주폐포자충 폐렴의 악화에 의한 청색증보다는 primaquine 복용에 따른 메



**Figure 3.** Change in C-reactive protein level and body temperature during hospitalization. BT, body temperature; CRP, C-reactive protein; HD, hospital day.

트헤모글로빈혈증 가능성이 높을 것으로 판단되었다. 주폐포자충 폐렴은 주로 면역저하자나 후천성 면역결핍증 환자에게서 발병률이 높은 질환 중 하나이며, 저산소증이나 패혈성 쇼크 등 임상 경과가 악화될 수 있어 면밀한 관찰이 필요한 질환이다. 이러한 환자들에게서 청색증을 비롯하여 저산소증의 증상이 확인될 경우, 주폐포자충 폐렴의 악화뿐만 아니라, primaquine을 복용한 후 메트헤모글로빈혈증이 발생할 수 있음을 염두해야 할 것이다.

## 요 약

Primaquine은 말라리아 치료제로써 널리 사용되고 있으며, 주폐포자충 폐렴 치료제로써 clindamycin과 병합하여 사용되고 있다. Primaquine의 다양한 부작용은 많은 보고를 통해 알려져 있으며, 메트헤모글로빈혈증은 primaquine의 드문 부작용

용 중 하나이다. 메트헤모글로빈혈증은 임상 증상 및 검사 소견으로 의심할 수 있으며, 이를 확진하기 위해서는 특별한 진단적 접근이 이뤄져야 한다. 저자들은 주폐포자충 폐렴을 치료하기 위해 표준용량의 primaquine을 복용한 후 청색증을 동반한 메트헤모글로빈혈증이 발생한 증례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

**중심 단어:** 메트헤모글로빈; 메트헤모글로빈혈증; 프리마퀸

## REFERENCES

1. Fernando D, Rodrigo C, Rajapakse S. Primaquine in vivax malaria: an update and review on management issues. *Malar J* 2011;10:351.
2. Noskin GA, Murphy RL, Black JR, Phair JP. Salvage therapy with clindamycin/primaquine for *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Clin Infect Dis* 1992;14:183-188.
3. Thornsvarð CT, Guider BA, Kimball DB. An unusual reaction to chloroquine-primaquine. *JAMA* 1976;235:1719-1720.
4. Coleman MD, Coleman NA. Drug-induced methaemoglobinemia. Treatment issues. *Drug Saf* 1996;14:394-405.
5. Jun MJ, Lee D, Choi YS, Kim EJ, Gong EJ, Chung YH. A case of primaquine-induced acute liver failure. *Korean J Intern Med* 2014;86:54-58.
6. Goo YK, Ji SY, Shin HI, et al. First evaluation of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency in vivax malaria endemic regions in the Republic of Korea. *PLoS One* 2014;9:e97390.
7. Kantor GS. Primaquine-induced methemoglobinemia during treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *N Engl J Med* 1992;327:1461.
8. Sin DD, Shafran SD. Dapsone- and primaquine-induced methemoglobinemia in HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1996;12:477-481.
9. Barker SJ, Tremper KK, Hyatt J. Effects of methemoglobinemia on pulse oximetry and mixed venous oximetry. *Anesthesiology* 1989;70:112-117.
10. Kwok S, Fischer JL, Rogers JD. Benzocaine and lidocaine induced methemoglobinemia after bronchoscopy: a case report. *J Med Case Rep* 2008;2:16.