

패혈증의 검사실 진단

박종영(한림대학교 의과대학 소아과학교실)

서 론

패혈증은 영유아뿐 아니라 성인에서도 초기 증상이 명확하지 않고 병의 진행 속도가 빨라 사망률이 높은 위험한 질환이다.

패혈증을 정확하게 진단하기 위해서는 패혈증의 병태생리를 이해하여야 한다. 먼저 최근에 도입된 용어의 정의와 병태생리를 알아보고 진단에 대해 언급하고자 한다.

1. 패혈증의 용어

전신 염증 반응 증후군(systemic inflammatory response syndrome)은 면역, 내분비, 외상, 수술, 화학요법제 등으로 유발되는 일련의 과정을 말한다. 패혈증은 세균 감염에 의해 유발되는 전신 염증 반응 증후군이라 할 수 있다(Fig. 1)¹⁾.

패혈증(sepsis)은 감염에 대한 전신적인 반응을 의미하는 데 균혈증 혹은 감염소의 증거는 없을 수도 있다. 패혈(septicemia)은 혈중에서 균체 혹은 독성 분비물이 검출된 경우를 말하는데 용어의 혼동을 피하기 위해 폐기하고 '검출된 균 패혈증'으로 표현하는 것이 좋을 것 같다. 패혈증 증후군(sepsis syndrome)은 패혈증에 저산소증, 혈장 유산의 증가, 핏뇨, 급격한 의식 변화 등 장기에 혈액 공급이 장애된 경우를 의미한다. 패혈 쇼크(septic shock)는 나이에 따른 수축기

혈압이 5 percentile 이하로 떨어지거나 말초 혈액 공급 장애가 있는 경우를 말하고, multiple organ dysfunction syndrome(MODS)은 범발성 혈관내 응고증후군(DIC), 성인형 호흡 곤란 증후군(ARDS), 급성 신, 간, 신경 기능 부전 같은 생화학적 불균형을 동반하는 혈액 공급 장애를 총칭한다.

이중 패혈 쇼크는 초기(early, 패혈 쇼크는 hyperdynamic 혹은 warm phase)와 불응성(refractory, 패혈 쇼크의 hypodynamic 혹은 cold phase) 패혈 쇼크로 나누는데, 초기 패혈 쇼크는 약물과 수액 요법으로 즉시 반응을 보이는 경우를 말하고 불응성 패혈 쇼크는 적극적인 치료에도 불구하고 1시간 이상 쇼크가 지속되어 혈관 수축제가 필요한 경우를 말한다.

2. 병태생리

오랫동안 세균감염은 세균 혹은 세균의 세포막 성분이 조직에 직접적으로 작용하는 것으로 믿어왔지만 요즘의 연구들에 의하면 세균 성분에 의해 활성화되는 염증 전구 cytokine의 복합적 상호작용에 의한 것으로 밝혀지고 있다. 이들 cytokine 중 대표적인 것은 세균의 자극에 의해 대식세포, 내피세포와 다른 세포에서 분비되는 tumor necrosis factor(TNF), interleukin-1 β (IL-1 β)이다.²⁾ 이들 cytokine을 동물이나 지원자에게 주입하면 열, 급성기 변화, 저혈압, 내피세포의 손상 등 세균 혹은 내독소 주입후 관찰되는 증상을 유발할 수 있다.³⁾ 더 나아가 TNF,

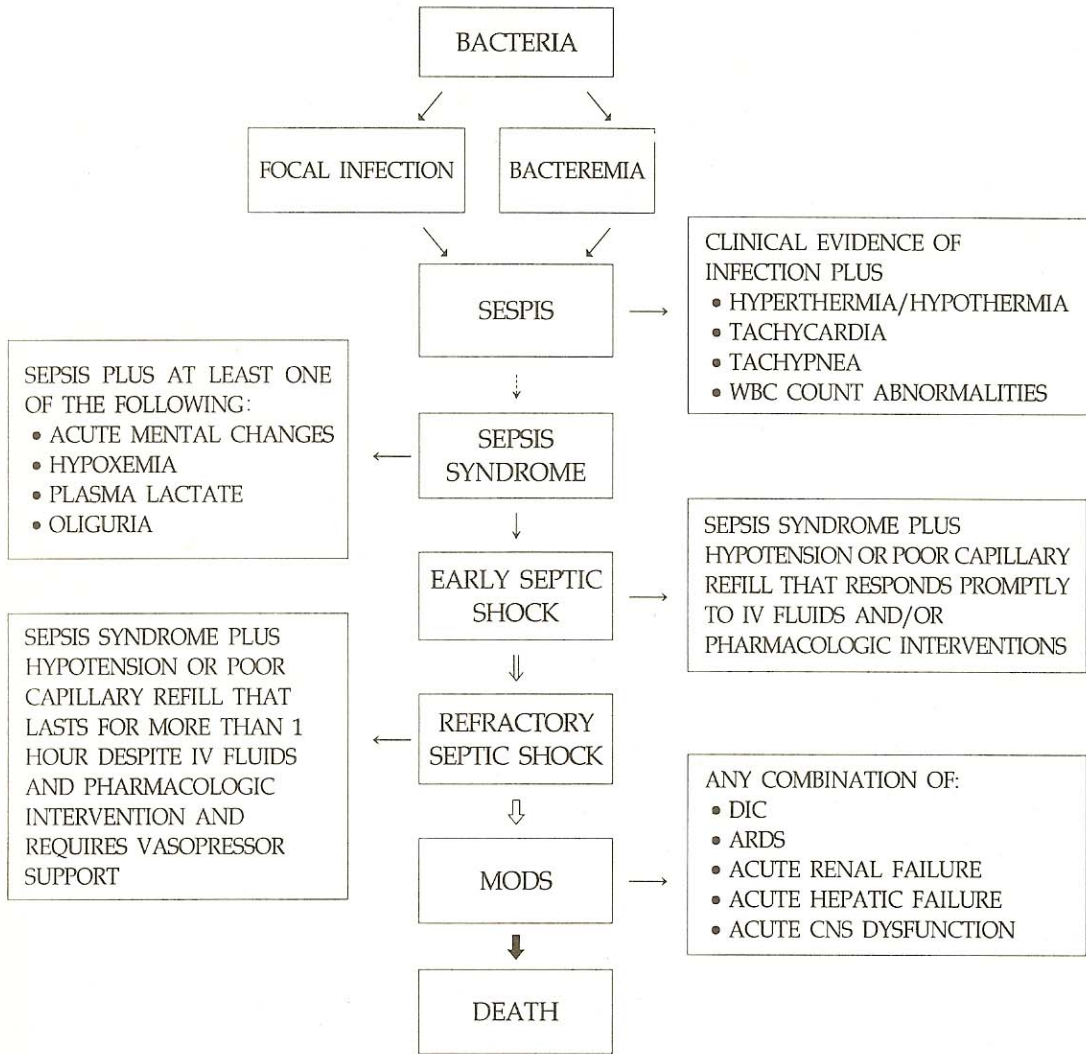


Figure 1 Proposed terminology of the septic process(systemic inflammatory response syndrome) in children

IL-1과 IL-6이 증가된 경우 패혈증 환자의 사망률이 상승한다.⁴⁾ 그리고 이미 밝혀진 매개체들(IL-6, IL-8, platelet-activating factor(PAF), interferon- γ , 대식세포 유래 단백질, arachidonic acid 대사물)과 아직 규명 안된 물질들이 전신 염증 반응을 더 악화시키는 인자들로 알려져 있다. 이러한 세균 성분과 염증 전구 매개체들의 상호 작용에 의해 보체계, 응고계, kallikrein-kinin계, β -endorphin 생성, 그리고 다형핵구 기능이 활성화되고 이 활성화가 속

중의 내성을 넘을 경우 MODS나 사망을 유발한다.

(1) 보체계

보체계는 식세포와 항체들과 같이 세포성과 체액성 면역을 구성하고 세균과 진균 감염으로부터 숙주를 보호한다. 이러한 보체계는 병원균의 용해와 식작용에 중요하다. 과활성화되면 염증과 조직 손상을 유발할 수 있다. 일례로 보체계 최종 성분이 결핍된 환이는 뇌수막 구균에 감염되기는 쉽지만 전격성 질환으로의 진전은

드물다. 주경로(classic pathway)는 특이 항체가 세균 항원에 결합하고 인지하는 데 필요하고 부경로(alternative pathway)는 polysaccharide 복합체, 세균의 내독소와 면역 복합체 등에 의해 활성화되므로 침입한 미생물에 대해 항체없이 작용하는 제1방어진으로 생각할 수 있다.

그리고 C3a와 C5a는 anaphylotoxin 활성을 가지므로 비만 세포와 호염구에서 histamine의 분비를 유도하고 평활근의 수축과 모세혈관의 투과성을 증가시켜 저혈압을 악화시킬 수 있다.

(2) 응고계

내인성 응고계는 내독소와 혈액응고인자 XII(Hageman인자)에 의해 활성화되고 fibrinogen을 fibrin으로 전환시킨다. 내독소는 직접적으로 혹은 cytokine을 통해 단핵세포와 내피세포에 의해 조직인자를 유도하여 혈액응고인자 VII과 외인성 응고계를 활성화시킨다. Hageman 인자는 prekallikrein를 kallikrein으로 전환시키고 계속해서 kininogen을 bradykinin으로 전환시킨다. Bradykinin은 혈관 투과성을 증가시키고 혈관 저항성을 감소시키는 잠재성 혈관 확장제이므로 저혈압을 유발한다.

(3) β -Endorphin의 생성

β -Endorphin은 스트레스에 의해 뇌하수체로부터 분비되는데 이러한 내인성 opioid계는 패혈 쇼크뿐만 아니라 출혈, 화상, anaphylaxis, 심인성 쇼크의 기본적인 원인 인자이다. 패혈증에서 opiate의 정확한 역할은 잘 모르지만 동물 실험에서 심혈관 기능 저하, 혈관 확장, 모세혈관 누출, 저혈압 등을 유도한다.

(4) 다형핵구의 활성화

패혈증에서 말초혈액의 다형핵구는 내독소, cytokine, 보체계에 의해 골수에 저장된 것이 나올 뿐만 아니라 과립구-집락자극인자의 작용으로 증가된다.

패혈증에서 초기에 일시적 호중구 감소가 나타날 수 있는데 이는 부적절한 골수 기능, 순환중인 다형핵구의 파괴 또는 소모, 세균 성분과 cytokine들에 의해 백혈구-내피세포 유착 수용체들이 활성화되어 내피세포에 다형핵구의 부착과 연변추향(margination)의 촉진, 폐나 모세 혈관에서 다형핵구의 포착 등의 기전에 의한 것이다.

TNF, IL-1, IL-8, PAF, 내피세포유래 인자, arachidonic acid 대사물(leukotriene, prostaglandin), 보체계(C5a) 등에 의해 다형핵구의 다른 기능인 화학주성, 식작용, 식작용 후 세포내 살해 등이 촉진된다.

이 일련의 과정으로 다형핵구는 식작용, 탈과립, 단백분해 효소, 독성 산소기를 분비함으로써 미생물을 죽이게 되고 조직 손상, 모세혈관 누출 증후군(capillary leak syndrome), 혈관 손상도 유발된다.

검사실 진단

신생아기의 패혈증의 진단은 여러 가지 검사가 유용하다고 보고^{5),6),7)}되고 있다. 이들은 IgM, 호중구와 간상세포수, 총호중구에 대한 미성숙세포의 비, 혈소판 감소, 적혈구 침강 속도, 백혈구 alkaline phosphatase, NBT 검사, C반응 단백, orosomuroid (α 1-acid glycoprotein), haptoglobin, fibrinogen, proalbumin, transferrin, fibronectin, IL-1, IL-6, TNF, PAF, 백혈구 연층 도말, endotoxin 검사 등이다.

Philip 등⁵⁾은 이들 중 다섯 가지를 조합하면 패혈증의 조기 진단에 유용하다고 하였다. 즉,

- ① 백혈구 수 < 5,000/mm³
- ② 간상세포/총 호중구 \geq 0.2
- ③ 적혈구 침강속도 > 15mm/hr
- ④ C반응 단백 > 0.8mg/100ml
- ⑤ Haptoglobin > 25mg/100ml

Philip 등과 마찬가지로 Rodwell등⁸⁾도 점수제를 도입하여 패혈증의 조기 진단을 위하여 노력하였는데 이들은 일곱 가지 말초 혈액의 도말 소견을 기준으로 하였다(Table 1).

1. 일반 혈액 검사

패혈증이 되면 미성숙 세포의 출현, 좌측 편이를 보이는 백혈구 증다증, 일시적인 백혈구 감소, 간상세포 증가, 망상적혈구 증가, 혈소판 감소 및 적혈구 침강속도 상승 등이 나타난다. 하지만 힘들게 태어난 신생아에서도 미성숙세포가 증가할 수 있고, 백혈구수가 정상 혹은 낮으면서 간상세포가 많으면 이질을 고려해야한다. 적혈구 침강속도 상승은 악성 종양, 교원증, 경색증, ABO 용혈성 질환 등에서도 증가하므로 감별에 주의하여야 한다.

패혈증 환자의 말초혈액을 도말해 보면 호중구내 독성과립, Döhle체, 세포질 공포가 나타나는데 이는 약의 반응, DIC 등에서도 나타나므로 감별을 요한다. DIC가 있는 경우는 미세혈관병성(microangiopathic) 변화, 깨어진(fragmented) 적혈구 등이 나타난다.

Acridine orange를 이용한 백혈구 연층(buffy coat) 도말⁹⁾은 체세포와 세균의 핵산을 밝은 오렌지색으로 염색하여 패혈증이 의심되는 영아에서 균혈증을 조기에 진단하는 데 도움이 된다. 하지만 이는 Gram 염색처럼 진단적이지 못하므로 Gram 염색의

보조로 이용하여야 한다.

2. 혈청 및 간 기능 검사

BUN/Cr이 상승되고 뇨/혈청 osmolality가 1.5 배 이상이면 신부전으로 진행하는 것을 의미한다. Albumin은 패혈증 초기에는 정상이나 계속되면 감소된다.

간기능 저하가 초래되어 황달이 나타나고, 사후 조직 소견상 국소 간괴사, Kupffer세포 증식, 간문맥계 염증, 정맥 울혈, 간내 담즙울체(cholestasis) 등이 나타난다.

일시적인 부갑상선기능저하증에 의한 저칼슘혈증이 유발되고 칼슘이온의 저하는 심박출량의 감소를 초래한다. 저나트륨혈증이 흔히 나타날 수 있으며 이는 사망률과 관계 있다. 중탄산염의 저하를 보이고 당은 초기에는 저혈당이다가 고혈당으로 나타날 수 있다.

유산 상승은 호흡근의 피로, 조직내 혈액 공급 장애 등에 의해 초래된다. 동맥혈 가스분석 상에서 저산소증이 나타나고 빈 호흡에 의해 호흡성 알카리증이 초래되고, 유산증(lactic acidosis) 등에 의해 대사성 산증이 유발된다.

3. 혈액 응고계와 보체계

PT, aPTT, fibrinogen 등이 감소하고 FDP는 증가한다. 패혈 쇼크에서 Hageman 인자(Factor XII), prekallikrein, 고분자량의 kininogen, Factor VII 등이 감소하게 되고 또한 응고인자들의 불활성 인자인

Table 1. Hematologic scoring system

	Abnormalities	Score
Immature to total neutrophil ratio	↑	1
Total PMN count	↓ or ↑	1
Immature to mature neutrophil ratio	≥ 0.3	1
Immature PMN count	↑	1
Total WBC count	↓ or ↑	1
Degenerative change in PMN	≥ 3	1
Platelet count	≤ 150,000/mm ³	1

C1 esterase inhibitor, α 2-macroglobulin, anti-thrombin III도 감소하게 된다.

보체계를 보면 C3, C5, C6, C9, properdin과 factor B 등이 유의하게 감소된다. 하지만 C1, C2, C4는 정상과 비교시 유의하게 감소하지 않는다. 그리고 C5a는 정상적으로는 존재하지 않으나 폐혈증을 가지는 환자에서 다형핵구의 응집(leukoembolisation)을 유도하여 ARDS의 발생에 중요한 역할을 한다. 따라서 C5a는 ARDS의 예측 인자로 유용하다.¹⁰⁾

4. 배양

세균 배양은 확진 방법으로서 혈액 배양은 서로 다른 장소에서 최소 2회, 10cc 이상 채취해야 한다. 1배지보다 2배지 이상에서 세균 검출이 된 경우 신빙성이 더 높고 1배지에서만 검출되었다 할지라도 폐혈증이 의심되는 경우는 확진할 수 있다.

특히 *Staphylococcus epidermidis*의 경우 오염 균인지 균혈증인지 감별하여야 하는데 Munson 등¹¹⁾은 coagulase 음성 staphylococcus에 의한 균혈증을 ①호기성 혹은 혐기성 배지에서 모두 검출되는 경우 ②72시간 내에 검출되는 경우 ③혈액배양 중 적어도 하나는 말초 정맥에서 배양된 경우로 정의하였다. Noel등¹²⁾은 ①동시에 보낸 3배지 모두에서 검출된 경우 ②각기 다른 시간에 시행한 혈액 배양검사서 2회 이상 균주가 배양된 경우 ③정상적으로 무균인 체액, 분비물, 혈관 카테터 등에서 다른 균주없이 coagulase 음성 staphylococcus만 배양되고 부가하여 혈액배양에서 2배지 이상에서 균주가 검출된 경우 의미가 있는 것으로 정의하였다.

그리고 감염소, 뇌척수액, 소변 및 필요하다면 다른 체액도 배양해야 한다.

5. 혈청학적 검사

폐혈증 진단의 또 다른 방법은 병원균에 대한 반응

을 증명하므로 이루어진다. 병원균의 반응을 증명하는 방법 중 항체를 매개로 한 것이 혈청학적 방법이다 (Table 2). 혈청학적인 방법⁶⁾은 다양한 데 예상되는 균주를 생각해서 검사 방법의 특이도, 민감도, 검사 비용, 검사 시간을 고려하여 선택한다. 각각의 균에 대한 각론은 생략한다.

Table 2. Serologic procedures

Agglutination reaction
Bacterial
Latex
Hemagglutination
Hemagglutination inhibition (HI)
Precipitin reaction
Tube precipitation
Gel immunodiffusion
Countercurrent immunoelectrophoresis (CIE)
Immunofluorescence
Indirect immunofluorescence
Indirect complement fixation
Enzyme-linked immunosorbant assay (ELISA)
Radioimmunoassay (RIA)
Complement fixation
Neutralization
Viral
Toxin
Western blot (immunoblot)

6. Cytokine 검사

폐혈증 환자에서는 cytokine들 중 TNF- α 와 IL-1 β 이 유의하게 증가하는데^{2), 13), 14)} TNF- α 의 증가는 나쁜 예후와 관계 있고,²⁾ IL-1 β 는 생존한 환자에서 높고 사망한 환자에서 낮아 예후에 역상관계가 있다.¹⁵⁾ TNF- α 의 활성은 ①혈중 TNF- α 가 상승해 있는 기간, ②표적 세포에서 TNF- α 결합 장소의 포화 정도, ③다른 상승 혹은 억제 매개체의 존재 등에 의해 결정된다.²⁾ 하지만 TNF의 혈중치보다 환자의 동반된 질환의 심한 정도, 환자의 나이, 감염의 증거, 소변량, 동맥혈 pH 등이 환자의 예후를 판단하는 데 더 유용하다.¹⁴⁾

IL-6의 역할은 정확히 모르지만 IL-6의 상승도 치명적인 예후와 관련 있다.^{16),17)}

열이 있는 환자에서 순환하는 endotoxemia를 증명하는 것은 Gram 음성 패혈의 확실한 근거가 된다. van Deventer 등¹⁸⁾은 chromogenic limulus endotoxin 측정으로 양성이면 패혈증으로 진행하지만 균혈증이 있어도 음성이면 패혈증을 제외할 수 있다고 하였다. Endotoxin 측정법은 스무 가지 이상이 알려져 있는데 이중 rabbit pyrogen assay, Limulus amoebocyte lysate bioassay, immunoassay가 흔히 이용되고 Limulus amoebocyte lysate bioassay가 가장 유용하다¹⁹⁾.

7. 그 외의 검사

대사성 변화를 보면 cortisol과 성장 호르몬이 증가하고, 영양 불량으로 인해 T3, T4가 감소하며, 골격근이 에너지원으로서 분지형(branched chain) 아미노산을 우선적으로 사용함으로써 혈중 총 아미노산 농도는 올라가며, cathepsin D, lysosomal enzyme

이 증가하며, 근육의 단백분해가 일어나고, 혈중 thromboxane 농도가 상승한다.

패혈증에서의 뇌병증은 phenylalanine 대사의 변화에 기인하는데 의식변화를 가지는 성인 패혈증에서 phenylalanine 농도와 그것의 대사물질인 phenylacetic acid가 증가된다.

결 론

패혈증의 원인균은 다양하여 다양한 검사법을 동원하여야 진단할 수 있다. 검사방법의 특이도, 민감도, 경제성, 검사 시간을 고려하여 예상되는 균에 대한 정확한 검사가 필요하다.

패혈증의 검사 소견은 애매모호한 경우가 많아 점수제 등을 도입하여 진단의 정확도를 높이려 하는 노력을 하고 있으나 여러 가지 한계를 내포하고 있다. 이러한 한계점을 극복하기 위해서는 특히 신생아실에서는 고정된 전담 의사가 임상 증상, 문진, 환자의 위험 인자, 검사 결과 등을 종합하여 진단하는 것이 바람직하다.

참고문헌

1. Sáez-Llorens X, McCracken, Jr. GH: Sepsis syndrome and septic shock in pediatrics: Current concepts of terminology, pathophysiology, and management. *J Pediatr* 123: 497-508, 1993
2. Cannon JG, Tompkins RG, Gelfand JA, Michie HR, Stanford GG, van der Meer JWM, Endres S, Lonnemann G, Corsetti J, Chernow B, Wilmore DW, Wolff SM, Burke JF, Dinarello CA: Circulating interleukin-1 and tumor necrosis factor in septic shock and experimental endotoxin fever. *J Infect Dis* 161: 79-84, 1990
3. Starnes HF, Warren RS, Jeevanandam M: Tumor necrosis factor and acute metabolic response to tissue injury in man. *J Clin Invest* 82: 1321-1325, 1988
4. Sullivan JS, Kilpatrick L, Costarino AT, Chilee S, Harris MC: Correlation of plasma cytokine elevations with mortality rate in children with sepsis. *J Pediatr* 120: 510-515, 1992
5. Philip AGS, Hewitt JR: Early diagnosis of neonatal sepsis. *Pediatrics* 65: 1036-1041, 1980
6. Feigin RD, Cherry JD: Textbook of pediatric infectious diseases, 3rd ed. WB Saunders Co. 1992, p.863-875, p.2347-2362
7. Krugman S, Katz SL, Gershon AA, Wilfert CM: Infectious diseases of children, 9th ed. St. Louis, Mosby-Year Book, Inc, 1992, p.402-418
8. Rodwell RL, Leslie AL, Tudehope DI: Early diagnosis of neonatal sepsis using a hematologic scoring system. *J Pediatr* 112: 761-767, 1988
9. Kleiman MB, Reynolds JK, Schreiner RL, Smith JW, Allen SD: Rapid diagnosis of neonatal bacteremia with acridine orange-stained buffy coat smears. *J Pediatr* 105: 419-421, 1984

10. Hammerschmidt DE, Weaver LJ, Hudson LD, Craddock PR, Jacob HS: Association of complement activation and elevated plasma-C5a with adult respiratory distress syndrome. *Lancet*: 947-949, 1980
11. Munson DP, Thompson TR, Johnson DE, Rhame FS, VanDrunen N, Ferrieri P: Coagulase-negative staphylococcal septicemia: Experience in a newborn intensive care unit. *J Pediatr* 101: 602-605, 1982
12. Noel GJ, Eldeson PJ: *Staphylococcus epidermidis* bacteremia in neonates: Further observations and the occurrence of focal infection. *Pediatrics* 74: 832-837, 1984
13. Debets JMH, Kampmeijer J, van der Linden MPMH, Buurman WA, van der Linden CJ: Plasma tumor necrosis factor and mortality in critically ill septic patients. *Crit Care Med* 17: 489-493, 1989
14. Calandra T, Baumgartner J, Grau GE, Wu M, Lambert P, Schellekens J, Verhoef J, Glauser MP: Prognostic values of tumor necrosis factor/cachetin, interleukin-1, interferon- α , and interferon- γ in the serum of patients with septic shock. *J Infect Dis* 161: 982-987, 1990
15. Luger A, Graf H, Schwarz H, Stummvoll H, Luger TA: Decreased serum interleukin-1 activity and monocyte interleukin-1 production in patients with fatal sepsis. *Crit Care Med* 14: 458-461, 1986
16. Waage A, Brandtzaeg P, Halstensen A, Kierulf P, Espevik T: The complex pattern of cytokines in serum from patients with meningococcal septic shock. *J Exp Med* 169: 333-338, 1989
17. Steinmetz HT, Herbertz A, Bertram M, Diehl V: Increase in interleukin-6 serum level preceding fever in granulocytopenia and correlation with death from sepsis. *J Infect Dis* 171: 225-228, 1995
18. van Deventer SJH, Buller HR, Cate JW, Sturk A, Pauw W: Endotoxaemia: An early predictor of septicemia in febrile patients. *Lancet*: 605-608, 1988
19. Hurley JC: Endotoxemia: Methods of detection and clinical correlates. *Clin Microbiol Rev* 8: 268-292, 1995