

## 패혈증

중앙대학교 의과대학 내과학교실

김재열

□ 종설 □

### Sepsis

Jae Yeol Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, ChungAng University College of Medicine, Seoul, Korea

#### 정의

패혈증은 전신염증반응(systemic inflammatory response syndrome; 발열, 빈맥, 빈호흡, 백혈구증가)과 더불어 감염이 확인되거나 의심되는 상황으로 정의된다. 중증 패혈증(severe sepsis)은 패혈증에서 장기기능부전 (organ dysfunction; 저혈압, 저산소증, 폐노증, 대사성산증, 혈소판감소증, 의식장애)이 동반되는 경우로 정의된다. 패혈증 쇼크(septic shock)는 중증 패혈증에서 수액요법이나 혈압상승제를 투여하여도 혈압이 정상화되지 않는 경우로 정의한다(Table 1). 심한 패혈증과 패혈증 쇼크의 사망률은 각각 25-30%, 그리고 40-70%에 이를 정도로 심각한 질환이다.

#### 역학

최근 자료에 의하면 패혈증은 미국에서 연간 약 650,000명이 발생하여 이 중 약 100,000명이 사망하는 것으로 추산된다. 1979년부터 2000년 사이에 패혈증의 발생률은 평균 약 8% 정도가 증가하였다(Figure 1). 반면에 패혈증으로 인한 사망률은 28%에서 18%로 감소하였다(Figure 2). 육백만 병원의 퇴원기록을 검토한 후향적 연구에 따르면 중증 패혈증의 발생률은 인구 1000명당 약 3예로 추정 된다. 패혈증 치료에 환자당 약 22,000달러의 비용이 소요되며 연간 약 160

Address for correspondence: **Jae Yeol Kim, M.D.**  
Department of Internal Medicine, ChungAng University  
Hospital 224-1 Heukseok-dong, Dongjak-gu, Seoul,  
156-755, Korea  
Phone: 82-2-6299-1396, Fax: 82-2-825-7571  
E-mail: jykimmd@cau.ac.kr

억 달러가 패혈증 치료에 사용되는 것으로 추정된다.

#### 병태생리

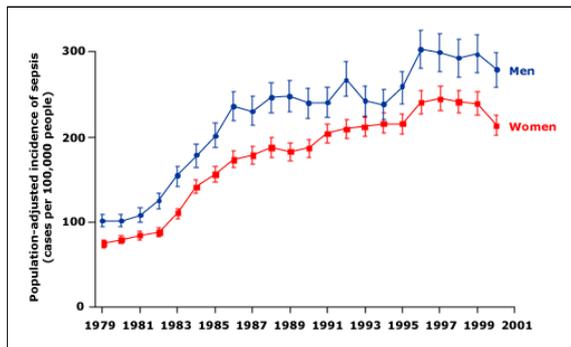
패혈증은 감염 원인균과 숙주의 면역, 염증, 그리고 응고계통 사이의 복잡한 상호작용의 결과로 발생하는 것으로 이해된다. 숙주의 반응 정도와 감염원인균의 특성 모두 패혈증의 예후에 중대한 영향을 미친다. 패혈증에서 관찰되는 장기부전은 숙주의 감염 원인균에 반응이 부적절한 경우에 발생한다. 만일 숙주의 감염 원인균에 대한 반응이 지나치게 증폭된다면 숙주 자체의 장기손상을 유발할 수도 있다. 이러한 개념을 바탕으로 숙주의 염증반응에 주도적인 역할을 수행하는 염증매개물질들 (proinflammatory cytokines)인 TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 등에 대한 길항물질이 패혈증의 치료제로 시도되었으나 대부분 실패하였다. 실패한 원인은 치료제를 투여한 시기가 이미 패혈증이 많이 진행된 상태에서 투여하였기 때문이라거나 또는 충분한 농도의 치료제가 투여되지 않은 것들을 들 수 있으나 아직까지도 뚜렷한 이유는 밝혀지지 않았다.

#### 패혈증의 치료

지금까지 다기관 이중맹검 대조군 임상시험에서 패혈증에 치료효과를 나타낸 방법을 살펴보면 패혈증에 동반된 급성폐손상에서 저일호흡량(low tidal volume ventilation)을 이용한 기계환기치료, 조기, 목표지향 치료(early, goal-directed therapy), 중증 패혈증 및 패혈증 쇼크에서 활성 단백질 C(activated protein C) 투여, 글루코코르티코이드 치료, 외과계중환자를 대상으로 한 적극적 인슐린 치료 등을 들 수 있다. 하지만 각각의 치료법들은 나름대로의 제한점을 가지고

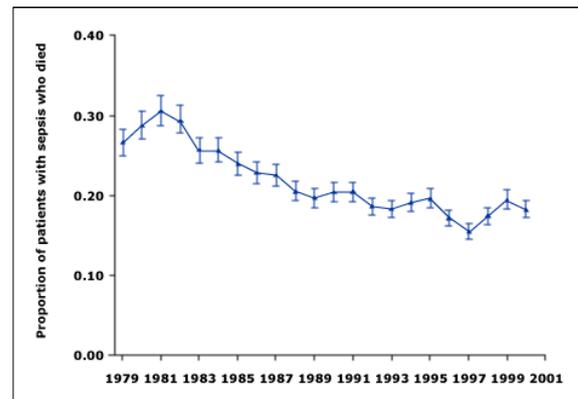
**Table 1. Definition of systemic inflammatory response syndrome and sepsis**

|   |
|---|
| <b>SIRS criteria</b>  |
| Two or more of the following criteria:<br>Core temperature $>38^{\circ}\text{C}$ ( $100.4^{\circ}\text{F}$ ) or $<36^{\circ}\text{C}$ ( $96.8^{\circ}\text{F}$ )<br>Heart rate $>90$ beats/min<br>Respiratory rate $>20$ breaths/min or $\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg<br>White-cell count $> 12,000/\text{mm}^3$ or $<4,000/\text{mm}^3$ or $>10$ percent immature neutrophils  |
| <b>Sepsis</b>   |
| Evidence of SIRS accompanied by known or suspected infection.   |
| <b>Severe sepsis</b>  |
| Sepsis accompanied by hypoperfusion or organ dysfunction:<br>Cardiovascular:<br>Systolic blood pressure $<90$ mmHg or MAP $<70$ mmHg for at least 1 hour despite adequate volume resuscitation, or the use of vasopressors to achieve the same goals.<br>Renal:<br>Urine output $<0.5$ mL/kg of body weight/hr, or acute renal failure.<br>Pulmonary:<br>$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 <250$ if other organ dysfunction present or $<200$ if the lung is the only dysfunctional organ.<br>Gastrointestinal:<br>Hepatic dysfunction (eg, hyperbilirubinemia, transaminitis).<br>Central nervous system:<br>Acute alteration in mental status (eg, delirium).<br>Hematologic:<br>Platelet count $<80,000/\text{mm}^3$ or decreased by 50 percent over three days, or disseminated intravascular coagulation.<br>Metabolic:<br>pH $<7.30$ or base deficit $>5.0$ mmol/L AND<br>Plasma lactate $>1.5$ x upper limit of normal. |
| <b>Septic shock</b>   |
| Severe sepsis with persistent hypoperfusion or hypotension despite adequate fluid resuscitation.  |



**Figure 1.** Population-adjusted incidence of sepsis, according to sex, 1979 - 2000. Martin et al, N Engl J Med 2003;348:1546.

있다. 저일호흡량을 이용한 기계환기치료는 폐혈증으로 인해 급성폐손상 또는 급성호흡곤란증후군이 발생하여 기계환기치료가 필요한 경우에만 효과를 발휘한다. 또한 이러한 경우에 저일호흡량과 함께 폐 보호 기계환기(lung-protective ventilation)의 중요한 축을



**Figure 2.** Overall in-hospital mortality rate among patients hospitalized for sepsis, 1979-2000. Martin et al, N Engl J Med 2003;348:1546.

차지하고 있는 호기말 양압(positive end expiratory pressure)은 다기관 이중맹검 대조군 임상시험에서 생존율을 개선시키지 못하는 것으로 확인되었다. 조기, 목표지향치료는 중증 폐혈증 또는 폐혈증 쇼크 환

자에서 첫 6시간 동안에 중심정맥산소분압을 측정하면서 필요에 따라 수액요법, 수혈, 그리고 도파민의 투여를 프로토콜에 따라 시행하는 치료 방법이다. 조기, 목표지향치료를 시행한 군과 대조군의 사망률은 각각 33%와 49%로 조기, 목표지향 치료군에서 의미 있는 예후의 개선효과를 나타냈다. 이 치료 방법이 생존율을 개선시키는 기전을 밝혀지지 않았으나 조기에 조직 저산소증을 개선함으로써 염증 및 응고반응을 감소시키는 것으로 추정되고 있다. 하지만 조기, 목표지향치료에서 제시하는 프로토콜에 따라 치료를 수행하기 위해서는 환자가 응급실 또는 중환자실에 입원하고 첫 6시간 동안에 중심정맥도관을 삽입한 후 산소분압을 지속적으로 측정하면서 그 결과에 따라 수액, 수혈 및 도파민 치료를 추가하여야 하므로 시간과 노력이 많이 소요되며, 이러한 치료를 모든 병원에서 일률적으로 시행하기는 쉽지 않다는 한계점이 있다. Activated protein C는 중증 패혈증 및 패혈증 쇼크에서 생존율을 개선하는 최초의 치료제이며 FDA에서도 승인을 받은 바 있다. 하지만 경증 및 중등증의 패혈증까지 적응증을 넓히기 위해 시도한 ADDRESS 연구에서는 치료 효과가 없었을 뿐만 아니라 오히려 치료군에서 출혈 합병증의 빈도가 증가하는 것이 중간분석에서 확인되면서 연구가 조기에 종결되었다. 또한 activated protein C의 상품명인 Xigris의 가격이 너무 높다는 점도 이 치료제를 이용하는데 있어서 심각한 장애라고 할 수 있다. 패혈증에서 글루코코르티코이드 치료는 일부 효과가 있다는 보고와 그렇지 않다는 보고가 서로 엇갈리고 있다. 다기관 이중맹검 임상시험에서 패혈증 초기에 단기로 고농도의 코티코스테로이드를 사용하는 것이 생존을 개선시키지 않는 것으로 확인된 바 있으며, 아직까지는 사용에 주의를 요한다고 결론지을 수 있다. 외과계중환자실 환자를 대상으로 한 적극적인 인슐린 치료를 통한 혈당 조절법은 생존 개선 효과가 있었으나, 같은 그룹이 내과계중환자실 환자를 대상으로 한 연구에서는 의미 있는 효과를 발견하지 못하였다. 적극적인 인슐린 치료는 내과계중환자실에 3일 이상을 입원한 환자에서는 사망률을 낮추었으나, 3일 이내로 머문 환자의 사망률을 증가시켰다. 따라서 내과계중환자에서의 적극적인 인

술린 치료는 아직까지는 추가의 검증이 필요한 상태이다.

## 향후 기대되는 치료법들

세균의 superantigen과 mannose는 향후 치료의 타겟이 될 수 있는 물질로 기대되고 있다. 또한 tissue factor 억제제도 항염증 및 항응고 효과를 발휘할 것으로 기대된다. INF- $\gamma$ 는 단핵구의 기능을 촉진시키며, 패혈증 환자를 대상으로 한 한 연구에서 생존율을 개선시켰다. 아프토시스억제제(e.g., anticaspases)도 동물실험에서 생존을 개선시켰다. Lipid emulsion은 면역기능을 향상시키고, 내독소를 중화함으로써 패혈증에서 치료효과를 나타내는 것으로 나타나서 현재 3상 연구가 진행되고 있다.

## 요 약

현 상태에서 패혈증에서 최선의 치료는 조기, 목표지향치료, 저일호흡량을 포함한 폐 보호 기계환기, 그리고 activated protein C 등을 들 수 있으며, 코티코스테로이드 치료나 적극적인 인슐린 치료법에 대해서는 아직 치료효과가 검증되지 않은 상태이다. 전통적으로 시행되고 있는 조기에 광범위한 항생제 투여, 창상의 치료 등은 한상 강조되어야 할 치료 방법이다.

## 참 고 문 헌

1. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000;342: 1301-8.
2. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368-77.
3. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definition for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992;101:1644-55.

4. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001;344:699-709.
  5. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-67.
  6. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006;354:449-61.
  7. Bernard GR, Margolis BD, Shanies HM, Ely EW, Wheeler AP, Levy H, et al. Extended evaluation of recombinant human activated protein C United States trial (ENHANCE US): a single-arm, phase 3B, multicenter study of drotrecogin alfa (activated) in severe sepsis. *Chest* 2004;125: 2206-16.
  8. The National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2001;351:327-36.
  9. Docke WD, Randow F, Syrbe U, Krausch D, Asadullah K, Reinke P, et al. Monocyte deactivation in septic patients: restoration by INF-gamma treatment. *Nat Med* 1997;3:678-81.
  10. Hotchkiss RS, Chang KC, Swanson PE, Tinsley KW, Hui JJ, Klender P, et al. Caspase inhibitors improve survival in sepsis : a critical role of the lymphocyte. *Nat Immunol* 2000;1:496-501.
  11. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992;20:864-74.
  12. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003;348:1546-54.
  13. Russell JA. Management of sepsis. *N Engl J Med* 2006;355:1699-713.
  14. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Keh D, Kupfer Y. Corticosteroids for severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta- analysis. *BMJ* 2004;329:480.
-