

패혈증의 치료

김 운 성 · 이 현 정* | 부산대학교 의학전문대학원 마취통증의학교실

Management of sepsis

Won-Sung Kim, MD · Hyeon-Jeong Lee, MD*

Department of Anesthesia and Pain Medicine, Pusan National University College of Medicine, Busan, Korea

*Corresponding author: Hyeon-Jeong Lee, E-mail: lhjksk@pusan.ac.kr

Received July 15, 2013 · Accepted July 29, 2013

Severe sepsis and septic shock are common and life-threatening medical conditions characterized by an overwhelming infection and the body's inflammatory response to that infection. Early and appropriate management of sepsis significantly reduces short-term and long-term mortality. Fluid resuscitation for shock and appropriate early antibiotic therapy have the most impact on survival. Source control should be accomplished within 24 hours where appropriate. Optimal management of sepsis requires early, goal-directed therapy; lung-protective ventilation; and antibiotics. The use of corticosteroids, vasopressin, and intensive insulin therapy requires further study. In this review, we have summarized the key components in the management of sepsis and septic shock, including early recognition, early resuscitation, principles of antibiotic therapy, organ support, and role of adjunctive therapies.

Keywords: Anti-bacterial agents; Fluid; Sepsis; Septic shock; Vasopressor

서 론

패혈증(sepsis)은 중환자 사망의 대부분을 차지하는 질환으로 미국의 경우 매일 2천 명의 신환이 발생하며 사망률이 30-50%로 높은 질환이다. 패혈증은 감염이 의심되거나 증명된 환자에서 전신적인 염증반응 증후군의 진단 기준을 만족시키는 경우를 말한다. 전신적인 염증반응 증후군은 체온 $>38^{\circ}\text{C}$ 혹은 $<36^{\circ}\text{C}$, 심박동수 >90 회/분, 호흡수 >20 회/분 혹은 $\text{PaCO}_2 <32$ mmHg, 그리고 백혈구 수가 $>12,000$ cells/mm³ 혹은 $<4,000$ cells/mm³ 혹은 미분화 형태 $>10\%$ 중에서 2가지 이상 만족시킬 경우로 정의한다. 중증 패혈증은 패혈증과 함께 저혈압, 장기 부전, 조직관류 저하가 동반될 때로 정의한다. 패혈 쇼크는 적절한 수액치료에도 저혈압

(수축기혈압 90 mmHg 이하 혹은 평균동맥압 65 mmHg 이하)을 동반할 경우를 말한다. 패혈증의 사망률을 낮추기 위해 표준화된 치료 지침이 중요시 되고 있으며, 지침에 따른 적절한 약물 및 수액요법이 실제 패혈증 환자의 생존 및 예후를 향상시키고 있다[1,2]. 이 논문에서는 최근 발표된 2012년 중증 패혈증 국제 가이드라인(2012 the surviving sepsis campaign guidelines) [3]의 지침에 발맞추어 패혈증의 약물요법에 대해 고찰해 보고 핵심적인 치료 꾸러미(care bundles)를 마지막에 Appendix 1에 인용하였다.

패혈증 치료의 일반적인 원칙

일반적으로 패혈증 치료는 감염을 확인하는 것부터 시작

© Korean Medical Association

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

하며, 치료는 감염관리(infection control), 혈액학적 보조(hemodynamic support), 숙주 면역 조절(immunomodulatory interventions) 및 대사/내분비적인 보조(metabolic/endocrine support) 등 다각적인 방법으로 시행한다. 하지만 무엇보다도 패혈증의 치료에 가장 중요한 것은 빠른 시간에 패혈증을 진단하는 것이다. 간혹 임상에서 전신 염증반응 증후군(systemic inflammatory response syndrome)과 패혈증이 비슷한 의미로 사용되어 지기도 하는데 전신 염증반응 증후군과 패혈증은 감염의 존재 유무라는 명확한 차이를 가진다.

패혈증의 조기 발견을 위해서 많은 혈액검사가 이루어 지지만 불행하게도 어떠한 한 가지 검사도 패혈증을 진단하는데 있어서 충분하다고 말하기 어려운 현실이다. C-반응 단백질(C-reactive protein)이 흔히 사용되긴 하지만 세균감염 초기에 사용하기엔 민감도와 특이도가 부족하다. 정상인의 갑상선에서 생산되어 혈액 내 낮은 농도로 존재하는 프로칼시토닌(procalcitonin)도 세균의 감염에 의해 발생한 독소(toxins)가 프로칼시토닌을 생성해 혈중농도가 증가하게 되므로 패혈증의 진단에 유용한 지표로 소개되었다. 하지만 프로칼시토닌을 이용하여 조기진단하고 항생제 치료를 하여도 생존율에 있어 차이를 보이지 않아 연구가 더 필요한 실정이다[4]. 패혈증 초기에 혈중 젖산(lactate) 농도의 상승은 세포대사 증가, 피루브산염 억제 및 제거율 감소에 기인하며, 조직의 저관류를 반영하는 척도로 사용되기도 한다. 패혈증 초기에 혈중 젖산 농도 측정은 2012년 중증 패혈증 국제 가이드라인에서도 권고되는 항목이다. 결론적으로 패혈증의 진단은 자세한 병력청취와 임상적인 자료, 검사실 자료, 및 영상의학적 자료를 종합하여 판단하는 것이 중요하다.

패혈증의 약물요법

1. 항생제 치료

먼저 감염의 관리에서 중요한 것 중 하나는 감염 병소의 관리이다. 최대한 빨리 감염의 원인을 확인하기 위한 조치가 필요하다. 감염이 흔하게 발생하는 부위로는 호흡기, 요

로, 복강, 연부조직, 소화기 등이며 원인 부위가 확인되지 않은 경우도 1/3에 이른다[5]. 패혈증에 있어서 항생제의 치료 원칙은 초기에 강하고 광범위한 항생제를 사용('hit early, hit hard, and hit broad')하는 것이다. 중증 패혈증이나 패혈 쇼크 환자는 진단 후 가능한 빠른 시간, 특히 첫 한 시간 이내에 적절한 항생제를 정주하여야 사망률을 감소시킬 수 있다[6]. 또한, 패혈증의 원인으로 예상되는 부위에서 감염 조직의 배양과 원인균을 밝히기 위한 혈액배양이 반드시 처음 항생제가 투여되기 전에 우선적으로 시행되어야 한다. 하지만 이로 인해서 항생제 투여 시작이 지연되어서는 안 된다. 항생제 투여가 한 시간 늦어지면 최초 6시간 생존율이 평균 7.6% 감소하며, 항생제 사용을 시작하는 시기가 패혈증의 예후를 예측할 수 있는 가장 강력한 인자로 알려져 있다[7]. 항생제의 사용 시점과 아울러 약제의 선택도 매우 중요하다. 가능성 높은 원인균에 효과적인 하나 또는 두 가지 이상의 항생제를 병합해서 사용하여야 효과가 좋은 것으로 알려져 있다. 특히 패혈 쇼크를 일으키는 가장 흔한 균주는 그람양성균으로 알려져 있는데 이런 경우에는 아미노글라이코사이드 제제를 포함하는 광범위 항생제를 초기에 사용하는 것이 효과가 좋다. 원인균으로 녹농균일 확률이 높은 환자이거나 호중성 백혈구감소증이 있는 환자의 경우 이에 맞는 항생제 병합요법을 고려한다. 경험적 항생제를 처방할 경우 처음에는 반드시 여러 균들에게 작용하는 광범위 항생제를 사용하지만, 48-72시간 이후에는 배양 결과에 따라서 항생제의 사용을 재조정하여야 한다. 또한, 패혈증 환자의 경우 약제의 분포용적이나 대사, 배설이 정상인과 달라 약제의 혈중농도와 효과를 예측하기 어려우므로 가능하면 치료 약제의 혈중농도를 측정하여 적절한 항생제의 양을 조절하여야 한다. 따라서, 광범위 항생제를 적절히 사용하기 위해서는 반드시 패혈증의 원인에 대하여 정확히 파악하여야 하고, 원인균을 예측할 수 있어야 하며, 패혈증에 있어서 감염 부위의 국소적인 약제에 대한 저항을 파악하고, 항생제의 약리학적인 지식을 충분히 가지고 있어야 한다.

2. 혈액학적 보조제

패혈 쇼크 환자에서 초기 조치가 끝난 후 중심 정맥 도관

을 실시하여야 한다. 중심 정맥 도관은 수액을 적극적으로 투여 하기 위한 경로이면서 초기의 약제 투여와 혈액학적인 감시가 이루어진다. 그리고 중심정맥 산소포화도 검사(central venous oxygen saturation)도 중심 정맥 도관을 통하여 시행된다. 이러한 방법으로 패혈증에 의한 조직의 저관류가 진단이 되면 프로토콜화된 치료가 즉시 시작되어야 한다. 2012 중증 패혈증 국제 가이드라인에서는 초기 6시간 이내에 중심정맥압을 8-12 mmHg로 유지하고, 평균동맥압을 65 mmHg 이상 유지하며, 소변 양을 0.5 mL/kg/hr 이상 유지하고, 상대정맥혈의 산소포화도가 70% 이상 또는 혼합정맥혈의 산소포화도가 65% 이상 유지할 것을 권고하고 있다. 이러한 방법을 조기 목표 지향 치료(early goal-directed therapy)라고 하며 패혈증 환자의 사망률을 감소시키는 체계적인 지침으로 알려져 있다. 또한 초기에 혈중의 젖산 농도를 측정하는 것이 중요한데 젖산은 조직의 저관류를 반영하는 척도이며 이를 정상화하는 것을 목표로 치료가 진행되어야 한다.

1) 수액치료

패혈증에서 수액치료(volume resuscitation)의 목표는 전신적 산소운반을 최적화하고자 함이며 관류의 회복을 위해 비가역적인 조직 손상이 오기 전에 패부종을 유발하지 않는 심장충만압을 유지하면서 적절한 양의 수액을 투여하는 것이다. 실제적으로, 중증 패혈증이나 패혈 쇼크에서 정질액을 사용하고, 패혈증으로 인한 관류부전이 의심되는 경우 최소 30 mL/kg의 정질액 투여가 추천되며, 상당한 양의 정질액이 투여된 경우 알부민의 사용도 안전성과 효율성 면에 있어서 추천된다[8,9]. 과거 합성교질액의 사용도 정질액과 동등하게 사용할 수 있다고 추천되었으나, 최근 여러 다기관 연구들에서 hydroxyethyl starch와 같은 합성교질액 사용 시 사망률의 증가와 신장손상의 위험성이 증대되었다고 보고하였다[10-12]. 이러한 수액치료의 원칙은 권고되는 패혈증 지침서를 살펴보면 더욱 명확하다. 패혈증 지침서에서는 발병 후 처음 6시간 동안은 앞서 언급한 조기 목표 지향 치료를 권유하고 있으며 이후의 수액요법은 혈관 내 용적평거나 전부하 반응도를 평가하면서 이루어져야 한다. 전부하 반응도란, 좌심실의 스타링곡선(Starling curve)에서 전부하의

증가에 의해 심박출량의 증가가 이루어지는 경우를 의미하며, 임상적으로 약 500 mL의 수액부하에 의해 심박출량이 10% 이상 증가하는 것을 의미하며 전부하 반응도가 있다면 수액을 투여 할 근거가 된다. 중심정맥압, 동맥압, 심박수 등의 정적인 지표들은 정확한 전부하 반응도를 나타내기 어려우며 최근에는 맥압 변이도, 일회박출량 변이도, 수동적 하지저상법 등의 동적인 지표들을 이용하여 전부하 반응도를 보면서 수액치료를 시행하는 것이 추천된다.

2) 혈압상승제 치료

패혈증에서는 평균동맥압의 자가조절 능력을 잃게 되어 혈액 관류량은 혈압에 의해서만 반응하게 되므로 일부의 환자에서는 최소한의 관류압을 유지하기 위해 혈압상승제의 사용(vasopressor therapy)이 필요하다. 혈압상승제는 일차적으로 노르에피네프린이 권고되고 있으며, 에피네프린은 보조제로 사용하는 것이 추천되고 있다. 패혈증 환자에서 노르에피네프린은 도파민 보다 강력하며 저혈압을 교정하는데 보다 효과적이다[13,14]. 도파민은 수축기 기능이 떨어지거나 빈맥성 부정맥의 위험성이 낮거나 사맥 환자에서 선택적으로 사용할 수 있도록 추천되고 있다[15]. 패혈증 환자에서 혈액 내 바소프레신은 농도가 낮아져 있고 바소프레신 수용체의 수 또한 저하되어 있어 상대적으로 바소프레신 결핍상태가 된다. 패혈증 환자에서 바소프레신 사용 시 일시적인 혈액학 지표의 상승은 초래할 수 있으나 사망률 감소 효과는 오히려 증가시키거나 없는 것으로 알려져 있다[16]. 현재까지 패혈증에서 바소프레신은 노르에피네프린의 보조제로써 적은 용량(<0.03 U/min)으로 사용할 것이 추천되고 있다. 이러한 혈압상승제의 사용 시 목표는 평균동맥압을 65 mmHg 이상으로 상승시키는 것이다. 저용량 도파민의 사용은 신장 대체요법의 빈도를 감소시키거나 생존율을 향상시키지도 못해 이제는 더 이상 추천되지 않는다[17].

3) 강심제와 혈액제제의 사용

중심정맥압과 평균동맥압이 목표에 도달하면 중심정맥 산소포화도를 70% 이상으로 유지하는 것이 이상적이며, 중심정맥 산소포화도가 70% 이하라면 강심제(inotrope therapy) 도부타민과 혈액제제의 투여(blood product administration)를 고려해야 한다. 중심정맥 산소포화도 측정이

어렵다면 변형된 조기 목표 지향 치료에 따라 패혈 쇼크 환자를 치료한다면 비슷한 결과를 얻을 수 있다. 도부타민은 베타 작용제로 심장의 수축력을 증가시키고, 심박출량을 증가시키므로 심근기능 저하나 심박출량이 저하된 패혈증 환자에서 유용하다. 또한 도부타민은 미세순환에도 긍정적인 효과가 있어 충분한 수액투여를 통해 적절한 평균동맥압을 유지하여도 조직의 저관류가 보일 경우 사용할 수 있다[18].

패혈증에서 발현되는 증개자들(TNF- α 와 interleukin-1 β)이 조혈호르몬(erythropoietin)의 발현을 감소시키기 때문에 빈혈은 흔히 관찰된다. 하지만 수혈은 중환자실 체류기간의 증가, 병원 내 감염, 다기관 부전, 수혈관련 급성 폐 손상(transfusion related acute lung injury) 등을 야기하므로 패혈증에서 수혈지침은 논란의 여지가 있다. 최근에 패혈증 환자의 수혈은 혈액소 농도가 7 g/dL 이하가 되거나 헤마토크릿이 30% 이하가 되면 시행하도록 권고되고 있다. 이는 여러 연구에서 혈액소 농도와 헤마토크릿을 더욱 높게 유지하여도 사망률의 차이를 보이지 않았기 때문이다[19,20]. 합성 조혈호르몬의 투여 역시 생존율을 향상시키지 못해 추천되지 않는다[21]. 그리고 단지 혈액검사의 이상 수치를 교정하기 위해 신선냉동혈장을 수혈하는 것은 권장되지 않으며, 항트롬빈 제제의 투여도 생존율의 향상 없이 출혈의 위험성을 증가시켜 권장되고 있지 않다. 혈소판 제제의 사용은 혈소판 수치가 10,000 /mm³ 이하에서 고려할 수 있다.

4) 인슐린 치료

패혈증 환자에서는 감염에 대한 스트레스 반응으로 고혈당이 흔히 발생되며 이는 코티솔, 카테콜아민, 글루카곤 그리고 성장호르몬의 증가와 인슐린에 대한 저항 때문인 것으로 알려져 있다. 고혈당은 혈액응고 과정에 영향을 미치며 세포자연사(apoptosis)를 유발하며 백혈구의 기능 이상을 초래하여 이차감염의 빈도를 증가 시키며 상처치유를 방해하고 사망률을 증가 시킨다. 인슐린 치료 시 고혈당을 조절하고 혈중 지질 상태를 개선하여 항염증, 항응고, 항세포자연사 효과를 보인다고 한다. 적절한 혈당에 관한 몇몇 연구에 의하면, 모든 연구에서 혈당을 180 mg/dL보다 낮게 조절한 경우가 혈당을 엄격히 80-100 mg/dL 사이에서 조절한 경우와 비슷한 예후를 보였지만 엄격한 혈당조절은 오히려

환자의 저혈당 발생과 연관되어 사망률을 증가시키기 때문에 패혈증 환자의 혈당조절은 안정되기 전까지 1-2시간 마다 측정하여 180 mg/dL 이하로 조절하도록 권고하고 있다[22,23].

5) 코티코스테로이드

패혈증을 포함한 대부분의 중환자에서는 코티코스테로이드의 생성 이상이 흔하다. 그리고 조직의 코티코스테로이드에 대한 저항까지 더해져 상대적인 부신기능부전 상태에 빠지기 쉽다. 이러한 상태를 중환자 코티코스테로이드부전(critical illness-related corticosteroid insufficiency)이라고 한다. 이러한 중환자 코티코스테로이드부전은 수액과 혈관수축제에 잘 반응하지 않는 저혈압 환자의 경우 동반되어 있는 경우가 많다. 하지만 코티코스테로이드가 패혈증 환자에게 부족하더라도 고용량의 코티코스테로이드 치료는 생존율의 향상을 보여주지 못하였다. 하지만 최근의 몇몇 연구에서 패혈증 환자에게 저용량(200 mg/day)의 코티코스테로이드 사용이 효과가 있음을 보여 주었는데, 저 용량의 하이드로코티손을 사용한 환자들이 혈관 수축제를 중단하는 비율이 높고, 쇼크 상태에서 벗어나는 기간이 짧아 패혈 쇼크가 있는 환자의 경우 저용량 코티코스테로이드의 투여가 생존율 향상을 기대할 수 있다[24,25].

하지만 코티코스테로이드는 패혈증 환자에게 치명적인 문제를 일으킬 수 있는데 신경성 병증, 고혈당, 림프구의 감소, 면역억제, 내장의 상피세포의 감소가 발생할 수 있다. 특히 패혈증 환자에서 코티코스테로이드 사용에 의한 면역억제는 병원성 감염을 일으키게 되고 상처의 치유를 더디게 하는 이유가 된다. 패혈증 환자의 코티코스테로이드의 사용은 부신기능부전의 진단을 어렵게 만든다는 단점도 있다. 따라서 코티코스테로이드를 사용하기 전에 적절한 수액치료와 혈압상승제 사용이 이루어 졌는가에 대한 평가가 필수적이며 부신피질자극호르몬 자극검사는 코티코스테로이드를 사용할 환자에게 사용할 필요는 없다.

3. 기타 보조제 투여

1) 활성단백질 C

패혈증 환자나 패혈 쇼크 환자에서 활성단백질 C (acti-

vated protein C)의 사용은 출혈의 위험성을 높이고, 생존율 향상에 도움이 되지 않으므로 더 이상 추천되고 있지 않다[26].

2) 면역글로불린

면역글로불린(immunoglobulin)은 이론적으로 내독소와 결합하므로 감염과 관련된 숙주 면역반응을 조절할 것으로 생각되었으나 여러 임상연구에서 패혈증 환자의 사망률 감소를 보여주지 못하여 사용이 추천되고 있지 않다[27].

3) 중탄산나트륨

패혈증 환자에서 산혈증의 교정을 위한 중탄산나트륨(bicarbonate)의 투여는 혈액학적 지표를 향상시키거나 혈관수축제의 효과를 증대시키지는 못하므로 경한 산혈증(pH > 7.15)인 경우 투여하지 않는 것을 권고하고 있다.

4) 셀레늄

셀레늄(selenium)은 항산화 방어체계를 통하여 중증 패혈증 환자의 생존율 향상에 기여할 것으로 생각되었으나 현재까지의 연구에서 명확한 생존율의 향상을 보여주지는 못하였다[28]. 아직 임상에 사용할 정도의 근거를 가지는 치료가 되기에는 부족하지만 셀레늄의 투여는 고려해 볼만하다.

5) 진정, 진통, 근육 이완

기계환기를 하고 있는 환자에게 진정(sedation) 치료는 최소화되어야 하고 근육이완제의 사용(neuromuscular blockade)은 되도록 하지 말아야 한다. 부득이 근육이완제를 사용할 경우 환자의 근이완상태는 사연속반응(train-of-four)을 사용하여 감시되어야 하며 초기의 패혈증에 의한 급성 폐 손상 환자의 경우라도 48시간 이내의 단기간의 근이완제 치료가 이루어 져야 한다.

6) 심부정맥혈전의 예방

심한 패혈증 환자는 반드시 매일 심부정맥혈전 예방(deep vein thrombosis prophylaxis)을 위한 약물치료를 받아야 한다. 대부분의 경우 저분자량 헤파린을 매일 피하투여되는 것이 추천되며 가능하면 간헐적 공기 압박 기기(intermittent pneumatic compression device)를 같이 사용하여야 한다. 특히 헤파린을 사용할 수 없는 경우 점진적 압박스타킹이나 간헐적 공기압박기기가 단독으로 사용되어야 하나 언제든 약물적 치료가 가능한 상황이 되면 약물적

예방치료가 시행되어야 한다.

7) 스트레스성 궤양 예방

출혈의 위험이 있는 심한 패혈증이나 패혈 쇼크 환자의 경우 히스타민2 길항제(H2 blocker) 또는 양성자펌프억제제(proton pump inhibitor)를 사용한 스트레스성 궤양 예방(stress ulcer prophylaxis)이 이루어져야 하며 양성자펌프억제제가 효과가 더 나은 것으로 알려져 있다.

8) 영양

식은 초기 48시간의 경우 정맥을 통한 영양(nutrition)이나 단식보다는 경구나 장을 이용한 영양법이 추천되고 있다. 첫 주에는 필요한 영양을 모두 제공하는 방법보다는 하루에 500 kcal 정도의 낮은 영양공급(low-dose feeding)을 당의 정맥주입과 위장관 식이를 통해 섭취하는 것이 추천된다.

결론

결론적으로, 패혈증의 치료에 있어서 가장 중요한 것으로는 조기에 발견하는 것, 조기에 이루어지는 적절한 수액치료, 적절한 감염병소 관리, 즉각적이고 광범위한 항생제 투여, 그리고 각 장기의 기능보조가 있다. 항생제는 반드시 조기에 투여되어야 하며 감염의 원인균에 작용할 수 있게 광범위한 항생제가 투여되어야 한다. 혈압의 유지를 위해 수액치료가 이루어져야 하며 노르에피네프린은 적절한 수액치료에도 반응하지 않을 때 시작되어야 한다. 잘 조절되지 않는 패혈 쇼크 환자의 경우 코티코스테로이드의 투여가 고려될 수도 있다. 중심정맥압, 평균동맥압, 소변량, 중심정맥 산소포화도 등과 같은 생리적인 지표들을 적절하게 관리하여 조직에 관류를 유지하는 것이 중요하고 이러한 지표를 포함 모든 것들은 임상적인 판단이 적절하게 적용되어 모든 장기는 각 상황에 맞게 보호되고 도움을 받을 수 있어야 한다.

핵심용어: 항생제; 수액; 패혈증; 패혈 쇼크; 혈압상승제

REFERENCES

1. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M; Early Goal-Directed Therapy

- Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345:1368-1377.
2. Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group of Zhejiang Province. The effect of early goal-directed therapy on treatment of critical patients with severe sepsis/septic shock: a multi-center, prospective, randomized, controlled study. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2010;22:331-334.
3. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb S, Beale RJ, Vincent JL, Moreno R; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including The Pediatric Subgroup. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med* 2013;39:165-228.
4. Schuetz P, Chiappa V, Briel M, Greenwald JL. Procalcitonin algorithms for antibiotic therapy decisions: a systematic review of randomized controlled trials and recommendations for clinical algorithms. *Arch Intern Med* 2011;171:1322-1331.
5. Dreier J, Almog Y, Sprung CL, Codish S, Klein M, Einav S, Bar-Lavie Y, Singer PP, Nimrod A, Sachs J, Talmor D, Friger M, Greenberg D, Olsfanger D, Hersch M, Novack V; SEPSIS-ISR Group. Temporal trends in patient characteristics and survival of intensive care admissions with sepsis: a multicenter analysis. *Crit Care Med* 2012;40:855-860.
6. Gaieski DF, Mikkelsen ME, Band RA, Pines JM, Massone R, Furia FF, Shofer FS, Goyal M. Impact of time to antibiotics on survival in patients with severe sepsis or septic shock in whom early goal-directed therapy was initiated in the emergency department. *Crit Care Med* 2010;38:1045-1053.
7. Puskarich MA, Trzeciak S, Shapiro NI, Arnold RC, Horton JM, Studnek JR, Kline JA, Jones AE; Emergency Medicine Shock Research Network (EMSHOCKNET). Association between timing of antibiotic administration and mortality from septic shock in patients treated with a quantitative resuscitation protocol. *Crit Care Med* 2011;39:2066-2071.
8. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R; SAFE Study Investigators. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004;350:2247-2256.
9. Delaney AP, Dan A, McCaffrey J, Finfer S. The role of albumin as a resuscitation fluid for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2011;39:386-391.
10. Guidet B, Martinet O, Boulain T, Philippart F, Poussel JF, Maizel J, Forceville X, Feissel M, Hasselmann M, Heininger A, Van Aken H. Assessment of hemodynamic efficacy and safety of 6% hydroxyethylstarch 130/0.4 vs. 0.9% NaCl fluid replacement in patients with severe sepsis: The CRYSTMAS study. *Crit Care* 2012;16:R94.
11. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, Tenhunen J, Klemenzson G, Aneman A, Madsen KR, Moller MH, Elkjaer JM, Poulsen LM, Bendtsen A, Winding R, Steensen M, Berezowicz P, Soe-Jensen P, Bestle M, Strand K, Wiis J, White JO, Thornberg KJ, Quist L, Nielsen J, Andersen LH, Holst LB, Thormar K, Kjaeldgaard AL, Fabritius ML, Mondrup F, Pott FC, Moller TP, Winkel P, Wetterslev J; 6S Trial Group; Scandinavian Critical Care Trials Group. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med* 2012;367:124-134.
12. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, Billot L, Cass A, Gattas D, Glass P, Lipman J, Liu B, McArthur C, McGuinness S, Rajbhandari D, Taylor CB, Webb SA; CHEST Investigators; Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med* 2012;367:1901-1911.
13. De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, Brasseur A, Defrance P, Gottignies P, Vincent JL; SOAP II Investigators. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med* 2010;362:779-789.
14. Patel GP, Grahe JS, Sperry M, Singla S, Elpern E, Lateef O, Balk RA. Efficacy and safety of dopamine versus norepinephrine in the management of septic shock. *Shock* 2010;33: 375-380.
15. Annane D. Physicians no longer should consider dopamine for septic shock. *Crit Care Med* 2012;40:981.
16. Russell JA, Walley KR, Singer J, Gordon AC, Hébert PC, Cooper DJ, Holmes CL, Mehta S, Granton JT, Storms MM, Cook DJ, Presneill JJ, Ayers D; VASST Investigators. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008;358:877-887.
17. Bellomo R, Chapman M, Finfer S, Hickling K, Myburgh J. Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomised trial. Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group. *Lancet* 2000;356:2139-2143.
18. De Backer D, Creteur J, Dubois MJ, Sakr Y, Koch M, Verdant C, Vincent JL. The effects of dobutamine on microcirculatory alterations in patients with septic shock are independent of its systemic effects. *Crit Care Med* 2006;34:403-408.
19. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, Tweeddale M, Schweitzer I, Yetsis E. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1999;340:409-417.
20. Hajjar LA, Vincent JL, Galas FR, Nakamura RE, Silva CM, Santos MH, Fukushima J, Kalil Filho R, Sierra DB, Lopes NH, Mauad T, Roquim AC, Sundin MR, Leao WC, Almeida JP, Pomerantzeff PM, Dallan LO, Jatene FB, Stolf NA, Auler JO Jr. Transfusion requirements after cardiac surgery: the TRACS randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304:1559-1567.

21. Corwin HL, Gettinger A, Rodriguez RM, Pearl RG, Gubler KD, Enny C, Colton T, Corwin MJ. Efficacy of recombinant human erythropoietin in the critically ill patient: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Crit Care Med* 1999;27:2346-2350.
22. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-1367.
23. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, Moerer O, Gruendling M, Oppert M, Grond S, Olthoff D, Jaschinski U, John S, Rossaint R, Welte T, Schaefer M, Kern P, Kuhnt E, Kiehntopf M, Hartog C, Natanson C, Loeffler M, Reinhart K; German Competence Network Sepsis (SepNet). Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008;358:125-139.
24. Annane D, Sebille V, Charpentier C, Bollaert PE, François B, Korach JM, Capellier G, Cohen Y, Azoulay E, Troche G, Chaumet-Riffaud P, Bellissant E. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002;288:862-871.
25. Sprung CL, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, Freivogel K, Weiss YG, Benbenishty J, Kalenka A, Forst H, Laterre PF, Reinhart K, Cuthbertson BH, Payen D, Briegel J; CORTICUS Study Group. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008;358:111-124.
26. Ranieri VM, Thompson BT, Barie PS, Dhainaut JF, Douglas IS, Finfer S, Gardlund B, Marshall JC, Rhodes A, Artigas A, Payen D, Tenhunen J, Al-Khalidi HR, Thompson V, Janes J, Macias WL, Vangerow B, Williams MD; PROWESS-SHOCK Study Group. Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock. *N Engl J Med* 2012;366:2055-2064.
27. Werdan K, Pilz G, Bujdoso O, Fraunberger P, Neeser G, Schmieder RE, Viell B, Marget W, Seewald M, Walger P, Stuttmann R, Speichermann N, Peckelsen C, Kurowski V, Osterhues HH, Verner L, Neumann R, Muller-Werdan U; Score-Based Immunoglobulin Therapy of Sepsis (SBITS) Study Group. Score-based immunoglobulin G therapy of patients with sepsis: the SBITS study. *Crit Care Med* 2007;35:2693-2701.
28. Angstwurm MW, Engelmann L, Zimmermann T, Lehmann C, Spes CH, Abel P, Strauss R, Meier-Hellmann A, Insel R, Radke J, Schuttler J, Gartner R. Selenium in Intensive Care (SIC): results of a prospective randomized, placebo-controlled, multiple-center study in patients with severe systemic inflammatory response syndrome, sepsis, and septic shock. *Crit Care Med* 2007;35:118-126.



Peer Reviewers' Commentary

패혈증은 치료에도 불구하고 아직까지 사망률이 높은 중증질환이다. 본 논문은 중환자실에서 패혈증으로 진단받고 입원중인 환자에 있어 치료에 사용되는 약물에 대해서 체계적으로 요약하여 기술하였고, 그간 사용되었던 약물에 대해 근거중심으로 효과에 대해 정리했다. 또한, 패혈증 환자의 생존을 향상을 위해 “Surviving sepsis campaign bundle”을 정리하여 빠른 진단 및 적극적 초기치료가 중요함을 강조하였다. 특히 2012년 발표된 중증 패혈증 국제 가이드라인(2012 the surviving sepsis campaign guidelines)을 소개하며 패혈증 치료의 일반적인 원칙, 조기진단의 중요성, 항생제 요법, 혈관수축제, 강심제 및 혈액제제의 사용, 그 밖의 보조치료제에 관하여 최신지견과 유용성에 관하여 잘 요약 기술된 논문으로의 가치가 있다.

[정리: 편집위원회]

Appendix 1. 2012 Surviving sepsis campaign bundles

3시간 이내에 완료해야 할 것들:

- 1) 젯산 농도를 측정한다.
- 2) 항생제를 투여하기 전 혈액배양을 실시한다.
- 3) 광범위 항생제를 투여한다.
- 4) 저혈압이 있거나 젯산의 농도가 4 mmol/L 이상이면 정질액 30 mL/kg을 투여한다.

6시간 이내에 완료해야 할 것들:

- 5) 초기의 수액 투여에 반응하지 않는 저혈압의 경우 혈압상승제를 투여하여 평균동맥압을 65 mmHg 이상 유지 한다.
- 6) 수액투여에도 불구하고 지속되는 동맥 저혈압의 경우(패혈 쇼크) 또는 초기 젯산 농도가 4 mmol/L (36 mg/dL) 이상인 경우:
 - 중심정맥압을 측정한다.^{a)}
 - 중심정맥 산소포화도를 측정한다.^{a)}
- 7) 초기의 젯산 농도가 증가되어 있을 경우 젯산 농도를 다시 측정한다.^{a)}

From Dellinger RP, et al. Intensive Care Med 2013;39:165-228, according to the Creative Commons license [3].

^{a)} 지침에 포함되어 있는 정량적인 소생 목표는 중심정맥압 8 mmHg 이상, 중심정맥 산소포화도 70% 이상, 젯산 농도의 정상화이다.