

패혈증 치료에 있어서 면역조절물질의 효과

The Efficacy of Immunomodulators in the Treatment of Sepsis

김 준 명 · 김 연 아

연세의대 감염내과

June Myung Kim, MD · Yeon A Kim, MD

Department of Infections Disease

Yonsei University College of Medicine

E-mail : jmkim@yumc.yonsei.ac.kr · yeonakim@hanmail.net

Abstract

Sepsis is defined as the presence of pathogenic microorganisms or their toxins in tissues or in the blood. It can be accompanied by multi-organ failure and can potentially lead to death if not treated properly. The pathogenesis of sepsis is related not only to the activation of inflammatory pathways but also to an immunodepressed state. The modulation of the host response to infection has been studied as an adjunctive therapeutic approach in many preclinical investigations and clinical trials. However, there are several limitations of immunomodulators currently in use for those studies. A review of the major clinical trials of immunomodulatory therapies in sepsis provides a perspective on the reasons why such approaches have failed to show benefits. Above all, the criteria for patient inclusion have not considered the timing of administration of immunomodulators, the infected organisms, the site of infections, and the monitoring of immune competence. These might have contributed to the negative results of clinical trials conducted thus far. Therefore, future studies addressing these factors may demonstrate a beneficial role of immunomodulatory therapies in well-defined groups of patients with severe infection.

Keywords : Sepsis; Immunomodulator; Treatment

핵심용어 : 패혈증; 면역조절물질; 치료

서론

인간의 면역체계는 외부 항원에 대응하여 생명유지를 위한 방어 작용을 하고, 외부 침입자들과 그들이 생산하는 유해한 물질로부터 신체를 보호하는 기능을 수행하는 데 적합한 조직과 세포들로 구성되어 있다. 하지만 면역체계는 다양한 원인으로 인하여 본래의 기능을 수행하지 못하는 경우가 발생하는데, 이를 면역성의 비정상적인 증감으로 구분한다. 먼저 면역력이 정상보다 낮은 경우를 생각해 볼 수 있다. 이 경우에는 외부 병원체에 의한 감염이 쉽게 일어나고, 나아가서 일단 감염이 발생하면 항생제의 투약효과가 감소한다. 반대로, 면역력이 비정상적으로 향상된 경우에는 여러 종류의 염증성 사이토카인이 과분비되어 여러 체내기관들의 장애를 초래할 수 있다. 종래 감염학 분야에서는 항생제만을 사용해 감염을 치료하려는 노력을 기울여 왔으나 위와 같은 면역체계의 비정상적인 증감으로 인하여 그러한 노력은 목적인 결과를 얻지 못하였다. 따라서 감염학 분야에서도 비정상적인 면역저하 상태와 면역증진 상태를 적절하게 조절하기 위하여 다양한 면역조절물질(immunomodulator)에 대한 연구가 이루어지고 있다(1).

감염학 분야에서 면역조절물질의 개발은 크게 보아 양방향으로 발전하여 왔다. 그 하나는 항원 특이적인 백신

에 관한 연구이고, 다른 하나는 항원 비특이적인 사이토카인을 이용하여 그들에 대한 각각의 수용체를 개발함으로써 면역 체계를 조절하는 방법이다(1). 최근에는 이러한 면역조절물질에 대한 연구가 실험실 단계에서 벗어나 임상시험 단계로 진행되고 있다.

패혈증의 병태생리

패혈증은 감염에 의해 야기되는 숙주의 반응으로서 여러 체내기관의 장애를 동반하고 결국에는 사망에까지 이르게 되는 전신적인 반응이다. 패혈증의 병태생리를 간단하게 살펴보면 미생물에 의한 감염 이후 염증세포들이 활성화되어 다양한 염증매개물질을 분비하게 되는데, 우리 몸은 이렇게 활성화된 염증세포와 염증매개물질에 의해서 기관의 손상을 입어 만일 적절한 치료가 이루어지지 않는다면 쇼크상태를 일으키거나 사망하게 된다. 최근의 패혈증 치료법에 관한 연구는 이상의 맥락에서 항생제 뿐만 아니라 과활성화된 염증반응을 억제함으로써 신체기관의 손상을 막는 면역조절물질의 역할을 중요시하고 있다.

패혈증에 있어서 면역조절물질에 의한 치료법의 문제점

그동안 이루어진 패혈증의 병태생리에 관한 연구를 통해 미생물에 의한 감염 이후 호중구, 대식세포, 단핵구와 같은 염증세포들이 활성화되고, 이러한 활성화에 의하여 interleukin-1(IL-1), IL-6, IL-8, tumor necrosis factor- α (TNF- α) 등과 같은 염증매개성 사이토카인의 분비와 세포 속에 존재하는 nuclear factor(NF- κ B)라는 전사 인자가 활성화됨으로써 우리 몸에서 전신적인 염증반응이 일어난다는 사실이 증명되었다. 위와 같

Table 1. Immunomodulatory therapies examined in sepsis

Anti-endotoxin compounds

Endotoxin antiserum
Endotoxin monoclonal antibody
Recombinant bactericidal/permeability increasing protein

Anti-inflammatory agents

Glucocorticoids
TNF- α antibodies
Recombinant type-I soluble TNF receptor
Recombinant type-II soluble TNF receptor
Recombinant IL-1ra
Platelet activating factor antagonists
Bradykinin inhibitor
Ibuprofen

Immunostimulatory agents

Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
Granulocyte colony-stimulating factor
Intravenous immunoglobulin

Anticoagulant agents

Antithrombin III
Activated protein C
Tissue factor pathway inhibitor

은 패혈증의 과염증반응을 억제하기 위한 치료로서 다양한 항염증성 물질들이 시도되었다(2).

패혈증 치료 임상연구에 사용된 면역 조절물질 중에서 corticosteroids, anti-endotoxin antibodies, TNF antagonist, IL-1 receptor antagonist 등이 소규모 연구에서 의미있는 결과를 나타내기도 하였으나 아직까지 대규모 연구에서는 패혈증의 예후를 호전시킬 만큼 만족할 만한 결과를 보여주지는 못하였다(2).

다른 분야, 특히 암이나 류마티스 질환에서는 면역조절 물질이 활발히 연구되어 임상적으로 많이 사용되고 있는 반면, 패혈증에서는 아직 임상적으로 활발히 사용되지 못하는 것에 관해서 다양한 논의가 있었다. 그 하나는 최근 까지 패혈증의 병태생리에 관한 연구의 대부분이 감염 이후 발생하는 과염증 반응에만 초점을 맞추고 있었다는 점

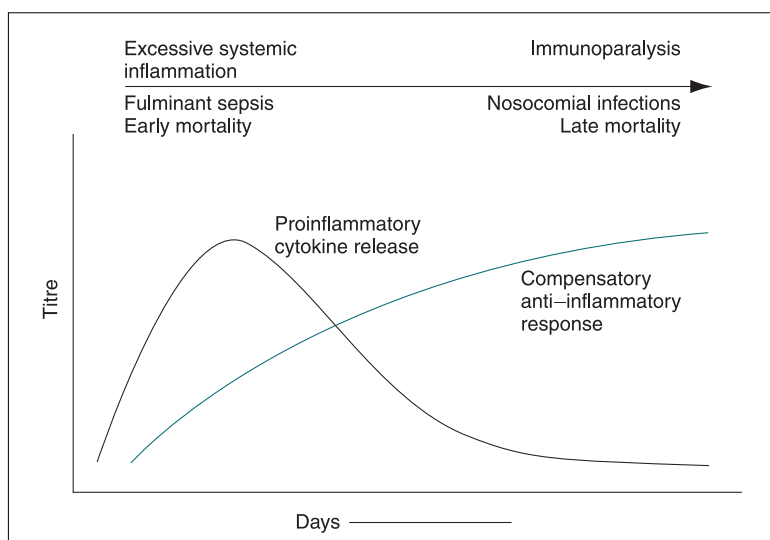


Figure 1. Proinflammatory and anti-inflammatory events during sepsis

이다. 그러나 패혈증의 병태생리에 대한 새로운 연구에서 패혈증에는 면역체계의 증감에 있어 상반된 두 가지 상태, 즉 proinflammatory state와 anti-inflammatory state가 모두 존재한다는 사실이 밝혀졌다(2).

Figure 1에서 보듯이 패혈증에는 proinflammatory 상태와 anti-inflammatory 상태가 모두 나타나는데, 전자는 조기사망에 관여하고, 후자는 이차적으로 병원감염과 후기사망에 관여한다. 따라서 패혈증에서 proinflammatory 상태와 그 이후에 나타나는 anti-inflammatory 상태의 발생 및 경과에 대하여 명확하게 판단할 필요가 있다. 지금까지 패혈증에 관한 연구에서는 proinflammatory 상태와 anti-inflammatory 상태의 경계에 대한 연구가 이루어지지 않았기 때문에 면역조절물질의 역할을 정확히 평가할 수 없었다. 또한 염증의 정도에 대한 정확한 측정이 요구되는데, 최근 패혈증에 관한 연구에서 endotoxin, IL-1 혹은 TNF- α 가 감염 후 염증반응에서 중요한 역할을 한다는 보고는 있으나 면역조절물질에 관한 연구에서 이러한 물질의 정량을 측정 후 패

혈증에 의한 체내기관 손상 또는 사망과의 상관관계를 규명한 연구는 없었다.

이러한 사정을 충분히 고려하지 않고 패혈증에서 면역조절물질 (anti-inflammatory agent)을 사용하였을 경우, 후속단계에서 나타날 hypoinflammatory state를 악화시켜 체내 면역체계의 과역제 상태를 유발하고 원치않는 임상 결과를 나타낼 가능성이 있는데, 이는 그간 패혈증 치료에 있어서 면역조절물질을 사용하고도 효과면에서

좋은 결과를 얻지 못한 원인이라 생각한다(2).

패혈증 치료에서 면역조절물질이 만족할 만한 결과를 얻지 못한 또다른 이유는 임상 시험에서 감염 부위에 따른 감염의 진행 정도에 대한 시간적 개념을 고려하지 않았다는 것이다. 왜냐하면 감염 부위에 따라 질병의 진행 속도가 다르고, 그 결과 면역조절물질의 효과도 함께 달라지기 때문이다. 또한 기존의 패혈증에 대한 면역조절물질 연구에서는 그람 음성균과 그람 양성균에 의한 감염에 있어서 면역조절물질의 효과가 다르다는 사실도 반영되지 않았다(3).

패혈증 치료 연구에 사용중인 대표적인 면역조절물질의 한계

1. Corticosteroids

동물 실험에서는 효과가 인정되었으나, 환자를 대상으로 한 연구에서는 상반된 결과가 보고되고 있다. 현재까지 physiologic dose의 사용은 효과가 있다고 보고되고

있는데, 여러 연구들 간의 문제점을 보완하기 위한 추가적인 연구가 필요하다(3).

2. Anti-Endotoxin Therapies

일부 연구에서 immunoglobulins, E5(murine monoclonal IgM antibody to J5 mutant *E. coli*), HA-1A(human monoclonal IgM antibody to J5 mutant *E. coli*)가 의미있는 결과를 나타냈지만, 여전히 대규모 연구에서는 효과적인 결과를 나타내지 못하였다. 또한, *in vitro* 실험에서도 위 약제들이 활성화된 염증세포에서 염증물질을 분비하는 것을 억제하지 못한다고 밝혀졌다. 이에 bactericidal permeability increasing protein(BPI)에 관한 연구가 진행되었다. 이는 특히 수막알균혈증에 대하여 효과적인 것으로 알려졌으나, anti-endotoxin therapies가 주로 그람 음성균에서만 효과를 보였기 때문에 최종적으로 임상단계에서 모든 패혈증 환자에게 적용하는 데에는 아직 한계가 있다. 한편, anti-endotoxin 자체가 오히려 염증반응을 유도하여 패혈증 환자의 사망률을 증가시킨다는 보고도 있다(3).

3. Interleukin-1 Receptor Antagonist(IL-1ra)

동물실험에서는 효과가 입증되었으나, 대규모 임상시험에서 패혈증에 의한 IL-6, TNF- α , circulating TNF receptors와 같은 염증물질들의 정도를 효과적으로 낮추지는 못하였다(3).

4. Anti-Tumor Necrosis Factor Therapies

현재 그람 음성균과 양성균 모두에서 효과가 있으며,

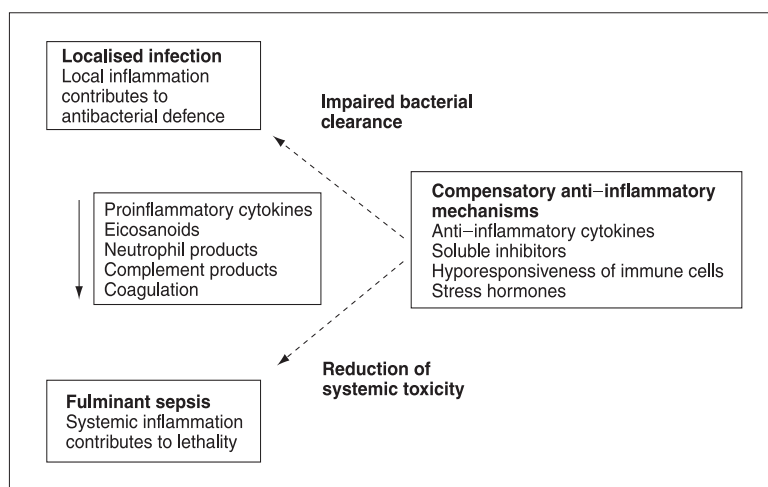


Figure 2. Proinflammatory and anti-inflammatory mechanisms during infection

패혈증 초기에 투여시 사망률의 감소와 관련이 있음이 여러 임상시험에서 확인되었다. 그러나 여전히 패혈증 치료 효과에 대해서 충분한 합의를 얻지는 못하고, 향후 지속적인 연구가 필요하다 하겠다(3).

개 선 방 안

무엇보다도 패혈증 환자의 정확한 면역기능을 평가하는 것이 중요하다. 이를 위한 기초적인 평가항목으로서 면역력의 정도는 HLA-DR flow cytometric measurement, semi-automatic whole blood TNF secretion assay를 이용하여 측정할 수 있다(4). 그리고 염증의 정도는 혈장 TNF와 IL-6의 수준을 측정하여 평가할 수 있다(4). 일부 연구들은 혈장 procalcitonin 수치를 통해서 세균과 진균의 감염 진행정도를 조기에 확인할 수 있다고 한다(4). 또한, 패혈증의 감염 부위를 구분하고, 그람 음성균과 그람 양성균을 구분하여 패혈증의 병리 생태를 자세하게 연구한다면 기존의 연구보다 정확하고 의미 있는 결과를 얻을 수 있을 것이다.

결론

이상에서 패혈증 치료를 위한 면역조절물질 연구의 문제점과 이에 대한 개선 방안을 간략하게 설명하였다. 패혈증은 중증 환자에 있어서 주요한 사망 원인으로 알려져 있다. 비록 항생제가 패혈증의 중요한 치료제이기는 하지만 항생제만으로는 패혈증의 진행을 막고 예후를 호전시키기에 부족하다. 현재 패혈증의 치료를 위한 면역조절물질에 관하여는 많은 연구가 이루어지고 있으나 아직까지 임상에서 패혈증 환자에게 실제로 적용하기에는 여러가지 한계가 있다. 그러나 위에서 제시한 제한점을 극복하고 개선방안을 제시할 수 있다면 향후 면역조절물질을 이용한 패혈증의 치료를 기대할 수 있을 것이다. ①

참고문헌

1. Masihi KN. Immunomodulatory agents for prophylaxis and therapy of infections. *Inter J Antimicrob Agents* 2000; 14: 181 - 91
2. Van der Poll T. Immunotherapy of sepsis. *Lancet Infect Dis* 2001; 1: 165 - 74
3. Abraham E. Why immunomodulatory therapies have not worked in sepsis. *Intensive Care Med* 1999; 25: 556 - 66
4. Kox WJ, Volk T, Kox SN, Volk HD. Immunomodulatory therapies in sepsis. *Intensive Care Med* 2000; 26: 124 - 8



Peer Reviewer Commentary

최영화 (아주의대 내과)

복합적인 면역반응의 소산이라고 할 수 있는 패혈증에 대해 면역조절물질을 치료에 이용하고자 하는 노력이 계속 있었으나, 오랫동안 그 결과에 대해 논란이 있어왔던 스테로이드에 대해 근래 승압제를 필요로 하는 중증패혈증 환자에서 효과가 인정되는 예를 제외하고는 다른 물질들은 긍정적 효과를 보이지 못하고 있다. 본 논문에서는 이러한 원인으로 면역조절물질의 투여 시기와 염증반응의 정도 차이, 감염 진행 정도에 대한 시간적 개념, 균의 차이, 궁극적으로 효과를 보일 환자를 선별하는 일, 기간, 용량 등 여러 연구가 가지는 혼란인자와 환자군의 이질성 등을 언급하고 있다. 패혈증에 대해 만병통치약처럼 모두 해결할 수 있는 면역조절물질을 기대하기는 어려우나 선별된 환자에서 면역글로불린, 항염증약물들이 효과를 보일 것을 기대하고 있으며 임상에서도 도외시하기 보다는 신중한 선택으로 도움이 될 환자를 선별하고 근거를 확인하려는 노력이 필요하겠다.