

□ 원 저 □

## 카테콜아민계 승압제를 투여중인 패혈성 쇼크 환자에서 아르기닌 바소프레신(AVP)의 효과

아주대학교 의과대학 호흡기내과학교실

신승수, 임승관, 조숙경, 송경은  
이형노, 오윤정, 박광주, 황성철

=Abstract=

### Effects of Arginine Vasopressin(AVP) Infusion on the Patients with Catecholamine-dependent Septic Shock

Seung Soo Sheen, M.D., Seung Guan Lim, M.D., Sook Kyoung Jo, M.D.,  
Kyoung Eun Song, M.D., Hyoung No Lee, M.D., Yoon Jung Oh, M.D.,  
Kwang Joo Park, M.D., Sung Chul Hwang, M.D.

*Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea*

**Background** : A decreased level of serum arginine vasopressin(AVP) and an increased sensitivity to an exogenous AVP is expected in patients with septic shock who often require a high infusion rate of catecholamines. The goal of the study was to determine whether an exogenous AVP infusion to the patients with septic shock would achieve a significant decrement in infusion rate of catecholamine vasopressors while maintaining hemodynamic stability and adequate urine output.

**Methods** : Eight patients with septic shock who require a high infusion rate of norepinephrine had received a trial of 4-hour AVP infusion with simultaneous titration of norepinephrine. Hemodynamic parameters and urine output were monitored during the AVP infusion and the monitoring continued up to 4 hours after the AVP infusion had stopped.

**Results** : Mean arterial pressure showed no significant changes during the study period( $p=0.197$ ). Norepinephrine infusion rate significantly decreased with concurrent AVP administration( $p=0.001$ ). However, beneficial effects had disappeared after the AVP infusion was stopped. In addition, hourly urine output showed no significant changes throughout the trials( $p=0.093$ ).

---

Address for correspondence:

**Sung Chul Hwang, M.D.**

Department of Pulmonary and Critical Care Medicine

Ajou University School of Medicine, Suwon, 442-721, Korea

Phone : 82-31-219-5123 Fax : 82-31-219-5124 E-mail : schwang@ajou.ac.kr

**Conclusion :** Concurrent AVP infusion achieved the catecholamine vasopressor sparing effect in the septic shock patients, but there was no evidence of the improvement of renal function. Further study may be indicated to determine whether AVP infusion would provide an organ-protective effect to the septic shock patients. (*Tuberculosis and Respiratory Diseases* 2003, 55:506-515)

**Key words :** Septic shock, Arginine vasopressin(AVP), Norepinephrine, Urine output.

## 서 론

패혈증은 감염에 대한 인체의 전신적인 반응으로 그람 음성균에서 유리된 내독소, 그람 양성균에서 유리된 외독소 및 장독소와 같은 감염체에서 유리된 물질들에 의해 초래된 대사 및 순환장애의 결과로 다양한 양상이 나타난다. 이와 같은 독소는 조직내 대식세포의 인터루킨-1(interleukin-1, IL-1), 종양 괴사인자- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 등의 사이토카인 분비를 유발하며 이는 유도성 산화질소 합성효소(inducible nitric oxide synthase, iNOS)를 활성화시켜 혈관내피세포에서 산화질소의 합성의 비정상적 증가를 유발한다<sup>1</sup>. 산화질소는 강력한 혈관 확장물질로 과다생성된 산화질소는 혈관을 확장시켜 전신적인 혈관저항성을 감소시키고, 이에 대한 생리적인 조절반응의 실패는 저혈압과 패혈성 쇼크를 유발한다<sup>2</sup>.

임상적으로 패혈증과 패혈성 쇼크를 정의하는 기준이 널리 사용되고 있으며<sup>3</sup>, 패혈증 및 패혈성 쇼크의 치료를 위해서는 항생제를 포함한 여러 종류의 치료제와 장비, 시설, 인력이 필요하다. 특히 패혈성 쇼크의 치료 중 조직에 산소 및 기타 기질을 원활히 공급하는 것은 치료에서 매우 중요하다. 이를 위해서는 우선 혈관내로 충분한 수액을 공급하여 유효체액량을 확보해야 한다. 이를 통해 경증의 패혈성 쇼크 환자의 경우 혈액학적인 회복을 기대할 수 있게 된다. 그러나 이와 같은 처치에도 불구하고 혈액학적 회복을 달성하지 못하는 중증의 패혈성 쇼크 환자의 경우, 적절한 심근수축력 및

말초혈관 저항력을 확보하기 위해 도파민(dopamine), 도부타민(dobutamine), 노르에피네프린(norepinephrine)과 같은 카테콜아민계 승압제의 병행 투여가 필요하다. 이중 노르에피네프린은 강력한 말초혈관 수축제로서 불응성 패혈성 쇼크 상태인 환자의 혈압을 유지하는데 중요한 역할을 담당한다<sup>3,4</sup>. 그러나 노르에피네프린의 다량 및 장기간 사용은 여러 가지 문제를 유발하게 된다. 구체적으로 조직의 산소요구량을 증가시키고<sup>5</sup>, 신장을 포함한 여러 주요 내부 장기의 혈류량을 감소시키며<sup>6</sup>, 폐혈관저항성을 증가시키고<sup>7</sup>, 심근의 부정맥 발생가능성을 높이는 등의 부작용을 가지고 있으며 무엇보다도 노르에피네프린 투여 시작 후 짧은 시간 내에 혈관의 반응성이 감소하여 기대한 효과를 유지하기 힘들게 된다는 단점이 있다<sup>8-10</sup>. 따라서 이와 같은 부작용을 개선한 새로운 승압제의 개발과 임상적 활용이 필요하다.

아르기닌 바소프레신(arginine vasopressin, AVP)은 주로 삼투압의 변화에 반응하여 분비되며 신장의 집합관의 수분 투과도를 조절하는데 관여하나, 저혈압에서는 혈관의 압력반사(baroreflex)에 반응하여 분비되어 혈관의 평활근을 수축시킴으로써 심혈관계의 항상성을 유지하는 데 관여하기도 한다. 정상적인 경우, AVP가 동맥혈압의 조절에 작용하는 부분은 미미한 정도에 그치지만, 쇼크와 같이 저혈압 상태에서는 다량으로 분비되어 동맥혈압을 유지하는데 중요한 역할을 담당하는 것으로 알려져 있다<sup>11</sup>. 또한 저혈압에 대응하여 분비된 다량의 AVP는 대상 장기에 따라 상이한 작용효과를

가지는 것으로 알려져 있다. 구체적으로 대뇌혈관<sup>12</sup>, 관상동맥<sup>12</sup>, 폐혈관<sup>13,14</sup> 등에 대해서는 확장효과를 가지는 반면, 근육이나 피부 혈관 등에 대해서는 수축효과를 나타낸다. 또한 신장에서는 주로 원심성 세동맥에 대해 선택적인 혈관수축을 하여 사구체여과율을 증가시킴으로써 신기능의 보존에 도움이 되는 것으로 알려져 있다<sup>15</sup>. 따라서 비선택적 혈관수축작용을 함으로써 주요 내부장기의 손상을 유발할 수도 있는 기존의 카테콜아민계 승압제와는 달리 대상장기에 따라 선택적으로 작용하는 AVP의 작용특성은 카테콜아민계 승압제에 비해 상대적으로 유익하다고 볼 수 있다.

그러나 쇼크의 초기에 보상적으로 급속히 상승하는 AVP의 혈중 농도는 저혈압이 지속됨에 따라 다시 낮아지는 것으로 알려져 있다<sup>16</sup>. 이와 같은 현상이 일어나는데 대한 기전이 아직 명확히 밝혀져 있지 않으나, 저혈압에 동반된 지속적인 압력 반사 자극이 신경하수체(neurohypophysis) 내의 AVP의 급속한 고갈을 유발하기 때문인 것으로 추정하고 있다<sup>8,17</sup>. 따라서 저혈압임에도 불구하고 낮은 혈중 AVP 농도를 보이는 패혈성 쇼크 환자를 대상으로 외부에서 AVP를 보충할 경우 혈압의 회복을 기대할 수 있고 그 결과 기존에 투여중인 노르에피네프린 등의 카테콜아민계 승압제의 감량 투여 및 주요 내부 장기의 기능 보존 측면에서 유익한 결과를 얻을 수 있지 않을까하는 가능성에 착안하여 최근 시행한 동물실험과 소규모 임상시험을 통해 혈중 AVP가 감소되어 있는 패혈성 쇼크 상태에서 외부에서 AVP를 투여하였을 때 혈압의 유지와 주요 내부 장기의 혈류가 증가한다는 일부 관찰결과가 발표된바 있다<sup>11, 15,18</sup>.

따라서 본 연구에서는 임상적으로 적절한 수액 투여에 반응하지 않으며 다량의 카테콜아민계 승압제 투여가 필요한 패혈성 쇼크 환자를 대상으로 혈중 AVP 농도를 측정하고 이들을 대상으로 외부에서 AVP를 투여하였을 경우 혈액학적 안정상태

를 유지하면서 카테콜아민계 승압제의 감량 투여가 가능한지를 알아보고, 동시에 주요 내부 장기중 하나인 신장의 기능보존에 효과가 있는지를 알아보고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대 상

2002년 5월부터 7월 사이에 아주대학교병원 호흡기내과에 입원한 15세에서 85세 사이의 환자 중 패혈성 쇼크의 정의<sup>3</sup>에 부합하면서 대상자 선정 이전 24시간 동안 10-20L에 이르는 다량의 수액투여에도 불구하고 중심정맥압 또는 폐동맥폐기압의 정상화가 이루어지지 않았으며, 혈압의 유지를 위해 최소 한 시간 이상 동안 카테콜아민계 승압제의 다량 사용이 불가피했던 환자를 대상으로 하였다. 카테콜아민계 승압제의 다량 투여의 기준은 도파민( $\mu\text{g}/\text{min}/\text{kg}$ )과 도부타민( $\mu\text{g}/\text{min}/\text{kg}$ ) 및 노르에피네프린( $\mu\text{g}/\text{min}$ )의 투여속도의 합이 20 이상인 경우로 정하였다<sup>11</sup>.

대상 환자 중 임신 중이거나 관상동맥질환이 확진 또는 의심되는 경우, 혈중 나트륨 농도가 125 mmol/L 미만인 저나트륨혈증 환자는 대상에서 제외하였다. 참여기준에 부합되는 환자는 보호자를 대상으로 본 연구에 대해 설명하고 문서화된 동의를 구하였으며, 임상시험위원회의 승인과 동의를 취득하였다.

### 2. 연구방법

연구에 참여한 모든 환자들을 대상으로 AVP 투여에 따른 단기간의 생리학적 변화를 관찰하였으며, 구체적으로 AVP의 투여전과 투여중, 투여후의 특정 시점을 기준으로 사전에 선정된 주요 변수를 측정하여 각 시점간의 차이를 비교하였다. AVP의

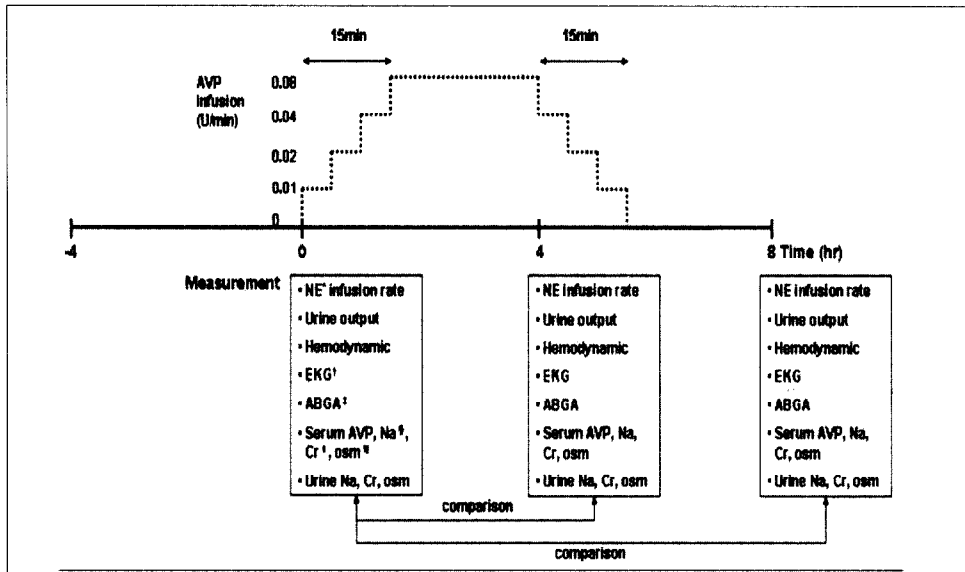


Fig. 1. Illustrated Scheme of the study protocol (\*norepinephrine, †electrocardiography, ‡arterial blood gas analysis, §sodium, ¶creatinine, ††osmolality)

투여는 4시간 동안 유지하였다. 약 20분인 AVP의 반감기를 고려하였을 때, AVP의 투여에 따른 이월효과(carry over effect)의 가능성을 배제할 수 있는 투여후 측정시점으로 투여 종료 4시간째를 선정하였다(그림 1).

AVP 투여 전후를 비교하기 위한 변수로서 혈액학적 지표로는 평균 동맥압, 신기능의 평가 지표로는 사구체여과율을 임상적으로 반영하는 시간당 소변량을 이용하였다.

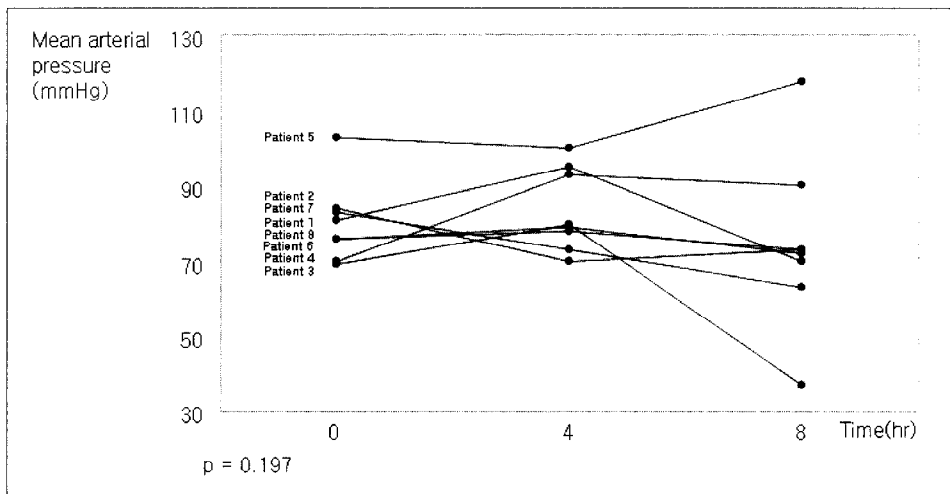
AVP 투여 전 모든 환자를 대상으로 말초 동맥에 도관을 삽입하여 실시간으로 혈압을 측정하였으며, 폐동맥 도관 삽입에 동의한 환자를 대상으로 혈액학적 지표도 함께 측정하였다. 여러 종류의 카테콜아민계 승압제를 함께 투여 중인 환자는 도파민과 도부타민의 투여속도를 최소로 줄이고 노르에피네프린의 투여속도를 증가시켜 혈압을 유지하도록 하였다. 최소 1시간 이상 승압제 투여속도의 변화 없이 혈압이 일정하게 유지되는 시점을 기준 시점으로 삼아 AVP의 투여를 시작하였다. AVP의 투여속도는 분당 0.01U에서 시작하여 매 5분마다

두 배씩 용량을 증가시켜 15분 후에는 최대 용량인 분당 0.08U까지 올렸다. AVP 투여 이후 혈압이 상승하게 되면 기존에 투여 중이던 노르에피네프린은 혈압이 안정되게 유지되는 선에서 점차 투여속도를 줄였다. AVP 투여 시작 4시간이 경과한 후부터는 AVP의 투여속도를 줄이기 시작하여 매 5분마다 용량을 1/2로 줄이기 시작하여 감량 15분 후에는 완전히 중단하였다. AVP 감량투여와 함께 혈압이 떨어지면 다시 노르에피네프린의 투여속도를 증량하였다. 본 연구 시행 중 노르에피네프린을 제외한 다른 카테콜아민계 승압제의 투여속도 및 기계호흡 지표는 변동 없이 유지하였다.

기준시점 및 4시간, 8시간 경과시점에서 노르에피네프린의 투여속도를 측정하였고 평균 동맥압을 포함한 혈액학적지표를 측정하였다. 또한 시간당 소변량을 측정하였다. 시간당 소변량은 AVP 투여전 4시간, 시작후 4시간, 감량후 4시간 동안을 각각 측정하여 이를 평균한 값으로 정의하였다. 이외에 매 측정 시점별로 동맥혈검사, 혈중 나트륨, 크레아티닌, 삼투압을 측정하였고, 소변의 나트륨, 크레

**Table 1.** Baseline patients characteristics

Patient	Sex	Age	Underlying disease	Catecholamines			APACHE III	Baseline serum AVP	Clinical Outcomes
				Dopamine ( $\mu\text{g}/\text{min}/\text{kg}$ )	Dobutamine ( $\mu\text{g}/\text{min}/\text{kg}$ )	Norepinephrine ( $\mu\text{g}/\text{min}$ )			
1	Male	59	Pulmonary tuberculosis	5	0	15	26	3.11	Dead
2	Male	55	Epilepsy	4	0	23	15	0.78	Dead
3	Male	71	Unknown	12	13	141	40	1.11	Dead
4	Male	75	Small cell lung cancer	22	0	48	39	1.13	Dead
5	Male	65	COPD	2	0	27	22	4.91	Dead
6	Female	60	Rectal lymphoma	0	11	50	35	0.95	Dead
7	Male	58	Diabetes mellitus	69	50	173	36	1.40	Survived
8	Male	68	Pulmonary tuberculosis	22	22	30	25	Unmeasured	Dead



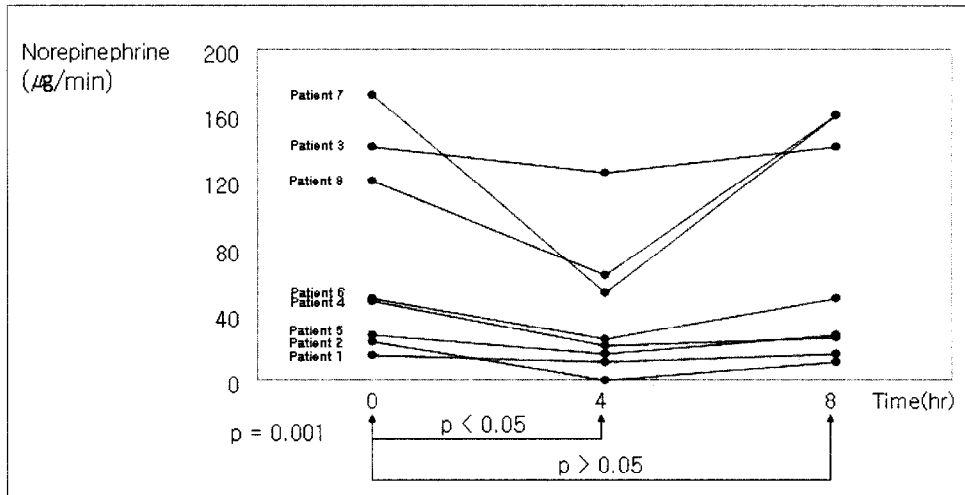
**Fig. 2.** The mean arterial pressure changes during the study period. Time marked 0 shows the pre-AVP administration mean arterial pressure, time 4 demonstrates the mean arterial pressure immediate after the 4-hour AVP administration, and time 8 showing the mean arterial pressure at 4 hours after the discontinuation of AVP administration.

아티닌, 삼투압을 측정하였으며, 심전도를 시행하였다. 측정시 혈중 AVP는 방사선면역측정법(radioimmunoassay), 혈중 및 요중 나트륨은 이온선택성전극법(ion-selective electrode), 혈중 및 요중 크레아티닌은 비색정량분석법(colorimetry)을 이용하

였다.

### 3. 통계 분석

주요 측정 변수를 대상으로 기준시점과 4시간째, 8



**Fig. 3.** The norepinephrine infusion rate changes during the study period. Time marked 0 shows the pre-AVP administration norepinephrine infusion rate, time 4 demonstrates the norepinephrine infusion rate immediate after the 4-hour AVP administration, and time 8 showing the norepinephrine infusion rate at 4 hours after the discontinuation of AVP administration.

시간점을 비교하였으며 소규모 표본인 점을 감안하여 반복측정자료의 분산분석에 대응하는 비모수적 검정법인 프리드만(Friedman) 검정을 시행하였다. 세 측정 시점간의 다중비교를 위해 Siegel과 Castellan이 제안한 방법<sup>19)</sup>을 이용하여 분석하였으며 유의수준은 0.05로 정하였다.

## 결 과

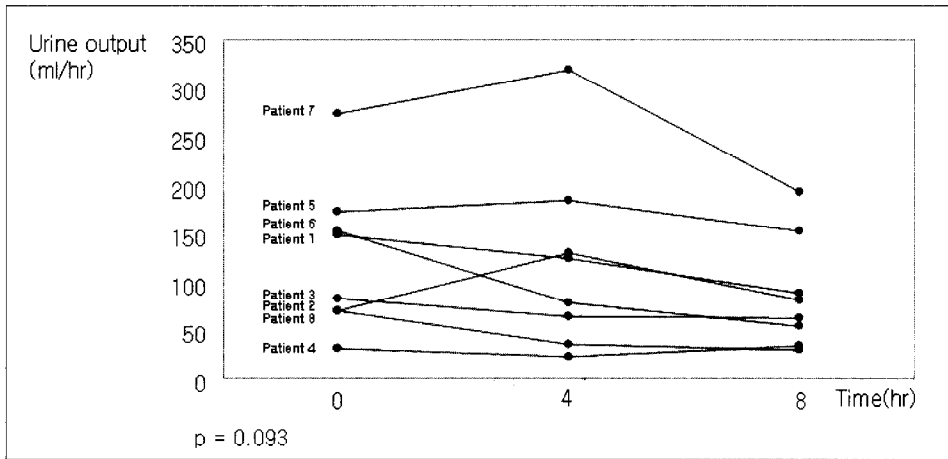
### 1. 대상자 특성

연구기간 중 사전에 정한 선정기준에 부합하여 본 연구에 참여한 환자는 총 여덟 명이었다(표 1). 연령은 55세에서 75세 사이였으며 이중 남성은 일곱 명이었다. 패혈성 쇼크의 직접 원인은 모두 폐렴이었으며 이중 두 명에게서 원인균이 동정되었다. 기저질환으로 악성신생물이 두 명, 결핵이 두 명, 만성폐쇄성폐질환이 한 명, 당뇨가 한 명이었으며, 폐동맥 도관을 삽입한 환자는 세 명이었다. 투여중인 카테콜아민의 양은 도파민 0-69(중위수 9) $\mu$ g

/min/kg, 도부타민 0-50(중위수 6) $\mu$ g/min/kg, 노르에피네프린 15-173(중위수 49) $\mu$ g/min이었으며 세 가지 카테콜아민계 승압제 투여량의 합은 20-292의 범위에 있었다. AVP 투여전의 혈청 크레아티닌의 범위는 0.6-2.2(중위수 1.2)mg/dl 였다. 활력중후와 임상병리검사결과를 통해 추정한 APACHE III physiologic score의 범위는 15-40(중위수 30)점이었다. 본 연구에 참여했던 환자 중 일곱 명은 연구 종료 15일 이내에 모두 사망하였다.

### 2. AVP 투여에 따른 변화

AVP 투여 전 측정환자들의 혈중 AVP의 농도 (ng/L)는 0.78-4.91(중위수 1.13)로 패혈성 쇼크 상태임에도 불구하고 정상적인 혈중 AVP의 농도 (1.5-6.0)에 비해서도 낮은 범위에 머물러 있었다. 이들을 대상으로 AVP를 투여한 결과 투여전과 투여시작 4시간째, 투여 종료후 4시간째 측정 평균 동맥압(mmHg)은 유의한 차이가 없었다(중위수(범위) 79(69-103) vs. 80(70-100) vs. 73(37-118),



**Fig. 4.** The urine output changes during the study period. Time marked 0 shows the pre-AVP administration urine output, time 4 demonstrates the urine output immediate after the 4-hour AVP administration, and time 8 showing the urine output at 4 hours after the discontinuation of AVP administration.

p=0.197, 그림 2). 반면 AVP 투여 이후 혈압유지를 위한 노르에피네프린의 투여속도( $\mu\text{g}/\text{min}$ )는 유의하게 감소하였으며, AVP 투여를 종료하고 4시간이 경과하자 노르에피네프린의 투여속도는 다시 AVP 투여전 수준으로 증가하였다(중위수(범위) 49(15-173) vs. 23(0-125) vs. 39(11-160), p=0.001, 그림 3). 한편 시간당 소변량(ml/hr)은 AVP 투여전과 투여 후 시점 사이에 유의한 차이가 관찰되지 않았다(중위수(범위) 116(32-273) vs. 102(23-318) vs. 73(30-193), p=0.093, 그림 4). 시간당 소변량 대신 연령과 체중 및 혈청 크레아티닌 농도를 통해 계산한<sup>20</sup> 크레아티닌 청소율을 가지고 비교한 결과에서도 측정 시점 사이에 유의한 차이가 관찰되지 않았다. 이외에 심전도 및 혈중 전해질, 요중 전해질, 삼투압 등의 지표 역시 세 측정 시점 사이에 유의한 차이가 관찰되지 않았다.

## 고 찰

본 연구결과 불응성 패혈성 쇼크 환자에게 AVP의 병용투여시 기존에 투여하던 카테콜아민의 투여속

도를 유의하게 감소시킬 수 있었다. 또한 AVP의 투여를 중단하자 환자의 카테콜아민 요구량은 다시 AVP 투여 이전의 수준으로 상승함으로써 카테콜아민 요구량을 감소시킨 주요인이 AVP였음을 알 수 있었다. 그러나 본 연구의 또 다른 목적이었던 AVP의 주요 장기 기능 향상 여부를 살피기 위해 측정 변수로 선정했던 시간당 소변량의 경우, 측정 결과 AVP 투여전후 시점에서 유의한 차이를 발견할 수 없었다.

패혈성 쇼크 상태가 AVP 투여에 민감하게 반응하는 이유에 대해서는 현재까지의 연구결과를 바탕으로 다음과 같은 몇 가지 측면에서 설명되고 있다<sup>2</sup>. 첫째, 낮은 혈중 AVP 농도로 인해 외부에서 투여한 AVP가 작용할 수 있는 빈 혈관내 수용체가 충분히 남아있다. 둘째, 쇼크 상태에서 흔히 동반되는 자율신경계의 장애가 AVP에 민감하게 반응하는데 기여한다. 셋째, AVP가 노르에피네프린의 작용을 강화시킨다. 넷째, AVP가 혈관 평활근의  $K_{ATP}$ 통로를 비활성화 시킨다. 다섯째, AVP가 산화질소에 의해 증가하는 cGMP를 억제하며 내독소에 의해 자극받는 유도성 산화질소합성효소

를 억제하는 역할을 한다. 이상 언급한 요인간의 상호작용을 통해 패혈성 쇼크의 AVP 감수성이 증가하게 된다고 설명하고 있다. 본 연구에서도 대상자들의 기저 혈중 AVP 농도가 저하되어 있었고 AVP의 투여 이후 카테콜아민의 투여속도를 현저히 줄일 수 있었던 관찰결과는 이상과 같은 설명을 지지한다. 그러나 이상의 관찰결과와 함께 나타날 것으로 기대하였던 지표인 사구체여과율의 개선을 반영하는 소변량의 증가를 본 연구에서는 관찰할 수 없었다. 이와 같은 현상에 대한 가능한 설명으로는 첫째, 대상 환자의 중증도가 유사한 타 연구<sup>11,18</sup>들에 비해 현저히 높은 경향을 보였다는 점을 들 수 있을 것이다. 기존의 연구들과는 달리 본 연구의 경우 모든 대상자가 기존의 패혈성 쇼크 치료에 반응하지 않았던 불응성 쇼크 환자들만으로 구성되어 있었으며, 여덟 명의 대상자 가운데 일곱 명이 연구 참여 15일 이내에 사망하였다는 사실이 이를 뒷받침 해준다. 둘째, 본 연구에서 채택하였던 지표인 시간당 소변량이 내부 장기의 혈류량과 기능을 반영하는 적절한 지표가 아니었을 가능성을 들 수 있다. 이와 같은 가정을 뒷받침하는 증거 중 하나로 패혈성 쇼크의 동물 실험결과 AVP 투여에 의한 사구체 혈류량의 변화가 타 주요 장기에 대한 효과에 비해서 비교적 작음을 보고한 연구결과가 있다<sup>15</sup>. 아울러 이미 널리 알려져 있는 AVP의 주된 생리적인 작용이 항이뇨 효과라는 점도 고려해 볼 수 있다. 이는 본 연구에서 AVP 투여를 통해 기대했던 결과와는 전혀 상반되는 효과이다. 그러나 현재까지의 연구에 의하면 AVP가 항이뇨 효과를 최대로 나타내는 혈중 농도는 5-10ng/L인 반면, 혈중 농도가 100ng/L를 초과할 경우 오히려 나트륨배뇨촉진(natriuretic)효과를 보인다는 사실이 밝혀진 바 있으며<sup>18,21,22</sup>, 이는 패혈성 쇼크에서 다량의 AVP를 투여하면 시간당 소변량이 증가할 것이란 가설의 타당성을 지지해주는 결과이다. 다만 이상 언급한 바와 같이 AVP의 농도에 따라 이뇨 현상에 미치는 작용이 상이하게

나타나고, 과거 연구<sup>18</sup>에 의하면 AVP를 투여하여도 투여전에 이미 무뇨 상태이던 환자의 경우에는 투여 후에도 효과가 나타나지 않았으며 효과가 나타난 경우도 투여 후 16시간이 지난 다음에야 나타났다고 보고하고 있어 시간당 소변량이 AVP에 의한 내부 장기의 혈류량 증가를 가장 적절하고 민감하게 반영하는 지표라고 말하기는 어렵다. 따라서 향후 연구에서는 대뇌, 심근, 등과 같은 타 내부 장기의 혈류량과 기능변화를 잘 반영할 수 있는 측정지표의 개발과 도입이 필요할 것이라고 판단된다.

실제로 일부 연구<sup>11</sup>에서는 모든 환자를 대상으로 폐동맥 카테터를 삽입하여 심장박출계수 등을 포함한 혈액학적 감시를 하거나 위점막의 이산화탄소분압( $P_{CO_2}$ )을 측정하는 등의 도구를 이용하기도 하였으나 이상과 같은 지표들을 실제 임상상황에서 모든 환자들에게 적용하고 측정하기란 현실적으로 용이하지 않을 것으로 판단된다. 따라서 본 연구에서는 우선 임상적으로 적용 및 측정이 용이한 시간당 소변량을 지표로 선정하였으며 본 연구의 결과에 따라 추후 연구에서는 AVP의 투여 시간을 증가시킨 후 소변량의 변화를 살펴거나 이용 가능한 다른 지표를 적용하는 등의 개선이 필요할 것이다.

아직까지 AVP의 투여를 통해 패혈성 쇼크 환자의 생존율 향상을 보고한 연구결과는 없다. 이는 대부분의 연구가 AVP를 비교적 짧은 시간 동안만 투여한 후 임상지표의 변화를 살펴보는 생리학적인 연구(physiologic study) 수준에 머무르고 있기 때문이며, 연구 특성상 한 연구기관에서 모을 수 있는 대상자의 규모에 한계가 있었고 맹검법의 적용이나 무작위 배정에 대한 윤리적인 문제도 제기되었기 때문이었다. 본 연구 또한 이 같은 문제에서 자유롭지 못하였다. 따라서 향후에는 AVP 투여가 생리적인 지표의 변화 뿐 아니라 생존율에도 유의한 영향을 미치는 지를 살펴볼 수 있는 연구 설계



및 실행이 필요할 것이다.

한 추가 연구가 필요할 것이다.

## 요 약

### 연구배경 :

패혈성 쇼크에서는 혈압이 저하됨에도 불구하고 혈중 AVP의 농도가 낮는데, 그 이유는 미생물에서 유리된 독소에 따른 염증반응을 매개로 증가한 산화질소(NO)가 혈관을 확장시켜 이차적으로 AVP의 고갈을 유발하기 때문인 것으로 알려져 있다. 한편 패혈성 쇼크의 치료를 위해 사용하는 노르에피네프린과 카테콜아민계 승압제는 다량 사용시 내부 장기의 혈류감소를 유발할 수 있다. 이에 본 저자들은 패혈성 쇼크 환자에게 AVP를 정주함으로써 승압제의 감량과 신기능의 향상이 일어나는지 알아보았다.

### 방 법 :

혈압의 유지를 위해 다량의 승압제를 투여중인 여덟 명의 패혈성 쇼크 환자들을 대상으로 AVP를 4시간 동안 정주하였다. 투여전, 투여중 및 투여 종료 4시간 경과후 시점을 기준으로 평균 동맥압 및 노르에피네프린의 투여속도, 시간당 소변량을 측정하였다.

### 결 과 :

AVP의 정주 결과, 세 측정 시점 사이에서 평균 동맥압의 유의한 변화는 일어나지 않은 채로 ( $p=0.197$ ) 노르에피네프린의 투여속도( $\mu\text{g}/\text{min}$ )을 유의하게 감소시킬 수 있었다( $p=0.001$ ). 그러나, 시간당 소변량은 측정 시점 사이에 차이가 없었다( $p=0.093$ ).

### 결 론 :

패혈성 쇼크 환자에게 AVP를 정주한 결과, 카테콜아민계 승압제의 투여속도를 유의하게 줄일 수 있었다. 그러나 단시간 AVP 정주에 따른 시간당 소변량은 유의한 변화를 나타내지 않아 향후 AVP 투여가 주요 장기 및 생존율에 미치는 영향에 대

## 참 고 문 헌

1. Giusti-Paiva A, De Castro M, Antunes-Rodrigues J, Carnio EC. Inducible nitric oxide synthase pathway in the central nervous system and vasopressin release during experimental septic shock. *Crit Care Med* 2002; 30:1306-10.
2. Landry DW, Oliver JA. The Pathogenesis of Vasodilatory Shock. *N Engl J Med* 2001; 345: 588-95.
3. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20:864-74.
4. Wheeler AP, Bernard GR. Treating patients with severe sepsis. *N Engl J Med* 1999; 340: 207-14.
5. Schreuder WO, Schneider AJ, Groeneveld AB, Thijs LG. Effect of dopamine vs norepinephrine on hemodynamics in septic shock: Emphasis on right ventricular performance. *Chest* 1989; 95:1282-8.
6. Bomzon L, Rosendorff C, Scriven DR, Farr J. The effect of noradrenaline, adrenergic blocking agents, and tyramine on the intrarenal distribution of blood flow in the baboon. *Cardiovasc Res* 1975; 9:314-22.
7. Chand N, Altura BM. Reactivity and contractility of rat main pulmonary artery to vasoactive agents. *J Appl Physiol* 1980;49: 1016-21.

8. Meadows D, Edwards JD, Wilkins RG, Nightingale P. Reversal of intractable septic shock with norepinephrine therapy. *Crit Care Med* 1988; 16:663 - 6.
9. Houston MC, Thompson WL, Robertson D. Shock: Diagnosis and management. *Arch Intern Med* 1984; 144:1433 - 9.
10. Chernow B, Rainey TG, Lake CR. Endogenous and exogenous catecholamines in critical care medicine. *Crit Care Med* 1982; 10:409 - 16.
11. Patel BM, Chittock DR, Russell JA, Walley KR. Beneficial effects of short-term vasopressin infusion during severe septic shock. *Anesthesiology* 2002; 96:576-82.
12. Vanhoutte PM, Katusic ZS, Shepherd JT. Vasopressin induces endothelium-dependent relaxations of cerebral and coronary, but not of systemic arteries. *J Hypertens* 1984;2: S421 - 2
13. Evora PR, Pearson PJ, Schaff HV. Arginine vasopressin induces endothelium-dependent vasodilatation of the pulmonary artery: V1-receptor-mediated production of nitric oxide. *Chest* 1993;103:1241 - 5.
14. Walker BR, Haynes J Jr, Wang HL, Voelkel NF. Vasopressin-induced pulmonary vasodilation in rats. *Am J Physiol* 1989; 257:H415 - 22.
15. Edwards RM, Trizna W, Kinter LB. Renal microvascular effects of vasopressin and vasopressin antagonists. *Am J Physiol* 1989; 256:F274 - 8.
16. Holmes CL, Patel BM, Russell JA, Walley KR. Physiology of vasopressin relevant to management of septic shock. *Chest* 2001; 120:989 - 1002.
17. Landry DW, Levin HR, Gallant EM, Ashton RC II, Seo S, D'Alessandro D, et al. Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. *Circulation* 1997;95: 1122 - 25.
18. Tsuneyoshi I, Yamada H, Kakihana Y, Nakamura M, Nakano Y, Boyle WA III. Hemodynamic and metabolic effects of low-dose vasopressin infusions in vasodilatory septic shock. *Crit Care Med* 2001; 29:487-93.
19. Siegel S, Castellan NJ II. Nonparametric statistics for the behavioral sciences. 2nd ed. New York: McGraw-Hill, Inc; 1988. p.181-3.
20. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16:31-41.
21. Kurtzman NA, Rogers PW, Boonjareem S, Arruda JA. Effect of infusion of pharmacologic amounts of vasopressin on renal electrolyte excretion. *Am J Physiol* 1975; 228: 890 - 94.
22. Gold JA, Cullinane S, Chen J. Vasopressin as an alternative to norepinephrine in the treatment of milrinone-induced hypotension. *Crit Care Med* 2000; 28:249 - 52.