

호흡기내과 의사를 위한 Respiratory Review of 2008

서울대학교 의과대학 내과학교실 및 폐연구소

이상민

Critical Care Medicine

Sang-Min Lee, M.D.

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

서 론

중환자 의학은 매우 다양한 연관 분야의 의학적 지식이 집약된 학문으로, 최근 들어 빠른 속도로 발전되어 가고 있어, 새로운 내용의 연구 결과들이 계속 발표되고 있는 실정이다. 이에 호흡기내과 의사로서 알아야 할 중환자의 학 관련 최신 논문들을 모아 정리하고자 한다.

지난 1년간 발표된 중환자 의학에 관련된 논문은 호흡 기계의 중요학술지인 American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, Thorax, Chest, European Respiratory Journal과 중요 일반 학술지인 New England Journal of Medicine, Lancet, JAMA, Archives of Internal Medicine에 최근 1년간 수록된 것들 중 임상적으로 중요한 것들을 선정하였다. 역학 및 위험인자 분석, 급성호흡 곤란증후군 치료, 패혈증 치료, 기타 보존적 치료, 임종 관련 등의 내용으로 나누어 각각 2~3편의 논문을 선택하여 정리하였다.

본 론

1. 역학 및 위험 인자 분석

Racial variation in the incidence, care, and outcomes of severe sepsis: analysis of population, patient, and hospital characteristics. Am J Respir Crit Care Med 2008; 177(3):279-84.¹

패혈증이 소수 민족에서 많이 발생한다는 보고가 있어

왔다^{2,3}. 이에 저자들은 인종에 따라 패혈증 발생이 차이가 있는지, 이에 따른 사망률에 영향을 미치는지를 알아보고자 하였다. 후향적 코호트 연구로 진행되었고, 71,102,655명의 데이터를 분석하였다. 총 8,938,111 입원 중 282,292명의 중증 패혈증이 발생하였다. 연령과 성별을 보정하였을 때 흑인이 히스패닉과 백인에 비해 패혈증 발생률이 높았으며(6.08/1000 for blacks vs. 4.06/1000 for Hispanics vs. 3.58/1000 for whites) 중환자실내 사망률도 역시 높았다(32.1% vs. 30.4% vs. 29.3%). 지역사회에서 경제적 빈곤함을 보정하더라도 여전히 중증 패혈증 발생률은 흑인이 백인보다 높았지만(adjusted rate ratio 1.44, 95% CI 1.42~1.46), 보정 후 히스패닉은 낮은 발생률을 보여주었다(adjusted rate ratio 0.91, 95% CI 0.90~0.92). 중환자실에 입원한 중증 패혈증 환자를 대상으로 분석하였을 때 여러 임상 특징 및 병원 내 치료법 등을 보정하면 흑인에서 사망률이 높은 이유를 설명할 수는 있었다. 결론적으로 패혈증 발생률이 흑인에서 높고 히스패닉에서 적은 이유는 여러 confounding factor로 설명될 수 있으나 생물학적 감수성의 차이도 있을 수 있을 것으로 사료된다.

Genotypes and haplotypes of the VEGF gene are associated with higher mortality and lower VEGF plasma levels in patients with ARDS. Thorax 2007;62(8):718-22.⁴

내피세포 손상은 급성 호흡곤란 증후군의 주요 예후 인자라고 알려져 있다^{5,6}. Vascular endothelial growth factor (VEGF)는 내피세포 손상 및 신생혈관형성에 필수불가결한 역할을 담당한다고 알려져 있고, VEGF 유전자의 변이는 VEGF 생성과 관련이 있다고 알려져 있다. 저자들은 VEGF 유전자 다형성이 급성 호흡곤란 증후군의 임상 경과에 어떤 영향을 미치는지를 알아보기 위하여 연구를 진행하였다. 급성 호흡 곤란 증후군 발생 위험이 있는 1,253명의 중환자실 환자를

Address for correspondence: Sang-Min Lee, M.D.

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, 101, Daehangno, Jongno-gu, Seoul 110-744, Korea
Phone: 82-2-2072-0833, Fax: 82-2-762-9662
E-mail: sangmin2@snu.ac.kr

대상으로 3개의 VEGF 유전자 다형성(-460C/T, +405C/G, +936C/T)을 분석하였고, 이 중 394명에서 급성 호흡곤란 증후군이 발생하였다. 혈장 내 VEGF 농도는 71명의 급성 호흡곤란 증후군 환자에서 측정되었다. +936TT (OR 4.29, 95% CI 1.12~16.40, $p=0.03$)와 +936CT+TT (OR 1.98, 95% CI 1.14~3.42, $p=0.01$) genotype이 급성 호흡곤란 증후군에 의한 사망률 증가와 연관이 있었다. 혈장 내 VEGF 농도는 +936CT+TT genotype이 +936CC genotype에 비해 통계적으로 유의하게 낮았다 (49 pg/ml vs. 112 pg/ml, $p=0.02$). haplotype 분석에서는 haplotype TCT (-460T+405C+936T)가 높은 사망률과 연관이 있었고(OR 2.89, 95% CI 1.30~6.43, $p=0.009$), haplotype CGT (-460C+405G+936T)는 통계적으로 유의하지는 않지만 높은 사망률과의 연관성을 시사하였다(OR 1.90, 95% CI 0.94~3.83, $p=0.07$). haplotype CGT는 혈장 내 VEGF 농도가 적은 것과 관련성이 있었다(coefficient= -0.26, $p<0.05$). 결론적으로 VEGF 유전자 다형성은 급성 호흡곤란 증후군 환자에서 예후에 영향을 미칠 가능성이 있고 혈중 VEGF 농도가 개인별로 차이가 나는 이유를 설명해 줄 수 있을 것으로 기대된다.

2. 급성호흡곤란증후군 치료

Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. JAMA 2008;299(6):637-45.⁷

급성 폐손상 및 급성 호흡곤란 증후군 환자에서 일회 호흡량을 적게 유지하는 것이 사망률을 감소시킬 수 있다고 알려져 있다. 이에 저자들은 허탈된 폐조직을 좀 더 펴주기 위하여 폐포동원술(lung recruitment), 높은 호기말양압(high PEEP)의 조치를 추가하는 것이 사망률 감소에 더 도움이 될 수 있는지를 알아보려 하였다. 캐나다, 호주, 사우디 아라비아의 30개 중환자실에서 183명의 급성 폐손상 및 급성 호흡곤란 증후군 환자가 포함되었다. 대조군 508명에 대해서는 tidal volume 6 ml/kg (predicted Bwt), Pplat < 30 cmH₂O, 통상적인 PEEP을 적용하였고, 처치군 475명에 대해서는 tidal volume 6 ml/kg (predicted Bwt), Pplat < 40 cmH₂O, 높은 PEEP을 적용하였다. 일회 호흡량은 양군에서 비슷하게 유지되었고, 평균 PEEP은 처치군이 대조군에 비하여 유의하게 높았다(14.6±3.4 cmH₂O vs. 9.8±2.7 cmH₂O, $p<0.001$). 병원 내 사망률은 처치군 36.4%, 대조군 40.4%였고(RR 0.90; 95% CI 0.77~1.05, $p=0.19$), 압력손상(barotrauma)은

각각 12.2%와 9.1%였다(RR 1.21; 95% CI 0.83~1.75, $p=0.33$). 처치군에서 교정되지 않는 저산소증의 비율과(4.6% vs. 10.2%, RR 0.54; 95% CI 0.34~0.86, $p=0.01$) 이로 인한 사망률이 낮았으며(4.2% vs. 8.9%, RR 0.56; 95% CI 0.34~0.93, $p=0.03$) 구조치료법(rescue therapy) 사용빈도도 더 적었다(5.1% vs. 9.3%, RR 0.61; 95% CI 0.38~0.99, $p=0.045$). 결론적으로 급성 폐손상 및 급성 호흡곤란 증후군 환자에서 허탈된 폐포를 펴기 위한 추가적인 기계환기법 프로토콜은 기존의 저 일회호흡량 방식에 비해 사망률이나 압력손상 발생에 차이는 없었지만, 저산소증과 구조 치료법 사용에 있어서는 개선 효과를 기대할 수 있었다.

Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. JAMA 2008;299(6):646-55.⁸

급성 폐손상 및 급성 호흡곤란 증후군 환자에서 적절한 호기말 양압이 얼마인지에 대해서는 아직 이견이 많은 상태이다. 저자들은 급성 폐손상 환자를 대상으로 과팽창을 방지하는 전략과 폐포동원이 늘어날 수 있도록 PEEP을 증가시키는 전략이 환자에게 어떤 영향을 미치는지 알아보려 하였다. 프랑스 37개 중환자실에서 767명의 환자를 대상으로, 무작위 배정하였다. Minimal distension군(n=382)은 PEEP을 5~9 cmH₂O 적용하였고, increased recruitment군(n=385)은 Pplat 28~30 cmH₂O에 다다를 때까지 PEEP을 올리는 전략을 적용하였다. 양군 모두 일회 호흡량은 6 ml/kg (predicted Bwt)로 유지하였다. Primary end point는 28일째 사망률, secondary end point는 60일째 병원 내 사망률, 28일째 ventilator-free days 및 organ failure-free days로 잡았다. 28일째 사망률은 minimal distension군과 increased recruitment군이 각각 31.2% (n=119), 27.8% (n=107)로서 통계적으로 유의한 차이는 없었다(RR 1.12, 95% CI 0.90~1.40, $p=0.31$). 병원 내 사망률도 39.0% (n=149), 35.4% (n=136)로 차이가 없었다(RR 1.10, 95% CI 0.92~1.32, $p=0.30$). 하지만 increased recruitment군이 minimal distension군에 비해서 더 긴 ventilator-free days (7 days vs. 6 days, $p=0.04$), organ failure-free days (6 days vs. 2 days, $p=0.04$)를 보여주었다. 또한 increased recruitment군에서 더 나은 폐유순도 및 산소포화도를 보여주었고, 보조적인 치료가 덜 필요했으며 더 많은 수액 공급이 필요했다. 결론적으로 폐포동원을 늘리도록 PEEP을 증가시키는 전략이 사망률을 감소시키지는 못하였으나, 폐기능 개선을 유도하였고

기계환기 적용 기간과 장기 부전 기간을 줄일 수 있었다.

3. 패혈증 치료

1) Vasopressor

Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomised trial. *Lancet* 2007;370(9588):676-84.⁹

패혈성 쇼크 치료에 대한 지침서에서는 epinephrine보다 주로 dopamine이나 norepinephrine을 더 추천하고 있다. 그렇지만, 아직 대규모 임상 연구를 통해 비교가 된 적은 없는 실정이다. 이에 저자들은 패혈성 쇼크 치료에 있어 norepinephrine과 dopamine 병합요법을 epinephrine 단독요법과 비교하여 효과 및 안정성을 분석하고자 하였다. 다기관 전향적 무작위 배정 양군맹검법으로 연구가 진행되었고 총 330명의 패혈성 쇼크 환자가 포함되었다. 이 중 161명은 epinephrine 투여군, 169명은 norepinephrine과 dopamine 병합투여군에 배정되었고, 양군 모두 평균 혈압이 70 mmHg 이상 유지되도록 약물 용량이 조절되었다. Primary outcome은 28일째 사망률로 결정되었다. 28일째 사망한 환자를 분석하면, epinephrine군에서 64예(40%), norepinephrine과 dopamine 병합투여군에서 58예(34%) 발생하여 양군 간에 차이는 없었다(RR 0.86, 95% CI 0.65~1.14, $p=0.31$). 또한 양군 간에 ICU 퇴실 사망률(47% vs. 44%, $p=0.69$), 퇴원 사망률(52% vs. 49%, $p=0.51$), 90일째 사망률(52% vs. 50%, $p=0.73$), 혈액학적으로 안정될 때까지의 기간(log-rank $p=0.67$), 승압제 끊을 때까지 기간(log-rank $p=0.09$) 등에 있어서도 유의한 차이는 관찰되지 않았다. 한편 양군 간에 중증 합병증의 발생률도 비슷하였다. 결론적으로 패혈성 쇼크 치료에 있어 epinephrine 단독군과 norepinephrine-dopamine 병합군 사이에 효능이나 안정성 측면에 차이는 없었다.

Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008;358(9):877-87.¹⁰

Vasopressin은 패혈성 쇼크 환자에서 혈압을 유지하기 위해 다른 catecholamines 제제에 추가하여 보조적으로 많이 이용되어 왔다^{11,12}. 그렇지만, 실제 환자 사망률에 미치는 영향에 대해서는 알려진 바가 적다. 이에 저자들은 저용량 vasopressin이 norepinephrine에 비해 패혈성 쇼크 환자의 사망률을 줄일 수 있는지를 검증해 보고자 하였다.

다기관 무작위 배정 양군맹검법으로 진행되었고, 5 μ g norepinephrine를 투여받고 있는 패혈성 쇼크 환자를 무작위로 저용량 vasopressin (0.01~0.03 U/min)투여군 혹은 norepinephrine (5~15 μ g/min)투여군으로 배정하였다. Primary end point는 28일째 사망률로 결정하였다. 총 778명의 환자(vasopressin군 396명, norepinephrine군 382명)가 분석에 포함되었다. Vasopressin군과 norepinephrine군 양군에서 28일째 사망률(35.4% vs. 39.3%, $p=0.26$)이나 90일째 사망률 (43.9% vs. 49.6%, $p=0.01$)에 유의한 차이는 없었다. 또한 양군 간에 중증 부작용 발생률도 차이는 없었다(10.3% vs. 10.5%, $p=1.00$). 층화 분석을 하였을 때, 좀 더 위중한 패혈성 쇼크 환자에서는 vasopressin군이 norepinephrine군에 비해 28일째 사망률이 낮았으나(26.5% vs. 35.7%, $p=0.05$), 좀 더 위중한 패혈성 쇼크 환자에서는 차이가 없었다(44.0% vs. 42.5%, $p=0.76$). 결론적으로 catecholamine으로 치료 받고 있는 패혈성 쇼크 환자에서 vasopressin이 norepinephrine에 비해 사망률을 줄이지는 못하였다.

2) Insulin

Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008;358(2):125-39.¹³

중증 패혈증 환자에서 적극적으로 인슐린 치료를 하여 혈당을 조절하는 것이 도움이 되는지에 대해서는 아직 명확하지 않다. 또한 패혈성 쇼크 환자에서 수액 공급을 하는 것이 환자의 생존율을 향상시킬 수 있다고 알려져 있으나, crystalloid와 colloid 중 어느 것을 선택하는 것이 더 좋은지에 대해서는 명확한 증거가 부족한 상태이다. 이에 저자들은 2 by 2 factorial trial로, 중증 패혈증 환자를 intensive insulin therapy군과 conventional insulin therapy군, 그리고 10% pentastarch군과 modified Ringer's lactate군으로 나누어 다기관 연구를 진행하였다. Primary outcome은 28일째 사망률과 organ failure 정도로 평가하였다. 안전상의 이유로 연구는 조기 종결되었고, 537명의 환자가 평가 대상에 포함되었다. intensive insulin therapy군의 평균 아침 혈당은 112 mg/dl로서 conventional insulin therapy군의 151 mg/dl보다 통계적으로 유의하게 낮았으나 양군간에 28일째 사망률과 organ failure간에 차이는 없었다. 오히려 40 mg/dl 이하의 중증 저혈당이 intensive insulin therapy군에서 많이 발생하였다(17.0% vs. 4.1%, $p<0.001$). 한편 pentastarch 투여군이 Ringer's lactate 투여군에 비해 급성 신부전 발생 및 투석 치료와 연관성이 높았다. 결론적으로

중증 패혈증 환자에서 intensive insulin therapy는 저혈당증과 연관된 부작용을 늘릴 수 있고, pentastach 투여도 유해할 수 있음을 보여주고 있다.

3) Corticosteroid

Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. N Engl J Med 2008;358(2):111-24.¹⁴

Hydrocortisone이 패혈성 쇼크 환자 치료에 많이 이용되고 있으나, 생존율 증가에 대한 보고는 수액 요법과 혈압상승제로 교정이 안 되면서 corticotrophin 투여에 반응하지 않는 경우에서만 보고되어 있다¹⁵. 이에 저자들은 환자를 무작위 배정하여 251명의 환자들에게는 hydrocortisone 50 mg을 6시간 간격으로 5일간 투여하고, 248명의 환자들에게는 위약을 투여하였다. Primary outcome은 28일째 사망률로 결정하였다. 499명의 환자 중 corticotrophin에 반응하지 않는 환자들은 233명(46.7%)이었다. 이 환자들을 대상으로 28일째 사망률을 분석하였을 때 hydrocortisone군과 placebo군간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다(39.2% vs. 36.1%, $p=0.69$). 전체 환자를 대상으로 한 28일째 사망률도 hydrocortisone군에서 34.3%, placebo군에서 31.5%로서 양군간에 차이가 없었다($p=0.51$). Hydrocortisone군에서 placebo군에 비해 쇼크가 좀더 빨리 교정되었으나 추가적인 2차 감염 발생률이 높았다. 결론적으로 패혈증 쇼크 환자에서 hydrocortisone 치료는 corticotrophin에 대한 반응 유무와 관계없이 생존율을 증가시키지는 못하였다. 다만, 쇼크가 회복된 환자 중에서는 회복 속도를 빠르게 하는 효과는 있는 것으로 관찰되었다.

4. 기타 보존적 치료

1) 감염

Effectiveness of chlorhexidine bathing to reduce catheter-associated bloodstream infections in medical intensive care unit patients. Arch Intern Med 2007;167(19):2073-9.¹⁶

중환자실 환자를 Chlorhexidine (CHG)으로 매일 소독하는 것이 균혈증 예방에 도움이 되는지를 알아보려고 저자들은 836명의 내과계 중환자실 환자를 대상으로 연구를 진행하였다. 대조군과 처치군으로 나누어 대조군은 비누와 물로, 처치군은 CHG이 함유된 타올로 소독하였고 52주간 cross-over study로 진행되었다. Primary outcome으로는 primary bloodstream infection (PSI) 및 culture-negative sepsis 발생률로 평가하였다. CHG 소독군이 대조군에 비해

서 primary PSI 발생률이 1,000 patient days당 4.1 대 10.4로 통계적으로 유의하게 낮았고, 이러한 효과는 MICU 재원 5일 이후부터 명백해졌다. 결론적으로 CHG이 함유된 타올로 매일 환자를 목욕시키는 것이 primary PSI를 감소시킬 수 있는 간편하고 효과적인 방법이라고 할 수 있다.

Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial. Am J Respir Crit Care Med 2008;177(5):498-505.¹⁷

패혈증으로 중환자실에서 치료받고 있는 환자에 항생제를 장기간 쓰는 것은 항생제 남용을 초래하고 궁극적으로 내성균 유발의 위험성이 있다. 저자들은 procalcitonin (PCT) 농도를 일정 간격으로 측정하여 이를 근거로 항생제 중지를 결정하는 것이 기존의 경험적 항생제 투여에 비하여 항생제 투여 기간을 줄일 수 있는지를 알아보고자 하였다. 처치군은 PCT 농도가 초기값에 비하여 90% 이상 감소되었을 때 항생제 치료를 중단하였고, 대조군은 기존 방식대로 임상가의 판단에 따라 항생제 치료를 중단하였다. PCT군에 배정된 환자에서 대조군에 비해 항생제 투여 기간의 중앙값이 3.5일 더 짧았다(intention-to-treat, $n=79$, $p=0.15$). 실제 PCT 값에 의하여 항생제 중단 결정이 이루어진 환자들에서는 항생제 투여기간이 4일 짧았고(per protocol, $n=68$, $p=0.003$), 전체적인 항생제 노출력도 더 적었다($p=0.0002$). 양군간에 사망률과 재발률은 비슷하였으며 처치군에서 중환자실 재원기간이 2일 더 짧았다($p=0.03$). 결론적으로 일정 간격으로 PCT 농도를 측정하는 것이 중증 패혈증 환자에서 추가적인 해가 없이 항생제의 투여기간과 항생제 노출력을 줄일 수 있었다.

2) 빈혈 교정

Efficacy and safety of epoetin alfa in critically ill patients. N Engl J Med 2007;357(10):965-76.¹⁸

중환자실에서 흔하게 관찰될 수 있는 빈혈은 적혈구 수혈을 통하여 교정될 수 있으나, 필요 이상의 수혈은 오히려 환자의 예후를 나쁘게 한다는 보고들이 있다^{19,20}. 이에 저자들은 recombinant human erythropoietin인 epoetin alfa가 적혈구 수혈의 필요성을 줄일 수 있는지 알아보려고 하였다. 전향적, 무작위, 위약 대조군 임상 시험으로서, 중환자실에 입원한지 48~96시간되는 1,460명의 환자를 대상으로 진행하였다. 40,000 U epoetin alfa 혹은 위약이 최대 3주간 1주에 한번씩 투여되었고, 140일 동안 경과

관찰되었다. Primary end point는 적혈구 수혈을 받은 환자의 분율로 평가하였고, secondary end point는 수혈된 적혈구 혈액량, 사망률, 그리고 기저치로부터의 혈색소 변화량을 평가하였다. 대조군에 비하여 epoetin alfa 투여군이 적혈구 수혈받은 환자 수가 적지도 않았고(RR 0.95; 95% CI 0.85~1.06), 실제 수혈량도 통계적으로 차이가 나지는 않았다(4.5 ± 4.6 in epoetin vs. 4.3 ± 4.8 in control, $p=0.42$). 그렇지만, 29일째 혈색소 농도는 대조군에 비해 epoetin alfa 투여군에서 의미있게 증가하였다(1.6 ± 2.0 g/dl vs. 1.2 ± 1.9 g/dl, $p<0.001$). 29일째 사망률은 epoetin 투여군에서 적은 경향을 보였고(adjusted hazard ratio, 0.79; 95% CI 0.56~1.10), 이런 경향은 외상 환자에서 두드러지게 나타났다(adjusted hazard ratio, 0.37; 95% CI 0.19~0.72). 140일째 사망률에서도 비슷한 경향을 보였고, 역시 외상 환자에서 두드러졌다(adjusted hazard ratio, 0.40; 95% CI 0.23~0.69). 대조군에 비해 epoetin alfa 투여군에서 혈전증 발생률이 의미있게 증가하였다(hazard ratio, 1.41; 95% CI 1.06~1.86). 결론적으로 epoetin alfa 투여는 중환자에서 적혈구 수혈의 필요성을 줄이지는 못하지만, 외상 환자에서 사망률을 감소시킬 수도 있음을 보여주고 있다. 그렇지만, 혈전증 발생률이 증가하므로 이에 대한 주의가 필요하다고 할 수 있다.

Association of RBC transfusion with mortality in patients with acute lung injury. *Chest* 2007;132(4):1116-23.²¹

적혈구 수혈하는 것이 여러 임상 조건에서 사망률을 증가시킬 수 있음이 알려져 있다. 이에 저자들은 급성 폐손상 환자에서 적혈구 수혈이 병원 내 사망에 미치는 영향을 파악하고자 하였다. 코호트 환자를 대상으로 급성폐손상 환자 248명을 분석하였다. 전체적인 병원 내 사망률은 39.5%였고, 이 중 83.5%인 207명은 농축적혈구 1단위 이상을 수혈 받은 환자였다. 적혈구를 수혈 받은 경우 사망률 증가와 관련이 있었고(adjusted OR 3.12, 95% CI 1.28~7.58, $p<0.001$), 다변량분석을 시행하였을 때 농축적혈구 1단위 당 OR은 1.06 (95% CI 1.04~1.09, $p<0.001$)이었다. 급성 폐손상 발생 후 수혈한 경우에 adjusted OR 1.13으로 위험율이 증가하였으나(95% CI 1.07~1.20, $p<0.001$), 급성 폐손상 발생 전에 수혈한 경우는 위험률 증가와 관련이 없었다. 백혈구를 제거하지 않은 적혈구의 경우 1단위 당 adjusted OR이 1.14 (95% CI 1.07~1.21, $p<0.001$)이었으나 백혈구를 제거한 경우에는 1.06 (95%

CI 1.03~1.09, $p<0.001$)이었다. 결론적으로 급성 폐손상 환자에서 적혈구 수혈을 하는 것은 병원 내 사망률을 올릴 수 있으며, 주로 급성 폐손상 발생 후에 수혈한 경우와 백혈구가 제거되지 않은 적혈구를 수혈한 경우에 위험률이 증가하였다.

5. 진정 및 기계호흡 이탈

Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371(9607):126-34.²²

중환자에서 진정제를 끊어 의식을 깨우는 방법과 기계호흡으로부터 이탈시키는 방법에 대해서는 기존에 여러 가지 방법들이 시도되어 왔다. 저자들은 매일 진정제를 끊어 환자를 깨운 뒤 자발 호흡 시도를 함께 시키는 프로토콜을 평가하고자 하였다. 4개의 3차 의료기관으로부터 기계호흡을 받고 있는 336명의 환자가 포함되었고, 이들을 무작위로 이들을 매일 환자를 깨운 뒤 자발 호흡 시도를 시행하는 처치군과, 일상적인 진정 상태에서 자발 호흡 시도를 시행하는 대조군으로 배정하여 연구를 진행하였다. Primary endpoint는 인공호흡기 도움 없이 호흡할 수 있는 시간으로 선정하였다. 28일간의 연구 기간 중 처치군이 대조군에 비해 더 오랫동안 인공호흡기 없이 자발 호흡을 할 수 있었고(14.7일 vs. 11.6일, $p=0.02$), 중환자실을 벗어날 수 있었으며(9.1일 vs. 12.9일, $p=0.01$), 총 재원기간이 짧았다(14.9일 vs. 19.2일, $p=0.04$). 처치군에서 좀 더 많은 환자들이 자의로 발관(self-extubation)하였으나(16명 vs. 6명, $p=0.03$), 발관 후 재삽관이 필요한 환자의 수는 큰 차이가 없었다(5명 vs. 3명, $p=0.47$). 사망률은 처치군에서 대조군에 비해 낮았고(HR 0.68, 95% CI 0.50~0.92, $p=0.01$), 처치군 7명당 1명의 환자를 더 구할 수 있다는 결과를 얻었다(number needed to treat 7.4, 95% CI 4.2~35.5). 이러한 결과는 기존의 방식보다 매일 진정제를 끊고 환자를 깨우면서 동시에 자발 호흡을 시도하는 것이 더 나은 효과를 나타냄을 보여주고 있어 중환자실에서 표준 치료법으로 사용될 수 있음을 시사하고 있다.

Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial.

JAMA 2007;298(22):2644-53.²³

중환자실에서 기계호흡을 받고 있는 환자들을 재울 때 사용되는 진정제로서 lorazepam이 추천되고 있다. 그렇지만, 이러한 benzodiazepine은 섬망이나 혼수 등과 같은 뇌기능 장애를 유발할 수 있고, 재원기간과 비용을 늘리며, 더 나아가 사망률도 올릴 수 있다는 사실이 알려져 있다. Dexmedetomidine은 benzodiazepine과는 다른 중추 신경계 수용체에 작용하여 진정작용을 유도하기 때문에 섬망, 혼수 등의 부작용을 줄일 수 있을 가능성이 있어, 이에 저자들은 기계환기를 받고 있는 중환자실 환자를 대상으로 알아보고자 하였다. 106명의 환자가 무작위 배정되어 최대 120시간동안 dexmedetomidine 혹은 lorazepam으로 진정되었다. 환자들은 Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS)로 평가된 적절한 진정 상태를 유지하였고, 하루 2번씩 Confusion Assessment for the ICU (CAM-ICU)를 이용하여 섬망 발생을 평가 받았다. Dexmedetomidine이 투여된 환자군에서 lorazepam군에 비해 섬망이나 혼수없이 생존해 있는 기간이 길었고(7.0 days vs. 3.0 days, $p=0.01$), 혼수 이환율이 더 낮았다(63% vs. 92%, $p<0.001$). 28일째 사망률은 dexmedetomidine군과 lorazepam군이 각각 17%와 27%였고($p=0.18$), 양군간에 비용의 차이는 없었다. Dexmedetomidine군에서 좀 더 많은 환자들이 ICU 퇴원 후 신경정신학적 시험을 마칠 수 있었다(42% vs. 31%, $p=0.61$). 결론적으로 기계환기를 받고 있는 중환자실 환자에서 lorazepam에 비해 dexmedetomidine을 투여하는 것이 섬망이나 혼수 없는 기간을 늘일 수 있고, 적절한 진정 작용 기간을 연장할 수 있었다.

6. 임종 관련

A communication strategy and brochure for relatives of patients dying in the ICU. N Engl J Med 2007;356(5):469-78.²⁴

중환자실에서 죽어가고 있는 환자들의 보호자들과 의료진 사이에는 밀접한 의사소통이 필요하다. 저자들은 환자 보호자들과의 임종에 대한 모임과 안내 책자를 개발하여 이것이 보호자들의 사별의 고통을 경감시킬 수 있는지 평가하고자 하였다. 프랑스의 22개 중환자실에서 임종을 맞이하고 있는 환자들의 보호자들 126명을 대상으로 적극적인 임종 모임 및 안내 책자 배포를 시행하는 처치군과 기존의 방법만 이용한 대조군으로 무작위 배정하였다. 참여한 보호자들은 환자 임종 후 90일 뒤에 전화 인터뷰를

하여 Impact of Event Scale (IES), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)에 대한 평가를 받았다. 처치군에 속한 보호자들이 대조군에 비해 더 오랜 시간 컨퍼런스에 참여하였고(30분 vs. 20분), 더 많은 시간을 이야기하는데 할애하였다(14분 vs. 5분). 90일째, 전화 인터뷰에 응한 처치군 보호자들은 56명이었고 이들은 대조군 52명에 비해 더 낮은 IES 점수(27 vs. 39, $p=0.02$) 및 post-traumatic disorder related symptom 을 보였다(45% vs. 69%, $p=0.01$). 또한 HADS score도 처치군에서 낮았고(11 vs. 17, $p=0.004$), 불안감이나 우울증도 처치군에서 더 적게 나타났다(불안감 45% vs. 67%; $p=0.02$; 우울증 29% vs. 56%; $p=0.003$). 결론적으로 중환자실에서 임종을 앞둔 환자들의 보호자에게 임종에 대한 안내 책자 및 적극적인 의사 소통의 기회를 제공하는 것이 보호자들이 임종을 덜 고통스럽게 맞이할 수 있게 한다는 사실을 알 수 있었다.

요약 및 결론

지난 1년간 중환자의학 관련된 주요 연구 결과들이 많이 발표되었다. 우선 급성호흡곤란 증후군 치료에 있어서는 high PEEP이 사망률을 감소시키지는 못하였으나, 저산소증 개선이나 다른 임상 지표의 호전을 가져온다는 대규모 임상 연구 결과들이 발표되어, high PEEP의 유용성이 다시금 주목을 받게 되었다. 패혈증 치료에 있어서는 기존 연구 결과와는 달리 적극적 인슐린 치료나 corticosteroid 치료는 사망률 감소에 도움이 못 된다는 연구 결과가 발표되었고, 혈압 유지에 있어서 vasopressor 간의 차이를 보고자 한 연구들에서도 각 약제 간의 유의한 차이는 보이지 못하였다. 감염 영역에서는 중환자실에서 chlorhexidine으로 매일 환자를 목욕시키는 것이 간편하고 효율적으로 감염을 예방할 수 있는 방법이라는 연구 결과가 있었고, procalcitonin 측정이 항생제 투여 기간을 줄일 수 있었다는 연구 결과도 있었다. 기존의 연구 결과와 유사하게 급성 폐손상 환자에서도 적혈구 수혈이 사망률 증가와 관련 있다는 연구가 발표되었으나, 적혈구 수혈을 줄이기 위해 epoetin alfa 투여를 시도한 연구에서는 적혈구 수혈량을 감소시킬 수는 없었다는 부정적인 결과도 나왔다. 중환자실에서 매일 진정제를 끊고 환자를 깨우면서 동시에 자발 호흡을 시도하는 것이 기존 방법에 비하여 재원기간을 줄이고, 사망률도 감소시킬 수 있음을 보여준 논문이 발표되었고, 새로운 진정제인 dexmedetomidine이 lorazepam에 비해 우월함을 입증한 연구 결과도 발표

되었다. 또한, 임종을 맞이한 환자의 보호자들과 의료진과의 긴밀한 의사 소통의 중요성을 강조한 논문도 있었다.

중환자의학은 계속 발전해 나가는 학문으로 매년 새로운 연구 결과들이 발표되고 있으므로 이에 대한 지속적인 관심이 필요할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Barnato AE, Alexander SL, Linde-Zwirble WT, Angus DC. Racial variation in the incidence, care, and outcomes of severe sepsis: analysis of population, patient, and hospital characteristics. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:279-84.
2. Dombrowskiy VY, Martin AA, Sunderram J, Paz HL. Occurrence and outcomes of sepsis: influence of race. *Crit Care Med* 2007;35:763-8.
3. 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.
4. Zhai R, Gong MN, Zhou W, Thompson TB, Kraft P, Su L, et al. Genotypes and haplotypes of the VEGF gene are associated with higher mortality and lower VEGF plasma levels in patients with ARDS. *Thorax* 2007;62:718-22.
5. Mura M, dos Santos CC, Stewart D, Liu M. Vascular endothelial growth factor and related molecules in acute lung injury. *J Appl Physiol* 2004;97:1605-17.
6. Piantadosi CA, Schwartz DA. The acute respiratory distress syndrome. *Ann Intern Med* 2004;141:460-70.
7. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, Slutsky AS, Arabi YM, Cooper DJ, et al. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:637-45.
8. Mercat A, Richard JC, Vielle B, Jaber S, Osman D, Diehl JL, et al. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:646-55.
9. Annane D, Vignon P, Renault A, Bollaert PE, Charpentier C, Martin C, et al. Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomised trial. *Lancet* 2007;370:676-84.
10. Russell JA, Walley KR, Singer J, Gordon AC, Hebert PC, Cooper DJ, et al. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008;358:877-87.
11. Holmes CL, Patel BM, Russell JA, Walley KR. Physiology of vasopressin relevant to management of septic shock. *Chest* 2001;120:989-1002.
12. Patel BM, Chittock DR, Russell JA, Walley KR. Beneficial effects of short-term vasopressin infusion during severe septic shock. *Anesthesiology* 2002;96:576-82.
13. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008;358:125-39.
14. Sprung CL, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, Freivogel K, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008;358:111-24.
15. Annane D, Sebille V, Charpentier C, Bollaert PE, Francois B, Korach JM, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002;288:862-71.
16. Bleasdale SC, Trick WE, Gonzalez IM, Lyles RD, Hayden MK, Weinstein RA. Effectiveness of chlorhexidine bathing to reduce catheter-associated bloodstream infections in medical intensive care unit patients. *Arch Intern Med* 2007;167:2073-9.
17. Nobre V, Harbarth S, Graf JD, Rohner P, Pugin J. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:498-505.
18. Corwin HL, Gettinger A, Fabian TC, May A, Pearl RG, Heard S, et al. Efficacy and safety of epoetin alfa in critically ill patients. *N Engl J Med* 2007;357:965-76.
19. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, et al. 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;340:409-17.
20. Napolitano LM, Corwin HL. Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill. *Crit Care Clin* 2004;20:255-68.
21. Netzer G, Shah CV, Iwashyna TJ, Lanken PN, Finkel B, Fuchs B, et al. Association of RBC transfusion with mortality in patients with acute lung injury. *Chest* 2007;132:1116-23.
22. Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, Thomason JW, Schweickert WD, Pun BT, et al. Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:126-34.
23. Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL, Maze M, Girard

TD, Miller RR, et al. Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial. *JAMA* 2007;298:2644-53.

24. Lautrette A, Darmon M, Megarbane B, Joly LM, Chevret S, Adrie C, et al. A communication strategy and brochure for relatives of patients dying in the ICU. *N Engl J Med* 2007;356:469-78.
