

□ 원 저 □

패혈증 증후군환자에서 성인성 호흡곤란 증후군 발생의 예측 지표로서의 혈중 Tumor Necrosis Factor- α 와 Interleukin- 1β 에 관한 연구

울산의대 서울중앙병원 내과학교실, 생화학교실*, 아산생명과학연구소**

고윤석 · 장윤희 · 김우성 · 이재담* · 오순환** · 김원동

= Abstract =

The Role of Tumor Necrosis Factor- α and Interleukin- 1β as Predictable Markers for Development of Adult Respiratory Distress Syndrome in Septic Syndrome

Younsuck Koh, M.D., Yun Hae Jang, M.D., Woo Sung Kim, M.D., Jae Dam Lee, M.D.,*
Soon Hwan Oh, B.S.** and Won Dong Kim, M.D.

Department of Internal Medicine and Biochemistry* Asan Institute of Life Sciences**,
Asan Medical Center College of Medicine, University of Ulsan, Seoul, Korea

Background: Tumor necrosis factor(TNF)- α and Interleukin(IL)- 1β are thought to play a major role in the pathogenesis of the septic syndrome, which is frequently associated with adult respiratory distress syndrome(ARDS). In spite of many reports for the role of TNF- α in the pathogenesis of ARDS, including human studies, it has been reported that TNF- α is not sensitive and specific marker for impending ARDS. But there is a possibility that the results were affected by the diversity of pathogenetic mechanisms leading to the ARDS because of various underlying disorders of the study group in the previous reports. The purpose of the present study was to evaluate the roles of TNF- α and IL- 1β as a predictable marker for development of ARDS in the patients with septic syndrome, in which the pathogenesis is believed to be mainly cytokine-mediated.

Methods: Thirty-six patients of the septic syndrome hospitalized in the intensive care units of the Asan Medical Center were studied. Sixteens suffered from ARDS, whereas the remaining 20 were at the risk of developing ARDS(acute hypoxemic respiratory failure, AHRF). In all patients venous blood samples were collected in heparin-coated tubes at the time of enrollment, at 24 and 72 h thereafter. TNF- α and IL- 1β was measured by an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). All data are expressed as median with interquartile range.

Results:

1) Plasma TNF- α levels: Plasma TNF- β levels were less than 10pg/mL, which is lowest detection

본 연구는 1992년도 아산생명 과학연구소 연구비의 보조로 이루어 졌음.

value of the kit used in this study within the range of the mean \pm 2SD, in all of the normal controls, 8 of 16 subjects of ARDS and in 8 in 20 subjects of AHRF. Plasma TNF- α levels from patients with ARDS were 10.26pg/mL (median; <10-16.99pg/mL, interquartile range) and not different from those of patients at AHRF (10.82, <10-20.38pg/mL). There was also no significant difference between pre-ARDS (<10, <10-15.32pg/mL) and ARDS (<10, <10-10.22pg/mL). TNF- α levels were significantly greater in the patients with shock than the patients without shock (12.53pg/mL vs. <10pg/mL) ($P < 0.01$). There was no statistical significance between survivors (<10, <10-12.92pg/mL) and nonsurvivors (11.80, <10-20.8pg/mL) ($P = 0.28$) in the plasma TNF- α levels.

2) Plasma IL-1 β levels: Plasma IL-1 β levels were less than 0.3ng/mL, which is the lowest detection value of the kit used in this study, in one of each patients group. There was no significant difference in IL-1 β levels of the ARDS (2.22, 1.37-8.01ng/mL) and of the AHRF (2.13, 0.83-5.29ng/mL). There was also no significant difference between pre-ARDS (2.53, <0.3-8.34ng/mL) and ARDS (5.35, 0.66-11.51ng/mL), and between patients with septic shock and patients without shock (2.51, 1.28-8.34 vs 1.46, 0.15-2.13ng/mL). Plasma IL-1 β levels were significantly different between survivors (1.37, 0.4-2.36ng/mL) and nonsurvivors (2.84, 1.46-8.34ng/mL).

Conclusion: Plasma TNF- α and IL-1 β level are not a predictable marker for development of ARDS. But TNF- α is a marker for shock in septic syndrome. These result could not exclude a possibility of pathophysiologic roles of TNF- α and IL-1 β in acute lung injury because these cytokine could be locally produced and exert its effects within the lungs.

Key Words: Adult respiratory distress syndrome, Septic syndrome, Tumor necrosis factor- α , Interleukin-1 β

서 론

성인성 호흡곤란증후군(Adult Respiratory Distress Syndrome, 이하 ARDS)은 기왕의 폐질환이 없던 환자가 심한 내과적 혹은 외과적 손상에 노출된 후 폐 모세 혈관의 투과성 증가에 의해 폐 양측에 미만성 부종을 나타내고 이로써 폐포 순환 단락의 증가로 인하여 단순한 산소투여에 반응을 보이지 않는 심한 저산소 혈증과 폐 탄성의 감소등을 초래한다¹⁾. ARDS의 치료성적은 집중 치료의 최근 발전에도 불구하고, 1967년 Ashbaugh 등이 ARDS를 정의한 이래 사망율이 60% 정도로 큰 호전이 없었으며²⁾, 특히 그 유발 원인이 패혈증(sepsis)인 경우는 사망율이 90%에 이르나 그 사망 원인이 과거에 비하여 호흡 부전에 의한 경우는 드물고 다장기 부전(multiple system organ failure)에 의한 원인이 흔하다. 또한 다장기 부전을 초래하는 대부분의 환자에서 ARDS는

첫번째 장기 부전으로 나타나므로³⁾, ARDS를 독립된 질환군으로 간주하기 보다는 다장기 부전증의 한 부분으로 이해하려는 경향으로 바뀌어 가고있다.

최근의 ARDS에 대한 연구 동향은 ARDS 발생 초기 시점에 있어 급성 폐손상을 유도하는 생화학적 그리고 세포학적 기전의 규명에 모여져 있다. 그 이유는 ARDS 발생의 초기시점에서 발생을 예측할 수 있는 표지자를 확인 할 수 있다면 ARDS 발생 초기 시점에서 이에 대한 적극적인 집중치료를 시행함으로써 보다 나은 치료 성적을 기대할 수 있기 때문이다⁴⁾.

패혈증은 ARDS의 원인중 30~40%를 차지하는 가장 흔한 원인 질환으로⁵⁾, 이 질환은 세균에서 분비되는 내독소(endotoxin)에 의해 여러 병리기전을 경과함에 따라 말초혈관의 투과성이 증가 되어 흔히 다장기 부전을 초래하는 것으로 알려져 있다. 즉 내독소는 tumor necrosis factor(TNF), interleukins(IL) 1,2,4,6,8과 같은 cytokines나 혈소판 활성화인자(platelet activating factor),

보체(complement) 및 coagulation cascade를 직접 혹은 간접적으로 활성화시키며, 이중에서도 TNF- α 가 패혈증에서 나타나는 여러 병리 현상에 핵심적인 역할을 하는 것으로 추정 된다. TNF- α 를 guinea pigs 혹은 쥐에 주입시 폐 모세혈관의 투과성이 증가 되고^{6,7)}, ARDS환자의 기관지 폐포액^{14,15)} 및 혈청^{8~11)}에서 그 농도가 증가되어 관찰되며 Jacobs등은 ARDS환자의 폐포 대식세포에서 IL-1 β 의 분비능이 증가되어 있다고 보고하여¹²⁾, TNF- α 나 IL-1 β 가 ARDS 발생기전에 있어서도 중요한 역할을 할 것으로 추정되고 있다. ARDS 환자 발생 예측지표로서의 TNF- α 및 IL-1 β 의 임상적 유용성에 대하여 지금까지의 연구결과는 부정적이나^{9~14)}, Parsons 등¹¹⁾, Roberts 등¹³⁾ 및 Roten 등¹⁴⁾의 연구 에서와 같이 대 상환자들의 원인 질환이 다양하였으므로 이에 따라 ARDS 발생기전도 다양하여 TNF- α 의 ARDS 발생 예측지표로서의 유용성에 대하여 부정적인 결과로 나타나 게 하였을 가능성을 배제할 수 없을 것으로 사료된다. 이에 저자들은 ARDS 및 다장기 부전의 발생이 내독소를 축으로한 cytokines등에 의한 것으로 알려지고 있는 패혈증 증후군 환자들을 대상으로 ARDS 및 다장기 부전의 발생 매개물질로서 주목되고 있는 TNF- α 와 IL-1 β 가 ARDS 발생의 예측 표지자로서 임상적 효용성이 있는지 검토하고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

1992년 1월부터 1993년 8월까지 아산재단 서울중앙 병원 내과계 중환자실에 입원한 패혈증 증후군환자로서 저산소증이 발생하였거나 기계적 호흡치료가 필요하였던 환자 36명을 환자군으로 하여 ARDS발생군(이하 ARDS군, 16명)과 호흡부전 상태에서 ARDS로는 진행하지 않은 급성호흡부전군(Acute hypoxemic respiratory failure group, 이하 AHRF군, 20명)으로 분류하였다. 대조군은 10명의 건강한 성인들이었다.

패혈증 증후군과 ARDS의 진단기준은 다음과 같았다.

가. 패혈증 증후군¹⁵⁾: 1항의 5가지중 2가지 이상을 충

족하면서 2항의 3가지중 1가지 이상을 만족한 경우

1) 1항

① 체온이 섭씨 39도 이상이거나 36도 미만

② 말초혈액 백혈구의 수가 12,000/mm³ 이상이거나 3,000/mm³ 미만

혹은 미성숙 호중구(immature neutrophil)가 10% 이상

③ 혈액배양 검사상 원인균으로 인정할 수 있는 미생물의 발견

④ 임상적으로 전신감염의 원인이 확인되었거나 강력히 의심되는 원인의 존재

⑤ 체내 농류(pus pocket)의 존재

2) 2항

① 임상적으로 설명되지 않는 전신성 속(수축기 혈압 <90mmHg)이 2시간 이상 지속되는 경우

② 임상적으로 설명되지 않는 대사성 산증으로서 base excess가 -5 mmol/L 이상인 경우

③ 전신혈관 저항(Systemic vascular resistance)이 800dynes/s/cm 미만인 경우

나. ARDS의 진단 기준¹⁶⁾:

① ARDS을 발생시킬 수 있는 원인의 존재

② 산소 투여에 반응하지 않는 저산소혈증(FiO₂> 0.4에서 PaO₂ <60torr 및 arterial/alveolar oxygen tension ratio<0.25인 경우)의 존재

③ 흉부 X-선 촬영상 폐포 부종을 의심하게 하는 양측성 폐침윤의 존재

④ 폐모세혈관 췌기압이 18mmHg 미만인 경우

⑤ 폐-흉곽 탄성도가 30mL/cmH₂O 미만인 경우

다. 다장기 부전의 진단기준:

다장기 부전의 정의는 Knaus 등¹⁷⁾의 정의에 따랐다.

2. 환자군의 질병 중증도 검증

환자군의 질병 중증도는 Acute physiology and chronic health evaluation(Apache) score로서 비교하였다¹⁸⁾.

3. 환자군 등록 및 치료 채취

패혈성 증후군의 진단지침에 해당하는 환자가 산소를

투여하지 않은 상태에서 측정한 동맥혈가스분석 검사상 산소분압이 60mmHg이하인 경우 대상환자군으로 등록하였으며 등록된 시점, 24시간, 72시간후 그리고 72시간 이내에 ARDS가 발생되지 않은 경우는 ARDS 진단 지침에 해당되는 날에 각각 채혈하였고 대조군은 1회만 채혈하였다. 각 검체는 Heparin으로 처리된 검체관에 혈액을 10mL를 뽑아 섭씨 4도에서 1,000g로 10분간 원심분리후 혈장만 분리하여 TNF- α 와 IL-1 β 를 측정할 때까지 섭씨 -70도하에서 냉동 보관하였다.

4. TNF- α 와 IL-1 β 의 측정

TNF- α 와 IL-1 β 는 각각 Predicta(Genzyme, USA) 및 Quantikine(R & D systems, USA)kit를 이용하여 enzyme linked immunosorbent assay 법으로 측정하였다. TNF- α 와 IL-1 β 의 측정 범위의 하한치는 각각 10pg/mL, 0.3ng/mL였으며, 상기 하한치 이하의 농도에 대하여는 각각 <10pg/mL, <0.3ng/mL의 범위를 그대로 적용하여 비모수검정법에 의한 비교를 하였다.

5. 결과 분석

36명의 환자군중 16명이 ARDS의 진단 지침에 해당되었으며, 이중 10명은 최초 등록시점에서 이미 ARDS에 해당하였다. 본 연구에서 환자군의 TNF- α 와 IL-1 β 혈중농도의 비교는 ARDS군은 ARDS 진단시에 채혈하여 측정된 값으로, AHRF군은 연속 채혈하여 측정된 값들 중 동맥혈산소분압(PaO₂)에 대한 폐포산소분압(PAO₂) 비가 가장 낮았던 시점의 측정값을 취하여 비교하였다. 또한 입원후 ARDS가 발생한 6명의 경우는 ARDS 발생전(pre-ARDS)과 ARDS가 발생한 날(ARDS)에 채혈하여 측정된 값을 비교하였다. 또한 수축기혈압이 90 mmHg 이하로 2시간 이상 지속되거나 고혈압이 있던 환자는 이전 혈압에 비해 50mmHg이상 감소된 경우를 속으로 정의하여 ARDS 및 AHRF군에서 속 발생군과 비발생군으로 분류하고 속발생군은 속 발생시에 측정된 TNF- α 와 IL-1 β 를 비발생군의 TNF- α 및 IL-1 β 의 값과 비교하였다. 또한 생존군과 사망군으로 나누어 두 군사이의 TNF- α 와 IL-1 β 의 농도 차이도 비교하였다.

6. 통계 처리

각군 사이의 유의성 검증은 SAS 통계 패키지 프로그램

(SAS Institute Inc., U.S.A.)을 이용하였으며 P-value 0.05이하를 유의한 수준차이로 간주하였다. 평균 연령, Apache score의 평균치, 속 발생율, 장기 부전을 초래한 장기의 수 및 혈중 TNF- α , IL-1 β 치의 검증은 Wilcoxon rank sum test와 Fisher's exact test 로서, ARDS발생 전후의 비교는 Wilcoxon signed rank test를 이용 하였다. TNF- α , IL-1 β , PaO₂/PAO₂ 및 Apache score와의 상관관계는 Spearman 상관계수를 구하였으며, 두 군사이의 사망율 차이는 Fisher's exact test로서 검증하였다. 혈중 TNF- α , IL-1 β 치와 장기 부전이 나타난 장기의 수에 대한 상관성은 multiple logistic regression 분석을 하였다. TNF- α 및 IL-1 β 의 값은 중앙값 (median)과 사분위수의 범위(interquartile range)로, 기타 결과는 평균과 표준편차로서 표기하였다.

결 과

1. 환자군의 임상상

환자군에서 패혈증 증후군의 원인 질환은 암(13명), 당뇨병(4명), 외상(4명), 간경변증(2명), 특별히 내재된 질환이 없는 경우(6명), 폐장염(2명), 뇌혈관 질환(2명), 대장파열과 전신성 홍반성 루푸스(각 1명) 등 이었고 감염경로는 호흡기(14명), 소화기(9명), 간담도(5명), 비뇨기(3명), 원인 불명(3명), Toxic shock syndrome(1명), 화농성 관절염(1명) 등 이었다(Table 1). ARDS군과 AHRF군의 평균연령, Apache score의 평균치, 속 발생율 및 장기부전을 초래한 장기의 수는 두 군 사이에 유의한 차이는 없었다(Table 2). 사망율은 ARDS 군이 81.3% (13/16), AHRF군이 40% (8/20)으로 ARDS군에서 유의하게 높았으며 PaO₂/PAO₂의 비도 ARDS군에서 0.185 \pm 0.05(평균 \pm 표준편차)로서 AHRF군의 0.37 \pm 0.15에 비해 유의하게 낮았다(P<0.001).

2. 혈중 TNF- α 의 농도

본 연구에 사용한 Predicta kit의 TNF- α 농도 측정의 민감도는 평균 \pm 2표준편차의 하한값이 10pg/mL이며 민감도는 100%로, 건강 대조군 10명 모두에서 혈중 TNF- α 치가 10pg/mL이하였다. ARDS군 16명중 8명(50%), AHRF군 20명중 12명(60%)에서 각각 10pg/mL

Table 1. Clinical Characteristics of Subjects

Data	ARDS (N=16)	AHRF (N=20)
Age(Yr.)	59 ± 20	51 ± 17
Sex(M/F)	10/6	9/11
Underlying disease		
Malignancy	3	10
Liver cirrhosis	1	1
Diabetes Mellitus	2	2
Trauma	2	2
No underlying disease	4	2
Others*	4	3
Source of Infection		
Respiratory tract	8	6
Gastrointestinal tract	4	5
Hepatobiliary tract	2	3
Urinary tract	0	3
Others**	2	3

Other* : Colon perforation, Pancreatitis(2), SLE, Postpartum, CVA(2)

Others** : Unknown(3), Toxic shock syndrome, Pyogenic knee joint. Values are mean ± SD, AHRF: Acute hypoxemic respiratory failure.

Table 2. Biologic Characteristics of Patients

Data	ARDS (N=16)	AHRF (N=20)
APACHE	15.1 ± 4.5	17.5 ± 6.1
No. of organ failure	2.2 ± 1.0	2.7 ± 1.3
Shock(%)	68.8(11/16)	75.0(15/20)
PaO ₂ /PAO ₂	0.18 ± 0.05	0.37 ± 0.15*
Mortality(%)	81.3(13/16)	40.0(8/20)*

* P<0.05

이상으로 측정되어 두군사이에서 혈중 TNF- α 가 10pg/mL 이상 발현된 비율의 차이는 없었다. ARDS 및 AHRF군의 혈중 TNF- α 의 중앙값 농도는 각각 10.26 pg/mL(<10-16.99pg/mL, 사분위수범위), 10.82pg/mL(<10-20.38pg/mL)로서 두군 사이에는 유의한 차이가 없었으며(Fig. 1) ARDS 발생 전후의 혈중 TNF- α 의 농도도 중앙값이 10 pg/mL 미만(<10-15.32pg/mL) 및 10 pg/mL 미만(<10-10.22pg/mL)로서 유의한 차이가 없었고 6명중 2명만이 ARDS 발생 전에 비하여 TNF- α 의 값이 증가되었다. ARDS 및 AHRF군에서 패혈성 속이

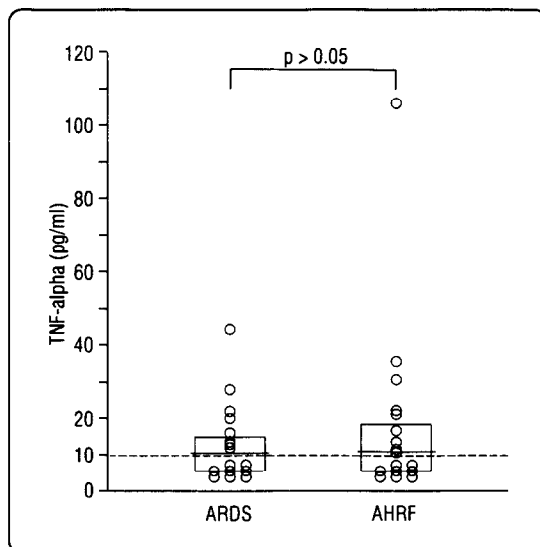


Fig. 1. Plasma TNF-alpha level in 36 patients(16 ARDS, 20 Acute hypoxemic respiratory failure =AHRF). The data represent samples obtained at the moment of development of ARDS in ARDS group and at the moment of development of lowest PaO₂/PAO₂ in AHRF group. The horizontal line is median value and the box is the range between 25% and 75% of the values.

발생한 환자들(26명)의 TNF- α 의 농도는 12.53(<10-20.82)pg/mL로서 비발생군(10명) <10pg/mL에 비해 유의하게 높았으나(P<0.01)(Fig. 2), 전체생존군(<10, <10-12.92pg/mL)과 사망군(11.80, <10-20.8pg/mL)사이에는 유의한 차이가 없었다(P=0.28).

3. 혈중 IL-1 β 의 농도

본 연구에 사용한 Quantikine kit의 최저 측정치는 0.3 ng/mL로서 건강 대조군 10명중 1명을 제외한 모두에서 IL-1 β 측정치가 0.3pg/mL 이하였다. ARDS 및 AHRF군의 검체 중 0.3ng/mL 이하로 측정된 경우는 ARDS, AHRF군에서 각각 1예가 있었다. ARDS 및 AHRF군의 혈중 IL-1 β 의 농도는 각각 2.22(1.37-8.01)ng/mL, 2.13(0.83-5.29)ng/mL로서 두 군사이에는 유의한 차이가 없었으며(Fig. 3), ARDS 발생전(2.53, <0.3-8.34ng/mL)과 발생후(5.35, 0.66-11.51ng/mL)에서도 차이가 없었다. 패혈성 속 발생군(2.51, 1.28-8.34 ng/mL)과 비발생

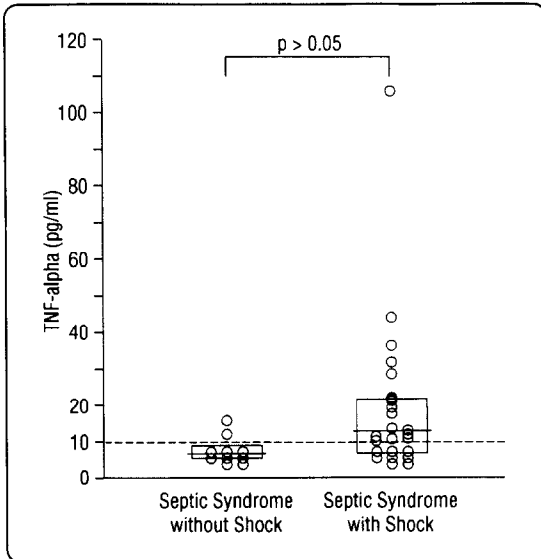


Fig. 2. Plasma TNF- α level in septic syndrome patients with(n=26) and without(n=10) shock. The horizontal line is median value and the box is the range between 25% and 75% of the values.

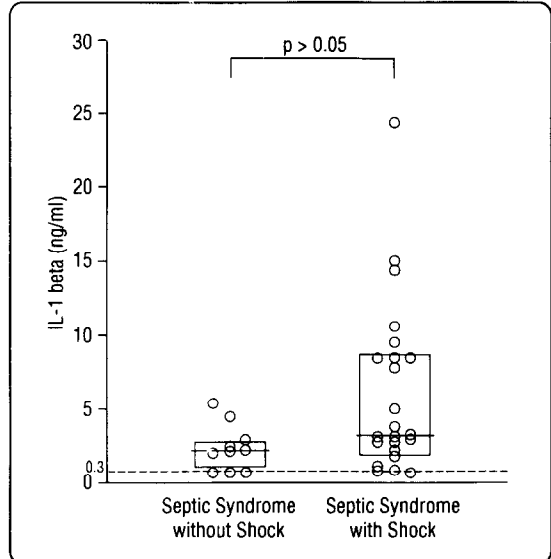


Fig. 4. Plasma IL-1 β level in septic syndrome patients with(n=26) and without(n=10) shock. The horizontal line is median value and the box is the range between 25% and 75% of the values.

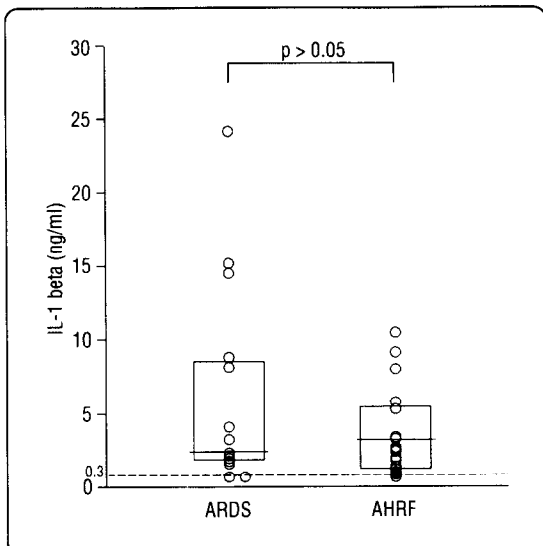


Fig. 3. Plasma IL-1 β level in 36 patients(16 ARDS, 20 acute hypoxemic respiratory failure=AHRF). The data represent samples obtained at the moment of development of ARDS in ARDS group and at the moment of lowest PaO₂/PAO₂ in AHRF group. The horizontal line is median value and the box is the range between 25% and 75% of the values.

군(1.46, 0.15-2.13ng/mL)사이에서는 통계적인 유의한 차이는 없었으나 비발생군에서 낮은 경향을 보였다(각각 P=0.44, P=0.054)(Fig. 4). 생존군과 사망군의 비교에 있어서는 각각 1.37(0.4-2.36), 2.84(1.46-8.34)ng/mL로서 생존군에서 유의하게 낮았다(P<0.05).

4. TNF- α 및 IL-1 β 의 각 측정치들과의 상관관계

TNF- α 와 IL-1 β 사이에 상관관계가 없었으며 TNF- α 및 IL-1 β 와 PaO₂/PAO₂, Apache score 및 장기부전을 초래한 장기의 숫자와도 상관관계는 관찰할 수 없었다.

고 찰

최근의 ARDS에 대한 연구 동향은 ARDS 발생 초기 시점에 있어 급성 폐손상에 이르게하는 생화학적 그리고 세포학적 기전의 규명에 모여져 있다. 그 이유는 ARDS발생의 초기시점에서 그 발생을 예측할 수 있는 표지자를 확인할 수 있다면 ARDS 발생 시점에서 적극적인 집중치료를 시행함으로써, 혹은 특정 매개 물질에

대한 passive immunization 등을 통하여 보다 나은 치료 성적을 기대할 수 있기 때문이다^(4,19). 본 연구에서는 ARDS 발생의 예측 표지자로서의 TNF- α 나 IL-1 β 의 임상적 유용성을 검증하려 하였으며, ARDS 발생의 예측 표지자로서 TNF- α 나 IL-1 β 를 선택한 이유는 동물 실험이나 인체 대상의 임상보고 등을 통하여 TNF- α 나 IL-1 β 가 ARDS 발생의 중심 역할을 할 것으로 알려져 있었기 때문이었다. 본 연구에서 대상질환을 패혈증 증후군으로 한정된 이유는 첫째, 대상질환이 다양하면 이에 따른 ARDS 발생에 관여하는 발병기전이 다양하므로 이를 피하고, 둘째 패혈증 증후군에서 ARDS의 발생율이 높으며, 셋째 그 발병기전이 내독소를 축으로한 여러 매개물질중 특히 TNF- α 가 중요한 역할을 할 것으로 추정되기 때문이었다. 사람의 TNF- α 는 157개의 아미노산으로 구성된 폴리펩티드(polypeptide)로서 내독소, 장독소, toxic shock syndrome toxin 및 진균 항원에 의해 활성화된 단핵세포나 대식세포 등에서 분비되어 다형백혈구(polymorphonuclear leukocyte, 이하 PMN)를 활성화시키고⁽²⁰⁾, 내피 백혈구 유착분자(endothelial-leukocyte adhesion molecules)들의 표현(expression)을 증가시켜⁽²¹⁾ PMN의 말초혈관 내피세포에 대한 유착성(adherence)과⁽²²⁾ 내피성 활성화항원(endothelial activation antigen)을 유도하여 혈관 내피세포의 표면에서 염증작용⁽²³⁾ 및 PMN의 superoxide 생성 능력을 향진시킨다⁽²⁴⁾. 그 이외에 TNF- α 는 내피세포의 procoagulant activity를 증가시켜⁽²⁵⁾ 소혈관의 전색증을 유발하고, 또한 TNF- α 를 guinea pigs 혹은 쥐에 주입시 폐 모세혈관의 투과성이 증가되며 호중구 감소증과 저혈압이 나타난다^(6,7). 항 TNF- α 항체를 전처치한 후 장독소를 투여한 동물에서는 상기와 같은 현상들이 완화 되며^(19,26), TNF- α 는 IL-1 β 및 IL-6와 함께 ARDS나 다장기 부전시 특징적으로 관찰되는 과역동(hyperdynamic), 과대사(hypermetabolic) 및 이화대사(catabolic) 상태를 초래하는 매개체로 알려져 있다^(27~29). IL-1 β 는 TNF- α 의 자극에 의해 혈관 내피세포 등 여러 세포들로부터 분비되어 TNF- α 에 의해 유도된 속을 더욱 악화시키며⁽³⁰⁾, 혈소판 활성화 인자 분비의 증가와 arachidonic acid 대사를 활성화 시켜 prostaglandins나 thromboxane A₂의 분비도 증가시킨다. TNF- α 나 IL-1 β 는 상기한 여러 가지 작용 기전에 의해

ARDS의 중요한 병태생리인 폐 모세혈관 투과성의 증가를 유발하는 것으로 추정된다. 또한 ARDS환자의 기관지 폐포액^(8,31) 및 혈청^(8~11)에서 TNF- α 농도가 증가된 것이 관찰되고 Jacobs 등이 ARDS환자의 폐포 대식세포에서 IL-1 β 의 분비능이 증가되어 있다고 보고하여⁽¹²⁾, TNF- α 와 IL-1 β 가 ARDS 발생기전에 중요한 역할을 할 것으로 추정되었다. 그러나 ARDS 발생 예측 지표로서의 TNF- α 의 역할에 대하여 지금까지의 보고는 부정적이었으며^(9~11,13,14), 대상환자를 패혈증 증후군만으로 제한한 본 연구에서도 TNF- α 나 IL-1 β 가 ARDS 발생을 예측할 수 있는 표지자로서는 임상에서 이용할 수 없는 것으로 나타났다. 이는 ARDS군과 ARDS를 유발시키기 쉬운 고위험군을 대상으로 혈청 및 기관지 폐포액내 TNF- α 의 농도를 측정한 Hyers 등의 연구⁽⁸⁾나 ARDS를 유발시키기 쉬운 고위험군을 대상으로 전향적으로 혈장내 TNF- α 의 농도를 측정하여 ARDS 발생 전 후를 비교한 Parsons 등의 보고⁽¹¹⁾와 일치한 결과이다. TNF- α 의 인체내 반감기는 14~18분 정도로 짧아⁽³²⁾ 혈장내 농도를 측정하기 어려우며 지속적으로 쥐에 내독소를 주입시에도 혈중 TNF- α 의 증가가 2시간 이내로 알려져 있다⁽³³⁾. 그러므로 위와 같은 TNF- α 의 속성을 고려할 때 본 연구에서 검체 채취를 좀더 잦은 간격으로 하였을 경우 그 결과가 달리 나타났을 가능성을 배제할 수 없으나 이를 임상에서 응용하고자 할 경우 실용성이 적을 것으로 사료된다. Millar 등이 ARDS환자의 기관지 폐포액에서 TNF- α 농도가 크게 증가되어 있음을 보고하였고⁽¹³⁾, 기관지 폐포액 내 TNF- α 농도와 혈중내 농도와는 상관관계가 없음을 보고한 Hyers 등⁽⁸⁾의 연구결과를 고려할 때 본 연구의 결과에 대한 다른 해석으로 혈중 TNF- α 농도와 폐내 TNF- α 의 활성화도가 전혀 상관 관계가 없을 가능성도 사료된다.

TNF- α 가 ARDS의 발생 예측 지표는 아니었으나 속이 발생한 군에서 비발생군에 비해 높게 나타났으며 이는 Roten 등⁽¹⁴⁾이나 Waage 등⁽³⁴⁾의 보고와 일치된 소견이었다. 사망군(중양값 11.80pg/mL)에서 생존군(7.63pg/mL)에 비해 TNF- α 의 혈중 농도가 다소 높은 경향은 보였으나 두 군 사이에서 유의한 차이가 없었으며 이러한 소견도 Hyers 등⁽⁸⁾ 및 Roten 등의 보고⁽¹⁴⁾와 일치한다. 그러나 수막구균혈증 혹은 패혈증 환자에서 사망율과

혈중 TNF- α 의 농도사이에 유의한 상관관계가 있음을 보고한 Waage 등 혹은 Debets 등의 결과³⁵⁾와는 불일치하는 것으로 검체 채취시기에 따라 TNF- α 측정값이 다를 수 있는 시간적 변수를 고려하면 TNF- α 의 혈중농도와 사망율의 상관관계에 관하여서 결정적인 결론을 얻기는 힘들 것으로 사료된다. 또한 본 연구에서 혈중 TNF- α 및 IL-1 β 의 혈중농도는 환자의 중증도를 반영하는 Apache score나 산소화의 정도를 반영한 PaO₂/PAO₂의 비와도 상관 관계가 없었다. IL-1 β 의 경우 생존자에서(1.37ng/mL) 사망자에서(2.84ng/mL) 비해 유의하게 낮게 나타나 패혈증 환자군에서 사망율이 TNF- α 와는 상관이 있으나 IL-1 β 와는 상관이 없다고 보고한 Damas 등의 보고³⁶⁾와는 상이하였다. 이는 IL-1 β 가 패혈성 속의 발생에 있어 TNF- α 와 상승 작용이 있는 것을 고려할 때 본 연구와 같은 결과도 기대할 수 있어 IL-1 β 의 혈중 농도와 사망율과의 상관관계는 좀더 광범위한 연구와 이와 관련된 다른 연구의 결과를 기다려 보아야 할 것으로 사료된다.

이상의 결과로서 패혈증 증후군환자에서 혈중내 TNF- α 및 IL-1 β 의 농도 측정이 ARDS 발생의 예측 지표로서는 임상적 효용성이 적은 것으로 사료 되었다.

요 약

연구배경: ARDS발생 기전에 있어 TNF- α 나 IL-1 β 의 역할은 이들이 폐혈관 내피세포에 작용하여 모세혈관의 투과성을 증가시키는 것으로 추정되나 ARDS환자 발생 예측 지표로서의 TNF- α 및 IL-1 β 의 임상적 유용성에 대한 지금까지의 연구결과는 부정적이다. 이는 기존연구들이 다양한 질환들을 대상으로 함으로써 ARDS 발생기전의 다양성이 ARDS환자 발생 예측지표로서의 TNF- α 의 유용성을 부정적으로 나타나게하였을 가능성을 배제할 수 없다. 이에 저자들은 ARDS 발생이 내독소와 cytokines등에 의한 작용인 것으로 알려지고 있는 패혈증 증후군 환자들을 대상으로 TNF- α 와 IL-1 β 의 ARDS 발생의 예측 표지자로서 임상적 효용성을 검토하고자 본 연구를 시행하였다.

방법: 패혈증 증후군환자들을 대상으로 ARDS발생군(이하 ARDS군, 16명)과 호흡부전 상태에서 ARDS로

진행하지않은 급성호흡 부전군(Acute hypoxemic respiratory failure group, 이하 AHRF군, 20명)으로 분류하여 등록시, 24시간 및 72시간후에 채혈하여 ARDS군은 ARDS 발생시에, AHRF군은 동맥혈 산소분압에 대한 폐포 산소분압의 비가 가장 낮은 시점의 TNF- α 와 IL-1 β 의 농도를 비교하였다. 또한 ARDS 및 AHRF군에서 속 발생군과 비발생군으로 분류하고 속 발생시에 측정된 TNF- α 와 IL-1 β 를 비발생군의 TNF- α 및 IL-1 β 의 값과 비교하였다. 대조군은 건강 대조군으로서 1회만 채혈하였다.

결과:

1) **혈중 TNF- α 의 농도:** 본 연구에 사용한 Predicta kit의 TNF- α 농도 측정의 민감도는 평균 \pm 2표준편차의 하한값이 10pg/mL이며, 특이도는 100%로, ARDS군 16명중 8명이, AHRF군 20명중 12명이 10pg/mL 이상으로 측정되어 두 군사이에서 혈중 TNF- α 가 10pg/mL 이상 발현된 비율의 차이는 없었다. ARDS 및 AHRF군의 혈중 TNF- α 의 중앙값 농도는 각각 10.26pg/mL (<10-16.99pg/mL, 사분위수범위, interquartile range), 10.82pg/mL(<10-20.38pg/mL)로서 두 군 사이에는 유의한 차이가 없었으며(Fig. 1), ARDS 발생 전후의 혈중 TNF- α 의 농도도 중앙값이 10pg/mL미만(<10-15.32)pg/mL 및 10pg/mL미만(<10-10.22)pg/mL로서 유의한 차이가 없었고 6명중 2명만이 ARDS 발생 전에 비하여 TNF- α 의 값이 증가되었다. ARDS 및 AHRF군에서 패혈성 속이 발생한 환자들(26명)의 TNF- α 의 농도는 12.53(<10-20.82)pg/mL로서 비발생군(10명) <10pg/mL에 비해 유의하게 높았으나(P<0.01)(Fig. 2), 전체 생존군(<10, <10-12.92pg/mL)과 사망군(11.80, <10-20.8pg/mL)사이에는 유의한 차이가 없었다(P=0.28).

2) **혈중 IL-1 β 의 농도:** 본 연구에 사용한 Quantikine kit의 최저 측정치는 0.3ng/mL로서 건강 대조군 10명중 1명을 제외한 모두에서 IL-1 β 측정치가 0.3pg/mL이하였다. ARDS 및 AHRF군의 검체 중 0.3ng/mL 이하로 측정된 경우는 ARDS, AHRF군에서 각각 1예가 있었다. ARDS 및 AHRF군의 혈중 IL-1 β 의 농도는 각각 2.22(1.37-8.01)ng/mL, 2.13(0.83-5.29)ng/mL로서 두 군사이에는 유의한 차이가 없었으며(Fig. 3), ARDS 발생전(2.53, 0.3-8.38ng/mL)과 발생후(5.35,

0.66-11.51ng/ mL)에서도 차이가 없었다. 패혈성 속 발생군(2.51, 1.28-8.34ng/mL)과 비발생군(1.46, 0.15-2.13ng/mL)사이에서는 통계적인 유의한 차이는 없었으나 비발생군에서 낮은 경향을 보였다(각각 $P=0.44$, $P=0.054$)(Fig. 4). 생존군과 사망군의 비교에 있어서는 각각 1.37(0.4-2.36), 2.84(1.46-8.34)ng/mL로서 생존군에서 유의하게 낮았다($P<0.05$).

결론: 혈중내 TNF- α 의 농도는 패혈증증후군 환자들에서 패혈성 속의 발생과는 연관성이 있으나 혈중내 TNF- α 및 IL-1 β 의 농도 측정이 ARDS 발생의 예측 지표로서는 임상적 효용성이 적은 것으로 사료 되었다.

REFERENCES

- 1) Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty JL, Levine BE: Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 2:219, 1967
- 2) Fowler AA, Hamman RF, Good JT, Benson KN, Baird M, Eberle DJ, Petty TL, Hyers TM: Adult respiratory distress syndrome: Risk with common predispositions. *Ann Int Med* 98:593, 1983
- 3) Villar J, Manzano J, Blazquez M, Quintana J, Lubillo S: Multiple system organ failure in acute respiratory failure. *J Crit Care* 6:75, 1991
- 4) Shale DJ: Editorial:The adult respiratory distress syndrome-20 years on. *Thorax* 42:641, 1987
- 5) Goldsberry DT, Hurst JM: Adult respiratory distress syndrome and sepsis. *New Horizons* 2:342, 1993
- 6) Stephens KE, Ishizaka A, Larrick JW, Raffin TA: Tumor necrosis factor causes increased pulmonary permeability and edema. Comparison to septic acute lung injury. *Am Rev Respir Dis* 137:1364, 1988
- 7) Ferrari-Baliviera E, Mealy K, Smith RJ, Wilmore DW: Tumor necrosis factor induces adult respiratory distress syndrome in rats. *Arch Surg* 124: 1400, 1989
- 8) Hyers TM, Tricomi SM, Dettenmeier PA, Fowler AA: Tumor necrosis factor levels in serum and bronchoalveolar lavage fluid of patients with the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 144:268, 1991
- 9) Marks JM, Marks CB, Luce JM, Montgomery AB, Turner J, Metz CA, Murray JF: Plasma tumor necrosis factor in patients with septic shock. Mortality rate, incidence of adult respiratory distress syndrome, and effects of methylprednisolone administration. *Am Rev Respir Dis* 141:94, 1990
- 10) Pinsky MR, Vincent JL, Kahn RJ, Schandene L, Dupont E, Content J: Inflammatory mediators of septic shock in man(abstract). *Am Rev Respir Dis* 141:A512, 1991
- 11) Parsons PE, Moore FA, Moore EE, Ikle DN, Henson PM, Worthen GS: Studies on the role of tumor necrosis factor in adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 146:694, 1992
- 12) Jacobs RF, Tabor DR, Burks AW, Campbell GD: Elevated interleukin-1 release by human alveolar macrophages during the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 140:1686, 1989
- 13) Roberts DJ, Davies JM, Evans CC, Bell M, Mostafa SM: Tumor necrosis factor and adult respiratory distress syndrome. *Lancet* 28:1043, 1989
- 14) Roten R, Markert M, Feihl F, Schaller M, Tagen M, Perret C: Plasma levels of tumor necrosis factor in the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 143:590, 1991
- 15) Wiles JB, Cerra FB, Siegel JR, Border JR: The systemic septic response: Does the organism matter? *Crit Care Med* 8:55, 1980
- 16) MacNaughton PD, Evans TW: Management of adult respiratory distress syndrome. *Lancet* 339: 469, 1992
- 17) Knaus WA, Wagner DP: Multiple systems organ failure : Epidemiology and prognosis. *Crit Care Clin* 5:221, 1989
- 18) Knaus WA, Zimmerman J, Wagner DP, Draper

- EA, Lawrence DE: APACHE- acute physiology and chronic health evaluation: A physiologically based classification system. *Crit Care Med* **9**:951, 1981
- 19) Beutler B, Milsark IW, Cerami AC: Passive immunization against cachetin/tumor necrosis factor protects mice from lethal effect of endotoxin. *Science* **229**:869, 1985
 - 20) Berkow BL, Wang D, Larrick JW, Dodson RW, Howard TH: Enhancement of neutrophil superoxide production by pre-incubation with recombinant human tumor necrosis factor. *J Immunol* **139**:3783, 1987
 - 21) Heyers TM, GeeM, Andreadis NA: Cellular interactions in the multiple organ injury syndrome. *Am Rev Respir Dis* **135**:952, 1987
 - 22) Gamble JR, Harlan JM, Klebonoff SJ, Vados MA: Stimulation of the adherence of neutrophils to umbilical vein endothelium by human recombinant tumor necrosis factor. *Proc Natl Acad Sci USA* **82**:8667, 1985
 - 23) Pober JS, Bevilacqua MP, Mendrick DL, Lapierre LA, Fiers W, Gimbrone MA Jr: Two distinct monokines, interleukin 1 and tumor necrosis factor, each independently induce biosynthesis and transient expression of the same antigen on the surface of cultured human vascular endothelial cells. *J Immunol* **136**:1680, 1986
 - 24) Larrick JW, Graham D, Toy K, Lin LS, Senyk G, Fendly BM: Recombinant tumor necrosis factor causes activation of human granulocytes. *Blood* **69**:640, 1987
 - 25) Stern DM, Nawroth PP: Modulation of endothelial hemostatic properties by tumor necrosis factor. *J Exp Med* **163**:740, 1986
 - 26) Mathison JC, Wolfson E, Ulevitch RJ: Participation of tumor necrosis factor in the mediation of gram-negative bacterial lipopolysaccharide induce injury in rabbits. *J Clin Invest* **81**:1925, 1988
 - 27) Beutler B, Cerami T: Cachetin: more than a tumor necrosis factor. *N Engl J Med* **316**:379, 1987
 - 28) Beutler B, Cerami A: Cachetin and tumor necrosis factor as two sides of the same biological coin. *Nature* **320**:584, 1986
 - 29) Shapiro L, Gelfand J: Cytokines and sepsis: Pathophysiology and therapy. *New Horizons* **1**:13, 1993
 - 30) Okusawa S, Gelfand JA, Ikejima T, Connolly RJ, Dinarello CA: Interleukin 1 induces a shock-like state in rabbits: synergism with tumor necrosis factor and the effect of cyclooxygenase inhibition. *J Clin Invest* **81**:1162, 1988
 - 31) Millar AB, Foley NM, Singer M, Johnson NM, Meager A, Rock GAW: Tumour necrosis factor in bronchopulmonary secretions of patients with adult respiratory distress syndrome. *Lancet* **23**:712, 1989
 - 32) Blick M, Sherwin SA, Rosenblum M, Gutterman J: Phase I study of recombinant tumor necrosis factor in cancer patients. *Cancer Res* **47**:2986, 1987
 - 33) Waage A: Production and clearance of tumour necrosis factor in rats exposed to endotoxin and dexamethasone. *Clin Immunol Immunopathol* **45**:348, 1987
 - 34) Waage A, Halstensen A, Espevik T: Association between tumor necrosis factor in serum and fatal outcome in patients with meningococcal disease. *Lancet* **1**:355, 1987
 - 35) Debets JMH, Kampmeijer R, Linden MPMH, Buurman WA, Linden CJ: Plasma tumor necrosis factor and mortality in critically ill septic patients. *Crit Care Med* **17**:489, 1989
 - 36) Damas P, Reuter A, Gysen P, Demonty J, Lamy M, Franchimont P: Tumor necrosis factor and interleukin-1 serum levels during severe sepsis in humans. *Crit Care Med* **17**:975, 1989