

중환자에게서 유리코르티솔지수는 총 코르티솔과 비교할 때 비슷한 임상적 의미를 가짐

김두만

한림의대 강동성심병원 내과

No Significance of the Free Cortisol Index Compared to Total Cortisol in Critically Ill Patients

Doo-Man Kim

Department of Internal Medicine, Kangdong Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, Seoul, Korea

패혈증이나 패혈쇼크와 같은 중환자에게는 스트레스와 관련한 수많은 변화가 발생하고 이는 환자의 예후와 밀접한 관련이 있다. 여러 종류의 스트레스 반응 중에서 가장 중요한 것으로 시상하부-뇌하수체-부신 축 활성화를 들 수 있고, 그 결과로 부신에서 혈청 코르티솔 생산이 증가한다. 이런 변화는 심혈관계 기능, 여러 가지 대사과정 및 면역계 기능에 영향을 미치고 결과적으로 환자의 사망률을 포함한 여러 가지 예후인자와 밀접한 관련성을 보인다[1].

중환자의 부신피질부전(critical illness-related corticosteroid insufficiency, CIRCI)은 질병의 중증도에 비해 세포 부신피질호르몬 활성이 부적절한 경우로 정의하고 있다. 이는 코르티솔의 대사나 조직에서의 흡수에 문제가 생기는 부신피질호르몬저항성 등이 부적절하게 이루어져 일어난다고 생각하고 있다. 중환자에게 당질코르티코이드 투여가 치료 경과에 영향을 미치는지에 대해서는 많은 연구가 이루어졌으며 이런 연구 결과들을 종합하여 2008년에 중환자에게서 부신피질부전에 관한 진단과 치료 지침(Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: Consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine)이 발표되었다. 이 지침에 의하면 중환자의 부신피질부전을 1) 무작위 혈청 코르티솔 농도가 10 µg/dL 미만인 경우, 2) 부신피질자극호르몬(adrenocortical tropic hormone, ACTH) 투여 후 혈청 코르티솔 증가가 9 µg/dL 이하인 경우로 정의하고 있다. 그리고 패혈쇼크 환자에게 부신피질호르몬 제제를 투여할 경우에는 hydrocortisone을 경구 투여는 200 mg/일(1회 50 mg, 1일 4회 투여), 정맥 투여는 240 mg/일(10 mg/시간)을 권고하고 있다[2].

지침에서 제시하는 부신피질부전에 관한 정의가 존재함에도 불

구하고 여러 가지 인자들이 코르티솔 농도 해석에 영향을 미치는 데 혈청 알부민이나 코르티솔결합글로불린(cortisol binding globulin, CBG) 농도, 코르티솔 측정 방법 등이 고려 대상이다[3].

Endocrinology and Metabolism 26권 2호에 실린 논문 “No significance of the free cortisol index compared to total cortisol in critically ill patients”는 혈청 코르티솔 농도를 해석하는 데 있어서 코르티솔결합글로불린을 이용한 유리코르티솔지수를 이용하여 중환자 사망률을 연구하였다. 중환자 65명을 대상으로 혈청 총 코르티솔과 유리코르티솔지수(free cortisol index, FCI)를 측정하여 사망률과 비교하였다. 연구자들은 유리코르티솔지수를 혈청 총 코르티솔/코르티솔결합글로불린(free cortisol index = total cortisol/CBG)으로 계산하였다. 중요한 연구결과는 다음과 같았다. 1) 중환자군에게서 혈청 총 코르티솔 농도와 유리코르티솔지수는 대조군보다 더 증가하여 있었다. 2) 대조군 및 중환자군에게서 기저 혈청 총 코르티솔 농도는 유리코르티솔지수와 의미 있는 양의 상관관계를 보였다. 3) 혈청 총 코르티솔 농도와 유리코르티솔지수 모두 중환자 사망률과 관련이 없었다[4].

이 연구에서 부신피질자극호르몬자극검사를 포함한 혈청 코르티솔 측정은 중환자실 입원 후 48시간 이내에 이루어졌다. 중환자실에서 자주 시행하는 benzodiazepine을 사용한 진정 치료, 기관삽관 및 인공호흡기 부착과 같은 시술은 일시적으로 총 코르티솔이나 유리코르티솔 농도를 증가시키지만 이런 증가도 24-48시간 후에는 이전 상태로 감소하기 때문에 측정 시점은 큰 문제가 없을 것으로 생각된다. 그러나 패혈증이나 패혈쇼크 진단 시점과 혈액채취 시간과의 차이를 명확히 기술하지 않아서 이런 차이가 연구 결과에 영향을 미쳤을 수도 있겠다[5].

또 다른 고려사항은 저자들이 사용한 유리코르티솔지수의 유용성의 근거에 관한 것이다. 2006년도에 호주에서 발표한 연구에서는 패혈증 환자 19명과 패혈쇼크 환자 45명을 대상으로 총 코르티솔과 유리코르티솔의 유용성에 대해 연구하였다[6]. 이 연구에서는 유리코르티솔이 기저치 및 부신피질자극호르몬 투여 후 농도에서 모두 총 코르티솔보다 질환 중증도와 의미 있는 상관관계를 보여 유리코르티솔을 더 좋은 지표로 제시하였다. 이들은 유리코르티솔 농도를 Coolens 방법을 이용하여 계산한 것이 *Endocrinology and Metabolism* 26권 2호에 실린 논문과 차이점이다. Coolens 방법을 이용한 유리코르티솔 측정과 *Endocrinology and Metabolism* 26권 2호에 실린 논문에서 사용한 유리코르티솔지수 계산의 차이가 결과를 초래할 수도 있다. 왜냐하면 패혈쇼크 환자에서 코르티솔결합글로불린 농도는 급격하게 감소하기 때문에 직접 총 코르티솔을 코르티솔결합글로불린으로 나눈 결과인 유리코르티솔지수는 이런 변화가 바로 반영될 가능성이 높다[3]. 또 2006년도에 호주에서 발표한 연구에서는 실제로 혈액에서 유리코르티솔을 직접 측정하여 Coolens 방법으로 계산한 유리코르티솔 농도가 좋은 상관관계가 있음을 증명하였지만 *Endocrinology and Metabolism* 26권 2호에 실린 논문에서는 이런 과정이 생략되었다.

2008년에 발표된 핀랜드 연구(Finnsepsis study)에서는 앞의 연구와 마찬가지로 유리코르티솔 농도를 Coolens 방법을 이용하여 계산하였다. 그러나 연구결과는 *Endocrinology and Metabolism* 26권 2호에 실린 논문과 비슷하였다. 이 연구는 패혈증 환자 63명과 패혈쇼크 환자 62명을 대상으로 연구하였고, 유리코르티솔 계산이 패혈증이나 패혈쇼크 환자에서 부신피질호르몬 보충이 필요한 환자를 선별하는 데에 총 코르티솔에 비해 부가적인 도움을 주지 못한다고 결론지었다[7].

이런 상반된 결과를 보이는 연구들로 인해 코르티솔 외에 새로운 예후인자를 찾고자 하는 시도가 있었다. 심한 패혈쇼크 환자를 대상으로 기저 dehydroepiandrosterone (DHEA) 및 DHEA-S를 측정하는 연구를 보면 생존 환자에서 기저 총 코르티솔 농도가 사망 환자에 비해 높았지만 기저 DHEA 및 DHEA-S 농도는 두 군에서 비슷하였다. 그렇지만 심한 패혈쇼크 환자에서 총 코르티솔 증가와 DHEA 농도 감소가 의미 있게 차이가 있어서, 사망 환자군에서 코르티솔/DHEA 비가 생존 환자에 비해 높은 결과를 보였다. 결과적으로 코르티솔/DHEA 비가 패혈쇼크 환자에서 새로운 예후인자로 사용할 가능성을 제시하였다[8]. 그리고 새로운 유리코르티솔 측

정법인 침 코르티솔(salivary cortisol) 측정도 유용한 예후인자로 생각되어 현재 임상연구가 진행 중인 상태이다[3].

결론적으로 2008년에 중환자에게서 부신피질부전에 관한 진단과 치료 지침(Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: Consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine)이 발표되었음에도 불구하고 중환자에게서 부신피질부전에 관한 진단 및 치료는 불명확한 사항이 많아 앞으로 계속적인 연구가 필요하다고 보겠다. 그리고 아직도 중환자에게서 부신피질호르몬 제제 투여는 총 코르티솔 측정과 함께 임상적인 판단에 기초해서 투여 여부를 판단하는 것이 주류를 이루고 있는 현실을 감안하면 앞으로 이 분야에 대한 연구가 지속적으로 이루어져서 새로운 표식자를 찾아내는 것이 중요하다고 생각된다.

참고문헌

1. Cooper MS, Stewart PM: Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med* 348:727-734, 2003
2. Marik PE, Pastores SM, Annane D, Meduri GU, Sprung CL, Arlt W, Keh D, Briegel J, Beishuizen A, Dimopoulou I, Tsagarakis S, Singer M, Chrousos GP, Zaloga G, Bokhari F, Vogeser M: Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 36:1937-1949, 2008
3. Arafah BM: Hypothalamic pituitary adrenal function during critical illness: limitations of current assessment methods. *J Clin Endocrinol Metab* 91:3725-3745, 2006
4. Kim KW, Kim SW, Kim HJ, Shin CS, Park SJ, Suh GJ, Kim SY: No significance of the free cortisol index compared to total cortisol in critically ill patients. *Endocrinol Metab* 26:120-125, 2011
5. Sweeney DA, Natanson C, Banks SM, Solomon SB, Behrend EN: Defining normal adrenal function testing in the intensive care unit setting: a canine study. *Crit Care Med* 38:553-561, 2010
6. Ho JT, Al-Musalhi H, Chapman MJ, Quach T, Thomas PD, Bagley CJ, Lewis JG, Torpy DJ: Septic shock and sepsis: a comparison of total and free plasma cortisol levels. *J Clin Endocrinol Metab* 91:105-114, 2006
7. Bendel S, Karlsson S, Pettila V, Loisa P, Varpula M, Ruokonen E: Free cortisol in sepsis and septic shock. *Anesth Analg* 106:1813-1819, 2008
8. Arlt W, Hammer F, Sanning P, Butcher SK, Lord JM, Allolio B, Annane D, Stewart PM: Dissociation of serum dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate in septic shock. *J Clin Endocrinol Metab* 91:2548-2554, 2006