

근거 중심의 패혈증 치료에 대한 최신 지견

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실
최정현

Recent Evidences of Sepsis Treatment

Jung-Hyun Choi, M.D.

Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, College of Medicine, The Catholic University of Korea

Severe sepsis and septic shock are conditions with a mortality rate about 50% despite of advances of antimicrobial treatment and supportive cares. Recently, investigators are trying to establish a scientific basis for identification of high-risk patients, or a standard practice for hemodynamic optimization and adjunctive pharmacologic therapies for these patients. Several randomized, controlled trials and meta-analyses about certain therapies showed significant reduction of mortality and morbidity. This article is a clinical review of contemporary management strategies recommended with evidences for severe sepsis and septic shock.

Key Words : Sepsis, Septic shock, Evidence-base medicine

서론

중증 패혈증과 패혈성 쇼크는 1930년대 penicillin의 개발을 필두로 셀 수 없을 정도의 항생제가 개발되어 임상에 도입되고, 기계호흡 및 신장대치요법(renal replacement therapy)의 개발, 수술적 술기의 눈부신 발전 등 사망률을 개선시킬 수 있는 제반 요인들의 발전에도 불구하고 여전히 50% 정도의 사망률을 나타낸다. 사망률 면에서는 급성 심근경색이나 급성 뇌출혈과 비슷한 정도이지만, 최근 반세기 동안 중증패혈증, 패혈성 쇼크의 사망률이 저하되는 비율을 감안한다면 짧은 시간내에 획기적인 감소는 기대하기 어렵다.

패혈증 치료 역시 그간 경험이나 소규모 연구의 결과를 토대로 이루어지던 과거의 틀에서 벗어나 보다 신뢰할 수 있는 자료를 제시함으로써 근거 중심의 치료 지침을 확립하기 위한 대단위 임상연구와 메타분석 등을 통해 새로운 약제와 치료법의 효과를 입증하거나 과거 치료법의 효과를

재검증하는 일련의 노력들이 시도되고 있다.

본문에서는 중증 패혈증, 패혈성 쇼크 치료에 있어 최근 그 효과가 분명히 입증된 치료법과 아직 효과는 명확히 판정할 수 없지만 임상적으로 관심을 끌고 있는 치료법에 대한 최근 연구 결과를 소개하고자 한다.

적절한 조기 항생제 요법

항생제의 적절성 여부와 조기 투여에 대한 전향적 연구는 더 이상 윤리적 측면에서 수행하는 것은 불가능하다. 그러나 그간 연구에 의한 결론은 신속하고 적절한 항생제 투여는 중증 패혈증 환자의 생존률을 높이기 위해 반드시 취해야 할 조치라는 것이다.

2004년 Houck 등은 지역사회 획득 폐렴으로 입원하는 환자의 39.1%는 최초 항생제 투여까지 4시간 이상 소요되며, 7.6%의 환자는 12시간 이상 지연되는 것으로 분석하였고, 이러한 지연의 원인은 단순히 의사의 항생제 처방이 늦기 때문으로 분석하였다. 연구에 참여한 의료기관 방문전 항생제 투여력이 없는 환자에서 병원 방문으로부터 4시간 이내에 항생제를 투여하게 되면 입원중 사망률(7.4% → 6.8%), 30일 사망률(12.7% → 11.6%)을 낮추고, 재원기간을 0.4일 단축할 수 있는 것으로 보고하였다(1).

항생제의 신속한 투여와 더불어 적절한 항생제 투여 역

Submitted 10 April, 2008, Accepted 15 April, 2008

Correspondence : Jung-Hyun Choi, M.D.

Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, College of Medicine, The Catholic University of Korea. 665, Bupyeong 6-dong, Bupyeong-gu, Incheon 403-720, Korea

Tel : +82-32-510-5666, 5686, Fax : +82-32-510-5683

E-mail : cmcjh@catholic.ac.kr

시 중요한 요소이다. 여러 연구에서 적절한 항생제 투여는 분명히 중증 패혈증 환자에서 사망률을 낮추는 것으로 보고하였다. Ibrahim 등은 중환자실에 입실한 혈류감염 환자에서 적절한 항생제가 투여된 경우 사망률은 28.4%이지만, 부적절한 항생제가 투여된 경우 61.9%의 사망률을 보인다고 보고하였고, 그 외 여러 연구에서 적절한 항생제 투여는 사망률을 10-14% 낮추며 패혈증에 의한 호흡부전과 장기 손상보다도 생존에 미치는 영향력이 큰 예후 인자로 규명되었다(2-5).

Early goal directed therapy (EGDT)

2001년 Rivers 등은 중증 패혈증시 동반되는 혈류장애(혈관내 용적 감소, 말초혈관 확장, 심근기능 저하, 대사 증가 등)에 의해 발생한 전신 산소 요구와 산소 공급간의 불균형으로 인해 유발된 조직 저산소증이 다장기 기능부전 및 사망의 중요한 요인이 된다고 보고, 중증 패혈증 초기에 적극적으로 혈액학적 불균형을 개선하는 것이 치료에 주요한 첫 단추이고 따라서 중증 패혈증 환자를 처음 접하게 되는 응급의학과 의료진의 역할의 중요성을 강조하는 계기를 마련하였다. Rivers 등은 전신염증반응증후군(systemic inflammatory response syndrome) 진단기준 4개중 2개 이상에 해당하며 정질액(crystalloid solution) 20-30 mL/kg을 30분간 투여후에도 수축기 혈압이 90 mmHg 이상으로 상승하지 않거나 혈중 젖산염의 농도가 4 mmol/L 이상인 환자를 대상으로 동맥 및 중심정맥 카테터를 삽관하였고, 특히 중심정맥 카테터를 이용해 중심정맥 산소포화도(central venous oxygen saturation)를 지속적으로 적어도 6시간 모니터하도록 하였다. Rivers 등이 제안한 EGDT는 다음과 같이 시행되었다. 중심정맥압이 8-12 mmHg에 도달하도록 정질액 500 mL를 30분 간격으로 투여하였다. 평균동맥압(mean arterial pressure)이 65 mmHg에 도달하지 못한 경우 혈관수축제를 투여하여 65 mmHg 이상이 되도록 하고 90 mmHg를 넘어가는 경우 혈관이완제를 투여하여 90 mmHg 이하로 유지되도록 하였다. 중심정맥 산소포화도가 70%에 도달하지 못하는 경우에는 적혈구를 수혈하여 적혈구용적률이 30% 이상 유지되도록 하였다. 중심정맥압, 평균동맥압, 적혈구용적률 등이 교정치 이상으로 유지됨에도 불구하고 중심정맥 산소포화도가 70%에 도달하지 못하면 dobutamine을 2.5 μ g/kg/분의 용량으로 투여하고 목표치에 도달할 때까지 최대용량 20 μ g/kg/분이 넘지 않도록 하는 범위에서 30분 간격으로 2.5 μ g/kg/min씩 증량하였다. 평균 동맥압이 65 mmHg 이하로 떨어지거나 심

박수가 분당 120회를 넘게 되면 dobutamine을 감량하거나 중단하였다.

EGDT를 시행받은 환자는 일반적 치료를 시행한 대조군 환자에 비해 병원내 사망률이 16% 감소함으로써 중증 패혈증에 동반되는 혈액학적 불균형을 적극적으로 개선하는 것이 궁극적으로 환자의 생존을 획기적으로 개선할 수 있다는 중요한 단서를 제공하였다(6). 2004년에 이어 2008년 발간된 "Surviving Sepsis Campaign Guideline"에서는 이후 몇몇 연구 결과를 취합하여 중심정맥 산소포화도 이외에 혼합 정맥혈 산소포화도(mixed venous oxygen saturation)를 65% 이상 유지하도록 하는 지표를 사용하여도 무방하다는 것과 심실 탄성(ventricular compliance)이 저하되어 있거나 기계 호흡을 하는 환자에서는 중심정맥압을 12-15 mmHg로 다소 높게 목표치로 할 것 등을 권고하였다(7).

외국과의 의료 환경의 차이로 Rivers 등이 애초에 제안한 "6시간 동안 응급실에서의 적극적인 치료에 의한 혈액학적 지표 개선 및 이후 중환자실에서의 유지"라는 큰 전제가 우리나라 실정에는 현실적이지 않을 수 있으며 아직 지속적으로 중심정맥 산소포화도를 모니터할 수 있는 설비를 보유하고 있는 기관이 많지 않다는 점 등을 고려해야 하겠지만 치료의 큰 맥락을 유지하고 국내 실정에 맞는 치료법을 개발하는 것이 어렵지는 않을 것으로 판단되며 국내에서도 감염내과, 응급의학과, 중환자의학과 요원들의 협력체제 마련을 위한 노력이 필요할 것으로 생각된다.

저용량 1회 호흡량 기계호흡 (low tidal volume mechanical ventilation)

중증 패혈증, 패혈성 쇼크 환자에서 급성 폐손상 혹은 급성 호흡부전증후군이 흔히 동반되며 이를 치료하기 위해서는 기계호흡이 필요하다. 고용량의 1회 호흡량(tidal volume)으로 기계호흡을 유지할 경우 폐의 과도한 신장(stretch)에 의한 염증 반응이 악화될 수 있다. 저용량의 1회 호흡량을 유지하는 것이 특별한 치료는 아니지만 Brower 등은 다기관, 전향적 연구를 통해 급성 폐손상이 동반된 중증 패혈증 환자 861명을 대상으로 저용량의 1회 호흡량 기계호흡요법(6 mL/kg, 고원압[plateau pressure] 30 cmH₂O 이하로 유지)의 효과를 고식적 기계 호흡요법(12 mL/kg, 고원압 50 cmH₂O 이하로 유지)과 비교한 연구를 시행하였다. 대상 환자의 평균 나이는 52세, 폐 이외에도 평균 1.8개의 장기 부전이 동반된 중증 환자를 대상으로 하였으면 1회 호흡량과, 고원압을 제외한 기계환기 요법 설정(호흡수, 흡기

지속시간 대 호기 지속시간 비율, 산소분압 목표치 등)은 동일하게 하였다. 연구 결과 28일째 사망률이 고식적 기계호흡요법군에서 39.3%였던 반면 저용량 1회 호흡량 기계호흡요법군에서는 31%로 의미있게 감소하였으며, 그 외에도 28일까지 호흡기 제거율도 저용량 1회 호흡량 기계호흡요법군에서 의미있게 높았다(8). 이 연구로 저용량의 기계호흡요법은 분명 고식적 기계호흡 요법에 비해 효과적이라는 것은 판명되었으나, 호기말양압, 흉강과 복강의 탄성도, 환자의 자발호흡 정도 등에 따라 1회 호흡량과 고원압의 선택에 대해서는 여전히 연구가 필요하다. “Surviving Sepsis Campaign Guideline”에서는 이외에도 폐허탈을 막기 위해 호기말양압을 설정할 것과, 1회 호흡량과 고원압을 가능한 줄이기 위해 필요하다면 고탄산혈증(hypercapnia)을 허용할 것, 그리고 우려스러운 정도로 높은 산소분압이나 고원압이 필요한 환자에서 엎드린 자세(prone position)를 취하도록 하는 것 등을 추천하고 있다(7).

적극적 혈당 조절

중증 질환자에서는 당뇨의 기왕력이 없다고 해도 인슐린 저항에 의한 고혈당이 동반될 수 있으며 이로 인한 합병증이 사망에 중요한 요인 중 하나로 작용한다. 당뇨에 동반된 급성 심근경색 환자에서 혈당을 215 mg/dL 이하로 유지하는 것이 장기 생존을 개선시키며, 중증 질환으로 이환된 비당뇨 환자에서도 insulin-like growth factor-binding protein 1이 증가함에 따라 간세포의 인슐린에 대한 반응저하 및 사망과 관련이 있다는 보고가 있다(9, 10).

2001년 Van den Berghe 등은 이러한 가설의 증거를 확보하기 위해 단일기관에서 수술후 중환자실에서 인공호흡기를 장착하게 되는 환자 1,548명을 대상으로 전향적, 무작위, 대조군 연구를 시행하였다. 혈당을 80-110 mg/dL로 유지하도록 적극적으로 인슐린을 투여한 치료군과, 혈당이 215 mg/dL를 넘게 되는 경우에만 인슐린을 투여하여 180-200 mg/dL로 유지하도록 한 대조군으로 구성하고 사망률과 유병률을 비교하였다. 적극적으로 인슐린으로 혈당을 조절한 치료군에서 전체적인 중환자실내 사망률 저하(치료군 4.6%, 대조군 8%)가 관찰되었으며 특히 중환자실에 5일 이상 재원해야 하는 중증 환자에서는 더 큰 폭의 저하(치료군 10.6%, 대조군 20.2%)가 관찰되었다. 층별 분석에서 적극적인 혈당조절은 감염에 의해 유발된 다장기 기능부전에 의한 사망을 가장 큰 폭으로 감소시켰으며 전체 재원기간중 사망률은 34% 감소시켰다. 또한 적극적인 혈당 조절은 혈류감염(46%), 혈액여과(hemofiltration)를 필요로 하

는 급성 신부전(41%), 중증 질환에 의한 다발성신경병증(44%)의 발생을 유의하게 감소시켰으며, 적혈구 수혈량 및 인공호흡기 장착률 등을 감소시켰음을 보고하고 당뇨의 기왕력과는 무관하게 외과 중환자실로 입실한 수술 환자에서 혈당을 110 mg/dL 이하로 유지하는 것이 사망률 및 유병률을 감소시킬 수 있다는 근거를 제시하였다(11).

Van den Berghe는 2006년 내과 중환자실에 입원한 환자를 대상으로 동일한 연구를 진행하였다. 3일 이상 중환자실 입원이 기대되는 환자 1,200명을 대상으로 역시 전향적, 무작위, 대조군 연구를 시행하였다. 기존의 연구와 동일한 혈당 조절방법으로 치료군과 대조군을 설정하였다. 이 연구에서 전체 환자를 비교 분석하였을 때 적극적인 혈당 조절이 의미있게 사망률을 낮추거나 균혈증의 빈도를 줄이지는 못해 이전 연구와 차이를 보였다. 그러나 중환자실에 3일 이상 입원하게 되는 환자에서는 사망률을 유의하게 낮추었으며(대조군 52.5%, 치료군 43%), 새로운 신기능저하의 발생 빈도, 인공호흡기의 제거율, 중환자실에서 재원 기간 등이 대조군에 비해 유의하게 감소하는 차이를 보였다. 연구자들은 이러한 연구 결과의 차이를 명확히 규명하지 못하였으며 다만 적극적인 혈당 조절에 의한 전신항염증 효과(antiinflammatory effect)와 장기 보호 효과를 간접적으로 확인한 것으로 서술하였다. 그러나 연구자들이 결과를 해석함에 있어 가장 문제가 되었던 것은 3일 이내로 짧게 중환자실에 재원해 있던 환자에서 적극적인 혈당 조절은 오히려 사망률을 증가시키는 경향을 보였다는 것이다. 이에 대해서는 중환자실 재원이 짧은 환자일수록 중증환자로 사망률이 높을 수 밖에 없고, 따라서 적극적인 혈당 조절이 미치는 영향을 제대로 평가하기 어려웠을 것이라고 해석하였다(12).

결론적으로 집중적인 치료를 요하는 중증 환자에서의 적극적인 혈당 조절은 고혈당에 의해 유발된 세포 손상을 완화하고 세포의 병적 저산소증을 개선함으로써 주요 장기를 보존하고, 유병률과 사망률을 줄일 수 있다는 증거는 일부 확보된 것으로 판단된다. 다만 두 연구는 수술적 치료를 요하는 질환과 이보다는 이미 질병이 진행된 내과적 질환이라는 서로 상이한 질환군에게 동일한 치료법의 효과를 비교한 것이라는 점을 염두에 두어야 할 것으로 생각된다. 추후 내과적 질환자를 대상으로 보다 규모가 큰 임상연구를 시행하고 기저 질환 혹은 중증도에 따른 체계적 분석이 이루어진다면 적극적인 혈당 조절의 효과를 입증할 수 있는 자료가 마련될 것으로 생각된다.

Corticosteroid

Corticosteroid는 중증 패혈증 치료에 있어서 가장 흔히 거론되는 약제이나 효과에 대한 평가는 여전히 진행중이다. 1990년대 중반 시행된 메타 분석에서 중증 패혈증에서 고용량의 단기 corticosteroid 요법은 효과를 보이지 않는 것으로 결론지어졌으나(13, 14) 이후 중증 패혈증에 동반되는 상대적 부신 기능부전(adrenal insufficiency)과 전신 염증반응에 의해 유도된 glucocorticoid 수용체 저항 등의 개념이 거론됨에 따라 저용량의 corticosteroid 요법이 재조명되기 시작하였다. 이러한 개념은 연구를 통해 일부 입증되었는데 패혈성 쇼크 환자에서 50 mg hydrocortisone을 투여하여 norepinephrine, phenylephrine에 의한 평균 동맥압이 비투여군에 비해 의미있게 상승하였으며, 특히 상대적 부신 기능부전이 있는 환자에서 더 효과가 있었다는 보고와 패혈성 쇼크 환자에서 300 mg hydrocortisone을 5일 이상 투여한 경우 혈관수축제 투여 기간을 단축시킬 수 있다는 보고가 있었다(14, 15).

2000년 이후 동일한 연구자에 의한 전향적, 무작위, 위약 대조군 연구와 메타 분석에서 이러한 사실들이 재차 확인되었다. 2002년 Annane 등은 300명의 패혈성 쇼크 환자를 대상으로 hydrocortisone 300 mg/일+fludrocortisone 50 µg/일 용량으로 7일간 투여하는 연구를 시행하였다. 부신 기능부전 여부와 corticosteroid의 효과를 규명하기 위해 대상 환자에서 corticotropin 검사를 시행하고 투여 전과 투여 후 cortisol 농도의 차이가 9 µg/dL 이하이면 무반응군으로 규정하고 이들 환자군에서 corticosteroid의 효과를 별도 분석하였다.

28일 사망률은 전체 환자를 분석했을 때 corticosteroid 치료군이 55%, 대조군이 61%로 위험도(hazard ratio [HR]) 0.71(95% CI 0.53-0.97; $P=0.03$)의 의미있는 차이를 보였으며 치료효과를 가늠할 수 있는 또 다른 지표인 number needed to treat (NNT)는 8이었다. 이러한 효과는 부신 기능 부전이 동반된 환자에서 더 커서 사망률은 치료군 53%, 대조군 63%, HR 0.67 (95% CI 0.47-0.95; $P=0.02$), NNT 7로 분석되었다. 그러나 부신 기능부전이 동반되어 있지 않았던 corticotropin 검사 반응군에서는 corticosteroid 투여가 생존에 유의한 효과를 미치지 못하는 못하였다.

Corticosteroid 치료는 생존률 뿐 아니라 혈관수축제의 사용을 조기에 중단(치료군 평균 7일, 대조군 평균 10일)하게 하여 쇼크 개선 효과가 확인되었다. Corticosteroid 사용에 의한 대표적인 부작용인 초감염(superinfection)과 위장

관 출혈 등은 양 군간에 의미있는 차이가 없었다.

이 연구의 결과로 저자들은 혈관수축제, 특히 카테콜라민에 반응을 보이는 패혈성 쇼크 환자에서 7일간의 hydrocortisone+fludrocortisone 병합 치료가 분명한 생존률 개선 효과를 보이는 만큼 대상으로 판단되는 패혈성 쇼크 환자에서 corticotropin 검사를 시행한 후 적응이 되는 부신 기능부전이 확인된다면 corticosteroid 치료를 적극적으로 시행하는 것이 바람직하다고 권고하였다(14).

2004년 Annane 등은 중증 패혈증에서 corticosteroid 치료에 대한 그 간의 무작위, 혹은 유사 무작위(quasi-randomized) 연구들을 대상으로 메타분석을 통해 corticosteroid의 유의한 생존개선 효과를 보고하였다. 16개의 연구 결과를 분석하되 이전 연구의 신뢰도를 재검증하기하기 위해, 사용된 corticosteroid의 종류와 상관없이 hydrocortisone 300 mg/일을 기준으로, 사용기간 5일을 기준으로 층별 분석을 시행하였다. 전체 분석에서는 사용한 corticosteroid의 종류, 기간에 따른 사망률의 개선 효과는 관찰되지 않았으며 이는 각 연구에 포함된 대상 환자군의 이질성이 크기 때문으로 설명하였다. 그러나 패혈증에 대한 정의가 이루어진 1992년 이후에 이루어진 연구만을 분석하면 저용량, 장기간 corticosteroid 치료는 이전 연구 결과와 마찬가지로 유의하게 생존률을 개선시키는 것을 확인하고 hydrocortisone 200-300 mg/일의 용량을 5-11일간 투여하는 것이 부신 기능부전이 동반된 패혈성 쇼크 환자에서 생존률 개선시킬 수 있다는 종전의 권고를 재차 강조하였다(16).

따라서 2002년 이후 중증 패혈증 혹은 패혈성 쇼크 환자에서의 corticotropin 검사와 저용량 corticosteroid의 5일 이상 장기간 사용은 분명한 증거에 의한 강력한 치료 지침으로 자리잡게 되며 이견이 있음에도 불구하고 다소 강하게 권고되었다(17, 18).

그러나 올해 초 Annane 등이 포함된 Corticosteroid Therapy of Septic Shock (CORTICUS) 연구 그룹은 499명의 패혈성 쇼크 환자를 대상으로 등록 즉시 corticotropin 검사를 시행하고 hydrocortisone 50 mg을 5일간 6시간 간격으로 정주하고, 이후 3일간 12시간 간격으로 정주, 다시 이후 3일간 24시간 간격으로 정주 후 중단하는 치료법을 이용하여 전향적, 무작위, 대조군 연구를 시행하였으며 그 결과는 corticosteroid 투여에 의해 쇼크의 조기 개선 효과는 입증되지만 28일을 기점으로 판단한다면 쇼크 개선 빈도는 두 군간에 차이가 없었다. 무엇보다 중요한 것은 28일 생존률에도 영향을 주지 못하였으며 이는 부신 기능부전이 동반된 환자만을 대상으로 한 분석에서도 효과를 입증할 수 없었다

는 점이다. 몇 가지 이전 연구와의 차이 즉, fludrocortisone 을 병합하지 않았고, 환자 등록 기준의 차이(2002년 연구의 경우 쇼크 발생후 8시간 이내, 2008년 연구의 경우 72시간 이내), 2002년 연구와 2008년 연구에서 대조군의 28일 사망률(61%, 32%)의 차이도 감안하여야 한다. 본 연구의 결과를 토대로 저자들은 혈관수축제에 반응이 있는 패혈성 쇼크 환자에서 corticotropin 검사나 corticosteroid 투여는 권고할 수 없으며, 다만 고용량의 혈관 수축제에 반응하지 않는 패혈성 쇼크 환자에서 초기에 corticosteroid 치료의 사용을 고려해 봐야 한다고 결론지었다(19). “Surviving Sepsis Campaign Guideline” 역시 이러한 맥락에서 패혈성 쇼크 환자에서 hydrocortisone을 사용하기 위해 corticotropin 검사를 시행하는 것은 바람직하지 못하며 corticosteroid의 사용은 Annane 등이 제시한 용법, 용량으로 하되 수액이나 혈관수축제에 반응이 없는 패혈성 쇼크 환자만을 대상으로 할 것으로 제안하고 있다(7).

Activated protein C

Activated protein C는 혈전 용해를 촉진하고, 혈전 생성 및 염증을 억제하는 내인성 물질로 중증 패혈증에 동반되는 응고 및 혈전 용해를 조절함에 있어 중요한 역할을 한다. 중증 패혈증시 thrombomodulin의 생성 및 기능이 하향 조정됨으로써 activated protein C의 생성이 억제되고 이를 교정하여 중증 패혈증에서의 생존률 개선을 도모할 수 있다는 것이 이론적 근거가 된다(20, 21).

Activated protein C는 개발 이후 대단위 임상 연구를 통해 중증 패혈증의 치료 약물로는 유일하게 그 효과가 인정되어 미국 식품의약품안전청의 허가를 획득했을 뿐 아니라 적용 범위를 확대하기 위해 최근까지도 대단위 임상연구를 진행중인 약제이다.

Activated protein C의 최초 임상연구는 적어도 한 장기 이상의 기능 부전이 48시간 이상 진행되지 않은 중증 패혈증 환자 1,690명을 대상으로 전향적, 무작위, 위약 대조군 연구로 시행된 일명 “PROWESS (recombinant human PROtein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis)” 연구이다. 치료군에게는 activated protein C (drotrecogin alfa activated) 24 μ g/kg/시간의 용량을 96시간 동안 투여하였다. 본 연구에 포함된 환자의 평균 APACHE (acute physiology and chronic health evaluation) II 점수는 25점(치료군 24.6 \pm 7.6, 대조군 25.0 \pm 7.8)이며, 75%의 환자는 두개 이상의 장기 기능부전이 동반된 중증 환자들로 구성되었다. 본 연구에서 activated protein C의 사용으로 28일 생존률이

대조군 30.8%에 비해 24.7%로 감소함으로써 6.1%의 절대 위험도 감소, NNT 16.4로 판정되었다. 또한 activated protein C의 항응고 효과를 규명하기 위해 측정된 D-dimer 혈중 농도도 투약 후 급격히 감소하여 대조군에서와 유의한 차이를 보였다. 예상할 수 있는 바와 같이 activated protein C를 투여한 환자군에서 대조군에 비해 출혈의 빈도가 높았고, 따라서 출혈의 소지가 높은 면역저하자, 간 질환자, 투석 환자 등에서는 사용을 제한해야 할 것으로 보고하였다(21). 이후 PROWESS 연구의 효과를 재검증하기 위해 동일한 등록 및 제외기준, 동일한 치료 방법으로 2,375명을 대상으로 공개 연구가 진행되었다. “ENHANCE”라 명명된 이 연구는 PROWESS 연구에서 대상 환자 선별, 평가, 동의(1단계, 첫 24시간 동안), 치료(2단계, 이후 24시간 이내)의 단계로 구별되었던 것을 없애고 선별에서 치료까지 48시간 이내에 어느 시점에서라도 치료 약제를 투여할 수 있도록 하였다. 대상 환자의 평균 APACHE II 점수는 22.0 \pm 7.4, 두개 이상의 장기 부전을 동반한 환자가 84.4%였다. 연구의 결과는 PROWESS의 결과와 유사하여 PROWESS 연구 당시 위약 대조군에 비해 유의한 생존률 개선 효과를 나타냈다. 다만 층별분석에서 APACHE II 25점 이하의 환자군을 대상으로 한 사망률 분석에서는 생존률 개선 효과를 관찰할 수 없었다. 장기 기능부전이 발생하고 24시간 이내에 activated protein C가 투여된 경우가 24시간 이후에 투여된 경우에 비해 사망률이 감소하는 경향이 관찰되었다(22.9%, 27.4%). 중증 출혈이 가장 위중한 부작용으로 치료군에서 3.6%가 관찰되어 PROWESS 연구의 위약 대조군에서의 1.0%에 비해 유의하게 빈발하였다. 또한 중증 출혈의 50%는 약제 투여중에 발생하였으며 이후 최종 평가 시점인 28일까지도 유의하게 출혈의 빈도가 위약 대조군에 비해 높았다(22).

Activated protein C의 후속 연구는 사용 적응증을 보다 넓게 확보하기 위하여 초기 중증패혈증 환자를 대상으로 시행되었다. 2,640명의 환자를 대상으로 하였으며 평균 APACHE II 18점, 66.5%의 환자에서 다만 한 장기 기능부전만 동반된 비교적 사망 위험도가 낮은 환자군으로 구성되었다. 본 연구에서 저위험군에서의 activated protein C 투여는 28일 사망률(치료군 18.5%, 대조군 17.0%), 재원 기간중 사망률(치료군 20.6%, 대조군 20.5%)에 영향을 미치지 못했으며 투여중에, 그리고 최종 관찰 시점인 28일까지 출혈 부작용 빈도가 치료군에서 의미있게 높았다(23). 이 연구는 이후 더 연장 진행되어 1년간의 장기 생존에 미치는 영향 및 부작용에 대한 평가까지 진행되었고, 두 군간의 1년 뒤 생존률은 여전히 차이가 없었으며 더 이상 특기할 만한 추가적인 부작용도 없었다고 보고하였다(24). 이러

한 연구 결과를 토대로 사망의 위험도가 낮은 중증 패혈증 환자에서의 activated protein C 투여는 권고할 수 없음을 분명히 하였다.

Activated protein C에 대한 최근 임상 연구는 임신 38주 이상-17세 이하 소아에서 패혈증에 의한 심혈관 혹은 호흡기 부전이 동반된 환자 477명을 대상으로 진행된 전향적, 무작위, 위약 대조군 연구이다. 이 연구에서 activated protein C 투여는 28일 사망률을 개선하지 못하였으며(치료군 17.2%, 대조군 17.5%), 28일까지 출혈의 빈도는 차이가 없었으나(치료군 6.7%, 대조군 6.8%), 생후 60일 이내의 신생아에서 중추신경계 출혈의 빈도가 의미있게 높았다(치료군 4.6%, 대조군 2.1%). 소아 패혈증 환자에서의 이러한 결과는 성인을 대상으로 했던 PROWESS 연구와의 구조적인 차이도 기인하였을 것으로 저자들은 설명하였다. 대상이 되었던 소아 환자군이 성인 환자군에 비해 등록 당시 혈중 protein C 농도가 낮았고, D-dimer 농도가 높았던 것, 성인에서와 같이 일률적으로 투여했던 약제의 용량, 이전 성인을 대상으로 한 연구에 비해 적은 연구 규모 등의 영향을 주었을 것으로 추정하였다(25).

Activated protein C에 대한 효과는 일정 수준 이상의 중증도(APACHE II 25점 이상)를 나타내는 성인 중증 패혈증 환자에서 장기 기능부전 발생 후 가능한 조기에 투여하는 경우에만 생존의 효과를 기대할 수 있으며 출혈의 가능성이 높아지는 상황에서는 사용을 신중히 고려해야 할 것으로 결론지을 수 있다.

면역글로불린

면역글로불린은 시험관내에서는 독소 중화, 면역세포 자극에 의한 살균효과 강화, 보체의 과도한 활성화 억제, 염증성 cytokine 분비 억제, 특정 항생물질과의 상승 작용 등 패혈증시 체내 면역 반응을 숙주에 이로운 쪽으로 유도하는 다양한 효과들이 보고되어 있다(26). 그러나 면역글로불린의 효과는 가와사키 병, 길랑바레 증후군 등 특정 면역성 염증 질환에서의 효과는 입증된 바 있으나(27) 감염성 질환, 특히 중증 패혈증을 대상으로 한 연구의 결과는 혼란스럽다. 무엇보다도 면역글로불린을 대상으로 한 연구는 대상 환자수가 통계적 의미를 도출하기에는 적은 규모의 연구가 대부분이고, 구성된 환자군의 이질성도 매우 높기 때문인 것으로 해석된다.

2004년 Pidel 등에 의해 보고된 면역글로불린에 대한 메타 분석 결과는 이러한 혼란에 종지부를 찍는 듯 보였다. 분석 가능한 21개의 무작위, 대조군 연구를 분석한 결과 면

역글로불린의 사용은 상대 사망 위험도 0.77 (95% CI 0.68-0.88)로 생존률 개선 효과를 보였지만, 숨김이나 무작위 배정, 위약 대조군 설정, 치료의도 분석 등이 적절했던 양질의 연구만을 추출하여 보고들간의 이질성을 제거하고 분석한 결과에 의하면 상대 사망 위험도는 1.02 (95% CI 0.84-1.24)로 효과가 없는 것으로 분석되어 중증 패혈증 환자에서의 면역글로불린 사용은 바람직하지 않다는 결론을 내렸다(28).

그러나 2007년 Turgeon 등은 20편의 관련 논문을 메타 분석하여 패혈증 환자에서의 면역글로불린 사용은 상대적 사망 위험도 0.74 (95% CI 0.62-0.89)로 생존률 개선 효과가 있으며 특히, 패혈성 쇼크 환자에게 투여한 경우, 1 g/kg 이상의 고용량을 투여한 경우, 2일 이상 투여한 경우 생존을 기대할 수 있는 효과가 크다고 분석하였다. Turgeon 등은 Pidel의 분석에 사용되었던 과거 보고들이 이 메타분석에도 상당수가 포함되어 재분석되었으며 Pidel 등이 간과하였던 소아와 신생아에 대한 자료들이 결과의 차이를 주었을 가능성을 시사하였다(29). 그러나 Turgeon의 분석 역시 다양한 중증도(APACHE II 20-30점)의 환자를 포함하였으며, 화학요법후 호흡기 감소증 환자에서 발생한 중증 패혈증과 같이 특수한 상황에 대한 자료가 포함되어 있고, 대조군에서의 평균 사망률도 30%로 낮아 연구간의 이질성이 가지는 문제점으로부터는 자유로울 수 없을 것으로 생각된다.

2007년 Kreymann 등은 신생아, 소아, 성인을 포함한 중증 패혈증/패혈성 쇼크 환자에서 면역글로불린 사용의 효과를 메타분석을 통해 보고하였다. 이 연구에서 면역글로불린의 사용은 성인에서 상대 사망위험도 0.79 (95% CI 0.69-0.90, $P \leq 0.0003$), 신생아에서 0.56 (95% CI 0.42-0.74, $P \leq 0.0001$)이었으며, 면역글로불린 G만 포함된 제형보다는 면역글로불린 G, A, M이 모두 함유되어있는 복합제가 더 효과가 큰 것으로 분석하였다. 역시 Pidel 등의 연구 결과와의 차이를 언급하였으며 그 이유는 Pidel 등이 양질의 연구를 선택하는 과정이 지나치게 엄격했다는 것과 현재로서는 중증 패혈증에서 면역글로불린 효과에 대한 가장 큰 전향적, 무작위 연구의 결과가 미치는 부정적 영향이 적지 않음을 언급하였다(30).

Laupland 등은 메타 분석을 통해 조금은 조심스러운 의견을 내놓는다. 14개의 논문을 분석하였으나 대부분이 소규모의 연구이고 상대적으로 저용량의 면역글로불린을 사용하였으며 수술후 그람음성균 균혈증 환자가 상당 부분 포함되었다는 차지한다는 점을 문제점으로 제시하였다. 면역글로불린의 사용으로 상대 사망위험도는 0.66 (95% CI

0.53-0.83, $P < 0.0005$)으로 생존률 개선 효과가 관찰되었으나 대상 연구간의 이질성이 높고, 역시 양질의 연구만으로 분석한다면 상대 사망위험도는 0.96 (95% CI 0.71-1.3, $P=0.78$)으로 효과를 관찰할 수 없었다고 보고하였다(31).

결국 메타분석이 가지는 제한점은 취합된 자료들의 이질성이며 특히 특정 약제를 대상으로 한 연구의 경우, 용량, 용법 등의 차이와 대상 환자군의 다양성으로 재현성이 떨어질 수 밖에 없다는 점이다. 또한 면역글로불린이 중증 패혈증에서 효과적인 약제로 규명되기 위해서는 Kreymann 등이 언급했던 1990년대 말 653명을 대상으로 전향적, 무작위, 위약(0.1% 알부민) 대조군 연구로 진행된 SBITS (score-based immunoglobulin therapy of sepsis)의 결과를 뒤집어야만 한다. 이 연구는 APACHE II 20-35 점의 중증 패혈증 환자를 대상으로 치료군에게 면역글로불린 G 600 mg/kg와 300 mg/kg를 24시간 간격으로 총 900 mg/kg의 용량으로 투여하고 위약 대조군과의 28일 사망률 등을 비교하였다. 면역글로불린 G 투여군에서 투여 후 4일째 혈중 농도를 분석한 결과 생존자에서 혈중 면역글로불린 G가 유의하게 높게 유지되는 소견이 관찰되었고, 치료군에서 중환자실 재원 기간이 줄고, APACHE II 점수의 개선 효과는 유의하게 관찰되었으나 28일 사망률은 면역글로불린 투여군 39.3%, 위약 대조군 37.3%로 유의한 차이를 관찰할 수 없었다. 또한 interleukin-6, soluble tumor necrosis factor receptor 등 몇몇 면역학적 지표의 변동도 면역글로불린 투여 여부에 따른 차이를 관찰하지 못하였다(32). 이 연구는 면역글로불린의 효과를 판정하기 위해 시행된 현재까지 가장 큰 규모이고, 대상 환자의 동질성이 확보된 전향적 연구이며, 투여 용량 또한 충분한 것으로 판단된다. 그러나 이 연구에서는 환자에게 약제 투여 시기, 즉 패혈증 및 장기부전이 발생한 후 투여까지의 경과된 시간에 대한 정보를 확인할 수 없다. 따라서 SBITS 연구와 메타분석의 결과들을 종합한다면 추후에 진행될 연구는 동질성의 환자들로 구성하고, 충분한 용량의 면역글로불린을 중증 패혈증 발생 초기에 투여하여 그 효과를 판정하는 것이 바람직할 것으로 생각된다.

맺음말

2000년대 이후 중증 패혈증, 패혈성 쇼크의 치료에 있어서 가장 효과적이고 현실적인 권고안은 EGDT로 생각된다. 다만 초기 치료 단계에서 감염내과보다는 응급의학과 의 적극적인 참여가 가장 중요한 요소인 만큼 본문중에 언급한 바와 같이 감염내과, 응급의학과, 중환자의학과 요원

들의 긴밀한 협조체계를 구축하고 효과적으로 운영할 수 있는 기틀을 마련해야 할 것으로 생각된다.

적절한 항생제의 조기 투여는 상식적으로도 받아들일 수 있는 부분이다. 그러나 감염질환의 특성상 항생제 투여 전에 감염질환과 비감염질환을 반드시 감별하는 과정이 필요하고, 실제 임상에서 대부분의 항생제는 경험적으로 투여하게 된다는 것, 국내 내성 현황과 향후 내성 출현을 최소화할 수 있는 적절한 항생제를 선택할 수 있는 지식을 갖춘 의료인이 의외로 적다는 점 등을 고려한다면 극복하기 쉽지 않은 부분이 될 수도 있다. 이는 결국 중증 환자의 치료를 주로 담당하게 되는 의료진에 대한 지속적인 교육과 의료기관별로 정형화된 지침서를 통해 치료의 통일성을 갖추는 것이 필요할 것으로 생각된다.

Activated protein C와 corticosteroid는 국내 자료가 마련되지 않는 한 현행 권고 사항대로 투여하는 것이 바람직할 것으로 생각된다. 면역글로불린에 대해서는 분명한 결론이 없는 현재로서는 중증 패혈증, 패혈성 쇼크에서의 사용은 권고할 수 없다. 다만 대한감염학회 주관으로 중증 패혈증에서의 면역글로불린 사용에 대한 전향적 연구가 기획중이므로 추후 그 결과를 주목할 필요가 있을 것으로 생각된다.

본문에 기술된 내용을 포함하여 중증 패혈증 및 패혈성 쇼크의 치료에 있어서의 최근 권고 사항에 대한 보다 자세한 정보는 “Surviving Sepsis Campaign Guideline” (7)에서 얻을 수 있으므로 숙독하기를 권한다.

참고 문헌

- 1) Houck PM, Bratzler DW, Nsa W, Ma A, Barlett JG: *Timing of antibiotic administration and outcomes for Medicare patients hospitalized with community-acquired pneumonia. Arch Intern Med 164:637-44, 2004*
- 2) Ibrahim EH, Shreman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH: *The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. Chest 118:146-55, 2000*
- 3) Garnacho-Montero J, Garcia-Garmendia JL, Barrero-Almodovar A, Jimenez-Jimenez FJ, Perez-Paredes C, Ortiz-Leyba C: *Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. Crit Care Med 31:2742-51, 2003*
- 4) Jenkins I: *Evidence-based sepsis therapy: a hospitalist perspective. J Hosp Med 1:285-95, 2006*
- 5) Nguyen HB, Rivers EP, Abrahamian FM, Moran GJ,

- Abraham E, Trzeciak S, Huang DT, Osborn T, Stevens D, Talan DA: Emergency Department Sepsis Education Program and Strategies to Improve Survival (ED-SEPSIS) Working Group: *Severe sepsis and septic shock: review of the literature and emergency department management guidelines. Ann Emerg Med* 48:28-54, 2006
- 6) Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M: Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group: *Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med* 345:1368-77, 2001
 - 7) Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, Reinhart K, Angus DC, Brun-Buisson C, Beale R, Calandra T, Dhainaut JF, Gerlach H, Harvey M, Marini JJ, Marshall J, Ranieri M, Ramsay G, Sevransky J, Thompson BT, Townsend S, Vender JS, Zimmerman JL, Vincent JL: International Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee; American Association of Critical-Care Nurses; American College of Chest Physicians; American College of Emergency Physicians; Canadian Critical Care Society; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; European Society of Intensive Care Medicine; European Respiratory Society; International Sepsis Forum; Japanese Association for Acute Medicine; Japanese Society of Intensive Care Medicine; Society of Critical Care Medicine; Society of Hospital Medicine; Surgical Infection Society; World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine: *Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Crit Care Med* 36:296-327, 2008
 - 8) The Acute Respiratory Distress Syndrome Network: *Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med* 342:1301-8, 2000
 - 9) Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Ryden L: *Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: long-term results from the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) study. Circulation* 99:2626-32, 1999
 - 10) Whitcomb BW, Pradhan EK, Pittas AG, Roghmann MC, Perencevich EN: *Impact of admission hyperglycemia on hospital mortality in various intensive care unit populations. Crit Care Med* 33:2772-7, 2005
 - 11) Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R: *Intensive insulin therapy in critically ill patients. N Engl J Med* 345:1359-67, 2001
 - 12) Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, Van Wijngaerden E, Bobbaers H, Bouillon R: *Intensive insulin therapy in the medical ICU. N Engl J Med* 354:449-61, 2006
 - 13) Lefering R, Neugebauer EA: *Steroid controversy in sepsis and septic shock: a meta-analysis. Crit Care Med* 23:1294-303, 1995
 - 14) Annane D, Sébille V, Charpentier C, Bollaert PE, François B, Korach JM, Capellier G, Cohen Y, Azoulay E, Troché G, Chaumet-Riffaut P, Bellissant E: *Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. JAMA* 288:862-71, 2002
 - 15) Bollaert PE, Charpentier C, Levy B, Debouverie M, Audibert G, Larcan A: *Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. Crit Care Med* 26:645-50, 1998
 - 16) Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Keh D, Kupfer Y: *Corticosteroids for severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. BMJ* 329:480-8, 2004
 - 17) Sessler CN, Perry JC, Varney KL: *Management of severe sepsis and septic shock. Curr Opin Crit Care* 20:354-63, 2004
 - 18) Annane D, Bellissant E, Cavaillon JM: *Septic shock. Lancet* 365:63-78, 2005
 - 19) Sprung CL, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, Freivogel K, Weiss YG, Benbenishty J, Kalenka A, Forst H, Laterre PF, Reinhart K, Cuthbertson BH, Payen D, Briegel J, CORTICUS Study Group: *Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. N Engl J Med* 358:111-24, 2008
 - 20) O'Brien JM, Ali NA, Abercrombie SK, Abraham E: *Sepsis. Am J Med* 120:1012-22, 2007
 - 21) Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, Steingrub JS, Garber GE, Helterbrand JD, Ely EW, Fisher CJ Jr: Recombinant human protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) study group: *Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. N Engl J Med* 344:699-709, 2001
 - 22) Vincent JL, Bernard GR, Beale R, Doig C, Putensen C, Dhainaut JF, Artigas A, Fumagalli R, Macias W, Wright T, Wong K, Sundin DP, Turlo MA, Janes J: *Drotrecogin alfa (activated) treatment in severe sepsis from the global open-label trial ENHANCE: further evidence for survival and safety and implications for early treatment. Crit Care Med* 33:2266-

277, 2005

- 23) Abraham E, Laterre PF, Garg R, Levy H, Talwar D, Trzaskoma BL, Francois B, Guy JS, Bruckmann M, Rea-Neto A, Rossaint R, Perrotin D, Sablotzki A, Arkins N, Utterback BG, Macias WL: Administration of Drotrecogin Alfa (Activated) in Early Stage Severe Sepsis (ADDRESS) Study Group: *Drotrecogin alfa (activated) for adults with severe sepsis and a low risk of death. N Engl J Med 353:1332-41, 2005*
- 24) Laterre PF, Abraham E, Janes JM, Trzaskoma BL, Correll NL, Booth FV: *ADDRESS (ADministration of DRotrecogin alfa [activated] in Early stage Severe Sepsis) long-term follow-up: one-year safety and efficacy evaluation. Crit Care Med 35:1457-63, 2007*
- 25) Nadel S, Goldstein B, Williams MD, Dalton H, Peters M, Macias WL, Abd-Allah SA, Levy H, Angle R, Wang D, Sundin DP, Giroir B: Researching severe Sepsis and Organ dysfunction in children: a gLobal perspective (RESOLVE) study group: *Drotrecogin alfa (activated) in children with severe sepsis: a multicenter phase III randomized controlled trial. Lancet 369:836-43, 2007*
- 26) Werdan K: *Immunoglobulin in sepsis: therapeutic use of immunoglobulins. Sepsis 3:239-45, 1999*
- 27) Jolles S, Sewell WA, Misbah SA: *Clinical use of intravenous immunoglobulin. Clin Exp Immunol 142: 1-11, 2005*
- 28) Pildal J, Gøtzche PC: *Polyclonal immunoglobulin for treatment of bacterial sepsis: a systematic review. Clin Infect Dis 39:38-46, 2004*
- 29) Turgeon AF, Hutton B, Fergusson DA, McIntyre L, Tinmouth AA, Cameron DW, Hébert PC: *Meta-analysis: intravenous immunoglobulin in critically ill adult patients with sepsis. Ann Intern Med 146: 193-203, 2007*
- 30) Kreymann KG, de Heer G, Nierhaus A, Kluge S: *Use of polyclonal immunoglobulins as adjunctive therapy for sepsis or septic shock. Crit Care Med 35:2677-85, 2007*
- 31) Laupland KB, Kirkpatrick AW, Delaney A: *Polyclonal intravenous immunoglobulin for the treatment of severe sepsis and septic shock in critically ill adults: a systematic review and meta-analysis. Crit Care Med 35:2686-92, 2007*
- 32) Werdan K, Pilz G, Bujdoso O, Fraunberger P, Neeser G, Schmieder RE, Viell B, Marget W, Seewald M, Walger P, Stuttmann R, Speichermann N, Peckelsen C, Kurowski V, Osterhues HH, Verner L, Neumann R, Muller-Werdan U: *Score-Based Immunoglobulin Therapy of Sepsis (SBITS) Study Group: Score-based immunoglobulin G therapy of patients with sepsis: The SBITS study. Crit Care Med 35:2693-701, 2007*