5 Symposium II

패혈증의 조기진단과 항생제 사용
(Early Detection of Severe Sepsis and Antibiotics)

한림대학교 한강성심병원 감염내과

우 흥 정

서 론

최근 수 십 년간의 발전된 화상환자의 초기의 치료의 향상으로 중증 화상환자의 사망률이 크게 감소하였으며 사망의 주요 원인도 삼투압 쇽이나 혈량저하증 보다는 감염이 대부분을 차지하게 되었다. 최근에는 화상에 의한 사망의 75%정도가 감염과 관련된 것으로 보고되고 있다. 패혈증의 초기의 임상적 증후는 일반적으로 비특이적으로 발열이나 백혈구 증가 등이다. 좀더 특이적인 증상은 저혈압증이나 젖산의 증가는 장기부전으로의 진행을 의미하며 높은 사망률을 보이게 된다. 화상환자의 경우엔 화상의 상처 때문에 만성적인 염증성 매개물에 노출되어 있어 이러한 전신적인 염증성 증상이 패혈증이 없이도 이미 보이고 있어 패혈증의 진단이 어렵다. 따라서 패혈증의 진단을 위한 좀더 신뢰할 수 있는 진단적인 도구가 필요하다. 이상적인 패혈증의 진단 표지자는 감수성과 특이성이 높고, 쉽게 검사가 가능하면서 가격이 저렴한 것이다. 화상환자가 보유하고 있는 미생물의 종류와 이 미생물의 내성 양상이 빠르고 신뢰할 만한 항생제의 선택에 중요한 정보로 사용된다.

화상환자에서 패혈증의 정의

현재 널리 사용중인 패혈증의 정의는 전신적 염증성 반응 증후군(systemic inflammatory response syndrome: SIRS)이 있으면서 감염이 의심되거나 감염의 증거가 있는 경우이다. 현재 가장 많이 사용되는 SIRS의 정의는 다음의 항목 중에 두개 또는 그 이상이 있는 경우에 해당한다.

1. 체온이 섭씨 38도를 넘거나 36도 미만
2. 심박수가 분당 90회 초과
3. 호흡수가 분당 20회 초과 또는 $Paco_2$ ＜32 mmHg
4. 백혈구 수가 12,000/mm^3 초과 또는 4,000/mm^3 미만 또는 띠호중구가 10% 초과

그러나 이러한 정의를 화상환자에 적용하기는 문제가 있다. 왜냐하면 화상환자에서는 대사적, 생리학적, 면역학적 변화가 동반되기 때문에 위에서 거론된 체온, 심박수, 호흡수, 혈압 의 변화를 보이기 때문에 현재의 정의를 화상환자에 적용한다면 거의 모든 중증 화상 환자가 패혈증에 포함되기 때문이다. 따라서 화상환자에서 화상자체의 변화와 감염에 의한 패혈증으로 일어나는 변화를 구분하기 위해서는 다른 기준이 필요하다. 패혈증에 대한 임상적인 정의가 적절해야 패혈증을 의심할 수 있고 따라서 조기에 패혈증을 진단하고 치료

하는 것이 가능하다. 최근에 화상학회에서는 화상환자에서의 패혈증을 다음과 같이 정의 하였다. 아래 항목 중에 3개를 만족하여야 하며

1. 체온이 섭씨 39도 초과 36.5도 미만
2. 진행성 빈맥
   A. 성인은 분당 110회 초과
   B. 소아는 연령대의 정상 수치의 표준편차 2배 초과(나이를 보상한 최대 심박수의 85%)
3. 진행성 빈호흡
   A. 성인에서 인공호흡기 사용하지 않는 경우 분당 25회 이상
      호흡기 사용 시에는 12L/min 이상의 분당호흡량
   B. 소아는 연령대의 정상 수치의 표준편차 2배 초과(나이를 보상한 최대 호흡수의 85%)
4. 혈소판 감소증(화상초기 3일 이내에는 적용하지 않음)
   A. 성인 <100,000/μL
   B. 소아는 연령대의 정상 수치의 표준편차 2배 초과
5. 고혈당(기왕의 당뇨병이 없는 경우)
   A. 치료하지 않은 혈당이 200 mg/dL 초과
   B. 인슐린 저항
      1) >7 단위/hr 정맥 점적주입(성인)
      2) 상당한 인슐린 저항(24시간 동안 >25%의 인슐린 요구량 증가)
6. 24시간 이상 지속성 소화관 영양공급이 불가능한 경우
   A. 복부 팽만
   B. 경구영양공급의 못 견딤(소아에서 잔여량이 >150 ml/hr 또는 어른에서 두 회의 공급량 초과)
   C. 조절이 안 되는 설사(성인 >2500 mL/day, 소아 >400 mL/day)

추가적으로 다음 항목에 의해 감염이 증명되어야 한다.

A. 배양양성의 감염
B. 병리적인 조직이 확인
C. 항생제 투여에 임상적인 호전

패혈증과 관련된 표지자들

위에서 언급하였듯이 패혈증과 관련된 체온의 변화, 백혈구 수치, 심박수, 혈압, 호흡수의 변화 등은 특이적이거나 예민하지 않으며 비감염성 상태에서도 발생한다. 전반적인 염증성 변화와 함께 오는 장기부전 또한 췌장염, 심한 외상, 화상 등에 함께 보인다. 패혈증 환자에서 혈액배양검사는 30-40% 정도만 양성이고 이러한 혈액배양 양성은 패혈증이 아닌 환자에서도 발견된다. 또한 감염의 미생물학적 증거는 이전에 항생제를 투여하던 환자에게서는 증명하기가 어렵다. 따라서 임상적으로나 미생물학적으로 패혈증을 진단하기가 어려운 점이 있어 생물학적 표지자가 이용된다. 패혈증의 생물학적 표지자는 감염의 자극에 의해 숙주의 복합적인 반응에 의하여 발생하는 물질이거나 패혈증을 일으키는 세균의 독소이거나 세포막 표면의 항원들이다.

C-reactive protein (CRP)

CRP는 IL-6, IL-8 등의 염증매개 인자에 의해서 자극을 받아 간세포에 의해서 분비되는 acute-phase protein 이다. 일부의 연구에서는 감염과 패혈증의 환자에서 높은 혈중 CRP 값을 보인 것으로 보고하였으나 다른 많은 연구에서 CRP의 증가가 감염과 패혈증의 진단과 패혈증의 중증도를 평가하는데 별 도움을 주지 못한 것

으로 알려졌다. 다른 사이토카인이나 procalcitonin과 달리 혈중 CRP의 값은 48시간 이내에 최고치를 보이지 못하였다. CRP는 경증의 감염에서 증가하였고 숙주의 반응의 정도에 비례하지 않았고 패혈증의 생존자와 비생존자의 구분에 도움이 못 되었다. 혈중 CRP의 값은 감염원이 제거되고 나서도 수일간 증가된 채로 남아있었다. 또한 CRP는 많은 비감염성 상황인 자가면역질환이나 결체조직질환, 급성관상동맥질환, 악성종양, 수술후에 증가되었다. 따라서 CRP는 패혈증의 진단의 예측에 도움이 되지 않는다. 그러나 국소적 감염의 항생제 치료에는 중요한 역할을 한다.

사이토카인(Cytokines)

혈중 사이토카인의 증가는 염증성 손상에 일차적인 숙주의 반응이다. 사이토카인은 대식세포, 단핵구, 림파구, 내피세포로부터 유리되는 glycopeptide이다. 이들은 특정한 수용체에 결합하여 반응을 일으킨다. 이러한 사이토카인은 패혈증의 단계에 따라 증가하는 것으로 보인다. 그러나 일상적으로 임상적인 사용은 크지 않을 것으로 보인다. 왜냐하면 사이토카인은 수분 밖에 안 되는 짧은 반감기를 가지고 있고 receptor antagonist와 결합하여 빠르게 농도를 감소시킨다. 또한 수술이나 자가면역질환 같은 많은 비감염성 원인에 의해 유도 될 수 있다. Tumor necrosis factor-α, IL-1, IL-6, IL-8, IL-10이 패혈증과 연관된 가장 중요한 사이토카인이다. Tumor necrosis factor-α는 사람에 따라 차이가 나기 때문에 진단적 가치가 떨어진다. IL-6와 IL-8는 감염과 전신적 염증과 관련된 생리학적 반응의 심한 정도와 밀접하게 관련되어있다. IL-6는 패혈증 환자에서 1000배 이상 증가되었다. IL-6 값이 1000 pg/mL이상인 환자에서 IL-6의 값과 장기부전의 정도와 임상적 예후가 높게 일치하였다. 그러나 높은 값의 IL-6와 IL-8이 주된 수술, 심한 외상, 자가면역질환, 바이러스성 감염등에서도 발견되어 IL-6와 IL-8은 패혈증의 진단과 예후를 보는데 있어 큰 도움이 되지 않는 것으로 보인다.

Procalcitonin (PCT)

PCT는 13-kd의 calcitonin의 propeptide이다. 건강한 사람에서 PCT의 값은 0.1 ng/mL이하이다. 패혈증환자에서 PCT 값은 정상 범위의 5000-10000배까지 증가한다. Calcitonin의 반감기는 매우 짧아 10분 정도이지만 PCT는 약 24시간에 달한다. PCT의 생리학적 역할과 생성부위는 아직 완전히 알려져 있지 않다. 세균의 내독소가 PCT의 분비를 유도하는 가장 주된 자극이지만 그람 양성균 감염에서도 PCT가 분비된다. 심한 진균감염엣도 일부의 환자에서 PCT의 분비가 기술되었기는 하지만 한 증례에서 PCT값의 증가가 없음이 보고되었다. 세균감염이외에 주요수술, 심한 외상, 화상에서도 PCT값의 증가를 보였다. 그러나 심한 패혈증이나 패혈성 쇽처럼 높은 값의 증가는 보이지 않았다. PCT값은 내독소혈증이나 세균혈증이 시작되고 2시간이 지나면 증가하게 된다. 상당수의 연구가 PCT가 중증감염과 패혈증의 표지자 임을 확인하였다. PCT 값이 0.5 ng/mL이하이면 심한 패혈증이나 패혈성쇽의 가능성이 없어보이며 2 ng/mL 이상의 경우 높은 위험도를 보였다. PCT값이 10 ng/mL 이상이면 대체로 감염부위가 아닌 장기의 부전이 일어났다. 국소적인 감염만 있고 전신성 염증반응이 없는 경우 PCT수치의 증가를 보이지 않았다. 비감염성 상황에서도 PCT값은 증가할 수 있으나 수술이나 외상 후 매일 모니터링함으로써 합병증으로 발생하는 감염을 조기에 감지하는데 도움을 받을 수 있다. PCT는 감염과 비감염성의 장기부전이나 쇽을 구분하는데 다른 표지자 보다 더 좋은 결과를 보이며 다른 임상적 지표를 함께 이용하면 패혈증의 진단에 감수성과 특이성을 높일 수 있다. 또한 PCT는 감염의 병원소의 조절과 항생제 투여의 효과를 평가에도 도움이 되는 것으로 보인다. 최근의 화상과 관련된 패혈증에서 패혈증의 진단과 환자의 예후에 유용한 지표가 된다는 연구결과가 나오고 있다.

내독소(lipopolysaccharide)와 내독소 활성분석

내독소는 그람음성균의 위부세포막의 필수적인 구조이다. Limulus amoebocyte lysate assay는 검사방법의 문제가 있어 50% 이상의 변화를 보였고, 몇몇 그람음성 세균의 내독소의 국조가 서로 달라 낮은 특이도를 보였고, 혈청의 단백질과 항생제와의 상호작용으로 다른 결과를 보였다. 따라서 내독소의 측정은 임상적으로 중요한 역할을 하지 못하였다. 그러나 최근 매우 높은 감수성을 가진 ex vivo biologic assay가 미국에서 FDA의 승인을 받았다. 이는 zymosan-antibody와 anti-endotoxin antibody-elicited respiratory burst를 kinetic luminometric assay를 통하여 측정한다. 임상연구에서 그람음성균 감염과 패혈증에서 높은 음성예측를 보였고 예민도 85.3%와 특이도 44%를 보였다. 이러한 내독소 활성분석은 그람음성균 감염을 배제하는데 좋은 지표가 될 것으로 보이나 숙주의 반응 상태를 알려주거나 SOFA나 APACHE II값과 비례하지는 않는다.

골수세포-1에 의해 발현되는 표면과 용해성 유발수용체 (Surface and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1)

Triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (TREM-1)은 최근에 발견 된 세포표면의 분자이며 면역글로부린 상과의 한 일원으로 사람의 호중성구나 단핵세포에 발현되어 IL-8, TNF-α, IL-1β 등의 proinflammatory mediator의 분비를 유발시킨다. 사람의 TREM-1은 세균이나 진균에 의한 급성염증성 병변에 강력하게 발현되며 비감염성 염증질환에서는 발현되지 않는다. 입원시 sTREM-1은 예후 예측 인자로 의미 있었으나 PCT만은 못하였고 질환의 심한정도와 연관을 보이지는 못했다. 기계호흡을 하는 환자의 기관지세포 세척액에서 sTREM-1의 측정은 감염성 폐렴환자의 진단에 98%의 감수성과 90%의 특이도를 보였다. 따라서 추후 세균이나 진균감염의 진단의 표지자로서의 역할에 대한 연구가 이루어 질 것으로 기대되고 있다.

Lipopolysaccharide-binding protein

Lipopolysaccharide-binding protein은 58-kd class-1 acute-phase protein으로 내독소-유발 단핵구 활성화와 IL-6의 생성을 매개한다. 이는 주로 간세포, 장, 호흡기 상피세포에서 합성된다. 이의 정상적인 혈중농도는 5-15μg/mL이다. 발열성 호중구감소증 환자에서 그람음성 균혈증환자에서 원인 모르는 발열환자나 그람양성 균혈증 환자에 비해 cutoff value를 46.3 mg/L로 하였을 때 의미 있게 높은 수치를 보였다. 그러나 유도 시간은 36시간으로 PCT나 CRP에 비교하여 늦었다.

패혈증 환자의 항생제 투여

패혈증이 임상적으로 의심이 되거나 진단이 되면 초기에 광범위 항생제의 투여가 필요하다. 초기의 항생제의 선택은 감시배양의 결과와 화상센터의 항생제 내성의 정보에 따라 선택한다. 항생제의 범위는 포도상알균, 연쇄상알균, 그람음성간균과 녹농균과 Acinetobacter spp.를 포함하여야 한다. 초기의 경험적 항생제 투여는 추후에 배양 검사 결과를 참조하여 변경하는 것이 필요하다.

화상자체와 화상환자의 치료에 의해서 발생하는 역동적인 병리생화학적 상태에 의해서 화상환자는 일반인과 다른 약물역동학적 상황에 있다. 이는 전신적으로 투여 되는 항생제에 큰 영향을 미치게 된다. 변화된 심박출, 혈장의 용적의 변화, 결합단백질의 변화, 대사율의 변화, 신기능의 변화, 확산의 특성의 변화와 피부와 기타 다른 상피세포에서의 손실 등이 화상환자에서 발생한다. 화상환자에서 아미노글루코사이드의 용량은 개

인에 따라서 매우 변화가 크다. 그 이유는 용적분포와 제거가 증가되어 좀더 짧은 반감기를 갖게 된다. 하나의 방법으로 빠르게 겐타마이신이나 토브라마이신의 치료농도를 얻기 위해서는 처음의 용량을 5 mg/kg를 주고 그 이후에는 혈중농도를 모니터링하는 것이다. 1시간 후에 혈중 최고 농도를 재고 7시간 이후에 농도를 측정하여 1 μg/mL 미만이면 5 mg/kg의 용량을 투여하고 만일 1 μg/mL 이상이면 다음 투여는 농도가 1 μg/mL 미만일 때까지 기다린다. 이후의 용량은 환자-특이적인 약역동학 결과에 따라서 결정한다. 반코마이신의 경우에는 반코마이신의 제거와 사구체여과율이 매우 밀접하게 연관되어 있다. 총 하루 투여양이 2-6 g이 될 수 있다. 좀 더 자주 최저농도를 측정하는 것이 치료 이하 농도를 피하기 위해 필요하다. 세균의 MIC 값에 따라 젊은 사람에서 높은 제거율을 보인다면 8시간이나 6시간 마다 투여가 필요할 수도 있다. β-lactam의 경우 반코마이신처럼 화상환자에서 증가된 제거율을 보인다. 대부분의 베타락탐은 치료약제 농도가 측정되지 않으므로 환자의 반응을 보면서 권장되는 치료약제의 최고 용량을 투여한다. 광범위 화상환자는 면역저하 상태이므로 치료효과를 높이기 위해 용량투여 간격 사이에 T>MIC가 70% 이상을 유지하도록 하는 것이 가장 중요하다. 세팔로스포린이나 카바페넴 항생제가 화상환자에서 특별한 약물역학적 변화를 보이지는 않았으나 다른 베타락탐에서 처럼 높은 사구체여과율과 연관하여 높은 제거율을 보였다. 퀴놀론의 경우엔 다른 중환자와 비교하여 중요한 약물역학적 변화는 특별히 없다. 권장되는 최고의 용량을 사용하는 것이 C_{max}: MIC가 8에서 10정도를 얻는데 요구된다. 미생물의 MIC값이 2 이상인 경우 C_{max}: MIC가 10을 얻기 어려우므로 이런 경우엔 복합치료를 하는 것이 적절할 것이다.

결 론

화상환자는 질병자체가 염증성 반응을 유지하고 있어서 패혈증과 구분하기가 쉽지 않으며 패혈증에 대한 치료가 늦어지면 심각한 예후의 악화를 보일 수 있다. 최근의 패혈증의 정의는 화상환자에서 적절하게 감염과 비감염의 원인을 구분하기 어렵기 때문에 좀 더 화상환자에게 적합한 패혈증의 정의를 미국화상학회에서 제정하였다. 이는 좀 더 화상환자의 패혈증을 정확하게 정의하여 조기에 패혈증을 의심하고 진단하는데 도움이 될 것으로 보인다. 또한 패혈증과 관련된 여러 가지 지표 중에서 procalcitonin값이 조기 진단과 추후의 예후 판단에 도움을 줄 수 있어 이의 적절한 활용이 필요하다. 화상환자의 패혈증에서 항생제 투여는 이전의 미생물학적 증거에 따라 항생제를 우선적으로 광범위한 항생제를 선택하여 초기 투여를 시작하고 추후 미생물학적 검사 결과에 따라 변경하여야 한다. 또한 여러 가지 이유에 의해 항생제의 약물역동학적 변화가 일어나므로 약제 농도의 측정이 가능한 항생제는 혈중 약제 농도의 측정을 하여 용량과 투여 횟수를 결정하여야 하고 그렇지 않은 항생제는 환자의 상태를 잘 관찰하면서 권장되는 최대 용량을 투여하는 것이 바람직하다.

참 고 문 헌

1. The American burn association consensus conference on burn sepsis and infection group. American Burn Association consensus conference to define sepsis and infection in burns. J Burn Care Res 2007;28(6):776-90.
2. BA Pruitt Jr., AT McManus. The changing epidemiology of infection in burn patients. World J Surg 1992;16:57-67.
3. K Reinhart, M Meisner, FM Brumkhorst. Markers for sepsis diagnosis: What is useful? Crit Care Clin 2006;22:503-519.
4. A. Lavrentieva, T Kontakiotis, L Lazaridis, N Tsotsolis, J Koumis, G Kyriazis, M Bitzani. Inflammatory markers in patients with severe burn injury what is the best indicator of sepsis? Burns 2007;33:189-194.
5. BR Sharma. Infection in patient with severe burns: Causes and prevention thereof. Infect Dis Clin N Am 2007;21:745-759.
6. CC Dacso, A Luterman, PW Curreri. Systemic antibiotic treatment in burned patients. Surg Clin N Am 1987;67:57-68.
7. MJ Weinbren. Pharmacokinetics of antibiotics in burn patients. J Antimicrob Chemother 1999;44:319-327.
8. SJ Bergman, C Speil, M Short, J Koiarla. Pharmakokinetic and pharmacodynamic aspect of antibiotic use in high-risk populations. Infect Dis Clin N Am 2007;21:821-846