

Septic AKI—What do We Really Know?

을지의대 노원을지병원 신장내과

이 소 영

중환자실에서 발생하는 급성 신손상은 사망률이 20–75%로 보고되는 중증의 질환으로 발생원인의 약 50%가 패혈증에 의한 것으로 보고되고 있다. 중증의 패혈증 환자에서 다장기 부전이 발생하는 기전에는 여러 인자가 관여 할 것으로 생각되며 이에 대한 많은 연구가 이루어지고 있으나 정확한 기전에 대해 알려져 있지는 않다. 특히 패혈증에 동반되는 급성 신손상은 가장 중요한 합병증 중 하나로 패혈증 환자의 사망과 관련된 독립적인 위험 인자이다. 최근의 의학적 발전에도 불구하고 여전히 패혈증에 의한 급성 신손상의 사망률이 높은 데에는 여러 원인이 있겠으나, 패혈증시, 급성 신손상이 발생하는 pathophysiology, 조기 진단 방법, 급성 신손상 발생의 예측 인자와 적절한 치료 방법등이 알려져 있지 않기 때문이라고 할 수 있다.

최근 패혈증시 급성 신손상의 발생 기전에 대한 연구가 증가하고 있으며 그간의 연구 내용과는 달라진 점이 있어 그간의 연구 내용 중 급성 신손상 발생의 병태 생리에 대해 특히 1) 패혈증 시 신장 혈류 변화 2) 염증/면역 반응이 신기능 저하에 미치는 영향 3) 신기능 저하에 미치는 apoptosis의 역할 등을 중심으로 살펴보고 치료에 관해 요약해 보고자 한다.

패혈증시 동반되는 혈류 변화

2004년 Schriere 등이 패혈증시 급성 신손상이 일어나는 기전에 대해 전신 혈관 확장과 그로 인한 신혈류 감소, 그에 수반되는 신장 조직의 허혈/재관류 손상과 염증 반응의 활성화가 신기능 저하를 유발하는 기전이라고 설명한 후 이러한 기전이 신기능 저하의 원인으로 받아들여져 왔다.

그러나 이후의 동물 실험들에서 패혈증시 직접 신혈류 변화를 측정, 신장으로 가는 혈류량이 감소하지 않으며 오히려 증가함을 관찰한 보고가 늘고 있다. Cohen 등은 LPS를 주입하여 돼지의 패혈증을 유발하였고 이때 심박출량의 증가, 평균혈압 (mean A. pressure)의 감소를 유발하였으나 신혈류량은 오히려 증가됨을 보고하였다. 이러한 연구들을 Langenberg 등이 정리하여 보고한 바에 따르면 패혈증성 급성 신손상을 유발한 동물 실험의 62%에서는 신혈류의 감소가 일어났고 38%는 신혈류가 증가하거나 변화가 없다고 하였고 이에 영향을 미치는 가장 중요한 요인은 심박출량이라고 하였다. 그러나 패혈증으로 인해 급성 신손상이 일어난 환자들을 대상으로 한 연구에서는 수액 치료를 받아 hyperdynamic state가 유지된 경우에 67%에서 신혈류가 증가하거나 변화 없는 결과를 보여주었다. 즉 패혈증 초기에 심박출량의 감소와 저혈압을 동반하는 경우 물론 신기능 저하를 유발할 수 있지만 임상에서 더욱 빈번하게 관찰되는 수액 치료를 받아 심박출량이 증가되어있는 hyperdynamic state의 패혈증 환자에서도 신혈류가 증가한 상태의 급성 신손상이 일어난다고 할 수 있겠다. 이러한 결과는 신장 조직 검사 소견에서도 관찰할 수 있는데, 패혈증성 급성 신손상시 동반되는 신장 조직 소견의 변화는 아직 확실히 알려져 있지 않으나, 본 연구자들이 패혈증성 급성 신손상 동물 모델에서 관찰한 바에 따르면 허혈/재관류 손상에 의한 신기능 저하 시 동반되는 세뇨관 세포 괴사 (acute tubular necrosis)가 패혈증에 의한 급성 신손상시에는 거의 관찰되지 않으며 경한 신세뇨관 세포의 공포화, apoptosis 만을 관찰 할 수 있었다. 또한 Langenberg등에 따르면 패혈증으로 사망한 환자의 부검례에서도 약 22%의 환자에서만 경미한 ATN이 관찰 되었다고 보고한 바 있다. 이러한 소견들은 패혈증에 의한 급성 신손상의 기전이 허혈/재관류에 의한 신세뇨관 괴사와는 다르다는 것을 보여준다고 할 수 있겠다.

이때의 신장여과율 (GFR) 감소기전에 대한 설명으로는 신수입동맥 (afferent arteriole)과 신수출동맥 (efferent arteriole)의 혈관 확장의 불균형과 신장 모세혈관의 확장과 투과성 증가로 인한 신장 조직의 부종, 이에 따른 신장 정맥의 저항성증가로 오히려 조직으로의 관류가 감소 된다고 설명할 수 있으나 이에 대한 연구가 좀더 필요하리라고 생각된다.

염증/면역 반응이 신기능 저하에 미치는 영향

패혈증은 과도한 전신적 염증 상태로 균에 의한 감염으로 인해 전신에 심각한 염증 반응이 초래되며 이러한 염증 반응으로부터 숙주를 보호 하기 위한 항염증 상태가 동반되는 일련의 증후군으로, 과거에 전신적인 과염증 상태가 사망 및 다장기 부전을 초래한다는 이론과 달리 최근에는 과염증 반응에 수반되는 항염증 반응 및 과도한 면역 억제 상태가 환자의 사망 및 organ dysfunction과 관계가 있음이 알려지고 있다. 패혈증이 발생한 환자의 임상 경과를 살펴보면 meningococemia 등 처럼 병원성이 매우 강한 균 감염에 의해 발생 수 시간 내에 환자가 사망하는 경우도 있지만 대개의 환자들은 입원 후 초기 급성기를 버티다가 수일 후 다장기 부전 등이 동반되어 사망하는 경우가 많고 이때의 환자의 면역 상태는 오히려 저하되어 있는 경우가 많다. 즉 과거에 신기능 저하의 기전으로 과도한 염증 반응과 이로 인한 조직 손상을 생각했으나 신장 자체에 염증 반응을 보여주는 연구는 많지 않다.

또한 동물 실험들에서 어느 정도 효과가 있었던 항염증 치료, 즉 anti-TNF 치료, 혈소판 활성화 인자 (platelet activating factor) 억제, endothelin 억제 등의 치료 시도가 환자의 생존을 증가에는 별 효과를 보이지 못했다.

이러한 소견들과 함께 본 연구자 등의 패혈증 성 급성 신손상 동물에서의 연구 결과를 보면 오히려 항염증 싸이토카인 IL-10의 상승, 면역 억제 기전에 주로 관여하는 regulatory T cell 증가 등이 오히려 신손상 저하, creatinine level 상승과 더욱 연관성이 있음을 관찰 할 수 있었다. 또한 본원에 내원한 패혈증-급성 신손상 환자군과 패혈증-정상 신기능 환자군을 비교하여 측정된 결과 급성 신손상을 동반한 환자에서 IL-10과 regulatory T cell의 serum marker인 soluble Cd25가 의미있게 상승한 결과를 보여 오히려 면역 억제 상태가 신기능 저하와 연관이 있음을 관찰할 수 있었다. 아직 이에 대한 결론을 내리기에는 성급하지만 패혈증에 의해 유발된 강력한 염증 반응과 이에 수반되는 항염증 반응이 신장 조직 손상 유발과 관계될 것이며 이러한 인자들의 균형이 환자의 신기능 유지와 생존에 중요한 역할을 할 것이며 이들 인자의 균형을 유지하는 치료가 중요한 치료 목표가 되어야 할 것으로 생각된다.

신기능 저하에 미치는 apoptosis의 역할

앞서 언급한대로 패혈증에 동반되는 신장의 형태학적 변화에 대해서는 거의 알려진 바 없다. Hotchikiss 등은 패혈증으로 사망한 중환자실 환자들의 부검 소견에서 90% 이상의 환자가 거의 정상에 가까운 신장 조직 소견을 보였다고 보고하였다. 이렇게 신장의 형태학적 변화와 신기능 저하 정도가 일치하지 않는 것에 대한 설명으로 신세포의 아포프토시스를 원인으로 설명할 수 있겠다. 신기능 저하에 미치는 아포프토시스의 영향에 대해 허혈/재관류 신손상의 동물 모델에서는 많이 보고되고 있으나 패혈증에서의 역할에 대해서는 많이 알려져 있지 않다. Lerolle 등은 패혈증성 쇼크로 신손상을 입고 사망한 환자들의 신장 조직에서 TUNEL과 active caspase-6 염색을 통해아포프토시스의 발생을 관찰하였는데, 패혈증 환자의 6%에서 아포프토시스가 관찰된 반면 패혈증이 아닌 환자에서는 1%에서만 아포프토시스가 관찰되었다고 하였다. 본 연구자 등의 패혈증 동물 실험에서도 신장 조직에서 TUNEL 양성 세포가 관찰되었고, 신장 조직의 caspase-3 level이 Cr 상승 정도와 연관성이 있었고 caspase-3 억제제 투여시 신기능 저하가 완화되는 조건을 관찰할 수 있어 아포프토시스가 신기능 저하에 중요한 역할을 하는 것으로 생각되었다. 이때 신기능 저하를 유발하는 기전으로 미토콘드리아의 기능 저하, 즉 급성 심근 경색 후 심장의 동면 상태 (hibernation)처럼 신장도 미토콘드리아에서 에너지 소모를 줄이는 상태로의 기능 저하가 일어나는 것으로 설명하기도 한다. 신세포의 괴사가 이미 일어난 경우에는 신기능을 회복시키기 어렵지만 아포프토시스에 의해 패혈증성 신손상이 일어난다면, 조기 진단을 통해 신기능 저하가 일어나는 것을 막을 수 있고, 아포프토시의 여러 단계에서 아포프토시스를 억제하는 intervention이 가능하리라 생각되므로 패혈증성 급성 신손상 치료에 다양한 방법으로 적용 가능하리라고 생각된다.

간단히 패혈증성 급성 신손상이 일어나는 기전에 대한 최근의 연구결과를 살펴보고, 무엇보다도 이러한 기전에 대한 이해를 통해 치료 방법을 발전 시키는 것이 중요하리라고 생각된다. 특히 투석 치료에 있어서, 투석의 방법, 적절한 시기, 용량에 대해서도 확실히 확립된 바 없다. 투석을 늦게 시작하는 것이 회복 후에도 투석 의존도를 높인다는 것이 보고된 바 있고, 'RENAL' study의 보고와 달리 패혈증에 의한 경우는 35/ml/kg/h의 고용량의 신대체 요법이 필요하다는 의견들이 많이 있는 것 같다. 또한 Pavelisky 등은 처방 용량보다 실제로 환자에게 도달되는 치료 용량이 더욱 중요하다고 강조하였다. 이러한 신대체요법 외에도 패혈증 시 일어나는 신장 혈류의 변화를 생각해 볼 때 적절하게 수액 치료가 이루어진 환자의 경우, 혈압이 낮다고 과용량의 수액을 투여하는 것은 신장 기능 저하를 더욱 악화시킬 수 있다는 점이 고려되어야 할 것이다. 또한 염증 반응의 균형을 유지하거나 아포프토시스의 발생 기전에 관여하는 약제들의 투여에 대해서도 지속적인 연구가 필요하리라고 생각된다.