

패혈증 급성 신부전 환자의 투석 치료

고려대학교 의과대학 신장내과

권 영 주

패 혈 증

패혈증은 감염 등에 의해 혈관내 면역기전이 활성화되면서 사이토카인 등 매개물질이 배출되어 전염증 반응 (pro-inflammatory)과 항염증 반응 (anti-inflammatory)의 불균형이 일어나서 내피세포 손상, 저혈압, 응고장애와 부적절한 면역 반응 등이 나타나는 증후군이다. 패혈증을 치료하기 위해선 어떤 반응이 생체내 이롭고 해로운지 파악하며 과염증반응 (SIRS : Systemic inflammatory response 증후군)을 감소시키면서 CARS 증후군 (CARS : Compensatory anti-inflammatory response, monocyte deactivation, immuno-paralysis, cell hypo-responsiveness)이 초래되지 않도록 적절한 면역 반응을 유지하는 것이 치료의 근간이 된다.

패혈증과 신장

Septic shock 환자에서 급성 신부전은 여러 기전에 의해 발생한다. 내독소에 의해 신장내 혈관 수축으로 인한 신전성 급성 신부전이 초기에 나타나고 저혈압/허혈성 손상, 내독소/사이토카인, 산화 손상, 혈관 수축과 신독성 항생제 등에 의해 복합적으로 세뇨관/폐쇄성 신부전 양상이 나타난다. 사이토카인, 혈소판 활성화 인자 (PAF)와 에이코사노이드 (eicosanoids) 등의 지질 매개 물질, 산소와 질소 라디칼, ET (endothelin)-1, 보체와 응고, 섬유용해계 등의 불균형으로 초래된 패혈성 급성 신부전은 다장기 부전으로 이어져 매우 사망률이 높기 때문에 다각적인 치료가 시도되고 있다.

패혈증 급성 신부전 환자의 보존적 치료와 투석의 적용

보존적 치료는 생체 정후와 산소 분압을 유지하며 균주 동정에 따른 항생제와 보조 약제, 적절한 칼로리와 전해질 균형 등을 면밀히 추적하면서 치료하여야 한다. 쇼크일 때 수액 요법을 하다가 부종이 흔히 동반될 수 있는데 기저치보다 체액이 20% 증가된 외과 환자에서 심근과 소화 장기의 부종으로 인한 기관 장애와 국소적 허혈 등에 의해 100% 치사율을 보고한 바 있다. 그러므로 쇼크가 있는 패혈증 급성 신부전 환자에서 수액요법시 혈액동학적 모니터링과 Trans-esophageal echocardiography (TEE) 등으로 심장 기능을 정확히 측정하며, 또한 부종의 위험이 없이 체외로 적절한 양이 배출되고 또한 속도도 조절할 수 있는 치료가 가장 합리적이므로 Continuous renal replacement treatment (CRRT)가 현재 많이 적용되고 있다.

CRRT는 여과가 잘 되는 투석막과 24시간 지속적 으로 시행하므로 수액요법에 장점이 있다. CRRT로 수액요법시 3단계로 나누어 시행할 수 있는데 1단계는 24시간에 제거할 양을 결정한 후 24시간으로 나누어 매시간 고정하여 시행한 후 8시간마다 혹은 24시간마다 확인하는 상당히 정확성은 떨어지나 용이한 방법이고, 2단계에선 매시간 주입량과 제거량을 확인하면서 체액 조절을 하므로 보다 안정을 기할 수 있다. 3단계에선 평균동맥혈압, 수축기 혈압, CVP, PAWP 등을 같이 고려하여 매시간 체액 조절을 하므로 혈액동학적으로 불안정한 환자에게 가장 좋은 치료이다. 즉 PAWP가 12내지 14인 경우는 수액균형을 0로 하고 12 이하에선 수액을 공급하며 14 이상에선 체액을 제거함으로 환자의 생체 정후를 가장 안정되게 치료할 수 있다.

패혈증 급성 신부전 환자의 투석 치료

패혈증 급성 신부전 환자에서 간헐적인 혈액투석 (IHD)을 매일 시행할 수 있고, CRRT와 통상적인 혈액투석기로 혈류와 투석액 속도를 낮추어 시행하는 간헐적이면서 지속적인 sustained low efficiency dialysis (SLED) 등 환자 상태와 병원의 상황에 따라 선별하여 적용할 수 있다.

전반적으로 악화를 방지하고 생체 항상성을 유지하기 위해 투석 치료를 조기에 시행하고 있는 추세이다. Bellomo와 Ronco 등은 CRRT의 가능한 적용증에 대해 기술하였는데 ① 비폐쇄 횡뇨 (<200 mL/12h) 혹은 무뇨인 경우, ② 심한 대사성 산증 (pH<7.1), ③ 요독증 (BUN>100 mg/dL), ④ 고칼륨혈증 (>6.5 mEq/L), ⑤ 요독증에 의한 장기 이상 (심낭염, 요독성 뇌증, 신경증, 근증), ⑥ 점진적인 심한 나트륨 이상 (Na>160, <115 mEq/L), ⑦ 고체온증 (>39.5°C), ⑧ 심한 부종 (특히 폐), ⑨ 투석이 가능한 약물 제거, ⑩ 폐부종이나 ARDS 위험이 있는 환자에서 많은 양의 수혈을 요하는 응고질환 등이다. 엄격한 연구로 적용증을 삼은 것은 아니지만 참고시 도움이 될 것으로 생각된다.

패혈증 급성 신부전 환자의 최신 치료동향

내독소를 제거하고 싸이토카인을 제거하거나 생성을 감소시키는 치료로, 이제까지 anti-TNF Ab, soluble TNF receptor, IL-1 receptor 대항제, anti-IL-1 Ab, bradykinin 작용제, antiprostaglandin, PAF receptor 대항제, C5a 차단제, MIF (macrophage migration inhibition factor) 중화, lipopolysaccharide-binding protein (LBP) 등이 시도되어 왔으나 특별히 뚜렷한 효과는 없었다.

매개자나 싸이토카인 하나를 특별히 차단하기 보다는 공통적인 세포내 signal을 차단 혹은 조절하는 것이 바람직할 것으로 생각된다. 대표적인 것으로 핵전사 인자인 NF- κ B의 활성화 조절이다. 내독소, TNF 등 싸이토카인이나 유리산소 혹은 유리 질소 등에 의해 NF- κ B에 결합되어 있는 I- κ B가 인산화되어 proteasome에서 분해되면 NF- κ B은 세포질에서 핵안으로 들어가 유전자의 촉진자나 증강자에 결합하여

패혈증에 중요 역할을 하는 다양한 물질 (싸이토카인, adhesion molecule, acute phase protein, nitric oxide synthase, cyclooxygenase-2, phospholipase A₂, tissue factor)을 전사, 조절한다. 한편, 패혈증 및 외상 환자에서 NF- κ B 발현이 감소되어 있는 것으로 보고되기도 하여, 항염증과 항산화 치료를 NF- κ B 활성화 조절에 중점을 두고 연구 중이다.

패혈증은 유리 라디칼 생성이 증가하고 항산화 기전이 소진되므로 vitamin E, N-acetyl cysteine, glutathione, vitamin C 등 항산화제를 투여하기도 한다.

CRRT에서 Ronco 등은 투석 여과량 (ultrafiltration, convective volume)을 35 mL/kg/hr으로 늘리는 것을 권고하는데, 이때 체중감소에 대한 모니터 정확도 (1% 이하)와 많은 수액을 보충해야 한다는 단점이 있으므로, sorbent가 30여년간 charcoal로 시작해서 발전해 왔으므로 현재에는 Coupled Plasma Filtration Adsorption (CPFA)를 시도할 수 있다. CPFA는 첫 번째 여과기에서 혈장을 혈액으로 분리하여 sorbent를 통과시킨 후 혈액과 함께 두 번째 여과기에서 체액과 저분자량의 독소를 제거할 수 있다. CPFA가 CVVH보다 단핵세포의 면역 반응을 정상화시키고 혈액동학적으로 안정되었다는 보고가 있으므로 향후 발전이 기대된다.

투석 치료에서 싸이토카인을 흡착에 의해 제거하는 방법으로 adsorbent resin column을 사용하는 이외에 순환하는 미세한 흡착물질을 사용하여 흡착면적을 늘릴 수도 있다. Hemolipodialysis는 투석액에 라이포솜 (liposome)을 섞어서 지질과 흡수적, 단백질 결합되어 있는 염증 매개자를 라이포솜에 흡착시키고, 투석액에 vitamin C를 첨가하면서 라이포솜 인지질 bilayer에 vitamin E를 집어 넣어 유리 라디칼을 감소시키므로써, 내독소 (LPS), 싸이토카인과 산화 스트레스를 비선택적으로 제거하며 항산화 방어 기전을 유지하는 투석 치료이다. 라이포솜은 불포화된 인지질로 만들어진 투석막 (high-flux polyether sulfone) pore의 5배 정도 되는 250 nm의 작은 공모양이며 세포막처럼 친수성, 친지질성인 인지질의 bilayer를 구성하여 흡수성 염증 매개자와 결합한다. 막에 존재하는 중요 항산화제인 vitamin E는 0.4-0.8% w/w phospholipid 농도로 라이포솜에 함유되어 있어 라이포솜의 불포화된 인지질이 산화될 때 항산화 효과를 나타낸다. 또, 투석액에 생리적인 농도 (50-70 μ mol/

L)로 함유되어 있는 vitamin C는 vitamin E를 환원시켜 활성화 형태로 유지하면서 superoxide, hydroperoxyl radical, peroxy radical, peroxyxynitrite, nitroxide radical과 hypochlorous acid를 제거하므로 SIRS 환자에서 과염증 반응을 조절하는 치료로 향후 고려할 수 있다.

Toramyxin은 polymyxin B (PL-B)가 혈류내로 이동되지 않게 공유 결합되어 있는 polystyrene 섬유로 구성되어 있으며 직접혈액관류시 사용할 수 있는 extracorporeal colume이다. 주로 polymyxin B가 그람 음성균에 대해 사멸 작용과 내독소 중화 작용을 가진 데에 착안하여 그람 음성균 패혈증 환자에서 내독소 (LPS)를 제거하기 위해 1994년 일본에서 개발되었다. 주로 장과열에 의한 박막염이나 급성 호흡부전증 등에서 내독소와 활성화된 탐식세포에서 분비되는 anandamide를 흡착시키므로써 환자 상태를 호전시키는 것으로 보고되고 있다.

투석막에 의한 염증 매개 물질의 제거 혹은 흡착은 매개 물질의 크기, 분자량과 물리화학적 성상에 따라 다르고, 제거는 투석 치료시 매개 물질의 혈액중 농도를 계속 유지해야 가능하다. 제거를 용이하게 하기 위해 투과양을 늘리거나 혹은 흡착을 늘리기 위해 주기적으로 투석여과기를 교체할 수도 있다. 혈장교환술(plasma exchange)이나 혈장분리반출술(plasmapheresis)시 사용하는 막은 투석막보다 cut-off (70 kD)가 크므로 패혈증 치료에 고려해 볼 수 있다. 다장기 부전시 장기부전이 2개 이하인 경우 효과가 있다는 보고는 있지만 혈액동학적으로 안정을 기해도 사망률은 차이가 없었다는 보고 등 아직 결론을 내리기에 미흡하다. 너무나 다양한 환자와 치료에서 소수의 경험밖에 없으므로 향후 무작위화이면서 통제된 연구가 필요하고, 제거해야 할 염증 매개 물질과 보충해야 할 항염증 매개 물질을 규명하여 선택적인 치료로 발전시켜 부직하다.

결 론

패혈증 등 다장기부전시 싸이토카인 등 여러 매개

물질들을 투석으로 제거하려는 시도가 활발히 이루어지고 있다. 투석 방법의 다양화와 흡착 물질의 개발 등으로 패혈성 급성 신부전 환자에서 향후 보다 빈번히 적용될 것으로 보인다. 각 병원의 상황에 따라 환자의 혈액동학적인 모니터링을 통해 가장 최선의 방법을 선택하므로써 예후를 점진적으로 향상시킬 것으로 기대된다.

참 고 문 헌

- 1) Koch T: Origin and mediators involved in sepsis and the systemic inflammatory response syndrome. *Kidney Int* 53:S68-S69, 1998
- 2) Bock HA: Pathophysiology of acute renal failure in septic shock: From prerenal to renal failure. *Kidney Int* 53:S15-S18, 1998
- 3) Thijs A, Thijs LG: Pathogenesis of renal failure in sepsis. *Kidney Int* 53:S34-S37, 1998
- 4) Camussi G, Ronco C, Montrucchio G, Piccoli G: Role of soluble mediators in sepsis and renal failure. *Kidney Int* 53:S38-S42, 1998
- 5) Bellomo R, Ronco C: Continuous hemofiltration in the intensive care unit. *Crit Care* 4:339-345, 2000
- 6) Ronco C, Bellomo R, Homel P, Brendolan A, Dan M, Piccinni P, La Greca G: Effects of different doses in continous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: A prospective randomized trial. *Lancet* 356:26-30, 2000
- 7) Tetta C, Cavallion JM, Camussi G, Lonnemann FG, Brendolan A, Ronco C: Continuous plasma filtration coupled with absorbents. *Kidney Int* 53:S186-S189, 1998
- 8) Wratten M, Sereni L, Tetta C: Hemolipodialysis attenuates oxidative stress and removes hydrophobic toxins. *Artif Organs* 24:685-690, 2000
- 9) Shoji H, Tani T, Hanasawa K: Extracorporeal endotoxin removal by polymyxin B immobilized fiber cartridge: Designing and antiendotoxin efficacy in the clinical application. *Ther Apher* 2:3-12, 1998
- 10) Wang Y, Liu Y, Sarker KP: Polymyxin B binds to anandamide and inhibits its cytotoxic effect. *FEBS Lett* 470:151-155, 2000