Critical Care Nephrology

패혈증에서의 폐와 콩팥의 상호관계

인제대학교 부산백병원 신장내과

김 양 욱

Lung and Kidney interaction in Sepsis

Kim Yang Wook

Inje University Busan Paik Hospital, Internal Medicine, Nephrology

서 론

패혈증은 감염에 의한 전반적인 염증반응으로 유발되는 증후군이다

감염에 대한 정상 반응으로서 여러 면역과정을 거치게 되는데 이러한 면역반응은 미생물 침범을 방어하는 역할을 한다.

그러나 면역체계의 활성화는 일반적으로는 방어적인 역할을 하지만 이러한 반응이 과도하거나 조절되지 않을 경우는 패혈증 쇽의 형태로 나타나게 된다.

이와 관련된 기전으로는 cytokine 분비, 호중구, 단핵구, 혈관내피세포 등의 자극 및 신경내분비계 반응의 증가 등이며 패혈증이나 패혈증 쇽 발생은 다 장기 기능장애나 다 장기 부전증으로 진행한다.

패혈증과 다 장기 부전증은 면역반응의 조절장애와 이와 연관된 혈액학적 혈 역동학적 대사성 장애로 인한 복합과정이다.

패혈증은 순환 중에 있는 염증매개체(mediator)를 분비하는 염증과정으로 인한 혈관내 활성화를 특징으로 한다.

이러한 패혈증으로 인한 다 장기 부전의 발생은 중환자실 환자의 흔한 합병증이며 이환율과 사망률과 연관이 된다.

급성 신 손상은 높은 이환율과 사망률과 관련되어 있고 급성 신 손상 자체는 사망의 독립 위험인자이다.

여기서는 패혈증 환자에서 흔히 발생하는 급성 신 손상 및 급성 폐 손상 등에서의 신장과 폐와의 관련에 대하여 기술하고자 한다.

패혈증으로 인한 장기부전의 기전(sepsis induced organ dysfunction)

1. 폐

염증진행과정에서의 활성화된 호중구의 침범, 간질성 부종, surfactant의 소실, 섬유화성 폐포 삼출 등에 의하여 초기과정에 관련되며 이후 단핵구 침윤, 2형 폐 세포의 증식, 간질섬유화증 등으로 진행하게 된다.

상피세포가 내피세포보다 심하게 손상을 받는다.

Apoptosis 및 ROS이 관련이 있는 것으로 알려져 있다.

2. 콩팥

패혈증과 연관되어 나타나는 급성 신 손상은 허혈로 인한 혈 역동학적 장애로 유발되는 것으로 이전에 알려져 왔으나 최근연구에서는 염증, 세포기전 및 응고 장애가 관련이 있다고 하였다.

콩팥은 cytokine에 의해서 손상을 특히 잘 받는 장기이며 proinflammatory cytokine은 mesangium, 세뇨관, 내피세포 등에 의하여 생성된다.

국소 NO 생산이 증가하고 이로 인한 신 혈류량이 촉진되고 콩팥 내에서의 ROS 생성으로 인한 oxidative injury가 발생한다. 응고 과정의 활성화로 fibrin이 축척되고 이로 인한 신 손상이 발생하기도 한다.

급성 신 손상이 폐에 미치는 영향(pulmonary effects of acute kidney injury)

신 손상으로 인한 폐부종은 1901년 처음 기술되었으며 급성 폐 부전으로 진행하는 가장 흔한 합병증이다. 이를 유발하는 기전은

1) 급성 신 손상에서 수분 배설의 장애로 인한 체액과다와 모세혈 삼투압의 증가
2) 심 박출량의 장애 (systolic dysfunction)
3) 직접적인 모세혈관 내피세포 손상 (non cardiogenic pulmonary edema)
4) 요독 상태에서 systemic inflammatory response와 toxin 등에 의한 급성 폐 손상

급성 신 손상은 체액저류를 유발하고 정맥울혈 및 폐 가스교류 장애를 일으킨다.

또한 산성화는 보상성 과호흡을 유발하여 호흡근육의 피로를 가속화시키며

요독은 폐 손상과 기능부전을 유발하고 가속화시키는데 이는 신이식후 이러한 장애가 호전되는 것으로 알수있다. 요독증은 폐의 확산력을 감소시키는데 이것은 신기능장애정도와 비례한다.

급성 신 손상 자체가 폐 혈관투과성의 증가시켜 비심인성 폐부종을 유발하게 되는데

Rat 실험에서 신 손상 쥐의 폐는 부종이 발생하고 간질에 상당한 정도의 적혈구가 증가하였고 폐포 출혈과 미세혈관에 적혈구 sludge가 관찰된다.

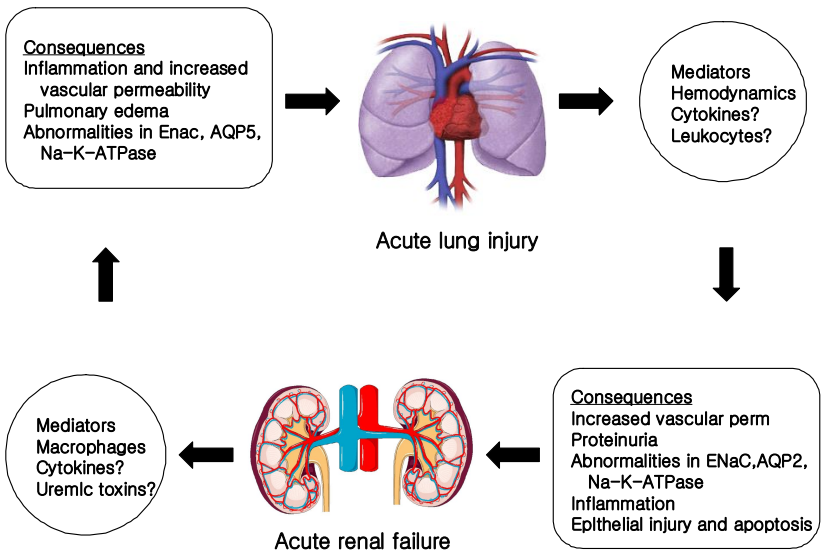
그 외 ARDS 발생에 호중구가 기여한다는 보고가 있으나 호중구를 고갈시킨 후에서도 폐기능에 대한 영향은 호전되지 않았다는 연구도 있다.

macrophage도 폐 손상에 일부 관여하는 것으로 알려져 있으나 macrophage 기능을 억제시킨 실험쥐에서 간질성 부종은 발생하였으나 폐포 출혈은 없다는 보고도 있다.

양측 허혈성 신 손상이나 양측 신절제한 쥐에서 폐에서의 Na-K ATPase나 AQP-5가 down regulation 되었으며 신 손상과 관련되어 폐의 epithelial sodium channel (ENaC)이 감소하였다

최근연구에서는 폐 손상이 신 허혈에 따라 급속히 일어나고 허혈 후 4-8시간 뒤 호중구의 축척과 폐부종이 나타났다고 보고하였다.

이는 폐에서의 proinflammatory signaling molecule의 up-regulation에 의하여 유발되는 것으로 알려져 있다.



Renal injury model	Animal species	Lung changes
30 min IRI or bilateral nephrectomy	rat	down regulated pulmonary ENaC, Na-K-ATPase, AQP5
30 min IRI	rat	increased pulmonary vascular permeability,interstitial edema and alveolar inflammation, partially macrophage-mediated
40 min IRI	mouse	increased wet to dry weight ratio and upregulation of signaling process α-MSH inhibited many effects
30 min IRI	mouse	increased expression of adhesion molecules and neutrophil infiltration

IRI=Ischemia-reperfusioninjury; ENaC=epithelialsodiumchannel; AQP5=aquaporin-5; A-MSH=α-melanocyte-stimulatinghormone

1. interaction between injured kidney and lung

순환중인 cytokine 폐 손상에 관여하고 폐외 장기인 콩팥에서 허혈성 신 손상을 유발한다.

여기에는 TNF-α, interleukin-1, 6 등이 관여하고 type II alveolar epithelium이 표적이 된다. 이와 더불어 보체의 활성화 및 arachidonate derivatives 등이 이러한 재관류 손상을 유발한다.

최근 급성 신손상에 T 세포가 연관이 있다는 것이 알려졌다.

2. renal effects of mechanical ventilation

기계호흡 (mechanical ventilation)이 필요한 환자는 흔히 신기능 장애가 동반되며 positive pressure ventilation은 venous return, cardiac preload, pulmonary vascular resistance, cardiac afterload에 영향을 줄 수 있다

이러한 폐와 콩팥과의 관계는 PEEP (positive end expiratory pressure) 를 통하여 연구 되었다

10 cm PEEP시 urine flow rate, urinary sodium excretion, creatinine clearance 등이 감소하게 되며 여러 동물모델에서 PEEP, CPPV (continous positive pressure ventilation) CPAP (continuous positive airway pressure)의 시작과 더불어 신기능이 악화 될수 있다는 것이 알려졌다. positive intrathoracic pressure는 venous return의 감소 및 심 박출량를 약화시킴으로서 신기능에 악영향을 줄 수 있으며 체액부족일 경우 더욱 영향이 크다.

따라서 체액의 보충은 이러한 기전을 억제함으로서 신 손상을 감소시킬 수 있다

intermittent mechanical ventilation (IMV)이 continuous mechanical ventilation (CMV) 보다 신 손상에 대한 영향이 적은데 이것은 IMV가 intrathoracic pressure를 보다 감소시키며 지속적인 기계호흡으로 인하여 발생하는 수분저류 및 나트륨 저류를 최소화 할 수 있기 때문이다.

이러한 MV의 적용 콩팥 기능에 영향을 미치는 매개체를 변화시켜 소변양을 감소시키고 ADH의 분비를 증가 시키는 것으로 알려져 있고 적절한 수액요법은 이러한 영향을 개선시킬 수 있다. 따라서 이뇨 및 natriuresis가 이러한 수액치료로 회복되는 것은 positive intrathoracic pressure에 의한 감소된 atrial filling pressure로 인하여 자극된 ADH가 억제되는 기전으로 설명할 수 있다.

최근 실험에서는 혈압이나 중심정맥압의 변화없이 기계호흡은 신장의 상피세포의 flattening을 유발한다고 한다. 또한 쥐에서 high tidal volume은 Bowmann's space의 쇠약 (collapse)과 renal microvascular leak로 인한 단백뇨를 유발한다는 보고도 있다.

요 약

패혈증 환자에서 흔히 발생하는 합병증으로 급성 신 손상 및 급성 폐 손상은 서로 관련이 있으며 급성 신 손상 환자에서 나타나는 폐 부종은 단지 체액 축척만으로는 설명할 수 없다. 증가한 혈관 투과성, 호중구 증가 cytokine등도 손상에 관여하는 것으로

알려져 있다.

그러나 신 손상 환자에서의 전형적인 병태생리 및 병리학적 소견은 아직 부족한 실정이며 폐 손상으로 인하여 발생할 수 있는 신기능 장애도 아직 확실히 알려져 있지는 않다.

따라서 이러한 다양한 상호 발생 기전을 정확히 밝히는 것이 적절한 치료 전략을 만들어 사망률을 줄일 수 있는데 도움이 될 것으로 생각한다.

참 고 문 헌

1) Michael R. Pinsky. Pathophysiology of sepsis and multiple organ failure: pro-versus antiinflammatory aspects. *Contrib Nephrolo* 144:31-40, 2004
2) Chu-Chun Chien, Landon S, King, Hamid Rabb. Mechanisms underlying combined acute renal failure and acute lung injury in the intensive care unit. *Contrib Nephrolo* 144:53-62, 2004
3) Sarah Faubel. Pulmonary complications after acute kidney injury. *Advan in Chr Kidney Injury* 15(3):284-296, 2008
4) Jay L, Koyner and Patrick T, Murray. Mechanical Ventilation and Lung--Kidney Interactions *Clin J Am Soc Nephrol* 3:562-570, 2008
5) Kathleen D, Liu and Michael A, Matthay. Advances in Critical Care for the Nephrologist: Acute Lung Injury/ARDS *Clin J Am Soc Nephrol* 3:578-586, 2008
6) Edward Abraham, Mervyn Singer. Mechanisms of sepsis-induced organ dysfunction. *Crit Care Med* 35(10):2408-2416, 2007