

REVIEW ARTICLE

패혈증의 정의와 병태생리

*연세대학교 의과대학 외과학교실, †연세대학교 원주의과대학 외과학교실

장지영* · 심홍진[†] · 이재길*

Definition and Pathophysiologic Mechanisms of the Sepsis

Ji Young Jang, M.D.*, Hongjin Shim, M.D.[†], Jae Gil Lee, M.D., Ph.D.*

*Department of Surgery, Yonsei University College of Medicine, Seoul,

[†]Department of Surgery, Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju, Korea

책임저자: 이재길
 서울시 서대문구 연세로 50,
 120-752, 연세대학교 의과대학
 외과학교실
 Tel: 02-2228-2127
 Fax: 02-313-8289
 E-mail: jakii@yuhs.ac

Sepsis is the overwhelming disease resulting serious outcome, and has the high morbidity and mortality rate. In surgical patient, many of them have septic condition, and consist of 8% of critically ill surgical patients. And postoperative sepsis is common complications result in 24~44% of mortality. Understanding of definitions and pathophysiologic mechanisms of the sepsis is the mainstay to treat and manage the septic patient. In this section, we describe the definitions and pathophysiologic mechanisms of the sepsis, briefly. (*J Surg Crit Care* 2013;3:1-5)

Key Words: Sepsis, Definition, Pathophysiology

서론

패혈증은 중환자실에 입원하는 환자의 약 25~30%를 차지하는 흔한 감염성질환으로, 30~50%의 사망률을 나타내는 위험한 질환이다.^{1,3} 외과 중환자에서는 약 8% 정도로 보고하고 있지만, 전체 패혈증 환자의 30%는 외과적 질환에 의한 패혈증을 차지하고 있어, 외과의사들이 비교적 흔히 접하게 된다.^{4,5} 외과 환자에서는 복강내 감염이나 수술 후 감염성 합병증에 의해 2차적으로 패혈증이 발생하는 경우가 흔하며, 외상 환자나 장기간 입원 치료 중인 환자에서 균혈증에 의해 발생하는 패혈증이 있다. 외과적 수술 후 발생하는 합병증은 환자의 사망과 직접적으로 연관성이 높고, 특히 중증의 합병증이 발생할 시에는 사망률은 높아지게 된다. 수술 후 패혈증은 중증 합병증 중의 하나로, 전체 발생빈도는 약 1~4.2% 정도로 보고하고 있으며, 이 중 약 50%에서 중증 패혈증이 발생하는 것으로 보고되어 있다. 이와 더불어 수술 후 패혈증이 발생한 환자들은 약 24~44%로 높은 사망률을 보이게 된다.⁵ 따라서 패혈증에 대한 가장 중요한 치료는 수술 후 패혈증

의 발생을 예방하는 것이지만, 일단 패혈증이 발생한 환자를 조기에 진단하고 적절하게 처치하는 것도 중요하다. 또한 패혈증의 정의에 대한 명확한 이해와 병태생리를 파악하는 것이 환자의 치료 방법을 결정할 수 있는 중요한 부분이라 할 수 있다.

패혈증의 정의

패혈증은 Schottmueller⁶가 혈액 내에 존재하는 세균에 의해 발생하는 전신 증상과 징후를 처음으로 기술한 이후에 패혈증, 균혈증, 또는 패혈증후군 등 여러 가지 단어가 혼용되어 사용되었다. 이후 1991년 북미컨센서스와 세계중환자의학회의 모임을 통해 현재의 패혈증에 대한 정의가 마련되었다(Table 1).⁷⁻¹⁰ 패혈증은 대부분 전신염증반응을 동반하게 되며, 전신염증반응은 다양한 원인에 의해 발생할 수 있다(Fig. 1). 체내 병원성 미생물의 감염에 의해 전신염증반응이 발생하는 경우를 패혈증이라고 한다.

Table 1. Definitions of systemic inflammatory response syndrome, sepsis, severe sepsis, septic shock, and multiple organ dysfunction

Infection	A pathologic process caused by the invasion of normally sterile tissue or fluid or body cavity by pathogenic or potentially pathogenic microorganisms
Systemic inflammatory response syndrome (SIRS)	The presence of at least two clinical criteria ① Body temperature >38°C or <36°C ② Heart rate >90 beats/min ③ Respiratory rate >20 breaths/min or hyperventilation with PaCO ₂ <32 mmHg ④ White blood cell counts >12,000/mm ³ , or <4,000/mm ³ , or >10% immature neutrophils
Sepsis	The clinical syndrome defined by the presence of both infection and a SIRS (presence of infectious focus or confirmed infectious process)
Severe sepsis	Sepsis complicated with organ dysfunction ① Hypotension (Systolic blood pressure <90 mmHg or Mean arterial pressure <65 mmHg) ② Decrease of systolic blood pressure >40 mmHg from baseline ③ Hyperlactatemia ④ Oliguria ⑤ Altered mental status
Septic shock	① Sustained circulatory failure characterized by persistent hypotension despite adequate volume resuscitation ② Hypotension requiring inotropic or vasopressor agent to maintain the hemodynamic stability
Signs and symptoms of sepsis	General signs and symptoms ① Rigors, fever (sometimes hypothermia) ② Tachypnea/respiratory alkalosis ③ Positive fluid balance, edema Generalized hematological/inflammatory reaction ① Increased (sometimes decreased) white blood cell count ② Increased inflammatory markers (C-reactive protein, procalcitonin, interleukin-6) Hemodynamic alterations ① Arterial hypotension ② Unexplained tachycardia ③ Increased cardiac output (Cardiac index >3.5 L/min/m ²)/low systemic vascular resistance/high SvO ₂ Altered skin perfusion ④ Decreased urine output ⑤ Unexplained hyperlactatemia/increased base deficit Signs of organ dysfunction ① Hypoxemia (acute lung injury) ② Altered mental status ③ Unexplained alteration in renal function ④ Hyperglycemia ⑤ Thrombocytopenia (<100,000/mm ³)/disseminated intravascular coagulation ⑥ Unexplained alteration in liver function tests (hyperbilirubinemia) ⑦ Intolerance to feeding (altered gastrointestinal motility)

진단

일차적으로는 임상 증상에 의존하여 진단하게 된다. 실제로 균을 동정하여 진단할 수 있는 가능성은 높지 않다. 패혈증은 세균 뿐만 아니라, 바이러스 및 곰팡이 등이 원인이 될 수 있어 초기 세균배양 검사에서 원인균이 동정되는 경우는 약 50% 정도

이다. 이는 세균 뿐만 아니라 균에서 분비되는 내독소나 균에 대한 체내 면역반응에 의해 2차적인 패혈증상이 나타날 수 있기 때문이다.^{11,12} 또한 배양 검사 이전에 항생제를 사용한 경우나, 증식이 천천히 일어나는 세균의 경우에는 배양검사에서 음성으로 나타날 수도 있다.

병태생리

균이 체내에 들어오게 되면 정상적으로 면역반응이 일어나게 되며, 염증반응과 응고체계가 활성화된다. 이때 사이토카인이 분비되면서 염증반응은 연쇄적으로 활성화되어 일어난다. 균이나 내독소에 의해 염증반응이 활성화되면 식균세포(phagocytes)와 백혈구가 염증이 있는 주변으로 모이게 되고 이에 따라 사이토카인의 분비는 더 활성화 된다. 분비된 사이토카인에 의해 혈관이 확장되며, 모세혈관의 투과성이 증가하게 된다. 이는 호중구를

활성화 시키고, 혈관내피 세포의 손상을 유발하여 혈소판의 활성화와 함께 응고 작용을 일으키게 한다. 이렇게 되면서 염증반응이 있는 주변조직을 파괴하여 세포의 손상과 괴사를 유발하게 되면서 더 강력한 염증반응을 유발하게 되고, 결국 조직의 손상과 함께 장기부전증을 유발할 수 있다.¹³ 이때 작용하는 주된 사이토카인은 TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-10 등이다. TNF- α 와 IL-1 β 는 염증전사이토카인(pro-inflammatory cytokines)으로 면역반응을 매개하는 작용을 하며, 직간접적으로 정상 세포에 손상을 유발하게 된다. 또한 패혈증이 일어나면 유도성 산화질소합성효소(inducible nitric oxide synthase, iNOS)가 증가하게 되며, 이는 강력한 혈관확장제인 산화질소(nitric oxide, NO)를 합성하는 효소로 작용한다. 이 산화질소는 패혈증 환자에서 말초혈액순환은 저해시키는 작용을 한다. 아르기닌은 산화질소의 전구물질로 작용하게 되는데 패혈증 환자에서 아르기닌을 투여한 경우에 iNOS에 의해 산화질소의 합성이 촉진되어 사망률을 높이는 것으로 알려져 있어, 중증패혈증 환자에서 면역영양제로 아르기닌의 사용은 추천되지 않고 있다. 염증반응에 의해 분비되는 단백질분해효소(protease), 활성산소, 프로스타글란딘, 류코트리엔 등의 여러 물질들도 내피세포 및 주변 세포의 손상을 유발하는 작용을 하게 된다(Fig. 2).¹⁴

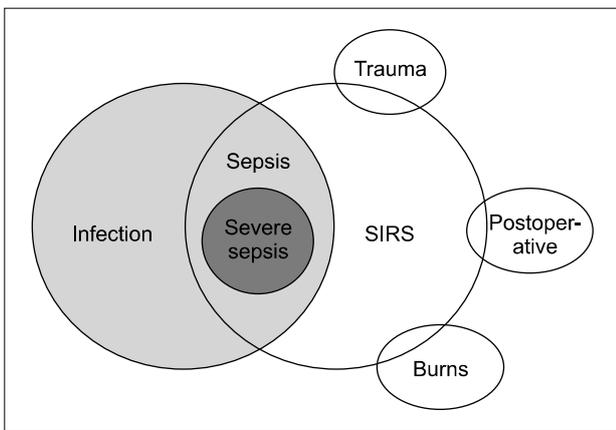


Fig. 1. Infection, Systemic inflammatory response syndrome, sepsis and severe sepsis.

점막표면의 항균단백(antimicrobial peptides, AMPs)은 3가지-병원균연관 분자패턴(pathogen-associated molecular patterns,

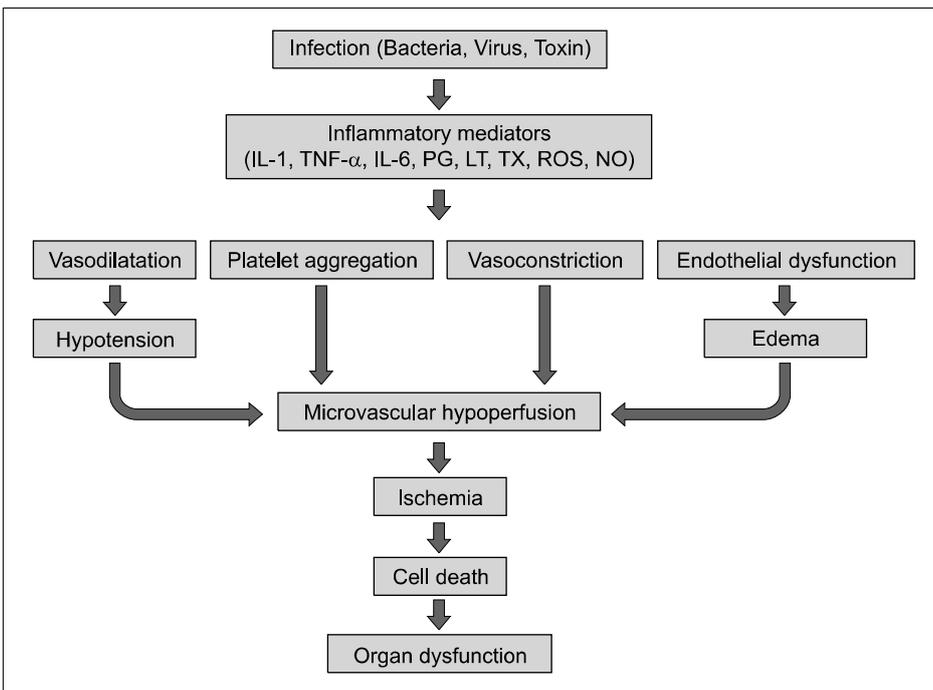


Fig. 2. Scheme of pathophysiologic mechanisms of sepsis.

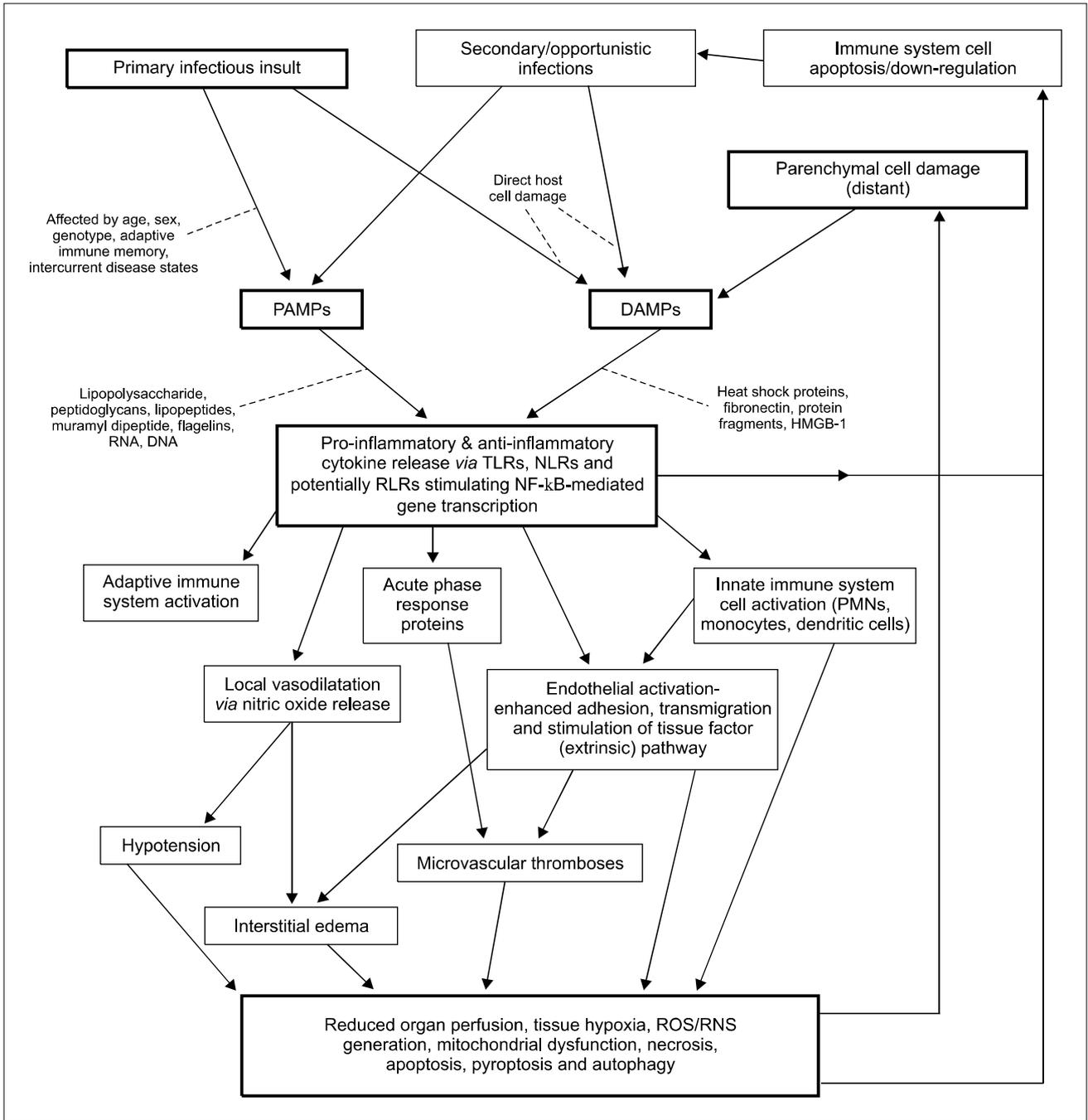


Fig. 3. Overview of pathophysiologic mechanisms of sepsis (Adopted by Lewis, et al. J Vet Intern Med 2012).

PAMPs), 미생물연관 분자패턴(microbial-associated molecular patterns, MAMPs)과 alarmin으로 알려진 위험연관분자패턴 (danger-associated molecular pattern, DAMPs)으로 구분하며, 이는 패혈증의 발생한 중요한 역할을 하는 것으로 최근들어 활발히 연구가 진행되고 있다.¹⁴ PAMPs는 패턴을 인식하는 수용체 (pattern recognition receptors, PRRs)로 병원균에 의해 생산되는

펩티도글라이칸(peptidoglycans)으로 모든 종류의 미생물과 공유하며, 미생물의 병원성이나 생존능력에 중요한 구조이다. 세균이나 바이러스, 곰팡이 같은 감염성 병원체가 체내에 침범하게 되면 조직에 손상을 유발하게 된다. 이 때 PAMPs와 DAMPs 등이 PRRs (TLRs; Toll-like Receptor, NLRs; Nucleotide-binding domain, leucine-rich repeat containing protein)과 결합하면 염증

전(pro-inflammatory) 사이토카인과 항염증(anti inflammatory) 사이토카인, 급성기 단백질 등의 분비가 촉진되며, 조직의 저관류나 저산소증, 활성산소 및 활성질소의 생성, 세포 괴사 등에 의한 미토콘드리아의 기능부전 및 세포사멸, 자가포식작용 등이 나타나게 된다(Fig. 3). 계속 DAMPs가 생성되면서 염증반응을 지속시키게 되고, 면역세포가 죽으면서 방출된 미생물들은 이차염증이나 기회 감염에 노출되게 된다.¹⁵ 지속적인 면역반응은 결국 조직의 파괴를 일으키게 되어 항균력이 감소하고, 이차 감염을 유발할 수 있다.

결론

체내 감염이 일어나면 염증반응을 포함한 다양한 반응이 나타나게 된다. 전신염증반응을 동반한 감염증을 패혈증이라 하며, 일련의 염증반응과 이에 관련된 여러 물질의 종합적인 반응에 의해 중증패혈증 및 패혈성 쇼크가 발생할 수 있다. 따라서 패혈증에 대한 병태생리를 이해하는 것이 환자의 치료에 대한 방향을 제시 할 수 있을 것이다.

참고문헌

1. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001;29:1303-10.
2. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al; Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients Investigators. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006;34:344-53.
3. Padkin A, Goldfrad C, Brady AR, Young D, Black N, Rowan K. Epidemiology of severe sepsis occurring in the first 24 hrs in intensive care units in England, Wales, and Northern Ireland. *Crit Care Med* 2003;31:2332-8.
4. Cheng B, Xie G, Yao S, Wu X, Guo Q, Gu M, et al. Epidemiology of severe sepsis in critically ill surgical patients in ten university hospitals in China. *Crit Care Med* 2007; 35:2538-46.
5. Fried E, Weissman C, Sprung C. Postoperative sepsis. *Curr Opin Crit Care* 2011;17:396-401.
6. Schottmueller H. Wesen Und Behandlung der Sepsis. *Inn Med* 1914;31:257-80.
7. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992;101:1644-55.
8. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al; International Sepsis Definitions Conference. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med* 2003;29:530-8.
9. Nguyen HB, Smith D. Sepsis in the 21st century: recent definitions and therapeutic advances. *Am J Emerg Med* 2007; 25:564-71.
10. Vincent J, Martinez EO, Silva E. Evolving concepts in sepsis definitions. *Crit Care Clin* 2009;25:665-75.
11. Lever A, Mackenzie I. Sepsis: definition, epidemiology, and diagnosis. *BMJ* 2007;335:879-83.
12. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003;348:1546-54.
13. Latta C. An overview of sepsis. *Dimens Crit Care Nurs* 2008;27:195-200.
14. Russell JA, Boyd J, Nakada T, Thair S, Walley KR. Molecular mechanisms of sepsis. *Contrib Microbiol* 2011; 17:48-85.
15. Lewis DH, Chan DL, Pinheiro D, Armitage-Chan E, Garden OA. The immunopathology of sepsis: pathogen recognition, systemic inflammation, the compensatory anti-inflammatory response, and regulatory T cells. *J Vet Intern Med* 2012; 26:457-82.