

급성 호흡부전증으로 기계 호흡중인 환자들에서 다발성 기관부전증에 대한 연구

연세대학교 의과대학 내과학교실, 폐질환연구소

이홍렬 · 김세규 · 장 준 · 김성규 · 이원영

서 론

다발성 기관부전증(Multiple Organ Failure, Multi-Organ Failure : MOF), 급성 또는 다발성 기관체계부전증(Acute or Multiple Organ System Failure : OSF)은 여러가지 독립적인 기관체계의 생리학적 기능부전이 진행되는 동적인 과정으로, 중환자실에서 집중 치료를 받고 있는 환자들에서 주로 관찰된다¹⁾. 초기에는 잠재적인 감염이 가장 중요한 상관관계를 가지는 것으로 보고되었으나^{2,3)} 최근에는 침입성 감염의 병소가 없이도, 그리고 염증의 내인성 매개물(mediator)만을 주입하더라도 다발성 기관부전증이 발생할 수 있으며, 각각의 독립적인 기관사이에 복합적인 상호 작용을 하는 것으로 규명되었다^{4,5)}. 신장, 간장, 위장관, 심혈관계, 중추신경계, 혈액, 그리고 감염 등이 다발성 기관부전증의 중요한 요소이지만^{1,6-13)} 급성 호흡부전증이나 성인형 호흡곤란증후군으로 대표되는 호흡기계의 기능부전이 다발성 기관부전증과 가장 밀접한 상관관계를 가지는 것으로 알려져 있다^{3,6,14,15)}.

저자들은 연세대학교 의과대학 세브란스병원 중환자실에서 급성 호흡부전증으로 기계 호흡(mechanical ventilation)을 계속하면서 최소한 7일 이상 생존하였던 환자 65명과, 이중에서 호흡기계이외에 하나이상의 기관 또는 기관계통 부전증을 동반하였던 58명을 대상으로, 각 기관계통의 부전에 대한 기준을 설정한 후 부전증이 동반된 기관계통의 수와 종류에 따른 사망률, 생존군과 사망군 및 감염군과 비감염군간에 부

전증이 동반된 기관의 비교, 그리고 배양검사로 확인된 감염부위 및 원인균 등에 대하여 전향적으로 조사하고 그 결과를 분석하여 보았다.

대상 및 방법

1. 대상

1992년 5월부터 1993년 2월까지 연세대학교 의과대학 세브란스병원 중환자실에서 급성 호흡부전증으로 기계 호흡을 계속하면서 최소한 7일이상 생존하였던 환자 65명과, 이들중에서 호흡기계를 제외하고 하나 이상의 기관부전증을 동반하였던 58명을 대상으로 하여 전향적으로 조사하였다. 급성 호흡부전증은 기계호흡을 시작하기 전의 상태가 심장내 단락이 없으면서 대기 호흡중의 동맥혈 가스검사상 PaO_2 가 50mm Hg미만이거나 PaCO_2 가 50mmHg 이상을 기준으로 하였는데¹⁶⁻¹⁹⁾ 보고된 바와 같이 원인 질환은 매우 다양하였다^{16,20)}. 최소한 7일 이상 기계 호흡을 계속하면서 생존하였던 환자들만을 대상으로 하였던 이유는, 수술후 일시적인 보조를 위해 기계 호흡을 필요로 한 다든지 심한 원인 질환이나 말기의 악성질환 등으로 예후가 기정적인 환자들을 제외하기 위함이었고 15세 미만의 환자들과 임신중인 환자들도 제외하였다. 그리고 기관부전증의 정확한 평가를 위하여 기왕에 1회 이상 기계 호흡을 시행한 병력이 있는 진행된 만성 폐질환, 이미 혈액 또는 복막 투석중인 만성 신부전, 간질발작의 병력, 진행된 간경변증이나 심장병의 병력 등이 있는 환자들은 제외하였다.

2. 방법

호흡부전증의 치료를 위한 기계호흡기(ventilator)는 용적 환기장치인 7200a microprocessor ventila-

접수 : 1994년 2월 18일

통과 : 1994년 6월 28일

*본 연구는 1994년도 연세대학교 의과대학 과별 Project 연구비의 일부 보조로 이루어졌음.

Table 1. Criteria for each Organ Failure

Organ	Confirmative or Suggestive Criteria for Failure
Kidney	An increase in serum creatinine of 0.5 mg/dL or greater for patient with a baseline serum creatinine level of 1.9 mg/dL or less, or an increase of 1 mg/dL or greater with a baseline level more than 1.9 mg/dL, or oliguria(urine volume less than 400 cc/day) without other possible etiology.
Liver	AST > 80 IU/L and ALT > 80 IU/L or Total Bilirubin > 2.5 mg/dL with no evidence of hemolysis or hemorrhage
Cardiovascular	Blood pressure < 90/60 mmHg or Use of vasopressor or inotropics for maintaining blood pressure > 100/70 mmHg without hypovolemia
CNS*	Consciousness change, worse than the level of stupor or one or more episode of seizure
Coagulation	Thrombocytopenia(< 100,000/mm ³), and Prothrombin time(> 1.15 of INR) or Partial thromboplastin time(more than 5 sec prolongation compared with control) and FDP > 10 μg/mL
Infection	Fever > 38.3°C and leukocytosis(> 11,000/mm ³) or leukopenia(< 3,000/mm ³) and/or Culture positive

*Central nervous system

tor(Puritan-Bennett, Carlsbad, California, USA)를 사용하였고 대상 환자의 선정을 위한 동맥혈 가스검사는 heparin으로 세척한 주사기를 사용해서 요골동맥을 천자하여 2 cc를 채혈한 후 5분 이내에 Stat Profile 5 Analyser 기계(Nova Biomedical, Waltham, Massachusetts, USA)를 이용하여 측정하였다. 환자들이 중환자실에서 기계 호흡을 하고 있는 동안 직접 그 환자를 담당하는 각 임상과의 협의 진료등을 통하여 계속 정보를 수집하면서 의논하였고 매일 반복적으로 회진하여 임상양상이나 여러가지 검사 결과들을 주의 깊게 추적관찰하였고 기록하였다.

다발성 기관부전증이 동반되었던 대상 환자들중 생존군(n=27)은 전반적인 상태의 호전을 보여 환기장치로부터 성공적으로 이탈(weaning)한 경우로, 그리고 사망군(n=31)은 기계 호흡중에 사망한 경우로 정의하여 분류하였다. 각 기관의 기능부전증에 대한 진단은 가능한 간단하고 일반적인 기준을 설정하였는데 (Table 1) 신장의 기능부전은 기본적으로 혈청 creatinine이 1.5 mg/dL를 넘으면서 혈청 creatinine이 1.9 mg/dL 이하의 환자에서는 creatinine이 0.5 mg/dL 이상 증가하거나 1.9 mg/dL 이상의 환자에서는 1.0 mg/dL 이상 증가한 경우, 또는 다른 이유로 설명이 되지 않는 펩뇨를 보인 경우로 하였다⁹⁾. 간기능부전은 aspartate aminotransferase(AST)와 alanine aminotransferase(ALT) 모두 80 IU/L 이상으로 증가하-

였거나 출혈이나 용혈등 다른 원인이 없으면서도 혈청 총 bilirubin이 2.5 mg/dL 이상으로 증가한 경우로 설정하였다. 심혈관계는 hypovolemia가 아닌 상태에서 혈압이 90/60 mmHg 미만이거나 혈압을 100/70 mmHg 이상으로 유지하기 위해 혈압상승제(vasopressor)나 변력성(inotropic) 약제의 사용이 필요한 경우로 하였고, 중추신경계는 의식상태의 변화수준을 가면(drowsiness), 혼미(stupor), 반흔수(semicomma) 및 혼수(coma)의 4단계 분류에서 혼미 이상의 변화를 보이거나 명확하게 간질발작이 발생된 경우를 기준으로 하였다. 혈액응고계통은 범발성 혈관내 응고증(disseminated intravascular coagulation: DIC)을 기준으로 하여 혈소판이 100,000/mm³ 이하로 감소하고 prothrombin time이나 partial thromboplastin time이 유의하게 연장되면서 fibrinogen degradation product(FDP)가 10 μg/mL 이상으로 증가한 현상이 모두 존재하는 경우로 설정하였으며 섬유소원(fibrinogen)은 전형적인 DIC때에 감소하지만 급성 감염이 동반된 경우 증가할 수도 있기 때문에 제외하였다. 말초 혈액검사상 백혈구가 유의하게 증가 또는 감소함과 동시에 38.3°C 이상의 발열을 지속적으로 보인 경우 원인균을 동정하기 위해 적극적으로 검체를 수집하여 미생물학적 검사를 의뢰하였다. 또한 악성 질환이나 고원성 같은 비감염성 발열 원인의 배제가 가능하면서 발열과 동시에 백혈구의 유의한 변화가 관찰된 경우

Table 2. Profile between Groups with Organ Failure(n=58)

	Survivor Group (n=27)	Nonsurvivor Group (n=31)
Sex(M : F)	2.9 : 1	1.4 : 1
Age **	51.4 ± 17.59 (18-81)	57.3 ± 16.63 (26-82)

Mean ± S.D.

*No significant difference between two groups.

Table 3. Underlying Diseases of Groups(n=58)

Underlying Disease	Number of Patients(%)	
	Survivor Group	Nonsurvivor Group
Chest	8(29.7)	6(19.3)
Gastrointestinal	4(14.8)	6(19.3)
Renal	2(7.4)	2(6.5)
Neurologic	2(7.4)	7(22.9)
Hematologic	1(3.7)	4(12.9)
Metabolic	1(3.7)	2(6.5)
Cardiac	-	1(3.2)
Trauma	7(25.9)	3(9.7)
Drug intoxication	2(7.4)	-
Total	27(100.0)	31(100.0)

Table 4. Comparison of Organ Failure Incidence between the Survivor and Nonsurvivor Groups(n=58)

Organ	Number of Patients(%)	
	Survivor Group (n=27)	Nonsurvivor Group (n=31)
Renal	7(25.9)	7(22.6)
Hepatic	12(44.4)	11(35.5)
Cardiovasc ¹	9(33.3)	20(64.8)*
CNS ²	16(51.3)	21(67.7)
Coagulation	0(0.0)	5(16.1)*
Infection	21(77.8)	21(67.7)

*p < 0.05 compared with survivor group.

1. Cardiovascular system
2. Central nervous system

배양 검사상 균주가 동정되지 않더라도 임상 소견을 종합하여 감염으로 진단하도록 하였다. 그리고 배양검사의 결과를 평가하는 데에는 특기할 만한 어려움이 없었으며 혈액 배양의 경우 30분 간격으로 3번 씩 채취하여 같은 세균이 모두 동정된 경우에만 유의한 것으로 판단하였고, 폐렴은 객담이나 굴곡성 기관

지경검사를 통한 기관지 세척액을 배양하여 균주가 동정되었더라도 반드시 발열 및 백혈구의 변화와 함께 흉부 X-선상 폐침윤이 동반된 경우만을 포함시켰다. 또한 Bell 등³⁾의 보고에 따라 해부학적으로 두 부위 이상에서 균이 동정된 경우 임상 양상을 종합하여 원인, 또는 선행부위만을 기술하였다. 그리고 각 기관에 대한 이상소견이 원칙적으로 24시간 이상 지속적으로 관찰된 경우만을 유의한 기능부전증의 대상으로 하였다.

연구 결과에 대한 통계 처리는 Student's t-test, chi-square, 그리고 Cochran Q test를 사용하였고 p 값이 0.05 미만시에만 유의한 차이가 있는 것으로 평가하였다.

결 과

1. 일반적인 특성 및 원인 질환

생존군과 사망군 모두 남자가 더 많았고 평균 연령은 50대로 양군간에 유의한 차이가 없었다(Table 2). 생존군의 원인 질환은 호흡기계 질환이 8예로 가장 많았고 외상, 소화기계 질환, 신장 및 신경계 질환 순의 빈도를 보였는데 호흡기계에서는 농흉이 동반된 폐농양과 폐염, 그리고 새롭게 진단된 만성 기도폐쇄 (chronic airway obstruction) 질환이, 외상은 복강내 출혈 및 다발성 골절이 대부분이었고 소화기계 질환은 결핵성 복막염과 간농양, 신장 질환은 유행성 출혈열 등이 있었다. 사망군에서는 신경계 질환, 호흡기계 및 소화기계 질환 순으로 많았는데 신경계 질환은 연뇌염 (limbic encephalitis), 출혈 및 경색같은 뇌혈관 질환, 호흡기계는 역시 폐염과 만성 기도폐쇄 질환이, 소화기계는 담도계 폐혈증, 상부위장관의 소화성 궤양과 열에 의한 복막염 등이 있었다(Table 3).

2. 생존과 사망군간의 비교

양군 모두 감염의 빈도가 가장 많으면서 신장, 간장, 중추신경계의 기능 부전, 그리고 감염의 빈도는 양군간에 거의 비슷한 양상을 보였다. 그러나 심혈관계 기능부전의 경우 생존군은 9예(33.3%)이었던 반면 사망군에서는 20예(64.8%)가 관찰되었고(p < 0.05), 범발성 혈관내 응고증은 사망군에서만 5예(16.1%)가 발생하여 양군간에 유의한 차이를 보였다(p < 0.05)(Table 4).

Table 5. Sites of Positive Bacterial Culture and Causative Organisms

Sites/Organisms	Number of Patients(%)
Lung ¹	29(50.0)
<i>Staphylococcus aureus</i>	12
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	11
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7
<i>Hemophilus influenzae</i>	3
<i>Acinetobacter anitratius</i>	3
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2
<i>Enterococcus faecalis</i>	1
Blood ²	5(8.7)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2
<i>Staphylococcus aureus</i>	1
<i>E. coli</i>	1
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1
Liver ³	2(3.4)
<i>Staphylococcus aureus</i>	1
<i>Enterococcus ruffinosus</i>	1
CSF [#]	1(1.7)
<i>Citrobacter diversus</i>	1
Bile	1(1.7)
<i>E. coli</i>	1
Pleura	1(1.7)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1
Urine	1(1.7)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1
Spleen ⁴	1(1.7)
<i>Enterobacter cloacae</i>	1
Skin wound	1(1.7)
<i>E. coli</i>	1
Not infected	16(27.7)
Total	58(100.0)

1. A single culture could be related as having more than one organism
 2. In most cases, the foci of positive blood cultures were thought to be the lung, but pulmonary infection was documented bacteriologically in no case.
 3. Liver abscess
 4. Spleen abscess
- # Cerebrospinal fluid

3. 감염의 부위와 배양 균주의 종류

감염이 의심되었던 42예 모두에서 원인균을 동정할 수 있었고 virus나 진균 등이 의심되거나 임상 소견상의 의심으로 항virus제나 항진균제가 투여된 예는 없

Table 6. Comparison of Organ Failure Incidence between the Infected and Not Infected Groups(n=58)

Organ	Number of Patients(%)	
	Infected Group (n=42)	Not infected group (n=16)
Renal	11(26.2)	3(18.8)*
Hepatic	13(31.0)	10(62.5)
Cardiovasc ¹	24(57.1)	5(31.3)**
CNS ²	25(59.5)	12(75.0)*
Coagulation	5(11.9)	-(0.0)

**p < 0.01, *p < 0.05 compared with infected group.

1. Cardiovascular system
2. Central nervous system

었다. 즉 임상 소견상 감염이 의심되었으나 원인균이 동정되지 않았거나 비박테리아성 감염 여부의 감별이 문제가 되었던 경우는 없었다.

감염 부위로는 폐가 가장 빈발하였고 혈액이 5예, 그리고 간 2예, 뇌척수액, 담즙 등이 각각 1예씩 있었다. 폐농양 파열에 의한 농흉 4예중 3예는 객담이나 기관지세척액 배양으로, 그리고 나머지 1예는 흉막삼출액 배양으로 균주가 규명되었다. *Staphylococcus aureus*와 *Pseudomonas aeruginosa*가 각각 14예씩으로 가장 많이 동정되었으며 *Klebsiella pneumoniae*가 7예에서, 그리고 *Hemophilus influenzae*, *Acinetobacter anitratius*, *E. coli*, *Streptococcus pneumoniae* 등이 각각 3예씩에서 동정되었는데 병원외 감염보다 병원내 감염이 더 많았다(Table 5).

4. 감염군과 비감염군간의 비교

양군 모두 중추신경계 기능부전의 빈도가 가장 많으면서 간기능부전의 빈도는 양군간에 거의 비슷한 빈도를 보였다. 그러나 신장과 심혈관계 기능부전의 경우 감염군(신장 p<0.05, 심혈관계 p<0.01)이, 중추신경계 기능부전은 비감염군(p<0.05)에서 유의하게 빈도가 더 많았으며 범발성 혈관내 응고증은 5예 모두 감염군에서만 발생하였다(Table 6).

5. 기능부전 기관수에 따른 사망률

호흡기계를 제외하고, 기능부전이 발생되지 않았던 경우의 사망율은 28.6%이었고 한 기관의 기능부전이

Table 7. Mortality according to Numbers of Involved Organ(n=65)*

Number of Involved Organs	% Mortality (Death/Total)
0	28.6(2/ 7)
1	50.0(5/10)
2	47.8(11/23)
3	36.4(4/11)
4	100.0(9/ 9)
5	40.0(2/ 5)
Total	50.8(33/65)

* No significant difference among any groups.

발생한 경우 50.0%, 두 기관 47.8%, 세 기관 36.4%, 네 기관의 경우는 100%, 그리고 다섯 기관이 기능부전을 보인 경우 40.0%의 사망율을 보여 기능부전 기관수의 증가에 따라 사망율이 비례하여 증가되는 양상은 관찰되지 않았다(Table 7). 따라서 본 연구의 경우, 기능부전이 발생한 기관의 수보다 어느 기관에서 기능부전이 발생하였는가의 여부가 사망율에 더 큰 영향을 미친 것으로 생각되었다.

고 안

외상이나 수술후의 신부전, 심근경색후 속발되는 심인성 shock 같은 단일기관의 기능부전은 이미 오래전부터 인식되어 왔으나 1970년대 중반부터 외상후의 다양한 기관부전증이, 그리고 급성 호흡부전증이나 성인형 호흡곤란증후군에 의한 다발성 기관부전증이 드물지 않게 관찰되면서 높은 사망율로 인하여 임상적으로 관심을 끌기 시작하였다. 최근에는 여러 기관들의 일련의 기능부전 현상이 전신적인 손상-반응의 양상으로 이해되기 시작하였고 다발성 기관부전증이 급성 폐손상에 의해 시작되어 간장 및 신장의 기능부전이 속발되는 전신적 과대사(hypermetabolic) 반응의 말기 단계로써 외과 분야에서의 중환자 사망율중 75% 까지 차지하는 최대의 사망 원인으로 부각되고 있다^{3,6,14,15,21)}. 성인형 호흡곤란증후군이나 다발성 기관부전증이 발생하는 데 있어 감염 병소의 존재가 항상 선행되지 않음은 이미 잘 알려져 있는데 실제로 반수 이상에서 상기 현상들의 결과로써 감염이 속발하거나, 또는 부검에서도 감염의 증거가 전혀 발견되지 않는다.

그러나 외상이나 허혈성 손상 등을 비롯한 여러가지 자극에 의한 일련의 조직 염증 병소는 항상 존재하는데 폐부전과 연속적인 다발성 기관부전증이 처음 손상 후 진행되는 방식에 대해서는 허혈-재관류(ischemia-reperfusion)의 가설이 가장 인정을 받고 있으며 histamine, 그리고 주로 활성화된 보체에 의해 유도되는 산화효소 활동의 증가가 초기 단계에서 일시적으로 작용하여 조직 염증반응이 시작되고 이후의 여러가지 이차적인 내·외인성 손상에 의해 계속적, 반복적인 세포손상이 진행되게 된다^{21~25)}. 대표적인 예로, 전신 순환이 적절함에도 불구하고 활성화된 보체에 의해 내장 혈류가 감소하게 되면서 장장벽(gut barrier)의 기능이 저하된 결과로 xanthine 산화효소 경로를 통한 재관류 및 oxidant에 의한 손상이 유발되고 결과적으로 내독소가 유출되거나 장의 균상(flora)이 이동하게 되어 반복적인 전신감염의 잠복 장소로 작용하게 되며 궁극적으로 성인형 호흡곤란증후군이나 다발성 기관부전증으로 진행하게 되는 과정은 이미 입증되었다^{25~27)}. 그외에도 여러가지 체액성 매개물들이 다발성 기관부전증의 병태생리에 작용하는데 interleukin-1은 이화작용을 매개함으로써 단백질-열량의 결핍을 초래시켜 기관부전증으로 진행되기 쉽게 하고 thromboxane, opioid, 그리고 neuropeptide 등의 작용도 보고되었다²⁵⁾.

성인형 호흡곤란증후군과 다발성 기관부전증간의 밀접한 상관관계는 양자간의 공통적인 병태생리적 기전으로 설명되며 여러 장기에서 성인형 호흡곤란증후군과 유사한 변화가 진행된다. 폐에서의 변화는 폐탄성의 감소, 동맥혈 저산소증, 환기-관류 불균형 등 성인형 호흡곤란증후군과 거의 유사하며 심혈관계에서는 말초 조직의 산소 요구량이 증가함에 따라 심박출량이 증가하고 전신 혈관저항이 감소하게 되나 내장혈관의 울혈에 의한 전부하(preload)의 감소나 심박출기능 저하로 요구량이 충족될 수 없기 때문에 사망률이 높아지는 원인이 된다. 신기능은 초기에는 비교적 유지되다가 점진적인 사구체 여과율의 감소로 펩티드 신부전이 유발되는데 특히 간기능부전이 발생하게 되면 내장의 혈관수축, 순환혈류의 감소, 혈류의 이상분포 등이 원인이 되어 신부전의 발생은 피할 수 없게 된다²¹⁾. 위장관은 다발성 기관부전증의 목표 기관이자 부전증의 진행을 시작 또는 증폭시키는 독성 매개물의 원천으로써 주작용원이 되기 때문에 중요한데, 전술한 바

와 같이 정상적인 장벽 기능의 손상과 문맥계 및 전신 순환으로 계속 균주를 공급하는 저장소로써의 역할이 문제가 된다. 폐장의 손상은 독성 산소기의 단백분해 효소를 분비시켜 이차적으로 kallikrein-kinin, 보체 등의 활동을 유도하게 되고 결장의 세균은 정상적인 위치에서 전신으로 이동함으로써 폐염같은 감염을 반복적으로 유발시키게 된다²¹⁻²⁵⁾. 위장관으로부터 문맥계를 지나가는 세균에 대하여 일차적인 방어를 담당하는 간의 세망내피조직(reticuloendothelial system)인 Kupffer 세포가 간에서도 폐와 마찬가지로, 과립구에 의해 매개되는 미세혈관 투과성의 증가, 간조직의 부종 등에 의해 손상을 받아 전신적인 축주방어 능력이 저하되는데 이는 위장관의 기능부전과 상승작용을 일으켜 폐염이나 폐혈증 같은 일련의 감염이 항진되는 원인이 된다^{10, 25)}.

중환자실 환자들에서 신부전은 14.9%⁷⁾, 또는 23%⁹⁾에서 발생하며 Menashe 등⁷⁾은 급성 신부전이 발생하는데 저혈압, 폐혈증, aminoglycoside 계통의 항생제, 방사선조영제 등의 위험요소들이 단독, 또는 복합적으로 작용하고 이중 저혈압이 가장 유의한 위험요소로 저혈압이 없었던 환자들은 모두 생존하였으나 저혈압이 동반되었던 환자는 33%만이 생존하여 예후에도 큰 영향을 미치며 다른 보고들^{8, 9, 29)}과는 달리 BUN, creatinine의 변화 정도와 핍뇨 여부는 예후와 별 상관관계가 없다고 보고하였다. 또한 예방적인 치료가 신부전 발생의 저지에 효과가 거의 없는 반면 투석은 사망율을 낮추는데 도움이 된다⁹⁾. 본 연구에서는 65명 중 15명(21.5%)에서 발생하였고 생존군과 사망군 모두 비슷한 빈도를 보였으며 검사실 검사 결과와 핍뇨 여부는 Menashe 등⁷⁾과 비슷한 양상을 보였다. Schwarz 등¹⁰⁾은 24명의 성인형 호흡곤란증후군 환자들에서 진단 후 첫 7일간 추적관찰한 결과 생존군과 사망군간에 폐나 신부전 지표들은 유의한 차이가 없었던 반면 혈청 bilirubin, alkaline phosphatase, SGOT 같은 간기능의 생화학검사 결과는 유의한 차이를 보여 간기능의 생존 여부를 결정하는 주요 인자가 될 수 있다고 보고하였다. 본 연구에서는 생존군과 사망군 모두 비슷한 빈도를 보였으며 사망율에 대한 특별한 영향은 없는 것으로 생각되었다. 그리고 본 연구에서는 제외하였으나 위장관 출혈도 호흡기계 중환자 중 20% 정도에서 발생하고 성인형 호흡곤란증후군과 혈소판감

소증이 중요한 요인이며 부신피질 호르몬제제의 효과는 미약하고 제산제의 투여가 예방에 도움을 주는 것으로 보고되었다¹²⁾.

내과 중환자실에서의 신경학적 합병증은 12.3%에서 발생하는데 가장 혼란 원인은 폐혈증이며 대사성 및 저산소증-허혈성 뇌질환, 간질 발작, 뇌출증 등이 비교적 혼하고 신경학적 합병증이 없는 경우보다 재원 기간이나 입원중의 사망율이 유의하게 증가된다¹³⁾. 흥미로운 것은 폐혈증과 연관되어 발생하는 폐혈성 뇌질환으로, 미생물이나 그 독소의 혈액내 존재에 의한 뇌기능의 변화로 정의하는데 *Staphylococcus aureus*와 *Candida albicans*가 비교적 혼란 원인 균주이고 이런 환자들의 뇌부검상 파종성 미세농양이 혼히 발견된다. 폐혈증의 다양한 염증성 매개물과 미세 순환의 이상 등이 가능한 기전으로 설명되기도 하나 아직 입증되지 않았다^{30, 31)}. 본 연구의 경우 중추신경계의 기능부전은 생존군과 사망군에서 비슷한 빈도를 보였고 중요한 임상적 특징이나 의의를 발견하지 못하였는데 이는 대부분 대사성, 또는 저산소증에 의한 뇌질환이나 뇌출증처럼 이상 소견이 뚜렷하게 외부로 노출되었던 경우로 국한되었기 때문으로 생각된다. 성인형 호흡곤란증후군의 특징인 미만성 폐모세혈관 내피손상은 동물 실험에서 혈소판 기능과 연관됨이 증명되었는데 내피손상에 의해 폐를 통한 혈소판의 이동 시간이 연장되고 혈소판 기능의 회복이 감소되는데, 후자는 폐탄성의 감소와 생리적 단락의 증가와 상관관계가 높고 미세혈관에서의 혈전 형성과도 연관된다^{32, 33)}. 따라서 성인형 호흡곤란증후군에서 임상적으로 범발성 혈관내응고증이 의심되면 폐기능과 산소교환능이 나빠지며 사망율이 증가한다¹¹⁾. 본 연구에서는 범발성 혈관내응고증이 발생한 5예 모두 사망하여 다발성 기관부전증중 매우 치명적인 합병증임을 알 수 있었다. 심혈관계에서는 성인형 호흡곤란증후군이 상당히 진행된 시기에 동맥혈 pH, 혼합정맥혈 산소량, 그리고 이완기 혈압 등이 생존군과 사망군을 구분할 수 있는 지표가 된다^{15, 34)}.

감염은 성인형 호흡곤란증후군과 다발성 기관부전증에서 원인이자 합병증이 된다. Bell 등³⁵⁾의 연구에 의하면 감염은 생존군과 사망군 모두에서 발병전이나 진행 과정에서 혼히 발생하지만 사망군에서 유의하게 더 빈발하며 감염의 병소가 확인된 균혈증에서는 모두 생존한 반면 발견되지 않은 경우에는 모두 사망하였고 후

자에서 부검을 한 결과 모두 적극적인 외과적 배脓이 필요한 경우이었다고 하나 이런 병소의 적절한 치료도 반드시 기관부전증을 역전시키지는 못한다는 보고³⁵⁾도 있다. 또한 임상적으로 패혈증이 의심되나 뚜렷한 병소를 확인할 수 없었으면서 혈액배양검사상 균주가 동정되지 않았던 경우의 대부분에서 부검상 감염병소가 페이었던 확인되었다고 하였다³¹⁾. 패혈증증후군(septic syndrome)은 대개 다발성 기관부전증으로 사망하게 되며 신장, 위장관, 응고, 중추신경계 및 내분비계 기능부전이 사망군에서 유의하게 더 빈발하였고 감염병소의 해부학적 위치에 따라 기관부전의 빈도는 유의한 차이가 없었으나 중요한 점은 감염이 동반된 환자군에서 다발성 기관부전증이 유의하게 더 빈발하였다는 것이다. 본 연구의 경우 감염은 생존군과 사망군 모두에서 흔하게 발생하였고 역시 폐가 가장 많은 빈도를 보여 문헌보고³²⁾와 비슷한 양상을 보였다. 또한 감염군에서 비감염군에 비하여 신장 및 심혈관계의 기능부전이 유의하게 더 빈발하였고, 범발성 혈관내응고증은 통계적인 유의성은 없었지만 감염군에서만 발생하였는데 Table 4에서 기관부전증 중 심혈관계와 혈액응고만이 사망에 유의한 기여를 한 것으로 미루어 보아, 그리고 기관부전증에서 감염이 동반될 경우의 사망률(57.1%)이 비감염군(43.8%)에서보다 유의성은 없었으나 더 높은 경향을 보였기 때문에 감염이 다발성 기관부전증에서 원인 및 결과로써, 그리고 사망율을 높이는데 중요한 역할을 하는 것으로 생각되었다.

다발성 기관부전증에 동반되었던 침입성 감염의 원인 균주는, 입원전에는 *E. coli*, *Bacteroides fragilis*, 장내구균속 등이, 입원후에는 *Staphylococcus epidermidis*, *Candida*, *Pseudomonas* 등이 호발하는 것으로 보고되었다³³⁾. 폐렴에 국한된 원인 균주는 객담이나 기관흡인술에 의해서는 입원전 감염의 경우 *Streptococcus pneumoniae*, *Hemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* 순이었으나 입원 후 발생한 감염의 경우 *Staphylococcus aureus*가 제일 빈발하면서 그외에는 비슷한 빈도순을 보였고³⁴⁾ 병원내 감염에 의한 폐렴에서 protected specimen brush로 가검물을 채집한 경우 *Staphylococcus arueus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Proteus*, *Branhamella catarrhalis*의 빈도순을 보였다³⁵⁾. 본 연구에서 폐렴의 경우, 병원내 감염에서는 *Staphylococ-*

cus aureus, *Pseudomonas aeruginosa*가 대부분이면서 *Hemophilus influenzae*, *Acinetobacter anitratius*의 순이었고 병원외 감염은 *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis* 등이 있었으며 *Candida* 같은 진균류나 virus 등은 경험하지 못하였는데 균주에 대하여는 향후 좀더 자세한 연구가 필요하리라고 생각된다.

성인형 호흡곤란증후군에서의 사망율은 폐이외의 기관에서 발생한 기능부전증과 관계가 있는데 폐이외의 기관이 하나 포함되면 사망율이 54%이나 네가지 이상의 기관이 포함되면 99%까지 증가하며³⁶⁾ 이러한 사망율과 포함된 기관수간의 상관 관계는 다른 보고⁶⁾에서도 확인된다. 그리고 다발성 기관부전증은 일련의 악순환 과정이기 때문에³⁷⁾ 교정이 가능한 시기는 매우 짧으며 2일 이상 지속되는 경우 사망율이 50%까지 증가할 수 있고 지속 시간이 길수록 회복할 수 있는 가능성은 감소된다³⁸⁾. 그러나 이런 결과들은 기능부전의 기준에 따라 가변적일 수 있으며 하나 더 고려하여야 할 것은 각 원인 질환에 따른 예후로써, 심한 만성 질환에 다발성 기관부전증이 속발된 경우에는 한두가지만의 기관부전증이 짧은 기간동안만 지속되어도 다른 원인 질환에 비하여 예외적으로 사망율이 급증할 수 있다^{6, 40, 41)}. 본 연구에서는 폐기능부전만이 있는 경우 사망율이 28.6%, 폐이외의 한 기관이 더 포함된 경우 50.0%로 증가하였다가 두 기관 47.8%, 세 기간 36.4%로 점차 감소한 후 네 기관이 포함된 경우에는 100.0%의 최대사망율을 보였으며 다섯 기관을 포함하였을 때는 40.0%로 다시 감소하여 문헌보고와는 달리 사망율과 기관수간의 상관 관계를 관찰할 수 없었다. 이러한 이유는 여러 가지로 설명할 수 있는데 기능부전에 대하여 임의로 설정된 진단기준에서의 차이가 가장 큰 이유로 생각되었고, 기준 자체가 기능부전의 심한 정도를 반영할 수 없을 뿐만 아니라 원인 질환에 따른 예후의 차이 역시 고려 되지 않았으며 또한 본 연구의 경우 심혈관계 및 혈액응고 등 특정기관의 포함 여부가 사망에 영향을 비교적 크게 미쳤으므로 이런 기능부전의 포함 여부도 관계하였으리라고 생각되었다.

용어 자체가 다발성 기관부전증(Multiple Organ Failure^{4, 5, 15)}, 또는 Multi-Organ Failure²⁸⁾ : MOF), 다발성 체계기관부전증(Multiple System Organ Fail-

ure)²⁾, 다발성 기관부전증후군(Multiple Organ Failure Syndrome)^{21,25)}, 급성 또는 다발성 기관체계부전증(Acute 또는 Multiple Organ System Failure: OSF)⁶⁾ 등으로 연구자마다 다양하고, 기능부전(failure)을 기능장애 또는 기능이상(dysfunction)과 구분하여 후자가 더 진행하면 전자의 단계에 이르기 때문에 양자를 구분하여야 한다는 의견도 있으나^{1,15)} 현재 까지 다발성 기관부전증에 대한 연구에서 가장 중요한 문제점은 각 기관의 기능부전에 대한 기준이 서로 다르고 다양해서 이학적 검사소견, 검사실소견, 혹은 임상적인 진단명을 기준으로 하기도 하였고 또한 기준이 되는 정도나 검사값도 다르며 어느 기간이상 지속되어야 의미가 있는지에 대한 의견의 일치 역시 부족하기 때문에 정확한 평가나 비교가 어렵다는 점이다^{1,3,6,15)}. 본 연구를 진행함에 있어서도 역시 각 기관의 기능부전에 대한 기준점 설정이 가장 어려우면서도 문제가 되었고 가능한 간단하고 일반적인 기준을 설정하도록 노력하였으나 기준의 합리성과 객관성, 그리고 민감성이나 특이성에 대해서는 논란의 여지가 있으리라고 생각된다. 이러한 문제점과 함께 다발성 기관부전증의 여러가지 임상 양상 및 각 기관의 발생 기전에 대한 기초적 실험, 그리고 중환자실에서의 집중치료에 대한 임상적 연구에서 대상 환자를 선정하는 기준과 급성호흡부전증 중 성인형 호흡곤란증후군의 경우들만을 선별하여 좀 더 집중적인 연구를 해 보는 것이 필요하리라고 생각된다.

요 약

목 적 : 다발성 기관부전증은 여러가지 독립적인 기관체계의 복합적인 상호작용에 의해 생리학적 기능부전이 진행되는 동적인 과정으로, 주로 중환자실에서 집중 치료를 받고 있는 환자들에서 관찰되며 높은 사망률의 혼한 원인이 된다. 감염이 중요한 상관관계를 가지며 다발성 기관부전증이 처음 손상후 연속적으로 전개되는 방식에 대해서는 허혈-재관류의 가설로 이해되고 있으며 다양한 염증의 체액성 매개물들이 발생과 진행에 관여한다. 신장, 간장, 위장관, 심혈관계, 중추신경계, 혈액, 그리고 감염 등이 다발성 기관부전증의 중요한 요소이지만 급성 호흡부전증과 성인형 호흡곤란증후군으로 대표되는 호흡기계의 기능부전이 가

장 밀접한 상관관계를 가지는 것으로 알려져 있다. 저 자들은 다발성 기관부전증 환자에서 이런 합병증들이 예후에 미치는 영향을 평가하고자 하였다.

방 법 : 1992년 5월부터 1993년 2월까지 연세대학교 의과대학 세브란스병원 중환자실에서 급성 호흡부전증으로 기계 호흡을 계속하면서, 호흡기계를 제외하고 하나이상의 기관부전증을 동반하였던 58명을 대상으로 하여 전향적으로 조사하였다. 대상 환자들은 생존군과 사망군으로 분류하였고 각 기관의 기능부전에 대한 진단은 가능한 간단하고 일반적인 기준을 설정하여 적용하였다. 각 임상과와 협의 진료등을 통해 정보를 수집하면서 임상양상이나 검사 결과들을 주의 깊게 추적관찰하여 부전증이 동반된 기관의 종류 및 빈도, 생존군과 사망군 및 감염군과 비감염군간의 비교, 그리고 감염 등에 대한 여러가지 임상상을 조사하였다.

결 과 : 생존군과 사망군간의 연령은 유의한 차이가 없었고, 생존군의 원인 질환은 호흡기계 질환이 가장 많았으며 사망군에서는 신경계 질환, 호흡기계 및 소화기계 질환의 순으로 많았다. 양군 모두 감염의 빈도가 가장 많으면서 신장이나 간, 중추 신경계의 기능부전, 그리고 감염의 빈도는 양군간에 비슷한 양상을 보였으나 심혈관계 기능부전과 혈액 응고의 경우 유의한 차이를 보였다. 감염 부위로는 폐가 가장 빈발하였고 원인균주로는 *Staphylococcus aureus*와 *Pseudomonas aeruginosa*가 가장 많이 동정되었다. 감염군과 비감염군 모두 중추신경계 기능부전의 빈도가 가장 많으면서 간기능부전의 빈도는 비슷하였으나 신장 및 심혈관계의 기능부전은 비감염군에서 유의하게 더 많았으며 범발성 혈관내 응고증은 5예 모두 감염군에서만 발생하였다. 기능부전 기관수의 증가에 따라 사망율이 비례하여 증가되는 양상은 관찰되지 않았다.

결 론 : 사망군에서 유의하게 심혈관계 기능부전과 혈액 응고의 빈도가 많았고 감염군에서 기관부전증의 빈도가 높으면서, 유의한 차이는 없었지만 사망율이 더 높았다. 따라서 본 연구의 경우, 기능부전이 발생한 기관의 수보다는 어느 기관에서 기능부전이 발생하였는가의 여부가 사망율에 더 큰 영향을 미친 것으로 생각되었으며 감염도 다발성 기관부전증의 발생과 예후에 중요한 역할을 하는 것으로 생각되었다.

= Abstract =

A Study on the Multiple Organ Failure in Mechanically Ventilated Patients due to Acute Respiratory Failure

Hong Lyeol Lee, M.D., Se Kyu Kim, M.D.
Joon Chang, M.D., Sung Kyu Kim, M.D.
and Won Young Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, The Institute of Chest Diseases, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Objectives: The syndrome of multiple organ failure (MOF) is a dynamic process of progressive physiologic failure of several, independent organ systems with a complex interrelationship among individual organs. The MOF is frequently observed in the patients receiving the intensive care, especially with mechanical ventilation, and carries a high mortality. Even though nonpulmonary organs involvement such as kidney, liver, CNS and so forth, is an important factor for MOF, it correlates most strongly to the respiratory failure. Most of hypotheses as to how the lung failure and subsequent MOF process evolve after initial injury are based on a variant of an ischemia-reperfusion type injury. A number of humoral, inflammatory mediators have been reported to be involved in the initiation and perpetuation of this syndrome. We did a prospective study of 58 patients with the syndrome to evaluate the contributions of these complications to outcome.

Methods: The study population consisted of mechanically ventilated patients with one or more organs failed, in addition to the respiratory system, enrolled in a prospective study of MOF from May 1992 to February 1993. We made the simple and general criteria for the failure of each organ as possible as we can. A major effort was made to investigate the clinical features of failed organs, the significance of infection in this syndrome. And we compared the characteristics of MOF between the survivor and nonsurvivor groups or between the infected and noninfected groups.

Results: There was no significant difference in the age between the survivor and nonsurvivor groups. Infection was the most frequently associated condition in both groups. The incidences of coagulopathy and cardiovascular failure were significantly higher in

the nonsurvivor group. The lung was the most prevalent focus of infection and, *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* were the most frequent organisms. Renal, cardiovascular, and neurologic dysfunctions were significantly higher in the infected group, and disseminated intravascular coagulation was found only in this group. There was no proportional increase of mortality with increased number of involved organs.

Conclusion: Coagulation and cardiovascular system were thought to play a significant role in mortality. The incidences of MOF and mortality were significantly higher in the infected group. In this study, therefore, mortality was influenced by the fact which organ was involved rather than the number of failed organs. Infection was also an important factor in the development of MOF and prognosis.

Key Words: Multiple organ failure(MOF), Mortality, Infection

REFERENCES

- 1) American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Medicine Conference: *Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis*. Crit Care Med 20:864, 1992
- 2) Fry DE, Pearlstein L, Fulton RL, Polk HC: *Multiple system organ failure. The role of uncontrolled infection*. Arch Surg 115:136, 1980
- 3) Bell RC, Coalson JJ, Smith JD, Johanson WG Jr.: *Multiple organ system failure and infection in adult respiratory distress syndrome*. Ann Intern Med 99:293, 1983
- 4) Goris RJA, Boekhorst TAP, Nuytinck JKS, Gimbire JSF: *Multiple organ failure. Generalized autodestructive inflammation?* Arch Surg 120:1109, 1985
- 5) Marshall JC, Christou NV, Horn R, Meakins JL: *The microbiology of multiple organ failure. The proximal GI tract as an occult reservoir of pathogen*. Arch Surg 123:309, 1988
- 6) Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE: *Prognosis in acute organ system failure*. Ann Surg 202:685, 1985
- 7) Menashe PI, Ross SA, Gottlieb JE: *Acquired renal insufficiency in critically ill patients*. Crit Care Med 16:1106, 1988

- 8) Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, Cohen JJ, Harrington JT: *Hospital-acquired renal insufficiency: A prospective study.* Am J Med 74:243, 1983
- 9) Wilkins RG, Faragher EB: *Acute renal failure in an intensive care unit: Incidence, prediction and outcome.* Anaesthesia 38:628, 1983
- 10) Schwartz DB, Bone RC, Balk RA, Szidon JP: *Hepatic dysfunction in the adult respiratory distress syndrome.* Chest 95:871, 1989
- 11) Bone RC, Francis PB, Pierce AK: *Intravascular coagulation associated with the adult respiratory distress syndrome.* Am J Med 61:585, 1976
- 12) Harris SK, Bone RC, Ruth WE: *Gastrointestinal hemorrhage in patients in a respiratory intensive care unit.* Chest 72:301, 1977
- 13) Bleck TP, Smith MC, Pierre-Louis SJC, Jares JJ, Murray J, Hansen CA: *Neurologic complications of critical medical illness.* Crit Care Med 21: 98, 1993
- 14) Zapol WM, Snider MT, Hill JD, Fallat RJ, Bartlett RH, Edmunds LH, Morris AH, Peirce EC, Thomas AN, Proctor HJ, Drinker PA, Pratt PC, Bagniewski A, Miller RG Jr.: *Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure: A randomized prospective study.* JAMA 242:2193, 1979
- 15) Bone RC, Balk R, Slotman C, Maunder R, Silverman H, Hyers TM, Kerstein MD, and the Prostaglandin E₁ Study Group: *Adult respiratory distress syndrome. Sequence and importance of development of multiple organ failure.* Chest 101: 320, 1992
- 16) Balk R, Bone RC: *Classification of acute respiratory failure.* Med Clin North Am 67:551, 1983
- 17) Pontoppidan H, Geffin B, Lowenstein E: *Acute respiratory failure in the adult.* N Engl J Med 287:690, 1973
- 18) Bone RC: *Acute respiratory failure and chronic lung disease: Recent advances.* Med Clin North Am 65:563, 1981
- 19) Scirf NS, Khan F, Lazo BJ: *Acute respiratory failure. Current concepts of pathophysiology and management.* Med Clin North Am 57:1539, 1973
- 20) Bone RC: *Acute respiratory failure. classification, differential diagnosis, and introduction to management of respiratory failure.* In: Burton GG, Hodgkin JE, eds. *Respiratory care. A guide to clinical practice.* 2nd ed. p 842, Philadelphia, JB Lippincott, 1984
- 21) Barton R, Cerra F: *The hypermetabolism multiple organ failure syndrome.* Chest 96:1153, 1989
- 22) Kariman K, Burns S: *Regulation of tissue oxygen extraction is disturbed in adults respiratory failure.* Am Rev Respir Dis 132:109, 1985
- 23) Parks D, Granger D: *Xanthine oxidase: Biochemistry, distribution, and physiology.* Acta Physiol Scand 598:87, 1990
- 24) Demling RH: *Adult respiratory distress syndrome: Current concepts.* New Horizons 1:388, 1993
- 25) Carrico CJ, Meakins JL, Marshall JC, Fry D, Maier RV: *Multiple-organ-failure syndrome.* Arch Surg 121:196, 1986
- 26) Nuytinck HKS, Offersmans XJM, Kubat K, Goris RJA: *Whole-body inflammation in trauma patients.* Arch Surg 123:1519, 1988
- 27) Deitch EM, Winterton J, Berg R: *The gut as a portal of entry for bacteremia.* Ann Surg 205:681, 1987
- 28) Bone RC: *Sepsis, the sepsis syndrome, multi-organ failure: A plea for comparable definitions.* Ann Intern Med 114:332, 1991
- 29) Myer SD, Moran SM: *Hemodynamically mediated acute renal failure.* N Engl J Med 314:94, 1986
- 30) Bolton CF, Young GB: *Neurological complications in critically ill patients.* In: Aminoff MJ, eds. *Neurology and General Medicine.* p 713, New York. Churchill Livingstone, 1989
- 31) Young GB, Bolton CF, Austin TW, Archibald YM, Gonder AJ, Wells GA: *The encephalopathy associated with septic illness.* Clin Invest Med 13: 287, 1990
- 32) Stein M, Thomas DP: *Role of platelets in the acute pulmonary responses to endotoxin.* J Appl Physiol 23:47, 1967
- 33) White MK, Shapiro D, Hechtman HB: *Pulmonary function and platelet lung interaction.* J Appl Physiol 34:697, 1973
- 34) Fowlver AA, Hamman RF, Zerbe GO, Benson KN, Hyers TM: *Adult respiratory distress syndrome: Prognosis after onset.* Am Rev Respir Dis 132:472, 1985
- 35) Norton LW: *Does drainage of intra-abdominal pus reverse multiple organ failure.* Am J Surg 149:347, 1985

- 36) Potgieter PD, Hammond MJ: *Etiology and diagnosis of pneumonia requiring ICU admission.* Chest 101:199, 1992
- 37) Fagon JY, Chastre J, Domart Y, Trouillet JL, Pierre J, Darne C, Gibert C: *Nosocomial pneumonia in patients receiving continuous mechanical ventilation.* Am Rev Respir Dis 139:877, 1989
- 38) National Heart, Lung, and Blood Institute, Division of Lung Diseases: *Extracorporeal support for respiratory insufficiency.* Bethesda, Maryland: National Institute of Health, 1979
- 39) Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE: *Prognosis from combined organ-system failure: A nation study.(Abstract)* Crit Care Med 12:239, 1984
- 40) Schuster DP, Marion JM: *Precedents for meaningful recovery during treatment in a medical intensive care unit: Outcome in patients with hematologic malignancy.* Am J Med 75:402, 1983
- 41) Carlon GC: *Acute respiratory failure in cancer patients.* Curr Probl Cancer 4:47, 1978