

패혈증의 병인 및 면역치료에 대한 고찰

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

최 정 현 · 신 완 식

Pathogenesis of Sepsis and Concepts of Immunotherapy

Jung Hyun Choi, M.D. and Wan Shik Shin, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

서 론

패혈증은 임상가가 흔히 직면하게 되는 심각한 문제 중 하나이며 패혈성 속은 미국의 경우 전 인구에서 13번째 사망원인이며 중환자실에서 치료중인 환자의 가장 흔한 사망원인이다. 또한 최근 항암제 등 면역억제제 사용의 증가, 면역기능 저하환자의 생존률 증가, 인구의 고령화, 새로운 침습성 시술의 증가 등으로 발생빈도는 해마다 증가하고 있다¹⁻³⁾.

1940년대 penicillin의 발견은 패혈증을 비롯한 감염증 치료에 획기적인 전기를 마련할 것으로 생각되었으나 곧 항균제 내성 균주가 출현하게 되었다. 이후 내성 균주와 새로운 항균제 개발은 경쟁적으로 반복되고 있으며 그와 함께 다양한 보조치료 요법의 발전에도 불구하고 패혈성 속의 사망률은 여전히 50%를 상회해 과거에 비해 크게 향상되고 있지 않다.

최근 분자생물학과 면역학의 발달로 패혈증은 과거처럼 단순히 균에 의한 감염이 아니라 균 혹은 균의 부산물에 의해 유도된 숙주의 면역반응이며 면역반응의 정도에 따라 숙주 손상을 초래하는 것으로 이해되고 있고, 위에 언급한 항균제 내성 균주의 급속한 출현 등을 이유로 항균제 이외의 새로운 패혈증 치료 전략 이론이 수립되었으며 이를 바탕으로 체내 매개물 혹은 균의 부산물을 대상으로 한 연구가 폭넓게 진행되고 있다.

본문에서는 패혈증/패혈성 속 병인에 관여하는 다양한 인자 중 중요한 몇 가지 인자에 대한 최신 지견과 면역학적 병인에 근거를 둔 면역 치료의 종류 및 효과를 조명해 보고자 한다.

패혈증의 정의

패혈증은 Hippocrates에 의해 일종의 “부패”라는 개념으로 여겨져 오다가 25년 전쯤에서야 “중증 감염에 의한 전신반응”이라는 의미를 갖게 되었다. 이후 면역학의 발달로 병인에 대한 규명과 이해가 확대되면서 우리가 알고 있는 패혈증 시 나타나는 전신 반응은 감염이외에 외상, 췌장염, 허혈(ischemia), 화상 등 비감염성 질환에서도 나타나는 것이 밝혀져 새로운 정의가 필요하게 되었다^{1, 4, 5)}(Table 1).

패혈증/패혈성 속의 병인

1. 미생물학적 측면

초기 패혈증에 대한 연구는 빈도면에서 가장 우위에 있는 그람음성균에 대한 연구로 시작되었다. 특히 세포벽 성분인 lipopolysaccharide (이하 LPS)는 숙주의 면역 반응을 최초로 유발하는 물질로 알려져 현재에도 중요한 연구 테마이다.

LPS는 일명 내독소(endotoxin)로 칭하며 다양한 항원성을 결정하는 O side chain과 그람음성균간의 구조적 유사성을 보이는 core oligosaccharide로 구성되어 있으며 core oligosaccharide에 부착된 lipid A부분이 병원성을 결정하게 된다^{6, 7)}(Figure 1).

접수: 2000년 2월 23일, 승인: 2000년 3월 15일

교신저자: 최정현, 가톨릭의대 성모병원

Tel: (02)3779-1338, Fax: (02)780-3132

E-mail: tobra@unitel.co.kr

유리된 LPS는 혈장내 LPS 결합 단백(LPS binding protein, LBP)이나 수용성 CD14 수용체(soluble CD14 receptor, sCD14R)와 결합하여 LPS-LBP 혹은 LPS-sCD14R 복합체를 형성한 후 단핵구 및 대식세포 표면에 발현되어 있는 세포성 CD14 수용체(cellular CD14 receptor, mCD14R)에 LPS를 전달함으로써 염증 반응을 매개할 수 있는 물질을 분비하고 탐식기능과 화학주성을 향상시켜 본격적인 숙주 방어기전을 가동시키는 것으로 알려져 있었다^{2, 3, 7, 8)}. 그러나 최근 연구에 의하면 mCD14R은 세포내 domain이 없어 실제 외부의 자극을 신호화하기는 불가능하다는 것과 초파리의 발생 및

성충 초파리의 항균물질 분비에 관여하는 Toll 수용체와 유사한 Toll like receptor (TLR)-2가 mCD14R과 복합체를 형성하고 있다는 것이 밝혀지게 되었다. TLR은 사람의 interleukin (IL)-1 수용체와 유사성을 가지고 있어 신호 전달이 가능하기 때문에 혈중에 유리된 LPS는 LBP나 sCD14R에 의해 mCD14R-TLR-2 복합체에 전달됨으로써 실제 염증 반응이 시작된다는 것이 최신의 개념이다⁹⁻¹¹⁾(Figure 2).

패혈증 진단, 치료, 예후 판정에 있어서 내독소의 역할이 오래 전부터 연구중이다. 내독소는 투구게(horseshoe crab)의 amebocyte 추출액과 응집하는 현상을 이용하여 정량적으로

Table 1. Definition of Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS), Sepsis, and Septic Shock⁹⁾

Infection	A microbial phenomenon characterized by an inflammatory response to the presence of microorganism or the invasion of normally sterile host tissue that is usually, but not necessarily (symptomatic, inapparent, subclinical)
Bacteremia	The presence of viable bacteria in the blood, as confirmed by culture.
Septicemia	Same as bacteremia, but implies greater severity (ambiguous term ?)
Systemic inflammatory response syndrome (SIRS)	<p>The systemic inflammatory response to a variety of severe clinical insult including infection, pancreatitis, ischemia, multiple trauma and tissue injury, hemorrhagic shock, immune-mediated organ injury, and exogenous administration of inflammatory mediators as tumor necrosis factor or other cytokines. SIRS is manifested by (but not limited to) two or more of the following conditions.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Temperature : > 38°C or < 36°C • Heart rate : > 90 beats/min • Respiratory rate : > 20 breath/min or arterial CO₂ tension < 32 mmHg • White blood cell count : > 12,000 cells/mm³, < 4,000 cells/mm³ or > 10% immature (band) forms <p>These changes should represent an acute alteration from baseline in the absence of another known cause for the abnormalities</p>
Sepsis	<p>The systemic response to infection.</p> <p>This response is identical to SIRS, except that it must result from infection.</p>
Sepsis syndrome	<p>Sepsis + altered organ perfusion with ≥ one of the followings</p> <ul style="list-style-type: none"> • hypoxemia : PaO₂/FIO₂ ≤ 280 without other pulmonary or cardiovascular disease • elevated plasma lactate concentration: exceeding upper normal limit • oliguria : urine output < 0.5 ml/kg for at least 1 hour in patients with catheter • changes in mental status
Hypotension	systolic BP < 90mmHg or a reduction of > 40 mmHg from baseline
Septic shock	Sepsis with hypotension (as defined above) despite adequate fluid resuscitation, in conjunction with perfusion abnormalities (as defined above). Patients who are receiving inotropic or vasopressor agents may not be hypotensive at the time that perfusion abnormalities are measured, yet may still be considered to have septic shock.
Multiple organ dysfunction syndrome (MODS)	<p>Presence of altered organ function in an acutely ill patient, such that homeostasis cannot be maintained without intervention.</p> <p>Primary MODS is the direct result of a well-defined insult in which organ dysfunction occurs early and can be directly attributable to the insult itself.</p> <p>Secondary MODS develops as a consequence of a most response and is identified with the context of SIRS</p>

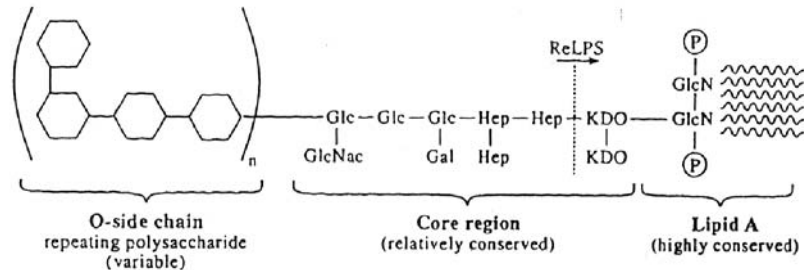


Figure 1. Structure of lipopolysaccharide⁶⁾.

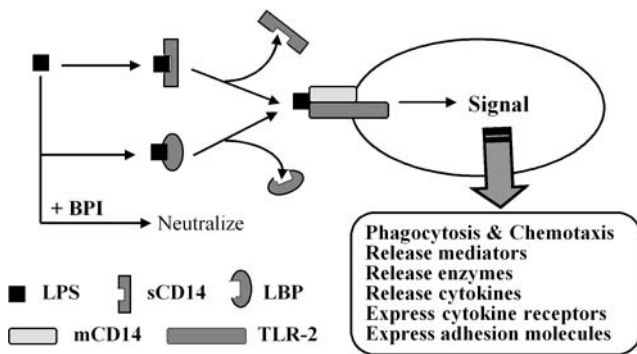


Figure 2. Schematic representation of cell activation by lipopolysaccharide. LPS, lipopolysaccharide; sCD14R, soluble CD14 receptor; LBP, lipopolysaccharide binding protein; mCD14R, cellular CD14 receptor; TLR-2, toll-like receptor-2.

측정함으로써 패혈증의 진단, 중증도 판정, 치료효과 판정, 약제의 정도 관리 등에 이용할 수 있다는 보고들도 있으나 일반적으로 민감도와 특이도가 낮고 임상 경과와의 연관성을 부여하기 어려우며 항균제 투여에 따라 내독소 분비가 달라지기 때문에 진단적 가치를 크게 두기는 어렵다¹²⁻¹⁶⁾. 또한 치료면에서 내독소 중화제, 항내독소, 내독소 유사체(analogues) 등을 이용한 다양한 내독소 중화 효과 역시 아직 정립되어 있지 않거나 임상적으로 효과가 없는 것으로 판명되기도 하였다^{6, 7)}.

그람양성균에 의한 면역반응은 그람음성균보다 복잡하고 아직 정확히 알려진 바가 적다. Teichoic acid와 peptidoglycan 같은 그람양성균 세포벽의 구성 성분 역시 면역반응을 유발할 수 있을 뿐 아니라 IgA protease, carbohydrate-modifying enzymes (neuraminidase, glycosyl transferase), fibronectin-binding protein, hyaluronidase, hemolysin, DNase와 같은 단백질, 그리고 clostridial neurotoxin, staphylococcal enterotoxin, pneumolysin 등과 같은 세포 독소 역시 숙주세포에서의 cytokine 분비 등 면역반응을 유발할 수 있다. 더욱이 toxic shock syndrome toxin-1과 streptococcal pyrogenic exotoxin 등은 초항원(superantigen)으로 작용하여 일반적인

항원에 비해 훨씬 증폭된 면역반응을 유발한다는 것은 이미 알려져 있다¹⁷⁾.

2. 숙주 측면

1) Cytokines

Cytokine은 8~80kDa 분자량의 단백질로 자극에 의해 일시적이지만 정밀한 기전에 의해 생산되어 생산세포의(auto-crine), 혹은 인접세포의(paracrine) 특이 수용체와 결합하여 생물학적 기능을 가진 다양한 유전자의 발현 혹은 억제 유도한다.

LPS는 강력한 cytokine 자극제로 단핵구와 대식세포에서 다양한 cytokine의 분비를 촉진한다. Cytokine은 자극후 분비 시기, 기능 등에 따라 proximal mediator, 염증성 cytokine, 항염증성 cytokine, 성장 인자 등으로 분류한다. Tumor necrosis factor (TNF)- α , interleukin (IL)-1 β 는 염증 반응 초기에 분비되어 다른 cytokine의 분비에 영향을 미치는 방어 역할 하므로 proximal mediator로 분류된다. Proximal mediator의 자극으로 분비되어 숙주 방어 및 항균 작용을 나타내는 기능을 하는 cytokine을 염증성 cytokine이라 하며 IL-6, IL-8, IL-12 등이 이에 속한다. 과다한 면역 반응은 숙주 조직 자체에도 손상을 주므로 생체내 면역 반응의 적절성을 유지하는 것이 항염증성 cytokine의 역할이다. IL-4, IL-10, IL-13 등이 항염증성 cytokine의 역할을 담당한다. IL-2 (T 세포), IL-3 (조혈모세포), IL-7 (B 세포), IL-11 (혈소판) 등은 조혈모세포의 분화 및 발생 단계에서, 혹은 일시적 필요에 따라 특정 세포의 성장을 촉진하는 성장 인자로 작용한다. 그 외에도 interferon (IFN)- γ , tumor growth factor- β , granulocyte colony stimulating factor (G-CSF), granulocyte-macrophage CSF (GM-CSF) 등이 패혈증/패혈성 속 에서 발생하는 일련의 면역 반응과 관계되어 있는 cytokine 이다¹⁸⁻²⁰⁾. 현재 많은 연구로 각 cytokine의 특징, 패혈증시 발현 순서, 항염증성 cytokine의 효과 등이 어느 정도 규명되기는 하였지만 Figure 3에서처럼 cytokine의 분비는 복잡

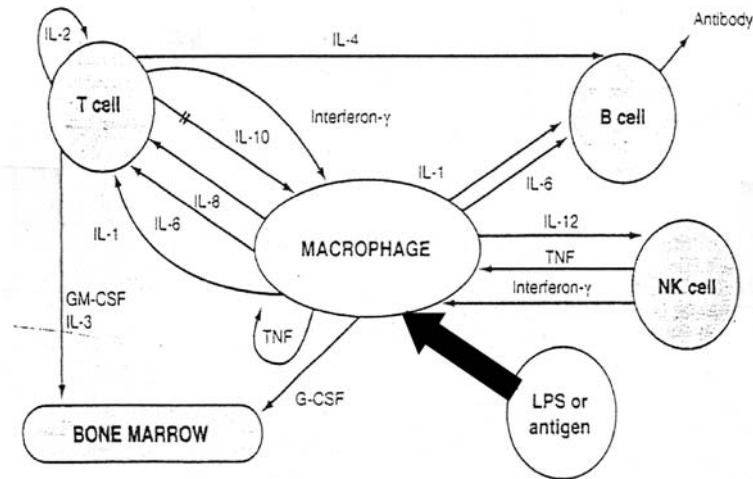


Figure 3. Intercellular cytokine network in the sepsis and septic shock.

한 수평적, 수직적 network을 구성하고 있을 뿐 아니라 자극의 정도, 자극의 종류, 측정 방법 등 다양한 요인에 의해 발현 양상이 차이를 보이기 때문에 특정 cytokine의 몇 가지 특징을 파악한다고 하여도 패혈증을 매개하는데 있어 cytokine의 역할을 단정지어 이야기할 수는 없다. Cytokine 개개의 생물학적 특성은 너무 광범위하고 본문의 맥락을 이해하는 것과는 관계가 적을 것으로 생각되므로 생략하고자 한다.

2) Phospholipid 대사물

세포막의 구성 성분인 phospholipid는 호르몬이나 염증성 자극에 의해 arachidonic acid로 잘라져 분비된 후 oxygenase에 의해 prostaglandins (PG), leukotriens (LT), thromboxane (TX)으로 전환된다. 실험적으로 TXA₂는 LPS 투여에 의한 심박출량 감소, 폐동맥압 상승, 내독소혈증(endotoxemia), 혈소판 감소증, 파종성 혈관내 응고(disseminated intravascular coagulopathy)와 연관이 있어 TX 합성 억제제나 수용체 차단제를 전처치시 이러한 장애를 부분적으로 줄일 수 있다. 반면 PGI₂, PGE₂는 말초혈관 확장, 혈소판 응집 억제, 심수축 촉진 및 대식세포에서의 cytokine 분비 억제, LTB₄와 superoxide생성 억제 등 항염증성 반응을 나타내게 된다. LT 역시 패혈증과 관련하여 혈관 투과성(vascular permeability) 증가, 심박출량 감소 등을 유발하며 시험관내에서 혹은 동물 실험이나 인체에서에서 부분적으로 LT 수용체 차단제나 합성 억제제를 사용함으로써 부분적 회복이 가능하다는 보고가 있다. 그러나 이러한 현상은 실험방법, 실험 대상에 따라 서로 다른 결과를 보인다. Phospholipid로부터 유래된 또 하나의 중요한 물질은 platelet-activating factor (PAF)로 호중구의 응집과 탈과립(degranulation), 혈소판 응집 및 조직손상

을 유발한다²¹⁾.

3) 보체계

LPS의 O side chain은 C3b의 조절부위(regulatory region)와 결합하고, lipid A가 직접 C1q와 결합하거나 LBP의 불변부위(constant region)가 C1q와 결합함으로써 classic pathway를 활성화한다. C3a, C3b, C5a, C5b-9 membrane attack complex (MAC) 등이 패혈증과 관계가 있으며 이들은 평활근 수축, 혈관 투과성 증가, 살균, opsonization, 탐식작용, cytokine 분비, 호중구와 대식세포의 chemoattraction, eicosanoids 분비, 항원제공, T 세포와 B 세포 활성화, 항원-항체 반응, 면역학적 기억 등 생체내 역할을 담당하게 된다. 미생물 역시 보체의 공격을 피하기 위하여 다양한 방법을 취한다. 즉, 보체 단백을 파괴하거나 세포 표면에 보체가 부착되지 못하도록 하는 물질을 생성하기도 하고 그람양성균의 두꺼운 peptidoglycan층은 MAC의 공격으로부터 보호막 역할을 한다^{22, 23)}.

4) 혈액 응고 인자

파종성 혈관내 응고는 응고계(clotting system)의 과다한 활성화에 의한 혈전 생성과 섬유소(fibrin) 침착, 이를 보상하기 위한 용해계(fibrinolytic system)의 활성화를 의미하며 종국에는 응고계와 용해계가 기능적 불균형을 이루어 임상적으로 혈관내 섬유소 침착과 미세 혈전을 형성하게 되는 질환을 의미한다.

패혈증시 나타나는 혈액 응고장애의 특징을 보면, 첫째 패혈증시 응고계의 활성화는 내인성 경로(intrinsic pathway)보다는 외인성 경로(extrinsic pathway)를 주로 통한다. 그 증거로 실험적으로 내독소나 TNF- α 를 처리하면 내피세포와 단구세포에서 tissue factor의 발현 및 thrombin 생성 증가가

확인되며 tissue factor나 factor VII에 대한 단클론항체를 처리하면 thrombin과 섬유소(fibrin) 생성을 억제할 수 있다. 둘째, 용해계의 활성화가 응고계의 활성화보다 조기에 폭발적으로 일어난다. 즉, 외부에서 주입한 내독소에 의해 용해계에 속하는 plasminogen activator는 2시간 후에 폭발적으로 활성이 증가한 후 급속히 감소하는 반면 응고계 물질인 plasminogen activation inhibitor의 활성화는 4시간 이후 최고치에 도달한 후 지속되는 양상을 보여 최종적으로는 응고계의 활성화가 뚜렷해짐으로써 소모성 응고(consumptive coagulopathy)상태를 나타낸다. 셋째, 과중성 혈관내 응고는 응고계의 활성화에 따라 용해계가 활성화되는 연속적인 작용이 아니라 양 계가 동시에 활성화되는 별개의 사건이며 자극(cytokine 등)의 종류에 따라 영향을 받는 계가 서로 다르다는 것이다. 그 예로 IL-1은 응고계와 용해계 모두를 활성화시키지만 IL-6는 주로 응고계만을 활성화시킨다^{24, 25}).

5) 부착 물질(adhesion molecules)

내독소 혹은 cytokine 등에 의해 활성화된 혈구세포와 내피세포는 부착 물질을 발현시킨다. 부착 물질은 selectin, mucin-like vascular addressin, integrin, immunoglobulin superfamily로 나누며 selectin과 immunoglobulin superfamily는 내피세포와 혈구세포 모두에서, integrin은 혈구세포에서, 그리고 vascular addressin은 내피세포에서 발현된다. 자극이 없는 상태에서도 내피세포는 selectin을 발현하여 혈구세포 glycoprotein의 sialyl-Lewis^x moiety와 지속적으로 결합하지만 결합 자체가 매우 약하기 때문에 혈구세포를 정착시키지 못한다. 그러나 염증 반응으로 IL-8과 같은 강력한 chemoattractant가 혈관내에 있게되면 혈구세포에서는 lymphocyte function-associated antigen (LFA)을, 내피세포에서는 intracellular adhesion molecules (ICAM)을 발현하여 결합하고 부착 물질의 구조를 변형시킴으로써 혈구세포를 내피세포에 단단히 부착되도록 한 후 혈관으로부터 혈구세포를 누출(diapedesis)시켜 감염장소로 이동하도록 한다. 그러나, 이 과정에서 활성화된 혈구세포와 내피세포 모두 조직에 치명적일 수 있는 물질(cytokines, nitric oxide, hypochlorous acid, chloramine, enzymes)을 분비하게 되며, 부착 및 누출 과정에서 혈관 투과성이 증가하고 손상된 혈관에 의해 응고계가 활성화되는 등 숙주세포 조직 손상에도 관여하게 된다^{26, 27}).

6) Nitric oxide

Nitric oxide (NO)는 신경 신호 전달, 혈관 확장 조절, 그리고 감염시 숙주 방어 기전으로서의 살균에 관여하는 물질로 대식세포, 호중구, Kupffer cells, astrocytes, microglial cells, 혈관 평활근 세포 등에서 분비된다. 정상적인 상황에

서 NO는 조직 관류(tissue perfusion) 조절, 혈소판 응집 억제, 백혈구 부착 억제, 비만세포 탈과립 억제, 위장관 투과성 조절 등에 관여하지만 염증 반응이나 패혈증시 숙주 방어물질로서 내피세포에서 분비된 과다한 NO는 혈관확장을 유발하고 혈관수축제에 대한 혈관의 반응도를 떨어뜨리고 심근의 수축력을 감소시켜 혈압 저하를 일으키는 주요 물질이다. NO의 분비는 NO synthase (NOS)에 의해 조절되며 패혈증시 분비되는 PAF, TNF- α , catecholamine 등이 NOS의 발현을 유도한다. NO는 단백 성분이 아닌 화학물이기 때문에 특이한 수용체없이 국소적으로 급속히 분비되어 그 효과를 나타내며 생물학적 환경에서 대단히 불안정하여(반감기 3초) 스스로 O₂ 또는 O₂⁻와 결합하여 생물학적 활성이 없는 nitrite (NO₂⁻)와 nitrate (NO₃⁻)로 변한다. NO는 L-arginine으로부터 NOS에 의해 생성되므로 L-arginine 상사체를 투여하게 되면 NOS에 의한 NO 생성을 억제할 수 있으며 실험적으로 이러한 처치로 패혈성 속시 나타나는 저혈압을 줄이거나 없앨 수 있다²⁸⁻³⁰).

NO 자체를 치료적 목적으로도 사용하기도 하는데 급성 호흡곤란 증후군 환자에서 NO를 흡입시켜 환기가 가능한 부분에서 선택적으로 폐동맥 이완 및 폐동맥압 감소를 유발함으로써 환기개선 효과가 있음이 판명되어 이에 대한 연구가 진행중이다³¹).

면역치료

패혈증은 단순히 생체에 침입한 균에 의해 나타나는 증상이 아니라 균에 의해 이차적으로 생성되는 생체내의 다양한 매개물에 의하여 이는 숙주 방어의 역할도 있지만 역으로 숙주 조직에도 치명적인 결과를 입힐 수 있다는 면역학적 이론이 정립되었고 최근 항균제 내성 균주의 급속한 출현, 그리고 새로운 항균제 개발의 어려움 등으로 단순히 살균목적으로의 항균제 투여가 아닌 새로운 개념의 면역치료에 대한 연구가 활기를 띠고 있다.

Figure 4는 패혈증/패혈성 속에 있어서 면역치료의 기본 개념을 도식화한 것으로 면역치료는 크게 내독소에 대한 전략, 염증성 매개물에 대한 전략, 조직 손상 최소화에 대한 전략 등 세 부분으로 구성되어 있다^{6-8, 32-34}).

1. 내독소에 대한 전략

내독소중 core oligosaccharide와 lipid A부분은 그람음성 균간의 공통구조이고 그람음성균중 대장균에 의한 패혈증 발현빈도가 가장 높다. 그러므로 이론적으로 대장균 내독소

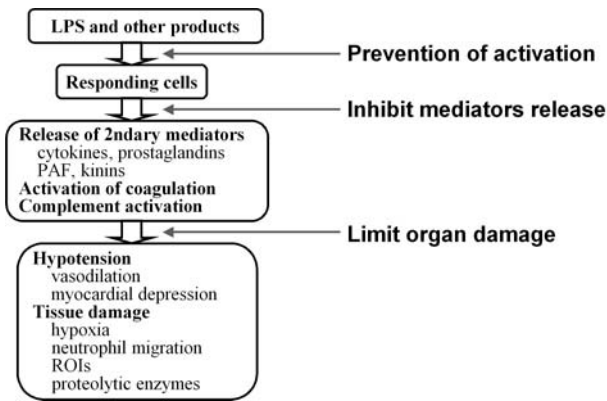


Figure 4. Schematic representation of immunotherapy in sepsis and septic shock.

에 대한 항체는 상당수의 그람음성균 감염에서 효과를 얻을 수 있을 것으로 가설이 세워져 1980년대 초부터 1990년대 초까지 단클론, 혹은 다클론 내독소 항체가 개발되어 임상 연구가 이루어졌다. 대표적인 것이 E5 (murine monoclonal IgM antibody to J5 mutant *E. coli*)와 HA-1A (human monoclonal IgM antibody to J5 mutant *E. coli*)이다. 그러나 이들은 현재 그람음성 패혈증에서 치료효과가 없거나 패혈증/패혈성 속 환자의 제한된 군에서만 효과가 있는 것으로 판정되어 대단위 임상적 연구는 일단 중단된 상태이다^{6, 7, 34-36}.

위의 병리기전에서도 밝힌 바와 같이 내독소는 LBP, 혹은 sCD14R와 결합하여 LBP-LPS 혹은 LPS-sCD14R 복합체를 만들고 대식세포의 mCD14R에 LPS를 전달함으로써 본격적인 매개물 분비가 유도한다. 그러므로 LBP에 대한 항체, mCD14R에 대한 항체 등이 연구되었으나 임상 효과는 인정받지 못하였다. 과거 sCD14R의 역할이 완전히 알려져 있지 않았을 때 sCD14R를 내독소 중화의 목적으로 투여하기도 하였으나 효과는 역시 없었다^{6, 7, 34}.

Bactericidal permeability increasing protein (BPI)은 호중구의 azurophilic granule에 저장되어 있는 LPS와 친화성을 가진 항균물질로 특히 그람음성균 LPS에 대해 중화능력이 있다. 유전적으로 BPI를 재조합한 rBPI₂₃과 BPI의 짧은 반감기를 극복하기 위해 면역글로불린이나 LBP와 융합단백(fusion protein)을 만들어 임상 효과에 대한 연구가 진행중이며 일부에서 상당히 고무적인 효과를 보고한 바 있다^{6, 7, 34}.

그 외 저밀도 lipoprotein, apoprotein, polymyxin B 등 직접적으로 내독소를 중화하는 물질, LPS와 구조적으로 유사한 유사체(lipid X, monophosphoryl lipid A), 독성이 없는 *Rhodobacter capsulatus*나 *R. sphaeroides*의 내독소를 처치하는 방법 등이 항내독소 치료전략에 포함된다^{6, 7, 34}.

2. 염증성 매개물에 대한 치료 전략

Pentoxifylline, amrinone, rolipram과 같은 phosphodiesterase inhibitor는 세포내 cyclic AMP 양을 증가시켜 TNF- α , IL-6 등 패혈증을 매개하는 중요한 cytokine의 생산을 억제할 수 있다. 그 외에도 시험관내에서 호중구 활성화, 부착능 등을 감소시켜 조직 손상을 억제하는데도 도움이 되며 pentoxifylline은 일부 만성 염증성 혹은 면역성 질환(예, 베체트 병)에서 효과가 인정된 바 있다. Tyrphostin, genistein, herbimycin A와 같은 tyrosine kinase inhibitor, adenosine, chloroquine, estrogen, pentamidine, thalidomide 등의 약제 역시 시험관내에서 cytokine의 생성을 억제하는 효과가 있어 연구중이다^{32-34, 37}.

Corticosteroid는 cytokine의 생산과 유도성 NOS 발현을 억제하는 등 전반적인 면역반응을 감소시키는 역할을 한다. 그러나 패혈증/패혈성 속에서 corticosteroid의 사용은 부신기능이 저하된 경우를 제외하고 일반적으로 유병률과 사망률을 높이므로 사용하지 말아야 한다. 다만 세균성 수막염, 결핵성 수막염, 결핵성 심막염, 중추 신경계 증상을 동반한 *Salmonella typhi* 감염, HIV 감염에 동반된 *Pneumocystis carinii* 감염 등 몇 가지 감염질환에서 보조치료로 효과가 인정된다^{3, 32}.

Cytokine 항체, cytokine 수용체 항체, 혹은 수용성 cytokine 수용체를 이용한 치료 역시 많은 관심을 끌고 있으며 특히 TNF- α 를 대상으로 한 연구가 가장 활발하다. 1980년대 말부터 TNF- α 에 대한 다클론 혹은 단클론 항체를 이용한 면역치료가 시도되기 시작하였다.

Bay X 1351, MAK 195F 등이 실제 임상에서 대단위로 연구되었으나 효과를 입증하지 못하였으며 일부 연구 등록 당시 혈청내 cytokine 수치가 높았던 경우 부분적 효과만을 보였다. 안전성 면에서는 비교적 안전하여 TNF- α 단클론 항체 투여군의 약 2.3%에서 혈청병과 같은 증상을 경험하였다고 보고한 바 있다^{38, 39}. TNF 수용체는 분자량에 따라 55KDa와 75KDa 두 가지 종류가 있으며 유전적으로 immunoglobulin G1과 재조합한 p75 sTNFR : IgG1, p55 sTNFR : IgG1이 동물을 대상으로 연구되었다. p55가 p75에 비해 효과나 안정성 면에서 우수하며 효과는 투여한 용량에 비례하여 증가하는 것으로 확인되었으나 아직 임상에서의 신빙성 있는 자료는 없는 상태이다^{32-34, 40}.

IL-1 수용체 길항제(IL-1 receptor antagonist, IL-1ra)는 IL-1을 분비하는 같은 세포로부터 분비되어 IL-1 수용체와 결합함으로써 IL-1에 의한 면역반응을 억제한다. 이론적으로

TNF 수용체와 같이 IL-1 중화효과가 있을 것으로 생각되었으나 임상 연구에서 효과는 입증된 바 없다³²⁻³⁴⁾.

IL-4, IL-10, IL-13, TGF- β 등 항염증성 cytokine을 투여함으로써 생체내 면역반응을 약화시키기 위한 시도도 시행된 바 있지만 cytokine의 생체내 효과는 매우 다양하고 개체에 따른 차이가 심할 뿐 아니라 항염증성 cytokine 자체의 부작용, 혹은 숙주에 이로운 면역반응을 저하시킴으로 인해서 발생하는 문제 등을 고려할 때 그 효과를 인정하기 어렵다^{8, 32-34)}.

그 외 보체, PAF, phospholipid 대사물에 대한 항체나 억제제, NOS 억제제 등 다양한 매개물을 대상으로 한 치료 방법과 혈장반출법(plasmapheresis), 혈장교환법(plasma exchange), 혈액여과법(hemofiltration) 등 물리적으로 염증 매개물을 제거하는 방법도 시도되고 있으나 보고자에 따라 결과에 이견이 있으며 일부 제한된 환자군에서만 효과적이었던 보고가 주를 이룬다^{8, 32-34, 41)}.

Table 2에 염증성 매개물에 대한 효과가 연구되는 약제를 열거하였다.

3. 조직 손상에 대한 치료 전략

호중구에서 발현되는 부착물질에 대한 단클론 항체, 호중구에서 분비되는 자유기(free radicals)와 superoxide의 병리

기전을 차단하기 위한 xanthine oxide inhibitor, superoxide dismutase, catalase, NADPH oxidase, N-acetylcystein 등이 포함된다^{8, 32-34)}.

또한, 활성화된 응고-용해계의 다양한 산물의 작용을 억제하기 위해 antithrombin III, bradykinin antagonist, heparin, hirudin, protease inhibitor, protein C, thrombomodulin 투여 등이 시도된 바 있다^{8, 32-34)}.

Table 3은 1997년 Zeni 등이 그간 염증성 매개물을 대상으로 한 임상 연구의 효과를 meta-analysis하여 분석한 결과로 대부분의 약제 투여는 대조군에 비하여 탁월한 효과는 아직 입증된 바 없다³²⁾.

4. 기 타

1999년 Wang 등은 동물실험을 통하여 내독소에 내성을 가진 실험 동물이 내독소 투여 후에 죽게되거나 내독소 투여 후 5~7일이 경과한 뒤에 cytokine이 혈중에서 거의 발견되지 않음에도 불구하고 사망하는 현상을 규명하는 과정에서 high mobility group (HMG)-1 이라는 30kDa의 단백질 성분을 발견하게 되었고 anti-HMG-1 IgG를 투여함으로써 생존을 높일 수 있음이 밝혀져 면역치료의 새로운 대상임을 발표한 바 있다⁴²⁾.

특발성 혈소판 감소성 자반증, 면역질환, 혹은 중증감염

Table 2. Strategies to Inflammatory Mediators

Categories	Drugs
Inhibitors of cytokine synthesis/release	
Phosphodiesterase inhibitor	Pentoxifylline, Aminophylline, Amrinone, Rolipram
Tyrosine kinase inhibitor	Tyrphostin, Genistein, Herbimycin A
Corticosteroids	
Others	Adenosine, Chlorquine, Estrogen, Pentamidine, Thalidomide, Taurolin, Sulfactant
Anti-inflammatory cytokines	IL-4, IL-10, IL-13, TGF- β
Monoclonal antibodies to TNF- α , soluble TNF receptors, IL-1 receptor antagonist	MAK 195F, CDP571, CB006, BAY x 1351, P55, P75, P80, Antril
Therapies to complement activation	C5a monoclonal antibody, C1-estrase inhibitor, soluble complement receptors, decay activating factor(DAF)
PAF antagonists	Ginkgolide, Ro 24-4736
Therapies to arachidonate metabolites	
Cyclooxygenase inhibitors	Ibuprofen, NS938, L-745, 337
Lipoxygenase inhibitors	CGS8515, L-651, 392
Thromboxane synthesis inhibitors	Ketoconazole, Dazoxiben, Vitamine D ₃
Leukotriene receptor antagonists	LY171883, LY255283
NOS inhibitors	N ^G -monomethyl L-arginine (L-NMMA) N ^w -nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME) N-iminoethyl-L-ornithine (L-NIO)
Physical removal of mediators	Hemofiltration, Plasmapheresis, Plasma exchange, Plasma perfusion

Table 3. Clinical Trials of Anti-inflammatory Agents in Sepsis and Septic Shock³²⁾

Therapy	Study design	Inclusion criteria	Death rate, control (%)	Death rate, treatment (%)
IL-1ra				
Anril	open-label, phase II	severe sepsis or septic shock (68%)	44	24
Anril	double-blinded, phase III	severe sepsis or septic shock (79%)	34	30
Anril	double-blinded, phase III	sepsis with organ dysfunction and/or shock	36	34
Combined			35	31
Antibradykinin				
CP-0127	double-blinded, phase II	SIRS secondary to infection	51	42
CP-0127	double-blinded, phase II	SIRS secondary to infection	49	47
Combined			50	45
Anti-PAF				
BN 52021	double-blinded, phase III	severe sepsis or septic shock (75%)	51	42
BN 52021	double-blinded, phase II	severe sepsis or septic shock (75%)	49	47
Combined			50	45
Anti-TNF				
MAK 195F	open-label, phase I	severe sepsis or septic shock (69%)	41	47
MAK 195F	open-label, phase II	severe sepsis or septic shock	50	26
CDP571	open-label, phase II	septic shock (100%)	60	63
CB006	open-label, phase II	severe sepsis or septic shock	32	44
BAY x 1351	double-blinded, phase III	severe sepsis or septic shock (49%)	33	30
BAY x 1351	double-blinded, phase III	severe sepsis or septic shock (80%)	40	37
Combined			36	35
Soluble TNF receptor				
P80	double-blinded, phase II	septic shock (100%)	30	45
P55	double-blinded, phase II	severe sepsis or septic shock (44%)	39	34
Combined			37	37
Antiprataglandin				
Ibuprofen	double-blinded, phase II	severe sepsis or septic shock (31%)	31	56
Ibuprofen	double-blinded, phase II	sepsis syndrome	43	19
Ibuprofen	double-blinded, phase III	sepsis syndrome	40	37
Combined			40	38
All studies			39	36

증에서 적응이되는 면역글로불린 역시 중요한 역할을 한다. 면역글로불린은 특유의 체액성 면역을 회복시키고, 비특이적 결합에 의해 면역 반응의 진행을 늦출 수 있으며 일부에서는 면역 기능을 가진 세포의 apoptosis를 조장함으로써 체내 염증 반응의 정도를 감소시킬 수 있다^{43, 44)}.

또한 항균제 중 quinolone과 macrolide 계열의 약제는 고유의 살균 기능외에 면역세포의 apoptosis 조장, cytokine 생산 억제 등 생물학적 조절인자로서의 기능도 가지고 있음이 규명되어 항균제의 생물학적 조절인자로서의 역할도 최근 많은 관심을 끌고 있다^{34, 45-47)}.

결론

패혈증은 과거 우리가 생각했던 단순한 감염의 형태가

아니라 생체내에서 발생하는 상상을 초월한 복잡한 면역기전에 의한 숙주 손상이다. 본문에서는 수 없이 많은 실험의 결과를 나열하기보다는 현재까지 알려져 있는 패혈증의 면역학적 기전과 비교적 새로운 개념의 면역치료에 대해 크게 나열하여 패혈증/패혈성 속의 현주소와 모습을 그려보고자 하였다.

분명히 신 개념의 면역치료는 의학의 발전을 실감할 수 있는 분야임은 분명하나 현재로서 면역치료의 효과는 실망적이거나 제한된 환자군에서만 효과를 보이는 것으로 평가된다. 이는 아마도 시험관내에서, 혹은 동물 실험상에서 관찰된 효과가 사람에서는 동일하게 재현되지 않았을 가능성이 있으며, 복잡하게 얽혀있는 다양한 매개물의 수평적, 수직적 연쇄반응을 차단하기에는 단 하나의 전략만으로는 역부족일 가능성도 있다. 또한 숙주의 손상을 막기 위해 무조

진적으로 염증반응을 줄이는 것이 결코 옳바르지 않을 수도 있다. 실제로 몇몇 동물이나 인체 급성 감염성 질환에서 G-CSF, GM-CSF, IL-3 등 염증성 cytokine의 투여로 생존률을 높였다는 보고들도 상당수가 있기 때문이다^{33, 34}.

결국 면역치료의 효과를 높이기 위해서는 다양한 병용요법으로 임상 연구가 이루어져야 하며 패혈증의 진행 시점에 따라 면역기능을 보강할 것인지 면역기능을 저하시킬 것인지를 결정할 수 있는 지침이 마련되어야 하고 우선적으로 치료에 효과가 있는 환자군을 개별화하는 작업이 이루어져야 할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- Bone RC: *Epidemiology and microbiology*, In: Fein AM, Abraham EM, Balk RA, Bernard GR, Bone RC, Dantzer DR, Fink MP. *Sepsis and multiorgan failure*. P3, Maryland, Williams & Wilkins, 1997
- Munford RS: *Sepsis and septic shock*, In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JE, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL. *Principles of internal medicine*. 14th ed, P776, New York, McGraw-Hill, 1998
- Young LS: *Sepsis syndrome*, In: Mandell GL, Bennett JE, Dorin R. *Principles and practice of infectious diseases*, 4th ed. P690, New York, Churchill Livingstone, 1995
- Nyström P: *The systemic inflammatory response syndrome*. *J Antimicrob Chemother* 41(Suppl A):1-7, 1998
- Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Delinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al.: *Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis*. ACCP/SCCM consensus conference committee. *Chest* 101:1644-1655, 1992
- Lynn WA: *Anti-endotoxin therapeutic options for the treatment of sepsis*. *J Antimicrob Chemother* 41(Suppl A):71-80, 1998
- Dahlberg PS, Dunn DL: *Endotoxin and sepsis*, In: Fein AM, Abraham EM, Balk RA, Bernard GR, Bone RC, Dantzer DR, Fink MP. *Sepsis and multiorgan failure*, P46, Maryland, Williams & Wilkins, 1997
- Glauser MP, Heumann D, Baumgartner JD, Cohen J: *Pathogenesis and potential strategies for prevention and treatment of septic shock*. *Clin Infect Dis* 18(Suppl 2):S205-S216, 1994
- Yang RB, Mark MR, Gray A, Huang A, Xie MH, Zhang M, et al.: *Toll-like receptor-2 mediates lipopolysaccharide-induced cellular signalling*. *Nature* 395:284-287, 1998
- Modlin RL, Brightbill HD, Godowski PJ: *The toll of innate immunity on microbial pathogens*. *N Engl J Med* 340:1834-1835, 1999
- Heine H, Kirshning CJ, Lien E, Monks BG, Rothe M, Golenbock DT: *Cells that carry a null allele for toll-like receptor 2 are capable of responding to endotoxin*. *J Immunol* 162:6971-6975, 1999
- Hurley JC: *Endotoxemia: Methods of detection and clinical correlates*. *Clin Microbiol Rev* 8:268-292, 1995
- Eng RHK, Smith SM, Fan-Havard P, Ogbara T: *Effects of antibiotics on endotoxin release from gram-negative bacteria*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 16:185-189, 1993
- 최정현, 문건웅, 김명훈, 이동건, 박윤희, 김상일, 김태연, 유진홍, 김양리, 신완식, 강문원: *몇 가지 항균제가 시험관내에서 내독소와 TNF- α , IL-6 분비에 미치는 영향*. *대한화학요법학회지* 15:251-259, 1997
- Bates DW, Parsonnet J, Ketchum PA, Miller EB, Novitsky TJ, Sands K, et al.: *Limulus amoebocyte lysate assay for detection of endotoxin in patients with sepsis syndrome*. *Clin Infect Dis* 27:582-591, 1998
- Maury E, Barakett V, Blanchard H, Guitton C, Fitting C, Vassal T, et al.: *Circulating endotoxin during initial antibiotic treatment of severe gram-negative bacteremic infection*. *J Infect Dis* 178:270-273, 1998
- Idänpään-Heikkilä I, Tuomanen E: *Gram positive organisms and the pathology of sepsis*, In: Fein AM, Abraham EM, Balk RA, Bernard GR, Bone RC, Dantzer DR, Fink MP. *Sepsis and Multiorgan Failure*, P62, Maryland, Williams & Wilkins, 1997
- Larry C: *Cytokine network in the pathogenesis of sepsis*, In: Fein AM, Abraham EM, Balk RA, Bernard GR, Bone RC, Dantzer DR, Fink MP. *Sepsis and multiorgan failure*, P100, Maryland, Williams & Wilkins, 1997
- Murphy K, Haudek SB, Thompson M, Giroir BP: *Molecular biology of septic shock*. *New Horiz* 6:181-193, 1998
- Griffin GE: *Cytokines involved in human septic shock-the model of the Jarisch-Hexheimer reaction*. *J Antimicrob Chemother* 41(Suppl A):S25-S29, 1998
- Makhlouf MA, Cook JA, Halushka PV: *Fatty acid and prostaglandins as mediators of the septic response*, In: Fein AM, Abraham EM, Balk RA, Bernard GR, Bone RC, Dantzer DR, Fink MP. *Sepsis and multiorgan failure*, P116, Maryland, Williams & Wilkins, 1997
- Haeney MR: *The role of the complement cascade in sepsis*. *J Antimicrob Chemother* 41(Suppl A):41-46, 1998
- Janeway CA, Travers P, Walport M, Carpa JD: *Immunobiology*, 4th ed, P307, London, Churchill Living-

- stone, 1998
- 24) Van der Poll T, Levi M, Van Deventer SJH : Coagulopathy: disseminated intravascular coagulation, In : Fein AM, Abraham EM, Balk RA, Bernard GR, Bone RC, Dantzer DR, Fink MP. *Sepsis and multiorgan failure*, P116, Maryland, Williams & Wilkins, 1997
- 25) Mammen EF : The haematologic manifestations of sepsis. *J Antimicrob Chemother* 41(Suppl A):S17-S24, 1998
- 26) Janeway CA, Travers P, Walport M, Carpa JD : *Immunobiology*, 4th ed, P266, London, Churchill Livingstone, 1998
- 27) Mosby I, Brostoff J, Male D : *Immunology*, 5th ed, P66, London, Mosby, 1998
- 28) 정헌택 : Nitric oxide의 생체내 역할. 대한 생화학·분자생물학회지 3:14-16, 1996
- 29) Parratt JR : Nitric oxide in sepsis and endotoxemia. *J Antimicrob Chemother* 41(Suppl A):31-39, 1998
- 30) Lorente JA, Landín L, Esteban A : Nitric oxide biology in sepsis and shock states, In : Fein AM, Abraham EM, Balk RA, Bernard GR, Bone RC, Dantzer DR, Fink MP. *Sepsis and multiorgan failure*, P124, Maryland, Williams & Wilkins, 1997
- 31) Puybasset L, Rouby JJ : Inhaled nitric oxide: a therapeutic tool in acute lung injury, In : Fein AM, Abraham EM, Balk RA, Bernard GR, Bone RC, Dantzer DR, Fink MP. *Sepsis and multiorgan failure*, P557, Maryland, Williams & Wilkins, 1997
- 32) Zeni F, Freeman B, Natanson C : Anti-inflammatory therapies to treat sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 25:1095-1100, 1997
- 33) Wheeler AP, Bernard GR : Treating patients with severe sepsis. *N Engl J Med* 340:207-214, 1999
- 34) deBoisblanc BP, Guery B, Nelson S : Biological response modifiers and sepsis, In : Fein AM, Abraham EM, Balk RA, Bernard GR, Bone RC, Dantzer DR, Fink MP. *Sepsis and multiorgan failure*, P503, Maryland, Williams & Wilkins, 1997
- 35) Bone RC, Balk RA, Fein AM, Perl TM, Wenzel RP, Reines HD, et al. : A second large controlled clinical study of E5, a monoclonal antibody to endotoxin: results of a prospective, multicenter, randomized, controlled trial. *Crit Care Med* 23:994-1006, 1995
- 36) McCloskey RV, Straube RC, Sanders C, Smith SM, Smith CR : Treatment of septic shock with human monoclonal antibody HA-1A. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *CHESS Trial Study Group. Ann Intern Med* 121:1-5, 1994
- 37) Orlicek SL, Meals E, English BK : Differential effects of tyrosine kinase inhibitors on tumor necrosis factor and nitric oxide production by murine macrophages. *J Infect Dis* 174:638-642, 1996
- 38) Saravolatz LD, Wherry JC, Spooner C, Markowitz N, Allred R, Remick D, et al. : Clinical safety, tolerability, and pharmacokinetics of murine monoclonal antibody to human tumor necrosis factor alpha. *J Infect Dis* 169:214-217, 1994
- 39) Reinhart K, Wiegand-Löhner C, Grimminger F, Karl M, Withington S & the MAK 195 Study Group : Assessment of the safety and efficacy of the monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody fragment, MAK 195 F, in patients with sepsis and septic shock: a multicenter, randomized, placebo-controlled, dose-ranging study. *Crit Care Med* 24:733-742, 1996
- 40) Read RC : Experimental therapies for sepsis directed against tumor necrosis factor *J Antimicrob Chemother* 41(Suppl A):S65-S69, 1998
- 41) Fink MP : Therapeutic options directed against platelet activating factor, eicosanoids and bradykinin in sepsis *J Antimicrob Chemother* 41(Suppl A):S81-S94, 1998
- 42) Wang H, Bloom O, Zhang M, Vishnubhakat J, Ombrellino M, Che J, et al. : HMG-1 as a late mediator of endotoxin lethality in mice. *Science* 285:248-251, 1999
- 43) Prasad NK, Papoff G, Zeuner A, Bonnin E, Kazatchkine MD, Rubert G, et al. : Therapeutic preparation of normal polyspecific IgG(IVIg) induce apoptosis in human lymphocytes and monocytes: a novel mechanism of action of IVIg involving the Fas apoptotic pathway *J Immunol* 161:3781-3790, 1998
- 44) Stohl W, Elliott JE, Lynch DH, Kiener PA : CD95 (Fas)-based, superantigen-dependent, CD4+ T cell-mediated down-regulation of human in vitro immunoglobulin responses. *J Immunol* 160:5231-5238, 1998
- 45) Van Vlem B, Vanholder R, De Paepe P, Vogelaers D, Ringoir S : Immunomodulating effects of antibiotics: literature review. *Infection* 24:275-291, 1996
- 46) Kawasaki S, Takizawa H, Ohtoshi T, Takeuchi N, Kohyama T, Nakamura H, et al. : Roxithromycin inhibits cytokine production by and neutrophil attachment to human bronchial epithelial cells in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 42:1499-1502, 1998
- 47) Khan AA, Slifer TR, Remington JS : Effect of trovafloxacin on production of cytokines by human monocytes. *Antimicrob Agents Chemother* 42:1713-1717, 1998