

## 패혈성 쇼크 환자에서 응급실 기반 조기목표지향치료의 효과 (중증 패혈증 캠페인)

연세대학교 원주의과대학 응급의학교실, \*분당제생병원 응급의학과, †건국대학교병원 응급의학과

신형진 · 이강현 · 황성오 · 김 현 · 신태용\* · 김상철†

### The Efficacy of Early Goal-directed Therapy in Septic Shock Patients in the Emergency Department: Severe Sepsis Campaign

Hyung Jin Shin, M.D., Kang Hyun Lee, M.D., Ph.D., Sung Oh Hwang, M.D., Ph.D., Hyun Kim, M.D.,  
Tae Yong Shin, M.D.\* and Sang Chul Kim, M.D.†

Department of Emergency Medicine, Wonju College of Medicine, Yonsei University, Wonju,  
\*Bundang Jesang General Hospital, Seongnam, †Konkuk University Hospital, Chungju, Korea

**Background:** Early goal-directed therapy (EGDT) has been used for patients with severe sepsis and septic shock in the emergency department (ED). In 2003, international management guidelines for severe sepsis and septic shock were developed under the auspices of the Surviving Sepsis Campaign (SSC); however, EGDT based on the SSC was not fully evaluated in the ED. The purpose of this study was to evaluate the efficacy of EGDT based on the SSC in the ED in Korea.

**Methods:** We randomly assigned patients who arrived at our ED in septic shock to receive EGDT before admission to the intensive care unit between May 2007 and July 2007, and we retrospectively assigned patients in septic shock to receive standard therapy between May 2006 and July 2006. The in-hospital mortality for 24 hours and 28 days, the MODS, SAPS II, and APACHE II scores were obtained and compared between the study groups.

**Results:** Of the 60 enrolled patients, 30 were assigned to EGDT and 30 were assigned to standard therapy. There was no significant difference between the groups with respect to the baseline characteristics. In-hospital mortality at 28 days was 13% in the group assigned to EGDT as compared to 40% in the group assigned to standard therapy ( $p = 0.020$ ) and in-hospital mortality at 24 hours was 0% and 13%, respectively ( $p = 0.038$ ).

**Conclusions:** EGDT provides significant benefits with respect to outcome in patients in septic shock.

**Key Words:** infection, sepsis syndrome, septic shock, severe sepsis.

### 서 론

패혈증은 발견되는 시기에 따라서 그 사망률이 23%에서 46%까지 보고되는 심각한 보건정책의 난제로 알려져 있다.<sup>1-3)</sup>

패혈증은 비 심혈관계 중환자실 사망의 가장 흔한 원인으로 미국에서는 최소한 연평균 75만 명의 새로운 환자가 발생하며, 그 중 50%가 패혈성 쇼크로 진행하고, 그 절반 정도인 20만 명이 사망한다.<sup>4)</sup> 최근 수십 년 동안 패혈성 쇼

크의 발생 빈도는 꾸준히 증가해온 반면 그에 대한 사망률은 거의 변함이 없거나 약간 감소한 상태이다.<sup>5)</sup> 또한 노인 인구의 증가로 패혈성 쇼크의 빈도는 더욱 증가할 것이며 과도한 의료비용을 지출하게 될 것인데, 현재 미국에서는 연간 167억 달러의 비용을 지출하는 것으로 추산하고 있다.<sup>3)</sup>

이러한 중증 패혈증이나 패혈성 쇼크는 전신 염증반응 증후군(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)에서 진행된 형태이며, 조직의 저산소증을 유발시키는 순환장애를 포함한 수많은 병태생리학적 변화를 발생시킨다. 따라서 이러한 변화에 대한 지표가 기존의 치료법의 효용성을 확인하는 연구의 초점이 되어왔다.<sup>6)</sup> 그러나 각각의 병태 생리학적 지표를 최적의 상태로 변화시키기 위한 목표지향치료(goal directed therapy)를 하여도 예후의 변화는 크지 않았

논문접수일 : 2009년 9월 3일, 승인일 : 2010년 3월 23일  
책임저자 : 이강현, 강원도 원주시 일산동 162  
연세대학교 원주의과대학 응급의학교실  
우편번호: 220-701  
Tel: 033-741-1612, Fax: 033-742-3030  
E-mail: ed119@yonsei.ac.kr

다.<sup>7,8)</sup> 이것은 대부분의 목표 지향치료가 중환자실로 입원한 후에 시작되었기 때문이고, 사망률을 감소시키기 위해서는 중환자실 입원 전 진단 초기에 시작하는 것이 더 중요하다. 이러한 관점에서 중환자실 입원 전 진단초기에 조기목표지향치료(early goal directed therapy)를 시행한 결과 의미 있는 생존율과 예후의 향상을 가져왔다.<sup>9)</sup> 이 발표 이후 중증 패혈증이나 패혈성 쇼크 치료에 있어 조기목표지향치료가 널리 시도되고 있다. 패혈증 환자의 대부분은 초기에 응급실을 방문하므로 조기목표지향치료를 시작하는데 최적의 장소는 응급실이며 당연히 이 치료에 응급의학과 의사가 중요한 역할을 해야 할 것이다. 또한 이 중요한 시점에서 시행착오를 방지하고 보다 효과적으로 치료하기 위해서는 표준화되고 체계화된 치료지침(protocol)의 정착이 필요하다.

본 연구에서는 패혈성 쇼크 환자치료로서, 중환자실 입원 전 응급실기반의 조기목표지향치료를 시행함에 있어 “중증 패혈증 캠페인(severe sepsis campaign)”의 치료지침을 적용하여 보다 체계적이고 표준화된 치료를 함으로써 이환율과 사망률의 감소를 가져올 수 있는가에 대해서 연구하였다.

## 대상 및 방법

### 1) 대상 환자

2007년 5월부터 7월까지 본원 응급의료센터로 내원하여 패혈성 쇼크로 진단을 받은 환자에서 중증 패혈증 캠페인 시행 하에 조기목표지향치료를 받은 37명의 환자를 실험군으로 선정해 전향적으로 연구를 진행하였다. 대조군은 2006년 같은 기간(5월부터 7월)에 패혈성 쇼크로 진단받고 기존의 방법으로 치료받은 모든 환자 30명의 환자를 의무기록을 중심으로 - 의무기록상 진단명에 “septic shock”이 포함되어 있던 환자 - 후향적으로 선정하여 그 결과를 비교하였다. 포함기준은 전신염증반응증후군 기준 중 2개 이상 만족하면서, 몸무게 kg당 20-30 ml의 결정질용액을 30분 이상 투여하여도 수축기혈압이 90 mmHg 이하이거나, 젖산 농도가 4 mmol/L 이상인 경우로 하였다. 나이 18세 이하, 임신, 급성뇌졸중, 급성관상동맥증후군, 급성 폐 부종, 천식지속상태, 심 부정맥, 중심정맥삽관의 급기증, 활동성 위장관 출혈, 간질, 약물중독, 화상, 외상, 응급수술이 필요한 경우, 화학요법을 받고 있는 암환자, 면역억제상태, 심폐소생술기 부상태는 제외기준으로서 대상에서 제외하였다.

대상환자는 총 60명으로 두 군간에 인구학적 자료(demographic data)에서는 차이가 없었다(Table 1).

### 2) 방법

연구에 앞서 본원 응급의료센터 내 의료인을 대상으로 중증 패혈증 캠페인에 대한 소개 및 교육을 실시하였다. 교육대상자는 응급의료센터에 소속된 응급의학과 전문의와 전

공의, 감염내과 의사, 응급의료센터 간호사, 간호조무사, 진단검사의학과 의사 및 임상병리사, 전산개발팀 직원이었다. 방법은 집담회 형식이었다. SSCG (surviving sepsis campaign guidelines)에 근거하여 조기목표지향치료에 대해서 기존에 알고 있던 내용을 재확인 하면서 본 연구에 필요한 지침에 대해서 표준화하는 작업을 거친 후 이를 “중증 패혈증 캠페인(Severe Sepsis Campaign)”이라 명명하였다(Fig. 1). 연구는 2007년 5월 1일부터 시작하였으며 대상에 포함된 환자는 즉시 본원 응급의료센터의 중환자 진료구역(8 bed unit)에서 응급의학과 전문의 1명과 전공의 2명, 간호사 2명에 의해 조기목표지향치료를 시행하였다. 먼저 충분한 산소를 투여 하면서, 적응증(Table 2)이 되는 경우 기관내삽관과 기계환기를 시행하였다. 기관내삽관을 한 경우에는 로라제팜(1-4 mg IV)이나 펜타닐(25-100 µg IV) 정맥투여를 통해 진정 혹은 통증제어를 시행하였다. 기계환기 시에는 조절보조환기법(assist control mode ventilation)으로 호흡수는 동맥혈 가스 검사상 pH 7.30-7.45가 유지되도록 분당 6-35회로 조절하였다. 일회호흡량(tidal volume, TV)은 6 ml/kg로 하였고 계류압력(plateau pressure)은 30 cmH<sub>2</sub>O 미만으로 유지하였으며 30 cmH<sub>2</sub>O 이상이 되는 경우에는 일회호흡량을 4 ml/kg으로 낮추었다. 동맥혈 가스검사상 동맥혈 산소분압(PaO<sub>2</sub>)이 55-80 mmHg 혹은 동맥혈산소포화도(SaO<sub>2</sub>)가 88-95%가 되도록 하였으며 환자의 체위는 반좌위로 유지시켰다.

내경정맥이나 쇄골하정맥에 중심정맥도관(Central venous catheterization, 14G, Arrow<sup>®</sup>, USA)을 삽입하여 중심정맥압(CVP)을 감시하면서 정맥혈 가스 분석(RAPIDLab<sup>®</sup> 1200 Systems, SIEMENS, German)을 실시하여 중심정맥 산소포화도(Central Venous Oxygen Saturation)를 내원 직후부터 6시간 동안 3시간 간격(0, 3, 6시간)으로 측정하였다. 측정된 중심정맥압이 8 mmHg 이하이면 8-12 mmHg가 될 때까지 500 ml 정질용액을 30분 간격으로 반복 투여하였다.

요골동맥이나 대퇴동맥을 통한 동맥삽관을 한 후 평균동맥압(MAP)을 지속적으로 감시하였다. 평균동맥압(Solar<sup>®</sup> 8000 Modular patient monitor, GE medical system, USA)이 65 mmHg 미만이면 65-90 mmHg가 될 때까지 도파민 혹은 노르에피네프린을 투여하였다.

중심정맥산소포화도(ScvO<sub>2</sub>)가 70% 미만이면 70% 이상이 될 때까지 농축적혈구 수혈을 혈색소 7-9 g/dl 혹은 헤마토크리트 30% 이상을 목표로 최대 20 µg/kg/min의 속도로 투여하였다. 이후에도 중심정맥산소포화도가 계속 70% 미만이면 도부타민을 2.5 µg/kg/min의 속도로 투여하며 중심정맥산소포화도가 70% 이상이 될 때까지 30분마다 2.5 µg/kg/min 증량(최대 20 µg/kg/min)하였다. 평균동맥압 65 mmHg 이하이거나 맥박수 120 beats/min 이상인 경우에는 감량 또는 중단하였다.

도뇨관 삽입을 한 후 시간당 요량을 측정하여 0.5 ml/

Table 1. Baseline Characteristics of the Patients

Variable	Severe sepsis campaign (n = 30)	Standard therapy (n = 30)	p
Age (yr)	67.51 ± 2.0	67.81 ± 1.3	0.912
Sex (%)			
Female	46.7	46.7	
Male	53.3	53.3	
Entry criteria			
Temperature (°C)	37.8 ± 1.6	38.1 ± 1.4	0.394
Heart rate (beats/min)	101.8 ± 13.3	99.1 ± 18.2	0.516
Mean arterial pressure (mmHg)	68.32 ± 8.41	63.60 ± 10.51	0.060
Partial pressure of carbon dioxide (mmHg)	29.9 ± 12.6	34.0 ± 12.4	0.210
White-cell count (/mm <sup>3</sup> )	19,100 ± 12,800	13,600 ± 9,600	0.065
Lactate (mmol/liter)	4.20 ± 2.26	6.34 ± 6.36	1.000 <sup>†</sup>
Base-line laboratory values			
Anion gap (mmol/liter)	20.4 ± 6.1	20 ± 9.6	0.883
Creatinine (mg/dl)	1.4 ± 1.1	1.5 ± 0.8	0.840
Blood urea nitrogen (mg/dl)	36.3 ± 32.1	34.8 ± 24.9	0.842
Total bilirubin (mg/dl)	1.7 ± 1.7	2.1 ± 3.8	0.607
Chief complaint (%)			0.179
Fever	33.3	33.3	
Dyspnea or tachypnea	20.0	13.3	
Loss of consciousness	3.3	16.7	
Dizziness	0	10.0	
Cyanosis	16.7	13.3	
Shivering or chilling	10.0	10.0	
Mental change	3.3	3.3	
Others	13.3	0	
Mechanical ventilation (%)	23.3	26.7	0.766
pRBC transfusion (%)	36.7	0*	
Scoring system			
MODS <sup>‡</sup>	8.17 ± 2.30	8.67 ± 2.25	0.397
SAPS II <sup>§</sup>	54.70 ± 9.26	55.43 ± 10.94	0.780
APACHE II <sup>  </sup>	26.93 ± 6.92	27.40 ± 6.10	0.783

\*pRBC was not transfused for standard therapy in 2006; <sup>†</sup>Mann-Whitney U test; <sup>‡</sup>MODS: multiple organ dysfunction score; <sup>§</sup>SAPS II: simplified acute physiology score II; <sup>||</sup>APACHE II: acute physiology and chronic health evaluation II.

kg/hr가 될 때까지 충분한 수액공급과 이노제를 투여하였다.

결과적으로 중심정맥압 8-12 mmHg, 평균동맥압 65-90 mmHg, 중심정맥산소포화도 70% 이상, 요량 0.5 ml/kg/hr 이상에 도달하는 것을 최종목표로 하였다. 중증 패혈증 캠페인에 의거한 조기목표지향치료를 시행하면서 6시간 이내에 중환자실로의 입원결정과 자리배정이 된 경우에는 중환자실로 옮겨 해당과 주치의와의 협진을 통해 조기목표지향치료를 지속하고 그 결과를 추적관찰 하였다. 해당과 주치의의 비 동의, 보호자의 거부, 혹은 응급실내의 긴급 상황 발생(CPR, trauma team activation 등)으로 인력이 부족한 경우에는 조기목표지향치료를 지속하지 못하였고 이 경우 실험군에서 제외하였다.

### 3) 결과측정

환자가 가장 불편하게 호소하는 증상을 주소(chief com-

plaint)라고 정의하였고 그 밖에 양성 징후에 대한 부분은 재 문진하여 주소를 확인하였다.

환자의 혈압, 맥박, 체온, 중심정맥압, 요량을 내원 직후부터 6시간 동안 3시간 간격(0, 3, 6시간)으로 측정하고 이후 12시간, 24시간째 측정하였다. 치료시작 당시(0시간), 24시간째의 동, 정맥혈 가스 분석, 혈중 젖산 농도, 응고 관련 변수, 임상적 변수를 측정 후 중증도 예측 평가 시스템; Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II score, Simplified Acute Physiological Score (SAPS) II, Multiple Organ Dysfunction Score (MODS)를 계산하여 환자의 중증도 및 사망률을 예측하고 치료 시작 후 24시간 동안 중증도 예측 평가시스템 값들의 변화량에 대하여 계산하였다. 환자는 중환자실 입원 후 50일간 혹은 사망 시까지 조사하였으며 28일 사망률에 대해서도 조사하여 24시간 사망률과 28일 사망률을 각각 기록하였다.

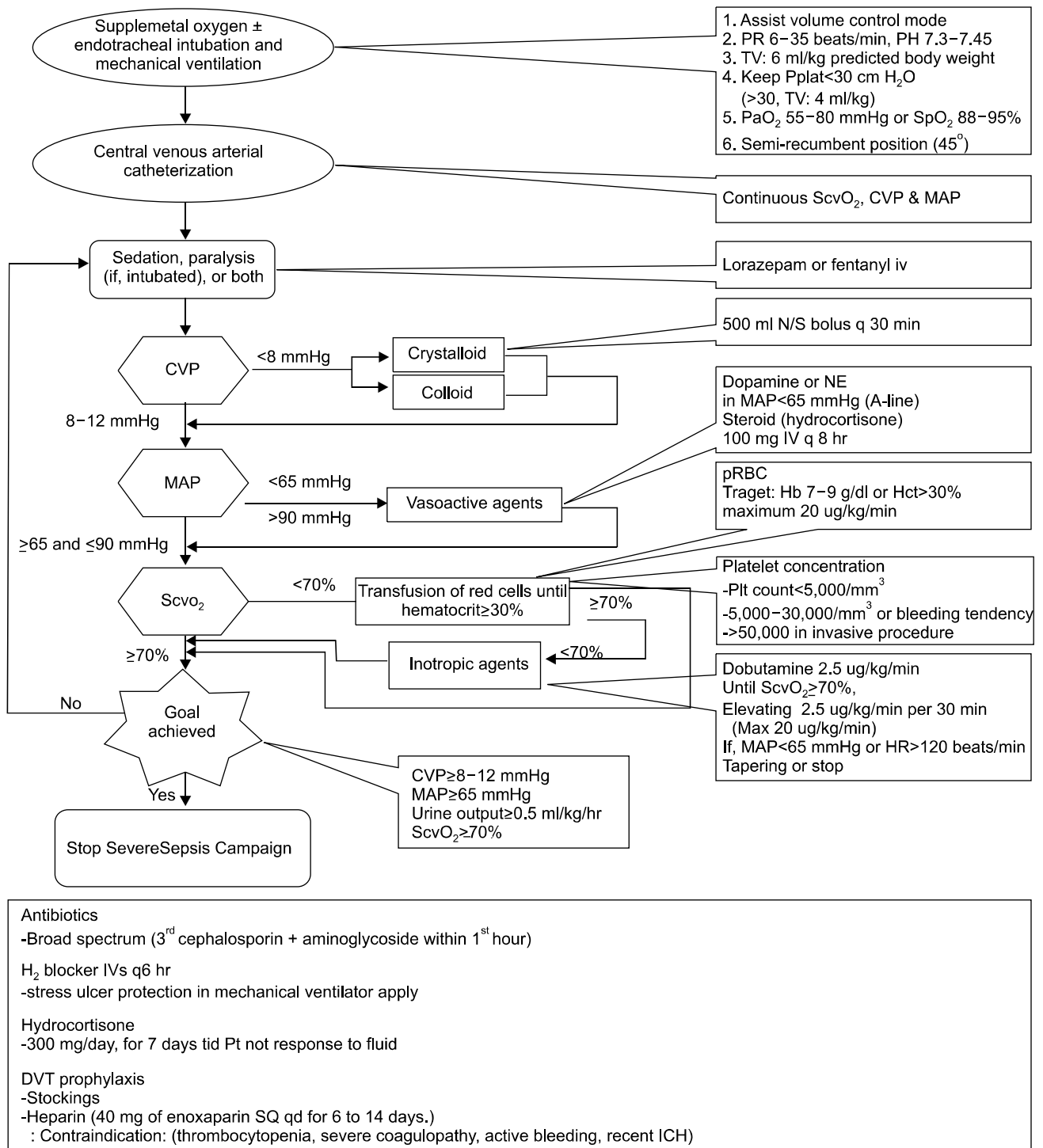


Fig. 1. The protocol for severe sepsis campaign. CVP denotes central venous pressure, MAP mean arterial pressure, ScvO<sub>2</sub> central venous oxygen saturation, pRBC packed red blood cell, DVT deep vein thrombosis, and ICH intracerebral hemorrhage.

#### 4) 통계분석

통계검정은 SPSS 13.0을 이용하였다. 두 구간 연속형 변수는 독립표본 T test를 이용하였고, 비 연속형 범주형 변수

는 카이제곱검정으로 비교하였다. 정규분포를 하지 않은 연속형 변수에 대해서는 비모수 검정인 Mann-Whitney U test를 이용하였다.

**Table 2.** Indications of Endotracheal Intubation and Mechanical Ventilation

Parameter	Value
Respiratory rate	>35 breaths/min
Acute rise in PCO <sub>2</sub>	>50 mmHg with a decrease in pH to <7.30 or >10 mmHg from baseline
Tidal volume	<5 ml/kg
Minute ventilation	<10 L/min
Alveolar-arterial gradient (FiO <sub>2</sub> = 1.0)	>450
PaO <sub>2</sub> /PAO <sub>2</sub>	<0.15
PaO <sub>2</sub> with supplemental O <sub>2</sub>	<55 mmHg

**결 과**

**1) 대상 환자의 특성**

대상 환자는 총 60명이었다. 2007년 중증 패혈증 캠페인을 시행하여 치료를 시도한 환자는 37명이었으나 이중 7명은 조기에 중환자실 입원 후 추적관찰이 불가능하여 제외하였다. 2006년 기존의 방법으로 치료했던 대조군은 30명이었으며 두 군간에 내원 당시 기본적 특성에서는 차이가 없었다 (Table 1). 기계환기를 시행했던 환자는 실험군 7명(23.3%), 대조군 8명(26.7%)으로 양 군간에 차이가 없었다. 실험군에서 11명의 환자가 중심정맥산소포화도 70% 미만으로 농축적혈구 수혈을 받았으며, 수혈 후 중심정맥산소포화도가 지속적으로 낮은 5명의 환자에서 도부타민을 투여하였다.

패혈성 쇼크의 원인으로는 2006년에는 폐렴 14예(47%), 요로성 패혈증 13예(43%)로 내과적 원인이 대부분을 차지하였으나 2007년에는 폐렴 9예(30%), 요로성 패혈증 2예(6%) 외에 상 하지의 농양 6예(20%), 복막염 5예(17%) 등 외과적 원인을 포함한 다양한 패혈성 쇼크의 원인이 진단되었다(p = 0.005)(Table 3).

내원 직후 응급실에서 진단 당시의 평가시스템을 이용한 중증도는 실험군에서 MODS 8.17 ± 2.30, SAPS II 54.70 ± 9.26, APACHE II 26.93 ± 6.92이었고 대조군은 MODS 8.67 ± 2.25, SAPS II 55.43 ± 10.95, APACHE II 27.40 ± 6.10으로 두 군간의 중증도의 차이는 없었다(p > 0.05).

**2) 혈액학적 지표와 중증도 예측 평가시스템**

치료 시작 시와 24시간째 측정된 평균동맥압, 체온, 맥박, 동맥혈 pH, 혈중 젖산 농도, 염기과잉, 음이온차이 등은 두 군간 차이가 없었으나(p > 0.05) 24시간째 측정값에서 백혈구 수(p = 0.012)가 실험군이 높았다(Table 4).

치료 시작 시 및 24시간 후 측정된 검사실 소견으로 계산된 중증도 예측 평가시스템은 치료시작 24시간째 MODS (p = 0.059), SAPS II (p = 0.282), APACHE II (p = 0.095)로

**Table 3.** The Diagnosis as the Septic Focus That Induced the Septic Shock

Diagnosis	Severe sepsis campaign n (%)	Standard therapy n (%)	p
<b>Medical condition</b>			
Pneumonia	9 (30.0)	14 (46.7)	0.184
Urosepsis	2 (6.7)	13 (43.3)	0.001
CNS infection	2 (6.7)	0 (0)	0.150
Hepatobiliary	3 (10)	0 (0)	0.076
<b>Surgical condition</b>			
Peritonitis	5 (16.7)	1 (3.3)	0.085
Intraabdominal process	1 (3.3)	0 (0)	0.313
Abscess of the arm or leg	6 (20.0)	2 (6.7)	0.129
Others	2 (6.7)	0 (0)	0.150
Total	30 (100)	30 (100)	

두 군간 차이가 없었다. 치료 시작 시로부터의 변화량(Δ)에 있어서도 ΔMODS (p = 0.282), ΔSAPS II (p = 0.534), ΔAPACHE II (p = 0.706)로 두 군간 차이가 없었다(Table 5).

**3) 사망률 및 예후**

50일간 환자를 추적 관찰한 결과 총 치료 후 완치 퇴원한 환자는 대조군 11명, 실험군 16명이었으며, 가망 없는 퇴원은 대조군 0명, 실험군 1명이었다. 총 사망 환자 수는 대조군 15명, 실험군 5명이었고, 28일 이내 사망은 대조군 12명, 실험군 4명으로 중증 패혈증 캠페인 시행 이후 사망수가 감소하였다(p = 0.020)(Fig. 2). 24시간 이내 조기사망에 있어서도 중증 패혈증 캠페인 이후 대조군 4명, 실험군 0명으로 사망수가 감소하였다(p = 0.038)(Fig. 3). 치료 도중 상태 호전 후 전원 한 경우는 대조군 4명, 실험군 9명이 있었다.

**고 찰**

본 연구를 통하여, 패혈성 쇼크 환자 치료에 있어 “중증 패혈증 캠페인”을 이용한, 조기목표지향치료를 중환자실 입원 전 응급실에서부터 체계적으로 실시함으로써 사망률이 감소하였다는 것을 알 수 있었다. 중증 패혈증 및 패혈성 쇼크환자의 대부분은 조기에 응급실로 내원하게 되며,<sup>3,10)</sup> 이들은 가능한 빨리 쇼크의 시간을 단축시키는 것이 치료의 중요한 목표가 된다. 그러므로 응급실에서부터 조기목표지향치료를 시행하되 체계적이고 표준화된 방법으로 시행하도록 할 수 있는 근거중심의 중증 패혈증 캠페인을 이용하는 것이 패혈증 환자치료에 기여를 할 것으로 생각한다.

전신 염증 반응 증후군은 자연 치유되거나 중증패혈증, 패혈성 쇼크로 진행할 수 있다.<sup>11)</sup> 이 과정에서 비롯된 순환장애는 전신적 산소전달과 산소요구 사이의 불균형을 초래

Table 4. The Comparison of Vital Signs, Resuscitation End Points, Arterial Blood Gas Analysis and Organ-Dysfunction Scores

Variable	Severe sepsis campaign (n = 30)	Standard therapy (n = 30)	p	Variable	Severe sepsis campaign (n = 30)	Standard therapy (n = 30)	p
CVP				Base excess (mmol/L)			
Initial	7.73 ± 4.71	8.24 ± 4.18	0.239	Initial	-6.30 ± 7.35	-7.18 ± 10.67	0.714
24 hrs after admission	9.07 ± 3.92	8.46 ± 4.59	0.361	24 hrs after admission	-5.83 ± 3.95	-4.05 ± 6.861	0.418
Mean arterial pressure (mmHg)				Anion gap (mmol/L)			
Initial	68.32 ± 8.41	63.60 ± 10.51	0.060	Initial	20.43 ± 6.61	20.11 ± 9.73	0.883
24 hrs after admission	75.47 ± 11.58	72.87 ± 10.47	0.366	24 hrs after admission	15.47 ± 4.66	12.65 ± 5.72	0.102
Body temperature (°C)				Lactate (mmol/L)			
Initial	37.8 ± 1.6	38.1 ± 1.4	0.394	Initial	4.20 ± 2.26	6.34 ± 6.36	1.000 <sup>†</sup>
24 hrs after admission	37.6 ± 1.3	37.5 ± 1.2	0.667	24 hrs after admission	5.27 ± 3.71	6.20 ± 6.53	0.214 <sup>†</sup>
Heart rate (beats/min)				WBC (per/mm <sup>3</sup> )			
Initial	101.8 ± 13.3	99.1 ± 18.2	0.516	Initial	19,100 ± 12,780	13,620 ± 9,600	0.065
24 hrs after admission	102.6 ± 17.7	104.6 ± 21.0	0.701	24 hrs after admission	18,140 ± 10,680	11,890 ± 7,570	0.012
ScvO <sub>2</sub>				Hematocrit			
Initial	65.89 ± 17.02	*	*	Initial	36.18 ± 7.99	33.46 ± 6.88	0.162
3 hrs after admission	74.41 ± 14.38			24 hrs after admission	32.91 ± 5.86	32.30 ± 4.23	0.661
6 hrs after admission	77.88 ± 7.39			MODS <sup>†</sup>			
pH				Initial	8.17 ± 2.30	8.67 ± 2.25	0.397
Initial	7.39 ± 0.14	7.30 ± 0.21	0.050	24 hrs after admission	4.90 ± 2.45	6.20 ± 2.76	0.059
24 hrs after admission	7.39 ± 0.09	7.32 ± 0.17	0.057	SAPS II <sup>§</sup>			
PaO <sub>2</sub>				Initial	54.70 ± 9.26	55.43 ± 10.94	0.780
Initial	93.93 ± 35.54	91.57 ± 44.57	0.821	24 hrs after admission	49.97 ± 10.07	52.97 ± 11.28	0.282
24 hrs after admission	101.70 ± 38.70	106.52 ± 36.69	0.680	APACHE II <sup>  </sup>			
PCO <sub>2</sub>				Initial	26.93 ± 6.92	27.40 ± 6.10	0.783
Initial	29.85 ± 12.630	32.95 ± 12.40	0.210	24 hrs after admission	25.30 ± 7.14	29.20 ± 10.37	0.095
24 hrs after admission	32.29 ± 12.68	41.63 ± 17.13	0.063				
HCO <sub>3</sub>							
Initial	18.47 ± 5.92	18.14 ± 8.26	0.859				
24 hrs after admission	19.71 ± 5.10	18.96 ± 7.20	0.643				

\*ScvO<sub>2</sub> was not obtained for standard therapy in 2006; <sup>†</sup>Mann-Whitney U test for performing non-parametric test for lactate; <sup>†</sup>MODS: multiple organ dysfunction score; <sup>§</sup>SAPS II: simplified acute physiology score II; <sup>||</sup>APACHE II: acute physiology and chronic health evaluation II.

하여 결과적으로 범 조직 저산소증이나 쇼크를 초래함으로 결국 다발성 장기부전이나 사망에 이르게 할 수 있다.<sup>12)</sup> 이러한 중증질환으로의 진행은 결정적인 “황금시간(golden hour)” 동안에 발생하는데 이 시기 동안에 정확한 발견과 적절한 치료가 가해지면 결과를 매우 향상시킬 수 있다. 이러한 황금시간은 주로 응급실<sup>13)</sup>이나 일반병동,<sup>14)</sup> 중환자실<sup>15)</sup> 등에 있는 동안에 해당하게 된다.

따라서 패혈성 쇼크환자의 치료에서 가능한 빠른 시간 안에 조직으로의 산소공급과 관류를 증가시키는 것이 다발성 장기부전이나 사망 등을 줄일 수 있다. 이러한 관점에서 많은 치료자들은 조직의 산소공급과 관류를 개선하기 위해 많은 노력을 기울여 왔다. 이를 반영하는 지표로서 중심정맥압, 평균혈압, 요량 등을 이용하려 하였다. 그리고 이들 각각의 지표에 대해 최적의 목표를 설정하고 목표에 도달할 때까지 집중적으로 치료하는 목표지향치료를 시행하는

것이 가장 효율적인 치료방법일 것이라 예측하였다. 그러나 각각의 병태 생리학적 지표를 최적의 상태로 변화시켰음에도 불구하고 그 최종 예후의 변화는 크지 않았다.<sup>7,8)</sup> 이것은 대부분의 목표지향치료가 중환자실로 입원한 후에 시작되었기 때문이고, 사망률을 감소시키기 위해서는 중환자실 입원 전 진단 초기에 시작하는 것이 더 중요하다. 또한 범 조직 저산소증은 신체검사나 활력징후, 중심정맥압,<sup>16)</sup> 요량<sup>17)</sup> 등에 근거한 조기 혈액학적 지표들만으로는 발견하기 어려우며, 조직의 산소요구량에 적절한 산소공급이 될 수 있게 해주는 심근의 전부하, 후부하, 수축력에 대해 목표 지향적 조절을 가하는 식의 보다 확실한 방법이 필요하다.<sup>12)</sup> 이러한 균형의 도달을 의미하는 지표로서 혼합 정맥혈 산소 포화도, 동맥혈 젖산농도, 염기부족, pH 등이 이용될 수 있다.<sup>18)</sup> Rivers 등<sup>9)</sup>은 중증의 패혈증이나 패혈성 쇼크를 치료할 때 최소 6시간 동안 중심정맥압 8-12 mmHg 이상, 평

**Table 5.** The Comparison of the Change of the Scoring System from Baseline to 24 Hours after Admission

Δ Scoring system	Severe sepsis campaign (n = 30)	Standard therapy (n = 30)	p*
Δ MODS <sup>†</sup>	3.27 ± 2.32	2.47 ± 3.08	0.282
Δ SAPS II <sup>‡</sup>	4.73 ± 10.10	2.47 ± 16.70	0.534
Δ APACHE II <sup>§</sup>	26.93 ± 6.92	27.40 ± 6.10	0.706

Δ Scoring system denotes the value that the scoring system at 24 hours after the therapy minus that of baseline; \*Mann-Whitney U test, statistically significant <0.05; <sup>†</sup>MODS: multiple organ dysfunction score; <sup>‡</sup>SAPS II: simplified acute physiology score II; <sup>§</sup>APACHE II: acute physiology and chronic health evaluation II.

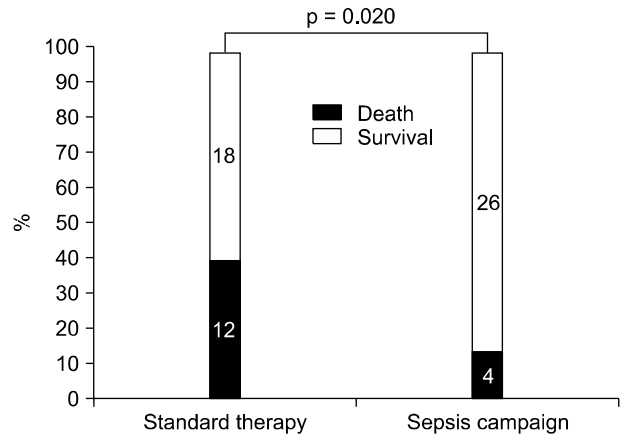
균 혈압 65 mmHg 이상, 요량 0.5 ml/kg/hr 이상, 중심 정맥혈 산소 포화도를 70% 이상 유지하고 중환자실에서 추가적인 치료를 하는 “조기목표지향치료(early goal directed therapy)”를 응급실에서 조기에 시행함으로써 병원 내 사망률을 감소시켰을 뿐 아니라 초기 7시간에서 72시간까지의 평균 중심 정맥혈 산소 포화도, 혈중 젖산농도, 염기부족, pH 등 혈액학적 지표도 좋아졌다고 보고했다.

이 연구발표 이후 중증 패혈증이나 패혈성 쇼크 치료에 있어 조기목표지향치료의 필요성과 유용성은 널리 인식되었다. 이를 성공적으로 정착시키고 나아가 패혈증 환자의 치료효과와 생존율을 향상시키기 위해서는 두 가지 요건이 필요한데, 그것은 패혈증환자의 진단초기에 조기목표지향 치료를 가능한 빨리 시행할 수 있는 전문가집단과, 중증 패혈증 환자를 치료하는 임상이라면 누구나 접근할 수 있는 체계적이고 구체적인 세부지침이다.

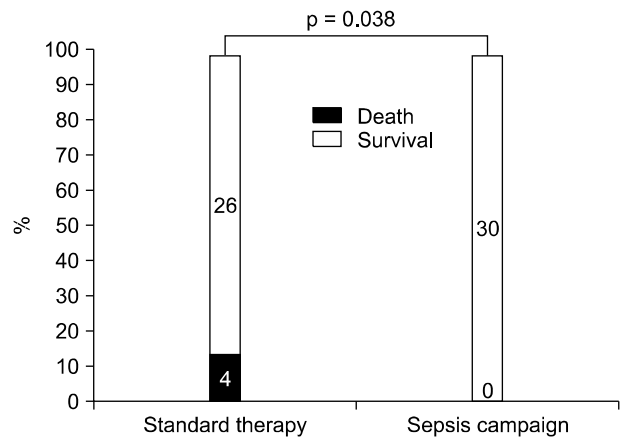
응급의학과는 이미 심정지, 급성 심근경색, 외상 등과 같은 매우 시급하고, 유병률이 높은 환자의 생존의 고리(chain of survival)에서 매우 중요한 역할을 해 내고 있으며, 응급의학의 발전으로 인해 이들 환자군의 이환율과 사망률의 향상을 가져온 것이 사실이다.<sup>19)</sup> 중증 패혈증과 패혈성 쇼크환자의 치료에도 마찬가지로 응급의학과 의사들의 역할이 매우 중요하다.<sup>19)</sup> 미국에서 추산된 것으로 매년 387,616명 정도의 중증 패혈증 및 패혈성 쇼크환자가 조기에 응급실로 내원하며,<sup>3,10)</sup> 2020년까지 백만 명 이상의 숫자로 증가할 전망이다.<sup>3)</sup> 이 환자들에게 조기목표지향 치료를 시행함에 있어 응급의학과는 매우 중요한 역할을 할 수 있다.

Surviving Sepsis Campaign Guideline (SSCG)은 지난 2003년부터 패혈증 치료의 세계적인 기준을 만들어 임상의들을 교육하고 패혈증의 사망률을 줄이기 위한 목적에서, 중환자 의학과 감염학회의 전문가들에 의해 제정된 것으로, 패혈증과 패혈성 쇼크의 표준이 되는 치료지침을 근거에 기초하여 추천(evidence-based recommendation)하고 있다.<sup>20)</sup>

이 SSCG는 의료선진국인 북미와 유럽 등의 응급실에서 먼저 널리 이용되고 있고 그 치료효과에 대해서 앞다투어



**Fig. 2.** The comparison of 28 days mortality between sepsis campaign and standard therapy.



**Fig. 3.** The comparison of 24 hours mortality between sepsis campaign and standard therapy.

보고하고 있다. Shorr 등<sup>21)</sup>은 SSCG에서 제시하는 치료지침을 이용하여 미국 3차 대학병원에서 중증패혈증 및 패혈성 쇼크 환자를 치료하였을 때 생존율을 약 20% 향상 시켰고, 입원기간을 평균 5일 이상 단축시켰을 뿐 아니라 약 5,000 달러 이상의 의료비용 감소 효과를 가져왔다고 보고했다. 또한 Jones 등<sup>22)</sup>은 미국 North Carolina의 Carolinas Medical Center 응급센터에서 중증 패혈증 및 패혈성 쇼크 환자의 사망률을 줄이고 치료효과를 향상시키기 위한 방법으로 병원내의 제휴 팀(interdisciplinary team)을 구성하였다. 그리고 이를 바탕으로 표준화된 알고리즘과 치료지침을 만들어 시행하였을 때 사망률을 절대적으로 9% (상대적으로는 33%) 감소시켰다고 보고했다. 이런 표준화된 치료지침의 반복된 훈련과 꾸준한 적용을 통해, 응급실환경을 크게 변화시키거나 대단한 비용지출 없이 응급센터에 지침(protocol)을 쉽게 적용할 수 있었고 나아가 성공적인 치료프로그램을 정착시킬 수 있게 되었다고 하였다. Nguyen 등<sup>23)</sup>은 중증패혈증 및

패혈성 쇼크환자 치료에 있어 응급센터기반의 조기목표지향치료와 함께, 부신 피질 스테로이드와 rhAPC (recombinant human activated protein C)를 사용할 것을 권장하였다. 많은 연구들에서 나타내듯이, 현재의 응급센터들이 매우 혼잡하고 의료제공의 장벽이 매우 높은 이유로 중환자들의 치료지연이 일어나고 있으며 이는 심각한 사망률을 야기하고 있다고 하였다. 이를 해결하기 위한 기회는 환자의 질병의 초기에서 반드시 찾아야 하고, 현재의 응급센터 체계에서는 완벽한 근거중심의 치료를 모두 시행하기는 어려우나, 조기목표지향치료와 부신 피질스테로이드, rhAPC 투여 정도는 자신의 응급센터에서 충분히 가능하였고 그 결과 85%로 예상되었던 사망률을 25%까지 낮출 수 있었다고 하였다. 아울러 추가적 연구를 통해 이러한 응급센터기반의 복합적 치료의 효과를 극대화 시킬 수 있는 방법의 필요성을 강조하였다.

한편 De Miguel-Yanes 등<sup>24)</sup>은 스페인 마드리드의 한 대학 병원 응급실에서 SSCG를 적용하여 중증패혈증 및 패혈성 쇼크 환자를 치료하였으나 생존율의 유의한 변화는 없었으며 그 원인을 지침에 대한 순응도의 부족 때문으로 분석하였다. 결국 본인의 응급실에 정착시키는데 실패하였다고 보고하였다.

국내에는 SSCG의 치료효과에 대한 연구가 몇몇 병원에서 활발히 진행 중에 있으나 그 보고가 부족한 상태이다. 특히 이런 패혈증 캠페인을 통한 조기목표지향치료를 중환자실 입원 전 응급실에서 시행하는 것에 대한 연구는 아직 발표된 바가 없다. 우리나라 종합병원 응급실의 특성상 패혈증 환자가 내원한 후 각종 검사와 진단이 이루어지고 해당과로 입원하기까지 수 시간 이상을 소요하게 되는데 이 적지 않은 시간 동안 시행착오 없이 보다 효과적으로 조기 목표 지향치료를 적용하는 것은 환자의 예후향상과 사망률 감소에 크게 기여할 것이다.

본 연구에서는 응급센터 기반의 조기목표지향치료를 시행함에 있어 중증 패혈증 캠페인을 통해 각 단계별 세부적인 지침을 적용하여 보다 체계적인 방법을 이용하였다. 그 결과 24시간 조기 사망률과 28일 사망률의 향상을 가져왔다. 세부적인 지침에 따라 목표에 도달할 때까지 체계적인 치료법을 도입한 결과 초기에 치료 목표에 도달할 수 있었고, 시행착오를 줄일 수 있었던 점이 그러한 결과를 가져온 것으로 생각한다. 하지만 연구를 통해 향상될 것이라고 기대했던 중증도 예측 평가시스템의 변화량  $\Delta$ MODS ( $p = 0.282$ ),  $\Delta$ SAPS II ( $p = 0.534$ ),  $\Delta$ APACHE II ( $p = 0.706$ )은 유의한 차이가 없는 것으로 나타나 해석에 주의를 요할 필요가 있다. 이는 치료시작 24시간째 중증도 예측 평가시스템까지만 계산하여 비교한 것 때문으로 생각된다. 중환자실 입원 후에도 계속해서, 치료시작 72시간째까지 중증도 예측 평가시스템을 이용하여 그 변화량을 비교하면 유의한 차이

가 있을 것이라고 기대한다. 향후 추가적 연구를 통해 이 점을 보완할 것이다. 또한 지금까지 발표된 바에 의하면 SAPS II, APACHE II 등의 scoring system은 중환자실에 입원한 환자들에게 적용하는 mortality를 예측하는 도구로 사용되고 있다. 따라서 응급실에서 초기 내원환자의 중증도를 예측할 수 있는 도구로 이용하기에는 어려움이 있다. 하지만 응급실에서 중증도를 예측하는 도구로 현재까지 MEDS (Mortality in Emergency Department Sepsis) Score 외에는 없는 실정이므로 본 연구에서는 SAPS II, APACHE II 등을 이용하였다. 추후 응급센터에서의 중증 환자의 중증도를 예측하는 평가도구개발에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

본 연구의 제한점 등은 다음과 같다.

첫째, 중증 패혈증 캠페인을 적용하여 치료한 실험군과 기존의 방법으로 치료한 대조군의 연구시점이 시기적으로 달랐던 점이다. 본 연구에서, 실험군은 일정기간 동안 포함 기준(inclusion criteria)을 만족한 모든 환자를 대상으로 전향적 연구를 진행한 반면, 대조군은 같은 기간이 아닌 1년 전 기존의 방법으로 패혈증 치료를 받았던 환자를 진단명에 의존해서 선정, 의무기록 조사를 통한 후향적 연구를 하였는데 이러한 이유로 저자들은 본 연구에서 연구심의위원회(International Review Board) 승인을 생략하였다. 향후 연구에서는 동일기간에 무작위로 추출한 실험군을 선정, 이를 본원의 연구심의위원회의 승인을 거친 후 환자 보호자의 동의 하에 패혈증 캠페인을 적용하는 연구를 시도하여 대조군과 비교해야만 보다 의미 있는 결과를 나타낼 수 있을 것이다.

둘째, 2006년 대조군에서는 패혈성 쇼크의 원인질환으로 폐렴이나 요로감염 같은 내과적 질환이 많았으나 2007년 실험군에서는 그 외에 다양한 외과적 질환이 있었다. 대조군은 후향적 자료 분석을 토대로 의무기록상 “패혈성 쇼크(septic shock)”라는 진단명으로 환자를 수집하였는데, 전산화된 의무기록상에서 대부분의 외과적 질환은 그 원인질환의 진단명이 우선시되고 “패혈성 쇼크”의 진단명은 생략된 경우가 많아서 조사 대상군에서 제외되었기 때문이다. 이에 반해 실험군은 응급실로 내원한 환자 중 대상 환자 포함기준에 부합되는 모든 환자를 선정하였으므로 실험군에 외과적 질환의 환자가 포함되었던 것으로 생각된다. 이 점 역시 동일시점 무작위 선정연구로 보완해야 할 것이다.

셋째, 중심정맥혈 산소 포화도를 지속적으로 모니터링 하는 장비의 부재이다. 과거 패혈증환자를 비롯한 중환자의 조직 저산소증 치료를 위해서는, 중환자실 입원 후 폐동맥도자에 삽입된 분광광도계(spectrophotometer)를 이용, 혼합정맥혈 산소포화도를 이용하였는데, Rivers 등<sup>25)</sup>은 쇼크가 발생한 중환자 치료에서 중심정맥혈 산소포화도가 혼합정맥혈 산소포화도를 대체할 수 있으며 기존의 치료법에 이용되던 생체징후보다 조직 저산소증 및 세포의 산소이용을



더 잘 반영한다고 발표하였다. 이후 SSCG를 이용한 수많은 연구에서 쇼크환자의 저산소증 개선 모니터링을 위해 중심 정맥혈 산소포화도를 지속적으로 모니터링 하는 방법을 사용하였다. 그러나 이 장비는 아직 국내에 많이 도입되지 않은 것으로 본 연구에서는 중심정맥혈 산소포화도의 치료시작 0, 3, 6시간째 값을 측정하여 그것으로 대체 하였다. 지속적인 모니터링은 불가하였으나 분광광도 법을 이용한 간접적 방법이 아닌 검사실 소견을 통한 직접측정으로 보다 정확한 값으로 생각되며 조기목표지향치료의 평가방법으로 부족함은 없었다. 향후 장비가 도입되면 지속적 모니터링을 통한 연구가 시행되어야 할 것이다.

넷째, 일개 단일병원 연구로서 대상 환자수가 적었던 점이다. 노인인구가 많은 지역적 특성으로 다수의 패혈성 쇼크 환자를 접할 수 있었으나, 임상적 반응을 위해서는 더 많은 대상 환자를 다중병원연구를 통해 진행하여 사망률, 이환율 및 예후를 비교해보아야 할 것이다. 본 연구에서는 실험군 총 37명의 대상 환자 중 6시간 이내 중환자실이송 후 중증 패혈증 캠페인을 지속할 수 없었던 7명을 제외한 30명의 환자 모두에서 치료지침에 따른 목표(goal)에 도달할 수 있었는데 이는 대상 환자수가 적었던 요인도 작용하였을 것이다. 향후 추가적 연구에서 대상군의 크기가 커지면 도달하지 못하는 환자도 많이 발생할 것인데, 6시간 이내에서도 목표에 빨리 도달한 환자는 그렇지 못한 환자에 비해 예후가 더 좋을 것이며 이러한 추가 가설을 토대로 조기목표도달유무, 목표도달시간이라는 변수를 새로 추가하여 분석하면 더 좋은 결과를 나타낼 수 있을 것이다.

중증 패혈증 캠페인을 통해 패혈성 쇼크 환자에게 내원 초기 응급실에서부터 조기목표지향치료를 시행하면 28일 사망률과 24시간 내 사망률을 낮춘다.

**참 고 문 헌**

- 1) Dellinger RP: Cardiovascular management of septic shock. *Crit Care Med* 2003; 31: 946-55.
- 2) Osborn TM, Tracy JK, Dunne JR, Pasquale M, Napolitano LM: Epidemiology of sepsis in patients with traumatic injury. *Crit Care Med* 2004; 32: 2234-40.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) Friedman G, Silva E, Vincent JL: Has the mortality of septic shock changed with time. *Crit Care Med* 1998; 26: 2078-86.
- 6) Opal SM, Cross AS: Clinical trials for severe sepsis. Past failures, and future hopes. *Infect Dis Clin North Am* 1999; 13: 285-97.
- 7) Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, Latini R, Tognoni G, Pesenti A, et al: A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO2 Collaborative Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1025-32.
- 8) Hayes MA, Timmins AC, Yau EH, Palazzo M, Hinds CJ, Watson D: Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med* 1994; 330: 1717-22.
- 9) Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345: 1368-77.
- 10) Rivers EP, Nguyen HB, Huang DT, Donnino MW: Critical care and emergency medicine. *Curr Opin Crit Care* 2002; 8: 600-6.
- 11) Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP: The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA* 1995; 273: 117-23.
- 12) Beal AL, Cerra FB: Multiple organ failure syndrome in the 1990s. Systemic inflammatory response and organ dysfunction. *JAMA* 1994; 271: 226-33.
- 13) Nguyen HB, Rivers EP, Havstad S, Knoblich B, Ressler JA, Muzzin AM, et al: Critical care in the emergency department: a physiologic assessment and outcome evaluation. *Acad Emerg Med* 2000; 7: 1354-61.
- 14) Lundberg JS, Perl TM, Wiblin T, Costigan MD, Dawson J, Nettleman MD, et al: Septic shock: an analysis of outcomes for patients with onset on hospital wards versus intensive care units. *Crit Care Med* 1998; 26: 1020-4.
- 15) Lefrant JY, Muller L, Bruelle P, Pandolfi JL, L'Hermite J, Peray P, et al: Insertion time of the pulmonary artery catheter in critically ill patients. *Crit Care Med* 2000; 28: 355-9.
- 16) Rady MY, Rivers EP, Nowak RM: Resuscitation of the critically ill in the ED: responses of blood pressure, heart rate, shock index, central venous oxygen saturation, and lactate. *Am J Emerg Med* 1996; 14: 218-25.
- 17) Cortez A, Zito J, Lucas CE, Gerrick SJ: Mechanism of inappropriate polyuria in septic patients. *Arch Surg* 1977; 112: 471-6.
- 18) Elliott DC: An evaluation of the end points of resuscitation. *J Am Coll Surg* 1998; 187: 536-47.
- 19) Osborn TM, Nguyen HB, Rivers EP: Emergency medicine and the surviving sepsis campaign: an international approach to managing severe sepsis and septic shock. *Ann Emerg Med* 2005; 46: 228-31.
- 20) Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al: Surviving sepsis campaign management guidelines committee surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32: 858-73.
- 21) Shorr AF, Micek ST, Jackson WL Jr, Kollef MH: Economic implications of an evidence-based sepsis protocol: can we im-

- prove outcomes and lower costs? *Crit Care Med* 2007; 35: 1257-62.
- 22) Jones AE, Focht A, Horton JM, Kline JA: Prospective external validation of the clinical effectiveness of an emergency department-based early goal-directed therapy protocol for severe sepsis and septic shock. *Chest* 2007; 132: 425-32.
- 23) Nguyen HB, Corbett SW, Menes K, Cho T, Daugharthy J, Klein W, et al: Early goal-directed therapy, corticosteroid, and recombinant human activated protein C for the treatment of severe sepsis and septic shock in the emergency department. *Acad Emerg Med* 2006; 13: 109-13.
- 24) De Miguel-Yanes JM, Andueza-Lillo JA, González-Ramallo VJ, Pastor L, Muñoz J: Failure to implement evidence-based clinical guidelines for sepsis at the ED. *Am J Emerg Med* 2006; 24: 553-9.
- 25) Rivers EP, Ander DS, Powell D: Central venous oxygen saturation monitoring in the critically ill patient. *Curr Opin Crit Care* 2001; 7: 204-11.
-