

발간등록번호	11-1790387-001057-01
I S B N	979-11-6860-435-3(95510)



성인 패혈증 초기치료지침서

Early management of adult sepsis and septic shock:
clinical practice guidelines

2024



질병관리청



대한중환자의학회
The Korean Society of Critical Care Medicine

본 지침은 다음 학회 및 단체의 승인을 받았다

대한감염학회

대한결핵및호흡기학회

대한마취통증의학회

대한심장혈관흉부외과학회

대한외과학회

대한응급의학회

대한진단검사의학회

* 순서는 가나다순임

[일러두기]

본 지침서는 성인 패혈증 환자에 대한 적절한 초기 치료 기준을 제시하여 임상 현장에서 성인 패혈증 환자 치료에 도움을 주기 위한 목적으로 개발되었습니다.

환자에 대한 최종적인 치료 결정은 각 환자를 직접 진료하는 의사가 환자 상태 등 여러 임상 상황을 고려하여 판단하는 것으로 모든 환자에게 본 지침이 일률적으로 적용될 수 없으며 진료하는 의사의 결정이 존중되어야 합니다.



머리말

패혈증은 응급실뿐만 아니라 일반병동과 중환자실에서도 흔히 볼 수 있는 질환이고, 사망률이 높기 때문에 조기 진단과 신속한 치료가 매우 중요합니다. 고령화 사회가 되고, 중증 질환자가 증가하면서 전 세계적으로 패혈증의 발생률은 증가하고 있습니다. 서구 선진국은 패혈증에 대한 모니터링과 묶음 치료(Sepsis bundle)를 포함한 표준화된 치료법을 통해서 사망률이 감소하고 있지만, 아직까지 우리나라는 패혈증 사망률이 높고, 치료의 표준화가 이루어졌다고 보기는 어렵습니다. 따라서 지금까지 알려진 근거를 바탕으로 우리나라 실정에 맞는 지침서를 제작하여 치료의 표준화를 이루고 치료 수준을 끌어올리는 일이 시급합니다. 이러한 점에서 이번 지침서는 큰 의미를 가진다고 볼 수 있습니다.

대한중환자의학회는 질병관리청의 정책연구용역사업의 일환으로 본 지침서를 제작하게 되었고, 유관학회인 대한결핵및호흡기학회, 대한감염학회, 대한응급의학회, 대한외과학회, 대한진단검사의학회, 대한심장혈관흉부외과학회, 대한신경외과학회, 대한심장학회 소속의 다수의 다학제적 전문가들이 참여하였습니다. 외부검토와 공청회를 통한 의견 수렴 과정도 거치는 등 객관적이면서 체계적인 치료지침서를 만들고자 노력하였습니다.

특히 우리나라의 패혈증 역학을 반영하기 위해 국내 문헌을 검토하고 분석 과정에 포함시켰으며, 기존의 국외 지침서에는 없었던 새로운 주제도 포함시켰습니다. 비록 근거 문헌이 부족한 부분도 있으나 현장 의료진들에게 필요한 핵심적인 내용을 포함하였다고 사료됩니다.

이 지침서는 우리나라에서는 다학제적인 참여를 통해 만든 최초의 패혈증 지침서라고 할 수 있습니다. 상급종합병원뿐만 아니라 종합병원을 포함하여 다양한 영역에서 그 활용도가 높을 것으로 생각됩니다. 이번 패혈증 치료지침서가 나올수 있도록 도움을 주신 질병관리청 의료감염관리과 관계자분들과 여러 유관학회 임원 및 회원분들께 감사의 말씀을 드립니다. 이 지침서를 통해서 전국적으로 패혈증 치료의 질이 향상되고 사망률이 감소할 수 있기를 희망합니다.

2024. 8.

패혈증지침서개발위원회 위원장 서 지 영

인사말

패혈증은 미생물 감염에 의해 전신 염증반응이 일어나고 이로 인해 주요 장기의 기능부전이 빠르게 진행되는 질환으로, 매년 전 세계적으로 약 5천만 명의 패혈증 환자가 발생하며 이 중 약 1,100명이 사망하는 것으로 보고되었습니다. 이처럼 패혈증은 전세계 연간 사망원인의 약 20%를 차지하는 주요 공중 보건 문제로 높은 사망률로 인해 질병부담이 큰 질환입니다.

따라서, WHO는 2017년에 패혈증을 전 세계 최우선 보건 과제 중 하나로 선정하고 각 국가의 국가보건시스템에 패혈증 예방·진단·치료 포함, 응급상황에서 적절한 지침을 통한 패혈증 진단·관리 최적화 등 패혈증에 대한 전략을 수립하도록 권고했습니다.

패혈증은 높은 사망률로 인해 질병부담이 큰 질환이지만, 조기진단과 표준화된 치료로 사망률을 감소시킬수 있어 미국, 유럽, 일본 등에서는 각 국의 상황에 맞는 패혈증 임상 진료지침을 제시하고 표준치료를 권고하고 있습니다. 이에 국내 패혈증 치료의 표준화와 질 향상을 위해 우리나라 실정에 맞는 패혈증 치료지침서를 마련하게 되었습니다.

이번 치료지침서는 국내외 문헌조사, 국내 역학연구, 공청회 및 유관학회의 의견 등을 반영하여 성인 패혈증 환자의 초기 치료에 중점을 두고 개발하였고 젯산 청소율 측정, 수액 요법, 수액 치료, 목표혈압, 항생제 사용, 승압제 사용 등 초기 패혈증 치료에서 임상적으로 중요한 12개 핵심질문에 대한 권고문을 제시하였습니다.

본 치료지침서가 의료현장에서 성인 패혈증 치료 수준을 제고하고 사망률을 감소시키는데 적극 활용되기를 바라며, 지침서 발간을 위해 애써주신 '패혈증지침서개발위원회' 위원분들과 함께 수고해주신 관련 학회 모든 분께 감사드립니다.

2024. 8.

질병관리청장 **지 영 미**



성인 패혈증 초기치료지침서

<성인 패혈증 초기치료지침 권고문 요약>

핵심질문	구분	권고문	권고등급	근거수준
1	젖산	성인 패혈증 환자에서 수액 소생술을 시행할 때 중심정맥 산소포화도 (ScvO ₂) 보다 젖산 청소율(lactate clearance)을 지표로 사용하는 것을 권고한다.	권고등급 B, 조건부 권고	중등도
2	수액	저혈압 혹은 저관류가 동반된 성인 패혈증 또는 패혈쇼크 환자에서 초기 3시간 이내에 30 ml/kg의 정질액(crystalloid fluid) 투여를 권고한다.	권고등급 B, 조건부 권고	낮음
3	수액	성인 패혈증 환자에서 수액 소생술(fluid resuscitation) 시에 평형정질액 (balanced crystalloids) 혹은 생리식염수(0.9% saline)를 사용할 수 있다.	권고등급 B, 조건부 권고	중등도
4	목표혈압	성인 패혈쇼크 환자에서 평균동맥압(mean arterial pressure)의 목표를 ≥ 65 mmHg로 하는 것을 권고한다.	권고등급 B, 조건부 권고	중등도
5	수액지표	성인 패혈증 또는 패혈쇼크 환자에서 초기 수액 소생술 후 추가적인 수액 치료가 필요한 경우에는 동적 지표(dynamic parameter)를 이용한 수액 치료를 권고한다.	권고등급 B, 조건부 권고	중등도
6-1	항생제	성인 패혈쇼크 환자에서 패혈쇼크를 인지한지 가급적 1시간 이내 항생제 투여를 권고한다.*	권고등급 B, 조건부 권고	낮음
6-2	항생제	성인 패혈증 환자에서 패혈증 인지 3시간 이내 항생제 투여를 권고한다.	권고등급 E, 전문가 권고	매우 낮음
7	승압제	성인 패혈쇼크 환자에서 초기 수액 치료 도중 혈액학적 안정을 위해 필요한 경우 승압제를 조기에 투여하는 것을 권고한다.	권고등급 B, 조건부 권고	중등도
8	승압제	성인 패혈쇼크 환자에서 혈압상승제로 노르에피네프린(norepinephrine)을 우선적으로 사용하는 것을 권고한다.	권고등급 A, 강하게 권고	높음 (vs. dopamine)
9	승압제	성인 패혈쇼크 환자에서 통상적인 용량의 노르에피네프린(norepinephrine) 사용에도 적절한 평균동맥압이 유지되지 않는 경우, 노르에피네프린을 증량하는 것보다 바소프레신(vasopressin)을 추가하는 것을 권고한다.**	권고등급 B, 조건부 권고	중등도
10	도부타민	성인 패혈쇼크 환자에서 심장 기능 저하와 저관류가 동반된 경우 도부타민(dobutamine)의 사용을 고려해 볼 수 있다.	권고등급 E, 전문가 권고	매우 낮음
11-1	에크모	패혈증으로 인한 성인 급성호흡부전증후군 환자에서 기존 표준치료에 반응하지 않는 경우 정맥-정맥형 ECMO를 적용할 수 있다.***	권고등급 E, 전문가 권고	없음
11-2	에크모	성인 패혈쇼크 환자에서 심장 기능 저하가 확인되고 기존 표준치료에 반응하지 않는 경우 정맥-동맥형 ECMO를 적용할 수 있다.***	권고등급 B, 조건부 권고	낮음
12	심초음파	성인 패혈증 환자에서 심장 기능과 혈액학적 평가를 위해 심초음파 시행을 권고한다.	권고등급 B, 조건부 권고	매우 낮음

* 임상 현장에서 1시간 이내 항생제 투여 권고는 아직 적용이 어려울 수 있다. 하지만 패혈증 혹은 패혈쇼크를 인지한지 최대한 빠른 시간 안에 경험적 항생제를 투여하는 것이 바람직하고, 원인균이 확인된 경우에는 감수성 결과에 따라 항생제를 조정하는 것이 필요하다.

** 바소프레신을 투여하는 시점에 대해서는 추가 연구가 필요하지만 과거 무작위 배정 연구 결과를 바탕으로 노르에피네프린 투여 농도가 0.25 mcg/kg/min을 초과하는 시점에서는 바소프레신 추가를 고려하는 것이 적절할 것으로 본다.

*** 1) ECMO 시행 전에 환자의 이득과 위험을 고려해야 한다.

2) 다장기부전을 동반한 패혈쇼크 환자에서는 ECMO를 권고하지 않는다.

목차



PART

I 서론



- 1. 정의 및 배경 2
- 2. 우리나라 패혈증 역학 3
- 3. 치료지침서 의의 5

PART

II 치료지침서 개발 과정



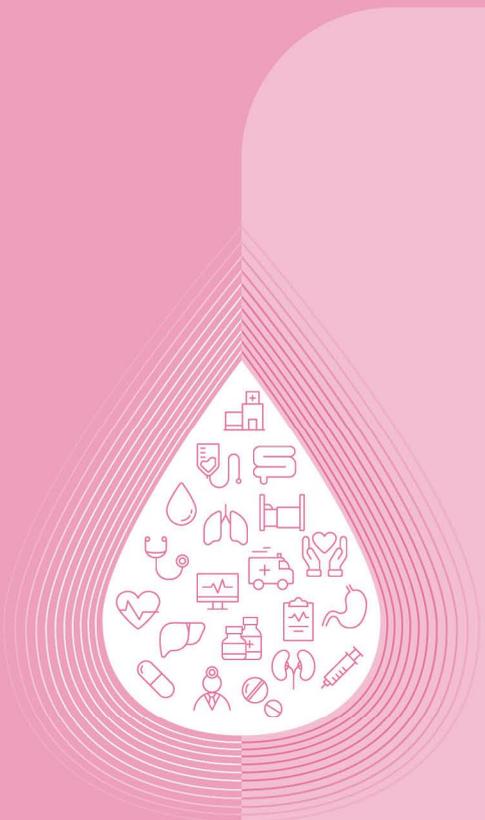
- 1. 지침 개발 참여자 및 역할 10
- 2. 치료지침서의 개발 목적과 범위 14
- 3. 치료지침서 개발 방법 15
- 4. 치료지침서의 개정과 방법 25
- 5. 치료지침서 개발의 재정 지원과 개발의 독립성 26

PART

III 핵심질문과 치료지침서



- 1. 핵심질문 1 (젓산) 30
- 2. 핵심질문 2 (수액) 38
- 3. 핵심질문 3 (수액) 47
- 4. 핵심질문 4 (목표혈압) 55
- 5. 핵심질문 5 (수액지표) 60
- 6. 핵심질문 6 (항생제) 69
- 7. 핵심질문 7 (승압제) 85
- 8. 핵심질문 8 (승압제) 96
- 9. 핵심질문 9 (승압제) 116
- 10. 핵심질문 10 (도부타민) 124
- 11. 핵심질문 11 (에크모) 136
- 12. 핵심질문 12 (심초음파) 146



성인 패혈증 초기치료지침서

Early management of adult sepsis and
septic shock: clinical practice guidelines

I 서론



1. 정의 및 배경
2. 우리나라 패혈증 역학
3. 치료지침서 의의



1 정의 및 배경

패혈증은 감염에 대한 조절되지 않은 숙주 반응과 이로 인해 생명을 위협하는 장기 기능 장애가 발생하는 경우로 정의할 수 있다. 임상 현장에서 장기 기능 장애는 장기기능점수(Sequential Organ Failure Score, SOFA)가 2점 이상 증가하는 경우로 진단을 내릴 수 있다. 패혈쇼크는 심각한 순환계, 세포 및 대사 이상으로 인해 패혈증 단독보다 사망 위험이 더 높은 패혈증의 하위 집단(subgroup)으로 정의할 수 있다. 임상에서는 평균 동맥압 65 mmHg 이상을 유지하기 위해 승압제 사용이 필요하고, 동시에 저혈량증(hypovolemia)이 없으면서 젓산 수치가 $> 2 \text{ mmol/L}$ ($> 18 \text{ mg/dL}$) 인 경우에 패혈쇼크를 진단할 수 있다.

패혈증은 사망률이 20%~40%에 이르는 질환으로 전 세계적으로 매년 4,700~5,000만명의 환자가 발생하고 이중에 1,100만명 정도가 사망하고 있다 [1, 2]. 미국에서는 매년 대장암, 유방암, 에이즈 환자를 합친 것보다도 많은 수의 패혈증 환자가 발생하고 있으며, 이들의 사망률은 급성심근경색 환자의 사망률과 비슷하다고 보고되고 있다(National Center for Health Statistics 2001, American Cancer Society 2001, American Heart Association 2000). 최근 수년간 조기 진단 및 치료의 질 향상을 위한 노력이 강조되어 오면서 패혈증 사망률이 조금씩 감소하고 있으나 그 발생은 여전히 증가추세를 보이고 있다. 2017년 세계보건기구(World Health Organization, WHO)는 패혈증을 전 세계의 최우선 보건 과제 중 하나로 선정하는 ‘패혈증 결의안’을 채택하였으며, 각국 정부에 패혈증에 대한 체계적인 대응 전략을 수립할 것을 권고하였다 [3]. 패혈증은 심근경색이나 뇌경색과 비슷하게 내과적 응급 질환이다. 쇼크가 동반되지 않은 패혈증의 사망률은 약 20%~30% 정도이지만, 조기에 적절한 치료를 받지 못하여 패혈쇼크(septic shock)로 진행되는 경우에는 사망률이 50% 가까이 증가한다. 미국 뉴욕주에서는 패혈증 환자 등록사업을 시행하여 패혈증 환자들의 사망에 영향을 미치는 요인을 분석한 결과(New York State Department of Health Sepsis Reporting Registry), ‘항생제 투여’ 및 ‘패혈증 묶음 치료(sepsis bundle)’의 조기 수행 여부가 패혈증 사망률의 감소와 유의한 관련이 있다는 점을 확인하였다 [4]. 이와 같이 패혈증은 높은 사망률로 인해 사회경제적으로 큰 부담을 유발하는 질환이지만, 동시에 조기 진단과 진료 표준화를 통해 치료 성적의 향상을 기대할 수 있는 질환이기도 하다.

2 우리나라 패혈증 역학

우리나라의 패혈증 사망률은 서구 선진국의 1.5~2배에 이른다 [5]. 2007년부터 2016년까지의 국민건강보험공단 자료 분석에서는 패혈증 사망률이 30.9%에서 22.6%로 감소하는 추세를 보였으나 [6], 2019년 발표된 한국패혈증연대(Korean Sepsis Alliance, KSA)의 전국 다기관 후향적 코호트 연구에서는 응급실로 내원한 패혈증과 패혈쇼크 환자의 병원 사망률이 각각 18.5%와 43.2%였고, 전체 생존자 중에서 집으로 퇴원하는 빈도는 61.5% 였다 [7]. 특히 초기 1시간내 묶음 치료(the hour-1 bundle)는 7.8%에서 시행되었고, 항생제 투여에서는 1시간 및 3시간내 투여가 각각 15.7%와 61.5%에서 이루어졌다.

질병관리청의 정책연구용역사업의 일환으로 2019년부터 시작된 ‘국내 패혈증 환자 관리 개선을 위한 심층조사’ 자료를 분석한 연구 문헌들을 보면, 대부분에서 패혈증 환자들의 나이가 60세 이상으로 평균 75세 전후였고, 남자 환자의 비율이 조금 더 높았으며(55~67%), 감염 병소로는 호흡기(40~50%)와 복부감염(23~26%)이 가장 흔하였다 [8-10]. 이는 기존의 다른 연구들과 비슷한 결과를 보여주었다. 고 등(2023)의 연구에서는 남자가 여자보다 병원 사망률이 높았으나(30% vs. 24.7%), 50세 이하의 환자군에서는 남자의 사망률이 더 낮았다. 특히 호흡기 감염에서는 50세 이하의 남자에서 더 낮은 사망률을 보였다 [10]. 김 등의 연구(2023)에서는 패혈증의 원인균으로 그람양성균이 17.5%에서 검출되었고, *Staphylococcus aureus*가 가장 흔하였으며. 그람음성균은 42.7%에서 확인되었고, *Escherichia coli*와 *Klebsiella pneumoniae*가 가장 흔하였다. 전체 확인된 균에서 다제내성균(multidrug resistance, MDR)의 빈도는 22.7%를 차지하였다[표]. 그람음성균이 그람양성균보다 MDR의 빈도가 더 높았고(18.0% vs. 5.9%), 특히 요양원과 요양병원에서 발생한 패혈증에서 그람음성균의 MDR 빈도가 병원 발생에서보다 더 높았다 [8].

표. 패혈증 환자에서의 다제내성균 빈도(KSA 자료)*

	전체 (n=7,024)	지역사회획득 (n=3,918)	요양원 (n=403)	요양병원 (n=926)	병원획득 (n=1,777)	P value
Overall MDR bacteria	1,596(22.7%)	674(17.2%)	119(29.5%)	332(35.9%)	471(26.5%)	<0.001
MDR G(+) bacteria	414(5.9%)	141(3.6%)	17(4.2%)	62(6.7%)	193(10.9%)	<0.001
<i>S. aureus</i>	219(3.1%)	82(2.1%)	12(3.0%)	39(4.2%)	86(4.9%)	<0.001
<i>Enterococcus</i> spp.	212(3.0%)	65(1.7%)	6(1.5%)	25(2.7%)	116(6.5%)	<0.001
MDR G(-) bacteria	1,264(18.0%)	565(14.4%)	106(26.3%)	281(30.4%)	312(17.6%)	<0.001
<i>Enterbacteriaceae</i>	976(13.9%)	472(12.1%)	85(21.1%)	208(22.5%)	211(11.9%)	<0.001
<i>Pseudomonas</i> spp.	168(2.4%)	46(1.2%)	17(4.2%)	44(4.8%)	61(3.4%)	<0.001
<i>Acinetobacter</i> spp.	162(2.3%)	55(1.4%)	5(1.2%)	47(5.1%)	55(3.1%)	<0.001

MDR = multidrug resistance.

*By the courtesy of professor Yeon Joo Lee, the corresponding author of the reference [8].



성인 패혈증 초기치료지침서

‘제2기 국내 패혈증 환자 관리 개선을 위한 심층조사’의 중간보고자료에서는 여전히 높은 사망률이 확인되었고 [그림], 묶음 치료(sepsis bundle)의 시행률은 지역과 기관마다 다양하였다. 최근에 발표된 고 등(2023)에 의한 분석에서는 3시간 묶음 치료 시행률이 60.9%, 3시간내 항생제 투여는 65.5%에서 이루어졌다 [10], 김 등(2023)에 의한 분석에서 확인된 병원 사망률은 지역사회획득 패혈증 25.2%, 병원획득 패혈증이 30.4%를 보였다 [8].



그림. 국내·외 패혈증 연구 사망률 비교

(출처: ‘제2기 국내 패혈증 환자 관리 개선을 위한 심층조사; 2021년도 연차실적계획서’)

- ARISE: Goal-Directed Resuscitation for Patients with Early Septic Shock (the ARISE investigators, 2014) [11]
- ProcESS: A Randomized Trial of Protocol-Based Care for Early Septic Shock (the ProcESS investigators, 2014) [12]
- ProMISe: Trial of Early, Goal-Directed Resuscitation for Septic Shock (Mouncey PR, 2014) [13]
- MOSAIC: Management of severe sepsis in patients admitted to Asian intensive care units: prospective cohort study (Phua J, 2011) [14]
- NHIS 자료1 (2005-2012): Epidemiology of sepsis in Korea: a population-based study of incidence, mortality, cost and risk factors for death in sepsis (Joonghee Kim, 2019) [15]
- 오승영 등: Sepsis in Patients Receiving Immunosuppressive Drugs in Korea: Analysis of the National Insurance Database from 2009 to 2013 (Seung-Young Oh, 2015) [16]
- NHIS 자료2 (2007-2016: Incidence and Outcomes of Sepsis in Korea: A Nationwide Cohort Study From 2007 to 2016 (Seung-Young Oh, 2019) [6]
- KSA (2019-2020): Antibigram of Multidrug-Resistant Bacteria Based on Sepsis Onset Location in Korea: A Multicenter Cohort Study (Hyung-Jun Kim, 2023) [8]

3 치료지침서 의의

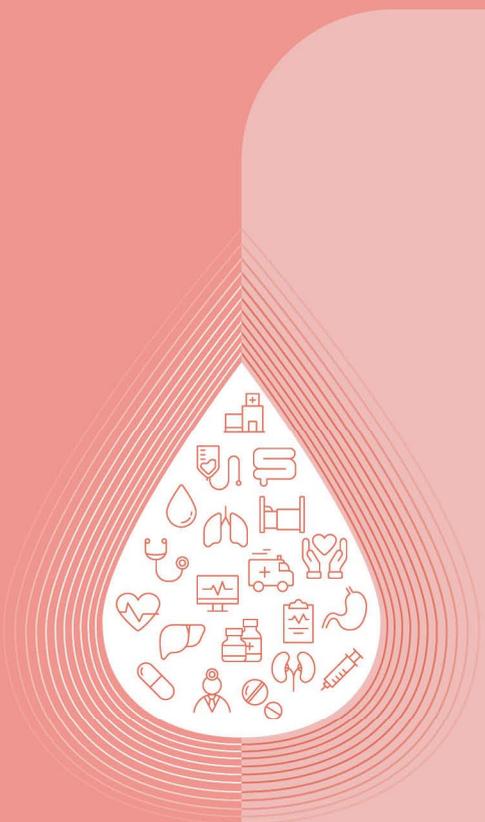
미국중환자의학회 및 유럽중환자의학회는 Surviving Sepsis Campaign(이하 SSC)이라는 컨소시엄을 만들어서 2004년부터 국제적인 패혈증 치료 가이드라인을 4년마다 발표하여 왔다 [17]. 영국과 일본에서도 각각 2016년과 2020년에 자국의 패혈증 지침서를 발표하였다 [18, 19]. 이러한 지침서는 임상 현장에서는 환자 치료에 도움을 주기도 하지만, 지역사회 전체에서는 치료의 표준화를 통한 치료 수준의 향상과 생존률의 증가를 기대할 수 있다. 우리나라는 오랜 기간 축적된 전국적인 역학 자료가 부족하지만 지역별로 기관별로 치료 패턴과 결과에 차이를 보이고 있다(제2기 국내 패혈증 환자 관리 개선을 위한 심층조사 중간보고서). 따라서, 패혈증의 전반적인 치료 수준의 향상과 사망률 감소를 위해서는 치료의 표준화를 이룰 필요가 있고, 이를 위해서는 우리나라의 역학적 특성을 고려한 지침서가 필요하다고 판단하였다. 본 치료지침서 제작에는 9개 학회 소속의 여러 전문가들이 참여하였고, 패혈증의 초기 소생술과 혈액학적 안정화 부분에 초점을 두어 제작하였다. 본 지침서를 통해 우리나라 패혈증 치료의 지역별·기관별 차이가 줄어들고, 전체적인 생존률이 향상할 수 있기를 기대한다.



[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. Global Sepsis Alliance. Sepsis – a global health crisis. Available at <https://www.global-sepsis-alliance.org/>.
3. Global Sepsis Alliance. WHA Adopts Resolution on Sepsis. Available at <https://www.global-sepsis-alliance.org/news/2017/5/26/wha-adopts-resolution-on-sepsis>
4. Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, Friedrich ME., Iwashyna TJ, Phillips GS, et al. Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis. *N Engl J Med* 2017; 376:2235-2244.
5. Kim JH, Hong SK, Kim KC, Lee MG, Lee KM, Jung SS, et al. Influence of full-time intensivist and the nurse-to-patient ratio on the implementation of severe sepsis bundles in Korean intensive care units. *J Crit Care*. 2012;7:414..e11-21.
6. Oh SY, Cho S, Kim GH, Jang EJ, Choi S, Lee H, Ryu HG. Incidence and Outcomes of Sepsis in Korea: A Nationwide Cohort Study From 2007 to 2016. *Crit Care Med*. 2019;47:e993-e998.
7. Jeon K, Na SJ, Oh DK, Park S, Choi EY, Kim SC, et al. Characteristics, management and clinical outcomes of patients with sepsis: a multicenter cohort study in Korea. *Acute Crit Care*. 2019;34:179-19.
8. Kim HJ, Oh DK, Lim SY, Cho YJ, Park S, Suh GY et al Antibiogram of Multidrug-Resistant Bacteria Based on Sepsis Onset Location in Korea: A Multicenter Cohort Study. *J Korean Med Sci*. 2023;38:e75.
9. Lee HY, Lee J, Jung YS, Kwon WY, Oh DK, Park MH et al. Preexisting Clinical Frailty Is Associated With Worse Clinical Outcomes in Patients With Sepsis. *Crit Care Med*. 2022;50:780-790.
10. Ko RE, Kang D, Cho J, Na SJ, Chung CR, Lim SY et al. Influence of gender on age-associated in-hospital mortality in patients with sepsis and septic shock: a prospective nationwide multicenter cohort study. *Crit Care*. 2023;27:229.
11. ARISE Investigators; ANZICS Clinical Trials Group. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med*. 2014;371:1496-506.
12. ProCESS Investigators. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med*. 2014;370(16):1683-93.
13. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD et al. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med*. 2015;372:1301-11
14. Phua J, Koh Y, Du B, Tang YQ, Divatia JV, Tan CC et al. Management of severe sepsis in patients admitted to Asian intensive care units: prospective cohort study. *BMJ*. 2011;342:d3245.
15. Kim J, Kim K, Lee H, Ahn S. Epidemiology of sepsis in Korea: a population-based study of incidence, mortality, cost and risk factors for death in sepsis. *Clin Exp Emerg Med*. 2019;6:49-63.

16. Oh SY, Cho S, Lee H, Chang EJ, Min SH, Ryu HG. Sepsis in Patients Receiving Immunosuppressive Drugs in Korea: Analysis of the National Insurance Database from 2009 to 2013. *Korean J Crit Care Med.* 2015;30:249–257.
17. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Crit Care Med.* 2021; 49: e1063–e1143.
18. National Institute for Health and Care Excellence. NICE guideline 2016. Sepsis: recognition, diagnosis and early management. Available at <https://www.nice.org.uk/guidance/ng51>
19. Egi M, Ogura H, Yatabe T, Atagi K, Inoue S, Iba T, et al. The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2020 (J-SSCG 2020). *J Intensive Care.* 2021;9:53.



성인 패혈증 초기치료지침서

Early management of adult sepsis and
septic shock: clinical practice guidelines

II

치료지침서 개발 과정



1. 지침 개발 참여자 및 역할
2. 치료지침서의 개발 목적과 범위
3. 치료지침서 개발 방법
4. 치료지침서의 개정과 방법
5. 치료지침서 개발의 재정 지원과 개발의 독립성



1 지침 개발 참여자 및 역할

패혈증지침서개발위원회는 크게 운영위원회, 실무위원회, 자문위원회 및 검토위원회로 구성하였다.

1) 운영위원회

운영위원회는 연구책임자와 간사를 포함하여, 흉부외과, 외과, 호흡기내과 및 감염내과 전문의가 참여하여 총 9명으로 구성되었다. 패혈증지침서개발위원회의 전반적인 운영과 기획을 담당하였고, 지침서 실무위원회(개발위원회) 선정부터, 지침서 제작 과정과 권고문의 최종 확정 및 발표 과정에서도 참여하여 원활한 지침서 제작이 이루어지도록 하였다.

2) 실무위원회

실무위원회는 유관기관에서 추천한 전문가와 함께(대한외과학회, 대한응급의학회, 대한감염학회, 대한결핵 및 호흡기학회에서 각 2명씩) 대한중환자의학회 소속 회원들의 자발적인 참여를 통해 총 24명으로 구성되었다. 두 명씩 조를 이루어 하나의 임상질문을 담당하였고, 근거 자료 검토, 메타분석 및 권고문 초안 작성 등의 실무를 담당하였다. 매월 1회씩 온라인 회의를 통해 각 조별로 지침서 개발 진행 상황을 파악하였다. 문헌정보 검색에는 검색전문 기관을 참여시켜 실무위원회와 함께 문헌검색전략을 세우고, 검색을 진행하도록 하였다.

3) 자문 및 검토위원회

자문위원으로는 임상진료지침 전문가 1명과 메타분석 전문가 1명을 선정하였다. 임상질문 선정, 문헌선정, 메타분석, 근거수준 및 권고수준 결정, 권고안 작성까지 진료지침 제작의 전반적인 부분에 참여하여 실무위원들을 교육하고 지침서 개발 과정에서 생기는 여러 가지 논의 사항에 대해 자문을 해주는 역할을 하였다. 권고문 도출 이후에는 내부 및 외부검토 과정을 거쳤고, 외부검토 위원은 개발 과정에는 직접적으로 참여하지 않은 분으로 대한중환자의학회와 유관학회(대한외과학회, 대한결핵 및 호흡기학회, 대한진단검사의학회, 대한감염학회, 대한마취통증의학회, 대한응급의학회, 대한가정의학회) 전문가 9명을 선정하여 진행하였다.

4) 방법론 교육 및 지침서 개발 회의

실무위원회 전체 위원들을 대상으로 진료지침 개발 방법론의 이해와 논의를 향상시키기 위해, 교육세미나를 개발 단계에 맞춰 순차적으로 진행하였다. 참여율을 높이기 위해 교육세미나는 온라인으로 진행하였고, 미참석자와 반복 학습을 위해 강의 파일 녹화본도 제공하였다. 각 조별 지침서 개발 진행 상황도 정기적인 온라인 회의를 통해 확인하였다.

표. 지침서 개발 온라인 회의 및 교육 일정

차수	회의 날짜	내용
1 차	2022. 8. 1.	사전 교육(근거기반 임상진료지침 개발 방법론)
2 차	2022. 9. 19.	사전 준비모임(기존 가이드라인 및 중요 문헌 검토)
3 차	2022. 11. 8.	사전 교육(체계적 문헌고찰)
4 차	2022. 12. 7.	각 조별 문헌검색 상환 검토
5 차	2023. 1. 9.	교육(개별 문헌의 비폴림 위험 평가)
6 차	2023. 2. 1.	교육(메타분석 이론)
7 차	2023. 3. 13.	교육(메타분석 실행 방법 - RevMan 사용법)
8 차	2023. 4. 18.	각 조별 문헌선정 및 질평가(비폴림평가) 결과 검토
9 차	2023. 5. 9.	교육(근거강도 및 권고등급 강의 - GRADE 방법론)
10 차	2023. 6. 13.	각 조별 근거강도 및 권고등급 검토
11 차	2023. 7. 10.	각 조별 권고문 초안 발표 및 검토
운영위원회의	2023. 10. 12.	권고문 최종안 수정 및 결정
운영위원회의	2023. 10. 19.	권고문 최종안 수정 및 결정



성인 패혈증 초기치료지침서

표. 전체 참여위원의 역할 및 소속

역할	이름	소속
운영위원회, 총책임자	서지영	삼성서울병원 중환자의학과
운영위원회, 간사(총무)	박성훈	한림대학교성심병원 호흡기알레르기내과
운영위원회	장유진	인제대학교 상계백병원 호흡기내과
운영위원회	홍석경	울산대학교 서울아산병원 외과
운영위원회	홍상범	울산대학교 서울아산병원 호흡기내과
운영위원회	고령은	삼성서울병원 중환자의학과
운영위원회	정인석	전남대학교병원 흉부외과
운영위원회	박소영	강동성심병원 호흡기알레르기내과
운영위원회	김용균	한림대학교성심병원 감염내과
실무위원(개발위원)	구남수	연세의대 세브란스병원 감염내과
실무위원(개발위원)	박대원	고려대학교 안산병원 감염내과
실무위원(개발위원)	박주현	성남시의료원 호흡기내과
실무위원(개발위원)	하태순	순천향대학교 부천병원 외과
실무위원(개발위원)	김도완	전남대학교병원 흉부외과
실무위원(개발위원)	박철	원광대학교병원 호흡기내과
실무위원(개발위원)	박소영	강동성심병원 호흡기알레르기내과
실무위원(개발위원)	장유진	인제대학교 상계백병원 호흡기내과
실무위원(개발위원)	박순효	계명대학교동산병원 호흡기내과
실무위원(개발위원)	조광욱	가톨릭대학교 부천성모병원 신경외과
실무위원(개발위원)	백문성	중앙대학교병원 호흡기내과
실무위원(개발위원)	서이준	연세의대 용인세브란스병원 마취통증의학과
실무위원(개발위원)	신태건	삼성서울병원 응급의학과
실무위원(개발위원)	유지나	연세의대 강남세브란스병원 응급의학과
실무위원(개발위원)	이종민	가톨릭대학교 서울성모병원 호흡기내과
실무위원(개발위원)	최용준	연세의대 강남세브란스병원 호흡기내과
실무위원(개발위원)	장지영	국민건강보험 일산병원 외과
실무위원(개발위원)	정윤태	강릉아산병원 외과
실무위원(개발위원)	정인석	전남대학교병원 흉부외과
실무위원(개발위원)	조화진	전남대학교병원 소아청소년과
실무위원(개발위원)	우아라	연세의대 세브란스병원 호흡기내과

역할	이름	소속
실무위원(개발위원)	김수아	고려대학교 안산병원 호흡기내과
실무위원(개발위원)	배대환	충북대학교병원 심장내과
실무위원(개발위원)	강성욱	강동경희대학교병원 호흡기내과
자문위원	최미영	한국보건의료연구원(NECA)
자문위원	강현	중앙대학교병원 마취통증의학과
검토위원	곽상현	전남대학교병원 마취통증의학과
검토위원	하영록	성남시의료원 응급의학과
검토위원	이수환	연세이대 세브란스병원 호흡기내과
검토위원	허진원	서울아산병원 호흡기내과
검토위원	조재화	연세이대 강남세브란스병원 호흡기내과, 대한결핵및호흡기학회
검토위원	김수영	강동성심병원 가정의학과, 대한가정의학회
검토위원	최상호	서울아산병원 감염내과, 대한감염학회
검토위원	김영아	국민건강보험 일산병원 진단검사의학과, 대한진단검사의학회
검토위원	문성표	조선대학교병원 외과, 대한외과학회



2 치료지침서의 개발 목적과 범위

1) 치료지침서의 개발 목적

국제적인 패혈증 진료지침서가 4년마다 발표되고 있고, 몇몇 나라에서도 각국의 패혈증 지침서가 계속 발표되고 있다. 이러한 지침서는 임상 현장에서는 환자 치료에 도움을 주기도 하지만, 지역 사회 전체에서는 치료의 표준화를 통한 치료 수준의 향상과 생존률의 증가를 기대할 수 있다. 우리나라도 우리나라의 역학적 특성을 고려하고, 최신의 과학적 근거와 임상 경험을 바탕으로 한 다학제 간의 논의를 거친 진료지침서의 개발이 필요하다. 특히 패혈증에서는 주요 장기의 기능 부전이 진행되기 전인 초기 단계에서의 치료가 매우 중요하다고 볼 수 있다. 따라서 본 치료지침서는 패혈증 초기 단계에서 임상적으로 중요한 치료지침을 임상의학들에게 제공하고 패혈증으로 고통받는 환자에게 최선의 치료를 제공하고자 개발되었다.

2) 치료지침서가 다루는 인구집단

패혈증 진단을 받고 치료를 받는 성인 환자

3) 치료지침서 사용자

패혈증 환자들을 진단하고 치료하는 의료진

4) 치료지침서의 범위

패혈증 초기 단계의 치료에서 임상적으로 중요한 주제들을 대상으로 작성하였다. 패혈증 진단을 위한 검사법, 인공호흡기 치료, 보조요법 등에 대한 내용은 너무 광범위하여 이번 지침서에서는 다루지 않았지만, 추후 개정판에서는 이에 대한 내용을 추가할 예정이다.

3 치료지침서 개발 방법

1) 총론

본 지침서는 신규개발(de novo) 방법으로 개발되었다. 신규 개발에 사용된 체계적 고찰은 Cochrane에서 제시하고 있는 방법론을 따랐으며, 근거수준의 평가와 권고 등급의 결정은 GRADE 방법론을 이용하였다 [1-3]. 근거 자료에는 한국패혈증연대의 자료를 포함한 우리나라 패혈증 자료가 포함될 수 있도록 하였다.

2) 핵심질문의 도출

핵심질문은 국내외 중요 논문과 기존의 국외 진료지침서 등을 참고하였고, 초기 패혈증 치료에서 중요하다고 생각되는 주제를 가능한 중복되지 않게 선정하였다. 추가로 기존 진료지침서에서는 언급되지 않았으나 임상 현장에서 중요하다고 판단되는 주제를 포함하였다. 처음에 개발위원들의 협의 과정을 통해 총 20개의 주제가 선정되었고, 이후에 개발위원들의 투표를 진행하여 최종적으로 12개의 핵심질문이 선정되었다. 최종 선정된 핵심질문들은 다음과 같다.

번호	핵심질문(문장형)	환자군(P)	중재(I)	비교군(C)	결과 변수(O)
1	성인 패혈증 환자에서 수액 소생술을 시행할 때 젖산 청소율(lactate clearance)을 지표로 보는 것이 중심정맥 산소포화도(ScvO ₂)를 지표로 보는 것에 비해 권고되는가?	성인 패혈증 또는 패혈쇼크 환자	젖산 청소율 (Lactate clearance)	중심정맥 산소포화도 (ScvO ₂)	병원 사망률, 중환자실 입원기간, 기계환기 기간
2	저관류(hypoperfusion)가 동반된 성인 패혈증이나 패혈쇼크 환자에서 적어도 30 ml/kg의 정질액 (crystalloid fluid)을 소생술 시작 3시간 이내 투여해야 하는가?	성인 패혈증 또는 패혈쇼크 환자에서 평균동맥압(MAP) < 65 mmHg 또는 lactate ≥ 4 mmol /L 인 경우	3시간 이내에 30 ml/kg 정질액 (crystalloid fluid)을 투여	3시간 이내에 30 ml/kg 정질액(crystalloid fluid)을 투여하지 않은 경우	병원 사망률, 28일 사망률, 병원 입원기간, 중환자실 입원기간.



성인 패혈증 초기치료지침서

번호	핵심질문(문장형)	환자군(P)	중재(I)	비교군(C)	결과 변수(O)
3	성인 패혈증 환자에서 수액 소생술(fluid resuscitation)을 시행하는 경우 평형정질액(balanced crystalloids)이 생리식염수(0.9% saline)에 비해 사망률과 급성신부전 부작용을 감소시키는가?	성인 패혈증 환자	평형정질액 (Balanced crystalloids)	생리식염수 (0.9% saline)	사망률(병원 사망률, 28일/30일/90일 사망률), 급성신손상
4	성인 패혈쇼크 환자에서 목표 평균동맥압(mean arterial pressure, MAP)을 ≥ 65 mmHg로 하는 경우가 더 높은 평균동맥압을 목표로 하는 경우보다 환자 예후(생존률)를 향상시킬 수 있는가?	성인 패혈쇼크 환자	MAP ≥ 65 mmHg 보다 더 높은 혈압을 목표로 한 경우.	MAP ≥ 65 mmHg 을 목표로 한 경우(usual care)	사망률(병원 사망률, 중환자실 사망률, 30일/60일/90일 사망률)
5	성인 패혈증 또는 패혈쇼크 환자에서 동적지표(dynamic parameter)를 이용한 수액 치료(fluid therapy)가 정적 지표(static parameter)를 이용한 수액 치료 또는 일반적인 치료(usual care)에 비해 사망률을 감소시키는가?	성인 패혈증 또는 패혈쇼크 환자	동적 지표를 이용한 수액치료 (dynamic parameter-guided fluid therapy)	정적 지표(static parameter)를 이용한 수액 치료 또는 일반적인 치료(usual care)	사망률(병원 사망률, 28일 또는 30일 사망률), 기계환기 기간, 3일째 수액 균형(fluid balance)

번호	핵심질문(문장형)	환자군(P)	중재(I)	비교군(C)	결과 변수(O)
6	6-1. 성인 패혈쇼크 환자에서 패혈쇼크 인지 1시간 이내 항생제 투여가 1시간 이후 항생제 투여보다 사망률을 개선시키는가?	성인 패혈증 또는 패혈쇼크 환자	패혈증 인지 1시간 또는 3시간 이내 항생제 투여	패혈증 인지 1시간 또는 3시간 이후 항생제 투여	사망률(28일/30일/90일 사망률, 병원 사망률)
	6-2. 성인 패혈증 환자에서 패혈증 인지 3시간 이내 항생제 투여가 3시간 이후 항생제 투여보다 사망률을 개선시키는가?				
7	성인 패혈쇼크 환자에서 승압제를 언제 투여해야 하는가?	성인 패혈쇼크 환자	승압제 조기 투여 (early vasopressor use)	승압제 지연 투여 (late vasopressor use)	사망률(28일/30일/90일 사망률, 병원 사망률 포함), 중환자실 입원기간, 기계환기 없이 지낸 기간, 승압제 없이 지낸 기간, 신대체요법 없이 지낸 기간, 폐부종 발생률, 부정맥 발생률, 수액 투여량(6시간, 24시간)
8	성인 패혈쇼크 환자에서 다른 혈압상승제 (vasopressor)보다 노르에피네프린 (norepinephrine)을 우선적으로 사용해야 하는가?	성인 패혈쇼크 환자	노르에피네프린 (norepinephrine)	기타 혈압상승제 (other vasopressors: dopamine, vasopressin, epinephrine, phenylephrine, terlipressin)	전체 사망률, 중환자실 사망률, 부정맥, 중환자실 입원기간, 지속적 신대체요법, 혈압상승제 이탈일수, 급성신손상



성인 패혈증 초기치료지침서

번호	핵심질문(문장형)	환자군(P)	중재(I)	비교군(C)	결과 변수(O)
9	성인 패혈쇼크 환자에서 노르에피네프린 (norepinephrine) 사용에도 적절한 평균동맥압이 유지되지 않는 경우, 노르에피네프린을 증량하는 것 보다 바소프레신 (vasopressin)을 추가하는 것이 권고되는가?	성인 패혈쇼크 환자	바소프레신 (vasopressin) 병용 요법	노르에피네프린 (norepinephrine) 단독 증량	사망(중환자실, 28일), 급성신손상, 지속적 신대체요법
10	성인 패혈쇼크 환자에서 심기능 저하가 동반된 경우 기존 치료에 도부타민 (dobutamine)을 추가하는 것이 추가하지 않는 것에 비해 사망률을 낮추는가?	성인 패혈쇼크에서 심기능 저하가 동반된 환자	도부타민 (dobutamine) 사용	도부타민 비사용군	사망률, 중환자실 입원기간, 소변량, 위산도, 위점막-동맥혈 이산화탄소 분압차, 관류 혈관 밀도, 혈중 젖산 농도
11	성인 패혈쇼크 환자에서 ECMO(extracorporeal membrane oxygenation) 치료가 유용한가?	성인 패혈쇼크 환자	ECMO 치료	보존적 치료	사망률(병원 사망률 또는 90일 사망률), 중대 이상반응
12	성인 패혈증 환자에서 심장초음파를 시행하여 심장 기능을 확인하는 것이 심장초음파를 사용하지 않는 것에 비교하여 권고되는가?	성인 패혈증 환자	심장초음파 (Echocardiography)	심장초음파를 시행하지 않은 경우	사망률(병원 사망률, 28일 사망률)

3) 문헌검색

문헌검색은 문헌검색 전문기관과 각 핵심질문을 담당한 실무위원들의 논의를 통해 진행되었다. 먼저 일차 검색어를 도출하여 검색식을 수립하였고, 수립된 검색식을 이용하여 PubMed를 통한 사전 검색을 총 2회 시행하였다. 이를 다시 실무위원들이 검토하여 추가 수정을 하였고, 최종 검색전략이 확정되면 문헌검색 전문기관이 전체 데이터베이스를(4개 검색엔진) 검색하는 3단계 전략으로 진행하였다. 검색어는 관련된 용어들 예를 들어 패혈증에 대해서는 "Sepsis"[TW] OR "Sepsis"[TW] OR "Bloodstream Infection"[TW] OR "Bloodstream Infections"[TW] OR "Infection, Bloodstream"[TW] OR "Pyemia"[TW] OR "Pyemias"[TW] OR "Pyohemia"[TW] OR "Pyohemias"[TW] OR "Pyaemia"[TW] OR "Pyaemias"[TW] OR "Septicemia"[TW] OR "Septicemias"[TW] OR "Blood Poisoning"[TW] OR "Blood Poisonings"[TW] OR "Poisonings, Blood"[TW] OR "Poisoning, Blood"[TW] OR "Severe Sepsis"[TW] OR "Sepsis, Severe"[TW] OR "abdominal sepsis"[TW] OR "focal sepsis"[TW] OR "intraabdominal sepsis"[TW] OR "sepsis syndrome"[TW] OR "septic disease"[TW] OR "severe sepsis"[TW], 패혈쇼크에 대해서는 "Shock, Septic"[TW] OR "Shock, Septic"[TW] OR "Septic Shock"[TW] OR "Shock, Toxic"[TW] OR "Toxic Shock Syndrome"[TW] OR "Shock Syndrome, Toxic"[TW] OR "Toxic Shock Syndromes"[TW] OR "Toxic Shock"[TW] OR "Shock, Endotoxic"[TW] OR "Endotoxin Shock"[TW] OR "Endotoxin Shocks"[TW] OR "Shock, Endotoxin"[TW] OR "Shocks, Endotoxin"[TW] OR "sepsis-associated hypotension"[TW] OR "septicaemic shock"[TW] OR "septicemic shock"[TW] OR "shock, septic"[TW] OR "septic"[TW]를 바탕으로 검색어를 선별하였고 각 핵심질문 내용에 대한 통제어와 유사어를 고려한 자연어를 선정하여 검색전략을 마련하였고, MEDLINE(PubMed), EMBASE, Cochrane library, KMBASE의 네 개의 데이터베이스에서 검색을 수행하였다. 모든 핵심질문에 대한 검색에는 연도, 출판 상태에 따른 배제는 없었으며 검색이 완료된 근거들은 EndNote™를 이용하여 합산 후 제목, 저자명, 출판년도, 저널명을 통해 중복을 배제하였다.

4) 문헌 선택

근거 선택의 과정은 핵심질문별로 두 명의 개발위원이 할당되어 서로 중복을 배제하였으며 문헌 선택의 과정을 PRISMA flow diagram에 따라 진행하였다. 1차 문헌 선정은 제목과 초록을 확인하여 진행하였고, 2차 선정은 원본 파일의 본문 전체를 확인하면서 진행하였다. 두 명의 실무위원이 독립적으로 평가하고 나중에 합의를 이루는 방식으로 문헌을 선정하였다. 문헌 선택의 포함기준 및 배제기준은 각 핵심질문별 PICO(대상, 중재, 비교 중재, 결과)를 참고하여 결정하였다.



5) 문헌의 질평가(비뚤림)

- 근거수준의 평가는 개별 문헌에 대한 질평가를 먼저 시행 후 이를 통합하여 하나의 근거수준을 평가하는 두 단계의 과정으로 진행하였다. 근거수준 평가 결과는 각 핵심질문별 치료지침서 부분에 같이 표기하였다.
- 문헌들의 질평가는 개별 연구설계에 따라 다르게 진행하였고, 각 핵심질문별 두 명의 담당위원들에 의해 독립적으로 수행되었다. 두 명의 위원들의 평가 결과가 불일치하는 경우에는 담당위원들과 방법론 전문가의 합의를 통해 결정하였다.
- 무작위배정 비교임상시험연구 질평가 도구로는 Cochrane의 Risk of Bias (RoB) 2.0가 사용되었고, 비무작위배정 연구(eg, 코호트 연구)의 질평가 도구로는 Risk of Bias for Nonrandomized studies (RoBANS) 2.0이 사용되었다.
- Cochrane의 Risk of Bias (RoB)는 7개 문항으로 이루어졌고, 각 문항에 대해 '낮음/높음/불확실'의 3가지 형태로 평가를 하게 되어 있으며, '낮음'이면 비뚤림 위험이 적은 것으로 판단하였다.
- RoBANS 2.0는 2009년 건강보험심사평가원의 "임상연구문헌의 질평가 도구 개발 연구"를 통해 개발되었고, 2013년 Cochrane 등 최신 연구동향을 반영하여 개정되었다.
- 질평가에서는 적절한 순서생성 방법을 사용했는지, 배정 은폐가 적절했는지, 눈가림이 잘 되었는지, 결측치 등의 처리가 적절했는지, 선택적 결과보고는 없었는지, 기타 다른 비뚤음 항목에 대해 평가하였다. 최종 선택된 연구 문헌들을 연구설계별로 분류하고, 이용 가능한 자료 목록 중 필요한 항목을 선정하여 추출하였다.
- 자료 추출 결과를 기반으로 양적 합성이 가능한 경우에는 메타분석을 시행하였고, 합성이 가능하지 않은 경우에는 질적 서술을 시행하였다. 메타분석이 가능한 경우는 자료의 이질성을 판단하여 이질성이 높다고 판단되는 경우는 random effect model을 적용하였으며, 이질성 원인을 탐색할 수 있는 하위군 분석 추가로 고려하였다.
- 출판 비뚤음은 합성에 포함된 연구가 10편 이상일 경우 Funnel plot을 도출하였고, 통계적 방법은 egger test를 이용하였다.

6) 근거수준과 권고등급

- 근거수준과 권고등급은 Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation(GRADE) 방법론을 이용하여 평가하였다. GRADE 근거수준 평가는 방법론 전문가와 개별 실무위원들의 토론 과정을 통해 결정하였고, 근거수준 평가의 객관성을 유지하면서 치료지침서 내에서는 동일한 평가 기준을 적용하도록 하였다[3,4].
- GRADE 방법론에서는 결과 지표들의 중요도를 먼저 평가한 후 개별 결과 지표별로 근거수준을 ‘높음(high)/중등도(moderate)/낮음(low)/매우 낮음(very low)’ 중 하나로 결정하였다(표. GRADE 근거수준과 의미).
- 다음의 5가지 요소 즉, 1) 비뿔림 위험, 2) 비일관성(이질성), 3) 비직접성, 4) 비정밀, 5) 출판 비뿔림이 있는 경우 근거수준을 1등급 혹은 2등급(비정밀의 경우 최대 3등급) 낮추고, 다음 3가지 요소 즉, 1) 효과의 크기가 크거나, 2) 양-반응 관계이거나, 3) 잠재적 교란변수가 입증된 효과를 감소시키거나, 효과가 없는 방향으로 작용한 경우는 근거수준을 올릴 수 있다 (표. GRADE 근거수준 평가 과정).
- 무작위배정 비교 임상시험의 경우는 근거수준을 ‘높음’부터 시작하여, 근거수준을 유지하거나 낮추어 가고, 비무작위 임상시험(관찰연구)은 ‘낮음’부터 시작해서 근거수준을 올리거나 낮출 수 있다.
- 개별 결과 지표마다 근거수준을 부여하였고, 평가 결과는 Summary of Findings(SoF) table로 제시하였다. 치료지침서에 대한 근거수준은 가장 중요한 일차 결과(핵심결과지표)의 근거수준에 따랐다.
- 권고 등급은 GRADE 방법론에서 고려하는 4가지 요소 즉, 근거수준, 효과 크기(이득과 유해), 환자의 가치와 선호도, 자원을 고려하여 방향과 강도를 결정하였다.

표. GRADE 근거수준과 의미

근거수준	정의
높음(high)	효과의 추정치가 실제 효과에 가깝다는 것을 매우 확신할 수 있다.
중등도(moderate)	효과의 추정치에 대한 확신을 중등도로 할 수 있다. 효과의 추정치는 실제 효과에 근접할 것으로 보이지만 상당히 다를 수도 있다.
낮음(low)	효과의 추정치에 대한 확신이 제한적이다. 실제 효과는 효과 추정치와 상당히 다를 수 있다.
매우 낮음(very low)	효과의 추정치에 대한 확신이 거의 없다. 실제 효과는 효과의 추정치와 상당히 다를 것이다.



성인 패혈증 초기치료지침서

표. GRADE 근거수준 평가 과정

1단계: 연구설계로 판단		2단계: 근거수준 조정		최종 근거수준
연구설계	초기근거 수준	등급낮춤	등급높임	
무작위배정 비교임상시험연구 및 비무작위 연구 (ROBINS-I로 평가한 경우만 해당)	높음	비돌음 위험 심각: -1 매우심각: -2	효과 크기 큼: +1 매우큼: +2	높음 ⊕⊕⊕⊕ 중등도 ⊕⊕⊕○ 낮음 ⊕⊕○○ 매우 낮음 ⊕○○○
	낮음	비일관성 심각: -1 매우심각: -2 비직접성 심각: -1 매우심각: -2 비정밀성 심각: -1 매우심각: -2 극도로심각: -3 출판 비돌음 강하게 의심됨: -1	양반응 관계 있음: +1 교란 변수 잠재적 교란변수가 입증된 효과를 감소시키거나, 효과가 없는 방향으로 작용한 경우: +1	

7) 메타분석

- 메타분석은 포함된 연구에서 설명 불가능한 이질성이 없는 경우, 동일한 결과를 보고한 연구가 2편 이상 있을 때 수행하였다. 단, 연구설계가 서로 다른 경우(무작위배정 vs. 비무작위배정) 합산하지 않고 각각을 분리해서 제시하였다. 또한 연구 자료의 중복이 의심되는 경우 가장 최근에 발표된 자료, 혹은 가장 많은 연구대상을 포함하는 연구를 선택하여 메타분석에 포함하였다.
- 메타분석은 주로 랜덤효과 모델(random effect model)을 적용하였으며 통계적 이질성인 I²의 결과를 확인하였다. 메타분석은 대상 중재로 기인되는 이득과 유해의 모든 결과들을 대상으로 하였다.
- 메타분석 통계 프로그램으로는 Review Manager (RevMan) 5.4를 주로 활용하였고, RevMan으로 분석이 어려운 단일군 연구 분석 등에서는 R 4.1.1을 이용하였다 [5].

8) 권고등급 결정의 원칙과 의미

권고등급(수준)은 근거를 기반으로 하여 각 중재를 시행하였을 때의 이득과 유해의 정도를 평가하여 결정하였다. 권고강도 강함(strong)은 중재에 따른 바람직한 효과가 바람직하지 못한 효과보다 명백하게 클 때로 충분한 정보를 제공받은 대부분의 환자가 그 중재 방법을 선택한다는 것을 의미한다. 권고강도 약함(conditional)은 중재에 따른 바람직한 효과가 바람직하지 못한 효과보다 크지 여부가 불확실한 때로 충분한 정보를 제공받은 환자가 다른 개입 방법을 선택할 수 있음을 의미한다. 권고등급이 갖는 이득과 유해의 균형은 다음 표와 같다.

표. GRADE 권고 수준과 의미

권고등급		정의
근거 기반 권고	A 강하게 권고 (Strong for recommend)	해당 치료의 이득과 위해, 근거수준, 가치와 선호도, 자원을 고려했을 때 대부분의 임상 상황에서 강하게 권고한다.
	B 조건부 권고 (Conditional for recommend)	해당 치료의 사용은 임상상황 또는 환자/사회적 가치에 따라 달라질 수 있어, 선택적으로 사용하거나 조건부로 선택할 것을 제안한다.
	C 조건부시행 반대 (Conditional against)	해당 치료의 위해가 이득보다 더 클 수 있고, 임상적 상황 또는 환자/사회적 가치를 고려하여, 일부 상황 또는 조건에서는 시행을 권고하지 않는다.
	D 시행 반대 (Strong against)	해당 치료의 위해가 이득보다 더 크고, 임상적 상황 또는 환자/사회적 가치를 고려하여, 대부분의 임상 상황에서 시행을 권고하지 않는다.
	I 권고 보류 (Inconclusive)	해당 치료의 이득과 위해, 근거수준, 가치와 선호도, 자원을 고려했을 때 근거수준이 너무 낮거나, 이득/위해 저울질이 심각하게 불확실, 또는 변이가 커서 중재 시행 여부를 결정하지 않는다. 이는 치료의 사용을 권하거나 반대할 수 없다는 의미로서, 임상주의 판단을 따르도록 한다.
전문가 합의 권고 (Expert consensus)		임상적 근거문헌은 부족하나 해당 치료의 이득과 위해, 근거수준, 가치와 선호도, 자원을 고려했을 때 임상적 경험과 전문가의 합의에 따라 사용 여부를 권고한다(~ 시행을 권고한다/사용할 수 있다/~ 시행(투여)을 권고하지 않는다/권고를 보류한다).



성인 패혈증 초기치료지침서

9) 치료지침서 초안 도출 방법

각 핵심질문별 실무위원들이 근거의 요약과 근거수준을 기반으로 해당 치료지침서가 가진 근거의 강점과 한계, 이득과 유해의 크기와 균형, 환자의 가치와 선호, 장애요인, 재정적 혹은 해당 의료기관에서의 적용 가능성 등을 고려하여 일차적으로 치료지침서와 권고등급의 가안을 개발하였다. 이후로 전체 회의에서 권고문 초안을 발표하고 참여 위원들의 의견에 따라 추가 수정(조정)하는 과정을 거쳤다. 특히, '권고보류' 등급에 대해서는 개발위원의 투표를 통해서 과반수 이상에서 '권고보류'를 찬성하는 경우 등급을 그대로 유지하기로 하였다.

10) 내부검토 및 외부검토

실무위원들이 작성한 권고안 초안은 내부검토 과정을 거친 후 유관학회와 대한중환자의학회 및 진료지침 전문가가 참여하는 외부검토 과정을 거쳐 수정 및 보완 작업을 하였다. 내부검토는 최초 작성된 각 권고문들의 초안에 대해 핵심질문 그룹끼리 교차검토를 시행하고 수정사항을 확인·반영하였다. 외부검토에는 9명의 전문가가 참여하였고, 검토 서식은 '진료지침서에 대한 전반적인 평가'와 '개별 권고문에 대한 평가'로 구성이 되었다. 개별 권고문에 대한 평가는 매우 비동의(1점)부터 매우 동의(9점)까지 점수를 부여하도록 하였다.

11) 공청회

내부 및 외부검토 과정을 거친 후에는 2023년 9월 4일 공청회를 개최하였다. 외부검토에서 평가 점수의 CV (coefficient of variance)가 크거나 공청회에서 이견이 발생하는 부분에 대해서는 개발위원회와 운영위원회가 참석하는 회의를 개최하고 합의를 통해 권고문을 수정 및 결정하였다.

4 치료지침서의 개정과 방법

1) 치료지침서 개정

본 치료지침서는 새로운 진단 방법 및 치료법에 대한 양질의 근거들이 보고되는 경우 새로운 권고문을 추가하거나 기존의 권고문을 수정·보완하는 방법으로 5년 주기의 개정을 계획하고 있다. 그러나 다음과 같은 경우에는 즉시 개정을 시행할 수 있다.

- 참여 학회에서 현재의 권고 방향과 다른 새로운 근거가 보고되어 개정을 요청하는 경우: 위원회 소집을 통해 권고 내용의 수정에 대한 평가를 수행한다.
- 현재의 권고 방향과 상반되는 양질의 근거가 보고되는 경우: 즉시 해당 근거를 평가하여 위원회 소집을 통한 권고 내용의 수정에 대한 평가를 수행한다.
- 현재의 권고문과 유사한 효과를 기대하는 다른 진단·치료에 대한 양질의 근거가 보고되는 경우: 해당 권고와의 비교를 통해 대안적 진단·치료 방법인지 혹은 선택적 진단·치료 방법인지에 대한 평가를 수행한다.
- 현재의 치료지침서와 동일한 결과의 양질의 근거가 보고되는 경우: 해당 치료지침서의 근거수준의 상향을 고려한다.

2) 치료지침서 개정 방법

치료지침서의 개정 방법은 신규 개발의 방법을 원칙으로 하여, 본 치료지침서 개발 방법과 동일하게 적용하여 개발한다. 단 기존에 만들어진 치료지침서에 대해서는 2022년 12월 이후에 새로 추가된 근거만을 대상으로 근거를 검색하여 수행한다. 개정을 위한 방법은 다음의 두 가지 경우를 포함한다.

- 신규 추가된 핵심질문: 연도를 제한하지 않고 모든 근거에 대한 검색을 수행하여 신규 개발의 일련의 과정을 따른다.
- 기존 핵심질문: 2022년 12월까지 해당 치료지침서에 대한 근거를 검색하였으므로, 개정 작업에서는 이후에 출판된 자료(근거)만을 추가 검색한다. 추가된 근거가 없는 경우 기존 치료지침서의 근거수준과 권고방향 및 등급을 유지하며, 추가된 근거가 있는 경우 기존 치료지침서의 근거와 새로 추가된 근거를 재통합하여 새롭게 근거수준과 권고방향 및 등급을 재부여한다.



6 치료지침서 개발의 재정 지원과 개발의 독립성

1) 재정 지원

본 치료지침서는 질병관리청의 정책연구용역사업의 일환으로 재정적 지원을 받았고, 대한중환자의학회에서도 재정 및 행정적 지원을 하였다. 재정이나 행정적 지원이 치료지침서의 내용이나 치료지침서 개발 과정에 직접적인 혹은 잠재적인 영향을 주지는 않았다.

2) 이해관계상충 관리

기존 이해관계상충선언문 서식을 사전에 검토한 후 운영위원회에서 검토하여 개정하였다. 기존에는 기간에 대한 제한이 없었으나, 최근 3년 이내의 활동으로 기간을 부여하고, 비재정적 영역과 재정적 영역에 대한 구분을 두었다. 비재정적 영역에서는 지식재산권 및 리더십 관련 항목이 포함되었고, 재정적 영역에서는 연구비와 사례금의 성격을 명확하게 구분하고 비용 상황에 대한 부분은 위원들의 논의하에 합의하여 결정하였다. 또한 고용(직접/비직접) 여부도 재정적 영역에 포함되었다. 최종 수정된 서식을 사용하여 모든 참여자가 작성하였고, 지침개발 초기에 권고문에 영향을 미칠 만한 이해관계상충이 있는 경우와 개발과정 중에서 변동 사항이 있는 경우에는 자발적인 보고를 하도록 한 후 운영위원회에서 검토하기로 하였다. 만약 권고문에 영향을 미칠 만한 이해관계상충이 있는 경우는 근거검토에만 참여하고 최종 권고문의 권고등급 결정 시에는 논의에 참여하지 않기로 하였다. 위원들 중 권고문에 영향을 미칠 만한 이해관계상충이 있는 의원은 없었고, 짧은 개발기간 중 이해관계상충에 대해 변동사항을 보고한 의원은 없었다.

[참고문헌]

1. 대한의학회 임상진료지침정보센터. 진료지침의 개발과 평가 방법. Available at <https://www.guideline.or.kr/evaluation/index.php?sub=13>.
2. Grading Working Group. Available at <https://www.gradeworkinggroup.org/>.
3. Cochrane. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Available at <https://training.cochrane.org/handbook>.
4. Cochrane Methods Bias. Available at <https://methods.cochrane.org/bias/resources/rob-2-revised-cochrane-risk-bias-tool-randomized-trials>.
5. Cochrane Training. Cochrane RevMan. Available at <https://training.cochrane.org/online-learning/core-software/revman>.

Ⅲ

핵심질문과 치료지침서



1. 핵심질문 1 (젓산)
2. 핵심질문 2 (수액)
3. 핵심질문 3 (수액)
4. 핵심질문 4 (목표혈압)
5. 핵심질문 5 (수액지표)
6. 핵심질문 6 (항생제)
7. 핵심질문 7 (승압제)
8. 핵심질문 8 (승압제)
9. 핵심질문 9 (승압제)
10. 핵심질문 10 (도부타민)
11. 핵심질문 11 (에크모)
12. 핵심질문 12 (심초음파)



성인 패혈증 초기치료지침서

핵심질문 1

성인 패혈증 환자에서 수액 소생술을 시행할 때 젖산 청소율(lactate clearance)을 지표로 보는 것이 중심정맥 산소포화도(ScvO₂)를 지표로 보는 것에 비해 권고되는가?



PICO 요소

Population	성인 패혈증 또는 패혈쇼크 환자
Intervention	젖산 청소율(Lactate clearance)
Comparators	중심정맥 산소포화도(ScvO ₂)
Outcomes	- 핵심적 결과지표: 병원 사망률 - 중요한 결과지표: 기계환기 기간, 중환자실 입원기간
Study design	무작위 배정 연구(randomized controlled study)

권고문

성인 패혈증 환자에서 수액 소생술을 시행할 때 중심정맥 산소포화도(ScvO₂) 보다 젖산 청소율 (lactate clearance)을 지표로 사용하는 것을 권고한다.

권고등급	B, 조건부 권고(conditional recommendation for intervention)
근거수준	중등도(moderate quality of evidence)

● 초기 수액 소생술 지표에 대한 기본 정보

중심정맥 산소포화도(central venous oxygen saturation, ScvO₂)는 초기 SSC international guidelines에서 패혈증 환자의 양적인 소생술(quantitative resuscitation)의 프로토콜 목표(target)로 사용되었다 [1]. 그러나 양적 소생술 목표로서의 ScvO₂에 대한 이견이 존재하며 이를 측정하기 위한 시간적, 기술적, 장비 등은 측정을 어렵게 하는 요소로 알려져 있다 [2,3]. 한편, 젖산 농도와 패혈증 환자 사망의 연관성에 대해서는 잘 알려져 있다 [4,5]. 또한 젖산 농도는 패혈증 환자를 위한 SSC guideline의 Hour-1 bundle의 구성 요소로 권고되었으며 젖산의 상승은 Sepsis-3 정의의 septic shock의 기준으로도 사용된다 [6].

● 근거 요약(Evidence summary)

문헌검색 전략을 통해 찾아낸 총 16,822편의 문헌 중 12,462편의 문헌을 스크리닝한 후 75편의 원문을 검토하였으며, 최종적으로 4편의 무작위 배정 연구가 선택되었다 [3, 7-9]. 이 4편의 연구 모두 주요 임상 결과로서 병원 사망률을 보았으며, 중환자실 입원기간과 기계환기 적용 기간은 각각 두 편의 연구들에서

확인되었다. 두 군의 비교를 위해 초기 수액 소생술 시 젖산 제거율 측정군과 중심정맥 산소포화도 측정군이 비교되었다. 메타분석 결과 젖산 제거율 측정 군이 중심정맥 산소포화도 측정군에 비해 유의하게 낮은 병원 사망률을 보여주었다(RR 0.74; 95% CI 0.59-0.93). 기계환기 적용 기간과 중환자실 입원기간에 대해서는 두 군간의 유의한 차이가 관찰되지 않았으나, 기계환기 적용 기간은 젖산 제거율 측정군에서 더 낮은 경향성을 보였다(MD -10.74(hours); 95% CI -23.86 to 2.38).

● **결과요약표(GRADE Summary of Findings Table)**

Lactate clearance compared to ScvO₂ for fluid resuscitation

Patient or population: fluid resuscitation
Setting: Critically ill patients with sepsis
Intervention: Lactate clearance
Comparison: ScvO₂

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with ScvO ₂	Risk with Lactate clearance				
In-hospital mortality	253 per 1,000	187 per 1,000 (149 to 235)	RR 0.74 (0.59 to 0.93)	1,095 (4 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate ^a	-
ICU LOS	The mean ICU LOS was 4.05 days	MD 0.12 days higher (0.63 lower to 0.86 higher)	-	660 (2 RCTs)	⊕⊕○○ Low ^{a,b}	-
MV day	The mean MV day was 99.84 hours	MD 10.74 hours lower (23.86 lower to 2.38 higher)	-	442 (2 RCTs)	⊕⊕○○ Low ^{a,b}	-

* **The risk in the intervention group** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; MD: mean difference; RR: risk ratio



성인 패혈증 초기치료지침서

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Explanations

- a. Sample size smaller than optimal information size
- b. The confidence interval contains RR=1

● 권고 고려사항

1) 근거수준(GRADE 적용)

병원 사망률을 비교하기 위해 포함된 4개의 연구는 모두 무작위 대조 연구로 두 개의 연구에서 군 배정 순서 은폐에 대한 정보 확인이 불가하였다. 그러나 모든 연구에서 다른 영역의 비뚤림 위험은 낮은 것으로 확인되어 근거수준을 중등도(moderate)로 판단하였다. 또한 다른 결과 지표인 중환자실 입원기간 및 기계환기 적용 기간을 보고한 무작위 대조 연구 중 Zhou 등(2017)의 연구에서 군 배정 순서 은폐에 대한 정보를 확인할 수 없었으며 병원 사망률 분석에 비해 비교적 적은 수의 환자가 분석에 포함되어 비정밀성을 보이므로 근거수준을 낮음(low)으로 판단하였다. 전체 근거수준은 핵심적 결과지표인 병원 사망의 근거수준 결과를 고려하여 중등도(moderate)로 평가하였다.

2) 이득과 위해

본 권고안에서 수액 소생술 시 젖산 청소율을 측정하는 것이 중심정맥 산소포화도를 지표로 하는 것보다 병원 사망률을 유의하게 감소시키는 것으로 확인되었다. 그러나 중환자실 입원기간과 기계환기 적용 기간에 있어서는 두 군의 유의한 차이가 확인되지 않았다. 젖산 청소율 측정에 있어 추가적인 시술이 필요하지 않으며, 중심정맥관 삽입이 필요하지 않기 때문에 빠르게 측정할 수 있어 위해에 비해 이득이 높은 것으로 판단된다.

3) 가치와 선호도

SSC Hour-1 bundle의 요소로 젖산 측정이 포함되어 있으며 패혈성 쇼크의 진단을 위해 > 2 mmol/L의 젖산 수치 상승이 포함되기 때문에 내원 직후 패혈증 의심 환자에서 젖산 농도가 빠르게 측정되어야 한다 [10]. 이러한 점을 종합할 때, 젖산 청소율을 초기 수액 소생술의 지표로 보는 것은 합리적이며 Hour-1 bundle의 순응도 상승에도 영향을 줄 수 있을 것으로 판단된다.

4) 자원(비용 포함)

패혈증으로 인한 초기 수액 소생술의 효과를 확인하기 위해 젯산 청소율 측정은 중심정맥 산소포화도를 확인하는 것과 비교하여 의사, 간호사 등 의료진의 부담을 가중시킨다고 보기 어려우며 젯산 청소율 측정에 중심정맥관의 삽입이 필수적이지 않기 때문에 비용적 측면에서 유리한 점이 있다.

5) 다른 국가 임상진료지침과의 권고 비교

Early goal-directed therapy(EGDT)로 알려진 프로토콜화 된 양적 소생술은 몇몇 대규모 다기관 무작위 배정 연구들에서 사망률 감소를 보여주지 못하였으며 2016년에 SSC guidelines이 개정되면서 이 내용은 권고안에서 빠지게 되었다 [11-13]. 이와 함께 패혈쇼크 환자에서 혈중 젯산 농도의 상승이 조직의 저산소증을 나타내고 이를 지표로 한 소생술이 사망을 유의하게 감소시킨다는 보고들이 있어왔으며, 2021년 SSC guidelines는 패혈증이나 패혈쇼크가 있는 성인의 경우, 젯산 수치가 높은 환자에서 혈중 젯산을 감소시키기 위한 소생술을 할 것을 권고하고 있다 [4].

6) 장애요인과 촉진요인, 극복방안

한국패혈증연대에서 시행한 ‘패혈증 묶음 치료 수행 장애요인 설문 조사’에서는 젯산 농도 측정이 어렵거나 지연되는 이유로 의사나 간호인력의 부족을 첫 번째로 들었고(43.6%), 두 번째 요인은 패혈증 진단이나 치료에서 의료진들이 젯산 측정의 중요성에 대해 인지하지 못하고 있기 때문인 것으로(21.5%) 조사되었다. 따라서 앞으로 젯산 농도의 중요성에 대해 지속적인 홍보와 교육이 필요할 것으로 본다 [14].

패혈증 외에도 약제(metformin, epinephrine 등), 과한 운동, 알코올, 경련, 간질환, 종양 등 다양한 상황에서도 젯산 농도가 증가할 수 있음을 인지해야 한다. 또한 혈액학적 모니터링이 어려운 경우에 조직 관류를 측정하기 위한 다른 방법들에 대한 연구들이 보고되고 있다. 말초혈관 충전시간(capillary refill time)을 이용한 소생술에 대한 최근 연구들은 젯산 수치에 의한 소생술과 비교하여 28일 사망률이 낮은 경향을 보이거나, 3일째 주요 장기 기능의 호전을 보여주었다 [15,16]. 향후 추가 연구가 필요하므로 이에 대한 내용은 본 권고안에 포함하지 않았다.



성인 패혈증 초기치료지침서

7) 첨부

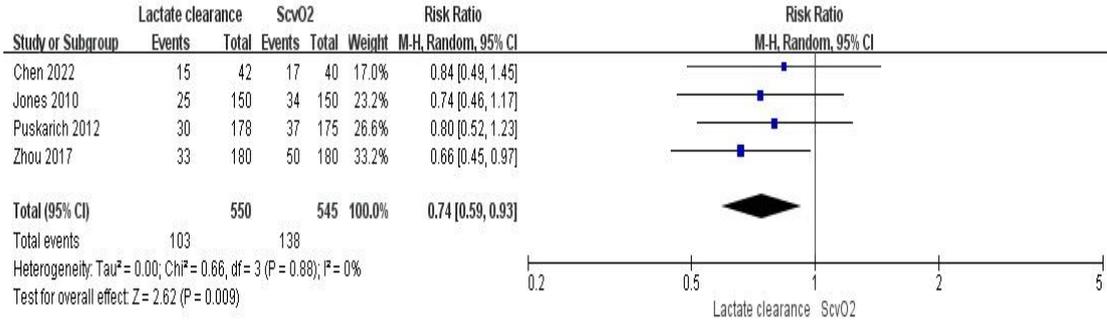
(1) 질평가

▪ RoB(4 RCTs)

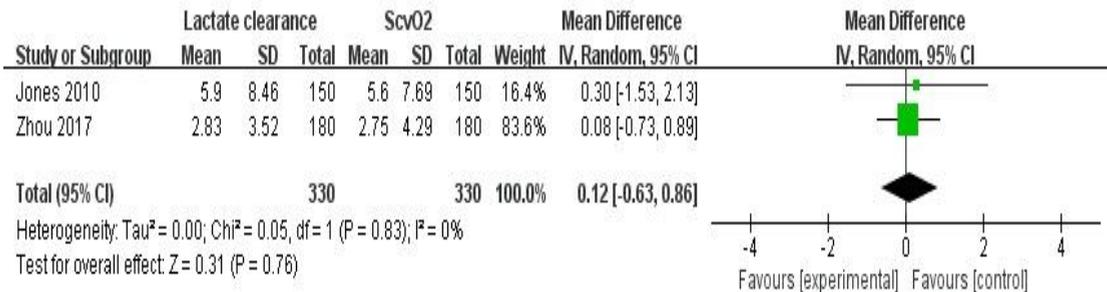
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Chen 2022	●	●	●	●	●	●	●
Jones 2010	●	●	●	●	●	●	●
Puskarich 2012	●	?	●	●	●	●	●
Zhou 2017	●	?	●	●	●	●	●

(2) Forest plot

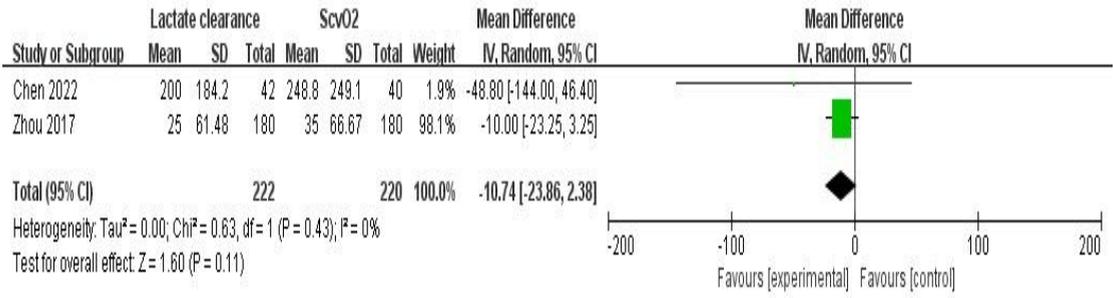
▪ 병원 사망률



▪ 중환자실 입원기간



■ 기계환기 기간





[참고문헌]

1. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med.* 2008;36:296–327.
2. Carlbom DJ, Rubenfeld GD. Barriers to implementing protocol-based sepsis resuscitation in the emergency department--results of a national survey. *Crit Care Med.* 2007;35(11):2525–32.
3. Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, Arnold RC, Claremont HA, Kline JA. Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2010;303:739–46.
4. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med.* 2021;47:1181–247.
5. Borthwick HA, Brunt LK, Mitchem KL, Chaloner C. Does lactate measurement performed on admission predict clinical outcome on the intensive care unit? A concise systematic review. *Ann Clin Biochem.* 2012;49:391–4.
6. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315:801–10.
7. Puskarich MA, Trzeciak S, Shapiro NI, Arnold RC, Heffner AC, Kline JA, et al. Prognostic value and agreement of achieving lactate clearance or central venous oxygen saturation goals during early sepsis resuscitation. *Acad Emerg Med.* 2012;19:252–8.
8. Zhou X, Liu D, Su L, Yao B, Long Y, Wang X, et al. Use of stepwise lactate kinetics-oriented hemodynamic therapy could improve the clinical outcomes of patients with sepsis-associated hyperlactatemia. *Crit Care.* 2017;21:33.
9. Chen H, Xu J, Wang X, Wang Y, Tong F. Early Lactate-Guided Resuscitation of Elderly Septic Patients. *J Intensive Care Med.* 2022;37:686–92.
10. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 Update. *Crit Care Med.* 2018;46:997–1000.
11. Peake SL, Delaney A, Bailey M, Bellomo R, Cameron PA, Cooper DJ, et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med.* 2014;371:1496–506.
12. Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, Barnato AE, Weissfeld LA, Pike F, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med.* 2014;370:1683–93.
13. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD, et al. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med.* 2015;372:1301–11.

14. 한국패혈증연대. 2022년 9월13일 세계 패혈증의 날 심포지엄: '패혈증 묶음 치료 수행 장애요인에 대한 설문 조사'(unpublished data).
15. Hernández G, Ospina-Tascón GA, Damiani LP, Estenssoro E, Dubin A, Hurtado J, et al. Effect of a Resuscitation Strategy Targeting Peripheral Perfusion Status vs Serum Lactate Levels on 28-Day Mortality Among Patients With Septic Shock: The ANDROMEDA-SHOCK Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2019;321:654-64.
16. Castro R, Kattan E, Ferri G, Pairumani R, Valenzuela ED, Alegría L, et al. Effects of capillary refill time-vs. lactate-targeted fluid resuscitation on regional, microcirculatory and hypoxia-related perfusion parameters in septic shock: a randomized controlled trial. *Ann Intensive Care*. 2020;10:150.



성인 패혈증 초기치료지침서

핵심질문 2

저관류(hypoperfusion)가 동반된 성인 패혈증이나 패혈쇼크 환자에서 적어도 30 ml/kg의 정질액(crystalloid fluid)을 소생술 시작 3시간 이내 투여해야 하는가?



PICO 요소

Population	성인 패혈증 또는 패혈쇼크 환자에서 평균동맥압(MAP) < 65 mmHg 또는 lactate \geq 4 mmol/L 인 경우
Intervention	3시간 이내에 30 ml/kg 정질액(crystalloid fluid)을 투여
Comparators	3시간 이내에 30 ml/kg 정질액(crystalloid fluid)을 투여하지 않은 경우
Outcomes	- 핵심적 결과지표: 병원 사망률, 28일 사망률 - 중요한 결과지표: 병원 입원기간, 중환자실 입원기간
Study design	무작위 배정 연구(randomized Control Study), 후향적 코호트 연구(retrospective cohort)

권고문

저혈압 혹은 저관류가 동반된 성인 패혈증 또는 패혈쇼크 환자에서 초기 3시간 이내에 30 ml/kg의 정질액(crystalloid fluid) 투여를 권고한다.

권고등급	B, 조건부 권고(conditional recommendation for intervention)
근거수준	낮음(low quality of evidence)

● 패혈증 환자에서 초기 수액 치료의 기본 정보

수액 치료는 패혈증 초기 소생술의 중요한 구성 요소이고, 이는 순환 혈액량과 심박출량을 증가시키는 목적이 있다. 2021년 SSC guidelines에서는 패혈증으로 인해 조직의 저관류가 있는 환자에서 30 ml/kg의 crystalloid fluids를 3시간 안에 투여하도록 권장하고 있고 [1], 이러한 30 ml/kg의 양은 그동안의 패혈증 연구에서 투여된 수액량에서 근거해왔다. 하지만 과도한 수액 치료는 체액과다, 폐부종, 기계환기 기간의 연장 등 합병증 발생의 위험성이 있다. Boyd 등(2011)의 연구와 Sakr 등(2017)의 연구에서는 positive fluid balance가 사망률 증가와 관련이 있었고 [2,3], Marik 등(2017)의 연구에서는 첫날 5 L 이상의 수액 치료가 높은 사망률과 관련이 있다고 보고를 하였다 [4]. 하지만, 많은 경우 패혈증 환자에만 국한되지 않고 중환자 전체를 대상으로 하였고, 관찰 연구에서는 중증도가 높을수록 더 빠른 시간에 더 많은 양의 수액이 투여되었을 가능성이 있다는 점을 고려해야 할 것이다.

아직까지 패혈증 환자에서 서로 다른 수액 투여량과 치료 결과에 대해 전향적으로 조사한 연구는 없다. 또한, 수액 투여 시점(early vs. delayed fluid administrations)에 따라 치료 결과가 다른지를 조사한 경우도 연구마다 결과가 다르다. Seymour 등(2017)에 의해 뉴욕주에서 이루어진 대규모 연구에서는 항생제와는 달리 수액 치료는 빠른 투여와 사망률 사이에 유의한 관계를 보여주지 못했다 [5]. 하지만 Kuttab 등(2019)의 연구에서는 30 ml/kg 수액이 3시간 안에 투여되는 경우 사망률이 감소하였고, 투여된 수액량이 증가할수록 사망률도 감소하였다 [6]. 이번 분석에서는 패혈증 혹은 패혈쇼크 환자에서 초기의 수액 투여량과 함께 투여 시간이 비교적 명확히 명시된 연구를 검색하여 분석을 하였다.

● 근거 요약(Evidence summary)

문헌검색 전략을 통해 검색된 총 3,720건의 논문에서 중복을 제외하고 총 2,948건의 연구를 찾았고, 문헌선별과정에서 2,928건을 스크리닝하여 총 20편의 원문을 검토했으며, 최종적으로 5편의 무작위 대조 연구(무작위 배정)와 2편의 후향적 코호트 연구가 선택되었다.

Kuttab 등(2019)의 연구는 후향적 코호트 연구로 패혈증 초기 3시간 이내에 30 ml/kg crystalloid를 투여 받은 환자(509명)와 비교하여 그렇지 못한 환자들(523명)에게서 병원내 사망률이 유의하게 증가하였고 (odds ratio 1.52; 95% CI 1.03-2.24), 중환자실 입원기간이 증가했다고 발표를 하였다 [6]. 하지만 후향적 연구라는 한계가 있고, International Classification of Diseases (ICD) codes를 이용하여 중증패혈증 (severe sepsis) 또는 패혈쇼크(septic shock) 환자를 선정하였기 때문에 근거가 높지 않았다 [6].

위의 임상질문과 동일한 PICO를 확인할 수 있는 연구 논문은 확인되지 않아 그 범위를 넓혀 간접적인 증거로 1편의 관찰연구와 5편의 무작위 대조 연구(무작위 배정)를 포함시켜 임상 질문에 대한 근거를 최대한 확보하려고 하였다.

Seymour 등(2017)의 연구는 뉴욕주 149개 병원 응급실을 방문한 49,331명의 패혈증 및 패혈쇼크 환자 중 12시간 안에 30 ml/kg 수액이 투여된 26,978명의 환자를 분석하였다. 30 ml/kg 수액의 투여 완료 시간이 지연될 때마다 사망률이 증가하지는 않았고(odds ratio, 1.01; 95% CI, 0.99-1.02), 6시간 안에 30 ml/kg의 수액 투여가 완료된 군과 6-12시간에 완료된 군 사이의 비교에서도 유의한 차이가 없었다 (odds ratio 1.02; 95% CI 0.92-1.14) [5]. 하지만, 이 연구에서 환자 수에 대한 정확한 자료를 얻지 못하여 Kuttab 등(2019)의 연구와 함께 메타분석을 시행하지는 않았다.

Rivers 등(2001)은 중증 패혈증 또는 패혈쇼크 환자 263명 대상으로 치료군(130명)과 대조군(133명)으로 나누었고, 치료군은 6시간 안에 20~30 ml/kg crystalloid를 투여하여 비교를 하였다. 병원내 사망률의 경우 치료군에서 현저히 낮았고(relative risk 0.58; 95% CI 0.38-0.87), 병원 입원기간은 양군에서 차이를 보여주지 못하였다(13.0±13.7 vs. 13.2±13.8 days, P=0.54) [7].



성인 패혈증 초기치료지침서

The ProCESS Investigators (2014)는 미국의 31개의 응급센터를 방문한 패혈쇼크(refractory hypotension or lactate ≥ 4 mmol/L)를 보이는 1,341명의 환자를 대상으로 3군으로 나누어 439명은 6-h early goal-directed therapy (EGDT) 지침을, 446명에서는 지침에 근거한 표준치료법(protocol-based standard therapy)을, 나머지 456명은 일반적인 치료(usual care)를 하여 그 결과를 비교하였다. 수액의 투여는 20 ml/kg를 30분 이상에 걸쳐서 투여를 하였다. 결과는 병원내 사망률은 3군간의 차이가 없었고(21.0% vs. 18.2% vs. 18.9%; $P=0.83$), 중환자실 입원 기간에도 차이는 없었다($P=0.63$) [8].

The ARISE Investigators (2014)는 호주와 뉴질랜드의 51개 센터에 방문한 패혈쇼크 환자 1,600명을 796명 6-h EGDT (> 20 ml/kg) 치료군과 804명의 usual-care 군으로 나누었다. 이 연구 결과에서도 90일 사망률은 차이가 없었으며(18.6% vs. 18.8%, $P=0.90$), 병원 사망률(14.5% vs. 15.7%) 및 28일 사망률(14.8% vs. 15.9%)에서도 차이가 없었다. 이외에도 병원 입원기간과 중환자실 입원기간도 차이가 없었다 [9].

Mouncey 등(2015)에 의한 ProMISe 연구는 영국의 51개 병원에서 시행된 연구로, 625명의 EGDT 치료군과 626명의 usual care 군으로 나누어 비교했지만 병원 사망률(25.6% vs. 24.6%)과 28일 사망률(24.8% vs. 24.5%)에 유의한 차이가 없었다. 병원 입원기간에는 차이가 없었으나, 중환자실 입원기간은 EGDT 군에서 유의하게 길었다(2.6일 [1.0-5.8일] vs. 2.2일 [0.0-5.3일], $P=0.005$) [10].

Andrews 등(2017)은 잠비아의 패혈증 및 패혈쇼크를 보이는 212명의 환자를 대상으로 한 무작위 연구로, 초기 소생치료를 시행한 패혈증 지침군(sepsis protocol group, 107명)과 그렇지 않은 일반치료군(Usual care, 105명)으로 나누었다. 초기 6시간 동안의 수액 투여량은 패혈증 지침군에서 높았지만(3.5 L vs. 2.0 L, $P<0.001$), 병원 사망률이 오히려 패혈증 지침군에서 더 높았다(48.1% vs. 33.0%, $P=0.03$). 중요 변수들을 보정한 다변량 분석에서도 병원 사망률과 28일 사망률 위험도 모두 패혈증 지침군에서 더 높았다. 하지만, 이 연구는 대부분의 환자들이 저소득 국가의 후천성면역결핍증 환자로 일반화하는 데에는 한계가 있다 [11].

위에서 언급한 5개의 무작위 배정 연구만을 분석한 메타분석에서는 병원 사망률과 28일 사망률에 대한 위험도는 1.17(0.91-1.51)과 1.10(0.92-1.32)로 초기 소생술 시행군과 그렇지 않은 대조군 사이에 유의한 차이를 보이지 않았다. 이 중 한 개의 연구에서는 소생술 군에서 오히려 사망률이 높게 나타났다 [11]. 임상질문에 가장 근접한 1개의 후향적 연구에서는 3시간 동안의 30 ml/kg 이상의 crystalloid 투여가 낮은 병원 사망률과 관련이 있었고, 병원 입원기간(RR 0.70; 95% CI 0.51-0.97) 및 중환자실 입원기간 또한 감소하였음을 보여주었다. 하지만, Rivers 등의 EGDT 연구 이후로 패혈증에서 초기 수액 치료의 중요성이 인정되어 왔고, 임상 현장에서는 초기 수액 투여가 이미 보편적인 치료법이 되었다고 할 수 있다. 무작위 배정 연구인 ARISE [9], ProCESS [8], ProMISe [10] 연구를 보면 Usual care 군에서도 초기 6시간 안에 2.0 L 정도의 수액이 들어갔다는 점을 확인할 수 있다 [12]. 특히 Kuttub 등의 후향적 연구에서 확인된 초기 수액 양과 결과지표들 사이의 dose-response relationship은 수액 치료의 중요성을 강조한다고 할 수 있다 [6]. 이러한 근거들을 바탕으로 권고등급을 조건부 권고로 하였고, 관련 연구의 부족으로 근거수준은 낮음으로 판단하였다.

● 결과요약표(GRADE Summary of Findings Table)

Early resuscitation compared to Usual care in Sepsis patients

Patient or population: Sepsis patients

Setting:

Intervention: Early resuscitation

Comparison: Usual care

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with Usual care	Risk with Early resuscitation				
Hospital mortality	220 per 1,000	251 per 1,000 (211 to 299)	RR 1.14 (0.96 to 1.36)	4,200 (5 RCTs)	⊕⊕○○ Low ^{a,b}	critical
28-day mortality	222 per 1,000	244 per 1,000 (204 to 293)	RR 1.10 (0.92 to 1.32)	3,334 (4 RCTs)	⊕⊕○○ Low ^{a,b}	critical
Length of hospital stay		MD 0.56 lower (1.28 lower to 0.17 higher)	-	4,200 (5 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate ^b	important
Length of ICU stay		MD 0.19 higher (0.11 lower to 0.48 higher)	-	3,728 (3 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate ^b	important
Hospital mortality	Kuttab 등에 의한 연구에서는 3시간 안에 30 ml/kg 수액을 투여 받지 못한 환자군(523명) 3시간 이내 투여 환자군(509명)과 비교하여 병원 사망률의 odds ratio가 1.52(95% CI 1.03-2.24)였다. Seymour 등의 연구에서는 26,978명의 환자를 분석하였고 6시간 안에 30 ml/kg의 수액 투여가 완료된 군과 6-12시간에 완료된 군 사이의 odds ratio가 1.02(95% CI 0.92-1.14) 였다.			1,032 (2 observational studies)	⊕⊕○○ Low ^{a,c}	critical



성인 패혈증 초기치료지침서

* **The risk in the intervention group** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; MD: mean difference; RR: risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Explanations

- a. High heterogeneity
- b. The effect of fluid resuscitation (by 3h) on mortality was not directly tested.
- c. Retrospective cohort study

● 권고 고려사항

1) 근거수준(GRADE 적용)

패혈증 혹은 패혈쇼크 환자에서 초기 3시간 안에 30 cc/kg crystalloid 투여를 조사한 연구는 후향적 연구 1개가 있었고, 무작위 대조 연구로는 6시간 동안의 EGDT 효과에 대해 조사한 연구 4개와 저소득 국가에서 시행된 수액 소생술 연구가 1개 있었다. 일개 기관에서 시행된 EGDT 연구는 병원 사망률을 유의하게 낮추었으나 [7], 이후로 시행된 3개의 대규모 다기관 연구에서는 사망률에 차이가 없었으며, 저소득 국가에서 시행된 연구에서는 수액 소생술이 오히려 높은 사망률을 보였다 [11]. 하지만 후향적 대규모 연구에서는 초기 3시간 안의 수액 치료가 사망률을 낮추었고, 이는 dose-response relationship을 보여주었다. 이를 바탕으로 권고에 대한 근거수준을 평가하였을 때 임상 질문에 가장 가까운 연구는 후향적 관찰연구로 비뚤림의 가능성이 있고, 나머지 무작위 연구는 비일관성과 비직접성 측면을 고려하여 1단계 낮추었다. 이를 근거로 하여 전체 근거수준은 낮음(low quality of evidence)으로 정하였다.

2) 이득과 위해

저관류가 동반된 패혈증이나 패혈쇼크를 가진 성인에서 적어도 30 ml/kg의 crystalloid fluid를 초기 3시간 이내 투여해야 한다는 임상 질문에 대한 근거는 아직 부족하지만, 수액 소생술이 저혈압을 보이는 초기 응급 상황에서 시행되고 있고, 심박출량과 조직 관류의 증가를 위해 매우 중요한 치료라고 할 수 있다. 하지만, 과다한 수액 치료는 오히려 폐부종, 심기능 저하, 기계환기 적용기간 및 중환자실 입원기간 등의 악화를 가져올 수 있다는 단점이 있다. 따라서, 수액 치료의 위해와 이득을 고려하여 투여 여부를 결정해야 할 것이다.

3) 환자의 가치와 선호도

지금까지의 다기관 무작위 배정 연구에서는 초기 수액 소생술이 긍정적인 결과를 보여주지는 못했지만 일반 치료군(usual care)에서 2 L 가까운 수액이 초기에 공급되었다는 점은 초기 수액 투여가 이미 임상 현장에서 중요한 치료로 자리잡고 있음을 알 수 있다. 패혈증 초기에 저혈압이나 저관류가 있는 응급 상황에서 수액 투여는 중요하고 이는 의학적 전문 지식을 가진 의료진의 판단에 따라 시행하게 된다. 환자의 선택이 제한적일 수 있다. 하지만, 의료 자원의 한정성과 함께 환자의 치료에 대한 의향(가치)을 최대한 고려할 필요가 있다.

4) 자원(비용 포함)

국내 의료 실정에서 수액 치료에 비용적인 문제는 없을 것으로 판단된다. 하지만 패혈증 초기 환자에서 적절한 시간 안에 적정량의 수액 치료를 위해서는 이를 모니터링하는 장비와 함께 환자를 평가하고 치료할 수 있는 의료 인력이 필요하다. 따라서 각 병원의 가용한 인적 및 물적 자원을 고려하여 수행되어야 할 것으로 본다.

5) 다른 국가 임상진료지침과의 권고 비교

2021년 SSC guidelines에서는 동일한 임상 질문에 대해서 약한 권고사항(weak recommendation)과 낮은 근거수준(low quality of evidence)을 제시하고 있으며 [1], 이전의 2016 SSC 지침에서의 강한 권고수준(strong recommendation) 보다 더 낮아졌다. 2020년 일본 패혈증 진료지침에서도 3시간 안에 30 ml/kg의 crystalloids 투여를 권고하고 있으며 대신 젖산 농도와 심초음파 등을 이용한 혈액학적 모니터링을 시행하면서 수액 과다를 피하도록 권장하고 있다 [13].

6) 장애 요인, 촉진 요인

패혈증 또는 패혈쇼크로 의심되는 환자에서 저혈압이나 조직의 저관류가 의심되는 경우 수액 치료는 매우 중요하다. 따라서 초기 3시간 안에 30 ml/kg crystalloid fluids 투여가 환자의 병원 사망률, 28일 사망률, 중환자실 입원기간을 줄일 수 있는 결과는 촉진 요인이 될 수 있다. 하지만 기존에 시행된 5개의 무작위 배정 연구는 6시간 이내에 치료를 한 것으로 직접적인 근거는 되기 어렵다. 또한 쇼크의 원인이 불분명한 상황에서는 이러한 수액 투여가 자칫 수액 과다로 인한 부작용 발생 가능성이 클 수 있음을 인지해야 한다. 따라서 적절한 객관적인 모니터링 장비와 추가 인력이 필요하고, 향후 이에 대한 추가적인 연구가 필요하다.



성인 패혈증 초기치료지침서

7) 첨부

(1) 질평가

▪ RoB(5 RCTs)

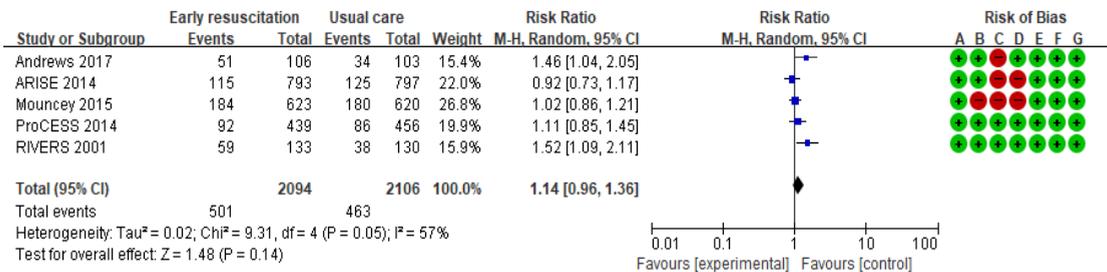
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Andrews 2017	+	+	-	+	+	+	+
ARISE 2014	+	+	-	-	+	+	+
Mouncey 2015	+	-	-	-	+	+	+
ProCESS 2014	+	+	+	+	+	+	+
RIVERS 2001	+	+	+	+	+	+	+

▪ ROBANS(2 non-RCTs)

	Participant comparability	Selection of participants	Confounding variables	Measurement of exposure	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Outcome evaluation	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)
Kuttab 2019	-	+	+	+	-	+	?	+
Seymour 2017	-	+	+	+	-	+	+	+

(2) Forest plot(5 RCTs)

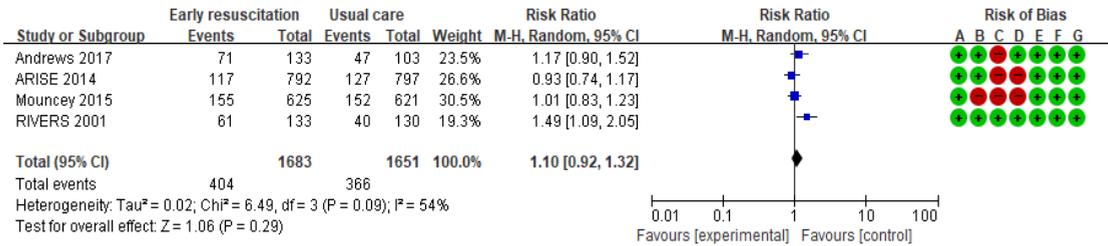
▪ 병원 사망률



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

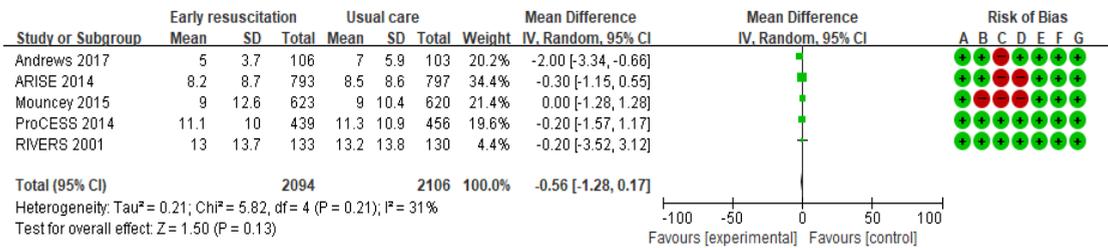
■ 28일 사망률



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

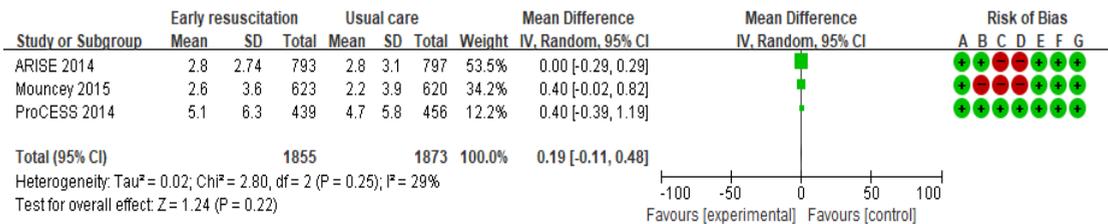
■ 병원 입원기간



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

■ 중환자실 입원기간



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias



[참고문헌]

1. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med.* 2021;47:1181–247.
2. Boyd JH, Forbes J, Nakada TA, Walley KR, and Russell JA. Fluid resuscitation in septic shock: A positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit Care Med* 2011;39:259–65.
3. Sakr Y, Rubatto Birri PN, Kotfis K, Nanchal R, Shah B, Kluge S, et al. Intensive Care Over Nations Investigators: Higher fluid balance increases the risk of death from sepsis: Results from a large international audit. *Crit Care Med* 2017;45:386–94.
4. Marik PE, Linde-Zwirble WT, Bittner EA, Sahatjian J, and Hansell D. Fluid administration in severe sepsis and septic shock, patterns and outcomes: An analysis of a large national database. *Intensive Care Med* 2017; 43:625–32.
5. Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, Friedrich ME, Iwashyna TJ, Phillips GS, et al. Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis. *N Engl J Med.* 2017;376:2235–44.
6. Kuttab HI, Lykins JD, Hughes MD, Wroblewski K, Keast EP, Kukoyi O, et al. Evaluation and predictors of fluid resuscitation in patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2019; 47:1582–90.
7. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001;345:1368–77.
8. ProCESS Investigators. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med.* 2014;370:1683–93
9. ARISE Investigators. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med.* 2014;371:1496–506.
10. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD, et al; ProMISe Trial Investigators. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med.* 2015; 372:1301–11.
11. Andrews B, Semler MW, Muchemwa L, Kelly P, Lakhi S, Heimbürger DC, et al. Effect of an early resuscitation protocol on in-hospital mortality among adults with sepsis and hypotension: A randomized clinical trial. *JAMA.* 2017;318:1233–40
12. Tiffany M Osborn. Severe Sepsis and Septic Shock Trials (ProCESS, ARISE, ProMISe): What is Optimal Resuscitation? *Crit Care Clin.* 2017;33:323–34.
13. Egi M, Ogura H, Yatabe T, Atagi K, Inoue S, Iba T, et al. The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2020 (J-SSCG 2020). *J Intensive Care.* 2021; 25:9:53.

핵심질문 3

성인 패혈증 환자에서 수액 소생술(fluid resuscitation)을 시행하는 경우 평형정질액(balanced crystalloids)이 생리식염수(0.9% saline)에 비해 사망률과 급성신부전 부작용을 감소시키는가?



PICO 요소

Population	성인 패혈증 환자
Intervention	평형정질액(Balanced crystalloid)
Comparators	생리식염수(0.9% saline)
Outcomes	- 핵심적 결과지표: 사망률(병원 사망률, 28일/30일/90일 사망률) - 중요한 결과지표: 급성신손상
Study design	무작위 배정 연구(randomized controlled study)

권고문

성인 패혈증 환자에서 수액 소생술(fluid resuscitation) 시에 평형정질액(balanced crystalloids) 혹은 생리식염수(0.9% saline)를 사용할 수 있다.

권고등급	B, 조건부 권고(conditional recommendation for intervention)
근거수준	중등도(moderate quality of evidence)

● 성인 패혈증 환자에서 crystalloid fluids와 0.9% saline의 수액 소생술(fluid resuscitation)에 대한 관련 기본 정보

패혈증 환자에서 수액 소생술(fluid resuscitation) 시에 crystalloid fluid의 사용이 권고되고 있으나 [1], 어떤 종류의 crystalloid fluid가 환자의 예후에 영향을 미칠 것인지에 대한 내용은 아직 정해진 바가 없다. 오래전부터 0.9% saline(normal saline)이 수액 소생술에 가장 많이 사용되어 왔다 [2]. 그러나 최근 연구에서 정맥 내 normal saline이 hyperchloremic metabolic acidosis를 조장하고, 급성신손상의 가능성을 증가시키며 [3-5] 사망률을 증가시킨다는 보고가 있었다 [6-8]. 따라서 plasma의 구성과 좀 더 흡사한 전해질 구성 요소를 갖는 balanced solution-Ringer's Lactate solution, Plasma-Lyte A solution에 대한 유용성에 좀 더 관심을 기울이게 되었다 [8]. 최근 open-label, cluster crossover trial 에서는 balanced crystalloid가 급성신손상의 발생률, 신대체요법의 사용, 사망률을 줄인다는 결과를 보고하였다 [5]. 그러나 다른 연구에서는 normal saline과 balanced crystalloid fluid의 사용이 큰 차이가 없음을 보고하였다 [9]. 아직까지 성인 패혈증 환자에서 normal saline과 balanced crystalloid fluid의 유용성에 대해서는 논란의 여지가 있어 [10,11], 이번 가이드라인에서는 성인 패혈증 환자에서 normal saline과 balanced crystalloid fluid 사이의 환자의 예후에 미치는 영향을 분석하고자 하였다.



성인 패혈증 초기치료지침서

● 근거 요약(Evidence summary)

문헌검색 전략을 통해 MEDLINE 3,828편, EMBASE 18,318편, Cochrane library 814편, KMBASE 378편의 총 23,338편의 문헌이 확인되었다. 중복된 문헌을 제외하고, 19,788편의 연구 제목과 초록을 확인하고, 11,312편의 원문을 검토하였다. 이 중 최종적으로 무작위 배정 연구 6편이 선정되었다 [5,9,12-15]. 6개의 연구 중 1개의 연구만이 패혈증 환자만을 대상으로 한 연구였고, 다른 5개의 연구는 참여한 환자 수의 규모가 더 크기는 하나 중환자실에 입실한 환자를 대상으로 하여 패혈증 환자는 주로 subgroup으로 포함된 연구들이었다. 분석에서 핵심 결과(critical outcome)로는 사망률(in-hospital mortality, 28(or 30)day mortality, 90-day mortality)로 보았고 중요하나 핵심적이지 않은 결과로는 급성신손상으로 분석하였다. 선정된 6개의 연구 중 2015년 Selmer 등의 연구(SALT trial)는 패혈증 환자에 대한 사망과 신손상을 하나의 결과로 보고하였고, 총 5개의 연구를 이용하여 사망률에 대한 메타분석을 시행하였다. Balanced crystalloids를 중재군으로 했을 때 RR 0.95 (95% CI 0.87-1.02)로 유의한 차이는 보이지 않았다. 급성신손상은 Young 등의 연구와 Golla 등의 연구를 메타분석 하였고, balanced crystalloids를 중재군으로 했을 때 RR 0.71 (95% CI 0.47-1.06)로 두 군 간에 유의한 차이를 보여주지 못하였다.

Kumar 등의 응급실을 내원한 패혈증 환자를 대상으로 한 연구에서는 normal saline으로 fluid resuscitation을 시행한 군에서 24시간과 48시간에 측정된 chloride ion이 통계학적으로 유의하게 증가하였으며(113.66 ± 10.04 v/s 108.98 ± 8.04 mEq/L, $P=0.001$ at 24 h) and (114.75 ± 9.51 v/s 111.12 ± 7.84 mEq/L, $P=0.022$ at 48 h), 24시간과 48시간에 확인한 급성신손상 환자군도 통계학적으로 의미 있게 normal saline을 사용한 군에서 증가하였다(23.8% vs. 10.0% in normal saline vs. Ringer's Lactate, $P=0.020$ at 24 h; and 29.1% vs. 15.4% in normal saline vs. Ringer's Lactate, $P=0.039$ at 48 h). 그러나, 전체 입원기간 동안의 chloride ion의 차이, 급성신손상 발생의 차이는 없었고, 사망률의 차이는 보이지 않았다. 이 연구는 open label 연구였으므로 bias가 존재한다고 볼 수 있고, 24시간 이후에는 두 군 모두에서 fluid restriction 진행하였다는 제한점이 있다 [13].

7,942명의 중환자실에 입원한 중환자를 대상으로 했던 Semler 등의 SMART 연구에서는 전체 대상 환자에서는 balanced crystalloid가 통계학적으로 유의하게 사망률, 신대체요법, 지속적인 신기능 저하를 줄일 수 있으나, 패혈증 환자에서는 두 군 간의 차이가 없는 것으로 보고하였다 [12].

A Secondary Analysis of the SMART Clinical Trial였던 Brown 등의 연구에서는 balanced crystalloid 사용이 30일 병원 사망률을 줄이고(adjusted odds ratio [aOR] 0.74; 95% CI 0.59-0.93; $P=0.01$), 급성신손상의 빈도를 낮추었으며(35.4% vs. 40.1%; aOR 0.78; 95% CI 0.63-0.97), vasopressor-free day (20 ± 12 vs. 19 ± 13 ; aOR 1.25; 95% CI 1.02-1.54), renal replacement therapy free day (20 ± 12 vs. 19 ± 13 ; aOR 1.35; 95% CI 1.08-1.69)를 증가시켰다고 보고하였다 [7]. 하지만 이 연구는 single center 연구로 수액 소생술이 눈가림 방법으로 배정되지 않았으며 ICD-10 코드로 환자를 모집했기 때문에 임상적으로 패혈증으로 판단되는 환자군이 제외되었을 가능성이 있다는 제한점이 있다 [7].

2015년 Young 등의 연구에서는 내과중환자실에 입실한 환자를 대상으로 1,126명의 saline 군과 1,162명의 balanced crystalloid 군을 비교하였고 90일 이내에 급성신손상이 발생한 환자를 비교하였다. 이 연구에서 급성신손상은 혈청 크레아티닌이 2배 이상이거나 $Cr \geq 3.96$ mg/dL 인 군으로 정의하였을 때 두 군간의 차이는 보이지 않았다($P=0.77$). 신대체요법의 사용 빈도도 두 군간의 차이는 보이지 않았다($P=0.91$) [9]. 이번 메타분석에서도 normal saline 과 balanced crystalloid 사이의 주요 결과지표의 유의한 차이가 확인되지 않았다. 향후 이에 대한 대규모 연구가 필요할 것으로 생각된다.

● 결과요약표(GRADE Summary of Findings Table)

1) 사망률

Mortality compared to placebo for Sepsis

Patient or population: Sepsis
 Setting: normal saline vs balanced crystalloid
 Intervention: Mortality
 Comparison: placebo

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with placebo	Risk with Mortality				
Mortality	341 per 1,000	324 per 1,000 (297 to 348)	RR 0.95 (0.87 to 1.02)	6,661 (5 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate	ICU patient 중에서 subgroup analysis한 내용을 분석함

* The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; RR: risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.



성인 패혈증 초기치료지침서

2) 급성신손상

Acute kidney injury compared to placebo for Sepsis

Patient or population: Sepsis

Setting: normal saline vs balanced crystalloid

Intervention: Acute kidney injury

Comparison: placebo

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with placebo	Risk with Acute kidney injury				
Acute kidney injury	336 per 1,000	239 per 1,000 (158 to 356)	RR 0.71 (0.47 to 1.06)	237 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate	

* **The risk in the intervention group** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; RR: risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

● 권고 고려사항

1) 근거수준(GRADE 적용)

패혈증 환자에서 balanced crystalloids와 0.9% saline을 비교한 핵심적인 결과지표로서 5개의 무작위 배정 연구로 사망률 분석을 하였을 때 Seymour 등의 연구에서는 사망률 감소가 보였지만, 나머지 4개의 연구에서는 두 군 간에 유의한 차이가 없었다. 따라서 비일관성에서 1등급 낮추었다. 또한 subgroups의 자료를 이용하여 메타분석을 시행하였으므로 비뚤림에 대한 위험성을 배제하기는 어렵다고 본다. 급성신부전의 발생에 대해서도 2개의 연구만 분석이 되었고, 모두 subgroups 환자군의 자료를 이용하였기 때문에 비뚤림의 위험성이 있다고 본다. 이를 바탕으로 권고에 대한 근거수준은 중등도로 평가하였다.

2) 이득과 위해

메타분석 결과 패혈증 환자에서 수액 소생술 시에 balanced crystalloids 군과 0.9% saline 사이에 사망률에서 유의한 차이는 확인되지 않았으며, 급성신손상 발생도 유의한 차이가 확인되지 않았다. 이 두 가지 지표에 대해서는 패혈증 환자에서 0.9% saline이나 balance crystalloid 중 어느 한 가지 방법을 선택하는 것이 환자에게 추가적인 위해를 유발한다고 보기 어렵다. 하지만, Kumar 등(2020)의 연구에서 0.9% saline 군에서 24시간 및 48시간에 측정된 chloride ion이 통계학적으로 유의하게 증가한 결과와 이전 연구들에서 언급한 0.9% saline 사용 시 hyperchloremic acidosis 등의 발생 가능성을 고려한다면 임상에서 대사성 산증이 심하거나, hyperchloremia가 이미 존재하는 경우에는 수액의 선택은 달라질 수 있다. 또한, 급성신손상의 빈도를 분석한 2개의 연구를 보면 통계적으로는 유의하지 않았으나 두 연구 모두에서 balanced crystalloids에서 낮은 경향을 보여주었으므로(Young 등(2015), Kumar 등(2020)) 향후 추가적인 자료가 더 필요하다고 볼 수 있다.

3) 가치와 선호도

개별 환자의 상황이나 의료진의 판단에 따라 balanced crystalloids와 0.9% saline은 그 가치와 선호도가 달라질 수 있다. 개별 환자의 경우 비용적인 문제와 발생 가능한 부작용에 대해 의료진의 설명이 필요하며, 이에 따른 환자의 선호도가 있는지 확인하는 과정이 필요할 수 있다. 의료진의 경우 환자의 상태가 hyperchloremia나 대사성 산증이 심한 경우 혹은 전해질의 문제가 있는 경우, 젖산 청소율(lactate clearance)에 문제가 있는 경우, 비용 문제가 큰 경우 어떤 수액을 선택할지는 임상 의사의 가치와 선호가 다를 수 있다.

4) 자원(비용 포함)

패혈증 환자에서 수액 소생술 시에 balanced crystalloids와 0.9% saline을 선택하는데 있어 비용의 차이는 존재한다. 0.9% saline의 비용은 balanced crystalloids에 비하여 가격이 싸기 때문에 선택과 접근이 쉬울 수 있는 반면, balanced crystalloids은 0.9% saline과 비하여 좀 더 가격이 높은 것이 일반적이며, 특히 plasma solution의 경우에는 0.9% saline과 비교하여 3배 정도 차이가 나기 때문에 이러한 비용적인 측면도 고려가 필요하다. Plasma solution이 아닌 다른 balanced crystalloids를 선택하는 경우에는 별도의 의료 비용이 크게 증가된다고 보기는 어렵다.



성인 패혈증 초기치료지침서

5) 다른 국가 임상진료지침과의 권고 비교

2020년 발간된 일본의 패혈증 진료지침서에서는 balanced crystalloid에 대한 특별한 언급이 없었고, 2021년 발표된 SSC guidelines에서는 0.9% saline 보다 balanced crystalloid의 사용을 조금 더 권장하였다. 하지만 2019년 이후로 나온 대규모 연구들에서는 두 수액 간에 의미 있는 차이를 보여주지 못하고 있다.

6) 장애요인과 촉진요인, 극복방안

현재 이 주제와 관련된 대규모 무작위 배정 연구가 진행 중에 있으며 향후 본 연구 결과를 포함하여 더 높은 근거수준의 권고문을 제시할 수 있을 것으로 기대된다.

7) 첨부

(1) 질평가 및 Forest plots

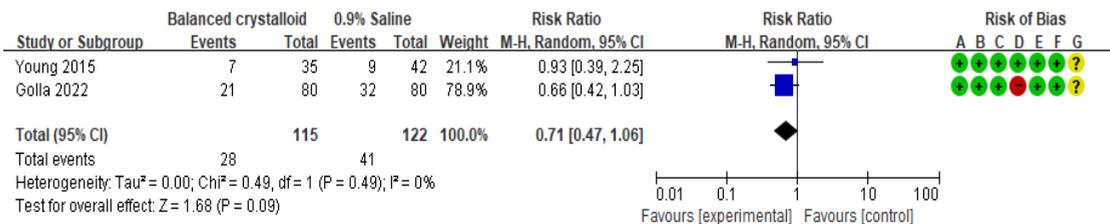
■ 사망률(병원 사망률, 28일/30일/90일 사망률)



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

■ 급성신손상(acute kidney injury)



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

[참고문헌]

1. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med* 2021;47:1181-247.
2. Finfer S, Liu B, Taylor C, Bellomo R, Billot L, Cook D, et al. Resuscitation fluid use in critically ill adults: An international cross-sectional study in 391 intensive care units. *Crit Care* 2010;14:R185.
3. Yunos NM, Bellomo R, Hegarty C, Story D, Ho L, Bailey M. Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA* 2012;308:1566-72.
4. Yunos NM, Kim IB, Bellomo R, Bailey M, Ho L, Story D, et al. The biochemical effects of restricting chloride-rich fluids in intensive care. *Crit Care Med* 2011;39:2419-24.
5. Semler MW, Self WH, Wanderer JP, Ehrenfeld JM, Wang L, Byrne DW, et al. Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults. *N Engl J Med* 2018;378:829-39.
6. Raghunathan K, Shaw A, Nathanson B, Stürmer T, Brookhart A, Stefan MS, et al. Association between the choice of iv crystalloid and in-hospital mortality among critically ill adults with sepsis*. *Crit Care Med* 2014;42:1585-91.
7. Brown RM, Wang L, Coston TD, Krishnan NI, Casey JD, Wanderer JP, et al. Balanced crystalloids versus saline in sepsis. A secondary analysis of the smart clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;200:1487-95.
8. Hammond NE, Taylor C, Finfer S, Machado FR, An Y, Billot L, et al. Patterns of intravenous fluid resuscitation use in adult intensive care patients between 2007 and 2014: An international cross-sectional study. *PLoS One* 2017;12:e0176292.
9. Young P, Bailey M, Beasley R, Henderson S, Mackle D, McArthur C, et al. Effect of a buffered crystalloid solution vs saline on acute kidney injury among patients in the intensive care unit: The split randomized clinical trial. *JAMA* 2015;314:1701-10.
10. Myburgh J. Patient-centered outcomes and resuscitation fluids. *N Engl J Med* 2018;378:862-3.
11. Liu C, Lu G, Wang D, Lei Y, Mao Z, Hu P, et al. Balanced crystalloids versus normal saline for fluid resuscitation in critically ill patients: A systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *Am J Emerg Med* 2019;37:2072-8.
12. Semler MW, Wanderer JP, Ehrenfeld JM, Stollings JL, Self WH, Siew ED, et al. Balanced crystalloids versus saline in the intensive care unit. The salt randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:1362-72.



성인 패혈증 초기치료지침서

13. Kumar S, Golla R, Bhalla A, Sharma N, Varma S. 0.9% saline v/s ringer's lactate for fluid resuscitation in adult sepsis patients in emergency medical services: An open label randomized controlled trial. *J Assoc Physicians India* 2020;68:87.
14. Zampieri FG, Machado FR, Biondi RS, Freitas FGR, Veiga VC, Figueiredo RC, et al. Effect of intravenous fluid treatment with a balanced solution vs 0.9% saline solution on mortality in critically ill patients: The basics randomized clinical trial. *JAMA* 2021;326:1-12.
15. Finfer S, Micallef S, Hammond N, Navarra L, Bellomo R, Billot L, et al. Balanced multielectrolyte solution versus saline in critically ill adults. *N Engl J Med* 2022;386:815-26.

핵심질문 4

성인 패혈쇼크 환자에서 목표 평균동맥압(mean arterial pressure, MAP)을 ≥ 65 mmHg 로 하는 경우가 더 높은 평균동맥압을 목표로 하는 경우보다 환자 예후(생존율)를 향상시킬 수 있는가?



PICO 요소

Population	성인 패혈쇼크 환자
Intervention	MAP ≥ 65 mmHg 보다 더 높은 혈압을 목표로 한 경우
Comparators	MAP ≥ 65 mmHg을 목표로 한 경우(usual care)
Outcomes	사망률(병원 사망률, 중환자실 사망률, 30일/60일/90일 사망률)
Study design	무작위 배정 연구(randomized controlled study)

권고문

성인 패혈쇼크 환자에서 평균동맥압(MAP)의 목표를 ≥ 65 mmHg로 하는 것을 권고한다.

권고등급	B, 조건부 권고(conditional recommendation for intervention)
근거수준	중등도(moderate quality of evidence)

● 패혈쇼크 환자에서 목표 평균동맥압 관련 기본 정보

2021년 SSC guidelines에서는 승압제를 사용 중인 패혈쇼크 성인 환자에서 초기 목표 평균동맥압(mean arterial pressure, MAP)을 65 mmHg 이상으로 유지할 것을 strong recommendation, moderate-quality evidence로 권고하였다 [1]. 평균동맥압은 systemic filling pressure의 주요 결정 요인이며, 정맥 환류량(venous return) 및 심박출량의 주된 동력이다. 따라서 평균동맥압이 증가하면 조직으로 공급되는 혈류량이 증가하고, 조직순환이 증가한다. 뇌와 신장같은 일부 조직은 혈류를 자동 조절하는 능력을 가지고 있으나, 보통 약 60 mmHg로 이해되는 임계값 미만의 평균동맥압에서는 조직 관류의 감소와 평균동맥압의 감소 정도가 비례한다고 알려져 있어 패혈쇼크 환자에서 평균동맥압 유지는 중요하다. SEPSISPAM(Sepsis and Mean Arterial Pressure) 연구에서는 패혈쇼크 환자에게 일반적으로 65~75 mmHg의 평균동맥압 목표가 충분하지만, 만성 고혈압 환자에서는 더 높은 평균동맥압 목표(약 75~85 mmHg)가 도움이 될 수도 있다고 보고하였다 [2]. 패혈쇼크 환자를 대상으로 연구마다 각기 다른 기왕력과 연령군을 포함하였기에 상이한 평균동맥압 목표를 제시하고 있고, 60 mmHg 미만의 평균동맥압은 지양하고 있다. 하지만, 65 mmHg 이상의 평균동맥압을 목표로 하는 것에 비해 그 보다 높은 평균동맥압을 목표로 하는 치료가 패혈쇼크 환자에서 더 유리한지 여부는 국내·외 문헌검색 시 이에 대한 내용이 부족하다.



성인 패혈증 초기치료지침서

● 근거 요약(Evidence summary)

문헌검색 전략을 통해 PubMed 1,741편, EMBASE 6,045편, KMBASE 94편, Cochrane 502편 그리고 hand searching 4편으로 총 8,386편의 연구가 확인되었다. 중복된 문헌을 제외하고 6,750편의 연구 제목과 초록을 확인하였다. 이 중에서 6,736편을 제외하고 14편의 문헌의 원문을 검토하였고, 성인 패혈쇼크 환자에서 평균동맥압을 65 mmHg 이상으로 유지한 usual care 환자와 65 mmHg 보다 더 높은 평균동맥압을 목표로 한 환자 (intervention) 간의 사망률을 비교한 3개의 무작위 대조군 연구가 선정되었다.

Asfar 등(2014)에 의해서는 패혈쇼크 환자 776명을 대상으로 평균동맥압 목표를 80~85 mmHg로 설정한 338명의 high-target group과 65~70 mmHg를 목표로 하는 338명의 low-target group으로 나누어 28일 사망률을 1차 평가 변수로 한 전향적, 무작위 배정, 다기관, 개방연구(open label trial)를 진행하였다 [2]. 28일째에 higher MAP group은 142명(36.6%), lower MAP group은 132명(34.0%) 사망하였고, 양군 간에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(hazard ratio in the high-target group 1.07; 95% CI 0.84 to 1.38; P=0.57). 90일 사망률 역시 양군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다(43.8% vs 42.3%, hazard ratio 1.04; 95% CI 0.83 to 1.30; P=0.74). 하지만, higher MAP group에서 승압제와 관련된 심방세동의 빈도가 증가하였으나, 지속적 신대체요법의 빈도는 감소하였다.

Lamotagne 등(2016)의 연구는 전향적, 무작위 배정, 다기관 연구로, 패혈쇼크 환자 118명을 대상으로 평균동맥압 목표를 75~80 mmHg로 설정한 58명의 higher MAP group과 60~65 mmHg를 목표로 하는 60명의 lower MAP group으로 분류하여 비교하였다 [3]. 평균동맥압을 분리 측정하는 것을 1차 평가변수로 설정하였고, 2차 평가변수로 각 group 별 중환자실, 28일 사망률, 병원 사망률, 그리고 6개월째 사망률을 분석하였다. 전체 등록된 환자의 중환자실 사망률은 28%, 28일 사망률은 30%, 병원 사망률은 31%, 6개월 사망률은 39% 였다. 28일 사망률은 higher MAP group이 46%, lower MAP group이 44%로 보고하였고 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(P=0.21).

Mouncey 등(2021)의 65 trial investigators 등에 의한 연구에서는 영국 65개 중환자실에서 패혈쇼크로 진단받은 65세 이상의 환자 중 적절한 수액 공급에도 불구하고 연구 등록되기 6시간 이내에 승압제를 시작한 환자를 대상으로 하여 총 2,598명의 환자를 등록하였다 [4]. 평균동맥압 목표를 60~65 mmHg로 설정한 permissive hypotension group 1,291명과 usual care group 1,307명으로 나누어 90일 사망률을 1차 평가 변수로 설정한 전향적, 무작위 배정, 다기관 실증 연구이다. Usual care group은 영국 가이드라인과 임상주의 재량에 의해 평균동맥압 목표를 설정하고 승압제 용량을 조절하였다. 무작위 배정 및 승압제 적용 후 7일까지 평균동맥압은 permissive hypotension group은 67.6 mmHg였고, usual care group은 72.9 mmHg였다. 90일째에 permissive hypotension group은 500명(41.0%), usual care group은 544명(43.8%) 사망했다(absolute risk difference -2.85%, 95% CI -6.75% to 1.05%; P=0.154). 사전에 논의된 baseline 변수를 보정한 결과 90일 사망률에 대한 odds ratio는 0.82로 permissive hypotension group을 좀 더 지지하는 경향을 보였다.

● **결과요약표(GRADE Summary of Findings Table)**

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with high MAP	Risk with low MAP				
Mortality	422 per 1,000	394 per 1,000 (363 to 427)	OR 0.89 (0.78 to 1.02)	3,357 (3 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate ^a	

* **The risk in the intervention group** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; OR: odds ratio

Explanations

a. 1개의 연구에서 결과에 큰 영향을 미침

● **권고 고려사항**

1) 근거수준(GRADE 적용)

근거로 사용된 3개의 연구는 모두 무작위 배정 연구였으며 평균동맥압이 65 mmHg와 그 이상으로 유지될 경우 환자의 예후에 미치는 영향에 대하여 분석하였다 [2-4]. 분석에 포함된 문헌 모두 무작위 배정 순서의 생성과 은폐, 눈가림 등에는 별다른 문제가 없었으나 일부 결과에서 중재의 맹검이 완벽하지 않았고 자료에서 결측치가 확인되었다. 평균동맥압을 65 mmHg보다 높게 유지했을 경우의 이득이 없는 것으로 나타났으며, 상반된 근거를 제시하고 있지는 않았으나 환자들의 기저 질환이 다르고, 낮은 평균동맥압과 높은 평균동맥압의 기준이 조금씩 다른 점은 미비한 부분이었다. 이를 고려하여 본 임상질문에 대한 종합 권고등급은 '65 mmHg 이상을 목표로 하는 것'에 대해 조건부 권고(conditional recommendation for intervention), 근거수준은 중등도(moderate quality of evidence)로 평가하였다.

2) 이득과 위해

본 지침에 인용된 문헌의 메타분석에서 패혈쇼크 환자의 평균동맥압을 65 mmHg이상으로 유지한 그룹 (낮은 평균동맥압)에서 사망률이(RR 0.89 [95% CI 0.78-1.02])이 더 낮은 경향성을 보였으나 두 군 사이에 유의한 통계학적 차이는 확인되지 않았다. 결과적으로 평균동맥압을 65 mmHg 보다 높게 유지한 경우 환자의 예후를 개선시키는 근거는 없었으며, 일부에서는 대조군에서 사건 발생률이 높았다 [1].

3) 환자의 가치와 선호도

패혈쇼크에서 평균동맥압이 절대적 수치가 설정된다면 환자의 예후를 개선시키는 정확한 승압제의 적절한 사용과 수액의 투여 등의 가치가 있을 수 있다. 하지만 이는 환자의 임상 상황에 따라 개별적인 접근이 필요할 수 있다.



성인 패혈증 초기치료지침서

4) 자원(비용 포함)

평균동맥압을 유지하기 위한 승압제 용량 확인은 일상 진료 환경 하에서 일반적으로 측정이 가능하여 추가적인 비용이나 자원의 소모가 거의 없다.

5) 다른 국가 임상진료지침과의 권고 비교

2021년 개정된 survival sepsis campaign guideline에서는 승압제 사용의 권고(management of vasoactive agent)를 평균동맥압 65 mmHg를 목표로 하여 권고등급은 강하게 권고(strong recommendation). 근거수준은 중등도 근거수준(moderate-quality evidence)을 제시하였다. 이들의 메타분석에서도 높은 평균동맥압 그룹에서 그렇지 않은 군과 비교하여 생존율에 차이가 없었다(84.6% vs. 76.7%, RR 1.05 [95% CI 0.90-1.23]). 이는 본 임상진료지침과 방향성에서 동일한 내용을 담고 있다고 할 수 있다.

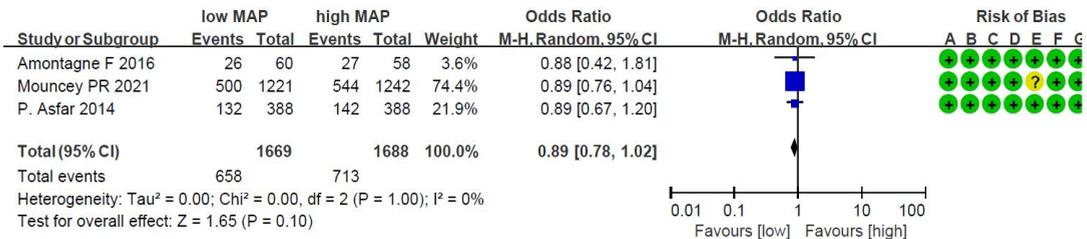
6) 장애 요인, 촉진 요인, 극복 방안

권고문에 포함된 선행 연구들에서 평균동맥압이 60~65 mmHg 로 정의가 다양하였으며 환자의 기저질환(고혈압, 연령) 등이 반영되어 있지 않았다. 또한 침습적 장비로 측정된 65 mmHg와 비침습적 측정에 따른 수치가 다를 수 있기 때문에 측정의 정확도 측면을 고려할 필요가 있다. 평균동맥압은 패혈쇼크 치료에 있어서 단독지표로서의 환자의 예후를 가늠해 볼 수 있기 때문에, 현재 제시되고 있는 65 mmHg에 대해서는 향후에도 대규모 비교 연구가 필요할 것이다.

7) 첨부

(1) 질평가 및 Forest plot

■ 사망률



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

[참고문헌]

1. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med.* 2021;47:1181–247.
2. Asfar P, Meziani F, Hamel JF, Grelon F, Megarbane B, Anguel N, et al. High versus Low Blood-Pressure Target in Patients with Septic Shock. *N Engl J Med* 2014;370:1583–93.
3. Lamontagne F, Meade M, Hébert P, Asfar P, Lauzier F, Seely A, et al. Higher versus lower blood pressure targets for vasopressor therapy in shock: a multicentre pilot randomized controlled trial. *Intensive Care Med.* 2016;42:542–50.
4. Mouncey PR, Richards-Belle A, Thomas K, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD, et al. Reduced exposure to vasopressors through permissive hypotension to reduce mortality in critically ill people aged 65 and over: the 65 RCT. *Health Technol Assess.* 2021;25:1–90.

성인 패혈증 초기치료지침서

핵심질문 5

성인 패혈증 또는 패혈쇼크 환자에서 동적 지표(dynamic parameter)를 이용한 수액 치료(fluid therapy)가 정적 지표(static parameter)를 이용한 수액 치료 또는 일반적인 치료(usual care)에 비해 사망률을 감소시키는가?



PICO 요소

Population	성인 패혈증 또는 패혈쇼크 환자
Intervention	동적 지표를 이용한 수액 치료(dynamic parameter-guided fluid therapy)
Comparators	정적 지표(static parameter)를 이용한 수액 치료 또는 일반적인 치료(usual care)
Outcomes	- 핵심적 결과지표: 사망률(병원 사망률, 28일 또는 30일 사망률) - 중요한 결과지표: 기계환기 기간, 3일째 수액 균형(fluid balance)
Study design	무작위 배정 연구(randomized controlled study)

권고문

성인 패혈증 또는 패혈쇼크 환자에서 초기 수액 소생술 후 추가적인 수액 치료가 필요한 경우에는 동적 지표(dynamic parameter)를 이용한 수액 치료를 권고한다.

권고등급	B, 조건부 권고(conditional recommendation for intervention)
근거수준	중등도(moderate quality of evidence)

● 동적 지표(dynamic parameter) 및 정적 지표(static parameter) 관련 기본 정보

심혈관계의 기본 역할은 환자의 장기와 말초 조직에 결핍되기 쉬운 산소와 각종 영양분을 충분히 공급하는 것으로 볼 수 있다. 이에 혈액학적 불안정성은 환자에게 불충분한 조직 관류를 일으킬 수 있다. 수액 치료는 혈액학을 개선시켜 조직으로의 관류와 산소 공급을 향상시킬 수 있는 반면, 환자의 상태에 따라 심장의 유순도를 떨어뜨리거나 간질액의 축적을 증가시켜 가스 교환을 악화시키는 등 부작용도 초래할 수 있다. 따라서 수액 주입에 따른 혈액학적 변화를 예측하는 것은 환자의 치료에 중요하며, 이를 위해서는 객관적 지표를 이용한 적절한 혈액학적 모니터링이 필요하다.

심장의 전부하를 직접 측정하기는 어려우므로, 심실의 용적이 증가할 때 이에 비례해 심장의 총만압 역시 증가한다는 가설을 근거로 삼아 중심정맥압이나 폐동맥폐쇄기압과 같이 심장의 총만압을 나타내는 변수를 전부하(preload)의 정적 지표로 많이 사용해 왔다. 그러나 이 가설은, 심장의 압력-용적 변화간의 관계를 결정하는 심실의 유순도가 일정하게 유지될 때만 유효하다. 실제 심실의 유순도는 심근경색, 심근허혈, 심근비후 또는 심근병증 등에 의해 영향을 받기 때문에 환자마다 다르며, 같은 환자에서도 호기말양압환기 및 심기능의

변화 등에 따라 계속 달라진다 [1]. 그 결과 심장의 총만압은 전혀 다른 용적 상태에서도 같은 값을 가질 수 있으며 [1, 2], 전부하의 증가에 따른 총만압의 변화 정도도 다를 수 있으며, 이를 정적 지표의 한계라고 볼 수 있다.

양압환기에 따른 일회심박출량의 변화는 맥압 또는 동맥압 파형 면적에 반영되어 나타나며, 호흡 주기에 따른 면적의 변화 정도는 용적 부하에 대한 심박출량의 증가 유무를 예측하는데 유용하다. 이러한 호흡 주기 내에서의 변화율에 기초한 변수와 수동적 하지거상법(passive leg raising test, PLR test)을 포함하여 동적 지표라고 한다. 대표적인 동적 지표로는 맥압 또는 일회심박출량의 변화 정도를 이용한 맥압 변이(pulse pressure variation, PPV) 및 일회박출량 변이(stroke volume variation, SVV)가 있다. 이 값들이 클수록 호흡 주기에 따른 일회심박출량의 변이가 큰 저혈량 상태에 있음을 의미하며, 여러 연구들에서 이러한 동적 지표들을 이용하여 수액 치료에 대한 반응성을 조사하였다 [3, 4]. 그러나 이러한 동적 지표 또한 부정맥이 있거나 복부내 압력이 증가하였을 때, 혈관의 긴장도가 크게 변화하거나 일회 호흡량이 적은 경우 및 자발적인 호흡 노력이 있는 경우에는 잘 맞지 않는다는 한계가 있음을 유의해야 한다 [5-8]. 자발 호흡을 하는 환자에서는 특히 수동적 하지거상법이 수액 요법의 반응성을 예측하는데 도움이 된다. 일반적으로 환자의 다리를 45도 들어 올리면 약 300 ml 가량의 혈액이 말초에서 심장으로 유입되며, 이에 따라 심박출량이 변화한다.

● 근거 요약(Evidence summary)

문헌검색 전략을 통해 찾아낸 총 20,463편의 문헌 중, 중복된 1,961편을 제외한 18,502편의 문헌을 선별하였다. 이 중 선정된 68편의 문헌 중 원문을 확보한 67편의 원문을 검토하였고 최종적으로 4편의 무작위 배정 연구가 선택되었다 [9-12].

Richard 등(2015)의 연구는 패혈쇼크 환자를 대상으로 맥압 변이(기계환기중인 환자) 또는 수동적 하지거상법 후 심박출량(stroke volume) 변화를 이용해 수액 요법을 한 군과 중심정맥압을 이용해 수액요법을 한 군을 비교한 무작위 배정 연구로, 중재군 30명과 대조군 30명을 포함하고 있다 [12].

Chen 등(2015)의 연구는 승압제를 12시간 이상 사용한 패혈쇼크 환자를 대상으로 수동적 하지거상법 시행 후의 맥압 변이, 하대정맥 팽창지수 변화, 일회박출량 지수(stroke volume index) 변화 등을 이용하여 수액 치료를 한 군과 일반적인 치료를 시행한 군을 비교한 무작위 배정 연구로, 중재군 41명과 대조군 41명을 포함하고 있다 [10].

Kuan 등(2016)의 연구는 패혈증 환자에서 혈청 젖산 수치가 3.0 mmol/L 이상인 환자를 대상으로, 수동적 하지거상법 시행 후의 일회박출량지수 변화를 이용하여 수액 요법을 시행한 군과 일반적인 치료를 시행한 군을 비교한 무작위 배정 연구로, 중재군 61명과 대조군 61명을 포함하고 있다 [9].

Douglas 등(2020)의 연구는 불응성 저혈압이 지속되거나 중환자실 입실이 예견되는 패혈증 환자를 대상으로 수동적 하지거상법을 시행하여 심박출량의 변화를 이용하여 수액 치료를 한 군과 일반적인 치료를 시행한 군을 비교한 무작위 배정 연구로, 중재군 83명과 대조군 41명을 포함하고 있다 [11].



성인 패혈증 초기치료지침서

종합된 근거 합성 결과는 다음과 같다. 4편의 연구 중 3편은 28일 또는 30일 사망률을 보고했으나 1편은 재원 중 사망률을 보고했기 때문에, 전체 4편을 합성한 결과와, 재원 중 사망률을 제외한 3편의 사망률을 합성한 아군 분석(subgroup analysis) 결과를 각각 따로 분석했다. 전체 사망률을 합성한 결과로는 동적 지표를 사용한 군이 그렇지 않은 군보다 사망률이 0.81배 적게 발생했으나 통계적으로는 유의하지 않았다(RR 0.81 [95% CI 0.59 to 1.11]). 재원 중 사망률을 제외한 28일 또는 30일 사망률을 합성한 결과로는 동적 지표를 사용한 군이 그렇지 않은 군보다 사망률이 0.62배 적게 발생했으며, 통계적으로 유의하였다(OR 0.62 [95% CI 0.39 to 0.99]). 기계환기 기간은 동적 지표 군에서 2.48일 적었고(MD -2.48 days [95% CI -3.61 to -1.35]), 3일째 수액 균형은 두 군 간에 유의한 차이가 없었다(MD -0.62 L [95% CI -1.31 to 0.08]).

● 결과요약표(GRADE Summary of Findings Table)

Dynamic assessment compared to usual care for Septic shock

Patient or population: Sepsis and septic shock

Setting:

Intervention: dynamic assessment

Comparison: usual care

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with usual care	Risk with dynamic assessment				
Mortality	301 per 1,000	243 per 1,000 (177 to 334)	RR 0.81 (0.59 to 1.11)	388 (4 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate ^a	-
28- or 30-day mortality	242 per 1,000	150 per 1,000 (95 to 240)	RR 0.62 (0.39 to 0.99)	306 (3 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate ^b	-
Duration of mechanical ventilation		MD 2.48 days lower (3.61 lower to 1.35 lower)	-	87 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate ^c	-
Fluid balance at 3 days		MD 0.62 L lower (1.31 lower to 0.08 higher)	-	258 (3 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate ^d	-

* **The risk in the intervention group** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; MD: mean difference; RR: risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Explanations

- a. 표본수는 OIS보다 작고, 신뢰구간이 1을 지나고, 0.75와 1.25 구간 벗어남
- b. 표본수가 OIS보다 작고, 신뢰구간 0.75와 1.25를 벗어남
- c. 대상자수가 400명 이하
- d. 대상자수가 400명 이하이고, 신뢰구간이 1을 지남

● 권고 고려사항

1) 근거수준(GRADE 적용)

핵심적 결과변수로 전체 사망률과 28일 또는 30일 사망률로 삼았고, 중요한 결과변수로 기계환기 기간과 3일째 수액 균형으로 정하였다. 포함된 4개의 논문은 무작위 배정 연구로 이질성은 높지 않았다. 근거수준 결정에서, 비정밀성 부분에서 1단계씩 하향하여 최종 근거수준은 중등도로 결정하였다.

2) 이득과 위해

메타분석 결과 성인 패혈증 또는 패혈쇼크 환자에서, 동적 지표를 이용한 수액 치료가 정적 지표를 이용한 수액 치료나 일반적인 치료에 비해 전체 사망률이 더 낮은 경향성을 보였으나, 통계적인 유의성은 확인되지 않았다. 또한 Richard 등에 의하면, 동적 지표를 이용한 수액 치료가 일반적인 치료에 비해 time to shock resolution에 차이가 없었다(중위수 2.3 일 [사분위수 1.4, 5.6] vs. 중위수 2.0 일 [사분위수 1.2, 3.1], P=0.29) [12]. 그러나 사망률을 28일 또는 30일 사망률로 한정된 하위그룹 분석에서는 사망률 감소 효과가 있었고, 기계환기 기간에 대해서도 유의한 감소를 보였으므로 동적 지표를 활용하는 수액 치료는 환자에게 이득이 된다고 볼 수 있다.

Douglas 등은 두 군 간에 주요 심혈관계 결과변수(major cardiovascular end point, MACE)를 비교하였다 [11]. 이는 심혈관계에 의한 사망, 비치명적 심근경색, 비치명적 뇌졸중을 포함한다. 동적 지표를 이용한 수액 치료 군과 일반적인 치료 군에 MACE는 각각 6.0% 와 12.2%(95% CI -17.4%, 5.1%)로 유의한 차이가 없었다. 그러므로, 동적 지표를 이용한 수액 치료는 일반적인 치료나 정적 지표를 이용한 수액 치료와 비교하여 위해는 뚜렷하지 않고, 28일 또는 30일째 사망률 감소와 기계환기 기간의 감소와 같은 이득이 더 크다고 할 수 있다.



성인 패혈증 초기치료지침서

3) 환자의 가치와 선호도

2021년 발표된 SSC guidelines에 따르면 [13], hypoperfusion이 동반된 패혈증이나 패혈쇼크 환자에서, 3시간 이내 최소 30 ml/kg의 crystalloid fluid를 주입하는 것을 권고한다. 이처럼 수액 소생법은 중증 패혈증 또는 패혈쇼크 환자에서, 대부분 혈압이 저하된 응급 상황에서 시행되고 있고, 수액 치료의 위해와 이득을 고려하여 전담 의료진들에 의해 결정된다. 그러므로 환자에게 동적 지표에 대한 가치와 선호도를 확인하여 시행하는 것은 현실적으로 어려운 부분이 있다. 또한 각 병원의 이용 가능한 자원이 한정되어 있으므로, 환자의 가치와 선호도만으로 동적 지표나 정적 지표 등을 이용한 수액 치료를 선택하기는 어렵다.

4) 자원(비용 포함)

수동적 하지거상법을 시행할 때 이를 관리하고 모니터링을 할 의료진이 필요하고, 맥압 변이나 심박출량 변화와 같은 동적 지표를 확인하기 위한 장비가 필요하므로 인적 자원, 의료 자원 및 의료 비용을 고려해야 한다. 싱가포르에서 시행된 무작위 배정 연구에 따르면, 총입원 비용은 중위값 -1,701 Singapore \$(95% CI -8,306, 3,197)로 두 군 간에 유의한 차이는 없었다 [9]. 인적 자원에 있어서는, 국내 전체 중환자실의 20%는 전담전문의가 없고, 간호사 수 대비 환자 수는 평균 2.8명으로 의료 인력이 부족한 환경이다 [14]. 더불어, 중환자실에서 근무하는 의사의 소진 증후군의 유병률은 73%로 16개 아시아 국가의 중환자실의사와 간호사의 소진 증후군 유병률 50-52% 보다 월등히 높다 [14]. 또한 맥압 변이나 심박출량을 모니터링할 장비가 없는 병원이 많다. 그러므로 실제 임상 현장에서 동적 지표를 이용한 수액 소생술은 각 병원의 가용한 인적, 물적 자원을 고려하여 수행되어야 한다.

5) 다른 국가 임상진료지침 권고와의 비교

2021년 발표된 SSC guidelines 진료지침에서 신체 검진이나 정적 지표만 사용하는 것보다 동적 지표를 함께 사용한 수액 치료를 권고하고 있다(weak recommendation, very low-quality evidence) [13]. 동적 지표는 각 병원에서 가능한 수동적 하지거상법에 대한 반응, 심박출량, 일회박출량 변이, 맥압 변이 또는 심초음파 등이 포함된다.

2020년 발표된 The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 진료지침에서도 수액 반응성을 예측하기 위해 정적 지표와 동적 지표를 모두 사용할 것을 권고하고 있다 [15]. 제시된 정적 지표는 중심정맥압과 폐모세혈관쇄기압이다. 동적 지표는 수동적 하지거상법과 수액유발(fluid challenge) 후 심박출량(cardiac output) 변화와 기계환기 중 맥압 변이와 일회박출량 변이이다.

본 지침에 포함된 4개의 무작위 배정 연구에서 중재군에 포함된 동적 지표는 공통적으로 수동적 하지거상법이었다. 그러나, 기존 다른 국가 임상진료지침의 권고안을 반영하여, 동적 지표로서 일회박출량 변이, 맥압 변이 또는 심초음파 등 각 병원마다 이용가능한 의료 자원을 사용하는 것이 바람직할 것이다.

6) 장애요인과 촉진요인, 극복방안

동적 지표를 이용한 수액 치료에 대한 장애요인으로는 일차적으로 심박출량이나 맥압 변이 등을 모니터링할 수 있는 장비의 부재이다. 고가의 장비이기 때문에 이러한 장비가 갖추어지지 않은 중환자실이 많다. 또한, 검사와 모니터링을 할 수 있는 충분한 의료진의 확충도 필요하다. 수동적 하지거상법을 시행하였을 때 이에 대해 건강보험이 적용되지 않기 때문에 환자나 보호자의 비동의를 또 다른 장애요인이다.

7) 첨부

(1) 질평가

▪ RoB(4 RCTs)

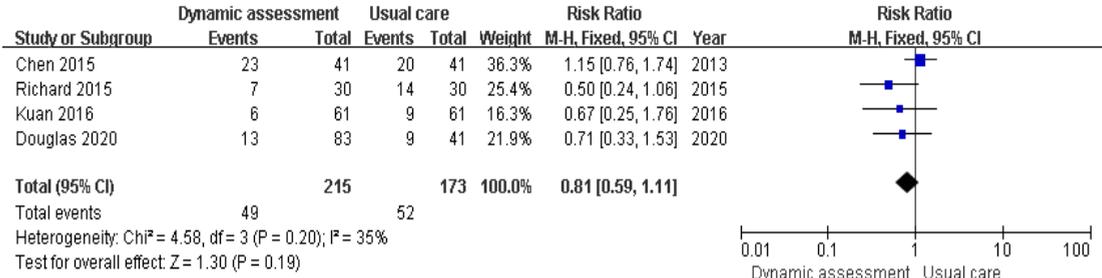
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Chen 2016	+	+	+	+	+	+	+
Douglas 2020	+	+	+	+	+	+	+
Kuan 2016	+	+	+	+	+	+	+
Richard 2015	+	+	+	+	+	+	+



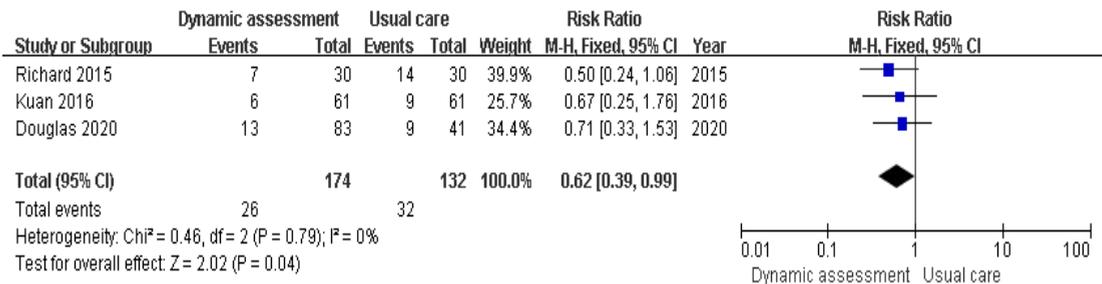
성인 패혈증 초기치료지침서

(2) Forest plot

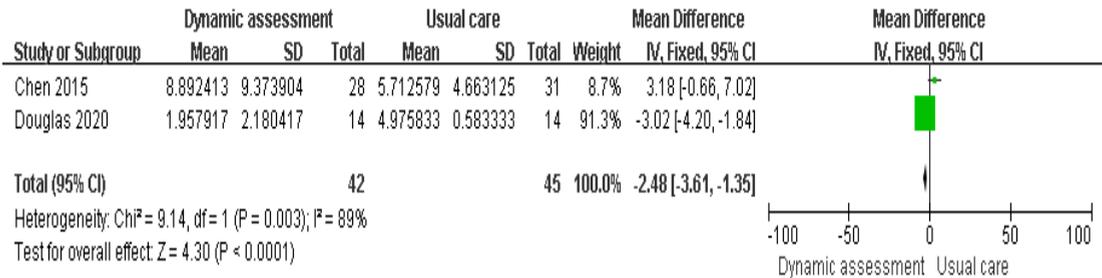
■ 사망률



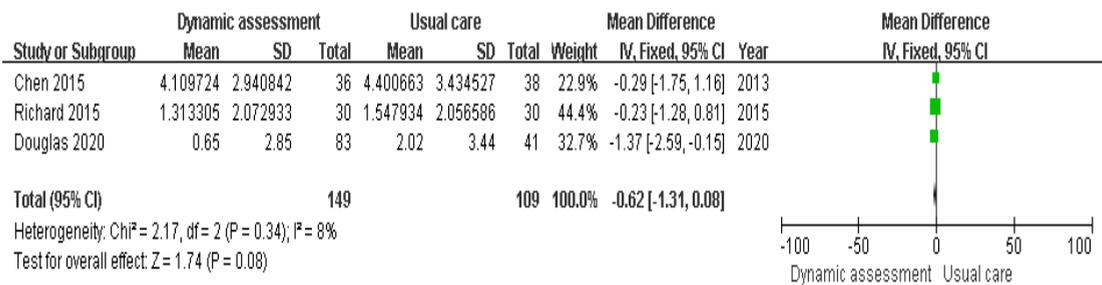
■ 28일 또는 30일 사망률



■ 기계환기 기간



■ 3일째 수액 균형



[참고문헌]

1. Pinsky MR, Brochard L, Mancebo J, Hedenstierna G. Applied physiology in intensive care medicine. 2006: Springer.
2. Kumar A, Anel R, Bunnell E, Habet K, Zanotti S, Marshall S, et al. Pulmonary artery occlusion pressure and central venous pressure fail to predict ventricular filling volume, cardiac performance, or the response to volume infusion in normal subjects. *Crit Care Med.* 2004; 32:691-9.
3. Marik PE, Cavallazzi R, Vasu T, Hirani A. Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a systematic review of the literature. *Critical care medicine.* 2009;37:2642-7.
4. Michard F. Using pulse oximetry waveform analysis to guide fluid therapy: are we there yet? *Anesthesia & Analgesia,* 2007;104:1606-7.
5. Renner J, Gruenewald M, Quaden R, Hanss R, Meybohm P, Steinfath M,. Influence of increased intra-abdominal pressure on fluid responsiveness predicted by pulse pressure variation and stroke volume variation in a porcine model. *Crit Care Med,* 2009;37:650-8.
6. Hadian M, Severyn DA, Pinsky MR. The effects of vasoactive drugs on pulse pressure and stroke volume variation in postoperative ventilated patients. *J Crit Care.* 2011;26:328.e1-8.
7. Vistisen ST, Koefoed-Nielsen J, Larsson A. Should dynamic parameters for prediction of fluid responsiveness be indexed to the tidal volume? *Acta Anaesthesiol Scand.* 2010;54:191-8.
8. Nouira S, Elatrous S, Dimassi S, Besbes L, Boukef R, Mohamed B, et al. Effects of norepinephrine on static and dynamic preload indicators in experimental hemorrhagic shock. *Crit Care Med.* 2005;33:2339-4.
9. Kuan WS, Ibrahim I, Leong B, Jain S, Lu Q, Cheung YB, et al. Emergency department management of sepsis patients: a randomized, goal-oriented, noninvasive sepsis trial. . 2016;67:367-378.e3.
10. Chen C, Kollef MH. Targeted fluid minimization following initial resuscitation in septic shock: a pilot study. *Chest,* 2015;148:1462-9.
11. Douglas IS, Alapat PM, Corl KA, Exline MC, Forni LG, Holder AL, et al. Fluid response evaluation in sepsis hypotension and shock: a randomized clinical trial. *Chest.* 2020;158:1431-45.
12. Richard JC, Bayle F, Bourdin G, Leray V, Debord S, Delannoy B, et al. Preload dependence indices to titrate volume expansion during septic shock: a randomized controlled trial. *Crit Care.* 2015;19:5.
13. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med.* 2021;47:1181-247.



성인 패혈증 초기치료지침서

14. 대한중환자학회 백서발간위원회. 2020 국내중환자실 현황조사보고서. 2020.
15. Egi M, Ogura H, Yatabe T, Atagi K, Inoue S, Iba T, et al. The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2020(J-SSCG 2020). J Intensive Care. 2021; 25:9:53.

핵심질문 6

- 6-1. 성인 패혈쇼크 환자에서 패혈쇼크 인지 1시간 이내 항생제 투여가 1시간 이후 항생제 투여보다 사망률을 개선시키는가?
- 6-2. 성인 패혈증 환자에서 패혈증 인지 3시간 이내 항생제 투여가 3시간 이후 항생제 투여보다 사망률을 개선시키는가?



PICO 요소

Population	성인 패혈증 또는 패혈쇼크 환자
Intervention	패혈증 인지 1시간 또는 3시간 이내 항생제 투여
Comparators	패혈증 인지 1시간 또는 3시간 이후 항생제 투여
Outcomes	사망률(28일/30일/90일 사망률, 병원 사망률)
Study design	무작위 배정 연구(randomized control study), 코호트 연구(cohort study), 환자-대조군 연구(case-control study)

권고문

6-1. 성인 패혈쇼크 환자에서 패혈쇼크를 인지한지 가급적 1시간 이내 항생제 투여를 권고한다.

권고등급	B, 조건부 권고(conditional recommendation for intervention)
근거수준	낮음(low quality of evidence)

6-2. 성인 패혈증 환자에서 패혈증 인지 3시간 이내 항생제 투여를 권고한다.

권고등급	E, 전문가 권고(expert consensus)
근거수준	매우 낮음(very low quality of evidence)

〈임상적 고려사항〉

임상 현장에서 1시간 이내 항생제 투여 권고는 아직 적용이 어려울 수 있다. 하지만 패혈증 혹은 패혈쇼크를 인지한지 최대한 빠른 시간 안에 경험적 항생제 투여하는 것이 바람직하고, 원인균이 확인된 경우에는 감수성 결과에 따라 항생제를 조정하는 것이 필요하다.



성인 패혈증 초기치료지침서

● 항생제 투여 시간(Time to antibiotics) 관련 기본 정보

적절한 항균제를 조기에 투여하는 것은 패혈증 환자의 사망률을 낮추는 가장 효과적인 치료 중의 하나이다 [1-3]. 2016년 SSC guidelines에서는 패혈증 및 패혈쇼크 환자에게 응급환자 분류(Emergency Department triage) 시점부터 1시간 이내에 항생제 투여를 권장하고 있다 [4]. 이 진료지침의 근거가 되는 연구들의 대부분은 주로 중환자실 환자들을 대상으로 한 후향적 관찰연구들로, 대표적으로 Kumar 등의 연구에 따르면 패혈쇼크 이후 효과적인 항생제 투여가 1시간 지연될 때마다 입원 사망률이 7.6%씩 증가한다고 보고하였다 [5]. 그럼에도 불구하고 패혈증/패혈쇼크 환자의 항생제 투여 시간과 사망률 사이의 연관성, 그리고 1시간 이내 항생제 투여가 패혈증 환자의 예후를 개선할 수 있는지에 대해서는 여전히 상당한 논란이 존재한다 [6,7]. 미국감염학회(Infectious Diseases Society of America, IDSA)는 항생제 남용의 촉진 또는 지속에 대한 우려, 패혈증의 과잉진단, 항생제 투여까지의 시간 목표를 뒷받침하는 데이터의 근거부족, 패혈증과 패혈쇼크 환자의 구분이 없는 점, 항균제 선택이나 치료 기간과 관련한 권고사항에 대한 이견 등으로 2016년 SSC guidelines을 승인하지 않았다 [8]. 2018년에 SSC는 3시간 및 6시간 묶음 치료를 1시간 묶음 치료로 통합하면서 젖산(lactate) 측정, 혈액배양 검사, 수액 소생술, 승압제 치료 및 광범위 항생제 치료를 응급환자 분류시점부터 1시간 이내 실시할 것을 권고하는 업데이트를 발표하였다 [9]. 하지만 이런 응급실 진료 흐름에 중요한 변화를 지지할 충분한 근거가 부족하다는 문제제기가 있었고, 이에 따라 미국중환자의학회(Society of Critical Care Medicine, SCCM)와 미국 응급의학회(American College of Emergency Physicians, ACEP)는 공동성명을 통해 현재의 1시간 묶음 치료를 당장 미국 내 병원에 적용하지 않는다고 SSC 웹사이트에 발표하였다 [10]. 2020년에 IDSA는 쇼크가 없는 패혈증 의심 환자에서 조기 항생제 투여를 지지하는 근거의 부족과 항생제 남용의 위험 및 “time zero”의 기준이 복잡한 점들을 지적하며 미국 Centers for Medicaid and Medicare Services(CMS)의 Severe Sepsis and Septic Shock Early Management(SEP-1) 묶음에 대한 수정을 권고하여, 쇼크가 없는 패혈증은 묶음 치료에서 제외할 것, 패혈쇼크에서는 time zero로부터 1시간 이내에 광범위 항생제를 시작할 것, time zero의 정의를 명확하고 재현 가능하도록 정할 것을 제안하였다 [11].

2021년에 ACEP는 응급실에서의 패혈증 초기 진료지침을 배포하였고 IDSA, SCCM에 승인을 받았는데, 패혈증이 진단이 된 경우 신속한 항생제 투여가 되어야 하지만, 항생제 투여에 특정 시간 기준을 권고하기에는 아직 충분한 근거가 부족한 것을 기술하고 있다 [12]. 이에 따라서, SSC는 다른 전문가 집단의 피드백을 받아서 2021년 새로운 버전의 지침을 배포하였다. 이 지침에서는 쇼크의 존재 유무와 패혈증의 가능성에 따라 항생제 투여 시간을 나누어서, 패혈쇼크 환자와 감염의 가능성이 높은 패혈증 환자에서는 1시간 이내 항생제를 투여하고 감염의 가능성이 높지 않은 패혈증에서는 진단을 위한 신속한 검사를 진행하고, 감염 우려가 지속시에는 3시간 이내에 항생제를 투여할 것을 권고하고 있다 [13]. 또한 항생제 투여 시점을 패혈증을 처음 인지한 시점으로 명시하였다 [13]. 항생제를 적시에 투여하기 위해서는 상당한 노력과 자원이 필요하며, 모든 패혈증 환자에게 증상 발현 후 1시간 이내에 항생제를 투여하는 것이 가능하지 않을 수도 있다 [12]. 또한 가능한 한 빨리 항균제를 제공해야 하는 의무는 감염이 없는 환자에게 불필요한 항균제를 투여하는 것과 관련된 과민 반응, 신손상, 혈소판 감소증, 항생제 내성 등의 문제가 발생할 수 있다 [14-19].

● 근거 요약(Evidence summary)

문헌검색 전략을 통해 찾아낸 총 14,670편의 문헌 중, 12,257편의 문헌을 스크리닝한 후 65편의 원문을 검토하였으며, 최종적으로 33편의 연구가 선택되었다. 이 중 무작위 배정 연구(Randomized control study)는 없었으며, 코호트 연구(cohort study)가 33편이었다 [1,3,5,7,20-48].

▪ 패혈증 또는 패혈성 쇼크 인지(Recognition of sepsis or septic shock) 기준

‘Time zero’를 패혈증 또는 패혈쇼크 인지 시점으로 정의한 논문은 총 13편이었다 [1,5,20,22,27,33,34,36-38,40,43,48]. 메타분석 결과 패혈증 또는 패혈쇼크 환자에서 패혈증 또는 패혈쇼크 인지 1시간 이내 항생제 투여한 군에서 1시간 이후 항생제 투여한 군보다 사망률에 있어서 유의한 차이가 보이지 않았다 (odds ratio(OR) 0.87 [95% CI 0.75-1.01]). 하지만 패혈쇼크 환자만을 대상으로 한 아군 분석 (subgroup analysis)에서는 패혈증 또는 패혈쇼크 인지 1시간 이내 항생제 투여한 군에서 1시간 이후 항생제 투여한 군보다 사망률이 유의하게 더 낮았다(OR 0.89 [95% CI 0.88-0.90]).

패혈증 또는 패혈쇼크 환자에서 패혈증 또는 패혈쇼크 인지 3시간 이내 항생제 투여한 군에서는 3시간 이후 항생제 투여한 군보다 사망률이 유의하게 더 낮았다(OR 0.67 [95% CI 0.53-0.86]). 그리고 패혈쇼크 환자만을 대상으로 한 아군 분석에서도 패혈증 또는 패혈성 쇼크 인지 3시간 이내 항생제 투여한 군에서 3시간 이후 항생제 투여한 군보다 사망률이 유의하게 더 낮았다(OR 0.65 [95% CI 0.51-0.83]).

성인 패혈쇼크 환자에서 패혈쇼크 인지 1시간 이내 항생제 투여군과 3시간 이내 항생제 투여군에서 모두 대조군에 비해 사망률이 유의하게 낮았지만 3시간 이내 항생제 투여 분석에 포함된 논문이 관찰연구 2편이어서 3시간 이내로 권고하기엔 아직 무리가 있어 보인다. 따라서 성인 패혈쇼크 환자에서는 패혈쇼크 인지 1시간 이내 항생제 투여를 권고하고자 한다.(권고등급 B, 조건부 권고(conditional recommendation for intervention); 근거수준, 낮음(low quality of evidence)).

메타분석에서는 패혈증 및 패혈쇼크 환자의 경우 패혈증 및 패혈쇼크 인지 3시간 이내 항생제 투여가 사망률을 낮추었으나 이중 패혈증 환자만을 대상으로 한 논문은 없었다. 하지만 메타분석에 포함된 관찰연구들의 대부분이 패혈증 및 패혈쇼크 환자를 같이 포함하였는데 그 구성의 많은 부분이 패혈증 환자로 패혈쇼크 환자의 경우 항생제 투여가 늦어짐에 따라 사망이 증가함을 고려하였을 때 패혈증 및 패혈쇼크 환자를 대상으로 한 3시간 이내 투여의 사망률 개선 결과는 패혈증 환자에서의 사망률 개선 효과가 패혈쇼크 환자의 사망률 약화의 효과보다 클 것으로 추정이 가능하다. 따라서 성인 패혈증 환자에서 패혈증 인지 3시간 이내 항생제 투여를 권고하고자 한다.(전문가 권고(expert consensus)). 다만 이러한 권고의 근거수준은 낮아서 추후 대규모 무작위 배정 연구가 필요하며 이러한 연구 결과를 통해 권고등급이 변경될 수 있다.

▪ 응급실 분류(emergency department triage) 기준

‘Time zero’를 응급실 분류 시점으로 정의한 논문은 총 20편이었다 [3,7,21,23-26,28-32,35,39,41,42,44-47]. 메타분석 결과 패혈증 또는 패혈쇼크 환자에서 응급실 분류 1시간 이내 항생제 투여한 군에서 1시간 이후 항생제 투여한 군보다 사망률에 있어서 유의한 차이가 보이지 않았다.(OR 0.92 [95% CI



성인 패혈증 초기치료지침서

0.85–1.00]). 또한 패혈쇼크 환자만을 대상으로 한 아군 분석에서도 응급실 분류 1시간 이내 항생제 투여한 군에서 1시간 이후 항생제 투여한 군보다 사망률에 있어서 유의한 차이가 보이지 않았다(OR 0.91 [95% CI 0.60–1.39]). 패혈증 또는 패혈쇼크 환자에서 응급실 분류 3시간 이내 항생제 투여한 군에서 3시간 이후 항생제 투여한 군보다 사망률에 있어서 유의한 차이가 보이지 않았고(OR 0.90 [95% CI 0.76–1.07]), 패혈쇼크 환자만을 대상으로 한 아군 분석에서도 응급실 분류 3시간 이내 항생제 투여한 군에서 3시간 이후 항생제 투여한 군보다 사망률에 있어서 유의한 차이가 보이지 않았다(OR 1.08 [95% CI 0.54–2.12]). 앞서 기술한대로 그동안 응급실 분류 시점을 기준으로 한 ‘time zero’의 문제점들에 대한 여러 이의 제기과 새로운 제안이 있어 왔는데 이번에 응급실 분류 시점을 기준으로 한 메타분석에서도 패혈증 또는 패혈쇼크 환자나 패혈증 단독, 패혈쇼크 단독 환자 모두에서 항생제 투여 시점에 대한 사망률의 차이가 없었다. 따라서 패혈증 또는 패혈쇼크 환자에서 항생제 투여 시점의 기준은 응급실 분류 시점 보다는 패혈증 또는 패혈쇼크 인지 시점으로 ‘time zero’를 정의하는 것이 더 좋을 것으로 생각된다.

● 결과요약표(GRADE Summary of Findings Table)

▪ 패혈증 또는 패혈쇼크 인지(Recognition of sepsis or septic shock) 기준

성인 패혈증 또는 패혈쇼크 환자에서 패혈증 또는 패혈쇼크 인지 1시간 이내 항생제 투여군과 1시간 이후 항생제 투여군					
Outcomes	Absolute effects (95% CI)	Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
Mortality	-	OR 0.87 (0.75 to 1.01)	11,509 (10 observation studies)	⊕⊕○○ Low	-

CI: confidence interval; OR: odds ratio

성인 패혈쇼크 환자에서 패혈쇼크 인지 1시간 이내 항생제 투여군과 1시간 이후 항생제 투여군					
Outcomes	Absolute effects (95% CI)	Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
Mortality	-	OR 0.89 (0.88 to 0.90)	5,239 (6 observation studies)	⊕⊕○○ Low	-

CI: confidence interval; OR: odds ratio

성인 패혈증 또는 패혈쇼크 환자에서 패혈증 또는 패혈쇼크 인지 3시간 이내 항생제 투여군과 3시간 이후 항생제 투여군

Outcomes	Absolute effects (95% CI)	Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
Mortality	-	OR 0.67 (0.53 to 0.86)	6,058 (7 observation studies)	⊕⊕○○ Low	-

CI: confidence interval; OR: odds ratio

성인 패혈쇼크 환자에서 패혈쇼크 인지 3시간 이내 항생제 투여군과 3시간 이후 항생제 투여군

Outcomes	Absolute effects (95% CI)	Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
Mortality	-	OR 0.65 (0.51 to 0.83)	1,478 (2 observation studies)	⊕○○○ Very low	-

CI: confidence interval; OR: odds ratio

▪ 응급실 분류(emergency department triage) 기준

성인 패혈증 또는 패혈쇼크 환자에서 응급실 분류 1시간 이내 항생제 투여군과 1시간 이후 항생제 투여군

Outcomes	Absolute effects (95% CI)	Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
Mortality	-	OR 0.92 (0.85 to 1.00)	64,454 (18 observation studies)	⊕⊕○○ Low	-

CI: confidence interval; OR: odds ratio



성인 패혈증 초기치료지침서

성인 패혈쇼크 환자에서 응급실 분류 1시간 이내 항생제 투여군과 1시간 이후 항생제 투여군

Outcomes	Absolute effects (95% CI)	Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
Mortality	-	OR 0.91 (0.60 to 1.39)	8,212 (6 observation studies)	⊕⊕○○ Low	-

CI: confidence interval; OR: odds ratio

성인 패혈증 환자에서 응급실 분류 1시간 이내 항생제 투여군과 1시간 이후 항생제 투여군

Outcomes	Absolute effects (95% CI)	Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
Mortality	-	OR 0.90 (0.76 to 1.08)	3,135 (2 observation studies)	⊕○○○ Very low	-

CI: confidence interval; OR: odds ratio

성인 패혈증 또는 패혈쇼크 환자에서 응급실 분류 3시간 이내 항생제 투여군과 3시간 이후 항생제 투여군

Outcomes	Absolute effects (95% CI)	Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
Mortality	-	OR 0.90 (0.76 to 1.07)	21,452 (12 observation studies)	⊕⊕○○ Low	-

CI: confidence interval; OR: odds ratio

성인 패혈쇼크 환자에서 응급실 분류 3시간 이내 항생제 투여군과 3시간 이후 항생제 투여군

Outcomes	Absolute effects (95% CI)	Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
Mortality	-	OR 1.08 (0.54 to 2.12)	2,520 (2 observation studies)	⊕○○○ Very low	-

CI: confidence interval; OR: odds ratio

● 권고 고려사항

1) 근거수준(GRADE 적용)

분석에 포함된 문헌은 모두 비무작위 배정 연구인 코호트 연구였으며 심각한 비뚤림 위험과 일부 심각한 비정밀성이 있어 근거수준이 낮음(low quality of evidence) 또는 매우 낮음(very low quality of evidence)으로 평가되었다.

2) 이득과 위해

성인 패혈쇼크 환자에서 패혈쇼크 인지 1시간 이내 항생제 투여군과 3시간 이내 항생제 투여군에서 모두 대조군에 비해 사망률이 유의하게 낮았지만 3시간 이내 항생제 투여 분석에 포함된 논문이 관찰연구 2편이어서 3시간 이내로 권고하기엔 아직 무리가 있어 보여 성인 패혈쇼크 환자에서 패혈쇼크 인지 1시간 이내 항생제 투여를 권고하고자 한다. 또한 패혈증 및 패혈쇼크 환자의 경우 패혈증 및 패혈쇼크 인지 3시간 이내 항생제 투여가 사망률을 낮추었으나 이중 패혈증 환자만을 대상으로 한 논문은 없었다. 하지만 메타분석에 포함된 관찰연구들의 대부분이 패혈증 및 패혈쇼크 환자를 같이 포함하였는데 그 구성의 많은 부분이 패혈증 환자로 패혈쇼크 환자의 경우 항생제 투여가 늦어짐에 따라 사망이 증가함을 고려하였을 때 패혈증 및 패혈쇼크 환자를 대상으로 한 3시간 이내 투여의 사망률 개선 결과는 패혈증 환자에서의 사망률 개선 효과가 패혈쇼크 환자의 사망률 악화의 효과보다 클 것으로 추정 가능하다. 따라서 성인 패혈증 환자에서 패혈증 인지 3시간 이내 항생제 투여를 권고하고자 한다. 이러한 권고가 추가적인 위해를 유발한다고 보기 어렵고, 오히려 패혈증에서 항생제 조기 투여가 항생제 남용이나 패혈증의 과잉 진단, 의료진의 부담이나 의료비용 증가와도 관련이 있다고 볼 수 있다. 따라서 패혈쇼크 환자에서 1시간 이내 항생제 투여의 권고나 패혈증 혹은 패혈쇼크 환자에서 3시간 이내 항생제 투여 권고는 위해보다는 이득이 더 많다고 할 수 있다.

3) 환자의 가치와 선호도

패혈증 또는 패혈쇼크 환자에서 항생제 투여 시기는 환자의 예후에 있어서 매우 중요한 요소이며 높은 가치를 가진다. 특히 패혈쇼크 환자에서의 1시간 이내 항생제 투여는 사망률을 유의하게 감소시키기 때문에 근거수준이 낮음에도 그 가치가 매우 높다. 특히 성인 패혈증 환자에서 너무 빠른 투여 시간 기준은 항생제 남용이나 패혈증의 과잉 진단, 의료진의 부담, 의료비용 증가와도 관련이 있어 3시간 이내 항생제 투여 권고는 그 가치가 높다.

4) 자원(비용 포함)

패혈쇼크 환자에서의 1시간 이내 항생제 투여나 패혈증 환자에서의 3시간 이내 항생제 투여는 국내 의료 여건을 고려했을 때 의료진의 부담을 가중시킨다고 보기 어려우며, 별도의 의료비용이 증가된다고도 보기 어렵다.



성인 패혈증 초기치료지침서

5) 다른 국가 임상진료지침과의 권고 비교

미국중환자의학회와 유럽중환자의학회에서 2021년에 제시한 SSC guidelines은 패혈쇼크의 존재 유무와 패혈증의 가능성에 따라 항생제 투여 시간을 나누어서, 패혈쇼크 환자와 감염의 가능성이 높은 패혈증 환자에서는 1시간 이내 항생제를 투여하고 감염의 가능성이 높지 않은 패혈증에서는 진단을 위한 신속한 검사를 시행하되 감염 우려가 지속되는 경우 3시간 이내에 항생제를 투여할 것을 권고하고 있다. 특히 'time zero'를 패혈증을 처음 인지한 시점으로 명시하였다 [13]. 2020년 미국감염학회는 패혈쇼크가 없는 패혈증 의심 환자에서 조기 항생제 투여를 지지하는 근거의 부족과 항생제 남용의 위험 및 "time zero"의 기준이 복잡한 점들을 지적하며 미국 Centers for Medicaid and Medicare Services(CMS)의 Severe Sepsis and Septic Shock Early Management(SEP-1) 묶음 치료에 대한 수정을 권고하여, 쇼크가 없는 패혈증은 묶음 치료에서 제외할 것, 패혈쇼크에서는 time zero로 부터 1시간 이내에 광범위 항생제를 시작할 것, time zero의 정의를 명확하고 재현가능 하도록 정할 것을 제안하였다 [11].

2021년 미국 응급의학회는 응급실에서의 패혈증의 초기치료 진료지침을 배포하였고 패혈증이 진단이 된 경우 신속한 항생제 투여가 되어야 하지만, 항생제 투여에 특정 시간 기준을 권고하기에는 아직 충분한 근거가 부족한 것을 기술하고 있다 [12].

6) 장애요인과 촉진요인, 극복방안

아직까지 이 주제와 관련된 대규모의 무작위 배정 연구가 전무한 실정으로 추가적인 잘 디자인된 대규모의 무작위 배정 연구가 필요하다. 위에서 서술한 바와 같이 무조건적인 빠른 항생제 투여는 여러 가지 문제점을 일으킬 수 있으므로 정확한 진단과 감염원을 찾기 위한 충분한 노력이 필요하다. 반면에 항생제가 필요한 환자에서는 패혈쇼크 인지 후 항생제 투여가 지연되지 않도록 최대한의 노력과 시스템의 개선이 필요하다.

우리나라 의료 환경에서 항생제를 1시간 이내에 투여하는 것은 많은 어려움이 있다. 한국패혈증연대에서 시행한 '패혈증 묶음 치료 수행 장애요인에 대한 설문 조사'에서는 항생제 투여가 지연되는 원인으로 혈액배양 검사가 지연되기 때문이 가장 흔한 요인이었고(42.3%) 이는 의료 인력의 부족과 관련이 있을 것으로 보였다. 두 번째 요인으로는 병동이나 응급실에 광범위 항생제가 구비되어 있지 않기 때문으로 확인되었다(39.9%). 따라서 항생제 투여에 대한 순응도를 높이기 위해서는 이러한 시스템에 대한 개선이 필요하다고 본다 [49].

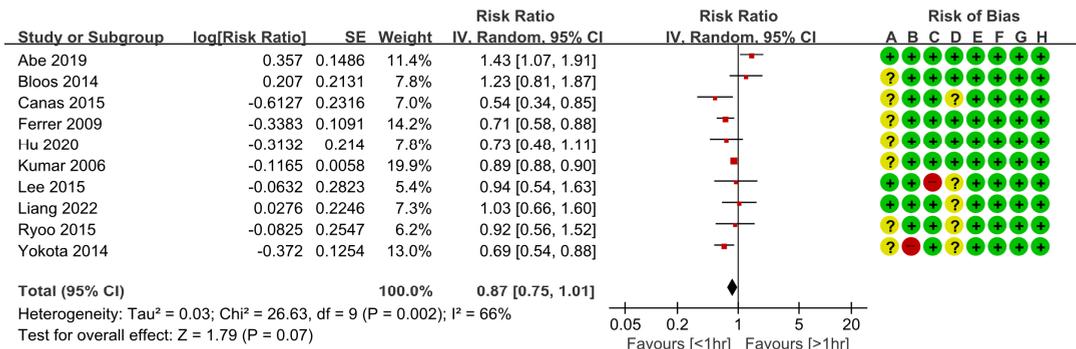
7) 첨부

(1) 질평가(ROBANS 2.0) 및 Forest plot

① 패혈증 또는 패혈쇼크 인지 기준(recognition of sepsis or septic shock)

- 성인 패혈증 또는 패혈쇼크 환자에서 패혈증 또는 패혈쇼크 인지 1시간 이내 항생제 투여군과 1시간 이후 항생제 투여군

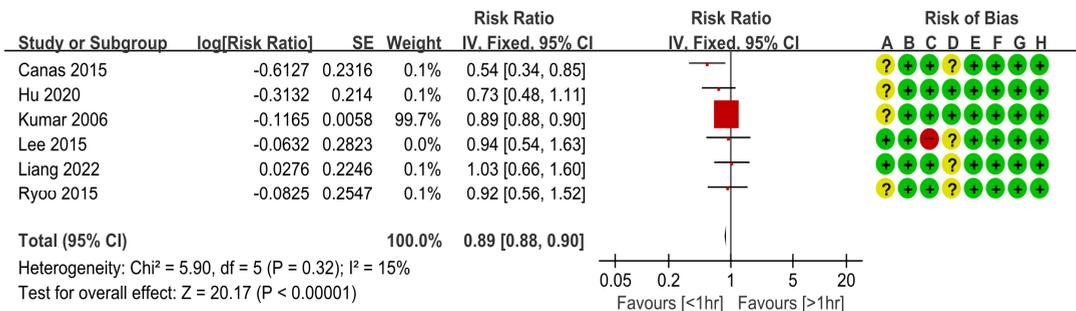
〈사망률 - 패혈증 또는 패혈쇼크 환자〉



Risk of bias legend

- (A) 대상자비교가능성
- (B) 대상자 선정
- (C) 교란변수
- (D) 노출측정
- (E) 평가자의 눈가림
- (F) 결과평가
- (G) 불완전한 결과자료
- (H) 선택적 결과보고

〈사망률 - 패혈쇼크 환자〉



Risk of bias legend

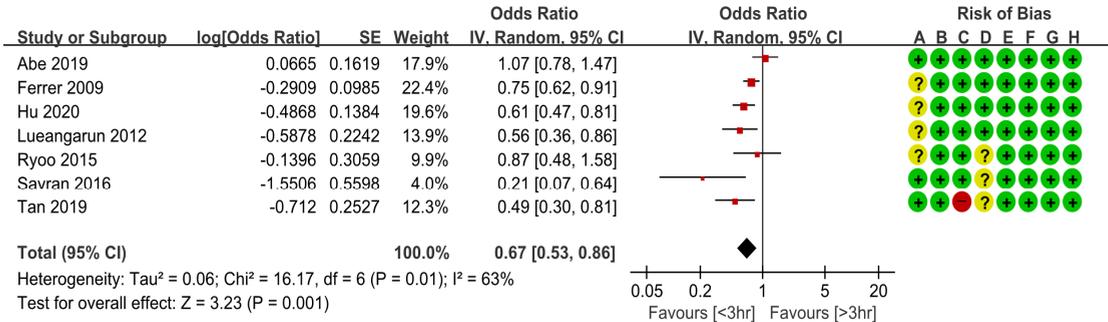
- (A) 대상자비교가능성
- (B) 대상자 선정
- (C) 교란변수
- (D) 노출측정
- (E) 평가자의 눈가림
- (F) 결과평가
- (G) 불완전한 결과자료
- (H) 선택적 결과보고



성인 패혈증 초기치료지침서

- 성인 패혈증 또는 패혈쇼크 환자에서 패혈증 또는 패혈쇼크 인지 3시간 이내 항생제 투여군과 3시간 이후 항생제 투여군

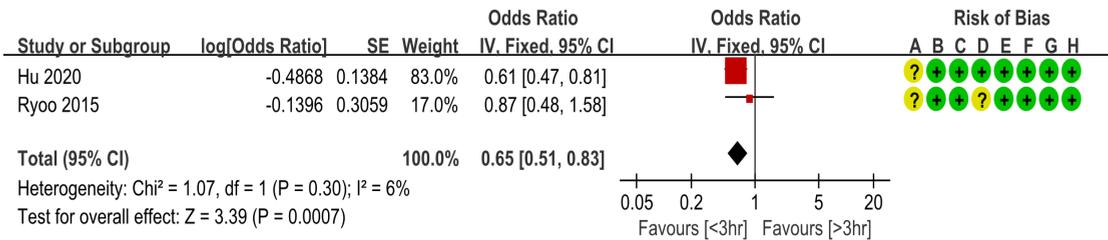
〈사망률 - 패혈증 또는 패혈쇼크 환자〉



Risk of bias legend

- (A) 대상자비교가능성
- (B) 대상자 선정
- (C) 교란변수
- (D) 노출측정
- (E) 평가자의 눈가림
- (F) 결과평가
- (G) 불완전한 결과자료
- (H) 선택적 결과보고

〈사망률 - 패혈쇼크 환자〉



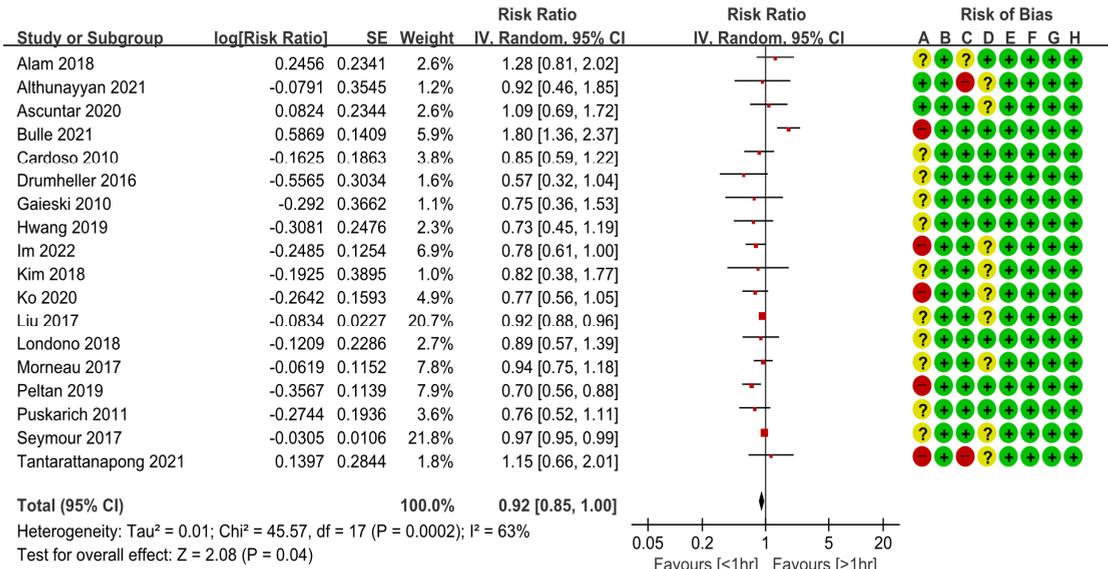
Risk of bias legend

- (A) 대상자비교가능성
- (B) 대상자 선정
- (C) 교란변수
- (D) 노출측정
- (E) 평가자의 눈가림
- (F) 결과평가
- (G) 불완전한 결과자료
- (H) 선택적 결과보고

② 응급실 분류 기준(emergency department triage)

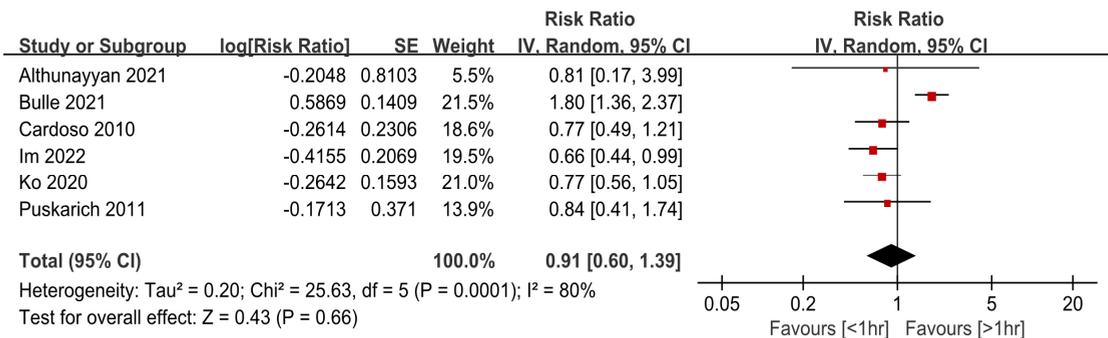
- 성인 패혈증 또는 패혈쇼크 환자에서 응급실 분류 1시간 이내 항생제 투여군과 1시간 이후 항생제 투여군

〈사망률 - 패혈증 또는 패혈쇼크 환자〉



- Risk of bias legend
- (A) 대상자비교가능성
 - (B) 대상자 선정
 - (C) 교란변수
 - (D) 노출측정
 - (E) 평가자의 눈가림
 - (F) 결과평가
 - (G) 불완전한 결과자료
 - (H) 선택적 결과보고

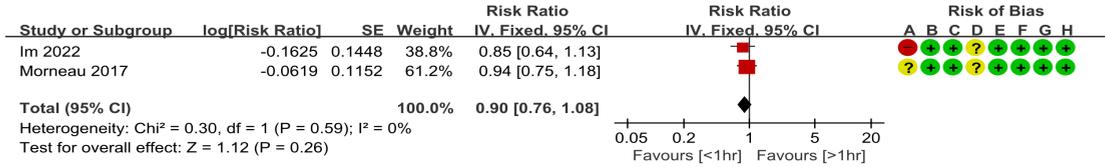
〈사망률 - 패혈쇼크 환자〉





성인 패혈증 초기치료지침서

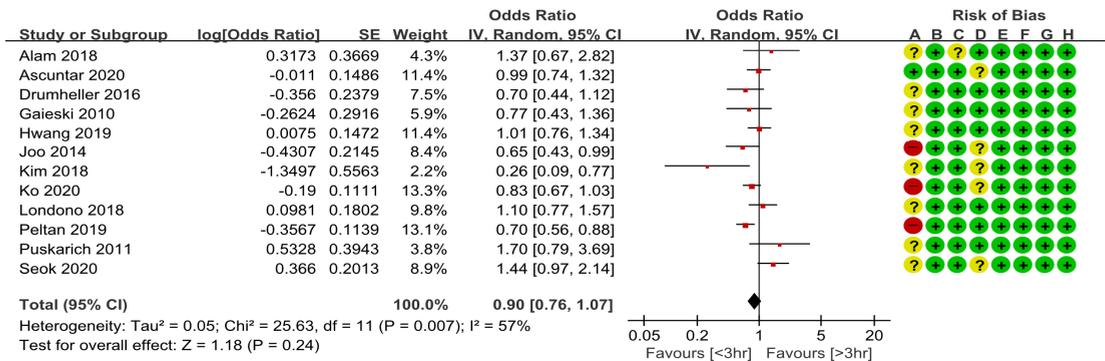
〈사망률 - 패혈증 환자〉



- Risk of bias legend**
- (A) 대상자비교가능성
 - (B) 대상자 선정
 - (C) 교란변수
 - (D) 노출측정
 - (E) 평가자의 눈가림
 - (F) 결과평가
 - (G) 불완전한 결과자료
 - (H) 선택적 결과보고

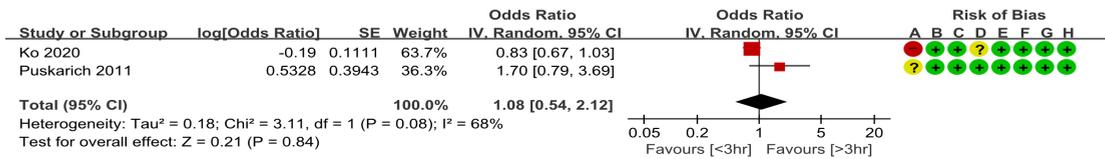
- 성인 패혈증 및 패혈쇼크 환자에서 응급실 분류 3시간 이내 항생제 투여군과 3시간 이후 항생제 투여군

〈사망률 - 패혈증 또는 패혈쇼크 환자〉



- Risk of bias legend**
- (A) 대상자비교가능성
 - (B) 대상자 선정
 - (C) 교란변수
 - (D) 노출측정
 - (E) 평가자의 눈가림
 - (F) 결과평가
 - (G) 불완전한 결과자료
 - (H) 선택적 결과보고

〈사망률 - 패혈쇼크 환자〉



- Risk of bias legend**
- (A) 대상자비교가능성
 - (B) 대상자 선정
 - (C) 교란변수
 - (D) 노출측정
 - (E) 평가자의 눈가림
 - (F) 결과평가
 - (G) 불완전한 결과자료
 - (H) 선택적 결과보고

[참고문헌]

1. Ferrer R, Artigas A, Suarez D, Palencia E, Levy MM, Arenzana A, et al: Effectiveness of treatments for severe sepsis: a prospective, multicenter, observational study. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 861-6.
2. Kalil AC, Johnson DW, Lisco SJ, Sun J: Early Goal-Directed Therapy for Sepsis: A Novel Solution for Discordant Survival Outcomes in Clinical Trials. *Crit Care Med* 2017; 45: 607-14.
3. Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, Friedrich ME, Iwashyna TJ, Phillips GS, et al: Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis. *N Engl J Med* 2017; 376: 2235-44.
4. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al: Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med* 2017; 45: 486-552.
5. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al: Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34: 1589-96.
6. Taylor SP, Anderson WE, Beam K, Taylor B, Ellerman J, Kowalkowski MA: The Association Between Antibiotic Delay Intervals and Hospital Mortality Among Patients Treated in the Emergency Department for Suspected Sepsis. *Crit Care Med* 2021; 49: 741-7.
7. Puskarich MA, Trzeciak S, Shapiro NI, Arnold RC, Horton JM, Studnek JR, et al: Association between timing of antibiotic administration and mortality from septic shock in patients treated with a quantitative resuscitation protocol. *Crit Care Med* 2011; 39: 2066-71.
8. Force IST: Infectious Diseases Society of America (IDSA) POSITION STATEMENT: Why IDSA Did Not Endorse the Surviving Sepsis Campaign Guidelines. *Clin Infect Dis* 2018; 66: 1631-5.
9. Levy MM, Evans LE, Rhodes A: The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update. *Intensive Care Med* 2018; 44: 925-8.
10. Levy MM, Rhodes A, Evans LE, Steering, Executive Committee of the Surviving Sepsis C: COUNTERPOINT: Should the Surviving Sepsis Campaign Guidelines Be Retired? No. *Chest* 2019; 155: 14-7.
11. Rhee C, Chiotos K, Cosgrove SE, Heil EL, Kadri SS, Kalil AC, et al: Infectious Diseases Society of America Position Paper: Recommended Revisions to the National Severe Sepsis and Septic Shock Early Management Bundle (SEP-1) Sepsis Quality Measure. *Clin Infect Dis* 2021; 72: 541-52.
12. Yealy DM, Mohr NM, Shapiro NI, Venkatesh A, Jones AE, Self WH: Early Care of Adults With Suspected Sepsis in the Emergency Department and Out-of-Hospital Environment: A Consensus-Based Task Force Report. *Ann Emerg Med* 2021; 78: 1-19.



성인 패혈증 초기치료지침서

13. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al: Executive Summary: Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for the Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Crit Care Med* 2021; 49: 1974–82.
14. Baggs J, Jernigan JA, Halpin AL, Epstein L, Hatfield KM, McDonald LC: Risk of Subsequent Sepsis Within 90 Days After a Hospital Stay by Type of Antibiotic Exposure. *Clin Infect Dis* 2018; 66: 1004–12.
15. Branch–Elliman W, O'Brien W, Strymish J, Itani K, Wyatt C, Gupta K: Association of Duration and Type of Surgical Prophylaxis With Antimicrobial–Associated Adverse Events. *JAMA Surg* 2019; 154: 590–8.
16. Hranjec T, Rosenberger LH, Swenson B, Metzger R, Flohr TR, Politano AD, et al: Aggressive versus conservative initiation of antimicrobial treatment in critically ill surgical patients with suspected intensive-care-unit-acquired infection: a quasi-experimental, before and after observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2012; 12: 774–80.
17. Ong DSY, Frencken JF, Klein Klouwenberg PMC, Juffermans N, van der Poll T, Bonten MJM, et al: Short-Course Adjunctive Gentamicin as Empirical Therapy in Patients With Severe Sepsis and Septic Shock: A Prospective Observational Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2017; 64: 1731–6.
18. Tamma PD, Avdic E, Li DX, Dzintars K, Cosgrove SE: Association of Adverse Events With Antibiotic Use in Hospitalized Patients. *JAMA Intern Med* 2017; 177: 1308–15.
19. Teshome BF, Vouri SM, Hampton N, Kollef MH, Micek ST: Duration of Exposure to Antipseudomonal beta-Lactam Antibiotics in the Critically Ill and Development of New Resistance. *Pharmacotherapy* 2019; 39: 261–70.
20. 이유진, 유승목, 오세현, 고벽성, 손창환, 안신, et al: 패혈성 쇼크환자에서 초기 1시간 이내 항생제 투약이 예후에 미치는 영향. *대한응급의학회지* 2015; 26: 89–93.
21. 주영민, Minjung Kathy C, 황승연, 진상찬, 이태림, 차원철, et al: Impact of timely antibiotic administration on outcomes in patients with severe sepsis and septic shock in the emergency department. *Clinical and Experimental Emergency Medicine* 2014; 1: 35–40.
22. Abe T, Kushimoto S, Tokuda Y, Phillips GS, Rhodes A, Sugiyama T, et al: Implementation of earlier antibiotic administration in patients with severe sepsis and septic shock in Japan: a descriptive analysis of a prospective observational study. *Crit Care* 2019; 23: 360.
23. Ascuntar J, Mendoza D, Jaimes F: Antimicrobials administration time in patients with suspected sepsis: Is faster better? An analysis by propensity score. *Journal of Intensive Care* 2020; 8.
24. Bulle EB, Peake SL, Finnis M, Bellomo R, Delaney A, Peake C, et al: Time to antimicrobial therapy in septic shock patients treated with an early goal-directed resuscitation protocol: A post-hoc analysis of the ARISE trial. *EMA – Emergency Medicine Australasia* 2021; 33: 409–17.

25. Cardoso T, Carneiro AH, Ribeiro O, Teixeira-Pinto A, Costa-Pereira A: Reducing mortality in severe sepsis with the implementation of a core 6-hour bundle: results from the Portuguese community-acquired sepsis study (SACiUCI study). *Crit Care* 2010; 14: R83.
26. Gaieski DF, Mikkelsen ME, Band RA, Pines JM, Massone R, Furia FF, et al: Impact of time to antibiotics on survival in patients with severe sepsis or septic shock in whom early goal-directed therapy was initiated in the emergency department. *Crit Care Med* 2010; 38: 1045-53.
27. Hu B, Xiang H, Dong Y, Portner E, Peng Z, Kashani K: Timeline of sepsis bundle component completion and its association with septic shock outcomes. *Journal of Critical Care* 2020; 60: 143-51.
28. Im Y, Kang D, Ko RE, Lee YJ, Lim SY, Park S, et al: Time-to-antibiotics and clinical outcomes in patients with sepsis and septic shock: a prospective nationwide multicenter cohort study. *Critical Care* 2022; 26.
29. Kim RY, Ng AM, Persaud AK, Furmanek SP, Kothari YN, Price JD, et al: Antibiotic Timing and Outcomes in Sepsis. *Am J Med Sci* 2018; 355: 524-9.
30. Ko BS, Choi SH, Kang GH, Shin TG, Kim K, Jo YH, et al: Time to Antibiotics and the Outcome of Patients with Septic Shock: A Propensity Score Analysis. *Am J Med* 2020; 133: 485-91.e4.
31. Liu VX, Fielding-Singh V, Greene JD, Baker JM, Iwashyna TJ, Bhattacharya J, et al: The Timing of Early Antibiotics and Hospital Mortality in Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196: 856-63.
32. Peltan ID, Brown SM, Bledsoe JR, Sorensen J, Samore MH, Allen TL, et al: ED Door-to-Antibiotic Time and Long-term Mortality in Sepsis. *Chest* 2019; 155: 938-46.
33. Ryoo SM, Kim WY, Sohn CH, Seo DW, Koh JW, Oh BJ, et al: Prognostic value of timing of antibiotic administration in patients with septic shock treated with early quantitative resuscitation. *Am J Med Sci* 2015; 349: 328-33.
34. Savran Y, Duran Y, Comert B: Impact of time to antibiotics on mortality in severe sepsis and septic shock. *Acta Medica Mediterranea* 2016; 32: 17-22.
35. Seok H, Song J, Jeon JH, Choi HK, Choi WS, Moon S, et al: Timing of antibiotics in septic patients: a prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect* 2020; 26: 1495-500.
36. Suberviola Cañas B, Jáuregui R, Ballesteros M, Leizaola O, González-Castro A, Castellanos-Ortega Á: Effects of antibiotic administration delay and inadequacy upon the survival of septic shock patients. *Med Intensiva* 2015; 39: 459-66.
37. Tan IRP, Mendoza MT: Early antibiotic therapy (EAT) decreases in-hospital mortality of patients with sepsis at the emergency department. *Phillippine Journal of Internal Medicine* 2019; 57: 87-92.



성인 패혈증 초기치료지침서

38. Yokota PKO, Marra AR, Martino MDV, Victor ES, Durão MS, Edmond MB, et al: Impact of appropriate antimicrobial therapy for patients with severe sepsis and septic shock – A quality improvement study. PLoS ONE 2014; 9.
39. Londono J, Nino C, Archila A, Valencia M, Cardenas D, Perdomo M, et al: Antibiotics has more impact on mortality than other early goal-directed therapy components in patients with sepsis: An instrumental variable analysis. J Crit Care 2018; 48: 191-7.
40. Lueangarun S, Leelarasamee A: Impact of inappropriate empiric antimicrobial therapy on mortality of septic patients with bacteremia: a retrospective study. Interdiscip Perspect Infect Dis 2012; 2012: 765205.
41. Alam N, Oskam E, Stassen PM, Exter PV, van de Ven PM, Haak HR, et al: Prehospital antibiotics in the ambulance for sepsis: a multicentre, open label, randomised trial. Lancet Respir Med 2018; 6: 40-50.
42. Althunayyan SM, Aljanoubi MA, Alghadeer SM, Alharthi MZ, Alotaibi RN, Mubarak AM, et al: The impact of emergency antibiotic administration time on patients with sepsis. Saudi Med J 2021; 42: 1002-8.
43. Liang CY, Yang YY, Hung CC, Wang TH, Hsu YC: Prognostic Values of the Timing of Antibiotic Administration and the Sepsis Bundle Component in Elderly Patients With Septic Shock: A Retrospective Study. Shock 2022; 57: 181-8.
44. Morneau K, Chisholm GB, Tverdek F, Bruno J, Toale KM: Timing to antibiotic therapy in septic oncologic patients presenting without hypotension. Support Care Cancer 2017; 25: 3357-63.
45. Tantarattanapong S, Hemwej T: Door-to-antibiotic Time and In-hospital Mortality of Elder Patients Presenting to Emergency Department with Sepsis: a Cross-Sectional Study. Arch Acad Emerg Med 2021; 9: e44.
46. Drumheller BC, Agarwal A, Mikkelsen ME, Sante SC, Weber AL, Goyal M, et al: Risk factors for mortality despite early protocolized resuscitation for severe sepsis and septic shock in the emergency department. J Crit Care 2016; 31: 13-20.
47. Hwang SY, Shin J, Jo IJ, Park JE, Yoon H, Cha WC, et al: Delayed Antibiotic Therapy and Organ Dysfunction in Critically Ill Septic Patients in the Emergency Department. J Clin Med 2019; 8.
48. Bloos F, Thomas-Ruddel D, Ruddel H, Engel C, Schwarzkopf D, Marshall JC, et al: Impact of compliance with infection management guidelines on outcome in patients with severe sepsis: a prospective observational multi-center study. Crit Care 2014; 18: R42.
49. 한국패혈증연대. 2022년 9월13일 세계 패혈증의 날 심포지엄: '패혈증 묶음 치료 수행 장애요인에 대한 설문 조사' (unpublished data).

핵심질문 7 성인 패혈쇼크 환자에서 승압제를 언제 투여해야 하는가?



PICO 요소

Population	성인 패혈쇼크 환자
Intervention	승압제 조기 투여(early vasopressor use)
Comparators	승압제 지연 투여(late vasopressor use)
Outcomes	<ul style="list-style-type: none"> - 핵심적 결과지표: 사망률(28일/30일/90일 사망률, 병원 사망률 포함) - 중요한 결과지표: 중환자실 입원기간, 기계환기 없이 지낸 기간(ventilator free days), 승압제 없이 지낸 기간(vasopressor free days), 신대체요법 없이 지낸 기간(renal replacement free days), 폐부종 발생률, 부정맥 발생률, 수액 투여량(6시간, 24시간)
Study design	무작위 대조 연구(randomized controlled study), 코호트 연구(cohort study)

권고문

성인 패혈쇼크 환자에서 초기 수액 치료 도중 혈액학적 안정을 위해 필요한 경우 승압제를 조기에 투여하는 것을 권고한다.

권고등급	B, 조건부 권고(conditional recommendation for intervention)
근거수준	중등도(moderate quality of evidence)

● 기본 정보

승압제 투여는 저혈압을 교정하고 장기의 혈액 관류를 증가시키며, 패혈쇼크의 치료에서 수액 치료 및 항생제 투여와 함께 필수적 요소 중 하나이다 [1]. 그러나, 패혈쇼크 환자에서 승압제의 적절한 투여 시점은 아직 논란이 있는 실정이며, 상반된 연구 결과가 보고되었다 [2-4].



성인 패혈증 초기치료지침서

● 근거 요약(Evidence summary)

문헌검색 전략을 통해 찾아낸 총 3,051편의 문헌 중, 2,516편의 문헌을 선별한 후, 19편의 원문을 검토하였으며, 최종적으로 12편의 연구가 선택되었다. 이 중 무작위 대조 연구가 4편 [5-8], 코호트 연구가 8편이었다 [4,9-15]. 승압제 조기 투여의 정의 또는 투여 시기는 연구에 따라 차이가 있었으며, 최근 보고된 수액제한 전략(restrictive fluid strategy)과 함께 조기 승압제 투여를 시행한 2개의 무작위 대조 연구를 포함하였다 [7,8].

메타분석 결과 무작위 대조 연구(Risk ratio [RR] 0.76, 95% CI 0.53-1.09) 및 관찰 연구(RR 0.84, 95% CI 0.66-1.07)에서 조기 승압제 투여군의 사망률이 낮은 경향을 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았다. 무작위 대조 연구에서 중환자실 입원기간, 기계환기, 승압제 없이 지낸 기간, 신대체요법 없이 지낸 기간, 부정맥 발생률에서 유의한 차이는 없었으며, 폐부종 발생률의 경우 승압제 조기 투여군에서 유의하게 낮았다(RR 0.43, 95% CI 0.22-0.86). 관찰 연구에서는 중환자실 입원기간의 차이는 없었으며, 승압제 조기 투여군의 기계환기, 승압제, 신대체요법 기간이 유의하게 짧게 보고되었으나, 분석에 포함된 연구의 숫자가 제한적이었다. 6시간, 24시간 수액 투여량의 경우 승압제 조기 투여군의 투여량이 적은 경향이 있었으나, 통계적으로 유의하지는 않았으며, 1개 관찰 연구만 포함된 분석에서는 24시간 수액 투여량이 조기 투여군에서 유의하게 적었다.

무작위 대조 연구의 하위 그룹 분석에서 수액 제한과 함께 승압제를 조기에 투여한 2개 연구에서는 사망률의 유의한 차이가 없었으나(RR 0.95, 95% CI 0.75-1.21), 수액 제한 전략이 함께 시행되지 않은 2개의 연구에서는 조기 투여군의 사망률이 유의하게 낮았으며(RR 0.61, 95% CI 0.43-0.85), 이는 이전의 보고된 메타분석 결과와 일치한다 [2].

다음의 사항을 고려하여 성인 패혈쇼크 환자에서 승압제를 조기에 투여할 것을 권고한다. 첫째, 승압제 조기 투여군과 지연 투여군 사이에 사망률의 유의한 차이는 없었으나, 폐부종 발생률 등의 2차 평가 변수에서 조기 투여의 치료적 이득을 시사하는 결과가 관찰되었다. 둘째, 수액제한 전략이 시행되지 않은 2개의 무작위 대조 연구를 포함한 하위 분석에서 사망률의 감소 효과가 관찰되었다. 셋째, 승압제 조기 투여군에서 유의한 예후 악화 또는 부작용이 관찰되지 않았다. 넷째, 저혈압 지속 시간과 사망률 증가와의 상관 관계는 잘 알려져 있으나 [16], 메타분석에 포함된 대부분의 연구에서 조기 투여군과 지연 투여군 사이에 승압제 투여 시간의 차이가 크지 않았다.

마지막으로 본 권고문을 적용할 때 다음의 사항을 고려하여야 한다. 첫째, 조사된 모든 연구에서 수액량은 다르지만 초기 수액 치료가 함께 시행되었기에, 수액 치료 없이 단독으로 승압제를 조기에 투여하는 것을 권고하지는 않는다. 둘째, 조사된 연구를 통해 승압제 투여의 목표 시간을 특정할 수는 없었으며, 패혈쇼크 환자의 중증도 및 임상 경과에 따라 개별화된 접근이 필요하다.

● 결과요약표(GRADE Summary of Findings Table)

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with Late use of norepinephrine	Risk with Early use of norepinephrine				
Mortality	170 per 1,000	125 per 1,000 (78 to 196)	RR 0.76 (0.53 to 1.09)	2,073 (4 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate ^a	-
Mortality	317 per 1,000	265 per 1,000 (206 to 335)	RR 0.84 (0.66 to 1.07)	5,208 (8 observational studies)	⊕○○○ Very low ^{a,b}	-
ICU LOS	The mean ICU LOS was 2.0 days	MD 0.71 days more (0.2 fewer to 1.63 more)	-	409 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate ^a	-
ICU LOS	The mean ICU LOS was 7.5 days	MD 0.25 days fewer (1.5 fewer to 1 more)	-	4,301 (7 observational studies)	⊕○○○ Very low ^{a,b}	-
Mechanical ventilator free days	The mean mechanical ventilator free days was 14.8 days	MD 0.29 days more (0.42 fewer to 1 more)	-	1,953 (3 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate ^a	-
Mechanical ventilator free days	The mean mechanical ventilator free days was 22.7 days	MD 4.06 days more (2.82 more to 5.3 more)	-	3,048 (2 observational studies)	⊕○○○ Very low ^a	-
Vasopressor free days	The mean vasopressor free days was 21.5 days	MD 1.68 days more (0.11 fewer to 3.47 more)	-	1,965 (3 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate ^a	-
Vasopressor free days	The mean vasopressor free days was 17.5 days	MD 2 days more (0.81 more to 3.19 more)	-	2,862 (1 observational study)	⊕○○○ Very low ^{c,d}	-



성인 패혈증 초기치료지침서

Renal replacement free days	The mean renal replacement free days was 24.3 days	MD 0 days (0 to 0)	-	1,884 (3 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate ^a	-
Renal replacement free days	The mean renal replacement free days was 4.7 days	MD 4.3 days more (1.01 more to 7.59 more)	-	186 (1 observational study)	⊕○○○ Very low ^{c,e}	-
Pulmonary edema	48 per 1,000	21 per 1,000 (12 to 36)	RR 0.43 (0.22 to 0.86)	1,972 (3 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High	-
Arrhythmia	33 per 1,000	20 per 1,000 (7 to 58)	RR 0.60 (0.29 to 1.25)	1,873 (2 RCTs)	⊕⊕○○ Low ^{a,b}	-
Arrhythmia	67 per 1,000	54 per 1,000 (28 to 129)	RR 0.80 (0.32 to 1.97)	298 (1 observational study)	⊕○○○ Very low ^{c,e}	-
Fluid administration (initial 6 h)	The mean fluid administration (initial 6 h) was 2.5 L	MD 0.94 L lower (2.11 lower to 0.23 higher)	-	1,972 (3 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate ^a	-
Fluid administration (initial 6 h)	The mean fluid administration (initial 6 h) was 2.4 L	MD 0.38 L lower (0.87 lower to 0.11 higher)	-	816 (4 observational studies)	⊕○○○ Very low ^{a,b}	-
Fluid administration (initial 24 h)	The mean fluid administration (initial 24 h) was 3.7 L	MD 0.94 L lower (2.56 lower to 0.68 higher)	-	1,972 (3 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate ^a	-
Fluid administration (initial 24 h)	The mean fluid administration (initial 24 h) was 6.9 L	MD 0.7 L lower (0.88 lower to 0.52 lower)	-	213 (1 observational study)	⊕○○○ Very low ^{c,e}	-

Explanations

- Confidence interval includes no difference.
- Varying clinical significance/magnitude.
- Not applicable due to single study
- Single study
- Small sample size

● 권고 고려사항

1) 근거수준(GRADE 적용)

분석에 포함된 문헌 중 무작위 대조 연구의 근거수준은 전반적으로 중등도(moderate)로 평가되었다. 관찰 연구의 경우 대부분의 예후 평가 인자에 대하여 매우 낮음으로 확인되었다. 이에 본 임상질문에 대한 종합 근거수준은 무작위 대조 연구의 근거수준을 따라 중등도로 평가하였다.

2) 이득과 위해

메타분석 결과 승압제 조기 투여군에서 유의한 위해는 관찰되지 않았으며, 무작위 대조 연구에서 폐부종 발생률 감소가 관찰되었고, 하위그룹 분석 시 수액 제한 전략이 함께 시행되지 않은 무작위 대조 연구에서는 조기 투여군의 사망률이 유의하게 낮았다.

3) 환자의 가치와 선호도

승압제 조기 사용은 패혈쇼크 환자에게 신속한 치료를 제공하여 환자의 예후를 호전시키고자 하는데 목적이 있다. 하지만 중증의 패혈쇼크 환자들은 충분한 정보를 제공받더라도 승압제에 대한 결정을 내리기가 쉽지 않다. 의료진들은 환자의 기저질환, 중증도, 예후뿐만 아니라 적극적 치료에 대한 환자의 의사를 최대한 확인하고 결정할 필요가 있다고 본다.

4) 자원(비용 포함)

승압제를 조기에 투여하는 것이 의료진의 부담을 유의하게 가중시킨다고 보기 어려우며, 별도의 의료비용이 증가된다는 연구 결과는 없다. 다만 승압제 투여 빈도가 증가할수록 적절한 모니터링을 위한 중환자실 입실이나 중심정맥관 삽입 빈도가 증가할 가능성이 있으나, 이번 메타분석 결과에서 중환자실 입원기간 등의 중증치료 자원 사용 측면에서 양군 간의 차이는 관찰되지 않았다.

5) 다른 국가 임상진료지침과의 권고 비교

2021년 SSC guidelines에서는 평균동맥압 65 mmHg를 초기 혈액학적 목표로 수액과 승압제를 투여하도록 권고하고 있으며, 중심정맥관 삽입을 위해 승압제 투여를 지연하는 것 보다는 말초정맥관을 사용하여 투여하도록 권고하고 있다 [1]. SSC의 1시간 묶음 치료(the hour-1 bundle)에서는 평균동맥압 65 mmHg를 유지하기 위해서 초기 수액치료 도중 또는 그 이후에 승압제를 투여하는 것이 포함되어 있다 [17]. 일본의 패혈증 진료지침에서는, 안정된 혈액학적 상태를 유지하기 어려운 패혈쇼크 환자의 경우 초기 수액 치료와 동시에 또는 3시간 이내에 승압제를 투여하도록 권고하고 있다 [18].

6) 장애요인과 촉진요인, 극복방안

패혈쇼크의 신속한 치료를 위해서는 조기 승압제 투여뿐만 아니라 패혈증의 신속한 인지와 치료, 적절한 모니터링, 질관리가 필요하다.



성인 패혈증 초기치료지침서

7) 첨부

(1) 질평가

▪ RoB(4 RCTs)

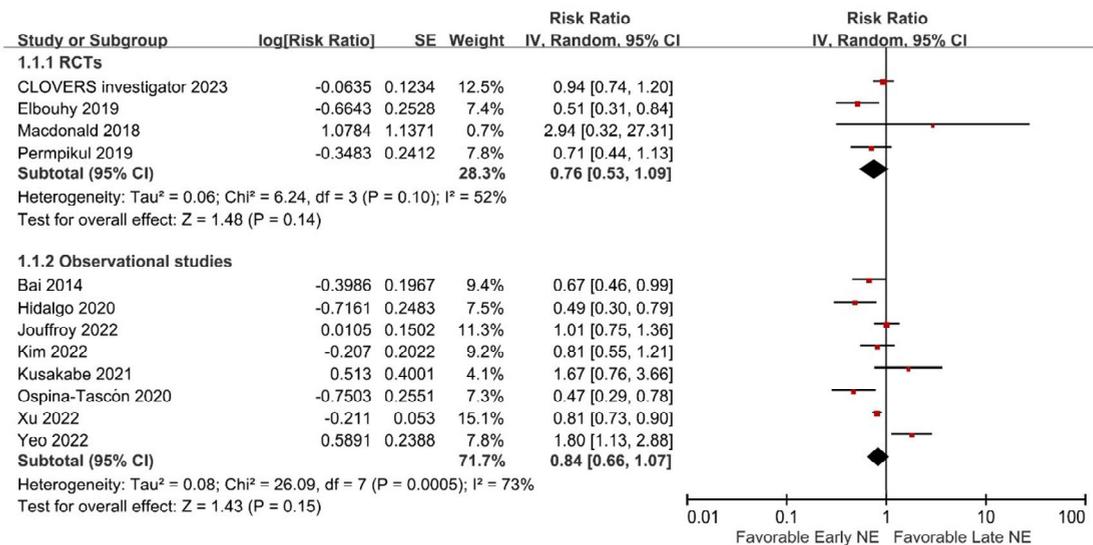
	Randomization process	Intended interventions	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported result	Overall
CLOVERS investigator 2023	+	+	+	+	+	+
Elbouhy 2019	+	?	+	+	+	?
Macdonald 2018	+	+	+	+	+	+
Permpikul 2019	+	+	+	+	+	+

▪ ROBANS(8 non-RCTs)

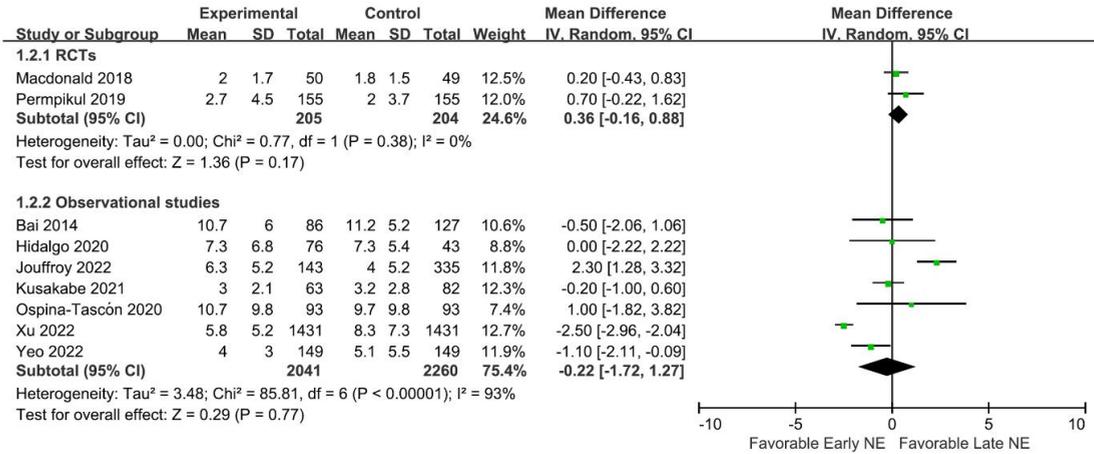
	The possibility of the target group comparisons	Target group selection	Confounder	Exposure measurement	Blinding of assessors	Outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective outcome reporting
Bai 2014	+	+	+	+	+	+	+	+
Hidalgo 2020	+	+	+	+	+	+	+	+
Jouffroy 2022	+	+	+	+	+	+	+	+
Kim 2022	+	+	+	+	+	+	+	+
Kusakabe 2021	+	+	+	+	+	+	+	+
Ospina-Tascón 2020	+	+	+	+	+	+	+	+
Xu 2022	+	+	+	+	+	+	+	+
Yeo 2022	+	+	+	+	+	+	+	+

(2) Forest plot

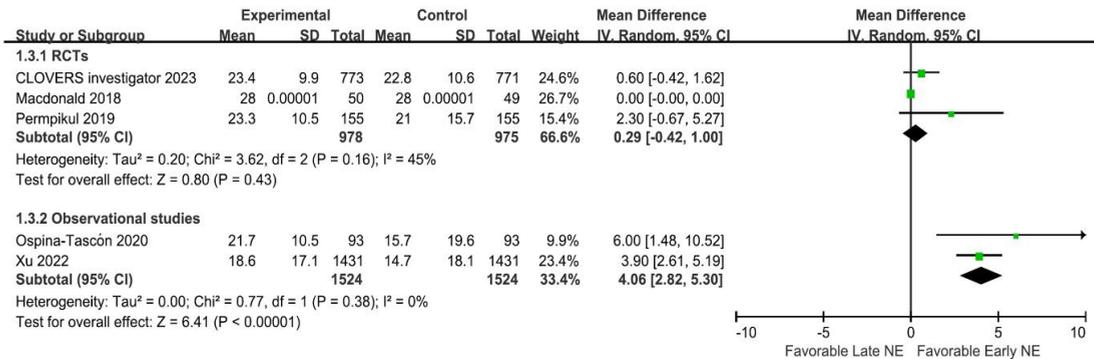
▪ 사망률(28일/30일/90일 사망률 및 병원 사망률 포함)



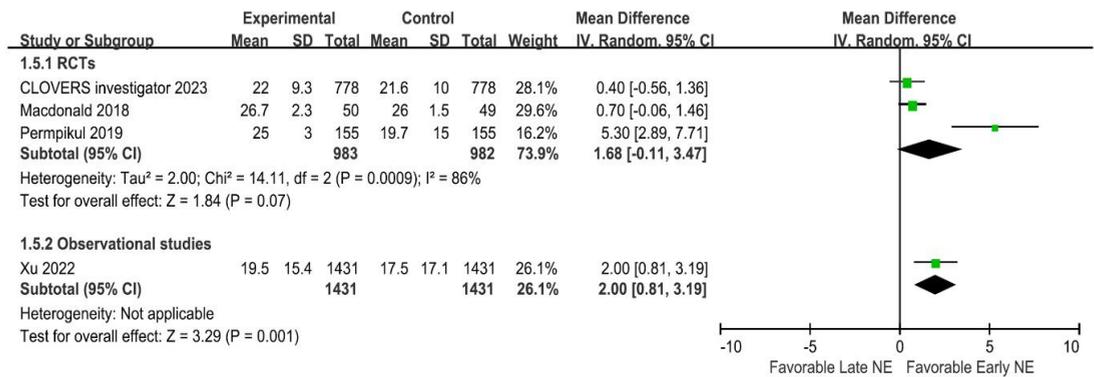
■ 중환자실 입원기간



■ 기계환기 미사용 기간(ventilator free days)



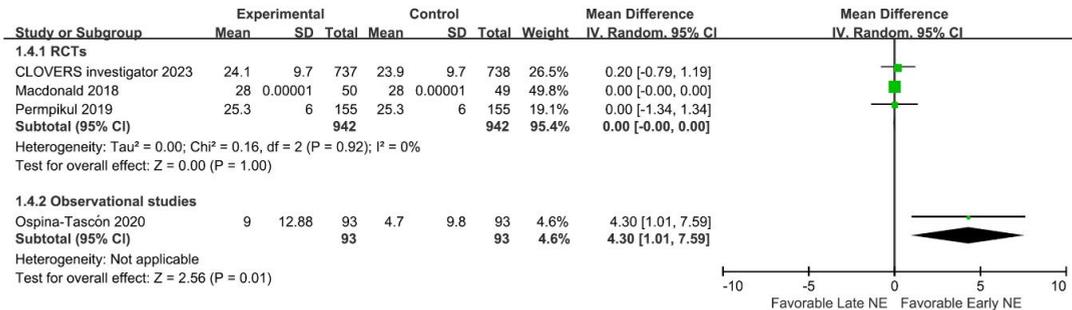
■ 승압제 미사용 기간(vasopressor free days)



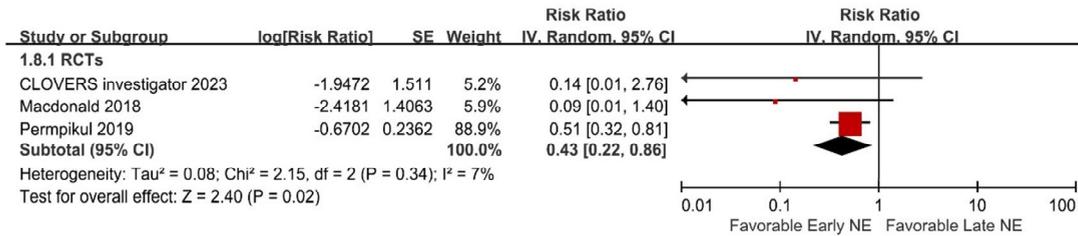


성인 패혈증 초기치료지침서

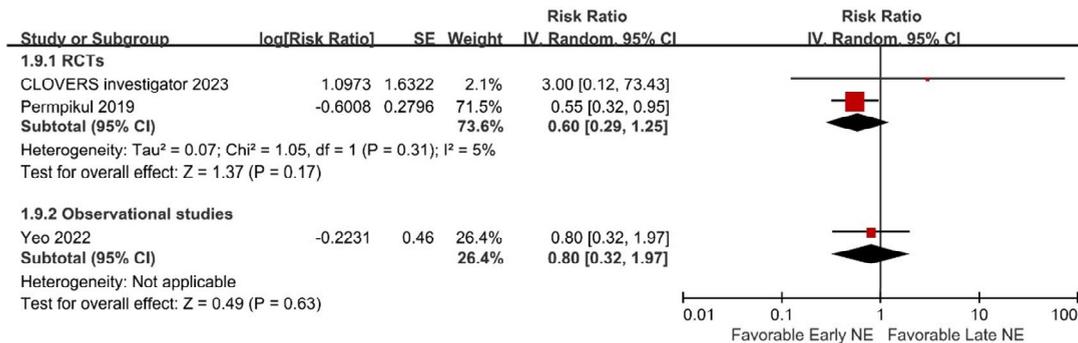
신대체요법 미사용 기간(renal replacement free days)



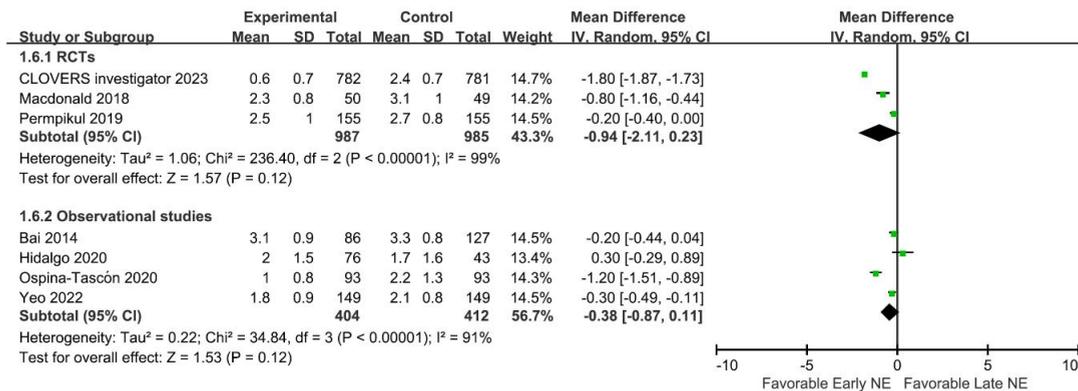
폐부종 발생률



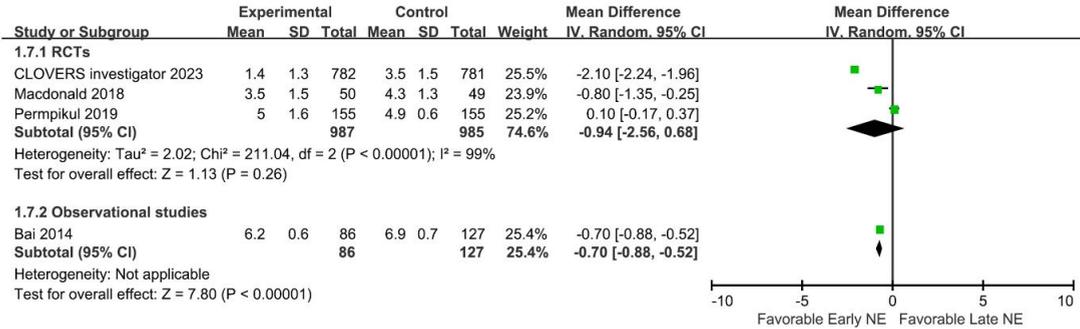
부정맥 발생률



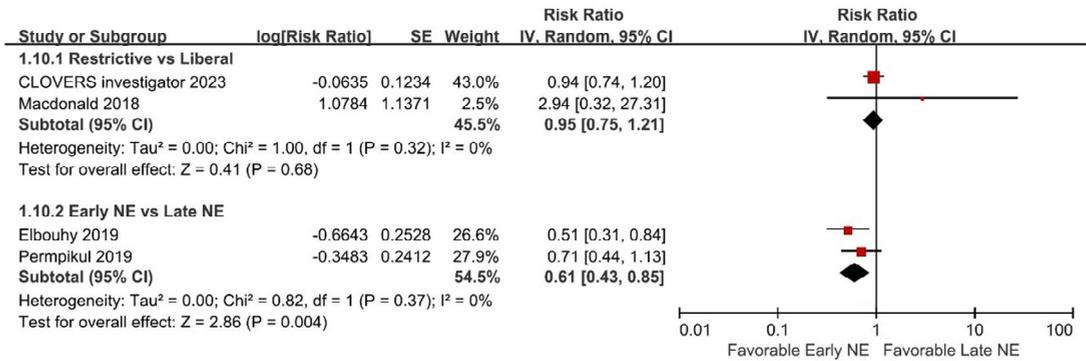
6시간 수액투여량(L)



■ 24시간 수액투여량(L)



■ 하위그룹 분석(사망률)





[참고문헌]

1. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Crit Care Med* 2021;49:e1063–e143.
2. Li Y, Li H, Zhang D. Timing of norepinephrine initiation in patients with septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2020;24:488.
3. Waechter J, Kumar A, Lapinsky SE, Marshall J, Dodek P, Arabi Y, et al. Interaction between fluids and vasoactive agents on mortality in septic shock: a multicenter, observational study. *Crit Care Med* 2014;42:2158–68.
4. Yeo HJ, Lee YS, Kim TH, Jang JH, Lee HB, Oh DK, et al. Vasopressor Initiation Within 1 Hour of Fluid Loading Is Associated With Increased Mortality in Septic Shock Patients: Analysis of National Registry Data. *Crit Care Med* 2022;50:e351–e60.
5. Permpikul C, Tongyoo S, Viarasilpa T, Trainarongsakul T, Chakorn T, Udompanturak S. Early Use of Norepinephrine in Septic Shock Resuscitation (CENSER). A Randomized Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;199:1097–105.
6. Elbouhy M, Soliman M, Taema K, Abdelaziz A. Early use of Norepinephrine improves survival in septic shock: Earlier than early. *Intensive Care Medicine Experimental* 2019;7.
7. Macdonald SPJ, Keijzers G, Taylor DM, Kinnear F, Arendts G, Fatovich DM, et al. Restricted fluid resuscitation in suspected sepsis associated hypotension (REFRESH): a pilot randomised controlled trial. *Intensive Care Med* 2018;44:2070–8.
8. National Heart L, Blood Institute P, Early Treatment of Acute Lung Injury Clinical Trials N, Shapiro NI, Douglas IS, Brower RG, et al. Early Restrictive or Liberal Fluid Management for Sepsis-Induced Hypotension. *N Engl J Med* 2023;388:499–510.
9. Xu F, Zhong R, Shi S, Zeng Y, Tang Z. Early initiation of norepinephrine in patients with septic shock: A propensity score-based analysis. *Am J Emerg Med* 2022;54:287–96.
10. Kusakabe A, Sweeny A, Keijzers G. Early vs. Late Vassopressor therapy in the Management of Patients with Sepsis and Hypotension, A Multicenter Observational Study. *Arch Med Res* 2021;52:836–42.
11. Jouffroy R, Hajjar A, Gilbert B, Tourtier JP, Bloch-Laine E, Ecollan P, et al. Prehospital norepinephrine administration reduces 30-day mortality among septic shock patients. *BMC Infect Dis* 2022;22:345.
12. Kim DS, Park JE, Hwang SY, Jeong D, Lee GT, Kim T, et al. Prediction of vasopressor requirement among hypotensive patients with suspected infection: usefulness of diastolic shock index and lactate. *Clin Exp Emerg Med* 2022;9:176–86.

13. Bai X, Yu W, Ji W, Lin Z, Tan S, Duan K, et al. Early versus delayed administration of norepinephrine in patients with septic shock. *Crit Care* 2014;18:532.
14. Ospina-Tascón GA, Hernandez G, Alvarez I, Calderón-Tapia LE, Manzano-Nunez R, Sánchez-Ortiz AI, et al. Effects of very early start of norepinephrine in patients with septic shock: a propensity score-based analysis. *Crit Care* 2020;24:52.
15. Colon Hidalgo D, Patel J, Masic D, Park D, Rech MA. Delayed vasopressor initiation is associated with increased mortality in patients with septic shock. *J Crit Care* 2020;55:145-8.
16. Vincent JL, Nielsen ND, Shapiro NI, Gerbasi ME, Grossman A, Doroff R, et al. Mean arterial pressure and mortality in patients with distributive shock: a retrospective analysis of the MIMIC-III database. *Ann Intensive Care* 2018;8:107.
17. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update. *Intensive Care Med* 2018;44:925-8.
18. Egi M, Ogura H, Yatabe T, Atagi K, Inoue S, Iba T, et al. The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2020 (J-SSCG 2020). *Journal of Intensive Care* 2021;9.



성인 패혈증 초기치료지침서

핵심질문 8

성인 패혈쇼크 환자에서 다른 혈압상승제(vasopressor)보다 노르에피네프린(norepinephrine)을 우선적으로 사용해야 하는가?



PICO 요소

Population	패혈쇼크의 성인 환자
Intervention	노르에피네프린(Norepinephrine)
Comparators	기타 혈압상승제(other vasopressors: dopamine, vasopressin, epinephrine, phenylephrine, terlipressin)
Outcomes	<ul style="list-style-type: none"> - 핵심적 결과지표: 전체 사망률(total mortality), 중환자실 사망률, 부정맥 - 중요한 결과지표: 중환자실 입원기간, 지속적 신대체요법 - 중요하지 않은 결과지표: 혈압상승제 이탈일수(Vasopressor free days), 급성신손상(acute kidney injury)
Study design	무작위 배정 연구(randomized controlled study), 코호트 연구(Cohort study), 성향점수매칭 연구(propensity score matching)

권고문

성인 패혈쇼크 환자에서 혈압상승제로 노르에피네프린(norepinephrine)을 우선적으로 사용하는 것을 권고한다.

권고등급	A, 강하게 권고(strong recommendation for intervention)
근거수준	<ul style="list-style-type: none"> - Norepinephrine vs. 도파민(Dopamine): 높음(high quality of evidence) - Norepinephrine vs. 바소프레신(Vasopressin): 중등도(moderate quality of evidence) - Norepinephrine vs. 에피네프린(Epinephrine): 낮음(low quality of evidence) - Norepinephrine vs. 페닐레프린(Phenylephrine): 매우 낮음(very low quality of evidence) - Norepinephrine vs. 텔리프레신(Terlipressin): 낮음(low quality of evidence)

● 혈압상승제(Vasopressor) 관련 기본 정보

패혈증과 패혈쇼크는 중환자실 환자 사망의 가장 흔한 원인으로, 패혈쇼크의 경우 높은 사망률을 보인다. 패혈쇼크란 적절한 수액치료(30 ml/kg)에도 불구하고 혈중 젖산 농도가 2 mmol/L보다 높은 저관류 상태가 지속되고 평균동맥압(mean arterial pressure, MAP) 65 mmHg을 유지하기 힘들어 승압제가 필요한 상태로 정의된다. 2021년 SSC guidelines에서 쇼크에 대한 기본 치료로 적절한 용량의 수액치료, 항생제 투여, 감염원 조절, 승압제 사용 등을 권고하였다 [1]. 목표 MAP 65 mmHg를 유지하기 위해 1차 승압제로 노르에피네프린(norepinephrine) 사용을 권고하였으며, 노르에피네프린의 사용량이 0.25-0.5 mcg/kg/min이고 목표 평균동맥압에 도달하지 못할 경우 2차 약제로 바소프레신 사용을 권고하였다 [1]. 노르에피네프린의 사용이 가능하지 않는 상황에서는 도파민 또는 에피네프린을 대체제로 사용할 수 있다고 하였다 [1]. 노르에피네프린은 강력한 α -1 아드레날린 수용체 작용제이자 보통의 β -작용제 활성을 지니 직접적인 심장수축능력은 없지만 강력한 혈관수축 능력을 지닌 약제이다. 따라서, 노르에피네프린은 주로 수축기, 이완기 및 맥박 압력을 증가시키고 심박수에 미치는 영향이 미미하다.

도파민(dopamine)은 노르에피네프린의 즉각적인 전구체인 내인성 중추신경전달물질로, 도파민 및 아드레날린 수용체에 작용한다. 저용량(< 3 μ g/kg/min)에서는 관상동맥, 신장, 대뇌에 분포된 도파민 수용체를 자극하여 혈관 확장 및 조직으로의 혈류 증가를 촉진한다. 중간용량(5~10 μ g/kg/min)에서는 β -1 아드레날린 수용체에 결합하여 노르에피네프린 방출을 촉진하고 심장 수축력 및 심장박동수(chronotropy)를 증가시키며 전신혈관저항을 약간 증가시킨다. 고용량(10~20 μ g/kg/min)은 α -1 아드레날린 수용체에 작용하여 혈관수축작용이 우세하다. 하지만, 용량에 따른 β -1 아드레날린 수용체 활성화로 부정맥이 발생할 수 있다.

바소프레신(vasopressin)은 시상하부에서 생성되어 뇌하수체 후엽에서 저장되고 방출되는 내인성 펩타이드 호르몬이다. 바소프레신은 혈관 평활근의 V1 수용체와 신장 집합관의 V2 수용체에 결합하며, V1 자극을 통해 혈관 평활근 수축을 유도하여 동맥 혈압을 상승시키고, V2 수용체 결합은 신장 집합관의 투과성을 향상시켜 수분 재흡수를 증가시킨다. 카테콜아민보다 직접적으로 관상동맥과 대뇌혈관 수축을 덜 유발하며, 용량 의존적(dose-dependent) 전신혈관저항을 증가시킨다.

에피네프린(epinephrine)은 심장 및 혈관 평활근에 존재하는 β 1-, β 2- 및 α 1-수용체에 높은 친화력을 가지는 내인성 카테콜아민으로 저용량에서는 β -1 고용량에서는 α -1 아드레날린 효과가 더 두드러지는 특성을 지닌다. 저용량에서는 주로 β -1 아드레날린 수용체에 작용하여 심박출량을 증가시키고, 전신혈관저항을 감소시킨다. 하지만, 고용량에서는 심박출량과 전신혈관저항을 증가시킨다. 에피네프린의 잠재적 부작용으로는 부정맥과 내장혈액순환의 장애가 있다.

페닐레프린(phenylephrine)은 강력한 α -아드레날린 활성으로 심박출량을 증가시키고 전신 혈관저항을 증가시키지만 심박수에 직접적인 영향을 거의 미치지 않는 약제이다. 페닐레프린은 주로 갑작스러운 중증 저혈압을 교정할 때 사용된다.

털리프레신(terlipressin)은 전구 약물로, 혈관내피 펩타이드 효소에 의해 라이신 바소프레신(lysine vasopressin)으로 전환된다. 털리프레신은 V1 수용체에 더 특이적이며, 천천히 방출되는 효과를 보여준다. 특히, 내장에 분포된 V1 수용체 결합을 통해 문맥으로의 혈류량을 줄여줌으로써 간문맥압과 식도정맥압을 현저히 감소시켜 간경변 환자의 출혈과 간신증후군의 치료로 널리 사용된다.



성인 패혈증 초기치료지침서

● 근거 요약(Evidence summary)

문헌검색 전략을 통해 총 10,926건의 연구를 찾았고, 중복된 문헌 1,993건을 제외하고 8,933건을 조사하였다. 총 40개의 원문을 검토했으며, 최종적으로 16편의 무작위 대조 연구와 6편의 코호트 연구가 선택되었다.

1) 무작위 대조 연구

M. G. Sazgar 등(2021)의 연구는 응급실에 내원한 패혈쇼크 환자를 대상으로 노르에피네프린과 도파민을 비교한 무작위 배정 연구로 중재군 70명과 대조군 68명을 대상으로 포함하고 있다 [2].

L. A. Z. Hajjar 등(2019)의 연구는 패혈쇼크로 중환자실에 입실한 암 환자를 대상으로 노르에피네프린과 바소프레신을 비교한 무작위 배정 연구로 중재군 125명과 대조군 125명을 대상으로 포함하고 있다 [3].

Z. M. C. Liu 등(2018)의 연구는 패혈쇼크로 중환자실에 입실한 환자를 대상으로 노르에피네프린과 텔리프레신을 비교한 무작위 배정 연구로 중재군 266명과 대조군 260명을 대상으로 포함하고 있다 [4].

A. K. Choudhury 등(2017)의 연구는 패혈쇼크로 중환자실(liver ICU)에 입실한 간경화 환자를 대상으로 노르에피네프린과 텔리프레신을 비교한 무작위 배정 연구로 중재군 42명과 대조군 42명을 대상으로 포함하고 있다 [5].

A. C. M. Gordon 등(2016)의 연구는 패혈쇼크로 중환자실에 입실한 환자를 대상으로 노르에피네프린과 바소프레신을 비교한 무작위 배정 연구로 중재군 204명과 대조군 205명을 대상으로 포함하고 있다 [6].

A. G. Agrawal 등(2011)의 연구는 패혈쇼크로 입원한 환자를 대상으로 노르에피네프린과 도파민을 비교한 무작위 배정 연구로 중재군 25명과 대조군 25명을 대상으로 포함하고 있다 [7].

D. B. De Backer 등(2010)의 연구는 패혈쇼크로 중환자실에 입실한 환자를 대상으로 노르에피네프린과 도파민을 비교한 무작위 배정 연구로 중재군 821명과 대조군 858명을 대상으로 포함하고 있으며, 이중 패혈쇼크 환자의 경우는 중재군 502명, 대조군 542명 이다 [8].

G. P. G. Patel 등(2010)의 연구는 패혈쇼크로 내과계 중환자실에 입실한 환자를 대상으로 노르에피네프린과 도파민을 비교한 무작위 배정 연구로 중재군 118명과 대조군 134명을 대상으로 포함하고 있다 [9].

A. E. Morelli 등(2009)의 연구는 패혈쇼크로 중환자실에 입실한 환자를 대상으로 노르에피네프린과 텔리프레신, 바소프레신을 비교한 무작위 배정 연구로 중재군 15명과 대조군 텔리프레신 15명, 바소프레신 15명을 대상으로 포함하고 있다 [10].

A. E. Morelli 등(2008)의 연구는 패혈쇼크로 중환자실에 입실한 환자를 대상으로 노르에피네프린과 페닐네프린을 비교한 무작위 배정 연구로 중재군 16명과 대조군 16명을 대상으로 포함하고 있다 [11].

J. A. H. Myburgh 등(2008)의 연구는 패혈쇼크로 중환자실에 입실한 환자를 대상으로 노르에피네프린과 에피네프린을 비교한 무작위 배정 연구로 이중 패혈쇼크로 치료 받은 중재군 82명과 대조군 76명을 대상으로

포함하고 있다 [12].

S. D. Mathur 등(2007)의 연구는 패혈쇼크로 중환자실에 입실한 환자를 대상으로 노르에피네프린과 도파민을 비교한 무작위 배정 연구로 중재군 25명과 대조군 25명을 대상으로 포함하고 있다 [13].

F. L. Lauzier 등(2006)의 연구는 패혈쇼크로 중환자실에 입실한 환자를 대상으로 노르에피네프린과 바소프레신을 비교한 무작위 배정 연구로 중재군 10명과 대조군 13명을 대상으로 포함하고 있다 [14].

J. L. Albanèse 등(2005)의 연구는 패혈쇼크로 중환자실에 입실한 환자를 대상으로 노르에피네프린과 테리프레신을 비교한 무작위 배정 연구로 중재군 10명과 대조군 10명을 대상으로 포함하고 있다 [15].

P. E. M. Marik 등(1994)의 연구는 패혈쇼크로 중환자실에 입실한 환자를 대상으로 노르에피네프린과 도파민을 비교한 무작위 배정 연구로 중재군 10명과 대조군 10명을 대상으로 포함하고 있다 [16].

C. P. Martin 등(1993)의 연구는 패혈쇼크로 중환자실에 입실한 환자를 대상으로 노르에피네프린과 도파민을 비교한 무작위 배정 연구로 중재군 16명과 대조군 16명을 대상으로 포함하고 있다 [17].

2) 코호트 연구

A. C. B. Law 등(2022)의 연구는 The Medical Information Mart for Intensive Care(MIMIC)-IV database) 자료를 이용한 연구로 패혈쇼크로 중환자실에 입실한 환자에 대해 노르에피네프린과 페닐레프린을 비교한 코호트 연구로 중재군 946명과 대조군 901명을 대상으로 포함하고 있다 [18].

B. J. C. Haan 등(2020)의 연구는 distributive shock으로 중환자실에 입실한 환자를 대상으로 노르에피네프린과 바소프레신을 비교한 코호트 연구로 중재군 160명과 대조군 85명을 대상으로 포함하고 있다 [19].

D. Z. Zhou 등(2020)의 연구는 성향점수매칭 연구(propensity score matching)로 패혈쇼크로 중환자실에 입실한 심부전 환자를 대상으로 노르에피네프린과 도파민을 비교한 코호트 연구로 중재군 231명과 대조군 231명을 대상으로 포함하고 있다 [20].

J. A. W. Russell 등(2018)의 연구는 패혈쇼크로 중환자실에 입실한 환자를 대상으로 노르에피네프린과 바소프레신을 비교한 코호트 연구로 중재군 525명과 대조군 145명을 대상으로 포함하고 있다 [21].

A. E. Fawzy 등(2015)의 연구는 미국의 500개의 이상의 병원에서 패혈쇼크로 중환자실에 입실한 환자를 대상으로 노르에피네프린과 도파민을 비교한 코호트 연구로 중재군 29,091명과 대조군 9,697명을 대상으로 포함하고 있다 [22].

M. J. L. Daley 등(2013)의 연구는 패혈쇼크로 중환자실에 입실한 환자를 대상으로 노르에피네프린과 바소프레신을 비교한 코호트 연구로 중재군 65명과 대조군 65명을 대상으로 포함하고 있다 [23].



성인 패혈증 초기치료지침서

종합된 근거 합성 결과는 다음과 같다.

1) 노르에피네프린 vs. 도파민

전체 사망률은 6개의 무작위 대조 연구 분석에서 중재군과 대조군 간 통계적으로 유의한 차이는 없었지만(RR 0.93; 95% CI 0.84 to 1.02), 코호트 연구에서는 중재군에서 유의하게 감소한 결과를 보였고(RR 0.67; 95% CI 0.55 to 0.82), 1개의 연구만 분석된 제한점이 있다. 하지만, **중환자실 사망률**은 4개의 무작위 대조 연구 분석에서 대조군 대비 중재군에서 통계적으로 유의하게 사망률이 감소하였다(RR 0.90; 95% CI 0.82 to 0.99).

부정맥 발생률은 3개의 무작위 대조군 연구 분석에서 중재군에서 통계적으로 유의하게 대조군 대비 중재군에서 더 낮은 발생률을 보였다(RR 0.49; 95% CI 0.40 to 0.59).

중환자실 자원일수는 2개 무작위 대조 연구 분석에서 중재군과 대조군 간 유의한 차이는 없었지만(MD 0.09(days); 95 CI -0.57 to 0.75), 코호트 연구에서는 대조군 대비 중재군에서 더 짧은 기간을 보이며 통계적으로 유의한 차이를 보였지만(MD -90.48(hours); 95 CI -142.45 to -38.51) 1개의 연구만 분석된 제한점이 있다.

2) 노르에피네프린 vs. 바소프레신

전체 사망률은 4개의 무작위 대조 연구와 3개의 코호트 연구 분석 모두에서 중재군과 대조군 간 통계적으로 유의한 차이는 없었다(RR 1.09; 95% CI 0.94 to 1.26, RR 1.14; 95% CI 0.79 to 1.65).

중환자실 사망률도 3개의 무작위 대조 연구에서 중재군과 대조군 간 통계적으로 유의한 차이는 없었다(RR 0.94; 95% CI 0.71 to 1.24) (Supplementary data 참고).

급성신손상 발생률은 2개의 무작위 대조 연구에서 중재군과 대조군간 차이가 없었지만(RR 1.07; 95% CI 0.90 to 1.27) (Supplementary data참고), **신대체요법 시행률**은 2개의 무작위 대조 연구 분석에서 중재군 대비 대조군에서 통계적으로 유의하게 낮았다(RR 1.44; 95% CI 1.09 to 1.90). 하지만, 2개의 코호트 연구 분석에서는 중재군과 대조군 간 신대체요법 시행률은 차이가 없었다(RR 1.36; 95% CI 0.85 to 2.19).

중환자실 자원일수는 3개의 무작위 대조 연구 분석에서 대조군 대비 중재군에서 짧은 기간을 보이며 통계적으로 유의하였으나(MD -1.55(days); 95% CI -2.52 to -0.58), 2개의 코호트 연구 분석에서는 중재군과 대조군 간 차이는 없었다(MD -3.35(days); 95% CI -9.19 to 2.48) (Supplementary data 참고).

3) 노르에피네프린 vs. 에피네프린

전체 사망률은 1개의 무작위 대조 연구 분석에서 중재군과 대조군 간 통계적으로 유의한 차이는 없었다(RR 1.13; 95% CI 0.80 to 1.60).

혈압상승제 이탈 기간도 1개의 무작위 대조 연구 분석에서 중재군과 대조군 간 통계적으로 유의한 차이는 없었다(MD -2.10(days); 95% CI -4.84 to 0.64) (Supplementary data 참고).

4) 노르에피네프린 vs. 페닐레프린

전체 사망률은 1개의 무작위 대조 연구에서 중재군과 대조군 간 통계적으로 유의한 차이는 없었다(RR 0.90; 95% CI 0.51 to 1.60).

부정맥 발생률은 코호트 연구에서 중재군 대비 대조군에서 낮은 발생률을 보이며 통계적으로 유의하였다(RR 1.20; 95% CI 1.09 to 1.33) (Supplementary data 참고).

5) 노르에피네프린 vs. 텔리프레신

전체 사망률은 무작위 대조 연구에서 중재군과 대조군 간 통계적으로 유의한 차이는 없었다(RR 1.02; 95% CI 0.52 to 10.01).

중환자실 재원기간과 혈압상승제 이탈 기간 모두 무작위 대조 연구에서 중재군과 대조군 간 통계적으로 유의한 차이는 없었다(MD -1.00(days); 95% CI -3.62 to 1.62, MD -0.84(days); 95% CI -2.74 to 1.06) (Supplementary data 참고).



성인 패혈증 초기치료지침서

● 결과요약표(GRADE Summary of Findings Table)

1) 노르에피네프린 vs. 도파민

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with Dopamine	Risk with Norepinephrine				
Total mortality	538 per 1,000	501 per 1,000 (452 to 549)	RR 0.93 (0.84 to 1.02)	1,536 (6 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High	-
Total mortality (cohort study)	563 per 1,000	377 per 1,000 (310 to 461)	RR 0.67 (0.55 to 0.82)	462 (1 cohort study)	⊕○○○ Very low ^{a,b}	-
ICU mortality	468 per 1,000	421 per 1,000 (383 to 463)	RR 0.90 (0.82 to 0.99)	2,157 (4 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High	-
Arrhythmia	249 per 1,000	122 per 1,000 (100 to 147)	RR 0.49 (0.40 to 0.59)	2,120 (3 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High	-
ICU LOS	The mean ICU LOS was 6.25 d	MD 0.09 higher (0.57 lower to 0.75 higher)	-	1,931 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High ^a	-
ICU LOS (cohort study)	The mean ICU LOS in cohort study was 255.14 h	MD 90.48 lower (142.45 lower to 38.51 lower)	-	462 (1 cohort study)	⊕○○○ Very low ^{a,b,c}	-

Explanations

- a. 선택편향에서 고위험 존재
- b. 한 개의 연구를 분석
- c. 세 군을 비교한 연구에서 가져온 간접 비교 결과

Total mortality (n=number of study): 30-day mortality (1), 28-day mortality (3), ICU mortality (2)

2) 노르에피네프린 vs. 바소프레신

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with Vasopressin	Risk with Norepinephrine				
Total mortality	440 per 1,000	479 per 1,000 (413 to 554)	RR 1.09 (0.94 to 1.26)	711 (4 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate ^{a,b}	-
Total mortality (cohort study)	322 per 1,000	367 per 1,000 (254 to 531)	RR 1.14 (0.79 to 1.65)	1,045 (3 cohort studies)	⊕○○○ Very low ^{c,d,e}	-
RRT	188 per 1,000	271 per 1,000 (205 to 357)	RR 1.44 (1.09 to 1.90)	659 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High	-
ICU LOS	The mean ICU LOS was 9.3 d	MD 1.55 lower (2.52 lower to 0.58 lower)	-	689 (3 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate ^{b,f}	-

Explanations

- a. The effect is based mainly on 1 moderately large RCT, and direct evidence comes from 4 RCTs including 711 individuals overall.
 - b. 세 군을 비교한 연구에서 간접 비교 연구 포함
 - c. high-risk bias 수가 6개로 많음.
 - d. Unexplained high inconsistency
 - e. 이벤트 개수가 적음(대조군 65 cases)
 - f. 2 RCTs passed MID
- Total mortality (n=number of study): 90-day mortality (1), 28-day mortality (1), ICU mortality (2)



성인 패혈증 초기치료지침서

3) 노르에피네프린 vs. 에피네프린

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with Epinephrine	Risk with Norepinephrine				
Total mortality	311 per 1,000	367 per 1,000 (236 to 569)	RR 1.18 (0.76 to 1.83)	156 (1 RCT)	⊕⊕○○ Low ^a	-

Explanations

a. 한 개의 연구를 분석

Total mortality (n=number of study): 90-day mortality (1)

4) 노르에피네프린 vs. 페닐레프린

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with Phenylephrine	Risk with Norepinephrine				
Total mortality	625 per 1,000	563 per 1,000 (319 to 1,000)	RR 0.90 (0.51 to 1.60)	32 (1 RCT)	⊕○○○ Very low ^a	-
ICU LOS	The mean ICU LOS was 16 d	MD 0 (8.28 lower to 8.28 higher)	-	32 (1 RCT)	⊕○○○ Very low ^a	-
Arrhythmia (cohort study)	416 per 1,000	499 per 1,000 (454 to 554)	RR 1.20 (1.09 to 1.33)	1,847 (1 cohort study)	⊕○○○ Very low ^b	-

Explanations

a. 한 개의 연구를 분석 및 환자 수가 적음

b. 한 개의 연구를 분석

Total mortality (n=number of study): ICU mortality (1)

5) 노르에피네프린 vs. 테리프레신

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with Terlipressin	Risk with Norepinephrine				
Total mortality	451 per 1,000	456 per 1,000 (378 to 539)	OR 1.02 (0.74 to 1.42)	640 (3 RCTs)	⊕⊕○○ Low ^{a,b}	-

Explanations

- a. The effect is based mainly on one large RCT.
- b. 세 군을 비교한 연구에서 간접 비교 연구 포함
Total mortality (n=number of study): 28-day mortality (2), ICU mortality (1)

● 권고 고려사항

1) 근거수준(GRADE 적용)

16개의 무작위 대조 연구의 질평가(Risk of Bias)에서 대부분 낮음(low-risk)과 일부 명확하게 언급되지 않은 판단 보류(unclear) 였지만, 6개의 코호트 연구에서는 무작위 대조 연구와 달리 높음(high-risk)이 증가한 경향을 보였다.

패혈쇼크의 성인 환자에서 첫 번째로 사용할 혈압상승제 선택에 관해서 노르에피네프린 대비 다섯 개의 혈압상승제(도파민, 바소프레신, 에피네프린, 페닐레프린, 테리프레신)를 비교한 문헌을 분석하였고 약물 별 권고등급은 다음과 같았다. 노르에피네프린과 도파민을 비교한 무작위 대조 연구의 근거수준은 모두 '높음'으로, 노르에피네프린과 바소프레신을 비교한 무작위 대조 연구의 근거수준은 전반적으로 '중등도'로, 노르에피네프린과 에피네프린을 비교한 무작위 대조 연구의 근거수준은 '낮음'으로, 노르에피네프린과 페닐레프린을 비교한 무작위 대조 연구의 근거수준은 모두 '매우 낮음'으로, 노르에피네프린과 테리프레신을 비교한 무작위 대조 연구의 근거수준은 '낮음'으로 확인되었다. 노르에피네프린 대비 다섯 개의 혈압상승제 (도파민, 바소프레신, 에피네프린, 페닐레프린, 테리프레신)을 비교한 코호트 연구의 근거수준은 무작위 대조 연구와 달리 모두 '매우 낮음'으로 확인되었다.

2) 이득과 위해

노르에피네프린 vs. 도파민: 무작위 대조 연구의 메타분석 결과 노르에피네프린 사용은 도파민 대비 전체 사망률은 차이가 없었지만, 중환자실 사망률과 부정맥이 유의하게 감소하는 긍정적인 결과를 보였다. 코호트 연구의 메타분석에서도 노르에피네프린 사용은 전체 사망률, 중환자실 입원기간, 기계환기 기간의 감소를 보여주었다.



성인 패혈증 초기치료지침서

노르에피네프린 vs. 바소프레신: 무작위 대조 연구의 메타분석 결과 노르에피네프린 사용은 바소프레신 대비 전체 및 중환자실 사망률 모두 통계적 차이는 없었지만 중환자실 입원기간은 감소하는 긍정적 결과를 보였다. 급성신손상 발생률은 두 약물간에 차이는 없었지만, 지속적 신대체요법 시행률은 바소프레신을 사용한 그룹에서 유의하게 감소하는 차이를 보여주었다. 코호트 연구의 메타분석에서는 전체 사망률, 지속적 신대체요법 시행률, 중환자실 입원기간은 두 약물간 차이를 보이지 않았으며, 기계환기 기간은 노르에피네프린을 사용할 경우 유의하지 않지만 감소하는 소견을 보였다(MD -1.00(days); 95% CI -2.00 to 0.00, P=0.05).

노르에피네프린 vs. 에피네프린: 무작위 대조 연구의 메타분석 결과 전체 사망률, 목표 동맥압까지 도달 시간, 혈압상승제 이탈기간 모두 두 약물간 차이는 없었다.

노르에피네프린 vs. 페닐레프린: 무작위 대조 연구의 메타분석 결과 사망률 및 중환자실 입원기간은 두 약물간 차이는 없었다. 코호트 연구의 분석에서 페닐레프린을 사용할 경우 더 낮은 부정맥 발생률을 보여주었다.

노르에피네프린 vs. 테리프레신: 무작위 대조 연구의 메타분석 결과 전체 사망률, 중환자실 입원기간, 혈압상승제 이탈기간 모두 두 약물간 차이는 없었으며, 부정맥 발생률도 차이가 없었다. 하지만, 심각한 유해사건은 한 연구에서 노르에피네프린 대비 테리프레신에서 좀 더 유의하게 발생하였지만(12% vs 30%, P<0.001), 이 중 장간 허혈은 두 약물간에 유의한 차이는 보이지 않았다(1(0.35%) vs 3(1.02%), P=0.62)[4]. 다른 연구에서는 말단 허혈이 테리프레신을 사용할 경우 많았지만 유의한 유해사건의 발생은 없었다(P=0.06)[5].

노르에피네프린 대비 다섯 개의 혈압상승제의 이득과 위해를 모두 종합하였을 때, 성인 패혈쇼크 환자에서 첫 번째로 사용할 혈압상승제 선택에 관해서 노르에피네프린을 우선적으로 사용할 것을 강하게 권고한다.

3) 환자의 가치와 선호도

도파민은 주로 일회박출량(stroke volume)과 심박수를 증가시켜서 심박출량과 평균동맥압을 증가시키는 반면 노르에피네프린은 일회박출량과 심박수의 큰 변화 없이 혈관수축을 통해 평균동맥압을 증가시킨다. 우리의 메타분석의 결과 노르에피네프린이 도파민보다 사망률 및 부정맥 발생률이 감소하였다. 따라서, 패혈쇼크 환자에서 혈압을 회복시키는데 도파민보다 노르에피네프린이 좀 더 효과적이다.

바소프레신은 저용량으로 사용할 경우 다른 혈압상승제에 반응 없는 환자에서 혈압을 상승시키는 효과와 함께 다른 잠재적인 생리적 이득이 있다. 반면 고용량으로 사용은 심장, 사지 말단부 및 장 허혈이 관련이 있으며, 한 연구에서는 바소프레신 단독 사용 혹은 노르에피네프린과 같이 사용할 경우에 말단부 허혈의 위험이 증가하는 것이 확인되었다 [24]. 우리 메타분석의 결과 노르에피네프린은 바소프레신과 비교 시 사망률의 차이는 없었지만 중환자실 입원기간이 감소하는 긍정적인 효과를 보였다. 노르에피네프린에 저용량의 바소프레신을 병용 투여한 효과를 조사한 VASST 연구에서 15 $\mu\text{g}/\text{min}$ 이하의 노르에피네프린을 투여받는 환자에게 바소프레신을 추가할 경우 노르에피네프린 단독 사용보다 생존율이 향상하는 결과를 보여주었다 [25]. 따라서, 패혈쇼크 환자에서 노르에피네프린을 사용함에도 불구하고 적정 혈압까지 도달하지 못할 때 저용량의 바소프레신(0.03 unit/min)을 사용하는 것도 좋은 방안이라고 볼 수 있다.

에피네프린은 부정맥, 젖산혈증 발생 및 내장 순환장애라는 부작용과 연관이 있지만, 노르에피네프린과 비교한 연구에서 사망률의 큰 차이는 없었으며, 우리 메타분석의 결과도 두 약물간에 차이는 없었다 [12,26]. 2021년 SSC guidelines에서는 패혈쇼크 환자에서 노르에피네프린과 바소프레신을 병행해서 사용함에도 불구하고 적정 혈압까지 도달하지 못할 경우 에피네프린을 추가하는 것을 제안하였다 [1]. 에피네프린은 심장 기능저하가 있는 난치성 패혈쇼크 환자에서 유용할 수 있다.

페닐레프린은 빈맥의 발생을 덜 유도하지만, 내장혈관 수축을 유도할 수 있는 약제이다. 페닐레프린과 다른 혈압상승제를 비교한 한 연구에서는 정확한 결과를 낼 수 없었다 [27]. 우리 메타분석의 결과 사망률 및 중환자실 입원기간 모두 두 약물간 차이가 보이지 않았지만, 이 분석에는 소수의 환자(n=32)를 분석한 한 개의 연구만이 포함되어 있기에 임상 결과에 미치는 영향은 불확실하며 추가적인 연구가 더 필요할 것으로 생각된다.

테리프레신은 바소프레신과 유사한 효과를 가지지만 지속성 약물이다. 우리 메타분석 결과 사망률, 중환자실 입원기간, 혈압상승제 이탈기간 모두 두 약물간 차이는 없었다. 하지만, 앞서 언급하였듯이 노르에피네프린 대비 테리프레신에서 심각한 유해사건은 좀 더 유의하게 발생하였고, 다른 메타분석 연구에서도 테리프레신에서 말단 허혈이 노르에피네프린보다 유의하게 증가하였다(33 cases vs. 1 case, $P < 0.001$) [1,5]. 결론적으로, 원치 않는 부정적 영향을 고려하였을 때, 패혈쇼크의 환자에서 혈압 저하를 회복시키는데 테리프레신을 사용하지 않는 것을 제안한다.

4) 자원(비용 포함)

성인 패혈쇼크 환자에서 다른 혈압상승제보다 노르에피네프린을 먼저 사용하는 것은 의사, 간호사 등의 의료진의 부담을 가중시킨다고 보기 어려우며, 약물은 모두 의료보험의 혜택을 받고 약물간 약값의 차이는 크지 않기 때문에 별도의 의료 비용이 증가된다고 할 수 없다.

5) 다른 국가 임상진료지침과의 권고 비교

일본 중환자의학회(Japanese Society of Intensive Care Medicine 2020)에서 발표한 “패혈증 및 패혈쇼크 치료를 위한 임상진료지침(J-SSCG)”에서는 패혈증 성인 환자에서 우선적으로 사용할 1차 혈압상승제로 도파민, 에피네프린, 페닐레프린, 바소프레신 대신 노르에피네프린을 우선적으로 사용할 것을 제안하고 있다(조건부 권고, ‘낮음’ 증거). 바소프레신은 패혈쇼크 환자의 2차 혈압상승제로 사용하길 제안하고 있다(조건부 권고, ‘매우 낮음’ 증거) [28].

미국 및 유럽 중환자의학회에서 2021년에 발표한 SSC guidelines에서는 노르에피네프린 대비 다섯 개의 혈압상승제(도파민, 바소프레신, 에피네프린, 셀레프레신, 안지오텐신II)를 비교하였고, 성인 패혈쇼크 환자에서 첫 번째로 사용할 혈압상승제 선택에 관해서 노르에피네프린을 1차 약물로 사용할 것을 강하게 권고하고 있다 [1].



성인 패혈증 초기치료지침서

6) 장애요인과 촉진요인, 극복방안

국내 중환자 치료는 SSC guidelines을 바탕으로 임상 의료인에게 지속적으로 교육이 시행되어, 많은 병원에서 패혈쇼크 환자를 치료하는데 있어 적절한 평균동맥압(> 65 mmHg)을 유지하기 위해 노르에피네프린을 먼저 사용하고 있는 추세이다 [29]. 하지만 급성 중증 환자를 치료하는 경험이 부족한 임상의를 및 환자 특성에 따라 진료과별로 선호하는 약물에 차이가 있을 수 있는 점이 적절한 약물 선택하는데 있어 장애요인이 될 수 있다. 이는 각 병원별로 약물 사용 선택 및 용량에 대한 진료 지침을 만들고 반복적인 교육을 통해 이를 극복할 수 있을 것으로 생각된다. 또한 진료과별 환자 특성에 따른 약물 사용에 차이가 발생하는 점은 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

7) 첨부

(1) 질평가

▪ RoB(16 RCTs)

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
A. C. M. Gordon (2016)	+	+	+	+	+	+	+
A. E. Morelli (2008)	+	?	+	+	+	+	+
A. E. Morelli (2009)	+	?	?	+	+	+	+
A. G. Agrawal (2011)	?	?	?	?	+	+	+
A. K. Choudhury (2017)	+	+	+	+	+	+	+
C. P. Martin (1993)	+	?	+	+	+	+	+
D. B. De Backer (2010)	+	+	+	+	+	+	+
F. L. Lauzier (2006)	+	+	+	+	+	+	+
G. P. G. Patel (2010)	-	-	+	?	+	+	+
J. A. H. Myburgh (2008)	+	+	+	+	+	+	+
J. L. Albanèse (2005)	+	?	-	?	+	+	+
L. A. Z. Hajjar (2019)	+	+	+	+	+	+	+
M. G. Sazgar (2021)	+	+	+	+	+	+	+
P. E. M. Marik (1994)	+	?	?	+	+	-	?
S. D. Mathur (2007)	?	?	?	+	+	+	+
Z. M. C. Liu (2018)	+	+	+	+	+	+	+

▪ ROBANS(6 non-RCTs)

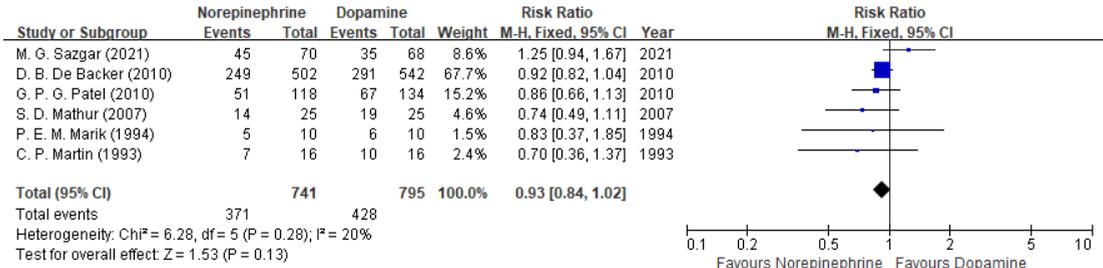
	연구 설계의 타당성	연구 대상의 타당성	연구 방법의 타당성	연구 결과의 타당성	연구 결과의 타당성	연구 결과의 타당성	연구 결과의 타당성
A. C. B. Law (2022)	-	+	+	+	+	+	+
A. E. Fawzy (2015)	-	+	+	?	?	+	-
B. J. C. Haan (2020)	-	+	-	+	+	-	+
D. Z. Zhou (2020)	-	+	+	?	?	?	?
J. A. W. Russell (2018)	+	+	+	+	+	-	+
M. J. L. Daley (2013)	+	+	+	+	+	+	+

(2) Forest plot

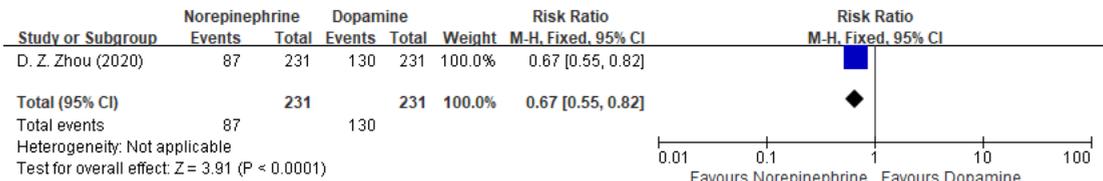
① 노르에피네프린 vs. 도파민

■ 전체 사망률

<RCT>



<Cohort study>



■ 중환자실 사망률

<RCT>



■ 부정맥

<RCT>

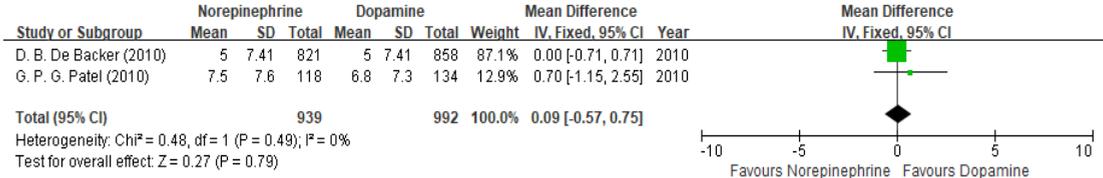




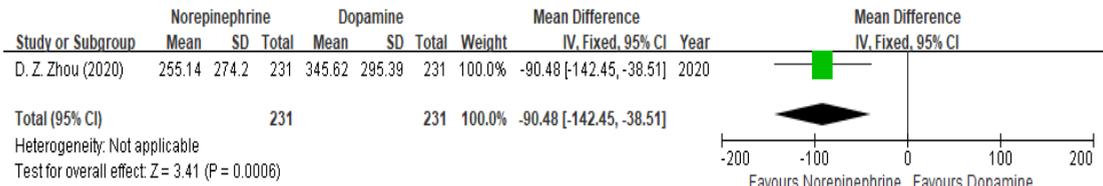
성인 패혈증 초기치료지침서

중환자실 입원기간

<RCT>



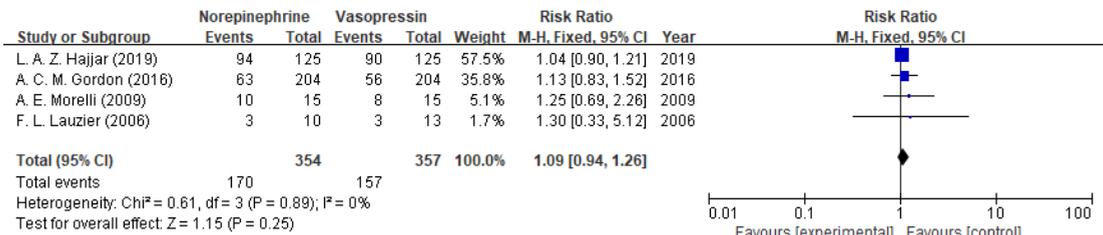
<Cohort study>



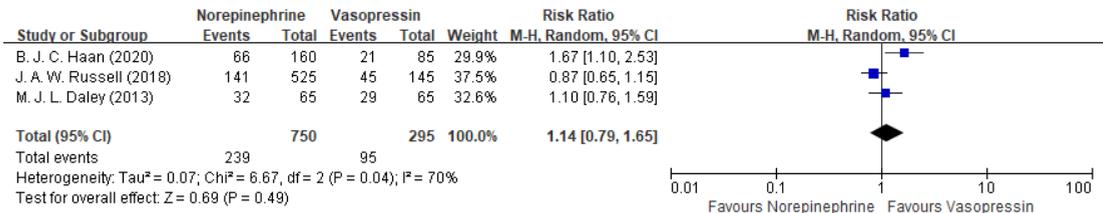
② 노르에피네프린 vs. 바소프레신

전체 사망률

<RCT>



<Cohort study>



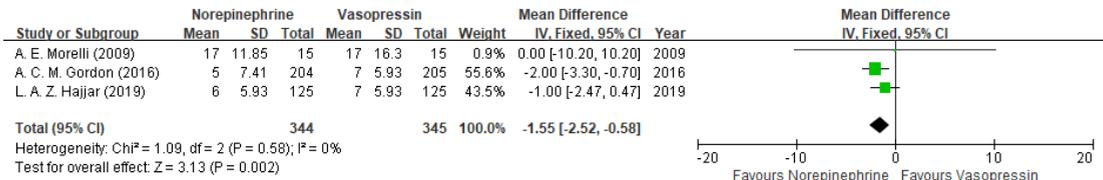
신대체요법

<RCT>



중환자실 입원기간

<RCT>



③ 노르에피네프린 vs. 에피네프린

전체 사망률

<RCT>



④ 노르에피네프린 vs. 페닐레프린

전체 사망률

<RCT>





성인 패혈증 초기치료지침서

- 부정맥

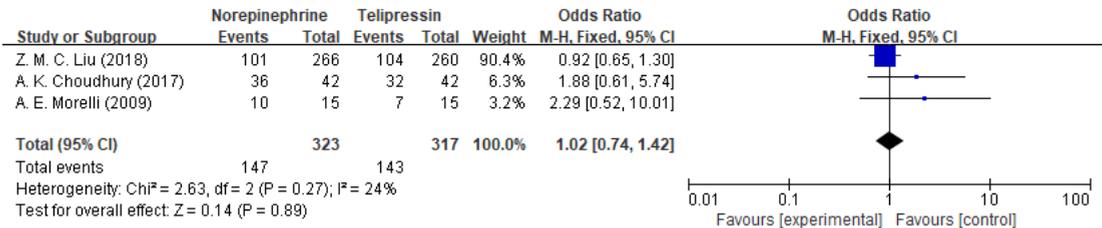
<Cohort study>



⑤ 노르에피네프린 vs. 텔리프레신

- 전체 사망률

<RCT>



[참고문헌]

1. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med* 2021;47:1181-247.
2. Sazgar M, Golikhatir I, Pashae SM, Tirandaz F, Firouzian A, Miniahdashti H. Norepinephrine with dopamine infusion on the end-tidal carbon dioxide (ETco2) pressure in patients with septic shock. *Caspian J Intern Med* 2021;12:580-5.
3. Hajjar LA, Zambolim C, Belletti A, de Almeida JP, Gordon AC, Oliveira G, et al. Vasopressin Versus Norepinephrine for the Management of Septic Shock in Cancer Patients: The VANCS II Randomized Clinical Trial. *Crit Care Med* 2019;47:1743-50.
4. Liu ZM, Chen J, Kou Q, Lin Q, Huang X, Tang Z, et al. Terlipressin versus norepinephrine as infusion in patients with septic shock: a multicentre, randomised, double-blinded trial. *Intensive Care Med* 2018;44:1816-25.
5. Choudhury A, Kedarisetty CK, Vashishtha C, Saini D, Kumar S, Maiwall R, et al. A randomized trial comparing terlipressin and noradrenaline in patients with cirrhosis and septic shock. *Liver Int* 2017;37:552-61.
6. Gordon AC, Mason AJ, Thirunavukkarasu N, Perkins GD, Cecconi M, Cepkova M, et al. Effect of Early Vasopressin vs Norepinephrine on Kidney Failure in Patients With Septic Shock: The VANISH Randomized Clinical Trial. *Jama* 2016;316:509-18.
7. Agrawal A, Gupta A, Consul S, Shastri P. Comparative study of dopamine and norepinephrine in the management of septic shock. *Saudi J Anaesth* 2011;5:162-6.
8. De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med* 2010;362:779-89.
9. Patel GP, Grahe JS, Sperry M, Singla S, Elpern E, Lateef O, et al. Efficacy and safety of dopamine versus norepinephrine in the management of septic shock. *Shock* 2010;33:375-80.
10. Morelli A, Ertmer C, Rehberg S, Lange M, Orecchioni A, Cecchini V, et al. Continuous terlipressin versus vasopressin infusion in septic shock (TERLIVAP): a randomized, controlled pilot study. *Crit Care* 2009;13:R130.
11. Morelli A, Ertmer C, Rehberg S, Lange M, Orecchioni A, Laderchi A, et al. Phenylephrine versus norepinephrine for initial hemodynamic support of patients with septic shock: a randomized, controlled trial. *Crit Care* 2008;12:R143.
12. Myburgh JA, Higgins A, Jovanovska A, Lipman J, Ramakrishnan N, Santamaria J. A comparison of epinephrine and norepinephrine in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2008;34:2226-34.



성인 패혈증 초기치료지침서

13. Mathur SK, Dhunna R, Chakraborty A. Comparison of norepinephrine and dopamine in the management of septic shock using impedance cardiography 2007.
14. Lauzier F, Lévy B, Lamarre P, Lesur O. Vasopressin or norepinephrine in early hyperdynamic septic shock: a randomized clinical trial. *Intensive Care Med* 2006;32:1782-9.
15. Albanèse J, Leone M, Delmas A, Martin C. Terlipressin or norepinephrine in hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized study. *Crit Care Med* 2005;33:1897-902.
16. Marik PE, Mohedin M. The contrasting effects of dopamine and norepinephrine on systemic and splanchnic oxygen utilization in hyperdynamic sepsis. *Jama* 1994;272:1354-7.
17. Martin C, Papazian L, Perrin G, Saux P, Gouin F. Norepinephrine or dopamine for the treatment of hyperdynamic septic shock? *Chest* 1993;103:1826-31.
18. Law AC, Bosch NA, Peterson D, Walkey AJ. Comparison of Heart Rate After Phenylephrine vs Norepinephrine Initiation in Patients With Septic Shock and Atrial Fibrillation. *Chest* 2022;162:796-803.
19. Haan BJ, Cadiz ML, Natavio AM. Efficacy and Safety of Vasopressin as First-Line Treatment of Distributive and Hemorrhagic Shock States. *Ann Pharmacother* 2020;54:213-8.
20. Zhou D, Zhu B, Jiang J, Zhou G, Zhou S. Norepinephrine, Dopamine, and Vasopressin in Patients with Sepsis and Preexisting or Acute Heart Failure: A Retrospective Cohort Study. *Med Sci Monit* 2021;27:e927716.
21. Russell JA, Wellman H, Walley KR. Vasopressin versus norepinephrine in septic shock: a propensity score matched efficiency retrospective cohort study in the VASST coordinating center hospital. *J Intensive Care* 2018;6:73.
22. Fawzy A, Evans SR, Walkey AJ. Practice Patterns and Outcomes Associated With Choice of Initial Vasopressor Therapy for Septic Shock. *Crit Care Med* 2015;43:2141-6.
23. Daley MJ, Lat I, Mieure KD, Jennings HR, Hall JB, Kress JP. A comparison of initial monotherapy with norepinephrine versus vasopressin for resuscitation in septic shock. *Ann Pharmacother* 2013;47:301-10.
24. McIntyre WF, Um KJ, Alhazzani W, Lengyel AP, Hajjar L, Gordon AC, et al. Association of Vasopressin Plus Catecholamine Vasopressors vs Catecholamines Alone With Atrial Fibrillation in Patients With Distributive Shock: A Systematic Review and Meta-analysis. *Jama* 2018;319:1889-900.
25. Russell JA, Walley KR, Singer J, Gordon AC, Hébert PC, Cooper DJ, et al. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008;358:877-87.
26. De Backer D, Creteur J, Silva E, Vincent JL. Effects of dopamine, norepinephrine, and epinephrine on the splanchnic circulation in septic shock: which is best? *Crit Care Med* 2003;31:1659-67.

27. Zhou F, Mao Z, Zeng X, Kang H, Liu H, Pan L, et al. Vasopressors in septic shock: a systematic review and network meta-analysis. *Ther Clin Risk Manag* 2015;11:1047-59.
28. Egi M, Ogura H, Yatabe T, Atagi K, Inoue S, Iba T, et al. The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2020 (J-SSCG 2020). *J Intensive Care* 2021;9:53.
29. Kim J, Na S, Yoo YC, Koh SO. Implementing a sepsis resuscitation bundle improved clinical outcome: a before-and-after study. *The Korean Journal of Critical Care Medicine* 2014;29:250-6



성인 패혈증 초기치료지침서

핵심질문 9

성인 패혈쇼크 환자에서 노르에피네프린(norepinephrine) 사용에도 적절한 평균동맥압이 유지되지 않는 경우, 노르에피네프린을 증량하는 것보다 바소프레신(vasopressin)을 추가하는 것이 권고되는가?



PICO 요소

Population	성인 패혈쇼크 환자
Intervention	바소프레신의 병용 요법
Comparators	노르에피네프린 단독 증량
Outcomes	- 핵심적 결과지표: 사망(중환자실, 28일) - 중요한 결과지표: 급성신손상, 지속적 신대체요법
Study design	무작위 배정 연구(randomized controlled study)

권고문

성인 패혈쇼크 환자에서 통상적인 용량의 노르에피네프린(norepinephrine) 사용에도 적절한 평균동맥압이 유지되지 않는 경우, 노르에피네프린을 증량하는 것보다 바소프레신(vasopressin)을 추가하는 것을 권고한다.

권고등급	B, 조건부 권고(conditional recommendation for intervention)
근거수준	중등도(moderate quality of evidence)

〈임상적 고려사항〉

바소프레신을 투여하는 시점에 대해서는 추가 연구가 필요하지만 과거 무작위 배정 연구 결과를 바탕으로 노르에피네프린 투여 농도가 0.25 mcg/kg/min을 초과하는 시점에서는 바소프레신 추가를 고려하는 것이 적절할 것으로 본다.

● 성인 패혈쇼크에서 혈압상승제(vasopressors) 관련 기본 정보

성인 패혈증에서 적절한 수액 요법에도 적절한 평균동맥압을 유지하기 어려운 경우, 이를 위해 혈압상승제를 고려할 수 있다. 노르에피네프린은 알파-1, 베타-2 아드레날린작용성 수용체(adrenergic receptor) 작용제(agonist)로 혈관수축 및 평균동맥압을 상승시키는 효과를 나타내며, 다수의 RCT를 근거로 성인 패혈증에서의 1차 혈압상승제로 추천되고 있다 [1]. 1차 혈압상승제로 적절한 평균동맥압을 얻기 어려운 경우, 베타-1,2, 알파-1 아드레날린작용성 수용체 작용제인 에피네프린이나 펩타이드 호르몬인 바소프레신을 2차 혈압상승제로 고려할 수 있다. 패혈쇼크에서 상대적인 바소프레신 부족이 알려져있고 [2], 노르에피네프린이 투여된 상황에서는

아드레날린 수용체가 이미 포화되었을 가능성이 크고, 에피네프린 대비 카테콜아민을 절약하는 효과를 얻을 수 있어 [3] 2차 혈압상승제로 바소프레신의 사용이 우선적으로 고려된다 [4].

● 근거 요약(Evidence summary)

본 임상 질문에 대하여 2022년 11월부터 12월까지 3회에 걸쳐 수정된 문헌검색 전략을 시행하여 총 6,789편의 문헌을 찾아냈다. 이 중 1,364편의 중복 문헌을 제외한 5,425건의 문헌을 제목 및 초록을 이용하여 선별하였으며, 총 7편의 무작위배정 연구에 대해서 원문검토를 수행하였다 [5-11]. 최종적으로 5편의 연구를 고찰하고 최종근거표에 포함하였다 [6-9, 11].

대부분의 연구는 패혈쇼크의 진단 후 무작위 배정 전, 1차 혈압상승제를 혈압 교정 목적으로 사용하였다 [7-9, 11]. 무작위 배정 이후에는 평균 동맥압이 목표한 값에 이르지 못할 경우 연구 약물을 증량하였다. 메타분석에 포함된 연구 내용을 아래 표에 요약하였다.

표. 포함된 연구 요약

1저자 및 발행연도	국가	연구설계	환자수(실험군/대조군)	실험군	대조군	1차 평가변수
Lauzier 2006 [6]	France, Canada	Open-labeled RCT	Vasopressin (n=13) NEPI (n=10)	Vasopressin	NEPI	혈역학적 변수
Russell 2008 [7]	Canada, Australia, and the United States	Multi-center double-blind RCT	Vasopressin (n=396) NEPI (n=382)	Vasopressin	NEPI	28일 사망
Barzegar 2016 [8]	Iran	Open-labeled RCT	NEPI와 고정 용량의 vasopressin (n=15) NEPI (n=15)	NEPI와 고정 용량의 Vasopressin	NEPI	혈장 젖산제거
Gordon 2016 [9]	United Kingdom	Multi-center double-blind RCT	Vasopressin (n=204) NEPI (n=204)	Vasopressin	NEPI	무신손상 기간
Hajjar 2019 [11]	Brazil	Single-center double-blind RCT	Vasopressin (n=125) NEPI (n=125)	Vasopressin	NEPI	28일 사망

NEPI = norepinephrine.



성인 패혈증 초기치료지침서

메타분석은 28일 사망, 중환자실 사망 및 급성신부전의 발생과 지속적 신대체요법의 적용에 대해서 시행하였다. 28일 사망은 4개의 문헌에서 다루어졌으며 [7-9,11], 바소프레신 병용 투여는 노르에피네프린 단독 투약과 비교해서 28일 사망에 유의한 차이를 보이지 않았다(28일 사망, RR 0.98, 95% CI 0.86-1.12). 중환자실 사망률은 세 편의 문헌에서 다루어졌으며 [6-9] 역시 두 군 간의 유의한 차이를 보이지 않았다(RR 1.08, 95% CI 0.81-1.45). 급성신부전의 발생 [7,9,11] 및 신대체요법의 적용은 [8,9,11] 각각 세 개의 연구에서 다루어졌으며 급성신부전의 경우 바소프레신 병용과 노르에피네프린 단독 투여군 사이에 유의한 차이를 보이지 않았지만(RR 0.97, 95% CI 0.89-1.06), 지속적 신대체요법의 적용은 바소프레신 병용 군에서 유의하게 적은 발생을 보였다(RR 0.69, 95% CI 0.53-0.91). 한 가지 주목할 부분은 Russell 등의 무작위 연구에서는 노르에피네프린 투여 농도가 < 15 mcg/min (< 0.25 mcg/min/kg for 60 kg)인 중증도가 낮은 환자군에서 바소프레신 투여와 낮은 사망률과 관련이 있었고 [7], Gordon 등의 무작위 연구에서는 바소프레신 투여가 시작된 시점의 노르에피네프린 투여 농도는 0.1~0.3 mcg/kg/min였다 [9].

● 결과요약표(GRADE Summary of Findings Table)

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with norepinephrine monotherapy	Risk with vasopressin combination				
28-day mortality	384 per 1,000	377 per 1,000 (330 to 430)	RR 0.98 (0.86 to 1.12)	1,466 (4 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High	-
ICU mortality	271 per 1,000	292 per 1,000 (219 to 393)	RR 1.08 (0.81 to 1.45)	461 (3 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate	-
Acute kidney injury	572 per 1,000	555 per 1,000 (509 to 607)	RR 0.97 (0.89 to 1.06)	1,438 (3 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High	-
Renal replacement therapy	276 per 1,000	191 per 1,000 (146 to 251)	RR 0.69 (0.53 to 0.91)	689 (3 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High	-

CI: confidence interval; RR: risk ratio, ICU: intensive care medicine.

● 권고 고려사항

1) 근거수준(GRADE 적용)

메타분석에 포함된 모든 연구는 패혈쇼크에서 노르에피네프린 단독 투여와 노르에피네프린과 바소프레신의 병용 요법을 비교하는 무작위 배정 연구였다. 다만, 연구들의 1차 평가변수는 혈액학적 변수 [6], 28일 사망 [7,11], 무신손상기간(kidney failure-free days) [9], 혈장 젖산(serum lactate) [8]으로 다양했고, 포함된 환자군의 특성 및 중증도의 차이도 있었다. 또한, 메타분석의 주요 평가변수인 28일 사망, 중환자실 사망, 신손상발생, 지속적 신대체요법 시행 등의 결과 변수를 평가 변수로 포함하지 않은 연구도 있어 이에 대한 효과 보고에 차이가 있었다. 이에, 메타분석은 각 결과를 보고한 연구들의 아군을 포함하여 시행하였다. 중환자실 사망 분석에는 3개의 연구가 이용되었는데, 여기 포함된 표본내 사건 수가 적어 비정밀성에 따른 근거수준을 하향 조정하였다. 따라서, 전체 임상 질문에 대한 근거수준은 한단계 낮추어 중등도(moderate)로 평가하였다.

2) 이득과 위해

평균동맥압이 목표에 도달하지 못한 패혈쇼크 환자에서 노르에피네프린과 바소프레신의 병용 요법과 노르에피네프린의 단독 투여를 비교한 무작위 배정 연구 논문은 7편이 보고되었으며 [5-11] 이 중 사망과 관련된 결과변수를 보고한 연구는 5개에 불과하였다 [6-9,11]. 메타분석 결과 패혈쇼크로 인한 28일 사망 및 중환자실 사망은 바소프레신을 병용한 군과 노르에피네프린을 단독 투여한 군이 다르지 않았다. 급성신부전의 발생 역시 바소프레신을 병용한 군과 노르에피네프린을 단독 투여한 군에서 차이를 보이지 않았지만 신대체요법의 적용이 필요했던 환자의 수는 바소프레신을 병용한 군에서 유의하게 적었다.

패혈쇼크 환자의 소생시 바소프레신의 병용 요법은 노르에피네프린을 단독 투여하는 것과 비교하여 환자의 사망을 줄이지는 못하였지만 신대체요법과 같은 침습적인 치료를 요하는 장기 부전을 줄일 수 있는 것으로 확인되었다.

3) 환자의 가치와 선호도

패혈쇼크의 치료에서 첫 번째로 사용하도록 권고되는 혈압상승제는 노르에피네프린이다. 그러나 유럽 및 미국 중환자의학회의 임상지침에서도 노르에피네프린 사용 중 목표한 평균동맥압에 도달하지 못한 경우 바소프레신을 병용하도록 권고하고 있으며 [4] 바소프레신 병용을 권고하는 시점의 노르에피네프린의 용량은 0.25~0.5 mcg/kg/min이다 [9]. 메타분석 결과에서도 바소프레신의 병용은 노르에피네프린을 단독 투여한 경우와 비교해 사망에 유의한 차이가 없었으며 신대체요법 적용을 유의하게 낮추었다. 따라서, 소생 중인 패혈쇼크 환자에서 바소프레신 병용을 조심스럽게 고려할 수 있다. 다만 대부분의 선행 연구들은 무작위 배정 이후 바소프레신을 2차 약제로 사용하였으므로 [7-9,11] 병용 요법에 따른 이득 및 바소프레신 병용을 요하는 노르에피네프린의 요구량 등에 대해서는 추가적인 연구가 필요하다. 승압제의 증량이나 추가적인 사용은 비용뿐만 아니라 치료 효과를 고려해서 결정할 필요가 있고, 개별 환자의 중증도와 환자의 의사를 고려한 치료가 이루어져야 한다.



성인 패혈증 초기치료지침서

4) 자원(비용 포함)

바소프레신은 노르에피네프린과 더불어 저혈압 환자의 혈압 상승을 위해 널리 사용되는 약제로 국내에서는 보험급여가 인정되고 약가가 비싸지 않아 접근성이 좋다. 바소프레신의 병용으로 노르에피네프린과 노르에피네프린의 사용량을 감소시킬 수 있지만 패혈쇼크 환자에서 바소프레신과 노르에피네프린의 사용에 따른 비용 효과를 비교한 문헌은 없다.

5) 다른 국가 임상진료지침과의 권고 비교

2021년 발표된 SSC guidelines에서도 [4] 노르에피네프린 사용에도 적절한 평균동맥압에 도달하지 못한 경우, 노르에피네프린을 증량하기보다 2차 혈압상승제인 바소프레신을 추가할 것을 권고하고 있다(weak recommendation and moderate quality of evidence). 2020년 일본 패혈증 지침에서는 노르에피네프린 증량 대비 추가의 권고에 대한 구체적 언급은 없으나, 2차 병용요법제제로 바소프레신의 추가를 권고하고 있다 [12].

6) 장애요인과 촉진요인, 극복방안

현재 다른 국가 임상진료지침 권고 내용과 위배되지 않고, 국내는 노르에피네프린 및 바소프레신 약제 접근도에 제한이 없으므로 현재 권고에 대한 장애요인은 없을 것으로 판단한다.

7) 첨부

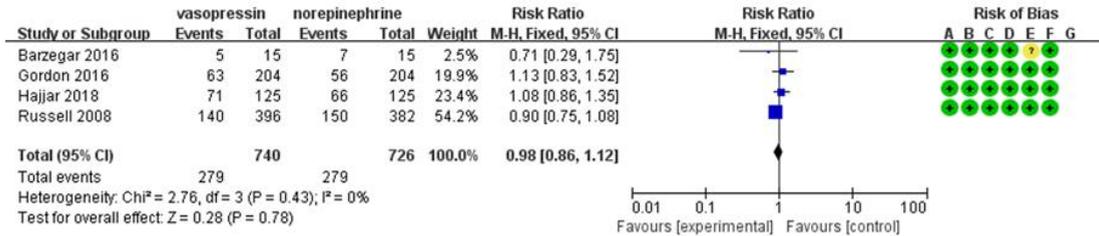
(1) 질평가

■ RoB(5 RCTs)

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Barzegar 2016	+	+	+	+	?	+	
Gordon 2016	+	+	+	+	+	+	
Hajjar 2018	+	+	+	+	+	+	
Lauzier 2006	+	+	+	+	?	+	
Russell 2008	+	+	+	+	+	+	

(2) Forest plot

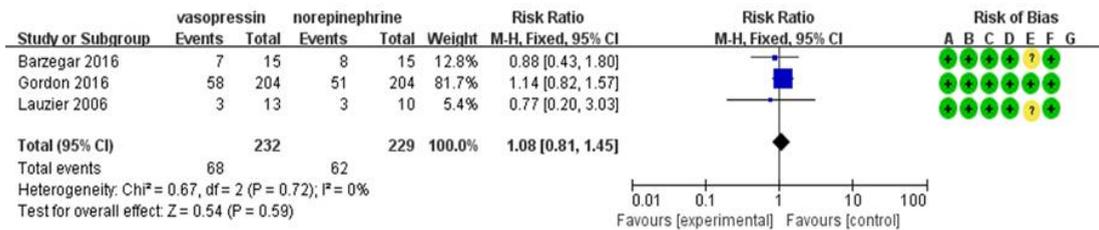
- 28일 사망(n=4): RR 0.98(0.86-1.12)



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

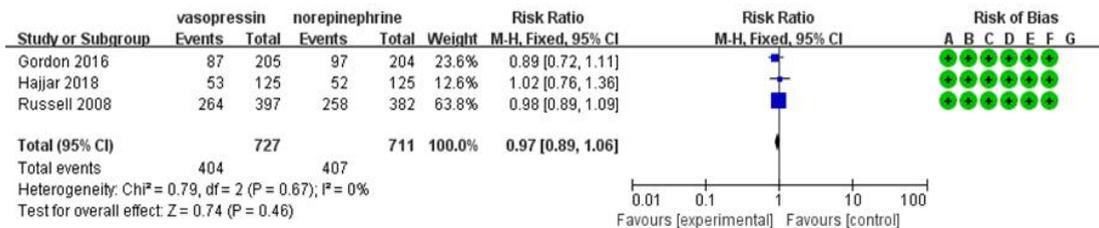
- 중환자실 사망(n=3): RR 1.08(0.81-1.45)



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

- 급성신부전 발생(n=3): RR 0.97(0.89-1.06)



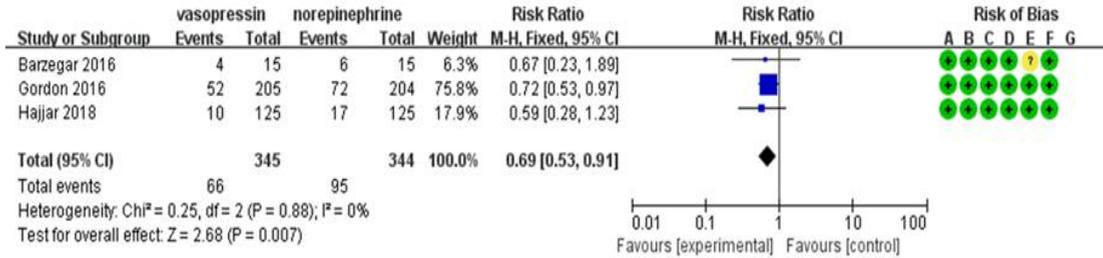
Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias



성인 패혈증 초기치료지침서

- 신대체요법 적용(n=3): RR 0.69(0.53-0.91)



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

[참고문헌]

1. Avni T, Lador A, Lev S, Leibovici L, Paul M, Grossman A. Vasopressors for the Treatment of Septic Shock: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*. 2015;10(8):e0129305.
2. Holmes CL, Patel BM, Russell JA, Walley KR. Physiology of vasopressin relevant to management of septic shock. *Chest*. 2001;120:989-1002.
3. Buckley MS, Barletta JF, Smithburger PL, Radosevich JJ, Kane-Gill SL. Catecholamine Vasopressor Support Sparing Strategies in Vasodilatory Shock. *Pharmacotherapy*. 2019;39:382-98.
4. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. 2021;47:1181-247.
5. atel BM, Chittock DR, Russell JA, Walley KR. Beneficial effects of short-term vasopressin infusion during severe septic shock. *Anesthesiology*. 2002;96:576-82.
6. Lauzier F, Lévy B, Lamarre P, Lesur O. Vasopressin or norepinephrine in early hyperdynamic septic shock: a randomized clinical trial. *Intensive Care Med*. 2006;32:1782-9.
7. Russell JA, Walley KR, Singer J, Gordon AC, Hébert PC, Cooper DJ, et al. Vasopressin versus Norepinephrine Infusion in Patients with Septic Shock. *N Engl J Med*. 2008;358:877-87.
8. Barzegar E, Ahmadi A, Mousavi S, Nouri M, Mojtahedzadeh M. The Therapeutic Role of Vasopressin on Improving Lactate Clearance During and After Vasogenic Shock: Microcirculation, Is It The Black Box? *Acta Med Iran*. 2016;54:15-23.
9. Gordon AC, Mason AJ, Thirunavukkarasu N, Perkins GD, Cecconi M, Cepkova M, et al. Effect of Early Vasopressin vs Norepinephrine on Kidney Failure in Patients With Septic Shock. *JAMA*. 2016;316:509-18.
10. Barzegar E, Nouri M, Mousavi S, Ahmadi A, Mojtahedzadeh M. Vasopressin in Septic Shock: Assessment of Sepsis Biomarkers: A Randomized, Controlled Trial. *Indian J Crit Care Med*. 2017;21:578-84.
11. Hajjar LA, Zambolim C, Belletti A, de Almeida JP, Gordon AC, Oliveira G, et al. Vasopressin Versus Norepinephrine for the Management of Septic Shock in Cancer Patients: The VANCS II Randomized Clinical Trial. *Crit Care Med*. 2019;47:1743-50.
12. Egi M, Ogura H, Yatabe T, Atagi K, Inoue S, Iba T, et al. The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2020 (J-SSCG 2020). *J Intensive Care*. 2021;9:53.



성인 패혈증 초기치료지침서

핵심질문 10

성인 패혈쇼크 환자에서 심기능 저하가 동반된 경우 기존 치료에 도부타민(dobutamine)을 추가하는 것이 추가하지 않는 것에 비해 사망률을 낮추는가?



PICO 요소

Population	성인 패혈쇼크에서 심기능 저하가 동반된 환자
Intervention	도부타민(dobutamine) 사용
Comparators	도부타민 비사용군
Outcomes	사망률, 중환자실 입원기간, 소변량, 위산도, 위점막-동맥혈 이산화탄소 분압차, 관류 혈관 밀도, 혈중 젖산 농도
Study design	무작위배정 연구(randomized control study), 비무작위 배정 연구, 코호트 연구(cohort study)

권고문

성인 패혈쇼크 환자에서 심장 기능 저하와 저관류가 동반된 경우 도부타민(dobutamine)의 사용을 고려해 볼 수 있다.

권고등급	E, 전문가 권고(expert consensus)
근거수준	매우 낮음(very low quality of evidence)

● 패혈쇼크 환자에서 도부타민 사용에 대한 기본 정보

패혈쇼크 환자에서 심장 기능 장애는 혈액학적 불안정의 주요한 원인이며, 예후 악화와 연관이 있는 것으로 알려져 있다 [1]. 도부타민은 심박출량을 증가시켜 내장 관류와 조직 산소화를 증가시킬 수 있고 이는 점막내 대사사성 산증과 고젖산혈증을 호전시킬 수 있다. 하지만 이러한 효과는 예측하기 어렵고, 오히려 혈관 확장 작용으로 인한 저혈압이 발생할 수 있다. 또한, 기대했던 심박출량의 증가 없이 심박동수만 증가하는 경우도 있다. SSC guidelines에서는 적절한 수액 치료 후에도 지속적인 저관류 상태가 있는 환자에서 심근부전이 동반된 경우 도부타민 사용을 제안하고 있지만, 근거수준은 낮다 [2]. 특히 대부분의 연구들이 임상지표들에 대한 연구보다 생리적인 연구에 중점을 두었기 때문에, 이러한 지침의 근거가 된 문헌의 수가 매우 제한적이고, 관련된 무작위 대조군 연구는 전무하다고 할 수 있다. 하지만, 지침 발표 이후 몇몇의 제한적인 후향적 관찰연구들이 발표되었고 [3-5], 최근에는 무작위 대조군 연구도 진행중에 있다(NCT04166331) [6].

● 근거 요약(Evidence summary)

문헌검색 전략을 통해 찾아낸 총 8,049편의 문헌 중, 1,363편의 문헌을 스크리닝한 후 65편의 원문을 검토하였으며, 핵심질문과 일치하는 환자집단(패혈쇼크 환자에서 심장 기능 저하가 있는 환자)에서 연구 결과는 없었다. 대안으로 패혈증 및 패혈쇼크 환자군을 대상으로 한 연구를 선정하였고, 최종적으로 16편의 연구가 선택되었다 [3,4,7-20]. 이 중 무작위 배정 연구가 4편 [8, 11,13,17], 비무작위 배정 연구 12편(전향적 전후 비교연구 9편 [7, 9, 10,12,14,15,18-20], 후향적 코호트 연구가 3편 [3,4,16])이었다.

현재까지 도부타민 사용이 패혈증 또는 패혈쇼크 환자의 사망률에 미치는 영향에 대한 무작위 배정 연구는 없다. 2013년 Wilkman 등은 패혈쇼크로 중환자실에 입원한 환자를 대상으로 여러 inotropes(수축촉진제)가 환자의 예후에 미치는 후향적 연구 결과를 발표하였다 [16]. 총 420명의 패혈 쇼크 환자 중 도부타민을 사용한 환자는 168명이었다. 도부타민 투여군과 비투여군을 비교하였을 때, 도부타민 투여군의 사망률이 비투여군보다 통계적으로 유의하게 높은 결과를 보여주었다(44.0% vs. 24.2%, $P < 0.001$). 그러나 총 4개의 비무작위 대조 연구를 포함한 메타분석 결과, 도부타민의 사용은 패혈증 또는 패혈쇼크 환자의 사망률에 영향을 끼치지 못하였다(RR 1.22 [95% CI 0.86-1.73]). 중환자실 입원기간은 2개의 후향적 코호트 연구에서 분석이 가능하였고, 도부타민 투여군과 비투여군 사이에 유의한 차이는 없었다(MD 1.76(days); 95% CI -0.05 to 3.57) [3,4]. 사망률의 경우 Wilkman 등의 연구에서는 90일 사망률을 [16], 다른 연구들에서는 병원내 사망률을 사용하였기에 이에 대한 해석에 주의가 필요하다.

조직관류는 신장, 위장, 말초조직 관류 지표를 메타분석하였다. 신장 관류는 소변량으로 평가하였고, 1개의 무작위 대조 연구와 3개의 비무작위 대조 연구 결과를 분석하였다 [7,10,17,18]. 결과에서 소변량은 도부타민 사용군과 비사용군 사이에 유의한 차이는 없었다(MD -11.60(ml/hr); -24.93 to 1.74). 위장 관류는 위점막 pH 와 위점막-동맥혈 이산화탄소 분압 차이(ΔPCO_2)를 지표로 메타분석 하였다. 위점막 pH는 2개의 무작위 대조 연구와 1개의 비무작위 대조 연구 결과를 분석하였고, 도부타민 사용군과 비사용군 사이에 유의한 차이는 없었다(MD 0.04(pH); -0.00 to 0.07) [11,13,19]. ΔPCO_2 는 3개의 무작위 대조 연구와 1개의 비무작위 대조 연구 결과를 분석하였고, 도부타민 사용군과 비사용군 사이에 유의한 차이는 없었다(MD -1.77(mmHg); 95% CI -3.80 to 0.25) [8,11,12,17]. 말초 및 기타 조직 관류는 관류 혈관 밀도, 혈중 젖산 농도를 지표로 메타분석 하였고, 관류 혈관 밀도는 1개의 무작위 배정 연구와 2개의 비무작위 배정 연구 [14,15,17], 젖산 농도는 3개의 무작위 배정 연구와 6개의 비무작위 배정 연구를 포함하여 분석하였다 [8-10,13-15,17,18,20]. 관류 혈관 밀도는 양군간 유의한 차이는 보이지 않았고($0.55(n/mm^2)$; 95% CI -0.33 to 1.42), 혈중 젖산 농도는 도부타민 사용군과 비사용군 사이에 유의한 차이는 없었다(-0.20(mmol/L); 95% CI -0.48 to 0.08).

최근에 발표된 메타분석(network meta-analysis)에서는 심장 기능 저하가 동반된 패혈쇼크 환자에서 여러가지의 약물 조합 중에서 노르에피네프린과 도부타민의 조합이 낮은 28일 사망률과 관련이 있음을 보여주었다 [21].

패혈쇼크 환자에서 적절한 승압제 사용과 수액 치료에도 불구하고 저관류 현상이 지속되는 경우 추가적으로 사용할 수 있는 치료제는 매우 제한적이다. 비록 소규모 무작위 대조 연구이지만, 도부타민 사용이 조직관류에 일부 긍정적 결과를 보여주었고 [8, 12], 메타분석에서는 노르에피네프린과 도부타민의 조합이 가장 좋은



성인 패혈증 초기치료지침서

결과를 보여주었다는 점을 고려할 때, 적절한 모니터링과 함께 도부타민 사용을 고려해 볼 수 있겠다. 이에 따라 본 지침서에서는 근거수준은 ‘매우 낮음’, 권고등급은 ‘전문가 권고(expert consensus)’로 선택적인 환자에서 도부타민 사용을 권고하였다. 하지만, 아직까지 사망률이나 중환자실 재원율과 같은 환자의 핵심적인 예후에 대한 직접적인 무작위 배정 연구 결과가 없으므로, 임상에서는 환자 상태를 면밀히 검토한 후에 사용을 결정하는 것이 바람직하다고 본다. 또한 이러한 권고는 현재 진행 중인 대규모 무작위 배정 연구 결과에 따라 추후 변경될 수 있다 [6].

● 결과요약표(GRADE Summary of Findings Table)

Dobutamine compared to Control for Septic Shock						
Patient or population: patients with sepsis						
Setting:						
Intervention: Dobutamine						
Comparison: Control						
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with Control	Risk with Dobutamine				
Mortality (non-RCT)	417 per 1,000	508 per 1,000 (358 to 721)	RR 1.22 (0.86 to 1.73)	1,002 (4 observational studies)	⊕○○○ Very low	-
ICU LOS (non-RCT)	The mean ICU LOS (non-RCT) was 10.6 days	MD 1.76 days more (0.05 fewer to 3.57 more)	-	574 (2 observational studies)	⊕○○○ Very low	-
Urine output (RCT)	The mean urine output (RCT) was 53 ml	MD 37 ml fewer (69.03 fewer to 4.97 fewer)	-	20 (1 RCT)	⊕○○○ Very low	-
Urine output (non-RCT)	The mean urine output (non-RCT) was 83.80 ml	MD 6.99 ml fewer (17.94 fewer to 3.95 more)	-	101 (3 observational studies)	⊕○○○ Very low	-
Gastric pH (RCT)	The mean gastric pH (RCT) was 7.21 pH	MD 0.03 pH higher (0.01 lower to 0.07 higher)	-	72 (2 RCTs)	⊕○○○ Very low	-

Gastric pH (non-RCT)	The mean gastric pH (non-RCT) was 7.37	MD 0.1 higher (0.03 lower to 0.23 higher)	-	32 (1 observational study)	⊕○○○ Very low	-
Gastric pCO ₂ (RCT)	The mean gastric pCO ₂ (RCT) was 10.20 mmHg	MD 1.65 mmHg lower (3.77 lower to 0.47 higher)	-	120 (3 RCTs)	⊕○○○ Very low	-
Gastric pCO ₂ (non-RCT)	The mean gastric pCO ₂ (non-RCT) was 16.75 mmHg	MD 4.5 mmHg lower (15.09 lower to 6.09 higher)	-	28 (1 observational study)	⊕○○○ Very low	-
Perfused vessel density (RCT)	The mean perfused vessel density (RCT) was 9.05 n/mm	MD 0.05 n/mm higher (0.28 lower to 0.38 higher)	-	40 (1 RCT)	⊕○○○ Very low	-
Perfused vessel density (non-RCT)	The mean perfused vessel density (non-RCT) was 9.70 n/mm	MD 1.07 n/mm higher (0.39 higher to 1.75 higher)	-	90 (2 observational studies)	⊕○○○ Very low	-
Lactate (RCT)	The mean lactate (RCT) was 3.14 mmol/L	MD 0.45 mmol/L lower (1.14 lower to 0.24 higher)	-	112 (3 RCTs)	⊕○○○ Very low	-
Lactate (non-RCT)	The mean lactate (non-RCT) was 2.51 mmol/L	MD 0.05 mmol/L lower (0.16 lower to 0.07 higher)	-	216 (6 observational studies)	⊕○○○ Very low	-

* **The risk in the intervention group** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; MD: mean difference; RR: risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.



● 권고 고려사항

1) 근거수준(GRADE 적용)

분석에 포함된 문헌은 대부분 패혈증 혹은 패혈쇼크 전체 환자를 대상으로 한 연구였다. 이 중 무작위 배정 연구는 실제 임상연구가 아닌 생리적 지표를 보기 위한 투여 전후 연구로 비뚤림의 위험이 높고, 환자 집단 간의 차이와 대상자수가 충분하지 않은 점을 고려하여 비일관성 및 비정밀성의 위험이 높았다. 비무작위 배정 연구 및 후향적 코호트 연구의 경우 비뚤림 위험이 높고, 연구별로 상이한 환자군을 설정하여 비일관성의 문제가 있는 것으로 평가하였다. 위의 여러 항목들에서 등급을 낮추어 본 메타분석에서는 근거수준을 '매우 낮음'으로 평가하였다.

2) 이득과 위해

최근 국제적인 패혈증 가이드라인에서는 적절한 수액치료 후에도 지속적인 저관류 상태가 있는 환자에서 심장 기능 저하가 동반된 경우 도부타민 사용을 제한하고 있다 [23,24]. 여러 생리학적 연구들에 따르면 도부타민은 심박출량 및 말초 조직으로의 산소 전달을 향상시킴으로써 점막 내의 대사성 산증과 고젓산혈증을 호전시킬 수 있는 가능성을 보여주었다.

위에서 언급한 조직 관류의 호전 효과에도 불구하고 여러 연구에서는 오히려 도부타민 투여군에서 사망률이 높거나 중환자실 입원기간이 증가하는 결과를 보고하고 있다. 도부타민의 사용은 간혹 과도한 혈관확장 효과로 인하여 혈압을 낮출 수 있으며, 일회 심박출량의 증가 없이 심박수만을 증가시켜 패혈증 환자의 활력 징후를 불안정하게 할 수 있다. 현재까지 도부타민 투여가 사망률 또는 중환자실 입원기간에 미치는 영향에 대해 이루어진 무작위 배정 연구는 없으나, 본 연구에서 시행한 메타분석의 결과 도부타민의 사용은 패혈증 또는 패혈쇼크 환자에서 사망률과 중환자실 입원기간에 영향을 끼치지 못하였다. 결론적으로, 자료 근거의 심각한 제한이 있지만, 패혈증 또는 패혈쇼크 환자에서 도부타민의 사용은 환자의 상태를 기반으로 임상 의사의 신중한 평가를 통해 이루어져야 할 것이다.

3) 환자의 가치와 선호도

패혈증 또는 패혈쇼크 환자에서의 도부타민의 사용에 대한 가치와 선호도를 조사한 연구는 없다. 하지만 패혈증 또는 패혈쇼크가 적절한 치료에도 불구하고 호전되지 않는 경우 마땅한 대안이 없는 점, 이론적으로 도부타민의 사용이 심박출량 및 말초 조직의 산소화를 개선시킬 수 있는 점, 외국의 진료지침에서 적절한 수액 치료 후에도 지속적인 저관류 상태가 있는 환자에서 심근부전이 동반된 경우 도부타민 사용을 권고한 점 [2,22] 등을 고려하였을 때 의료진의 판단에 따라 사용 여부를 결정할 수 있을 것으로 본다.

4) 자원(비용 포함)

국내에서는 보험급여가 인정되고 약가가 비싸지 않아 접근성이 좋다. 하지만 비사용에 비하여, 약제 및 부작용의 감시 및 처치 비용 등 별도의 의료 비용이 증가되는 것에 비해, 임상적 효과는 미미하다고 할 수 있다.

5) 다른 국가 임상진료지침과의 권고 비교

2021년 발표된 SSC guidelines에서는 심장 기능 저하가 동반된 패혈쇼크 환자에서, 적절한 수액 치료에도 불구하고 저관류가 지속될 경우 노르에프네프린에 도부타민을 추가할 것을 권고하고 있다(weak recommendation, low quality of evidence) [2]. 이는 관찰연구보다는 network meta-analysis 결과를 근거로 한 것이다. 2020년 발간된 일본의 패혈증 진료지침에서는 도부타민에 대한 근거가 부족한 상황을 제시하면서 전문가 합의에 의해 도부타민을 사용할 수 있음을 제시하였다 [22].

6) 장애요인과 촉진요인, 극복방안

현재 국내에서는 도부타민에 대한 접근도에 큰 제한이 없는 상태이다. 하지만, 패혈쇼크 환자에서 투여 시에 혈관확장 작용으로 인한 저혈압이 발생할 수 있고, 심박출량의 증가 없이 심박동수만 증가할 수 있는 위험성이 있다. 현재 대규모 무작위배정 연구가 진행 중에 있고 향후에 이 연구 결과를 기다려 볼 필요가 있다.

7) 첨부

(1) 질평가

- RoB(4 RCTs)

	Randomization	Allocation concealment	Blinding of participants	Blinding of outcome	Incomplete outcome	Selective outcome	Other bias
Duranteau 1999	+	?	-	+	+	?	?
Hernandez 2013	+	+	+	+	+	+	?
Levy 1997	-	-	-	+	+	+	?
Zhou 2002	+	?	-	+	+	?	?



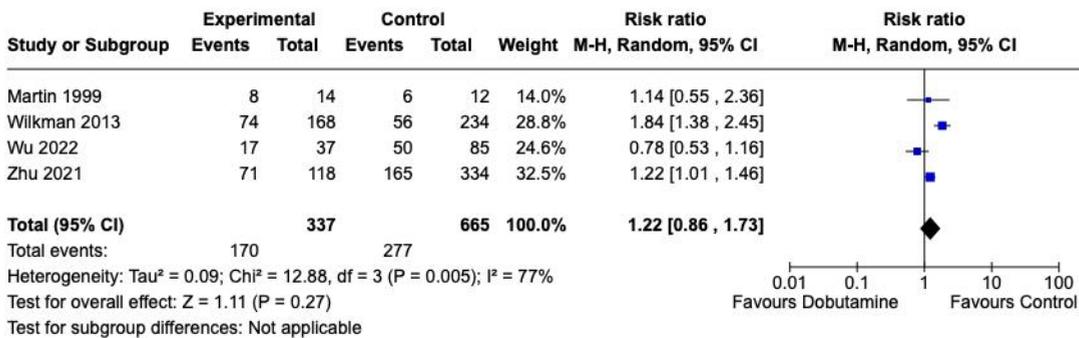
성인 패혈증 초기치료지침서

▪ RoBANS(12 non-RCTs)

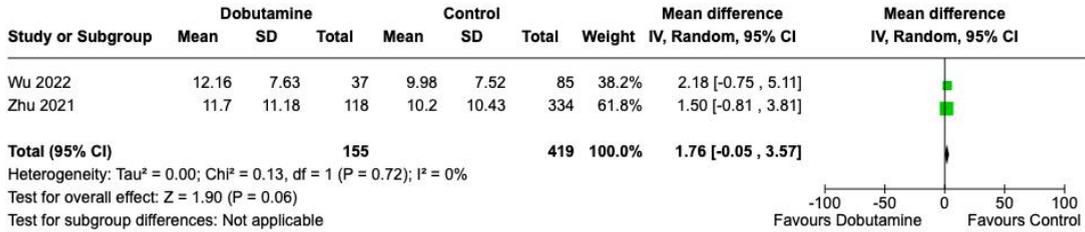
	Patient comparability	Selection of participants	Confounding variables	Measurement of exposure	Blinding of outcome assessments	Outcome evaluation	Incomplete outcome data	Selective reporting
Berre 1997	+	+	+	+	?	+	+	+
De Backer 2006	+	+	+	+	?	+	+	+
Enrico 2012	+	+	+	+	?	+	+	+
Joly 1999	●	+	+	+	?	+	+	+
Martin 1990	●	+	+	+	+	+	+	+
Martin 1999	+	+	+	+	+	+	+	+
Razazi 2022	+	+	+	+	+	+	+	+
Wilkman 2013	+	●	+	+	?	+	+	+
Wu 2016	●	●	+	+	?	+	+	+
Wu 2022	+	●	+	+	?	+	+	+
Zhou 2016	+	+	+	+	+	+	+	+
Zhu 2021	+	●	+	+	?	+	+	+

(2) Forest plot

▪ 원내사망(non-RCTs, n=4): RR 1.22(0.86-1.73)

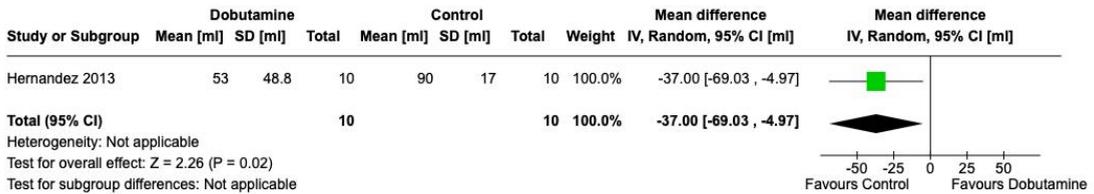


■ 중환자실 입원일수(non-RCTs, n=2: MD 1.76(-0.05 to 3.1))

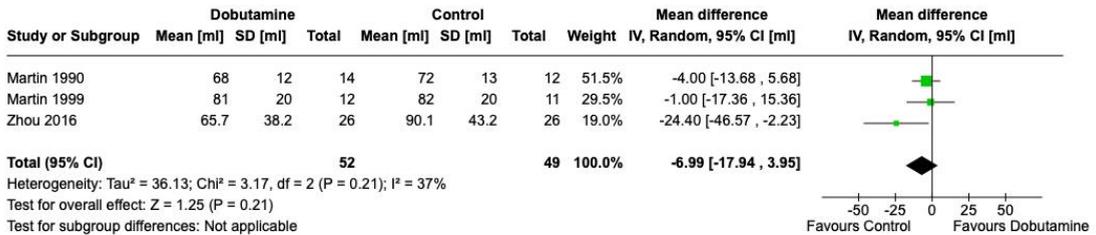


■ 소변량

⟨RCT(n=1): MD -37.00(-69.03 to -4.97)⟩

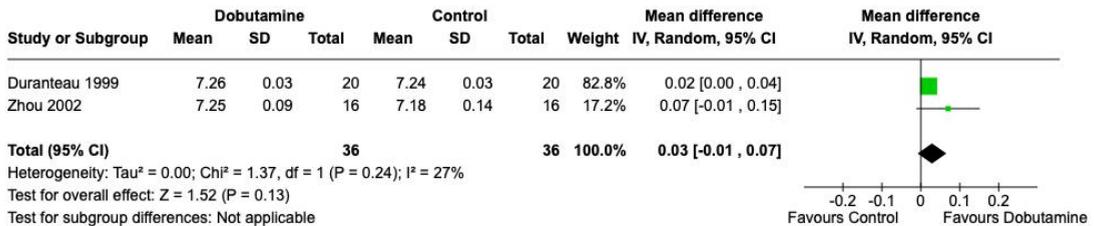


⟨Non-RCTs(n=3): MD -6.99(-17.94 to 3.95)⟩



■ 위점막내 pH

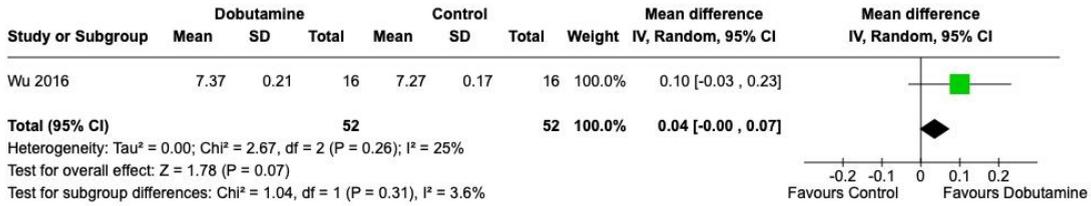
⟨RCTs(n=2): MD 0.03(-0.01 to 0.07)⟩





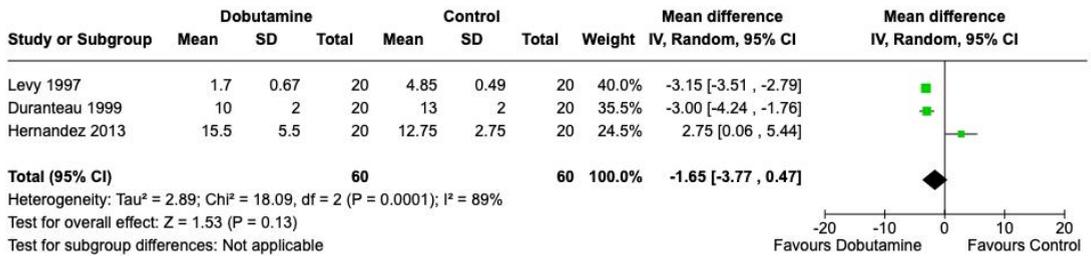
성인 패혈증 초기치료지침서

〈Non-RCT(n=1): MD 0.10(-0.03 to 0.23)〉

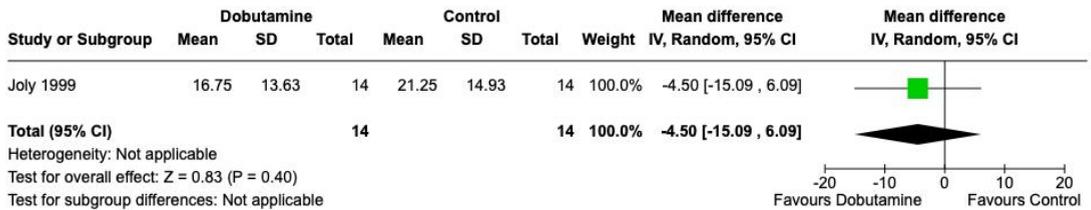


■ 위점막-동맥혈 CO₂ 분압차

〈RCTs(n=3): MD -1.65(-3.77 to 0.47)〉

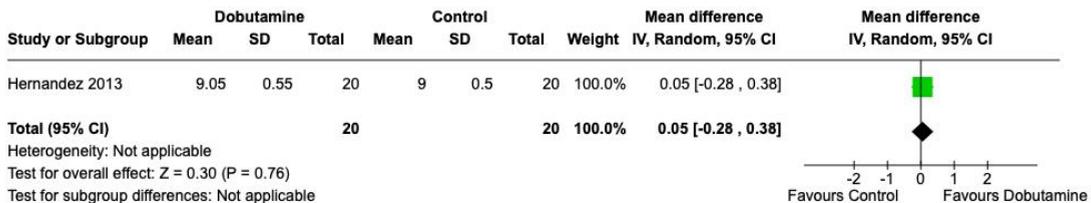


〈Non-RCT(n=1): MD -4.50(-15.09 to 6.09)〉

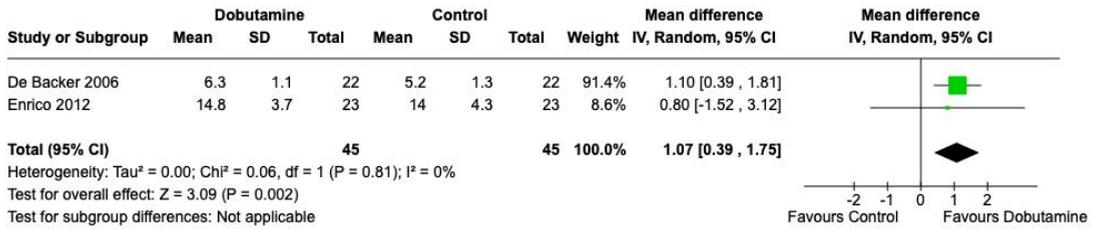


■ 관류 혈관 밀도

〈RCT(n=1): MD 0.05(-0.28 to 0.38)〉

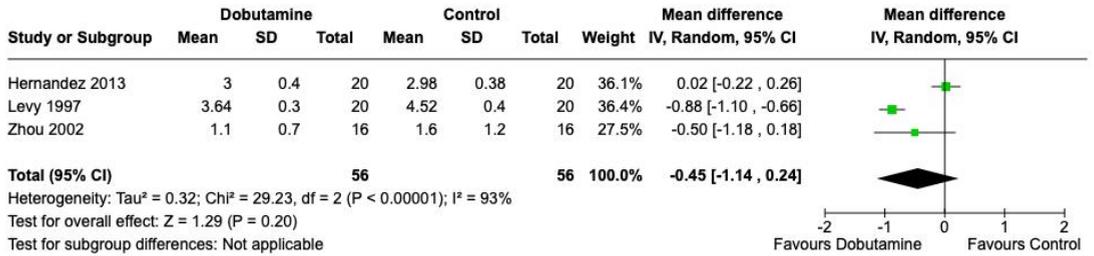


<Non-RCTs(n=2): MD 1.07(0.39 to 1.75)>

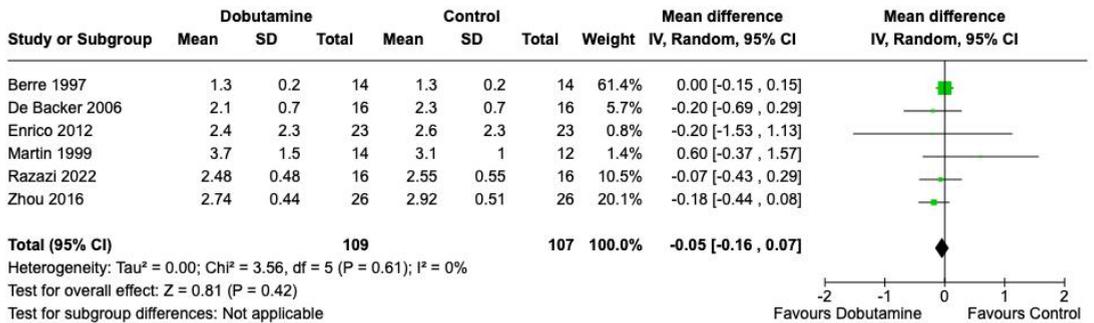


■ 젖산 농도

<RCTs(n=3): MD -0.45(-1.14 to 0.24)>



<Non-RCTs(n=6): MD -0.05(-0.16 to 0.07)>





[참고문헌]

1. Walley KR. Sepsis-induced myocardial dysfunction. *Curr Opin Crit Care* 2018;24:292-9.
2. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Medicine* 2021;47:1181-247.
3. Zhu Y, Yin H, Zhang R, Ye X, Wei J. The effect of dobutamine in sepsis: a propensity score matched analysis. *BMC Infect Dis* 2021;21:1151.
4. Wu YF, Pan Y, Tang Q, Lou N, Wang DF. Early administration of dobutamine in the treatment of septic shock patients with tumor—a retrospective comparative cohort study. *Ann Transl Med* 2022;10:828.
5. Sato R, Ariyoshi N, Hasegawa D, Crossey E, Hamahata N, Ishihara T, et al. Effects of Inotropes on the Mortality in Patients With Septic Shock. *J Intensive Care Med* 2021;36:211-9.
6. Clinicaltrials.gov (NCT04166331). Adjunctive DobutAmine in sePtic Cardiomyopathy With Tissue Hypoperfusion (ADAPT). Available at: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04166331>.
7. Martin C, Saux P, Eon B, Aknin P, Gouin F. Septic shock: a goal-directed therapy using volume loading, dobutamine and/or norepinephrine. *Acta Anaesthesiol Scand* 1990;34:413-7.
8. Levy B, Bollaert PE, Lucchelli JP, Sadoune LO, Nace L, Larcan A. Dobutamine improves the adequacy of gastric mucosal perfusion in epinephrine-treated septic shock. *Crit Care Med* 1997;25:1649-54.
9. Berré J, De Backer D, Moraine JJ, Mélot C, Kahn RJ, Vincent JL. Dobutamine increases cerebral blood flow velocity and jugular bulb hemoglobin saturation in septic patients. *Crit Care Med* 1997;25:392-8.
10. Martin C, Viviand X, Arnaud S, Vialet R, Rougnon T. Effects of norepinephrine plus dobutamine or norepinephrine alone on left ventricular performance of septic shock patients. *Crit Care Med* 1999;27:1708-13.
11. Duranteau J, Sitbon P, Teboul JL, Vicaut E, Anguel N, Richard C, et al. Effects of epinephrine, norepinephrine, or the combination of norepinephrine and dobutamine on gastric mucosa in septic shock. *Crit Care Med* 1999;27:893-900.
12. Joly LM, Monchi M, Cariou A, Chiche JD, Bellenfant F, Brunet F, et al. Effects of dobutamine on gastric mucosal perfusion and hepatic metabolism in patients with septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1983-6.
13. Zhou SX, Qiu HB, Huang YZ, Yang Y, Zheng RQ. Effects of norepinephrine, epinephrine, and norepinephrine-dobutamine on systemic and gastric mucosal oxygenation in septic shock. *Acta Pharmacol Sin* 2002;23:654-8.

14. De Backer D, Creteur J, Dubois MJ, Sakr Y, Koch M, Verdant C, et al. The effects of dobutamine on microcirculatory alterations in patients with septic shock are independent of its systemic effects. *Crit Care Med* 2006;34:403–8.
15. Enrico C, Kanoore Edul VS, Vazquez AR, Pein MC, Pérez de la Hoz RA, Ince C, et al. Systemic and microcirculatory effects of dobutamine in patients with septic shock. *J Crit Care* 2012;27:630–8.
16. Wilkman E, Kaukonen KM, Pettila V, Kuitunen A, Varpula M. Association between inotrope treatment and 90-day mortality in patients with septic shock. *Acta Anaesthesiol Scand* 2013;57:431–42.
17. Hernandez G, Bruhn A, Luengo C, Regueira T, Kattan E, Fuentealba A, et al. Effects of dobutamine on systemic, regional and microcirculatory perfusion parameters in septic shock: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *Intensive Care Med* 2013;39:1435–43.
18. Zhou M, Dai J, Du M, Wang W, Guo C, Wang Y, et al. Effect of dobutamine on extravascular lung water index, ventilator function, and perfusion parameters in acute respiratory distress syndrome associated with septic shock. *Artif Cells Nanomed Biotechnol* 2016;44:1326–32.
19. Wu Y, Zhang N, Wu Y, Zheng Y, You X, Cao Z, et al. Effects of dopamine, norepinephrine and dobutamine on gastric mucosal pH of septic shock patients. *Exp Ther Med* 2016;12:975–8.
20. Razazi K, Labbé V, Laine L, Bedet A, Carteaux G, de Prost N, et al. Hemodynamic effects and tolerance of dobutamine for myocardial dysfunction during septic shock: An observational multicenter prospective echocardiographic study. *Front Cardiovasc Med* 2022;9:951016.
21. Cheng L, Yan J, Han S, Chen Q, Chen M, Jiang H, et al. Comparative efficacy of vasoactive medications in patients with septic shock: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Critical Care* 2019;23:168.
22. Egi M, Ogura H, Yatabe T, Atagi K, Inoue S, Iba T, et al. The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2020 (J-SSCG 2020). *Acute Med Surg* 2021;8:e659.



성인 패혈증 초기치료지침서

핵심질문 11

성인 패혈쇼크 환자에서 ECMO(extracorporeal membrane oxygenation) 치료가 유용한가?



PICO 요소

Population	성인 패혈쇼크 환자
Intervention	ECMO 치료
Comparators	보존적 치료
Outcomes	핵심적 결과지표: 사망률(병원 사망률 또는 90일 사망률), 중대 이상반응
Study design	비무작위 배정 코호트 연구

권고문

11-1. 패혈증으로 인한 성인 급성호흡부전증후군 환자에서 기존 표준치료에 반응하지 않는 경우 정맥-정맥형 ECMO를 적용할 수 있다.

권고등급 E, 전문가 권고(expert consensus)

근거수준 없음

11-2. 성인 패혈쇼크 환자에서 심장 기능 저하가 확인되고 기존 표준치료에 반응하지 않는 경우 정맥-동맥형 ECMO를 적용할 수 있다.

권고등급 B, 조건부 권고(conditional recommendation for intervention),

근거수준 낮음(low quality of evidence)

〈임상적 고려사항〉

1. ECMO 시행 전에 환자의 이득과 위해를 고려해야 한다.
2. 다장기부전을 동반한 패혈쇼크 환자에서는 ECMO를 권고하지 않는다.

● ECMO 관련 기본 정보

Extracorporeal membrane oxygenation(ECMO)는 기존 표준치료에 반응이 없으며 다른 치료 대안이 없는 중증 심부전 또는 중증 급성호흡부전 환자에서 인공 산화기와 혈액 펌프로 구성된 체외순환장치를 통해 심폐 기능을 보조하는 치료 방법이다. 최근 Extracorporeal Life Support Organization(ELSO)에서 발표한 다기관 국제 보고서에서는 적용 건수가 여전히 매년 증가 추세이며, 성인 심부전 환자와 성인 호흡부전

환자에서 시행된 ECMO 치료 결과로 각각 45%와 58%의 생존 퇴원 가능성을 보고하였다 [1]. 하지만 ECMO는 침습적 치료이고 생명을 위협하는 심각한 합병증이 적지 않은 비율에서 발생하므로, ECMO 치료 선택 여부는 신중하게 결정되어야 한다.

● 근거 요약(Evidence summary)

문헌검색 전략을 통해 2022년 11월까지 시행한 검색 업데이트를 통해 6,776건이 검색되었다. 문헌선별 과정에서 중복을 제외한 4,975건을 제목과 초록을 이용하여 선별(screening) 후 총 504편의 원문을 검토하여 사전에 정한 선택배제 기준을 적용하였으며, 최종적으로 3편의 코호트 연구가 선택되었다.

Takauji(2017)의 연구는 570명의 호흡기 감염이 동반되지 않은 중증 호흡부전에 의한 패혈쇼크 환자 코호트(보존적 치료군: 530명, venovenous-ECMO [VV-ECMO] 치료군: 40명), 그리고 285명의 호흡기 감염과 중증 호흡부전을 동반한 패혈쇼크 환자 코호트(보존적 치료군: 260명, VV-ECMO 치료군: 25명)를 각각 성향점수매칭 후 호흡기 감염이 동반되지 않은 중증 호흡부전에 의한 패혈쇼크 환자 코호트(보존적 치료군: 150명, VV-ECMO 치료군: 40명), 그리고 호흡기 감염과 중증 호흡부전을 동반한 패혈쇼크 환자 코호트(보존적 치료군: 89명, VV-ECMO 치료군: 25명)를 각각 비교 연구(28일 사망률, 병원 내 사망률)한 다기관 후향적 관찰연구이다 [2].

Brechot 등(2020)의 연구는 212명의 패혈증에 의해 유발된 심인성 쇼크 환자 중에서 보존적 치료군(130명)과 venoarterial-ECMO(VA-ECMO) 치료군(82명)의 두 집단을 성향점수 가중치 보정 후 비교 연구(90일 사망률)한 국제 다기관 후향적 관찰연구이다 [3].

Zha 등(2022)의 연구는 255명의 호흡기 감염과 호흡부전을 동반한 패혈쇼크 환자 중에서 보존적 치료군(222명)과 VV-ECMO 치료군(33명)의 두 집단을 대상으로 성향점수 매칭 후 호흡기 감염과 호흡 부전을 동반한 패혈쇼크 환자 중에서 보존적 치료군(31명)과 VV-ECMO 치료군(31명)의 두 집단을 비교한(30일 사망률, 90일 사망률) 단일기관 후향적 관찰연구이다 [4].

1저자 및 발행연도	국가 (기관)	연구설계	중재군/대조군	1차 평가변수
Takauji 2017 [2]	일본 (40개 기관)	후향적 관찰연구 (성향점수 매칭 분석)	VV-ECMO 치료군 (n=65) 보존적 치료군(n=239)	28일 사망률 병원 내 사망률
Bréchet 2020 [3]	프랑스, 미국 (5개 기관)	후향적 관찰연구 (성향점수 가중치 보정 분석)	VA-ECMO 치료군 (n=82) 보존적 치료군(n=130)	90일 사망률
Zha 2022 [4]	중국 (단일 기관)	후향적 관찰연구 (성향점수 매칭 분석)	VV-ECMO 치료군 (n=31) 보존적 치료군(n=31)	30일 사망률 90일 사망률



성인 패혈증 초기치료지침서

종합된 근거 합성 결과는 다음과 같다. PICO에 적합한 사망 결과를 보고한 문헌은 3편이었다. 3편의 문헌에서 ECMO 치료군이 보존적 치료군에 비해 사망할 위험이 낮았다(RR 0.69, 95% CI 0.51 to 0.93). 중대 이상반응(급성신손상, 지속적 신대체요법, 뇌졸중, 출혈 등)을 보고한 문헌은 2편이었다. 각각의 중대 이상반응 중 2편의 연구에서 동일하게 보고한 합병증은 출혈이 유일하였다. 출혈 합병증의 경우 ECMO 치료군에서 보존적 치료군보다 발생 가능성이 높았다(RR 2.60, 95% CI 1.64 to 4.14).

● 결과요약표(GRADE Summary of Findings Table)

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with Control	Risk with ECMO				
Mortality	115 per 1,000	52 per 1,000 (24 to 108)	OR 0.42 (0.19 to 0.93)	448 (3 observational studies)	⊕⊕○○ Low ^a	-
Bleeding	115 per 1,000	299 per 1,000 (188 to 475)	RR 2.60 (1.64 to 4.14)	366 (2 observational studies)	⊕⊕○○ Low ^b	-

* The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; OR: odds ratio; RR: risk ratio

Explanations

- Large I² statistics
- small sized study

● 권고 고려사항

1) 근거수준(GRADE 적용)

핵심 지표인 사망의 결과를 포함한 3편의 연구에서 I² 값이 커서 비일관성(inconsistency)과 출판 편향(publication bias)에서 1등급을 낮추었으며, 대상자수나 event 수와 관련하여 비정밀성(imprecision)과 효과 크기(large effect)에서 1등급을 낮추었다. 3편의 연구에서 ECMO 선택 기준을 분석한 결과, 문헌마다 ECMO 치료를 선택하는 기준이 매우 다양하여, ECMO 선택 기준에 대한 선택 편향(selection bias)이 확인되었다. 중대 이상반응을 보고한 2편의 연구에서 대상자 수나 event 수와 관련하여 비정밀성(imprecision)과 효과 크기(large effect)에서 1등급을 낮추었다. 이를 바탕으로 본 임상질문에 대한 종합근거수준은 '낮음(very low)'으로 평가하였다.

본 지침서에서는 정맥-정맥형 ECMO와 정맥-동맥형 ECMO로 권고문을 나누어서 제시하였다. 메타분석에 포함된 3개의 연구 중 2개 연구에서 정맥-정맥형 ECMO를 사용하였으나 급성호흡곤란증후군이 아닌 패혈쇼크 환자를 대상으로 한 연구이고, 저혈압(쇼크)이 진행되는 경우에는 정맥-정맥형에서 정맥-동맥형 ECMO로 전환해야 하는 경우가 많으므로 본 지침서에서는 정맥-동맥형 ECMO에 대한 근거수준을 제시하였다(‘낮음’). 정맥-정맥형 ECMO에 대해서는 급성호흡곤란증후군 환자들에 대한 이전의 다기관 무작위연구 결과를 [5] 고려하여 ‘전문가 권고(expert consensus)’로 제시하였다.

2) 이득과 위해

일반적으로 ECMO 치료는 다른 치료 대안이 없는 응급 상황에서 선택되는 구제 치료(salvage therapy)이기 때문에, 무작위 배정 임상시험(randomized controlled trial, RCT)을 계획하기 어렵다는 특징을 가지고 있다. 이번 분석에 포함된 문헌 모두 무작위 배정 임상연구가 아닌 후향적 관찰 연구이므로, 현재의 분석 결과를 토대로 이득과 위해에 대한 평가는 한계를 인정할 수밖에 없다. 하지만, 최근의 대규모 무작위 배정 연구(EOLIA [5]) 결과를 고려한다면, 패혈증으로 인한 급성호흡부전증후군 환자에서는 기존의 표준치료에 반응하지 않는 경우 다장기부전이 동반되지 않은 상황이라면 정맥-정맥형 ECMO를 충분히 고려해 볼 수 있다고 본다.

이번 임상진료지침 개발을 위한 메타분석에서 ECMO를 적용한 환자에서 다양한 합병증 발생 가능성이 보고되었고, 특히 출혈 합병증 발생 가능성이 높았다. 하지만 분석에 포함된 3편의 연구에서 ECMO 치료를 시행하지 않았던 패혈쇼크 환자들의 치료 후 합병증 발병에 대해서는 충분한 결과를 제시하지 않아서 ECMO 치료에 대한 안전성 평가는 유보한다.

3) 가치와 선호도

국내에서 2015년 MERS 감염 유행 시기의 ECMO 치료 경험과 다양한 원인의 심폐 부전 환자에서 시행된 ECMO 치료 경험은 임상 현장에서 충분히 공유되었으며, 최근 코로나19 범유행(pandemic) 상황에서 ECMO 치료에 대한 가치는 중증 환자 치료에 필수적인 방법으로 사회적인 공감대를 이루고 있다. 특히 패혈쇼크 환자에서 ECMO 적용 여부를 위한 가이드라인이 확립되지 않은 현실을 감안할 때, 이번 연구를 통한 임상진료지침 개발은 많은 국내 패혈쇼크 환자 치료에 유용할 것으로 기대한다. 아울러 중증 패혈쇼크 환자를 포함하여 중증 심폐 부전 환자들의 치료 과정에서 ECMO 치료 선택에 대한 선호도를 확인하는 연구는 시행이 어렵다는 현실적인 제한이 있다.



성인 패혈증 초기치료지침서

4) 자원(비용 포함)

ECMO는 많은 의료 비용이 지출되는 대표적인 자원 집약적인 치료 수단이며 국내에서도 ECMO 활용은 점차 증가 추세이다. 국내에서는 요양 급여 기준에 부합한 ECMO 적용은 국민건강보험 적용을 받을 수 있다. 하지만 코로나19 범유행 시기에서 경험했던 것처럼, ECMO 치료에 투입되는 인적/물적/시설 자원의 효율적인 분배는 각 기관에서 고려해야 할 중요한 내용이며, 중증 환자가 대량 발생하는 경우를 대비해서 패혈쇼크 환자처럼 합병증 발생 가능성이 높은 고위험 환자에서는 보다 엄격한 ECMO 적용 결정이 필요하다.

5) 다른 국가 임상진료지침과의 권고 비교

최근 대표적인 ECMO 적응증에서 생존 가능성에 대한 이점을 확인하기 위한 몇 편의 다기관 무작위 배정 연구 - EOLIA 연구 [5], ECMO-CS 연구 [6] 및 INCEPTION 연구 [7] - 에서처럼, ECMO 치료를 시행한 환자군에서 잠재적인 생존 이득의 가능성을 확인하였지만, 아쉽게도 현재까지 모든 연구에서 통계적인 유의성을 보여주지는 못했다.

패혈증 환자에서 ECMO 치료에 대한 연구는 아직까지 무작위 배정 연구가 시행되지 않았지만, Brechot 등 [3]이 시행한 국제 다기관 후향적 관찰연구에서 ECMO 치료를 시행한 패혈쇼크 환자는 ECMO를 시행 받지 않은 환자들에 대해서 통계적으로 유의한 생존 우의성이 확인되었다. 또 최근에 Ling 등이 [8] 발표한 개별환자 메타회귀분석(Individual participants meta-regression)에서 좌심실 기능부전이 동반되지 않은 패혈쇼크 환자에서 ECMO 적용은 사망 가능성을 증가시킨다는 결과를 제시하였다. 2020년 일본에서 발표한 임상진료지침(J-SSCG 2020) [9]에서는 성인 패혈쇼크 환자에서 VA-ECMO 적용 여부를 결정하기에는 근거가 부족하므로, ECMO 적용에 대해서 유보적인 입장을 발표하였다.

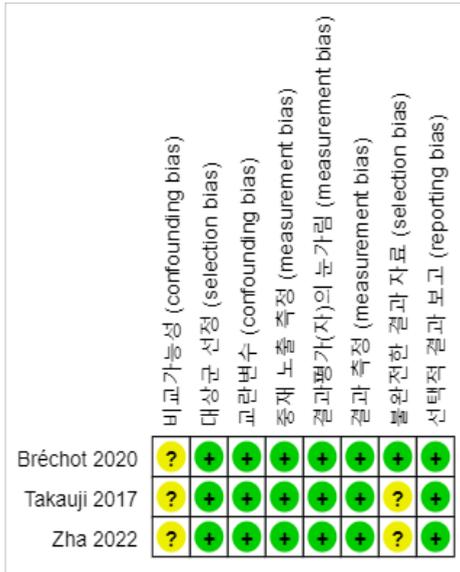
6) 장애요인과 촉진요인, 극복방안

권고안에 포함된 3편의 연구는 연구 계획과 자료 수집, 결과 분석에 있어서 편차를 최소화한 연구이지만, 모두 비교적 소규모 코호트에서 시행한 비무작위 배정 관찰 연구이며, 패혈쇼크의 기저 질환이 다양하다는 제한점을 가지고 있다. 본 권고안에 포함하지는 않았지만 이번 임상진료지침 개발을 위해 2010년 이후 패혈쇼크 환자에서 ECMO를 적용 후 생존/사망 결과를 보고한 17편의 연구 [10-23]를 분석한 결과 통합 생존율(pooled survival rate)는 37.5%(95% CI 26.5%-49.1%) 였으며, 최근에 간행된 연구 결과에서 보다 향상된 치료 결과를 보고하는 경향성을 확인하였다(첨부 참고). 최근에 패혈증에 대한 전반적인 치료 결과가 점차 향상되고 있는 것처럼, ECMO 치료한 패혈쇼크 환자에서 치료 결과도 점차 향상될 것으로 기대하며, 향후 대규모 무작위 배정 연구가 필요할 것이다.

7) 첨부

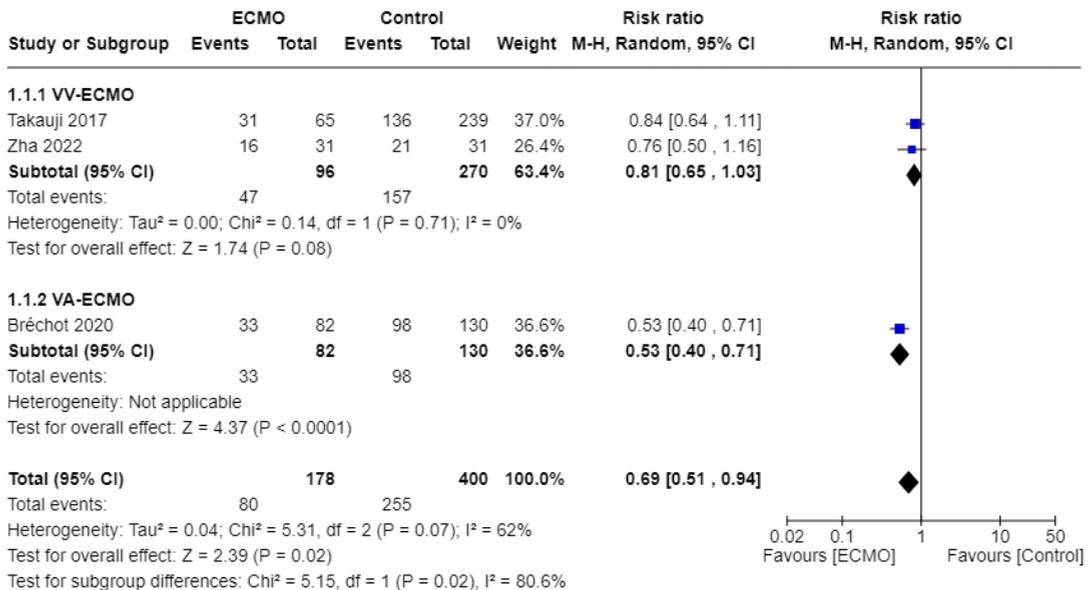
(1) 질평가

- ROBANS(권고안 작성에 포함된 3편 non-RCTs)



(2) Forest plot

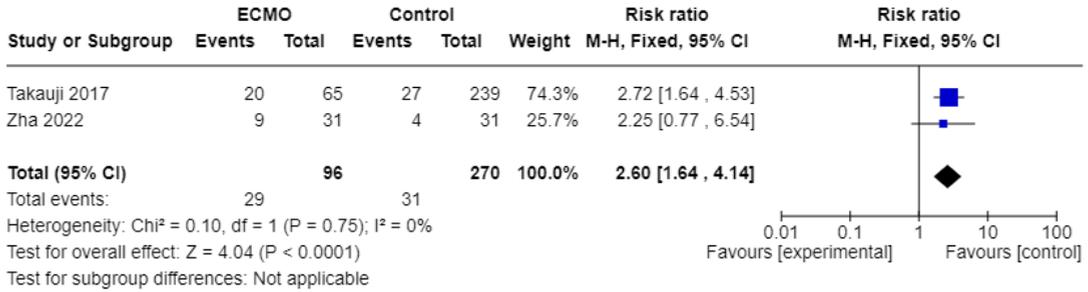
- 권고안 작성에 포함된 3편 non-RCTs의 병원 내 사망률 또는 90일 사망률



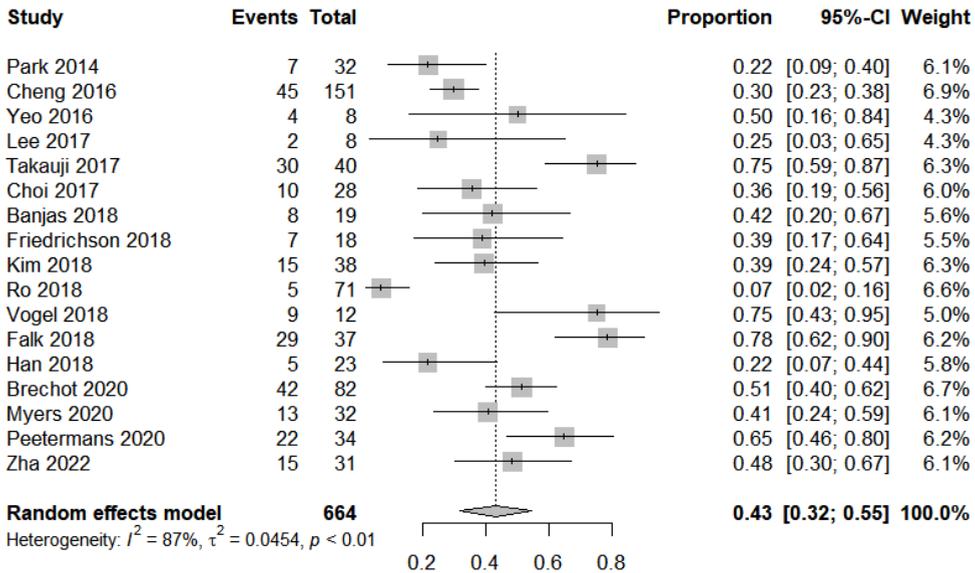


성인 패혈증 초기치료지침서

- 권고안 작성에 포함된 2편 non-RCTs의 출혈 합병증 발생률

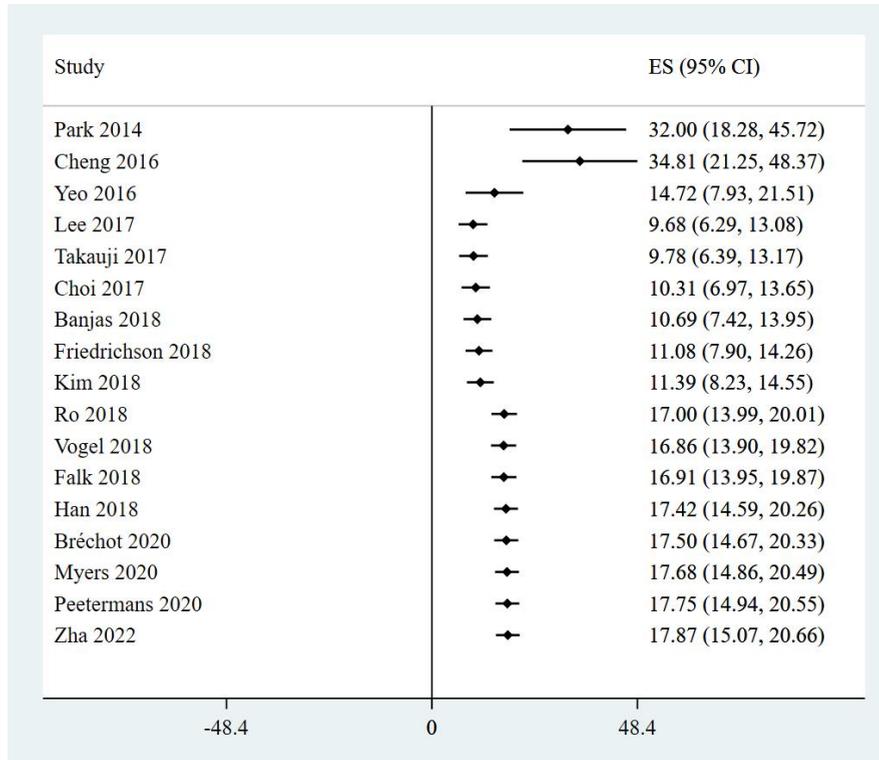


- 2010년 이후 간행된 17편 non-RCTs의 생존율



(3) 누적메타분석

- 2010년 이후 간행된 17편 연구에서 연도별 누적 생존율 분석





[참고문헌]

1. ECLS International Summary of Statistics. Available at <https://www.else.org/registry/internationalsummaryandreports/internationalsummary.aspx>
2. Takauji S, Hayakawa M, Ono K, Makise H. Respiratory extracorporeal membrane oxygenation for severe sepsis and septic shock in adults: a propensity score analysis in a multicenter retrospective observational study. *Acute Med Surg.* 2017;4(4):408-17.
3. Bréchet N, Hajage D, Kimmoun A, Demiselle J, Agerstrand C, Montero S, et al. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation to rescue sepsis-induced cardiogenic shock: a retrospective, multicentre, international cohort study. *The Lancet.* 2020;396(10250):545-52.
4. Zha Y, Yuan J, Bao J, Fang M, Liu N, Huang R, et al. Veno-venous extracorporeal membrane oxygenation for septic shock patients with pulmonary infection: A propensity score matching-based retrospective study. *Artif Organs.* 2022;46(11):2304-12.
5. Combes A, Hajage D, Capellier G, Demoule A, Lavoué S, Guervilly C, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *New England Journal of Medicine.* 2018;378(21):1965-75.
6. Ostadal P, Rokyta R, Karasek J, Kruger A, Vondrakova D, Janotka M, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation in the Therapy of Cardiogenic Shock: Results of the ECMO-CS Randomized Clinical Trial. *Circulation.* 2023;147(6):454-64.
7. Suverein MM, Delnoij TSR, Lorusso R, Brandon Bravo Bruinsma GJ, Otterspoor L, Elzo Kraemer CV, et al. Early Extracorporeal CPR for Refractory Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *New England Journal of Medicine.* 2023;388(4):299-309.
8. Ling RR, Ramanathan K, Poon WH, Tan CS, Brechet N, Brodie D, et al. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation as mechanical circulatory support in adult septic shock: a systematic review and meta-analysis with individual participant data meta-regression analysis. *Critical Care.* 2021;25(1).
9. Egi M, Ogura H, Yatabe T, Atagi K, Inoue S, Iba T, et al. The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2020 (J-SSCG 2020). *Acute Medicine & Surgery.* 2021;8(1).
10. Park TK, Yang JH, Jeon K, Choi SH, Choi JH, Gwon HC, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for refractory septic shock in adults. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery.* 2014;47(2):e68-e74.
11. Yeo HJ, Jeon D, Kim YS, Cho WH, Kim D. Veno-veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation treatment in patients with severe acute respiratory distress syndrome and septic shock. *Critical Care.* 2015;20(1).

12. Cheng A, Sun HY, Tsai MS, Ko WJ, Tsai PR, Hu FC, et al. Predictors of survival in adults undergoing extracorporeal membrane oxygenation with severe infections. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;152(6):1526–36.e1.
13. Choi MJ, Ha SO, Kim HS, Park S, Han SJ, Lee SH. The Simplified Acute Physiology Score II as a Predictor of Mortality in Patients Who Underwent Extracorporeal Membrane Oxygenation for Septic Shock. *Ann Thorac Surg.* 2017;103(4):1246–53.
14. Lee KW, Cho CW, Lee N, Choi G-S, Cho YH, Kim JM, et al. Extracorporeal membrane oxygenation support for refractory septic shock in liver transplantation recipients. *Annals of Surgical Treatment and Research.* 2017;93(3):152.
15. Banjas N, Hopf HB, Hanisch E, Friedrichson B, Fichte J, Buia A. ECMO-treatment in patients with acute lung failure, cardiogenic, and septic shock: mortality and ECMO-learning curve over a 6-year period. *J Intensive Care.* 2018;6:84.
16. Friedrichson B, Fichte J, Banjas N, Schütz M, Hopf HB. Extracorporeal membrane oxygenation in adult patients with septic shock. *Anesthesiologie und Intensivmedizin.* 2018;59(12):698–704.
17. Kim HS, Cheon DY, Ha SO, Han SJ, Kim HS, Lee SH, et al. Early changes in coagulation profiles and lactate levels in patients with septic shock undergoing extracorporeal membrane oxygenation. *J Thorac Dis.* 2018;10(3):1418–30.
18. Ro SK, Kim WK, Lim JY, Yoo JS, Hong SB, Kim JB. Extracorporeal life support for adults with refractory septic shock. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;156(3):1104–9.e1.
19. Vogel DJ, Murray J, Czapran AZ, Camporota L, Ioannou N, Meadows CIS, et al. Veno-arterio-venous ECMO for septic cardiomyopathy: a single-centre experience. *Perfusion.* 2018;33(1_suppl):57–64.
20. Falk L, Hultman J, Broman LM. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Septic Shock. *Crit Care Med.* 2019;47(8):1097–105.
21. Han L, Zhang Y, Zhang Y, Wu W, He P. Risk factors for refractory septic shock treated with VA ECMO. *Ann Transl Med.* 2019;7(18):476.
22. Myers LC, Lee C, Thompson BT, Cudemus G, Raz Y, Roy N. Outcomes of Adult Patients With Septic Shock Undergoing Extracorporeal Membrane Oxygenation Therapy. *Ann Thorac Surg.* 2020.
23. Peetermans M, Wan RYY, Camporota L, Barrett NA, Retter A. Use of Intravenous Immunoglobulins in Patients with Suspected Toxin-Mediated Shock Requiring Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Shock.* 2020;54(2):209–12.



성인 패혈증 초기치료지침서

핵심질문 12

성인 패혈증 환자에서 심장초음파를 시행하여 심장 기능을 확인하는 것이 심장초음파를 사용하지 않는 것에 비교하여 권고되는가?



PICO 요소

Population	성인 패혈증 환자
Intervention	심장초음파(Echocardiography)
Comparators	심장초음파를 시행하지 않은 경우
Outcomes	사망률(병원 사망률, 28일 사망률)
Study design	후향적 코호트 연구

권고문

성인 패혈증 환자에서 심장 기능과 혈액학적 평가를 위해 심장초음파 시행을 권고한다.

권고등급 B, 조건부 권고(conditional recommendation for intervention)

근거수준 매우 낮음(very low quality of evidence)

● 성인 패혈증 환자에서 심장초음파 관련 기본 정보

환자의 동반 질환과 기능적 건강 상태는 패혈증의 예후에 영향을 주는 주요한 인자이다. 좌심실 수축 기능의 감소 혹은 과역동성은 패혈증 사망률을 높이는 위험요소로 알려져 있다. [1] Sepsis-induced cardiomyopathy(SICM) 혹은 Sepsis-induced myocardial dysfunction(SIMD)는 패혈증 환자에서 일시적으로 발생하는 심장 기능 장애로 표현할 수 있다. 패혈증 환자의 예후 결정에 있어서 그 중요성이 꾸준히 대두되고 있지만 공통적으로 받아들여지는 교과서적인 정의는 아직 없는 상황이다.

경흉부 심장초음파(transthoracic echocardiography, TTE)는 비침습적이고 접근성이 좋기 때문에 심장 기능 평가를 포함한 여러 방면에서 보편적으로 사용되는 기구이다. SSC guidelines에서는 패혈증 환자의 초기 수액 치료 시에 수액 반응성을 평가하는 동적 지표의 하나로 심장초음파를 권장하고 있지만 심장 기능 평가를 위한 심장초음파 사용에 대해서는 별다른 언급이 없다 [2].

● 근거 요약(Evidence summary)

문헌검색 전략을 통해 찾아낸 총 8,795편의 문헌 중, 8,776편의 문헌을 제목 및 초록을 이용하여 제외하였으며, 총 19편의 연구에 대해서 원문 검토를 수행하였다. 주제 자체가 이전 발표된 국제적인 권위의 패혈증 진료 지침 혹은 중환자 진료 교과서에서 언급되지 않았던 내용을 바탕으로 하고 있어서 주제와 관련된 근거를 제공할 수 있는 연구를 찾는 데 어려움이 있었고, 적절한 근거를 제공할 수 있는 무작위 배정 연구는 찾을 수 없었다. 최종적으로 4편의 후향적 코호트 연구를 고찰하고 최종근거표에 포함하였다 [3-6]. 최종 선정된 연구의 내용을 아래 표에 요약하였다.

표. 포함된 연구 요약

저자 및 발행연도	국가	연구설계	환자수(실험군/대조군)	실험군	대조군	1차 평가변수
Feng 2018 [3]	USA	Retrospective cohort study (PSM), MIMIC-III	TTE 1,626 No TTE 1,626	TTE	No TTE	28-day mortality
Lan 2019 [4]	USA	Retrospective cohort study (PSM), MIMIC-III	TTE 1,289 No TTE 1,289	TTE	No TTE	28-day mortality
Hanumanthu 2021 [5]	USA	Retrospective cohort study	SICM 19 by TTE Non-SICM 340 by TTE	SICM	Non-SICM	All-cause in-hospital mortality
Zheng 2022 [6]	USA	Retrospective cohort study (PSM), MIMIC-III	Early TTE 544 Delayed TTE 2,720	Early TTE	Delayed TTE	28-day mortality

TTE = transthoracic echocardiography; SICM = sepsis-induced cardiomyopathy

Feng 등의 Medical Information Mart for Intensive Care(MIMIC) III database를 활용한 연구에서는 후향적 코호트 연구법을 통해 패혈증으로 진단된 환자에서 경흉부 심초음파를 시행한 군과 시행하지 않은 군 사이의 28일 사망률을 비교하였다 [3]. 결과의 신뢰도를 보강하기 위해서 통계학적으로 multivariate regression, propensity score analysis, doubly robust estimation, the gradient boosted model, an inverse probability-weighting model을 사용하였다. 양 군 각 1,626명씩의 propensity matched cohort를 비교하였을 때, 경흉부 심초음파를 시행한 군이 시행하지 않은 군에 비해서 28일 사망률이 통계적으로 유의하게 낮았다.(odds ratio 0.78, P<0.001) 이외에도 경흉부 심초음파를 시행한 군에서 혈압상승제를 보다 일찍 중단할 수 있었다(vasopressor-free days 21 vs. 19, P=0.004).



성인 패혈증 초기치료지침서

Lan 등은 MIMIC-III database를 사용하여 패혈쇼크로 진단된 환자에서 경흉부 심초음파를 시행한 군과 시행하지 않은 군 사이의 28일 사망률을 비교하는 후향적 코호트 연구를 시행하였다 [4]. 결과의 신뢰도를 보강하기 위해서 통계학적으로 propensity score analysis를 사용하였다. 양 군 각 1,289명씩의 propensity matched cohort를 비교하였을 때, 경흉부 심초음파를 시행한 군이 시행하지 않은 군에 비해서 28일 사망률이 통계적으로 유의하게 낮았다(hazard ratio 0.83, P=0.005).

Hanumanthu 등의 연구는 미국, 뉴욕의 시립 병원에서 시행한 단일 기관 후향적 코호트 연구로 2016년 1월 1일부터 2017년 12월 31일까지 급성 관상동맥 증후군이 동반되지 않은 패혈증 진단으로 입원한 환자의 차트를 분석하였다 [5]. 경흉부 심초음파 검사를 통해 확인된 SICM 군과 Non-SICM 군을 사이의 병원내 사망률을 비교하였다. SICM 군은 19명, Non-SICM 군은 340명이었고, SICM 군의 병원내 사망률이 통계적으로 유의하게 높았다(odds ratio 4.46, P=0.03).

Zheng 등의 MIMIC-III database를 이용한 후향적 코호트 연구는 패혈쇼크로 진단된 환자에서 경흉부 심장초음파를 조기에 시행한 군(중환자실 입실 10시간 이내, early group)과 지연해서 시행한 군(delayed group) 사이의 28일 사망률을 비교하였다. Early group 544명, delayed group 2,720명이었고, 전체 환자들을 대상으로 변수들을 보정한 여러가지 모델에서 Early TTE군이 28일 사망률이 통계적으로 유의하게 낮은 것을 관찰할 수 있었다(hazard ratio 0.73-0.78, P<0.05) [6].

선정된 연구 중 3개에서 활용한 MIMIC-III database는 Boston, Massachusetts의 Beth Israel Deaconess Medical Center에서 2001년부터 2021년까지 입원한 중환자 46,520명을 대상으로 만든 단일 기관 거대 데이터베이스이다. 지침의 주제와 일치하는 연구가 충분하지 않아 부득이하게 동일한 데이터베이스를 통해 진행된 후향적 코호트 연구가 과반수 이상 포함되게 되었고, 이 부분이 본 지침의 가장 큰 제한점 및 오류로 작용할 수 있으므로 지침을 참고함에 앞서 충분한 주의를 기울일 필요가 있다.

선정된 논문 중 심장초음파 시행 여부에 따른 사망률에 관련된 3개 연구를 메타분석 하였을 때 병원 사망(RR 0.79 [95% CI 0.71-0.88])이 심장초음파를 시행한 군에서 더 낮았고 통계적으로 유의미한 차이를 보여주었다. 하지만 무작위 배정 연구가 아닌 코호트 연구이고, 3편 중 2편에서 동일한 MIMIC-III database를 사용한 연구였기 때문에 메타분석의 결과에서 비뚤림 오류가 존재할 가능성을 염두에 두고 근거수준을 매우 낮음(very low)으로 제시하였다.

한 개의 후향적 코호트 연구에서는 중환자실 입실 10시간 이내에 심초음파를 시행한 군(early group)과 그 이후에 시행한 군(delayed group) 사이에서 추가적으로 propensity-score matching을 시행하여 사망률을 비교하였고, 10시간 이내에 심초음파를 시행한 군에서 통계적으로 유의하게 사망률이 낮은 결과를 확인할 수 있었다(RR 0.68 [95% CI 0.52-0.88]) [6]. 단일 연구에 대한 분석이고, 심초음파 시행 여부에 따른 사망률 연구에서도 사용되었던 MIMIC-III database를 이용한 연구였기 때문에 권고문에 언급하지는 않았지만 치료 초기 심장초음파 시행이 이득이 클 수 있고, 이에 대해서는 심장초음파 시행 시점에 대한 후속 연구가 필요할 것으로 보인다.

성인 패혈증 환자에 대한 2021 SSC guidelines에서는 심초음파의 시행 여부에 대해서 따로 권고사항을 제시하지 않고 있다. 다만 초기 수액 치료 시 수액 반응성을 평가하는 동적 지표의 하나로 심장초음파를 고려할 수 있다고 언급하고 있다. SICM이 패혈증 환자의 예후에 영향을 미칠 수 있다는 연구는 많이 있지만 SICM의 공통된 정의조차 확립되어 있지 않고, 각 연구마다 SICM을 판단한 검사 방법 혹은 지표가 상이하여 근거 있는 결론에 도달하기 어렵다는 것이 대부분의 연구에서 언급하는 제한점이다.

● **결과요약표(GRADE Summary of Findings Table)**

1) 경흉부 심장초음파 시행 여부에 따른 사망

TTE compared to no TTE for Sepsis

Patient or population: Sepsis
 Setting:
 Intervention: TTE
 Comparison: no TTE

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with no Echo	Risk with Echo				
Mortality	335 per 1,000	284 per 1,000 (263 to 307)	OR 0.79 (0.71 to 0.88)	6,189 (3 observational studies)	⊕○○○ Very low	-

* **The risk in the intervention group** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; OR: odds ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.



성인 패혈증 초기치료지침서

2) 조기 심초음파(중환자실 입실 10시간 이내) 시행 여부에 따른 사망률 비교

Early TTE compared to Late TTE for Sepsis

Patient or population: Sepsis

Setting:

Intervention: Early TTE

Comparison: Late TTE

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with no late echo	Risk with early echo				
Mortality	359 per 1,000	276 per 1,000 (226 to 330)	OR 0.68 (0.52 to 0.88)	1,064 (1 observational study)	⊕○○○ Very low	-

● 권고 고려사항

1) 근거수준(GRADE 적용)

패혈증 환자에서 심초음파의 시행 여부를 비교한 핵심 결과로서 3개의 관찰연구가 있었고 사망률 분석을 확인하였을 때 일관되게 심초음파를 시행한 군이 그렇지 않은 군에 비하여 사망률의 감소가 있었음을 확인할 수 있었다. 이를 바탕으로 권고에 대한 근거수준을 평가하였을 때 분석에 포함된 연구가 모두 관찰연구이기 때문에 근거수준 낮음을 기준으로 하였으며, 비일관성, 비직접성, 비정확성 부분에서는 근거의 질을 낮출 만한 오류는 없었으나 동일한 코호트를 이용한 연구가 포함되어 있어 연구의 비뚤림 가능성을 염두에 두고 1단계 하향하여 최종 근거수준을 매우 낮음으로 평가하였다.

2) 이득과 위해

메타분석 하였을 때 병원 사망(RR 0.79 [95% CI 0.71-0.88])이 심초음파를 시행한 군에서 더 낮았고 통계적으로 유의미한 차이를 보여주었다. 경흉부 심장초음파는 비침습적이고 환자 침상 옆에서 시행이 가능한 검사로 검사 중 특별한 합병증을 유발하지 않고, 방사선 노출 등 다른 위험 요소도 없기 때문에 환자에게 위해가 될 것이 없다. 따라서 성인 패혈증 환자에게 초기에 적극적으로 심장초음파를 시행하는 것이 이득이 될 것이라 판단할 수 있다.

3) 환자의 가치와 선호도

최근 중환자실에서 여러가지 침습적인 시술을 시행할 때 초음파 유도하에 시술하는 것을 적극적으로 권장하고 있고, 이미 많은 중환자실에서 초음파를 비치하고 있다고 본다. 심장초음파가 환자에게 의료 비용의 증가를 가져올 수 있지만, 비침습적인 장비로 빠른 진단과 치료에 도움을 줄 수 있으므로 환자에게는 이득이 더 많을 것으로 판단된다. 특히 패혈증 환자에서 혈액학적 모니터링과 승압제 사용 및 수액의 사용량을 결정하는데 있어서 큰 도움을 줄 수 있을 것으로 본다.

4) 자원(비용 포함)

심장초음파를 시행하는 것이 의사와 간호사에게 일의 부담을 가중시킨다고 보기 어렵고, 초음파 장비 구입 시에 심장초음파 probe를 같이 구매하고 있으므로 의료 기관에는 장비 구입에 대한 부담을 크게 증가시킨다고 보기는 어렵다. 심장초음파를 하게 됨으로써 환자에게 추가적인 비용이 들 수 있지만 빠른 진단과 처치가 필요한 패혈증 환자에게는 이득이 더 클 것으로 본다.

5) 다른 국가 임상진료지침과의 권고 비교

SSC guidelines에서는 침습적인 모니터링 시행을 낮은 등급으로 권고하고 있고, 심장초음파는 혈액학적 평가 도구 중 하나 정도로만 낮은 등급으로 권고하고 있다. 국내·외 진료지침에서는 아직 심장초음파 단독으로 그 효과성 및 유효성에 대하여 패혈증 환자에서 사용 근거를 제시하고 있지는 않다.

6) 장애요인과 촉진요인, 극복방안

주제와 관련된 무작위 배정 연구가 없고 후향적 관찰 연구만을 대상으로 메타분석을 하였으며 많은 환자가 MIMIC-III database에 근거하여 분석이 되었기 때문에 비뚤림이 발생할 여지가 있다. 이런 제한점으로 현재 근거수준을 매우 낮음으로 제시하였으나 추후 관련 연구들이 활발하게 진행되면 근거수준 및 권고등급이 조정될 여지가 있다. 심장초음파는 검사자의 능력에 따라 검사 결과가 많이 바뀔 수 있는 대표적인 검사이다. 그렇기 때문에 의료진의 검사 능력을 표준화시킬 수 있는 교육 및 설비를 갖추는 것이 중요하다. 또한 심장초음파에서 어떤 지표를 기준으로 삼아야 할지에 대해 아직 명확한 근거가 없기 때문에 이에 대한 많은 연구가 필요할 것이다.

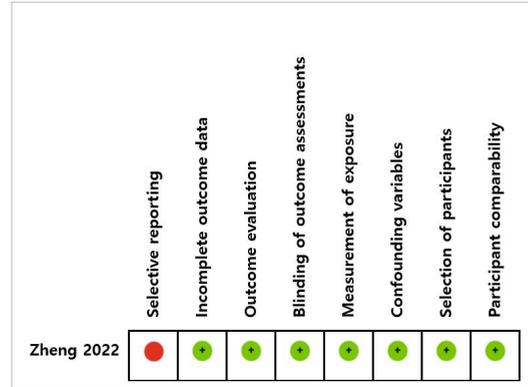
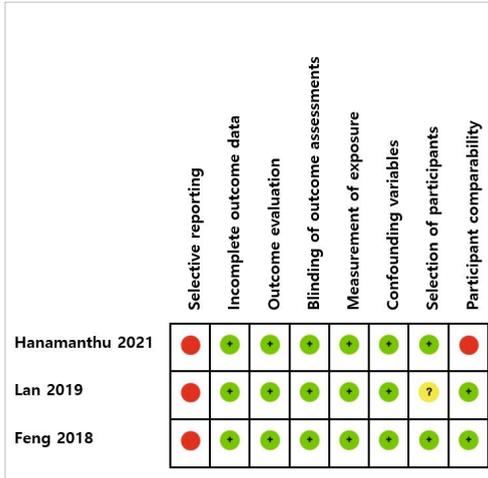


성인 패혈증 초기치료지침서

7) 첨부

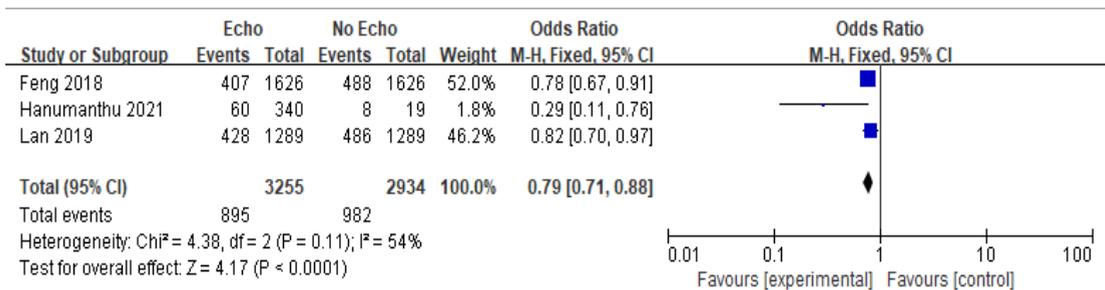
(1) 질평가

- 심초음파 시행 여부에 따른 사망(ROBANS)
- 조기 심초음파 시행 여부에 따른 사망(ROBANS)

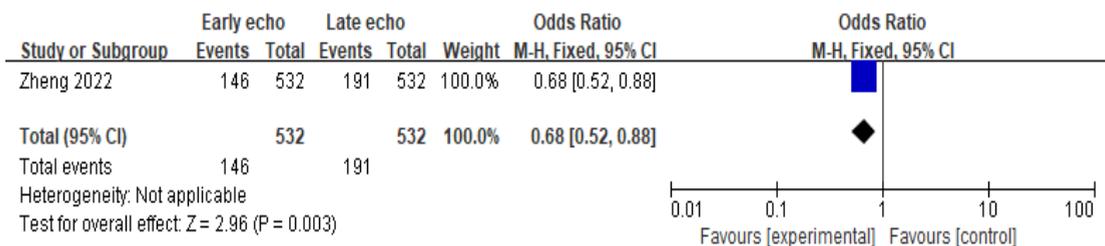


(2) Forest plot

- 심초음파 시행 여부에 따른 사망률(non-RCTs, n=3): RR 0.79(0.71-0.88)



- 조기 심초음파(중환자실 입실 10시간 이내) 시행 여부에 따른 사망률(non-RCT, n=1): RR 0.68(0.52-0.68)



[참고문헌]

1. Dugar S, Sato R, Chawla S, et al. Is Left Ventricular Systolic Dysfunction Associated With Increased Mortality Among Patients With Sepsis and Septic Shock? *Chest* 2023; 163:1437.
2. Laura E, Andrew R, Waleed A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med.* 2021;47(11):1181-1247.
3. Feng M, McSparron JI, Kien DT, et al. Transthoracic echocardiography and mortality in sepsis: analysis of the MIMIC-III database. *Intensive Care Med* 2018;44(6):884-892.
4. Lan P, Wang TT, Li HY, et al. Utilization of echocardiography during septic shock was associated with a decreased 28-day mortality: a propensity score-matched analysis of the MIMIC-III database. *Ann Transl Med* 2019;7(22):662.
5. Hanumanthu BKJ, Nair AS, Katamreddy A, et al. Sepsis-induced cardiomyopathy is associated with higher mortality rates in patients with sepsis. *Acute Crit Care* 2021;36(3):215-222.
6. Zheng J, Yang Q, Kong T, et al. Association between Wait Time for Transthoracic Echocardiography and 28-Day Mortality in Patients with Septic Shock: A Cohort Study. *J Clin Med* 2022;11(14)

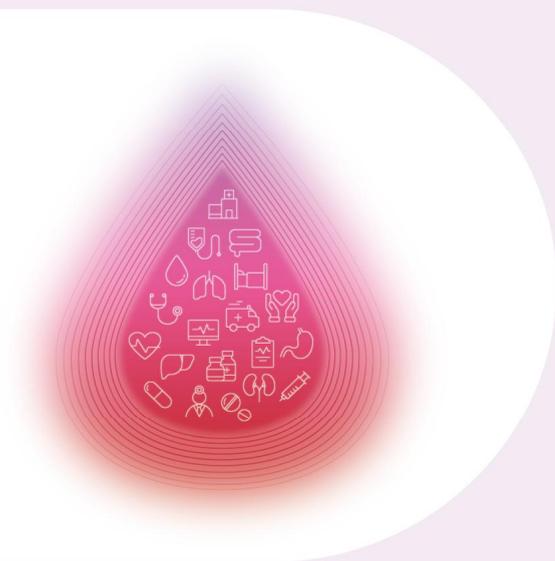
성인 패혈증 초기치료지침서

발 행 일 2024년 8월
발 행 처 질병관리청
(28159) 충청북도 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명2로 187
홈 페이지 <http://www.kdca.go.kr>
발간등록번호 11-1790387-001057-01
I S B N 979-11-6860-435-3(95510)

이 책은 질병관리청에 소유권이 있습니다. 질병관리청의 승인 없이 상업적인 목적으로 사용되거나 판매될 수 없으며 이 책의 내용을 무단 전재하는 것을 금합니다. 가공·인용할 시에는 반드시 출처를 밝혀주시기 바랍니다.

성인 패혈증 초기치료지침서

Early management of adult sepsis and septic shock:
clinical practice guidelines



비매품/무료

95510



ISBN 979-11-6860-435-3 (PDF)