

## 다발성 장기부전 증후군 (Multiple Organ Failure Syndrome : MOF)

영남대학교 의과대학 일반외과학교실

### 권 광 보

#### 서 론

1960년대 후반부터 중환자실에서 치료받던 중환자들 가운데에서 폐, 신, 간, 위장관 등 여러 장기계통이 동시에 다발성(multiple)으로 혹은 속발적(sequential)으로 기능부전을 일으켜 높은 사망율을 초래하는 증례들이 보고되기 시작하였다<sup>1,2)</sup>.

1975년 Baue에 의하여 이와 같은 증후군이 Multiple Sequential Organ Failure(MSOF : 다발성 속발성 장기부전) 혹은 Multiple organ Failure(MOF : 다발성 장기부전)으로 불리게 되었으며, 그후부터 MOF가 많은 임상의학의 관심의 대상이 되었다<sup>3)</sup>.

학자들은 MOF가 과거에도 있었으나 오늘날 처럼 심폐소생 및 보존기술이 발달되지 못하여 먼저나타난 단일장기부전으로 조기에 생명을 잃게 되었으므로 속발될 수 있는 여러장기부전현상을 목격할수 없었을 것으로 생각한다. 그 예로 1940-1950년대에는 급성신부전이, 1960-1970년대에는 폐기능부전이 손상환자의 조기사망에 가장 큰 원인이 되었던 것을 우리모두가 기억하고 있는바이다.

빈도순으로 폐, 신, 간, 위장관, 조혈기관, 심혈관, 중추신경, 대사 영양 및 내분비 계통이 침범

되며 사망율은 침범되는 장기의 수에 따라 30~100%로서 3개 장기가 침범되면 80%, 4개장기부전인 경우는 100%의 극히 높은 율을 나타낸다고 한다<sup>2-18)</sup>.

오늘날은 대수술, 외상 및 폐혈증 등으로 치료받는 중환자실의 환자가 크게 증가하고 있는 추세이므로 MOF의 발생 또한 적지 않을 것으로 예견되어, MOF의 원인, 발생기전, 임상증상 및 치료에 관한 최신지식을 일고하는 것은 이들환자의 처치를 위하여 큰 의의가 있다고 생각한다.

#### 원인(Etiology)

원인은 아직 확실치 않으나 대개 세균감염이 가장 빈번한 유발인자로 지적되고있으며<sup>5,7-10)</sup>, 외상<sup>11,12)</sup>, 화상<sup>13)</sup> 및 체장염<sup>14)</sup>, 응급수술<sup>2,4,6)</sup> 후에 병발된 MOF에서도 2차적 세균감염이 주된 원인으로 작용한것으로 생각된다.

임상적으로 세균성폐혈증이 증명되지 못한 MOF 환자들 중에서도 사체검안상 잠재해있던 감염원이 많이발견되는데 이들이 MOF의 원인이된것으로 사료되고, 폐와 복강이 주된 잠재병소로 판명되고있다<sup>2,8,15)</sup>.

Garrison<sup>16)</sup> 과 Meakins<sup>17)</sup> 등은 감염원을 전혀 찾아볼 수 없는 환자에서 발생하는 MOF의 원인으로 장내세균의 역할을 주장하였다. 중환자에서

는 장기능이 심히저하되고 장벽의 투과성이 증가되어 있으므로 장내세균이 쉽게 점막을 관통하여 순환혈중으로 침범하게 되고, 이미면역능력이 저하된 이들환자에서는 쉽게 폐혈증을 일으키게 된다는 소위 “위장관이 MOF의 Moter”라는 가설을 발표하였다.

병변은 비록 틀리는 여러장기에 발생되지만 발병기전은 세균감염으로 인한 폐혈증과 대사성 장애가 지속되므로 인하여 생물학적인 도미노 현상이 전신에 파급되기 때문이라고 생각된다.

**병태생리(Pathophysiology)**

세균, 세균산물, 내독소, 기타 신체유해물질이 체내로 유입될때에는 이를 퇴치하려는 신체방어 기전이 활성화되는데 이와 같은 면역방어의 일선에는 호중구(polymorphonuclear leukocyte)와 대식세포(macrophage)가 주동역할을 한다. 활성화된 호중구와 대식세포는 식작용(phagocytosis)에 수반하여 수십종류의 강력한 체액성 보조물질(humoral mediators)을 방출한다<sup>21)</sup>〈표1참조〉.

화학주성인자(chemotatic agent)는 혈관내피세포에 대한 호중구의 유착력을 증가시키고 혈관벽누출(diapedesis)을 일으켜 호중구를 염증병소로 이동케하며 단백효소들(proteases)은 농양을 소화변형시켜 창상치유를 돕게하며 식작용시 산생되는 산소중간대사물(oxygen intermediates ; superoxide radicals, hydrogen peroxide, hydroxyl radicals)은 강력한 살균작용을 나타내게 된다<sup>22,23)</sup>.

이와같은 물질의 상호작용은 감염원의 박멸과 전신확산 방지에 대단히 중요한 역할을 하나, 만약 이 반응이 지속적으로 또는 과도하게 진행되면 심지어 숙주의 정상조직세포에도 세포독작용(cytotoxic effect)를 나타내게 된다. 이들 체액성 물질들은 혈류를 따라 신체여러장기를 순환하게 되므로 감염원에서 멀리 떨어진 여러장기에 손상을 일으켜 MOF를 유발하게 되는 것으로 생각된다. 유착력이 증가된 호중구들은 모세혈관내에

**표1. Potential Mediator Systems**

---

**Oxygen intermediates**

hydrogen peroxide and superoxide and hydroxyl radicals

**Proteases**

acidic and neutral

**Arachidonic acid metabolites**

leukotrienes, PGs, prostacyclin, thromboxane

**Diffuse microvascular thrombosis**

procoagulant activity, microemboli

**Growth factors**

macrophage-derived growth factor<sup>1/4</sup>s<sup>3/4</sup>, fibroblast growth

**factor**

---

서 많은 미세혈전(microemboli)을 형성하여 여러장기의 미세혈관순환을 저해하게 되므로 조직은 산소공급 부족으로 대사에 이상을 초래하게 된다<sup>24)</sup>.

Proteases, collagenases, elastases 등은 혈관내피세포 뿐만아니라 거의 모든 정상세포를 파괴할수 있고, 단백효소는 또 폐표면 활성물질(surfactant)과 fibrinogen도 분해하며 fibrinogen splitting products를 혈중에 유리시킨다<sup>22,25,26)</sup>.

산소유리기(oxygen free radicals)는 lipid peroxidation을 초래하여 세포막을 파괴하는데 혈관내피세포, pneumocytes 및 fibroblast등이 손상을 입게 된다<sup>27,28)</sup>.

활성화된 대식세포의 작용도 호중구와 비슷하나, procoagulant activity가 강력하여 초기에 광범위한 미세혈관혈전을 일으키는 경향이 있으며, 감염원에서 멀리떨어진 장기에도 심한장애를 일으키는것이 특징이다<sup>29,30)</sup>.

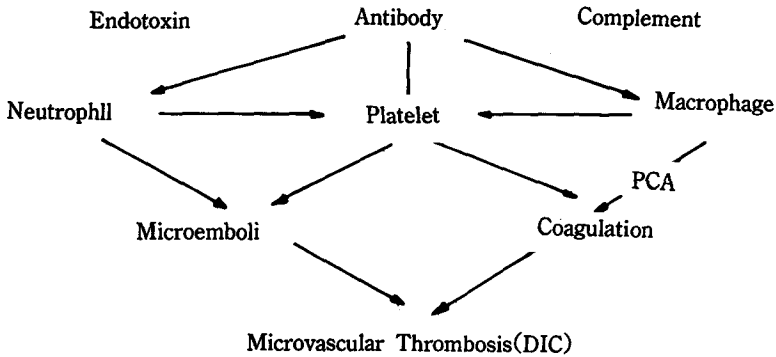
이상에서 언급한바와 같이 활성화된 호중구와 대식세포에서 산생된 유리산소기와 여러가지 단백효소들은 침범한 세균에 대하여 강력한 살균 작용을 나타낼뿐만 아니라 정상모세혈관의 내피세포를 직접 파괴하고 또 이의 투과력을 증가시키므로 단백질이 높은 혈장수분이 폐간질이나 폐포내로 대량유출되어 소위말하는 ARDS(Adult Respiratory Distress Syndrome)를 초래하는 주된원인이 된다<sup>31)</sup>.

호중구, 대식세포, 혈관내피세포 및 혈소판이 연계반응하여 생산하는 prostaglandin, prostacy-

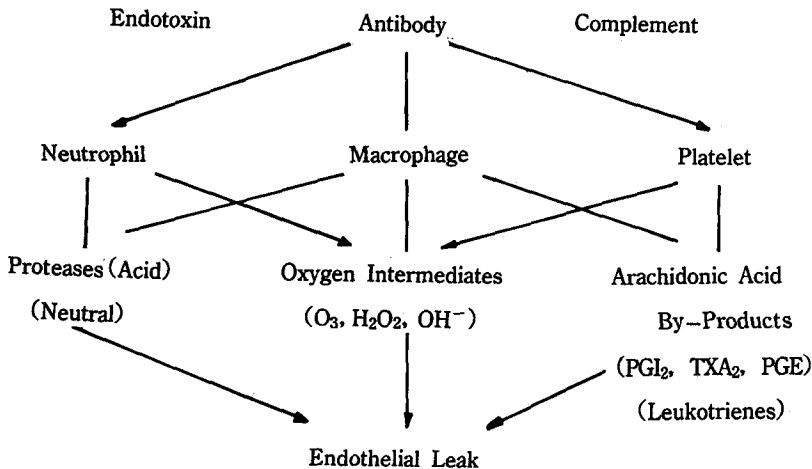
clin, thromboxane, kinin, histamin 및 serotonin 등 혈관활성물질 등은 모세혈관 투과력 증가와 혈장수분누출을 더욱 조장 시킨다. 또 일련의 반응은 모체와 혈액응고 계통을 자극하여 많은 미세혈전과 fibrinogen degradating products를 형성하여 미세혈관을 폐쇄와 혈액응고 이상(DIC)을 초래하기도 한다(그림 1,2).

체액성 조절물질에 의하여 일어나는 상술한 바와 같은 반응은 신체여러장기에 특유한 손상을 일으키는데 아래와 같다<sup>32)</sup>.

위장관 계통에는 acute hemorrhagic enteropa-



<그림 1> comon endpoint of inflammatory stimulation of host response effector cells : microvascular thrombosis.



<그림 2> Common endpoint of inflammatory stimulation of host response effector cells : endothelial leak

thy를 초래하여 광범위한 점막괴사, erosive gastritis 및 stress ulcer를 유발하여 심한 위장관출혈을 일으킬수 있다.

신장에는 주로 acute tubular necrosis(ATN)로 인한 췌노성 급성신부전을 일으키며 드물게는 acute cortical necrosis도 초래한다.

폐에 생기는 ARDS는 초기에 폐간질과 폐포에 심한 장액성 종창과 호산구침윤을 보여주며 차츰 hyaline membrane 형성과 회복기의 간질섬유화 소견을 나타낸다. 간에는 toxic hepatopathy의 소견으로 centrilobular necrosis, cholestasis 및 간세포의 지방 변성을 보여준다.

심장에는 주로 subendocardium이나 papillary muscle에 출혈과 괴사를 일으키고 그의 장기침범으로는 부신피질의 종창과 출혈, 췌장염, hypoxic encephalopathy 등이며 DIC로 인한 혈액응고 장애는 무수한 미세혈전형성과 혈소판 및 기타 응고인자의 고갈 상태를 초래한다.

#### 증상 및 진단

MOF의 증상은 감염이나 쇼크등 일차적 임상 상태로 인한 것과 침범된 장기의 기능장애가 부가되어 나타날 것이다. 고열, 오한, 빈맥 및 정신 착란등 중증 감염증이 있는 환자에서 저혈압과 산혈증이 나타나고 이어서 호흡곤란, 췌노 및 위장관 출혈등이 합병된다면 즉각 MOF를 의심해야 한다.

MOF를 조기에 진단하기 위해서는 특정임상 상태하에서 MOF가 잘 발생된다는 것을 염두에 두고 환자의 임상소견을 세심히 관찰하는 것이 매우 중요하다.

심한외상, 허혈, 응급수술, 복막염, 췌장염 기타 중증 감염 및 폐혈증 가운데에서 두가지 이상의 상태가 공존한다면 ARDS의 발생가능성은 무려 30-60%나 된다고 한다.<sup>33)</sup>

ARDS의 임상적 특징은 고농도의 산소치료에도 완강한 저산증을 나타내는 심한 호흡장애( $FiO_2 \geq 40$ 로  $PaO_2 < 50$  torr)와 흉부 X-선 소견상 전

형적인 양측성 미만성 폐침윤을 나타내는 것이다. 폐동맥 췌기압(PCWP)이 18mmHg이하인 경우에는 심부전으로 인한 폐부종의 가능성을 배제할수 있다.<sup>31)</sup>

ARDS환자의 혈액이나 폐포세척액에서 호중구 산물인 neutral elastase 등 marker로서 이용될수 있는 물질을 검출하거나 동위원소를 이용하는 진단법 등이 현재 모색되고 있으나 병변이 경미한 초기에는 진단률이 너무낮아 임상적 응용가치가 적은 형편이다.<sup>31)</sup>

중증 감염증이 있는 환자에서 심장기능과 말초순환장애가 동반되면 초기에 침습성 심폐기능 모니터링을하여 MOF의 진단과 치료방침 결정에 이용토록 하는 것이 좋다.

소변 배출량이 감소되면 즉각 소변의  $Na^+$  과 osmolarity, BUN creatinine 및  $Fe Na^+$  등을 측정하여 pre-renal azotemia와 renal azotemia를 구별해야한다.

혈소판 및 혈액응고 검사도 주기적으로 시행하여 DIC의 발생도 감시하도록 한다.

#### 치료

MOF의 치료는 크게 세가지 부분으로 나누어 생각할수 있다.

첫째는 감염이나 허혈등 MOF를 일으키는 일차적 원인을 제거하는 것으로 외과적 배농이나 강력한 항생제의 사용으로 감염을 퇴치하고 순환장애를 즉각 개선하는 것이다.

둘째로는 MOF로 손상된 장기의 기능이 근본적으로 회복될때까지 이를 보조하는 것으로 ARDS환자에게 인공호흡기를 사용하는 것과 급성신부전 환자에게 투석요법을 시행하는 것들이다.

ARDS환자에게는 가능한한  $FiO_2$  를 낮게 사용하므로 ARDS가 진전되는 것과 심한 fibrosis가 일어나는 것을 방지하도록 노력해야 한다. 세번째로는 약물적인 요법으로 humoral mediator의 생산을 억제하거나 이것을 중화하므로 장기조직

표 2. Pharmacotherapy of MOF

- 
- 1) Arachidonic Acid pathway 조절
    - a) Thromboxane 합성억제
    - b) Corticosteroids
    - c) Prostaglandin E<sub>1</sub>
  - 2) Toxic Oxygen Radical 방출조절
    - a) Natural antioxidants
    - b) Iron & Heavy Metal Chelators
    - c) Oxygen Radical Scavengers
    - d) Niacin
  - 3) Immunization against Endotoxin
  - 4) Surfactant Replacement
- 

에 일으키는 손상을 최소화 감소시키고자 하는 것인데 오늘날 가장 관심있는 부분이라 하겠다(표 2참고).

Thromboxane으로 인한 폐동맥압상승, 기관지 수축 및 폐모세관 누출은 ARDS형성에서 대단히 중요하므로 여러가지 약물로서 arachidonic acid 대사를 조절하고자 한다. corticosteroids는 동물 실험에서 어느정도 폐손상방지의 효과가 증명되었으나 인체에서의 효과에 대해서는 논란이 많으며 또 전반적인 사망률을 높이므로 권하지 않는다.<sup>34)</sup>

PGE<sub>1</sub>은 대식세포의 oxygen radical산생을 억제하고 폐동맥압을 강하시키며 동맥혈산소분압을 상승시켜 환자생존율을 증가시킨다고 한다<sup>35)</sup>.

Meclofenamate, inbuprofen등 thromboxane억제제를 사용하므로 기도의 저항과 폐동맥압을 저하시키고 조기 저산소증 개선에 도움이 된다고 한다<sup>36)</sup>.

Superoxide, dismutase, catalase, glutathione reductase등 antioxidant enzyme이나, vitamin E나 C등이 oxygen free radicals로 부터 보호작

용이 있다고 하나 말초에서 쉽게 파괴되는 등 실제사용에는 아직 문제가 많다<sup>37,38)</sup>.

이에 반해 dimethylsulfoxide(DMSO) dimethylthiourea(DMTU) acetylcysteine등 oxygen scavenger는 동물성실험에서 백혈구로 인한 급성폐손상에 대하여 어느정도 보호작용이 있다고 하나 폐동맥압상승과 기관지수축에 대한 보호작용은 없다고 한다<sup>39)</sup>. 이와같은 약물적 치료의 발전이 향후 MOF환자의 생존에 큰 기여가 있을 것으로 사료된다.

MOF환자에서는 체내단백질소실과 심한 영양장애가 급속히 나타나며 이들의 예후를 불량케 한다. 영양공급이 MOF진행을 변화시키지는 못하지만 완강한 영양공급을 원칙으로 하되 과도한 calorie와 함수탄소를 피할 것을 (30-50 Nonprotein Cal/kgday 및 1-1.5gm/kgday fat emulsion) 권고한다<sup>40)</sup>.

참 고 문 헌

1. Skillman, J.J., Bushnell L.S., Goldman H. Silen W. : Respiratory failure, hypotension, sepsis and jaundice : A clinical syndrome associated with lethal hemorrhage from acute stress ulceration of the stomach. Am J Surg 117 : 523-530, 1969.
2. Tilney N.L., Baily G.L., Morgen A.P. : Sequential system failure after rupture of abdominal aortic aneurysms : An unsolved problem in postoperative care. Ann Surg 178 : 117-122, 1973.
3. Baue A.E. : Multiple, progressive of Sequential systems failure syndrome of 1970's Arch Surg 110 : 779-781, 1975.
4. Eiseman B, Beart R, Norton L : Multiple Organ Failure. Surg Gynecol Obstet 144 : 323-326, 1977.
5. Fry D.E., Garrison R.N., Polk H.C., J.R. : Cli-

- nical implications in *Bacterioides* bacteremia. *Surg Gynecol Obstet* 149 : 189-192, 1979.
6. Fry D.E., Pearlstein L, Fulton R.L., Polk H. C., J.R. : Multiple System Organ Failure : The role of uncontrolled infection. *Arch Surg* 115 : 136-140, 1980.
  7. Fry D.E., Garrison R.N., Heitsch R.C., Cahlaun K, Polk H.C. : Determinants of death in patient with intraabdominal abscess. *Surgery* 88 : 517-522, 1980.
  8. Lawrence P.F., Tietjen G.W., Gingrich S, King T.C. : *Bacterioides* bacteremia. *Ann Surg* 186 : 559-563, 1977.
  9. Milligan S.L., Luft F.C., McMurray S.D., Kleit S.A. : Intraabdominal infection and acute renal failure. *Arch Surg* 113 : 467-472, 1978.
  10. Stephen M, Loewenthal J : Generalized infective peritonitis. *Surg Gynecol Obstet* 147 : 231-234, 1978.
  11. Sturm J.A., Lewis F.R., Trentz O, Oestern H.J., Hempelman G, Tscherne H : Cardiopulmonary parameters and prognosis after severe multiple trauma. *J Trauma* 19 : 305-318, 1979.
  12. Goris R.J.A., Draaisma J : Causes of death after blunt trauma. *J Trauma*, 22 : 141-146, 1982.
  13. Marshall W.G., Dimick A.R. : The natural history of major burns with multiple system failure. *J Trauma* 23 : 102-105, 1983.
  14. Kivilaakso E, Lempinen M, Makelainen A. Nikke' P : Pancreatic resection versus peritoneal lavation for acute fulminant pancreatitis. A randomized prospective study. *Ann Surg* 199 : 426-431, 1984.
  15. Bell R.C., Coalson J.J., Smith J.D., Johanson W.G. : Multiple Organ System Failure and infection in ARDS. *Ann Intern Med* 99 : 293-298, 1983.
  16. Baker C.C., Oppenheimer L, Stephens B, Lewis F.R., Trunky D.D. : Epidemiology of trauma deaths. *Am J Surg* 140 : 144-149, 1980.
  17. Faist E, Baue A.E. Dittmer H, Heberer G : Multiple Organ Failure in polytrauma patients. *J Trauma* 23 : 775-786, 1983.
  18. Manship L, McMillan R.D., Brown J.J. : The influence of sepsis and multisystem and organ failure on mortality in the surgical intensive care unit. *Am Surg* 50 : 94-101, 1984.
  19. Garrison R.N., Fry D.E., Berberich S, Polk H.C., J.R. : Enterococcal bacteremia : Clinical implications and determinants of death. *Ann Surg* 196 : 43-47, 1982.
  20. Meakins J.L. & Marshall J.C. : The Gastrointestinal tract : The "Motor" of MOF, in Multiple Organ Failure Syndrome. *Arch Surg* 121 : 197-201, 1986.
  21. Maier R.V. : Multisystem organ failure. *Arch Surg* 121 : 204-208, 1986.
  22. Hammerschmidt D : Leukocyte in lung injury. *Chest* 83 : 16 Sppl, 1983.
  23. Fantone J.C., Ward P.A. : Role of oxygen derived free radicals and metabolites in leukocyte-dependent inflammatory reactions. *Am J Pathol* 107 : 397-418, 1982.
  24. Saldeen T : Pulmonary microembolism as a cause of acute respiratory failure. *Ann Chir Gynaecol.* 71(Suppl 196) : 11-17, 1982.
  25. Janoff A, White R, Carp H, Harel S, Dearing R, Lee D : Lung injury induced by leukocytic proteases. *Am J Pathol* 97 : 111-136, 1979.
  26. Anner H, Kaufman R.P., Kobzik L, Valeri R,

- Shepro D, Hechtman H.B. : Pulmonary leukosequestration induced by hind limb ischemia. *Ann Surg* 206 : 162-167, 1987.
27. Tappel A.L. : Lipid peroxidation damage to cell components. *Fed Proc* 32 : 1870-1874, 1973.
28. McGuire W.W., Sprage R.G., Cohen A.B., Cochran C.G. : Studies on the pathogenesis of the adult respiratory distress syndrome. *J Clin Invest* 69 : 543-553, 1982.
29. Takemura R, Werb A : Secretory products of macrophages and their physiologic functions. *Am J Physiol* 246 : C1-C9, 1984.
30. Mair R.V., Hahnel G.B. : Microthrombosis during endotoxemia : Potential role of hepatic VS alveolar macrophages. *J Surg Res* 36 : 362-370, 1984.
31. Sibbald W.J., Bone R.C. : The adult respiratory distress syndrome in 1987 : It is a systemic disease in Critical Care (State of the art), Society of Critical Care Medicine Ed. 8 : 279-332, 1987.
32. Coalson J.J. : Pathology of sepsis, septic shock, and multiple organ failure : New Horizon : Perspectives on sepsis and septic shock, Sibbald W.J. & Sprung CL Ed 27 : 59, 1986.
33. Pepe P.E., Potkin R.T., Reus D.H., Hudson L.D., Carrico C.J. : Clinical predictors of the adult respiratory distress syndrome. *Am J Surg* 144 : 124-130, 1982.
34. Sprung C, Caralis P, Marcial E, Pierce M, Gelbard M.A. Long W.M. Duncan R.C., Tandler M.D., Karpf M : The effect of high dose corticosteroids in patient with septic shock : A prospective controlled study. *N Engl J Med* 311 : 1137-1143, 1984.
35. Holcroft J.W., Vassar M.J. Webar C.J. : Prostaglandin E<sub>1</sub> and survival in patient with adult respiratory distress syndrome. A prospective trial. *Ann Surg* 203 : 371-378, 1986.
36. Snapper J, Hutchison A, Ogletree M, Brigham K.L. : Effects of cyclooxygenase inhibitors on the alterations the lung mechanics caused by endotoxemia in the unanesthetized sheep. *J Clin Invest* 72 : 63-76, 1983.
37. Turrens J, Crapo J, Freeman S : Protection against oxygen toxicity by intravenous injection of liposome-entrapped catalase and superoxide dismutase. *J Clin Invest* 73 : 87-95, 1984.
38. Broner V.C.W., Shenep J.L., Stidhem G.L., Stokes D.C., Hildner W.K. : Effect of scavengers of oxygen-derived free radicals on mortality in endotoxin-challenged mice. *Crit Care Med* 16 : 848-851, 1988.
39. Fox R : Prevention of granulocyte mediated oxidant lung injury in rats by a hydroxyl radical scavenger, dimethylthiourea. *J Clin Invest* 74 : 1456-1464, 1984.
40. Cerra F.B. : Multiple organ failure syndrome : Perceptives in Critical Care, OMP Clinical Series ed. 1 : 1-22, 1988.