한국임상약학회지 제30권 제3호
Korean J Clin Pharm, Vol. 30, No. 3, 2020

Original Article

Korean Journal of Clinical Pharmacy
Official Journal of
Korean College of Clinical Pharmacy
pISSN 1226-6051 eISSN 2508-786X
https://doi.org/10.24304/kjcp.2020.30.3.161
Korean journal of clinical pharmacy (Online)
URL: http://www.ekjcp.org

패혈증 및 패혈성 쇼크로 진단 받은 소아 중환자에서 vitamin protocol의 효과 비교

고현정[1#] · 정민재[1#] · 김재송[1] · 손은선[1*] · 유윤미[2*]

[1]연세대학교 의과대학 세브란스병원 약무국, [2]연세대학교 약학대학

(2020년 2월 28일 접수 · 2020년 8월 18일 수정 · 2020년 8월 24일 승인)

The Effect of the Vitamin Protocol for Treating Sepsis or Septic Shock in Pediatric Intensive Care Unit

Hyun Jung Ko[1#], Min Jae Jung[1#], Jae Song Kim[1], Eun Sun Son[1*], and Yun Mi Yu[2*]

[1]Department of Pharmacy, Severance Hospital, College of Medicine, Yonsei University, 50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Republic of Korea
[2]Department of Pharmacy and Yonsei Institute of Pharmaceutical Sciences, College of Pharmacy, Yonsei University, 85 Songdogwahak-ro Yeonsu-gu, Incheon 21983, Republic of Korea

(Received February 28, 2020 · Revised August 18, 2020 · Accepted August 24, 2020)

ABSTRACT

Background: Recently, a study comprising adult patients with sepsis admitted in the intensive care unit (ICU) was conducted. The patients were treated with high doses of intravenous ascorbic acid, thiamine, and hydrocortisone; the clinical outcomes demonstrated significant therapeutic benefits. The mortality rate in children with sepsis is approximately 25%. However, the effects of additional treatment with ascorbic acid and thiamine ("vitamin protocol") in children are rarely investigated. **Methods:** A retrospective analysis was performed using medical records of patients diagnosed with sepsis and admitted to the pediatric ICU (PICU) between September 2016 and June 2019. The control group received treatment only as per sepsis protocol, whereas the treated group received both sepsis protocol and the vitamin protocol. The primary endpoint was change in Vasoactive–Inotropic Score (VIS) for 5 days. The secondary endpoints included the length of stay in the PICU, duration of using mechanical ventilators and vasopressors, and mortality rate. **Results:** The number of patients in the treated and control groups was 33 and 24, respectively. The treated group showed greater decrease in their VIS for 5 days than the control group (44.4 vs 18.6); however, the difference was not statistically significant. The length of stay in the PICU was significantly longer for the treated group than for the control group [10.0 days (Interquartile range (IQR), 6–18) vs 4.5 days (IQR, 4–10.3); p=0.004]. **Conclusions:** No significant treatment benefits were observed following vitamin protocol administration to the pediatric patients with sepsis. Further studies are necessary for improving the efficacy and safety of the vitamin protocol.

KEYWORDS: Sepsis, septic shock, pediatric, critical care, vitamin protocol

패혈증(sepsis)은 병원균 감염으로 인해 전신에 심각한 염증 반응이 나타나는 상태로 혈관 내 염증이 조절되지 못해 장기들의 치명적인 기능 부전을 유발한다. 패혈증으로 진단된 후 적절한 항생제 치료와 수액 공급 후에도 혈압이 유지되지 않아 승압제의 사용을 필요로 하거나, lactate 수치가 2 mmol/L 이상인 경우를 패혈성 쇼크(septic shock)로 진단한다.[1)] 2020년 소아 패혈증 가이드라인에 따르면 소아에서는 심각한 감염으로 인해 장기의 기능부전이 발생하는 경우를 패혈증으로 진

[#]These authors contributed equally to this work.

*Correspondence to: Yun Mi Yu, College of Pharmacy, Yonsei University, 85 Songdogwahak-ro YeonSu-gu, Incheon 21983, Republic of Korea
Tel: +82-32-749-4505, Fax: +82-32-749-4105
E-mail: yunmiyu@yonsei.ac.kr

*Co-correspondence to: Eun Sun Son, Department of Pharmacy, Severance Hospital, College of Medicine, Yonsei Universitiy, 50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Republic of Korea
Tel:+82-2-2228-6888, Fax: +82-2-2227-7983
E-mail: sespharm@yuhs.ac

단하며, 그 중 저혈압으로 승압제의 사용을 필요로 하는 등 심혈관계 기능부전이 발생하는 경우를 패혈성 쇼크로 진단한다.[2] WHO 조사 결과에 의하면, 전세계적으로 매년 3천만명 정도의 패혈증 환자가 발생하고, 그 중 6백만명은 사망에 이른다.[3] 연령 별 발생률의 측면에서 보면 패혈증은 특히 소아환자에서 높은 발생률을 보여, 매년 3백만명의 신생아와 120만명의 소아에서 패혈증이 보고되고 있다.[4] 또한 2011년에서 2016년까지 소아를 대상으로 진행한 메타분석 연구에 따르면, 소아에게 중증 패혈증과 패혈성 쇼크로 인한 사망률은 25%에 해당한다.[5]

패혈증 및 패혈성 쇼크의 국제적인 치료지침인 Surviving Sepsis Campaign에서는 패혈증으로 진단되면 우선적으로 수액을 정맥주사하고, 수액 공급 후에도 혈압이 유지되지 않으면 승압제를 추가하며, 그 후에도 혈역학적 안정성이 유지되지 않으면 hydrocortisone을 정맥주사한다. 또한 경험적 항생제 사용 및 균 배양 검사를 실시하며, 저관류의 지표인 lactate의 수치를 모니터링 할 것을 권고하고 있다.[1] 소아 역시 lactate 수치가 임상적 증상과 관류를 나타내는 지표이지만, 소아에서는 hyperlactatemia를 판단할 기준 수치가 명확하지 않다. PICU 환자를 대상으로 한 연구에서 저혈압으로 승압제를 필요로 하는 환아 중 lactate 수치가 2 mmol/L 보다 높은 경우, 그렇지 않은 환아들에 비해 사망률이 높은 것으로 나타났다 (32.0% vs 16.1%). 또한 2-4시간 이내에 lactate 수치가 정상화되는 경우 장기의 영구적 기능 손상이 일어날 확률이 낮았다.[2]

최근 이 패혈증 치료지침 이외에 정맥 내 주사로 고용량 ascorbic acid와 thiamine, hydrocortisone을 추가적으로 투여하는 vitamin protocol을 적용한 치료법의 효과에 대한 연구들이 보고되었다.[6-12] Ascorbic acid는 결핍 시 내피세포 벽 손상, 응고 기능 이상 등 패혈증 유사 증상이 나타날 수 있다. Ascorbic acid는 자유기(free-radical)를 제거하는 항산화제로서 내피세포의 투과성을 증가시키고, 혈관 기능을 향상시키며[13] 대식세포의 기능을 조절하고, 염증 관련 인자들을 감소 시키는 등 면역 반응의 향상에도 관여한다.[8,13] Thiamine은 tricarboxylic acid (TCA) 회로에서 pyruvate를 acetyl-CoA로 변환하는 pyruvate dehydrogenase의 조효소로서 대사 과정에 작용하며, nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate (NADPH)의 생성에 관여하는 pentose phosphate pathway의 중요한 요소인 분지 아미노산의 대사에도 관여한다. 따라서 thiamine 결핍인 경우 호기적 대사 과정이 제대로 이루어지지 못해 혐기적 대사로 진행됨에 따라 lactate 수치가 상승하고, 말초 혈관 확장, 심장 기능 이상 등 패혈증과 비슷한 증상을 나타낼 수 있다.[7] 선행 연구에 의하면 일반 환자에 비해 중환자에게서 ascorbic acid와 thiamine의 농도가 낮았으며, 이를 공급해 주었을 때 증상이 호전되었다.[9,14,15] Steroid의 경우, ascorbic acid와 함께 투여 시 패혈증과 같은 감염에 대한 면역반응을 조절하는 효과를 나타낸다.[7]

성인을 대상으로 한 연구들에서 vitamin protocol을 사용하였을 때 패혈증 및 패혈성 쇼크의 증상 개선 효과와 안전성은 지속적으로 입증되고 있다.[6,7,9,16] 그러나 소아 패혈증 환자를 대상으로 vitamin protocol을 시행한 연구는 부족하다.[17,18] 이에 본 연구에서는 단일 상급종합병원 소아중환자실에서 패혈증 또는 패혈성 쇼크로 진단 받은 소아환자에게 vitamin protocol을 추가로 시행하였을 때의 패혈증 치료 효과를 평가하고자 한다.

연구 방법

연구대상

1) 선정 기준

국내 한 상급종합병원에서 2016년 9월 1일부터 2019년 6월 30일까지의 기간 중 패혈증 또는 패혈성 쇼크로 진단받아 소아중환자실에 입실한 만 19세 미만 소아 환자를 대상으로 하였다. 패혈증 또는 패혈성 쇼크는 전자의무기록(electronic medical record, EMR)에 패혈증(ICD code A41.9) 또는 패혈성 쇼크(ICD code R57.2)로 진단된 경우로 하였다.

2) 제외 기준

소아중환자실 재원 기간 중 패혈증 또는 패혈성 쇼크가 발생한 환자는 이미 1차 평가지표로 사용되는 승압제 등 패혈증 치료지침과 중복되는 치료를 받고 있어 소아중환자실 입실 후 패혈증 또는 패혈성 쇼크가 발생한 환자는 연구대상에서 제외하였으며, 패혈증 치료 및 vitamin protocol을 24시간 미만으로 시행 받은 환자나 ascorbic acid와 thiamine 중 한가지만 사용한 환자, 처방 오류로 vitamin protocol과 다른 용량이 처방된 환자, 간기능 개선을 위해 치료적 혈장 교환술(therapeutic plasma exchange, TPE)을 받은 환자 역시 대상에서 제외하였다.

연구설계

연구대상 중 대조군은 Surviving Sepsis Campaign에서 제시한 기존 패혈증 치료지침만[1]시행 받은 환자이며, 투여군은 패혈증 치료지침과 vitamin protocol을 모두 받은 환자로 하였다. 선행연구에서는 ascorbic acid, thiamine, hydrocortisone의 세 약제를 투여하는 것을 vitamin protocol 또는 HAT therapy로 정의하였으나, hydrocortisone은 패혈증 치료지침에 이미 포함되어 있는 약제로[19], 본 연구에서는 ascorbic acid와 thiamine 두 약제를 투여한 경우를 vitamin protocol로 정의하였다. 소아중환자실의 vitamin protocol 기준 용량은 체중 30 kg을 기준으로, 30 kg 미만인 경우 ascorbic acid 50 mg/kg/dose 1일 4회, thiamine 5 mg/kg/dose 1일 2회이며, 30 kg 이상인 경우 ascorbic

acid 1.5 g/dose 1일 4회, thiamine 200 mg/dose 1일 2회이다. 투여 기간은 ascorbic acid와 thiamine 모두 4일로 설정되어 있으나, 임상적 경과에 따라 연장 가능하다.

본 연구는 한 상급종합병원에서 시행된 단일 기관 후향적 연구로, 본원의 기관윤리심의위원회(Institutional Review Board, IRB)의 승인을 받아 진행하였다(IRB number: 4-2019-0978).

데이터 수집 항목

연구대상의 나이, 성별 등의 인구학적 정보와 기저질환, 중환자실 입실 사유, 중증도 평가 지표인 Pediatric Index of Mortality (PIM) 3와 Pediatric Risk of Mortality Score (PRISM) 3, 기저 화학검사 수치[blood urea nitrogen (BUN), serum creatinine, white blood cell (WBC), C-reactive protein (CRP), serum lactate] 등의 임상기저정보를 EMR을 통해 수집하였다. 또한 투약내역으로 ascorbic acid, thiamine, steroid, 승압제의 투여 용량 및 기간을 수집하였으며, 소아중환자실 재원 기간, 기계환기 사용 여부 및 기간, 지속적신대체요법(continuous renal replacement therapy, CRRT) 적용 여부와 기간, 사망 여부에 관한 정보를 수집하였다.

기준일은 패혈증 또는 패혈성 쇼크로 진단 받은 날로 정하여, 투여군과 대조군 모두 기준일로부터 총 5일간의 자료를 수집하였다. 시작시점 값과 종료시점 값의 변화를 보는 경우, 시작시점값은 기준일(이하 D1), 종료시점 값은 5일차(이하 D5)의 수치를 사용하였으며, D1과 D5 해당일에 검사 결과가 없는 경우에는 전후 1일까지의 결과를 사용하였다.

평가 지표

두 군의 치료 효과를 비교하기 위해 vasoactive-inotropic score (VIS)의 변화를 1차 평가지표로 사용하였다.[20,21] VIS는 dopamine dose (mcg/kg/min)+dobutamin dose (mcg/kg/min) +100 × epinephrine dose (mcg/kg/min)+10 × milrinone dose (mcg/kg/min)+100 × norepinephrine dose (mcg/kg/min) + 10000 × vasopressin dose (U/kg/min)의 식을 사용하여, D1에서 D5까지 동일한 시간(오전 10시)에 사용한 승압제의 용량으로 계산하였다. 단, D1 오전 10시 이후부터 승압제를 사용하여 측정이 불가한 경우는 시작 시점의 용량을 기준으로 하였다. 또한 CRRT 적용 여부 및 BUN, serum creatinine의 변화량과, 기계환기 적용 기간, 승압제 사용 기간, 소아중환자실 재원 기간, 사망률 등을 2차 평가지표로 하였다.[6-16]

통계분석

나이, 중환자실 입실 사유, 중증도지표, 화학검사 수치, 중환자실 재원 기간 등의 연속형 변수는 평균±표준편차 또는 중간값(사분위수 범위)로 표시하였고, 두 군간의 차이는 Student's t-test나 Mann-Whitney test, repeated measure analysis of variance를 사용하여 분석하였다. 성별, CRRT 적용 여부, 사망률 등의 범주형 변수는 빈도와 백분율로 표시하였고, 두 군간의 차이는 Chi-square test나 Fisher's exact test를 사용하여 분석하였다. 유의 수준은 p값이 0.05보다 작은 경우로 정의하였다. 통계적 분석은 Microsoft Office Excel 2016과 IBM SPSS statistics ver. 25.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 이용하였다.

연구 결과

환자 특성

2016년 9월 1일부터 2019년 6월 30일까지 34개월 동안 패혈

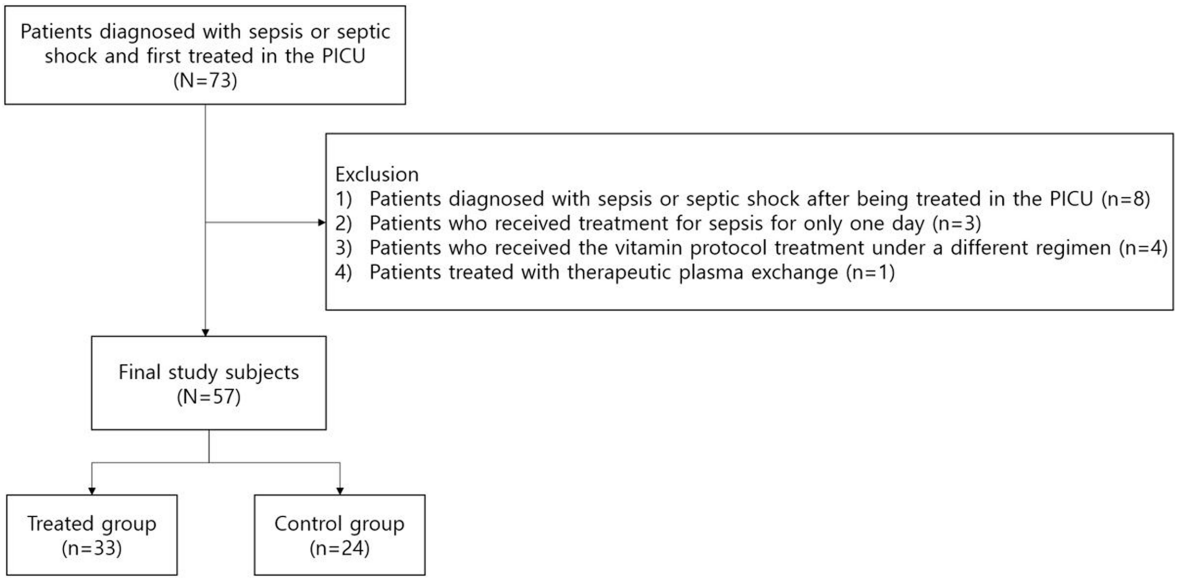

Fig. 1. Flow diagram for patient selection.

Table 1. Demographic and baseline characteristics of the patients considered in the study (n=57)

Characteristics	Treated group (n=33)	Control group (n=24)	*p* value
Age, years, mean ± SD	6.0 ± 5.4	6.8 ± 6.7	0.619†
Sex, male, n (%)	18 (54.5)	12 (50)	0.734*
Primary diagnosis, n (%)			0.559§
Pediatric neurology	22 (66.7)	10 (41.7)	
Pediatric hemato-oncology	3 (9.1)	4 (16.7)	
Pediatric respiratory-allergy	1 (3.0)	2 (8.3)	
Pediatric nephrology	0	1 (4.2)	
Pediatric cardiology	1 (3.0)	1 (4.2)	
Others	2 (6.1)	2 (8.3)	
Undefined	4 (12.1)	4 (16.7)	
Reason for admission in ICU, n (%)¶			0.151§
Cardiovascular system	19 (57.6)	7 (29.2)	
Respiratory system	18 (54.5)	14 (58.3)	
Nervous system	1 (3.0)	1 (4.2)	
Urinary system	2 (6.1)	0	
Surgery	0	2 (8.3)	
VIS score, mean ± SD	54.9 ± 99.7	26.9 ± 49.4	0.211†
PIM3 score, mean ± SD	-2.2 ± 1.3	-2.2 ± 1.7	0.922†
PRISM3 score, mean ± SD	10.5 ± 7.9	9.4 ± 8.8	0.665†
BUN, mg/dL, mean ± SD	17.3 ± 20.5	17.1 ± 17.4	0.970†
Serum creatinine, mg/dL, mean ± SD	0.6 ± 0.7	0.5 ± 0.7	0.657†
WBC, Í10^3/μL, median (IQR)	10.7 (5.7-18.6)	11.1 (6.3-14.1)	0.594‡
CRP, mg/L, mean ± SD	89.8 ± 74.3	62.6 ± 89.8	0.225†
Serum lactate, mmol/L, mean ± SD	4.1 ± 4.5	3.1 ± 3.4	0.360†
Use of steroid, n (%)	31 (93.9)	14 (58.3)	0.002§

*Chi-square test, †Student's t-test, ‡Mann-Whitney test, §Fisher's exact test
¶Not mutually exclusive
Abbreviations: BUN, blood urea nitrogen; CRP, c-reactive protein; IQR, interquartile range; PIM, pediatric index of mortality, PRISM; pediatric risk of mortality; SD, standard deviation; VIS, vasoactive inotropic score; WBC, white blood cell

증 또는 패혈성 쇼크로 진단받아 소아중환자실에 입실한 소아 환자는 73명이었다. 이 중 제외 기준에 해당된 16명을 제외하고, 본 연구에 포함된 환자는 총 57명으로 vitamin protocol 투여군이 33명, 대조군이 24명이었다(Fig. 1). 전체 연구대상자의 평균 나이와 표준편차는 6.4±5.9세였으며, 성별 분포는 남성이 30명(52.6%)이었다. 투여군과 대조군의 평균 나이 및 성별 분포의 차이는 없었다(Table 1). 기저질환의 진료과는 소아신경과가 56.1%로 가장 많았으며, 다음으로 소아혈액종양과가 12.3%를 차지하였다. 소아중환자실 입실사유에서 두 군간에 유의한 차이를 보였는데(p=0.032), 투여군의 경우 심혈관계 문제가 18명(50%)으로 가장 많았으며, 호흡기계가 15명(41.7%)으로 두 번째였다. 반면 대조군의 경우 호흡기계 문제가 13명(50%)으로 가장 많았으며, 다음으로 심혈관계가 7명(26.9%)이었다. 그 외 중증도 평가 지표인 PIM3 및 PRISM3와, 기저 화학검사 수치인 BUN, serum creatinine, WBC, CRP, serum lactate 값에서 두 군간 통계적으로 유의한 차이는 없었다. D1의 VIS는 투여군 54.9±99.7, 대조군 26.9±49.4로 투여군에서 높은 경향을 보였으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

투여군의 vitamin protocol 투여 용량은 체중 30 kg 이상인 경우 권고 용량과 동일하게 ascorbic acid 6 g/day, thiamine 400 mg/day를 투여하였으며, 30 kg 미만인 경우 ascorbic acid 198.0(164.9-230.5) mg/kg/day, thiamine 12.3±1.1 mg/kg/day로 권고 용량과 근사하게 투여하였다. Steroid는 투여군 중 31명(93.9%), 대조군 중 14명(58.3%)에게 투여하여 통계적으로 유의한 차이를 보였으며(p=0.002), 투여한 steroid의 종류는 hydrocortisone, dexamethasone, methylprednisolone이었다. Steroid 투여 용량을 hydrocortisone 기준으로 환산하였을 때, 30kg 이상인 경우 투여군은 134.5±23.7 mg/m^2/day, 대조군은 151.2±37.7 mg/m^2/day, 30 kg 미만인 경우 투여군은 126.3±14.8 mg/m^2/day, 대조군은 210.1±50.5 mg/m^2/day을 투여하였다.

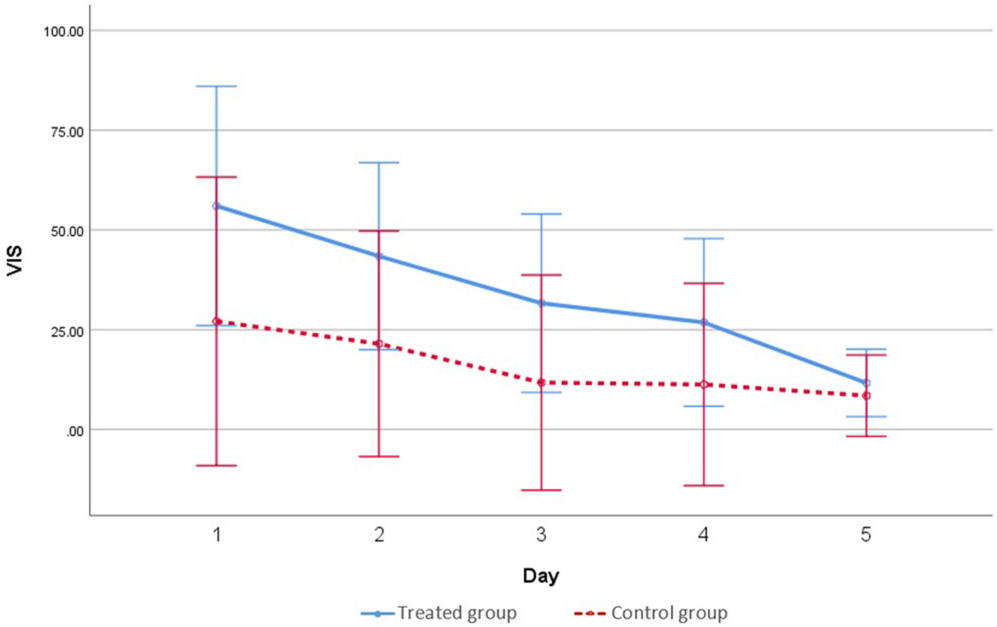

Fig. 2. Time course of the mean Vasoactive – Inotropic Score (VIS) score over the 5-day treatment period in the treated (vitamin protocol) group and the control group (p=0.192).

Table 2. Treatment variables and outcome

Variables	Treated group (n=33)	Control group (n=24)	*p* value
Use of CRRT, n (%)	10 (30.3)	3 (12.5)	0.114*
ΔBUN(if not use CRRT), mg/dL, mean ± SD	2.7 ± 14.7	1.2 ± 9.4	0.696†
Δserum creatinine(if not use CRRT), mg/dL, mean ± SD	0.1 ± 0.3	0.1 ± 0.1	0.371†
Duration or ventilator, days, median (IQR)	10.5 (6-23)	6.0 (4-10)	0.058‡
Duration of vasopressor, days, median (IQR)	6.0 (4-9)	4.0(3-9.3)	0.155‡
PICU LOS, days, median (IQR)	10.0 (6-18)	4.5 (4-10.3)	0.004‡
Mortality, n (%)	5 (15.2)	5 (20.8)	0.727§

*Chi-square test, †Student's t-test, ‡Mann-Whitney test, §Fisher's exact test
Δ: D1 data - D5 data
Abbreviations: CRRT, continuous renal replacement therapy; IQR, interquartile range; LOS, Length of stay; PICU, Pediatric intensive care unit; SD, standard deviation

치료 효과

1차 평가 지표인 5일간의 VIS의 변화는 5일 이내 사망한 환자 3명(투여군 1명, 대조군 2명)을 제외한 투여군 32명과 대조군 22명을 비교하였다. 5일간 VIS의 시간에 따른 변화는 두 군 모두 감소하는 경향을 보였으나 두 군간 유의한 차이는 없었다(Fig. 2). D1과 D5의 VIS 평균값의 변화는 투여군에서 더 많은 감소를 보였으나 통계적으로 유의하지 않았다(44.4 vs 18.6).

2차 평가지표 중 소아중환자실 재원 기간의 경우, 중간값 및 사분위수 범위가 투여군 10.0(6-18)일, 대조군 4.5(4-10.3)일로 투여군에서 유의하게 길었다(p=0.004)(Table 2). CRRT를 적용한 환자수는 투여군이 10명(30.3%), 대조군이 3명(12.5%)으로 투여군에서 많은 경향을 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았다. CRRT를 사용하지 않은 환자에서 BUN과 serum creatinine의 D1에서 D5까지 수치 감소량을 비교한 결과, BUN 차이는 투여군 2.7±14.7 mg/dL, 대조군 1.2±9.4 mg/dL로 투여군에서 다소 많이 감소했으나 통계적으로 유의한 차이는 없었으며, creatinine 수치의 변화량도 두 군간 유의한 차이가 없었다. 그 외 기계환기와 승압제 사용 기간, 사망률도 모두 두 군간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

고 찰

본 연구는 국내에서는 처음으로 소아 패혈증 및 패혈성 쇼크 환자에게 vitamin protocol의 효과를 분석한 연구이다. 성인 환자에서 vitamin protocol이 패혈증 치료에 개선 효과를 보인 선행 연구 결과와 달리, 소아 환자를 대상으로 한 본 연구에서

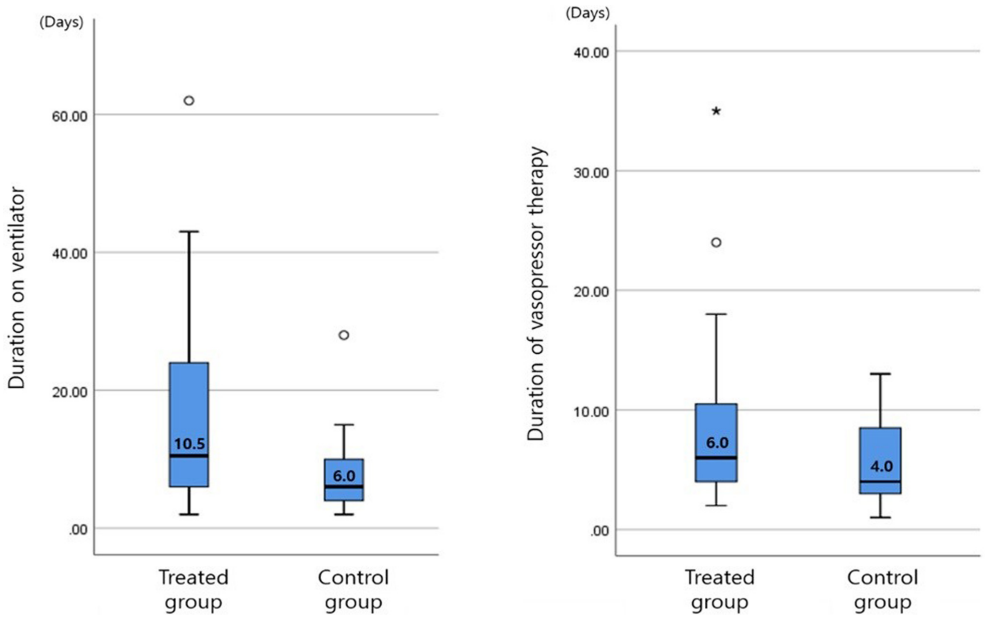

Fig. 3. Duration of mechanical ventilation and vasopressor therapy. The median values are indicated by the horizontal lines inside the boxes. The interquartile range is represented by the top and bottom of the boxes and the 95% confidence interval is represented by whiskers at upper and lower edges of the boxes.

는 패혈증과 패혈성 쇼크의 치료 및 다장기 기능 부전을 개선하는 데 vitamin protocol이 유의한 효과를 나타내지 못한 것으로 나타났다. 또한 기존 패혈증 치료에 vitamin protocol을 추가한 투여군에서의 중환자실 재원 기간이 대조군에 비해 유의하게 길었고(p=0.004), 통계적으로 유의한 값은 아니나 CRRT 적용 비율, 기계환기 사용 비율 및 기간과 승압제 사용 기간 역시 투여군에서 더 긴 경향을 보여(Fig. 3), 소아 패혈증 환자에서 기존 패혈증 치료지침에 더하여 vitamin protocol을 추천할 임상적 근거가 부족함을 보여주었다.

패혈성 쇼크로 진단받은 소아 중환자 557명을 대상으로 나이, 면역 상태, 2가지 이상의 만성 질환의 유무, 첫 24시간동안 VIS, 혈중 최고 lactate 수치, 기계환기 필요 여부 등의 변수를 짝짓기한 propensity score-matched cohort study에서는 hydrocortisone, ascorbic acid, thiamine을 모두 투여하는 HAT therapy를 적용한 군, hydrocortisone만 투여한 군, 그리고 대조군에서의 사망률을 비교하였다. 그 결과 HAT therapy를 사용한 군에서 30일 사망률이 유의하게 낮은 것으로 나타났으며 (p≤0.03) hydrocortisone만 투여한 군과 대조군은 유사한 Kaplan-Meier survival curve를 보였다.[18] 본 연구 역시 사망률이 투여군 15.2%, 대조군 20.8%로 투여군에서 더 낮았으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

2017년에 발표된 Marik 등의 선행 연구에서는 패혈증과 패혈성 쇼크로 진단받은 성인 중환자실 환자를 대상으로 ascorbic acid 1.5 g과 thiamine 200 mg을 6시간 간격으로 4일간, 그리고 hydrocortisone 50 mg을 6시간 간격으로 7일간 정맥 투여하였을 때의 효과를 대조군과 비교하였다. 그 결과 투여군에서 패혈증으로 인한 장기부전의 예측인자인 SOFA score와 감염지표인 procalcitonin의 감소 폭이 더 크게 관찰되었으며, 병원 내 사망률, 중환자실 재원 기간, 승압제 사용 기간, 급성 신손상으로 인해 CRRT를 시행한 비율 등이 유의하게 감소하였다.[6]

반면 본 연구에서 소아 패혈증 환자를 대상으로 vitamin protocol을 사용한 투여군과 대조군에서 5일간 VIS의 시간에 따른 변화에 유의한 차이가 없었다. 통계적으로 유의하지는 않았으나 1차 평가지표로 사용한 VIS값에서, D1의 값이 투여군에서 더 높은 경향을 보였으며, D1에서 D5까지 VIS 변화량이 투여군 44.4, 대조군 18.6으로 투여군에서 감소 폭이 더 큰 경향을 보인 점을 고려할 때, 추후 추가적인 검증이 필요할 것으로 사료된다. 본 연구에서 vitamin protocol 투여군이 대조군에 비해 steroid 투여 비율이 더 높았으며, 일반적으로 steroid의 경우 소아에게 투여 시 혈압을 상승시킬 수 있어 수액 공급으로 개선되지 않는 저혈압에 임상적으로 사용한다는 점에서, steroid의 높은 사용 빈도가 투여군의 VIS 값을 낮출 가능성을 배제할 수 없다. 2020년 소아 패혈증 가이드라인에 따르면 소아 중환자에서 hydrocortisone 투여군과 비투여군에서 효과와 부작용 측면에서 유의한 차이를 나타내지 않았으며[2] 소아를 대상으로 한 propensity score-matched cohort study에서도 hydrocortisone만 투여한 군과 대조군 사이에 30일 사망률이 유사한 경향을 보였다.[18] 그러나 기저 VIS 값과 steroid 사용 빈도의 차이가 연구결과에 영향을 미칠 가능성을 배제할 수 없어, 추후 propensity score matching으로 환자 기

저 특성을 보정한 대규모의 연구가 필요할 것으로 사료된다.

성인 대상의 선행연구에서는 신체 내 신장 및 호흡기계, 심혈관계, 간, 혈액응고계, 신경계의 장기들의 기능 및 부전의 정도를 측정하는 sequential organ failure assessment (SOFA) score를 비교하여 패혈증의 치료 효과를 평가하였으나[6,9,11], 소아의 경우 생리학적 기능이 성인과 차이가 있으며, 검사 결과의 정상 범위에도 차이가 있어 SOFA score를 적용하기에 적합하지 않다.[22] 따라서 본 연구에서는 패혈증의 주요 특징인 다장기 기능 부전의 개선 효과를 확인하기 위한 항목들을 결정하여 2차 평가지표로 사용하였다. 신기능에 대한 평가로 PICU 재원 중 CRRT 적용 여부와, 5일간 BUN과 serum creatinine 수치의 변화를 보았으며, 폐 기능 및 심혈관계 기능에 대한 평가로 각각 기계환기 적용 기간과 승압제 사용 기간을 비교하였다. 이 중 기계환기 적용 기간의 경우, 중환자의 임상적 평가 지표로 주로 사용되는 항목이며, 패혈증 환자에서 장기 기능 부전의 개선 효과에 관한 여러 연구에서 주요 평가 항목으로 사용되고 있다. 성인 중환자 중 급성 호흡부전으로 인해 기계환기를 적용한 환자를 대상으로 시행한 CITRIS-ALI 연구에서 ascorbic acid의 유의한 장기 기능 부전의 개선 효과로 기계환기 적용 기간의 단축 정도를 나타내었다.[12] 패혈증의 주요 지표인 lactate와 procalcitonin 수치의 변화와, 간 기능 개선 효과로서 total bilirubin과 direct bilirubin 수치의 변화를 관찰하고자 하였으나, 후향적 연구라는 한계로 인해 자료 수집이 어려워 평가지표로 사용하지 못하였다.

패혈증 환자에서 vitamin protocol 적용 시 안전성에 대한 연구는 아직 보고된 바가 없으나, 중환자에게 고용량 ascorbic acid 투여 후 oxalate nephropathy가 발생한 사례들이 발표되었다. 보고된 두 사례 모두 산화적 스트레스 감소와 수액 공급의 목적으로 고용량 Vitamin C를 정맥주사 후 대사성 산증과 쇼크가 발생하였으며, 급성 신부전으로 진행하였다. Vitamin C는 간의 peroxisome에서 oxalate로 대사되어 신장을 통해 배설되는데, oxalate가 축적되면 세뇨관 손상 또는 신결석을 유발하며, 진행되면 고옥살산뇨증, 신기능부전으로 이어진다.[23,24] 본 연구에서는 vitamin protocol의 안전성에 대한 연구는 진행하지 않았으나, 위와 같은 연구들을 참고할 때 소아에게 고용량 ascorbic acid 투여 시 부작용 발생에 대한 고려 역시 필요하다.

본 연구는 전자의무기록을 참고한 후향적 연구로, 누락된 기록으로 인해 다장기 기능 부전을 판단하기 위한 지표들의 자료 수집에 한계가 있었다. 또한 단일기관에서 시행한 연구로 유의한 결과를 얻기 위한 대상 환자수의 규모가 작아 두 군간 기저 특성 차이에 의한 영향을 배제할 수 있는 propensity score matching 방법을 적용할 수 없었다는 한계점이 존재한다. 또한 조사 기간은 2016년 9월부터였으나, vitamin protocol은 논문이 발표된 2017년 이후부터 사용되기 시작하여 상대적으로 투여군이 대조군에 비해 더 최근에 치료받은 환자 수가 많았기 때문에, 시행 기간의 차이가 미치는 영향도 배제할 수 없다. 이러한 한계에도 불구하고 본 연구는 국내에서는 처음으로 소아 중환자에서 vitamin protocol의 패혈증 치료 효과를 평가한 의의를 가진다.

결 론

본 연구는 패혈증 또는 패혈성 쇼크로 진단받은 소아 중환자에게 고농도 ascorbic acid와 thiamine을 정맥 내로 주입하는 vitamin protocol의 치료 효과를 평가하였다. VIS의 감소 측면에서 vitamin protocol의 패혈증 및 다장기 기능 부전 치료 효과는 유의하지 않았으며, vitamin protocol 투여군에서 소아중환자실 재원 기간이 대조군에 비해 유의하게 길었다. 따라서 소아 중환자에서 vitamin protocol의 패혈증 치료 효과를 뒷받침할 근거가 부족하므로 신중한 투여가 요구되며, 향후 본 연구의 한계점을 보완한 대규모 다기관 연구가 필요할 것으로 사료된다.

이해상충

저자들은 본 논문의 내용과 관련하여 그 어떠한 이해상충도 없다.

참고문헌

1. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The surviving sepsis campaign bundle: 2018 update. Intensive Care Med 2018;44(6):925-8.
2. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, *et al*. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. Intensive Care Med 2020;46(Suppl 1):10-67.
3. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, *et al*. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current estimates and limitations. Am J Respir Crit Care Med 2016;193(3):259-72.
4. Fleischmann-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P, Schlapbach LJ, Reinhart K, Kissoon N. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. Lancet Respir Med 2018;6(3):223-30.
5. Tan B, Wong JJ, Sultana R, *et al*. Global case-fatality rates in pediatric severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. JAMA Pediatr 2019;173(4):352-62.
6. Marik PE, Khangoora V, Rivera R, Hooper MH, Catravas J. Hydrocortisone, vitamin C, and thiamine for the treatment of severe sepsis and septic shock: A retrospective before-after study. Chest 2017;151(6):1229-38.
7. Moskowitz A, Andersen LW, Huang DT, *et al*. Ascorbic acid, corticosteroids, and thiamine in sepsis: a review of the biologic rationale and the present state of clinical evaluation. Crit Care 2018;22(1):283.

8. Amrein K, Oudemans-van Straaten HM, Berger MM. Vitamin therapy in critically ill patients:focus on thiamine, vitamin C, and vitamin D. Intensive Care Med 2018;44:1940-44.
9. Fowler AA 3rd, Syed AA, Knowlson S, *et al*. Phase 1 safety trial of intravenous ascorbic acid in patients with severe sepsis. J Transl Med 2014;12:32.
10. Zabet MH, Mohammadi M, Ramezani M, Khalili H. Effect of high-dose ascorbic acid on vasopressor's requirement in septic shock. J Res Pharm Pract 2016;5(2):94-100.
11. Shin TG, Kim YJ, Ryoo SM, *et al*. Early vitamin C and thiamine administration to patients with septic shock in emergency departments: Propensitiy score-based analysis of a before-and-after cohort study. J Clin Med 2019;8(1):102.
12. Fowler AA 3rd, Truwit JD, Hite RD, *et al*. Effect of vitamin C infusion on organ failure and biomarkers of inflammation and vascular injury in patients with sepsis and severe acute respiratory failure; The CITRIS-ALI randomized clinical trial. JAMA 2019;322(13):1261-70.
13. von Dessauer B, Bongain J, Molina V, Quilodrán J, Castillo R, Rodrigo R. Oxidative stress as a novel target in pediatric sepsis management. J Crit Care 2011;26(1):103.
14. Nathens AB, Neff MJ, Jurkovich GJ, *et al.* Randomized, prospective trial of antioxidant supplementation in critically ill surgical patients. Ann Surg 2002;236(6):814-22.
15. Lima LF, Leite HP, Taddei JA. Low blood thiamine concentrations in children upon admission to intensive care unit:risk factors and prognostic significance. Am J Clin Nutr 2011;93(1):57-61.
16. Kim WY, Jo EJ, Eom JS, *et al.* Combined vitamin C, hydrocortisone, and thiamine therapy for patients with severe pneumonia who were admitted to the intensive care unit: Propensity score-based analysis of a before-after cohort study. J Crit Care 2018;47:211-8.
17. Almeda A, Martinez B, Ozuna R. High-dose intravenous vitamin C and thiamine as adjuct therapy for septic shock in the pediatric ICU: A case report. Int J Pharmacovigil 2018;3(2):1-5.
18. Wald EL, Sanchez-Pinto LN, Smith CM, *et al.* Hydrocortisone-ascorbic acid-thiamine use associated with lower mortality in pediatric septic shock. Am J Respir Crit Care Med 2020;201(7):863-7.
19. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, *et al*. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. 2017;43(3):304-77.
20. Haque A, Siddiqui NR, Munir O, Saleem S, Mian A. Association between vasoactive-inotropic score and mortality in pediatric septic shock. Indian Pediatr 2015;52(4):311-3.
21. McIntosh AM, Tong S, Deakyne SJ, Davidson JA, Scott HF. Validation of the vasoactive-inotropic score in pediatric sepsis. Pediatr Crit Care Med 2017;18(8):750-7.
22. Lee SH, Park KH, Park DH, *et al*. Usefulness of the pediatric risk of mortality score III as a predictor of severity or mortality for injured children. J Korean Soc Emerg Med 2013;24(2):174-80.
23. Colliou E, Mari A, Delas A, Delarche A, Faguer S. Oxalate nephropathy following vitamin C intake within intensive care unit. Clin Nephrol 2017;88(12):354-8.
24. Michelle Buehner, Jeremy Pamplin, Lynette Studer *et al*. Oxalate nephropathy after continuous infusion of high-dose vitamin C as an adjunct to burn resuscitation. J Burn Care Res 2016;37:e374-e379.