

종 설

급성호흡곤란증후군

서울대학교 의과대학 내과학교실

이상민 · 유철규

서 론

급성호흡곤란증후군(acute respiratory distress syndrome)은 내과계 및 외과계 환자 모두에서 발생할 수 있는 질환으로, 이 질환에 대하여 많은 연구가 진행되고 있음에도 불구하고 매우 높은 사망률을 보이고 있는 무서운 질환이다. 그렇지만 아직도 이 질환에 대한 이해와 개념이 부족한 의사들이 많이 있으며 막연히 치료도 잘 안 되고 예후도 안 좋은 질환으로만 치부하여 적극적인 치료를 기피해온 경향이 있었던 것이 사실이다. 최근 20 여년 간 급성호흡곤란증후군에 대한 새로운 정의가 내려지고 발병기전에 대한 이해가 깊어짐에 따라 새로운 치료 방침에 대한 많은 임상 시험들이 진행되고 있는 상황이다. 이 글에서는 급성호흡곤란증후군에 대한 정의, 역학, 발병 기전, 진단 및 치료 등 전반적인 사항에 대해 정리해 보고자 한다.

1. 정의

급성호흡곤란증후군이란 패혈증, 외상, 약물중독 등 다양한 내과적, 외과적 질환들과 연관되어 호흡부전, 심한 동맥혈 저산소혈증, 흉부 X-선상 양측성 미만성 폐

침윤을 보이는 임상 증후군을 말한다. 이 질환은 처음에는 traumatic wet lung, shock lung, congestive atelectasis 등으로 불리다가, 1967년 Ashbaugh 등이 신생아 호흡곤란증후군과 생리학적, 병리학적으로 유사한 12명의 호흡부전 환자들을 성인형호흡곤란증후군(Adult Respiratory Distress Syndrome) 이라는 질환으로 규정 지은 뒤부터 세인의 관심을 받게 되었다^{1, 2)}. 그렇지만 처음 기술된 후 20년이 지나도록 이 질환의 정의에 대한 일치된 견해가 없어서 그 동안 역학적, 임상적 특성을 규명하는데 많은 어려움이 있었다. 이러한 문제점을 해결하기 위하여 1994년에 American-European Consensus Conference (AECC)에서 급성폐손상 및 급성호흡곤란증후군에 대한 정의가 제시되었다(표 1). 이 정의에 따르면 급성폐손상이란 1) 발병시기가 수일 이내의 급성이고 2) 사용된 호기말 양압에 상관없이 동맥혈 산소분압과 흡입산소분율의 비가 300 이하이고 3) 단순 흉부 X-선상 양측성 폐침윤이 보이고 4) 폐모세혈관쇄기압이 18 mmHg 이하이거나 흉부방사선 혹은 임상 검사상 좌심방압이 증가된 증거가 없는, 이상의 네 가지 조건을 모두 만족시키는 경우를 지칭하고, 급성호흡곤란증후군이란 위에 언급한 급성폐손상의 네 가지 조건을 모두 만족

Table 1. Definitions of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome

	Onset	Oxygenation	Chest Radiology	PCWP
Acute lung injury	Acute onset	$\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 300$ mmHg regardless of PEEP	Diffuse bilateral infiltrates on CXR	PCWP ≤ 18 mmHg or no evidence of left atrial hypertension
Acute respiratory distress syndrome	Acute onset	$\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 200$ mmHg regardless of PEEP	Diffuse bilateral infiltrates on CXR	PCWP ≤ 18 mmHg or no evidence of left atrial hypertension

CXR, chest X-ray; FIO₂, fraction of inspired oxygen; PaO₂, arterial partial pressure of oxygen; PCWP, pulmonary capillary wedge pressure; PEEP, positive end-expiratory pressure

시키되 동맥혈 산소분압과 흡입산소분율의 비가 사용된 호기말양압에 상관없이 200 이하로 심한 경우, 즉 급성 폐손상의 여러 단계 중 가장 심한 형태라고 정의하였다³⁾. AECC에서 제안한 정의는 몇 가지 장점을 갖고 있는데, 첫째는 폐손상의 중증도가 다양하다는 것을 인정하였다는 점이고, 둘째는 정의가 단순하여 실제 임상에서 적용하기가 용이하다는 점이다. 반면 이러한 단순성이 오히려 단점이 될 수도 있어, 예후에 영향을 줄 수 있는 기저 질환이라든가 기타 다른 장기 손상 정도를 평가할 수 없다는 문제점이 있다⁴⁻⁷⁾. 그러나 이러한 단점에도 불구하고 이 정의가 널리 채택되어 현재 임상 시험이나 연구에서는 이 정의가 사용되고 있다.

2. 역학

그 동안 급성폐손상과 급성호흡곤란증후군은 통일된 정의가 부족하였고, 원인 질환이 매우 다양하였기 때문에 발생율에 대한 정확한 평가가 어려웠었다. 1977년 미국 국립보건원(NIH)에서는 미국 내에서 연간 10만명 당 75명의 환자가 발생한다고 보고하였으나, 그 뒤 발표된 조사에서는 연간 10만명 당 1.5명에서 8.3명 정도로 더 낮은 발생율을 보였다⁸⁻¹⁰⁾. AECC 정의에 따른 최초의 역학 조사인 Scandinavia 연구에서는 좀 더 높은 발생율을 보여주어 급성폐손상의 경우에는 인구 10만명 당 17.9명, 급성호흡곤란증후군의 경우에는 인구 10만명 당 13.5명 정도의 질병 발생율을 나타내었다¹¹⁾. 최근 National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI) 주관하의 ARDS Network에서 조사한 결과를 보면¹²⁾ 미국 내에서 연간 인구 100,000명당 64명의 질병 발생율을 보여주었다. 일반적으로 중환자실에 입원한 환자의 약 7%에서 급성폐손상 혹은 급성호흡곤란증후군이 발생하고, 급성호흡부전으로 기계환기를 받고 있는 환자에서의 급성폐손상 혹은 급성호흡곤란증후군의 발병률은 11~23%라고 알려져 있다¹³⁾.

3. 원인 질환 및 위험 인자

급성폐손상이나 급성호흡곤란증후군이 발생할 위험성이 높은 환자들을 미리 알아낸다는 것은 매우 중요하다. 급성호흡곤란증후군 발병과 관련이 있다고 알려진 질환들은 크게 폐포 상피세포에 직접 손상을 일으키는 경우와 전신적인 질환에서 간접적으로 폐손상을 일으키는 두가지 경우로 나누어 생각해 볼 수 있다(표 2). 전체

Table 2. Clinical disorders associated with the development of the acute respiratory distress syndrome

Direct injury	Indirect injury
Pneumonia	Sepsis
Aspiration of gastric contents	Severe trauma
Pulmonary contusion	Cardiopulmonary bypass
Fat embolism	Drug overdose
Near-drowning	Acute pancreatitis
Inhalation injury	Transfusion
Reperfusion pulmonary edema	

적으로 보면 폐혈증이 가장 흔한 원인 질환으로, 발생 위험율이 약 40%에 이르고 있으며^{14, 15)}, 여러 가지 위험인자들이 겹칠수록 발생 위험율이 증가한다고 알려져 있다. 수혈 병력이 독립 위험인자로 알려져 있고, 고령과 흡연이 급성호흡곤란증후군 발생 위험율을 증가시킨다는 보고도 있다. 음주력은 발생 위험율을 증가시킨다는 보고도 있고 관련이 없다는 보고도 있어 아직 정립이 되어 있지 않은 상황이다. 1993년 National Mortality Follow Back Study Database에서 보고한 내용을 보면 매년 급성호흡곤란증후군에 의한 사망률이 감소하고 있다고 보고하였으나, 남성과 흑인의 경우 여성과 기타 인종에 비하여 사망률이 더 높았음을 보여주었다.

4. 발병 기전

폐포-모세혈관 장벽(alveolar-capillary barrier)은 폐포 상피세포와 모세혈관 내피세포로 구성되어 있다. 급성호흡곤란증후군의 급성기에는 이러한 폐포-모세혈관 장벽의 투과성이 증가되어 단백질이 풍부한 삼투액이 폐포 안으로 들어오는 것이 특징적이다. 내피세포의 손상과 혈관 투과성의 증가는 급성호흡곤란증후군에서 폐부종의 형성에 매우 중요하다. 폐포 상피세포의 손상 정도는 환자의 예후를 반영한다고도 알려져 있다¹⁶⁾. 급성호흡곤란증후군에서 상피세포 장벽의 손실은 몇 가지 중요한 결과를 초래하게 되는데, 우선 폐포 내로 삼투액이 넘치게 되고, 이렇게 고인 부종을 제거하는 기전도 장애를 받게 된다. 그리고 제2형 세포의 손상으로 인하여 계면활성제(surfactant)의 이상을 초래하게 된다. 한편, 세균성 폐렴을 앓고 있는 환자의 경우 상피세포 장벽이 깨짐으로 해서 폐혈증을 초래할 가능성이 높아지며, 상피세포 손상이 심한 경우 불충분한 복구 작용으로

인하여 폐섬유화를 유발할 수도 있다¹⁷⁾.

최근의 임상 시험 및 실험 결과를 토대로 보면 급성 폐손상 발병에 호중구가 관련되어 있음을 시사하고 있다. 발병 초기에 얻은 폐 조직을 조사해 보면 상당량의 호중구가 폐에 침착되어 있음을 알 수 있으며, 환자에서 얻은 기관지 폐포세척액에 많은 호중구가 포함되어 있음이 밝혀졌다¹⁸⁾. 그렇지만 이러한 호중구성 염증 반응이 폐손상의 원인인지 그렇지 않으면 폐손상에 따른 2차적인 결과인지에 대해서는 아직 결론이 나지 않은 상태이다.

한편 각종 염증성 사이토카인들이 급성폐손상 및 급성호흡곤란증후군에서 염증 반응을 개시하고 증폭시키는데 관여한다는 연구 결과들이 발표되고 있다. 최근의 보고에 의하면 염증성 사이토카인만이 중요한 것이 아니라 염증성 매개 물질과 항염증성 매개 물질 사이의 균형도 중요한 역할을 담당하고 있다고 하는데, interleukin (IL)-1 receptor antagonist, soluble TNF receptor, IL-8 autoantibody, IL-10, IL-1 등과 같은 몇몇 내인성 염증성 사이토카인 억제제들이 관여한다고 알려지고 있다^{18, 19)}. 또한, 혈액 응고 기전의 장애나 계면활성제 생성의 이상 등이 급성호흡곤란증후군 발병에 중요한 역할을 담당한다는 보고들이 있다.

급성기가 지난 뒤에 몇몇 환자들은 후유증을 남기는 일 없이 깨끗하게 회복되는 경우도 있지만, 폐섬유화로 진행되는 경우도 많고 이러한 폐섬유화 소견은 빠르게는 발병 후 5일 내지 7일 경에도 병리검사상 관찰될 수 있다고 한다. 폐포 내부는 간질세포와 그 부산물로 가득 채워지게 되고, 신생 혈관도 형성되게 된다. 이러한 섬유화 소견이 병리 소견에서 관찰되는 환자의 경우 예후가 나쁜 것으로 알려져 있고, 급성호흡곤란증후군으로 사망한 환자의 부검 소견에서는 폐에 많은 collagen과 fibronectin이 축적되어 있다는 보고도 있다²⁰⁾. 섬유화 과정은 질환의 초기부터 시작된다고 되어 있고, IL-1과 같은 염증성 매개 물질에 의하여 촉진될 수 있다는 연구 결과도 있다. Collagen 형성의 전구 물질인 procollagen III peptide가 기관 삼관을 하여 기계환기를 막 시작한 환자의 폐포에서도 상승되어 있다는 보고도 있다. 또한 이러한 procollagen III peptide가 질환 초기에 폐포에서 발견되는 환자의 경우 사망률이 증가한다는 보고도 있다²¹⁾.

5. 병리 소견

급성호흡곤란증후군의 폐는 육안으로 관찰했을 때 무거워 보이고 부종이 있으며 부위에 따라 국소적인 출혈과 허탈 그리고 경화 소견을 보인다. 폐손상 후 첫 3일간의 급성 삼출성기에는 특징적으로 폐포 내에 섬유소 및 다른 기질성 단백질로 구성된 유리질막이 형성된다. 폐포 상피세포의 손상으로 제1형 폐포세포의 광범위한 괴사와 기저막의 박탈이 일어나고 결과적으로 수분 및 거대분자들의 폐포 내로의 이동이 일어난다. 모세혈관 내 피세포도 손상을 받아 세포 부종이 발생하며, 세포간 접합부의 간격은 벌어지게 되고 혈관 내에는 혈전들이 생긴다. 다음 약 일주일 동안 폐포 삼출물들은 흡수되거나 기질화기 즉 증식기로 진행한다. 시간이 경과하면서 입방형 제2형 폐포세포와 편평상피세포가 박탈된 폐포 기저막을 덮기 시작한다. 섬유아세포가 유리질막으로 들어가서 콜라겐을 생성하면서 발병 3~4주 후에는 섬유화기로 진행하여 폐포 공간은 확장되고, 의존 부위의 폐는 낭성, 벌집 모양형 변화를 보인다. 폐포와 폐포관은 섬유화되며 말초 기관지는 확장된다. 작은 근육형 동맥이나 정맥, 폐림프관에는 섬유아세포성 내막 증식이 일어나며, 폐포 혈관의 근육화와 함께 광범위한 모세혈관의 재형성이 일어난다.

6. 임상양상

급성호흡곤란증후군의 임상양상은 기저질환, 폐의 손상 정도 그리고 동반된 장기들의 기능 부전에 따라 다양하게 나타날 수 있으며, 시간에 따른 특징적인 경과를 보인다(표 3). 처음 몇 시간 동안은 아무런 호흡기 증상이나 증후가 없을 수도 있다. 종종 가장 먼저 나타나는 증상은 호흡수의 증가이고, 뒤이어 호흡곤란이 생긴다. 증상은 약 50%의 환자에서 유발요인 발생 후 24시간 이내에 급격히 나타나는 것이 보통이지만, 드물게는 1~3일 후에 나타날 수도 있다. 대개 72시간 정도 지나면 약 85%의 환자가 임상적으로 명백한 증상을 호소하게 된다¹¹⁾. 환자는 불안하고 초조해 하며, 호흡곤란, 흉부 불편감, 기침을 호소하는데, 이런 증상은 단순히 흉부 X-선에서 폐침윤이 나타나기 수 시간 전에도 나타날 수 있다. 나이 많은 노인 환자들의 경우에는 원인 모를 의식 장애로 나타나기도 한다. 이학적 검사상 빈호흡, 빈맥과 호흡일의 증가가 관찰되며 수포음이 폐의 전폐야에서 들리지

Table 3. Progression of Clinical Findings in ARDS

Phase 1. Acute Injury
Normal physical examination and chest radiograph
Tachycardia, tachypnea, and respiratory alkalosis develop
Phase 2. Latent Period
Lasts approximately 6–48 h after injury
Patient appears clinically stable
Hyperventilation and hypocapnia persist
Mild increase in work of breathing
Widening of the alveolar–arterial oxygen gradient
Minor abnormalities on physical examination and chest radiography
Phase 3. Acute Respiratory Failure
Marked tachypnea and dyspnea
Decreased lung compliance
Diffuse infiltrates on chest radiography
High-pitched crackles heard throughout all lung fields
Phase 4. Severe Abnormalities
Severe hypoxemia unresponsive to therapy
Increased intrapulmonary shunting
Metabolic and respiratory acidosis

만 간혹 정상일 수도 있다. 폐혈증의 경우에는 저혈압, 고열이 흔히 동반된다. 동맥혈 가스분석 검사에서 질환 초기에는 이산화탄소분압의 감소와 더불어 산소분압의 감소가 있으며 이런 소견은 산소 투여로 좋은 반응을 보이지만 질환이 점차 진행함에 따라서 심한 동맥혈 저산소혈증과 함께 산소 투여에도 개선되지 않는 폐내 단락 소견을 보인다. 환자들은 점차 호흡곤란이 심해지고 빈호흡을 하게 되며 청색증을 보인다. 이학적 검사상에서는 수포음이 점차 뚜렷해지며 폐부위에 따라서는 관상음이 들리기도 한다. 단순 흉부 X-선에서는 점차 양측 폐 전체에 걸친 광범위한 폐포 침윤소견이 보이는데, 심장은 대개 정상소견이며 흉막액이 나타나는 경우는 비교적 드물다. 일부 급성호흡곤란증후군 환자들 중 질환 정도가 경미하고 정신 상태가 비교적 명료한 환자들은 안면 마스크를 이용한 호기말 양압법이나 고유량의 산소 요법을 사용하면서 인공 삽관을 피할 수 있다. 그러나 질환이 진행됨에 따라서 우-좌 단락이 동맥혈 저산소증의 주요 기전이 되고, 단순히 주입되는 산소의 농도를 증가시켜서는 저산소증의 진행을 교정할 수 없게 되어 결국 대부분의 환자는 기계환기를 필요로 하게 된다.

폐동맥도자술을 이용한 심혈관계 감시상 심박출량의 증가와 정상치 이하의 폐모세혈관폐기압이 특징적으로 나타나지만 이런 소견이 절대적이지는 않다. 폐혈증이 급성호흡곤란증후군의 원인인 경우에는 혈압이나 전신혈관 저항은 대개 낮다.

7. 진단에 도움이 되는 검사들

1) 방사선학적 소견

직접적으로 폐포에 손상을 입은 환자의 경우 국소적인 변화 소견이 초기 단순 흉부 X-선 촬영에서 명확하게 관찰되는 경우도 있다. 전신적인 질환으로 인해 폐에 간접적으로 손상을 입은 환자의 경우라면 초기 단순 흉부 X-선 소견이 비특이적이거나 소량의 늑막 삼출을 동반한 울혈성 심부전증 환자와 유사한 소견을 보일 수도 있다. 그 뒤 질환이 경과함에 따라 간질성 폐부종이 진행하게 되면 점차 미만성 침윤 소견이 관찰되고, 점차 폐실질이 침범되어 특징적인 양측성 폐포 및 간질성 음영이 뚜렷하게 나타나게 된다. 기흉과 같은 합병증이 동반되게 되더라도 전반적인 침윤 소견 때문에 미처 발견하지 못하게 되는 경우도 있고, 중환자실에서는 이동촬영기로 촬영

하기 때문에 발견되지 않는 경우도 많다. 환자의 임상적인 경과와 방사선학적 소견이 항상 일치하지는 않는다고 알려져 있지만, 환자가 완전히 회복하게 되면 궁극적으로 흉부 X-선 소견도 정상으로 돌아오게 된다.

급성호흡곤란증후군 환자의 흉부 전산화 단층 촬영에서 흔하게 보이는 소견은 공기 기관지조영상(air bronchogram)을 동반한 미만성 경화소견, 기흉, 종격동기종 등이다. 단순 흉부 X-선 소견으로는 전 폐야가 침범된 것 같이 보이지만 흉부 전산화 단층 촬영 소견을 보면, 양와위에서 등쪽에 가장 심하게 폐포들의 허탈 소견이 보이고, 또한 정상적인 폐와 침범된 폐가 섞여 있는 등 병변 부위가 불균등함을 알 수 있다. 흉부 전산화 단층 촬영 소견상의 폐침범의 정도는 가스교환능 및 폐유순도와 비례한다는 보고도 있다. 급성호흡곤란증후군을 일으키게 한 유발 인자가 교정된 뒤에도 환자의 호흡 부전 상태가 호전이 안 되는 경우에는 흉부 전산화 단층 촬영을 고려해야 한다. 흉부 전산화 단층 촬영은 급성호흡곤란증후군의 여러 합병증 및 기계환기나 카테터 등에 의한 기흉, 종격동기종, 국소적인 폐렴, 폐색전증 등을 더 예민하게 발견해 낼 수 있다는 장점이 있다²²⁾.

2) 동맥혈 가스분석 검사

동맥혈 가스분석 검사는 급성호흡곤란증후군의 치료 및 경과관찰에 필수적인 검사이다. 질환 초기에는 대개 호흡성 알칼리증과 다양한 정도의 동맥혈 저산소혈증을 보이며 이러한 저산소혈증은 산소 공급에 의해서도 크게 개선되지 않는다. 질환이 점차 진행하면 폐포내 부종물이 점차 증가함에 따라서 저산소혈증은 계속 악화되며 폐내 단락과 사강의 증가로 이산화탄소 분압도 증가하게 된다.

3) 기관지폐포세척술(bronchoalveolar lavage)

기관지폐포세척술은 급성호흡곤란증후군 환자에서 비교적 안전하게 시행할 수 있는데, 주로 병원 감염 폐렴의 진단에 사용되며, 원인이 분명치 않은 급성호흡곤란증후군의 감별 진단에도 유용하다. 또한 급성호흡곤란증후군의 경과나 예후를 예측할 수 있는 생화학적 지표나 세포 소견을 밝혀내기 위한 수단으로도 사용된다. 급성호흡곤란증후군 환자들의 기관지폐포세척액에서는 사이토카인, 반응성 산소기, 류코트리엔, 활성화 보체 등 많은 염증 매개 물질들이 발견되며, 다형 백혈구가 증가되

어 있는데 정상 폐에서는 5% 미만을 차지하나 급성호흡곤란증후군에서는 전체 세포의 80%를 차지할 정도로 증가한다. 심한 폐혈중에 의한 급성호흡곤란증후군에서 기관지폐포세척액 소견에 따라 예후가 다르다는 보고가 있는데, 생존자들은 호중구의 감소와 대식 세포의 증가가 있는 반면에 사망자들은 지속적인 호중구의 증가를 보였다²³⁾.

8. 감별진단

급성호흡곤란증후군의 감별 진단은 울혈성 심부전, 미만성 폐감염, 그리고 단순 흉부 X-선상 폐실질을 침범하면서 급성 호흡부전을 일으키는 많은 질환들을 모두 포함한다. 심인성 폐부종은 가장 흔히 감별해야 할 질환으로 감별 자체도 어렵지만 폐혈중이나 심한 외상 등 급성호흡곤란증후군을 일으키는 원인 질환들의 치료 과정에서도 발생할 수 있다. 단순 흉부 X-선 소견으로는 심인성 폐부종과 급성호흡곤란증후군을 정확히 감별하기가 쉽지 않고 또한 두 질환이 공존할 수도 있기 때문에 심인성 폐부종이 존재하더라도 폐손상이나 투과성 폐부종의 존재를 배제하기는 어렵다. 따라서 심인성 폐부종이 의심되고 환자의 순환혈액량을 감소시킬 수 있는 상황이라면 조심스럽게 이뇨를 시켜보는 것도 감별 진단의 한 방법이다. B-type natriuretic peptide (BNP)의 측정이 심인성 폐부종과의 감별에 도움이 될 수 있다. 뚜렷한 원인 질환 없이 갑작스럽게 동맥혈 저산소혈증과 단순 흉부 X-선상의 미만성 폐침윤을 보이는 환자들은 특히 감별진단이 어려운데, 이런 경우에 가장 흔한 원인은 감염에 의한 것이며 원인균을 찾기 위하여 각종 검체에 대한 배양검사를 실시한다. 기관지 폐포 세척술은 *Pneumocystis carinii*나 바이러스, 진균, 결핵, 레지오넬라 등에 의한 폐감염의 진단에 유용하다. 감염에 의한 원인을 제외하고도 단순 흉부 X-선상 미만성 침윤을 보이면서 급성 호흡부전의 원인이 되는 질환들은 많다. 이들 중 일부 질환은 만성이나 아급성 경과를 보이는 질환인데 예상외로 빠르게 진행하거나 후기에 발견되었을 경우에 급성호흡곤란증후군과의 감별 진단이 힘든 경우가 있다. 드물지만 급성호흡곤란증후군의 원인이면서도 감별진단에 반드시 고려해야 할 질환들이 있는데, 급성호산구성 폐렴, 폐쇄성 세기관지염 기질화폐렴(BOOP), 속립성 결핵 등이 그 예이다. 급성 호산구성 폐렴은 비교적 건강하던 젊은 성인에서 고열과 호흡곤란, 단순 흉

부 X-선상 미만성 폐침윤을 보이면서 발병하는데 뚜렷한 원인을 찾을 수 없는 경우가 많다. 말초혈액에서는 종종 호산구증가증이 관찰되지 않지만, 기관지폐포세척액에서는 15% 이상의 호산구증가를 보이며 스테로이드 치료에 좋은 반응을 보인다. 폐쇄성 세기관지염 기질화 폐렴은 기침, 호흡곤란과 흉부 X-선상의 반상 침윤을 특징으로 하는 질환으로 역시 스테로이드에 좋은 반응을 보인다. 속립성 결핵은 전신적 발열이 있는 환자에서 의심해야 하며 항결핵제를 투여하여야 한다. 급성간질성 폐렴 (acute interstitial pneumonia, AIP)은 급성호흡곤란증후군과 동일한 임상양상과 병리소견을 보이기 때문에 급성호흡곤란증후군과의 감별이 어려운 질환이다. 급성호흡곤란증후군의 알려진 유발인자가 없이 발생한 경우에 의심해야 하고, 현재로서는 임상적으로 판단하는 수 밖에 없다.

9. 치료

1) 보존적 치료

급성호흡곤란증후군의 치료는 원인 질환의 치료, 심폐기능 유지를 위한 보조적인 치료, 폐손상에 대한 특이적 치료로 대별할 수 있지만, 아직까지 급성호흡곤란증후군 환자의 주된 치료는 원인 질환의 진단과 치료 그리고 생리적 기능을 회복시키고 유지하는 등의 보존적 치료에 의존하고 있다. 최근 급성호흡곤란증후군의 사망률 감소는 각종 보존적인 치료법의 발달에 힘입은 바가 크다²⁴⁾. 급성호흡곤란증후군 환자를 치료하는데 있어 처음 주의를 기울여야 할 부분은 원인 질환에 대한 이해이다. 특히 패혈증이나 폐렴과 같은 치료가 가능한 감염성 질환이 아닌가 하는 주의를 기울여야 한다. 복부 감염증은 즉시 항생제나 수술적 치료를 해야 하며, 병원성 감염의 예방이나 조기 치료에 최선을 다해야 한다. 그렇지만, 급성호흡곤란증후군에서의 예방적인 항생제 사용의 역할에 대해서는 명확히 규명되어 있지 않다. 한편 적절한 영양 공급도 중요한데, 카테터에 의한 감염 위험성을 줄인다는 의미에서 경정맥 영양(parenteral nutrition) 보다는 장관 급식(enteral feeding)을 통한 영양 공급이 선호되고 있다²⁵⁾. 그리고 소화기 출혈이나 혈전증, 색전증의 예방 또한 중요하다.

2) 기계환기

급성호흡곤란증후군 환자에서 가장 적절한 기계환기

법이 무엇이나에 대해서는 이 질환이 처음 소개된 이후로 줄곧 논란 거리였다. 평상시 정상인의 일회호흡량 (tidal volume) 은 6~7 mL/kg 이지만 과거에는 전통적으로 급성호흡곤란증후군 환자에서는 12~15 mL/kg의 높은 일회호흡량으로 기계환기를 시키는 방법이 추천되어 왔다. 그렇지만 1980년대 중반부터 각종 동물 실험 결과로부터 기계환기 자체가 급성 폐손상을 유발하거나 악화시킬 수 있다는 결과들이 보고되었고, 상대적으로 높은 일회호흡량이 폐손상을 더욱 야기시킬 수 있음이 알려지기 시작했다. 이러한 폐손상은 일회호흡량이 과도함으로 인해 높은 수준의 전단력이 폐조직에 가해지기 때문이며, 허탈된 폐포가 열리고 닫히는 과정이 반복되는 것도 또한 폐손상에 기여하는 것으로 밝혀졌다. 기계환기를 받는 급성호흡곤란증후군 환자들의 정적 압력-용적 곡선은 S자 모양의 형태를 취하며, 곡선의 상위와 하위에 두개의 반곡점이 있다. 이 중 상위반곡점은 과도한 일회호흡량이나 압력에 의해서 폐포가 과팽창되기 시작되는 시점이고, 하위반곡점은 충분한 압력에 의해서 허탈된 폐포들이 열리는 시점이다. 정상인에서는 전폐용적에 해당되는 부분까지 흡기를 계속해야 상위반곡점이 나타나지만, 급성호흡곤란증후군 환자들의 경우에는 상위반곡점이 나타나는 폐용적이 종종 1 liter 미만이고 일회호흡량 범위에서도 상위반곡점이 나타난다. 계속된 연구 결과 이러한 기계환기에 의한 폐손상은 압력-용적 곡선의 상위반곡점을 초과하지 않는 수준의 일회호흡량을 사용하고 폐포를 재개통할 수 있는, 하위반곡점 이상의 호기말 양압을 걸어주면 예방이 가능하거나 손상을 최소화할 수 있다는 가정을 하게 되었다. 이러한 가정에 따라서 새로운 기계환기법은 하위반곡점을 상회하는 호기말 양압을 걸어주고 일회호흡량을 작게 하며 이런 과정에서 발생할 수 있는 이산화탄소의 분압은 허용하자는 새로운 환기 전략(open lung strategy)이 나오게 되었다. Amato 등은 이러한 새로운 환기 전략으로 급성호흡곤란증후군 환자들을 치료한 결과 압력 손상 등 기계환기의 부작용이 의미 있게 감소하였고, 인공 호흡기의 성공적인 이탈율과 생존율이 증가하였다는 긍정적인 결과를 보고하였다²⁶⁾. 그렇지만 이 연구에는 몇 가지 제한점이 발견되었는데, 첫째는 오직 한 기관에서 53명의 환자들만을 대상으로 한 소규모 연구였다는 점이고, 둘째는 기존의 환기 전략으로 치료받은 군에서의 사망률이 71%로 너무 높았다는 점이며, 셋째는 하위반곡점을 측

정하기가 기술적으로 어렵다는 점이다.

미국 국립보건원(NIH)에서 후원하고 10개의 기관이 참여하여 시행된 ARDS network에서는 861명의 환자를 대상으로 기존의 일회호흡량(12 mL/kg)과 저 일회호흡량(6 mL/kg)으로 기계환기를 받은 환자들을 비교하여 일회호흡량을 적게 적용한 군에서 사망률이 22% 감소함을 보고하여²⁷⁾, 대규모 다기관 연구를 통해 급성호흡곤란증후군 환자에서 사망률을 감소시킬 수 있는 치료법을 제시하였다. 그렇지만 이 결과는 적은 일회호흡량을 적용하였던 과거의 두 가지 연구^{28, 29)}와는 상반된 결과로, 이러한 차이점을 설명하기 위한 몇 가지 가능성이 제기되고 있다³⁰⁾. 우선 같은 계산법을 이용하여 이상적 체중을 산출하였을 때 ARDS network에서 적용한 일회호흡량이 세가지 연구 중 가장 적었기 때문에 양측 치료군에서의 일회호흡량 차이를 더 크게 할 수 있었다는 점이다. 둘째로, ARDS network에서는 저환기에 의해 발생한 호흡성 산증을 분당 호흡수를 증가시키거나 sodium bicarbonate를 투여함으로써 적극적으로 교정하였지만, 나머지 두 연구에서는 교정을 안 하였기 때문에 적은 일회호흡량을 적용하였던 치료군에서 호흡성 산증에 의해 나쁜 영향을 받았으리라는 점이다. 마지막으로 ARDS network에서의 환자 수가 다른 두가지 연구와 비교해서 더 많았기 때문에 통계적인 변별력이 더 높았을 것이라는 추정이다.

한편, 호기말 양압을 어느 정도 적용해야 하는 문제에 있어서는 Amato 등의 연구에서 높은 호기말 양압을 적용함으로써, 기계환기법에 의한 폐손상을 줄이는데 높은 호기말 양압이 도움이 될 수 있음을 시사하였다²⁶⁾. 그렇지만 2004년도 발표된 549명의 환자를 대상으로 한 ARDS network 연구 결과에서는 적은 일회호흡량(6 mL/kg)을 유지한다면 높은 호기말 양압(13.2±3.5 cmH₂O)을 적용하더라도 적은 호기말 양압(8.3±3.2 cmH₂O)을 적용한 군과 비교해서 사망률의 차이가 없음을 보여주어³¹⁾, 현재로서는 높은 호기말 양압을 적용하는 것은 추천되고 있지 않다. 기계호흡을 시행하는 도중에 저산소증이 교정되지 않는 일부 환자에서 폐용적을 전폐용량까지 일시적으로 증가시켜 허탈된 폐포 중 동원가능한 폐포를 개방시키는 폐포동원술(recruitment maneuver)이 이용되고 있다. 폐포동원술의 효과에 관해서는 이견이 있는 실정인데, ARDS network의 연구에서는 처음 80명의 환자에서 폐포동원술을 적용하였지만,

산소분압의 상승이 미미하고 일시적이어서, 이후의 환자에서는 적용하지 않았다³¹⁾. 이는 폐포동원술이 이론적 배경과는 달리 실제적으로는 큰 효과가 없다는 사실을 시사하는 소견으로서, 폐포동원술의 통상적 사용보다는 저산소증이 교정되지 않는 일부 환자에게만 적용하는 것이 안전할 것으로 판단된다.

그밖에 고빈도 제트환기법(high-frequency jet ventilation)^{32, 33)}, 복와위 환기법(prone position ventilation)³⁴⁾, 액체 환기법(liquid ventilation) 등의 새로운 환기법들이 시도되었으나 아직까지는 대규모 임상 시험을 통하여 그 효능이 입증된 방법은 없는 상황이다.

3) 수액요법

급성호흡곤란증후군 환자에서 수액을 제한하는 이유는 폐부종을 감소시키기 위함이다. 급성폐손상을 유도한 동물 실험에서 보면 좌심방압이 낮아졌을 때 폐부종의 정도가 감소하였음을 보여주고 있다. 그 동안의 몇몇 임상 시험에서 이러한 가설이 뒷받침되고 있는데^{35, 36)}, 현재 ARDS Network에서 침습적인 방법인 폐동맥 삼관을 통한 혈역학적 감시와 비교적 덜 침습적인 방법인 중심정맥압 측정을 통한 혈역학적 감시를 통하여 각각 수액요법을 철저히 제한한 경우와 비교적 자유롭게 한 경우를 나누어 예후에 차이가 있는지를 알아보는 연구가 진행 중이다(FACTT study). 이 연구의 결과가 나올 때까지는 산-염기 균형과 신장 기능 평가를 통하여 적절한 조직 관류를 유지할 수 있을 정도만 최소한으로 수액을 유지하는 것이 바람직할 것으로 판단되며, 만약 수액요법으로 혈관내 용적을 회복시킨 뒤에도 조직으로의 관류가 유지되지 않는 상황이라면 혈압 상승제를 고려해야 한다.

4) 부신피질호르몬

급성호흡곤란증후군에서의 폐손상이 염증 반응과 밀접하다는 사실로 인해 부신피질호르몬과 같은 항염증제에 많은 관심을 갖게 되었다. 그렇지만 급성호흡곤란증후군의 초기나 급성기에는 스테로이드 사용이 사망률을 감소시키지 않는 것으로 보고되었으며 일부 연구에서는 오히려 기계환기 치료 기간이 늘어나고 병원 감염율과 환자 사망률이 높았다는 부정적인 결과를 보였다^{37, 38)}. 스테로이드는 콜라겐 생성을 막는 성질이 있기 때문에 최근 들어 스테로이드의 섬유화 억제 효과를 이용하여

급성호흡곤란증후군의 후기 섬유증식기에 이용하려는 시도들이 이루어지고 있고, 소규모이지만, 24명의 환자를 대상으로 한 무작위 대조군 시험에서 사망률 감소를 보였다는 보고도 나오고 있다³⁹⁾. 현재 ARDS Network에서 급성호흡곤란증후군의 후기 섬유 증식기에 고용량 스테로이드를 사용하는 것이 효과적인지에 관한 대규모 무작위 대조군 시험이 진행 중으로(Late Steroid Rescue Study, LaSRS), 현재 180명의 환자 모집이 다 끝나고 결과 분석 및 논문 출판을 기다리고 있는 중이다. 고용량 스테로이드의 사용은 감염 위험성을 높이기 때문에 LaSRS 결과가 나올 때까지는 급성호흡곤란증후군에서 고용량 스테로이드의 통상적 사용은 추천되지 않지만, 호전되지 않는 중증 환자의 경우 보조 요법으로서 고려해 볼 수는 있다. 그 밖의 항염증제제인 ibuprofen, ketoconazole, lisofylline 등에 관한 연구가 진행되었으나, 그 어느 것도 효과가 있음이 입증되지는 못했다.

5) 흡입성 폐혈관확장제

산화 질소(nitric oxide)는 5~80 ppm의 농도로 기도를 통하여 흡입하였을 때 전신 혈관에는 영향을 미치지 않으면서 선택적으로 폐혈관 확장만을 유도할 수 있는 강력한 혈관확장제이다. 10명의 급성호흡곤란증후군 환자를 대상으로 산화 질소를 투여하였을 때, 흡기산소분율에 대한 동맥혈 산소분압의 비가 증가되고 폐동맥압 및 폐내단락은 감소하며 평균 동맥압 및 심박출량은 일정하게 유지되었다는 보고가 있었다. 그러나 그 뒤에 이루어진 제2상, 제3상 임상연구에서는 흡입성 산화 질소가 사망률이나 기계환기 치료 기간을 줄이지는 못 함이 밝혀졌다⁴⁰⁾. 따라서 현재로서는 급성호흡곤란증후군 환자에서 흡입성 산화 질소를 기본 치료의 하나로 이용하는 것은 추천되지 않고 있다. 그러나 교정되지 않는 저산소증이 지속되는 환자에게는 보조적인 방법으로 시도해 볼 수는 있다. 그 밖에 nitroprusside, hydralazine, alprostadil (PGE₁), epoprostenol (prostacyclin) 등의 기타 혈관확장제들도 효과가 있음이 입증되지는 않았다.

6) 계면활성제

급성호흡곤란증후군에서는 계면활성제의 성상과 기능이 비정상적이며 이러한 기능 이상은 결국 폐포허탈과 폐부종 등 급성호흡곤란증후군의 병태생리에 영향을 끼치게 된다. 급성호흡곤란증후군과 유사한 신생아 호흡

곤란증후군에서는 기도를 통해 계면활성제를 주입하여 좋은 치료 효과를 얻었기 때문에 급성호흡곤란증후군에서도 효과를 얻을 것이라는 기대 하에 연구가 진행되었다. 그 동안 몇몇 소규모 연구에서는 효과가 있다고 보고하였으나, 폐혈중에 의한 급성호흡곤란증후군 환자를 대상으로 한 대규모 임상 시험 결과에서는 산소화나 기계환기 치료 기간, 사망률 등에 차이가 없음이 밝혀졌다. 이런 부정적인 결과에 대하여 몇 가지 가능한 해석을 해볼 수 있는데, 우선 계면활성제를 분무 형태로 폐로 전달하는 경우 말초 폐포까지 전달되는 양은 대개 5% 미만으로 매우 소량만이 끝까지 전달되게 된다⁴¹⁾. 또한 현재 사용하고 있는 계면활성제 제제는 단백질 성분이 없어 인지질만으로 이루어져 있는데, 이것이 과연 급성호흡곤란증후군 치료에 가장 적합한 제형인지에 대해서도 아직 확실하게 밝혀지지 않았다. 따라서 급성호흡곤란증후군 치료에 외부 계면활성제를 투여하는 것은 아직 권장되지 않고 있는 실정이며 현재 인체에 가장 적합한 계면활성제의 개발과 폐로의 새로운 전달 방법(ex. 기도 주입법, 기관지폐포 세척술 등)에 대한 연구가 계속 진행 중이다.

10. 예후

급성호흡곤란증후군에서 회복된 생존자들은 대부분 질병 발생 후 2주 이내에 호전되는 양상을 보인다. 과거 1980년대에는 급성호흡곤란증후군에 의한 사망률이 53~68%에 이르렀으나 최근의 보고는 32~45% 정도로 좋아지는 추세이다. 예를 들어 미국 캘리포니아 대학에서 1991~1992년에 조사한 보고에서는 급성호흡곤란증후군의 사망률이 58%였으나⁴⁾, 같은 대학에서 1998~2000년에 조사한 내용에서는 42%로 감소하는 추세를 보였다⁴²⁾. 초기에 사망률이 높았던 이유 중의 하나는 기계환기법에 의해 발생한 폐손상이었을 것으로 추정하고 있으며, 최근 사망률이 감소한 이유는 명백하지는 않지만 감염 관리, 영양 요법 등 보존적 치료법이 발전했기 때문인 것으로 보고 있다. 대부분의 사망은 유발 요인 발생 후 첫 2주 내에 발생한다. 질환의 처음 3일 간은 원인 질환의 악화에 의한 사망이 대부분이며 그 후에는 폐혈증이 사망의 주된 원인이다. 질환의 후기에는 여러 장기의 기능 부전이 사망의 주된 원인이 된다. 비가역적인 저산소증이 사망의 원인인 경우는 20% 미만이다. 예후를 예측할 수 있는 지표로는 기능 부전을 보이는 장기의 수, 간

부전의 존재, 장기의 기능 부전 기간, 연령, 폐혈증 여부 등이며 초기의 동맥혈 저산소혈증의 정도는 사망률과 연관성이 없다고 알려져 있다. 이전에 정상 폐기능을 가졌던 생존자들의 장기적 예후는 매우 좋으며 폐용적이거나 동맥혈 가스 수준이 호흡 부전 후 대개 6개월에서 12개월 내에 정상 수준으로 회복한다. 그러나 드물지만 섬유화가 심한 경우에는 완전히 회복이 안 되는 경우도 있다. 최근의 보고에 의하면 급성호흡곤란증후군에서 회복된 생존자들일지라도 건강 관련 삶의 질(health related quality of life)은 떨어져 있다고 한다. 한편 폐염증이 지속되고 있음을 시사하는 각종 생물학적 표지자들은 환자의 예후가 불량할 것임을 시사한다. 즉, 기관지폐포 세척액에서 호중구가 지속적으로 증가해 있거나 염증 전구 물질들인 IL-1, TNF, IL-8 등의 지속적인 상승, 항염증 사이토카인인 IL-10, IL-1 receptor antagonist의 상승 등도 예후가 불량할 것임을 시사한다⁴³⁾.

결 론

최근 20여년 간 급성호흡곤란증후군에 대한 여러 연구 결과를 통해 점진적으로 발병 기전에 대한 많은 사실들이 밝혀지고 있다. 그렇지만 아직 급성호흡곤란증후군에 특이적이고 효과적인 치료법에 대한 개발은 쉽게 이루어지고 있지 않은 실정이며, 최근의 사망률 감소는 주로 보존적인 치료법의 발전에 기인한다고 볼 수 있다. 다행히도 ARDS network가 형성되어 이를 통한 대규모 임상 시험 결과들이 나오고 있어 향후 사망률을 감소시킬 수는 새로운 치료법의 등장을 기대해 볼 수 있겠다.

REFERENCES

- 1) Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. *Acute respiratory distress in adults. Lancet* 2:319-323, 1967
- 2) Petty TL, Ashbaugh DG. *The adult respiratory distress syndrome: clinical features, factors influencing prognosis and principles of management. Chest* 60:233-239, 1971
- 3) Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, Lamy M, Legall JR, Morris A, Spragg R. *The American-European Consensus Conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. Am J Respir Crit Care Med* 149:818-824, 1994
- 4) Doyle RL, Szaflarski N, Modin GW, Wiener-Kronish JP, Matthay MA. *Identification of patients with acute lung injury: predictors of mortality. Am J Respir Crit Care Med* 152:1818-1824, 1995
- 5) Zilberberg MD, Epstein SK. *Acute lung injury in the medical ICU: comorbid conditions, age, etiology, and hospital outcome. Am J Respir Crit Care Med* 152:1159-1164, 1998
- 6) Heffner JE, Brown LK, Barbieri CA, Harpel KS, DeLeo J. *Prospective validation of an acute respiratory distress syndrome predictive score. Am J Respir Crit Care Med* 152:1518-1526, 1995
- 7) Monchi M, Bellenfant F, Cariou A, Joly LM, Thebert D, Laurent I, Dhainaut JF, Brunet F. *Early predictive factors of survival in the acute respiratory distress syndrome. A multivariate analysis. Am J Respir Crit Care Med* 158:1076-1081, 1998
- 8) Webster NR, Cohen AT, Nunn JF. *Adult respiratory distress syndrome-how many cases in the UK? Anaesthesia* 43:923-926, 1988
- 9) Villar J, Slutsky AS. *The incidence of the adult respiratory distress syndrome. Am Rev Respir Dis* 140:814-816, 1989
- 10) Thomson GE, Morris AH. *Incidence of the adult respiratory distress syndrome in the state of Utah. Am J Respir Crit Care Med* 152:965-971, 1995
- 11) Luhr OR, Antonsen K, Karlsson M, Aardal S, Thorsteinsson A, Frostell CG, Bonde J. *Incidence and mortality after acute respiratory failure and acute respiratory distress syndrome in Sweden, Denmark, and Iceland. The ARF Study Group. Am J Respir Crit Care Med* 159:1849-1861, 1999
- 12) Goss CH, Brower RG, Hudson LD, Hudson LD, Rubenfeld GD. *ARDS Network. Incidence of acute lung injury in the United States. Crit Care Med* 31:1607-1611, 2003
- 13) Vincent JL, Sakr Y, Ranieri VM. *Epidemiology and outcome of acute respiratory failure in intensive care unit patients. Crit Care Med* 31:S296-S299, 2003
- 14) Pepe PE, Potkin RT, Reus DH, Hudson LD, Carrico CJ. *Clinical predictors of the adult respiratory distress syndrome. Am J Sur* 144:124-130, 1982
- 15) Hudson LD, Milberg JA, Anardi D, Maunder RJ. *Clinical risks for development of the acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med* 151:293-301, 1995
- 16) Matthay MA, Wiener-Kronish JP. *Intact epithelial barrier function is critical for the resolution of alveolar edema in humans. Am Rev Respir Dis* 142:1250-1257, 1990
- 17) Bitterman PB. *Pathogenesis of fibrosis in acute lung injury. Am J Med* 92:39S-43S, 1992
- 18) Pittet JF, MacKersie RC, Martin TR, Matthay MA.

- Biological markers of acute lung injury: prognostic and pathogenetic significance. Am J Respir Crit Care Med* 155:1187-1205, 1997
- 19) Matthay MA. *Conference summary: acute lung injury. Chest* 116:Suppl:119S-126S, 1999
 - 20) Zapol WM, Trelstad RL, Coffey JW, Tsai I, Salvador RA. *Pulmonary fibrosis in severe acute respiratory failure. Am Rev Respir Dis* 119:547-554, 1979
 - 21) Chesnutt AN, Matthay MA, Tibayan FA, Clark JG. *Early detection of type III procollagen peptide in acute lung injury: pathogenetic and prognostic significance. Am J Respir Crit Care Med* 156:840-845, 1997
 - 22) Goodman LR, Fumagalli R, Tagliabue P, Tagliabue M, Ferrario M, Gattinoni L, Pesenti A. *Adult respiratory distress syndrome due to pulmonary and extrapulmonary causes: CT, clinical, and functional correlations. Radiology* 213:545-552, 1999
 - 23) Baughman RP, Gunther KL, Rashkin MC, Keeton DA, Pattishall EN. *Changes in the inflammatory response of the lung during acute respiratory distress syndrome: prognostic indicators. Am J Respir Crit Care Med* 154:76-81, 1996
 - 24) Abel SJ, Finney SJ, Brett SJ, Keogh BF, Morgan CJ, Evans TW. *Reduced mortality in association with the acute respiratory distress syndrome (ARDS). Thorax* 53:292-294, 1998
 - 25) Heyland DK, Cook DJ, Guyatt GH. *Enteral nutrition in the critically ill patient: a critical review of the evidence. Intensive Care Med* 19:435-442, 1993
 - 26) Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, Kairalla RA, Deheinzelin D, Munoz C, Oliveira R, Takagaki TY, Carvalho CR. *Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med* 338:347-354, 1998
 - 27) The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med* 342:1301-1308, 2000
 - 28) Stewart TE, Meade MO, Cook DJ, Granton JT, Hodder RV, Lapinsky SE, Mazer CD, McLean RF, Rogovein TS, Schouten BD, Todd TR, Slutsky AS. *Evaluation of a ventilation strategy to prevent barotrauma in patients at high risk for acute respiratory distress syndrome. Pressure-and Volume-Limited Ventilation Strategy Group. N Engl J Med* Feb 338:355-361, 1998
 - 29) Brochard L, Roudot-Thoraval F, Roupie E, Delclaux C, Chastre J, Fernandez-Mondejar E, Clementi E, Mancebo J, Factor P, Matamis D, Ranieri M, Blanch L, Rodi G, Mentec H, Dreyfuss D, Ferrer M, Brun-Buisson C, Tobin M, Lemaire F. *Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. The Multicenter Trial Group on Tidal Volume reduction in ARDS. Am J Respir Crit Care Med* 158:1831-1838, 1998
 - 30) Ware LB, Matthay MA. *The Acute Respiratory Distress Syndrome. N Engl J Med* 342:1334-1349, 2000
 - 31) Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, Matthay MA, Morris A, Ancukiewicz M, Schoenfeld D, Thompson BT; *National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med* 351:327-336, 2004
 - 32) Singh JM, Stewart TE. *High-frequency oscillatory ventilation in adults with acute respiratory distress syndrome. Curr Opin Crit Care* 9:28-32, 2003
 - 33) Derdak S. *High-frequency oscillatory ventilation for acute respiratory distress syndrome in adult patients. Crit Care Med* 31:S317-S323, 2003
 - 34) Nakos G, Tsangaris I, Kostanti E, Nathanail C, Lachana A, Koulouras V, Kastani D. *Effect of the prone position on patients with hydrostatic pulmonary edema compared with patients with acute respiratory distress syndrome and pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med* 161:360-368, 2000
 - 35) Humphrey H, Hall J, Sznajder I, Silverstein M, Wood L. *Improved survival in ARDS patients associated with a reduction in pulmonary capillary wedge pressure. Chest* 97:1176-1180, 1990
 - 36) Mitchell JP, Schuller D, Calandrino FS, Schuster DP. *Improved outcome based on fluid management in critically ill patients requiring pulmonary artery catheterization. Am Rev Respir Dis* 145:990-998, 1992
 - 37) Bernard GR, Luce JM, Sprung CL, Rinaldo JE, Tate RM, Sibbald WJ, Kariman K, Higgins S, Bradley R, Metz CA. *High-dose corticosteroids in patients with the adult respiratory distress syndrome. N Engl J Med* 317:1565-1570, 1987
 - 38) Luce JM, Montgomery AB, Marks JD, Turner J, Metz CA, Murray JF. *Ineffectiveness of high-dose methylprednisolone in preventing parenchymal lung injury and improving mortality in patients with septic shock. Am Rev Respir Dis* 138:62-68, 1988
 - 39) Meduri GU, Headley AS, Golden E, Carson SJ,

- Umberger RA, Kelso T, Tolley EA. *Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. JAMA 280:159-165, 1998*
- 40) Dellinger RP, Zimmerman JL, Taylor RW, Straube RC, Hauser DL, Criner GJ, Davis K Jr, Hyers TM, Papadakos P. *Effects of inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome: results of a randomized phase II trial. Inhaled Nitric Oxide in ARDS Study Group. Crit Care Med 26: 15-23, 1998*
- 41) Fulkerson WJ, MacIntyre N, Stamler J, Crapo JD. *Pathogenesis and treatment of the adult respiratory distress syndrome. Arch Intern Med 156:29-38, 1996*
- 42) Nuckton TJ, Alonso JA, Kallet RH, Daniel BM, Pittet JF, Eisner MD, Matthay MA. *Pulmonary dead-space fraction as a risk factor for death in the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 346:1281-1286, 2002*
- 43) Ware LB. *Prognostic determinants of acute respiratory distress syndrome in adults: Impact on clinical trial design. Crit Care Med 33:S217-S222, 2005*