

급성호흡곤란증후군의 새로운 정의

고려대학교 안산병원 호흡기내과

김 제 형

New Definition of Acute Respiratory Distress Syndrome

Je Hyeong Kim, M.D.

Division of Pulmonary, Sleep and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine,
Korea University Ansan Hospital, Ansan, Korea

Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is a common disorder associated with significant mortality and morbidity. The American-European Consensus Conference (AECC) definition of ARDS, established in 1994, has advanced the knowledge of ARDS by allowing the acquisition of clinical and epidemiological data, which in turn have led to improvements in care for patients with ARDS. However, after 18 years of applied research, a number of issues regarding various criteria of AECC definition have emerged. For these reason, and because all disease definitions should be reviewed periodically, the European Society of Intensive Care Medicine convened an international expert panel to revise the ARDS definition from September 30 to October 2, 2011, Berlin, Germany, with endorsement from American Thoracic Society and the Society of Critical Care Medicine. This consensus discussion, following empirical evaluation and consensus revision, addressed some of the limitations of the AECC definition by incorporating current data, physiologic concepts, and clinical trials to develop a new definition of ARDS (Berlin definition). The Berlin definition should facilitate case recognition and better match treatment options to severity in both the research trials and clinical practice.

Key Words: acute lung injury, acute respiratory distress syndrome, consensus, definition.

서 론

급성호흡곤란증후군(Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS)은 다양한 원인으로 폐포-모세혈관 벽의 투과성이 증가하여, 폐포강 내에 삼출액이 차고, 호중구 의존성 폐손상 및 시토키인의 증가, 표면활성제와 응고체계의 이상 등으로 인하여, 산소치료에 반응하지 않은 저산소증을 나타내는 중증 임상증후군이다.[1] 2005년 보고된 The King County Lung Injury Project (KCLIP)의 보고에 따르면, 미국에서 매년 141,500명의 ARDS 환자가 발생하고, 59,000명이 사망하여, 41.1%의 사망률을 나타내는 것으로 추정된 바 있다.[2] 국내에서는 최근에 시행된 전국적인 실태보고가 없기는 하

지만, Management of Severe sepsis in Asia's Intensive Care Units (MOSAICS) 연구 국내 자료분석에 따르면 2009년 7월 한 달 동안 전국 28개 대학병원 중환자실에 79명의 환자가 입원하였고 이 중 45명이 사망해서, 57%의 높은 사망률을 보였다.[3] 이와 같이 나쁜 예후를 보이는 ARDS는 1967년 Ashbaugh 등[4]이 심한 호흡곤란과 불응성 청색증, 폐유순도의 감소, 흉부 방사선 검사 상의 양측성 폐침윤 및 병리학적으로 충혈, 무기폐, 출혈, 부종 및 초자막의 형성을 특징으로 하는 12명의 환자를 보고함으로써 임상적으로 인지되기 시작했다. 이후 약 30년 간, 많은 임상 연구자들이 유사하기는 하나 서로 상이한 ARDS의 정의를 이용하여 많은 임상 연구를 발표하였다.[5-8] 하지만, 서로 다른 정의들을 사용함으로써 환자들에게 일관된 치료를 할 수 없었고, 결과적으로 발생률 및 임상 결과를 결정하는 데 있어서 문제점이 있었다. 이를 해결하고자 1994년 미국과 유럽의 연구자들이 공동으로 제정한 것이, 최근까지 사용되었던 American-European Consensus Conference (AECC) 정의이다(Table 1).[9] 이후 AECC 정의는 ARDS의 표준화된 정의로 사용되면서, 이를 기준으로 많은

논문접수일 : 2012년 12월 28일, 수정일 : 2013년 1월 25일, 승인일 : 2013년 1월 28일

책임저자 : 김제형, 경기도 안산시 단원구 고잔1동 516번지
고려대학교 안산병원 호흡기내과
우편번호: 425-707

Tel: 031-412-5950, Fax: 031-413-5950

E-mail: chepraxis@korea.ac.kr

Table 1. American-European Consensus Conference Definition of Acute Respiratory Distress Syndrome

| | Timing | Oxygenation | Chest radiograph | Pulmonary artery wedge pressure |
|---------------|-------------|---|--|---|
| ALI criteria | Acute onset | Pa _{O2} /F _I O ₂ ≤ 300 mmHg (regardless of PEEP level) | Bilateral infiltrate seen on frontal chest radiograph | ≤ 18 mmHg when measured or no clinical evidence of left atrial hypertension |
| ARDS criteria | Acute onset | Pa _{O2} /F _I O ₂ ≤ 200 mmHg (regardless of PEEP level) | Bilateral infiltrates seen on frontal chest radiograph | ≤ 18 mmHg when measured or no clinical evidence of left atrial hypertension |

ALI: acute lung injury; ARDS: acute respiratory distress syndrome; Pa_{O2}: arterial partial pressure of O₂; F_IO₂: fraction of inspired O₂.

임상연구들이 진행되었다. 이 연구들을 통해서 ARDS에 대한 임상 및 역학적 자료가 축적되어 ARDS에 대한 이해가 증진되었고, 환자들의 치료에 있어서도 많은 발전이 있었다. 하지만, 그 결과들을 보면, 매우 적은 수의 연구들에서만 사망률을 개선시키는 효과가 있었을 뿐이고, 대부분의 연구들에서 임상적 효과가 없었다.[10] 이 같은 결과들은 일차적으로 연구되었던 치료법들이 효과가 없다는 것을 의미하지만, 다른 한편으로는 AECC 정의가 광범위해서, 임상연구에서 이질적인 환자들을 모집하게 함으로써, 어떤 치료법이 일부 환자들에서는 효과가 있었음에도 불구하고, AECC 정의로 선정된 전체 ARDS 환자들에서는 효과가 없는 것으로 나타날 가능성을 배제할 수 없다. 실제로 여러 임상 연구들에서, AECC 정의와 관련된 많은 문제점들이 제기되었고, 특히 구체적인 기준들에 있어서 여러 가지 제한점들이 지적된 바 있다. 다른 한편으로는 처음 제정되고 약 18년이 지난 시기이고, 그간 축적된 임상자료들을 바탕으로, 개정을 해야 할 시점에 이르렀다는 공감대가 형성되었다. 따라서, European Society of Intensive Care Medicine의 주관 하에, American Thoracic Society 및 Society of Critical Care Medicine과 공동으로 ARDS의 정의에 대한 개정작업이 있었고, 2011년 9월 30일부터 10월 2일까지 독일 베를린에서 진행된 회의에서 새로운 정의에 대한 초안이 정초되어, 이를 “Berlin 정의”라고 명명하였다.[11]

개정 과정

ARDS의 정의에 대한 개정 작업은 2011년 5월부터 2012년 2월까지, 회의전 준비기간, 연구자간 토의, 초안에 대한 경험적 평가, 후속 합의 토의 및 분석의 과정으로 진행되었다.[11] 개정에서 있어서 주요한 원칙은 새로운 ARDS의 정의가 실제 임상 영역에서 적용될 수 있는 수행가능성이 있을 것, ARDS 환자를 인지하는 데 있어서 관찰자간 동의를 확보할 수 있는 신뢰성이 있을 것, ARDS 환자로 의심되는 환자들을 인지할 수 있는 안면 타당도 및 예후나 치료에 대한 반응으로 환자들을 계층화 할 수 있는 예측 타당도를

확보하는 것이었다. 그리고, 개정된 기준이 기존의 AECC 정의와 너무 상이하거나 모순되지 않도록 함으로써, 이전에 AECC 정의를 근거로 수행된 수많은 연구 자료들을 이용하고 해석하는 데 있어서 문제가 발생하지 않도록 하였다. 초기 준비 작업과 연구자간 토의를 통해서 작성된 초안에 대해서 경험적 평가를 수행한 후에, 경험적 자료를 이용한 추가적인 합의 토의를 통해서 새로운 정의를 결정하였다.

AECC 정의의 제한점 및 Berlin 정의의 초안(Table 2) [11,12]

1) 급성의 정의

AECC 정의는 급성폐손상(acute lung injury, ALI) 및 ARDS의 기준에 있어서 만성 폐질환으로 인한 호흡부전을 제외하였다. 하지만, “급성”에 대해서 정확한 시간을 명시하지 않음으로써, ARDS의 진단에 있어서 부적절한 주관적인 판단이 개입할 수 있는 여지를 남겼다.[12] ARDS 발생의 임상적 위험에 대한 연구결과에 의하면,[13] 대부분의 환자들이 기저 위험요인이 인지된 지 7일 이내에 ARDS로 진행하는 것으로 보고된 바 있다. 따라서, Berlin 정의의 초안에서는 임상적 손상 혹은 호흡기 증상의 발생 및 악화 이후 1주일 이내를 급성의 정의로 제시하였다.

2) ALI의 개념

ALI는 산소화의 지표인 Pa_{O2}/F_IO₂ ratio가 300 mmHg 이하이면서, 흉부 방사선 검사상 양측성 폐침윤을 보이는 임상적 스펙트럼이다. 그리고 이 중 Pa_{O2}/F_IO₂ ratio가 200 mmHg 이하로 심한 저산소증을 보이는 경우가 ARDS이다. 즉 ALI는 ARDS를 포함하는 포괄적 개념임에도 불구하고, 임상 영역에서 ALI를 200 mmHg < Pa_{O2}/F_IO₂ ≤ 300 mmHg의 상대적으로 심하지 않은 저산소증을 지칭하는 것으로 잘못 사용되는 경우가 많았다. 이런 경우는 ALI non-ARDS로 표현하는 것이 옳다. 따라서, 이와 같은 혼선을 피하고자 Berlin 정의는 ALI 개념을 삭제하였고, 중증도에 따른 세 개의 군을 설정해서, 200 mmHg < Pa_{O2}/F_IO₂ ≤ 300 mmHg의 경증,

Table 2. Berlin Definition Draft of Acute Respiratory Distress Syndrome

| | Mild | Moderate | Severe |
|----------------------------|---|---|--|
| Timing | Within 1 week of a known clinical insult or new or worsening respiratory symptoms | | |
| Chest imaging ^a | Bilateral opacities—not fully explained by effusions, lobar/lung collapse, or nodules | | Opacities involving at 3 or 4 quadrants |
| Origin of edema | Respiratory failure not fully explained by cardiac failure or fluid overload Need objective assessment (eg, echocardiography) to exclude hydrostatic edema if no risk factor present | | |
| Oxygenation ^b | 200 mmHg < Pa _{O2} /F _I O ₂ ≤ 300 mmHg with PEEP or CPAP ≥ 5 cmH ₂ O ^c | Pa _{O2} /F _I O ₂ ≤ 200 mmHg with PEEP ≥ 5 cmH ₂ O and Pa _{O2} /F _I O ₂ ≤ 100 mmHg with PEEP ≥ 5 cmH ₂ O who do not meet the additional criteria for severe ARDS in the draft definition | Pa _{O2} /F _I O ₂ ≤ 100 mmHg with PEEP ≥ 10 cmH ₂ O |
| Ancillary variables | | | CRS ≤ 40 ml/cmH ₂ O or $\dot{V}E_{CORR}$ ≥ 10 L/min |

^aChest radiograph or computed tomography scan. ^bIf altitude is higher than 1,000 m, the correction factor should be calculated as follows: [Pa_{O2}/F_IO₂(barometric pressure/760)]. ^cThis may be delivered noninvasively in the mild acute respiratory distress syndrome group. ARDS: acute respiratory distress syndrome; CPAP: continuous positive airway pressure; C_{RS}: compliance of the respiratory system; F_IO₂: fraction of inspired oxygen; Pa_{O2}: partial pressure of arterial oxygen; PEEP: positive end-expiratory pressure; $\dot{V}E_{CORR}$: corrected expired volume per minute.

100 mmHg < Pa_{O2}/F_IO₂ ≤ 200 mmHg의 중등증 및 Pa_{O2}/F_IO₂ ≤ 100 mmHg의 중증 ARDS로 구분하였다.

3) 최소 호기말양압(positive end-expiratory pressure, PEEP)의 설정

현재 일반적으로 사용되고 있는 산소화의 지표인 Pa_{O2}/F_IO₂ ratio는 F_IO₂ < 0.5, Pa_{O2} > 100 mmHg, 그리고 단락률이 낮을 때, 동일한 환자에서조차 큰 편차를 나타내는 것으로 보고되어,[14] 산소화의 객관적 지표로서의 제한점이 있다. 하지만 이를 대체할 수 있는 사용하기 쉽고 적절한 산소화의 지표는 마땅하지가 않다. 산소화 지표와 관련된 AECC 정의의 주요한 제한점 중의 하나는 Pa_{O2}/F_IO₂ ratio의 측정에 있어서 PEEP의 기준이 없다는 것이다. 많은 임상연구 결과들에 의하면 AECC 정의의 기준으로 초기에 ARDS로 진단된 환자들의 상당수가 PEEP을 적용하거나, 높은 평균기도압력을 이용한 짧은 기간 동안의 기계환기 후에 Pa_{O2}/F_IO₂ ratio가 ARDS의 진단 기준이상으로 호전되는 것으로 보고되었다.[15-19] 따라서, Pa_{O2}/F_IO₂ ratio의 측정에 있어서 표준화된 기계환기 설정을 제시할 필요가 있었고, Berlin 정의의 초안에서는 Pa_{O2}/F_IO₂ ratio에 가장 큰 영향을 미치는 PEEP의 조건으로, 경증의 경우에는 5 cmH₂O 이상의 PEEP이나 지속기도양압(continuous positive airway pressure, CPAP), 중등증의 경우에는 5 cmH₂O 이상의 PEEP, 그리고 중증의 경우에는 10 cmH₂O 이상의 PEEP에서, 해당 Pa_{O2}/F_IO₂ ratio의 기준을 만족해야 하는 것으로 제시하였다.

4) 흉부방사선 검사상의 양측성 폐침윤

AECC 정의는 ARDS의 기준으로 흉부방사선 검사 상 폐부종의 소견과 일치하는 양측성 폐침윤을 기준으로 제시하고 있다. 하지만, 흉부방사선 검사에 대한 관찰자간 편차가 커서, 중환자의학을 전공하는 임상 의사와 영상의학과 의사에게 동일한 ALI 혹은 ARDS 환자들의 흉부방사선 사진을 AECC 정의에 합당한지 동시에 판독을 의뢰하는 경우, 일치율이 50%를 넘지 못하는 것으로 보고된 바 있다.[20,21] 또한, 단순 흉부방사선 검사에서 관찰되지 않는 양측성 폐침윤이 흉부 전산화단층촬영에서 관찰되는 경우도 있다. 따라서, Berlin 정의의 초안에서는 흉수, 무기폐 혹은 결절 등으로 충분히 설명되지 않는 양측성 폐침윤이 단순 흉부방사선 검사나 흉부 전산화단층촬영에서 관찰되는 경우로 보다 명확히 하였고, 3 혹은 4 사분역(quadrant)을 침범하는 심한 음영을 보이는 경우를 중증 ARDS의 기준으로 제시하였다. 그리고 임상 의사가 판단하는 데 도움이 되는 구체적인 예시들을 제공하였다.[22]

5) 폐동맥쇄기압(pulmonary artery wedge pressure, PAWP)의 측정

AECC 정의는 심인성 폐부종과 감별하기 위해서, PAWP가 18 mmHg이거나, 임상적으로 좌심방 고혈압의 증거가 없는 경우를 ARDS로 정의하였다. 하지만, PAWP의 측정은 수행이 어렵고 관찰자간 신뢰도가 낮으며,[23,24] ALI나 ARDS 환자들의 1/3-1/2에서 기도압력의 전달과 수액 치료로 인해, 심장 기능이 정상임에도 불구하고, PAWP가 18

Table 3. Common Risk Factors for Acute Respiratory Distress Syndrome

| Direct | Indirect |
|--------------------------------|--|
| Pneumonia | Non-pulmonary sepsis |
| Aspiration of gastric contents | Major trauma |
| Inhalational injury | Pancreatitis |
| Pulmonary contusion | Severe burns |
| Pulmonary vasculitis | Non-cardiogenic shock |
| Drowning | Drug overdose |
| | Multiple transfusion or transfusion-associated acute lung injury (TRALI) |

mmHg보다 높은 경우가 많다.[25-27] 따라서, Berlin 정의의 초안에서는 PAWP의 기준을 삭제하고, 임상가가 임상적 자료를 통해서 심부전이나 수액 과다로 충분히 설명되지 않는 호흡부전이 있을 경우에 ARDS로 진단하는 것으로 제시하고, ARDS의 위험요인(Table 3)이 명확하지 않을 경우에 심장초음파 검사 등의 객관적 검사를 통해서, 심인성 폐부종을 감별하도록 하였다. 그리고, 흉부방사선 사진의 경우와 같이 임상가가 판단하는 데 도움이 되는 구체적인 임상적 예시들을 제공하였다.[22]

6) 추가적인 생리적 지표

호흡기계 유순도의 감소와 사강의 증가는 ARDS의 특징적인 병태생리이다. ARDS 환자들에서 호흡기계의 유순도는 폐용적의 감소를 반영하며,[4] 사강의 증가는 사망률의 증가와 관련이 있다.[28] 임상적으로 사강을 측정하기 위해서는 대사량측정기나 호기말 이산화탄소분압 측정기 등의 추가적인 장치들이 필요한 데, 이를 이용할 수 없을 경우 $\dot{V}E_{CORR}$ (corrected expired volume per minute; minute ventilation standardized at a P_{aCO_2} of 40 mmHg, = minute ventilation $\times P_{aCO_2}/40$)로 대신할 수 있다. Berlin 정의의 초안에서는 중증 ARDS의 보조 변수로 호흡기계의 정적 유순도 (C_{RS} , static compliance)가 40 ml/cmH₂O 미만으로 감소되어 있거나, $\dot{V}E_{CORR}$ 가 10 L/min보다 큰 경우로 제시하였다. 이외에도, 다른 생리적 지표들이 고려되었으나, 임상적으로 수행할 수 없고, 안전성 및 민감도, 특이도가 확립되어 있지 않아 제외되었다.

Berlin 정의의 초안에 대한 경험적 평가

Berlin 정의의 초안에 대한 경험적 평가는, 기존의 ALI 및 ARDS 관련 임상연구들 중에서 (1) 성인을 대상으로 하며 ALI에 합당한 영상의학적 및 생리학적 자료를 포함한 대규모 다기관 전향적 코호트 연구, (2) Berlin 정의의 초안과 AECC 정의의 기준과 관련된 구체적인 자료를 포함하고

있는 연구, (3) 저자들이 관련 자료를 공유하고 협조할 의사가 있는 연구들 중에서, 임상적 데이터베이스로 4개의 다기관 임상연구와[2,29-31] 생리학적 데이터베이스로 3개의 다기관 생리학적 연구들[32-34] 선정하였다. 경험적 평가에서 사망률에 대한 변수로 병원 사망률 및 90일 사망률을 이용하였고, 생존자에서 폐손상 중증도의 간접적인 지표로 기계환기 기간을 ventilator-free day at 28 days로 분석하였다. 흉부방사선 검사에서 3 혹은 4 사분역을 침범하는 경우와 2 분역을 침범하는 경우를 구분하여 비교하였고, 호흡기계의 C_{RS} , $\dot{V}E_{CORR}$, 흉부 전산화단층촬영을 이용한 총폐중량(total lung weight) 및 단락을 계산하였다. 분석 과정은 (1) 중증도의 기준에 따라 환자들을 분포시킨 후, (2) 초안에서 중증 ARDS에 대한 보조변수들에 대해서 평가하여 최종안을 확정하고, (3) 최종 Berlin 정의의 사망률에 대한 예측 타당도를 결정한 후, (4) 마지막으로 Berlin 정의의 최종안과 AECC 정의를 비교하였다. AECC 정의와 Berlin 정의의 예측 타당도를 비교하기 위해서, AECC 정의를 ALI non-ARDS ($200 \text{ mmHg} < Pa_{O_2}/F_{I_{O_2}} \leq 300 \text{ mmHg}$) 및 ARDS alone ($Pa_{O_2}/F_{I_{O_2}} \leq 200 \text{ mmHg}$)로 중증도에 따라 범주화하였고(modified AECC), 사망률에 대한 예측 타당도는 area under the receiver operating curve (AUROC)를 이용하여 비교하였다.

중증 ARDS에 대한 Berlin 정의 초안의 추가적인 보조변수는, (1) 10 cmH₂O 이상의 PEEP에서 $Pa_{O_2}/F_{I_{O_2}} \leq 100 \text{ mmHg}$ (2) 흉부방사선검사에서 3 혹은 4 사분역 이상의 음영 (3) $C_{RS} \leq 40 \text{ ml/cmH}_2\text{O}$ 또는 $\dot{V}E_{CORR} \geq 10 \text{ L/min}$ 이었다. 이에 대해서 경험적 데이터베이스의 환자들을 이 기준을 이용해서 중증도에 따라 분포 시킨 후, 사망률을 비교한 결과, 중증도가 증가하면서, 사망률이 증가하고, 그 차이는 통계적으로 유의했다($p < 0.001$). 하지만, 기준을 5 cmH₂O 이상의 PEEP에서 $Pa_{O_2}/F_{I_{O_2}} \leq 100 \text{ mmHg}$ 로 단순화해서 분석한 경우에서도 동일한 결과를 보이고, 보조변수들을 포함했을 경우와 유의한 차이가 없어($p = 0.97$), 최종적으로 중증 ARDS를 5 cmH₂O 이상의 PEEP에서 $Pa_{O_2}/F_{I_{O_2}} \leq 100 \text{ mmHg}$ 인 것으로 정의하였다(Table 4).

Berlin 정의

이상의 과정을 거쳐 확정된 ARDS의 새로운 진단기준인 Berlin 정의는 Table 5과 같다. 임상적 데이터베이스를 이용해서 Berlin 정의에 대해서 예측 타당도에 대한 분석을 시행한 결과(Table 6), 중증도에 따라 사망률은 증가, ventilator-free days는 감소, 기계환기 기간은 유의하게 증가하였다($p < 0.001$). Modified AECC 정의의 ALI non-ARDS 및 ARDS alone의 중증도 범주에 따른 분석에 있어서도 변수들의 차이는 통계적으로 유의하였다($p < 0.001$). 사망률에 대한 예측 타당도에 있어서, Berlin 정의의 AUROC는 0.577

Table 4. Exploration of Proposed Variables to Define Severe ARDS^a[11]

| Severe ARDS definition | Mild | | Moderate | | Severe | |
|---|---------------------|----------------------|---------------------|----------------------|---------------------|---------------------------|
| | No. (%) of patients | % Mortality (95% CI) | No. (%) of patients | % Mortality (95% CI) | No. (%) of patients | % Mortality (95% CI) |
| Consensus panel draft Pa _{o2} /F _{io2} ≤ 100 mmHg + chest radiograph of 3 or 4 quadrants + PEEP ≥ 10 cm H ₂ O + (C _{RS} ≤ 40 ml/cm H ₂ O or \dot{V} E _{CORR} ≥ 10 L/min) | 220 (22) | 27 (24–30) | 2,344 (64) | 35 (33–36) | 507 (14) | 45 (40–49) ^b |
| Consensus panel final Pa _{o2} /F _{io2} ≤ 100 mmHg | 220 (22) | 27 (24–30) | 1,820 (50) | 32 (29–34) | 1,031 (28) | 45 (42–48) ^{b,c} |

^aThe moderate group includes patients with Pa_{o2}/F_{io2} ≤ 200 mmHg and patients with Pa_{o2}/F_{io2} ≤ 100 mmHg who do not meet the additional criteria for severe ARDS in the draft definition. All patients are receiving at least 5 cm H₂O PEEP and have bilateral infiltrates on chest radiograph. ^bp < .001 comparing mortality across stages of ARDS (mild, moderate, severe) for draft and final definitions. ^cp = .97 comparing mortality in consensus draft severe ARDS to consensus final severe ARDS definitions. ARDS: acute respiratory distress syndrome; C_{RS}: compliance of the respiratory system; F_{io2}: fraction of inspired oxygen; Pa_{o2}: arterial partial pressure of oxygen; PEEP: positive end-expiratory pressure; \dot{V} E_{CORR}: corrected expired volume per minute.

Table 5. The Berlin Definition of Acute Respiratory Distress Syndrome[11]

| | |
|----------------------------|---|
| Timing | Within 1 week of a known clinical insult or new or worsening respiratory symptoms |
| Chest imaging ^a | Bilateral opacities –not fully explained by effusions, lobar/lung collapse, or nodules |
| Origin of edema | Respiratory failure not fully explained by cardiac failure or fluid overload Need objective assessment (eg, echocardiography) to exclude hydrostatic edema if no risk factor present |
| Oxygenation ^b | |
| Mild | 200 mmHg < Pa _{o2} /F _{io2} ≤ 300 mmHg with PEEP or CPAP ≥ 5 cmH ₂ O ^c |
| Moderate | 100 mmHg < Pa _{o2} /F _{io2} ≤ 200 mmHg with PEEP ≥ 5 cmH ₂ O |
| Severe | Pa _{o2} /F _{io2} ≤ 100 mmHg with PEEP ≥ 5 cm H ₂ O |

^aChest radiograph or computed tomography scan. ^bIf altitude is higher than 1,000 m, the correction factor should be calculated as follows: [Pa_{o2}/F_{io2} × (barometric pressure/760)]. ^cThis may be delivered noninvasively in the mild acute respiratory distress syndrome group. CPAP: continuous positive airway pressure; F_{io2}: fraction of inspired oxygen; Pa_{o2}: partial pressure of arterial oxygen; PEEP: positive end-expiratory pressure.

Table 6. Predictive Validity of ARDS Definitions in the Clinical Database[11]

| | Modified AECC definition ^a | | Berlin definition ARDS ^a | | |
|---|---------------------------------------|--------------------|-------------------------------------|--------------------|--------------------|
| | ALI Non-ARDS | ARDS | Mild | Moderate | Severe |
| No. (%) [95% CI] of patients | 1,001 (24) [23–25] | 3,187 (76) [75–77] | 819 (22) [21–24] | 1,820 (50) [48–51] | 1,031 (28) [27–30] |
| Mortality, No. (%) [95% CI] ^b | 263 (26) [23–29] | 1,173 (37) [35–38] | 220 (27) [24–30] | 575 (32) [29–34] | 461 (45) [42–48] |
| Ventilator-free days, median (IQR) ^b | 20 (2–25) | 12 (0–22) | 20 (1–25) | 16 (0–23) | 1 (0–20) |
| Duration of mechanical ventilation in survivors, median (IQR), d ^b | 5 (2–10) | 7 (4–14) | 5 (2–11) | 7 (4–14) | 9 (5–17) |

^aThe definitions are the following for ALI non-ARDS (200 mmHg < Pa_{o2}/F_{io2} ≤ 300 mmHg, regardless of PEEP), ARDS (Pa_{o2}/F_{io2} ≤ 200 mmHg, regardless of PEEP), mild Berlin Definition (200 mmHg < Pa_{o2}/F_{io2} ≤ 300 mmHg with PEEP ≥ 5 cmH₂O), moderate Berlin Definition (100 mmHg < Pa_{o2}/F_{io2} ≤ 200 mmHg with PEEP ≥ 5 cmH₂O), and severe Berlin Definition (Pa_{o2}/F_{io2} ≤ 100 mmHg with PEEP ≥ 5 cmH₂O). ^bComparisons of mortality, ventilator-free days, and duration of mechanical ventilation in survivors across categories of modified AECC (ALI non-ARDS and ARDS) and across categories of Berlin Definition (mild, moderate, and severe) are all statistically significant (p < .001). AECC: American-European Consensus Conference; ALI: acute lung injury; ARDS: acute respiratory distress syndrome; F_{io2}: fraction of inspired oxygen; IQR: interquartile range; Pa_{o2}: arterial partial pressure of oxygen; PEEP: positive end-expiratory pressure.

Table 7. Predictive Validity of ARDS Definitions in the Physiologic Database[11]

| | Modified AECC definition ^a | | Berlin definition ARDS ^a | | |
|--|---------------------------------------|------------------|-------------------------------------|------------------|-----------------|
| | ALI Non-ARDS | ARDS | Mild | Moderate | Severe |
| No. (%) [95% CI] of patients | 66 (25) [19–30] | 203 (75) [70–80] | 66 (25) [20–30] | 161 (59) [54–66] | 42 (16) [11–21] |
| Mortality, No. (%) [95% CI] ^b | 13 (20) [11–31] | 84 (43) [36–50] | 13 (20) [11–31] | 62 (41) [33–49] | 22 (52) [36–68] |
| Ventilator-free days | | | | | |
| Median (IQR) | 8.5 (0–23.5) | 0 (0–16.0) | 8.5 (0–23.5) | 0 (0–16.5) | 0 (0–6.5) |
| Missing, No. | 10 | 26 | 10 | 25 | 1 |
| Duration of mechanical ventilation in survivors, median (IQR), d | 6.0 (3.3–20.8) | 13.0 (5.0–25.5) | 6.0 (3.3–20.8) | 12.0 (5.0–19.3) | 19.0 (9.0–48.0) |
| Lung weight, mg ^c | | 1 | | | |
| Mean (SD) | 1,371 (360.4) | 602 (508.1) | 1,371 (360.4) | 1,556 (469.7) | 1,828 (630.2) |
| Missing, No. | 16 | 48 | 16 | 32 | 16 |
| Shunt, mean (SD), % ^{c,d} | 21 (21) | 32 (13) | 21 (12) | 29 (11) | 40 (16) |

^aThe definitions are the following for ALI non-ARDS (200 mmHg < Pa_{o2}/F_{io2} ≤ 300 mmHg, regardless of PEEP), ARDS (Pa_{o2}/F_{io2} ≤ 200 mmHg, regardless of PEEP), mild Berlin Definition (200 mmHg < Pa_{o2}/F_{io2} ≤ 300 mmHg with PEEP ≥ 5 cmH₂O), moderate Berlin Definition (100 mmHg < Pa_{o2}/F_{io2} ≤ 200 mmHg with PEEP ≥ 5 cmH₂O), and severe Berlin Definition (Pa_{o2}/F_{io2} ≤ 100 mmHg with PEEP ≥ 5 cmH₂O). ^bEight patients are missing in the moderate Berlin Definition ARDS group. p = .001 for difference in mortality across Berlin stages of ARDS. ^cComparisons of lung weight and shunt across categories of modified AECC (ALI non-ARDS and ARDS) and across categories of Berlin Definition (mild, moderate, and severe) are statistically significant (p < .001). ^dOnly available at 1 site. AECC: American-European Consensus Conference; ALI: acute lung injury; ARDS: acute respiratory distress syndrome; F_{io2}: fraction of inspired oxygen; IQR: interquartile range; Pa_{o2}: arterial partial pressure of oxygen; PEEP: positive end-expiratory pressure.

(95% CI, 0.561–0.593)로 AECC Definition의 0.536 (95% CI, 0.520–0.523)보다 통계적으로 유의하게 높았다(p < 0.001). 생리학적 데이터베이스를 이용한 예측 타당도 분석에 있어서(Table 7), 사망률, ventilator-free days 및 기계환기 기간에 있어서 임상적 데이터베이스를 이용한 분석과 동일한 결과를 보였으며, 흉부 전산화단층촬영을 이용한 폐중량 및 단락에 있어서도, Berlin 정의와 Modified AECC 정의에 따른 중증도에 따라 폐중량과 단락이 유의하게 증가하는 것으로 분석되었다(p < 0.001). 결과적으로, ARDS의 새로운 기준인 Berlin 정의는 AECC 정의와 비교하여 모순되지 않으면서, 더 낮은 예측 타당도가 있는 것으로 확인되었다.

하지만, Berlin 정의는 다음과 같은 제한점들이 있다. 첫째, Berlin 정의가 통계적으로 유의하게 modified AECC 정의보다 예측 타당도가 높기는 하지만, AUROC의 절대적인 차이가 적어, 임상적 예측도구로서의 가치는 적다. 둘째, 임상 및 생리학적 데이터베이스에 사용된 자료의 제한성 때문에 일반화하는 데 있어서 제약이 있다. 셋째, 다양한 원인으로 인해 보조 변수들이 정확히 측정되거나 그 의미가 적절하게 평가되지 않아, 높은 위험군을 제대로 판정하지 못했을 가능성이 있다. 넷째, Berlin 정의는 ARDS에 대한 예후 모델로 개발된 것이 아니고, 합의토론 참석자들을 통해서 변수가 정해지고, 기준이 설정되었기 때문에, 향후 임상적 경험 및 위험 요인의 변화로 인한 기저질환의 역학에 변화가 발생할 경우, 중증도에 따른 임상적 결과에 있어서도 변화가 발생할 수 있다.

결론

금번에 새로 개정되어 발표된 Berlin 정의는 consensus definition activity와 empirical research을 연계한 모범적인 예로, 향후 ARDS에 대한 임상적 치료, 연구 및 보건 정책 수립에 있어서 주요한 역할을 할 것으로 기대된다.

참고문헌

- 1) Ware LB, Matthay MA: The acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2000; 342: 1334-49.
- 2) Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, Weaver J, Martin DP, Neff M, et al: Incidence and outcomes of acute lung injury. N Engl J Med 2005; 353: 1685-93.
- 3) 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; 27: 414.
- 4) Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE: Acute respiratory distress in adults. Lancet 1967; 2: 319-23.
- 5) Bone RC, Francis PB, Pierce AK: Intravascular coagulation associated with the adult respiratory distress syndrome. Am J Med 1976; 61: 585-9.
- 6) Fowler AA, Hamman RF, Good JT, Benson KN, Baird M, Eberle DJ, et al: Adult respiratory distress syndrome: risk with common predispositions. Ann Intern Med 1983; 98: 593-7.
- 7) Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR: An expanded

- definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 720-3.
- 8) Pepe PE, Potkin RT, Reus DH, Hudson LD, Carrico CJ: Clinical predictors of the adult respiratory distress syndrome. *Am J Surg* 1982; 144: 124-30.
 - 9) Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al: The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 818-24.
 - 10) Phua J, Badia JR, Adhikari NK, Friedrich JO, Fowler RA, Singh JM, et al: Has mortality from acute respiratory distress syndrome decreased over time?: A systematic review. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 220-7.
 - 11) ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al: Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 2012; 307: 2526-33.
 - 12) Phua J, Stewart TE, Ferguson ND: Acute respiratory distress syndrome 40 years later: time to revisit its definition. *Crit Care Med* 2008; 36: 2912-21.
 - 13) Hudson LD, Milberg JA, Anardi D, Maunder RJ: Clinical risks for development of the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 293-301.
 - 14) Gowda MS, Klocke RA: Variability of indices of hypoxemia in adult respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1997; 25: 41-5.
 - 15) Aboab J, Louis B, Jonson B, Brochard L: Relation between P_{aO_2}/F_{IO_2} ratio and F_{IO_2} : a mathematical description. *Intensive Care Med* 2006; 32: 1494-7.
 - 16) Estenssoro E, Dubin A, Laffaire E, Canales HS, Sáenz G, Moseinco M, et al: Impact of positive end-expiratory pressure on the definition of acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 2003; 29: 1936-42.
 - 17) Ferguson ND, Kacmarek RM, Chiche JD, Singh JM, Hallett DC, Mehta S, et al: Screening of ARDS patients using standardized ventilator settings: influence on enrollment in a clinical trial. *Intensive Care Med* 2004; 30: 1111-6.
 - 18) Villar J, Pérez-Méndez L, Kacmarek RM: Current definitions of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome do not reflect their true severity and outcome. *Intensive Care Med* 1999; 25: 930-5.
 - 19) Villar J, Pérez-Méndez L, Lépez J, Belda J, Blanco J, Saralegui I, et al; HELP Network: An early PEEP/ F_{IO_2} trial identifies different degrees of lung injury in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 795-804.
 - 20) Meade MO, Cook RJ, Guyatt GH, Groll R, Kachura JR, Bedard M, et al: Interobserver variation in interpreting chest radiographs for the diagnosis of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 85-90.
 - 21) Rubenfeld GD, Caldwell E, Granton J, Hudson LD, Matthay MA: Interobserver variability in applying a radiographic definition for ARDS. *Chest* 1999; 116: 1347-53.
 - 22) Ferguson ND, Fan E, Camporota L, Antonelli M, Anzueto A, Beale R, et al: The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med* 2012; 38: 1573-82.
 - 23) Komadina KH, Schenk DA, LaVeau P, Duncan CA, Chambers SL: Interobserver variability in the interpretation of pulmonary artery catheter pressure tracings. *Chest* 1991; 100: 1647-54.
 - 24) Zarich S, Pust-Marccone J, Amoateng-Adjepong Y, Manthous CA: Failure of a brief educational program to improve interpretation of pulmonary artery occlusion pressure tracings. *Intensive Care Med* 2000; 26: 698-703.
 - 25) Ferguson ND, Meade MO, Hallett DC, Stewart TE: High values of the pulmonary artery wedge pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 2002; 28: 1073-7.
 - 26) Pinsky MR: Clinical significance of pulmonary artery occlusion pressure. *Intensive Care Med* 2003; 29: 175-8.
 - 27) National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Schoenfeld D, Wiedemann HP, et al: Pulmonary-artery versus central venous catheter to guide treatment of acute lung injury. *N Engl J Med* 2006; 354: 2213-24.
 - 28) Nuckton TJ, Alonso JA, Kallet RH, Daniel BM, Pittet JF, Eisner MD, et al: Pulmonary dead-space fraction as a risk factor for death in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2002; 346: 1281-6.
 - 29) Bersten AD, Edibam C, Hunt T, Moran J; Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group: Incidence and mortality of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome in three Australian States. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 443-8.
 - 30) Britos M, Smoot E, Liu KD, Thompson BT, Checkley W, Brower RG; National Institutes of Health Acute Respiratory Distress Syndrome Network Investigators: The value of positive end-expiratory pressure and F_{IO_2} criteria in the definition of the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2011; 39: 2025-30.
 - 31) Needham DM, Dennison CR, Dowdy DW, Mendez-Tellez PA, Ciesla N, Desai SV, et al: Study protocol: The Improving Care of Acute Lung Injury Patients (ICAP) study. *Crit Care* 2006; 10: R9.
 - 32) Bellani G, Guerra L, Musch G, Zanella A, Patroniti N, Mauri T, et al: Lung regional metabolic activity and gas volume changes induced by tidal ventilation in patients with acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 1193-9.
 - 33) Terragni PP, Del Sorbo L, Mascia L, Urbino R, Martin EL, Birocco A, et al: Tidal volume lower than 6 ml/kg enhances lung protection: role of extracorporeal carbon dioxide removal. *Anesthesiology* 2009; 111: 826-35.
 - 34) Terragni PP, Rosboch G, Tealdi A, Corno E, Menaldo E, Davini O, et al: Tidal hyperinflation during low tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 160-6.