REVIEW

J Neurocrit Care 2017;10(2):86-91
https://doi.org/10.18700/jnc.170030

Journal of Neurocritical Care

eISSN 2508-1349

중환자실에서 스테로이드 치료

이상길[1] • 유정암[2,3]

[1]충북대학교병원 신경과, 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 [2]중환자의학과, [3]신경외과

Corticosteroid Treatment in Critically Ill Patients

Sangkil Lee, MD[1], Jeong-Am Ryu, MD, PhD[2,3]

[1]Department of Neurology, ChungBuk National University Hospital, Cheongju; Departments of [2]Critical Care Medicine, [3]Neurosurgery, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Increased levels of tissue corticosteroids are associated with important protective responses of critically ill patients. Critical illness and its treatment interfere with the normal corticosteroid response to illness and induce tissue corticosteroid insufficiency. Therefore, corticosteroid is commonly used in critically ill patients. In intensive care units, the main reasons for using steroids are critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI), septic shock, acute respiratory distress syndrome (ARDS), airway edema, etc. CIRCI may be suspected due to symptoms or signs such as unconsciousness, hemodynamic instability, fever, or electrolyte imbalance. An adrenocorticotropic hormone stimulation test or measurement of a random plasma cortisol level is necessary to diagnose CIRCI. Corticosteroid administration can be helpful when CIRCI is confirmed. Similar to CIRCI, corticosteroid can be used in septic shock. However, corticosteroid administration is not recommended for patients with sepsis without shock. The use of corticosteroid in patients with ARDS is still controversial. Although steroids are commonly used for critically ill patients, there are controversies related to the use of steroids in the intensive care unit. In this article, we review the physiology of the corticosteroid response to critical illness and practical issues relating to the diagnosis and treatment of corticosteroid insufficiency in critically ill patients.

J Neurocrit Care 2017;10(2):86-91

Key words: Adrenal insufficiency; Septic shock; Acute respiratory distress syndrome; Intensive care unit

Received October 30, 2017
Revised November 19, 2017
Accepted November 29, 2017

Corresponding Author:
Jeong-Am Ryu, MD, PhD
Departments of Critical Care Medicine and Neurosurgery, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 81 Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 06351, Korea
Tel: +82-2-3410-6399
Fax: +82-2-2148-7088
E-mail: lamyud.ryu@samsung.com

Copyright © 2017 The Korean Neurocritical Care Society

서 론

중환자실에 입원하는 환자들은 여러 가지 이유로 스테로이드를 사용하게 된다.[1] 특히 critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI), 패혈쇼크(septic shock), 급성호흡곤란증후군(acute respiratory distress syndrome), 기도부종 등이 중환자들에게 스테로이드를 사용하게 되는 주된 이유이다.[1-3] 여러 질환들과 그 질환에 따른 치료들이 정상적인 스테로이드 반응을 방해하고 조직에서 스테로이드 부족을 야기한다.[1] 따라서 이러한 환자들에게 스테로이드 투여가 필요할 수 있지만 아직까지도 질환에 따라 스테로이드의 사용은 논란이 많다.[1-5] 따라서 본 종설에서는 중환자실에서 가장 흔하게 볼 수 있는 CIRCI를 중심으로 중환자실에서 스테로이드 사용이 필요한 질환에 대해 기술하려고 한다.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

본 론

1. Critical illness–related corticosteroid insufficiency

정상적으로 겉질스테로이드(corticosteroid)는 주로 코르티솔(cortisol)로 부신 피질에서 분비된다. 코르티솔 분비는 뇌하수체에서 분비되는 코르티코트로핀(corticotropin)에 따라 일일 변동양상을 보인다. 또한 코르티코트로핀의 분비는 시상하부의 코르티코트로핀분비호르몬(hypothalamic corticotropin-releasing hormone)의 영향을 받는다. 대부분의 체내 코르티솔은 코르티코스테로이드결합글로불린(corticosteroid-binding globulin)에 결합되어 있고, 10% 미만에서 생물학적으로 사용 가능한 형태(free bioavailable form)로 남아있다.[1] 중증감염, 외상, 화상, 수술을 받은 경우 등에서 코르티솔 생성은 증가되고, 일중 변동양상은 사라진다.[1,6,7] 이러한 변화는 코르티코트로핀분비호르몬 및 코르티코트로핀의 증가와 코르티솔로부터 음성되먹임(negative feedback)의 감소 때문이다.[8] 결국 여러 시토카인(cytokine)들의 증가 때문에 시상하부-뇌하수체-부신축(hypothalamic–pituitary–adrenal axis)이 자극되어 코르티솔의 증가를 초래한다.[9] 또한 환자가 중증질환이 있는 경우 코르티코스테로이드결합글로불린이 빠르게 감소하기 때문에 자유 코르티솔(free cortisol)들이 증가하게 된다.[1] 하지만 질환의 중증도가 증가함에 따라 정상적인 스테로이드 반응은 사라지고, 시상하부-뇌하수체-부신축에 영향을 주어 겉질스테로이드 부족(corticosteroid insufficiency)이 발생할 수 있다. 특히 코르티코트로핀분비호르몬과 코르티코트로핀에 대한 반응이 뇌손상, 중추신경 억제제, 뇌하수체 문제들 때문에 손상될 수 있고, 부신에서 코르티솔 합성도 여러 가지 요인에 의해 손상될 수 있다.[1] 에토미데이트(etomidate) 같은 마취 유도제 및 ketoconazole 같은 항진균제는 부신에서 코르티솔 합성을 저해할 수 있다.[10] 패혈증, 응고병증(coagulopathy) 등은 부신 출혈을 일으킬 수 있으며, 종양이나 감염에 의해 광범위하게 부신 조직이 괴사될 수 있다. 또한 패혈증 환자에서 고농도의 염증성 시토카인(inflammatory cytokine)들은 직접적으로 부신에서 코르티솔 합성을 방해한다.[11] 결국 중증질환이 있을 때, 중증질환과 그 치료 때문에 체내 코르티솔이 빠르게 감소할 수 있다. 급성 중증질환이 있을 때, 부신 스테로이드 합성이 정상보다 저하되는 경우 '기능적 부신 기능 저하(functional adrenal insufficiency)'라고 부른다. 이는 분명한 시상하부-뇌하수체-부신축의 구조적인 손상이 없이도 발생할 수 있다.[12] 결국 CIRCI는 중증질환에 의한 시상하부-뇌하수체-부신축의 기능저하로 정의할 수 있다.[13] CIRCI의 증상과 징후는 Table 1과 같다.[2,13] Table 1에서 제시된 것처럼 중환자실 환자가 다른 원인 없이 의식 저하, 혈역학적 불안정, 발열 및 전해질 불균형 등의 증상과 징후를 보일 때, CIRCI를 의심하고 스테로이드 투여를 고려해야 한다. CIRCI의 진단은 급속 부신피질자극호르몬 자극검사를 시행하여 코신트로핀(cosyntropin, 250 μg) 투여 후 기저 코르티솔(baseline cortisol)과 60분 코르티솔 차이인 델타 코르티솔 농도(delta cortisol level)가 9 μg/dL 미만이거나 무작위 혈장 코르티솔 농도(random plasma cortisol level)가 10 μg/dL 미만인 경우에 진단할 수 있다.[2] 두 가지 진단방법 모두 유용하지만 어느 것이 더 정확한 진단방법인지는 아직 밝혀지지 않았다.[2] 그러나 많은 임상의사들이 이러한 진단방법을 진료에 적용하고 있지 않으며, 더욱이 가장 최근에 개정된 Surviving Sepsis Campaign guideline에서는 패혈쇼크 환자에게 adrenocorticotropic hormone (ACTH) stimulation test 없이 히드로코르티손(hydrocortisone) 사용을 권고하고 있다.[2,14] 그럼에도 미국 내분비학회(Endocrine Society)의 최근 지침에서는 high-dose (250 μg) ACTH stimulation test가 다른 진단검사보다 일차 부신 기능 저하(primary adrenal insufficiency)를 진단(30분 또는 60분 코르티솔 농도가 18 μg/dL 미만)하는 데 우수한 것으로 권고하고 있다.[2] 최근 개정된 Society of Critical Care Medicine과 European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)의 지침에서는 혈청 자유 코르티솔 농도(serum free cortisol level) 측정과 low-dose (1 μg) ACTH stimulation test 및

Table 1. Features suggesting the signs and symptoms of critical illness-related corticosteroid insufficiency

Clinical	
General	Fever, asthenia
Neurological	Confusion, delirium Coma
Cardiovascular	Hypotension refractory to fluid resuscitation Tachycardia Decreased sensitivity to catecholamines High cardiac index
Digestive	Anorexia, abdominal pain Nausea, Vomiting Intolerance to enteral nutrition
Respiratory	Persistent hypoxia
Laboratory	Hypoglycemia Hyponatremia Hyperkalemia Metabolic acidosis Hypereosinophilia
Imaging	Hemorrhage or necrosis in hypothalamus, pituitary gland or adrenal gland

히드로코르티손(50-300 mg) 투여 후 혈역학적 불안정의 개선 여부 그리고 코르티코트로핀 농도 측정 등은 CIRCI의 진단 방법으로 권고하지 않고 있다.[2] SCCM과 ESICM 지침에서 모든 패혈증 환자에게 스테로이드 투여하는 것은 권고하지 않고, 수액 투여에 반응이 없고 중등도 이상 용량의 혈압상승제(vasopressor) 투여 후에도 지속되는 패혈쇼크의 경우에만 스테로이드 투여를 권고하고 있다. 이때 하루 400 mg 미만의 히드로코르티손을 3일 이상 사용할 것을 권고하였다.[2] 또한 14일 이내의 초기에, PaO_2/FiO_2가 200미만인 중증도 이상의 급성호흡곤란증후군 환자에서도 스테로이드 사용을 권고하였고, 중증 외상 환자에게서도 스테로이드 사용을 권고하였다.[2]

2. 패혈쇼크

패혈증으로 치료받는 중환자에게 스테로이드를 투여하는 것에 대해 아직도 논란이 많다. 특히 어떤 패혈증 환자들에게 투여할 것인지, 만약 투여한다면 어떤 스테로이드제제를 어느 용량으로 투여해야 할지에 대한 논란이 있다.[4] 최근에 시행된 패혈증 환자에서 스테로이드 투여에 대한 23개 연구의 메타분석에 의하면, 패혈쇼크 환자에서 투여된 스테로이드 종류와 스테로이드 투여방법에 상관없이 사망률 개선에 유의한 차이가 없었고, 위장관 출혈과 감염의 발생빈도에 대한 유의한 차이 역시 없었다.[4] 하지만 패혈쇼크 환자에서 히드로코르티손의 정맥내대량주입(intravenous bolus) 투여와 지속정맥주입(continuous intravenous infusion) 투여는 속임약(placebo)과 메틸프레드니솔론(methylprednisolone) 투여에 비해 모두 유의한 쇼크(shock) 개선 효과를 보였다.[4] 가장 최근에 개정된 Surviving Sepsis Campaign guideline에서는 수액 투여에 반응이 없고 중등도 용량 이상의 혈압상승제 투여 후에도 지속되는 패혈쇼크 환자에게 ACTH stimulation test 없이 하루 200 mg의 히드로코르티손 사용을 권고하고 있다. 스테로이드 사용 기간과 중단방법(중단할 때 갑자기 끊을 것인지 줄여 끊을 것인지)에 대한 비교연구는 없다. 하지만 한 연구에서 갑자기 스테로이드를 끊는 경우 혈역학적, 면역학적 역효과가 나타났음을 보고하였다.[15] 저용량 히드로코르티손을 3일과 7일 사용한 연구에서는 양 군 간 유의한 예후 차이가 없었다.[16] 따라서 Surviving Sepsis Campaign guideline에서는 스테로이드는 줄여서 끊는 것을 목표로 하고 필요 이상 길게 사용하지 않을 것을 권고하였다.[14] 한 연구에서 히드로코르티손을 정맥내대량주입 투여하는 경우 혈당이 유의하게 높아졌고, 지속주입하는 경우에는 혈당을 크게 높이지 않았음을 보고하였다.[17] 고혈당과 고나트륨혈증이 환자의 예후를 악화시킬 수 있다고 보고되지는 않았지만, 혈당의 큰 변동을 줄이기 위해서 스테로이드의 정맥내대량주입 투여보다 지속주입을 하는 것이 더 나은 치료전략으로 판단된다.[14]

3. 급성호흡곤란증후군

급성호흡곤란증후군 환자에서 스테로이드 사용은 아직까지도 논란의 여지가 많다. 1998년 Meduri 등[18]은 기도 삽관 후

Table 2. Dosage and duration of corticosteroids in acute respiratory distress syndrome

Author	Drug, dosage and duration
Weigelt et al. (1985)[28]	Methylprednisolone 30 mg/kg 6 hourly for 48 hours
Bone et al. (1987)[33]	Methylprednisolone 30 mg/kg 6 hourly for 24 hours
Bernard et al. (1987)[34]	Methylprednisolone 30 mg/kg 6 hourly for 24 hours
Meduri et al. (1998)[18]	Protocol based IV methylprednisolone Loading dose of 2 mg/kg; then 2 mg/kg/d form day 1 to day 14, 1 mg/kg/d from 15 to day 21, 0.5 mg/kg/d from day 22 to day 28, 0.25 mg/kg/d on days 29 and 30, and 0.125 mg/kg/d on days 31 and 32. In patients who were extubated prior to day 14, treatment was advanced to day 15 of drug therapy and tapered according to schedule
Annane et al. (2006)[35]	Hydrocortisone 50 mg IV 6 hourly and 9-alpha fludrocortisone once a IV 6 hourly for 7 days
Steinberg et al. (2006)[6]	Protocol based IV methylprednisolone Loading dose of 2 mg/kg of predicted body weight followed by 0.5 mg/kg 6 hourly for 14 days; 0.5 mg/kg 12hourly for 7days; and then tapering of the dose
Meduri et al. (2007)[36]	Protocol based IV methylprednisolone Loading dose of 1 mg/kg followed by an infusion of 1 mg/kg/d from day 1 to day 14, 0.5 mg/kg/d from day 15 to day 21, 0.25 mg/kg/day from day 22 to day 25, and 0.125 mg/kg/d from day 26 to day 28. In patients who were extubated between days 1 and 14 were advanced to day 15 of drug therapy and tapered according to schedule

https://doi.org/10.18700/jnc.170030

7일 이내의, 호전되지 않은 급성호흡곤란증후군 환자를 대상으로 메틸프레드니솔론 2 mg/kg을 32일 동안 투여한 결과 사망률이 감소한다는 보고를 하였고, 이 연구를 바탕으로 2006년에 ARDS network 주관으로 시행된 대규모 연구가 시행되었다.[6] 이 연구에서는 삽관 후 7일 이상이 된 급성호흡곤란증후군 환자를 대상으로 메틸프레드니솔론 2 mg/kg의 용량으로 25일 동안 투여 후 사망률을 비교하였는데, 60일과 180일 사망률 감소는 없는 반면, 삽관 후 2주 이상 된 환자들에서는 오히려 60일 사망률을 증가시키는 것으로 보고하였다.[6] 무작위연구 및 코호트연구를 대상으로 분석한 메타분석에서도 서로 다른 결과들을 보였다.[19-25] 하지만 분석에 포함된 연구에서 스테로이드의 투여 용량, 질환의 중증도, 폐손상의 원인, 스테로이드 투여 시작 시기, 기계 환기 적용 방법이 각각 다른 경우가 모두 포함되어 있어, 스테로이드의 투여 효과를 단정하기는 어렵다. 이전 연구들에서 사용한 스테로이드 용량 및 요법은 Table 2에 정리하였다. 여러 연구에서 스테로이드의 사용은 급성호흡곤란증후군 환자의 저산소혈증을 호전시킬 수 있는 것으로 보고하였다.[6,18,26] 또한 스테로이드의 사용은 기계환기 기간 및 중환자실 재원 기간을 감소시켰다.[6,27] 급성호흡곤란증후군 환자에서 스테로이드 사용에 따른 감염에 대해서도 상반된 보고들이 있다. 고용량 스테로이드를 사용한 연구에서 감염의 위험이 증가한다고 보고된 반면,[23,28] 저용량 스테로이드를 사용한 경우 감염 발생률이 증가하지 않았다고 보고하였다.[18,27] 그러나 스테로이드와 관련한 이차 감염의 정의가 모두 다르고 적절하게 선별되지 못하였으며, 환자 수가 많지 않았으므로 아직까지 급성호흡곤란증후군 환자에서 스테로이드를 사용하는 경우, 감염률이 증가하는지에 대해서는 논란의 여지가 있다. 한편 스테로이드 사용의 다른 부작용들로 위장관 출혈, 고혈당, 다른 주요 장기 부전 (organ failure), 부정맥, 기흉, 정신장애 등의 합병증이 보고되었으나, 스테로이드 투여군 환자에서 발생빈도는 통계학적으로 유의한 정도로 증가하지 않았다.[6,26,27] 그 밖에 스테로이드 투여군 환자는 기관내관을 발관한 후 다시 기계환기를 사용하는 빈도가 더 많았다는 보고가 있었다.[6] 결론적으로 급성호흡곤란증후군 환자에서 스테로이드 사용은 아직까지도 논란의 여지가 많기 때문에 환자의 특성과 스테로이드 부작용에 유의하여 선택적인 사용을 하여야 할 것으로 판단된다.

4. 기도부종

기도 삽관을 하면서 발생하는 후두기관 손상(laryngotracheal injury)은 성대문(glottis)의 부종으로 기도를 좁아지게 할 수 있다. 기도 삽관 기간이 36시간 이상인 경우 후두부종(laryngeal edema)이 더 빈번하게 발생할 수 있다.[29] 이러한 부종은 발관 후 협착음(stridor)을 발생시킬 수 있고, 재삽관의 빈도를 높인다. 특히 재삽관은 중환자실 환자의 질병 이환율과 사망률을 증가시킬 수 있다.[30] 발관 후 후두부종이 발생할 수 있는 고위험 환자들에게 multiple-dose 덱사메타손의 예방적 투여는 발관 후 협착음을 효과적으로 감소시킬 수 있었다.[30] 6개 연구의 메타분석에서도 multiple-dose 스테로이드의 예방적 투여는 발관 후 후두부종을 줄이고 재삽관 빈도를 유의하게 낮추었다.[31]

결 론

중환자실 입원환자들은 여러 가지 요인들 때문에 스테로이드가 부족하게 된다. 중환자실 환자가 별다른 원인이 없이 의식저하, 혈역학적 불안정, 발열 및 전해질 불균형 등의 증상과 징후를 보일 때, CIRCI를 의심하여 ACTH stimulation test를 시행하거나 또는 무작위 혈장 코르티솔 농도를 측정하고, CIRCI가 진단된 경우에는 스테로이드 투여가 임상적으로 도움이 될 수 있겠다.[2,7,13] 패혈증 환자에게 무분별한 스테로이드 투여는 지양해야 하며, 패혈쇼크 역시 CIRCI의 연장선에서 스테로이드 투여를 할 수 있다. 특히 수액 투여에 반응이 없고 중등도 용량 이상의 혈압상승제 투여 후에도 지속되는 패혈쇼크 환자에게 ACTH stimulation test 없이 하루 200 mg의 히드로코르티손 사용이 필요하다.[14] 급성호흡곤란증후군 환자의 스테로이드 사용은 아직까지 논란이 많은 부분이고 여러 병원마다 다르다. 최근 개정된 대한결핵 및 호흡기학회와 대한중환자의학회의 급성호흡곤란증후군 임상진료지침에서는 오히려 “급성호흡곤란증후군 환자에서 전신 스테로이드를 사용하지 않을 것을 권고할 수 있다”라고 제시하였다.[32] 따라서 급성호흡곤란증후군 환자의 특성과 스테로이드 부작용에 유의하여 선택적인 사용을 하여야 할 것으로 판단된다. 발관 후 후두부종이 발생할 수 있는 고위험 환자들에게 스테로이드의 예방적 투여는 발관 후 후두부종을 줄이고 재삽관 빈도를 유의하게 낮출 수 있다.

결론적으로 중증질환을 가지고 있는 환자들은 여러 가지 요인들 때문에 스테로이드 호르몬이 부족할 수 있다. 이러한 환자들에게 적절한 스테로이드 투여는 환자의 예후 호전에 중요한 영향을 미칠 수 있다. 중환자실에서 스테로이드는 정확한 진단과 함께 부작용을 고려하여 투여되어야 한다. 특히 스테로이드 사용은 감염 및 위장관 출혈 등의 여러 부작용을

일으킬 수 있으므로 무분별한 사용을 자제하고 환자의 상태와 질환에 따라 선별해서 사용하는 것이 중요하겠다.

REFERENCES

1. Cooper MS, Stewart PM. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med* 2003;348:727-34.
2. Annane D, Pastores SM, Rochwerg B, Arlt W, Balk RA, Beishuizen A, et al. Guidelines for the diagnosis and management of critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI) in critically ill patients (Part I): Society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) 2017. *Intensive Care Med* 2017;43:1751-63.
3. Britt RC, Devine A, Swallen KC, Weireter LJ, Collins JN, Cole FJ, et al. Corticosteroid use in the intensive care unit: at what cost? *Arch Surg* 2006;141:145-9; discussion 149.
4. Gibbison B, López-López JA, Higgins JP, Miller T, Angelini GD, Lightman SL, et al. Corticosteroids in septic shock: a systematic review and network meta-analysis. *Crit Care* 2017;21:78.
5. Trubelja AD. Current use of steroids in critical care. *SOJ Anesthesiol Pain Manag* 2014;1:1-4.
6. Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB, Hough CL, Lanken PN, Hyzy R, et al. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2006;354:1671-84.
7. Marik PE. Critical illness-related corticosteroid insufficiency. *Chest* 2009;135:181-93.
8. Perrot D, Bonneton A, Dechaud H, Motin J, Pugeat M. Hypercortisolism in septic shock is not suppressible by dexamethasone infusion. *Crit Care Med* 1993;21:396-401.
9. Chrousos GP. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med* 1995;332:1351-62.
10. Wagner RL, White PF, Kan PB, Rosenthal MH, Feldman D. Inhibition of adrenal steroidogenesis by the anesthetic etomidate. *N Engl J Med* 1984;310:1415-21.
11. Catalano RD, Parameswaran V, Ramachandran J, Trunkey DD. Mechanisms of adrenocortical depression during Escherichia coli shock. *Arch Surg* 1984;119:145-50.
12. Burchard K. A review of the adrenal cortex and severe inflammation: quest of the "eucorticoid" state. *J Trauma* 2001;51:800-14.
13. Marik PE, Pastores SM, Annane D, Meduri GU, Sprung CL, Arlt W, et al. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 2008;36:1937-49.
14. 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. *Intensive Care Med* 2017;43:304-77.
15. Keh D, Boehnke T, Weber-Cartens S, Schulz C, Ahlers O, Bercker S, et al. Immunologic and hemodynamic effects of "low-dose" hydrocortisone in septic shock: a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:512-20.
16. Huh JW, Choi HS, Lim CM, Koh Y, Oh YM, Shim TS, et al. Low-dose hydrocortisone treatment for patients with septic shock: a pilot study comparing 3days with 7days. *Respirology* 2011;16:1088-95.
17. Weber-Carstens S, Deja M, Bercker S, Dimroth A, Ahlers O, Kaisers U, et al. Impact of bolus application of low-dose hydrocortisone on glycemic control in septic shock patients. *Intensive Care Med* 2007;33:730-3.
18. Meduri GU, Headley AS, Golden E, Carson SJ, Umberger RA, Kelso T, et al. Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998;280:159-65.
19. Adhikari N, Burns KE, Meade MO. Pharmacologic treatments for acute respiratory distress syndrome and acute lung injury: systematic review and meta-analysis. *Treat Respir Med* 2004;3:307-28.
20. Agarwal R, Nath A, Aggarwal AN, Gupta D. Do glucocorticoids decrease mortality in acute respiratory distress syndrome? A meta-analysis. *Respirology* 2007;12:585-90.
21. Peter JV, John P, Graham PL, Moran JL, George IA, Bersten A. Corticosteroids in the prevention and treatment of acute respiratory distress syndrome (ARDS) in adults: meta-analysis. *BMJ* 2008;336:1006-9.
22. Tang BM, Craig JC, Eslick GD, Seppelt I, McLean AS. Use of corticosteroids in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2009;37:1594-603.
23. Lamontagne F, Briel M, Guyatt GH, Cook DJ, Bhatnagar N, Meade M. Corticosteroid therapy for acute lung injury, acute respiratory distress syndrome, and severe pneumonia:

https://doi.org/10.18700/jnc.170030

a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Crit Care* 2010;25:420-35.
24. Ruan SY, Lin HH, Huang CT, Kuo PH, Wu HD, Yu CJ. Exploring the heterogeneity of effects of corticosteroids on acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2014;18:R63.
25. Meduri GU, Marik PE, Chrousos GP, Pastores SM, Arlt W, Beishuizen A, et al. Steroid treatment in ARDS a critical appraisal of the ARDS network trial and the recent literature. *Intensive Care Med* 2008;34:61-9.
26. Confalonieri M, Urbino R, Potena A, Piattella M, Parigi P, Puccio G, et al. Hydrocortisone infusion for severe community-acquired pneumonia: a preliminary randomized study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:242-8.
27. Annane D, Sébille V, Bellissant E; Ger-Inf-05 Study Group. Effect of low doses of corticosteroids in septic shock patients with or without early acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2006;34:22-30.
28. Weigelt JA, Norcross JF, Borman KR, Snyder WH 3rd. Early steroid therapy for respiratory failure. *Arch Surg* 1985;120:536-40.
29. Darmon JY, Rauss A, Dreyfuss D, Bleichner G, Elkharrat D, Schlemmer B, et al. Evaluation of risk factors for laryngeal edema after tracheal extubation in adults and its prevention by dexamethasone. A placebo-controlled, double-blind, multicenter study. *Anesthesiology* 1992;77:245-51.
30. Lee CH, Peng MJ, Wu CL. Dexamethasone to prevent postextubation airway obstruction in adults: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Crit Care* 2007;11:R72.
31. Fan T, Wang G, Mao B, Xiong Z, Zhang Y, Liu X, et al. Prophylactic administration of parenteral steroids for preventing airway complications after extubation in adults: meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *BMJ* 2008;337:a1841.
32. Cho YJ, Moon JY, Shin ES, Kim JH, Jung H, Park SY, et al. Clinical practice guideline of acute respiratory distress syndrome. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2016;79:214-33.
33. Bone RC, Fisher CJ Jr, Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA. Early methylprednisolone treatment for septic syndrome and the adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1987;92:1032-6.
34. Bernard GR, Luce JM, Sprung CL, Rinaldo JE, Tate RM, Sibbald WJ, et al. High-dose corticosteroids in patients with the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1987;317:1565-70.
35. Annane D, Sébille V, Bellissant E; Ger-Inf-05 Study Group. Effect of low doses of corticosteroids in septic shock patients with or without early acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2006;34:22-30.
36. Meduri GU, Golden E, Freire AX, Taylor E, Zaman M, Carson SJ, et al. Methylprednisolone infusion in early severe ARDS: results of a randomized controlled trial. *Chest* 2007;131:954-63.