Tuberculosis and Respiratory Diseases
□ 원 저 □
결핵 및 호흡기질환, Vol. 54, No. 4, Apr, 2003

스테로이드를 투여한 후기 급성호흡곤란증후군 환자에서 시간경과에 따른 생리학적 지표의 변화

성균관대학교 의과대학 내과학교실, 삼성서울병원 호흡기내과
삼성서울병원 내과중환자실*

전익수, 서지영, 고원중, 편유장, 강은해
함형석, 위미숙*, 정만표, 김호중, 권오정

=Abstract=

The Changes of Physiologic Parameters with Time in Steroid treated-Late Acute Respiratory Distress Syndrome Patients

Ik Soo Jeon, M.D., Gee Young Suh, M.D., Won-Jung Koh, M.D., Yu Jang Pyun, M.D., Eun Hae Kang, M.D., Hyoung Suk Ham, M.D., Misook Oui, R.N.*, Man Pyo Chung, M.D., Hojoong Kim, M.D., O Jung Kwon, M.D.

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Medicine
Medical Intensive Care Unit, Samsung Medical Center*
Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Republic of Korea

Background : The mortality from acute respiratory distress syndrome(ARDS) is >40-50%. Although some prospective trials have failed to demonstrate a survival benefit of steroids in the early stages of ARDS, there are some reports showing some success with steroids in the later stages. This study observed the changes in the physiologic parameters with time in late ARDS patients who were treated with steroids.

Methods : The medical charts of 28 intensive care unit patients(male:female=24:4; mean age 64 years), who had been diagnosed with refractory late ARDS (PaO_2/FIO_2 <200) and were treated with corticosteroids from December 1999 to July 2002, were retrospectively reviewed. The patients were divided into two groups: the weaned group(n=14), which included the patients who had been

Address for correspondence:
Gee Young Suh, M.D.
Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Medicine,
Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine,
50 Irwon-dong, Gangnam-gu, Seoul 135-710, Republic of Korea.
Phone : 822-3410-3429 Fax : 822-3410-3849 E-mail : gysuh@smc.samsung.co.kr

successfully weaned from a ventilator after corticosteroid therapy, and the failed group(n=14), which included the patients who had failed weaning. The physiologic parameters included the PaO_2/FIO_2 ratio, the positive end-expiratory pressure(PEEP) level, the $PaCO_2$, compliance, the sequential organ failure assessment(SOFA) score, the acute physiologic and the chronic health evaluation(APACHE) II score, and the Murray Lung Injury Score(LIS) in the two groups were compared from the day of mechanical ventilation(Dmv) to 7 days after the corticosteroid therapy.

Results : There was no significant difference in the clinical characteristics and the physiologic parameters between the two groups prior to the corticosteroid therapy except for the SOFA score at Dmv(weaned group : 6.6±2.5 vs failed group : 8.8±2.9, p=0.047) . However, within 7 days after corticosteroid therapy, there was significant improvement in the PaO_2/FIO_2 ratio, the PEEP level, the $PaCO_2$, the SOFA score, the APACHE II score, and the LIS of the weaned group compared to the failed group.

Conclusions : During corticosteroid therapy in late ARDS, the continuation of corticosteroid therapy should be determined carefully in patients who do not show improvement in their physiologic parameters by day 7. **(Tuberculosis and Respiratory Diseases 2003, 54:429-438)**

Key words : Respiratory distress syndrome, Intensive Care Units, Glucocorticoids, Methylprednisolone, Multiple Organ Failure.

서 론

1967년 Ashbaugh 등에 의해 처음 기술된 급성호흡곤란증후군(acute respiratory distress syndrome, ARDS)[1]은 발병기전과 치료에 대한 많은 연구에도 불구하고 최근까지도 사망률이 40-50% 내외로 보고되고 있다[2,3]. ARDS는 염증성 반응에 의한 폐포-모세혈관 장벽의 파괴로 이 장벽의 투과성이 증가하여 다핵백혈구를 주축으로 하는 급성 염증세포와 단백질이 풍부한 부종액이 폐포 내로 유입되는 초기의 삼출기에서, 7-10일 후에는 폐포 모세혈관과 상피세포가 초기 혹은 지속되는 손상으로부터 회복하면서 근육섬유아세포와 섬유아세포의 증식이 일어나는 섬유증식기인 후기 ARDS로 전환되는 것으로 알려져 있다[4,5].

ARDS에서 스테로이드는 처음에는 초기 ARDS의 염증반응을 줄이기 위해서 단기간 고용량으로 시도되었으나 그 효과는 매우 실망적이었다[6-8]. 그러나 후기 ARDS의 섬유증식 반응을 감소시키기 위한 장기간의 스테로이드 사용은 몇몇 보고에서 효과가 있음이 확인되었고[9,10] 한 소규모 무작위 연구에서는 생존률과 다장기부전을 향상시킨다는 것이 확인되었다[11]. 국내에서도 허 등은 48명의 ARDS 환자들을 대상으로 한 후향적 연구에서 스테로이드 사용군이 같은 시기의 비사용군에 비하여 유의하게 낮은 사망률을 보였다고 보고하였다[12]. 하지만 스테로이드 사용은 감염 등의 부작용을 초래하여 환자의 예후에 부정적으로 작용할 수 있는 것도 사실이다[13,14]. 후기 ARDS 환자에서 스테로이드 투여 중 어떤 환자들이 호전될 수 있는 지를 예측할 수 있다면, 스테로이드에 의한 부작용을 최소화 하면서 환자들의 예후를 향상시킬 수 있을 것으로 생각되지만 아직 이에 대한 연구는 미미한 실정이다.

따라서 본 연구에서 후기 ARDS로 스테로이드를 투여 받은 환자들에서 기계환기 이탈 여부에 따라 시간경과에 따른 생리학적 지표의 변화의 차이를 관찰하기 위해서 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대상 환자

1999년 12월부터 2002년 7월까지 내과계 중환자실에서 ARDS[15]로 진단받고 첫째, 7일이상의 기계환기와 대증치료에도 불구하고 PaO_2/FiO_2 비(P/F 비)가 200 미만의 심한 저산소증과 흉부방사선촬영에서 지속되는 폐침윤을 보이며 둘째, 객담이나 혈액의 세균학적 검사, 흉부방사선 사진과 백혈구 등 혈액학적 검사 등에서 지속되는 감염의 증거가 없고 충분히 항생제를 사용하여 임상적으로 동반된 치료되지 않은 감염의 증거가 없다고 판단된 환자로 셋째, 섬유증식성 반응의 경감을 목적으로 스테로이드 치료를 시행하였던 환자28명(남 : 여 24 : 4, 평균연령 64세)을 대상으로 후향적 조사를 실시하였고 천식 등의 기저질환으로 스테로이드를 투여해오던 환자들은 이 연구에서 제외하였다.

2. 스테로이드 투여

스테로이드 투여 방법은 methyprednisolone 2 mg/kg를 loading한 후 하루 2 mg/kg를 4회로 나누어 2주간 투여하고 이후 줄여나가는 Meduri 등이 제안하였던 방법[11]을 사용하였다.

3. 생리학적 지표

대상환자들의 의무기록을 통해 스테로이드 투여 후 기계환기에서 이탈이 가능하였던 이탈군과 기계환기 중 사망하였거나 이탈에 실패했던 실패군으로 나누어 분석하였다. 양 군 환자들의 성별, 기저질환, 그리고 ARDS의 유발 원인 등의 기저특성을 비교하였고 호기말양압(positive end-expiratory pressure, PEEP), P/F 비, 동맥혈 이산화탄소분압($PaCO_2$)등 가스교환의 지표, 유순도(compliance) 등 폐의 역학적 지표, acute physiololgic and chronic health evaluation (APACHE) II 점수[16], sequential organ failure assessment (SOFA) 점수[17] 등의 생리학적 장애정도의 지표 그리고 Murray Lung Injury Score(LIS)[18]를 측정하였다. 이러한 지표들은 ARDS의 진단 후 기계환기 시작일(Dmv), 스테로이드 투여 3일전(D-3), 투여 당일(D0), 투여 3일 후(D3) 그리고 투여 7일 후(D7)에 측정하여 양 군간의 차이를 비교하였으며 시간에 따른 변화량도 비교하였다. 7일 이전에 이탈이 가능하였던 환자들은 PEEP을 0으로 간주하였다.

4. 통계적 분석

모든 자료는 특별한 언급이 없는 한 평균±표준편차로 표기하였다. 통계분석은 Windows용 SPSS 프로그램(SPSS Release 10.0, SPSS Inc, Chicago, Illinoi, USA)을 이용하여 실시하였다. 이탈군과 실패군의 두 군의 지표 등은 단변량분석을 시행하여 연속변수에 대한 비교는 Mann-Whitney U test로, 비연속변수는 chi-square test를 사용하였고, 이의 적용이 곤란한 경우는 Fisher's exact test를 사용하여 비교하였다. 동일한 군내의 시간에 따른 비교는 repeated measure ANOVA의 simple contrast를 사용하여 스테로이드 투여 당일을 기준으로 유의성을 검증하였다. 유의수준은 0.05로 하였다.

결 과

1. 스테로이드 투여 전 특성의 비교

총 28명의 환자들이 포함되었고 이탈군이 14명 그리고 실패군이 14명이었다. 기저질환은 이탈군의

Table 1. Baseline patient characteristics

	Total (n=28)	Weaned (n=14)	Failed (n=14)	p-value
Sex (M/F)	24/4	12/2	12/2	1.0
Age	63.6±14.4	62.6±18.8	64.6±8.6	0.565
Cause of ARDS				
Pulmonary	24	11	13	0.783
Extrapulmonary	4	3	1	
ARDS onset-Steroid use (days)	17.3±11.2	16.0±7.9	17.9±14.1	0.475

Definition of abbreviations : Weaned=patients who had been successfully weaned from ventilator after corticosteroid therapy; Failed=patients who failed from weaning after corticosteroid therapy

Table 2. Clinical and physiologic characteristics at the start of mechanical ventilation (Dmv)

	Weaned (n=14)	Failed (n=14)	p-value
PEEP (cmH_2O)	11.0±2.7	10.5±3.2	0.760
PF ratio	148.2±36.3	138.5±20.3	0.358
$PaCO_2$ (mmHg)	41.8±13.0	41.2±10.9	1.0
Compliance (ml/cmH_2O/kg)	36.1±17.0	43.3±26.5	0.679
APACHE II score*	16.4+4.6	19.2±5.0	0.111
SOFA score†	6.9±2.7	8.3±3.2	0.211
Murray LIS‡	2.8±0.5	2.6±0.5	0.433

Definition of abbreviations : *APACHE=acute physiology and chronic health evaluation; †SOFA=sequential organ failure assessment; ‡Murray LIS=Murray lung injury score

경우, 기저질환이 없었던 환자가 4명, 만성신부전이 1명, 혈액암이 1명, 당뇨병이 3명, 그리고 고형암이 5명이었고 실패군의 경우는 기저질환이 없었던 환자는 3명, 만성신부전이 1명, 당뇨병이 2명, 그리고 고형암이 8명으로 두 군 사이에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. 그리고 연령, 성별, 그리고 흡인성 혹은 세균성 폐렴 등에 의한 폐질환에 의한 경우와 패혈증과 같은 폐외 질환으로 인한 경우 등 ARDS의 유발원인에 대한 비교에서도 유의한 차이가 없었다. 진단 후 스테로이드 투여까지의 기간은 평균 17.3±11.2일로 두 군 사이에 차이는 없었다(Table 1).

2. Dmv, D-3, D0일에서의 지표들의 비교.

Dmv와 D-3에서 두 군간의 PEEP, P/F 비와 $PaCO_2$, 유순도, APACHE II 점수, SOFA 점수, 그리고 LIS의 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Table 2, Fig. 1, 2). 또한 군내 비교에서도 모든 지표들은 Dmv와 D-3에서 D0와 유의한 차이는 없었다(Fig. 1, 2). 그러나 D0에서는 SOFA 점수가 이탈군이 실패군에 비해 유의하게 낮았으며(6.6±2.5 vs 8.8±2.9, p=0.047), 그 외 다른 지표들의 유의한 차이는 없었다.

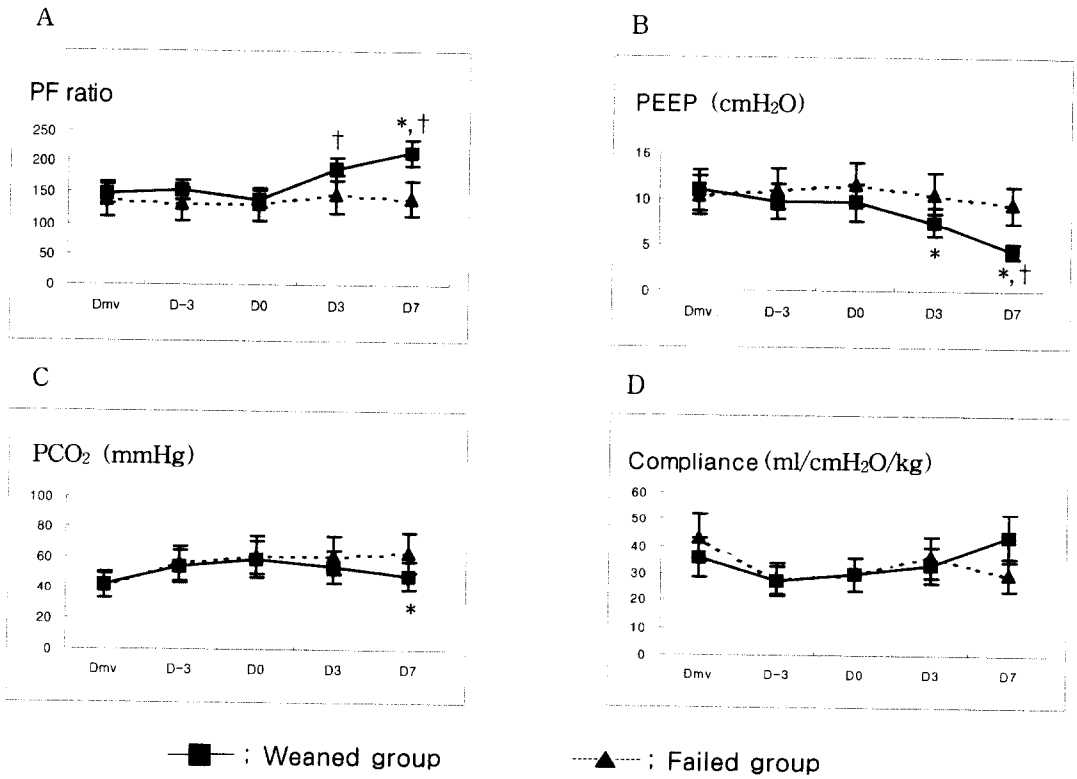

Fig. 1. Comparison of the mean changes in the physiologic parameters between the weaned and failed group. **A.** changes in the PF ratio from Dmv to D7. **B.** changes in the PEEP from Dmv to D7. **C.** changes in the PCO_2 from Dmv to D7. **D.** changes in the compliance from Dmv to D7.
*$p<0.05$ vs. failed group $^{\dagger}p<0.05$ within weaned, compared to D0

3. D3, 그리고 D7에서의 지표들의 비교

D3에서는 PEEP, APACHE II 점수, 그리고 SOFA 점수에서 이탈군이 실패군에 비하여 유의하게 낮았고 ($p<0.05$) 이탈군내에서의 비교에서도 D0에 비하여 P/F 비, APACHE II 점수, 그리고 SOFA 점수에서 유의한 호전을 보였다($p<0.05$) (Fig. 1, 2). 실패군에서는 측정한 모든 지표들의 유의한 호전은 관찰되지 않았다($p>0.05$) (Fig. 1, 2).

D7에서는 유순도를 제외한 PEEP, P/F 비, $PaCO_2$, APACHE II 점수, SOFA 점수, 그리고 LIS 등 대부분의 지표들이 이탈군에서 실패군에 비하여 유의한 차이를 보였고($p<0.05$), 이탈군내에서의 비교에서도 D0에 비하여 P/F 비, PEEP, APACHE II 점수, SOFA 점수, 그리고 LIS에서 유의한 호전을 보였으며($p<0.05$), 실패군에서는 이들 지표들의 유의한 차이가 관찰되지 않았다 ($p>0.05$) (Fig. 1, 2).

4. 시간에 따른 지표들의 변화량의 비교

환자의 경과가 어떠한 상태에서 스테로이드 투여가 결정되었는지 알아보기 위하여 D-3부터 D0까지의 여러 생리학적 지표의 변화량을 비교하였을

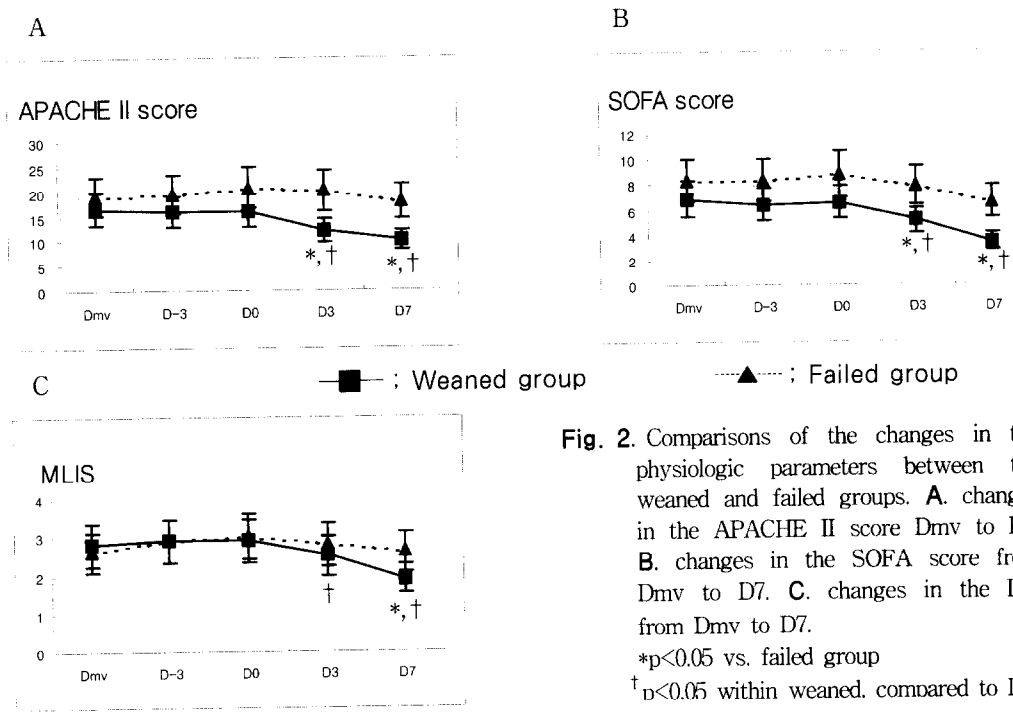

Fig. 2. Comparisons of the changes in the physiologic parameters between the weaned and failed groups. **A.** changes in the APACHE II score Dmv to D7. **B.** changes in the SOFA score from Dmv to D7. **C.** changes in the LIS from Dmv to D7.
*$p<0.05$ vs. failed group
†$p<0.05$ within weaned. compared to D0

Table 3. Changes in the physiologic parameters from D-3 to D0

	Weaned (n=14)	Failed (n=14)	p value
PEEP (cmH_2O)	-0.1±2.9	0.6±3.5	0.426
△PF ratio	-16.0±40.5	-1.1±23.1	0.141
△$PaCO_2$ (mmHg)	4.5±9.3	5.3±18.2	0.890
△Compliance (ml/cmH_2O/kg)	2.6±7.8	1.6±16.5	0.491
△APACHE II score*	0.14±3.5	1.4±6.5	0.825
△SOFA score†	0.2±1.2	0.4±2.0	0.537
△MLIS‡	0.1±0.4	0.1±0.3	0.944

Definition of abbreviations : △=changes in physiologic parameters; *APACHE : acute physiology and chronic health evaluation; †SOFA=sequential organ failure assessment; ‡Murray LIS=murray lung injury score

때 두 군간에 유의한 차이는 없었다($p>0.05$) (Table 3).

그러나 스테로이드 투여 후에는 D3까지의 변화량에서는 APACHE II 점수의 호전정도가 이탈군에서 유의하게 큰 것으로 나타났고(Table 4), D7까지의 변화량에서는 P/F 비, 유순도, LIS의 호전정도가 이탈군에서 유의하게 큰 것으로 나타났으며 PEEP 변화량은 이탈군에서 실패군에 비해 경계성 유의성을 나타냈다 (Table 5).

5. 경 과

이탈군 14명중 12명이 호전되어 퇴원하였고 2명은 일반병실로 전동 후 각각 22일과 40일 후 사망하

어 14.3%(2/14)의 입원 내 사망률을 보였고 실패군에서는 14명 모두 기계환기에서 이탈하지 못하고 사망하여 전체적으로는 57.1%(16/28)의 사망률을 보였다.

사망원인으로는 이탈군에서는 FiO_2 0.8이상에서도 동맥내 산소분압을 60mmHg이상으로 유지되지 못하는 심한 저항성 저산소증[11]이 1명 그리고 다발성장기부전이 1명이었고 실패군에서는 심한 저항성 저산소증이 2명이었고 다발성장기부전이 12명으로 나타나 전체사망환자 중 다발성장기부전으로 인한 사망이 81.3%(13/16)로 나타났다.

스테로이드 치료중 발생한 합병증으로는 객담배양에서 증명된 폐렴이 이탈군과 실패군에서 각 1명씩 있었고, 카테타 관련 감염이 실패군에서 1명, 폐혈관색전증이 이탈군과 실패군에서 각 1명, 장간막 색전증이 실패군에서 1명, 그리고 긴장성기흉이 실패군에서 1명 등이 있었으나 양 군간에 유의한 차이는 보이지 않았다.

고 찰

본 연구의 중요한 결과로는 첫째, 후기 ARDS환자에서 스테로이드 투여 전 특성 및 경과로 스테로이드 투여의 효과를 예측하기는 힘드나 다장기 부전의 진행정도는 스테로이드에 대한 반응에 영향을 미치는 인자가 될 수 있다는 것과 둘째, 스테로이드에 대한 반응은 스테로이드 투여 후 7일까지는 지표들의 향상 여부로 예측이 가능하다는 것이다.

ARDS는 폐 자체의 원인 혹은 폐 외적인 원인으로 인한 염증성 반응의 결과로 초기에는 중성구와 다양한 사이토카인이 관여하는 것으로 알려져 있고[19], 이어 후기 섬유화기(fibroproliferative phase)에는 폐포와 주위 조직에 진행하는 섬유아세포의 증식, 콜라겐의 축적 등의 숙주방어기전이 작용하게 된다[20]. 스테로이드는 세포내 수용체에 결합하여 이러한 숙주의 방어기전을 억제하는데[21], 결합 후 활성화된 수용체를 통하여 스테로이드는 여러 사이토카인의 활성화와 세포 유착등을 방해하는 작용을 하고[21,22] 프로스타글란딘(prostaglandin)의 생성을 억제하고[23] 섬유소원생성(fibrogenesis)을 억제함으로써[9] 후기 ARDS환자에서 경과를 개선시킬 수 있다고 알려져 있다.

하지만 장기간의 스테로이드의 투여는 심한 골다공증(osteoporosis), 고혈당, 고혈압, 소화성 궤양, 그리고 감염의 감수성 증가 등의 합병증을 초래할 수 있고[13,14] 일부 환자에서는 효과를 나타내지 못하는 경우가 있으며, 또한 한 소규모 전향적 무작위 연구[11]가 있었으나 아직 확실하게 생존률을 증가시킨다는 증거가 부족하기 때문에 후기 ARDS 환자들에서 스테로이드 투여 여부 및 지속여부 결정은 어려운 경우가 많다.

본 연구에서 이탈군과 실패군 사이의 스테로이드 투여전의 임상적 특성과 스테로이드 투여 전까지의 임상경과에서는 유의한 차이가 보이지 않았으나 D0의 SOFA 점수에서 이탈군이 실패군에 비해 유의하게 낮았다(6.6 ± 2.5 vs. 8.8 ± 2.9, $p=0.047$). 따라서 다장기부전이 심하게 진행된 경우는 스테로이드 치료효과가 나쁠 것으로 예측할 수 있다고 사료되며 다장기부전이 고착되기 전에 스테로이드 투여 여부를 결정할 필요성이 있다고 사료된다. 이런 결과는 스테로이드 투여 후 반응군과 무반응군 간의 특성을 비교하여 스테로이드의 투여당일의 다장기부전의 점수에서 두 군간 차이가 없음을 보고한 Meduri 등의 연구[10]와는 다른 결과로 이런 차이를 보이는 이유는 다장기부전을 평가하는 방법에서 본 연구는 SOFA 점수를 사용하고, Meduri 등의 연구[10]에서는 MOF score를 사용하는 등 차이가 있었으며, 대상 환자군도 다르기 때문일 것으로 사료된다.

또한 본 연구의 결과로 D3에 일부 생리학적 지표들의 호전을 보이기 시작하여 D7에는 대부분의 생리학적 지표의 호전을 보여, 스테로이드 치료의 반응여부는 D7이면 어느 정도 예측이 가능할 것으로 생각된다. 이는 Meduri 등의 연구[10]와도 유사한

결과이다. 하지만 Meduri등의 연구[10]에서는 스테로이드 투여 14일째 호전을 보였던 지연반응 환자들도 일부 관찰되었으므로 D7이 절대적인 시점은 아니며 D7까지 호전이 없다면 다시 스테로이드 치료의 기대효과와 위험성을 잘 평가하여 스테로이드 투여의 지속여부를 결정해야 할 것으로 사료된다.

본 연구에서의 전체 병원내 사망률은 57.1%이었는데 비해 Meduri 등의 연구[10]에서 전체 병원내 사망률은 28%로 차이를 보이고 있다. 이러한 차이는 본 연구의 대상환자의 평균나이가 63.6세로 Meduri 등이 연구[10]에서의 43.5세보다 많았고, ARDS의 유발원인으로 폐 자체에 의한 경우가 본 연구에서는 84%로 Meduri 등이 연구[10]에서의 32%보다 많았던 이유 등 대상환자들이 상이해서 이런 결과가 나왔을 가능성이 많다고 사료된다. 또 다른 이유로는 Meduri 등의 연구[10]에서는 기관지내시경을 이용하여 감염증을 배제하기 위한 체계적인 검사를 시행하였으나, 본 연구에서는 이런 체계적인 검사를 시행하지 않아서 밝히지 못한 감염증에 의해 사망률이 높았을 가능성이 있다. 이러한 기관지내시경 검사법들이 이들 환자들의 예후에 미치는 영향은 향후 연구가 필요하리라 생각된다.

본 연구의 제한점으로는 첫째, 후향적인 자료분석이라는 것, 둘째, 기계환기에서의 이탈 여부가 생존 여부와 반드시 일치하지 않는다는 점, 셋째, 스테로이드 투여 도중 Meduri 등이 제안했던 감염감시체계[9]의 미비 등을 들 수 있겠다.

결론적으로 후기 ARDS에서 스테로이드 사용 중 투여 후 7일까지 호전을 보이지 않는 경우 스테로이드 치료 지속 여부를 신중히 고려해야 할 것으로 생각한다.

요 약

배 경 :

후기 ARDS로 스테로이드를 투여 받은 환자들에서 어느 시점까지의 반응의 유무가 기계환기에서의 이탈 여부를 예측할 수 있는지 시간경과에 따른 생리학적 지표의 변화를 기준으로 살펴보았다.

방 법 :

1999년 12월부터 2002년 7월까지 내과계 중환자실에서 ARDS로 7일 이상 기계환기치료를 받은 후에도 심한 저산소증(PaO_2/FiO_2 ratio<200)이 지속되어 스테로이드 치료를 시행하였던 28명(남 : 여 24 : 4, 중앙연령 64세)을 대상으로 후향적 연구를 시행하였다. 스테로이드는 Meduri 등의 방법[11]을 사용하여 투여하였다. 스테로이드 투여 후 기계환기에서 이탈이 가능하였던 환자들을 이탈군(n=14)으로, 기계환기 중 사망하였거나 이탈에 실패했던 환자들을 실패군(n=14)으로 나누어 기저특성과 기계환기 시작일(Dmv), 스테로이드 투여 3일전(D-3), 투여 당일(D0), 그리고 투여 후 3일(D3), 7일(D7)의 생리학적 지표들을 비교하였다.

결 과 :

이탈군과 실패군 사이의 기저특성상의 유의한 차이는 발견되지 않았으며 Dmv과 D-3에 두 군간에 생리학적 지표들의 차이는 없었다($p>0.05$). D0에는 이탈군의 다장기부전 점수(SOFA score)가 6.6+/-2.5로 실패군의 8.8+/-2.9보다 유의하게 낮았다($p<0.05$). 투여 D7에는 폐유순도를 제외한 대부분의 지표들이 두 군간 유의한 차이를 보였으며($p<0.05$), 이탈군에서는 D0에 비해 생리학적 지표들이 유의한 호전이 있었던 반면에 실패군에서는 유의한 호전이 관찰되지 않았다.

결 론 :

결론적으로 후기 ARDS에서 스테로이드 투여 후 7일까지 생리학적 지표의 호전을 보이지 않는 경우 스테로이드 치료 지속 여부를 신중히 고려해야 할 것으로 생각한다.

참 고 문 헌

1. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in

adults. Lancet 1967;2:319-23.
2. Krafft P, Fridrich P, Pernerstorfer T, Fitzgerald RD, Koc D, Schneider B, et al. The acute respiratory distress syndrome: definitions, severity and clinical outcome. An analysis of 101 clinical investigations. Intensive Care Med 1996;22:519-29.
3. Bell RC, Coalson JJ, Smith JD, Johanson WG Jr. Multiple organ system failure and infection in the adult respiratory distress syndrome. Ann Intern Med 1983;99:293-8.
4. Pugin J, Verghese G, Widmer MC, Matthay MA. The alveolar space is the site of intense inflammatory and profibrotic reactions in the early phase of acute respiratory distress syndrome. Crit Care Med 1999;27; 304-12.
5. Meduri GU, Eltorky M, Winer-Muram HT. The fibroproliferative phase of late adult respiratory distress syndrome. Semin Respir Infect 1995;10:154-75.
6. Bernard GR, Luce JM, Sprung CL, Rinaldo JE, Tate RM, Sibbald WJ, et al. High-dose corticosteroids in pathients with the adult respiratory distress syndrome. N Eng J Med 1987;317:1565-70.
7. 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 1988;138:62-8.
8. Bone RC, Fisher CJ Jr, Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA. Early methyprednisolone treatment for septic syndrome and the adult respiratory distress syndrome. Chest 1987;92:1032-6.
9. Meduri GU, Belenchia JM, Estes RJ, Wunderink RG, el Torky M, Leeper KV Jr. Fibroproliferative phase of ARDS. Clinical findings and effects of corticosteroids. Chest 1991;100;943-52.
10. Meduri GU, Chinn AJ, Leeper KV, Wunderink RG, Tolley E, Winer-Muram HT, et al. Corticosteroid rescue treatment of progressive fibroproliferation in late ARDS. Patterns of response and predictors of outcome. Chest. 1994;105:1516-27.
11. 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.
12. 허진원, 임채만, 제갈양진, 이상도, 김우성, 김동순 등. 후기 급성호흡곤란증후군환자에서 스테로이드의 사용 효과. 대한 결핵 및 호흡기질환 2002;52:376-84.
13. Adinoff AD, Hollister JR. Steroid-induced fractures and bone loss in patient with asthma. N Engl J Med 1983;309:265-8.
14. Wiest PM, Flanigan T, Salata RA, Shlaes DM, Katzman M, Lederman MM. Serious infectious complications of corticosteroid therapy for COPD. Chest 1989;95:1180-4.
15. 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.
16. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. Crit Care Med

1985;13:818-29.

17. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Melot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. JAMA 2001;286:1754-8.
18. 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.
19. Matthay MA. Conference summary : acute lung injury. Chest 1999;116(Suppl 1):119S-126S.
20. Meduri GU. Late adult respiratory distress syndrome. New Horiz 1993;1:563-77.
21. Bamberger CM, Schulte HM, Chrousos GP. Molecular determinants of glucocorticoid receptor function and tissue sensitivity to glucocorticoids. Endocr Rev 1996;17:245-61.
22. Marx J. How the glucocorticoids suppress immunity. Science 1995;270:232-3.
23. Barnes PJ, Adock IM. Glucocorticoid receptors. In: The lung : scientific foundations. 2nd ed. Philadelphia : Lippincott-Raven Publi-shers; 1997. p.37-56.