

급성 호흡곤란 증후군의 임상상과 진단

전남대학교 의과대학 내과, 의학연구소

김영철, 박경옥

Clinical Manifestations and Diagnosis of Acute Respiratory Distress Syndrome

Young-Chul Kim, M.D., Kyung-Ok Park, M.D.

Department of Internal Medicine, Chonnam University Medical School,
Chonnam National University Research Institute of Medical Sciences Kwangju Korea

정의 및 진단기준

급성 호흡곤란증후군은 Ashbaugh 등¹이 1967년에 최초로 급성 호흡부전을 보고한 후로 Petty 등²에 의하여 성인형 호흡곤란증후군(Adult Respiratory Distress Syndrome, ARDS)으로 명명되었다. 이후로 Murray 등³이 1988년에 폐손상지수(lung injury score)를 이용한 점수체계를 이용하여 ARDS의 진단과 경과 관찰에 이용하였다. 그러나 저산소지수(hypoxemic score, $\text{PaO}_2/\text{F}_2\text{O}_2$), 방사선 소견, 폐유순도(compliance) 및 호기말 양압의 요구량(PEEP) 4가지 지표를 이용한 폐손상지수는 임상에서 쉽게 이용하기 까다로워 ARDS에 대한 정형화된 연구에 응용하기 어려운 단점이 있었다. 이후로 1994

년에 미국과 유럽의 학자들이 함께 ARDS를 다시 정의하고 임상에서 이용하기에 좀더 간편한 진단 기준을 제시하였다⁴.

그 결과 ARDS는 성인형 호흡곤란 증후군에서 급성 호흡곤란 증후군(acute respiratory distress syndrome)으로 다시 명명되었고 질환을 정의하는 방법도 4가지 지표를 동원해야 하는 폐손상지수 대신에 저산소지수만을 이용하여 좀 더 간단히 질환을 정의하여 진단 및 치료의 지표로 사용할 수 있게 되었다.

이 기준은 $\text{PaO}_2/\text{F}_2\text{O}_2$ 비가 300 이하이면서 양측 폐야에 범발성 침윤을 보이고 압력증가로 인한 삼출성 부종이 아닌(폐모세혈관폐기압 <18 mmHg) 폐포혈관 장벽의 투과성 증가로 인한 여출성 폐부종을 보이는 경우를 급성 폐손상(acute lung injury)이라 하였

Address for correspondence :

Young-Chul Kim, M.D, PhD.

Division of Pulmonology, Chonnam University Hospital

8, Hakdong, Dongku Kwangju, Korea

Phone : 062-220-6573 Fax : 062-225-8578 E-mail : kyc0923@chonnam.ac.kr

고 여기에서 좀더 진행되어 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 비가 200 이하인 경우를 ARDS로 정의하여 이 기준을 현재 사용하고 있다.

역 학

ARDS는 과거에 매년 10만명 당 약 75명 정도 발생하는 것으로 알려져 있으나⁵ 정확한 조사자료에 근거하지 않은 추정치였다. ARDS의 새로운 진단기준이 1994년에 제시된 후로 유럽과 미국의 보고에서는 10만명 당 4.9명에서 13.5명 수준^{6,7}으로 매년 ARDS가 발생된다고 보고되었고 현재 전향적인 역학 조사가 시애틀을 중심으로 진행 중에 있다.

ARDS에 이환된 경우 사망률은 미국의 경우 40-60%를 보이지만 최근의 치료방법들의 발달로 미국⁸과 영국⁹의 보고들에서는 34-36%의 사망율을 보고하고 있다. 국내에서도 결핵 및 호흡기 학회에서 1995년에 실시한 ARDS의 전국실태조사에서 이 새로운 진단기준에 따라 전향적으로 167명의 ARDS환자를 연구하여 보고한 바 있는데, 71.9%의 높은 사망률을 보였다¹⁰.

임상 양상

ARDS는 시시각각으로 변화하는 양상을 보이는 질환이다. 초기에는 별다른 증상이 없이 빈호흡을 보이다가 차츰 호흡곤란이 심해진다. 신체검사상에서 과호흡, 호흡 일의 증가, 거친 호흡, 청색증, 늑간의 함몰 등을 볼 수 있으며 미세한 악설음이 흡기시에 주로 들리며 동맥혈 가스분석에서는 빈호흡으로 인한 PaCO_2 감소에도 불구하고 PaO_2 가 감소되어 있고 AaDO_2 는 증가되어 있으나 초기에는 산소 투여에 쉽게 저산소혈증이 교정되어 환기/관류 불균형 양상을 보인다. 그러나 진행되면서, 호흡곤란, 빈호흡, 청색증이 보일 수 있고, 악설음이 좀 더 심하게 들리게 되고 무기폐가 진행되면서 기관호흡음(tubular breathing sound)으로 대체된다. 이때는 산소 투여만으로 쉽게 동맥혈 저산소혈증이 교정되지 않아서 우-좌 단락이 저

산소혈증의 주요 기전이 된다. 이러한 시기에도 적절한 기계환기 치료가 시작되지 않는다면 알고 빠른 호흡을 계속하다가 결국 호흡근 피로에 이르면 호흡이 느려지면서 PaCO_2 가 오르고 저산소혈증이 악화된다.

다양한 원인들이 ARDS를 일으키지만 위의 임상 경과에는 대체로 4단계로 구분하여 설명할 수 있다¹¹. 제1기에는 폐손상을 받고 하루 이내에 호중구 침윤이 시작되면서 폐부종이 나타나기 시작하는 시기이다. 이 시기에는 경도의 호흡곤란과 저산소혈증, 빈호흡이 관찰되며 방사선 소견은 비교적 정상이다. 방사선 사진에서 폐부종의 양상은 혈관 외로 빠져나온 수액의 양이 30% 정도 이상 증가되어야 나타나며 12시간 이상 지연되어 관찰된다고 한다. Fig. 1에서 보이는 바와 같이 폐부종이 급속도로 악화되면서 방사선 소견의 변화도 급격히 악화되는 시기이다.

제2기는 폐 손상 후 24시간 이내이면서 방사선 소견에서 부분적인(patchy) 폐침윤 양상으로 폐부종이 보이는 시기이다. 호흡곤란의 정도가 심화되고 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 비가 저하되면서 산소치료에도 쉽게 저산소혈증이 교정되지 않는다. 혈관내피세포가 부어오르고 모세혈관이 충혈되고 파괴되며 단백질 투과성이 증가되어 폐부종으로 진행하며 폐포단위의 무기폐(microatelectasis)가 발생한다. 그 결과로 사강이 증가되어 이산화 탄소 배출을 위해 빈호흡을 하게되고 폐의 유순도가 감소되어 호흡곤란은 더욱 심화된다.

제3기는 폐손상 후 2일에서 10일사이의 기간으로 범발성 폐침윤이 관찰되는 시기이다. 폐부종과 섬유소 침착이 일어나고 surfactant 기능의 장애가 첨가되어 무기폐로 진행되며 혈관에는 미세혈전이 형성되어 폐혈관들도 폐쇄된다.

제4기는 폐손상 후 10일 후의 기간으로 방사선 소견은 더 이상 변화가 보이지 않으나 지속적으로 호흡 장애는 악화되며 다장기 부전으로 진행된다. 섬유증식이 계속되면서 발열이 나타날 수 있고 호기말 양압(PEEP)과 산소투여에도 호전되지 않는 저산소혈증과 사강의 증가로 인한 이산화탄소 저류가 문제가 된다. 결국 폐의 모세혈관들이 개형(remodeling) 되는 단계이다. 임상에서는 기계환기관련 폐렴과 감별진단

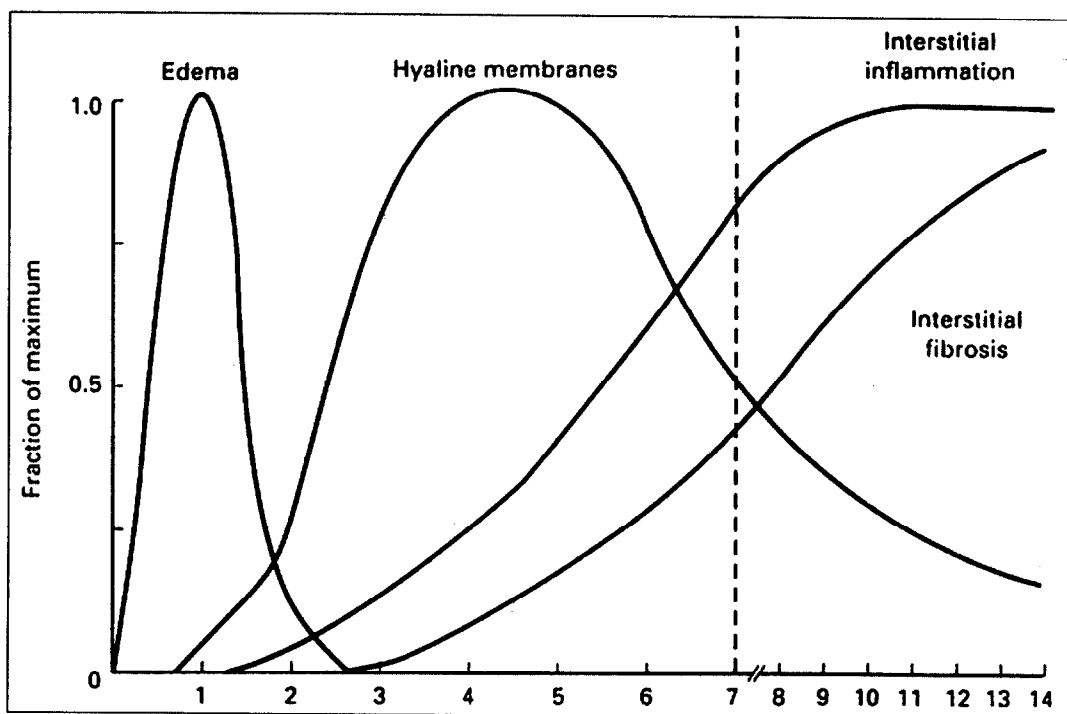


Fig. 1. A schematic representation of the time course of evolution of the acute respiratory distress syndrome(ARDS).

이 어려워 보호검체술질이나 보호폐포세척 등으로 폐렴 여부를 확인하고 또한 경기관지폐생검 등으로 폐조직을 얻어서 섬유증식 여부를 확인할 필요가 있다. 이 섬유증식기(fibroproliferative phase)를 지나서 ARDS로부터 회복되는 경우 폐용적과 동맥혈 가스교환의 장애는 서서히 6-12개월 정도 회복기를 거치면서 회복된다.

최근에는 초기의 ARDS환자들의 기관지폐포세척액에서 제3형 procollagen의 N-terminal peptide(N-PCP-III)를 측정하여 섬유증식의 시작이 ARDS의 초기 24시간 이내에 이미 시작된다는 보고도 있다¹².

방사선 소견

방사선 소견은 심인성 폐부종과 구분하기 어려운 경우가 많고 양측 폐야에 부분적으로 또는 비대칭적인 침윤을 보이고 흉수저류가 관찰되기도 한다. 전산화 단

층촬영(CT)를 이용하여 관찰하면 폐포의 경화와 무기폐가 주로 폐의 아래쪽(dependent) 부위에 심함을 보여준다. 그러나 폐포세척액을 이용한 연구에 의하면 방사선 소견에서 비교적 깨끗한 위쪽(non-dependent) 부위 역시 상당한 정도의 염증이 관찰된다¹³.

최근에는 폐렴, 흡인, 익수(near-drowning) 유독가스 흡입, 기도좌상 등으로 폐에 직접적인 손상을 받아 발생한 ARDS($ARDS_p$)와 패혈증, 췌장염, 심한 외상, 과다출혈/과다수혈, 심폐우회술(cardiopulmonary bypass), 두부손상, 두 개강 내압 증가, 양수, 지방 색전증 등의 폐외의 원인으로 발생한 ARDS($ARDS_{exp}$)를 구분하여 병태생리나 임상 소견 그리고 치료에 대한 반응의 차이를 비교하기도 한다. 방사선 소견을 비교한 한 연구에 따르면 $ARDS_p$ 는 비대칭적이고 경화와 간유리 혼탁(ground glass opacity)이 혼합된 양상인 반면에 $ARDS_{exp}$ 는 대칭적으로 간유리 혼탁소견 만으로 폐침윤이 형성되는 양상의

로 방사선 소견의 차이를 보고하고 있다¹⁴.

섬유증식이 진행되는 경우 단순 방사선 사진에서는 선상의 음영이 관찰될 수 있고 10-13%에서는 기도 압력의 증가 없이 기흉이 발생되기도 한다. CT로 관찰하면 미만성 간질성 침윤과 기포(bullae)가 관찰되기도 한다.

예 후

ARDS의 불량한 예후인자들은 65세 이상의 고령, 패혈증, 만성 간질환, 다장기 부전, 심한 AaDO₂ 증가, 높은 산소 요구량 또는 호기말 양압을 높게 유지하여야 하는 경우, 폐 유순도가 감소되면서 폐포압력이 높아지는 경우, 교질삼투압이 낮거나 감소하는 경우들 그리고 정맥으로 수액을 공급함에도 동맥혈압이 감소하는 경우들이다. 흥미롭게도 발병초기의 산소요구량 등의 중증도의 지표들은 예후에 큰 영향을 미치지 않으나 처음 1주일 동안의 기계환기 지표들이 호전되지 않는 것은 분명히 불량한 예후인자이다¹⁵.

기관지폐포세척액에서 호중구 분획이 계속 높은 경우는 불량한 예후를 나타낸다. 반면에 생존의 가능성이 높은 경우들에서는 호중구 분획이 감소되면서 대식세포들의 분획이 증가됨이 보고되었다^{16,17}. 또한 IL-1, TNF, 그리고 IL-8 등의 pro-inflammatory cytokine들의 지속적인 발현도 불량한 예후를 의미한다^{18,19}. 이와 반면에 IL-10 그리고 IL-1 receptor antagonist(IL-1ra)와 같은 anti-inflammatory cytokine들이 초기의 ARDS에서 잘 발현되지 않는 경우는 좋지 않은 예후를 의미한다²⁰. 또한 ARDS로 진단된 첫 24시간 내에 채취된 기관지폐포 세척액에서 제3형 procollagen의 N-terminal peptide(N-PCP-III)가 생존자들에 비해 사망자들에서 유의하게 상승되어 있음이 보고되었다¹².

ARDS로 인한 사망은 대부분 진단되어서 초기 1개월 이내에 나타난다. 즉 처음 1-2주간 대부분의 사망이 발생하고 이후로 1개월이 지나면 더 이상 사망은 잘 관찰되지 않지만 섬유증식(fibroproliferation)

이 심하게 진행되는 등의 이유로 기계호흡으로부터 이탈이 어려운 환자들이 추가적으로 사망하게 된다. 폐 기능은 ARDS에서 회복된 직후에는 FVC 또는 DL_{CO}가 평소의 50-60% 정도를 보이나 추후로 서서히 6-12개월 동안 70-80% 수준으로 회복된다¹³.

합병증

ARDS로 기계환기보조를 받고 있는 환자들은 ARDS 외에도 다양한 합병증들의 위협에 함께 노출된다. 기도삽관으로 구강위생이 불결한 상태에서 기계환기관련 폐렴이 호발하며, 여러 가지 도관을 경유한 감염, 다장기 부전, 폐유순도가 감소된 폐에 정상인보다 많은 환기량을 강압적으로 환기받으면서 기흉 등의 압력상해(barotrauma)의 위험도 가중된다. 또한 기계환기를 위해 보조적으로 사용되는 약물들에 의한 부작용에도 노출되며 영양실조, 위장관 출혈, 심부정맥 혈전으로 인한 폐색전증 그리고 중환자실 섬망 등이 가능하다.

압력상해 :

우선 폐유순도가 감소되어 있을 뿐 아니라 폐조직이 손상되는 상태에서 많은 용적 또는 높은 압력으로 기계환기를 계속 받으면 압력상해가 쉽게 발생할 수 있는데 한 연구에 의하면 100명의 ARDS 환자 중 13%에서 압력상해가 발생되었음이 보고되었다²¹. 기흉이 발생되면 보통 기계환기 중에 다른 이유 없이 저산소혈증이 발생되면서 폐유순도가 급격히 감소되며 인공환기기에서는 고압에 대한 경고가 발동하게 되며 긴장성 기흉으로 심화되면서 저혈압이 초래된다. 그러나 기흉은 양와위에서 촬영된 사진에서는 가끔 진단이 쉽지 않은데, 기립 시에는 50 mL 정도만으로 기흉의 관찰이 가능하지만 양와위 사진으로는 500 mL 이상의 개스 축적이 있어야 진단이 가능하기 때문이다²². 양와위에는 흉강내 개스가 폐첨부보다는 폐기저부 아래 축적되면서 폐기저부에 방사선 투과성이 증가되게 되고 anterior pleural reflection을 경계 지우면서 늑골횡격막구(costophrenic sulcus)에 공기가 축

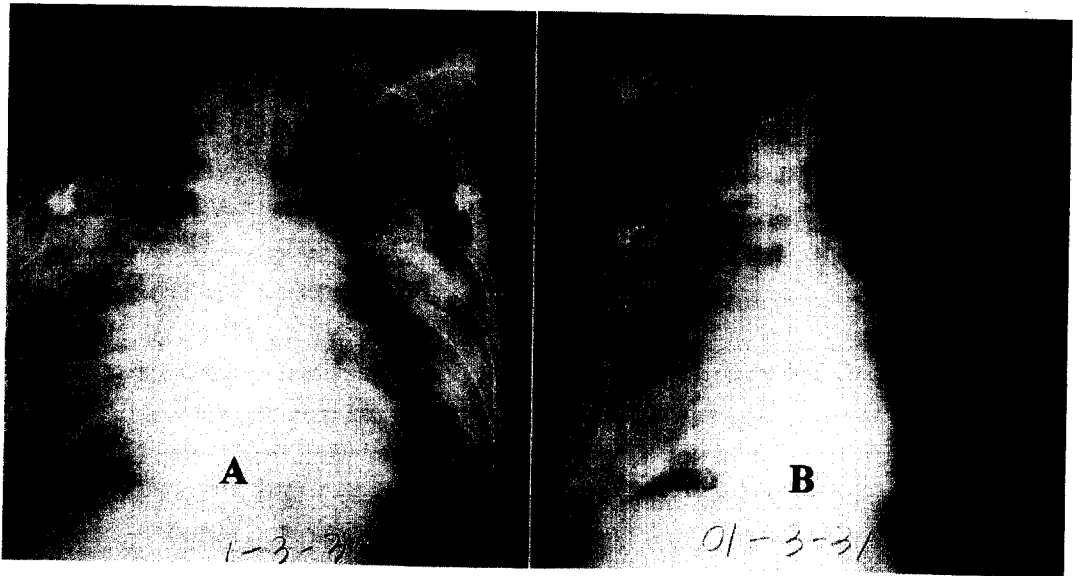


Fig. 2. Patient with ARDS and barotrauma. Supine chest radiograph shows left subpulmonic and left apicolateral pneumothorax(A) which was neglected for 12 hours. Then the patient showed serious hypoxemia and a large amount of pneumothorax was noted(B).

Table 1. Neuropathy and myopathy associated with critical illness

Critical illness polyneuropathy(중증질환 다발성신경병증)

Delayed reversal of neuromuscular blockade.

Acute myopathy(급성 근병증)

a. critical illness myopathy(중증질환 근육병증)

b. myopathy associated with corticosteroid & neuromuscular blockers

적된다. (deep sulcus sign, Fig. 2).

폐렴:

ARDS로 기계환기시에는 폐렴이 또한 호발하는데 기계환기관련폐렴(ventilator associated pneumonia, VAP)이라 명명한다. 243명의 기계환기중인 환자들에서 ARDS로 기계환기를 받았던 경우들이 다른 원인으로 기계환기를 받았던 환자들에 비해서 유의하게 높은(55 vs. 28%) 폐렴의 빈도가 보고 되었다²³. 그러나 VAP를 정확하게 진단하는데는 어려움이 많아서 ARDS 환자들의 부검소견과 임상진단과의 상관을 관찰한 연구에서 전체 부검 대상자중에서 20%에서만 VAP가 예견되었으나 부검 결과 58%에서 폐렴이 확

인되었다. 또한 임상적으로 미생물학 검사 결과 폐렴이 진단되었던 환자들 중 20%에서는 부검 소견에서 폐렴의 증거를 발견할 수 없었다²⁴.

신경 근육 병증:

기계호흡을 유지하는 동안에는 다양한 목적으로 안정제와 근육이완제를 투여하게 된다. 이러한 약제들의 사용과 더불어 관찰되는 신경 근육 병증들에 대하여 최근에 관심이 높아지고 있다(Table 1).

중증질환으로 일주일 이상 이환되어 있는 환자들에서 발생하는 중증질환 다발성 신경병증(critical illness polyneuropathy)은 감각, 운동 신경섬유가 함께 이환되는 질환으로 주로 사지의 근육의 쇠약, 위축

(atrophy)과 함께 심부건반사(deep tendon reflex, 이하 DTR)가 감소 또는 소실된다. 말초신경 중에서 특히 가벼운 접촉과 비늘로 찌르는 것(pin prick)에 대한 감각이 소실되나 뇌신경(cranial nerve)기능은 상대적으로 유지되는 특성이 있다. 생검 또는 부검소견에서는 신경 축삭(axon)의 변성이 경미한 염증과 수초탈락(demyelination) 소견과 함께 관찰되며 근육은 탈신경 위축(denervation atrophy)을 보인다²⁵.

이러한 중증질환 다발성 신경병증은 대부분 패혈증 등으로 인한 신경으로의 미세순환장애의 결과 발생한 허혈과 축삭의 변성(axonal degeneration)이 그 원인인 것으로 이해되고 있다²⁶. 43명의 중증질환 다발성 신경병증 환자들에 대하여 전기생리적 검사를 시행한 연구에 따르면 패혈증이나 다장기 부전이 발생 후 4주가 지난 환자들의 70%에서 축삭의 다발성 신경병증(axonal polyneuropathy)의 증거들이 관찰되었다. 또한 약 반수에서 전신의 근육 기능 이상의 증거들과 사지 근력 약화, DTR의 감소 또는 소실 등으로 기계호흡으로부터 이탈이 지연되었다. 이들 중 3명의 중증 환자들은 사지를 조금도 움직이기 어려울 정도로 심한 신경병증으로 결국 사망하였다²⁷.

다음으로 근이완제(neuromuscular blockade)로부터 회복이 지연되는 경우들이 문제가 된다. 특히 aminosteroid계 근이완제(pancuronium and vecuronium)들은 정상적으로는 수 시간 내에 순환혈액으로부터 청소되는데 신기능 장애(GFR<30 mL/min)가 있는 경우에는 활성형 대사물인 3-hydroxy 대사물이 축적되면서 마지막 투여 후 1주일까지도 배설되지 않는 경우도 있다²⁸.

이러한 약물로 인한 신경근육 차단 효과는 anticholinesterase reversing agent들을 투여하면 일시적으로 호전된다. 따라서 이러한 부작용을 줄이기 위해서는 신기능 장애가 있는 환자들에게 aminosteroid 계 약물을 피하고 대신 atracurium과 같은 benzylisoquinoline계 약물을 사용하는 것이다. atracurium은 신장, 간장, 심혈관 장애 정도에 영향을 받지 않으면서 배설된다²⁹.

기계호흡 치료 중인 중환자에서 발생하는 급성 근병증(acute myopathy)은 중증질환 근병증(critical illness myopathy)과 스테로이드와 함께 근이완제를 사용한 경우에 발견되는 근병증 두 가지로 대별된다. 중증질환 근병증은 패혈증과 같은 다장기부전이 있는 31명의 환자들에서 근육 생검 결과 12명에서는 근위축이, 그리고 15명에서는 근육괴사가 관찰되어 높은 빈도로 발생되었고 중증질환 다발성 신경병증과 같이 미세순환장애의 결과로 해석된다³⁰.

마지막으로 중증의 천식발작으로 스테로이드와 근이완제 치료를 받은 많은 환자들에서 감각신경계통은 비교적 유지되면서 안면부를 제외한 좌우 대칭의 근력 약화와 근위축, DTR의 감소가 빈발함이 보고되어 스테로이드와 근이완제 사용과 관계된 근병증(myopathy associated with corticosteroid & neuromuscular blockers)이 알려졌다³¹.

그 병리 기전은 잘 알려져 있지 않지만 동물실험에서 수술적으로 운동신경을 절단하고 고용량 스테로이드를 투여한 경우 그렇지 않은 경우들 보다 유의하게 높은 근섬유위축이 보고되었다³². 따라서 신경제거(denervation)가 스테로이드 수용체의 수를 급작스럽게 증가시키면서 스테로이드의 작용을 극대화 시켰을 가능성이 시사되었다³³. 한 임상 연구에서 인공호흡을 받은 69명의 중증 천식환자들이 스테로이드와 근이완제를 동시에 투여받았는데 근이완제를 하루 이내만 사용한 경우들에서는 6%에서 근력 약화가 관찰되었으나 3일 이상 근이완제를 사용한 경우에서는 85%에서 근력약화가 관찰되었다. 반면에 스테로이드만 투여받고 근이완제는 투여받지 않았던 38명의 대조군에서는 근력 약화를 보인 경우들이 발견되지 않았다³⁴. 또한 10년동안 천식환자들에 대한 기계호흡 치료 성적을 후향적으로 조사한 결과에 따르면 스테로이드와 근이완제를 함께 사용한 환자들의 30%에서 근병증이 관찰되었고 근병증 발생의 유일한 독립적인 예측인자는 근이완제를 사용한 기간이었다³⁵.

이상과 같이 기계호흡을 받는 급성 호흡부전 환자들에서 기계호흡으로부터의 이탈이 어려운 경우 위에 열

거된 근병증이나 신경병증의 가능성을 고려할 수 있어야 하겠고 또한 예방을 위해서도 부적절한 근이완제 사용등을 주의할 필요가 있겠다.

중환자실 섬망 :

중환자실의 환자들은 침대에만 꼼짝 못하게 누워 있고 다양한 감시장비들과 인공호흡기에서 나는 지속적인 기계 소리들을 계속 듣고 있어야 한다. 전등은 항상 켜져 있고, 창문, 시계, 달력도 시야에 없어서 시간에 대한 지남력이 쉽게 상실된다. 아주 적은 시간을 제외하고는 가족들이나 면회객들을 볼 수도 없다. 항상 마주하는 의사들과 간호사들은 복잡한 기계들을 판독하고 다루는데 정신을 다 빼앗기고, 정작 고통받는 환자와는 이야기 할 여력이 없다. 환자들에게는 수많은 도관들이 꽂혀있고 수시로 예고도 없이 혈관을 찾아 주사바늘이 찔려진다.

이러한 상황 중에서 때로는 중환자실은 불규칙적으로 공포감에 가득 찬다. 예고도 없이 경고음이 울리고 의료진들이 옆의 환자에게 달려와서 심폐소생술을 시행하는 거칠고 불안한 소리들을 보고 들으면서 자신에게도 다가오는 것 같은 죽음의 공포를 느껴야 한다.

정상적인 중추신경기능을 유지하기 위해서는 적절한 양의 자극을 받으며 살아야 한다. 그러나 수면이 오랫동안 박탈당하고, 외부 환경으로부터의 자극이 없어지면, 마음속 내부로부터 자극이 만들어져, 환상 또는 환청이 나타나서 섬망 상태에 이른다. 섬망이란 이러한 원인들로 자극에 대하여 예민하게 반응하면서 지남력의 소실(disorientation)과 환각(hallucinations) 상태를 보이는 것이다.

이러한 중환자실 섬망의 예방을 위해서는 우선 달력, 시계, 라디오, TV들을 이용하여 적절한 자극을 주는 것이 중요하고 환자가 창문을 볼 수 있도록 한다. 또한 가족들과 잦은 대면을 허락하며 의료진은 환자와 언제든지 대화하려고 노력하는 자세가 필요하다. 모든 치료, 병의 경과, 검사계획, 시술 등을 잘 설명해 주고 동의도 구하며 비록 의식이 없어 보여도 환자는 상당 부분 듣고 느낄 수 있다고 생각하고 환자를 대하는 자세가 필요하다.

중환자실에 입원되어 있는 약 40%의 환자들에서 섬망(delirium) 상태를 경험한다. 그 원인으로 대사적인 이상, 전해질 이상, 약물 금단 현상, 급성 감염 질환, 뇌혈류장애, 중추신경 이상 등이 원인이 된다. 또한 이러한 원인들 외에 위에 기술한 수면 박탈과 중환자실의 특수한 환경이 주는 스트레스 등이 얼마나 주요한 섬망의 원인 인자인지는 아직 불확실하다³⁶. 그러나 급성 호흡부전으로 대단히 어려운 상황에서 기계 호흡 치료를 받고 있는 환자들을 치료하는 의료진들은 물리적인 병태와 그에 대한 치료뿐만 아니라 환자들의 정신적인 문제에 대한 보조에도 좀더 관심을 두어야 하겠다.

참 고 문 헌

1. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967;2:319-23.
2. Petty TL, Ashbaugh DG. The adult respiratory distress syndrome : clinical features, factors influencing prognosis and principles of management. *Chest* 1971;60:233-9.
3. 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.
4. 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* 1994;149: 818-24.
5. Conference report : Mechanisms of acute respiratory failure. *Am Rev Respir Dis* 1977;115: 1071-8.
6. 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. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1849-1861
7. Zaccardelli DS, Pattishall EN. Clinical diagnostic criteria of the adult respiratory distress syndrome in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 1996; 24:247-51.
8. Milberg JA, Davis DR, Steinberg KP, Hudson LD. Improved survival of patients with acute respiratory distress syndrome(ARDS) : 1983-1993. *JAMA* 1995;273:306-9.
9. Abel SJC, Finney SJ, Brett SJ, Keogh BF, Morgan CJ, Evans TW. Reduced mortality in association with the acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Thorax* 1998;53:292-4.
10. 급성 호흡곤란 증후군의 전국 실태조사 보고. 결핵 및 호흡기 질환 1997;44(1):2543
11. van Soeren MH, Diehl-Jones WL, Maykut RJ, Haddara WM. Pathophysiology and implications for treatment of acute respiratory distress syndrome. *AACN Clin Issues*. 2000 May;11(2): 179-97.
12. Marshall RP, Bellingan G, Webb S, Puddicombe A, Goldsack N, McAnulty RJ, Laurent GJ. Fibroproliferation occurs early in the acute respiratory distress syndrome and impacts on outcome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Nov; 162(5):1783-8.
13. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *New Engl J Med* 2000;342 (18):1334-1349
14. 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*. 1999; 213:545-52.
15. 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* 1995;152:1518-26
16. Steinberg KP, Milberg JA, Martin TR, Maunder RJ, Cockrill BA, Hudson LD. Evolution of bronchoalveolar cell populations in the adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150:113-22.
17. 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*. 1996;154:76-81.
18. Meduri GU. The role of the host defence response in the progression and outcome of ARDS : pathophysiological correlations and response to glucocorticoid treatment. *Eur Respir J*. 1996;9: 2650-70.
19. Headley AS, Tolley E, Meduri GU. Infections and the inflammatory response in acute respiratory distress syndrome. *Chest*. 1997;111:1306-21.
20. Donnelly SC, Strieter RM, Reid PT, Kunkel SL, Burdick MD, Armstrong I, Mackenzie A, Haslett C. The association between mortality rates and decreased concentrations of interleukin-10 and interleukin-1 receptor antagonist in the lung fluids of patients with the adult respiratory distress syndrome. *Ann Intern Med*. 1996;125:191-6.
21. Schnapp LM, Chin DP, Szaflarski N, Matthay MA. Frequency and importance of barotrauma in 100 patients with acute lung injury. *Crit Care Med*. 1995 Feb;23(2):272-8.
22. Carr JJ, Reed JC, Choplin RH, Pope TL Jr, Case

- LD. Plain and computed radiography for detecting experimentally induced pneumothorax in cadavers : implications for detection in patients. *Radiology*. 1992;183:193-9.
23. Chastre J, Trouillet JL, Vuagnat A, Joly-Guillou ML, Clavier H, Dombret MC, Gibert C. Nosocomial pneumonia in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:1165-72.
24. Andrews CP, Coalson JJ, Smith JD, Johanson WG Jr. Diagnosis of nosocomial bacterial pneumonia in acute, diffuse lung injury. *Chest*. 1981 Sep;80(3):254-8.
25. Zochodne DW, Bolton CF, Wells GA, Gilbert JJ, Hahn AF, Brown JD, Sibbald WA. Critical illness polyneuropathy. A complication of sepsis and multiple organ failure. *Brain*. 1987;110:819-41.
26. Bolton CF, Young GB, Zochodne DW. The neurological complications of sepsis. *Ann Neurol*. 1993;33:94-100.
27. Witt NJ, Zochodne DW, Bolton CF, Grand'Maison F, Wells G, Young GB, Sibbald WJ. Peripheral nerve function in sepsis and multiple organ failure. *Chest*. 1991 Jan;99(1):176-84.
28. Segredo V, Caldwell JE, Matthay MA, Sharma ML, Gruenke LD, Miller RD. Persistent paralysis in critically ill patients after long-term administration of vecuronium. *N Engl J Med*. 1992;20;327:524-8.
29. Agoston S, Vandenbrom RH, Wierda JM. Clinical pharmacokinetics of neuromuscular blocking drugs. *Clin Pharmacokinet*. 1992;22:94-115.
30. Helliwell TR, Coakley JH, Wagenmakers AJ, Griffiths RD, Campbell IT, Green CJ, McClelland P, Bone JM. Necrotizing myopathy in critically-ill patients. *J Pathol*. 1991 Aug;164(4):307-14.
31. Douglass JA, Tuxen DV, Horne M, Scheinkestel CD, Weinmann M, Czarny D, Bowes G. Myopathy in severe asthma. *Am Rev Respir Dis*. 1992;146:517-9.
32. Massa R, Carpenter S, Holland P, Karpati G. Loss and renewal of thick myofilaments in glucocorticoid-treated rat soleus after denervation and reinnervation. *Muscle Nerve*. 1992 Nov;15:1290-8.
33. DuBois DC, Almon RR. A possible role for glucocorticoids in denervation atrophy. *Muscle Nerve*. 1981;4:370-3.
34. Leatherman JW, Fluegel WL, David WS, Davies SF, Iber C. Muscle weakness in mechanically ventilated patients with severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153:1686-90.
35. Raps EC, Bird SJ, Hansen-Flaschen J. Prolonged muscle weakness after neuromuscular blockade in the intensive care unit. *Crit Care Clin*. 1994;10:799-813.
36. McGuire BE, Basten CJ, Ryan CJ, Gallagher J. Intensive care unit syndrome : a dangerous misnomer. *Arch Intern Med*. 2000;160:906-9.