

소아 급성 호흡곤란증후군에서의 Berlin 정의

김수연, 김윤희, 설인숙, 김민정, 윤서희, 김경원, 손명현, 김규연

연세대학교 의과대학 세브란스병원 소아과

Application of the Berlin definition in children with acute respiratory distress syndrome

Soo Yeon Kim, Yoon Hee Kim, In Suk Sol, Min Jung Kim, Seo Hee Yoon, Kyung Won Kim, Myung Hyun Sohn, Kyu-Earn Kim

Department of Pediatrics, Severance Hospital, Institute of Allergy, Brain Korea 21 PLUS Project for Medical Science, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: The revised Berlin definition (BD) showed better predictive validity for mortality in adults with acute respiratory distress syndrome (ARDS). We examined the validity of BD for pediatric ARDS as compared to the American-European Consensus Conference definition (AECCD).

Methods: This single-center, retrospective study included 127 patients aged 1 month to 19 years who were admitted to the medical intensive care unit due to acute lung injury (ALI, n=31) or ARDS (n=96) using the AECCD. All patient characteristics and mortality rates were compared between the individual severity groups according to the BD and AECCD.

Results: Sixty-four patients (50%) died. Mortality rates increased across the severity groups according to both definitions (26% in mild, 42% in moderate, and 75% in severe by the BD [$P < 0.001$]; 26% in ALI non-ARDS and 58% in ARDS by the AECCD [$P = 0.002$]). The mortality risk increased only for 'severe ARDS' (hazard ratio for mortality, 2.56; 95% confidence intervals [CI], 1.14–5.78; $P = 0.023$) after adjusting for confounding factors. The BD better predicted mortality, with an integrated area under the receiver operating characteristic curve (iAUC) of 0.651 (95% CI, 0.571–0.725), than the AECCD, with an iAUC of 0.584 (95% CI, 0.523–0.637). The pediatric risk of mortality (PRISM) III and pediatric index of mortality 3 scores were significantly different across BD severity groups, whereas only PRISM III scores were different according to the AECCD.

Conclusion: The BD applied to children with ARDS. It could be adopted to severity classifications and predict pediatric ARDS mortality better than the AECCD. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2016;4:257-263)

Keywords: Acute respiratory distress syndrome, Child, Mortality, Validity

서 론

1967년 Ashbaugh 등이 최초로 급성 호흡곤란증후군(acute respiratory distress syndrome, ARDS)에 대하여 기술한 이래, 많은 임상 연구자들에 의해 새로운 정의들이²⁻⁵ 제안되었다. 이후 보다 일관된 임상 적용을 위해 1994년 미국과 유럽의 연구자들에 의한 American-European Consensus Conference (AECC) 정의가⁶ 새로이 제정되었으며, 다양한 원인에 의한 폐포-모세혈관 투과도 증가에 따른 흉부 방사선상의 양측성 폐 침윤 및 임상적으로 급성 저

산소성 호흡부전($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ mmHg)을 보이면서 좌심방압 증가를 배제할 수 있는 경우로 ARDS를 정의하였다. 급성 폐 손상(acute lung injury, ALI)의 개념 또한 소개되었는데, 이는 산소화의 지표인 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio가 300 mmHg 이하인 경증의 임상 스펙트럼으로 정의되었다.

이러한 AECC 정의가 ARDS의 표준화된 정의로 사용되면서 이를 기준으로 많은 임상 연구와 치료가 진행되었으나, 약 18년의 기간 동안 축적된 임상 및 역학적 자료들을 통해 AECC 정의에 대한 제한점^{7,8} 역시 보고된 바 있어, 2011년 European Society of Inten-

Correspondence to: Myung Hyun Sohn  <http://orcid.org/0000-0002-2478-487X>
Department of Pediatrics, Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, 50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Korea
Tel: +82-2-2228-2050, Fax: +82-2-393-9118, E-mail: mhsohn@yuhs.ac

*This research was supported by Basic Science Research Program through the National Research Foundation of Korea (NRF) funded by the Ministry of Education (2007-0056092 and 2011-0024036).

Received: October 13, 2015 Revised: October 19, 2015 Accepted: October 29, 2015

© 2016 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology
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/>).

sive Care Medicine의 주관하에 국제적 자문을 통한 개정 작업을 거쳐 ARDS의 새로운 정의에 대한 초안이 발제되어 이를 “Berlin 정의”로 명명하였다. 이러한 Berlin 정의의 초안에 대하여 대규모 성인 환자 코호트에 대한 경험적 평가를 통하여 새로운 ARDS의 진단 기준을 확정하였으며 저산소증의 정도를 기준으로 경증, 중등증 및 중증의 세 개의 군으로 ARDS를 구분하여 정의하였다. 아울러 “급성”의 기준을 1주일 이내로 보다 명확히 하였으며, 최소 호기말양압(positive end-expiratory pressure, PEEP)을 설정함으로써 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio의 측정에 있어 표준화된 기계환기 설정을 제시하였고, 침습적이고 관찰자 간 신뢰도가 낮은 폐동맥폐기압(pulmonary artery wedge pressure)의 항목을 삭제함과 동시에 심장초음파와 같은 객관적 검사의 활용을 통한 심인성 폐부종의 배제를 권장하였다. 또한, 흉부 방사선 소견에 대한 관찰자 간 일치율의 증가를 도모하기 위한 명확한 기준 및 구체적인 예시를 제공함으로써 기존 AECC 정의의 제한점을 보완하였고, 이러한 새로운 Berlin 정의에 대하여 AECC 정의와 비교하였을 때 사망률 및 ventilator-free days와 기계환기 기간에서 보다 높은 예측 타당도를 확인하였으며 국내에도 그 결과가 소개된 바 있다.

그러나, 현재까지 소아를 대상으로 한 보고는 미미한 실정이다. 소아는 성인과 구별되는 고유한 호흡기계의 특성을 지니고 있으며 일례로 유연한 흉곽, 높은 기저 기도저항, 낮은 기능잔기용량(functional residual capacity), 높은 진정 요구도(sedation requirements), 낮은 적혈구용적률(hematocrit)을 보인다. 또한, 발달중인 소아의 폐는 성숙한 성인의 폐에 비하여 보다 낮은 기도압력에서도 ventilator-induced lung injury에 취약한 경향을 보인다.¹¹ ARDS가 복합적인 임상증후군을 지칭하며 소아의 ARDS가 역학, 치료 및 예후에 있어 성인과 차이를 보인다는 점을 고려할 때, 이러한 새로운 ARDS의 정의를 소아환자에서 평가하는 것은 반드시 필요하다.

본 연구에서 저자들은 Berlin 정의를 소아 ARDS에 적용하여, 중증도 분류에 따른 임상적 특성과 생리학적 변수들을 비교함과 동시에 이러한 Berlin 정의가 AECC 정의와 견주어 소아 중환자에서 질병의 중증도를 보다 정확하게 예측할 수 있는지에 대한 예측 타당도를 비교하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상 및 자료 수집

2009년 1월 1일부터 2014년 2월 28일까지 연세대학교 신촌 세브란스병원 내과계 중환자실에 입실한 환자 중 생후 30일에서 19세 미만의 500명의 환자를 대상으로 분석하였다. 이 중 127명(25%)의 환자가 AECC의 정의에 따라 ALI 또는 ARDS로 진단되어 본 연구에 포함되었다. 신생아 또는 심장 질환을 동반한 경우는 제외되었다. 2명의 저자가 진단 당시의 연령, 몸무게, 성별, 입실 당시의 진단

명을 통한 기저질환 유무, 중환자실 재원 기간, 기계환기 일수 및 생체징후, 입실 첫 24시간 이내의 혈액검사 소견을 조사하였다. 소아 중환자 사망률을 예측할 수 있는 지표인 소아사망률지표(pediatric index of mortality, PIM) 3과 소아사망률 위험성(pediatric risk of mortality, PRISM) III 값 역시 재확인하였다. 또한 기계 환기 시작 첫 수시간에서 최대 24시간 이내 안정화된 설정에서의 PaO_2 , PaCO_2 , FiO_2 , $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio, 일회환기량(tidal volume), 최고흡기압(peak pressure) 및 PEEP과 같은 변수들에 대한 값을 조사하여 기본 임상 양상과 중증도를 평가하였다. 본 연구의 모든 환자들은 최소 5 cmH_2O 이상의 PEEP으로 기계환기를 적용하였다. 흉부 방사선 사진은 흉수, 무기폐 혹은 결절 등으로 충분히 설명되지 않는 양측성 폐침윤이 확인되는 경우를 기준으로 2명의 저자가 판독하였다. 본 연구는 세브란스 병원 임상시험윤리위원회의 심의를 거쳐 모든 환자들의 의무기록을 후향적으로 조사하였다(승인번호: 4-2013-0207).

2. 변수와 정의

AECC 정의에⁶ 따라 ALI non-ARDS ($200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$)와 ARDS ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$)를 정의하였다. 비록 본래의 AECC 정의에서는 ARDS를 포함하는 포괄적 개념으로 ALI를 제시하였으나, 실제 임상영역에서는 상대적으로 경한 저산소증으로 지칭하여 분석에 사용하고 있어,¹² 보다 정확한 표현인 ALI non-ARDS로 대신하였다. Berlin 정의에 따른 ARDS의 분류는 다음과 같다: 경증 ARDS ($200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$, $\text{PEEP} \geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$), 중등도 ARDS ($100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$, $\text{PEEP} \geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$), 중증 ARDS ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$, $\text{PEEP} \geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$).⁹

일차적 결과는 중환자실 치료 중 사망한 경우 또는 사망하거나 체외막 산소 공급장치(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)를 거치한 경우의 합집합(ECMO/mortality)으로 설정하였다. 실제 체외막 산소 공급장치 보조요법을 예후가 매우 좋지 않은 경우에 한하여 구제치로 적용하고 있는 점을¹³ 반영하여 사망에 더하여 질병의 중증도를 나타낼 수 있는 결과로 사용하였다. 생존자들에서의 중환자실 재원 기간과 기계환기 치료 일수는 이차적인 결과로 분석에 이용하였다.

3. 통계 분석

범주형 자료는 총 수와 빈도(%), 연속형 자료는 Kolmogorov-Smirnov test를 통하여 정규성 검정 후 평균(\pm 표준편차) 또는 중앙값(median)과 사분범위(interquartile range)로 나타내었다. 임상 자료와 생리학적 변수들을 각각 AECC 정의 및 Berlin 정의의 중증도 분류에 따라 비교하였다. 비연속 변수에 대한 비교분석은 chi-square test 또는 Fisher exact test를 사용하였고, 연속 변수에 대한

분석은 Mann-Whitney *U*-test와 Kruskal-Wallis *H*-test를 이용하였다. Kaplan-Meier method를 통하여 생존곡선을 측정하였으며, Log-rank test를 통하여 각 생존곡선을 비교하였다. 일차 결과의 분석에 단변량 Cox 회귀분석을 적용하여 위험비율(hazard ratios [HR], 95% confidence interval [CI])을 구하였으며 단변량 분석에서 $P < 0.05$ 를 보이는 변수에 대하여 다변량 Cox 회귀분석을 적용하여 분석하였다. 또한 ARDS의 두 정의에서의 사망률에 대한 예측 타당도를 비교하기 위하여 시간 의존성(time-dependent) 수신자 동작 특성(receiver operating characteristics, ROC) 곡선과 ROC 곡선 아래 면적(area under the curve, AUC)을 활용하였다. 추적 관찰의 전 기간 동안에 걸친 AUC의 가중평균값인 integrated area under the curve (iAUC)는 각 정의의 예측 지표로서의 분별력을 반영하며 그 값이 높을수록 전반적인 예측 타당도가 높음을 의미한다.¹⁴ 이러한 시간 의존성 수신자 동작 특성 곡선 통계는 R ver. 3.0.1 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria)을, 이외의 모든 통계 분석은 IBM SPSS Statistics ver. 20.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)를 이용하였으며 P 값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 판단하였다.

결 과

1. 대상 환자의 임상적 특성

AECC 정의에 따라 ALI/ARDS로 진단된 127명의 환아를 대상으로 분석을 진행하였다. 모든 환아는 Berlin 정의에 따른 ARDS의 진단 기준을 동시에 충족하였다. 대상 환자의 연령은 중앙값 4.1 (1.7–10.5)세였으며, 79명(62%)이 남자였다. 64명이 사망하여 50%의 사망률을 보였으며 9명(7%)이 체외막 산소 공급 장치 요법을 시행 받았고, 그중 한 명이 생존하였다. 생존자들 중 중환자실 재원 일수는 중앙값 11 (8–22)일, 기계호흡 치료 일수는 중앙값 9 (6–20)일이었으며 중환자실 입실 24시간 이내의 PRISM III 값은 9 (5–15), PIM 3 값은 11.3 (5.3–28.2)이었다. ARDS의 위험 인자로는 폐렴이 69명(54%)으로 가장 많았고 패혈증이 29명(23%)으로 그 뒤를 이었다. 주요 동반 질병으로는 신경계 질환(52명, 41%)과 혈액종양 질환(34명, 27%)을 확인하였다(Table 1).

2. AECC 및 Berlin 정의의 중증도 분류에 따른 임상 특성의 비교

환자의 임상적인 특성과 생리학적 변수들을 ARDS의 각 정의에 따른 중증도 분류에 따라 비교한 결과를 Table 2에 나타내었다. Berlin 정의에 따라 31명(24%)의 환아가 경증 ARDS로 분류되었고, 이들은 동시에 AECC 정의에서의 ALI non-ARDS에 해당하였다. 나머지 96명 중 각각 48명(38%)이 중등도 ARDS와 중증 ARDS로 분류되었다. 체외막 산소 공급장치 요법을 시행 받은 경우는 모두

Table 1. Patient demographics (n = 127)

Demographic	Value
Age (yr)	4.1 (1.7–10.5)
Male sex	79 (62)
PRISM III	9 (5–15)
PIM 3	11.3 (5.3–28.2)
PaO ₂ /FiO ₂ at the diagnosis	131.7 (82–199.5)
Predisposing risk factors of ARDS	
Pneumonia	69 (54)
Sepsis	29 (23)
Aspiration	18 (14)
Bronchiolitis	4 (3)
Others	5 (4)
Major comorbidities	
Neurologic disease	52 (41)
Pediatric cancer	34 (27)
Outcomes	
Mortality	64 (50)
ECMO/mortality*	65 (51)
In survivors (n = 63)	
ICU length of stay (day)	11 (8–22)
Ventilator care duration (day)	9 (6–20)

Values are presented as median (interquartile range) or number (%). PRISM III, pediatric risk of mortality III; PIM 3, pediatric index of mortality 3; PaO₂, arterial partial pressure of oxygen; FiO₂, fraction of inspired oxygen; ARDS, acute respiratory distress syndrome; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation; ICU, intensive care unit. *ECMO/mortality, composite variable including both mortality cases and ECMO insertion cases.

중증 ARDS에 해당하였다.

소아에서 사용되는 대표적인 사망 지표인 PRISM III와 PIM 3 값은 모두 Berlin 정의에 따른 중증도 분류군 간에 유의미한 차이를 나타내었으나, AECC 정의에 따른 군 간에는 PIM 3 값만 유의미한 차이를 보였다. Berlin 정의에 따른 분류에서, PRISM III 및 PIM 3 값은 경증과 중등도 ARDS군 사이에 차이를 보이지 않았으나, 경증과 중증, 중등도와 중증 ARDS군을 비교하였을 때 중증 ARDS군에서 유의미하게 증가하였다.

기계환기와 관련된 변수들 중 산소화(PaO₂/FiO₂)는 ARDS 각 정의에 따른 중증도가 증가할수록 저하되었고 FiO₂와 PEEP 값은 유의미하게 증가하였다. 인공 호흡기 평균 일회환기량 역시 중증도의 증가에 따라 증가하였으며 중증 ARDS에서 유의미한 증가가 확인되었다(Table 2).

사망률은 AECC 정의에 따른 분류에서 ALI non-ARDS의 26%에 비해 ARDS에서 58%로 높았다. Berlin 정의에 따른 분류에서는 경증 26%, 중등도 42%, 중증 75%로 확인되었다. 이 중 경증과 중증 ARDS, 중등도와 중증 ARDS의 비교에서 통계학적으로 유의미한 차이가 확인되었다. 그러나, 생존자들에 대한 분석에서는 중환자

Table 2. Clinical characteristics and physiological variables of patients across severity categories using the AECC definition and the Berlin definition

Variable	AECC definition		Berlin definition		
	ALI non-ARDS (n=31)	ARDS (n=96)	Mild ARDS (n=31)	Moderate ARDS (n=48)	Severe ARDS (n=48)
Age (yr)	4.4 (1.3–9.7)	4.1 (1.8–10.8)	4.4 (1.3–9.7)	4.1 (1.6–11.8)	4.1 (2.0–10.5)
Male sex	15 (48)	64 (67)	15 (48)	35 (73)	29 (60)
PRISM III	8 (4–13)	10 (6–17)	8 (4–13)	7 (3–13)	12 (8–19) ^{‡,§}
PIM 3	6.3 (4.5–12.7)	15.3 (6.0–30.4)*	6.3 (4.5–12.7)	7.2 (4.8–21.5)	27.5 (9.8–41.0) ^{‡,§}
Ventilatory parameter					
PaO ₂ /FiO ₂	236.7 (212.0–270.3)	100.1 (73.0–144.9)*	236.7 (212.0–270.3)	143.8 (128.3–167.1) [†]	73.0 (58.2–86.8) ^{‡,§}
FiO ₂	0.4 (0.4–0.5)	0.7 (0.6–1.0)*	0.4 (0.4–0.5)	0.6 (0.5–0.6) [†]	1.0 (0.9–1.0) ^{‡,§}
TV/BWt (mL/kg)	6.3 (5.3–6.9)	6.8 (6.1–7.7)*	6.3 (5.3–6.9)	6.5 (6.0–7.2)	7.2 (6.3–8.2) [†]
Ppeak	21 (15–25)	25 (20–29)*	21 (15–25)	22 (19–25)	29 (20–32) ^{‡,§}
PEEP	5 (5–5)	7 (5–8)*	5 (5–5)	5 (5–7) [†]	8 (6–10) ^{‡,§}
Primary outcomes					
Mortality	8 (26)	56 (58)*	8 (26)	20 (42)	36 (75) ^{‡,§}
ECMO/mortality	8 (26)	57 (59)*	8 (26)	20 (42)	37 (77) ^{‡,§}
Secondary outcomes (in survivors)					
ICU length of stay (day)	11 (8–25)	12 (8–22)	11 (8–25)	10.5 (8–20.8)	20 (8.3–29.5)
Ventilator care duration (day)	9 (5–24)	9.5 (6–19.8)	9 (5–24)	9 (6–17)	18 (5.3–26.3)

Values are presented as median (interquartile range) or number (%).

AECC, American-European Consensus Conference; ALI, acute lung injury; ARDS, acute respiratory distress syndrome; PRISM III, pediatric risk of mortality III; PIM 3, pediatric index of mortality 3; PaO₂, arterial partial pressure of oxygen; FiO₂, fraction of inspired oxygen; TV, tidal volume; BWt, body weight; Ppeak, peak pressure; PEEP, positive end-expiratory pressure; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation; ICU, intensive care unit.

*ALI non-ARDS vs. ARDS: *P* < 0.01. [†]Mild ARDS vs. moderate ARDS: *P* < 0.01. [‡]Mild ARDS vs. severe ARDS: *P* < 0.01. [§]Moderate ARDS vs. severe ARDS: *P* < 0.01.

Table 3. Multivariate analysis using the Cox model for mortality

Variable	Hazard ratio	95% Confidence interval	<i>P</i> -value
Age	0.98	0.93–1.03	0.419
Male sex	1.02	0.59–1.74	0.957
PRISM III	1.01	0.97–1.06	0.553
PIM 3	1.02	1.00–1.03	0.008
Underlying disease			
Pneumonia	0.91	0.49–1.68	0.753
Sepsis	2.56	1.42–4.60	0.002
Neurologic disease	1.02	0.53–1.97	0.954
Pediatric cancer	2.43	1.16–5.08	0.018
AECC definition			
ALI non-ARDS (reference)			
ARDS	1.73	0.80–3.76	0.166
Berlin definition			
Mild ARDS (reference)			
Moderate ARDS	1.17	0.50–2.72	0.725
Severe ARDS	2.56	1.14–5.78	0.023

PRISM III, pediatric risk of mortality III; PIM 3, pediatric index of mortality 3; AECC, American-European Consensus Conference; ALI, acute lung injury; ARDS, acute respiratory distress syndrome.

실 재원 기간이나 기계환기 치료 기간에 있어 두 정의 모두에서 중증도에 따른 군 간 유의미한 차이를 확인할 수 없었다(Table 2).

3. 결과 분석

단변량 Cox 회귀분석 결과 사망 위험도는 Berlin 정의에 따른 중증도 분류 중 중증 ARDS에서 통계학적으로 유의미한 증가(중증도 ARDS: HR, 1.7; 95% CI, 0.75–3.86; *P* = 0.205; 중증 ARDS: HR, 4.31; 95% CI, 2.0–9.31; *P* < 0.001)를 나타내었다. 단변량 분석에서 *P* 값이 0.05 미만으로 결과와의 유의미한 연관성이 확인된 PRISM III와 PIM 3, 동반 기저질환과 연령, 성별의 임상 변수들을 보정한 다변량 분석에서도 사망 위험도는 오직 중증 ARDS에서 유의미하게 증가(HR, 2.56; 95% CI, 1.14–5.78; *P* = 0.023)하였다. 반면, AECC 정의에 따른 ARDS군 간 비교에서는 유의미한 차이를 나타내지 않았다(HR, 1.73; 95% CI, 0.8–3.76; *P* = 0.166) (Table 3). 체외막 산소공급장치를 거치한 경우를 포함한 복합 변수(ECMO/mortality)에 대한 분석에서도 유사한 결과를 확인할 수 있었다(Berlin 정의에 따른 중증 ARDS: HR, 2.74; 95% CI, 1.22–6.16; *P* = 0.015; AECC 정의에 따른 ARDS: HR, 1.8; 95% CI, 0.83–3.91; *P* = 0.137).

Fig. 1은 AECC 및 Berlin 정의에 따른 각 중증도별 분류에서의 Kaplan-Meier 생존곡선을 나타낸 것이다. AECC 정의에 따른 분류에서, ALI non-ARDS에 비하여 ARDS 군에서 누적 생존율이 유의미하게 낮은 것이 확인되었다(*P* = 0.004). Berlin 정의에서는 경증 및 중증도 ARDS군 사이에서는 유의미한 차이가 없었으나, 중증 ARDS군에서 누적 생존율의 유의미한 감소가 확인되었다(경증 vs. 중증 ARDS, *P* < 0.001; 중증도 vs. 중증 ARDS, *P* < 0.001) (Fig. 1).

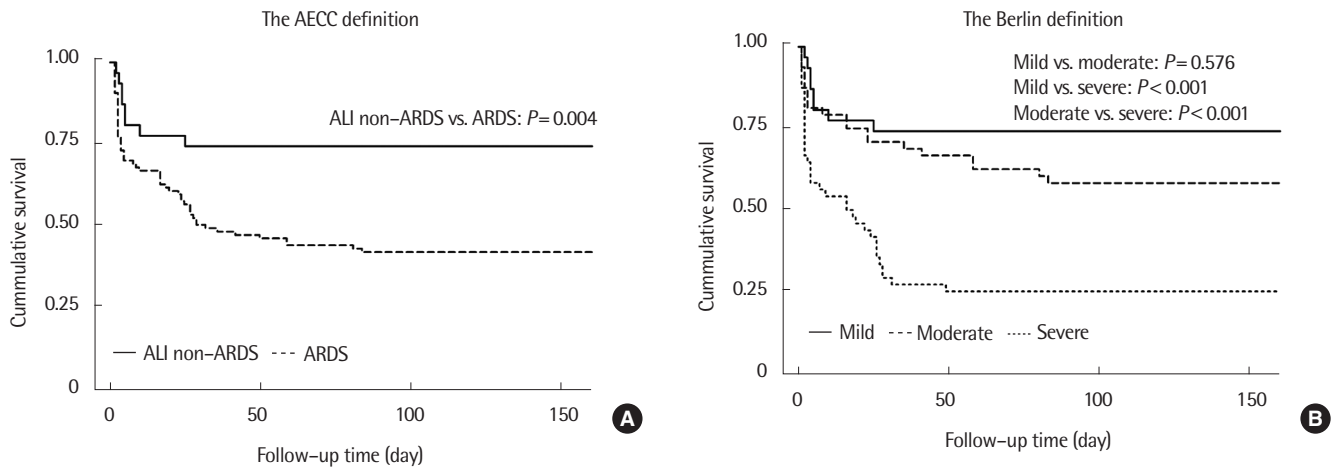


Fig. 1. Kaplan-Meier curves for mortality according American-European Consensus Conference (AECC) and Berlin definition severity classes. Survival according to the AECC (A) and Berlin (B) definition. (A) Solid and dashed lines represent acute lung injury (ALI) non-ARDS and acute respiratory distress syndrome (ARDS) classes, respectively. (B) Solid, dashed, and dotted lines represent mild, moderate, and severe ARDS, respectively. Significant differences are shown in both definitions ($P=0.004$ and $P<0.001$, respectively by Log-rank test).

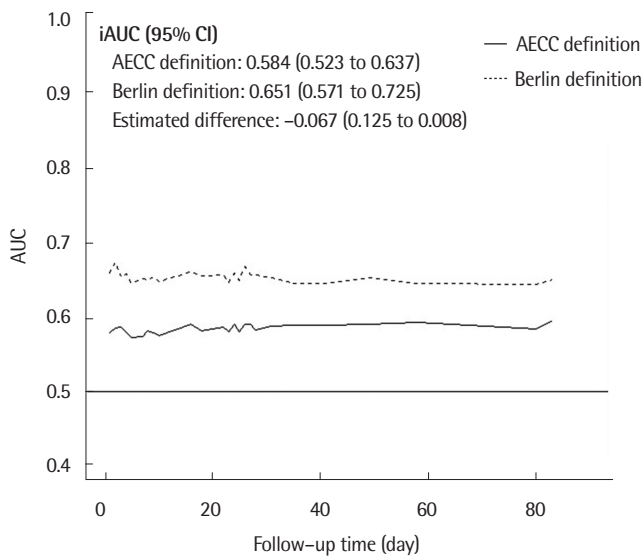


Fig. 2. Predictive accuracy for mortality: integrated area under the curve (iAUC) by follow-up time. Solid and dotted lines represent the American-European Consensus Conference (AECC) definition and Berlin definition, respectively. The Berlin definition had better mortality predictions, with an iAUC of 0.651 (95% confidence interval [CI], 0.571–0.725), than the AECC definition, which had an iAUC of 0.584 (95% CI, 0.523–0.637).

복합 변수(ECMO/mortality)에 대한 분석에서도 유사한 결과를 확인하였다(AECC 정의, $P=0.003$; Berlin 정의, $P<0.001$).

추적 관찰 기간에 걸친 시간 의존성 수신자 동작 특성 곡선 분석의 결과는 Fig. 2에 나타내었다. iAUC 값은 Berlin 정의에서 0.651 (95% CI, 0.571–0.725)로 AECC 정의에서의 0.584 (95% CI, 0.523–0.637)보다 높았다. 이러한 iAUC 값의 차이는 0.067 (95% CI, -0.125 to -0.008)로 이는 두 정의 사이에 사망률에 대한 예측 타당

도에 있어 통계학적으로 유의미한 차이가 존재함을 나타낸다. 복합 변수(ECMO/mortality)에 대한 분석에서도 동일하게 Berlin 정의가 iAUC 0.659 (95% CI, 0.579–0.737)로 AECC 정의(iAUC, 0.587 [95% CI, 0.534–0.640])에 비하여 사망률에 있어 더 나은 예측 타당도를 보였다.

고 찰

본 연구에 따르면 ARDS에 대한 Berlin 정의는 사망률에 대한 높은 예측 타당도를 나타냄과 동시에, 여러 예후 관련 지표들과 보다 높은 상관관계를 보임으로서 소아 ARDS 환아들의 임상 양상을 잘 반영하는 도구라고 할 수 있다. 특히, 이러한 높은 예측 타당도는 중증 ARDS군의 도입으로 인한 것으로 생각한다.

ARDS는 양측 폐의 급성 염증 반응으로 인하여 폐포 모세혈관의 투과도가 증가, 미만성 폐포 부종과 염증성 손상에 따른 저산소성 호흡부전을 특징으로 하는 질환으로, 2012년에 Berlin 정의가 새로운 진단 기준으로 제안되었다. Berlin 정의는 기존 AECC 정의의 제한점을 보완하여 심인성 폐부종의 감별에 있어 실제적이고 명확한 기준을 제시하였고, 최소 PEEP값을 통한 기계환기 설정을 제안하였으며, 독립된 세 군으로 ARDS를 세분함으로써, 대규모 성인 코호트를 통한 임상적 분석 결과 사망률과 기계환기 요구도에 대한 기존 정의에 비해 통계학적으로 높은 예측 타당도를 확보하였다.⁹ 그러나 기존 AECC 정의에 견주었을 때 통계학적 수치의 차이가 크지 않아, 임상적 예측 도구로서의 가치가 크지 않다는 한계점이 대두되었으며, 이는 실제 AECC 정의에 비하였을 때 진단 기준에 있어 새로운 변수의 도입이 미미하였다는 점과도 연관된다. 또한, 기존 AECC 정의를 적용하였을 때, 급성 호흡곤란증후군의 임

상상과 해부 병리학적 소견의 일치 여부가 충분히 증명되지 못하였던 한계점에 대하여 추가적인 연구를 통한 평가가 이루어지지 않았다는 점도^{15,16} 한계점으로 지적된다. 더욱이, 최근 다기관에서 진행된, 전향적 연구에서 Berlin 정의가 사망률에 대한 예측 타당도에 있어 기존 AECC 정의에 비하여 유의미한 차이를 나타내지 못한다는 보고도¹⁷ 발표된 바 있어, 보다 많은 환자를 대상으로 하는 추가적인 연구에 대한 필요성 역시 대두되고 있다.

소아 환자를 대상으로 한 평가는 매우 부족한 실정이다.¹⁸ ARDS가 복잡한 병태생리를 아우르는 임상적으로 다양한 경과를 보이는 중후군임을 고려할 때, 실제 질병 상태에 대한 평가와 치료 과정에서 연령에 따른 해부학적, 생리학적 차이에 대한 고려가 반드시 필요하다. 발달 과정에 있는 소아 호흡기계의 고유한 특성에 더하여, 소아의 ARDS는 역학, 병태생리, 예후 및 치료에 있어 성인의 ARDS와 분명한 차이를 나타낸다.¹⁹ 현재까지 보고된 소아 ARDS의 연간 유병률은 성인에 비해 낮으나,²⁰ 여전히 높은 사망률 및 이환율을 보인다.²⁰⁻²² 연구에 따라 차이는 있으나, 소아 ARDS 환자에서의 사망률은 20%~63%로 보고되고 있으며,^{23,24} 최근 성인 ARDS 환자에서 꾸준한 생존율의 향상을 보이는 것과^{25,26} 대비하여 소아를 대상으로 한 문헌에서는 이러한 경향의 보고가 드물다.^{20,23,24} 이러한 차이점을 반영하여 최근 소아만을 대상으로 한 ARDS의 새로운 정의가 Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference를 통해 제시되었다.²⁷ 그러나 이 역시 추가적인 연구와 공론을 통한 평가가 필요하다.

이번 연구에서 ARDS 환자는 동일 기간 내 중환자실 입실 환자들의 25.4%를 차지하였다. 이러한 유병률은 다른 소아 ARDS에 대한 보고에서 확인되는 유병률(0.6%~7.7%)에 비해 현저히 높는데, 이는 외과계 중환자실, 심장혈관센터 및 신생아집중치료실로 분산된 환자군이 제외된 것이 원인일 것으로 생각한다. 사망률은 50%였으며 7%의 환자가 체외막 산소 공급장치 요법을 시행 받았다. 본 코호트에서의 사망률은 최근 미국²⁸과 유럽^{20,29} 등에서 발표된 사망률에 비하여 2-3배 높은 수치이다. 실제, 본 연구 대상 환자들 중 많은 수가 신경계 질환 또는 혈액 중양 질환을 동반하였으며, 이러한 대상 환자들의 역학적 특성이 높은 사망률과 연관되었을 것으로 추측한다. 동일기간 내 본 내과계 중환자실에 입실하였던 소아 환자들의 사망률은 평균 26%였으며, 따라서 이번 연구 결과를 통해 ARDS가 현재까지도 중환자실에 입실하는 소아 환자들에 있어 사망과 연관된 주요한 원인임을 확인할 수 있다.

이번 연구에서 저자들은 사망률과 ECMO/사망률의 복합 변수에 대한 위험도에 대하여 Berlin 정의에 따른 ARDS의 중증도 분류를 적용하여 Cox 회귀분석과 생존곡선을 통해 ARDS군 간 유의미한 차이를 확인하였다. 이 중 오직 중증 ARDS군에서 통계학적으로 유의미한 차이가 확인되었으며, 경중 ARDS와 비교하였을 때 보정 위험도(adjusted risk)는 사망률 및 ECMO/사망률에 있어 각각

2.6, 2.7배로 나타났다. 이러한 결과는 European Society for Pediatric and Neonatal Intensive Care에서 영, 유아를 대상으로 Berlin 정의를 평가하였던 기존의 보고³⁰와도 유사하다. 이에 반해, 연관된 변수들은 보정하여 다변량 Cox 분석을 통해 AECC 정의에 따른 ARDS군을 비교했을 때에는 군 간 유의미한 차이가 나타나지 않았다. 또한, 두 정의의 예측 타당도를 비교하기 위하여 iAUC 분석을 진행한 결과, AECC 정의에 견주어 Berlin 정의에서 통계학적으로 유의미한 높은 예측 타당도가 확인되었다.

PRISM III와 PIM 3 값은 소아 중환자에 있어 복합적 사망 예측 지표로서 널리 사용되고 있는 수치로서, 중환자실 입실 시의 질병의 중증도를 반영하는 생리 현상과 검사 소견을 점수화하여 반영한 값이다.^{31,32} Berlin 정의에 따른 중증도 분류에서 중증 ARDS군과 비교할 때 이러한 PRISM III와 PIM 3 값이 모두 유의미한 증가를 보임을 확인할 수 있었으며, AECC 정의에 따른 분류에서는 오직 PIM 3 값만이 유의미한 차이를 보였다. 이러한 결과는 Berlin 정의가 임상적인 중증도를 반영하는 예후 예측 지표와 보다 강한 연관성을 보인다는 것을 의미함과 동시에, Berlin 정의가 실제 중증 질환의 임상상을 보다 잘 반영할 수 있는 정의임을 가리킨다. 또한, 위의 통계 결과 분석에서도 중증 ARDS군이 이러한 예측 타당도의 차이에 기여함을 다시 확인할 수 있다.

생존자들에 대한 분석에서, 중환자실 재원 기간이나 기계환기 치료 기간에 있어서는 두 정의 모두에서 중증도에 따른 ARDS군 간 유의미한 차이를 확인할 수 없었다. 이러한 결과는 본 연구가 후향적으로 진행됨으로써, 명확하고 구체적이며 표준화된 기계환기 이탈 지침이나, 중환자실 퇴실 기준을 확보하지 못했다는 한계점과도 연관되었을 것으로 생각한다.

이외에도 이번 연구는 몇 가지 한계점을 내포하고 있다. 첫째, 본 연구는 단일 기관에서 제한된 수의 환자를 대상으로 진행되었다. 둘째, 단일 기관에서 비교적 짧은 기간 동안의 환자를 대상으로 분석을 진행하였으나, 기계환기 및 체외막 산소 공급장치 거치와 같은 치료에 있어 표준화된 치료 지침이 결여됨으로써 시기에 따라 치료 방법의 차이를 보일 수 있으며 따라서 주요 변수들이 불완전할 수 있다는 한계를 지니고 있다. 또한, 이번 연구에서는 오직 단기 예후에 대한 분석만이 이루어졌다. 새로운 Berlin 정의가 단순 예후 예측을 위한 도구가 아니며, 호흡부전중후군을 보다 정확하게 정의하기 위한 진단 기준임을 상기할 때, 폐 기능의 해부학적, 기능적 변화, 동반 질환, 또는 삶의 질과 같이 ARDS 환자의 장기적 치료 결과와 관련한 항목들에 대한 평가도 추가적으로 행하여져야 할 것이다. 마지막으로 이번 연구가 후향적으로 진행되었기 때문에 환자군 표본 선택에 있어 편향이 있을 수 있다. 따라서 향후에 더 많은 기관의 환자를 대상으로 하여 상기의 한계점들을 보완할 수 있는 전향적인 연구가 이루어져야 할 것이다.

REFERENCES

1. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967;2:319-23.
2. Bone RC, Francis PB, Pierce AK. Intravascular coagulation associated with the adult respiratory distress syndrome. *Am J Med* 1976;61:585-9.
3. 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.
4. 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(5 Pt 1):593-7.
5. 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.
6. 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(3 Pt 1):818-24.
7. Villar J, Perez-Mendez 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.
8. Villar J, Perez-Mendez L, Lopez J, Belda J, Blanco J, Saralegui I, et al. An early PEEP/FIO2 trial identifies different degrees of lung injury in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:795-804.
9. 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.
10. Kim JH. New definition of acute respiratory distress syndrome. *Korean J Crit Care Med* 2013;28:10-6.
11. Cheifetz IM. Pediatric acute respiratory distress syndrome. *Respir Care* 2011;56:1589-99.
12. Brun-Buisson C, Minelli C, Bertolini G, Brazzi L, Pimentel J, Lewandowski K, et al. Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units. Results from the ALIVE study. *Intensive Care Med* 2004;30:51-61.
13. Chiu LC, Tsai FC, Hu HC, Chang CH, Hung CY, Lee CS, et al. Survival predictors in acute respiratory distress syndrome with extracorporeal membrane oxygenation. *Ann Thorac Surg* 2015;99:243-50.
14. An C, Choi GH, Lee HS, Kim MJ. Assessment of preoperative magnetic resonance imaging staging in patients with hepatocellular carcinoma undergoing resection compared with the seventh American Joint Committee on Cancer System. *Invest Radiol* 2012;47:634-41.
15. Fröhlich S, Murphy N, Boylan J. Definition of acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 2012;308:1321-2.
16. Phillips CR. The Berlin definition: real change or the emperor's new clothes? *Crit Care* 2013;17:174.
17. Hernu R, Wallet F, Thiollere F, Martin O, Richard JC, Schmitt Z, et al. An attempt to validate the modification of the American-European consensus definition of acute lung injury/acute respiratory distress syndrome by the Berlin definition in a university hospital. *Intensive Care Med* 2013;39:2161-70.
18. Fioretto JR, Carvalho WB. Temporal evolution of acute respiratory distress syndrome definitions. *J Pediatr (Rio J)* 2013;89:523-30.
19. Randolph AG. Management of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome in children. *Crit Care Med* 2009;37:2448-54.
20. Lopez-Fernandez Y, Azagra AM, de la Oliva P, Modesto V, Sanchez JJ, Parrilla J, et al. Pediatric Acute Lung Injury Epidemiology and Natural History study: incidence and outcome of the acute respiratory distress syndrome in children. *Crit Care Med* 2012;40:3238-45.
21. Erickson S, Schibler A, Numa A, Nuthall G, Yung M, Pascoe E, et al. Acute lung injury in pediatric intensive care in Australia and New Zealand: a prospective, multicenter, observational study. *Pediatr Crit Care Med* 2007;8:317-23.
22. Monahan LJ. Acute respiratory distress syndrome. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2013;43:278-84.
23. Kneyber MC, Brouwers AG, Caris JA, Chedamni S, Plotz FB. Acute respiratory distress syndrome: is it underrecognized in the pediatric intensive care unit? *Intensive Care Med* 2008;34:751-4.
24. Wong JJ, Loh TF, Testoni D, Yeo JG, Mok YH, Lee JH. Epidemiology of pediatric acute respiratory distress syndrome in singapore: risk factors and predictive respiratory indices for mortality. *Front Pediatr* 2014;2:78.
25. Erickson SE, Martin GS, Davis JL, Matthay MA, Eisner MD; NIH NHLBI ARDS Network. Recent trends in acute lung injury mortality: 1996-2005. *Crit Care Med* 2009;37:1574-9.
26. Zambon M, Vincent JL. Mortality rates for patients with acute lung injury/ARDS have decreased over time. *Chest* 2008;133:1120-7.
27. Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Pediatric acute respiratory distress syndrome: consensus recommendations from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med* 2015;16:428-39.
28. Zimmerman JJ, Akhtar SR, Caldwell E, Rubenfeld GD. Incidence and outcomes of pediatric acute lung injury. *Pediatrics* 2009;124:87-95.
29. Bindl L, Dresbach K, Lentze MJ. Incidence of acute respiratory distress syndrome in German children and adolescents: a population-based study. *Crit Care Med* 2005;33:209-312.
30. De Luca D, Piastra M, Chidini G, Tissieres P, Calderini E, Essouri S, et al. The use of the Berlin definition for acute respiratory distress syndrome during infancy and early childhood: multicenter evaluation and expert consensus. *Intensive Care Med* 2013;39:2083-91.
31. Gemke RJ, van Vught J. Scoring systems in pediatric intensive care: PRISM III versus PIM. *Intensive Care Med* 2002;28:204-7.
32. Visser IH, Hazelzet JA, Albers MJ, Verlaet CW, Hogenbirk K, van Woensel JB, et al. Mortality prediction models for pediatric intensive care: comparison of overall and subgroup specific performance. *Intensive Care Med* 2013;39:942-50.