

# 소아 급성호흡곤란증후군에서 Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference 정의의 임상적 적용

김벼리,<sup>1</sup> 김수연,<sup>1</sup> 설인숙,<sup>1</sup> 김윤희,<sup>1</sup> 김경원,<sup>1</sup> 손명현,<sup>1</sup> 김규언<sup>2</sup>

<sup>1</sup>연세대학교 의과대학 소아과학교실, <sup>2</sup>소화아동병원

## Clinical application of the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference definition of acute respiratory distress syndrome

Byuh Ree Kim,<sup>1</sup> Soo Yeon Kim,<sup>1</sup> In Suk Sol,<sup>1</sup> Yoon Hee Kim,<sup>1</sup> Kyung Won Kim,<sup>1</sup> Myung Hyun Sohn,<sup>1</sup> Kyu-Earn Kim<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatrics, Severance Children's Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul; <sup>2</sup>Sowha Children's Hospital, Seoul, Korea

**Purpose:** Despite improved quality of intensive care, acute respiratory distress syndrome (ARDS) significantly contributes to mortality in critically ill children. As pre-existing definitions of ARDS were adult-oriented standards, the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference (PALICC) group released a new definition of pediatric ARDS. In this study, we aimed to assess the performance of PALICC definition for ARDS risk stratification.

**Methods:** Total 332 patients who admitted to the intensive care unit at Severance Hospital from January 2009 to December 2016 and diagnosed as having ARDS by either the PALICC definition or the Berlin definition were retrospectively analyzed. Patient characteristics and mortality rates were compared between the individual severity groups according to both definitions.

**Results:** The overall mortality rate was 36.1%. The mortality rate increased across the severity classes according to both definitions (26% in mild, 37% in moderate and 68% in severe by the PALICC definition [ $P < 0.001$ ]; 20% in mild, 32% in moderate and 64% in severe by the Berlin definition [ $P < 0.001$ ]). The mortality risk increased only for severe ARDS in both definitions (hazard ratio [95% confidence interval]: 2.279 [1.414–3.672],  $P = 0.001$  by the PALICC definition; 2.674 [1.518–4.712],  $P = 0.001$  by the Berlin definition). There was no significant difference in mortality discrimination between the 2 definitions (difference in integrated area under the curve: 0.017 [-0.018 to 0.049]).

**Conclusion:** The PALICC definition demonstrated similar discrimination power on PARDS' severity and mortality as the Berlin definition. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2019;7:44-50)

**Keywords:** Pediatric acute respiratory distress syndrome, Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference, Berlin definition, Mortality

## 서론

급성호흡곤란증후군(acute respiratory distress syndrome, ARDS)은 급성의 양측 폐 손상에 의한 염증성 폐포 손상, 폐 혈관 투과도 증가로 인해 발생하는 저산소성 호흡부전을 가리키는 용어로 중

환자실 입실 치료를 요하는 소아 환자에서 그 유병률은 1%–10%를 차지한다.<sup>2</sup> 중환자 관리와 치료가 발전함에 따라 소아 급성호흡곤란증후군(pediatric ARDS, PARDS)의 사망률이 감소하고 있는 추세이지만,<sup>2</sup> 여전히 PARDS는 소아 중환자실 내 사망의 주된 원인 중 하나이다.<sup>3,4</sup> PARDS로 인한 사망률은 문헌에 따라 20%–75%로

Correspondence to: Soo Yeon Kim <https://orcid.org/0000-0003-4965-6193>

Department of Pediatrics, Severance Children's 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: sophi1@yuhs.ac

• This work was supported by Institute for Information & communications Technology Promotion (IITP) grant funded by the Korea government (MSIT) (No. 2017-0-00599, Development of Big Data Analytics Platform for Military Health Information).

Received: August 28, 2018 Revised: October 18, 2018 Accepted: October 18, 2018

© 2019 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/>).

다양하게 보고되고 있으나, 아직도 전반적으로 높은 것으로 나타나고 있어<sup>2,3,5,6</sup> PARDS의 진단과 사망률 예측에 대한 정확한 분석을 포함한 향후 연구의 필요성이 대두되고 있다.<sup>7</sup>

1994년 American-European Consensus Conference (AECC)에서 ARDS의 첫 공통된 정의가 마련된 이래, AECC 정의에서의 제한점<sup>9,10</sup>을 보완하여 2012년 Berlin 정의가 새로 마련되었다.<sup>11</sup> Berlin 정의에서는 '급성'의 기준을 1주 이내로 제한하였고, 흉부 방사선 소견을 보다 구체화하였으며 최소 호기말양압(positive end-expiratory pressure, PEEP)의 도입을 통해 기계환기 설정의 최소 기준을 제시하였다. 기존 AECC 정의에서 사용되었던 폐동맥쇄기압(pulmonary artery wedge pressure)의 경우 검사 방법이 침습적이고 관찰자 간의 신뢰도가 떨어지는 문제가 있어 이를 삭제하는 대신 심장 초음파를 통하여 심인성폐부종을 배제하도록 하였으며 partial pressure of oxygen (PaO<sub>2</sub>)/fraction of inspired oxygen (FiO<sub>2</sub>) ratio 값에 따라 저산소증의 정도를 기준으로 ARDS의 중증도를 경중, 중등중 및 중중의 세 군으로 분류하여 정의하였다.<sup>11</sup>

비록 이전 몇몇 연구들을 통해, 임상적으로 소아 ARDS의 진단과 예후 예측에 있어 Berlin 정의를 적용하였을 때의 효용에 대한 보고<sup>12,13</sup>가 있었지만 기본적으로 Berlin 정의는 성인 환자를 기준으로 제정되었다.<sup>11</sup> 또한 Berlin 정의에서 중증도 분류의 기준인 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio 값은 다른 인공 호흡기 설정 값에 의해 영향을 받을 수 있어<sup>10,14</sup> 성인에 비해 인공 호흡기 설정에 변동이 큰 소아 환자에서 환자의 상태를 정확하게 반영하지 못할 수 있다.<sup>15</sup> 소아와 성인의 호흡기계의 해부학적, 생리학적 차이에 더하여 소아의 ARDS가 역학, 예후 및 치료에 있어서 성인의 ARDS와 구별되는 특징을 가지는 점<sup>16,17</sup>을 고려할 때, 소아에서의 ARDS를 진단 및 분류하기 위한 새로운 기준으로 2015년 Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference (PALICC)를 통해 PARDS가 새로이 정의되었다.<sup>18</sup>

기존의 Berlin 정의와 달리, PALICC 정의에서는 흉부 방사선상 새로운 침윤 소견이 확인되면 양측성이 아닌 경우에도 PARDS에 합당한 것으로 정의하였고, 동맥혈가스분석검사가 어려운 소아의 특성을 반영하여 진단 당시 PaO<sub>2</sub> 값이 없는 경우에는 SpO<sub>2</sub> 값을 사용하여 진단 및 중증도 분류가 가능하도록 하였다. PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio 대신 평균 기도내압(Mean airway pressure)을 반영한 oxygenation index (OI) 또는 oxygen saturation index (OSI) 값을 사용하여 PARDS의 중증도를 새로이 분류<sup>19</sup>하였으며, full facial mask를 이용한 비침습적 기계환기(noninvasive ventilator)를 적용 중인 환자도 새로운 군으로 PARDS에 포함하였다.

Parvathaneni 등<sup>20</sup> 및 Gupta 등<sup>21</sup>의 후속 연구에서 PARDS에 대한 PALICC 정의를 적용하였을 때의 임상적 효용을 입증한 바 있으나, 국내의 연구는 전무한 실정이다. 이에 저자들은 이 연구를 통해 소아 ARDS 환자에서 PALICC 정의를 적용하였을 때, 기존의 Berlin 정의에 비해 질병의 중증도 구분과 예후 예측에 있어서의 임상

적 효용성을 비교 분석하고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 연구 대상 및 자료 수집

2009년 1월부터 2016년 12월까지 연세대학교 신촌 세브란스병원 내과계 중환자실에 입실하였던 환자 중 생후 30일 이상, 19세 미만의 환자에 대해 후향적 자료 조사가 이루어졌다. 그중 입실 사유로 호흡부전이 확인된 환자를 일차적으로 선별하였다. 최초 7일 동안의 모든 흉부 방사선 검사 결과, 동맥혈 가스분석 결과, 산소포화도 및 인공호흡기 설정에 대한 자료를 수집하였으며, 2명의 저자가 이를 기반으로 기계환기를 적용받은 경우 기준으로 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ≤ 300, 또는 Oxygenation index ≥ 4 또는 Oxygen saturation index ≥ 5인 경우를 선별하였다. 이후 흉부방사선 소견 및 병력, 임상 경과를 포함한 의무기록 재확인 등을 통해 Berlin 정의 또는 PALICC 정의의 ARDS에 합당한 경우를 최종 분석 대상자로 확정하였다. 최종 분석 대상자들에 대하여 연령, 체중, 동반질환, ARDS의 원인, 기계환기 설정 및 기간, 중환자실 재원 기간을 추가적으로 수집하였다. 소아 중환자실의 사망률을 예측에 사용되는 대표적 지표인 소아 사망률 위험도(pediatric risk of mortality III, PRISM III)와 소아 사망률 지표(pediatric index of mortality 3, PIM 3)값<sup>22,23</sup>은 각각 중환자실 입실 24시간 이내, 1시간 이내의 임상 정보를 바탕으로 평가되었으며 저자들은 이를 재확인하여 수집하였다. 동맥혈가스검사 결과, 산소 포화도, 흡기 시 산소분율(FiO<sub>2</sub>), 일회 환기량(tidal volume), 최고 흡기압(peak inspiratory pressure), PEEP 등의 변수들을 이용하여 각 ARDS의 중증도 분류에 활용하였다. 생후 30일 미만의 신생아 또는 청색성 심장 질환을 동반한 경우는 이 연구에서 제외되었다. 이 연구는 세브란스병원 임상시험윤리위원회의 심의를 거쳐 수행되었다(승인번호: 4-2013-0207).

### 2. 방법

#### 1) 변수의 정의

PALICC 정의<sup>18</sup>에 따른 ARDS 환자는 진단 시점의 기계환기 설정 값 및 동맥혈 가스분석 결과를 바탕으로 OI 값 또는 OSI 값을 기준으로 다음과 같이 중증도를 분류하였다: 경중(4 ≤ OI < 8 또는 5 ≤ OSI < 7.5), 중등중(9 ≤ OI < 16 또는 7.5 ≤ OSI < 12.3), 중중(OI ≥ 16 또는 OSI ≥ 12.3). Berlin 정의<sup>11</sup>에 따른 ARDS 환자는 진단 시점의 기계환기 설정 값 및 동맥혈 가스분석 결과를 바탕으로 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 값에 따라 다음과 같이 중증도를 분류하였다: 경중(200 mmHg < PF ratio ≤ 300 mmHg, PEEP ≥ 5 cmH<sub>2</sub>O), 중등중(100 mmHg < PF ratio ≤ 200 mmHg, PEEP ≥ 5 cmH<sub>2</sub>O), 중중(PF ratio ≤ 100 mmHg, PEEP ≥ 5 cmH<sub>2</sub>O).

일차적 평가 지표로 중환자실 치료 중 사망한 경우를 설정하였

고, 이차 지표로 생존자들에서의 중환자실 재원 기간과 기계환기 치료 일수를 분석에 활용하였다.

2) 통계 분석

범주형 자료는 빈도 및 비율(%), 연속형 자료의 경우 데이터의 정규 분포 여부에 따라 평균값(± 표준편차) 또는 중앙값(사분범위)으로 나타내었다. 수집된 생리학적 변수와 임상 지표들을 PALICC 정의와 Berlin 정의에 의한 중증도 분류에 따라 비교하였으며 범주형 변수는 chi-square test 또는 Fisher exact test를, 연속형 변수는 Mann-Whitney U-test와 Kruskal-Wallis H-test를 이용하여 분석하였다. 각 정의에 따른 중증도 군 간 생존곡선을 Kaplan-Meier model과 log-rank test를 이용하여 비교하였고, 일차 평가 지표에 대하여 다변량 Cox 회귀분석을 적용하여 위험 비율(hazard ratio [HR], 95% confidence interval [CI])을 구하였다. ARDS에 대한 각 정의의 사망에 대한 예측 타당도를 비교하기 위하여 시간 의존성 수신자 동작 특성(time-dependent receiver operating characteristics, ROC) 곡선과 ROC 곡선 아래 면적(area under the curve, AUC)을 이용하였으며, 추적 관찰의 전 기간 동안에 걸친 AUC의 가중평균값인 integrated area under the curve (iAUC)를 사용하여 두 정의의 예측 지표로서의 분별력을 비교 평가하였다.

시간 의존성 수신자 동작 특성 곡선 통계는 R ver. 3.3.0. (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria), 이외의 모든 통계 분석은 IBM SPSS Statistics ver. 23.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 이용하였으며 P 값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 판단하였다.

결 과

연구 기간 동안 중환자실에 입실한 소아 환자 총 1,083명 중 PALICC 정의 또는 Berlin 정의에 따라 ARDS로 진단된 총 332명의 환자를 대상으로 후향적 분석이 이루어졌다. 그중 PALICC 정의에 의해 PARDS로 분류된 환자가 283명이었고 Berlin 정의에 의한 PARDS 환자는 323명, 두 정의 모두에 의해 PARDS로 분류된 환자는 276명이었다(부록: Supplementary Fig. 1). PALICC 정의에 의해 PARDS로 분류된 환자의 연령은 중앙값 3.7세(1.3-10.5)로 나타났으며, 남성이 59.4% (n=168)를 차지하였다. Intensive care unit (ICU) 입실 시 평가한 PRISM III 값은 9 (5-15), PIM 3 값은 7.7 (4.7-27.1)이었다. ARDS의 위험 인자로는 감염성폐렴이 가장 많았으며(n=177, 62.5%), 중환자실 입실 당시 주요 동반질환으로는 호흡기질환이 89명(31.4%)으로 가장 많았고 신경계질환이 68명(24.0%), 혈액종양질환이 68명(24.0%)이었다. Berlin 정의에 의해 PARDS로 분류된 환자 323명의 특성 또한 PALICC 정의에 의해 분류된 환자군과 유사하였다. 이 연구에서 ICU에 입실하였던 소아

Table 1. Demographics of patients with pediatric acute respiratory distress syndrome

Variable	PALICC definition (n=283)	Berlin definition (n=323)
Age (yr)	3.7 (1.3-10.5)	3.6 (1.0-10.0)
Male sex	168 (59.4)	188 (58.2)
PRISM III	9.0 (5.0-15.0)	8.0 (4.0-14.0)
PIM 3	7.7 (4.7-27.1)	7.4 (4.4-24.7)
Comorbidities at ICU admission		
Respiratory	89 (31.4)	112 (34.7)
Neurologic	68 (24.0)	79 (24.5)
Hemato-oncologic	71 (25.1)	71 (22.0)
ARDS etiology		
Infectious pneumonia	177 (62.5)	206 (63.8)
Aspiration pneumonia	31 (11.0)	38 (11.8)
Sepsis	61 (21.6)	63 (19.5)
Outcomes		
Mortality	112 (39.6)	119 (36.8)
In survivors		
ICU length of stay (day)	11.0 (7.0-21.0)	10.5 (6.0-20.0)
Ventilator care duration (day)	9.0 (6.0-18.0)	9.0 (6.0-17.0)

Values are presented as median (interquartile range) or number (%). PALICC, Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference; PRISM III, pediatric risk of mortality III; PIM 3, pediatric index of mortality 3; ICU, intensive care unit; ARDS, acute respiratory distress syndrome.

ARDS 환자 332명 전체의 사망률은 36.1% (n=120)였고 PALICC, Berlin 정의에 의해 분류된 환자에서의 사망률은 각각 39.6% (n=112, PALICC), 36.8% (n=119, Berlin)였다. 생존자에서 ICU 재원 기간의 중앙값은 두 정의에서 각각 11일(7.0-21.0, PALICC), 10.5일(6.0-20.0, Berlin)이었고 기계환기 치료 일수의 중앙값은 9일(6.0-18.0, PALICC), (6.0-17.0, Berlin)이었다(Table 1).

각 정의에서의 중증도 분류에 따른 각 군의 임상적 특성을 Table 2에 표기하였다. 총 283명의 환자가 PALICC 정의에 의해 ARDS로 진단되었으며 그중 경중 ARDS가 119명(42%)으로 가장 많은 수를 차지하였고 중등중 ARDS는 96명(34%), 중중 ARDS는 68명(24%)이었다. Berlin 정의에 의해 ARDS로 진단된 환자는 총 323명이었으며 그중 85명이 경중 ARDS (26.3%)였고 중등중 ARDS가 158명(48.9%)으로 가장 많았으며 중중 ARDS는 80명(24.8%)이었다. 연령과 성별은 각 정의에 따른 중증도 분류군 간에 유의미한 차이를 나타내지 않았다. PRISM III 값과 및 PIM 3 값의 경우 두 정의 모두에서 경중, 중등중 ARDS군에 비해 중중 ARDS군의 값이 유의미하게 높은 것으로 나타났다. 생존자에서의 중환자실 재원 기간 및 기계환기 기간 역시 두 정의에 모두에서 중중 ARDS군에서 증가하는 경향을 보였으나, 오직 Berlin 정의에 의한 경중 ARDS군 및 중중 ARDS군 사이에서 기계환기 일수에 있어 통계적으로 유의미한 차이가 확인되었다(Table 2).

**Table 2.** Clinical characteristics and physiologic variables of patients across severity categories using the PALICC definition and the Berlin definition

Variable	PALICC definition (n=283)			Berlin definition (n=323)		
	Mild (n=119)	Moderate (n=96)	Severe (n=68)	Mild (n=85)	Moderate (n=158)	Severe (n=80)
Age (yr)	3.3 (1.1–10.6)	3.7 (1.0–9.0)	4.5 (1.8–12.0)	2.2 (0.8–7.2)	3.6 (1.0–10.4)	4.3 (1.7–10.9)
Male sex	72 (60.5)	60 (62.5)	36 (52.9)	48 (56.5)	98 (62)	42 (52.5)
PRISM III	7.5 (4.0–12.0)	8.0 (4.3–14.0)	13.5 (9.0–19.0) <sup>†,‡</sup>	7.0 (3.0–13.0)	7.0 (3.0–12.5)	12.0 (7.2–28.0) <sup>†,‡</sup>
PIM 3	5.5 (4.1–17.9)	7.4 (4.7–21.8)	24.5 (8.6–41.0) <sup>†,‡</sup>	5.2 (3.1–11.3)	6.4 (4.2–18.7)	24.5 (7.9–41.0) <sup>†,‡</sup>
GCS	9 (6–11)	9 (6–13.8)	7 (4–11)	9 (7–11.5)	9 (6–12)	7.5 (3.3–11)
Primary outcomes						
Mortality (%)	31 (26.1)	35 (36.5)	46 (67.6) <sup>†,‡</sup>	17 (20)	51 (32.3)	51 (63.8) <sup>†,‡</sup>
Secondary outcomes						
ICU care days	11.0 (7.0–21.0)	10.0 (6.0–19.5)	15.0 (6.5–25.3)	9.0 (5.3–21.3)	11.0 (6.0–16.0)	19.0 (7.0–30.5)
Ventilator days	9.0 (6.0–16.0)	8.0 (5.5–17.0)	15.5 (7.8–28.0)	8.0 (5.0–16.5)	9.0 (6.0–15.0)	17.0 (6.5–28.5) <sup>*</sup>

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

PALICC, Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference; PRISM III, pediatric risk of mortality III; PIM 3, pediatric index of mortality 3; ICU, intensive care unit; ARDS, acute respiratory distress syndrome.

<sup>\*</sup>Mild ARDS vs. severe ARDS, *P*<0.05. <sup>†</sup>Mild ARDS vs. severe ARDS, *P*<0.01. <sup>‡</sup>Moderate ARDS vs. severe ARDS, *P*<0.01.

**Table 3.** Multivariate analysis using Cox model for mortality

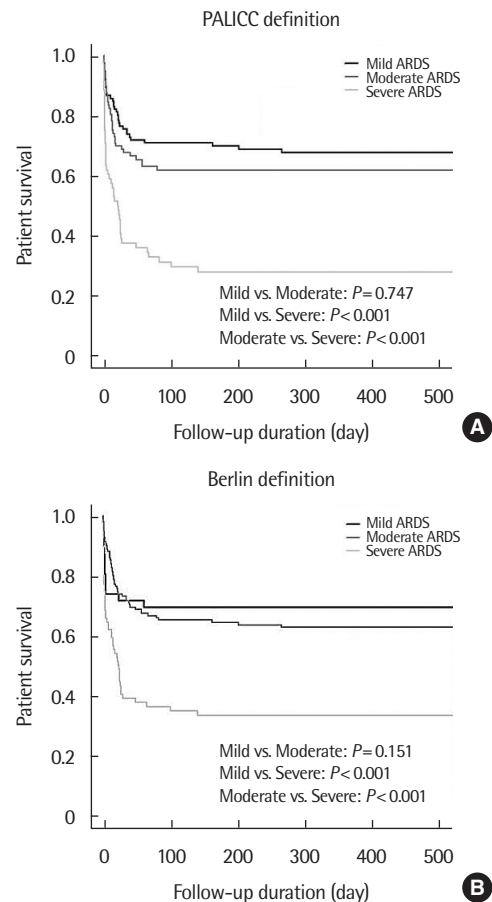
Definition	Hazard ratio	95% CI	<i>P</i> -value
PALICC definition			
Mild ARDS (reference)			
Moderate ARDS	1.425	0.867–2.342	0.162
Severe ARDS	1.702	1.055–2.744	0.029
Berlin definition			
Mild ARDS (reference)			
Moderate ARDS	1.104	0.633–1.925	0.728
Severe ARDS	1.773	1.010–3.114	0.046

Age, sex, pediatric risk of mortality III, comorbidity adjusted.

PALICC, Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference; CI, confidence interval; ARDS, acute respiratory distress syndrome.

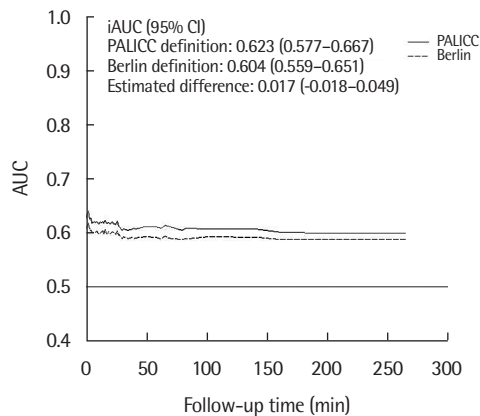
PALICC 정의에 의한 중증도 분류에서 사망률을 비교하였을 때 두 정의 모두에서 중증도에 따라 사망률이 점차 증가하는 경향을 보였다(PALICC 정의: 경증[26.1%], 중등증[36.5%], 중증[67.6%] [*P*<0.001]; Berlin 정의: 경증[20%], 중등증[32.3%], 중증[63.8%] [*P*<0.001]). 이때, 경증과 중등증 ARDS군 간에는 유의미한 차이가 나타나지 않았으나 중증 ARDS군의 경우 사망률은 67.6%로 경증, 중등증 ARDS군에 비해 유의미하게 높은 차이를 보였다. Berlin 정의에 의한 중증도 분류에서의 사망률 역시 경증과 중등증 ARDS군을 비교하였을 때는 유의미한 차이가 없었고 중증 ARDS군의 사망률이 63.8%로 다른 두 군과의 비교에서 유의미하게 높은 것으로 나타났다(Table 2).

PALICC 정의와 Berlin 정의 각각에서 중증도 분류군 간 사망 위험도를 다변량 Cox 회귀분석을 통해 분석하였다. 연령, 성별, 동반 질환과 단변량 분석에서 *P*<0.05를 만족한 변수인 PRISM III 값을 보정하였을 때, 두 정의 모두에서 중증 ARDS군에서의 사망 위험



**Fig. 1.** Kaplan-Meier survival curves for mortality according to Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference (PALICC) (A) and Berlin definition severity group (B). (A) Black line represents mild acute respiratory distress syndrome (ARDS), gray line represents moderate ARDS, and light gray line represents severe ARDS. (B) Black, gray, and light gray lines represent mild, moderate, and severe ARDS, respectively.





**Fig. 2.** Predictive accuracy for mortality: integrated area under the curve (iAUC) by follow-up time. Solid and dotted lines represent the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference (PALICC) and Berlin definition respectively.

도가 유의미하게 증가하였다(PALICC 정의에 따른 중증 ARDS: HR, 1.702; 95% CI, 1.055-2.744,  $P=0.029$ , Berlin 정의에 따른 중증 ARDS: HR, 1.773; 95% CI, 1.010-3.114,  $P=0.046$ ) (Table 3).

각각의 중증도 분류에 따른 생존율을 Kaplan-Meier 생존 곡선을 이용하여 분석하여 Fig. 1에 나타내었다. x축 생존 일수에 따른 y축 누적 생존확률을 그래프로 나타내어 비교한 결과, 두 정의 모두 중증 ARDS군에서 누적 생존율이 유의미하게 낮은 것으로 나타났다( $P<0.001$ ). 경중 ARDS군과 중등증 ARDS군 사이에는 누적 생존율에서 유의미한 차이를 나타내지 않았으나 경중 ARDS군과 중증 ARDS군의 비교, 중등증 ARDS군과 중증 ARDS군의 비교에서는 각각 중증 ARDS군의 누적 생존율이 유의미하게 낮았다(경중 vs. 중증 ARDS,  $P<0.001$ ; 중등증 vs. 중증 ARDS,  $P<0.001$ ) (Fig. 1).

Fig. 2는 추적 관찰 기간 동안 시간의존성 수신자 동작 특성 곡선 분석 결과를 나타낸 것이다. PALICC 정의에서의 iAUC 값이 0.623 (95% CI, 0.577-0.667)으로 Berlin 정의에서의 0.604 (95% CI, 0.559-0.651)에 비해 높게 나타났으나 그 차이 값은 0.017 (95% CI, -0.017 to 0.049)로 통계적으로 유의미하지는 않았다(Fig. 2).

### 고 찰

이 연구에서 ICU 입실 환자 중 PARDS 전체 환자의 사망률은 36.1%였으며 그중 PALICC 정의에 의해 분류된 PARDS 환자의 경우 39.6%, Berlin 정의에 의한 PARDS 환자의 경우 36.8%의 사망률을 나타내었다. PALICC 정의와 Berlin 정의 두 경우 모두에서 중증 ARDS로 분류된 군의 사망률이 유의미하게 높음을 확인하였으며 소아에서 사망률 예측을 위해 사용되는 대표적인 지표인 PRISM III, PIM3 역시 두 정의에 의해 분류된 중증 ARDS군에서 유의미하게 높게 나타났다. 사망 예측력에 있어서 PALICC 및 Berlin 정의

사이에 통계적으로 유의미한 차이는 없었다. 저자들은 사망에 대한 위험도에 대하여 각 정의에 따른 ARDS의 중증도 분류를 적용하여 Cox 회귀분석과 생존 곡선 비교를 통해 중증도 분류군 간 유의미한 차이를 확인하였다. 두 정의 모두에서 오직 중증 ARDS군에서 통계학적으로 유의미하게 높은 사망 위험도가 확인되었으며, 경중 ARDS와 비교하였을 때 보정 위험도는 PALICC 정의 및 Berlin 정의에 있어 각각 1.70, 1.77배로 나타났다. 또한, 생존자 분석을 통해 두 정의 모두에서 중증 ARDS로 분류된 군의 중환자실 재원 기간 및 기계환기 일수가 증가하는 경향을 보임을 확인하였다.

이 연구에서 PARDS의 발생률은 30.7%로, 기존의 다른 보고들에 비하여 현저히 높았다. 이는 외과계 중환자실, 심장혈관센터 및 신생아집중치료실로 분산된 환자군이 제외된 것이 원인일 것으로 생각한다. 이 연구에서 보고된 PARDS 환자의 사망률은 최근의 다른 연구와<sup>24,25</sup> 비교하였을 때 비교적 높았는데, 연구에 포함된 환자들 중 많은 수가 신경계질환 또는 혈액중양질환이 동반되어 있었다는 점에서 이러한 환자들의 특성이 상대적으로 높은 사망률에 기여했을 것으로 생각된다. 또한 이 연구에서의 높은 사망률은 아시아 국가에서의 ARDS 환자의 사망률(44%-75%)이<sup>6,7,26,27</sup> 미주 또는 유럽 지역의 사망률(17%-35%)보다<sup>3,28</sup> 높게 보고된 기존 문헌과 일치하는 결과이다. 이러한 현상의 원인으로서는 아시아 국가에서 중환자실 자원의 부족으로 인해 입실 환자의 중증도가 상대적으로 높게 나타나는 점, 체계화된 중환자 관리 시스템의 부족 등을 고려할 수 있을 것이다.<sup>7</sup>

저자들은 이 연구를 통해 PALICC 정의에 의한 PARDS의 중증도 분류가 사망에 있어서 기존의 Berlin 정의와 유사한 예측 타당도(iAUC, PALICC 정의, 0.623 [95% CI, 0.577-0.667]; Berlin 정의, 0.604 [95% CI, 0.559-0.651])를 보임을 확인하였다. 이러한 결과는 Gupta 등<sup>21</sup>의 연구에서 두 정의에 의해 분류된 PARDS 환자 간에 사망률의 차이가 통계학적으로 유의미하지 않은 것으로 확인된 결과('PALICC only'군의 사망률: 51.4%, 'Berlin with or without PALICC'군의 사망률: 58%,  $P=0.966$ )와도 맥락을 같이한다. 비침습적 임상 지표의 활용을 허용하고, 흉부 방사선 사진의 기준을 다소 완화함과 동시에, 비침습적 기계환기를 적용 중인 환자에게 진단의 범위를 확장한 PALICC 정의의 특성을 고려할 때, 이 연구 결과는 향후 소아 환자의 ARDS의 진단 및 예후 예측에 있어서 PALICC 정의가 더욱 광범위하게 적용될 수 있는 기본 근거가 될 수 있다.

이 연구에서 ARDS의 진단 및 분류는 의무기록을 후향적으로 분석하는 형식으로 이루어졌다. 따라서 저자들은 연구 과정에서 주로 중환자실 입실 또는 기도 삽관 전후의 임상 관찰 기록 및 혈액 검사 결과를 기준으로 환자를 분류하였으며, 연구에 포함된 기간의 대부분이 PALICC 정의가 제안된 시점 전임을 고려할 때, 동맥혈 가스분석을 시행하지 않았으나 산소 포화도의 저하가 있었던

경증 PARDS의 사례가 다수 누락되었을 가능성이 있다. 실제로 이 연구 결과에서 PALICC 정의에 따른 ARDS 환자의 수가 Berlin 정의에 의해 진단된 수에 비해 적게 나타났으며, 이는 초기의 ARDS를 보다 빠르고 폭넓게 진단하고자 하는 PALICC 정의의 의의를 충분히 반영하지 못했다는 점에서 이 연구의 가장 큰 제한점 중 하나이다. 그러나 이러한 한계에도 불구하고 이 연구의 분석 결과 PALICC 정의가 Berlin 정의와 유사한 예측 타당도를 보였다는 점은 PALICC 정의의 효용 및 확대 적용 가능성을 역설적으로 제시하는 결과라고 할 수 있겠다.

생존자들에 대한 분석에서 중환자실 재원 기간과 기계환기 이탈 기간은 PALICC 정의에 따른 중증도 분류군 간 비교에서 중증 ARDS에서 증가하는 경향을 보였지만 통계학적으로 유의미한 차이는 없는 것으로 나타났다. 이러한 결과는 이 연구가 단일 기관에서 제한된 수의 환자를 대상으로 이루어졌다는 점에 기인하였을 가능성이 있으며, 표준화된 기계환기 이탈 지침이나 중환자실 퇴실 기준의 부재와도 연관되었을 것으로 생각한다.

결론적으로, 이 연구에서는 PALICC 정의를 적용하여 PARDS의 진단, 중증도 분류 및 예후 예측의 효용성을 확인함과 동시에 향후 확대 적용의 가능성을 제시하였다. 국내에서 이루어진 PALICC 정의를 적용한 첫 번째 연구라는 점에서, 향후 더 많은 기관을 대상으로 상기 제한점들을 보완하여 포괄적이고 전향적인 연구가 이루어져야 할 것이다.

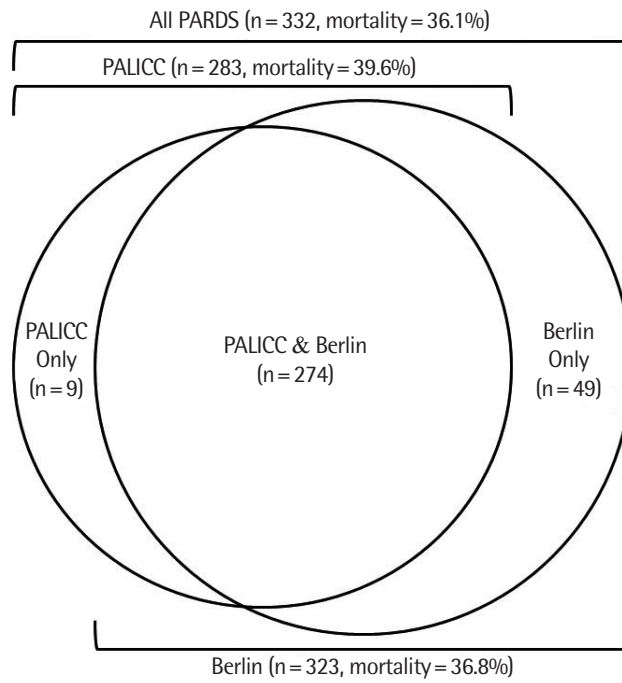
## 부 록

Supplementary Figure 1은 온라인(<http://www.aard.or.kr/src/sm/aard-7-44-s001.pdf>)에 접속하여 볼 수 있습니다.

## REFERENCES

- Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967;2:319-23.
- Zimmerman JJ, Akhtar SR, Caldwell E, Rubenfeld GD. Incidence and outcomes of pediatric acute lung injury. *Pediatrics* 2009;124:87-95.
- 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.
- Heidemann SM, Nair A, Bulut Y, Sapru A. Pathophysiology and management of acute respiratory distress syndrome in children. *Pediatr Clin North Am* 2017;64:1017-37.
- Yu WL, Lu ZJ, Wang Y, Shi LP, Kuang FW, Qian SY, et al. The epidemiology of acute respiratory distress syndrome in pediatric intensive care units in China. *Intensive Care Med* 2009;35:136-43.
- Wong JJ, Loh TE, 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.
- Wong JJ, Phan HP, Phumeetham S, Ong JS, Chor YK, Qian S, et al. Risk stratification in pediatric acute respiratory distress syndrome: a multicenter observational study. *Crit Care Med* 2017;45:1820-8.
- 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.
- 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.
- Villar J, Pérez-Méndez L, López 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.
- 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.
- Khemani RG, Wilson DF, Esteban A, Ferguson ND. Evaluating the Berlin definition in pediatric ARDS. *Intensive Care Med* 2013;39:2213-6.
- 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.
- 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.
- Santschi M, Randolph AG, Rimensberger PC, Jouvét P; Pediatric Acute Lung Injury Mechanical Ventilation Investigators; Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators Network, et al. Mechanical ventilation strategies in children with acute lung injury: a survey on stated practice pattern\*. *Pediatr Crit Care Med* 2013;14:e332-7.
- Cheifetz IM. Pediatric acute respiratory distress syndrome. *Respir Care* 2011;56:1589-99.
- Thomas NJ, Jouvét P, Willson D. Acute lung injury in children--kids really aren't just "little adults". *Pediatr Crit Care Med* 2013;14:429-32.
- 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.
- Khemani RG, Smith LS, Zimmerman JJ, Erickson S; Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Pediatric acute respiratory distress syndrome: definition, incidence, and epidemiology: proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med* 2015;16(5 Suppl 1):S23-40.
- Parvathaneni K, Belani S, Leung D, Newth CJ, Khemani RG. Evaluating the performance of the pediatric acute lung injury consensus conference definition of acute respiratory distress syndrome. *Pediatr Crit Care Med* 2017;18:17-25.
- Gupta S, Sankar J, Lodha R, Kabra SK. Comparison of prevalence and outcomes of pediatric acute respiratory distress syndrome using Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Criteria and Berlin Definition. *Front Pediatr* 2018;6:93.
- Pollack MM, Patel KM, Ruttimann UE. The Pediatric Risk of Mortality III--Acute Physiology Score (PRISM III-APS): a method of assessing physiologic instability for pediatric intensive care unit patients. *J Pediatr* 1997;131:575-81.
- Straney L, Clements A, Parslow RC, Pearson G, Shann F, Alexander J, et al. Paediatric index of mortality 3: an updated model for predicting mortality in pediatric intensive care\*. *Pediatr Crit Care Med* 2013;14:673-81.

24. López-Fernández Y, Azagra AM, de la Oliva P, Modesto V, Sánchez JL, 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.
25. Cheifetz IM. Pediatric ARDS. *Respir Care* 2017;62:718-31.
26. Hu X, Qian S, Xu F, Huang B, Zhou D, Wang Y, et al. Incidence, management and mortality of acute hypoxemic respiratory failure and acute respiratory distress syndrome from a prospective study of Chinese paediatric intensive care network. *Acta Paediatr* 2010;99:715-21.
27. Lodha R, Kabra SK, Pandey RM. Acute respiratory distress syndrome: experience at a tertiary care hospital. *Indian Pediatr* 2001;38:1154-9.
28. Fuchs H, Mendler MR, Scharnbeck D, Ebsen M, Hummler HD. Very low tidal volume ventilation with associated hypercapnia--effects on lung injury in a model for acute respiratory distress syndrome. *PLoS One* 2011;6:e23816.



**Supplementary Fig. 1.** Distribution of patients according to Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference (PALICC) and Berlin definition. PARDS, pediatric acute respiratory distress syndrome.