

급성 호흡부전 증후군의 병인과 병태생리

가톨릭대학교 의과대학 및 울산의대* 내과학교실

김영균, 고윤석*

Pathogenesis & Pathophysiology of Acute Respiratory Distress Syndrome

Young Kyoon Kim, M.D., Younsuck Koh, M.D.*

Department of Internal Medicine, The Catholic University of Korea
and University of Ulsan* College of Medicine, Seoul, Korea

서 론

급성호흡부전증후군(acute respiratory distress syndrome : ARDS)은 급성 호흡부전 증상과 함께 흉부 방사선 사진상 양측성 폐 침윤의 소견을 보이면서, Swan-Ganz catheter를 이용하여 측정된 폐동맥쇄기압(pulmonary artery wedge pressure)이 18 mm Hg 이하이거나 좌심방 고혈압(left atrial hypertension)의 임상적 소견이 없고, 보조적인 산소치료만으로는 잘 교정되지 않는 심한 저산소혈증($PaO_2/FiO_2 \leq 200$)을 나타내는 일련의 호흡기질환군으로 정의되

고 있다(Table 1)¹⁻³. 1967년 Ashbaugh 등이⁴ 처음으로 이 질환을 보고할 당시에는 성인형호흡부전증후군(adult respiratory distress syndrome)으로 기술되었으나, 나중에 이 질환이 소아에서도 발생한다는 사실이 알려지면서 현재는 급성 호흡부전 증후군이란 명칭으로 통용되고 있다.

ARDS는 직접 혹은 간접적으로 폐손상을 일으키는 다양한 원인 들에 의해 발생되며(Table 2)⁵⁻⁹, 그 발생 빈도는 매년 인구 10만 명 당 75명 정도로 추정되고 있는데¹⁰⁻¹⁴, 그 동안ARDS의 역학, 자연 경과, 병인 및 치료 전략에 대한 이해가 상당히 진보되어 최근

Address for correspondence :

1) Young Kyoon Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Kangnam St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea
505, Banpo-dong, Seocho-ku, Seoul, 137-701, Korea

Phone : 02-590-1114 Fax : 02-599-3589 E-mail : youngkim@cmc.cuk.ac.kr

2) Younsuck Koh, M.D.

Division of Pulmonary and Critical care Medicine, Asan Medical Center
388-1, Poongnap Dong Songpa ku, Seoul, 138-736, Korea

Phone : 02-2224-3134 Fax : 02-2224-6968 E-mail : yskoh@amc.seoul.kr

Table 1. Definitions of the ARDS

Reference	Year	Defintion or criteria	Advantages	Disadvantages
Petty and Ashbaugh ¹	1971	Severe dyspnea, tachypnea Cyanosis refractory to oxygen therapy Decreased pulmonary compliance Diffuse alveolar infiltrates on chest radiography Atelectasis, vascular congestion, hemorrhage, pulmonary edema, and hyaline membranes at autopsy	First description Summarizes clinical features well	Lacks specific criteria to identify patients systematically
Murray et al. ²	1988	Preexisting direct or indirect lung injury Mild-to-moderate or severe lung injury Nonpulmonary organ dysfunction	Includes 4-point lung-injury scoring system Specifies clinical cause of lung injury Includes consideration of the presence or absence of systemic disease	Lung-injury score not predictive of outcome Lacks specific criteria to Exclude a diagnosis of cardiogenic pulmonary edema
Bernard et al. ³	1994	Acute onset Bilateral infiltrates on chest radiography Pulmonaryartery wedge pressure ≤ 18 mm Hg or the absence of clinical evidence of left atrial hypertension Acute lung injury considered to be present if PaO ₂ :FiO ₂ is ≤ 300 Acute respiratory distress syndrome considered to be present if PaO ₂ :FiO ₂ is ≤ 200	Simple, easy to use, especially in clinical trials Recognizes the spectrum of the clinical disorder	Does not specify cause Does not consider the presence or absence of multiorgan dysfunction Radiographic findings not specific

Table 2. Clinical disorders associated with development of the ARDS

Direct lung inuury	Indirect lung injury
Common causes	Common causes
Pneumonia	Sepsis
Aspiration of gastric contents	Severe trauma with shock and multiple transfusions
Less common causes	Less common causes
Pulmonary contusion	Cardiopulmonary bypass
Fat emboli	Drug overdose
Near-drowning	Acute pancreatitis
Inhalational injury	Transfusions of blood products
Reperfusion pulmonary edema after lung transplantation or pulmonary embolectomy	

감소 추세에 있기는 하지만 현재까지도 ARDS로 인한 사망률은 약 40-60% 정도로 높게 나타나고 있다^{5-6, 8, 15-19}. 따라서 ARDS의 사망률을 줄이기 위해서는 무엇보다도 이 질환의 병인 및 병태생리에 대한 명확한 이해와 이를 근거로 한 보다 효과적인 치료 전략의 개발이 절실하다. 본란에서는 문헌 고찰을 통하여 현재까지 알려진 ARDS의 병인과 병태생리에 관하여 간략히 기술하였다.

본 론

1. ARDS의 발병

1) 내피세포 및 상피세포 손상(Endothelial and epithelial injury)

정상 폐포는 미세혈관 내피세포(microvascular endothelium)와 폐포 상피세포(alveolar epithelium) 및 간질조직(interstitium)으로 구성된 매우 단단한 폐포-모세혈관 장벽(alveolar-capillary barrier)으로 둘러 싸여 있는데, 정상적으로는 폐포-모세혈관 장벽의 투과성이 제한되어 있어 폐포 모세혈관 내의 혈장 성분이 폐포 내로 쉽게 유입되지 못한다(Fig. 1). ARDS의 병인은 매우 복잡하지만 궁극적으로는 급성 폐손상(acute lung injury : ALI)에 의한 폐포-모세혈관 장벽의 파괴에 기인한다고 볼 수 있으며, 이는 곧 폐포 모세혈관 내피세포 및 폐포 상피세포의 손상과 직접적인 연관이 있다. 즉 ARDS의 급성기에는 그림 1에 나타난 바와 같이 복잡한 기전에 의해 폐포 모세혈관 내피세포 및 폐포 상피세포의 손상이 발생하고, 그로 인한 폐포-모세혈관 장벽의 투과성이 증가하여 단백질이 풍부한 부종액, 즉 혈장 성분이 간질조직 및 폐포 내로 다량 유입되어 폐 부종이 발생하게 된다²⁰.

정상 폐포 상피세포는 두 가지 형태의 세포로 구성되어 있는데(그림 1), 전체 폐포 표면의 약 90%는 평평한 Type I 세포로 이루어져 있고, 나머지 10%

는 입방형의 Type II 세포로 이루어져 있다. Type I 세포는 주로 가스 교환을 담당하면서 손상에 매우 민감하여 한번 손상을 받으면 잘 회복되지 않으며, Type II 세포는 주로 폐포 표면활성제(surfactant) 생성 및 이온 수송(ion transport)에 관여하면서 쉽게 손상되지 않으며, 폐 손상 후에는 활발히 증식하여 Type I 세포로 분화하는 기능을 지닌다. ARDS에서는 혈관 내피세포의 손상과 더불어 폐포 상피세포의 손상도 현저하게 일어나는데, 이러한 폐포 상피세포의 손상은 이 질환의 발병 뿐만 아니라 회복과도 밀접한 관련이 있어서²¹⁻²³, 폐포 상피세포의 손상 정도는 중요한 예후 예측 인자로 알려져 있다^{24, 25}.

ARDS에서 상피세포 보존(epithelial integrity)의 소실은 다음과 같은 몇 가지 중요한 결과를 초래한다. 1) 정상적으로 상피세포 장벽(epithelial barrier)은 내피세포 장벽(endothelial barrier)에 비해 투과성이 현저히 적기 때문에²³, 폐포 상피세포 장벽(alveolar epithelial barrier)이 파괴될 경우 부종액의 폐포 내 유입이 더욱 현저해지며, 2) 상피세포 보존의 소실 및 Type II 세포의 손상은 폐포 상피세포의 정상적인 수액 수송 기능을 저해하여 폐포 내로 유입된 부종액의 제거 혹은 재흡수에 장애를 초래하고²⁶⁻²⁷, 3) 특히 Type II 세포의 손상은 폐포 표면활성제의 생성 및 교체를 감소시켜²⁸ 결과적으로 특징적인 폐포 표면 활성제 이상을 유발시키며²⁹⁻³⁰, 4) 상피세포 보존의 소실 때문에 세균성 폐렴을 지닌 환자에서는 폐혈성 속 발생의 위험성이 높아지는 한편³¹, 5) 폐포 상피세포의 손상이 심할 경우에는 상피세포의 치유 및 회복 기전에 장애를 초래하여 폐 섬유증을 일으키게 된다³².

2) 호중구 의존성 폐손상

ARDS의 병인에서 호중구 의존성 폐손상의 중요성은 잘 알려져 있다. 그 증거로는 대개 ARDS 초기의 폐조직 병리소견에서는 현저한 호중구의 폐 침윤이 관찰되고^{22, 33}, ARDS 환자들의 폐 부종액 및 기관지폐포

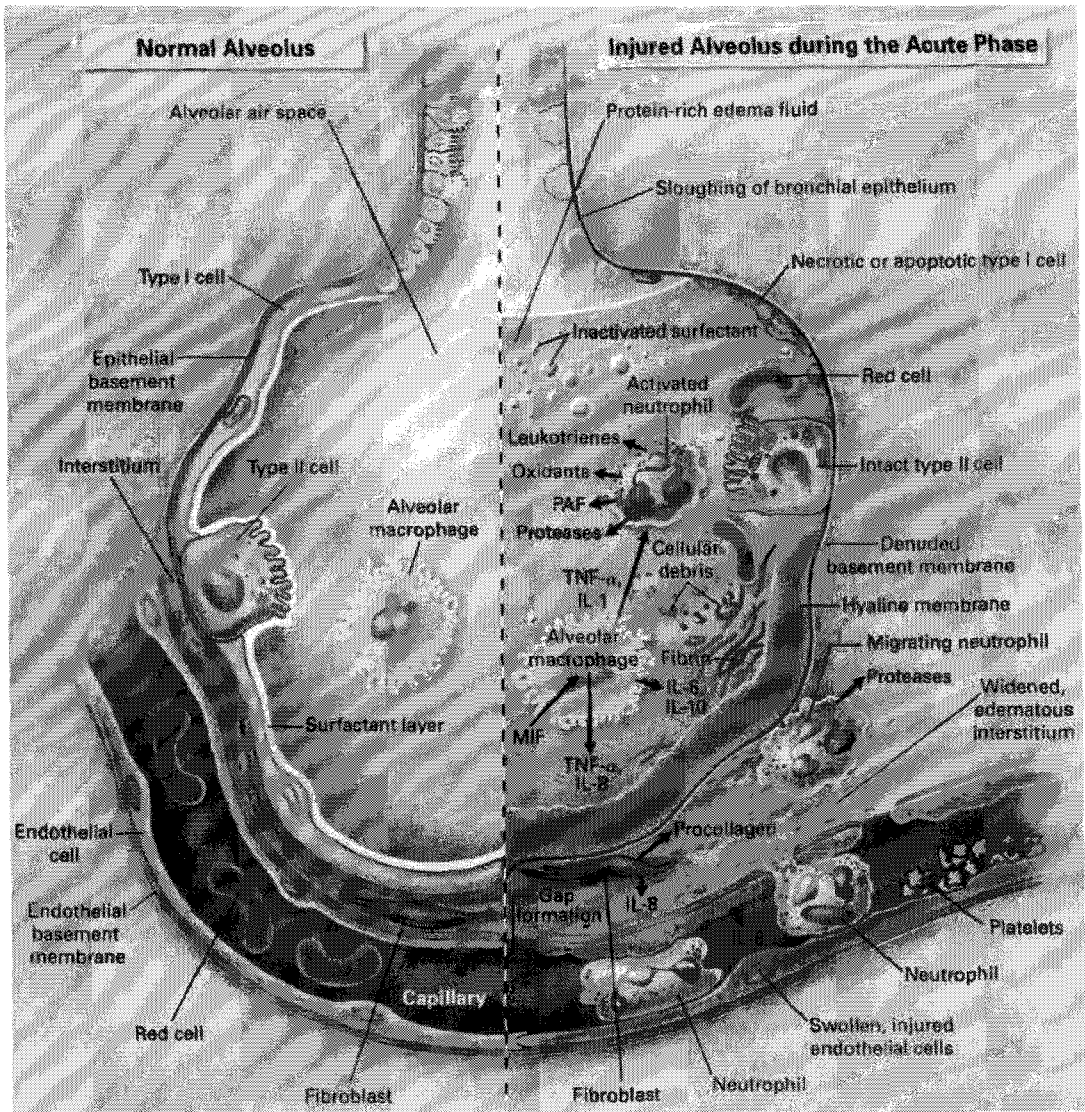


Fig. 1. The normal alveolus (left-hand side) and the injured alveolus in the acute phase of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome (right-hand side).

In the acute phase of the syndrome (right-hand side), there is sloughing of both the bronchial and alveolar epithelial cells, with the formation of protein-rich hyaline membranes on the denuded basement membrane. Neutrophils are shown adhering to the injured capillary endothelium and marginating through the interstitium into the air space, which is filled with protein-rich edema fluid. In the air space, an alveolar macrophage is secreting cytokines, IL-1, 6, 8 and 10, and TNF- α , which act locally to stimulate chemotaxis and activate neutrophils. Macrophages also secrete other cytokines, including IL-1, 6, and 10. IL-1 can also stimulate the production of extracellular matrix by fibroblasts. Neutrophils can release oxidants, proteases, leukotrienes, and other proinflammatory molecules, such as platelet-activating factor (PAF). A number of anti-inflammatory mediators are also present in the alveolar milieu, including IL-1 receptor antagonist, soluble TNF- α receptor, autoantibodies against IL-8, and cytokines such as IL-10 and 11 (not shown). The influx of protein-rich edema fluid into the alveolus has led to the inactivation of surfactant. MIF denotes macrophage inhibitory factor. (Cited from reference 20)

세척액(bronchoalveolar lavage fluid : BALF)내의 주된 염증세포 역시 호중구로 알려져 있으며²¹, 다양한 ARDS 동물 모델들에서도 호중구 의존성 폐손상이 발생함을 들 수 있다³⁴⁻³⁵. 이처럼 ARDS에서 호중구 의존성 폐손상이 나타나는 기전에 대해서는 아직 연구가 진행 중이지만, 활성화된 폐포 대식세포(alveolar macrophages)로부터 분비되는 cytokines, 특히 IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α 등이 호중구의 화학주성(chemotaxis) 및 활성화에 중요한 역할을 하고, 활성화된 호중구로부터 분비되는 oxidants, proteases, leukotrienes 및 기타 platelet activating factor(PAF)와 같은 염증전구물질들이 복합적으로 작용하여 폐손상에 기여하는 것으로 알려져 있다(그림 1).

하지만 이와 같은 호중구성 염증반응(neutrophilic inflammation) 때문에 ARDS가 유발되는 것인지, 아니면 ARDS의 결과로 호중구성 염증반응이 나타나는 것인지에 대해서는 아직 논란이 많다. 호중구성 염증반응이 ARDS의 병인에 결정적인 역할을 할 것이라는 학설에 대해 의구심을 일으키게 하는 몇 가지 증거를 살펴보면, 우선 임상적인 측면에서 심한 호중구 감소증(neutropenia)을 지닌 환자에서도 ARDS가 드물지 않게 발생하며³⁶, 일부 동물 모델에서는 폐손상이 호중구 비의존성으로 발생할 수 있음이 보고되어 있고³⁷, 중증 폐렴 환자들에게 항생제와 함께 보조요법으로 말초혈액 호중구 수를 증가시키는 granulocyte-colony stimulating factor(G-CSF)를 투여하여도 폐손상의 빈도나 중증도는 증가하지 않았다는 임상연구 보고가 있었다³⁸. 한편 호중구는 호흡기 감염을 포함한 다양한 염증성 폐질환에서 숙주 방어(host defense)에 매우 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 따라서 ARDS에서 호중구의 폐침윤이 현저하게 나타나는 이유는 그 자체가 이 질환을 유발시키는 병인적 요소로 작용하기 때문이라기보다는 다른 어떤 병인적 요소에 대한 방어기전의 일환으로 나타났을 가능성을 배제할 수는 없다. 이와 같은 사실은 현재까지

ARDS에 대한 항염제 치료전략이 대부분 성공적이지 못하였던 이유를 부분적으로 설명할 수 있는 근거가 되기도 한다.

3) 기타 염증 기전

가. 사이토카인(Cytokines)

위에서 간략하게 언급한 바와 같이 ARDS의 병인은 다양한 사이토카인들 및 기타 염증 전구물질들 간의 복잡한 상호작용이 관여하는 것으로 알려져 있는데(Fig. 1), 이들 염증전구 사이토카인들(proinflammatory cytokines)은 대개는 각종 염증세포, 폐포 상피세포, 섬유아세포(fibroblasts) 등에 의해 폐조직 내에서 국소적으로 생성되지만, 최근에는 폐외 인자(extrapulmonary factor)에 의한 사이토카인 생성 및 조절이 보고되어 관심을 끌고 있다. 예를 들어 대식세포 억제인자(macrophage inhibitory factor: MIF)는 뇌하수체 전엽(anterior pituitary)에서 생성되는 대표적인 조절 사이토카인(regulatory cytokine)으로서 주로 IL-8과 TNF- α 생성을 증가시키는 작용을 하는데, 그 작용이 매우 강하여 부신피질 호르몬에 의한 사이토카인 생성 억제 능력을 증가하는 것으로 알려져 있다. 그런데 흥미롭게도 최근 ARDS 환자들의 BALF 내에서 MIF가 매우 높은 농도로 검출된다는 것이 알려져³⁹ ARDS의 병인에서 MIF의 역할에 대해 활발한 연구가 진행되고 있다.

또한 최근에는 ARDS의 병인에서 염증전구 사이토카인들과 항염 매개물질들 간의 균형이 매우 중요한 역할을 한다는 사실이 새롭게 밝혀졌는데, 이와 같은 염증전구 사이토카인 들에 대한 내인성 억제인자들로는 IL-1 receptor antagonist, soluble TNF- α , IL-8 autoantibody 및 IL-10, IL-11과 같은 항염사이토카인 등이 알려져 있다^{21, 35}.

이상과 같이 염증전구 사이토카인들 및 항염 매개물질들이 ARDS의 병인에서 각각 어떤 역할을 하는 지에 대해서는 현재도 연구가 진행 중이지만, 이를 보다

구체적으로 이해하기 위해서는 면역학적 방법에 의한 단순 농도 측정보다는 이들의 생물학적 활성도(biologic activity)에 대한 연구들이 더 진행되어야 할 것으로 사료된다.

나. 기계호흡-유도성 폐손상(Ventilator-induced lung injury)

고농도의 산소치료 및 기계호흡은 예로부터 지금까지 ARDS 치료의 근간을 이루고 있는데, 이와 관련하여 과거에는 고농도의 산소투여로 인한 산소독성 작용이 주된 관심사였으나⁴², 최근에는 기계호흡 자체에 의해 폐손상이 발생되거나 악화될 수 있음이 알려져 많은 논란이 일고 있다. 이러한 현상은 특히 고용적 1회 환기량(high tidal volume) 및 고압(high pressure) 기계호흡을 하는 경우에 주로 발생하는 것으로 알려져 있는데⁴³, 그러한 형태의 기계호흡은 손상되지 않은 폐에 대해서는 투과성 폐 부종(permeability pulmonary edema)을 유발시키고⁴⁴⁻⁴⁵, 이미 손상을 받은 폐에 대해서는 폐 부종을 더욱 악화시키는 것으로 알려져 있다⁴⁶.

기계호흡 유도성 폐손상에 대한 종래의 학설은 주로 기계호흡에 따른 폐포 과팽창(alveolar overdistension)에 그 초점이 맞추어져 있었는데, 요약하면 고용적 1회 환기량 및 고압 기계호흡이 폐포 과팽창을 유발시키고, 그로 인해 폐포를 둘러싸고 있는 모세혈관들이 서로 압박을 받음으로써, 결국 모세혈관 스트레스 부전(capillary stress failure)이 발생하여 폐손상이 발생할 것이라는 학설이다. 하지만 최근에는 폐포 과팽창과는 별도로 기계호흡에 따른 허탈 폐포(atelectatic alveoli)의 주기적 개폐(cyclic opening and closing)가 충밀리기 변형력(shearing force)을 유발시켜 기계호흡 유도성 폐손상이 발생할 것이라는 학설이 더욱 지지를 받고 있다. 기계호흡 시에 발생하는 폐포 과팽창이나 허탈 폐포의 주기적 개폐로 발생하는 충밀리기 변형력이 어떤 기전으로 폐손상을 유발시키는 지에 대해서는 아직도 연구가 진행 중이지만, 현재로서는 두 가지 경우 모두 폐포 상피세포에 대해 신장(伸張) 스트레스(stretch stress)로

작용하여 그로부터 다양한 염증전구 사이토카인 생성이 촉진되어 폐손상에 기여하는 것이 아닌가 추측되고 있다⁴⁷.

이러한 이유로 그 동안 ARDS 환자에게 전통적으로 적용해 왔던 고용적 1회 환기량(10-15 ml/kg of predicted body weight) 기계호흡이 손상되지 않은 폐포의 과팽창을 유발시킴으로써 폐손상을 오히려 악화시키거나 회복을 더디게 할 수 있고, 나아가서는 다발성 장기부전(multiorgan failure) 발생에도 기여할 수 있다는 사실이 이제는 거의 정설로 받아들여지고 있으며, 심지어는 허탈 폐포의 호기말 폐쇄(end-expiratory closure)를 방지할 목적으로 전통적으로 사용되어 오던 고압 기계호흡도 경우에 따라서는 폐손상에 기여할 수 있는 것으로 알려져 있다⁴⁷. 이러한 연구 결과들을 토대로 가능한 폐포 과팽창을 줄이고 허탈 폐포의 재확장(alveolar recruitment)을 증진시키기 위한 새로운 방어적 기계호흡 전략(protective ventilatory strategies) 개발을 위한 다양한 임상연구들이 현재 시도되고 있는데, 최근에는 그러한 방어적 기계호흡이 폐 및 전신 사이토카인 반응(pulmonary and systemic cytokine response)까지도 감소시킬 수 있다는 흥미로운 연구결과까지 나와 있다⁴⁸.

다. 기타 손상 기전(Other mechanisms of injury)

다른 염증 들과 마찬가지로 ARDS의 병인에 있어서도 다양한 경로를 통하여 폐손상을 촉진시키거나 억제하는 복잡한 과정이 관여하는 것으로 알려져 있다^{21, 35}. 예를 들어 ARDS의 발병 과정 중에는 간혹 혈액 응고 체계에 이상이 발생하여 작은 혈관들 내에 혈소판-섬유질 혈전(platelet-fibrin thrombi)이 형성되거나^{21, 49}, 손상 받은 폐의 원위부 폐포 내에서 섬유질용해기능(fibrinolysis)이 장애를 받게 되며, 그 외에 surfactant의 생성, 성분 및 기능에 이상이 발생하여 폐포 허탈 및 가스교환 장애를 유발한다²⁹⁻³⁰.

4) 섬유성 폐포염(Fibrosing alveolitis)

ARDS의 급성기가 지나면 일부 환자 들은 합병증 없

이 빠른 회복을 보이는 반면, 또 다른 환자 들은 섬유성 폐손상으로 진행하게 되는데^{24, 25, 50}, 이와 같은 섬유성 폐손상은 조직학적으로 질환 발생 후 5-7일 정도 부터 관찰되는 것으로 알려져 있다^{22, 33, 42}. 섬유성 폐손상이 나타나기 시작하면 폐포는 신생 혈관들과 함께 중배엽성 세포들(mesenchymal cells) 및 그들의 산물로 채워지게 되는데⁵¹, 조직학적 분석에서 섬유성 폐포염의 출현은 사망 위험성과 밀접한 상관관계가 있는 것으로 알려져 있으며⁵², 실제로 ARDS로 사망한 환자 들의 부검 소견에서 보면 폐조직 내에 현저한 collagen 및 fibronectin 축적이 관찰된다⁵³.

이러한 섬유성 폐포염은 ARDS의 초기부터 시작되는데 아마도 IL-1과 같은 염증전구 매개물질들에 의해 촉진되는 것으로 추측되고 있다⁵⁴⁻⁵⁵. 그 중에서도 특히 collagen 합성의 전구물질로 알려진 procollagen III peptide는 ARDS의 매우 초기, 심지어는 기관내 삽관 및 기계호흡 시작 때부터 폐포 구획 내에 증가하기도 하는데^{40, 56, 57}, 이와 같이 폐포 내에서 procollagen III peptide가 조기 검출될 경우, 그만큼 사망 위험성이 높아지는 것으로 알려져 있다^{56, 57}.

2. ARDS의 회복(Resolution of ARDS)

ARDS의 회복 과정에는 폐 부종의 소실, 손상된 폐포 상피세포의 재생, 침윤된 염증세포들의 소멸 등 다양한 치유 기전들이 관여한다. 그 중에서 우선 폐 부종이 소실되는 기전을 살펴보면, 폐 부종액 내의 염분은 주로 Type II 세포에 존재하면서 Na^+/K^+ -ATPase의 도움을 받는 sodium pump를 통해 폐포 내로부터 간질 내로 능동적 이동(active transport of sodium and chloride)을 하게 되며⁵⁸⁻⁶², 이 때 수분은 주로 Type I 세포에 존재하면서 세포간 수분 통로가 되는 aquaporin을 통하여 수동적으로 폐포 내로부터 간질 내로 재흡수 된다^{61, 63}(Fig. 2). 이와 같은 폐 부종액의 제거는 생각보다 질환의 매우 초기부터 일어날 수 있는데, 간혹 기관내 삽관 및 기계호흡을 시작한 불과 수시간 후부터 관찰되기도 한다^{24, 25, 50}. 폐

부종액의 제거 능력이 지속될수록 산소공급(oxygenation)이 원활해지고, 기계호흡 기간이 단축되며, 생존 가능성이 높아진다^{24, 25}. 그 밖에 폐 부종액 내에는 상당량의 수용성 혹은 불용성 단백질이 포함되어 있는데, 이들 또한 폐포로부터 빨리 제거되어야만 한다. 그 중에서도 불용성 단백질의 제거가 더 중요한데, 그 이유는 hyaline membrane 등이 섬유성 조직이 자랄 수 있는 골격/framework이 될 수 있기 때문이다³². 폐 부종액 내의 수용성 단백질은 주로 폐포 상피세포 간의 확산작용에 의해 제거되며, 불용성 단백질은 폐포 상피세포에 의한 endocytosis 및 transcytosis, 대식세포에 의한 탐식(phagocytosis) 등을 통하여 제거되는 것으로 알려져 있다⁶⁴(그림 2).

다음으로 ARDS에서 손상된 폐포 상피세포의 재생은 주로 Type II 세포의 증식에 의해 이루어지는데, Type II 세포는 이러한 관점에서 탈락된 상피세포의 재생피화(reepithelization)를 위한 progenitor라고 할 수 있다. 즉 Type I 세포가 손상을 받고 탈락되면, Type II 세포가 노출된 Type I 세포의 기저막(basement membrane)을 보호하기 위해 증식한 후, 다시 Type I 세포로 분화하여 정상적인 폐포 구조로 회복시키고, 폐포 상피세포의 수액 송 능력(fluid-transport capacity)을 증진시키게 된다⁶⁵.

마지막으로 ARDS 발병 초기에 폐조직 내로 침윤되었던 수 많은 염증세포(특히 호중구)들이 회복 시에는 어떤 기전에 의해 소멸되는 지에 대해서는 아직 불명확하지만, 현재로서는 apoptosis(programmed cell death)가 가장 주된 기전이 아닐까 추측하고 있다. 즉 ARDS 초기에 폐조직 내로 침윤되었던 호중구들이 회복기에 접어들면서 자연적으로 apoptosis를 일으키면서 염증 부위로부터 소멸되는 것으로 생각된다. 하지만 어떤 연구 보고에 의하면 ARDS 환자의 BALF 내에는 apoptosis를 일으킨 호중구 수가 오히려 매우 낮았는데, 이러한 현상은 아마도 G-CSF나 granulocyte-macrophage colony-stimulating factor(GM-CSF)와 같은 antiapoptotic factor가 함께 존재하였기 때문이 아닌가 생각되고 있다⁶⁶. 그럼에도

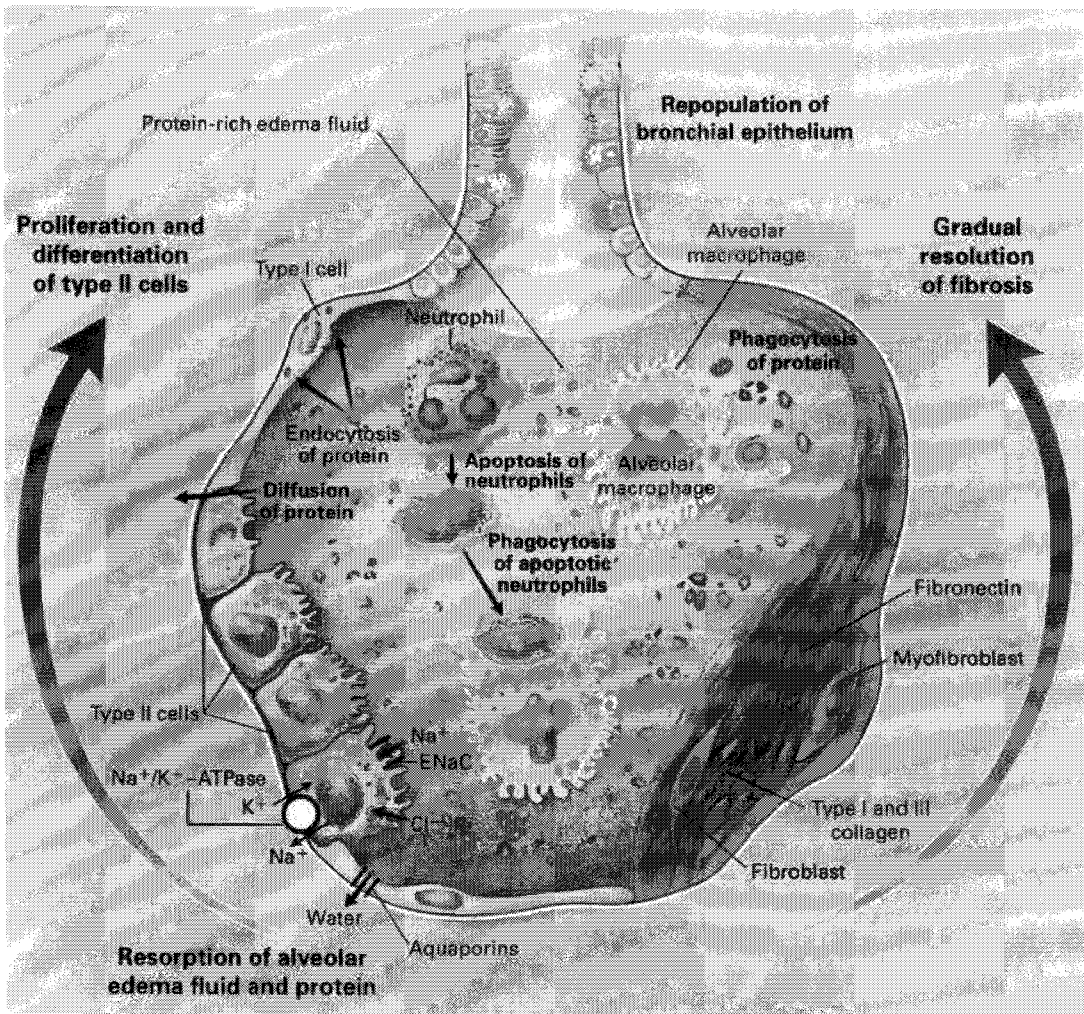


Fig. 2. Mechanisms important in the resolution of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome.

On the left side of the alveolus, the alveolar epithelium is being repopulated by the proliferation and differentiation of alveolar type II cells. Resorption of alveolar edema fluid is shown at the base of the alveolus, with sodium and chloride being transported through the apical membrane of type II cells. Sodium is taken up by the epithelial sodium channel (ENaC) and through the basolateral membrane of type II cells by the sodium pump (Na/K-ATPase). The relevant pathway for chloride transport are unclear. Water is shown moving through water channels, the aquaporins, located primarily on the type I cells. Some water may also cross by a paracellular route. Soluble protein is probably cleared primarily by paracellular diffusion and secondarily by endocytosis by alveolar epithelial cells. Macrophages remove insoluble protein and apoptotic neutrophils by phagocytosis. On the right side of the alveolus, the gradual remodeling and resolution of intraalveolar and interstitial granulation tissue and fibrosis are shown. (Cited from reference 20)

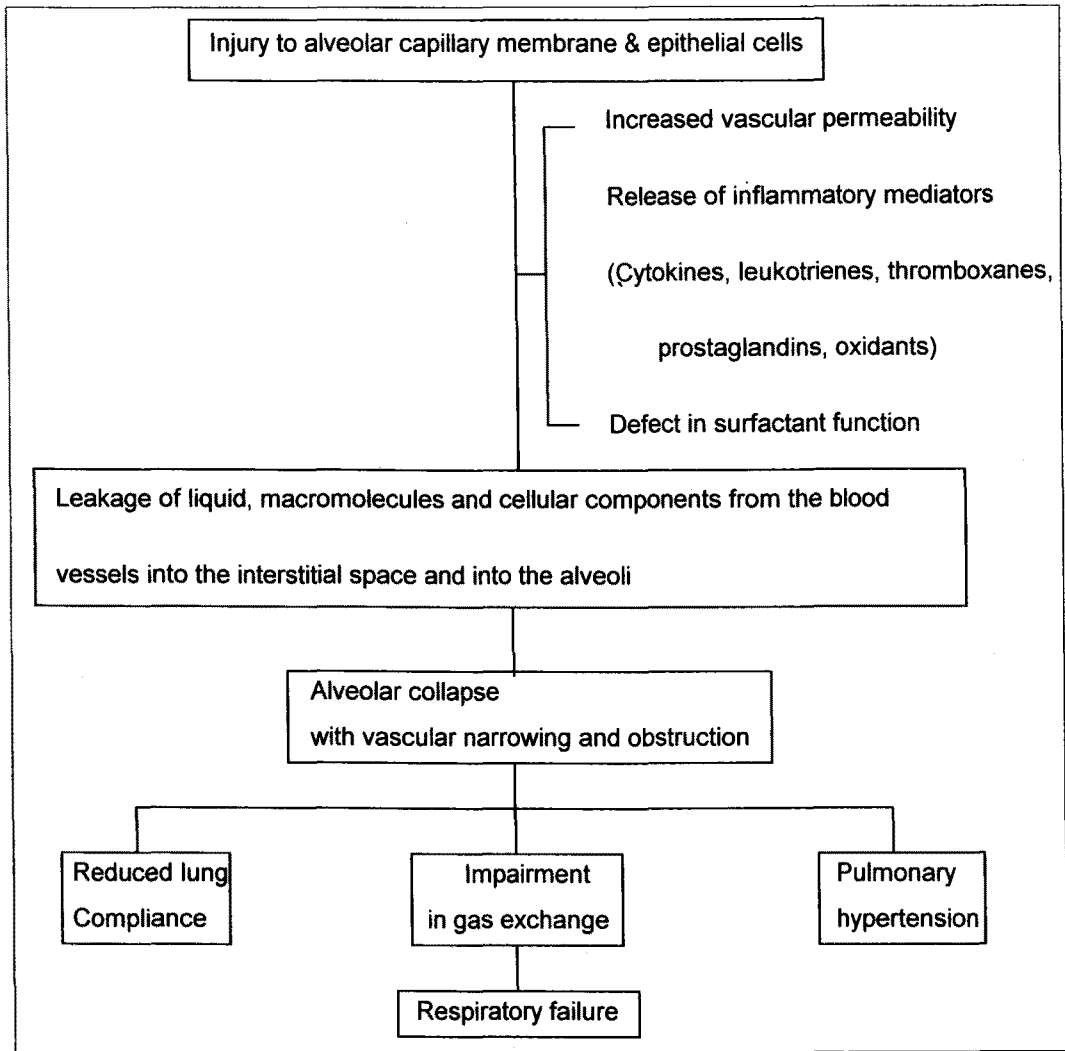


Fig. 3. Schematic pathogenesis of ARDS.

불구하고 ARDS 환자의 폐 부종액 내에는 apoptosis 관련 marker들이 현저하게 증가되어 있을 뿐 아니라⁶⁷, 그들의 BALF가 in vitro에서 상피세포의 apoptosis를 촉진시키는 것으로 알려져 있기 때문에, 그러한 apoptosis가 결국 상피세포 보존에 영향을 주는 것이 아닐까 추측하고 있다^{68, 69}. 따라서 향후에는 ARDS 환자의 BALF 혹은 폐조직내에 침윤된 염증세포들의 자연경과, 특히 apoptosis의 역할에 대한 연구가 더 필요할 것으로 생각된다.

3. 병태생리(Pathophysiology) :

1) 투과성 폐부종

ARDS의 가장 중요한 현상으로 이미 기술한 미세 혈류의 변화와 염증성 매개물질의 분비에 의해 폐혈관 및 폐포 상피세포의 투과성 증가에 의해 유발된다.

2) 폐 고혈압 및 우 심부전

발생기전은 혈관성 긴장의 증가, 조직간 부종 및 혈관

벽 자체의 부중에 의한 폐 혈류의 기계적 차단, 폐포의 저산소증에 의한 폐혈관 수축 및 혈관내 미세 혈전과 폐 섬유화 등에 의한 폐혈관의 소실 등이며 폐고혈압이 지속되는 환자들은 예후가 좋지 않다⁷⁰. 이러한 폐 고혈압은 저산소증이 개선된 뒤에도 지속된다⁷¹. 우심부전은 ARDS환자들에서 드물게 나타나는데 폐고혈압이 갑자기 심하게 나타난 경우에서 관찰된다⁷².

3) 표면활성제의 이상

ARDS에서는 표면활성제 구성성분의 변화와 그 기능의 장애가 있으며⁷³ 폐포내 발생한 단백성 폐부종은 유리된 표면활성제를 불활성화 시킨다. 표면활성제 기능이 상실되면 폐포의 표면장력이 증가되어 폐포들이 쉽게 폐쇄되는 경향을 가지며 또한 간질(interstitium) 압력저하를 초래하여 폐포의 혈관부위에서 폐간질로의 수액의 누출이 초래될 수 있다. 이외 인공호흡기 적용시 큰 일회환기량(tidal volume)으로 환기시키면 표면활성제의 불활성화가 심해질 수 있고⁷⁴ 이때 호기말양압을 적용하면 표면활성제의 기능이 보존되는 것으로 동물실험에서 알려져 있다⁷⁴.

4) 폐섬유화

상기 기술된 기전에 의하여 폐섬유화가 초래되며 폐섬유화는 폐탄성조직(elastic tissue)의 소실과 폐혈관의 폐쇄를 초래하고 폐기종을 초래한다.

5) 가스교환의 이상

폐장내 혈류간 단락(shunt)이 증가되는데 흔히 40% 이상 증가된다. 사강호흡도 증가되며 이는 양압 인공호흡기 치료 중 폐포의 과다 팽창에 의해 발생한다.

6) 호흡역학의 변화

우선 지역폐확장(regional lung inflation)의 차이를 초래한다. 급성 폐손상에서 발생하는 폐부종은 병태생리상 투과성부종으로서 중력에 상관없이 분포할 것으로 여겨졌으나 ARDS환자들의 폐를 단층 촬영해보면 그 병변 부위가 불균등하며 양외위에서는 등쪽이

가장 심하게 폐포들이 폐쇄되어 있다⁷⁵. 이는 흉곽과 폐의 탄성크기와 상관없이 등쪽은 공기는 줄어들고 폐무게가 증가되어 등쪽에 가장 높은 수압이 초래되기 때문에 압축 무기폐가 초래되는 것으로 사료된다⁷⁶. 이러한 폐침윤은 환자의 자세의 변동에 의해 이동이 된다⁷⁷. ARDS에서는 폐포들 사이의 이러한 탄성의 차이로 인공호흡기 유도 폐손상에 취약하다. 기능적 잔기량도 감소되는데 이는 삼출성 부중에 의한 폐포 폐쇄와 조직 증식 및 탄성반도(elastic recoil)의 증가 등에 의하여 초래된다⁷⁸. 또한 폐쇄된 폐포 주위는 정상적으로 폐포의 폐쇄를 완화시키는 기전인 측부환기(collateral ventilation)와 폐포간 상호의존 작용(alveolar interdependence)이 없어서 더욱 폐포의 폐쇄가 심화된다. 이러한 현상들은 폐 탄성(compliance)의 감소로 나타난다. 폐와 흉곽을 포함하는 호흡기계의 정적탄성(static compliance)은 대개 30 cm/cm H₂O 정도이다. 이러한 호흡기계 정적탄성의 감소는 ARDS의 원인이 직접 폐손상인 경우 및 폐외적손상인 경우 모두에서 감소되어 있으나⁷⁹ 직접 폐손상에 의한 ARDS(pulmonary ARDS)인 경우는 주로 폐탄성의 감소가 폐 외적손상에 의한 ARDS(extrapulmonary ARDS)에서는 흉벽의 탄성이 주로 감소되어 나타난다. ARDS에서 기도 저항의 변화에 대해서는 아직 잘 정립되어 있지 않다. 보고에 의하면 기도 저항은 정상인 마취시에 비해 ARDS 환자들에서 약 3배 정도 증가되어 있으며 평균 총 기도 저항이 약 15-20 cm H₂O/L/sec로 추산된다^{80, 81}. 이러한 저항은 대부분 조직의 점탄성저항(viscoelastic resistance)에 의하나 기도 저항도 정상의 약 2배 정도 높다.

결 론

많은 연구 논문 결과들에도 불구하고 ARDS의 병인과 병태생리가 완전히 확립되지 않았다. 이는 ARDS란 현상을 초래하는 기저 질환이 다양하고 또한 그 기저 질환에 따른 병인 및 병태생리가 다른 점에도 기인

한다. 즉 패혈증이나 다른 전신적인 질환에 동반된 ARDS, 소위 폐외성 ARDS는 전신적 염증 반응의 폐에 나타나는 임상상으로 간주할 수 있다. 반면 폐염 등과 같은 폐에 직접적 손상에 의한 ARDS의 경우는 폐외성 ARDS와 호흡역학적 측면이나 치료 반응 등에서 다른 점들이 보고되고 있어 두 질환군의 병인 및 병태생리는 차이가 있을 것으로 사료된다. 그러므로 ARDS가 보다 세분화되어 정의되어야 할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Petty TL, Ashbaugh DG. The adult respiratory distress syndrome : clinical features, factors influencing prognosis and principles of management. *Chest* 1971;60:233-9
2. Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Fillick MR. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:720-3 [Erratum, *Am Rev Respir Dis* 1989; 139:1065]
3. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS : definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:818-24
4. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967;2:319-23
5. Doyle RL, Szaflarski N, Modin GW, Wjener-Kronish JP, Matthay MA. Identification of patients with acute lung injury : predictors of mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152: 1818-24
6. Sloane PJ, Gee MH, Gottlieb JE, et al. A multi-center registry of patients with acute respiratory distress syndrome : physiology and outcome. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:419-26
7. 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
8. Fowler AA, Hamman RF, Good JT, et al. Adult respiratory distress syndrome : risk with common predispositions. *Ann Intern Med* 1983;98:593-7
9. Hudson LD, Milberg JA, Anardi D, Maunder RJ. Clinical risks for development of the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:293-301
10. Mechanisms of acute respiratory failure. *Am Rev Respir Dis* 1977;115:1071-8
11. Webster NR, Cohen AT, Nunn JF. Adult respiratory distress syndrome how many cases in the UK? *Anaesthesia* 1988;43:923-6
12. Villar J, Slutsky AS. The incidence of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:814-6
13. Thomsen GE, Morris AH. Incidence of the adult respiratory distress syndrome in the state of Utah. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:965-71
14. Luhr OR, Antonsen K, Karlsson M, et al. Incidence and mortality after acute respiratory failure and acute respiratory distress syndrome in Sweden, Denmark, and Iceland. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1849-61
15. Zilberberg MD, Epstein SK. Acute lung injury in the medical ICU : comorbid conditions, age, etiology, and hospital outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1159-64
16. Suchyta MR, Clemmer TP, Elliot CG, Orme JF Jr, Weaver LK. The adult respiratory distress syndrome : a report of survival and modifying factors. *Chest* 1992;101:1074-9

17. Montgomery AB, Stager MA, Carrico CJ, Hudson LD. Causes of mortality in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1985;132:485-9
18. Bell RC, Coalson JJ, Smith JD, Johanson WG Jr. Multiple organ system failure and infection in adult respiratory distress syndrome. *Ann Intern Med* 1983;99:293-8
19. Milberg JA, Dayis DR, Steinberg KP, Hudson LD. Improved survival of patients with acute respiratory distress syndrome(ARDS):1983-1993. *JAMA* 1995;273:306-9
20. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *2000*;342:1334-49
21. Pittet JF, Mackersie RC, Martin TR, Matthay MA. Biological markers of acute lung injury: prognostic and pathogenetic significance. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1187-205
22. Bachofen A, Weibel ER. Alterations of the gas exchange apparatus in adult respiratory insufficiency associated with septicemia. *Am Rev Respir Dis* 1977;116:589-615
23. Wiener-Kronish JP, Albertine KH, Matthay MA. Differential responses of the endothelial and epithelial barriers of the lung in sheep to *Escherichia coli* endotoxin. *J Clin Invest* 1991;88:864-75
24. Ware LB, Matthay MA. Maximal alveolar epithelial fluid clearance in clinical acute lung injury: an excellent predictor of survival and the duration of mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:Suppl:A694. Abstract.
25. Matthay MA, Wiener Kronish JP. Intact epithelial barrier function is critical for the resolution of alveolar edema in humans. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:1250-7.
26. Modelska K, Pittet JF, Folkesson HG, Broaddus VC, Matthay MA. Acid-induced lung injury: protective effect of anti-interleukin-8 pretreatment on alveolar epithelial barrier function in rabbits. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1450-6
27. Sznajder JI. Strategies to increase alveolar epithelial fluid removal in the injured lung. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1441-2
28. Greene KE, Wright JR, Steinberg KP, et al. Serial changes in surfactant-associated proteins in lung and serum before and onset of ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1843-50
29. Lewis JF, Jobe AH. Surfactant and the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:218-33. [Erratum, *Am Rev Respir Dis* 1993;147:1068.]
30. Gregory TJ, Longmore WJ, Moxley MA, et al. Surfactant chemical composition and biophysical activity in acute respiratory distress syndrome. *J Clin Invest* 1991;88:1976-81
31. Kurahashi K, Kajikawa O, Sawa T, et al. Pathogenesis of septic shock in *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *J Clin Invest* 1999;104:743-50
32. Bitterman PB. Pathogenesis of fibrosis in acute lung injury. *Am J Med* 1992;92:39S-43S
33. Bachofen M, Weibel ER. Structural alterations of lung parenchyma in the adult respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 1982;3:35-36.
34. Prescott SM, McIntyre TM, Zimmermen G. Two of the usual suspects, platelet-activating factor and its receptor, implicated in acute lung injury. *J Clin Invest* 1999;104:1019-20
35. Matthay MA. Conference Summary: acute lung injury. *Chest* 1999;116:Suppl:119S-126S
36. Laufe MD, Simon RH, Flint A, Kellwr JB. Adult respiratory distress syndrome in neutropenic patients. *Am J Med* 1986;80:1022-6
37. Steimle CN, Guynn TP, Morganroth ML, Bolling SF, Carr K, Deeb GM. Neutrophils are not neces-

- sary for ischemia-reperfusion lung injury. *Ann Thorac Surg* 1992;53:64-72.
38. Nelson S, Belknap SM, Carlson RW, et al. A randomized controlled trial of filgrastim as an adjunct to antibiotics for treatment of hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *J Infect Dis* 1998;178:1075-8039.
39. Donnelly SC, Haslett C, Reid PT, et al. Regulatory role for macrophage migration inhibitory factor in acute respiratory distress syndrome. *Nat Med* 1997;3:320-3
40. Pugin J, Verghese G, Widmer M-C, 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
41. Pugin J, Ricou B, Steinberg KP, Suter PM, Martin TR. Proinflammatory activity in bronchoalveolar lavage fluids from patients with ARDS, a prominent role for interleukin-1. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1850-6
42. Pratt PC, Vollmer RT, Shelburne JD, Crapo JD. Pulmonary morphology in a multihospital collaborative extracorporeal membrane oxygenation project. I Light microscopy. *Am J Pathol* 1979;95:191-214
43. Webb HH, Tierney DF. Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures: protection by positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* 1974;110:556-65
44. Dreyfuss D, Soler P, Basset G, Saumon G. High inflation pressure pulmonary edema: respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:1159-64
45. Parker JC, Townsley MI, Rippe B, Taylor AE, Thigpen J. Increased microvascular permeability in dog to high peak airway pressures. *J Appl Physiol* 1984;57:1809-16
46. Corbridge TC, Wood LDH, Crawford GP, Chudoba MJ, Yanos J, Sznajder JI. Adverse effects of large tidal volumes and low PEEP in canine acid aspiration. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:311-5
47. Slutsky AS, Tremblay LN. Multiple system organ failure: Is mechanical ventilation a contributing factor? *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1721-5
48. Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, et al Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282:54-61
49. Gunther A, Mosavi P, Heinemann S, et al. Alveolar fibrin formation caused by enhanced procoagulant and depressed fibrinolytic capacities in severe pneumonia: comparison with the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:454-62
50. Ware LB, Golden JA, Finkbeiner WE, Matthay MA. Alveolar epithelial fluid transport capacity in reperfusion lung injury after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:980-8
51. Fukuda Y, Ishizaki M, Masuda Y, Kimura G, Kawanami O, Masugi Y. The role of intraalveolar fibrosis in the process of pulmonary structural remodeling in patients with diffuse alveolar damage. *Am J Pathol* 1987;126:171-82
52. Martin C, Papazian L, Payan MJ, Saux P, Gouin F. Pulmonary fibrosis correlates with outcome in adult respiratory distress syndrome: a study in mechanically ventilated patients. *Chest* 1995;

- 107:196-200.
53. Zapol WM, Trelstad RL, Coffey JW, Tsai I, Salvdor RA. Pulmonary fibrosis in severe acute respiratory failure. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119:547-54
54. Martinet Y, Menard O, Villant P, Vignaud JM, Martinet N. Cytokines in human lung fibrosis. *Arch Toxicol Suppl* 1996;18:127-39
55. Lindroos PM, Coin PG, Osornio-Vargas AR, Bonner JC. Interleukin-1 β (IL-1 β) and the IL-1 β alpha 2-macroglobulin complex upregulate the platelet-derived growth factor alpha receptor on rat pulmonary fibroblasts. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1995;13:455-65
56. Clark JG, Miberg JA, Steinberg KP, Hudson LD. Type III procollagen peptide in the adult respiratory distress syndrome : association of increased peptide in the adult respiratory distress syndrome : association of increased peptide levels in bronchoalveolar lavage fluid with increased risk for death. *Ann Intern Med* 1995;122:17-23
57. Chesnutt AN, Matthay MA, Tibayan FA, Clark JG. Early detection of type III procollagen peptide in acute lung injury : pathogenetic and prognostic significance. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:840-5
58. Matalon S, Benos DJ, Jackson RM. Biophysical and molecular properties of amiloride-inhibitable Na⁺ channels in alveolar epithelial cells. *Am J Physiol* 1996;271:L1-L22
59. Ingbar DH, Wendt CH, Crandall ED. Na, K-ATPase and the clearance of pulmonary edema fluid. In : Matthay MA, Ingbar DH, eds. *Pulmonary edema*. Vol. 116 of *Lung biology in health and disease*. New York : Marcel Dekker, 1999: 477-99
60. Jiang X, Ingbar DH, O'Grady SM. Adrenergic stimulation of Na⁺ transport across alveolar epithelial cells involves activation of apical Cl⁻ channels. *Am J Physiol* 1998;275:C1610-C1620
61. Matthay MA, Folkesson HG, Verkman AS. Salt and water transport across alveolar and distal airway epithelia the adult lung. *Am J Physiol* 1996;270:L487-L503
62. Widdicombe JH. How does cAMP increase active Na absorption across alveolar epithelium? *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000;278:L231-L232
63. Dobbs LG, Gonzalez R, Matthay MA, Carter EP, Allen L, Verkman AS. Highly water-permeable type I alveolar epithelial cells confer high water permeability between the airspace and vasculature in rat lung. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95:2991-6
64. Folkesson HG, Matthay MA, Westrom BR, Kim KJ, Karlsson BW, Hastings RH. Alveolar epithelial clearance of protein. *J Appl Physiol* 1996;80: 1431-5
65. Folkesson HG, Matthay MA Nitenberg, G Oliver BL, Jayr C, Albertine KH, Matthay MA. Upregulation of alveolar epithelial fluid transport after subacute lung injury in rats from bleomycin. *Am J Physiol* 1998;275:L478-L490
66. Matute-Bello G, Liles WC, Radella F II, et al. Neutrophil apoptosis in the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1969-77
67. Ware LB, Geiser T, Nucktorf T, Matthay MA. Elevated levels of markers of apoptosis in the biological fluids of patients with early acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161: A380. abstract.
68. Matute-Bello G, Liles WC, Steinberg KP, et al. Soluble Fas ligand induces epithelial cell apoptosis

- in humans with acute lung injury (ARDS). *J Immunol* 1999;163:2217-25
69. Hasimoto S, Kobayashi A, Kooguchi K, Kitamura Y, Onodera H, Nakajima H. Upregulation of two death pathways of perforin/granzyme and FasL/Fas in septic acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:237-43
70. Zapol WM, Snider MT. Pulmonary hypertension in severe acute respiratory failure. *N Engl J Med* 1977;296:476-80.
71. Fox GA, McCormack DG. The pulmonary physician and critical care. A new look at the pulmonary circulation in acute lung injury. *Thorax* 1992;47:743-7.
72. Sibbald WJ, Driedger AA, Myers ML, Short AI, Wells GA. Biventricular function in the adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1983;84: 126-34.
73. Gregory TJ, Longmore WJ, Moxley MA, Whitsett JA, Reed CR, Fowler AAd, Hudson LD, Maunder RJ, Crim C, Hyers TM. Surfactant chemical composition and biophysical activity in acute respiratory distress syndrome. *J Clin Invest* 1991;88:1976-81.
74. Wyszogrodski I, Kyei-Aboagye K, Taeusch HW, Jr., Avery ME. Surfactant inactivation by hyperventilation: conservation by end-expiratory pressure. *J Appl Physiol* 1975;38:461-6.
75. Gattinoni L, Pelosi P, Pesenti A, Brazzi L, Vitale G, Moretto A, Crespi A, Tagliabue M. CT scan in ARDS: clinical and pathophysiological insights. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1991;95:S87-S94
76. Pelosi P, D'Andrea L, Vitale G, Pesenti A, Gattinoni L. Vertical gradient of regional lung inflation in adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:8-13.
77. Gattinoni L, Pelosi P, Vitale G, Pesenti A, D'Andrea L, Mascheroni D. Body position changes redistribute lung computed-tomographic density in patients with acute respiratory failure. *Anesthesiology* 1991;74:15-23.
78. Falke KJ, Pontoppidan H, Kumar A, Leith DE, Geffin B, Laver MB. Ventilation with end-expiratory pressure in acute lung disease. *J Clin Invest* 1972;51:2315-23.
79. Gattinoni L, Pelosi P, Suter PM, Pedoto A, Vercesi P, Lissoni A. Acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary and extrapulmonary disease. Different syndromes? *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:3-11.
80. Tantucci C, Corbeil C, Chasse M, Robatto FM, Nava S, Braidy J, Matar N, Milic-Emili J. Flow and volume dependence of respiratory system flow resistance in patients with adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:355-60.
81. Eissa NT, Ranieri VM, Corbeil C, Chasse M, Robatto FM, Braidy J, Milic-Emili J. Analysis of behavior of the respiratory system in ARDS patients: effects of flow, volume, and time. *J Appl Physiol* 1991;70:2719-29.