

후기 급성호흡곤란증후군환자에서 스테로이드의 사용 효과

울산대학교 의과대학 서울아산병원 내과학교실

허진원, 임채만, 제갈양진, 이상도, 김우성, 김동순, 김원동, 고윤석

= Abstract =

The Effect of Steroid Therapy in Patients with Late ARDS

Jin Won Huh, M.D., Chae-Man Lim, M.D., Yang-Jin Jegal M.D.,
Sang Do Lee, M.D., Woo Sung Kim, M.D., Dong Soon Kim, M.D.,
Won Dong Kim, M.D., Youn Suck Koh, M.D.

*Division of Pulmonary and Critical Care Medicine,
Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea*

Background : The mortality from acute respiratory distress syndrome(ARDS) in the late stage, which is characterized by progressive pulmonary fibroproliferation, is $\geq 80\%$. Although previous prospective trials failed to show a survival benefit of steroid therapy in early ARDS, recently, a few of reports have described the survival benefit of the long-term use of steroid in patients with late ARDS. In this study, we analyzed the effect of steroid therapy on patients with late ARDS retrospectively in a single. Medral intensive care unit (MICU).

Methods : Over a 3-year period, the medical records of 48 ARDS patients who had been on mechanical ventilation more than 8 days were reviewed. 14 patients were treated by the long-term use of methylprednisolone and another 34 patients served as a control. Both groups were comparable regarding clinical and physiologic data lung injury score(LIS), multiple organ failure score, APACHE III and SAPS II score. Because steroid was instituted after 8 days of advanced mechanical ventilatory support in average, we arbitrarily defined the 8th day of ARDS as first day of the study.

Results : Initially, the groups had similar PF($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) ratio, LIS, APACHE III and SAPS II score. By 7th

Address for correspondence :

Younsuck Koh, M.D.

Division of Pulmonary & Critical Care Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine

388-1 Pungnap Dong, Songpa Ku, Seoul, 138-736, Korea

Phone : 02-3010-3134 Fax : 02-3010-6968 E-mail : yskoh@amc.seoul.kr

day after the start of steroid therapy, there were significant improvements in PF ratio, LIS, APACHE III and SAPS II score. The mortality in the steroid treated group was significantly lower (42.9% vs 73.5%, $p < 0.05$).

Conclusion : Although the data of this study was retrospective and was not randomized, in order to improve the patient's outcomes, steroid therapy should be considered in late ARDS patients. However, prospective trials are needed to define the indication and the effect of steroid therapy in late ARDS. (*Tuberculosis and Respiratory Diseases* 2002, 52 : 376-384)

Key words : Late ARDS, Methylprednisolone, Survival.

서 론

급성호흡곤란증후군(acute respiratory distress syndrome : ARDS)은 그 병태생리 및 인공호흡기치료의 발전에도 불구하고 사망률이 여전히 40-50%이다¹. 특히 급성호흡곤란증후군 진단 후 7일째까지 산소화의 호전이 없으면 사망률은 80%에 이른다²⁻⁵. 이는 후기 급성호흡곤란증후군(late ARDS)에서 손상된 폐가 폐섬유화로 진행되어 인공호흡기치료에도 불구하고 산소화 상태가 악화되며 또한 폐섬유화는 폐혈증과 다발성 장기 손상을 유도할 수 있기 때문이다^{6,7}. 급성호흡곤란증후군으로 사망한 환자들은 내피세포의 투과성, 염증성 사이토카인(inflammatory cytokines), 섬유화(fibrogenesis)지표들의 지속적인 상승을 보이는데⁸⁻¹¹, 이런 염증성 사이토카인들은 혈관 내피세포와 폐포 상피세포의 손상, 섬유모세포(fibroblast)의 증식, 콜라겐의 축적을 또한 증폭시킨다. 급성호흡곤란증후군에 관여하는 여러 염증성 매개 물질들이 스테로이드에 의해 억제되는 것으로 잘 알려져 있으나 1980년대에 시행된 대규모 전향적 연구들에서 초기 급성호흡곤란증후군 환자에서의 고용량 및 단기간의 스테로이드의 사용은 사망률을 감소시키지 못하였다¹²⁻¹⁵. 그러나 후기 급성호흡곤란증후군에서 지속적인 염증반응을 중지시키는 항염증치료가 손상된 혈관 내피세포와 폐포 상피세포의 회복을 촉진시키고 섬유화를 감소시키는 것으로 여겨지면서 최근 섬유증식기(fibroproliferative phase)로 진행된 후기 급성호흡곤란증후군 환자의 일부에서 스테로이드가 환자

의 예후를 개선시킨다는 몇몇 연구보고가 있었다^{7,16-19}. 이에 저자들은 후기 급성호흡곤란증후군 환자에 투여한 스테로이드가 사망률 및 호흡 역학에 미치는 영향을 후향적으로 분석하였다.

대상 및 방법

1. 대상 환자의 선택

1998년 1월부터 2001년 7월까지 서울중앙병원 내과계 중환자실에 입원하여 급성호흡곤란증후군으로 진단된²⁰ 환자들 중 일주일 이상 기계호흡을 했고 이전에 스테로이드를 쓴 적이 없으면서 기계환기, 복외위, 폐포모집술(recruitment maneuver), 산화질소(NO) 흡입요법 등의 치료에도 급성호흡곤란증후군 진단 8일째 PF($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) ratio가 200이하인 환자 75명을 대상으로 비교 분석했다. 이 중 27명의 환자가 천식, 호산구성 폐렴 등의 기저질환으로 스테로이드를 사용하였으므로 제외되었다. 나머지 48명의 환자 중 스테로이드의 사용군이 14명, 스테로이드를 사용하지 않은 대조군이 34명이었다.

2. 스테로이드 치료 Protocol

스테로이드 사용의 결정은 환자의 산소화 및 흉부사진상 조건이 더 이상 호전되지 않거나 악화되는 환자들 중 혈액배양검사 상균이 자라지 않고 충분한 항생제 사용으로 동반된 감염은 치료되고 있다고 담당 의사가

Table 1. Underlying disease and outcome

	Corticosteroid-treated (n=14)		Corticosteroid-untreated (n=34)		p value
Underlying Disease (n)	Solid tumor	2	Solid tumor	10	
	ESRD	1	ESRD	2	
	Diabetes mellitus	1	Hematologic tumor	4	
			Liver cirrhosis	4	
Mortality		42.9 %		73.5 %	0.046
Cause of death (n)	Sepsis with MOF	2	Sepsis with MOF	20	
	Respiratory failure*	4	Respiratory failure	5	

*Respiratory failure : the patient required more than 0.8 fraction of inspired oxygen(FiO₂) to maintain a PaO₂ of more than 60 mm Hg at the time of death.

판단한 경우와 최근 3개월 내에 소화기 출혈의 기왕력이 없는 환자들이 해당되었다. 반면 스테로이드 비사용군은 환자의 산소화 상태나 흉부사진상 소견이 다소 호전의 경향을 보이거나 혹은 안정된 상태로 판단된 경우이거나 폐 혹은 감염증이 잘 치료되고 있지 않다고 판단된 경우들이었다. 스테로이드의 치료 용량은 매 6시간 간격으로 methylprednisolone을 첫 2주 동안은 하루 체중 1kg 당 2mg, 다음 1주는 1mg, 다음 1주는 0.5mg으로 줄였고 기관내 관 제거 후에는 경구제제인 prednisone으로 바꾸어 임상 경과를 보면서 천천히 스테로이드의 투여량을 줄여 갔다^{19,21}. 스테로이드 투여군의 스테로이드 치료 시작 시점이 급성호흡곤란증후군으로 진단된 후 평균 8일째이었으므로 대조군의 경우 급성호흡곤란증후군 병일 8일째 생리적 지표들을 스테로이드군의 치료 시점의 값들과 비교하였다.

3. 자료 수집

대상 환자들의 기저질환, 급성호흡곤란증후군의 원인, 검사실 소견, 방사선 소견, 생리학적 지표들을 의무기록을 통하여 얻었다. 스테로이드 치료군과 비치료군 간에 급성호흡곤란증후군 진단 당시와 8일째의 PF (PaO₂ : FiO₂) ratio, APACHE III(acute physio-

logic and chronic health evaluation) score²², GOCA (gas exchange, organ failure, cause, associated disease), lung injury score (LIS)²³, MOF (multiple organ failure) score²⁴를 구했다. 스테로이드 치료 후 PF ratio, 폐 정적 탄성(static lung compliance), APACHE III 및 GOCA score, LIS를 스테로이드 치료 시작한 날(day 0)부터 3일 후(day 3)와 7일 후(day 7)에 각각 구하여 동일한 날짜의 대조군의 값과 비교 분석하였다.

4. 통계값 분석

모든 통계값은 평균 ± 표준편차로 표기하였으며 두 군 사이의 통계값 비교는 student T-test로 하였다. Categorical data는 Fisher's exact test를 이용하였다. p value < 0.05를 의미 있는 차이로 간주하였다.

결 과

1. 스테로이드 치료군과 스테로이드 비치료군의 임상상의 차이

스테로이드 치료군(14명)과 비치료군(34명) 사이의 급성호흡곤란증후군의 원인, 평균 연령은 통계학적 차

Table 2. Clinical and physiological characteristics at onset of ARDS

	Corticosteroid-treated (n=14)	Corticosteroid-untreated (n=34)	P value
Age, years	68.1 15.0	58.5 16.4	NS
Sex, M/F	11/3	30/4	NS
Etiology (pul/extrapul)	11/3	30/4	NS
MOF score*	0.85±0.7	1.6±1.3	0.022
PF ratio	108.8±39.7	94.7±33.7	NS
APACHE III [†]	65.7±17.1	75.9±17.4	NS
SAPS II [‡]	64.4±11.5	72.0±14.0	NS
GOCA [§]	4.7±0.8	5.7±1.3	0.002
LIS [¶]	3.1±0.8	2.8±0.5	NS

*MOF : multiorgan failure ; [†]APACHE : acute physiology and chronic health evaluation ;
[‡]SAPS : simplified acute physiology score ; [§]GOCA : gas exchange, organ failure, cause, associated disease ; [¶]LIS : lung injury score.

Table 3. Clinical and physiological characteristics at day 8 of ARDS

	Corticosteroid-treated	Corticosteroid-untreated	P value
PF ratio	128.8±42.4	145.7±29.9	NS
PEEP (cmH ₂ O)	8.9±2.9	8.9±3.3	NS
Compliance(mL/cmH ₂ O)	27.7±10.6	33.4±11.5	NS
MOF	0.86±0.7	1.1±0.9	NS
APACHE III	68.1±21.3	77.9±31.6	NS
GOCA	4.4±1.1	4.8±1.3	NS
LIS	2.9±0.6	2.8±0.4	NS

이가 없었다. 스테로이드 치료군 14명 중에서 10명은 기저 질환이 없었고 2명은 고혈압, 1명은 당뇨, 1명은 말기 신부전이었는데 비해 스테로이드 비치료군 34명 중에서는 14명이 기저 질환이 없었고 10명은 고혈압, 2명은 말기 신부전, 4명이 혈액암, 4명은 간경화 환자였다. 스테로이드 치료군 14명중 6명이 사망하여 사망률이 42.9%였고 사망원인으로 난치성 저산소증 호흡부전 4명, 다발성 장기 손상을 동반한 패혈증이 2명이었다. 스테로이드 비치료군에서는 25명

이 사망하여 사망률은 73.5%였고 사망원인의 대부분은 다발성 장기 손상을 동반한 패혈증이였다(Table 1). 급성호흡곤란증후군 진단 당시 두 군 사이의 MOF 및 GOCA score 외에는 PF ratio, APACHE III, LIS score, SAPS II score의 차이는 없었다(Table 2). 급성호흡곤란증후군 진단 8일째 두 군 사이의 PF ratio, lung compliance, MOF, APACHE III, GOCA score, LIS score의 유의한 차이는 없었다(Table 3).

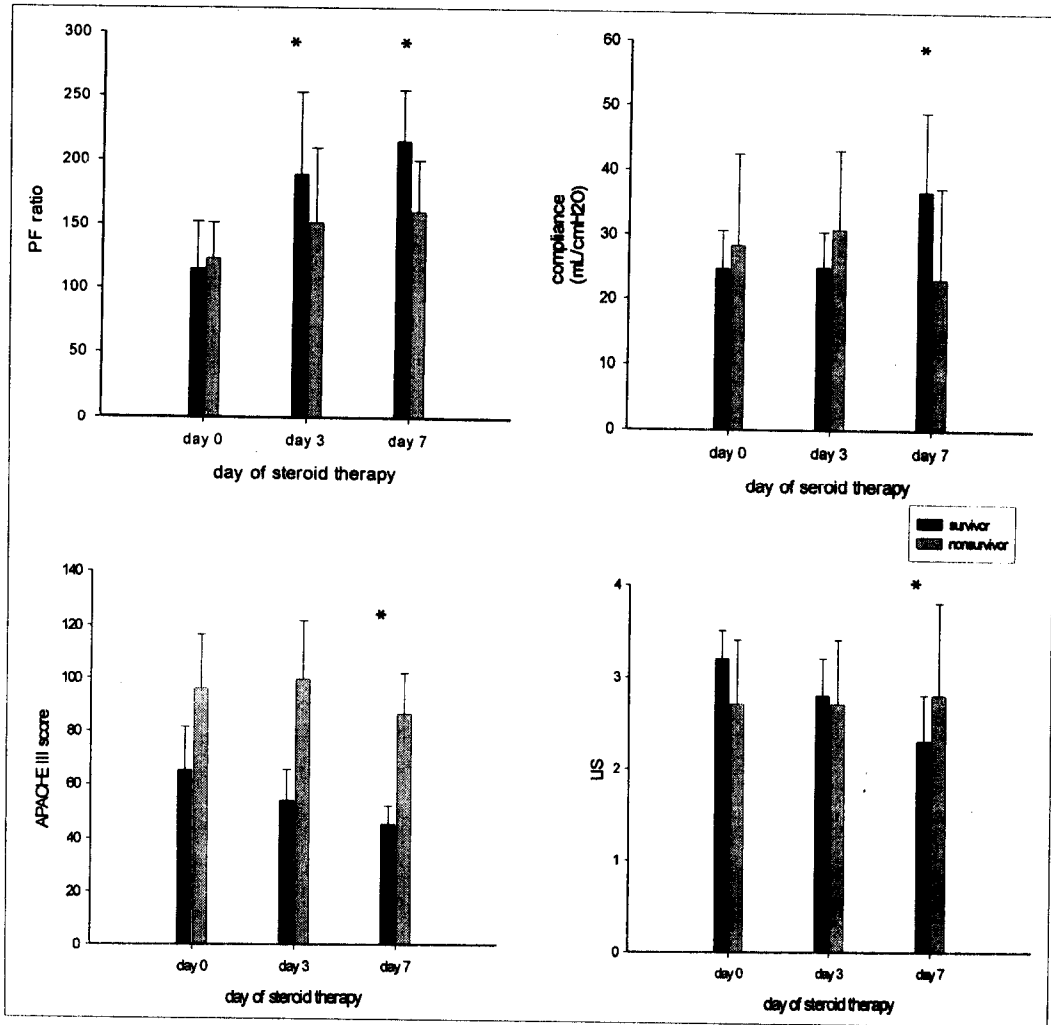


Fig. 1. Comparison of clinical course between the survivors and the nonsurvivors in the patients of steroid treated group (* : $p < 0.05$ vs start of steroid therapy)

2. 스테로이드 사용군내 비교

스테로이드의 사용은 급성호흡곤란증후군 진단 후 평균 8.3 ± 4.7 일째에 시작되었고 평균 사용 기간은 22.6 ± 13.7 일이었다. 스테로이드 사용군 14명 중 생존군 8명과 사망군 6명을 비교하였다(Fig. 1). 생존군에서 스테로이드 치료를 시작한 지 3일째에 PF ratio와 GOCA 값이 호전되었고 7일째에 폐 정적 탄성 및 LIS의 호전을 보였다.

3. 전체 생존자들의 비교

스테로이드 사용군과 미사용군에서 생존군만 선택하여 비교하였다. 스테로이드 사용한 날을 day 0으로 하여 3일째(day 3), 7일째(day 7)에 각각 두 군 사이를 비교하였다(Table 4). 스테로이드 사용군에서 미사용군에 비해 3일째부터 PF ratio의 호전을 보였고 7일째에는 폐 정적 탄성, APACHE III, LIS score의 호전을 보였다.

Table 4. Comparison of the corticosteroid-treated survivors(n=8) and corticosteroid-untreated survivors(n=9)

	Corticosteroid-			P value		Corticosteroid-			P value	
	treated			Vs, Day 0		untreated			Vs, Day 0	
	Day 0	Day 3	Day 7	Day 3	Day 7	Day 0	Day 3	Day 7	Day 3	Day 7
PF ratio	122.5 ±37.1	168.9 ±64.1	217.7 ±0.5	0.023	0.002	159.3 ±7.8	196.7 ±58.2	209.4 ±40.3	NS	0.003
PEEP (cmH ₂ O)	9.8 ±3.0	8.9 ±2.5	7.9 ±3.0	NS	NS	6.7 ±1.2	6.4 ±1.9	6.4 ±2.0	NS	NS
Compliance (mL/cmH ₂ O)	24.9 ±5.9	23.9 ±5.5	36.8 ±12.1	NS	0.052	34.3 ±14.1	40.5 ±12.2	35.2 ±14.2	0.046	NS
APACHE III	65.0 ±15.9	54.4 ±11.6	42.6 ±6.7	NS	0.037	52.3 ±19.8	57.9 ±22.0	56.0 ±15.4	NS	NS
GOCA	4.3 ±1.0	3.5 ±1.4	3.3 ±1.0	0.05	0.02	4.4 ±0.7	3.9 ±1.1	3.7 ±0.9	0.033	0.013
LIS	3.0 ±0.5	2.6 ±0.5	2.1 ±0.7	0.029	0.007	2.4 ±0.3	2.1 ±0.6	2.1 ±0.6	0.004	NS

Table 5. Multivariate analysis of risk factor(at day 8 of ARDS)

Variables	Odds ratio	95% CI Range	P value
MOF score	4.78	0.09 to 0.87	0.029
APACHE III score	3.98	0.92 to 1.0	0.046
Steroid therapy	5.13	0.03 to 0.78	0.024

4. 예후 인자 분석

환자들의 예후와 관련된 여러 인자들을 다변량분석시 MOF score, APACHE III score, steroid의 사용 유무가 환자들의 생존율에 영향을 주는 위험인자였다 (Table 5).

고 찰

본 연구는 후기 급성호흡곤란증후군에서 스테로이드의 효과를 후향적으로 분석하였기 때문에 임의적이고 작위적으로 대상군이 설정되었다. 따라서 선정 치우침

(selection bias)을 줄이기 위해 급성호흡곤란증후군 진단 당시와 스테로이드 치료 시작 시점(병일 8일째)에서 스테로이드 사용군과 비사용군의 연령이나 원인, PF ratio, APACHE III score, LIS 값들을 비교하였다. 진단 당시 두 군 사이에 MOF, GOCA score 외에는 차이가 없었고 일주일 후인 치료 시작 시점에는 혈압이나 신기능 등의 활력징후들이 안정화되면서 여러 지표들간의 통계학적 유의한 차이가 없었다. 본 연구에서 두 군 사이의 사망률은 스테로이드 사용군이(42.9%) 비사용군(73.5%)에 비해 유의하게 낮았다. 스테로이드의 효과를 다른 측면에서 검증하기 위하여 생존군 내에서 스테로이드 사용군과 비사

용군 사이의 임상적 호전 양상도 비교하여 보았다. 두 군 모두에서 PF ratio와 정적 탄성도, GOCA, LIS의 호전이 있었지만 스테로이드 사용군에서 2-3일 내에 산소화 지표인 PF ratio의 호전이 있었고 7일째까지 폐 정적 탄성도, APACHE III, LIS, GOCA score 등이 스테로이드 비사용군에 비하여 유의하게 빠른 호전을 보였다. 이와 같은 결과는 스테로이드의 항염증작용에 기대하여 섬유증식으로 진행한 후기 급성호흡곤란증후군 환자를 대상으로 시행된 다른 연구들에서도 보고되었다^{16-19, 25}. 비록 대상군의 수가 적었지만 두 군 사이의 사망률의 차이가 스테로이드의 사용 유무와 관련 있음을 보기 위해 전체 대상환자들을 대상으로 다변량 분석을 시행했고 그 결과 MOF score, APACHE III, 스테로이드의 사용 유무만이 사망률과 관련된 위험인자들이었다. 이러한 결과는 구제요법 (salvage therapy)으로서의 스테로이드의 효용성을 뒷받침하였다.

진행성 급성호흡곤란증후군의 경우 숙주 방어인자들(TNF- α , IL-1 β , IL-6)의 지속적인 과도한 생산으로 조직 손상을 초래하는 염증과 중배엽성 세포들의 증식으로 인한 폐섬유화가 지속되고^{26, 27}, 폐포-모세혈관 장벽의 파괴로 폐에서 만들어진 사이토카인들이 전신순환으로 보내져 SIRS(systemic inflammatory response syndrome)와 다발성 장기 손상을 유발할 것으로 추정된다. 후기 급성호흡곤란증후군에서 TNF- α , IL-1 β 가 호중구들의 화학주성을 자극하고 섬유모세포의 증식과 콜라겐 축적에 작용하여 폐포내 섬유화가 일어나는데 대개 급성호흡곤란증후군 발생 7일 내에 발생하여 2-3주째에 급격히 증가하는 것으로 알려져 있다^{8, 28}. 따라서 이런 숙주방어작용을 막음으로써 내피세포와 상피세포의 회복을 촉진시키고 섬유화를 정지시켜 세포외 기질 축적을 감소시키는 것이 치료의 목표가 되었으며 스테로이드가 가능한 치료제로서 추정되고 있다^{16, 19}.

본 연구에서 또 다른 문제점은 스테로이드 사용군에서 감염이 조절되고 있는가에 대한 판단의 정확성이었다. 배양검사 결과나 광범위 항균제를 기본으로 한 포

괄적인 치료 후에 스테로이드의 사용을 고려했지만 스테로이드의 사용 결정시 객관적인 기준이 부족하여 담당 의사의 주관적인 결정에 의존되었고 스테로이드의 사용기간 동안의 감염 여부에 대한 객관적인 자료가 부족했다. 그럼에도 불구하고 사망 원인의 비교시 적절한 치료를 한다면 스테로이드의 사용이 감염의 위험성을 높였다는 증거는 없었다(Table 1).

요약하면 본 연구는 비록 후향적으로 시행되어 대상군의 설정이 임의적이고 작위적인 면이 있지만 후기 급성호흡곤란증후군 환자에서 스테로이드의 사용시 7일 이내에 PF ratio, 폐 정적 탄성, APACHE III, GOCA, MOF, SAPS II, LIS 값의 향상뿐만 아니라 사망률의 감소도 보여줌으로써 구제요법으로 스테로이드의 효과를 추정하게 하였다. 따라서 앞으로 스테로이드의 사용 결정에 대한 객관적인 지표와 효과를 확인하기 위해서 이미 시행되고 있는 북미의 national heart, lung and blood institute ARDS Network 전향적 연구 결과를 기다려 보아야 하겠지만 감염이 조절된 후기 급성호흡곤란증후군 환자에서 스테로이드의 사용은 호흡 역학 및 예후를 개선시킬 것으로 사료된다.

요 약

연구배경 :

급성호흡곤란증후군(ARDS) 환자에서의 고용량 및 단기간의 스테로이드의 사용은 사망률을 감소시키지 못하나 최근 섬유증식으로 진행한 후기 급성호흡곤란증후군 환자의 일부에서 스테로이드의 투여가 환자의 예후를 개선시킨다는 몇몇 연구 보고가 있었다. 이에 후기 급성호흡곤란증후군 환자에게 투여한 스테로이드가 사망률 및 호흡 역학에 미치는 영향을 후향적으로 분석하였다.

방 법 :

1998년 1월부터 2001년 7월까지 서울중앙병원 내과계 중환자실에 입원한 급성호흡곤란증후군 환자들 중 일주일 이상 기계호흡을 했고 이전에 스테로이드를 쓴

적이 없으면서 기계환기, 복와위, 폐포모집술(recruitment maneuver), 산화질소 흡입 요법 등의 치료에도 급성호흡곤란증후군 진단 8일째 PF ratio가 200이하인 48명 중 스테로이드 치료군 14명과 비치료군 34명의 임상적, 생리적 지표들을 비교 분석했다. 평균 ± 표준편차로 표기했다.

결 과 :

스테로이드 치료군과 비치료군 사이의 급성호흡곤란증후군의 원인, 연령, 급성호흡곤란증후군 진단 당시와 8일째 PF ratio, LIS, 폐 정적 탄성(static compliance), SAPS II score들의 통계학적 차이가 없었다. 스테로이드 치료군과 비치료군의 생존군만 비교시 치료 후 7일째 PF ratio, GOCA, APACHE III score가 스테로이드 치료군에서 의미 있게 호전되었고 사망률 역시 치료군에서 유의하게 낮았다(42.4% vs 73.5% p=0.02).

결 론 :

후기 급성호흡곤란증후군 환자에서 스테로이드의 사용은 호흡역학 및 예후를 개선시킬 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Kollef MH, Schuster DP. The acute respiratory distress syndrome. NEJM. 1995;332:27-37.
2. Bernard GR, Luce JM, Sprung CL, Rinaldo JE, Tate RM, Sibbald WJ, et al. High-dose corticosteroids in patients with the adult respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 1987;317:1565-70.
3. Bone RC, Maunder R, Slotman G, Silverman H, Hyers TM, Kerstein MD, et al. An early test of survival in patients with the adult respiratory distress syndrome: the PaO₂/FiO₂ ratio and its response to conventional therapy. Chest. 1989; 96:849-51.
4. Headley AS, Tolley E, Meduri GU. Infections and the inflammatory response in acute respiratory distress syndrome. Chest. 1997;23:1294-303.
5. Meduri GU, Headley AS, Golden E, Carson SJ, Umberger RA, Kelso T, et al. Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome. JAMA. 1998; 280:159-65.
6. Meduri GU. Late adult respiratory distress syndrome. New Horizons. 1993;1:563-77.
7. Biffi WL, Moore FA, Moore EE, Haenel JB, McIntyre RC, Burch JM. Are corticosteroids salvage therapy for refractory acute respiratory distress syndrome? Am J Surg. 1995;170:591-6.
8. Meduri GU. The role of the host defense response in the progression and outcome of ARDS: pathophysiological correlations and response to glucocorticoid treatment. Eur Respir J. 1996;9: 2650-70.
9. Meduri GU, Headley S, Kohler G, Stentz F, Tolley E, Umberger R, Leeper K. Persistent elevation of inflammatory cytokines predicts a poor outcome in ARDS: plasma IL-1 β and IL-6 are consistent and efficient predictors of outcome over time. Chest. 1995;107:1062-73.
10. Meduri GU, Kohler G, Headley S, Tolley E, Stentz F, Postlethwaite A. Inflammatory cytokines in the BAL of patients with ARDS: persistent elevation over time predicts poor outcome. Chest. 1995;108:1303-14.
11. Meduri GU, Headley S, Tolley E, Shelby M, Stentz F, Postlethwaite A. Plasma and BAL cytokine response to corticosteroid rescue treatment in late ARDS. Chest. 1995;108:1315-25.
12. Van der Merwe CJ, Louw AF, Welthagen D, Schoeman HS. Adult respiratory distress syndrome in cases of severe trauma. The prophylactic value of methylprednisolone sodium succinate. S Afr Med J. 1985;67:279-84.

13. Weigelt JA, Norcross JF, Borman KR, Snyder WH III. Early steroid therapy for respiratory failure. *Arch Surg.* 1985;120:536-40.
14. Bone RC, Fisher CJ Jr., Clemnar TP, Slotman GJ, Metz CA. Early methylprednisolone treatment for septic syndrome and adult respiratory distress syndrome. *Chest.* 1987;92:1032-6.
15. Luce JM, Montgomery AB, Marks JD, Turner J, Metz CA, Murray JF. Ineffectiveness of high dose methylprednisolone in preventing parenchyma lung injury and improving mortality in patients with septic shock. *Am Rev Respir Dis.* 1988;138:62-8.
16. Ashbaugh DG, Maier RV. Idiopathic pulmonary fibrosis in adult respiratory distress syndrome: diagnosis and treatment. *Arch Surg.* 1985;120:530-5.
17. Hooper RG, Kearnl RA. Treatment of established ARDS. Steroids, antibiotics, and antifungal therapy. *Chest.* 1991;100:137S.
18. Braude S, Haslam P, Hughes D, MacNaughton P, Evans TW. Chronic adult respiratory distress syndrome—a role for corticosteroids? *Crit Care Med.* 1992;20:1187-9.
19. Meduri GU, Chinn AJ, Leeper KV, Wunderink RG, Tolley E, Khare V, et al. Corticosteroid rescue treatment of progressive fibroproliferation in late ARDS : patterns of response and predictors of outcome. *Chest.* 1994;105:1516-27.
20. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. The American European Consensus Conference on ARDS : definition, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149:818-24.
21. Meduri GU, Belenchia JM, Estes RJ, Wunderink RG, El Torky M, Leeper KV Jr. Fibroproliferative phase of ARDS : clinical findings and effects of corticosteroids. *Chest.* 1991;100:943-52.
22. Knaus WA, Wagner DP, Draper EA, Zimmerman JE, Bergner M, Bastos PG, et al. The APACHE III prognostic system : risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. *Chest.* 1991;100:1619-36.
23. 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.
24. Knaus WA, Wagner DP. Multiple systems organ failure: epidemiology and prognosis. *Crit Care Clin* 1989;5:221-32.
25. Keel JBP, Hauser M, Stocker R, Baumann PC, Speich R. Established acute respiratory distress syndrome : benefit of corticosteroid rescue therapy. *Respiration* 1998;65:258-64.
26. Wilson JW. Treatment or prevention of pulmonary cellular damage with pharmacologic doses of corticosteroid. *Surg Gynecol Obstet.* 1972;134:675-81.
27. Cheney FW Jr., Huang TH, Gronka R. Effects of methylprednisolone on experimental pulmonary injury. *Ann Surg.* 1979;190:236-42.
28. Meduri GU, El Torky M, Winer-Muram HT. The fibroproliferative phase of late adult respiratory distress syndrome. *Semin Respir Infect.* 1995;10:154-75.