

# 急性呼吸窘迫症候群診斷定義的新變革—— 從 AECC 到柏林定義

黃健裕<sup>1</sup> 李毓芹<sup>1,2</sup> 陽光耀<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>台北榮民總醫院 胸腔部

<sup>2</sup>國立陽明大學醫學院醫學系

## 摘要

急性呼吸窘迫症候群(ARDS)是一個具有生命威脅性的疾病。雖然文獻上在1967年就首次被提到，但是之後關於ARDS發表文獻上的定義都沒有統一。直到1994年歐美共識會議對ARDS的定義(以下簡稱AECC定義)、機轉、預後及臨床試驗加以說明與規範後，AECC定義才廣為被接受並且使用於臨床診治或是研究上。隨著對ARDS的了解越來越清楚，一些AECC定義的不足，也隨之浮現出來。也因此於2011年，世界各國的學者開始著手進行ARDS定義的修訂。本篇文章主要回顧ARDS一詞的歷史與過去的定義、同時指出AECC定義的限制並且介紹ARDS的新定義--柏林定義。

關鍵詞：急性呼吸窘迫症候群(Acute respiratory distress syndrome)  
柏林定義(Berlin definition)

## 前言

早在1967年Ashbaugh等學者就描述12例當時對傳統治療反應很差的嚴重急性呼吸衰竭病人<sup>1</sup>，這些病患的臨床特徵為嚴重呼吸困難，呼吸急促，肺順應性下降，瀰漫性胸部X光浸潤以及對氧氣治療反應不佳的嚴重低氧血症；雖然有些嚴重低氧血症的病患對吐氣末正壓(Positive end-expiratory pressure--PEEP)治療有反應。從這些病患的屍體解剖可以發現到廣泛散佈性的肺部炎症變化(widespread pulmonary inflammation)，水腫以及透明膜(hyaline membranes)的出現。直到1971年Petty等學者才把這一表現正

式稱為成人呼吸窘迫症候群(Adult respiratory distress syndrome) (ARDS)<sup>2</sup>，並發表在Chest期刊上。然而之後有關ARDS研究論文的定義都沒有統一，大體而言一般多以臨床症狀、胸部X光片表現以及病生理變化作為診斷依據。然而一個疾病的研究是必須經過流行病學研究且建立在令人信服的定義上，如此才能對這一群病患加以分析。因此也催生了ARDS定義的制定與修訂。

## ARDS 舊的定義

1988年<sup>3</sup>，Murray等學者曾把實質肺損傷(parenchymal lung injury)定義的組成(表一)分

成1. 病程的急性或慢性、2. 肺損傷的程度(依據lung injury score計分)、與3. 發生原因等三部分討論。其中lung injury score(表二)是依據胸部X光、氧合能力(PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio)、PEEP的大小、與肺順應性的大小分別以0-4來計分,總和平均>2.5分就是ARDS。但是就此ARDS診斷定義而言仍舊沒有一被廣為接受的準則,於是經過各方的討論在1994年美國與歐洲共識會議(The American-European Consensus Conference, AECC)上對ARDS的定義(以下簡稱AECC定義)、機轉、預後及臨床試驗加以說明與規範<sup>4,5</sup>,其重點有I. ARDS的A應該代表為acute而非adult,也就是ARDS的全名是Acute respiratory distress syndrome、II. ARDS是一種由發炎造成肺通透性增加所產生一連串臨床、影像與生理異常的症候群,而這現象無法單純由左心房與肺血管高壓解釋、III. 診斷須符合以下四項準則(表三):(1) 急性發作。(2) 胸部X光為雙側浸潤。(3) 肺動脈楔壓≤18mmHg,無左心房高壓。(4) 氧合異常:PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ≤ 200

mmHg。同時他們還定義了一個新的涵蓋範圍比較廣泛的名詞--急性肺損傷(acute lung injury, ALI),它使用相同的診斷條件,但氧合異常比較輕微(PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ≤ 300 mmHg)、IV. 主要的危險因子可以分為直接因素與間接因素,直接因素有:吸入性肺炎、散佈性肺感染、溺水、有毒氣體吸入及肺挫傷;而間接因素有:敗血症、重度非胸原性創傷、輸血或急救復甦及體外循環等。

### AECC定義所面臨的困境(表四)

接下來的二十年間,關於ARDS的臨床診治或是研究進行就廣泛使用AECC定義,隨著對ARDS的了解越來越清楚,一些AECC定義的不足,也慢慢浮現出來<sup>6,7</sup>。我們把它簡單的歸納如下。1. 就發生時間而言,AECC診斷ARDS的準則中的急性並沒有清楚說明是在多久時間內發生的、2. AECC診斷ARDS的準則中胸部X光的表現須為雙側浸潤,然而這會受X光判讀者的不同而有所差異,根據Ferguson

表一：實質性肺損傷(Parenchymal lung injury)定義的組成內容<sup>3</sup>

第1部分	根據病程分為急性或慢性
第2部分	根據肺損傷分數(Lung injury score)分成輕、中度或重度(ARDS)肺損傷
第3部分	發生原因有吸入性肺炎、肺栓塞、藥物引起、有毒氣體吸入及感染造成;或與敗血症、輸血、胰臟炎或瀰漫性血管內凝血 disseminated intravascular coagulation有關

表二：肺損傷分數(Lung injury score)的組成與計分方式<sup>3</sup>

	分 數				
	0	1	2	3	4
胸部X光出現實質化(consolidation)的象限數	無實質化	1	2	3	4
氧合能力(P/F ratio)	≥ 300	225-299	175-224	100-174	< 100
PEEP, cmH <sub>2</sub> O	≤ 5	6-8	9-11	12-14	≥ 15
肺順應性, ml/cmH <sub>2</sub> O	≥ 80	60-79	40-59	20-39	≤ 19

P/F ratio = PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>

分數=各子項的分數總和除以列入計算的子項數

分數 0: 沒有肺損傷

0.1-2.5: 輕微到中度的肺損傷

> 2.5: 嚴重肺損傷(ARDS)

表三：AECC急性肺損傷(ALI)/急性呼吸窘迫症候群(ARDS)診斷準則(criteria)<sup>4</sup>

	發生時間	氧合能力	胸部X光表現	肺動脈楔壓
ALI準則	急性	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≤ 300 mmHg	雙側肺浸潤	≤ 18mmHg，或無左心房高壓
ARDS準則	急性	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≤ 200 mmHg	雙側肺浸潤	≤ 18mmHg，或無左心房高壓

表四：AECC的定義與限制

	AECC的定義	AECC的限制
發生時間	急性	沒有定義急性代表多久
胸部X光的表現	雙側肺浸潤	判讀會受判讀者影響
肺動脈楔壓	≤ 18mmHg，或無左心房高壓	高肺動脈楔壓與ARDS可能會同時存在
急性肺損傷的分類	ALI: PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≤ 300 mmHg ARDS: PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≤ 200 mmHg	ALI/ARDS常混為一談
氧合能力	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≤ 300 mmHg	沒有考慮到PEEP與FiO <sub>2</sub> 對氧合造成的影響
危險因子	分成直接與間接因素	診斷準則並無包含危險因子

等學者的統計<sup>8</sup>，若臨床上胸部X光的表現嚴格使用AECC定義的話其靈敏度雖然可以保持在84%的合理範圍，但特異性偏低，只有51%、3. AECC診斷ARDS的準則須符合肺動脈楔壓≤18mmHg，或無左心房高壓，但臨床上ARDS常會合併出現其他問題，若ARDS患者同時伴隨其它因素造成的肋膜高壓或有接受大量輸液治療，其肺動脈楔壓常會>18mmHg<sup>9,10</sup>、4. 就氧合而言，AECC定義中ALI與ARDS是以PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ≤ 300 mmHg或≤ 200 mmHg來區分，但是臨床上ALI與ARDS常是進行中的狀態，很難清楚的界定。舉例來說在歐洲Scandinavian對於ALI與ARDS的90天的死亡率統計呈現ALI與ARDS甚至差不多<sup>11</sup>，也因此ALI與ARDS常混為一談<sup>8,12,13</sup>，再者PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>常會受FiO<sub>2</sub>與PEEP的設定所影響<sup>14-19</sup>，而此一因素也沒有包含在AECC診斷ARDS的準則中、5. AECC定義中ARDS的診斷準則並沒有把危險因子列入考慮。因此在2011年，歐美學者依據ARDS最新的流行病學與臨床試驗的資料，結合國際上各專業學會的意見，歷經約一年的時間重新修訂ARDS的定義，並於2012年公布，因為修定其

間曾於德國柏林舉行共識會議，因此，ARDS新的定義也就稱做柏林定義(Berlin definition)<sup>20</sup>。

## ARDS新的定義--柏林定義(Berlin Definition) (表五)

柏林定義與AECC定義一樣易於使用，並且延續以往的概念，也就是ARDS是一種急性瀰漫性的肺部炎症反應伴隨肺泡-毛細血管膜(alveolar-capillary membrane)通透性增加所造成的水腫，臨床特點包括低氧合、低肺順應性、多生理死腔與雙側X光陰影(opacity)。而柏林定義的優點在於它不但釐清AECC定義所遇到的問題，同時也改善了ARDS死亡率的預測能力。就柏林定義診斷準則的子項，介紹如下。

### 一、急性(acute)的定義

從ARDS危險因子的暴露到症候群的產生，柏林定義對『急性』的定義為7天內。會選擇7天是因為先前已經有研究顯示<sup>21</sup>，雖然大多數患者在暴露於危險因子後72小時內會發展為ARDS，但幾乎所有患者的ARDS皆發生於危險因子暴露後的7天之內。

表五：ARDS的柏林定義(Berlin definition)<sup>20</sup>

急性呼吸窘迫症候群 ARDS	
發生時間	一周內發生的臨床事件或新的/惡化的呼吸症狀
胸部影像	無法完全以積液、肺塌陷或肺結節就可以解釋的雙側肺陰影(opacity)
肺水腫的來源	無法完全以心衰竭或積液過多解釋的呼吸衰竭 假如沒有ARDS危險因子的存在，就必須藉由其它的客觀方式，例如心臟超音波，來排除靜水性肺水腫(hydrostatic edema)
氧合能力	
輕度	$200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg} + \text{PEEP}$ 或 $\text{CPAP} \geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$
中度	$100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg} + \text{PEEP} \geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$
重度	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mmHg} + \text{PEEP} \geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$

註：CPAP: Continuous Positive Airway Pressure 連續式正壓呼吸。

## 二、胸部X光表現

柏林定義雖然維持原AECC定義，ARDS的胸部X光表現須符合雙側肺陰影(opacity)，不過柏林定義明確定義這些雙側肺陰影必須無法完全以積液、肺塌陷或肺結節就可以解釋。

## 三、氧合能力(oxygenation)的分類

柏林定義依據 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 值，分別以300 mmHg、200 mmHg、100 mmHg三個切點，把ARDS分為輕度、中度及重度，會如此區分是因為研究顯示 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 值與預後有關<sup>22,23</sup>。同時取消急性肺損傷(ALI)一詞。

## 四、PEEP的大小

雖然眾所皆知PEEP的大小會影響氧合程度，但由於PEEP的使用變動性很大，加上PEEP對氧合的影響取決於使用時間(time-dependent)，因此AECC診斷準則並沒有包含PEEP的大小。不過柏林定義特別規定 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 數據的使用的前提是其PEEP不能低於5 cm H<sub>2</sub>O，理由是要排除肺塌陷(atelectasis)對氧合的影響。

## 五、移除的肺動脈楔壓標準

柏林定義認為，根據危險因子的存在與否，臨床上就足以判斷是否為ARDS。不過如

果找不到危險因子的存在，就必須藉由其它的客觀方式，例如心臟超音波，來排除靜水性肺水腫(hydrostatic edema)。

## 六、常見的危險因子

AECC定義曾提及ARDS的危險因子並且區分為直接性或間接性肺損傷，不過這些並沒有放在AECC診斷準則裡，再者直接性或間接性肺損傷的表現除了發炎反應、影像與對呼吸器使用的生理反應有一些不同外，大致而言是差不多。因此柏林定義除了把危險因子納入診斷準則外，這些危險因子(包含肺炎、非肺因性敗血症、吸入胃內容物、創傷、肺挫傷、胰臟炎、吸入性傷害、嚴重燒傷、非心因性休克、藥物中毒、輸血引起的肺損傷、肺血管炎及溺水等)，也不再區分直接性或間接性的傷害了。

## 結論

柏林定義不但提出了AECC定義缺陷的解決之道，依據信度與效度的分析，它也改善ARDS預後的預測能力。就現階段而言，對於病例的診斷、治療的選擇與臨床研究的依據，它或許可以提供不少幫助。然而ARDS是一個無論在機轉或是病理等各方面的表現都很複雜的症候群，隨著我們對ARDS愈來愈了解與診治工具的進步，對於ARDS的研究，柏林定義

可能也會有所限制。可以預期的是，這些因素都將會影響下一版的ARDS未來定義的修訂。

## 參考文獻

1. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967; 2: 319-23.
2. Petty TL, Ashbaugh DG. The adult respiratory distress syndrome. Clinical features, factors influencing prognosis and principles of management. *Chest* 1971; 60: 233-9.
3. Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 720-3.
4. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, 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: 818-24.
5. Artigas A, Bernard GR, Carlet J, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS, part 2: Ventilatory, pharmacologic, supportive therapy, study design strategies, and issues related to recovery and remodeling. Acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1332-47.
6. Phua J, Badia JR, Adhikari NK, et al. Has mortality from acute respiratory distress syndrome decreased over time?: A systematic review. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 220-7.
7. Levy MM. PEEP in ARDS--how much is enough? *N Engl J Med* 2004; 351: 389-91.
8. Ferguson ND, Frutos-Vivar F, Esteban A, et al. Acute respiratory distress syndrome: underrecognition by clinicians and diagnostic accuracy of three clinical definitions. *Crit Care Med* 2005; 33: 2228-34.
9. Ferguson ND, Meade MO, Hallett DC, Stewart TE. High values of the pulmonary artery wedge pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 2002; 28: 1073-7.
10. Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, et al. Pulmonary-artery versus central venous catheter to guide treatment of acute lung injury. *N Engl J Med* 2006; 354: 2213-24.
11. 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. The ARF Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1849-61.
12. Kalhan R, Mikkelsen M, Dedhiya P, et al. Underuse of lung protective ventilation: analysis of potential factors to explain physician behavior. *Crit Care Med* 2006; 34: 300-6.
13. Rubenfeld GD, Cooper C, Carter G, Thompson BT, Hudson LD. Barriers to providing lung-protective ventilation to patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2004; 32: 1289-93.
14. 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.
15. Gowda MS, Klocke RA. Variability of indices of hypoxemia in adult respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1997; 25: 41-5.
16. Ferguson ND, Kacmarek RM, Chiche JD, et al. Screening of ARDS patients using standardized ventilator settings: influence on enrollment in a clinical trial. *Intensive Care Med* 2004; 30: 1111-6.
17. Villar J, Perez-Mendez L, Lopez J, 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.
18. Aboab J, Louis B, Jonson B, Brochard L. Relation between PaO2/FIO2 ratio and FIO2: a mathematical description. *Intensive Care Med* 2006; 32: 1494-7.
19. Britos M, Smoot E, Liu KD, Thompson BT, Checkley W, Brower RG. The value of positive end-expiratory pressure and Fio(2) criteria in the definition of the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2011; 39: 2025-30.
20. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 2012; 307: 2526-33.
21. 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.
22. Mercat A, Richard JC, Vielle B, et al. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299: 646-55.
23. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, et al. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299: 637-45.

# The New Definition of Acute Respiratory Distress Syndrome—from AECC to Berlin Definition

Chien-Yu Huang<sup>1</sup>, Yu-Chin Lee<sup>1,2</sup>, and Kuang-Yao Yang<sup>1,2</sup>

*<sup>1</sup>Department of Chest Medicine, Taipei Veterans General Hospital;*

*<sup>2</sup>School of Medicine, National Yang-Ming University*

Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is a life-threatening disorder. Although it was first described in 1967, multiple definitions were used until in 1994 while the definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination of ARDS were clarified and established by AECC (The American-European Consensus Conference). Since then, AECC definition was widely adopted by clinicians and researchers. With the advance of the knowledge of ARDS, many issues about various criteria of the AECC definition have come out. Therefore, the refined definition of ARDS was initiative to develop in 2011. In this article we will briefly review the history as well as previous definition of ARDS, point out the limitation of AECC definition and introduce the new definition of ARDS--Berlin definition. (J Intern Med Taiwan 2013; 24: 79-84)