

# 類固醇在急性呼吸窘迫症候群的角色

黃士峰 莊銘隆

中山醫學大學附設醫院 內科部胸腔內科、第一加護病房

## 摘要

急性呼吸窘迫症候群 (Acute respiratory distress syndrome, ARDS) 已經被提出超過 50 年，雖然有很多治療方法可以減低死亡率，整體的預後仍然不佳。在這些治療方法中，類固醇的地位一直不明確，臨床醫師對於使用適應症多有歧見。本文回顧一些文獻來定位類固醇在 ARDS 上的角色。雖然類固醇用在 ARDS 的文獻數目及病人數量不多，但實證證據顯示於 ARDS 早期 (即早於 14 天) 使用長期低劑量類固醇可以降低死亡率。而 2017 年 Society of Critical Care Medicine 和 European Society of Intensive Care Medicine 建議可以在 ARDS 使用類固醇。雖如是建議，臨床醫師應該小心挑選病人族群和時機，避免使用藥物後可能帶來的副作用及併發症。

**關鍵詞：**急性呼吸窘迫症候群 (Acute respiratory distress syndrome)  
類固醇 (Corticosteroid)

急性呼吸窘迫症候群 (Acute respiratory distress syndrome, ARDS) 於 1967 年由 Ashbaugh 等人提出，描述各種不同的原因造成肺部傷害，影響氧合，進而產生低血氧<sup>1</sup>。近 20 年來，有許多治療策略可以改善 ARDS 的預後，如 low tidal volume ventilation<sup>2</sup>、prone position<sup>3</sup>、muscle relaxant<sup>4</sup> 等。然而，是否應該使用類固醇，仍無定論。本文將回顧 ARDS 的發炎機轉和使用類固醇的理由、臨床實驗、guideline、劑量 / 期限和疑慮。

## ARDS 發炎與類固醇

ARDS 是肺部發生發炎反應及其後續一系列的變化，其典型的病理變化為 diffuse alveolar damage<sup>5</sup>。參與的 innate 發炎細胞主要為 neutrophil、macrophage 等。Adaptive 免疫

裡，許多 cytokines，如 tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) 等也扮演了重要的角色<sup>6</sup>。在 ARDS 的病程中，血液<sup>7</sup>及 bronchoalveolar lavage (BAL)<sup>8</sup> 的 inflammatory cytokines 持續升高，影響預後。類固醇靠著結合 glucocorticoid receptor (GR)，產生基因 (genomic) 和非基因 (nongenomic) 效應，因而抑制發炎；而抑制 nuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 屬於 genomic 效應<sup>9</sup>。2002 年 Meduri 發現，ARDS 發生 7 天後仍未緩解的病人，給予較長時間的 methylprednisolone 後，血中 cytokines、ACTH、cortisol 的濃度和 NF- $\kappa$ B 密度，逐漸降低，表示類固醇使發炎反應趨緩<sup>10</sup>。2005 年 Meduri 再把因 sepsis 引起 ARDS 的病人依預後分為三組 (改善組 improvers、未改善 - 存活組 nonimprovers-survivors、未改善 - 未存活組 nonimprovers-

nonsurvivors), 其中改善組的 GR $\alpha$  活性較高, 可抑制 NF- $\kappa$ B 和因之而來的發炎, 血中 cytokines 濃度下降<sup>11</sup>。相對地, 未改善-未存活組的 NF- $\kappa$ B 過度活化, 使器官對於 cortisol 失去敏感性或是產生抗性, 即便血中 Adrenocorticotrophic hormone (ATCH) 及 cortisol 的濃度因壓力 (stress) 而升高, 發炎反應仍然無法得到控制。

## 類固醇治療 ARDS 的研究

從 1980 年代起即有將類固醇使用在 ARDS。近幾年有增加一些 meta-analysis<sup>12-17</sup>。然而對於類固醇是否可以降低 ARDS 的死亡

率, 不同的 meta-analysis 得到的不同的結論。

早期的研究使用大劑量短期 methylprednisolone 在初期 ARDS 或是有 ARDS 風險的病人, 期望可以降低或預防 ARDS 的死亡率<sup>18-19</sup> 或發生率<sup>20-21</sup>(表一)。皆無明顯的效果。之後的研究, 使用了完全相反的給藥策略(即低劑量長時間類固醇)在不同的族群身上(ARDS 發病 7 天後)<sup>22-23</sup>。其中 Steinberg 等人的研究兩組之間的死亡率差別不大<sup>23</sup>, 但次分析發現, 在 ARDS14 天後才使用 methylprednisolone 不論是 60 天死亡率(類固醇組 35%, 對照組 8%, P 值 0.02)或是 180 天死亡率(類固醇組

表一：使用 methylprednisolone 的隨機對照試驗 (randomized controlled trial)

年份	族群	用法	人數 (介入; 控制)	死亡人數 (介入; 控制)	參考 資料
1987	ARDS	Methylprednisolone 30 mg/kg Q6H for 24 hours.	50; 49	30/50; 31/49*	18
1987	Sepsis+ARDS	Methylprednisolone 30 mg/kg Q6H for 24 hours.	50; 38	26/50; 8/38*1	19
1985	High risk for ARDS	Methylprednisolone 30 mg/kg Q6H for 48 hours.	39; 42	11/25; 6/14*2	20
1988	Septic shock & ARDS	Methylprednisolone 30 mg/kg Q6H for 24 hours.	13; 14	9/13; 12/14*3	21
1998	ARDS 七天 lung injury score 未改善	Methylprednisolone, 2mg/kg loading, day1~14 2 mg/kg/day, day15~21 1 mg/kg/day, day22~28 0.5 mg/kg/day, day29~30 0.25 mg/kg/day, day31~32 0.125 mg/kg/day。每 6 小時給藥。若可以口服, 則給予一天一次口服劑量。若療程前 14 天已拔管, 則跳至第 15 天。	16; 8	2/16; 5/8*3	22
2006	ARDS 7~28 天	Methylprednisolone, 2mg/kg loading, day1~14 2 mg/kg/day, 每 6 小時給藥, day15~21 1 mg/kg/day 每 12 小時給藥。如果療程達 21 天, 且無法自主呼吸 48 小時, 則用 4 天 量並停用類固醇。當發生黴菌感染、septic shock 或是可以自主呼吸 48 小時, 則用 2 天 量並停用類固醇。	89; 91	26/89; 26/91*4 28/89; 29/91*5	23
2007	ARDS 小於 72 小時, 66% 合併 sepsis	Methylprednisolone, 1mg/kg loading, day1~14 1 mg/kg/day, day15~21 0.25 mg/kg/day, day22~28 0.125 mg/kg/day。持續滴注給藥。若可以口服, 則給予一天一次口服劑量。若療程前 14 天已拔管, 則跳至第 15 天。	63; 28	15/63; 12/28*3	24
2013	ARDS 小於 48 小時	Methylprednisolone, 1mg/kg loading, day1~14 1 mg/kg/day, day15~21 0.25 mg/kg/day, day22~28 0.125 mg/kg/day。持續滴注給藥。若可以口服, 則給予一天一次口服劑量。若療程前 14 天已拔管, 則跳至第 15 天。	18; 9	0/18; 3/9*1	25

\*: 45 天死亡率。

\*1: 14 天死亡率。

\*2: 未明示死亡率定義。

\*3: 住院死亡率。

\*4: 60 天死亡率。

\*5: 180 天死亡率。

44%，對照組 12%，P 值 0.01) 遠遠高出未使用的。相對的，若是在 ARDS 7 到 13 天之間使用 methylprednisolone 其 60 天死亡率 (類固醇組 27%，對照組 36%，P 值 0.26) 或是 180 天死亡率 (類固醇組 27%，對照組 39%，P 值 0.14) 均較未使用的低。之後則有兩篇研究將低劑量長時間 methylprednisolone 用在 ARDS 早期，發現可以降低死亡率<sup>24-25</sup>。

亦有研究使用 hydrocortisone (表二)。和 methylprednisolone 的研究相較，給藥的天數較短、劑量較低，同時病人合併敗血性休克<sup>26-27</sup>、嚴重敗血症<sup>27</sup>或是社區型肺炎<sup>29-30</sup>。ARDS 的發病時間並不是每篇研究都有提及。在 Annane 的研究，次分析發現，若對於 corticotropin test 沒有反應 (nonresponders) 使用 hydrocortisone 可以降低死亡率。

Cohort study 中，類固醇的用法、時機、引起 ARDS 的原因，不同的研究彼此之間的差異多有出入 (表三)。同一個研究類固醇的用法沒有統一<sup>33, 38-40</sup>。有時類固醇的用法並沒有清楚描述<sup>31, 35, 37, 41</sup>。在 H1N1 合併 ARDS 時使用類固醇將顯著增加病人的死亡風險<sup>38-40</sup>。

單一研究中，某些研究發現類固醇可以

降低死亡率<sup>22, 24-25, 28-29, 36</sup>。在 meta-analysis，Peter 等人表示類固醇“可能”降低死亡率<sup>12</sup>，有三篇則明確表示類固醇降低 ARDS 死亡率<sup>13-14, 17</sup>。Horita 等人無法做出是否可降低死亡率的結論，並有 publication bias 的疑慮<sup>15</sup>。Ruan 等人認為類固醇不應該常規用在 ARDS，甚至對於某些族群有害<sup>16</sup>。有些 meta-analysis 將不同給藥策略 (大劑量短期 / 低劑量長時間) 視為同一種介入措施<sup>12, 15-16</sup>，但這三篇針對類固醇是否降低 ARDS 死亡率的結論卻不相同。Peter<sup>12</sup> 跟 Horita<sup>15</sup> 都只有將 Bernard 的研究視為用類固醇治療 ARDS<sup>18</sup>，Ruan<sup>16</sup> 則是將四篇大劑量短期類固醇的研究都納入死亡率的統計。Horita<sup>15</sup> 並未將 randomized control trial (RCT) 跟 cohort study 分開計算死亡率。Ruan<sup>16</sup> 的 cohort study 死亡率統計相較於早年的 meta-analysis，納入了較多篇的研究，其中包括因 H1N1 造成 ARDS 使用類固醇的三篇研究<sup>38-40</sup>。

除了死亡率，其他的好處在 meta-analysis 中著墨不多，類固醇使用可以降低呼吸器使用天數<sup>12-13, 17</sup>、降低 Multiple organ dysfunction score (MODS) Score<sup>13</sup>、較佳的 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio (PF ratio)<sup>13</sup>、減少加護病房天數<sup>17</sup>。在個別的

表二：使用 Hydrocortisone 的隨機對照試驗 (randomized controlled trial)

年份	族群	用法	人數 (介入；控制)	死亡人數 (介入；控制)	參考 資料
2006	Septic shock +ARDS	Hydrocortisone 50 mg Q6H +9- $\alpha$ -fludrocortisone 50 $\mu$ g QD, 7 天。	85;92	49/85; 62/92* 53/85; 67/92*1 54/85; 67/92*2	26
2016	Severe sepsis or septic shock +ARDS, 12 小時內	Hydrocortisone 50 mg Q6H 7 天。	98;99	22/98; 27/99*	27
2012	early ARDS	Hydrocortisone 100 mg Q8H 7 天。	12; 14	2/12; 7/14*	28
2005	嚴重社區型肺炎	Hydrocortisone 200 mg bolus 之後每天給予 240mg 連續性滴注 7 天 (每小時 10mg)。	23; 23	0/23; 7/23*2 0/23; 7/23*1 0/23; 8/23*3	29
2011	社區型肺炎	Hydrocortisone 200 mg bolus 之後每天給予 300mg 連續性滴注 7 天 (每小時 12.5mg)。	40; 40	2/26; 6/34*4	30

\*：28 天死亡率。

\*1：加護病房死亡率。

\*2：住院死亡率。

\*3：60 天死亡率。

\*4：未明示死亡率定義。

表三：使用類固醇的世代研究 (cohort study)

年份	族群	用法	人數 (介入；控制)	死亡人數 (介入；控制)	參考 資料
1985	ARDS	未明示。	53; 34	39/53; 18/34*	31
1997	ARDS	Methylprednisolone 200mg bolus, 2~3 mg/kg/day (Q6H 給予) 直至拔管，之後用口服藥物，共 6 周療程。	9; 34	4/9; 17/34*1	32
1998	非外傷引起的 ARDS	平均在使用呼吸器 15 天後給予類固醇平均 8 天，起始劑量相當於 100~250 mg methylprednisolone，為期 1~3 天，之後劑量為 80~180 mg，然後逐漸減量。	13; 18	5/13; 12/18*2	33
2000	Primary acute lung injury 且使用呼吸器超過 10 天	平均在使用呼吸器 9.7 天後給予 methylprednisolone，早上給予 80mg，晚上給予 40mg，之後逐漸減量。文章未提及使用天數。	16; 15	3/16; 3/15*3	34
2003	內科加護病房的 ARDS	未明示。	60; 17	43/60; 9/17*	35
2005	手術後 ARDS	診斷 ARDS 立刻給予 Methylprednisolone 2mg/kg loading，之後 2mg/kg/day，每六小時給藥。直到 dyspnea 及肺部影像改善開始減量。平均要 4.5 天開始減量。平均 9.5 天改成口服或是停掉 IV methylprednisolone。	12; 8	1/12; 7/8*2	36
2009	ARDS	未明示。	30; 147	16/30; 54/147*2	37
2011	H1N1 合併 ARDS	48 人使用 hydrocortisone，31 人使用 methylprednisolone，4 人使用 Prednisolone。於機械通氣後 3.2±3.8 天使用，起始劑量 (等同於 hydrocortisone) 328±160 mg，使用天數 15.7±17 天。	83; 125	28/83; 21/125*2	38
2011	H1N1 合併 ARDS	100 or 200mg hydrocortisone bolus，之後每天 200mg hydrocortisone 連續性滴注 (有 1 個病人例外)，ARDS 0~6 天開始使用，未明示平均使用天數。	14; 3	6/14; 1/3*1	39
2011	H1N1 合併 ARDS	僅描述 H1N1 病人使用類固醇的種類跟劑量，未對 ARDS 次族群特別描述。	46; 12	7/46; 0/12*2	40
2002	ARDS 使用呼吸器超過 8 天	Methylprednisolone。未明示劑量及使用天數。	14; 34	6/14; 25/34*2	41

\*：未明示死亡率定義。

\*1：加護病房死亡率。

\*2：住院死亡率。

\*3：30 天死亡率。

研究中，類固醇可以帶來較低的 lung injury score<sup>22,24,27</sup>、較低 MODS score<sup>22,29</sup>、早期拔管<sup>22,25</sup>、降低呼吸器使用天數<sup>22-24,29</sup>、減少加護病房天數<sup>23-24</sup>、較佳的 PF ratio<sup>24,27,29-30,34</sup>、實驗室數據改善 (尤其是 C-reaction protein)<sup>25,29-30,34</sup>、肺部 X 光改善<sup>25,29-30</sup>、某些生命徵象改善<sup>25</sup>、某些呼吸器參數改善<sup>25</sup>、休克改善<sup>28-30</sup>、較低使用呼吸器的比例<sup>29-30</sup>、較低新發生 ARDS<sup>29</sup>、較低 Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score<sup>30</sup>、較少的 multiple organ dysfunction

syndrome 的病人<sup>30</sup>。

全身性的類固醇使用會有副作用的疑慮<sup>42</sup>。Meta-analysis 中有三篇針對副作用加以分析<sup>13-14,16</sup>。Peter<sup>13</sup> 跟 Tang<sup>14</sup> 認為類固醇並不會增加感染、neuromyopathy、major adverse events。Raun 的分析，五篇的 RCT 統計類固醇沒有增加感染的風險，但兩篇 cohort study 發現類固醇顯著增加感染的機率。在個別的研究中，僅有部分文章提及使用類固醇後產生副作用的比例。有些顯示使用類固醇未明顯增加併

發症<sup>18,21,26,34</sup>。有些則發現增加感染的風險，如呼吸器相關肺炎<sup>22</sup>或 intensive care unit acquired infection/pneumonia<sup>38</sup>、myopathy<sup>23</sup>、neuropathy<sup>23</sup>、amylase 升高<sup>23</sup>、較多高血糖<sup>27</sup>...等。但有些研究，類固醇的組別某些併發症反而較少<sup>23-25,29-30</sup>。但這些研究的排除條件包括：活動性的黴菌或分枝桿菌感染<sup>18-19,23-24</sup>、herpes zoster 感染<sup>18</sup>、敗血性休克<sup>23</sup>、同時發生的感染<sup>30</sup>。許多使用類固醇可能發生併發症的族群，如感染中的病人<sup>18-19,23-24,30</sup>、燒傷<sup>18-19,22-24,29-30</sup>、三到六個月內有腸胃道出血<sup>19,22,24,29-30</sup>、慢性肝病<sup>23-24,30</sup>、免疫缺陷<sup>21</sup>、後天免疫缺乏症候群<sup>23,24</sup> /human immunodeficiency virus (HIV)<sup>24</sup>、immunosuppressive therapy<sup>27,30</sup>、severe immunosuppression<sup>29</sup>、移植患者<sup>23-24</sup>、無法控制的糖尿病<sup>19</sup>...等當初收案時已被排除在外。

這些研究得到不同的結果，除了使用的類固醇種類、劑量、時間不同、病人族群不同外，也許並非所有 ARDS 的發炎對類固醇的治療有反應<sup>43</sup>。因為降低死亡率的效果不顯著，American College of Critical Care Medicine 於 2008 年建議在早期嚴重的 ARDS (PF ratio 小於 200) 及在 14 天前還沒緩解的 ARDS 可“考慮使用”中等劑量的類固醇，建議強度 weak recommendation，moderate quality evidence<sup>44</sup>。2017 年日本 guideline 建議 ARDS 使用類固醇，建議強度 weak recommendation，moderate quality evidence<sup>45</sup>。2017 年 Society of Critical Care Medicine (SCCM) 和 European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) 建議針對早期 (14 天內) 的中重度 ARDS (PF ratio 小於 200) 使用類固醇 (表四)，建議強度 conditional recommendation，moderate quality evidence<sup>46</sup>。實證的證據不強加上 guideline 定位不明確，醫師對於 ARDS 使用類固醇多有歧見。2016 年全球統計，醫師使用大於等於 1mg/kg methylprednisone 在 ARDS，比例 17.9%，即使在 severe ARDS (PF ratio 小於 100) 比例 23.3%<sup>47</sup>。日本在 2017 年的調查，89% 醫師在 ARDS 時使用類固醇，但有 31% 只用在因 sepsis 引起的 ARDS，另外 38% 使用方式為 pulse therapy<sup>48</sup>。2017 年的兩篇

guideline<sup>45-46</sup> 是否會改變醫師對於 ARDS 使用類固醇的想法，還需要更多的研究來探討。

目前中重度 ARDS 的非藥物治療選項所需要人員訓練及人力需求 (prone position、extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)、金錢成本 (ECMO)、臨床使用經驗 (high-frequency oscillatory ventilation、recruitment maneuvers) 都是在使用上的一大阻礙，而且這些治療選項可能帶來的副作用也無法忽視<sup>49</sup>。藥物方面，除了肌肉鬆弛劑可以在嚴重的 ARDS 帶來好處外<sup>4</sup>，其他的治療選項 (aspirin、全身性 salbutamol、recombinant human keratinocyte growth factor、Rosuvastatin、Simvastatin) 都沒有得到令人滿意的成果<sup>49</sup>。在 ARDS 使用類固醇除了可以帶來生理或是實驗室數據的改善、提早拔管、提早轉出加護病房外<sup>12-13, 17, 22-25, 27-30,34</sup>，也可能可以減少死亡率。在 ARDS 使用類固醇不見得會增加併發症<sup>13-14, 18, 21, 23-26, 29-30, 34</sup>。因此

表四：Methylprednisolone 用於早期嚴重 ARDS 或未緩解 ARDS<sup>46</sup>

早期嚴重 ARDS		
時間點	給藥方式 *	劑量 * <sup>2</sup>
Loading dose 負荷劑量	30 分鐘給藥	1 mg/kg
第 1~14 天 * <sup>3</sup>	持續性給藥	1 mg/kg/day
第 15~21 天	持續性給藥	0.5 mg/kg/day
第 22~25 天	持續性給藥	0.25 mg/kg/day
第 26~28 天	持續性給藥	0.125 mg/kg/day
未緩解 ARDS* <sup>4</sup>		
時間點	給藥方式 *	劑量 * <sup>2</sup>
Loading dose 負荷劑量	30 分鐘給藥	2 mg/kg
第 1~14 天 * <sup>3</sup>	持續性給藥	2 mg/kg/day
第 15~21 天	持續性給藥	1 mg/kg/day
第 22~25 天	持續性給藥	0.5 mg/kg/day
第 26~28 天	持續性給藥	0.25 mg/kg/day

\*：若可以消化口服藥，五天後可改為口服 Prednisolone。

\*<sup>2</sup>：理想體重 ideal body weight。

\*<sup>3</sup>：若於第 1~14 天內拔管，拔管後跳到第 15 天。

\*<sup>4</sup>：若 (1) 早期 ARDS 未使用 methylprednisolone，七天後或 (2) 早期 ARDS 使用上述 methylprednisolone，五到七天後，(a) lung injury score 分數減少小於一分或 (b) PF ratio 改善小於 100。

類固醇是醫師在治療 ARDS 應該考慮的一個選項。

2017 年的兩篇 guideline 建議 methylprednisolone 1-2mg/kg/day<sup>45</sup>, methylprednisolone 1 (early ARDS) 或 2 (late persistent ARDS) mg/kg/day (表四)<sup>46</sup>。使用天數日本的 guideline 並未明確定義, 但 SCCM/ESICM 建議使用 2-4 週, 並緩慢減量避免驟然停藥<sup>46</sup>。這產生幾個問題:

一、類固醇的選擇: methylprednisolone 比 hydrocortisone potency 強、對 cytosolic (細胞溶質的、細胞質液的) GR affinity 好<sup>50</sup>; 比 prednisolone, 在肺部的濃度較高、在血中殘留時間久<sup>51</sup>。在研究設計上, 使用 methylprednisolone (28 天) 跟 hydrocortisone (7 天) 的天數也不一樣。目前並沒有研究比較兩者對 ARDS 的效果是否有差異。

二、劑量: 前述的 GR 跟 NF- $\kappa$ B 之間的作用, 屬於類固醇的 genomic effect。而 genomic effect 受到 cytosolic receptor saturation 的影響。cytosolic receptor saturation 在 prednisolone 每天 30 到 100mg 時接近 100%, 達最佳的 genomic effect<sup>52</sup>。

三、期限: ARDS 的發病相當快速, 但其造成的發炎卻會持續數週<sup>5-8</sup>, 這是使用低劑量長時間類固醇的理由。Methylprednisolone 的 RCT 都使用 2-4 週的療程, 目前並沒有研究探討更短 methylprednisolone 的療程是否可行。另一方面, 如果快速減低 methylprednisolone 的劑量有可能造成發炎反應的復發<sup>43, 53</sup>。

四、適用病人: guideline 沒有提及哪些 ARDS 族群不應使用類固醇。但如前面所述, 這些研究收案時已排除使用類固醇極可能發生併發症的族群, 在臨床實務上, 這些病人是否適合使用類固醇, 可能需視個別病人狀況做判斷。若根據 SCCM 及 ESICM 的建議, 應考慮使用類固醇的病人族群包括: (1) 早期 (14 天內) 的中重度 ARDS (PF ratio 小於 200), (2) 已給予目前標準的治療, 如: low tidal volume ventilation<sup>2</sup>、prone position<sup>3</sup>、muscle relaxant<sup>4</sup> 但臨床仍未見改善。

## 結論

從實証醫學的角度來看, ARDS 使用類固醇的證據強度不強, 但仍應該將它放在可能的治療選項。雖然 RCT 大多發現使用類固醇並不會增加副作用, 但臨床試驗和真實世界不同, 對於有疑慮的族群, 如無法控制的感染、燒傷、出血風險、慢性肝臟疾病、免疫低下、血糖控制不良...等, 給予類固醇可能未蒙其利先受其害。造成 ARDS 原因很多, 並非所有的早期的中重度 ARDS 對類固醇治療有反應。因 H1N1 引起的 ARDS 使用類固醇會大幅增加死亡率。醫師應謹慎評估, 衡量當中的利弊。希望有更多的臨床試驗可以釐清這一連串的問題。

## 參考文獻

1. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967; 2(7511): 319-23.
2. Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Brower RG, Matthay MA, et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342(18): 1301-8.
3. Guérin C, Reignier J, Richard JC, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2013; 368(23): 2159-68.
4. Papazian L, Forel JM, Gacouin A, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2010; 363(12): 1107-16.
5. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342(18): 1334-49.
6. Thompson BT, Chambers RC, Liu KD. Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 2017; 377(6): 562-72.
7. Meduri GU, Headley S, Kohler G, et al. Persistent elevation of inflammatory cytokines predicts a poor outcome in ARDS. Plasma IL-1 beta and IL-6 levels are consistent and efficient predictors of outcome over time. *Chest* 1995; 107(4): 1062-73.
8. 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(5): 1303-14.
9. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids--new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med* 2005; 353(16): 1711-23.
10. Meduri GU, Tolley EA, Chrousos GP, Stentz F. Prolonged methylprednisolone treatment suppresses systemic inflammation in patients with unresolving acute respiratory distress syndrome: evidence for inadequate endogenous glucocorticoid secretion and inflammation-induced immune cell resistance to glucocorticoids. *Am J Respir Crit Care Med*

- 2002; 165(7): 983-91.
11. Meduri GU, Muthiah MP, Carratu P, Eltoroky M, Chrousos GP. Nuclear factor-kappaB- and glucocorticoid receptor alpha- mediated mechanisms in the regulation of systemic and pulmonary inflammation during sepsis and acute respiratory distress syndrome. Evidence for inflammation-induced target tissue resistance to glucocorticoids. *Neuroimmunomodulation* 2005; 12(6): 321-38.
  12. Peter JV, John P, Graham PL, Moran JL, George IA, Bersten A. Corticosteroids in the prevention and treatment of acute respiratory distress syndrome (ARDS) in adults: meta-analysis. *BMJ* 2008; 336(7651): 1006-9.
  13. Tang BM, Craig JC, Eslick GD, Seppelt I, McLean AS. Use of corticosteroids in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2009; 37(5): 1594-603.
  14. Sessler CN, Gay PC. Are corticosteroids useful in late-stage acute respiratory distress syndrome?. *Respir Care* 2010; 55(1): 43-55.
  15. Horita N, Hashimoto S, Miyazawa N, et al. Impact of corticosteroids on mortality in patients with acute respiratory distress syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Intern Med* 2015; 54(12): 1473-9.
  16. Ruan SY, Lin HH, Huang CT, Kuo PH, Wu HD, Yu CJ. Exploring the heterogeneity of effects of corticosteroids on acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2014; 18(2): R63.
  17. Meduri GU, Bridges L, Shih MC, Marik PE, Siemieniuk RAC, Kocak M. Prolonged glucocorticoid treatment is associated with improved ARDS outcomes: analysis of individual patients' data from four randomized trials and trial-level meta-analysis of the updated literature. *Intensive Care Med* 2016; 42(5): 829-40.
  18. Bernard GR, Luce JM, Sprung CL, et al. High-dose corticosteroids in patients with the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1987; 317(25): 1565-70.
  19. Bone RC, Fisher CJ Jr, Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA. Early methylprednisolone treatment for septic syndrome and the adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1987; 92(6): 1032-6.
  20. Weigelt JA, Norcross JF, Borman KR, Snyder WH 3rd. Early steroid therapy for respiratory failure. *Arch Surg* 1985; 120(5): 536-40.
  21. Luce JM, Montgomery AB, Marks JD, Turner J, Metz CA, Murray JF. Ineffectiveness of high-dose methylprednisolone in preventing parenchymal lung injury and improving mortality in patients with septic shock. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138(1): 62-8.
  22. Meduri GU, Headley AS, Golden E, et al. Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280(2): 159-65.
  23. Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB, et al. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2006; 354(16): 1671-84.
  24. Meduri GU, Golden E, Freire AX, et al. Methylprednisolone infusion in early severe ARDS: results of a randomized controlled trial. *Chest* 2007; 131(4): 954-63.
  25. Rezk N, Ibrahim A. Effects of methylprednisolone in early ARDS. *Egypt J Chest Dis Tuberc* 2013; 62(1): 167-72.
  26. Annane D, Sébille V, Bellissant E, Ger-Inf-05 Study Group. Effect of low doses of corticosteroids in septic shock patients with or without early acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2006; 34(1): 22-30.
  27. Tongyoo S, Permpikul C, Mongkolpun W, et al. Hydrocortisone treatment in early sepsis-associated acute respiratory distress syndrome: results of a randomized controlled trial. *Crit Care* 2016; 20(1): 329.
  28. Liu L, Li J, Huang YZ, et al. The effect of stress dose glucocorticoid on patients with acute respiratory distress syndrome combined with critical illness-related corticosteroid insufficiency. *ZhonghuaNeiKeZaZhi* 2012; 51(8): 599-603.
  29. Confalonieri M, Urbino R, Potena A, et al. Hydrocortisone infusion for severe community-acquired pneumonia: a preliminary randomized study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(3): 242-8.
  30. Sabry NA, Omar EE-D. Corticosteroids and ICU course of communityacquired pneumonia in Egyptian settings. *Pharmacol Pharm* 2011; 2: 73-81.
  31. Fowler AA, Hamman RF, Zerbe GO, Benson KN, Hyers TM. Adult respiratory distress syndrome. Prognosis after onset. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 472-8.
  32. Headley AS, Tolley E, Meduri GU. Infections and the inflammatory response in acute respiratory distress syndrome. *Chest* 1997; 111(5): 1306-21.
  33. Keel JB, Hauser M, Stocker R, Baumann PC, Speich R. Established acute respiratory distress syndrome: benefit of corticosteroid rescue therapy. *Respiration* 1998; 65(4): 258-64.
  34. Varpula T, Pettilä V, Rintala E, Takkunen O, Valtonen V. Late steroid therapy in primary acute lung injury. *Intensive Care Med* 2000; 26(5): 526-31.
  35. Song ZF, Guo XH, Wang SY, et al. Evaluation of glucocorticoid in treatment for patients with acute respiratory distress syndrome. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2003; 15(6): 349-53.
  36. Lee HS, Lee JM, Kim MS, Kim HY, Hwangbo B, Zo JI. Low-dose steroid therapy at an early phase of postoperative acute respiratory distress syndrome. *Ann Thorac Surg* 2005; 79(2): 405-10.
  37. Bajwa EK, Khan UA, Januzzi JL, Gong MN, Thompson BT, Christiani DC. Plasma C-reactive protein levels are associated with improved outcome in ARDS. *Chest* 2009; 136(2): 471-80.
  38. Brun-Buisson C, Richard JC, Mercat A, Thiébaud AC, Brochard L, REVA-SRLF A/H1N1v 2009 Registry Group. Early corticosteroids in severe influenza A/H1N1 pneumonia and acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183(9): 1200-6.
  39. Schellongowski P, Ullrich R, Hieber C, et al. A surge of flu-associated adult respiratory distress syndrome in an Austrian tertiary care hospital during the 2009/2010 Influenza A H1N1v pandemic. *Wien Klin Wochenschr* 2011; 123(7-8):

- 209-14.
40. Linko R, Pettilä V, Ruokonen E, et al. Corticosteroid therapy in intensive care unit patients with PCR-confirmed influenza A(H1N1) infection in Finland. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011; 55(8): 971-9.
  41. Huh JW, Lim CM, Jegal YJ, et al. The effect of steroid therapy inpatients with late ARDS. *Tuberc Respir Dis* 52: 376-384, 2002 (in Korean, Abstract in English).
  42. Fardet L, Flahault A, Kettaneh A, et al. Corticosteroid-induced clinical adverse events: frequency, risk factors and patient's opinion. *Br J Dermatol* 2007; 157(1): 142-8.
  43. Narute P, Seam N, Tropea M, et al. Temporal changes in microRNA expression in blood leukocytes from patients with the acute respiratory distress syndrome. *Shock* 2017; 47(6): 688-95.
  44. Marik PE, Pastores SM, Annane D, et al. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 2008; 36(6): 1937-49.
  45. Hashimoto S, Sanui M, Egi M, et al. The clinical practice guideline for the management of ARDS in Japan. *J Intensive Care* 2017.
  46. Annane D, Pastores SM, Rochwerg B, et al. Guidelines for the diagnosis and management of critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI) in critically ill patients (Part I): Society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) 2017. *Crit Care Med* 2017; 45(12): 2078-88.
  47. Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. *JAMA* 2016; 315(8): 788-800.
  48. Tasaka S, Tatsumi K, Assembly of Pulmonary Circulation and Lung Injury, the Japanese Respiratory Society. Clinical practice of acute respiratory distress syndrome in Japan: A nationwide survey and scientific evidences. *Respir Investig* 2017; 55(4): 257-63.
  49. Fan E, Brodie D, Slutsky AS. Acute respiratory distress syndrome: advances in diagnosis and treatment. *JAMA* 2018; 319(7): 698-710.
  50. Mager DE, Moledina N, Jusko WJ. Relative immunosuppressive potency of therapeutic corticosteroids measured by whole blood lymphocyte proliferation. *J Pharm Sci* 2003; 92(7): 1521-5.
  51. Greos LS, Vichyanond P, Bloedow DC, et al. Methylprednisolone achieves greater concentrations in the lung than prednisolone. A pharmacokinetic analysis. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144(3 Pt 1): 586-92.
  52. Buttgerit F, da Silva JA, Boers M, et al. Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: current questions and tentative answers in rheumatology. *Ann Rheum Dis* 2002; 61(8): 718-22.
  53. Meduri GU, Bridges L, Siemieniuk RAC, Kocak M. An exploratory reanalysis of the randomized trial on efficacy of corticosteroids as rescue therapy for the late phase of acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2018; 46(6): 884-91.



# The Role of Corticosteroid in Acute Respiratory Distress Syndrome

Shih-Feng Huang, and Ming-Lung Chuang

*First Intensive Care Unit, Division of Chest Medicine, Department of Internal Medicine, Chung-Shan Medical University Hospital, Taichung, Taiwan*

Acute respiratory distress syndrome (ARDS) has been described for more than 50 years. Many treatment strategies were proven to reduce mortality. However, general prognosis was still poor. The use of corticosteroid in ARDS is controversial and clinicians have debates about its use. In this article, we would review some literatures and discuss its role in ARDS. Small group of patients in a number of clinical trials had proven to improve mortality in early ARDS. Guidelines published by Society of Critical Care Medicine and European Society of Intensive Care Medicine in 2017, suggested using corticosteroid in early treatment moderate severe ARDS. Clinicians should select the patient group and timing carefully to avoid the possible side effects and comorbidity of corticosteroid as reference above. In addition, corticosteroid should be avoided in influenza because it would increase mortality risk. (J Intern Med Taiwan 2019; 30: 305-313)