

○ 문장형 임상질문

COVID-19로 인한 중증의 급성호흡곤란증후군(acute respiratory distress syndrome, ARDS) 환자에서 호기말양압(positive end expiratory pressure, PEEP) 적용이 기계환기에 비해 임상적 안전성 및 효과가 어떨까?

○ PICO 요소

Population: 코로나19로 인한 중증의 급성호흡곤란증후군(ARDS) 환자

Intervention: 높은 호기말양압(PEEP)

Comparators: 낮은 호기말양압(PEEP)

Outcomes:

- 핵심적 결과지표: 사망, 산소화(Oxygenation), 압력 손상(pressure injury; barotrauma)
- 중요한 결과지표: 폐 모집정도(recrutability), 중대한 이상반응, 임상적 호전

Study design: RCT 또는 관찰연구(단일군 연구 포함)

○ 권고문

5. 코로나19로 인한 중증의 급성호흡곤란증후군(ARDS)환자에게 산소화(oxygenation) 호전을 위해 낮은 호기말양압(low PEEP strategy) 보다 높은 호기말양압(high PEEP strategy) 시행을 고려할 수 있다

(근거수준: 매우 낮음, 권고등급: B 조건부 권고)

○ PEEP 관련 기본 정보

급성호흡곤란증후군(ARDS)에서 기계환기는 필수적인 치료이나, 무기폐와 과팽창이 반복되어 발생하는 기계환기 유발 폐손상(ventilator-induced lung injury, VILI)과 다발성 장기부전은 환자 사망의 주된 원인이 된다.

ARDS의 정의는 2012년 Berlin 정의를 기준으로 호기말양압이 5cmH₂O 이상이면서 PaO₂/FiO₂ (P/F) ratio가 200-300mmHg이면 경증(mild), 100-200mmHg이면 중등증

(moderate), 100mmHg 이하의 경우를 중증(severe) ARDS로 분류하고 있다(1). 대부분의 가이드라인에서는 P/F ratio가 200mmHg 이하의 중등증 및 중증의 ARDS 환자를 대상으로 하고 있다. 본 지침에서도 P/F ratio 200mmHg 이하의 ARDS 환자를 중증의 ARDS 환자로 정의하여 연구를 진행하였다.

PEEP은 호기말에 대기압보다 높은 압력을 제공하여 폐포의 반복적인 허탈(collapse)을 방지하여 무기폐(atelectasis)를 예방하고, 이로 인한 VILI를 예방한다. 또한, 이로 인한 기능적 잔기량(functional residual capacity, FRC)의 증가와 폐포동원(alveolar recruitment), 환기-관류 불균형의 호전, 폐포허탈의 방지를 통해 저산소혈증(hypoxemia)을 교정한다(2).

ARDS 환자에서 높은 PEEP의 효과를 비교한 3개의 무작위배정임상시험을 분석한 메타분석연구에서는 ARDS 환자에서 높은 PEEP을 적용한 환자에서 중환자실 사망률을 낮추고(RR, 0.85; 95% CI, 0.76 to 0.95), 병원내 사망률을 낮추었다고(RR, 0.90; 95% CI, 0.81 to 1.0) 보고하였다(3).

외국의 여러 코로나19 ARDS환자의 임상진료지침에서는 기존의 ARDS 환자들을 대상으로 한 연구를 바탕으로 권고하고 있지만, 아직 COVID-19 ARDS 환자에서 높은 PEEP의 효과를 분석한 임상연구는 아직 없는 상태이다.

○ 근거 요약 (Evidence summary)

문헌검색전략을 통해 2021년 7월 9일 최초 검색완료(총 1,942건) 이후 2번의 검색업데이트(9월 10일, 10월 10일)를 통해 총 1,976건이 검색되었다. 이번 권고문에는 7월까지의 검색결과가 반영되었다.

문헌선별과정에서 중복을 제외한 1,817건을 제목과 초록을 이용하여 선별(screening) 후 총 8편의 원문을 검토하여 사전에 정한 선택배제 기준을 적용하였으며, 최종적으로 8편의 단일군 연구가 선택되었다(4-11).

Beloncle 등(2020)의 연구는 ARDS 환자 25명을 대상으로 하며 높은 PEEP (15cmH₂O)에서 15분간 유지 후 낮은 PEEP (5cmH₂O)으로 낮춰 비교했다(4).

Grasso 등(2020)의 연구는 중증 COVID-19 ARDS 환자 중 정적 폐탄성(static respiratory compliance)이 50ml/cmH₂O 이상인 환자(type L phenotype) 8명을 대상으로 lower PEEP ARDS network protocol 적용 1시간 후 higher PEEP ExPress protocol을 적용하였다(5).

Mauri 등 (2020)의 연구는 중증 COVID-19 ARDS 환자 중 lower PEEP ARDS network protocol 적용 1시간 후 higher PEEP ExPress protocol을 적용하였다(6).

Perier 등(2020)의 코로나19 ARDS 환자 17명과 코로나19가 아닌 ARDS 환자 13명을 대상으로 전기적 임피던스 단층촬영술(electrical impedance tomography, EIT)을 통하여 hyperdistension과 collapse된 양이 가장 적은 best PEEP을 6~18 cmH₂O에서 비교했다(7).

Perier 등(2020)의 연구는 중증 코로나19 ARDS 환자이면서 기계호흡을 적용한 환자 9명을 대상으로 하며, PEEP을 3 level (6, 12, 18 cmH₂O)로 하여 EIT data를 측정했다(8).

Sang 등(2020)의 연구는 중증 코로나19 환자면서 기계호흡을 적용중인 환자 20명을 대상으로 초기 낮은 PEEP(5mmHg)에서 5분뒤 높은 PEEP(15mmHg)로 전환하여 폐 모집정도를 평가하였다(9)

Smit 등(2021)의 연구는 중증 ARDS 환자 27명을 대상으로 낮은 PEEP (10cmH₂O)에서 CT 시행 후 recruitment maneuver이후 높은 PEEP (20cmH₂O)에서 2번째 CT를 시행했다(10).

Ball 등(2021)의 연구는 중증 코로나19 ARDS 환자이면서 기계호흡을 적용한 환자 42명을 대상으로 낮은 PEEP (8cmH₂O)에서 흉부 CT시행 후 높은 PEEP (16cmH₂O)로 변경 후 1분 뒤 흉부 CT를 시행하였다(11).

종합된 근거 합성 결과는 다음과 같다.

병원내 사망은 보고된 논문이 없었다.

산소화는 7편 모두 보고하였으며, 메타 분석이 가능한 PO₂의 경우는 2편에서 낮은 PEEP에 비해, 높은 PEEP에서 높아지나 통계적으로 유의하지 않았고, 반면 PCO₂는 2편에서 높은 PEEP에서 낮은 PEEP 보다 높아졌다(MD 3.44 95% 1.14, 5.74). 또한 Mauri 등(2020)의 연구에서는 P/F ratio가 높은 PEEP에서 높아졌다(6). Beloncle 등(2020)의 연구에서는 25명 중 16명(64%)에서 폐 모집정도 높음으로 분류(recruitment/inflation ratio, R/I ratio 0.70), 9명(36%)에서 poorly recruitable (R/I ratio 0.41)로 분류되었다(4). Ball (2021)등의 연구에서는 높은 PEEP에서 폐포 모집정도가 산소화의 향상에 영향을 미치지 못했다(11).

압력손상에 대해 보고한 논문은 없었다.

폐모집정도에 대해서는 4편에서 보고했고 그 정의는 논문마다 달랐다. Sang 등(2020)의 연구에서는 20명 중 4명(20%)에서만 폐모집정도를 만족했고(9), Beloncle 등(2020)의 연구에서는 16/25명 (64%)에서 highly recruitable로 분류되었고(R/I ratio 0.70), highly recruitable군에서 높은 PEEP에서 P/F ratio가 더 높았다(173 vs. 135 mmHg, P<0.01) (4). Perier 등(2020)에서는 코로나19 ARDS환자에서 낮은 PEEP에서 더 collapse되고, 높은 PEEP에서 덜 hyperdistension되었다. Smit 등(2021)에서 early CT scan군에서 높

은 PEEP시에 end-expiratory lung volume이 증가했다(10).

중대한 이상반응에 대해 별도 보고한 논문은 없었다.

임상적 호전에 대해서는 1편(Perier, 2020)의 연구에서 PEEP이 증가할수록 심박출량(cardiac output) 감소, ventral perfusion 감소, ventral severe dead space fraction 감소, V/Q (ventilation perfusion) mismatch 가 호전되었다고 보고했다(7).

■ 결과요약표 (GRADE Summary of Findings Table)

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with Low PEEP	Risk with High PEEP				
Death (Critical) - not reported				-	-	
Oxygenation (Critical)	<p>총 7편에서 보고 PO2는 2편(Sang 2020; Grasso 2020)에서 유의한차이는 없었고, PCO2(Sang 2020; Mauri 2020)는 High PEEP에서 높아짐. 또한 Mauri 등(2020) P/F ratio 가 High PEEP에서 높아짐 Beloncle(2020) 16/25명 (64%)에서 highly recruitable로 분류 (R/I ratio 0.70), 9명(36%) poorly recruitable (R/I ratio 0.41) Ball (2021) High PEEP에서 alveolar recruitment가 oxygenation의 향상에 영향을 미치지 못함.</p>			154 (7 observational studies)	⊕○○○ Very low ^{a,b}	
Pressure injury (Critical)				85 (4 observational studies)	⊕○○○ Very low ^{a,b}	
Recrutibility (Important)	<p>4편에서 보고하였고 정의는 다름. Sang(2020) 4/20명(20%)에서만 lung recruitability 만족. Beloncle (2020) 16/25명 (64%)에서 highly recruitable로 분류 (R/I ratio 0.70), highly recruitable군에서 high PEEP에서 P/F ratio 더 높음. (173 vs. 135 mmHg, p<0.01) Perier (2020): COVID-19 ARDS환자에서 low PEEP에서 더 collapse되고, high PEEP에서 덜 hyperdistension됨. Smit 등(2021)에서 early CT scan군에서 high PEEP시에 end-expiratory lung volume 증가</p>			(observational studies)	⊕○○○ Very low ^{a,b}	

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Ne of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with Low PEEP	Risk with High PEEP				
Adverse event (important) - not reported				-	-	
Clinical recovery (Important)	Perier (2020) PEEP이 증가할수록 cardiac output 감소, ventral perfusion 감소, ventral severe dead space fraction 감소, V/Q (ventilation perfusion) mismatch가 호전됨			9 (1 observational study)	⊕○○○ Very low ^{a,c}	

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Explanations

- a. High risk of bias: 대상자 비교가능성이 낮고 교란변수 통제 위험이 있음
- b. 연구들마다 대상자 차이, 중재 강도의 차이가 있어 이질함
- c. 대상자 수가 너무 적음

○ 권고 고려사항

1. 근거수준(GRADE 적용)

포함된 대부분의 연구에서 ROBANS 2.0 질평가 영역인 '비교가능성'과 '대상군선정'에서 비풀림 위험이 '높음' 또는 '불확실'로 평가되어 GRADE의 비풀림 위험 영역에서 1등급을 낮추었다. 그리고 대상자의 특성이나 PEEP 강도의 차이가 논문마다 있고, 결과지표의 정의에도 약간씩의 차이가 있어 '비일관성'에서 1등급 낮췄다. 핵심적 결과지표들의 근거수준을 고려하여 본 임상질문에 대한 종합근거 수준은 '매우 낮음(very low)'으로 평가하였다.

2. 이득과 위해

코로나19 ARDS 환자에서 폐탄성(lung compliance)이 상대적으로 보존되면서 심각한 저산소혈증(severe

hypoxemia)을 보이는 type L ARDS의 특성을 보이는 환자들이 비코로나19 ARDS 환자보다 많다고 보고되고 있다. 기존의 전형적인 ARDS 환자들은 high elastance와 low compliance를 특성으로 하며 이런 ARDS 환자들을 type H ARDS로 정의한다. 이런 type H ARDS환자에서는 높은 PEEP에 대한 반응이 더 좋다고 보고되고 있다(12).

코로나19 환자를 위한 미국 중환자의학회의 Surviving sepsis campaign guideline에서는 기존의 ARDS 환자들을 대상으로 한 연구들을 중심으로 중등증과 중증의 코로나19 ARDS 환자에서 높은 PEEP을 적용할 것을 조건부 권고하고 있다. 또한, 적절한 PEEP 수준을 결정하기 위해 기존의 ARDS Network protocol 전략을 사용할 수 있다고 권고하고 있다(13).

Beloncle 등(2020)의 연구 등을 참조하였을 때 poorly recruitable로 분류된 환자가 36% 정도로 위에서 언급한 type L ARDS환자가 기존의 ARDS환자보다 많음을 알 수 있다. highly recruitable군과 poorly recruitable군의 높은 PEEP에 대한 반응을 보았을 때 highly recruitable군에서 산소화가 더 개선되었음을 알 수 있다(4).

위의 연구 결과를 종합하였을 때, 산소화의 개선에서도 높은 PEEP군에서 높아지기는 하나, 통계적으로 유의한 결과를 보이지 않았다. recruitability가 높은 군에서는 산소화의 개선 효과가 더 크긴 했으나, 기존의 ARDS 환자보다는 그 정도가 적다고 할 수 있겠다. 또한, 높은 PEEP에서는 V/Q mismatch가 호전되었으나, 심박출량이 감소하는 등 혈액동학적 불안정성(hemodynamic instability)을 유발할 수 있다고 보고되고 있다.

따라서, 기존의 높은 PEEP의 개념은 매우 높은 수준의 PEEP을 의미하는 것이 아닌, barotrauma와 overdistension의 위험을 최소화하기 위해 30cm H₂O 이하의 고원압력(plateau pressure)으로 제한하는 권고사항을 높은 PEEP보다 더 우선시하여야 한다. 따라서 고원압력을 30cm H₂O 이하로 제한하고, PEEP에 대한 반응여부를 보면서 산소화를 최대화 할 수 있는 적절한 PEEP을 선택하는 개인화된 전략이 필요하다(14).

3. 가치와 선호도

높은 PEEP과, 저용적 일회환기량(low tidal volume)은 이미 중증 ARDS 환자에서 VILI를 줄이고, 환자의 생존률을 향상시키는 치료전략으로 밝혀져 있다.

높은 PEEP이 산소화를 향상시키는지에 대하여는 환자의 폐탄성과 혈액동학적 변화에 따라 차이가 있겠으나, 고원압력을 과도하게 하지 않는 범위에서 적절한 PEEP을 사용하는 것은 환자에게 위해가 되지 않기 때

문에 적절한 범위의 높은 PEEP은 선호도가 낮지 않을 것으로 예상된다.

과도하게 높은 PEEP의 경우 VILI를 유발할 수 있으며, 패혈증 쇼크의 초기 상황에서는 혈액동학적 불안정성을 악화시킬 수 있기 때문에 환자의 폐탄성과 활력징후(vital sign)에 맞는 적절한 PEEP을 사용하는 것이 필요하다.

4. 자원(비용 포함)

PEEP은 기계환기의 필수 요소로서 비용적인 측면이 추가적으로 발생하지 않는다.

5. 다른 국가 임상진료지침과의 권고 비교

미국중환자의학회(SCCM) (13), 유럽중환자의학회(ESICM) (15) 가이드라인에서는 중등증 및 중증 COVID-19 ARDS 환자에서 낮은 PEEP 보다는 높은 PEEP을 사용할 것을 약하게 권고(weak recommendation)하고 있다. 대신, 10cm H₂O 이상의 PEEP을 사용할 때는 barotrauma에 대하여 모니터링해야한다고 권고하고 있다. 동반 권고사항에서 저용적 일회환기량(low tidal volume)으로서 4-8ml/kg of predicted body weight 및 30cm H₂O이하의 고원압력을 목표로 할 것을 강하게 권고하고 있다.

2021년에 Critical Care지에서 보고된 20개국의 39명의 전문가를 대상으로 한 전문가합의에서는 4-6ml/kg of predicted body weight의 저용적 일회환기량과 30cm H₂O 이하의 고원압력을 유지하는 폐보호 환기전략(lung protective ventilation)을 유지하면서 개별화된 전략으로 PEEP을 적용할 것을 권고하고 있다 (16).

참고문헌

1. Ferguson ND, Fan E, Camporota L, Antonelli M, Anzueto A, Beale R, et al. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med.* 2012 Oct;38(10):1573-82.
2. 대한결핵 및 호흡기학회, 대한중환자의학회. 급성호흡곤란증후군(ARDS) 임상진료지침. 2016.
3. Briel M, Meade M, Mercat A, Brower RG, Talmor D, Walter SD, et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2010 Mar 3;303(9):865-73.
4. Beloncle FM, Pavlovsky B, Desprez C, Fage N, Olivier PY, Asfar P, et al. Recruitability and effect of PEEP

- in SARS-Cov-2-associated acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care*. 2020;10(1):55.
5. Grasso S, Mirabella L, Murgolo F, Di Mussi R, Pisani L, Dalfino L, et al. Effects of Positive End-Expiratory Pressure in "High Compliance" Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Acute Respiratory Distress Syndrome. *Crit Care Med*. 2020;48(12):e1332-e6.
 6. Mauri T, Spinelli E, Scotti E, Colussi G, Basile MC, Crotti S, et al. Potential for Lung Recruitment and Ventilation-Perfusion Mismatch in Patients With the Acute Respiratory Distress Syndrome From Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Med*. 2020;48(8):1129-34.
 7. Perier F, Tuffet S, Maraffi T, Alcalá G, Victor M, Haudebourg AF, et al. Effect of positive end-expiratory pressure and proning on ventilation and perfusion in COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2020;202(12):1713-7.
 8. Perier F, Tuffet S, Maraffi T, Alcalá G, Victor M, Haudebourg AF, et al. Electrical impedance tomography to titrate positive end-expiratory pressure in COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Crit Care*. 2020;24(1):678.
 9. Sang L, Zheng X, Zhao Z, Zhong M, Jiang L, Huang Y, et al. Lung Recruitment, Individualized PEEP, and Prone Position Ventilation for COVID-19-Associated Severe ARDS: A Single Center Observational Study. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:603943.
 10. Smit MR, Beenen LFM, Valk CMA, de Boer MM, Scheerder MJ, Annema JT, et al. Assessment of Lung Reaeration at 2 Levels of Positive End-expiratory Pressure in Patients With Early and Late COVID-19-related Acute Respiratory Distress Syndrome. *J Thorac Imaging*. 2021.
 11. Ball L, Robba C, Maiello L, Herrmann J, Gerard SE, Xin Y, et al. Computed tomography assessment of PEEP-induced alveolar recruitment in patients with severe COVID-19 pneumonia. *Crit Care*. 2021;25(1):81.
 12. Marini JJ, Gattinoni L. Management of COVID-19 Respiratory Distress. *JAMA*. 2020 Jun 9;323(22):2329-2330.
 13. Alhazzani W, Evans L, Alshamsi F, Møller MH, Ostermann M, Prescott HC, et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines on the Management of Adults With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the ICU: First Update. *Crit Care Med*. 2021 Mar 1;49(3):e219-e234.
 14. Tabone L, Martin S, Emeriaud G. Positive End-Expiratory Pressure in Coronavirus Disease 2019 Acute Respiratory Distress Syndrome: Higher May Be Too High. *Crit Care Med*. 2020 Dec;48(12):1925-1927.
 15. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).

Intensive Care Med. 2020 May;46(5):854-887.

16. Nasa P, Azoulay E, Khanna AK, Jain R, Gupta S, Javeri Y, et al. Expert consensus statements for the management of COVID-19-related acute respiratory failure using a Delphi method. Crit Care. 2021 Mar 16;25(1):106.