

## 症候群通報系統專題探討之三：急性呼吸窘迫症候群

---

鄭之勛

台大醫院 內科部

### 前 言

急性呼吸窘迫症候群(acute respiratory distress syndrome, 簡稱 ARDS)這個醫學名詞近年在臨床醫療界,尤其在重症醫學領域中,相當引人注意,其受重視程度不亞於敗血症,雖然醫療水準不斷的進步,醫療儀器能提供呼吸情況危急病人最先進的供氧設備、呼吸器以及藥物治療,ARDS 的死亡率仍然偏高,而且病人因為呼吸衰竭以及多重器官衰竭住在加護病房,經常耗費巨大的醫護人力及醫療資源,在重症醫學界是個相當令人頭痛的疾病。

在 1967 年,美國三位醫師 Ash-baugh、Bigelow 以及 Petty 在有名的醫學期刊 Lancet 撰文報告一群發生急性呼吸衰竭的病人[1]。這些成人出現共同的臨床特徵,包括:急性缺氧性呼吸衰竭,胸部 X 光檢查顯示類似新生兒呼吸窘迫症(respiratory distress syndrome)之兩側肺部嚴重浸潤,缺氧情形對人工呼吸器所使用之吐氣末正壓(PEEP)治療有反應,但死亡率非常高。此後相同症候的病人經常被辨識出來,這一症候群便被統稱為成人呼吸窘迫症候群(adult respiratory distress syndrome, 簡稱 ARDS),以有別於新生兒常見的呼吸窘迫症候群。由於後來發現此病之發生並不一定只侷限於成人,1992 年歐美學者聯合討論會對 ARDS 之診斷產生共識後,1994 年在醫學期刊報告將其更名為急性呼吸窘迫症候群[2],並訂定臨床診斷標準,包括:一、急性呼吸衰竭;二、胸部 X 光片顯示兩側肺野有迷漫性浸潤變化;三、明顯氧合功能低下,PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> mmHg (無論呼吸器使用 PEEP 值之高低);四、肺動脈阻塞壓力(pulmonary artery occlusive pressure) 小於 18mmHg 或臨床上沒有左心房高血壓之現象。此病之預後非常不好,在沒有人工呼吸器的年代是必然致命的疾病;而在呼吸治療及呼吸器功能逐漸發達後,病人雖不會在短期內死亡,其死亡率仍一直居高不下。近年對於 ARDS 的病因以及病理學研究瞭解增加,在重症加護以及呼吸治療方面也有長足進步,方使病人存活率較為改善,但 ARDS 的死亡率一般仍高達 40%至 70%,死亡之原因最常見為多重器官衰竭。呼吸衰竭雖然在每一位病人都至少出現一段時間,因近年來呼吸照護的進步,死於真正極度缺氧之病人僅佔少數,多重器官衰竭方為目前病人死亡之最主要原因。ARDS 在敗血症病患之發生率約為 6%至 42%,在美國之總發生率約為每年每十萬人約有 1.5 到 5.3 例,而台灣目前並無 ARDS 之發生率之資料。

### 急性呼吸窘迫症候群的病理變化

急性呼吸窘迫症候群屬於較嚴重之肺傷害(acute lung injury),其主要的病理變化一般分為三期:第一期為水腫期,約在肺損傷因素出現後 72 小時內出現。肺組織有明顯的巨噬細胞及嗜中性白血球浸潤,第一型肺泡上皮細胞(type I alveolar epithelial cells)破壞,肺之微血管滲透性增加,造成急性肺水腫,肺泡中充斥著大量的液體以及滲出液,導致病人極度低血氧而致命;第二期為透明膜(hyaline membrane)形成期,約在肺損傷因素出現後第二至第五天發生。肺泡嗜伊紅性之高蛋白滲出液沈著於肺泡表現,在顯微鏡下呈現透明膜般之構造與新生兒呼吸窘迫症候群所謂的透明膜症(hyaline membrane disease)相近,此為

ARDS 較為特別的病理特徵。以上發現又稱為瀰漫性肺泡損傷(diffuse alveolar damage)，一般病理學常把這項發現視為 ARDS 的診斷依據；第三期為纖維增生期(fibroproliferative phase)，在肺損傷因素出現後第三天即可以出現，第二型肺泡細胞開始增生，其他細胞包括纖維肌細胞及發炎細胞也明顯增生，在第七天至第十天增生期達到高峰，細胞外基質及膠原蛋白明顯增加，肺泡壁間質變厚且發生纖維化，此類變化若無法消退，會造成肺臟氣體交換功能無法恢復而導致病人無法脫離呼吸器。

### 急性呼吸窘迫症候群的致病原因

以病理學的證據而言，ARDS 為一種宿主對外源性或內源性傷害的非特異性反應(nonspecific response)，其共同結果為嚴重之肺損傷。引發肺損傷的危險因素一般分為直接肺損傷或間接肺損傷。前者包括肺炎、大量胃酸或異物吸入、肺部創傷等，肺損傷之發生應始於肺泡；後者包括敗血症、嚴重創傷、大量輸血、急性胰臟炎等，在這些情形肺部的血管內皮細胞(endothelium)扮演重要的角色。一般 ARDS 之發生常在可能引發急性肺傷害之事件發生後約 72 小時以內，其致病機轉目前仍不清楚，原因很多，肺之直接傷害可能已經消失，但活化之白血球仍持續破壞肺組織。雖然 ARDS 病人之死亡率一般仍在 50%以上，但若在妥善照顧之下，病人能存活時其肺功能也可恢復。目前雖然對於 ARDS 的致病機轉較有了解，但 ARDS 的治療仍以支持性治療為主，包括人工呼吸器之使用，器官衰竭之支持性治療如血液透析等，雖然類固醇經常被用來治療 ARDS，其效果仍有限。

由感染症所造成的肺炎(直接)以及敗血症(間接)為 ARDS 最常見的原因，病人的預後也最差，因為常出現多重器官衰竭之併發症。由敗血症引起的 ARDS 致病機轉經過多年之研究，了解較為深入。一般的解釋如下：格蘭氏陰性細菌釋放脂多醣(lipopolysaccharide, LPS)或內毒素(endotoxin)進入血液循環，使巨噬細胞釋放 TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6 等，造成血管內皮細胞表現附著分子如 selectin，使得大量白血球黏附在血管壁，停留在肺微血管中並活化，釋放出會傷害肺組織的物質。

雖然基於上述的機轉以及臨床的經驗，感染症引起的 ARDS 最常見之病原為格蘭氏陰性細菌，其實幾乎各類的感染症皆可能引起 ARDS。文獻上除了一般常見造成嚴重肺炎的細菌，如格蘭氏陰性細菌之外，被報告會引起 ARDS 的病原至少包括：各種格蘭氏陽性菌，真菌，病毒感染如 respiratory syncytial virus (RSV)，水痘病毒，疱疹病毒，流行性感冒病毒，EB 病毒，非典型肺炎之致病菌，包括肺炎黴漿菌，退伍軍人症桿菌 *Legionella dumoffii* 等；少見的致病菌，如 *Listeria monocytogenes*，隱球菌(cryptococcus)，斑疹傷寒，鉤狀螺旋菌(leptospirosis)，tularemia, blastomycosis，瘧疾，toxoplasmosis，*Fusarium oxysporum* 也有報告過與 ARDS 之發生有關。因此感染症所因起的 ARDS 被認為是一種嚴重的併發症。

無論是常見感染病原或罕見的微生物，甚至非感染性的傷害，都有可能引發 ARDS，目前科學界對 ARDS 的致病機轉除了格蘭氏陰性的內毒素較為熟悉外，對於其他種類的感染症如何引發 ARDS，仍不十分明瞭，因此想要用 ARDS 的發生來預測或找尋可能的感染病原，或藉以評估感染症的疫情，並不是一件容易的事。以國內為例，在台大醫院至少發現數例因結核病引發 ARDS 的情形，也有病例之 ARDS 的原因為鉤狀螺旋菌(leptospirosis)，常令臨床人員無法猜測可能病原。然而，從另一個角度來看，就因為 ARDS 若為由感染引起之非特異性反應，當我們努力去找尋感染病原並得到確定時，也對此病原微生物的了解以及疾病表現又有更廣泛的了解。而我們對 ARDS 的致病原因也可能會有更多的認識。

### 通報定義

病人發生非心臟因素造成的急性呼吸窘迫，臨床上出現呼吸急促、呼吸困難，胸部X光檢查出現兩側浸潤性變化，症狀出現後快速照成呼吸衰竭，且懷疑或證實為感染病原體造成者。

## 通報要求

五家醫學中心如發現有病人符合急性呼吸窘迫症候群通報定義者，立即通報至該醫院之醫院感染控制小組或負責研究之胸腔科醫師，填寫新興感染症候群通報單，並先行進行實驗室檢驗。感控小組或胸腔科醫師將通報資料送交研究計劃連絡人員，再通報至衛生署疾病管制局，並採取檢體，包括血清、全血、尿液，並在 14 天後重複收集檢體。通報醫師並填寫急性呼吸窘迫症候群臨床問卷資料，以便日後進行分析研究以及病例核對之用。

## 參考文獻

1.Ashbough DG, Bigelow B, Petty TL, et al: Acute respiratory distress in adults. Lancet 1967; 2: 319-23.

2.Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al: The American-European consensus conference of ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. Am J Respir Crit Care Med 1994; 149: 818-24.