

急性呼吸窘迫症候群 (ARDS) 使用俯臥式通氣模式 (Prone positioning) 之預後影響因子探討

李柏昕¹ 王振宇² 黃彥翔² 李博仁² 傅彬貴^{2,3,4}

臺中榮民總醫院 ¹內科部 ²重症醫學部

³東海大學通識教育中心

⁴弘光科技大學

摘要

急性呼吸窘迫症候群 (Acute Respiratory Distress Syndrome, 簡稱 ARDS)，死亡率高且不易治療，直到 2000 年低潮氣容積通氣的觀念引入後才讓死亡率略為下降，而使用俯臥通氣模式 (Prone Positioning, 簡稱 PP) 則是另一個改善 ARDS 預後的重要突破。經過 10 幾年多篇隨機對照試驗以及系統性回顧，證實於嚴重程度較高之 ARDS 病患，及早接受 PP、延長每日使用 PP 的時間，且合併保護性換氣策略之呼吸器設定，三者兼具才能下降病患之死亡率。然而 ARDS 病患彼此異質性高，因此對於使用 PP 之反應不盡相同。本文目的有二，首先綜合整理 PP 於 ARDS 應用的生理機轉及常見併發症；其次，從「醫療決策操作因素」及「病患本身因素」兩個面向，綜合整理近 20 年來相關原著及系統性分析文獻，以探討影響 PP 於 ARDS 應用之預後因子。結果顯示使用 PP 反應較佳的因子為「肺外因素造成之 ARDS」、「BMI \geq 30 kg/m²」及「ARDS 合併心臟肥大」；使用 PP 預後較不佳的因子為「疾病綜合嚴重度高」、「驅使壓力 (driving pressure) 高」及「肺纖維化」。

關鍵詞：急性呼吸窘迫症候群 (Acute respiratory distress syndrome, ARDS)

俯臥通氣模式 (Prone positioning, PP)

保護性通氣策略 (Lung protective strategy, LPS)

PaO₂/FiO₂ 比例 (PFR)

通氣和血液灌注比例 (Ventilation-perfusion ratio, V/Q)

前言

流行病學顯示，急性呼吸窘迫症候群 (Acute Respiratory Distress Syndrome, 簡稱 ARDS) 在加護病房中之盛行率高達 10%，隨著嚴重度的不同，死亡率約為 30% 至 50%¹。

由於死亡率高且不易治療，各種改善 ARDS 病患預後之處置陸續被提出，而使用俯臥通氣模式 (Prone Positioning, 簡稱 PP) 的觀念，最早於 1976 年被 Piehl 以及 Brown 提出²，他們發現使用 PP 可以改善呼吸衰竭病患的氧合狀態。自西元 2001 年起，這樣的觀念開始被推廣使用

於 ARDS 病患，爾後，許多隨機對照試驗被進行，以驗證 PP 的臨床療效³⁻¹⁵。由於病患納入的條件、PP 操作的方式以及成效評估的方法不同，對於 PP 是否能改善 ARDS 病患之死亡率並無定論，因此探討 PP 應用於 ARDS 預後因子的相關系統性文獻也陸續發表¹⁶⁻²⁰。從 2001 至 2013 年起，總共有 13 篇隨機對照試驗發表(表一)。我們所搜尋到的 5 篇系統性文獻回顧(表二)，分別納入不同的隨機對照試驗進行分析。綜合這五篇系統性文獻，結論為：「使用 PP 有降低 ARDS 死亡率的趨勢」。另外，在以下三種情況，使用 PP 能進一步降低 ARDS 死亡率，如「延長使用 PP(每日使用 10 或 12 小時以上)」、「合併保護性換氣策略(Lung Protective Strategy, 簡稱 LPS)」以及「使用在嚴重程度較高(如中重度)之 ARDS 病患」。

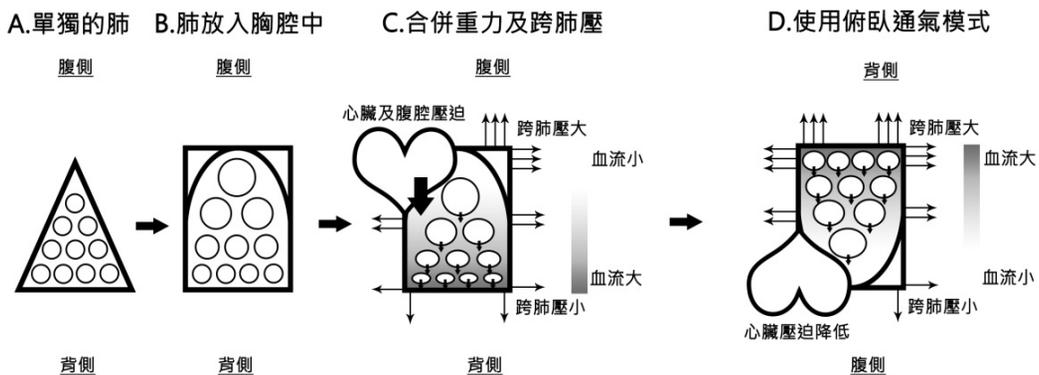
雖然自 2001-2013 期間，過去研究對於 PP 應用於 ARDS，已逐漸標準化其使用適應症、使用時間等操作模式，並奠定 PP 在 ARDS 治療的重要地位；且於 2014-2017 年亦有五篇綜論探討影響 PP 於 ARDS 應用的預後因子。然而以「病患本身因素」以及「醫療決策操作因素」分析影響使用 PP 於 ARDS 病患之預後，卻沒有很好的文獻整理及探討。本文目的有二，首先綜合整理 PP 於 ARDS 應用的生理機轉及常見併發症；其次，從「醫療決策操作因素」及「病患本身因素」兩個面向，綜合整理近 20 年來相

關原著及系統性分析文獻，以探討影響 PP 於 ARDS 應用之預後因子，進而回答以下兩個臨床問題：「哪些 ARDS 病患使用 PP 有較佳的預後，建議及早推廣使用」；「哪些 ARDS 患者使用 PP 之預後不佳，建議及早尋求其他治療」。

使用俯臥通氣模式能改善 ARDS 氧合之生理機轉

使用 PP 能改善氧合的機制主要來自通氣和血液灌注比(ventilation-perfusion ratio, V/Q)的改善(圖一)²¹。而影響肺部通氣以及血流分布的因子如表三。首先介紹「影響肺部通氣」的部分：肺臟在充滿胸腔時形狀之改變(shape matching)，肺臟在未受胸廓限制時，肺臟的體積於腹側較小而背側較大，人體處於吸氣狀態時，肺臟為了填滿胸腔，在腹側之肺泡勢必較背側更為擴張²²。而重力因素導致仰臥時背側之肺泡受上方肺泡壓迫因此較為塌陷，而這樣的情形又因心臟以及腹腔壓迫，使背側的肺泡塌陷更為明顯。另外肺泡擴張之動力也受跨肺壓(transpulmonary pressure)之影響，仰臥者其跨肺壓在腹側較大而在背側較小，因而使背側肺泡之擴張受到限制，較易產生擴張不全²³。總結仰臥呼吸之肺部通氣：腹側 > 背側。

其次介紹「影響肺部血流分布的因子」：最主要的因素來自重力，正常人在仰臥時血流分布為背側 > 腹側。但有疾病的肺臟，在非依賴



圖一：使用 PP 改善 ARDS 氧合之生理機轉。(A) 肺臟的形狀於仰臥時背側體積較大。(B) 在吸氣狀態，肺臟為了填滿胸腔，在腹側之肺泡勢必較背側更為擴張。(C) 因重力導致仰臥時背側之肺泡較為塌陷，而心臟以及腹腔壓迫導致塌陷更為明顯；跨肺壓(transpulmonary pressure)於仰臥時在腹側較大而在背側較小，不利於背側肺泡擴張；血流之分布於仰臥時在腹側較小背側較大。(D) 於 PP 時，初始其血流分布尚無變化，仍大多分布於背側；俯臥後背側的跨肺壓上升加上重力壓迫解除使背側肺泡利於擴張，因而改善背側通氣和血液灌注比例。

表一：各系統性回顧分析納入之隨機對照試驗

	病人數 (n)	納入條件： PEEP 單位 (cmH ₂ O) PF 單位 (mmHg)	平均 PFR (mmHg)	平均 PEEP	合併 LPS	納入至 俯臥時間 (小時)	總俯臥 時間	研究結果	系統性回顧文章納入之隨機對照試驗				
									Lee ¹⁹ 2014	Beitler ²⁰ 2014	Sud ¹⁶ 2014	Park ¹⁷ 2015	Munshi ¹⁸ 2017
Gattinoni ⁴ 2001	304	ALI/ARDS, PEEP ≥ 5	127	10	無	NA	每日 7 小時 共 4.7 天	60 日死亡率：俯臥 57.2%，仰臥 51.2%， p=0.5	V	V	V	V	V
Watanabe ⁵ 2002	16	PFR<200, PEEP>4 食道切除術後	166	NA	無	NA	每日 6 小時 共 4 天	俯臥比仰臥加護病 房滯留時間以及呼 吸器使用天數更 短。			V		
Beuret ⁶ 2002	53	插管無意識，其 中 7 人合併 ALI/ ARDS	326	NA	無	<24	每日 4 小時 共 6.0 天	28 日肺部惡化比 例：俯臥 12%，仰 臥 50%，p=0.0018	V		V		
Guérin ⁷ 2004	802	缺氧性呼吸衰 竭 (其中 413 人 ALI/ARDS)	152	8	無	>12-24	每日 9 小時 共 4.1 天	28 日死亡率：俯臥 32.4%，仰臥 31.5%， p=0.77	V	V	V	V	V
Voggenreiter ⁸ 2005	40	ALI/ARDS, PEEP ≥ 5	221	11.5	有	<48	每日 11 小時 共 7 天	60 日死亡率：俯臥 4.8%，仰臥 15.8%， p=0.27	V	V	V	V	V
Curley ⁹ 2005	102	孩童 2 周 -18 歲， ALI/ARDS	100	9	有	<48	每日 18 小時 共 4 天	全 死 亡 率： 俯 臥 8%， 仰 臥 8%， p>0.99			V		
Papazian ¹⁰ 2005	26	ARDS, PFR ≤ 150	103.5	11.5	有	12	每日 12 小時 共 1 天	俯臥通氣可改善 PF 比例，仰臥通氣則 沒有改善	V				
Mancebo ¹¹ 2006	142	ARDS, CXR 4 個 象限浸潤增加	105	7	無	<48	每日 17 小時 共 10.1 天	60 日死亡率：俯臥 41.9%，仰臥 53.4%， p=0.12	V	V	V	V	V
Chan ¹² 2007	22	因社區型肺炎導 致之 ARDS	109	13	有	<72	每日 24 小時 共 4.4 天	28 日存活率：俯臥 63.6%，仰臥 63.6%， p>0.05	V		V	V	V
Demory ¹³ 2007	28	ARDS, PFR ≤ 150	122	11	有	6	每日 12 小時 共 1 天	HFOV 可維持俯臥 通氣造成之氧合改 善	V				
Fernandez ¹⁴ 2008	42	ARDS	118	11	有	<48	每日 18 小時 共 NA 天	60 日死亡率：俯臥 38.1%，仰臥 52.6%， p=0.3	V	V	V	V	V
Taccone ¹⁵ 2009	344	ARDS, PEEP ≥ 5	113	10	有	<72	每日 18 小時 共 8.3 天	死 亡 率： 俯 臥 47.6%， 仰 臥 52.9%， p=0.33	V	V	V	V	V
Guérin ³ 2013	474	ARDS, PFR<150, PEEP ≥ 5, FiO ₂ ≥ 60%	100	10	有	<36	每日 17 小時 共 4 天	28 日死亡率：俯臥 16.0%，仰臥 32.8%， p<0.001	V	V	V	V	V

ALI：急性肺損傷 (Acute Lung Injury)，ARDS：急性呼吸窘迫症候群 (Acute Respiratory Distress Syndrome)，CXR：胸部 X 光，HFOV：高頻振盪式呼吸器 (High Frequency Oscillatory Ventilation)，LPS：保護性換氣策略 (Lung Protective Strategy)，NA：無資料，PEEP：吐氣末陽壓 (Positive End Expiratory Pressure)，PFR：PaO₂/FiO₂ ratio。

表二：ARDS 病患使用 PP 各系統性回顧分析之結論

	收納文章	總人數	主要分析結果	次要分析結果
Sud ¹⁶ 2014	11	2341	在 6 篇合併保護性換氣策略 (LPS) 的隨機對照試驗中使用 PP 能使死亡率下降 (RR, 0.74; 95% CI, 0.59-0.95; p<0.05)。在另外 5 篇未使用 LPS 者則死亡率沒有差別。	
Lee ¹⁹ 2014	11	2246	使用 PP 者死亡率下降 (OR, 0.77; 95% CI, 0.59-0.99; P=0.039)	每日接受 PP 時間超過 10 小時者比 10 小時以下者有更低的死亡率 (OR, 0.62; 95% CI, 0.48-0.79; p=0.039)
Beitler ²⁰ 2014	7	2119	使用 PP 者死亡率並未較低 (RR, 0.83; 95% CI, 0.68-1.02; p=0.073)	低潮氣容積 (≤ 8 ml/kg) 者使用俯 PP 死亡率降低 (RR, 0.66; 95% CI, 0.50-0.86; p= 0.002)
Park ¹⁷ 2015	8	2141	使用 PP 死亡率下降 (RR, 0.9; 95% CI, 0.82-0.98; p=0.02)	合併保護性換氣策略 (LPS) 死亡率較低 (RR, 0.73; 95% CI, 0.62-0.86; P=0.0002)，每日 PP12 小時以上死亡率更低 (RR, 0.75; 95% CI, 0.65-0.87; P<0.0001)
Munshi ¹⁸ 2017	8	2129	使用 PP 死亡率未下降 (RR, 0.84; 95% CI, 0.68-1.04; p=0.11)	每日使用 PP12 小時以上死亡率較低 (RR, 0.74; 95% CI, 0.56-0.99; p=0.04)，中重度 ARDS 病患使用 PP 死亡率較低 (RR, 0.74; 95% CI, 0.56-0.99; p=0.04)

表三：影響肺部通氣及血流分布的因子

影響肺部通氣分布的因子	影響肺部血流分布的因子
<p>一、胸腔與肺臟形狀之差異 肺臟於腹側較小背側較大，預填滿胸腔則腹側之肺泡勢必較背側更為擴張。</p> <p>二、重力 仰臥時腹側之肺泡壓迫背側之肺泡，而心臟以及腹腔之壓迫也會加重背側肺泡塌陷。</p> <p>三、跨肺壓 (transpulmonary pressure) 仰臥者其跨肺壓在腹側較大而在背側較小，使背側肺泡之擴張不及腹側。</p>	<p>一、重力 正常人在仰臥時之血流分布於腹側較少，於背側較多。</p> <p>二、局部缺氧或發炎 組織缺氧或發炎處血流較低。</p>

側 (nondependent regions) 可能反而血流較高，其機制包括組織缺氧時的血管收縮反應、血管阻塞或是血管遭受外在壓迫有關²⁴。總結仰臥呼吸之肺部血流：腹側 < 背側。

在 ARDS 時，使用仰臥呼吸，會因為肺水腫等因素，使背側的肺泡擴張更為惡化，但與此同時，又因為重力因素，使背側的血流分布遠大於腹側，因此就容易產生厲害的「通氣和血液灌注不吻合 (ventilation and perfusion mismatch, V/Q mismatch)」。此時，使用 PP 之病人，初始其血流分布尚無變化，背側仍大於腹側²⁴，在此同時因 PP 使背側的跨肺壓上升、肺泡受重力壓迫減少，兩者皆有利於背側肺泡之擴張及肺部通氣改善。最終的生理效應，就是

使 ARDS 病患在接受 PP 治療後，V/Q 比例因此獲得改善 (如圖一)。

使用俯臥通氣模式易產生之併發症及照護注意事項

在 PROSEVA 隨機對照試驗當中，發現使用 PP 相對仰臥組有較多壓瘡產生，壓瘡發生率分別為每 1000 日 20.8 與 14.3 (p=0.06)，產生壓瘡之危險因子為年紀 >60 歲 (OR, 1.53; p=0.002) 以及 BMI>28.4 kg/m² (OR, 1.98; p=0.004)²⁵，而這樣的觀點在 2 篇系統性回顧分析中也獲得證實，Lee 發現使用 PP 相對仰臥組產生壓瘡之 OR 為 1.49 (95% CI, 1.18-1.89; p=0.001)¹⁹，而 Munshi 則發現使用 PP 之 RR 為 1.22 (95% CI,

1.06-1.41)¹⁸。壓瘡通常在使用 PP 後 24 小時內產生，而最常見產生壓瘡之位置在前額以及前胸²⁶。此外使用 inverse Trendelenburg position，也就是病患接受 PP 後頭高腳低的姿勢，可預防臉部水腫之產生²⁷。

而 2 篇系統性回顧分析也發現使用 PP 有較高之機會產生氣管內管阻塞，Lee 發現使用 PP 相對仰臥組產生氣管內管阻塞之 OR 為 2.16 (95% CI, 1.53-3.05; $p < 0.001$)¹⁹，而 Munshi 則發現使用 PP 之 RR 為 1.76 (95% CI, 1.24-2.5)¹⁸。

Hu 所進行之系統性回顧分析中認為使用 PP 相對仰臥並不會增加心搏過速、心搏過緩或是心跳驟停 (cardiac arrest) 之發生率，De Jong 等人卻發現在使用 PP 翻身之過程會產生短暫的低血壓，通常是病患在側臥姿勢 (lateral decubitus position) 時發生²⁷。

其他使用 PP 之併發症包括：管灌飲食不耐 (enteral feeding intolerance) 發生率 9-25%、氧合在使用 PP 後反而變差 (6-8%)、管路脫落 (3-12%) 以及非預期性拔管 (1-3%)，然而這些併發症發生之頻率相對較低²⁸。

綜上可知，壓瘡以及氣道阻塞為常見之併發症，臨床操作 PP 時應針對常見壓瘡位置予以防範，而在執行 PP 時必須隨時注意氣道之通暢，除了痰液之排除，也需注意氣管內管之位置是否正確。而在操作 PP 時也必須全程監控生命徵象，因偵測低血壓、低血氧等併發症。

俯臥通氣模式預後之影響因子

ARDS 患者死亡率極高且不易治療，直

到 2000 年保護性通氣策略 (Lung Protective Strategy, LPS) 的觀念引入後，才使死亡率下降約 8.8%²⁹。除了 LPS 可以改善 ARDS 死亡率外，其他有利的治療建議如下：高吐氣末陽壓 (high PEEP)、低呼吸道高原壓 (plateau pressure < 30 cmH₂O)、低驅動壓力 (driving pressure < 15 cmH₂O)、使用神經肌肉阻斷劑、俯臥通氣、葉克膜氧合器 (extracorporeal membrane oxygenation) 等。然而，截至目前尚未有藥物治療被證實可以改善 ARDS 病患的死亡率。Lieuwe 認為這樣的結果可能與 ARDS 病患彼此異質性高有關，同樣的治療在不同的病患會產生不同的結果³⁰。基於上述理念，篩選合適病患接受 PP，針對預後較佳者推廣使用，不建議 PP 則及早接受其他治療，或許可提高使用 PP 應用於改善 ARDS 患者死亡的成功率。

ARDS 嚴重程度較高之族群為接受 PP 治療的適應症。Munshi 系統性回顧 8 篇 ARDS 病患使用 PP 之隨機對照試驗，發現儘管使用 PP 整體死亡率並無下降，但在較嚴重 ARDS 患者 (PaO₂/FiO₂ 比例，簡稱 PFR， < 200 mmHg)，使用 PP 較傳統治療能降低死亡率 18% (RR, 0.82; 95% CI, 0.72-0.93)¹⁸。類似的結果也在另一篇系統性回顧獲得證實，Sud 分析 10 篇 ARDS 病患使用 PP 之隨機對照試驗，發現 PFR < 100 mmHg 的病患接受 PP 有較低的死亡率 (RR, 0.84; 95% CI, 0.74-0.96; $p = 0.01$)，而在 PFR ≥ 100 mmHg 的病患則未能下降死亡率，次分析發現，使用 PP 能下降死亡率的閾值約在 PFR < 140 mmHg³¹。2013 年奠定 PP 於 ARDS 重

表四：ARDS 病患使用 PP 影響預後之因子

與醫療端相關之因子	與病患本身相關之因子
一、預後較佳之因子	一、預後較差之因子
(一) 及早接受 PP	(一) 病患之疾病綜合嚴重度高
(二) 延長使用 PP 時間每日超過 10 至 12 小時	(二) 病患之肺部驅使壓力高
(三) PP 合併保護性換氣策略 (LPS) 之呼吸器設定	(三) 肺纖維化病患
	二、預後較佳之因子
	(一) 肺外因素造成的 ARDS
	(二) BMI ≥ 30 kg/m ²
	(三) 心臟肥大者

要地位的 PROSEVA 隨機對照試驗，其納入條件就選擇 PFR<150mmHg 的 ARDS 患者³。而美國胸腔學會 / 歐洲加護醫學會 / 美國重症醫學會在 2017 年 ARDS 治療指引中，則建議使用 PP 治療重度 ARDS 患者 (PFR ≤ 100mmHg)³²。綜上可知，ARDS 嚴重度越高，使用 PP 治療的證據力越強。然而，除了 ARDS 本身的嚴重度外，是否在「醫療決策操作因素」及「病患本身因素」兩個面向，還有其他影響因子，討論如下 (整理如表四)：

一、與醫療端相關之因子

PP 之標準化操作執行模式，從過去幾個重要的隨機對照試驗發現，治療時間以及介入早晚等，均會影響 ARDS 存活率。如 Gattinoni 在 2001 年的研究中並未發現 PP 能降低 ARDS 病患死亡率⁴，Guérin 在 2004 年的研究中認為前人使用 PP 的時間不夠標準化，因此引入「及早使用」的概念，病患在診斷 ARDS 之後 12 至 24 小時內就開始接受 PP 治療，然而其結果仍未發現 PP 能降低 ARDS 死亡率⁷。Mancebo 在 2006 年的研究中則認為前人使用 PP 的時間不夠久，因而引入「延長使用」的概念，平均每人每天接受 17 小時的 PP，儘管尚未達到統計學差異，但使用 PP 組死亡率較低¹¹。Taccone 在 2009 年的研究中則認為必須合併「保護性換氣策略」，在 PFR ≤ 100mmHg 組中使用 PP 組死亡率較低¹⁵。Guérin 在 2013 年 PROSEVA 研究納入所有前人發現之概念，經過嚴密設計，終於在單一研究中證實 PP 可降低 ARDS 病患死亡率³。

(一) 及早使用俯臥通氣模式

儘管 Guérin 自 2004 年起即提出及早使用的觀念，但確切建議「及早」接受 PP 的時間則沒有定論。綜觀過去之隨機對照試驗，從 ARDS 診斷後納入試驗至接受 PP 的時間自 6 小時至 72 小時不等 (表一)，而 2013 年 Guérin 之 PROSEVA 試驗中，納入試驗至接受 PP 的時間在診斷後 36 小時之內³，或許臨床上可參考此時間點，以 ARDS 發生後 36 小時內為合適的及早介入時間點。

(二) 延長每日使用俯臥通氣模式之時間

自 Mancebo 在 2006 引入延長使用 PP 時間之概念，後人大多依循此一觀念執行，而幾篇系統性回顧也證實此一觀點。

Lee 系統性回顧 11 篇隨機對照試驗，發現每日 PP 時間 >10 小時者比 ≤ 10 小時者有更低的死亡率 (OR, 0.62; 95% CI, 0.48-0.79; p=0.039)¹⁹。Park 系統性回顧 8 篇隨機對照試驗，其中 5 篇每日使用 PP >12 小時，另外 3 篇則 ≤ 12 小時，結果顯示後者使用 PP 並未降低死亡率 (RR, 1.03; 95% CI, 0.91-1.17; p=0.59)，而前者則顯著降低死亡率 (RR, 0.75; 95% CI, 0.65-0.87; p<0.0001)¹⁷。Munshi 也收錄同樣 8 篇文章，也發現類似的結果，顯示使用 <12 小時者並未降低死亡率 (RR, 1.03; 95% CI, 0.88-1.20; p=0.72)，而使用 PP ≥ 12 小時者則顯著降低死亡率 (RR, 0.75; 95% CI, 0.56-0.99; p=0.04)¹⁸。

綜觀過去之文獻，早期每日使用 PP 之時間較短，隨著使用 PP 模式的時間拉長 (>12 小時)，可看出死亡率逐漸下降的趨勢。因此除非發生嚴重 PP 之併發症，建議 ARDS 患者延長使用 PP 至少每日超過 10 或 12 小時。

(三) 合併保護性換氣策略

2000 年 ARDS Network 提出低潮氣容積的保護性換氣策略 (Lung Protective Strategy, LPS) 後，這樣的觀念逐漸被採納，而研究 PP 在後期大多納入此一觀念 (表一)。而多篇系統性回顧也證實必須合併 PP 及 LPS 才能下降 ARDS 病患死亡率。

Beitler 系統性回顧 7 篇隨機對照試驗，發現低潮氣容積 (≤ 8 ml/kg) 者使用 PP 死亡率降低 (RR, 0.66; 95% CI, 0.50-0.86; p=0.002)，但使用 PP 對於高潮氣容積者則無法下降死亡率²⁰。Sud 系統性回顧 11 篇隨機對照試驗，在 6 篇合併 LPS 組的研究後，發現同時使用 LPS 和 PP 能下降死亡率 (RR, 0.74; 95% CI, 0.59-0.95; p<0.05)；另外 5 篇未使用 LPS 組，則使用 PP 對於 ARDS 死亡率沒有差別¹⁶。而 Park 所做之系統性回顧，其中 5 篇合併使用 LPS 和 PP，另外 3 篇則無使用 LPS 但是有使用 PP，結果發現

合併使用 LPS 和 PP 組的死亡率明顯下降 (RR, 0.73; 95% CI, 0.62-0.86; P=0.0002)，單使用 PP 而未合併使用 LPS 組的死亡率則沒有差別¹⁷。

二、與病患本身相關之因子

醫療端影響使用 PP 於 ARDS 病患存活的因子已逐漸被探討，然而病患本身之影響因子對於使用 PP 於 ARDS 存活之影響，仍缺乏大型研究，證據力也較薄弱，是未來需彌補的知識缺口。

(一) ARDS 病患之疾病嚴重度及肺部驅使壓力

高國晉醫師整合台灣 8 間醫學中心，回溯性分析 2016 年 1 月至 3 月因流感重症合併 ARDS 接受 PP 之病患共 65 人，多變數分析發現肺炎嚴重度指標值 (pneumonia severity index, PSI) 較高、接受透析治療以及動態驅使壓力 (dynamic driving pressure) 較高者，為 60 日死亡預後不佳之因子³³。Modrykamien 回溯性分析 43 位接受 PP 治療的嚴重 ARDS 病患，結果發現 APACHE II score 較高、高原壓 (plateau pressure) 較高以及驅使壓力 (driving pressure) 較高為住院死亡預後不佳之因子³⁴。綜上可知，疾病綜合嚴重度較高、肺部驅使壓力較高者，使用 PP 於 ARDS 仍有較差的預後。

這樣的發現和前述「ARDS 嚴重度越高，使用 PP 治療的證據力越強。」並不衝突，前述的重點在於尋找使用 PP 治療「與傳統治療相比」能降低死亡率的族群，結果發現在 ARDS 嚴重度較高的病患使用 PP 與傳統治療相比死亡率較低，這並不代表 ARDS 嚴重度較高的病患預後較佳，只是闡明使用的「適應症」為 ARDS 嚴重度較高的病患。此外，此段所述之「病患之疾病綜合嚴重度」與前述之「ARDS 嚴重度」內容不相同，前者包括 APACHE II score、plateau pressure 和 driving pressure……等，後者單純只討論 PFR。

(二) ARDS 的成因是肺內或肺外因素

Lim 前瞻觀察 47 位接受 PP 治療的 ARDS 病患，其中 31 位 ARDS 成因為肺內因

素，另外 16 位則為肺外因素，發現肺內因素導致的 ARDS 在接受 PP 後 0.5 小時 PFR 變化不大，直到 PP 後 2 小時才有顯著上升，PFR 由 121 ± 49 mmHg 上升至 158 ± 60 mmHg；然而，肺外因素所導致的 ARDS 在接受 PP 後 0.5 小時，PFR 就顯著上升，由 106 ± 53 mmHg 上升至 155 ± 91 mmHg，但 PP 後 2 小時相較 0.5 小時則無更顯著上升。另外在接受 PP 後 2 小時評估治療成效，PFR 上升 >40% 者定義為顯著上升，發現 ARDS 成因為肺內因素組，顯著上升比例只有 29%，而成因為肺外因素組為 63%。綜上可知，肺外因素造成的 ARDS 使用 PP 改善 PFR 的速度較快，於治療後 2 小時 PFR 上升的比例較高³⁵。

Pelosi 也發現類似的結果，他前瞻性收集 73 位 ARDS 病患，其中 51 位成因為肺內因素，另外 22 位則為肺外因素。結果發現，使用 PP 對於為肺外因素所致 ARDS 組氧合改善程度較大，但兩者在死亡率上無統計差別³⁶。然而，也有研究顯示不論是肺內或肺外因素產生的 ARDS，使用 PP 治療後 PFR 未顯著差異者，如 Rialp 等學者前瞻性收集 15 位 ARDS 病患接受 PP，他們發現 ARDS 成因為不論是肺內或是肺外因素，對於改善 PFR 沒有差異，但該研究樣本數偏少³⁷。

綜上，肺外因素導致的 ARDS 對 PP 治療反應較快、氧合改善程度較大，有可能是因為肺內或肺外因素造成 ARDS 之機轉不盡相同，肺外因素 ARDS 之低血氧症，可能與更多肺部塌陷以及腹壓上升有關，而藉由接受 PP 後，能有效改善肺外因素所造成的肺塌陷³⁸。然而上述三篇前瞻性研究年代較早且樣本數較少，或許需要更新的前瞻性研究支持此一論點。

(三) 病患之身體質量指數 (BMI)

肥胖本身是造成 ARDS 的危險因子，肥胖者肺容積、肺部順應性皆下降，在依賴端 (dependent part，亦即肺部背側) 有更高比例的肺塌陷。但或許這樣的特性讓肥胖者接受 PP 治療有較好的預後。Panitchote 回溯性分析 44 位接受 PP 治療的中至重度 ARDS 病患，其中 30

位 BMI ≥ 30 kg/m²，結果發現這群病患的 28 天死亡率在 BMI ≥ 30 kg/m² 組遠低於 BMI < 30 kg/m² 組 (23.3% & 64.3%)，在校正 PFR 以及疾病綜合嚴重度後，BMI ≥ 30 kg/m² 者之 28 天死亡風險比 (HR) 較 BMI < 30 kg/m² 組為 0.29 (95% CI, 0.094-0.88; p=0.029)；90 天之 HR 為 0.33 (95% CI, 0.11-0.97; p=0.044)，顯示 BMI ≥ 30 kg/m² 者接受 PP 有較好的預後³⁹。

(四) 是否合併肺纖維化造成的低血氧

Nakos 收集 5 位肺纖維化急性惡化的病人 (4 位 systemic sclerosis 以及 1 位 idiopathic pulmonary fibrosis)，與另外 20 位 ARDS 病患，探討兩組使用 PP 治療效果是否相同。其 PP 治療有效的定義為使用 30 分鐘之後 PFR 上升 > 20 mmHg，結果發現 ARDS 病患使用 PP 後 75% 能改善 PFR，但 5 位肺纖維化病人則沒有幫助，PP 治療 6 小時後 PFR 從 56 ± 24 mmHg 反而下降至 48 ± 29 mmHg，而最終這 5 位病患皆死亡⁴⁰。

Xu 回溯性分析 17 位肺纖維化急性惡化以及 19 位 ARDS 病患，發現肺纖維化組使用 PP 後 2 小時，其 PFR 由 118.7mmHg 上升至 132.0mmHg；而 ARDS 組則由 109.23mmHg 上升至 126.13mmHg。雖然兩者之上升皆有統計上的意義，但死亡率在肺纖維化組則明顯高於 ARDS 組，28 天死亡率分別為 76.4% (肺纖維化組) 和 36.8% (ARDS 組)；60 天死亡率分別為 88.2% (肺纖維化組) 和 57.9% (ARDS 組)，然而肺纖維化組在使用 PP 治療前之驅動壓力 (driving pressure) 較 ARDS 組為高，分別為 20 cmH₂O 和 15 cmH₂O，是否因此造成前者死亡率較高 Xu 則未多做說明⁴¹。

綜觀上述兩篇文章，肺纖維化病患在急性惡化產生嚴重低血氧期，使用 PP 治療之之成效還需更多研究佐證，但整體而言，其死亡率遠較其他 ARDS 病患使用 PP 治療為高，預後較差。

(五) 是否為心臟肥大之病患

就生理機轉而言，使用 PP 治療會減少肺

部受到心臟的壓迫，進而改善肺塌陷。Wiener 在 1990 年即發現在心臟肥大患者，仰臥時左下肺通氣量下降，但使用 PP 治療時此情形即獲得改善⁴²。Richard 以電腦斷層評估 7 位病患在仰臥及俯臥時受心臟壓迫的體積，發現仰臥時左側及右側被壓迫的比例分別為 $42 \pm 8\%$ 以及 $16 \pm 4\%$ ，而俯臥時左側及右側分別為 $\leq 1\%$ 及 $\leq 4\%$ ，可見俯臥時被壓迫體積明顯較仰臥時少⁴³。Koulouras 的研究也發現 ARDS 病患如果合併心臟衰竭以及心臟肥大，使用 PP 治療可明顯、快速而持續的改善氧合²⁴。儘管學理上支持 ARDS 合併心臟肥大患者接受 PP 治療有較佳的反應，但目前仍缺乏大型前瞻性研究來評估該類 ARDS 病患接受 PP 治療之預後。

(六) 肺部病灶分部的位置

部分 ARDS 病患接受 PP 後，肺部電腦斷層影像上肺部浸潤的區域有明顯之變化，因此有學者提出藉由接受 PP 前的 ARDS 病患之電腦斷層影像，可預測病患接受 PP 治療的成效。Papazian 進行了前瞻性研究，納入 46 位 ARDS 病患，其中 31 位 ARDS 對 PP 有反應，其餘 15 位則無。肺部電腦斷層影像的分析結果是：不論是對 PP 治療有反應或無反應，大部分 ARDS 的病患肺部浸潤的區域皆在背側，有反應組和無反應組在分布上並無差異，間接證實電腦斷層對於預測 PP 治療成效並無幫助⁴⁴。

結論

本文首先綜合整理了使用 PP 於 ARDS 的生理機轉，係通過俯臥式呼吸，以改善 ARDS 病患之通氣和血液灌注比 (ventilation-perfusion ratio, V/Q)，而使用 PP 常見併發症包括壓瘡以及氣管內管阻塞；第二，由文獻回顧顯示，重度 ARDS (PFR ≤ 100 mmHg) 病患接受 PP 治療，其死亡率較傳統治療為低，而中度 ARDS (100 mmHg $<$ PFR ≤ 200 mmHg) 患者使用 PP 治療之證據力較為薄弱，但過去隨機對照試驗納入條件以 PFR ≤ 150 mmHg 作為接受 PP 治療的閾值。以 PFR 作為 ARDS 病患是否啟動 PP 治療之參考，為近 20 年來研究的共識，我們建議

PFR \leq 100 mmHg 之 ARDS 應優先考慮使用 PP 治療；PFR \leq 150 mmHg 之 ARDS，可考慮使用 PP 治療。第三，一旦決定使用 PP 治療時，應採取以下三個策略合併使用，分別為：「及早使用」、「延長每日使用時間」以及「合併 LPS 之呼吸器設定」，才能顯著下降 ARDS 病患之死亡率。最後，我們從「醫療決策操作因素」及「病患本身因素」兩個面向，綜合整理近 20 年來相關原著及系統性分析文獻，結果顯示使用 PP 治療反應較佳的因子為「肺外因素造成之 ARDS」、「BMI \geq 30 kg/m²」及「ARDS 合併心臟肥大」；使用 PP 治療預後較不佳的因子為「疾病綜合嚴重度高」、「驅使壓力高 (driving pressure)」及「肺纖維化」。對於使用 PP 有較佳預後的 ARDS 病患，建議及早推廣使用；對於使用 PP 之預後不佳的病患，建議及早尋求其他治療，以提高病患存活率。

致謝

臺中榮總內科部、臺中榮總重症醫學部。

參考文獻

- 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: 788-800.
- Piehl MA, Brown RS. Use of extreme position changes in acute respiratory failure. *Crit Care Med* 1976; 4: 13-4.
- Guérin C, Reignier J, Richard J-C, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2013; 368: 2159-68.
- Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, et al. Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *The N Engl J Med* 2001;345:568-73.
- Watanabe I, Fujihara H, Sato K, et al. Beneficial effect of a prone position for patients with hypoxemia after transthoracic esophagectomy. *Crit Care Med* 2002;30:1799-802.
- Beuret P, Carton MJ, Nourdine K, Kaaki M, Trami G, Ducreux JC. Prone position as prevention of lung injury in comatose patients: a prospective, randomized, controlled study. *Intensive Care Med* 2002; 28: 564-9.
- Guerin C, Gaillard S, Lemasson S, et al. Effects of systematic prone positioning in hypoxemic acute respiratory failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2379-87.
- Voggenreiter G, Aufmkolk M, Stiletto RJ, et al. Prone positioning improves oxygenation in post-traumatic lung injury—a prospective randomized trial. *J Trauma* 2005; 59: 333-41; discussion 41-3.
- Curley MA, Hibberd PL, Fineman LD, et al. Effect of prone positioning on clinical outcomes in children with acute lung injury: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294: 229-37.
- Papazian L, Gainnier M, Marin V, et al. Comparison of prone positioning and high-frequency oscillatory ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2005; 33: 2162-71.
- Mancebo J, Fernandez R, Blanch L, et al. A multicenter trial of prolonged prone ventilation in severe acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1233-9.
- Chan MC, Hsu JY, Liu HH, et al. Effects of prone position on inflammatory markers in patients with ARDS due to community-acquired pneumonia. *J Formos Med Assoc* 2007; 106: 708-16.
- Demory D, Michelet P, Arnal JM, et al. High-frequency oscillatory ventilation following prone positioning prevents a further impairment in oxygenation. *Crit Care Med* 2007; 35: 106-11.
- Fernandez R, Trenchs X, Klamburg J, et al. Prone positioning in acute respiratory distress syndrome: a multicenter randomized clinical trial. *Intensive Care Med* 2008; 34: 1487-91.
- Taccone P, Pesenti A, Latini R, et al. Prone positioning in patients with moderate and severe acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 302: 1977-84.
- Sud S, Friedrich JO, Adhikari NK, et al. Effect of prone positioning during mechanical ventilation on mortality among patients with acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2014; 186: E381-E90.
- Park SY, Kim HJ, Yoo KH, et al. The efficacy and safety of prone positioning in adults patients with acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thorac Dis* 2015; 7: 356.
- Munshi L, Del Sorbo L, Adhikari NK, et al. Prone position for acute respiratory distress syndrome. A systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc* 2017; 14: S280-S8.
- Lee JM, Bae W, Lee YJ, Cho Y-J. The efficacy and safety of prone positional ventilation in acute respiratory distress syndrome: updated study-level meta-analysis of 11 randomized controlled trials. *Crit Care Med* 2014; 42: 1252-62.
- Beitler JR, Shaefi S, Montesi SB, et al. Prone positioning reduces mortality from acute respiratory distress syndrome in the low tidal volume era: a meta-analysis. *Intensive Care Med* 2014; 40: 332-41.
- Johnson NJ, Luks AM, Glenn RW. Gas exchange in the prone posture. *Respir Care* 2017; 62: 1097-110.
- Gattinoni L, Taccone P, Carlesso E, Marini JJ. Prone position in acute respiratory distress syndrome. Rationale, indications, and limits. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 1286-93.
- Galiatsou E, Kostanti E, Svarna E, et al. Prone position augments recruitment and prevents alveolar overinflation in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 187-97.

24. Koulouras V, Papathanakos G, Papathanasiou A, Nakos G. Efficacy of prone position in acute respiratory distress syndrome patients: a pathophysiology-based review. *World J Crit Care Med* 2016; 5: 121.
25. Girard R, Baboi L, Ayzac L, Richard J-C, Guérin C, Group PT. The impact of patient positioning on pressure ulcers in patients with severe ARDS: results from a multicentre randomised controlled trial on prone positioning. *Intensive Care Med* 2014; 40: 397-403.
26. Jolliet P, Bulpa P, Chevolet J-C. Effects of the prone position on gas exchange and hemodynamics in severe acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1998; 26: 1977-85.
27. De Jong A, Molinari N, Sebbane M, et al. Feasibility and effectiveness of prone position in morbidly obese patients with ARDS: a case-control clinical study. *Chest* 2013; 143: 1554-61.
28. Kallet RH. A comprehensive review of prone position in ARDS. *Respir Care* 2015; 60: 1660-87.
29. Network ARDS. 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: 1301-8.
30. Bos LD, Martin-Loeches I, Schultz MJ. ARDS: challenges in patient care and frontiers in research. *Eur Respir Rev* 2018; 27: 170107.
31. Sud S, Friedrich JO, Taccone P, et al. Prone ventilation reduces mortality in patients with acute respiratory failure and severe hypoxemia: systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2010; 36: 585-99.
32. Howell MD, Davis AM. Management of ARDS in Adults. *JAMA* 2018; 319: 711-2.
33. Kao K-C, Chang K-W, Chan M-C, et al. Predictors of survival in patients with influenza pneumonia-related severe acute respiratory distress syndrome treated with prone positioning. *Ann Intensive Care* 2018; 8: 94.
34. Modrykamien AM, Daoud Y. Factors among patients receiving prone positioning for the acute respiratory distress syndrome found useful for predicting mortality in the intensive care unit. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2018: Taylor & Francis. p. 1-5.
35. Lim C-M, Kim EK, Lee JS, et al. Comparison of the response to the prone position between pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 2001; 27: 477-85.
36. Pelosi P, Brazzi L, Gattinoni L. Prone position in acute respiratory distress syndrome. *Eur Respir J* 2002; 20: 1017-28.
37. Rialp G, BetbesÉ AJ, Pérez-mÁrquez M, Mancebo J. Short-term effects of inhaled nitric oxide and prone position in pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 243-9.
38. Pelosi P, D'onofrio D, Chiumello D, et al. Pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome are different. *Eur Respir J* 2003; 22: 48s-56s.
39. Panitchote A, Krishnan S, Mireles-Cabodevila E, Duggal A. Prone position ventilation is associated with better outcomes in obese patients with moderate to severe acute respiratory distress syndrome. C45 Critical care: Against the wind-ARDS from identification to management to outcomes. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197: A5070.
40. Nakos G, Tsangaris I, Kostanti E, et al. Effect of the prone position on patients with hydrostatic pulmonary edema compared with patients with acute respiratory distress syndrome and pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 360-8.
41. Xu Y, Sun Q, Yu Y, et al. Prone position ventilation support for acute exacerbation of interstitial lung disease? *Clin Respir J* 2018; 12: 1372-80.
42. Wiener CM, Mckenna WJ, Myers MJ, Lavender J, Hughes J. Left lower lobe ventilation is reduced in patients with cardiomegaly in the supine but not the prone position. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 150-5.
43. Albert RK, Hubmayr RD. The prone position eliminates compression of the lungs by the heart. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1660-5.
44. Papazian L, Paladini M-H, Bregeon F, et al. Can the tomographic aspect characteristics of patients presenting with acute respiratory distress syndrome predict improvement in oxygenation-related response to the prone position? *Anesthesiology* 2002; 97: 599-607.

Factors Associated with Survival in Patients Received Prone positioning for Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)

Po-Hsin Lee¹, Chen-Yu Wang², Yen-Hsiang Huang², Bor-Jen Lee², and Pin-Kuei Fu^{2,3,4}

¹Department of Internal medicine, ²Department of Critical Care Medicine, Taichung Veterans General Hospital, Taichung, Taiwan;

³Center for General Education of Tunghai University;

⁴Hungkuang University

The mortality rate of acute respiratory distress syndrome (ARDS) remains high. Not until the concept of ventilation with lower tidal volumes was introduced in 2000 did the mortality rate lower by 8.8%. Prone positioning (PP) is another important management in reducing mortality rates in patients with ARDS. Based on numerous randomized controlled trials and systemic review literatures, prone positioning combined with applying early prone positioning, prolonging prone positioning and lung protective ventilatory strategies reduces the mortality in patients with more severe ARDS. High heterogeneity of ARDS patients results in different responses to prone positioning treatment. We aim to summary the pathophysiology of applying PP in ARDS firstly and to identify factors associated with survival benefits in ARDS patients that treated with PP. We conclude that the good predicting factors are extrapulmonary ARDS, BMI \geq 30 kg/m², and ARDS with cardiomegaly. Besides, high APACHE II score, high driving pressure, and underlying interstitial lung disease indicate poor prognosis. (J Intern Med Taiwan 2019; 30: 96-106)