

## □ 総 説 □

## EBM からみた血液浄化療法

—呼吸不全に有効性はあるか—

今 中 秀 光\*

## ABSTRACT

## Renal Replacement Therapy for Respiratory Failure in View of Evidence-based Medicine

Hideaki IMANAKA\*

*\*Department of Surgical Intensive Care Unit, National Cardiovascular Center, Suita, 565-8565*

The mortality rate of acute renal failure (ARF) is high in intensive care unit. Although continuous renal replacement therapy (CRRT) is commonly applied, there are many unanswered questions. There is no evidence showing that CRRT improves prognosis of either patients with ARF or those with respiratory failure. From the standpoint of evidence-based medicine, therefore, it is not recommended to initiate CRRT as a primary strategy for respiratory failure but prospective randomised controlled trials are warranted.

## 1. はじめに

重症患者の腎不全に対して血液浄化療法を実施する場合、持続的血液浄化療法 (continuous renal replacement therapy ; CRRT) が第一選択となっている。循環動態に及ぼす影響が間欠的血液透析 (intermittent hemodialysis ; IHD) より小さく<sup>1)~3)</sup>、バランス管理が容易<sup>1)2)</sup>だからである。さらに血液浄化療法によってさまざまな炎症性メディエータが除去され原疾患そのものの治療に結びつく可能性も提唱されてきた。CRRTは手技によって持続性血液濾過法 (continuous hemofiltration ; CHF) や持続性血液濾過透析 (continuous hemodiafiltration ; CHDF) に分類され、さらに blood access, 膜, 濾液, 濾液流量によって呼び名が変わる<sup>2)~4)</sup>。

本稿では当初、血液浄化療法が呼吸不全に有効

かどうか絞って検討しようとした。しかし、実際にEBMの立場<sup>5)6)</sup>(表1)に則って呼吸不全に対する治療効果を調べてみると、根拠の確かな論文数があまりにも少なかったため、ICU領域の持続的血液浄化療法一般に話を広げた。

## 2. ICUで発生した急性腎不全の予後

ICUで発生した急性腎不全の予後は悪く、死亡率は50%以上にのぼる<sup>3)7)</sup>。急性腎不全の原疾患は敗血症、外傷、多臓器不全、心不全など多岐にわたり、どの因子が急性腎不全の予後を決定するかについて、前向きコホート研究が実施されている。Brivetら<sup>8)</sup>は20施設のICUで、ICU発症の急性腎不全360人を調査し、高齢、入院以前の健康状態が悪い、遅発性の急性腎不全、敗血症を合併、原疾患の重症度など7因子が生命予後を悪化させることを示した。Guerinら<sup>9)</sup>も同様の調査を28施設、1,086人で行ったところ、遅発性腎不全の予後が見かけ上悪かった。腎不全の発生時

\* 国立循環器病センター外科系集中治療科

表 1 臨床報告の評価基準

|           |  |
|-----------|--|
| Level I   | 無作為割り付けによる大規模な臨床試験。擬陽性 ( $\alpha$ )、擬陰性 ( $\beta$ ) の危険率が低い。 |
| Level II  | 無作為割り付けによる小規模な臨床試験。擬陽性 ( $\alpha$ )、擬陰性 ( $\beta$ ) の危険率が高い。 |
| Level III | 無作為化されていない臨床試験。同時期の患者を対象とした比較試験。                             |
| Level IV  | 無作為化されていない臨床試験。過去の患者を対象とした比較試験。                              |
| Level V   | 症例集積報告、比較対照のない報告、専門家の意見。                                     |

(福岡敏雄：EBM からみた血液浄化法—はたして持続血液濾過は敗血症や多臓器不全の治療に有効か—。特集「Evidence-Based Medicine (EBM) と集中治療」。ICU と CCU 21：397-403, 1997 より改変引用)

期を ICU 入室後 2 日以内、3~6 日、1 週間以降に分けると、死亡率はそれぞれ 61%、71%、81% ( $P < 0.0001$ ) であった<sup>9)</sup>。しかし多変量解析によれば生命予後を左右するのは腎不全の発生時期ではなく、ICU 入室時の重症度、腎不全の既往、入院以前の健康状態、乏尿、血液透析、虚血性尿細管壊死、の 7 つであった。彼らは臨床試験で患者を振り分けるときには、これらの因子を考慮し階層化して割り付けることを推奨している。

### 3. 呼吸機能に及ぼす影響

血液浄化療法の効果を判断する指標(endpoint)のうち、呼吸機能、血行動態、サイトカイン値の変動は間接的な endpoint にすぎず、直接的な endpoint は生命予後、腎不全からの回復、入院日数、コスト、生活の質である。

呼吸不全に対する血液浄化療法の効果を直接検討した論文はなかったので、呼吸機能に対する効果を検討した論文を調べた(表 2)。DiCarlo ら<sup>10)</sup>は多臓器不全患者に CHF または CHDF を実施し、48 時間後に  $\text{PaO}_2/\text{FIo}_2$  比が上昇すると報告した。しかし 5 kg の体重減少、肺動脈楔入圧の著しい低下が認められ、酸素化の改善は除水によるものと考えられる。Bagshaw ら<sup>11)</sup>も多臓器不全患者の酸素化能が CHF により改善したと報告しているが、retrospective な検討であり、対照群がないことから、evidence のレベルは低い。Matamis ら<sup>12)</sup>は敗血症性腎不全患者に CHF を実施したところ、濾液流量の多い 11 人で体温が平均 2.8°C 下がり  $\text{PaO}_2$  が上昇した。これは低体温によって酸素消費量が低下した結果であろう。Bellomo ら<sup>13)</sup>は敗血症性腎不全の患者に CHDF

を実施し、24 時間後の酸素化能が改善すること、重症度の低いサブグループの生存率は、過去の HD 患者と比べて良かったと報告している。

これら症例研究の一方で小規模ながら無作為割り付けによる比較対照試験 (randomized controlled trial; RCT) の報告がいくつかある。Riera ら<sup>14)</sup>は外傷後の(腎臓以外の)多臓器不全症例を、CHDF を実施する群と実施しない群に無作為に割り付け 72 時間後の酸素化能、血行動態を比較した。CHDF 群では  $\text{PaO}_2/\text{FIo}_2$  比が  $124 \pm 40$  mmHg から  $204 \pm 44$  mmHg へ有意に上昇した<sup>14)</sup>。しかし CHDF 実施群と非実施群の間で、酸素化能や血行動態の比較はなされておらず、死亡率には差がなかった。Tassani ら<sup>15)</sup>は体外循環後の systemic inflammatory response syndrome (SIRS) 様状態に、modified ultrafiltration (MUF) が有効かどうかを検討した。体外循環離脱後の患者を、除水をしない MUF 群と、通常治療群に振り分けた。すると MUF 群では MUF 開始 20 分後にシャント率が低下し血圧が上昇した。MUF 群の挿管時間は対照群に比べ少し短かった<sup>15)</sup>。しかしシャント率や血圧は MUF 群と対照群の間で有意差がなかった。

これらの報告は、血液浄化療法の呼吸機能に対するインパクトがそれほど大きくないことを示唆している。除水しただけでも血液ガスは改善する<sup>16)17)</sup>。輸液管理や循環管理の方針をそろえない限り、血液浄化療法の効果を判定することは難しい。複数の血液浄化「手技」を比較する場合でも、あるいは急性血液浄化療法の有無で比較する場合でも、呼吸管理のみならず循環管理を同一プロトコルで実施する必要がある。

表 2 血液浄化療法の呼吸機能に及ぼす影響

| 報告者              | 疾患                                 | 数             | 手技                     | 目的              | Endpoint                           | 結果   | Level |
|------------------|------------------------------------|---------------|------------------------|-----------------|------------------------------------|--|-------|
| DiCarlo,<br>1990 | 敗血症性<br>ARFの小児<br>(6~19歳)          | 8             | CHF,<br>CHDF<br>(AV)   | 呼吸機能            | 酸素化<br>(48時間)                      | P/F比増加 (137±99 → 207±83 mmHg), 体重減少 (65.2 → 60.3 kg), 肺動脈楔入圧低下 (21.3 → 14.8 mmHg)。   | V     |
| Bagshaw,<br>1992 | 多臓器不全                              | 13            | CHF<br>(AV)            | 呼吸機能            | 酸素化<br>(5日)                        | 平均CHF期間は9.6日。P/F比が改善。死亡率は77% (10/13)。  | V     |
| Matamis,<br>1994 | 敗血症性<br>ARF                        | 20            | CHF<br>(AV, VV)        | 体温と<br>呼吸機能     | 酸素化, 血行<br>動態 (5日)                 | 高濾液流量で体温が低下 (平均 37.6 → 34.8°C)。低体温群で酸素消費量の低下 (141 → 112 ml/分/m <sup>2</sup> ), P $\bar{v}$ O <sub>2</sub> の増加 (35 → 41 mmHg), PaO <sub>2</sub> の増加 (103±37 → 140±42 mmHg)。死亡率は低体温群 (9/11) と非低体温群 (7/9) で差なし。 | V     |
| Bellomo,<br>1995 | 敗血症性<br>ARF                        | 87<br>・<br>40 | CHDF<br>(AV, VV)<br>HD | 呼吸機能            | 酸素化<br>(24時間)<br>と生命予後             | A-aPO <sub>2</sub> が改善 (276 → 211 mmHg)。死亡率は35.6%。APACHEスコア < 30 (48.8%), 不全臓器 < 5個 (46.9%) のサブグループでは過去のHD群 (73%) より死亡率が低かった。  | IV    |
| Riere,<br>1997   | 外傷後の多臓<br>器不全 (腎臓<br>以外)           | 30            | CHF<br>(VV)            | 呼吸機能と<br>血行動態   | 酸素化<br>(48時間)<br>と生命予後             | CHF群でP/F比改善 (124±40 → 204±44 mmHg), 平均動脈圧上昇 (80±9 → 94±8 mmHg)。死亡率 (27%, 4/15) は対照群 (47%, 7/15) と差なし。P/F比の群間比較なし。  | II    |
| Tassani,<br>1999 | 冠動脈バイパ<br>ス術で体外循<br>環後のSIRS<br>様状態 | 43            | 除水しない<br>MUF           | 呼吸機能と<br>サイトカイン | 酸素化<br>(24時間)<br>サイトカイン<br>(MUF直後) | MUF 20分後, ショント率減少 (31±1.2%, 25±1.3%), 血圧上昇。MUF群の挿管時間は対照群より短い (6.1時間, 8.6時間)。MUF直後のIL-6, IL-8値は対照群より低い。IL-10, IL-1ra値はMUF後でも変化なし。体外循環後2時間以降, 両群のサイトカイン値に有意差なし。  | II    |

A-aPO<sub>2</sub>; 肺動脈酸素分圧隔差, ARF; acute renal failure, AV; arteriovenous, CHF; continuous hemofiltration, CHDF; continuous hemodiafiltration, MUF; modified ultrafiltration, P/F比, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, P $\bar{v}$ O<sub>2</sub>; 混合静脈酸素分圧, SIRS; systemic inflammatory response syndrome, VV; venovenous

表 3 血液浄化療法の生命予後に及ぼす影響

| 報告者               | 疾患                | 数   | 手技                 | 目的           | Endpoint                             | 結果  | Level |
|-------------------|-------------------|-----|--------------------|--------------|--------------------------------------|---|-------|
| Schiffli,<br>1994 | 術後 ARF,<br>重症患者   | 52  | IHD                | 膜の生体<br>適合性  | 生命予後, 腎<br>機能の回復,<br>炎症メディ<br>エータ    | 生体適合性の良い PAN 膜は, 悪い Cuprophane 膜よりも死亡率が低く (38%, 65%, P=0.052), 腎機能の回復も早い (中央値 15 日, 22 日) 傾向がある。Cuprophane 膜で C3a と LTB4 が上昇。 | II    |
| Hakim,<br>1994    | HD を必要<br>とする ARF | 72  | IHD                | 膜の生体<br>適合性  | 生命予後, 腎<br>機能の回復                     | 生体適合性の良い PMMA 膜は Cuprophane 膜より腎機能の回復が多い (62%, 37%)。死亡率に有意差なし (43%, 63%)。   | II    |
| Jörres,<br>1999   | HD を必要<br>とする ARF | 180 | IHD                | 膜の生体<br>適合性  | 生命予後, 腎<br>機能の回復<br>(14 日)           | PMMA 膜, Cuprophane 膜の間で死亡率 (40%, 42%), 腎機能の回復 (48/84, 43/76) にも差なし。   | II    |
| Bellomo,<br>1994  | ARF,<br>重症患者      | 142 | CHDF<br>(AV, VV)   | 年齢           | 生命予後,<br>入院日数                        | 老齢 (65 歳以上) でも若年者と死亡率 (58%, 64%), 入院日数 (33 日, 34 日) は変わらない。   | III   |
| Gettings,<br>1999 | 外傷後の<br>ARF       | 100 | CHDF<br>(AV, VV)   | CHDF<br>導入時期 | 生命予後                                 | CHDF を早期 (BUN<60) に導入した群では, 遅い (BUN>60) 導入群よりも死亡率が低い (61%, 80%)。  | IV    |
| Storck,<br>1991   | 外科手術後の<br>ARF     | 116 | CHF (AV,<br>ポンプ駆動) | ポンプ駆動        | 生命予後                                 | ポンプ駆動は AV 方式より死亡率が低い (71%, 88%)。  | III   |
| Ronco,<br>2000    | ICU の ARF         | 425 | CHF (VV)           | 濾液流量         | 生命予後<br>(15 日)                       | 濾液流量の少ない群 (20 ml/kg/時) より多い群 (35, 45 ml/kg/時) の方が死亡率が低い (59%, 43%, 42%)。  | I     |
| Sander,<br>1997   | SIRS              | 28  | CHF (VV)           | CHF の効果      | サイトカイン<br>(48 時間),<br>生命予後, 血<br>行動態 | 死亡率 (9/13, 12/13), 血行動態に差なし。IL-6 の clearance は増加するが血中濃度は変わらない。TNF- $\alpha$ 値は変わらない。  | II    |
| Reeves,<br>1999   | 敗血症               | 30  | CPE                | CPE の効果      | 生命予後<br>(14 日),<br>サイトカイン            | CPE 群は対照群に比べ, 死亡率 (43%, 50%), 不全臓器数 (2.6 対 2.9) を改善しない。CPE 施行で CRP, $\alpha$ 1AT, C3 は低下するが, IL-6, GCSF は変わらない。               | II    |
| Schmidt,<br>2000  | 敗血症               | 43  | PE+CHF<br>(VV)     | PE の効果       | 生命予後,<br>血行動態                        | PE+CHF は対照群に比べ死亡率を改善しない (42%, 46%)。心拍量, 血圧は変わらない。   | III   |

ARF ; acute renal failure, AV ; arteriovenous, CHDF ; continuous hemodiafiltration, CHF ; continuous hemofiltration, CPE ; continuous plasma exchange, IHD ; intermittent hemodialysis, PAN ; polyacrylonitrile, PE ; plasma exchange, PMMA ; polymethyl methacrylate, SIRS ; systemic inflammatory response syndrome, VV ; venovenous

表 4 血液浄化療法のサイトカインに及ぼす影響

| 報告者              | 疾患               | 数  | 手技             | 観察期間   | 結果  | 死亡率          | Level |
|------------------|------------------|----|----------------|--------|---|--------------|-------|
| Bellomo, 1993    | 敗血症性 ARF         | 18 | CHDF, PAN      | 24 時間  | 血中 TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ 値は低下する。   |              | V     |
| Hoffmann, 1996   | 敗血症              | 16 | CHF, Polyamide | 12 時間  | Anaphylatoxin (C3a, C5a) 値は低下。血中 TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 値は変わらない。                                 | 81%          | V     |
| Heering, 1997    | ARF (敗血症性, 心原性)  | 33 | CHF, PS        | 72 時間  | 血中 TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-1ra, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10 値は変わらない。  | 60%          | V     |
| De Vriese, 1999  | 敗血症性 ARF         | 15 | CHF, PAN       | 24 時間  | 導入 1 時間, 膜交換後 1 時間に, 血中 TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-1ra, IL-10, soluble TNF receptor 値が減少する。吸着が主なメカニズム。 | 60%          | V     |
| van Bommel, 1997 | 乏尿の SIRS         | 9  | CHDF, PAN      | 24 時間  | 血中 TNF- $\alpha$ , soluble TNF receptor, IL-1ra 値は変わらない。  | 78%          | V     |
| Sander, 1997     | SIRS             | 28 | CHF, PAN       | 48 時間  | IL-6 の clearance は増加するが血中濃度は変わらない。血中 TNF- $\alpha$ 値は変わらない。   | 69% (対照 92%) | II    |
| Kellum, 1998     | SIRS             | 13 | CHF/ CHD, PAN  | 48 時間  | 血中 TNF- $\alpha$ 値は CHF 群で 13% 低下, CHD 群で 23% 増加する。血中 IL-6, IL-10, soluble L-selectin, endotoxin 値は両群とも減少しない。       | 77%          | III   |
| Tassani, 1999    | 体外循環後の SIRS 様状態  | 43 | MUF            | 24 時間  | MUF 直後の血中 IL-6, IL-8 値は対照群より低い。血中 IL-10, IL-1ra 値は MUF 後でも変化なし。体外循環後 2 時間以降, 両群のサイトカイン値に有意差なし。                      |              | II    |
| Riera, 1997      | 外傷後の多臓器不全 (腎臓以外) | 30 | CHF, PAN       | 168 時間 | 血中 TNF- $\alpha$ , IL-6 値は CHF 導入後低下するが, 対照群と差がない。  | 27% (対照 47%) | II    |

ARF ; acute renal failure, CHD ; continuous hemodialysis, CHDF ; continuous hemodiafiltration, CHF ; continuous hemofiltration, MUF ; modified ultrafiltration, PAN ; polyacrylonitrile, PS ; polysulphone, SIRS ; systemic inflammatory response syndrome

#### 4. 生命予後に及ぼす影響

血液浄化療法が呼吸不全患者の生命予後を改善するかどうか判断できる evidence を見つけることはできなかった。慢性透析患者の生命予後に及ぼす影響に関してはいくつか RCT が実行されているがそれも十分とは言えない (表3)。例えば透析膜の生体適合性についても、生体適合性の良い方が腎不全患者の生命予後を改善し腎機能の回復も増えるという報告<sup>18)19)</sup>と改善しないという報告<sup>20)</sup>に分かれている。

一方、CRRT で生命予後に言及した報告は質量ともに限られる (表3)。Bellomo ら<sup>21)</sup>は患者側の因子を検討し、老齡 (65 歳以上) でも若年でも CHDF 施行後の生命予後は変わらなかったとしている。Gettings ら<sup>22)</sup>は retrospective に CRRT 導入時期の影響を検討したところ、早期導入 (BUN<60 で開始) の方が遅い導入に比べ予後が良かった。血流制御の方式については、血液ポンプを用いた方が AV 方式よりも予後が良かった<sup>23)</sup>。改善の理由は血液ポンプを用いることで高い血流量が得られたからかもしれない。

最近になって、CHF 濾液流量の影響を調べるレベルの高い RCT が行われた。Ronco ら<sup>24)</sup>は 425 人の急性腎不全患者を 3 種類の濾液流量に無作為に振り分けた。20, 35, 45 ml/kg/時の濾液流量のうち後二者で有意に生命予後が改善した。これは持続的血液浄化療法に関する論文のうち、唯一根拠の確かなもの (Level I) と言える。ただし 2 l/時もの高流量の濾液を得るためにはフィルタの選択やコスト面の考慮も必要となろう。Sander ら<sup>25)</sup>は SIRS と診断された患者 28 人を腎機能と無関係に CHF 群と、通常治療群に無作為に振り分けたところ、死亡率に差がなかった。血漿交換のデータはさらに限られる。敗血症に対して、持続的血漿交換<sup>26)</sup>や血漿交換と CHF との組合せ<sup>27)</sup>を検討した小規模の RCT では、いずれも死亡率を改善しなかった。

#### 5. サイトカインに及ぼす影響

血液浄化療法中のサイトカイン変動については数多く報告されているが<sup>28)~32)</sup>、対照群を設定し

た報告は<sup>15)25)33)34)</sup>少ない (表4)。また血液浄化療法によってサイトカイン血中濃度が下がるとの報告<sup>28)31)33)</sup>、血中濃度は変化しないとの報告<sup>25)29)30)32)34)</sup>に分かれている。多くのサイトカインは分子量 1~2 万で、しかも多量体を形成したり蛋白と結合しており、孔径の小さいフィルタから除去されるとは考えにくい<sup>3)7)35)</sup>。サイトカインが減少するとしても、減少の程度は大きくなく<sup>15)25)33)34)</sup>、そのメカニズムは吸着によるという認識が定着しつつある<sup>7)36)37)</sup>。もしサイトカイン除去をはかるなら、頻回のフィルタ交換、大量の濾液流量、孔径の大きい膜が必要となるであろう。抗サイトカイン療法の臨床応用がことごとく失敗に終わった歴史は、血液浄化療法によるサイトカイン除去の意義に疑問を投げかけていると思われる。

#### 6. まとめ

血液浄化療法が重症患者の体液バランス維持、腎機能の補充に有用であることは論を待たない。低一回換気量の方針が急性呼吸窮迫症候群 (acute respiratory distress syndrome ; ARDS) の生命予後を改善することが報告された<sup>38)</sup>が、血液浄化療法がこれほどのインパクトをもつかどうか慎重に検討する必要がある。呼吸不全に対する治療効果を検討する場合、血液浄化療法の開始基準、手技 (膜、濾液流量、血流量) をそろえるのはもちろんであるが、除水効果とそれ以外の効果を区別するために循環・呼吸管理方針を統一する必要がある。1 施設の ICU で経験する症例数は限られるので、臨床研究のためには多施設共同の RCT に向かうべきであろう。その結果を確かめるまで、呼吸不全の治療手段として血液浄化療法を導入することは推奨できない。

#### 引用文献

- 1) Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV : Acute renal failure. *New Engl J Med* 334 : 1448-1460, 1996
- 2) Bellomo R, Ronco C : Continuous renal replacement therapy in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 25 : 781-789, 1999

- 3) Murray P, Hall J : Renal replacement therapy for acute renal failure. *Am J Respir Crit Care Med* 162 : 777-781, 2000
- 4) Forni LG, Hilton PJ : Continuous hemofiltration in the treatment of acute renal failure. *New Engl J Med* 336 : 1303-1309, 1997
- 5) 福岡敏雄 : EBM からみた血液浄化法—はたして持続血液濾過は敗血症や多臓器不全の治療に有効か—. 特集「Evidence-Based Medicine (EBM) と集中治療」. *ICU と CCU* 21 : 397-403, 1997
- 6) 名郷直樹 : EBM 実践ワークブッケーよりよい治療をめざして—. 東京, 南江堂, 1999
- 7) Rodby RA : Hemofiltration for SIRS : Bloodletting, twentieth century style? *Crit Care Med* 26 : 1940-1942, 1998
- 8) Brivet FG, Kleinknecht DJ, Loirat P, et al : Acute renal failure in intensive care units. Causes, outcome, and prognostic factors of hospital mortality : A prospective, multicenter study. *Crit Care Med* 24 : 192-198, 1996
- 9) Guerin C, Girard R, Selli JM, et al : Initial versus delayed acute renal failure in the intensive care unit. A multicenter prospective epidemiological study. *Am J Respir Crit Care Med* 161 : 872-879, 2000
- 10) DiCarlo JV, Dudley TE, Sherbotie JR, et al : Continuous arteriovenous hemofiltration/dialysis improves pulmonary gas exchange in children with multiple organ system failure. *Crit Care Med* 18 : 822-826, 1990
- 11) Bagshaw ON, Anaes FR, Hutchinson A : Continuous arteriovenous haemofiltration and respiratory function in multiple organ system failure. *Intensive Care Med* 18 : 334-338, 1992
- 12) Matamis D, Tsagourias M, Koletsos K, et al : Influence of continuous haemofiltration-related hypothermia on haemodynamic variables and gas exchange in septic patients. *Intensive Care Med* 20 : 431-436, 1994
- 13) Bellomo R, Farmer M, Wright C, et al : Treatment of sepsis-associated severe acute renal failure with continuous Hemodiafiltration : Clinical experience and comparison with conventional dialysis. *Blood Purification* 13 : 246-254, 1995
- 14) Riera JAS-I, Altad E, Lozano MJ, et al : Influence of continuous hemofiltration on the hemodynamics of trauma patients. *Surgery* 122 : 902-908, 1997
- 15) Tassani P, Richter JA, Eising GP, et al : Influence of combined zero-balanced and modified ultrafiltration on the systemic inflammatory response during coronary artery bypass grafting. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 13 : 285-291, 1999
- 16) Mitchell JP, Schuller D, Calandrino FS, et al : Improved outcome based on fluid management in critically ill patients requiring pulmonary artery catheterization. *Am Rev Respir Dis* 145 : 990-998, 1992
- 17) Schuster DP : Fluid management in ARDS : “Keep them dry” or does it matter? *Intensive Care Med* 21 : 101-103, 1995
- 18) Schiff H, Lang SM, König A, et al : Biocompatible membranes in acute renal failure : Prospective case-controlled study. *Lancet* 344 : 570-572, 1994
- 19) Hakim RM, Wingard RL, Parker RA : Effect of the dialysis membrane in the treatment of patients with acute renal failure. *N Engl J Med* 331 : 1338-1342, 1994
- 20) Jörres A, Gahl GM, Dobis C, et al : Haemodialysis-membrane biocompatibility and mortality of patients with dialysis-dependent acute renal failure : A prospective randomized multicentre trial. *Lancet* 354 : 1337-1341, 1999
- 21) Bellomo R, Boyce FN : The outcome of critically ill elderly patients with severe acute renal failure treated by continuous Hemodiafiltration. *Int J Artif Organs* 17 : 466-472, 1994
- 22) Gettings LG, Leynolds HN, Scalea T : Outcome in post-traumatic acute renal failure when continuous renal replacement therapy is applied early vs. late. *Intensive Care Med* 25 : 805-813, 1999
- 23) Storck M, Hartl W, Zimmerer E, et al : Comparison of pump-driven and spontaneous continuous haemofiltration in postoperative

- acute renal failure. *Lancet* 337 : 452-455, 1991
- 24) Ronco C, Bellomo R, Homel P, et al : Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure : A prospective randomized trial. *Lancet* 356 : 26-30, 2000
- 25) Sander A, Armbruster W, Sander B, et al : Hemofiltration increases IL-6 clearance in early systemic inflammatory response syndrome but does not alter IL-6 and TNF $\alpha$  plasma concentrations. *Intensive Care Med* 23 : 878-884, 1997
- 26) Reeves JH, Butt WW, Shann F, et al : Continuous plasmafiltration in sepsis syndrome. *Crit Care Med* 27 : 2096-2104, 1999
- 27) Schmidt J, Mann S, Mohr VD, et al : Plasmapheresis combined with continuous venovenous hemofiltration in surgical patients with sepsis. *Intensive Care Med* 26 : 532-537, 2000
- 28) Bellomo R, Tipping P, Fracp NB : Continuous veno-venous hemofiltration with dialysis removes cytokines from the circulation of septic patients. *Crit Care Med* 21 : 522-526, 1993
- 29) Hoffmann JN, Hartl WH, Deppisch R, et al : Effect of hemofiltration on hemodynamics systemic concentrations of anaphylatoxins cytokines in human sepsis. *Intensive Care Med* 22 : 1360-1367, 1996
- 30) Heering P, Morgera S, Schmitz FJ, et al : Cytokine removal and cardiovascular hemodynamics in septic patients with continuous venovenous hemofiltration. *Intensive Care Med* 23 : 288-296, 1997
- 31) De Vriese AS, Colardyn FA, Philippe JJ, et al : Cytokine removal during continuous hemofiltration in septic patients. *J Am Soc Nephrol* 10 : 846-853, 1999
- 32) van Bommel EFH, Hesse CJ, Jutte NHP, et al : Impact of continuous hemofiltration on cytokines and cytokine inhibitors in oliguric patients suffering from systemic inflammatory response syndrome. *Renal Failure* 19 : 443-454, 1997
- 33) Kellum JA, Johnson JJ, Kramer D, et al : Diffusive vs. convective therapy : Effects on mediators of inflammation in patients with severe systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med* 26 : 1995-2000, 1998
- 34) Riera JAS-I, Vela P, Quintana L, et al : Cytokines clearance during venovenous hemofiltration in the trauma patient. *Am J Kid Dis* 30 : 483-488, 1997
- 35) Schetz M, Ferdinande P, Van den Berghe G, et al : Removal of pro-inflammatory cytokines with renal replacement therapy : Sense or nonsense? *Intensive Care Med* 21 : 169-176, 1995
- 36) Silvester W : Mediator removal with CRRT : Complement and cytokines. *Am J Kid Dis* 30 : S 38-S 43, 1997
- 37) De Vriese AS, Vanholder RC, Pascual M, et al : Can inflammatory cytokines be removed efficiently by continuous renal replacement therapies? *Intensive Care Med* 25 : 903-910, 1999
- 38) The acute respiratory distress syndrome network : 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* 342 : 1301-1308, 2000
-