

## 特集

## 肺保護療法の最適化をめざす

究極の肺保護療法を求めて  
—Pumpless Extracorporeal Lung Assist の現状—市場晋吾<sup>1)</sup>・氏家良人<sup>2)</sup>キーワード : ARDS, COPD, acute lung injury, ventilator induced lung injury,  
membrane oxygenator, lung protective strategy

## 緒言

急性呼吸不全は、救急・集中治療領域において最も重要な病態のひとつである。近年の人工呼吸療法、薬物療法、そして集中治療全般の進歩にかかわらず、機械的人工呼吸療法を必要とする重症急性呼吸不全患者の死亡率は依然として高い<sup>1)</sup>。近年の大規模な臨床研究の結果、機械的人工呼吸においては、一回換気量 (tidal volume :  $V_T$ ) を減らすことと、十分な呼気終末陽圧 (positive end-expiratory pressure : PEEP) を維持することが、人工呼吸器関連肺損傷 (ventilator induced lung injury : VILI) を予防し、死亡率の減少に有意に寄与することが明らかにされた<sup>2)</sup>。これがいわゆる protective ventilation strategy (PVS) として臨床の現場に幅広く受け入れられている<sup>3)</sup>。しかしながら、最も重症度の高い重症呼吸不全では、PVS だけでは低酸素血症および呼吸性アシドーシスのために、全身状態が悪化してしまう症例があるので、腹臥位、一酸化窒素 (nitric oxide : NO) 吸入、高頻度振動換気 (high-frequency oscillatory ventilation : HFOV) など、様々な人工呼吸管理法が研究されている<sup>4~6)</sup>。これらの方法が限界に達してきた場合には、体外式膜型人工肺によるガス交換補助により生命維持を行う方法である extracorporeal life support (ECLS) により、酸素の付加かつ・または二酸化炭素の除去を膜型人工肺で直接行う方法が有用である。そ

れにより、機械的人工呼吸による肺胞の損傷を軽減することが可能となる。一般的に酸素付加が主な目的の場合には、体外式膜型肺 (extracorporeal membrane oxygenation : ECMO)、二酸化炭素の除去が主な目的の場合には、extracorporeal  $\text{CO}_2$  removal (ECCO<sub>2</sub>R) と呼ばれる。また、特に肺補助が主な目的の場合は、extracorporeal lung assist (ECLA) とも呼ばれる。

## Extracorporeal lung assist の歴史

Hill らにより、簡易型の人工心肺装置を用いて重症の外傷性 ARDS 患者の若い男性の救命に成功した最初の報告以来、ECLS の概念が臨床の現場に導入された<sup>7)</sup>。ECLS の技術的進化における、最も重要なステップは、Kolobow らをはじめとする 1960 年代の膜型人工肺の開発であり、これにより、それまでの気泡型人工肺に比べて生体適合性の向上が得られ、比較的長期間安定したガス交換が可能になった<sup>8)</sup>。1970 年代に入り、膜型人工肺を用いた重症呼吸不全の救命例の報告を受けて、ECMO に対する重症 ARDS の成人患者 90 例の前向き無作為比較臨床試験が Zapol らにより行われた<sup>9)</sup>。従来の機械的人工呼吸療法の群と ECMO を加えた群が比較されたが、両群とも死亡率が高く、それぞれ 90% と 92% であり、ECMO の効果は証明されなかった。この臨床試験の失敗の理由としては、veno-arterial bypass モードが選択され肺血流が減少していたこと、それに伴う局所アルカローシス、ECMO 中の機械的人工呼吸が PVS に基づくものでなかったため、肺を休めるという ECMO の本来の目的が達せられていなかったこと、

1) 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 地域医療学講座

2) 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 生体制御学専攻  
救急医学分野

ヘパリンによる抗凝固療法が過剰であったため、1日平均2.5Lの出血量があり、5日間程度のECMOしかできなかったこと、などが指摘されている。

この最初の臨床治験の失敗で、ECMOに対する興味は失われてしまったが、新生児呼吸不全での成功例がBartlettらにより報告されるようになり、また、厳密なヘパリンによる抗凝固療法にて安全な長期ECLS管理が可能になった。1980年代になって、ミラノのGattinoniらは、体外循環の異なったアプローチを考案した。すなわち、veno-venous bypass モードで、心拍出量の20～30%程度のポンプ流量でCO<sub>2</sub>除去を行い、低頻度の陽圧人工呼吸に酸素を生体肺から投与する、いわゆる low-frequency positive pressure ventilation with extracorporeal CO<sub>2</sub> removal (LFPPV-ECCO<sub>2</sub>R) である。この方法により、最初の臨床治験と同じ導入基準で、重症ARDSの患者の死亡率が51.2%と画期的な治療成績を報告した<sup>10)</sup>。しかしながら、この方法を引き継いでMorrisらの行った単一施設での前向き無作為比較試験では、LFPPV-ECCO<sub>2</sub>Rの有効性を証明することはできなかった<sup>11)</sup>。この臨床治験の失敗の原因は、低酸素に対して侵襲的な機械的人工呼吸管理にならざるを得なかったこと、出血による合併症で体外循環の中止を余儀なくされるなどの事例があったことと考えられている。新生児重症呼吸不全においては、英国における前向き無作為臨床治験にてECMOの有効性が証明され、新生児重症呼吸不全においては標準的な治療法として認められている<sup>12,13)</sup>。

これらの成人における2つの臨床治験の失敗にもかかわらず、欧米の先進的なECMOセンターは、致死的な低酸素血症を伴う最重症のARDSに対してECMO治療を行ってきた。そして、平均致死率44%の成績を報告してきた<sup>5, 6, 14～18)</sup>。ミシガン大学における255例の成人ECMO症例の集計結果によると、年齢、性別、pH≤7.10、PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio、ECMO導入前の人工呼吸日数が致死率と相関があった<sup>15)</sup>。そして、英国で行われたCESAR trialでは、従来の人工呼吸療法では改善しない重症急性呼吸不全患者180例がランダム化され、90例がECMO治療のためにLeicesterにあるGlenfield Hospital ECMO Centreに搬送、90例が肺保護戦略に基づいた人工呼吸療法を地域のConventional Treatment Centreである治験登録病院で行った。その結果、治療後6か月の時点で、ECMO群のほうが重篤な神経学的

異常なく生存に貢献できたことを報告した<sup>19)</sup>。ECMOを普及させるためには、抗凝固療法に伴う出血、血液と回路表面の接触に伴う凝血、炎症の活性化、機械的な損傷などの合併症を最小限に抑え、材料表面の生体適合性や操作性がより改善され、安全性を担保された診療システムの確立が必要である。

## Pumpless ECLA

Barthelemyらの実験的検討から、動静脈の圧格差により駆動する膜型人工肺によって、代謝された全ての二酸化炭素を除去可能であることが示された<sup>20)</sup>。その後のZwischenburgerらのグループの一連の研究結果<sup>21)</sup>をもとに、ドイツで開発・製品化されたのがNovalung<sup>®</sup> (Novalung GmbH, Heilbronn, Germany) である。Novalungは専用のカニューレを備えており、回路と膜型人工肺およびディスプレイのクランプ鉗子等がキットとなって製品化されている。このデバイスは、通称、interventional Lung Assist (iLA) と呼ばれている。カニューレは通常のSeldinger法により大腿動静脈に挿入される。プライミング量は240mL程度であり、乳酸リンゲル液あるいは生理食塩水で容易にプライミング可能であり導入は容易である。人工肺、回路、カニューレの血液接触面は全てヘパリンコーティングされており、activated clotting time (ACT) は130～150秒、活性化部分トロンボプラスチン時間(aPTT)が通常の1.5倍程度すなわち40～60秒程度の凝固コントロールでよく、少量のヘパリン投与量で長期間の使用が可能とした。前述のLFPPV-ECCO<sub>2</sub>Rでは、カニューレと膜型人工肺の内部抵抗に打ち勝って必要な流量を得るためにはポンプが必要であった。しかし、新しく開発された膜型人工肺の圧損は著しく軽減され、動静脈の圧格差でCO<sub>2</sub>除去に十分に必要の流量が得られる<sup>22)</sup>。ハード面で必要なものは酸素のみであり、ポンプ駆動のシステムに比べてメリットであるといえる。

このpECLAのシステムでは、数学的な解析によると、心拍出量の10～15%の血液流量で、吹送ガス流量5L/minあれば、全CO<sub>2</sub>除去が可能である<sup>23)</sup>。このシステムの場合、血液流量は、カニューレの径と抵抗に<sup>24)</sup>、そして患者側の平均動脈圧(MAP)に依存する<sup>25)</sup>。しかし、酸素飽和度の高い動脈血が人工肺に入っていくことと、血液流量に限度があるため、人工肺における酸素添加能には限界がある。従って、主な機

能はCO<sub>2</sub>除去である。当然重篤な低酸素血症、例えばSaO<sub>2</sub> 80%の症例では、限度はあるが酸素添加能力も備わっていることは認識される<sup>26)</sup>。初期の臨床経験および第1相臨床治験でpECLAの安全性とデバイスとしての有用性が証明された<sup>27~29)</sup>。通常の人工心肺用膜型人工肺を用いたシステムでは、平均血流量は0.5~1.0L/minであったが、pECLAのシステムでは、2.0±0.44L/minであった<sup>29)</sup>。しかし、両者とも高二酸化炭素血症は有意に改善し、CO<sub>2</sub>除去するシステムとしては十分であることが証明された。Müllerらの96例の臨床的検討では、pECLAは平均45mL/minの酸素を血液に供給し、全酸素消費量の16%を供給した。また、pECLAは、平均148mL/minのCO<sub>2</sub>を除去し、全CO<sub>2</sub>産生量の50%を除去していた。カニューラのサイズについては、動脈カニューラ15Fr、静脈カニューラ17Frで、CO<sub>2</sub>除去量が135.6±30.2mL/minであり、CO<sub>2</sub>除去目的としては十分であると考えられる<sup>30)</sup>。pECLAの利点は、溶血などのポンプに関連したあらゆる合併症を避けられることである。また、血液と材料との接触面積が少ないため、白血球や補体、サイトカイン等の活性化が最小限で済み、ヘパリンの使用量が少なく、出血の合併症も少ないので、ポンプ駆動のECMOに比べて管理が単純である。短所としては、デバイスへの血流量を自在にコントロールすることができないこと、すでに酸素化された血液がデバイスに入ってくるので酸素添加能は期待できないこと、大腿動脈へのカニューレーションを必要とすること、25%程度まで動静脈シャントを要する、つまり左心室に負担がかかること、などである。大腿動脈カニューレーションは、動脈損傷、局所の出血、そして下肢虚血などの合併症の可能性がある。従って、pECLAの禁忌としては、心不全、平均動脈圧が低い（例：65mmHg未満）敗血症性ショック、ASOなどの閉塞性動脈硬化症、つまり下肢虚血の危険性のある症例などである。この性質を利用することにより、重症呼吸不全に対する人工呼吸管理において、肺胞壁にかかるShear stressや高い気道内圧を避けることができ、pECLAは肺保護人工呼吸管理戦略を容易にすることができる<sup>31, 45)</sup>。例えば、胸郭の変形や、胸部外傷、肺切除術後、気管支攣縮、気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患（chronic obstructive pulmonary disease：COPD）急性増悪、重症肺炎や敗血症に伴うARDSなどの急性呼吸不全が対象となる<sup>31~36)</sup>。症例

は、24歳女性。市中肺炎で入院、人工呼吸管理となる。設定はPCIRV（PIP 38cmH<sub>2</sub>O、PEEP 15cmH<sub>2</sub>O、V<sub>T</sub> 250mL）にて、PaCO<sub>2</sub> 123.8mmHg、pH 6.95。腹臥位にても呼吸状態改善せず、pECLA導入となった。13Fr動脈カニューレで脱血、15Frカニューレで静脈送血。人工肺への吹送O<sub>2</sub>流量は10L/min。8日間のサポート後に離脱し、25日目に一般病棟に戻った<sup>37)</sup>。また、酸素化に問題のある重症呼吸不全例では、HFOVとの併用も可能である<sup>38)</sup>。

## 臨床報告

本デバイスはコンパクトであり、重症患者の長距離搬送も容易に行える。Zimmermannの報告では、22歳男性、イラクにて装甲車で巡回中、複数の地雷が爆発して受傷。受傷部位は、両下肢離断、肝損傷、両側腎損傷、肺爆傷。出血性ショック状態にてバグダッドの米軍ERに搬送された。外傷蘇生と緊急手術にて両下肢の断端形成と腹腔内パッキングが施行された。血行動態安定後、重症ARDSと急性腎不全が進行し、高度な人工呼吸療法と血液浄化療法が可能な病院への転送が必要な状態と判断された。ドイツの米国陸軍病院、Landstuhl Regional Medical Centerへの広域搬送が決定したが、重症度が高く、長距離搬送中に死亡する危険性があった。そこでpECLAを導入した。導入前のPaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratioは40であったが、導入後には106に改善し、無事に目的地まで搬送され、集中治療の結果救命されて社会復帰した<sup>39)</sup>。

また、重症頭部外傷を合併した胸部外傷では、酸素化を改善するために高いPEEPが必要になり、かつPVSのためにpermissive hypercapneaを行うと頭蓋内圧が上昇してしまう。このようなケースでは、少量のヘパリンでpECLAを導入し、二酸化炭素を体外循環で除去することにより、PaCO<sub>2</sub>を正常範囲に維持しながらPVSが可能となり、かつ頭蓋内圧（ICP）の上昇も避けることができた。Beinらの報告では、pECLA導入前のICP 31mmHg、PETCO<sub>2</sub> 34mmHgが、導入後にはICP 18mmHg、PETCO<sub>2</sub> 27mmHgに低下し、CPP（脳還流圧）は59mmHgから74mmHgに増加した<sup>40)</sup>。

さらに、Beinらは、pECLAの新しいコンセプトとして、人工呼吸器からの離脱困難患者に対してpECLAを導入し、呼吸筋（breathing pump）の補助を行い、先に人工呼吸器から離脱させ、呼吸リハビリを行って、

呼吸筋が回復してから pECLA を離脱する方法を報告し、新しいコンセプトを提言した。症例は、46 歳男性、Bechterew's disease（胸郭が硬くなる疾患）回盲部の穿孔による腹膜炎で開腹術後、肺炎で長期人工呼吸管理となる。圧支持換気（pressure support ventilation：PSV）で安定した後、T-ピーストライアルでは、過呼吸（ $>40\text{bpm}$ ）および進行性のアシドーシス（ $\text{pH}<7.25$ ）のため、抜管できず。気管切開は解剖学的な問題からできず、非侵襲的換気（noninvasive ventilation：NIV）も 10 分以上もたなかった。そこで、pECLA で呼吸筋の補助を行った。2 日後に人工呼吸器から離脱。13 日後には pECLA から離脱した。気管に入れていた吸痰用チューブも抜去して一般病棟に転棟した<sup>41)</sup>。

また、Bartosik らは、自発呼吸下に pECLA による肺移植へのブリッジとして、長期呼吸補助例を報告した。その 1 例目はシェーグレン症候群と閉塞性細気管支炎の 50 歳女性で、人工肺は凝血による機能不全のため、平均 10 日置きに交換したが、リハビリも可能であり、140 日間のサポート後に両肺移植を行い成功した<sup>42)</sup>。将来的には、肺動脈-肺静脈間に直接吻合し、胸郭に装着できる paracorporeal type の pECLA も臨床で使用されるようになれば、より長期に安定したブリッジとして使われるであろう<sup>43)</sup>。

Kluge らは、NIV では対応できない患者における pECLA の可能性について報告した<sup>44)</sup>。NIV 管理下で高二酸化炭素血症を呈した症例で、pECLA で治療した 21 例（pECLA 群）と、侵襲的人工呼吸管理下に移行した患者の中から、原疾患、年齢、SAPS II スコア、 $\text{pH}$  をそれぞれマッチングさせて抽出した 21 例（NIV 群）を比較検討した。pECLA の適応は、侵襲的人工呼吸管理による二次的合併症のリスクの可能性が考えられ、かつ可逆性の呼吸不全であることとした。原疾患は、両群ともに COPD 14 例、嚢胞性線維症 2 例、移植片対宿主病 2 例、肺線維症 1 例、気管支喘息 1 例、移植後肺炎 1 例であった。pECLA 群 2 例（10%）で気管挿管が必要となったが、 $\text{PaCO}_2$  と  $\text{pH}$  の改善が認められ、NIV 群と比較して、在院日数が短縮される傾向にあった（pECLA 群 23 日 vs. NIV 群 42 日、 $p=0.056$ ）（図 1）<sup>44)</sup>。しかし、28 日死亡率および 6 カ月死亡率では、2 群間に有意差は認められなかった。

pECLA の導入基準をまとめると、保護的呼吸療法を実施する際に、十分なガス交換（特に  $\text{CO}_2$  の除去）



図 1

Spontaneously breathing patient with an acute exacerbation of COPD receiving ventilatory support from a PECLA. The venous cannula is inserted in the right femoral vein, and the arterial cannula is placed in the left femoral artery (the patient gave consent for publication of this picture)

文献 (44) Kluge S, et al. Intensive Care Med 2012;38:1632-9, Figure 3 より。

が困難であるあらゆる臨床的状況と言える。ARDS の治療に関して Ferguson らは、“Berlin definition” による ARDS の新しい定義の論議の中で、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  ratio 150 ~ 60 の中等度から重症のカテゴリーに ECCO<sub>2</sub>R を位置づけている。ECMO は、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  ratio 60 未満のより重篤な低酸素血症のカテゴリーへの位置付けで区別している<sup>45)</sup>。この呼吸管理の治療指針に関しては、今後の臨床的検討が必要であろう。その他の使い方としては、喘息や COPD の急性増悪、肺移植へのブリッジあるいは術後呼吸不全、特殊な病態、例えば頭蓋内圧上昇を伴う呼吸不全（例：頭部外傷+肺挫傷）、人工呼吸器からの離脱困難で、呼吸筋の疲弊に対する呼吸リハビリを目的とする場合、重症呼吸不全患者の病院間搬送、などが報告されている。

## 大規模臨床試験

pECLA は革新的な技術であり、10 年余りの間の欧米での臨床経験により、多くの症例報告や単一施設での解析がなされて、臨床的に安全で使いやすいデバイスであることが実証されてきたが、治療方法としての有効性を科学的に評価するためには、よくデザインされた大規模臨床試験が必要である。臨床試験は、単なるガス交換装置としての有効性でなく、PVS の手段としての役割がどれだけ果たせるかについて評価すべきである。ドイツの施設を中心に行われた、Extrapulmonary Interventional Ventilatory Support in ARDS(Xtravent study) が終了した<sup>46)</sup>。これは、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  ratio $<200$

と定義される ARDS 症例を対象にし、pECLA の肺保護換気戦略としての有効性を評価する、前向き無作為比較臨床試験である。通常の肺保護療法 ( $V_T$  6 mL/kg、IBW) の対照群と、pECLA を導入して究極の肺保護 ( $V_T$  3 mL/kg、PBW) を比較検討し、登録 60 日までの ventilator free days (VFD-60) は、両群間に有意差はなかった ( $33.2 \pm 20$  日 vs.  $29.2 \pm 21$  日、 $p=0.469$ )。しかし、より重症な症例群 ( $PaO_2/FiO_2$  ratio  $\leq 150$ )  $N=28$  例では、pECLA 群のほうが有意に良好であった ( $40.9 \pm 12.8$  日 vs.  $28.2 \pm 16.4$  日、 $p=0.033$ )。また、IL-6 濃度の 72 時間までの検討では、pECLA 群で有意に低下したが、対照群では低下しなかった。院内死亡率は 2 群間に有意差はなかった (17.5% vs. 15.4%、 $p=1.000$ )。

## 結 語

pECLA は、中等症から重症の急性および慢性呼吸不全において、体外での二酸化炭素除去効果により機械的人工呼吸の肺傷害を軽減させ、QOL を改善させることが期待でき、新境地を開拓した。ARDS に関する臨床治験では、従来の肺保護換気法と比べて生存率を有意に改善したというエビデンスは得られていないが、今後さらなる検討は必要であろう。また、増加している COPD 急性増悪に対する臨床的な役割、すなわち、従来の侵襲的な呼吸管理法と比較して、呼吸筋の負担を有意に減少させ、リハビリテーションが容易になることにより全身状態が改善され、社会復帰に導くことができるかどうかについても、さらに臨床的な検討が必要であろう。

本稿のすべての著者には規定された COI はない。

## 参 考 文 献

- 1) Esteban A, Anzueto A, Frutos F, et al : Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation : a 28-day international study. *JAMA*. 2002 ; 287 : 345-55.
- 2) Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med*. 2000 ; 342 : 1301-8.
- 3) Esteban A, Ferguson ND, Meade MO, et al : Evolution of mechanical ventilation in response to clinical research. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 ; 177 : 170-7.
- 4) Kopp R, Kuhlén R, Max M, Rossaint R, Evidence-based medicine in the therapy of the acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*. 2002 ; 28 : 244-55.
- 5) Lewandowski K, Rossaint R, Pappert D, et al : High survival rate in 122 ARDS patients managed according to a clinical algorithm including extracorporeal membrane oxygenation. *Intensive Care Med*. 1997 ; 23 : 819-35.
- 6) Mols G, Loop T, Geiger K, et al : Extracorporeal membrane oxygenation : a ten-year experience. *Am J Surg*. 2000 ; 180 : 144-54.
- 7) Hill JD, O'Brien TG, Murray JJ : Prolonged extracorporeal oxygenation for acute post-traumatic respiratory failure (shock lung syndrome). *N Engl J Med*. 1972 ; 286 : 629-34.
- 8) van Oeveren W, Kazatchkine MD, Descamps-Latscha B, et al : Deleterious effects of cardiopulmonary bypass A prospective study of bubble versus membrane oxygenation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1985 ; 89 : 888-99.
- 9) Zapol WM, Snider MT, Hill JD, et al : Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure. A randomized prospective study. *JAMA*. 1979 ; 242 : 2193-6.
- 10) Gattinoni L, Pesenti A, Mascheroni D, et al : Low-frequency positive-pressure ventilation with extracorporeal  $CO_2$  removal in severe acute respiratory failure. *JAMA*. 1986 ; 256 : 881-6.
- 11) Morris AH, Wallace CJ, Menlove RL, et al : Randomized clinical trial of pressure-controlled inverse ratio ventilation and extracorporeal  $CO_2$  removal for adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994 ; 149 : 295-305.
- 12) UK Collaborative ECMO Trial Group : UK collaborative randomised trial of neonatal extracorporeal membrane oxygenation. *Lancet*. 1996 ; 348 : 75-82.
- 13) Petrou S, Edwards L : Cost effectiveness analysis of neonatal extracorporeal membrane oxygenation based on four year results from the UK Collaborative ECMO Trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2004 ; 89 : F263-8.
- 14) Henzler D, Dembinski R, Kopp R, et al : Therapie des akuten Lungenversagens in einem Behandlungszentrum - Der Erfolg ist abhängig von der Indikationsstellung. *Anaesthesist*. 2004 ; 53 : 235-43.
- 15) Hemmila MR, Rowe SA, Boules TN, et al : Extracorporeal life support for severe acute respiratory distress syndrome in adults. *Ann Surg*. 2004 ; 240 : 595-605.
- 16) Linden V, Palmer K, Reinhard J, et al : High survival in adult patients with acute respiratory distress syndrome treated by extracorporeal membrane oxygenation, minimal sedation, and pressure supported ventilation. *Intensive Care Med*. 2000 ; 26 : 1630-37.
- 17) Peek GJ, Moore HM, Moore N, et al : Extracorporeal membrane oxygenation for adult respiratory failure. *Chest*. 1997 ; 112 : 759-64.
- 18) Ullrich R, Lorber C, Roder G, et al : Controlled airway pressure therapy, nitric oxide inhalation, prone position, and extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) as components of an integrated approach to ARDS. *Anesthesiology*. 1999 ; 91 : 1577-86.

- 19) Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, et al : Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR) : a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2009 ; 374 : 1351-63.
- 20) Barthelemy R, Galletti PM, Trundell A, et al : Total extracorporeal CO<sub>2</sub> removal in a pumpless artery-to-vein shunt. *Trans ASAIO*. 1982 ; 28 : 354-8.
- 21) Conrad SA, Zwischenburger JB, Tao W, et al : Total extracorporeal arteriovenous carbon dioxide removal in acute respiratory failure : A phase I clinical study. *Intensive Care Med*. 2001 ; 27 : 1340-51.
- 22) Segers PA, Heida JF, de Vries I, et al : Clinical evaluation of nine hollow-fibre membrane oxygenators. *Perfusion*. 2001 ; 16 : 95-106.
- 23) Conrad SA, Brown EG, Grier LR, et al : Arteriovenous extracorporeal carbon dioxide removal : a mathematical model and experimental evaluation. *ASAIO J*. 1998 ; 44 : 267-77.
- 24) Frank BR, Tao W, Brunston, Jr, RL, et al. High flow/low resistance cannulas for percutaneous arteriovenous carbon dioxide removal. *ASAIO J*. 1997 ; 43 : M817-20.
- 25) Jayroe JB, Wang D, Deyo DJ, et al : The effect of augmented hemodynamics on blood flow during arteriovenous carbon dioxide removal. *ASAIO J*. 2003 ; 49 : 30-34.
- 26) Zick G, Frerichs I, Schadler D, et al : Oxygenation effect of interventional lung assist in a lavage model of acute lung injury : a prospective experimental study. *Crit Care*. 2006 ; 10 : R56.
- 27) Reng M, Philipp A, Kaiser M, et al : Pumpless extracorporeal lung assist and adult respiratory distress syndrome. *Lancet*. 2000 ; 356 : 219-20.
- 28) Conrad SA, Zwischenberger JB, Grier LR, et al : Total extracorporeal arteriovenous carbon dioxide removal in acute respiratory failure : a phase I clinical study. *Intensive Care Med*. 2001 ; 27 : 1340-51.
- 29) Bein T, Prasser C, Philipp A, et al : Pumpless extracorporeal lung assist using arterio-venous shunt in severe ARDS. Experience with 30 cases. *Anaesthesist*. 2004 ; 53 : 813-19.
- 30) Müller T, Lubnow M, Philipp A, et al : Extracorporeal pumpless interventional lung assist in clinical practice : determinants of efficacy. *Euro Respir J*. 2009 ; 33 : 551-8.
- 31) Bein T, Weber F, Philipp A, et al : A new pumpless extracorporeal interventional lung assist in critical hypoxaemia/hypercapnia. *Crit Care Med*. 2006 ; 34 : 1372-7.
- 32) Iglesias M, Jungebluth P, Petit C, et al : Extracorporeal lung membrane provides better lung protection than conventional treatment for severe postpneumonectomy noncardiogenic acute respiratory distress syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008 ; 135 : 1362-71.
- 33) Iglesias M, Martinez E, Badia JR, et al : Extrapulmonary ventilation for unresponsive severe acute respiratory distress syndrome after pulmonary resection. *Ann Thorac Surg*. 2008 ; 85 : 237-44.
- 34) Brederlau J, Anetseder M, Wagner R, et al : Pumpless extracorporeal lung assist in severe blunt chest trauma. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2004 ; 18 : 777-9.
- 35) Twigg S, Gibbon GJ, Perris T : The use of extracorporeal carbon dioxide removal in the management of life-threatening bronchospasm due to influenza infection. *Anaesth Intensive Care*. 2008 ; 36 : 579-81.
- 36) Elliot SC, Paramasivam K, Oram J, et al : Pumpless extracorporeal carbon dioxide removal for life-threatening asthma. *Crit Care Med*. 2007 ; 35 : 945-8.
- 37) Hammell C, Forrest M, Barrett P : Clinical experience with a pumpless extracorporeal lung assist device. *Anaesthesia*. 2008 ; 63 : 1241-4.
- 38) Muellenbach RM, Wunder C, Nuechter DC, et al : Early treatment with arteriovenous extracorporeal lung assist and high-frequency oscillatory ventilation in a case of severe acute respiratory distress syndrome. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2007 ; 51 : 766-9.
- 39) Zimmermann M, Philipp A, Schmid FX, et al : From Baghdad to Germany : use of a new pumpless extracorporeal lung assist system in two severely injured US soldiers. *ASAIO J*. 2007 ; 53 : e4-6.
- 40) Bein T, Scherer MN, Philipp A, et al : Pumpless extracorporeal lung assist (pECLA) in patients with acute respiratory distress syndrome and severe brain injury. *J Trauma*. 2005 ; 58 : 1294-7.
- 41) Bein T, Wittmann S, Philipp A, et al : Successful extubation of an "unweanable" patient with severe ankylosing spondylitis (Bechterew's disease) using a pumpless extracorporeal lung assist. *Intensive Care Med*. 2008 ; 34 : 2313-4.
- 42) Bartosik W, Egan JJ, Wood AE. The Novalung interventional lung assist as bridge to lung transplantation for self-ventilating patients - initial experience. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. 2011 ; 13 : 198-200.
- 43) Zwischenberger JB, Wang D, Lick SD, et al : The paracorporeal artificial lung improves 5-day outcomes from lethal smoke/burn-induced acute respiratory distress syndrome in sheep. *Ann Thorac Surg*. 2002 ; 74 : 1011-6.
- 44) Kluge S, Braun SA, Engel M, et al : Avoiding invasive mechanical ventilation by extracorporeal carbondioxide removal in patients failing non-invasive ventilation. *Intensive Care Med*. 2012 ; 38 : 1632-9.
- 45) Ferguson ND, Fan E, Camporota L, et al : The Berlin definition of ARDS : an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med*. 2012 ; 38 : 1573-82.
- 46) Bein T, Weber-Carstens S, Goldmann A, et al : Lower tidal volume strategy (=3ml/kg) combined with extracorporeal CO<sub>2</sub> removal versus conventional protective ventilation (6ml/kg) in severe ARDS : The prospective randomized Xtravent-study. *Intensive Care Med*. 2013 ; 39 : 847-56.