

鎮静薬の不適切な使用などにつながる。痛みを徹底的に治療すべきというコンセンサスがあるものの、重症患者では、痛みの診断をするのは難しい。

痛みによる生理学的反応としては、内因性カテコールアミンを増加させ、代謝を増やし、心筋虚血、不安感、睡眠障害やせん妄などを助長する。適切な鎮痛によってこれらの問題を改善する。ECLS 患者で、痛みを評価することは非常に難しい。ECLS 患者では、ECLS 装着初期には深く鎮静されているためである。さらに ECLS を装着する前に、数日から数週間の期間、ICU で人工呼吸器が装着され鎮静されていることが多い。神経学的な評価もコミュニケーションが障害されているために難しい。鎮静の方針を途中で修正することは、離脱症状のために複雑である。痛みのスケールやスコアは、鎮痛、鎮静を実施するにあたって、痛みを定量化する客観的な方法として有用なツールである。しかし、患者に意識があって意志疎通がとれるのであれば、これらの評価方法は、より実践的で信頼性も高い。これは ECLS 患者に限ったことではない。

ECLS 患者は抗凝固療法をなされているが、ヘパリンがほぼ用いられている。抗凝固療法のために、経腸、経静脈、あるいは経皮的な鎮痛薬の投与経路が制限される。経腸あるいは経皮的ルートでは、吸収が不安定なため、経静脈投与が第一選択となる。局所麻酔は、抗凝固療法中には、許容できないリスクを生じる可能性があり、あまり行われぬ。これはまた鎮痛や鎮静のために皮下注射、筋肉内注射を避ける理由でもある。

持続静注が一番典型的であるが、最近この投与方法の妥当性に関して、疑問の声が上がっている。オピオイドの持続静注で生体内に大量に蓄積され、覚醒遅延や ICU 滞在日数を延長させる。持続静注が理論的に優れているのは血清薬物濃度の変動が少なく、薬物の過量投与や量不足を減らせることにある²²。ECLS によって薬物動態や薬力学が変化することを前述したが、鎮痛薬の投与量や管理は難しい。

オピオイドの離脱症状を理解しておくこと。その徴候や症状は漠然としていて非特異的で、瞳孔

散大、発汗、頻脈、血圧上昇、発熱、頻呼吸、嘔気、嘔吐、筋肉痛、健忘、不穏状態などの生理学的ストレスを生じる離脱症状以外の理由を示唆することもある²⁰。

鎮静

ECLS 中の鎮静戦略

ECLS 中の鎮静方法は地域性とプログラムによって特異性がある。診療パターンを理解する目的でプログラムが調査されてきた^{23,24}。ある調査では、鎮静の理由を調べた。最も多い回答は、不安の軽減、痛みの緩和、健忘作用、人工呼吸器の同調性の改善、ラインの自己抜去予防、O₂消費量と CO₂産生量の減少、離脱症状の管理、医療スタッフの希望、両親の希望などであった。最も多く使用されていた薬物は、モルヒネ、ミダゾラム、プロポフォール、フェンタニルであった。

これらの調査の結果、ECLS 中の重症患者に対する鎮痛・鎮静は、他の重症患者の鎮痛・鎮静と同じ方法と根拠で行われていることが示された^{20,22}。

鎮静レベルの評価

ECLS 中であってもそうでなくても、重症患者で適切な鎮静が行われているかを評価するのは難しい。いくつかのアセスメントスケールが使用されていて、ECLS 患者も含めたすべての ICU 患者に適切な方法である。スケールは有用なガイドであるものの、適切な鎮静レベルはベッドサイドでの主観的な能力に依存している。ECLS 患者は、一般的な ICU 患者と同じ方法で治療されるべきである。適切な鎮静度の評価を、日々の評価に組み込むこと。日々の鎮静の“中断”と自発呼吸トライアルは、ECLS 患者の治療方針の必須項目として扱うべきである^{20,22}。

鎮静に使用される薬物

1. オピオイド

オピオイド作動薬は中枢と末梢の受容体に作用する。臨床的に重要な受容体は、 μ 受容体と κ 受

容体である。 μ 受容体には 2 つのサブタイプがある。 μ_1 受容体は鎮痛に寄与する。 μ_2 受容体は嘔気、嘔吐、便秘、多幸感、呼吸抑制を生じる。 κ 受容体は鎮静や縮瞳に関与している^{20, 22}。

薬力学

中枢神経系：主たる効果は鎮痛で、 μ 受容体と κ 受容体を介する。また軽度～中等度の抗不安作用がある^{20, 22}。

心血管系：循環血液量が正常の患者ではオピオイドはほとんど影響ない。しかし、交感神経活動亢進により血圧を保っている患者では、オピオイドを使用することで低血圧となる。この血圧低下はベンゾジアゼピンを併用するとさらに顕著になる。この相乗作用の理由はわかっていない。メペリジンは構造がアトロピンと類似しているため頻脈を起こすことがある。他のオピオイドは、交感神経活動を抑制することで心拍数を減らす。またモルヒネとメペリジンはヒスタミンを放出する。レミフェンタニルは徐脈と血圧低下を生じる^{20, 22}。

呼吸器系：オピオイドは用量依存性に中枢性呼吸抑制を生じる。呼吸抑制には延髄の μ_2 受容体を介する。一回換気量は保たれるが、呼吸数が抑制されることが多い。CO₂ 応答性は維持されるが、低酸素性換気応答は抑制される²⁰。

その他：メペリジンは術後のシバリングを軽減する。嘔気、嘔吐、胃腸管の運動低下はオピオイドの副作用である。他の作用としては痒みや尿閉を生じる^{20, 22}。

薬物

フェンタニル：脂溶性の高い合成オピオイドである。作用発現が早く (1~3 分)、作用時間は短い。フェンタニルはボラスもしくは持続注射で用いる。フェンタニルは末梢組織に再分布し、長時間使用で蓄積する。フェンタニルの心血管系への作用はない。フェンタニルはシリコン製の膜型人工肺に吸着される^{16, 20, 22}。

モルヒネ：天然のオピオイドである。静注時には、脂溶性が低いことからモルヒネの作用発現は遅い (5~10 分)。モルヒネは作用時間も長く (7

時間以上)、ボラス使用で効果的である。モルヒネの大部分は肝臓で代謝され、モルヒネ-6-グルクロニドやモルヒネ-3-グルクロニドへ代謝される。モルヒネ-6-グルクロニドは鎮痛作用をもち、腎機能障害のある場合には蓄積する。モルヒネはヒスタミンを放出し、血管拡張や血圧低下を生じる^{20, 22}。

メペリジン：弱い μ 受容体作動薬である。メペリジンは肝臓で代謝され、腎排泄される。その代謝産物であるノルメペリジンは中枢神経刺激性があり、腎機能障害や長期間使用の場合には痙攣を生じる可能性がある。モノアミン酸化酵素阻害薬を併用している場合には禁忌となる。他のオピオイドに比べて利点はほとんどないため、ICU では使用されない^{20, 22}。

ヒドロモルフォン：モルヒネと同じ薬物動態を示し、半合成 μ 作動薬であるが、モルヒネの 10 倍以上の効果をもっている。ヒドロモルフォンは循環動態が不安定な患者でも使用できる。ヒスタミン遊離は引き起こさない。ヒドロモルフォンはグルクロン酸抱合によって不活化代謝物となることから、腎機能障害のある場合には第一選択となる²²。

2. ベンゾジアゼピン

薬力学

ベンゾジアゼピンは、ICU や ECLS 患者で最も多用される鎮静薬である。 γ -アミノ酪酸 (GABA) 受容体と結合することで効果を生じる。ベンゾジアゼピンは健忘、呼吸抑制を生じ、オピオイドの使用量を減らせる^{20, 22}。ベンゾジアゼピンとしては、ジアゼパム、ミダゾラム、そしてロラゼパムが ICU で最もよく使われている。ECLS 患者ではミダゾラムが最も一般的である^{16, 22}。ECLS 患者では、ベンゾジアゼピンは ECLS 回路に使用される PVC チューブや膜に吸着される。

中枢神経系：ベンゾジアゼピンは用量依存性に意識障害を生じる。健忘作用もある。薬の作用と矛盾しているようだが、よく高齢者では不穏を起こしうる。ベンゾジアゼピンは抗痙攣作用を有する。

心血管系：ベンゾジアゼピンは循環血液量が正常の患者については循環動態に影響はない。

呼吸器系：ベンゾジアゼピンは、用量依存性の中枢性呼吸抑制を生じるが、オピオイドよりも抑制効果は明らかに弱い。ベンゾジアゼピンは低酸素性換気応答を抑制する。ベンゾジアゼピンは、一回換気量を減らしつつ、呼吸数を増やす²⁰。

薬物

ミダゾラム：作用時間が短い、作用発現は早い(0.5～5分)。肝代謝によりヒドロキシ化代謝物になり、抱合されて尿中に排出される。活性をもつ代謝物である α -ヒドロキシミダゾラムが腎不全の場合には蓄積される。ミダゾラムを持続静注すると、末梢組織に蓄積される。肝機能障害、腎機能障害を伴う肥満や高齢の患者では、その効果が延長する傾向にある^{20,22}。ミダゾラムはECLS患者で使用されるベンゾジアゼピンで最も頻用される薬物である¹⁶。

ロラゼパム：ミダゾラムよりも作用発現が遅い(～5分)。脂溶性が低く、血液脳関門を通過するのに時間がかかる。作用持続時間は長い。末梢に蓄積されない²⁰。

ジアゼパム：作用発現、作用時間ともにミダゾラムとロラゼパムの中間にある。ジアゼパムは持続静注は行わない。肝代謝のため、肝疾患や高齢者の場合には作用が遷延する。

3. プロポフォール

プロポフォールは、作用発現が早く(1～5分)、作用時間の短い麻酔薬である。脂溶性が高く、血液脳関門を素早く通過する。プロポフォールはICUでは持続静注で使用される。主に肝臓で代謝され、不活性型の代謝物に変換されて腎臓から排出される。副作用は限られる。

プロポフォール注入症候群(PRIS)は稀ではあるが、発熱、心不全、アシドーシス、横紋筋融解などを呈すると同時に、結晶中の脂肪濃度が高値を示す²⁵。症状のほとんどがECLS中マスクされるため、複雑な病態に注意しながら治療を行う。トリグリセリド値や横紋筋融解の徴候を探すのが賢明である。またプロポフォールを長期・高用量使用すると、肺炎を生じることがある。

薬力学

中枢神経系：プロポフォールは用量依存性に催眠作用がある。また健忘作用や抗不安作用が強い。プロポフォールには鎮痛作用はない。

心血管系：プロポフォールは循環血液量が低下している患者では、重大な血圧低下を引き起こす可能性がある。これは、主に静脈の容量血管が拡張した結果、前負荷が減少することによる。プロポフォールは軽度の心筋抑制作用がある。心機能がぎりぎりの患者では、この薬物の使用に注意する。心筋酸素消費量は減少し、心筋酸素需供給バランスは保たれる。つまり、プロポフォールは心機能が低下した虚血性心疾患患者にも使用できる。

呼吸器系：CO₂蓄積に対する反応は鈍くなり、無呼吸となる。一回換気量が減り、呼吸回数は増える。

その他：プロポフォールは脂質内輸送体を介して伝搬される。高トリグリセリド血症が生じた場合には、使用を中止する。プロポフォール使用に伴う脂質カロリーも考慮に入れて、カロリー摂取量を調整する。

4. ハロペリドール

ハロペリドールはブチロフェノン系抗精神病薬で、鎮静に使用される。特に、大脳基底核でドーパミンに拮抗する。ハロペリドールは静穏な状態をつくる。ハロペリドールは経口、筋肉内注射、ボラス静注ならびに持続静注する。ICUのECLS患者では、主に静注投与する。抗凝固療法中のECLS患者では筋肉内注射は適切ではない。

薬力学

中枢神経系：ハロペリドールは中枢神経系を抑制して、静穏で超然とした状態をつくり出す。ハロペリドールは、ICUで不穏で過活動な患者をコントロールするのに使用される。鎮痛作用はないが、オピオイドの作用を増強させる。ハロペリドールは薬剤抵抗性の不穏に対して、選択される薬である^{20,22}。

心血管系：ハロペリドールは α_1 受容体を抑制することで、軽度の低血圧を引き起こす。ハロペリ

ドールは QT 間隔を延長し、またトルサードポアンツを生じた報告がある。

呼吸器系：ハロペリドールは直接的な呼吸抑制を生じない。

その他：ハロペリドールは錐体外路症状を生じることがある。これは静注投与よりも経口投与でよく認められる。ジフェンヒドラミンが治療薬である。そのほかには悪性症候群があり、生命を脅かす可能性がある。症状は、発熱、筋硬直、精神状態の変化などである。この症候群の治療に、プロモクリプチン、ダントロレン、パンクロニウムが有効である²⁰〔訳注：パンクロニウムはわが国ではすでに販売中止〕。

5. デクスメトミジン

デクスメトミジンは中枢性の α_2 受容体作動薬である。呼吸抑制を起こさずに抗不安作用や鎮静が可能である。患者は刺激されなければ鎮静されたままであるが、刺激すると容易に覚醒する。頻回の神経学的検査が可能である。デクスメトミジンは抜管後の患者でも安全に使用できる^{22, 25, 26}。最近の無作為化比較試験 (RCT) では、成人 ICU でのデクスメトミジンとミダゾラムを検討している。人工呼吸中の ICU 患者において、目標鎮静レベルをデクスメトミジンとミダゾラムで比較したが、差は認められなかった。同等の鎮静レベルの比較では、デクスメトミジンで治療された患者は、人工呼吸器装着時間の短縮、せん妄の減少、頻脈や血圧上昇の減少が認められた。デクスメトミジンの主な副作用は徐脈であった^{26, 27}。

薬力学

中枢神経系：青斑核と脊髄にある中枢性の α_2 受容体に作用する。その結果、抗不安作用、鎮痛、ストレス反応が減弱する。

心血管系：徐脈と血圧低下になる。また完全房室ブロックになるという報告もある²⁵。

呼吸器系：明らかな呼吸抑制はない。

神経筋遮断薬 (筋弛緩薬)

ICU において筋弛緩薬を使用する主な理由は、人工呼吸器に反応しない呼吸不全である。しかし、筋弛緩薬に関連した合併症のため、最近 20 年間でその使用は減少している。筋弛緩薬を使用する場合には、適切な鎮静も必須となる。ECLS の状況ではカニューレ挿入時に筋弛緩薬がよく使用されるが、いったん ECLS が開始されれば不要である。

ICU で必要な場合には、非脱分極性筋遮断薬が使用される。アセチルコリン受容体を競合的に拮抗する。サクシニルコリン (スキサメトニウム) が唯一、脱分極性の筋遮断薬である。気管挿管を容易にするために使用されるが、ICU において持続静注はしない。

薬物

パンクロニウム〔訳注：わが国では販売中止〕

パンクロニウムは一回量で 60~90 分程度作用が持続し、半減期も長い。脈拍を増やして、代謝を活性化させ、腎排泄される。これらの特徴から ICU での使用は限られている。

ベクロニウム

ベクロニウムはパンクロニウムよりも半減期が短く、一回量で約 30 分間作用が持続する。ベクロニウムの半分は肝臓、3 分の 1 が腎臓で代謝排泄される。またその代謝産物は活性があり、作用が遷延することがある。

ロクロニウム

ロクロニウムは作用発現が早い。サクシニルコリンが禁忌 (熱傷、腎不全、上位運動ニューロン障害) である場合の気管挿管時に有用である。その代謝産物はわずかに筋弛緩作用をもつ。

シスアトラクリウム

シスアトラクリウムはアトラクリウムの異性体である。作用発現が早く、持続時間は 25~30 分ほどである。この薬物はエステル加水分解とホフ

マン脱離により血漿中で不活化される。半減期が短いので、持続静注で管理する。この薬物は ICU での筋弛緩薬に多用されている。

筋弛緩薬のモニタリング

筋弛緩のレベルは、末梢神経刺激によりモニタリングする。刺激装置は 4 回の連続した刺激を加え、2~3 回筋肉がピクピクと動けば、適切な深さで筋弛緩薬が使用されているといえる²⁵。

筋弛緩薬による合併症

筋弛緩薬使用後の筋力低下の遷延は最も憂慮すべき合併症である。回復の遷延とは、筋弛緩薬を使用していた時間より 50~100%延長するものと定義されている。急性不全麻痺や筋壊死を生じる稀な症候群を引き起こす可能性もあるため、筋弛緩薬による合併症を憂慮すべき。これらの合併症は、副腎皮質ステロイドを併用すると、頻発する²⁸。

せん妄

せん妄は ICU 患者の死亡率の独立した危険因子である²⁹。過活動で不穏なタイプのせん妄は容易に気づきやすいが、低活動で静かなタイプのせん妄が多い。せん妄の特徴は、認知症のような慢性疾患とは異なり発症が急性で、数日から数週の経過で起こる²⁵。せん妄は 4 つの臨床像をもち、①急性発症、②変動のある経過、③注意力の欠如、④認知障害で定義される^{31, 32}。

せん妄は、認知機能、行動や気分を調節している神経伝達物質のアンバランスが一因であると考えられている²²。脳代謝の抑制、感染、低酸素、離脱、ベンゾジアゼピンや麻薬が誘因となる。

すべての ICU 患者と同様に、ECLS 患者もせん妄のリスクがある。ICU のためのせん妄評価法 (CAM-ICU) を使用すること。日々の鎮静の中断と自発呼吸テストは ECLS 中の患者に行うべきである。“離床のために鎮静を切る”という現在の ICU ケアは、その有用性が証明されているものの、ECLS 回路や治療のために成すべきことが、少なくない。

体温管理

低体温療法の臨床基準と導入

低体温療法は 1950 年代に心臓外科手術の際に、虚血性脳損傷を防ぐために初めて導入された^{33, 34}。そのときから軽度低体温療法 (32~34°C) は、外傷性脳損傷、脳卒中、心臓外科手術後の無酸素性脳損傷など、多くの神経学的異常に使用されてきた^{35, 36}。2 つの大きな RCT (ヨーロッパとオーストラリアで行われた) が致死的不整脈による意識のない院外心停止患者への低体温療法の有効性を示し、これを受けて、2003 年の ILCOR (国際蘇生連絡協議会) は低体温療法に関する勧告を発表した。他の患者への適応拡大が勧告され^{37, 38}、2005 年には AHA (アメリカ心臓協会) や ERC (ヨーロッパ蘇生協議会) の ACLS ガイドラインにも低体温療法は取り入れられた。新生児の臨床試験でも、周産期の低酸素性虚血性神経損傷に対して低体温療法が予後を改善させることが示された。低体温は全身冷却か、頭部冷却法のどちらかで行い、今や新生児の日常診療でも推奨された治療である^{39, 40}。これらの結果に対応して、小児科関連学会は現在、北米で NIH (国立衛生研究所) 基金での多施設共同研究 (THAPCA) を実施中である⁴¹。その結果は、新生児や成人と同様になるのではないかと予想されている。

低体温がどのように脳保護につながるのか、正確な機序はまだ完全にわかっていないが、低体温そのものと、関連した他の神経保護に影響する生理学的メカニズムの両方が低体温療法のさまざまな特性として作用しているようである。わかっていることは、数分から数時間で起こる破壊的な過程のカスケードが、再灌流傷害と同様に蘇生後脳症という脳の二次損傷につながることである³³。また、神経損傷のある患者の予後を発熱が悪化させる独立因子であることも広く知られている。この事実は、体温調節や操作が神経集中治療において重要な側面をもつと理解され、低体温の利用が代謝率や脳の酸素需要の軽減につながって、脳圧や脳浮腫を減らすことができるのである^{42, 43}。ECLS 患

表 12.1 体温の管理, 処置, 範囲の定義

Temperature Control and Manipulation	Definition
Hypothermia	Core Body Temperature of <36°C
Induced Hypothermia	Deliberate reduction of core body temperature to <36°C
Therapeutic Hypothermia	Maintenance of induced hypothermia
Controlled Normothermia	Reducing fever/temperature to maintain normal core body temperature of 36–37.5°C
Accidental Hypothermia	Reduction of core body temperature to <36°C from accidental cold exposure, i.e., drowning, mountaineering, etc.
Temperature Range	Definition
Mild Therapeutic Hypothermia	Maintenance of hypothermia between 34–35.9°C
Moderate Therapeutic Hypothermia	Maintenance of hypothermia between 32–33.9°C
Moderate/Deep Therapeutic Hypothermia	Maintenance of hypothermia between 30.0–31.9°C
Deep Therapeutic Hypothermia	Maintenance of hypothermia <30°C

者の多くは ECLS 開始前に神経損傷の可能性があり、もしくは神経損傷をすでに経験しているため、ECLS 患者に対するこの治療法の妥当性はかなり高い。つまり、治療方法は理解しておかなければならないし、利益があると思われる患者はこの治療法を実行する。

定義

治療目的に体温を人為的に調節する際に、さまざまな定義と用語が用いられているので理解すること³³。表 12.1 に、本章の目的から知っておくべき重要な定義を列挙してある。正常体温への調節 (controlled normothermia)、低体温療法 (induced hypothermia)、治療的低体温 (therapeutic hypothermia) である。

1. 正常体温への調節は、神経集中治療において一般的な治療法で、実際 ECLS 患者の標準的なケアや管理である。シバリングのような体温調節の副作用をコントロールしながら、体温を正常範囲 (36.0~37.5°C) 内で上げたり下げたりする。
2. 低体温療法は、意図的に深部体温を 36.0°C 以下にすることである。
3. 治療的低体温は、シバリング、電解質異常、循環不全といった有害事象を調整しながら、低体温療法を維持することにある。

さらに、上述の定義の理解を深めるためにも、偶発的低体温を理解すること。つまり、両者の生理学的反応も治療法もまったく異なるのである。

低体温療法

低体温を導入することで、熱喪失を減らし低体温を防止するという本来の防御反応が生じる。深部体温が 36.5°C 以下に下がると、皮膚の血管収縮が生じる。さらに血管収縮が生じる閾値よりも 1°C 以上低下、つまり 35.5°C 以下になるとシバリングが生じる。シバリングは呼吸仕事量、脈拍、ストレス反応を増加させるのと同時に、代謝や O₂ 消費量を増やす⁴⁴⁻⁴⁷。覚醒している場合には O₂ 消費量が 40~100% 増えるが、神経学的障害のある患者では望ましくない。低体温療法中には、こうした防御反応を抑制する必要がある。効果的な管理は、シバリングや循環動態の変化を拮抗できるような深い鎮静が必要である (表 12.2 のシバリングの管理で使用する薬物リストを参照)^{33, 34}。防御反応がコントロールされれば、低体温療法によって徐脈となる。

低体温療法の導入にはいろいろな装置や方法があるが、本章の観点からいうと、ELCS 中の体温の操作は熱交換器で行われる。その構造と詳細は 8 章で述べられている。体温の操作は ECLS 中の重要なバイタルサインの一つであり、時間単位の

表 12.2 シバリングのコントロールのために頻用される薬物

Drug	Effect on Shivering
Magnesium	Muscle relaxation; Prevention of rewarming Mg depletion
Propofol	Brief-acting anesthetic, quick on and off. Concern for hypotension
Benzodiazepines	Amnestic, muscle relaxation. Some sedative qualities. Less hypotension
Opiates	Short acting: Fentanyl, effective but can develop tolerance quickly Long acting: Morphine both analgesia and sedation
Dexmedetomidine	Moderately effective in conjunction with other therapies. Bradycardia and hypotension can occur
Clonidine	Moderately effective, similar effects to Dexmedetomidine
Meperidine	Rapidly effective with rigor abating effect. Good sedative qualities
Muscle Relaxants	Complete abating of shivering with no sedative qualities

記録や細かい調節が必要になる。ECLS 回路の表面積は大きな熱喪失となるため、すべての ECLS 患者は正常体温を維持するために回路の持続的加温が必要となる。

低体温に対する生理学的反応とその管理

1. 血行動態への影響

代表的な心血管系への影響としては、末梢の血管収縮による軽度の血圧と CVP の上昇、代謝率の低下による混合静脈血酸素飽和度の増加、そして、代謝率の低下による心拍出量の低下と徐脈が挙げられる。低血圧も頻度は少ないが起こりうる。しかし低体温療法に際しては、寒冷利尿が生じることに注意が必要である。外傷性脳損傷患者では ICP 管理のために浸透圧利尿薬も加わるため、特に顕著である。前述した徐脈については、低体温中には PR 間隔や QT 間隔の両者が延長し、特に 28~30°C になると、心房性不整脈から始まるものの Vf (心室細動) に移行しやすいことに注意である⁴⁸⁻⁵⁰。

2. 電解質異常

電解質異常は治療的低体温療法ではよく起こる。K, Mg, P, Ca は喪失しやすいので、正常上限レベルで維持するのが重要である。復温時には、電解質、特に K は正常レベルを超えやすいので、要注意である^{50, 51}。

3. 凝固異常

低体温中には、血小板数の減少に加えて、血小板機能が低下することがよく知られている。低体温療法中には出血のリスクとなりうる。さらには、凝固カスケードの前駆体の活性化因子への変換が遅くなり、さらには通常の止血にも影響を及ぼす可能性がある。低体温療法中の出血はそれほど多くはないが、リスクとなることに要注意。低体温療法を受けている ECLS 患者では、リスクは非常に高く重篤な結果とならないように、十分な検査が必要である。通常の止血機能の異常のために、静脈と動脈系の両方ともカテーテル関連の血栓形成が増える可能性がある^{52, 53}。ライン刺入部や周囲組織の監視は早期の血栓形成を発見するためには必須である。ラインを抜去することで、血栓の問題が解決することがほとんどである。低体温療法を受けている ECLS 患者では、抗凝固薬を全身性に使用されているために血栓形成のリスクは低く、ライン抜去は ECLS から離脱するまで行わない。

4. 炎症反応の抑制

低体温療法中には、カテーテル関連血流感染をはじめとして、感染症が中等度の頻度で起こる。特に気道や創部など、正常な炎症反応が冷却することで抑制される。ECLS はそれ自体が感染のリスクとなるうえに、さらに低体温療法の 2 つの治療がなされて感染のリスクが増加するため、感染を早期に発見して賢明な抗生物質の使用が推奨される³³。

5. インスリン抵抗性

高血糖は低体温療法の導入や維持のときに認められる。インスリン抵抗性が增大するのは3歳以上の患者で認められるため、輸液に糖を含む必要はないかもしれない。高血糖を是正するために高用量のインスリンが必要になるが、再度復温するときには低血糖を防ぐため、とても慎重に観察しなければならない⁵⁶⁻⁶¹。

6. 検査値異常

低体温療法中に検査値異常はよく認められるが、そのほとんどが介入する必要はない。さらに、体温そのものに影響される検査値（たとえば、pH、血液ガス値、凝固のパラメータ）もあるため、体温で補正した正確な値を得る必要がある。検査値でよく異常値となるものとして、乳酸、アミラーゼ、肝酵素はすべて上昇、白血球数や血小板数はやや低下、ヘマトクリット値はやや上昇、pHは通常やや低下となる^{33, 62-64}。ECLS患者ではこれらの異常はよく認められ、密にモニタリングするだけで済むことが多い。

7. 薬物クリアランスの低下

低体温療法中の薬物クリアランスと代謝は通常低下する。これは肝酵素の働きが緩徐になるためである。同じ効果を得るために、点滴速度やボラス投与量の増量が必要となる。ECLSと組み合わせると、ECLS自体が分布容積の増加により薬物の作用が減弱することがよく知られているため、鎮静・鎮痛の管理は非常に難しい³⁴。

8. 皮膚損傷

低体温療法の副作用で最も障害されやすい臓器は皮膚である。冷却する過程で末梢の血管収縮を生じ、不動化された患者の皮膚を傷つけやすい。こうした患者は圧がかかる部位を持続的に変更できる特別なベッドを設置したり、さらには褥瘡や皮膚の障害を防ぐための頻回の体位変換が必要になる。もしもシバリングが重篤で鎮静管理でコントロールできない場合には、筋弛緩薬が必要となり、長期間のEEGモニターが必要となる^{33, 34}。モ

ニターの電極それ自体が、持続的に1か所に圧をかけることで皮膚障害を生じる。ECLS中の患者では、体位を変換することは難しく、リスクがあり、困難で、特別なベッドは一般的ではないものの、体格の大きい患者では考慮すべきであろう。

9. シバリング

シバリングは低体温療法で最も頻度が高く、普通に起こりうる副作用である。前述したように、血管収縮によっても体温低下を防ぐことができず中枢音が35.5°C以下になると生理的反応としてシバリングが生じる⁴⁴⁻⁴⁷。鎮静薬や筋弛緩薬などあらゆる手段を講じるが、基本的には長期間の筋弛緩を避けることがゴールとなる。筋弛緩のための硫酸マグネシウム塩の静注、短時間作用型のオピオイドとしてメペリジン、抗不安作用のベンゾジアゼピン、成人での鎮静薬としてのプロポフォール、シバリングに対して短時間作用型筋弛緩薬がよく用いられる^{33, 34}。動物実験で低体温療法中に、不十分な鎮静中に筋弛緩薬を用いると、低体温療法の有用性がみられなかった反面、十分な鎮静下であれば、回復し有用性が確認されている^{65, 66}。シバリングに対して使用される他の薬物として、クロニジンやデクスメデトミジンも用いられる。シバリングは代謝率を増やしICPを上昇させるため、低体温療法の成功はシバリングのコントロールにかかっているといえる。

神経学的予後の改善については、外傷性脳損傷、目の前の心肺停止、周産期の低酸素性脳症といった患者群では低体温療法の有用性があり、行われている。さらに小児での研究結果からも、低体温療法の有用性が認められている。ECLS患者の治療に際しては、低体温療法について十分に理解し、適応のある症例には導入すべきである。

偶発的低体温と ECLS

偶発的低体温と ECLS を用いた復温について簡単に述べる。重度低体温や心停止に対して人工心肺を用いて蘇生を行い成功した初期の症例報告以来、ECLSの使用が広く普及し、ECLSは蘇生の際に広く用いられている。偶発性低体温症が起こる

地域では, ECLS の有用性が検討されてきた⁶⁷⁻⁶⁹。この蘇生は, ECLS を用いて急速復温を迅速に実行することが原則である。患者の発見から最短で復温するには大腿動・静脈からのカニューレションが, 最も後遺症が少なく, 予後が改善される。VA-ECLS により循環動態を補助しつつ, 熱交換器に用いて段階的にかつ速やかに復温させる。VA-ECLS を装着しているため, 心機能が回復するまで循環動態を完全にサポート可能であり, 心室性不整脈(除細動 +/- 薬物治療を要する)を完全にサポートできるためである⁶⁷⁻⁶⁹。

偶発性低体温において予後や生存率を改善させるためには, いかに早く患者を救助し搬送して, ECLS を開始できるかということが重要である。さらによい結果を得るためには, 組織された救助チームのあること, 基礎疾患の少ない若い患者であること, 先行した窒息がないこと, 28°C 未満の重度低体温であることが挙げられている⁶⁸。症例報告以外に, 重度低体温や長い心停止後の生存のために, ECLS 装着が必須である⁷⁰⁻⁷²。適応のある限られた症例に対して, 早期に ECLS を導入することで, よい予後が期待される。それゆえに ECLS センターとして, プロトコルを理解し, いつ実効するかが重要である。

文献

- Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1995; 333:817-22.
- Kramer N, Meyer TJ, Meharg J, et al. Randomized, prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:1799-806.
- Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, et al. Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: A randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282:54-61.
- Brower RG, Matthay MA, Morris A, et al. *N Engl J Med* 2000; 342:1301-8.
- Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, et al. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 2000; 342:1471-7.
- Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, et al. Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): A randomized controlled trial. *Lancet* 2008; 371:126-34.
- Kress JP, Gehlbach B, Lacy M, et al. The long-term psychological effects of daily sedative interruption on critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:1457-61.
- Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, et al. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: A randomized controlled trial. *Lancet* 2009; 373:1874-82.
- Herridge MS, Tansey CM, Matté A, et al. Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2011; 364:1293-304.
- Bhatt-Mehta V, Annich G. Sedative clearance during extracorporeal membrane oxygenation. *Perfusion* 2005; 20: 309-15.
- Mulla H, Lawson G, von Anrep C, et al. In vitro evaluation of sedative drug losses during extracorporeal membrane oxygenation. *Perfusion* 2000; 15:21.
- Burda G, Trittenwein G. Issues of pharmacology in pediatric cardiac extracorporeal membrane oxygenation with special reference to analgesia and sedation. *Artificial Organs* 1999; 23:1015-19.
- Ahsman MJ, Hanekamp M, Wildschut ED, et al. Population pharmacokinetics of midazolam and its metabolites during venoarterial extracorporeal membrane oxygenation in neonates. *Clin Pharmacokinet* 2010; 49(6):407-19.
- Mulla H, Lawson G, von Anrep C, et al. In vitro evaluation of sedative drug losses during extracorporeal membrane oxygenation. *Perfusion* 2000; 15:21-6.
- Mulla H, Lawson G, Woodland ED, et al. Effects of neonatal extracorporeal membrane oxygenation circuits on drug disposition. *Curr Ther Res* 2000; 61: 838-48.
- Wildschut ED, Ahsman MJ, Allegaert K, et al. Determinants of drug absorption in different ECMO circuits. *Intensive Care Med* 2010; 36:2109-16.
- Buck ML. Pharmacokinetic changes during extracorporeal membrane oxygenation. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42:403-17.
- Sessler CN, Varney K. Patient-focused sedation and analgesia in the ICU. *Chest* 2008; 133(2):552-565.
- Kollef MH, Levy NT, Ahrens TS, et al. The use of continuous iv sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation. *Chest* 1998; 114(2):541-8.
- Gelbach B, Kress JP. Pain control, sedation, and the use of muscle relaxants. In: *Principles of Critical Care*; 3rd Edition. Editors Hall JB, Schmidt GA, Wood LDH. McGraw-Hill. 2005.
- Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, et al. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med* 2002; 30:119.
- McMillian WD, Taylor S, Lat I. Sedation, analgesia, and delirium in the critically ill patient. *J Pharm Prac* 2011; 24(1):27-34.
- Frenckner B, Tibboel D. Sedation and management of pain on ECLS. In: *ECMO Extracorporeal Cardiopulmonary support in critical care*. 3rd edition. Editors Van Meurs K, Lally KP, Peek G, Zwischenberger JB. ELSO, Ann Arbor, Michigan, 2005.
- DeBerry BB, Lynch JE, Chernin JM, et al. A sur-

- vey for pain and sedation medications in pediatric patients during extracorporeal membrane oxygenation. *Perfusion* 2005; 20:139-43.
25. Diedrich DA, Brown DR. Propofol infusion syndrome in the ICU. *J Intensive Care Med* 2011; 26:59-72.
 26. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, et al. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: A randomized trial. *JAMA* 2009; 301(5):489-99.
 27. Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL, et al. Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: The MENDS randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 298(22):2644-53.
 28. Hansen-Flaschen JH, Brazinsky S, Basile C, Lanken PN. Use of sedating drugs and neuromuscular blocking agents in patients requiring mechanical ventilation for respiratory failure: A national survey. *JAMA* 1991; 66:2870.
 29. Ely EW, Shintani A, Truman B, et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA* 2004; 291(14):1753-62.
 30. Ely EW, Gautam S, Margolin R, et al. The impact of delirium in the intensive care unit on hospital length of stay. *Intensive Care Med* 2001; 27(12):1892-900.
 31. Bergeron N, Dubois MJ, Dumont M, et al. Intensive Care Delirium Screening Checklist: Evaluation of a new screening tool. *Intensive Care Med* 2001; 27(5):859-64.
 32. Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, et al. Delirium in mechanically ventilated patients: Validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). *JAMA* 2001; 286(21):2703-10.
 33. Polderman KH. Induced hypothermia and fever control for prevention and treatment of neurological injuries. *Lancet* 2008; 371:1955-69.
 34. Arpino PA, Greer DM. Practical Pharmacologic aspects of therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Pharmacotherapy* Vol.28, No.1, 2008.
 35. Vandam DV, Butnap TK. Hypothermia. *N Engl J Med* 1959; 261:546-53.
 36. Benson DW, Williams GR, Spencer FC, Yates AJ. The use of hypothermia after cardiac arrest. *Anesth Analg* 1958; 38:423-8.
 37. Nolan JP, Deakin CD, Soar J, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2005. Section 4. Adult Advanced Life Support. *Resuscitation* 2005; 67(Suppl 1):S39-S86.
 38. Kees H, Polderman KH, Ingeborg H. Therapeutic Hypothermia and Controlled normothermia in the intensive care unit: Practical considerations, side effects, and cooling methods. *Crit Care Med* Vol.37, No.3, 2009.
 39. Jacobs SE, Morley CJ, Inder TE, et al. For the infant cooling evaluation collaboration: Whole-body hypothermia for term And near-term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Arch Pediatr Adolesc Med* Vol.165, No.8, Aug 2011.
 40. Tagin MA, Woolcott CG, Vincer MJ, et al. Hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: An updated systematic review and meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* Published Online February 6, 2012.
 41. [Http://www.thapca.org](http://www.thapca.org)
 42. Zeiner A, Holzer M, Sterz F, et al. Hyperthermia after cardiac arrest is associated with an unfavorable neurologic outcome. *Arch Intern Med* 2001; 161:2007-12.
 43. Diringner MN, Reaven NL, Funk SE, et al. Elevated body temperature independently contributes to increased length of stay in neurologic intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2004; 32:1489-95.
 44. Frank SM, Fleisher LA, Breslow MJ, et al. Perioperative maintenance of normothermia reduces the incidence of morbid cardiac events. A randomized clinical trial. *JAMA* 1997; 277:1127-34.
 45. Frank SM, Beattie C, Christopherson R, et al. Unintentional hypothermia is associated with postoperative myocardial ischemia. The Perioperative Ischemia Randomized Anesthesia Trial Study Group. *Anesthesiology* 1993; 78:468-76.
 46. Leslie K, Sessler DI. Perioperative hypothermia in the high-risk surgical patient. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2003; 17:485-98.
 47. De Witte J, Sessler DI. Perioperative Shivering: Physiology and Pharmacology. *Anesthesiology* 2002; 96:467-84.
 48. Leduc J. Catecholamine production and release in exposure and acclimation to cold. *Acta Physiol Scand* 1961; 183(Suppl):1-101.
 49. Frank SM, Higgins MS, Breslow MJ, et al. The catecholamine, cortisol, and hemodynamic responses to mild perioperative hypothermia: A Randomized Clinical Trial. *Anesthesiology* 1995; 82:83-93.
 50. Zeiner A, Sunder-Plassmann G, Sterz F, et al. The effect of mild therapeutic hypothermia on renal function after cardiopulmonary resuscitation in men. *Resuscitation* 2004; 60:253-61.
 51. Polderman KH, Peerdeman SM, Girbes AR. Hypophosphatemia and hypomagnesemia induced by cooling in patients with severe head injury. *J Neurosurg* 2001; 94:697-705.
 52. Patt A, Mccroskey B, Moore E. Hypothermia-induced coagulopathies in trauma. *Surg Clin North Am* 1988; 68:775-85.
 53. Valeri CR, Macgregor H, Cassidy G, et al. Effects of temperature on bleeding time and clotting time in normal male and female volunteers. *Crit Care Med* 1995; 23:698-704.
 54. Michelson AD, Macgregor H, Barnard MR, et al. Hypothermia-induced reversible platelet dysfunction. *Thromb Haemost* 1994; 71:633-40.
 55. Watts DD, Trask A, Soeken K, et al. Hypothermic Coagulopathy in Trauma: Effect of varying levels of hypothermia on enzyme speed, platelet function, and fibrinolytic activity. *J Trauma* 1998; 44:846-54.
 56. Van Den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345:1359-67.
 57. Van Den Berghe G, Wilmer, Hermans G, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006; 354:449-61.
 58. Lundgren J, Smith ML, Siesjo BK. Influence of mod-

- erate hypothermia on ischemic brain damage incurred under hyperglycemic conditions. *Exp Brain Res* 1991; 84:91-101.
59. De Courten-Myeres GM, Kleinholz M, Wagner KR, et al. Normoglycemia (not hypoglycemia) optimizes outcome from middle cerebral artery occlusion. *J Cereb Blood Flow Metab* 1994; 14:227-36.
60. Capesse, Hunt, Malmberg, et al. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in non-diabetic and diabetic patients: A Systematic Overview. *Stroke* 2001; 32:2426-32.
61. Polderman KH, Girbes ARJ. Intensive insulin therapy: Of harm and health, of hypes and hypoglycemia. *Crit Care Med* 2006; 34:246-8.
62. Kern FH, Greeley WJ. Pro. pH-stat management of blood gases is not preferable to alpha-stat in patients undergoing brain cooling for cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1995; 9:215-8.
63. Burrows FA. Con. pH-stat management of blood gases is preferable to alpha-stat in patients undergoing brain cooling for cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1995; 9:219-21.
64. Laussen PC. Optimal blood gas management during deep hypothermic paediatric cardiac surgery: Alpha-stat is easy, but pHstat may be preferable. *Paediatr Anaesth* 2002; 12:199-204.
65. Thoresen M, Satas S, Loberg EM, et al. Twenty-four hours of mild hypothermia in unsedated newborn pigs starting after a severe global hypoxic-ischemic insult is not neuroprotective. *Pediatr Res* 2001; 50:405-11.
66. Tooley JR, Satas S, Porter H, et al. Head cooling with mild systemic hypothermia in anesthetized piglets is neuroprotective. *Ann Neurol* 2003; 53:65-72.
67. Saxena P, Shehatha J, Boyt A, et al. Role of extracorporeal management of accidental deep hypothermia. Department of Cardiothoracic Surgery, University of Western Australia, Sir Charles Gairdner Hospital, Nedlands, WA 6009, Australia. *Heart, Lung and Circulation* 2009; 18:410-8.
68. Walpoth BH, Walpoth-Aslan BN, Mattle HP, et al. Outcome of survivors of accidental deep hypothermia and circulatory arrest treated with extracorporeal blood warming. *N Engl J Med* 1997; 337:1500-5.
69. Farstada M, Andersenb KS, Kollera ME, et al. Rewarming from accidental hypothermia by extracorporeal circulation. A retrospective study. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 2001; 20:58-64.
70. Herity B, Daly L, Bourke GJ, Horgan JM. Hypothermia and mortality and morbidity: An epidemiological analysis. *J Epidemiol Community Health* 1991; 45:19-23.
71. Hauty MG, Esrig BC, Hill JG, Long WB. Prognostic factors in severe accidental hypothermia: Experience from the Mt. Hood tragedy. *J Trauma* 1987; 27:1107-12.
72. Kornberger E, Mair P. Important aspects in the treatment of severe accidental hypothermia: The Innsbruck experience. *J Neurosurg Anesthesiol* 1996; 8:83-7.

Geoffrey M. Fleming MD, Patrick D. Brophy MD

腎機能

腎臓の主な役割は水分・電解質の恒常性の維持と老廃物の排泄である。また、腎臓は内分泌・代謝臓器としても重要であり、グルタチオンを含む抗酸化物質産生と、エリスロポエチンなどのホルモン産生も行っている。腎臓の老廃物排泄能が低下すると、血清クレアチニン値が上昇する。腎機能障害は同時に水分調節能障害をまねくが、腎補助療法は電解質異常、高度のアシドーシス、そして急性腎傷害といった人工透析の古典的適応に従って実施されているのが現状である。

腎機能障害の定義

これまでに30種類もの腎不全の定義があるが、近年統一した見解が形成されつつある。基本的には、ある閾値を超えた血清クレアチニン値の上昇もしくは尿量の減少と定義されていた。定義の不明確さは腎不全の発症率、治療、予後に関する比較に困難をまねいた。Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) のグループは成人の急性腎傷害 (AKI) の重症度分類である RIFLE 分類¹を策定し、さらに小児患者を対象とした pRIFLE 分類²を作成した。Acute Kidney Injury Network (AKIN) は RIFLE 分類に小改訂を加え、“リスクのある”軽症から“明らかな”腎不全まで、AKI を stage 1~3 に分類した³。いずれの分類においても、重症度評価には血清クレアチニン値の絶対値ではなく、GFR (糸球体濾過率) の前値に対する上昇率を評価項目として採用している。これにより、個々の患者の腎機能低下が評価可能となった。

AKIN, pRIFLE, RIFLE の基準に基づいた AKI の新しい診断基準の策定後も、腎障害の診断に血清

クレアチニン値の計測は必須である。クレアチニン値はほぼすべての医療機関で測定が可能であるが、GFR を過大評価する危険がある⁴⁻⁷。加えて、AKI 時の血清クレアチニン値の上昇は、侵襲からおよそ24~48時間後と遅れる。さらに新生児の血中クレアチニン値は母胎の影響を受けることと、新生児のGFRは抑制されている (~50 mL/min/1.73m²) ため、新生児の AKI における pRIFLE 分類の信憑性は現時点では不明である⁸。救急医療における慢性腎障害患者の急性増悪の診断や支持療法開始のタイミングについても十分な検討がなされていない。したがって、重症患者の AKI 診断に有用なバイオマーカーの検索が必要である。現在検討されているマーカーのなかにはいくつか有望なものもあり⁹⁻¹¹、近い将来、AKI においても急性心筋梗塞の診断のように、いくつかのバイオマーカーの組み合わせで診断が可能となるであろう。

現在のところ、ELSO レジストリー (症例登録) では血清クレアチニン値と慢性維持透析の有無をもって“腎合併症”の有無を登録している。ECMO 中の腎合併症の有無は、血清クレアチニン値が 1.5~3 mg/dL あるいは >3 mg/dL の範囲で定義されているが、正常クレアチニン値が 0.3~1 mg/dL であるような体格の小さな患者にはふさわしくない。正常値の限界である。体格がクレアチニン値に与える影響を考慮すべきである。

急性腎傷害 (AKI)

成人も小児も ICU における AKI の原因は、多くが二次的 AKI である。定義にもよるが、小児 ICU における AKI の発症頻度は 4.5~8.5% と報告されている¹²⁻¹⁷。最近の成人を対象とした多国間の調査では 5.7% と報告された¹⁸。先進国においては人工心肺の使用、急性尿細管壊死、重症敗血

表 13.1 ELSO レジストリーにおける年齢別、ECMO の適応別、AKI の重症度別の腎合併症の発症数と発症率

Age Group	Support Indication	AKI Category	Number	Incidence
Neonatal	Respiratory	SCr 1.5–3 mg/dL	1,735	7.1%
		SCr >3 mg/dL	334	1.4%
		RST	4,700	19.3%
	Cardiac	SCr 1.5–3 mg/dL	584	13.4%
		SCr >3 mg/dL	74	1.7%
		RST	1,827	41.8%
Pediatric	Respiratory	SCr 1.5–3 mg/dL	464	9.8%
		SCr >3 mg/dL	219	4.6%
		RST	1999	42.4%
	Cardiac	SCr 1.5–3 mg/dL	636	12.4%
		SCr >3 mg/dL	248	4.8%
		RST	1,963	38.3%
Adult	Respiratory	SCr 1.5–3 mg/dL	442	20.3%
		SCr >3 mg/dL	288	13.2%
		RST	1,119	51.3%
	Cardiac	SCr 1.5–3 mg/dL	449	31.8%
		SCr >3 mg/dL	313	22.2%
		RST	693	49%

SCr: serum creatinine, RST: renal supportive therapy

症による全身性炎症反応症候群 (SIRS) などによる疾患や治療に伴う虚血が AKI の主因である。つまり、病因は原発性腎疾患から複数の慢性疾患をもつ患者における開心術のように高度な治療に伴うものへとシフトしている。人工心肺後の AKI の発症機序については虚血/再灌流傷害、炎症、酸化ストレス、一酸化窒素産生減少などの関与が想定されている^{19–21}。人工心肺後の AKI の発症を抑制するための有効な治療法はいまだ見出されていない。

ECMO 中の AKI の最近の頻度は、2 つの情報で推測できる。まず、ECMO を導入したさまざまな患者群について、単施設の報告が多く存在し、AKI 発症の関係する因子について述べられている。次に、ELSO の患者登録データに基づく国際的な多施設データであるが、AKI の定義については問題がありそうだ。単施設からの報告では、新生児において ECMO 中の AKI 発症率は 22–71% であり、特に人工心肺後のグループで高率であった^{22, 23}。血清クレアチニン値を用いた ELSO

レジストリーのデータでは、新生児の AKI 発症率は 10–22% であった。小児と成人に関する多施設検討の報告は、現時点ではない^{24–28}。単施設からの報告では、新生児を除く小児における AKI 発症率は 12–30%^{29–31}、成人では 50%^{32, 33}と報告されている。腎補助療法 (RST) の有無を AKI の定義に加えた場合、単施設の AKI 発症率はかなり増加することとなる^{22, 29–32, 34, 35}。最新の ELSO レジストリーのデータを表 13.1 に示す³⁶。単施設からのデータと ELSO レジストリーのデータには大きな差が認められることから、AKI の定義がさまざまである証左といえよう。

溢水

小児の重症患者において溢水の影響を調査することは重要な課題である。重症成人患者では、病初期における溢水状態の改善により予後を改善する可能性がある^{37, 38}。小児においても、溢水状態は死亡率の上昇と関連していることが数々の報告で示されてきた^{39–42}。これらの後ろ向き研究にお

いて、10%以上の溢水状態は予後を悪化させる可能性が示唆されている。小児の持続的血液浄化療法に関する前向き研究⁴³において、持続的血液浄化療法（CRRT）によりドライウェイトで管理が可能であった群は、溢水状態の群に比べ生存率の改善が認められた（生存率 76% vs. 36%）^{44, 45}。また、同様の結果が成人患者においても報告されており、溢水状態は重症患者の予後不良のバイオマーカーともいわれ、成人例では注目されている⁴⁶⁻⁴⁸。現在のところ、溢水状態と死亡率との因果関係は不明であるものの、両者には明らかな関連性が存在する。

ECMO 施行中の溢水状態に関する研究は 1990 年代に新生児において開始された。Roy らは、VV-ECMO 中の乳児呼吸不全患者群では通常の人工呼吸群に比べて体水分量の増加と尿量の減少が認められたと報告している⁴⁹。さらに、ECMO 中の溢水の発症と ECMO の実施期間には関連が認められた。ECMO 施行中の乳児呼吸不全患者では、総体水分量（TBW）と細胞外液量（ECF）の両方の増加を認めており、この両方を基準値まで戻すことができれば、肺機能が改善し体外循環から離脱できる⁵⁰。臭化ナトリウム（NaBr）で ECF を、酸化重水素（D₂O）を用いて TBW が測定可能である。呼吸不全に対して ECMO 中の乳児では全 ECMO 期間の最初の四半期（初期 25%）に最大の体重増加をきたし、体重は 7% 増加する。その後尿量の増加や人工肺、人工呼吸器回路、皮膚などからの水分の喪失により、体重増加は 2% までゆっくり減少していく⁵¹。乳児では 20% もの体重増加を ECMO 中にきたす⁵²。

新生児以外については、溢水についての十分なデータがない。Swaniker らは、ECMO 中にドライウェイトの 35% の体重増加を認めた小児患者の症例を報告している⁵³。Hoover らは、小児の ECMO 症例において腎補助療法を併用した群と非併用群を比較した。CVVH（持続的 VV 血液濾過）を併用した生存群では、非併用の生存群に比べて水分バランスが有意に小さかった（25 mL/kg/day vs. 40 mL/kg/day）³⁰。ECMO に CRRT を併用した理由を調べたところ、溢水の改善目的が 52% であっ

たという報告もある³¹。なお、成人の ECMO 症例を検討した報告はない。

ECMO と血清電解質

重症患者ではさまざまな原因で電解質異常を生じる⁵⁴。蘇生時の大量輸液負荷は電解質異常の原因となる。大量の生理食塩水の投与は、たとえば、高 Cl 性代謝性アシドーシスを惹起し、濃厚赤血球の大量投与により高カリウム血症をきたす。特に小児においてはその傾向が顕著となる⁵⁵⁻⁵⁸。重症病態においてはホルモンバランスの変化もみられる。たとえば、小児患者における抗利尿ホルモンの相対的な分泌亢進に伴う低ナトリウム血症などである^{59, 60}。ECMO 開始時の回路内のプライミング液の組成も患者の電解質に影響を及ぼす。血液を使用せずに等張液でプライミングを行っても、カルシウム無添加のプライミングでないかぎり、ほとんど電解質異常を生じない。濃厚赤血球を混合し、全血成分に近い組成によるプライミングも行われる。プライミング液の組成は施設ごとに異なるが、等張電解質液にカルシウムと新鮮凍結血漿、tromethamine か重炭酸ナトリウムの緩衝液を添加するのが一般的である。新生児における単施設のデータでは ECMO 施行群は非施行群に比べ血清ナトリウム濃度の上昇を認めたものの、145 mEq/L 以下の正常範囲内にとどまっている⁴⁹。血清カリウム濃度は正常範囲内であったが、ECMO 施行群では重炭酸イオン濃度が非施行群よりも上昇していた（31 mg/dL vs. 21 mg/dL）。これは重炭酸イオンの投与や、酢酸塩やクエン酸塩からの重炭酸イオン生成の影響によると考えられる。1994 年に発表された ELSO レジストリーのデータによれば、1~4% の症例で電解質異常を認め、低カリウム血症（<2.5 mEq/L）が最も多く、低ナトリウム血症（<125 mEq/L）と高カルシウム血症（>12 mg/dL）が最も少なかった²⁴。

腎保護

腎補助療法の適応

本章のはじめにも述べたように、腎補助療法の

目的は、腎機能を補助することで生体の恒常性を維持することにある。腎補助療法の古典的な適応は老廃物の除去を目的としていたが、最近では水分バランスの調節や栄養管理目的に施行されるようになってきた。最近の調査では、ECMO 中に腎補助療法が施行された理由として、溢水状態の改善目的が 59%であったのに対して AKI は 35%にすぎなかった⁶¹。特に、電解質異常およびその他の理由はわずかに 6%であった。腎補助療法の適応は施設ごとに異なっているのが現状である。

腎補助療法の基礎：用語

腎補助療法は、1913年に Dr. Abel により“vivi-diffusion”として最初に報告されて以来、さまざまな名称が用いられている⁶²。「腹膜透析 (PD)」, 「間欠的血液透析 (IHD)」, 「長時間低効率血液透析 (SLED)」, 「extended daily dialysis (EDD)」, 「持続的血液浄化療法 (CRRT)」など、多くの手法と呼び名がある。CRRT のなかには、slow continuous ultrafiltration (SCUF), continuous venovenous hemofiltration (CVVH), continuous venovenous hemodialysis (CVVHD), continuous venovenous hemodiafiltration (CVVHDF) などが含まれる。腎補助療法の初期には動脈脱血-静脈返血 (AV) であったが、現在は血液ポンプの導入により静脈脱血-静脈返血 (VV) のみの状況である。しかし、ECMO 施行中に血液ポンプの前後をシャントするかたちで施行される腎補助療法は AV 的腎補助療法の一種といえるかもしれない。命名上の最大の違いは、後述のように治療の生理学的意義によるものである。

腎補助療法の基礎：生理

腎補助療法の原理は半透膜を介した血液からの水と溶質の移動にある。ECMO 中の腎補助療法では“対流クリアランス”を利用したモードが最も多く施行され、80%以上の施設では SCUF もしくは CVVH が選択されている⁶¹。“対流クリアランス”である血液濾過 (hemofiltration) や限外濾過 (ultrafiltration) における水の移動は、膜間圧力差 (TMP) を利用して行われ、水の移動には溶

質の移動も伴い、浸透圧に依存する。一方、透析における拡散による除去では、溶質は濃度勾配に従って移動する。適切な分子量の溶質のみが半透膜を通過する。半透膜の内側に血液、外側に透析液を対向流で灌流させると、拡散により血中および透析液中の溶質濃度が定常状態に達する。透析液と血漿間の相対的な濃度差に伴い、溶質の除去もしくは補充が可能となる。水の移動も浸透圧較差によって生じる。

拡散は電解質や尿素など小分子量の溶質除去に有効であり、より大きな分子量の溶質除去効率は“濾過”のほうが優れている。“濾過”により除去されうる 500~5,000 Da の“中分子量”の薬物としてはバンコマイシンなどがある。SCUF を施行すれば、大量の水の除去が可能となる。しかし、新生児および小児患者では電解質異常を生じる危険性がある。水分除去を行う際には輸液管理と栄養管理に注意を払う必要がある。低張液の投与を続けた場合、急速かつ致死的な電解質異常（特に低ナトリウム血症）に陥る危険があるため、頻回に電解質のチェックを行う必要がある。血液濾過による大量の水分除去に伴って、体液量の補正には置換液の投与が必要となる。置換液を用いた体液補正は血漿成分を徐々に置換液の組成に近づけていく。血液濾過では除水量を置換液投与量よりも多くすることで、緩徐に安定した除水が可能である。血液濾過は SCUF よりもより安全に除水が可能であり、調節性に勝る。

前述の 2 つのモデルは、溶質と水の非常にシンプルで予測可能な動きを説明できるが、実際は非常に複雑である。透析においては血流量、透析液流量、初期の溶質濃度勾配などが拡散能に影響を与える。さらに、対流によって大量の溶質が水の移動とともに膜を通して移動するが、そのレベルは溶質のクリアランス特性によって決まる。最終的に、膜を介した拡散と対流によってそれぞれの方法が複雑に変化する。拡散あるいは対流によって生じたクリアランスは、計算可能であり、血流量と問題となる溶質の膜の通りやすさによって決まる。計算そのものについては、本章の目的と異なるので、最近のレビューを参照されたい⁶³。

ECMO 中の腎補助療法

ECMO 回路への接続

方法を問わず溶質や水の除去を行うためには、半透膜に血液を灌流させる必要がある。重症患者に対し腎補助療法を施行する場合、患者の循環動態が問題となるが、すでに ECMO 中の患者に血液浄化回路を追加する場合は循環動態にほとんど影響しない。血液浄化回路の接続にはさまざまな方法がある。

単純な方法として、ECMO 回路に並列に血液浄化回路を接続することができる。post-pump（動脈側）より血液浄化回路へ脱血し、pre-pump（静脈側）へ返血する（図 13.1）。ほとんどの場合、この血液濾過フィルターが対流式クリアランスのために用いられ、血流量や ECMO の回路圧を考慮すると、大量の限外濾過液が生成される。センターでは、限外濾過液の流量を制御したり測定するために 2 つの方法を用いている。“量ベースのアプローチ”では、血液濾過フィルターの出口に通常の輸液ポンプを接続し、この輸液ポンプの設定スピードで濾過液は排泄される。標準の輸液バッグの代わりに血液濾過フィルターで生じた限外濾過液を、輸液ポンプに用いるわけである³⁰。置換液は ECMO 回路を介して、または直接患者へ投与される。置換液を用いない場合には電解質異常をきたす可能性が高く、注意を要する。Jenkins らは、排液ポートに輸液ポンプを接続した場合、12.5%において輸液ポンプのエラーを認めたと報告しており、その原因は輸液ポンプの入口と出口の圧較差であると結論づけている⁶⁴。ECMO 回路に接続された場合は、輸液ポンプのエラー発生率は 40%へと増加する⁶⁵。重量計で排液バッグの重さをはかり排液量を調整する方法もあるが、重量方式では限外濾過液を調整ではなく測定しているので、“調節”という言葉はふさわしくない。除水量を減らすには、血液濾過フィルターの出口をクランプすることで限外濾過液中の静水圧を上昇させるか、排液バッグの高さを血液濾過フィルターより上げる^{22,52}。ECMO 中の腎補助療法の複雑さは、別の血液ポンプをシャント回路に組み込み、血液フィル

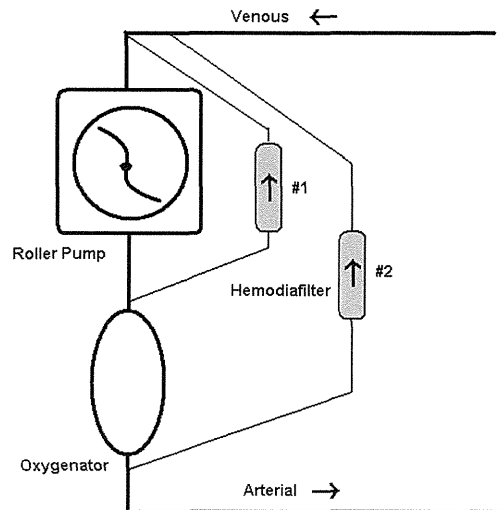


図 13.1 ECMO 回路に並列に血液浄化回路を接続した図（受動的腎補助療法）

回路#1 は人工肺の前、回路#2 は人工肺のうしろより脱血している。矢印は血流の方向を示す。

ターを通る血流量を調整することでも生じる^{22,52}。ECMO 中の腎補助療法については、初期の段階ではこの方法を用いていたが、現在ではみられなくなった。血液濾過フィルター用の独立したポンプは、広く一般的に用いられているポンプ内蔵の血液浄化装置に置き換わった。血液浄化装置を使用することで正確性が向上し、さらに回路の異常をアラームで検知することで安全性が高まる。ただし水分管理上の誤差は生じるため、注意を要する [Matthew L Paden M.D. (Children’s Healthcare of Atlanta, Emory University, Atlanta, Georgia) の未発表の私信より]。ローラーポンプを用いた ECMO の場合、図 13.2 に示すように血液浄化装置はローラーポンプの前で脱血管側の側枝に連結される。一方、遠心ポンプを用いた ECMO の場合は ECMO 回路内の陰圧が血液浄化装置に影響を与える可能性があるため、遠心ポンプ後に接続される^{31,66}。理論上はすべての血液浄化装置が ECMO 回路へ接続可能であり、製造会社もこのような回路接続法を許容している⁶¹。

ECMO 中に腎補助療法を施行する場合、標準化はされていないために、各施設の機器および経験に見合った方法を検討すべきである。ECMO 回

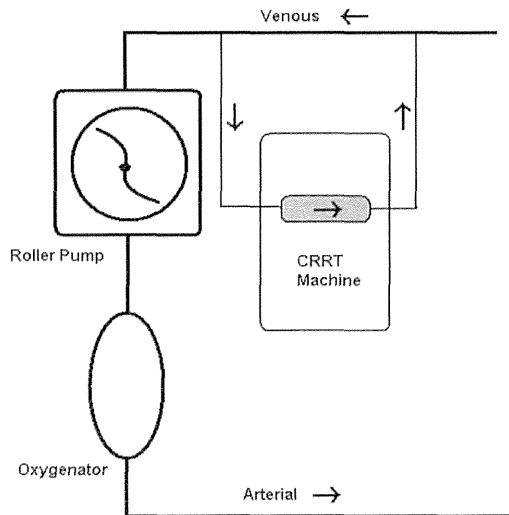


図 13.2 ローラーポンプを用いた ECMO 回路に血液浄化回路と専用コンソールを接続した図 (能動的腎補助療法)

矢印は血流の方向を示す。

路に血液浄化回路を接続するために、三方活栓やビッグテールチューブを組み込む施設も多い。さまざまな手技の違いはあっても、ECMO に腎補助療法を併用するうえでの臨床上的問題点には大きな違いはない⁶⁷。

腎補助療法の栄養面に対する影響

重症患者にとって栄養療法は重要である。栄養が重症患者の予後に与える影響に関して、主に成人患者を対象として多くの研究がなされている。経腸栄養は bacterial translocation や炎症反応を抑制することで保護的に働く^{68,69}。経腸栄養の組成に関しては、免疫強化栄養の有用性も報告されている^{70,71}。VV-ECMO もしくは VA-ECMO 施行中の新生児や小児患者に対する経腸栄養の安全性も示されている⁷²⁻⁷⁴。血液浄化療法を要する成人の AKI 患者に対する経腸栄養のガイドラインが作成されたが、小児のガイドラインはない⁷⁵。

成人 AKI 症例の栄養管理に関するガイドラインは、急性期の代謝の亢進とそれに見合ったカロリーの投与に関して言及している。AKI で腎補助療法を行う場合、通常経腸栄養を施行しているときには、特に窒素バランスと適切な蛋白質負荷

に関して注意を払う⁷⁵。血液濾過フィルターからの喪失を相殺するためには 2g/kg/day を超えるように蛋白質を追加投与する必要がある⁷⁶。さらに、グルタミン酸、グルタミン、システイン、アルギニンなどは尿素と同等の篩係数であり、血液浄化療法により体外へ除去される可能性がある。小児 CRRT registry によれば、2g/kg/day を超える蛋白質投与量に達するまでには 5 日ほどかかっている⁷⁷。蛋白質投与量と予後や多臓器不全の発症との関連は見出されていない。栄養の投与ルートに関しては、経腸栄養と非経口栄養の差異も示されていない。さらに、単施設からの報告ではあるが、腎補助療法初期における負の窒素バランスは血液濾過フィルターからの喪失であり、アミノ酸摂取量のほぼ 20% に達する⁷⁸。アミノ酸の喪失とともに、腎補助療法中にはセレンや葉酸の喪失も認められる。腎補助療法を行う症例において、これらの栄養素の喪失が免疫機能や DNA 合成能に及ぼす影響は不明である。

アウトカム (予後)

多くの研究で報告されているように、溢水状態の有無にかかわらず、AKI の発症は成人および小児の重症患者における予後不良因子である^{12-14,16,18,79-83}。術後や心疾患、あるいは重症症例については、AKI の発症は明らかに死亡率を上昇させる。人工心肺後の成人^{80,81}および小児症例⁸⁴⁻⁸⁶においても同様であり、同患者群では ECMO を必要とする症例も多い。成人の AKI 症例における研究では、AKI の重症度が増すにつれ死亡率の上昇を認めた。RIFLE 分類にて risk 群, injury 群, failure 群と重症度が増すにつれ死亡率も増加する^{82,87}。成人患者ほどの統計学的有意性は認められないが、小児患者においても同様の傾向を認めている⁸⁸。溢水状態は小児^{39-42,44,45}および成人^{37,38,46-48}のいずれにおいても死亡率増加の危険因子である。

ECMO 症例において AKI を発症すると明らかに予後が悪化する。乳児および小児において ECMO 施行中に AKI を合併した場合の生存率

表 13.2 ELSO レジストリーにおける年齢, 補助目的, AKI カテゴリー別累積生存率
各年齢層における補助目的ごとの生存率と AKI カテゴリーごとの生存率を示す³⁶。

Age Group	Support Indication	AKI Category	AKI Survival	Cohort Survival
Neonatal	Respiratory	SCr 1.5–3 mg/dL	52%	75%
		SCr >3 mg/dL	36%	
		RST	50%	
	Cardiac	SCr 1.5–3 mg/dL	22%	39%
		SCr >3 mg/dL	22%	
		RST	22.6%	
Pediatric	Respiratory	SCr 1.5–3 mg/dL	31%	56%
		SCr >3 mg/dL	27%	
		RST	38.8%	
	Cardiac	SCr 1.5–3 mg/dL	27.7%	47%
		SCr >3 mg/dL	29%	
		RST	33.3%	
Adult	Respiratory	SCr 1.5–3 mg/dL	36%	53%
		SCr >3 mg/dL	38%	
		RST	42.7%	
	Cardiac	SCr 1.5–3 mg/dL	31%	34%
		SCr >3 mg/dL	25%	
		RST	23.5%	

は 0~63%と報告されているが、近年は改善傾向にある^{22, 24, 29–31, 35, 89–93}。ただし、報告された生存率には、研究の時期, 対象年齢, 心補助か肺補助か, 単施設での検討か ELSO レジストリーのデータを用いた検討か否かで差がみられる。表 13.2 は最新の ELSO レジストリーをもとにした生存率を示しているが、各年齢層における補助目的別の生存率と比較すると、AKI を合併した場合、その重症度にかかわらず生存率は低下している。腎補助療法が施行された群は非施行 AKI 群に比べ生存率の改善傾向を認めるが、ELSO レジストリーでは腎補助療法が溢水に対して施行されたのか、AKI に対して施行されたのかが明らかでないため、生存率改善効果との因果関係は不明である。いくつかの単施設からの報告によれば、ECMO 中に腎補助療法を要した群は、非施行群に比べ生存率が低かった^{30, 31, 89}。これは腎補助療法が、より重症の患者群に対して施行された結果であると考えられる。CRRT は間欠的腎補助療法に比べ死亡率が上昇したという報告があるが、この結果もやはり CRRT がより重症度の高い患者群に施行されたことによ

るバイアスが影響している^{94–96}。腎補助療法の施行と非施行に関する無作為化試験の報告はないが、近年の pRIFLE 観察研究によれば、腎補助療法を施行されなかった AKI 分類 F 群患者の 66%は 24 時間以内に死亡している²。単施設からのさらに新しい報告³¹では、ECMO 中に腎補助療法が施行された患者の生存率は腎補助療法のみが施行された患者の生存率⁴⁴とほぼ同等であった。AKI, 溢水, 腎代替療法が ECMO 患者の予後に及ぼす影響を調べるためには、さまざまな患者群を対象としたさらなる研究が必要である。

AKI 後の腎不全の発症は、医療費の高騰および診療の長期化の観点からも重要である。AKI を発症した成人重症症例を対象とした多施設共同研究の報告によれば、完全に腎機能が回復したのが 15~18%、部分的回復が 9%であり、人工透析なしに自宅退院となったのは 15~16%にすぎなかった⁹⁷。欧州における同様の検討では、AKI 患者の 12%が、発症 6 か月後にも腎補助療法を受けていた⁹⁸。今のところ、小児において同様の検討がなされた報告はない。1990~1999 年におけるミシガン

大学からの報告⁹¹では、ECMO 中に腎補助療法が施行された症例の 93%で腎機能は回復している。Pedan らは 1997~2007 年の期間において、アトランタ小児病院で ECMO と CVVH が併施された生存症例の 96%は、退院時に腎機能は回復していたと報告した。もともと腎疾患をもつ症例では腎機能の回復が得られない場合が多かった⁹¹。米国以外では、チリの Cavagnaro ら⁹²は、ECMO を施行した 12 例の小児を対象に検討を行い、生存退院率は 83%で腎補助療法を併施した 6 例は全例腎機能が回復したと報告した。ELSO レジストリーには AKI 後の腎機能の改善に関する記録はない。

結論

重症症例では成人と小児の区別なく、AKI はよく認められる合併症であり、多臓器不全の発症や死亡率の上昇に関与している。AKI の新しい定義と重症度分類は今後の研究に有用である。心疾患におけるトロポニンのように有用で特異的なバイオマーカーは AKI においては未開発である。溢水状態は腎不全の徴候の一つとして重要であるとともに、ECMO 中の腎補助療法導入の指標としても重要である。溢水状態の存在は予後を悪化させるが、腎補助療法により溢水状態を改善できれば予後は改善できる。

ECMO 施行中の AKI の正確な合併率はいまだ明らかとされていない。AKI と溢水はいずれも ECMO 症例の予後を悪化させると考えられるが、現在の ELSO レジストリーでは AKI の定義の問題で過小評価される可能性がある。ECMO 中の AKI や溢水の正確な合併率および予後に対する影響を調べるために、ELSO レジストリーに、より詳細な腎機能に関するデータを集積する必要がある。さらに、ECMO 中の腎補助療法の併用が患者予後に及ぼす影響についても調査する必要がある。腎補助療法を ECMO 回路内に組み込む場所、使用する機器、使用するモードなどに関しても、検討を行う必要がある。ECMO や腎補助療法に使用される機器は、溢水の防止やサイトカインの抑制、長期短期にわたる患者予後に対して

大きな影響を及ぼす可能性がある。

文献

1. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*. Aug 2004; 8(4):R204-212.
2. Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL, Washburn KK, Jefferson LS, Goldstein SL. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney Int*. May 2007; 71(10):1028-1035.
3. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007; 11(2):R31.
4. Chantler C, Garnett ES, Parsons V, Veall N. Glomerular filtration rate measurement in man by the single injection methods using 51Cr-EDTA. *Clin Sci*. Aug 1969; 37(1):169-180.
5. Moore AE, Park-Holohan SJ, Blake GM, Fogelman I. Conventional measurements of GFR using 51Cr-EDTA overestimate true renal clearance by 10 percent. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. Jan 2003; 30(1):4-8.
6. Proulx NL, Akbari A, Garg AX, Rostom A, Jaffey J, Clark HD. Measured creatinine clearance from timed urine collections substantially overestimates glomerular filtration rate in patients with liver cirrhosis: a systematic review and individual patient meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. Aug 2005; 20(8):1617-1622.
7. Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, Myers BD. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int*. Nov 1985; 28(5):830-838.
8. Arant BS, Jr. Postnatal development of renal function during the first year of life. *Pediatr Nephrol*. Jul 1987; 1(3):308-313.
9. Devarajan P. The future of pediatric acute kidney injury management—biomarkers. *Semin Nephrol*. Sep 2008; 28(5):493-498.
10. Edelstein CL. Biomarkers of acute kidney injury. *Adv Chronic Kidney Dis*. Jul 2008; 15(3):222-234.
11. Trof RJ, Di Maggio F, Leemreis J, Groeneveld AB. Biomarkers of acute renal injury and renal failure. *Shock*. Sep 2006; 26(3):245-253.
12. Bailey D, Phan V, Litalien C, et al. Risk factors of acute renal failure in critically ill children: A prospective descriptive epidemiological study. *Pediatr Crit Care Med*. Jan 2007; 8(1):29-35.
13. Bunchman TE, McBryde KD, Mottes TE, Gardner JJ, Maxvold NJ, Brophy PD. Pediatric acute renal failure: outcome by modality and disease. *Pediatr Nephrol*. Dec 2001; 16(12):1067-1071.
14. Chang JW, Tsai HL, Wang HH, Yang LY. Outcome and risk factors for mortality in children with acute renal failure. *Clin Nephrol*. Dec 2008; 70(6):485-489.
15. Hui-Stickle S, Brewer ED, Goldstein SL. Pediatric ARF epidemiology at a tertiary care center from

- 1999 to 2001. *Am J Kidney Dis.* Jan 2005; 45(1):96-101.
16. Moghal NE, Brocklebank JT, Meadow SR. A review of acute renal failure in children: incidence, etiology and outcome. *Clin Nephrol.* Feb 1998; 49(2):91-95.
 17. Williams DM, Sreedhar SS, Mickell JJ, Chan JC. Acute kidney failure: a pediatric experience over 20 years. *Arch Pediatr Adolesc Med.* Sep 2002; 156(9):893-900.
 18. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA.* Aug 17 2005; 294(7):813-818.
 19. Alonso de Vega JM, Diaz J, Serrano E, Carbonell LF. Oxidative stress in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med.* Aug 2002; 30(8):1782-1786.
 20. Bellomo R, Auriemma S, Fabbri A, et al. The pathophysiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury (CSA-AKI). *Int J Artif Organs.* Feb 2008; 31(2):166-178.
 21. Chatterjee PK. Novel pharmacological approaches to the treatment of renal ischemiareperfusion injury: a comprehensive review. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* Oct 2007; 376(1-2):1-43.
 22. Sell LL, Cullen ML, Whittlesey GC, Lerner GR, Klein MD. Experience with renal failure during extracorporeal membrane oxygenation: treatment with continuous hemofiltration. *J Pediatr Surg.* Jul 1987; 22(7):600-602.
 23. Smith AH, Hardison DC, Worden CR, Fleming GM, Taylor MB. Acute renal failure during extracorporeal support in the pediatric cardiac patient. *ASAIO J.* Jul-Aug 2009; 55(4):412-416.
 24. Zwischenberger JB, Nguyen TT, Upp JR, Jr., et al. Complications of neonatal extracorporeal membrane oxygenation. Collective experience from the Extracorporeal Life Support Organization. *J Thorac Cardiovasc Surg.* Mar 1994; 107(3):838-848; discussion 848-839.
 25. Haines NM, Rycus PT, Zwischenberger JB, Bartlett RH, Undar A. Extracorporeal Life Support Registry Report 2008: neonatal and pediatric cardiac cases. *Asaio J.* Jan-Feb 2009; 55(1):111-116.
 26. Meyer DM, Jessen ME. Results of extracorporeal membrane oxygenation in neonates with sepsis. The Extracorporeal Life Support Organization experience. *J Thorac Cardiovasc Surg.* Mar 1995; 109(3):419-425; discussion 425-417.
 27. Meyer DM, Jessen ME, Eberhart RC. Neonatal extracorporeal membrane oxygenation complicated by sepsis. *Extracorporeal Life Support Organization. Ann Thorac Surg.* Apr 1995; 59(4):975-980.
 28. Rajagopal SK, Almond CS, Laussen PC, Rycus PT, Wypij D, Thiagarajan RR. Extracorporeal membrane oxygenation for the support of infants, children, and young adults with acute myocarditis: a review of the Extracorporeal Life Support Organization registry. *Crit Care Med.* Feb 2010; 38(2):382-387.
 29. Zahraa JN, Moler FW, Annich GM, Maxvold NJ, Bartlett RH, Custer JR. Venovenous versus venoarterial extracorporeal life support for pediatric respiratory failure: are there differences in survival and acute complications? *Crit Care Med.* Feb 2000; 28(2):521-525.
 30. Hoover NG, Heard M, Reid C, et al. Enhanced fluid management with continuous venovenous hemofiltration in pediatric respiratory failure patients receiving extracorporeal membrane oxygenation support. *Intensive Care Med.* Dec 2008; 34(12):2241-2247.
 31. Paden ML, Warshaw BL, Heard ML, Fortenberry JD. Recovery of renal function and survival after continuous renal replacement therapy during extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatr Crit Care Med.* May 6 2010.
 32. Muehrcke DD, McCarthy PM, Stewart RW, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for postcardiotomy cardiogenic shock. *Ann Thorac Surg.* Feb 1996; 61(2):684-691.
 33. Yap HJ, Chen YC, Fang JT, Huang CC. Combination of continuous renal replacement therapies (CRRT) and extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) for advanced cardiac patients. *Ren Fail.* Mar 2003; 25(2):183-193.
 34. Maclaren G, Butt W, Best D, Donath S, Taylor A. Extracorporeal membrane oxygenation for refractory septic shock in children: one institution's experience. *Pediatr Crit Care Med.* Sep 2007; 8(5):447-451.
 35. Weber TR, Connors RH, Tracy TF, Jr., Bailey PV, Stephens C, Keenan W. Prognostic determinants in extracorporeal membrane oxygenation for respiratory failure in newborns. *Ann Thorac Surg.* Nov 1990; 50(5):720-723.
 36. ELSO. ECLS Registry Report: International Summary. Extracorporeal Life Support Organization, Ann Arbor MI. July, 2010 2010.
 37. Alsous F, Khamiees M, DeGirolamo A, Amoateng-Adjepong Y, Manthous CA. Negative fluid balance predicts survival in patients with septic shock: a retrospective pilot study. *Chest.* Jun 2000; 117(6):1749-1754.
 38. Schuller D, Mitchell JP, Calandrino FS, Schuster DP. Fluid balance during pulmonary edema. Is fluid gain a marker or a cause of poor outcome? *Chest.* Oct 1991; 100(4):1068-1075.
 39. Foland JA, Fortenberry JD, Warshaw BL, et al. Fluid overload before continuous hemofiltration and survival in critically ill children: a retrospective analysis. *Crit Care Med.* Aug 2004; 32(8):1771-1776.
 40. Gillespie RS, Seidel K, Symons JM. Effect of fluid overload and dose of replacement fluid on survival in hemofiltration. *Pediatr Nephrol.* Dec 2004; 19(12):1394-1399.
 41. Goldstein SL, Currier H, Graf C, Cosio CC, Brewer ED, Sachdeva R. Outcome in children receiving continuous venovenous hemofiltration. *Pediatrics.* Jun 2001; 107(6):1309-1312.
 42. Michael M, Kuehnle I, Goldstein SL. Fluid overload and acute renal failure in pediatric stem cell transplant patients. *Pediatr Nephrol.* Jan 2004; 19(1):91-95.
 43. Goldstein SL, Somers MJ, Brophy PD, et al. The Prospective Pediatric Continuous Renal Replacement Therapy (ppCRRT) Registry: design, devel-