

대유행 인플루엔자(H1N1 2009) 급성호흡곤란증후군에 대한 체외막 산소화 장치의 조기적용 1예

이경학¹ · 이길수¹ · 오원섭² · 유숙원³ · 천성빈⁴ · 이승준²강원대학교 의학전문대학원 강원대학교병원 흉부외과학교실¹, 내과학교실², 진단검사의학교실³, 응급의학과학교실⁴

Early Extracorporeal Membrane Oxygenation in a Patient with Pandemic Influenza (H1N1 2009) and Acute Respiratory Distress Syndrome

Despite advanced technologies in intensive care, pandemic influenza (H1N1 2009) can rapidly progress to acute respiratory distress syndrome (ARDS) and cause death in a small subset of patients. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) is expected to provide adequate gas exchange, to reduce ventilator-induced lung injury and, eventually, to improve outcome in these patients. A previously healthy, young female received mechanically ventilatory support because of rapidly progressive respiratory failure caused by 2009 H1N1 influenza. As she failed to respond to high ventilatory support, ECMO was instituted at 6 hours after admission. We describe detailed course of case and literature review on ECMO, helping physicians make a decision to initiate ECMO in patients with influenza-related ARDS.

Key Words: Pandemic influenza (H1N1 2009), Acute respiratory distress syndrome, Extracorporeal membrane oxygenation

서론

2009년 4월 멕시코에서 발생한 대유행 인플루엔자 (H1N1 2009)는 전 세계로 전파되어 기저질환이 있는 고령은 물론 평소에 건강하던 젊은 사람에서도 급격히 진행하여 폐렴이나 급성호흡곤란증후군으로 사망하게 하였다(1). 우리나라 질병관리본부의 보고에 의하면 중증 대유행 인플루엔자 (H1N1 2009) 감염자들 중 사망한 군의 연령 및 기저질환의 빈도가 생존한 군에 비하여 유의하게 높았으며, 합병증으로 폐렴 또는 급성호흡곤란증후군 등의 호흡기질환 합병증이 가장 많았다.

기계환기 및 집중치료의 발달에도 불구하고 급성호흡곤란증후군으로 인한 사망률은 여전히 높다. 그간 이에 대한 대안으로 체외막 산소화 장치(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)에 대한 연구가 진행되어 왔다(2, 3). 최근에 급격히 진행되는 대유행 인플루엔자 (H1N1 2009) 폐렴이나 급성호흡곤란증후군 환자에서 체외막 산소화 장치의 적용을 뒷받침하는 몇몇의 보고가 있었지만(4, 5), 체외막 산소화 장치의 적용시점이 매우 다양하며 급성호흡곤란증후군이 발생한 후 24시간 이내

Kyong-Hak Lee¹, Kilsoo Yie¹, Won Sup Oh², Sook-Won Ryu³, Sung-Bin Chon⁴ and Seung-Joon Lee²

Department of Cardiothoracic surgery¹, Internal Medicine², Laboratory Medicine³ and Emergency Medicine⁴, Kangwon National University Hospital, Kangwon National University College of Medicine, Chuncheon, Korea

Copyright © 2010 by The Korean Society of Infectious Diseases | Korean Society for Chemotherapy

Submitted: April 11 2010

Accepted: April 22 2010

Corresponding author: Won Sup Oh, M.D., Ph.D.

Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, Kangwon National University Hospital, Kangwon National University College of Medicine, 26 Kanwondaeakgil, Chuncheon 200-947, Korea

Tel: +82-33-258-2456, Fax: +82-33-258-9471

Email: wsoh@kangwon.ac.kr

www.icjournal.org

체외막 산소화 장치를 조기적용에 따른 효과에 대해서는 아직까지 알려진 바가 없다.

저자들은 평소에 건강했던 젊은 여성에서 급격히 진행되는 대유행 인플루엔자(H1N1 2009)에 의한 급성호흡곤란증후군에 대하여 고식적인 기계환기로 저산소증이 호전되지 않아 입원 후 6시간째 체외막 산소화 장치를 적용하여 치료한 사례를 경험하였기에 환자의 임상경과를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

29세 여자가 발열 및 호흡곤란을 주소로 2010년 2월 12일 입원하였다. 내원 11일 전부터 기침, 객담이 있어 인근 의원에서 대증요법을 시행하였으나 호전되지 않았다. 내원 6일 전부터 발열, 오한, 근육통, 호흡곤란이 발생하여 인근 병원을 입원하여 단순흉부방사선검사 상 우측 하부폐야에 폐침윤이 관찰되었고 호흡곤란이 악화되어 입원 2일째 본원으로 전원되었다. 환자는 무직이었고 과거력 상 특이한 병력은 없었으며 춘천에 거주하고 있었다. 최근 7일 이내 해외여행력은 없었으며, 증상 발현 5일 전에 대유행 인플루엔자(H1N1 2009)로 확진된 조카와 밀접한 접촉이 있었다.

본원 응급실 내원 당시 혈압 99/68 mmHg, 맥박 87회/분, 호흡 20회/분, 체온 36.0℃였고, 양측 하부폐야에서 수포음이 들렸으며 보조근을 이용한 호흡이 관찰되었다. 말초혈액 백혈구수 $1,800/\text{mm}^3$ (다핵구 81%, 단핵구 17%), 혈색소 12.6 g/dL, 혈소판수 $118,000/\text{mm}^3$, AST 220 U/L, ALT 116 U/L, CK 2,368 U/L, LDH 1,404 U/L, 요 myoglobin 1,000 ng/mL 이상이었으나, BUN, creatinine, CK-MB, Troponin I는 정상범위이었다. 단순흉부방사선검사 상 양측 중부 및 하부폐야에 광범위한 폐침윤이 관찰되었다(Fig. 1A). Reservoir mask로 산소를 분당 10 L로 공급하면서 시행한 동맥혈가스분석 상 산도 7.392, 산소분압 45.6 mmHg, 이산화탄소분압 33.7 mmHg, 산소포화도 85.7%이었다. 기관 내 삽관 후 기계환기(압력조절모드, 흡기압력 24 cmH₂O, 분당 호흡수 24회, 호기말양압 14 cmH₂O, 흡입산소분율 1.0)을 시행한

후 동맥혈가스분석 상 산도 7.367, 산소분압 56.6 mmHg, 이산화탄소분압 35.9 mmHg, 산소포화도 90.0%이었고, 급성 폐손상 점수(acute lung injury score)는 3.75점이었다. 중심정맥압은 4 cmH₂O이었고 경흉부심초음파검사 상 좌심실 구혈율은 60%이었다. 혈액배양검사 및 기관지흡입액 정량배양검사를 시행하고 실시간 역전사 중합효소연쇄반응검사를 상 대유행 인플루엔자(H1N1 2009)로 확진되어 oseltamivir (150 mg 1일 2회), amantadine (100 mg 1일 2회), ribavirin (300mg 1일 3회)을 비위관을 통하여 투여하였고, ceftriaxone (2 g 1일 1회) 및 levofloxacin (500 mg 1일 1회)를 정맥주사하였다. 기계환기를 시작한 후 4시간째 본원 흉부외과 의료진들이 정맥-정맥 체외막 산소화 장치(veno-venous extracorporeal membrane oxygenation, VV ECMO)를 시행하였다. 관류 도관(21 Fr)을 좌측 대퇴부 정맥으로 삽입하여 도관의 끝을 우심방-하대정맥 접합부에 위치시켰고, 배액 도관(21 Fr)을 우측 대퇴부 정맥으로 삽입하여 도관의 끝을 우측 장골동맥에 위치시켰고, 헤파린 정맥주사를 통하여 활성화 응고시간(activated clotting time, ACT)은 114-220초로 유지하였다. 체외막 산소화 장치(혈류량 5.0 L/min, 분당 회전수 2,053회, 산소분율 1.0)를 적용한 후 기계환기는 압력조절모드로 흡기압력 20 cmH₂O, 분당 호흡수 16회, 호기말양압 10 cmH₂O, 흡입산소분율 0.4로 유지하였고, 이 때 시행한 동맥혈가스분석 상 산도 7.468, 산소분압 79.6 mmHg, 이산화탄소분압 23.3 mmHg, 산소포화도 97.7%이었다. 입원 2일째 시행한 고해상도 흉부컴퓨터단층촬영 상 양측 전 폐야에 광범위한 폐경화 및 흉수가 관찰되었다(Fig. 2A). 기관 내 삽관을 통하여 기관지흡입액을 매일 채취하여 대유행 인플루엔자(H1N1 2009)에 대한 실시간 역전사 중합효소연쇄반응검사를 시행하였고 질병관리본부에 oseltamivir내성 유전자검사를 의뢰하였다.

입원 4일째 단순흉부방사선검사 상 광범위한 폐침윤이 호전되는 양상(Fig. 1B)을 보여 체외막 산소화 장치를 이탈하였다(총 삽입시간 71 시간). 입원 5일째 입원 당시에 시행한 혈액배양검사 및 기관지흡입액 정량배양검사에서 동정한 세균은 없었다. 입원 6일째 발열이 없고 의식은 명료하였으며 기계환기는 압력보조모드(흡기압력 12 cmH₂O, 호기말양압 4 cmH₂O, 흡입산소분율 0.35)에서 분당 호흡수가 18-20회

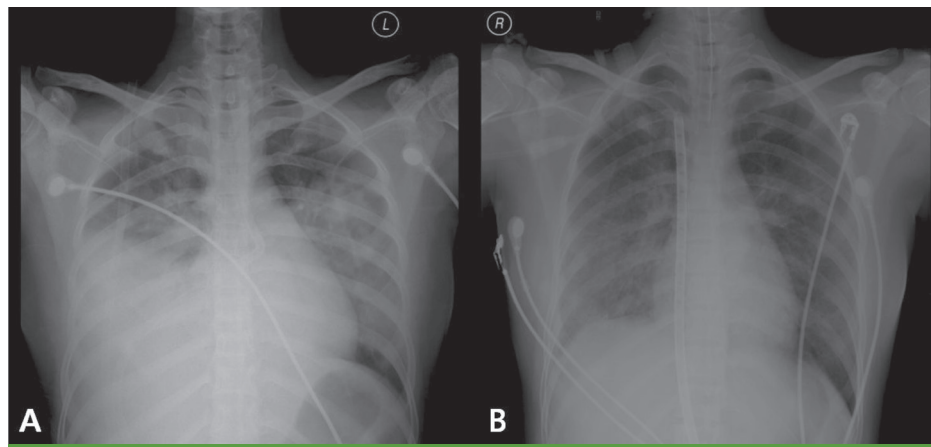


Figure 1. Chest radiography at the 1st (A) and the 4th day (B) of admission.

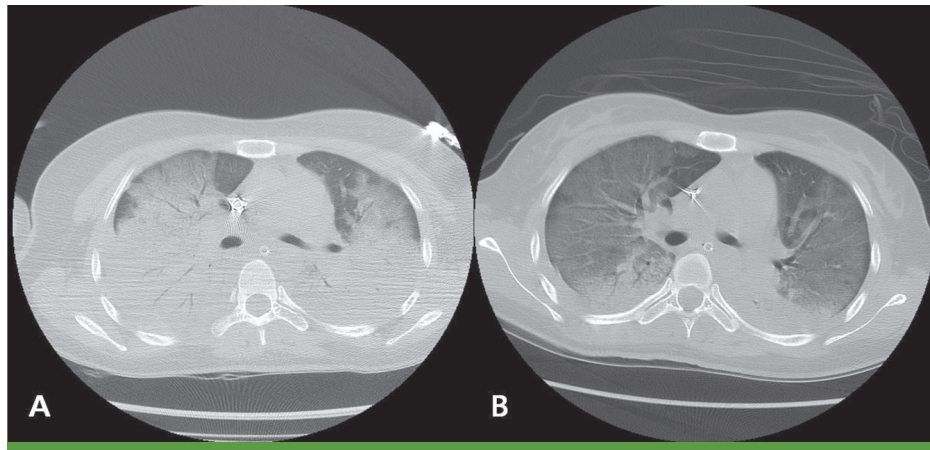


Figure 2. High resolution computed tomography of the chest at the 2nd (A) and the 7th day (B) of admission.

Table 1. Clinical Course of Case Patient

Hospitalization day	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
SBP/DBP (mmHg)	80/40	90/50	100/60	90/60	110/60	110/80	110/60	110/90	100/60	110/60	100/60
RR (breaths/min)	24	13	14	16	16	16	30	29	38	42	24
Body temperature (°C)	36.7	37.0	36.8	36.5	37.4	37.0	37.0	36.8	36.8	37.2	37.5
WBC (cells/mm ³)	1,800	3,000	5,300	6,900	3,500	4,900	4,000	6,800	10,200	13,000	17,000
Platelet (cells/mm ³)	101,000	116,000	87,000	98,000	74,000	104,000	177,000	279,000	370,000	487,000	504,000
ACT (sec)	154	165	220	183							
Serum lactate (mmol/L)	3.5	2.0	2.8	1.3	1.0	0.7					
Real-time RT-PCR (Ct value)	Positive (21.51)	Positive (21.05)	Positive (25.72)	Positive (26.27)	Positive (31.65)	Positive (35.03)			Negative (42.76)		Negative (45.64)
Arterial pH	7.367	7.467	7.481	7.494	7.451	7.481	7.412	7.447	7.467	7.506	7.426
PaO ₂ (mmHg)	56.6	98.0	107.0	154.0	97.9	93.6	129.0	141.4	91.4	87.4	81.7
PaCO ₂ (mmHg)	35.9	26.9	30.0	31.3	34.7	30.1	33.5	36.4	30.3	28.4	30.8
SaO ₂ (%)	90.0	98.9	99.2	99.9	98.5	98.7	99.6	99.8	97.5	98.1	97.9
Ventilation mode	PC	PC	PC	PC	PC	SIMV	SB	SB	SB	SB	PC
PEEP (cmH ₂ O)	14	10	10	8	11	5					10
FiO ₂	1.0	0.55	0.4	0.35	0.4	0.35	0.99	0.99	0.99	0.99	0.5
ECMO flow (L/min)	5.0	4.9	3.1	2.1							
ECMO FiO ₂	1.0	1.0	1.0	1.0							
Antiviral therapy	OAR	OAR	OAR	OAR	OAR	OAR	OAR	OAR	OAR	PAR	PAR
Antibiotic therapy	CL	CL	CL	CL	CL	CL	CL	CL	CL	TM	TM

SBP, lowest systolic blood pressure; DBP, lowest diastolic blood pressure; RR, highest respiratory rate; ACT, activated clotting time; Ct value, cycle threshold; PC, pressure-controlled ventilation; SIMV, simultaneously intermittent mandatory ventilation; SB, spontaneous breath; PEEP, positive end-expiratory pressure; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation; OAR, oseltamivir+amantadine+ribavirin; PAR, peramivir+amantadine+ribavirin; CL, ceftriaxone+levofloxacin; TM, teicoplanin+meropenem

였고 동맥혈가스분석 상 산도 7.476, 산소분압 75.2 mmHg, 이산화탄소분압 31.4 mmHg, 산소포화도 97.0%이어서 기계환기를 이탈하였다 (총 기계환기시간 112시간). 입원 7일째 시행한 고해상도 흉부컴퓨터단층촬영 상 이전의 광범위한 폐경화가 현저히 감소하고 일부는 간유리질 음영으로 변화되는 소견이 관찰되었다(Fig. 2B).

입원 10일째 환자가 호흡곤란이 다시 호소하였고 동맥혈가스분석 상 산도 7.506, 산소분압 87.4 mmHg, 이산화탄소분압 28.4 mmHg, 산소포화도 98.1%이었고 단순흉부방사선검사 상 특별한 변화는 없었으나 분당 호흡수가 40회 이상으로 증가하여 기관 내 삽관 후 기계환기를 다시 시행하였다. 그 후 oseltamivir 투여를 중단하고 peramivir (600 mg 1일 2회)를 정맥주사하였으며 ceftriaxone 및 levofloxacin을 중단하고

teicoplanin (400 mg 1일 1회) 및 meropenem (1,000 mg 1일 3회)를 정맥주사하였다. 입원 11일째 실시간 역전사 중합효소연쇄반응검사 상 대유행 인플루엔자(H1N1 2009) 음성이어서 peramivir, amantadine, ribavirin을 중단하였다. 질병관리본부에 의뢰했던 oseltamivir내성 유전자검사도 음성으로 보고되었다. 입원 후부터 입원 11일째까지의 임상 경과를 Table 1에 나타내었다.

입원 14일째 발열이 다시 발생하였고 단순흉부방사선검사 상 우측 중부폐야에 새로운 폐침윤이 발생하여 시행한 실시간 역전사 효소 중합효소연쇄반응검사는 음성이었고 기관지경을 이용한 기관지폐포세척액 정량배양검사 상 meropenem을 포함한 다제내성 *Acinetobacter baumannii*가 10⁵ CFU/mL 이상이 동정되어 기계환기관련폐렴(clinical

pulmonary infection score 9점)로 진단하고 meropenem을 중단하고 ampicillin/sulbactam (3 g 1일 4회) 및 rifampin (450 mg 1일 1회)을 투여한 후 호전되어 입원 32일째 기계환기를 이탈하였다(총 기계환기시간 562시간). 입원 39일째 모든 항균제 투여도 중단하였으며 입원 53일째 퇴원하였다.

고찰

본 증례는 대유행 인플루엔자(H1N1 2009)에 의한 급성호흡곤란증후군으로 저산소증이 수 시간 만에 급격히 진행하여 고식적인 기계환기에도 불구하고 호전되지 않아 급성호흡곤란증후군의 초기에 체외막 산소화 장치를 적용하여 치료한 사례이다. 대유행 인플루엔자 (H1N1 2009)에 의한 사망률은 고령이나 기저질환이 있는 경우에 증가하는 양상을 보이나 평소에 건강했던 젊은 사람도 대유행 인플루엔자 (H1N1 2009)가 급격히 진행하여 폐렴 또는 급성호흡곤란증후군으로 조기에 사망하는 경우가 있다(6, 7). 근래에 고빈도환기, 허용적 과탄산혈증, 호기말양압, 복와위 등과 같은 기계환기방법의 발달로 급성호흡곤란증후군으로 인한 사망률이 점차 감소되었지만 일부 급성호흡곤란증후군 환자는 이러한 고식적인 기계환기에 반응하지 않고 심한 저산소증이 지속되어 사망에 이른다(8). 또한 급성호흡곤란증후군 환자에서 기계환기 자체에 의한 압력상해, 용적상해, 생체학적 상해, 산소독성 등으로 폐손상을 초래할 수 있다. 급성호흡곤란증후군에서 발생하는 저산소증을 극복하고 기계환기에 의한 폐손상을 최소화하기 위한 대안으로 체외막 산소화 장치에 대한 연구가 진행되어 왔다(2, 3). 또한 체외막 산소화 장치를 이용하여 산소포화도가 높은 혈액을 폐로 공급하는 것이 대유행 인플루엔자(H1N1 2009) 등의 가역적인 원인에 의한 급성호흡곤란증후군 환자에서 더 좋은 결과를 나타낼 것으로 생각하였다. 그러나 급성호흡곤란증후군 환자에게 체외막 산소화 장치를 적용하는 것이 사망률을 유의하게 감소시키는 지에 대한 논쟁이 그간 있었다. 최근 가역적인 원인에 의해 발생한 심한 급성 폐손상(급성 폐손상 점수 > 3점 또는 pH < 7.2)이 있는 성인환자에서 체외막 산소화 장치를 시행한 군과 고식적인 기계환기를 시행한 군에 대한 무작위 대조군시험(CESAR trial)에서 체외막 산소화 장치를 시행한 군에서 생존율이 유의하게 높았고 비용효과가 있는 것으로 나타났다(9).

대유행 인플루엔자(H1N1 2009)에 의한 급성호흡곤란증후군에서 체외막 산소화 장치의 효과에 대한 대조군 비교연구는 아직까지 없다. 그러나 최근 호주와 뉴질랜드에서 시행한 관찰연구에서 대유행 인플루엔자(H1N1 2009)에 의한 급성호흡곤란증후군으로 기계호흡을 시행한 환자 중 체외막 산소화 장치를 적용한 군의 사망률이 21%로 나타났고(10), 이는 다른 원인에 의한 급성호흡곤란증후군 환자에게 기계호흡과 함께 체외막 산소화 장치를 적용한 경우(30-48%)보다 낮은 것이다(11). 또한 체외막 산소화 장치를 적용한 군에서 평균 연령이 낮고 동반 질환의 수도 적었으나 기계환기 기간 및 중환자실 입원기간이 더 길었다는 점을 고려한다면 평소에 건강하고 젊은 연령층에서도 대유행 인플루엔자(H1N1 2009)에 의한 급성호흡부전증후군이 발생하면 위중

한 결과를 보일 수 있고 이들 환자들에 대하여 체외막 산소화 장치를 적용한다면 생존율을 유의하게 향상시킬 수 있을 것으로 보인다.

일반적으로 급성호흡곤란증후군에서 체외막 산소화 장치를 적용한 후 저산소증 및 폐침윤의 호전은 환자마다 다르다. 최근 캐나다에서의 보고에 의하면 대유행 인플루엔자(H1N1 2009)에 의한 급성호흡곤란증후군 환자에서 체외막 산소화 장치를 적용한 후 48시간째 동맥혈 산소포화도의 증가 및 혈액동학적 호전이 관찰되었다(4, 5). 본 증례의 경우에는 체외막 산소화 장치를 적용한 후 12시간째 저산소증이 호전되었으며 60시간 이후에 단순흉부방사선검사 상 광범위한 폐침윤의 호전이 관찰되었다. 급성호흡곤란증후군 환자에서 체외막 산소화 장치의 이탈에 관한 명확한 기준은 아직 없으나, 일반적으로 환자의 저산소증이 호전되고 단순흉부방사선검사 상 호전되는 경우 체외막 산소화 장치의 이탈을 고려한다. 최근 호주와 뉴질랜드에서 시행한 관찰연구에서 체외막 산소화 장치를 적용했던 군의 급성 폐손상 점수는 평균 3.8점이었고 PaO_2/FiO_2 는 평균 56이었으며, 체외막 산소화 장치를 적용하기 전까지 기계환기를 시행한 기간은 평균 2일(1-5일)이었고, 체외막 산소화 장치를 적용한 기간은 평균 10일(7-15일)이었다(10). 본 증례에서 기계환기 시행 직후 급성 폐손상 점수는 3.75점이었고 PaO_2/FiO_2 는 56.6으로 급성 폐손상의 정도는 비슷하였으나, 체외막 산소화 장치를 적용한 기간은 약 3일로 짧았다. 본 증례는 기계환기를 시행한 후 저산소증이 악화될 것을 예상되어 급성호흡곤란증후군 발생 후 6시간 이내에 체외막 산소화 장치를 적용하였고 이러한 이유로 기계환기에 의한 폐손상을 최소화하면서 저산소증이 빠른 시간 내에 호전되어 체외막 산소화 장치의 이탈도 조기에 이루어질 수 있었다고 생각된다.

체외막 산소화 장치는 치명적인 합병증을 초래할 수 있다(12). 체외막 산소화 장치의 합병증은 산소화 장치의 부전, 삼관 또는 순환로의 단절, 펌프 또는 열교환기의 오작동 등과 같은 기계적인 합병증과 출혈, 신경학적 합병증, 장기부전, 압력상해, 감염, 대사질환 등과 같은 환자관련 부작용이 있다. 따라서 이러한 합병증을 최소화하고 성공적으로 체외막 산소화 장치를 적용하기 위해서는 숙련된 의료진이 있어야 함은 물론 표준화된 프로토콜의 개발이 필수적이다. 본원에서는 지난 18개월 동안 50례 이상의 체외막 산소화 장치를 적용하면서 축적된 경험을 통하여 표준화된 프로토콜을 개발하여 임상에 적용하고 있다.

본 증례에서 입원 6일째 기계환기를 이탈하였다가 입원 9일째 기계환기를 다시 적용하게 된 원인은 명확하게 알 수 없으나 대유행 인플루엔자(H1N1 2009)에 병발된 횡문근융해증으로 인한 호흡근의 피로, 기계환기의 조기 이탈, *A. baumannii*에 의한 원내폐렴 등이 원인으로 추정된다. 입원 10일째 검사결과와 보고 지연 및 환자의 중증도를 고려하여 peramivir을 투여하였으며 입원 11일째 실시간 역전사 증합효소연쇄반응의 음성결과를 확인한 후에 중단하였다.

본 증례는 평소에 건강했던 젊은 여성에서 대유행 인플루엔자(H1N1 2009)에 의한 폐렴이 급격히 진행하여 급성호흡곤란증후군이 발생한 지 6시간 이내에 기계환기와 함께 체외막 산소화 장치를 적용한 후 호전되어 71시간째 체외막 산소화 장치를 성공적으로 이탈한 사례이다. 향후 대유행 인플루엔자(H1N1 2009)에 의한 급성호흡곤란증후군 환자에서 체외막 산소화 장치의 조기 적용이 체외막 산소화 장치의 이

탈을 및 환자의 생존율에 미치는 영향에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

References

1. Perez-Padilla R, de la Rosa-Zamoni D, Ponce de Leon S, Hernandez M, Quiñones-Falconi F, Bautista E, Ramirez-Venegas A, Rojas-Serrano J, Ormsby CE, Corrales A, Higuera A, Mondragon E, Cordova-Villalobos JA; INER Working Group on Influenza. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med* 2009;361:680-9.
2. Zapol WM, Snider MT, Hill JD, Fallat RJ, Bartlett RH, Edmunds LH, Morris AH, Peirce EC 2nd, Thomas AN, Proctor HJ, Drinker PA, Pratt PC, Bagniewski A, Miller RG Jr. Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure. A randomized prospective study. *JAMA* 1979;242:2193-6.
3. Morris AH, Wallace CJ, Menlove RL, Clemmer TP, Orme JF Jr, Weaver LK, Dean NC, Thomas F, East TD, Pace NL. Randomized clinical trial of pressure-controlled inverse ratio ventilation and extracorporeal CO₂ removal for adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:295-305.
4. Freed DH, Henzler D, White CW, Fowler R, Zarychanski R, Hutchison J, Arora RC, Manji RA, Legare JF, Drews T, Veroukis S, Kesselman M, Guerguerian AM, Kumar A; the Canadian Critical Care Trials Group. Extracorporeal lung support for patients who had severe respiratory failure secondary to influenza A (H1N1) 2009 infection in Canada. *Can J Anaesth* 2010. [Epub ahead of print]
5. Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, Cook DJ, Marshall J, Lacroix J, Stelfox T, Bagshaw S, Choong K, Lamontagne F, Turgeon AF, Lapinsky S, Ahern SP, Smith O, Siddiqui F, Juvet P, Khwaja K, McIntyre L, Menon K, Hutchison J, Hornstein D, Joffe A, Lauzier F, Singh J, Karachi T, Wiebe K, Olafson K, Ramsey C, Sharma S, Dodek P, Meade M, Hall R, Fowler RA; Canadian Critical Care Trials Group H1N1 Collaborative. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) infection in Canada. *JAMA* 2009;302:1872-9.
6. Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, Schmitz AM, Benoit SR, Louie J, Sugerman DE, Druckenmiller JK, Ritger KA, Chugh R, Jasuja S, Deutscher M, Chen S, Walker JD, Duchin JS, Lett S, Soliva S, Wells EV, Sverdlow D, Uyeki TM, Fiore AE, Olsen SJ, Fry AM, Bridges CB, Finelli L; 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) Virus Hospitalizations Investigation Team. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009. *N Engl J Med* 2009;361:1935-44.
7. Echevarría-Zuno S, Mejía-Arangur JM, Mar-Obeso AJ, Grajales-Muñiz C, Robles-Pérez E, González-León M, Ortega-Alvarez MC, Gonzalez-Bonilla C, Rascón-Pacheco RA, Borja-Aburto VH. Infection and death from influenza A H1N1 virus in Mexico: a retrospective analysis. *Lancet* 2009;374:2072-9.
8. Brun-Buisson C, Minelli C, Bertolini G, Brazzi L, Pimentel J, Lewandowski K, Bion J, Romand JA, Villar J, Thorsteinsson A, Damas P, Armaganidis A, Lemaire F; ALIVE Study Group. Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units. Results from the ALIVE study. *Intensive Care Med* 2004;30:51-61.
9. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM, Hibbert CL, Truesdale A, Clemens F, Cooper N, Firmin RK, Elbourne D; CESAR trial collaboration. 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.
10. Australia and New Zealand Extracorporeal Membrane Oxygenation (ANZ ECMO) Influenza Investigators, Davies A, Jones D, Bailey M, Beca J, Bellomo R, Blackwell N, Forrest P, Gattas D, Granger E, Herkes R, Jackson A, McGuinness S, Nair P, Pellegrino V, Pettilä V, Plunkett B, Pye R, Torzillo P, Webb S, Wilson M, Ziegenfuss M. Extracorporeal membrane oxygenation for 2009 influenza A(H1N1) acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 2009;302:1888-95.
11. Conrad SA, Rycus PT, Dalton H. Extracorporeal Life Support Registry Report 2004. *ASAIO J* 2005;51:4-10.
12. Lewandowski K. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory failure. *Crit Care* 2000;4:156-68.