

綜 説

液体換気療法の原理と臨床応用の問題点

田村正徳* 中村友彦

長野県立こども病院新生児科

Principle and Clinical Application of Liquid Ventilation

Masanori TAMURA and Tomohiko NAKAMURA

Department of Neonatology, Nagano Children's Hospital

Key words: liquid ventilation, Perfluorocarbon, PEEP enhancement effect, antinflammatory effect
液体換気療法, ペルフルオロカルボン, PEEP 増強効果, 抗炎症作用

I 緒 言

わが国でも1970年代前半には出生体重1,000g未満の超低出生体重児の死亡率は80%以上と高く、その主因は未熟性に伴うRDS (respiratory distress syndrome)であった。しかし高頻度振動換気法HFO (high frequency oscillation) やサーファクタント補充療法などの呼吸管理法を中心とした新生児医療の発展により、現在では当院を含む主要なNICUでの超低出生体重児の死亡率は15%未満となっている。その反面救命された超低出生体重児の半数近くが慢性肺障害を合併し、1カ月以上の酸素投与や人工換気療法を必要としている。そのため新生児分野では出来るだけ肺損傷の少ない人工換気法の開発が急務となっている。そこで我々は抗炎症作用も期待されるPerfluorocarbonを用いた液体換気療法の臨床応用を目指して動物実験を進めてきたので、その結果を綜説に織り交ぜながら解説したい。

II 液体換気療法 (Liquid ventilation, LV) の原理

通常的气体呼吸時には、肺胞はガス (気相) を肺胞上皮細胞 (液相とみなすことができる) が取り囲んだ

状態にあり、肺胞は表面張力 (T) によりその表面積を最小にする方向に力を受けている。肺胞の虚脱を防ぐためにはLaplaceの式により $P=2T/r$ (r:半径)の圧を気道にかけておく必要がある。肺表面活性物質が不足した未熟児のRDSやARDS (acute respiratory distress syndrome) ではTが大きいため肺胞が虚脱しやすい。このような肺胞の表面張力が大きい病態下では、肺胞を液体で満たして気体-液体界面を液体-液体に置換すると、小さな圧で肺胞を膨らませることができる。

III 液体換気療法の歴史

1920年; Winternitzらが第一次世界大戦中の毒ガス中毒の治療として生理的食塩水による肺洗浄を施行した。

1929年; Neergaardが呼吸生理実験として摘出肺の圧-容量曲線を生理的食塩水を用いて測定したところ、空気を用いた場合よりも静的肺コンプライアンスが大きくなることを発見した。

1962年; Kylstraが高圧酸素下の生理的食塩水中にネズミを入れて生存させた。

1966年; ClarkとGollanらはマンハッタン計画で開発されたPerfluorocarbonの中で鼠が生存できることを発見したが、長時間の自発呼吸では呼吸筋の疲労とアシドーシスが生じた。

* 別刷請求先: 田村 正徳 〒399-8288
南安曇郡豊科町大字豊科3100 長野県立こども病院
総合周産期母子医療センター新生児科

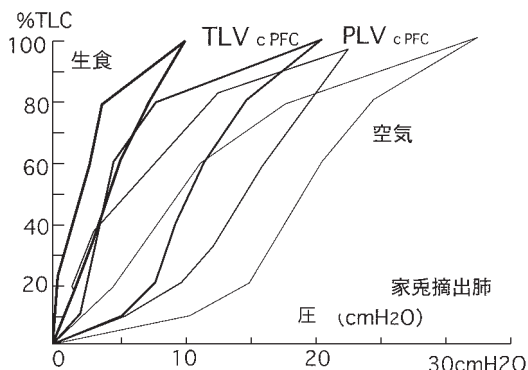


図1 肺の圧-容量曲線

摘出肺を各種媒体（生理的食塩水、Perfluorocarbon を用いた TLV、Perfluorocarbon を用いた PLV、空気）を用いた場合の圧-容量曲線の比較（文献1）

肺洗浄した後に摘出した新生豚の肺を脱気してから種々の媒体を用いた時の肺の圧-容量曲線である。左から順に生理的食塩水を用いた TLV、Perfluorocarbon の一種である FC-84 を用いた TLV、FC-84 を用いた PLV、空気を用いて膨らませた時の曲線である。空気に比較すると生理的食塩水や FC-84 のような液体を用いた方が肺が小さな圧で膨らませやすい（静的コンプライアンスが大きい）ことと吸気時と呼気時の差（hysteresis）が小さくなることが分かる。

1970年代；Shaffer らが total liquid ventilation 専用の調節型人工呼吸装置を開発し、精力的に動物実験を施行した。

1989年；Greenspan らが呼吸不全の末期の3人の RDS の症例に total liquid ventilation を短時間施行し、重篤な副作用を伴わずにガス交換と肺機能が改善したと報告した。

1990年；Fuhrman が partial liquid ventilation を提唱した。

IV 液体換気療法に用いる液体

図1¹⁾のように、摘出肺の静的コンプライアンスは生理的食塩水を用いた場合が最も大きい。しかし、生食は酸素や二酸化炭素の溶解度が低いうえに、肺表面活性物質（サーファクタント）を洗い出してしまうため高圧酸素環境以外では臨床応用は困難である。現在では液体換気療法では、酸素や二酸化炭素の溶解度が高いうえに抗炎症作用を有する Perfluorocarbon（以下 PFC）がもっぱら使用されている。

PFC は有機物質の炭素に結合した水素原子をフッ素原子に置換した物質の総称で、無色・透明・無臭である。炭素原子とフッ素原子の結合が強いため化学的に非常に安定している。水や有機物質を溶解したり溶解されることがほとんどないので生体への影響が少なく細菌も繁殖し難い。さらに酸素や炭酸ガスの溶解度が大きいので PFC は LV の素材として理想的である。北米の臨床治験に用いられている perflubron（商品名 LiquiVent；Alliance 社製）の化学式は $C_8F_{17}Br$ である。PFC の中でも perflubron はわずかながら脂肪親和性があり、肺の脂肪膜を通過して血液や組織中に出現する³⁾。そして血液や組織の脂肪成分に溶解したり

macrophage に貪食される³⁾。ガス換気中は肺内の PFC は主として呼気ガス中に蒸散して排出され³⁾、極く少量は汗として蒸散する⁴⁾。

V Total liquid ventilation と Partial liquid ventilation

LV には Total liquid ventilation と Partial liquid ventilation の二つの方法がある（図2）。

A 全液体換気法：Total liquid ventilation (TLV)

PFC で満たした肺に PFC を出し入れしてガス交換を維持する方法を TLV と呼ぶ。

1 TLV の利点

理論的に、肺胞表面張力が最小となり、肺コンプライアンスが大きくなり、圧損傷の危険性が少なくなる。さらに気道内分泌物の除去が容易である。

2 TLV の欠点

TLV の欠点は、高価な PFC を大量に必要とすることと循環動態に及ぼす影響が大きいことである。さらに、PFC は空気に比較して動粘度が約100倍、密度が約1,000倍も高く、 CO_2 拡散速度は1/2,500と遅いため、浸水方式 TLV や重力方式 TLV では、自発呼吸時の呼吸仕事量が大きく、分時換気（液）量が強く制限され、 PCO_2 が高くなる、等の欠点がある。また demand regulated TLV ではコンピューター制御機構を備えた特殊な人工呼吸装置：liquid ventilator と計量ベットを必要とする。

B 部分液体換気法：Partial liquid ventilation (PLV)

気道の一部を PFC で満たしておいてから酸素を含む気体を気道に入出入りさせて適切な血液ガスを維持しようとする方法を PLV と呼ぶ⁵⁾。

Total Liquid Ventilation



Partial Liquid Ventilation

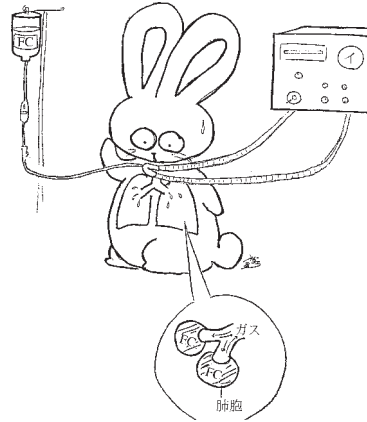


図2 TLV と PLV

TLV では PFC を肺内に出し入れし、PLV では PFC を入れた肺内にガスを出し入れさせる。

1 PLV の利点

特殊な装置を必要とせず、通常の人工呼吸器を使用して実施できる。また循環系への影響は TLV よりも PLV の方が安定している。現在北米で進行中の臨床治験はすべて PLV である。

2 PLV の欠点

家兔の洗浄肺を用いて我々が測定した圧-容量曲線では、PLV では TLV ほどは肺コンプライアンスが改善しない。PLV ではガス-肺胞と PFC-肺胞とガス-PFC の 3 種類の界面が存在するため生理学的には TLV よりも複雑となる。Wolfson や Greenspan からは、PLV では LV の種々の利点（液層-気層界面の消失、debris の除去、均等換気等）が失われると指摘している⁶⁾。

VI 病的肺モデルと PLV を用いた動物実験結果

我々は以前は FC-84 (住友3M社: C₇F₁₆) を用いて PLV を施行していたが、最近では北米の臨床治験に用いられている perflubron (商品名 LiquiVent; Alliance 社製: C₈F₁₇Br) が入手できたので、これを用いた動物実験結果を加えて報告したい。

まず、肺洗浄家兔 (RDS モデル)、胎便吸引症候群家兔 (MAS モデル)、エンドトキシンショック家兔、HCL 誤嚥性肺炎新生豚の各種動物実験モデルにおいて PFC を用いた PLV の効果を解説する。

A 四種の病的肺モデルにおける酸素加とガス交換効果の比較

肺洗浄家兔と HCL 誤嚥性肺炎新生豚のモデルでは、PFC の気道内注入直後から呼吸系の dynamic Compliance (以下 C_{dyn}) が増大し、従来のガス換気法に比較して PLV の方が PaO₂ は上昇し、PaCO₂ は低下する傾向が認められた。胎便吸引症候群家兔では、PFC 注入直後は C_{dyn}・血液ガス所見ともに改善したが一過性の効果にとどまった。その理由は PFC の表面に蓄積した胎便がガス交換をブロックしたためと考えられた。エンドトキシンショック家兔では C_{dyn} は増大したが血液ガス所見の改善効果は認められなかった⁷⁾⁸⁾。

B PLV 施行前後の血液検査結果

肺洗浄家兔モデルでは、3時間の PLV 施行前後の血液検査では、通常ガス換気法に比較して、血算・血液生化学 (Na, Cl, K, Ca, P, 蛋白, GOT, GPT, LDH, BUN, Cr) には有意な変化が認められなかった⁹⁾。

C 肺洗浄家兔の PLV 中の胸部 CT 像

肺 CT スキャンで観察した結果では、家兔では 15 ml/kg の PFC を注入した時点で呼気時に気道の機能的残気量は満たされていた。そこで 20cmH₂O の吸気圧をかけたところ、ほぼ均等に吸気ガスが肺胞内に分布していた。PFC の投与量を 30ml/kg に増量すると、吸気時にガスは主として non-dependent 部に分布し、PFC は dependent 部に分布していた⁹⁾。

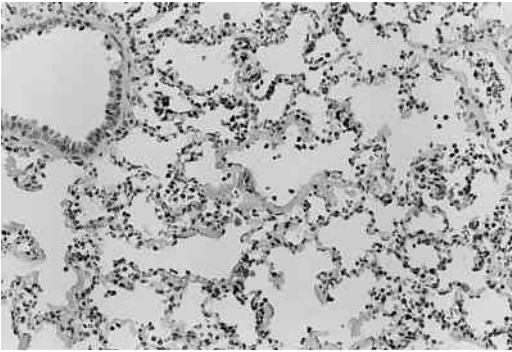


図3 肺洗浄家兎を3時間ガス換気後の病理所見⁹⁾
硝子膜形成, 細胞浸潤, 無気肺が顕著である。

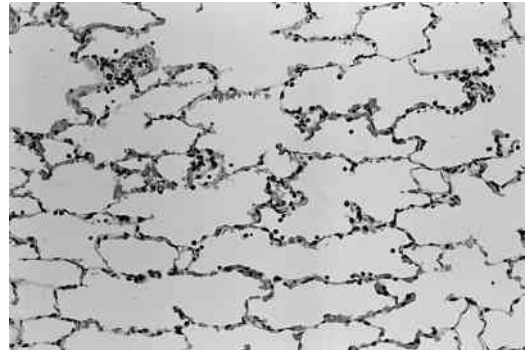


図4 肺洗浄家兎を3時間PLV換気後の病理所見⁹⁾
わずかに硝子膜形成と細胞浸潤が見られるのみで異常所見は軽微である。

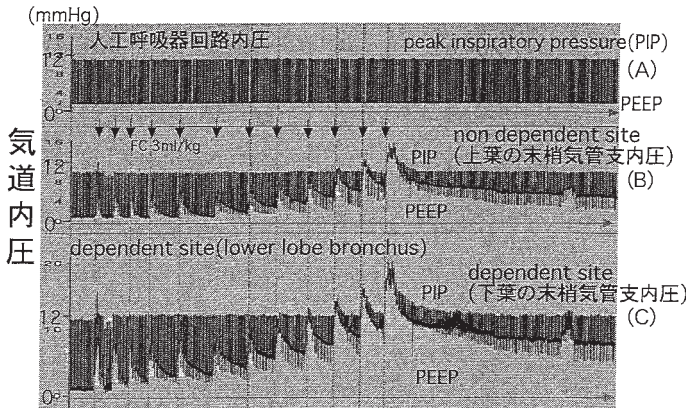


図5 PLV中の気道内圧実測記録

新生豚の洗浄肺を摘出し, 二組のCAMINO圧モニターシステムを用いてnon dependent部(B)とdependent部(C)の2カ所での末梢気道内圧を人工呼吸器回路内圧(A)と同時に測定記録した。上段は, (A)人工呼吸器回路内圧, 中段は, (B)non dependent部の内圧(上葉の末梢気道内圧), 下段は, (C)dependent部の内圧波形(下葉の末梢気道内圧)を示す。単位はmmHgである。上端の矢印はFC84を3ml/kgずつ分割注入した時点を示す。

少量投与時には, dependent部のPEEPのみが上昇し, 圧振幅が小さくなっていったのが, 投与量がふえるにつれnon dependent部のPEEPも上昇し始め, 過量投与されると吸気圧も上昇するようになる様子が見られる。

D 人工換気後の病理組織像 (図3,4)

肺洗浄家兎やHCL誤嚥性肺炎新生豚においては, モデル作成後3時間人工換気した後の病理学的検索では, PLV群ではガス換気法に比較して, 硝子膜形成や無気肺や細胞浸潤などの異常所見が軽微であった(図3,4)⁹⁾。

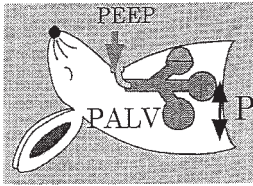
E PLVのPEEP増強効果

二組のCAMINO圧モニターシステムを用いて末梢気道内圧を測定したところ, 少量のPFCによるPLV時は, nondependent部よりはdependent部に, 吸気時よりは呼気時に, PFCの静水圧によるPEEP効果

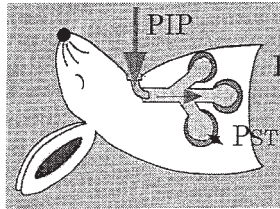
が顕著であった。この場合は, 換気量が增大したにもかかわらず, 気道内圧振幅は小さくなり, 酸素加の改善のみならず肺損傷の軽減化にも役立っていると考えられた。しかし過量投与ではこうした利点が消滅し, 気胸のリスクが高くなると危惧された(図5)¹⁰⁾。胸部CT像と図5から, 推測されるPLV中の気道内圧の様子を図6に示す。即ち, PLV中のPFC(比重は約2)による静水圧は, 部位としてはdependent部で大きい。CT像の分析によれば呼気時には肺胞はPFCで満たされているのでPFCによる静水圧が大きい, 吸気時にはガスが末梢気道に入ってくる結果PFCの

Inspiration $P_{ALV}=PIP+P_{ST}$

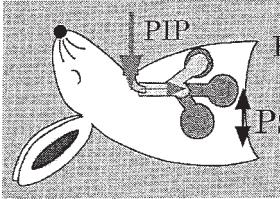
Expiration



$P_{ALV}=PEEP+P_{ST}$
PEEP effect of FC
on dependent area



$PFC=15$
ml/kg



$PFC=30$
ml/kg

図6 PLV中の肺胞内圧の模式図

PLV中は、肺胞内圧 (P_{ALV}) =人工呼吸器による気道内圧 (P_{AW}) +PFCの静水圧 (P_{ST}) となる。一般にPFCの比重は大きい(我々がPLVに使用しているFC-84は比重が約2)ので、PFCの静水圧 (P_{ST}) の果たす役割が大きい。PFCの静水圧 (P_{ST}) はdependent部が大きく、特に呼吸時には呼吸終末圧(PEEP)が相対的に小さいため、 P_{ST} が肺胞虚脱を防止するために果たす役割が大きいのではないかと考えられる。それに対して吸気時には、PFCが少量の場合はPFCが上気道から末梢気道・肺胞に押し込まれる結果 P_{ST} が小さくなる。その結果人工呼吸器回路内の圧変動に比較して、dependent部の肺胞内の圧変動は小さいことが予想される。

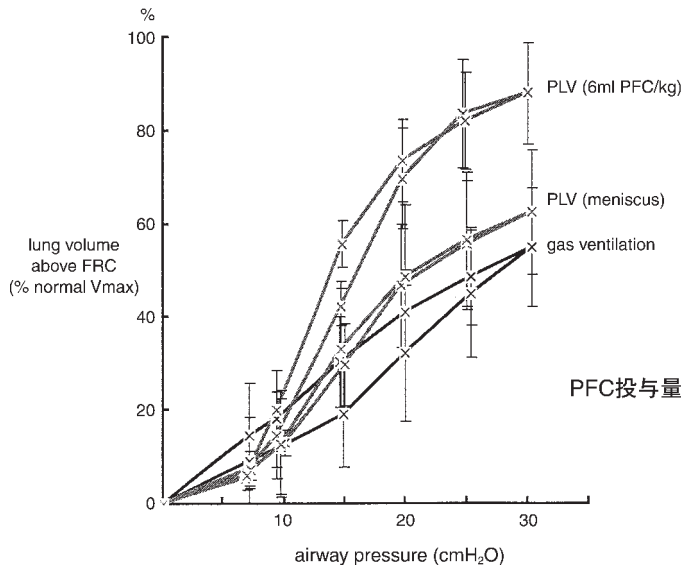


図7 損傷肺の圧-容量曲線

静的呼吸コンプライアンスはPFCを6ml/kg注入した場合の方がmeniscus法に従って注入した場合よりも大きい。

厚みが薄くなり静水圧は小さくなる。即ち最も無気肺の生じやすいdependent部の呼吸時に最も大きなPFCによる静水圧がかかる。このためdependent部では、PFCの量が適切であれば、無気肺の防止に役立つだけでなく、小さな圧振幅で大きな換気効果を維持できることになる(PLVのPEEP増強効果¹⁰⁾)。一

方ではPFCの量が多すぎると吸気時にdependent部に過剰な圧がかかることになり、気胸等のリスクが増大する。

F PFCの至適投与量の検討

北米の治験のプロトコールでは、PFCを気管内チューブ内に“meniscus”が見られるまで気管内チュ

表1 図8のグループ別換気条件

	PFC 投与量		一回換気量	PEEP 圧 (cmH ₂ O)
	LiquiVent (ml/kg)	Vt (ml/kg)	Vt (ml/kg)	
1群	6	10	10	10
2群	6	15	15	5
3群	0	10	10	10

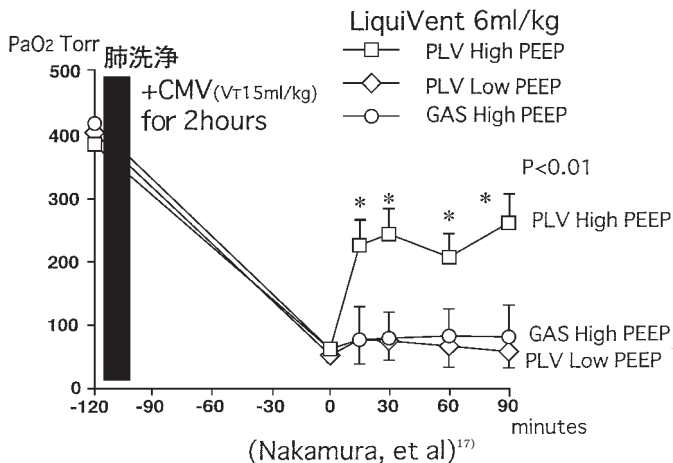


図8 高度損傷肺を有する家兎の換気条件による PaO₂ (各群とも5例で、平均値+S.D.で表示した。)
 1群 (PVL+small Vt+high PEEP) が2群 (PVL+large Vt+low PEEP) や3群 (ガス換気+high PEEP) よりも有意 (P<0.01) に PaO₂ が高値であった。

ープの側枝から1ml/kg/分ずつ注入することになっている。これは、気管内チューブを一時的に呼吸器回路から離れた時に、気管内チューブ内にPFCの液柱が見える状態を指し、この量がliquid functional residual capacityに相当するとされている¹¹⁾。我々がCTスキャンを用いて検討した結果では、肺洗浄家兎の場合は、13-15ml/kgくらいで、肺洗浄新生豚の場合は30ml/kg前後でliquid functional residual capacityとなる。LVでは肺泡表面張力の影響が小さくなるので、この方法に従えば、コンプライアンスが低下した肺でも正常の機能的残気量に近い肺容量を維持して人工換気が可能であるかもしれないし、この“meniscus”は、臨床的には簡単な指標である。しかし“meniscus”法に従った量がPFCの至適投与量であるか否かはまだ充分検証されているとはいえない。

図7は、成熟家兎を肺洗浄後15ml/kgの一回換気量で2時間過換気して作成した損傷肺モデルを用いて測定した圧-容量曲線である¹²⁾。少なくともこのモデルでは“meniscus”になるまでPFCを投与した場合よりも6ml/kgという少量のPFCを投与した方が静的呼

吸コンプライアンスは大きくなっている。

北米でLVの研究を精力的に行ってきたShafferらのグループにはLVとしてはTLVが理想的で、PLVを施行する場合も肺泡表面をできるだけPFCでカバーして肺泡-ガス界面を少なくした方がLVの利点を生かせるという考え方が根強い¹³⁾。その結果PFCを大量に投与する傾向がある¹⁴⁾。

しかし我々は、先述のPEEP強調効果の実験の結果等を総合して判断すると、人工呼吸中の圧損傷防止の観点からはPFCの過量投与は危険ではないかと考え、必要最小限のPFCの投与で効果的にPLVを施行する方策を検討中である。

我々は、人工呼吸中のCdyをモニターすることにより至適投与量と補充時期を決定する方法を提案している¹⁵⁾。

G PLV時の人工呼吸器の設定条件の検討

先述したように北米では“meniscus”を指標にしてPFCを比較的大量に投与することが一般的であるようだが、TorontoのCoxらは6ml/kgと比較的少量のPFCを気道内に注入し、一回換気量を小さく、

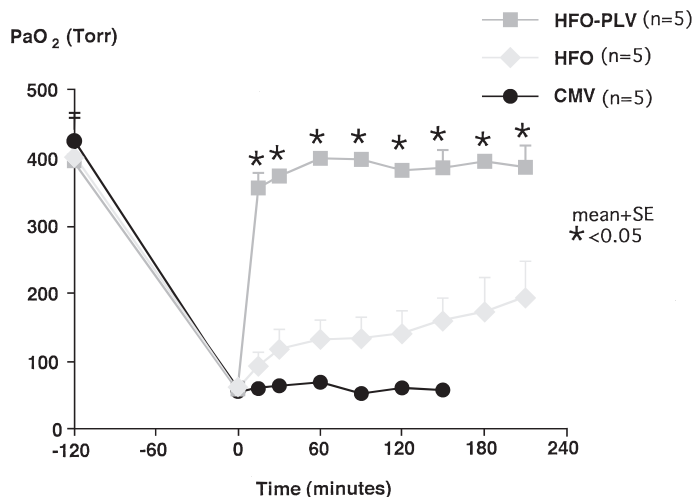


図9 高度損傷肺を有する家兎の換気モードによるPaO₂

通常のCMV、HFOとPFC注入後のHFOの3種類の換気モードでのPaO₂の経時変化を比較した。(各群5例で、平均値+S.D.で表示した)6ml/kgのPFC注入後のHFOが、同じ平均気道内圧のCMV+PLVや通常のコスによるHFOと比較して有意(P<0.05)にPaO₂が高値であった。

PEEPを高め設定すると気胸などの合併症が少なくなると報告している¹⁶⁾。

我々は、15羽の成熟兎を温生食にて肺洗浄後PEEP 5cmH₂O、一回換気量15ml/kgで2時間人工換気して重症肺損傷モデル(静的呼吸コンプライアンスは肺洗浄前の1/2以下に低下する)を作製し、表1のような3群に無作為振り分けして90分間の人工換気療法を行った。この間PaCO₂は、正常範囲に保つように呼吸回数を調整した。その結果酸素加はHigh PEEPのPLV群が最も良好であった(図8)¹⁷⁾。

H 肺洗浄家兎におけるPLVと高頻度振動換気法(HFO)の組み合わせ効果

HFO施行中の肺洗浄家兎に、胸壁の振動をモニターしながら“meniscus”を指標にしてPFCを注入していくと、胸壁の振動が突然減衰しガス交換が悪化するcritical pointを確認できた。Critical point以上にPFCを注入した場合は、MAP(平均気道内圧)を5-10cmH₂O位上げると胸壁振動が再開し、血液ガス所見が改善した。肺のPaCO₂は一回換気量(SV)が大きいほど、また振動回数(Fr)が大きいほど低下した。炭酸ガス排出量は $K \times SV^{1.6} \times Fr^{0.44}$ と算定された¹⁸⁾。

成熟兎を温生食にて肺洗浄後、PEEP 5cmH₂O、一回換気量15ml/kgで2時間人工換気して呼吸コンプライアンスが処置前の半分以下に低下した重症肺損傷モデルを作成した上でガスによるHFOと6ml/kgのLiquiVentを注入後のHFOの効果と比較検討した所で

は、少量PFC+HFO群のほうが酸素加も呼吸コンプライアンスもともに良好であった。これはPFCによるvolume recruitment効果と考えられ、通常のコスを用いたSIよりも効果が安定していた(図9)¹⁹⁾。

Ⅶ 考 察

肺洗浄モデルや誤嚥性肺炎モデルを用いた動物実験の結果からはPLVにより肺損傷を軽減することが期待できそうである。しかしながらPLVの臨床応用にあたっては事前に検討しておくべき事項が幾つか考えられる。

A 適切な適応疾患の選択

我々の実験では、PLVは肺洗浄モデルや誤嚥性肺炎モデルなどの肺実質由来の呼吸不全には著効を示すが、エンドトキシンショックモデルのような肺外の異常に起因する呼吸不全では効果的ではなかった。北米のPLVの治験ではARDSを主たる対象疾患としているようであるが、ARDSの直接死亡因は種々の基礎疾患に関連した多臓器不全であることが多く、純粋の呼吸不全死は稀である。従って我々はARDSをLVの治験対象とすることには疑問を感じている。もし、ARDSを対象とする場合は、肺実質病変を基礎疾患とするARDSに限定すべきではないかと考える。また胎便吸引症候群では、胎便や気管内分泌物はPFCよりも軽いので、PFCの表面に浮かび上がって、PLV時のガスとPFC間のガス交換をブロックしてしまう

危険性がある。従って、長時間人工換気する場合には、PFC 表面に貯留した分泌物や異物を除去する処置を確立しておく必要がある²⁰⁾。救命率が飛躍的に向上した一方では、我が国の主要 NICU では極低出生体重児の慢性肺障害の発症が大きな問題となっている。PFC がマクロファージや好中球の活性化を抑制するという報告²¹⁾があり、慢性肺障害の防止効果こそ我が国の新生児医療分野で PLV に期待されるところである。

B PFC の至適投与量

北米での臨床治験に用いられている meniscus 法は機能的残気量 (FRC) に近い PFC を気道内に維持するためには便利な指標である。しかし我々が肺洗浄家兎を用いた実験結果では、6ml/kg と meniscus 法よりも少ない投与量の方が肺コンプライアンスの改善がより顕著となっている²²⁾。また PFC による静水圧の影響を考えると過量投与ではかえって気胸などの危険性が危惧される。PFC の注入速度は、北米の臨床治験では 1ml/分以下でゆっくり注入することが勧められている。気道からの PFC の蒸散量には、時間の他に PFC の物理的性質・ガスと PFC との接触面積・換気条件・肺病理・体位/体位交換・補充量などが関与している。meniscus 法を用いない場合の PFC の適切な補充量の決定方法の開発は今後の課題である。

C PLV 中の人工換気条件

<換気量> について

Fuhrman らは、羊等の大型動物に PLV を施行するときは大きな一回換気量を用いた方が CO₂ 排出効果のみならず酸素加の効果も良好であるとしている²³⁾。しかし我々の実験結果では PEEP を高くすれば、一回換気量を小さくしても充分良好な酸素加を維持できるので、肺損傷防止の観点からは、PLV においても一回換気量は出来るだけ小さくするほうが安全ではないかと考える。こうした違いは、Fuhrman らは未熟羊等の比較的大きな動物を使用し、我々は家兎や新生豚等の小動物を使用していることに由来しているかもしれ

れない。

<換気モード> について

HFO は、meniscus 法に従って PFC を注入した場合には利点が見いだせなかったが、少量の PFC 投与との組み合わせならば、volume recruitment による相乗効果が認められた。

PEEP や吸気時間や換気回数等の至適な換気条件については、まだ未解決なので、我々は今後も病理学的ないし生化学的観点から検討を続けていき臨床実験に備える予定である。

VIII あとがき

我々の各種の病的肺を用いた動物実験からは、PFC を用いた液体換気療法は、従来のガス換気法に比較して酸素加とガス交換や呼吸機能が改善するだけでなく、人工換気療法による二次的な肺損傷を防止できる可能性が示唆されている。また HFO やサーファクタント補充療法や NO 吸入療法等の他の人工呼吸法との相乗効果も期待されている。しかしながら PFC の至適投与量や組み合わせる人工呼吸器の換気モード別の至適設定条件などについては諸家の推奨する方法が一致しておらず、臨床応用にあたっては、液体換気療法の呼吸生理学的特徴を正しく理解したうえで、対象とする疾患毎に具体的な人工呼吸条件や人工呼吸中の全身ケアの細部の検討をしておくことが必要ではないかと考えられる。

北米できちんとした strategy を確立することなく臨床比較試験に踏み切って失敗した HFO が日本では今や新生児医療に不可欠な呼吸管理法となっているように、我々も拙速に走ることなく基礎的な動物実験で PLV の strategy を確立したいと考えている。

謝辞：本論文で触れた動物実験の一部は厚生省「成長過程にある肺の可逆的および不可逆的損傷の病態解明とその至適治療法の研究」班（河野寿夫班長）の援助によった。

文 献

- 1) 杉浦正俊, 田村正徳, 中村友彦, 馬場 淳, 松沢重実, 牛久保美穂子, 岩田欧介, 金 樹英: Partial liquid ventilation における perfluorocarbon 投与量が摘出肺の圧一量関係に与える効果. 未熟児新生児誌 9 : 319, 1997
- 2) Modell JH, Tham MK, Modell JG, Calderwood HW, Ruiz BC: Distribution and retention of perfluorocarbon in mice and dogs after injection or liquid ventilation. Toxicol Appl Pharmacol 26 : 86-92, 1973

- 3) Holaday DA, Fiserova-Bergerova V, Modell JH, Hood CI: Uptake, distribution and excretion of fluorocarbon FX-80 during liquid breathing in the dog. *Anesthesiology* 37: 387-394, 1972
- 4) Shaffer TH, Greenspan JS, Wolfson WR, Hoffman RZ, Davis SL, Clark Jr CL: Liquid ventilation in premature Lambs: Uptake, biodistribution and elimination of Perfluorodecalin liquid. *Reprod Fertil Dev* 8: 409-416, 1996
- 5) Fuhrman BP, Paczan PR, DeFrancis M: Perfluorocarbon-associated gas exchange. *Crit Care Med* 19: 712-722, 1991
- 6) Wolfson MR, Greenspan JS, Shaffer TH: Liquid assisted ventilation: An alternative respiratory modality. *Pediatr Pulmonol* 26: 42-63, 1998
- 7) 依田達也, 田村正徳, 馬場 淳, 島崎 英, 中村友彦, 山崎崇志: Partial Liquid Ventilation の基礎的検討 (第1報) —正常成熟家兎における各種 FC の有用性の検討. *新生児誌* 32: 284-288, 1996
- 8) 川上勝弘, 田村正徳, 杉浦正俊, 馬場 淳, 島崎 英, 笹野拓也, 岩田欧介, 牛久保美穂子, 金 樹英, 中村友彦, 依田達也, 山崎崇志: 各種病的肺モデルにおける FC84 を用いた Partial Liquid Ventilation の効果の比較検討. *新生児誌* 32: 664-666, 1996
- 9) 田村正徳, 杉浦正俊, 馬場 淳, 島崎 英, 笹野拓也, 岩田欧介, 牛久保美穂子, 金 樹英, 中村友彦, 依田達也, 山崎崇志, 川上勝弘: 新生児領域における液体呼吸 (Liquid Ventilation) の現状. *新生児誌* 32: 641-645, 1996
- 10) Tamura M, Sugiura M, Nakamura T, Baba J, Sasano T, Matsuzawa S, Iwata O, Goishi K, Kosho V, Kim S, Shimazaki E, Ushikubo M, Yamazaki T, Kawakami K: The PEEP enhancement effect of partial liquid ventilation., The 8th Fukuoka international symposium on perinatal medicine, 1997. 9. 6., Fukuoka
- 11) Leach CL, Greenspan JS, Rubenstein SD, Shaffer TH, Wolfson MR, Jackson JC, Delemos R, Furlman BP: "Partial liquid ventilation with perflubron in premature infants with severe respiratory distress syndrome." *N Engl J Med* 335: 783-789, 1996
- 12) 杉浦正俊, 広間武彦, 中田節子, 古庄知己, 五石圭司, 岩田欧介, 植田育也, 中村友彦, 田村正徳: 損傷肺モデルにおける high frequency oscillatory-partial liquid ventilation (HFO-PLV) の圧量関係と平均気道内圧の検討. *新生児誌* 35: 359, 1999
- 13) Greenspan JS, Cleary GM, Wolfson MR: Is liquid ventilation a reasonable alternative? *Clin Perinatol* 25: 137-157, 1998
- 14) Wolfson MR, Kechner NE, Roache RF, DeChadarevian JP, Friss HE, Rubenstein SD, Shaffer TH: Perfluorochemical rescue after surfactant treatment: effect of perflubron dose and ventilatory frequency. *J Appl Physiol* 84: 624-640, 1998
- 15) 馬場 淳, 杉浦正俊, 田村正徳, 岩田正道, 島崎 英, 牛久保美穂子, 足立 浩, 川上勝弘, 依田達也: Partial liquid ventilation における perfluorocarbon の安全な投与方法についての検討. *新生児誌* 34: 47-52, 1998
- 16) Cox PN, Frndova H, Nakamura T, Tan PSK, Miyasaka K, Sakurai Y, Middleton W, Mazer D, Bryan AC: Concealed air leak associated with large tidal volumes in partial liquid ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 156: 992-997, 1997
- 17) Nakamura T, Tamura M: Partial liquid ventilation™ with low-dose of Perflubron and a low stretch ventilation strategy improves oxygenation in a rabbit model of surfactant-depletion. *Biol Neonate* (in press)
- 18) Tamura M: PLV in Japan; studies in animals.; PLV; partial liquid ventilation. In: Fuhrman BP, Miyasaka K (eds), pp 58-75, Blackwell Science, Tokyo, 1997
- 19) 植田育也, 中村友彦, 広間武彦, 中田節子, 五石圭司, 岩田欧介, 杉浦正俊, 田村正徳: Perfluorocarbon 少量投与による partial liquid ventilation における人工換気法の比較検討. *新生児誌* 35: 359, 1999

- 20) Nakamura T, Matsuzawa S, Sugiura M, Tamura M: A randomised control study of partial liquid ventilation after airway lavage with exogenous surfactant in a meconium aspiration syndrome animal model. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 82 : F160-F162, 2000
- 21) Smith TM, Steinhorn DM, Thusu K, Fuhrman BP, Dandona P : A liquid perfluorochemical decreases the in vitro production of reactive oxygen species by alveolar macrophages. *Crit Care Med* 23 : 1533-1539, 1995
- 22) Sugiura M: Optimal level of PFC instillation.; PLV ; partial liquid ventilation. In: Fuhrman BP, Miyasaka K (eds), pp 89-94, Blackwell Science, Tokyo, 1997
- 23) Fuhrman BP: Preclinical foundations of PLV.; PLV ; partial liquid ventilation. In: Fuhrman BP, Miyasaka K (eds), pp 31-57, Blackwell Science, Tokyo, 1997

(H 13. 8. 8 受稿)
