

□ 総 説 □

液体呼吸 (Liquid Ventilation) について

馬 場 雄 造*

はじめに

液体呼吸 (liquid ventilation または breathing) とは、酸素や空気などの气体の替わりに、呼吸ガス運搬能に優れたパーカーフロロカーボン (perfluorocarbon : 以下 PFC) などの液体を用いる自発呼吸もしくは人工呼吸法である。実際的には、自発呼吸によるガス交換維持は特殊な条件下でないと不可能と考えられるため、以下人工呼吸法としての液体呼吸 (liquid ventilation : 以下 LV) について述べることとする。従来、LV では PaCO_2 の蓄積とアシドーシスを来すため、十分なガス交換は不可能と考えられてきたが、近年その効用が見直されつつある。

米国で臨床治験が開始されたものの、依然としてガス交換機序を含め、多くのことが不明であり、いわゆる“科学”されていない状態である。また、本呼吸法は本邦においてはほとんど研究されていない、知名度の低い呼吸法である。そのため、総説としては不適切ながら、著者の経験や推論に基づく構成や説明が多くあること、著者の都合による新規用語の使用をご容赦願いたい。

呼吸に関する日本の用語には、漢字の“氣”を使う言葉が多い。誤解を避けるために、以下の本文においては液体の“換氣”を“換液”とするよう漢字を置き換えて使用することとする。

液体呼吸の原理・概要

液体中に動物を沈めた場合、その動物は溺死するが、その主たる原因是水の呼吸ガス、すなわち酸素と炭酸ガス溶解度の低さに起因すると考えられる。実際、ある程度酸素化（正確には酸素を溶

解させた）した PFC 中に動物を浸漬させた場合には PaCO_2 値は上昇し、代謝性アシドーシスが出現するものの、動物を生存させることは可能である¹⁾。それならばと、PFCなどを酸素化しながら肺に出し入れしてやろうというのが液体呼吸である。

LV に用いる液体に必要な性質として、呼吸ガスの溶解量が高いこと、生体安全性に優れていることに加えて、水や油と混じらないことが要求されるものと思われる。水溶性であると長時間の呼吸中には液体が肺胞壁に透過してゆき肺胞壁の浮腫、血中への移行などを来しうる。また逆に、蛋白などの血漿成分が肺胞内に漏出し、これによる合併症が予想されるからである。

LV の利点として、理論的には低い圧で肺を膨張させることができあり、同時に肺洗浄効果により無気肺の予防・改善が期待できることとされる。通常、肺胞の表面張力は、肺胞表面の液体層と気体の間で発生するものであるが、液体の場合には、この表面張力の発生が小さいために低い圧で肺胞を膨張させることができる。しかしながら、従来、論文に記載されているような“PFC の注入は表面張力の発生を除去する”という考え方はずべきでないと思われる。生理的食塩水などを入れた場合には肺胞液体層との間で発生する表面張力はゼロとなるが、PFC の場合には水との表面張力差は 50 dynes/cm ほどあるためである。ゆえに、“表面活性の低下した肺胞でも膨張させやすい”と考えるべきであると思われる。

肺洗浄効果に関しては、PFC が非水溶性液体であるために一回の洗浄では効果は小さいが、実際の呼吸においては洗浄が繰り返されるわけであり、著者はこれが LV の重要な特質ではないかと

* 国立循環器病センター研究所人工臓器部

考えている。この効果により、従来いわれているような RDS 例のみならず、急性の呼吸不全などにも応用できるのではないかと考えてきた。

従来より報告されている LV の問題点として、 Paco_2 が上昇しやすい。また循環系への悪影響、低心拍出状態とこれに起因する代謝性アシドーシスが起こりうることである。

Paco_2 の上昇は以下のように説明されている。
 ① 血液の酸素化、脱炭酸ガス化は肺胞壁を介した、ガス分圧差による拡散によりなされる。酸素の分圧差は 1 気圧下でも 700 mmHg 前後とすることは可能で、高気圧下ではより大きくすることもできるが、炭酸ガスの分圧差はいかなる条件下であろうとも静脈血 PvCO_2 より大きくなることはない。 PvCO_2 と PFC の炭酸ガス分圧（もっとも良い条件で 0 mmHg）の分圧差はたかだか 50 mmHg くらいにしかすぎない。
 ② 液体の拡散速度は気体に比べ非常に遅い。
 ③ 液体は気体に比し、慣性を有し粘度が高いため、換液にさいして細気道が大きな流体抵抗となり、呼吸回数を増やすのに制限がある。また加えて、PFC を再使用して呼吸する場合、PFC の炭酸ガス分圧をゼロとするのは困難である。

一方、循環系への悪影響は重い PFC を肺に入れることによって起こる心還流などの障害によるものと考えられる。しかし、著者らの検討では後述するように LV の維持の技術的ミス、もしくは誤った呼吸維持概念に基づいた部分もあるのではないかと考えている。

今まで述べてきたような、酸素化した PFC で肺を換液する LV 法を現在では total liquid ventilation (TLV) と呼ぶようになっている。LV の初期の臨床例は、TLV で致死的な IRDS の乳児例に行われたが²⁾、その報告は強いインパクトを与えるほどのものではなかった。

液体呼吸関連の研究は、前述したような問題で行き詰まり状態であったが、1991 年の Fuhrman らの perfluorocarbon associated gas exchange (PAGE) の報告以来³⁾、研究は急激な広がりを見せ、現在の臨床治験に至っている。現在は PAGE を partial liquid ventilation (PLV) 法と呼ばれることが多い。PLV 法は気管チューブか

ら一定量（ほぼ FRC 相当量）の PFC を肺内に注入し、通常の人工呼吸器につないで換気を行う非常に簡便な方法である。

呼吸媒体としての PFC の概要

現在のところ、LV に用いることができる液体として生体安全性などの点を加味すると、PFC が唯一のものと考えられる。

PFC は、現在、環境汚染、とくにオゾン層の破壊で問題となっているフロンの一種である。PFC は地球上には存在しない無色無臭で、水にも油にも不溶の不活性合成化合物である。多種類のものが存在し、また多数のものが新規に合成可能である。よく誤解される部分であるが、本呼吸に通常用いられる PFC は Cl および H 原子を含んでおらず、そのため環境破壊の作用はないと考えられ、フロンの規制対象からは外れている。

これらの PFC の表面張力は 10~20 dynes/cm、蒸気圧は 10~60 mmHg 前後である。また比重は 1.5~1.9 と大きく、重い液体である。工業用に使用されていたものよりも蒸気圧はかなり低いが、低い表面張力を持ち、電気絶縁性および熱伝達性に優れた特質は有している。また、極性が小さく、分子間引力が小さいことから、蒸気圧が低いものでも揮発しやすい傾向がある。一般的に常温・1 気圧下での酸素および炭酸ガスの溶解量は 1 mlあたりおのおの 0.4~0.5 ml、1.5~2 ml と大きく、とくに炭酸ガスの溶解度が高い。

ゆえに、100% 酸素で飽和させた PFC を肺内に注入することは水や PFC の蒸気圧などを無視すると 760 mmHg の酸素分圧を有し、酸素含量が FIO_2 にして 0.4~0.5 に相当する気体を注入したと考えると理解しやすい。

化学的な毒性はない、または非常に低いものと考えられる⁴⁾。不活性で、抗原性はなく、マクロファージなどが貪食してもケミカルメディエーターは放出しないと考えられている。ただし当然のことながら、蒸気圧の高いものを肺に注入した場合には、低酸素症を来しうる。また、水とは混じらないものであるから、血管内に注入した場合には塞栓症を来しうる。以前、PFC を応用して人工血液として臨床使用を試みられていたもの

は、これらのPFCをリン脂質などでくるみ、ミセル構造として水に溶けるようにしたものである。そのため、これらの人工血液では抗原性は存在すると思われる。

現在、米国でFDAの審査を経て、臨床治験に使用されているPFCは、化学名perfluoroctylbromide (PFOB)、通称perflubronと呼ばれるもので、米国のAlliance社がLiquiVentTMという商標で製造している。PFOBのように臭素を含むPFCは、生体からの排出が速いという特質を持つ。実際、このPFCは血液内投与をした場合、生体からの排泄が従来のPFCに比べ非常に速い。また、臭素を含んでいるためX線非透過で、若干分解能は劣るが、気道や消化管の造影剤としても使用可能である⁵⁾。

液体呼吸中に、表面活性物質は洗い流されないとする報告もあるが⁶⁾、ある程度は洗い流されると考えるのが妥当である。しかし、多くの慢性実験がなされてきた経過を考えると、通常の換液方法では数時間の液体呼吸で表面活性物質の補充が必要になることはないと思われる。

液体を用いるガス交換の歴史

肺に液体を入れる試みは、1920年にWinter-nitzら⁷⁾が毒ガス吸入例で、肺を生理的食塩水で洗浄し、救命したことから始まる。このような生理的食塩水の肺内注入は肺の洗浄に有効であることが知られていたが、実験においてはその後主に肺胞内の液体-気体界面を除去し、表面張力のない状態での肺構造の解析に用いられてきた。

通常の状態では、生理的食塩水などの水溶液を用いたLVは物理的に不可能である。通常の1気圧の状態では水の呼吸ガスの溶解度、とくに酸素溶解度は約0.3 Vol%しかないので、PaO₂を到底生存可能な範囲には維持できない。そこで、高圧酸素下に溶解酸素量を増やした水溶液に動物を浸漬する⁸⁾、あるいは高圧酸素下にこれらの液体を注・滴液するLVが試みられた⁹⁾。しかし、PaO₂は維持できても、炭酸ガスの除去がほとんどできず、PaCO₂はきわめて高値となった。また、高度のアシドーシスも認められ、長時間の呼吸はできず、また実験終了後の動物を自発呼吸に

復帰させ生存させることも困難であった。

このように炭酸ガスの除去が悪いために、“diffusion dead space”という概念が生まれることになった⁹⁾。LVでは通常の死腔 (dead space) に加えて、拡散しガス交換するのに時間が必要と考えられ、時間的な死腔の概念、拡散死腔 (diffusion dead space) が算出された。これは肺胞を仮想的に直径1mm弱の球状の集合と考え、その中心から拡散時間を考えると実験結果と合致したためである。著者はこの概念を否定するものではないが、多くの研究者がこの概念にこだわったことが、その後のLV生理学の進歩の妨げになつたのではないかと考える。

Kylstraら¹⁰⁾は肺胞蛋白症の患者で、一側肺を生理的食塩水の換液で肺洗浄を行い、他側を酸素で換気したところ、これらの患者においても呼気末の生理的食塩水の炭酸ガス分圧が動脈血の分圧とほぼ同じになることが判明した。このことから病的肺においても液体を用いてガス交換が成しえる可能性が示唆され、液体を用いた呼吸維持の研究が盛んになされたようになった。

PFCの開発された後、さまざまな液体呼吸器が試作され、これを用いたLV実験で呼吸生理や病理が検討された^{11)~13)}。しかし、これらの実験ではPaO₂は良好に維持できるものの、高PaCO₂やアシドーシスは上述した高圧酸素下での実験と同じであった。PaCO₂値を正常に保った報告もあるが、実はpH7前後の高度のアシドーシスであり、血中の炭酸ガス含量の多さがPaCO₂値に反映されない状態であったと思われる。アシドーシスの原因は、低心拍出量状態に起因することが示唆されているが¹⁴⁾、その後の報告ではこのことに言及しようとしたのが実情である。

diffusion dead spaceの概念から、呼吸回数が多くてはいけないと考えられ、LVで炭酸ガス除去を良好にするには、まず十分大きなtidal volume (15~20 ml/kg)が必要で、その条件のもとで換液回数が3.0~3.5回/分くらいがもっとも効率がよいといった説がまことしやかに述べられるに至った¹²⁾。ここ数年の報告をみると、高炭酸ガス血症やアシドーシスは改善してきていくが¹⁵⁾¹⁶⁾、まだ適切な換液方法は確立されていない

いと思われる。しかしながら、かかる不十分な換液管理であっても、従来のガス呼吸管理では生存させえないような呼吸不全モデルや肺の高度に未熟な動物において、 $A-aDo_2$ の低下や Pao_2 の上昇、また換液・血流状態の改善が認められている^{17)~19)}。また病理学な検討からも、LV の有効性は示唆されている²⁰⁾。1990 年に報告されている致死的な IRDS 例における臨床例は、用手的に注液・排液を切り替える LV と通常の気体による人工呼吸を繰り返す方法で行われた²¹⁾。これらの例でも、気体呼吸復帰時のコンプライアンスの改善などが示されている。補助呼吸から離脱できた例も報告されている。

近年報告された PLV 法³⁾は、液体呼吸終了後にガス交換が良好になることから考案された呼吸方法である。PLV の発表以来、ここ 3 年ほどの間に PLV 法は広く研究されるようになつた^{21)~22)}。具体的な報告は割愛するが、この呼吸法は通常のベンチレータと PFC のみで非常に簡便、低心拍出状態を来しにくい、呼吸回数がガス換気と変わらない、また $Paco_2$ は TLV よりも良好に保ちやすいなどの利点を持っている。

FRCL 量の PFC を肺に入れた家兎の PLV を開胸下に観察すると、呼気には肺はまったく含気性のない実質臓器のように、吸気の肺はほぼ均等に膨張し、PFC の存在は分かりにくいといった状態になる。正常家兎を用いて、まったく同じ換気条件で PLV とガス呼吸を比較すると、PIP (peak inspiratory pressure) はほぼ同じであり、血液ガスデータも同様となる。一方、オレイン酸などを用いた呼吸不全モデルでは、コンプライアンスにも血液データにも差が出る²¹⁾²²⁾。

通常、PLV をしていることは、聴診でもしない限り分からないので、ある意味では PLV は臨床家にとって受け入れやすいかもしれない。また、実験において通常のガス呼吸への移行は PFC が揮発するに任せればよいし、自発呼吸への復帰も容易である。PFOB が FDA の認可を受けたこともあって、PLV の臨床治験が開始され、症例数はここ 2, 3 年間で増加している。

従来の TLV 管理

さまざまな研究から著者らは、従来の TLV の問題点は排液後の残存液量 (end-expiratory residual liquid volume : ERV) を制御するのが困難であり、また制御する必要性に気づいていかなかったことに起因するのではないかと思われる。要するに、従来、欧米で行われてきた TLV では、ERV が多すぎたのではないかと著者は考えている。

われわれはガス呼吸の常識でものを考えがちである。例えば、LV においても多少の PEEP (positive end-expiratory pressure) はガス交換の維持に有利と誤解してしまう。家兎における PFC とガス注入時の圧・容量関係を図 1 に示すが²⁴⁾、かりに $PEEP = 5 \text{ mmHg}$ の状態を考えると、ERV は transpulmonary pressure をゼロとする量 [機能的残液量 (FRCL : functional residual capacity of liquid)] を 40 ml 前後も上回る量となる。しかしながら、ERV が 40 ml も増加すると、図 2 A, B, C に示すように、 $Paco_2$ は上昇しつつ Svo_2 は低下してしまう²⁵⁾。PFC 注液時の容量増加に対する圧の上昇はきわめて小さいため、PEEP による ERV の増加はガス呼吸時の FRC の増加よりもはるかに多い。ERV が多くなるほど、新規に注液した酸素化した PFC と残存する PFC 量の混合が悪くなり、ガス交換効率の低下を来す、また同時に循環系に悪影響を及ぼすと考えるべきである。

また、排液後に ERV は transpulmonary pressure をゼロとする量になっていると考えてしまいがちである。TLV における排液が通常落差でなされているように、陰圧をかけて肺内の PFC を引っぱり出すことが必要である (図 3)。これは肺胞での recoil が小さい、すなわち PFC を肺胞から押し出す圧が小さいうえに、細気道が大きな流体抵抗となるため、陰圧で排液しないと排液にきわめて長い時間を要するからである²⁶⁾。従来行われてきた排液法は落差で一定の時間排液させる方法であり、ERV の制御は考えられていない。実際、各報告で ERV がどのくらいになっていたかは不明で、その結果、報告にあるような排液後

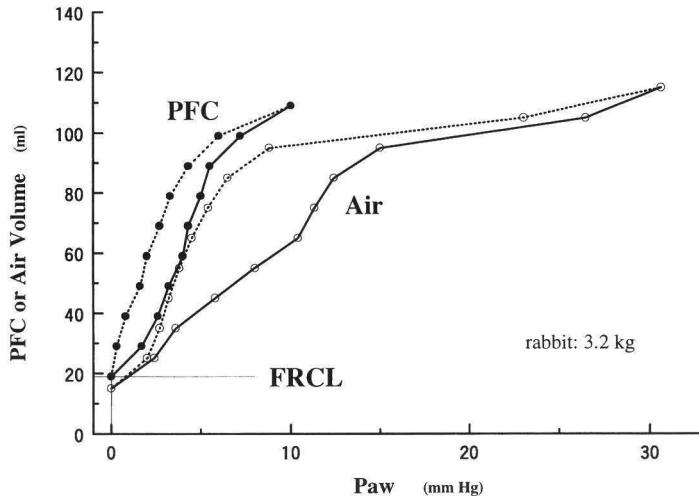


図 1 家兎のガスおよび PFC 注入時の圧 (Paw)・容量関係の 1 例を示す。犠死後、短時間のうちに、閉胸状態で計測した。同一の肺内容量のとき、PFC 注液時には Paw はガス注入時の半分以下になる。なお、PFC 注液時に Paw をゼロとする PFC 量を、FRCL (FRC of liquid : functional residual capacity of liquid) と定義する。家兎ではおよそ 6~7 ml/kg であった。

の肺胞圧が 5 mmHg といったことになると思われる²⁷⁾。しかしながら、ERV 過多を予防するために気道圧をモニターしたとしても、良い結果は得られない。排液中には気道圧は肺胞圧を反映しないからである。気道圧が陰圧になるまで排液を行っても、その陰圧は気道の閉塞によるものであり、ERV は FRCL レベルに達していないのが通常である。

図 1 から分かるように、TLV 中の肺胞圧は同じ肺内容量のときには TLV ではガス呼吸の半分以下になるはずである。しかし、上述したようなことから、TLV での注液末の肺胞圧は、実際にはガス呼吸より若干高めの圧が報告される結果になったと考えられる²⁷⁾。実は、著者らは初期の TLV 実験で、ガス呼吸の常識からはさほど高くないと思えた肺胞圧で、液胸 (Fluorothrax : PFC の胸腔へのリーク) を経験している²⁴⁾。このように ERV が過剰な状態では、肺胞圧はさほど高くなくとも肺胞壁は引き伸ばされている状態であると想像され、baro-trauma ならぬ stretch-trauma を引き起こす可能性が考えられる。また、ガス交換のうえにおいても、ガス交換効率が低下するため、より大きな tidal volume (TV)

が必要となるのではないかと推察される。ただ、起こっているであろう trauma の病理学的報告がないのは、興味深い。

著者らの検討では、ERV が FRCL レベルでの換液では、注液末の肺胞圧は図 2 D のように低い値であった。また、ERV が FRCL に維持した状態では、従来の説とは異なり、小さな TV でも良好なガス交換維持が可能で、また換液回数の増加に応じて Paco_2 の低下のみならず Pao_2 の上昇が認められた²⁶⁾。

TLV では、肺胞での recoil が小さいために排液に用いる陰圧のコントロールが非常に重要である。排液に必要以上に強い陰圧をかけると、早期に気道閉塞が起こり ERV が増加する、あるいは逆に時間がかかることになる。逆に、陰圧が弱いと排液に時間を要することになる。著者らの検討では、落差を排液量に従い小さくすると、スムーズに比較的短時間で排液できることが分かってきており、排液方法が確立できれば、TLV 用の人工呼吸器は完成すると考えている。

ついでながら、液体呼吸を自発呼吸で維持するのは困難と思われる。息むという動作は auto PEEP をかけることになり ERV の増加を來す

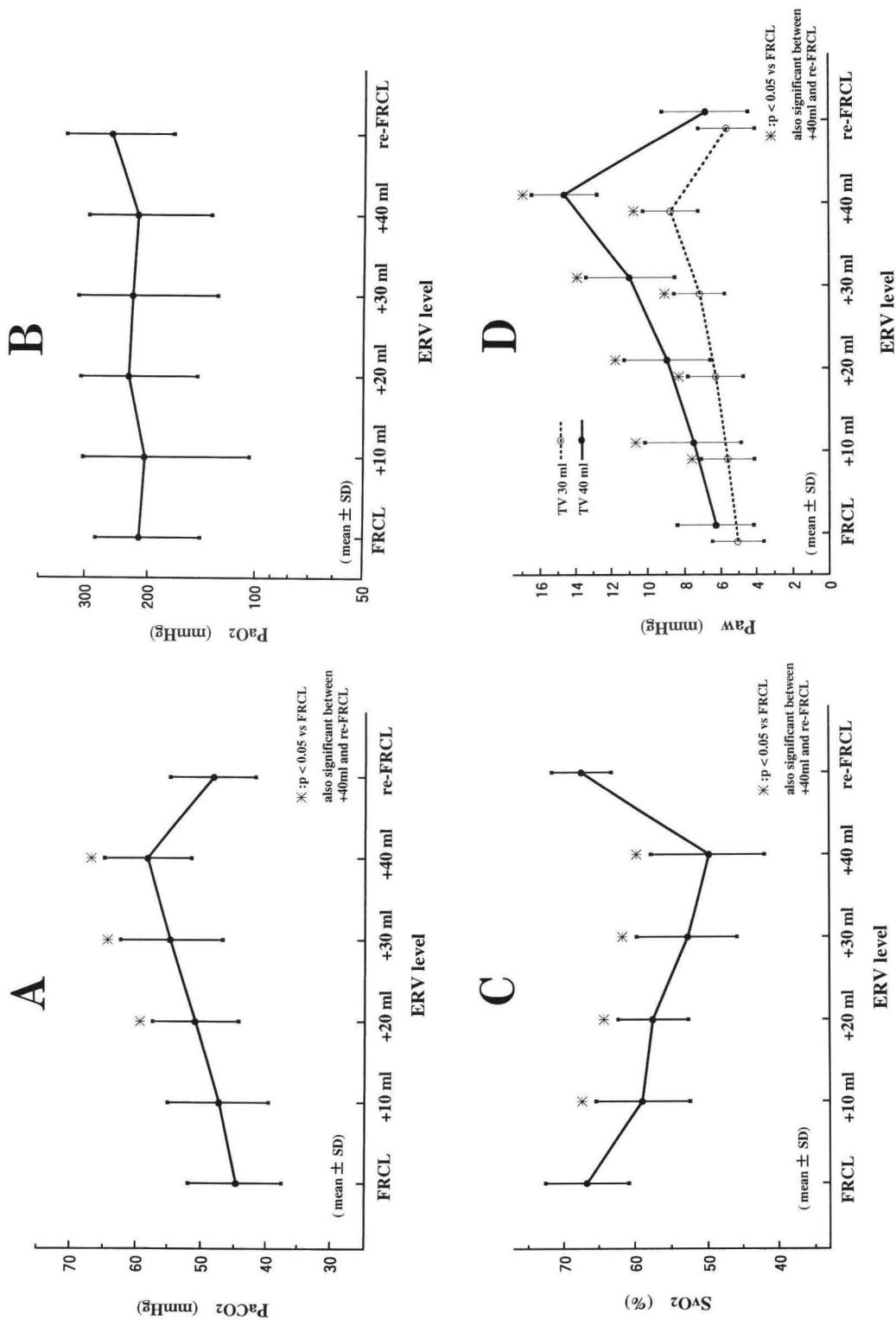


図 2 各兔で呼吸回数、TV を一定とし、ERV を FRCL より漸増し、最後に FRCL に戻したときの血液パラメータおよび Paw の変動を示す。A, B, C : TV 40 ml とした 9 羽の家兎 (mean 2.9 kg) の検討では、ERV の増加により、PaO₂, Hb には変化はないものの、Paco₂ および Svo₂ は有意な増悪を認めた。D : ERV が FRCL の条件では、peak Paw は 6 mmHg と低く保たれた。なお、参考に TV 30 ml の 8 羽のデータも付記してある。

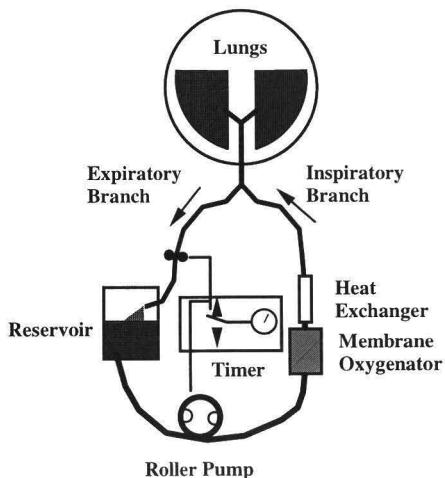


図3 液体呼吸回路の1例を示す。注液時にローラーポンプなどにより一定時間に一定量が注液され、排液時には、一定時間の落差による排液が行われる仕組みである。注排液は電磁弁により切り替える。排液されたPFCは、熱交換器および人工肺で加温、酸素化・脱炭酸ガス化される。

(Hirschl RB, Merz SI, Montoya JP, et al : Development and application of a simplified liquid ventilator. Crit Care Med 23(1) : 157-163, 1995 より改変引用)

し、吸い込むさいにはかなりの努力と時間を要するからである。TLVやPLVはcontrol ventilationの状態で用いるべき呼吸法である。

臨床治験の現状と液体呼吸の今後

前述したように現在、米国では臨床において臨床効果が検討されている。TLVの臨床例は1989年の最初の報告以来、新生児IRDS例で著者が把握している限りでは6例に行われた²⁸⁾。その後PLVもECMO施行下に臨床で施行され⁵⁾、現在、臨床ではPLVのみが施行されている。Hirschlら²⁹⁾によればPLVの臨床治験例は1995年5月までに成人例10例でECMO補助下に行われ、そのうち6例がPLV後にECMOから離脱し、5例が生存している。施行された症例はARDSのみでなく、肺炎やレジオネラ病の症例にも行われている。現在、成人ARDS例に対し、ECMOに

よる補助を行わないPLVの臨床治験が全米の4施設で開始されている。1996年1月までに、成人ARDS9例に対してPLV単独治療が行われ、7例が救命されている。これらのPLV単独施行例の適応は $\text{PaCO}_2/\text{FiO}_2$ が75以上、200mmHg未満の例に行われた。現在、臨床治験参加施設数は18に増加している。また、小児・新生児例は著者が集計したところでは最近2カ月から5歳の7例の小児例、横隔膜ヘルニアの新生児例7例にECMO施行下にPLVが行われており、おのおの7および3例が救命されている。これらの臨床例ではRDSのみならず、肺炎や喘息、また異物吸入例も含まれており、肺洗浄が有効であることを示唆するものと思われる。

臨床治験が始まったばかりであり、今後、TLVあるいはPLVといった液体呼吸が臨床の場において用いられる治療法となるかどうかは不明である。また、解明しなければならないことが多い。

TLVおよびPLVに共通した問題として、gravitational traumaが挙げられる。比重が水の倍近くある液体を肺内に入れるわけであるから、例えば仰臥位であれば背側肺の細気道や肺胞に重力によって大きな圧がかかる。とくに、胸腔の前後径が大きい例ではこれによりtraumaを起こす可能性がある。しかしながらその一方で、同じ機序によって、例えば背側部分のdependent lesionにおいては無気肺の改善、ガス交換の改善、また血流が腹側にシフトすることによる換液血流状態の改善などが期待できる。この点では両刃の剣といった特長を有している。

TLVに関しては、米国では前述したような経過から研究をgive upした感もある。TLVでは確かに大がかりな装置が必要であるし、圧縮膨張性に乏しい液体の制御、とくにその注排液のコントロールは気体の比にならないほど難しい。TLVは、PLVに比べて肺洗浄効果が弱いことが考えられるが、その一方で分泌物は換液ごとに排出される利点もある。一方、PLVは、非常に簡便ではあるものの、分泌物がPFCの上面に鏡面を形成してガス交換を障害したり、気化により量が減少するなど問題が考えられる。とくに、

PLVでは、PFCの液面を気体が押し込んで行くことから、気道などに与える影響はTLVよりも大きい可能性がある。PLVとTLVを組み合わせるのも一つの呼吸方法であると思われる。TLVの排液が終わった時点でガス呼吸器に切り替え、人工換気を開始すればPLVになるわけであるから、難しいことではない。

最後に

著者は、重症呼吸不全例では積極的に治癒する手助けをする必要があるのでとの観点から、液体呼吸に関する研究を行ってきました。しかしながら、化学はもとより、肺の生理や病理、また臨床の場における呼吸管理に関しても素人であり、そのため誤った認識、不適切な記述があれば容赦頂きたいと思います。本邦ではほとんど研究がなされていない領域であることから、文献の羅列では液体呼吸の実態がお分かり頂けないであろうと考え、結果的にかなりの部分で経験、主観や推論を交えた稚拙な私説的ものになってしまいました。何らかの参考になればと思います。今後、本呼吸法が治療法として残ってゆくものかどうか定かではありません。しかし、臨床の場で用いることができるものならば、さまざまな応用の可能性が生まれてくると考えております。

本稿を終えるにあたり、これまで研究にご援助・支援を頂いた国立循環器病センター研究所副所長・高野久輝先生、人工臓器部・妙中義之部長、部員諸兄、またさまざまな知識、技術の供与を頂いた(株)アイシンコスマス研究所、(株)ダイキン工業、(株)ミドリ十字および名古屋工業技術院の諸先生に、この場をお借りして御礼申し上げます。

参考文献

- 1) Clark LC, Gollan F : Survival of mammals breathing organic liquids equilibrated with oxygen at atmosphere. *Science* 152 : 1755-1756, 1966
- 2) Greenspan JS, Wofson MR, Rubenstein SD, et al : Liquid ventilation of human preterm neonates. *J Pediatr* 117 : 106-111, 1990
- 3) Fuhrman BP, Hernan LJ, Holm BA, et al : Perfluorocarbon associated gas exchange (PAGE), gas ventilation of the perfluorocarbon filled lung. *Crit Care Med* 22(4) : 1133-1139, 1991
- 4) Riess JG : Overview of progress in the fluorocarbon approach to *in-vivo* oxygen delivery. *Biomat Art Cell & Immob Biotrch* 20(2-4) : 183-202 1992
- 5) Gross GW, Greenspan JS, Fox WW, et al : Use of liquid ventilation with perflubron during extracorporeal membrane oxygenation : chest radiographic appearances. *Radiology* 194(3) : 717-720, 1995
- 6) Modell JH, Gollan F, Giannonna ST, et al : Effect of fluorocarbon liquid on surface tension properties of pulmonary surfactant. *Chest* 57 : 263-265, 1970
- 7) Winternitz MC, Smith GH : Preliminary studies in intratracheal therapy, Pathology of War Gas Poisoning. Edited by Winternitz MC. New Haven, Yale Univ Press, 1920, pp 144-160.
- 8) Kylstra JA, Tissing MO, Van Der Man : Of mice as fish. *Transactions of the ASAIO* 8 : 378-383, 1962
- 9) Kylstra JA, Paganelli CV, Lanphier EH : Pulmonary gas exchange in dogs ventilated with hyperbarically oxygenated liquid. *J Appl Physiol* 21(1) : 177-184, 1966
- 10) Kylstra JA, Schoenfisch WH, Herron LM, et al : Gas exchange in saline-filled lungs of man. *J Appl Physiol* 35(1) : 136-142, 1973
- 11) Shaffer TH, Moskowitz GD : Demand-controlled liquid ventilation of the lungs. *J Appl Physiol* 36 : 208-213, 1974
- 12) Harris DJ, Coggins RR, Roby J, et al : Liquid ventilation in dogs : an apparatus for normobaric and hyperbaric studies. *J Appl Physiol* 54(4) : 1141-1148, 1983
- 13) Koen PA, Wolfson MR, Shaffer TH : Fluorocarbon ventilation : maximum expiratory flows and CO₂ elimination. *Pediatr Res* 24 : 291-296, 1988
- 14) Lowe C, Tuma RF, Sivieri EM, et al : Liquid ventilation : cardiovascular adjustments with secondary hyperlactatemia and acidosis. *J*

- Appl Physiol 47 : 1051-1057, 1979
- 15) Curtis SE, Fuhrman BP, Howland DF, et al : Cardiac output during liquid (perfluorocarbon) breathing in newborn piglets. Crit Care Med 19 : 225-230, 1991
- 16) Hirschl RB, Merz SI, Montoya JP, et al : Development and application of a simplified liquid ventilator. Crit Care Med 23(1) : 157-163, 1995
- 17) Shaffer TH, Douglas PR, Lowe CA, et al : Liquid ventilation : improved gas exchange and lung compliance in preterm lambs. Pediatr Res 12 : 695-698, 1983
- 18) Shaffer TH, Lowe CA, Bhutani VK, et al : Liquid ventilation : effect on pulmonary function in distressed meconium-stained lambs. Pediatr Res 18 : 47-52, 1984
- 19) Hirschl RB, Overbeck MC, Parent A, et al : Liquid ventilation provides uniform distribution of perfluorocarbon in the setting of respiratory failure. Surgery 116(2) : 159-167, 1994
- 20) Deoras KS, Wolfson MR, Searls RL, et al : Use of a touch sensitive screen and computer assisted image analysis for quantitation of developmental changes in pulmonary structure. Pediatr Pulmonol 9 : 109-118, 1990
- 21) Tutuncu AS, Faithfull NS, Lachmann B : Intratracheal perfluorocarbon administration combined with mechanical ventilation in experimental respiratory distress syndrome : Dose-dependent improvement of gas exchange. Crit Care Med 21(7) : 962-969, 1993
- 22) Hirschl RB, Tooley R, Parent AC, et al : Improvement of gas exchange, pulmonary function, and lung injury with partial liquid ventilation. A study model in a setting of severe respiratory failure. Chest 108(2) : 500-508, 1995
- 23) Paulson TE, Spear RM, Peterson BM : New concepts in the treatment of children with acute respiratory distress syndrome. J Pediatr 127(2) : 163-175, 1995
- 24) Baba Y, Taenaka Y, Akagi H, et al : A volume-controlled liquid ventilator with pressure-limit mode : imperative expiratory control. Artif Organs 20(9) : (in press), 1996
- 25) Baba Y, Taenaka Y, Tsukahara K, et al : Effect of excess end-expiratory residual volume during liquid ventilation. Am J Respir Crit Care Med 151(4) : A 784, 1995
- 26) Baba Y, Taenaka Y, Takano H, et al : Importance of the expiratory control in liquid ventilation. Chest 108(3) : 189 S, 1995
- 27) Curtis SE, Fuhrman BP, Howland DF : Airway and alveolar pressures during perfluorocarbon breathing in infant lambs. J Appl Physiol 68 : 2322-2328, 1990
- 28) Shaffer TH, Wolfson MR, Greenspan JS, et al : Perfluorochemical as a respiratory medium. Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol 22(2) : 315-326, 1994
- 29) Hirschl RB, Pranikoff C, Overbeck MC, et al : Initial experience with Partial Liquid Ventilation (PLV) in nine adult patients with severe respiratory failure. Am J Respir Crit Care Med 151(4) : A 427, 1995