

原 著

呼吸窮迫症候群を発症した極小未熟児に対する肺サーファクタント
補充療法および HFO 併用療法の検討¹⁾東京女子医科大学小児科 (主任: 福山幸夫教授)²⁾同 母子総合医療センター (所長: 武田佳彦教授)サクマ イズミ ニシダヒロシ ヤマダ タカコ ホシ ジュン
佐久間 泉¹⁾・仁志田博司²⁾・山田多佳子²⁾・星 順²⁾
タカハシ ナオト サイトウカヨコ フクヤマ ユキオ
高橋 尚人²⁾・斎藤加代子¹⁾・福山 幸夫¹⁾

(受付 平成5年6月22日)

**Clinical Experience with Surfactant Replacement Therapy and High Frequency
Oscillation in the Care of Very Low Birth Weight
Infants with Respiratory Distress Syndrome****Izumi SAKUMA¹⁾, Hiroshi NISHIDA²⁾, Takako YAMADA²⁾, Jun HOSHI²⁾,
Naoto TAKAHASHI²⁾, Kayoko SAITO¹⁾ and Yukio FUKUYAMA¹⁾**¹⁾Department of Pediatrics (Director: Prof. Yukio FUKUYAMA), and ²⁾Maternal & Perinatal Center
(Chairman: Prof. Yoshihiko TAKEDA), Tokyo Women's Medical College

The most dramatic advances in the care of respiratory distress syndrome (RDS) in premature infants have been the introduction of surfactant replacement therapy (SRT) and high frequency oscillation (HFO). Clinical application of these new modalities to RDS has been initiated in Japan. We analyzed the clinical effectiveness of SRT and HFO for very low birth weight infants. Sixty-nine RDS infants less than 1,500 g at birth were treated with SRT from October 1984 to December 1990. Their mean birth weight and gestational age were 978 g and 27 weeks, respectively. Following the diagnosis of RDS, pulmonary surfactant (PSF) was instilled according to the multicenter trial protocol. Inspired oxygen fractional concentration (FiO_2), mean airway pressure (MAP), ventilatory index (VI) and alveolar arterial oxygen difference (a/APO_2), were measured at 0, 6 and 24 hrs after PSF administration. Results of the SRT in RDS infants were analysed in terms of three main parameters, namely, body weight (ELBW < 1,000 g, 1,000 g \leq VLBW \leq 1,500 g), the timing of treatment (early < 10 hrs, late \geq 10 hrs after birth) and the method of ventilation (HFO or CMV).

We obtained the following results. ① Before the administration of PSF, ELBW was higher in VI than in VLBW. However, the short term effects of SRT were equivalent in the two groups. ② Until 6 hrs after PSF administration, the VI of the late treated group was higher than that of the early treated group. At 24 hrs after administration, however, there was no significant difference in efficacy between the two groups. ③ The HFO group showed a significantly higher a/APO_2 at 24 hrs than did the CMV group ($p < 0.05$). PSF was very effective for ELBW infants with RDS as well as for VLBW. We could not demonstrate any advantage to early use of PSF as compared to late use. However, we still believe PSF should be administered soon after symptom stabilization in RDS infants.

We conclude that PSF and HFO are clinically useful in managing RDS in very immature infants, particularly for oxygenation.

はじめに

新生児呼吸窮迫症候群 (respiratory distress syndrome; RDS) は肺サーファクタントの欠乏を主因とし、肺虚脱による進行性の呼吸不全を呈する未熟児の重症肺疾患である。1980年、藤原ら¹⁾は肺サーファクタント補充療法による臨床成功例を報告し、その後藤原らにより開発された人工肺サーファクタント (PSF) を用いての統一プロトコールによる用量検索試験²⁾、多施設共同試験³⁻⁵⁾が施行され、その有効性と安全性が確認された。現在では多くの臨床治療を経て実用化に至った PSF が顕著な臨床効果を上げている⁶⁾。今回我々は RDS を発症した極小未熟児69例に PSF 補充療法を施行したので、出生体重、投与時間、人工換気法の違いがその有効性にどのような影響を与えるかを検討した。

対象および方法

1. 対象

1984年10月から1990年12月の間に東京女子医科大学母子総合医療センターに入院した極小未熟児のうち、RDS を発症し、肺サーファクタント補充療法を実施した69例を対象とした。対象の平均出生体重は $97.4 \pm 307.4\text{g}$ (Mean \pm SD)、平均在胎週数は 27.5 ± 2.3 週、5分後 Apgar score は平均 6.7 ± 2.2 、男児38例、女児31例であった。

2. 方法

RDS の診断は臨床経過、胸部 X 線写真、羊水あるいは胃内容吸収液を用いたマイクロバブルテストまたは、シェイクテスト等により総合的に行った。治療には肺サーファクタントとして東京田辺製薬のサーファクテンを $120\text{mg}/\text{kg}$ で使用した。肺サーファクタント投与前の児の安定化および投与方法は原則的に PSF 研究会の多施設共同比較対照試験のプロトコール⁵⁾に準じたが、肺サーファクタントは児への侵襲を考慮して、3回に分けて注入した。HFO には HUMMINGBIRD (BMO-20: 泉工医科工業) を使用した。HFO の換気条件は MAP: $15\text{cmH}_2\text{O}$, stroke volume: 15ml , Frequency: 15Hz で開始し、血液ガスを見ながら FiO_2 を調節した。

前述の69例を出生体重、出生後の肺サーファク

タント投与時間、換気方法によって3群に分け、retrospective に、肺サーファクタント投与前、約6時間後、約24時間後の吸入酸素濃度 FiO_2 、平均気道内圧 MAP、動脈血肺泡気酸素分圧比 a/APO_2 および肺換気能 VI ($\text{VI} = \text{MAP} \times \text{FiO}_2 / \text{PaO}_2$) をそれぞれ比較検討した。また、いわゆる CMV と HFO では MAP の意味合いが大きく異なるため、出生体重および投与時間別の比較においては CMV を行った48例のみを検討した。

3. 統計学的検討

各群間の比較は unpaired t 検定により、各項目の投与前との比較は paired t 検定により行った。

4. 合併症の検討

HFO と CMV 間の合併症の比較検討では人工換起および O_2 投与期間は unpaired t 検定、各合併症発症頻度の検定は χ^2 検定で行った。

結 果

1. $1,000\text{g}$ 以上 $1,500\text{g}$ 以下の極小未熟児と $1,000\text{g}$ 未満の超未熟児での、投与前後の各パラメーターの推移の検討 (図1)

極小未熟児と超未熟児の対象はそれぞれ26例と22例で、両群の男女比、および出生後の投与時間には差がなかった (表1)。

FiO_2 は超未熟児においても極小未熟児と同じように、有意な減少を示し、特に、最初の6時間で、急激な低下が見られた。 a/APO_2 も肺サーファクタント投与6時間で、両群に有意差なく著明に改善しており、肺サーファクタントが、超未熟児においても酸素化に有効であったことを示している。MAP も、同様に、有意に減少し、両群に有意差はなかった。VI においては、超未熟児でサーファクタント投与前に有意に高い値を示していたが、投与6時間後には極小未熟児と有意差なく低下しており、ここでも超未熟児におけるサーファクタントの有効性が認められた。

2. 出生後の投与が生後10時間未満の早期群と、10時間以上の晩期群での各パラメーターの推移の検討 (図2)

早期群と晩期群の対象はそれぞれ39例と9例であり、投与時間の平均はそれぞれ生後 3.3 ± 1.8 時間と 21.8 ± 4.0 時間で、その差は有意水準 0.0001 以

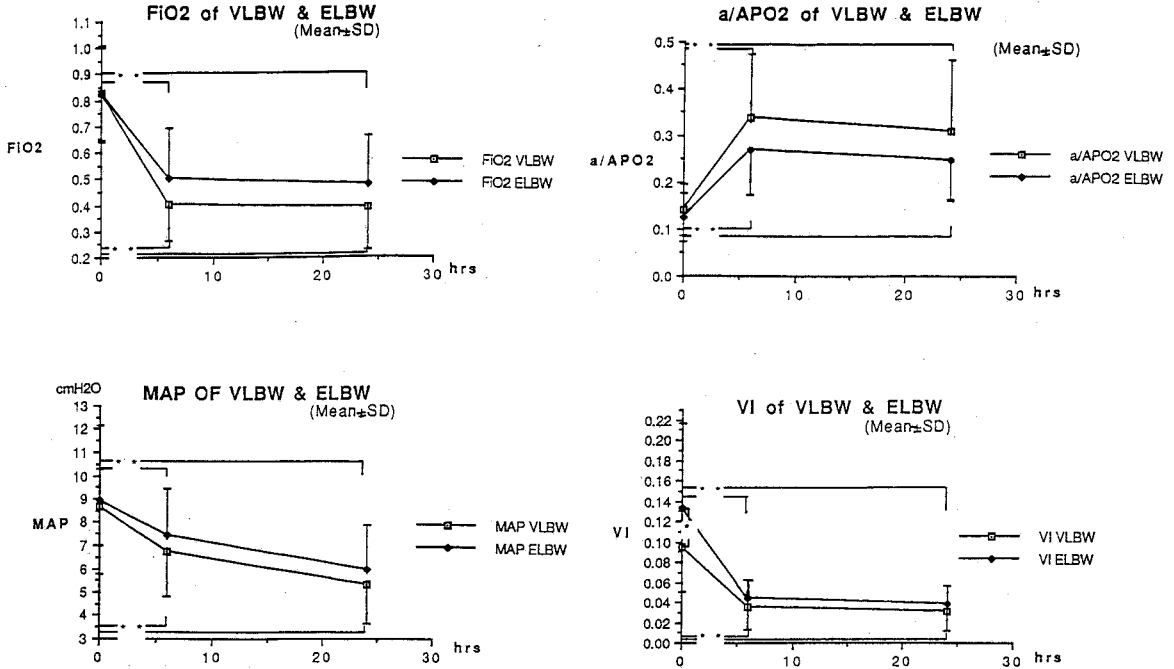


図1 出生体重1,000g以上1,500g以下と1,000g未満のFiO₂, a/APO₂, MAP, VIの経時的変化
**p<0.01, *p<0.05.

表1 出生体重別の対象

	VLBW (<1,500g)	ELBW (<1,000g)
Numbers	26	22
Male : Female	14 : 12	11:11
*G.A.(W)	29±1	26±2
*Birth weight(g)	1,265±127	735±173
*Apgar score(1min/5min)	6±2/8±1	4±3/6±2
Administration time(hrs)	6.4±7.9	7.2±7.5
In born : Out born	21 : 5	15 : 7

Mean±SD, *p<0.01

VLBW : very low birth weight, ELBW : extremely low birth weight, G.A. : gestational age.

下で統計学的に有意であった(表2)。FiO₂では、両群共に著明に改善し、両者間に有意差は見られなかった。a/APO₂に関しては、両者に統計学的な有意差はなかった。MAPにおいても同様で、両群に有意差はなかった。VIに関しては、投与前に両群の有意差を認めた。投与までに生後10時間以上経ってしまった晚期群のVIは、早期投与群のそれよりも悪くなっていた。しかし、投与24時間後

のVIでは差がなくなっており、肺サーファクトはより重症化した症例にも有効であったことを示している。

3. CMV換気群とHFO換気群の各パラメーターの比較(図3)

CMVを施行した症例は48例、HFOを施行した症例は21例であった(表3)。平均出生体重、平均在胎週数、出生後の投与時間はいずれも有意差は認められなかった。しかし、Apgar scoreには優位差が認められ、HFOの対象となった群の方が、出生時の状態が悪かったことを示している。FiO₂においては統計学的な有意差はなかった。MAPについてはHFOとCMVにおいて、その意味合いが大きく異なることから単純には比較できないが、両者がほぼ等しくなっている投与24時間後でのa/APO₂がHFO群で有意に高かった。VIは、両者共同様に改善している。

4. 合併症

上記で比較したHFOとCMV群において見られた合併症の頻度を示した(表4)。すべての項目

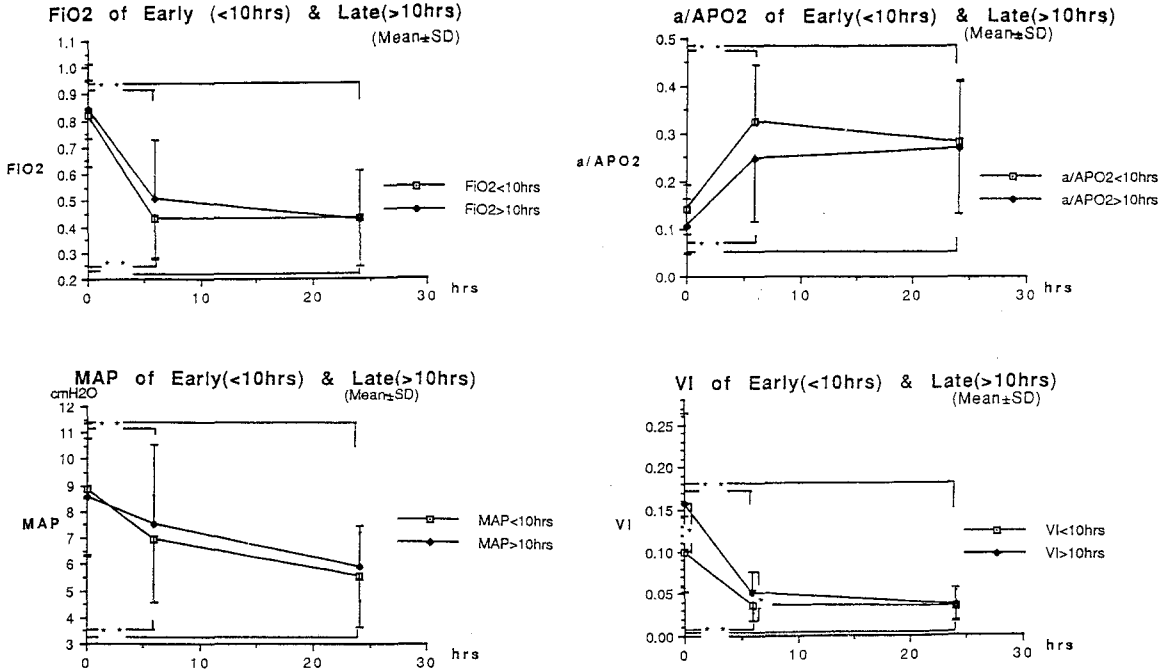


図2 サーファクタント投与時間別のFiO₂, a/APO₂, MAP, VIの経時的変化

**p<0.01, *p<0.05.

表2 サーファクタント投与時間別の対象

	Early (10hrs<)	Late (10hrs>)
Numbers	39	9
Male : Female	22 : 17	3:6
G.A.(week)	28±2	28±3
Birth weight(g)	1,030±305	986±324
Apgar score(1min/5min)	5±2/7±1	5±4/6±4
*Administration time(hrs)	3.3±1.8	21.8±4.0
In born : Out born	32 : 7	4 : 5

G.A.: gestational age. Mean±SD, *p<0.01

表3 人工換気法別の対象

	CMV	HFO
Numbers	48	21
Male : Female	25 : 24	13:8
G.A.(week)	28±2	26±2
Birth weight(g)	1,022±305	879±295
*Apgar score(1min/5min)	5±2/7±2	3±2/5±2
Administration time(hrs)	6.8±7.6	4.5±5.8
In born : Out born	36 : 12	20 : 1

Mean±SD, *p<0.01

CMV: conventional mechanical ventilation, HFO: high frequency oscillation, G.A.: gestational age.

において両群に差は認められなかった。最後に、肺サーファクタントを投与した極小未熟児69例全体の合併症の頻度を表4に示した。脳室内出血 (IVH: intraventricular hemorrhage) に関してはPapile分類⁷⁾でI度が1例, II度が2例, III度が1例, air leakについてはHart分類⁸⁾, II度以上の間質性肺気腫 (PIE: pulmonary interstitial emphysema) を含んでおり, 動脈管開存 (PDA: patent ductus arteriosus) についてはメフェナム酸またはインドメサシン投与か外科的治療を要し

た症例の, 未熟児網膜症 (ROP: retinopathy of prematurity) については凝固療法を要した例の数を示している。

考 察

RDSは肺の未熟性に起因する進行性の呼吸障害で, これのもたらす低酸素症により, 脳出血, 心筋障害, 動脈管開存症等が引き起こされたり, 人工換気療法によるair leakや慢性肺疾患が問題になるなど, 未熟児の予後を左右する重要な疾

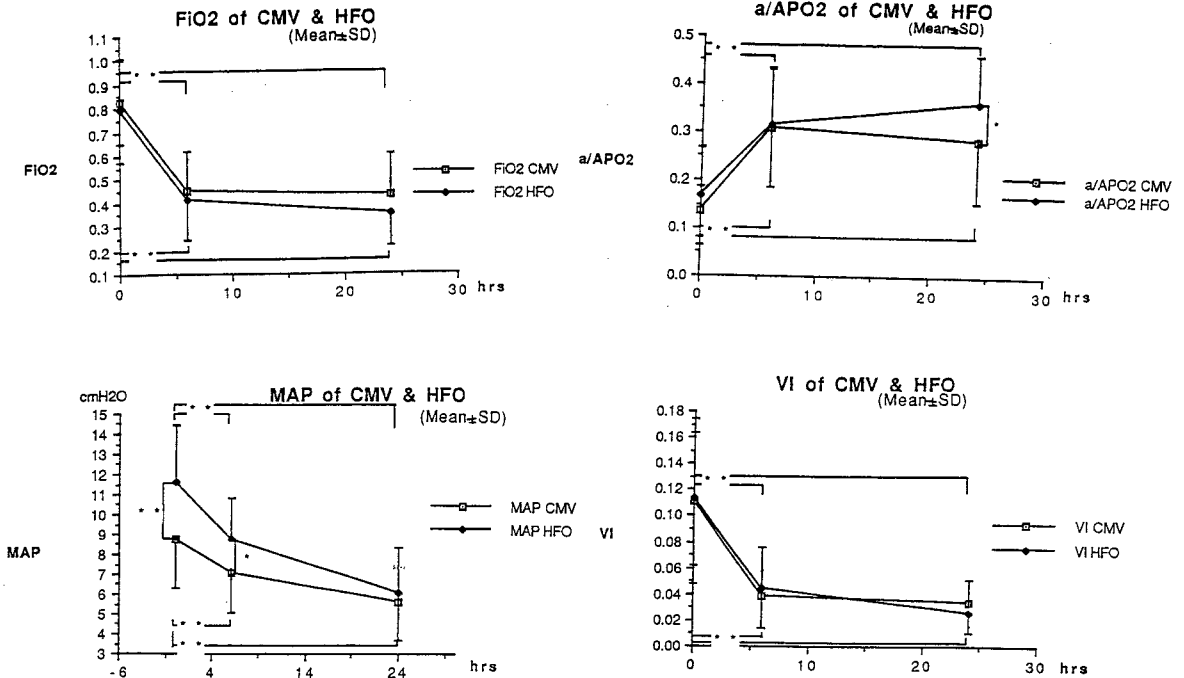


図3 HFO および CMV により換気を行った極小未熟児の FiO₂ a/APO₂, MAP, VI の経時的変化
 **p<0.01, *p<0.05.

表4 サーフアクトン療法を施行した極小未熟児69例の合併症と予後および HFO と CMV の換気法の違いによるそれぞれの比較

	HFO(21例)	CMV(48例)	判定	合計(%)
挿管期間	31.5±31.8	23.8±35.6	NS(t-test)	
O ₂ 投与期間	50.6±46.3	47.7±55.0	NS(t-test)	
IVH	1/21	3/48	NS(χ ² -test)	4/69(5.8%)
Air-leak	6/21	11/48	NS(χ ² -test)	17/69(24.6%)
BPD	9/21	22/48	NS(χ ² -test)	31/69(44.9%)
PDA	6/21	14/48	NS(χ ² -test)	20/69(30.0%)
ROP	3/21	6/48	NS(χ ² -test)	9/69(13.0%)
PVL	2/21	4/48	NS(χ ² -test)	6/69(8.7%)
新生児死亡	4/21	4/48	NS(χ ² -test)	8/69(11.6%)

HFO: high frequency oscillation, CMV: conventional mechanical ventilation, IVH: intraventricular hemorrhage, BPD: bronchopulmonary dysplasia, PDA: patent ductus arteriosus, ROP: retinopathy of prematurity, PVL: periventricular leukomalacia, NS: not significant.

患である。1959年, Avery ら⁹⁾によって, RDS の病因が肺の生化学的な未熟性に基づく肺サーファクタントの欠乏であることが解明され, RDS に対する biochemical therapy として肺サーファクタント補充療法が考案された。藤原らによって開発された人工サーファクタントが臨床応用され, 商

品名「サーファクテン」として市販されるようになって以来, RDS に起因する未熟児の死亡率は大きく改善された⁵⁾¹⁰⁾¹¹⁾。超未熟児に対する有効性も報告されているが³⁾¹²⁾¹³⁾。今回の我々の結果でも超未熟児の RDS に対する肺サーファクタント補充療法が極小未熟児と同様に有効であることを確認

した。前回、1989年に高橋ら¹³⁾が当センターの症例を検討した結果では、サーファクタントの有効性は認めたものの、投与後6時間、24時間で極小未熟児よりも超未熟児の換気条件が有意に高かった。しかし、前回は症例数が少なかったため今回症例を更に増やして検討したところ両群の有効性には全く差を認めず、他の報告例³⁾と同様の結果になった。

肺サーファクタント補充療法の効果と投与時期についての検討では、生後6時間以内での投与の方が、それ以降での投与に比べ肺換気能の改善が有意に大きかった¹⁴⁾¹⁵⁾との報告があるが、今回の結果では晚期投与群においても、すべてのパラメーターが早期投与群と有意差なく改善しており、肺サーファクタントの効果だけから見ると、必ずしも早期投与は必要ではないと考えられた。しかし、晚期群では投与前の肺換気能が有意に悪くなっていたことから分かるように、投与を遅らせればそれだけ肺の機能は悪くなり、それに伴う合併症等を考慮しても、診断確定後の早期投与はやはり異論の無い所であると思われた。現在、早期投与についてはさらに出生時投与の有効性に関する検討も行われている。動物実験では生後10分以内に肺サーファクタントを投与した群の呼吸機能の改善が生後2時間目に投与した群より有意に良かった¹⁶⁾との報告や、未熟アカゲザルを人工換気したところ開始後5分以内に肺硝子膜形成と気管支上皮の壊死が始まった¹⁷⁾との報告があり、出生時の予防投与を勧める文献も見られる¹⁸⁾¹⁹⁾。これらは早期投与によって肺硝子膜形成¹⁷⁾や肺サーファクタント機能を阻害する蛋白の肺胞腔への漏出²⁰⁾²¹⁾を最小限にとどめ、RDS児の人工換気期間と合併症を減少させることを目的としている。しかし、肺サーファクタント補充療法を行ったRDS児で仮死、低血圧、ショックなど不安定な循環動態を示した例やPDAによる肺鬱血の存在した例では十分な効果が得られず、投与前の児の状態の安定化がサーファクタントを効果的に使用する上で不可欠であることが既に確認されている⁴⁾²²⁾²³⁾。このため不十分な蘇生下での投与は十分な効果を発揮しないと考えられ、早期投与に関し

ては、今後一層の検討が必要と思われる。

HFOは高頻度人工換気法の一つであり、平均気道内圧を高く保つことでCPAPによる酸素化を行い、そこに15Hz程度のピストン振動を加えてアクティブにCO₂の排除を行う換気法である。その一回換気量は解剖学的死腔量以下と小さいために気道内圧変動が少なく、圧損傷のより少ない換気法として開発された²⁴⁾²⁵⁾。通常の換気においては死腔量以下の一回換気量では十分なガス交換は不可能であるが、その機序は拡散効果を中心に説明されている^{26)~28)}。RDSに対する有効性は肺に持続的に圧をかけて換気することで肺の虚脱を防ぐというHFOのbiophysical therapyが考えられている^{29)~31)}。CMVとHFOにおけるMAPの意味合いが異なるので単純比較が難しいが今回の人工換気法の差による検討では、両者のMAPが著しくなっている投与24時間後において、HFOのa/APO₂が有意に高いことから、HFOとの併用療法は酸素化において、より優れていると言える。実験的にはCMVよりHFOによるサーファクタント補充療法の方が優れていることが示されていた³¹⁾³²⁾が今回の結果により、臨床的にも同様であることが確認できた。ところで、圧損傷の少ないことを最大の利点とするHFOにおいては気管支肺異形成(BPD)発症の防止が大きな目標であり、実際にHFO群に有意にBPDが少なかったとする報告³³⁾もある。また、気道吸引液中の血小板活性化因子(platelet activating factor: PAF)がCMVに比してHFOで有意に低いという報告³⁴⁾からも、HFOの肺損傷がCMVより少ないことが考えられる。しかし、今回の結果では両者のBPDの発生頻度に有意差は無かった。BPDは本来肺の未熟性に起因するもので、そこに酸素への耐性低下、気管内挿管による慢性炎症等の多くの発症因子が関与している。そのため、圧損傷の軽減のみで発症を予防するのは困難なのかもしれない。今回例数が少ないことから、今後症例数を増やして検討したい。

未熟児におけるHFOの問題点としては振動が各臓器に与える影響、特に脳静脈還流障害や心機能への影響、気道粘膜損傷の問題が示唆されてお

り、1989年の北米におけるCMVとの比較対照試験(HiFi study)³⁵⁾³⁶⁾ではHFO群に脳室内出血(Ⅲ度以上)、脳室周囲白質軟化、air leakの発現頻度が高く、HFOは未熟児の呼吸障害の治療法として問題があると提言された。しかしHiFi studyでは、試験参加施設間でデータの差が大きい、出生からスタディ開始までの時間が長い、院内出生児と院外出生児を区別していない等様々な問題点が指摘されており、わが国でその欠点を補う形で比較対照試験を行ったところ³⁷⁾、両群間に合併頻度の差を認めず、HFOの安全性が再確認された。今回の我々の結果でも両群の合併症に有意差はなく、安全性に問題はなかった。わが国の比較対照試験ではHiFi studyに比して症例数が約6分の1と少ないためHiFi studyの結果を完全には覆すことはできないが、我々の経験から見てもHFOを良く理解して使用すれば安全性にも問題なく効果を期待できると思われた。

肺サーファクタント使用による合併症の頻度は他の報告例³⁾⁵⁾と似た結果を示し、安全性の面でも肺サーファクタントの有用性を再確認した。

結 語

1. 出生体重1,000g未満の超未熟児においても、RDSに対する肺サーファクタント補充療法は、有効であった。

2. 生後10時間未満と10時間以後に肺サーファクタントを投与させた群においては、両群の治療効果に差はなかった。

3. 肺サーファクタントとHFOの併用療法はCMVとの併用療法と比較すると、酸素化の点で、より有効であった。

文 献

- 1) Fujiwara T, Maeta H, Chida S et al: Artificial surfactant therapy in hyaline membrane disease. *Lancet* 1: 55-59, 1980
- 2) 小西峯生, 藤原哲郎, 嶋田泉司ほか: RDSのサーファクタント補充療法—補充量検討のためのMulticenter Randomized Study. *小児臨* 39: 161-174, 1986
- 3) 中村 肇, 安次嶺馨, 小堂欣弥ほか: RDSのサーファクタント補充療法についての多施設共同研究. I. 体重別・重症度別にみた臨床効果と合併症の検討. *周産期医* 16: 1531-1540, 1986
- 4) 竹内 豊, 安次嶺馨, 小堂欣弥ほか: RDSのサーファクタント補充療法についての多施設共同研究. II PSF投与前後の管理についての検討. *周産期医* 16: 1541-1548, 1986
- 5) 藤原哲郎, 小西峯生, 南部春生ほか: 新生児呼吸窮迫症候群(RDS)に対するSurfactant補充療法—多施設共同比較対照試験の成績—. *小児臨* 40: 549-568, 1987
- 6) Fujiwara T, Konosi T, Chida S et al: Surfactant replacement therapy with a single postventilatory dose of a reconstituted bovine surfactant in preterm neonate with respiratory distress syndrome: Final analysis of a multicenter, double blind, randomized trial and comparison with similar trials. *Pediatrics*. 86: 753-764, 1990
- 7) Papile LA, Burstein J, Burstein R et al: Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: A study of infants with birth weights less than 1500gm. *J Pediatr* 92: 529-534, 1978
- 8) Hart SM, Mcnair M, Gamusu H et al: Pulmonary interstitial emphysema in very low birth weight infants. *Arch Dis Child* 58: 612-615, 1983
- 9) Avery ME, Mead J: Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. *Am J Dis Child* 97: 517-523, 1959
- 10) Hollmann M, Meritt TA, Jarvenpaa AL et al: Exogenous human surfactant for treatment of severe respiratory distress syndrome: A randomized prospective clinical trial. *J Pediatr* 106: 963-969, 1985
- 11) Collaborative European Multicenter Study Group: Surfactant replacement therapy for severe neonatal respiratory distress syndrome; An international randomized clinical trial. *Pediatrics* 82: 683-691, 1988
- 12) 吉岡靖史, 船戸正久: 超未熟児に対するサーファクタント補充療法の検討. *小児臨* 42: 1107-1112, 1989
- 13) 高橋尚人, 仁志田博司, 新井敏彦ほか: 極小未熟児例に対する肺サーファクタント補充療法の検討—HFO, 肺サーファクタント併用5例の検討を含めて—. *日新生児会誌* 26: 700-707, 1990
- 14) 外西寿彦, 茨 聡, 池ノ上克: 人工肺サーファクタントの効果と投与時間. *産婦治療* 58: 253-257, 1986
- 15) 池ノ上克, 茨 聡, 浅野 仁ほか: 肺サーファクタント出生時投与の検討. *日新生児会誌*, 27: 553-557, 1991
- 16) Maeta H, Vidyasagar D, Raju T et al: Early

- and late surfactant treatment in Baboon model of hyaline membrane disease. *Pediatrics* 81 : 277-283, 1988
- 17) **McAdams AJ, Coen R, Kleinman LI et al** : The experimental production of hyaline membranes in premature rhesus monkeys. *Am J Pathol* 70 : 277-290, 1973
 - 18) **Meritt TA, Hallman M, Bloom BT et al** : Prophylactic treatment of very premature infants with human surfactant. *N Engl J Med* 315 : 785-790, 1986
 - 19) **Enhonig G, Shennan A, Possmayer F et al** : Prevention of neonatal respiratory distress syndrome by tracheal instillation of surfactant : A randomized clinical trial. *Pediatrics* 76 : 145-153, 1985
 - 20) 池上真智子 : 未熟肺における蛋白の透過性—surfactant inhibitor—. *日界面医誌* 15 : 1-10, 1984
 - 21) **Jobe A, Ikegami M, Jacobs H et al** : Permeability of premature lamb lungs to protein and the effect of surfactant on that permeability. *J Appl Physiol* 55 : 169-176, 1983
 - 22) 竹内 豊 : 人工肺サーファクタント補充療法上児の安定化と投与前処置の注意点. *周産期医* 19 : 931-936, 1989
 - 23) 小川雄之亮 : 人工肺表面活性物質 (人工肺サーファクタント). *小児診療* 52 : 2206-2216, 1989
 - 24) 宮坂勝之 : High frequency oscillation 法. *臨床麻酔* 5 : 1145-1158, 1981
 - 25) **Hamilton PP, Onayemi A, Froese AB et al** : Comparison of conventional and high frequency ventilation : Oxygenation and lung pathology. *J Appl Physiol* 55 : 131-138, 1983
 - 26) **Chang HK** : Mechanisms of gas transport during ventilation by high-frequency oscillation. *J Appl Physiol* 56 : 553-563, 1984
 - 27) 田村正徳 : 高頻度人工換気. 「新小児医学大系, 年刊判, 小児医学の進歩'90c」pp45, 中山書店, 東京 (1990)
 - 28) 河野寿夫 : 新生児の高頻度振動換気療法. *小児医* 21 : 293-315, 1988
 - 29) **Solca M, Kolobow T, Huang HH et al** : Respiratory distress syndrome in immature lambs. *Am Rev Respir Dis* 129 : 979-984, 1984
 - 30) **De Lemons RA, Coalson JJ, Gerstman DR et al** : Ventilatory management of infants baboons with hyaline membrane disease. The use of high frequency ventilation. *Pediatr Res* 21 : 594-602, 1987
 - 31) **Walther FJ, Kuipers IM, Gidding CEM et al** : A comparison of high-frequency oscillation superimposed onto back up mechanical ventilation and conventional mechanical ventilation on the distribution of exogenous surfactant in premature lambs. *Pediatr Res* 22 : 725-729, 1987
 - 32) 杉浦正俊, 河野寿夫, 片山正夫ほか : 高頻度振動換気法 (high frequency oscillation) により換気した成熟家兎洗浄肺における呼吸機能および surfactant 補充療法の検討. *日小児会誌* 92 : 2522-2529, 1988
 - 33) **Clark RH, Gerstmann PR, Null DM et al** : High-frequency oscillatory ventilation reduces the incidence of severe chronic lung disease in respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 141 : A686, 1990
 - 34) 小山典久 : 新生児, 未熟児の気道吸引液中の血小板活性化因子 (PAF) の測定 (第1報) —早期新生児期の病態との関連—. *未熟児新生児会誌* 2 : 119-126, 1990
 - 35) **Hifi Study Group** : High-frequency oscillatory ventilation compared with conventional mechanical ventilation in the treatment of respiratory failure in preterm infants. *N Engl J Med* 320 : 88-93, 1989
 - 36) **HiFi Study Group** : High-frequency oscillatory ventilation compared with conventional mechanical ventilation in the treatment of respiratory failure in preterm infants : Assessment of pulmonary function at 9 months of corrected age. *J Pediatr* 116 : 933-941, 1990
 - 37) **Ogawa Y, Miyasaka K, Kawano T et al** : A multicenter randomized trial of high frequency oscillatory ventilation as compared with conventional mechanical ventilation in preterm infants with respiratory failure. *Early Human Develop* 32 : 1-10, 1993