

原 著

肺水腫症例における熱-ナトリウム二重指示薬希釈法による
血管外肺内水分量測定の意義について

東京女子医科大学 救命救急センター (主任: 浜野恭一教授)

ヨコヤマ トシミツ
横 山 利 光

(受付 平成4年4月24日)

Significance of Measurement of Extravascular Thermal Volume by the Double Indicator Dilution Method using Heat and Sodium Ions in Cases of Pulmonary Edema**Toshimitsu YOKOYAMA**Emergency and Critical Care Medical Center (Director: Prof. Kyoichi HAMANO)
Tokyo Women's Medical College

Ninety two patients brought to be Emergency Center between April 1989 and April 1991 were divided into two groups, the pulmonary edema group and the control group, and the extravascular thermal volume (ETVI) was measured by the double indicator dilution method using heat and sodium ions. The patients diagnosed as having pulmonary edema were further divided into two groups, the hemodynamic pulmonary edema (OH type) group and the hyperpermeability pulmonary edema (HP type) group, and various parameters were compared. The following results were obtained.

- 1) In pulmonary edema cases, marked decreases in the oxygenation function, including PO_2 , $AaDO_2$ and RI, were observed when compared with the controls. PCOP also showed a significant decrease.
- 2) In all pulmonary edema cases, ETVI showed high values of at least 10 ml/kg.
- 3) The pulmonary edema group showed higher ETVI values than the controls throughout the course.
- 4) ETVI was found to be a useful index for the diagnosis of pulmonary edema when compared with chest Xp and oxygenation function.
- 5) In the OH types and HP type groups, ETVI showed no significant differences, but PAWP tended to be higher in the OH type group.
- 6) In patients with pulmonary edema undergoing CAVH, ETVI showed good correlation with the clinical course. These results indicated that ETVI measurement is useful in the diagnosis of pulmonary edema and in following the course of development of pulmonary edema.

緒 言

肺内水分量を測定しようとする試みは古くからなされてきた¹⁾。肺という臓器は特殊でありその構成要素は気管支、肺胞などの気相部分、細胞内、間質腔、血管内腔などの液相部分に分けられるが、この液相部分の容積を定量的に測定すれば、肺

うっ血の病態生理の解明に役立ち、診断および治療上の意義も大きい。その一手段として肺血管から漏出し肺血管外に貯留した水分量、いわゆる血管外肺内水分量(extravascular thermal volume, 以下 ETV と略す)を測定する方法が開発された。1954年 Chinard, Enns は二重指示薬希釈法を用い

てETVを初めて測定した²⁾。1966年Pearceら³⁾、1972年Nobleは熱をdiffusible indicatorとして用いる可能性を示した⁴⁾。さらにトリチウムを利用した測定法が考えられ⁵⁾、最近になって熱-ナトリウム二重指示薬希釈法が開発され、コンピューターを用いて血管外肺内水分が測定されるようになってきた⁶⁾⁷⁾。今後この測定法が臨床研究において肺の微小循環系の指標として意義あるものとするためには、臨床例の報告も必要である。

救急領域、特に三次救急では、DOA (dead on arrival)、外傷など搬送時にcritical caseが多く、救命されたとしても、MOF (multiple organ failure)、DIC (disseminated intravascular coagulation syndrome)など、重篤な合併症を生じる症例が多い。肺水腫による呼吸不全もまた重篤な合併症の一つであり、早期診断および治療の進歩が最も望まれる疾患の一つである。従って、血管外肺内水分量を測定することは、肺水腫の診断や治療面で大きな指標となりうる可能性がある。

著者は救急症例中、肺水腫と診断された症例につき、熱-ナトリウム二重指示薬希釈法による血管外肺内水分量を測定し、これを対照と比較することによって、診断指標としての評価を行った。さらに、肺水腫症例を成因別に血行力学的肺水腫と血管透過性亢進型肺水腫の2群に大別し、2群間で各指標を比較した。また、肺水腫症例で血液浄化法を施行した症例で、血管外肺内水分量の変化を見ることによって治療経過を追う上での指標となりうるかどうかについて検討した。

対 象

平成元年4月より平成3年4月までに、三次救急で搬送され、東京女子医大救命救急センターICUに入室した92例を対象とした。内訳は男性53例、女性39例で平均年齢は 56.8 ± 16.2 歳であった。原疾患は、外傷23例、脳血管疾患35例、呼吸循環器疾患22例、消化器疾患12例であった。

搬入時あるいは経過中に著しい低酸素血症を呈し、中尾らの診断基準⁸⁾を参考にして、基礎疾患、臨床症状、動脈血ガス、胸部X線所見(図1)にて総合的に肺水腫と診断された症例29例を肺水腫群(PE群)とし、その他の症例63例を対照群とし

Cardiac abnormalities
Bulging of main pulmonary artery
Cardiac enlargement
Hilar abnormalities
increased size, density
Blurring
Lung density increase
Qualitative
hazy, patchy increase
extensive white density
Regional distribution
peripheral, central
Other findings
Air bronchogram
Widening of fissures
Pleural effusion
Perivascular cuffs
Septal lines

図1 胸部X線所見²¹⁾

た。また肺水腫群を既往疾患、原疾患、胸部X線所見等により、over hydrationが主因と考えられる症例(心原性、血行力学的肺水腫)と、hyper permeabilityが主因と考えられる症例(非心原性、透過亢進型肺水腫)の2群に分類した⁹⁾。

方 法

1. 体重当りの血管外肺内水分量 (ETVI) 測定方法

7.5FrのSwan-Ganzカテーテルを内頸あるいは鎖骨上アプローチより刺入し、先端を肺動脈にwedgeさせ、5Frのインピーダンスカテーテルを大腿動脈より刺入し先端を内腸骨動脈分岐部に留置した。冷却した3%NaClを右房よりポーラスに注入した。4回注入し、大腿動脈部で得られた熱ならびにナトリウム希釈曲線、各々の平均循環時間を求めた。熱とナトリウムの平均循環時間の差と心拍出量の積によりETVIを算出した。

測定原理は、冷却した3%の生食液をSwan-Ganzカテーテルより右房に注入し、肺内を通過した血液の温度変化、ナトリウム濃度変化が動脈側インピーダンスカテーテル先端のサーモセンサーおよび回路内のデンストメーターにより連続的に測定され、それぞれ希釈曲線として描かれる。その曲線のコンピューターによる解析により、熱、ナトリウムの循環時間が計測され、次式により

ETVI が算出される。

$ETVI (ml/kg) = \{MTT (熱) - MTT (ナトリウム)\} \times C.O. \times 1/60/BW$
(MTT: mean transit time, C.O.: cardiac output, BW: body weight)

希釈曲線の波形分析および ETVI の算出は日本光電社の MTV1100 によった。

2. 呼吸機能の測定項目および測定方法

動脈血ガス分析により呼吸機能の指標となる P/F 値、肺泡動脈酸素分圧較差(以下 $AaDO_2$ と略す)、respiratory index (以下 RI と略す) を算出した¹⁰⁾。計算式を次に示す。

$$P/F \text{ 値} = PaO_2 / FiO_2$$

$$AaDO_2 = PAO_2 - PaO_2$$

$$RI = AaDO_2 / PaO_2$$

3. 血漿膠質浸透圧 (PCOP) 測定方法

PCOP は、コロイドオスモメーターにより測定した¹¹⁾。

4. 測定項目

1) 肺水腫群29例の診断時の酸素化機能と対照群63例の ICU 搬入直後の酸素化機能について P/F 値、 $AaDO_2$ 、RI により比較検討した。

2) 肺水腫群29例の肺水腫診断直後の ETVI と対照群63例の ICU 搬入直後の ETVI とその平均値を比較した。

3) さらに肺水腫群29例については、診断時点より継続して3日間、1日1回ずつ ETVI を測定した。対照群63例は ICU 搬入後第1病日より第3病日まで継続して3日間、1日1回ずつ ETVI を測定し、2群間における3日間の平均値を比較検討した。

4) 肺水腫群29例の肺水腫診断直後の PCOP と対照群63例の ICU 搬入直後の PCOP を比較検討した。

5) 肺水腫群において診断時に胸部 X 線所見、酸素化機能、PAWP、ETVI につき診断指標としてどれが最も有用であるか比較検討した。

6) 肺水腫群において over hydration が主因と考えられる症例(血行力学的肺水腫、以下 OH 群と略す)と、hyper permeability が主因と考えられる症例(透過亢進型肺水腫、以下 HP 群と略す)

の2群間で ETVI、PAWP、PCOP の平均値について比較検討した。

7) continuous arterio-venous hemofiltration (以下 CAVH と略す) を施行した肺水腫症例10例において、CAVH による ETVI の変化を、CAVH 施行後第1日目と第3日目の ETVI 平均値を比較し検討した。

なお、有意差検定は t 検定を使用した。

結 果

1. 酸素化機能の比較 (表1)

P/F 値は、肺水腫群で 117.4 ± 53.5 mmHg と対照群の 350.5 ± 87.4 mmHg より著明に低下し、 $AaDO_2$ は、肺水腫群で 390.2 ± 119.7 mmHg で、対照群の 103.5 ± 50.2 mmHg より高値を示した。

また、RI においては、肺水腫群 5.47 ± 2.36 、対照群 0.84 ± 0.48 と、肺水腫群において高値を示した ($p < 0.01$)。

2. 肺水腫診断時 ETVI (図2)

肺水腫群では、全例10ml/kg 以上の高値を呈し、これに反して、対照群では10ml/kg 以下であった。平均値は、肺水腫群が 14.29 ± 3.67 ml/kg、対照群が 5.75 ± 1.36 ml/kg であり、平均値においても肺水腫群が圧倒的に高かった ($p < 0.01$)。

3. 3日間の ETVI 平均値の比較 (図3)

2群間の3日間の ETVI の平均値の比較である。第1、第2、第3病日の ETVI 平均値を2群間で比較すると肺水腫群では各時点で明らかに高値を示した ($p < 0.01$)。

4. 肺水腫診断時 PCOP (図4)

平均値では、肺水腫群が 16.21 ± 2.84 mmHg、対照群が 20.70 ± 3.71 mmHg で、肺水腫群で PCOP の低下が見られた ($p < 0.01$)。

表1 肺水腫症例の酸素化機能

	肺水腫症例 (29例)	対照症例 (63例)
PO_2 / FiO_2 (mmHg)	117.43 ± 53.46	350.46 ± 87.35
$AaDO_2$ (mmHg)	390.15 ± 119.73	103.52 ± 50.21
RI	5.467 ± 2.356	0.841 ± 0.480

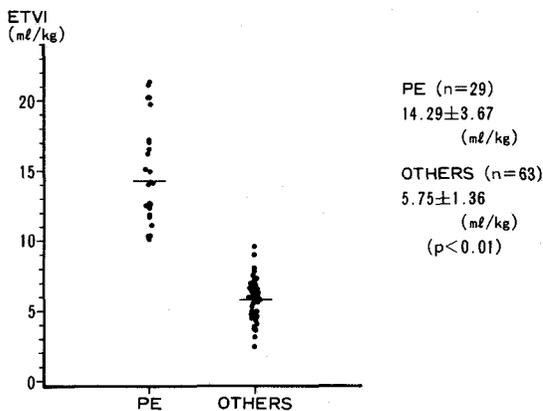


図2 肺水腫診断時ETVI

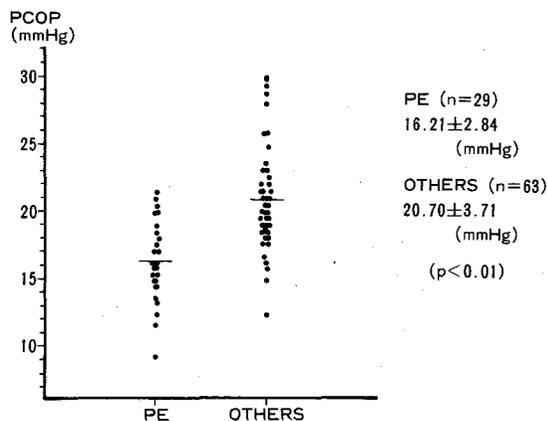
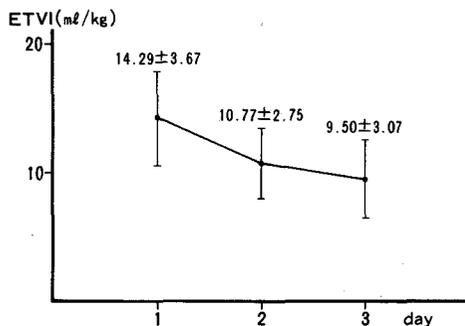


図4 肺水腫診断時PCOP

肺水腫症例(29例)



対照症例(63例)

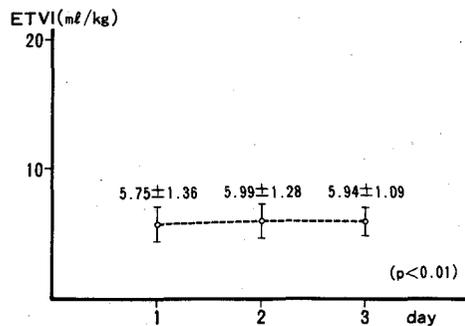


図3 肺水腫と対照群のETVIの推移

表2 肺水腫診断時の各種検査の比較

Chest X ray findings		
Cardiac abnormalities	32%	} 96%
Hilar abnormalities	44%	
Lung density increase	80%	
Other findings	28%	
No positive findings	4%	
ABG findings		
AaDO ₂ ≥ 200mmHg		} 100%
RI ≥ 1.0 MI ≥ 2.0		
PAWP ≥ 15mmHg		52%
ETVI ≥ 10ml/kg		100%

表3 肺水腫症例のETVI, PAWP, PCOP

Type	ETVI (ml/kg)	PAWP (mmHg)	PCOP (mmHg)
Over hydration 16例	11.12 ± 6.53	14.75 ± 6.06	19.03 ± 3.71
Hyper permeability 13例	12.83 ± 4.82	6.45 ± 3.33	18.02 ± 3.31

摘しえなかった。これに反して、AaDO₂, RIの高値、すなわち低酸素化機能とETVIの高値は全例に認め、ETVIが肺水腫診断指標として有用であることを示した。

5. 肺水腫診断時の各種検査の比較 (表2)

胸部X線所見、酸素化機能、PAWP、ETVIについて比較すると胸部X線所見については、lung density increaseが80%と多く見られた。しかし、バラコート中毒の1症例では、何の異常所見も指

6. 成因別肺水腫症例の検討 (表3)

ETVIは、OH群で11.12 ± 6.53、HP群で12.83 ± 4.82と有意差は見られず、PCOPも、OH群19.03 ± 3.71、HP群18.02 ± 3.31と有意差は認められなかった。しかし、PAWPは、OH群14.8 ±

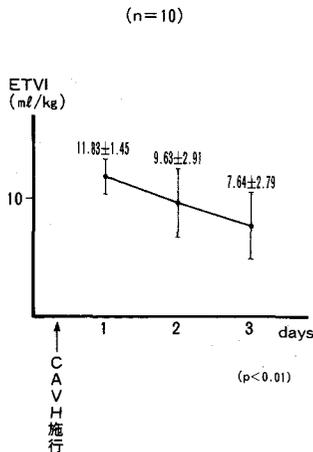


図5 CAVH 施行肺水腫症例におけるETVIの変化

6.1, HP群 6.5 ± 3.3 とOH群に高かった ($p < 0.01$).

7. CAVHによるETVIの変動(図5)

CAVH施行第1日と第3日のETVIの平均値は、それぞれ、 $11.83 \pm 1.45 \text{ ml/kg}$ 、 $7.64 \pm 2.79 \text{ ml/kg}$ であり ($p < 0.01$)、ETVIはCAVHにより低下し、臨床的にも改善傾向が見られた。

ETVIはこの経過を良く反映した。

考 察

肺内水分量を計測しようという基礎的、実験的研究は盛んであり、文献も数多い¹²⁾¹³⁾。しかし、これに比較して、臨床的研究の報告は少ない¹⁴⁾¹⁵⁾。その原因は、放射性元素を用いたり⁵⁾、手技が煩雑であったためであろう。二重指示薬希釈法とは血管外へ容易に移動しうる血管外マーカー (diffusible indicator) と、血管内にとどまる血管内マーカー (non-diffusible indicator) の二つの指示薬を同時に用い、注入部位から採取部位までの両指示薬の平均循環時間の差を求め、心拍出量との積によりETVを求める原理である。

近年、熱を diffusible indicator とし、インドシアニグリーンを non-diffusible indicator としてETVを測定する方法が試みられ、動物実験では、この方法により求めたETVと乾燥湿重量(直接法)による水分量との間には良い相関が得られたと報告されている⁶⁾。トリチウム (THO) を用

いた測定法に比較し、この方法は採血による血液の損失がないこと、短時間に繰り返し測定しうることなど臨床応用にも適している⁷⁾。しかし、熱-色素法は、色素希釈曲線を得るために、血液吸引に伴う時間遅れや曲線の歪みなどを避け得ない理由のため、直接法と比較して肺内水分量を過小評価する傾向がある¹⁶⁾。

熱-ナトリウム二重指示薬希釈法はこの点で優れている。投与された指示薬がすべて肺毛細管にいきわたり、血管周囲の水分と完全に平衡に達しなければ、測定値が肺内水分量を正確に反映しているとは言えず、直接法との相関については、その信頼度に関して理論と実際ではやはり異なると考えられる。この測定法は、間質の水分だけでなく、実際には、細胞浸潤、膠原繊維などの肺組織も一括して測定しているため、間質内水分量と言うよりは、血管外肺内水分量と言う呼称が適していると思われる。しかし、これにより計測された肺内水分量が真の肺内水分量とどこまで一致するか、測定誤差をどこまでなくせるか、また、臨床例ではたして有効な指標となりえるのか、残された問題も大きい。これに関する基礎的研究は継続してなされており、その成果が期待される。

我々は、熱-ナトリウム二重希釈法で得られた肺内水分量が実際の臨床症例でどのような数値を示すか、また、肺水腫症例では、本当に増加するのか、について検討した。

臨床的に肺水腫と考えられた症例29例のETVIは、対照群に比較すると圧倒的に高く、臨床症例では、肺の酸素化機能を表すとされる AaDO_2 、RIと良い相関が見られた。

一般的には、肺水腫の診断は、臨床症状、胸部X線所見、動脈血ガスによる酸素化能の評価等が主な指標である。臨床症状、酸素化能では、他の呼吸不全、例えば、肺炎、肺梗塞等との鑑別が困難なケースもあり、胸部X線所見では、診断、モニタリングに最も有効な検査法ではある¹⁷⁾が、透過亢進型肺水腫、特に、その初期には診断が困難な場合もある。従って、臨床症状、酸素化能、胸部X線所見は、呼吸不全を鑑別する上で、いわば車の両輪であり、呼吸不全では、これらの指標に

より、総合的に診断されねばならない。肺水腫診断における各種検査指標では1例において胸部X線所見で何等の所見も得られなかったが、低酸素化とETVIの高値は全例に見られ、ETVI測定は肺水腫診断における有用性を示唆した。

肺水腫を来す成因については、肺毛細管圧の上昇、肺間質組織内圧の減少、血漿膠質浸透圧の減少、肺毛細管壁の透過性亢進、リンパ管閉塞による圧上昇などがあり、それらが単独または複合して作用する。一般に毛細血管と組織の間の水分の移行についてはStarlingの式¹⁸⁾が成立することが知られている。それは次式で示される。

$$Q_f = K_f \{ (P_{mv} - P_{pmv}) - \sigma (z_{mv} - z_{pmv}) \}$$

Q_f: 単位時間に血管外に移動する液量

K_f: 濾過係数

P_{mv}, P_{pmv}: 血管内および傍血管間質の静水圧

σ: 浸透圧反射係数

z_{mv}, z_{pmv}: 血管内および傍血管間質の膠質浸透圧

σの値は心原性肺水腫では1に近似し、非心原性肺水腫では減少する。K_fが変化すれば、P_{mv}, P_{pmv}の変化が小さくとも、Q_fは大きく影響を受ける。濾過係数、すなわち血管透過性により、Q_f、肺内水分量は大きく影響を受けることになる。い

わば、血管透過性は、肺内水分量の一つのKeyであるといえる。

肺水腫の原因が、over hydration type (血行力学的、心原性、以下OH type) か、hyper permeability type (透過亢進型、非心原性、以下HP type) かは、既往歴、臨床経過、胸部X線所見によりある程度推測しうる。腎不全や心不全を有し、胸部X線にて心陰影の増大やHilar increaseを認めれば、OH typeとして良いであろうし、敗血症や外傷後のARDSなどはむしろHP typeとして良いと考えられる。もちろん、両者の鑑別が困難な場合もあり、混合型も存在するであろう。Dauberらは¹⁹⁾、Gorinらの方法(double radioisotope method)を改良し²⁰⁾、透過亢進型肺水腫の診断におけるspecificityとsensitibilityについて検討したが、それによれば、albumin leak indexはOH typeでは上昇せず、HP typeで著明に上昇したとしている。

OH typeの原因はP_{mv}(肺血管内静水圧)の上昇であり、HP typeの原因はK_fの上昇とσの低下によるものであり、最も異なる点はPAWPであるとされているが²¹⁾、今回著者が両群のETVI、PCOP、PAWPにおける比較ではやはり、OH typeでPAWPが高い傾向を認め、推定どりの結果を得た。透過亢進型肺水腫の成因については、

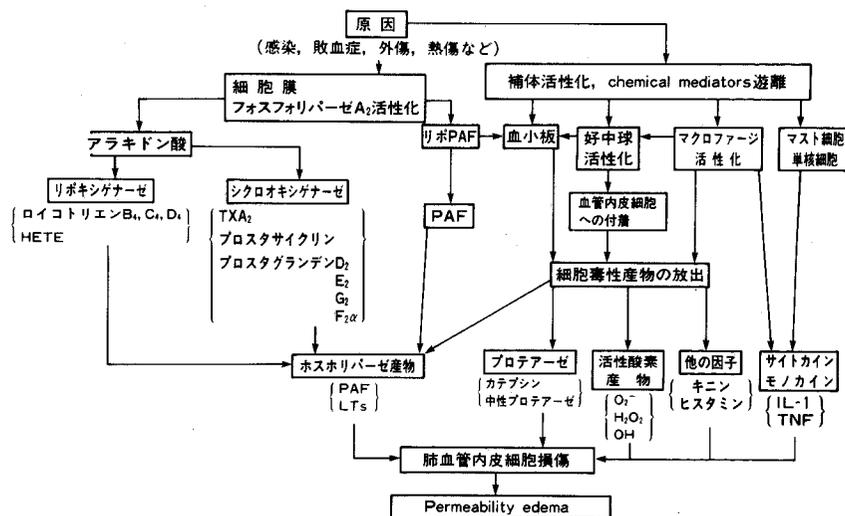


図6 肺血管透過性亢進の発症機序

感染、敗血症、外傷、熱傷などの原因により、図6のごとく、種々の体液性因子が活性化され、相互に相互作用していると考えられる²²⁾。

細胞膜のホスホリパーゼ A₂の活性化によりアラキドン酸と PAF (血小板活性化因子) が遊離され、血管内皮細胞・肺胞上皮細胞・マクロファージ・マスト細胞・好中球から産生されたアラキドン酸は、ロイコトリエンやトロンボキサン A₂、プロスタグランジンとなり、血管や気管支平滑筋収縮作用や補体活性化、好中球の遊走、凝集、血管内皮細胞への付着、血小板凝集などを促進する。血小板・血管内皮細胞・好中球・マクロファージ・マスト細胞・単核細胞・好酸球より産生された PAF は、血小板、マクロファージ、好中球を刺激し、前述のアラキドン酸代謝産物を産生する。ペプチドとしては、C5a, chemotactic peptides (化学遊走性因子)、モノカイン、サイトカインなどが知られている。好中球やマクロファージなどから産生される、スーパーオキシド(O₂⁻)、過酸化水素(H₂O₂)、水酸化ラジカル(OH⁻)などの活性化酸素は、血管内皮細胞や肺胞上皮細胞の細胞膜、基底膜、肺間質などを障害する。プロテアーゼは肺構成成分であるコラーゲン、エラスチン、ファイブネクチンを融解、破壊し、フィブリノーゲン、Hageman 因子、補体なども活性化する。これらの体液性因子が相互に作用しあって炎症を促進、修復し、さらに血小板の活性化による凝固線溶系障害が加わり、血管透過性亢進が生じると考えられる。須加原らは、alveolar-capillary barrier の主たる barrier である肺胞上皮細胞の透過性亢進が好中球による肺障害発生機序の一つであるとしている²³⁾²⁴⁾。

血管透過性変化の測定を最初に行ったのは、Guyton らで、一定時間左房圧を上昇させた後に摘出した犬の肺の wet/dry 重量比から肺内水分量を測定し、回帰曲線の勾配から Kf を算出している²⁵⁾。また、肺の一部を分離し、その部分の重量を連続的に測定できるようにして左房圧を段階的に上昇させ、血管内血液量の増加が終わって肺重量の増加が一定になった時の重量から Kf を求めることも行われた²⁶⁾²⁷⁾。しかし、これらの方法は、

かなりひどい肺水腫を生じさせてから Kf を測定しているため、血管内皮と肺胞上皮の Kf を正確に分けることができない。Taylor らは摘出肺を用いて人工的に換気、灌流しながら、静脈圧を上昇させた時の重量変化を連続的に観察した²⁸⁾。しかし、摘出肺の血管内皮がどれだけ正常の透過性を保持できるかは疑問である。リンパ流量を測定する方法も考えられたが不正確であるとされている²⁹⁾。血管外肺内水分量測定法は間接的な Kf の測定法であるが、mean transit time が再循環により影響を受ける点で誤差を生じやすいと考えられる。しかし、今回の検討により、肺水腫症例における ETVI の高値は全例にみられており、間接的ではあるが ETVI は臨床的にかなり Kf を反映しているであろうと推測された。

OH type の肺水腫症例で、CAVH を施行した症例では、CAVH により、ETVI は著しく改善し、また、臨床的にも低酸化化機能が同じく改善した。従って、ETVI が肺水腫症例の経過を非常に良く反映したとすることができる。

現在のところ、肺水腫の治療法としては、前述した CAVH 等の血液浄化法の他に、種々の薬物療法が考えられている。シクロオキシゲナーゼ阻害薬である ibuprofen や³⁰⁾、トロンボキサン A₂ 生合成阻害薬である dazoxiben, OKY-1581 を始め³¹⁾³²⁾、BW755C, U60257, FPL55712 等のリポキシゲナーゼ系阻害薬の有用性も報告されている³³⁾。PGI₂ (プロスタサイクリン) は内因性プロスタグランジンであり、肺血管拡張作用の他、血小板凝集抑制、白血球の血管内皮細胞への粘着性抑制などを有し、ヒツジにおいてエンドトキシンによる肺高血圧および肺血管透過性亢進を抑制したと Demling らは報告している³⁴⁾。PGE₁ (プロスタグランジン E₁) も PGI₂ 類似作用を有し、最近有用性に関する多くの報告があるが^{35)~37)}、反対の報告もあり³⁸⁾、今後検討されるべきである。

ステロイドに関しては、臨床的に否定的な意見が多い³⁹⁾⁴⁰⁾、いずれにしても現在のところ、決めとなる薬剤はなく、今後の大きな課題であると言える。

ETVI が治療経過を正確に反映するならば、こ

これらの治療法を定量的に評価しようと考えられ、その意義は大きい。

我々が今回試みた ETVI 測定は、臨床での肺水腫症例に良く相関し、血管透過性亢進が予測される症例でも高値になっており、たとえ、ETVI が肺内水分量の絶対値と等しくなくとも、肺内水分量、血管透過性と非常に良く相関していると考えられた。

熱-ナトリウム二重希釈法に関しては測定精度等の問題を残しているが、今後の分析が待たれるのと同時に、臨床症例での検討がさらに必要になると考えられる。

結 論

救命救急センターICUに収容された92症例の重症患者を29例の肺水腫症例と63例の対照症例の2群に分類し、熱-ナトリウム二重指示薬希釈法によるETVI(体重当りの血管外肺内水分量)を測定し、次の結果を得た。

- 1) 肺水腫症例では著しい低酸素化が見られた。
- 2) 肺水腫症例ではPCOPの低下を認め、ETVIは診断時全例10ml/kg以上の高値を認めた。
- 3) 3日間の2群間のETVIを比較すると、肺水腫群では経過を通して高値を示した。
- 4) 肺水腫の診断には、酸素化機能、胸部X線所見と共にETVIは良い指標になると考えられた。
- 5) 肺水腫症例でCAVHを施行した症例において、ETVIはその臨床経過を良く反映し、治療経過を追う上でも良い指標になりうると考えられた。

稿を終るに当たり、御指導御校閲を賜りました東京女子医大第2外科浜野恭一教授並びに東京女子医大救命救急センター鈴木忠教授に深甚なる謝意を表します。

本論文の要旨は第19回日本救急医学会総会、第19回日本集中治療医学会総会において発表した。

文 献

- 1) **Staub NC**: Pulmonary edema. *Physiol Rev* 54: 674, 1974
- 2) **Chinard FP, Enns T**: Transcapillary pulmonary exchange of water in the dog. *Am J Physiol* 178: 197, 1954
- 3) **Pearce ML, Beazell JW**: The measurement of pulmonary parenchymal volume by thermal indicator dilution (Abstract). *Clin Res* 14: 182, 1966
- 4) **Noble WH, Severinghaus JW**: Thermal and conductivity curves for rapid quantitation of pulmonary edema. *J Appl Physiol* 32: 770, 1972
- 5) 中原数也, 木村謙太郎, 岩本 照ほか: アイストープ希釈法による肺血管外水分量の定量的測定方法の検討. *日胸疾患会誌* 8: 186, 1970
- 6) **Lewis FR, Elings V**: Microprocessor determination of lung water using thermal green dye double indicator dilution. *Surg Forum* 29: 182, 1978
- 7) 大西祥平, 半田俊之介, 秋山英明ほか: 新しく開発された lung water computer による肺血管外水分量の測定と臨床応用. *呼吸と循環* 30: 999, 1982
- 8) 中尾喜久, 山形敬一, 山村雄一ほか: 肺水腫. 内科学書 2, pp574-577, 中山書店, 東京 (1982)
- 9) **Fishman AP**: Pulmonary edema. *In Pulmonary Diseases and Disorders* 2, pp919-952, McGraw-Hill, New York (1988)
- 10) 丸川征四郎: FiO₂とPaO₂一肺の酸素化機能の評価法一. *臨床麻酔* 4: 1043, 1980
- 11) **Erdmann AJ III, Vaughan TR Jr, Brigham KL et al**: Effect of increased vascular pressure on lung fluid balance in unanesthetized sheep. *Circ Res* 37: 271, 1975
- 12) 石部裕一: 肺血管外水分量の in vivo における測定法の研究 第1報 二重指示薬希釈法の検討. *麻酔* 27: 835, 1978
- 13) 石部裕一, 末包慶太: 肺内水分量の測定法と問題点. *ICUとCCU* 8: 177, 1984
- 14) 安藤鶴敏, 大高 均, 三吉 博ほか: 食道癌患者における術前術後の血管外肺内水分量の変動に関する研究. *日外会誌* 84: 310, 1983
- 15) 星野俊一, 猪狩次雄: 開心術後の変化. *ICUとCCU* 8: 213, 1984
- 16) 石部裕一, 末包慶太, 棋田高士ほか: 熱とナトリウムを用いる二重指示薬希釈法の基礎的検討. *呼吸* 5: 337, 1986
- 17) **Pistolesi M, Miniati M, Milne ENC et al**: The chest roentgenogram in pulmonary edema. *In Clinics in Chest Medicine* (Matthay MA ed) pp315-344, WB Saunders, Philadelphia (1985)
- 18) **Robert MB, Matthew NL**: Balance of hydrostatic and osmotic forces Starling hypothesis. *In Physiology*, pp503-504, Mosby, St. Louis (1988)
- 19) **Dauber IM, Pluss WT, van Grondelle A et al**:

- Specificity and sensitivity of noninvasive measurement of pulmonary vascular protein leak. *J Appl Physiol* 59 : 564, 1985
- 20) **Gorin AB, Weidner WJ, Demling R et al:** Noninvasive measurement of pulmonary transvascular protein flux in sheep. *J Appl Physiol* 45 : 225, 1978
 - 21) 小池加保児, 久保裕司, 芦野有悟ほか: 肺血管透過性亢進時の臨床像. *ICUとCCU* 14 : 305-312, 1990
 - 22) **Malik AB, Staub NC:** Mechanisms of lung microvascular injury. *Ann NY Acad Sci* 384 : 1, 1982
 - 23) **Sugahara K, Cott GR, Parsons PE et al:** Epithelial permeability produced by phagocytosing neutrophils in vitro. *Am Rev Respir Dis* 133 : 875, 1986
 - 24) 須加原一博, 勝屋弘忠: 肺血管透過性亢進の病態. *ICUとCCU* 14 : 289-296, 1990
 - 25) **Guyton AC, Lindsey AW:** Effect of elevated left atrial pressure and decreased plasma protein concentration on the development of pulmonary edema. *Circ Res* 7 : 649-657, 1959
 - 26) **Drake RE, Smith JH, Gabel JC:** Estimation of the filtration coefficient in intact dog lungs. *Am J Physiol* 238 : H430-H438, 1980
 - 27) **Ehrhart IC, Granger WM, Hofman WF:** Filtration coefficient obtained by stepwise pressure elevation in isolated dog lung. *J Appl Physiol* 56 : 862-867, 1984
 - 28) **Taylor AE, Gaar KA:** Measurement of the hydraulic conductivity of the pulmonary capillary membrane in the isolated lung (Abstract). *Int Union Physiol Sci* 6 : 430, 1968
 - 29) **Drake RE, Laine GA:** Pulmonary microvascular permeability to fluid and macromolecules. *J Appl Physiol* 64 : 487-501, 1988
 - 30) **Kopolovic R, Thrailkill K, Martin D et al:** Effects of ibuprofen on a porcine model of acute respiratory failure. *J Surg Res* 36 : 300-305, 1984
 - 31) **Garcia-Szabo RR, Peterson MB, Watkins WD et al:** Thromboxane generation after thrombin-protective effect of thromboxane synthetase inhibition on lung fluid balance. *Circ Res* 53 : 214-222, 1983
 - 32) **Hirose T, Aoki M, Domae M et al:** Protective effect of a thromboxane synthetase inhibitor, OKY-1581, on increased lung vascular permeability in pulmonary microembolization in dogs. *Prostaglandins Leukot Med* 10 : 187-196, 1983
 - 33) **Burghuber OC, Stife RJ, Zirrolli J et al:** Leukotriene inhibitors attenuate rat lung injury induced by hydrogen peroxide. *Am Rev Respir Dis* 131 : 778-785, 1985
 - 34) **Demling RH, Smith M, Gunther R et al:** The effect of prostacyclin infusion on endotoxin induced lung injury. *Surgery* 89 : 257-263, 1981
 - 35) **Gee MH, Tahamont MV, Flynn JT et al:** Prostaglandin E₁ prevents increased lung microvascular permeability during intravascular complement activation in sheep. *Circ Res* 61 : 420-428, 1987
 - 36) **Fantone JC, Kunkel SL, Ward PA, et al:** Suppression by prostaglandin E₁ on vascular permeability induced by vasoactive inflammatory mediators. *J Immunol* 125 : 2591, 1980
 - 37) **Holcroft JW, Vassar MJ, Weber CJ et al:** Prostaglandin E₁ and survival in patients with the adult respiratory distress syndrome—A prospective trial. *Ann Surg* 203 : 371-378, 1986
 - 38) **Welsh CH, Dauber IM, Weil JV:** Prostaglandin E₁ fails to reduce endotoxin-induced pulmonary vascular protein leak in the dog. *J Crit Care* 4 : 90-97, 1989
 - 39) **Sibbald WJ, Anderson RR, Reid B et al:** Alveolo-capillary permeability in human septic ARDS. *Chest* 79 : 133-142, 1981
 - 40) **Bernard GR, Luce JM, Sprung CL et al:** High-dose corticosteroids in patients with the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 317 : 1565-1570, 1987