

特集

肺水腫の病態生理

—肺における体液交換機能—

中原 数也* 南城 悟* 藤本 祐三郎*
 門田 康正* 川島 康生*

肺水腫は、肺血管外に異常な水分貯留がある病的状態と定義され、その発生メカニズムから high pressure edema (HPE) と permeability edema (PE) に区別される¹⁾。HPE は毛細血管圧が高いために、毛細管膜を介して、血管内液が血管外へ濾過されて水腫を起こす状態であり、PE は毛細管膜の透過性が応進して水腫を起こす状態である。

HPE は左房圧上昇をきたす各種心疾患、すなわち、僧帽弁狭窄症、僧帽弁閉鎖不全症、大動脈弁疾患、うっ血性心不全のほかに、肺切除後、残存肺血管床に対する high flow、過剰補液、低蛋白血症などが原因となる。一方 PE は、肺塞栓症、肺感染症、胃液吸引、放射線性肺炎、尿毒症、外傷後、毒ガス（フォスゲン、オゾン、酸化窒素など）吸入などが原因となる。

本論文では、肺における体液交換機能に関する最近の知見を速べる。

1. 肺における体液移行部位

a. 肺毛細血管内皮細胞

肺における血管内から血管外への体液移行のもっとも重要な部位である。電子顕微鏡下に肺の間質を観察すると、毛細血管内皮細胞と肺胞基底膜が密に融合し、ガス交換がされやすい構造になっている thin side と、両者が明らかに分離し、結合織が豊富な thick side に分けられる²⁾。体液交

換は主として thick side で行われる。肺毛細血管内皮細胞は 4~5 Å の孔 (pore) を有し、水が拡散する場となっている (図 1)。内皮細胞間結合 (intercellular junction) は 30~60 Å の pore を有し、蛋白質をはじめ、1,000 mol wt くらいの分子量のものが通過する¹⁾ (図 1)。

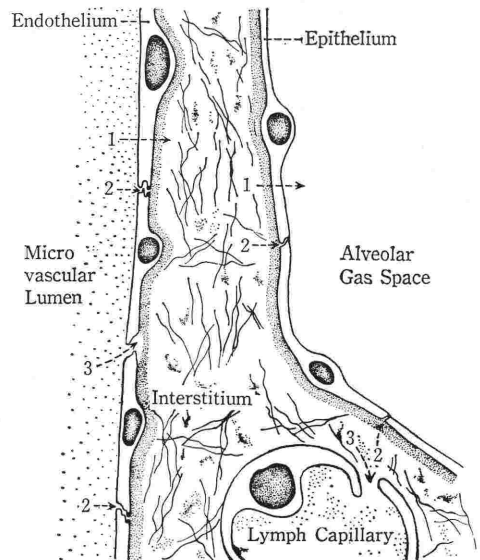


図 1. 肺における体液移行部位。肺毛細血管、肺間質と肺胞の three compartments からなる。受動輸液は、1. 細胞膜、2. 細胞間隙と、3. 病的状態でみられる large pore によって行われる。

(Stuab, N.C.: *Pulmonary Edema Physiol. Rev.* 54: 678, 1974. から引用)

*大阪大学医学部第一外科

一方、イヌに HPE を作製すると、horse radical peroxidase が肺毛細血管内皮細胞を通過することが示されている³⁾。すなわち、HPE では細胞間結合は“pore stretching”を起こし、1,000 Åに及ぶ pore を形成することを意味している。

b. 肺胞上皮細胞

肺胞上皮細胞は毛細血管内皮細胞に比べて細胞間結合は密(tight junction)で孔径(pore radii)は6~10Åくらいである¹⁾。肺胞内に注入された生理食塩水の半減時間は3時間、血漿の半減時間は6時間と報告されている⁴⁾。しかし、肺胞内肺水腫(gross edema)では肺胞内液の蛋白濃度が、肺間質の蛋白濃度とほぼ等しくなることがあることを考えると、進行肺水腫では large pore が生ずることは間違いない。

c. 肺胞外肺血管(extraalveolar vessel)

Illif⁵⁾は摘出肺を Zone I(肺胞内圧が肺毛細血管圧より高い状態)の条件下で灌流し、肺動脈圧をあげてゆくと、1,000μくらいの肺小動脈からの leak を証明した。さらに肺静脈圧をあげると、より著明な肺水腫が生じたことから、肺胞外肺動脈で leak した体液が肺小静脈で吸収されるという、わろゆる longitudinal path の可能性を示唆した。

d. 気管支循環

気管支循環系が、肺における体液交換に対してどのように関与しているかについての知見は乏しい。Pietra ら⁶⁾はヒスタミンを経気道的、肺内または静脈内に注入し、colloid carbon を tracer として、電子顕微鏡的に観察し、いずれの経路から投与しても、tracer が bronchial venule からもれていることを示した。

気管支血管は cytoplasmic fibril を有し、この収縮によって pore stretching が起こる可能性は十分考えられる。しかし、先天性心疾患や慢性肺疾患でみられる気管支循環系の high flow が、肺の体液交換にどのように関与するかは不明である。

2. 肺の毛細血管から間質への体液輸送機構

肺毛細血管を介する液と溶質の間質への移行は、主として受動的輸送機構によって行われる。すなわち、液の移行に関しては Starling の式が、溶

質(主として蛋白質)に関しては Kedem-Katchalsky の式が適応される¹⁾(表 1)。

表 1. 肺における体液交換機能に関する式

1. Starling の式

$\dot{Q}f = Kf[(P_{mv} - P_{pmv}) - \sigma(\pi_{mv} - \pi_{pmv})]$ $\dot{Q}f$: 水分の移行量, Kf : 濾過係数, P_{mv} : 肺毛細血管圧, P_{pmv} : 肺間質圧, σ : 蛋白質に対する膜の反発係数, π_{mv} : 血漿膠質浸透圧, π_{pmv} : 間質液の膠質浸透圧。

2. Kedem-Katchalsky の式

$\dot{Q}si = PS(\pi_{mv} - \pi_{pmv})i + (1 - \sigma_i) \bar{C}_i \cdot \dot{Q}f$, $\dot{Q}si$: 膜を介しての分子(i)の流れ。

PS : 透過係数 × 膜の総面積 (permeability surface area product)。

σ_i : 分子(i)の反発係数。

\bar{C}_i : 膜内外での分子(i)の平均濃度。

Guyton ら⁷⁾は、イヌを用いて、血漿膠質浸透圧(π_{mv})と肺水腫の関係を検討し、正常の π_{mv} では左房圧が25mmHg以上になると水腫が発生するが、 π_{mv} を正常の半分にすると、左房圧が12mmHgで肺水腫が起こることを示した。

この実験は、Starling の式が肺毛細血管でも作動することを示した最初の仕事である。以来、表1の二式の諸量を直接測定する努力が払われてきたが、現在、まだきわめて困難が多い。以下に最近の知見を紹介する。

a. 肺毛細血管圧(P_{mv})

Gaar ら⁸⁾は摘出灌流肺を用いて、流入圧(P_a)と流出圧(P_v)と流量を種々に調節して、重量変化のない状態(isogravimetric state)を作り、圧-流量図から、流量0に外挿したときの圧(P_c)を測定した。さらに、流入血管と流出血管抵抗を計算し、その比が6:4と一定していた(図2)。以上から $P_c = P_v + 0.4(P_a - P_v)$ とした。 P_{mv} を概算したこの手段は、正常値および HPE では妥当であると思われる。しかし、PE では血管抵抗

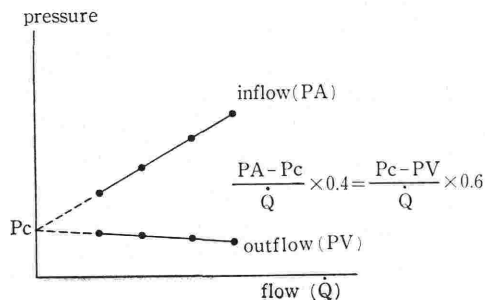


図 2. Isogravimetric capillary pressure(P_c)の計測図

部位が異なると思われる。

Bhattacharya ら⁹⁾はWiederhielm ら¹⁰⁾が用いた servo-null 装置を用いて, micropuncture法によって, 摘出灌流肺表面の血管内圧を直接測定し, 全血管抵抗の45%は毛細血管で, 他は大部分, 肺小動脈 (20 μ m以下) にあり, 一方20 μ mくらいの肺小静脈ではほとんど抵抗血管になっていないことを示した. Micropuncture 法による各種肺水腫での Pmv の直接測定が今後期待される。

b. 血漿膠質浸透圧 (π mv)

膠質浸透圧の異なる二つの溶液を半透膜を介して対峙させると, 滲透圧の低い方から高い方へ水の移行が起こって, 等浸透圧になる. この機構は肺毛細血管内皮細胞を介して, 血管内外でも作動している。

π mv は oncometer を用いて測定する¹¹⁾. 肺毛細血管内皮細胞と比較すると, はるかに透過度の低い人工膜を用いて測定した π mv が, 生体においても同値であるかどうかは疑問である. しかし, 本法は現在, もっとも正確と考えられる方法である。

Randis, Pappenheimer¹²⁾ はヒトの血漿を用いて, 総蛋白量 (C, g/dl) と膠質浸透圧 (π , mmHg) との相関性は, $\pi = 2.4C + 0.16C^2 + 0.009C^3$ であると報告した. また, Navar¹³⁾ は, ヒトとネズミの血漿では上記の式は妥当であるが, イヌでは過少評価されるとし, イヌでの回帰式は,

$$\pi = 1.4C + 0.22C^2 + 0.005C^3 \text{ とした.}$$

c. 肺間質膠質浸透圧 (π pmv)

π pmv を測定するための sample は, 肺リンパ液, 肺血管または気管支周囲腔の浮腫液や気道内液が用いられる。

イヌの右頸部リンパ本幹からのリンパ液を採取した Warren¹⁴⁾ の実験は, 肺水腫における, 肺間質液の dynamics を観察した嚆矢というべきであろう. 以来, 左房圧負荷による肺リンパ流と, その蛋白組成の分析がされてきた. とくに, Staub¹⁵⁾ は, ヒツジを用いて, 肺リンパ液を採取する方法を完成させ, 肺間質での体液移行の dynamics が明らかになってきた. すなわち, Brigham¹⁵⁾ は, 左房圧上昇による HPE と, pseudomonas bacteremia による PE における, リンパ流 (\dot{Q}_L), リンパ液 (L)/血漿 (P) 蛋白濃度比ならびに蛋白クレ

アランス ($\dot{Q}_L \times L/P$) を測定, 計算し, 肺水腫では \dot{Q}_L が著明に上昇するが, L/P 比は HPE では低下し, PE では変化ないか, やや増加することを示した. この結果, $\dot{Q}_L \times L/P$ は PE と HPE で明らかに差があることを報告した. われわれは, イヌにおいても同様の結果を得ている¹⁶⁾. すなわち, HPE では, 肺毛細血管を介して間質へ, 主として水分の濾過が起こる. その結果生ずる \dot{Q}_L の増加, Ppmv 上昇, π pmv 低下は, 肺水腫の進行に対して, 防御因子 (safety factor) となっている¹⁷⁾. しかし, capacitance vessels としての肺リンパ管の輸送能力には限度があり, HPE が進行して, 肺血管外水分量が, 6 g/g of bloodless dry lung 以上になると肺リンパ流の増加はなくなり, 肺間質よりはるかにコンプライアンスの低い肺胞への水腫の進行 (alveolar flooding) が起こる¹⁸⁾.

肺リンパ液は, リンパ節を通過するときに組成が変化する可能性があり, さらに, 縦隔, 心, 横隔膜や腹腔臓器からのリンパ液の contamination を受ける危険性がある. しかし, ヒツジのモデルでは, HPE でのリンパ液と, 血管周囲腔や気管支周囲腔の間質液との蛋白組成に差がないことが示されている¹⁹⁾. すなわち, 肺リンパ液の蛋白組成は, 肺間質の平均的な蛋白組成と等しいと考えられる. 一方, 臨床的には, 気道内液の蛋白組成が分析される. Carlson²⁰⁾ は, 左心不全に基づく肺水腫では気道液の膠質浸透圧の血漿膠質浸透圧に対する割合は, 平均0.51, PE では0.91と報告している. Fein²¹⁾ も肺動脈楔入圧が20mmHg以上の HPE では, 気道内液の蛋白濃度の血漿蛋白濃度に対する比は0.46くらいだが, 楔入圧が20mmHg以下の肺水腫症例では, 0.6以上であったも述べている。

Vreim²²⁾ は, イヌを用いて左房圧上昇と, 大量補液によって肺水腫を作製し, 摘出肺を液体窒素で凍結 (-196 $^{\circ}$ C) し, 100 μ m のガラスピペットで採取した肺胞内水腫液, 血管および気道周囲水腫液と, 気道内液の総蛋白濃度を比較し, 三者はよく一致することを示した. しかし, 気道液 (1.29g/dl) と肺胞液 (1.23g/dl) は, 間質液 (1.05g/dl) の蛋白濃度と比較して若干, 高値であった. この原因としては, 水腫液中蛋白が泡沫表面に濃

縮されること、気道内で水分蒸発が起こること、気道分泌液との contamination が起こることが考えられる²¹⁾。

d. 肺間質圧 (Ppmv)

肺間質は毛細血管に隣接した pericapillary interstitium と、肺血管や気管支周囲の、いわゆる perivascular, peribronchial interstitium に分けられる。この間質腔は、縦隔にいたるまで連続した“トンネル”を形成し、肺水腫においては液貯留の主要部分になる(図3)。Guyton²³⁾は、多孔性カプセルを間質に慢性的に植え込んで、その内圧を測定し、Ppmvは正常肺では -7 mmHgくらいであるとした。しかし、カプセルの周囲は線維性膜でかまわれるため、半透膜の性質を示すから、正確な間質圧測定はできないという反論がある。

Parker²⁴⁾は、気管支末梢にカテーテルを楔入し、Tyrode液を注入して、その吸収圧を測定した、この圧は、 π pmv と Ppmv に影響されると思われる。

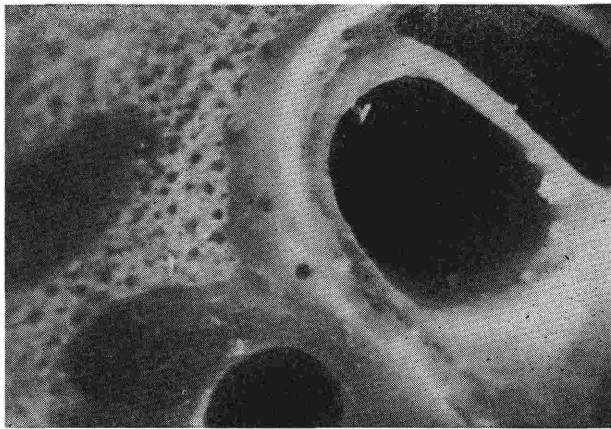


図3. Perivascular and peribronchial edema

水腫肺を液体窒素で凍結し、剖面をみると、気管支周囲、肺動脈周囲に著明な水腫がみられる(×5)。

摘出肺を長期灌流すると、肺毛細血管内皮細胞は蛋白に対する透過性が著しく昂進するので、後に述べる σ は0と考えられる。このような肺の isogravimetric capillary pressure(P_c)はStarlingの式からすると Ppmv に等しい。Snashall²⁵⁾は、この考えから、Ppmv は気道内圧よりも $4 \sim 5$ cmH₂O 陽圧であることを示した。

Ppmv は周囲組織に作用する力の影響をつよく受けるといわれている。Perialveolar interstitium

では、肺胞内圧と Ppmv の差に拮抗する力は Laplace の式から $2\tau/R$ (τ : 表面張力, R : 肺胞径) であり、表面張力が Ppmv を決定する重要因子になると思われる。一方、Goshy²⁶⁾ は、wick catheter を perivascular interstitium に挿入し、Ppmv を測定した。その結果、transpulmonary pressure を上昇させるにつれて、Ppmv は低下し、また、Pmv を上昇させるにつれて Ppmv が上昇した。すなわち、Perivascular, peribronchial pressure は腔をとりまく肺実質からの圧と、血管壁の elastic recoil のバランスに強く影響されることが分かる。

また、wick catheter と micropipet を用いた Lai-Fook²⁷⁾の実験によると、alveolar interstitium から perivascular interstitium へは 5 cmH₂O くらいの圧勾配があり、これが液の流れに対して driving pressure となっているが、水腫が進行して、interstitial space が液で充満すると、この勾配は0になる。以上のように wick catheter の導入によって、肺間質の fluid dynamics が解明

されつつある。

e. 濾過係数 (Kf)

Kf は $\dot{Q}_f = K_f \cdot \Delta P$ の関係から概算される。 \dot{Q}_f は、肺重量変化、肺血管外水分量や肺リンパ流量が用いられる。 ΔP は肺動静脈圧や π mv を変化させたときの血管内圧 (intravascular force, $P_{mv} - \pi_{mv}$) が用いられている。Levine²⁸⁾ は、イヌを用いて左房内バルンカテーテル法によって左房圧 (PV) を上昇させ、さらに生理食塩水注入によ

って πmv を変化させ、経時的に二重指示薬希釈法で肺血管外水分量を測定した。(PV- πmv) が 12 mmHg 以下では、 $K_f=0.09\text{g}/(\text{g of dry lung}\cdot\text{h}\cdot\text{mmHg})$, (PV- πmv) が 25mmHg 以上では、 $0.22\text{g}/(\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{mmHg})$ と著明に増加した。Taylor²⁹⁾ は、摘出肺灌流実験によって、肺動静脈圧を変化させ、肺重量変化の時間経過をグラフにし、曲線を時間 0 に外挿して $K_f=0.25\text{g}/(100\text{g}\cdot\text{min}\cdot\text{mmHg})$ としている。

Erdman³⁰⁾ は、ヒツジの肺リンパ流量(\dot{Q}_l)を測定し、 $\dot{Q}_l=\dot{Q}_f$ の仮定に立って、 $K_f=0.01\sim 0.02\text{ml}/(\text{min}\cdot\text{mmHg}\cdot 100\text{g lung})$ とした。

以上のように発表者によってかなり違った値が示されている。その原因は、Ppmv, πpmv や σ と言った、間質圧の因子や膜の構築に関するパラメーターの正確な測定が困難なこと、ならびに \dot{Q}_f 測定方法の正確さによると思われる。

f. 溶質(蛋白質)に対する反発係数(σ)

σ は、膜の構築を検討するためにはもっとも重要な因子である。

溶液中に存在する、ある濃度(C_F)の物質が膜を介して濾過液中には C_S の濃度であるとする。膜に圧力をかけて機械的に濾過率を増加させると、 C_S/C_F 比は次第に低下し、ついには、濾過圧に関係なく一定となる(図 4)。Parker³¹⁾ は、この状態では $C_S/C_F=1-\sigma$ であることを示した。すなわち、 $C_S/C_F=1$ は膜が、その物質を全く透過しないことを意味し $C_S/C_F=0$ は膜が、その物質の透過に関して、barrier になっていないこと

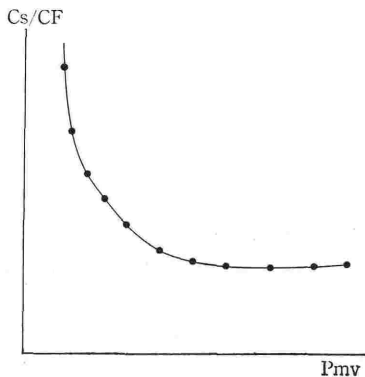


図 4. Pmv を段階的に上昇させるとリンパ液蛋白質濃度(C_S)の血漿蛋白質濃度(C_F)に対する割合は次第に低下し、ついには Pmv に関係なく一定となる。

を意味する。

Kedem-Kachalsky の式(表 1)での σ は単一分子について反発係数であり、Starling の式では σ は膠質滲透圧を構成する各分子(主として蛋白質)の平均的な反発係数と理解される。

3. 受動的体液輸送機構と臨床

肺水腫は臨床的には胸部レントゲン検査、血液ガス分析、肺の換気力学的検査のほか二重指示薬希釈法による肺血管外水分量の測定によって評価されてきた。しかし、これらの方法はすべて非特異的検査法であり、HPE と PE を区別するものではない。

肺動脈楔入圧(Pcw)が、18mmHg 以上の肺水腫は HPE の可能性がある。しかし、左室不全をともなった PE や、大量輸液を受けた PE では Pcw が高値となりうる。

Rackow³²⁾ は、Pcw と πmv の差が HPE では $2.9\pm 1.4\text{mmHg}$, PE では $-1.8\pm 3.0\text{mmHg}$ であったと報告している。

Demling³³⁾ は、ヒツジの肺リンパ液採取によって πpmv を計測し、 $P_{\text{pcw}}-\pi\text{mv}+\pi\text{pmv}$ の値の方が、 $p_{\text{cw}}-\pi\text{mv}$ よりも、より正確に肺水腫の程度と関連したと報告している。われわれも、イヌを用いて HPE を作製し、 $P_{\text{mv}}-\pi\text{mv}+\pi\text{pmv}$ と肺血管外水分量とがよく関連することを示した¹⁸⁾(図 5)。

πpmv を臨床的に概算するには、気道液中の蛋白濃度を測定する必要がある^{20,21)}

最近、radiotracer を用いて肺水腫の診断が行われている。Brigham³⁴⁾ は、 $^{51}\text{Cr-RBC}$, $^{125}\text{I-albumin}$ $^3\text{H-H}_2\text{O}$, $^{14}\text{C-Urea}$ を心疾患患者の右房に注入し、指示薬希釈法によって肺血管外水分量(EVWC)を測定し、 $^{14}\text{C-urea}$ による permeability surface area product(PS)を計算した。PS は肺気量と、EVWC は $P_{\text{mv}}-\pi\text{mv}$ とよく関連したと述べている。

Sibbald³⁵⁾ は、 $^{111}\text{In-DTPA}$ (mol wt 504) と $^{131}\text{I-HSA}$ (mol wt 69,000) を HPE の患者と、敗血症による PE の患者に投与し、気道液中への clearance を観察した。その結果、HPE よりも PE で tracer の clearance は高く、とくに PE では分子量の高い $^{131}\text{I-HSA}$ の clearance が大き

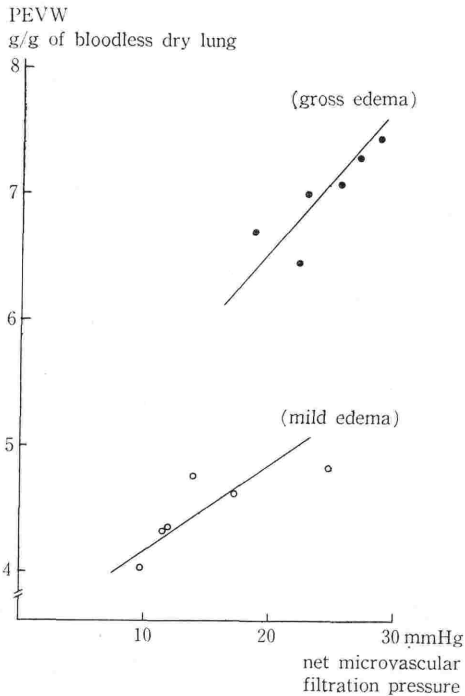


図 5. High pressure edema における肺血管外水分量(PEVW)と肺毛細血管濾過圧 ($P_{mv} - \pi_{mv} + \pi_{pmv}$) の相関性 ($P < 0.002$)

かったと述べている。その他、 ^{99m}Tc -HSA や ^{113}In -transferin (mol wt 76,000) 投与後の外部カウントによって、両肺水腫の鑑別に有用であったという報告がみられる³⁶⁾。一方、Jones ら³⁷⁾は、肺胞上皮細胞の透過性を検討するために、 ^{51}Cr -EDTA と ^{131}I -Antipyrine (mol wt 312) をエロゾールにして経気道的に投与し、血中への出現状態を観察した。その結果 HPE では Antipyrine の吸収に比し、EDTA の吸収はきわめて遅いが、PE では両 tracer の吸収が速いことを示した。以上のように radiotracer による肺水腫の診断は今後期待される分野である。

おわりに

呼吸不全の中で、肺水腫はもっとも頻度が高い原因のひとつである。このため、肺水腫の基礎的研究は、最近、盛んに行われるようになった。とくに Starling の受動的体液輸送の概念を中心に研究がすすめられてきたが、各パラメーターの直接測定にはまだ多くの問題がある。

これら問題点の解明と、基礎的所見の臨床への

還元が、今後残された重要問題である。

文 献

- 1) Staub, N.C.: Pulmonary edema. *Physiol. Rev.* **54**: 678, 1974.
- 2) Fishman, A.P.: Pulmonary edema. The water exchanging function of the lung. *Circulation* **46**: 390, 1972.
- 3) Pietra, G.G., Szidon, J.P., Leventhal, M.M., Fishman, J.P.: Hemoglobin as a tracer in hemodynamic pulmonary edema. *Science* **166**: 1643, 1969.
- 4) Mattahay, M.A., Landolt, C.C., Staub, N.C.: Differential liquid and protein clearance from the alveoli of anesthetized sheep. *J. Appl. Physiol.* **53**: 96, 1982.
- 5) Illif, L.D.: Extraalveolar vessels and edema development in excised dog lung. *Circ. Res.* **28**: 524, 1971.
- 6) Pietra, G.G., Szidon, J.P., Leventhal, M.M., Fishman, A.P.: Histamine and interstitial pulmonary edema in the dog. *Circ. Res.* **29**: 323, 1971.
- 7) Guyton, A.C., Lindsey, A.W.: Effect of elevated left atrial pressure and decreased plasma protein concentration on the development of pulmonary edema. *Circ. Res.* **7**: 649, 1959.
- 8) Gaar Jr., K.A., Taylor, A.E., Owens, L.J., Guyton, A.C.: Pulmonary capillary Pressure and filtration coefficients in the isolated perfused lung. *Amer. J. Physiol.* **213**: 910, 1967.
- 9) Bhattacharya, J., Staub, N.C.: Direct measurement of microvascular pressures in the isolated perfused dog lung. *Science* **210**: 327, 1980.
- 10) Wiederhielm, C.A., Woodbury, J.W., Kirk, S., Rushmer, R.F.: Pulsatile pressures in the microcirculation of frog's mesentery. *Am. J. Physiol.* **207**: 173, 1964.
- 11) Prather, J.W., Garr, Jr., K.A., Guyton, A.C.: Direct continuous recording of plasma colloid osmotic pressure of whole blood. *J. Appl. Physiol.* **24**: 602, 1968.
- 12) Landis, E.M., Pappenheimer, J.R.: Exchange of substances through the capillary walls. In *Handbook of Physiology*, Waverly Press, Baltimore, 2: 2, p. 961~1034, 1963.
- 13) Navar, P.D., Navar, L.G.: Relationship between colloid osmotic pressure and plasma protein concentration in the dog. *Am. J. Physiol.* **233**: 295, 1977.
- 14) Warren, M.F., Drinker, C.K.: The flow of lymph from the lungs of the dog. *Amer. J.*

- Physiol.* **136** : 207, 1942.
- 15) Brigham, K. L., Woolverton, W. C., Blake, L. H., Staub, N. C.: Increased sheep lung vascular permeability caused by pseudomonas bacteremia. *J. Clin. Invest.* **54** : 792, 1974.
 - 16) 中原数也, 南城 悟, 中岡和哉, 大嶋仙哉, 正岡昭: 肺毛細血管前および後負荷による wet lung と肺リンパ循環. 日胸外会誌 **28** : 26, 1980.
 - 17) Parker, J. C., Falgout, H. J., Grimbert, F. A., Taylor, A. E.: The effect of increased vesicular pressure on albumin excluded volume and lymph flow in the dog lung. *Circ. Res.* **47** : 866, 1980.
 - 18) Nakahara, K., Nanjo, S., Maeda, M., Kawashima, Y.: Dynamic insufficiency of lung lymph flow from the right lymph duct in dogs with acute filtration edema. *Amer. Rev. Resp. Dis.* **127** : 67, 1983.
 - 19) Vreim, C. E., Snashall, P. D., Demling, R. H., Staub, N. C.: Lung lymph and free interstitial fluid protein composition in sheep with edema. *Amer. J. Physiol.* **230** : 1650, 1976.
 - 20) Carlson, R. W., Schaeffer, R. C., Michaels, S. C., Weli, M. H.: Pulmonary edema fluid. Spectrum of features in 37 patients. *Circulation* **60** : 1161, 1979.
 - 21) Fein, A., Grossman, R. F., Jones, J. G., Overland, E., Pitts, L., Murray, J. F., Staub, N. C.: The value of edema fluid protein measurement in patients with pulmonary edema. *Amer. J. Med.* **67** : 32, 1979.
 - 22) Vreim, C. E., Snashall, P. D., Staub, N. C.: Protein composition of lung fluids in anesthetized dogs with acute cardiogenic edema. *Amer. J. Physiol.* **231** : 1466, 1976.
 - 23) Guyton, A. C.: A concept of negative interstitial pressure based on pressures in implanted perforated capsules. *Circ. Res.* **12** : 399, 1963.
 - 24) Parker, J. C., Taylor, A. E.: Comparison of capsular and intraalveolar fluid pressures in the lung. *J. Appl. Physiol.* **52** : 1444, 1982.
 - 25) Snashall, P. D., Nakahara, K., Staub, N. C.: Estimation of perimicrovascular fluid pressure in isolated perfused dog lung lobe. *J. Appl. Physiol.* **46** : 1003, 1979.
 - 26) Goshy, M., Lai-Fook, S. J., Hyatt, R. E.: Perivascular pressure measurements by wick catheter technique in isolated dog lobes. *J. Appl. Physiol.* **46** : 950, 1979.
 - 27) Lai-Fook, S. J.: Mechanical factors determining pulmonary interstitial fluid pressure. *Lung* **160** : 175, 1982.
 - 28) Levine, O. R., Mellins, R. B., Senior, R. M., Fishman, A. P.: The application of Starling's law of capillary exchange to the lungs. *J. Clin. Invest.* **46** : 934, 1967.
 - 29) Taylor, A. E., Drake, R. E.: Fluid and protein movement across the pulmonary microcirculation. In *Lung Water and Solute Exchange*. Marcel Dekker, Inc., New York and Basel, p. 129~160, 1978.
 - 30) Erdman III, A. J., Vaughan, T. R., Brigham, K. L., Woolverton, W. C., Staub, N. C.: Effect of increased vascular pressure on lung fluid balance in unanesthetized sheep. *Circ. Res.* **37** : 271, 1975.
 - 31) Parker, R. E., Roseli, R. J., Harris, T. R., Brigham, K. L.: Effect of graded increases in pulmonary vascular pressures on lung fluid balance in unanesthetized sheep. *Circ. Res.* **49** : 1164, 1981.
 - 32) Rackow, E. C., Fein, I. A., Leppo, J.: Colloid osmotic pressure as a prognostic indicator of pulmonary edema and mortality in the critically ill. *Chest* **72** : 709, 1977.
 - 33) Demling, R. H., Manobar, M., Will, J. A.: Relation between pulmonary transvascular fluid filtration rate and measured Starling's forces after major burn. *Chest* **76** : 448, 1979.
 - 34) Brigham, K. L., Snell Jr., J. D., Harris, T. R., Marshall, S., Haynes, J., Bowers, R. E., Perry, J.: Indicator dilution lung water and vascular permeability in humans. Effect of pulmonary vascular pressure. *Circ. Res.* **44** : 523, 1979.
 - 35) Sibbald, W. J., Driedger, A. A., Moffat, J. D., Myers, M. L., Reid, B. A., Holliday, R. L.: Pulmonary microvascular clearance of radiotracers in human cardiac and non cardiac pulmonary edema. *J. Appl. Physiol.* **50** : 1337, 1981.
 - 36) Gorin, A. B., Kohler, J., DeNardo, G.: Non-invasive measurement of pulmonary transvascular protein flux in normal man. *J. Clin. Invest.* **66** : 869, 1980.
 - 37) Jones, J. G., Royston, M. D.: The physiology of leaky lungs. *Br. J. Anaesth.* **54** : 705, 1982.