

Earnest Starling Up-to-Date

宮尾秀樹¹⁾, 小竹良文²⁾

¹⁾埼玉医科大学総合医療センター 麻酔科

²⁾東邦大学医療センター大橋病院 麻酔科

キーワード : Starling equation, Starling law, Glycocalyx, ScvO₂, 乳酸値

連絡先 : 宮尾秀樹

〒185-0024 東京都国分寺市泉町1-13-9

Tel & Fax : 042-320-7140

E-mail : miyah@me.com

要旨

Earnest Henry Starlingは19世紀から20世紀初頭の英国の生理学者で、重要な2つの法則を後世に残した。ひとつは血管透過性に関するStarling equation、もうひとつは心臓のポンプ機能に関するStarling lawである。

Starling equationはglycocalyxの発見によりかなり見直された。Glycocalyxは血管透過性制御の他に、酸化ストレス制御、止血凝固系制御、血管内皮細胞接着因子被覆による好中球遊走抑制と、現代の急性期医療の抱える大問題の要となる構造物である。

Starling lawを基にした心機能の臨床的評価はForrester分類として臨床現場に浸透しているが酸素代謝を加味していない点で特に全身炎症性疾患での有用性に乏しい。筆者はForrester分類を念頭において、縦軸を中心静脈酸素飽和度、横軸を乳酸値とした酸素代謝グラフを考案した。そのグラフを利用した症例を紹介し、その有用性を考察する。

はじめに

Earnest Henry Starling (1866 – 1927) は19世紀から20世紀初頭の英国の生理学者で、われわれ急性期医療に携わる者にとって、今でも重要な2つの法則を後世に残した。ひとつは血管透過性に関するStarling equation、もうひとつは心臓のポンプ機能に関するStarling lawである。

血管透過性に関する近年の大きなブレイクスルーはglycocalyxの発見である。発見と言っても固定法の進歩により、今まで見過ごされてきた構造物をきちんと認識できるようになっただけではあるが、Starling equationはグリコカリックスの発見によりかなり見直された。Glycocalyxは血管透過性制御の他に、酸化ストレス制御、止血凝固

系制御、血管内皮細胞接着因子被覆による好中球遊走抑制と、現代の急性期医療の抱える大問題の要となる構造物である。

Starling lawを基にした心機能の臨床的評価はForrester分類として医学生教育にも使用されているほど臨床現場に浸透している。しかし、物理的なパラメータのみを使用し酸素代謝が加味されていないため、酸素消費量の多い重症の敗血症患者では、しばしば「正常」に分類される事が多い。Early Goal Directed Therapyで知られるRiversは、敗血症患者の初期治療に通常の物理的心機能パラメータに加えて、酸素需給バランスの指標である中心静脈血酸素飽和度 (ScvO₂) を評価に加えて死亡率の改善を報告した。一方、乳酸値は、

臓器における微小循環障害や嫌気性代謝の指標として最も信頼されている。筆者はForrester分類を念頭において、縦軸にScvO₂（酸素需給バランス指標：カットオフ値70%）、横軸に乳酸値（末梢循環のや酸素利用障害指標:カットオフ値2mmol/L）とした酸素代謝グラフを考案した。そのグラフを利用した症例を紹介する。

I. Starling equation

1. 歴史

1896年にErnest Henry Starlingは“Starling equation of the fluid shifts”を発表した¹⁾。

$$Jv/A = Lp [(Pc - Pi) - \sigma (\Pi c - \Pi i)]$$

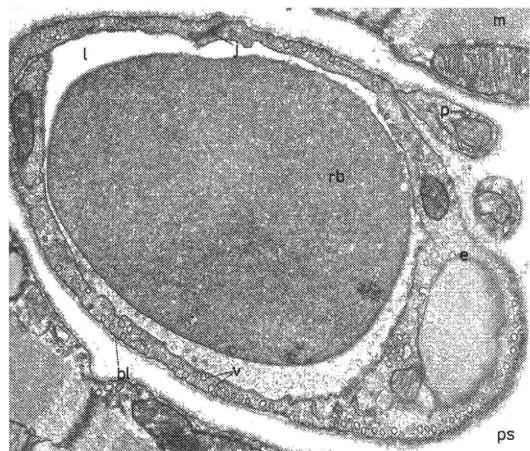
(Jv ：濾過量, A ：血管面積, Lp ：透過性係数, Pc ：毛細血管静水圧, Pi ：間質静水圧, σ ：反発係数, Πc ：毛細血管膠質浸透圧, Πi ：間質膠質浸透圧)

すなわち毛細血管壁を水は通すが、タンパク質（主にアルブミン）を通さない穴を持つ半透膜として捉え、単位面積当たりの血管内から血管外への水分濾過量は静水圧差と膠質浸透圧差で決まるという式である。この式の中で透過性係数 Lp は穴の数、反発係数 σ は穴の大きさと考えると理解しやすい。 σ は0から1の値を取り、0ならばアルブミンは穴を自由に通過できるために膠質浸透圧差の項は0となり、静水圧のみが濾過量を決める駆動圧となる。

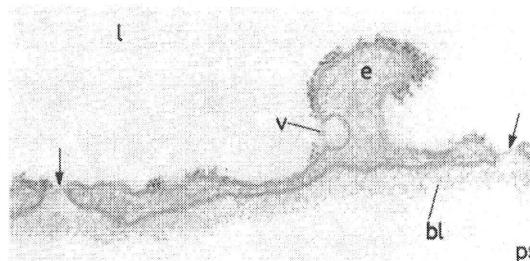
2. Pore theory

Starlingは毛細血管の穴を血管内皮細胞同士が接する間隙（gap junction）と捉えていた。一方、電子顕微鏡の発達により、毛細血管の形態が臓器特異性を持つことが明らかとなってきて、毛細血管の形態は三つに分類されるようになった。continuous capillary, fenestrated capillary, discontinuous capillaryである²⁾（図1）。図1Aのcontinuous capillaryにある「j」がgap junctionである。血管内から血管外へのタンパク質輸送は図中の「V」で示されるvesicleで行われているようである。すなわち管腔側の内皮細胞細胞膜が袋状に変形し、血管外側への生物学的なゆっ

A: Continuous capillary



B: Fenestrated capillary



C: Discontinuous capillary (sinusoid)

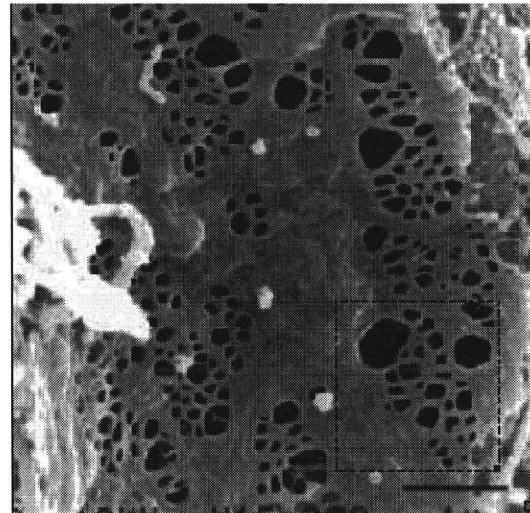


図1 毛細血管の種類。A,Bは文献2)より引用、Cはhttp://www.dna.affrc.go.jp/misc/JACS/JJCS/v2/n1/p21_25/22_4.htmlより引用

くりとした輸送（transcytosis）により行われる。fenestrated capillaryではアルブミンより大きな穴（図1B中の矢印）が空いているがglycocalyx（後述）や隔膜や基底膜が物質透過を制御している。discontinuous capillaryでは穴の大きさがアルブミンに比べて巨大（図1Cの黒線スケールは1000

nmを示す、アルブミンの直径は6–7 nmである)であるために、輸送というよりは拡散 (diffusion)と呼ぶ方が正しいかもしれない。肝臓sinusoid (discontinuous capillary) は血管内にたんぱく質を自由に拡散させているが、アルブミンやグロブリンを産生、代謝する組織なので目的に合致した構造だと思われる。後述の改訂Starling equationではsinusoid外側のディッセ腔と呼ばれる間質腔は血漿コンパートメントの一部と説明している³⁾。

Pappenheimerらは1954年にpore theoryを提唱し⁴⁾、タンパク質の輸送systemをsmall pore systemとlarge pore systemに分類した。水と溶質の血管内外の移動に関して、その71%の移動がsmall poreを介し、small pore systemを有するのはfenestrated capillaryのみであるとされていた²⁾が、このsmall pore systemの主体は次項のglycocalyxであることがわかった。

3. Glycocalyx

Glycocalyxは毛細血管の管腔側にあるproteoglycanを主体としたブッシュ状の構造物であるが、図1A、Bでは電子顕微鏡の固定の段階で多くが消失している。Luftらは1966年にruthenium redを用いた固定法で図2のようにglycocalyxはかなり大きな構造物であることを示した⁵⁾。図2Bは図1Bと異なりfenestrae上のglycocalyxが特に密集していることを示している⁶⁾が、このglycocalyxがsmall pore systemとしてsieving効果(ふるい効果)の主体であることがわかった。アルブミンの直径が6–7 nmほどであり、glycocalyxのふるい効果の閾値は7–8 nmと言われている。glycocalyxは陰性に荷電しているためにsize filterとしての役割のみでなく、陰性荷電のアルブミンに対してはcharge filterとしても働く。

Glycocalyxは20 nm～1000 nmの厚さを持ち、表面のゲル状の組織を含めたendothelial surface layer (ESL) は2000 nm～4500 nmの厚さを有する。表面積は350 m²、体積は循環血液量の25%以上に相当する。主に4つの機能を持ち、1) shear stress関連の内皮細胞機能維持 2) 血管

A : Continuous capillary の glycocalyx



B: Fenestrated capillary 上の glycocalyx (矢印)

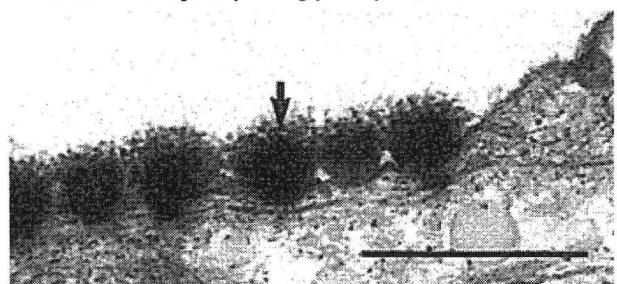


図2 Continuous capillary と fenestrated capillary の glycocalyx。

Aは <http://www.glycocalyx.nl/research.php> より引用

Bは文献 6) より引用

透過性制御 3) 止血凝固機能制御 3) 抗炎症作用と近年の急性期医療の問題点の要となる構造物と言って過言ではない。Glycocalyxの破綻により一酸化窒素 (NO) 産生低下、酸化ストレス増強、血管透過性亢進、血管内皮細胞への血小板粘着、von Willebrand factor放出、Anti-thrombin増加、トロンビン合成増加、血管内皮細胞への好中球粘着・血管外遊走などが起こる。この中で、血管透過性に関して、次項に示すStarling equationの改訂が進んだ。

4. Starling equationの改訂

血管透過性に関しては、Starling equation ($J_v = LpS [(P_c - P_i) - \sigma (\Pi_c - \Pi_i)]$) が、実験の測定結果と理論値が合わない事に対する疑問があった。20世紀半ば以降に電子顕微鏡の固定法が進歩し、血管内皮細胞管腔側のグリコカリックスの全貌が明らかになるにつれ、small pore systemとしてのグリコカリックスが血管透過性に深く関与していることが明らかとなった。この

ことから21世紀になって、Starling equationが見直され、上記、間質膠質浸透圧： Π_i のかわりに、グリコカリックス下層膠質浸透圧： Π_g を用いて、Starling式が改訂された³⁾。この改訂には臨床的に重要な項目がいくつかある。1) 血管内容量にグリコカリックス容量が加わった。2) 連続性毛細血管では膠質浸透圧による血管内への水分吸収を否定し、間質から血管内への水分移動はリンパ系の関与が大きいとした。3) 生理食塩液輸注は低静水圧下では血管内にとどまる、等である。表1にStarlingの法則と改訂Starlingの法則の違いを示す⁷⁾。術中輸液に関して大きなインパクトを持つのは表1の最後の「正常よりも低い毛細血管圧では、膠質液の輸注は血漿容量を増加させ、等張食塩液の輸注は血管内液容量を増加させ

るが、どちらの場合も J_v はゼロ近くに留まる」という記載である。わかりやすく書き直せば「ハイポボレミアでは生食を投与しても血管内容量が増加し、血管外に漏れ出ない」ということになるが、循環動態安定後には結局投与した細胞外液は間質浮腫を来すと思われる。輸液による術後体重増加は死亡率増加や術後合併症を増加させることを勘案すれば筆者は膠質液の方が有利であると考える。また「 J_v はStarling法則により予測されるよりもはるかに少なく、循環へ戻る主要経路はリンパ液として循環に戻る。」という項目は、リンパ系自体がわかっていないことが多い⁸⁾、手術によるリンパ系の破綻が間質浮腫を増強させサードスペース（現在存在を否定されているが）形成に大きく関与している可能性がある。

表1 Starlingの法則と改訂Starlingの法則の違い⁷⁾

Starlingの法則	改訂Starling法則とグリコカリックスモデル
血管内液容量は血漿と細胞成分	血管内液容量はグリコカリックス容量、血漿容量、赤血球分布容量から成る
毛細血管は、高蛋白濃度の血漿を低蛋白濃度の間質液から分離する	類洞組織（骨髄、脾、肝）は非連続性毛細血管を有し、その間質液は本質的に血漿容量の一部である。隔膜のない fenestrated capillary が腎糸球体濾過液をつくる。特別な組織における隔膜をもつ fenestrated capillary は間質液を血漿へと吸収することができる。continuous capillary は“無吸収性”を示す。内皮グリコカリックス層（EGL）は陰イオン性蛋白に対して半透性を示し、グリコカリックス下の細胞間隙内の陰イオン性蛋白濃度は非常に低い
重要なStarling力は、内皮内外の圧力差と血漿-間質膠質浸透圧較差である	重要なStarling力は、内皮内外の圧力差と血漿-グリコカリックス下膠質浸透圧較差である。間質液の膠質浸透圧は毛細管流量（ J_v ）の直接的決定因子ではない
体液は毛細血管の動脈端から濾過され、静脈端から吸収される。一部がリンパ液として循環に戻る	J_v はStarling法則により予測されるよりもはるかに少なく、循環へ戻る主要経路はリンパ液として循環に戻る。
血漿の膠質浸透圧上昇は吸収を促進し、間質から血漿へ体液をシフトさせる	血漿の膠質浸透圧上昇は J_v を低下させるが、吸収をもたらすことはない
正常よりも低い毛細管圧では、吸収により血漿容量が増加する	正常よりも低い毛細管圧では、 J_v はゼロに近づく。自己輸血は、急性、一時的で、約500 mLに限定される
正常よりも高い毛細管圧では、濾過により間質液容量が増加する	正常よりも高い毛細管圧では、膠質浸透圧差が最大のとき、 J_v は内皮内外の圧力差に比例する
輸注された膠質液は血漿分画に分布し、輸注された等張食塩液は細胞外液分画に分布する	輸注された膠質液は当初血漿分画に分布し、輸注された等張食塩液は血管内液分画に分布する。正常よりも高い毛細血管圧では、膠質液の輸注は血漿膠質浸透圧を維持し、毛細管圧を上昇させ、 J_v を増加させる。正常よりも高い毛細管圧では、等張食塩液の輸注も毛細管圧を上昇させるが、膠質浸透圧を低下させるので、同量の膠質液よりも J_v を増加させる。正常よりも低い毛細血管圧では、膠質液の輸注は血漿容量を増加させ、等張食塩液の輸注は血管内液容量を増加させるが、どちらの場合も J_v はゼロ近くに留まる

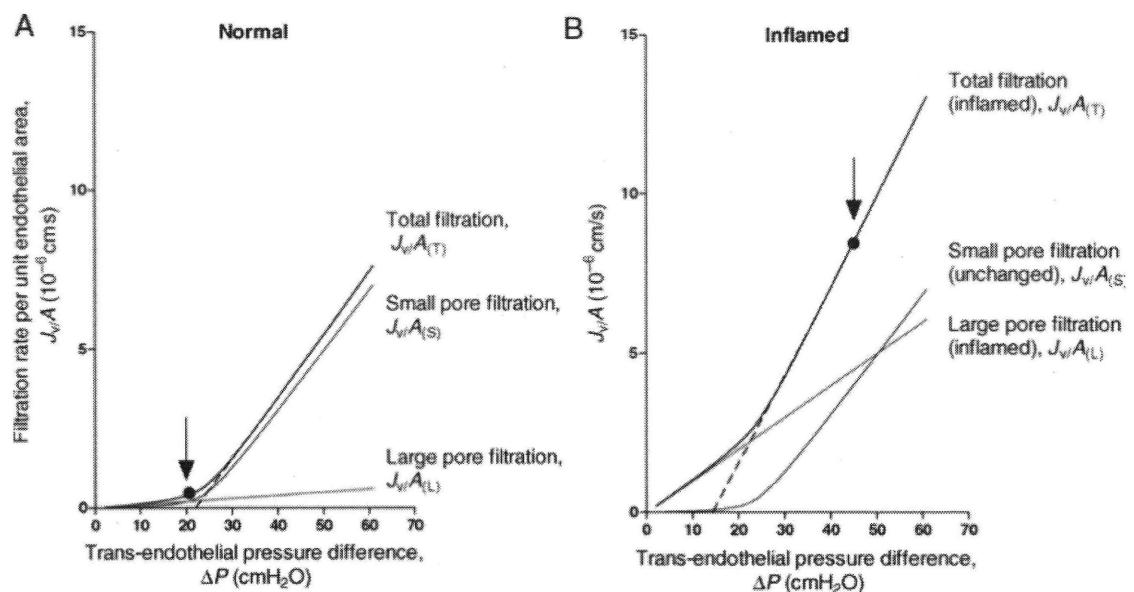


図3 正常時と炎症時の血管透過性の違い. 文献3)より引用.

縦軸は単位血管面積あたりの濾過量、横軸は血管内外の静水圧差。炎症時には Large pore filtration の傾きが増大し、それによって Total filtration が増大しているのが判る。

5. 血管透過性亢進病態

図3は血管外濾過量を正常時と炎症時で比較した図であるが、炎症時にはlarge pore filtration の傾きが大きく増加し、それが濾過量の増加の原因となっていることがわかる³⁾。図4は正常時と炎症時の血管内皮細胞を外から観察した写真である⁹⁾が、内皮細胞の膨化とgap junctionの拡大とlarge poreと思われる黒い穴の数が多数観察される。おそらく、血管内腔側はglycocalyxがかなり破綻していると推測され、炎症時のglycocalyx破綻、内皮細胞の膨化、gap junctionの拡大が図3のlarge pore filtrationの増大につながっていると思われる。

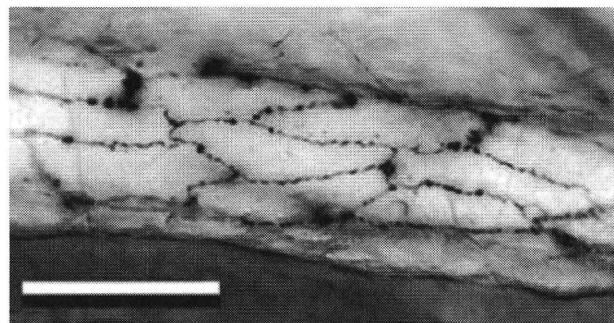
glycocalyxの破綻を来す病態や薬剤は炎症、虚血再灌流、ヘパリネース、心房性利尿ホルモンなどがあり、glycocalyxを保護する薬剤として、N-acetyl systeine、ステロイド、アンチトロンビンIII、セボフルラン、HES130/0.4（ボルベン[®]）、アルブミンなどが挙げられている。

II. Starling law

1. 歴史

Starling lawはFrank-Starling law, Starling's law, Frank-Starling mechanismなどと呼ばれて

A 正常時



B 炎症時

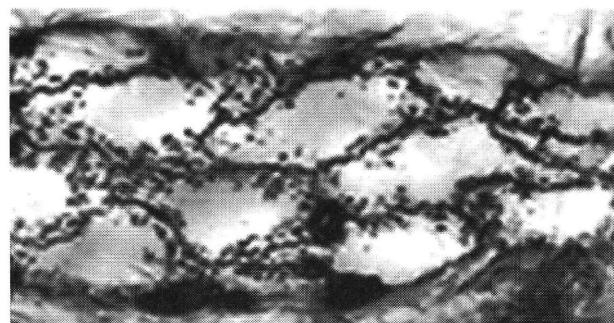


図4 正常時と炎症時の内皮細胞を間質側から見た写真. 文献9)より引用

A, B とも同じスケール。炎症時に内皮細胞の膨化、gap junctionの拡大、large poreの増加が認められる。

いて、100年ほど前にDario Maestriniというイタリアの生理学者が理論的に構築した。心筋の張力と収縮力の関係を解析し、心臓前負荷と心筋収縮力を横軸、縦軸とした心機能カーブを示し、心

臓ポンプ作用の力学的な理解に大きな役割を今なお堅持している。

2. Forrester分類

スワンガントカテーテルが開発され、ベッドサイドで心機能を評価するための分類法Forrester分類¹⁰⁾はそのStarling lawをもとにしている(図5)。Septic shockでは全身状態が悪いにもかかわらず左上の正常域、全身麻酔中では状態が良いにもかかわらず左下に位置することが多い。この理由は septic shock の患者は全身炎症による酸素消費量が増大し、心拍出量を上げて酸素運搬量を増加させる必要があるからである。反対に全身麻酔中の患者は酸素消費量が少ないので、酸素運搬量や心拍出量は低くても良い。すなわち、Forrester分類は力学的な心臓ポンプ作用を解析するには役立つが、酸素消費量が変化する病態ではそれなりの評価をしなければならない。

2001年、Riversらは重症敗血症や敗血症性ショックの患者をICUに入室する前に6時間の治療期間を設け、従来型の治療群と、酸素需給バラ

ンス維持を加味した治療群(早期目標指向療法: Early Goal Directed Therapy EGDT)に分けて、成績を評価した¹¹⁾。すなわち標準的治療群では中心静脈圧を8-12mmHg、平均動脈圧を65mmHg以上、尿量を0.5ml/kg/h以上に維持し、酸素需給バランス維持治療群では上記に加えて中心静脈酸素飽和度を70%以上に維持した。結果は標準

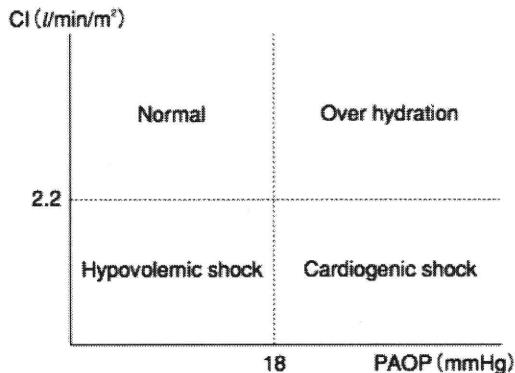


図5 フォレスター分類

縦軸が心係数、横軸が肺動脈閉塞圧を示す。左上が正常、左下がハイポボリミックショックを表しているが、septic shockでは左上の正常域、全身麻酔中では左下に位置することが多い。

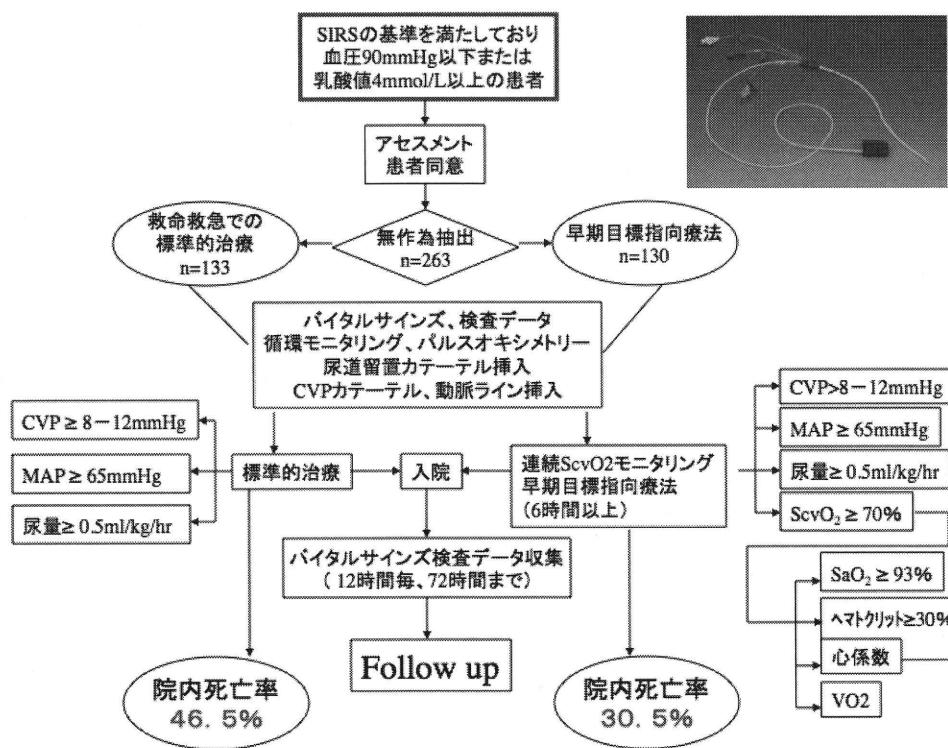


図6 早期目標指向療法のアルゴリズム。文献11)より引用

SIRS: 全身性炎症反応症候群、CVP: 中心静脈圧、MAP: 平均動脈圧、ScvO₂: 中心静脈酸素飽和度、SaO₂: 動脈血酸素飽和度、VO₂: 酸素消費量。右上の写真は使用したオキシメトリー中心静脈カテーテル。

的治療群の院内死亡率46.5%に対して酸素需給バランス維持治療群では30.5%と有意に死亡率が低下することが明らかとなった(図6)。

3. 混合静脈血酸素飽和度、中心静脈酸素飽和度

混合静脈血酸素飽和度は次式で表される。

$$SvO_2 \cong SaO_2 - \frac{V_o_2}{13.6 \times Hb \times CO}$$

(SvO_2 : 混合静脈血酸素飽和度, SaO_2 : 動脈血酸素飽和度, V_o_2 : 酸素消費量, CO : 心拍出量)

上式で SaO_2 , Hb , CO が増加すれば SvO_2 が増加する。言い換えると「酸素運搬量が増加すれば SvO_2 が増加する」となる。(なぜなら酸素運搬量は酸素含量と心拍出量の積で、酸素含量は SaO_2 と Hb でほぼ決定される)。反対に上式から酸素消費量 V_o_2 が増加すれば SvO_2 が低下する。したがって、混合静脈血酸素飽和度は酸素需給バランスの指標といえる。混合静脈血は肺動脈血なので、肺動脈カテーテルを挿入しなければ測定できない。中心静脈酸素飽和度と肺動脈血酸素飽和度の違いはその留置位置、上大静脈、下大静脈、冠静脈の混合具合によって微妙に異なるが、その動きはほぼ平行移動する。肺動脈カテーテルの合併症を考慮すると、より安全な中心静脈酸素飽和度のモニターが主流である。

4. 中心静脈酸素飽和度の限界と乳酸値

前項で中心静脈酸素飽和度は酸素需給バランスを示すと記載したが、末梢に動静脈シャントが存在すると酸素飽和度の高い動脈血が静脈へ流れてしまい、シャントされた組織の酸素消費量を反映しない。同じようなことが末梢循環不全でも起こる。また敗血症などの重症炎症の病態では末梢まで酸素を運んでもミトコンドリア内への酸素の取り込みが障害されていて、酸素が素通りし、シャントと同じようなことが起こる。このような末梢循環不全や酸素利用障害では嫌気性代謝が進み、乳酸が産生される。

5. 酸素代謝グラフと症例報告

筆者はForrester分類を意識して酸素代謝グラフを考案した(図7)。縦軸を中心静脈酸素飽和度、横軸を乳酸値とし、それぞれのカットオフ値を70%と2.0 mmol/Lとした。左上が正常(サブセットI), 左下は酸素需給バランス失調(サブセットII), 右上は末梢循環不全や酸素利用障害(サブセットIII), 右下がその重畠病態(サブセットIV)である。枠内に主な治療を示した。このグラフとForrester分類(PAOPの代わりにCVPを代用)を比較した2症例を提示する。2症例ともPresep CVP カテーテル[®]とFlo Trac transducer[®]とVigileo monitor[®](いずれもEdwards Lifesciences LLC Irvine, CA)を使用しCVP, $ScvO_2$, CIを持続モニターした。乳酸値は血液ガス分析装置Stat Profile[®](Critical Care Xpress, Nova Biomedical Waltham, MA)で測定した。

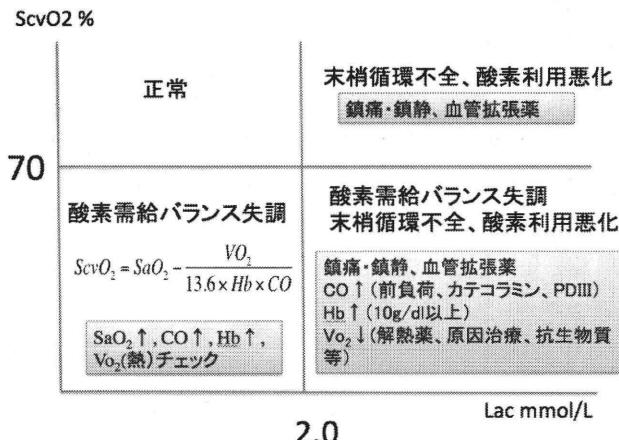
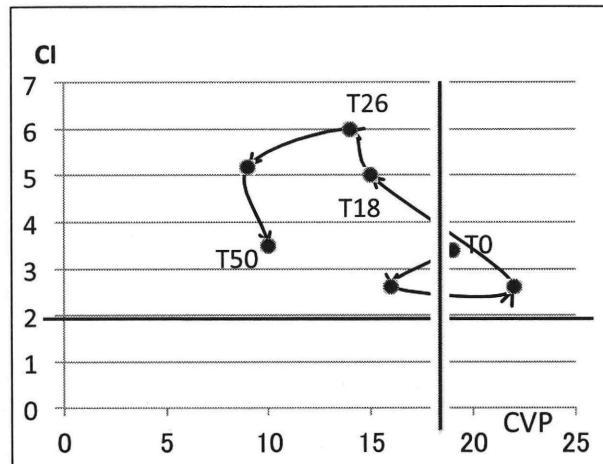


図7 酸素代謝グラフ

症例1は34歳女性で自己免疫疾患、腎不全入院中、原因不明の低血圧、心停止となり心肺蘇生後ICUに入室した。入室時の乳酸値は19.6mmol/L, $ScvO_2$ は68%でサブセットIVに分類された(図8B)。エピネフリン、ドバミン、ドブタミンで乳酸値は低下したが、 $ScvO_2$ は低下を示したので、ミルリノンを開始したところ $ScvO_2$ も上昇し、サブセットIIIから50時間後にはサブセットIの正常域に回復した。4日後には全身状態改善しICU退室となった。図8Aは同じ時間的経緯を

	Lac	ScvO ₂	CVP	CI
T0	19.7	68	19	3.4
T5	12.9	58	16	2.6
T9	13.7	60	22	2.6
T18	8.2	53	15	5
T26	4.2	77	14	6
T31	2.4	82	9	5.2
T50	1.5	89	10	3.5

A



B

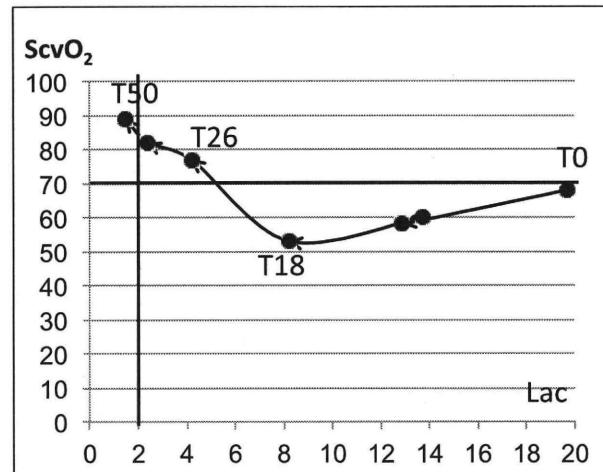


図 8 症例1の測定値とForrester分類と酸素代謝グラフ.
Tの次の数字はICU入室後の時間を示す.

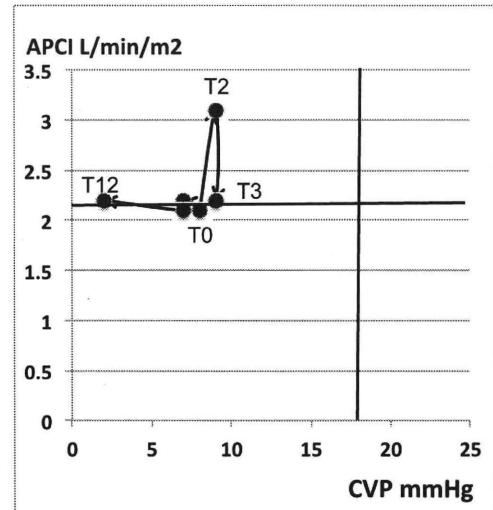
CI:心係数 (L/min/m²), CVP:中心静脈圧 (mmHg),
ScvO₂:中心静脈酸素飽和度 (%), Lac:乳酸値 (mmol/L).

Forrester分類 (CVPで代用) でトレースしたものであるがサブセットⅢとⅠの間を迷走している. 患者の状態の推移はBの酸素代謝グラフの方が明らかに優れている.

症例2は96歳女性で左人工骨頭置換術を全身麻酔で施行した. 術中3140gの出血を認めICUに入

	Lac	ScvO ₂	CVP	CI	Hb	DOP	Nad	BP	HR
T0	3.5	60	8	2.1	8.4	5	0.14	62/35	110
T2	6	37	9	3.1	5.9	5	0.2	80/45	120
T3	6.2	60	9	2.2	6.2	5	0.2	120/70	130
T4	4.3	58	7	2.2	8.1	3	0	115/70	110
T9	2.5	56	7	2.1	7.6	3	0	100/70	110
T12	2.2	64	2	2.2	8	3	0	130/60	100

A



B

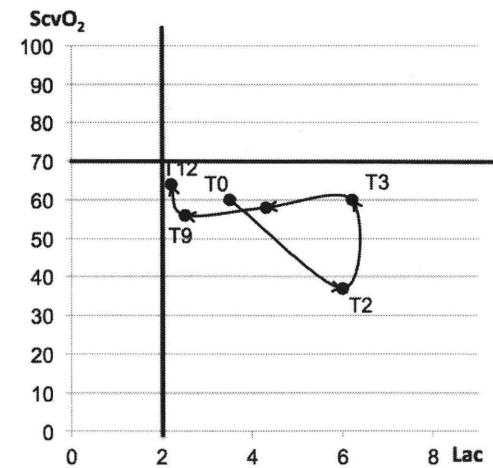


図 9 症例2の測定値とForrester分類と酸素代謝グラフ.
Tの次の数字はICU入室後の時間を示す.

APCI:心係数 (L/min/m²), CVP:中心静脈圧 (mmHg),
ScvO₂:中心静脈酸素飽和度 (%), Lac:乳酸値 (mmol/L),
Hb:ヘモグロビン (g/dL), DOP:ドーパミン (μg/kg/min),
Nad:ノルアドレナリン (μg/kg/min),
BP:血圧 (mmHg), HR:脈拍 (/min).

室した. ベッドサイドでは術後出血ドレーンバックに血液が排出されていなかったので, 看護師は術後出血を認識できなかった. しかし入室後も出血が持続していたと考えられHb値は5.9g/dlまで低下し, 大量輸血(赤血球濃厚液8単位, 新鮮凍

結血漿12単位、血小板濃厚液20単位)後に、状態は回復し、ICUから退室となった。入室時の乳酸値は3.5 mmol/L、ScvO₂は60%で酸素代謝図ではサブセットIVに分類されたがForrester分類ではサブセットIIの上限値であった(図9)。2時間後に酸素代謝グラフではサブセットIV内で右下に急激に移行し、クリティカルな状態(ScvO₂ 37%、乳酸値6 mmol/L)となったが、Forrester分類ではサブセットIの正常に回復しているよう見える。この患者の状態の推移もBの酸素代謝グラフの方が明らかに優れている。

おわりに

Earnest Henry Starlingは歴史的に偉大な生理学者であり、彼の残した2つの法則を浅学非才の筆者が批評するのは、役不足も甚だしい。しかし彼の時代には明らかでなかったglycocalyxの発見や、毛細血管の形態の多様性に関するup-to-dateな知見を紹介することはStarling equation改訂を含めた急性期医療の最重要課題である血管透過性亢進の研究につながると信じる。またスワンガンツカーテル発明後の心機能評価に関して、Starling lawやForrester分類で評価できない敗血症や大量出血の病態把握に酸素代謝グラフの利用は初学者や医療スタッフのコンセンサス形成に役に立つと信じて、「Earnest Starling Up-to-Date」の稿を終える。

参考文献

- 1) Starling EH. On the absorption of fluids from the connective tissue spaces. *J Physiol.* 19.4 : 312-26, 1896
- 2) Simionescu M, Simionescu N. Ultrastructure of the microvascular wall: functional correlations. In: Renkin E, Michel C, editors. *Handbook of physiology Section 2: The Cardiovascular System*. Maryland, USA: American Physiological Society, Williams & Wilkins; 1984. p.41-101.
- 3) Levick JR, Michel CC. Microvascular fluid exchange and the revised Starling principle. *Cardiovasc Res* [Internet]. 87 (2) : 198-210, 2010
- 4) Pappenheimer J, Renkin E, Borrero L. Filtration, diffusion and molecular sieving through peripheral capillary membranes; a contribution to the pore theory of capillary permeability. *Am J Physiol.* 167 (1) : 13-46, 1951
- 5) Luft JH. Fine structures of capillary and endocapillary layer as revealed by ruthenium red. *Fed Proc.* 25(6) : 1773-83, 1966
- 6) Rostgaard J, Qvortrup K. Electron microscopic demonstrations of filamentous molecular sieve plugs in capillary fenestrae. *Microvasc Res.* 53 : 1-13, 1997
- 7) Woodcock TE, Woodcock TM. Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange: an improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy. *Br J Anaesth.* 108 (3) : 384-94, 2012
- 8) 高折益彦, 戸崎洋子. 出血性ショックに伴う胸管リンパの流量並びに酸素分圧の変化. 呼吸と循環. 1972 ; 20(12) : 63-9.
- 9) Curry F-RE. Microvascular solute and water transport. *Microcirculation.* 12 (1) : 17-31, 2005
- 10) Forrester JS, Diamond GA, Swan HJ. Correlative classification of clinical and hemodynamic function after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 39(2) : 137-45, 1977
- 11) Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *The New England journal of medicine*, 2001