

熱と色素を用いる肺血管外
水分量測定法の基礎的検討：
熱損失の存否に関して

Double indicator dilution method using heat and dye to measure pulmonary extravascular water volume

荒川 迪生
安田 洋
神原健治郎
飯沼 順平
宮崎 英隆
瀬川 孝
平川 千里

Michio ARAKAWA
Yo YASUDA
Kenjiro KAMBARA
Jumpei IINUMA
Hidetaka MIYAZAKI
Takashi SEGAWA
Senri HIRAKAWA

Summary

It is widely accepted that extravascular lung thermal volume estimated by the double indicator dilution method with heat as a diffusible indicator reliably reflects pulmonary extravascular water volume. Theoretically, as a premise, the indicator should be preserved during its pulmonary circulation.

We therefore investigated the thermal conservation during pulmonary circulation; that is, whether there was good agreement in the cardiac outputs "wherever" the thermodilution curves were recorded; for instance, the pulmonary artery trunk (PAT), giving $CO_{PAT,heat}$ and the aortic root (Ao), giving $CO_{Ao,heat}$.

In the present study, we observed a total of 59 pairs of cardiac outputs in dogs ($n=13$), including dogs with overt pulmonary edema, produced either by dextran infusion or by alloxan administration. We also studied a total of 23 pairs of cardiac outputs of human subjects ($n=16$) with ischemic heart disease or mild mitral stenosis. A mixture of ice-cold 5% glucose solution and indocyanine green was rapidly injected into the right atrium. The thermodilution curve was immediately recorded in the pulmonary artery trunk, and the thermodilution and dye dilution curves were recorded in the aorta using a conventional Swan-Ganz catheter. The cardiac outputs were calculated manually following the Stewart-Hamilton principle.

The results were as follows:

In dogs, $CO_{PAT,heat}$ averaged 2.47 ± 1.21 L/min (mean \pm SD), $CO_{Ao,heat}$ averaged 2.44 ± 1.12 L/min and the difference was not significant ($0.3 < p < 0.5$). The regression equation was $CO_{PAT,heat} = 1.01 \times CO_{Ao,heat} + 0.02$ ($n=59$, $r=0.93$, $p < 0.001$) and the correlation coefficient was excellent.

In humans, $CO_{PAT,heat}$ averaged 4.53 ± 1.18 L/min (mean \pm SD) and $CO_{Ao,heat}$ averaged 4.68

岐阜大学医学部 第二内科
岐阜市司町40 (〒500)

The Second Department of Internal Medicine, Gifu
University School of Medicine, Tsukasa-machi 40,
Gifu 500

Received for publication August 27, 1984; accepted November 9, 1984 (Ref. No. 22-53)

± 1.23 L/min and the difference was not significant ($0.2 < p < 0.3$). The regression equation was $CO_{PAT, heat} = 0.87 \times CO_{Ao, heat} + 0.48$ ($n = 23$, $r = 0.90$, $p < 0.001$) and the correlation was excellent.

Accordingly, regarding consistency of cardiac output as a reliable index of thermal conservation, thermal conservation is complete between the pulmonary artery trunk and aorta.

Key words

Double indicator dilution method
vascular water volume

Thermal conservation

Cardiac output

Pulmonary extra-

はじめに

近年, 熱 (heat) と indocyanine green (ICG) を指示物質として用いる二重指示物質希釈法により, 肺血管外水分量 (pulmonary extravascular water volume: PEWV) を推定する方法が行われるようになったが¹⁻⁵⁾, 本法の妥当性を主張するには, 血管外にも拡散しうる指示物質としての熱が肺循環系において失われないこと, すなわち熱損失 (heat loss) がないことを証明することが必要である. 肺循環系においては heat loss がないことを間接的に証明する方法の一つとして, 我々は肺循環系の前後の2点間 (たとえば肺動脈主幹部と大動脈起始部) で, 熱希釈法により求められる心拍出量が等しいか否かを検討した. そこで右房内に negative heat を注入することにより, 同時に肺動脈主幹部と大動脈起始部で熱希釈曲線を描き, 両者の心拍出量を求め, その同一性をほぼ確定し, したがって上記の heat loss を否定し得たので, 以下にその詳細を報告する.

対象と方法

1. 指示物質希釈曲線の記録

動物実験としては, ペントバルビタール麻酔, 自然呼吸下の雑種成犬 13 頭を使用し, 熱と ICG を用いる二重指示物質希釈法にて肺血管外水分量 (PEWV) を求め, これを lung thermal volume (LTV) と定義して, 経時的に多数回測定した. またデキストラン負荷 (6 頭) やアロキサン投与 (2 頭) において, 対照時に数回, 上記負荷による肺うっ血ないし肺水腫の時期に数回, LTV を測定

した (計測の総回数 $n = 59$). 以下の記載では, 主眼点を心拍出量の測定におき, LTV については必要な範囲で述べるに留めた.

臨床研究としては, 血行動態的にほぼ正常な虚血性心疾患患者 (10 例) と, 逆流のない軽症僧帽弁狭窄症患者 (6 例) を対象とし, 心臓カテーテル検査施行時に LTV の測定を行なった (計測の総回数 $n = 23$).

LTV 測定に必要な希釈曲線の記録方法を略記すると, thermistor 付 Swan-Ganz カテーテル (93A-131-7F, Edwards 製) の 1 本の thermistor を肺動脈主幹部 (pulmonary artery trunk: PAT) に, 他の 1 本の thermistor を大動脈起始部 (aortic root: Ao) に位置させ, これらの 2 つの部位において, それぞれ熱希釈曲線を描き (cardiac output computer, Model 9520, Edwards 製), また大動脈起始部からは, 血液を毎秒 0.6 ml の一定速度で吸引し (SU105, Erma 製), キュベット法により dye densitometer (EN80, Erma 製) を用いて色素希釈曲線を描いた.

LTV の測定には, single injection and double sampling technique を用いた. すなわち, 冷却した 5% ブドウ糖液と ICG の混合液 (5 ml) を右房に bolus として瞬時に注入し, ついで肺動脈主幹部から熱希釈曲線を, 大動脈起始部から色素希釈曲線と熱希釈曲線を同時に描いた.

詳細は当教室からの別の報告⁵⁾に譲るが, 一定の方法により LTV を求めた. ここで LTV を求める過程において心拍出量を正確に求めることが必須であり, 心拍出量の一致性を検討することが本論文の主眼点であるので, 以下この心拍出量

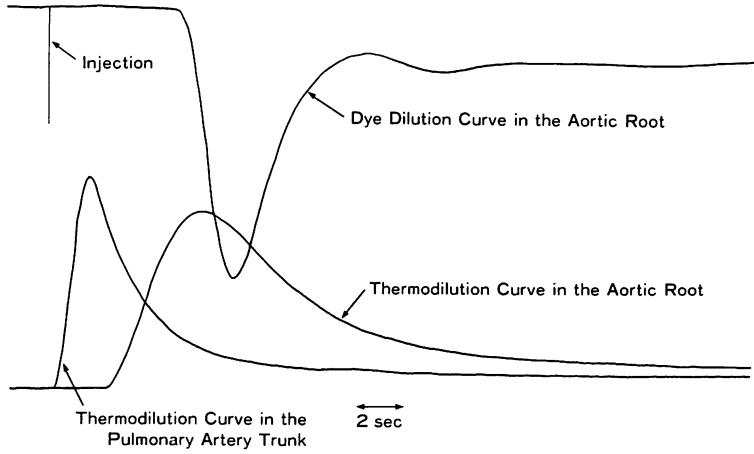


Fig. 1. Recording of the thermodilution and dye dilution curves.

By a single injection and double sampling technique, and the double indicator dilution method, three dilution curves are simultaneously recorded.

A mixture of ice-cold 5% glucose solution and indocyanine green was delivered manually as a bolus into the right atrium, thereafter the simultaneous dilution curves were obtained using a conventional Swan-Ganz catheter. First, the thermodilution curve from the catheter placed in the pulmonary artery trunk, second, the thermodilution curve and dye dilution curve in the aortic root.

The curves are faithfully retouched for clarity.

について述べる。

動物実験より得られた実際の記録を **Fig. 1** に示す。上に凸の曲線は左端より、肺動脈主幹部および大動脈起始部における熱希釈曲線を示し、下に凸の曲線は後者における色素希釈曲線を示す。

2. 心拍出量の測定

心拍出量 (cardiac output: CO) の測定には、熱希釈曲線、色素希釈曲線ともに、Stewart-Hamilton の原理に従い、Lilienfield-Kovach 法⁶⁾を用い、すべて用手計算した。

熱希釈法による CO の測定は次の如くである。

$$CO (L/min) = \frac{V_I \times (T_B - T_I) \times C_T \times k \times 60}{\int_0^\infty \Delta T_B dt} \times \frac{S_I \times C_I}{S_B \times C_B} \times \frac{1}{1000}$$

ここで、指示物質として冷却した 5% ブドウ糖液を使用して、

T_I = 指示物質注入量 (ml, これは 5 ml)
 T_B = 血液温度 (°C)

ΔT_B = 指示物質注入後の血液温度変化 (°C)

T_I = 指示物質温度 (°C, これは 5°C と仮定)

C_T = 指示物質注入時におけるカテーテル内での熱損失の補正係数 (これは 0.76 とする)

S_I, C_I = 指示物質の比重, 比熱

S_B, C_B = 血液の比重, 比熱

$$\left(\frac{S_I \times C_I}{S_B \times C_B} = 1.08 \text{ とする} \right)$$

k = 温度較正係数 (mm/°C)

$\int_0^\infty \Delta T_B dt$ = 熱希釈曲線下の面積 (mm·sec)

色素希釈法による CO の測定は次の如くである。

$$CO (L/min) = \frac{I \times 60 \times k}{\int_0^\infty \Delta C dt}$$

ここで、指示物質として ICG を用いて、

I = 指示物質注入量 (mg, これはイヌで 1.25 mg, ヒトで 2.5 mg)

k = 指示物質濃度較正係数 (mm/mg/L)

ΔC = 指示物質濃度変化 (mg/L)

$\int_0^\infty \Delta C dt$ = 色素希釈曲線下の面積 (mm·sec)

Table 1. Cardiac outputs simultaneously determined in two sampling sites in dogs

	Dog No.	CO _{PAT,heat}	CO _{Ao,heat}	CO _{Ao,ICG}		Dog No.	CO _{PAT,heat}	CO _{Ao,heat}	CO _{Ao,ICG}	
	1	18	2.22	2.24	1.78	31	44	2.01	1.79	2.21
	2		2.48	2.14	1.75	32		1.47	1.54	1.67
	3	20	2.49	2.13	1.88	33		1.64	1.83	2.05
	4		2.42	2.26	1.81	34		4.32	3.78	4.48
	5		3.18	4.86	3.39	35		4.27	3.74	5.26
	6		3.18	4.49	3.00	36		4.45	3.27	5.00
	7		4.30	3.61	3.73	37	45	2.78	2.81	3.09
	8		4.94	4.00	4.23	38		2.47	2.80	3.45
	9	24	1.26	1.08	1.09	39		2.45	2.60	2.67
	10		1.23	1.10	1.09	40		5.20	4.88	5.72
	11	25	1.75	2.12	1.81	41		4.66	4.55	5.26
	12		1.85	1.96	1.61	42	46	1.24	1.31	1.23
	13		1.17	1.76	1.48	43		1.38	1.34	1.41
	14		1.84	2.30	1.64	44		1.26	1.15	1.28
	15		1.78	2.26	1.80	45	47	2.37	2.24	2.26
	16		1.86	2.33	2.19	46		2.40	2.09	2.36
	17		2.53	2.56	2.14	47		1.76	1.80	2.56
	18		2.81	2.62	2.27	48		3.63	3.71	3.72
	19		2.65	2.56	2.26	49		3.74	3.24	3.65
	20		2.21	2.62	2.14	50		3.64	3.49	3.92
	21		2.26	2.15	1.94	51	55	2.31	2.60	2.04
	22		2.10	2.17	1.97	52		2.45	2.21	2.24
	23	26	1.17	1.02	0.82	53		3.14	2.61	2.56
	24		1.08	1.29	0.74	54		5.20	4.76	3.13
	25		0.96	0.87	0.78	55		4.43	4.48	3.54
	26	28	0.99	1.12	0.92	56		4.75	4.32	3.57
	27	29	1.06	0.83	1.01	57	56	2.17	2.26	1.75
	28		0.99	0.80	0.81	58		1.69	1.68	1.95
	29		0.97	1.08	0.82	59		1.81	1.57	2.00
	30		1.06	1.18	0.86	mcan		2.47	2.44	2.37
						± SD		1.21	1.12	1.22

CO_{PAT,heat} (L/min)=cardiac output determined from the thermodilution curve in the pulmonary artery trunk.
 CO_{Ao,heat} (L/min)=cardiac output determined from the thermodilution curve in the aortic root.
 CO_{Ao,ICG} (L/min)=cardiac output determined from the dye dilution curve in the aortic root.

3. 用語の説明と内容

CO_{PAT,heat}=肺動脈主幹部 (PAT) における熱希釈曲線より求められる心拍出量 (L/min).

CO_{Ao,heat}=大動脈起始部 (Ao) における熱希釈曲線より求められる心拍出量 (L/min).

CO_{Ao,ICG}=大動脈起始部 (Ao) における色素 (ICG) 希釈曲線より求められる心拍出量 (L/min).

LTV=lung thermal volume

これは熱を血管外にも拡散しうる指示物質とし, ICG を血管内指示物質として

用いた二重指示物質希釈法により求められる. LTV は一般に肺血管外水分量 (pulmonary extravascular water volume) をほぼ正確に表わすものとされる (ml/kg).

結 果

1. 動物実験

2ヶ所で同時に測定した3種類の心拍出量, すなわち, 肺動脈主幹部 (PAT), 大動脈起始部

(Ao)における熱希釈曲線より求めた心拍出量 ($CO_{PAT,heat}$, $CO_{Ao,heat}$) と、大動脈起始部における色素希釈曲線より求めた心拍出量 ($CO_{Ao,ICG}$) の測定値を **Table 1** に示す。

$CO_{PAT,heat}$, $CO_{Ao,heat}$, $CO_{Ao,ICG}$ はそれぞれ、 2.47 ± 1.21 L/min (mean \pm SD), 2.44 ± 1.12 L/min, 2.37 ± 1.22 L/min であった。 $CO_{PAT,heat}$ (y) と $CO_{Ao,heat}$ (x) の間の回帰式及び相関係数は、 $y=1.01x+0.02$, $n=59$, ($r=0.93$, $p<0.001$) であり、両者はよく一致した。また、両者の平均値の差の検定、すなわち Student's t test では有意差が認められなかった ($0.3<p<0.5$)。 $CO_{Ao,ICG}$ (y) と $CO_{Ao,heat}$ (x) の間の回帰式および相関係数は、 $y=0.96x+0.04$, $n=59$, ($r=0.88$, $p<0.001$) とよく一致し、かつ両者の平均値には有意差は認められなかった ($0.3<p<0.5$)。

これらの事実は肺動脈主幹部と大動脈起始部の間において熱損失がないこと (すなわち thermal conservation) をほぼ正確に示唆する。

2. 臨床研究

同様に求めた心拍出量の各測定値を **Table 2** に示す。

$CO_{PAT,heat}$, $CO_{Ao,heat}$, $CO_{Ao,ICG}$ はそれぞれ、 4.53 ± 1.18 L/min (mean \pm SD), 4.68 ± 1.23 L/min, 4.50 ± 1.60 L/min であった。 $CO_{PAT,heat}$ (y) と $CO_{Ao,heat}$ (x) の間の回帰式及び相関係数は、 $y=0.87x+0.48$, $n=23$, ($r=0.90$, $p<0.001$) であり、両者はよく一致した。また、両者の平均値には有意差が認められなかった ($0.2<p<0.3$)。

$CO_{Ao,ICG}$ (y) と $CO_{Ao,heat}$ (x) の間においては、回帰式及び相関係数は、 $y=1.15x-0.86$, $n=23$, ($r=0.88$, $p<0.001$) とよく一致し、両者の平均値に有意差は認められなかった ($0.2<p<0.3$)。

したがってイヌにおいてもヒトにおいても、 $CO_{PAT,heat}$ と $CO_{Ao,heat}$ の一致性がほぼ確実に示され、このことより肺動脈主幹部と大動脈起始部の間において、すなわち肺循環系において、熱損失が生じていないことが、少なくとも一部、確実に証明された。

Table 2. Cardiac outputs simultaneously determined in two sampling sites in humans

	Name	$CO_{PAT,heat}$	$CO_{Ao,heat}$	$CO_{Ao,ICG}$
IHD	1 K.K.	3.47	3.12	3.10
	2	3.36	3.52	2.52
	3 H.T.	5.30	4.88	5.94
	4	4.57	5.07	3.65
	5 H.K.	3.97	4.06	3.40
	6 R.T.	4.21	4.25	3.50
	7	4.70	4.70	3.20
	8 S.F.	7.00	8.06	9.12
	9 A.N.	5.32	4.72	5.28
	10 Y.T.	2.85	3.65	3.79
	11 M.S.	5.23	5.90	5.66
	12 Y.A.	6.06	7.12	6.19
	13 H.S.	5.95	5.84	6.48
	14	4.10	4.70	4.76
MS	15 O.I.	2.61	2.90	2.21
	16	3.00	2.97	2.53
	17 T.M.	3.95	3.99	4.40
	18	2.92	3.71	3.00
	19 S.H.	5.08	5.27	6.27
	20 Y.I.	5.71	4.81	5.12
	21 Y.F.	5.96	5.50	4.13
	22	5.22	4.61	5.01
	23 A.I.	3.74	4.19	4.17
mean \pm SD		4.53 ± 1.18	4.68 ± 1.23	4.50 ± 1.60

The abbreviations are the same as in Table 1.

考 按

肺循環系における指示物質として熱の保存すなわち注入された熱量が肺循環中に損失しないことを実証する少なくとも1つの方法は、熱希釈法による心拍出量測定値が、心肺系の各点間で同一であることを証明することである。このことに関して、いくつかの成績が報告されている^{3-5,7-10}。

たとえば Evonuk ら⁷⁾は、イヌで single injection and double sampling technique を用い、室温の生食水を右房に注入して、肺動脈分岐部と大動脈弓に別々に置いた thermistor によりそれぞれの熱希釈曲線を同時に描いたさい、測定した両者の心拍出量はよく一致したと報告している (回

帰式および相関係数, $y=1.01x-0.089$, $r=0.96$).

Arfors ら⁹⁾は, イヌにおいて, double sequential injection and single sampling technique を用い, 次のような観察を行った. すなわち, 大動脈弓の下行脚側に thermistor を置き, まず室温の生食を左房に注入して熱希釈曲線を描いた後に, 同じく室温の生食水を肺動脈に注入して熱希釈曲線を描き, その結果測定した両者の心拍出量はかなりよく一致したと報告している.

Wessel ら¹⁰⁾は, イヌにおいて, single injection and double sampling technique を用いて実験を行った. すなわち, 肺動脈主幹部と大動脈弓の下行脚に thermistor を置き, 室温の生食水あるいは $5\sim 6^{\circ}\text{C}$ に冷却した生食水を右房に注入し, それぞれの熱希釈曲線を同時に描いた. その結果, 両者の心拍出量は, それぞれ, 前者は 2720 ± 1405 ml/min (mean \pm SD), 後者は 2750 ± 1425 ml/min, その比(後者/前者)は 1.001 で, 有意差はなかったと報告している.

また, Gray ら⁴⁾は, イヌにおいて, 冷却した 5% ブドウ糖液を用い, double sequential injection (右房及び左房) and single sampling (腹部大動脈) technique によって, 正常および肺水腫の状態での, 実質上の熱の完全回収を報告している.

今回我々は, イヌおよびヒトにおいて, 冷却した 5% ブドウ糖液と ICG の混合液を右房に注入し, 两大血管起始部において同時に希釈曲線を描く single injection and double sampling technique により, LTV を測定する過程において計測される CO を検討した.

イヌでは, 正常状態から肺うっ血, 明らかな肺水腫の段階に至る幅広い範囲において [CO で $0.8\sim 5.2$ L/min, LTV で 4.7 ml/kg (No. 24)~ 18.6 ml/kg (No. 55), 直接法¹¹⁾で求めた肺血管外水分量で 4.6 g/kg (No. 24)~ 15.5 g/kg (No. 55)], 肺動脈主幹部と大動脈起始部とで計測された心拍出量の値が一致し, このことから 2 点間の熱損失がないことをほぼ確実に証明した.

ヒトにおいても同様に 2 点間での心拍出量計測値に一致性を認め, この 2 点間で熱損失のないことが強く示唆された. したがって, 熱を用いる二重指示物質希釈法による肺血管外水分量の測定法の妥当性が, 少なくとも一部, 証明されたと考えられる.

結 語

熱と色素を用いた二重指示物質希釈法による肺血管外水分量の測定の過程において, 心肺系の 2 点, すなわち, 肺動脈主幹部 (PAT) および大動脈起始部 (Ao) での熱による心拍出量測定 ($\text{CO}_{\text{PAT,heat}}$ および $\text{CO}_{\text{Ao,heat}}$) を行い, 両者の値が一致するか否かを検討した.

今回, イヌ 13 頭 (正常から肺水腫に至る状態を含む), ヒト 16 例について, 二重指示物質希釈法をイヌにて総計 59 回, ヒトにて総計 23 回施行し, 心拍出量測定を行った.

イヌでは

$$\text{CO}_{\text{PAT,heat}}=2.47\pm 1.21 \text{ L/min} \\ (\text{mean}\pm\text{SD}),$$

$$\text{CO}_{\text{Ao,heat}}=2.44\pm 1.12 \text{ L/min},$$

両者の回帰式は,

$$\text{CO}_{\text{PAT,heat}}=1.01\times\text{CO}_{\text{Ao,heat}}+0.02, \\ r=0.93$$

とよい一致性をみた. 又, ヒトでは,

$$\text{CO}_{\text{PAT,heat}}=4.53\pm 1.18 \text{ L/min} \\ (\text{mean}\pm\text{SD}),$$

$$\text{CO}_{\text{Ao,heat}}=4.68\pm 1.23 \text{ L/min},$$

両者の回帰式は,

$$\text{CO}_{\text{PAT,heat}}=0.87\times\text{CO}_{\text{Ao,heat}}+0.48, \\ r=0.90$$

とイヌと同様により一致性をみた.

したがって, 肺動脈主幹部と大動脈起始部, すなわち肺循環系において, 熱損失は生じていないことが, ほぼ確実に結論した.

要 約

血管外へも拡散しうる指示物質として, 熱を用

いる二重指示物質希釈法により求められる“血管外肺熱容積”は、真の肺血管外水分量を最もよく反映するとみなしうるものが、広く認められてきている。

理論的にも、この測定方法の基礎となる前提は、指示物質が肺循環中に保存されるべきことである。

それ故、肺循環中における熱の保存について検討した。すなわち、“いかなる”場所における熱希釈曲線から求められる心拍出量(CO),たとえば肺動脈主幹部(PAT)からの心拍出量($CO_{PAT,heat}$)と大動脈起始部(Ao)からの心拍出量($CO_{Ao,heat}$)が一致するか否かを検討した。

今回の研究では、デキストラン負荷やアロキサン投与により作成された肺水腫の状態を含むイヌ(n=13)において総計59回、虚血性心疾患あるいは軽症僧帽弁狭窄症のヒト(n=16)において総計23回この評価を行った。

通常のSwan-Ganzカテーテルを肺動脈主幹部と大動脈起始部に、別々にあらかじめ位置させた。冷却した5%ブドウ糖液とindocyanine greenの混合物を右房へ瞬時に注入し、thermistorsとcuvette densitometerにより、肺動脈主幹部から熱希釈曲線を、大動脈起始部から熱希釈曲線と色素希釈曲線を同時に描いた。

心拍出量はStewart-Hamiltonの原理により用手計算した。

結果は次の様であった。

イヌにおいて、 $CO_{PAT,heat}$ は 2.47 ± 1.21 L/min (mean \pm SD), $CO_{Ao,heat}$ は 2.44 ± 1.12 L/minであり、両者の平均値の差の検定では有意差が認められなかった($0.3 < p < 0.5$)。回帰式および相関係数は、 $CO_{PAT,heat} = 1.01 \times CO_{Ao,heat} + 0.02$ ($r = 0.93, p < 0.001$)で、両者はよく一致した。

ヒトにおいて、 $CO_{PAT,heat}$ は 4.53 ± 1.18 L/min (mean \pm SD), $CO_{Ao,heat}$ は 4.68 ± 1.23 L/minであり、両者の平均値に有意差は認められなかった($0.2 < p < 0.3$)。また、回帰式および相関係数は、 $CO_{PAT,heat} = 0.87 \times CO_{Ao,heat} + 0.48$

($r = 0.90, p < 0.001$)と、両者はよく一致した。

したがって、心拍出量の一致性が熱保存の信頼できるよい指標とする限りにおいては、肺循環系の前後の2点間(肺動脈主幹部と大動脈起始部)で、熱保存(thermal conservation)は完全であった。

文 献

- 1) Ishibe Y: Double indicator dilution method using heat and dye for measurement of pulmonary edema in vivo. *Masui* **27**: 835, 1978 (in Japanese)
- 2) Staub NC, Hogg JC: Conference report of a workshop on the measurement of lung water. *Crit Care Med* **8**: 752, 1980
- 3) Lewis FR, Elings VB, Hill SL, Christensen JM: The measurement of extravascular lung water by thermal-green dye indicator dilution. *Ann New York Acad Sci* **384**: 394, 1982
- 4) Gray BA, Beckett RC, Allison RC, McCaffree DR, Smith RM, Sivak ED, Carlile PV Jr: Effect of edema and hemodynamic changes on extravascular thermal volume of the lung. *J Appl Physiol* **56**: 878, 1984
- 5) Yasuda Y, Hirakawa S, Arakawa M, Kambara K, Iinuma J: A problem in the measurements of pulmonary extravascular water volume by double indicator dilution method, using heat and dye—thermal diffusion into the left ventricular wall—. *Jpn Circ J* **48**: 580, 1984
- 6) Lilienfield LS, Kovach RD: Simplified method for calculating flow, mean circulation time and downslope from indicator-dilution curves. *Proc Soc Exp Biol Med* **91**: 595, 1956
- 7) Evonuk E, Imig CJ, Greenfield W, Eckstein JW: Cardiac output measured by thermal dilution of room temperature injectate. *J Appl Physiol* **16**: 271, 1961
- 8) Hosie KF: Thermal-dilution technics. *Circ Res* **10**: 491, 1962
- 9) Arfors KE, Malmberg P, Pavsek K: Conservation of thermal indicator in lung circulation. *Cardiovasc Res* **5**: 530, 1971
- 10) Wessel HU, Paul MH, James GW, Grahm AR: Limitations of thermal dilution curves for cardiac output determinations. *J Appl Physiol* **30**: 643, 1971
- 11) Pearce ML, Yamashita J, Beazell J: Measurement of pulmonary edema. *Circ Res* **16**: 482, 1965