



Title	グルカゴン負荷呼気ガス分析法による肝機能評価
Author(s)	遠藤, 和喜雄
Citation	大阪大学, 1994, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.11501/3075272
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

①

主論文

グルカゴン負荷呼吸ガス分析法による肝機能評価
Evaluation of Liver Function by Assessing Glucagon
Stimulated Total Body Oxygen Consumption

大阪大学医学部第二外科学教室
Dept. of 2nd Surgery, Osaka Univ. Med. School

遠藤和喜雄
Wakio Endoh

(指導：森 武貞 教授)

Total body oxygen consumption was increased by glucagon administration(0.01 mg/kg) in canine model. The increase was considered to be derived mainly from the increase of hepatic oxygen consumption because significant correlation was seen between systemic and hepatic oxygen consumption 5 to 10 minutes after glucagon administration. Gas exchange measurements were performed in the clinical cases. The total body oxygen consumption was also increased by glucagon, and the increment value was well correlated with several liver function tests and pathological changes. It is concluded that gas exchange measurements with glucagon stimulation is a new simple non-invasive evaluation method for liver function test.

Key Words : Liver function test, Oxygen consumption,
Gas exchange measurements, Glucagon

抄 録

グルカゴンを負荷することにより全身の酸素消費量は増加するが、この酸素消費量増加が肝臓の酸素消費量増加を反映するものであることを犬を用いた実験系で明らかにした。つまり、呼気ガス分析法で測定したグルカゴン0.01mg/kg投与後5～10分の5分間の全身の酸素消費量増加と肝臓の酸素消費量増加は有意の相関性を示した。さらに、この結果をもとにしてグルカゴン負荷呼気ガス分析法を臨床例で施行した。その結果、グルカゴン負荷後の全身の酸素消費量増加は他の肝機能評価法、肝の病理学的所見、血中 cyclic AMP と相関性があり、グルカゴン負荷呼気ガス分析法が簡便で無侵襲的な新しい肝機能評価法になる可能性が示された。

緒言

肝臓は合成、解毒など多岐にわたる機能を有しており、その一面のみでは肝全体の機能をとらえることはできない。従来より、色素排泄能をみるもの、糖代謝に着目したもの、一般肝機能検査を組み合わせるものなど種々の方法による肝機能評価が臨床で用いられているが、全体像を反映する肝機能の評価法は少ない。

一方、肝臓で消費される酸素量は肝での好気性反応の全体像を反映し、これを測定することにより肝全体の機能を評価しうると考えられる。しかし、体外から肝臓のみにおける酸素消費量を測定することは不可能である。そこで、著者はグルカゴン負荷による肝での酸素消費量の変化に着目した。つまり、グルカゴン負荷時の肝での酸素消費量の増加が間接的熱量測定法（呼吸ガス分析法、Gas Exchange Measurements）により測定可能かどうかを犬を用いた実験系で検討した。さらに、動物実験の結果をもとに臨床例においてグルカゴン負荷呼吸ガス分析法を施行し、肝機能評価法としての有用性を検討した。

対象および方法

1. 動物実験

動物実験には体重8～12Kgの雄の雑種成犬10頭を用いた。Sodium Pentobarbital 20mg/kgの静脈麻酔下に気管内挿管し、室内空気により従圧式人工呼吸器で換気を維持した。左大腿静脈より総腸骨静脈内に静注用輸液路を作成し、生理的食塩水を2～3ml/kg/hの速度で投与した。追加麻酔が必要な時には Sodium Pentobarbital 5mg/kgの静脈内投与を行った。また、左大腿動脈よりアトム4号チューブを挿管し、動脈圧測定を行った。この後、腹部正中切開にて開腹した。手術操作はFigure 1 に示す通りで、門脈血流量を測定するため、脾静脈流入後の門脈本幹を約2～3cmの長さで全周を剥離し、電磁流量計プローブの装着部位とした。電磁流量計は日本光電製MFV2100型を使用し、プローブは内径4～6mmのものを用いた。門脈本幹に流入する胃十二指腸静脈は結紮した。腸間膜静脈より18Gテフロンチューブを挿入し、先端を流量計プローブ直前の門脈本幹内に留置した。門脈血はこのチューブから採血した。ついで、右大腿静脈より先端を湾曲させた6.5 Frサイズのカテーテルを挿入し、先

端を右肝静脈内に留置した。カテーテルは肝上部下大静脈、右肝静脈より透見でき、先端が確実に留置されていることを確認した。肝静脈血はこのカテーテルから採血した。動脈系は固有肝動脈の部位で結紮した。胃十二指腸動脈も結紮し、他の動脈から肝に流入する変異は、そのつど結紮した。直腸体温計（テルモ製TF-DN型）により直腸温をモニターし、温マットを使用して摂氏37度を維持した。肝の酸素消費量は門脈、肝静脈間の酸素含量較差及び門脈血流量より求めた。酸素含量は $1.34 \times \text{酸素飽和度} \times \text{ヘモグロビン濃度} \div 100 \text{ (ml/dl)}$ で求めた値に門脈血流量(ml/min)を掛けて計算した。門脈、肝静脈血の酸素飽和度、ヘモグロビン濃度はABL-2を用いてガス分析で測定した。平均ヘモグロビン濃度15.5 g/dl、酸素分圧54.7 mmHg、酸素飽和度85.2%の門脈血では、化学的溶解の17.7 ml/dlに対して、物理的溶解は0.17 ml/dlと化学的溶解の0.96%であり、無視しうると判断した。全身の酸素消費量はレスピロモニター（ミナト医科学製レスピロモニター：RM-200、ガスアナライザー：MG-360）で測定した。呼吸流量測定用トランスデューサー及びサンプリング用チューブは気管内挿管チューブに直接装着した。腹腔内操作終了後30分間の安定期間をおいた後、測定を開始した。全身の酸素消費量、肝の酸素消費量を10分間測定した後、グルカゴン（ノボ社）0.01 mg/kgを約10秒間で静注した。全身および肝の酸素消費量をグルカゴン負荷後30分まで経時的に測定し、その変化を比較した。予備実験でグルカゴンの投与量を決定するために、0.0025、0.005、0.01、0.02、0.04 mg/kgの投与を行ったが、0.01 mg/kgを超える投与量では体血圧が低下し、門脈血流量は減少した。このため0.01 mg/kgを投与量として実験を行った。門脈血流量、酸素消費量は体重10 Kgあたりの数値で表示し、結果はすべて平均値±標準誤差で示した。

2. 臨床例

対象とした症例はTable 1に示すように肝細胞癌71例を含む137例の入院患者である。肝、胆、膵疾患の症例が大部分を占めるが、その他は胃、乳腺疾患である。年齢は20～84才、平均56.5才であり、性別は男性99例、女性38例であった。検査は前日夕食後より絶食とし、早朝空腹時に施行した。まず、末梢静脈で静注用輸液路を確保し生理的食塩水で維持した（2～3 ml/kg/h）。30分間の安静臥床の後、レスピロモニター（ミナト医

科学製レスピロモニター：RM-200、ガスアナライザー：MG-360）を用いて、マスク法で酸素消費量を測定した。測定値は5分間の平均値を用い、体表面積当りの酸素消費量($\text{ml}/\text{min}/\text{m}^2$)で示した。この後、動物実験と同量のグルカゴン $0.01\text{mg}/\text{kg}$ を約10秒間で静注した。グルカゴンにより悪心、心機亢進を呈し、酸素消費量測定が続行が不可能であった症例(3例)は今回検討した137例に含まれていない。グルカゴン投与5分後から前値と同様にレスピロモニターで酸素消費量を測定し、10分後までの5分間の平均値を負荷値とした。グルカゴン負荷による酸素消費の増加量($\Delta \dot{V}\text{O}_2$)と各種の肝機能検査(血液生化学検査、止血検査、色素排泄能)、肝臓の病理学的所見および血中 cyclic AMP の変化との相関性を検討した。血中 cyclic AMP 測定は、ヤマサ製サイクリック AMP 測定用キットを用いRIA法で行った。

統計学的有意差検定には t 検定を用い、危険率 5 % 以下をもって有意差有りと判定した。

結果

1. 動物実験

グルカゴン投与により、平均体動脈血圧は $117.0 \pm 3.6\text{mmHg}$ からグルカゴン投与 5 分後に $104.6 \pm 3.8\text{mmHg}$ 、10 分後に $101.3 \pm 3.8\text{mmHg}$ と約 10% の低下を示し、30 分後まで同様の値を維持した (Table 2)。また、血中ヘモグロビン濃度は $15.5 \pm 1.2\text{g}/\text{dl}$ であり、実験中に有意の変化はなかった。Figure 2 はグルカゴン投与前後の体動脈血、門脈血、肝静脈血の酸素分圧(PO_2)、酸素飽和度(Sat)および門脈血流量の経時的変化を示している。グルカゴン投与により PO_2 は門脈血では $54.7 \pm 3.9\text{mmHg}$ から 5 分後に $69.0 \pm 4.8\text{mmHg}$ 、10 分後に $66.6 \pm 4.7\text{mmHg}$ へ、肝静脈血では $42.9 \pm 3.2\text{mmHg}$ から 5 分後に $51.7 \pm 4.0\text{mmHg}$ 、10 分後に $49.3 \pm 3.9\text{mmHg}$ へと各々増加した。Sat は門脈血では $85.2 \pm 1.7\%$ から 5 分後に $91.1 \pm 0.9\%$ 、10 分後に $90.3 \pm 1.1\%$ へ、肝静脈血では $79.6 \pm 2.3\%$ から 5 分後に $84.0 \pm 1.5\%$ 、10 分後に $81.7 \pm 1.6\%$ へと各々増加した。また、門脈血流量は $252.7 \pm 25.1\text{ml}/\text{min}$ から 5 分後に $453.3 \pm 47.5\text{ml}/\text{min}$ へと増加し、その後、漸減した。Figure 3 はグルカゴン投与前後の呼気ガス分析による全身の酸素消費量の変化、および、酸素含量較差と門脈血流量から求めた肝で

の酸素消費量の経時的な変化を示している。肝の酸素消費量は 3.1 ± 0.6 ml/min/10kgから5分後に 7.1 ± 0.9 ml/min/10kg、10分後に 7.0 ± 0.9 ml/min/10kgとなり、以後減少した。呼気ガス分析で測定した全身の酸素消費量は、グルカゴン投与により 55.8 ± 3.6 ml/min/10kgから5分後に 59.5 ± 3.8 ml/min/10kg、10分後に 60.9 ± 3.9 ml/min/10kgと増加し、以後プラトーとなった。つまり、呼気ガス分析による全身の酸素消費量増加は、5分後に 3.7 ± 0.5 ml/min/10kg、10分後に 5.2 ± 0.7 ml/min/10kgと最高となり、30分後までその値を維持した(Figure 4)。肝での酸素消費量増加は5分後に 4.0 ± 0.6 ml/min/10kg、10分後に 3.9 ± 0.5 ml/min/10kgとなり、以後漸減した。Figure 5はグルカゴン負荷5分後における全身の酸素消費量増加と肝での酸素消費量増加を比較したものである。グルカゴン負荷5分後における呼気ガス分析で測定した全身の酸素消費量増加と肝での酸素消費量増加は有意の相関性を示した($P < 0.05$)。また、グルカゴン負荷10分後においても $P < 0.05$ と有意の相関性を認めた。

以上から、グルカゴン投与後早期の全身の酸素消費量増加が肝臓での酸素消費量増加と相関し、これが呼気ガス分析法で測定可能であることが動物実験で示された。そこで、臨床例においては、動物実験の結果をもとにグルカゴン負荷5分後から10分後の5分間の平均値をグルカゴン負荷後の酸素消費の増加量($\Delta \dot{V}O_2$)として用い、肝機能評価における有用性を検討した。

2. 臨床例

22例を対象としてグルカゴン0.01mg/kg投与後の血中cyclic AMP濃度を経時的に測定するとFigure 6に示すように負荷10分後をピークとする変化を認めた。この時点ですでに肝臓にはグルカゴンによる代謝負荷が十分にかかっていることを示している。

Figure 7はグルカゴン0.01mg/kg負荷による酸素消費量($\dot{V}O_2$)の変化を全症例について示したものである。 $\dot{V}O_2$ は 114.8 ml/min/m²から10分後に 123.7 ml/min/m²となり、その増加量($\Delta \dot{V}O_2$)は平均 9.2 ml/min/m²で有意の増加を認めた($P < 0.001$)。 $\dot{V}O_2$ 、 $\Delta \dot{V}O_2$ ともに男女間で有意の差はなく、また、年齢とも有意の相関性はなかった。グルカゴン投与前の血中グルカゴン濃度は平均 85.7 ± 6.7 pg/mlであった。140 pg/ml以上の異常値を示した症例は6例あり、最高は298 pg/mlであった。 $\dot{V}O_2$ 、 $\Delta \dot{V}O_2$

ともにグルカゴン投与前の血中グルカゴン濃度と有意の相関性はなかった。

グルカゴン負荷呼気ガス分析法の再現性を確認する目的で、10例について同一条件で2回グルカゴン負荷呼気ガス分析法を行い、前値の $\dot{V}O_2$ および負荷10分後の $\Delta \dot{V}O_2$ を比較した。Figure 8に示すように、前値の $\dot{V}O_2$ は $r=0.88$ 、負荷10分後の $\Delta \dot{V}O_2$ は $r=0.89$ と、ともに $p<0.01$ で有意の相関性を示した。

Figure 9は従来より臨床で使用されている各種肝機能検査と $\Delta \dot{V}O_2$ との相関性を示している。ICG15分値、GOTと有意の負の相関を認めた。また、ヘパプラスチンテスト、コリンエステラーゼとは有意の正の相関を認めた。危険率は全て1%以下であった。これ以外に、プロトロンビン時間、アンチトロンビンIIIなどとの相関性を認めた。ALP、LAPなどの胆道系酵素、T. b i lとは相関を認めなかった。

糖負荷試験(75gOGTT)では正常(N)、Parabolic pattern(P)、Linear pattern(L)に分類すると、 $\Delta \dot{V}O_2$ はN-Lの間で $P<0.01$ 、P-Lの間で $P<0.02$ と有意の差を認めた。N-Pの間では差はなかった。つまり、Linear patternを示すものでは、正常やParabolic patternを示すものに比して $\Delta \dot{V}O_2$ が有意に低い値を示した(Table 3)。

Figure 10は術中肝生検で得られた肝組織の病理学的所見による $\Delta \dot{V}O_2$ の差を見たものである。正常肝20例、慢性肝炎10例、肝硬変30例であるが、 $\Delta \dot{V}O_2$ は正常肝 11.4ml/min/m^2 、慢性肝炎 6.6ml/min/m^2 、肝硬変 4.2ml/min/m^2 であった。正常肝に比して、慢性肝炎や肝硬変のあるもので、 $\Delta \dot{V}O_2$ は有意に低い値を示した。慢性肝炎、肝硬変症例における肝炎の活動性による差異は認めなかった。

血中cyclic AMPと呼気ガス分析による $\Delta \dot{V}O_2$ との関係を見ると、グルカゴン負荷10分後までのcyclic AMPの積分値は $\Delta \dot{V}O_2$ と $p<0.02$ で有意の相関性を示した(Figure 11)。

考察

肝機能評価法として種々の方法が提唱されており、その一部は、臨床応用されている。しかしながら、肝臓は炭水化物、脂質、蛋白代謝、薬物代謝、胆汁産生、異物処理などの機能を有し、それぞれが複雑に関連

しあっているため、これら多岐にわたる肝機能の一部しかとらえていない肝機能評価法が多い。肝機能評価、特に術前検査としての肝予備能評価は、肝機能を肝全体の機能総量としてとらえることが重要である。著者は、肝の機能総量を知る指標として、肝臓が消費する酸素量に着目した。肝臓における代謝は好氣的過程で行われ、肝がその機能を発現する時には必ず酸素が消費される。従って、肝はその機能の発現量に応じた酸素を消費することが予想され、肝で消費される酸素量を測定することによって肝機能を総量として捉えることが可能と考えられる。しかし、肝での酸素消費を体外より無侵襲的にとらえることは不可能であるため、グルカゴン負荷時の肝での酸素消費の増加量が呼気ガス分析法により測定可能であることを動物実験で証明し、さらにグルカゴン負荷時の酸素消費量増加が肝機能の指標となることを臨床例で示した。

さて、肝機能評価法としては、できる限り簡便で迅速に結果の得られる方法が理想となるが、現在までに行われているものは、手技の煩雑なもの、測定に熟練を要するものが多い。間接的熱量測定法は生体の消費する酸素量からそのエネルギー代謝を知る方法であり、代謝、栄養の分野では古くから用いられている手法である¹⁾。呼気ガス分析法として、従来より用いられているガス集積法などでは、臨床での利用は困難であった。近年、BREATH-BY-BREATHに O_2 濃度、 CO_2 濃度および呼吸流量を連続的、かつ実時間で測定し、マイクロプロセッサーを用いて、 $\dot{V}O_2$ 、 $\dot{V}CO_2$ 濃度を演算する装置が開発され、主として栄養評価法として臨床で利用されている^{2,3,4)}。著者が使用した装置（ミナト医科学製レスピロモニター：RM-200、ガスアナライザー：MG-360）は、ガス集積法との比較で、その誤差は O_2 について1.16%と報告されており⁵⁾、十分に臨床応用し得る精度を有している。

今回の動物実験においては、動脈系を除外したモデルを用いた。肝の循環、代謝、特にグルカゴン負荷時において動脈系の存在は重要である。しかしながら、今回の実験の主目的は、呼気ガス分析を用いた酸素消費量測定により、肝における消費酸素量の測定が可能であることを示すことであるため、生理的ではないが、単純な実験系として採用した。

全身の酸素消費量は肝機能を反映しないとされており⁶⁾、今回の臨床例においても全身の酸素消費量（グルカゴン負荷前値）は対照とした肝機

能検査と明かな相関を示さなかった。しかし、肝に負荷をかけることで肝での酸素消費を増加させ、この変化を全身の酸素消費量増加としてとらえることにより、肝機能評価が可能と考えられる。我々はこの負荷物質としてグルカゴンを用いた。グルカゴン投与により、全身の酸素消費量は増加するが^{7),8),9),10),11)}、この増加は主として肝での酸素消費量増加によるとされている^{7),9)}。今回の著者の実験においてもグルカゴン負荷10分後で肝の酸素消費量増加は全身の酸素消費量増加の75%を占めていた。

グルカゴンはグリコーゲン分解、糖新生、および脂肪分解を主な作用とする膵ペプチドホルモンであり、肝臓をその主たる作用部位とする。グルカゴンは肝細胞膜に存在するAdenyl cyclaseを刺激することにより、Phosphorylaseを活性化する。このPhosphorylaseの活性化によりグリコーゲンが分解され、肝からグルコースが放出される。この過程の中でcyclic AMPがsecond messengerとして働くが、cyclic AMPはAdenyl cyclaseの活性化によりATPから作られる¹²⁾。脂肪分解、ケトン体産生などもcyclic AMPにより促進される。これらの代謝過程、減少したATPの産生は好氣的な過程により行われ、酸素が消費されることになる。この酸素消費の中心となるのは、ミトコンドリアにおいてであり、グルカゴンによりミトコンドリアの呼吸率、酸素消費が促進される^{7),13),14),15)}。その結果、肝における酸素消費はグルカゴンによって増加することになる^{15),16),17)}。

著者の動物実験では、グルカゴンを負荷すると門脈血の酸素含量、門脈血流量が増加し、その結果、肝の酸素消費が増加した。肝の酸素消費はグルカゴン負荷後5～10分をピークとし、その後減少し、30分後には前値に戻るという変化を示した。呼気ガス分析による全身の酸素消費と比較すると、グルカゴン負荷5分、10分後で両者の間に有意の相関性があり、グルカゴン負荷5～10分という早期には全身の酸素消費量増加が肝の酸素消費量増加とほぼ等しいことを示している。これをもとにして、臨床例での肝機能評価法としての有用性の検討には、グルカゴン負荷5～10分後の酸素消費量増加を指標として用いた。グルカゴン負荷10分以降は肝の酸素消費が減少するにもかかわらず、全身の酸素消費は高値を維持したが、これはグルカゴンの血糖上昇作用による

熱量産生の結果と考えられる^{18),19),20)}。

グルカゴン負荷後の血中 cyclic AMP の変化によって肝機能評価をする方法が多く報告されている。グルカゴンは先に述べた過程によってその機能を発現するが、その際血中で測定される cyclic AMP は肝由来のもので^{21),22),23)}、慢性肝疾患とくに肝硬変症での肝予備能評価、予後判定に有用であるとされる^{24),25),26),27),28)}。今回、著者は呼気ガス分析による酸素消費量増加と cyclic AMP との関係を検討したが、グルカゴン負荷後 10 分までの cyclic AMP の積分値と酸素消費量増加が有意の相関性を示した。このことはグルカゴン負荷呼気ガス分析法が、肝細胞内での代謝変化を酸素消費という形でとらえていること、肝予備能を肝の機能的総量として表現していることを示している。

cyclic AMP 測定には RIA 法による測定が必要であり、多少の時間を要する。これに対して、呼気ガス分析法はベッドサイドで簡便に施行する方法であり、患者に対する負担も軽いという利点を持っている。ただ、呼気ガス分析による酸素消費量測定はその性格上、精神的興奮、熱発などによる影響を受けるため、検査時にはこの点に十分の注意を払うことが必要である。

グルカゴン負荷による反応性は高グルカゴン血症の存在による影響を受ける。重症肝硬変では高グルカゴン血症が一つの特徴となるが²⁹⁾、今回我々が対象とした症例は手術可能例が多く、血中グルカゴン値は正常範囲内のものが多いため、血中グルカゴン値と全身の酸素消費量及びグルカゴン負荷による酸素消費量増加との相関は認めなかった。しかしながら、血中グルカゴン高値の症例が増加すれば有意の相関性のものであることが予想される。

肝移植時には移植肝の re-perfusion 後の viability を的確に判定することが、primary graft dysfunction の診断に重要となる。この目的で臨床例において、呼気ガス分析による酸素消費量測定を利用した報告がある。無肝期には $\dot{V}O_2$ が 25% 低下し、この変化は非常に急速に起こり、また、viability の良いものは血流再開後に元の $\dot{V}O_2$ に即座に戻るとされている³⁰⁾。このことを見ても、呼気ガス分析による酸素消費量測定が肝の酸素消費、ひいては肝の代謝状態をリアルタイムに捉えうることが示唆される。

以上、簡便で無侵襲的な新しい肝機能評価法としてのグルカゴン負荷呼気ガス分析法の有用性について動物実験および臨床例での結果を報告した。

謝辞

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲をいただいた大阪大学医学部第二外科学教室森 武貞教授、門田守人助教授に深く感謝いたします。

文献

- 1) 城戸良弘, 小川嘉誉, 森 武貞, 田中武彦. 間接的熱量測定法. JJPEN 7(4):725-727, 1986.
- 2) Shimada Y, Yoshiya I, Hirata T, Takezawa J, Taenaka N. Evaluation of a system for on-line analysis of $\dot{V}O_2$ and $\dot{V}CO_2$ for clinical applicability. Anesthesiology 61:311-314, 1984.
- 3) 河内正治, Bredbacka S, Norlander O, Kirk B. 人工呼吸療法下の代謝量測定. ICUとCCU 8(10):905-911, 1984.
- 4) Noguchi H, Ogushi Y, Yoshiya I, Itakura N, Yamabayashi H. Breath-by-breath $\dot{V}CO_2$ and $\dot{V}O_2$ require compensation for transport delay and dynamic response. J.Appl.Physiol.:Respirat.Environ. Exercise Physiol. 52(1):79-84, 1982.
- 5) 公文啓二, 田中一彦, 林研二, 中島信之, 内藤泰顕, 藤田 毅. $\dot{V}CO_2$, $\dot{V}O_2$ および呼吸商連続測定装置(RM-200)の評価. ICUとCCU 6(9):767-772, 1982.
- 6) 林紀夫, 佐藤信紘, 齊藤光則, 岸田 隆, 笠原彰紀, 目連晴哉, 吉原治正, 房本英之, 鎌田武信, 阿部 裕. 臓器反射スペクトル解析による肝病変の機能診断—慢性肝疾患肝局所 in vivo 酸素消費に関する検討—. 肝臓 63:769-773, 1982.
- 7) Breton L, Clot JP, Baudry M. Effects of glucagon on basal metabolic rate and oxidative phosphorylation of rat liver mitochondria. Horm. metabol. Res. 15:429-432, 1983.
- 8) Davidson IWF, Salter JM, Best CH. The effect of glucagon on the metabolic rate of rats. Am.J.Clin.Nutr. 8:540-546, 1960.
- 9) Tibblin S. Cardiac and total body oxygen metabolism in hypovolemic dogs following administration of glucagon. Acta Chir.Scand. 137:723-728, 1971.
- 10) Weiser PC, Grande F. Calorigenic effects of glucagon and epinephrine in anesthetized dogs. Proc. Soc. Expt. Biol. Med. 145:912-917, 1974.
- 11) Ingram DL, Kaciuba-Uscilko H. Metabolic effects of glucagon in the young pig. Horm.Metab.Res. 12:430-433, 1980

- 12) Sutherland EW, Robison GA, Butcher RW. Some aspects of the biological role of adenosine 3',5'-monophosphate(cyclic AMP). *Circulation* 37:279-306, 1968.
- 13) Siess EA, Wieland OH. Early kinetics of glucagon action in isolated hepatocytes at the mitochondrial level. *Eur.J.Biochem.* 110:203-210, 1980.
- 14) Kimura S, Suzaki T, Kobayashi S, Abe K, Ogata E. Effects of glucagon on redox states of cytochromes in mitochondria in situ in perfused rat liver. *Biochem.Biophys.Res.Comm.* 119:212-219, 1984.
- 15) Krarup N, Larsen JA. The effect of glucagon on hepatosplanchnic hemodynamics,functional capacity, and metabolism of the liver in cats. *Acta Physiol. Scand.* 91:42-52, 1974.
- 16) Tibblin S. Mesenteric and hepatic oxygen metabolism in hypovolemic dogs following administration of glucagon. *Acta Chir.Scand.* 137:715-721, 1971.
- 17) Van Dyke RW, Gollan JL, Scharschmidt BF. Oxygen consumption by rat liver:effects of taurocholate and sulfobromophthalein transport,glucagon, and cation substitution. *Am. J. Physiol.* 244 (Gastrointest.Liver Physiol. 7):G523-G531, 1983.
- 18) Henneman DH, Shoemaker WC. Effect of glucagon and epinephrine on regional metabolism of glucose, pyruvate,lactate, and citrate in normal conscious dogs. *Endocrinology* 68:889-898, 1961.
- 19) Feruglio FS, Greco F, Cesano L, Clongo PG,Sardi G, Chiandussi L. The effects of glucagon on systemic and hepatosplanchnic haemodynamics and on net peripheral and hepatosplanchnic balance of glucose,lactic and pyruvic acids in normal subjects and cirrhotics. *Clin. Sci.* 30:43-50,1966
- 20) Penhos JC, Butler E, Woodbury C, Buchly M, Ramey E. Studies on the extra-hepatic effects of glucagon in the eviscerated rat. *Endocrinology* 99: 636-640, 1976.

- 21) Broadus AE, Kaminsky NI, Northcutt RC, Hardman JG, Sutherland EW, Liddle GW. Effects of glucagon on adenosine 3',5'-monophosphate and guanosine 3',5' -monophosphate in human plasma and urine. *J.Clin. Invest.* 49:2237-2245, 1970.
- 22) Liljenquist JE, Bomboy JD, Lewis SB, Sinclair-Smith BC, Felts PW, Lacy WW, Crofford OB, Liddle GW. Effect of glucagon on net splanchnic cyclic AMP production in normal and diabetic men. *J. Clin. Invest.* 53:198-204, 1974.
- 23) Strange RC, Mj ϕ s OD. The sources of plasma cyclic AMP: Studies in the rat using isoprenaline, nicotinic acid and glucagon. *Eur. J. Clin. Invest.* 5:147-152, 1975.
- 24) Adler M, Robberecht P, Poitevin MG, Christophe J. Plasma cyclic AMP levels during a secretin-caerulein pancreatic function test in liver and pancreatic disease. *Gut* 19:214-219, 1978.
- 25) Francavilla A, Jones AF, Starzl TE. Cyclic AMP metabolism and adenylate cyclase concentration in patients with advanced hepatic cirrhosis. *Gastroenterology* 75:1026-1032, 1978.
- 26) Maekubo H, Matsushima T, Okada F, Honma M, Ui M. Anomalous plasma cyclic AMP responses to glucagon in patients with liver disease. *Dig. Dis. Sci.* 25: 700-704, 1980.
- 27) 松田彰史, 国本雅也, 原田 元, 安藤啓次郎, 宮崎正子, 坪田若子, 沼義則, 森本哲雄, 福本陽平, 児玉 隆浩, 沖田 極, 竹本忠良. グルカゴン負荷試験の臨床的意義—肝予備能判定のパラメーターとして—. *肝臓* 21(8):1016-1022, 1980.
- 28) 大西俊郎. 新しい肝機能予備力検査法の開発に関する研究—glucagon負荷後の血中cyclic AMP値解析による肝機能予備力検査法—. *肝臓* 26(4):435-444, 1985.
- 29) Marco J, Diego J, Villanueva ML, Diaz-Fierros M, Valverde I, Segovia JM. Elevated plasma glucagon levels in cirrhosis of the liver. *N.Engl.J.Med.* 289:1107-1111, 1973.
- 30) Svensson KL, Persson H, Henriksson BA, Karlberg I, Sonander H, Lundholm K, Stenqvist O, Schersten T. Whole body gas

exchange: Amino acid and lactate clearance as indicators of initial and early allograft viability in liver transplantation. *Surgery* 105:472-480, 1989.

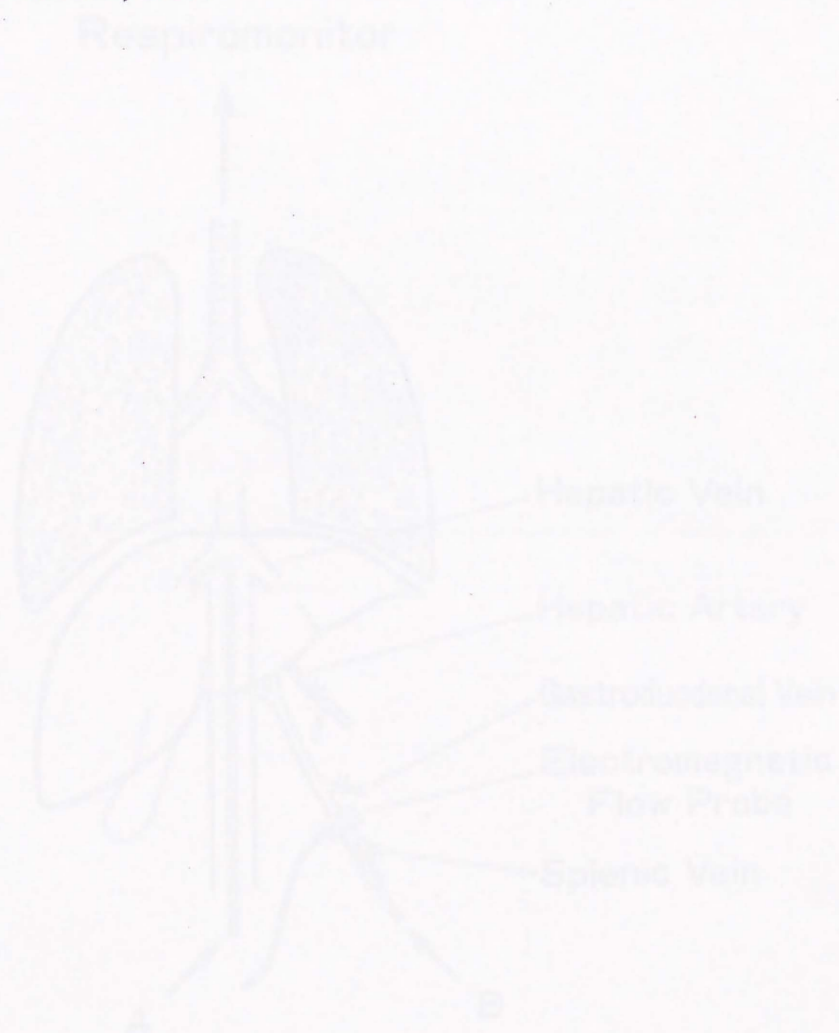


Figure 1. Schematic of the experimental model.

A: catheterization to the hepatic vein via the right femoral vein.

B: catheterization to the portal vein via the right mesenteric vein.

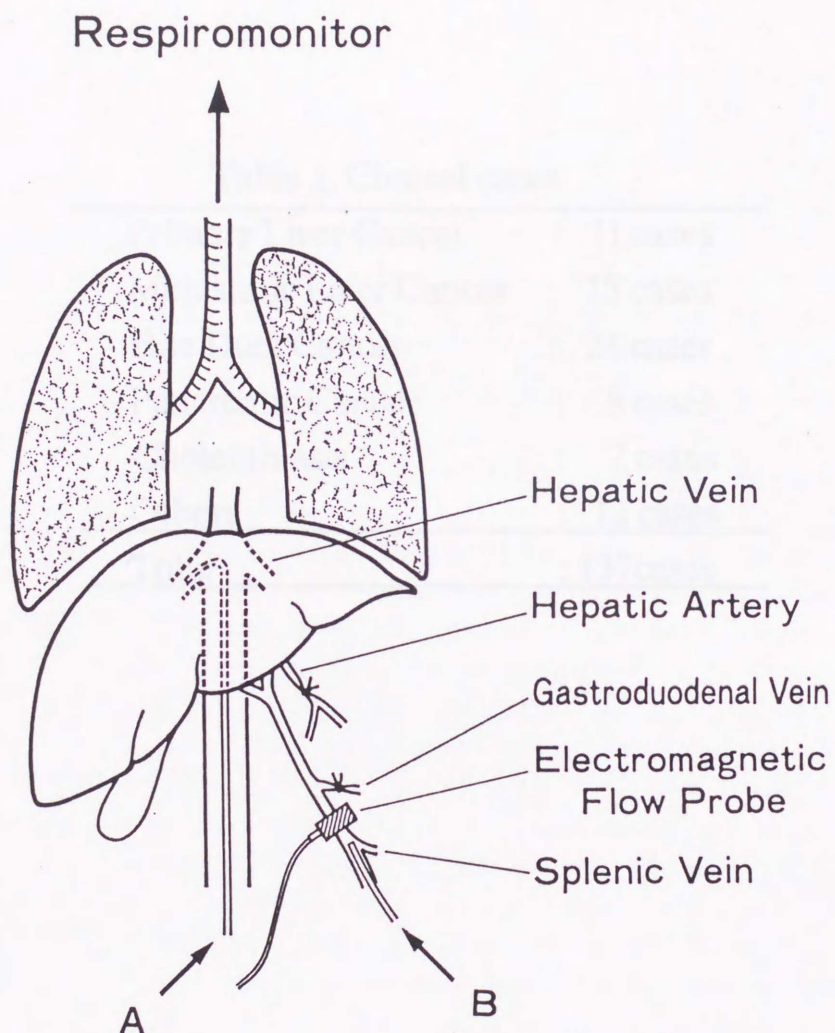


Figure 1. Schema of the experimental model.

A: catheterization to the hepatic vein via the right femoral vein

B: catheterization to the portal vein via the right mesenteric vein

Table 1. Clinical cases

Primary Liver Cancer	: 71 cases
Metastatic Liver Cancer	: 15 cases
Bile Duct Cancer	: 24 cases
Pancreatic Cancer	: 8 cases
Cholelithiasis	: 7 cases
Others	: 12 cases
Total	: 137 cases

Table 2. Time course of all parameters before and after glucagon injection.

Minutes after glucagon injection		Before	5 min	10 min	15 min	20 min	30 min
Mean arterial pressure (mmHg)		117.0±3.6	104.6±3.8	101.3±3.8	104.6±3.7	107.1±4.8	105.4±4.9
Portal venous blood flow (ml/min/10kg BW)		252.7±25.1	453.3±47.5	373.2±45.6	331.0±41.3	299.7±38.5	275.7±32.4
PaO ₂ (mmHg)		106.9±4.2	102.7±4.0	104.4±4.4	104.3±3.3	103.6±4.2	105.1±3.7
PO ₂ (mmHg)	Portal vein	54.7±3.9	69.0±4.8	66.6±4.7	62.4±4.8	59.0±4.9	55.2±4.6
	Hepatic vein	42.9±3.2	51.7±4.0	49.3±3.9	47.2±4.2	46.2±4.4	45.1±4.0
Sat (%)	Portal vein	85.2±1.7	91.1±0.9	90.3±1.1	88.1±1.4	86.6±1.4	84.0±1.7
	Hepatic vein	79.6±2.3	84.0±1.5	81.7±1.6	79.8±1.5	79.0±1.9	78.7±1.7
Oxygen consumption (ml/min/10kg BW)	Liver	3.1±0.6	7.1±0.9	7.0±0.9	6.0±1.0	5.0±0.9	3.2±0.7
	Whole body	55.8±3.6	59.5±3.8	60.9±3.9	60.9±3.8	60.3±3.5	60.1±3.4

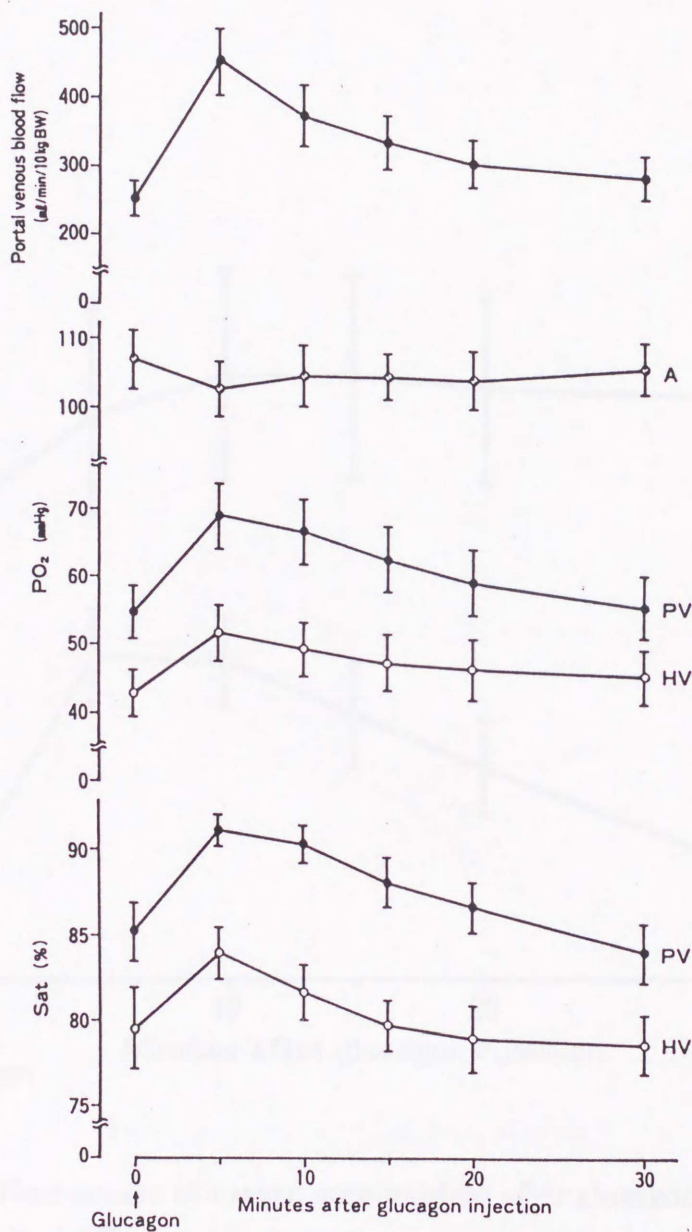


Figure 2. Time course of portal blood flow (upper), oxygen tension (center) and oxygen saturation (bottom) after glucagon injection. PO₂: oxygen tension, Sat: oxygen saturation, A: arterial blood, PV: portal venous blood, HV: hepatic venous blood

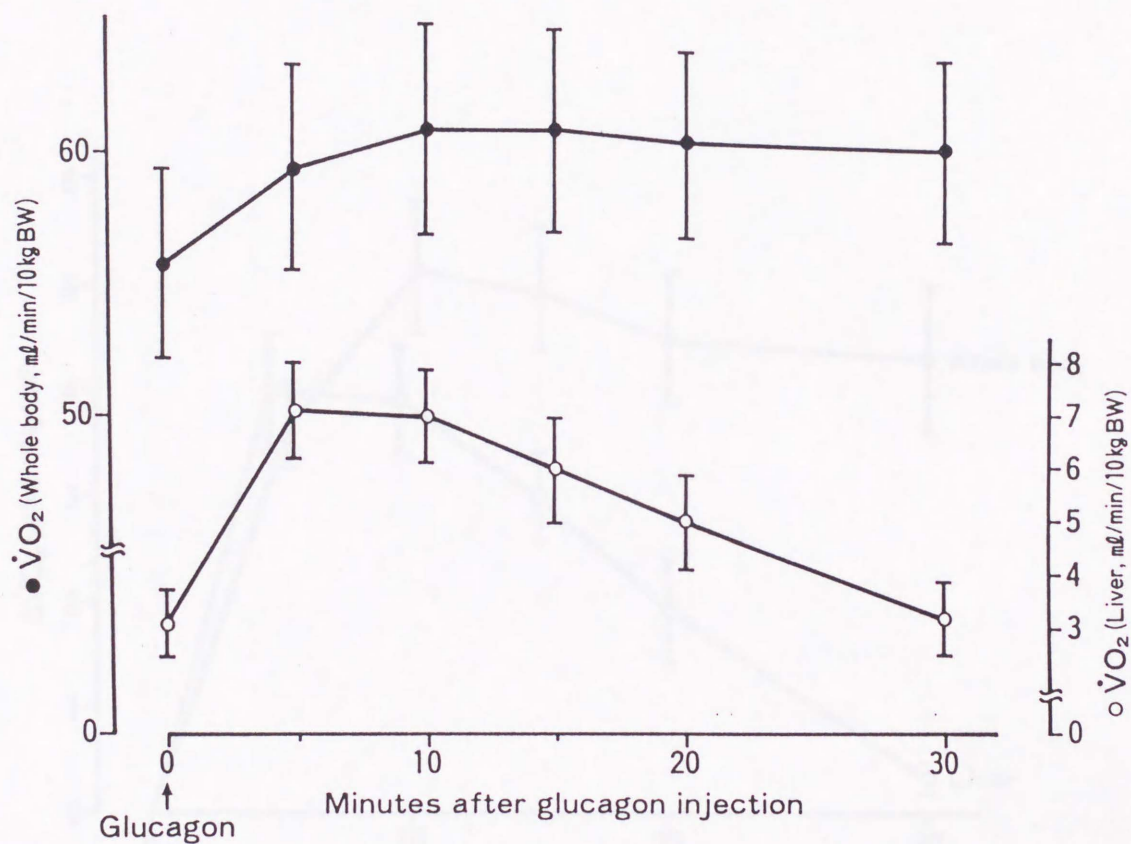


Figure 3. Time course of oxygen consumption after glucagon injection.

Whole Body(●): total body oxygen consumption measured using gas exchange measurements

Liver(○): hepatic oxygen consumption derived from portal blood flow and the difference of oxygen saturation

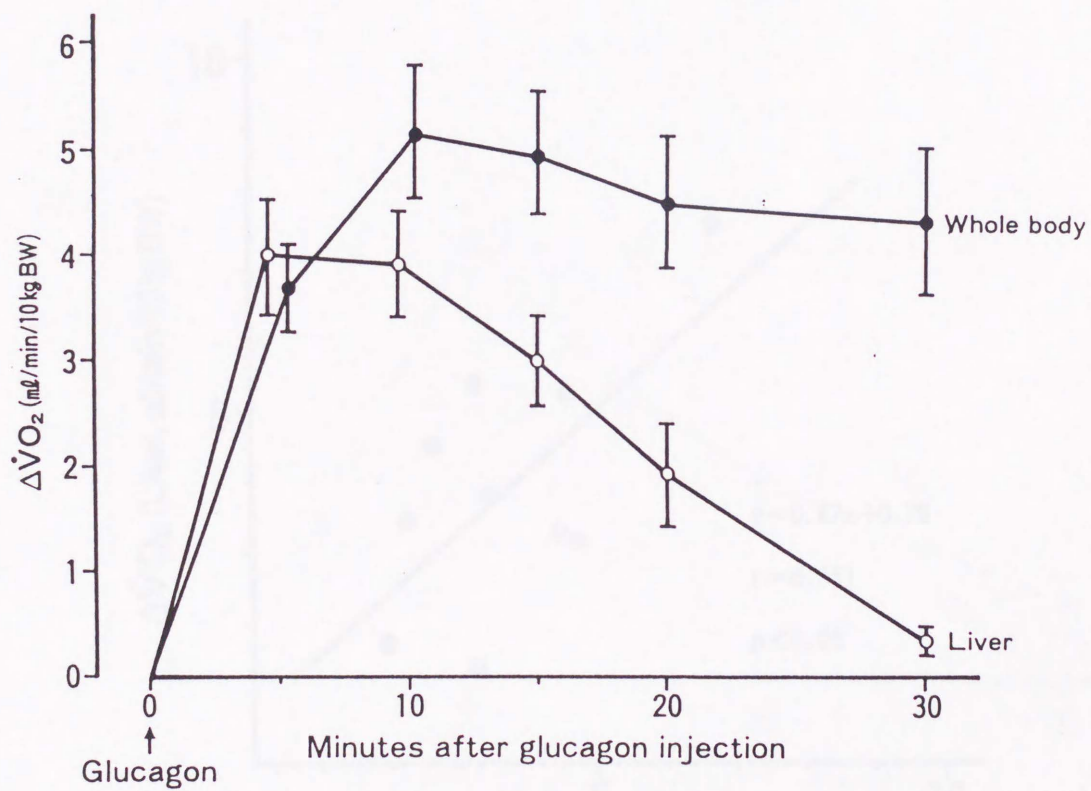


Figure 4. Time course of increase of oxygen consumption after glucagon injection.

Whole body(●): total body oxygen consumption

Liver(O): hepatic oxygen consumption

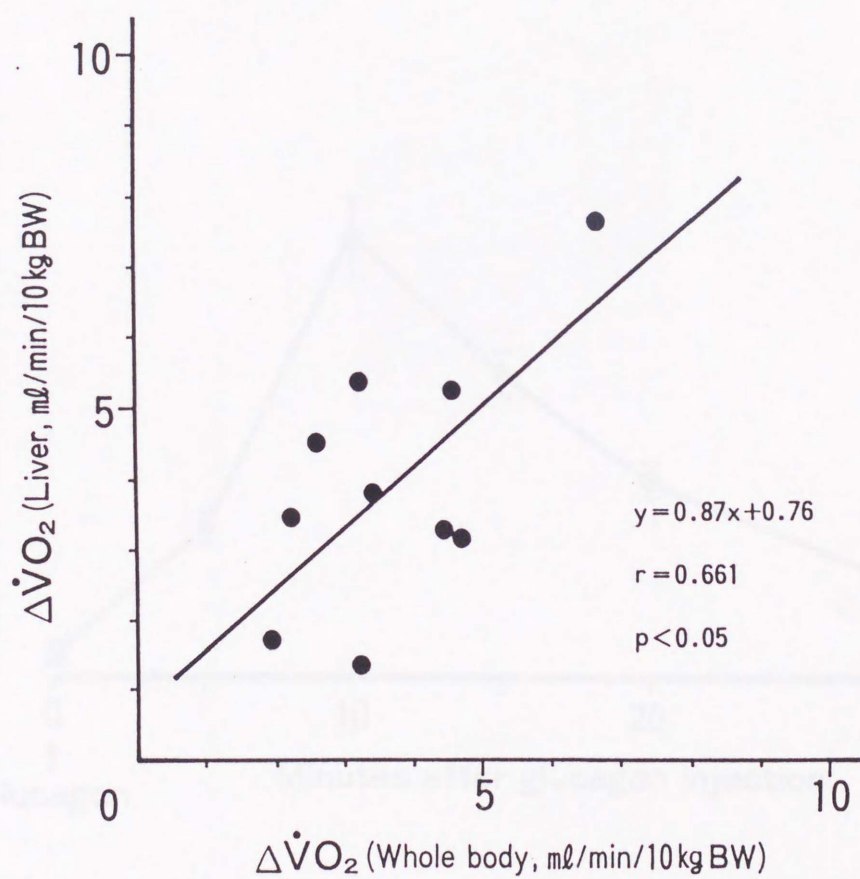


Figure 5. Correlation of hepatic and total body oxygen consumption.
Whole body: total body, Liver: hepatic

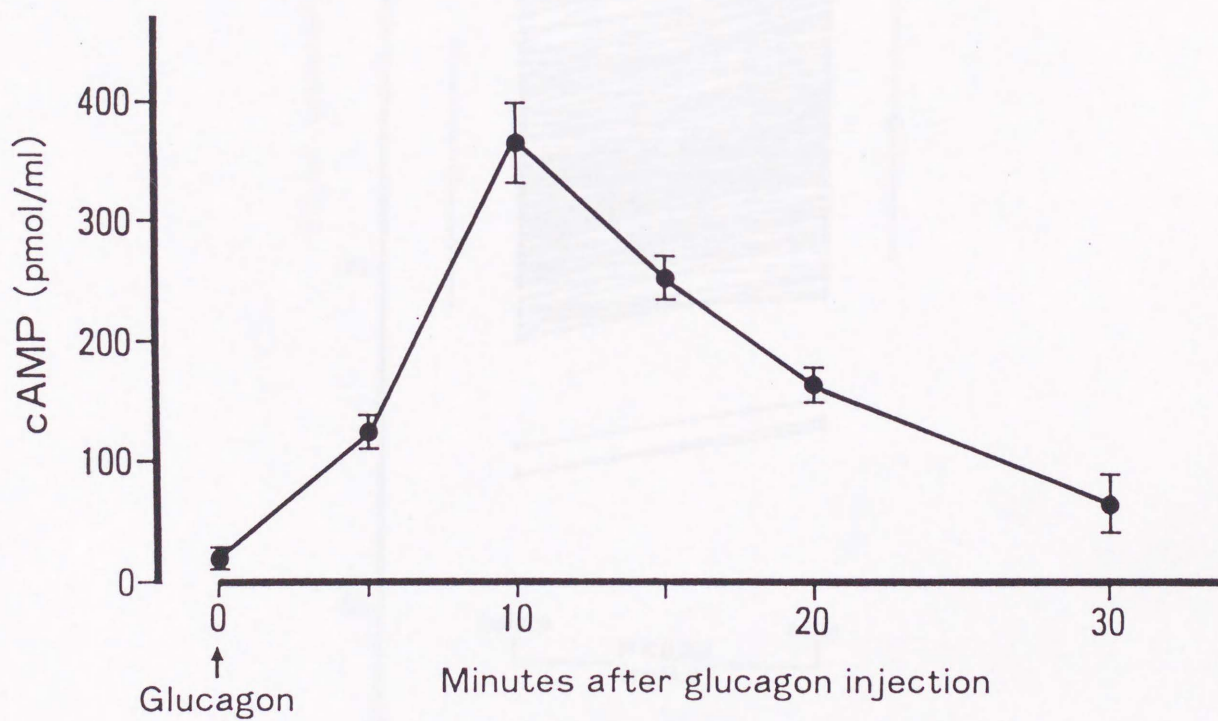


Figure 6. Time course of plasma cyclic AMP level.

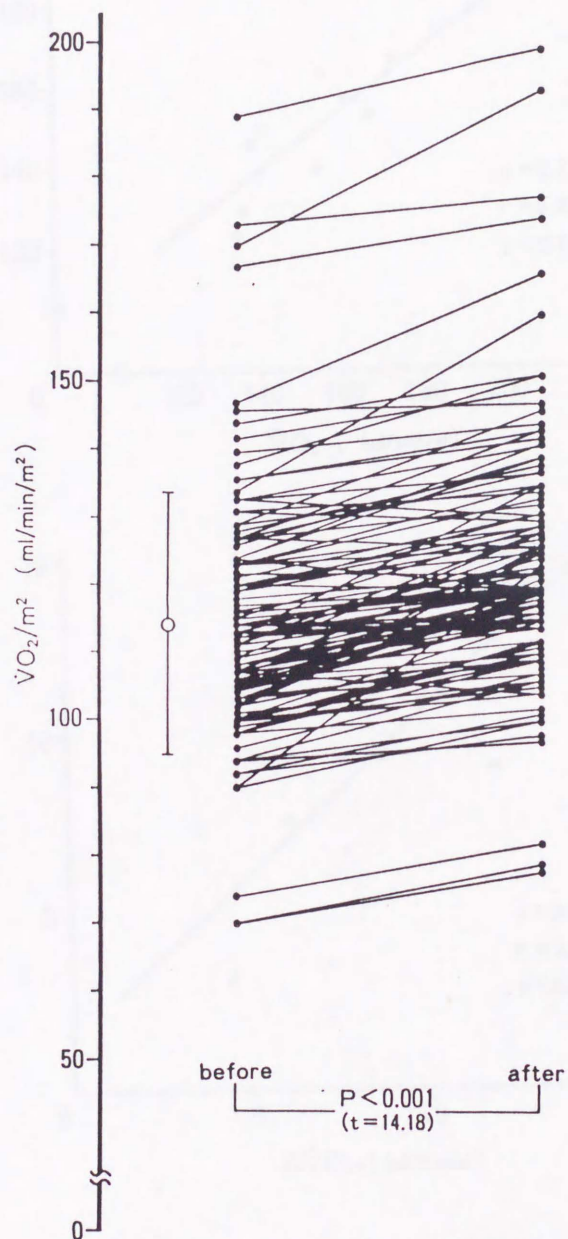


Figure 7. Changes in oxygen consumption after glucagon injection.
 before: at rest, after: oxygen consumption 10 minutes after
 glucagon injection

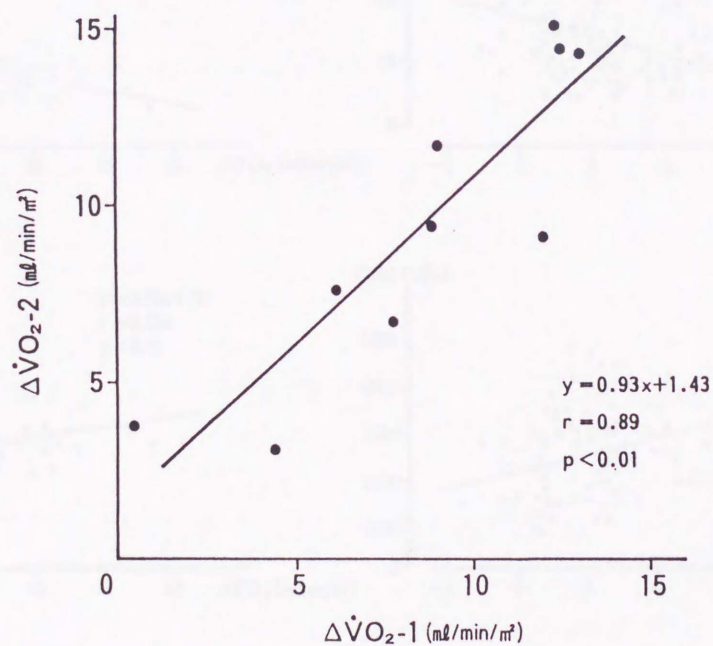
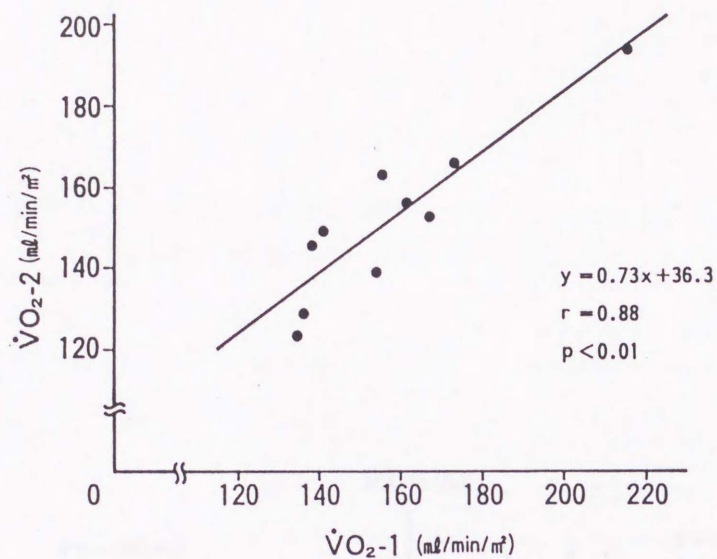


Figure 8. Reproducibility of gas exchange measurements.

upper figure: oxygen consumption at rest

lower figure: increase of oxygen consumption
after glucagon injection

x axis-1st trial, y axis-2nd trial

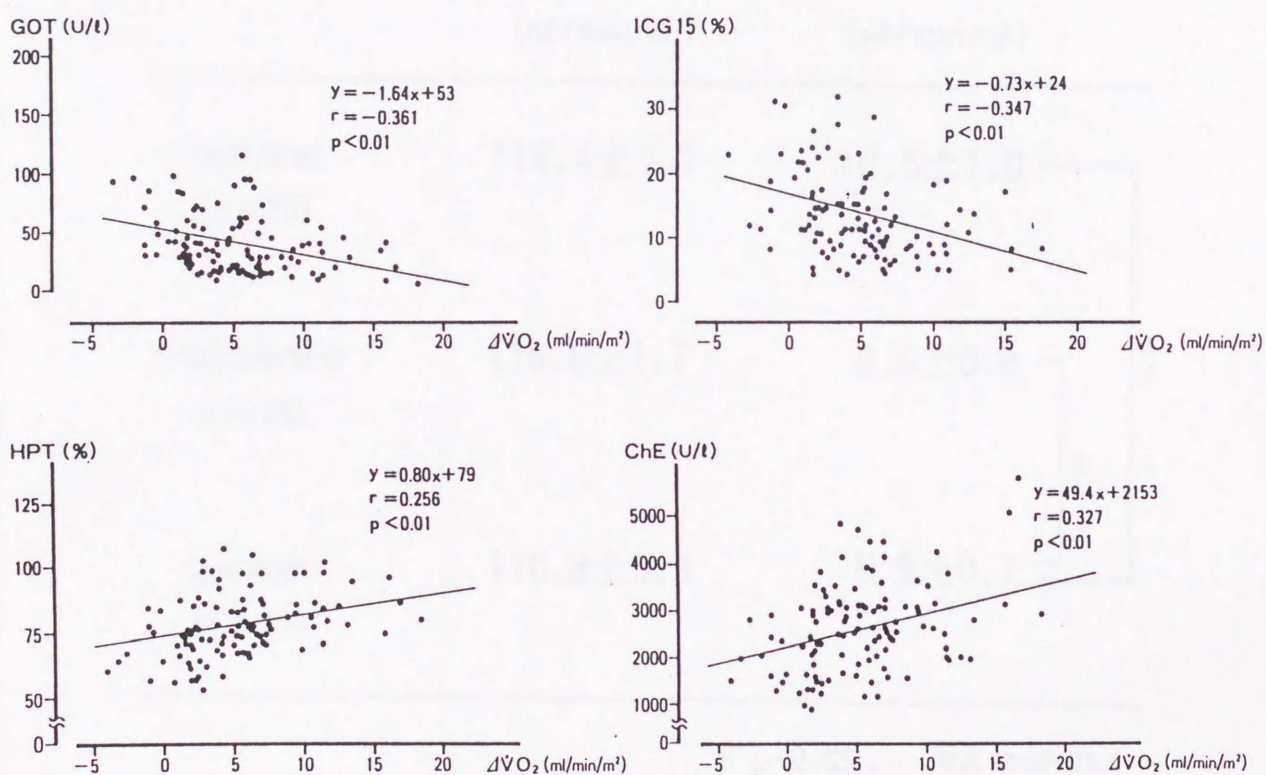


Figure 9. Correlation between $\Delta \dot{V}O_2$ and liver function tests.

Table 3. The increase of oxygen consumption($\Delta \dot{V}O_2$)
by 75g oral glucose tolerance test.

	$\dot{V}O_2$ (ml/min/m ²)	$\Delta \dot{V}O_2$ (ml/min/m ²)
Normal (n=35)	114.4±3.9	10.5±1.0
Parabolic (n=75)	116.6±1.7	8.5±0.8
Linear (n=11)	110.8±5.3	5.9±0.7

* p<0.05 , ** p<0.01

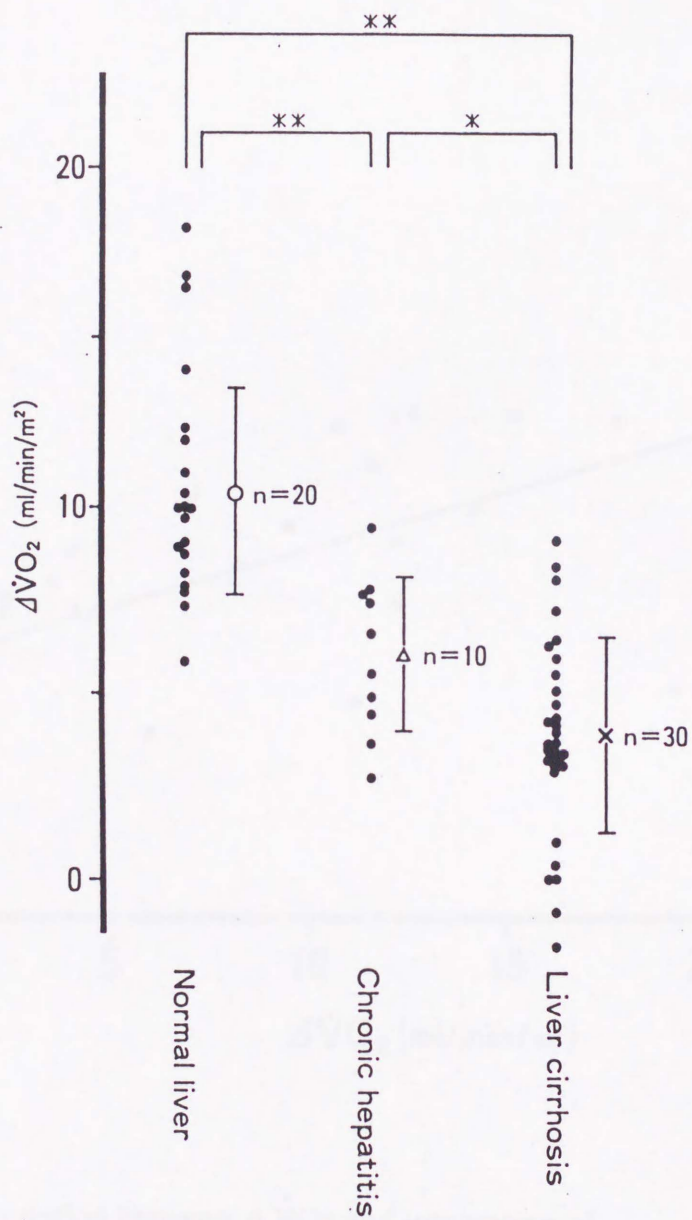


Figure 10. Comparison of increase in oxygen consumption($\Delta \dot{V}O_2$) by pathological findings.

* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.001$

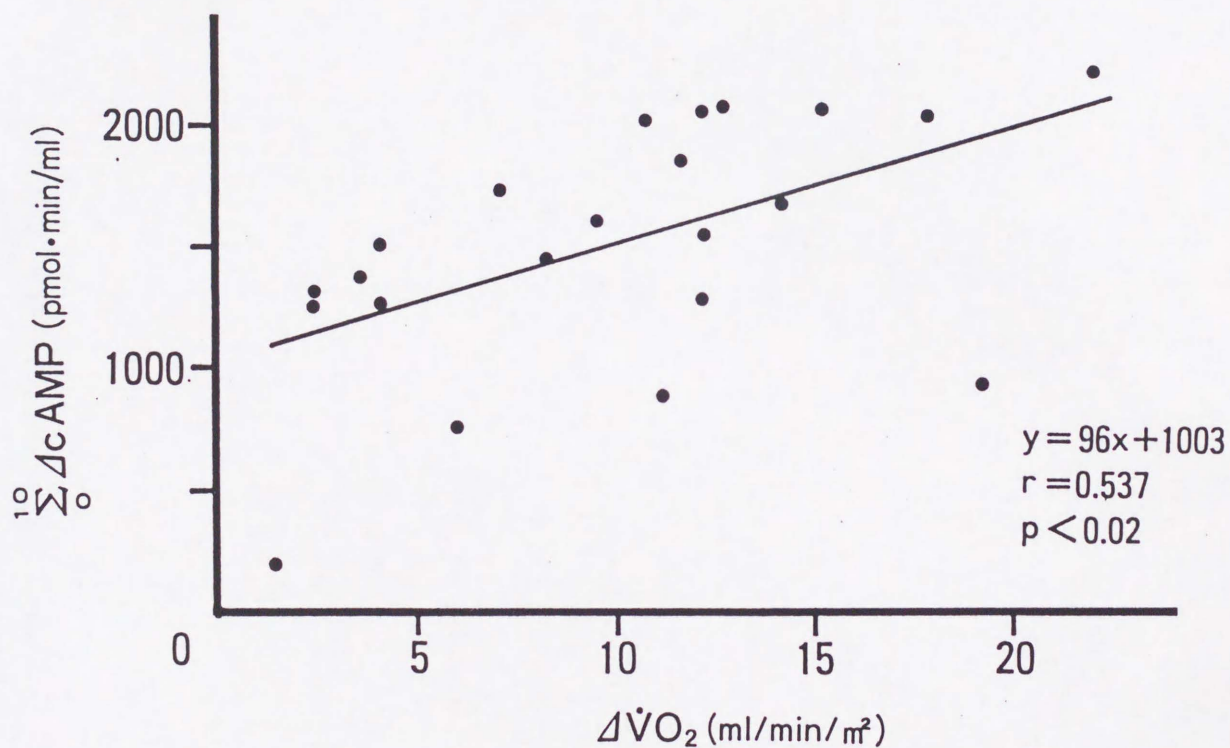


Figure 11. Correlation between $\Delta \dot{V}O_2$ and integration of plasma cyclic AMP levels.

$\Delta \sum_0^{10} cAMP$: integration of plasma cyclic AMP to 10 minutes after glucagon injection



Figure 11. Comparison between VMA and the percentage of VMA in the polymer matrix. The linear regression line is shown with the equation $y = 0.85x + 0.15$ and $R^2 = 0.98$.