The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

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

グルカゴン負荷呼気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（呼気ガス分析法、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気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 × 酸素飽和度 × ヘモグロビン濃度 ÷ 100 (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54.7mmHg、酸素飽和度85.2%の門脈血では、化学的溶解の17.7ml/dlに対して、物理的溶解は0.17ml/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、ガスアナラザー：ＭＧ－３６０）で測定した。呼吸流量測定用トランスデュ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）0.01mg/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、0.01mg/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 0.01mg/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10Kg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。年令は 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(ml/min/m^2)で示した。この後、動物実験と同量のグルカゴン0.01mg/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、酸素消費量測定の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（$\Delta \dot{V}O_2$）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±3.6mmHgからグルカゴン投与５分後に104.6±3.8mmHg、１０分後に101.3±3.8mmHg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±1.2g/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±3.9mmHgから５分後に69.0±4.8mmHg、１０分後に66.6±4.7mmHgへ、肝静脈血では42.9±3.2mmHgから５分後に51.7±4.0mmHg、１０分後に49.3±3.9mmHgへと各々増加した。Satは門脈血では85.2±1.7%から５分後に91.1±0.9%、１０分後に90.3±1.1%へ、肝静脈血では79.6±2.3%から５分後に84.0±1.5%、１０分後に81.7±1.6%へと各々増加した。また、門脈血流量は252.7±25.1ml/minから５分後に453.3±47.5ml/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±0.9ml/min/10kg、１０分後に7.0±0.9ml/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±3.6ml/min/10kgから５分後に59.5±3.8ml/min/10kg、１０分後に60.9±3.9ml/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±0.5ml/min/10kg、１０分後に5.2±0.7ml/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±0.6ml/min/10kg、１０分後に3.9±0.5ml/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114.8ml/min/m^{2}から１０分後に123.7ml/min/m^{2}となり、その増加量（$\Delta \dot{V}O_2$）は平均9.2ml/min/m^{2}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、年令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±6.7pg/mlであった。140pg/ml以上の異常値を示した症例は６例あり、最高は298pg/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．ｂｉｌ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ΔVO_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気的過程で行われ、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の産生は好気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しうる方法であり、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でることが予想される。

肝移植時には移植肝の re-perfusion 後のviavility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、viavility 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.Physio.:Respirat.Environ. Exercise Physio. 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, 斉藤光則, 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.Commun. 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, Mjφs 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ー肝予備能判定のパラメーターとしてー. 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ー glucagon負荷後の血中cyclic AMP値解析による肝機能予備力検査法ー. 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 viavility in liver translantation. Surgery 105:472-480, 1989.

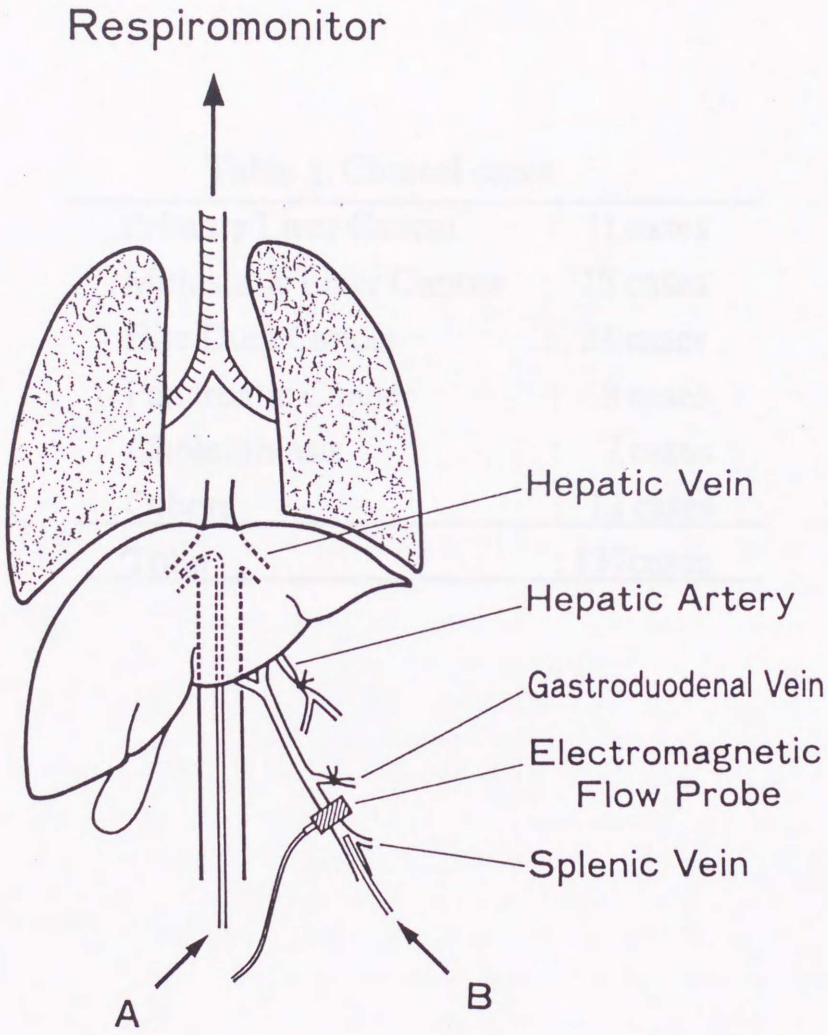

Figure 1. Schema of the experimental model.

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	:	137cases

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

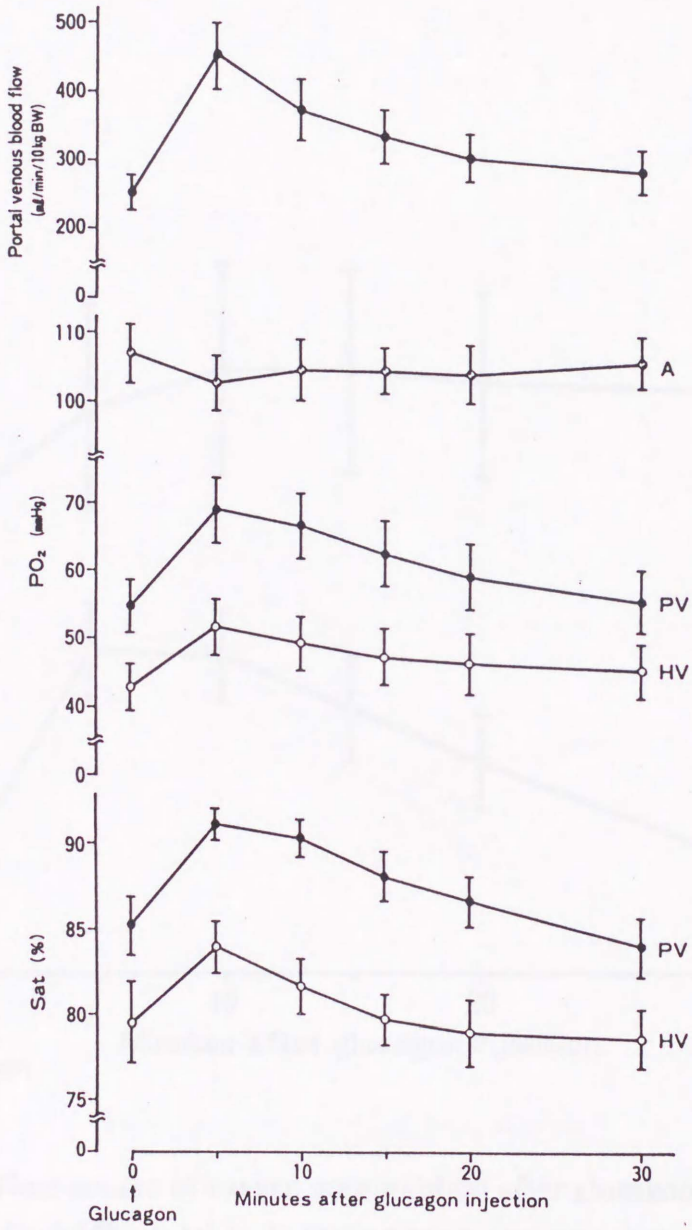

Figure 2. Time course of portal blood flow (upper), oxygen tension (center) and oxygen saturation (bottom) after glucagon injection. PO2: oxygen tension, Sat: oxygen saturation, A: arterial blood, PV: portal venous blood, HV: hepatic venous blood

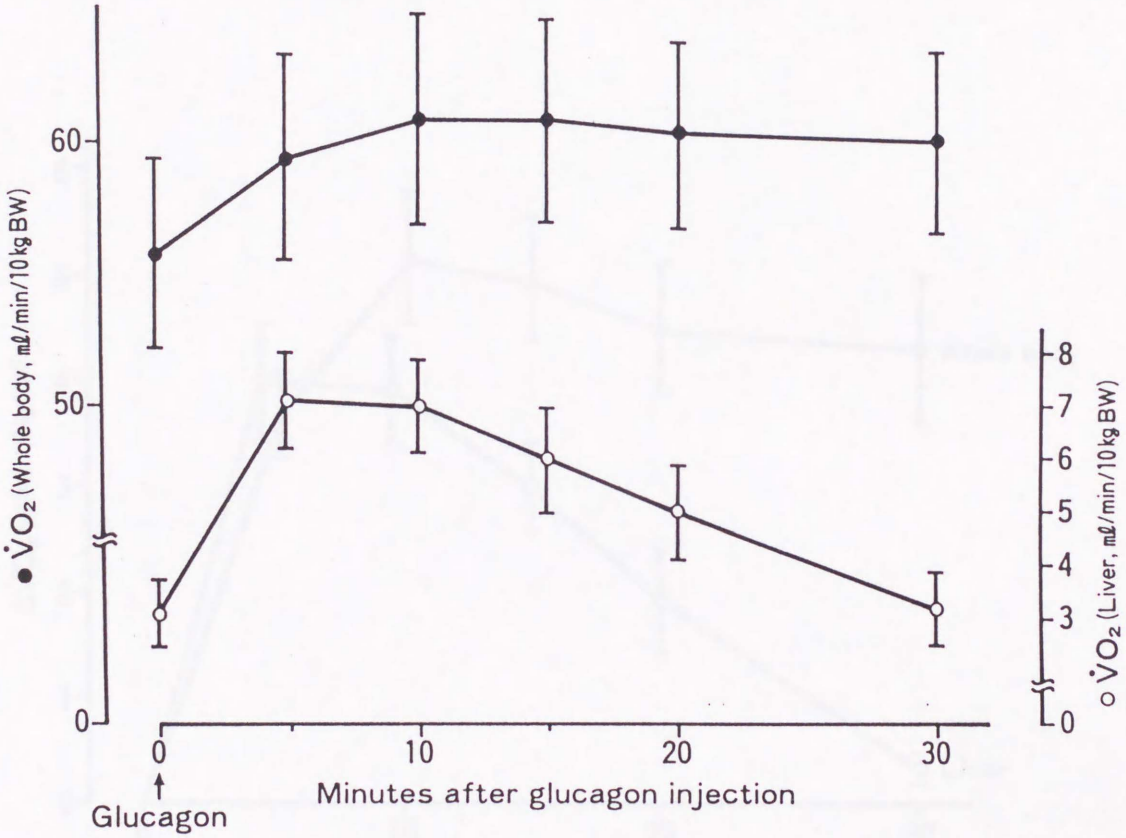

Figure 3. Time course of oxygen consumption after glucagon injection.
Whole Body(●): total body oxygen consumption measured using gas exchange measurements
Liver(○): hepatic oxygen consumption derived from portal blood flow and the difference of oxygen saturation

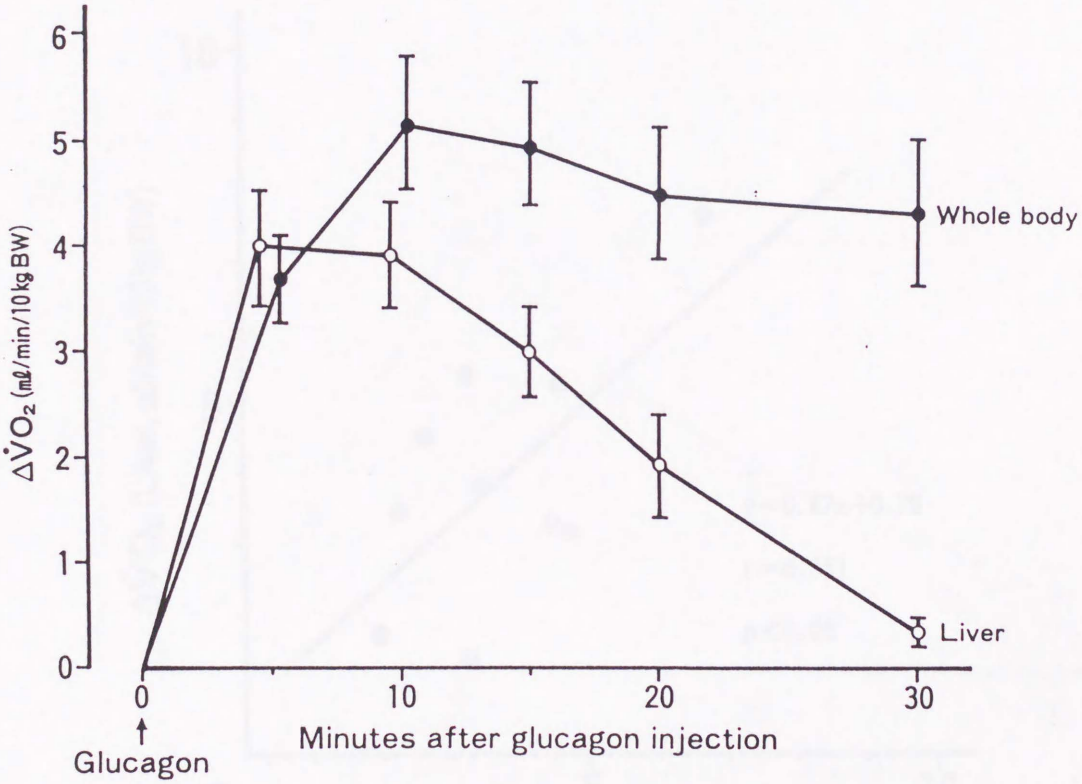

Figure 4. Time course of increase of oxygen consumption after glucagon injection.
Whole body(●): total body oxygen consumption
Liver(○): hepatic oxygen consumption

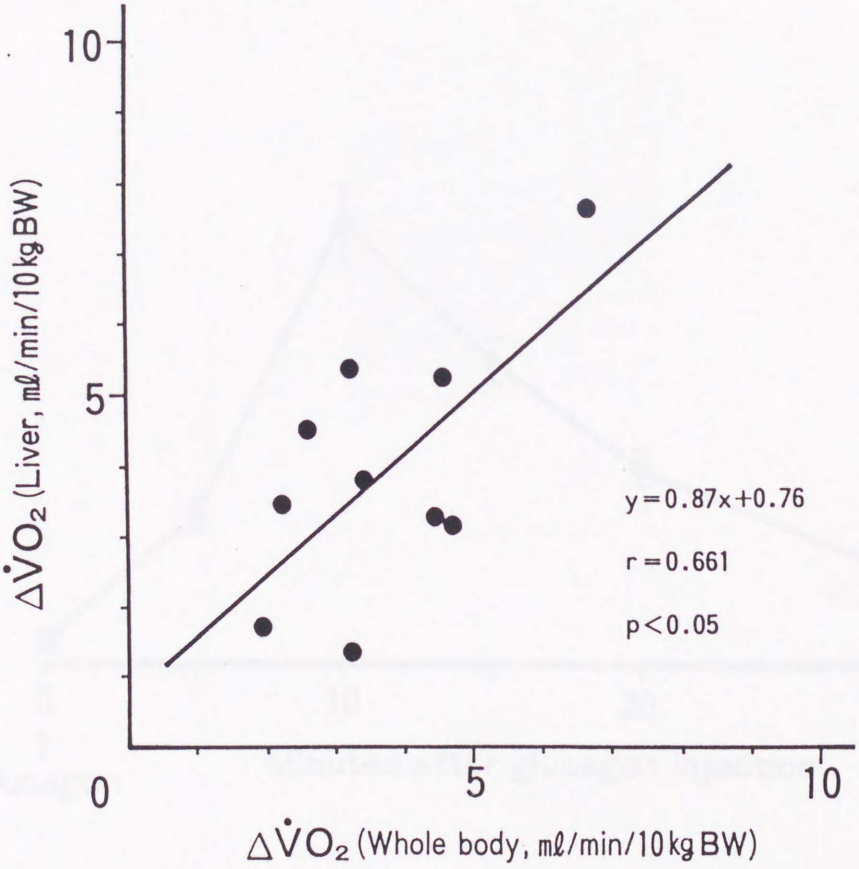

Figure 5. Correlation of hepatic and total body oxygen consumption.
Whole body: total body, Liver: hepatic

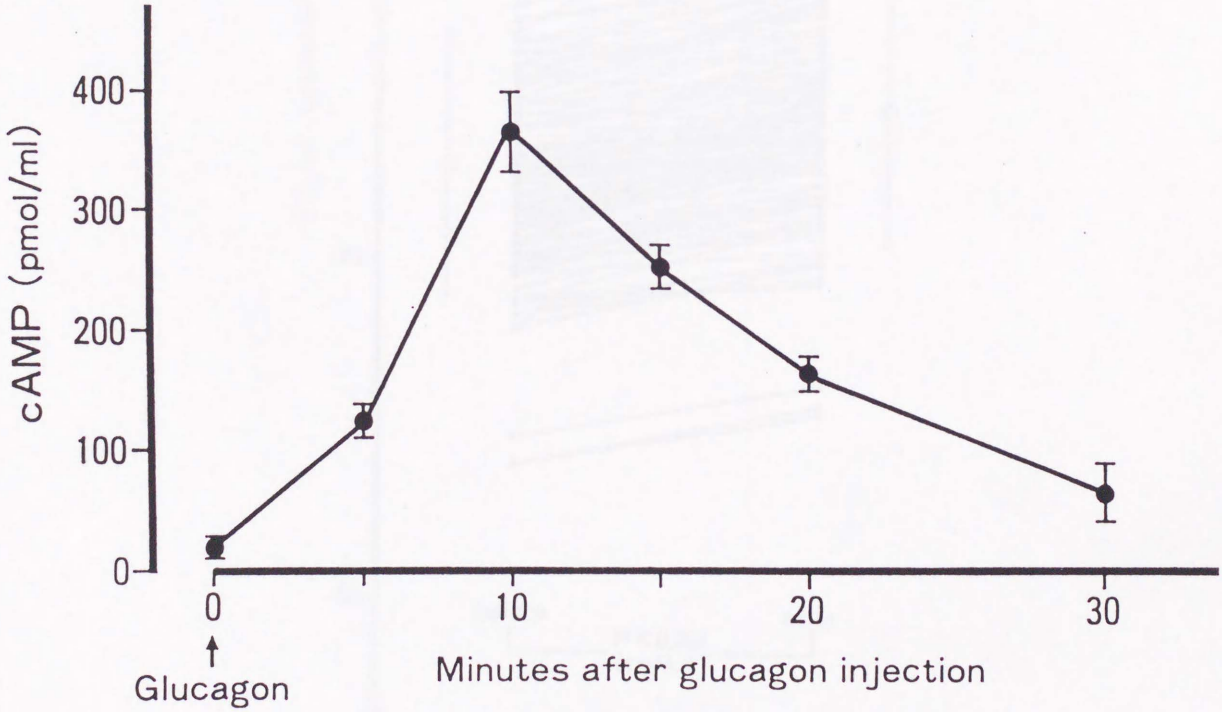

Figure 6. Time course of plasma cyclic AMP level.

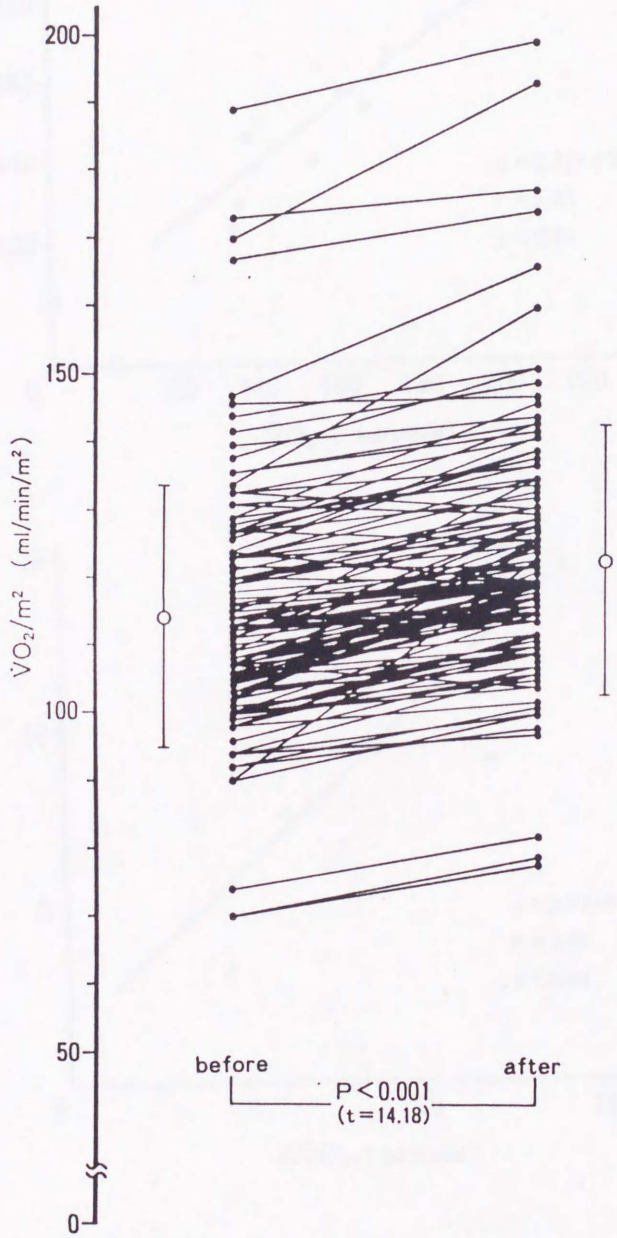

Figure 7. Changes in oxygen consumption after glucagon injection.
before: at rest, after: oxygen consumption 10 minutes after glucagon injection

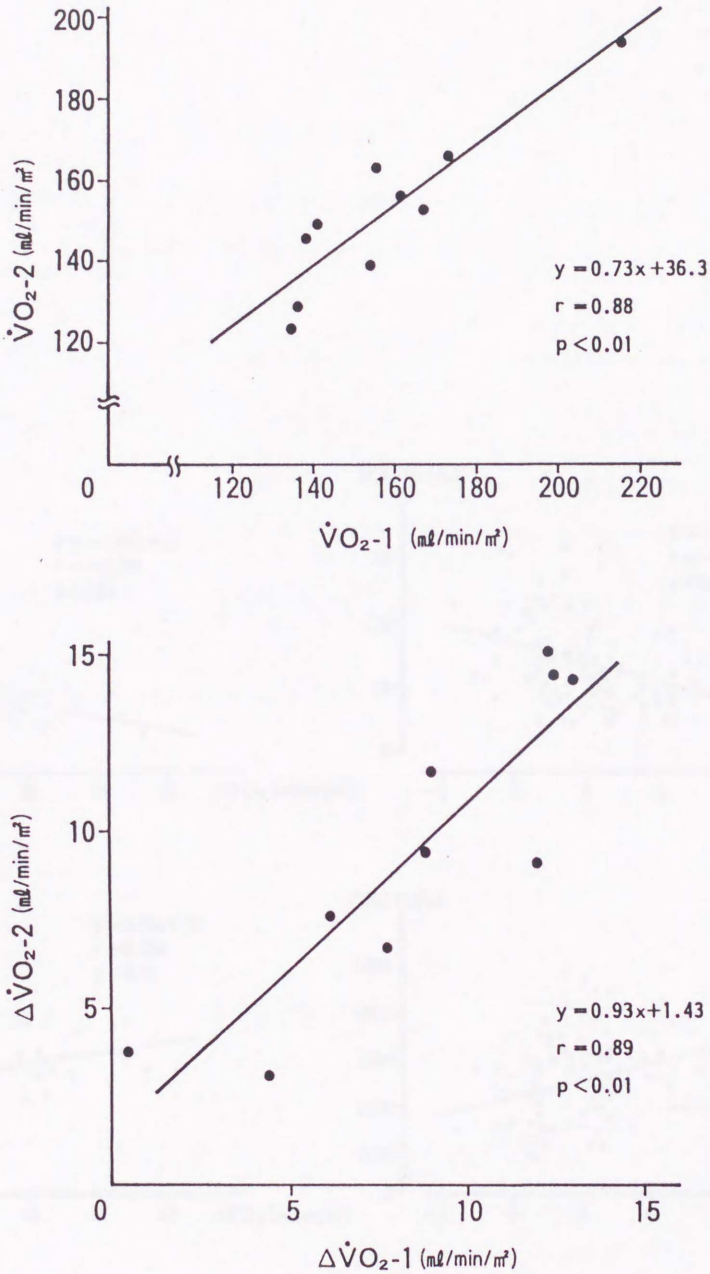

Figure 8. Reproducibility of gas exchange measurements.
upper figure: oxygen consumption at rest
lower figure: increase of oxygen consumption after glucagon injection
x axis-1st trial, y axis-2nd trial

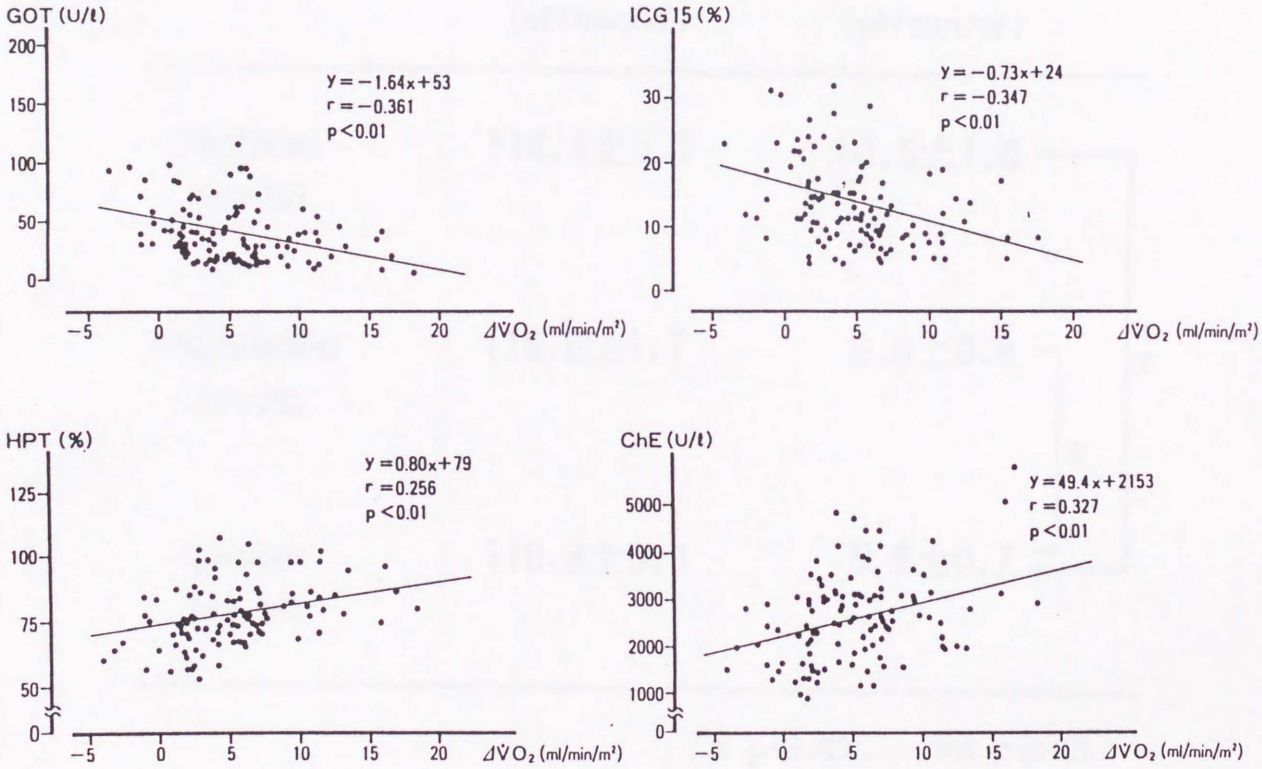

Figure 9. Correlation between $\Delta \dot{V}O_2$ and liver function tests.

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

	$\dot{V}O_2$ (mℓ/min/m²)	$\Delta\dot{V}O_2$ (mℓ/min/m²)
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

＊ $p<0.05$,　＊＊ $p<0.01$

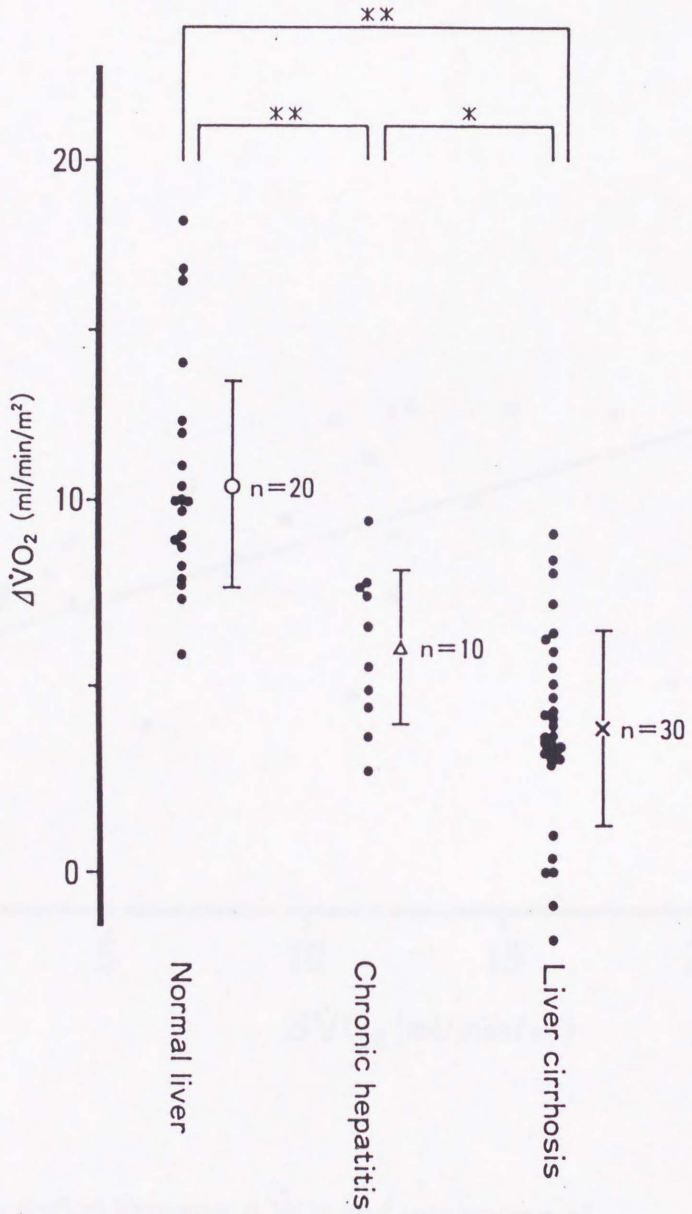

Figure 10. Comparison of increase in oxygen consumption($\Delta \dot{V}O_2$) by pathological findings.

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

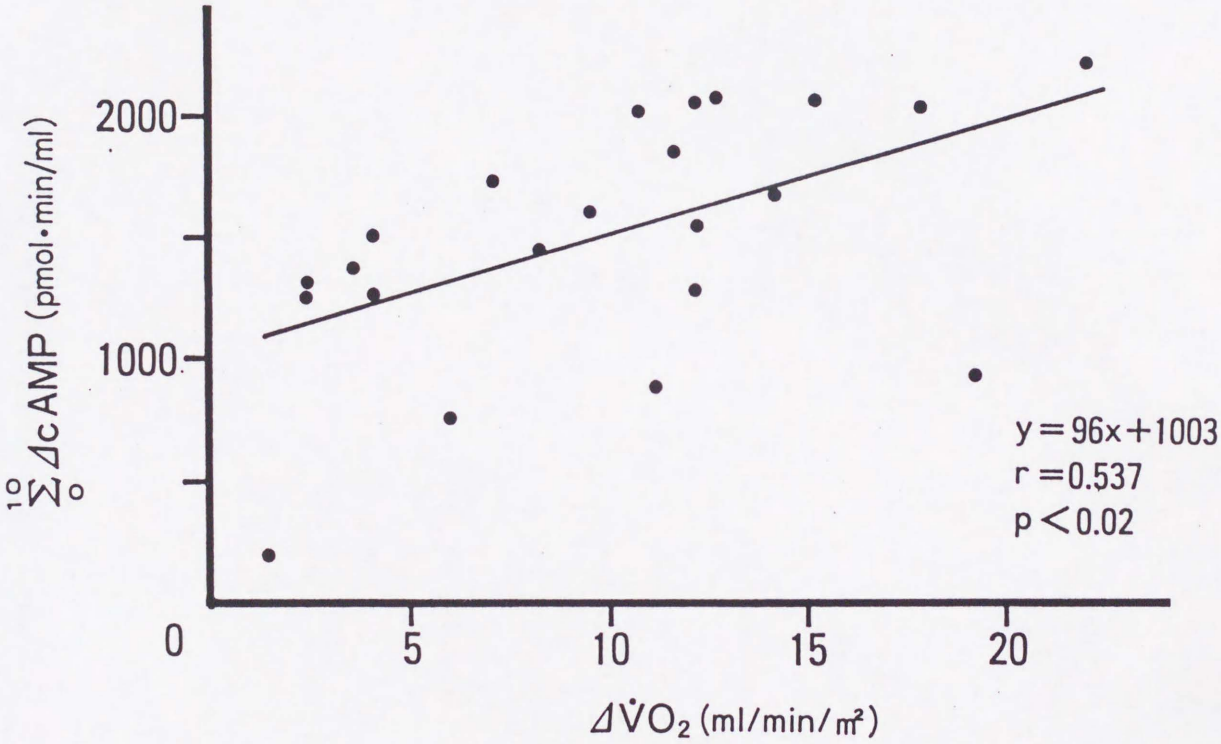

Figure 11. Correlation between $\Delta \dot{V}O_2$ and integration of plasma cyclic AMP levels.

$\Delta \sum_{0}^{10}$cAMP: integration of plasma cyclic AMP to 10 minutes after glucagon injection