

開心術後の低拍出量症候群とグルカゴン

山田 崇之*

I. はじめに

膵臓の α 細胞から分泌される glucagon には、肝 glycogenolysis による血糖上昇¹⁾、insulin 分泌促進²⁾、心筋の陽性変力³⁾、ならびに変時作用⁴⁾、冠血管拡張作用⁵⁾などが知られている。いわゆる digitalis 飽和状態においても効果が期待でき^{6,7)}、心室被刺激性を高めない^{3,6,7)}、reserpin 前処置、心筋 catecholamine 喪失下においても作用し^{3,6)}、 β 受容体遮断薬によっても効力を失わず⁸⁾、投与後の作用時間が15~20分⁶⁾、tachyphylaxis がない、そして重篤な副作用がみられないことなどから臨床作用も試みられてきた。

Glucagon の心筋収縮力増強作用機序は、細胞膜の adenylyl cyclase に作用し、その活性上昇および ATP からの cyclic AMP 産生増加^{8,9,10)}をもたらす陽性変力作用を発現するとされる。心筋保護法の応用によって開心術中の大動脈遮断時間は著しく延長されたが、心筋 mitochondria を中心とした超微細構造に著しい変化がみられ、開心術後急性期において心筋が嫌気性代謝をしめす場合が多い。この代謝異常は心筋収縮に必要な ATP の産生低下、さらにそれを基盤として低心拍出量症候群がもたらされる可能性が大きい。しかも開心術後は心筋への糖輸送を促進する insulin 分泌は著しく抑制^{12,13)}され、心筋収縮能も著しく障害された状態にある。

開心術症例において冠状静脈洞カニューレーション法を応用し、glucagon 投与時の insulin 動態、

心筋代謝、血行動態などを併せ検討し、glucagon の心筋収縮力増強作用は adenylyl cyclase 活性上昇、cyclic AMP 増加によるよりは、二次的に分泌され、しかも cyclic AMP 低下作用を有する insulin によって心筋代謝が改善され、その結果、心筋収縮力増強作用がもたらされるという結果をえた。Glucagon の臨床応用は1968~1971年に発表され脚光をあびたが、その後、報告も少なくなり忘れさられた感すらある。われわれの研究成果を中心に glucagon の臨床応用の概説を試みた。

II. Glucagon の心収縮力増強作用—実験的検討

Glucagon の心筋収縮力増強作用は、Farah ら³⁾が麻酔非開胸犬、イヌ心肺標本、Langendorf 法によるイヌ、ウサギ摘出灌流心、ラット、モルモット等の摘出心房標本など多くの実験系を使用し、心拍出量、心拍数増加、右房圧低下から glucagon の心筋収縮力増強作用を観察したことにはじまる。その後、Regan ら¹⁴⁾は開胸犬で左冠状動脈に glucagon を直接注入し、左室収縮力 (dp/dt) 増加、心拍数増加、心筋酸素消費量増加、心筋炭水化物代謝亢進、遊離脂肪酸摂取低下、乳酸産生、心筋呼吸商上昇などを観察した。Glucagon の陽性変力、変時作用は dichloroisoproterenol によって弱くなるので、glucagon によって二次的に分泌された catecholamine によるものと考えられた。1968年、Glick ら⁶⁾はネコ摘出乳頭筋標本、洞調律心房、開胸および非開胸犬を使用し循環血行動態諸量を測定、glucagon 0.05~50 $\mu\text{g/ml}$ で乳頭筋標本では心筋収縮力 36

* 東京医科歯科大学第2外科

表 1. Glucagon の臨床応

	Klein 10	Parmley 11/21	Linhart 8	Williams Jr. 13	Greenberg 11	Eddy 6	Murtagh 29
Number of patients	10	11/21	8	13	11	6	29
Dose	50 µg/kg	3-5 mg	3 mg	3-5 mg	15-45 µg kg	1-3 mg	1-5 mg
Route	IV	IV	PA	IV	PA	PA	PA
Cardiac index	↑	↑	↑	↑	NS	↑	↑
Stroke volume	↑	→	→	→		↑	↑
Contractility (dp/dt)	↑	↑	↑	↑			↑
Heart rate	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
Arteriat pressure: mean	→	↑	↑	↑	NS	↑	↑
Systolic	NS		↑			↑	
Diastolic	↓		→				
LV end diastolic pressure	→	→		→	NS		
Left atrial pressure							
Systemic vascular resistance	↓	↓	↓	↓		↓	↓
Pulmonary artery pressure						→	↓
Coronary blood flow							
Oxygen difference							
Myocardial oxygen consumption							
Ventricular irritability	→	→	→	→	→	→	→
Blood glucose	↑	↑	↑	↑	↑		↑
Serum potassium		↓		↓			

Other

↑ RVEDP
↑ RV systolic pressure

↑ Max rate
LVP rise

↓ Pulmonary vascular resistance

→ no change in variable
CVP central venous pressure
IV intra venous
LV left ventricle
LVP left ventricular pressure

%増加, force-velocity curve は右上方に偏位し, この効果は reserpine 前処置, 50 µg/kg 静注で左室最大 dp/dt 上昇は β 受容体遮断薬にも影響されないことを見出し, ouabain の亜中毒量投与後 glucagon を投与すると dp/dt, LV force は付加的に増加することをみた。

III. Glucagon の臨床応用—単独静脈内投与

Glucagon の強い陽性変力作用, digitalis 剤に付加的に働き, 不整脈誘発作用がない, β 受容体遮断薬投与にもかかわらず効果が持続するなどの点から, 心カテーテル検査時の循環血行動態諸値に及ぼす影響など, glucagon の臨床応用が検討された。Kones¹⁵⁾の Cardiogenic shock: mechanism and management から引用した表 1 でそれらの報告を要約した。Klein ら¹⁶⁾は心疾患 10 例に 50 µg/kg の glucagon を静注し注射後 5, 10, 20 分後の血行動態諸量を測定すると, 心拍出量は

4.27 l/min から 5.35 l/min 25% 増加, 1 回拍出量, 左室 dp/dt も有意に増加し, 陽性変時作用に比し陽性変力作用が大であることを認めた。Parmley ら¹⁷⁾は NYHA I~II の心疾患患者 21 例に glucagon 3~5 mg 投与し, 投与開始後 7~8 分で循環諸量を測定した。心係数は 2.0 から 2.6 l/min/m² 30% 増, 平均血圧 95 から 105 mmHg へ 10% 増, 心拍数 85 から 95/min 10% 増, 左室 dp/dt 23% 増であった。Linhart ら¹⁸⁾は心疾患 8 例に心カテーテル施行時, 肺動脈に glucagon 8 mg を注入し, 心拍出量 4.2 から 5.1 l/min 19% 増, 心拍数 71 から 82/min 15% 増, 平均血圧 96 から 104 mmHg 9% 増, また, 血糖値は 92 mg/dl から 156 mg/dl へと 70% 増であった。

Williams ら⁷⁾は高血圧性心疾患 5, 特発性心筋症 8, 計 13 例に glucagon 3~5 mg を静注し心係数 3.0 から 3.5 l/min/m² 19% 増, 左室 dp/dt 8% 増と同様の変動を認めたが, 1 回拍出量, 左

用一単独静脈内投与²⁰⁾

Greenberg 9	Parmley 16	Vaughn 20	Gregory 8	Amsterdam 10	Ashley 7	Manchester 9	Goldschlager 27
1.0-3.6 mg	5 mg	3, 10 mg	5 mg	50 µg/kg	50 µg/kg	50 µg/kg/4-5 min	300 µg/ min/15 min
PA	IV	IV		IV		IV	IV
→	↑	↑		↑	↑	↑	→
→	↑	↑	→				→
						↑	
→	↑	↑	→	↑(NS)		↑	↑
→	↑		→	NS	NS	↑	↑
		↑					
		↑					
→				NS		→	
	NS		→				
	NS	NS		NS		↓	→
			→			↑	
						→	→
				↓(NS)		↑	↑
→	→	→	→	→		→	→
	↑						
	↓	NS					

↑ Systolic ejection rate
 CVP→
 NS data not statistically significant
 PA pulmonary artery
 RV right ventricular
 RVEDP right ventricular end-diastolic pressure

↑ Max rate
 LVP rise
 ↑ Systolic ejection rate
 ↑ LV work
 ↑ LV work
 ↑ Index
 ↑ LV work

室仕事量, 左室拡張終期圧は不変であったと報告した. Murtagh ら¹⁹⁾ は心筋梗塞8例に glucagon 1.5 mg を肺動脈内投与を行った場合は心拍出量, 1回拍出量, 心拍数, ならびに平均動脈圧は上昇あるいは増加し, 肺動脈圧, 肺血管抵抗, 末梢血管抵抗の低下を認めた. 一方, 同様症例3例に glucagon を 40 mg/48 時間にわたって投与すると投与終了時に心拍数は増加したが, 平均肺動脈圧は不変であることを報告した. さらに, Greenberg ら²⁰⁾ は重症冠状動脈疾患9例に glucagon 1~3.6 mg 肺動脈注入を行っても心拍出量, 1回拍出量, 平均動脈圧, 左室拡張期圧は不変であったことをみている. うっ血性心不全, 心原性ショック例に glucagon 50 µg/kg 投与した Amsterdam ら²¹⁾ は左室拡張終期圧, 末梢血管抵抗, 心係数に有意変化を見出すことができなかった.

IV. Glucagon の臨床応用—開心術後症例

開心術後低心拍出量症例 20 例に glucagon を 3 あるいは 10 mg を 25 回にわたって 経静脈性単独投与した Vaughn ら²²⁾ の成績は心係数, 1回拍出量, 動脈圧ともに有意増加し, 抗不整脈作用のあることも認めた. Glucagon 単独静脈内投与後は効果発現に 3~5 分, 最大効果は 7~10 分, そしてその効果は 15~20 分で消失することをみた. 同様症例 8 例に glucagon 5 mg を投与した Gregory ら²³⁾ は心拍数, 動脈圧, 1回拍出係数, 左房圧に著しい変化をみることはなかった. 弁置換術後第 1 日に glucagon 5 mg を投与した Parmley ら²⁴⁾ は心係数 15%, 1回拍出係数 10% 増加をみ, 平均動脈圧は中等度上昇をみたが, 左房圧, 心拍数, 末梢血管抵抗は不変であった.

開心術後 6 症例に 70 µg/kg を 2 分間かけて中心静脈内に投与したわれわれ²⁵⁾ の glucagon 投与

表 2. Glucagon の臨床応用—持続点滴静注³⁰⁾

	Brogan	VanderArk	Wilcken	Nord	Kones	Robert	Kones	Lyoff
Number of patients	4	16	7	18	19	31	12	50
Dose (mg/hr)	1-5	1-16	2.5-7.5	1-4	3-5	5(LOAD) 2	3	2.5-15
Duration(days)	12, 14	4, 9(meon)	1-3	4	1-4	1/2-6	1-2	1-7
Patients digitalized	+	+	+	+	+	+	+	+
Body weight	↓			NS	↓	↓	↓	↓
Urine output	↑	↑	↑		↑	↑	↑	↑
Blood pressure systolic	→	↑	↑	↑↓	↑↓	↑	↑↓	↑
Diastolic	→	↑	↑	↑↓	↑↓	↓	↑↓	↑
Heart rate	→	↓	↑↓			↓	↓	↑
Venous pressure				↓(NS)	↓	↓	↓	
Clinical	+	+	+	+	+	+	+	+
Blood glucose	→	↑		↑	↑	→	↑	↓
Serum potassium	→	↑↓	↓	→+	↓	→	↓	↓
Nausea	-	+	+	+	+	+	+	+*
Arrhythmias	-	-	-	-	-	-	-	-

↑↓ Effect widely variable in the individual patient → Variable unchanged + Patients received 60-80 meg potassium supplementation daily + Some patients were given 5 mg glucagon subcutaneously every 4 hours rather than continuous intravenous therapy NS Statistically not significant + Change to a more favorable rhythm was noted on occasion * Antiemetic drugs given simultaneously

後血行動態諸値の変動は、動脈収縮期圧 113.8±23.1 mmHg から注入後10分 123.0±20.8 mmHg (P<0.05), 注入後30分 118.6±23.9 mmHg (P<0.05) と有意上昇であったが、拡張期圧, 平均圧は不変であった。心係数は 2.83±0.32 l/min/m² から注入後10分 3.14±0.32 l/min/m² (P<0.05) と11%の有意増加であり, 30分後は 3.02±0.48 l/min/m² 6.7%増にとどまった。1回拍出係数は 32.1±4.32 ml/beat/m² から注入後10分 34.4±5.48 ml/beat/m², 30分後 34.7±5.60 ml/beat/m² (P<0.05) と有意増加であった。心拍数は注入後10分で 91.6±7.26/min から 94.8±7.48/min (P<0.05) と増加したが, 30分後では 89.6±5.9/min と低値であった。心拍増加作用は注入後2~3分でもっとも顕著で末梢血管抵抗は 19.7±3.0 U から注入後10分で 18.3±2.8 U (P<0.05) へと有意低下をしめた。

このように各種心疾患においてうっ血性心不全, 心原性ショックあるいは開心術後急性期に glucagon 1.5~10 mg, あるいは 15~70 µg/kg を単独静脈内投与した場合, 循環血行動態面では心係数, 左室収縮能が増加し, 動脈圧上昇, 心拍数増加, 末梢血管抵抗減少がみられ左室の被刺激性亢進がみられていない。すなわち, myocardial irritability が誘発されない利点が強調

される。たとえ, digitalis 使用中の症例でも glucagon 投与によって不整脈発生をみない利点は, 他のアミン系昇圧剤にない glucagon 特有の薬理作用であり, 臨床上, とくに種々なる低心拍出量, うっ血性心不全および心原性ショック治療に期待がもたれる薬剤である。しかし, 薬理作用の発現は画一的でなく, とくに, 心疾患で最初の心不全発作には有効であったが, 慢性心疾患で心不全がみられた場合は効果がなく, 改善がみられなかったとする Kones ら^{5,30)}の報告は種々の問題を提示する。

V. Glucagon の臨床応用—持続点滴静注

これまでの報告はいずれも glucagon の単独1回投与による臨床応用であるが, Brogan ら²⁶⁾は慢性心不全で digitalis 投与の4例に glucagon を1~5 mg/時を投与し, glucagon 投与に一致して臨床所見の改善がみられたが, 血圧, 心拍数, 血糖, 血清K値に有意変動がみられなかったことを報告した。VanderArk ら²⁷⁾は低心拍出量, 心不全あるいは心原性ショックに陥った心疾患16例に glucagon 2~5 mg/時の持続点滴静注を行い, 2例は昇圧剤にも反応せず, 投与前低血圧であった14例中12例で血圧上昇, 臨床症状の改善とともに尿量増加, 心拍数減少をみ, digitalis 中毒1例,

心室性頻拍の頻発をみた3例でも glucagon 投与によって心拍数減少をみ、不整脈も消失した。1例では16 mg/時間、3日間投与したが中毒症状の発現をみず、glucagon の持続点滴静注療法は安全であり、低心拍出量症候群、心不全、心原性ショックおよび β 受容体遮断薬による代償不全に有効であると結論した(表2)。

その後も持続点滴静注法による治療経験が多数報告され、Nord ら²⁸⁾はうっ血性心不全18例に glucagon 5 mg を4時間ごと皮下注、あるいは1~4 mg/時の持続点滴注入を行い、改善7例、不変8例、悪化3例の結果をえた。digitalis 中毒症例にも有効であり、心室性期外収縮頻発の3例では glucagon によって明らかにその頻度が減少した。Wilcken ら²⁹⁾は強心配糖体、利尿剤に反応しない重症うっ血性心不全7例を glucagon 2.5~2.7 mg/時の持続点滴静注によって治療した。5例で血圧上昇、利尿をみ、3例はその後死亡したが心筋梗塞で心室頻拍が頻発し、xylocaine によっても反応しなかった1例では glucagon によって心室頻拍が減少し、利尿がえられ臨床症状の改善をみた。しかしながら心筋梗塞2例では臨床上的改善はえられなかった。

VI. 慢性不全心における glucagon の有効性

低心拍出量19例を glucagon 3~5 mg/時で治療した Kones ら³⁰⁾は心疾患で最初の心不全発症をみた例では利尿、中心静脈圧下降をみ有効であったが、慢性心疾患例では改善がみられないことを見出した。また、digitalis 中毒による心室性頻拍をみた1例では glucagon の単独注入によって消退させることができた。Polumbo ら³¹⁾は glucagon の臨床的有用性は同時投与の isoproterenol によって高まることをみている。

慢性心不全例で glucagon 療法が有用でないことに関して、Gold ら³²⁾は肺動脈絞扼によって慢性不全心を作成し検討した。摘出乳頭筋は norepinephrine には反応するが、glucagon には反応せず、また、健常乳頭筋は両者に反応することから、慢性不全心においては、① glucagon の結合部位、あるいは、② 受容体と adenylyl cyclase 結合機構の障害によって起こるもの、と推論した。慢性不全心における無効性は僧帽弁置換例で検討

され、Goldstein ら³³⁾は僧帽弁置換例の術前左室拡張期圧と心拍出量から、① 正常、② 不全心、③ 中間、の3群に分類し、norepinephrine に対する収縮性、adenyl cyclase 上昇は、正常、心不全群で認められたが、心不全群の摘出乳頭筋では張力増強、adenyl cyclase 活性上昇はみとられなかった。しかしながら、Strauer³⁴⁾は慢性不全心の乳頭筋も glucagon に反応性があることをみ、glucagon の心筋収縮力増強作用が adenylyl cyclase 活性上昇、cyclic AMP 増加に作用機序を求めることにも問題が残されていることを指摘した。

VII. Glucagon の投与時の冠状静脈洞 PcsCO₂ 推移と血行動態の関係

Glucagon 15mg/時、1時間の持続点滴施行時の心筋代謝ならびに血行動態に及ぼす影響を検討したわれわれの検索では、多くの持続点滴によった報告のごとく、心係数は投与前 2.70 ± 0.13 l/min/m² から30分後 2.76 ± 0.31 l/min/m²、投与終了時 2.83 ± 0.27 l/min/m²、終了後1時間 2.69 ± 0.22 l/min/m² と統計学的に有意増加でなく、きわめて mild な心拍出量増加がもたらされた(図1)。しかしながら1回心拍出係数でみると投与前の 31.9 ± 3.0 ml/beat/m² から30分後 35.2 ± 3.4 ml/beat/m² (P<0.05)、投与終了時 35.0 ± 4.0 ml/beat/m² (P<0.05)、終了後1時間 32.8 ± 3.4 ml/beat/m² (NS) と有意増加がみられ glucagon の陽性変力作用が証明された(図1)。陽性変時作用は単独1回投与に比して弱く、投与前の 84.2 ± 5.0 beat/min から30分後 83.8 ± 4.6 beat/min、終了時 84.3 ± 4.5 beat/min、終了後1時間 84.4 ± 3.9 beat/min とほとんど不変であった。末梢血管抵抗も投与前の 29.7 ± 2.8 U から30分後 30.3 ± 3.4 U、終了時 29.2 ± 3.4 U、終了後1時間 29.0 ± 3.5 U と不変であった(図2)。

しかしながら、glucagon の心筋代謝、とくに冠状静脈洞 PcsCO₂ が50 mmHg 以上になったI群、それ以下にとどまったII群について心係数推移をみると(図3)、I群では投与前の 2.55 ± 0.19 l/min/m² から30分後 2.87 ± 0.27 l/min/m²、投与終了時 2.81 ± 0.18 l/min/m²、終了後1時間 2.69 ± 0.11 l/min/m² と有意ではないが増加した

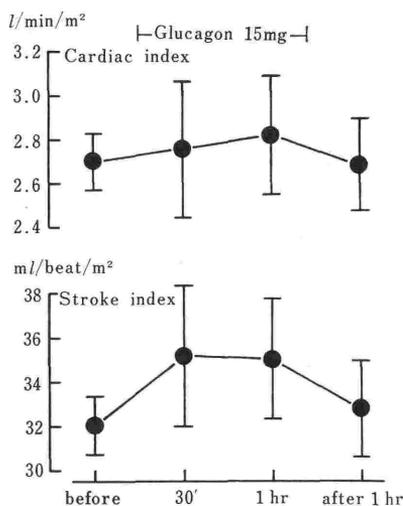


図 1. Glucagon 投与後の心係数, 1回心拍係数推移

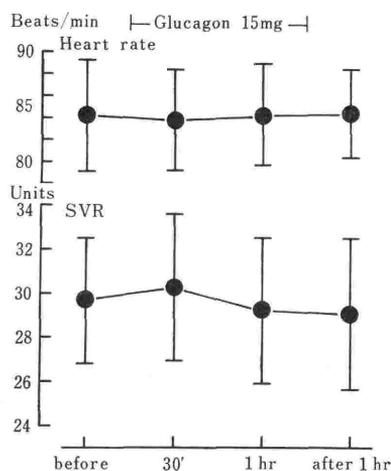


図 2. Glucagon 投与後の心拍数末梢血管抵抗推移

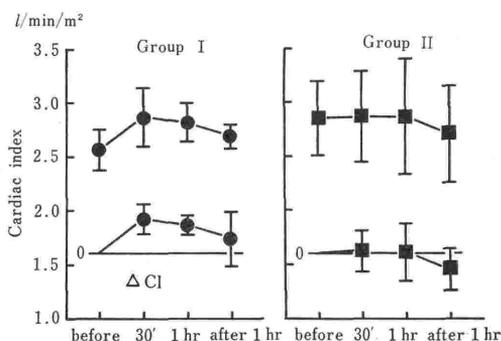


図 3. Glucagon 投与後の心係数推移

のに対し, II群では $2.85 \pm 0.34 \text{ l/min/m}^2$ から30分後 $2.86 \pm 0.42 \text{ l/min/m}^2$, 終了時 $2.86 \pm 0.53 \text{ l/min/m}^2$, 終了後1時間 $2.70 \pm 0.44 \text{ l/min/m}^2$ とほとんど変動がみられなかった. 投与前からの変化分 ΔCI は I群では30分後 $0.32 \pm 0.14 \text{ l/min/m}^2$, 終了時 $0.26 \pm 0.09 \text{ l/min/m}^2$, 終了後1時間 $0.14 \pm 0.25 \text{ l/min/m}^2$ と増加したのに対し, II群ではほとんど変動が認められなかった. 1回心拍出係数推移は両群に有意差はみられなかったが, I群においてのみ投与前の $30.1 \pm 2.2 \text{ ml/beat/m}^2$, から終了時に $32.7 \pm 2.2 \text{ ml/beat/m}^2$ ($P < 0.05$) と有意増加をみた. Glucagon の持続投与時の心筋収縮力増強作用は冠状静脈洞血 PcsCO_2 上昇をもたらすような心筋代謝賦活によってもたらされる可能性がきわめて大であることを示唆する所見であった.

VIII. Glucagon 投与時の insulin 動態

開心術後高血糖はよく知られた事実であり, 本来なら高血糖によって二次的に insulin 分泌が促進されるはずであるが, 開心術後は insulin 分泌が抑制された状態にある^{12,13}. また, うっ血性心不全³⁷, 急性心筋梗塞³⁸)でも insulin 分泌は少なく, 自律神経系ホルモン, とくに catecholamine は瞬内分泌を抑制し insulin 低値をもたらす³⁹. Insulin 低値は虚血心, あるいは代謝障害を有する心臓において心筋への糖輸送が阻害され, ひいては血行動態悪化がもたらされることは容易に推定しうる. Insulin 分泌促進因子としては表3に⁴²)しめすごとく多数因子が知られているが, glucagon は強力な分泌促進因子である.

開心術後症例では insulin 値は低値で glucagon 投与前値は $16.3 \pm 5.6 \mu\text{U/ml}$, ちなみに GIK 療法施行前の測定では $7.0 \pm 1.1.69 \mu\text{U/ml}$ と低値であった(図17). 動脈血 insulin 濃度 $20 \sim 200 \mu\text{U/ml}$ は^{43,44})健常人において糖輸送に効果があり, 細胞によって糖利用がもたらされるが, これら開心術後症例における動脈血 insulin 値ははるか低値であり, 代謝が円滑に行われないことをしめす. Glucagon の insulin 分泌促進作用に関して, glucagon の高血糖作用によって二次的に insulin 分泌が促進されるとされてきたが, 開心後では高血糖であるにもかかわらず低 insulin 血症であり,

表 3. インスリン分泌を促進, 抑制する諸因子⁴²⁾

- I. インスリン分泌促進因子
- A. 栄養素
 1. 糖・糖アルコール (glucose, mannose, fructose, xylitol など)
 2. アミノ酸 (arginine, lysine, leucine など)
 3. 脂肪酸とケトン体 (caprylate, butyrate, propionate など)
 4. 中間代謝産物 (pyruvate, glyceraldehyde など)
 - B. ペプチドホルモン (glucagon, gastrin, GIP, CCK-PZ secretin?, ACTH, VIP, substance P, bombesin など)
 - C. 自律神経ないしそれに関連する物質
 1. 迷走神経刺激 (methacholine など)
 2. 交感神経系 β 受容器刺激 (isoproterenol, salbutamol など)
 3. 交感神経系 α 受容器遮断剤 (phentolamine など)
 - D. 陽イオンのあるもの (K^+ , Ca^{2+} , Ca^{2+} ionophore)
 - E. sulfonyleurea 剤
 - F. その他 (monoamine oxidase 抑制剤, cyclic AMP, theophylline など)
- II. インスリン分泌抑制因子
- A. 自律神経系ないしそれに関連する物質
 1. 交感神経系 α 受容器刺激 (epinephrine, norepinephrine)
 2. 交感神経系 β 受容器遮断剤 (propranolol)
 3. DOPA, 5-HT (ドーパミン, セロトニン)
 - B. 糖代謝抑制物質 (2-deoxyglucose, mannoheptulose など)
 - C. somatostatin
 - D. その他 (diazoxide, Ca^{2+} 拮抗剤, anoxia, prostaglandin E など)

また Samols ら²⁾も glucagon 投与後, 血糖値上昇に先立って insulin 上昇をみ, 強力な分泌促進作用のあることを報告した.

今回の検索では glucagon 15 mg/時の持続点滴投与によったが (図 4), 動脈血 insulin 値は

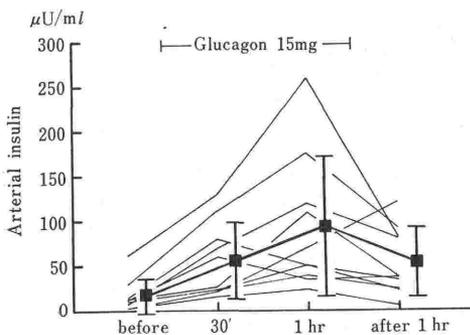


図 4. Glucagon 投与後の動脈血 insulin 値推移

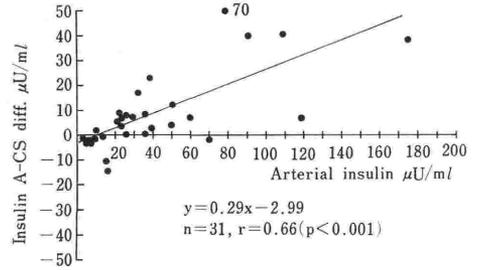


図 5. 動脈血 insulin 値に対する冠状動脈-静脈洞較差の関係

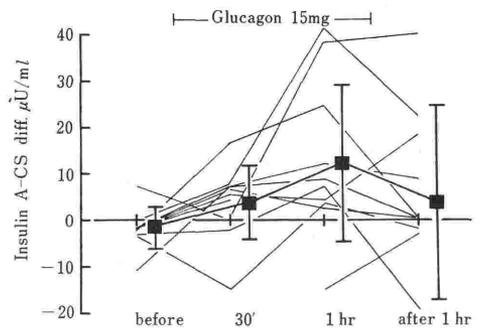


図 6. Glucagon 投与後の冠状動脈-静脈洞 insulin 較差推移

16.3 ± 5.6 $\mu\text{U}/\text{ml}$ から投与開始後 30 分で 55.7 ± 4.5 $\mu\text{U}/\text{ml}$, 投与終了時 93.0 ± 4.1 $\mu\text{U}/\text{ml}$ と代謝好転に必要な動脈血 insulin 値がえられた. Glucagon は急速に肝臓で破壊され, Grodsky ら⁴⁵⁾によると insulin 分泌は glucagon 投与中止後 1 分以内で基線に戻ることをみている. しかしながら, われわれの検索では, 動脈血 insulin 値は最大値をしめた投与終了時の 93.0 ± 4.1 $\mu\text{U}/\text{ml}$ から低下はしたが, 投与終了後 1 時間においても 53.2 ± 11.6 $\mu\text{U}/\text{ml}$ ($P < 0.01$) と投与前値に比し有意高値であった. 一般に心筋の基質摂取は動脈濃度に依存する. 図 5 は動脈血 insulin 値に対する冠状動脈-静脈洞較差の関係をみたものである. 動脈血 insulin 値増加に伴って冠状動脈-静脈洞較差は増し, 回帰式 $y = 0.29 X - 2.99$, $n = 31$, $r = 0.66$ ($P < 0.001$) でしめされた. これを glucagon 投与前後推移からみると (図 6), 投与前 $-1.5 \pm 1.4 \mu\text{U}/\text{ml}$ で負の値をしめたが, 30 分後 $3.9 \pm 2.5 \mu\text{U}/\text{ml}$, 終了時 $12.4 \pm 5.3 \mu\text{U}/\text{ml}$

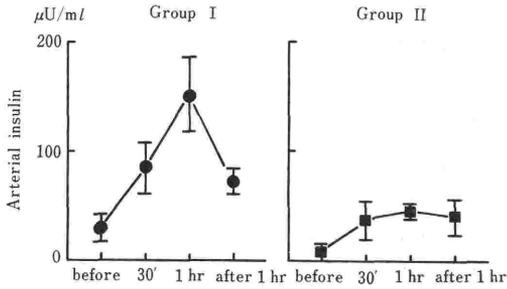


図 7. Glucagon 投与後の動脈血 insulin 値推移—I群, II群の比較検討

と投与中は動脈血 insulin 値上昇に伴って心筋内摂取が増し, 投与終了後1時間 $4.2 \pm 6.8 \mu\text{U/ml}$ と高値が維持された。

Insulin の標的器管における作用機序は不明であるが, その器管の代謝を促進させることは容易に考える。Glucagon 投与によって心筋代謝が好転した症例では, 冠状静脈洞 PcsCO₂ 上昇をみる。Glucagon 投与後の冠状静脈洞 PcsCO₂ 推移で PcsCO₂ $\geq 50 \text{ mmHg}$ となった I 群の動脈血 insulin 値推移は, II 群 PcsCO₂ $< 50 \text{ mmHg}$ に比しきわめて対照的で, 有意上昇をしめし, 投与前値の $28.0 \pm 12.1 \mu\text{U/ml}$ から 30 分後 $83.8 \pm 22.8 \mu\text{U/ml}$, 投与終了時 $152.3 \pm 34.2 \mu\text{U/ml}$, 投与終了後1時間においても $72.5 \pm 11.8 \mu\text{U/ml}$ と高値が維持された。これに対し II 群では投与前値 $8.5 \pm 1.8 \mu\text{U/ml}$ と低値ではあったが I 群とのあいだに有意差はなかった。II 群では glucagon 投与後の推移も軽微で, 30分後 $37.1 \pm 10.7 \mu\text{U/ml}$, 投与終了時 $44.8 \pm 6.4 \mu\text{U/ml}$, 投与終了後1時間 $40.3 \pm 16.4 \mu\text{U/ml}$ とわずかな増加をしめしたにすぎない (図 7)。

IX. Glucagon と心筋代謝

Glucagon は強力な adenylyl cyclase の活性化増強作用を有し, adenylyl cyclase は ATP からの cyclic AMP 形成を高める^{8,9,10}。Cyclic AMP は phosphorylase activity を高め, glycogen から glucose-1-phosphate を産生する。心筋ではグリコゲンの分解によって生じたピルビン酸は, TCA cycle によって完全に CO₂ と H₂O にまで酸化分解される。この過程は心筋細胞のミトコンドリアで行われ酸素を必要とする。また glucagon

の心筋収縮力増強作用は, glucagon によって増加した cyclic AMP が直接心筋に作用して, その収縮に必要な Ca の流れを増大させることによって起きるとされているが⁴⁶, その機序については未だ仮説の域を出ない。

しかしながら, LaRaia ら⁴⁷はラット摘出灌流心を使用し, glucagon と isoproterenol 等モル量投与により, 左室最大 dp/dt 左室最大収縮期圧を比較検討し, 左室最大 dp/dt は isoproterenol で $180 \pm 15\%$, glucagon で $150 \pm 12\%$ の増加, 左室最大収縮期圧はそれぞれ $90 \pm 10\%$, $70 \pm 5\%$ と増加することを見, propranolol により isoproterenol の作用はブロックされたが, glucagon のそれはブロックされなかった。Isoproterenol と glucagon の cyclic AMP 産生能を検討すると isoproterenol により $100 \pm 5\%$ の増加をしめしたが, glucagon では 10, 20, 50 秒後の cyclic AMP は増加しなかったことから, glucagon による心筋力増強作用は心筋中の cyclic AMP の変化には関係ないと結論した。また, Mayer ら⁴⁸はラットの Langendorf 灌流で, glucagon と epinephrine による cyclic AMP, 活性型 phosphorylase “a”, 心筋収縮力の変動を検討した。1 μg の等量投与による両者の心筋収縮に及ぼす影響を比較すると, epinephrine は glucagon の 2 倍, また cyclic AMP 濃度は約 4 倍の増加をしめし, glucagon は epinephrine に比し薬理作用発現までの時間が長く, Kreisberg ら⁴⁹もラット摘出心灌流法により glucagon 投与時の心筋 ATP レベルは不変であったと報告している。

Bourassa ら³⁵は glucagon 5 mg 投与時の心筋代謝を健常冠動脈10例, 冠動脈疾患18例で検索した。冠動脈疾患をもたない例では投与によっても正常の心筋乳酸摂取, 心筋酸素消費は不変であったが, 冠動脈疾患をもつ例では低値をとった心筋乳酸摂取は glucagon によって著しく増加し, 左室仕事量は心筋酸素消費量以上に増加し, 効率が改善されることがしめされた。

このように glucagon の投与時には心筋代謝は改善される。図 8 は 46 才女性, ASD+PS 例における投与前後の insulin, 血糖, 心係数, 冠状動脈洞 PcsCO₂, 心筋乳酸摂取率推移をみたものである。Glucagon 投与前, 血糖値は 233 mg/dl

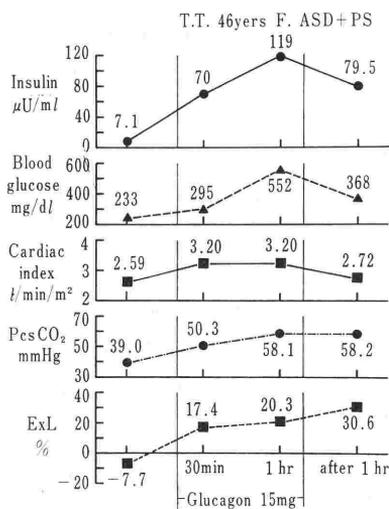


図 8. T. T. 46才女 ASD+PS 例における Glucagon 投与後の動脈血 insulin 値, 血糖, 心係数, PcsCO₂, ExL% 推移

と高値であるにもかかわらず動脈血 insulin 値は 7.1 μU/ml と低値で, 冠状静脈洞 PcsCO₂ 39 mm Hg, 心筋乳酸摂取率 -7.7% と乳酸産生の嫌気性代謝であった. Glucagon によって動脈血 insulin 値は投与終了時 119 μU/ml へと増加すると, 心筋代謝は嫌気性から好気性へと転じ, 心筋乳酸摂取率は 20.3% へと改善した. この症例における心筋代謝検索で注目すべきことは PcsCO₂ 上昇である. 動脈血 insulin 上昇に伴って心筋乳酸摂取率は改善し, TCA cycle の良好な回転に伴って増加したことを示唆する.

心筋内に摂取された糖は嫌氣的解糖によってピルビン酸にまで分解され, 十分に酸素が供給されている好氣的条件ではミトコンドリア内でピルビン酸脱水素酵素の作用で acetyl CoA に変化し, TCA cycle に入る. Acetyl CoA が TCA cycle で分解されるときに CO₂ と H⁺ が生じ, この H⁺ はミトコンドリア内の呼吸酵素系で NAD, FAD, coenzyme Q, cytochrome 系とわたり, 最終的に O₂ にわたされて H₂O が生成される. この心筋におけるエネルギー産生過程をみても冠状静脈洞 PcsCO₂ は心筋代謝, とくに TCA cycle の回転をしめす指標とみなすことができる. 一方, 冠状静脈洞血 PcsCO₂ 上昇に関して保岡ら⁵⁰⁾は,

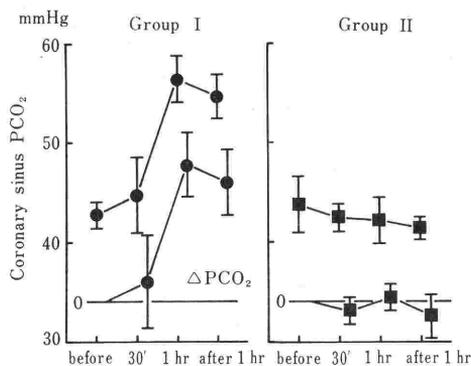


図 9. Glucagon 投与後の冠状静脈洞 PcsCO₂ 推移 — I 群, II 群の比較検討

実験的に冠灌流回路の断面積を対照の 90~95% 以上減少させると, 心筋酸素需要供給バランスが著しく負になり, 嫌気性代謝が始まり, そしてある程度の冠血流が維持されている場合には冠状静脈洞 PcsO₂ 低下にとどまらず PcsCO₂ の顕著な上昇をみているが glucagon 投与後の PcsCO₂ 上昇と同一メカニズムによるものでないことは明確である.

Catecholamine 投与時に左室心筋酸素消費増加と CO₂ 排泄増大をみることは Maxwell ら^{51~53)} の報告でもみられている.

Glucagon 投与後の冠状静脈洞 PcsCO₂ 推移から I 群: PcsCO₂ ≥ 50 mmHg, II 群 PcsCO₂ < 50 mmHg の 2 群に分類し, glucagon の投与後の心筋代謝推移を検討した (図 9). PcsCO₂ 推移によって 2 群に分類したので当然のことながら I 群では投与前値の 42.7 ± 1.3 mmHg から 30 分後 44.7 ± 3.8 mmHg, 投与終了時 56.4 ± 2.3 mmHg (P < 0.01), そして終了時 1 時間 56.4 ± 2.3, 54.7 ± 2.2 mmHg (P < 0.001) と有意に高値が認められた. これに対し, II 群では投与前の 43.7 ± 2.8 mmHg から 30 分後 42.3 ± 1.4 mmHg, 投与終了時 42.1 ± 2.3 mmHg, そして終了後 1 時間では 41.3 ± 1.1 mmHg と変動はほとんど認められなかった. この 2 群における他の基質の心筋代謝, 末梢における代謝推移を検討すると, 動脈血 insulin 値推移は I 群では 28.0 ± 12.1 μU/ml から 30 分後, 83.8 ± 22.8 μU/ml, 投与終了時 152.3 ± 34.2 μU/ml (P < 0.01) と有意に増加し, 終了

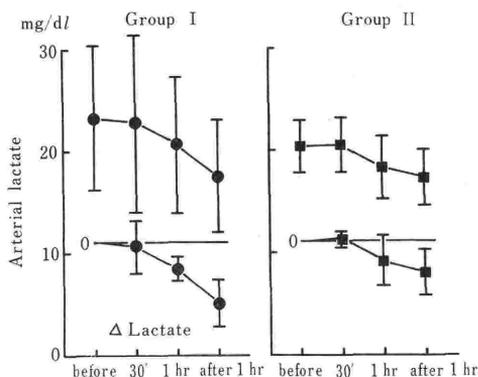


図 10. Glucagon 投与後の動脈血乳酸値推移—I群, II群の比較検討

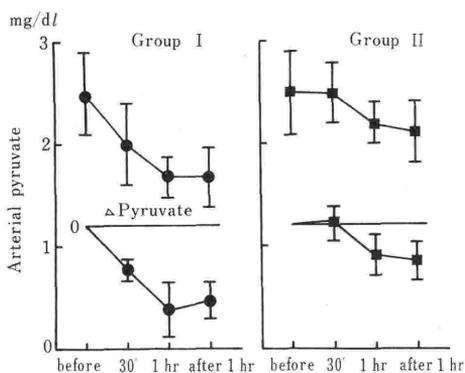


図 12. Glucagon 投与後の動脈血ピルビン酸値推移—I群, II群における比較検討

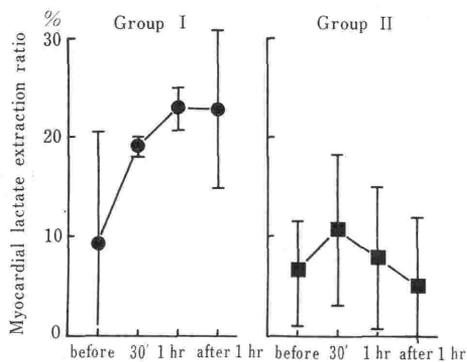


図 11. Glucagon 投与後の心筋乳酸摂取率推移—I群, II群の比較検討

後1時間で $72.5 \pm 11.8 \mu\text{U/ml}$ と高値であった。これに対しII群では投与前値が $8.5 \pm 1.8 \mu\text{U/ml}$ とI群に比し低値ではあったが有意でなく、glucagon 投与後の推移も $37.1 \pm 10.7 \mu\text{U/ml}$ 、投与終了時 $44.8 \pm 6.4 \mu\text{U/ml}$ 、終了後1時間 $40.3 \pm 16.4 \mu\text{U/ml}$ と増加は軽度であった(図7)。

動脈血乳酸値推移(図10)は、I群では投与前値の $23.2 \pm 7.1 \text{ mg/dl}$ から30分後 $22.7 \pm 8.7 \text{ mg/dl}$ 、投与終了時 $20.6 \pm 6.6 \text{ mg/dl}$ 、終了後1時間 $17.3 \pm 5.1 \text{ mg/dl}$ と低下傾向をしめし、減少度(Δ動脈血乳酸値)は30分後 $-0.5 \pm 2.6 \text{ mg/dl}$ 、投与終了時 $-2.6 \pm 1.2 \text{ mg/dl}$ 、終了後1時間 $-5.9 \pm 2.3 \text{ mg/dl}$ であり、II群の動脈血乳酸値推移、投与前 $20.2 \pm 2.6 \text{ mg/dl}$ 、30分後 $20.3 \pm 2.7 \text{ mg/dl}$ 、終了時 $18.2 \pm 3.1 \text{ mg/dl}$ 、投与終了後1時間 $17.2 \pm 2.8 \text{ mg/dl}$ 、Δ動脈血乳酸値は30分後 0.1 ± 0.4

mg/dl、投与終了時 $-2.0 \pm 2.5 \text{ mg/dl}$ 、投与終了後1時間 $-3.0 \pm 2.3 \text{ mg/dl}$ に比しその低下度はI群 > II群であった。

心筋乳酸摂取率もI群では投与前の $9.2 \pm 11.4\%$ から30分後 $18.9 \pm 1.0\%$ 、終了時 $22.8 \pm 2.1\%$ 、終了後1時間 $22.9 \pm 8.0\%$ と正常化の傾向がみられたのに対し、II群では投与前値の $6.2 \pm 5.2\%$ が、30分後 $10.7 \pm 2.6\%$ 、投与終了時 $7.9 \pm 7.1\%$ 、終了後1時間 $4.9 \pm 6.9\%$ と一時改善したもののその変動は軽微であった(図11)。

動脈血ピルビン酸値(図12)はI, II群ともに低下傾向をしめし、I群では投与前値の $2.5 \pm 0.4 \text{ mg/dl}$ から30分後 $2.0 \pm 0.4 \text{ mg/dl}$ 、投与終了時 $1.7 \pm 0.2 \text{ mg/dl}$ 、終了後1時間 $1.7 \pm 0.3 \text{ mg/dl}$ 、II群では $2.5 \pm 0.4 \text{ mg/dl}$ から30分後 $2.5 \pm 0.3 \text{ mg/dl}$ 、投与終了時 $2.2 \pm 0.2 \text{ mg/dl}$ 、終了後1時間 $2.1 \pm 0.3 \text{ mg/dl}$ と低下傾向をしめした。動脈血ピルビン酸も乳酸推移と同様にI群で減少度が大きであった。心筋ピルビン酸摂取率はI, II群ともにやや低下傾向をしめした。これは心筋の基質摂取が動脈血濃度に依存するので、動脈血値が低値となることを反映するものと考えられる。動脈血値に対する冠状動脈-静脈洞較差からみると心筋ピルビン酸代謝はむしろ改善傾向をしめしていた。

X. Glucagon と冠循環

Glucagon 投与時の冠状動脈-静脈洞酸素含量較差、心筋酸素摂取率(図13)には有意変動がみ

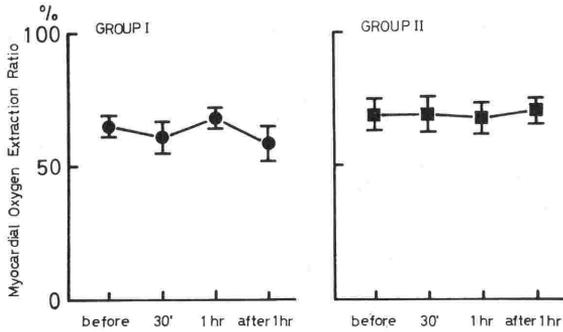


図 13. Glucagon 投与後の心筋酸素摂取率推移—I群, II群における比較検討

られなかった. TCA cycle の良好な回転は当然のことながら PcsCO₂ 上昇, 心筋酸素消費量増加をみるはずであるが, 今回の検索で心筋酸素消費率に著しい変化をみなかったことは Goldschlager ら⁵⁸⁾が指摘するごとく, 心筋酸素消費量増加は冠血流量増加によって代償されたものと解釈することができる.

冠状動脈を一定流量で灌流し, 冠血管抵抗を圧測定によって可能とした Moir ら⁵⁴⁾によると, 冠状動脈中 50 μg/kg の glucagon を投与した場合は, 心筋収縮力 45% 増加, 心拍数 38% 増加, 冠状動脈圧 22% 低下, 冠状動脈洞酸素飽和度は 79.7% から 63.7% への低下をみ, 冠血管抵抗の低下は収縮力増加に伴う代謝率亢進によるものとした. Rowe ら⁵⁵⁾も 50 μg/kg glucagon の投与で心拍数増加, 心拍出量増加, 全身ならびに冠血管抵抗の著しい低下をみ, 冠血流量は 33% 増加, 左室心筋酸素消費量は 68% 増加し, ブドウ糖, 乳酸, ピルビン酸などの基質心筋摂取率は著しく増加し, 冠状動脈洞 PcsCO₂ はカテコラミン投与時におけるのと^{51,52)}, 同等の上昇をみており, glucagon には二次的冠血管拡張作用のあることをみている.

開胸犬で左冠状動脈前下行枝に電磁流量計プローブを挿着し, 冠血流量を測定した Manchester ら⁵⁶⁾は glucagon 投与によって 114% 増加, 心筋酸素消費量 131% 上昇をみたが, 冠状動脈-静脈洞酸素含量較差に差をみなかった. 臨床例においても心カテーテル検査時 ¹³³Xe washout technique で冠血流を測定し, 冠血流 31% 増, 心筋酸素消費量 29% 増加をみたが冠状動脈-静脈洞酸素含量較

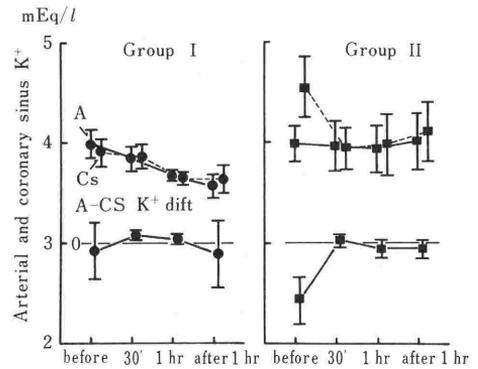


図 14. Glucagon 投与後の動脈血, 冠状静脈洞 K 値ならびに冠状動脈-静脈洞 K 較差推移—I群, II群における比較検討

差には変化をみていない. Goldschlager ら⁵⁴⁾も同様の結果をえている.

Glucagon の冠循環に及ぼす影響は, 実験的に直接測定した Rowe ら⁵⁵⁾, あるいは臨床例での Manchester ら⁵⁶⁾の成績からも明らかなごとく冠血流量は増加している. また glucagon 投与時には心筋代謝亢進によって心筋酸素消費量は増加することも多くのデータによってしめされている. したがって冠状動脈-静脈洞酸素含量較差に変化をしめさなかったことは臨床例においても冠血流量が増加したことを示唆するものである.

XI. 動脈血 K 値ならびに心筋 K 動態

Glucagon には肝における glycogenolysis によって血糖値を高めることは良く知られている¹⁾. また, 高血糖時には二次的に insulin 分泌が促進され, 細胞外液中の K が細胞内にとりこまれるために血請 K 値が低下するとする報告が多い. Glucagon 投与時にも同様のメカニズムによると考えられている^{7,17)}. しかしながら, glucagon の注射後初期の血糖と insulin の変動を詳細に観察した Samols ら²⁾は, 血中 insulin 濃度の増加が血糖値上昇に先立ってみられることから glucagon の insulin 分泌促進作用は膵 β 細胞に対する直接的な刺激によるものと考えた.

開心術後で検討したわれわれの測定結果では, glucagon 投与前の動脈血 K 値は 3.98 ± 0.1 mEq/l であり, 30分後 3.90 ± 0.13 mEq/l, 投与

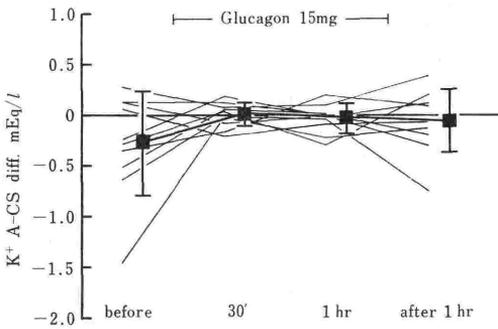


図 15. Glucagon 投与後の冠状動脈-静脈洞K較差

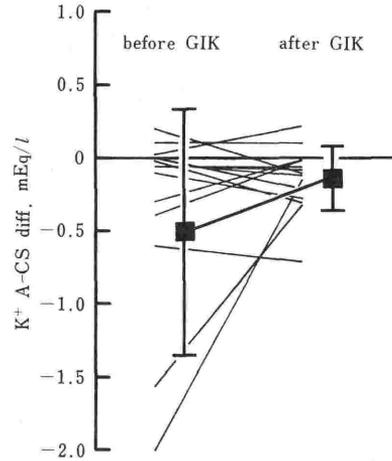


図 16. GIK 療法前後の冠状動脈-静脈洞K較差推移

終了時 3.79 ± 0.12 mEq/l, 終了後1時間 3.79 ± 0.16 mEq/l と有意でないが低下傾向をしめした. 冠状動脈-静脈洞 K 較差は glucagon 投与前 -0.29 ± 0.16 mEq/l で明らかに心筋からK遊失状態にあった. 動脈血K値について I 群, II 群を比較すると, I 群では投与前の 3.98 ± 0.14 mEq/l から投与後は漸減し, 投与終了後1時間で 3.57 ± 0.11 mEq/l となったのに対し, II 群では 3.98 ± 0.17 mEq/l から著変をみず, 終了後1時間では同レベルの 4.01 ± 0.28 mEq/l であった (図14). 心筋のK代謝は ATP に関連したエネルギー産生機構によってその出納は ± 0.06 mEq/l に維持される⁵⁷⁾. しかしながら, 低酸素血症によってエネルギー産生機構が障害されると細胞内は消失減少する. これは実験的心筋虚血時においても認められている⁵⁷⁾. 心筋K消失は同時に心筋乳酸摂取の低下, 左房圧上昇, 心電図上 ST 低下などと同時に認められる.

開心術中は心筋保護液の使用, 局所冷却によ

て心筋保護を計るが, 大動脈遮断による心筋超微細構造の変化, 同時に心筋代謝障害によって収縮に必要なエネルギー獲得が不十分で, もたらされた血行動態上の障害はさらに冠血流の低下をもたらし, 心筋からのK消失を助長する. Glucagon 投与前の冠状動脈-静脈洞較差が -0.29 ± 0.16 mEq/l と負の値をしめたことは, 術後急性期における心筋代謝の異常を反映するものであろう. 虚血心筋では効率が悪いが, 心筋収縮エネルギー獲得は嫌氣的解糖によってなされ, Morgan ら⁴⁰⁾は摘出ラットで糖輸送は細胞外糖濃度の函数であり, しかも insulin によって著しく糖輸送が高まり, 左室機能が改善されることをみている.

Glucagon 投与後の血中 insulin 値は投与前の 16.3 ± 5.6 μ U/ml から glucagon 15 mg 投与終

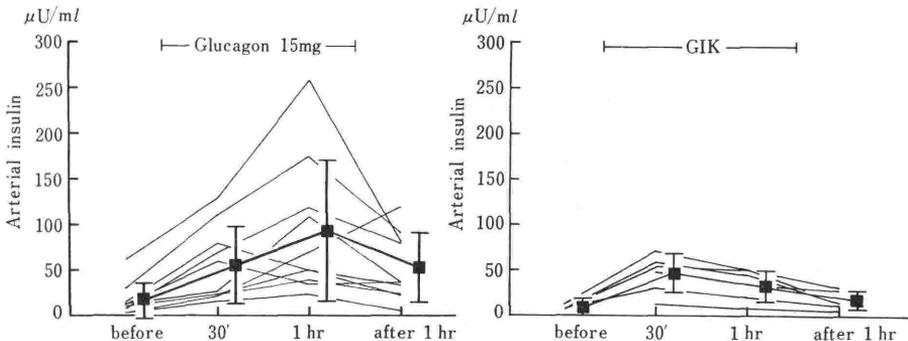


図 17. Glucagon 投与ならびに GIK 療法前後の動脈血 insulin 値推移

了時には $93.0 \pm 4.1 \mu\text{U/ml}$ へと有意に上昇し、心筋糖摂取を増すとともにK代謝も著しく改善され、正常心筋におけるK動態、すなわち冠状動脈-静脈洞K較差の $\pm 0.06 \text{ mEq/l}$ へと近接した値をとった(図15)。このK心筋内摂取を、われわれが開心術後に用いている GIK 療法(50%糖 100 ml, KCl 40 mEq, regular insulin 10 単位)時のものと比較すると、GIK 療法施行前ではその較差が $-0.41 \pm 0.22 \text{ mEq/l}$ の低値から終了後の較差 $-0.14 \pm 0.006 \text{ mEq/l}$ へと好転はしたが、正常心あるいは glucagon 投与時の較差よりは低値であった(図16)。これは GIK 療法時の動脈血 insulin 推移をみても、投与前 $7.0 \pm 1.69 \mu\text{U/ml}$ が投与中 $45.6 \pm 8.68 \mu\text{U/ml}$ 投与終了時 $31.3 \pm 7.9 \mu\text{U/ml}$ 、終了後1時間 $17.1 \pm 4.0 \mu\text{U/ml}$ と軽度増加をしめしたにすぎず(図16)。心筋K摂取も動脈血 insulin 値に応じた変動をしめしたにすぎないものと考えられる。

従来より glucagon には血清K値を低下させる作用があるが、心室筋の異所性刺激生成^{8,6,7)}、すなわち myocardial irritability を誘発しない利点が強調されている。この心臓の被刺激性亢進をみないこと、あるいは digitalis 中毒例で治療に抵抗性であったが、glucagon によって心室性頻拍を抑制しえた報告³⁰⁾も、心筋内K摂取増加によってもたらされたものと解釈することができる。

XII. ま と め

Glucagon は1968~1970年にわたって盛んに臨床例に応用され、多数の報告をみたが、1971年以降は臨床応用も数を減じた。作用機序が十分に解明されていないことが理由と考えられる。従来より glucagon の作用機序として、adenyl cyclase 活性上昇による cyclic AMP 増加が考えられ、われわれもこれを否定する根拠をもたない。そしてこの説に対する反論も少なくない。Glucagon 投与時の心筋代謝、血行動態ならびに insulin 動態から検討したわれわれの検索では、二次的に分泌された insulin 値上昇が、開心術後の障害心筋代謝を賦活し、その代謝好転に伴って血行動態も改善されることを示唆する結果をえた。抗不整脈作用も insulin 増加に伴う心筋への糖輸送、K移動増加に基づくものと考えられる。Glucagon 特

有の薬理作用を基礎ならびに臨床面から諸家の報告を含めて考察した。

文 献

- 1) Garcia, A., Williamson, J. R. and Cahill, G. F., Jr.: Effects of glucagon on gluconeogenesis. *Diabetes* **15**: 188~193, 1966.
- 2) Samols, E., Marri, G. and Marks, V.: Promotion of insulin secretion by glucagon. *Lancet* **2**: 415~416, 1965.
- 3) Farah, A. and Tuttle, R.: Studies on the pharmacology of glucagon. *J. Exptl. Pharmacol. Exptl. Therp.* **129**: 49~55, 1960.
- 4) Whitehouse, F. W. and James, T. N.: Chronotropic action of glucagon on the sinus node. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **122**: 823~826, 1966.
- 5) Moir, T. W. and Nayler, N. G.: Coronary vascular effects of glucagon in the isolated dog heart. *Circ. Res.* **41**: 29~34, 1970.
- 6) Glick, G., Parmley, W. W., Wechsler, A. S. et al.: Glucagon: Its enhancement of cardiac performance in the cat and dog and persistence of its inotropic action despite beta receptor blockade with propranolol. *Circ. Res.* **22**: 789~799, 1968.
- 7) Williams, J. F., Childress, R. H., Chip, J. N. et al.: Hemodynamic effects of glucagon in patients with heart failure. *Circulation* **39**: 38~47, 1969.
- 8) Brown, H. D., Chattopadhyay, S. K., Mathews, W. S.: Glucagon stimulation of adenylyl cyclase activity of cardiac muscle. *Naturwissenschaften* **55**: 181~182, 1968.
- 9) Levey, G. S., Epstein, S. E.: Activation of adenylyl cyclase by cat and human heart. *Circ. Res.* **24**: 151~156, 1968.
- 10) Murad, F., Vaughn, M.: Effect of glucagon on rat heart adenylyl cyclase. *Biochem. Pharmacol.* **18**: 1053~1059, 1969.
- 11) 山田崇之: 心筋保護—主として血行動態ならびに心筋代謝からの検討。日胸外会誌 **27**: 475~477, 1979.
- 12) Baum, D., Dillard, D. H., Porte, D.: Inhibition of insulin release in infants undergoing deep hypothermic cardiovascular surgery. *New Engl. J. Med.* **279**: 1309~1314, 1968.
- 13) Allison, S. P.: Changes in insulin secretion during open-heart surgery. *Brit. J. Anaesth.* **43**: 138~143, 1971.
- 14) Regan, T. J., Lehan, P. H., Henneman, D. H., et al.: Myocardial metabolic and contractile responses to glucagon and epinephrine. *J. Lab. Clin. Med.* **63**: 638~647, 1964.
- 15) Kones, R. J.: Cardiogenic shock: mechanism and management. Futura Publishing Company, p. 282~283, 1974.
- 16) Klein, S. W., Morch, J. E. and Mahon, W. A.:

- Cardiovascular effects of glucagon in man. *Canad. Med. Assn. J.* **98**: 1161~1164, 1968.
- 17) Parmley, W.W., Glick, G. and Sonnenblick, E.H.: Cardiovascular effect of glucagon in man. *New Engl. J. Med.* **279**: 12~17, 1968.
- 18) Linhart, J. W., Barold, S. S., Cohen, L. S. *et al.*: Cardiovascular effects of glucagon in man. *Amer. J. Cardiol.* **22**: 706~710, 1968.
- 19) Murtagh, J. G., Bin, P. F. and Las, S. *et al.*: Haemodynamic effects of glucagon. *Brit. Heart J.* **32**: 307~315, 1970.
- 20) Greenberg, B.H., McCalister, B. P. and Frye, R.L.: Hemodynamic effects of glucagon in patients with coronary artery disease at rest and during mild exercise. *Clin. Res.* **17**: 243, 1969.
- 21) Amsterdam, E. A., Zelis, R., Spann, F. J. *et al.*: Cardiocirculatory effects of glucagon in patients with congestive heart failure and cardiogenic shock. *Amer. J. Cardiol.* **25**: 82, 1970.
- 22) Vaughn, C. C., Warner, H. R., Nelson, R. M.: Cardiovascular effects of glucagon following cardiac surgery. *Surgery* **67**: 204~211, 1970.
- 23) Gregory, J., Mueller, H., Gnoj, J. *et al.*: Effects of glucagon on cardiovascular dynamics and myocardial metabolism in the low output state. *Clin. Res.* **17**: 243, 1969.
- 24) Parmley, W.W., Matloff, J.M., Sonnenblick, E. H.: Hemodynamic effects of glucagon in patients following prosthetic valve replacement. *Circulation* **39** (suppl. I): 163~167, 1969.
- 25) 坂本 徹, 山田崇之, 十九浦敏男ほか: 心臓手術管理と Glucagon-血行動態への応用および心蘇生薬としての利用. 胸部外科 **30**: 824~827, 1977.
- 26) Brogan, E., Kozonis, M. C., Overy, D. C.: Glucagon therapy in heart failure. *Lancet* **I**: 482~484, 1969.
- 27) VanderArk, C. R., Reynolds, E. W.: Clinical evaluation of glucagon by continuous infusion in the treatment of low output states. *Amer. Heart J.* **70**: 481~487, 1970.
- 28) Nord, H. J., Fontanes, A. L., Williams, F. J., Jr.: Treatment of congestive heart failure with glucagon. *Ann. Int. Med.* **72**: 649~653, 1970.
- 29) Wilcken, D. E. L. and Lvoff, R.: Glucagon in resistant heart failure and cardiogenic shock. *Lancet* **2**: 1315~1317, 1970.
- 30) Kones, R. J., Phillips, J. H.: Glucagon in congestive heart failure. *Chest* **58**: 392~397, 1971.
- 31) Polumbo, R. A., Leighton, R. F. and Weissler, A. M.: Efficacy of isoproterenol-glucagon infusion in patients with heart disease. *Circulation* **44**: 786~792, 1971.
- 32) Gold, H. J., Prindle, K. H., Levey, G. S. *et al.*: Effects of experimental heart failure on the capacity of glucagon to augment myocardial contractility and activate adenylyl cyclase. *J. Clin. Invest.* **48**: 999~1006, 1970.
- 33) Goldstein, R. E., Skelton, C. L., Levey, G. S. *et al.*: Effects of chronic heart failure on the capacity of glucagon to enhance contractility and adenylyl cyclase activity of human papillary muscles. *Circulation* **44**: 638~648, 1971.
- 34) Strauer, B. E.: Influence of glucagon on myocardial mechanics of papillary muscles obtained from patients with chronic congestive failure. *Naunyn-Schmiedeberg Arch. Pharm.* **270**: 90~95, 1971.
- 35) Bourassa, M. G., Eibar, J., Campeau, L.: Effects of glucagon on myocardial metabolism in patients with and without coronary artery disease. *Circulation* **42**: 53~60, 1970.
- 36) 山田崇之, 金子 博, 今関隆雄ほか: 代謝賦活剤による開心術後低心機能の治療—心筋代謝, 血行動態からの検討. 第32回日本胸部外科学会総会発表.
- 37) Sharma, B., Majid, P. A., Parkishi, B. C. *et al.*: Insulin secretion in heart failure. *Brit. Med. J.* **2**: 396~398, 1970.
- 38) Taylor, S. H., Saxton, C., Majid, P. A. *et al.*: Insulin secretion following myocardial infarction with particular respect to the pathogenesis of cardiogenic shock. *Lancet* **2**: 1373~1377, 1969.
- 39) Porte, D., Graber, A. L., Kuzuya, T. *et al.*: The effect of epinephrine on immunoreactive insulin levels in man. *J. Clin. Invest.* **45**: 228~236, 1966.
- 40) Morgan, H. E., Henderson, M. J., Regan, D. M. *et al.*: Regulation of glucose uptake in muscle: I. Effects of insulin and anoxia on glucose transport and phosphorylation in the isolated, perfused heart of normal rats. *J. Biol. Chem.* **276**: 253~261, 1961.
- 41) Weissler, A. M., Altschuld, R. A., Gibb, L. E. *et al.*: Effect of insulin on the performance and metabolism of the anoxic isolated perfused rat heart. *Circ. Res.* **32**: 108~116, 1973.
- 42) 葛谷信貞, 矢内原昇, 葛谷 建, 兼子俊男: インシュリン. 講談社, p. 39, 1980.
- 43) Sönksen, P. H., Srivastava, M. C., Tomkins, C. V. *et al.*: Growth hormone and cortisol responses to insulin infusion in patients with diabetes mellitus. *Lancet* **2**: 155~159, 1972.
- 44) Christensen, N. J. and Orskow, H.: The relationship between endogenous serum insulin concentration and glucose uptake in the forearm muscles of nondiabetics. *J. Clin. Invest.* **47**: 1262~1268, 1968.
- 45) Grodsky, G. M., Bennett, L. L.: Effect of glucose "pulse" glucagon, and the cations Ca^{++} , Mg^{++} , and K^{+} on insulin secretion in vitro. *J. Clin. Invest.* **45**: 1038, 1966.
- 46) Epstein, S. E., Skelton, C. L., Levey, G. S. *et al.*: Adenylyl cyclase and myocardial contractility. *Ann. Int. Med.* **72**: 561~578, 1978.
- 47) LaRaia, P. J., Craig, R. J., Reddy, W. J.: Glucagon: effect on adenosine 3', 5'-monophos-

- sphate in the rat heart. *Amer. J. Physiol.* **215**: 968~970, 1968.
- 48) Mayer, S. E., Namm, D. H., Rice, L.: Effect of glucagon on cyclic 3', 5'-AMP, phosphorylase activity and contractility of heart muscle of the rat. *Circ. Res.* **26**: 225~233, 1970.
- 49) Kreisberg, R. A.: Metabolic effects of glucagon in the perfused rat heart. *Amer. J. Physiol.* **207**: 721~727, 1964.
- 50) 斎藤隆雄 編: 心筋虚血と麻酔. 克誠堂, 1979.
- 51) Maxwell, G. M., Castillo, C. A., White, D. H. *et al.*: Induced tachycardia: its effects upon the coronary hemodynamics, myocardial metabolism and cardiac efficiency of the intact dog. *J. Clin. Invest.* **37**: 1413~1418, 1958.
- 52) Maxwell, G. M., Rowe, G., Castillo, C. A. *et al.*: The effect of dopamine (3-hydroxytyramine), upon the systemic, pulmonary and cardiac hemodynamics and metabolism of intact dogs. *Arch. Int. Pharmacodyn.* **129**: 62~70, 1960.
- 53) Goldschlager, N., Robin, E., Cowan, C. M. *et al.*: The effect of glucagon on the coronary circulation in man. *Circulation* **40**: 829~837, 1969.
- 54) Moir, T. W., Nayler, W. G.: Coronary vascular effects of glucagon in the isolated dog heart. *Circ. Res.* **26**: 29~34, 1970.
- 55) Rowe, G. G.: Systemic and coronary hemodynamic effects of glucagon. *Amer. J. Cardiol.* **25**: 670~674, 1970.
- 56) Manchester, J. W., Parmley, W. W., Matloff, J. M. *et al.*: Effects of glucagon on myocardial oxygen consumption and coronary blood flow in man and in dog. *Circulation* **41**: 579~588, 1970.
- 57) Case, R. B., Nasser, M. G., Crampton, R.: Biochemical aspects of early myocardial ischemia. *Amer. J. Cardiol.* **24**: 766~774, 1969.