

総説

グルカゴンの心臓に及ぼす作用と麻酔

斉藤隆雄* 岡崎亀義* 坂田正策*

はじめに

実験動物の心臓に対するグルカゴンの陽変時変力作用が Farah¹⁾によって報告されたのは1960年のことである。以来この面でのいくつかの特徴と問題点とが指摘されて今日に到っている。薬理作用の特徴からみて当然とも思われるが、現時点では「心臓刺激」を目的としたグルカゴンの臨床応用は急性心筋梗塞後の心不全、開心術後の低心拍出量症候群 (LOS)、とくに術前から β -遮断薬やジギタリス剤を投与された例などの治療、そしてある種の不整脈の治療などに主眼があるようにみえる。最近ではこれらに代謝面からの心筋保護の目的も加味され重視される傾向にある^{3-5, 51-54)}。

ハロセン麻酔下のイスおよびネコにグルカゴンを投与すると心室性不整脈を惹起することなしに心活動促進効果が得られ、その作用はプロプラノロールに阻害されることがないとした Katz らの報告²⁾は麻酔中の症例に対する応用に広く道を開いたものと思われた。しかしその後麻酔に関連したグルカゴンの応用については数編の論文が提出されたが^{6-9, 68)}質、量とも必ずしも満足すべき状態ではないし注目を集めたようにも思われなかった。したがってこの事柄についての麻酔科医の認識は不十分なようにみうけられる。

本稿においては著者らの実験成績ならびに臨床使用経験を交えながら心臓血管系に及ぼすグルカゴンの作用を解説的に述べるとともに麻酔科臨床における応用の可能性を検討してみた次第である。

一般的な知識

膵から抽出された物質のなかに動物に投与すると血糖上昇作用を示すものがあることは Murlin ら¹⁰⁾によって1923年に報告され、Kimbal および Murlin はこの物質を Glucagon と名付けた¹¹⁾。Banting および Best が Insulin を分離したのが1921~1922年であり^{12, 13)}、Abel¹⁴⁾により結晶インスリンの得られたのが1926年であることとくらべてみると、その発見自体は決して遅かったわけではない。しかし華やかな脚光を浴びたインスリンにくらべてグルカゴンの方は物質自体も研究者も最初はあまり注目されなかったようである。Staub, Sinn および Behrens によってブタ膵から結晶グルカゴンが得られたのは1953年¹⁵⁾、ウシからの抽出はさらに後のことである。またグルカゴンおよびエピネフリンの血糖上昇作用の研究が Cyclic AMP の発見につながったことは特筆されてよい²³⁾。

図1にグルカゴンの構造を示す。29個のアミノ酸から成る分子量3485のポリペプチドである。膵の Langerhans 島の α 細胞から分泌される。

Parenteral route から投与されると血糖値を上昇させる。この作用は膵島 β 細胞から分泌されるインスリンと正反対であって、この意味で両者は拮抗関係にあるホルモンである。インスリンの作用が糖はじめエネルギー源の貯蔵であるのに対して、グルカゴンのそれは動員である。飢餓、ストレスなどでグルカゴンの分泌が刺激される反面、インスリン分泌は抑制され、グリコーゲン分解、糖新生、脂肪の分解などが促進される。

* 徳島大学医学部麻酔学教室

生減少, 糖新生増加, phosphorylase 活性増大, 脂肪分解増加, 蛋白分解増加, K^+ 放出増加, Ca^{2+} 放出増加, TCA cycle の活発化などを惹起するところのグルカゴンの作用は adenylyl cyclase の活性増大を介する cyclic AMP の産生増大によるものであるとえられることはすでに述べたが, phosphorylase 活性化や cyclic AMP の産生増大は心筋においても顕著に認められるようである。このようなグルカゴンの代謝面への作用と陽変時変力作用とがホルモン作用の 2nd messenger であるところの cyclic 3', 5' AMP の増加を介して起きるものと推定されている¹⁸⁾。両方の作用はカテコラミンの場合と同様に上記のメカニズムで当然一元的に一連の作用群として説明できるものと考えられる。代謝に及ぼす作用と心機能に及ぼす作用とは別ものではないのである。

血行動態や心機能面への影響からみるとグルカゴンは α , β 両作用を示すアドレナリンよりは β 作用のみを示すイソプロテレノール (イソプロと略) に近い性質をもっている。

またカテコラミンの陽変時変力作用がプロプラノロールなど β 遮断薬で阻害されるのに対してグルカゴンの心臓刺激作用はプロプラノロールの影響を受けないことは興味深い^{2, 9, 16, 19, 20, 24, 41, 53)}。グルカゴンの循環器系に及ぼす作用は交感神経 β 受容体を介さずに別の受容体を通じて発揮されるものと考えられる。またレセルピン前処置をして adrenergic axon のカテコラミンを涸渇させたのちにグルカゴンを投与しても, グルカゴンの陽変時変力作用は影響を受けないとされる^{1, 2, 9, 19, 20, 24, 37)}。レセルピンによって生ずる直接型交感神経作動性アミン (とくにカテコラミン) への “super-sensitivity” もそしてグルカゴンのカテコラミン分泌促進作用もグルカゴン投与後の不整脈発生率を増加させなかったとすると, グルカゴンの抗不整脈作用にはとくにメカニズムの面で興味深いものがある。

グルカゴンの心臓刺激作用はその血糖上昇作用を介するものでもないようで, あらかじめインスリンを投与してあるイヌにグルカゴンを投与してみたところ, グルカゴンの陽変時変力作用がインスリン前処置で影響を受けたようには見えなかったとの報告もある²⁰⁾。

グルカゴンはジギタリス飽和後の心臓でさらに収縮力増大を惹起するが (相加的), ジギタリス投与で催起された不整脈を悪化させず, かえって一種の抗不整脈作用を呈するという。しかし, 一般に慢性心不全に陥り, ジギタリス剤もあまり有効でなくなった症例ではグルカゴンの陽変時変力作用は明らかでない^{20, 25, ~27, 55)}。

強心配糖体もその陽変力作用がレセルピン前処置や β 遮断薬投与によって減殺されることはないとされる。

グルカゴンの陽変力作用も強心配糖体のそれもともに交感神経系の刺激やカテコラミンの分泌促進を介して起きるものではなさそうである。

陽変力作用を示す薬剤のうちカテコラミン, メチルキサンチン, グルカゴン, 強心配糖体の 4 者について心筋の興奮収縮連関の面から概観してみると, 4 者すべてについて Na^+ , K^+ , Ca^{2+} などの動きに関係した興奮収縮連関の activation を通して陽変力作用を発揮するようである^{28~30)}。カテコラミンおよびグルカゴンの両者では, adenylyl cyclase を活性化し, cyclic AMP の産生を増大させ, その結果 vesicle preparation が Ca^{2+} の蓄積増加を起こすことが陽変力作用の機序とされる。メチルキサンチンも effector site における cyclic AMP の増加を招来するが, 産生増大ではなく phosphodiesterase 阻害による分解抑制をするという。また Ca^{2+} 等の動きを介しての positive inotropic action 発現の機序も細部でカテコラミンとは多少違うとの考えもあるようである。この点については未だ明確な結論が得られていないとしておく方が無難かもしれない。

強心配糖体についてはまだかなり議論があるようで詳細はいずれの説を採用すべきか不明な点が多い。ジギタリスはいわゆる心筋代謝に直接の影響はない。Cyclic AMP の増加 (産生増加ないし分解抑制) を介さないで陽変力作用を呈するところは他の 3 者と明らかな相違があるわけである。しかし Ca^{2+} や関連のイオンの動きに影響することで興奮収縮連関に作用し, 陽変力作用を呈するという点からいえば共通であるといえる。

麻酔への応用についての考察

血糖上昇作用はこのさいあまり問題にならない。

麻酔中あるいは術後に発生する低血糖に対してはブドウ糖の静注の方が実際的で簡便である。術前糖尿病のある手術患者の血糖値の調節はインスリンとブドウ糖を適宜併用して行われるのが普通であろう。したがって血糖値を上げるという「本来の」作用を麻酔の臨床に応用する可能性はきわめて小さいといってよかろう。ただし既述のようにグルカゴンのエネルギー動員作用と心臓刺激作用は表裏一体ともいえるものであって、「本来の」……という表現はあるいは些か適切でないかも知れない。

主として応用の対象になるのは Katz ら²⁾の指摘のようにグルカゴンの陽変時変力作用ならびに心筋代謝に及ぼす影響である。

さて実際に塩酔中の患者に投与した場合の程度の変化を起こすものかを調べてみた。対象には16~30歳の一般状態良好な(ASA分類Ⅰに相当)、小手術を受ける予定の患者30名を選んだ。前投薬は麻酔導入45分前にアトロピン 0.5mg を筋注するだけとした。サイアミラル 300~350mg, SCC 40mg を静注して気管内挿管し, GOF (笑気 4l/min, 酸素 2l/min, ハロセン 1%) で維持し, パンクロニウム 4 mg を静注して調節呼吸を行った。30名を10名ずつの3群に分け, Ⅰ群には 50 mcg/kg, Ⅱ群にはプロプラノロール 50mcg/kg を静注後 5分経ってから 50mcg/kg のグルカゴン, 第Ⅲ群ではグルカゴン 100mcg/kg のみをそれぞれ

れ1分かけて静注した。血圧, 心拍数, 心電図所見の変化を表2にまとめて示す。グルカゴン等の静注は原則としてハロセン吸入開始後少なくとも30分を経過して血圧, 脈拍等が安定し, 手術が開始されない時点で行ったが, 少数例では軽い手術刺激が加わった状態のもとで静注されたものもある。ただし後者においても循環動態は安定していて刺激による影響は無視できると判断された。

表2をみると変化がきわめて軽微なことに気がつく。ほぼ同一条件の雑種成犬を対象としてグルカゴンの効果をみた成績(表3)とは大差がある。著者はまず動物実験を行ってその顕著な陽変時変力作用に強い印象を受けたが, その後実施した臨床例での観察では人体の温和な反応ぶりに再び強い印象を受けた次第である。グルカゴンの作用についてヒトと実験動物についての種差の指摘は多くの報告者が行っている^{43,52,57,58)}。一部には観察条件の差も加味して説明しようとする者⁵²⁾もあるが, 本来の「種差」による面が大きいと思われる。臨床例では動物実験で投与したグルカゴンの2倍量, 100mcg/kg を静注しても(表2, 第Ⅲ群)心拍数は毎分平均10拍前後の増加を示し, 血圧が収縮期, 拡張期ともごく軽微な下降をみせたにすぎなかった。ただし反対方向に変化したものが少なかったため統計的には有意の変化ということになった。Ⅰ, Ⅲ群間で有意差を認めたのは心拍数の増加についてであった。

表 2. GOF 麻酔中の患者におけるグルカゴンの血圧, 心電図所見に及ぼす影響
欄内は mean±SD

	グルカゴン 50mcg/kg n=10		プロプラノロール 50mcg/kg 後グルカゴン 50mcg/kg n=10		グルカゴン 100mcg/kg n=10	
	静注前	静注5分後	静注前	静注5分後	静注前	静注5分後
収縮期圧	132.1±7.7	125.9±7.2**	132.2±5.7	128.1±5.8	133.2±6.7	125.5±4.4*
拡張期圧	77.5±5.9	74.0±4.6	73.6±7.4	75.5±2.5	74.5±5.5	70.5±4.4**
心拍数	70.0±4.1	77.0±5.9**	67.3±6.1	74.5±4.4**	70.5±5.0	83.0±5.9**+
心電図所見	sinus	wandering pace maker 1 case others sinus	sinus	sinus	sinus	sinus

註1 静注前後の値の有意差 * P<0.05 **P<0.01

註2 プロプラノロール非投与 50mcg/kg 群と 100mcg/kg 群との有意差
+P<0.05 ++P<0.01

註3 グルカゴン 50mcg/kg 群でプロプラノロール投与の有無による有意差
§P<0.05 §§P<0.01

表 3. ハロセン麻酔中 (N₂+O₂+ハロセン) のイヌにグルカゴンを投与したときの心臓血管系の反応
欄内は mean±SD

	対 照 群 n=10		プロプラノロール 50mcg/kg 静注 5分後 n=10	
	対 照 値	グルカゴン 50mcg/kg 静注 5分後	対 照 値	グルカゴン 50mcg/kg 静注 5分後
心 拍 数	127±26 (100)	227±54** (178±36)	134±38 (100)	211±43** (158±20)
収縮期大動脈圧 (mmHg)	110±12 (100)	100±19 (91±19)	115±23 (100)	106±19 (92±18)
拡張期大動脈圧 (mmHg)	80±13 (100)	72±16 (90±23)	83±17 (100)	74±20 (89±29)
ECG pattern	sinus	sinus	sinus	sinus
心 拍 出 量 (l/min)	1.12±0.20 (100)	1.77±0.40** (158±22)	0.99±0.21 (100)	1.49±0.34** (150±23)
末梢血管抵抗 (PRU)	4.84±1.11 (100)	2.77±1.90* (57±21)	5.68±1.93 (100)	3.41±1.52** (60.0±24)
左室内圧 (収縮期) (mmHg)	109±19 (100)	106±17 (97±16)	114±24 (100)	108±18 (95±17)
LV dp/dt max (mmHg/sec)	1590±390 (100)	2410±520** (152±22)	1722±399 (100)	2544±581** (147±23)
PaO ₂	150.2±45.0		146.3±33.5	
PaCO ₂	36.4±5.3		38.5±4.2	
pHa	7.391±0.054		7.346±0.071	

(註) 1. カッコ内は対照値を100とした場合のグルカゴン投与後の値
 2. グルカゴン静注前後の値の有意差 * P<0.05 ** P<0.01
 3. プロプラノロール投与の有無によるグルカゴンの効果の有意差 + P<0.05 ++ P<0.01
 4. イヌの体重: 12.3±2.7kg

グルカゴン 50mcg/kg 静注の効果は、事前に 50mcg/kg のプロプラノロールを投与してあってもなくても統計的には有意差はみられないことを知った (I, II群間には全パラメータについて有意差なし)。プロプラノロールの事前投与を受けている患者においても軽微ながら心臓刺激作用を認め得たわけである。

心拍出量, 心収縮性を示すパラメータ等についての観察は行わなかったが, 心拍数および血圧等の動きからみて大きな動きがあったとは考えにくい。少なくとも全身状態良好な若い成人においてはこの程度の温和な作用を発揮するだけであるとすると麻酔中の使用については投与量をも含めて考え直してみなければならぬであろう。また, 普通の手術に用いられる深さの GOF 麻酔のもとではグルカゴン投与による不整脈の発生は皆無といってよいとの成績を得たわけである。Katz ら²⁾ が動物実験で報告した成績を臨床例で確めたことになる。

表3は雑種成犬10頭(体重12.3±2.7kg)を用いてグルカゴンの血行動態等に及ぼす作用を観察した成績である。サイアミラル 0.5g を静注, 気管内挿管し, SCC 40mg を筋注, 塩酸モルヒネ 10mg を静注, Harvard pump を用いて人工呼吸を行った。1%ハロセンを酸素および窒素の混合ガスを carrier gas として 4 l/min の流量で用い, O₂/N₂ の混合比やレスピレータの作動状態を, PaO₂ 100 mmHg, PaCO₂ 35—40 mmHg を目標として調節した。表3の血液ガス等の値はグルカゴン静注直前のものである。N₂+O₂+ハロセン混合気を1時間吸入させているあいだに必要なカニューレクションや機器装着を終え, 循環動態が安定したところでグルカゴン 50 mcg/kg を静注投与した。グルカゴンの作用は急速に発現して約5分でピークに達し, 15~20分でほぼ消退し約50分で完全に対照レベルにもどるのが常であった。

グルカゴン静注後約1時間を経過して循環動態が再び対照時の水準に復帰した時点でプロプラノ

ロール 50 mcg/kg を静注, 5 分間経過したところで再びグルカゴン 50 mcg/kg を静注した。

観察したパラメータは心電図, 大動脈圧, 左室内圧およびその一次微分値, 心拍出量, 末梢血管抵抗などである。侵襲(開胸, 剝離, プローブ装着など)を少なくするため心拍出量計測には大動脈圧波形を用いる pulse contour 法³¹⁾を若干の裏付け実験のうえで応用した。

イヌでは 50 mcg/kg のグルカゴン静注はきわめて強い陽変時変力作用をひき起こし, ヒトの場合とは明らかな差を示した。プロプラノロール 50 mcg/kg を事前投与してもほぼ同程度の変化をひき起こしグルカゴンの作用のなかでプロプラノロールによって統計的に有意の影響を受けたパラメータはひとつもなかった。グルカゴンの陽変時変力作用ならびに末梢血管拡張作用はプロプラノロール事前投与の有無とはほぼ無関係に(平均値では些かの差はあるにしても), 著明に認められたわけである。

顕著な心拍数増加, 収縮期ならびに拡張期圧の軽度下降, 心拍出量の著増と末梢血管抵抗の大幅な低下, LV dp/dt max の著しい増大などがその大要である(表3), これだけ強力な心臓刺激作用にもかかわらず心電図所見は洞性頻脈の像を呈したに過ぎず, 不整脈の発生をみたものは1例もなかった。この程度の麻酔条件ではヒト, イヌとも動脈血ハロセン濃度は 10~13 mg/dl の水準にあることが多く³²⁾, 浅~中等度の深さのハロセン麻酔に相当するが, グルカゴンの投与が不整脈発生につながらなかったことは臨床的に大いに意味がある。

不整脈に関することを除いては表3にみられるグルカゴンの作用はイソプロのそれに非常によく似ているように見える。ハロセン麻酔(GOFを含む)時にも危険な不整脈の心配なしに, 些か温和すぎる嫌いはありながらイソプロ様の作用を期待できるというのが大きな特徴といえよう。

ジギタリス, キニジン, プロカインアマイド等の投与でひき起こされた心電図異常を含む中毒作用に対して少なくとも不整脈を悪化させずかえって治療的に作用するとの報告もあり^{33, 39, 55)}, それ自身ある種の抗不整脈作用をもつようである。

房室興奮伝導がグルカゴン投与によって速くな

るとの報告があるが³³⁾, 一方グルカゴンは洞結節の自動性を亢進させ, 心房内伝導を改善するが房節結節あるいは心室内伝導速度には影響しないとの説³⁴⁾, 投与前に障害がある例ではいずれの部位にも大して作用しないとの論文などもあり³⁵⁾, これが抗不整脈作用とどのように結びつくのかは十分明らかでない。しかし, おもな作用機序は房室結節より上部へのグルカゴンの作用にあるようである³⁸⁾。Cohn ら⁵⁵⁾は洞房結節の自動性促進, 房室伝導の促進, 血清 K⁺ への影響(一旦上昇後下降), そしてときにみられる心室自動性低下に説明を求めた。表現としては洞性頻拍の形にして不整脈が治療されることになる。一方, 心房細動または粗動のある患者にグルカゴンを投与することは, グルカゴンのこのような作用を考慮して慎重でなければならない。著変をみなかったとの報告もあるが³⁵⁾, 房室伝導の急激な改善から心室拍動数の急増をみる危険を考慮する必要があり, とくにプロプラノロール投与で心室拍動数の調節が行われていた例でも房室伝導は改善されるので⁶⁷⁾, 心拍数の急増を警戒する必要がある。

なおバリウム注腸など心疾患患者には不整脈発生の原因となりやすい刺激を加えた場合, グルカゴンを腸の spasm の緩解の目的で投与しても不整脈が起こりやすくなるわけではないとの報告もある³⁶⁾。心筋梗塞時にもグルカゴン投与は不整脈を誘発せず, 既存の不整脈を悪化させることもないという²⁵⁾。冠閉塞犬で β -遮断剤とグルカゴンを併用して不整脈を有効に治療できたとする人もある⁴²⁾。

冠循環に対してはグルカゴンの陽変時変力作用の結果増大した心筋酸素消費量 ($M\dot{V}O_2$) に見合った二次的な冠血流量の増加があるというのが支配的な意見である^{33, 40, 41, 43, 44, 51, 52)}。グルカゴンが冠血管に直接拡張的に作用するとしてもごく軽微と思われる。直接開胸麻酔犬の冠状動脈内に注入しても顕著な冠拡張作用はみられず早期にはかえって減少するという。しかし大循環全体をみると全末梢血管抵抗はグルカゴンの投与で減少, 収縮期圧, 拡張期圧とも軽度下降の傾向を示すことが多いので, 冠血管自身にも若干の直接的な拡張作用を発揮することが想像される。イソプロテレノール投与時にみられる「直接的な」冠血管拡張と

恐らく類似点が多いと思われるが、十分な解明はなされていない。直接の軽微な冠拡張作用もあるが、グルカゴンの心臓刺激作用による代謝性血管拡張因子が強大なため、はっきりとみることがむずかしいというのが穏当なところである。

冠状動脈硬化症を含む心疾患患者にグルカゴンを静注して心筋酸素消費量に見合った冠血流量の増加をみたとする報告がある⁵²⁾。後者においては冠疾患患者の心筋代謝に改善がみられ、心筋による乳酸摂取が負から正に転じた例もあったという。また冠状動脈硬化のある患者ではグルカゴンによる心仕事量増加も少なく冠血流量増加も少なかったとする人もある⁵¹⁾。

グルカゴンに対する心臓血管系の反応の種差については多くの人の指摘があるが、冠循環への作用に関する報告も例外ではない。臨床例においてはいずれも「温和な」心刺激作用と末梢血管拡張作用とに対応した心筋酸素需給動態をみているのであって、イヌの場合のように臨床例の2倍から数倍に達する顕著な心臓活動増大等がみられる状態で観察しているわけではない。冠状動脈硬化のある患者でも心筋酸素需要に見合う冠血流の供給がなされたとの報告が多いのは作用が温和なため十分代償範囲に入っていたためと考えても大過はあるまい。しかしもし仮りに陽変時変力作用の（その患者にとって）著しい増加があり、心筋酸素需要が冠循環の増大予備を越えれば当然冠動静脈酸素含有量較差 (a-cs Do₂) は拡大し、心筋は嫌気性代謝の方向に向かわざるを得ないのは当然である。その端的な例として挙げるには問題もあるが、うっ血性心不全患者にグルカゴン 3~5 mg/hr を投与したところ 19 人中 4 人に心筋虚血症の悪化をみたとの報告もあるのである²⁷⁾。イヌにグルカゴンをまず single shot で 50 mcg/kg 静注、ひきつづき 50 mcg/kg を 22 分かけてゆっくり静注した Rowe の成績⁵³⁾ では軽微だが明らかに冠静脈洞血酸素含有量 (CcsO₂) が低下し、冠動静脈酸素含有量較差が有意に拡大している。心臓血管系に異常のないイヌで M \dot{V} O₂ が 2 倍程度に増加した状態においてのことなのである。冠循環の変化の方向からみてもイソプロとグルカゴンの作用は質的に似ているといわざるを得ない。

心筋内の ATP 等高エネルギーリン酸化合物の

表 4. タラモナール麻酔下のイヌにグルカゴン 50mcg/kg を静注したさいの心室壁内外層血流比の変化

	対 照 時	グルカゴン 50 mcg/kg 投 与 後	
左室自由壁	1.34±0.10	1.11±0.05	P<0.01
心室中隔	1.35±0.09	1.11±0.08	P<0.01
右室自由壁	1.32±0.13	1.09±0.07	P<0.02

増加を起こすという点でも両者は酷似した作用態度を示すという⁵⁶⁾。

教室の岡崎らが行った実験では、タラモナール麻酔下の雑種成犬 8 頭に対照時とグルカゴン 50 mcg/kg を静注して作用極期の 2 時点で RI 標識微粒子 (おのおの ⁸⁶Sr, ¹⁴¹Ce でラベル直径 15±1 μm) を注入して心筋層別血流分布を観察したが、いわゆる I/O 比は左室自由壁、心室中隔 (右室側を外側扱い)、右室自由壁で表 4 のようになった。いずれも有意の低下をみたわけだが I/O 比が 1.0 を割り込むことはなかった。この点同程度の血行力学的変化をもたらすイソプロにくらべて温和といえる「かも」知れない。体ならびに冠血行動態などとの関連を調査して後日発表の予定である。量的にはともかく質的にはイソプロなどによる β 刺激時とよく似ているわけである。

さて前述のように冠拡張予備の少ない心筋虚血症患者にグルカゴンを投与することはイソプロ投与の場合と同様虚血状態の悪化を招来する可能性があるわけだが、一方では急性心筋梗塞時の心原性ショックの治療に用いて著効を奏し、しかも重篤な不整脈などの副作用もなく、かえって不整脈には治療的でさえあるとの報告も多い^{45~48)}。グルカゴン投与と intra-aortic balloon pumping (IABP) の併用もすすめる人もいる⁵⁴⁾。イソプロとグルカゴンのあいだには血行動態や心筋代謝に及ぼす影響について類似点が非常に多いが、(1) 不整脈催起性 (他薬との併用時のものも含む)、(2) β 逆断薬による阻害の有無、(3) 人体と実験動物での反応の差、(4) レセルピン処置後の supersensitivity の有無、などに大きな差異があるわけである。それならば臨床例に関する限り、不整脈催起性が少ない、ハロセンとも併用可能な “mild isoproterenol” といった考え方でグルカゴンの「麻酔科領域における」応用を行ってよいかどうか

かが問題である。逆のいい方をすれば上記4点以外ではイソプロでなくてグルカゴンでなければならぬ理由はどこにあるかということを考えてみたい。

山田ら⁵⁾の指摘するようにグルカゴンの心筋保護的な面での応用はグルカゴンのインスリン分泌促進作用を介しての心筋代謝改善が中核である。開心術後、急性心筋梗塞時、慢性うっ血性心不全などでは臍血流減少や血中カテコラミン濃度の上昇による強い α -刺激状態によって⁵⁰⁾インスリン分泌が抑制されており、いわゆる GIK 療法とともにグルカゴンの投与はインスリン分泌促進を介する心筋代謝改善のうえで重要な意義をもつはずである。グルカゴン、コルチコトロピン、 β -刺激作用をもつ交感神経作動性アミンなど adenylyl cyclase 活性を増加させて cyclic 3', 5' AMP の生成を促す物質、phosphodiesterase を阻害して cyclic 3', 5' AMP の分解を抑制するカフェイン、テオフィリンなど、そして cyclic 3', 5' AMP 自身がインスリン分泌促進作用をもっている。これに反して α -刺激作用をもつ物質はインスリン分泌を抑制する⁴⁹⁾。イソプロ、グルカゴンのいずれもが cyclic AMP の生成増大を介してインスリンの分泌促進をひき起こし、cyclic AMP 生成増大自身がまた両薬の心臓に対する陽変時変力作用をひき起こすのであれば両者のあいだに心臓作用の面で質的に厳格な区別をつけることは容易でない。ただ前記4つの点について両者のあいだに明らかな差があるというわけである。山田ら⁵⁾のいうようにグルカゴンの心臓促進効果はその直接の陽変時変力作用およびインスリン分泌促進、そしてその結果、起きる心筋代謝改善を介してのポンプ作用の改善の両者が貢献することは確かであろうが、それならばイソプロも、少なくとも質的には同様の性格をもっているのではなからうか。イソプロを上手に使うことで質的にも量的にもグルカゴンに比肩しうる効果を挙げることは上記4点を除外すれば可能なはずである。過度の頻脈、血圧下降を起こさない投与量、投与速度で使用する限りこの方面では、両者のあいだに大きな差異はないとする考え方もあってはよいのではなからうか。

イソプロで改善しにくかった心不全患者にグル

カゴンを投与してよくなった例があるという報告²⁵⁾があることはともかくとしてこの考え方に些か異を唱えたとすれば、それはグルカゴンの心筋代謝に及ぼす影響がいかにも温和なことである。Rowe⁵³⁾のイヌにおける成績でもグルカゴン投与で a-csDo₂ は有意に拡大したが、動脈血中ブドウ糖および乳酸濃度の上昇と a-csD glucose, a-csD lactate の増大つまり心筋によるブドウ糖や乳酸の摂取増加が明らかにみられており、嫌気性代謝が増大したとの証拠はない。前掲の(表4)グルカゴン投与時のイヌの心筋層別血流分布についても、I/O 比が減少の方向に向かいしたが同時にみられた顕著な心臓刺激作用にくらべてI/O 比が1.0 以上にとどまっていたことは印象的であった。グルカゴンとイソプロについて挙げた4つの差に加えて第5の差はこの温和さ、とくに臨床例で、であるといえるのではなからうか。

LOS など不全心の治療にグルカゴンを用いる場合「心臓の状態」によって効果が違うようである。その第1は急性心不全には有効だが慢性心不全には陽変力作用はあまりはっきりしないということがある^{3, 27, 51, 58)}。また開心術後の LOS (低拍出量症候群) においても山田ら⁵⁾は Pcsco₂ の値が 50 mmHg 以上の場合は有効だが 50 mmHg 未満の場合はあまり効果がないとした。好気性代謝と嫌気性代謝の比率などが結局は問題なのであるが明快な説明は困難である。

グルカゴンによる心拍出量(心係数)の増加は一般に温和であって臨床例ではよく反応する例で +10~50% (もっとも多いのは +10~20%位) 程度のものである^{3, 5, 37, 43, 51, 52, 54)}。

グルカゴンの血清電解質への影響のなかでもっともよく知られているのは K⁺ についてである。グルカゴンを静注すると血清 K⁺ 濃度は一過性に急上昇したのち下降し、もとのレベルよりやや低い濃度にしばらくとどまってから回復する^{55, 59)}。この変化は質的に cyclic AMP などの nucleotides やアドレナリンの場合と同じである。最初の上昇は肝からの K⁺ 放出、ひきつづいての下降は反応性に起きたインスリン分泌による筋肉および肝への K⁺ の取り込みによるという。Ca²⁺ はこの取り込みと同時期に肝から血中に放出されるという⁵⁹⁾。

実際に使用するにあたってグルカゴン投与によりどの程度血糖値が上昇するかを文献的に調査してみると、投与された患者の状態、グルカゴンの投与量によって異なることは当然予想されるが、まずまずの陽変時変力作用が認められた場合、 215.3 ± 297 から 329 ± 43.2 mg% へ (グルカゴン投与量 15 mg/hour)⁵⁾、平均約111から188 mg% へ (+69±11% グルカゴン投与量 50 mcg/kg)⁵²⁾、 151 ± 32 mg% へ (グルカゴン投与量 1~16 mg/hour)⁴⁸⁾、平均して対照値よりも70%上昇 (グルカゴン投与量 50 mcg/kg)⁴³⁾、80 mg% 前後から130 mg% 前後への上昇 (グルカゴン投与量 50 mcg/kg)⁴⁾ などが例としてあげられる。少数例ながらわれわれが試みた測定では200 mg% を越えたものは少なかった (投与量 50 mcg/kg または100 mcg/kg で 106 ± 14 から 155 ± 21 mg/dl へと上昇した。n=10。P<0.01)。

Smith ら⁸⁾ が血糖上昇を起こす量よりも陽変時変力作用を起こす量ははるかに大量であるので、代謝面への悪影響が憂慮されるとした点はそれほど大きな問題ではなかったといつてよいであろう。ショック等ですでに血糖値が上昇している場合にはグルカゴン投与でさらに上昇するおそれもあるが、グルカゴンにはインスリン分泌促進作用もあり、さらに必要ならばインスリンを外から投与して血糖値をコントロールすることも可能であろう。臨床的にそれほど問題になるようには思われない。

なおグルカゴンの投与量は動物実験とくに成犬を使用したものでは50~70 mcg/kg の1回静注が一般的であり、顕著な陽変時変力作用を発揮している。臨床例でも bolus injection ではこの程度の量が多いが^{4, 34, 35, 43, 46, 52, 60~62)}、作用発現が早く数分でピークに達し十数分でかなり減衰し、30分ないし1時間で消失するところから点滴で投与することも多い。山田ら⁵⁾ の例では15 mg/hour の速度 (体重60 kg の人ならば4.2 mcg/kg/min に相当)、Vander Ark ら⁴⁸⁾ は1~16 mg/hour、平均4 mg/hour、Goldschlager ら⁵¹⁾ は300 mcg/min (体重60kgとして5 mcg/kg/min)、Kones ら²⁷⁾ は3~5 mg/hour、Lvoff ら²⁵⁾ は2.5~15 mg/hour などである。Hug ら⁹⁾ が66 mcg/kg/min とした記載は1桁オーダーが上だが、おそらく強烈な陽

変時作用が表面に出て困惑するのではなからうか。Bolus injection で50~100mcg/kg, continuous drip で4~6 mcg/kg/min のあたりが臨床例でふつうとされる使用量であろう。

Tachyphylaxis はないとされている。

グルカゴン^{63, 65)} もアドレナリン⁶⁶⁾ もともに実験動物においては肝血流を増やし腹部内臓の血管床を拡張させる。臨床例では肝血流増加は明らかでないという人もいる⁶⁴⁾。同時に肝からのブドウ糖の大量の放出、肝における cyclic 3', 5'-AMP の増加、肝を含めて腹部内臓領域の酸素消費量の増加を伴うという。同一濃度では肝 (ネコ) の cyclic AMP 産生増加作用はアドレナリンよりもグルカゴンの方が強力であるとされるが¹⁸⁾、これが肝を含めた腹部内臓の血流動態にどのように反映するかはよくわからない。しかしグルカゴンに特有の作用でないことは確かである。アドレナリンというよりはβ-刺激薬とくにイソプロでこの作用は明確なはずである。ショック時等におけるグルカゴンの適応はこの面からも裏付けられるといえよう。

ま と め

麻酔の臨床におけるグルカゴンの特徴と応用はつぎのように要約される。

(1) ハロセン等いわゆる心筋感作性 (カテコラミンの不整脈催起閾値を低下させる性質をもった) 麻酔薬と併用して不整脈を惹起しないような投与量で明らかな陽変時変力作用を発揮する。ハロセン等を主麻酔薬とした麻酔のもとで、β-刺激作用を有する薬剤たとえばイソプロを使用したい状況に遭遇したとき、不整脈とくに危険な心室性不整脈を警戒してイソプロ投与を躊躇するような場合にはグルカゴンの使用を考慮してよいであろう。ただし実験動物にくらべて臨床例での心臓促進作用は格段に温和である。

(2) 麻酔前からあるいは麻酔中にプロプラノロール等β-遮断薬を投与された症例でその効果が依然として持続ないし残存している場合にも、グルカゴンは陽変時変力作用を発揮しβ遮断薬による影響もほとんどない。レセルピンの事前投与による影響もないとされる。グルカゴンの陽変時変力作用は交感神経系を介するものではないと考え

られている。

(3) ジギタリスを投与されている患者に投与してもグルカゴンにはさらに心収縮機能を改善する作用がある。両者の作用は相加的といわれている。ただし急性の心不全や心原性ショックに対してのことであって、慢性心不全では明らかな効果を認めにくいことが多い。なおジギタリス中毒による不整脈を少なくとも悪化させることはない。治療的に作用することがある。

(4) キニジン、プロカインアマイドによる不整脈を含む中毒症状を悪化させず、かえって治療的に作用する。

(5) 臨床例における bolus injection で50~100 mcg/kg, 持続点滴で5 mcg/kg/min 前後の通常投与量では、急性心筋梗塞を含む心原性ショック、開心術後の低心拍出量症候群、急性うっ血性心不全等に対して温和な陽変時変力作用を発揮するとともに、心筋代謝を改善する。慢性心不全患者では効果はあまりない。とくに慢性閉塞性肺障害や肺性心が共存する場合無効であるという。

グルカゴンのインスリン分泌促進作用を中核とした作用を介して起こる心筋代謝の改善が二次的に心機能の改善に貢献する部分も大きいとされる。

(6) 通常の投与量で高度の血糖値上昇を招き臨床的に問題になるような障害につながることはない。

(7) 通常の投与量ではイヌにおける陽変時変力作用は顕著だが、心室壁等における層別不均等血流の発生はみられない。

(8) 陽変時変力作用によって増大した心筋酸素消費量の増加に見合う冠血流増加が期待できる。イソプロパールの直接の冠血管拡張作用の有無は明らかでない。あるとしても微弱であろう。冠硬化等拡張予備の減少がある患者では心筋虚血症状を惹起しうる。ただし心筋梗塞等で心原性ショックに陥っている場合には体循環、心筋代謝等を介する二次的作用によって症状の改善をみることが少ない。

(9) 腹部内臓領域に(半ば選択的な)血流増大を起こす。腎血流も増加させるという報告がある。全般に温和な末梢血管抵抗の減少がある。

(10) 意識のある状態では問題になる嘔気、嘔吐は全身麻酔中には問題にならない。

(11) 心房細動の患者ではグルカゴンの投与は慎重にすべきである。

文 献

- 1) Farah, A., Tuttle, R. : Studies on the pharmacology of glucagon, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **129** : 49~55, 1960.
- 2) Katz, R. L., Hinds, L., Mills, C. J. : Ability of glucagon to produce cardiac stimulation without arrhythmias in halothane-anaesthetized animals. *Brit. J. Anaesth.* **41** : 574~578, 1969.
- 3) Greenberg, B. H., Tsakiris, A. G., Moffit, E. A., Frye, R. L. : The hemodynamic and metabolic effects of glucagon in patients with chronic valvular heart disease. *Mayo Clin. Proc.* **45** : 132~139, 1970.
- 4) Westlie, L., Anderson, A., Jervell, J., Rasmussen, K., Storstein, O. : Cardiovascular effects of glucagon. *Acta Med. Scandinav.* **189** : 179~184, 1971.
- 5) 山田崇之, 金子 博, 今岡隆雄, 松永裕司, 坂本徹, 浅野献一 : Glucagon の心筋代謝ならびに血行動態におよぼす影響, (1) 開心術後急性期における検討, (2) Insulin 動態から見た glucagon の心筋陽性変力作用機序から見た検討. 循環制御 (掲載予定).
- 6) Hershey, S. G., Altura, B. M. : Vasopressors and low-flow states, *Clinical Anesthesia Vol. 10, No. 1 Pharmacology of adjuvant drugs.* pp. 54~55, 1973.
- 7) Hobita, G. H., Evers, J. L., Mostert, J. W., Trundowski, R. J., Moore, R. H., Murphy, G. P. : Comparison of hemodynamic effects of glucagon and ketamine in patients with chronic renal failure. *Anesthesiology* **37** : 654~658, 1972.
- 8) Smith, N. Ty., Corbascio, A. N. : The use and misuse of pressor agents. *Anesthesiology* **33** : 58~101, 1970.
- 9) Hug, C. C., Jr., Kaplan, J. A. : Pharmacology — Cardiac drugs, In : *Cardiac Anesthesia*, ed. by Kaplan, J. A., Grune & Stratton, New York, pp. 60~61, 1979.
- 10) Murlin, J. R., Clough, H. D., Gibbs, C. B. F., Stakes, A. M. : Aqueous extracts of pancreas. I. Influence on the carbohydrate metabolism of depancreatized animals. *J. Biol. Chem.* **56** : 253~296, 1923.
- 11) Bromer, W. W. : Chemistry of glucagon and gastrin. *Handbook of physiology 7. Endocrinology Vol. 1. Endocrine pancreas*, Am. Physiol. Soc., Washington, D. C., pp. 133~138, 1972.
- 12) Banting, F. G., Best, C. H. : Internal secretion of pancreas. *J. Lab. Clin. Med.* **7** : 251~266, 1922.
- 13) Banting, F. G., Best, C. H., Collip, J. B., Macleod, J. J. R., Noble, E. C. : The effect of pancreatic extract (insulin) on normal rabbits.

- Am. J. Physiol.* **62** : 162~176, 1922.
- 14) Abel, J. J. : Crystalline insulin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **12** : 132~136, 1926.
 - 15) Staub, A., Sinn, L., Behrens, O. K. : Purification and characterization of hyperglycemic-glycogenolytic factor (HGF). *Science* **117** : 628~629, 1953.
 - 16) Larner, J., Haynes, R. C. Jr. : Insulin and oral hypoglycemic drugs, Glucagon. In : Goodman, L. S., Gilman, A. : Pharmacological basis of therapeutics ed. 5 Macmillan, New York, pp. 1507~1533, 1975.
 - 17) Unger, R. H. : Circulating pancreatic glucagon and extrapancreatic glucagon-like materials. Handbook of physiology 7. Endocrinology Vol. 1 Endocrine pancreas, Am. Physiol. Soc., Washington, D. C., pp. 529~544, 1972.
 - 18) Exton, J. H., Robison, G. A., Sutherland, E. W. : Glucagon and cyclic AMP. Handbook of physiology 7. Endocrinology Vol. 1. Endocrine pancreas, Am. Physiol. Soc., Washington, D. C., pp. 425~436, 1972.
 - 19) Parmley, W. W., Glick, G., Sonnenblick, E. H. : Cardiovascular effects of glucagon in man. *New Engl. J. Med.* **279** : 12~17, 1968.
 - 20) Glick, G., Parmley, W. W., Wechsler, A. S., Sonnenblick, E. H. : Glucagon. Its enhancement of cardiac performance in the cat and dog and persistence of its inotropic action despite betareceptor blockade with propranolol. *Circ. Res.* **22** : 789~799, 1968.
 - 21) Scarcione, E. J., Back, N., Sokal, J. E., Mehman, B., Knoblock, E. : Elevation of plasma epinephrine levels produced by glucagon *in vivo*. *Endocrinology* **72** : 523~526, 1963.
 - 22) Scian, A., Westerman, C. D., Verdesca, A. S., Hilton, J. G. : Adrenocortical and medullary effects of glucagon. *Am. J. Physiol.* **199** : 867~870, 1960.
 - 23) Rall, T. W., Sutherland, E. W. : Formation of a cyclic adenosine ribonucleotide by tissue particles. *J. Biol. Chem.* **232** : 1062~1076, 1958.
 - 24) Lucchesi, B. R. : Cardiac action of glucagon. *Circ. Res.* **22** : 777~787, 1968.
 - 25) Lvoff, R., Wilcken, D. E. L. : Glucagon in heart failure and in cardiogenic shock. Experience in 50 patients. *Circulation* **45** : 534~542, 1972.
 - 26) Parmley, W. W., Matloff, J. M., Sonnenblick, E. H. : Hemodynamic effects of glucagon in patients following prosthetic valve replacement. *Circulation Suppl.* **39~40** : I~163~167, 1969.
 - 27) Kones, R. J., Phillips, J. H. : Glucagon in congestive heart failure. *Chest* **59** : 392~397, 1971.
 - 28) Noble, M. I. M. : The calcium cardiac cycle. In : The cardiac cycle, Blackwell, Oxford, pp. 28~52, 1979.
 - 29) Stull, J. T., Mayer, S. E. : Biochemical mechanisms of adrenergic and cholinergic regulation of myocardial contractility. Handbook of Physiology 2. Circulation Vol. 1, Am. Physiol. Soc., Bethesda, pp. 741~774, 1979.
 - 30) Sokolow, M., McIlroy, M. B. : Clinical Cardiology, Lange, Los Altos, Ca. pp. 17~18, 1979.
 - 31) English, J. B., Hodgins, M. R., Sentker, C., Johansen, R., Stanley, T. H. : Comparison of aortic pulse-wave contour analysis and thermodilution method of measuring cardiac output during anesthesia in the dog. *Anesthesiology* **52** : 56~61, 1980.
 - 32) 斎藤隆雄 : 心筋虚血と静脈血, 斎藤編 : 心筋虚血と麻酔. 克誠堂, 東京, 1~21頁, 1979
 - 33) 橋本虎六, 平 則夫, 飯島俊彦, 木村智彦, 元村成 : グルカゴンの心臓作用について. *心臓* **6** : 1663~1671, 1974
 - 34) Dhingra, R. C., Khan, A., Wu, P., Denes, P., Pouget, J. M., Rosen, K. M. : Effect of glucagon on cardiac conduction in man. *Am. J. Cardiol.* **33** : 507~512, 1974.
 - 35) Nishimura, A., Fortner, R. B., Williams, J. F. : Effect of glucagon on automaticity, threshold for stimulation, and atrioventricular conduction with impaired impulse formation or conduction. *Am. Heart J.* **84** : 359~365, 1972.
 - 36) Roeschke, W. M., Higgins, C., Karliner, J. S., Berk, R. N., O'Rourke, R. A. : Incidence of arrhythmias and S-T segment changes in elderly patients during barium enema studies. *Am. Heart. J.* **90** : 688~694, 1975.
 - 37) Sonnenblick, E., Parmley, W., Matloff, J. : Hemodynamic effects of glucagon after prosthetic valve replacement. *Circulation* **37~38 Suppl.** : II~183, 1968.
 - 38) Wilkerson, R. D., Partlow, D. B., Preuett, J. K., Patterson, C. W. : A possible mechanism of the antiarrhythmic action of glucagon. *European J. pharmacol.* **44** : 57~63, 1977.
 - 39) Prasad, K., Weckworth, P. : Influence of glucagon on the cardiovascular effect of procaine amide. *Angiology* **28** : 515~527, 1977.
 - 40) 石沢慶春, 有坂 実, 馬場 昇, 伊藤公雄, 瀬田勝之, 湯浅和男, 土屋幸彦, 大竹誼長, 嶋谷亮一 : 麻酔犬における glucagon の冠および全身血行動態への影響. *脈管学* **12** : 347~352, 1972
 - 41) 小林利次, 中山 龍, 木村禮代次 : Glucagon と心臓, その基礎と臨床. *心臓* **2** : 1088~1100, 1970
 - 42) Madan, B. R., Jain, B. K. : Combined use of glucagon and beta-adrenoceptor antagonists in ventricular arrhythmias accompanying myocardial infarction. *Indian J. Med. Res.* **61** : 1535~1543, 1973.
 - 43) Parmley, W. W., Manchester, J. H., Liedtke, A. J., LaRaia, P., Matloff, J., Herman, M. V., Sonnenblick, E. H., Gorlin, R. : Effects of glucagon on myocardial energetics. *Circulation* **39~40 Suppl.** III : 159, 1969.

- 44) Shepherd, J. T., Vanhoutte, P. M. : The human cardiovascular system. Facts and concepts, Raven Press, New York, p. 153, 1979.
- 45) Deraney, M. F. : Glucagon? One answer to cardiogenic shock. *Am. J. Med. Sci.* **261** : 149~154, 1971.
- 46) Diamond, G., Forrester, J., Danzig, R., Parmley, W. W., Swan, H. J. C. : Acute myocardial infarction in man. Comparative hemodynamic effects of norepinephrine and glucagon. *Am. J. Cardiol.* **27** : 612~616, 1971.
- 47) Diamond, G., Forrester, J., Danzig, R., Parmley, W. W., Swan, H. J. C. : Hemodynamic effects of glucagon during acute myocardial infarction with left ventricular failure in man. *Brit. Heart J.* **33** : 290~295, 1971.
- 48) Van der Ark, C. R., Reynolds, E. W., Jr. : Continuous infusion of glucagon in cardiogenic shock. *Circulation Suppl.* **39~40** III : 206, 1969.
- 49) Randle, P. J., Hales, C. N. : Insulin release mechanisms. In : Handbook of physiology 7. Endocrinology Vol. 1. Endocrine pancreas, Am. Physiol. Soc., Washington, D. C., pp. 219~235, 1972.
- 50) Majid, P. A., Sharma, B., Pakrashi, B. C., Taylor, S. H. : Insulin secretion in severe heart failure. *Brit. Heart J.* **33** : 147, 1971.
- 51) Goldschlager, N., Robin, E., Cowan, C. M., Lee, G., Bing, R. J. : The effect of glucagon on the coronary circulation in man. *Circulation* **40** : 829~837, 1969.
- 52) Manchester, J. H., Parmley, W. W., Matloff, J. M., Leidtke, A. J., LaRaia, P. J., Herman, M. V., Sonnenblick, E. H., Gorlin, R. : Effect of glucagon on myocardial oxygen consumption and coronary blood flow in man and dog. *Circulation* **41** : 579~588, 1970.
- 53) Rowe, G. G. : Systemic and coronary hemodynamic effects of glucagon. *Am. J. Cardiol.* **25** : 670~674, 1970.
- 54) Matloff, J. M., Parmley, W. W., Manchester, J. H., Berkovits, B., Sonnenblick, E. H., Harken, D. E. : Hemodynamic effects of glucagon and intraaortic balloon counterpulsation in canine myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* **25** : 675~682, 1970.
- 55) Cohn, K. E., Agmon, J., Gamble, O. W. : The effect of glucagon on arrhythmias due to digitalis toxicity. *Am. J. Cardiol.* **25** : 683~689, 1970.
- 56) 齋藤宣彦, 小暮哲也, 富塚茂臣, 小菅勝, 望月正武, 永野允 : グルカゴンの心筋代謝に及ぼす影響. *心臓* **6** : 238~245, 1974.
- 57) Jenkins, W. L., Clark, D. R. : A review of drugs affecting the heart. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **171** : 85~92, 1977.
- 58) Nobel-Allen, N., Kirsch, M., Lucchesi, B. R. : Glucagon : Its enhancement of cardiac performance in the cat with chronic heart failure. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **187** : 475~481, 1973.
- 59) Exton, J. H., Park, C. R. : Interaction of insulin and glucagon in the control of liver metabolism, In : Handbook of physiology 7. Endocrinology Vol. 1. Endocrine pancreas, Am. Physiol. Soc., Washington, D. C., pp. 437~455, 1972.
- 60) Williams, J. F. Jr., Childress, R. H., Chip, J. N., Border, J. F. : Hemodynamic effects of glucagon in patients with heart disease. *Circulation* **39** : 38~47, 1969.
- 61) Linhart, J. W., Barold, S., Cohen, L. S., Hildner, F. J., Samet, P. : Cardiovascular effects of glucagon in man. *Am. J. Cardiol.* **22** : 706~710, 1968.
- 62) Markiewicz, K., Cholewa, M., Gorski, L. : Cardiac arrhythmias after intravenous administration of glucagon. *European J. Cardiol.* **6** : 449~458, 1978.
- 63) Ross, G. : Regional circulatory effects of pancreatic glucagon. *Brit. J. Pharmacol.* **38** : 735~742, 1970.
- 64) Kibler, R. F., Taylor, W. J., Myers, J. D. : The effect of glucagon on net splanchnic balances of glucose, amino acid nitrogen, urea, ketones and oxygen in man. *J. Clin. Invest.* **43** : 904~915, 1964.
- 65) Shoemaker, W. C., Van Itallie, T. B., Walker, W. F. : Measurement of hepatic glucose output and hepatic blood flow in response to glucagon. *Am. J. Physiol.* **196** : 315~318, 1959.
- 66) Greenway C. V., Stark, R. D. : Hepatic vascular bed. *Physiol. Rev.* **51** : 23~65, 1971.
- 67) Whitsitt, L. S., Lucchesi, B. R. : Effect of beta-receptor blockade and glucagon on the atrioventricular transmission system in the dog. *Circ. Res.* **23** : 585~595, 1968.