

特集 2\*

原発性肝癌の病態と肝切除適応の検討

北海道大学医学部第1外科

玉置 明 柿田 章  
池田 雄祐 葛西 洋一

SURGICAL INDICATION OF HEPATIC CARCINOMA

Akira TAMAKI, Akira KAKITA, Yusuke IKEDA and Yoichi KASAI

First Department of surgery Hokkaido University Hospital, Sapporo Japan

索引用語: 原発性肝癌, 肝癌切除適応基準, グルカゴン負荷後の c-AMP, 硬変合併肝癌の肝切除, 術後肝不全

I はじめに

原発性肝癌の切除率は、診断法と手術管理が進歩し、早期症例や細少肝癌がみられるようになった今日でも、本邦においては、9.0<sup>1)</sup>~12.2<sup>2)</sup>%とされ、欧米<sup>3)</sup>に比較すると低率なのが現状である。

原発性肝癌の切除率の低い理由はいろいろあげられているが、このなかで圧倒的に多いのは、病巣の高度局所伸展や肝硬変合併などである。適応拡大のためには、これらに対しても肝広汎切除が要求されるが、このためには残存肝機能維持の面から手術適応を決定する必要がある。とくに術前に肝機能障害が存在する場合には、術後に発生する後出血、肝不全などの合併症の予知と対策が重要となる。

このような観点から、今回は、教室の原発性肝癌の肝切除例を検索し、肝機能障害の程度と切除適応、さらにわれわれが最近行っているグルカゴン負荷後の血中 c-AMP による機能的予備能の判定法<sup>4)</sup>などについての知見をのべる。

II 研究対象並びに方法

1. 臨床的研究

教室で経験した原発性肝癌150例のうち、主に肝切除を行った38例について、術前の一般生化学検査値と肝切除後の予後について検索した。

また、最近の肝癌および肝硬変例では、グルカゴン(ノボ社・デンマーク)50μg/kg 静注し、負荷前および負荷後10, 20, 30, 50分目に採血し、ヤマサ c-AMP 測

定キット<sup>5)</sup>により c-AMP を検索した。

2. 実験的研究

Wistar 系雄ラット250~300g を用い、オリーブ油0.1 ml/100g 体重投与群を第1群対照とし、さらに CCl<sub>4</sub> を100g 体重あたり、0.025, 0.05, 0.1, 0.2および0.4ml 皮下投与し急性肝障害を発生させたものを、それぞれ II, III, IV, V および VI 群とした。

以上の各群につき、CCl<sub>4</sub> 投与24時間後に、次の各項目について検討を行った。

a. 障害肝ラットにおける肝切除耐術能

各群6匹に対し、68%肝切除<sup>6)</sup>を行い、術後2週間観察し、死亡率を検討した。

b. グルカゴン負荷後血中 c-AMP 応答

グルカゴン5μg/100g 体重を皮下注し、前2回および負荷後10分間隔で40分まで尾彩血し、臨床例と同様に c-AMP 値を測定した。

c. 血中 GOT, GPT

血中 GOT, GPT は、ベーリンガー社製測定キットを用い、オリンパス社 Quick rate により測定した。

III 成績

1. 原発性肝癌の病態と肝切除成績

原発性肝癌150例中38例に肝切除を行ったが、手術は3区域切除(含拡大右葉切除)14例、2区域切除11例、1区域切除6例および部分切除7例であり、耐術例の3年生存、5年生存はそれぞれ12.5%、4.2%である(表1)。

また、開腹手術を行った原発性肝癌135例の肝硬変合併の有無と肝切除率、手術死亡とについてみると、非硬変

\* 第14回日消外総会シンポジウム  
悪性腫瘍に対する肝切除の適応決定

表1 肝癌肝切除の成績

肝切除	例数	<1月	<1年	<3年	<5年	>5年
3区域	14(3)	10(3)	2(1)	2(1)		
2区域	11(2)	2(1)	4(1)	3(1)	1(1)	1(1)
1区域	6(5)	1(1)	4(4)	1		
部分	7(4)	1(1)	4(2)	1(1)	1	

( ) : 硬変合併例, \* 生存中

1979.6, 北大第1外科

合併60例の肝切除率は40%であるが、硬変合併75例では18.7%と低率である。ただしここでは併存する慢性肝炎、肝線維症は非硬変例のなかに含めている。

また、手術死亡率は1968年以前には、硬変合併の有無にかかわらず、55%前後と高率であったが、最近10年間では、非硬変合併例に手術死亡はなく、硬変合併例の手術死亡は33%で、死因の大部分は急性肝不全である。

2. 肝不全死亡例と耐術例の術前血液生化学所見

そこで、肝不全による死亡例と耐術例の術前の血液生化学所見を肝切除範囲別に比較検討した。

a. 1区域切除

この1区域切除後の肝不全(2例)群のBSP 停滞率(30分値)は35.3%であるが、耐術例(11例)では軽度肝障害と判定される10.9±3.5%である。この検査は最近、ICG 15分停滞率で行っているが、肝不全死亡例の所見はなく、最高32.6%までのものが切除可能であった。

また、肝不全群の血清アルブミンは平均3.24g/dl, CH, E は0.364pH で耐術例に比較すると、ともに低値であるが、耐術例では、いずれも3.4g/dl, 0.314pH 以上である。

b. 2区域切除

また、2区域切除後の肝不全(2例)群の血清アルブミン, CH, E, GOT は、それぞれ2.72±0.07g/dl, 0.28±0.064pH, 113±4.9単位と異常値を示し、耐術例(9例)とは危険率5%で有意差がみられる。また、耐術例はいずれも血清アルブミン3.4g/dl, CH, E 0.474pH および HPT 62%以上である(表2)。

c. 3区域切除

さらに、3区域切除例についてみると、肝不全(4例)群の CH, E, GOT は、それぞれ0.42±0.044pH, 212±75単位で耐術例と比較して有意差(p<0.05)がみられる。また、耐術例はいずれも血清アルブミン3.8g/dl, CH, E 0.54pH, HPT 79%以上であった。

したがって生化学的検査の面からすれば、肝2区域以

表2 術前血液生化学所見 (2区域切除後の肝不全)

	肝不全(2)	耐術例(9)
BSP (%) (30分)	9.8	10.5±2.7
ICG (%) (15分)	3.3	7.7±4.9
Alb (g/dl)	2.72±0.07	* 4.18±0.18
CH.E(ΔpH)	0.28±0.06	* 0.68±0.07
GOT (u)	113±4.9	* 53±11
HPT (%)	74	80±10

(M±SE, \* P<0.05)

1979.6, 北大第1外科

表3 術前血液生化学所見 (3区域切除後の肝不全)

	肝不全(4)	耐術例(4)
BSP (%) (30分)	11.5±3.4	7.25±0.25
ICG (%) (15分)		8.05±3.0
Alb (g/dl)	3.79±0.37	4.32±0.53
CH.E(ΔpH)	0.42±0.04	* 0.68±0.13
GOT (u)	212±75	* 43.7±5.2
HPT (%)		86.5±7.49

(M±SE, \* P<0.05)

1979.6, 北大第1外科

上の切除適応は、それぞれ血清アルブミン3.5gr/dl, CH, E 0.454pH および HPT 70%以上が指標になると考えられる(表3)。

3. 肝広汎切除の耐術能判定としてのグルカゴン負荷後の c-AMP 応答

肝障害例での肝切除適応判定として、以上のような臨床検査所見のみのパラメーターによる評価は、肝が代償期にある場合は変動することが多く問題がある。そこで最近、われわれはグルカゴン負荷による血清 c-AMP の変動が、肝予備能を評価し、耐術能判定に有用であろうという観点から、実験的ならびに臨床的に検索した。

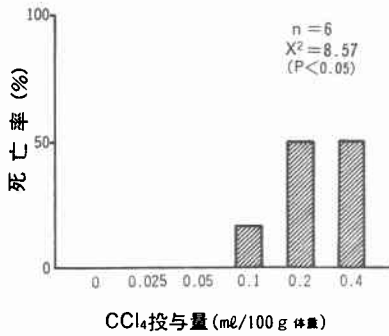
1. 実験成績

a. 68%肝切除後の死亡率

CCl<sub>4</sub> 投与24時間後に68%肝切除を施行し、術後は2週間その経過を観察した。

死亡例は肝切除後36時間目から9日目までに死亡しているが、剖検により、術後出血による死亡ではないことを確認した。なお、第II群より第VI群まで全群ともCCl<sub>4</sub> 急性障害のみによる死亡例はみられなかった。

図1 68%肝切除後の死亡率



各群の肝切除後の死亡率についてみると、CCl<sub>4</sub>投与量0.05ml/100g 体重以下のI~III群の死亡率は0%で、各群とも6例全例が2週間以上生存した。

しかし、第IV群(0.1ml/100g 体重)では、6例中1例が死亡(死亡率17%)、さらに、CCl<sub>4</sub> 0.2ml および0.4ml 投与の第V、第VI群ではともに6例中3例50%が死亡した。かつ、この死亡率は、CCl<sub>4</sub> 投与量の増量にしたがって増加する傾向にあるが、これは統計的に有意である( $\chi^2=8.57, p<0.05$ ) (図1)。

b. 血清 GOT, GPT 値

CCl<sub>4</sub> 投与24時間後の血清 GOT についてみると、対照群では136±13単位 ( $\bar{X} \pm SE$ ) であり、CCl<sub>4</sub> 投与量の増量により増加の傾向を示し、第VI群では1,556±329単位であった。

しかし、この GOT の増加値についてみると、死亡例のみ見られない第III群と死亡率50%の第V群との間に有意差がみられるが、死亡率17%の第IV群では有意差がない。

また、GPT は対照群では48±5 単位であり、CCl<sub>4</sub> 投与では増加するが、GOT よりも上昇率が低く、GOT と同様、死亡率を予測する肝障害の指標とするには適切でないと考えられる (図2)。

c. グルカゴン負荷後の血中 c-AMP 値の変動

グルカゴン負荷前後の血中 c-AMP 値は、各群とも負荷前には150p mol/ml 以下であるが、負荷後 c-AMP は急激に上昇し、10分後に最高値となるが、40分後には負荷前値近くに回復する (図3)。

そこで各群の c-AMP 値を10分値でみると、対照群では2,892±336p mol/ml であり、CCl<sub>4</sub> 負荷のII群では978±217、III群では827±242、IV群では387±62、V群では279±98およびVI群では275±22となり、CCl<sub>4</sub> 投与

量の増加とともに低下する傾向であった。また、この10分値を各群間で比較したところ、I群とII群、II群とIV~VI群間に有意差 ( $p<0.05$ ) がみられている。したがって、グルカゴン負荷後の c-AMP の変動は肝障害の程度判定に有用であると考えられた。

図2 血清 GOT, GPT 値

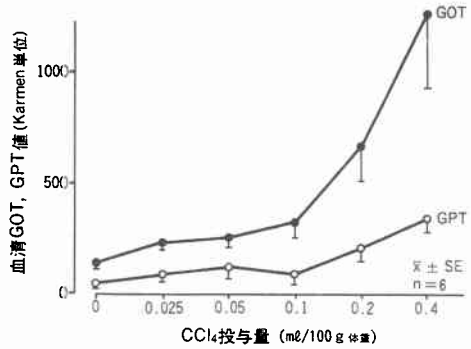


図3 グルカゴン負荷後の血中 cAMP 値

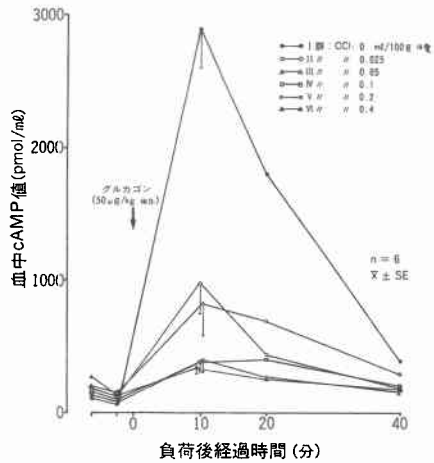
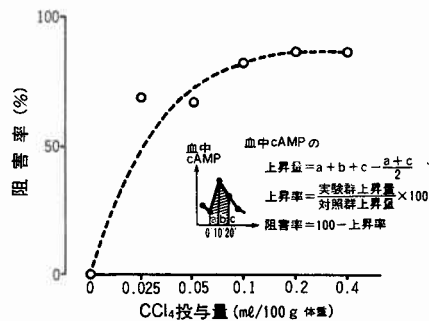


図4 cAMP 上昇阻害率



さらに、これらの各群のグルカゴン負荷後の pattern を比較検討するため、グルカゴン負荷前から負荷後20分までの血中 c-AMP の変動を各群について積分して、その上昇量を求め、CCl<sub>4</sub> 非投与群と比較した。これを100から除したものを上昇阻害率とすると、上昇阻害率は CCl<sub>4</sub> 投与量の増量とともに上昇するが、70%以下では手術死亡はみられない。したがって本法は肝切除の適応診断法としても有用であると考えられた (図4)。

2. 臨床成績

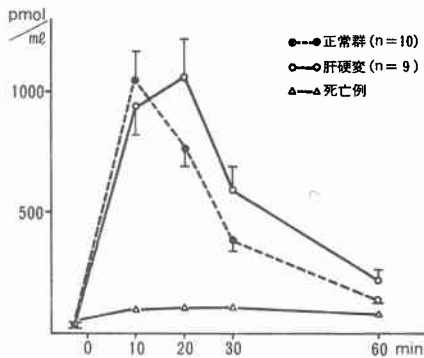
グルカゴン負荷後の c-AMP について、上記の実験結果から、正常例、肝硬変症および原発性肝癌症例などについて検討した。

a. 正常例および肝硬変症のグルカゴン負荷後の c-AMP の変動

健康成人10名のグルカゴン負荷後の c-AMP の変動についてみると、グルカゴン負荷前の c-AMP 値は  $33.7 \pm 4.1$  p mol/ml ( $\bar{X} \pm SE$ ) であり、負荷10分後には  $1,049 \pm 121$  となり最高値となったが、20分値では  $767.3 \pm 70$ 、30分値では  $384.0 \pm 35.9$ 、60分値では  $143.1 \pm 12.5$  と経時的に低下し、実験例の場合とほぼ同様な傾向を示した。

これに対し、肝硬変症9例では、グルカゴン負荷前の c-AMP 値は、 $35.2 \pm 3.5$  p mol/ml で正常例と比較す

図5 グルカゴン負荷後血清 cAMP (肝硬変)



ると、やや高値を示した。また10分値は  $936.2 \pm 119.3$  p mol, 20分値は  $1,059.7 \pm 158.5$  p mol, 30分値は  $598.4 \pm 97.1$ 、60分値は  $221.7 \pm 44.0$  となり正常例の場合と比較すると最高値の出現時間および、c-AMP 値の回復も遅延する傾向がみられた (図5)。

以上のことから、グルカゴン負荷後の c-AMP の pattern は肝硬変の判定にも有用であると考えられた。

また図4の印の症例は腹水、黄疸がみられ、グルカ

ゴン負荷前値は  $54.5$  p mol/ml と高値を示したが、負荷後の上昇は軽度であり、実験例と同様に上昇阻害率をみると94.6%であり、検査後約1週間目に肝不全で死亡している。したがって c-AMP pattern は肝硬変の予後判定にも有用であると考えられた。

b. 原発性肝癌症例のグルカゴン負荷後の c-AMP の変動

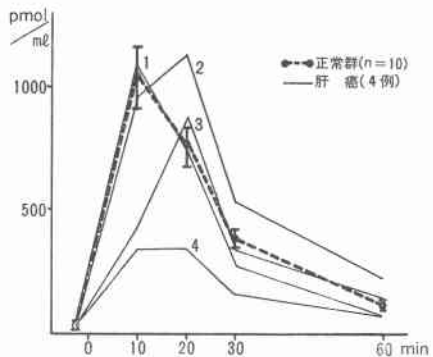
原発肝癌症例についてもグルカゴン負荷後の c-AMP の変動について検索したところ、非硬変合併肝癌 T<sub>4</sub> の症例1では、正常例とほぼ同様な pattern を呈し、c-AMP 上昇阻害率は、-1%であり、ほかの肝機能においてもほぼ、正常値を示している。また症例2, 3, 4の最高値出現時間は20分後であり、これは硬変合併と診断される。さらに、これらの c-AMP 上昇阻害率は、

表4 グルカゴン負荷後 cAMP と生化学検査 (原発肝癌)

症例	1. 35才	2. 51才	3. 53才	4. 58才
病巣範囲, 硬変	T <sub>4</sub> (-)	T <sub>1</sub> (+)	T <sub>1</sub> (+)	T <sub>4</sub> (+)
手術	肝動脈結紮	肝部分切除	肝部分切除 + 脾摘	肝動脈結紮
c-AMP 上昇阻害率 (%) (10分値%)	-1	-6	39	63
	102.3	91.1	41.3	32.9
GOT (u)	39	183	190	73
CH.E (ΔpH)	1.1	0.70	0.46	0.29
HPT (%)	92	88	73	56
OGTT	P型	P型	P型	P型
ICG 15分値 (%)	4.0	19.5	32.6	38.6
ICG Rmax		5.13	0.22	0.38

1979.6. 北大第1外科

図6 グルカゴン負荷後血清 cAMP (肝癌)



-6.39および63%であるが、これと各種生化学的パラメーターとの関係についてみると、上昇阻害率は GOT とは関連はなく、CH. E, HPT, ICG 15分値と相関している (表4, 図6)。

これらの症例に対し、症例1, 4は上昇阻害率が、-1%, 63%のため肝切除可能と判定されたが、病巣が

いづれも T<sub>4</sub> にわたっているため手術としては肝動脈結紮のみを行った。また症例 2, 3 は肝切除を行ったが良好に経過している。とくに症例 3 においては, GOT 190 単位 ICG 15 分値, 32.6% さらに ICG Rmax は 0.22 mg/kg/min と低値を示したが, c-AMP 上昇阻害率は 39% で先にあげた肝切除適応基準内にあると判断したので, 脾摘と肝部分切除(肝切除量 110gr)を行ったが, 術後は肝不全の発生もなく良好であった。

#### IV 考 察

近年, 原発性肝癌に対しても積極的に肝切除が行われる様になり, 日本肝癌研究会の報告によると, 15 年間集計した 1976 年<sup>2)</sup> の肝切除例は 310 例で, 年平均 20.6 例であるが, 10 年間集計した 1979 年<sup>1)</sup> の肝切除例は 361 例で, 年平均 36.1 例と約 1.5 倍に増加している。

しかしながら, 5 年生存率についてみると, 最近の調査では 10% 前後であって他臓器癌に比較すると低率であり, しかも, 1 カ月以内の手術死亡率も最近では 11.5% に低下しているが, 依然としてなお高率となっている。この死亡原因については分析されていないが, 教室例の経験<sup>7)</sup> からすれば, 最近では術後の肝不全が主因となっており, とくに, 術前に肝障害のある場合にその発生が関連していると考えられた。

肝臓は複雑な代謝を営む臓器であるため, 肝障害度の判定には, それぞれに対応した機能検査を行うことが理想的であるが, 実際には非常に困難である。肝障害の手術適応判定として, 代表的なものとしては, 血清ビリルビン値, 血清アルブミン値および腹水などを指標とする child の基準<sup>8)</sup> があげられるが, 原発性肝癌に対しては広汎な肝切除が要求されるため, 機能を有する肝組織の脱落, 残存肝の急激な血流増加など, 肝硬変症の手術法とは根本的にことなることより, これを肝切除の基準とすることは困難である。

肝切除適応の基準として, 通常の一般的肝機能検査法を用いるならば, 広く応用されると考え, 1976 年, 教室の肝切除例の生化学的検査所見と予後の関連性を検討した結果, BSP < 10% (30 分値), 血清アルブミン > 3.5g/dl, T. Bill < 2mg/dl, CH. E 0.54pH, GOT < 100 および膠質反応の陰性などを肝 2 区域切除の基準<sup>9)</sup> とした。

しかし, その後, 術後管理の改善とくに新鮮凍結血漿などの投与により, この基準を再度検討し簡素化したところ, 現在では原発性肝癌の肝 2 区域以上の切除基準は肝硬変合併の有無にかかわらず, ICG 15 分 < 20%, 血清アルブミン < 3.5g/dl, CH. E 0.454pH および HPT 70% 以上とするのが適当であろうと考えている。

しかしながら, 肝障害例での肝切除適応の判定として, 以上の様な臨床検査所見のみによる基準は, 肝の予備能力ないし再生能の評価としては不十分である。肝の予備能の判定として, 肝ミトコンドリアの ATP 生成能や呼吸能などの測定が有効と考え, 小沢ら<sup>9)</sup> は, 肝生検によるミトコンドリアルパラメーターの応用, 径口耐糖能 OGTT の有用性を強調している。これは有用な方法と考えられるが, 前者は検査材料の採取などの点に, また後者は肝のみならず膵性の因子が関与するという難点がある。

一方, 水本<sup>10)</sup> らは, ICG Rmax が肝予備能の判定に有効であることを強調しており, とくに肝シンチグラムより残存肝 Rmax を残存肝機能予備力を知る上に有用としている。

また, 菅原<sup>11)</sup> らは OGTT の linearity Index と ICG Rmax より肝切除基準を設定している。前二者は, ともに ICG Rmax を主にしており, ICG Rmax は検査に 5 日位の日数を必要とすること, OGTT は膵性因子の関与とともに短期間に変動する可能性があり, これも一回の検索のみでは不十分であるという難点がある。

以上の点から, より簡便, 的確な方法による肝機能予備力の指標が必要とされるが, われわれは, 最近, グルカゴン負荷後の c-AMP の反応形式が, 肝硬変と正常例とはことなる<sup>12)</sup> ということに注目し, この方法が肝機能予備力の指標として適切か, どうかについて実験的ならびに臨床的に検討した。

グルカゴンは細胞膜にある adenyl cyclase を活性化するが, これは ATP より adenosine 3',5'-mono phosphate (c-AMP) への変換を促進する。増加した c-AMP は, 不活性ホスホリラーゼを活性化し, 肝細胞内でのグリコーゲン分解, 糖新生などの作用を亢進する。また, 生理的範囲内では, 各種ホルモンによる標的細胞内の c-AMP の上昇は, 細胞内 c-AMP の上昇として認められないが, 末梢血 c-AMP の上昇としてとらえられる<sup>13)</sup>。

われわれは, CCl<sub>4</sub> 急性肝障害の程度と 68% 肝切除後の耐術能との対比について検索したが, 一般的に肝細胞障害の程度を表現するとされている GOT, GPT については肝切除後死亡例のみられる群とない群とでは有意差がなく, これを手術適応の指標とすることは適切ではないと考えられた。

しかしながら, グルカゴン負荷後の c-AMP の 10 分値は肝障害の程度に応じて有意に低下している。これを

比較検討するためにグルカゴン負荷前から20分までのc-AMPの変動を積分し、これを対照群と比較して上昇阻害率としたが、上昇阻害率70%以下と以上では、肝切除後の死亡率に明らかに有意差がみられ、本法は肝機能予備力の推定に有用であると考えられた。

さらに、臨床例について検索したが、血中c-AMPのグルカゴン負荷前値についてみると、肝硬変症例では正常例に比較して、やや高値となっている。またc-AMPが54.5p mol/mlと正常値の約1.5倍をしめした症例は検査後一週間目に急性肝不全で死亡している。

肝硬変症のc-AMPの上昇理由としては、肝硬変症の血中グルカゴンが正常例より高値<sup>14)</sup>をしめしているためであり、これは肝臓でのグルカゴン不活性化が不良であるためと考えられ、c-AMPの測定はグルカゴン負荷とは関係なく肝障害の判定にも有用でないかと考えられる。

また、肝硬変症ではグルカゴン負荷後のc-AMPは正常例に比較して低値を示している。このことについては、最近いろいろ<sup>12)15)</sup>の報告でもわれわれと同様な成績を示している。しかし、われわれの成績で注目すべきことは、c-AMPのpatternは正常例とはことなり、peak値の出現時間は20分目と遅延し、正常例とは有意差がみられることより、肝硬変症では、この遅延するpatternが特徴的な所見であると考えられる。

さらに、原発性肝癌例についてみると、硬変合併肝癌では全例グルカゴン負荷後20分目にpeak値が出現し、本法は硬変合併の有無にも診断的価値があると考えられた。

また、肝切除基準としては、c-AMPの上昇阻害率を実験で設定した70%を一応の目標としたが、この数値以下であった硬変合併肝癌に肝切除を行ったものは、良好に経過している。とくに上昇阻害率39%であった症例のICG Rmaxは0.22mg/kg/minで水本<sup>9)</sup>らによると切除適応外と判定されるが、われわれは、これに肝切除と脾摘を同時に行い良好な成績を得ている。これらのことから、CH. E, HPT, ICG Rmax および OGTTなどで判定する場合、その切除適応基準の限界値前後をしめす症例の判定には、グルカゴン負荷後のcAMP上昇阻害率が有力な判定法になると考えられる。

## V 結 語

以上、原発性肝癌切除例の耐術例と術後肝不全例について検討した結果、生化学的検査所見では、肝2区域以上の切除適応は、ICG 15分20以下、血清アルブミン、3.5g/dl以上、CH. E 0.454pH以上およびHPT 70%

以上とするのが適切である。

またグルカゴン負荷試験による血中c-AMPの変動は、肝硬変合併の切除適応の判定に有力な指標になると考える。

(本研究の一部は文部省科研(337035)によって行なった。)

## 文 献

- 1) 日本肝癌研究会：原発性肝癌症例に関する追跡調査—第4報—。肝臓，20：433，1979。
- 2) 石川浩一：原発性肝癌症例に関する追跡調査—第3報—。肝臓，17：460，1976。
- 3) Foster, J.H.: Solid liver tumor, W.H. Saunders, Philadelphia, 1977.
- 4) 池田雄祐, 柿田 章, 秦温 信, 内野純一, 葛西洋一：障害肝における肝広汎切除の耐術能判定に関する実験的研究 (I) —グルカゴン負荷と血中cAMPを中心—。医学のあゆみ, 107：168—170, 1978。
- 5) Homma, Y., Satoh, T., Takazawa, S. and Ui, M.: An ultrasensitive method for the simultaneous determination of cyclic AMP and cyclic GMP in small-volume samples from blood and tissue. Biochemical Medicine, 18: 257—273, 1977.
- 6) Higgins, G.M. and Anderson, R.M.: Experimental pathology of the liver. Arch. Path., 12: 186—202, 1931.
- 7) 葛西洋一：肝切除の適応と限界。日外会誌, 77: 1052—1054, 1976。
- 8) Child, C.G.: Surgery and portal hypertension, Chapter 1, in the liver and portal hypertension, In major problems in clinical surgery, W.B. Saunders, Philadelphia, 1974.
- 9) 小沢和恵, 山本正之, 戸部隆吉：肝癌の手術適応と限界。消化器外科, 2：1173—1181, 1979。
- 10) 水本竜二, 野口 孝, 中川 毅：肝機能予備力と手術危険度の判定。外科治療, 39：71—78, 1978。
- 11) 菅原克彦, 河野信博, 三谷 進, 長尾 恒：肝癌の外科治療と成績 (1), 肝・脾腫瘍の診断と治療, 195—203, 医歯薬出版, 東京, 1979。
- 12) Strange, R.C., Mjos, O.D., Hender, T. and Jynge, P.: The effect of glucagon on plasma cyclic AMP and glucose concentrations in patients with alcoholic cirrhosis. Acta. Med. Scand., 202: 87—88, 1977.
- 13) 梶沼 宏：グルカゴンの作用代謝, 12：375—385, 1975。
- 14) Sherwin, R.S., Fisher, M., Bessoff, J., et al.: Hyper glucagonemia in cirrhosis: Altered secretion and sensitivity to glucagon. Gastroenterology, 24: 1224—1228, 1978.
- 15) Francalilla, A., Jones, A.F. and Stargl, T.E.: Cyclic AMP metabolism and adenylate cyclase concentration in patients with advanced hepatic cirrhosis. Gastroenterology, 75: 1026—1032, 1978。