

[原著]

肝疾患におけるアンモニア代謝動態

経直腸 ^{15}N -アンモニア負荷による検討

高 円 博 文*

(昭和54年12月11日受付)

Key words: ^{15}N -アンモニア, 肝硬変症, 門脈圧亢進症, アンモニア代謝

要 旨

肝疾患, 特に肝硬変症において, 肝内外短絡路の存在および肝でのアンモニア処理能の低下は, 腸管より吸収されたアンモニアが肝で処理されることなく, 直接大循環に流入することにより生じる肝性脳症の発現に重要な関係をもっている。したがってアンモニア負荷試験は, そのような病態を把握する上で臨床的に有用である。そこで肝硬変症患者を中心に, 放医研サイクロトロンより産生される ^{15}N -アンモニアを経直腸的に投与し, 腸管より吸収された ^{15}N -アンモニアの動態を観察した。 ^{15}N -アンモニアは, 正常例では注腸後すみやかに吸収され, 門脈を経て肝に集積した。一方, 肝硬変症などの短絡路が著明な例では, かなりの部分の ^{15}N -アンモニアが直接大循環に流入し, 心および肺・脳などへの集積が認められた。そこで注腸後15分に心・肝領域での ^{15}N -放射活性の比 (^{15}N -H/L) および30分での脳領域での ^{15}N -放射活性 (脳-30) を求めた。これらは, 肝硬変症で高値を示し, 食道静脈瘤, 脾腫などの門脈圧亢進所見との相関を認めた。さらに注腸後5分および15分での血中における ^{15}N -標識代謝物 (^{15}N -metabolites) を測定した。肝硬変症では, ^{15}N -metabolites は低値をとりしかも出現も遅延し, アンモニア処理の過程が少なからず障害されていることを認めた。投与後15分および5分での ^{15}N -metabolites の比 (^{15}N -M₁₅/M₅) を求めたところ, 臨床的に門脈圧亢進所見ばかりでなく ICG_{R15} などとの相関を認めた。すなわち ^{15}N -M₁₅/M₅ は, 短絡路の発達を反映するだけでなく, 有効肝血流量および肝を中心としたアンモニア代謝異常をとらえていることがわかった。

序 文

アンモニアは, アミノ酸は主要な代謝産物であるが, 体内では主として尿素およびグルタミン等に変換され, 血中にはごく微量のアンモニアが存在するのみである¹⁾。門脈血中の大部分のアンモニアは, 腸管内の蛋白および尿素などの分解に由来し, 門脈血中のアンモニア濃度は, 末梢血中の濃度の3~5倍におよぶといわれている^{2,3)}。また肝には尿素回路が存在し, アンモニアおよびアミノ酸代謝の中心として重要な役割を果している⁴⁾。

肝疾患, 特に肝硬変症では, 小葉改築や線維化により

門脈圧が上昇し, 肝内外に短絡路が形成され有効肝血流量の減少をまねくことになる⁵⁾。その結果腸管より吸収されたアンモニアが肝で処理されることなく直接大循環に流入することになる。このことは, 肝性脳症の発現に重要な意味をもっている⁶⁾。したがって肝障害時におけるアンモニア代謝の動態をとらえ, その障害の程度を把握することは臨床的に有用である。

著者は, 放医研サイクロトロンより生成される短寿命核種である ^{15}N -アンモニアを肝疾患患者に経直腸的に投与することにより, 肝を中心としたアンモニア代謝動態について観察し, 若干の知見を得たのでここに報告する。

* 千葉大学放射線医学教室

HIROFUMI KOEN: Rectal administration of ^{15}N -ammonia in the study of ammonia metabolism.

Department of Radiology, School of Medicine, Chiba University, Chiba 280

Received for publication, December 11, 1979.

研究対象

対象とした症例は、計34例で、肝硬変症19例、特発性門脈圧亢進症1例、肝外門脈閉塞2例、慢性肝炎4例、急性肝炎回復期3例、および対照5例である。各疾患の診断は、各種肝機能検査、腹腔鏡検査および肝生検により確定した。食道静脈瘤の有無は、食道レ線あるいは食道鏡により検索した。脾腫の有無は、触診および肝シンチグラム（後面像で脾が長径で13cm以上のものを脾腫とした）により決定した⁷⁾。対照の5例は、特発性振戦1例、本態性高血圧症1例、ウイルス性髄膜炎回復期1例、慢性胃炎1例である。

方 法

¹³N-アンモニアは、放医研サイクロトロンより産生される半減期10分の短寿命陽電子放出核種である。サイクロトロンより加速された陽子ビーム (20 μ A, 15 MeV) を滅菌蒸留水のターゲットに30分間照射、¹⁶O (p, α)¹³N の核反応により ¹³N-酸化物が産生される。この産生物を、Deverda 合金により還元することにより ¹³N-アンモニアが生成される⁸⁾。さらに加熱蒸留し、0.56% (NH₄)₂CO₃ 2~5 ml に吸収させた。その純度は、99.98% で他のN化合物の混入を無視しうる。

患者は、食事制限等を加えずにあらかじめグリセリン浣腸を施行し、直腸内を空虚とした。カテーテルを直腸内へ15cmほどそう入し、仰臥位としアンガー型ガンマカメラ（東芝製 GCA 202型）と多結晶型焦点検出器を組み合わせたにポジトロンカメラの間に患者を固定した⁹⁾。肝および心の位置は、あらかじめ投与した^{99m}Tc-フチン酸による RI アンギオグラフィにより決定した。15~30 mCi の ¹³N-アンモニアを含む0.56%の (NH₄)₂CO₃ 2~5 ml をカテーテルより一気に注腸し、さらに0.15M 重炭酸緩衝液 (pH 8.1)¹⁰⁾ 10 ml を加え注入した。

動態イメージはポラロイド写真および放医研オンライン電子計算機システム (TOSBAC 3400 モデル 31) によりデジタルイメージ (32×32 マトリックス, 32 秒/フレーム) として記録した。再生時に肝および心領域は、^{99m}Tc-フチン酸の RI アンギオグラフィ、ポラロイド写真を参考にして決定した。脳領域の ¹³N-放射活性の推移は、左側頭部にレノグラム用の検出器 (TOSHIBA, RDU-501) を設置し測定した。

血中の ¹³N-放射活性の推移は、肘静脈より採血を行い観察した。さらに投与後5分および15分での血漿中の ¹³N-アンモニアと、¹³N-標識 metabolites の分離は、

陽イオン交換樹脂である Dowex 50 W×8 (Na 型) (1×20 cm) により行なった。4 ml の血漿をカラムに吸着させ、0.15M 重炭酸緩衝液 (pH 6.4) で溶出させた。溶出速度は、0.8 ml/分とした。これらの条件下では、アンモニアは吸着されるが尿素・グルタミンおよびグルタミン酸等は溶出される^{11,12)}。カラムより溶出された ¹³N-放射活性が血漿中全 ¹³N-放射活性中に占める割合を百分率で求め ¹³N-metabolites とした。

なお、すべてのデータは減衰により補正を加えた。

結 果

検査施行中、全例において特に不快な訴え、副作用等はみとめられなかった。¹³N-アンモニア注腸後、早期より肝への ¹³N-放射活性の集積が認められ、注入部位よりの ¹³N-アンモニアの吸収はかなり速いと考えられた。症例により、門脈と思われる領域に一過性に ¹³N-放射活性が認められた。

1. ポジトロンカメラ像の経時的変化

肝機能検査所見にてほぼ正常の対照例では、¹³N-アンモニア注腸後肝には著明な ¹³N-放射活性を認め、鮮明な肝のイメージが得られた。^{99m}Tc-フチン酸による肝スキャン像ときわめてよく似たイメージが得られた。心領域には、肝領域に比べかすかな ¹³N-放射活性を示すのみであった (Fig. 1 A)。

それに対して高度な食道静脈瘤および脾腫を認め、検査所見で ICG_{RI5} が 62.5% と高度停滞を示した肝硬変症度では、投与後5分で肝の領域にかすかな ¹³N-放射活性を示すのみで肺および心と思われる領域に高い ¹³N-放射活性を認め、著明な肝内外短絡路の形成が推定された。約20分後に不鮮明ながら、肝のイメージが描出された。心領域には、心筋がイメージとしてあらわれ、¹³N-アンモニアが肝で処理されることなく大循環に流入し心筋に集積したものと考えられた (Fig. 1 B)。

2. 肝および心領域での ¹³N-放射活性の経時的推移

対照例における肝および心領域での ¹³N-放射活性の推移を観察すると、注腸後肝領域の ¹³N-放射活性は1分後より急速に上昇し、10~15分後にプラトーに達した。心領域の ¹³N-放射活性は肝領域と比べあきらかに低値をとっていた (Fig. 2 A)。

一方、肝硬変症例では、ポジトロンカメラ像にみられるごとく肝への ¹³N-放射活性への集積は低く、心領域の ¹³N-放射活性とほぼ並行して上昇し、勾配も対照例に比べゆるやかであった。約15分後に肝および心領域とも ¹³N-放射活性はプラトーに達した (Fig. 2 B)。

このように肝機能正常例では、肝領域の ¹³N-放射活

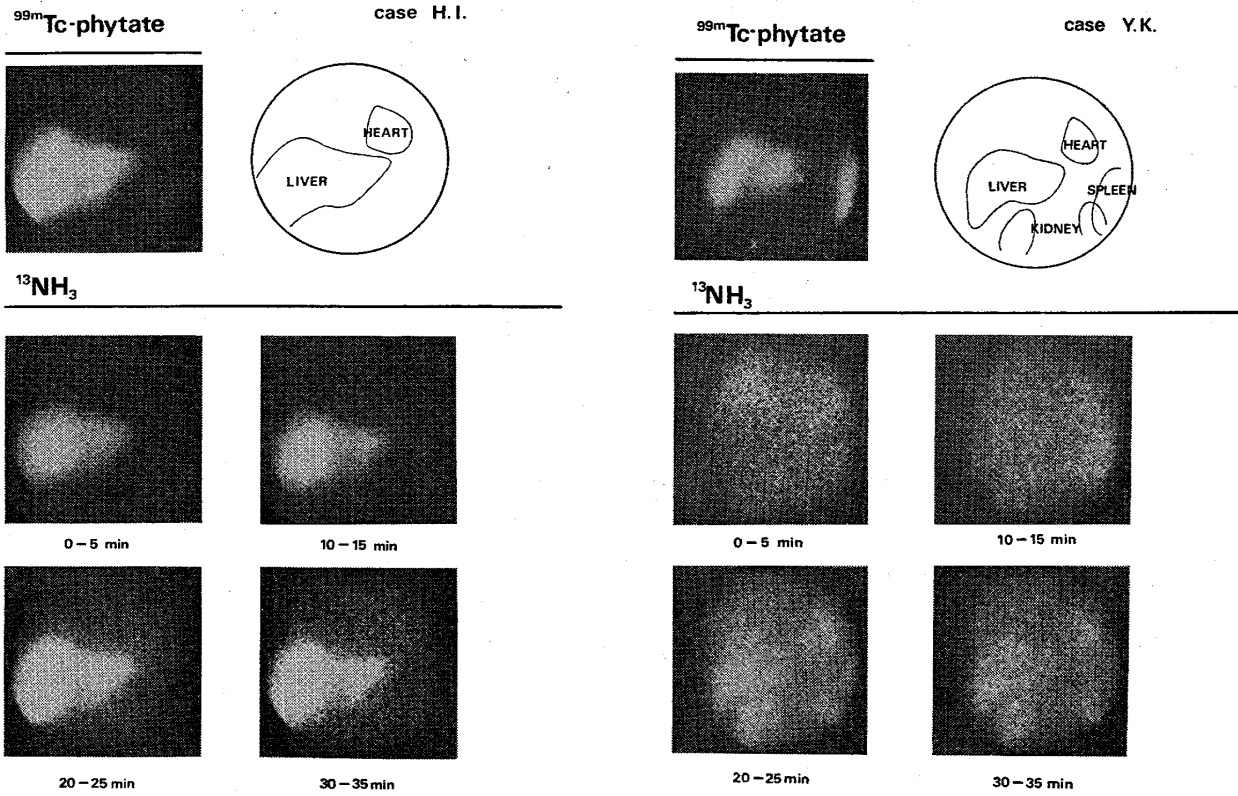


Fig. 1 A

Fig. 1 B

Fig. 1 A. Liver images obtained with $^{99m}\text{Tc-phytate}$ and with $^{13}\text{N-ammonia}$ in sequence in a control subject.
 B. Liver images obtained with $^{99m}\text{Tc-phytate}$ and with $^{13}\text{N-ammonia}$ in sequence in a cirrhotic patient.

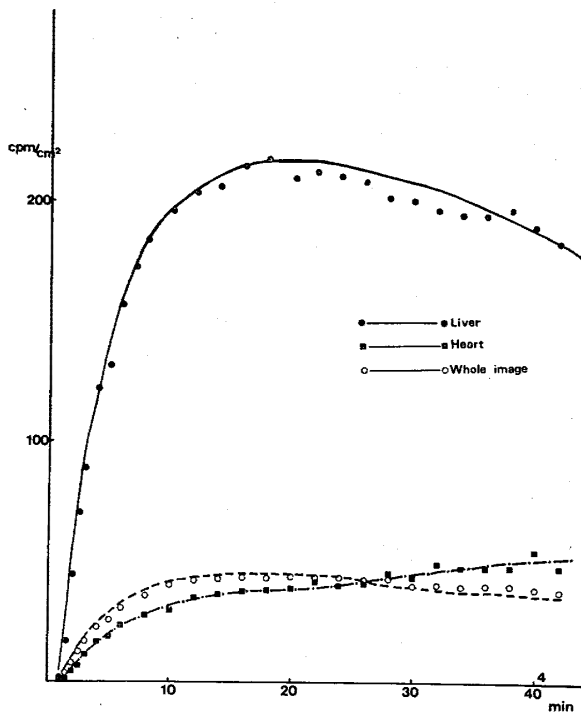


Fig. 2 A

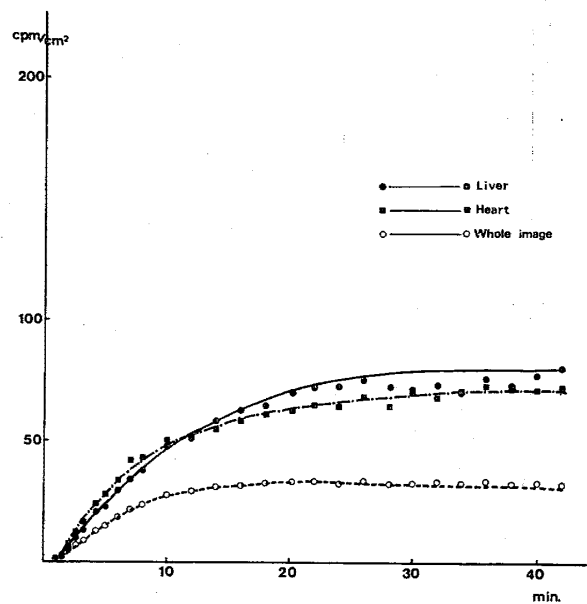


Fig. 2 B

Fig. 2 A. Time course of counts over the liver, heart, and the whole image corrected for per square cm in a control subject.
 B. Time course of counts over the liver, heart, and the whole image corrected for per square cm in a cirrhotic subject.

性に比して心領域の ^{13}N -放射活性ははるかに低いのに
対し、肝硬変症例では肝領域と心領域での ^{13}N -放射活
性がほぼ等しくなった。

3. ^{13}N -心/肝率について

そこで各症例について、投与後15分での心および肝領
域での ^{13}N -放射活性の比を求め ^{13}N -心/肝率 (^{13}N -H/L
と略す)とした。対照例を含めた各種肝疾患における
 ^{13}N -H/L を求めてみると、肝硬変症や特発性門脈圧亢進
症などの短絡路の発達した症例であきらかに高値をとっ
た (Fig. 3)。

次に ^{13}N -H/L と各種検査所見と比較検討した。門脈
圧亢進の一所見である 食道静脈瘤の有無で ^{13}N -H/L を
比較すると、食道静脈瘤を認める症例は認めない症例に
比し有意に高値を示した ($p < 0.01$, Fig. 4)。脾腫の有
無と ^{13}N -H/L と比べると脾腫を有する例で高値を示す
傾向にあった ($p < 0.01$, Fig. 5)。従って ^{13}N -H/L は、
門脈圧亢進を示す指標との関連が深いことが認められ
た。

4. 脳領域での ^{13}N -放射活性

アンモニアが、肝性脳症の発現に重要な因子と考えら
れることから、20症例について脳領域での ^{13}N -放射活性
を測定した。脳領域での ^{13}N -放射活性は、注腸後1分
で出現し、30分でプラトーに達した。投与後30分におけ
る脳領域での ^{13}N -放射活性 (脳-30) を投与 mCi 当り
の 1,000 カウント/毎秒 (KCPS) として求めた。この脳

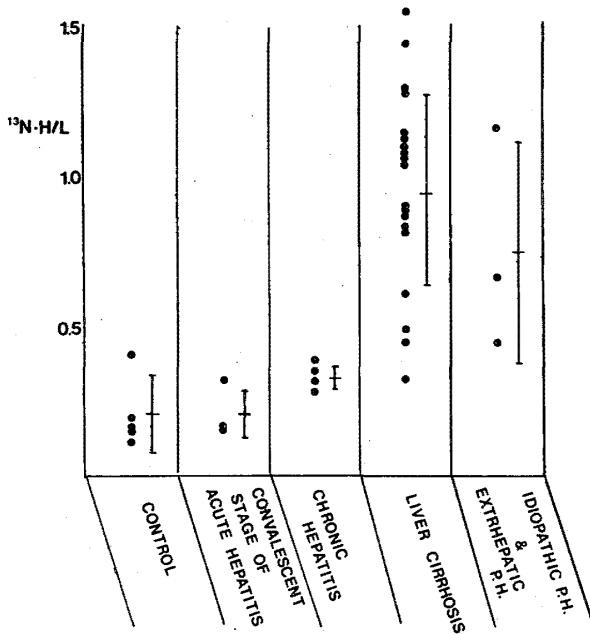
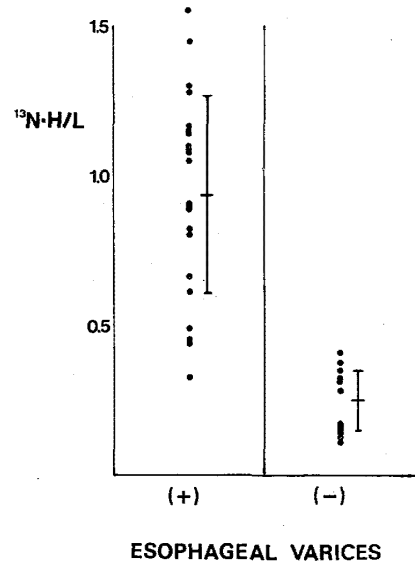


Fig. 3 The ratio of ^{13}N -heart/liver (H/L) in various liver disease. Vertical bars represent means and standard deviations.

-30 は、 ^{13}N -H/L とあきらかに相関し、短絡路を著明に
もつ症例ほど脳へ ^{13}N が集積してくることが認められ
た (Fig. 6)。

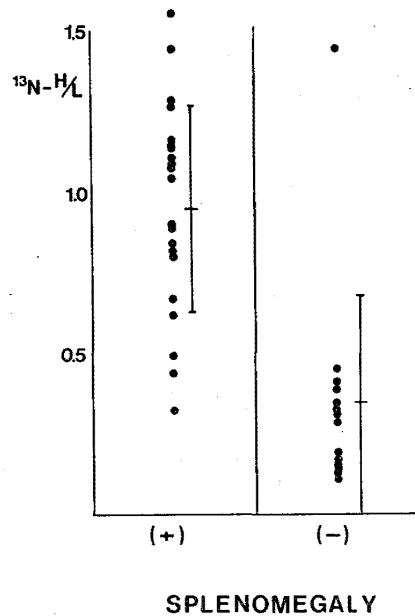
5. 血中の ^{13}N -metabolites について

^{13}N -アンモニア注腸後、全症例とも ^{13}N -放射活性は約
1分後から末梢血中に出現し、約15分後にプラトーに達
した。又肝硬変症でも対照例においても末梢血中におけ



ESOPHAGEAL VARICES

Fig. 4 Correlation between ^{13}N -H/L and esophageal varices. Vertical bars represent means and standard deviations.



SPLENOMEGALY

Fig. 5 Correlation between ^{13}N -H/L and splenomegaly. Vertical bars represent means and standard deviations.

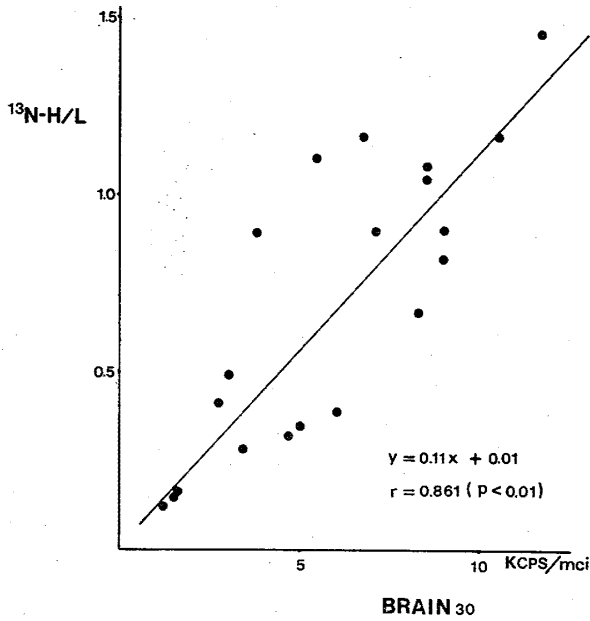


Fig. 6 Correlation between $^{13}\text{N-H/L}$ and brain uptake of $^{13}\text{N-H/L}$ and brain uptake of ^{13}N at 30 min (Brain_{30}).

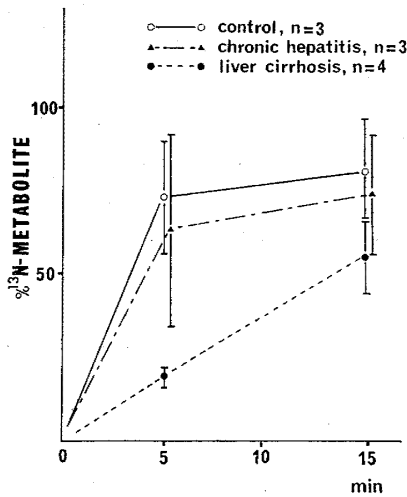


Fig. 7 Proportion in percent of ^{13}N -metabolites in blood 5 min and 15 min after rectal administration of ^{13}N -ammonia. Vertical bars represent means and standard deviations.

る ^{13}N -放射活性の経時的変化は大差なかった。すなわち対照においても注腸後早期に末梢血中に ^{13}N -放射活性が出現することから、肝より放出されたと思われる ^{13}N -標識代謝物 (^{13}N -metabolites) が血中 ^{13}N -放射活性の中に含まれている可能性があった。

そこで、投与後5分および15分で、末梢静脈より採取した血漿を Dowex カラムにより分析すると、かなりの量の非 ^{13}N -アンモニア成分である ^{13}N -metabolites が

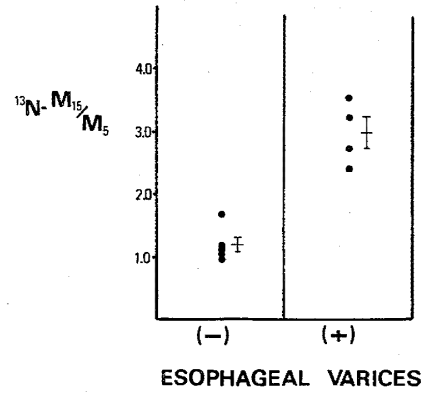


Fig. 8 Ratio of % ^{13}N -metabolites in blood at 15 min (M_{15}) and at 5 min (M_5) in relation to esophageal varices.

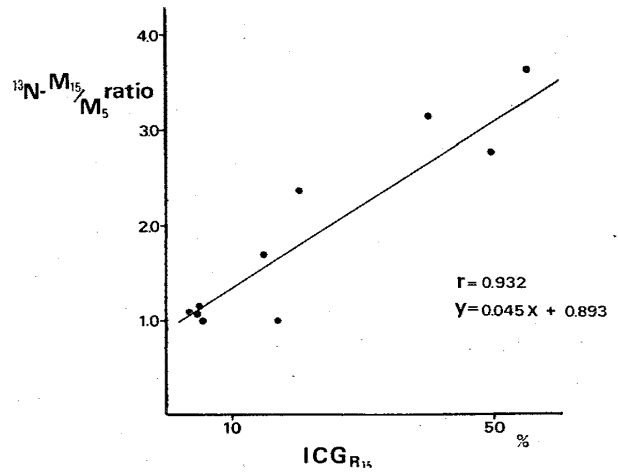


Fig. 9 Correlation between $^{13}\text{N-M}_{15}/M_5$ and 15 min retention of indocyanine green (ICGR_{15})

含まれていた。

各種肝疾患について検討すると、対照例および慢性肝炎例では ^{13}N -metabolites は5分ですでに全 ^{13}N -放射活性の大部分を占め、その割合は15分になってもあまり変化しなかった。一方、肝硬変症例では5分および15分ともに対照例と比べ明らかに低値をとり、しかも5分および15分の間で ^{13}N -metabolites はかなり増加傾向にあり、プラトーに達するのが遅れていた (Fig. 7)。

そこで代謝動態の指標として15分および5分での ^{13}N -metabolites の比 ($^{13}\text{N-M}_{15}/M_5$) を求めた。この比は、食道静脈瘤を有する症例では有しない症例に比し有意に高値をとり ($p < 0.01$, Fig. 8), さらに ICG 血中15分停滞率との間に有意の相関を認めた ($p < 0.01$, Fig. 9)。

考 按

肝疾患におけるアンモニア代謝異常はこれまで数多く報告されてきている。特に肝性昏睡時には、しばしば血中のアンモニア値が上昇し、意識レベルの低下が並行する^{6,19)}。またアンモニアを経口的に負荷することにより、肝硬変症患者では末梢血にアンモニアが上昇することが報告されている^{3,14)}。このような高アンモニア血症は、肝内外に形成される短絡路により生じるとし、食道静脈瘤の発達の程度¹⁵⁾や門脈圧亢進と密接な関連¹⁶⁾があるといわれている。しかし、肝実質への有効な血流量の減少およびそれに伴う肝細胞能の低下も高アンモニア血症の発現に重要な意義を有する^{17,18,19)}。

¹⁵N-アンモニアは、放医研サイクロトロンより産生され、その純度も高く生理的なトレーサーとして、体内での動態をシンチカメラなどの体外計測装置を用い追跡できる利点がある。(註、本研究でのNH₄⁻のトレーサー量は0.4~1 mgであった。)これまで¹⁵N-アンモニアは静注により心筋に集積することから心筋イメージングの薬剤として用いられ、心筋梗塞をはじめとする虚血性心疾患の診断などに応用されてきた^{20,21)}。しかし静注では、肝への集積も少なく肝を中心としたアンモニア代謝の変化を把握する為には不向きと考える。

Hazenbergrらは、¹⁵N-アンモニアを経静脈でなく経直腸に投与することにより、アンガー型ガンマカメラを用い肝および心領域での¹⁵N-放射活性動態計測を施行している²²⁾。ところが¹⁵Nは0.51 MeVの高エネルギーのガンマ線を2本放出するポジトロン放出核種であるので、通常のガンマカメラのような鉛孔によるコリメーションでは、解像力等の問題があり鮮明なイメージを得るのはむずかしい²³⁾。また肝における血行動態の変化を把握しているのみで、アンモニア代謝動態へのアプローチも行っていない。

われわれが使用したポジトロンカメラは対向する検出器を用い、180°の方向に放射される2本のガンマ線を同時計数システムによりとらえてイメージを得るため、ガンマカメラに比べより鮮明なイメージが描出される。実際に得られたポジトロンカメラによる動態イメージは、対照例では^{99m}Tc-フチン酸による肝のイメージとよく似ており、臓器自体の形態とともに¹⁵N-アンモニアの体内での動態の把握を可能にしている。

¹⁵N-アンモニア投与後、特に対照例では¹⁵N-放射活性は著明に肝領域に認められたが、肝硬変症例では肝領域での¹⁵N-放射活性は低値を示し肺および心と思われる領域に高い¹⁵N-放射活性を認めた。さらに短絡路の発

達著しい肝硬変症例では、心筋と思われる領域に¹⁵N-アンモニアは集積し、いわゆる心筋イメージングの像²³⁾が得られた。このように各症例について、ポジトロンカメラで得られる肝、心および肺などの領域での動態イメージ像は、各種肝疾患において相違がみとめられ興味深い。

肝および心領域の¹⁵N-放射活性の比である¹⁵N-H/Lは、あきらかに心筋イメージングの鮮明な例ほど高値を示す傾向が認められ、肝硬変症例で高値を示した。検査所見では、門脈圧亢進を示す食道静脈瘤、脾腫などが¹⁵N-H/Lとよく関連した。しかし、ICG_{R15}との相関は著明ではなかった。即ち¹⁵N-H/Lは、門脈圧亢進を示すindexとの相関がよく、肝外短絡路の発達の程度を反映し、肝におけるアンモニア処理能などの関与は少ないと考えられる。

そこで肝でのアンモニア処理の状態を把握する上で、血中に出現する代謝物についても考慮に入れる必要がある。Chamalaunら²⁵⁾は、灌流肝を用い門脈内にアンモニアを負荷すると、灌流液中に尿素・グルタミンおよびグルタミン酸等が増加することを認めている。またDudaら²⁶⁾は¹⁵Nで標識したアンモニアをラットに静注し、その代謝を検討している。投与後20分で約50%が体内のグルタミン、9%が尿素およびごく少量がグルタミン酸に変換されることを認めている。

¹⁵N-アンモニアについても、経静脈的投与により、体内での¹⁵Nの動きについて検討が加えられている。心筋・肝・脳などの組織に取り込まれ、その他肺・筋肉および腎さらには膀胱へ集積を認めている^{27,28,29)}。われわれの症例の中にも、Fig. 1 Bに示すごとく腎のはっきり描出される例がある。静注後血中からの¹⁵N-アンモニアのクリアランスは非常に急速で、数分で血中の¹⁵N-放射活性はほとんど¹⁵Nに標識されたmetabolitesに由来するものとしている^{30,31)}。

本研究では、¹⁵N-アンモニアを注腸しているがDowexカラムの分析からわかるようにやはり、¹⁵N-metabolitesが早期に出現してくる。対照例では、5分では¹⁵N-metabolitesは血漿中全¹⁵N-放射活性の大部分を占めている。ポジトロンカメラ像からも¹⁵N-放射活性は肝に著明に集積し、肝でのアンモニア処理がすみやかに行なわれていることがわかる。

一方、肝硬変症では、5分での%¹⁵N-metabolitesは低値を示し、さらに¹⁵N-metabolitesは15分を経過しても対照例と比べ低値をとり、プラトーに達するのが遅れている。¹⁵N-放射活性の体内での動きを総合的に観察すると、対照例と異なり肝への集積は減少し、心・脳およ

び肺などの末梢組織への取り込みが増加している。

末梢組織でのアンモニア処理にもかかわらず、肝硬変症では血中での ^{13}N -metabolites の出現は遅延しており肝ばかりでなく体全体としてアンモニア処理過程がかなり遅れていることが推察される。

そこで代謝動態の異常の程度を把握する目的で求めた $^{13}\text{N}\text{-M}_{15}/\text{M}_5$ は、検査所見では食道静脈瘤ばかりでなく $\text{ICG}_{\text{R}15}$ との相関を認めている。従来より $\text{ICG}_{\text{R}15}$ は有効肝血流量との相関があるとされていることから、 $^{13}\text{N}\text{-M}_{15}/\text{M}_5$ は有効肝血流量からも影響を受けていると考える。したがって $^{13}\text{N}\text{-M}_{15}/\text{M}_5$ には、肝を中心としたアンモニア代謝異常ばかりでなく短絡路の発達および有効肝血流量など種々の因子が関与している。

以上のごとく本方法により肝疾患患者における肝を中心としたアンモニア代謝動態を把握することができた。しかも、 $^{13}\text{N}\text{-H/L}$ 、脳-30、および $^{13}\text{N}\text{-M}_{15}/\text{M}_5$ などの指標を求めることにより肝硬変症における血行動態およびアンモニア代謝の異常をとらえることができた。 ^{13}N -アンモニアは、アンモニアのトレーサーとして、生理的条件下で体内の動きを把握するのに適している。しかし ^{13}N -アンモニアは、半減期10分という短寿命核種でありその生成にサイクロトロンが必要であることから、広く臨床的に応用されるにはまだ限界がある。

稿を終るにあたり、御指導および御校閲を賜った有木昇教授および奥田邦雄教授に謝意を表すると共に、直接御指導くださった武者広隆講師に深く感謝いたします。また終始御指導いただきました放医研館野之男臨床研究部第3研究室長に深謝いたしますと共に、御協力をいただいた梅垣洋一郎前臨床研究部長、恒元博現臨床研究部長、栗栖明病院部長およびサイクロトロン関係諸先生方に感謝の意を表します。なお本研究は、サイクロトロンの医学利用に関する調査研究の一環として行なった。

SUMMARY

^{13}N -ammonia produced by the cyclotron was instilled intrarectally in patients with liver diseases for the study of the turnover of rectally absorbed ^{13}N -ammonia. A positron camera connected to an on-line computer system was used for imaging of the liver and heart; ^{13}N -activity over the head was also recorded. Sequential changes of ^{13}N -activity in blood was measured, and chromatographic analysis of ^{13}N -labeled substances in blood was carried out using a Dowex 50 W×8 column. In the control, ^{13}N -ammonia

was absorbed quickly into blood visualizing the liver shortly after administration, and hepatic uptake of ^{13}N -ammonia reached a plateau in 10~15 min, whereas in patients with cirrhosis, the lung and heart were visualized in 5 min when the liver image was still faint. ^{13}N -activity over the head was apparently higher in the cirrhotic group. It was suggested that a large proportion of absorbed ^{13}N -ammonia bypassed liver cells and reached peripheral tissues. The heart/liver ratio of ^{13}N and ^{13}N over the head were closely correlated with various indices of portal hypertension. The relative proportion of ^{13}N -metabolites in blood was lower at 5 min and 15 min after administration in cirrhosis, suggesting a reduced capacity of the liver to remove and metabolize ammonia.

文 献

- 1) Summerskill, W. H. J. and Wolpert, E.: Ammonia metabolism in the gut. *Am. J. Clin. Nutr.* **23**, 633-639, 1970.
- 2) McDermott, W. V. Jr. and Adams, R. D.: Episodic stupor associated with an Eck fistula in the human with particular reference to the metabolism of ammonia. *J. Clin. Invest.* **33**, 1-9, 1954.
- 3) Kirk, E.: Amino acid and ammonia metabolism in liver disease. *Acta. Med. Scand.* (Suppl.) **77**, 1-147, 1936.
- 4) Rodwell, V. W.: Protein & amino acid metabolism. In *Review of Physiological Chemistry*. 16th edition Edited by H. A. Harper. Los Altos, Lange Medical Publications, 1977, p. 337-368.
- 5) Shaldon, S., Chiandussi L., Guevara, L., Caesar, J. and Sherlock, S.: The estimation of hepatic blood flow and intrahepatic shunted blood flow by colloidal heat denatured human serum albumin labelled with ^{131}I . *J. Clin. Invest.* **40**, 1346, 1961.
- 6) Breen, K. J. and Schenker, S.: Hepatic coma: Present concepts of pathogenesis and therapy. In *Progress on Liver Diseases*. Edited by H. Popper, F. Schaffner. New York,

- Grune & Stratton, 1972, p. 301-312.
- 7) Triger, D.R., Boyer, T.D., Redeker, A.G., Reynolds, T.B. and Waxman, A.D.: Differences in intrahepatic portal-systemic shunting in alcoholic and nonalcoholic liver disease as assessed by liver scan, portal pressure, and E. coli antibodies. *Dig. Dis. Sci.* **24**, 509-513, 1979.
 - 8) Gelbard, A. S., Clarke, L. P., McDonald, J.M., Monahan, W.G., Tilbury, R.S., Kuo, T. Y. T. and Laughlin, J. S.: Enzymatic synthesis and organ distribution studies with ^{13}N -labeled L-glutamine and L-glutamic acid. *Radiology* **116**, 127-132, 1975.
 - 9) Tomitani, T., Tanaka, E. and Nohara, N.: A positron camera by use of a focal detector of hexagonal multi-crystal array. *Radioisotopes* **25**, 693-697, 1976.
 - 10) Wolpert, E., Phillips, S. F. and Summerskill, W.H.J.: Ammonia production in the human colon. *New Engl. J. Med.* **238**, 159-164, 1970.
 - 11) Moore, S. and Stein, W. H.: Procedures for the chromatographic determination of amino acids on the four percent cross-linked sulfonated polystyrene resins. *J. Biol. Chem.* **211**, 839-906, 1954.
 - 12) Dienst, S. G.: An ion exchange method for plasma ammonia concentration. *J. Lab. & Clin. Med.* **58**, 149-155, 1961.
 - 13) Traeger, H.S.G., Gabuzda, F.J. Jr., Ballou, A.N. and Davidson, C.S.: Blood ammonia concentration in liver diseases and liver coma. *Metabolism* **3**, 99-109, 1954.
 - 14) Phillips, G.B., Schwartz, R., Gabuzda, G.J. Jr. and Davidson, C.S.: The syndrome of impending hepatic coma in patients with cirrhosis of the liver given certain nitrogenous substances. *New Engl. J. Med.* **247**, 239-246, 1952.
 - 15) Conn, H. O.: Ammonia tolerance in the diagnosis of esophageal varices. A comparison of endoscopic, radiologic, and biochemical techniques. *J. Lab. & Clin. Med.* **70**, 442-451, 1967.
 - 16) Castell, D. O.: The ammonia tolerance test: an index of portal hypertension. *Gastroenterology* **49**, 539-543, 1965.
 - 17) Warren, K. S. and Reboucas, G.: Blood ammonia during bleeding from esophageal varices in patients with hepatosplenic shistosomiasis. *New Engl. J. Med.* **271**, 921-926, 1964.
 - 18) Price, J. B., McCullough, W., Peterson, L., Britton, R. C. and Voorhees, A. B.: Determinants of ammonia tolerance in animals with and without portal systemic shunting. *Surgery* **60**, 701-709, 1966.
 - 19) White, L. P., Phear, A. E., Summerskill, W. H. J., Sherlock, S. and Cole, M.: Ammonia tolerance in liver diseases. Observations based on catheterization of the hepatic veins. *J. Clin. Invest.* **34**, 158-168, 1955.
 - 20) Walsh, W. F., Harper, P. V., Resnekov, L. and Fill, H.: Noninvasive evaluation of regional myocardial perfusion in 112 patients using a mobile scintillation camera and intravenous nitrogen-13-labelled ammonia. *Circulation* **54**, 266-275, 1976.
 - 21) Harper, P. V., Lanthrop, D. A., Krizek, H., Lembares, N., Stark, V. and Hoffer, P. B.: Clinical feasibility of myocardial imaging with $^{13}\text{NH}_3$. *J. Nucl. Med.* **13**, 278-280, 1972.
 - 22) Hazenberg, H. J. A., Gips, C. H., Beckhuis, H. and Vaalburg, W.: Rectal administration of ^{13}N -ammonia in cirrhosis of the liver. *Acta Hepato-Gastroenterol.* **23**, 308-318, 1976.
 - 23) Walsh, W.F., Fill, H.R. and Harper, P.V.: Nitrogen-13-labelled ammonia for myocardial imaging. *Seminars in Nuclear Medicine* **7**, 59-66, 1977.
 - 24) Hoop, B. Jr., Smith, T. W., Burnham, C. A., Correll, J. E., Baownell, G. L. and Sanders, C. A.: Myocardial imaging with $^{13}\text{NH}_3$ and a multicrystal positron camera. *J. Nucl. Med.* **14**, 181-183, 1973.
 - 25) Chamalaun, R. A. F. M., and Tager, J. M.: Nitrogen metabolism in the perfused rat liver. *Biochim. Biophys. Acta* **222**, 109-118, 1970.

- 26) Duda, G.D., and Handler, P.: Kinetics of ammonia metabolism in vivo. *J. Biol. Chem.* **232**, 303-314, 1958.
- 27) Charter, C. C., Lifton, J.F. and Welch, M. J.: Organ uptake and blood pH and concentration effects of ammonia in dogs determined with ammonia labelled with 10 minute half lived nitrogen-13. *Neurology* **23**, 204-213, 1973.
- 28) Monahan, W. G., Tilbury, R. S. and Laughlin, J. S.: Uptake of ¹³N-labelled ammonia. *J. Nucl. Med.* **13**, 274-277, 1972.
- 29) Phelps, M. E., Hoffman, E. J., Colemann, R. E., Welch, M. J., Raichle, M.E., Weiss, E.S., Sobel, B.E. and Ter-Possian, M.M.: Tomographic images of blood pool and perfusion in brain and heart. *J. Nucl. Med.* **17**, 603-612, 1976.
- 30) Harper, P. V., Schwarz, J., Beck, R. N., Lanthrop, K.A., Lembares, N., Krizek, H., Grolia, I., Dinwoodie, R., McLaughlin, A., Stark, V. J., Berkerman, C., Hoffer, P. B. Gottschalk, A., Resnokov, L., Al-Sadir, J., Mayorga, A. and Brooks, H. L.: Clinical myocardial imaging with nitrogen-13 ammonia. *Radiology* **108**, 613-617, 1973.
- 31) Lockweed, A.H., McDonald, J. M., Reiman, R.E., Gelbard, A.S., Laughlin, J.S., Duffy, T.E. and Plum, F.: The dynamics of ammonia metabolism in man. *J. Clin. Invest.* **63**, 449-460, 1979.