

70%肝切除犬におけるブドウ糖代謝回転の実験的研究

新潟大学医学部外科教室第一講座（主任：武藤輝一教授）

富 山 武 美

Experimental Investigation on Changes in
Metabolic Turnover Rate of Glucose
after 70% Hepatectomy

Takemi TOMIYAMA

*First Department of Surgery, Niigata University School of Medicine
(Director: Prof Terukazu MUTO)*

Glucose kinetics studies using $6\text{-}^3\text{H}$ -glucose, and measurements of serum concentration of free fatty acid and total ketone body were performed in both sham operated and 70% hepatectomized dogs. Serum glucose level was maintained 24 hours after hepatectomy by 240% increase of gluconeogenic activity of remnant liver, rather than decrease of glucose utilization of peripheral tissue. Glucose utilization of hepatectomized dogs was more enhanced than that of sham operated dogs 120 hours after the operation. In both hepatectomized group and sham operated group, a significant linear correlation between serum concentration of free fatty acid and total ketone body was found. The molecular ratio of total ketone body to free fatty acid in dogs received hepatectomy was significantly smaller than that of sham operated dogs. The results of present study—particularly, the data of hepatic glucose production rate determined by the glucose kinetics measurement—suggested that intravenous administration of $2.1\sim 2.6\text{mg/kg/min}$ of glucose is the sufficient amount immediately after hepatectomy in dogs. Present study also indicated that the decreased molecular ratio of total ketone body to free fatty acid is partly due to the increased utilization of ketone bodies.

Key words: glucose kinetic study, $6\text{-}^3\text{H}$ -glucose, rate of appearance of glucose, rate of disappearance of glucose, free fatty acid, total ketone body.

Reprint requests to: Takemi Tomiyama,
First Department of Surgery, Niigata
University School of Medicine
Niigata City, 951 JAPAN

別刷請求先：〒951 新潟市旭町通1番町
新潟大学医学部外科教室第一講座
富山武美

肝悪性腫瘍に対する外科的治療として広範囲の肝切除を必要とする場合、肝硬変のない肝では3区域までの切除は可能となったが、いまだに肝切除後の栄養輸液管理については未解決の問題が残されている。たとえばブドウ糖投与に関しても、その必要性には異論はないものと思われるが、高カロリー輸液を勧める報告や¹⁾²⁾、また遊離脂肪酸を低下させるブドウ糖投与は極力控えるべきだと述べる報告もある³⁾。現在のところ、ブドウ糖投与量は各施設において経験的に決定されていると言っても過言ではない。

肝の大量切除時には一般腹部外科の手術侵襲に伴う種々のブドウ糖代謝変動に、ブドウ糖のホメオスタシスに大きな役割を担う肝自体の体積減少の影響が加わる。肝再生因子に関連して降ホルモン動態の研究や *in vitro* での酵素学的な研究は数多くなされている。しかし *in vivo* での肝切除後のブドウ糖代謝回転速度の変化を経時的に追った研究は少なく、わずかに Petenusc ら⁴⁾ による肝切除後24時間後までの報告をみるのみである。本研究は $6\text{-}^3\text{H}$ -glucose の primed constant infusion 法を用いて肝におけるブドウ糖産生量と末梢組織におけるブドウ糖消費の変化を示すブドウ糖の代謝回転速度と遊離脂肪酸濃度およびケトン体の濃度の術後変化を測定することにより、肝切除後のエネルギー基質利用の変動を知り、肝切除後早期のブドウ糖投与量の指標を求める目的でおこなわれた。

対象及び方法

当大学の動物実験施設にて検疫を行い、1週間以上の観察で全身状態良好であった $8.5\text{kg}\sim 11.1\text{kg}$ の雄性雑種成犬を実験に用いた。2昼夜絶食とし、ペントバルビタール (25mg/kg) 麻酔下に気管内挿管し呼吸管理下に内頸静脈および総頸動脈にカニューレション後、Sigelの方法⁵⁾で約70%の肝切除を施行した群を肝切除群とした。また同様にカニューレションを行なった後、1時間開腹のままとし sham 群とした。両群とも術後は 4.5% ブドウ糖を含む生理的食塩水を 4.0ml/kg/hr で投与した。手術時を除いた実験期間を通じ測定は無麻酔下で行った。カニューレションしたチューブはヘパリン加生食 (ヘパリン $1,000$ 単位/ 500ml 生理的食塩水) でロックし、測定の前90分前にチューブ内のヘパリン加生食を抜き生理的食塩水のみで満たした。術後2日間は経静脈的に抗生剤を投与し、実験期間を通じ経口的に水および飼料投与を行わなかった。

〔予備実験-1.〕ブドウ糖投与中止による血糖値の変化

sham 群、肝切除群各々2頭ずつ術後24時間後に輸液をブドウ糖を含まない生理的食塩水としその後の血糖値の変化を30, 60, 90, 105, 120分後に測定した。

〔予備実験-2.〕腎動静脈ブドウ糖濃度較差

両群2頭ずつ前述の手術に加えて、左精巣静脈よりカニューレションを行いカテーテルの先端を腎静脈に置き以後同様に管理した。24時間後に輸液を生理的食塩水に変更後より、頸動脈および腎静脈から各々9回の採血を行い血糖値を測定した。

〔実験 I-1.〕ブドウ糖代謝回転の測定

70%肝切除後24, 72, 120時間目に $6\text{-}^3\text{H}$ -glucose を用いた primed constant infusion 法によるブドウ糖代謝回転の測定を行った。測定の前90分より輸液をブドウ糖添加生理的食塩水から 5% ブドウ糖に換え、ブドウ糖が 3mg/kg/min となるようにアトム社製持続注入ポンプを用いて投与した。 $6\text{-}^3\text{H}$ -glucose (Amersham 社) を priming dose $5\mu\text{Ci/kg}$ で行った後、constant rate (=F) $0.06\mu\text{Ci/kg/min}$ で投与した。ラジオアイソトープ注入開始から90分, 105分, 120分に氷冷した試験管にヘパリン採血を行い、ブドウ糖投与下におけるブドウ糖代謝回転速度測定用とした。次いで輸液をブドウ糖を含まない生理的食塩水とし、同様の速度で投与を続けた。再度のアイソトープの priming は行わず、そのまま constant rate infusion を継続し、輸液交換後の90分, 105分, 120分にブドウ糖投与時と同様の採血を行い、ブドウ糖投与中止期間の測定用試料とした。

血漿分離後、血糖値 (BS) を酵素電極加速速度法にて測定した。Exton-Park 変法⁶⁾にて抽出したブドウ糖液 0.5ml をカウンティングバイアルに取り、減圧下で加熱乾燥させた後、ACS-II (Amersham 社) 10ml を加え、液体シンチレーションカウンター (Packard 社, Tricarb) にてブドウ糖放射能を測定した。クエンチングは外部標準—チャンネル比法で補正した。ブドウ糖放射能を血糖値で除してブドウ糖比活性 (SA) を求めた。ブドウ糖投与速度は、持続注入ポンプの実際の注入速度を1日の測定の最後に実測して換算した。また constant infusion した $6\text{-}^3\text{H}$ -glucose 溶液についても血漿ブドウ糖放射能と同様に溶液よりブドウ糖を抽出し放射能測定を行い、算出に正確を期した。

肝再生の時期はイヌではラットと異なり3日目にピークを迎えることより⁷⁾肝切除後24時間目の残存肝重量は手術時の残存肝重量と等しいと仮定し、切除された肝を

全肝の71%として残存肝重量を計算した。120時間後の実験終了後に実験犬をペントバルビタールを過量投与し、犠死させ、残存肝を摘出し重量を測定した。また sham 群においては、肝重量を体重の2.7%⁵⁾として推定した。

〔実験 I-2.〕遊離脂肪酸及び総ケトン体

濃度の測定

実験 I のブドウ糖投与時の 120 分の採血の際に遊離脂肪酸 (以下 FFA と略す) および総ケトン体 (以下 TKB と略す) 濃度測定用の試料を氷冷した試験管に採取し血漿分離後 -20°C で保存した。また、インスリン (以下 IRI と略す)、グルカゴン (以下 IRG と略す) 値測定用の試料を氷冷したトラジロールを加えた EDTA 入りの試験管に採取し血漿分離後 -20°C で保存した。ブドウ糖投与と中止期間におけるブドウ糖代謝回転の測定の最後の 120 分に同様の採血を行った。

FFA および TKB は 24 時間以内に測定した。FFA は ACS ACOD (NEFA C TEST 和光) で測定を行い、TKB はジアゾニウム法 (ケトンテスト三和) で測定

した。IRI および IRG は一連の実験終了後にまとめて大塚アッセイにて測定した。IRI は固相法で IRG は OAL-123 を用いた二抗体法で行った。

〔実験 II.〕ケトン体消費速度の測定

実験 I と同様に手術及び術後の管理を行った 24 時間後にブドウ糖を 3mg/kg/hr で 90 分投与した後、5 分毎に 3 回採血を行い、3 点 TKB 値を測定しその平均を TKB の基礎値 (KB basal) とした。引続いて DL-3-hydroxybutyrate (Sigma 社) を $40\mu\text{mol/kg/min}$ の速度で 10 分間 priming した後、持続投与速度 $20\mu\text{mol/kg/min}$ で 90 分間持続投与した後 5 分毎に 3 回採血し TKB basal と同様に 3 点の平均を、ケトン体注入時 TKB (KB inf) とした。

〔速度の計算及び統計学的手法〕

ブドウ糖産生速度 (Ra)、ブドウ糖消費速度 (Rd) 及びブドウ糖代謝クリアランス速度 (MCR) は Steele の steady state の式⁸⁾ ($Ra = F/SA$, $Rd = Ra$, $MCR = Rd/BS$) より計算し、90 分から 120 分までの 3 点

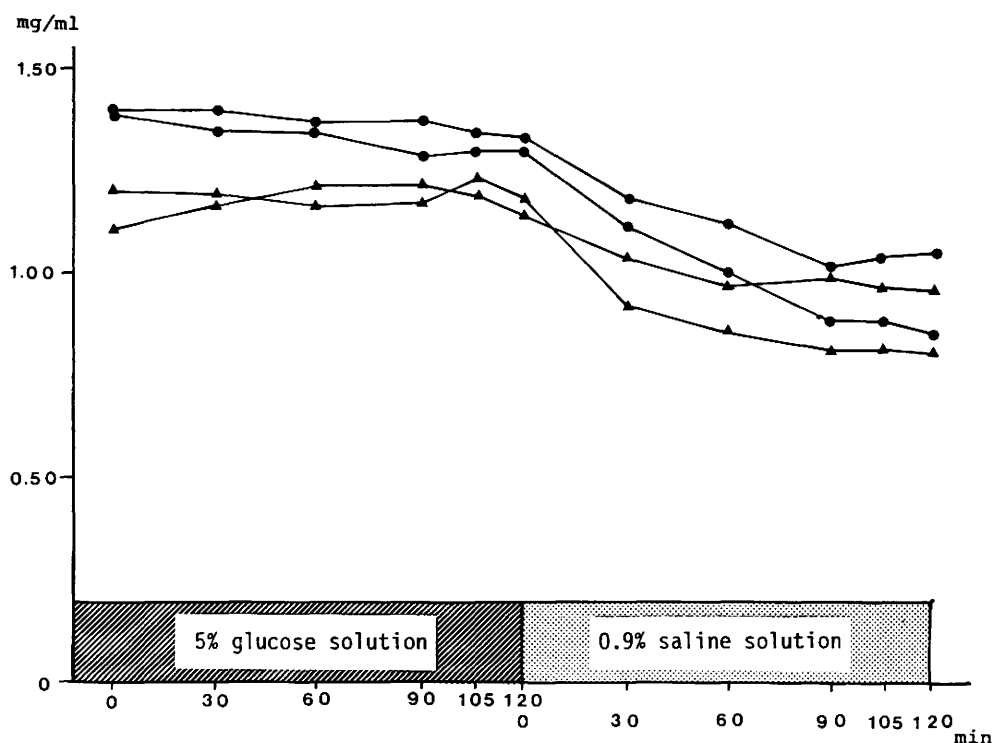


図 1 予備実験 I における血糖値の経時的推移

●: sham 群, ▲: 肝切除群

ブドウ糖投与速度 3mg/kg/min から
生理的食塩水に変更

の平均より求めた。この場合 R_a は外部より投与されたブドウ糖をも含めた値であるため、ブドウ糖投与中の内因性ブドウ糖産生速度は、得られた値よりブドウ糖投与速度を減じて計算した。

ケトン体消費速度はケトン体代謝クリアランス速度 (MCR_{KB}) \times TKB_{basal} で計算した。

$MCR_{KB} = (20 \mu\text{mol/kg/min}) / (KB_{inf} - KB_{basal})$ $20 \mu\text{mol/kg/min} = \text{ketone body infusion rate}$

数値は平均値 \pm 標準偏差で表わし、各群間の比較には Student の t-test を用いて検定し、危険率 $p < 0.05$ の場合を有意とした。また回帰直線は最小自乗法で求め、Pearson 相関係数を算出した。二本の回帰直線の回帰係数の差は共分散分析を用いて検定し、 $p < 0.05$ を有意とした。

結 果

予備実験における輸液変更後の血糖値の変化を図-1に示す。血糖値は投与中止後60分ではほぼ一定になり steady

state に至ると考えたので、実験 I では、アイソトープ投与開始後90分以降、および輸液変更後90分以降の値をもってブドウ糖代謝回転率の測定を行った。

術後24時間目の総頸動脈および腎静脈の血糖値を表-1に示す。両群とも動静脈の濃度間には、有意差は認められなかった。

I-1. ブドウ糖代謝回転

図-2に各群における血糖の変化を示す。肝切除群術後24時間目の血糖値はブドウ糖投与中止期間中 sham 群に対し低値をとる傾向を示したが有意差は認められず、

表 1 腎動静脈ブドウ糖濃度較差

	肝 切 除 群	Sham 群
動脈血濃度	99.22 ± 18.97	96.06 ± 10.45
腎静脈血濃度 (mg/dl)	96.11 ± 24.80	97.53 ± 10.56
	n=18 M \pm SD	n=18 M \pm SD

NS: not significant

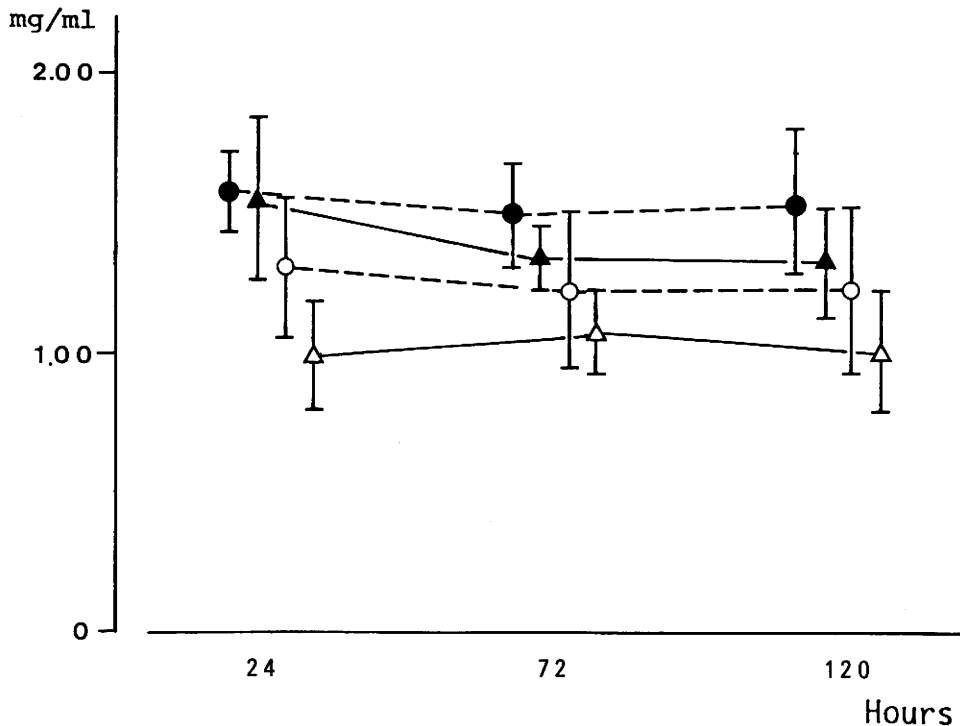


図 2 血糖値の術後変動

●: sham 群 ブドウ糖投与期間 n=5, ○: sham 群 ブドウ糖投与中止期間 n=5
 ▲: 肝切除群 ブドウ糖投与期間 n=5, △: 肝切除群 ブドウ糖投与中止期間 n=5
 Mean \pm SD

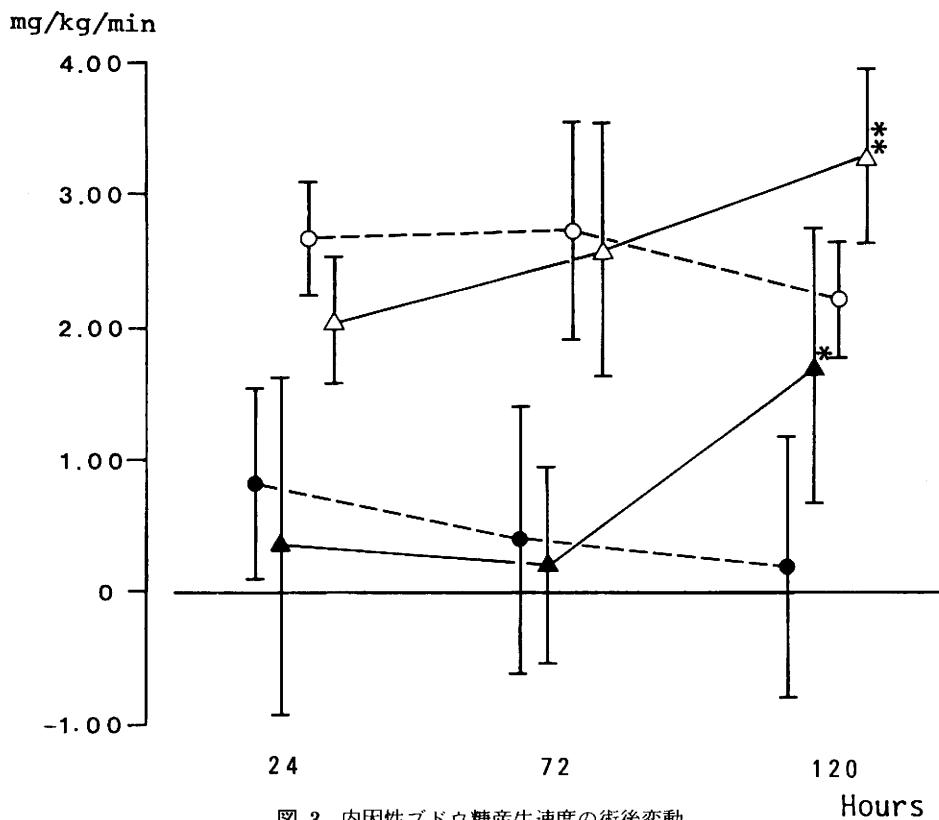


図3 内因性ブドウ糖産生速度の術後変動

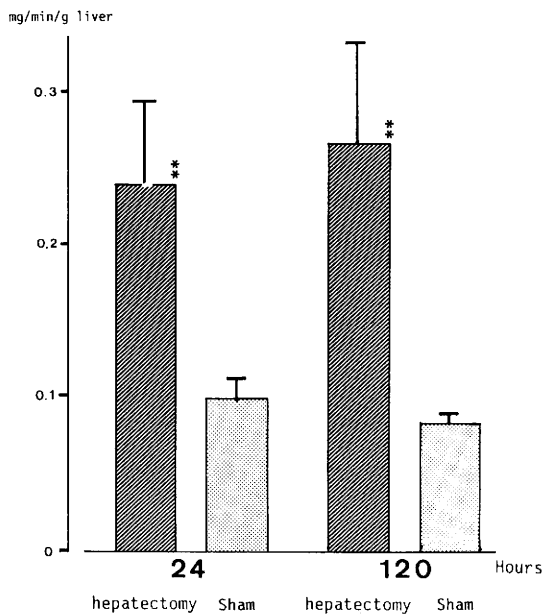


図4 単位肝重量当りに対するブドウ糖産生速度

hepatectomy: 肝切除群 n=5

sham : sham 群 n=5

** p<0.01 vs sham 群

肝切除後早期の肝細胞実数の減少している時期においても、血糖値は維持されていることが示された。72時間以降の血糖値にも両群間に有意差は認められずに経過した。

実際の内因性ブドウ糖産生速度 (Ra) の変化を図-3に示す。24時間目及び72時間目におけるブドウ糖投与期間中の Ra は、sham 群24時間値 0.829 ± 0.670 , 72時間値 0.419 ± 1.040 , 肝切除群24時間値 0.378 ± 1.261 , 72時間値 $0.228 \pm 0.671 \text{ mg/kg/min}$ とブドウ糖投与により抑制されていた。しかしながらブドウ糖投与中止期間での Ra は sham 群24時間値 2.674 ± 0.398 , 72時間

値 2.727 ± 0.795 , 肝切除群24時間値 2.067 ± 0.457 , 72時間値 $2.575 \pm 0.979 \text{ mg/kg/min}$ と両群間に有意差なく推移した。両群の120時間値を比較すると、ブドウ糖投与期間中の Ra は sham 群 0.212 ± 0.908 と抑制されるのに対して肝切除群 1.774 ± 1.127 と上昇し有意に高値を示した ($p < 0.05$)。またブドウ糖投与中止期間においても、sham 群 2.222 ± 0.438 に対し肝切除群は $3.289 \pm 0.639 \text{ mg/kg/min}$ と有意の高値を示した ($p < 0.02$)。

アイソトープによる解析により得られた Ra に体重を乗じブドウ糖投与中止期間の whole body でのブドウ糖産生量を求め推定肝重量当りに換算すると (図-4)

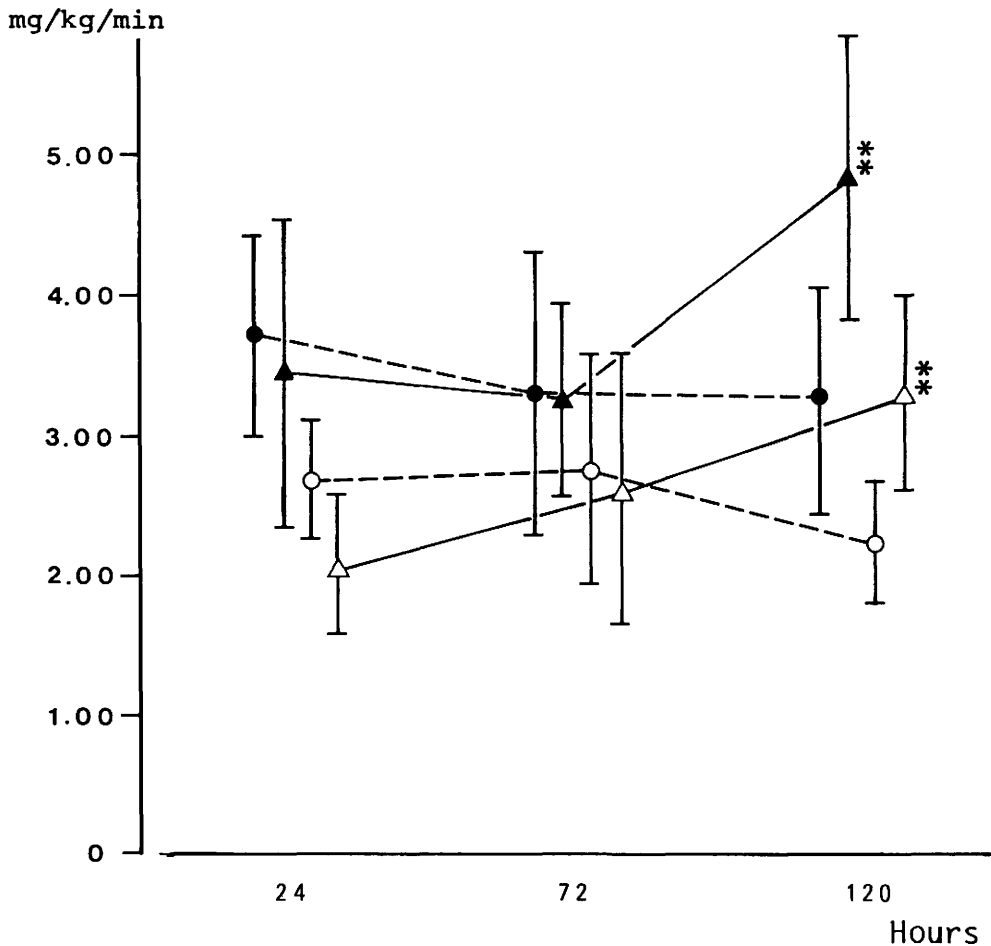


図5 ブドウ糖消費速度の術後変動

●: sham 群 ブドウ糖投与期間 n=5, ○: sham 群 ブドウ糖投与中止期間 n=5
 ▲: 肝切除群 ブドウ糖投与期間 n=5, △: 肝切除群 ブドウ糖投与中止期間 n=5
 Mean ± SD

** $p < 0.02$ vs sham 群

sham 群の24時間後は 0.099 ± 0.148 , 120時間後は 0.084 ± 0.005 であった。一方肝切除群では24時間値 0.240 ± 0.056 , 120時間値 $0.268 \pm 0.065 \text{ mg/min/g 肝}$ と ($p < 0.01$) 有意に肝切除群が高値を示した。

ブドウ糖消費速度 (Rd) の推移を図-5に示す。術後72時間目まではブドウ糖投与期間中およびブドウ糖投与中止期間中の各々で両群間には有意差は認められなかった。

一方120時間目になると両群間に消費速度にも差がみられた。sham 群のブドウ糖投与期間では 3.256 ± 0.838 , ブドウ糖投与中止期間は 2.222 ± 0.438 であるのに対し肝切除群のブドウ糖投与期間は 5.059 ± 1.020 , ブドウ糖投与中止期間は $3.289 \pm 0.639 \text{ mg/kg/min}$ と sham 群に対して有意に高値であった ($p < 0.02$)。

ブドウ糖代謝クリアランス速度 (MCR) で両者を比較すると、ブドウ糖投与により上昇した血糖値の影響が排除され、両群の傾向がより明かとなる (図-6)。24時間後、72時間後ではブドウ糖投与の有無に関わらず両群間には有意差は認められなかったが、120時

間後の MCR は sham 群ブドウ糖投与期間 2.401 ± 0.187 , 投与中止期間 1.979 ± 0.509 であったが、肝切除群ブドウ糖投与期間 3.767 ± 0.772 ($p < 0.05$), 投与中止期間 $3.630 \pm 0.853 \text{ ml/kg/min}$ ($p < 0.01$) と肝切除群で有意に高値であった。

I-2. IRI, IRG, FFA および TKB 濃度

ブドウ糖代謝に大きな影響のある IRI 値, IRG 値の変化を図-7に示す。IRI, IRG とともに肝切除群が高値を示し, IRI では24時間値のブドウ糖投与中止時に (図-7上段), IRG では24時間値のブドウ糖投与中および投与中止期間中 (図-7下段) に有意に肝切除群が高値を示した。

FFA の濃度変化は図-8上段に示されるように、術後24時間値で肝切除群、特にブドウ糖投与中止期間中では高値を示したが、個体差が大きく有意差は認めなかった。TKB 濃度は肝切除群が低値のまま推移した (図-8下段)。FFA と TKB 濃度の相関を取ると sham 群と肝切除群の差が一層明瞭となり (図-9), 術後120時間目までの

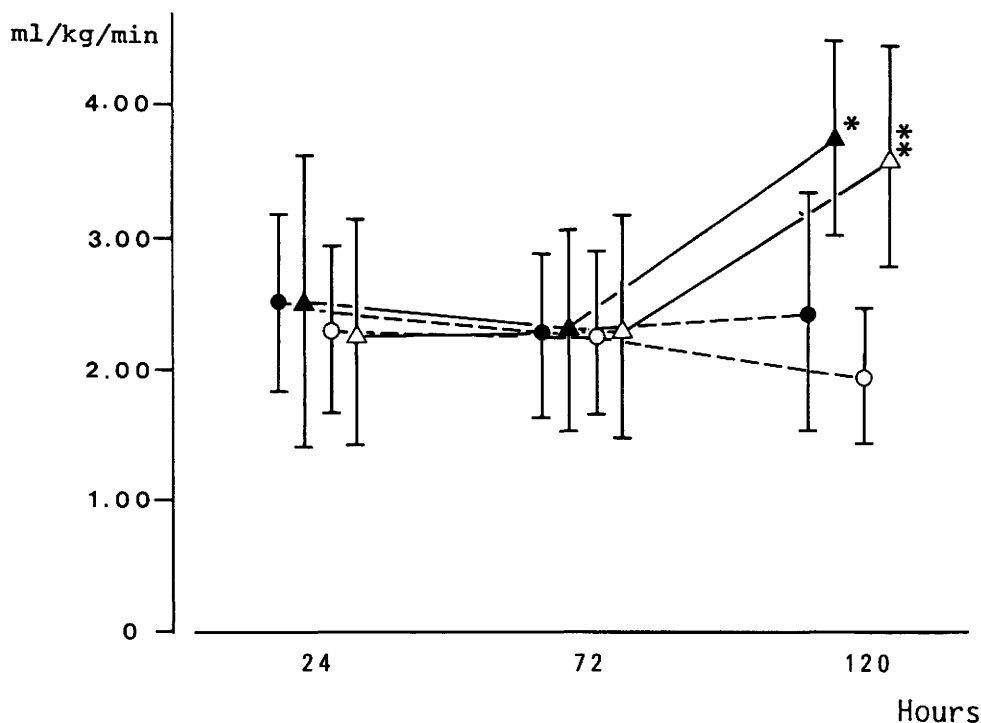


図6 ブドウ糖代謝クリアランス速度の術後変動

●: sham 群 ブドウ糖投与期間 n=5, ○: sham 群 ブドウ糖投与中止期間 n=5
▲: 肝切除群 ブドウ糖投与期間 n=5, △: 肝切除群 ブドウ糖投与中止期間 n=5
Mean ± SD

** $p < 0.01$ vs sham 群 * $p < 0.05$ vs sham 群

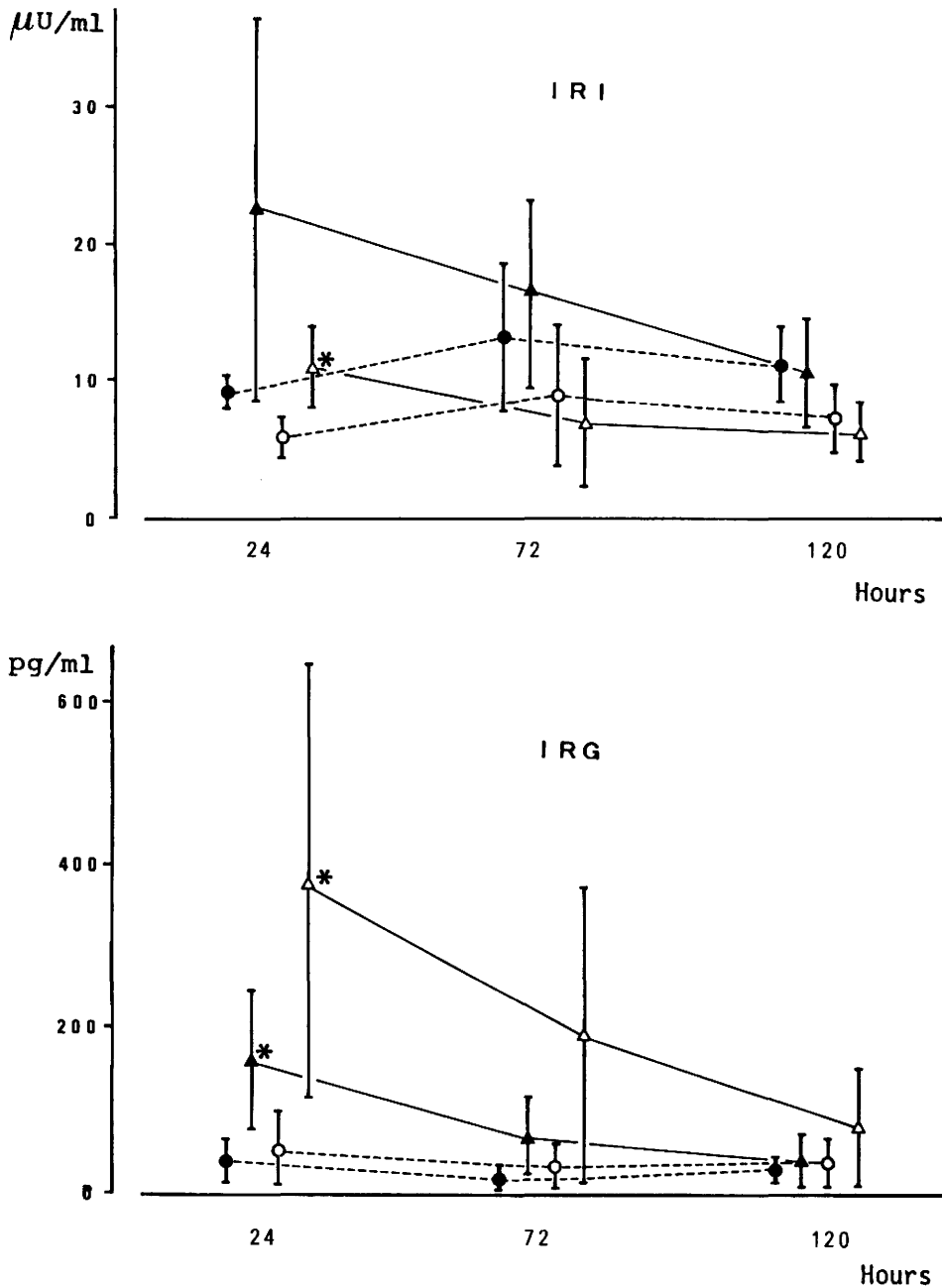


図7 インスリン値, グルカゴン値の変動

●: sham 群 ブドウ糖投与期間 n=5, ○: sham 群 ブドウ糖投与中止期間 n=5
 ▲: 肝切除群 ブドウ糖投与期間 n=5, △: 肝切除群 ブドウ糖投与中止期間 n=5
 Mean ± SD

上段 動脈血インスリン濃度の術後変化を示す

下段 動脈血グルカゴン濃度の術後変化を示す

* p<0.05 vs sham 群

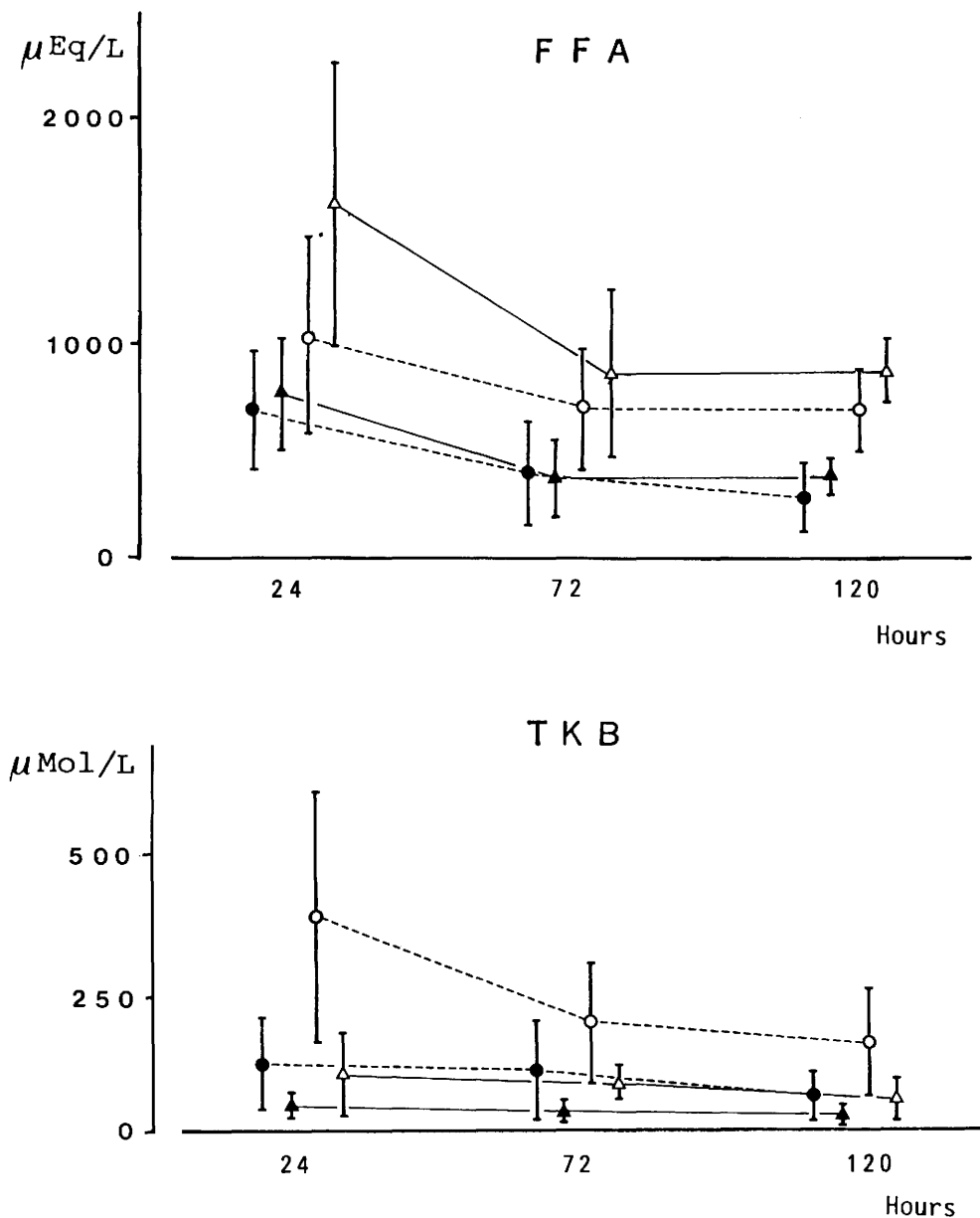


図 8 血漿遊離脂肪酸と総ケトン体濃度の変動

●: sham 群 ブドウ糖投与期間 $n=5$, ○: sham 群 ブドウ糖投与中止期間 $n=5$
 ▲: 肝切除群 ブドウ糖投与期間 $n=5$, △: 肝切除群 ブドウ糖投与中止期間 $n=5$
 Mean \pm SD

上段 動脈血遊離脂肪酸濃度の術後変化を示す

下段 動脈血総ケトン体濃度の術後変化を示す

(総ケトン体 = acetoacetate + β -hydroxybutyrate)

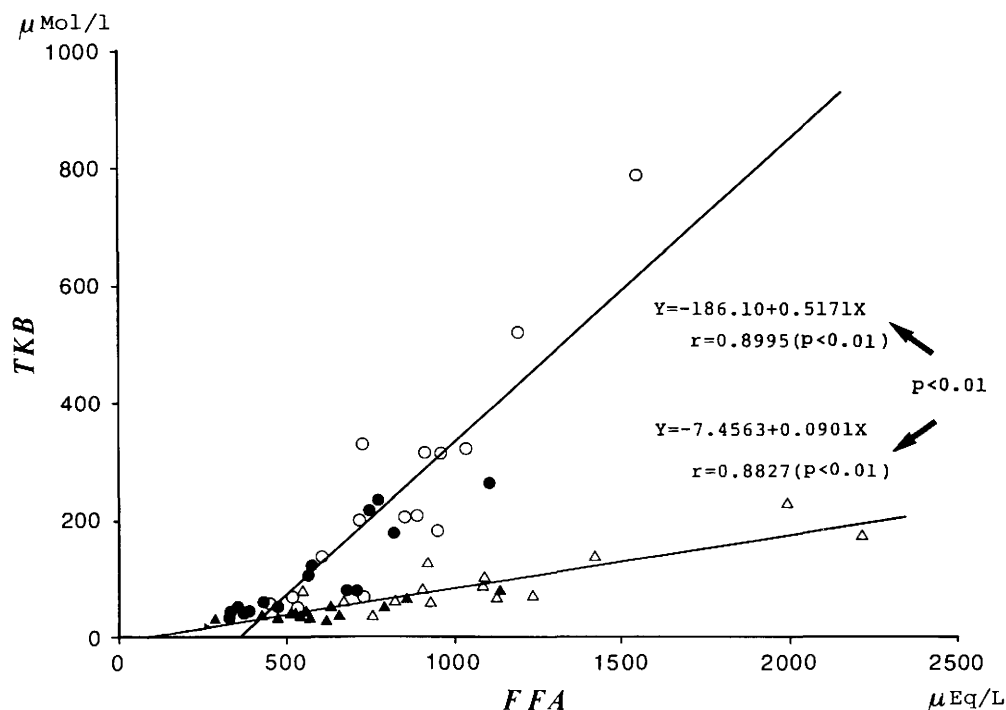


図 9 術後 120 時間までの遊離脂肪酸と総ケトン体濃度

●: sham 群 ブドウ糖投与期間 n=15, ○: sham 群 ブドウ糖投与中止期間 n=15
 ▲: 肝切除群 ブドウ糖投与期間 n=14, △: 肝切除群 ブドウ糖投与中止期間 n=14

FFA と TKB 濃度は sham 群 $Y = -186.10 + 0.5171X$ $r = 0.8995$ ($p < 0.01$) 肝切除群 $Y = -7.4563 + 0.0901X$ $r = 0.8827$ ($p < 0.01$) と、両者とも有意の正の相関が得られたが、直線の傾き (sham 群 0.5171, 肝切除群 0.0901) は有意に sham 群が高値であった ($p < 0.01$)。FFA 1 Eq に対する TKB の Mol 比をとり FFA に対する TKB 濃度の経時的変動を図-10に示す。ブドウ糖投与の有無にかかわらず、24時間後および72時間後における肝切除群は sham 群に対して有意に低値であり、120時間値ではブドウ糖投与期間に肝切除群が有意に低値であった。

実験Ⅱにおける TKB の消費速度は (表-2), sham 群 3.744 ± 1.871 肝切除群 $6.233 \pm 1.649 \mu\text{mol/kg/min}$ と肝切除群で高値の傾向を示した ($0.05 < p < 0.1$)。

考 察

肝悪性腫瘍に対する外科的治療の根本は、腫瘍を残さぬ局所の十分な切除である。2区域以上に亘る大きな腫瘍の場合はもとより、肝はその解剖学的な血管構築の特異性より、単発の小さな腫瘍であっても広範囲肝切除を必要とする場合がある。術前後の管理の改善から肝硬変のない肝の場合では3区域までの肝切除は可能となっている。しかしながら、いまだに肝切除後の代謝変動に関しては不明な点も多く、術後の輸液栄養管理についても各施設における経験的な方法でおこなわれているにすぎない。

肝切除後におけるブドウ糖投与の必要性には異論はないものと思われるが、その投与量に関してはいまだに同意を得ない点がある。たとえば肝再生促進のため、高カロリー投与の必要性を推奨する報告がある¹⁾²⁾。また一

表 2 術後24時間目におけるケトン体消費速度

	肝 切 除 群	sham 群
ケトン 消費速度 ($\mu\text{Mol/kg/mol}$)	6.233 ± 1.649 n=5 M \pm SD *	3.744 ± 1.871 n=5 M \pm SD

*: $0.1 > P > 0.05$

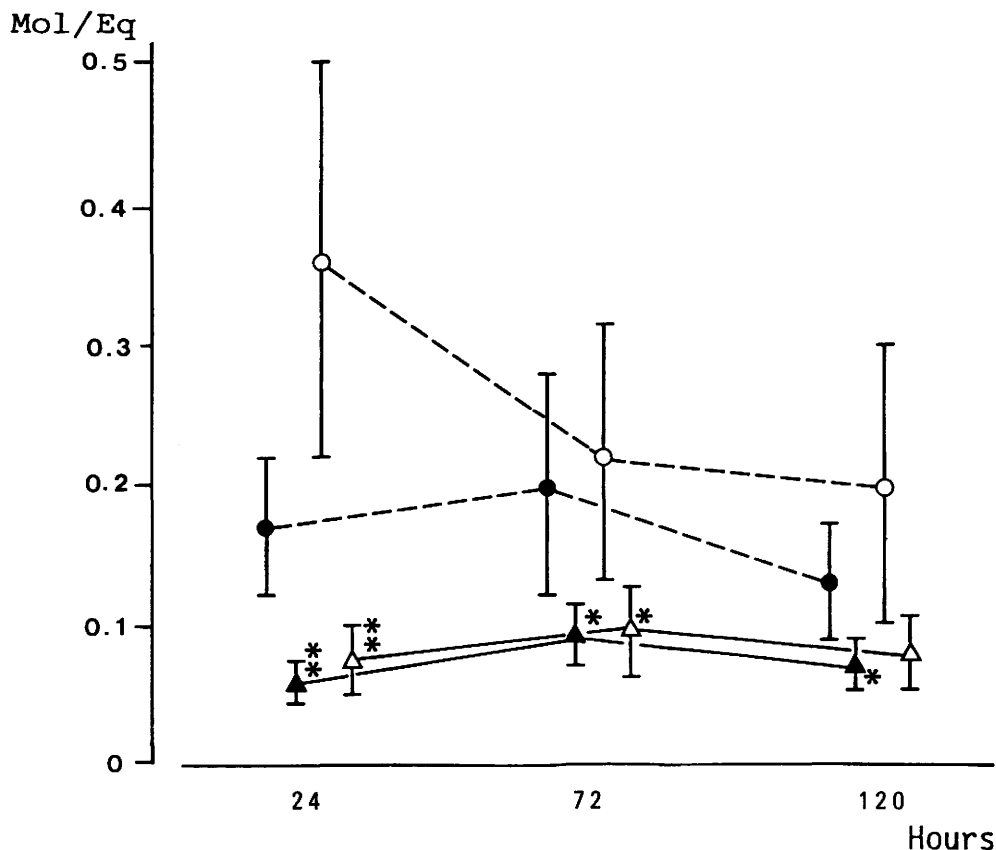


図 10 総ケトン体/遊離脂肪酸 Mol 比の術後変動

●: sham 群 ブドウ糖投与期間 n=5, ○: sham 群 ブドウ糖投与中止期間 n=5
 ▲: 肝切除群 ブドウ糖投与期間 n=5, △: 肝切除群 ブドウ糖投与中止期間 n=5
 Mean ± SD

** p<0.02 vs sham 群 * p<0.05 vs sham 群

方では、肝切除後早期における遊離脂肪酸の酸化亢進を示唆し、ブドウ糖投与は控えるべきであると述べる報告もみられる³⁾。

肝切除後のブドウ糖代謝の研究は既に数多く行われており、肝切除後の病態生理の解明が進められてきた。肝切除早期からの残存肝における糖新生能の亢進^{9) 10)}が示され、インスリンやグルカゴンといったブドウ糖代謝に重要なホルモンも、肝再生因子と関連してその動態の変化が明らかにされている^{11) - 16)}。肝機能低下時や大量肝切除後の耐糖能の低下は肝 energy charge と深く関わることが示されており¹⁷⁾、耐糖能が臨床肝機能の指標の一つとなっている。しかしながら、肝切除後の生体にブドウ糖はどれほど必要とされるかという点は現在でも明かではなく解決すべき問題として残されている。

近年高カロリー輸液が盛んになる一方、その適応を再度見直す傾向にあり、nutritional stress¹⁸⁾という考えから、いたずらに過剰なエネルギー基質の負荷はかえって有害であり、至適カロリー投与を考える必要があることが示されている。大量肝切除後には手術侵襲のみならず、ブドウ糖のホメオスタシスに大きな役割を担う肝そのものの体積の減少と、その再生という問題が生体に加えられる。生体のエネルギー消費量と肝再生に必要な各エネルギー基質の量的あるいは質的変動といった面からブドウ糖の利用を明らかにすることが重要となっている。

これまでも肝切除後における各種代謝物質の濃度変化の測定が行われている。しかしながら、肝切除後の研究でブドウ糖の代謝回転を産生速度と消費速度といった点

から行った実験は少なく、肝切除後24時間後迄の測定しか行われていない⁴⁾。そこで本研究は、肝切除後24時間目より開始し、イヌにおけるDNA合成のピークを迎える72時間目⁷⁾の測定を行い、120時間目までを実験の期間とした。ブドウ糖の生体における消費速度および肝での産生速度、同時に血漿 FFA および TKB 濃度の変化を測定することにより、ブドウ糖と脂肪酸という二つの重要なエネルギー基質の点から肝切除後の代謝変動を解明し、臨床における術後管理上の問題点となるブドウ糖投与量の指標を求める目的で実験を行った。

ブドウ糖の代謝実験を行う場合のいくつかの留意点があげられている。ラットにおける実験で糖代謝に関連する酵素には食物摂取に大きく影響される日内変動が示されている¹⁹⁾。またブドウ糖産生速度の測定にはグリコーゲンからのブドウ糖が、実験結果に影響を与えることが知られており、術前の栄養状態の差による肝のグリコーゲン量の差が術直後のブドウ糖産生速度に大きな影響を与える。以前行った我々の実験で雑種成犬では食物の消化吸収の違いを含めて、経口摂取から肝へのグリコーゲン蓄積までに個体差を認めた。その結果一晩の絶食では sham 群で術後24時間後にグリコーゲン分解によると思われるブドウ糖産生速度の増加が認められた²⁰⁾。一方肝切除群では早期より肝グリコーゲン量が低下することが知られており²¹⁾、両群間でのこの差が、ブドウ糖産生速度の測定結果の解析を困難とすると考えたため、術前の2昼夜の絶食とし、グリコーゲンによる影響を少なくした。

また術後には食物を自由摂取とした場合、手術後に飼料の摂取量に差を認め、たとえ測定前一晩絶食としても両群間に差を生ずる。仮に paired fed としても肝切除後の門脈圧の上昇する期間²²⁾では、消化吸収に差を生ずる可能性がある。今回は、術後の経腸的な飼料の投与は行わず、輸液のみで術後管理を行った。三科らの研究²³⁾によると、空腹時の雑種成犬におけるブドウ糖産生速度は、約 3mg/kg/min であることが示されている。今回の実験ではブドウ糖投与中止期間の測定時を除き、この速度でブドウ糖が持続的に注入されるような輸液投与速度とし、3mg/kg/min のブドウ糖負荷時における代謝回転の測定とブドウ糖投与中止時における代謝回転の測定を行った。

in vivo でのブドウ糖代謝回転を捉えるために、これまではしばしば経静脈的ブドウ糖負荷試験を行いその消失率 (K 値) よりブドウ糖の消費を推測することが行われてきたが、K 値にはブドウ糖の消費のみならずホルモ

ン環境の変化など複雑な要因が絡む。増加したブドウ糖プールと上昇した血糖値自体の mass effect が加わり、半定量的なものとは言えず、その数値の不正確さから病的状態下では全く逆の結論を導くことがある²⁴⁾。

放射性同位元素でラベルしたブドウ糖の one shot 注入法により得られる減衰率の測定により、消費速度を測定することができるが、そこにもブドウ糖プールの複雑性から解析には困難性があり、アイソトープのリサイクリングにより、そこで得られた数値には大きな誤差を伴う²⁵⁾。

Wolfe らの行っている 6-³H-glucose を用いた primed constant infusion 法は in vivo において各種ブドウ糖代謝回転の動的な変化を経時的に捉えることの出来る方法である。Wolfe は種々の位置にラベルしたブドウ糖を比較し、糖新生を測定する場合には 6-³H-glucose が最も適しているとしている²⁵⁾。今回の実験では予備実験での結果より、血糖値の安定した90分以降より採血し、そのブドウ糖比活性から Steele の steady state の式⁸⁾を用いて計算した。

腎の関与 (extra hepatic gluconeogenesis): 長期の飢餓状態では腎でのブドウ糖産生が whole body でのブドウ糖産生に関与する割合が大きくなるといわれている²⁶⁾。また大量肝切除後でもブドウ糖の腎静脈濃度の増加²⁷⁾や腎皮質のブドウ糖新生に関わる酵素系の活性上昇⁹⁾²⁸⁾がみられ、血糖値の維持に加わっていることを示唆する報告もみられる。

6-³H-glucose を用いた Ra の値は肝でのブドウ糖産生のみならず、腎におけるブドウ糖産生や、あるいは体外より投与したブドウ糖の速度をも含めた値である。今回の実験系で腎の糖産生が著しく高い場合、肝のブドウ糖産生能を誤って評価する可能性がある。腎のブドウ糖合成に関与する程度を明らかとするために、予備実験-2 の如く腎動静脈ブドウ糖濃度較差を求めた。動脈血濃度、静脈血濃度間には両群とも有意差は認められなかった。今回の実験で腎動静脈較差に有意差を認めない理由の一つには腎皮質での糖新生の亢進は血糖値の低下時にみられ²⁸⁾、本実験のように術後ブドウ糖を持続的に投与した場合、腎皮質での糖新生へ向かう酵素系の誘導が進まず、ブドウ糖投与中止後わずか90分ではその差が明らかに現れないと考えられる。今回の実験では本予備実験の結果より、得られた内因性ブドウ糖産生は、肝で合成されるブドウ糖の合成速度を表現すると考えた。

しかしながら血流量の多い腎では腎動静脈較差が見られない場合でも腎静脈でのブドウ糖比活性は動脈血の比

活性に比べ低下していることが示され、腎皮質においてブドウ糖産生が行われ、腎髄質では盛んにブドウ糖が利用されていることを示唆する研究もある³⁰⁾。

肝におけるブドウ糖産生の抑制される条件下、たとえばより大量の肝切除後や著しい肝機能障害時における長期間のブドウ糖投与中止が腎のブドウ糖産生に与える影響は、いわゆる肝腎症候群と言われる病態とも関連して興味深く、今後検討すべき課題と考えられる。

I-1. ブドウ糖代謝回転の検討

ラットにおける大量肝切除後の血糖値は肝切除後低下を示し、おおむね24~48時間後より sham 群との差が消失することが示されている^{4) 30)}。今回の実験では24時間以降の血糖値には両群間に有意差を認めず経過し、またブドウ糖投与中止下においても肝切除群は血糖を維持することが示された。しかしながらブドウ糖の血中濃度だけでは、肝におけるブドウ糖の合成の促進の結果か、あるいは末梢組織での利用の低下により血糖が維持されるのかを知ることはできない。

実験 I において $6\text{-}^3\text{H-glucose}$ を用いてブドウ糖の代謝回転速度を測定したところ、ブドウ糖投与中止期間における R_a は術後72時間後まで肝切除群と、sham 群間に有意差を認めず経過した。この点は Petenuscii らの実験結果⁴⁾と一致する。彼らは $2\text{-}^3\text{H-glucose}$ を用いたブドウ糖の交換率の測定を行い、生体のブドウ糖消費の低下ではなく、残存肝の合成の亢進により血糖値が維持されることを報告し、また $^{14}\text{C-alanine}$ の大量投与法で、残存肝の最大ブドウ糖産生能を推定し肝蛋白当りのブドウ糖産生速度は、sham 群と比べ遜色のないことを示した。

R_a と同様に R_d も術後72時間後まではブドウ糖投与の有無にかかわらず両群間に有意差なく経過した。24時間目と120時間目の R_a を推定残存肝重量あたりのブドウ糖産生速度に換算すると図-4に示されるように肝切除群が有意に高値であり、肝切除群の 0.240 は sham 群の 0.099mg/min/g 肝に対して約240%の増加を示した ($p<0.01$)。これは *in vitro* での、残存肝のブドウ糖産生が200%以上に高まる結果³¹⁾と一致し正常肝の約30%で生体のブドウ糖消費を補うことが示された。

一方ブドウ糖投与期間における R_a は、術後72時間目まで両群とも 3mg/kg/min のブドウ糖負荷により抑制されることが示された。興味深い点として120時間後になるとブドウ糖投与の有無に関わらず、sham 群におけるブドウ糖産生速度が僅かに低下する傾向にあるに対して、肝切除群では有意に増加した(図-3)。またブドウ

糖投与下のブドウ糖新生が sham 群において抑制されるのに比べ、肝切除群ではその抑制が有意に低く、ブドウ糖産生の亢進がうかがわれた。このことは肝切除後のブドウ糖消費が120時間目で増加し、この時期は 3mg/kg/min のブドウ糖投与では生体に必要なブドウ糖消費を補うことのできない状態にあると考えられた。

慢性的な飢餓状態下ではブドウ糖消費が次第に脂肪酸やケトン体の酸化に代わり生体でのブドウ糖消費が抑制されることが示されている³²⁾。sham 群での R_d が僅かではあるが次第に低下することは、これと一致するものと考えられる。一方、肝切除120時間後の R_d の増加がこの時期の末梢組織におけるブドウ糖消費の亢進のみに帰することも考えにくい。一般的には R_d は主として肝以外の組織におけるブドウ糖の取り込み速度を表すのであるが、肝再生時期という特殊な状況下では肝がブドウ糖を産生し、一方同時にこれを消費しているという一見矛盾する状態も解釈に加えなければならない。

Brinkmann らは肝再生時期に酵素組織化学を用いた研究で、肝切除後早期にはブドウ糖産生酵素活性が門脈周囲領域から一部中心静脈領域まで広がることを示し、糖新生の亢進を示唆した⁹⁾。また48時間以降より解糖系酵素活性の再分布が広がり、肝における metabolic zonation の回復を示した⁹⁾。今回の結果もこれを支持するものかもしれない。すなわち肝再生のある時期には、ブドウ糖消費を中心としたエネルギー消費を行い再生を行う細胞があり、同時にブドウ糖産生を行い再生肝へのブドウ糖供給を行う細胞があると考えられる。したがってこのブドウ糖消費へ切り替わる120時間前後の時期からはブドウ糖投与も積極的にを行うことが可能であると考えられる。上野の研究も概ね今回の結果と一致し術後7日目のブドウ糖のK値の上昇を示し、ブドウ糖投与の必要性を示している³³⁾。

しかしながら注意すべき点として、今回の結果は内因性ブドウ糖産生速度に類似した速度で持続的にブドウ糖を投与した条件下での結果であることがあげられる。急激な大量のブドウ糖の投与、即ち一般に言われる耐糖能として測定した場合、これが肝切除後も sham 群と同等であることを意味するわけではない。言い換えれば R_a とは脳、赤血球における欠くことの出来ないブドウ糖消費に見合う肝でのブドウ糖産生量である。末梢組織で処理されるブドウ糖量を上回る量の負荷が加わる場合、耐糖能の低下として現れ高血糖をもたらすことは十分に考えられる³⁴⁾。

ブドウ糖産生はアデノシン3リン酸の消費を伴う肝の

重要な機能のひとつであり、肝切除早期において残存肝でのブドウ糖産生の亢進が抑制できるとすれば、肝細胞のエネルギー消費の節約をもたらすと考えられる。言い換えれば、生体に必要なブドウ糖量を残存肝が最大限の能力で産生している時期に与えるべきブドウ糖投与量は、末梢ブドウ糖消費に見合い、肝のブドウ糖産生を抑制する量が最小必要量という結論となる。イヌにおける肝切除後24~72時間までの末梢ブドウ糖消費は本研究の投与中止期での Rd の結果から 2.1~2.6mg/kg/min であると考えられる。

一方ブドウ糖投与量の上限について示唆する研究としてブドウ糖代謝回転速度と酸化速度を測定し、indirect calorimetry を組み合わせた研究がある³⁶⁾。そのなかでブドウ糖を負荷量を増加するにつれて whole body でのエネルギー消費が増加することが示され、またブドウ糖が 1~2mg/kg/min で投与された場合その43%が酸化され、4mg/kg/min の投与ではかえって32%と低下することが示されている。従って臨床上の肝切除術後早期のブドウ糖投与量は、ヒトにおける安静空腹時の Ra と報告されている 2.2~2.5mg/kg/min^{35) 36)} で充分であり過剰のブドウ糖はグリコーゲン蓄積などをもちやすき可能性があると考えられる。

1-2. IRI, IRG, FFA および TKB の検討

肝切除後の IRI および IRG の動態は実験状況により変化し、しばしば相反する結論が導き出される。IRI 値に関しても、肝切除後 IRI は低下する¹¹⁾、不変である^{13) 14)}あるいは上昇するとの報告¹⁶⁾も見られる。絶食群とブドウ糖投与群を比較した実験で肝切除後の血糖値が IRI 値に反映することを示唆する研究³⁷⁾や、術前の栄養状態により IRI 値の違いを説明する研究¹⁶⁾がある。今回の結果は、ブドウ糖投与により亢進した脾からのインスリン分泌が肝での取り込みを越えたため sham 群に比較し肝切除群で高値を示したのと考えられる。IRG に関しては術後上昇するとの報告が多く見られ^{11) 13) 15) 16)} 今回の結果と一致する。この IRG 高値が肝切除後の糖新生を促している可能性も示唆される。

侵襲下および感染症下では、正常飢餓状態におけるほど、ブドウ糖投与による脂肪酸動員の抑制が示されないという報告がある³⁷⁾。飢餓時にブドウ糖消費に換わるエネルギー基質として、重要である FFA と TKB 濃度の肝切除後の変動は大変興味深い。Nakatani ら³⁾は家兎に、脂肪酸の酸化阻害剤を投与し肝の energy charge の低下すること、および DNA 合成の低下することを示

し、肝切除後早期では FFA が残存肝における主なエネルギー基質であることを示している。

本実験の血漿 FFA 濃度は、術後24時間で両群とも高値を示し漸次低下した。統計学的な有意差はないが、肝切除群において高インスリン状態にもかかわらず低下を示さなかった。肝切除後における血漿 FFA 濃度は高値を示すという報告が多い^{41) 38)}。これは肝切除という大きな手術侵襲によるカテコールアミン増加や、高グルカゴン状態あるいは相対的な低インスリン状態により lipolysis が亢進した結果と考えられる。今回の実験では雑種成犬における個体差が大きく両群間に有意差を認めなかった。この理由の一つにはブドウ糖持続投与によるインスリン分泌が脂肪酸動員を抑制したため肝切除群における上昇が軽減されたものと理解されるが 3mg/kg/min というブドウ糖投与速度は FFA の動員を著しく抑制する負荷量ではないことが確認された。

一方 TKB は有意差はないが sham 群に比べ肝切除群でむしろ低値の傾向を示し推移した。外傷時や感染症下では飢餓時にみられる脂肪酸増加に伴う TKB 増加が見られないという報告^{39) 40)}がある。一般にケトン体の主な前駆体は脂肪酸であると言われ、脂肪酸の酸化にともなうケトン体産生は脂肪の β 酸化の指標とされる。遊離脂肪酸からのケトン体産生は肝へ流入する脂肪酸量に従うとの報告⁴¹⁾から、FFA 濃度と TKB 濃度は相関を示すことが考えられる。事実今回の実験結果でも、120時間目までの FFA と TKB 濃度の両者には有意の正の相関がみられた。さらにこの両者の傾きは危険率 1% 以下で有意に肝切除群の方が低値であった。言い換えると、肝切除群では FFA 1 Eq に対する TKB の Mol 比は、sham 群に比べ有意に低値であることが示された。

今回の実験結果は肝切除後の血漿ケトン体濃度の低下を示し、更に肝組織内ケトン体濃度が肝切除後で低下することを明らかとした Schofield らの報告³⁸⁾と本質的に一致するものと思われる。また脂肪酸の β 酸化に関係するアシルカルニチンとケトン体濃度を検討した実験では⁴²⁾ 肝切除後 1 日目のカルニチン量とケトン体量が低下することが示されている。一方肝切除後ではケトン体の濃度低下はなくむしろ産生が亢進するとの報告がある³⁾。家兎に 70% 肝切除を行い、25% 肝切除群と比較しケトン体濃度に差を認めないことより、肝容積の差から大量肝切除後はケトン体産生が亢進していると結論している。しかしながら、これは遊離脂肪酸の増加が肝切除群で高く、それに伴うケトン体の増加の結果である可能

性が考えられる。

しかしながらいずれの実験結果も血漿濃度や肝内濃度から論じたものであり TKB の減少が産生の低下かあるいは消費の亢進によるものかは推測の域を出ない。この肝切除後の TKB 濃度の低下の理由を検討する目的で、実験Ⅱで sham 群と肝切除群のケトン体の消費速度を β -hydroxybutyrate の持続注入法で求めたところ肝切除群で高値の傾向を示した (3.744 vs 6.233 $\mu\text{Mol/kg/min}$: sham vs 肝切除 $0.05 < p < 0.1$)。

今回の持続注入法による解析では半定量的なものとしかねず場合により誤った結果となることがあり、正確には Miles ら⁴³⁾が示すように dual-isotope 法を用いて解析する必要があるが、今回の結果から肝切除後の TKB 濃度は末梢組織での消費の亢進により低下する可能性があることを示唆するものと考えられる。

FFA 濃度変化に対する TKB Mol 比の経時的変化を見ると、術後 120 時間後より sham 群との差が減少する傾向がうかがわれた。本実験では 120 時間目のケトン体消費速度を測定していないため、24時間目と明らかにブドウ糖代謝の異なることが示されているこの時期のケトン体動態を考察することはできない。肝切除後早期における脂肪酸およびケトン体などのエネルギー基質の代謝回転の研究はいまだ少なく今後さらに研究が望まれる。

本研究はブドウ糖代謝回転の測定を行い、肝切除後早期におけるブドウ糖投与量の決定に一つの指標を与えた。しかしながら今回考察した $2.2 \sim 2.5 \text{ mg/kg/min}$ という量は手術後のエネルギー消費を補う上では明らかに不足でありこの不足は内因性の脂肪動員や体蛋白崩壊によるアミノ酸動員によりエネルギー基質の補給が行われているものと考えられる。術後早期にエネルギー基質の補充を脂肪投与で考えた場合、現在ある脂肪乳剤は網内系を抑制するため肝切除後には不相当とされ、他のエネルギー基質を考えなければならない。一つの可能性として、近年報告されているケトン体のグリセロールエステル⁴⁴⁾が肝切除後には有効なエネルギー基質となる可能性があると思われる。肝切除後早期にはケトン体消費の亢進が示され、さらにエネルギー基質として利用されるだけでなくケトン体そのものに metabolic signal⁴⁵⁾として筋蛋白の代謝に影響を与えるとの報告がある。これも今後の重要な研究課題と思われる。

本研究は正常肝の肝切除を対象に行った。しかしながら临床上遭遇する肝硬変を合併した肝には術後管理上の問題が正常肝以上に山積している。肝障害時のエネルギー

基質の代謝回転の変動はいまだ十分な検討が行われていないとは言えない。肝硬変を合併した肝の切除をより安全に行うためには、今後さらに一層の研究が必要と思われる。

結 語

70%肝切除犬を用いてブドウ糖代謝回転速度の測定と同時に脂肪酸濃度、総ケトン体濃度を測定し以下の結論を得た。

1. 肝切除後の早期より残存肝でのブドウ糖合成は sham 群の約 240% の増加を示した。術後 24 時間目の早期からもブドウ糖消費速度は低下を示さず、さらに術後 120 時間頃より一層のブドウ糖消費の亢進が示された。
2. 肝切除後早期の糖新生が内因性ブドウ糖産生速度に一致するブドウ糖投与により抑制されることより、イヌにおける術後早期に必要なとされるブドウ糖投与量は $2.1 \sim 2.6 \text{ mg/kg/min}$ と考えられた。
3. 血漿 FFA 濃度と TKB 濃度は有意の相関があり、FFA $1 \mu\text{Mol}$ に対する TKB の Mol 比は有意に肝切除群が低値であった。肝切除群の TKB/FFA Mol 比の低下の原因の一つとしてケトン体消費の亢進が示された。

稿を終るに臨み、御指導と御校閲を賜りました武藤輝一教授に深甚なる謝意を捧げます。直接御指導、御教示を戴いた吉田奎介助教授、吉川恵次救急部助教授に感謝いたします。またこの研究に御協力下された共同研究者各位に深謝いたします。

本論文の要旨は第 22 回日本外科代謝栄養学会および第 23 回日本外科代謝栄養学会で発表した。

参 考 文 献

- 1) Pinkerton, J.A., Sawyers, J.L. and Foster, J.H.: A study of postoperative course after hepatic lobectomy, *Ann. Surg.*, 173(5): 800~811, 1971.
- 2) 吉川 澄, 上池 渉, 池田義和, 岡田 正, 川島康生: 肝再生と栄養輸液, 術後代謝研究会誌, 14(1): 451~456, 1980.
- 3) Nakatani, T., Ozawa, K., Asano, M., Ukikusa, M., Kamiyama, Y. and Tobe, T.: Difference in predominant energy substrate in relation to the resected hepatic mass in the phase immediately after hepatectomy,

- J. Lab. Clin. Med., 97(6): 887~898, 1981.
- 4) Petenusci, S.O., Freitas, T.C., Roselino, E.S. and Migliorini, R.H.: Glucose homeostasis during the early stage of liver regeneration in fasted rats, Can. J. Physiol. Pharmacol., 61: 222~228, 1983.
 - 5) Sigel, B.: Partial hepatectomy in the dog —A revised technique based on anatomic consideration—, Arch. Surg., 87: 788~791, 1963.
 - 6) 吉川恵次, 酒井靖夫, 富山武美, 三科 武, 川島吉人, 小山 真, 武藤輝一: 種々の病態での内因性糖産生の量的把握, —primed constant rate infusion 法の試み (preliminary report)—, 外科と代謝・栄養, 18(2): 125~132, 1984.
 - 7) Francavilla, A., Porter, K.A., Benichou, J., Jones, A.F. and Starzl, T.E.: Liver regeneration in dogs: Morphologic and chemical change, J. Surg. Res., 25: 409~419, 1978.
 - 8) Steele, R.: Influence of glucose loading and of injected insulin on hepatic glucose output, Ann. N.Y. Acad. Sci., 82: 420~430, 1959.
 - 9) Brinkmann, A., Katz, N., Sasse, D. and Jungermann, K.: Increase of the gluconeogenic and decrease of the glycolytic capacity of rat liver with a change of the metabolic zonation after partial hepatectomy, Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem., 359: 1561~1571, 1978.
 - 10) Katz, N., Brinkmann, A. and Jungermann, K.: Compensatory increase of the gluconeogenic capacity of rat kidney after partial hepatectomy, Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem., 360: 51~57, 1979.
 - 11) Bucher, N.L.R. and Wer, G.C.: Insulin, glucagon, liver regeneration, and DNA synthesis, Metabolism, 25(11), suppl 1: 1423~1425, 1976.
 - 12) Price, J.B., Takeshige, K., Max, M.H. and Voorhees, A.B.: Glucagon as the potent factor modifying hepatic regeneration, Surgery, 72(1): 74~82, 1972.
 - 13) Morley, C.G.D., Kuku, S., Rubenstein, A.H. and Boyer, J.L.: Serum hormone levels following partial hepatectomy in the rat, Biochem. Biophys. Res. Com., 67(2): 653~661, 1975.
 - 14) Caruana, J.A., Goldman, J.k., Camara, D.S. and Gage, A.A.: Insulin, glucagon and glucose in the regeneration response of the liver, Surg. Gynecol. Obstet., 153: 726~730, 1981.
 - 15) Pezzino, V., Vigneri, R., Cohen, D. and Goldfine, I.D.: Regenerating rat liver: Insulin and glucagon serum level and receptor binding, Endocrinology, 108: 2163~2169, 1981.
 - 16) Cornell, R., P.: Hyperinsulinemia and hyperglucagonemia in fasted rats during liver regeneration, Am. J. Physiol., 240(Endocrinol. Metab. 3): E112~E118, 1981.
 - 17) Irie, R., Kono, Y., Aoyama, H., Nakatani, T., Yasuda, K., Ozawa, K. and Tobe, T.: Impaired glucose tolerance related to changes in the energy metabolism of the remnant liver after major hepatic resection, J. Lab. Clin. Med., 101: 692~699, 1983.
 - 18) Elwyn, D.H., Kinney, J.M., Jeevanandan, M., Gump, F.E. and Broell, J.R.: Influence of increasing carbohydrate intake on glucose kinetics in injured patients, Ann. surg., 190(1): 117~127, 1978.
 - 19) Bonney, R.J., Hopkins, H.A., Walker, P.R., Potter, V.R.: Glycolytic isoenzymes and glycogen metabolism in regenerating liver from rats on controlled feeding schedules, Biochem J., 136: 115~124, 1973.
 - 20) 富山武美, 吉川恵次, 三科 武, 川島吉人, 小林 孝, 吉田奎介, 小山 真, 武藤輝一: 種々の病態下における糖代謝の研究 (第3報) — 70%肝切除後早期のブドウ糖代謝回転 —, 外科と代謝・栄養, 19(4): 468~468, 1986.
 - 21) 南 宣行: ラット再生肝におけるグルコース代謝の生化学的研究, 長崎医誌, 52(2): 67~80, 1977.
 - 22) 山田淳一: 肝広汎切除の循環系に及ぼす影響 — 門脈圧, 肝静脈圧, 肝細静脈圧及び肝血流量, 循環血液

- 量, 循環血漿量の変動一, 北海道医誌, 38: 225~245, 1963.
- 23) 三科 武, 吉川恵次, 川島吉人, 富山武美, 小林 孝, 小山 真, 武藤輝一: 脾全摘術後早期の糖代謝——脾胃全摘犬における内因性糖産生速度を中心に——, 外科と代謝・栄養, 19(1): 64~73, 1985.
- 24) Wolfe, R.R., Allsop, J.R. and Brurke, J.: Fallibility of the intravenous glucose tolerance test as a measure of endogenous glucose turnover, *Metabolism*, 27(2): 217~226, 1978.
- 25) Wolfe R.R.: Tracers in metabolic research—Radioisotope and stable isotope/mass spectrometry method—, *Laboratory and Research Method in Biology and Medicine*, Vol.9, Alan R. Liss Inc. (New York), 1983.
- 26) Owen, O.E., Felig, P., Morgan, A.P., Wahren, M.J. and Cahill, G.F.: Liver and kidney metabolism during prolonged starvation, *J. Clin. Invest.*, 48: 574~583, 1969.
- 27) Reinecke, R.M., Rudolph, G.G., Bryson, M.J. and Samules, L.T.: Effect of the kidney of the fasting rat on blood sugar and hemoglobin concentrations before and after evisceration or partial hepatectomy, *Am. J. Physiol.*, 153: 47~54, 1949.
- 28) Niederland, T.R., Džurík, R. and Gregorová, B.: Gluconeogenesis in rat kidney after partial hepatectomy, *Physiol. Bohemoslov.*, 20: 589~593, 1971.
- 29) Roxe, D.M., Disalvo, J. and Balagura—Baruch, S.: Renal glucose production in the intact dog, *Am. J. Physiol.*, 218(6): 1676~1681, 1970.
- 30) Strecker, W., Silz, S., Salem, A. and Ruhe—nstroth—Bauer, G.: Metabolic changes in the serum of partially hepatectomized rats, *Horm. Metab. Res.*, 12: 604~608, 1980.
- 31) Katz, N: Correlation between rates and enzyme levels of increased gluconeogenesis in rat liver and kidney after partial hepatectomy, *Eur. J. Biochem.*, 98: 535~542, 1979.
- 32) Wilmore, D.W.: The metabolic management of the critically ill, Plenum Medical Book Company, 1977.
- 33) 上野一夫: 肝広範切除後の肝再生と耐糖能に関する実験的研究—経静脈的ブドウ糖負荷時インスリン分泌の変動—, 日消外会誌, 19(12): 2348~2357, 1986.
- 34) Ida, T., Ozawa, K. and Honjo, I.: Glucose intolerance after massive liver resection in man and other mammals, *Am. J. Surg.*, 129: 523~527, 1975.
- 35) Wolfe, R.R., Allsop, J.R. and Burke, J.: Glucose metabolism in man: Responses to intravenous glucose infusion, *Metabolism*, 28(3): 210~220, 1979.
- 36) DeFronzo, R.A., Jacot, E., Jequier, E., Maeder, E., Wahren, J. and Felber, P.: The effect of insulin on the disposal of intravenous glucose. Results from indirect calorimetry and hepatic and femoral venous catheterization, *Diabetes*, 30: 1000~1007, 1981.
- 37) Nordenstrom, J., Carpentier, Y.A., Askanazi, J., Robin, A.P., Elwyn, D.H., Hensle, T.W. and Kinney, J.M.: Free fatty acid mobilization and oxidation during total parenteral nutrition in trauma and infection, *Ann. Surg.*, 198(6): 725~735, 1983.
- 38) Schofield, P.S., McLees, D.J., Myles, D.D. and Sugden, M.C.: Ketone-body metabolism after partial hepatectomy in the rat, *Biochem. J.*, 231: 225~228, 1985.
- 39) Wannemacher, R.W., Pace, J.G.M., Beall, F.A., Dinterman, R.E., Petrella, V.J. and Neufeld, H., A.: Role of the liver in regulation of ketone body production during sepsis, *J. Clin. Invest.*, 64: 1565~1572, 1979.
- 40) Birkhahn, R.H., Long, C.L., Fitkin, D.L. Busnardo, A.C. Geiger, J.W. and Blakemore, W.S.: A comparison of the effect of skeletal trauma and surgery on the ketosis of starvation in man, *J. Trauma.*, 21(7): 513~519, 1981.
- 41) Sestoft, L., Trap—Jensen, J., Lyngsøe, J., Clausen, J.P., Holst, J.J. Nielsen, S.L., Rehfeld, J.F. and Schaffalitzky de Muckadell, O.: Regulation of gluconeoge-

- nesis and ketogenesis during rest and exercise in diabetic subject and normal men, *Clin. Sci. Molecul. Med.*, **53**: 411~418, 1977.
- 42) Schofield, P.S., Timothy, J.F., Goode, A., W. and Sugden, M.C.: Liver carnitine metabolism after partial hepatectomy in the rat, *FEBS*, **184**(2): 214~220, 1985.
- 43) Miles, J.M., Schwenk, W.F., McClean, K.L. and Haymond, M.W.: A dual-isotope technique for determination of in vivo ketone body kinetics, *Am. J. Physiol.*, (*Endocrinol. Metab.* **14**): E185~E191, 1986.
- 44) Birkhahn, R.H., McMenamy, R.H. and Border, J.R.: Monoglyceryl acetoacetate: A ketone body-carbohydrate substrate for parenteral feeding of the rat, *J. Nutr.*, **109**: 1168~1174, 1979.
- 45) Sherwin, R.S., Hendler, R.G. and Felig, P.: Effect of ketone infusion on amino acid and nitrogen metabolism in man, *J. Clin. Invest.*, **55**: 1382~1390, 1975.

(昭和62年 2月27日受付)