九州大学学術情報リポジトリ Kyushu University Institutional Repository

ブドウ糖投与による周術期糖代謝維持効率の評価

北村, 翔子 九州大学大学院歯学府

https://doi.org/10.15017/26339

出版情報:九州大学, 2012, 博士(歯学), 課程博士

バージョン: 権利関係:

ブドウ糖投与による周術期糖代謝維持効率の評価

北村 翔子

九州大学大学院歯学府 口腔顎顔面病態学講座 歯科麻酔学分野

指導: 横山 武志 教授

九州大学大学院歯学府 口腔顎顔面病態学講座 歯科麻酔学分野

目次

発表論文・・・・・・・・・・・・・・・・1
要旨2
序論······5
第1部
術後のブドウ糖投与の一時的な中断が糖代謝に与える影響
1. 緒言・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・
2. 対象と方法・・・・・・・・11
3. 結果・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・
4. 考察20
第2部
麻酔中のブドウ糖投与が手術中の糖代謝に与える影響
1. 緒言22
2. 対象と方法・・・・・・・・・・・25
3. 結果・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・29
4. 考察・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・40
総括······44
謝辞・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・45

発表論文

本研究の一部は下記の学術雑誌に投稿した。

Effect of low-dose glucose administration on the metabolism during surgery

Shoko Kitamura, Takeshi Yokoyama, Saori Sako, Hiroko Fujino, Jun Hirokawa,

Kunio Suwa

Acta Anaesthesiologica Scandinavica

要旨

周術期の高血糖が、免疫機能を抑制し、あるいは虚血再灌流障害を増悪して手術の予後を不良にすることが 1980 年頃から報告されている。そのため、全身麻酔中のブドウ糖投与は長年控えられてきた。しかし、全身麻酔下で手術を受ける場合には、麻酔導入時の嘔吐による誤嚥防止目的に前夜から飲食が厳しく制限されている。さらに、口腔外科手術症例では術前から食事の摂取に障害を抱え、栄養状態が悪い場合が多い。そのため、周術期には軽度の低栄養ストレスがかかった状態で手術と麻酔管理が行われてきた。

全身麻酔中のブドウ糖投与に関するこれまでのわれわれの検討では、術後のインスリン抵抗性の増大がブドウ糖投与によって減弱されるという結果が得られている。そこで本研究ではその背景となる術後の糖代謝について、手術翌日のブドウ糖投与の一時的な中断がケトン産生を含め術後の糖代謝に与える影響を検討した。その結果、麻酔中のブドウ糖投与群と非投与群で有意な差を得た。そこで、麻酔中の呼吸商 (RQ) を評価することで少量のブドウ糖投与による術中の糖代謝状態を検証した。

第1部は、術中の少量のブドウ糖投与と術後の糖代謝の関係を検討するために、手術翌日の短時間のブドウ糖投与中断が糖代謝に与える影響を評価した。対象は、顎矯正手術症例 29 名とし、無作為に手術中にブドウ糖非含有酢酸リンゲル液を投与する対照群 (R 群)と、1.5%ブドウ糖含有酢酸リンゲル液を投与する糖投与群 (G 群)の2 群に分けた。手術前日の21時より絶飲食とし、手術当日は規定のプロトコルに従い麻酔管理を行った。手術終了後は、両群ともに5%ブドウ糖含有酢酸リンゲル液に変更し、プロトコルに基づき輸液を投与した。手術の翌朝6時に輸液をブドウ糖非含有酢酸リンゲル液に変更して3時間糖投

与を停止し、糖代謝関連項目を評価した。R 群では、手術終了時の血中ケトン体が G 群と比較して有意に増加していたが (p=0.013)、術後に G 群と同様に糖負荷を行い、翌日 6 時には G 群と比較すると有意に高値ではある(p=0.014)が麻酔導入時程度に低下した。また、R 群は糖投与停止 3 時間後に遊離脂肪酸(FFA)が増加し、ケトン体値は手術終了時よりも高く、麻酔導入時と比較して有意に増加していた (p<0.001)。G 群でも糖投与停止 3 時間後には FFA が増加し、麻酔導入時と比較してケトン体も有意に増加していた (p=0.008)。しかし、R 群のケトン体値は G 群と比較して有意に高値であった (p=0.017)。

第 2 部は、麻酔中の少量ブドウ糖投与が手術中の糖代謝に与える影響について検討するため、麻酔中の RQ および糖代謝関連物質の変化量の評価を行った。持続血糖値モニタリングを行いながら、ブドウ糖負荷における代謝維持の推移を検討した。対象は、顎矯正手術症例 23 名とし、無作為に手術中にブドウ糖非含有酢酸リンゲル液を投与する対照群 (R 群)と、1.5%ブドウ糖含有酢酸リンゲル液を投与する対照群 (R 群)と、1.5%ブドウ糖含有酢酸リンゲル液を投与する糖投与群 (G 群)の2 群に分けた。両群ともに手術前日の21時より絶飲食とし、手術当日はプロトコルに従い麻酔管理を行った。麻酔中は麻酔回路に代謝モニタ V-Max®を接続し、持続的に RQを測定した。採血は術中4回行い、血清電解質、糖代謝に関わる因子を測定した。RQは、麻酔開始1時間後のG群では0.95±0.13に対してR群では0.82±0.09と有意に低値であった(p=0.024)。さらに、麻酔開始3時間後のG群では0.87±0.09に対してR群は0.78±0.11と、G群と比較して有意に低値であった(p=0.041)。また、輸液開始3時間後と手術終了時のFFAは、G群と比較してR群で有意に増加していた(p=0.026, p=0.008)。ケトン体は、輸液開始1時間後以降G群と比較してR群で有意に増加していた(p<0.026, p=0.008)。ケトン体は、輸液開始1時間後以降G群と比較してR群で有意に増加していた(p<0.05)。

手術中にブドウ糖が投与されない場合には、ケトン産生および FFA 産生が亢

進したことから脂質代謝が亢進していることが推察された。さらに、手術翌日の短時間のブドウ糖投与中断であってもエネルギー供給が断たれれば脂質代謝が亢進することが確認され、麻酔中に少量(平均 150 kcal 未満)のブドウ糖を投与することにより翌日の体内の総ブドウ糖の減少が抑制されていることも示唆された。また、麻酔中にブドウ糖投与を行わなければ RQ が低値を示すことが明らかになり、麻酔中のブドウ糖投与により手術中の糖代謝が維持されることが示唆された。これはブドウ糖投与を行わなければ短時間の手術でも軽度の低栄養状態が惹起され、生体内での糖代謝が大きく変動することを意味している。

適切な栄養管理は損傷や障害の治癒を促進するだけでなく、合併症の発症を抑制するためにも重要である。十分な鎮痛により手術によるストレスをコントロールした状態では、血糖上昇を来さない程度のブドウ糖を麻酔中に投与することで、インスリン抵抗性の増大が抑制されるだけではなく、脂肪分解によるケトン体上昇を抑制し、糖代謝が安定して維持されることが示唆された。

序論

周術期の代謝栄養管理には大きく分けて2つの問題がある。第1の問題は、 術前からの絶飲食が始まり、手術当日はもちろんそれ以降の食事も制限される ため、低栄養状態に陥ることである。全身麻酔下で手術を受ける場合、麻酔導 入時の嘔吐による誤嚥を防止するために術前の飲食は厳しく制限されている。 特に、口腔外科領域では術前から経口摂取不良であることも多く、術後ではよ り顕著に栄養不足に陥りやすい。平常時には、脳や赤血球などはブドウ糖をエ ネルギー源として利用する。低栄養状態では脳はケトン体も利用できるが、短 期の低栄養ではその利用率は約20%以下である1。そのため飢餓状態でブドウ糖 が不足すると糖新生によりブドウ糖を作る必要がある。肝臓と筋肉にはブドウ 糖がグリコーゲンの形で蓄えられており、健康な成人 (70 kg) の糖質貯蔵は肝臓 には 5.0% (90 g) 、筋肉には 0.7% (245 g) 、細胞外には 0.1% (10 g) とされ、総 計は約 1300 kcal になる。Harris-Benedict の式に基づいて計算すると正常成人の 平均的な基礎代謝は約 1600 kcal であり、糖質貯蔵は1日の基礎代謝分に足りな い。Rothman らは、糖代謝が正常であれば、生体のブドウ糖の貯蔵量は1日の基 礎代謝分の約80%であるため、22時間の絶食によってブドウ糖の60%以上が糖 新生によって産生されると報告している²。もしも麻酔中にブドウ糖を補わなけ れば、脂肪を分解して産生されたグリセロールやタンパク質からの糖新生が行 われ、長時間絶食状態を強いられる長時間手術や午後から開始する手術では、 脂質やタンパク質の異化が亢進することになる。

第2の問題は、ブドウ糖投与が高血糖を引き起こすことである。5%ブドウ糖含有輸液では高血糖を来すことが報告されており 3 、周術期の高血糖は虚血再還流障害 46 や免疫抑制 $^{7-9}$ を生じて、予後を不良にするとされている 4,5 。また、高

血糖や血糖変動は、血管内皮細胞などの細胞機能を傷害する ¹⁰。そのため、麻酔中は高血糖の原因となるブドウ糖投与が避けられてきた。

高血糖は、好中球やマクロファージなどの白血球機能を障害して補体結合を弱め、単球の貪食機能を低下させて創損傷部の治癒を遅らせ、術後感染症のリスクを高めるとされている 7.8。また、炎症反応に対する白血球の反応性の低下も報告されている 9。さらに、手術中の高血糖は免疫能を低下させ、創感染の頻度を高める 11-15。 150 mg/dL 以上の高血糖で経過した患者群では明らかに創感染の発生率が高いとの報告 16 や、110 mg/dL から血糖が 18 mg/dL 上昇する毎に創感染発生の危険度が 17%高くなるという報告もある 17。一方で、術中の厳格な血糖管理が術後創感染 18 や合併症の発生頻度 19 を低下させる。

しかし、ブドウ糖投与を行わなければ糖新生が亢進し、脂肪分解から生じた脂肪酸の酸化によりケトン体が産生され、さらに絶食状態が継続するとタンパク質の分解が始まる。実際に、ブドウ糖を投与しない場合には手術開始から 3時間程度でケトン体産生が亢進するが、基礎代謝の 1/3 相当程度の少量ブドウ糖投与でケトン体産生を抑制できる 20。また、Schricker らは、2 mg/kg/min のブドウ糖の投与で術中のタンパク分解が抑制されると報告している 21。三倉らも術後の筋タンパク異化に対する外科的侵襲と糖投与の効果について検討し、ブドウ糖を含有した輸液を早期に手術中から投与することで、筋タンパク崩壊を抑制することを明らかにしている 22。われわれも、麻酔中に少量のブドウ糖を投与した際、高血糖をきたすことなく脂質の異化を抑制し、インスリン抵抗性 (IR) の減弱効果が認められるという結果を得ている。このように血糖管理やブドウ糖投与を含めた糖代謝管理が、術後の予後改善に重要であることが明らかになりつつある。

生体内では、それぞれの機能を維持するため絶え間なくエネルギーを消費し

ており、総エネルギー消費量と同等のエネルギーを摂取することが恒常性の維持に不可欠である。しかし、周術期のように侵襲下の生体においては、術前からの絶飲食に加え、術中の侵襲ストレス、術後の栄養摂取不足により、低栄養状態が起こりやすくなる。この場合、脂肪組織からの脂肪酸放出、筋タンパク異化によるアミノ酸を基質とした糖新生により供給される内因性のエネルギーおよび外部から投与されるブドウ糖などの外因性エネルギーで消費エネルギーが補われる。消費エネルギーのすべてを外因性に補充すると、不明である内因性エネルギー量を無視してエネルギー投与を行い過栄養状態になる²³。さらに、侵襲によってストレスホルモンが誘導され高血糖を引き起こし、グルコース毒性が発揮されることになる²³。したがって、質の高い麻酔管理のためには周術期の代謝変化の推移を把握することが重要になる。

われわれのこれまでの研究では、麻酔中のブドウ糖投与が手術翌日の IR の増大を減弱するという結果が得られている。そこで本研究では、術後の IR に与える影響の背景となる糖代謝の状態を検討するため、手術翌日に糖投与を一時的に中断してケトン産生など代謝への影響を検証した (第1部)。さらに、麻酔中の少量ブドウ糖投与が術後の糖代謝に有意な影響を与えることを見出し、間接代謝測定器を用いて術中呼吸商 (RQ) をモニタリングし、麻酔中の少量ブドウ糖投与による糖代謝への影響を検討した (第2部)。

第1部

術後のブドウ糖投与の一時的な中断が糖代謝に与える影響

1. 緒言

生体内では、脳や赤血球などはブドウ糖を主なエネルギー源として利用して おり、血糖の恒常性は生命維持にとって極めて重要である。肝臓は、糖代謝の 恒常性の維持に重要な役割を果たしており、ブドウ糖濃度やインスリンなどの 種々のホルモンにより精密に制御されている。肝臓では解糖と糖新生が行われ ている。解糖経路には10段階あり、それぞれの反応は酵素によって調節される。 そのうち 7 段階は可逆性の反応で、基質と産物の濃度勾配によって解糖と糖新 生のいずれかに規定され、ともに共通の酵素が触媒する。一方、残り 3 段階は 非可逆性であり、解糖と糖新生で反応を触媒する酵素が異なる。解糖系では、 グルコキナーゼ (GK)、ホスホフルクトキナーゼ-1 (PFK-1)、ピルビン酸キナー ゼ (PK) が関与し、糖新生ではピルビン酸カルボキシラーゼ (PC)、グルコース -6-ホスファターゼ (G-6-Pase)、ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ (PEPCK)、フルクトース-1,6-ビスファターゼ (FBPase1) が3段階の反応に関与す る 24 (図 1)。絶食時、肝臓は貯蔵したグリコーゲンの分解を行うと同時に、骨 格筋や脂肪組織などから供給される非糖質性基質からブドウ糖を産生する糖新 生によってブドウ糖を産生し、全身に供給する25。一晩絶食後の肝臓の糖産生は およそ 70%がグリコーゲンの分解に依存し、残りの 30%が糖新生に依存すると されている²⁶。一晩絶食後に肝臓に蓄積されているグリコーゲンは約75g程度で あり、48 時間の絶食でほぼ枯渇して糖質の供給は糖新生に依存することになる 27。

全身麻酔を受ける患者の多くは、手術前夜より絶飲食を強いられる。術前の 絶飲食によりブドウ糖が不足すると、糖新生のために脂肪組織や筋タンパクを 分解する。さらに手術侵襲によって産生されたコルチゾールやグルカゴンが、 脂肪組織や筋タンパクの分解を促進する。このため、周術期に必要なエネルギ 一源は、体組織成分を分解することにより得られることになる。低栄養状態で は、脂肪組織でホルモン感受性リパーゼが活性化され、脂肪分解が亢進し、血 液中に遊離した脂肪酸は肝臓に運ばれる。肝臓では、脂肪酸の β -酸化でアセト 酢酸が生成され、アセト酢酸からケトン体が生成され、血液中に放出される。 ケトン体は、脳でブドウ糖に代わる代替エネルギーとして用いられるが、短期 の低栄養状態では利用率は 20%以下である 1。

ブドウ糖は脳、赤血球、腎髄質および運動時の筋肉で利用されるため、成人で1日に最低200gは必要になる。麻酔中には、筋肉運動は行われず代謝自体が低下するため必要量はやや減少する。しかし、適切な補給が行われないと、糖新生のため脂肪分解の亢進が起こり、高遊離脂肪酸血症を引き起こす。遊離脂肪酸 (FFA) は、インスリン欠乏下の肝臓で急速な酸化を受けてケトン体を産生し、さらに重症になるとケトアシドーシスという病態に陥る。これらのことから、術前からの栄養管理に留意しておくことは非常に重要であり、術中から術後にかけてブドウ糖を持続的に投与することで、糖代謝の安定化を計ることができる。実際に肝切除術後において、周術期の栄養管理を厳格に行うことで術後合併症を減少させられるという報告がある 28。また、1%ブドウ糖含有酢酸リンゲル液が手術中の脂肪・タンパク異化を抑制すると澤田らは報告している 29。このことから、血糖上昇を来さない程度のブドウ糖投与で異化を抑制し、糖代謝の安定化に寄与する可能性がある。さらにブドウ糖投与を行わなければ、手術開始から3時間程度でケトン体産生が異常に亢進するが、基礎代謝の1/3相当

程度のブドウ糖投与でケトン体産生を抑制できる²⁰。また、われわれは、麻酔中に少量のブドウ糖を投与した際、手術翌日のインスリン抵抗性 (IR) が減弱する効果が認められるという結果を得ている。

そこで第 1 部では、手術中のブドウ糖投与の有無の違いが、手術翌日のブドウ糖投与の一時的な中断時に、糖代謝へ与える影響に関して検証した。

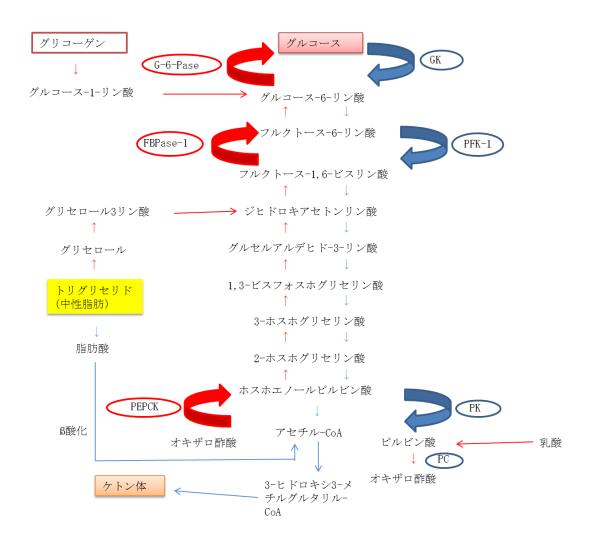


図1 肝臓における解糖と糖新生の経路

2. 対象と方法

対象

対象は、2010 年 4 月から 2012 年 9 月に行われた口腔外科手術症例のうち、American Society of Anesthesiologists (ASA) 分類 I-II、予定手術時間 3 時間以上の 顎矯正手術を施行する症例とした。糖尿病およびその他の糖代謝異常と診断された症例、BMI が 18.5 未満の低体重、あるいは 30 以上の病的肥満症例、その他 試験担当歯科医師が不適と判断した症例は除外した。九州大学病院の臨床試験 倫理審査委員会の承認後、患者から書面によるインフォームドコンセントを得て行った。

方法

手術中に、酢酸リンゲル液(ヴィーン F、日研化学)500 mL に蒸留水 15 mL を加えて作製した対照液を投与し、手術翌日 3 時間糖投与を停止する対照群 (R 群) と、酢酸リンゲル液(ヴィーン F、日研化学)500ml に 50%ブドウ糖液 15 mL(ブドウ糖 7.5g) を加えて 1.5%ブドウ糖含有とした試験液を投与し、手術翌日 3 時間糖投与を停止する糖投与群 (G 群) の 2 群に分け、封筒法により無作為に割り付けた (表 1)。(対照液および試験液の容積増加率は 3.0%であり、ブドウ糖濃度および電解質濃度は誤差の範囲とした。)手術終了後は、両群ともに 5%ブドウ糖含有酢酸リンゲル液(ヴィーン D、日研化学)を投与し、手術翌日の午前 6 時から 9 時までは酢酸リンゲル液 (蒸留水非添加)を投与した。

表1 各試験液の組成

R群:酢酸リンゲル液を投与する対照群

G群:1.5%ブドウ糖含有酢酸リンゲル液を投与する糖投与群

付記) 試験液は酢酸リンゲル液 500 mL に 50%ブドウ糖液 15 mL を加えて作成した。

対照液は同量の蒸留水を加えて作製した。(増加分の体積は3.0%)

	R群	G群
Na ⁺ (mEq/L)	130	130
K^+ (mEq/L)	4	4
Ca^{2+} (mEq/L)	3	3
Cl- (mEq/L)	109	109
Acetate (mEq/L)	28	28
Glucose (g/L)	0	15

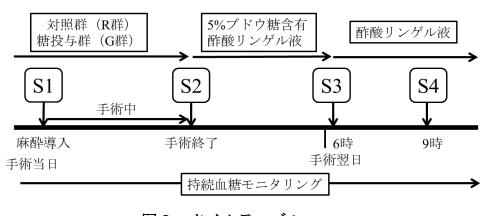


図2 タイムテーブル

被験者は手術前日 21 時より絶飲食とし、手術当日は前投薬なしで手術室に入室させた。麻酔は、酸素 6 L/min 吸入下に、フェンタニル 4 μ g/kg、ミダゾラム 0.1 mg/kg、ベクロニウム 0.1 mg/kg を静脈投与して導入した。麻酔維持は酸素 1 L/min、空気 2 L/min、レミフェンタニル 0.25-1.0 μ g/kg/min、セボフルレン 1.2-1.5 %で行った。手術中の輸液は、R 群では酢酸リンゲル液を投与し、G 群では 1.5% ブドウ糖含有酢酸リンゲル液を投与した。また、手術中の輸液投与速度は以下の通りとした。

- ① 静脈路確保後1時間の輸液投与速度 = 不足水分量
- ② 1 時間以後の輸液速度については以下の式に従った。

循環血液量の 5%の出血量まで;輸液投与速度 $= 5 \, \text{mL/kg/hr}$ 循環血液量の 5%以上の出血量;輸液投与速度 $= 5 \, \text{mL/kg/hr}$

+(出血量-循環血液量の 5%)×3 mL

上記の絶飲食による不足水分量は、以下の式に基づき算出した。

不足水分量 = (40+体重(kg)) mL/hr × 11.5 hr

血圧および心拍数、体温、出血量、脳波モニタリングによる BIS 値、輸液量、 尿量、手術時間および麻酔時間を記録した。試験薬投与中は,他の輸液製剤は 使用せず、また利尿薬は原則禁止としたが、やむを得ず使用した場合は、その 薬剤名、使用量、使用時期、理由を記録した。昇圧剤などの心臓血管作動薬お よび輸血の使用も記録した。手術終了後は、5%ブドウ糖含有酢酸リンゲル液を (体重(kg)+40) mL/hr の速度で投与した。また、麻酔開始から手術翌日の朝9時 まで、人工膵臓 STG®-22 (日機装、東京) によって血糖値測定を持続的に行った。 手術翌日の午前6時に輸液を酢酸リンゲル液に変更し、採血を行った。ブドウ 糖投与を3時間中止した後、再び採血し、血中ケトン体を評価した。

採血は、動脈または静脈から、①麻酔導入時 (S1) ②手術終了時 (S2) ③翌日6時 (S3) ④翌日9時、ブドウ糖投与中止3時間後 (S4) に行った。測定項目として、血糖値、FFA、総ケトン体 (アセト酢酸、3 ヒドロキシ酪酸) を評価した。

使用機器



図 3 日機装社製人工膵臓 (STG®-22)

 $STG^{\$}$ -22 (図 3) は静脈にカテーテルを留置し、持続的に 2 ml/hr の採血を行い、グルコースオキシダーゼ (GOD) 膜を介して血糖値の測定を連続的に行う機能を持つ。

岡林ら 30 および矢田部ら 31 により、 $STG^{@}$ -22 は外科手術後患者に対して良好な血糖管理ができることが報告されている。

データ解析

数値は平均値±標準偏差で示した。統計的解析は、SPSS® version 20.0 (IBM®, USA) を使用し、群間の差の検定には Shapiro-Wilk 検定 (正規性の検定) を行った後、t 検定 (正規分布) または Mann-Whitney の U 検定 (正規分布以外) を用いた。各検査項目については、分散分析 ANOVA および多重比較法を用い、多重比較法には Tukey 法または Games-Howell 法を用いた。p<0.05 を統計学的に有意差ありとした。

3. 結果

1) 患者背景

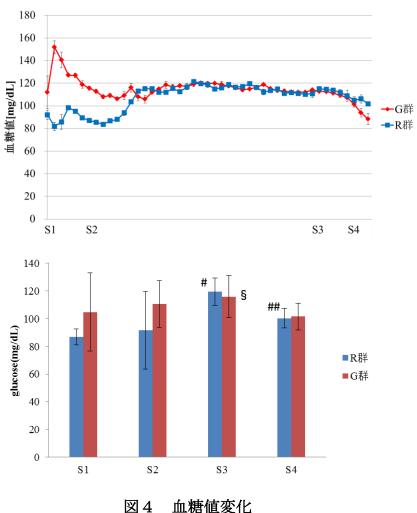
対象はR群13名、G群16名の計29名であった。対象とする2群間の患者背景を示した(表2)。手術中のフェンタニルやレミフェンタニルなどの麻薬性鎮痛薬の使用量も両群で有意な差は認めなかった。全症例で抗生剤含有生理食塩水を100 mL投与した。インスリンの投与、自己血以外の輸血およびコロイド液の投与は全症例で施行しなかった。

表 2 患者背景 データは,各群平均値±標準偏差で表した. *BMI*: Body mass index

	R群 (n=13)	G群 (n=16)
男/女	6/7	6/10
年齢 (歳)	32.6±11.0	32.8 ± 9.3
身長 (cm)	164.4±8.4	163±8.6
体重 (kg)	57.3±9.3	57.3±9.2
$BMI (kg/m^2)$	21.0 ± 2.0	21.4±2.3
絶食時間(分)	675	675
麻酔時間(分)	330.5±69.9	366.2 ± 82.5
手術時間(分)	243.9 ± 64.7	272±76.9
Fentanyl 投与量(µg/kg)	6.5±2.1	6.0 ± 1.7
Remifentanil 投与量(µg/kg)	90.0 ± 41.0	76.3±23.9
輸液投与量(mL/kg/h)	9.8±2.9	8.5±1.2
尿量 (mL/kg/h)	1.9±1.4	2.1±1.0
出血量(mL/kg/h)	1.2±0.9	1.1±0.8

2)血糖值

血糖値は、S1 で R 群 86.7±5.7 mg/dL、G 群 104.8±28.4 mg/dL であった。G 群 で、麻酔導入後平均血糖値が 150mg/dL 付近まで上昇した。手術翌日のブドウ糖 を付加した状況の S3 では、両群ともに上昇がみられたが、ブドウ糖を 3 時間中 断後のS4では、R 群 は100.3±7.1mg/dL、G 群 101.6±9.7 mg/dLに低下した。



血糖值変化

データは、各群平均値±標準偏差で表した.

統計的解析は、分散分析 ANOVA および多重比較法を用い、

多重比較法には Tukey 法または Games-Howell 法を用いた.

#: Games-Howell 法で R 群の S1,S2 に対して有意差あり(p<0.05)

##: Games-Howell 法で R 群の S1,S3 に対して有意差あり(p<0.01)

§: Tukey 法で G 群の S1 に対して有意差あり(p<0.05)

S1:麻酔導入時, S2:手術終了時, S3:手術翌朝 6時, S4:手術翌朝 9時

3) FFA 濃度

G 群は S2 で有意に減少し(p=0.012)、R 群は G 群と比較すると有意に高値であった(p=0.001)。しかし、S4 においては、R 群に対して G 群が 1136.9±709.8 μ Eq/L と高値であり、S2 と比較して有意に増加していた(p=0.024)。

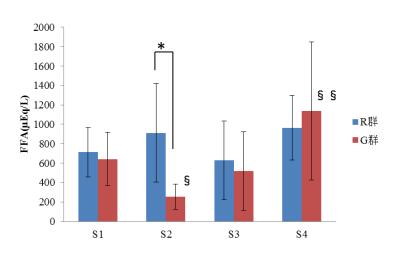


図5 FFA 濃度変化

データは,各群平均値±標準偏差で表した.

統計的解析は,分散分析 ANOVA および多重比較法を用い, 多重比較法には Tukey 法または Games-Howell 法を用いた.

*: Mann-Whitney の U 検定で群間に有意差あり(p<0.01)

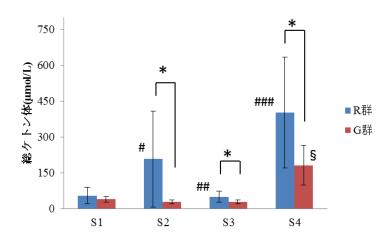
§: Games-Howell 法にて G 群の S1 に対して有意差あり(p<0.05)

§§: Games-Howell 法にて G 群の S2 に対して有意差あり(p<0.05) S1:麻酔導入時, S2:手術終了時, S3:手術翌朝 6 時, S4:手術翌朝 9 時

4) 血中ケトン分画

手術終了時、R 群の総ケトン体濃度は G 群と比較して有意に増加していたが (p=0.001)、術後に G 群と同様の糖負荷が行われると、翌朝 6 時には麻酔導入時の水準に低下した。しかし、G 群と比較すると R 群では $49.9\pm22.6\mu mol/L$ と有意に高値であり (p=0.018)、ブドウ糖 3 時間中断後の S4 では $402.5\pm232.5\mu mol/L$ と S2 よりも高値で、S1,S3 と比較して有意に増加していた (p<0.001)。 G 群でも S4 では S1 と比較して有意に増加していたが (p=0.008)、R 群と比較すると有意に低値であった (p=0.016)。アセト酢酸濃度も同様に、S2,S3,S4 で、G 群に対して R 群は有意に高値を示した (p=0.010,0.029,0.016)。3 ヒドロキシ酪酸濃度も同様に、S2,S3,S4 で、G 群に対して R 群は有意に高値を示した (p=0.010,0.029,0.016)。3 ヒドロキシ酪酸濃度も同様に、S2,S3,S4 で、G 群に対して R 群は有意に高値であった (p=0.001,0.045,0.033)。

a) 総ケトン体



*: Mann-Whitney の U 検定で群間に有意差あり(p<0.05)

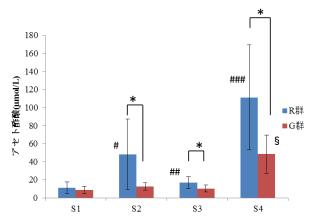
#: Games-Howell 法にて R 群の S1 に対して有意差あり(p<0.05)

##: Games-Howell 法にて R 群の S2 に対して有意差あり(p<0.05)

###: Games-Howell 法にて R 群の S1,S3 に対して有意差あり(p<0.001)

§: Games-Howell 法にて G 群の S1,S2,S3 に対して有意差あり(p<0.01)

b) アセト酢酸



*: Mann-Whitney の U 検定で群間に有意差あり(p<0.05)

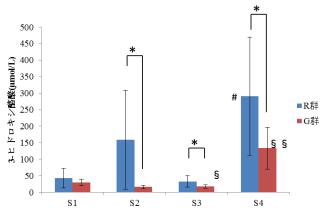
#: Games-Howell 法にて R 群の S1 に対して有意差あり(p<0.05)

##: Games-Howell 法にて R 群の S2 に対して有意差あり(p<0.05)

###: Games-Howell 法にて R 群の S1,S2,S3 に対して有意差あり(p<0.01)

§: Games-Howell 法にて G 群の S1,S2,S3 に対して有意差あり(p<0.05)

c) 3-ヒドロキシ酪酸



*: Mann-Whitney の U 検定で群間に有意差あり(p<0.05)

#: Games-Howell 法にて R 群の S1,S3 に対して有意差あり(p<0.01)

§: Games-Howell 法にて G 群の S1 に対して有意差あり(p<0.05)

§§: Games-Howell 法にて G 群の S1,S2,S3 に対して有意差あり(p<0.05)

図 6 血中ケトン体濃度変化

データは,平均値±標準偏差で表した.

統計的解析は,分散分析 ANOVA および多重比較法を用い,

多重比較法には Tukey 法または Games-Howell 法を用いた.

S1:麻酔導入時, S2:手術終了時, S3:手術翌朝 6 時, S3:手術翌朝 9 時

4. 考察

高血糖は免疫機能を抑制し 7-9、虚血再灌流障害を引き起こして 32-36、予後を不良にすることが知られている。一方で、手術中に糖質補給を行うと、血糖値が維持されることにより糖新生が抑制され、骨格筋の崩壊が抑制されることも報告されている 37。われわれは、高血糖に至らないように麻酔開始から術翌日9時まで STG®-22 により持続的に血糖値モニタリングし、少量のブドウ糖負荷を行った。麻酔導入時は、麻酔薬による血管拡張により相対的な循環血液量不足、術前の脱水による血圧低下を補うために急速輸液投与が必要となる。そのため、最初の 1 時間は G 群で単位時間当たりのブドウ糖量が多かったが、血糖値は平均 150 mg/dL 以下であった。日本糖尿病学会による糖尿病の診断基準では、75 g OGTT 判定による正常型は空腹時血糖 < 110 mg/dL、OGTT 2 時間値 < 140 mg/dLとされている 38。健常者に 75 g のブドウ糖を投与すると、約 1 時間後に血糖値は最も高くなり、その後低下する。ゆえに、この一時的な血糖値上昇は朝食摂取後の血糖値上昇とほぼ同程度であり、許容範囲内であると考えた。

外科的侵襲の少ない手術または手術侵襲を十分に抑制できる麻酔においては、 術中に糖質補給を行わないとタンパク質や脂肪の異化が亢進し、血中遊離脂肪酸増加やケトアシドーシスを引き起こすことがある³⁹。また、耳鼻科・頭頸部外科手術患者に 1%のブドウ糖を低用量投与することで、高血糖や低血糖を起こさずにケトン体生成とタンパク崩壊を抑制することができることが報告されている⁴⁰。本研究で、R 群では手術中のブドウ糖投与を行わなかったことが手術終了時の FFA の増加に影響したことが考えられた。またブドウ糖が不足していたことによりケトン産生が亢進したことが示唆された。手術翌日においては、3 時間のブドウ糖投与中断が両群の FFA 上昇に影響したことが考えられた。しかし、 手術翌日のブドウ糖投与中止 3 時間後では両群ともにケトン体産生が亢進していたが、R 群の方が有意に高値を示していた。このことは、G 群では麻酔中の少量ブドウ糖投与が、翌日の一時的な絶食後のケトン体産生に影響したと考えられる。すなわち、平均手術時間が 5 時間以下の手術において、少量 (平均 150kcal 未満)のブドウ糖を投与することで、手術終了時の FFA の増加やケトン産生を抑制するだけではなく、手術翌日の体内の総ブドウ糖の減少を抑制する可能性を示唆している。このように術中から少量のブドウ糖を補給することで、体内の糖質貯蔵量をある程度維持し、術後の脂質代謝亢進を抑え、ケトン体産生の増加を抑制できる可能性が示された。

長期にわたる飢餓状態では、エネルギーの 70%以上をケトン体で補うことができる 41。しかし、このような代謝変化には時間を要する。現在、世界保健機関 (WHO) および国連食糧農業機関 (FAO) による「食事、栄養と生活習慣病の予防」において、栄養摂取目標では炭水化物を 55~75%摂取することが望ましい 42 とされている。農耕文化が始まって以来、人類は糖を生命活動の主なエネルギー源として利用している。周術期には、何らかの病態を背景に持ち手術や麻酔によって強いストレスを受ける。そのため、この時期にケトンを利用するような代謝形態に転換することは困難であり、ケトアシドーシスのリスクが増大するのみならず、栄養障害により予後が不良になることが容易に推察される。ゆえに、周術期においてもブドウ糖は重要な栄養素である。

本研究において、麻酔中に高血糖を来さない程度のブドウ糖投与量でケトン体産生を抑制でき、体内の糖質消費を抑制できることが示唆された。麻酔中のブドウ糖投与は質の高い麻酔管理に重要である。

第2部

麻酔中のブドウ糖投与が手術中の糖代謝に与える影響

1. 緒言

周術期には様々な術後合併症が起こるが、代謝においては、カテコラミンやストレスホルモンの分泌、インスリン抵抗性の増大などで高血糖が引き起こされることが問題の一つにあげられる。高血糖は虚血再灌流障害を増悪し ⁴⁻⁶、免疫機能を抑制する ⁷⁻⁹。また、術後高血糖はインスリン抵抗性 (IR) を引き起こす。IR が手術侵襲の程度に応じて増大するという報告がある ^{43,44}。われわれはこれまで術中少量のブドウ糖投与が高血糖を引き起こすことなく、術後の IR の増大を軽減するという結果を得ている。また、本研究の第一部では、体内の糖質消費を抑制することによって、手術翌日の一時的なブドウ糖投与中断によるケトン体産生を減弱できるという結果も得た。

術前の絶食により筋肉や脂肪が分解されて糖に変換されるが、術中に分泌されるカテコラミンは筋肉のタンパク質を分解してアミノ酸に変え、糖新生の基材とし、コルチゾールは脂肪を分解してグリセロールと脂肪酸に変えて、グリセロールを糖新生の基材とする 45。つまり、周術期に外的にブドウ糖が投与されなければ、必要なエネルギー源は体構成成分を分解することで得ることになる。食後 3~24 時間は肝グリコーゲン分解が進み、糖新生も食後 3 時間から始まる。手術前日の絶飲食時間(およそ 12 時間)を考慮すると、患者の蓄積されたグリコーゲンは手術入室時に約半分が失われていることになる。短時間の低栄養状態下ではケトン体を十分に利用することができないため、脂肪を分解してグリ

セロールを基質として利用し、糖を新生する必要がある。しかし、脂質の異化が亢進するとケトン体が増加し、酸塩基平衡でアシドーシスを呈する。ゆえに、周術期における糖質の至適投与は重要であり、術後早期からの適切なエネルギー量の計画的投与が術後の回復を促進する可能性が示唆されている ⁴⁶。また、ブドウ糖投与で脂肪や筋タンパクの分解を抑制することは、術後の異化亢進に対するエネルギー源の確保につながるため、多少血糖値が増加しても術中ブドウ糖を投与する必要があると報告されている ⁴⁵。

術中の糖投与の必要性は近年認識されはじめているが、適切な投与量に関し ては未だ十分ではない。侵襲下の生体のエネルギー需要は、侵襲反応として供 給される内因性エネルギーと外部から投与される外因性エネルギーにより充足 される ⁴⁷。現在内因性エネルギーを測定することは困難であり、侵襲下の生体の エネルギー投与量の算定は困難であり、内因性エネルギー供給に配慮してエネ ルギー投与量を考えなくてはならない。そのためには、術中の代謝において糖 質が基質として適切に利用されているかどうかを知る必要がある。生体内に取 り込まれた炭水化物、脂質、タンパク質は代謝されてエネルギーを産生する。 この過程で、酸素を消費し、二酸化炭素と水、熱を産生する。間接熱量測定法 (IC: Indirect Calorimetry) ではこの原理に基づき、酸素消費量 (VO₂) と二酸化炭素産 生量 (VCO₂) を測定し、その値から Weir の公式 48 を用いてエネルギー消費量を 算出する。また、炭水化物、脂質、タンパク質はそれぞれ代謝される際に消費 される酸素の量と二酸化炭素の産生量の比が異なり、これを呼吸商 (RQ) とい う。IC は RO も算出可能で、個々の患者の消費エネルギーを実測することがで き、投与エネルギーの算出に極めて有用である49-51。ICU下における低栄養小児 患者で、栄養管理に IC が有効に利用されたという報告 52 や、IC が麻酔管理中で も正確に測定でき、有効であるという報告もある^{53,54}。Sandstrom らは、IC を用

いて小児麻酔中における RQ を測定し、術中のブドウ糖投与が効率良く糖代謝を行えると報告している ⁵⁵。本研究では、成人症例で術中のブドウ糖投与の有無が、カテコラミン、血糖値、インスリン、FFA やケトン体に与える影響を評価すると同時に、RQ および血中代謝指標物質に与える変化を検証し、術中の代謝変化を検討する。

2. 対象と方法

対象

対象は、2010年11月から2012年9月に行われた口腔外科手術症例のうち、American Society of Anesthesiologists (ASA) 分類 I-II、予定手術時間3時間以上の 顎矯正手術を施行する症例とした。糖尿病およびその他の糖代謝異常と診断された症例、BMIが18.5未満の低体重、あるいは30以上の病的肥満症例、その他 試験担当医師が不適と判断した症例は除外した。九州大学病院の臨床試験倫理 審査委員会の承認後、患者から書面によるインフォームドコンセントを得て行った。

方法

手術中に、酢酸リンゲル液 (ヴィーン F、日研化学) 500 mL に蒸留水 15 mLを加えて作製した対照液を投与し、手術翌日 3 時間糖投与を停止する対照群 (R 群) と、酢酸リンゲル液 (ヴィーン F、日研化学) 500ml に 50%ブドウ糖液 15 mL(ブドウ糖 7.5g) を加えて 1.5%ブドウ糖含有とした試験液を投与し、手術翌日 3 時間糖投与を停止する糖投与群 (G 群) の 2 群に分け、封筒法により無作為に割り付けた (表 3)。(対照液および試験液の容積増加率は 3.0%であり、ブドウ糖濃度および電解質濃度は誤差の範囲とした。)

表3 各試験液の組成

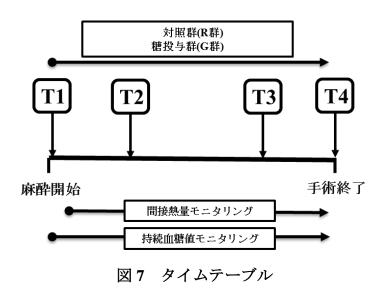
R群:酢酸リンゲル液を投与する対照群

G 群:1.5%ブドウ糖含有酢酸リンゲル液を投与する糖投与群

付記) 試験液は酢酸リンゲル液 500 mL に 50%ブドウ糖液 15 mL を加えて作成した。

対照液は同量の蒸留水を加えて作製した。(増加分の体積は3.0%)

	R群	G群
Na ⁺ (mEq/L)	130	130
K^+ (mEq/L)	4	4
Ca^{2+} (mEq/L)	3	3
Cl- (mEq/L)	109	109
Acetate (mEq/L)	28	28
Glucose (g/L)	0	15



手術前日 21 時より絶飲食とし、手術当日は前投薬なしで手術室に入室し、麻酔導入は酸素 6 L/min 吸入下に、フェンタニル 4 μ g/kg、ミダゾラム 0.1 mg/kg、ベクロニウム 0.1 mg/kg の静脈投与により行った。麻酔維持は酸素 3.5 L/min、空気 6.5 L/min、レミフェンタニル 0.25-1.0 μ g/kg/min、セボフルレン 1.2-1.5 %で

bispectral index (BIS) モニタ (日本光電、東京) の値を見ながら維持した。挿管後に間接熱量測定器 V-Max®(日本光電、東京) を麻酔回路に接続した。最初の換気量は 8ml/kg、換気回数 10回/分、I:E=1:2、PEEP=0 に設定し、その後は血液ガス検査から PaCO₂ 40前後になるように適宜調整した。V-Max®での測定項目は、RQである。手術中の輸液は、酢酸リンゲル液を投与する対照群(R群) と、1.5%ブドウ糖含有酢酸リンゲル液を投与する糖投与群 (G群) の2群に分けて投与した。また、手術中の輸液投与速度は以下の通りとした。

- ① 静脈路確保後1時間の輸液投与速度 = 不足水分量
- ② 1 時間以後の輸液速度については以下の式に従った。

循環血液量の 5%の出血量まで;輸液投与速度 = 5 mL/kg/hr循環血液量の 5%以上の出血量;輸液投与速度 = 5 mL/kg/hr

+(出血量-循環血液量の 5%)×3 mL

上記の絶飲食による不足水分量は、以下の式に基づき算出した。

不足水分量 = (40+体重(kg)) mL/hr × 11.5 hr

血圧および心拍数、体温、出血量、脳波モニタリングによる BIS 値、輸液量、 尿量、手術時間、麻酔時間を記録した。試験薬投与中は,他の輸液製剤は使用 せず、また利尿薬は原則禁止としたが,やむを得ず使用した場合は、その薬剤 名,使用量,使用時期,理由を記録した。昇圧剤などの心臓血管作動薬および 輸血の使用も記録した。また、麻酔中は STG®-22 (日機装、東京) によって血糖 値測定を持続的に行った。

採血は、動脈または静脈から①麻酔導入時 (T1), ②輸液開始1時間後 (T2), ③ 輸液開始3時間後 (T3), ④手術終了時 (T4) に行った。測定項目は、カテコラミン3分画 (アドレナリン, ノルアドレナリン, ドーパミン)、血糖値、インスリン、 FFA、総ケトン体 (アセト酢酸、3 ヒドロキシ酪酸)、ピルビン酸、乳酸とした。

使用機器



図8 呼吸代謝測定装置 Vmax® S229 (日本光電、東京)

 O_2 濃度計と CO_2 濃度計を装備している。 O_2 濃度計がガルバニ電池、 CO_2 濃度計が赤外線吸収式となっている。RQ 値から、炭水化物、脂質がバランスよく代謝されているか、脂質優位に代謝されているかの指標になる。換気量センサーにサンプリングチューブを接続し、呼吸毎に測定可能である。

データ解析

数値は平均値±標準偏差で示した。統計的解析は、SPSS® version 20.0 (IBM®, USA) を使用し、群間の差の検定には Shapiro-Wilk 検定 (正規性の検定) を行った後、t 検定 (正規分布) または Mann-Whitney の U 検定 (正規分布以外) を用いた。各検査項目については、分散分析 ANOVA および多重比較法を用い、多重比較法には Tukey 法または Games-Howell 法を用いた。p<0.05 を統計学的に有意差ありとした。

3. 結果

1) 患者背景

対象は、R 群 11 名、G 群 12 名の計 23 名であった。2 群間の患者背景を示した (表 4)。2 群間で有意な差は認めなかった。手術中のフェンタニルやレミフェンタニルなどの麻薬性鎮痛薬の使用量も群間で有意な差は認めなかった。全症例で抗生剤含有生理食塩水を 100 mL 投与した。インスリンの投与、自己血以外の輸血およびコロイド液の投与は全症例で施行しなかった。

表 4 患者背景 データは,各群平均値±標準偏差で表した. *BMI*: Body mass index

	R群 (n=11)	G群 (n=12)
男/女	4/7	5/7
年齢(歳)	32.5±9.6	32.2±10.6
身長 (cm)	164.8±8.4	163.6±9.4
体重 (kg)	57.8±10.0	58.3±10.1
BMI (kg/m²)	21.1±2.2	21.7±2.5
絶食時間(分)	675	675
麻酔時間 (分)	340.6±70.6	382.2 ± 82.5
手術時間(分)	255.0±64.4	285.0 ± 77.8
Fentanyl 投与量(µg/kg)	7.3±1.7	6.4±1.7
Remifentanil 投与量(µg/kg)	90.4±43.9	76.8±22.5
輸液投与量(mL/kg/h)	10.0 ± 3.1	8.4±1.3
尿量 (mL/kg/h)	1.8±1.5	1.9±1.0
出血量(mL/kg/h)	1.2±0.9	1.3 ± 0.8

2) 手術中の循環動態および BIS 値

手術中の心拍数 (HR) 、収縮期血圧 (SBP) 、拡張期血圧 (DBP) 、BIS 値および体温 (直腸温) の変化に 2 群で有意差は認めなかった (表 5)。

表 5 手術中の循環動態、BIS 値および直腸温の変化

データは,各群の平均値±標準偏差で表した.

BIS 値は $0\sim100$ の数値で示される脳波波形を基に意識レベルを示す数値であり、 90 以上が覚醒、 60 以下が意識消失と判断される.

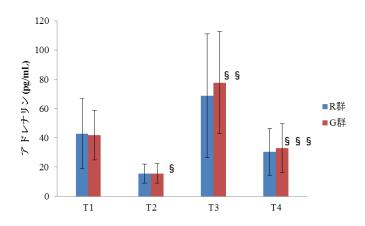
T1:麻酔導入時, T2:輸液開始1時間後, T3:輸液開始3時間後, T4:手術終了時

	T1	T2	Т3	T4
· 心拍数(bpm)				
R群	81.9±18.6	63.9±6.9	67.5±10.1	74.9±14.6
G群	79.3±12.4	65.9 ± 7.4	66.0±10.6	76.4±14.5
収縮期血圧(mmHg)				
R群	115.3±21.0	90.5±7.2	87.3±5.5	103.8 ± 18.0
G群	109.7±23.2	88.2±9.6	90.1±8.0	110.2±8.5
拡張期血圧 (mmHg)				
R群	65.7 ± 21.1	47.0 ± 7.2	46.0±4.9	52.8±13.3
G群	65.5±17.6	48.4±9.1	47.3±5.5	56.3±10.5
BIS 値				
R群	98.4 ± 0.7	45.1±9.9	49.3±12.0	67.6±14.9
G群	97.5±1.5	50.6±7.4	52.9±11.9	64.9±5.2
直腸温(°C)				
R群		36.6 ± 0.3	36.7 ± 0.5	37.4 ± 0.5
G群		36.5±0.3	36.6±0.4	37.2 ± 0.5

3) カテコラミン分画

カテコラミン 3 分画で、それぞれ群間に有意な差は認められなかった。アドレナリンは、T3にて R 群($68.8\pm42.3pg/ml$)、G 群($77.9\pm34.9pg/ml$)ともに増加した。 ノルアドレナリンは、T1 に対して両群ともに T2、T3、T4 とそれぞれ有意に減少した。ドーパミンは、両群ともに T4 でやや増加したが、 $T1\sim T4$ に有意な変化は認めなかった ($\[egin{ematter} 2 \] (\] 9 \] 。$

a) アドレナリン

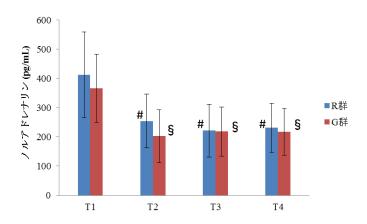


§: Games-Howell 法にて G 群の T1 に対して有意差あり(p<0.01)

§§: Games-Howell 法にて G 群の T2 に対して有意差あり(p<0.01)

§§§: Games-Howell 法にて G 群の T2,T3 に対して有意差あり(p<0.05)

b) ノルアドレナリン



#: Tukey 法にて R 群の T1 に対して有意差あり(p<0.05)

§: Tukey 法にて G 群の T1 に対して有意差あり(p<0.01)

c) ドーパミン

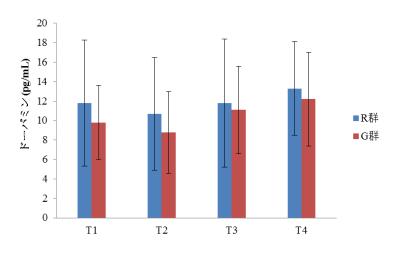


図9 血中カテコラミンの変化

データは、各群の平均値±標準偏差で表した.

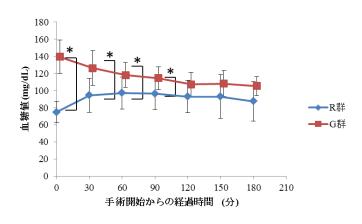
統計的解析は,分散分析 ANOVA および多重比較法を用い,

多重比較法には Tukey 法または Games-Howell 法を用いた.

T1:麻酔導入時, T2:輸液開始1時間後, T3:輸液開始3時間後, T4:手術終了時

4) 周術期の血糖値およびインスリン値

両群とも手術中、 $STG^{®}$ -22 によって血糖値を持続的に測定した。平均値は 150 mg/dL を超えることなく、両群ともに周術期を通して $80\sim150$ mg/dL の範囲で推移し、低血糖はみられなかった。しかし、手術中は G 群が有意に高値であった。また、採取した血糖値でも、T2、T3 において、R 群と比較して G 群は有意に高値を示した (T2:p=0.001、T3:p=0.017)。手術終了時は、両群ともに 100 mg/dL 前後で推移していた (図 10)。



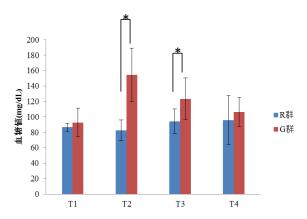


図 10 周術期の血糖値の推移および血糖値変化

データは、各群平均値±標準偏差で表した. 統計的解析は、分散分析 ANOVA および多重比較法を用い、 多重比較法には Tukey 法または Games-Howell 法を用いた.

*: Student's t 検定で群間に有意差あり(p<0.05)

T1:麻酔導入時, T2:輸液開始1時間後, T3:輸液開始3時間後, T4:手術終了時

インスリンは、T2 にて G 群が R 群に対して有意に増加した(p=0.019)。 さらに、 R 群では T1 に対して T2 が有意に低下していた(p=0.036) (図 11)。

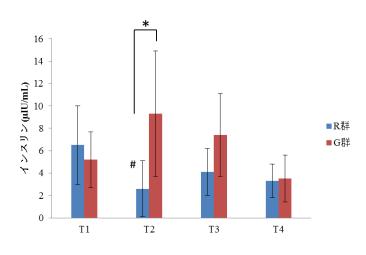


図11 インスリン値の変化

データは,各群平均値±標準偏差で表した.

統計的解析は,分散分析 ANOVA および多重比較法を用い,

多重比較法には Tukey 法または Games-Howell 法を用いた.

*: Mann-Whitney の U 検定で群間に有意差あり(p<0.05)

#: Tukey 法にて R 群の T1 に対して有意差あり(p<0.05)

5) RQ

麻酔開始 1 時間後、G 群では 0.95±0.13 であり、R 群の 0.82±0.09 に比較すると有意に高かった (p=0.024)。麻酔開始 3 時間後、G 群は 0.87±0.09、R 群は 0.78±0.11 であり、G 群が有意に高かった (p=0.041)。

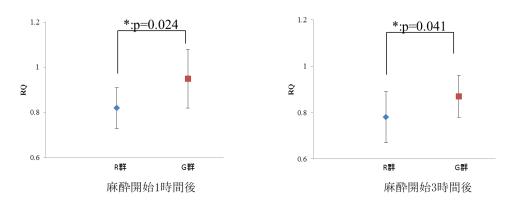


図 12 RQ の変化

データは、各群平均値±標準偏差で表した.

統計的解析は,分散分析 ANOVA および多重比較法を用い,

多重比較法には Tukey 法または Games-Howell 法を用いた.

*: Student's t 検定で群間に有意差あり(p<0.05)

6) FFA

G 群では、FFA は減少し、T3、T4 で有意に低下していた (p =0.016, p=0.012)。 それに対して、R 群は有意な変化はなく、T3、T4 で G 群に対して有意に高値 を示した (p=0.026, p=0.008) (図 13)。

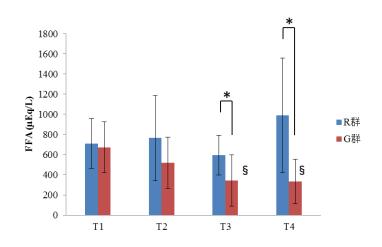


図 13 FFA の変化

データは,各群平均値±標準偏差で表した.

統計的解析は,分散分析 ANOVA および多重比較法を用い,

多重比較法には Tukey 法または Games-Howell 法を用いた.

*: Mann-Whitney の U 検定で群間に有意差あり (p<0.05).

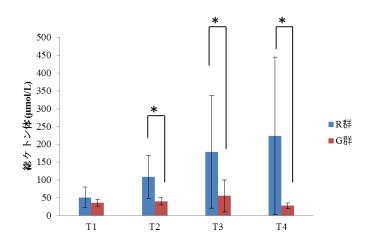
§: Tukey 法で G 群の T1 に対して有意差あり(p<0.05)

7) 血中ケトン体分画

総ケトン体は、T2、T3、T4 で G 群に対して R 群は有意に高かった(T2:p=0.011,T3:p=0.028,T4:p=0.003)(図 14-a)。 Pセト酢酸では、T2、T4 で G 群と比較して R 群は有意に高値であった(p=0.02,p=0.028)。 また、R 群では T1 に対して T2 が有意に増加していた(p=0.026)(図 14-b)。 3-Eドロキシ酪酸では、T2、T3、T4 で G 群に対して R 群が有意に高かった(T2:p=0.013,T3:p=0.017,T4:p=0.002)(図 14-c)。

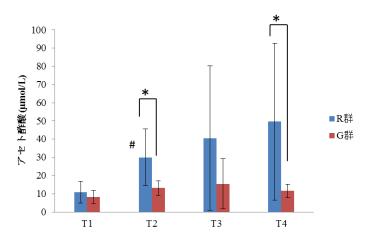
アセトンは全症例で検出されなかった。

a)総ケトン体



*: Mann-Whitney の U 検定で群間に有意差あり (p<0.05)

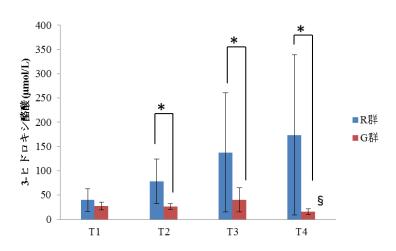
b)アセト酢酸



*: Mann-Whitney の U 検定で群間に有意差あり (p<0.05)

#: Games-Howell 法にて R 群の T1 に対して有意差あり(p<0.05)

c)3-ヒドロキシ酪酸



*: Mann-Whitney の U 検定で群間に有意差あり (p<0.05)

§: Games-Howell 法にて G 群の T1,T2 に対して有意差あり(p<0.05)

図14 血中ケトン体分画の変化

データは,各群平均値±標準偏差で表した.

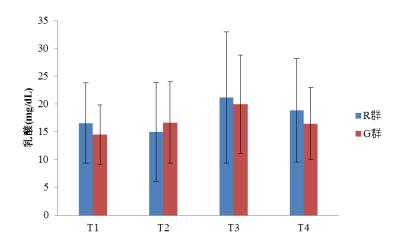
統計的解析は,分散分析 ANOVA および多重比較法を用い,

多重比較法には Tukey 法または Games-Howell 法を用いた.

8) 乳酸、ピルビン酸

乳酸、ピルビン酸ともに群間に有意な差は認めなかった (図 15)。また、両群で手術前半(T1,T2)に比較して手術後半(T3,T4)で軽度増加傾向がみられたが、有意な変化は認められなかった。

a) 乳酸



b) ピルビン酸

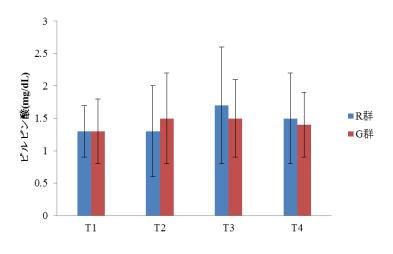


図15 乳酸、ピルビン酸の変化

データは、各群平均値±標準偏差で表した.

4. 考察

術中の麻酔管理において考慮すべき恒常性には、循環や呼吸、代謝、体温、免疫能などがある。麻酔とは関係なく、手術侵襲により体タンパク低下、糖代謝の低下が引き起こされる 56。恒常性を維持するためには、手術侵襲により誘導される神経内分泌反応や炎症反応を抑制することが重要である 57。不十分な鎮痛下では神経内分泌反応が亢進して高血糖を引き起こす。反対に、十分な鎮痛下ではインスリン分泌が維持され、神経内分泌反応も過剰に亢進しないと考えられている 45。本研究では、術中の循環動態に 2 群間で有意差はなく、両群間で手術術式もほぼ同様であった。血中カテコラミンも、両群間で有意差は認めなかった。アドレナリンは T3 で両群とも手術侵襲もしくは局所麻酔薬に添加された外因性アドレナリンによると考えられる一時的な上昇があったものの、手術終了時には落ち着いていた。ドーパミンは有意な変化なく推移し、手術中のノルアドレナリンは導入時よりも低く推移していた。ノルアドレナリンは、体脂肪・グリコーゲンの分解を促進して、エネルギー基質として脂肪酸・グルコースを供給する 23。このことから両群で手術侵襲によるストレスには差がなく、かつ麻酔管理は適切に行えたことが示唆された。

麻酔中のブドウ糖投与に対する RQ について、小児麻酔で、術中に糖が投与されていた患児は RQ が高く維持される ⁵⁵ という報告がある。本研究では、RQ の測定に際しては、麻酔導入開始から 1 時間で輸液投与速度を変更したことから麻酔開始 1 時間後とさらに 2 時間経過して安定した麻酔開始 3 時間後の RQ を評価した。麻酔開始 1 時間後、3 時間後の RQ は、R 群と比較して G 群で有意に高値であった。このことから、少量であってもブドウ糖を投与することによって呼吸基質としてブドウ糖が有効に利用されていることが示唆された。

IC では理論上実測消費エネルギー (REE) の測定も可能である。REE については、動物実験で手術や麻酔がエネルギー消費量に及ぼす影響は少ないという報告がある 58。しかし、手術侵襲が大きいほど、REE は増加するともいわれている 59。顎矯正術では開腹胆嚢摘出術と同程度のIR の増大を認めている 60ので、本研究でも手術の侵襲程度は開腹胆嚢摘出術に相当する結果が得られると考えられた。しかし、実際の術中 REE 測定の結果は 1134.8±334.5 kcal/day でありばらつきが大きかった (データ非表示)。この原因として、尿中尿素窒素 (UUN) の症例ごとの変動が大きかったことが挙げられる。今回の対象症例では絶飲食以外の食事コントロールは行っておらず、術前の食事内容による影響でばらつきが多くなった可能性も否定できない。短時間の低栄養がタンパク代謝に与える影響は大きくないことを考慮すると、今回の REE に関する評価は十分ではない。今後、タンパク代謝も含めた術中の代謝への影響を研究することも必要であると考えられた。

手術によるストレスでケトン体は増加するという報告があるが ⁶¹、本研究においては術中バイタルを含め 2 群間の患者背景に有意差は認めず、手術ストレスによる差はなかった。また、手術室入室のストレスや手術によるストレスが血糖や血漿 FFA の上昇を引き起こす ⁶²。本結果では、手術後半に R 群で有意に FFA は高値であり、G 群では前半と比較して有意に減少していた。 術中に糖を投与し、鎮痛をしっかり管理するという麻酔管理が FFA の増加を抑制し、糖代謝の低下を防ぐことが示唆された。

横山らは、整形外科手術の患者に、絶飲食と術中のブドウ糖非投与で、術後ケトン体は増大するが、基礎代謝の 43%程度のブドウ糖を投与することでケトン体の生成を抑制できると報告した ²⁰。本研究でも、血中ケトン体は手術時間が進むにつれて、R 群で有意に増加していた。口唇口蓋裂患児の報告では、手術開

始時間が朝よりも午後の症例でケトン体値が高かった ⁶³。本研究対象は健康成人であるが、手術室搬入時間を朝 8 時 15 分に統一して、ケトン上昇の時間的なリスクファクターとならないように配慮した。

血中乳酸およびピルビン酸は、健康人では通常一定に維持されている。特に増加する条件として、食事、筋肉運動、低酸素があげられる ⁶⁴。今回得られた結果では、乳酸およびピルビン酸は両群ともに輸液開始 3 時間後にやや増加し、終了時には落ち着いていた。有意差が認められるほどの変化はみられなかった。乳酸およびピルビン酸の増加、特に乳酸値の増加は、血糖値上昇による解糖作用の促進に対し、組織の酸素供給不足によりこれらの中間代謝物が増量し、TCA回路による回転がこれに追随し得ないためである。今回の研究においては、十分にストレスを抑制した環境下で、必要適切量と思われる少量のブドウ糖を投与したことから大きな変化がみられなかったと考えられる。

外傷、敗血症患者において、糖新生により生成されるブドウ糖は 3.06 mg/kg/min まで増加し、6.0 mg/kg/min の多量のブドウ糖投与によっても抑制しないという報告がある 65。また、術中の糖投与に関しては、糖濃度よりも時間あたりの糖の補給量が重要であり、高血糖を惹起せず、脂肪・タンパクの異化を抑制するには 0.4-0.6 kcal/kg/hr のブドウ糖補給が適切とされている 29。安静時に、脂肪とタンパクの異化作用を防ぎ、ケトアシドーシスを来さない量が、成人では最低 100~125 g/日 (400~500 kcal) である点もふまえ、本研究では手術侵襲を考慮し、約 2 倍の糖量を設定して投与した。また、12 時間以上の絶食では術前の糖補給が必要で、麻酔導入時の輸液内ブドウ糖濃度は 2.5%が望ましいといわれている 39 が、実際にはブドウ糖投与速度が重要である。術中のブドウ糖投与は有益であり、かつ低用量が望ましいと考えられている 66 が、インスリンを用いた積極的な糖管理は低血糖を引き起こしやすく、臨床的に有用性が低いとも

考えられている ⁶⁷。われわれは、持続血糖モニタリングを行い、高血糖にならない程度に管理した。血中血糖値は、術中 R 群に比べ、G 群で有意に高値になっていた。今回麻酔導入後の 1 時間は 20 mL/kg/hr で輸液を行い、その後は 5 mL/kg/hr で投与した。ブドウ糖の平均投与量は、0.17±0.03 g/kg/hr であり、これは基礎代謝の約 6 割に相当する。周術期を通して、R 群はもちろん、G 群の麻酔導入時の 20 mL/kg/hr という輸液速度の場合も含めて、血糖値は平均 150mg/dL以下で推移した。インスリンは、輸液開始 1 時間後に G 群で有意に上昇しており、これは、血糖値上昇による影響だと考えられた。血糖値を 110 mg/dL以下に維持する強化インスリン療法は、外科集中治療室の重症患者の病的状態と死亡を減少させるという ⁶⁸。しかし、インスリンはナトリウムと水の再吸収を促進する作用があり ⁶⁹、過剰栄養によりインスリンの総量が増加すると水分貯留傾向がより強化され、浮腫の増悪につながる ²³。ゆえに、今回のように一時的であれインスリンが過剰に増加することは避けるべきであり、術中のインスリンのコントロールも重要だと考えられる。

これまで、高血糖を避けるため術中に糖を投与しないという麻酔管理が一般的であったが、本研究から、術中に糖を投与しないと代謝基質は脂質利用へ優位に移行し、術後ケトン体や FFA の上昇を引き起こすことが検証された。また、顎矯正手術において、平均 0.17±0.03 g/kg/hr 程度のブドウ糖投与で高血糖を招くことなく異化を抑制でき、質の高い麻酔管理につながることが示唆された。

総括

本研究より、約 0.17 g/kg/hr のブドウ糖投与で、高血糖を惹起することなく周 術期の糖代謝をより良好に維持できるという結果を得た。周術期の適切なブド ウ糖投与を遂行するには、術中からの異化亢進程度の把握と手術侵襲ストレス を抑制する麻酔管理、適切な血糖値モニタリングおよび適切な代謝モニタリン グが重要である。ゆえに、術中から代謝変化を把握して適切な糖投与を行い、 脂肪分解によるケトン体上昇を抑制して糖代謝を正常に維持することで、予後 の改善につながる可能性が高いといえる。

第1部では、術中のブドウ糖投与の有無が手術翌日の糖代謝に与える影響を検討し、術中ブドウ糖が投与されないと、手術翌日でも一時的な糖投与の中断でケトン産生が亢進することが明らかになった。第2部では、術中実際に利用されている代謝基質測定のためにICを用いてRQを持続モニタリングした。RQ値推移から、ブドウ糖が投与されなければ術中から脂質の異化作用が亢進していくことが示唆された。また、術中のFFAおよびケトン体の増加により異化亢進は明らかであった。

今回得られた知見は、周術期の栄養状態を改善して良好な予後につなげるものであり、これからの麻酔管理に大きく貢献することが期待される。今後は、さらに正確な糖の投与量を評価し、アミノ酸投与やステロイド投与による代謝変化も含め検討し、より適正な周術期代謝栄養管理についての検討を進めたい。

謝辞

本研究を行うにあたり、終始ご懇篤なご指導とご高配を賜りました九州大学 大学院歯学研究院 歯科麻酔学分野 教授 横山武志 先生に心より厚く御礼申し 上げます。また、ご指導、ご助言、ご校閲を賜りました帝京短期大学 教授 諏 訪邦夫 先生に深く感謝申し上げます。さらに、周術期管理に関し、ご指導、御 協力を頂きました九州大学大学院歯学研究院 顎顔面腫瘍制御学分野 教授 中 村誠司 先生、九州大学大学院歯学研究院 口腔顎顔面外科学分野 教授 森悦秀 先生、九州大学大学院医学研究院 病態制御内科学分野 教授 高柳涼一 先生、 そして本研究にご協力下さいました先生方に深謝いたします。

最後に、歯科麻酔学分野の教室員の皆様からは、いつも温かく励ましていた だき、多くの刺激や示唆を得ることができました。心より感謝いたします。

参考文献

- 1. Robert K.Murray, Daryl K.Granner, Victor W.Rodwell. ハーパー・生化学 原書 27 版. 上代淑人監訳. 丸善株式会社. 2007: 146-159.
- 2. Rothman DL, Magnusson I, Katz LD, Shulman RG, Shulman GI. Quantitation of hepatic glycogenolysis and gluconeogenesis in fasting humans with 13C NMR. Science 1991; 254: 573-576.
- 3. Amano A, Mitsuse T, Hashiguchi A, Masuda K, Jo Y, Akasaka T, Ogata S, Sato T. Anesthesia for cesarean section in a patient with transient diabetes insipidus. Masui 2003; 52: 158-161.
- 4. D'Alecy LG, Lundy EF, Barton KJ, Zelenock GB. Dextrose containing intravenous fluid impairs outcome and increases death after eight minutes of cardiac arrest and resuscitation in dogs. Surgery 1986; 100: 505-511.
- 5. Hemmila MR, Zelenock GB, D'Alecy LG. Postischemic hyperglycemia worsens neurologic outcome after spinal cord ischemia. J Vasc Surg 1993; 17: 661-668.
- 6. Moursi M, Rising CL, Zelenock GB, D'Alecy LG. Dextrose administration exacerbates acute renal ischemic damage in anesthetized dogs. Arch Surg 1987; 122: 790-794.
- 7. Bagdade JD, Root RK, Bulger RJ. Impaired leukocyte function in patients with poorly controlled diabetes. Diabetes 1974; 23: 9-15.
- 8. Marhoffer W, Stein M, Maeser E, Federlin K. Impairment of polymorphonuclear leukocyte function and metabolic control of diabetes. Diabetes Care 1992; 15: 256-260.
- 9. McManus LM, Bloodworth RC, Prihoda TJ, Blodgett JL, Pinckard RN. Agonist-dependent failure of neutrophil function in diabetes correlates with extent of hypoglycemia. J Leukoc Biol 2001; 70: 395-404.
- 10. Ceriello A, Esposito K, Piconi L, Ihnat M, Thorpe J, Testa R, Bonfigli AR, Giugliano D. Glucose "peak" and glucose "spike": Impact on endothelial function and oxidative stress. Diabetes Res Clin Pract 2008; 82(2): 262-267.
- 11. Weekers F, Giulietti AP, Michalaki M, Coopmans W, Van Herck E, Mathieu C, Van den Berghe G. Metabolic, endocrine, and immune effects of stress hyperglycemia in a rabbit model of prolonged critical illness. Endocrinology 2003; 144: 5329-5338.
- 12. Kwoun MO, Ling PR, Lydon E, Imrich A, Qu Z, Palombo J, Bistrian BR. Immunologic effects of acute hyperglycemia in nondiabetic rats. J Parenter Enteral Nutr 1997; 21: 91-95.

- 13. Pomposelli JJ, Baxter JK 3rd, Babineau TJ, Pomfret EA, Driscoll DF, Forse RA, Bistrian BR. Early postoperative glucose control predicts nosocomial infection rate in diabetic patients. J Parenter Enteral Nutr 1998; 22: 77-81.
- 14. Guvener M, Pasaoglu I, Demircin M, Oc M. Perioperative hyperglycemia is a strong correlate of postoperative infection in type II diabetic patients after coronary artery bypass grafting. Endocr J 2002; 49: 531-537.
- 15. McAlister FA, Majumdar SR, Blitz S, Rowe BH, Romney J, Marrie TJ. The relation between hyperglycemia and outcomes in 2,471 patients admitted to the hospital with community-acquired pneumonia. Diabetes Care 2005; 28: 810-815.
- 16. Furnary AP, Gao G, Grunkemeier GL, Wu Y, Zerr KJ, Bookin SO, Floten HS, Starr A. Continuous insulin infusion reduces mortality in patients with diabetes undergoing coronary artery bypass grafting. J Thorac Cardiovasc Surg 2003; 125: 1007-1021.
- 17. McAlister FA, Man J, Bistritz L, Amad H, Tandon P. Diabetes and coronary artery bypass surgery: an examination of perioperative glycemic control and outcomes. Diabetes Care 2003; 26: 1518-1524.
- 18. Furnary AP, Zerr KJ, Grunkemeier GL, Starr A. Continuous intravenous insulin infusion reduces the incidence of deep sternal wound infection in diabetic patients after cardiac surgical procedures. Ann Thorac Surg 1999; 67: 352-362.
- 19. Ouattara A, Lecomte P, Le Manach Y, Landi M, Jacqueminet S, Platonov I, Bonnet N, Riou B, Coriat P. Poor intraoperative blood glucose control is associated with a worsened hospital outcome after cardiac surgery in diabetic patients. Anesthesiology 2005; 103: 687-694.
- 20. Yokoyama T, Suwa K, Yamasaki F, Yokoyama R, Yamashita K, Sellden E. Intraoperative infusion of acetated Ringer solution containing glucose and ionized magnesium reduces ketogenesis and maintains serum magnesium. Asia Pac J Clin Nutr 2008; 17: 525-529.
- 21. Schricker T, Latternmann R, Carli F. Intraoperative protein sparing with glucose. J Appl Physiol 2005; 99: 898-901.
- 22. Mikura M, Yamaoka I, Doi M, Kawano Y, Nakayama M, Nakao R, Hirasaka K, Okumura Y, Nikawa T. Glucose infusion suppresses surgery-induced muscle protein breakdown by inhibiting ubiquitin-proteasome pathway in rats. Anesthesiology 2009; 110: 81-88.
- 23. 寺島秀夫, 只野惣介, 大河内信弘. 周術期を含め侵襲下におけるエネルギー 投与に関する理論的考え方〜既存のエネルギー投与量算定からの脱却〜. 静脈経腸栄養 2009; 24(5): 1027-1043.

- 24. 宇都浩文, 菊池晃, 井戸章雄, 坪内博仁. 健常時の肝臓を中心とした糖代謝. 肝胆膵 2008; 56(1): 9-16.
- 25. 小川渉. 飢餓における肝臓糖代謝調節. Adiposcience 2011; 7(3): 213-219.
- 26. Chapkin SR et al. Hormon-fuel interrelationships:fed state,starvation,and diabetes mellitus.Joslin's Diabetes Mellitus ed.by Kahn CR and Weir GC.13th edition. Pjiladelphia, Lea&Febiger 1994: 97-115.
- 27. Wahren J, Ekberg K. Splanchnic regulation of glucose production. Annu Rev Nutr 2007; 27: 329-345.
- 28. Fan ST, Lo CM, Lai EC, Chu KM, Liu CL, Wong J. Perioperative nutritional support in patients undergoing hepatectomy for hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 1994; 331(23): 1547-1552.
- 29. 澤田敦史, 吉川裕介, 山内正憲, 渡辺昭彦, 山蔭道明. 1%ブドウ糖加酢酸リンゲル液は手術中の脂肪・タンパク異化を抑制する. 麻酔 2012; 61: 358-363.
- 30. Okabayashi T, Hnazaki K, Nishimori I, Sugimoto T, Maeda H, Yatabe T, Dabanaka K, Kobayashi M, Yamashita K. Continuous post-operative blood glucose monitoring and control using a closed-loop system in patients undergoing hepatic resection. Dig Dis Sci 2008; 53: 1405-1410.
- 31. Yatabe T, Yokoyama T, Yamashita K, Maeda H, Okabayashi T, Manabe M, Hanazaki K. Management of anesthesia with artificial pancreas STG-22 for pheochromocytoma resection. Masui 2009; 58: 88-91.
- 32. Pulsinelli WA, Levy DE, Sigsbee B, Scherer P, Plum F. Increased damage after ischemic stroke in patients with hyperglycemia with or without established diabetes mellitus. Am J Med 1983; 74: 540-544.
- 33. Choop M, Welch KMA, Tidwell CD, Helpern JA. Global cerebral ischemia and intracellular pH during hyperglycemia and hypoglycemia in cats. Stroke 1998; 19: 1383-1387.
- 34. Lanier WL, Stangland KJ, Scheithauer BW, Milde JH, Michenfelder JD. The effects of dextrose infusion and head position on neurologic outcome after complete cerebral ischemia in primates: Examination of a model. Anesthesiology 1987; 66: 39-48.
- 35. Fleischer JE, Nakakimura K, Drummond JC, Grafe MR, Shapiro HM. Glucose administration prior to cardiac arrest worsens neurologic outcome in cats. J Neurosurg Anesthesiol 1989; 1(2): 123.
- 36. Berger L, Hakim AM. The association of hyperglycemia with cerebral edema in stroke. Stroke 1986; 17: 865-871.

- 37. Lattermann R, Carli F, Wykes L, Schricker T. Perioperative glucose infusion and the catabolic response to surgery: The effect of epidural block. Anesth Analg 2003; 96: 555-562.
- 38. 葛谷健, 中川昌一, 佐藤譲. 糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告. 糖尿病 1999; 42: 385-404.
- 39. 多保悦夫, 大熊康裕, 天川和彦, 高崎康史, 木村重雄, 新井達潤. 全身麻酔中の血糖の変化-術前・術中輸液の糖濃度の影響-. 臨床麻酔 1993; 17: 1313-1316.
- 40. Yamasaki K, Inagaki Y, Mochida S, Funaki K, Takahashi S, Sakamoto S. Effect of intraoperative acetated Ringer's solution with 1% glucose on glucose and protein metabolism. J Anesth 2010; 24: 426-431.
- 41. Owen OE, Cahill GF. Metabolic Effects of exogenous glucocorticoids in fasted man. J Clinical Investigation 1973; 52: 2596-2605.
- 42. Report of a Joint WHO/FAO Expert Consultation. Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases. 2003
- 43. Thorell A, Nygren J, Ljungqvist O. Insulin resistance: a marker of surgical stress. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 1999; 2: 69-78.
- 44. Thorell A, Efendic S, Gutniak M, Häggmark T, Ljungqvist O. Development of postoperative insulin resistance is associated with the magnitude of operation. Eur J Surg 1993; 159: 593-599.
- 45. 稲垣喜三, 山﨑和雅, 大槻明広, 持田晋輔, 船越多恵, 坂本成司. 恒常性維持を目的とした麻酔管理-鎮痛の果たす役割-. 日臨麻会誌 2011; 31(4): 650-659.
- 46. 可児富子, 三木誓雄, 登内仁, 入山圭二, 小野順子. 消化器外科患者の周術期における栄養投与量の現状と至適栄養量の推定. 外科と代謝・栄養 2001; 35(2): 33-40.
- 47. 寺島秀夫, 山口龍志郎, 米山智, 大河内信弘. 侵襲下の内因性エネルギー供給を考慮した理論的なエネルギー投与法. 日本外科感染症学会雑誌 2010; 7(3): 267-280.
- 48. Weir JBW. New methods for calculating metabolic rate with special reference to protein metabolism. J Physiol 1949; 109: 254-259.
- 49. 佐々木雅也, 丈達知子, 栗原美香, 岩川裕美, 藤山佳秀. 間接熱量計による エネルギー消費量と基質代謝の測定. 静脈経腸栄養 2009; 24(5): 13-17.
- 50. McClave SA, Snider HL. Use of indirect calorimetry in clinical nutrition. Nutr Clin Pract. 1992; 7(5): 207-221.
- 51. Battezzati A, Viganò R. Indirect calorimetry and nutritional problems in clinical practice. Acta Diabetol 2001; 38(1): 1-5.

- 52. Samra T, Sharma S, Pawar M. Metabolic monitors as a diagnostic tool. J Clin Monit Comput 2011; 25(2): 149-150.
- 53. Stuart-Andrews C, Peyton P, Robinson G, Terry D, O'Connor B, Van der Herten C, Lithgow B. Non-invasive metabolic monitoring of patients under anaesthesia by continuous indirect calorimetry--an in vivo trial of a new method. Br J Anaesth 2007; 98(1): 45-52.
- 54. Stuart-Andrews C, Peyton P, Humphries C, Robinson G, Lithgow B. Continuous measurement of multiple inert and respiratory gas exchange in an anaesthetic breathing system by continuous indirect calorimetry. J Clin Monit Comput 2009; 23(1): 41-49.
- 55. Sandström K, Larsson LE, Nilsson K, Stenqvist O. Intraoperative glucose administration influences respiratory quotient during paediatric anaesthesia. Acta Anaesthesiol Scand 1999; 43(3): 302-307.
- 56. Schricker T, Lattermann R, Fiset P, Wykes L, Carli F. Integrated analysis of protein and glucose metabolism during surgery: effects of anesthesia. J Appl Physiol 2001; 91(6): 2523-2530.
- 57. Liu S, Carpenter RL, Neal JM. Epidural anesthesia and analgesia: Their role in postoperative outcome. Anesthesiology 1995; 82: 1474-1506.
- 58. Ogilvie GK, Salman MD, Kesel ML, Fettman MJ. Effect of anesthesia and surgery on energy expenditure determined by indirect calorimetry in dogs with malignant and nonmalignant conditions. Am J Vet Res 1996; 57(9): 1321-1326.
- 59. Jones MO, Pierro A, Hammond P, Lloyd DA. The metabolic response to operative stress in infants. J Pediatr Surg 1993; 28(10): 1258-1262.
- 60. 藤野寛子, 伊藤田翔子, 佐古沙織, 松尾和樹, 坂本英治, 横山武志. HOMA-IR による周術期インスリン抵抗性評価の信頼性. 麻酔 in press.
- 61. Kojima H. Biochemical changes after surgical stress in rabbits. Jpn J Surg 1982; 12(1): 52-60.
- 62. S.P.Allison, P.J.Tomlin, M.J.Chamberlain. Some effects of anaesthesia and surgery on carbohydrate and fat metabolism.British Journal of Anaesthesia 1988; 81: 273-277.
- 63. Morimoto Y, Sugimura M, Hanamoto H, Niwa H. Risk factors for hyperketonemia in cleft lip and palate infants during general anesthesia. J Oral Maxillofac Surg 2012; 70(6): 1449-1455.
- 64. Friedmann, T.E. Pyruvic acid IV. The level of pyruvic acid in the blood of human subjects. J.Biol.Chem 1945; 157: 673.
- 65. Patiño JF, de Pimiento SE, Vergara A, Savino P, Rodríguez M, Escallón J. Hypocaloric support in the critically ill. World J Surg 1999; 23(6): 553-559.

- 66. Sascha C.A.T.Verbruggen, Carlijn T.I.de Betue, Henk Schierbeek, Shaji Chacko, Leon N.A.van Adrichem, Jennifer Verhoeven, Johannes B.van Goudoever, Koen F.M.Joosten. Reducing glucose infusion safely prevents hyperglycemia in post-surgical children. Clinical Nutrition 2011; 30: 786-792.
- 67. Harold L.Lazar, Marie M.McDonnell, Stuart Chipkin, Carmel Fitzgerald, Caleb Bliss, Howard Cabral. Effects of aggressive versus moderate glycemic control on clinical outcomes in diabetic coronary artery bypass graft patients. Annals of Surgery 2011; 254(3): 458-464.
- 68. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R. Intensive insulin therapy in critically ill patients. N Engl J Med 2001; 345(19): 1359-1367.
- 69. Sarafidis PA, Bakris GL. The antinatriuretic effect of insulin: an unappreciated mechanism for hypertension associated with insulin resistance? Am J Nephrol 2007; 27(1): 44-54.