

肝切除後のエネルギー基質の変化に関する実験的研究

京都大学第1外科

中谷 寿男 小沢 和恵 浅野 元和
浮草 実 上山 泰男 戸部 隆吉

EXPERIMENTAL STUDIES ON THE CHANGES IN ENERGY SUBSTRATE AFTER HEPATECTOMY

Toshio NAKATANI, Kazue OZAWA, Motokazu ASANO, Minoru UKIKUSA,
Yasuo KAMIYAMA and Takayoshi TOBE

First Department of Surgery, Kyoto University Medical School

25%および70%肝切除家兎において、残存肝細胞のエネルギーレベルと残存肝で利用され得るエネルギー基質の関係について検討した。25%肝切除家兎では、術後残存肝の energy charge は低下せず、残存肝は主としてブドウ糖をエネルギー基質として利用した。しかし、70%肝切除家兎では、残存肝の energy charge が低下する術後早期には、残存肝のミトコンドリアにおけるエネルギー産生は、主として脂肪酸々化によっており、その後、energy charge が回復するにつれて、主として解糖によってエネルギー供給がなされるようになった。残存肝において利用される得るエネルギー基質の変化は、残存肝のエネルギーレベルと密接に関連する事が示唆された。

索引用語：肝切除，エネルギー基質，残存肝 (+)—octanoylcarnitine, sodium fluoride

はじめに

大量肝切除後には低血糖がみられ、肝のグリコーゲンも枯渇する事から、これらを補正し、肝再生へのエネルギー供給を促進する事を目的として、肝切除後には積極的にブドウ糖を投与する事が従来よりすすめられてきた¹⁾²⁾³⁾⁴⁾。ところが大量肝切除後には経口糖負荷試験が linear 型を示し⁵⁾⁶⁾、肝の機能的予備力の低下、耐糖能の低下がみられる事などから、大量肝切除後の残存肝の糖利用能には疑問が生じつつあった。そこでわれわれは、術後投与された糖が、肝におけるエネルギー基質として利用されうるかどうかについて、肝切除後の残存肝のエネルギーレベルと、利用されうる基質の関係について検討を加えた。また、大量肝切除後の低血糖から起こる脳障害は、糖の補給により防がなければならないが、一方、最近勧められている肝切除術直後からの高張糖液による hyperalimentation⁴⁾ が、残存肝のエネルギーレベルによっては不都合である点についても論及した。

方法

体重1.8kg ないし2.3kg の雄の白色家兎を術前約2週間にわたって配合飼料 Clea CR-2[®] で飼育し、水は自由に飲ませ、室温は一定温度(20°C)に保った。術前15時間は絶食とし、体重1kg 当り15mg の Isozol[®] 静脈麻酔下に開腹し、肝部分切除を行った。25%肝切除例においては右後葉を、70%肝切除例においては左前葉、右前葉、右後葉を切除した。術後は飼料を与えたが、肝切除後12、24、48、96時間目に、後に述べる代謝阻害剤を投与するために、その前夜から再び絶食とした。従って、術後12時間目に代謝阻害剤を投与した家兎では、肝切除後も引き続き絶食とした。

術後12、24、48、または96時間目に再び静脈麻酔下に開腹し、腸管膜静脈をへて門脈にカテーテルを留置した。

脂肪酸々化阻害剤としては総量 5 μ mol の (+) — octanoylcarnitine⁷⁾ (以下 (+) — O.C. と略す) を20ml の生理食塩水に溶解し、NaOH で pH 7.4に中和したの

ち、これを3時間かけてインフュージョンポンプを用いて門脈内に注入した。(+)—O.C.の注入は、70%肝切除例では術後12, 24, 48, あるいは96時間目の家兎に行ったが、25%肝切除例では術後12時間目の家兎にのみ行った。

解糖阻害剤としては総量200 μ molのsodium fluoride(以下NaFと略す)⁸⁾を同様に20mlの生理食塩水に溶かし中和したのち、これを3時間かけて門脈内に注入した。NaFの注入は70%肝切除例にのみ、術後12, 24, 48あるいは96時間目に行った。

いずれの場合にも、対照としては同量の生理食塩水を同速度で門脈内に注入した。これらの家兎はいずれも術後、静脈内への輸液を行わなかった。

一方、術後ブドウ糖輸液下に脂肪酸 κ 化阻害剤の効果を判定した例においては、70%肝切除直後より、20%ブドウ糖液を体重1kg当り2ml/hの速度で、耳静脈に留置したカテーテルより持続的に12時間静注し、(+)—O.C.を術後12時間目より15時間目までの3時間にわたって門脈内に投与したが、この間も、引き続き耳静脈よりのブドウ糖投与を行った。

(+)—O.C., NaFともに門脈内投与終了時に再び開腹して、下に述べる方法で肝組織を採取し、更に大腿動脈に留置したカテーテルより、門脈内投与開始前および終了時に動脈血を採取して、下に述べる諸指標の測定を行った。阻害剤を投与せずに、術後の経時的变化のみを追跡した例では、術後12, 24, 48あるいは96時間目に、先と同じ絶食条件のもとに肝組織および動脈血を採取した。

血清遊離脂肪酸(NEFA)はLaurell法⁹⁾によって測定した。動脈血中ケトン体(acetoacetate, β -hydroxybutyrate)の測定は、3mlの動脈血を採取後、ただちに6mlの氷冷した6% (w/v) 過塩素酸溶液と混合し、0~4 $^{\circ}$ C, 10,000gにて15分間遠沈後、上清を69% (w/v) K_2CO_3 でpH 5.5—6.0に調整し、再遠沈後、その上清をケトン体の測定に用いた。acetoacetateと β -hydroxybutyrateは酵素法により分光光度計を用いて測定した¹⁰⁾¹¹⁾。

肝組織中のadenine nucleotidesを測定する為に、(+)—O.C.あるいはNaFの門脈内注入終了時に、液体窒素にて-190 $^{\circ}$ Cに冷したステンレス製のこてを用いて肝組織をin situのままではさみ取り、液体窒素浴中で粉碎し、その1gに対し 10^{-3} M-EDTAを含む5% (w/v) 過塩素酸溶液3mlを加えてホモジナイズし、こ

れを遠沈後、上清を69% K_2CO_3 でpH 5.5—6.0に調整し、再遠沈して、その上清をadenine nucleotidesの測定に用いた。Adenine nucleotidesの測定は酵素法によった¹²⁾¹³⁾。

Energy Chargeの計算は

$$\text{energy charge} = \frac{\text{ATP} + 0.5\text{ADP}}{\text{ATP} + \text{ADP} + \text{AMP}}$$

の式によった¹⁴⁾。

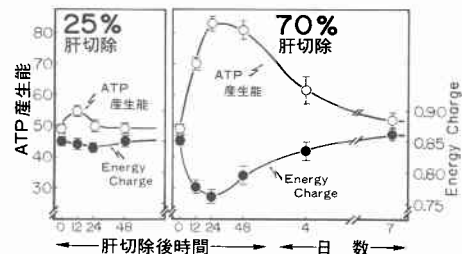
肝組織からのミトコンドリアの分離、調整および酸化的磷酸化能の測定は既報に準じた¹⁵⁾¹⁶⁾。蛋白定量はLowryの方法により¹⁷⁾、血糖値は0-toluidine法で測定した¹⁸⁾。

統計的有意差の判定はStudent's t-testによった。

成 績

25%および70%肝切除家兎における術後の酸化的磷酸化能及びenergy chargeの経時的变化を図1に示した。

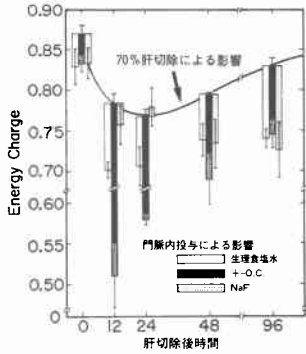
図1 25%および70%肝切除家兎の残存肝における術後のATP産生能及びenergy chargeの経時的变化。



25%肝切除後には残存肝のenergy chargeは正常範囲に留まり、酸化的磷酸化能も充進しなかったが、70%肝切除後には残存肝のenergy chargeは急速に低下し、正常の0.871に対し術後24時間目には0.767 ($p < 0.01$)にまで低下したのち次第に回復し、術後7日目には正常値に戻った。ミトコンドリアの酸化的磷酸化能は、術後急激に充進し、24時間目には正常値の170%に達した後、次第に低下して7日目には正常範囲へ戻った。

このような、70%肝切除後のenergy chargeの低下した状態において、(+)—O.C.あるいはNaFを門脈内に投与し、これらが残存肝のenergy chargeに、さらにもどのような影響を及ぼすかを図2に示した。術後12時間目のenergy chargeは、対照として門脈内に生理食塩水を投与した群で0.701であったのに対し、(+)—O.C.投与群では0.510と大きく低下し、($p < 0.001$)、術後24時間目においても対照群の0.706に対し、0.579にまで低下したが、このような(+)—O.C.の影響はその後次第

図2 70%肝切除家兎において、脂肪酸々化阻害剤(+)オクタノイルカルニチン((+)—O.C.)及び解糖阻害剤フッ化ナトリウム(NaF)の門脈内投与が残存肝 energy charge に及ぼす影響の経時的変化。



に減少し、術後96時間目には対照群との間に有意差は認められなくなった。一方、NaF 投与群においては、術後12, 24時間目よりむしろ48, 96時間目に energy charge が低下する傾向が認められたが、これらはいずれも統計的有意差は認められなかった。

70%肝切除後の動脈血中の NEFA, ケトン体総量, (acetoacetate+β-hydroxybutyrate) およびケトン体比 (acetoacetate/β-hydroxybutyrate) の経時的変化を図3に示した。NEFA およびケトン体総量は術後急速に増加し、NEFA は12時間目に0.98mEq/L (p<0.001), ケトン体総量は24時間目に0.237μmole/ml (p<0.001) でそれぞれピークに達したのち減少し、96時間目には、ほぼ正常値にまで減少した。一方、動脈血中ケトン体比は正常の0.932より、術後12時間には0.415に低下したのち (p<0.001), 96時間目には、ほぼ正常値にまで回復した。

このようにケトン体総量は術後24時間目をピークに増加するわけであるが、(+)—O.C. あるいは NaF の門

図3 70%肝切除家兎における術後の動脈血中ケトン体総量, ケトン体比, 遊離脂肪酸の経時的変動。

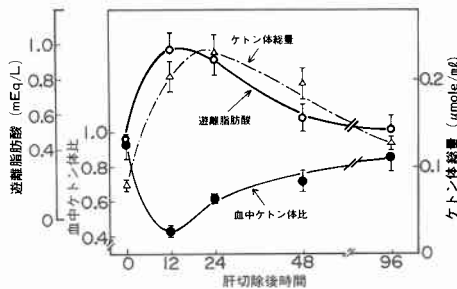
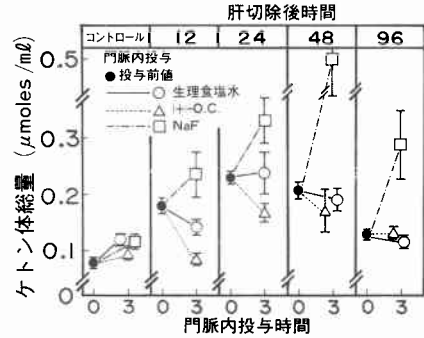


図4 70%肝切除家兎の動脈血中ケトン体総量に及ぼす(+)オクタノイルカルニチン((+)—O.C.)及びフッ化ナトリウム(NaF)の門脈内投与による影響の経時的変化。



脈内投与が、ケトン体総量に及ぼす影響を図4に示した。(+)—O.C. の投与によって、術後12および24時間目には血中ケトン体総量は有意に低下したが (p<0.05), 48時間目には有意差はなく、96時間目には低下しなかった。一方、NaF の投与によって、ケトン体総量は24時間目以降有意に上昇したが、なかでも術後48時間目には著しく上昇した (p<0.01)。

70%肝切除後、持続的にブドウ糖を静脈内投与した家兎についても、このような(+)—O.C. の効果がみられるかどうかについて実験を行い、その結果を表1に示した。末梢静脈よりブドウ糖を点滴静注し、血糖値を200mg/dl 以上に保つようにし、この間、術後12時間目より3時間にわたって門脈内に先と同様に(+)—O.C. を注入したところ、ブドウ糖投与下においても、門脈内(+)—O.C. 投与群では、対照の門脈内生理食塩水投与群にくらべて ATP は有意に低下し、従って energy charge も有意に低下した (p<0.01)。またこの energy charge は、術後ブドウ糖を投与しなかった群における(+)—O.C. 投与後の energy charge とも有意差はなく、同等に低下した。

25%肝切除例においては図1に示した如く、術後 ATP 生成能は有意な亢進を示さず、energy charge にも変化はなかった。また、血中ケトン体比は、術後12時間目には0.62と軽度の低下を示したが (p<0.05), 術後48時間目には既に正常値にまで回復した。

70%肝切除後12時間目にみられたような(+)—O.C. の顕著な効果が、25%肝切除後にもみられるかどうかを調べるために、25%肝切除家兎に術後12時間目より3時間、門脈内に(+)—O.C. を投与した。表2に

表1 家兎70%肝切除後12時間目における(+)オクタノイルカルニチン門脈内投与が、残存肝アデニンヌクレオチドに及ぼす影響

門脈内投与の種類	(n)	Adenine nucleotides ($\mu\text{mole/g}$ 湿肝重量)				Energy Charge
		ATP	ADP	AMP	total	
(A) 術後絶食群						
非投与	(4)	1.75 \pm 0.07	0.78 \pm 0.09	0.20 \pm 0.03	2.73 \pm 0.16	0.782 \pm 0.015
生理食塩水	(5)	1.46 \pm 0.02	0.83 \pm 0.08	0.35 \pm 0.04	2.64 \pm 0.10	0.701 \pm 0.010
(+)—O. C.	(7)	0.81 \pm 0.10 ^a	1.01 \pm 0.05	0.77 \pm 0.13 ^a	2.56 \pm 0.10	0.510 \pm 0.039 ^a
(B) 術後経静脈的ブドウ糖投与群						
生理食塩水	(3)	1.52 \pm 0.16	0.72 \pm 0.13	0.39 \pm 0.08	2.63 \pm 0.05	0.716 \pm 0.049 ⁿ
(+)—O. C.	(4)	0.62 \pm 0.19 ^a	0.55 \pm 0.06	0.53 \pm 0.13	1.70 \pm 0.18 ^a	0.518 \pm 0.077 ^{b,n}

値は平均値 \pm 標準誤差で示した。()内数値は使用した動物数を示す。totalはtotal adenine nucleotidesを示し、(+)—O. C.は(+)—オクタノイルカルニチンを示す。数値の右肩に示した符号は、aは $p < 0.01$ 、bは $p < 0.05$ の危険率で、門脈内に生理食塩水を投与した対照に比して有意差がある事を示し、nは、術後ブドウ糖を投与せずに(+)—オクタノイルカルニチンを投与した群に比して有意差がなかった事を示す。術後12時間目には、ブドウ糖投与下においても、脂肪酸 α 化阻害剤によって、残存肝のenergy chargeは、大きく低下した。

表2 家兎25%肝切除後12時間目における(+)オクタノイルカルニチン門脈内投与が残存肝アデニンヌクレオチドに及ぼす影響

手術	門脈内投与の種類	(n)	Adenine nucleotides ($\mu\text{mole/g}$ 湿肝重量)				Energy Charge
			ATP	ADP	AMP	total	
なし	なし	(7)	2.87 \pm 0.12	0.62 \pm 0.07	0.15 \pm 0.03	3.64 \pm 0.13	0.871 \pm 0.008
sham	なし	(4)	2.47 \pm 0.04	0.69 \pm 0.06	0.17 \pm 0.09	3.33 \pm 0.10	0.845 \pm 0.014
25% 肝切除	なし	(5)	2.39 \pm 0.13	0.64 \pm 0.03	0.17 \pm 0.02	3.20 \pm 0.13	0.847 \pm 0.015
	生理食塩水	(5)	2.05 \pm 0.09	0.81 \pm 0.09	0.25 \pm 0.03	3.11 \pm 0.09	0.789 \pm 0.017
	(+)—O. C.	(5)	1.92 \pm 0.11*	0.88 \pm 0.07*	0.24 \pm 0.04*	3.04 \pm 0.14*	0.776 \pm 0.014*

値は平均値 \pm 標準誤差で示した。()内数値は使用した動物数を示す。totalはtotal adenine nucleotidesを示し、(+)—O. C.は(+)—オクタノイルカルニチンを示す。*は、門脈内に生理食塩水を投与した群に比して有意差がなかった事を示す。25%肝切除後には脂肪酸 α 化阻害剤の門脈内投与は、対照とした生理食塩水投与に比して残存肝のenergy chargeに有意の低下をもたらさなかった。

示した如く、(+)—O. C.の投与によっても、adenine nucleotides及びenergy chargeには、対照の門脈内生理食塩水投与群との間に有意差はみられなかった。

考 察

Atkinsonによって1967年に提唱されたenergy chargeの概念は、細胞のエネルギー消費と産生のバランス、すなわちenergy poolを示す指標として有意義なものである。肝組織のenergy chargeは正常家兎では0.85~0.90、ほぼ0.87前後に保たれている。手術侵襲および、術後の代謝負荷などによって、残存肝におけるエネルギー

消費反応が亢進すれば、それに対抗して肝ミトコンドリアにおけるエネルギー産生、すなわちATP生成能の亢進が起こり、残存肝組織のenergy chargeを一定に維持しようとする。このメカニズムは、高エネルギーリン酸結合を要する代謝反応(例えば糖新生やアンモニアの解毒)を円滑に行うために重要である。残存肝におけるエネルギー消費反応が亢進しているにも拘らず、産生反応の亢進がそれに見合わない場合には、energy chargeは次第に低下し、ついには個体は死亡するに至る。

70%肝切除家兎では、エネルギー消費反応の亢進のた

め残存肝の energy charge は術後12~24時間の間に急速に低下し、それを補うために、肝ミトコンドリアの酸化的磷酸化能は亢進する。この時期には、残存肝のエネルギーバランスは、ミトコンドリアの代償的機能亢進によって、かろうじて保たれた状態となる。従ってこの期間には、手術侵襲による死亡率は最大となり、約20%の家兎が術後24時間以内に死亡するがこの時期をすぎて、ミトコンドリアの酸化的磷酸化能の亢進により energy charge が回復してくると、死亡率も減少し、家兎では術後48時間をすぎてからの死亡例は、殆んどみられなくなる。

さて、動脈血中ケトン体比、すなわち動脈血中の acetoacetate/ β -hydroxybutyrate 比はミトコンドリアの NAD^+/NADH 比、すなわち酸化還元状態を反映する事が報告されている¹⁹⁾²⁰⁾²¹⁾。また、ミトコンドリアの NAD^+/NADH 比は酸化的磷酸化に密接に関係する事から、動脈血中ケトン体比によって肝の energy charge を推測することが可能と考えられ²²⁾、肝切除後の残存肝の energy charge と動脈血中ケトン体比が、高い相関係数をもって相関する事が報告されている²³⁾。また一方、ミトコンドリアの NAD^+/NADH 比は、脂肪酸の β 酸化が亢進している場合に、過剰の NADH のために還元状態に傾くことが明らかにされている²⁴⁾。従ってミトコンドリアの NAD^+/NADH 比の低下がみられた場合、すなわち動脈血中ケトン体比が低下した場合、2つの理由が考えられる。1つは、肝ミトコンドリアにおける電子伝達系の働きが低下してエネルギー産生が、円滑に行えなくなった場合、もう1つは、脂肪酸 β 酸化が亢進して過剰の NADH が生成された場合である²⁵⁾。

70%肝切除後には、動脈血中ケトン体比の低下とともに、ケトン体総量の増加がみられる。脂肪酸 β 酸化代謝産物の大半がケトン体以外の代謝産物になること、血中ケトン体の殆んどすべてが肝由来のものであること²⁶⁾、残存肝の量が正常肝の30%しか残っていないこと、などの理由と考えあわせると、70%肝切除後のケトン体総量の増加は、Ketogenesis がきわめて亢進していることを示しているといえる。従って、このようなケトン体総量の増加および NEFA レベルの増加を伴った動脈血中ケトン体比の低下は、単に残存肝の energy charge の低下のみでなく、脂肪酸 β 酸化が亢進していることを反映していると考えられる。

さらに、脂肪酸 β 酸化阻害剤 (+)-O.C. を70%肝切除後の家兎門脈内に注入すると、術後12~24時間において

は、残存肝の energy charge は一層著しく低下したが、一方、解糖阻害剤 NaF を門脈内に注入しても、この時期には残存肝の energy charge に影響を及ぼさなかった。これらの事実は、この時期には残存肝のエネルギー産生に脂肪酸 β 酸化が大きく関与している事を示した。その後、(+)-O.C. の影響は少なくなり、術後96時間目には対照群との間に有意差はなくなったが、一方、NaF の投与によって術後48~96時間目には、有意差はないものの残存肝の energy charge は低下した。これらの事実は、この時点には残存肝は、解糖により十分なエネルギー産生を行いうるようになっていている事を示していると考えられる。

これらの事実より、術後早期における残存肝の energy charge が低下した危機的状況下においては、残存肝のミトコンドリアはそのエネルギー産生、すなわち、ATP 生成のための燃料として、主として脂肪酸を酸化しており、その後、残存肝の energy charge が回復してくるにつれて、糖の利用がなされるようになってくる事を示している。糖利用が円滑になりつつある術後48時間目に、解糖阻害剤によって再びケトン体が著増する事実は、容易に脂肪酸 β 酸化が再賦活化されうる状態にあった事を示しており、それまでの脂肪酸 β 酸化が亢進していた事実を裏付けている。

残存肝にとって、低下した energy charge を回復させるには、解糖よりも脂肪酸 β 酸化によってエネルギー供給を受けるほうが、より効果的であるものと考えられる。これは糖のみを含む灌流液でラットの心臓を灌流するよりも、脂肪酸を含んだ灌流液で灌流したほうが phosphate potential が高く保たれたとする Neely らの報告²⁷⁾とも一致する。

70%肝切除後、末梢静脈よりブドウ糖を点滴静注し、血糖値を200mg/dl 以上に維持した家兎においても、門脈内への (+)-O.C. 投与によって残存肝の energy charge は、やはり著しく低下した。この事実は、大量肝切除後早期に脂肪酸 β 酸化が亢進するのは、肝グリコーゲンが枯渇し、血糖が低下して、利用する基質としての糖が乏しくなることが第一の原因ではなく、たとえ血中に糖が豊富にあっても、残存肝がそれを利用できない状態にある事を示している。このことは、外傷後や敗血症の“hypermetabolic”な状態においては、脂肪酸を選択的に利用するとする Askanazi らの報告²⁸⁾、さらには、ラット肝部分切除後、糖利用から脂肪利用への転換がおこるとする Simek らの報告²⁹⁾とも一致する。

肝切除後、脂肪酸 β 化の亢進によって NADH と Acetyl-CoA の供給が増加する。NAD⁺/NADH 比及び CoA/Acetyl-CoA 比が低下する事によって、pyruvate dehydrogenase が磷酸化され、不活化されるので、NAD⁺/NADH 比の低下は、ブドウ糖より由来する pyruvate の Acetyl-CoA への酸化を阻害する点で重要であると報告されている³⁰⁾³¹⁾。すなわち、動脈血中ケトン体比が低下している場合には、解糖は抑制されていると考えられる。従って、NAD⁺/NADH 比を反映する動脈血中ケトン体比の測定は、肝切除後の残存肝がエネルギー基質として脂肪酸かブドウ糖か、どちらを利用しているかを知る目安ともなり、ひいては残存肝のエネルギー状態を知る指標として、より広く用いられるべきであろう。

大量肝切除後には低血糖を来す事から、肝切除後には高張糖液の投与や、また糖利用を促進させるためにインスリン投与がすすめられてきたが¹⁾²⁾³⁾⁴⁾、このように糖を利用できず、内因性の脂肪酸をエネルギー源としていられる状態、すなわち血中ケトン体比が低下している場合には、大量の糖の投与はインスリン分泌を介して、末梢組織よりの脂肪酸の動員を抑制するので、むしろ控えるべきであると考えられる。脳がブドウ糖を主たるエネルギー源とする事などの理由から、肝切除後の低血糖は防がねばならないが、術後早期には、ケトン体比が低下している間は血糖値は正常範囲にとどめるべきで、糖の投与は5%ブドウ糖液で十分ではないかと考えられ、術後早期のインスリン投与も、同様な理由から再考を要するものと考えられる。動脈血中ケトン体比が0.7程度以上に上昇し、糖利用が円滑に行い得るようになったと考えられる状態に至ってから、術後の高張糖液投与が始められるべきであろう。

本論文の要旨は、第15回ヨーロッパ研究外科学会、第17回日本消化器外科学会総会において発表した。

文 献

- 1) Ochsner, J.L., et al.: Hepatic Lobectomy. *Am. J. Surg.*, **121**: 273—282, 1971.
- 2) McDermott, W.V., et al.: Major hepatic resection: Diagnostic techniques and metabolic problems. *Surgery*, **54**: 56—66, 1963.
- 3) McDermott, W.V., et al.: Elective hepatic resection. *Am. J. Surg.*, **112**: 376—381, 1966.
- 4) Pinkerton, J.A., et al.: A study of the postoperative course after hepatic lobectomy. *Ann. Surg.*, **173**: 800—811, 1971.
- 5) Ida, T., et al.: Glucose intolerance after massive liver resection in man and other mammals. *Am. J. Surg.*, **129**: 523—527, 1975.
- 6) Ozawa, K., et al.: Significance of glucose tolerance as prognostic sign in hepatectomized patients. *Am. J. Surg.*, **131**: 541—546, 1976.
- 7) McGarry, J.D., et al.: Studies with (+)-octanoylcarnitine in experimental diabetic ketoacidosis. *Diabetes*, **23**: 485—493, 1974.
- 8) Shearer, T.R.: Comparative metabolic responses of rat kidney and liver to acute dose of fluoride. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **146**: 209—212, 1974.
- 9) Laurell, S., et al.: Colorimetric microdetermination of free fatty acids in plasma. *Clin. Chim. Acta*, **16**: 57—62, 1967.
- 10) Mellanby, J., et al.: Acetoacetate. in Bergmeyer, H.U. (edited): *Methods of enzymatic analysis*. Academic Press, New York, 1974. pp. 1840—1843.
- 11) Williamson, D.H., et al.: D(-)-3-Hydroxybutyrate. in Bergmeyer H.U. (edited): *Methods of enzymatic analysis*. Academic Press. New York. 1974. pp. 1836—1839.
- 12) Lamprecht, W., et al.: Adenosine-5'-triphosphate, Determination with hexokinase and glucose-6-phosphate dehydrogenase. in Bergmeyer H.U. (edited): *Methods of enzymatic analysis*. Academic Press. New York. 1974. pp. 2101—2109.
- 13) Jaworek, D., et al.: Adenosine-5'-diphosphate and Adenosine-5'-monophosphate. in Bergmeyer, H.U. (edited): *Methods of enzymatic analysis*. Academic Press, New York, 1974. pp. 2127—2131.
- 14) Atkinson, D.E.: Enzymes as control elements in metabolic regulation. in Boyer, P.D. (edited): *The enzymes*. Academic Press, New York, 1970. pp. 461—489.
- 15) Ozawa, K., et al.: Human liver mitochondria. *Clin. Chim. Acta*, **38**: 385—393, 1972.
- 16) Ozawa, K., et al.: Effect of ligation of portal vein on liver mitochondrial metabolism. *J. Biochem.*, **70**: 755—764, 1971.
- 17) Lowry, O.H., et al.: Protein measurement with folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.*, **193**: 265—275, 1951.
- 18) Hultman, E.: Rapid specific method for determination of aldosesaccharide in body fluids. *Nature*, **183**: 108—109, 1959.
- 19) Tanaka, J., et al.: Significance of blood ketone body ratio as an indicator of hepatic cellular energy status in jaundiced rabbits. *Gastroenterology*, **76**: 691—696, 1979.
- 20) Veech, R.L., et al.: Equilibrium relations between the cytoplasmic adenosine nucleotide

- system and nicotinamideadenine nucleotide system in rat liver. *Biochem. J.*, **117**: 499—503, 1970.
- 21) Yamamoto, M., et al.: Significance of acetoacetate/ β -hydroxybutyrate ratio in arterial blood as an indicator of the severity of hemorrhagic shock. *J. Surg. Res.*, **28**: 124—131, 1980.
- 22) 山本正之, 他: 動脈血ケトン体比の意義. *医学のあゆみ*, **109**: 267—269, 1979.
- 23) Ukikusa, M., et al.: Changes in blood ketone body ratio. Their significance after major hepatic resection. *Arch. Surg.* **116**: 781—785, 1981.
- 24) Batenburg, J.J., et al.: Regulation of pyruvate dehydrogenase by fatty acid in isolated rat liver mitochondria. *J. Biol. Chem.*, **251**: 1364—1370, 1976.
- 25) 中谷寿男, 他: 肝ミトコンドリア機能よりみた黄疸軽減術後の脂肪乳剤投与の是非. *日消外会誌*, **13**: 1252—1259, 1980.
- 26) Wieland, O.: Ketogenesis and its regulation. *Adv. Met. Dis.*, **3**: 1—47, 1968.
- 27) Neely, J.R., et al.: Effects of mechanical activity and hormones on myocardial glucose and fatty acid utilization. *Suppl. 1, Circ. Res.*, **38**: 1—22, 1976.
- 28) Askanazi, J., et al.: Influence of total parenteral nutrition on fuel utilization in injury and sepsis. *Ann. Surg.*, **191**: 40—46, 1980.
- 29) Simek, J., et al.: Influence of protracted infusion of glucose and insulin on the composition and regeneration activity of liver after partial hepatectomy in rats. *Nature*, **213**: 910—911, 1967.
- 30) Batenburg, J.J., et al.: Regulation of pyruvate dehydrogenase by fatty acid in isolated rat liver mitochondria. *J. Biol. Chem.*, **251**: 1364—1370, 1976.
- 31) Pettit, F.H., et al.: Regulation of pyruvate dehydrogenase kinase and phosphatase by acetyl-CoA/CoA and NADH/NAD ratio. *Bioch. Biophys. Res. Comm.*, **65**: 575—582, 1975.
-