日消外会誌　20（11）：2536～2543，1987年

Fructose門脈内投与による肝エネルギーレベルの操作

京都大学第2外科
中谷寿男　小澤和恵
メリーランド大学病理
佐藤俊英

MANIPULATION OF HEPATIC ENERGY LEVEL BY AN INTRAPORTAL INFUSION OF A FRUCTOSE SOLUTION

Toshio NAKATANI, Kazue OZAWA and Toshihide SATO*
Second Department of Surgery, Kyoto University Faculty of Medicine
Department of Pathology, University of Maryland School of Medicine*

ハムスターの門脈内にfructose溶液を持続投与し，肝臓のenergy charge（EC）を操作することを試みた．10，20，40%fructose溶液を0.25ml/100g/15分の速度で門脈内投与すれば肝臓のECは急速に低下し，15分間の実験中そのレベルを維持したが，10，20%溶液の静脈内投与では低下しなかった．このことは門脈内にfructose溶液を投与することにより，他の臓器に影響を及ぼすことなく肝臓のECを操作しうることを示している．このモデルを使って肝ECを低下させれば，アンモニアの解毒が遅れることが示された．このモデルは，ある物質を肝臓が代謝する能力と，肝臓のエネルギーレベルとの関係をin vivoにおいて検討するのに有用である．

索引用語：肝エネルギーチャージ，fructose，アンモニア負荷

はじめに

肝臓は代謝の中心的存在であり，非常に多くの内因性あるいは外因性の物質を処理している．しかも，これらの代謝過程のほとんどはエネルギーの産生あるいは消費を伴う反応である．大量の肝切除後には，残存肝におけるEC（(ATP+0.5ADP)/（ATP+ADP+AMP））は低下する[1)~4)]．そのために，残存肝における解毒反応や合成反応，さらには基質の酸化反応も障害される．このように，肝エネルギーレベルによってその代謝過程が左右される物質の，肝臓における代謝能力を検討するために，in vitroの潅流肝あるいは分離肝細胞が用いられ種々の実験が行われてきた．In vitroにおいて肝組織あるいは遊離肝細胞を5～10mMの濃度のfructose溶液で潅流すると，ATPレベルおよびtotal adenine nucleotideレベルは大きく低下することが示された[5)~9)]．またin vivoにおいても，fructose溶液を静脈内投与すれば，肝エネルギーレベルは低下することが示されている．そこで，さらに低濃度のfructose溶液でもそれを門脈内に投与すれば，肝臓以外の組織に影響を与えることなく肝臓のエネルギーレベルを減少させうる可能性が考えられた．そこでこの研究はin vivoモデルにおいて，肝臓以外の臓器に与える影響を最小にしながら肝ECを操作することを目的に行われた．このようなモデルは，肝臓のエネルギーレベルにその代謝過程が依存する物質，あるいは依存しない物質のいずれにおいても，肝エネルギーレベルとその物質の肝臓における代謝能力との関係をin vivoにおいて検討するのに有意義であろう．さらに，肝機能がエネルギー的に破綻している状態において，種々の物質を肝臓および肝臓以外の臓器がどのような分担で処理するかの関係を調べるのにも適切なモデルといえよう．

実験方法

（a）動物

体重100～130gの雌雄両性のゴールデンハムスターを用いた．Pentobarbital sodium 50mg/kgの腹腔内投与による麻酔後，ハムスターは38℃の湯で潅流した

＜1987年5月11日受理＞別刷請求先：中谷　寿男
〒173　板橋区加賀2－11－1　帝京大学救命救急センター

ウォーターベッドの上に仰臥位に固定し，体温を38℃に保って，低体温によるEC低下を防いだ．

(b) Fructose または glucose 溶液の持続投与

10，20あるいは40%fructose 溶液の門脈内投与は，盲腸間膜静脈に刺入した針を通し，また全身投与は大腿静脈より経静脈的に行った．対象としては glucose 溶液の投与を行った．Fructose あるいは glucose 溶液は infusion ポンプを用いて0.25ml/100g 体重/15分の速度で15分間投与した．

(c) アンモニア負荷の予備実験

正常ハムスターに対し，肝エネルギーレベルを低下させないアンモニア負荷量を決めるため，無処置のハムスターに0.25, 1.125, 0.0625mmol/100g 体重の塩化アンモニウム溶液を静注して，その12分後まで影響を検討した．

(d) Fructose の門脈内投与中におけるアンモニア負荷

Fructose の門脈内投与の開始後3分の時点に0.0625mmol あるいは0.125mmol/0.1ml/100g 体重の塩化アンモニウム溶液を静脈内に投与した．Fructose の門脈内投与の終了時，すなわち塩化アンモニウムを静脈内投与して12分後に動脈血を採取した．

(e) 検体の採取および測定

実験終了時に開腹し，液体窒素にて冷却したクランプを用いて肝臓の左後葉の凍結切片を採取した．肝の adenine nucleotide および乳酸は酵素法を用いて測定し[10)12)]，無機燐は発色法を用いて測定した[13)]．肝 EC は次の式によって計算した[1)]．

$$EC = (ATP + 0.5ADP)/(ATP + ADP + AMP)$$

血中アンモニアレベルの測定には市販のキットを用いて indophenol 反応の変法による変色法によって測定した[14)15)]．

(f) 統計処理

統計学的解析は，分散分析によって実験群間に有意差があると判定された場合においてのみ，modified t-test を用いて2群間の有意差を決定した[16)]．

結　果

(a) Fructose 溶液門脈内投与が肝エネルギー代謝に及ぼす経時的変化

40%，20%および10%fructose 溶液の門脈内持続投与の開始後15分までの肝 EC の経時的変化を図 1a に示した．肝 EC はともに2.5分後にはすでに40% fructose 溶液で0.69, 20%溶液で0.75, 10%溶液で0.78程度にまで低下し，15分までほぼそれぞれのレベルを保った．

図 1a　40%，20%および10%fructose 溶液の門脈内投与中の肝 EC の経時的変化．*，#は投与前値との間の有意差を，各点の小さな数字は動物数を示す．

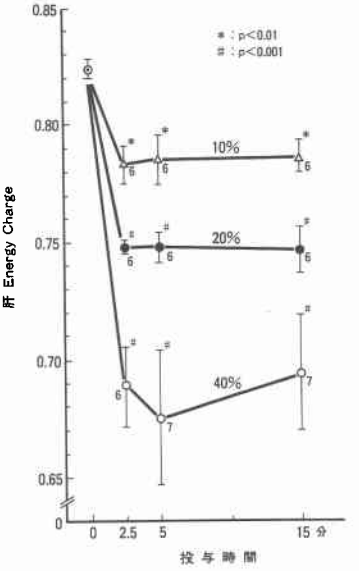
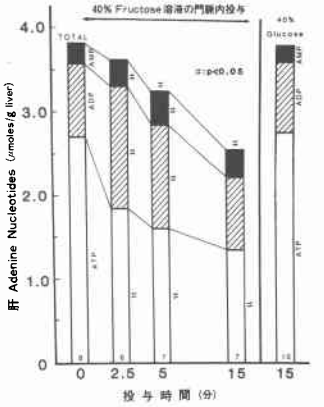
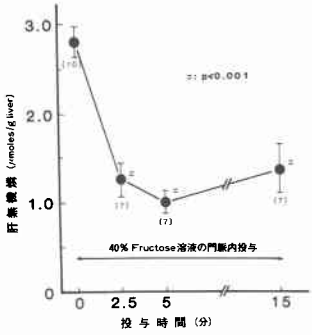


図 1b　40%fructose 溶液の門脈内投与中の肝 adenine nucleotide レベルの経時的変化．右端は40%glucose 溶液投与15分後の各レベルを示す．#は投与前値との間の有意差を，各棒グラフの底の数字は動物数を示す．



40%fructose 溶液の門脈内持続投与の開始後15分までの肝 adenine nucleotide, 無機燐の変化を図 1b, c に示した．図 1b に示されたように ATP および total adenine nuceotide は15分までの間，時間の経過とともに大きく減少し続けた．ADP，AMP は2.5分および5分で有意に上昇した．門脈内に40%glucose 溶液を投

図 1c　40%fructose 溶液の門脈内投与中の肝無機燐の経時的変化．#は無処置群と比較した有意差を示す．括弧内の数値は動脈数を示す．



与した場合には ATP, ADP, AMP レベルに変化はなく，したがって EC にも変化はみられなかった．40% fructose 溶液の門脈内投与によって無機燐は2.5分後にすでに大きく低下し15分までそのレベルを保った（**図 1c**）．

（b）Fructose 溶液の門脈内投与と静脈内投与の肝エネルギー代謝に与える差異

図 2a～2c は10, 20, 40%fructose あるいは40%glucose 溶液を静脈内または門脈内投与した場合の adenine nucleotides, EC および無機燐の差を示した．10%fructose 溶液を門脈内投与した場合には，静脈内投与および，無処置群にくらべ，ADP レベルは有意に上昇していた．20%fructose 溶液を門脈内に投与すると，静脈内投与および無処置群にくらべ，ATP は減少し，ADP, AMP は増加していた．一方，40%frucose 溶液では門脈内および静脈内投与の両群において，ATP, total adenine nucleotide は無処置群にくらべ減少し，AMP は増加していたが，門脈内および静脈内投与の 2 群の間に有意差はみられなかった．40%glucose 溶液では，いずれの方法でも，各 adenine nucleotide レベルに無処置群との差はみられなかった（**図 2a**）．**図 2b** は肝 EC の比較を示している．10%あるいは20%fructose 溶液を投与された場合には，肝 EC は静脈内投与群よりも門脈内投与群において有意に低下した．しかし，40%fructose 溶液の場合には門脈内投与，静脈内投与のいずれも無処置群にくらべ大きく低下していたが，両群間には差を認めなかった．一方，40%glucose の場合には静脈内投与，門脈内投与いずれの群も無処置群にくらべ，有意な差を示さなかった．無機燐は投与する fructose 溶液の濃度が増加するにつれて減少した．しかし40%glucose 投与ではどちらの投与方法においても無機燐は減少しなかった（**図 2c**）．

図 2　10, 20または40%fructose 溶液，40%glucose 溶液の門脈内または静脈内投与15分後における肝 adenine nucleotide レベル（2a），EC（2b），無機燐（2c）の差，#は門脈内投与と静脈内投与間の有意差を示す．＊は無処置群との有意差を示す．

図 2a

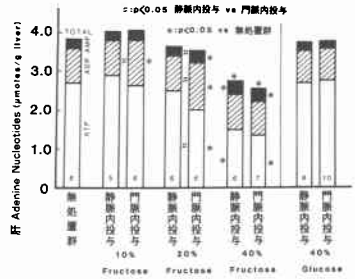


図 2b

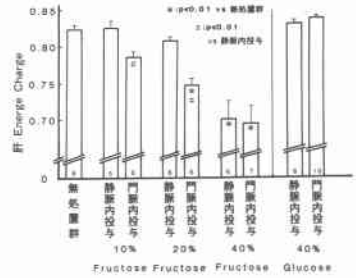
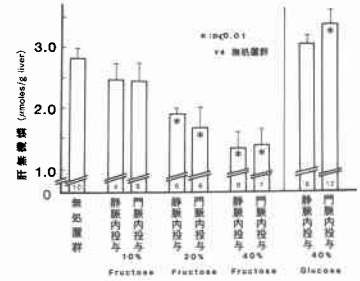


図 2c



（c）アンモニア負荷が正常ハムスターの肝エネルギー代謝に及ぼす影響

次に正常ハムスターにアンモニアを負荷した場合，肝エネルギーレベル，無機燐や血中アンモニア濃度がどのような経時的変化を示すかを検討してみた．予備実験において，体重100g 当り0.25mmol の塩化アンモニウムの静脈内投与は致死的であることが判明した．

図3　無処置のハムスターに0.125mmol/100g体重の塩化アンモニウム溶液を静脈内負荷した後の肝EC（3a），無機燐（3b）および血中アンモニアレベル（3c）の経時的変化．

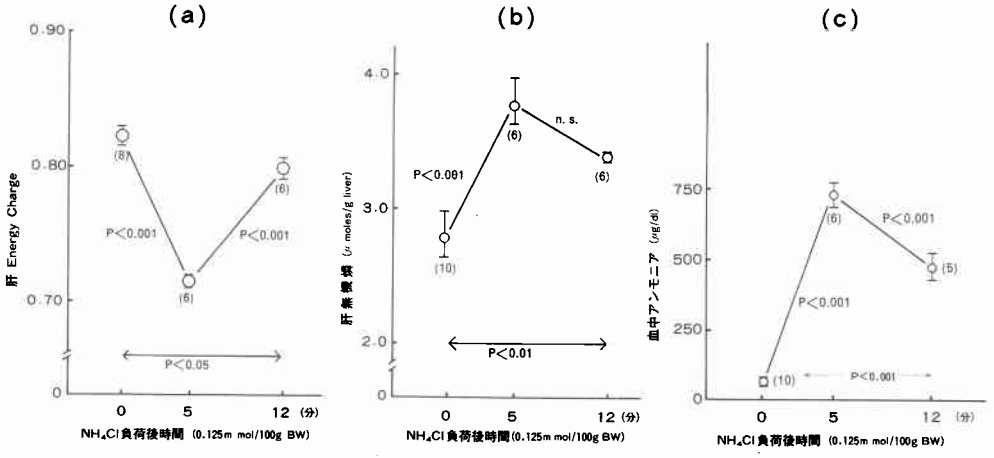


図4　無処置のハムスターに0.0625あるいは0.125mmol/100g体重の塩化アンモニウム溶液を静脈内負荷し，12分後における肝EC（4a），無機燐（4b），および血中アンモニアレベル（4c）の差異．図4aの肝ECには分散分析の結果，有意差はみとめられなかった．

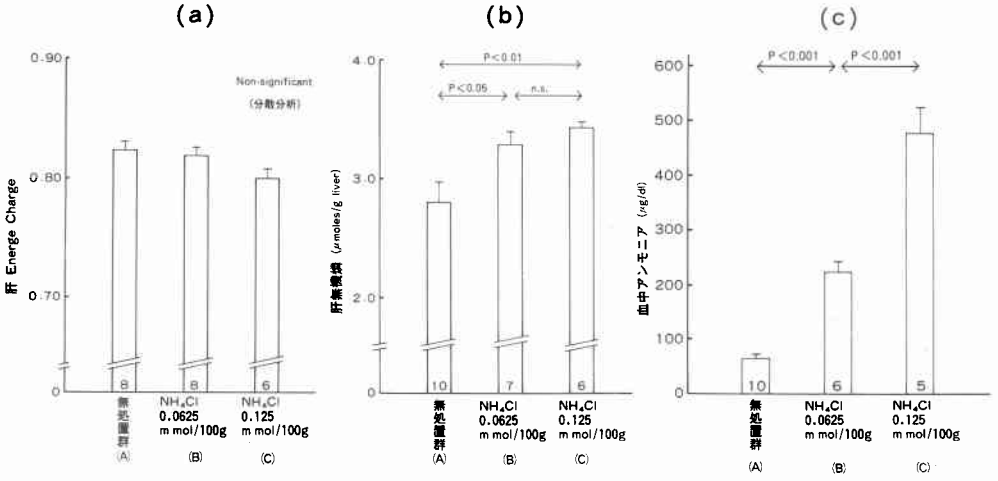
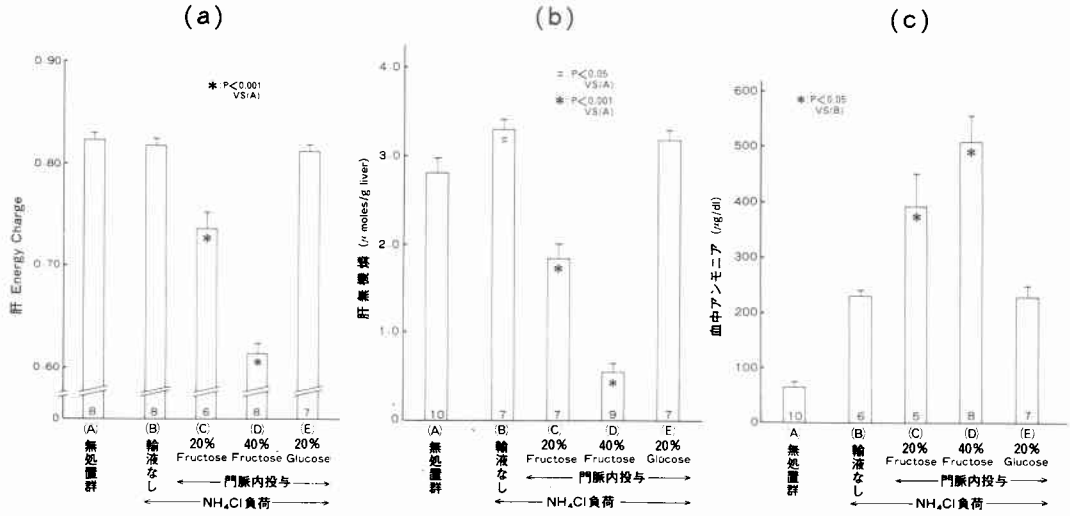


図3a～3cはglucoseやfructose溶液を投与しない無処置のハムスターに，体重100gあたり0.125mmolの塩化アンモニウム溶液を静注した後の肝EC，無機燐，および血中アンモニアレベルの経時的変化を示している．肝ECは正常の0.82から5分後には0.71と大きく低下し，その後回復したが，12分後においてもなお前値に比べ有意の低下を示していた（図3a）．肝無機燐は5分後には大きく上昇し，その後わずかに低下したが，12分後にも前値に比べなお有意に高値に示した（図3b）．血中アンモニアは5分後には正常の10倍以上と大きく上昇し，その後減少したが，12分後にもなお極めて高い値を示した（図3c）．すなわち，アンモニアの代謝には肝のATP消費を必要とし，ATPのADPへの崩壊に伴ってECの低下，無機燐の上昇がみられた，

（d）アンモニア負荷量の差が肝エネルギー代謝に及ぼす差異

次にアンモニア負荷量の違いによって，12分後のこれらの指標にどのような差異を生ずるかを検討してみ

図5　Fructose 溶液あるいは20%glucose 溶液の門脈内投与中に，0.0625mmol/100g 体重の塩化アンモニウム溶液を静脈内負荷し，12分後における肝 EC (5a)，無機燐 (5b) および血中アンモニアレベル (5c) の差異.



た．図 4a～4c は無処置のハムスターに体重100g あたり0.0625mmol あるいは0.125mmol の塩化アンモニウム溶液を静注し，12分後の肝 EC，無機燐，および血中アンモニアレベルの差異を示している．12分後の肝 EC には分散分析の結果，有意差がみられなかった(図 4a)．肝無機燐は，塩化アンモニウムを投与された二つの群で，無処置群に比べて有意に増加していた（図 4b)．血中アンモニアレベルは，多量の塩化アンモニウムを投与した群においては，12分後にも10倍以上の高値を示したが，0.0625mmol/100g 体重の負荷では，3.5倍の増加にとどまった．(図 4c)．すなわち0.0625 mmol/100g 体重のアンモニア負荷では12分後には肝 EC はほぼ正常値にまで回復しており，血中アンモニアも軽度の上昇にとどまった．

(e) 肝エネルギー低下モデルにおける微量アンモニア負荷の影響

次に fructose 門脈内投与により肝エネルギーレベルを低下させた場合に，アンモニア負荷を行えば各指標にどのような差異を生ずるかを検討した．

図 5a～5c は20%，40%fructose あるいは40%glucose の門脈内持続投与中に体重100g あたり0.0625 mmol の塩化アンモニウム溶液を静注し，その12分後の肝 EC，無機燐，および血中アンモニアレベルの差を，糖液の門脈内投与を行なわずに塩化アンモニウムのみ静注した群および無処置対照群と比較したものである．fructose や glucose の門脈内投与開始 3 分後に塩化アンモニウム溶液を静脈内に投与し，門脈内への糖液の投与はその後さらに12分間，すなわち計15分間続けられた．肝 EC は高濃度の fructose 溶液を投与された群で低下したが，fructose 溶液を投与されなかった群では無処置群に比べ減少を示さなかった (図 5a)．肝無機燐は高濃度の fructose 溶液を投与された群ほど大きく減少した．しかし，糖液を投与されなかった群では，塩化アンモニウムの負荷後，有意に増加し，また glucose を投与された群でも，有意差はないものの増加した(図 5b)．すなわち，アンモニア負荷による ATP の崩壊により無機燐は増加するが，fructose 投与により急速な減少を示した．血中アンモニアレベルは，高濃度の fructose 溶液を投与された群では，糖液を投与されなかった群，および glucose 溶液を投与された群に比べても大きく増加していた(図 5c)．このように glucose の門脈内投与は，肝 EC，無機燐および血中アンモニアレベルには全く影響を及ぼさなかったが，fructose の投与により，肝エネルギーレベルを下げておけば，通常では影響の少ない少量のアンモニア負荷でも，12分後の血中アンモニア停滞量は大きく増加することが示された．

考　察

潅流肝や分離肝細胞を用いた in vitro の実験において，5～10mM の fructose 溶液でこれらを潅流すれば

組織あるいは細胞内のATP, total adenine nucleotide, および無機燐レベルは急速に低下し, 乳酸およびfructose-1-phosphateのレベルは急速に増加することはよく知られている. また一方, 正常ラットの心拍出量はほぼ250ml/min/kgであり, その約40%が門脈を流れることが報告されている[17)~19)]. ゴールデンハムスターの心係数は報告されていないがラットのそれと似たような値をとるものと思われる. これらのデータから計算すると, もし実験方法の項目で述べたごとく0.25ml/100g体重/15minの速度で40% fructose溶液が門脈内に投与されたならば, そのfructoseの門脈内血中濃度は3.7mMになる. 門脈血流におけるこのfructose濃度は, 他の灌流実験にある灌流液のfructose濃度と比べると比較的低いものである[7)9)]. この濃度のfructose溶液を門脈内に投与することによって, 肝臓のATPレベルは15分後には約50%にまで減少した. この結果は, Clarkらが2.5および7.5mMの濃度のfructose溶液で肝臓を灌流すれば肝細胞におけるATP濃度をおのおの20%, 65%減少させたという報告とよく一致する[6)].

Glucose溶液の投与は肝adenine nucleotideレベルに影響を及ぼさなかった. これはfructokinaseがATPを消費してfructoseをfructose-1-phosphateに燐酸化する反応が, glucoseがglucose-6-phosphateに燐酸化されるhexokinaseによる反応に比べ, はるかに速い速度で進行し, その時生じるADPをATPに回復させるために, 無機燐が急速に消費されるからである[8)].

肝ATPおよびtotal adenine nucleotideレベルは40%fructose溶液の門脈内投与により15分まで減少し続けたが, 肝ECは急速に低下して2.5分後には早くも0.68にまで低下し, 15分までそのレベルを維持した. また20%, 10%fructose液液の門脈内投与によっても, 2.5分後には肝ECは0.75, 0.78にまで低下したが, 15分までそのレベルを維持した. したがって一定速度でfructose溶液を門脈内に投与することにより, 開始3分後から15分後までの間, 肝ECレベルをほぼ一定の値に保つことが可能であった. 図2に示されるように10%あるいは20%のfructose溶液の静脈内投与によっては肝adenine nucleotideおよび肝ECを変化させることはなかった. しかし一方, 同じ濃度であってもこれらを門脈内に投与することによって肝adenine nucleotideおよび肝ECは全身投与の場合に比べ有意に低下した. 20%fructose溶液を門脈内に投与すれば, 門脈内におけるfructose濃度は約1.8mM, 10% fructoseなら約0.9mMであると推測される. しかしこれを大腿静脈より静脈内投与を行えば, 門脈内におけるfructose濃度は直接門脈内に投与した場合に比べ当然のことながら低いと考えられる. 事実, 20% fructose溶液を同じ速度で静脈内に投与しても, 肝ECに影響を及ぼすことはなかった. したがってこの場合の門脈内のfructose濃度は, 肝ECに影響した10%fructoseの門脈内投与の場合の0.9mMよりさらに低いものと考えられる. 静脈内投与の場合には末梢動脈内および門脈内のfructose濃度はほぼ同程度と考えることができるので, 20%fructoseの静脈内投与によっては, 肝臓以外の臓器のエネルギーレベルにも影響を及ぼすことはないと言える. さらに20% fructose溶液を門脈内投与した場合には, 門脈内に投与したfructoseのかなりの部分が肝臓によって摂取されるので, 肝臓で摂取されずに肝静脈へ入り, 大循環に流れるfructoseの濃度ははるかに低いものと考えられる. 肝臓は全身投与されたfructoseの75%を摂取するといわれている[8)]. すなわち, 肝臓における摂取のために, 門脈内投与例における末梢動脈内のfructose濃度は, 同じ濃度のfructose溶液を静脈内投与した場合に比べてさらに低下していると思われたので, 20%fructose溶液を門脈内に投与した場合には, 肝臓以外の他の臓器のECには変化はないものと推測される. また, 10%fructose溶液を門脈内投与した場合には, 肝ECはわずかに低下したが, 一方, 動脈血のfructose濃度は門脈血のそれよりもはるかに低いものと考えられるので, この場合他の臓器におけるエネルギー欠乏は起こらないと考えられる. したがって低濃度のfructose溶液を門脈内投与することによって, 肝臓のECのみを他の臓器のECに変化を及ぼすことなく操作することが可能であると考えられた. このモデルを用いれば図3～5に示されたごとく, 肝臓のエネルギーレベルによってその代謝が左右されるような物質の代謝能力と肝ECとの関係を, in vivoにおいて研究することが可能である.

体重100gあたり0.25mmolの塩化アンモニウムを腹腔内投与することによっては, 塩化アンモニウムの毒性はみられなかったと報告されている[20)21)]. しかし今回の予備実験では, 同じ量の塩化アンモニウムでも静脈内に投与すれば致死的であった. 体重100gあたり0.125mmolの塩化アンモニウムを静脈内投与したところ, 塩化アンモニウムは肝臓のエネルギーを消費し

て代謝されるために肝ECは減少し，無機燐は増加した(図3)．0.0625mmol/100g体重と，さらに半量の塩化アンモニウムを静脈内投与した場合には，肝エネルギーレベルは影響を受けなかったし，負荷12分後の血中アンモニアレベルは3.5倍に上昇したのみであった(図4)．しかしながら20%のfructose溶液を門脈内投与することにより肝ECレベルを0.75に低下させた場合には，肝臓における塩化アンモニウムの解毒反応は有意に遅延し，その結果，血中アンモニアレベルは6倍と高値に保たれた（図5c)．

この場合のように，この実験モデルはある物質の肝臓における代謝過程が，肝エネルギーレベルに依存するものかどうかを判断するのに用いることができる．Fructoseそのものは非生理的な物質ではないが，今回の実験に用いられたような速度で，fructose溶液を門脈内に投与することは非生理的であり，肝臓において乳酸血症を生じた．したがって，fructoseを投与することによって，直接に代謝上の影響を受ける物質の肝臓における代謝能力を調べるにはこのモデルは適当ではない．しかし，例えば細網内皮系貪食能の実験などの目的に用いるなら，このモデルは，in vivoにおいて，肝臓がある物質を代謝あるいは処理する能力と肝ECとの間の関係を調べるのには有用である．また肝機能がエネルギー的に破綻している状態において，肝臓および肝臓以外に臓器がどのような関係である物質を代謝する能力を分担するかを調べるには適したモデルである．

結　論

(a) 40%，20%および10%fructose溶液を0.25ml/100g体重/15分の速度で門脈内に持続投与することにより，肝ECは2.5分後におのおの0.69，0.75および0.78にまで大きく低下し，15分までそのレベルを維持した．

(b) しかし，10%または20%のfructose溶液をおなじ速度で静脈内に持続投与した場合には肝ECは低下しなかった．

(c) この結果は，10%あるいは20%fructose溶液を門脈内に投与しても肝臓以外の組織のECレベルを下げないことを示唆している．

(d) 20%fructose溶液の門脈内持続投与によって，肝臓のECが0.75程度の低いレベルに維持されている場合にはアンモニアの解毒は大きく遅延した．

(e) この実験モデルは，肝臓においてある物質を代謝する能力と肝ECとの関係をin vivoにおいて検討するのに有用である．そして肝臓がエネルギー危機に陥った場合に，肝臓および肝臓以外の組織が，ある物質を代謝処理するのにどのような役割分担をするかを，in vivoにおいて調べることができる．

本研究の要旨は68th Federation of American Societies for Experimental Biology（84年4月）で発表した．本研究はUniversity of Maryland, Department of Pathology, Shock Laboratoryで行った．本実験の機会を与えていただいたDr. B.F. Trumpに感謝致します．

文　献

1) Atkinson DE: Enzymes as control element in metabolic regulation. Edited by Boyer PD. The Enzymes. New York, Academic Press, 1970, p461—489
2) Kamiyama Y, Ozawa K, Honjo I: Changes in mitochondrial phosphorylative activity and adenylate energy charge of regenerating rabbit liver. J Biochem 80: 875—881, 1976
3) Nakatani T, Ozawa K, Asano M et al: Changes in predominant energy substrate after hepatectomy. Life Sci 28: 257—264, 1981
4) Nakatani T, Ozawa K, Asano M et al: Differences in predominant energy substrate in relation to resected hepatic mass in the phase immediately after hepatectomy. J Lab Clin Med 97: 887—898, 1981
5) Smith CM, Rovano LM, Raivio KO: Fructose-induced adenine nucleotide catabolism in isolated rat hepatocytes. Can J Biochem 55: 1237—1240, 1977
6) Clark DG, Filsell OH, Topping DL: Effects of fructose concentration on carbohydrate matabolism, heat production and substrate cycling in isolated rat hepatocytes. Biochem J 184: 501—507, 1979
7) Iles RA, Griffiths JR, Stevens AN et al: Effects of fructose on the energy metabolism and acid-base status of the perfused starved-rat liver. Biochem J 192: 191—202, 1980
8) Berghe G: Metabolic effects of fructose in the liver. Edited by Horecker BL, Stadtman ER, Current Topics in Cellular Regulation. Vol 13, New York, Academic press, 1978; p97—135
9) Topping DL, Mayes PA: Effects of fructose concentration on adenine nucleotide concentrations and pyruvate dehydrogenase activity of perfused rat liver. Biochem Soc Trans 5: 1001—1002, 1977
10) Lmaprecht W, Trautschold I: Adenosine-5'-triphosphate determination with hexokinase in

glucose-6'-phosphate: Dehydrogenase. Edited by Bergmeyer HU, Methods of Enzymatic Analysis. New York, Academic Press, 1974, p2101—2109

11) Jaworek D, Gruber W, Bergmeyer HU: Adenosine-5'-diphosphate and adenosine-5'-monophosphate. Edited by Bergmeyer HU, Methods of Enzymatic Analysis. New York, Academic Press, 1974, p3127—2131

12) Gutmann I, Wahlefeld AW: L-(+)-lactate, determination with lactate dehydrogenase and NAD. Edited by Bergmeyer HU. Methods of Enzymatic Analysis. New York, Academic Press, 1974, p1464—1468

13) 小沢高将，浅井淳平，内海耕慥：無機リン(Pi)の測定法．ミトコンドリア，東京，南江堂，1971, p368—369

14) McCullough H: A simple micro technique for the determination of blood ammonia and a note on the effect of exercise. Clin Chim Acta 19: 101—105, 1968

15) McCullough H: The determination of ammonia in the whole blood by a direct colorimetric method. Clin Chim Acta 17: 297—304, 1967

16) Wallenstein S, Zucker CL, Fleiss J: Some statistical methods useful in circulation research. Circ Shock 8: 503—517, 1981

17) Sato T, Isoyama T, Tanaka J et al: Changes in hemodynamics in rats following live E. Coli injection. Edited by Reishard SM, Fletcher JR. Advances in Shock Research. Vol 7, New York, Alan R. Liss 1982, p25—42

18) Sato T, Tanaka J, Cottrell JR et al: Comparison of systemic hemodynamic responses in the rat following a sonicated, heat-killed, and live E. Coli injection. Edited by Reichard SM, Wolfe RR. Advances in Shock Research. Vol 9, New York, Alan R. Liss, 1983, p115—123

19) Sato T, Hirai F, Nakatani T et al: Direct measurement of hepatic blood flow in rats using the thirmodilution method. Circ Shock 13: 103, 1984

20) Chico E, Olavarria JS, Catro IN: Ammonia overloading in hepatocytes isolated from liver of fetal and adult rats. Biochim Biophys Acta 586: 481—491, 1979

21) Brosnan JT, Williamson DH: Mechanisms for the formation of alanine and aspartate on rat liver in vivo after administration of ammonium chloride. Biochem J. 138: 453—462, 1974

22) Nakatani T, Tanaka J, Sato T et al: The pathophysiology of septic shock: Studies of raticulo-endothelial system function and liver high-energy metabolism in rats following sublethal and lethal Escherichia coli injection. Edited by Reichard SM, Fletcher JR. Advances in Shock Research. Vol 7, New York, ALan R. Liss, 1982, p147—157