



|              |   |
|--------------|---|
| Title        | Effect of Ketone Bodies on Hyperglycemia and Lactic Acidemia in Hemorrhagic Stress  |
| Author(s)    | 片山, 雅己  |
| Citation     | 大阪大学, 1995, 博士論文  |
| Version Type |   |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/39249">https://hdl.handle.net/11094/39249</a>   |
| rights       |   |
| Note         | 著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。 |

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

|               |   |
|---------------|---|
| 氏 名           | かた 片 山 まさ 雅 み 己   |
| 博士の専攻分野の名称    | 博 士 ( 医 学 )   |
| 学 位 記 番 号     | 第 1 1 6 5 7 号   |
| 学 位 授 与 年 月 日 | 平 成 7 年 2 月 2 日   |
| 学 位 授 与 の 要 件 | 学位規則第4条第2項該当  |
| 学 位 論 文 名     | Effect of Ketone Bodies on Hyperglycemia and Lactic Acidemia in Hemorrhagic Stress<br>(出血による侵襲にともなう高血糖, 高乳酸血症に対する<br>ケトン体の効果) |
| 論 文 審 査 委 員   | (主査)<br>教 授 杉本 侃<br>(副査)<br>教 授 岡田 正 教 授 吉矢 生人  |

## 論 文 内 容 の 要 旨

### 〔目 的〕

侵襲を受けた生体の糖代謝におよぼす高ケトン体血症の効果を明らかにするため, 出血性ショックのラットに D-3-ヒドロキシ酪酸ナトリウムを注入し, 糖代謝に関連する基質の血中濃度を検討した。

### 〔方 法〕

ウィスター系雄性ラット30匹(体重280g~320g)を用いた。ペントバルビタール麻酔下に, 気管切開を施行し, 注入用として外頸静脈に, 脱血用として内頸静脈にそれぞれカニューレを挿入した。D-3-ヒドロキシ酪酸ナトリウムは, 鐘淵化学工業株式会社が合成したものを, 蒸留水に溶解し, 等張液として用いた。

ラットは注入薬の種類により, 3つの群に分け, 10匹のラットには3ヒドロキシ酪酸ナトリウム溶液を(3-OHB群), 別の10匹のラットには101mol/Lのグルコース溶液を注入した(グルコース群)。グルコース濃度は, ATP産生量を考慮して, 両群で等量の液量を注入した場合, 等価のエネルギー量が注入できる濃度とした。また, グルコース溶液には, 3-OHBのアルカリ作用を考慮して, ナトリウムイオン濃度が154mEq/Lとなるように, 重炭酸ナトリウムを添加した。残りの10匹には, 等張の重炭酸ナトリウム溶液を注入した(コントロール群)。投与速度は, 3-ヒドロキシ酪酸で30  $\mu$ mol/Kg.minで, グルコースでは19.7  $\mu$ mol/Kg.minで投与した。

脱血は注入開始1時間後に, 体重の1%の血液を15分かけて脱血することより始め, 以来, 平均血圧が40mmHgとなるようにreservoirを用いて調節した(modified Wigger's model)。脱血開始45分後, 平均血圧が90mmHgとなるように, 脱血した血液をラットの血管内に送血した。

15分おきに採血し, 血液ガス, 血中のケトン体, グルコース, 乳酸, アラニン濃度を測定した。また, 血中インスリン濃度を, 脱血開始時と実験終了時に測定した。結果は, 繰り返しのある二元配置分散分析で検定した。多重比較はDunnetを用いた。

### 〔成 績〕

血液ガス所見には, 各群間に有意な差異を認めなかった。

血中ケトン体濃度は、脱血開始時にコントロール群が $449 \pm 90 \mu\text{mol/L}$ であったのに対し、3-OHB 群で $1158 \pm 30 \mu\text{mol/L}$ と有意に上昇した ( $p < 0.01$ )。グルコース群はコントロール群と差を認めなかった。血糖値は、グルコース群ではコントロール群と同様に著しく上昇し、コントロール群との間に差を認めなかったが、3-OHB 群は、脱血開始45, 60分後には、コントロール群に比し上昇が抑制された。血中乳酸値は、コントロール群でショックの進行とともに、著しく上昇した。これに比し、グルコース群ではショック開始45分後に、3-OHB 群では30, 45, 60分後に有意に抑制された。血中アラニン濃度は、グルコース群では、ショック開始45分後にはコントロール群に比し、むしろ上昇していたのに対し、3-OHB 群では60分後には抑制されていた。

血中インスリン濃度は3群間に差を認めなかった。

〔総括〕

以上より、出血性ショックの進行とともに、高血糖、高乳酸血症、高アラニン血症が進行したが、3-ヒドロキシ酪酸ナトリウム溶液を投与して、あらかじめケトン体の血中濃度を上昇させておくと、こうした糖代謝に関する基質の血中濃度の上昇が、有意に抑制されることがあきらかとなった。高血糖や高乳酸血症の程度は、従来より指摘されているように、出血性ショックによる侵襲の重症度を示す指標となるものであるが、血中ケトン体濃度の上昇は、これを軽減し、出血性ショックにともなう代謝変化を抑制する効果を有していた。そのメカニズムは、この研究のみでは明らかにはできないが、今回の結果は、ケトン体が組織での嫌氣的代謝を抑制するとする *in vitro* での実験による従来の報告と一環している。我々のモデルでは、ケトン体のこの作用は、インスリンを介するものではないと考えられた。

## 論文審査の結果の要旨

重症外傷、出血性ショックなど外科的侵襲時には、著しい代謝上の変化が生じる。すなわち末梢組織では解糖系や蛋白異化が亢進して、血中に乳酸やアラニンが増加し、肝では、糖新生が亢進して、血中に糖が動員されることにより、血中グルコース、乳酸、アラニンの濃度の上昇が特徴である。本研究は侵襲をうけた生体の糖代謝におよぼす高ケトン体血症の効果を明らかにするために出血性ショックのラットにケトン体として D-3-ヒドロキシ酪酸を注入し、糖代謝に関する基質の血中濃度を検討したものである。本研究で、ケトン体注入によりグルコース溶液や電解質溶液と比べて血中のグルコース、乳酸、アラニンの濃度の著しい上昇を抑制させることをはじめて見出した。さらにこのケトン体輸液の効果はインシュリンを介するものではないことを明らかにした。

この研究結果と従来の生化学の *in vitro* の知見からケトン体が筋組織における嫌氣的解糖を抑制することが説明できた。

本研究は、*in vivo* で侵襲をうけた生体の糖代謝においてケトン体の嫌氣的解糖抑制効果をはじめて確認した研究として学位に値するものと認める。