

敗血症におけるグルコース利用に関する実験的研究

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 大戸, 司 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/8991

敗血症におけるグルコース利用に関する実験的研究

金沢大学大学院医学研究科外科学第二講座 (指導: 宮崎逸夫教授)

大 戸 司

(昭和57年5月17日受付)

Sepsis の early stage における糖代謝動態と外因性グルコースの利用効率について、実験的に検討した。実験動物は wistar 系雄性ラットを用い、盲腸結紮穿孔によって、sepsis を作成し、血糖値、血清インスリン値、血漿グルカゴン値、 ^{14}C グルコース投与後の呼気中 $^{14}\text{CO}_2$ 累積回収率、 ^{14}C グルコースの肝臓、骨格筋、脂肪組織への移行率を測定し、インスリン併用の効果について、単開腹の control 群と比較した。Sepsis 作成後 24 時間の観察では、4 時間目に、一過性の高血糖が見られ、血清インスリン値、血漿グルカゴン値は control 群に比較して著明な亢進を示した。グルコースの投与量は、0.8 g/kg, 1.6 g/kg, 2.4 g/kg の 3 段階としたが、いずれの投与量においても、呼気中 $^{14}\text{C O}_2$ 累積回収率は、sepsis 群において高値を示した。グルコース 1g に対して 1 単位のレギュラーインスリンを併用すると、sepsis 群では、グルコース 2.4 g/kg 投与の場合のみ、呼気中 $^{14}\text{C O}_2$ 累積回収率の増加が見られたが、control 群では、インスリンの併用によっても、呼気中 $^{14}\text{C O}_2$ 累積回収率には影響が見られなかった。グルコース投与後のインスリン分泌は、sepsis において亢進しているにもかかわらず、糖処理係数 K 値は、control 群より低値を示したが、インスリンの併用により著明な改善が認められ、sepsis 状態においても、充分量のインスリン投与が行われれば、糖処理能は改善し得るものと考えられた。肝臓に分布する ^{14}C の割合は、グルコースの投与量にかかわらず、sepsis 群が control 群より少なかったが、インスリンを併用すると、両群とも分布する割合は減少し、両群間の差は小さくなった。骨格筋に分布する ^{14}C の割合は、グルコースの投与量にかかわらず、sepsis 群が control 群より多かったが、インスリンを併用すると、両群とも分布する割合は増加し、両群間に差は見られなくなった。脂肪組織に分布する ^{14}C の割合は、sepsis 群が control 群より高値を示したが、インスリンの併用による影響はみられなかった。

Key words Sepsis, Glucose metabolism, Cumulative withdrawal rate of expired $^{14}\text{CO}_2$.

近年、外科領域においては、手術手技および術中、術後管理の進歩により、手術適応の拡大がなされているが、それに伴って合併症の程度も重篤化しており、特に術後、sepsis に直面する機会が増加しつつある。このような場合、高カロリー輸液によって、栄養補給が行われることが多く、それによって、一般状態の改善、組織修復の効果を認める症例が大半を占めるが¹⁾²⁾、一方、感染による耐糖能低下のために、大量のインスリン投与によっても、血糖のコントロールが困難で、充分なエネルギー補給を施行し得ない症例が存在する³⁾ことも事実である。従って、sepsis 状態における高カロリー

輸液の適応については、賛否が分かれ、臨床的な評価についても、多くの議論がなされている²⁾⁴⁾⁻⁶⁾。そこで著者は、こうした病態におけるグルコース投与の有効性を検索するため、Wichterman⁷⁾、平澤ら⁸⁾の方法に準じ、ラットに実験的腹膜炎を作成し、主として、グルコースの利用効率、インスリン投与の効果などについて検討を加え、2、3の興味ある知見を得たので報告する。

材料および方法

I. 実験動物

Experimental study of the utilization of glucose in sepsis. Tsukasa Ohto, Department of Surgery (II), (Director: Prof. I. Miyazaki), School of Medicine, Kanazawa University.

オリエンタル固型飼料および水道水で飼育された体重 250 g 前後のウィスター系雄性ラットを用い、実験モデル作成の 24 時間前から絶食とした。

II. 実験モデルの作成

Wichterman⁷⁾の方法に準じ、エーテル(ether)浅麻酔下でラットの腹壁に約 1.5 cm の縦切開を加えて開腹、盲腸を腹腔外に取り出し、同部間膜の血管を 5-0 ナイロン糸で結紮、切離し、間膜を離断、盲腸近傍の結腸および小腸内の糞便を手動的に盲腸内に移動させ、便流に障害がないことを確認した後、3-0 絹糸で盲腸を結紮、次いで 18 ゲージの注射針で、2 か所を穿刺、圧迫して糞便を少量排出させた後、腹腔内に還納、閉腹した。これを sepsis モデル(汎発性腹膜炎作成モデル)とした。control モデル(単開腹モデル)は、同様の手順で開腹、盲腸を腹腔外に取り出し、その後還納したものとした。

III. 実験群の設定

腹膜炎作成後の自然経過を知るため、先ず sepsis, control の 2 群に分け、24 時間観察し比較検討した。

次にグルコース及びインスリン投与の影響を検討するために、sepsis 群及び control 群を投与グルコース量とレギュラーインスリン(以下 RI)の併用の有無によって、以下の 6 群に分けた。

1. Sepsis 群

- 1) グルコース 0.8 g/kg
- 2) グルコース 1.6 g/kg
- 3) グルコース 2.4 g/kg
- 4) グルコース 0.8 g/kg RI 0.8 u/kg
- 5) グルコース 1.6 g/kg RI 1.6 u/kg
- 6) グルコース 2.4 g/kg RI 2.4 u/kg

2. Control 群

Sepsis 群と同じ

IV. 測定項目と測定方法

1. Sepsis における血糖値、血清インスリン値、血漿グルカゴン値

採血は 1 固体から 1 回限りとし、ネンブタール(nembutal) 40 mg/kg の腹部皮下注射 15 分後の浅麻酔下の状態で、腹部を横切開、直ちに腹部大動脈を露出し、左右の総腸骨動脈に分岐する部位に 23 ゲージの八光針を挿入、約 40 秒間かけて血液を 6~7 ml 採取し、直ちに、3,000 r. p. m. で 10 分間遠心して、血清および血漿を分離し、以下の測定に供した。

1) 血糖値

Glucose oxidase 法により測定した。

2) 血清インスリン値 (IRI)

Sephadex 固相法による radioimmunoassay で測定した。

3) 血漿グルカゴン値 (IRG)

Dextran - charcoal 法による radioimmunoassay で測定した。

2. 呼気中¹⁴C O₂の累積回収率によるグルコース酸化率

1) 投与グルコース液の調製と投与方法

¹⁴C - glucose (Glucose D - [¹⁴C (u)] - HO¹⁴CH₂[¹⁴CHOH] ¹⁴CHO, NEC - 042 H) 0.5 ml (比放射能 50 μci) を 20% グルコース溶液 80 ml 及び 30% グルコース溶液 80 ml に混入し、0.625 μci/ml となるように調製 (hot のグルコース量は cold のグルコース量に対し、極めて少量なため無視した。)した。全投与量が 2.0~2.4 ml の間となるよう生理食塩水で調節して、投与量による影響を無くするよう努めた。

腹膜炎作成および開腹処理後 16 時間目のラットを用い、前記の¹⁴C グルコース溶液を、無麻酔下に尾静脈から約 20 秒間かけ、ワンショットで静注した。

2) 呼気中¹⁴C O₂回収率法

呼気中¹⁴C O₂回収装置は、図 1 に示すように、A、ソーダライム (sodalime) 入りガラス管 (空気中の CO₂除去) B、デシケター (ラット収容) C、濃硫酸入り広口ビン (呼気中の H₂O 除去) D、¹⁴C O₂吸着溶媒入り枝付フラスコ [CO₂吸着剤としては、モノエタノールアミン (monoethanolamine) を用い、モノエタノールアミン及びエチレングリコールモノメチルエーテル (ethyleneglycolmonomethylether) が、容量比 1 対 2 となるように混合したものを用い、100 ml 容れる] E、D に同じ F、吸引ポンプ (流量が 500 ml/min. となるように調節) を A・B・C・D・E・F の順に、ビニール管で連結したものを使用した。1 時間ごとに、計 6 回、6 時間目まで、D、E から各 1.0 ml ずつの溶液を採取した。

3) ¹⁴C 放射活性測定法と¹⁴C O₂累積回収率の算定

トルエン (toluene) 系シンチレーター [Jeffay⁸⁾の方法に準じ、エチレングリコールモノメチルエーテル、トルエン、ドータイト 2 ナトリウム (disodiummethylenediaminetetraacetatedihydrate) がそれぞれ、500 ml, 1,000 ml, 9.0 g の比となるように、混合振盪したもの] に溶解させ、液体シンチレーションカウンター (LSC 671 53 R 047) を用い、AUTO, EXTERNAL, 1 分カウント、計測回数 1 回で、c. p. m. を測定した (測定時、モノエタノールアミン、エチレングリコールモノメチルエーテル、トルエンのそれぞれの容量比は 1 対 7 対 10 となる)。次に、20% ¹⁴C グルコース溶液 1.0 ml 及び 30% ¹⁴C グルコース溶液 1.0 ml をそれぞれ 99.5% エタノール (ethanol) と容量比 1 対 9 となるように混合振盪し、その 1.0 ml を前記のシンチレーターに溶解

させ、同様の方法で、静注したグルコース溶液の c. p. m. を測定した。続いて、 ^{14}C quenching correction curves を用い

$$\text{DPM} = \frac{^{14}\text{C CHANNEL c. p. m.}}{\text{EFFICIENCY}} \times 100$$

の式により DPM を算定し、呼気 $^{14}\text{C O}_2$ の累積回収率を求めた。

3. Sepsis におけるグルコース及びグルコース、レギュラーインスリン投与後の血糖値、血清インスリン値、血漿グルカゴン値

IV, 2, 1)と同様の方法で、グルコース溶液(cold グルコース溶液)を静注、5分、15分、30分、1時間、2時間、4時間、6時間後、IV, 1と同様の手順、操作で開腹(開腹15分前にネブタール40 mg/kgを腹部に皮下注射)、脱血、屠殺し、採取した血液より血清及び血漿を分離して、以下の測定に供した。

1) 血糖値

IV, 1, 1)と同じ

2) 糖処理係数(K値)

Lundbaek¹⁰⁾に従い、グルコース負荷後の血糖下降曲線を片対数グラフであらわし、グルコース静注後10分時の血糖値の2分の1になる時間(half time, $t_{1/2}$)を求め

$$K = \frac{0.693}{t_{1/2}(\text{min.})} \times 100$$

の式によりK値を算出し、糖処理係数とした。

3) 血清インスリン値(IRI)

IV, 1, 2)と同じ

4) Insulinogenic Index (I. I.)

IV, 3, 1)及びIV, 3, 3)より、グルコース静注負荷後30分のIRI増加量(ΔIRI)及び血糖増加量(ΔBS)を求め、 ΔIRI を ΔBS で除した値 $\frac{\Delta \text{IRI}}{\Delta \text{BS}}$ ($\mu\text{u.}$

dl/ml.mg)であらわし、膵 β 細胞のインスリン分泌能の指標とした。

5) 血漿グルカゴン値(IRG)

IV, 1, 3)と同じ

4. ^{14}C グルコースの組織内分布

IV, 2, 1)と同様の方法で、 ^{14}C グルコース溶液を静注し1時間後に、IV, 1と同様に、ネブタール浅麻酔下に開腹し、23ゲージの八光針を挿入して脱血しつつ開胸、胸部大動脈をモスキート針子で遮断し、肝静脈を切断する。次に八光針より、 0°C の生理食塩水60 mlで肝臓の還流を施行し、終了後肝臓を切離した。続いて、腎臓周囲後腹膜の脂肪組織及び大腿部の筋肉組織を適量切除し、ろ紙で血液、水分を除去した後、可及的速やかに以下の処理を施行した。

1) 肝臓に分布する ^{14}C の測定

切除された肝臓より、門脈、肝内胆管、動静脈を避け剥片1.0 gを採取し、 0°C の生理食塩水5.0 mlを加えて細切した後、20 ml テフロンホモジナイザーで 0°C に冷却しながら2,000 r. p. m.で2分間ホモジナイズした。ホモジネート0.5 mlにNCS [Solubilizer for liquid scintillation counting (AMERSHAM CORPORATION. A SUBSIDIARY OF THE RADIOCHEMICAL CENTER)以下NCSと略] 4.5 mlを加え、振盪して24時間放置し、完全融解したものの1.0 mlをIV, 2, 3)と同様に液体シンチレーションカウンターにかけ、クエンチング補正によってDPMを算定した。続いて投与総量に対する割合を百分率で求めた。

2) 筋肉組織に分布する ^{14}C の測定

切除された筋肉組織0.2 gに 0°C の生理食塩水1.0

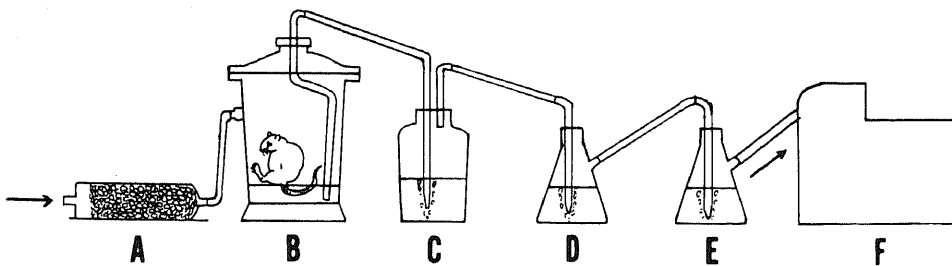


Fig. 1. Apparatus for collection of expired CO_2 .

A: CO_2 in the room air was removed by soda lime.

B: Rat was put in chamber.

C: H_2O in the expired gas of rat was removed by conc H_2SO_4 .

D: CO_2 of expired gas of rat was adsorbed with solvent (Monoethanolamine + Ethylenglycolmonomethylether).

E: Same as D.

F: The volume of flowing air was adjusted to 500 ml per minute by air pump.

Table 1. Blood sugar levels after operation

Group	Blood sugar levels (mg dl, Mean \pm S.D., n=6)												
	0	2	4	6	Time in hours after operation								
Sepsis ^a	n. d.	255 \pm 50	304 \pm 49 ^c	233 \pm 50	124 \pm 13	118 \pm 34	146 \pm 28	132 \pm 49	141 \pm 40	145 \pm 32	170 \pm 23	144 \pm 25	126 \pm 27
Control ^b	111 \pm 10	117 \pm 8	142 \pm 26 ^d	148 \pm 19	141 \pm 21	n. d.	131 \pm 16	n. d.	134 \pm 11	n. d.	128 \pm 14	n. d.	124 \pm 14

a, Sepsis group of rats; b, Control group of rats.

c-d: $p < 0.01$.

In the sepsis group of rats, their caeca were ligated and perforated so as to produce peritonitis. In the control group of rats, their caeca were pulled out and then replaced.

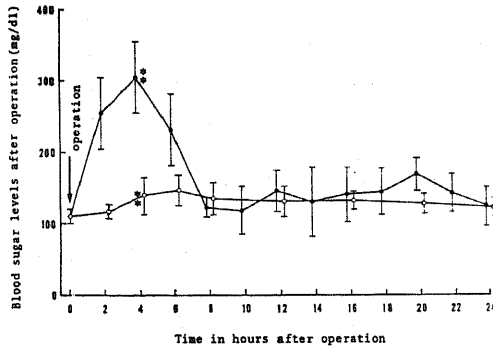


Fig. 2. Blood sugar levels after operation.

●, sepsis group; ○, control group.

In the sepsis group of rats, their caeca were ligated and perforated so as to produce peritonitis, after fasting for 24 hours. In the control group of rats, the abdomens were opened, their caeca were pulled out and then replaced.

Each point represents a mean \pm S. D. of 6 rats.

* * * * : $p < 0.01$.

mlを加えて細切し,更にNCS 4.0 mlを加え適宜振盪しながら,完全に融解するやで72時間放置した。次いでこの1.0 mlを採取し,肝臓と同様にDPMを算定した。続いて筋肉組織1.0 gに分布する¹⁴Cの投与総量に対する割合を百分率で求めた。

3) 脂肪組織に分布する¹⁴Cの測定

切除された脂肪組織0.2 gに0°Cの生理食塩水1.0 mlを加えて細切し,更にNCS 4.0 mlを加え適宜振盪しながら,完全に融解するまで48時間放置した。次いでこの1.0 mlを採取し,肝臓と同様にDPMを算定した。続いて脂肪組織1.0 gに分布する¹⁴Cの,投与総量に対する割合を百分率で求めた。

得られた値の統計的処理は,すべてT検定に従った。

成 線

I. Sepsis作成後の経過

1. 全身所見

1) Sepsisラット

腹膜炎作成後,4~5分で覚醒し,以後,摂水など正常な動作を示したが,5~6時間後からしだいに不活発となり,10~12時間後では,浅い呼吸,立毛反射が認められた。20時間を経過した頃から,頻脈,努力性呼吸が認められるようになり,外界の刺激に対する反応も弱く,死亡するものがみられた。また48時間を過ぎて,生存するものはなかった。なお20時間前後で死亡したラットは対象から除外した。

腹膜炎作成後,16時間で開腹したところ,腹腔内に黄褐色透明の腹水が1~2 ml貯溜し,便臭があり,膀胱内はほとんど空虚で,腸管の蠕動は認められず,暗赤色で膨満し,結紮した盲腸は,壊死に陥っていた。

2) Controlラット

閉腹後,4~5分で覚醒し,以後は摂水,体動など正常な動作を示し,72時間を経過しても死亡するものはなく,閉腹後16時間の開腹においても,腹腔内に異常を認めなかった。

2. Sepsisにおける血糖値,血清インスリン値,血漿グルカゴン値

1) 血糖値(表1,図2)

処置前の血糖値は111 \pm 10 mg/dlである。sepsis群では,腹膜炎作成後上昇し,4時間後には,ピークの304 \pm 49 mg/dlと著明な高血糖を呈した後低下し,8時間で124 \pm 13 mg/dlとなり,以後は,118 \pm 34 mg/dlから170 \pm 23 mg/dlの範囲の値に推移した。Control群では,術後6時間目に148 \pm 19 mg/dlと軽度の上昇を示したが,それ以後はしだいに下降し,24時間で124 \pm 14 mg/dlとなった。

2) 血清インスリン値(表2,図3)

処置前の血清インスリン値は,36.8 \pm 17.5 μ u/mlである。Sepsis群では,腹膜炎作成後2時間で,28.3 \pm 14.5 μ u/mlと軽度に低下した後上昇し,6時間で95.5 \pm 14.0 μ u/mlのピークを示した後,10時間で40.2 \pm 17.0 μ u/mlまで一端減少した。次いで再上昇し,12時間で90.4 \pm 40.0 μ u/mlに達した後,90.4 \pm 40.0 μ u/mlから154.9 \pm 25.5 μ u/mlの範囲で推移した。control群では,処置後2時間で23.0 \pm 8.6 μ u/mlとsepsis群と同様に軽度減少した。その後,6時間で58.5 \pm 30.8 μ u/mlの

Table 2. Serum insulin levels after operation

Group	Serum insulin levels ($\mu\text{g/ml}$, Mean \pm s.d., n=6)												
	0	2	4	6	Time in hours after operation								
Sepsis	n. d.	28.3 \pm 14.5	48.1 \pm 34.6	95.5 ^a \pm 14.0	58.4 \pm 25.7	40.2 \pm 17.0	90.4 ^f \pm 40.0	91.1 \pm 8.1	91.9 ^e \pm 40.0	93.0 \pm 31.0	131.7 ^g \pm 40.0	154.9 \pm 25.5	123.2 ⁱ \pm 50.0
	Control	36.8 \pm 17.5	23.0 \pm 8.6	57.1 \pm 23.0	58.5 ^b \pm 30.8	34.3 \pm 3.7	n. d.	32.1 ^d \pm 10.0	n. d.	36.3 ^f \pm 6.3	n. d.	22.7 ^h \pm 7.2	n. d.

g-h, i-j: $p < 0.01$; a-b, c-d, e-f: $p < 0.05$.

Table 3. Plasma glucagon levels after operation

Group	Plasma glucagon levels (pg/ml, Mean \pm S.D., n=6)												
	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	
Sepsis	n. d.	49 \pm 38	131 \pm 45	304 ^a \pm 124	328 ^c \pm 142	250 \pm 95	325 \pm 164	260 \pm 19	317 ^e \pm 111	273 \pm 102	355 ^g \pm 143	433 \pm 105	364 ⁱ \pm 133
	Control	24 \pm 6	45 \pm 30	48 \pm 34	61 ^b \pm 27	142 ^d \pm 71	n. d.	160 \pm 23	n. d.	158 ^f \pm 44	n. d.	125 ^h \pm 45	n. d.

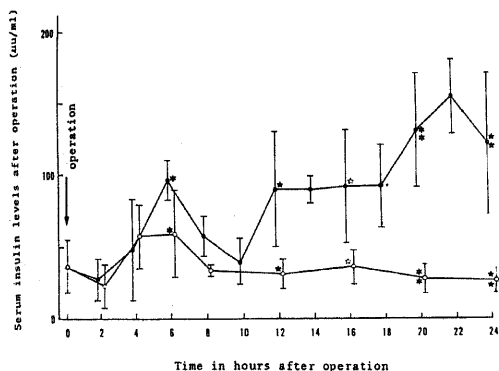
a-b: $p < 0.01$; c-d, e-f, g-f, g-h, i-j: $p < 0.05$.

Fig. 3. Serum insulin levels after operation.

●, sepsis group; ○, control group.

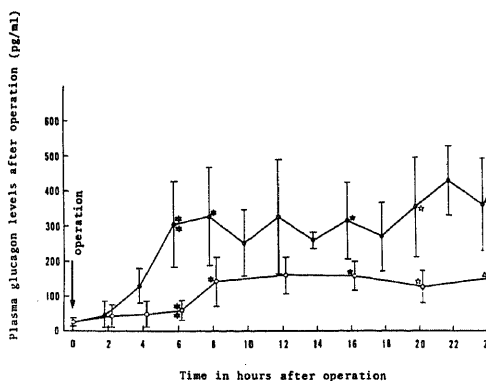
Each point represents a mean \pm S. D. of 6 rats.***, ★★-★★★: $p < 0.01$; *-*, ★-★, ☆-☆, : $p < 0.05$.

Fig. 4. Plasma glucagon levels after operation.

●, sepsis group; ○, control group.

Each point represents a mean \pm S. D. of 6 rats.***, ★★-★★★: $p < 0.01$; *-*, ★-★, ☆-☆, △-△: $p < 0.05$.

ピークを示したが, sepsis 群に比較して上昇は軽度であった。8 時間で $34.3 \pm 3.7 \mu\text{u/ml}$ と処置前値にまで回復し, それ以後再上昇することはなかった。

3) 血漿グルカゴン値 (表 3, 図 4)

処置前の血漿グルカゴン値は, $24 \pm 6 \text{ pg/ml}$ である。sepsis 群では, 腹膜炎作成後から次第に上昇し, 8 時間で $328 \pm 141 \text{ pg/ml}$ に達し, 以後は $250 \pm 95 \text{ pg/ml}$ から $433 \pm 105 \text{ pg/ml}$ の範囲の著明な高グルカゴン状態が持続した。Control 群では, 処置後 8 時間で $142 \pm 71 \text{ pg/}$

ml から $158 \pm 44 \text{ pg/ml}$ の範囲の高グルカゴン状態を示したが, sepsis 群に比較して軽度であった。

II. グルコース及びグルコース, レギュラーインスリン投与後の変化

1. 呼吸中¹⁴C O₂の累積回収率によるグルコース酸化率

表 4 及び図 5 は, グルコース単独投与における sepsis, control 両群の 6 時間までの, 呼吸中¹⁴C O₂累積回収率を示している。6 時間目の値では, グルコース 0.8 g/kg

投与のもので, sepsis 群が $49.0 \pm 3.1\%$, control 群が $41.9 \pm 1.6\%$, グルコース 1.6 g/kg 投与のもので, sepsis 群が $43.9 \pm 1.0\%$, control 群が $33.0 \pm 2.1\%$, グルコース 2.4 g/kg 投与のもので, sepsis 群が $39.9 \pm 3.2\%$, control 群が $28.4 \pm 1.3\%$ といずれの投与量においても, sepsis 群が control 群に比較して酸化の亢進を示した。

また, sepsis, control 両群とも, 投与グルコース量の増量と共に, 酸化されるグルコースの絶対量は増加したが, 図 6 に示すように, その酸化率は次第に低下した。その酸化率低下の程度は, sepsis 群の方が control 群より小さく, sepsis 群では, より大量のグルコースを酸化する能力のあることを示した。

図 7 は, sepsis ラットにおけるインスリン併用効果をグルコース単独投与群と比較したものである。グルコース 0.8 g/kg 投与のもので 6 時間の $^{14}\text{C O}_2$ 累積回収率は, グルコース単独投与群で, $49.0 \pm 3.1\%$, インスリ

ン併用群で, $51.1 \pm 2.6\%$, グルコース 1.6 g/kg 投与のものでは, グルコース単独投与群で, $43.9 \pm 1.1\%$, インスリン併用群で, $43.9 \pm 4.8\%$ と有意差は認められなかった。しかしグルコース 2.4 g/kg 投与のものでは, グルコース単独投与群で, $39.9 \pm 3.2\%$, インスリン併用群で, $46.0 \pm 4.1\%$ と, インスリン併用により, グルコースの酸化率の亢進が認められた。

図 8 は, control ラットにおけるインスリン併用の効果を示している。グルコース 0.8 g/kg 投与のもので, 6 時間の $^{14}\text{C O}_2$ 累積回収率は, グルコース単独投与群で, $41.9 \pm 1.6\%$, インスリン併用群で, $41.0 \pm 4.0\%$, グルコース 1.6 g/kg 投与のものでは, グルコース単独投与群で, $33.0 \pm 2.1\%$, インスリン併用群で, $32.0 \pm 4.8\%$ と全く差異が認められなかった。また, グルコース 2.4 g/kg 投与のものでも sepsis 群とは異なり, グルコース単独投与群で, $28.4 \pm 1.3\%$, インスリン併用群で, $31.8 \pm 4.5\%$ と有意差は認められなかった。

Table 4. The cumulative withdrawal rate of expired $^{14}\text{CO}_2$ after injection of ^{14}C -glucose

Group		The cumulative withdrawal rate of expired $^{14}\text{CO}_2$ (%), Mean \pm S.D., n=6)					
		Time in hours after ^{14}C -glucose administration					
		1	2	3	4	5	6
Sepsis, G.	0.8g/kg ^a	12.8 \pm 2.4	26.0 \pm 2.8	34.2 \pm 3.5	40.2 \pm 3.0	44.6 \pm 1.7	49.0 \pm 3.1 ^e
Control, G.	0.8g/kg	12.5 \pm 2.2	24.1 \pm 1.5	31.4 \pm 1.1	35.0 \pm 1.1	38.2 \pm 1.2	41.9 \pm 1.6 ^d
Sepsis, G. RI.	0.8g/kg ^b 0.8 μ /kg	17.1 \pm 0.9	29.5 \pm 2.4	38.3 \pm 1.4	43.6 \pm 2.6	47.5 \pm 2.2	51.1 \pm 2.6
Control, G. RI.	0.8g/kg 0.8 μ /kg	13.4 \pm 2.7	24.8 \pm 2.7	31.4 \pm 3.2	35.6 \pm 3.5	38.4 \pm 3.9	41.0 \pm 4.0
Sepsis, G.	1.6g/kg	13.7 \pm 3.9	27.4 \pm 5.2	33.1 \pm 4.7	35.8 \pm 2.7	39.8 \pm 2.5	43.9 \pm 1.1 ^e
Control, G.	1.6g/kg	10.2 \pm 1.2	19.0 \pm 1.1	24.3 \pm 1.1	27.5 \pm 1.6	30.0 \pm 1.7	33.0 \pm 2.1 ^f
Sepsis, G. RI.	1.6g/kg 1.6 μ /kg	11.6 \pm 1.6	24.3 \pm 2.7	31.1 \pm 2.6	35.9 \pm 3.6	39.4 \pm 4.4	42.9 \pm 4.8
Control, G. RI.	1.6g/kg 1.6 μ /kg	11.0 \pm 1.5	20.0 \pm 2.9	24.1 \pm 3.5	27.0 \pm 3.9	29.4 \pm 4.2	32.0 \pm 4.8
Sepsis, G.	2.4g/kg	7.7 \pm 1.1	18.2 \pm 1.7	26.0 \pm 2.2	32.5 \pm 2.3	37.4 \pm 2.3	39.9 \pm 3.2 ^g
Control, G.	2.4g/kg	7.2 \pm 1.2	15.8 \pm 1.6	21.2 \pm 1.5	24.5 \pm 1.9	27.2 \pm 1.6	28.4 \pm 1.3 ^h
Sepsis, G. RI.	2.4g/kg 2.4 μ /kg	11.7 \pm 1.5	25.4 \pm 2.1	32.7 \pm 2.3	38.3 \pm 3.1	42.2 \pm 3.2	46.0 \pm 4.1 ⁱ
Control, G. RI.	2.4g/kg 2.4 μ /kg	9.8 \pm 2.2	19.8 \pm 3.5	24.0 \pm 3.6	27.4 \pm 3.9	30.0 \pm 4.1	31.8 \pm 4.5

a, G. 0.8g/kg means that ^{14}C -glucose was administered by the amount of 0.8g/kg; b, G. 0.8g/kg, RI. 0.8 μ /kg means that ^{14}C -glucose and regular insulin were administered by the amount of 0.8g/kg and 0.8 μ /kg respectively.

c-d, e-f, g-h: $p < 0.01$; g-i: $p < 0.05$.

^{14}C -glucose with or without regular insulin was administered by intravenous injection to sepsis and control groups of rats.

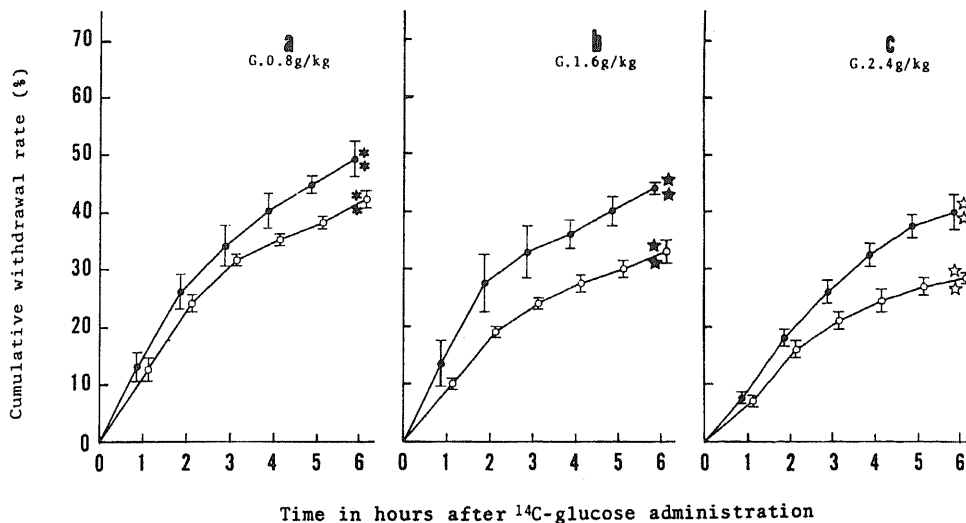


Fig. 5. Rate of oxidation of administered ^{14}C -glucose. 16 hours after operation, ^{14}C -glucose was administered to each rat by intravenous injection, and then the rate of oxidation of administered ^{14}C -glucose was determined by cumulative withdrawal curves of expired $^{14}\text{CO}_2$. a, ^{14}C -glucose (0.8 g/kg) was administered to rats; b, ^{14}C -glucose (1.6 g/kg) was administered to rats; c, ^{14}C -glucose (2.4 g/kg) was administered to rats.

●, sepsis group; ○, control group.

Each point represents a mean \pm S. D. of 6 rats.

-, ★★-★★, ☆☆-☆☆: $p < 0.01$.

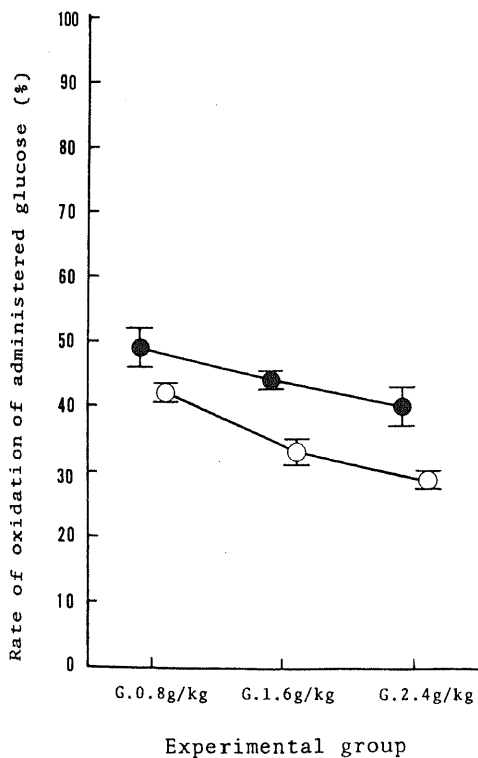


Fig. 6. Rate of oxidation of administered ^{14}C -glucose during 6 hours after injection. The absolute amounts of oxidized glucose were increased according to the amounts of administered glucose, but the rate of oxidation was low. This tendency was more pronounced in the control group than in the sepsis group.

●, sepsis group; ○, control group.

Each point represents a mean \pm S. D. of 6 rats.

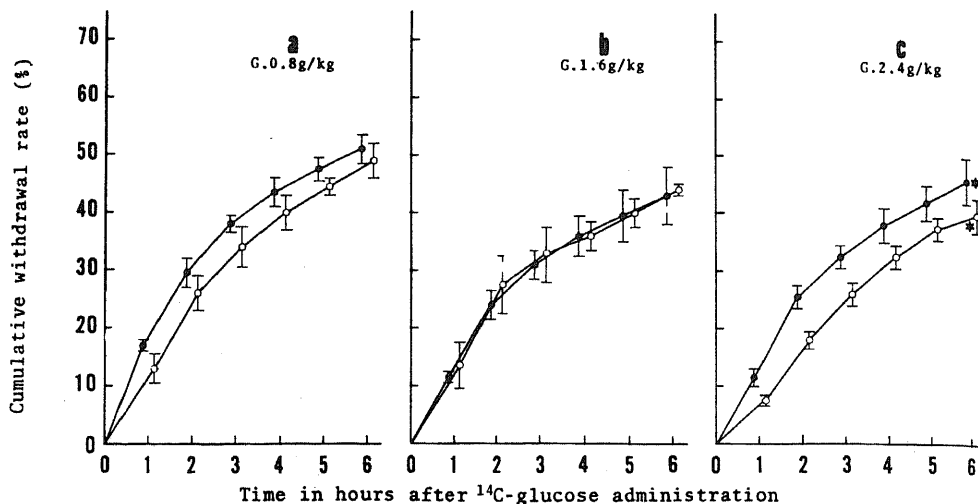


Fig. 7. Effects of insulin on glucose oxidation in the sepsis group. a, ¹⁴C - glucose (0.8 g/kg) with or without regular insulin (0.8 u/kg) was administered; b, ¹⁴C - glucose (1.6 g/kg) with or without regular insulin (1.6 u/kg) was administered; c, ¹⁴C - glucose (2.4 g/kg) with or without regular insulin (2.4 u/kg) was administered.

●, regular insulin, RI. (+); ○, RI. (-).

Each point represents a mean \pm S. D. of 6 rats.

-: p < 0.05.

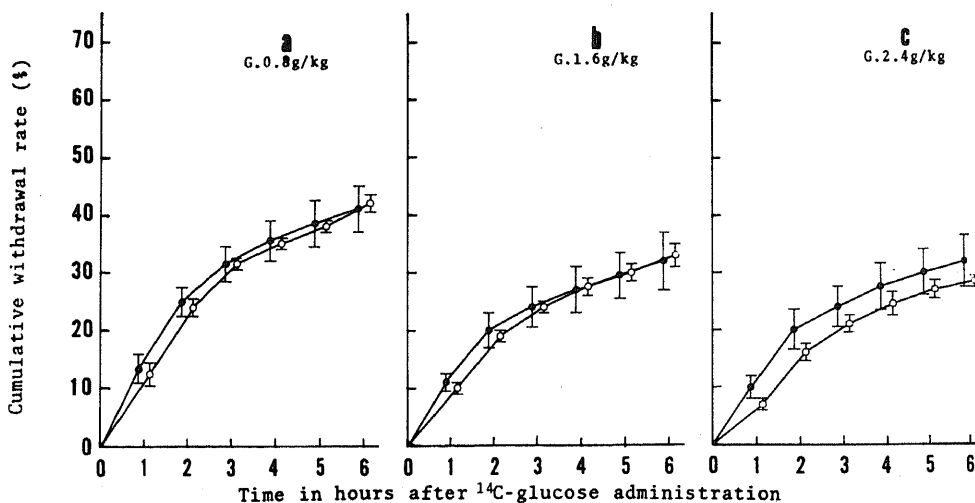


Fig. 8. Effects of insulin on glucose oxidation in the control group.

●, RI. (+); ○, RI. (-).

Each point represents a mean \pm S. D. of 6 rats.

2. Sepsis におけるグルコース及びグルコース、レギュラーインスリン投与後の血糖値、糖処理係数 (K 値)、血清インスリン値、Insulinogenic Index (I. I)、血漿グルカゴン値

1) 血糖値

グルコース静注後、5分、15分、30分、1時間、2時間、4時間、6時間後の血糖を測定した(表5)。グ

ルコース単独投与後の血糖曲線で、sepsis, control 両群を比較すると、グルコースの投与量にかかわらず、静注後から30分後まで、sepsis 群は control 群より低く、1時間から4時間までは sepsis 群が control 群より高い傾向を認めた(図9)。

sepsis 群において、インスリン使用の有無で比較すると、グルコースの投与量にかかわらず、静注後、15分

から4時間までは、インスリン使用群の血糖値は非使用群より低値をとった(図10)。

Control群において、インスリン使用の有無で比較すると、静注後、15分ないし30分から2時間まで、インスリン使用により血糖値が低くなる傾向を認めた。またこの傾向は、グルコース及びインスリンの投与量の多い、 $\frac{1.6\text{g}}{1.6\text{u}}$ /kg, $\frac{2.4\text{g}}{2.4\text{u}}$ /kgのもので著明であった(図11)。

グルコース及びインスリン併用静注後の血糖曲線で、sepsis, control両群を比較すると、 $\frac{0.8\text{g}}{0.8\text{u}}$ /kg投与のもので、静注後30分までは、sepsis群がcontrol群より低値をとる傾向を認めたが、30分以後は両群に有意差を認めなかった。また、 $\frac{1.6\text{g}}{1.6\text{u}}$ /kg, $\frac{2.4\text{g}}{2.4\text{u}}$ /kg投与のものでは、両群に有意差を認めなかった(図12)。

2) 糖処理係数(K値)(表6)

グルコース単独投与のものでsepsis, control両群のK値を比較すると、グルコース0.8g/kg投与のもので、sepsis群は0.25, control群は1.56, グルコース1.6g/kg投与のもので、sepsis群は1.25, control群は1.73, グルコース2.4g/kg投与のもので、sepsis群は1.39, control群は1.41とグルコースの投与量にかかわらずsepsis群がcontrol群より低い値をとった。

インスリン併用の有無でK値を比較すると、sepsis群においては、 $\frac{0.8\text{g}}{0.8\text{u}}$ /kg投与のもので、K値は3.65, $\frac{1.6\text{g}}{1.6\text{u}}$ /kg投与のもので、K値は3.30, $\frac{2.4\text{g}}{2.4\text{u}}$ /kg投与のもので、K値は2.83とインスリン併用により、糖処理能が改善した。Control群においても、インスリンの併用により、 $\frac{0.8\text{g}}{0.8\text{u}}$ /kg投与のもので、K値は2.67, $\frac{1.6\text{g}}{1.6\text{u}}$ /kg投与のもので、K値は3.47, $\frac{2.4\text{g}}{2.4\text{u}}$ /kg投与のもので、K値は3.15とインスリンの併用により、糖処理能が改善した。

3) 血清インスリン値

グルコース静注後、5分、15分、30分、1時間、2時間、4時間、6時間後の血清インスリン値を測定した(表7)。グルコース単独投与後の血清インスリン値を、sepsis, control両群で比較すると、グルコースの投与量にかかわらず、静注後30分まではsepsis群がcontrol群よりも高く、1時間以降では、この傾向は弱まるか、または認められなくなった(図13)。

Sepsis群において、インスリン併用の有無で血清インスリン値の推移を比較すると、グルコースの投与量にかかわらず、両者はほぼ同様の値をとり、同様に推移した(図14)。

Control群において、インスリン併用の有無で血清インスリン値の推移を比較すると、インスリンを併用しないものの血清インスリン値は、グルコースの投与量にかかわらず、静注直後から6時間後まで低く推移したのに対し、インスリンを使用したものでは、静注直後には高値を示すが、30分ないし1時間後までには、

急激な低下を示し、それ以降はインスリンを使用しないものと同様の推移を示した。なおcontrol群におけるインスリンを使用したものの、静注後の血清インスリン値の低下は、投与するインスリンの絶対量が大きくなるほど遅れる傾向がみられた(図15)。

4) Insulinogenic Index(I・I) ($\frac{\Delta\text{IRI}}{\Delta\text{BS}}$)

(表8)

グルコース単独投与のもので、sepsis, control両群のI・Iを比較すると、グルコース0.8g/kg投与のもので、sepsis群は2.13 $\mu\text{u. dl/ml. mg}$, control群は0.41 $\mu\text{u. dl/ml. mg}$, グルコース1.6g/kg投与のもので、sepsis群は0.57 $\mu\text{u. dl/ml. mg}$, control群は0.35 $\mu\text{u. dl/ml. mg}$, グルコース2.4g/kg投与のもので、sepsis群は0.61 $\mu\text{u. dl/ml. mg}$ より以上の値、control群は0.15 $\mu\text{u. dl/ml. mg}$ といずれのグルコース投与量においても、sepsis群がcontrol群より高い値をとった。

5) 血漿グルカゴン値

グルコース静注後、5分、15分、30分、1時間、2時間、4時間、6時間後の血漿グルカゴン値を測定した(表9)。グルコース単独投与後の血漿グルカゴン値を、sepsis, controlの両群で比較すると、control群では、グルコース投与直後から6時間後まで、低値に推移したのに比較し、sepsis群では、グルコース投与直後から高い値にあり、以後も高い値に推移したが、投与するグルコース量の増量につれて、血漿グルカゴン値は低下する傾向にあった(図16)。

Sepsis群において、インスリン使用の有無で血漿グルカゴン値を比較すると、インスリンを使用しないものの血漿グルカゴン値は、グルコース投与直後から高値を示し、以後もそのままに推移した。これに較べて、インスリンを使用したものの血漿グルカゴン値は、静注直後から15分ないし30分間低値を示した後上昇し、グルコース0.8g/kg投与のものでは、静注後30分以降、グルコース1.6g/kg投与のものでは、静注後1時間目に、グルコース2.4g/kg投与のものでは、静注後1時間目から2時間後まで、インスリンを使用しないものに較べ高値を示し、以後は、インスリンを使用しないものと、ほぼ同様の値に推移した。なお、グルコース及びインスリン投与直後の低値を示す傾向は、投与されたグルコース及びインスリンの量が増すにつれて弱くなつた(図17)。

Control群において、インスリン使用の有無で血漿グルカゴン値を比較すると、インスリンを使用しないものの血漿グルカゴン値は、グルコース投与直後より6時間後まで、概ね低値に推移した。これに比較して、インスリンを使用したものの血漿グルカゴン値は、低値をとるものの、前者よりやや高目に推移した(図18)

Table 5. Blood sugar levels after glucose administration

Group	Blood sugar levels (mg/dl, Mean±S.D., n=5)						
	Time after glucose administration						
	5	15	30(min)	1	2	4	6(hr)
Sepsis, G. 0.8g/kg ^a	437±45	239±43	210±34	205±55	183±25	183±49	140±27
Control, G. 0.8g/kg	492±21	357±25	271±46	148±20	142±20	133±22	126±9
Sepsis, G. 0.8g/kg ^b RI. 0.8μ/kg	449±26	173±17	100±13	84±14	99±6	105±14	101±20
Control, G. 0.8g/kg RI. 0.8μ/kg	500±23	361±48	163±46	115±21	141±16	149±22	129±10
Sepsis, G. 1.6g/kg	609±32	564±41	421±64	275±29	233±41	232±44	133±14
Control, G. 1.6g/kg	754±65	596±35	403±51	197±19	132±9	146±16	136±18
Sepsis, G. 1.6g/kg RI. 1.6μ/kg	616±38	313±26	106±11	122±15	176±17	120±19	115±19
Control, G. 1.6g/kg RI. 1.6μ/kg	720±84	354±64	103±22	109±10	109±23	143±18	167±20
Sepsis, G. 2.4g/kg	1139±94	717±13	518±46	424±39	301±73	276±50	154±19
Control, G. 2.4g/kg	1145±77	829±65	682±77	384±32	179±17	193±12	167±14
Sepsis, G. 2.4g/kg RI. 2.4μ/kg	1002±121	580±70	278±37	216±89	122±30	175±24	154±30
Control, G. 2.4g/kg RI. 2.4μ/kg	1030±94	546±46	180±38	87±16	101±14	139±24	161±13

a, G. 0.8g/kg means that glucose was administered by the amount of 0.8g/kg; b, G. 0.8g/kg, RI. 0.8μ/kg means that glucose and regular insulin were administered by the amount of 0.8g/kg and 0.8μ/kg respectively. Glucose with or without regular insulin was administered by intravenous injection to sepsis and control groups of rats.

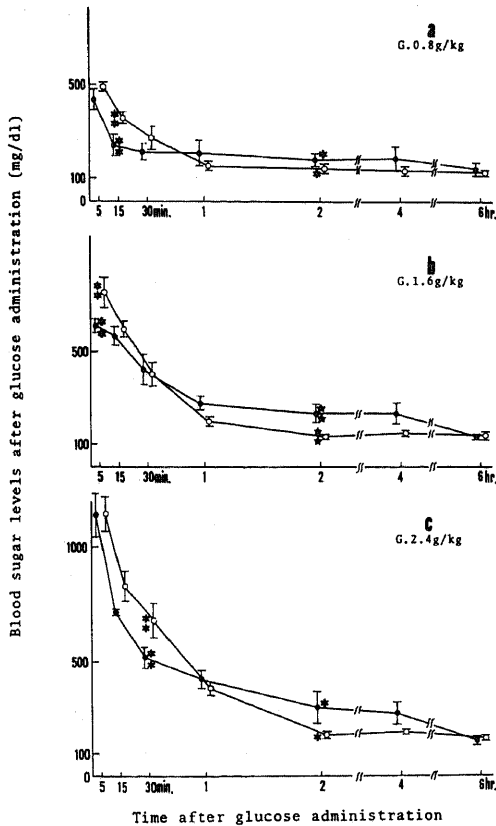


Fig. 9. Blood sugar levels after glucose administration.

a, 16 hours after operation, glucose (0.8 g/kg) was administered to rats by intravenous injection; b, 16 hours after operation, glucose (1.6 g/kg) was administered to rats by intravenous injection; c, 16 hours after operation, glucose (2.4 g/kg) was administered to rats by intravenous injection.

●, sepsis group; ○, control group.

Each point represents a mean ± S. D. of 5 rats.

***, ★★-★★: $p < 0.01$; *-*: $p < 0.05$.

Table 6. K Value

Group		K Value
Sepsis, G.	0.8g/kg ^a	0.25
Control, G.	0.8g/kg	1.56
Sepsis, G.	0.8g/kg ^b	3.65
RI.	0.8u/kg	
Control, G.	0.8g/kg	2.67
RI.	0.8u/kg	
Sepsis, G.	1.6g/kg	1.25
Control, G.	1.6g/kg	1.73
Sepsis, G.	1.6g/kg	3.30
RI.	1.6u/kg	
Control, G.	1.6g/kg	3.47
RI.	1.6u/kg	
Sepsis, G.	2.4g/kg	1.39
Control, G.	2.4g/kg	1.41
Sepsis, G.	2.4g/kg	2.83
RI.	2.4u/kg	
Control, G.	2.4g/kg	3.15
RI.	2.4u/kg	

a, G. 0.8g/kg means that glucose was administered by the amount of 0.8g/kg; b, G. 0.8g/kg, RI. 0.8u/kg means that glucose and regular insulin were administered by the amount of 0.8g/kg and 0.8u/kg respectively.

Glucose with or without regular insulin was administered by intravenous injection to sepsis and control groups of rats.

The assimilation constant was determined from the K value calculated by the equation

$$K = \frac{0.693}{t \cdot 1/2} \times 100$$

in which $t \cdot 1/2$ (min) represents

the time for the blood sugar levels to be reduced to half the value at 10 minutes after glucose loading on the semi-logarithmic graph plotted with blood sugar reduction curve after intravenous injection of glucose.

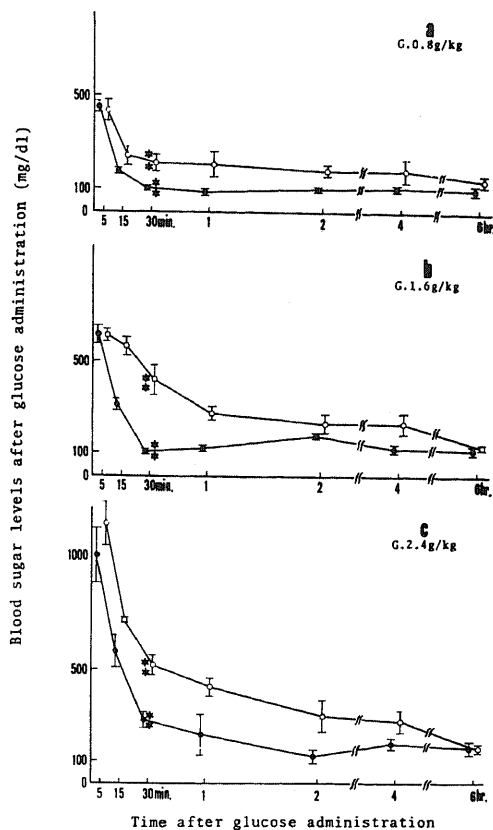


Fig. 10. Effects of insulin on blood sugar levels after glucose administration in the sepsis group. a, Glucose (0.8 g/kg) with or without regular insulin (0.8 u/kg) was administered to rats by intravenous injection; b, Glucose (1.6 g/kg) with or without regular insulin (1.6 u/kg) was administered to rats by intravenous injection; c, Glucose (2.4 g/kg) with or without regular insulin (2.4 u/kg) was administered to rats by intravenous injection.

●, RI. (+); ○, RI. (-).

Each point represents a mean \pm S. D. of 5 rats.

***: $p < 0.01$.

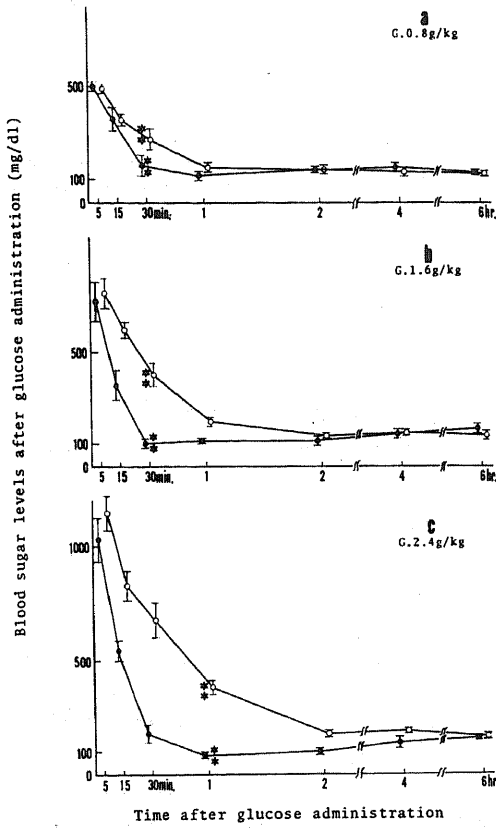


Fig. 11. Effects of insulin on blood sugar levels after glucose administration in the control group.
 ●, RI. (+); ○, RI.(-).
 Each point represents a mean \pm S. D. of 5 rats.
 ** - *** : $p < 0.01$.

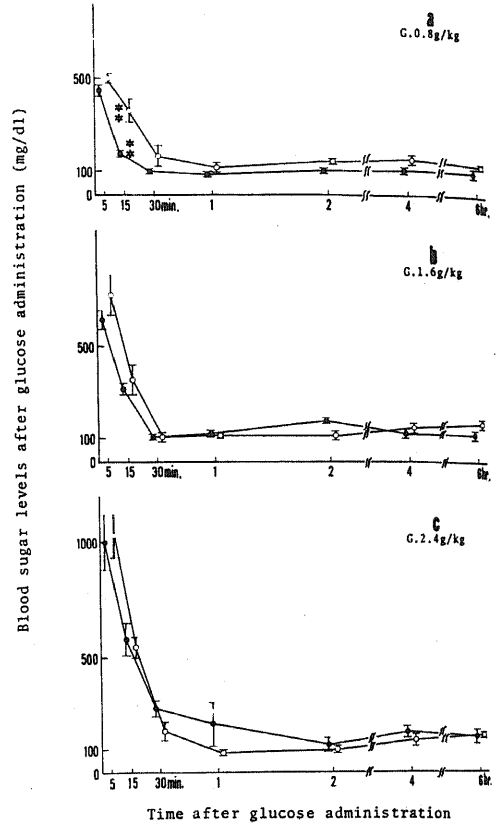


Fig. 12. Blood sugar levels after glucose administration with regular insulin.
 a, 16 hours after operation, glucose (0.8 g/kg) with regular insulin (0.8 u/kg) was administered to rats by intravenous injection; b, 16 hours after operation, glucose (1.6 g/kg) with regular insulin (1.6 u/kg) was administered to rats by intravenous injection; c, 16 hours after operation, glucose (2.4 g/kg) with regular insulin (2.4 u/kg) was administered to rats by intravenous injection.
 ●, sepsis group; ○, control group.
 Each point represents a mean \pm S. D. of 5 rats.
 ** - *** : $p < 0.01$.

Table 7. Serum insulin levels after glucose administration

Group	Serum insulin levels (uu/ml, Mean \pm S.D., n=5)						
	5	15	30(min)	1	2	4	6(hr)
Sepsis, G. 0.8g/kg ^a	>320.0	>320.0	238.8 \pm 34.6	164.5 \pm 57.8	125.9 \pm 28.8	109.9 \pm 25.6	125.7 \pm 44.4
Control, G. 0.8g/kg	112.6 \pm 42.8	104.4 \pm 36.0	92.0 \pm 53.2	124.4 \pm 43.3	106.7 \pm 53.6	75.5 \pm 34.4	53.4 \pm 16.1
Sepsis, G. 0.8g/kg ^b RI. 0.8u/kg	>320.0	>320.0	147.5 \pm 45.2	105.4 \pm 48.6	79.1 \pm 51.8	82.5 \pm 30.1	117.3 \pm 41.1
Control, G. 0.8g/kg RI. 0.8u/kg	>320.0	119.9 \pm 49.0	73.4 \pm 37.6	65.7 \pm 38.5	93.7 \pm 27.0	52.8 \pm 17.0	49.8 \pm 28.7
Sepsis, G. 1.6g/kg	>320.0	>320.0	250.3 \pm 25.2	200.1 \pm 50.8	154.0 \pm 33.7	148.5 \pm 59.7	133.7 \pm 38.3
Control, G. 1.6g/kg	125.0 \pm 39.6	108.3 \pm 30.5	131.2 \pm 35.3	104.6 \pm 35.3	71.3 \pm 40.0	67.7 \pm 26.4	53.6 \pm 22.6
Sepsis, G. 1.6g/kg RI. 1.6u/kg	>320.0	>320.0	287.0 \pm 27.2	185.4 \pm 73.1	117.4 \pm 36.0	117.1 \pm 48.6	139.2 \pm 42.6
Control, G. 1.6g/kg RI. 1.6u/kg	>320.0	>320.0	126.8 \pm 45.3	102.8 \pm 37.0	46.3 \pm 34.0	46.7 \pm 10.6	43.4 \pm 25.4
Sepsis, G. 2.4g/kg	>320.0	>320.0	>320.0	159.7 \pm 33.4	120.4 \pm 18.4	139.6 \pm 26.1	103.2 \pm 20.6
Control, G. 2.4g/kg	118.9 \pm 48.8	119.5 \pm 45.2	116.2 \pm 36.4	131.2 \pm 38.6	125.0 \pm 36.5	52.4 \pm 28.6	60.8 \pm 26.7
Sepsis, G. 2.4g/kg RI. 2.4u/kg	>320.0	>320.0	>320.0	167.0 \pm 55.4	66.8 \pm 31.8	109.8 \pm 31.4	101.6 \pm 40.1
Control, G. 2.4g/kg RI. 2.4u/kg	>320.0	>320.0	>320.0	74.5 \pm 23.2	60.7 \pm 35.7	49.0 \pm 28.7	44.1 \pm 12.7

a, G. 0.8g/kg means that glucose was administered by the amount of 0.8g/kg ; b, G. 0.8g/kg, RI. 0.8u/kg means that glucose and regular insulin were administered by the amount of 0.8g/kg and 0.8u/kg respectively. Glucose with or without regular insulin was administered by intravenous injection to sepsis and control groups of rats.

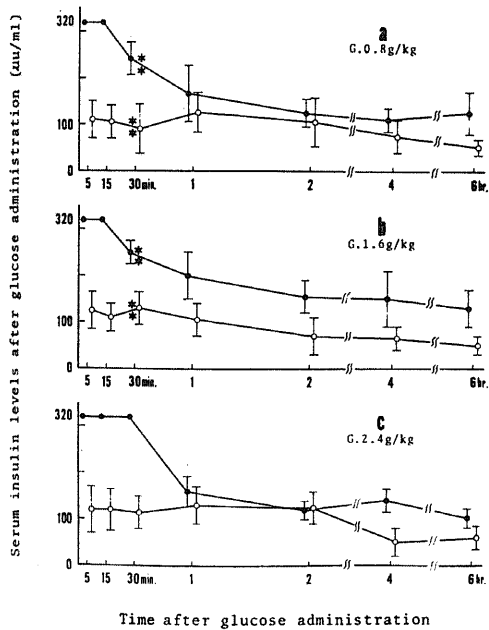


Fig. 13. Serum insulin levels after glucose administration.

●, sepsis group; ○, control group.

Each point represents a mean \pm S. D. of 5 rats.

* * * : $p < 0.01$.

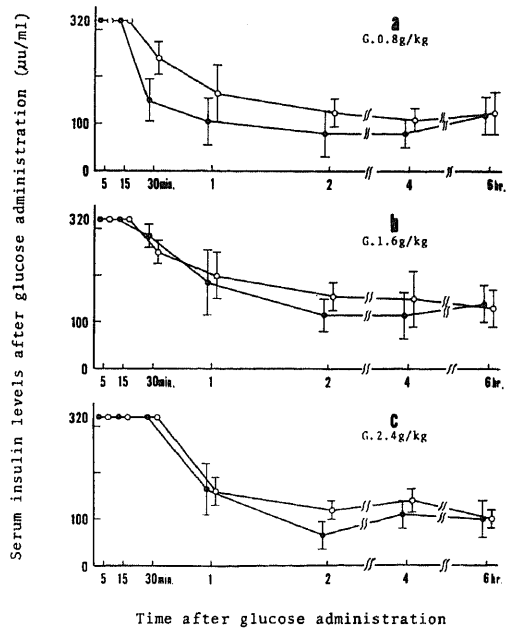


Fig. 14. Effects of insulin on serum insulin levels after glucose administration in the sepsis group.

●, RI. (+); ○, RI. (-).

Each point represents a mean \pm S. D. of 5 rats.

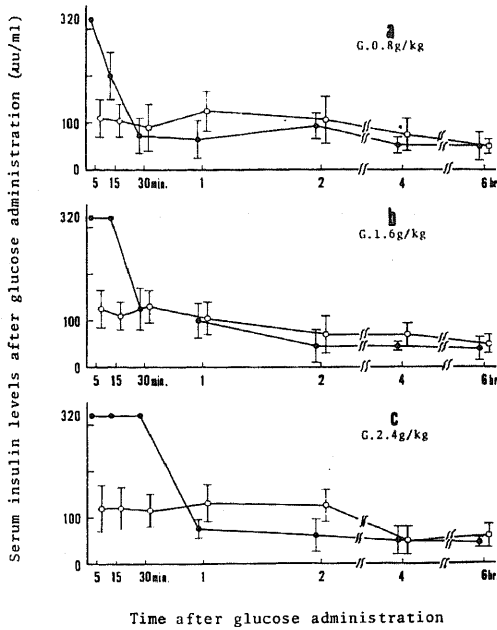


Fig. 15. Effects of insulin on serum insulin levels after glucose administration in the control group. ●, RI. (+); ○, RI. (-). Each point represents a mean \pm S. D. of 5 rats.

Table 8. Insulinogenic Index (I. I)

Group	I.I ($\frac{\mu u \cdot dl}{ml \cdot mg}$)
Sepsis, G. 0.8g/kg ^a	2.13
Control, G. 0.8g/kg ^a	0.41
Sepsis, G. 1.6g/kg	0.57
Control, G. 1.6g/kg	0.35
Sepsis, G. 2.4g/kg	>0.61
Control, G. 2.4g/kg	0.15

a.G. 0.8g/kg means that glucose was administered by the amount of 0.8g/kg. Glucose was administered by intravenous injection to sepsis and control groups of rats.

$\frac{\Delta IRI}{\Delta BS}$, the value obtained by dividing the IRI increase (ΔIRI) by the blood sugar increase (ΔBS) at 30 minutes after glucose loading, was defined as the Insulinogenic Index (I.I) to represent the insulin secretion of pancreatic β cells.

Table 9. Plasma glucagon levels after glucose administration

Group	Plasma glucagon levels (pg/ml, Mean \pm S.D., n=5)							
	Time after glucose administration							
	5	15	30(min)	1	2	4	6(hr)	
Sepsis, G. 0.8g/kg ^a	437 \pm 149	551 \pm 142	503 \pm 105	552 \pm 84	427 \pm 86	386 \pm 75	248 \pm 45	
Control, G. 0.8g/kg	94 \pm 35	121 \pm 43	42 \pm 6	88 \pm 33	131 \pm 81	71 \pm 28	101 \pm 54	
Sepsis, G. 0.8g/kg ^b	115 \pm 47	112 \pm 28	505 \pm 91	407 \pm 128	251 \pm 37	313 \pm 83	256 \pm 45	
Control, G. 0.8g/kg	49 \pm 27	39 \pm 10	32 \pm 5	102 \pm 46	113 \pm 60	161 \pm 39	55 \pm 22	
Sepsis, G. 1.6g/kg	237 \pm 33	395 \pm 56	360 \pm 28	267 \pm 80	308 \pm 58	310 \pm 107	291 \pm 77	
Control, G. 1.6g/kg	36 \pm 10	62 \pm 28	23 \pm 4	65 \pm 27	91 \pm 23	48 \pm 12	54 \pm 15	
Sepsis, G. 1.6g/kg	158 \pm 60	211 \pm 56	168 \pm 33	424 \pm 55	345 \pm 85	209 \pm 43	270 \pm 76	
Control, G. 1.6g/kg	91 \pm 42	100 \pm 58	136 \pm 64	185 \pm 127	149 \pm 76	108 \pm 52	154 \pm 61	
Sepsis, G. 2.4g/kg	294 \pm 96	350 \pm 66	240 \pm 55	162 \pm 51	224 \pm 53	365 \pm 196	334 \pm 118	
Control, G. 2.4g/kg	55 \pm 6	67 \pm 15	43 \pm 6	65 \pm 16	105 \pm 33	88 \pm 21	102 \pm 41	
Sepsis, G. 2.4g/kg	289 \pm 101	310 \pm 53	188 \pm 54	358 \pm 84	316 \pm 44	248 \pm 78	242 \pm 134	
Control, G. 2.4g/kg	147 \pm 44	114 \pm 78	101 \pm 31	198 \pm 50	149 \pm 42	142 \pm 51	102 \pm 43	

a, G. 0.8g/kg means that glucose was administered by the amount of 0.8g/kg; b, G. 0.8g/kg, RI. 0.8u/kg means that glucose and regular insulin were administered by the amount of 0.8g/kg and 0.8u/kg respectively. Glucose with or without regular insulin was administered by intravenous injection to sepsis and control groups of rats.

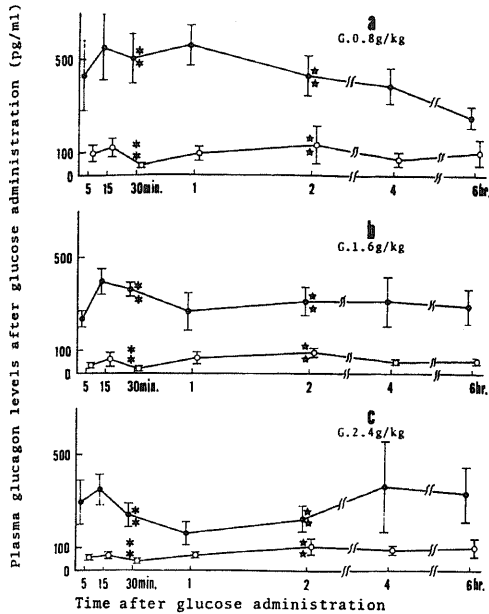


Fig. 16. Plasma glucagon levels after glucose administration.

●, sepsis group; ○, control group.

Each point represents a mean \pm S. D. of 5 rats.

***, ★★-★★: $p < 0.01$.

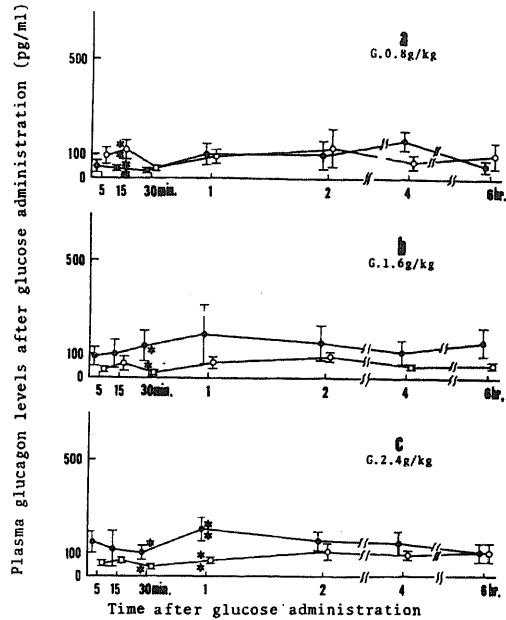


Fig. 18. Effects of insulin on plasma glucagon levels after glucose administration in the control group.

●, RI(+); ○, RI(-).

Each point represents a mean \pm S. D. of 5 rats.

***: $p < 0.01$; *-*: $p < 0.05$.

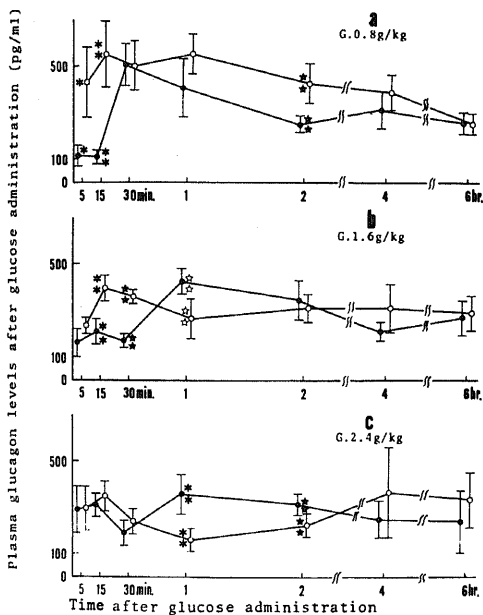


Fig. 17. Effects of insulin on plasma glucagon levels after glucose administration in the sepsis group.

●, RI(+); ○, RI(-).

Each point represents a mean \pm S. D. of 5 rats.

***, ★★-★★, ☆☆-☆☆: $p < 0.01$; *-*: $p < 0.05$.

3. ^{14}C グルコースの組織内分布

各組織それぞれ 1.0 g に分布すぬ ^{14}C の投与 ^{14}C 総量に対する割合を百分率で示す (表 10).

1) 肝臓における ^{14}C 分布 (図 19)

グルコース単独投与のものでは、グルコース 0.8 g/kg 投与のもので、sepsis 群は $1.54 \pm 0.08\%$, control 群は $2.98 \pm 0.22\%$, グルコース 1.6 g/kg 投与のもので、sepsis 群は $1.66 \pm 0.18\%$, control 群は $2.36 \pm 0.10\%$, グルコース 2.4 g/kg 投与のもので、sepsis 群は $1.64 \pm 0.19\%$, control 群は $2.17 \pm 0.40\%$ と分布する ^{14}C の割合は、sepsis 群が control 群に比較して有意に低かった。これにインスリンを併用すると、グルコース 0.8 g/kg 投与のもので、sepsis 群は $1.04 \pm 0.16\%$, control 群は $0.87 \pm 0.22\%$, グルコース 1.6 g/kg 投与のもので、sepsis 群は $0.85 \pm 0.03\%$, control 群は $0.52 \pm 0.08\%$, グルコース 2.4 g/kg 投与のもので、sepsis 群は $1.15 \pm 0.29\%$, control 群は $0.52 \pm 0.19\%$ と分布する ^{14}C の割合は減少し、この傾向は、control 群においてより著明なため、sepsis 群における ^{14}C 分布の割合が control 群より大きくなったが、両群間の差は、インスリン非使用の場合に比較して小さくなった。

2) 筋肉組織における ^{14}C 分布 (図 20)

グルコース単独投与のものでは、グルコース 0.8 g/kg 投与のもので、sepsis 群は $0.29 \pm 0.03\%$ 、control 群は $0.21 \pm 0.02\%$ 、グルコース 1.6 g/kg 投与のもので、sepsis 群は $0.24 \pm 0.02\%$ 、control 群は $0.17 \pm 0.01\%$ 、グルコース 2.4 g/kg 投与のもので、sepsis 群は $0.29 \pm 0.05\%$ 、control 群は $0.22 \pm 0.04\%$ と分布する ^{14}C の割合は、sepsis 群が control 群より大きくなった。これにインスリンを併用すると、グルコース 0.8 g/kg 投与のもので、sepsis 群は $0.35 \pm 0.04\%$ 、control 群は $0.31 \pm 0.05\%$ 、グルコース 1.6 g/kg 投与のもので、sepsis 群は $0.41 \pm 0.01\%$ 、control 群は $0.38 \pm 0.06\%$ 、グルコース 2.4 g/kg 投与のもので、sepsis 群は $0.37 \pm 0.07\%$ 、control 群は $0.44 \pm 0.07\%$ と分布する ^{14}C の割合は増加すると共に、sepsis, control 両群間に有意差は認められなくなった。

3) 脂肪組織における ^{14}C 分布 (図 21)

グルコース単独投与のものでは、グルコース 0.8 g/kg 投与のもので、sepsis 群は $0.22 \pm 0.02\%$ 、control 群は $0.13 \pm 0.03\%$ 、グルコース 1.6 g/kg 投与のもので、sepsis 群は $0.17 \pm 0.05\%$ 、control 群は $0.12 \pm 0.03\%$ 、グルコース 2.4 g/kg 投与のもので、sepsis 群は $0.17 \pm 0.04\%$ 、control 群は $0.11 \pm 0.01\%$ と分布する ^{14}C の割合は、sepsis 群が control 群より大きくなった。これにインスリンを併用すると、グルコース 0.8 g/kg 投与のもので、sepsis 群は $0.25 \pm 0.02\%$ 、control 群は $0.17 \pm 0.02\%$ 、グルコース 1.6 g/kg 投与のもので、sepsis 群は $0.15 \pm 0.03\%$ 、control 群は $0.11 \pm 0.01\%$ 、グルコース 2.4 g/kg 投与のもので、sepsis 群は $0.16 \pm 0.04\%$ 、control 群は $0.15 \pm 0.05\%$ となり、分布する ^{14}C の割合は、インスリンの使用により、ほとんど影響を受けなかった。

Table 10. Rate of distribution of ^{14}C per gram of various tissue

Group	Rate of distribution of ^{14}C (% , Mean \pm S.D., n=6)		
	Liver	Skeletal muscle	Adipose tissue
Sepsis, G. 0.8g/kg ^a	1.54 ± 0.08	0.29 ± 0.03	0.22 ± 0.02
Control, G. 0.8g/kg	2.98 ± 0.22	0.21 ± 0.02	0.13 ± 0.03
Sepsis, G. 0.8g/kg ^b RI. 0.8u/kg	1.04 ± 0.16	0.35 ± 0.04	0.25 ± 0.02
Control, G. 0.8g/kg RI. 0.8u/kg	0.87 ± 0.22	0.31 ± 0.05	0.17 ± 0.02
Sepsis, G. 1.6g/kg	1.66 ± 0.18	0.24 ± 0.02	0.17 ± 0.05
Control, G. 1.6g/kg	2.36 ± 0.10	0.17 ± 0.01	0.12 ± 0.03
Sepsis, G. 1.6g/kg RI. 1.6u/kg	0.85 ± 0.06	0.41 ± 0.01	0.15 ± 0.03
Control, G. 1.6g/kg RI. 1.6u/kg	0.52 ± 0.08	0.38 ± 0.06	0.11 ± 0.01
Sepsis, G. 2.4g/kg	1.64 ± 0.19	0.29 ± 0.05	0.17 ± 0.04
Control, G. 2.4g/kg	2.17 ± 0.40	0.22 ± 0.04	0.11 ± 0.01
Sepsis, G. 2.4g/kg RI. 2.4u/kg	1.15 ± 0.29	0.37 ± 0.07	0.16 ± 0.04
Control, G. 2.4g/kg RI. 2.4u/kg	0.52 ± 0.19	0.44 ± 0.07	0.15 ± 0.05

a, G. 0.8g/kg means that ^{14}C -glucose was administered by the amount of 0.8g/kg; b, G. 0.8g/kg, RI. 0.8u/kg means that ^{14}C -glucose and regular insulin were administered by the amount of 0.8g/kg and 0.8u/kg respectively. 16 hours after operation, ^{14}C -glucose with or without regular insulin was administered to each rat by intravenous injection. One hour after injection, these rats were sacrificed and then amounts of ^{14}C per gram of various tissue were counted and represented as a percentage of the total amounts of administered ^{14}C .

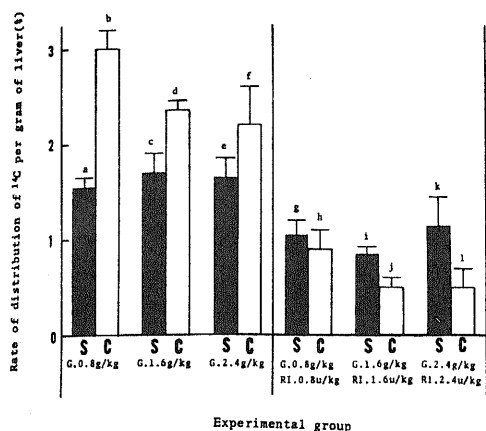


Fig. 19. Rate of distribution of ¹⁴C per gram of liver. 16 hours after operation, ¹⁴C-glucose with or without regular insulin was administered to each rat by intravenous injection. 1 hour after injection, these rats were sacrificed, then amounts of ¹⁴C per gram of liver were counted and represented as a percentage of the total amounts of administered ¹⁴C.

S. means sepsis group of rats; C. means control group of rats.

G. 0.8 g/kg means that ¹⁴C-glucose was administered by the amount of 0.8 g/kg; G. 0.8 g/kg, RI. 0.8 u/kg means that ¹⁴C-glucose and regular insulin were administered by the amount of 0.8g/kg and 0.8 u/kg respectively. Each group represents a mean ± S. D. of 6 rats. a - b, c - d, i - j, k - l, a - g, b - h, c - i, d - j, f - l: p < 0.01; e - f, e - k: p < 0.05.

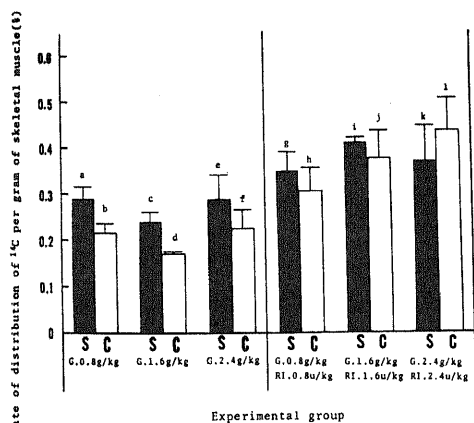


Fig. 20. Rate of distribution of ¹⁴C per gram of skeletal muscle.

Each group represents a mean ± S. D. of 6 rats. a - b, c - d, c - i, d - j, f - l: p < 0.01; e - f, a - g, b - h: p < 0.05.

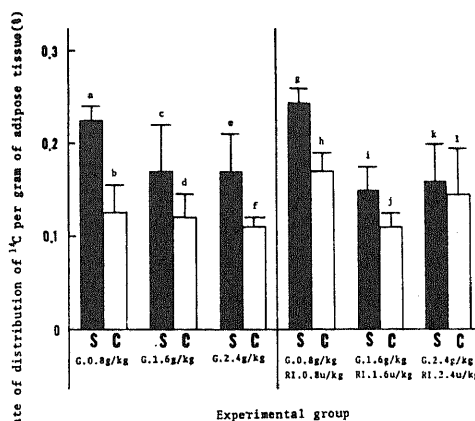


Fig. 21. Rate of distribution of ¹⁴C per gram of adipose tissue.

Each group represents a mean ± S. D. of 6 rats. a - b, g - h: p < 0.01; i - j, e - f: p < 0.05.

考 察

血液ないし組織液中に、病原性細菌、あるいはそれらのトキシンが存在する状態を sepsis と呼び、循環系のみならず“a disease of disordered metabolic control”¹²⁾と言われる如く、代謝系においても、異常な病態をとることが知られている。

Sepsis を循環系から見ると、はじめには、軽度の血圧低下、心拍出量の増加、末梢血管抵抗の低下が見られる hyperdynamic state と呼ばれる病態を呈し¹³⁾、この状態より漸次進行し、生体の恒常性が著しく損なわれるようになると、血圧低下、心拍出量減少、末梢血管抵抗の上昇がみられる hypodynamic state に移行する¹³⁾¹⁴⁾。

代謝面よりみると、sepsis では、発熱、防御反応、組織の修復のために、感染巣とは直接関係のない末梢組織においても、エネルギー需要の亢進が認められる²⁾¹³⁾¹⁵⁾。また、グルココルチコイド、カテコラミン、グルカゴンの分泌増加²⁾¹⁵⁾¹⁶⁾のため、肝臓におけるグルコースの新生、放出が促進され、血糖は正常ないし高値を示す²⁾⁷⁾¹⁷⁾。一方、インスリンの分泌は、初期よりハイレベルにあり⁷⁾¹⁷⁾、このため、脂肪組織においては、脂肪の沈着¹⁷⁾¹⁸⁾と分解抑制¹⁹⁾²⁰⁾が起り、肝臓においては、中性脂肪の沈着が認められる¹⁵⁾²¹⁾。また、肝臓におけるグルコース新生の素材として、筋組織由来のアラニンが利用される³⁾¹⁵⁾²²⁾ため、筋蛋白の異化亢進が認められる³⁾¹⁵⁾²³⁾と報告されている。このような、エネルギー需要の増大とグルコース新生の異常な亢進、筋蛋白の異化亢進が、sepsis の early stage の病態であり、循環系

より見た hyperdynamic state に一致する。

この early stage が遷延すると、細胞内代謝障害²⁾によって、肝臓におけるグルコースの新生が阻害され²⁾²⁴⁾、グリコーゲンの涵濁⁷⁾と相まって、末梢における一貫したグルコース利用の亢進^{2)7)25)~27)}のため、相対的エネルギー不足が惹起され、この結果、低血糖、低インスリン血症が招来される²⁾⁷⁾。これが sepsis の late stage、即ち循環系よりみた hypodynamic state の代謝動態である。

Sepsis の late stage において、グルコース及びインスリンを投与することは、不足するエネルギーの補給という面で合目的であり、代謝賦括剤として、またショックに対する耐性強化の面から効果的であったと報告されている²⁾⁴⁾⁵⁾²⁰⁾²⁸⁾²⁹⁾。

一方、グルコース新生の亢進、高インスリン血症の認められる sepsis の early stage におけるグルコース及びインスリンの投与については、臨床的には、エネルギー補給、組織修復の面で効果を認めるものの、投与されたグルコースの利用効率や代謝動態、インスリンに対する response の問題など、未だ不明な点が多く、臨床のみならず、より臨床に即した実験的検討が必要であると考えられる。

今回、著者が実験に使用したモデルは、臨床病態と必ずしも一致しない面のある。エンドトキシン注入によるもの⁴⁾、生菌の静注によるもの^{30)~32)}、生菌の腹腔内注入によるもの³³⁾³⁴⁾、糞便の腹腔内注入によるもの²⁸⁾²⁹⁾などを避け、より臨床類似の病態を呈する、盲腸結紮、穿孔による方法を採用し、本研究に使用した Wichter-
man⁷⁾、平澤ら⁸⁾³⁵⁾によれば、腹膜炎作成後、6時間から8時間で血液細菌培養および浸出液細菌培養が陽性にでるとされており、sepsis の early stage のモデルとして適当と考えられた。control としては、開腹して盲腸を取り出した後、収納したものを用い、麻酔、開腹操作による影響を排除すぬように努めた。

まず sepsis の parameter として、血糖値、血清インスリン値、血漿グルカゴン値を測定し、control と比較した。成績 I, 2, 1) に示す如く sepsis 群の血糖値が処置後4時間まで上昇、ピークを示し、その後8時間目まで減少、以後は24時間まで、control 群と同様に推移したが、これは、ラットが、いわゆるエンドトキシンショックの状態ではないことを表わしている。sepsis, control 両群にみられた処置後6時間の血清インスリン値の上昇は、麻酔、開腹の影響によるものと考えられるが、sepsis 群においては、12時間目より、再び血清インスリン値の著明な上昇がみられた。また、血漿グルカゴン値は、control 群で概ね変動なく推移するのに比べ、sepsis 群では、6時間目まで上昇がみられ、以後

も高値のままで推移した。以上の結果より、本実験においては、処置後約6時間で sepsis 状態が完成し、著者がいくつかの検索を行った処置後16時間目のラットは、sepsis の early stage の安定した状態にあるものと推定された。

グルコースの代謝は、数種の代謝経路が密接に関連し合っているが、解糖、TCA サイクル、糖新生、グリコーゲン合成、グリコーゲン分解に大別することができる³⁶⁾。グルコースの代謝の最終産物としてのCO₂に着目し、呼吸¹⁴C O₂の累積回収曲線を算出することにより、グルコースの酸化率を検討したが、Kinney, Long らは、ヒトにグルコースを点滴静注し、呼出された¹⁴C O₂をキャノピーを用いた閉鎖式回路で回収し、¹⁴C の放射活性を連続計測することにより³⁷⁾、sepsis では、グルコースの酸化が亢進すると報告している³⁸⁾。著者の実験においても、グルコースの単独投与で、呼吸中¹⁴C O₂は、sepsis 群が常に control 群より高値を示しており、sepsis 時におけるグルコースの酸化の亢進が認められた。また、sepsis, control 両群とも、投与するグルコースの増量と共に、酸化されるグルコースの絶対量は増加したが、酸化率は漸次減少し、この減少傾向は、control 群においてより著明である印象を受けた。このことから、生体の酸化し得るグルコースの絶対量の限界の存在が推察されるが、この限界は sepsis 時には、上昇するものと考えられた。

次に、インスリンを併用して、グルコースの酸化率を検討した。インスリンの主たる target organ は肝臓、筋肉組織、脂肪組織である³⁹⁾。肝臓では、グルコースの細胞膜透過性に影響せず、グリコーゲン合成の促進、分解の抑制、アラニンよりのグルコース新生を抑制する働きが知られている^{39)~41)}。筋肉組織では、グルコースの細胞膜透過性の律速、グリコーゲン合成の促進、分解を抑制する働きが知られている³⁹⁾⁴⁰⁾⁴²⁾。脂肪組織では、グルコースの細胞膜透過性の律速、グリコーゲン合成の促進、分解の抑制、取り込まれたグルコースよりの脂肪新生の促進と分解を抑制する働きが知られている³⁹⁾⁴⁰⁾⁴³⁾。

Sepsis 群で、グルコースの投与にインスリンを併用すると、グルコース投与0.8 g/kg, 1.6 g/kg のものでは酸化の亢進が認められず、2.4 g/kg 投与のもので、酸化の亢進が認められたが、このことより、sepsis 時においても、インスリンの併用によって、グルコースの酸化を促進し得ることが推測された。この効果は、投与するグルコースとインスリンの比率よりも、インスリンの絶対量による可能性が高いものと考えられた。一方、control 群においては、グルコースの投与量にかかわらず、インスリン併用の有無で、グルコースの酸

化率に有意差を認めなかったが、正常では、グルコースの over loading それ自体が、酸化促進の因子となり、外因性のインスリン投与により律速される余地のない状態にあるものと推測することができる。

続いて、前記の結果をふまえ、グルコース静注投与後の、血糖値、糖処理係数、血清インスリン値、Insulinogenic Index、血漿グルカゴン値を検討した。

グルコース単独投与における血糖値は、投与後1時間以降は、sepsis 群が control 群より高く推移し、また、グルコース単独投与後の糖処理係数K値も、グルコースの投与量にかかわらず、sepsis 群が control 群より低値を示した。こうした耐糖能低下の原因としては、インスリン分泌の低下と抗インスリン物質の増加のふたつの因子が想定される。本実験でのグルコース投与後の血清インスリン値は常に sepsis 群で高値をとり、Insulinogenic Index からみたインスリン分泌反応も著明な亢進を示していた。一方、抗インスリンホルモンであるグルカゴンは、sepsis 群において、絶えず control 群の4~5倍という著明な高値をとり続け、グルコース2.4g/kg 投与時に、やや分泌が抑制される傾向を示すものの、血糖値との相関はインスリンに見られたような明確なものではなかった。以上の事実は、sepsis 時における耐糖能低下の原因が、抗インスリン物質の作用にあることを示しているが、このようなインスリン分泌亢進状態に、更に外因性のインスリンを投与しても、はたして、有効な作用を期待し得るであろうか。その検索の目的で著者は、インスリンを併用した I V -GTT を試みたが、その結果では、sepsis 群においてもK値の著明な改善と血糖の降下が確認され、耐糖能の低下している sepsis 状態においても、抗インスリン物質の作用を上まわる量のインスリン投与を行えば、充分その効果が得られるものと推察された。

ところで、投与されたグルコースの全てが、CO₂に酸化されるわけではなく、各臓器で様々な代謝をうけることが知られている。そこで、グルコース静注後1時間でラットを屠殺し、肝臓、筋肉組織、脂肪組織に分布する¹⁴Cの割合を比較検討した。

血糖は肝臓におけるグルコースの取り込みや放出の一次刺激となり、肝臓でのグルコースの取り込みの大部分は、グルコーゲンに合成され貯蔵される⁴¹⁾。また、sepsis 時、肝臓においてはケトン体の合成が抑制され^{42)~46)}、中性脂肪が沈着する⁴⁵⁾⁴⁷⁾⁴⁸⁾と報告されている。本実験では、グルコースの単独投与で、肝臓に分布する¹⁴Cの割合は、sepsis 群の方が control 群より低い値をとったが、これは、control 群では、過剰なグルコースがグリコーゲンとして肝臓に貯蔵されるが、sepsis 群では、末梢におけるグルコースの取り込みが増加して

いるため、グリコーゲンに転換される絶対量が少なくなったためと推察することができる。一方、インスリンの併用により、sepsis, control 両群とも肝臓に分布する¹⁴Cの割合は低下したが、この現象は、肝臓におけるインスリンのグリコーゲン合成作用を考えれば、一見不可解である。しかし、インスリンの使用により、末梢でのグルコース取り込みが増加し、多くのグルコースが、末梢において、グリコーゲンに転換、貯蔵されたと考えれば説明することができる。

骨格筋におけるエネルギーは、主にグリコーゲン、トリグリセライドの形で貯蔵されており、運動に際しては、まずグリコーゲンの好氣的解糖が起こり、続いてトリグリセライド、血中の遊離脂肪酸および血中グルコースをエネルギー源として利用することが知られている⁴²⁾。グルコースの単独投与で、常に sepsis 群において筋肉組織に分布する¹⁴Cの割合が多かったことより、sepsis においては、エネルギー需要の亢進のため、筋におけるグルコースの取り込みが増加するものと推測された。これにインスリンを併用すると、sepsis, control 両群とも分布する¹⁴Cの割合が増加したが、インスリンの作用で、筋細胞におけるグルコースの膜透過性が亢進し、グルコースがグリコーゲンに転換されて、筋肉組織内に貯蔵される割合が増加したものと推測された。なお、sepsis, control 両群とも、インスリンの投与により、分布する¹⁴Cの割合がほぼ等しくなることが認められたが、このことから、sepsis 時においても、インスリンの併用によって、筋肉組織でのグルコース代謝が正常化されると考えることができよう。

脂肪組織では、グルコースの単独投与で、分布する¹⁴Cの割合は、常に sepsis 群が control 群より高値を示したが、これより、sepsis では投与されたグルコースの過剰分は、脂肪組織中で、中性脂肪またはグリコーゲンに転換されて貯蔵される傾向が強いと推測された。また、インスリンの併用によっても、sepsis, control 両群とも分布する¹⁴Cの割合に変化はなく、sepsis 群が control 群より高い傾向は変わらなかった。このことより、本実験におけるインスリンの使用は、脂肪組織におけるグルコースの代謝には影響を与えないものと推論された。

結 論

ラットを用い、実験的腹膜炎による sepsis モデルを作成し、sepsis の early stage におけるグルコースの代謝を検討し、以下の結果が得られた。

1) Sepsis ラットでは、24時間の観察で、高インスリン血症及び高グルカゴン血症と一過性の高血糖が認められた。

2) Sepsis 群では、呼気中¹⁴C O₂ 累積回収率から見たグルコース酸化の亢進が認められ、これはインスリンの併用により、更に亢進することが判明した。また両群とも投与グルコース量の増量とともに、酸化されるグルコースの絶対量は増加したが、酸化率は逆に次第に低下した。

3) Sepsis 群では control 群より、グルコース投与後のインスリン分泌は、亢進しており、同時に著明な高グルカゴン血症を伴っていた。インスリンの併用投与により、いずれの群においても、初期の高血糖は速かに消滅し、糖処理係数K値の上昇が見られた。また血漿グルカゴン値は、インスリンの使用により、増加する傾向が見られた。

4) 肝臓に分布する¹⁴C の割合は、グルコース単独投与では、sepsis 群が control 群より少なかったが、インスリンの併用により、両群とも¹⁴C は減少し、両群間の差は少なくなった。

5) 筋肉組織に分布する¹⁴C の割合は、グルコース単独投与では、sepsis 群が control 群より多くなる傾向を認め、インスリンの併用により、両群とも、分布する¹⁴C の割合は増加し、両群間に差が見られなくなった。

6) 脂肪組織に分布する¹⁴C の割合は、グルコース単独投与では、sepsis 群が control 群より多くなる傾向を認めた。なおインスリンの併用によっても、¹⁴C 分布の割合は影響を受けなかった。

以上の結果から、sepsis 群ではその early stage においては、グルコースの酸化が亢進しているため、充分量のグルコース投与が必要であり、抗インスリン物質の増加による耐糖能の低下に対しては、大量のインスリン投与が有効であると考えられた。なお肝臓、筋肉と脂肪組織では、インスリンの効果が認められたが、その意義については、今後の検討が必要と考えられた。

稿を終るに臨み、終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜りました恩師宮崎逸夫教授に深甚の謝意を表します。また終始御助言、御支援を頂きました藤田秀春博士に心から感謝いたします。

なお本論文の要旨は、第 18 回日本外科代謝栄養学会(昭和 56 年、松本)及び第 23 回完全静脈栄養研究会(昭和 57 年、東京)に発表した。

文 献

1) 山田実比古・和田誠・西正晴・小山春海・日置縞士郎・山本政勝：術後重症感染症合併例に対する高カロリー輸液一特にインシュリンの投与効果について。外科と代謝・栄養, 16, 24 (1982)。

2) 玉熊正悦：エンドトキシンショック。術後代謝研究会誌, 13, 509 - 510 (1978)。

3) 戸次敏敏・松嶋喬・藤政浩志・佐々木孝之・酒井清太郎・武岡旭明・溝手博義・掛川暉夫：管理中に耐糖能低下を来し、高血糖を示した症例に対するインスリン使用法の検討。外科と代謝・栄養, 16, 19 (1982)。

4) Hinshaw, L. B., Peyton, M. D. & Archer, L. T.: Prevention of death in endotoxin shock by glucose administration. Surg. Gynecol. Obstet., 139, 851 - 859 (1974)。

5) Manny, J., Schiller, M. & Manny, N.: Beneficial effect of glucose - insulin - potassium following endotoxemia. Surg. Forum., 28, 88 - 90 (1977)。

6) Askanazi, J., Carpentier, Y. A., Elwyn, D. H., Nordenström, J., Jeevanandam, M., Rosenbaum, S. H., Gump, F. E. & Kinney, J. M.: Influence of total parenteral nutrition on fuel utilization in injury and sepsis. Ann. Surg., 191, 40 - 46 (1980)。

7) Wichterman, K. A., Chaudry, I. H. & Baue, A. E.: Studies of peripheral glucose uptake during sepsis. Arch. Surg., 114, 740 - 745 (1979)。

8) 平澤博之・小高通夫・小林弘忠・大川昌権・添田耕司・林春幸・菅井桂雄・佐藤博：Sepsis に続発した multiple organ failure に対する ATP - MgCl₂ による治療。救急医学, 4, 665 - 674 (1980)。

9) Jeffay, H. & Alvarez, J.: Liquid scintillation counting of carbon - 14. Use of ethanolamine - ethyleneglycolmonomethylether - toluene. Anal. Chem., 33, 612 - 615 (1961)。

10) Lundbeak, K.: The intravenous - glucose - tolerance test. Triangle., 6, 194 - 198 (1964)。

11) 金井泉・金井正光：臨床検査法提要, 第 28 版, XV - 29 - 30 頁, 東京, 大阪, 京都, 金原出版, 1978。

12) Siegel, J. H., Cerra, F. B., Coleman, B., Giovanini, I., Shetye, M., Border, J. R. & Mcmenay, R. H.: Physiological and metabolic corrections in human sepsis. Surg., 86, 163 - 193 (1979)。

13) 望月英隆・玉熊正悦：Sepsis ならびに septic shock と輸液。救急医学, 4, 513 - 520 (1980)。

14) Winslow, E. J., Loeb, H. S., Rahimtoola, S. H., Kamath, S. & Gunnar, R. M.: Hemodynamic studies and results of therapy in 50 patients with bacteremic shock. Am. J. Med., 54, 421 - 432 (1973)。

15) Beisei, W. R. & Wannemacher, R. W.:

- Invited review. Gluconeogenesis, ureagenesis and ketogenesis during sepsis. *J. Par. Ent. Nutr.*, 4, 277 - 285 (1980).
- 16) George, D. T., Rayfield, E. J. & Wannemacher, R. W.: Altered glucoregulatory hormones during acute pneumococcal sepsis in the rhesus monkey. *Diabetes*, 23, 544 - 549 (1974).
- 17) Ryan, N. T., Blackburn, G. L. & Clowes, G. H. A.: Differential tissue sensitivity to elevated endogenous insulin levels during experimental peritonitis in rats. *Metabolism*, 23, 1081 - 1089 (1974).
- 18) Long, C. L.: Energy balance and carbohydrate metabolism in infection and sepsis. *Am. J. Clin. Nutr.*, 30, 1301 - 1310 (1977).
- 19) O' Donnell, T. F., Clowes, G. H. A., Blackburn, G. L., Ryan, N. T., Benotti, P. N. & Miller, J. D. B.: Proteolysis associated with a deficit of peripheral energy fuel substrates in septic man. *Surg.*, 80, 192 - 200 (1976).
- 20) Clowes, G. H. A., O' Donnell, T. F., Ryan, N. T. & Blackburn, G. L.: Energy metabolism in sepsis. Treatment based on different patterns in shock and high output stage. *Ann. Surg.*, 179, 684 - 696 (1973).
- 21) Mukherjee, K. L., Bhattacharryya, A. K. & Smith, R. M.: Changes in the lipid metabolism of mice with lethal staphylococcus aureus septic shock. *Can. J. Surg.*, 16, 45 - 51 (1973).
- 22) Elwyn, D. H., Kinney, J. M., Jeevanandam, M., Gump, F. E. & Broell, J. R.: Influence of increasing carbohydrate intake on glucose kinetics in injured patients. *Ann. Surg.*, 190, 117 - 127 (1979).
- 23) Blackburn, G. L., Moldawer, L. L., Usui, S., Bothe, A., O'Keefe S. J. D. & Bistrian, B. R.: Branched chain amino acid administration and metabolism during starvation, injury, and infusion. *Surg.*, 86, 307 - 315 (1979).
- 24) 杉浦有重: エンドトキシンショック時の肝血行動態並びに糖代謝に関する研究. 日外誌, 79, 453 (1978).
- 25) 百瀬健彦: 消化器手術と輸液. 輸液と栄養, 5, 1 - 4 (1981).
- 26) Filkins, J. P.: Phases of glucose dyshomeostasis in endotoxicosis. *Circ. Shock*, 5, 347 (1978).
- 27) Merrill, G. F., Spittzer, J. J.: Glucose and lactate kinetics in guinea pigs following E. Coli endotoxin administration. *Circ. Shock*, 5, 11 (1978).
- 28) 正司政夫: エンドトキシンショックにおけるエネルギー代謝の研究. 十全医学会誌, 86, 220 - 231 (1977).
- 29) 小方卓・佐伯守洋・秋山洋・遠藤昌夫・勝俣慶三・横山清七・三富利夫・沢村貞昭: 実験的 septic shock における輸液療法の検討 (第2版) —GIK療法を中心に—. 術後代謝研究会誌, 13, 62 - 65 (1978).
- 30) Hinshaw, L. B., Benjamin, B., Holmes, D. D.: Responses of the baboon to live Escherichia coli organisms and endotoxin. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 145, 1 - 11 (1977).
- 31) Postel, J. & Schloerb, P. R.: Metabolic effects of experimental bacteremia. *Ann. Surg.*, 185, 475 - 480 (1977).
- 32) 菱川浩志・細江志郎・沼田稔・林四郎: 大腸菌生菌静注に伴う糖質代謝の変化. 術後代謝研究会誌, 13, 52 - 56 (1978).
- 33) Browne, M. K. & Leslie, G. B.: Animal models of peritonitis. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 143, 738 - 740 (1976).
- 34) Bartlett, J. G., Olderdonk, A. B. & Louie, T.: A review lessons from an animal model of intra-abdominal sepsis. *Arch. Surg.*, 113, 853 - 857 (1978).
- 35) 平澤博之・小林弘忠: Sepsis 研究のための実験モデルについて. 外科, 41, 616 - 617 (1979).
- 36) 吉竹毅: 術後代謝の基礎と臨, 第1刷, 55 - 58頁, 東京, 真興交易医書出版部, 1979.
- 37) Kinney, J. M., Morgan, A. P., Domingos, F. J. & Gildner, K. J.: A method for continuous measurement of gas exchange and expired radioactivity in acutely 3 patients. *Metabolism*, 13, 205 - 211 (1964).
- 38) Long, C. L., Kinney, J. M. & Geiger, J. W.: Nonsuppressability of gluconeogenesis by glucose in septic patients. *Metabolism*, 25, 193 - 201 (1976).
- 39) 河野哲郎: インシュリン. 蛋白質 核酸 酵素, 24, 364 - 377 (1979).
- 40) 宇井理生: 血糖調節の機構. 蛋白質 核酸 酵素, 24, 169 - 191 (1979).
- 41) 永井克也: 肝・腎. 蛋白質 核酸 酵素, 24, 202 - 213 (1979).
- 42) 谷口直之・大野秀樹: 筋肉運動と糖代謝—エネルギー源の利用とその調節を中心として—. 蛋白質 核酸 酵素, 24, 418 - 424 (1979).
- 43) 奥田拓道: 脂肪組織. 蛋白質 核酸 酵素, 24, 231 - 235 (1979).
- 44) Neufeld, H. A., Pace, J. A. & White F. E.:

The effect of bacterial infections on ketone concentrations in rat liver and blood and on free fatty acid concentrations in rat blood. *Metabolism*, **25**, 877 - 884 (1976).

45) **Pace, J. A., Beall, F. A. & Neufeld, H. A.** : Alterations in carnitine acylation states in *S. pneumoniae* infected rats. *Fed. Proc.*, **36**, 788 (1977).

46) **Wannemacher, R. W., Neufeld, H. A. & Canonico, P. G.** : Hepatic gluconeogenic capacity and rate during pneumococcal infection in rats.

Fed. Proc., **35**, 343 (1976).

47) **Canonico, P. G., Ayala, E. & Rill, W. L.** : Effects of pneumococcal infection on rat liver microsomal enzymes and lipogenesis by isolated hepatocytes. *Am. J. Clin. Nutr.*, **30**, 1359 - 1363 (1977).

48) **Canonico, P. G., White, J. D. & Powanda, M. C.** : Peroxisome depletion in rat liver during pneumococcal sepsis. *Lab. Invest.*, **33**, 147 - 150 (1975).

Experimental Study of the Utilization of glucose in Sepsis Tsukasa Ohto, Department of Surgery (II), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa, 920 - J. Juzen Med. Soc., 91, 489-511 (1982)

Key words: Sepsis, Glucose metabolism, Cumulative withdrawal rate of expired $^{14}\text{CO}_2$.

Abstract

The glucose metabolism and utilization of administered glucose in the early stage of sepsis were studied using male Wistar rats. Animals were divided into 2 groups; a sepsis group with experimentally induced peritonitis by cecal ligation and perforation and a control group whose abdomens were opened, caeca pulled out and replaced. The blood sugar levels, serum insulin levels, plasma glucagon levels, cumulative withdrawal rates of expired $^{14}\text{CO}_2$ of administered ^{14}C -glucose and distribution rates of ^{14}C in the liver, skeletal muscle and adipose tissue were measured to comparatively investigate the effect of combined administration of insulin with glucose in both groups. Evaluation during 24 hours after experimental manipulation showed hyperglycemia 4 hours after the operation with a marked elevation of serum insulin and plasma glucagon in the sepsis group. The dosage of glucose was varied to 0.8g/kg, 1.6g/kg, 2.4g/kg. The cumulative withdrawal rate of expired $^{14}\text{CO}_2$ of administered ^{14}C -glucose was higher in the sepsis group, regardless of the dosage. Combined administration of regular insulin with glucose, one unit per gram of glucose, caused an increment of the cumulative withdrawal rate of expired $^{14}\text{CO}_2$ only in the sepsis group with 2.4g/kg glucose+2.4U/kg regular insulin dosage, as compared with the 2.4g/kg glucose group without insulin. No increase occurred in other sepsis and control group even under insulin treatment. Despite significant enhancement of insulin secretion after glucose administration in the sepsis group, the assimilation constant-K value was lower in this group which was, however, significantly improved by insulin treatment. Administration of a sufficient amount of insulin seemed to improve glucose assimilation even in a septic state. ^{14}C distribution in the liver was lower in the sepsis group than in the control group, regardless of the amount of administered glucose. Insulin treatment reduced ^{14}C distribution in both the sepsis and the control group, making the difference between them smaller. ^{14}C distribution in the skeletal muscle was higher in the sepsis group than in the control group, regardless of the glucose dosage. Insulin treatment, however, increased its distribution in both the sepsis and the control group, especially in the latter with eventual loss of difference between them. ^{14}C distribution in the adipose tissue increased in the sepsis group regardless of the glucose dosage. Insulin treatment failed to produce any change in the difference between the sepsis and the control group. Insulin thus proved effectless on ^{14}C distribution in the adipose tissue.