

成人と幼児における術前経口炭水化物負荷による 術中糖脂質代謝の検討

衣川 智子

神奈川歯科大学大学院歯学研究科全身管理医歯学講座

(受付：2020年4月1日, 受理：2020年4月17日)

緒言

術前の絶飲食ガイドラインでは、「年齢を問わず軽食の摂取は麻酔導入6時間前まで、清澄水の摂取は麻酔導入2時間前まで」が推奨されている¹⁾。これは、長時間の絶飲食と比較して胃内容液量は不変かあるいは減少し、胃内容液 pH はすべての研究において変わらないことから、誤嚥の危険性は増加しないからである¹⁾。しかし、術前の絶飲食により、肝臓においてグリコーゲンから脂肪が動員されるが^{2,3)}、貯蔵されたグリコーゲン量は一日に必要とされる基礎代謝量以下であり、筋肉におけるタンパク質の異化が亢進しケトン体が増加する^{4,5)}。また、この場合、術後に血糖値を正常に維持するためには、インスリン抵抗性の増加のために8倍のインスリンが必要とされる⁵⁾。

Enhanced recovery after surgery (ERAS) プログラムでは、12.6% 経口炭水化物飲料を手術前日の深夜までに800 mL、手術当日は麻酔開始2時間前までに400 mL 飲用させる。これにより、インスリン分泌が増加し、グリコーゲン量の維持、タンパク質の分解抑制、および異化ホルモン（コルチゾール、カテコラミン）の分泌が抑制され、異化が抑制される⁶⁻¹⁰⁾。システマティックレビューやメタ解析でも、術後のインスリン抵抗性の低下が示されている一方、在院日数の短縮、術後感染の減少、筋肉量および筋力の維持、術後

悪心嘔吐の減少に関しては明らかな有効性は示されていない⁶⁻¹²⁾。また、術中のブドウ糖投与の必要性については記載されていない。

手術侵襲に対する内分泌・代謝系のストレス応答の結果インスリン分泌が低下し、インスリン感受性が抑制され、異化ホルモンの分泌が増加して糖利用が低下し糖新生が亢進するため、血糖値が上昇する^{13,14)}。そのため、ブドウ糖投与により術中異常高血糖が発生し、周術期合併症のリスクが増加するとの報告がある^{15,16)}。一方、術中にブドウ糖を投与することにより異化を抑制する報告は多く、術中に低用量のブドウ糖輸液を行うと、血糖値を大幅に上昇させることなく血中ケトン体量や遊離脂肪酸 (FFA) 量の増加が抑制され、インスリン量が増加することが報告されている^{4,5,13,14,17)}。術前経口炭水化物負荷の効果については、日本では ERAS プログラムに記された 12.6% 経口炭水化物飲料ではなく 18% 経口炭水化物飲料 (Arginaid Water[®]; ネスレ日本株式会社 ネスレヘルスサイエンスカンパニー, 東京) が発売されており、手術2時間前までに500 mL または 650 mL の飲用で麻酔前の血中ケトン体量および FFA 量が低下し、異化が抑制されることが報告されている^{18,19)}。しかし、術中の異化は手術侵襲や麻酔法および出血や体温による影響を受けるため、これらを一定にしたうえでの糖脂質代謝を評価した研究はない。また、ERAS プログラムでは、

* 責任著者連絡先：〒 238-8580 神奈川県横須賀市稲岡町 82 番地
神奈川歯科大学大学院歯学研究科全身管理医歯学講座
森本佳成
e-mail: morimoto@kdu.ac.jp

術前に合計 1,200 mL の飲用を指示しているが、欧米人に比較して体格の小さいアジア人ではすべてを飲用することは困難である。Arginaid Water[®] の使用説明書では、一日の摂取目安量は 1 パック (125 mL) とされているので²⁰⁾、実際に飲用可能な量を飲用したうえで術中の糖脂質代謝および栄養指標の評価を行った研究はない。また最近では、インスリン感受性に影響を及ぼす因子としてアディポサイトカインが注目されているが、術前経口炭水化物負荷の有無によりこれらの因子が手術中にどのように変動するかは不明である。

一方、乳幼児や小児では長時間の絶飲食は低血糖を誘発する危険性があるため、「人工乳の摂取は 6 時間前まで、母乳は 4 時間前まで、清澄水は 2 時間前まで」と、小児では術前の絶飲食時間は成人よりも短く設定されている¹⁾。乳児や小児の術前絶飲食について、Bonfont らは 7 歳以上の小児では十分なグリコーゲン量があり糖新生が生じるために、脂肪動員はおこりにくいと報告した²¹⁾。一方、7 歳以下の小児ではグリコーゲンの貯蔵量が少なく糖新生が十分ではないのでケトン体生成が早期に起こるとの報告や、これらは 1 歳以下の乳児で起こりやすいとの報告がみられる²²⁻²⁵⁾。しかし、これらの研究は、必ずしも現在の術前絶飲食ガイドラインに則した管理を行っているものではない。Morimoto らは、血糖および β -ヒドロキシ酪酸のみを測定できる簡易装置を用いた研究で、術前絶飲食により 3 か月児では血中 β -ヒドロキシ酪酸は上昇しないのに対し 1 歳児では大幅な上昇をきたすと報告したが、各症例において術前の飲水状況や麻酔中の管理等の条件が異なる点や、アセト酢酸および他の異化に関連する因子が検討されていないので、総合的な代謝の状況は判断できない²⁶⁾。

本研究の目的は、次の 2 つである。1. 成人を対象に、麻酔中の生体に対する侵襲を一定にし、術前経口炭水化物負荷を行った群と水分のみを負荷した群で、術中の糖脂質代謝、栄養指標およびアディポサイトカインの変動を比較し、純粋に術前経口炭水化物負荷の代謝に対する効果を評価する。2. 幼児を対象に、同様に術中の糖脂質代謝を評価する。

対象および方法

本研究計画は学校法人神奈川歯科大学研究倫理審査委員会 (承認番号 390) にて承認を受けた。なお、幼児に対する研究に関しては、大阪大学大学院歯学研究科倫理審査委員会 (承認番号 H25-E13) においても承認を受けている。各研究対象者およびその保護者に対して、その研究の方法、有用性、安全性および危険性

等につき十分に説明を行い、保護者から文書による同意が得られた者を対象とした。なお、本研究計画の骨子は、University Hospital Medical Information Network Center (UMIN Clinical Trials Registry) に登録し公開した (ID: UMIN000021958, 2016 年 5 月 1 日登録)。

研究 1. 成人に対する術中の糖脂質代謝の研究

対象の成人患者は、2016 年 7 月～2017 年 8 月までに、神奈川歯科大学附属病院にて全身麻酔法による口腔外科手術が予定された、ASA 分類 PS 1 または 2 の 18 歳以上 65 歳以下の患者である。対象手術は、午前 9:30 までに手術室に入室予定で、麻酔時間 2 時間以上、麻酔開始後 2 時間までの出血量 50 mL 以下と予測される手術である。対象患者の除外基準は、糖尿病や甲状腺疾患等の代謝異常疾患を有する者、副腎皮質ホルモン薬や α および β 受容体作動薬等代謝に影響を与える薬剤の服用患者、肥満 (BMI > 28 kg/m²) または異常な痩せ (BMI < 17 kg/m²) の患者、消化器疾患や精神疾患 (神経性無食欲症) 等のために通常の食事がとれない患者、四肢の疾患のため生体インピーダンス法による体組成測定が行えない患者である。研究期間中に前述の適応基準に適合する患者すべてに研究方法を説明し同意が得られた 34 名の患者が登録された。これらに対し、コンピュータにてランダムに発生させた数字を用いて、無作為に 2 群 [Arginaid Water[®] (AW) 群およびミネラルウォーター (PW) 群] に割り付け、各群 16 名ずつが登録された。しかし、AW 群の 1 名で術前に Arginaid Water[®] の飲用を拒否されたため除外され、また PW 群の 1 名で麻酔時間が 2 時間に満たなかったため除外され、最終的に AW 群 16 名および PW 群 16 名が登録された (Figure 1)。なお、この割り付けおよび飲料水の種類、飲水量、最終飲水時刻の管理は麻酔科医以外の者が独立して行い、担当麻酔科医はこれらの内容を知らされていない。

Arginaid Water[®] の組成を Table 1 に示す¹⁸⁾。海外では ERAS プログラムに際し 12.6% 炭水化物飲料 (preOP[®]: Nutricia, Ireland) を用いるが、本邦では発売されていない。本邦においては代替品として 18% 炭水化物飲料である Arginaid Water[®] が最も普及していることと、すでに非手術時にこれを用いた代謝に関する研究があることから、それらとの比較を行うために本製品を使用した^{18,19)}。また、両者は同量のアルギニン含有している。一酸化窒素 (NO) は L-アルギニンを介して合成され、インスリンによるブドウ糖の細胞内取り込みに影響を与えることから、アルギニンが代謝に影響を与える可能性は否定できない²⁷⁾。しかし、海外では preOP[®] を用いた研究が多く存在する

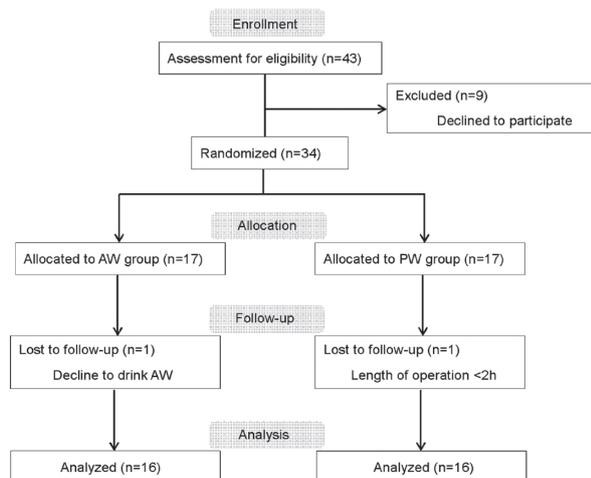


Figure 1. CONSORT flow chart showing the selection process for patients.

AW: Arginaid water[®], PW: plain water (Morimoto Y *et al.*: PLOS ONE 14(5): e0216525, 2019のFigure 1.を許可を得て転載) <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216525.g001>

ことから、過去の報告と比較可能であると考えられた。

1) 術前の体組成測定

研究対象者は手術前日10:00に入院し、昼食は12:00、夕食は18:00であることから、食事による代謝率や体水分量の増加の影響を考慮し、体組成の測定は16:00~18:00の間に室温約25°Cの静かな部屋のベッド上で20分間安静にした後に、生体インピーダンス(BIA)法[BioScan 920-II[®] (Maltron International Ltd, England)]を用いて行った。なお、術前に測定した各測定値は、担当麻酔科医には知らせなかった。

2) 生体インピーダンス法(BIA法)の測定原理

BIA法は、体に非侵襲的な微弱な電流を流し、その抵抗(インピーダンス)を測定する方法である²⁸⁾。筋肉は水を含み電気を通しやすいために、筋肉量が増えるとインピーダンス値は低下し、逆に脂肪が増えるとインピーダンス値は上昇する。しかし、体水分量により電気抵抗が変化すると、実際の体脂肪量に変化していないのに体脂肪量の測定値が変動することや、輸液の影響で過剰な水分が骨格筋量と混同されて測定される危険性がある^{29,30)}。本研究では、これら体水分量により影響を受ける測定値の比較は行わなかった。

3) 術前飲水

手術前日21:00から手術室入室まで絶飲食とした。ただし、対象者には手術前日21:00~手術当日7:00までの間に、割り付けの結果に従いArginaid Water[®] 250 mLまたはミネラルウォーター500 mL以内の飲水を許可した。Arginaid Water[®]の使用説明書

Table 1 Major nutrients in carbohydrate formula composition (adapted from reference 20)

Nutrients	Arginaid water [®] (125 mL)
Calories (kcal)	100
Arginine (g)	2.5
Carbohydrates(g)	22.5
Fat (g)	0
Sodium (mg)	0
Phosphate (mg)	225
Zinc (mg)	10
Manganese (mg)	0
Copper (mg)	1.0
Osmotic pressure (mOsm/L)	560-580

では、1日1パック(125 mL)以下を飲用すると記されているため、術前日および当日の2日間と考えると2パック(250 mL)を投与した²⁰⁾。手術当日7:30にArginaid Water[®]またはミネラルウォーターの容器を回収し、残量をメスシリンダーにて測定して飲水量を計測した。また、患者本人から最終飲水時刻を聴取した。

4) 麻酔方法

麻酔前投薬は行わなかった。手術室には9:10~9:30の間に入室した。手術室入室後、非観血式血圧計、心電計および経皮的動脈血酸素飽和度計を装着した後、BioScan 920-II[®]の電極を貼付し、1回目の体組成の測定を行った。20 G留置針にて左側または右側手背から末梢静脈路を確保し、1回目の採血を行った(M1)後、酢酸リングル液(Solacet F[®]: Terumo Co. Tokyo, Japan) 6 mL/kg/時の投与を開始した。全身麻酔は、フェンタニル100 µg静注後、プロポフォル2 mg/kgおよびロクロニウム臭化物0.6 mg/kgを用いて急速導入を行うと同時に、レミフェンタニル0.3 µg/kg/分の持続投与を開始した。3分間酸素6 L/分およびセボフルラン4~5%にてマスク換気を行い、終末呼気セボフルラン濃度(et Sev)が3.0%以上になったのを確認して気管挿管を行った。この時点でet Sevが3.0%未満の場合はマスク換気を続け、et Sevが3.0%以上になった時点で気管挿管を行った。気管挿管後は、酸素1 L/分、空気2 L/分、セボフルラン2%およびレミフェンタニル0.1~0.5 µg/kg/分で麻酔を維持し、血圧や脈拍数が麻酔導入直前値の±25%以内に収束するようにレミフェンタニルを調整した。また、一回換気量6~9 mL/kg、呼吸回数10~14回/分とし、呼気終末二酸化炭素分圧が30~35 mmHgとなるように調節呼吸を行った。麻酔導入2時間後に、2回目の体組成測定および採血を行った(M2)。手術室入室時から患者の加温を行い、術中の直腸温は36~37°Cを維持した。

気管挿管は全例とも経鼻的気管挿管であった。麻酔導入後マスク換気中に綿棒にて左右の鼻腔の通過性を調べ、通過の良い側の鼻腔に4%リドカイン塩酸塩スプレー約1.0 ccを噴霧して表面麻酔を行った。気管挿管時には、選択された鼻腔からIvory PVC, Nasal, Soft Seal[®] Cuff Tracheal Tube(スミスメディカルジャパン, 東京)(男性ID7.0 mm, 女性ID6.5 mm)を挿入した。担当麻酔科医は、経験年数1年以上経験した者に限定した。

5) 測定項目

診療録から患者背景として性別, 年齢, BMIを調査した。術前術中の因子として, 飲料水の種類(Arginaid Water[®]またはミネラルウォーター), 飲水量, 飲水時刻(最終飲水から手術室入室までの時間), 麻酔開始2時間までの出血量, 尿量および使用した平均レミフェンタニル量($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$)を調査した。

(1) 血液検査項目

血液検査では, 血清中の総ケトン体, β -ヒドロキシ酪酸, アセト酢酸, 遊離脂肪酸(FFA), インスリン, 3-メチルヒスチジン(3-MH), 血糖, レチノール結合蛋白, アディポネクチン, レプチンを測定した。採血後本院検査部にて遠心分離し, 血清を -20°C にて凍結保存し, 同日に臨床検査会社(LSI Medience Corporation, Tokyo, Japan)にて測定した。なお, 得られた測定値から, インスリン抵抗性を判定するためにHOMA-IR(homeostasis model assessment-insulin resistance)を計算した。インスリン抵抗性が存在すると空腹時においても高インスリン血症が認められることから, HOMA-IRは早朝空腹時血糖値(Glu:本研究では, M1およびM2の測定値を用いた)とインスリン(Immunoreactive insulin: IRI)値から $\text{HOMA-IR}=\text{IRI}\times\text{Glu}/405$ と求められる。正常値は1.6以下で, 2.5以上でインスリン抵抗性ありと判断される³¹⁾。

(2) BIA法測定項目

BIA法では, 測定された項目の中から, 安静時代謝量(RMR)および総水分量(TBW)について比較した。各患者間でベースラインの測定値にばらつきがあるため, 前日の測定値(術前値)に対する麻酔前(1回目測定:M1)および2時間後(2回目測定:M2)の測定値の変化率(%)で比較した。

(3) 飲水量, 飲水時間

術前の飲水量(AW群, PW群)および飲水時間(最終飲水から手術室入室までの時間)とM1およびM2の総ケトン体量の相関を調査した。

研究2. 幼児に対する術中の糖脂質代謝の研究

幼児の研究対象者は, 2013年8月~2016年7月ま

で, 大阪大学歯学部附属病院および神奈川歯科大学附属病院にて全身麻酔による口腔外科手術が予定された, ASA分類PS1で, 上記の同意が得られ, 研究を完了できた13か月~50か月の3名である。

絶飲食は, 幼児では全身麻酔6時間前までに人工乳を許可し, 全員に対して2時間前までに6.2%ブドウ糖液(ポカリスエット[®], 大塚製薬)の飲用を許可した。人工乳は哺乳瓶にて飲用させた。人工乳およびブドウ糖液ともに, 手術室入室2時間前に飲水量を計測した。また, 患者の保護者から最終飲水時刻を聴取した。

調査項目は, 診療録から患者背景として性別, 年齢, 身長, 体重, Kaup指数を調査した。術前術中の因子として, 飲料水の種類(人工乳または6.2%ブドウ糖液), 飲水量, 飲水時刻(最終飲水から手術室入室までの時間), 手術時間および麻酔時間を調査した。測定項目は, 安静時代謝量(RMR)および総水分量(TBW), 血清中の総ケトン体, β -ヒドロキシ酪酸, アセト酢酸, 遊離脂肪酸(FFA), 血糖である。

麻酔方法は, 「1. 4) 麻酔方法」と同様である。相違点は, 輸液は, 2.6%ブドウ糖含有開始液(ソリタT1[®], エイワイファーマ株式会社)を6 mL/kg/時(ブドウ糖量156 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$)の投与を行った。気管挿管は全例経口気管挿管を行い, 挿管後は, 酸素1.5 L/分, 亜酸化窒素3 L/分, セボフルラン1.5~2.5%で麻酔を維持した。測定は, 術前日に体組成測定, 麻酔導入時に1回目の体組成測定と採血, 麻酔導入1.5時間後に2回目の体組成測定と採血を行った。

3. 統計学的解析

成人を対象にした研究では, 統計学的解析はSPSS version 16.0 software (SPSS Japan, Tokyo, Japan)を用いた。データは, 中央値(四分位)で表示した。男女比については χ^2 検定を用い, その他の項目は, AW群とPW群の比較はMann-Whitney U検定を, 各群の1回目測定(M1)と2回目測定(M2)の比較はWilcoxon符号付順位検定を用いた。術前の飲水量および飲水時間とM1またはM2の総ケトン体量の相関については, Spearmanの順位相関係数を用いた。すべて $P<0.05$ で有意差ありとした。

本研究のprimary end pointは, 血中総ケトン体量である。必要症例数の決定方法は, 術中に1%ブドウ糖輸液群とブドウ糖を含有しない輸液群における血中総ケトン体量の比較データの報告から, 手術終了時の総ケトン体量は1%ブドウ糖輸液群では約 200 ± 150 mmol/L, ブドウ糖を含有しない輸液群では約 450 ± 250 mmol/Lであることから¹³⁾, α エラー5%, β エラー20%として計算すると, 各群14名ずつで80%のパワーがあると計算された。20%の脱落が生じる

と仮定して、最終的に各群17名ずつ（合計34名）を必要症例数とした。

なお、幼児を対象にした研究では、対象者は3名であったため、統計学的解析は行わなかった。

結 果

研究1. 成人に対する術中の糖脂質代謝の研究

1) 患者背景

Table 2 Types of surgical procedures performed (Morimoto Y *et al.*: PLOS ONE 14(5): e0216525. 2019のTable 1を許可を得て転載)

	Arginaid Water®	Plain Water
Tooth extraction	4	7
Removals of a metal plate after surgery for jaw deformity	5	6
Jaw cyst surgery	2	1
Plastic surgeries for mandibular torus	1	1
Removal of tongue leukoplakia	2	0
Removal of benign tumors	1	1
Sialolithotomy	1	0

対象患者は32名（男性18名、女性14名）で、年齢は中央値35歳（範囲19歳～65歳）、BMIは中央値22.1（範囲17.5-26.6）、麻酔開始2時間までの出血量は中央値20 mL（四分位5-30 mL）、尿量は中央値60 mL（四分位25-150 mL）であった。最大出血量は62 mLであった。手術内容は、抜歯11名、顎変形症術後のプレート除去術11名、顎骨嚢胞3名、骨隆起形成術2名、舌白板症2名、良性腫瘍2名、唾石摘出術1名であった（Table 2）。

2) 患者背景、体組成の比較

AW群およびPW群の比較では、年齢、性別、BMI、飲水量、手術開始2時間後までの出血量、尿量および使用したレミフェンタニル量に差はみられなかった。しかし、飲水時間（最終飲水から手術室入室までの時間）については、PW群の方が有意に短い結果であった（Table 3）。

体組成測定値について、AW群とPW群の比較では、RMRおよびTBWともにM1およびM2において各測定値に差はみられなかった。また、AW群内またはPW群内におけるM1とM2の比較において、RMRおよびTBWともに差はみられなかった（Table 3）。

Table 3 Patient characteristics, changes in body composition and relationship between preoperative intake and ketone body values

(Morimoto Y *et al.*: PLOS ONE 14(5): e0216525. 2019のTable 2を許可を得て転載)

	Arginaid Water®	Plain Water	P value	
Age (yo)	40.5 (28.25-61.0)	31.5 (24.75-56.0)	0.491	
Sex (male/ female)	9/7	9/7	1.0	
BMI	22.75 (21.35-24.48)	20.95 (20.20-23.28)	0.094	
Volume of preoperative intake (mL)	250 (250-250)	255.25(178.75-500)	0.564	
Time interval of intake before anesthesia (min)	365 (210-615)	215 (181.25-300)	0.026	
Blood loss (mL)	20 (5-37.5)	15 (5-35)	0.669	
Urine volume (mL)	122.5 (52.5-200)	55.0 (10-150)	0.184	
Remifentanil used (µg/kg/min)	0.098 (0.075-0.136)	0.102 (0.075-0.135)	0.926	
Changes of BIA values				
Resting metabolic rate (%)	M1	-0.45 (-1.19-0.415) ^{a1}	-0.38 (-0.78- 0.44) ^{a2}	0.809
	M2	-0.20 (-0.76- 0.65) ^{a1}	-0.08 (-1.20- 1.30) ^{a2}	0.724
Total body water (%)	M1	-2.45 (-4.33-0.93) ^{b1}	-1.19 (-3.79- 1.80) ^{b2}	0.724
	M2	-1.06 (-4.05- 2.13) ^{b1}	0.03 (-3.31- 4.32) ^{b2}	0.423

Abbreviations:

M1: measurement of body composition at start of anaesthesia

M2: measurement of body composition after 2h after start of anaesthesia

BIA: bioelectrical impedance analysis

Data are suggested as median (25-75% quartile). Statistical differences between M1 and M2 were as follows:

^{a1} P=0.550.

^{a2} P=0.179.

^{b1} P=0.346, and

^{b2} P=0.088.

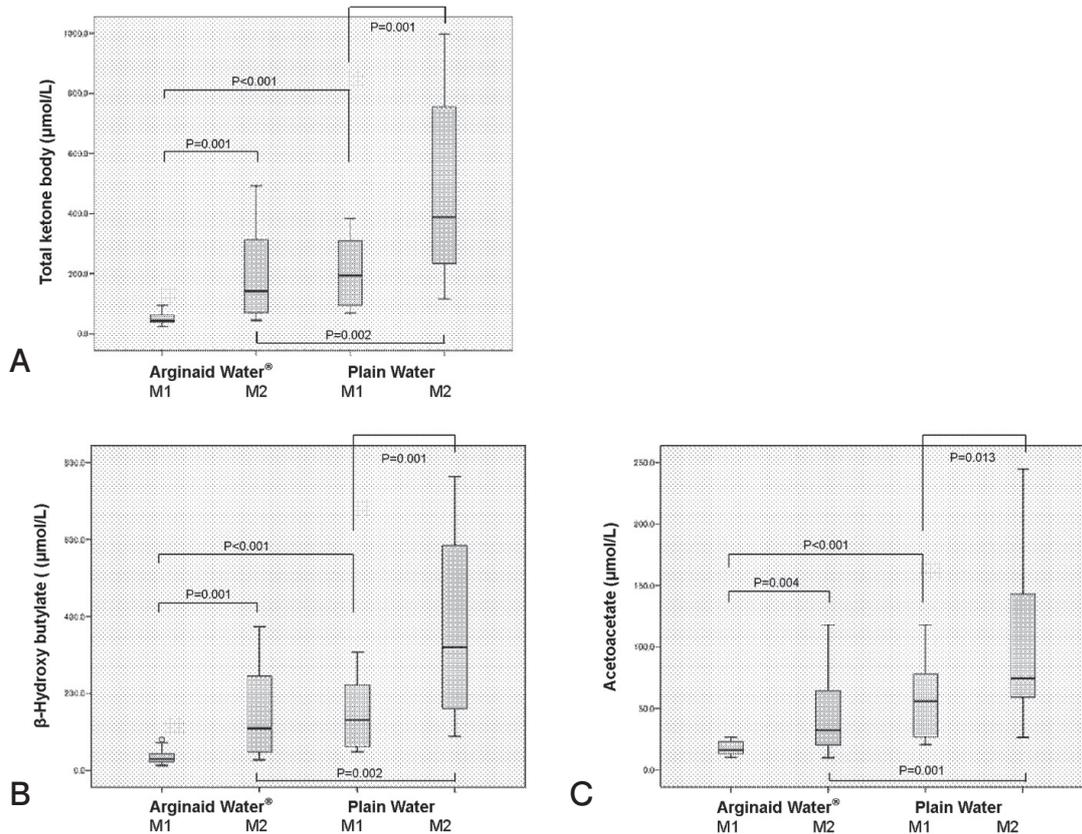


Figure 2. Serum concentration of ketone bodies in surgical patients.

A indicates total ketone body values: M1 is 43.75 (38.75–64.25) and M2 is 141.5 (64.18–340.50) in the carbohydrate group; M1 is 193.50 (93.05–331.25) and M2 is 388.50 (229.50–815.75) in plain water group.

B indicates β -hydroxybutyrate values: M1 is 29.55 (22.30–44.33) and M2 is 109.40 (42.90–266.75) in the carbohydrate group; M1 is 131.00 (60.43–231.00) and M2 is 320.00 (154.75–632.00) in plain water group.

C indicates acetoacetate values: M1 is 16.15 (13.05–23.28) and M2 is 32.35 (20.28–67.10) in the carbohydrate group; M1 is 55.85 (26.60–78.10) and M2 is 74.55 (55.53–144.00) in plain water group. (Morimoto Y *et al.*: PLOS ONE 14(5): e0216525. 2019のFigure 2.を許可を得て転載)

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216525.g002>

3) 糖脂質代謝に関する項目の結果

(1) AW群とPW群の比較

総ケトン体、 β -ヒドロキシ酪酸、およびアセト酢酸は、M1およびM2ともにAW群が低値を示した。FFAはM1にてAW群が低値を示した。他の測定値については、差はみられなかった (Figure 2, 3)。術前の飲水量および飲水時間とM1およびM2の総ケトン体量の相関は、AW群、PW群ともにみられなかった (Table 4)。

(2) 各群内の比較

AW群においては、総ケトン体、 β -ヒドロキシ酪酸、アセト酢酸およびFFAはM1よりもM2で高値を示し、インスリンはM1よりもM2で低値を示した。3-MHおよび血糖値には差がみられなかった (Figure 2, 3)。

PW群においては、総ケトン体、 β -ヒドロキシ酪酸、アセト酢酸、3-MHおよび血糖値はM1よりもM2で高値を示し、インスリンはM1よりもM2で低値を示した。FFAには差はみられなかった (Figure 2, 3)。

4) 栄養指標、アディポサイトカインおよびHOMA-IRの比較

レチノール結合蛋白、アディポネクチンおよびレプチンに関し、AW群とPW群の比較では、M1およびM2において各測定値に差はみられなかった。しかし、AW群内およびPW群内においては、各測定値すべてでM1よりもM2の方が低値を示したが、すべて基準値内の値であった (Figure 4)。

HOMA-IR値については、AW群とPW群の比較では、M1およびM2において各測定値に差はみられなかった。しかし、AW群内およびPW群内においては、

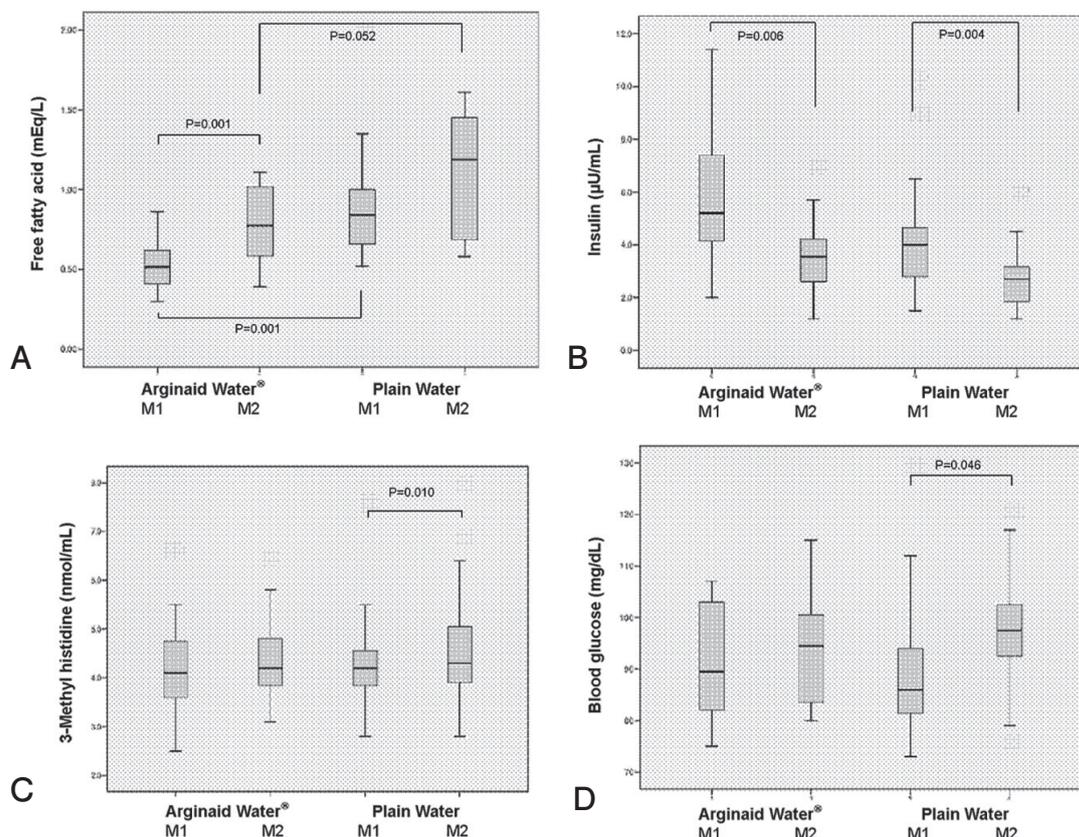


Figure 3. Serum concentration of free fatty acid, insulin, 3-methyl histidine and blood glucose in surgical patients.

A indicates free fatty acid values: M1 is 0.515 (0.405–0.625) and M2 is 0.775 (0.583–1.030) in the carbohydrate group; M1 is 0.840 (0.640–1.175) and M2 is 1.190 (0.643–1.530) in plain water group.

B indicates insulin values: M1 is 5.20 (4.13–8.10) and M2 is 3.55 (2.45–4.30) in the carbohydrate group; M1 is 4.00 (2.80–4.83) and M2 is 2.70 (1.80–3.20) in plain water group.

C indicates 3-methyl histidine values: M1 is 4.10 (3.55–4.78) and M2 is 4.20 (3.83–4.80) in the carbohydrate group; M1 is 4.20 (3.83–5.28) and M2 is 4.30 (3.80–6.40) in plain water group.

D indicates blood glucose values: M1 is 89.5 (81.0–103.0) and M2 is 94.5 (83.3–101.3) in the carbohydrate group; M1 is 86.0 (81.3–94.5) and M2 is 97.5 (92.3–103.3) in plain water group. (Morimoto Y *et al.*: PLOS ONE 14(5): e0216525. 2019の Figure 3.を許可を得て転載)

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216525.g003>

Table 4 Relationship between preoperative intake and ketone body levels

(Morimoto Y *et al.*: PLOS ONE 14(5): e0216525. 2019の Table 3を許可を得て転載)

	Arginaid Water®	Plain Water
M1 volume	r = -0.116 (P=0.667)	r=0.136(P=0.616)
time	r = -0.233 (P=0.407)	r = -0.20(P=0.455)
M2 volume	r = 0.367 (P=0.162)	r = 0.08(P=0.767)
time	r = 0.295 (P=0.267)	r=-0.053(P=0.845)

各測定値すべてで M1 よりも M2 の方が有意に低値を示したが、中央値はすべて 1.6 未満であった (Table 5)。

研究 2. 幼児に対する術中の糖脂質代謝の研究

対象患者 3 名の性別は男性 2 名、女性 1 名で、月齢は 13 か月から 50 か月であった。手術内容は、口蓋形成術 2 名、抜歯 1 名であった (Table 6)。3 名とも全身的合併症はみられなかった。また、術中、術後においても問題はなかった。麻酔時間は、106 分～124 分であった (Table 6)。

体組成測定値について、TBW は、全症例ともに術前値に比較して術中 1 回目 (麻酔導入直後) は同等の値を示し、術中の輸液により、術中 2 回目では増加がみられた。RMR では、術前値に比較して術中 1 回目は同等で、術中 2 回目は軽度増加がみられた (Table 7)。

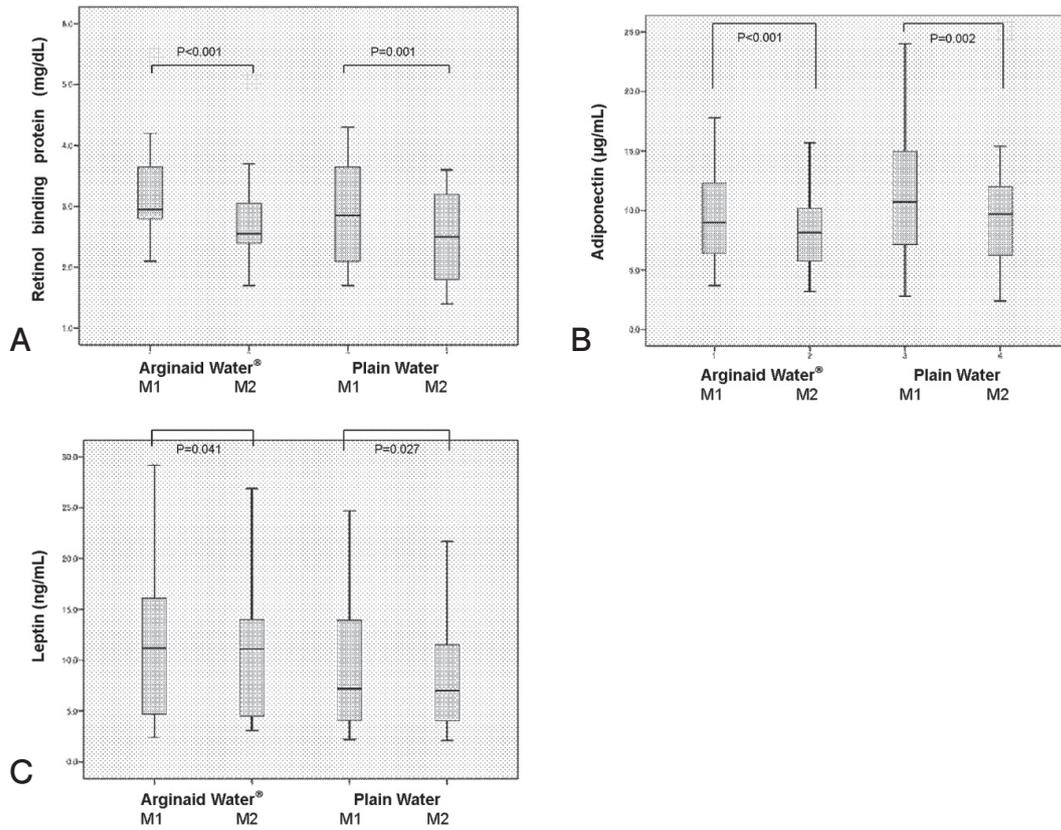


Figure 4. Serum concentration of retinol binding protein, adiponectin and leptin in surgical patients. A indicates retinol binding protein values: M1 is 2.95 (2.80–3.68) and M2 is 2.55 (2.40–3.13) in the carbohydrate group; M1 is 2.85 (2.05–3.73) and M2 is 2.50 (1.70–3.40) in plain water group. B indicates adiponectin values: M1 is 9.00 (6.35–12.35) and M2 is 8.15 (5.68–10.45) in the carbohydrate group; M1 is 10.70 (7.08–15.23) and M2 is 9.70 (6.00–12.40) in plain water group. C indicates leptin values: M1 is 11.20 (4.60–17.25) and M2 is 11.10 (4.30–14.30) in the carbohydrate group; M1 is 7.20 (4.10–14.03) and M2 is 7.00 (4.00–13.30) in plain water group. (Morimoto Y *et al.*: PLOS ONE 14(5): e0216525. 2019 の Figure 4. を許可を得て転載) <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216525.g004>

Table 5 Comparison of homeostasis model assessment-insulin resistance (HOMA-IR) values

	Arginaid water®	Plain water	P value
M1	1.16 (0.90- 1.92)	0.84 (0.62- 1.31)	0.118
M2	0.79 (0.63- 1.09)	0.57 (0.41- 1.10)	0.411
P value	0.015	0.015	

Table 6 Patient characteristics in children group

Case	Age (months)	Sex	Height (cm)	Weight (kg)	Kaup index	Kinds of Liquid	Volume of intake (cc)	Final drinking time (hours)	Ope. time (min)	Ane. time (min)
Case 1	16	M	80	11.5	17.9	formula	180	13 hours	74	117
Case 2	13	M	76	9.8	16.9	formula	250	5.5 hours	85	124
Case 3	50	F	106	16.6	14.7	6.2% glucose solution	62	3.5hours	55	106

Abbreviation:

M: male F: female Ope: operation Ane: anesthesia

Table 7 Changes in body composition in children

	Resting metabolic rate (Kcal)	Total body water(%)	
Case 1	preoperative value	713	65.21
	1st measurement	709	63.65
	2nd measurement	743	77.65
Case 2	preoperative value	672	67.34
	1st measurement	672	67.85
	2nd measurement	717	80.00
Case 3	preoperative value	885	56.50
	1st measurement	888	57.16
	2nd measurement	910	64.45

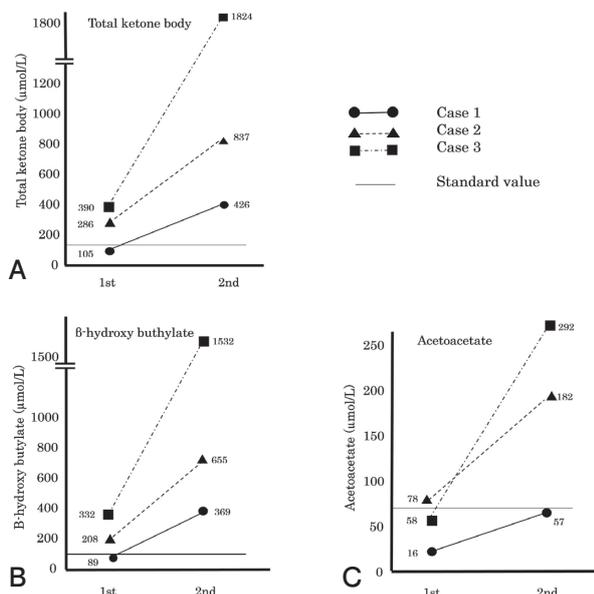


Figure 5. Serum concentration of ketone bodies in children.

A indicates total ketone body values: The 1st value is 105 and the 2nd value is 426 in the case 1; The 1st value is 286 and the 2nd value is 837 in the case 2; The 1st value is 390 and the 2nd value is 1824 in the case 3.

B indicates β-hydroxybutyrate values: The 1st value is 89 and the 2nd value is 369 in the case 1; The 1st value is 208 and the 2nd value is 655 in the case 2; The 1st value is 332 and the 2nd value is 1532 in the case 3.

C indicates acetoacetate values: The 1st value is 16 and the 2nd value is 57 in the case 1; The 1st value is 78 and the 2nd value is 182 in the case 2; The 1st value is 58 and the 2nd value is 292 in the case 3.

(衣川智子ら: 神奈川歯学. 55(1): 68-75, 2020. の図3を許可を得て転載)

総ケトン体, βヒドロキシ酪酸は1回目測定で2名, アセト酢酸は1名で基準値を超えていた。2回目測定では総ケトン体, β-ヒドロキシ酪酸およびアセト酢酸ともに大幅に基準値を超えていた (Figure 5)。FFAは導入時には基準値内であったが1.5時間後には上昇した。血糖値は1回目測定では全例で基準値内であったが, 2回目測定では200 mg/dL程度まで大幅に上昇していた (Figure 6)。

考 察

成人を対象にした研究結果から, 術前経口炭水化物負荷により, 手術室入室時の血中ケトン体量およびFFA量は低く, インスリン量は高かった。しかし, 術中にブドウ糖を投与しないと2時間後には, ケトン体量, FFA量は増加し, インスリン量は低下していた。レチノール結合蛋白, アディポネクチン, レプチンは, 術前経口炭水化物負荷の有無による差はみられなかったが, 各群内においては手術室入室時よりも2時間後

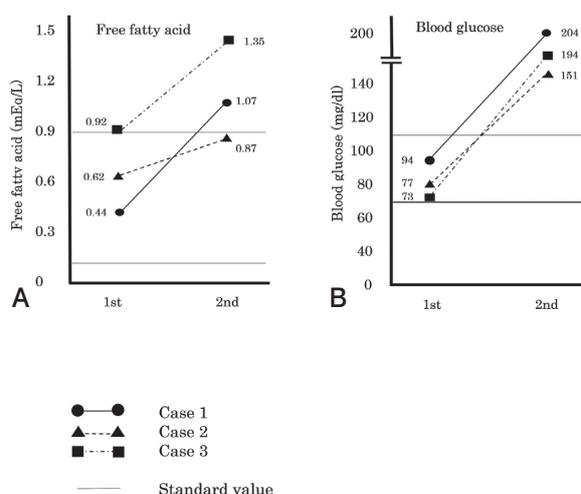


Figure 6. Serum concentration of free fatty acid, blood glucose in children.

A indicates free fatty acid values: The 1st value is 0.44 and the 2nd value is 1.07 in the case 1; The 1st value is 0.62 and the 2nd value is 0.87 in the case 2; The 1st value is 0.92 and the 2nd value is 1.35 in the case 3.

B indicates blood glucose values: The 1st value is 94 and the 2nd value is 204 in the case 1; The 1st value is 77 and the 2nd value is 151 in the case 2; The 1st value is 73 and the 2nd value is 194 in the case 3.

(衣川智子ら: 神奈川歯学. 55(1): 68-75, 2020. の図4を許可を得て転載)

には低下を示した。

術中の糖代謝や血糖値は, 手術侵襲, 麻酔法や麻酔薬および体温等の影響を受ける。揮発性麻酔薬 (ハロタン) を用いた全身麻酔では硬膜外麻酔に比較して, 血糖値および血漿コルチゾールが高値を示す^{32,33)}。プロポフォールおよびオピオイド(スフェンタニル, フェンタニル)を用いた麻酔に比較して, 揮発性麻酔薬 (エンフルラン, イソフルラン, セボフルラン) 麻酔は手術侵襲を十分に抑制できないため血漿コルチゾール濃度が上昇し, 内分泌ストレス反応が十分抑制されないことが示される³⁴⁻³⁷⁾。この条件下で術中ブドウ糖投与を行うと, 脂肪やタンパク質の異化の抑制を示す反面, 異常高血糖をきたしやすい^{4,5,15,16)}。一方, フェンタニルやレミフェンタニルを用いた麻酔では, 手術の大小にかかわらずストレス反応を抑制し, ACTHやコルチゾール濃度が低下しているため, 少量のブドウ糖を投与することにより高血糖をきたすことなく脂肪動員を抑制することが報告されている^{17,19)}。

本研究では, Sawadaら¹⁷⁾やTsutsumiら¹⁹⁾の方法を参考に, 麻酔法を空気・酸素・セボフルランおよびフェンタニルやレミフェンタニルを用いて管理し, 手術侵襲も低侵襲で一定にした。その結果, BIA法

による術中の RMR は術前よりも軽度低下した状態で安定しており、出血量も少ないため TBW も術前と同程度で、体温も管理したため、これらによる代謝への影響は少ないものと考えられた。

Li ら、Sato らは、プロポフォール 4mg/kg のボーラス投与の後 4mg/kg/h の持続投与を行うプロポフォール麻酔では、セボフルラン麻酔に比較して急性脂質負荷が脂質代謝に影響を与え、インスリン分泌亢進と同時にインスリン抵抗性を惹起すると報告した^{38,39)}。本研究では、麻酔導入時にプロポフォール 2 mg/kg をボーラス投与したのみであり、早期に代謝されるため影響は少ないと考えられた。また、術中はブドウ糖の投与を行わないことから、純粋に術前の経口炭水化物負荷の有無による糖脂質代謝への影響を測定したと考えている。術前飲水量に関しては、PW 群の方が AW 群よりも多い量を許可していたが、実際に飲用された量に差はなく、結果への影響はないと考えられた。

術中の少量ブドウ糖投与による異化の抑制については、絶食ラットを用いた実験で、術中ブドウ糖投与により筋タンパク質や脂質の異化を抑制することが示されている^{40,41)}。臨床研究では、1~1.5% ブドウ糖を投与すると血中ケトン体量、FFA 量および骨格筋タンパク由来のアミノ酸である 3-MH 量の上昇が抑制され、インスリン量は増加した^{4,5,13,14)}。いずれの報告でも、血糖値は 150 mg/dL 以下に抑制されていた^{4,5,13,14)}。また、6 時間以上の大手術においても術中ブドウ糖 2 mg/kg/分の投与により、血中ケトン体量や尿中 3-MH /クレアチニン比の増加は抑制され、インスリン量は維持されていた¹⁷⁾。

一方、18% 炭水化物飲料 (Arginaid Water[®]) を用いた経口炭水化物負荷によるタンパク質の異化の抑制については、650 mL の飲用により非手術時のインスリン量が増加することや、500 mL の飲用により麻酔前の血中ケトン体量や FFA 量が抑制されたと報告されている^{18,19)}。本研究でも、術前経口炭水化物負荷群では水分のみ負荷した群に比較して、麻酔前のケトン体量、FFA 量の低下やインスリン量の増加がみられ、同様の結果が得られた。また、術中にブドウ糖の投与がなくても 2 時間後の測定結果では、術前炭水化物負荷群では水分のみを負荷した群よりもケトン体量は上昇の程度は少なく有意に低い値を示し、3-MH は増加が抑制された。しかし、各群内ではケトン体量や FFA 量の上昇およびインスリン量の低下がみられることから、術中にブドウ糖を投与しないことにより異化が亢進し始めていることが判明した。したがって、異化を抑制するためには、術中でも 1~1.5% ブドウ

糖投与が重要であると考えられた。なお、水分のみを負荷した群で 2 回目の血糖値は有意に上昇した結果となったが、中央値 100 mg/dL であり、臨床的には問題ない範囲と考えられた。また、AW 群および PW 群において、術前飲水量、飲水時間と総ケトン体量には相関はみられなかった。両群で飲水量は約 250 mL (中央値)、飲水時間は 3.5~6 時間 (中央値) 前までと大差はないことから、この程度の差であれば異化とは明らかな相関を示さないと考えられた。

本結果から、18% 炭水化物飲料水 250 mL を手術前日の夜~麻酔開始 2 時間前まで飲用することは、2 時間程度の小手術の麻酔中の異化を十分に抑制するものと考えられた。現在普及している術前絶食ガイドライン¹⁾では、術前の飲用物については特に推奨はないが、18% 炭水化物飲料が推奨されると考えられた。

近年、急性期の栄養評価については、半減期が 3 週間程度のアルブミンよりも半減期が短い rapid turnover protein (RTP) が用いられる⁴²⁾。Tsutsumi らは、術前経口 18% 炭水化物負荷と水分負荷を比較し、プレアルブミン量には差はないことを報告している¹⁹⁾。プレアルブミンの血中半減期は 2~3 日であり、術前短時間の絶食では差は出ないと考えられる⁴²⁾。本研究では RTP のうちレチノール結合蛋白を測定した。レチノール結合蛋白は半減期が 12 時間程度であるので、術前の短時間の絶食と炭水化物負荷の効果を測定可能と考えた⁴²⁾。しかし、手術室入室時 (M1) に両群で差はみられず基準値の範囲内を示し、術前経口炭水化物負荷の効果は明確ではなかった。しかし、各群内の変化では、両群ともに M2 では有意な低下を示した。低下した値でも基準値内であったが、ブドウ糖の投与がないとさらに長時間麻酔では大幅な低下が予想されることから、栄養面においても術中のブドウ糖の投与を考慮する必要があると考えられた。

レチノール結合蛋白は、アルブミン、トランスフェリンおよびトランスサイレチンと同様に、negative acute-phase protein の一種である。外傷や炎症により、多量の positive acute-phase protein (C-反応性蛋白、血清アミロイド A およびハプトグロビン) は肝細胞から放出される。positive acute-phase protein はオプソニン作用を示し、微生物とその産生物質を捕捉し、宿主の免疫反応を調整する^{43,44)}。negative acute-phase protein が減少するのは、これらの反応を増強するために positive acute-phase protein を産生するためのアミノ酸を温存するためであると考えられている^{43,44)}。本結果において、レチノール結合蛋白が減少する一因には、これらのメカニズムも関連している可能性も考えられる。

本研究で測定したアディポサイトカインはアディポネクチンとレプチンで、両者はインスリン感受性を増強させる因子である⁴⁵⁻⁴⁷。ERASプログラムでは、術前からの経口炭水化物負荷によりインスリン抵抗性は改善するとされるが、術中のブドウ糖投与の必要性に関する記載はない^{9,10}。本研究では、手術室入室時にアディポネクチンとレプチンの両群で差はみられず、術前経口炭水化物負荷の効果は明確ではなかったが、両者ともにM2で低下を示した。一方、インスリン抵抗性の指標となるHOMA指数は正常値であったが、それぞれの群で、M1に比しM2で低下を示した。つまり、インスリン感受性が亢進したことになり、アディポネクチンとレプチンの結果と相反する。これらのアディポサイトカインとHOMA-IRの変化について、今後さらなる検討が必要と考えられた。本研究から、術中にブドウ糖投与がないと2時間後には異化は亢進しはじめ、栄養指標も低下することから、血糖値が過上昇しない範囲での術中ブドウ糖投与は欠かせないと考えられた。

研究1の限界は、手術侵襲や出血による代謝への影響を排除するために小手術を選択したことで、麻酔開始2時間後までの測定しか行えなかった点である。術後は麻酔から覚醒させて抜管し意識下で術後管理を行うため、体の活動が活発になるにつれて糖脂質代謝も影響を受けると考えて、術後の測定は行っていない。したがって、麻酔開始2時間以降および術後の各パラメータの動向は不明であるため、今後は低侵襲手術で術後も集中治療室等で安静管理を行ったうえで、長時間にわたりこれらの項目の測定を継続する研究が必要である。

一方、幼児を対象にした研究では、術前絶飲食により、麻酔導入時の血中総ケトン体、 β -ヒドロキシ酪酸およびアセト酪酸はおおむね基準値の上限または上限を軽度を超える程度であったが、術中にブドウ糖を投与しているにもかかわらず1.5時間後には大幅な上昇を示した。FFAは導入時には基準値内であったが1.5時間後には上昇し、異化が進行した。血糖値は導入時には基準値内であったが、2.6%ブドウ糖投与にて1.5時間後には200 mg/dL程度まで上昇していた。

本研究では、ガイドラインに即して術前に人工乳または6.2%ブドウ糖液の飲用により、麻酔導入時のTBWは術前値と差はなく、1.5時間後についても術中の2.6%ブドウ糖含有輸液の投与によりTBWは増加していることから、脱水による糖脂質代謝への影響はないと考えられた。また、小児は成人に比較して代謝率が高く、血糖が低下しやすいため、輸液は低濃度のブドウ糖含有液が推奨される⁴⁸。小児の術中のブド

ウ糖投与量は120~300 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ が適正とされており、本研究の投与量(156 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$)は妥当と考えられる²²。したがって、ブドウ糖の投与不足のために異化が進行した可能性は低いと考えられる。

小児では、術中にブドウ糖を投与するとケトン体は減少するが血糖値は過上昇するとの報告がある²³⁻²⁵。また、術中のブドウ糖投与により、乳児(<1歳)では β -ヒドロキシ酪酸の上昇は少ないが、幼児(≥ 1 歳)では過度に上昇するとの報告もみられる²³⁻²⁵。本研究から、幼児では術前に人工乳または6.2%ブドウ糖液を飲用することにより、麻酔導入時のケトン体量やFFA量はおおむね正常に維持されているが、適量のブドウ糖を投与しても1.5時間後には異化が進行し、ケトン体量やFFA量が上昇していた。特に幼児では総ケトン体量が800~1,800 $\mu\text{mol}/\text{L}$ まで上昇し、ケトアシドーシスの危険性のあるレベルとなった。一方、1.5時間後の血糖値は200 mg/dLまで上昇していたことから、幼児において血糖値が過上昇することなく異化が抑制できるブドウ糖の投与方法を検討する必要がある。

本研究では、揮発性麻酔薬を用いた麻酔法であったが、手術による侵害刺激を抑制するために術野にて十分量の局所麻酔薬を使用した。しかし、体組成分析にて、安静時代謝量(RMR)は術前値に比較して麻酔導入時は同等であったが、1.5時間後に軽度の上昇を示した。これらのことから、手術侵襲のために一定程度の代謝や異化が亢進し、血糖値の過上昇やケトン体の増加をきたした可能性は否定できず、オピオイドを用いた麻酔法を考慮したほうがよいかもしい^{4,5,15-17,19}。

研究2の限界は、幼児の手術内容を一定にできなかったために、手術侵襲の程度に差が生じた点である。そのため、異化が進行した可能性が否定できない。また、患児の月齢にも幅があることから、各発達段階での代謝の差が結果に影響した可能性も考えられた。今後、小児に対する術前経口炭水化物負荷と術中異化との関連を厳密に調査する研究を計画すべきである。

結 論

成人に対し、18%炭水化物飲料水を術前飲用することで、手術室入室時の異化は十分抑制されていた。しかし、術中にブドウ糖を投与しないと2時間後には異化は亢進しはじめていることが判明した。現在普及している術前絶飲食ガイドラインでは、術前の飲用物については特に推奨はないが、18%炭水化物飲料が推奨されたと考えられた。

一方、幼児に関しては、術前経口炭水化物負荷を行っ

でも過度に異化は亢進したが、血糖値も過剰に上昇しており、適切な管理法の検討が示唆された。

謝 辞

稿を終えるに臨み、本研究をご指導賜りました全身管理医歯学講座 森本佳成教授、論文作成にあたりご指導賜りました口腔科学講座 半田慶介教授、顎顔面病態診断治療学講座 小林 優教授、全身管理医歯学講座 青木一孝教授に深謝いたします。

本研究の一部は、科学研究費 基盤研究 C (No. 000021958) により行った。

本学位申請まとめ論文は、Morimoto Y *et al.*: PLOS ONE 14(5): e0216525. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216525>: 2019. の一部および衣川智子ら: 神奈川歯学 55(1): 68-75, 2020. の一部をまとめたものである。

文 献

1. 公益社団法人日本麻酔科学会: 術前絶飲食ガイドライン https://anesth.or.jp/users/person/guide_line (2020年3月1日アクセス)
2. Balasse EO, Féry F: Ketone body production and disposal: Effects of fasting, diabetes, and exercise. *Diabetes Metab Res Rev.* **5**: 247-270, 1989.
3. Mitchell GA, Kassovska-Bratinova S, Boukaftane Y *et al.*: Medical aspects of ketone body metabolism. *Clin Invest Med.* **18**: 193-216, 1995.
4. Yokoyama T, Suwa K, Yamasaki F *et al.*: Intraoperative infusion of acetated Ringer solution containing glucose and ionized magnesium reduces ketogenesis and maintains serum magnesium. *Asia Pac J Clin Nutr.* **17**: 525-529, 2008.
5. Fujino H, Itoda S, Esaki K *et al.*: Intra-operative administration of low-dose IV glucose attenuates post-operative insulin resistance. *Asia Pac J Clin Nutr.* **23**: 400-407, 2014.
6. Yagci G, Can MF, Ozturk E *et al.*: Effects of preoperative carbohydrate loading on glucose metabolism and gastric contents in patients undergoing moderate surgery: A randomized, controlled trial. *Nutr.* **24**: 212-216, 2008.
7. Can MF, Yagci G, Dag B *et al.*: Preoperative administration of oral carbohydrate-rich solutions: Comparison of glucometabolic responses and tolerability between patients with and without insulin resistance. *Nutr.* **25**: 72-77, 2009.
8. Schrickler T, Lattermann R: Perioperative catabolism. *Can J Anesth.* **62**: 182-193, 2015.
9. Carli F: Physiologic considerations of enhanced recovery after surgery (ERAS) programs: implications of the stress response. *Can J Anesth.* **62**: 110-119, 2015.
10. Feldheiser A, Aziz O, Baldini G *et al.*: Enhanced recovery after surgery (ERAS) for gastrointestinal surgery, part 2: consensus statement for anaesthesia practice. *Acta Anaesthesiol Scand.* **60**: 289-334, 2016.
11. Awad S, Varadhan KK, Ljungqvist O *et al.*: A meta-analysis of randomised controlled trials on preoperative oral carbohydrate treatment in elective surgery. *Clinical Nutr.* **32**: 34-44, 2013.
12. Bilku DK, Dennison AR, Hall TC *et al.*: Role of preoperative carbohydrate loading: a systematic review. *Ann R Coll Surg Eng.* **96**: 15-22, 2014.
13. Yamasaki K, Inagaki Y, Mochida S *et al.*: Effects of intraoperative acetated Ringer's solution with 1% glucose on glucose and protein metabolism. *J Anesth.* **24**: 426-431, 2010.
14. Kambe N, Tanaka K, Kakuta N *et al.*: The influence of glucose load on metabolism during minor surgery using remifentanyl-induced anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand.* **58**: 948-954, 2014.
15. Chambrier C, Aouifi A, Bon C *et al.*: Effects of intraoperative glucose administration on circulating metabolites and nitrogen balance during prolonged surgery. *J Clin Anesth.* **11**: 646-651, 1999.
16. Terajima K, Ogawa R: What is the optimal dose of glucose administration during minor surgery under sevoflurane anesthesia?. *J Anesth.* **14**: 14-18, 2000.
17. Sawada A, Kamada Y, Hayashi H *et al.*: Effect of intraoperative glucose infusion on catabolism of adipose tissue and muscle protein in patients anesthetized with remifentanyl in combination with sevoflurane during major surgery: a randomized controlled multicenter trial. *Anesth Analg.* **123**: 869-876, 2016.
18. Tamura T, Yatabe T, Kitagawa H *et al.*: Oral carbohydrate loading with 18% carbohydrate beverage alleviates insulin resistance. *Asia Pac J Clin Nutr.* **22**: 48-53, 2013.
19. Tsutsumi R, Kakuta N, Kadota T *et al.*: Effects of oral carbohydrate with amino acid solution on the metabolic status of patients in the preoperative period: a randomized prospective clinical trial. *J Anesth.* **30**: 842-849, 2016.
20. The manual of Arginaid Water[®], Nestle Health Science Co, Tokyo, Japan
21. Bonnefont JP, Specola NB, Vassault A *et al.*: The fasting test in paediatrics: application to the diagnosis of pathological hypo- and hyperketotic states. *Eur J Pediatr.* **150**: 80-85, 1990.
22. Leelanukrom R, Cunliffe M: Intraoperative fluid and glucose management in children. *Paediat Anaesth.* **10**: 353-359, 2000.
23. Mikawa K, Maekawa N, Goto R *et al.*: Effects of exogenous intravenous glucose on plasma glucose and lipid homeostasis in anesthetized children. *Anesthesiol.* **74**: 1017-1022, 1991.

24. Nishina K, Mikawa K, Maekawa N *et al.*: Effects of exogenous intravenous glucose on plasma glucose and lipid homeostasis in anesthetized infants. *Anesthesiol.* **83**: 258–263, 1995.
25. Sandstrom K, Nilsson K, Andreasson S *et al.*: Metabolic consequences of different perioperative fluid therapies in the neonatal period. *Acta Anaesthesiol Scand.* **37**: 170–175, 1993.
26. Morimoto Y, Sugimura M, Hanamoto H *et al.*: Risk factors for hyperketonemia in cleft lip and palate infants during general anesthesia. *J Oral Maxillofac Surg.* **70**: 1449–1455, 2012.
27. Tsutsumi Y, Oyama T, Kakuta N *et al.*: Effect of oral carbohydrate with amino acid solution on serum oxidative/anti-oxidative status in healthy volunteers. *J Anesth.* **31**: 472–475, 2017.
28. Hoffer EC, Meador CK, Simpson DC: Correlation of whole body impedance with total body water volume. *J Appl Physiol.* **15**: 95–101, 1968.
29. Malbrain ML, Huygh J, Dabrowski W *et al.*: The use of bio-electrical impedance analysis (BIA) to guide fluid management, resuscitation and deresuscitation in critically ill patients: a bench-to bedside review. *Anesthesiol Intensive Ther.* **46**: 381–391, 2014.
30. Kushner RF, Gudivaka R, Schoeller DA: Clinical characteristic influencing bioelectrical impedance analysis measurements. *Am J Clin Nutr.* **64** (3 Suppl): 423S–427S, 1996.
31. 松原朱實, 福谷俊二, 花田薫ほか: 糖質関連検査項目における生理的変動: HOMA-R, HOMA- β . 生物試料分析. **35**(5): 409–414, 2012.
32. Buckley FP, Kehlet H, Brown NS *et al.*: Postoperative glucose tolerance during extradural analgesia. *Br J Anaesth.* **54**: 325–331, 1982.
33. Lattermann R, Carli F, Wykes L *et al.*: Perioperative glucose infusion and the catabolic response to surgery: the effect of epidural block. *Anesth Analg.* **96**: 555–562, 2003.
34. Schrickler T, Carli F, Schreiber M *et al.*: Propofol/sufentanil anesthesia suppresses the metabolic and endocrine response during, not after, lower abdominal surgery. *Anesth Analg.* **90**: 450–455, 2000.
35. Zuurbier CJI, Keijzers PJ, Koeman A *et al.*: Anesthesia's effects on plasma glucose and insulin and cardiac hexokinase at similar hemodynamics and without major surgical stress in fed rats. *Anesth Analg.* **106**: 135–142, 2008.
36. Tanaka K, Kawano T, Tomino T *et al.*: Mechanisms of impaired glucose tolerance and insulin secretion during isoflurane anesthesia. *Anesthesiol.* **111**: 1044–1051, 2009.
37. Kitamura T, Ogawa M, Kawamura G *et al.*: The effects of sevoflurane and propofol on glucose metabolism under aerobic conditions in fed rats. *Anesth Analg.* **109**: 1479–1485, 2009.
38. Li X, Kitamura T, Kawamura G *et al.*: Comparison of mechanisms underlying changes in glucose utilization in fasted rats anesthetized with propofol or sevoflurane: Hyperinsulinemia is exaggerated by propofol with concomitant insulin resistance induced by an acute lipid load. *BioScience Trends.* **8**: 155–162, 2014.
39. Sato K, Kitamura T, Kawamura G *et al.*: Glucose use in fasted rats under sevoflurane anesthesia and propofol anesthesia. *Anesth Analg.* **117**: 627–633, 2013.
40. Mikura M, Yamaoka I, Doi M *et al.*: Glucose infusion suppresses surgery-induced muscle protein breakdown by inhibiting ubiquitin-proteasome pathway in rats. *Anesthesiol.* **110**: 81–88, 2009.
41. Mori Y, Kitamura T, Kawamura G *et al.*: Effects of preoperative and intraoperative glucose administration on glucose use and fat catabolism during laparotomy under sevoflurane anesthesia in fasted rats. *J Physiol Sci.* **65**: 523–530, 2015.
42. Junqueira JCS, Soares EC, Filho HRC *et al.*: Nutritional risk factors for postoperative complications in Brazilian elderly patients undergoing major elective surgery. *Nutr.* **19**: 321–326, 2003.
43. Ritchie RF, Palomaki GE, Neveux LM *et al.*: Reference distributions for the negative acute-phase serum proteins, albumin, transferrin, and transthyretin: a practical, simple and clinically relevant approach in a large cohort. *J Clin Lab.* **13**: 273–279, 1999.
44. Gruys E, Toussaint MJM, Niewold TA *et al.*: Acute phase reaction and acute phase proteins. *J Zhejiang Univ SCI.* **6B**: 1045–1056, 2005.
45. Yamauchi T, Kamon J, Waki H *et al.*: The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nature Med.* **7**: 941–946, 2001.
46. Achari AE, Jain SK: Adiponectin, a therapeutic target for obesity, diabetes, and endothelial dysfunction. *Int J Mol Sci.* **18**, 1321, 2017.
47. Thon M, Hosoi T, Ozawa K: Possible integrative actions of leptin and insulin signaling in the hypothalamus targeting energy homeostasis. *Front Endocrinol.* **7**: Article 138, 2016.
48. 吉矢生人, 真下 節: 麻酔科入門; 改訂第7版, 永井書店, 大阪, 710, 2000.