

血中ケトン体比の変化からみた、開腹手術後の肝臓のエネルギー代謝の変化とその血漿アミノグラムに対する影響

小 泉 健 二

〔原稿受付：平成2年9月12日〕

The Effects of Altered Hepatic Energy Metabolism as Reflected by the Blood Ketone Body Ratio on Plasma Aminogram after the Abdominal Surgery.

KENJI KOIZUMI

The Second Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kyoto University
(Director: Prof. Dr. Kazue Ozawa)

The blood ketone body ratio (KBR), which reflects the liver mitochondrial redox state, and the plasma aminogram were measured postoperatively in 85 patients who underwent abdominal surgery at our Department. When the KBR of the patients was less than 0.4, the plasma concentrations of the total amino acids (TAA), the aromatic amino acids (AAA) and the branched chain amino acids (BCAA) were increased significantly compared with those when it was more than 0.7. The plasma concentrations of threonine, serine, glutamine, alanine, valine, asparagine, ornithine, glycine, cystine, methionine, leucine, tyrosine, phenylalanine, tryptophan, lysine and histidine were increased significantly when the KBR was less than 0.4 compared with those when it was more than 0.7. The molar ratios (MR) which indicate the ratio of BCAA to AAA were decreased significantly when the KBR was less than 0.4 compared with those when it was more than 0.7. In the 4 cases of prolonged decrease of KBR to less than 0.4 for 4 to 11 days postoperatively, the concentrations of the plasma amino acids listed above increased day by day. These phenomena suggest that the AAA and alanine, which are metabolized mainly by the liver, become hard to be metabolized when the KBR is less than 0.4. Furthermore, the increase in the other amino acids including BCAA, which are mainly metabolized by the peripheral tissue, may indicate an increase in peripheral proteolysis and a deterioration in the peripheral amino acids metabolism when the KBR is less than 0.4. The gradual postoperative increase in amino acids in those cases of prolonged decrease of KBR to less than 0.4 suggests that the decrease in the KBR, indicating a deterioration in the hepatic energy metabolism, precedes the increase in the plasma concentration of amino acids.

Key words: Hepatic failure, Blood ketone body ratio, Plasma aminogram, Hepatic energy charge, Molar ratio.

索引語：肝不全，血中ケトン体比，血漿アミノグラム，肝エネルギーチャージ，モル比。

Present address: The 2nd Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kyoto University, Sakyo-ku, Kyoto, 606, Japan.

緒 言

消化器外科領域における手術侵襲は、程度の差こそあれ全て肝機能を低下させる。肝硬変合併症例の手術、なかでも肝切除例においては、術後肝機能の低下が重篤で、肝不全に到ることもあり、その管理はきわめて困難である。肝不全時には肝における蛋白合成障害、糖新生の障害および糖利用の低下、末梢の蛋白崩壊の亢進など、様々な代謝障害が指摘されており、血中アミノグラムの大きく変化する。特に慢性肝不全および、非代償性肝硬変においては、分枝鎖アミノ酸：BCAA（バリン、ロイシン、イソロイシン）の減少と芳香族アミノ酸：AAA（チロシン、フェニルアラニン）の増加がみられ、モル比：BCAA/AAA の低下は肝性脳症の一因ともされている^{5,8,33)}。又、急性肝不全においては、殆どのアミノ酸の血中濃度が上昇するとされている^{27,36,44,45)}。我々は肝不全とは、肝臓のミトコンドリアにおけるエネルギー代謝が障害され、肝臓のエネルギー需要が満たされず、様々な代謝障害が生じた状態であると考えている^{14,15,41)}。BCAA を除く必須アミノ酸の分解系は、ほぼ肝臓に局在しているため、肝臓への代謝負荷としての血中アミノ酸の濃度の変化には、肝臓のエネルギー代謝が大きく関与していると考えられる。肝臓におけるエネルギー代謝の状態は、ATPの生成と消費のバランスを示すエネルギーチャージ ($ATP+0.5ADP/ATP+ADP+AMP$) で示され、動物実験で肝切除や黄疸により、大きくエネルギーチャージが低下した時死亡率が高いことが確かめられている^{11,43)}。血中ケトン体比 (KBR: アセトアセテート/ β -ヒドロキシ酪酸) は、肝臓のミトコンドリアの $NAD^+/NADH$ を表し^{17,39)}、肝切除後や黄疸、ショック等の状態で肝臓のエネルギーチャージとよく相関することが確認されている^{34,35,42)}。従って、肝臓のエネルギー代謝の変化が、血中のアミノグラムの変化に如何に影響しているかを見るため、今回開腹手術後の患者の血漿アミノグラムを、血中ケトン体比とともに測定し、両者の変化について検討した。

その結果、KBR の低下により、末梢の蛋白崩壊の増加ともあいまって、血中のアミノ酸濃度が時間と共に増加して行くことが判明し、血漿アミノグラムの変化が、開腹手術後の肝臓のエネルギー代謝状態と密接に関係していることが示唆された。

症例と測定方法

1. 症例

1987年9月から1988年10月迄に、京大第二外科で開腹手術された85例（肝細胞癌54例、胆管癌11例、脾臓癌1例、胆石4例、胃癌2例、大腸癌3例、イレウス2例、食道静脈瘤2例、腹部外傷2例、十二指腸潰瘍1例、腹壁膿瘍1例、肝膿瘍1例、腹部大動脈瘤1例）において、術後血漿アミノ酸濃度と血中ケトン体比 (KBR) を測定した。患者の年齢は32才から82才であり、55例は男性、30例は女性であった。

2. 血漿アミノ酸と血中ケトン体の測定方法

採血は、低血糖、低血圧、低酸素状態の KBR への影響をなくすため、食後1時間、または10%糖液の輸液中で血糖値が120 mg/dl 以上あり、 PaO_2 、血圧は各々70 mmHg、80 mmHg 以上に維持されている時に行われた。血中アミノ酸濃度への影響をさけるため、採血の5時間前より糖液を除く輸液は止められた。血中ケトン体と血漿アミノ酸は動脈よりヘパリン加注射器に

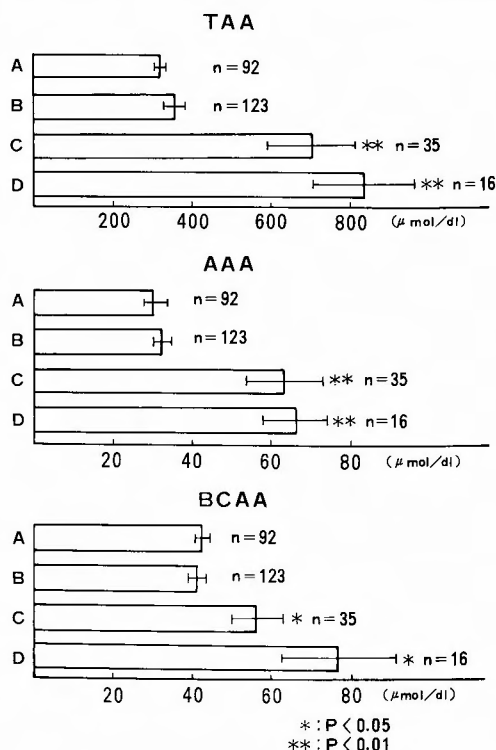


Fig. 1 開腹手術患者の術後の患者血中の KBR と血漿中の TAA, BCAA および AAA の濃度。

より同時採血で測定され、KBR の値は、A: 0.7以上, B: 0.4から0.7, C: 0.25から0.4, D: 0.25以下と、4つの群にわけられた。

血漿アミノ酸濃度は、1 ml の血漿を 1 ml の 5% ゼルホサリチル酸で除蛋白し、オルトフタルアルデヒド法にて、高速液体クロマトグラフィーを用いて測定した¹²⁾ 血中ケトン体は、先ず動脈血を 10% 過塩素酸を用いて 0-4°C にて冷却遠沈し (10000 G. 15 m), 除蛋白したのち、69% K_2CO_3 にて pH を 6.0 に合わせて、再び冷却遠沈し (1000 G. 5 m), 上清を Williamson and Mellanby⁴⁰⁾ 及び、Mellanby and Williamson²⁰⁾ の方法を用いて酵素法にて測定した。

3. 統計

統計学的処理は Student's t-test を用いて行い、 $p < 0.05$ を有意とした。

結 果

1. 開腹手術患者の KBR と血漿アミノグラム

KBR を A, B, C, D の 4 群にわけ、Fig. 1 のごとく各々の群における TAA, BCAA および AAA の濃度を表わし、A 群と他の群において比較すると、C 群で有意に増加し、D 群ではさらに増加している。

BCAA の増加程度は、TAA, AAA, に比べて低い。個々のアミノ酸についてみると、トレオニン、セリン、グルタミン、アスパラギン、オルニチン、グリシン、アラニン、バリン、シスチン、メチオニン、ロイシン、チロシン、フェニルアラニン、トリプトファン、リジン、ヒスチジンにおいて、Fig. 2 に示すごとく血漿中濃度は、A 群に比べて C 群において有意に増加し、セリン、トリプトファンを除いて D 群においても有意に増加している。

モル比は Fig. 3 のごとく、C 群、D 群において、有意に低下する。

術後 KBR が 0.4 以下である期間が長く続いた 4 例において、各アミノ酸濃度の平均値を経過を追ってみてゆくと、Fig. 4 に示すように、KBR が 0.4 以下 (C,

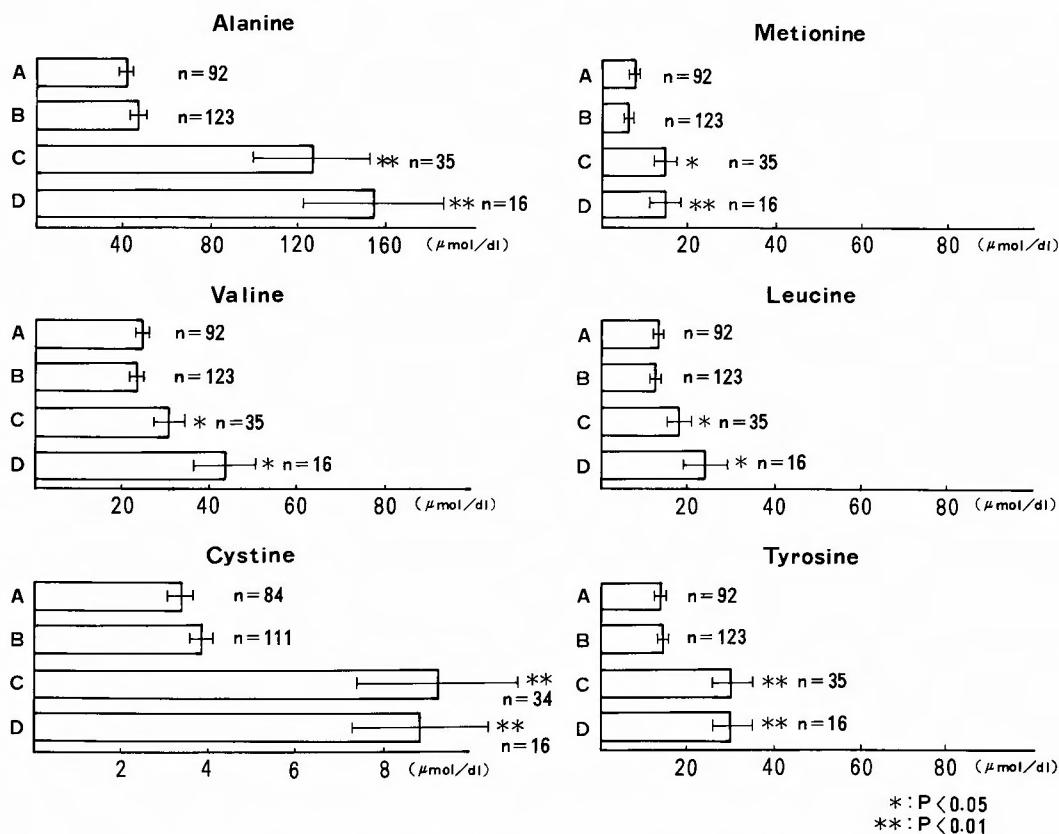


Fig. 2 (1) 開腹手術患者の術後の患者血中の KBR と血漿中の各アミノ酸の濃度。

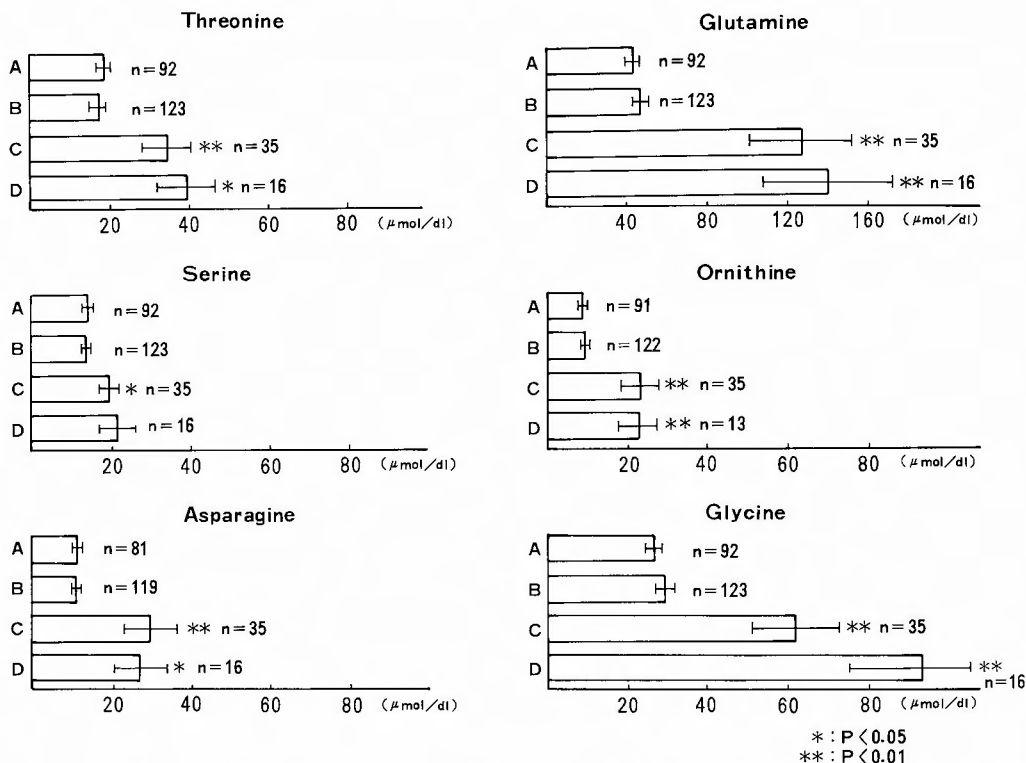


Fig. 2 (2) 開腹手術患者の術後の患者血中の KBR と血漿中の各アミノ酸の濃度.

D 群)である期間が長くなれば、それとともに TAA, AAA, BCAA, アラニンの濃度は上昇して行く。他にアスパラギン, トレオニン, セリン, グルタミン, オルニチン, グリシン, シスチン, メチオニン, リジン, ヒスチジンも上昇していった。

考 察

血漿アミノグラムは、末梢組織と中枢臓器におけるアミノ酸の放出と取り込み、代謝により変化を受ける。肝臓はアミノ酸代謝における、最も重要な臓器である⁴⁾。肝硬変、肝不全、肝切除後、敗血症等の時に、血漿アミノグラムは変化をするといわれ^{3,17,30)}、インシュリンやカテコールアミン、コルチゾール等のホルモンの上昇による筋肉への BCAA の取り込みの増大^{2,19,22,29)} や、利用の亢進、蛋白異化の亢進、および肝細胞障害による、様々なアミノ酸の代謝の障害等が、血漿アミノグラムの変化の原因として上げられている^{9,21,24,32)}。

各アミノ酸は様々な経路を経て TCA 回路の中間体

となり、あるものは TCA 回路にて代謝され、あるものは糖新生経路に入るが、肝臓はこのアミノ酸代謝において重要な役割を占めている。BCAA は、主に筋肉で代謝されるが、いずれもアミノ基転移で、グルタミン酸よりグルタミン。ピルビン酸よりアラニンを生じる¹⁰⁾。さらに、末梢組織ではアミノ基転移によりグリシンが生成されるが、アラニンとグリシンは肝臓に達し、ピルビン酸を経て、糖新生系、ないしは TCA 回路に入り、グルタミンは腸管でアラニンに、腎臓でセリンに変換され肝臓にいたり、同様にピルビン酸を経て、TCA 回路、糖新生系に入る。従って、アミノ酸代謝は、肝臓の TCA 回路の回転速度、糖新生系の亢進、抑制により大きな影響を受けると思われる。糖新生には ATP を要し、肝臓の ATP レベルが下がると糖新生は抑制され³⁸⁾、その結果アミノ酸の利用が抑制されると思われる。TCA 回路の回転速度はミトコンドリアの NAD⁺/NADH、即ち Redox ポテンシャルによって規定される。ミトコンドリアの NAD⁺/NADH が低下すると、TCA 回路の回転速度を規定

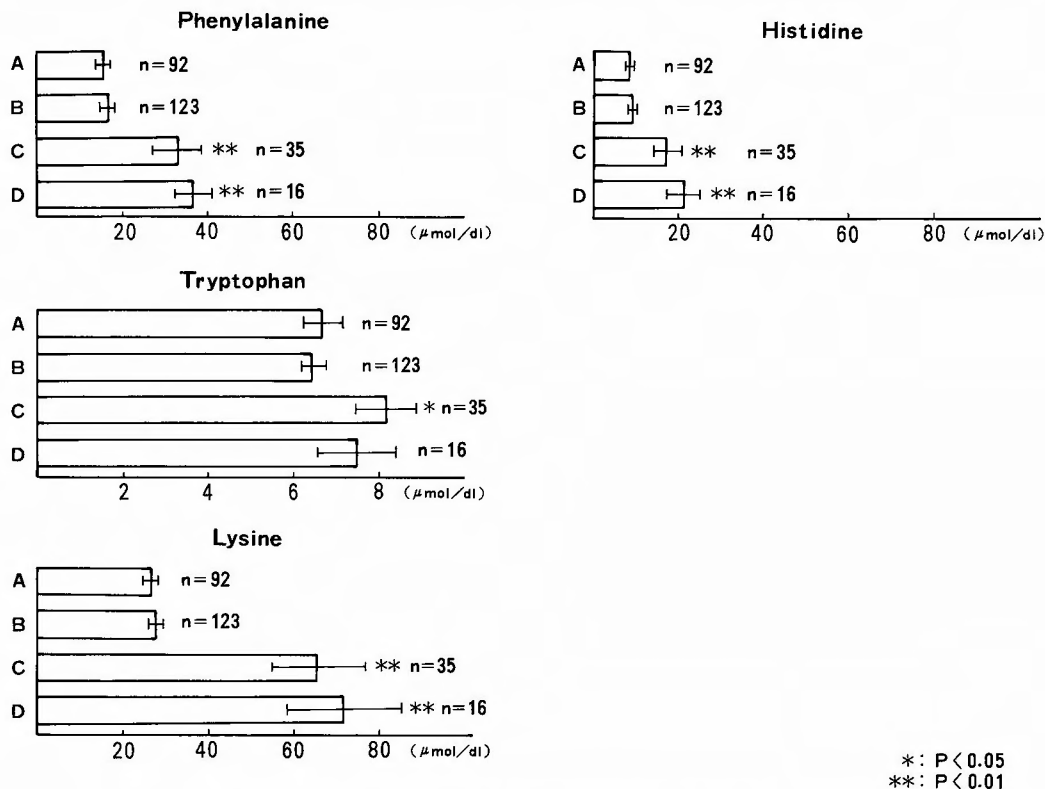


Fig. 2 (3) 開腹手術患者の術後の患者血中の KBR と血漿中の各アミノ酸の濃度。

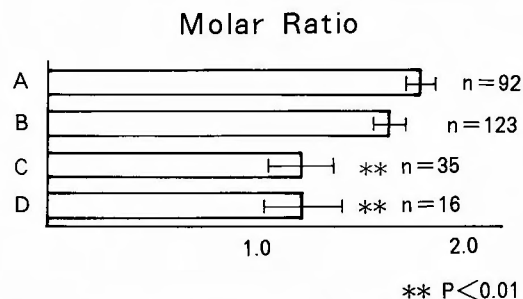


Fig. 3 開腹手術患者の術後の患者血中の KBR とモル比。

する、クエン酸合成酵素が阻害され、さらにピルビン酸脱水素酵素、イソクエン酸脱水素酵素、 α -ケトグルタル酸脱水素酵素が阻害され¹⁶⁾、その結果、各アミノ酸の炭素骨格が TCA 回路に入りにくくなるのではないと思われる。KBR は肝ミトコンドリアの NAD^+/NADH を表し、肝臓のエネルギーチャージとよく相関する。KBR の低下には 2 つのメカニズムが考えられる。一つは脂肪酸の酸化による NADH 産生の増

加である。この状態は低血糖時、あるいは肝切除後のようにエネルギー需要が増したとき、効率的にエネルギーを産生するために、脂肪酸酸化が優先的に行われている状態である^{23,37)}。もう一つは、肝ミトコンドリアの電子伝達系の障害により、 NAD^+/NADH が低下した状態である。脂肪酸酸化による KBR の低下は軽度であり、0.4 以下に下がることはない。手術後の患者で、KBR が常に 0.7 以上ある者は、術後合併症なく、無事経過したが、KBR が徐々に 0.7 以下に低下する者は、術後合併症が多く発症し、0.4 以下に低下した症例の 85% は、多臓器不全を伴う肝不全で死亡した^{25,26,28)}。従って、今回既述のごとく、KBR を A, B, C, D 群に分けて検討したが、Fig. 1, 2 に示すごとく、殆どのアミノ酸で、C 群まで KBR が低下すると、アミノ酸の上昇が起きている。これは、C 群においては、TCA 回路の回転が阻害され、アミノ酸の TCA 回路への entry が妨げられ、さらに KBR の低下によって表される、エネルギーチャージの低下により糖新生系が抑制され、アラニン等のアミノ酸の利用が抑制

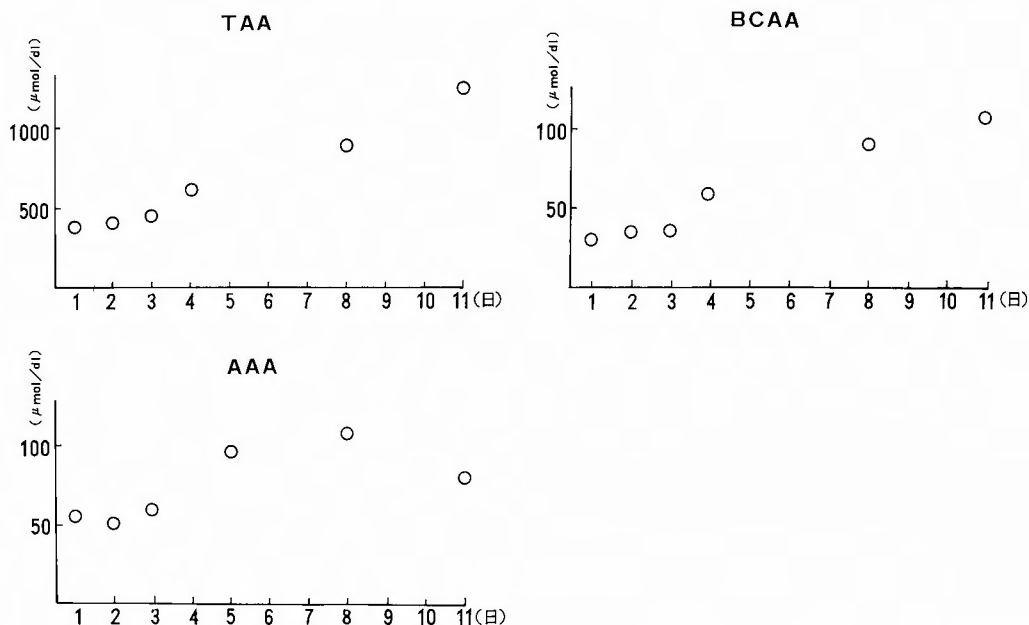


Fig. 4 KBR が0.4以下を継続した日数と血漿アミノ酸の濃度の変化。

されることにより、血漿アミノ酸濃度の上昇を示すものと考えられる。BCAA は、他のアミノ酸にくらべて C 群での上昇程度は低い。BCAA は肝硬変の患者では、血中のインシュリンレベルの上昇により筋肉からの放出が減少する^{22,30)}、あるいは、肝不全や敗血症において筋肉でエネルギー源として代謝が亢進し、血中濃度が減少するといわれている^{21,24)}。又、血中アンモニア上昇が末梢での BCAA の分解とグルタミン合成の増加をもたらすともいわれている¹⁸⁾。今回の測定では BCAA は KBR の上昇と共に軽度の増加を示した。筋肉での蛋白崩壊の亢進が、BCAA の代謝の亢進を上回っていたものと思われる。筋肉での BCAA の代謝の亢進は、結果としてアラニン、グルタミンの生成を促進し、これらのアミノ酸の血中濃度をさらに上昇させる。又、敗血症の進行した例では、筋肉におけるエネルギー代謝も障害を受け、BCAA の代謝も円滑に行われなくなるとも言われているが²¹⁾、これは C, D 群における BCAA の上昇の一因であるとも考えられる。この状態は、肝不全により、末梢組織の代謝障害を招来した状態、即ち多臓器不全の状態と言える。

BCAA の上昇が、他のアミノ酸よりも低いため、末梢で代謝されないフェニルアラニン、チロシン (AAA) と BCAA の比 (BCAA/AAA: モル比) は、C

群、D 群において有意に低下する (Fig. 3)。AAA は、肝臓以外では代謝されにくいいため、モル比は肝臓の障害度をよく反映し、肝不全の指標として臨床的にもよく用いられる。Fisher らは、神経伝達物質代謝異常によって生じるフェニルエタノラミン、オクトパミン等、偽神経伝達物質が肝性脳症の原因であるとして、高 BCAA アミノ酸輸液を投与して、モル比の上昇、意識レベルの改善を認めている^{6,31)}。BCAA は絶食時や侵襲時に、エネルギー源として筋肉で代謝され、蛋白の合成促進、崩壊抑制に働くと考え^{7,24)}、肝障害時に高アミノ酸輸液は多用されるようになった。しかし、C, D 群における BCAA の上昇からみて、高度の肝障害時には、高 BCAA アミノ酸輸液の投与には慎重になるべきである。さらに既述のごとく、筋肉での BCAA の代謝により産生されたアラニンおよびグルタミンは、結局肝臓で ATP を消費して、尿素回路および糖新生系を経て代謝され、結果として肝臓への負荷も増すことになるので、肝臓のエネルギーチャージが低下している状態での投与は避けるべきであると思われる。

Fig. 4 に示すように、KBR が0.4以下であった期間が長いほど各アミノ酸濃度は増加して行くが、これは、KBR の低下により肝でのアミノ酸代謝、さらには末

梢組織でのアミノ酸代謝の障害が進行し、徐々に血中のアミノ酸濃度の変化として反映されてくるということを示していると考えられる。

従って、術後管理、特に肝硬変を伴う患者の肝切除後の管理においては、KBR が0.4以下に低下した場合、可及的に KBR の上昇をはからなければならない。KBR を0.4以下に低下したままにしておくことは、アミノ酸代謝障害により、肝性脳症を招くのみならず、肺合併症や腎障害等から多臓器障害を招来する。

結 語

肝不全の患者にみられる、血漿アミノグラムの変化に、肝臓のエネルギー代謝が如何にかかわっているかを検討するため、開腹手術後の患者の KBR と血漿アミノグラムの関係を検討した。その結果、開腹手術後の患者で血漿アミノ酸濃度は、KBR が0.4以下になると上昇し、0.4以下である期間が長くなるほど上昇して行く。即ち KBR が0.4以下になると肝臓におけるアミノ酸代謝が障害され、さらに、BCAA の増加にみられるように末梢組織でのアミノ酸代謝も障害されることが示された。

稿を終えるにあたり、御指導と御校閲を賜りました小沢和恵教授に深甚なる謝意を表しますとともに、直接御指導を戴いた嶋原康行先生、症例の検討に御協力戴いた山口哲也先生に深謝致します。

参 考 文 献

- Atkinson DE: Enzymes as control elements in metabolic regulation. In: The enzymes edited by Boyer PD. New York, Academic Press Inc 1970, p.461-489.
- Berger M, Zimmermann-telshow H, Berchotold P, et al: Blood amino acid levels in patients with insulin excess (functioning insulinoma) and insulin deficiency (diabetic ketosis). *Metabolism* 27: 793-799, 1978.
- Cerra FB, Siegel JH, Border JR: The hepatic failure of sepsis; Cellular vs substrate. *Surgery* 86: 409-422, 1979.
- Felig P: Amino acid metabolism in man. *Ann Rev Biochem* 44: 933-955, 1975.
- Fischer JE: Utilization of branched-chain amino acids—either alone or as part of an overall nutritional solution—in the treatment of hepatic encephathy. In: Parenteral and enteral hyperalimentation. Ogoshi S, Okada A (eds), Excerpta Medica, Amsterdam, New York, Oxford, 1984.
- Fisher JE, Funvics JM, Anguirre A, et al: The role of plasma amino acids on hepatic encephalopathy. *Surgery* 78: 276-290, 1975.
- Fischer JE, Rosen HM, Ebeid AM, et al: The effect of normalization of plasma amino acids on hepatic encephalopathy in man. *Surgery* 80: 77-91, 1976.
- Fischer JE, Yoshimura N, Aguirre A: Plasma amino acids in patients with hepatic encephalopathy. *Am J Surg* 127: 40-47, 1974.
- Gimson Z, Freund HR, Fischer JE: The optimal branched chain to total amino acid ratio in injury-adapted amino acid solution. *J parent ent nutrition* 9: 133-138, 1985.
- Goldberg AL, Chang TW: Regulation of amino acid metabolism in skeletal muscle. *Fed Proc* 37: 2301-2307, 1978.
- Ida T, Ozawa K, Honjo I: Glucose intolerance after massive liver resection in man and other mammals. *Am J Surg* 129: 523-527, 1975.
- Ishida Y, Fujita T, Asai K: New detection and separation method for amino acids by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr* 204: 143-148, 1981.
- Jain KM, Rush BF, Seeling RF, et al: Changes in plasma amino acids profiles following abdominal operations. *Surg Gyneco Obst* 152: 302-306, 1981.
- Kamiyama Y, Ozawa K, Honjo I: Changes in mitochondrial phosphorylative activity and adenylate energy charge of regenerating rabbits liver. *J Biochem* 80: 875-881, 1976.
- Kamiyama Y, Takeda H, Oshita M, et al: Hepatic metabolic changes following energy deprivation by ammonium in jaundiced patients and rabbits. *Surg Gynecol Obstet* 145: 33-40, 1977.
- Krebs HA, Cornell NW, Lund P, et al: Some aspects of hepatic energy metabolism. In: Regulation of hepatic metabolism. Lundquist F, Tygstrup N (eds). Munksgaard. Copenhagen: 549-567, 1973.
- Lehninger AL, Suddth HC, Wise JB: D-B-hydroxybutyrate dehydrogenase of mitochondria. *J Biol Chem* 235: 2450-2455, 1960.
- Lewelig H, et al: Intra and extracellular amino acid concentrations in ammonium-infused rats. Evidence that hyperammonemia reduces BCAA levels. In: Advance in Hepatic Encephalopathy and Urea Cycle diseases. Kleinberger G, Fenenci P, Rieder P and Thaler H (eds), Karger, Basel: 552-554, 1984.
- Lindberg BO, Clowes GHA: The effect of hyperalimentation and infused leucine on the amino acid metabolism in sepsis; An experimental study in vivo. *Surgery* 90: 278-290, 1981.
- Mellanby J, Williamson DH: Acetoacetate. In:

- Methods of enzymatic analysis. Bergmeyer HU (ed), Academic Press, New York. 1446-1451, 1974.
- 21) Mizock BA: Branched-chain amino acids in sepsis and hepatic failure. *Arch Intern Med* **145**: 1284-1288, 1985.
 - 22) Munro HN, Fernstrom JD, Wurman RJ: Insulin, plasma amino acid imbalance and hepatic coma. *Lancet* **1**: 722-724, 1975.
 - 23) Nakatani Y, Ozawa K, Sato M, et al: Changes in predominant energy substrate after hepatectomy. *Life Sci* **28**: 257-264, 1981.
 - 24) O'Donnell TF, Clowes GHA, Blackburn GL, et al: Proteolysis associated with a deficit of peripheral energy fuel substrates in septic man. *Surgery* **80**: 192-200, 1976.
 - 25) Ozawa K: Biological significance of mitochondrial redox potential in shock and multiple organ failure—Redox theory. In: Molecular and cellular aspects of shock and trauma. Lefer AM, Schurer W (eds), Alan R Liss, New York: 39-56, 1983.
 - 26) Ozawa K, Kamiyama Y, Kimura K, et al: Clinical experience of postoperative hepatic failure treatment with pig or baboon liver cross-hemodialysis with an interposed membrane. *Artif Organs* **6**: 433-446, 1983.
 - 27) Ozawa K, Kamiyama Y, Kimura K, et al: Contribution of arterial blood ketone body ratio to elevate plasma amino acids in hepatic encephalopathy of surgical patients. *Am J Surg* **146**: 299-305, 1983.
 - 28) Ozawa K, Kamiyama Y, Ukikusa M, et al: Significance of hepatic energy charge and blood ketone body ratio as criteria of liver support. In: Artificial liver support. Brunner G, Schmidt FW (eds), Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York: 164-169, 1981.
 - 29) Pozefsky T, Felig P, Tobin JD, et al: Amino acid balance across tissues of the forearm in postoperative man; Effect of insulin at two dose levels. *J Clin Invest* **48**: 2273-2282, 1969.
 - 30) Rosem HM, Yoshimura N, Fischer JE, et al: Plasma amino acid pattern in hepatic encephalopathy of different etiology. *Gastroenterology* **72**: 483-487, 1977.
 - 31) Rossil-Fanell O, Riggio O: Branched chain amino acids vs lactulose in the treatment of hepatic coma. *Dig Dis Sci* **27**: 929-935, 1982.
 - 32) Sakamoto A, Moldawer LL, Palombo JD, et al: Alteration in tyrosine and protein kinetics produced by injury and branched chain amino acids in rats. *Clin Sci* **64**: 321-331, 1983.
 - 33) Soester BP and Fisher JE: Insulin, glucagon, amino acid imbalance and hepatic encephalopathy. *Lancet* **23**: 880-882, 1976.
 - 34) Tanaka J, Ozawa K, Tobe T: Significance of blood ketone body ratio as an indicator of hepatic cellular energy status in jaundiced rabbits. *Gastroenterology* **76**: 691-696, 1979.
 - 35) Ukikusa M, Ozawa K, Shimahara Y, et al: Changes in blood ketone body ratio—their significance after major hepatic resection. *Arch Surg* **116**: 781-785, 1981.
 - 36) 渡辺明治: 特殊組成アミノ酸輸液. *最新医学* **42**(8): 1651-1656, 1987.
 - 37) White A, Handler P, Smith E, et al: Principles of biochemistry. 6th ed, McGraw-Hill Kogakusha, LTQ, Tokyo: 338-341, 1978.
 - 38) Wilkening J, Nowack J, Decker K: The dependence of glucose formation from lactate on the adenosine triphosphate content in the isolated perfused rat liver. *Biochim Biophys Acta* **392**: 299-309, 1975.
 - 39) Williamson DH, Lund P, Krebs HA: The redox state of free nicotinamide dinucleotide in the cytoplasm and mitochondria of rat liver. *Biochem J* **103**: 514-526, 1967.
 - 40) Williamson DH, Mellanby J: D-(+)-3-hydroxybutyrate. In: Method of enzymatic analysis. Bergmeyer HU (ed), Academic Press, New York: 1836-1839, 1974.
 - 41) Yamada T, Yamamoto M, Ozawa K, et al: Insulin requirement for hepatic regeneration following hepatectomy. *Ann Surg* **185**: 35-42, 1977.
 - 42) Yamamoto M, Tanaka J, Ozawa K, et al: Significance of acetoacetate/B-hydroxybutyrate ratio in arterial blood as an indicator of severity of hemorrhagic shock. *J Surg Res* **29**: 124-131, 1980.
 - 43) Yamamoto M, Yamada T, Ozawa K, et al: Inhibitory effects of jaundice on regenerating liver. *Res Exp Med* **171**: 121-128, 1977.
 - 44) Yasuda K, Nakatani T, Ozawa K: Glucose intolerance and amino acid imbalance in relation to changes in blood ketone body ratio in hepatectomized rabbits. *Eur Surg Res* **18**: 19-27, 1986.
 - 45) 吉田 貴, 武藤泰敏: 肝硬変のアミノ酸代謝とアミノ酸栄養. *JJPEN* **10**: 583-587, 1988.