

麻酔科医が行うべき周術期糖代謝管理

九州大学大学院歯学研究院口腔顎顔面病態学講座歯科麻酔学分野
門脇さゆり，横山武志

キーワード：ブドウ糖，インスリン抵抗性，人工膵臓

連絡先：横山武志

〒812-8582 福岡県福岡市東区馬出3-1-1

Tel：092-642-6480

Fax：092-642-6481

E-mail：yokoyama@dent.kyushu-u.ac.jp

要 旨

1970年頃には，脳神経外科手術で高血糖が予後を不良にすることが知られていた。高血糖は免疫系を抑制し，虚血再灌流障害を増悪させ，血管障害を引き起こす。そのため当時は，麻酔中にはブドウ糖を投与しないことが一般的であった。さらに2001年には，強化インスリン療法による厳格な血糖管理の重要性が報告された。しかし，血糖管理は氷山の一角のような表面的な問題であり，エネルギー供給という観点から見ると糖質の投与量も考慮しなければならない。特に手術当日の炭水化物の総量と投与方法は重要である。

血糖値が注目される一方で，1990年には手術後にインスリン分泌は正常でもインスリン感受性が低下して血糖値が上昇しやすくなる2型糖尿病にも似た術後のインスリン抵抗性の増大という現象が明らかにされた。そして術前の炭水化物負荷が術後のインスリン抵抗性を減弱させたことからERASプロトコルに術前の炭水化物負荷も取り入れられた。さらに開心術ではインスリン感受性の低下が合併症の増加につながることも報告されている。しかし，本邦では，HOMA-IRが根拠のないまま周術期のインスリン感受性の評価に使用されたこともあった。また，術前の炭水化物負荷が経口補水にすり替えられて，術前に経口補水液が投与されることもある。

人工膵臓は持続血糖値モニタリング機能と独自のクローズドループシステムによって血糖値をコントロールすることができる機器である。1983年に最初のモデルのSTG-11Aが開発され，現在はSTG-55でより操作が簡便になっている。これにより安全にグルコースクランプによるインスリン感受性評価が行えるようになった。また，人工膵臓を用いた周術期の血糖管理は保険診療としても採用されている。血糖値だけではなく，周術期の糖質の投与量や十分な鎮痛にも配慮した麻酔管理がこれからの課題である。

I. 周術期高血糖による問題点

脳神経外科領域の手術では，1970年頃から高血糖が予後を不良にすることが知られていた¹⁾。高血糖は，免疫系を抑制する。過度の高血糖は，好中球やマクロファージなどの白血球機能を障害

し補体結合を弱め，単球の貪食機能を低下させるなど，創損傷部の治癒を遅らせ，術後感染症のリスクを高める²⁾。脳組織だけではなく，心臓，脊髄，腎臓などの主要臓器でも虚血再灌流障害を増悪させる³⁾。さらに血管内皮細胞などの細胞機能を障

害して、血管内皮障害を引き起こす。高血糖を避けるため、当時は長時間手術でもブドウ糖を投与しないことが麻酔管理の常識になっていた。1990年代に入っても、脳神経外科の開頭手術では血糖値の上昇を避けるためにブドウ糖を投与しない麻酔管理が一般的に行われていた。

II. 周術期血糖管理ブームの幕開け

血糖値に関する大規模studyが実施されているが、最も著名なものは2001年にvan den Bergheらが発表したLeuven I studyであろう。この研究では強化インスリン療法による厳格な血糖値管理の重要性が指摘されている⁴⁾。この研究は、手術後に集中治療室（ICU）に入室している患者を対象にしている。心臓手術がおよそ3分の2を占め、残りはそれ以外の手術である。その方法として、人工呼吸管理下に血糖値を80～110mg/dLでコントロールした強化インスリン療法群と従来通りの緩いコントロール（血糖値を最高で180～200mg/dLに維持、215mg/dLを超えたら介入）をした従来法治療群で予後を比較している。結果として、ICU死亡率は、従来法治療群に対して強化インスリン療法群ではほぼ半減した。院内死亡率の差もICU死亡率ほどではないが大幅に改善している。

一方で、インスリンを用いた厳格な血糖管理は逆に予後不良するという報告もある⁵⁾。豪州ほか4カ国42施設6,022名のICU患者を含む大規模多施設研究NICE-SUGAR Studyが、強化インスリン療法の有用性を検討するために実施された。血糖値を81～108mg/dLの間に維持する厳格血糖管理群と、144～180mg/dLで管理する従来型管理群を比較すると、90日後の死亡率は厳格血糖管理群で27.5%であったのに対して従来型管理群では24.9%であり有意に低かった。また、低血糖発生率も厳格血糖管理群で6.8%であったのに対して、従来型管理群では0.5%と有意に低かった。しかし、これは糖尿病患者の急激な血糖補正が原因の予後不良やインスリンの投与による低血糖が影響した可能性や、厳格血糖管理群でも中央値が目標血糖範囲に入らないなどの血糖管理の精度の

問題点も指摘されている。NICE-SUGAR Studyは、外科手術後の患者は3分の1程度しか含まれていないが、外科手術後患者のみのサブ解析でも同様な結果が得られている。

このように著名なLeuven I studyとNICE-SUGAR Studyで相反する結果が得られた要因として、まずICU入室の理由である手術内容が異なっていることが挙げられる。Leuven I studyでは心臓手術が多い。しかし、NICE-SUGAR Studyでは緊急手術22.6%、予定手術12.0%であった。このような手術背景の違いを考慮する必要がある。われわれの従来臨床では、予定手術が中心にはなるが、循環器の専門病院でもなければ心臓手術がそれほど多くなることはないだろう。また、NICE-SUGAR Studyにおいては、低血糖発生率が厳格血糖管理群で6.8%であったのに対して、従来型管理群では0.5%と有意に低かったことの影響も考えられる。さらに、Leuven I studyが1施設研究であるのに対してNICE-SUGAR Studyは多施設研究であり、血糖値以外の背景は大きく異なることになる。両研究共に周術期の血糖管理ばかりが強調されているようだが、周術期の糖代謝を考えた適切なブドウ糖投与量も検討する必要があるだろう。血糖値はあくまで細胞外環境の問題に過ぎない。ブドウ糖を投与しなくても、麻酔中の不十分な鎮痛で容易に血糖値は上昇するし、細胞内では糖質が不足して飢餓状態に陥る。さらに問題なのは、モニター上で循環動態が安定してさえいれば鎮痛が十分だと考えてしまうことである。

III. ブドウ糖の必要性

麻酔中に保護すべき最も重要な臓器は脳と心臓である。特に脳組織では酸素供給だけでなく、エネルギー源としてのブドウ糖の供給も重要である。ヒトの脳は重量が約1,400gであり、体重の約2%にしか過ぎないが、エネルギー消費は安静時の全酸素消費量の約20%に達し、教科書的にはブドウ糖だけをエネルギー源として利用しているとされる。脳組織内にはブドウ糖は蓄えられず、急性の飢餓状態では、脳エネルギー消費の約20%までしかケトン体を利用できない。一方、肝臓と

筋肉ではブドウ糖はグリコーゲンの形で蓄えられている。(近年、微量ではあるが脳にもグリコーゲンが存在しており、記憶に関係することが報告されている⁶⁾。) 平均的な健康成人(70kg)であれば、肝臓に約72g、筋肉には約245g、細胞外には10g程度であり、総カロリー数は約1,300kcal程度となる。これに対し、厚生労働省が発表した健康成人の平均的な基礎代謝は約1,500kcal程度であり、糖質貯蔵量は1日の基礎代謝分にも足りない。また、糖質貯蔵量の大半を占める筋肉の糖質は脳のエネルギー源として利用することができない。そのため22時間の絶食によってブドウ糖の6割以上が糖新生によってまかなわれることになる⁷⁾。

ブドウ糖が不足すると糖新生が亢進し、筋タンパクの糖原生アミノ酸が利用されるため筋タンパク崩壊が生じる。また、脂質からのケトンの生成が増加し、ケトアシドーシスのリスクが増大する。このような状態を避ける意味で、周術期であってもブドウ糖投与は重要になる。

ブドウ糖以外の糖質についてはまだ不明な点も多く、経静脈的に投与するのであれば、現時点では、脳組織で直接利用でき、血中濃度の評価も容易なブドウ糖が良いであろう。

IV. 周術期の適切なブドウ糖投与量の検討

日本人の主食が米であるように、ヒトはエネルギー源として炭水化物を多く利用している。総摂取エネルギーに占める炭水化物の割合が50～55%であると、死亡リスクがもっとも低いと報告されている⁸⁾。この結果を周術期にそのまま当てはめられるかどうかは現時点ではわからない。しかし、仮に患者が成人であり、ベッド上安静で基礎代謝を1600kcalとして、それだけを考慮すれば良いとすると800kcal相当分すなわち約200gの炭水化物投与が目安になる。

それでは、手術当日の「適切なブドウ糖投与量(投与速度)」とはどのくらいだろうか? 麻酔や外科手術とは関係のない古典的な報告だが、Gambleらは、絶食中に1日100gまでのブドウ糖を投与することで、投与量に比例してタンパク質

の異化が抑制されるが、1日100g以上ブドウ糖を投与しても異化の程度は改善しないとしている⁹⁾。これを成人におけるブドウ糖投与の最小値と考える。一方で、入院患者が1日に必要とするブドウ糖を、基礎代謝の約2分の1とすると、およそ200gと推定される。手術当日に成人が必要とするブドウ糖量を、とりあえず150～200gと設定するとおよそ0.08～0.2g/kg/hrとなり、これが麻酔中のブドウ糖投与速度の目安になる。

もし、麻酔中にブドウ糖を補わなければ、糖新生が行われ、長時間手術や午後搬入の手術症例では異化が亢進することになる。逆に麻酔中にブドウ糖を投与することにより異化を抑制することができる¹⁰⁾。

われわれは、整形外科手術において、最初の1時間に0.25g/kg、その後0.06g/kg/hrで3時間のブドウ糖投与を行う糖投与群とブドウ糖を投与しないコントロール群でケトン体産生量の変化を比較検討した。糖投与群で麻酔中に投与されたブドウ糖は平均すると時間あたりの基礎代謝の約40%に相当する。ブドウ糖投与を行わなければ手術開始から3時間程度でケトン体産生が有意に亢進するが、平均約0.11g/kg/hr(10.6kcal/kg/day相当)のブドウ糖投与でケトン体産生を抑制できた¹⁰⁾(図1)。

また、Mikuraらは、ラットを用いた動物実験で、ブドウ糖含有輸液を術中から投与することで、筋蛋白崩壊を抑制することを報告した¹¹⁾。開腹術を施行したラットに無糖の酢酸リンゲル液とそれぞれ1%、5%のブドウ糖含有酢酸リンゲル液を手術中に投与し、3メチルヒスチジンを測定したところ、1%(0.1g/kg/hr)のブドウ糖投与により、3メチルヒスチジンの放出は有意に減少した。筋蛋白中の3メチルヒスチジンは、タンパク質が分解されるとタンパク質合成に再利用されず尿中排泄されるため、筋蛋白分解量の指標として用いられる¹²⁾。Mikuraらの研究から、少量のブドウ糖投与で筋蛋白崩壊を抑制できることが示唆された。さらに、Yamasakiらは、1%ブドウ糖含有酢酸リンゲル液を手術中に投与することで、高血糖や低血糖を起こさずに術中のケトン体の上昇を抑

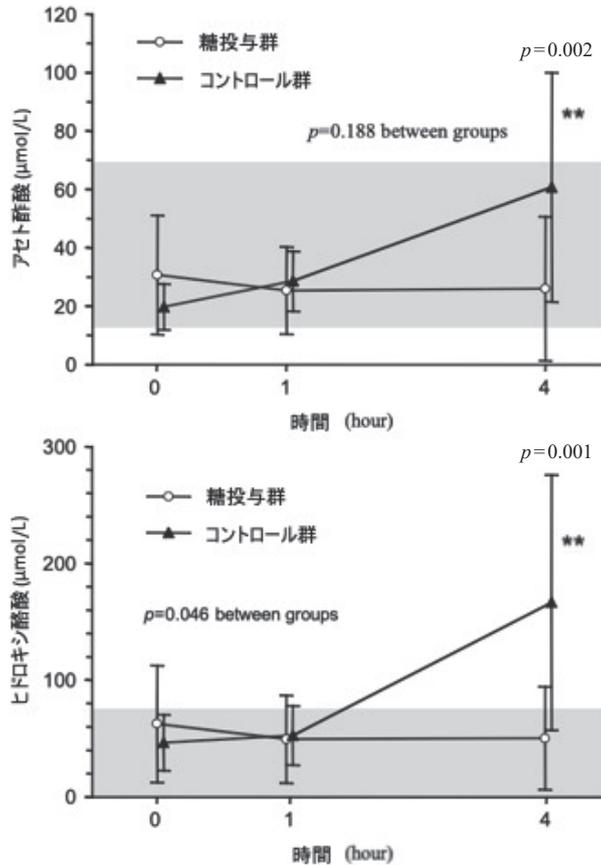


図1 麻酔中のブドウ糖投与によるケトン体産生の抑制

麻酔導入から4時間後のケトン体（上：アセト酢酸，下：ヒドロキシ酪酸）の有意な増加はブドウ糖投与により抑制された。（文献10より改変・引用）

え、3メチルヒスチジンの増加を抑えることができることを報告した¹³⁾。以上の研究から、ブドウ糖を投与しなければ、脂肪異化や筋蛋白崩壊が亢進すること、逆に少量のブドウ糖投与でそれらを抑制できることが示唆された。

V. 術後のインスリン抵抗性

高血糖という問題に加えて、1990年には術後のインスリン抵抗性の増大という現象が報告された¹⁴⁾。インスリン抵抗性とは、膵臓から正常にインスリンが分泌しているのにも関わらず、インスリン感受性が低下して血糖値が上昇しやすくなる2型糖尿病にも似た病態を意味する。手術侵襲の程度に応じてインスリン感受性が手術後に低下し、高血糖になりやすいことが示された¹⁵⁾。また、Charlesらはベッド上安静でもインスリン抵抗性が増大すると報告した¹⁶⁾。

この他、開心術ではインスリン感受性の低下が重篤な合併症の増加につながることも報告されている¹⁷⁾。一方で、術前の炭水化物負荷が術後のインスリン抵抗性を減弱させることが報告された¹⁸⁾。われわれも麻酔中の少量ブドウ糖の持続投与が術後のインスリン抵抗性増大を有意に減弱させることを報告している¹⁹⁾ (図2)。このように術前の炭水化物負荷や麻酔中の少量ブドウ糖投与を行うことや手術侵襲を少なくすること、術後に早期離床を目指すことは、術後のインスリン抵抗性を軽減するために大切であろう。

VI. 本邦における術前の炭水化物負荷の問題点

Enhanced recovery after surgery (ERAS) プロトコルはエビデンスに基づいた周術期管理を実施することで術後回復力を強化することを目的に提唱された周術期栄養管理プロトコルであ

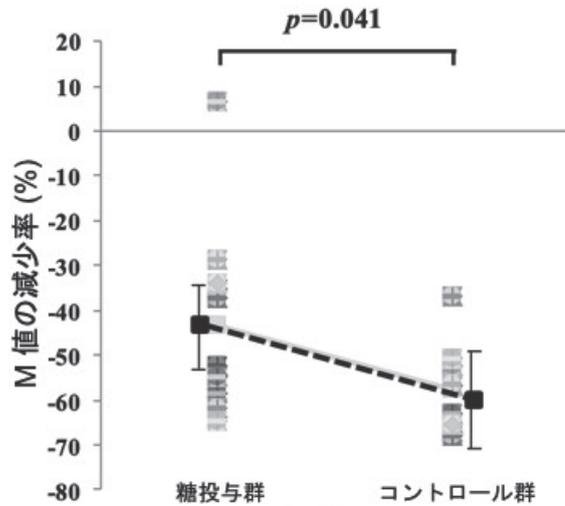


図2 麻酔中のブドウ糖投与によるM値の変化率

ブドウ糖投与により、感受性の指標となるM値（Ⅶ．インスリン感受性の評価方法の項を参照）の減少が有意に抑制され、術後のインスリン抵抗性の増大が軽減されたことが示された。（文献19より改変・引用）

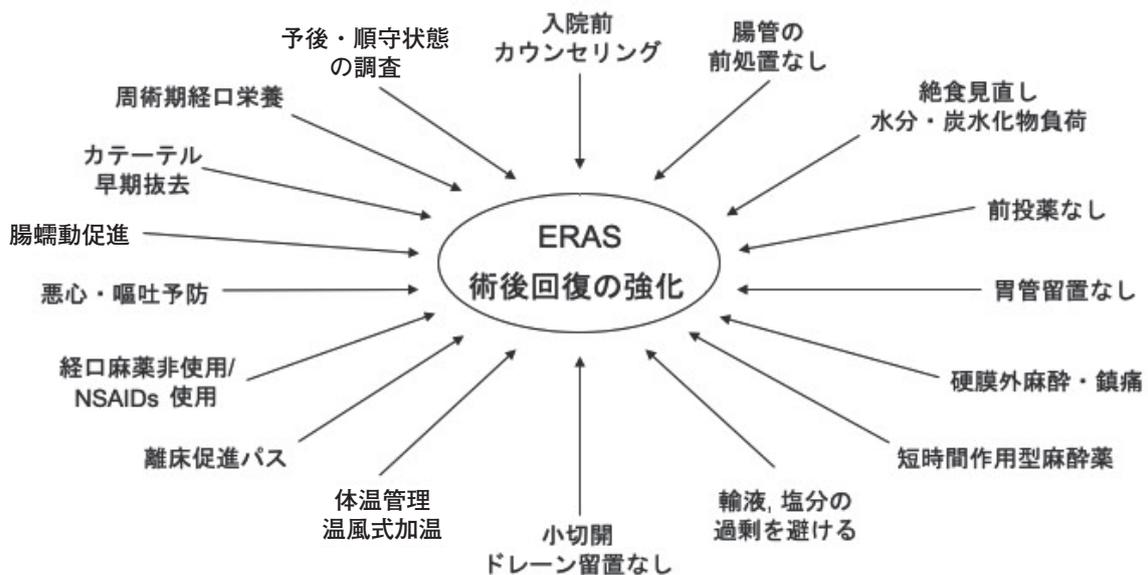


図3 ERAS プロトコール (文献20より改変)

る²⁰⁾ (図3)．その項目の一つが「術前炭水化物補水」である．術前の炭水化物負荷が術後のインスリン抵抗性を減弱させることからこの項目が加えられている．本邦でも，2012年に日本麻酔科学会が麻酔導入2時間前までであれば清澄水の摂取を可能としている．欧州では術前補水用の炭水化物飲料として炭水化物含有量12.5%のpreOp[®] (Nutricia) が使用されている．本邦でも，ポカリ

スエット[®] (大塚製薬，東京)，OS-1R[®] (大塚製薬工場，徳島)，Arginaid Water[®] (以下，ArgW ネスレヘルスサイエンス，東京)，ペプチャーノ[®] (テルモ株式会社，東京) などがある (表1)．

しかし，本邦では，一部の施設でERASにおける術前の炭水化物負荷が，炭水化物含有量2.5%ほどしかない経口補水液にすり替えられて，術前に経口補水液が投与されるようなことが未だに行

表 1 術前経口飲料の成分比較 (100mL あたり)

	Pre Op	ポカリスエット	OS-1	ArgW	ペプチーノ
炭水化物 (%)	12.5	6.2	2.5	18	21.4
アミノ酸・タンパク質 (g)	-	-	-	1	3.6
Na (mEq/L)	22	21	50	-	61
K (mEq/L)	22	5	20	-	18.5
浸透圧 (mOsm/L)	240		275		470
その他		Ca, Mg	Mg, P	Zn, Cu, P	Ca, Zn, Fe, P

われている。その理由として、経口補水液の胃排出速度の方が速いため、導入時の嘔吐のリスクが低いという主張がある。しかし、糖質濃度の高い溶液の方が低い溶液よりも胃からの排出速度が遅いのは急激な血糖値上昇を避けるために必要なことであり、術前飲水の議論以前から多数の報告がある²¹⁾。それらの報告から、安全な胃排出速度を100kcal/hとすると、2時間で炭水化物50gに相当し、これはpreOp 400mL分に相当する。Okabeらは、待機手術2時間前にカロリーー220kcal以下、容量500mL以下の清澄水を許容できると報告している²²⁾。

繰り返すが、高血糖を防ぐために糖質濃度の高い溶液では胃からの排出速度は遅くなるのは自明のことである。経口補水液の方が、胃排出速度が速いから安全だというのは、本来の術前炭水化物負荷の目的から考えると明らかに本末転倒である。また、経口補水液ではナトリウム・ブドウ糖共輸送機構により吸収が早まるという主張があるが、これはあくまでも腸管での水分吸収のことであり、誤嚥のリスクとは全く関係がない。近年、周術期の水分の過剰投与が予後を悪くすると考えられ、脱水のない患者に経口補水液を投与すること自体に意味はないとされている。それどころか、消費者庁は、安易な経口補水液の日常的な摂取はナトリウム過剰摂取の危険性があることを警告している²³⁾。

ERASプロトコールにしたがって手術当日の早朝に12.5%の炭水化物溶液を400mL飲ませれば、炭水化物を50g摂取できる。これは手術当日の炭

水化物摂取の目的量を200gとした場合の4分の1に相当する。しかし、炭水化物含有量が2.5%の経口補水液で、50gの炭水化物を摂取するには2000mL飲まなければならないことになる。通常の待機手術症例で、口渇を抑えるための水分摂取を目的とするのであれば水やお茶で事足りる。

確かに、術前の経口補水液の投与は問題があるが、経口炭水化物負荷でも予後を改善するという結果は得られていない。手術の大部分を占めるのは低侵襲手術や低リスク症例である。当たり前だが、このような手術ではそもそも本来の予後がそれほど悪いわけではないので、術前の経口炭水化物負荷や麻酔中のブドウ糖輸液によってインスリン感受性がある程度維持されても、予後の改善があまり期待できないのではないだろうか。しかし、前述したように開心術のような侵襲が大きい手術ではインスリン感受性が予後に影響する。術前の炭水化物負荷は経口摂取後から3時間程度の異化の抑制には有用である²⁴⁾ (図4)。また、麻酔中のブドウ糖を含む輸液は異化を抑制し、術後のインスリン抵抗性を有意に軽減する。リスクの高い症例や手術であれば、糖代謝管理に配慮し、術後のインスリン抵抗性を軽減するような麻酔管理を行うべきである。

VII. インスリン感受性の評価方法

周術期にはインスリン抵抗性という病態の評価が重要になる。このインスリン感受性の評価の基本になるのがグルコースクランプ法 (Glucose clamp) である。グルコースクランプ法は1979

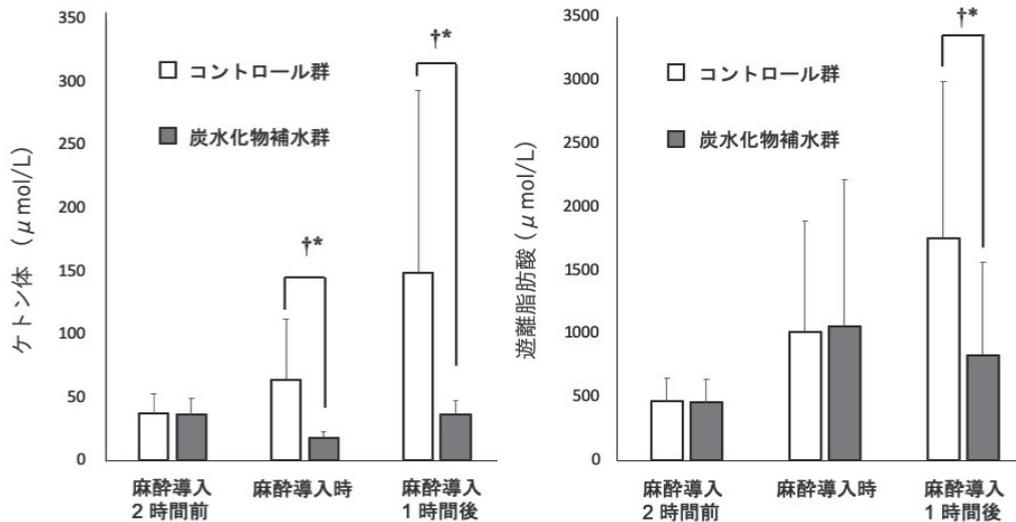


図4 術前炭水化物経口負荷による異化抑制効果 (文献 24 より改変)

年米国のDeFronzoらにより提唱され²⁵⁾。高血糖を避けるという点から、周術期のインスリン感受性の評価には正常血糖高インスリンランプ法が推奨される。正常血糖高インスリンランプ法は、一定量のインスリン (1.25mU/kg/min) を持続的に経静脈的に注入し、肝臓からの糖産生を抑制するのに十分な血中インスリン濃度 (100 $\mu\text{U/mL}$ 程度) を維持した状態で、血糖値を空腹時血糖値の正常域 (100 mg/dL 程度) に保つのに必要なブドウ糖の注入速度 (Glucose infusion rate : GIR) を算出する²⁶⁾。この値をM値と呼び、インスリン抵抗性の指標とする。血中インスリン濃度が100 $\mu\text{U/mL}$ 程度になると、肝臓における糖産生抑制はほぼ100%になることから、グルコースランプ法は主に末梢 (骨格筋) のGIRを評価していると解釈される。周術期は血糖値の変化が一様ではなく急激に上下するため、血糖値を確実にモニターし、適切な量のブドウ糖を注入しなければ、低血糖を惹き起こす可能性がある。

グルコースランプ法以外に、インスリン抵抗性を評価する指標としてHomeostasis model assessment-insulin resistance (HOMA-IR) がある。一回の採血で、以下の式に空腹時インスリン値と空腹時血糖値を代入すれば簡単に算出できる。

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{空腹時インスリン値} (\mu\text{U/mL}) \times \text{空腹時血糖値} (\text{mg/dL})}{405}$$

この数値が1.6未満であれば正常で、2.5以上をインスリン抵抗性ありとする²⁷⁾。安定した条件で採血が行われていれば、信頼できるかもしれないが、血糖値とインスリン分泌は時間的な差がある状態に変化する。周術期のような侵襲が加えられた状態でHOMA-IRによってインスリン抵抗性を評価することができないことは容易に推測できる。しかし、本邦では、簡便だという理由だけで、周術期の信頼性に関するエビデンスが全くないままHOMA-IRが使用されていたことがあった。われわれは、HOMA-IRによる結果はグルコースランプ法と全く異なっており、周術期には信頼できないことを報告した²⁸⁾ (図5)。また、Ljungqvistらも同様な結果を報告している²⁹⁾。

VIII. 人工臓によるインスリン抵抗性の評価

グルコースランプ法は、インスリン感受性評価の信頼性は高いが、検査方法自体が非常に煩雑で、高用量でインスリンを投与するために低血糖のリスクもあった。人工臓 (日機装製, 東京) は持続血糖値モニタリング機能と独自のクローズドループシステムによって血糖値をコントロール

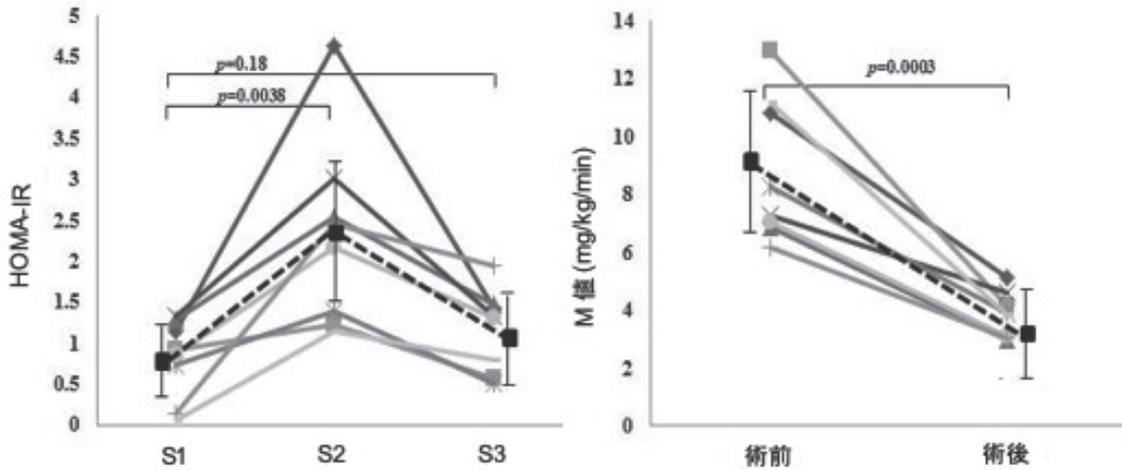


図5 周術期における HOMA-IR と M 値の変化

グルコースクランプ法では、術後にインスリン感受性の指標となる M 値の優位な低下が認められた。一方で、HOMA-IR では手術翌日のブドウ糖投与下での採血では数値が上昇して、見かけ上インスリン抵抗性が上昇したように見えたが、ブドウ糖投与を中止した後の採血では手術前と優位な差は認められず、周術期のインスリン抵抗性の評価には HOMA-IR は信頼できないことが示唆された。(S1：手術前, S2：手術翌日ブドウ糖投与中止前, S3：ブドウ糖投与中止 3 時間後) (文献 28 より改変・引用)

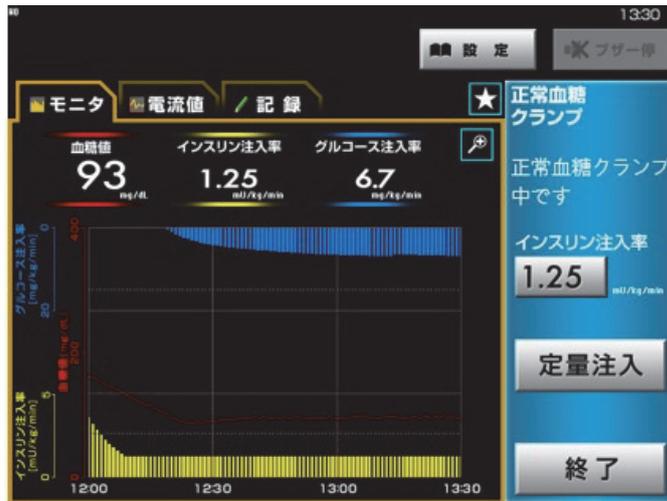


図6 人工膵臓 STG-55®

左：全体像，右：モニター画面

することができる機器である。1983年に初めて STG-11A が開発され、1987年に STG-22 として改良され、現行機種の STG-55 でより操作が簡便になっている (図6)。

両機種共に、静脈から持続的に 2mL/hr という微量の採血を行いリアルタイムで血糖測定ができる。そのため、急速な血糖変化もとらえることが

できる。われわれは、腹部大動脈手術でクランプ解除した際に一過性の急激な血糖値上昇があることを報告している³⁰⁾。これらの機器を用いたグルコースクランプ法によるインスリン抵抗性の評価は、日本では標準的な方法として確立されている。これにより低血糖のリスクは低く抑えられ、安全にインスリン抵抗性の評価が行えるようになっ

た。また、強化インスリン療法を実施する場合にも、有用な機器である。人工膵臓を用いたグルコースクランプ法や周術期の血糖管理はそれぞれ保険診療としても採用されている。

IX. まとめ

高血糖は手術後の予後を不良にする可能性が高いため、避ける必要がある。術前の炭水化物負荷や麻酔中のブドウ糖輸液は異化を抑制し、術後のインスリン抵抗性を減弱させる。周術期には基礎代謝などに配慮した適正量の糖質投与が重要であろう。痛みは血糖値を上昇させるため鎮痛に配慮した麻酔管理も重要になる。周術期のインスリン感受性の評価には、グルコースクランプ法が有用である。人工膵臓STG-55を用いることで低血糖を回避して安全に評価することができる。

【引用文献】

- 1) Pulsinelli WA, Levy DE, Sigsbee B, et al: Increased damage after ischemic stroke in patients with hyperglycemia with or without established diabetes mellitus. *Am J Med*74: 540-544, 1983.
- 2) Marhoffer W, Stein M, Maeser E, et al: Impairment of polymorphonuclear leukocyte function and metabolic control of diabetes. *Diabetes Care*15: 256-260, 1992.
- 3) Hemmila MR, Zelenock GB, D' Alecy LG: Postischemic hyperglycemia worsens neurologic outcome after spinal cord ischemia. *J Vasc Surg*17: 661-668, 1993.
- 4) Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al: Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*345: 1359-1367, 2001.
- 5) The NICE-SUGAR Study Investigator: Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*360: 1283-1297, 2009.
- 6) Suzuki A, et al: Astrocyte-neuron lactate transport is required for long-term memory formation. *Cell*144: 810-823, 2011.
- 7) Rothman dL, Magnusson I, Katz LD, et al: Quantitation of hepatic glycogenolysis and gluconeogenesis in fasting humans with ¹³C NMR. *Science*254: 573-576, 1991.
- 8) Sara B Seidelmann, Brian Claggett, Susan Cheng, et al. Dietary carbohydrate intake and mortality: a prospective cohort study and meta-analysis. *The Lancet Public Health*3: e419-428, 2018.
- 9) Gamble JL: The Harvey lectures, Series XLIII, 1946-47: Physiological information gained from studies on the life raft ration. *Nutr Rev*47: 199-201, 1989.
- 10) 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.
- 11) Mikura M, Yamaoka I, Doi M, et al: Glucose infusion suppresses surgery-induced muscle protein breakdown by inhibiting ubiquitin-proteasome pathway in rats. *Anesthesiology*110: 81-88, 2009.
- 12) Lowry SF, Horowitz GD, Jeevanandam M, et al: Whole-body protein breakdown and 3-methylhistidine excretion during brief fasting, starvation, and intravenous repletion in man. *Ann Surg*202: 21-27, 1985.
- 13) Yamasaki K, Inagaki Y, Mochida S, et al: Effect of intraoperative acetated Ringer' s solution with 1% glucose on glucose and protein metabolism. *J Anesth*24: 426-431,2010.
- 14) Brandi LS, Frediani M, Oleggini M, et al: Insulin resistance after surgery: normalization by insulin treatment. *Clin Sci (Lond)* 79: 443-450, 1990.
- 15) Thorell A, Nygren J, Ljungqvist O: Insulin resistance: a marker of surgical stress. *Curr*

- Opin Clin Nutr Metab Care2: 69-78, 1990.
- 16) Charles, Charles A. Stuart, et al. Bed-rest-induced insulin resistance occurs primarily in muscle. *Metabolism*37: 802-806, 1988.
 - 17) Sato H, Carvalho G, Sato T, et al. The Association of Preoperative Glycemic Control, Intraoperative Insulin Sensitivity, and Outcomes After Cardiac Surgery. *J Clin Endocrinol Metab*95: 4338-4344, 2010.
 - 18) Ljungqvist O, et al. Glucose infusion instead of preoperative fasting reduces postoperative insulin resistance (Review). *J Am Coll Surg*178: 329-336, 1994.
 - 19) Fujino H, Itoda S, Yokoyama T, et al. Intraoperative administration of low-dose IV glucose attenuates post-operative insulin resistance. *Asia Pac J Clin Nutr*23(3): 400-407,2014.
 - 20) Fearon KC, Ljungqvist O, Von Meyenfeldt M, et al. Enhanced recovery after surgery: a consensus review of clinical care for patients undergoing colonic resection *Clin Nutr*24: 466-477, 2005.
 - 21) Calbet JA, MacLean DA. Role of caloric content on gastric emptying in humans. *J Physiol*498 (Pt 2): 553-559, 1997.
 - 22) Okabe T, Terashima H, Sakamoto A, et al. Determinants of liquid gastric emptying: comparisons between milk and isocalorically adjusted clear fluids. *British Journal of Anaesthesia*114: 77-82, 2015.
 - 23) 消費者庁食品表示企画課. 特別用途食品と誤認される恐れのある表示について.
https://www.caa.go.jp/policies/policy/food_labeling/health_promotion/pdf/health_promotion_170831_0001.pdf
 - 24) Esaki K, Tsukamoto M, Yokoyama Y, et al. Effects of preoperative oral carbohydrate therapy on perioperative glucose metabolism during oral-maxillofacial surgery: randomized clinical trial. *Asia Pac J Clin Nutr*27(1): 137-143, 2018.
 - 25) DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R: Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol*237: E214-223, 1979.
 - 26) Hanazaki K, Nose Y, Brunnicardi FC: Artificial endocrine pancreas. *J Am Coll Surg*24: 426-431, 2001.
 - 27) 日本糖尿病学会(編)：糖尿病治療ガイド文光堂，東京，2014，8-12.
 - 28) Fujino H et al: Reliability of HOMA-IR for evaluation of insulin resistance during perioperative period. *Masui*62(2): 140-146, 2013.
 - 29) Baban B, Thorell A, Ljungqvist O, et al. Determination of Insulin Resistance in Surgery: The Choice of Method is Crucial. *Clin Nutr*34(1): 123-128, 2015.
 - 30) Yatabe T, Yokoyama T, Yamashita K, et al. Increase in blood glucose with the start of the reperfusion after large vessel surgery. *Anesth Analg*109: 684, 2009.