

ケトン体比から評価した肝臓ミトコンドリアによる運動中のエネルギー調節

Evaluation of Changes in Hepatic Energy Metabolism During Exercise by Ketone Body Ratio in Humans

上田 敬一
高橋 正行
山田 哲博
木之下正彦
小澤 和恵

Keiichi UEDA, MD
Masayuki TAKAHASHI, MD
Tetsuhiro YAMADA, MD
Masahiko KINOSHITA, MD, FJCC
Kazue OZAWA, MD

Abstract

Changes in the redox state of liver mitochondria were investigated by measuring the arterial ketone body ratio (acetoacetate/3-hydroxybutyrate : AKBR) in nine healthy volunteers (eight males and one female, mean age 38.4 ± 5.0 years) during exercise.

The correlation between the changes in AKBR and levels of various hormones controlling energy metabolism was also investigated. Subjects participated in symptom-limited exercise test using the ramping bicycle ergometer with expired gas analysis, blood pressure and 12 lead electrocardiogram monitoring. Anaerobic threshold by gas exchange parameters (AT_{ge}) was determined from the expired gas data with the v -slope method. AKBR, glucose, non-esterified fatty acid (NEFA) and lactate were measured in arterial plasma samples. Catecholamines (epinephrine, norepinephrine, dopamine), insulin, glucagon, antidiuretic hormone (ADH), growth hormone (GH), thyroid-stimulating hormone (TSH), triiodothyronine (T_3), thyroxine (T_4), human-atrial natriuretic peptide (hANP) and brain natriuretic peptide (BNP) were measured in venous plasma samples.

AKBR was gradually decreased by exercise from the resting value of 1.82 ± 0.20 . AKBR reduction was potentiated after AT_{ge} to 0.93 ± 0.18 ($p < 0.01$ vs rest) at peak exercise. AKBR was further decreased during recovery to the minimum value of 0.70 ± 0.06 ($p < 0.01$) at 6 min in the recovery phase. AKBR then began to increase and reached 0.95 ± 0.07 30 min after peak exercise. Epinephrine increased from 45.9 ± 11.0 to 210 ± 75 pg/ml ($p < 0.01$), norepinephrine increased from 348 ± 52 to $1,277 \pm 111$ pg/ml ($p < 0.01$), and dopamine increased from 13.0 ± 1.9 to 25.0 ± 2.5 pg/ml ($p < 0.01$) between rest and peak exercise, respectively. Insulin decreased from 22.0 ± 3.5 to 14.2 ± 2.1 pg/ml ($p < 0.05$). No significant change was observed in glucagon, ADH, GH, TSH, T_3 , T_4 , hANP or BNP. Glucose decreased from 124 ± 9 to 84 ± 8 mg/dl ($p < 0.05$), whereas NEFA increased from 94 ± 10 to 190 ± 66 mg/dl ($p < 0.05$). A negative correlation was observed between AKBR and lactate ($r = -0.41$, $p < 0.001$).

These results indicate that hepatic adenosine triphosphate production is promoted as energy demand increases by exercise, and maximizes early in the recovery phase when hepatic energy demand is maximum due to active gluconeogenesis. The levels of catecholamines, insulin and lactate contribute to the control of liver energy metabolism.

Key Words

Energy metabolism, Exercise test (ergometer), Hormones, Arterial ketone body ratio, Anaerobic threshold

滋賀医科大学 第一内科 : 〒520-21 滋賀県大津市瀬田月輪町

The First Department of Internal Medicine, Shiga University of Medical Science, Shiga

Address for reprints : UEDA K, MD, The First Department of Internal Medicine, Shiga University of Medical Science, Seta-tsukinowacho, Otsu, Shiga 520-21

Manuscript received August 2, 1996; revised November 11, 1996; accepted November 18, 1996

はじめに

運動時には骨格筋や心筋に対するエネルギー需要は増大し、エネルギー代謝は劇的に変化する。肝臓は運動中において心筋を含む筋肉の重要なエネルギー源であり、活発なエネルギー産生が行われる。糖代謝では運動中の筋肉のエネルギー源を維持するため、肝臓の貯留グリコーゲン分解と、嫌気性代謝で生じた乳酸などより糖新生が行われ、血糖が供給され、脂質やアミノ酸代謝もホルモンや神経活動の変化により調節されている。主な代謝経路としてはグルコース-アラニン回路、Cori 回路、肝臓での糖新生が知られている¹⁾。

ミトコンドリアは細胞へエネルギーを供給する小器官である。心筋や骨格筋のミトコンドリアは筋細胞に供給するエネルギー産生を行うのみであるが、肝臓のミトコンドリアは全身にエネルギー源を供給するため、アデノシン三リン酸 (adenosine triphosphate: ATP) を産生している²⁾。

肝臓のエネルギー供給状態は、肝臓ミトコンドリアレドックスによって決定されるという概念がレドックス理論として確立されている^{3,4)}。肝臓ミトコンドリアレドックスの臨床的指標としては動脈中ケトン体比 (acetoacetate/3-hydroxybutyrate: AcAc/3OHBA; arterial ketone body ratio: AKBR) が用いられている³⁻¹⁰⁾。肝臓ミトコンドリアレドックスの変化は肝臓におけるエネルギー需要、インスリン/グルカゴン (insulin/glucagon: I/G) 比の変化に伴って起こり、正常域 (AKBR > 1.0) では、AKBR が低下するに従い ATP 合成が促進され、1.0 から 0.7 の間で最大となる。AKBR が 0.7 以下では ATP 合成は減少し、0.4 以下になると肝臓のミトコンドリアはエネルギー基質を利用できず、肝細胞が危機的状態になる⁵⁾。

AKBR の臨床的有用性は、肝不全患者や肝移植後患者の予後の推定^{6,7)}、低酸素血症⁷⁾、出血性ショック時⁹⁾ や急性ポンプ不全¹⁰⁾ における肝機能の評価として臨床応用されてきた。実験動物での研究では、dopamine の静脈注入で 10 分以内に AKBR が低下することが知られ¹¹⁾、短時間の運動時においてもホルモンの変化や嫌気性代謝により、AKBR は変化すると推測される。

本研究の目的は運動時における肝臓でのエネルギー基質の変化と肝臓ミトコンドリアレドックスの変化を調べ、グルカゴンやカテコラミンなどのホルモンや嫌

Selected abbreviations and acronyms

AcAc	= acetoacetate
ADH	= antidiuretic hormone
AKBR	= arterial ketone body ratio
AT _{ge}	= anaerobic threshold by gas exchange parameters
AT _{lactate}	= anaerobic threshold by plasma lactate
ATP	= adenosine triphosphate
BNP	= brain natriuretic peptide
GH	= growth hormone
h ANP	= human-atrial natriuretic peptide
HPLC	= high-performance liquid chromatography
NEFA	= non-esterified fatty acid
3OHBA	= 3-hydroxybutyrate
T ₄	= thyroxine
TSH	= thyroid-stimulating hormone
T ₃	= triiodothyronine

気性代謝による肝臓でのエネルギー代謝の調節機序を解明することである。

対象と方法

1. 対象

1994 年 4-8 月に当科を受診し、健常と認めた 9 例を対象とした。有病者、高度肥満者、高齢者、運動不可症例は除外した。男 8 例、女 1 例、平均年齢は 38.4 ± 5.0 歳、body mass index は 24.0 ± 3.4 kg/m² で、このうち 3 例は運動習慣を有していた。

2. 方法

坐位自転車エルゴメーターを用い、ramp プロトコール (運動開始後 4 分間 20 W, 以後 1 分間に 20 W ずつ漸増) による自覚的最大の運動負荷を施行した。空腹時のケトン体増加を除外するため、運動負荷は食後 1-2 時間に施行した。Breath by breath 法による呼気ガス分析には Sensor Medics 製呼吸代謝分析装置 MMC 4400tc を使用し、運動前より回復期 5 分まで測定した。嫌気性代謝閾値 (anaerobic threshold by gas exchange parameters: AT_{ge}) を v-slope 法¹²⁾ により求めた。負荷中は 1 分ごとに cuff 法で自動血圧計 (日本コーリン製 STBP-680) による血圧測定、および心電図モニター (Marquette Electronics 製 Case 12) による 12 誘導心電図測定を行った。橈骨動脈より運動中は 1 分ごとに、回復期は 2 分ごとに回復期 30 分まで採血し、すぐに氷冷し、4°C, 3,000 RPM, 20 分間の遠心分離後血漿を

-80°Cで保存してAcAc, 3OHBAを測定し(三和化学ケトレックスキット[®])¹³, 電極法による血糖値測定(三和化学グルテストセンサー[®]), 乳酸値測定(Boehringer-Ingelheim F-キット L-乳酸[®]), 遊離脂肪酸(non-esterified fatty acid)測定(和光純薬 NEFA C-テスト[®])を行った。また前腕肘静脈より, 安静時, 運動中(開始後4分), 最大運動負荷時, 回復期4分の4時点で採血し, 高速液体クロマトグラフィー¹⁴)により血漿中カテコラミン3分画(epinephrine, norepinephrine, dopamine)と, 放射免疫測定法(radioimmunoassay)によりインスリン, グルカゴン, 抗利尿ホルモン(antidiuretic hormone: ADH), 成長ホルモン(growth hormone: GH), 甲状腺ホルモン(thyroid-stimulating hormone: TSH, triiodothyronine: T₃, thyroxine: T₄), ヒト心房性Na利尿ペプチド(human-atrial natriuretic peptide: hANP), 脳性Na利尿ペプチド(brain natriuretic peptide: BNP)を測定した。

3. 統計解析

データは全て平均±標準誤差で表した。成績の検定はStudentのpairedまたはunpaired *t* 検定を用い, *p* < 0.05をもって有意差の判定とした。

結 果

運動回復期に1例のみ軽度の血管迷走神経反射による低血圧を生じたが, 全例最大負荷試験が可能であり, 運動中止理由は全例下肢の疲労であった。心電図上1 mm以上のST低下や不整脈の出現はなかった。

1. 呼気ガスおよび乳酸の変化

運動時間は10-16分であったため, 運動10分までは9例, 運動11分は4例, 運動12分と13分は3例, 14分は2例で解析をした。

酸素摂取量($\dot{V}O_2$)は安静時 228 ± 19 ml/minより運動により直線的に増加し, $2,126 \pm 24$ ml/min (*p* < 0.001 vs 安静時)と最大になり, その後回復期には速やかに減少し, 回復4分後には 325 ± 37 ml/minとなった。二酸化炭素排出量($\dot{V}CO_2$)は, 運動前 215 ± 20 ml/minより運動中は直線的に増加し, AT_{ge}以後増加量は大きくなり, 最大負荷時には $2,725 \pm 43$ ml/min (*p* < 0.001)と最大となった。その後回復期には速やかに減少し, 回復4分後には 500 ± 79 ml/minとなった。AT_{ge}は全例検出可能

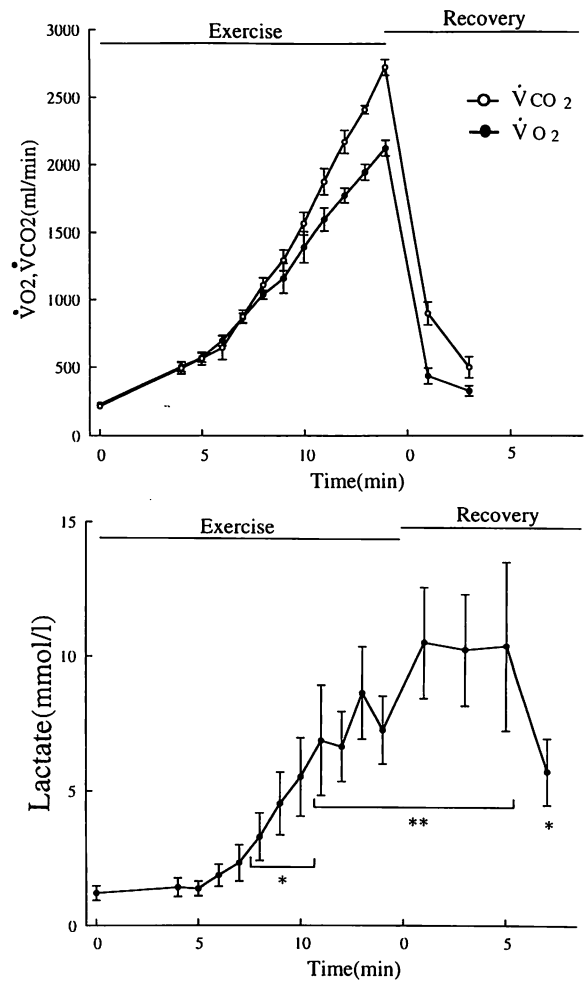


Fig. 1 Changes in expired gas parameters (upper) and plasma lactate concentration (lower) at rest, during exercise and recovery by the ramp method

The AT_{ge} point of all subjects occurred between 8 and 9 min of exercise (upper).

p* < 0.05, *p* < 0.01, vs rest values.

で $1,191 \pm 125$ ml/min (18.0 ± 1.5 ml/min/kg)であり, 運動時間では開始8-9分後に相当した(Fig. 1-上)。

乳酸値は運動前の 1.19 ± 0.26 m mol/lより運動5分後の 1.35 ± 0.27 m mol/lまで有意な増減を示さなかったが, その後徐々に増加し, 運動7分後には 2.30 ± 0.68 m mol/lとなり, 血中乳酸値で評価した嫌気性代謝閾値(anaerobic threshold by plasma lactate: AT_{lactate}), である2 m mol/lを超えた。乳酸値はその後増加し続け, 運動8分には 3.28 ± 0.89 m mol/l (*p* < 0.05)と有意な増加を示し, 最大負荷時 10.6 ± 2.1 m mol/l (*p* < 0.01)まで直線的に増加した。その後増減を認めず, 最大運動時から回復6分後の 10.4 ± 3.1 m mol/l (*p* < 0.001)まで高値が持続した。回復6分以後は減少し, 回復8分

後には $5.7 \pm 1.3 \text{ m mol/l}$ ($p < 0.05$) になったが、運動前より高値であった (Fig. 1-下, Table 1).

2. 運動による動脈中ケトン体比の変化 (Fig. 2, Table 1)

AKBR は運動前 1.82 ± 0.20 であったが、運動開始からただちに漸減し、運動 4 分では 1.65 ± 0.22 ($p < 0.05$) と有意な減少となった。その後更に減少し、AT_{ge} 時にあたる運動 9 分に 1.41 ± 0.15 ($p < 0.01$) となった。その後 AKBR の減少量は大きくなり、最大負荷時には 0.93 ± 0.18 ($p < 0.01$) となった。その後も回復初期には減少し続け、回復 6 分後に最低値 0.70 ± 0.06 ($p < 0.01$) となった。AKBR はその後増加し、回復 30 分後には 0.95 ± 0.07 ($p < 0.01$) となったが、運動前より低値であった。

3. 運動による血糖値の変化 (Table 1)

血糖値は運動前 $124 \pm 9 \text{ mg/dl}$ より最大負荷時 $96 \pm 11 \text{ mg/dl}$ まで有意でないが減少した。回復期に有意に減少し、回復 8 分後には $84 \pm 8 \text{ mg/dl}$ ($p < 0.05$) となった。

4. 運動によるケトン体の変化 (Table 1)

ケトン体総量 (total ketone, AcAc + 3OHBA) は運動前 $55.4 \pm 6.0 \mu \text{ mol/l}$ より最大負荷時に $42.9 \pm 4.7 \mu \text{ mol/l}$ ($p < 0.05$) まで減少したが、その後増加し、回復 8 分後には有意差はないものの $60.6 \pm 4.4 \mu \text{ mol/l}$ となった。

AcAc は運動前 $34.7 \pm 3.2 \mu \text{ mol/l}$ より減少し、最大負荷時に $21.1 \pm 2.8 \mu \text{ mol/l}$ ($p < 0.05$)、更に運動後には $24.6 \pm 2.0 \mu \text{ mol/l}$ ($p < 0.05$) と減少した。3OHBA は運動前 $20.7 \pm 3.4 \mu \text{ mol/l}$ から最大運動時には $23.4 \pm 3.3 \mu \text{ mol/l}$ であり、運動中は有意な変化を示さなかったが、回復 8 分後には $36.0 \pm 3.1 \mu \text{ mol/l}$ ($p < 0.05$) と増加を認めた。

5. 運動による遊離脂肪酸の変化 (Table 1)

運動前 $94 \pm 11 \text{ mg/dl}$ より最大運動負荷時 $158 \pm 37 \text{ mg/dl}$ まで有意な増減を示さなかったが、回復期に増加し、回復 8 分後には $190 \pm 66 \text{ mg/dl}$ ($p < 0.05$) となった。

6. 運動によるホルモンの変化 (Table 2)

Epinephrine は運動前 $45.9 \pm 11.0 \text{ pg/ml}$ から最大負荷

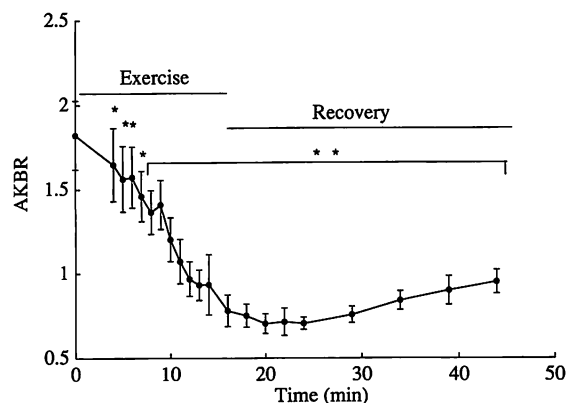


Fig. 2 Changes in arterial ketone body ratio at rest, during exercise and recovery by the ramp method
* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, vs rest values.

時 $209.7 \pm 74.5 \text{ pg/ml}$ ($p < 0.01$), norepinephrine は $348 \pm 52 \text{ pg/ml}$ から $1,277 \pm 111 \text{ pg/ml}$ ($p < 0.01$), dopamine は $13.0 \pm 1.9 \text{ pg/ml}$ から $25.0 \pm 2.5 \text{ pg/ml}$ ($p < 0.01$) とそれぞれ運動によって増加し、その後減少した。インスリンは運動前 $22.0 \pm 3.5 \text{ pg/ml}$ より最大負荷時 $14.2 \pm 2.1 \text{ pg/ml}$ ($p < 0.05$) に減少し、I/G 比は運動前 0.29 ± 0.05 より最大負荷時 0.19 ± 0.04 ($p < 0.05$) に減少した。しかしグルカゴン, ADH, GH, TSH, T₃, T₄, hANP, BNP は運動による有意な変化を認めなかった。

7. 動脈中ケトン体比と乳酸値の関係

運動中に AKBR と乳酸値を同時測定しえた 136 測定点について、その関係を調べるため、平面座標上にプロットした (Fig. 3).

乳酸値が増加するに従い AKBR が低下している例が多くなるが、AKBR の低下は 0.7 近傍でとどまっていた。AKBR と乳酸値の間には負の曲線相関を認め、回帰式は;

$$\text{AKBR} = 1.31 \times 10^{-0.016 \times \text{lactate (m mol/l)}}$$

であった ($r = -0.41, p < 0.001$)。乳酸値が 13 m mol/l 以上では全例 AKBR は 1 以下に低下していた。

考 察

本研究では座位自転車エルゴメーターによる短期運動時における肝臓ミトコンドリアによるエネルギー代謝調節を健常者で調べた。動脈中ケトン体比 (AKBR) とそれを調節するホルモンの変化を測定することにより、運動時の肝臓ミトコンドリアレドックスの変化とエネルギー基質の利用との関係について検討した。

Table 1 Changes in plasma glucose, non-esterified fatty acid, lactate, ketone concentration and arterial ketone body ratio at rest, during exercise and recovery by the ramp method

		Rest	Mid-exercise	Peak-exercise	Rec. 8 min
Glucose	(mg/dl)	124±9	118±6	96±11	84±8*
NEFA	(mg/dl)	94±11	81±9	158±37	190±66*
Lactate	(m mol/l)	1.19±0.26	1.40±0.34	10.6±2.1*	5.7±1.3*
AcAc	(μ mol/l)	34.7±3.2	30.0±4.0	21.1±2.8*	24.6±2.0*
3OHBA	(μ mol/l)	20.7±3.4	21.5±5.4	23.4±3.3	36.0±3.1*
Total ketone	(μ mol/l)	55.4±6.0	51.5±9.1	42.9±4.7*	60.6±4.4
AKBR		1.82±0.20	1.65±0.22*	0.93±0.18**	0.71±0.08**

Data were expressed as mean ± standard error. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, vs rest values. Rec.=recovery.

Table 2 Changes in plasma hormone concentration at rest, during exercise and recovery by the ramp method

		Rest	Mid-exercise	Peak-exercise	Rec. 4 min
Epinephrine	(pg/ml)	45.9±11.0	61.9±15.6*	209.7±74.5**	91.6±33.3*
Norepinephrine	(pg/ml)	348±52	588±174*	1,277±111**	745±108*
Dopamine	(pg/ml)	13.0±1.9	13.6±3.2	25.0±2.5**	21.6±2.3*
Insulin	(pg/ml)	22.0±3.5	19.2±4.5	14.2±2.1*	15.4±3.2*
Glucagon	(pg/ml)	80.7±5.1	86.0±8.4	87.0±8.4	80.5±9.2
I/G ratio		0.29±0.05	0.26±0.07	0.19±0.04*	0.24±0.07
ADH	(ng/ml)	1.6±0.3	1.9±0.5	10.4±5.2	5.6±2.3
GH	(ng/ml)	0.48±0.27	0.73±0.41	0.85±0.47	1.15±0.50
TSH	(μU/ml)	1.06±0.34	1.10±0.32	1.13±0.36	1.13±0.36
T ₃	(ng/ml)	0.99±0.06	1.03±0.04	1.03±0.06	1.03±0.06
T ₄	(μg/dl)	8.7±0.4	8.7±0.5	9.7±0.8	9.3±0.4
h-ANP	(pg/ml)	13.8±1.5	12.5±1.1	19.5±3.2	17.0±2.8
BNP	(pg/ml)	14.4±0.7	14.1±0.7	15.6±1.1	15.3±1.5

Data were expressed as mean ± standard error. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, vs rest values. Abbreviation as in Table 1.

その結果、AKBRは運動によって有意に低下し、全身へのエネルギー調節に寄与していることが明らかとなった。AKBRは運動を開始するとただちに低下したが、運動終了時点で0.93となった後も低下し続け、回復6分後で最低値の0.70となった。回復30分後でも0.95で、運動前より有意に低値であった。つまりAKBRは運動中に低下し回復期数十分にわたり低下は続いていた。

この運動に伴うAKBRの変化はエネルギー基質の選択という点で目的に説明できる。結果より遊離脂肪酸は運動中は変化を示さず回復期に増加を認めたが、この回復期の遊離脂肪酸の増加は短期運動で報告されており^{15,16}、アドレナリンのβ受容体刺激によるとされる。血糖は解糖もしくは糖新生による肝臓からのグルコースの供給と筋肉での消費がほぼ同量で、運動に

より有意に変化しないとされ^{1,17,18}、本研究の結果でも運動中は変化を認めなかった。ケトン体総量の運動時の変化は運動によって消費されるため減少し、回復期に遊離脂肪酸のβ酸化の副産物として増加する¹⁹とされ、本研究の結果に合致した(**Table 1**)。糖利用が抑制される空腹状態²⁰、耐糖能障害患者²¹)を除外し、また運動開始前のガス交換比($\dot{V}CO_2/\dot{V}O_2$)は0.93±0.09と大であったことより、運動開始時は血糖が主なエネルギー源と考えられた。つまり短期運動では運動中は血糖やグリコーゲン分解による糖質が主に利用され、それが減少する回復期になってからβ受容体刺激などにより遊離脂肪酸が増加し利用されると考える。

レドックス理論^{3,4})によれば、エネルギー基質とAKBRの関係については、AKBRが1.3から減少するにつれて糖質から脂質へシフトし、1.0から0.7にかけ

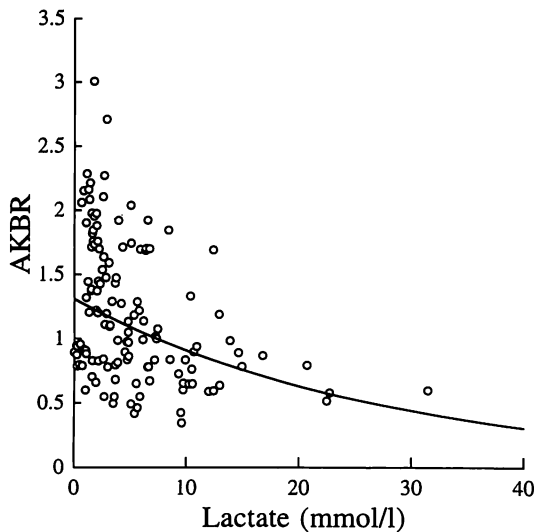


Fig. 3 Correlation between arterial ketone body ratio and plasma lactate concentration during exercise measured at 1 min intervals. A reverse linear correlation was observed between AKBR and lactate ($n=136$, $r=-0.38$, $p<0.001$). Curve fitting analysis revealed an exponential curve: $AKBR=1.31 \times 10^{-0.016 \times \text{lactate}}$ ($m \text{ mol/l}$) ($r=-0.41$, $p<0.001$).

てATP産生が最大となる。しかし0.7以下となると遊離脂肪酸のTCA回路での利用が減少し、エネルギー産生は低下し、遊離脂肪酸からケトン体の産生が増加する³⁻⁵⁾。AKBRが運動中低下するのは、前述したようにエネルギー基質が糖質から脂質にシフトするためであり、AKBRの最低値が回復期でのエネルギー基質である脂質が利用され、ATP産生が最も盛んとなる0.7近傍であることは、運動時の代謝上合理的な順応であると考えられる。

数分で最大運動強度 ($\max \dot{V}O_2$) に至る短期運動時の血中ホルモンの変化として、カテコラミン、グルカゴンの増加、インスリンの減少¹⁾、GH、コルチゾールの増加²²⁾、アルドステロン、ADHの増加²³⁾、BNPの増加²⁴⁾などが知られている。今回の結果でもカテコラミンの増加、インスリンの減少を認めた。運動時の血中ホルモンの変化に影響する因子には血漿量の変化、クリアランスの変化、運動の時間帯、血漿採取方法などがあるが²⁵⁾、本研究では発汗による循環血液量の減少以外の影響は少ないと考えられた。血糖調節は交感神経系が最も重要な調節機序で、間接的にグルカゴンの分泌を刺激する²⁶⁾。遊離脂肪酸の遊離もカテコラミンによる β 酸化の亢進による影響が大きい¹⁶⁾。今回の結果ではAKBRの減少はカテコラミンの増加とともに起こっており、dopamineの投与でAKBRの減少すること

が報告されている¹¹⁾ことから、副腎交感神経系の賦活がAKBRを低下させ、運動時のエネルギー調節に主に関与すると推測される。またグルカゴンの静脈内投与によるAKBRの減少が報告されており²⁷⁾、I/G比の低下も運動時のAKBRを減少させる一因といえる。

運動時において筋肉はエネルギー需要の増加が最も大きい器官であるが、解糖系酵素のグルコース6フォスファターゼを欠いているので、糖新生を行うことができない。肝臓のみにこの酵素があり、回復期には嫌気性代謝で生じた乳酸やアラニンから糖新生 (Cori回路) が盛んとなり、血糖を全身へ供給できる^{1,2)}。これは2分子の乳酸あるいはアラニンから1分子のグルコースを糖新生する時、4分子のATPを必要とする同化反応である。糖新生は細胞質で行われるが、ミトコンドリア内のTCA回路で産生されたATPが使われるため、肝臓のエネルギー供給能は低下する。カテコラミンの増加による影響が消退した回復期6分後にAKBRが最低となったのは、AKBRと乳酸には負の相関があり、Fig. 2に示すとおり、AKBRが AT_{ec} を変曲点とする減少を認めたことから、この乳酸からの糖新生による肝臓のエネルギー消費もAKBRを減少させる一因である可能性がある。

運動時のエネルギー代謝は運動強度や持続時間によって変化する²⁸⁾が、本研究で行った短期運動時について運動負荷時のAKBRと肝臓でのエネルギー基質の関係を推定すると、肝臓グリコーゲンの枯渇に伴い、カテコラミンの増加やI/G比の低下によりAKBRが低下し、遊離脂肪酸、ケトン体の利用が促進される。運動終了後にAKBRが更に低下する理由として、嫌気性代謝によって増加した乳酸より糖新生が盛んとなるが、これは同化反応でありエネルギーを必要とするためと推定する。

本研究では対象者が9例と少なく、また対象の年齢や運動耐容能にばらつきがあるため、健常者での検討としては限界がある。今後は肝臓ミトコンドリアレドックスの年齢や運動耐容能による違い、心不全や肝疾患による変化などを検討する必要がある。

結 論

運動によって肝臓ミトコンドリアレドックスは減少し、エネルギー代謝を調節している。カテコラミンや乳酸の増加およびインスリンの減少が、その減少に関

与すると推定する。運動回復期に肝臓ミトコンドリアレドックスは最も減少し、糖新生にエネルギーが使われるためと考える。

要 約

肝臓のエネルギー産生を規定しているミトコンドリアレドックスの臨床的指標である動脈中ケトン体比 (AKBR) を用いて、運動中のホルモンや嫌気性代謝による肝臓でのエネルギー代謝の調節機序について検討した。

健常成人 9 例 (男 8 例, 女 1 例, 平均年齢 38.4 ± 5.0 歳) を対象とし, 座位自転車エルゴメーターによる ramp 負荷を施行した。動脈血採取により AKBR, 血糖, 遊離脂肪酸, 乳酸を, 静脈採血でカテコラミン 3 分画 (epinephrine, norepinephrine, dopamine), インスリン, グルカゴン, 抗利尿ホルモン, 成長ホルモン, 甲状腺刺激ホルモン, T_3 , T_4 , ヒト心房性 Na 利尿ペプチド, 脳性 Na 利尿ペプチドを測定し, 呼気ガス分析, 血圧, 心拍数を測定した。嫌気性代謝閾値は v -slope 法により求めた。

AKBR は運動前 1.82 ± 0.20 から減少し, 嫌気性代謝閾値時より更に減少した。最大負荷時には 0.93 ± 0.18 となり, 回復 6 分後に最低値 0.70 ± 0.06 ($p < 0.01$) となったのち増加し, 運動 30 分後には 0.95 ± 0.07 となった。Epinephrine は 45.9 ± 11.0 から 210 ± 75 pg/ml ($p < 0.01$), norepinephrine は 348 ± 52 から $1,277 \pm 111$ pg/ml ($p < 0.01$), dopamine は 13.0 ± 1.9 から 25.0 ± 2.5 pg/ml ($p < 0.01$) と, それぞれ運動によって増加した。インスリンは 22.0 ± 3.5 から 14.2 ± 2.1 pg/ml ($p < 0.05$) と運動によって減少した。他のホルモンは運動による有意な変化はなかった。血糖値は 124 ± 9 から 84 ± 8 mg/dl ($p < 0.05$) と減少し, 遊離脂肪酸は 94 ± 10 から 190 ± 66 mg/dl ($p < 0.05$) へと増加した。AKBR と乳酸値には逆相関 ($r = -0.41, p < 0.001$) を認めた。

運動に伴い AKBR が減少し, 肝臓でのアデノシン三リン酸産生の増加が示された。AKBR は回復期に更に減少して最低値を示し, 糖新生のために肝臓での代謝が最も活発になると推定した。カテコラミンや乳酸の増加およびインスリンの減少が AKBR を減少させる因子である。

J Cardiol 1997; 29: 95-102

文 献

- 1) Wasserman DH, Cherrington AD: Hepatic fuel metabolism during muscular work: Role and regulation. *Am J Physiol* 1991; **260**: E811-E824
- 2) Zakim D, Boyer TD: Metabolism of glucose and fatty acids by the liver. *in* *Hepatology: A Textbook of Liver Disease* (ed by Zakim D, Boyer TD), 2nd Ed. WB Saunders Co., Philadelphia, 1990; pp65-96
- 3) Ozawa K: Historical background. *in* *Living Related Donor Liver Transplantation: Assessment of Graft Viability Based on the Redox Theory*. S Karger, Basel, 1994; pp1-11
- 4) Ozawa K: Application of the Redox theory in liver transplantation. *in* *Living Related Donor Liver Transplantation: Assessment of Graft Viability Bases on the Redox Theory*. S Karger, Basel, 1994; pp12-29
- 5) Ozawa K, Yamamoto M, Shimahara Y, Kishida A, Tabata R, Takahashi M, Terada Y, Iwata S, Kobayashi T: The redox theory in evolution. *J Hep Pancr Surg* 1995; **2**: 205-214
- 6) Taki Y, Gubernatis G, Yamaoka Y, Oellerich M, Yamamoto Y, Ringe B, Okamoto R, Bunzendahl H, Beneking M, Burdelski M, Bornscheuer A, Ozawa K, Pichlmayr R: Significance of arterial ketone body ratio measurement in human liver transplantation. *Transplantation* 1990; **49**: 535-539
- 7) Asonuma K, Takaya S, Serby R, Ozawa K, Starzl TE: The clinical significance of the arterial ketone body ratio as an early indicator of graft viability in human liver transplantation. *Transplantation* 1991; **51**: 164-171
- 8) Ukikusa M, Ida T, Ozawa K, Tobe T: The influence of hypoxia and hemorrhage upon adenylate energy charge and bile flow. *Surg Gynecol Obstet* 1979; **149**: 346-352
- 9) Yamamoto M, Tanaka J, Ozawa K, Tobe T: Significance of acetoacetate/beta-hydroxybutyrate ratio in arterial blood as an indicator of the severity of hemorrhagic shock. *J Surg Res* 1980; **28**: 124-131
- 10) Takahashi M, Ueda K, Tabata R, Iwata S, Ozawa K, Uno S, Kinoshita M: Arterial ketone body ratio as a prognostic indicator in acute heart failure. *J Lab Clin Med* (in press)
- 11) Okamoto R, Yamamoto Y, Lin H, Ueda J, Yokoyama T, Tanaka K, Shimahara Y, Mori K, Kumada K, Yamaoka Y, Ozawa K: Influence of dopamine on the liver assessed by changes in arterial ketone body ratio in brain-dead dogs. *Surgery* 1990; **107**: 36-42

- 12) Wasserman K, Whipp BJ, Koyal SN, Beaver WL : Anaerobic threshold and respiratory gas exchange during exercise. *J Appl Physiol* 1973; **35** : 236–243
- 13) Uno S, Ito S, Kurono M, Yamaoka Y, Kamiyama Y, Ozawa K : A simple and sensitive assay for blood ketone bodies using highly purified 3-hydroxybutyrate dehydrogenase. *Clin Chim Acta* 1987; **168** : 253–255
- 14) Martin BN, Bailey BA, Downer RG : Rapid estimation of catecholamines, octopamine and 5-hydroxytryptamine in biological tissues using high-performance liquid chromatography with coulometric detection. *J Chromatogr B Biomed Appl* 1983; **278** : 265–274
- 15) Taylor AW, Shoeman DS, Lovlin R, Lee S : Plasma free fatty acid mobilization with graded exercise. *J Sports Med Phys Fitness* 1971; **11** : 234–240
- 16) Bahr R, Hostmark AT, Newsholme EA, Gronnerod O, Sejersted OM : Effect of exercise on recovery changes in plasma levels of FFA, glycerol and catecholamines. *Acta Physiol Scand* 1991; **143** : 105–115
- 17) Wahren J, Felig P, Ahlborg G, Jorfeldt L : Glucose metabolism during leg exercise in man. *J Clin Invest* 1971; **50** : 2715–2725
- 18) Wasserman DH, Williams PE, Lacy DB, Green DR, Cherrington AD : Importance of intrahepatic mechanisms to gluconeogenesis from alanine during exercise and recovery. *Am J Physiol* 1988; **254** : E518–E525
- 19) Wahren J, Sato Y, Ostman J, Hagenfeldt L, Felig P : Turnover and splanchnic metabolism of free fatty acids and ketones in insulin-dependent diabetics at rest and in response to exercise. *J Clin Invest* 1984; **73** : 1367–1376
- 20) McGarry JD, Wright PH, Foster DW : Hormonal control of ketogenesis : Rapid activation of hepatic ketogenic capacity in fed rats by anti-insulin serum and glucagon. *J Clin Invest* 1975; **55** : 1202–1209
- 21) Muller WA, Faloona GR, Unger RH : Hyperglucagonemia in diabetic ketoacidosis : Its prevalence and significance. *Am J Med* 1973; **54** : 52–57
- 22) Hartley LH, Mason JW, Hogan RP, Jones LG, Kotchen TA, Mougey EH, Wherry FE, Pennington LL, Ricketts PT : Multiple hormonal responses to graded exercise in relation to physical training. *J Appl Physiol* 1972; **33** : 602–606
- 23) Bartsch P, Maggiorini M, Schobersberger W, Shaw S, Rascher W, Girard J, Weidmann P, Oelz O : Enhanced exercise-induced rise of aldosterone and vasopressin preceding mountain sickness. *J Appl Physiol* 1991; **71** : 136–143
- 24) Tanaka M, Ishizaka Y, Ishiyama Y, Kato J, Kida O, Kitamura K, Kangawa K, Matsuo H, Eto T : Exercise-induced secretion of brain natriuretic peptide in essential hypertension and normal subjects. *Hypertens Res* 1995; **18** : 159–166
- 25) Bunt JC : Hormonal alternations due to exercise. *Sports Med* 1986; **3** : 331–345
- 26) Naveri H, Kuoppasalmi K, Harkonen M : Plasma glucagon and catecholamines during exhaustive short-term exercise. *Eur J Appl Physiol* 1985; **53** : 308–311
- 27) Takada Y, Yamaguchi T, Kiuchi T, Mori K, Shimahara Y, Kobayashi N, Yamaoka Y, Ozawa K : Effect of glucagon on hepatic energy charge and arterial ketone body ratio in normal rabbits. *Gastroenterology* 1991; **100** : 1041–1045
- 28) Romijn JA, Coyle EF, Sidossis LS, Gastaldelli A, Horowitz JF, Endelt E, Wolfe RR : Regulation of endogenous fat and carbohydrate metabolism in relation to exercise intensity and duration. *Am J Physiol* 1993; **265** : E380–E391