

## アミノ酸輸液が体温調節中枢に及ぼす影響

中嶋康文<sup>1</sup>, 鷹股 亮<sup>2</sup>, 溝部俊樹<sup>1</sup>, 松川 隆<sup>3</sup>, 田中義文<sup>1</sup>

京都府立医科大学麻酔学教室<sup>1</sup>, 奈良女子大学生活環境学部<sup>2</sup>, 山梨大学医学部麻酔学教室<sup>3</sup>

### (要 旨)

アミノ酸輸液が代謝を亢進することにより熱産生を誘導しその結果中枢体温が上昇することは広く知られている。意識下の様な体温調節反応が正常に引き起こされる状態でも中枢体温が上昇するという事実から、アミノ酸輸液が中枢性に体温調節反応を修飾(すなわち閾値温度が上昇)しているという仮説のもと、実験を行った。対象は健康成人9名で、アミノ酸輸液(4kJ・kg<sup>-1</sup>・hr<sup>-1</sup>)または同量の生理食塩水を150分間末梢静脈より注入しその後体温調節反応を観察した。結果はアミノ酸輸液をすることにより生理食塩水輸液をしたときに比べ中枢温度が0.3 ± 0.1℃上昇し、酸素消費量が18 ± 4% 上昇した。また、発汗、皮膚血管拡張、ふるえ、皮膚血管収縮の閾値温度がそれぞれ0.2 ± 0.1℃、0.3 ± 0.1℃、0.4 ± 0.2℃、0.3 ± 0.1℃上昇した。これらの値は中枢温上昇の値とほぼ同じであることから、アミノ酸輸液が体温上昇を誘導している要因として代謝の上昇という誘因以上に、中枢性に体温調節を修飾することにより閾値温度を上昇させることが極めて重要な因子であることが示唆された。

### (キーワード)

アミノ酸、セットポイント、体温調節、発汗、皮膚血管拡張、ふるえ、皮膚血管収縮

### (はじめに)

周術期低体温は麻酔薬による中枢性体温調節の抑制と末梢性の血管拡張作用により引き起こされ、体温低下の程度は熱の体内再分布と熱バランス(産熱と放熱)により決定される。特に麻酔導入後のはじめの1時間は熱の

体内再分布により殆ど説明され、その後の体温低下は主に熱バランスにより決定されることが知られている。

炭水化物及び脂肪を摂取する事による代謝の上昇は僅かであるが、アミノ酸及びタンパク質摂取による代謝上昇率は約20%程度で、またその結果中枢温が上昇することが知られている。また、この代謝上昇率はタンパク質及びアミノ酸の消化、吸収、蓄積等で起きる産熱量を遙かに上回る量であることも知られている。この現象を利用して、アミノ酸輸液が周術期低体温予防に有用でありその結果、低体温から引き起こされる有害な副作用(出血量増加、入院期間延長等)もある程度阻止出来ると最近報告されている。

例えば意識下の様な体温調節反応が正常に引き起こされる状態では、仮に代謝が亢進しても発汗及び血管拡張反応が起きる為、結果として熱バランスは一定に保たれるので体温上昇は起こらない。アミノ酸輸液により体温が上昇するという事実は、アミノ酸輸液が中枢性に体温調節反応を修飾(すなわちそれぞれの体温調節反応の閾値温度が上昇)している事が予想されるので、この仮説のもと実験を行った。

### (方 法)

実験は京都府立医科大学における人間を対象とする医学研究審査委員会の承認を得て行った。対象は健康成人9名で、アミノ酸輸液(4kJ・kg<sup>-1</sup>・hr<sup>-1</sup>)または同量の生理食塩水を150分間末梢静脈より注入し、その後約1時間中枢体温上昇の安定を待ち、体温調節反応を観察した。すなわち、

1) intravenous amino acids at a rate of 4

$\text{kJ}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{hr}^{-1}$  for 2.5 h combined with skin-surface warming; 2) a similar amino acid infusion combined with cutaneous cooling; 3) a placebo saline infusion combined with skin-surface warming; and, 4) saline infusion combined with cutaneous cooling の計 4 回をランダムに別の日に最低 6 日間互いの実験日を離して行った。skin-surface warming は、下腿温浴(42℃)を 60 分間施行(環境温 28℃, 相対湿度 30%)、cutaneous cooling は water perfusion suit に冷水を還流し平均皮膚温が約  $7^\circ\text{C}\cdot\text{hr}^{-1}$  減少するように 60 分間(環境温 18℃, 相対湿度 30%) 施行した。

**(結果)**

アミノ酸輸液をすることにより生理食塩水輸液をしたときに比べ中枢温度が  $0.3 \pm 0.1^\circ\text{C}$  上昇し、酸素消費量が  $18 \pm 4\%$  上昇した。また、発汗、皮膚血管拡張、ふるえ、皮膚血管収縮の閾値温度がそれぞれ  $0.2 \pm 0.1^\circ\text{C}$ 、 $0.3 \pm 0.1^\circ\text{C}$ 、 $0.4 \pm 0.2^\circ\text{C}$ 、 $0.3 \pm 0.1^\circ\text{C}$  上昇した (Table 1, Figure 1, 2)。

Table 1. Mean Skin Temperatures, Core Temperatures, Calculated Thresholds, and Gains.

		Saline	Amino Acid
Sweating	Mean Skin ( $^\circ\text{C}$ )	$32.5 \pm 0.1$	$32.2 \pm 0.2$
	Measured Core ( $^\circ\text{C}$ )	$36.9 \pm 0.1$	$37.2 \pm 0.1^*$
	Calculated Threshold ( $^\circ\text{C}$ )	$36.7 \pm 0.1$	$37.0 \pm 0.1^*$
	Gain ( $\text{mg}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{min}^{-1}\cdot^\circ\text{C}^{-1}$ )	$0.8 \pm 0.1$	$1.0 \pm 0.2$
Vasodilation	Mean Skin ( $^\circ\text{C}$ )	$32.5 \pm 0.1$	$32.1 \pm 0.2$
	Measured Core ( $^\circ\text{C}$ )	$37.0 \pm 0.1$	$37.3 \pm 0.1^*$
	Calculated Threshold ( $^\circ\text{C}$ )	$36.8 \pm 0.1$	$37.0 \pm 0.1^*$
	Gain ( $\% \cdot ^\circ\text{C}^{-1}$ )	$444 \pm 140$	$810 \pm 468$
	MAP (mmHg)	$90 \pm 5$	$87 \pm 7$
Heart Rate (beats $\cdot\text{min}^{-1}$ )	$78 \pm 6$	$80 \pm 6$	
Shivering	Mean Skin ( $^\circ\text{C}$ )	$29.3 \pm 0.6$	$31.1 \pm 0.5^*$
	Measured Core ( $^\circ\text{C}$ )	$37.0 \pm 0.1$	$37.0 \pm 0.1$
	Calculated Threshold ( $^\circ\text{C}$ )	$35.8 \pm 0.1$	$36.2 \pm 0.1^*$
	Gain ( $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot^\circ\text{C}^{-1}$ )	$-149 \pm 60$	$-100 \pm 55$
Vasoconstriction	Mean Skin ( $^\circ\text{C}$ )	$31.4 \pm 0.4$	$32.2 \pm 0.3$
	Measured Core ( $^\circ\text{C}$ )	$37.0 \pm 0.1$	$37.1 \pm 0.1$
	Calculated Threshold ( $^\circ\text{C}$ )	$36.3 \pm 0.1$	$36.6 \pm 0.1^*$
	Gain ( $\% \cdot ^\circ\text{C}^{-1}$ )	$24 \pm 5$	$36 \pm 10$
	MAP (mmHg)	$92 \pm 8$	$95 \pm 7$
Heart Rate (beats $\cdot\text{min}^{-1}$ )	$75 \pm 6$	$77 \pm 8$	

Thresholds were calculated based on a designated mean-skin temperature of  $34^\circ\text{C}$ . Mean arterial pressure (MAP) and heart rate are values recorded at the threshold. Results are presented as means  $\pm$  SEMs for nine subjects. \*P < 0.05 compared with the saline infusion condition.

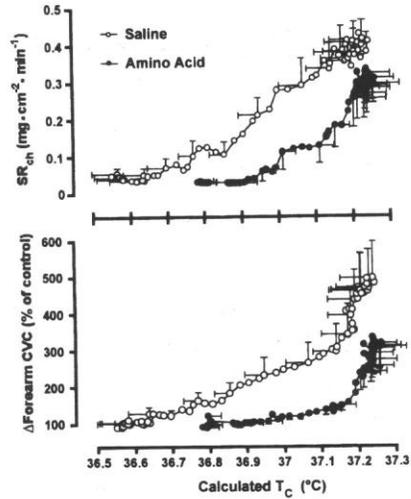


Figure 1. 体温上昇時のアミノ酸群と生理食塩水群の体温調節反応

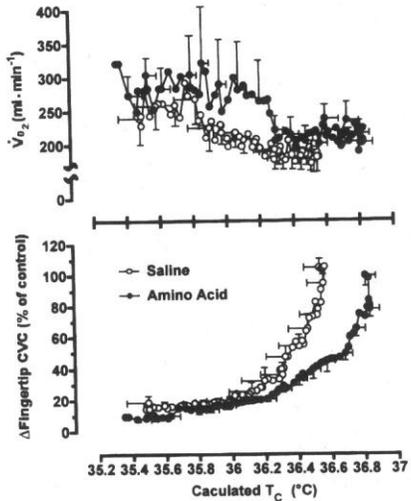


Figure 2. 体温下降時のアミノ酸群と生理食塩水群の体温調節反応

**(考察)**

発汗、皮膚血管拡張、ふるえ、皮膚血管収縮閾値温度の上昇が中枢温度上昇の値とほぼ同じであることから、アミノ酸輸液が体温上昇を誘導している要因として代謝の上昇という原因以上に、中枢性に体温調節を修飾することによりすべての体温調節反応の閾値温度を上昇させることが非常に重要な因子であることが示唆された。

アミノ酸輸液が体温調節を修飾する機序においては、今回の実験においては明らかに出来なかったが、アミノ酸自身はBlood Brain Barrierを通過しないであろうから、直接中枢神経系に影響を及ぼしたとは考えにくい。

そこで、まず交感神経系の関与が考えられる。アミノ酸輸液により代謝が亢進する機序として交感神経が役割を果たしていることが知られている。しかし、過去の報告より交感神経系が末梢において切断されている高位脊髄損傷の患者においても同様の体温上昇がアミノ酸輸液をすることにより認められる事と、本実験においても血中エピネフリン、ノルエピネフリンがアミノ酸輸液により上昇していない結果より交感神経系の役割は除外されるであろう。

また、アミノ酸およびその代謝産物が末梢の受容器を刺激することにより中枢神経系に働いて閾値温度が上昇したことも考える。例えば、一般に発熱の際に産生されるサイトカインは迷走神経を刺激する事が知られている。これらの現象は今回の事象と非常に類似するが今回の実験においてアセトアミノフェンなどの解熱性鎮痛薬を投与してもセットポイントが元の状態に戻ることは考えにくい。

前回、我々は腰椎麻酔時のような交感神経系が遮断されているような状態でも、周術期アミノ酸輸液が代謝亢進と末梢血管収縮閾値温を上昇させることにより体温保持に有用であることを報告した。今回の基礎実験は前回の臨床実験の結果を裏打ちと同時にさらに発展させた実験である。

最後に、近年アミノ酸輸液が周術期低体温予防に有用で有ることが広く報告されている。今回はその体温調節性メカニズムについて検討した。我々の実験においてアミノ酸輸液は末梢性に代謝を促進し、中枢性に体温調節を修飾していることが示唆された。

#### 【参考文献】

1. Brundin T, and Wahren J. Effects of i.v.

amino acids on human splanchnic and whole body oxygen consumption, blood flow, and blood temperatures. *Am J Physiol Endocrinology and Metabolism* 266: E396-402, 1994.

2. Jéquier E. Thermogenesis induced by nutrient administration in man. *Infusionsther Klin Ernahr.* 11: 184-188, 1984.

3. Selldén E, Brundin T, and Wahren J. Augmented thermic effect of amino acids under general anesthesia: a mechanism useful for prevention of anesthesia-induced hypothermia. *Clin Sci (Lond)* 86: 611-618, 1994.

4. Selldén E, Brånstrom R, and Brundin T. Preoperative infusion of amino acids prevents postoperative hypothermia. *Br J Anaesth* 76: 227-234, 1996.

5. Selldén E, and Lindahl SG. Amino acid-induced thermogenesis reduces hypothermia during anesthesia and shortens hospital stay. *Anesth Analg* 89: 1551-1556, 1999.

#### 英文要旨

Administration of protein or amino acids stimulates oxidative metabolism by enhancing thermogenesis. To characterize the effect of amino acid infusion on thermoregulation, we studied nine male subjects on four different study days. Each patient was infused twice with amino acids at a rate of  $4\text{kJ}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{hr}^{-1}$  for 2.5 h and then twice with saline. After the core temperature was stabilized, the patients were exposed externally to heat or cold, and we compared thermoregulatory responses between the amino acid and saline infusion trials. Resting core temperature and oxygen consumption increased by  $0.3 \pm 0.1^\circ\text{C}$  and  $38 \pm 8\text{ml min}^{-1}$ ,

respectively, upon amino acid infusion. Furthermore, amino acid infusion increased the core temperature threshold for active cutaneous vasodilation by  $0.3 \pm 0.1$  °C, for the sweating response by  $0.2 \pm 0.1$  °C, for thermoregulatory vasoconstriction by  $0.3 \pm 0.1$  °C, and for the thermogenic response by  $0.4 \pm 0.2$  °C compared to saline infusion. The change in core temperature at the end of the experiment and thermal responsiveness

above or below the threshold body core temperature (gain) did not differ significantly between the two solution trials during heating and cooling. The general increase in core temperature threshold for all autonomic thermoregulatory responses supports the concept that the threshold temperature for thermoregulation in the central nervous system can be reset upon amino acid infusion.