

# 付加価値のある輸液を求めて

## 体温管理のエビデンスの変遷とアミノ酸輸液の可能性

京都府立医科大学麻醉科 溝部俊樹

キーワード：体温，アミノ酸輸液，手術部位感染症，アウトカム

連絡先：京都府立医科大学麻醉科

〒602-8566 京都市上京区河原町広小路梶井町465

Tel：075-251-5633

Fax：075-251-5843

### 要 旨

当時UCSFに在籍していたSesslerが1996年に発表した周術期体温とoutcomeに関する報告は衝撃的でした。加温を行った正常体温保持群では加温を行っていない低体温群と比べ、下腹部手術において手術部位感染症（SSI）の減少や経口摂取の早期化と入院期間の短縮が、人工股関節手術において出血量や輸血量の減少が、ともに認められた。この結果が様々なguidelineに取り入れられ、体温保持は患者への「おもてなし」ではなく、確立された医療と考えられた。

しかしその後、外科医らが行った臨床研究では、周術期の低体温にてoutcomeの悪化を認めた報告は無く、Sesslerらの結果との乖離は大きい。2015年には、Sesslerらが自らのdatabaseを使い、低体温は輸血と入院期間を有意に増やすことを示したが、SSIに関しては調べなかった、と報告した。敢えて結論付けると、35℃以下の周術期低体温では臨床上にoutcomeの悪化が認められる、との解釈が妥当であろう。

周術期の体温調節機構を修飾するものとして、温風加温装置などによる加温、輸液・輸血の加温、体位変化による圧受容体反射、そしてアミノ酸輸液によるdietary-induced thermogenesisがある。

アミノ酸輸液によるdietary-induced thermogenesisの機序は、生理学的には、アミノ酸は血液脳関門を欠いている視床下部の体温調節中枢に直接作用して、体温調節性末梢血管収縮閾値温度を上方偏位させ、中枢温度を上昇させる。生化学的には、アミノ酸は視床下部・下垂体甲状腺系を通じて脂肪代謝を活性化するとともに、インスリン分泌を促進し骨格筋タンパク合成を亢進させることで、エネルギー代謝を増大させ体温を上昇させる。最近では成人にも褐色脂肪細胞が発現していることがわかり、脂肪代謝の過程ではその関与も考えられる。

### 体温管理のエビデンスの変遷

New England Journal of Medicine (NEJM) に1996年に発表されたSessler（当時UCSF 麻醉科）らのグループによる結腸手術後のアウトカム（n = 200）に関する結果は、まさしく衝撃的であっ

た<sup>1)</sup>。この多施設前向きランダム化臨床研究において、積極加温を行った正常体温保持群と比べ、加温を行っていない低体温群では、手術部位感染症（surgical site infection : SSI）が多いだけでなく、経口摂取や抜糸の遅れから入院期間が延長

表 1

下腹部手術の術後体温と  
アウトカム Ref. 1 より

鼓膜温	正常体温群	低体温群	P 値
患者数	104	96	
手術終了時体温(°C)	36.6 ± 0.5	34.7 ± 0.6	< 0.001
術後創部感染(人)	6	18	< 0.01
入院期間(日)	12.1 ± 4.4	14.7 ± 6.5	= 0.001

人工股関節置換術の術後体温と  
出血量・輸血量 Ref.2より

鼓膜温	正常体温群	低体温群	P 値
患者数	30	30	
手術終了時体温(°C)	36.6 ± 0.4	35.0 ± 0.5	< 0.001
出血量(L)	1.67 ± 0.4	2.15 ± 0.6	< 0.001
輸血量(mL / pt)	10 ± 55	80 ± 154	= 0.02

非心臓手術の術後体温と  
心臓関連合併症 Ref.3より

鼓膜温	正常体温群	低体温群	P 値
患者数	142	158	
手術終了時体温(°C)	36.7 ± 0.1	35.3 ± 0.1	< 0.001
心臓に関する合併症	2	7	= 0.04
不整脈(心室頻拍)	3	8	= 0.03

することを示した(表1)。この理論的根拠としては、体温低下に伴う末梢血管収縮により末梢組織への酸素供給が低下し、これが免疫機能等の低下につながり、アウトカムが悪化すると考えたのである。

同じく1996年、彼らは、Lancetに<sup>2)</sup>、人工股関節置換術において積極加温を行った正常体温保持群と比べ、加温を行っていない低体温群では、術後出血量が有意に多く、その結果、輸血量も有意に多くなることを発表し、体温低下に伴う血液凝固因子や血小板の機能低下によるものであると結論づけた(表1)。

さらに1年後の1997年には<sup>3)</sup>、Johns Hopkins 大学麻酔科のグループがJAMAに、非心臓手術(消化器外科・胸部外科・血管外科)において、積極加温を行った正常体温保持群と比べ、加温を行っていない低体温群では、虚血変化などの心臓合併症や心室性頻拍症の発生率が、有意に高いことを報告した。

NEJM, Lancet, JAMA という超一流と見なされている3つの医学雑誌に前向き多施設RCTで周術期加温の有無によりアウトカムが影響を受けると掲載されたインパクトは大きく、周術期の加温は必須の医療行為であると考えられるように

なった。さらに、様々な学術組織からのガイドラインに周術期の体温保持が取り入れられた。ヨーロッパ静脈経腸栄養学会の術後の回復力強化プロトコルであるERAS (enhanced recovery after surgery), ACC/AHAの非心臓手術における合併心疾患の評価と管理に関するガイドライン、アメリカにおける医療の質改善委員会によるSSI予防のキャンペーン、さらには、イギリスの国立医療技術評価機構(the National Institute for Health and Clinical Excellence : NICE)のSSI予防ガイドラインなどで周術期の体温保持が強く推奨された。このため麻酔科医の世界では、周術期の体温保持が患者アウトカムの改善につながるとのエビデンスは広く医学界で認められ、既に確立した真実であるかのように思われた。

1999年に、消化器外科医Baroneは、自分の勤める単一施設での後ろ向き研究で、150名の結腸手術患者において、正常体温群(35.3°C以上)と低体温群(35.3°C以下)のアウトカムに何ら有意差は全く認められなかったと外科系雑誌に報告した(表2 AmSurg99)<sup>4)</sup>。彼はこの論文の中で、NEJMに発表されたSesslerらのRCTのいくつかの矛盾点を鋭く追及したのである。特に、多施設研究とは言え、実際には3施設(The University

表 2

雑誌 (年)	方法	患者数	手術	測定部位	体温とSSIの 有意差	他の有意差
AmSurg99	retro	150	結腸直腸	食道、鼓膜	--	--
AnSurg10	retro	469	消化器外科	食道、鼓膜	--	DM, 小腸オペ
AnSurg13	retro	1008	結腸直腸	食道、皮膚	--	<b>DM, 出血&gt;500</b>
Surg14	retro	1405	整外、消外等	database<35	--	死亡率、入院期間
AmSurg14	retro	365	結腸直腸	database	--	高血糖、輸血>5U
JAMASurg15	retro	296	結腸直腸	食道、膀胱	--	BMI

外科医らによる術後体温とアウトカムの主な臨床研究

of Vienna : 155例, The University of Graz : 30例, The Rudolfstiftung Hospital : 15例) からしかデータは取られておらず, そのうち1つの病院では, 21ヶ月の研究期間に15例しか結腸手術が行われていない(1ヶ月に1例もない!)ことから, Baroneはこのような病院の臨床レベル, そしてデータレベルに疑問を投げかけた. さらに別の研究者からは, SSIが正常体温群で確かに有意に少ない(P<0.01)が, もし正常体温群の感染者があと2名多かったら(6名が8名だったら)有意差はなくなり, このようなギリギリの統計学的有意差をもって臨床的にも有意であると言えるのか, との懐疑も出された. そして, この論文が呼び水となり, これ以降, 周術期加温とアウトカムに関する論文が外科医らによって次々と外科系雑誌で発表されたのである(表2).

2010年, Annals of Surgeryに, 周術期加温は『聖杯か, それとも偽の偶像か?』という仰々しい副題を付けた研究が報告された<sup>5)</sup>. SSIの独立危険因子としては, 合併症としての糖尿病と手術部位が小腸である場合の2つのみが認められ, 体温とSSIは何ら関係ない, という結果であった. 2013年には, Meltonら(AnSurg13)が, 現在Sesslerらが所属しているCleveland Clinicの麻酔データを使用して, SSIの危険因子をDMと500ml以上の輸血のみであると結論付け, 体温の関

与を完全に否定した<sup>6)</sup>. 2014年には(Surg14), 周術期のdatabaseで一度でも35℃以下にチェックされた症例をそれ以外の症例と比較して, 低体温症例では心筋合併症や敗血症の増加, 入院期間の延長と高い死亡率を認めたが, SSIは有意差がなかった<sup>7)</sup>. 同じく2014年(AmSurg14)に, SSI発生患者の独立危険因子は, 癌の播種, 5単位以上の輸血(日本では約10単位に相当), 高血糖, 外科医の経験(36症例以下)であり, 体温は関係ないと結論している<sup>8)</sup>. また, 2015年(JAMASurg)の単一施設からの報告では, SSIの独立危険因子は, BMIだけであった<sup>9)</sup>.

さて, このように外科系雑誌に, 周術期体温とアウトカムの関連を否定する報告が相次ぐ中, ようやく最初の提唱者であるSesslerらが, 2015年に自らのdatabaseを使い, Meltonら(AnSurg13)<sup>6)</sup>と比べ症例数を飛躍的に増やして, 体温のアウトカムに与える影響を調べ, 低体温は確かに輸血と入院期間を有意に増やすことを示した<sup>10)</sup>. しかしSSIは, 信頼できるデータが得られないので調べなかった, とのそっけない結論であった.

1996年から2015年までの20年間もかかって行われた周術期体温に関するEBMは, 多くの時間, 研究費, 労働力を費やしただけで, 明確な結論を出せていない. 基礎研究と異なり正確な評価を得るまでに膨大な年月を必要とすることをEBMの

## 麻酔導入前からのアミノ酸輸液が全身麻酔中の体温低下を防ぐ

240 kJ/h で2時間

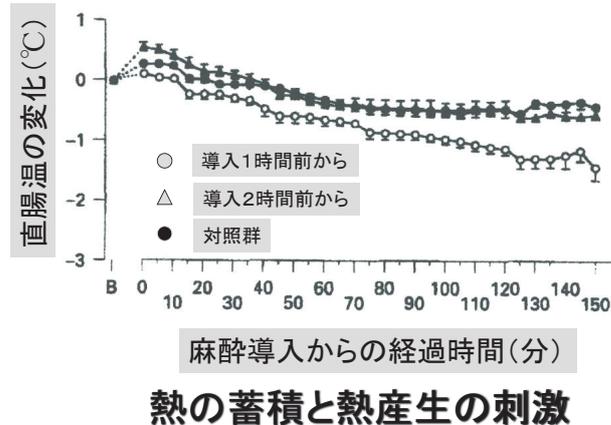


図 1

限界と取るか、或は体温による生理反応の多様性のため、と解釈するかは難しいところであるが、敢えて結論付けるとすると、低体温群が35℃以下となった研究では、体温と SSI の関連が認められることから、麻酔中の35℃以下の低体温では臨床的にアウトカムの悪化が認められる、との解釈が妥当であろう。

### アミノ酸輸液の可能性

食物を摂取すると摂取1時間後くらいから代謝量が一過性に増加する。これを dietary-induced thermogenesis (DIT: かつては栄養素の特異動的作用: specific dynamic action と呼ばれていた) という<sup>11, 12)</sup>。この作用は、タンパク質を摂取した場合に著しく、摂取タンパク質熱量の最大で30%にも相当する熱発生が認められ、かつその持続時間も最も長い。日本人の通常の食事組成の場合、摂取エネルギーの10%が dietary-induced thermogenesis に相当すると見積もられている。この現象は、経口摂取だけでなく、栄養素の静注でも認められる (nutrient-induced thermogenesis) ことから栄養素の消化、吸収に伴う熱発生ではない。この現象は、Rubner が1883年に初めて報告しているが、その臨床的意義は不明で、永らく忘れられていた現象である。

このDITに再び光を当てたのは、Karolinska

大学病院麻酔科のSelldenであった<sup>13)</sup>。彼女は mentor である臨床生理学教室のBrundinとWahrenの研究を手伝っていた。すなわち、600 kJのタンパク質 (Fish protein) を健常成人に経口摂取させ、2時間後で22%のエネルギー消費量の増加と、0.25℃の動脈温上昇を認めた。エネルギー消費量だけでなく動脈温も2時間以降も上昇傾向が続いており、タンパク質の thermogenesis が長時間続くことが理解できる<sup>14)</sup>。さらに彼らは、約42g (720 kJ) のアミノ酸を3時間かけて健常成人に静注し、終了時に24%のエネルギー消費量の増加と0.34℃の動脈血温度の上昇を認め、これらの上昇は実験終了後も続きそうな傾向であったと報告している<sup>15)</sup>。

Brundinらの研究目的は、栄養成分と内臓血流分布の関係であったが、麻酔科医である彼女はアミノ酸輸液の thermogenesis が、当時麻酔科領域で話題となっていた周術期体温低下の防止に使えないかと考えたのである。全身麻酔下に子宮摘出術を施行された患者に対して、麻酔導入前からのアミノ酸輸液 (240 kJ.h<sup>-1</sup>で2時間: 約30g, 480 kJ) が麻酔中の直腸温の低下を防ぐ事を示し、これが麻酔分野でのアミノ酸輸液利用の嚆矢となった (図1)<sup>13)</sup>。この論文では体温低下の防止という現象をとらえてはいるが、その機序については、アミノ酸による熱の蓄積、としか記述されて

おらず、DITという単語すら出て来ない。

著者らは、Dietary-induced thermogenesisには交感神経系の関与が考えられるとの報告もあることから<sup>16)</sup>、全身麻酔では有効であったアミノ酸輸液の体温低下防止効果が、広範囲の交感神経ブロックを伴う腰椎麻酔でも認められるか否かを調べた<sup>17)</sup>。麻酔導入2時間前からのアミノ酸輸液群(4kJ. kg<sup>-1</sup>. h<sup>-1</sup>, 2ml. kg<sup>-1</sup>. h<sup>-1</sup>)では、中枢温は入室時と腰椎麻酔施行30分以降で有意に高くなり、90分後の中枢温も有意に高かった(アミノ酸群: 36.6 ± 0.1°C vs 生食群: 35.8 ± 0.1°C)。そしてアミノ酸輸液群では酸素消費量の有意な増加と体温調節性血管収縮閾値温度の有意な上方変位を認めた。従って、アミノ酸輸液によるDITには、交感神経系の関与は少ないと考えられる。

さて、それでは、アミノ酸は如何にしてエネルギー代謝を増大させるのであろうか。

体温維持のための熱産生は、肝臓をはじめとする内臓、骨格筋、そして褐色脂肪などで行われている。これらの臓器のエネルギー代謝は体温調節中枢である視床下部から、交感神経系を介した神経支配と下垂体甲状腺系を介した内分泌支配を受けている。交感神経系では神経伝達物質であるノルアドレナリンが各臓器のβ受容体(内臓や骨格筋ではβ2受容体、褐色脂肪ではβ3受容体)を刺激する事でその作用が発現している<sup>18,19)</sup>。一方、視床下部から分泌されるTRHが下垂体のTSHを介して最終的には甲状腺を刺激し、分泌された甲状腺ホルモンが各臓器細胞の核内にある受容体に結合することでその生理作用を発揮する。

甲状腺ホルモンには、甲状腺から分泌されるが生理活性の弱いT4と、末梢臓器で脱ヨード酵素(D1, D2, D3)によってT4から変換される生理活性の非常に強いT3とがある。交感神経刺激により活性化されたβ受容体は細胞内でcAMPを増加。これが脱ヨード酵素promotor領域のcAMP応答配列領域(CREB)に作用して、脱ヨード酵素の遺伝子発現が増え、これにより血中T3濃度が変化する事なく、細胞内T3濃度が高くなり局所的な熱産生が亢進される。また、甲状腺ホルモンは、ミトコンドリアの酸化的リン酸化を促

進させ、骨格筋や内臓などでのATP消費を増加させ、エネルギー代謝に関わるとともに、逆に脱共役蛋白(uncoupling protein: UCP)を通じて酸化的リン酸化を脱共役化して熱産生を行うことが知られている。すなわち、ミトコンドリア内膜に存在するUCPがATP産生を阻害するために電子伝達系から供給される化学エネルギーがATPを経ずに直接熱に変換される。従って、アミノ酸が内臓や骨格筋でミトコンドリアのUCPを活性化させて熱産生を行う事が推察される。

UCPには、褐色脂肪に特異的に発現しているUCP1(32 kDaの蛋白で、thermogeninとも呼ばれる)以外に、白色脂肪や内臓に発現しているUCP2、骨格筋のUCP3、その他UCP4、UCP5などが知られている。

脂肪組織には、皮下や内臓周囲にみられる白色脂肪と、肩や腋窩などに限局して存在する褐色脂肪がある。どちらも中性脂肪を貯蔵している点では同じであるが、白色脂肪の中性脂肪は飢餓などで分解され脂肪酸として全身に供給されるのに対して、褐色脂肪の中性脂肪から生じた脂肪酸は自身の細胞内で酸化分解され熱エネルギーへと変換される。

これまで褐色脂肪に関しては、ヒトでは新生児では認められるが成人になると退縮すると考えられてきた。しかし近年、PETを使った研究により成人でも6割近いヒトで褐色脂肪が存在し、高齢化とともに減少するが(50歳代では2割弱)、特に寒冷刺激によってその活動が活発になる事がわかった<sup>20-22)</sup>。また通常は褐色脂肪が認められなくても、数時間の寒冷刺激により白色脂肪が褐色脂肪化し(ベージュ脂肪細胞)、UCP1が発現して熱産生の亢進が認められる<sup>23)</sup>。熱産生能は、一般組織では4.1 W/kgであるが、褐色脂肪では344 W/kgであり、その熱産生効率の高さに驚かされる。ヒトで、褐色脂肪検出群では、非検出群に比べ、有意にDITが大きくなることが報告されていることから<sup>23)</sup>、アミノ酸のDITに褐色脂肪が関与していることは間違いのないと言える。

寒冷刺激によって視床下部—下垂体—甲状腺系が活性化され、甲状腺ホルモンにより肝臓を含む

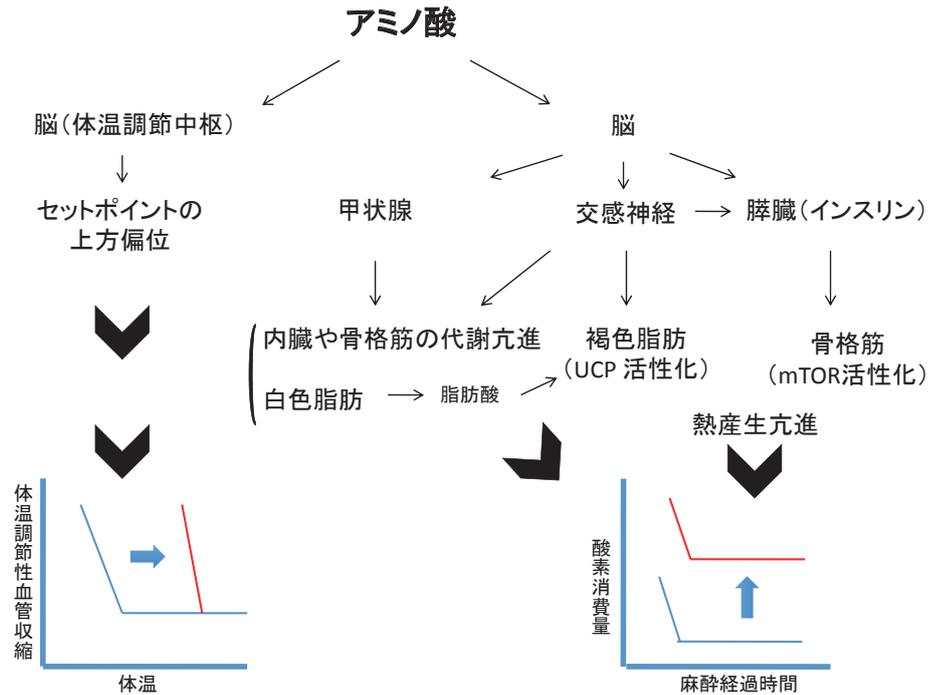


図 2

全身の組織で代謝が亢進するとともに、甲状腺ホルモンにより褐色脂肪細胞のUCP 1が増加し熱産生を促進する。褐色脂肪組織では、TRH が体温中枢で神経伝達物質として作用し、交感神経を介して刺激を受け熱産生が増加する調節系も知られている。

褐色脂肪が熱産生に関わっている以上、その発現低下や活性低下が肥満と関係があることは容易に推察される。実際、加齢とともに褐色脂肪検出率は低下し、非検出者では有意にBMIや内臓脂肪の増加が著しく、褐色脂肪の消退がエネルギー消費の持続的低下を招き、中年太りの一因になっていると考えられる<sup>24)</sup>。褐色脂肪の有無によるエネルギー消費量の違いは、12 kcal/dayにすぎないが、10年続くと、約40000 kcalとなり、体脂肪の約6 kgに相当する。

同じく動物実験ではあるが、アミノ酸は骨格筋において、蛋白翻訳を開始する一連の酵素群を活性化させることで蛋白合成を促進させ、熱の産生を増加するとの報告がある<sup>25)</sup>。すなわち、アミノ酸 (isoleucineで顕著) によりインスリン分泌が促進され<sup>26)</sup>、インスリン受容体を通じてPI3Kを刺激し、翻訳開始因子やmTORのリン酸化が活

性化され、骨格筋蛋白合成が亢進した結果エネルギー代謝が増大する。そしてこの反応にはインシュリン分泌が必要不可欠である。これらの反応は覚醒下より麻酔下で有意に強く認められ、特にインスリン分泌は6倍以上にもなるという。

以上をまとめると、アミノ酸輸液は、体温調節中枢に直接働きかけて体温のセットポイントを上方に偏位させるとともに、脂肪細胞のUCPを活性化或はインスリン分泌促進によって熱産生の亢進を図り、体温を上昇させると考えられる (図2)。

参考文献

- 1) Kurz A, Sessler DI, Lenhardt R, et al. Perioperative normothermia to reduce the incidence of surgical-wound infection and shorten hospitalization. N Engl J Med 334 : 1209-15, 1996
- 2) Schmied H, Kurz A, Sessler DI, et al. Mild hypothermia increases blood loss and transfusion requirements during total hip arthroplasty. Lancet 347 : 289-92, 1996
- 3) Frank SM, Fleisher LA, Breslow MJ, et al. Perioperative maintenance of normother-

- mia reduces the incidence of morbid cardiac events. *JAMA* 277 : 1127-34, 1997
- 4) Barone JE, Tucker JB, Cecere J, et al. Hypothermia does not result in more complications after colon surgery. *The American Surgeon*. 65 : 356-359, 1999
  - 5) Lehtinen SJ, Onicescu G, Kuhn KM, et al. Normothermia to prevent surgical site infections after gastrointestinal surgery. Holy Grail or false idol. *Annals of Surgery* 252 : 696-704, 2010
  - 6) Melton GB, Vogel JD, Swenson BR, et al. Continuous intraoperative temperature management and surgical site infection risk. Analysis of anesthesia information system data in 1008 colorectal procedures. *Annals of Surgery* 258 : 606-13, 2013
  - 7) Billeter AT, Hohmann SF, Druen D, et al. Unintentional perioperative hypothermia is associated with severe complications and high mortality in elective operations. *Surgery* 156 : 1245-52, 2014
  - 8) Shaffer VO, Baptiste CD, Liu Y, et al. Improving quality of surgical care and outcomes; factors impacting surgical site infection after colorectal resection. *The American Surgeon*. 80 : 759-763, 2014
  - 9) Baucom RB, Phillips SE, Ehrenfeld JM, et al. Association of perioperative hypothermia during colectomy with surgical site infection. *JAMA Surg* 150 : 570-575, 2015
  - 10) Sun Z, Honar H, Sessler DI, et al. Intraoperative core temperature patterns, transfusion requirement, and hospital duration in patients warmed with forced air. *Anesthesiology* 122 : 276-285, 2015
  - 11) Fequier E. The influence of nutrient administration on energy expenditure in man. *Clin Nutr* 5 : 181-6, 1986.
  - 12) Lusk G. The specific dynamic action. *J Nutr* 3 : 519-30, 1930.
  - 13) Sellden E, Branstrom R, Brundin T. :Preoperative infusion of amino acids prevents postoperative hypothermia. *Br J Anaesth* 76 : 227-34, 1996.
  - 14) Brundin T, Warren. :Influence of protein ingestion on human splanchnic and whole-body oxygen consumption, blood flow, and blood temperature. *Metabolism* 43 : 626-32, 1994.
  - 15) Brundin T, Wahren J. :Renal oxygen consumption, thermogenesis, and amino acid utilization during iv infusion of amino acids in man. *Am J Physiol* 267 : E648-55, 1994.
  - 16) Astrup A, Simonsen L, Bulow J, et al. :Epinephrine mediates facultative carbohydrate-induced thermogenesis in human skeletal muscle. *Am J Physiol* 257 : E340-5, 1989.
  - 17) Kasai T, Nakajima Y, Mizobe T, et al. :Effect of preoperative amino acid infusion on thermoregulatory response during spinal anaesthesia. *Br J Anaesth* 90 : 58-61, 2003.
  - 18) 溝部俊樹. アドレナリン受容体とノックアウトマウス 1)  $\beta$  アドレナリン受容体ノックアウトマウス. *麻酔*, 49 : 1349-1357, 2000.
  - 19) 溝部俊樹. 麻酔領域におけるアドレナリン受容体の研究. *麻酔*, 57 : 22-38, 2008.
  - 20) 齊藤昌之:寒冷環境と脂肪組織. *体育の科学*, 61 : 834-840, 2011
  - 21) 齊藤昌之:褐色脂肪組織でのエネルギー消費と食品成分による活性化. *化学と生物*, 50 : 23-29, 2012
  - 22) Saito M, Okamatsu-Ogura Y, Matsushita M, et al. High incidence of metabolically active brown adipose tissue in healthy adult humans: Effects of cold exposure and adiposity. *Diabetes* 58 : 1526-31, 2009
  - 23) Yoneshiro T, Aita S, Matsushima M, et al: Age-related decrease in cold-activated brown adipose tissue and accumulation of body fat in healthy humans. *Obesity* 19 : 1755-60, 2011.

- 24) Lichtenbelt WD, Vanhommerig JW, Smulders NM, et al: Cold-activated Brown adipose tissue in healthy men. *N Engl J Med* 360 : 1500-8, 2009.
- 25) Yamaoka I, Doi M, Nakayama M, et al. Intravenous administration of amino acids during anesthesia stimulates muscle protein synthesis and heat accumulation in the body. *Am J Physiol* 290:E882-8, 2006.
- 26) Doi M, Yamaoka I, Nakayama M, et al. Hypoglycemic effect of isoleucine involves increased muscle glucose uptake and whole body glucose oxidation and decreased hepatic gluconeogenesis. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 292 : E1683-93, 2007.