

## 論 文 要 旨

**The effect of amino-acid infusion during off-pump coronary arterial bypass surgery on thermogenic and hormonal regulation**

（ オフポンプ冠動脈バイパス術中のアミノ酸投与の熱産生と  
ホルモン調節における効果 ）

森 山 孝 宏

【序論および目的】全身麻酔時にアミノ酸輸液を投与することによる体温上昇効果と、低体温抑制による臨床上的有用性が報告されている。アミノ酸のうち分枝アミノ酸が熱産生の中心的役割を果たしていると報告されているが、その詳細な熱産生メカニズムは不明である。今回我々はオフポンプ冠動脈バイパス術中にアミノ酸輸液を投与し、血中ホルモン濃度変化と循環動態を測定し、体温保持効果と熱産生メカニズムについて検討した。

【材料および方法】鹿児島大学倫理委員会の承認下で実験は施行した。同意を得られたオフポンプ冠動脈バイパス施行患者を、アミノ酸投与群（A群：n=12）と生食投与群（C群：n=12）に分類した。麻酔は全症例プロポフォール+フェンタニルによる静脈麻酔で施行し、手術室の室温は24℃で一定とした。A群はBCAA-rich アミノ酸輸液（アミパレン；大塚製薬）を麻酔導入後から内頸静脈に留置した中心静脈カテーテルより200ml/hで2時間投与した。麻酔導入前、2h、4h、6h、手術終了時の中枢温、血中インスリン、レプチン、アドレナリン、甲状腺ホルモン（freeT3）濃度、及び血糖値、乳酸値を測定した。また手術開始3h後の循環動態（血圧、心拍数、心拍出量、中心静脈圧、酸素消費量）を測定した。

【結 果】患者背景に両群間で有意差はなかった。A群はC群と比較して2h後から手術終了時まで有意な体温上昇を認め、手術終了時の中枢温はA群； $36.6 \pm 0.4^{\circ}\text{C}$ 、C群； $35.5 \pm 0.3^{\circ}\text{C}$ であった。A群はC群と比較して2h後に血中インスリン濃度が、6h、手術終了時にレプチン濃度が有意に高かった。アドレナリンは導入前と比較して術中上昇したが、両群間で有意差はなかった。甲状腺ホルモン、血糖値は両群間で有意差はなかった。3h後の心拍数、心拍出量、酸素消費量はA群が有意に高かった。

【結論及び考察】麻酔導入に伴い両群ともに体温低下をきたしたが、A群は術中体温上昇が認められた。A群ではアミノ酸輸液投与早期に血中インスリンが上昇し、後期にレプチンが上昇していた。

インスリン、レプチンは、交感神経の賦活、蛋白・糖代謝、熱産生蛋白（UCP）の発現等の経路を介して、全身の代謝を亢進させると報告されている。本研究でも体温上昇とともに心拍数、心拍出量、酸素消費量増加が認められた。

一方で体温上昇に深く関与するホルモンであるアドレナリン、甲状腺ホルモンは両群間で差がなくアミノ酸輸液の熱産生には関与していないと考えられた。

本研究ではアミノ酸輸液投与群は術中の体温保持効果だけでなく、術後体温の回復時間が早く、抜管までの時間も短縮できるという有用性もあった。

結論として、アミノ酸輸液による熱産生はインスリン、レプチンが交感神経系、エネルギー代謝系といった経路を介して代謝を亢進させることで生じている可能性が示唆された。

(Journal of Anesthesia 22 : 354-360 ; 2008 掲載)

## 論文審査の要旨

報 告 番 号	総 研 第 76 号		学位申請者	森山 孝宏
審 査 委 員	主 査	夏越 祥次	学 位	博士 (医学)
	副 査	乾 明夫	副 査	堂地 勉
	副 査	井畔 能文	副 査	加治 建

**The effect of amino-acid infusion during off-pump coronary arterial  
bypass surgery on thermogenic and hormonal regulation**  
(オフポンプ冠動脈バイパス術中のアミノ酸投与の熱産生とホルモン調節における効果)

全身麻酔時ではアミノ酸輸液投与により体温上昇効果が得られると報告されており、術中低体温抑制により出血量減少、在院日数の短縮等の有用性が期待できる。しかしながらアミノ酸投与による熱産生のメカニズムについては未だ不明な点が多い。学位申請者らは代謝に関連するホルモン(インスリン、レプチン、アドレナリン、甲状腺ホルモン)が熱産生に関与している可能性について検討した。術中低体温をきたしやすいオフポンプ冠動脈手術施行患者を対象として、A群:BCAA(分枝アミノ酸)-rich アミノ酸投与群とC群:生食投与群の2群に分類し、術中肺動脈血中温と上記ホルモン血中濃度の推移、及び循環動態を測定した。追加項目として術中血糖値の推移、臨床上的有用性(術中出血量、術後抜管までの時間、在院日数)についても合わせて検討した。

その結果、本研究で以下の知見が得られた。

- 1) 手術開始2時間後から終了時までの術中体温はC群よりA群で有意に高かった。
- 2) A群では投与後早期にインスリン血中濃度が有意に上昇し、その後レプチン血中濃度が上昇した。
- 3) アミノ酸投与開始3時間後にはA群で心拍数、心拍出量、酸素消費量の増加が認められた。
- 4) 血糖値は術中を通じて両群間で有意差はなかった。
- 5) A群では術中低体温抑制により術後抜管までの時間が短縮されたが、術中出血量、在院日数で有意差はなかった。

アミノ酸投与により上昇したインスリン、レプチンが全身性の代謝を促進することで熱産生を促進している可能性が考えられた。インスリンは交感神経系の活性化をきたし、レプチンの分泌を促進すると報告されている。インスリン、レプチンはアミノ酸による蛋白及び糖代謝を促進することで全身性の代謝を促進する。また、骨格筋における熱産生タンパク(uncoupling protein)の発現も促進する。これらの機序がアミノ酸投与による熱産生に寄与していると考えられた。一方、インスリン上昇にもかかわらず血糖値は変動しなかったが、これはアミノ酸による糖新生系の活性化やインスリン抵抗性が関与したものと推測された。本研究では術中低体温を抑制することで術後復温や抜管までに要する時間が短縮できるという有用性が認められた。術中アミノ酸輸液の投与により低体温を抑制することは、臨床上有用である可能性が示唆された。

本研究は、臨床上有害である低体温を抑制するアミノ酸輸液投与の熱産生メカニズムにおいて、インスリン、レプチンの全身性代謝亢進への関与を示した点で興味深いものである。よって、本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。

## 最終試験の結果の要旨

報 告 番 号	総 研 第 76 号		学位申請者	森山 孝宏
審 査 委 員	主 査	夏越 祥次	学 位	博士 (医学)
	副 査	乾 明夫	副 査	堂地 勉
	副 査	井畔 能文	副 査	加治 建

主査および副査の5名は、平成 21 年 9 月 17 日、学位申請者 森山孝宏 君に面接し、学位申請論文の内容について説明を求めると共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。

質問1) インスリン、レプチンの相互関係はどうなっているか。

(回答) インスリンはレプチンの分泌を直接刺激する。

質問2) A群でインスリン上昇の4時間後にレプチンは上昇しているが、このタイムラグは妥当か。

(回答) レプチンは血中半減期が比較的長く(約 25 分)、血中濃度が安定しているので、有意な上昇を示すのに時間がかかったと考えられる。

質問3) インスリン、レプチンの基礎分泌量に性差はあるか。

(回答) インスリンはないが、レプチンの血中濃度は女性が男性の約 2~3 倍高い。

質問4) 男女で分けて検討しても、今回と同じような結果が得られるのか。

(回答) 今回と同じような結果が得られたと思う。その理由としてインスリン、レプチンの上昇は男女ともに同程度に認められたからである。

質問5) インスリン以外にレプチン分泌へ影響する因子はあるのか。

(回答) 高カロリー of 食事摂取はレプチン分泌を促進する。手術関連因子として炎症性サイトカインは分泌を促進し、交感神経β3 刺激は分泌を抑制する。

質問6) 麻酔薬による体温上昇効果への影響はあるのか。

(回答) ホルモン分泌への直接的関与は不明であるが、全身麻酔は体温調節機構を抑制するので、覚醒時と比較すると体温上昇効果は強いと考えられる。脂質を含んだ静脈麻酔薬であるプロポフォールの方が吸入麻酔薬より体温上昇効果が高いと報告されており、他のエネルギー基質を同時に投与した方が効果的である可能性はある。

質問7) 本研究のホルモン以外で、他に測定する必要のあったホルモンはないか。

(回答) グルカゴンはインスリン同様に全身性の代謝亢進に関与している可能性があり、また糖代謝の面からも測定すべきであった。

質問8) 本研究の患者選定はランダムに行ったのか。

(回答) 患者背景(年齢、男女比等)が同じになるようにアミノ酸投与群、非投与群と選別したが、除外基準を満たしていればランダムに選定した。アミノ酸輸液の安全性は確立されていないので、投与はブラインド下では施行しなかった。

質問9) アミノ酸輸液製剤としてアミバレンを使用したのはなぜか。

(回答) アミバレンはBCAA(分枝アミノ酸)の含有率が高い。文献的に熱産生にはBCAAが重要な役割を果たしていると報告されており、また侵襲期の利用効率も高いために、アミバレンを使用した。

質問10) アミパレン投与量 4kJ/kg/hr はどのようにして決めたのか。

(回答) 投与量に依存して体温上昇効果は高まるが、安全な投与量についてはまだ明確な基準はない。健常ボランティアに 4kJ/kg/hr 以上投与すると気分不良をきたしたという報告があり、この投与量を最大量と考えた。

質問11) 術後に合併症等はなかったか。

(回答) 術後1日目の血液検査にて肝機能、腎機能検査をチェックしたがアミノ酸投与の影響はなかった。

質問12) BCAAだけを投与しても体温上昇効果はあるのか。

(回答) 臨床使用されているアミノ酸製剤はすべてのアミノ酸を含んでおり、含有率の違いで分類されている。アミノ酸は代謝において相互に補酵素として作用しており、BCAAのみの投与では効果がないと考えられる。

質問13) コントロール群は生理食塩水を投与しており、カロリー投与はないのか。

(回答) 両群ともにグルコースを 5g/hr にて術中一定投与している。

質問14) アミノ酸の投与カロリー分を糖で代用しても熱産生効果は得られるのか。

(回答) 体温上昇効果は糖や脂肪では生じずに、アミノ酸のみで見られる。単なるエネルギー投与のみでは熱産生は生じない。

質問15) 中枢温は上昇しているが、末梢温はどうか。

(回答) 末梢温として指尖温の測定も施行していたが、術中を通じてA群が高い傾向にあったが有意差はなかった。

質問16) 重症心不全患者では低体温の方が循環管理上有用だが、心機能低下患者でもアミノ酸輸液の有用性はあるのか。

(回答) アミノ酸投与で心拍出量増加が認められたが、心筋酸素消費量増加の可能性もあり、低心機能患者では投与は避けた方がよいと思われる。術後早期回復が期待されるような患者では有用性があると考えている。

質問17) オフポンプ冠動脈バイパス術以外での手術での有用性はどうか。

(回答) 他の手術での検討は行っていないが、術野が全身に及び体表加温装置が使用できないような手術では有用性が高いと考えられる。

質問18) 人工心肺を用いた心臓手術では、臓器保護のため心肺離脱後も低体温管理することがあるが、オフポンプ冠動脈バイパス術では体温を上昇させることがメリットとなるのか。

(回答) オフポンプ冠動脈バイパス術は、人工心肺を使用した手術と比較して、一般的に術後出血量が少なく回復も早い。術中臓器虚血を生じた場合などを除けば、術後早期回復を目標とする点では、術中低体温抑制により覚醒時のシバリング防止や早期の人工呼吸器離脱といった有用性があると考えられる。

質問19) インスリン分泌の低下した糖尿病患者では体温上昇効果は得られないのか。

(回答) 報告等はないが、インスリン分泌が枯渇した重症糖尿病患者では熱産生が生じない可能性はある。しかしながら本研究で見られた血中インスリン濃度増加は、糖投与時の増加量と比較しても著明であるため、インスリン分泌能が維持されていれば体温上昇が生じると予測される。

質問20) 術後ICUで管理した医師はアミノ酸投与の有無を知らされていたのか。

(回答) 術中アミノ酸投与に関しては報告していたが、術後測定項目(復温、抜管までの時間、在院日数等)は、非通知で試行したので、研究結果へのバイアスはないと思われる。

質問21) アミノ酸輸液投与と比較して体表加温装置は同程度の効果が得られるのか。術中は併用した方が良いのか。

(回答) 全身を加温できれば体表加温装置は有用性が高いが、術野との関係で使用が制限されることが多い。全身麻酔下の手術は低体温をきたしやすい傾向にあり、他の体温保持デバイスで不十分であれば、アミノ酸投与との併用が効果的である可能性は高い。

以上の結果から、5名の審査委員は申請者が大学院博士課程修了者としての学力・識見を有しているものと認め、博士(医学)の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した。