

平成 21 年 6 月 23 日現在

研究種目：	基盤研究 (C)
研究期間：	2006～2008
課題番号：	18591733
研究課題名 (和文)	麻酔の多経路多単位モデルを用いた麻酔関連薬物の相互作用の解析と臨床応用
研究課題名 (英文)	Multi-unit and multi-path model for drug inteaction
研究代表者	上農 喜朗 (KAMINOH YOSHIROH) 兵庫医科大学・医学部・教授 研究者番号：30289061

## 研究成果の概要：

本研究は、神経伝達ネットワークモデルである「多経路多単位系モデル (Multi-Unit and Multi-Path System Model、以下MUMPSモデル)」を発展させ、麻酔関連薬物の相互作用の機序を明らかにすることを目的とした研究である。

研究期間中に、①麻酔関連薬物間の相互作用様式 (相加的、相乗的、拮抗的相互作用) を表現するためのモデルとして、MUMPSモデルを発展させた神経ネットワークモデルの一般式を導いた。②その数学的性質を検討した。③健常成人ボランティアを用いて収集した研究データ (海外) を解析し、従来行われてきた解析モデル (Greco Model) との比較検討を行った。50%効果濃度においては両モデル間に推定における有意な差は見られないという結果を得た。④二つの薬物の相互作用をそれぞれの薬物の濃度反応曲線から予測する方法を示した。これにより、臨床上未経験または研究データがない薬物の組み合わせの相互作用を予測することが可能となった。今後も多種類の薬物相互作用の臨床データとの比較検討を行い、相互作用に関する実験データがない薬物の組み合わせに関しても推定可能な神経ネットワークにおける薬物作用マップの作成することにより、安全で臨床麻酔管理に貢献できると考える。

## 交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2007年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2008年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野： 医歯薬学

科研費の分科・細目： 外科系臨床医学、麻酔・蘇生学

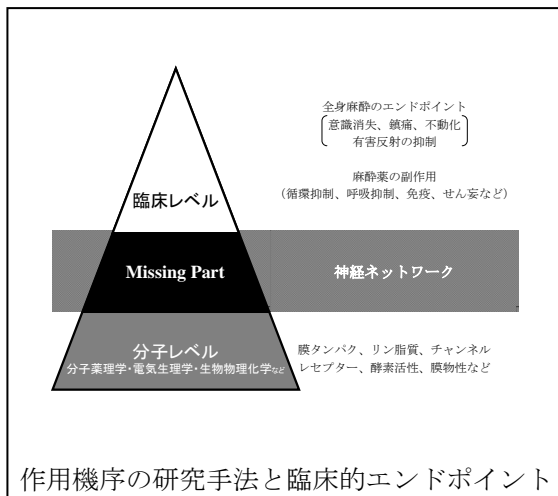
キーワード： 薬物相互作用、麻酔作用機序、神経ネットワーク、相乗効果、相加効果

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 麻酔作用機序の研究における神経ネットワークの重要性：全身麻酔の作用機序は、

Claude Bernard、Meyer-Overton のリポイド説以来、1世紀以上にわたる多数の研究者の努力にもかかわらず、いまだに明快な結論に

は至っていない。これまでの麻酔の作用機序が、主に分子レベルでの研究手法を用いて検討されてきたのに対して、臨床の全身麻酔が、臨床レベルの現象を扱っていることが、現在に至る麻酔作用機序に関する研究の混乱を招いている（下図）。



適切な臨床的エンドポイント（意識消失、鎮痛、不動化、有害反射の抑制）達成の総括的な帰結として、臨床麻酔における適切な全身麻酔深度が維持されている。それぞれの臨床的エンドポイントには、生体のさまざまな要素が複雑に関与しているのに対して、これらの要素に対する分子レベルでの麻酔薬の影響は、これまでそれぞれ別個に検討されてきた。臨床レベルと分子レベルでの研究手法をつなぐ新しい研究手法なくして両者で得られた知見の間の断絶を埋めることはできない。われわれはその新しい研究手法が神経ネットワークの適切なモデルの構築にほかならないと考え、「麻酔の MUMPS モデル」を提唱してきた<sup>1,2</sup>。

「麻酔の MUMPS モデル」によって、MAC の急峻な濃度反応曲線を Hill 係数のような経験式ではなく、モデルから導かれた数式により説明することができた<sup>1,2</sup>。さらに、MUMPS モデルの解析から、神経ネットワークの構造の変化が MAC に代表される「麻酔薬の見かけの作用強度」を変化させることが予想された。「麻酔の MUMPS モデル」を用いて「MAC の年齢依存性」や「脊椎・脳分離還流実験における MAC の変化」をネットワークの構造から説明した<sup>3</sup>。

このように、神経ネットワークのモデル化という新しい研究手法を用いて、臨床レベルと分子レベルにおける麻酔薬の効果の関連を検討する点で、他の研究グループの追随を許さない獨創性を有する。

本研究を行うことにより、MUMPS モデルを構成する要素に対する各麻酔関連薬の影響を積算し、臨床レベルでの薬物間相互作用様式の違いが説明されると予想される。「薬物相互作用 MUMPS モデル」に基づく理論式から薬

物相互作用を解析し、「薬物相互作用 MUMPS モデル」構成要素に対する効果の違いが検討できる。最終的にはこれらの結果を包括的に検討することで、麻酔という臨床現象に分子レベルの要素（膜タンパク、リン脂質、チャンネルレセプター、酵素活性、膜物性など）がどの程度、どのように寄与しているかが明らかとなり、麻酔作用機序を統一的に解明することができる。

「薬物相互作用 MUMPS モデル」を用いて、複数の薬物を同時に使用したときの臨床的エンドポイント実現の確率を視覚的に表現する Response Surface Model（反応曲面モデル）<sup>4-6</sup> を理論に基づいて描写することができる。薬物動態モデルと反応曲面モデルの結合により、臨床における適切な麻酔深度を安全・確実に実現する信頼性の高い麻酔管理システム構築の基礎となるモデルとデータの蓄積が行える。

(2) 薬物相互作用モデルの問題点：全身麻酔は、従来、吸入麻酔薬を中心に行われてきたが、吸入麻酔薬の環境や医療従事者への影響、新しい静脈麻酔薬や鎮痛薬の開発、薬物動態に関する知見の充実による薬物濃度の推定が容易になったこと、マイクロチップのコントロールによる薬物濃度の調節が容易になったこと、などにより静脈麻酔薬を用いた麻酔管理に対する期待が高まっている。吸入麻酔薬を用いた麻酔管理では、吸入麻酔薬同士の相互作用が相加的であること、鎮痛薬などを用いた場合でも、相互作用の様式が比較的単純であること、近代麻酔開始以来、160 年にわたる吸入麻酔の臨床的エンドポイントに関する豊富な経験と知見が利用できること、などから適切な麻酔深度の維持が比較的安全・確実に行われてきた。しかし、吸入麻酔と異なり静脈麻酔薬の薬物相互作用は相乗的である。さらに 2 種類以上の薬物を同時に使用することも珍しくない。したがって、臨床上的いろいろなエンドポイントに対する多数の薬物の相互作用を正確に把握することが、今後の静脈麻酔薬による安全・確実な麻酔管理において大きな課題である。

このようなことを背景として、麻酔関連薬物の相互作用に関する理論的、臨床的研究が行われている。これらの研究の基礎となっている薬物相互作用に関するモデルとして、Greco モデル<sup>4</sup>が有名である。このモデルでは基本となる薬物の濃度反応曲線の急峻さを経験式である Hill の式で表現し、さらに実験データを式に合わせるための数学的なカーブフィッティング操作が行われている。このためこのモデルは単にカーブフィッティングを行う経験式であるばかりでなく、単一の薬物の濃度反応曲線が表現できない。また、ひとつの薬物が部分アゴニストの時の相互作用が解析できないという致命的な欠点が

ある。これに対して単一の薬物の濃度反応曲線を表現できるように工夫された式が Minto モデル<sup>5</sup>である。しかし部分アゴニストに対する制限は放置され、何よりたくさんの変数を導入することにより、カーブフィッティングの程度が上がるよう経験式を拡大したものに過ぎない。薬物の作用レベルを階層に分け、それぞれのレベルでの刺激伝達の変調を考慮した階層モデル (Hierarchical Model)<sup>6</sup>では、単一薬物の濃度反応曲線の描出や部分アゴニストの効果の再現は可能であるが、濃度反応曲線は経験式である Hill の式を使用しているため、やはり明確なモデルに基づく理論式とは言いがたい。

本研究では、麻酔作用機序のさまざまな現象を理論的に説明することができる「麻酔の MUMPS モデル」を基礎として薬物の相互作用を説明する点で独創的である。臨床薬理学と分子薬理学の間のギャップを埋める新しい研究手法の提供だけでなく、適切な麻酔深度の安全かつ確実な維持という臨床における麻酔科医の使命達成に役立つ。さらに、麻酔作用機序という生命科学の基礎に関係した現象を明らかにすることができる。

- (1) 上農喜朗、他 3 名. 多経路・多単位系麻酔作用機序. 麻酔と蘇生 2004 38; 185-186
- (2) Kaminoh Y, et al. Multi-Unit and Multi-Path System of neural network to explain the steep dose-response of MAC. Journal of Anesthesia 2004 18; 94-99
- (3) 上農喜朗、他 3 名. 多経路多単位仮説と薬物の作用強度. 麻酔と蘇生 2005 41; 13-16
- (4) Greco WR, et al. The search for synergy: a critical review from a response surface perspective. Pharmacological Reviews 1995 47; 331-385
- (5) Minto CF et al. Response surface model for anesthetic drug interactions. Anesthesiology 2000 92; 1603-1616
- (6) Bouillon TW, et al. Pharmacodynamic interaction between propofol and remifentanyl regarding hypnosis, tolerance of laryngoscopy, bispectral index, and electroencephalographic approximate entropy. Anesthesiology 2004 100; 1353-1372

## 2. 研究の目的

本研究では、われわれが提唱してきた神経伝達ネットワークの数理モデルである「多経路多単位系モデル (Multi-Unit and Multi-Path System Model、以下 MUMPS モデル)」を使って、全身麻酔薬を中心とした麻酔関連薬物の

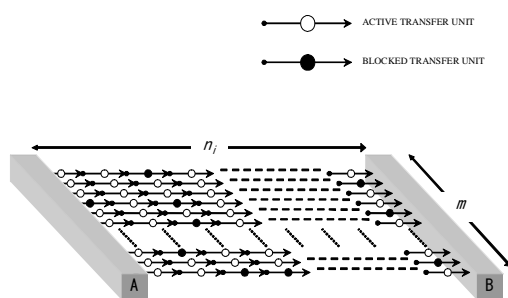
相互作用の機序を明らかにすることを目的とする。

科研費交付期間内において、以下の点を明らかにする予定であった。

- (1) 麻酔関連薬物間のいろいろな相互作用様式 (相加的相互作用、相乗的相互作用、拮抗的相互作用) を表現するための数理モデルとして、MUMPS モデルを発展させた神経ネットワークモデル (以下、「薬物相互作用 MUMPS モデル」) を提供する。
- (2) 数学的理論解析とシミュレーション実験を行い、前述の各薬物間相互作用様式を再現するための条件を明らかにする。
- (3) 臨床で得られた実際の薬物間の相互作用による効果を解析し、「薬物相互作用 MUMPS モデル」を構成する各要素に対する薬物の作用の寄与を明らかにする。
- (4) 複数の薬物が作用するときの反応の強さを視覚的に表現する Response Surface Model (反応曲面モデル) を作成する。これによって、本モデルの妥当性を検証し、他の相互作用に関するモデルとの比較を行い、同時に臨床への応用を検討する。

## 3. 研究の方法

(1) 多単位多経路仮説の一般式の導出  
 前回の研究課題「神経ネットワークの数理モデルと吸入麻酔薬の作用の用量反応曲線」で得られた 1 種類の薬物に対する一般式を、複数の薬物の効果を考慮した式に発展させる。2 つの部位の間に、 $m$  個の伝達経路があり (multi-path)、それぞれの伝達経路が  $n_i$  個 ( $i = 1$  to  $m$ ) の伝達単位によって構成される (multi-unit)。麻酔薬が伝達単位に結合すると伝達を阻害する。ひとつの経路のうちいずれかの伝達単位が遮断されると、その経路全体の伝達はなくなり、すべての伝達経路が遮断されたとき麻酔状態になる (下図参



照)。  $i$  番目の伝達経路の  $j$  個目の伝達要素が静止状態にある確率 ( $p_{i,j}$ ) は次のようになる。

$$p_{i,j} = \frac{[A]}{EC_{50}^{unit}(i,j) + [A]} \quad (\text{Eq. 1})$$

但し、[A]は麻酔薬の濃度、 $V$ は伝達単位の50%阻害濃度である。  
麻酔薬によって*i*番目の伝達経路が信号の伝達ができなくなる確率( $P_i$ )は次のようになる。

$$P_i = 1 - \exp\left(\sum_{j=1}^{n_i} \ln(1 - p_{i,j})\right) \quad (\text{Eq. 2})$$

したがって、麻酔薬によって信号が伝達できなくなる確率( $Y$ )は次のようになる。

$$Y = \exp\left(\sum_{i=1}^m \ln\left(1 - \exp\left(\sum_{j=1}^{n_j} \ln\left(\frac{1}{1 + \theta(i,j) \times V}\right)\right)\right)\right) \quad (\text{Eq. 3})$$

ただし、 $V$ は麻酔薬の濃度を比濃度であり、 $[A] = V$ のとき $V = 1$ 。また、

$$\theta(i,j) = \frac{EC_{50}^{\text{system}}}{EC_{50}^{\text{unit}}(i,j)} \quad (\text{Eq. 4})$$

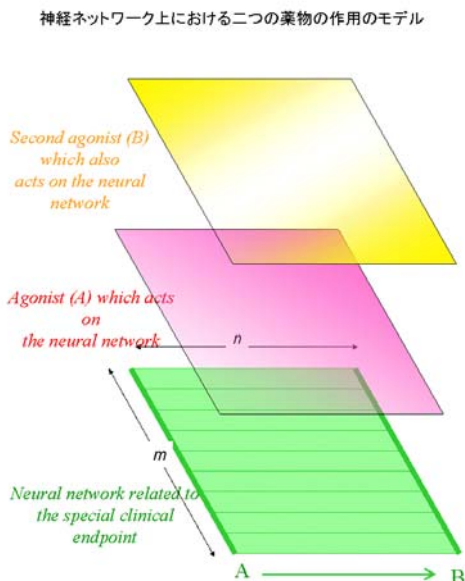
(2) 相加的相互作用以外の場合の相互作用の様式

全身麻酔薬であるセボフルランと鎮痛薬であるレミフェンタニル使用時の一般式において、 $\theta_{i,j}^A \neq \theta_{i,j}^B$ のときの相互作用について、数学的な検討を行い、Response Surface Modelにより視覚的に表現する。同時に、文献から得られた相互作用に関する結果に、このシミュレーションを適応し、他の相互作用に関するモデルと比較する。

#### 4. 研究成果

(1) 複数の薬物が作用したときの一般式と相加的相互作用の条件

麻酔薬Aと麻酔薬Bを同時に投与したとき、神経ネットワーク上の各部位における作用強度は一般的に異なる。薬物の作用モデルを図に示す。



式3に2つの薬物の濃度と親和性パラメータを導入し、一般式として次の式を得た

$$X = \exp\left(\sum_{i=1}^m \ln\left(1 - \exp\left(\sum_{j=1}^{n_j} \ln\left(\frac{1}{1 + \theta_A(i,j) \times V_A + \theta_B(i,j) \times V_B}\right)\right)\right)\right) \quad (\text{Eq. 5})$$

全ての*i*と*j*の組み合わせで $\theta_{i,j}^A = \theta_{i,j}^B$ が成り立つときのみ

$$X = \exp\left(\sum_{i=1}^m \ln\left(1 - \exp\left(\sum_{j=1}^{n_j} \ln\left(\frac{1}{1 + \theta_{\text{common}}(i,j) \times (V_A + V_B)}\right)\right)\right)\right) \quad (\text{Eq. 6})$$

となり、薬物の相加的相互作用がみられる。 $\theta_{i,j}^A \neq \theta_{i,j}^B$ のときには、相加作用は示さない。

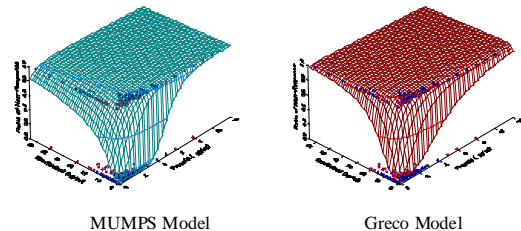
(2) 薬物相互作用の一般式の数学的性質  
式5の数学的性質を解析し、異なる作用経路で同じ効果を示す薬物の相互作用は、一般的に相乗的になることを数学的に示した。

(3) 健康人ボランティアを用いた研究データの解析とこれまでのモデルとの比較

報告されている成人ボランティアの圧痛に対する反応抑制におけるレミフェンタニル・プロポフォールの効果に関する研究結果を、MUMPSモデルを用いて解析し、報告されているGrecoモデルの解析結果と比較した(下図)。ほぼ同等の精度で反応を再現できた。

MUMPモデルは従来のモデルに比べて以下の点ですぐれていると考えられる。

MUMPSモデルとGrecoモデルによるレミフェンタニル・プロポフォールの圧痛に対する反応の相互作用のResponse Surfaceの比較



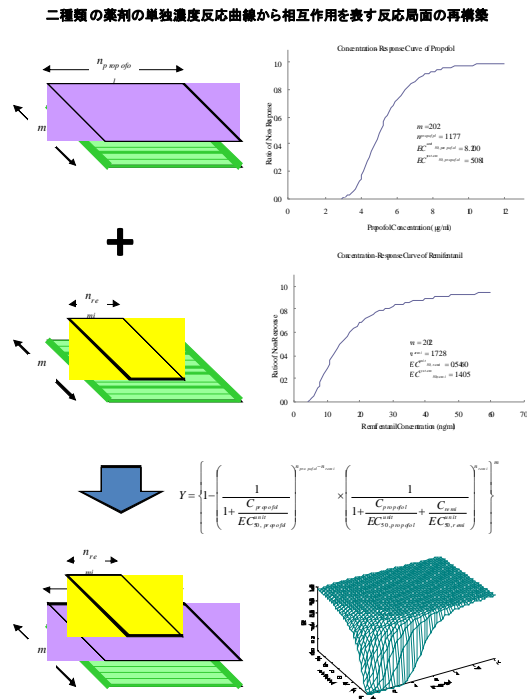
既に報告されている成人ボランティアのデータ(Anesthesiology 2000; 92:1603-1616)を用いて解析した。

- ① 単一の薬物の濃度反応曲線が再現できる
- ② 部分アゴニストとの相互作用が再現できる
- ③ 2種類以上の薬物の相互作用も単一の式で再現できる
- ④ 未知の組み合わせの相互作用が予測できる

(4) 二つの単一薬物の濃度反応曲線から見積もった薬物の未知の組み合わせの相互作用

未知の組み合わせの相互作用を予測する方

法を下図に示す。



予測の精度を上げるためには、正確な臨床データの蓄積が必要である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 5件)

1. Yoshiroh Kaminoh, Steven E Kern Talmage D Egan. Can two single-drug concentration-response curves generate the synergistic interaction? *Anesthesiology* (査読有) 2008; 109:A1468
2. 上農喜朗. 麻酔の多単位・多経路仮説と薬物相互作用. 兵庫医科大学医学会雑誌 (査読無) 2008; 33:61-66
3. 上農喜朗. 高機能患者シミュレータ. 臨床麻酔 (査読無) 2007; 31:1413-1422
4. Yoshiroh Kaminoh, Steven E. Kern, Talmage D. Egan, Hiroshi Kamaya. Synergic Interactions of Anesthetics: Neural Network Model vs. Greco Model. (査読有) *Anesthesiology* 2006; 105:A1200
5. 上農喜朗. 麻酔の多経路・他単位仮説. (査読無) *Medical Gases* 2006; 8: 10-14

[学会発表] (計 7件)

1. Yoshiroh Kaminoh, Steven E Kern Talmage D Egan. Can two single-drug concentration-response curves

generate the synergistic interaction? American Society of Anesthesiologist 2006 Annual Meeting. 2008年10月21日. Orlando, FL USA

2. 上農喜朗. 2つの薬物の単独の濃度反応曲線から薬物相互作用が推定できるか? 日本麻酔科学会第55回学術集会. 2008年6月12日. 横浜市・神奈川県
3. 池本進一郎, 内藤京子, 中川雅史, 上農喜朗. 超短時間作動性鎮痛薬時代の術後鎮痛法の検討 1-婦人科開腹手術での検討. 日本臨床麻酔学会第27回大会学術集会. 2007年10月25日. 東京都
4. 上農喜朗. Response Surface Model が麻酔を変える. 日本麻酔科学会第54回学術集会. 2007年6月1日. 札幌市
5. 上農喜朗. 薬物相乗効果における多経路多単位系モデルと Greco モデルの比較. 日本麻酔科学会第54回学術集会. 2007年6月1日. 札幌市
6. Yoshiroh Kaminoh, Steven E. Kern, Talmage D. Egan, Hiroshi Kamaya. Synergic Interactions of Anesthetics: Neural Network Model vs. Greco Model. American Society of Anesthesiologist 2006 Annual Meeting. 2006年10月17日. Chicago, IL USA
7. 上農喜朗, 増井健一, 多田羅恒雄, 太城力良, Hiroshi Kamaya. 日本麻酔科学会第53回学術集会. 2006年6月2日, 神戸市

6. 研究組織

(1) 研究代表者

上農 喜朗 (KAMINOH YOSHIROH)  
兵庫医科大学・医学部・教授  
研究者番号: 30289061

(2) 研究分担者

太城 力良 (TASHIRO CHIKARA)  
兵庫医科大学・医学部・教授  
研究者番号: 20107061

多田羅 恒雄 (TATARA TSUNEO)  
兵庫医科大学・医学部・准教授  
研究者番号: 30207039