

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 6 月 14 日現在

機関番号：34519

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009 ～ 2011

課題番号：21591991

研究課題名（和文） 麻酔薬相互作用の神経ネットワーク並行回路近似による解析

研究課題名（英文） Characterizing pharmacodynamic interactions of anesthetics on parallel/serial neural circuit model

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（和文）：

従来麻酔薬の投与量・時期・方法は麻酔科医の経験により調節されてきた。本研究は神経伝達の並行回路モデルから薬物相互作用を予測し、安全で適切な麻酔薬の使用に関する意思決定をサポートすることを目的としている。並行回路の解析から相加的相互作用は作用機序がまったく同一の薬物の組み合わせのみでみられることが予想されるが、分子レベルでの作用が異なる薬物の組み合わせでも臨床的に相加的相互作用と判断される条件が存在することを示した。

研究成果の概要（英文）：

Producing the anesthetic state is at least a two drug process typically consisting of a hypnotic and an opioid. Models that adequately characterize pharmacodynamic drug interactions are important to understanding anesthetic behavior. We proposed the parallel/serial neural circuit model and characterized its mathematical behavior. The model predicted that the additive interaction occurred only when the mechanism of anesthetics were identical. Some combination of anesthetics showed additive, even though their potencies on molecular level were different. We showed the condition required for the clinically additive interaction using the parallel/serial circuit model.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	700,000	210,000	910,000
2010年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2011年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

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
並列回路、薬力学、薬物動態

1. 研究開始当初の背景

臨床において麻酔を行う場合、複数の麻酔関連薬物を同時に使用して麻酔に必要な効果を与えている。従来、薬物の組み合わせや投与のタイミングは、臨床医の経験と勘によって調整されることが多かった。近年、薬物動態と薬力学（とくに使用薬物の相互作用）を予測することで、麻酔薬の使用量と副作用を最小限にとどめ、麻酔に必要な効果を最大限に達成する試みが行われている。

我々は神経ネットワークを並行回路として近似し、麻酔薬をその阻害因子として作用させる理論を「多経路多単位系モデル (ournal of Anesthesia 2004 18; 94-9, Multi-Unit and Multi-Path System Model, 以下 MUMPS モデル)」(兵庫医科大学医学会雑誌 2008; 33:61-66)として提唱してきた。本研究はこのモデルの妥当性を証明し臨床応用することを目的とする

(1) 研究の学術的背景

研究代表者は従来から、麻酔作用機序の研究を行ってきた (Biochim. Biophys. Acta, 943, 522-530, 1988, Biochim. Biophys. Acta, 943, 215-220, 1988, Biochim. Biophys. Acta, 946, 337-344, 1989, Biochim. Biophys. Acta, 987, 63-68, 1989)。多くの研究者の努力にも関わらず、未だ麻酔作用機序が解明されない最大の理由が、臨床の麻酔現象と分子レベルの麻酔薬の作用の乖離にあるという結論に至った。この問題を解決するため、麻酔に関係した神経ネットワークを並行回路で近似した。麻酔薬をその情報伝達の阻害因子として作用させ、系全体の情報伝達の確率を数学的に記述するモデルを提唱した (麻酔の MUMPS モデル: Journal of Anesthesia 2004 18; 94-99)。

このモデルから、加齢による吸入麻酔薬の力価の変化や、脊椎・脳分離還流実験における吸入麻酔薬の力価の変化を説明することができた。さらに、このモデルに複数の薬物を同時に作用させた時、様々な様式の薬物相互作用が数学的に再現されることを示した (兵庫医科大学医学会雑誌 2008; 33:61-66)。

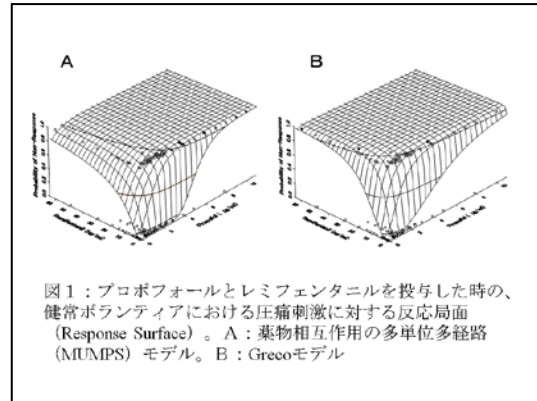
従来、薬物相互作用は経験的なモデル (Greco モデル、Minto モデルなど) を用いて解析されてきたが、本研究の主題である「薬物相互作用の MUMPS モデル」は、薬物相互作用が見られる原因が神経ネットワークの構造にあることを示し、その構造の違いにより相互作用の様式が異なることを数学的に示した画期的なモデルであり、他に例を見ない。

これまでの研究で、①「薬物相互作用の

MUMPS モデル」が Greco モデルとほぼ同等の再現性を有すること (図 1 参照)

(Anesthesiology 2006; 105: A1200) ②単独薬物の濃度-反応曲線から 2 つの薬物の相互作用が予測できる可能性があること

(Anesthesiology 2008; 109 A1468) を示した。今後、普遍的にこれらの事柄が達成されることを証明することが必要である。



(2) 特色と意義

薬物相互作用を単一の式で理論的に説明したモデルはこれまでになかった。薬物相互作用を「MUMPS モデル」で説明することができれば、薬物相互作用の理論的解析が可能になり、未知の薬物の相互作用や多数の薬物を使用した時の相互作用の予想が可能になる。これによっていろいろな場面 (麻酔導入、手術開始、顕微鏡下の麻酔維持、麻酔覚醒、術後鎮痛) ごとに、最も適した麻酔薬の組み合わせを選択し、適切な麻酔深度を維持するための指針を示すことができる。

さらに、麻酔作用機序における神経ネットワークの寄与の重要性を示すことで、麻酔作用機序において一つの結論を得ることができ、医学の一つの命題が解決する端緒となる。

2. 研究の目的

以下の二つのことを目的として研究を行った。

(1) 臨床的に相加的相互作用と判断される条件の検討

Eger らは (Anesth Analg 2008; 107: 479-85)、いろいろな麻酔関連薬の組み合わせによる薬物の相互作用様式を検討し、ほとんどの吸入麻酔薬の組み合わせでは Total MAC の誤差が 10% 以内に納まり、臨床上相加的相互作用を示すと報告した。注目すべき点としてベンゼンの NMDA レセプターに対する阻害作用が特異的に強いにもかかわらず、そのような特異性を有しないサイクロプロパンとの相互作用が前述の臨床的基準での相加的相互作用に適合することを示した。

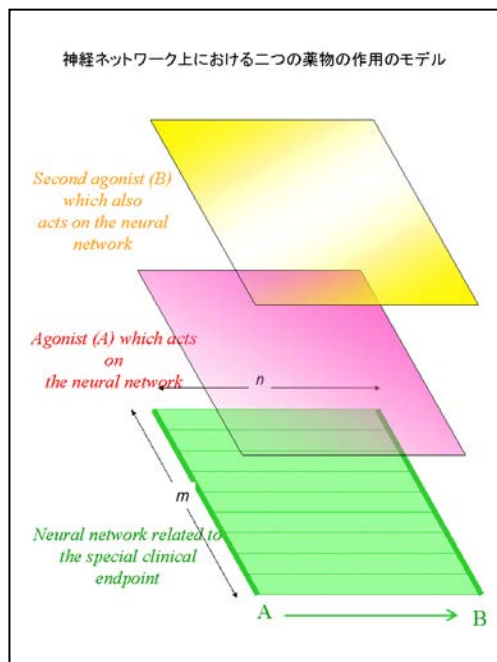
MUMPS モデルを阻害因子だけでなく、促進因子まで含んだ理論に拡大し、数学的に相加的相互作用を示す条件を検討し、前述の臨床的基準で相加的相互作用と判断される条件と矛盾がないかどうかを検討する。

(2) 異なるエンドポイントに対する薬物相互作用を視覚的に表現する方法の検討
既知の薬物の組み合わせの異なるエンドポイントに対する薬物相互作用を検討する。これによって、適切な麻酔深度や安全で円滑な麻酔導入・覚醒の手順を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 臨床的に相加的相互作用と判断される条件の検討

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。



このモデルから 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

$$X = \exp\left(\sum_{i=1}^m \ln\left(1 - \exp\left(\sum_{j=1}^{n_j} \ln\left(\frac{1}{1 + \theta_{i,j}^A \times V^A + \theta_{i,j}^B \times V^B}\right)\right)\right)\right)$$

ここで V^k は薬剤 k の 50% 効果濃度（単独で反応確率 X が 0.5 となる濃度）を 1 とした時の比濃度、 $\theta_{i,j}^k$ は薬剤 k の i 番目の伝達経路の j 番目の伝達単位における作用強度の強さである。

$$\theta_{i,j}^k = \frac{EC_{50}^{system,k}}{EC_{50}^{unit,k}} \quad (k = A \text{ or } B)$$

以上の式を用いて理論的相加的相互作用の臨床上の相加的相互作用との対比を行う

(2) 異なるエンドポイントに対する薬物相互作用を視覚的に表現する方法の検討

① 臨床で用いている患者監視装置・麻酔器を用いて高機能患者シミュレータに対して麻酔管理を行うことができる疑似手術室環境を設定する。

② 麻酔管理を行い、その時の薬物濃度に関する情報を自動麻酔記録装置に組み込んだ薬物動態ソフトにより推定する。

③ 異なるエンドポイントに対する薬物相互作用をグラフィカルに提示し、それによる麻酔管理の意思決定に対する効果を検討する。

4. 研究成果

(1) 臨床的に相加的相互作用と判断される条件の検討

① MUMPS モデルで相加的相互作用を示すための条件
全ての i と j の組み合わせで $\theta_{i,j}^A = \theta_{i,j}^B = \theta_{i,j}^{common}$ が成り立つとき

$$X = \exp\left(\sum_{i=1}^m \ln\left(1 - \exp\left(\sum_{j=1}^{n_j} \ln\left(\frac{1}{1 + \theta_{i,j}^{common} \times (V^A + V^B)}\right)\right)\right)\right)$$

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

② 臨床上の相加的相互作用を示すための条件の検討

20 の伝達単位からなる 200 の伝達単位からなる MUMPS モデルにおいて第一の薬剤はすべての伝達単位に対して同じ作用強度を有し、第二の薬剤は作用強度が異なる二種類 (θ^{second_L} と θ^{second_H}) の伝達単位があると仮定すると反応確率は次のようになる

$$X = \left\{1 - \left(\frac{1}{1 + \theta^{first} \times V^{first} + \theta^{second_L} \times V^{second}}\right)^{20}\right\}^{200 - n_H} \times \left\{1 - \left(\frac{1}{1 + \theta^{first} \times V^{first} + \theta^{second_H} \times V^{second}}\right)^{20}\right\}^{n_H}$$

ここで、 n_H は強い作用強度を有する伝達単位の数、 n_H は強い作用強度を有する伝達単位を含む伝達経路の数である。

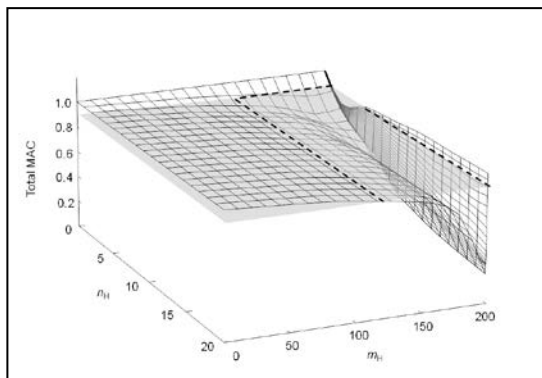
反応確率が 50%であるから $X=0.5$ 。また、Egerらの解析に準じて $V^{first}=V^{second}$ とすると $V^{first}+V^{second}=TotalMAC$ であるから

$$0.5 = \left\{ 1 - \left(\frac{1}{1 + (\theta^{first} + \theta^{second}_L) \times TotalMAC/2} \right)^{20} \right\}^{200 - m_H} \times \left\{ 1 - \left(\frac{1}{1 + (\theta^{first} + \theta^{second}_H) \times TotalMAC/2} \right)^{m_H} \times \left(\frac{1}{1 + (\theta^{first} + \theta^{second}_L) \times TotalMAC/2} \right)^{20 - m_H} \right\}^{m_H}$$

さらに、第二の薬剤の伝達部位における作用強度に 100 倍の差があると仮定して ($\theta^{second}_H = 100 \times \theta^{second}_L$) 以下の式を得た。

$$0.5 = \left\{ 1 - \left(\frac{1}{1 + (\theta^{first} + \theta^{second}_L) \times TotalMAC/2} \right)^{20} \right\}^{200 - m_H} \times \left\{ 1 - \left(\frac{1}{1 + (\theta^{first} + 100 \times \theta^{second}_L) \times TotalMAC/2} \right)^{m_H} \times \left(\frac{1}{1 + (\theta^{first} + \theta^{second}_L) \times TotalMAC/2} \right)^{20 - m_H} \right\}^{m_H}$$

この式を用いて、第二の薬剤の作用強度の強い伝達部位数 (n_H) と伝達経路数 (m_H) の組み合わせに対する反応の確率が 50%になるときの $V^{first}+V^{second}$ ($TotalMAC$) を計算し、図に示す。



図の中で、グレイで示した平面は $TotalMAC$ が 0.9 の面を示す。

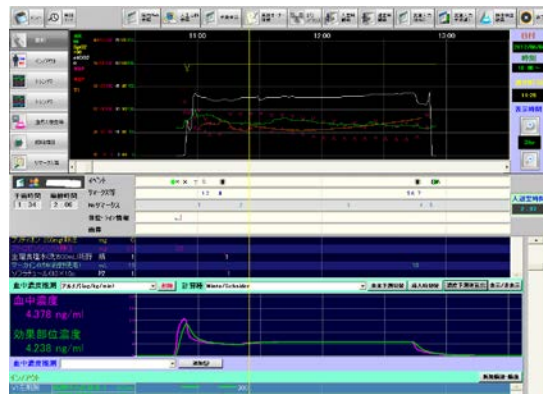
Egerらは 0.9 以上を臨床的な相加的相互作用として定義していることから、実験条件でも伝達経路数 (m_H) が 120 以下、または伝達単位数 (n_H) が 1 以下のとき、臨床上の相加的相互作用が予想されることが分かった。

したがって、数学的にはすべての伝達単位で作用強度が同一であることが相加的相互作用の条件であるが、临床上は限定した部分で作用強度が異なっても相加的相互作用と判断されることがあることが明らかになり、Egerらの報告はMUMPSモデルの例外とされないと考えられる。

(2)異なるエンドポイントに対する薬物相互作用を視覚的に表現する方法の検討

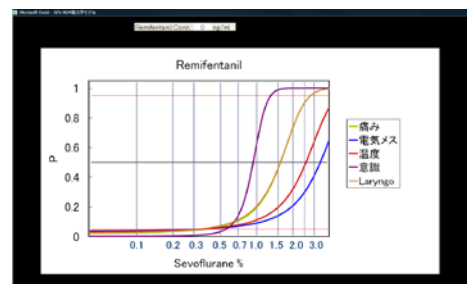
①実験管球の妥当性：疑似手術室において、実際の臨床で使用する麻酔器や周術期患者監視装置などの医療機器、気道管理デバイスなどの医療器具を用いて高機能患者シミュレータに医療行為を実施することができる。このような環境は医師・医学性などの教育訓練だけでなく、医療器具や技術の評価、意思決定のプロセスの評価などにも使用できる (下出典子, 大杉聡宏, 多田羅恒雄, 上農喜朗. シミュレータ教育の現状評価と将来麻酔シミュレーションの現状評価. 日本臨床麻酔学会誌 2011; 31:400-5, Komasa N, Atagi K, Ueki R, Nishi S, Kaminoh Y, Tashiro C. Comparison of optic laryngoscope Airtraq® and Miller laryngoscope for tracheal intubation during infant cardiopulmonary resuscitation. Resuscitation 2011;82:736-9)。

②薬物動態解析機能の装備：このような環境で使用している自動麻酔記録装置に薬物動態解析ソフトを装備した。



③薬物相互作用モデルの試作：被験者に模擬麻酔症例を提示し、麻酔管理を担当させた。その際、薬物動態モデルから推定した薬物濃度における圧痛・電気刺激・喉頭展開・鎮静の反応確率をグラフィカルに表示する試みを行った (図)。

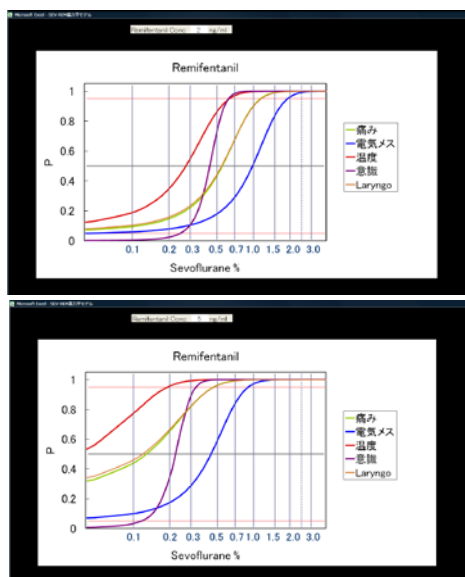
薬物相互作用のグラフィカル表示



セボフルラン濃度に対するいろいろなエンドポイントの確率をグラフで表示する。

鎮静は麻酔導入時の患者就眠と手術終了後の麻酔覚醒に関したエンドポイントである。圧痛と喉頭展開に対する反応は麻酔導入時の気道確保のための喉頭展開や手術中の通常の侵襲に関したエンドポイントである。電気刺激に対する反応は手術中の最大の侵襲（電気メス使用、開腹時の牽引など）に相当するエンドポイントと考えられる。

上部のレミフェンタニル濃度を変更することで、グラフの曲線が変化する(下図)。



④現在までの結果：現在までに自動麻酔記録装置に薬物動態モデル解析ソフトを実装し、薬力学モデルによる各エンドポイントの確率表示ソフトを試作した。しかし、これらのソフトが麻酔の意思決定に及ぼす影響に関する定量的な評価を行うための結果を得るまでには至っていない。本研究期間終了後も継続する予定である。

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)

[学会発表] (計2件)

1. Yoshiroh Kaminoh. Is the interaction of inhalation anesthetics additive? International Society for Anesthetic Pharmacology 2010. 2010年10月15日. San Diego, CA, USA
2. Yoshiroh Kaminoh. Parallel/series neural network model can explain anesthetic pharmacological interactions. Mechanisms of Anesthesia Conference 2010. 2010年6月15-18日. Toronto, Ontario, CANADA

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

なし

(3) 連携研究者

なし