#050★★☆☆ 2024.9.28/10.5 追加

数学とあわせて学ぶ薬物速度論（２）～数列、級数

数列は、例えば薬物速度論で反復投与時の血中濃度を表す式を得る際に用いられる。

（１） 等差数列、等比数列

ある規則に従って並ぶ数を数列という。最初の数値を初項といい、第 N 番目の数値を第 N 項という。N は無限代として考える場合もある。代表的な数列として等差数列と等比数列があり、等差数列は各項の数字の差が一定の場合であり、等比数列は各項の数字の比が一定の場合をいう。

(例 2-1)

等差数列の一般式：$a, a+d, a+2d, a+3d, \ldots., a+(n-1)\cdot d$ （a：初項、d：公差）

等比数列の一般式：$a, a\times r, a\times r^2, a\times r^3, \ldots., a\times r^{n-1}$ （a：初項、r：公比）

（いずれも第 n 項までを示した。初項に d, r は含まれていないので第 n 項の係数は n-1 になることに注意）

数列の和を「級数」という。等差数列について級数を求める式を整理した。

(例 2-2) 級数の一般式

$S = a_1 + a_2 + a_3 + a_4 + \cdots + a_n$ （a：初項、d：公差）

等差数列の場合

$S = a + (a+d) + (a+2d) + (a+3d) + \cdots + (a+(n-1)\cdot d) + (a+(n-1)\cdot d)$

各項の順を逆にすると、

$S = (a+(n-1)\cdot d) + (a+(n-1)\cdot d) + \cdots + (a+3d) + (a+2d) + (a+d) + a$

各項ごとの和が $2a + (n-1)\times d$ で、全部で n 項あるので、これらを足すと、

$2S = 2a\times n + (n-1)\times d\times n$ となり、

$$S = \frac{2n\times a + n\times(n-1)\times d}{2}$$

となる。

元の数列を $S = a_0 + a_1 + a_2 + a_3 + a_4 + \cdots + a_n$ と初項を添字 0 から初めて全部で $n+1$ 項とする表記もあり、この場合は

$$S = \frac{2(n+1)\times a + n\times(n+1)\times d}{2}$$

となる。なお $d = 0$ のときは項数を考慮して $S = n\times a$ あるいは $S = (n+1)\times a$ となる。

等比数列について級数を求める式を整理した。

（例 2-3）等比級数

$$S = a + a \times r + a \times r^2 + a \times r^3 + \cdots. + a \times r^{n-1}$$

$r \neq 1$ として、両辺に $(1-r)$ を掛けると、

$$(1-r) \times S = a + a \times r + a \times r^2 + a \times r^3 + \cdots. + a \times r^{n-1}$$
$$-(a \times r + a \times r^2 + a \times r^3 + \cdots. + a \times r^{n-1} + a \times r^n)$$

$(1-r) \times S = a \times (1 - r^n)$ となり、

$$S = \frac{a \times (1 - r^n)}{1 - r}$$

となる。

元の数列を $S = a_0 + a_1 + a_2 + a_3 + a_4 + \cdots + a_n$ と初項を添え字 0 から初めて全部で $n+1$ 項とする表記もあり、この場合は

$$S = \frac{a \times (1 - r^{n+1})}{1 - r}$$

となる。なお $r = 1$ のときは項数を考慮して $S = n \times a$ あるいは $S = (n+1) \times a$ となる。

（２） 反復投与式

等差数列、等差級数は薬物速度論では反復投与時の血中濃度を表す式を導く際に利用される。静脈内瞬時投与 1-コンパートメントモデルの場合を示す。

単回（初回）投与時の血中濃度推移は、Dose：投与量、Vd：分布容積、CL：クリアランス、ke：消失速度定数（=CL/Vd）として、

$$Cp(t) = \frac{Dose}{Vd} \cdot exp\left(-\frac{CL}{Vd} \cdot t\right) = \frac{Dose}{Vd} \cdot exp(-ke \cdot t)$$

となる。2 回目投与では投与開始時刻が初回から投与間隔（τ）分だけ遅れるので、2 回目投与時からの時刻（2 回目投与時の時刻を 0 としてそこからの時刻）を t とすると初回からの時間は $t + \tau$ となり、血中濃度は次のようになる。

$$Cp(t) = \frac{Dose}{Vd} \cdot exp\left(-\frac{CL}{Vd} \cdot (t + \tau)\right)$$

さらに n 回目投与では次のようになる。

$$Cp(t) = \frac{Dose}{Vd} \cdot exp\left(-\frac{CL}{Vd} \cdot \{t + (n-1) \times \tau\}\right)$$

反復投与後の血中濃度推移はこれらの和となり（t は各回目投与時からの時刻）整理すると、

$$Cp(t) = \frac{Dose}{Vd} \cdot exp\left(-\frac{CL}{Vd} \cdot \{t + (t + \tau) + (t + 2\tau) + (t + 3\tau) + \cdots + (t + (n-1)\tau)\}\right)$$

{⬚} 内は初項 t、公差 τ、項数 n の等差級数の形で、$exp(-CL/Vd \cdot t)$ の項からみると、初項 $exp(-CL/Vd \cdot t)$、公比$exp(-CL/Vd \cdot \tau)$、項数 n の等比級数となる。

級数を計算すると、n 回目投与後の初回からの蓄積を考慮した血中濃度は、

$$Cp(t) = \frac{Dose}{Vd} \cdot exp\left(-\frac{CL}{Vd} \cdot t\right) \cdot \frac{exp\left(-\frac{CL}{Vd} \cdot n \cdot \tau\right)}{1 - exp\left(-\frac{CL}{Vd} \cdot \tau\right)} = \frac{Dose}{Vd} \cdot exp(-ke \cdot t) \cdot \frac{exp(-n \cdot ke \cdot \tau)}{1 - exp(-ke \cdot \tau)}$$

となる t と τ を混乱しないように注意する。

投与間隔が一定で反復投与を繰り返したとき定常状態（Steady State、SS）となり、これは $n \to \infty$ とした場合なので、定常状態での血中濃度を表す式は、

$$Cp(t) = \frac{Dose}{Vd} \cdot exp(-ke \cdot t) \frac{1}{1 - exp(-ke \cdot \tau)}$$

で得られ、初回投与時の式と比べて、

$$R = \frac{1}{1 - exp(-ke \cdot \tau)}$$

だけ大きくなる。

この R は蓄積係数（率）とよばれる。反復投与期間中に体内動態が変わらない（線形性が保たれる）場合、反復投与後の定常状態では血中濃度推移、Cmax、トラフ値、AUC(∞)などの血中濃度に関係する数値は初回投与時と比べて R 倍大きくなる。

なお、次のとおり初回投与時の AUC(0-∞）と定常状態での AUC(0-τ）は等しくなる。

初回投与時の AUC(0-∞）：

$$AUC = \int_0^\infty \frac{Dose}{Vd} \cdot exp(-ke \cdot t)\, dt = \frac{Dose}{Vd} \cdot \left[-\frac{1}{ke} \cdot exp(-ke \cdot t)\right]_0^\infty = \frac{Dose}{Vd} \cdot -\frac{1}{ke} \cdot (0 - 1) = \frac{Dose}{Vd \cdot ke} = \frac{Dose}{CL}$$

定常状態での AUC(0-τ）：

$$AUC = \int_0^\tau \frac{Dose}{Vd} \cdot \frac{exp(-ke \cdot t)}{1 - exp(-ke \cdot \tau)} dt = \frac{Dose}{Vd} \cdot \frac{1}{1 - exp(-ke \cdot \tau)} \cdot \left[-\frac{1}{ke} \cdot exp(-ke \cdot t)\right]_0^\tau$$

$$= \frac{Dose}{Vd} \cdot \frac{1}{1 - exp(-ke \cdot \tau)} \cdot \left(-\frac{1}{ke}\right) \cdot (exp(-ke \cdot \tau) - 1) = \frac{Dose}{Vd \cdot ke} = \frac{Dose}{CL}$$

（定常状態までの）到達率を定義し変形すると、

$$1 - exp(-n \cdot ke \cdot \tau) = 1 - exp\left(-\frac{ln(2)}{t_{1/2}} \cdot n \cdot \tau\right)$$

ここで、$n \cdot \tau = T$ （初回投与からの投与時間）とすると、$exp\big(-ln(2)\big) = 1/2$ なので、

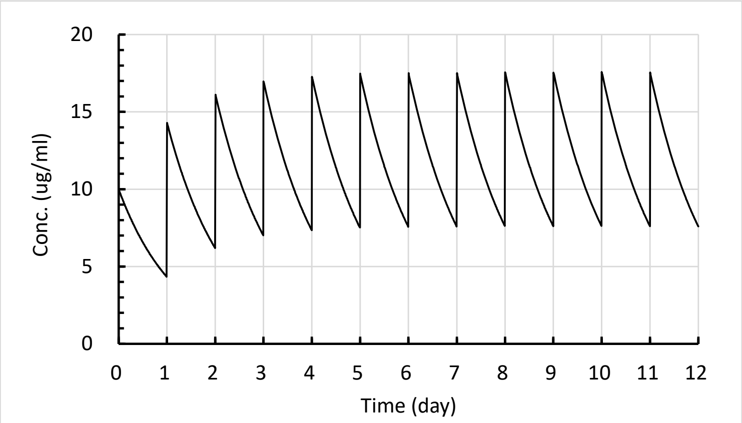
$$= 1 - exp\left(-\frac{ln(2)}{t_{1/2}} \cdot T\right) = 1 - exp\big(-ln(2)\big)^{\frac{T}{t_{1/2}}} = 1 - \left(\frac{1}{2}\right)^{\frac{T}{t_{1/2}}}$$

一般に半減期の 5 倍の時間が経てば定常状態に近似できるとされる。つまり、$T/t_{1/2} = 5$ のとき、

$$1 - \left(\frac{1}{2}\right)^5 = 0.969$$

となり、ほぼ 100%定常状態に「到達」したと判断できる。

反復投与時の血中濃度のシミュレーション例を図に示した。投与量：100mg、CL=0.35 L/hr、Vd=10 L、τ =24hr とした。このとき消失半減期は 19.8 hr となる。図を見ると、初回投与時と比べて 2 回目投与以降はだんだんと濃度が上昇していくが、あるところでほぼ一定の値となる定常状態に近づくことがわかる。



このとき半減期の 5 倍は 99 時間（=4.1 日）なので投与 4 日目にはほぼ定常状態に達していると判断する。ただし、反復投与の途中で動態が変化する、あるいは飽和過程があって血中濃度の値によって消失が変化する場合にはこの前提は成り立たない。

以上