#049★★☆☆ 2024.9.20

数学とあわせて学ぶ薬物速度論（１）～指数・対数関数と微分・積分

薬物速度論、薬物動態解析には数式の扱いが必要になる。数式への深い理解がなくても解析ソフトウェアを使えたりするので実務的には問題ないかもしれないが、研究につなげるのであれば、きちんと数学とあわせて薬物速度論を理解することが大切である。必要な数学的知識はほぼ高校で習う数学の基本公式さえ理解していればよい。既に#028 で指数・対数関数について整理し、また#021, #022, #026, #027 で薬物速度論についても触れているが、今一度、指数・対数関数、数列と級数、微分と積分（簡単な微分方程式）の視点から薬物速度論モデルに注目してみる。まずは、指数・対数関数、微分・積分について薬物速度論での活用について触れる。

（１） 指数・対数関数

指数・対数関数は、薬学領域において特に物質の時間的な増減の変化（薬物の吸収と消失、放射能の減衰、反応物質の増加と減少など）の説明に用いられる。代表的な公式を次に示した。

(例 1-1)

$a > 0$、$b > 0$ ならば、$\sqrt{a}\sqrt{b} = \sqrt{ab}$、$\sqrt{a}/\sqrt{b} = \sqrt{a/b}$、$\left(\sqrt[n]{a}\right)^m = a^{\frac{m}{n}}$

例えば、$x^3 = 8$ のとき $x = 8^{\frac{1}{3}}$ のように表記できる。

平方根や n 乗根を指数表記する例であり、右肩にある「指数」が分数になっても正しく取り扱えると便利である。指数部分は負の数になることもある。

(例 1-2)

$a^0 = 1$、$a^{-n} = 1/a^n$（$a \neq 0$）、$a^m \times a^n = a^{m+n}$、$a^m \div a^n = a^{m-n}$、$(a^m)^n = a^{m\times n}$

$a^{-1} = 1/a$ と、指数の -1 は逆数を意味するので、指数が負の場合には分子にあった指数関数が分母に移る。指数関数の掛け算は指数を足し合わせて表記、指数関数の割り算は指数を引き算して表記、二重の指数は指数を掛け合わせて表記、となる。例えば次のとおり。

$a^{-3} = 1/a^3$（$a \neq 0$）、$a^2 \times a^3 = a^5$、$a^5 \div a^3 = a^2$、$(a^2)^3 = a^6$

（練習問題）$a^5 \times a^{-2} \times (b^3)^{-2}$ を、指数を用いない形で表しなさい。

（答）$a^3 \times b^{-6} = a \times a \times a \div (b \times b \times b \times b \times b \times b)$

対数関数について整理する。

（例 1-3）

$log_a 1 = 0$（$a > 0$）、$log_a M + log_a N = log_a(MN)$、$log_a M - log_a N = log_a(M/N)$

$log_a M^p = p \times log_a M$、$log_a M = log_b M / log_b a$ （底の変換）

特に底が 10 のとき常用対数、底が e のとき自然対数

指数関数と類似した規則性がある。この例で a や b に当たる数字は「底」とよばれ、通常は 10 か e（ネイピア数とよばれ 2.71828183 と続く数）で、10 の場合は常用対数、e の場合は自然対数とよばれ、薬物速度論では後者がよく用いられる。常用対数は $log_{10} x$ などと底が 10 であることを明記して示されることが多いが、単に $log\,x$ とだけ表示されてる場合には常用対数の場合と自然対数の場合もあるので前後関係からどちらの意味かをきちんと理解すると間違いない。同様に自然対数は $ln\,x$ と表すが $log\,x$ が自然対数である場合もあるので注意する。

（練習問題）$ln\,2 = 0.693$、$ln\,3 = 1.10$、$ln\,5 = 1.61$とするとき、$ln\,180$を少数で表しなさい。

（答）180=2×2×3×3×5 なので、

$ln\,180 = ln\,2^2 + ln\,3^2 + ln\,5 = 2 \times ln\,2 + 2 \times ln\,3 + ln\,5 = 5.196$

（２） 指数・対数関数の微分、積分

主な公式を整理する。

（例 1-4）

$(log_e x)' = 1/x$、$(x^a)' = a x^{a-1}$、$(e^x)' = e^x$

$$\int x^a dx = \frac{1}{a+1} x^{a+1} + C$$

$$\int \frac{1}{x} dx = ln|x| + C$$

（Cは積分定数）

薬物速度論で用いられるコンパートメントモデルなどの数学モデルでは、生体と薬物の動きとの関係について物質収支式を立てることから始まる。物質収支式は、体内薬物量（ここでは x とする）の時間的な変化を微分式 dx/dt と表す。この微分を解くことで x の時間的変化 $x(t)$ を得る。

実際の業務で微分方程式を解いたり、解き方を覚えたりする必要はなく必要に迫られたときに微分方程式やその解法について参考書で勉強をすれば十分だと思う。必要なことは、薬物速度論に限らずサイエンスすべての背景にはこういった数学の基本が使われていることを知り、数式に対して親しみを持つことだと思う。

（３） 薬物動態解析でよく用いる微分方程式

微分方程式の例とその解を示す。

（例1-5） 一次減衰関数 （例：線形静脈内瞬時投与線形 1-コンパートメントモデル）

物質収支式は

$dx/dt=-k\cdot x$ （初期条件 $x(0)=x_0$）となりこれを解いてみる。

$dx/dt=-k\cdot x$ を変数分離すると $dx/x=-k\cdot dt$ となり、

（例 1-4）3 行目の式を用いて両辺を積分すると

$ln|x|+C=-k\cdot t$ 、移項して $ln|x|=-k\cdot t-C$ となる。

指数関数と対数関数との関係から、$e(ln|x|)=|x|$ なので、

$|x|=e(-k\cdot t-C)=e^{-kt}\times e^{-C}=x_0\times e^{-kt}$ 。ここで e^{-C} は定数なので x_0 と置いた。

通常血中薬物量は非負数なので、得られる血中薬物量の時間的変化を示す式は、

$x=x_0\cdot e^{-kt}$ となる。

薬物量は直接測定できず濃度として得られるので、薬物速度論で用いる「分布容積（Distribution Volume, Vd)」を用いて、血中濃度（Plasma Concentration, C_p）を表す式は、

$$C_p=\frac{Dose}{Vd}\cdot e^{-kt}$$

となる。（$Dose$ は投与量）

注意したいポイントを整理した。

・薬物速度論モデルでは分布容積（Vd)などのパラメータを組み込む工夫が必要。

・上式で k は一次消失速度定数と定義される。

・経口投与時のモデルや持続点滴時のモデルなど、医療現場での投与経路に合わせた式を用いる。

経口投与時のモデル式（一次吸収のあるモデル）例を示す。

（例1-6） 逐次関数（例：線形経口投与 1-コンパートメントモデル）

ふたつの微分方程式による連立微分方程式を解く必要があるが、解法は容易ではない。

$dx_1/dt=-k_1\cdot x_1$ （初期条件 $x_1(0)=D$） → $x_1=D\cdot e^{-kt}$

$dx_2/dt=k_1\cdot x_1-k_2\cdot x_2$ （初期条件 $x_2(0)=0$ →

$$x_2=\frac{D\cdot k_1}{k_1-k_2}(e^{-k_2t}-e^{-k_1t})$$

k_1 は一次吸収速度定数（k_a)、k_2 は一次消失速度定数（k_e）と定義される。

実際に経口投与モデルとして用いる場合には、バイオアベイラビリティ（F)、分布容積（Vd)、吸収時のラグタイム（T_{lag}）などを組み込む工夫が必要である。組み込んだ式の例を示す。

$$Cp=\frac{Dose\cdot F\cdot k_a}{Vd(k_a-k_e)}\left(e^{-k_e(t-T_{lag})}-e^{-k_a(t-T_{lag})}\right)$$

（４）　コンパートメントモデルと薬物動態パラメータ

静脈内瞬時投与での血中濃度を表す式は次のようであった。

$$C_p = \frac{Dose}{Vd} \cdot e^{-kt}$$

また、経口投与時は次のようであった。

$$Cp = \frac{Dose \cdot F \cdot k_a}{Vd(k_a - k_e)} \left(e^{-k_e(t-T_{lag})} - e^{-k_a(t-T_{lag})} \right)$$

よく用いられる薬物動態パラメータとして、血中濃度曲線下面積（Area Under Curve; AUC）、最大血中濃度（Cmax）、そのときの投与後時間（Tmax）、などがある。単回投与の場合、AUC は投与開始から無限時間までの血中濃度曲線下面積となるので次式が導出できる。

静脈内瞬時投与の場合次のようになる。なお、$Vd \cdot k = CL$ と定義されているので利用した。

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

経口投与の場合次のようになる。式を見やすくするためラグタイムなないものとした。

$$AUC = \int_0^\infty \frac{Dose \cdot F \cdot k_a}{Vd(k_a - k_e)}(e^{-k_e t} - e^{-k_a t})\,dt = \frac{Dose \cdot F \cdot k_a}{Vd(k_a - k_e)}\int_0^\infty (e^{-k_e t} - e^{-k_a t})\,dt$$

$$= \frac{Dose \cdot F \cdot k_a}{Vd(k_a - k_e)}\left[-\frac{1}{k_e}e^{-k_e t} + \frac{1}{k_a}e^{-k_a t}\right]_0^\infty = \frac{Dose \cdot F \cdot k_a}{Vd(k_a - k_e)} \cdot \left\{-\frac{1}{k_e} \cdot (0-1) + \frac{1}{k_a} \cdot (0-1)\right\}$$

$$= \frac{Dose \cdot F \cdot k_a}{Vd(k_a - k_e)} \cdot \left(\frac{1}{k_e} - \frac{1}{k_a}\right) = \frac{Dose \cdot F \cdot k_a}{Vd(k_a - k_e)} \cdot \frac{k_a - k_e}{k_a \cdot k_e} = \frac{Dose \cdot F}{Vd \cdot k_e} \cdot \frac{Dose \cdot F}{CL}$$

となる。

Tmax は、血中濃度推移が最大値になるところ、すなわち経口投与モデルで $dCp/dt = 0$ としたときの t の値である。モデル式を微分してみると、

$$\left(\frac{Dose \cdot F \cdot k_a}{Vd(k_a - k_e)}(e^{-k_e t} - e^{-k_a t})\right)' = \frac{Dose \cdot F \cdot k_a}{Vd(k_a - k_e)}(-k_e \cdot e^{-k_e t} + k_a \cdot e^{-k_a t}) = 0$$

なので、

$-k_e \cdot e^{-k_e t} + k_a \cdot e^{-k_a t} = 0$ となり、整理すると、

$k_e \cdot e^{-k_e t} = k_a \cdot e^{-k_a t}$ より、$k_a/k_e = e^{-k_e t}/e^{-k_a t}$

両辺の対数値をとり、$ln(k_a/k_e) = lnk_a - lnk_e = -k_e t + k_a t = (k_a - k_e) \cdot t$

よって、

$$t = Tmax = \frac{lnk_a - lnk_e}{k_a - k_e}$$

となる。微分、積分の技法はそれほど難しくない。式の変形を順序立てて丁寧に式を導出することが深い理解につながる。

以上