

数学とあわせて学ぶ薬物速度論（４）～血糖調節系の数理（微分方程式、近似、ラプラス変換など）

厳密には薬物速度論ではないが、経口ブドウ糖負荷試験（OGTT、Oral Glucose Tolerance Test）時の血中グルコース濃度の解析について 1968 年に報告された論文をもとに整理した。この論文（EC. Gatewood, E Ackerman ら、Comput. Biomed. Res. 2, 1-14 (1968), 同 2, 15-27 (1968)、Phys. Med. Biol. 9(2), 203-213 (1964) など）に関する日本語が書籍「自然の数理と社会の数理～微分方程式で解析する II」（佐藤總夫、日本評論社（1987））の中で触れられているので詳細はそちらを参照するのがよいが、古い本なので入手困難かもしれない。この書籍には医薬領域に限定せずいろいろな自然現象を数式で表す試みが行われており、古い本ではあるが広く数式を学ぶのに適している。最近の本としては「自然の中の数学／上・下巻」（シュプリンガー数学リーディングス、訳本(2012)）など、いくつかの類似した書籍が販売されている。ここでは書籍の記載をもとに、モデル構築の考え方、微分方程式の立て方と近似の方法、さらにラプラス変換で得られる解をもとにした血中グルコース濃度推移のグラフの形状と高血糖症の診断への応用といった臨床的な点の記述に限定して整理した。

(1) OGTT（経口ブドウ糖負荷試験）

経口ブドウ糖負荷試験では、一晩絶食後の平常時の血中グルコース濃度（血糖値）を測定した後、一定量のブドウ糖を服用し経時的に血糖値を測定する。一定時間後（例えば投与 2 時間後）血糖値が既定の範囲内であれば「正常」、規定から外れていれば「高血糖症疑い」と診断する。今回紹介するモデルでは、定点での血糖値だけでなく血糖値の経時的な推移を説明することを目的にしている。

(2) OGTT 後の血糖値推移モデルの構築

血糖値（ここでは G と表す）は、それを下げようとするインシュリン等のホルモンと、それを上げようとするホルモンの作用やその他の作用のバランスにより定まると考え、これらの要因をすべて含めたときの総合的な作用要因としてホルモン濃度 H を定義する。このとき、 G と H は相互に関係しフィードバックの作用を与えながら血糖値を一定に保とうとする。OGTT によりブドウ糖を負荷した場合には一時的にそのバランスが崩れ、 G と H は変化しながらも一定値に戻ろうとする。今回示すモデル解析では、この戻り方のパターンを解析し診断基準の設定を試みている。

原著に示してある基本的なモデルから G 、 H の単位時間当たりの変化（微分）が次式で得られる。

$$\frac{dG}{dt} = f_1(G, H) + J(t)$$

$$\frac{dH}{dt} = f_2(G, H) + K(t)$$

ここで、 f_1 、 f_2 はいずれも変数 G 、 H の関数で、 J は OGTT により生体内で単位時間に増加するブドウ糖濃度、 K は体外から供与され生体内で単位時間に増加する H の濃度であるが今回は 0 とみなせる。

OGTT 開始前、すなわち $t=0$ での G 、 H の値をそれぞれ G_0 、 H_0 とすると、これらの値がその被験者で「一定濃度に保たれている状態」と考えられ、 G 、 H の変化を表す式においては次式となる。

$$f_1(G_0, H_0) = 0, f_2(G_0, H_0) = 0$$

微小時間 t の間に G, H が G_0, H_0 からそれぞれ g, h だけ変化したとき、

$$g = G - G_0, h = H - H_0$$

とおけるので次式に書き換えることができる。なお、 $K(t) = 0$ とした。

$$\frac{dg}{dt} = f_1(g + G_0, h + H_0) + J(t)$$

$$\frac{dh}{dt} = f_2(g + G_0, h + H_0)$$

この段階で関数 f_1, f_2 は一般的な式であってその形は定められていない。そこでテイラー展開により簡単な式に近似することを考える。

テイラー展開

関数 $f(x)$ が定数 a の近くで

$$f(x) = f(a) + f'(a)(x - a) + \frac{f''(a)}{2!}(x - a)^2 + \frac{f'''(a)}{3!}(x - a)^3 + \dots$$

とできるとき、これを関数 $f(x)$ の定数 a の周りのテイラー展開 (Taylor expansion) という。右辺第三項以降がほとんど無視できるとすると、次のように近似できる。

$$f(x) \cong f(a) + f'(a)(x - a)$$

今回の場合、変数が G と H の 2 つあるのでそれぞれの偏微分を考えることになる。上式のテイラー展開の式では変数が x のひとつのみなので、 $x = G_0 + g, a = G_0$ 、あるいは $x = H_0 + h, a = H_0$ 、と置き換えとわかりやすい。すると、 f_1, f_2 が点 (G_0, H_0) の近傍でテイラー展開できるとき、

$$f_1(G_0 + g, H_0 + h) = f_1(G_0, H_0) + \frac{\partial f_1}{\partial G}(G_0, H_0)g + \frac{\partial f_1}{\partial H}(G_0, H_0)h + \dots$$

$$f_2(G_0 + g, H_0 + h) = f_2(G_0, H_0) + \frac{\partial f_2}{\partial G}(G_0, H_0)g + \frac{\partial f_2}{\partial H}(G_0, H_0)h + \dots$$

となり、高次項を無視し、また前出のとおり $f_1(G_0, H_0) = 0, f_2(G_0, H_0) = 0$ なので、

$$\frac{dg}{dt} = \frac{\partial f_1}{\partial G}(G_0, H_0)g + \frac{\partial f_1}{\partial H}(G_0, H_0)h + J(t)$$

$$\frac{dh}{dt} = \frac{\partial f_2}{\partial G}(G_0, H_0)g + \frac{\partial f_2}{\partial H}(G_0, H_0)h$$

となる。

テイラー展開の前提は「定数 a の近くで」の展開なので、今回のモデルでは点 (G_0, H_0) の近傍、すなわち $(g, h) = (0, 0)$ の近傍だけで成立する近似となる。具体的には、OGTT 開始前の血糖値からの変化が「それほど大きくない」条件での近似である。

このようにテイラー展開は便利な近似法であるが、どのような場合でも一次式に近似して構わない訳ではなく、前提を無視すると近似誤差が大きくなり誤った判断をしてしまうので注意が必要である。

これらの式において、右辺の各微分係数の符号について考える。

$$\frac{\partial f_1}{\partial g}(G_0, H_0) : g \text{ が増えれば } g \text{ を減らそうとするので } \frac{dg}{dt} < 0 \text{ となり、この係数は負。}$$

$$\frac{\partial f_1}{\partial H}(G_0, H_0) : h \text{ が増えれば } g \text{ を減らそうとするので } \frac{dg}{dt} < 0 \text{ となり、この係数は負。}$$

$$\frac{\partial f_2}{\partial g}(G_0, H_0) : g \text{ が増えれば } h \text{ 増やそうとするので } \frac{dh}{dt} > 0 \text{ となり、この係数は正。}$$

$$\frac{\partial f_2}{\partial H}(G_0, H_0) : h \text{ が増えれば } h \text{ を減らそうとするので } \frac{dh}{dt} < 0 \text{ となり、この係数は負。}$$

以上のことから、各係数 m_i を正の数として見やすくすると次のようになる。

$$\frac{dg}{dt} = -m_1 \cdot g - m_2 \cdot h + J(t)$$

$$\frac{dh}{dt} = m_3 \cdot g - m_4 \cdot h$$

以上が基本となるモデル（微分方程式）の導出過程で次のように行列で表すこともできる。

$$\begin{bmatrix} g' \\ h' \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -m_1 & -m_2 \\ m_3 & -m_4 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} g \\ h \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} J \\ 0 \end{bmatrix}$$

書籍「自然の数理と社会の数理 微分方程式で解析する II」では、上記の連立微分方程式を解き、解を次のとおり示している。

$$G(t) = G_0 + \frac{R}{\omega} e^{-\alpha t} \cdot \sin(\omega t)$$

ここで、 $\alpha = (m_1 + m_4)/2$ 、 $\omega_0^2 = m_1 \cdot m_4 + m_2 \cdot m_3$ 、 $\omega^2 = \omega_0^2 - \alpha^2$ の関係がある。

R はブドウ糖投与量に関するパラメータ、 ω は周期を表すパラメータ、 α は減衰の速さに関するパラメータである。この書籍では更にラプラス変換を利用して解を得る手順も示してあるので以下に示す。

(3) ラプラス変換による解法

実際に測定できない h を式から消去する。構築した連立微分方程式を再掲する。

$$\frac{dg}{dt} = -m_1 \cdot g - m_2 \cdot h + J(t)$$

$$\frac{dh}{dt} = m_3 \cdot g - m_4 \cdot h$$

第一式を t で微分すると、

$$\frac{d^2g}{dt^2} = -m_1 \cdot \frac{dg}{dt} - m_2 \cdot \frac{dh}{dt} + \frac{J(t)}{dt}$$

となり、第二式を代入し、

$$\frac{d^2g}{dt^2} = -m_1 \cdot \frac{dg}{dt} - m_2 \cdot (m_3 \cdot g - m_4 \cdot h) + \frac{J(t)}{dt} = -m_1 \cdot \frac{dg}{dt} - m_2 \cdot m_3 \cdot g + m_2 m_4 \cdot h + \frac{J(t)}{dt}$$

今一度第一式より、

$$m_2 \cdot h = -\frac{dg}{dt} - m_1 \cdot g + J(t)$$

なので、

$$\frac{d^2g}{dt^2} = -m_1 \cdot \frac{dg}{dt} - m_2 \cdot m_3 \cdot g + m_4 \left(-\frac{dg}{dt} - m_1 \cdot g + J(t) \right) + \frac{J(t)}{dt}$$

整理して、

$$\frac{d^2g}{dt^2} = -(m_1 + m_4) \cdot \frac{dg}{dt} - (m_1 \cdot m_4 + m_2 \cdot m_3) \cdot g + m_4 \cdot J(t) + \frac{J(t)}{dt}$$

移行して整理すると、

$$\frac{d^2g}{dt^2} + (m_1 + m_4) \cdot \frac{dg}{dt} + (m_1 \cdot m_4 + m_2 \cdot m_3) \cdot g = m_4 \cdot J(t) + \frac{J(t)}{dt}$$

となる。

元の論文では、

$$m_4 \cdot J(t) + \frac{J(t)}{dt} = R \cdot \delta(t)$$

と近似している。ここで、R は $J(t)$ の最大値（ブドウ糖負荷量に依存する定数）、で $\delta(t)$ はデルタ関数とよばれ一般的な関数とは異なる特徴を持つ。ここでは詳細な説明はせずに「(薬物などの) 物質の瞬時投与を説明できる式」とだけ示しておく。例えば、静脈内瞬時投与（静注）時の血管内への投与、経口投与時の吸収部位への投与はデルタ関数を用いると以下のラプラス変換を用いる際に便利になる。

ラプラス変換を用いて $J(t)$ の解を求める。ラプラス変換は「時間次元での数式に対してラプラス変換という操作を行いラプラス次元の数式とし、その数式を簡略化した後に時間次元に戻して解を得る」方法であり、「対応表」を駆使することで微分方程式を解くことが平易になるなどの利点がある。ラプラス変換の定義や詳しい使い方については成書を参照。この記事シリーズでも取り扱っている（#31～#34）。

今回用いる対応表を示す。

表 ラプラス変換対応表（抜粋）

		時間次元 ($f(t)$)	ラプラス次元 ($\tilde{f}(s)$)
①	定数	1	1/s
②	一般の関数	$f(t)$	$\tilde{f}(s)$
③	定数倍、和・差	$a \cdot f(t)$	$a \cdot \tilde{f}(s)$
④	微分	$d \cdot f(t)/dt$	$s \cdot \tilde{f}(s) - f(0)$
⑤	二階微分	$d^2 \cdot f(t)/d^2t$	$s^2 \cdot \tilde{f}(s) - s \cdot f(0) - f'(0)$
⑥	指数関数	$\exp(-\alpha \cdot t)$	$1/(s + \alpha)$
⑦	デルタ関数	$\delta(t)$	1
⑧	時間遅れ	$f(t - a)$	$\exp(-a \cdot s) \cdot \tilde{f}(s)$
⑨	三角関数	$\sin(\omega \cdot t)$	$\omega/\{s^2 + \omega^2\}$
⑩	三角関数	$e^{-\alpha t} \cdot \sin(\omega \cdot t)$	$\omega/\{(s + \alpha)^2 + \omega^2\}$

ラプラス変換では、1) 時間次元の式から、2) 表を活用してラプラス次元の式を得て、3) ラプラス次元で式を整理して、4) 変換表を整理して時間次元に戻して（ラプラス逆変換）解を得る。

$$m_4 \cdot J(t) + \frac{J(t)}{dt} = R \cdot \delta(t)$$

について、初期条件 $J(0) = 0$ でラプラス変換すると（変換表を活用して）、

$$m_4 \cdot \tilde{J}(s) + s \cdot \tilde{J}(s) - J(0) = R, \quad J(0) = 0 \text{ より、} \tilde{J}(s) = R/(s + m_4) \text{ なので、}$$

$$J(t) = R \cdot \exp(-\alpha \cdot t)$$

となる。

これは、OGTT でブドウ糖を負荷、すなわち経口投与したときの吸収量を指数関数で表していることになり、一次吸収のある薬物動態コンパートメントモデルにおける吸収部位から体内への薬物移行の式と同じで m_4 が吸収速度定数に相当する。

同様にして次の式をラプラス変換で解く。

$$\frac{d^2g}{dt^2} + (m_1 + m_4) \cdot \frac{dg}{dt} + (m_1 \cdot m_4 + m_2 \cdot m_3) \cdot g = R \cdot \delta(t)$$

はじめに、

$$\alpha = (m_1 + m_4)/2, \quad \omega_0^2 = m_1 \cdot m_4 + m_2 \cdot m_3, \quad \omega^2 = \omega_0^2 - \alpha^2 \text{ で置き換えておくと、}$$

$$\frac{d^2g}{dt^2} + 2 \cdot \alpha \cdot \frac{dg}{dt} + \omega_0^2 \cdot g = R \cdot \delta(t)$$

$$g(0) = 0, \quad g'(0) = R \text{ より、}$$

$$s^2 \cdot \tilde{g}(s) - s \cdot g(0) - g'(0) + 2\alpha \cdot s \cdot \tilde{g}(s) - g(0) + \omega_0^2 \cdot \tilde{g}(s) = R$$

$$s^2 \cdot \tilde{g}(s) + 2\alpha \cdot s \cdot \tilde{g}(s) + \omega_0^2 \cdot \tilde{g}(s) = R$$

ここで、 $\omega^2 = \omega_0^2 - \alpha^2$ を考慮して、

$$\tilde{g}(s) = \frac{R}{s^2 + 2\alpha s + \omega_0^2} = \frac{R}{(s + \alpha)^2 + \omega_0^2 - \alpha^2} = \frac{R}{(s + \alpha)^2 + \omega^2} = \frac{R}{\omega} \frac{\omega}{(s + \alpha)^2 + \omega^2}$$

と整理でき、対応表⑩を利用して、解は $t = 0$ での値である G_0 を加えて、

$$g(t) = G_0 + \frac{R}{\omega} \exp^{-\alpha t} \cdot \sin(\omega \cdot t)$$

と得られる。

(4) 実際のデータで確認（モデル評価）

論文ではモデルを実際の血糖値経時的データにあてはめ、最小二乗法によりパラメータ値を求めている。3名の被験者から得られたパラメータ値を次表に転記した。

	G_0 (mg/100ml)	R/ω (mg/100ml)	α (/min $\times 10^3$)	ω (/min $\times 10^3$)	ω_0^2 (/min $\times 10^3$)
A	67.8	100	13.9	41.5	1.92
B	78.7	1606	49.0	5.83	2.44
C	86.4	205	4.82	16.7	0.302

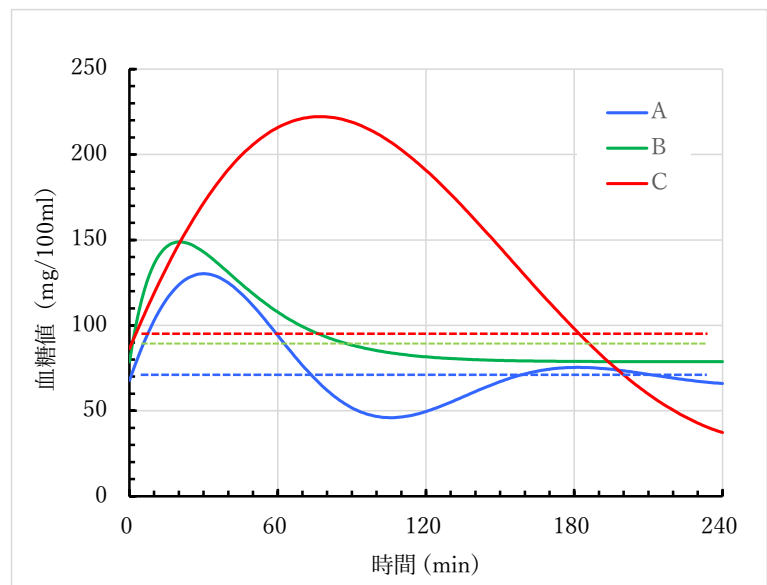
これらのパラメータ値をもとに、EXCELでグラフ化してみた。

A~Cは図の青(下)、緑(中)、赤(上)に相当する。図を見ると、青と緑は比較的早期にもとの血糖値(点線)に戻りつつあるが、赤は戻りが遅い。これは経時的推移の周期と関係しており、原著では ω_0^2 で説明できると考察されている。現実的には ω_0 は時間の逆数の単位なので、 $T = 2\pi/\omega_0$ で計算できる周期を求めると、A、B、Cそれぞれで2.4、2.1、6.0(hr)となる。筆者らは多くの被験者からのデータを解析して、

血糖制御正常被験者： $T < 4$ hr

軽度高血糖被験者： $T > 4$ hr

との診断の目安を提示している。実測値を説明するモデルを構築し経時的推移を説明した上で、さらに実用的な診断の目安を提唱したことは数学的側面だけでなく実用的(医学的)側面からも有益な研究だと思う。



以上、血糖調節系の血糖値推移のモデル解析を例に、モデル構築時の考え方、微分方程式の立て方、モデル解を得る上での近似の工夫、微分方程式の解き方(ラプラス変換の活用)、を順に整理した。近年では既に多くの解析プログラム(モジュール)が公開されておりその使い方を理解することが優先されているように感じるが、一方でその基本になる数学や統計の知識を正しく持つことも大切であり、そういった書籍や雑誌がたくさん世に出てほしいと思う。今回紹介した論文や書籍は40年弱も前の大学院生時代に読み込んだものであるが、今でもすべての内容を理解できていないことを改めて痛感した。まだまだ努力を続けたいと刺激を受けた。

以上