

時間遅れの方程式を用いた薬物動態の数値モデルに関する研究

お茶の水女子大学 人間文化創成科学研究科 理学専攻 数学コース
倉本結衣 (Yui KURAMOTO) *

概要

薬物動態学は、投与された薬物が体内で吸収・分布・代謝・排泄され、生体内から除去されるまでの過程を数理的に扱う学問である。薬物濃度の時間変化は微分方程式を用いた薬物動態モデルによって記述され、投与後の濃度推移の予測や適切な用法・用量設計に利用される。本研究では、代表的な薬物動態モデルの一つである 2-コンパートメントモデル [2], [3] を対象とする。生物学のシステムにおける薬物反応は、外部からの入力や刺激に対して必ずしも即座に生じるのではなく、薬物の動きには遅延 τ を伴う移動が存在することを考え、時間遅れの方程式を用いた薬物動態の数値モデルを考察し、平衡点やその安定性を考える。

1 導入

1.1 ホップ分岐

ホップ分岐とはパラメータを含む連立微分方程式において、パラメータの値を変化させたときに周期解が出現する分岐の一種である [1]。連立微分方程式が平衡点をもつ場合、パラメータの値が変化するにつれて、その平衡点は安定性を失う。平衡点が漸近安定であるとき、平衡点のまわりの線形化行列の固有値は左半平面に属する。具体的には、すべての固有値は負の実数であるか、または、実部が負の複素数である。ホップ分岐は、この平衡点の安定性が失われる臨界点において、線形化行列の固有値が虚軸を横断することによって特徴づけられる。

1.2 薬物動態モデル

図 1 に示す 2-コンパートメントモデル [2], [3] は、薬物の体内動態を記述しており、コンパートメント X を中心に、周辺コンパートメント Z (投与部位) および Y (周辺組織) との間で薬物の移動が行われる構造になっている。各コンパートメントの役割は以下の通りである：

- X : 中央コンパートメント。血中濃度を表し、薬物が代謝・排泄されたり、他のコンパートメントに分配される。
- Y : 末梢コンパートメント。組織などを表し、 X との間で薬物が出入りする。

* 本講演はお茶の水女子大学の久保隆徹氏との共同研究に基づく。E-mail: g2440604@edu.cc.ocha.ac.jp

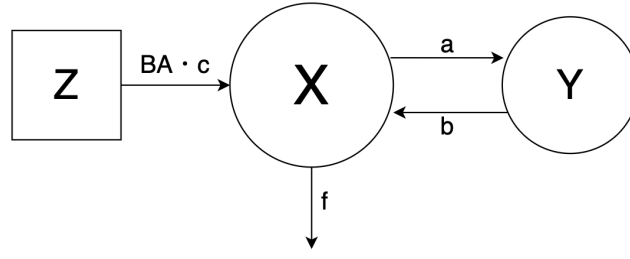


図 1: 2-コンパートメントモデル

- Z : 投与された薬物の起点 (例: 消化管や注射部位). ここから X への薬物が吸収される.

本研究では薬物の動きには遅延 τ を伴う移動が存在することを考える. これは生理的な吸収・分布の遅れを表現している. 各種パラメータは正である. また, 定数は以下のように定義される:

- BA : 投与された薬物が体内で吸収され全循環系に到達する割合 (Bioavailability, 生物学的利用率)
- V : 分布容積
- a : 中枢から末梢への分布移行速度定数
- b : 末梢から中枢への分布移行速度定数
- c : 消化管から血中への吸収速度定数
- f : 血中 (中枢) から体外へ薬物が除去される排泄速度定数

この構造に基づいて, 以下のような連立微分方程式が導出される:

$$\begin{cases} \frac{dX}{dt} = -(a + f)X(t - \tau_1) + \frac{b}{V}Y + \frac{BA \cdot c}{V}Z \\ \frac{dY}{dt} = aVX - bY(t - \tau_2) \\ \frac{dZ}{dt} = -cZ \end{cases} \quad (1)$$

以上より平衡点 $(X, Y, Z) = (0, 0, 0)$ を得る.

2 主定理

連立微分方程式 (1) において, 以下の定理が成り立つ.

定理 2.1 $\tau_1 = \tau_2 = \tau$ のとき, 次を満たす τ_* が存在する.

$0 \leq \tau < \tau_*$ ならば (1) の平衡点 $(0, 0, 0)$ は漸近安定であり, $\tau = \tau_*$ でホップ分岐する.

定理 2.2 $\tau_1 = 0, \tau_2 = \tau \neq 0$ のとき, 次を満たす τ_{**} が存在する.

$0 \leq \tau < \tau_{**}$ ならば (1) の平衡点 $(0, 0, 0)$ は漸近安定であり, とくに, $2(a + f)^2 - ab \geq 0$ のとき $\tau = \tau_{**}$ でホップ分岐する.

定理 2.3 $\tau_1 = \tau \neq 0, \tau_2 = 0$ のとき、次を満たす τ_{***} が存在する.

$0 \leq \tau < \tau_{***}$ ならば (1) の平衡点は $(0, 0, 0)$ は漸近安定であり、とくに、 $b \geq a$ のとき $\tau = \tau_{***}$ でホップ分岐する.

3 主定理の証明概略

3.1 主定理 2.1 の証明概略

この節で、主定理 2.1 について証明を与える. 主定理 2.2, 2.3 についても同様に導くことができる. まず (1) に対応する線形化問題の固有値と平衡点 $(0, 0, 0)$ の安定性を求める. (1) は以下のように表せる.

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} X \\ Y \\ Z \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 & \frac{b}{V} & \frac{BA \cdot c}{V} \\ aV & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -c \end{pmatrix} \begin{pmatrix} X \\ Y \\ Z \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} -(a+f) & 0 & 0 \\ 0 & -b & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} X(t-\tau) \\ Y(t-\tau) \\ Z(t-\tau) \end{pmatrix}$$

固有値を求めるために $\begin{pmatrix} X \\ Y \\ Z \end{pmatrix} = e^{\lambda t} \begin{pmatrix} X_0 \\ Y_0 \\ Z_0 \end{pmatrix}$ を代入して,

$$\lambda e^{\lambda t} \begin{pmatrix} X_0 \\ Y_0 \\ Z_0 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 & \frac{b}{V} & \frac{BA \cdot c}{V} \\ aV & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -c \end{pmatrix} e^{\lambda t} \begin{pmatrix} X_0 \\ Y_0 \\ Z_0 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} -(a+f) & 0 & 0 \\ 0 & -b & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix} e^{\lambda(t-\tau)} \begin{pmatrix} X_0 \\ Y_0 \\ Z_0 \end{pmatrix}$$

を得る.

これが $\begin{pmatrix} X_0 \\ Y_0 \\ Z_0 \end{pmatrix} \neq \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}$ なる解をもつためには,

$$\det \begin{pmatrix} \lambda + (a+f)e^{-\lambda\tau} & -\frac{b}{V} & -\frac{BA \cdot c}{V} \\ -aV & \lambda + be^{-\lambda\tau} & 0 \\ 0 & 0 & \lambda + c \end{pmatrix} = 0$$

でなければならない. そこでこれを解き, 整理すると

$$(\lambda + c)\{(\lambda + (a+f)e^{-\lambda\tau})(\lambda + be^{-\lambda\tau}) - ab\} = 0$$

となり,

$$\lambda + c = 0 \quad \text{または} \quad \lambda^2 + (a+b+f)\lambda e^{-\lambda\tau} + (a+f)be^{-2\lambda\tau} - ab = 0$$

を得る. $\lambda + c = 0$ からは $\lambda = -c$ が導かれるので平衡点の安定性を考えるためには,

$$\lambda^2 + (a+b+f)\lambda e^{-\lambda\tau} + (a+f)be^{-2\lambda\tau} - ab = 0 \quad (2)$$

を考えれば十分である.

はじめに、 $\tau = 0$ のときを考える。 $\tau = 0$ のとき、(2) に代入して、

$$\lambda^2 + (a + b + f)\lambda + bf = 0 \quad (3)$$

を得る。 $a + b + f > 0$, $bf > 0$ であるから固有値 λ の実部は負となり、(1) の平衡点 $(0, 0, 0)$ は漸近安定であることがわかる。

次に $\tau \neq 0$ において固有値と安定性を調べる。 $\tau = \tau_*$ のとき $\lambda = iw$ (ただし、 $w > 0$ とする) となる固有値をもつとする。そこで、(2) に $\lambda = iw$ を代入して、虚数解を考える。

$$-w^2 + (a + b + f)e^{-iw\tau}iw + (a + f)be^{-2iw\tau} - ab = 0$$

オイラーの公式を用いて式を整理し、実部・虚部を考えると

$$\begin{cases} w^2 + ab = (a + b + f)w \sin w\tau + (a + f)b \cos 2w\tau \\ 0 = (a + b + f)w \cos w\tau - (a + f)b \sin 2w\tau \end{cases} \quad (4)$$

を得る。

ここで、 $\{(a + b + f)w - 2(a + f)b \sin w\tau\} \cos w\tau = 0$ より $\cos w\tau \neq 0$, $\cos w\tau = 0$ に場合分けして考える。

(I) $\cos w\tau \neq 0$, つまり $w\tau \neq \frac{\pi}{2} + n\pi$ のとき

$$(a + b + f)w - 2(a + f)b \sin w\tau = 0$$

であるから、

$$\sin w\tau = \frac{(a + b + f)w}{2(a + f)b} \quad (5)$$

を得る。また、(4), (5) より式を整理して $w^2 = bf$ を得る。 $bf > 0$ より $w > 0$ となる w は存在することがわかる。よって $w = \sqrt{bf}$

(5) より、 τ について解いて

$$\tau = \frac{1}{\sqrt{bf}} \arcsin \left\{ \frac{(a + b + f)\sqrt{bf}}{2(a + f)b} \right\} \quad (6)$$

を得る。

(II) $\cos w\tau = 0$, つまり $w\tau = \frac{\pi}{2} + n\pi$ のとき、 $\sin w\tau = \pm 1$

$$w^2 + ab = \pm(a + b + f)w - (a + f)b$$

w の二次方程式を解き、 $w > 0$ より

$$w = \frac{(a + b + f) \pm \sqrt{(a + b + f)^2 - 4b(2a + f)}}{2}$$

を得る。したがって

$$\tau = \tau_{\pm} := \frac{(2n + 1)\pi}{(a + b + f) \pm \sqrt{(a + b + f)^2 - 4b(2a + f)}} \quad (7)$$

となることがわかる。

以上から固有値が虚軸にのるとしたら、 τ が (6) または、(7) を満たすとき、 $\lambda = iw$ となることが分かった。

次に τ の値が (6) または (7) 前後のときの λ の様子を調べるために $\frac{d}{d\tau}\lambda(\tau)$ を調べる。ただし、 τ が (7) を満たすときは、 $\tau_+ < \tau_-$ であるから $\tau = \tau_+$ 前後について考察する。

(2) の両辺を微分して $\frac{d}{d\tau}\lambda(\tau)$ について解くと

$$\frac{d}{d\tau}\lambda(\tau) = \frac{(a+b+f)\lambda^2(\tau)e^{-\lambda(\tau)\tau} + 2(a+f)b\lambda(\tau)e^{-2\lambda(\tau)\tau}}{\{2\lambda(\tau) + (a+b+f)e^{-\lambda(\tau)\tau} - (a+b+f)e^{-\lambda(\tau)\tau}\tau\lambda(\tau) - 2(a+f)b\tau e^{-2\lambda(\tau)\tau}\}}$$

を得、両辺の逆数をとって

$$\frac{1}{\frac{d}{d\tau}\lambda(\tau)} = \frac{2\lambda(\tau) + (a+b+f)e^{-\lambda(\tau)\tau}}{e^{-\lambda(\tau)\tau}\lambda(\tau)\{(a+b+f)\lambda(\tau) + 2(a+f)b e^{-\lambda(\tau)\tau}\}} - \frac{\tau}{\lambda(\tau)}$$

を得る。ここで、 $\lambda = iw$ を代入して式を整理すると

$$= \frac{\{-w^2(a+b+f)\cos w\tau + 2w(a+f)b\sin 2w\tau - i\{w^2(a+b+f)\sin w\tau + 2w(a+f)b\cos 2w\tau}\}}{w^4(a+b+f)^2 + 4w^2(a+f)^2b^2 - 4w^3(a+b+f)(a+f)b\sin w\tau} \\ \times \{2iw + (a+b+f)(\cos w\tau - i\sin w\tau)\} - \frac{\tau}{iw}$$

を得る。実部を取り出して

$$Re \frac{1}{\frac{d}{d\tau}\lambda(\tau)} = \frac{-w^2(a+b+f)^2 + 2w(a+f)b(a+b+f)\sin w\tau + 2w^3(a+b+f)\sin w\tau + 4w^2(a+f)b\cos 2w\tau}{w^4(a+b+f)^2 + 4w^2(a+f)^2b^2 - 4w^3(a+b+f)(a+f)b\sin w\tau} \quad (8)$$

を得る。ここから、 $\cos w\tau \neq 0$, $\cos w\tau = 0$ に場合分けして解析を進める。

(I) $\cos w\tau \neq 0$, $\sin w\tau = \frac{(a+b+f)w}{2(a+f)b}$ のとき (8) に代入して式を整理すると

$$Re \frac{1}{\frac{d}{d\tau}\lambda(\tau)} = \frac{1}{(a+f)b} > 0$$

を得る。 $Re \frac{1}{\frac{d}{d\tau}\lambda(\tau)} > 0$ より、(1) の平衡点 (0,0,0) は τ が (6) でホップ分岐することがわかる。

(II) $\cos w\tau = 0$ のとき、 $\cos 2w\tau = -1$, $\sin w\tau = 1$ より (8) に代入して

$$Re \frac{1}{\frac{d}{d\tau}\lambda(\tau)} = \frac{-w(a+b+f)^2 + 2(a+f)b(a+b+f) + 2w^2(a+b+f) - 4w(a+f)b}{w\{w(a+b+f) - 2(a+f)b\}^2}$$

を得る。ここで (4) より、 $w^2 = (a+b+f)w - b(2a+f)$ を代入して式を整理すると

$$Re \frac{1}{\frac{d}{d\tau}\lambda(\tau)} = \frac{w(a-b+f)^2 - 2ab(a+b+f)}{w\{w(a+b+f) - 2(a+f)b\}^2} \quad (9)$$

となり、また、異なる 2 つの解をもつので判別式 $D > 0$ より

$$D = (a-b+f)^2 - 4ab > 0 \quad (10)$$

(9), (10) より, $\tau = \tau_+$ のとき, $w = \frac{(a+b+f)+\sqrt{(a+b+f)^2-4(2a+f)}}{2}$ であるから

$$Re \frac{1}{\frac{d}{d\tau}\lambda(\tau)} > \frac{2ab\sqrt{(a+b+f)^2-4b(2a+f)}}{w\{w(a+b+f)-2(a+f)b\}^2} > 0$$

よって, $Re \frac{1}{\frac{d}{d\tau}\lambda(\tau)}$ の正負判定より, (1) の平衡点 (0,0,0) は $\tau = \tau_*$ の前後でホップ分岐することが分かる.

3.2 主定理 2.2 の証明概略

定理 2.1 と同様にして定理 2.2, 2.3 の証明を導くことができる.

$\tau_1 = 0, \tau_2 = \tau \neq 0$ のとき, 以下の連立微分方程式が得られる.

$$\begin{cases} \frac{dX}{dt} = -(a+f)X + \frac{b}{V}Y + \frac{BA \cdot c}{V}Z \\ \frac{dY}{dt} = aVX - bY(t-\tau) \\ \frac{dZ}{dt} = -cZ \end{cases} \quad (11)$$

(11) より $\tau = \tau_{**}$ で固有値 $\lambda = iw$ をもつと仮定すると

$$w_{**} = \sqrt{\frac{-(a+f)^2 + b(b-2a) + \sqrt{\{(a+f)^2 - b(b-2a)\}^2 + 4(2a+f)b^2f}}{2}}$$

$$\tau_{**} = \frac{1}{w_{**}} \arccos \frac{(a+f)a}{(a+f)^2 + w_{**}^2}$$

を得る. $Re \frac{d}{d\tau}\lambda(\tau)|_{\tau=\tau_{**}}$ の正負を確認する. 式を整理し実部を取り出して

$$Re \frac{1}{\frac{d}{d\tau}\lambda(\tau)} = \frac{\{w^2 + (a+f)^2\}^2 + ab\{2(a+f)^2 - ab\}}{w^2\{(a+f)^2 - (ab + w^2)\}^2 + (a+f)^2(ab + 2w^2)^2} \quad (12)$$

を得る.

(12) が正になるとき, つまり $\{w^2 + (a+f)^2\}^2 + ab\{2(a+f)^2 - ab\} > 0$ のとき, 平衡点 (0,0,0) は $\tau = \tau_{**}$ でホップ分岐することがわかる. とくに, $2(a+f)^2 - ab > 0$ のときは, ホップ分岐することがわかる.

3.3 主定理 2.3 の証明概略

$\tau_1 = \tau \neq 0, \tau_2 = 0$ のとき, 以下の連立方程式が得られる.

$$\begin{cases} \frac{dX}{dt} = -(a+f)X(t-\tau) + \frac{b}{V}Y + \frac{BA \cdot c}{V}Z \\ \frac{dY}{dt} = aVX - bY \\ \frac{dZ}{dt} = -cZ \end{cases} \quad (13)$$

(13) より $\tau = \tau_{***}$ で固有値 $\lambda = iw$ をもつと仮定すると

$$w_{***} = \sqrt{\frac{(a+f)^2 - b(2a+b) \pm \sqrt{\{b(2a+b) - (a+f)^2\}^2 + 4(2a+f)b^2f}}{2}}$$

$$\tau_{***} = \frac{1}{w_{***}} \arccos \frac{ab^2}{(a+f)(w^2 + b^2)}$$

を得る． $Re \frac{d}{d\tau} \lambda(\tau)|_{\tau=\tau_{***}}$ の正負を確認する． 式を整理し実部を取り出して

$$Re \frac{1}{\frac{d}{d\tau} \lambda(\tau)} = \frac{w^4 + 2b^2w^2 + b^2(b^2 - a^2 + 2ab)}{\{w^2 + b(a-b)\}^2 + b^2(2w^2 + ab)^2}$$

を得る． $Re \frac{1}{\frac{d}{d\tau} \lambda(\tau)} > 0$ つまり $w^4 + 2b^2w^2 + b^2(b^2 - a^2 + 2ab) > 0$ のとき， 平衡点 $(0,0,0)$ は $\tau = \tau_{***}$ でホップ分岐する． とくに， $b > a$ であれば， $\tau = \tau_{***}$ でホップ分岐することがわかる．

4 定理 2.1 のシミュレーション

MATLAB を用いて定理 2.1 で証明したことの確認としてシミュレーションを行う． 各パラメータを以下のように定める． 参考文献 [4], [5] をもとに合成ヒト C ペプチドの静脈内投与とそれに伴う 2 コンパートメントモデルで使われていたパラメータを一般的な範囲で設定した．

$$a = 0.06880, \quad f = 0.05608, \quad b = 0.09962, \quad V = 1.73029, \quad BA = 1, \quad c = 1.$$

(I) のとき， (6) の $\tau = \frac{1}{\sqrt{bf}} \arcsin\{\frac{(a+b+f)\sqrt{bf}}{2(a+f)b}\}$ より， $\tau_* = 9.9027$ になる． 図 2 より平衡点 $(0,0,0)$ は安定していることがわかる．

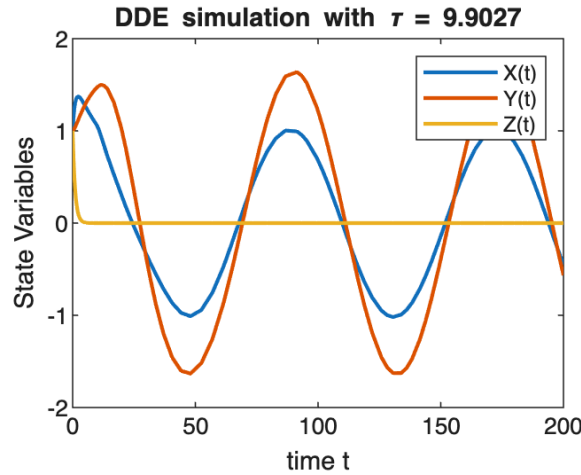


図 2: $\tau = 9.9027$ のとき

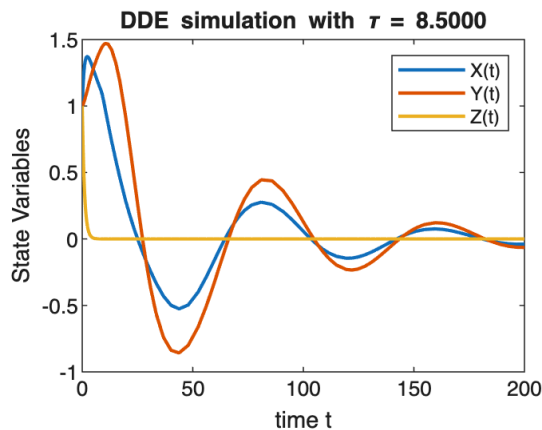


図 3: $\tau = 8.5000$ のとき

$\tau^- = 8.5000 < \tau_*$ のとき,
 $(X, Y, Z) = (0, 0, 0)$ に収束していき, 漸近
 安定になる様子がわかる.

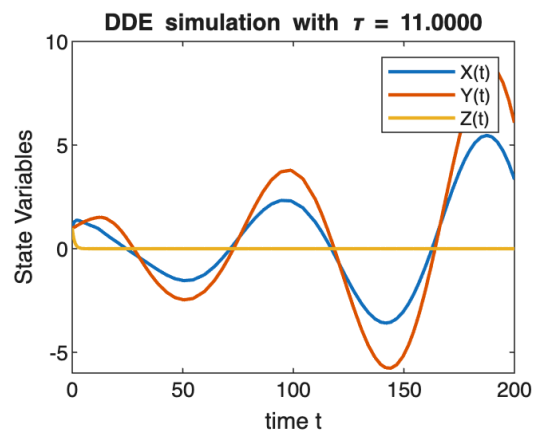


図 4: $\tau = 11.0000$ のとき

$\tau^+ = 11.0000 > \tau_*$ のとき, $X(t), Y(t)$ が発
 散していく様子がわかる.

以上より定理 2.1 の主張がシミュレーションで確認できる.

5 生物学的考察

本研究では, 2-コンパートメントモデルに吸収および分布の遅延 τ を導入した遅延微分方程式を構築し, その平衡点の安定性およびホップ分岐条件を明らかにした. 遅延時間 (τ の値) が小さい場合には薬物濃度は単調減少して平衡点 $(X, Y, Z) = (0, 0, 0)$ に漸近安定する. このとき薬物は一定の速度で体内から除去され, 血中濃度および組織濃度は時間とともに単調に減少する, 典型的な薬物動態と整合している. 一方で, 遅延が一定の臨界値を超えると固有値が虚軸を横断し, 平衡点 $(X, Y, Z) = (0, 0, 0)$ が不安定化して周期解が出現すること (ホップ分岐) が示された. 吸収や分布に時間がかかりすぎると, 血中濃度や組織濃度が一定に向かわず, むしろ波のように上下を繰り返すことが明らかになった. 薬物の吸収や組織からの戻りが遅れることで, 血中濃度のタイミングがずれ, 過剰な上昇や再上昇が起こる状態であるとわかる. さらに, 定理 2.3 では $b \geq a$ の条件下で平衡点 $(0, 0, 0)$ が不安定になる場合を想定してシミュレーションを実施したが, 実際の薬物動態パラメータでは $a \geq b$ とされる例も少なくない. この点は, 本モデルにおける安定性の生物学的妥当性を検討するうえで重要であり, 薬物特性や投与経路による a と b の関係の整理と再評価が今後の研究課題として挙げられる.

参考文献

- [1] 桑村 雅隆 著, 「パターン形成と分岐理論」 共立出版 (2015)
- [2] 杉山 雄一, 楠原 洋之 著, 「分子薬物動態学」 南山堂 (2008)
- [3] 中西 徹, 鈴木 将満, 木村 将也 著: 薬物動態パラメータの予測モデルの構築, 数理科学実践研究
 レター 2020-5 August 19, 2020<https://www.ms.u-tokyo.ac.jp/lmsr/pdf/2020-5.pdf>

- [4] 浅野 喬, 金子 東, 桜田 正也, 牧野 英一, 山本 登士, 奥村 恂, 吉田 尚, 梶沼 宏 著,
糖尿病 33(5):359~363(1990)https://www.jstage.jst.go.jp/article/tonyobyō1958/33/5/33_5_359/_pdf/-char/ja?
- [5] 統計学入門 (2) 静注 2 コンパートメントモデル http://www.snap-tck.com/room04/c01/stat/stat14/stat1403_2.html (アクセス日: 2026 年 1 月 22 日)