薬の吸収

数学と医療・第 11 回

数学・橋本貴宏

2024 年 11 月 20 日 1 限

本日の授業では

- 前回のおさらい

  微分方程式

  (1) 変数分離形

  (2) 「成長」と「減衰」の方程式

  (3) ロジスティック方程式

- コンピュータで微分方程式を解く
- 微分方程式の応用

  薬の吸収

前回の演習問題

問題

核医学検査で用いられる, 放射性同位体テクネチウム 99m の時刻 t での放射能を $N(t)$ とすると, $N(t)$ は k を正の定数として微分方程式

$$N'(t) = -kN(t)$$

をみたす。

時刻 $t = 0$ での放射能を 1 とする。テクネチウム 99m の半減期, すなわち, 放射能が半分になる時刻を k を用いて表せ。

解説

微分方程式 $\dfrac{dy}{dx} = ky$ （k：定数） を初期条件「$x = x_0$ のとき $y = y_0$」の下で解くと, 解は $y = y_0 e^{k(x - x_0)}$ となる.

k の代わりに $-k$ として, 初期条件を $t = 0$ のとき $N(t) = 1$ とすると, 解は $N(t) = e^{-kt}$ である. 半減期を T とすると, $N(T) = e^{-kT} = \dfrac{1}{2}$.
$-kT = \log \dfrac{1}{2} = -\log 2$ となるので $T = \dfrac{\log 2}{k} \fallingdotseq \dfrac{0.693}{k}$.

みなさんからのコメント

- 微分方程式は高校の教科書などで以前見たことがあったので，理解しやすかったです
  行列よりもなじみがあったのかもしれません
- 微積を忘れすぎてついていけません
  受験のころの Max 状態を，できるだけ維持していきましょう
- ロジスティック方程式など完全に理解はまだ正直できてない
  「値が **0**-**1** のときに使う」と理解しておきましょう
- 行列がどのように活用されるのかがいまいちよくわかりません
  行列を使わないといけない具体例をやってないからかも知れません．今回の例でも難しいバージョンは行列を使います．

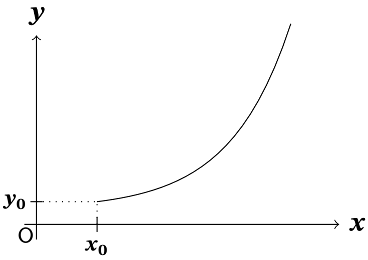
前回のおさらい (その1)

変数分離形の方程式 $\dfrac{dy}{dx} = f(y)$ において $f(y) = ky$ (k: 定数) とした

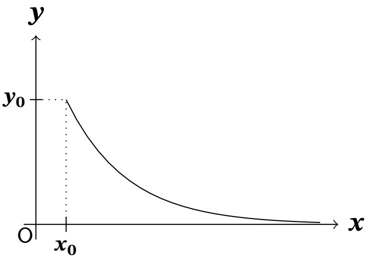
$$\frac{dy}{dx} = ky, \qquad \text{初期条件: } x = x_0 \text{ のとき } y = y_0$$

という**初期値問題**の解は $\boxed{y = y_0 e^{k(x-x_0)}}$ である.

$(k > 0)$



$(k < 0)$



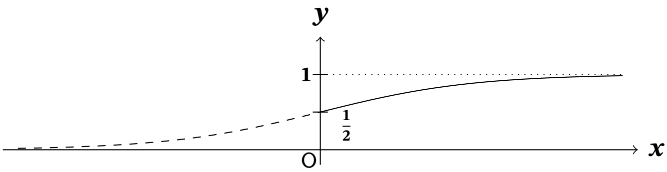
前回のおさらい (その 2)

微分方程式 $\dfrac{dy}{dx} = y(1-y)$ を初期条件「$x = 0$ のとき $y = \dfrac{1}{2}$」のもとで解くと，$y = \dfrac{1}{1+e^{-x}}$ となる．この関数を**シグモイド関数**という．

$\dfrac{dy}{dx} = y$ $\iff$ $\dfrac{dy}{dx} = y(1-y)$

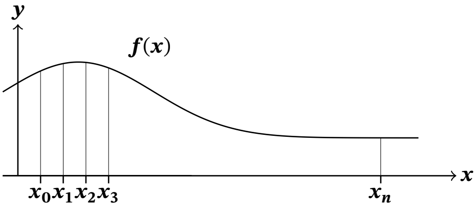
指数関数的増大 (減少) 抑制する効果がはたらく

シグモイド関数のグラフ



コンピュータで微分方程式を解くには

表計算ソフトを使ってグラフを描くことができた



区間を x_1, x_2, x_3, $\cdots$, と区切り, $f(x_n)$ の値を求め, プロットしていく.

微分方程式も区間を分割する (「離散化」という) ことにより, コンピュータで扱うことができる.

AIDLE-K の「1120 演習」をダウンロードして表計算ソフトで開いてください.

差分方程式

1 階微分方程式

$$\boldsymbol{y' = f(y)}$$

を解く. (ここでは独立変数を $\boldsymbol{t}$ とする)

$\boldsymbol{y' = \lim_{\Delta t \to 0} \frac{y(t + \Delta t) - y(t)}{\Delta t}}$ であるから, 近似的に

$$\boldsymbol{\frac{y(t + \Delta t) - y(t)}{\Delta t} = f(y)}$$

変形すると,

$$\boldsymbol{y(t + \Delta t) = y(t) + \Delta t\, f(y)}$$

「時間 $\boldsymbol{\Delta t}$ 進んだものは, 前のものに $\boldsymbol{\Delta t} \times$ (右辺) を加えたものである」

例 1

初期値問題　$\boldsymbol{y'(t) = -y(t)}$, $\boldsymbol{t = 0}$ のとき $\boldsymbol{y = 1}$ を解け.

シート「例 1」では,　$\boldsymbol{t}$, $\boldsymbol{y}$ が変数. $\boldsymbol{y_0}$ は初期値. $\boldsymbol{\Delta t}$ が刻み幅. $\boldsymbol{f(y) = -y}$ である.

- 「A2」セルには 0, 「A3」セルには "$\mathbf{= A2 + \$E\$2}$" と書いてある. これは $\boldsymbol{t}$ が $\mathbf{0.1}$ ずつ増えていくということである.
- 「B2」セルは初期値, 「B3」セルには "$\mathbf{= B2 + \$E\$2 * \$E\$3 * B2}$" と書いてある. これは $\boldsymbol{y(t + \Delta t) = y(t) + \Delta t \cdot (-1) \cdot y(t)}$ をセルで表現したものである.

練習問題

ロジスティック方程式　$\boldsymbol{y'(t) = y(t)(1 - y(t))} \quad (\boldsymbol{0 < y < 1})$

初期条件 $\boldsymbol{t = 0}$ のとき $\boldsymbol{y = \frac{1}{2}}$

を表計算ソフトで解き，グラフで表す．

ヒント　$\boldsymbol{f(y) = -y}$ が，$\boldsymbol{f(y) = y(1 - y)}$ に変わるとどうなるか

例 1:　$\boldsymbol{y(t) + \Delta t \cdot (-1) \cdot y(t) \quad \to \quad = B2 + \$E\$2 * (-1) * B2}$

問題:　$\boldsymbol{y(t) + \Delta t \cdot y(t)(1 - y(t)) \quad \to}$　　？

練習問題解説

シート「課題」では, $\boldsymbol{t}$, $\boldsymbol{y}$ が変数. $\boldsymbol{y_0}$ は初期値. $\boldsymbol{\Delta t}$ が刻み幅.
$\boldsymbol{f(y) = y(1-y)}$ である.

(1) 「A2」セルには 0, 「A3」セルには "$\boldsymbol{= \mathrm{A2} + \$\mathrm{E}\$2}$" と書いてある. これは $\boldsymbol{t}$ が $\boldsymbol{0.1}$ ずつ増えていくということである.

(2) 「B2」セルは初期値である. 「B3」セルに挿入する関数を求めれば良い. $\boldsymbol{y(t) + \Delta t f(y)}$ をセルで表現したものになる.
例 1 では, $\boldsymbol{f(y) = -y}$ であって, 関数は "$\boldsymbol{= \mathrm{B2} + \$\mathrm{E}\$2 * (-1) * \mathrm{B2}}$" である. この問題では $\boldsymbol{f(y) = y(1-y)}$ であるので, 「B3」セルに挿入する関数は "$\boldsymbol{= \mathrm{B2} + \$\mathrm{E}\$2 * \mathrm{B2} * (1 - \mathrm{B2})}$" である.

薬の吸収の数理モデル

薬理学の教科書の最初の方に出てくる「薬物動態学」 (Pharmacokinetics) は, 薬を投与した後, 体内でどのような動きをしていくのかを解析する学問である. 吸収 (Absorption), 分布 (Distribution), 代謝 (Metabolism), 排泄 (Excretion) の過程がある. 必要な服用量の基準と服用間隔を決めるのに役立つ.

1-コンパートメントモデル: 生体に投与された薬物は, 循環血から組織にすばやく分布し, ごく短時間に全身的に分布平衡が成立するとした, 人体を 1 つの箱とみなすモデル

$$\text{投与} \longrightarrow \boxed{\text{体内}} \longrightarrow \text{消失}$$

1-コンパートメントモデル

このモデルでは, 投薬後任意の時間 t における血中濃度を $y(t)$ とすると, 濃度の変化速度は血中濃度に比例するので

$$\frac{dy}{dt} = -ky$$

(k は正の定数) が成り立っている.

この微分方程式の, 初期条件「時刻 $t = t_0$ のとき, $y(t) = c_0$」を満たす解は, $y(t) = c_0 e^{-k(t-t_0)}$ である.

連続投与 (初回から 2 回目の投与)

毎回同じ量の薬を連続投与することを考える. 投与量を $\boldsymbol{y_0}$, 投与間隔を $\boldsymbol{T}$ とする. 初回から 2 回目の投与時までの血中濃度は

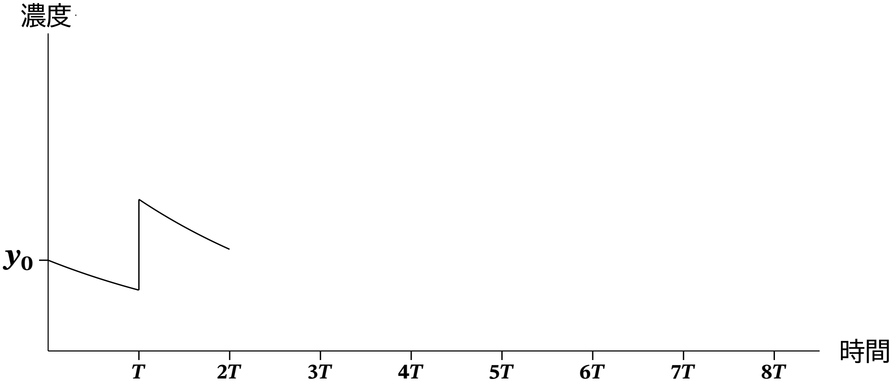
$$\boldsymbol{y(t) = y_0 e^{-kt} \quad (0 < t < T)}$$

となる. 2 度目の投与について, 瞬時に吸収されることを考慮にいれると投与直前の血中濃度 $\boldsymbol{y(T_-)}$ および投与直後の血中濃度 $\boldsymbol{y(T_+)}$ は,

$$\boldsymbol{y(T_-) = \lim_{t \to T-0} y(t) = y_0 e^{-kT},}$$
$$\boldsymbol{y(T_+) = \lim_{t \to T+0} y(t) = y_0 + y_0 e^{-kT} = y_0(1 + e^{-kT})}$$

となる.

連続投与 (初回から 2 回目の投与の図)



連続投与 (2 回目から 3 回目の投与)

この値 $\boldsymbol{y_0(1+e^{-kT})}$ を初期条件と考えることにより, 2 回目から 3 回目の投与時までの血中濃度は

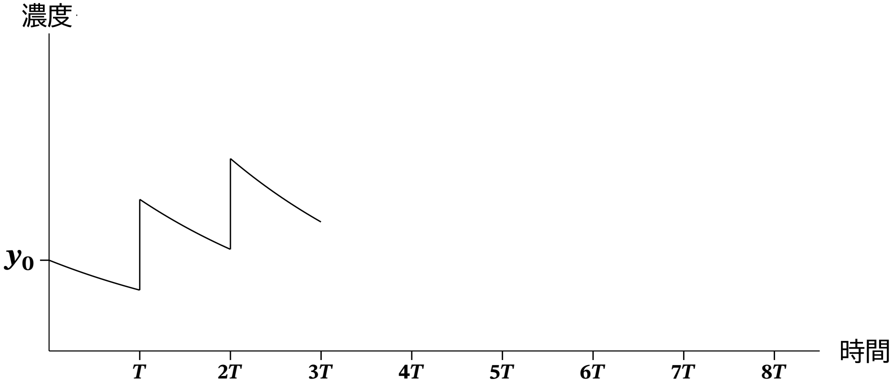
$$\boldsymbol{y(t) = y_0(1+e^{-kT})e^{-k(t-T)} \quad (T < t < 2T)}$$

となる.

課題 1

3 度目の投与について, 投与直前の血中濃度 $\boldsymbol{y(2T_-)}$ および投与直後の血中濃度 $\boldsymbol{y(2T_+)}$ を求めよ.

連続投与 (2 回目から 3 回目の投与の図)



課題 1 解答

2 回目から 3 回目の投与時までの血中濃度は

$$y(t) = y_0(1 + e^{-kT})e^{-k(t-T)} \quad (T < t < 2T)$$

であるから, 3 回目の投与直前の血中濃度 $y(2T_-)$ および 3 回目の投与直後の血中濃度 $y(2T_+)$ は,

$$y(2T_-) = \lim_{t \to 2T-0} y(t) = y_0(1 + e^{-kT})e^{-kT},$$
$$y(2T_+) = \lim_{t \to 2T+0} y(t) = y_0 + y_0(1 + e^{-kT})e^{-kT} = y_0(1 + e^{-kT} + e^{-2kT})$$

となる.

★ $y_0(1 + e^{-kT} + e^{-2kT})$ が次の初期値になる.

連続投与 (4 回目, 5 回目, ⋯ の投与)

$2T < t < 3T$ に対して　$y(t) = y_0(1 + e^{-kT} + e^{-2kT})e^{-k(t-2T)}$

であるから, $t = 3T$ では,

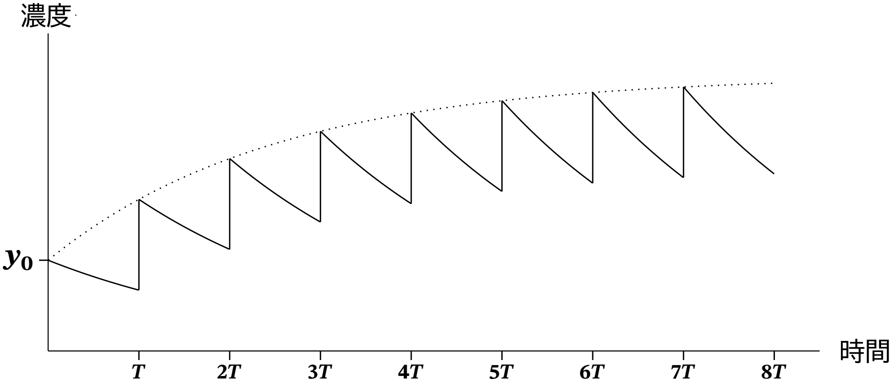
$$y(3T_-) = y_0(1 + e^{-kT} + e^{-2kT})e^{-kT},$$
$$y(3T_+) = y_0 + y_0(1 + e^{-kT} + e^{-2kT})e^{-kT} = y_0(1 + e^{-kT} + e^{-2kT} + e^{-3kT})$$

であり, 同様に考えると $t = 4T$ では,

$$y(4T_-) = y_0(1 + e^{-kT} + e^{-2kT} + e^{-3kT})e^{-kT},$$
$$y(4T_+) = y_0(1 + e^{-kT} + e^{-2kT} + e^{-3kT} + e^{-4kT})$$

である.

連続投与 (4 回目, 5 回目, ⋯ の投与の図)



課題 2

今回考えた薬の投与モデルについて. $\boldsymbol{n+1}$ 回目の投与直前の血中濃度 $\boldsymbol{y(nT_-)}$, $\boldsymbol{n+1}$ 回目の投与直後の血中濃度 $\boldsymbol{y(nT_+)}$ およびその極限

$$\lim_{n\to\infty} \boldsymbol{y(nT_+)}$$

を求め, 血中濃度の時間変化をグラフで表せ。

まとめ

- コンピュータで微分方程式を解く

  「求積法」により解けるものばかりとは限らない．次回の「感染症モデル」でもコンピュータを活用する．

- 薬の吸収モデル

  瞬時に吸収される 1-コンパートメントモデルを導入した．吸収に時間のかかる場合を含めて解説したものを AIDLE-K にアップロードした．

- 薬の吸収モデルを解く

  基礎的な数学の積み重ねで解くことができる．

吸収時間が無視できない場合

経口投与の場合など, 吸収に時間がかかる場合を考える. $\boldsymbol{y} = \boldsymbol{y}(\boldsymbol{t})$ が時刻 $\boldsymbol{t}$ における血流中の薬の濃度, $\boldsymbol{x} = \boldsymbol{x}(\boldsymbol{t})$ を投与部位における薬物濃度とすると,

$$\frac{d\boldsymbol{x}}{d\boldsymbol{t}} = -\boldsymbol{k_1 x} \tag{1}$$

$$\frac{d\boldsymbol{y}}{d\boldsymbol{t}} = \boldsymbol{k_1 x} - \boldsymbol{k y} \tag{2}$$

ここで, $\boldsymbol{k_1} > \boldsymbol{0}$ は吸収速度定数と呼ばれるもので, $\boldsymbol{k_1} > \boldsymbol{k}$ と仮定しておく。

解法

この方程式は, (1) 式より $\boldsymbol{x}$ を解き (2) に代入すれば解ける. しかしながら (2) は変数分離形でない.

次回

感染症の数理モデルをやります．数学的に解けるところは手で計算しますが，Excel の力も借ります．

課題提出

AIDLE-K にアクセスし，「1120 課題提出」から提出する．提出期限は **11/23 23:59** とする．フィードバック (今日中) も忘れずに．

注意

- ファイル形式に注意し，拡張子をつける (jpg, pdf 等)
- 解答用紙にも名前を書くこと
- **過去のプリントで出していないものがある場合は，超過でもかまわないので出すこと**