

「薬の吸収」について

1 吸収時間が無視できる場合

$y = y(t)$ が時刻 t における血流中の薬の量を表しているものとする。濃度の変化速度は血流中の薬の濃度に比例すると仮定する。

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

ここで、 $k > 0$ は定数である。

初期投与量を y_0 とする。吸収時間は無視できるものとする。つまり $t = 0$ のとき $y = y_0$ とする。この微分方程式を解くと、

$$y = y_0 e^{-kt}$$

この薬は連続投与されるものであって、投与間隔を T とする。

まず最初に、毎回同じ量投与されるとする。(2 度目の投与量も y_0) 服用直前の薬量は、

$$\lim_{t \rightarrow T-0} y(t) =: y(T_-) = y_0 e^{-kT}$$

で、服用直後の薬量は、

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

ここで、初期条件 $y(T) = y_0(1 + e^{-kT})$ として方程式を解く。 $T \leq t < 2T$ に対して

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

先ほどと同様にして、

$$\begin{aligned} y(2T_-) &= y_0(1 + e^{-kT})e^{-kT}, \\ y(2T_+) &= y_0 + y_0(1 + e^{-kT})e^{-kT} = y_0(1 + e^{-kT} + e^{-2kT}) \end{aligned}$$

同じ事をくり返すと、 $2T \leq t < 3T$ に対して

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

となり、 $t = 3T$ では、

$$\begin{aligned} y(3T_-) &= y_0(1 + e^{-kT} + e^{-2kT})e^{-kT}, \\ y(3T_+) &= y_0(1 + e^{-kT} + e^{-2kT} + e^{-3kT}) \end{aligned}$$

となる。ゆえに時間 nT では、

$$\begin{aligned} y(nT_-) &= y_0(1 + e^{-kT} + \cdots + e^{-(n-1)kT})e^{-kT}, \\ y(nT_+) &= y_0(1 + e^{-kT} + e^{-2kT} + \cdots + e^{-nkT}) \end{aligned}$$

となることがわかる。

$n \rightarrow \infty$ としたときの極限を求める。 $\{y(nT_+)\}$ は、初項 y_0 、公比 e^{-kT} の等比数列の和であるから、

$$\lim_{n \rightarrow \infty} y(nT_+) = \frac{y_0}{1 - e^{-kT}}$$

となる。右辺は n に依存しない量であるので、薬量は一定値 $y_s := \frac{y_0}{1 - e^{-kT}}$ に近づいていくことがわかった。横軸を時間、縦軸を濃度にとって時間変化を表すと図1 のとおりとなる。

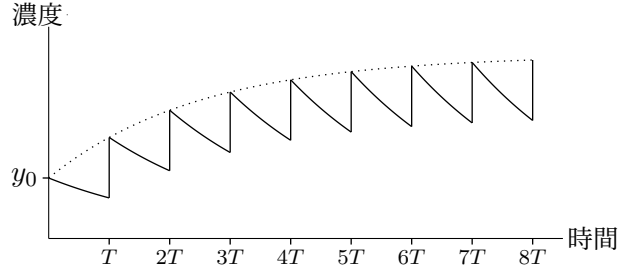


図1. 連続投与 (瞬時に吸収される場合)

2 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 $y = y(t)$ が時刻 t における血流中の薬の量を表しているものとする。濃度の変化速度は血流中の薬の濃度に比例すると仮定する。 $x = x(t)$ を投与部位における薬物濃度とすると、

$$\frac{dx}{dt} = -k_1 x \quad (1)$$

$$\frac{dy}{dt} = k_1 x - ky \quad (2)$$

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

$$x(nT_+) = x(nT_-) + x_0,$$

つまり時刻 $t = nT$ ($n = 0, 1, 2, \dots$) において一定量 x_0 ずつ投与しておくことにする。このような薬物動態モデルについての文献は、本学所蔵のものでは高田 [1] が挙げられる。

この方程式は連立微分方程式であるが、本質的には単独である。

(I) 方程式 (1) について;

$x(t) = x_0 e^{-k_1(t-t_0)}$ であり、

$$\begin{aligned} x(T_-) &= x_0 e^{-k_1 T}, \quad x(T_+) = x_0(1 + e^{-k_1 T}), \\ x(2T_-) &= x_0(1 + e^{-k_1 T})e^{-k_1 T}, \\ x(2T_+) &= x_0(1 + e^{-k_1 T} + 2^{-2k_1 T}), \\ &\dots, \\ x(nT_-) &= x_0(1 + e^{-k_1 T} + \dots + e^{-(n-1)k_1 T})e^{-k_1 T}, \\ x(nT_+) &= x_0(1 + e^{-k_1 T} + e^{-2k_1 T} + \dots + e^{-nk_1 T}) = x_0 \frac{1 - e^{-(n+1)k_1 T}}{1 - e^{-k_1 T}} \end{aligned}$$

となる。

(II) 方程式 (2) について;

まず一般解を求める。(I) の結果を (2) に代入する。

$$\frac{dy}{dt} + ky = k_1 x_0 e^{-k_1(t-t_0)}$$

となる。同次方程式の解の逆数 e^{kt} を両辺にかけると

$$\frac{d}{dt}(ye^{kt}) = k_1 x_0 e^{(k-k_1)t}$$

となるから積分すると,

$$ye^{kt} = \frac{k_1 x_0}{k - k_1} e^{(k-k_1)(t-t_0)} + C$$

ゆえに

$$y = \frac{k_1 x_0}{k - k_1} e^{-k_1(t-t_0)} + C e^{-kt}$$

となるが, $t = t_0$ のときは $y(t_0) = y_0$ であるので,

$$y(t) = K x_0 [e^{-k(t-t_0)} - e^{-k_1(t-t_0)}] + y_0 e^{-k(t-t_0)}$$

となる。ここで $K = \frac{k_1}{k_1 - k} > 0$ とおいた。

このことを利用して $y(nT)$ を求める。時刻 $t = nT$ で投与することを考慮に入れると,

$$\begin{aligned} \begin{bmatrix} x(nT_-) \\ y(nT) \end{bmatrix} &= \begin{bmatrix} e^{-k_1 T} & 0 \\ K(e^{-kT} - e^{-k_1 T}) & e^{-kT} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x((n-1)T_+) \\ y((n-1)T) \end{bmatrix} \\ &= \begin{bmatrix} e^{-k_1 T} & 0 \\ K(e^{-kT} - e^{-k_1 T}) & e^{-kT} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x((n-1)T_-) \\ y((n-1)T) \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} x_0 e^{-k_1 T} \\ K x_0 (e^{-kT} - e^{-k_1 T}) \end{bmatrix} \end{aligned}$$

となる。ここで

$$\mathbf{x}_n = \begin{bmatrix} x(nT_-) \\ y(nT) \end{bmatrix}, \quad A = \begin{bmatrix} e^{-k_1 T} & 0 \\ K(e^{-kT} - e^{-k_1 T}) & e^{-kT} \end{bmatrix}, \quad \boldsymbol{\alpha} = \frac{x_0}{1 - e^{-k_1 T}} \begin{bmatrix} e^{-k_1 T} \\ \frac{K(e^{-kT} - e^{-k_1 T})}{1 - e^{-kT}} \end{bmatrix} \quad \text{とおくと,}$$

$$\mathbf{x}_n - \boldsymbol{\alpha} = A(\mathbf{x}_{n-1} - \boldsymbol{\alpha}) = A^n(\mathbf{x}_0 - \boldsymbol{\alpha})$$

となるが, $\mathbf{x}_0 = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \end{pmatrix}$ であるから

$$\mathbf{x}_n = \boldsymbol{\alpha} - A^n \boldsymbol{\alpha} = (I - A^n) \boldsymbol{\alpha}$$

となる。

$$A^n = \begin{bmatrix} e^{-nk_1 T} & 0 \\ K(e^{-nkT} - e^{-nk_1 T}) & e^{-nkT} \end{bmatrix}$$

であるので, 成分を計算することにより,

$$\begin{aligned} y(nT) &= \frac{x_0}{1 - e^{-k_1 T}} \left[K e^{-k_1 T} (e^{-nkT} - e^{-nk_1 T}) + (1 - e^{-nkT}) \frac{K(e^{-kT} - e^{-k_1 T})}{1 - e^{-kT}} \right] \\ &= \frac{k_1 x_0}{k_1 - k} \left[\frac{e^{-kT} (1 - e^{-nkT})}{1 - e^{-kT}} - \frac{e^{-k_1 T} (1 - e^{-nk_1 T})}{1 - e^{-k_1 T}} \right] \end{aligned}$$

となる。この式において $n \rightarrow \infty$ とすれば定常状態での毎回の投与時における血中濃度を求めることができる。

$$\lim_{n \rightarrow \infty} y(nT) = \frac{k_1 x_0}{k_1 - k} \left[\frac{e^{-kT}}{1 - e^{-kT}} - \frac{e^{-k_1 T}}{1 - e^{-k_1 T}} \right]$$

この極限值は $\liminf_{t \rightarrow \infty} y(t)$ に等しく、 $C_{\min}^{ss}$ とおく。 n を固定して $0 < t < T$ に対して $\tilde{y}_n(t) = y(nT + t)$ とおくと、

$$\tilde{y}_n(t) = \frac{k_1 x_0}{k_1 - k} \left[\frac{1 - e^{-(n+1)kT}}{1 - e^{-kT}} e^{-kt} - \frac{1 - e^{-(n+1)k_1 T}}{1 - e^{-k_1 T}} e^{-k_1 t} \right]$$

となるから、 $\tilde{y}_\infty(t) = \lim_{n \rightarrow \infty} \tilde{y}_n(t)$ とおくと定常状態における平均血中濃度 $\bar{C}^{ss}$ は

$$\bar{C}^{ss} = \frac{1}{T} \int_0^T \tilde{y}_\infty(t) dt = \frac{k_1 x_0}{(k_1 - k)T} \left(\frac{1}{k} - \frac{1}{k_1} \right) = \frac{x_0}{kT}$$

となる。右辺は n に依存しない量であるので、血中濃度は一定値 $\bar{C}^{ss} = \frac{x_0}{kT}$ に近づいていくことになり、吸収速度定数には依存しないことがわかった。吸収時間がある場合での時間変化を以下の図2に表す。

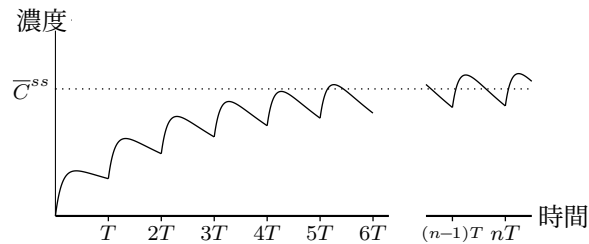


図2. 連続投与 (吸収時間がある場合)

参考文献

- [1] 高田寛治, 臨床薬物動態学, 薬業時報社, (1982).