

# 組織中における薬物濃度の時間変化に関する 非線形最小二乗法解析

明石 明, 滝沢 辰洋, 鈴木 昭弘

## §1 はじめに

自然科学系の実験で得られるデータの整理には、最小二乗法を用いるのが通例である。データの組  $(x_i, y_i)$  を一次の関係で整理する例は一次回帰直線としてまず最初に学習するものである。二次、三次、 $n$  次もその係数のセットは連立一次方程式の根として求められる。これらの例は線形最小二乗法として知られている。しかし自然現象はしばしば  $y = Be^{-ax}$  のように指数関数で記述され、データの組を最小二乗法を用いて整理するには工夫が必要である。この例では、両辺の対数をとることによって、 $\ln y_i$  と  $x_i$  が一次の関係として整理されることになる。次に、 $y = \sum B_i e^{-a_i x}$  のような例はどうだろうか。もはや、線形の関係に変換することは不可能である。このように非線形の関係にある係数  $B_i$ ,  $a_i$  を最小二乗法により求めることは一般に容易ではなく、それ故に自然科学の多くの分野で重要な課題となる。

この種の問題を含む、さらに一般的な非線形最小二乗法によるデータ処理の電子計算機プログラムとして SALS<sup>(1)</sup> がよく知られている。非常に便利なものであり、関数形とデータを入力すれば、何も考えることなく、求めるべき係数のセットが出力される。前に述べた例も簡単に求めることが可能である。しかし、このような自動プログラムにまかせることなく現実の問題にたち帰り、自然現象に即して、係数のセットのあり方を考えて見ることも現時点では意味があるのではなからうか。ここではデータの組が  $y = \sum B_i e^{-a_i x}$  で整理される例として、組織中の薬物濃度の時間変化の問題をとりあげ、どのようにデータを扱うのが適切か考えて見よう。その中で本論文では、 $a_i$  のセットを  $B_i$  のセットとは独立に求め、その上で  $B_i$  を決定する新しい方法を提示する。次の章で、データ整理の方法として、コンパートメントモデルのおさらいを、そして第三章では最小二乗法解析のためのアルゴリズムを考える上での数学モデルを述べよう。続く章では二、三の具体的例を取りあげる。最後の章をまとめにあてる。

## §2 組織中の薬物濃度とコンパートメントモデル

薬物等、化学物質は生体内に投与された後、吸収、分布、代謝、排泄という複雑な過程をたどる。これらの現象を巨視的立場から分析して見よう。生体内のある組織中の薬物の濃度変化に着目する。薬物がある組織に入ると速やかに一様に分布すると仮定す

る。その時の薬物濃度、例えば plasma 濃度を初期値とすれば、その後どのように時間的に変化するかを分析することが課題となる。一定の消失速度定数を  $k_e$  とすれば、その濃度は

$$\frac{dC}{dt} = -k_e C \quad , \quad (1)$$

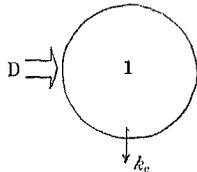


図1 コンパートメントモデル

ここで  $C$  は組織中の濃度である。図で示せば図1のようになる。着目している組織を円で表せば、その中の濃度は一定の割合で減少していく。すなわち式(1)の解釈そのものである。すなわち式(1)の解は

$$C(t) = C(0)e^{-k_e t} \quad (2)$$

となる。組織内で薬物がどのように複雑な反応をしようとも、巨視的には消失速度数  $k_e$  一つで表せるという考えである。まさにブラックボックスの思想であり、自然科学の多くの分野で同様の発想があることはよく知られていることである。このブラックボックスは薬物速度論ではコンパートメントと呼ばれる。また、この考え方はコンパートメントモデルと名づけられている。一個のコンパートメントのみを扱う場合は1-コンパートメントモデルという。

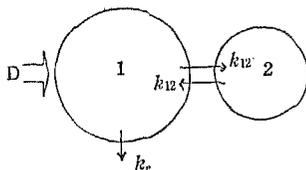


図2 2-コンパートメントモデル

しかし1-コンパートメントモデルにあてはまらない例もしばしばあらわれる。次に着目する組織(コンパートメント)と互いに関連する組織を1個考えて見よう。それぞれコンパートメント1, 2と名づけ、その濃度を  $C_1, C_2$  で表そう。コンパートメントの消失速度定数を  $k_e$ 、1と2の間の非平衡速度定数を  $k_{12}, k_{21}$  とすれば、それぞれの組織中の濃度は次の微分方程式に従う(図2参照)

$$\left. \begin{aligned} \frac{dC_1}{dt} &= -k_{12}C_1 + k_{21}C_2 - k_e C_1 \\ \frac{dC_2}{dt} &= k_{12}C_1 - k_{21}C_2 \end{aligned} \right\} \quad (3)$$

また初期条件は  $C_2(0) = 0$  である。この連立微分方程式は簡単に解け、

$$\left. \begin{aligned} C_1(t) &= \frac{C(0)}{k_{12} + k_{21} + k_e} [(\lambda_1 - k_{21})e^{-\lambda_1 t} + (k_{21} - \lambda_2)e^{-\lambda_2 t}] \\ C_2(t) &= \frac{C(0)k_{12}}{k_{12} + k_{21} + k_e} (e^{-\lambda_2 t} - e^{-\lambda_1 t}) \end{aligned} \right\} \quad (4)$$

となる。ここで、 $\lambda_1, \lambda_2$  は行列

$$\begin{bmatrix} -(k_{12}+k_e) & k_{21} \\ k_{12} & -k_{21} \end{bmatrix} \quad (5)$$

の固有値であり,

$$\begin{pmatrix} \lambda_1 \\ \lambda_2 \end{pmatrix} = \frac{1}{2} [k_{12} + k_{21} + k_e \pm \sqrt{(k_{12} + k_{21} + k_e)^2 - 4k_{21}k_e}] \quad (6)$$

と表せる。このようなモデルを2-コンパートメントモデルといい、着目している組織（コンパートメント1）の薬物濃度の変化の関数形は,

$$C_1(t) = B_1 e^{-\lambda_1 t} + B_2 e^{-\lambda_2 t} \quad (7)$$

である。

さらにコンパートメントをふやすことも可能である。一般に微分方程式は

$$\begin{pmatrix} \frac{dC_1}{dt} \\ \vdots \\ \frac{dC_n}{dt} \end{pmatrix} = \begin{bmatrix} A_{11} & \cdots & A_{1n} \\ \vdots & & \vdots \\ A_{n1} & \cdots & A_{nn} \end{bmatrix} \begin{pmatrix} C_1 \\ \vdots \\ C_n \end{pmatrix} \quad (8)$$

の形で表される。この解は

$$\begin{pmatrix} C_1 \\ \vdots \\ C_n \end{pmatrix} = e^{\begin{bmatrix} A_{11} & \cdots & A_{1n} \\ A_{n1} & \cdots & A_{nn} \end{bmatrix} t} \begin{pmatrix} C_1(0) \\ \vdots \\ C_n(0) \end{pmatrix} \quad (9)$$

であり、行列  $A_{ij}$  の固有値を  $\lambda_i$ , 固有行列を  $T_{ij}$  と書けば

$$e^{\begin{bmatrix} A_{11} & \cdots & A_{1n} \\ A_{n1} & \cdots & A_{nn} \end{bmatrix} t} = T \begin{pmatrix} e^{\lambda_1 t} & & \\ & e^{\lambda_2 t} & \\ & & \ddots \end{pmatrix} T^{-1} \quad (10)$$

となる。また、この解の関数形はコンパートメント1の薬物濃度に対して、

$$C_1(t) = \sum_{i=1}^n B_i e^{-\lambda_i t} \quad (11)$$

である。これを  $n$  コンパートメントモデルという。このようなモデル的考察をもとに、観測データの処理方法の定式化に入ろう。

### §3 データ処理の定式化

#### §3.1 最小二乗法の考え方

得られた測定データの組を  $(f(t_i), t_i)$  とし,  $n$  コンパートメントモデルの係数の組  $B_i, \lambda_i$  を決定する通常の方法を述べよう。測定点の数を  $m$  とすれば,

$$S(B_1, \dots, B_n; \lambda_1, \dots, \lambda_n) = \sum_{i=1}^m \left| f(t_i) - C_1(t_i) \right|^2 W_i, \quad m > 2n \quad (12)$$

を最小にする条件から係数  $B_i, \lambda_i$  が決めればよい。ここで  $W_i$  は各データにかかる重みである。重みとして, 1 や, 誤差の逆数,  $1/f^2(t_i)$  等が用いられる。また  $S$  を

$$S'(B_1, \dots, B_n; \lambda_1, \dots, \lambda_n) = \sum_{i=1}^m \left| \ln \frac{f(t_i) W_i}{C_1(t_i)} \right|^2 \quad (13)$$

として考察を始めてもよい。いずれにしる  $B_i$  と  $\lambda_i$  からなる  $2n$  次元パラメータ空間での最小点を求める問題に帰着される。しかしこの問題は線形最小二乗法では最小点と極小点が一致するようにはいかず, 無限の極小点を持つ問題となる。だからあるパラメータ空間である任意の点から出発して, 関数  $S$  (または  $S'$ ) の極小点を探す問題と考えるにしても, 出発点の異りが極小点の異りとなる。もし出発点が真の最小点に近い場合, 比較的すみやかに, 極小点に到達し, それが最小点に一致することとなる。 $S(S')$  が極値になる必要十分条件は

$$\frac{\partial S}{\partial B_i} = 0, \quad \frac{\partial S}{\partial \lambda_i} = 0 \quad i = 1, \dots, n \quad (14)$$

すなわち

$$\text{grad } S = 0 \quad .$$

式(14)は  $B_i, \lambda_i$  を未知数とする連立方程式となるが, 線形とはならず解くのが困難である。そこでパラメータ空間の任意の点から出発して, その点での  $\text{grad } S$  を求める。もし  $\text{grad } S \neq 0$  であれば  $\text{grad}$  の負方向に二次微分まで求めその線にそって二次関数近似により極値を求める。また, その点で同様の手続をくりかえし,  $\text{grad } S = 0$  となる点を求めればよい。しかし, この方法では出発点の任意性ととも,  $\text{grad } S = 0$  の周りで2次関数の極値が0となる点が振動をおこし,  $\text{grad } S = 0$  の点を求めることができない場合もある。それにも増して最大の難点はコンパートメントの数をあらかじめ設定しなければいけないという点である。

### §3.2 残差法

今まで述べてきた方法は  $C_1(t)$  がどのような関数形でもよく, 一般の非線形最小二乗法である。ここで述べる残差法は関数形が式(11)の場合よく用いられる方法である。手続きを示そう。 $t$  が大きな所で主な振まいを決定するのは  $\lambda_i$  が最も小さな場合である。 $t$  が大きな所の測定点に対しては近似的に

$$C_1(t) \sim B_j e^{-\lambda_j(\min)t} \quad (15)$$

が成立すると考えてよい。式(15)の両辺の対数をとれば一次回帰の問題に帰着され、容易に  $B_j$ ,  $\lambda_j(\min)$  が求められる。次に

$$C_1(t) - B_j e^{-\lambda_j(\min)t} = \sum_{i \neq j}^n B_i e^{-\lambda_i t} \quad (16)$$

は同様に  $t$  が比較的大きい所は  $\lambda_j(\min)$  の次に小さな  $\lambda_k$  によって主にきめられていると考えてよい。もし2コンパートメントモデルがよく成立しておれば、測定値  $-B_j e^{-\lambda_j(\min)t_k}$  ( $k=1, \dots, m$ ) を片対数グラフにプロットすればほぼ直線の振まいを示すであろう。もしそうでなければ再びこの手続をくり返せばよい。これは対数グラフ一枚で様子を見ることができるとわかりやすい方法である。しかし、 $t$  の大きな所での測定値は比較的大きな誤差をとまなりことや、また、 $\lambda(\min)$  の場合だけで決定することができず、2～3のコンパートメントがからみあう場合は、この方法では限界をとまなりこととなる。しかし§3-1で述べた方法の出発点(初期値)を決定する有力の方法の一つといえよう。また、コンパートメントが一つ一つ決定されるという特徴を持つ測定データであれば、比較的容易にコンパートメント数の目安をつけることができる。

### §3.3 新しい方法

ここで提示する方法はパラメータ空間  $B_i$ ,  $\lambda_i$  を二つにわけ、まず  $\lambda_i$  の空間を扱い、その後、 $B_i$  の空間を扱う方法である。式(11)は  $B_i$  を不定係数とすれば、 $n$ 階の定数係数線形微分方程式

$$\sum_{r=0}^n b_r \frac{d^{n-r}}{dt^{n-r}} C_1(t) = 0, \quad b_0 = 1 \quad (17)$$

の解である。このことは  $n$ コンパートメントモデルの出発点が式(8)のように、 $n$ 次の連立一階線形微分方程式であったことから自明のことである。定数係数線形微分方程式は、解を  $e^{-xt}$  とおけば、次の特性方程式に帰着される、

$$x^n - b_1 x^{n-1} + b_2 x^{n-2} \dots + (-1)^n b_n = 0 \quad (18)$$

もし、データが時間とともに振動することがなければ、この方程式の根はすべて、実根である。式(18)の根を  $\lambda_1, \dots, \lambda_n$  とすれば

$$(x - \lambda_1)(x - \lambda_2) \dots (x - \lambda_n) = 0 \quad (19)$$

である。未知数としての係数  $b_r$  が求めれば、式(18)、または式(19)の解として速度パラメータ  $\lambda_i$  のセットが求まることになる。式(17)はもし  $\frac{d^{n-r}}{dt^{n-r}} C_1(t)$  が  $n$ 点で定れば係数  $b_r$  に対し連立一次方程式が成立することになる。そこで次のような手続が考えら

れる。

- (1)  $C_1(t)$  を測定値と考えれば、測定値を用い数値微分により任意の  $n$  点で  $\frac{d^{n-r}}{dt^{n-r}}C_1(t)$  を求める。
- (2)  $b_r$  を未知数として、手続(1)で求めた微係数を係数とした  $n$  次の連立一次方程式を解く。
- (3) 手続(2)で求めた  $b_r$  を用い、式(18)の  $n$  次の高次方程式を解く。その根が速度パラメータ  $\lambda_i$  のセットである。

この手続を吟味して見よう。もし測定値が完全に  $k$  コンパートメントモデルで記述できていたとしよう。それを  $n = k$  なる  $n$  コンパートメントモデルを仮定してこの手続をふんだとしよう。手続(1)で選ぶ点が任意であっても手続(2)により求める解  $b_r$  は正確に一種類であり、次の手続により不定の項を含むことなく  $\lambda_i$  が求められる。しかし、 $n < k$  なるコンパートメントモデルで手続をふめば、測定点の選び方により、求まる  $b_r$  に任意性を含む。2 コンパートメントモデルで比較的時間の近い2つの点を用い  $b_r$  を決めれば、 $b$  はその点の付近で大きな値を持つであろう2つのコンパートメントの速度パラメータに近い値を示すと考えられる。ともあれ全体をうまく再現することは不可能である。次に  $n > k$  であればどうであろうか。この場合は任意に測定点を選んでよい。求められた  $\lambda_i$  の中に  $n - k$  個の重根が含まれることになる。以上の考察から、もし測定点の数が多く、また正確であれば、比較的容易にコンパートメントの数を推察することが可能となる。もちろん、高次の数値微分の精度に強く依存することはいずれでもない。

このようにして求められた速度パラメータを用いれば、 $B_i$  のパラメータ空間で

$$\text{grad } S = 0$$

すなわち

$$\frac{\partial S}{\partial B_1} = 0, \dots, \frac{\partial S}{\partial B_n} = 0 \quad (20)$$

を満たす  $B_i$  を求めればよい。これは  $n$  次の連立一次方程式

$$\left[ \sum_{r=1}^m e^{-(\lambda_i + \lambda_j)t_r} \right] [B_j] = \left[ \sum_{r=1}^m f(t_r) e^{-\lambda_i t_r} \right] \quad (21)$$

を解くことと等価である。

この方法は、(1)数値微分、(2)高次方程式の解法、(3)連立一次方程式に関する計算プログラムを用意すれば完成することになる。どのプログラムもよく知られているものである。また通常の非線形最小二乗法アルゴリズムであられる逐次近似がないことも一つの特徴である。このことは解が安定に求まること、高速に求まることによさとなる。しかし、式(14)とは一般に等価ではないことは注意を要する。

§4 適用例

表1は抗菌剤 Sulfisoxazole を人に静脈注射した後の血中濃度を高速液体クロマトグラフィにより各時間に測定したものである<sup>2)</sup>。図.3は私たちの方法で解析したもので

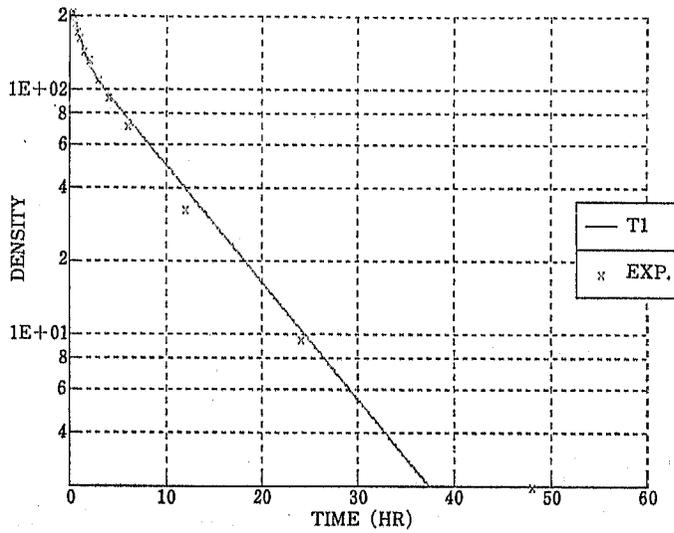


図3 Sulfisoxazol の血中濃度  
縦軸は  $\mu\text{g/ml}$

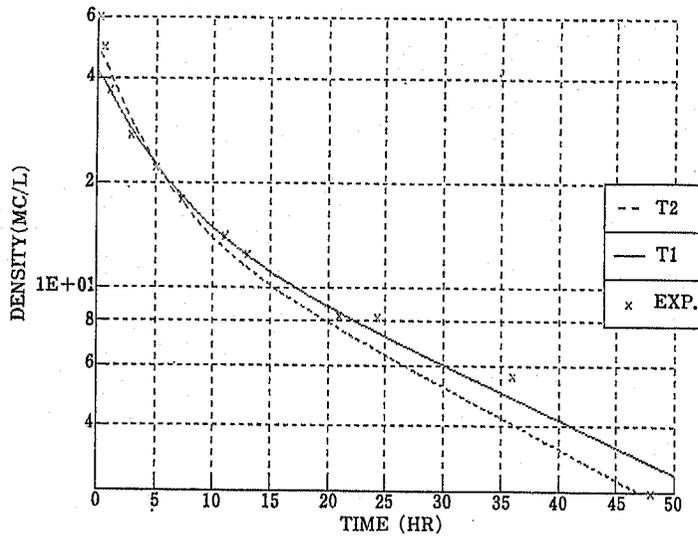


図4 Coumarin の血中濃度  
縦軸は  $\mu\text{g/ml}$ , T1, T2 は表4参照

表 1 Sulfisoxazol の血中濃度

時 間 (hr)	血中濃度 ( $\mu\text{g/ml}$ )
0.25	208.90
0.50	188.90
0.75	174.30
1.00	164.50
1.50	144.70
2.00	133.20
3.00	110.70
4.00	94.00
6.00	71.40
12.00	32.70
24.00	9.70
48.00	2.40

表 2 決定したパラメータセット  
(Sulfisoxazol) 下は通常の最小二乗法

$\lambda_i(\text{hr}^{-1})$	$B_i(\mu\text{g/ml})$
1.22	101.3
0.11	147.4
$\lambda_i$	$B_i$
1.02	70.6
0.13	157.8

表 3 Coumarin の血中濃度

時 間 (hr)	血中濃度 ( $\mu\text{g/ml}$ )
0.17	60.50
0.51	49.80
1.00	37.20
2.83	27.80
5.00	22.20
7.25	18.10
11.00	14.10
13.00	12.60
21.00	8.40
24.30	8.30
36.00	5.60
48.00	2.60

表 4 決定した2種類のパラメータ  
セット (Coumarin)

	$\lambda_i(\text{hr}^{-1})$	$B_i(\mu\text{g/ml})$
$T_1$	0.227	24.4
	0.036	17.6
$T_2$	0.272	31.6
	0.041	17.8

表 5 Diazepam の血中濃度

時 間 (hr)	血中濃度 ( $\mu\text{g/ml}$ )
0.17	0.262
0.33	0.204
0.50	0.180
0.75	0.151
1.00	0.135
1.50	0.112
2.00	0.093
3.00	0.074
4.00	0.067
6.00	0.053
8.00	0.049
12.00	0.041
24.00	0.030
30.00	0.026
48.00	0.018

表 6 決定した2種類のパラメータ  
セット (Diazepam)

	$\lambda_i(\text{hr}^{-1})$	$B_i(\mu\text{g/ml})$
$T_1$	1.44	0.337
	0.053	0.0576
$T_2$	1.12	0.285
	0.020	0.0383

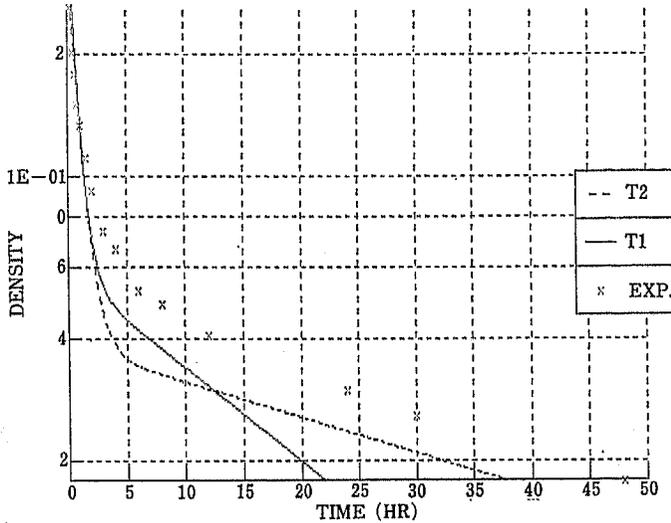


図5 Diazepan の血中濃度  
縦軸は  $\mu\text{g/ml}$  T1, T2 は表6 参照

ある。比較的良好に2コンパートメントでモデル解析できることがわかる。求められたパラメータセットを表2にのせる。比較のため、式(14)に式(12)を代入して求めたパラメータセットを下にのせた。

表3、図4は Coumarin の例である<sup>3)</sup>。  $t = 20 \sim 30$ 分に不連続な様子が見られるため二種類のパラメータセットを表4にのせる。表5、図5は Diazepan の例をのせる<sup>4)</sup>。この例は明らかに2コンパートメントモデルが悪い例である。時間小の所に着目して適用して求めた2種類のパラメータセットが表6である。

## §5 ま と め

自然科学系の実験でよく見られる実験式

$$\sum_{i=1}^n B_i e^{-\lambda_i t} \tag{22}$$

のパラメータセットを  $B_i, \lambda_i$  を最小二乗法で求める一つの方法を提示した。この型の最小二乗法は線形ではなく一般の解法にたよらざるをえない。しかし、ここでは式(22)は線形微分方程式の解であることを利用して、パラメータセットを  $\lambda_i$  と  $B_i$  の二つに分割して考えることが可能であることを示した。同時に  $n$  の個数がいくつが適切であるかの目安もつくことを示した。組織中の薬物濃度の時間変化をこの方法を用いて分析した結果もあわせてのせた。この方法の特徴をさらに数学モデルの側面から検討する必要

があることを痛感している。

最後に本研究を遂行するにあたって、松瀬丈浩助教授、大安和彬助教授、内藤勝之氏の協力があつたことを付記し感謝にかえる。

### 参 考 文 献

- (1) T. Nakagawa and Y. Oyanagi; SALS user manual (1981)
- (2) S. A. Kaplan, R. E. Weinfeld, C. W. Abruzzo, and M. Lewis, Jour. Pharm. Sci. **61** (1972) 773
- (3) R. Nagashima, G. Levy and R. A. O'Reilly, Jour, Pharm, Sci. **57** (1968) 1888
- (4) S. A. Kaplan, M. L. Jack, K. Alexander and R. E. Weinfeld, Jour, Pharm, Sci. **62** (1973) 1789

全般にわたつて次の文献を参考にした。

山岡清 薬物体内動態解析法 (1984) 南江堂。

### Summary

#### Analysis of Blood Levels of Drugs by Non-Linear Least Square Method

Akira AKASHI, Tokihiro TAKIZAWA\*  
and Akihiro SUZUKI\*

Experimental data are sometimes analysed by the following empirical formula:

$$f(t) = \sum_{i=1}^n B_i e^{-\lambda_i t} ,$$

where  $t$  and  $f(t)$  are data. Parameter set  $(\lambda_i, B_i)$  are usually determined from the least square method. This formula is non-linear type, therefore, the determination of parameter set is very difficult. The present report proposes a new method to determine independently parameters  $\lambda_i$ . Then parameter  $B_i$  is obtained from linear least square method by use of  $\lambda_i$ . The key point of this method is to utilize the fact that the empirical formula is a solution of n-th order linear differential equation. We successfully apply this method to analysis of the blood level of drug.

---

Research and Development Center, UNITIKA Ltd.

\*Faculty of Textile Science and Technology, Shinshu University