

Title	臨床医学へのシステム論的アプローチ：薬剤投与の最適化を例にして
Author(s)	楠岡, 英雄
Citation	大阪大学大型計算機センターニュース. 1982, 44, p. 85-92
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/65517
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

臨床医学へのシステム論的アプローチ

— 薬剤投与の最適化を例にして —

大阪大学工学部電子工学科

楠 岡 英 雄

1. はじめに

人はそれぞれ人相・体形が異なるごとく、一見きわめて大きなバラツキを持っているように見える。しかし、たとえば血液中の電解質 (Na, K, Cl) やぶどう糖の濃度をみても、健康で正常な人では個人間においても、また同一個人の時間的経過においても相当に安定した一定値をとることが知られている。生体にはこのような内部環境が外部環境の影響をうけず、きわめて安定した状態を保つ特性があり、これは W. B. Cannon によって、Homeostasis と名づけられている。生体には、この Homeostasis を保持するためにいく重ものフィードバックコントロールが存在しており、正常人ではこの機能がスムーズに働いていて、多少の外乱に対しては内部状態が実に安定に保たれていると考えられてきた。生理学・病理学・病態生理学の発展とともに、これらのフィードバックコントロールを構成している実体が解明され、あるものはホルモンによる内分泌系によってコントロールされており、またあるものは神経系によってコントロールされていることが知られるようになった。また、病気の一部はこの制御系の中に異常があり、それが原因となって生じるものもあることが知られている。たとえば癌は、生体内の細胞は一定数以上には分裂・増殖しないように制御されているが、この制御が狂い無制限に増殖することにより、宿主である人間を栄養不良に陥し入れて命を奪う。

ところで、このような複雑なフィードバック制御を内包する生体システムを対象としている臨床医学における診断と治療の概念は、システム理論における基本的なモデルと一致することが指摘されている⁽¹⁾。図1のように、生体の内部状態 x を考え、このうち医学的に観測可能な形で表われてくるものを症候 y とする。この症候 y から内部状態 x の推定を診断と考える。一方、内部状態 x が疾病領域にある時、これを健康領域にもどすために生体に加えられる入力 u が治療である。

すなわち、初期状態を $x(t_0)$ 、時刻 t までに加えられる入力を $u(t_0, t)$ とすると、時刻 t にお

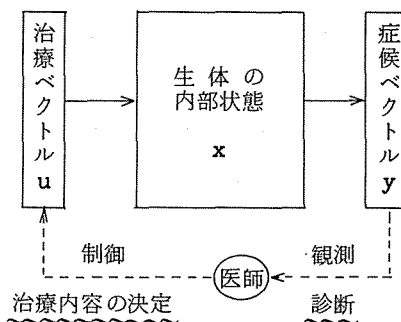


図1. 臨床医学体系のモデル

る内部状態 $x(t)$ 、症候 $y(t)$ は、

$$x(t) = f \{ x(t_0), u(t_0, t) \} \quad (1.1)$$

$$y(t) = g \{ x(t) \} \quad (1.2)$$

で与えられる。このような臨床医学へのシステム論的アプローチは、かつては理論的な興味の対象でしかなかった。しかし、近年の種々の生体計測技術の進歩は、生体の内部状態の観測に有力な手段を与え、また、疾患の病理病態の解明は疾病時の内部状態のモデルの構築を可能にした。これらの結果として、診断に対するシステム論的アプローチが実行可能となり、臨床医学における診断の計量化は著しく向上したと考えられる。しかし、治療に関しては、その科学化、計量化はまだまだ不十分であり、そのために解決しなければならない問題が多数残されている。本稿では、臨床医学、とくにその内の治療に対するシステム論的アプローチの一例として、薬剤の投与の最適化について紹介する。

2. 治療へのシステム論的アプローチ

2.1 治療の計量化の条件

計量的治療が可能となるためには、次の4つの条件が成立することが必要である。この4条件のいずれか1つが欠けても、治療の計量化は不可能ではないにしても、不完全なものにしかならない。

(条件1) 生体の内部状態を状態変数を用いて表現すること

生体の内部状態を構成する要素は膨大な数となり、これらが複雑に絡み合っている。したがって、内部状態を完璧に記述することは不可能であるが、いま注目している病態に関するサブシステムのみを取り上げ、かつ、ほかのサブシステムからの干渉がほとんど無視できるならば、このサブシステムに関与する状態変数のみで近似的に病態が記述可能となる。

(条件2) 内部状態を観測し得るか(可観測性)

システムの可観測性がなければ、症候より内部状態を求められないことになる(診断不能)。また、生体システムは通常非線形であることがしばしばであり、病態を記述したモデルごとに可観測性を検討する必要がある。

(条件3) 内部状態を制御し得るか(可制御性)

システムに可制御性がなければ、状態変数の中にはどのような治療を加えたとしても、任意の領域にコントロールできないものが存在することになる(治療不能)。

(条件4) 内部状態を規定するパラメータが求まるか(同定可能性)

システムがいかに可観測、可制御であっても、システムに含まれるパラメータが同定不能ならば、実際の診断・治療にあたっては役に立たないことになる。このような際

には全く別の実験などによりアприオリにパラメータを決定するか、システムの同定を避けて診断・治療を行うことになる。

以上の4条件に加えて、さらに、適当な評価基準 J を定めることができれば、最適な治療も考えることが可能になる。例えば、 J の例として、次のようなものが考えられる。

$$J = \int_{t_0}^t h \{ x(\tau), u(t_0, \tau) \} d\tau \quad (2.1)$$

一般の病気では、内部状態 x の記述式(1.1)が求められないことが多く、医師は症候 y を観測しながら、治療 u を加える。つまり、医師を介したフィードバックループにより状態 x を正常化させているわけである。しかし、適当なモデルを設定し、先に述べた4つの条件を満足すれば、患者の今後の病態も予測できるし、治療についても決定的な指針が得られることになる。

2.2 薬物療法の計量化と最適化

治療の方法論としては、一般に、薬物療法、手術療法、リハビリテーション療法などがある。この内でも、内科の薬物療法においては、個々の患者に、疾患に最も適合した薬剤の投与を必要かつ十分に行なうことが、最も重要な問題の一つである。そのためには、投与された薬剤の体内動態を計測し、予測し、そして制御することが必要となる。薬剤の生体内動態のモデルとして後に述べるコンパートメントシステムを用いれば、先に示した4条件が成立し、さらに、評価基準 J の導入により最適な投薬法を決定することが可能となる。

(1) 薬剤の体内動態の計測

現在、薬剤の臨床効果を定量的に測定する普遍的な方法はまだ完成されていないため、薬剤の血中濃度が治療効果の指標の中心となっている。しかし、一般に血液中の薬剤はきわめて微量であるため、従来はバイオアッセイのような半定量的計測法しか適用できなかった。しかし、ガスクロマトグラフ法、高速液体クロマトグラフ法、マススペクトル分析法等の発達は、極微量物質の定量的測定を可能にし、薬剤の血中濃度測定に大きく貢献した。さらに、ラジオイムノアッセイ法や酵素イムノアッセイ法のような微量物質の特異的な測定法は、目標とする物質の抽出操作を必要とせず、従って薬剤の血中濃度を簡便に求めることを可能とした。このように、薬剤の血中濃度を少量の採血により迅速簡便に測定できるようになった為に、血中濃度の頻回の測定が行えるようになり、個人個人における各種薬剤の体内動態をすみやかに観測することが可能となった。

(2) 薬剤の体内動態のモデル—コンパートメントシステム

コンパートメントシステムは、いくつかの区画(コンパートメント)が移行係数により結合され

ている複合システムで、医学・生物学において、トレーサ（追跡物質）の動態に着目して生体機能を解析するためのモデルとして広く使用されている（図2）。ここで、コンパートメントとは、生体においては血液・臓器などより構成される仮想的空間であり、各コンパートメントにおいてトレーサは瞬時に拡散すると仮定される。また、各コンパートメント間のトレーサの移行量は、移行係数に基づきトレーサの量あるいは濃度に比例するものとする、コンパートメントシステムは線形

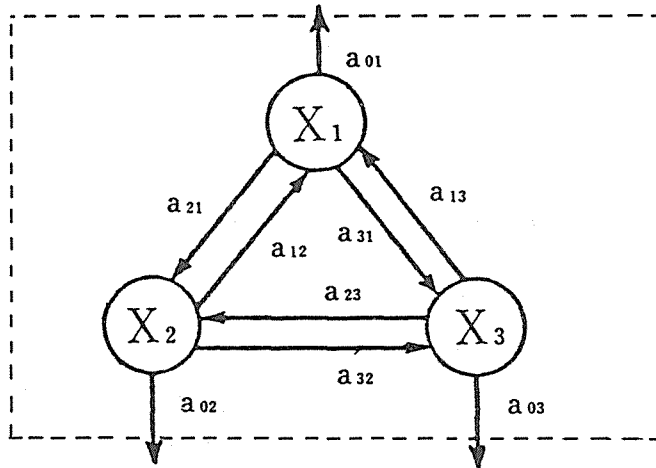


図2. コンパートメントシステムの一例

a_{ij} ($i, j=1, 2, 3, i \neq j$) はコンパートメント j よりコンパートメント i への移行係数。

a_{0j} ($j=1, 2, 3$) はコンパートメント j より系外へのもの移行係数。このモデルの動態は線形ダイナミカルシステム $dx/dt = Ax + Bu$ で表わされる。ただし、 x は3次元ベクトルで $x = (x_1, x_2, x_3)^t$, u は入力ベクトル、 A は 3×3 行列で、

$$A = \begin{bmatrix} -(a_{01} + a_{21} + a_{31}) & a_{12} & a_{13} \\ a_{21} & -(a_{02} + a_{12} + a_{32}) & a_{23} \\ a_{31} & a_{32} & -(a_{03} + a_{13} + a_{23}) \end{bmatrix}$$

ダイナミカルシステムとなる。ただし、コンパートメントシステムは物理的条件による制約（たとえば、移行係数、入出力変数はすべて非負値をとる）を反映して特有の性質を有しており、システム理論の対象としても興味深いものがある。⁽²⁾

さて、生体内の臓器などの機能を知るためには、生体の挙動を直接観測する方法と既知の入力を与えた場合の応答から系の内部状態を推測する間接的方法がある。薬剤の生体内での吸収・排泄の過程を比較検討するには、動物実験では直接的な種々の方法があるが、人体についてはいろいろの制約から間接的方法に頼らざるを得ない。さらに、薬剤の血中濃度の動態の検討においては、サンプリング、すなわち、採血の時間間隔や回数に制限を受けるため、得られたデータの解析には何らかのモデルが必要となってくる。コンパートメントシステムは、簡単なものがすでに1937年より薬剤の生体内動態の解析モデルとして使用されており、それ以来この分野においては普遍的なモデルとなっている。

ところで、線形コンパートメントシステムを薬剤の生体内動態のモデルとして採用し、血中濃度

や臓器内濃度等を状態変数にとると、従来の経験から薬剤の動態はほぼ完全に記述することが可能となる(条件1の成立)。また、線形コンパートメントシステムの可制御性、可観測性の問題については理論的検討が既になされており、⁽³⁾⁽⁴⁾ 血中濃度が計測されればシステムは観測可能となる。これは、既に述べたように、近年の微量定量技術の発達により可能となっている。コンパートメントシステムの可同定性については、近年、理論的検討がかなりなされているが、まだ完全な解決をみていない。しかし、通常、モデルとして用いられるコンパートメント数が4個以下のシステムについては、1入力1出力システムの同定可能なシステムの抽出はすべて行なわれており、⁽⁵⁾ また、多入力多出力のシステムの同定可能性を判定するためのプログラムも作成されている。⁽⁶⁾ システムの同定が行なわれれば、目的とする制御状態が可制御であるか否かの判定も、そのアルゴリズムが完成されている。⁽⁶⁾ 以上のように、治療の計量化のための4条件は、薬剤投与の制御については、コンパートメントシステムをモデルとして採用することにより、すべて満足される。

(3) 薬剤投与の最適化

一般に薬剤の投与においては、目標とする作用部位での薬剤の動態を効果が最大となるような形に制御すると同時に、副作用などを減少させるために総投与量を最小にすることが望ましい。薬剤には、その作用機序にもとづき、例えば抗生物質のように最小有効濃度を保つ必要のあるものや、あるいは、平均血中濃度を一定値に保てばよいものなどがある。したがって、最適投与法を考える際には、その薬剤の効果が必要かつ十分に発揮されるための条件に注意をはらわなければならない。

我々は、最適投与問題をあらかじめ指定された時刻 t_i における最適投与量 u_i を求める問題と考へ、最適投与法を以下の制約条件①②③のいずれかを満足し、かつ、副作用等を考慮して総投与量が最小となる投与法と定義した。従って、

$$J = \sum_{i=0}^n u_i \quad (2.2)$$

となる。

制約条件①：血中薬剤濃度が常に最低濃度以上となるように保つ。これは、血中濃度を持続的に最小有効濃度以上にしておく必要のある抗生物質のような薬剤の投与における制約条件である。

制約条件②：血中平均濃度がある濃度以上になるように保つ。これは、例えば心臓局所での強心剤の濃度をほぼ一定に保つために、血中濃度の平均値をある一定値以上で維持しようとする投与法に対する制約条件である。

制約条件③：血中最高濃度がある濃度以上になるように保つ。薬剤の中には、一定時間毎に血中濃度がある値を越えなければ効果が期待できないものがある。これは、そのような

薬剤に対する制約条件である。

我々は、non-oscillatory なインパルス応答を持つコンパートメントシステムの最適インパルス制御問題に対する解法を求めている。ここで、non-oscillatory なインパルス応答とは、唯一の極大値を持ち、かつ、その極大値以降は単調減少であるようなインパルス応答である。一般に、薬剤の経口投与後の血中濃度変化は、多くの場合、non-oscillatory な形をしている。いま、単位量服薬後の血中濃度曲線を $\phi(t)$ とすると、 $\phi(t)$ がnon-oscillatoryならばその関数形がどのような形をしていても、それぞれの制約条件に対する最適解、またはその近似解は $\phi(t)$ を用いて与えられる。⁽⁷⁾⁽⁸⁾

とくに、薬剤の生体内動態の解析のためのモデルとして図3のような2コンパートメントシステムを採用すると、最適投与法における維持量や1日総投与量の特徴を明確にできる。このモデルは、消化管(コンパートメン

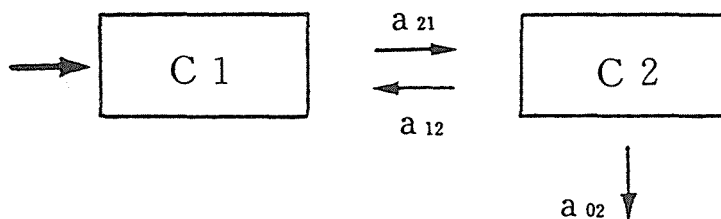


図3. 経口投与における薬剤の動態モデル
C1は消化管、C2は血液相を含む薬剤分布空間。 a_{21} 、 a_{12} 、 a_{02} は移行係数。

ト1)と薬剤分布空間、すなわち、薬剤が体内で拡散している血液相や臓器を一括した空間(コンパートメント2)の2つから構成され、図中のような移行係数が存在すると考える。コンパートメントの数についてであるが、実験データよりモデルとして適切なコンパートメント数を赤池氏の情報量規準(AIC)を用いて推定する方法がある。種々の薬剤の血中濃度データにこの方法を適用して動態に関するコンパートメント数を求めると、我々の経験では、多くの場合、2個であった。⁽⁹⁾したがって、モデルとして2次のシステムを考えてみた。

すると、最低濃度を維持するための最適投与法よりみて、等間隔投与では一定量の投与でよいが、不均等間隔投与では毎回の投与間隔に応じた投与量の調整が必要であること、さらに、不均等間隔投与は等間隔投与に比して、同じ1日投与回数であっても1日総投与量は多く必要であることなどが明らかになった。また、等間隔投与における維持量は、投与間隔の増大とともに指数関数的に増大し、それに伴い1日総投与量も指数関数的に増大すること、すなわち、投与間隔が長いほど、つまり、1日の投与回数が少ないほど投与量からみて不利な投与法となることが明らかとなった。一方、平均濃度を維持するための最適投与法は、時間間隔のわずかな変化に対しては、1回投与量の変化は最低濃度維持に比してきわめて小さい。また、等間隔投与においても、不均等間隔投与においても1日の投与回数が等しければ1日総投与量は等しい。等間隔投与においては、投与間隔の増

大とともに維持量は比例的に増加するのみで、したがって1日総投与量は投与回数によらず一定となる。すなわち、平均濃度維持においては、その1日総投与量は投与方法によらず一定となっている。また、最高濃度維持のためには、投与間隔の延長とともに維持量はほぼ一定となり、1日総投与量はかえって減少することとなる。以上のようなことが、2コンパートメントシステムを薬剤の体内動態のモデルとして採用した最適投与方法の解より明らかとなった。

以上の結果より、薬剤の最適投与方法は目的とする血中濃度の維持の様式に依存するところが大きく、投与間隔の変化に伴う維持量、1日総投与量の変化は、各制約条件の間で大きく異なる。また、臨床上一般に慣用される1日総投与量を等分して投与する投薬法は、血中平均濃度の維持に対しては最適投与方法に近いが、最低濃度の維持あるいは最高濃度の維持を目的としている場合には一般には最適とならず、等間隔で投与する場合に限り最適投与方法に近いと考えられる。

3. おわりに

薬物療法も従来は多分に経験に基づく定性的なものが多数を占めていたが、用量と効果の関係が著明な新しい薬剤の発見、開発と、その計測法の進歩、ならびに、適切なモデルの導入が行なわれて、徐々に計量化されつつあり、さらに、ここに述べたような最適制御の考えに基づく最適投与方法も行われようとしている。今後、より複雑な薬物療法の場合にも、さらに、薬物療法に限らず、他の治療法においても、このような治療の計量化が計られ、診断の計量化とあいまって、昔日夢と思われた臨床医学のシステム論的取り扱いも現実化すると考えられる。

< 参 考 文 献 >

- (1) 南雲仁一, 有本卓: 臨床医学体系の数理的構造, 医用電子と生体工学 3; 123, 1965.
- (2) 児玉慎三: コンパートメントシステム解析と線形システム理論, システムと制御 22; 200, 1978.
- (3) 前田肇: コンパートメントシステムの構造と特性, 計測と制御 20; 713, 1981.
- (4) 楠岡英雄, 前田肇, 児玉慎三: 非負入力制限をもつ離散時間コンパートメントシステムの可到達性について, 電子通信学会論文誌 63A; 67, 1980.
- (5) 岡野成利, 前田肇, 楠岡英雄, 児玉慎三: コンパートメントシステムの構造可同定性に関する一考察, 電子通信学会論文誌 64A; 203, 1981.
- (6) 楠岡英雄, 祖川伊知郎, 井上通敏: コンパートメントアナリシスのためのプログラム・パッケージVACSの開発に関する研究, 行動計量学(投稿中)
- (7) H. Kusuoka, S. Kodama, M. Hori, et al.: Optimal drug administration based on a control theory, MEDINFO '80, p. 427, 1980.
- (8) H. Kusuoka, H. Maeda, S. Kodama, et al.: Optimal control in

compartmental systems and its application to drug administration,
Mathematical Biosciences 53 : 59, 1981.

- (9) H.Kusuoka, S.Kodama, M.Hori, et al. : Optimal control of drug
administration, Proceedings of International Conference on
Cybernetics and Society 78, p. 63, 1978.