研究ノート

コンパートメントシステムの理論

前　田　　肇*

最近，コンパートメントシステムと言われるクラスのシステムが各方面で注目を浴びている．これは，区画（コンパートメント）と呼ばれる物質が均一に分布する仮想的空間と，この区画間の物質の移行の有無を表わす結合構造，および物質の移行の割合を示す移行係数により定義されたシステムで，生体，生態系，電気回路，化学反応系や社会・経済系等に広く用いられている．ところで，コンパートメントシステムは物質の流れの連続性を考慮したシステムであり，また区画間の移行係数，入力や状態のとり得る値のいずれもが非負値に制限されるという特徴を持ち，システム理論的に極めて興味ある対象である．

コンパートメントシステムをシステム解析用モデルとして使用する際には，システム理論的には以下の問題の検討が必要である．

(i)　システム同定
(ii)　システム解析
(iii)　システム設計

具体的な課題として，(i)に関するものには

∘実現問題　入出力データが与えられた時，それを入出力特性としてもつコンパートメントシステムが存在するか，または存在する時には，いかなる手続によりそれを構成するかという問題は実現問題と言われ，コンパートメントシステムの入出力特性を特徴づける上で重要な問題である．

∘可同定性　与えられた（実現可能な）入出力応答に対して，コンパートメントシステムを内部モデルと想定した時に，未知の移行係数が非負値の範囲内で一意的に定まるかという可同定性の問題は，モデルの妥当性や実験方法の検討上重要な問題である．

システム解析に関する課題としては，

∘状態の非負性・安定性　状態変数は非負値でないと意味がないので，これを保証する数学的な背景，および安定解析は興味がある．

∘可到達性　非負入力によって，任意に与えられた非負の目標状態に原点よりせん移させることが可能か？

という問題がある．とくに，可到達性の問題はシステム制御にとって本質的な問題である．

以上の問題の実際的な意味を見るために，以下薬剤の最適投与問題を取り上げよう．これは，目標とする薬物の効果が最大となるように作用部位における薬物動態を制御するとともに，副作用等を減少させるため総投与量を最小にする問題である．具体的には，薬剤の血中濃度を $y(t)$ とし，薬剤は時刻 $t=kT(k=0,1,\cdots,N)$ 毎に δ_k なる量が投与されるとして，

$$J=\sum_{k=0}^{N}\delta_k\rightarrow \min. \qquad \cdots\cdots\cdots\cdots(1)$$

$$\text{subj. to } y(t)\geqq m>0\,(0\leqslant t\leqslant (N+1)T) \cdots\cdots(2)$$

と定式化される．ここでmは保持すべき血中濃度の下限を示す．

システム同定　経口投与による生体内の薬物動態モデル作成のために，まず生体の入出力応答特性を知る必要がある．図1は，薬剤として抗生物質 Aminobenzyle Penicillin (ABPC) を用いた時の血中濃度の時系列データ（実測値）と，それを2つの指数関数の和で内挿したカーブ

$$\phi(t)=64.0(e^{-0.715t}-e^{-1.02t}) \qquad \cdots\cdots\cdots\cdots(3)$$

を示している．これは，ABPC に対する生体の入出力特性と見なせる．薬剤動態の生体内モデルとしては別に用意する必要があるが，経口投与に対しては，図2に示す Krüger-Thiemer によるコンパートメントシステムが良く用いら

*前田肇（Hajime MAEDA），大阪大学，工学部，電子工学科，助教授，工学博士，システム・制御理論

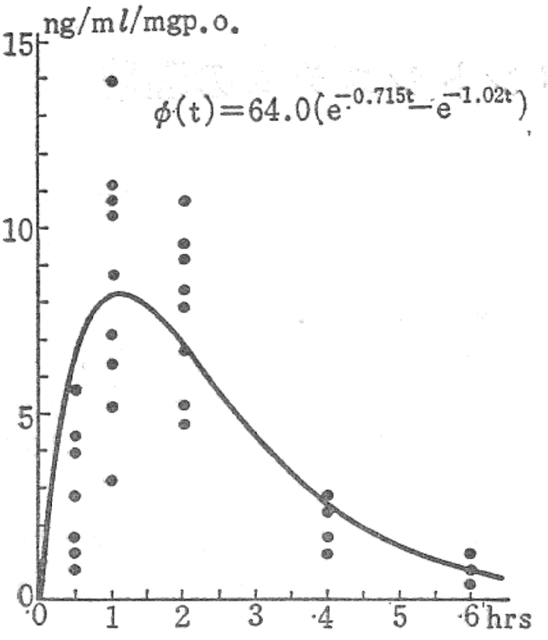

図 1

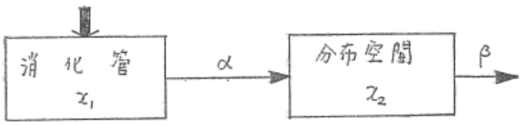

図 2

れる．図中のα，βは移行係数で，$u(t)$を単位時間当りの薬剤投与量，x_1，x_2を区画1，2内の薬剤量，Vを区画2の等価体積とすると，図2のシステムは

$$\left.\begin{aligned} \frac{d}{dt}\begin{pmatrix} x_1 \\ x_2 \end{pmatrix} &= \begin{pmatrix} -\alpha & 0 \\ \alpha & -\beta \end{pmatrix}\begin{pmatrix} x_1 \\ x_2 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \end{pmatrix} u \\ y(t) &= \frac{1}{V} x_2(t) \end{aligned}\right\} \quad \cdots\cdots(4)$$

で記述される．内部モデルとして(4)式を採用し(3)式のデータを考慮すると，$(\alpha,\beta)=(0.715, 1.02)$ or $(1.02, 0.715)$を得る．したがって，$\phi(t)$は実現可能な関数であるが，α，βは一意的には定まらない（可同定でない）．医学的知見より$\alpha>\beta$と分っている時，

$\alpha=1.02$，$\beta=0.715$，$V=52.25(l)$

となり，$\phi(t)$に対する内部モデルが一意的に定まる．

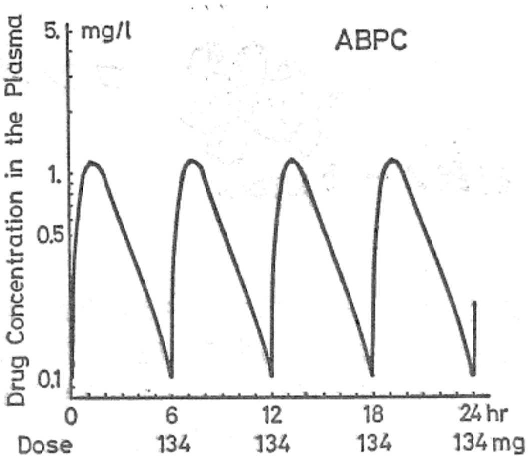

図 3

システム解析　血中濃度をあるレベル以上に保持する入力系列δ_kが存在するかというのは可到達性の問題であり，最適解の存在性を保証する上で重要である．(2)式を解くことによって，このシステムは可到達であり，$y(t)\geqq m>0$ $(0\leqq t\leqq (N+1)T)$とする入力系列δ_kが存在することが示される．

システム制御　以上より最適解が存在することが分ったので，実際に最適な入力系列を求めてみよう．これは線形計画問題であるから容易に解けて，$m=0.1$ng/ml，$T=6$時間の場合の結果は，図3に示すようになる．この結果，1回当り134mg，1日総投与量536mgであると分かる．

以上，薬剤の最適投与問題を例にとって，実現問題，可同定性の問題，可到達性の問題の実用的な意義を見た．これらは，システム理論的にも興味があり，早急に解決すべき問題であるが，いまだ十分な成果が得られていないのが現状である．特に，可同定性の問題は，アナログ回路の故障診断と密接に関係しており，今後益々重要な課題となろう．

おわりに，資料を提供していただいた楠岡英雄氏に感謝します．