総 説

コンパートメント・モデルとその周辺

松 原 純 子*1

(1977 年 1 月 28 日受理)

Discussion on the Application of the Compartment Models

Junko MATSUBARA*1

The present discussions were focussed on the application of mathematical models to describe body or organ retention of nuclides for the evaluation of internal exposure in man.

The fundamentals of the compartment models such as definitions, necessary assumptions and some aspects of applications in the field of biological turnover studies were firstly interpreted.

The methods of compartmental analysis were introduced with deterministic as well as stochastic approach. The models utilized in ICRP publications of exponential and power functions were discussed with the underlying principles.

Shortcomings of compartment models, limitations on their applicability were also looked into and some trials to alter the models to fit the non-steady state or to fit the system having non-exchangeable part were introduced. Their applicability was examined through the cofitting to author's experimental data and the use of AIC.

コンパートメント・モデル (以下 CM と略称) の由来は、古くトレーサ実験を開発した HEVESY (1919) にさかのぼり¹⁾, 50 年代までに化学や生理学の分野で多くの関係論文が発表された。ICRP Publication 2 (1959)²⁾で、放射性核種の体内摂取に由来する被曝線量の評価に CM が使われて以来、保物関係の人々にもなじみ深い言葉ではないかと思われる。60 年代の終りから 70 年代のはじめにかけては、大型計算機の普及とともに、多層システム (multi-compartment system) についてのコンパートメンタル・アナリシスや、sophisticated な議論を試みた文献も数多く出たし、最近欧米では、医学の計量診断の分野で、従来の質的診断情報や静的臨床化学検査値に加えて、時系列動態を加味したコンパートメント分析が実用化しつつあるという³⁾。

筆者はこれまで、各種金属の生体における動態を一般的に記述することがどの程度現実的か、また放射性核種など有害物質の生体影響を量的に評価する基礎として、コンパートメント分析による情報整理がどの程度有効かなどの点を確かめることに興味を持ってきた。

CM は、その理論的前提がすっきりしているため、現象の本質の解明に有利ではあるが、しかし同時に、常に多くの他の前提条件を随伴しており、この仮説の検証を忘れてデータ処理だけをすれば、逆に現象の解明を全く不毛にしてしまう。これは、なぜか「いまひとつコンパートメント・モデルはつかみどころがない」という印象と並行することになる。今回は、自分の数学的素養の乏しさは逆に利点として、CM の有効さ無効さや、その広がり具合がどのへんにあるかを読者とともに考えてみるために、非力を顧みず、あえていくつかの情報の整理を試みた次第である。文中、意に満たぬ点が多々あるが、諸賢のご叱正をお願いしたい。

*1 東京大学医学部疫学教室；東京都文京区本郷 7-3-1 (〒113)

Department of Epidemiology, Faculty of Medicine, The University of Tokyo; Hongo, Bunkyo, Tokyo, Japan.

I コンパートメント・モデルの ABC

外と物質の出入を行っている系(たとえば生物)において、ある特定物質の量的行動のみに着目し、系を、それぞれが均一な動態に従ういくつかの箱 (compartment) の連結とみなして、箱を流れの断面 (flux) で連結し、系の物質移動を数学的に記述するモデルが CM である。ただし箱といっても、必ずしも解剖学的な区画の存在を意味しているのではなく、瞬間的な混合と均一な動態を仮定しうる物質の総量というあくまで量的な概念である。血清を1つのコンパートメントと考えるのは、この事情を示している。別のいかたをすれば、コンパートメント内では一様に混合するが、他のコンパートメントとの間では、シャープな動態の違い、すなわち障壁があると仮定することである。

第1図 コンパートメントと物質移動

第1図に示されるような最も単純な形の 2-CM では、着目している箱を箱1とすると、箱1すなわち均一な動態に従う物質の全量を y_1 (単位 mass), その物質が外から箱1に入る流入率を ρ_{10} (*2) (mass·time⁻¹), 箱から外へ流出する率を ρ_{01} とするとき、 y_1 の変化率は両者の差

$$\dot{y} \equiv \frac{dy_1}{dt} = \rho_{10} - \rho_{01} \quad (1)$$

であらわされる。箱からの単位時間の物質流出量は、通常、箱内の物質の全量に比例する、すなわち1次反応であると考え、

$$\dot{y} = \rho_{10} - k_{01} \cdot y_1 \quad (2)$$

ただし k_{01} は、流出の速度定数 (time⁻¹) とあらわす場合も多い。生体を、CM に従う箱1とし、環境から一定の率 ρ_{10} で、物質 y_1 を摂取すると仮定すれば、 y_1 は式(2)の解として

$$y_1 = \frac{\rho_{10}}{k_{01}} (1 - e^{-k_{01}t}) \quad (3)$$

で与えられる。

II モデルの適用

ICRP Pub. 2 (1959) では、人の体全体あるいは考察の対象としている臓器を、1つのコンパートメントと単純化し、そこにある放射性核種は、式(2)のごとく自身

の RI 量と一定の速度定数 (その逆数 $\times \ln 2$ が生物学的半減期に対応) との積で排泄されるものと仮定している。式(2)の解より、ある時点での放射能の蓄積量、すなわちある核種の生体内での時間的動態は指数関数になるが、委員会はこのほかに、ある種の向骨性核種に対しては別に、零関数模型による近似がより実用的であるとした。両関数模型に関するそれぞれの問題点については、後で述べたい。

松山ら^{(4)~(7)}は、放射能の環境汚染問題に関連して以前から、Cs, Sr, I, Fe, Co, Cd, Zn, Ca, Ru, Ce, La, Sm などの RI を用いて、各種水棲生物における海水からのこれらの元素の摂取と代謝回転に関する測定を行ったが、それらの結果全体を通じて、元素の代謝回転が生物の種類や元素の差異によらない一般的な形式 (関数) に従うことを見出した。すなわち元素の代謝型は、元素や生物や臓器の種類に関係なく、1-コンパートメント・モデルの排泄型 (第2図中記載の(1)および(2)式型) や摂取

I. 核種1回投与の実験系

1-コンパートメント・モデル

$$y(t) \xrightarrow{b} \dots\dots\dots y(t) = y_{(0)} e^{-bt} \quad (1)$$

$$\left. \begin{array}{l} y_1(t) \xrightarrow{b_1} \\ y_2(t) \xrightarrow{b_2} \\ y_i(t) \xrightarrow{b_i} \end{array} \right\} \dots\dots y(t) = \sum_{i=1}^N y_{i(0)} e^{-b_i t} \quad (2)$$

2-コンパートメント・モデル

$$y'(t) \xrightarrow{b'} y(t) \xrightarrow{b} \dots\dots y(t) = \frac{u}{b-b'} (e^{-b't} - e^{-bt}) \quad (3)$$

II. 核種連続投与の実験系

1-コンパートメント・モデル

$$u \rightarrow y(t) \xrightarrow{b} \dots\dots y(t) = \frac{u}{b} (1 - e^{-bt}) \quad (4)$$

2-コンパートメント・モデル

$$u' \rightarrow y'(t) \xrightarrow{b'} y(t) \xrightarrow{b} \dots\dots y(t) = \frac{u'}{b} \left(1 - \frac{b}{b-b'} e^{-b't} + \frac{b'}{b-b'} e^{-bt} \right) \quad (5)$$

第2図 単純コンパートメント・モデル
模式図と対応する数学模型

*2 ρ_{01} とサフィックスを逆に記した文献もかなり多い。

第3図 核種ごとに得られた動物臓器別速度定数行列の因子分析結果(パリマックス法による)

型(第2図の(4)式型)を示す第1群と、2-コンパートメント・モデルの排泄型(同(3)式型)や摂取型(同(5)式型)を示す第2群に分けられた。

筆者は、マウスのような高等動物においても、臓器における金属核種の動態が、単純なCMで記述できるかどうかを検討するための各種の動物実験を行ってきた^{8,9)}。生物実験につきものの、測定データのバラツキに由来する限定された信頼度の範囲内ではあるが、1-ないし2-CMで金属の動態を整理することは十分有効であると思われた¹⁰⁾。例をあげると、ある核種のある臓器における動態を1つの代表的パラメータ(多くの場合、それは長期の核種の貯留に最も大きな寄与をする長い生物学的半減期に対応した「速度定数」であるが)で記述することは、情報整理上好都合である。筆者は、数種の核種について、それぞれ13の臓器における代表的速度定数を得、核種×臓器のデータ行列から各組合せの相関行列を作り、それを因子分析したところ、カドミウムの動態は非常に特殊であり、他の核種とは異なる座標に位置し(第3図参照)、一方水銀やセレンは互いに近い座標に位置し、カドミウムの他と異なる生物学的蓄積性や、水銀とセレンの両者が同一の蛋白に結合するという実験的事実に呼応していることが興味深く思われた¹¹⁾。また一般に、問題臓器といわれている臓器における核種の動態は常に1CMでなく、2CMの貯留関数が対応していることが、Cdの腎、Hgの脳、Crの脾臓、Znの精囊などで明らかになった¹²⁾。これは、問題臓器と他の臓器との間に区画の相違、すなわち代謝障壁の存在を暗示しており、問題臓器を生物学的にさらに検討すべき示唆を与えている。このようにCMを用いた情報処理は、生物学的情報の計量化や、新しい仮説設定への示唆を与えるという目的に対応した実用性を持っていると思われる。

III コンパートメント・モデルの前提と必要な考察

しかしながら、モデルをある目的に使用するためには、現実との対応のチェックはもちろんのこと、常にその限界をも知ることが肝要である。数学モデルは常に手段であって、それ自体は目的とは別物である点を考えれば、モデル自身に対する検討はいくらしてもしすぎることはないし、モデルは常により良いものに改変していくべきものである。数学とは、事象間の関係を厳密に、そして簡明に記述するための道具であると考えれば、その方法論を応用することは、事象を簡素化して眺め、必要な仮説の検討が要請されることとなり、数式の展開によって、さらに予想される新しい関連事項をつかみ、新しい研究計画をつくることを可能にする。筆者の動物実験の経験からいえば、生物を1つの箱とみなす過度の単純模型でも、Csなど、ある種の核種の生体内動態の記述に十分有用であることが確かめられた当初は驚きですらあった。しかし一方で、模型によくあてはまらないデータを得たときは、当然モデルの前提にたちかえって議論しなおす必要が生ずる。

通常のコンパートメント・モデル化の前提としては、第1に、定義の部分でも述べたように、コンパートメント内では物質は瞬間的にかつ一様に分布混合する。第2に、コンパートメント間の物質の出入は、ミクロにはランダム・プロセスに従い、マクロにはそこに存在する物質の全量に比例して移行し、その他のいっさいの交互効果を認めないという2条件が仮定されている。次にCMのキネティクスを実際に測定するには、トレーサ実験を必要とする。トレーサ実験に不可欠の前提として、ラベルした元素(トレーサ)と安定同位体とは全く同様に行動するという基本条件のほかに、通常のトレーサ実験は安定同位体が定常状態にある系で行うという前提がある。

通常の化学的物質移動の駆動力は物質の濃度勾配であるが、正負両方向の物質移動の平衡している定常状態の系においてトレーサ実験を行う場合(すなわち $\dot{y}=0$ なる系)、RI移動の駆動力は比放射能の差である。すなわち、 A_1 を箱1のRI全量、 x_0 を外側比放射能、 x_1 を箱1の比放射能とすれば、(1)より

$$\dot{A} = \frac{d(x_1 \cdot y_1)}{dt} = \rho_{10}x_0 - \rho_{01}x_1 \quad (4)$$

この際、安定同位体が定常状態にあり、導入したRIがそれを乱さない程度に微量である場合は、トレーサの動態は比放射能の差、すなわち1次反応のキネティクスに従うが、安定同位体の方の反応次数とは関係ないというROBERTSONの指摘¹³⁾は注目されて良い。一般に反

応の次数を決めるには、安定同位体の濃度を変えた別の実験系が必要になってくる。

人体を1つのコンパートメントとみなしてしまう場合、水に溶けやすく均一に行動しやすいと思われるアルカリ金属核種は、第1の前提を満たしやすいが、水に溶けにくく、粒子性の強いある種の金属核種（ルテニウム、セリウムなど）や、容易に細菌などの微粒子に吸着されるもの（リンなど）は、この条件を満たしにくいと思われる。松山ら⁴⁾は、飼育水中に EDTA を添加することにより、生物による核種の摂取型が変わることを観察した。一般に、データ解析の際には、実用性に応じたマイクロあるいはマクロの視点と、それに対応したデータの信頼性の幅を念頭におきたい。コンパートメントとみなす生物が、成長しつつあり定常状態にない場合や、箱内に交換不能の部分が存在する場合などは、トレーサ実験の基本的前提が満たされていないことになる。ゆえに、コンパートメント分析を応用した実験系を組むときには、生長のない生物、すなわち定常状態の実験動物をえらび導入する RI は無担体とし、系の平衡を乱さないなど、積極的に前提条件の確保に努めなければならない。

IV コンパートメント・システムの解析法

1. 決定論的方法

多層コンパートメント・モデル multicompartment model とは、 n 個の箱を、互いに単位時間の流出が、流出源の量に比例して行われるという、1 次反応の関係で連結したもので、連結の形は大別して第4図に示すような catenary system と mammillary system がある。また、箱以外の外界との交換（流出または流入）の有無によって、open system と closed system に分けられる。いずれの場合にしろ、 i 番目の箱に関する問題物質

A. CATENARY SYSTEM

B. MAMMILLARY SYSTEM

第4図 3-コンパートメント・システム概念図

の量 y_i と、速度定数 k_{ij} , k_{ji} について第4図のように記すことにすれば、流入・流出バランスによって

$$\dot{y}_i = \sum_{j=1}^n k_{ij} y_j - \sum_{j=0}^n k_{ji} y_i \quad (5)$$

(入) (出)

($i=1, 2, \dots, n$)

が成立する。これをマトリックス表現すると、状態方程式

$$\dot{\mathbf{Y}} = \text{column} (y_1, y_2, \dots, y_n) \quad (6)$$

$$\mathbf{A} = \begin{pmatrix} -k_{11} & k_{12} & \dots & k_{1n} \\ k_{21} & & & \\ \vdots & & & \\ k_{n1} & \dots & \dots & -k_{nn} \end{pmatrix} \quad (7)$$

ただし $k_{ij} \geq 0$ として、

$$\dot{\mathbf{Y}} = \mathbf{A} \mathbf{Y} \quad (8)$$

となる¹⁴⁾。

このとき、 $k_{ii} = -\sum_{j=0}^n k_{ji}$ であって、行列 $\mathbf{A}$ の非対角成分は非負の実数、対角成分は非正の実数、しかも

$$k_{ii} - \sum_{j=1}^n k_{ij} = k_{0i} \geq 0$$

で、各列和は非正であり、物理変数に関する保存則を示している。式(8)のごとき線形微分方程式の解は一般に、

$$y_i = \sum_{j=1}^n C_{ij} e^{-\lambda_j t} \quad (9)$$

の形となるが、 C_{ij} , λ_j は一般に複数の速度定数や各種初期条件を含む複雑な式となる。第2図のごときコンパートメント数の少ない簡単なモデルでは、解 y_1 , y_2 等は図中に示す式のとおりである。第5図に、筆者らの実験データに対する CM 理論式のあてはめを行い、そのパラメータを推定した例を示す。

理論模型が決ったとき、データからパラメータの数値を決定するには、理論値

$$y_i = \sum_{t=1}^n A_i e^{-B_i t} + C \quad (10)$$

と、観測値 (y_i)_{obs} との残差について最小2乗調整をすることによる。(10)は非線型なので、理論値＝観測値－残差とおき換え、関数を TAYLOR 展開し、各変数の偏微分と残差に関する1次の項だけ残して、線型の最小2乗調整に持っていく¹⁵⁾。残差(＝観測値－理論値)平方和を最少にするようなパラメータの決定法はいろいろある

点は測定データ，白丸は各時点の平均値。あてはめられた貯留関数

$$y(t) = \frac{21.0}{0.57 - 0.01} (e^{-0.011t} - e^{-0.57t})$$

第5図 Cd-109 1回投与後のマウスの肝臓における核種濃度の経日的変化に関するデータに、2-CM の貯留関数 (第2図の(3)式) をあてはめた例

が、一般には、観測値 n 個とパラメータ m 個に関する正規方程式を解くことによる。現在汎用最小2乗調整コンピュータ・プログラムが開発されつつある¹⁶⁾。CM のように指数関数からなるものや、後に述べる冪関数モデルなど、非線型性の強いモデルは、関数値の計算の途中、 t の大小で、敏感に計算値の発散が起りやすいこと、また通常の生物実験データなどバラツキの大きいデータを用いたり、CM で2つの指数項の肩の係数が偶然同値に近くなるときなど、解が不定になりやすいこと、すなわち正規方程式を解く過程で解の凍結^{*3}が起りやすいことなど、通常の解法では解を得にくい場合がある。それを乗り越えるために、ロバスト推定法¹⁷⁾、POWELL の方法¹⁸⁾、simplex 法¹⁹⁾など、各種の改良や別の観点からのアプローチが試みられつつある。

2. 確率論的アプローチ

各コンパートメント内の量の時間的予測値は、前節に述べたように微分方程式を基礎にしてその解という形で一意的に得られるが、一方、各コンパートメントの量的変動を現実に測定すると、同一条件下に得られたデータでも、各時点での測定値がバラツキを持ち、反復計測によってある種の期待値を把握するに過ぎない。箱を中心と

した物質の出入を確率過程として扱い、理論構成することもできる。コンパートメント模型を、人体の内部放射線被曝量の予測に使うものとするならば、なんらかの偶然が予測値に介入できるような確率論的考察も必要であると思われる。

物質の移行を、一般の CM すなわち物質相互の交換反応を前提とする立場をとらなければ、「酔歩」(first passage random process) など、確率過程論的に説明する考えがでてくる^{20,21)}。これとは直接関係はないが、手はじめに環境から水産生物への RI の濃縮過程について、確率論的考察を試みた青山ら²²⁾の仕事を概観しよう。

まず、生体(水棲生物)が環境から RI をとり込んで次第に RI 濃度を増し平衡に達するまでのプロセスを、離散的ないくつかの濃度段階に分ける。確率的に変動する生体中濃度が、段階 i に属する確率を

$$P_i\{x(t)=i\}=P_i(t)$$

とあらわす。

RI 濃度が段階を進む過程は、次のような出生死亡過程 (birth and death process) で近似できると考える。すなわち、時刻 t に濃度段階 i にあるものが微小時間 Δt 後に $i+1$ 段階に移行する確率は $\lambda_i \cdot \Delta t + o(\Delta t)$ 、同様に i にあるものが Δt 時間後に $i-1$ に移行する確率を $\mu_i \cdot \Delta t + o(\Delta t)$ 、このとき $i+1$ および $i-1$ 以外の段階に移行する確率は $o(\Delta t)$ とすれば、

$$\begin{aligned} P_i(t+\Delta t) = & \{1 - (\lambda_i + \mu_i) \Delta t\} P_i(t) \\ & + \lambda_{i-1} \Delta t P_{i-1}(t) + \mu_{i+1} \Delta t P_{i+1}(t) \\ & + o(\Delta t) \end{aligned} \quad (11)$$

$P_i(t)$ を左辺に移行して、両辺を Δt で割って、 $\mu_0 = 0$, $\lambda_{-1} = 0$ を考慮すれば、

$$\frac{dP_0(t)}{dt} = -\lambda_0 P_0(t) + \mu_1 P_1(t) \quad (12)$$

$$\begin{aligned} \frac{dP_i(t)}{dt} = & -(\lambda_i + \mu_i) P_i(t) \\ & + \lambda_{i-1} P_{i-1}(t) + \mu_{i+1} P_{i+1}(t) \end{aligned} \quad (i \geq 1) \quad (13)$$

式(12)において、初期条件として $P_j(0) = \delta_{ij}$ をクロネッカーの δ 、すなわち $\delta_{ij} = 1$, $\delta_{ij} = 0 (i \neq j)$ として与えることにする。さらに生物が、とりこみにより濃度段階を上る確率密度 λ_i は、環境水の段階別の RI 濃度、 $C(t)/h$ に比例するとし、生物が排泄により濃度段階を下げる確率密度 μ_i は、濃度段階数 i に比例すると考えて

$$\left. \begin{aligned} \lambda_i (\text{day}^{-1}) &= \lambda \cdot C(t)/h \\ \mu_i (\text{day}^{-1}) &= i \cdot \mu \end{aligned} \right\} \quad (14)$$

*3 凍結：正規方程式の未知数を見出す際、正規方程式の係数行列の値 Δ がきわめて小さいとき、逆行列解の不安定が起ることをいう。

これを式(13)に代入して、次式のように確率母関数を決定すると、

$$F(s, t) = \sum_{i=0}^{\infty} P_i(t) s^i \quad (15)$$

式(13)の解は、初期条件を $t=0$ で $i=0$, $C(0)=0$ とすれば、環境水の RI 濃度が一定に保たれる場合、すなわち $C(t)=C_0$ のときは、

$$F(s, t) = \exp\left\{\frac{\lambda C_0}{\mu h}(s-1)(1-e^{-\mu t})\right\} \quad (16)$$

より、時刻 t における濃度段階平均値、分散および確率密度は

$$m(t) = \sum_{i=0}^{\infty} i P_i(t) = \left[\frac{\partial F}{\partial s} \right]_{s=1} = \frac{\lambda C_0}{\mu h} (1-e^{-\mu t}) \quad (17)$$

$$V(t) = \sum_{i=0}^{\infty} (i-m(t))^2 P_i(t) = \frac{\lambda C_0}{\mu h} (1-e^{-\mu t}) \quad (18)$$

$$P_i(t) = \frac{F^{(i)}(0, t)}{i!} = \frac{\left\{ \frac{\lambda C_0}{\mu h} (1-e^{-\mu t}) \right\}^i}{i!} \times \exp\left\{-\frac{\lambda C_0}{\mu h} (1-e^{-\mu t})\right\} \quad (19)$$

となり、これらの結果は、時刻 t における濃度の確率分布が、パラメータ $m=m(t)$ で与えられる POISSON 分布であることに一致している。平均濃度については、生体の環境からの RI 摂取を 1 CM で決定論的に記述して得られる結果と一致する。

さて、上の議論は仮説の上に成り立つ試論である。重要なことは、その議論がどの程度まで現実と対応するかという点である。彼ら¹⁹⁾は、環境水中から ^{137}Cs , ^{60}Co , ^{115}mCd などをメダカに摂取させ、濃度の増加を経日的に測定し、各時点ごとに 100 匹のメダカを殺し、その時点での放射能濃度の頻度分布を、式(19)の POISSON 分布理論値と有意に異なるかどうかを χ^2 検定で調べたところ、 ^{137}Cs や ^{60}Co では大体において分布に従うという仮説を棄却できないようであるが、 ^{115}mCd に関する測定では、3 回に 2 回が、5% 水準で仮説を棄却する結果を得ている。

このように仮説の上にモデルを作成し、現実との対応を確かめることは、現実についての 100% の理解を得ることではないが、新しい問題提起にはなっている。すなわちこのモデルは、同時点で得られる反復データの頻度分布をポアソン分布で対応させようかの議論を提供しているし、別の仮定にたつ他のモデルへのあてはまりと比較することにより、1 時点での生体内の濃度分布のパラッキが対数正規分布か、正規分布か、ポアソン分布する

か等々、従来から論じられまだ解決されていない問題を検討するきっかけとなりうると思われる。

V モデル自体とその広がり

第 6 図のように、1 つの暗箱に関与した入力と出力のある系を考える。時刻 τ に関数 $I(\tau)$ の時間率で入力し、時刻 t に $E(t)$ の時間率で出力するとする。暗

第 6 図 ダイナミカルシステム

箱の中の量の残留が関数 $R(t-\tau)$ ^{*4} に従うとすれば、時刻 τ におけるとりこみ素量は $I(\tau) \cdot d\tau$ であり、各とりこみの残留は他のすべてと独立であるとみなせ、それが $(t-\tau)$ 日残留するすると残留量は、 $I(\tau) \cdot d\tau \cdot R(t-\tau)$ であり、時刻 t における暗箱中の量 $q(t)$ は、

$$q(t) = \int_0^t I(\tau) \cdot R(t-\tau) d\tau \quad (20)$$

である。

一般に箱を出入する量が保存量であり、箱の内部に吸込みや湧き出しの存在しない系では、周知の「連続の方程式」が成り立つ。

$$\dot{q}(t) \equiv \frac{dq(t)}{dt} = I(t) - E(t) \quad (21)$$

すなわち $q(t)$ の変化率、 $\dot{q}(t)$ は、その区画への流入率と、そこからの流出率の代数和である。(20)を微分し、

$$\dot{q}(t) = I(t) \cdot R(0) + \int_0^t I(\tau) \cdot \dot{R}(t-\tau) d\tau \quad (22)$$

式(21)と式(22)を比べると、 $R(0)=1$ なので

$$E(t) = -\int_0^t I(\tau) \dot{R}(t-\tau) d\tau \quad (23)$$

でなければならない。もし

$$\frac{\dot{R}(t)}{R(t)} = -k \quad (24)$$

であるならば、

$$E(t) = -\int_0^t I(\tau) (-k) R(t-\tau) d\tau = k \cdot q(t) \quad (25)$$

ゆえに、

$$\dot{q}(t) = I(t) - k \cdot q(t) \quad (25)$$

*4 暗箱を出入する物質が放射性核種の場合には、これに $e^{-\lambda t}$ (ただし、 λ =放射性崩壊定数) を掛けたものが $R(t)$ となるが、今回はそれを省略して記述する。

という 1 CM の式が得られる。従って、1 CM の暗箱の中の本質的な事象は式 (24), すなわち単位時間単位量当たりの変化率は一定であり、時間に依存しないと仮定しているということである。

$R(t)$ の性質は、一般には式 (19) が発散しないようなものであれば、モデルに応じていろいろ考えられるが、通常の 1 CM の場合の $R(t)$ の性質をさらに考えてみる。いったん箱に入った物質は、すべて箱から出ていくとすれば、

$$\int_0^{\infty} \dot{R}(t) dt = 1 \quad (27)$$

ただし $t \geq 0$ で $\dot{R}(t) \geq 0$ でなければならない。従って $R(t)$ は、確率分布関数の性質を持つ。いま外からの注入がなく、箱の中の物質が微小時間 Δt の間に箱から出ていってしまう確率は、 $k \cdot \Delta t$ とすると、箱の中の物質が、 $0 \sim t + \Delta t$ に滞留する確率は、

$$R(t + \Delta t) = R(t) (1 - k \Delta t)$$

ゆえに、

$$\dot{R}(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{R(t + \Delta t) - R(t)}{\Delta t} = -k \cdot R(t) \quad (28)$$

$R(0) = 1$ であるゆえ、 $R(t) = e^{-kt}$ が結論される。

さて、 $I(t)$ が時刻 $t = \tau$ で 1 回投与、すなわちデルタ関数状に与えられる場合は、 $I(\tau) = I_0 \cdot \delta(\tau)$ であり、式 (20) は、

$$q(t) = \int_0^t I_0 \delta(\tau) R(t - \tau) d\tau = I_0 e^{-k(t-\tau)} \quad (29)$$

また、時刻 $t = \tau$ の時点より一定の率で継続投与される場合は、HEAVISIDE 階段関数を用いて $I(\tau) = I_0 H(\tau)$ とあらわせるから、

$$q(t) = \int_0^t I_0 H(\tau) R(t - \tau) d\tau = \frac{I_0}{k} (1 - e^{-k(t-\tau)})$$

$$\text{ただし } t \geq \tau \quad (30)$$

である。

これらは、1 CM の別表現ともいえる。

ICRP 勧告 10 (1966)²³⁾ および 10 A (1969)²⁴⁾ で使用されている 1-CM の数学モデルの基礎は、実は上のような演繹的なものでなく、形はおなじでも、むしろ帰納的アプローチである。すなわち、 $R(t)$ の関数形の決定にあたっては、1 回とりこみの場合の汚染した個人から排泄される放射性核種の量を逐次測定したデータより経験的に、排泄関数 $E(t)$ には、

$$E_1(t) = \exp(-\lambda_p t) \cdot \sum_i K_i \exp(-\beta_i t) \quad (31)$$

$$E_2(t) = \exp(-\lambda_p t) n a(t+x) - (n+1) \quad (32)$$

ただし、 λ_p は核種の物理的崩壊定数

K_i は各成分の分画比ゆえ $\sum K_i = 1$

の 2 種の関数型のフィットが良いと思われるため、式 (31), (32) から逆に $R(t)$ を推定すると、

$$R_1(t) = \frac{q_1(t)}{q_1(0)} = \exp(-\lambda_p t) \{1 - \sum K_i + \sum_i K_i \exp(-\beta_i t)\} \quad (33)$$

$$R_2(t) = \frac{q_2(t)}{q_2(0)} = \exp(-\lambda_p t) \{1 - A x^{-n} + A(t+x)^{-n}\} \quad (34)$$

が得られる。

ただし、(33) の $(1 - \sum K_i)$ 、(34) の $(1 - A x^{-n})$ は、核種の排泄されない部分を示し、 $\{ \}$ の残りは排泄される部分を示している。従って、これらを ICRP では、それぞれ貯留関数に関する指数関数モデルおよび冪関数モデルとして採用した。

VI モデルの問題点とその改変

1. 非定常状態の場合

生体の核種の動態をモデリングする場合、通常は定常状態、すなわち生長のない系を仮定して単純な 1 ないし 2 CM をあてはめることが多い。しかし、動物の体重は一定であっても、体内に存在する安定同位元素の濃度は、年齢的に増加しつづける場合がある。筆者らは、Zn と Cd の年齢的臓器濃度の変動を、マウスの一生を通じて原子吸光法で測定したところ、Zn は一般に、早期に体内で濃度平衡に達し、濃度レベルが一生を通じてほとんど一定に保たれるが、Cd の方は決して一定ではなく腎や肝では、はなはだしい蓄積傾向が持続することが確かめられた (第 7 図 (A), (B) 参照)²⁵⁾。最近、Health Physics に VANDERPLOEG ら²⁶⁾ が記載した次のモデルは、こうした場合に使えるのではないかと思う。それによると彼らは、RI のトレーサ実験で得られる速度定数の意味について検討し、次の結果を得た。

いま X を生体内の放射性核種の量 (μCi)、同じく環境のそれを X_s 、 Z を生体内の安定同位元素の量 (μg)、同じく環境のそれを Z_s 、 F を環境の比放射能 ($\mu\text{Ci/g}$ 元素)、このとき $F = X_s/Z_s$ 、 α を摂取速度定数 (time^{-1})、 β を排泄のそれ、 λ を核種の崩壊定数と定義する。放射性核種の量 X の変化について微分方程式をたてると、

$$\begin{aligned} \dot{X} &= \alpha Z F - (\beta + \lambda) X \\ &= \alpha (Z/Z_s) X_s - (\beta + \lambda) X \end{aligned} \quad (35)$$

第7図 マウスの一生を通じてみた各臓器における Zn(A) および Cd(B) 安定同位体の濃度変化

(35)の解は、 F を一定とし、平衡時の X を X_{∞} とすれば、

$$X = X_{\infty} \{1 - e^{-(\beta + \lambda)t}\} \quad (36)$$

また1回投与の場合は、初期条件 $t=0$ で $X=X_0$ とすれば

$$X = X_0 e^{-(\beta + \lambda)t} \quad (37)$$

である。

従って、RIの全量についての時間的な量の変化を観測している場合は、物理的崩壊を別に考えれば、排泄速度定数 β をとらえていることになる。もし、生体の比放射能 $S (=X/Z)$ の変化を観測する場合は、

$\dot{S} = \dot{X}/Z - X \cdot \dot{Z}/Z^2$, $\dot{Z} = (\alpha - \beta)Z$ より、 $\dot{S} = \alpha(F - S) - S\lambda$ を得、前と同様に継続摂取および1回投与に対して、それぞれ

$$S = S_{\infty} \{1 - e^{-(\alpha + \lambda)t}\} \quad (38)$$

$$S = S_0 e^{-(\alpha + \lambda)t} \quad (39)$$

となり、この場合は摂取の速度定数 α を観測していることになる。

通常の動物実験では、グラム当りの RI 濃度の変化を追いかけるので、そのときは $C = X/W$, W は臓器重量 (g) と、式(35)の関係から、

$$\dot{C} = \frac{\alpha Z/W}{Z_s/W_s} C_s - C(\beta + \lambda + \dot{W}/W)$$

を得、継続摂取と1回投与に対して、

$$C = C_{\infty} \{1 - e^{-(\beta + \dot{W}/W + \lambda)t}\} \quad (40)$$

$$C = C_0 e^{-(\beta + \dot{W}/W + \lambda)t} \quad (41)$$

を得るので、体重増加のある場合、すなわち $\dot{W} \neq 0$ のときは、排泄速度定数 β に単位体重当りの時間成長率 $\dot{W}/W$ が加わったものを観測していることになる。

最近筆者ら^{25,27)}は、4週令のまだ成長期にある幼若マウスに Cd^{109} を1回投与し、腎、肝その他の臓器における RI の貯留と、それらの臓器の重量変化をしらべ、各時点における $X(t)$ (cpm), $C(t)$ (cpm/g), $W(t)$ (g) のデータを用い、式(41)の修正が妥当なものであるかをチェックした。その結果は第1表に簡略して示すが、肝臓の Cd^{109} のデータ $X(t)$ より得た速度定数 β に、各時点での $\dot{W}/W$ をプラスしたものが、 $C(t)$ のデータから計算した速度定数に一致する、すなわち第1表の β' 欄の値=最右欄 $(\beta + \dot{W}/W)$ のごとく確かめられた。

2. 生体コンパートメント内に交換不能の部分がある場合

通常、RI 1回投与後の体全体の RI の動態は、指数関数の和の形であてはめられることが多いが、データと理論式の一致について注意してみると、一般に投与日数の長いほど、あてはまる曲線の速度定数が小さくなる傾向があり、コンパートメント数、すなわち指数項を増やして近似しても、なお最終時点ではデータは理論値より高めであることが多い*5。こうした現象は、時間が経つほど小さい速度定数を持つコンパートメントの比重が効くという一般的解釈でみすごして良いだろうか。筆者ら²⁸⁾は最近、新しいモデル作成を試み、全く別の視点、すなわち時間が経つほど交換反応が困難になるような機作自体の存在を仮定した別のモデルのあてはめが、内部被曝線量評価のためにも有効ではないかと判断している。ICRP Pub. 2, 10, 10 A 等では、 ^{238}Pu , ^{90}Sr など向骨

*5 さらに長期の貯留実験をすると、逆に排泄傾向の増す場合もある。

第1表 生長を伴う動物の代謝実験系の検討

投与後日数	臓器重量 (g)	左の時間増加率 ($\dot{W}/W$)	(cpm/g) 値から 計算した速度定数 β' (day^{-1})	(cpm) 値から計算した速度定 数 β プラス $\dot{W}/W$ (day^{-1})
2	1.50	0.029	0.038	0.041
4	1.58	0.022	0.033	0.034
8	1.91	0.010	0.030	0.022
25	2.09	0.006	0.026	0.018
35	2.19	0.003	0.021	0.015
50	2.27	0.0015	0.014	0.014
64	2.30	0.0009	0.010	0.013
99	2.33	0.0000	0.010	0.012
123	2.33	0.0000	0.010	0.012
171	2.25	-0.0013	0.010	0.011
202	2.16	-0.0019	0.010	0.010

マウス肝臓の Cd^{109} の RI 濃度 (cpm/g) から計算した速度定数 β' (第4欄) と、臓器の RI 全量 (cpm) から計算した速度定数 β に単位重量当りの時間増加率 ($\dot{W}/W$) をプラスした値 (第5欄) との比較。

性核種の体内貯留に関しては、経験の結果から、冪関数モデルを採用した。すなわち

$$Y = At - k \quad (42)$$

Pub. 10 では、 t の代りに $(t+x)$ を採用しているが、一般に式 (42) は $t=0$ で意味を持たないこと、 A が tk という正体不明のディメンジョンを持つなど、現象に合理的に対応させにくいという根本的欠陥を持っている。ICRP Pub. 20 (1972)²⁹⁾ の希土類元素の体内貯留に関する報告では、この点や諸々の生理学的情報を総合して、下記のような貯留関数を提供している。

$$R = (1-p)e^{-\mu t} + p \varepsilon^b (t + \varepsilon)^{-b} \{ \beta e^{-\gamma t} + (1-\beta) e^{-\sigma \gamma t} \} \quad (43)$$

これは、向骨性核種の体内貯留が全体として、初期の指数的に減少する、主として骨以外の部分の貯留 (分画 $(1-p)$ であらわす) と、骨に貯留する部分 (p 分画) の和であらわし、骨での核種の残留は、血中への再拡散に由来する負の冪関数と、緻密骨質と海綿骨質それぞれにおける骨の生成と滅失の物質交換に由来する指数的減少関数の積で表現している。それにしても式 (43) は、6~8 個のパラメータを持ち、実用的に考えて問題はないだろうか。実際に観測データから理論式のパラメータを推定する際、十分なデータ数が得られない場合は、パラメータの多すぎる理論式は無意味である。

加藤 (和明) および筆者による新しい貯留関数採用の試み^{25, 27, 28)} については、IRPA Proceeding その他で述べる

第8図 Cd^{109} 1回投与後の雄および雌マウスにおける体内貯留の経日変化 (新しいモデルにあてはめ雌雄差を検討)

予定なので、次の図を示すに止めておく。第8図に示すような ^{109}Cd の1回投与後のマウスの whole body の貯留の場合、指数関数の和でも近似しうが、新しいモデル (仮に K 関数と名付けておく) の方が、さらにあてはまりが良く、理論式との残差平方和が少ない。この他、Zn, Sr, Ca, Pu, Cm, Se, W, その他各種の放射性核種の1回投与後の臓器貯留に関する文献データに対し、従来の指数関数の和のモデルと、 K 関数との両者のあてはめを行い、赤池の情報量規準 $\text{AIC}^{*6, 30, 31)}$ を計算したところ、大多数の場合において、臓器別でなく体全

*6 AIC , An Information Criterion $= -2 \ln (\text{最大尤度}) + 2 (\text{パラメータ数})$ 。

第9図 BALLOU らの Zn^{65} の体内貯留データに対し、指数関数モデルと新しいモデルをあてはめAICを比較したもの（後者がMAICEである）

体の貯留の場合は特に、 K 関数の方がより小さいAICを与え、より良いモデル、すなわち“MAICE”^{*7}であると診断された（第9図参照）。

VII コンパートメント・モデルの限界

CMは、最初に言及したように、その仮説と帰結が明確なため、問題の本質を抽象化し、かつ量的にとらえるという大きな長所を持つが、一方CMは、あくまで1つの図式であり、現象全体の完全な代表ではないということに、モデル一般に共通した限界がある³²⁾。

第2にCMは、量の移動が1次反応に依存するという仮定が大きな前提となっており、2種以上の分子種の交互作用の寄与を全く無視しているという条件があるためCMをあてはめうる系は、複雑な物質の合成系などにはあてはめにくく、単純な物質の移動系に適応がふさわしい。

次にCMは、CMを外からみではじめて1つの区画全体の量の移動に関する予測をたてうるが、コンパートメント内部の量の移動がどのようなものであるかについては、全くなんの情報も与えない³³⁾。これが、CMの第3の欠点である。

第4に、これはCMを使う側の責任であるが、実験データに無理な単純式のあてはめや外挿を強行すれば、実験データのもつ“より複雑でフレキシブルな現象の反映

している本当の部分”を故意に無視する結果となり、これに由来するCM悪用の害悪はもっと厳しく論考されるべきである²¹⁾。

WISE^{20,21)}は1回静注後の放射性カルシウムの血清濃度に関する分単位のミクロの動態を追ってみると、それは

$$C(t) = At^{-k}e^{-\beta t} \quad (44)$$

であらわされるような引数 $0 < k < 1$ のガンマ分布にあてはまることを観察した。彼らはそれを、臓器中の核種の濃度は、その核種が他へ不可逆的拡散によって失われずに臓器内に滞留する時間に比例すると考えて、滞留時間の分布という観点から、酔歩の理論を使って演繹した。その考えは、単純瞬間混合を仮定したCMでは説明できない微小時間の動態変化や、不可逆的な骨沈着の動態の説明に役立つと思われる。

しかし、個々の限られた情報を総合し、生体システムの動態の全体像を大まかに決めるには、やはり一般のシステム工学が採用しているような、区画を入力出力で連結していく基本的にはCMの考え方に立脚せざるを得ないと思う。今後とも、より多くの人々によって生命科学・工学・社会科学等、より学際的な知識を結集して、こうした問題を検討・解説してほしいと思う。

参考文献

- 1) G.L. ATKINS; “Multicompartment Models for Biological Systems,” (1969), Methuen, London.
- 2) ICRP Publication 2 (邦訳) 国際放射線防護委員会勧告、体内放射線の許容量に関する専門委員会IIの報告、日本アイソトープ協会 (1965).
- 3) 古川俊之; Personal Communication.
- 4) Y. HIYAMA and M. SHIMIZU; On the concentration factors of radioactive Cs, Sr, Cd, Zn and Ce in marine organisms, *Rec. of Oceanographic Works in Japan*, 7, 43 (1964).
- 5) Y. HIYAMA and J.K. MATSUBARA; On the concentration factors of radioactive I, Co, Fe and Ru in marine organisms, *Rec. of Oceanographic Works in Japan*, 7, 79 (1964).
- 6) Y. HIYAMA and M. SHIMIZU; Uptake of radioactive nuclides by aquatic organism, In “Environmental Contamination by Radioactive Materials,” IAEA, p. 463 (1969), STI/PUB/226, Vienna.
- 7) 松原純子; 医学研究における数学的モデルのあてはめかた I, II, 医学のあゆみ, 77, 625, 737

*7 minimum AIC estimate の略、AIC 最小化によって得られたモデル。

- (1971).
- 8) J. MATSUBARA-KHAN; Compartmental analysis for the evaluation of biological half-lives of cadmium and mercury in mouse organs, *Environmental Research*, **7**, 54 (1974).
 - 9) MATSUBARA-KHAN and K. MACHIDA; Cadmium accumulation in mouse organs during the sequential injections of Cd-109, *Environmental Research*, **10**, 29 (1975).
 - 10) 松原純子; カドミウム, 亜鉛, セレン, 水銀, クロム等の重金属の生体における動態特性と問題臓器について, 日本衛生学雑誌, **30**, 91 (1975).
 - 11) J. MATSUBARA-KHAN; Interrelationship of metal dynamics in animal organs characterized by radioisotope turnover studies, *Proc. of 10th International Congress of Biochemistry*, Hamburg (1976).
 - 12) J. MATSUBARA-KHAN and K. SEI; Evaluation of biological half-lives of radionuclides in mouse organs, *Proc. of 1st World Congress of Nuclear Medicine*, Tokyo, p. 1211 (1974).
 - 13) J.S. ROBERTSON; Theory and use of tracers in determining transfer rates in biological systems, *Physiological Reviews*, **37**, 133 (1957).
 - 14) 前田 肇, 児玉慎三, 梶谷文彦; 線形システム理論とその応用(4)コンパートメンタル・アナリシス, 総合臨床, **25**, 514 (1976).
 - 15) E. デミング; “推計学によるデータのまとめ方”, (1950), 岩波書店.
 - 16) 中川 徹; 最小2乗法標準プログラムの開発について, SALS システムの開発経過と目標(1), (2), 東京大学大型計算機センターニュース, **8**, 68, 89 (1976).
 - 17) 小柳義夫; 最小2乗法における新しい手法, 応用物理, **46**, 55 (1977).
 - 18) R. FLETCHER and M.J.D. POWELL; A rapidly convergent descent method for minimization, *Brit. Computer J.*, **6**, 163 (1963).
 - 19) J.A. NELDER and S. MEAD; A simplex method for function minimization, *Computer J.*, **7**, 308 (1965).
 - 20) J. ANDERSON, R.W.S. TOMLINSON, S.B. OSBORN and M.E. WISE; Radiocalcium turnover in man, *The Lancet*, Apr. 29, 930 (1967).
 - 21) M.E. WISE, S.B. OSBORN, J. ANDERSON and R.W.S. TOMLINSON; A stochastic model for turnover of radiocalcium based on the observed power laws, *Mathematical Biosciences*, **2**, 199 (1968).
 - 22) I. AOYAMA and Y. INOUE; A stochastic study on the concentration process of radioactive substance to aquatic organisms, *Health Phys.*, **26**, 191 (1974).
 - 23) ICRP Publication 10 (邦訳) 国際放射線防護委員会勧告, “職業被曝による体内汚染からの身体組織への線量の評価”, (1972), 日本アイソトープ協会.
 - 24) ICRP Publication 10 A (邦訳) 国際放射線防護委員会勧告, “反覆取り込みまたは長期の取り込みによる体内汚染の算定”, (1972), 日本アイソトープ協会.
 - 25) J. MATSUBARA and K. MAEDA; Factor which alter the parameters for evaluating internal exposure, *Proc. of 4th Congress of IRPA*, Paris (1977).
 - 26) H.A. VANDERPLOEG and R.S. BOOTH; Notes, Interpretation of biological rate coefficients derived from radionuclide contents, radionuclide concentration and specific activity experiments, *Health Phys.*, **31**, 57 (1976).
 - 27) J. MATSUBARA, Y. HATTORI and K. MACHIDA; in preparation.
 - 28) K. KATOH and J. MATSUBARA; A comprehensive model for retention of exotic nuclides, *Proc. of 4th Congress of IRPA*, Paris (1977).
 - 29) ICRP Publication 20; Alkaline earth metabolism in adult man, Pergamon Press, Oxford (1973).
 - 30) 赤池弘次; 情報量規準 AIC とは何か, その意味と将来への展望, 数理科学, 153号, 5 (1976).
 - 31) H. AKAIKE; A new look at the statistical model identification, *IEEE, Automatic Control*, **AC-19**, 716 (1974).
 - 32) A.K. SOLOMON; Compartmental methods of kinetic analysis, In “Mineral Metabolism,” Vol.1, Part A, p. 119 (1960).
 - 33) J.J. FITZGERALD, G.L. BROWNELL and F.J. MAHONEY; “Mathematical Theory of Radiation Dosimetry,” (1967), Gordon and Breach Science Publishers Inc. New York.