



数理モデルによる急性白血病治療過程の記述と臨床学的特性量の推定に関する研究

武川, 公

(Degree)

博士 (学術)

(Date of Degree)

1984-03-31

(Date of Publication)

2008-10-30

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲0463

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1000463>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



博 士 論 文

数理モデルによる急性白血病
治療過程の記述と臨床学的特
性量の推定に関する研究

昭和 58 年 12 月

神戸大学大学院自然科学研究科

武 川 公

目 次

第 1 章	緒 論	3
第 2 章	急性白血病症例の臨床データ	9
2.1	急性白血病の概要	9
2.1.1	急性白血病型の分類	10
2.1.2	急性白血病の治療	11
2.2	血液学検査	14
2.3	白血病患者の経過図	17
2.4	まとめと考察	20
第 3 章	白血球系細胞への薬剤効果	22
3.1	薬剤の殺細胞作用	22
3.1.1	細胞回転非依存性薬剤の作用	22
3.1.2	細胞回転依存性薬剤の作用	24
3.1.3	白血病細胞数の増加過程	26
3.2	数理モデルによる細胞動態の記述	27
3.3	まとめと考察	30
第 4 章	シミュレーションおよび予測による数理モデルの評価	33
4.1	モデルのパラメータの可同定性	33
4.1.1	CCN 薬剤の投与の場合	34
4.1.2	CCS 薬剤の投与の場合	38
4.2	非線形パラメータの推定法	40
4.2.1	データの平滑化処理	40
4.2.2	モデルのパラメータの決定	
4.3	白血病細胞数および正常白血球数のシミュレーションと予測	42
4.4	まとめと考察	48

第 5 章	モデルによる急性白血病治療状態の解析	50
5.1	併用投与時における単独薬剤効果の推定	50
5.2	病相の推移と臨床学的特性量の変化	54
5.2.1	病相の推移と細胞増加率	54
5.2.2	病相の推移と薬剤感受性	56
5.3	病床学的指標の導出と病状の把握	59
5.4	微量白血病細胞数の推定	62
5.5	まとめと考察	64
第 6 章	血小板数変動の数理モデル	67
6.1	多次元自己回帰モデル	67
6.2	データの前処理	70
6.3	パラメータおよび次数の推定	72
6.3.1	パラメータの推定	72
6.3.2	自己回帰モデルの次数の決定	74
6.3.3	残差の白色性の検定	74
6.4	多次元自己回帰モデルによる血小板数の予測 と薬剤効果の推定	76
6.4.1	血小板数変動の予測	76
6.4.2	薬剤効果の推定	80
6.5	まとめと考察	82
第 7 章	最適投薬計画の試み	83
7.1	弱い治療における最適投薬	84
7.2	強い治療における最適投薬	88
7.2.1	白血病状態の定式化と評価関数	88
7.2.2	動的計画法による最適投薬列の決定	90
7.3	まとめと考察	96
第 8 章	結 論	98
	謝 辞	101
	参 考 文 献	102
	付 録	109

第1章 緒 論

急性白血病は白血球系細胞が未成熟な状態のまま骨髓や末梢血中に増殖する疾患で、その他の正常な血液細胞の増殖や分化が抑制されており、末梢血中では赤血球や血小板の減少が見られる。白血病に対する治療の歴史は、慢性白血病の治療には古くからの治療報告があるが、急性白血病については、1947年以前には特に治療法がなく死亡月数の中間値は4ヶ月以内であったという。しかし1948年以後、葉酸拮抗体の一種アミノプテリン (aminopterin) を小児の急性白血病に投与し好結果を得たのをはじめ、現在まで数多くの抗白血病剤が出現し、またその間に各種白血病剤を併用して投与する投与方法が開発され、さらにまた感染および出血に対する補助療法の進歩により、白血病の治療成績の向上は著しくなっており、わが国における5年以上生存例も、近年515例¹⁾と増加している。現在、急性白血病に対する治療は、細胞回転非依存性薬剤と細胞回転依存性薬剤を2～4種組合わせた多剤併用化学療法を中心におこなわれており、その治療方針²⁾は骨髓や末梢血中に増殖した未成熟な白血球系細胞の全体を殺し (total cell kill)、血液や骨髓などで白血病細胞が見られない状態 (寛解) に導くことであり、その後、投薬時に傷害を受けた正常細胞群を回復させることにある。生存期間の延長あるいは治ゆに至らせるためにはこの寛解導入は必須条件である。

次に、白血病に対する研究の動向は、当然のことながら

医学の側からの研究がそのほとんどであり，それらは薬剤の組合せの工夫による治療成績の報告，めずらしい症例についての報告，細胞形態学的，細胞化学的，遺伝学的な立場よりの白血病症例の解析，骨髓移植による治療といったものである。しかし，その中で各種血液細胞の動態に対する数理モデルの適用結果も報告されている。それらの数理解析の方法を大きく分類すると，現象面すなわち細胞数の増減に対して適当な曲線を考え，curve fitting³⁾⁴⁾を試みるものと，生体の構造に立脚しモデルを組立て，細胞動態を記述^{5)~10)}しようとするものに分けられる。前者は単に細胞数の変動を曲線で近似しようとするものであるので，得られたパラメータより本質的な議論を展開することは困難である。後者は構造的モデルである故に，モデルを臨床面に適用できれば数々の生体の機能を捉えることができ有用なものであるが，簡単なモデル，たとえば，骨髓における造血系と末梢血への放出系を考えるだけでも，多くの未定パラメータを含むことになる。また，モデル中に細胞回転の効果を考慮に入れるとなると，さらにそのパラメータの数は増加し，臨床データへの適用が困難となり，単なるモデル論に終る危険性がある。

もしも，生体の構造に立脚し，臨床面に適用可能なモデルが構築されるならば，従来，いくつもの現象の複合としてしか観察されなかった臨床学的事柄がモデルのパラメータの解析により，個々別々に機能が捉えられ，臨床状態の予測，病状の把握，治療への応用，最適投薬計画などに多大な利点をもたらすものと思われる。

本研究では，各種急性白血病患者 10 症例（急性骨髓性白血病 2 例，急性前骨髓性白血病 2 例，くすぶり型急性白血

病 2 例 , 急性リンパ性白血病 2 例 , 急性単球性白血病 2 例)
をとりあげ , それらの症例について白血病状態の観察にと
って重要な変数である正常白血球数 , 白血病細胞数 , 血小
板数に注目し , 臨床におけるそれらの細胞動態をモデルに
よって記述し , 病態を解析しようとするものである。ここ
で生体システム論的には , 投与薬剤を入力変数とし , 正常
白血球数および血小板数を生体の正常機能を表わす出力変
数として , 白血病細胞数を異常機能を表わす出力変数とし
て捉え , 出力変数を観察することによって生体システムの
内部状態を推定しようとするものである。

正常白血球数および白血病細胞数のモデリングについては
薬剤作用の基礎実験報告¹¹⁾にもとづいて投薬と細胞数の関
係を微分方程式で表現した。この微分方程式モデルは単な
る curve fitting ではなく , 生体の機能に立脚して構成され
ており , そのパラメータより臨床学的特性量の評価が可能
となっている。また , このモデルは細胞回転の効果を陰に
含む形をとっており , また生体の構造に深く立入っていない
ため , パラメータの数を最小限に抑えることができ , 構
造的モデルでありながら臨床データへの適用に非常に有利
なものとなっている。血小板については薬剤作用の基礎実
験報告はなされていないようであるので , 多次元自己回帰
モデルで投薬と細胞数の関係を記述した。自己回帰モデル
の適用には , 与えられるデータに対して定常性と線形性
が仮定されなければならない。そこで白血病細胞に対して
得られた微分方程式モデルよりの知見をもとに , 臨床デー
タに適当な加工を加え , 自己回帰モデルの適用を成功に導
いた。

以下 , 本論文においては , 2 章では急性白血病の病型 ,

モデリングの基礎となる細胞数の計測法についての説明をおこない、さらに実際の急性白血病患者の時系列データを示し、細胞数と投薬の関係を例示する。3章においては各種薬剤による殺細胞作用、および細胞増加過程の説明をおこない、細胞数の変動を微分方程式で表現する方法について述べ、さらに、それらの作用を組合せることによって現実の臨床における細胞動態を説明するモデルの構築へと導いた。4章においては、得られた微分方程式モデルに含まれるパラメータの推定方法についてのべ、現実の臨床データにモデルを適用し、シミュレーションと予測によってモデルを評価することをおこなった。その結果、モデルは臨床データによく適合しており、予測においても5日先までの臨床傾向を十分に捉えている。これにより、得られたモデルが臨床面に応用可能であることの評価を得、さらに、このモデルのパラメータが生体の各機能の状態に対応していると考えに至っている。5章においては、モデルの臨床面への応用を考えた。先に述べたようにパラメータに生体の状態が反映されていると考えられるので、パラメータを観察することによって病相の推移に伴う臨床学的特性量（細胞増加率、薬剤感受性、薬剤濃度減衰係数など）の変化の考察をおこなった。その結果、病相の悪化に伴って白血球細胞の薬剤感受性が小さくなり、逆に正常細胞のそれは大きくなるという、臨床における治療の困難さに対応する結果を得ている。次に、研究の対象とした急性白血病患者10症例について好転群と悪化群とに判別する指標を導き、その指標によって臨床状態が評価されうる可能性を示した。

従来、臨床面の観察だけからでは、個々の臨床学的特性量の変化を捉えることは困難であったし、病状が悪化して

いるのか好転しているのかを的確に判断することもできなかった。しかし，ここで提案された微分方程式モデルはこれらの問題に十分な解答を与えている。

さらに臨床における問題として，治療過程で白血病細胞数が微量となり，測定不能となる状態が存在する。そこで，そのような症例にモデルをあてはめ，微量となった白血病細胞の個数を推定し，末梢血中に再び出現する時期の予測をおこなった。その結果，検討した1症例について，予測は良い結果を与えた。従来，入出力モデル，たとえば多次元自己回帰モデルによる記述では，モデルの構造上このように白血病細胞数の検査値が0となった後の微量個数を推定することは不可能であったが，この微分方程式モデルでは，この点についても解決を与え，微量個数の推定および末梢血への再出現の時期の予測を可能にしている。6章では，血小板に対して投薬と細胞数の関係を多次元自己回帰モデルで表現する方法について述べる。このモデルを使って血小板数のシミュレーションと予測をおこなった結果，モデルは血小板の臨床データによく適合し，8日先までの臨床傾向の予測に成功した。また，得られた自己回帰モデルによって，薬剤に対する血小板の応答特性が得られることも同時に示した。7章においては，白血病細胞，正常白血球に対して得られたモデルを臨床への応用の最終段階として，最適投薬の試みに用いた。この最適投薬については，現実の治療をふまえ，弱い治療法に対する場合と強い治療法に対する場合を検討した。弱い治療に対する評価量としては，1時点先の正常白血球数と白血病細胞数の差をとり，その評価量が最大となるように投薬量が決定された。強い治療に対する最適投薬決定では，その評価量として，考え

ている治療期間の最終日における白血病細胞数を最小にすることと、使用薬剤総量をできる限り少なく抑えることの両方が考慮されており、動的計画法の手法を用いて解析された。その結果、弱い治療と強い治療の両方の場合では5日間の投薬例を考えた場合、わずかな差が見られた程度で現実の投薬例とほぼ一致する結果であった。従来、制御理論^{12)~14)}を使っての最適投薬決定は理論的考察又は実験的手法¹⁵⁾としては報告されているが、ここに述べるように臨床における薬剤と細胞数の変動に具体的に応用した例は報告されていないようである。

以上のように臨床状態に適用可能な構造的モデルが得られた事により、生体をシステム論的に捉えることができるようになり、入出力変数の観察により内部状態を推定することが可能となった。このことは臨床における治療過程に多大な情報を与えるものと思われる。

第2章 急性白血病症例の臨床データ

2.1 急性白血病の概要¹⁶⁾

骨髓を構成する種々の系統の細胞のどれかが、自律的増殖を始めた結果起る1群の造血器および血液の病気を myelo proliferative disorders と総称する。myeloproliferative disordersの代表的疾患は白血病であるが、これらの病気を臨床経過および血液所見より急性と慢性に分類して記載する場合が多い。急性と慢性には次のような相違が存在する。慢性型は知らないうちに発病し、徐々に進行し、全身症状も軽い。白血病細胞は自律増殖を営むが、それらは正常血球と同様の水準で成熟し、細胞寿命は正常血球以上に長いため、これらの細胞が造血組織および末梢血液にたまって著しい白血球増多を来す場合が多い。末梢血液中出现する白血球系細胞は幼若から成熟に至る白血球がぎっしりとつまってあらわれる。慢性型はやがて急性型に移行し、死亡する場合が多い。一方、急性型は激しい全身症状(たとえば、発熱、出血、骨・関節疼痛)を呈し、病状は急速に進行する。白血病細胞は自律増殖を営むが、ほとんど成熟しない。そのため造血組織には幼若な血球が充満し、末梢血液中には成熟した白血球は少なく、本来、末梢血液中には出現しない幼若白血球が多数を占める。この研究で対象とした症例は急性骨髓性白血病2例、smoldering 急性骨髓性白血病2例、急性前骨髓性白血病2例、急性リンパ性白血病2例、急性単球性白血病2例の計10症例である。これらの病型は異常を起す白血球の種類又は分化の程度によ

って分類されている（表 2 - 2 参照）。以下に急性白血病の各病型について述べる。

2.1.1 急性白血病型の分類

1. 急性骨髄性白血病（Acute myelocytic leukemia, AML）

末梢血液および骨髄中において，骨髄芽球の段階の細胞を主とした白血病細胞の著明な増加が存在する。この細胞は分化・成熟能力を欠き，核は円形，クロマチンは繊細，核小体を有し，細胞質は乏しく，円形，辺縁整で，顆粒を欠く。臨床的には貧血，血小板減少，出血症状，口腔粘膜潰瘍，発熱，呼吸器症状などを伴い，治療しない場合には多くは数ヶ月以内に死亡する。リンパ腫および脾腫は存在しても軽度である。

2. 急性前骨髄性白血病（Acute promyelocytic leukemia, APL）

ペルオキシダーゼ陽性の大きな顆粒を持った前骨髄球（promyelocyte）の増殖を主とするもので，急性骨髄性白血病の特殊病型の 1 つとみなされる。APL の前骨髄球は正常の骨髄でみられる前骨髄球とは著しく異っており，しばしば異型前骨髄球と呼ばれる。その形態学的特徴は，第 1 に粗大なアズール顆粒が胞体に充満し第 2 に核形不正が目立ちとくに切れ込みのある核（Rieder 型）が特徴的である。第 3 に胞体の辺縁が不規則で蕾状ないし舌状の突起を多数出しているものがある。臨床症状は急性白血病全般と共通であるが DIC の危険性が高い。APL は，治療しない場合には数週間で死亡する。

3. くすぶり型急性白血病（Smoldering acute leukemia, SAL）

SAL は広義には急性白血病の症状が著明になるまでの期間の前白血病期（Preleukemic state）を意味する早期の白血病

で血液および骨髄に少数の芽球しか認められない時期を呼ぶ。臨床的には症状は多様であり、病態は漠然としている。SALは非定型白血病の1つの型と考えられ、その70～80%は終始くすぶり症状(Smoldering)にとどまり、他の20～30%の例が長時間を経た後、はっきりとした白血病状態に移行する。

4. 急性単球性白血病 (Acute monocytic leukemia, AMoL)

単球系は単芽球、前単球、単球の過程を経て成熟する骨髄球系とは独立した細胞系である。AMoLの骨髄には単芽球が多数存在し、末梢血中には単芽球、前単球が出現し、白血球増多を呈する。リンパ腫および脾腫はAMLの場合よりも起りやすく、皮膚浸潤や歯肉浸潤が認められることが多い。臨床的には他の急性白血病と同様の症状を呈する。

5. 急性リンパ性白血病 (Acute lymphocytic leukemia, ALL)

骨髄において、幼若リンパ球(リンパ芽球、前リンパ球)が自律増殖し、それらが成熟せず末梢液中に放出されるもので、臨床症状は他の白血病などとよく似た症状を呈するが、ALLの場合、全身のリンパ節腫脹を来たす場合が多い。ALLは表面マーカーの分類により、T細胞性、B細胞性、null cell型に分けられ、null cell型が最も多い。臨床検査的には末梢血および骨髄穿刺液の幼若白血球はペルオキシダーゼ陰性を呈し、アウエル小体は出現しない。

2.1.2²⁾ 急性白血病の治療

急性白血病発症時には急性白血病患者の生体内には 10^{12} 個以上の白血病細胞が存在し、しかも、それらの細胞は指数関数的に増加すると考えられている。そのため、薬剤により早急にこれらの異常細胞を撲滅する必要がある。しか

しながら薬剤投与によって，正常な細胞群も多大な傷害を受けるため，その治療は慎重におこなわなければならない

急性白血病の治療には骨髓および末梢血における白血病細胞の状態によって，次の3つの治療パターンが存在する

1 寛解導入療法

治療の第1の方針は骨髓，末梢血液中に多数存在する白血病細胞を抗白血病剤を投与することによって，完全に撲滅すること（total cell kill）であり，血液や骨髓などで白血病細胞がみられない状態，これを寛解という，に導くことである。抗白血病剤の投与による白血病細胞の消失後の骨髓は極度に低形成となり，通常10～30万ある有核細胞は1万以下となる。その結果，末梢血中から白血病細胞は全く消失するが，一方，末梢血中の正常白血球数はしばしば1000個/ μ l以下となり，重篤な感染症を誘発する危険性が高い。また，血小板も 3×10^4 / μ l以下に減少し，なんらかの出血性素因が出現する可能性がある。従って，この時期をいかにして切り抜けるかが寛解導入のための必須条件であり，感染や出血を阻止する補助療法がこの期間に要求される。

2 寛解維持療法

抗白血病剤投与後の骨髓の低形成期は約2週間で，その後骨髓中に赤芽球，顆粒球，巨核球の順序で正常骨髓成分が再成し，これに対応して末梢血では白血球数，血小板数，赤血球数の回復がみられる。完全寛解時には白血病細胞は骨髓，末梢血中より完全に消失し，患者は日常の生活を営み得る。この時期をいかに長く維持するかが治療における鍵であり，この維持療法を上手に行う必要がある。

3 地固め療法

寛解維持療法がなされない場合は，通常寛解到達後2～3ヶ月で再発が起る。寛解維持が功を奏し，骨髓および末梢血液像が正常であっても，6ヶ月たてば寛解導入期の治療に準じて，抗白血病剤を投与し，白血病細胞の再起のすきを与えないように地固めをする必要がある。

以上の治療に際して通常抗白血病剤は多剤併用して投与される。以下には，多剤併用投与の意義について簡単に触れておく。

(1) 抗白血病力の増強

多剤併用して投与された薬剤の殺細胞効果は薬剤を単剤で用いた場合より，その効果が大きい事が一般に知られている。そのため，いろいろな薬剤の組合せがおこなわれ，その成果が多数報告されている。なかでも次のような薬剤の組合せが良い結果を与えているようである。MP(6MP，プレドニソロン(Prednisolone))，EMP(Endoxan，6MP，Prednisolone)，VEMP(ビンクリスチン(Vincristine)，Endoxan，6MP，Prednisolone)，DCMP(ダウノマイシン(Daunomycin)，サイトシンアラビノサイド(Cytosine-arabinoside)，6MP，Prednisolone)，VP(Vincristine，Prednisolone)などである。

(2) 副作用の減少

抗白血病剤の単独投与で示される各剤の副作用は併用投与では著しく少なくなることが知られている。

(3) 白血病細胞の薬剤耐性阻止

薬剤に対し，白血病細胞を含む腫瘍細胞が耐性を獲得することは古くより知られている。しかし，多剤併用して投与することによって薬剤耐性の発現が著しく遅れると言われている。

2.2 血液学検査¹⁷⁾

表 2.1 は神戸大学医学部附属病院中央検査部でおこなわれる血液学検査項目の一覧表である。急性白血病患者の血液は毎日、末梢血より採取され、表 2.1 の項目について血液学検査がおこなわれる。なお、原則として採血は午前中おこなわれ、投薬は午後におこなわれる。以下では血液学検査項目のうち必要なものについてのみ説明をおこなう。

(1) 赤血球の計数

赤血球の計数は血球自動計測器 (Sysmex 自動血球計数 CC-720) でおこなわれ、その原理は直流電流を流した通常 $100\ \mu\text{m}$ の細孔に、電解液で希釈した血液を一定速度で通過させると、血球容積に応じた電解液がおしのけられるため、細孔の両端の電極間の電気抵抗が変化する。これを電気パルスに変換し血球計数を行うものである。赤血球計数時には白血球および血小板も同時に含まれているが、白血球数は赤血球数に比べ著しく少ないので無視してよく、また、血小板は細胞容積が非常に小さいのでほとんど同様に無視することができる。計数の単位は白血球数、血小板数の時も同様に $1\ \mu\text{l}$ 中の個数で表わす。

(2) 白血球数の計数

白血球の計数も赤血球の場合と同じ原理で、血球自動計測器でおこなわれる。このとき赤血球および血小板も同時に含まれるが、希釈した血液に瞬間溶血剤 (サポニン) を加えて赤血球を溶血させ、白血球のみを計数する。なお血小板は容積が小さいため除外することができる。

(3) 血小板の計数

赤血球および白血球の場合と同様の原理で血球自動計数がおこなわれる。ただし、計数試料は、凝固阻止全血を希

表 2.1 血液学検査項目

血液学検査報告書(I)

341 神戸大学医学部附属病院中央検査部

検査項目				検査項目			
正常範囲	単位	テータ	検査項目	正常範囲	単位	テータ	
白血球数	40 ~ 85	x10 ³ /mm ³		活性化部分 トロンボプラスチン時間	25.0~40.0	sec	
赤血球数	M 410 ~ 530 F 380 ~ 480	x10 ⁶ /mm ³		プロトロンビン時間	12.0~13.0	sec	
血色素量	M 13.6~17.0 F 11.8~15.0	g/dl		コントロール		sec	
ヘマトクリット	M 39.0~52.0 F 35.0~44.5	%		トロンボテスト	70.0以上	%	
M C V	85 ~ 98	fl		ヘパラスチン テスト	70.0~130.0	%	
M C H	27.0~32.0	pg		フィブリーゲン量	200 ~ 400	mg/dl	
M C H C	32.0~36.0	%		FDPテスト、血中	10以下	μg/ml	
血小板数	13.0~30.0	x10 ³ /mm ³		FDPテスト、尿中	2.0 以下	μg/ml	
網赤血球数	5 ~ 25	%		血餅収縮度	40 ~ 60	%	
骨髄芽球	0	%		プロトロンビン 消費試験	75.0以上	%	
前骨髄球	0	%		アンチトロンビンⅢ	25以上	mg/dl	
好骨髄球	0	%		α ₂ -マクログロブリン	140 ~ 305	mg/dl	
中後骨髄球	0	%		トロンボ テスト 反応時間r	10.0~15.0	min	
桿状核球	2 ~ 13	%		凝固速度k	6.0 ~ 8.0	min	
分節核球	38 ~ 58	%		最大振幅ma	50 ~ 58	mm	
好酸球	0 ~ 7	%		血小板粘着能(率)	20.0~60.0	%	
好塩基球	0 ~ 1	%		血最大 小板 凝集 能率	ADP 2μM 25.0~45.0 ADP10μM 60.0~80.0	%	
単球	2 ~ 8	%		第II因子	70.0~130.0	%	
リンパ球	26 ~ 47	%		第V因子	70.0~130.0	%	
異型リンパ球	0	%		第VII因子	70.0~130.0	%	
その他1	0	%		第VIII因子	70.0~130.0	%	
その他2	0	%		第IX因子	70.0~130.0	%	
赤芽球	0	/100WBC		第X因子	70.0~130.0	%	
赤血球 形態	大小不同 奇形赤血球 多染性	— — —		第XI因子	70.0~130.0	%	
赤血球 抵抗 試験	最小抵抗 0.44~0.42 最大抵抗 0.34~0.32 最小抵抗 コントロール 最大抵抗 コントロール	% % % %		第XII因子	50.0~150.0	%	
LE細胞	陰性	—					
備考							

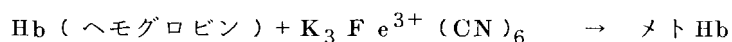
积液で一定比率に希釈した後，低速短時間遠心し，その上清の血小板浮遊液を用いる。

(4) 網状赤血球の計数

網状赤血球数の増減は赤血球産生能をよく反映し，増加はその亢進，減少はその低下を意味する。網状赤血球は好塩基性の色素（ニュー・メチレンブル - new methylene blue）を用いた超生体染色（少量血液と好塩素性の色素液を混ぜあわせて数分間染色する）で，その網状顆粒状構造が染め出される。計数には視野縮小器を用い，網状赤血球を含めて赤血球を1000個カウントするまでに出現する網状赤血球数をカウントし，その値を単位プロミレ（promille）（‰）で表わす。

(5) ヘモグロビン濃度の計測

ヘモグロビン濃度はヘマトクリット値および赤血球数の測定と合わせて，貧血と赤血球増加症の診断に重要なものである。ヘモグロビンそのものは不安定な物質なので，標準液が作りにくい。血液に薬剤を加えて，血中のヘモグロビンを安定な誘導体に変え，その色調の濃さを光電比色計で読み，既知の標準液の検量線から換算するもので，単位は g/dl で表わす。ここでおこなわれる計測はシアンメトヘモグロビン法であり，この方法は次の反応によりヘモグロビンをその誘導体シアンメトヘモグロビンに変えるものである。



(6) 白血球の分類

スライド・ガラス上に塗抹された血液標本にメイ・グリ
ュンワルド・ギムザ (May-Grünwald-Giemsa) 二重染色 (パッ
ペンハイム (Pappenheim) 染色) をはどこし, 染色する。こ
の染色法はメイ・グリュンワルド液で固定染色後, ギムザ
染色 (ギムザ液は色素としてアズールⅠ・エオジン (azurⅠ
-eosin) とアズールⅡを含むものである。血液標本をメタ
ノールで固定後, リン酸緩衝液で希釈したこの液を使って
染色する) を追加するもので, 最も美しい標本が得られる
と言われている。以上のような染色法で染め出された血球
のうち白血球に注目し, 染色の様子より表 2・1 に示され
た各種類の白血球 (好中球, 好酸球, 好塩基球, 単球, リ
ンパ球, 異型リンパ球, 赤芽球) および, その成熟段階 (骨
髄芽球, 前骨髄球, 後骨髄球, 桿状核球, 分節核球, 単
芽球, リンパ芽球, 前リンパ球) の細胞を目視によって分
類する。通常は, 白血球数 100 個の中に上述の各種, 各段
階の白血球がいくらあるかを分類し, % で表示する (100
個分類法による白血球分画の分類)。この白血球の分画を
知る事は急性白血病の状態を知る上で特に重要な事であり
臨床的意義を判断をする場合は検査によって得られるパー
セント値 (%) ではなく, 白血球数とかけあわせた絶対数
(個数 / μ l) を考えるべきである。100 個分数法における
統計的誤差については, 標本比率より母比率を推定する問
題に帰着され, その信頼区間が計算される。詳細は付録 1
に記述する。

2.3 白血病患者の経過表

図 2.1 は, この研究で対象とした急性白血病患者 10 症例

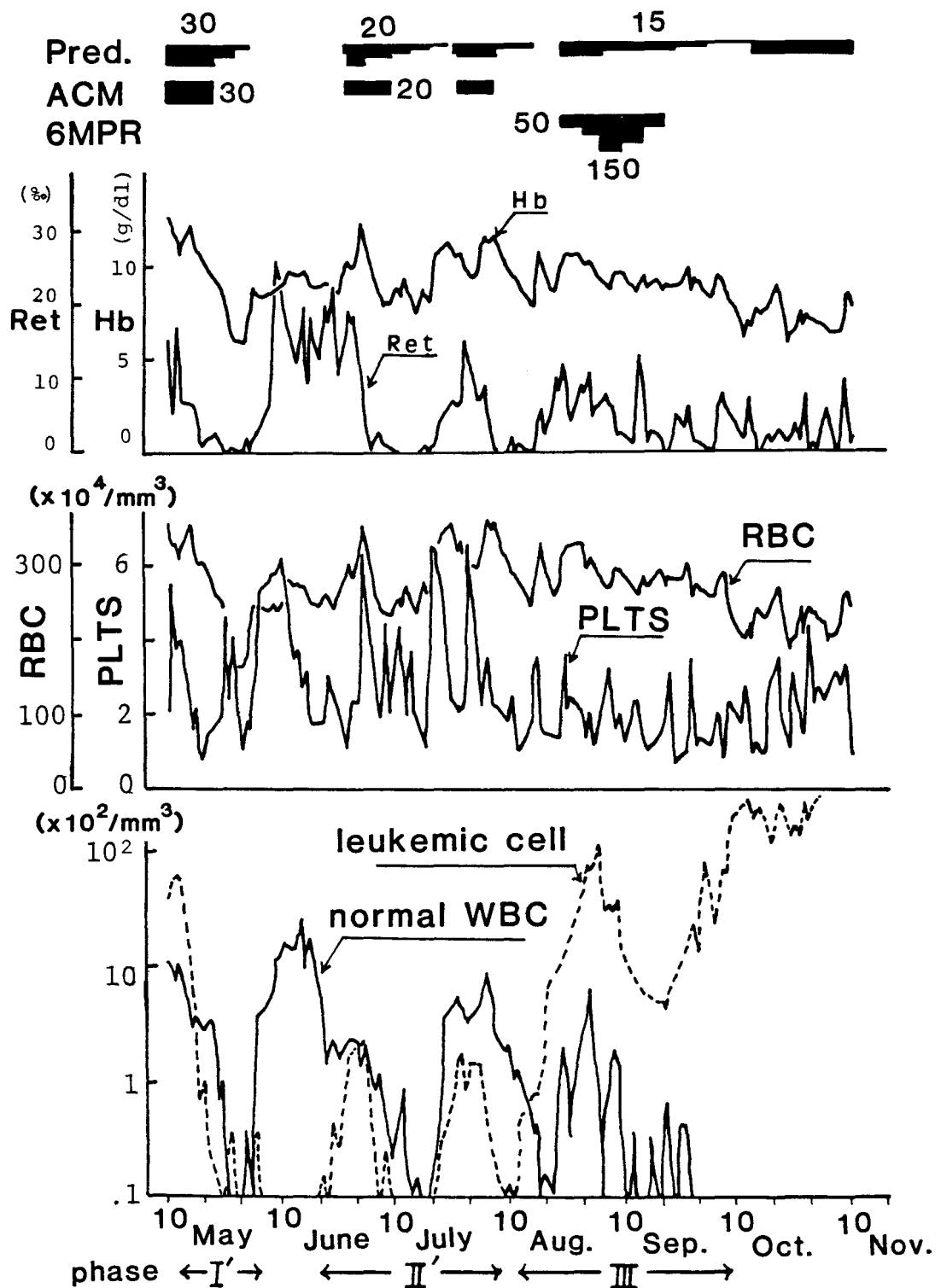


図 2. 1 急性骨髄性白血病患者 (AML, A.S, F38) の経過図

のうちの1症例，急性骨髄性白血病患者（A.S ♀ 38才・AML）の9ヶ月に渡る経過表である。投与された薬剤はプレドニソロン，アクラシノマイシン（Aclacinomycin），6-MPRであり，図のようにこれらのうち2剤が同時に投与されている。他の症例について使用された薬剤は上記以外にAra-C，BHAC（behenoyl Ara-C），ビンクリスチン，ダウノマイシンであり，これらの薬剤のうち3又は4種が併用して投与されている。図2.1に示された血液細胞は，ヘモグロビン（Hb），網状赤血球（Ret.），赤血球（RBC），血小板（PLTS），正常白血球（normal WBC），白血病細胞（leukemic cell）である。図から明らかなように間歇的に投与された薬剤によって血液細胞数は大きく変動している。生体を1つのシステムと考えるとき，薬剤を生体への入力変数として捉えることが可能である。出力変数としては，正常機能を表わす変数として正常白血球数および血小板数を選び，異常機能を表わす変数としては白血病細胞数を選ぶことにする。ここで赤血球系の変数を省いたのは赤血球の減少は貧血をひき起すが，実地臨床では輸血によって簡単に補正されるため当面の問題には白血球数，血小板数に比較して赤血球数はそれほど重要でないと考えられることによる。また，ヘモグロビン，網状赤血球などの検査値についても，白血球数，血小板数と比較して臨床学的に重要でないと考えられるので省略する。

次に，白血病細胞の増殖状態から，この研究では病状を次の5つのタイプに分類する。初回治療後の完全寛解を病相Ⅰ，初回治療後の不完全寛解を病相Ⅰ'，再発後の完全寛解を病相Ⅱ，再発後の不完全寛解を病相Ⅱ'，末期の増殖過程を病相Ⅲとする。図2.1の9ヶ月に渡る経過表には，これら

表 2. 2 正常白血球と白血病細胞の分類

白血病型	正常白血球	白血病細胞
A M L	骨 髄 球 後 骨 髄 球 桿 状 核 球 分 節 核 球 単 球	骨 髄 芽 球
S A L		前 骨 髄 球
A P L		
A L L		リンパ芽球、 前リンパ球
A MoL	骨髄球 後骨髄球 桿状核球 分節核球	単芽球 前単球 単球

の病相のうち病相 I' , 病相 II' , 病相 III が存在している。病相 I' においては , 白血病細胞に対する薬剤の効果は著しい。また薬剤の投与によって同時に傷害を受けた正常白血球の回復も速い。しかし再発をくり返して病相 III に至ると薬剤は白血病細胞には余り効果をあらわさず , 逆に正常白血球に対して強く効果を示すようになる。この時期には , すでに白血病細胞の増加を阻止することができず , 傷害を受けた正常白血球の回復は見られない。

最後に , 末梢血中における正常白血球と白血病細胞の分類について述べる。普通一般には末梢血中における幼若血球を白血病細胞とし , 成熟白血球および成熟過程白血球を正常白血球とする。ここでも , それに従って , 表 2 . 2 のように正常および異常の分類をおこなうことにする。

2.4 まとめと考察

この章では , まず急性白血病およびその病型の概要につ

いて説明し，各病型ごとに臨床における症状，細胞形態学的相違，臨床検査学的特徴について説明した。近年，白血病の分類には細胞形態学的分類法であるF A B (French - American - British) 分類を用いることが提唱されているがここでは臨床で一般に用いられている病名による分類に従った。次に急性白血病の治療について触れ，治療における3段階，すなわち寛解導入療法，寛解維持療法，地固め療法について述べた。これらの治療法は急性白血病治療において，すでに確立されたものである。さらに，血液学検査のうち重要なものについて，とくに以後の白血病細胞又は正常白血球のモデリングおよびパラメータ推定の基礎となる細胞数の計測法について説明した。

次に，この研究の対象とした10症例の急性白血病患者のうちの1例，急性骨髄性白血病患者の経過図を掲げ，投薬による細胞数の変動および病状の推移を示した。この症例は発病期から，白血病細胞が薬剤に対して応答しにくくなる終末期までの病相をすべて含んでいること，また白血病型の中で中心的な病型である骨髄性白血病であること，さらにこの症例についての解析結果を次章以後に主に記述することからこの症例の経過図を掲げた。最後に，正常白血球と異常白血球の区分という問題について触れ，急性白血病の場合，末梢血中における幼若白血球を白血病細胞とするのが一般的であるのでそれに従った。しかし，厳密に述べるならば正常白血球の中に異常細胞が混入している可能性もあるものと思われる。

この章で述べた内容は白血病状態を理解する上で，また臨床データを解析する上で基礎となる概念および知識と言えるものである。

第3章 白血球系細胞への薬剤効果 の数理モデルの構築

3.1 薬剤の殺細胞作用

白血病に対する抗癌剤はアルキル化剤，代謝拮抗剤，抗生物質，植物アルカロイド類に大別される。また，その薬理作用から見て，薬剤を細胞回転非依存性薬剤と細胞回転依存性薬剤とに分けることも可能である。アルキル化剤および抗生物質は細胞回転依存性薬剤であり，白血病細胞に対して濃度依存性作用をもつと言われている。代謝拮抗剤，植物アルカロイド類は細胞回転依存性薬剤であり，白血病細胞に対して主に時間依存性作用をもつと言われている。この研究の症例で使用された主な薬剤の作用を以下に述べる。

3.1.1 細胞回転非依存性薬剤の作用

たとえばダウノマイシン，アクラシノマイシン両薬剤は抗生物質であり，その作用は濃度依存性と時間依存性の両方を備えていると言われている。図3.1，図3.2はそれぞれ細胞回転非依存性（以下CCN (cell cycle Non-specific) と略す）薬剤の濃度依存特性と時間依存特性を表わしたものである。文献(11)によれば白血病細胞の生存率は薬剤曝露時間を一定したとき，薬剤濃度に比例して対数的に減少し，逆に濃度を一定したとき，生存率は曝露時間に比例して対数的に減少する。

いま，CCN薬剤を投与したときの殺細胞動態を時間当りの殺細胞率が薬剤濃度 D に比例するという形で与えると細胞数の変化は次の微分方程式で表現できる。

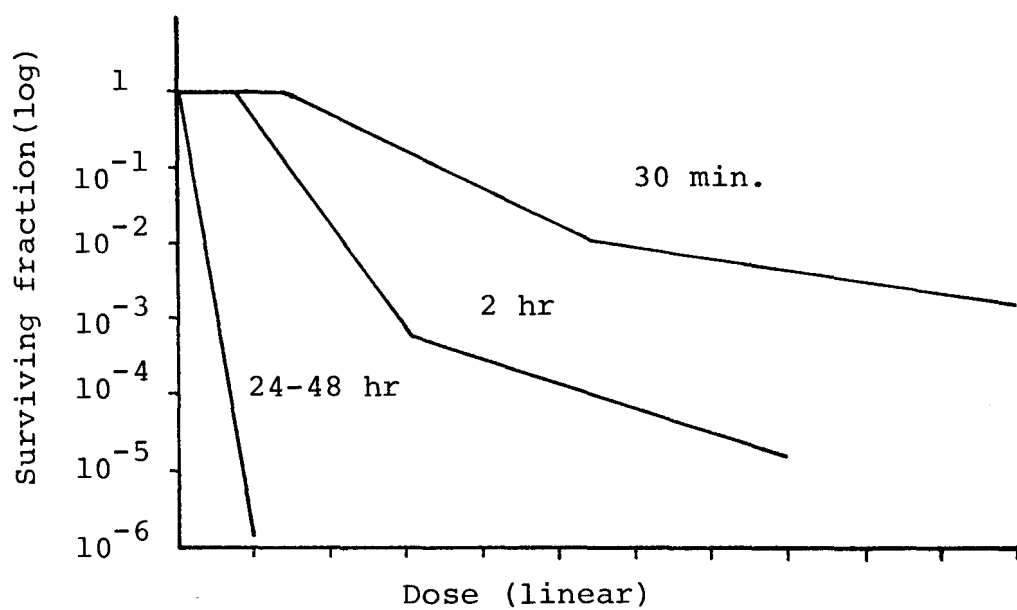


図 3. 1 細胞回転非依存性薬剤の濃度依存特性¹¹⁾

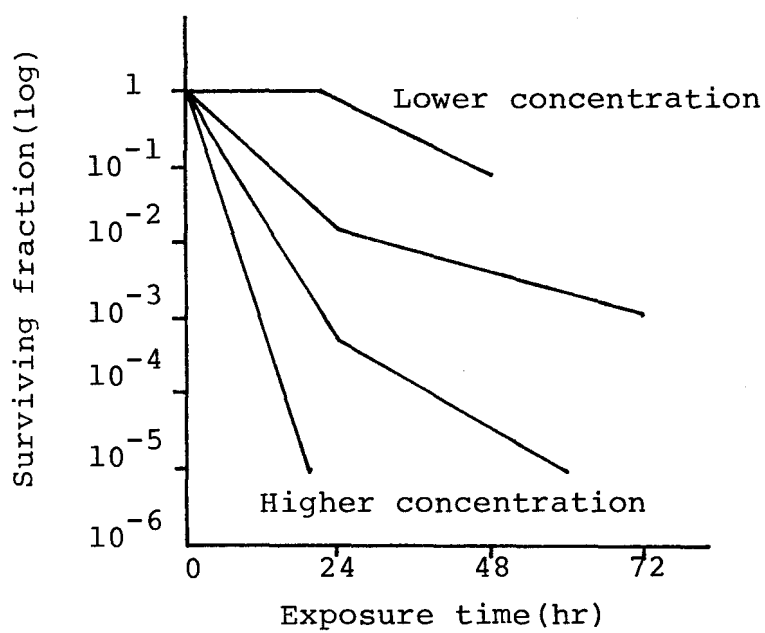


図 3. 2 細胞回転非依存性薬剤の時間依存特性¹¹⁾

$$\frac{1}{N(t)} \frac{dN(t)}{dt} = -rD \quad (3.1)$$

この解は D を時間に対して一定とすると，

$$\ln N(t) = \ln N_0 - rDt \quad (3.2)$$

となる。ただし， r は薬剤感受性（ $1 / (\text{day} \cdot \text{mg})$ ）を表わす定数であり， N_0 は $t = 0$ における細胞数である。上式で t を一定とし， D を変化させると，また逆に D を一定として t を変化させると前述の図 3.1，図 3.2 の様子が得られる。

3.1.2 細胞回転依存性薬剤の作用

これらの薬剤には，たとえば Ara-C，BHAC，6MP(R)，ビンクリスチン，プレドニソロンなどがある。

Ara-C，BHAC，6MP(R) は代謝拮抗剤，ビンクリスチンは植物アルカロイド，プレドニソロンはステロイド剤である。これらの薬剤の作用はいずれも時間依存性であり，濃度の増加に伴って，その殺細胞率は飽和すると言われている。図 3.3，図 3.4 はそれぞれ細胞回転依存性（以下 C C S (Cell Cycle Specific) と略す）薬剤の濃度依存特性と時間依存特性を表わしたものである。文献(11)によれば白血病細胞の生存率は薬剤曝露時間を一定としたとき薬剤濃度の増加とともに飽和傾向を呈する *Gompertz* 曲線で表わされ，逆に薬剤濃度を一定したとき生存率は曝露時間に比例して対数的に減少する。ただし *Gompertz* 曲線とは，次のような式で与えられるものである。

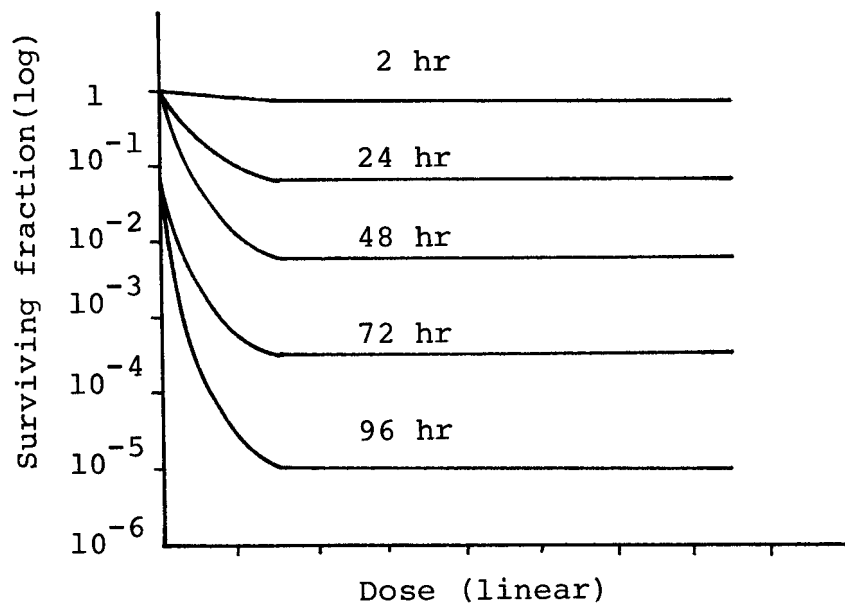


図 3.3 細胞回転依存性薬剤の濃度依存特性¹¹⁾

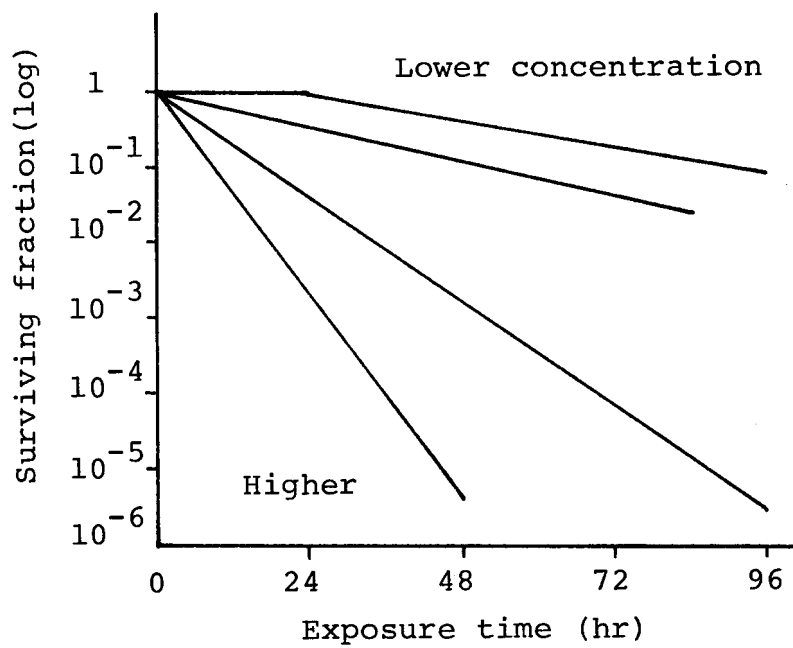


図 3.4 細胞回転依存性薬剤の時間依存特性¹¹⁾

$$N(D) = N(0) \exp \left\{ -\frac{q}{p} (1 - e^{-pD}) \right\} \quad (3.3)$$

ここで， D は薬剤濃度， $N(D)$ は濃度 D における細胞数， p ， q は定数である。CCS 薬剤を投与した時の殺細胞動態を，時間当りの殺細胞率が (3.3) 式右辺の指数関数の引数部で与えられるものとする，その動態は次の微分方程式で表現できる。

$$\frac{1}{N(t)} \frac{dN(t)}{dt} = -\frac{\beta}{\alpha} (1 - e^{-\alpha D}) \quad (3.4)$$

ただし， β は薬剤感受性 ($1 / (\text{day} \cdot \text{mg})$)， α は薬剤飽和係数 ($1 / \text{mg}$) を表わす定数である。この解は D を時間に関して一定とすると，

$$\ln \frac{N(t)}{N_0} = -\frac{\beta}{\alpha} (1 - e^{-\alpha D}) t \quad (3.5)$$

となる。(3.5) 式で t を一定とし D を変化させると，また逆に D を一定とし， t を変化させると前述の図 3.3，図 3.4 の様子が得られる。

3.1.3 白血病細胞数の増加過程

白血病細胞数の増加は一般に *Gompertz* 曲線に従うと考えられている¹⁸⁾。図 3.5 は白血病細胞の倍化 (doubling) 回数と白血病細胞の増加の様子を示したもので，横軸は，倍化時間を一定と考えると時間軸に相当し，縦軸は白血病細胞数を表わしている。そのふるまいは初期には指数関数的なすみやかな増加を示し，細胞数が増え体内に¹¹ ¹² 10～10個程度の白血病細胞が蓄積されると，世代時間の延長，増殖率の減

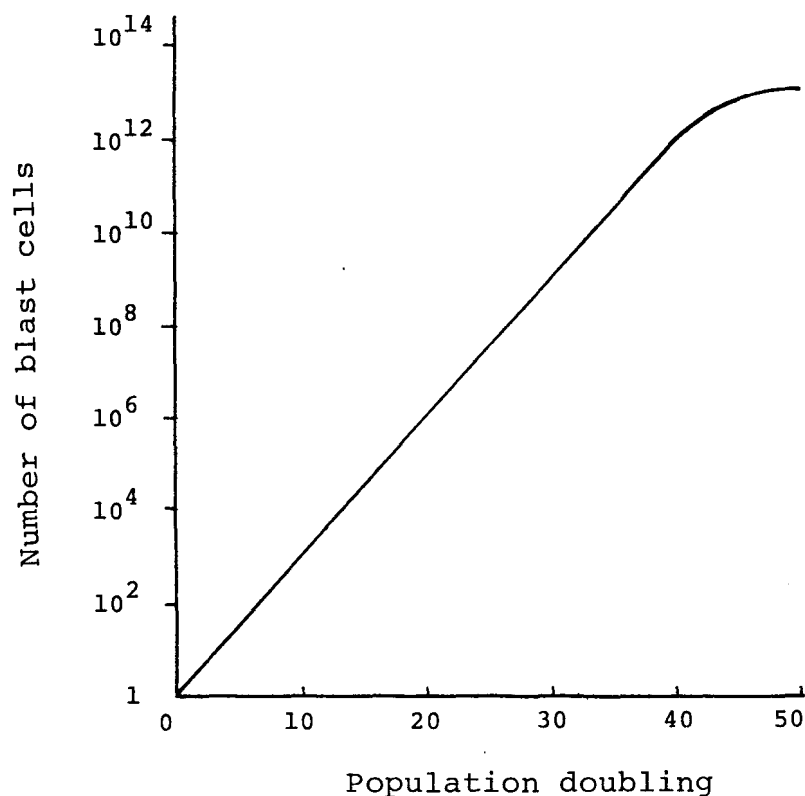


図 3.5 白血病細胞数の増加過程¹⁸⁾

少などが起り飽和傾向を示すと言われている。ここでは薬剤作用の結果，体内の白血病細胞数がおおむね 10^{11} 個以下になっていると考えられるので，白血病細胞数の増加については指数関数的な増加のみを考える。以上のことより細胞数の増加は

$$\frac{1}{N(t)} \frac{dN(t)}{dt} = a \quad (3.6)$$

で表わしてよく， a は細胞増加率 ($1/day$) である。

3.2 数理モデルによる細胞動態の記述^{19)~23)}

薬剤作用が濃度および時間依存性を示す C C N 薬剤の組織（血中，骨髓，臓器）中薬剤濃度を u_{1i} ($i = 1, 2, \dots, n$ ， n は薬剤数)，また作用が主に時間依存性を示す C C S 薬剤の薬剤濃度を u_{2j} ($j = 1, 2, \dots, m$ ， m は薬剤数) と

する。以下では，血液循環系コンパートメントの容積を一定と仮定し，実際には濃度を投与量 (mg) で置き換えるものとする。薬剤の組織内濃度は投与後，代謝・排せつ作用により指数関数的に減少するものとするが，時刻 t と $t + \Delta t$ ，ただし $t \geq t_0$ ，の Δt 間では濃度を一定と見なすこととし，それらの値を時刻 t における濃度， $u_{1i} e^{-\theta_{1i} t}$ で表わすものと仮定する。ここで， θ_{1i} ， θ_{2j} はそれぞれ C C N，C C S 薬剤の濃度減衰係数 (1/day) を表わし，一定と仮定する。(3.1)，(3.4)，(3.6) 式より， $t = t_0$ で 1 回薬剤を投与した後の白血病細胞数は次式で表わされる。

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{1}{N(t)} \frac{dN(t)}{dt} = a - \sum_{i=1}^n r_i u_{1i} e^{-\theta_{1i}(t-t_0)} \\ \quad - \sum_{j=1}^m \frac{\beta_j}{\alpha_j} (1 - \exp(-\alpha_j u_{2j} e^{-\theta_{2j}(t-t_0)})) \quad t > t_0 \\ N(t_0) = N_0 \end{array} \right. \quad (3.7)$$

(3.7) 式は解析的に解くことが困難であり，また現実の状況は離散時間系と考えた方が便利である。そこで (3.7) 式の上式の左辺は $d \ln N(t) / dt$ である事を参考にし，左辺のオイラ - 近似をおこなうと，左辺は $\ln N(k+1) - \ln N(k)$ となる。このような近似によって (3.7) 式は次式のようにになる。

$$\left\{ \begin{array}{l} \ln N(k+1) = \ln N(k) + a - \sum_{i=1}^n r_i u_{1i} e^{-\theta_{1i} k} \\ \quad - \sum_{j=1}^m \frac{\beta_j}{\alpha_j} (1 - \exp(-\alpha_j u_{2j} e^{-\theta_{2j} k})) \\ \quad (k = 0, 1, 2, \dots, K) \\ N(0) = N_0 \end{array} \right. \quad (3.8)$$

ここで時間サンプル周期は1日とする。さらに臨床における薬剤投与のように、時点 q 、($q=0, 1, 2, \dots, K$)における薬剤入力を考慮すると、臨床状態を記述する式は

$$\left\{ \begin{aligned}
 \ln N(k+1) &= \ln N(k) + a - \sum_{i=1}^m \gamma_i S_{1i}(k) \\
 &\quad - \sum_{j=1}^m \frac{\beta_j}{\alpha_j} (1 - \exp(-\alpha_j S_{2j}(k))) \\
 S_{1i}(k) &= \sum_{q=0}^k u_{1iq} e^{-\theta_{1i}(k-q)} \\
 S_{2j}(k) &= \sum_{q=0}^k u_{2jq} e^{-\theta_{2j}(k-q)} \\
 &\quad (k=0, 1, 2, \dots, K) \\
 N(0) &= N_0
 \end{aligned} \right. \quad (3.9)$$

のようになる。ただし、

u_{1iq} = 時点 q における C C N 薬剤 i の投与量 (mg)

u_{2jq} = 時点 q における C C S 薬剤 j の投与量 (mg)

であり、 $S_{1i}(k)$ 、 $S_{2j}(k)$ はそれぞれ C C N 薬剤、C C S 薬剤の時点 k における蓄積薬剤量に相当する。なお、実際には図 2.1 の患者の場合を例にとると、病相 I'、II'、III' のように 2 剤併用投与が行われている場合には、それぞれの薬剤作用を分離して捉えることが不可能であるので、I'、II' においては殺細胞効果のより強いアクラシノマイシンで薬剤作用を代表させ $n=1$ 、 $m=0$ とし、III' においては、その作用を同じく 6 M P R で代表させ $n=0$ 、 $m=1$ のように与える。

以上得られたモデルは白血病細胞に対する薬剤作用の基

礎実験報告にもとづいて白血病細胞数動態を記述するのに誘導したが、このモデル式を正常白血球数の動態を記述するのににも使用する。それは、正常白血球細胞は白血病細胞と同じ系統の細胞である事、また薬剤に対する細胞数の変動は互いによく似ている事による。

3.3 まとめと考察

この章では、まず細胞回転非依存性薬剤と細胞回転依存性薬剤による殺細胞効果について述べた。得られている基礎実験報告は、両薬剤についての濃度依存特性と時間依存特性であるが、この2つの特性から細胞数の変動を表わす微分方程式を単純に導き出すことはできない。そこで微分方程式の決定に当っては、先に微分方程式を仮定し、その解が、これらの2つの特性に矛盾しないように定めた。

図3.6は白血病細胞の細胞回転についての説明図である。細胞回転依存性薬剤の効果を考える時には、図に示したように細胞回転の各相（ G_1 期（分裂前DNA合成休止期）、S期（DNA合成期）、 G_2 期（分裂後DNA休止期）、M期（分裂期）、 G_0 期（休止期））の間の細胞数の出入りについて微分方程式を構成する必要がある。しかし、そのようなモデルを作るならば、未定パラメータが多数になり、臨床データに適用できるモデルの作成は不可能となる。そこで、ここでは細胞回転依存性薬剤の殺細胞効果が濃度の増加とともに飽和するという特性の中に細胞回転の効果を陰に含めている。この飽和効果は薬剤を取り込んだ細胞がある相（主にS期）に回転した時にのみ殺細胞がおこなわれるため生じてくるものである。理想的には細胞回転の効果を明確に表現し、しかもパラメ

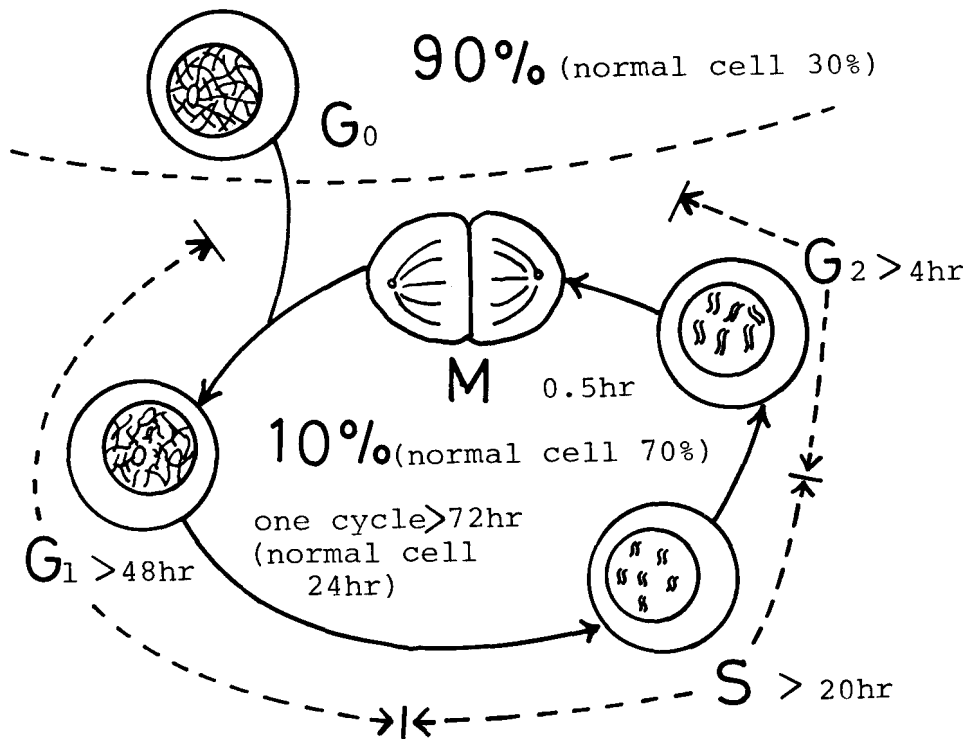


図 3.6 急性白血病細胞の細胞回転²⁴⁾

- タを少なく抑えたモデルの作成が望まれる。

次に白血病細胞の増殖過程は厳密にはゴンペルツ・カーブで表わされると言われているが，未定パラメータの数を減らす意味においても，また現実の細胞数の状況が治療の結果，飽和状態に達する数になっていないという点においても，細胞増加過程を指数関数で表わすものとした。

臨床における細胞動態を記述する式はこれらの各作用を組合せて作成されたが，このモデル式においては薬剤間の相互作用については触れられていない。これも，モデルを複雑化しないためであり，モデルの上で各薬剤の作用を考える時には，併用投与下における各薬剤の作用と考えるべきである。また，薬剤濃度の減衰を指数関数的な減衰と仮定したが，これは組織（血液，骨髄，臓器）内の薬剤の排泄²⁵⁾効果は第1次近似として一般に指数関数で表わされる

ことによるものである。以上の前提を認めるならば，得られたモデル式は臨床的にも意味をもつ合理的な式となっている。現実の急性白血病状態に適用できるこのようなモデル式の報告は現時点ではないようである。また，このモデル式は離散的データで与えられる臨床状態に適するようにさらに差分方程式モデルに変形されている。

以後の解析において，この差分方程式モデルは重要な役割りを果し，この論文の根幹をなすものであると言える。

第4章 シミュレーションおよび 予測による数理モデルの評価

3章では急性白血病状態を記述するモデルの作成をおこない、投薬と細胞数のふるまいの関係を記述した。この章ではモデルを実際の患者の臨床データにあてはめ、(3.9)式に含まれるパラメータ a , α , β , r , θ_1 , θ_2 を決定し得られたモデルを使って実測データのシミュレーションならびに予測をおこない、モデルを評価した。

4.1 モデルのパラメータの可同定性

ここでは(3.9)式のモデル中の未知パラメータが与えられた入力系列(投薬列)と観測値系列(細胞数列)から一意的に決定できるかどうかの可同定性について検討する。臨床場面における投薬の様子は、(1)薬剤効果をCCN薬剤で代表することのできる投薬法の場合、(2)CCS薬剤のみによる投薬法の場合、(3)CCN薬剤とCCS薬剤の効果を分離して捉える事が可能な投薬法の場合、に分けられる。(1)については動態を記述するモデル式は適当な変数変換をおこなえば、パラメータについて線形となり、一般的な可同定性の議論が可能となる。しかし、(2)、(3)の場合についてはパラメータについて非線形となり、可同定性についての一般的な議論は困難となる。そこで、この節では(1)の場合についてのみ可同定性の考察をおこない、(2)の場合については特定の入力系列に対してパラメータが一意的に決定できるかどうかの検討のみをおこなう。

なお，以下の議論において入力薬剤として C C N 薬剤，
C C S 薬剤とも一種類の薬剤のみを考える。

4.1.1 C C N 薬剤の投与の場合

C C N 薬剤による細胞動態を記述する式は，(3.9)式
の第1式および第2式を漸化式に書きかえることによっ
て，

$$\begin{cases} \ln N(k+1) = \ln N(k) + a - r_1 S_{11}(k) \\ S_{11}(k) = S_{11}(k-1)e^{-\theta_{11}} + u_{11k} \end{cases} \quad (4.1)$$

$$k = 0, 1, 2, \dots, K$$

で表わされる。ここで， $N(k)$ ， $S_{11}(k)$ は時点 k における細
胞数および蓄積薬剤量であり， u_{11k} は時点 k における投薬
量である。また $S_{11}(-1)$ は投薬する以前の蓄積薬剤量である
ので， $S_{11}(-1) = 0$ とする。さらに，この節では $S_{11}(k)$ を $S(k)$ ，
 u_{11k} を u_k ， r_1 を r ， θ_{11} を θ とおき，議論をすすめる。

(4.1)式において， $x(k)$ を

$$x(k) = \ln N(k+1) - \ln N(k)$$

とおき， $S(k)$ ， $S(k-1)$ を消去すると

$$x(k+1) - a = e^{-\theta}(x(k) - a) - ru_k \quad (4.2)$$

を得る。次に(4.2)式の両辺の時間平均をとると， a ， r ，
 θ について次のような関係を得る。

$$a = \bar{x} + \frac{r}{1-e^{-\theta}} \bar{u}_k \quad (4.3)$$

ここで，統計量として考えられているのは $x(k)$ ， u_k で

であり， \bar{x}, \bar{u}_k はそれぞれ $x(k), u_k$ の時間平均を表わす。

(4.3) 式の a を (4.2) 式に代入し，さらに $y(k) = x(k) - \bar{x}$ ， $u(k) = u_k - \bar{u}$ とおくと，(4.2) 式は，

$$y(k+1) = e^{-\theta} y(k) - r u(k) \quad (4.4)$$

のような線形システムで表現される。

26/27

線形システムの確定的可同定性および確率的可同定性について以下に述べる。

1. 確定的可同定性

確定的可同定は入力データ $\{y(k)\}$ および出力データ $\{y(k)\}$ ($k = 0, 1, \dots, n$) に基いてパラメータを一意的に決定できることを言う。

1 入力 1 出力離散時間システムが次式のように与えられているとする。

$$y(k) + a_1 y(k-1) + \dots + a_m y(k-m) = b_1 u(k-1) + \dots + b_m u(k-m) \quad (4.5)$$

n 次元ベクトルを

$$u_n = [u(1), u(2), \dots, u(n)]' \quad (\text{ダッシュは転置行列を表わす})$$

パラメータについての $2m$ 次元ベクトルを

$$\theta = [-a_1, \dots, -a_m, b_1, \dots, b_m]$$

とおく。さらに

$$U_n = [u_{n-1}, u_{n-2}, \dots, u_{n-m}]$$

$$L = \begin{bmatrix} \circ & \dots & \dots & \circ \\ 1 & \circ & \dots & \vdots \\ \vdots & \dots & \dots & \vdots \\ \circ & \dots & \dots & 1 & \circ \end{bmatrix}$$

$$\tilde{\mathbf{U}}_n = [\mathbf{L} \mathbf{U}_n, \mathbf{L}^2 \mathbf{U}_n, \dots, \mathbf{L}^{2m} \mathbf{U}_n]$$

を定義し， $u(k) = 0$ ， $(k = -1, -2, \dots)$ である事を考慮すると，

(4.5)式のパラメータが確定的に可同定となるための必要十分条件は $\tilde{\mathbf{U}}_n' \tilde{\mathbf{U}}_n$ が正則となることである。

2. 確率的可同定性

確率的可同定とは，入出力データ $\{u(k), y(k), k = 0, 1, \dots, n\}$ に基づくパラメータ θ の推定値 $\hat{\theta}$ がデータ数 n を無限大にするとき， θ に2乗平均収束することを言う。

(4.5)式の線形離散時間システムに平均値0，分散 σ^2 の白色雑音 $e(k)$ の重畳を考えると，その線形離散時間システムは，

$$\begin{aligned} y(k) + a_1 y(k-1) + \dots + a_m y(k-m) &= b_1 u(k-1) + \dots + b_m u(k-m) \\ &+ e(k) \end{aligned} \quad (4.6)$$

となる。このとき，

(4.6)式のパラメータが確率的可同定となる必要十分条件は，

- (i) あらゆる k について $e(k) = 0$ とするとき，(4.5)式が確定的可同定となる。
- (ii) $\tilde{\mathbf{U}}_n' \tilde{\mathbf{U}}_n$ のすべての固有値が $n \rightarrow \infty$ のとき，無限大に発散する。

である。

さて，以上のような可同定性についての一般的議論をふまえて，線形システムで表現された(4.4)式の可同定性を検討する。

(4.4)式についての \tilde{U}_n は

$$\tilde{U}_n = [L\mathbf{U}_n, L^2\mathbf{U}_n]$$

であるので，

$$\begin{aligned} \tilde{U}_n' \tilde{U}_n &= \begin{pmatrix} u(0) & u(1) & \cdots & u(n-1) \\ u(-1) & u(0) & \cdots & u(n-2) \\ & & \ddots & \\ & & & u(n-1) & u(n-2) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} u(0) & u(-1) \\ u(1) & u(0) \\ \vdots & \vdots \\ u(n-1) & u(n-2) \end{pmatrix} \\ &= \begin{pmatrix} \sum_{i=0}^{n-1} u^2(i) & \sum_{i=0}^{n-1} u(i)u(i-1) \\ \sum_{i=0}^{n-1} u(i)u(i-1) & \sum_{i=0}^{n-1} u^2(i-1) \end{pmatrix} \\ &= n \begin{pmatrix} \Phi_{uu}(0) & \Phi_{uu}(1) \\ \Phi_{uu}(1) & \Phi_{uu}(0) \end{pmatrix} \end{aligned} \quad (4.6)$$

ここで $\{\Phi_{uu}(\ell), \ell = 0, 1\}$ は自己相関関数である。(4.6)式より， $\tilde{U}_n' \tilde{U}_n$ の行列式の値 $|\tilde{U}_n' \tilde{U}_n|$ は

$$n(\Phi_{uu}^2(0) - \Phi_{uu}^2(1))$$

となる。自己相関係数の性質より， $u(k) \neq 0$ の場合には， $\Phi_{uu}^2(0) > \Phi_{uu}^2(1)$ であるので $|\tilde{U}_n' \tilde{U}_n| \neq 0$ より， $\tilde{U}_n \tilde{U}_n'$ は正則となる。

また $\tilde{U}_n' \mathbf{U}_n$ の固有値 λ は

$$\lambda = n(\Phi_{uu}(0) \pm \Phi_{uu}(1))$$

となり， n を無限大にするととき， λ は $+\infty$ に発散する。

以上の議論より，

入力データ $\{u(k)\} \neq 0$ ($k = 0, 1, 2, \dots$) の場合，(4.4)式のパラメータ r, θ は確率的可同定となり，(4.4)式より a は一意的に決定される。

4.1.2 CCS 薬剤の投与の場合

CCS 薬剤はその薬理作用の性質より，通常一定薬剤量を 7～14 日間連続投与される。CCS 薬剤による細胞動態は(3.9)式より

$$\begin{cases} x(k) = a - \frac{\beta_1}{\alpha_1} (1 - \exp(-\alpha S_{21}(k))) \\ S_{21}(k) = S_{21}(k-1)e^{-\theta_{21}} + u_{21k} \quad (k = 1, 2, \dots) \end{cases} \quad (4.7)$$

で記述される。ここで $x(k) = \ln N(k+1) - \ln N(k)$ ， $N(k)$ は時点 k における細胞数， $S_{21}(k)$ ， u_{21k} はそれぞれ時点 k における CCS 薬剤の蓄積薬剤量および投与薬剤量である。以下，この節において β_1 を β ， α_1 を α ， θ_{21} を θ ， u_{21k} を u_k とする。(4.7)式はパラメータ a ， β ， α ， θ については非線形となり，可同定性についての一般的な議論は困難となる。そこで，通常の投与パターンであるが，1 日目は無投薬，2～4 日目には一定の薬剤量 u_0 を投与する場合を想定し，この 4 日間の様子より (4.7)式の a ， β ， α ， θ が一意的に決定できるかについて考える。

以上のような投薬を仮定すると (4.7)式は

$$\begin{cases} x(1) = a \\ x(2) = a - \frac{\beta}{\alpha} (1 - \exp(-\alpha u_0)) \\ x(3) = a - \frac{\beta}{\alpha} (1 - \exp(-\alpha u_0(1 + e^{-\theta}))) \\ x(4) = a - \frac{\beta}{\alpha} (1 - \exp(-\alpha u_0(1 + e^{-\theta} + e^{-2\theta}))) \end{cases}$$

となる。 a ， β ， α ， θ の決定は (4.8)式の連立方程式の解が一意であるかどうかの問題に帰着する。ここで以下のように $y(k)$ ， A ， T ， C_3 ， C_4 を定義する。

$$y(k) = x(k) - a \quad (k = 1, 2, 3, 4)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} A = e^{-\alpha u_0} \\ T = e^{-\theta} \\ C_3 = y(3) / y(2) \\ C_4 = y(4) / y(2) \end{array} \right.$$

以上のような変換をおこなうと(4.8)式は次のようになる。

$$\left\{ \begin{array}{l} y(2) = -\frac{\beta}{\alpha} (1-A) \\ y(3) = -\frac{\beta}{\alpha} (1-A^{(1+T)}) \\ y(4) = -\frac{\beta}{\alpha} (1-A^{(1+T+T^2)}) \end{array} \right.$$

さらに, A, T に関する連立方程式に(4.10)式を変形すると,

$$\left\{ \begin{array}{l} C_3 = \frac{1 - A^{(1+T)}}{1 - A} \\ C_4 = \frac{1 - A^{(1+T+T^2)}}{1 - A} \end{array} \right.$$

を得る。ここで変数 A, T, C₃, C₄, には次のような条件が課せられる。

$$\alpha > 0, \theta > 0 \text{ より}$$

$$0 < A < 1$$

$$0 < T < 1$$

さらに計算過程において

$$C_4 > C_3 > 1$$

$$A > 1 - 1/C_4$$

(4.11) 式で T を消去すると，次式を得る。

$$\sqrt{\frac{\log_{10} \frac{1 - C_4(1-A)}{1 - C_3(1-A)}}{\log_{10} A}} = \frac{\log_{10}(1 - C_3(1-A))}{\log_{10} A} - 1 \quad (4.12)$$

(4.12) 式を A について解析的に解く事は困難であるので，上述の条件を満たす C_3 ， C_4 を順次仮定し，(4.12) 式の左辺と右辺について A を変数として曲線を描いた。その時，それらの曲線は 1 点で交点をもち，A は一意的に決定される事が判明した。従って，A が一意的に決定されると未知パラメータ α ， β ， θ ， a は一意的に求まることになる。

結局，CCS 薬剤投与の場合，治療過程中に 1 日目が無投薬，2～4 日目には一定薬剤量 w を投与するといった投薬パターンを含む場合，未知パラメータ a ， β ， α ， θ は確定的に決定される。

4.2 非線形パラメータの推定

パラメータの可同定性が 4.1 節のように理想的条件下で明らかになったとしても，実際のパラメータの決定に際しては，データに含まれる誤差の削減，パラメータの推定法，評価関数の選択などを考慮する必要がある。この節では，データの平滑化およびパラメータの決定方法について以下に述べる。

4.2.1 データの平滑化処理

パラメータの推定を行う前に，まず得られたデータの平滑化を行う必要がある。なぜなら付録 1 に示すように正常白血球数および白血球細胞数の計測は 100 個分類によっておこなわれているため計測時における測定値の変動は大き

い。特に，白血球細胞数が少数になってきた時点における白血球細胞数の変動率が大きくなる原因はこのためである。たとえば白血球数（正常白血球数＋白血球細胞数）が2,000個/ μ l とするとき，白血球100個中3個の白血球細胞があれば，白血球細胞数は60個/ μ l であり，100個中1個であれば，20個となる。その変動率は3倍となる。しかし，100個中1個と3個では統計上有意な差とはならず同一比率と見なされる（付録1参照）。さらに計数データの変動の原因としては，総白血球数が変動する場合である。末梢血液中に存在している白血球数は体内の総白血球数の1%にすぎないと言われている。しかし，この値も生体内に炎症，出血などが起っているならば増加する。このため計数データは生体の状態の一時的変化による影響を受けることになる。

データの平滑化の手法としては，ある時点のデータの前後各2時点，合計5時点の平均値をとり，それをその中間時点の値とする方法によった。すなわち，時点 k における平滑化データを $\tilde{N}(k)$ ，実測データを $N(k)$ ， n をデータ数とするとき， $\tilde{N}(k)$ は次式によって得られる。

$$\tilde{N}(k) = \frac{N(k-2)+N(k-1)+N(k)+N(k+1)+N(k+2)}{5} \quad (4.13)$$

$$k = 3, 4, \dots, n-2$$

ただし，この方法によると平滑化するデータ区間の両端各2時点は計算が不可能であるので，両端では実測データをそのまま採用した。なお，欠測点は直線によって補間をおこなった。以後のパラメータの推定およびシミュレーションの計算には平滑化処理されたデータを使用した。

4.2.2 モデルのパラメータの決定

(3.9)式に含まれるパラメータの決定に際して，次式の
ような評価量 J を定義する。

$$J = \sum_{k=1}^{n-1} (\ln \hat{N}(k+1) - \ln N(k+1))^2 \quad (4.14)$$

ここで $\hat{N}(k+1)$ は (3.9) 式より計算される $(k+1)$ 時点に
おける細胞数の予測値であり， $N(k+1)$ は平滑化された細
胞数である。また n はデータ数である。

パラメータ a ， r ， β ， α ， θ_1 ， θ_2 の決定はこの評価量
 J を最小にするようにガウス・ニュートン法²⁸⁾でおこない，
推定計算にはプログラム・パッケージ SALS²⁹⁾を使用した。
ガウス・ニュートン法については付録2に記述する。

なお，各パラメータは治療過程において時々刻々と変化
する時変パラメータと考える方が妥当であると思われる。
しかし，このように考えると，そのような時変パラメータ
を推定することは推定論の立場から言えば非常に困難な問
題となる。そこで，ここでは簡単のために推定する病相
(約25日程度)においてパラメータは一定と仮定する
ことにした。

4.3 白血病細胞数および正常白血球数のシミュレーションと予測^{30~32)}

この節では臨床状態を記述するモデルとして誘導された
(3.9)式を臨床データに適用し，そのモデルの適合性をシ
ミュレーションおよび予測によって評価する。

図4.1，図4.2，図4.3はそれぞれ図2.1の患者の病相
I'，II'，III'の白血病細胞数と正常白血球数のシミュレーシ
ョンと予測結果である。ここでシミュレーションとはある時
点の現実のデータを使い，(3.9)式によって1日先の予測

をおこなったものであり，予測（Prediction）とは 1 日先の予測をくり返し使い，さらにその先を予測したものである。パラメータの推定法は 4.2 節で述べた方法により，病相 I' の場合，図 4.1 (a)，(b) の 1~26 時点，病相 II' の場合，図 4.2 (a)，(b) の 1~25 時点，病相 III の場合，図 4.3 (a)，(b) の 1~34 時点のデータを使用し，パラメータ a ， r ， θ_1 ， β ， α ， θ_2 を推定した。表 4.1 はこの研究で対象としたいろいろなタイプの白血病患者 10 症例の各病相についてのパラメータの推定値を示したものである。図 2.1 の患者のパラメータは AML (A.S) の項に示してある。従来，実地臨床場面では明確に捉えることのできなかつた細胞増加率 a ，薬剤感受性 r ， β ，薬剤濃度減衰係数 θ_1 ， θ_2 といった臨床学的特性量が個々分離して捉えられている。

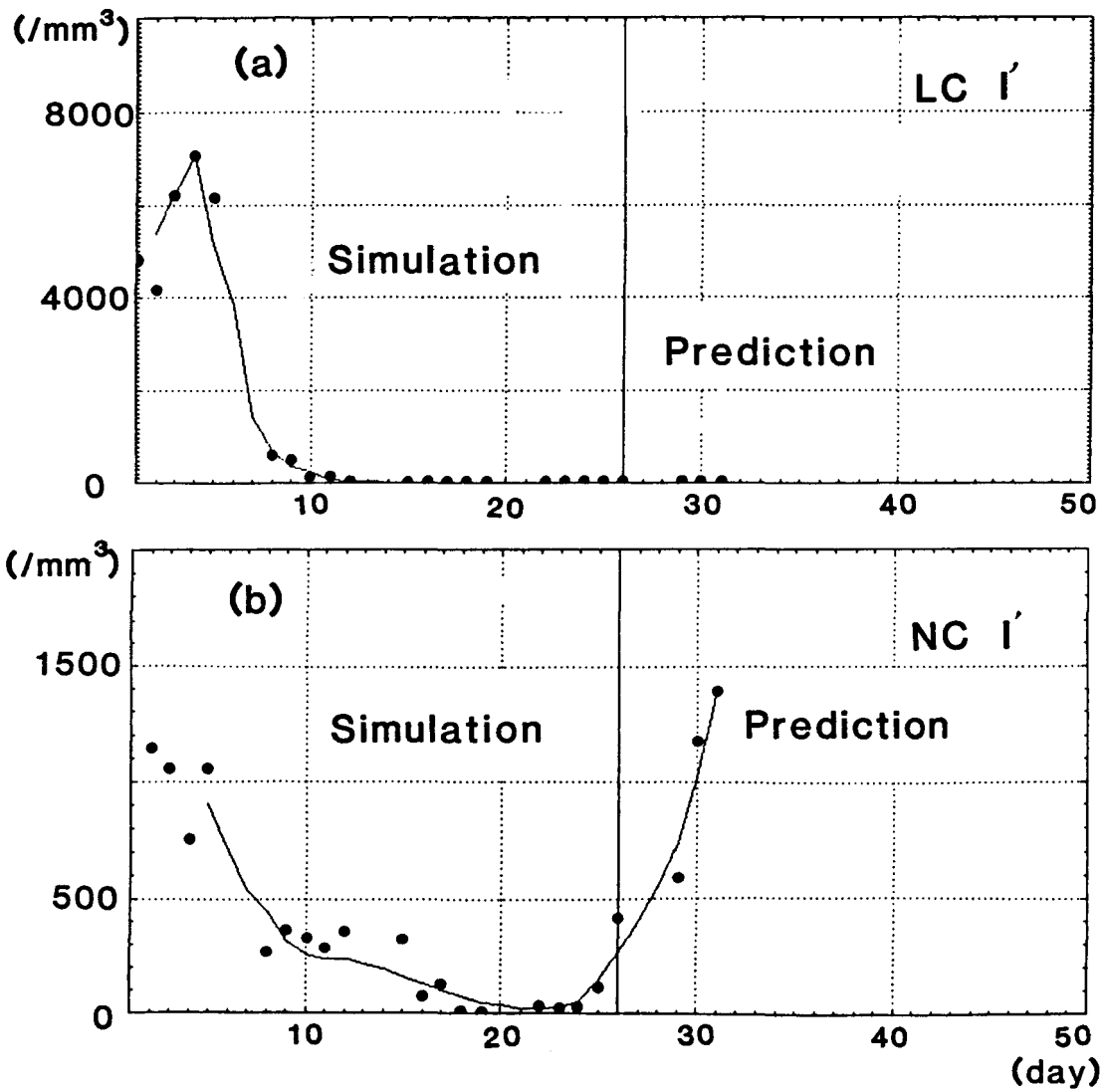


図 4.1 (3.9) 式による (a) 白血病細胞数の、(b) 正常白血球数のシミュレーションと予測 (病相 I')

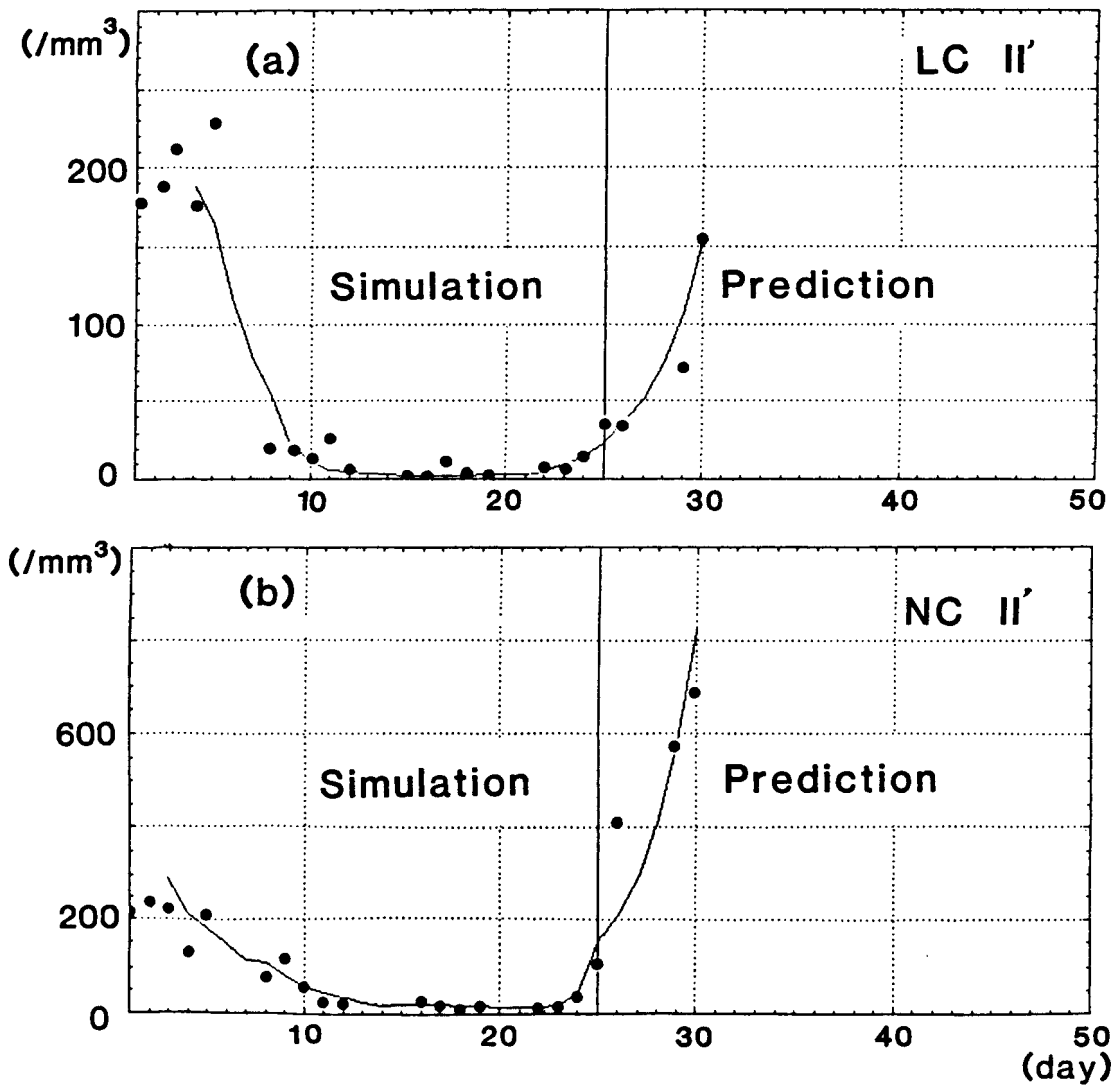


図 4. 2 (3. 9) 式による (a) 白血病細胞数の、(b) 正常白血球数のシミュレーションと予測 (病相 II')

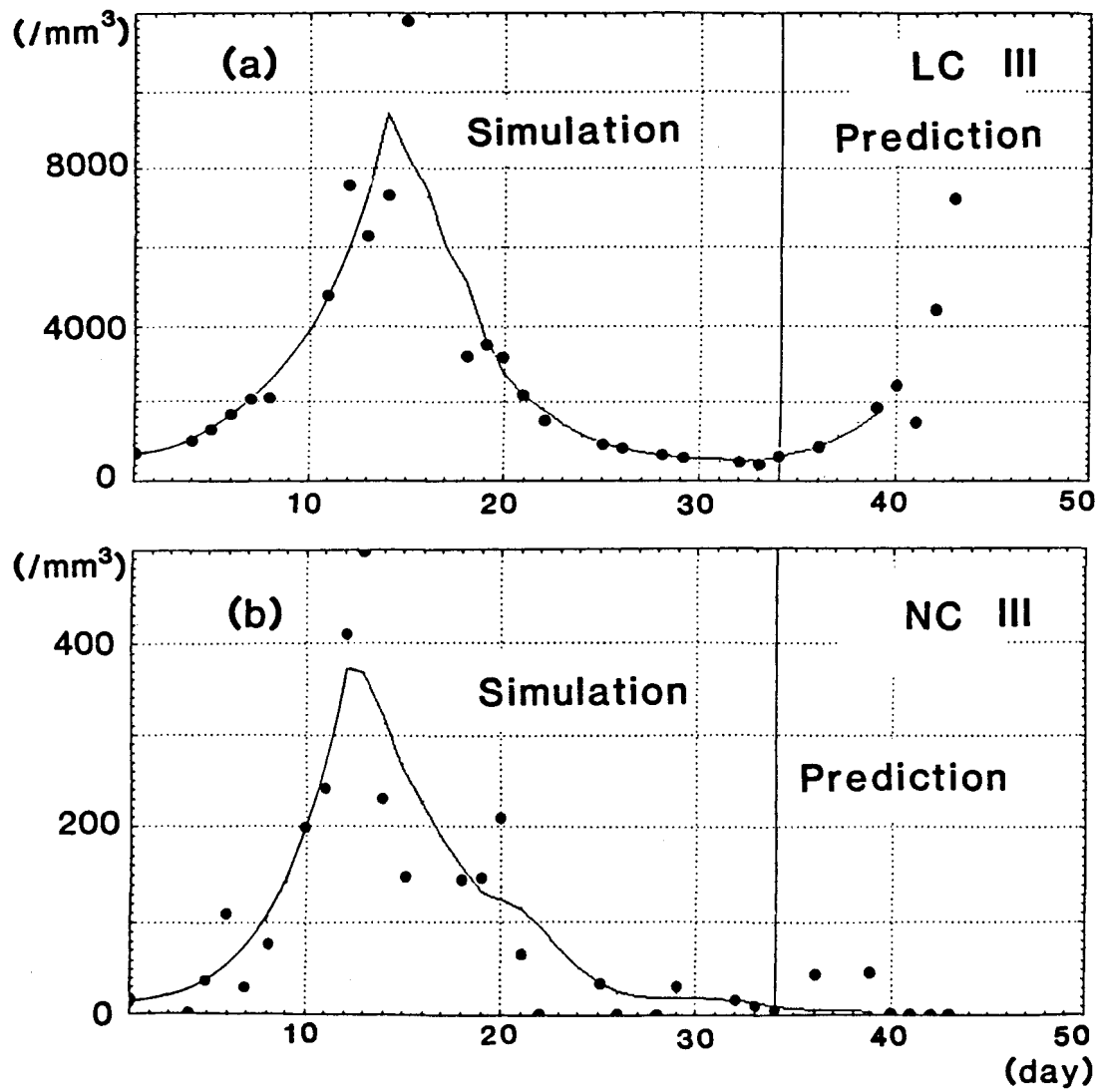


図 4.3 (3.9) 式による (a) 白血病細胞数の、(b) 正常白血球数のシミュレーションと予測 (病相 III)

表 4.1 急性白血病患者10症例のパラメータ値

病型	患者	病相	細胞 a	γ ($\times 10^{-2}$)	θ_1	β/α	α	θ_2	
AMoL	G.A (F62)	1'	L	0.16	0.82	0.20	1.03	0.0011	1.42
			N	0.21	0.43	0.26	1.17	0.0033	0.70
		1'	L	0.16	0.95	0.40			
			N	0.27	0.79	0.30			
		1'	L	0.25	0.95	0.11			
			N	0.08	1.41	0.47			
	S.J (F33)	1	L	0.38	1.30	0.26			
			N	0.47	1.10	0.18			
		3	L	0.68	2.30	0.37			
			N	0.04	0.22	0.16			
ALL	K.N (F30)	1	L	0.1		0.44	0.07	0.32	
			N	0.24		0.47	0.05	0.75	
		2'	L	0.45	1.46	0.27			
			N	0.13	0.83	0.30			
		2'	L	0.23	1.32	0.28			
			N	0.18	0.78	0.28			
	S.Y (F25)	1'	L	0.3	1.60	0.38			
			N	0.23	0.63	0.08			
		1	L	0.49	4.70	0.18			
			N	0.23	1.00	0.08			
AML	T.S (M17)	2'	L	0.11	0.53	0.05			
			N	0.11	0.11	0.04			
		3	L	0.15	0.54	0.17			
			N	0.10	0.26	0.11			
		A.S (F38)	1'	L	0.13	1.90	1.65		
				N	0.34	0.52	0.23		
	2'		L	0.36	1.64	0.50			
			N	0.36	0.84	0.26			
	3	L	0.23			0.71	0.008	6.08	
		N	0.31			0.50	0.02	0.15	
APL	S.H (F28)	1'	L	0.49	1.58	0.12			
			N	0.29	0.80	0.10			
	A.M (M44)	1	L	0.37	1.00	0.16			
			N	0.21	0.47	0.14			
		3	L	1.00	1.70	0.23			
			N	0.23	0.41	0.10			
SAL	A.M (F17)	1	L	0.10	2.00	0.23			
			N	0.15	1.60	0.33			
		2'	L	0.17			0.58	0.026	0.29
			N	0.06			0.26	0.023	0.23
		2	L	0.39	1.14	0.25			
			N	0.20	0.29	0.18			
	S.H (M67)	1'	L	0.13	1.21	0.13			
			N	0.22	1.69	0.17			

病相 1: I 2: II 3: III

L:Leukemic cell

N:Normal cell

図 4.1, 図 4.2, 図 4.3 のシミュレーション結果より, モデルは病相 I', II', III の臨床データに十分適合しており, さらに予測においても 5 日先までの臨床傾向をよく説明している。また, 他の 9 例についても同様な結果を得ている。

以上の事より (3.9) 式で表わされるモデル式は臨床状態をよく表現しており, モデルの各パラメータは生体のもつ構造 (臨床学的特性) に対応していると結論づける事が可能である。

4.4 まとめと考察

この章では, (3.9) 式によって得られたモデル式をパラメータの可同定性および臨床データへの適合性という観点から検討した。パラメータの可同定性についての検討はモデル式のパラメータの構造に対する検討であり, シミュレーションおよび予測による検討はモデル式の表現に対する検討であると言える。パラメータの可同定性については CCN 薬剤による投与の場合, パラメータは線形となり, 可同定性の一般的議論は可能となり, その結果, 入力薬剤が 0 でない場合には各パラメータが確定的および確率的に可同定となるという結果を得た。CCS 薬剤の場合にはパラメータについては非線形となり, 可同定性の一般的議論をすることは困難であるので, ある特定入力 (通常存在する投与形態) 下においてパラメータが一意的に決定されるという結果を得た。いづれにしても通常の投与形態下ではパラメータは一意的に決定可能であると言える。

モデルを評価するもう一つの観点は実地臨床データにモデルを適用し, そのシミュレーションと予測結果より評価するものである。図 2.1 の患者についてのシミュレーション

ンおよび予測と実測データの様子を比べると，モデルの適合度は非常に良いものである。このことは，モデルにおいて定義した細胞増加率，薬剤感受性，薬剤濃度減衰係数，薬剤飽和係数といったパラメータ上に生体の状態が十分に反映されていると云って良い。特に予測において良い一致を示していることは，モデルが生体の構造を正確に捉えているためと思われる。このように2つの側面よりモデルが検討され，モデルはパラメータの構造においても，記述式の構造においても，生体の機能に対応づけ可能なモデルと云うことができる。表4.1では研究対象とした10症例の各病相に対するパラメータ値が示されているが，これはいろいろな生体の機能の複合情報（細胞数の変動）を外部で観測し，モデルを使うことによって逆に生体の各機能の状態を同定したことにあたる。従来臨床面において，このような複合情報を観察したとしても，各機能の状態を推定することは非常に困難な問題であった。そこで次章では，ここで得られたパラメータを観察することによって急性白血病状態を解析するという新たな試みを述べる。

第5章 モデルによる 急性白血病治療状態の解析

この章では急性白血病臨床状態をモデルによって解析し従来、経過図や医師の経験からでは漠然としてしか捉える事のできなかつた臨床的事柄を解析によって、明確な数量として示すものである。

5.1 併用投与時における単独薬剤効果の推定

白血病治療時における薬剤投与方法には通常、多剤併用化学療法が用いられ、CCN薬剤とCCS薬剤が同時に投与される場合が多い。各薬剤は生体においてそれぞれの特性に従って殺細胞をおこなうが、それらの薬理作用を分離して把握することは通常困難である。しかし、(3.9)式を臨床データに適用し、各薬剤に対するパラメータを決定するならば、モデル上から各薬剤の効果を分離することが可能となる。ただし、実際上は2薬剤の効果の分離が限度であり、しかも、その2薬剤がすべての時点で同時に投与されていない事が必要である。

図5.1は急性単球性白血病患者の白血病細胞数、正常白血球数、投与薬剤(Ara-C, ダウノマイシン)の様子を表わしたもので、実線はシミュレーション結果である。(3.9)式に含まれる未知パラメータ a , r_1 , β_1 , α_1 , θ_{11} , θ_{21} の推定値については表4.1(AMoL, A.G, 病相1'を参照)に示す。これらのパラメータ値を見ると、2薬剤に対する白血病細胞および正常白血球の薬剤感受性 r_1 , β_1 , 薬剤濃度減衰係数 θ_{11} , θ_{21} が個々分離して捉られている事が

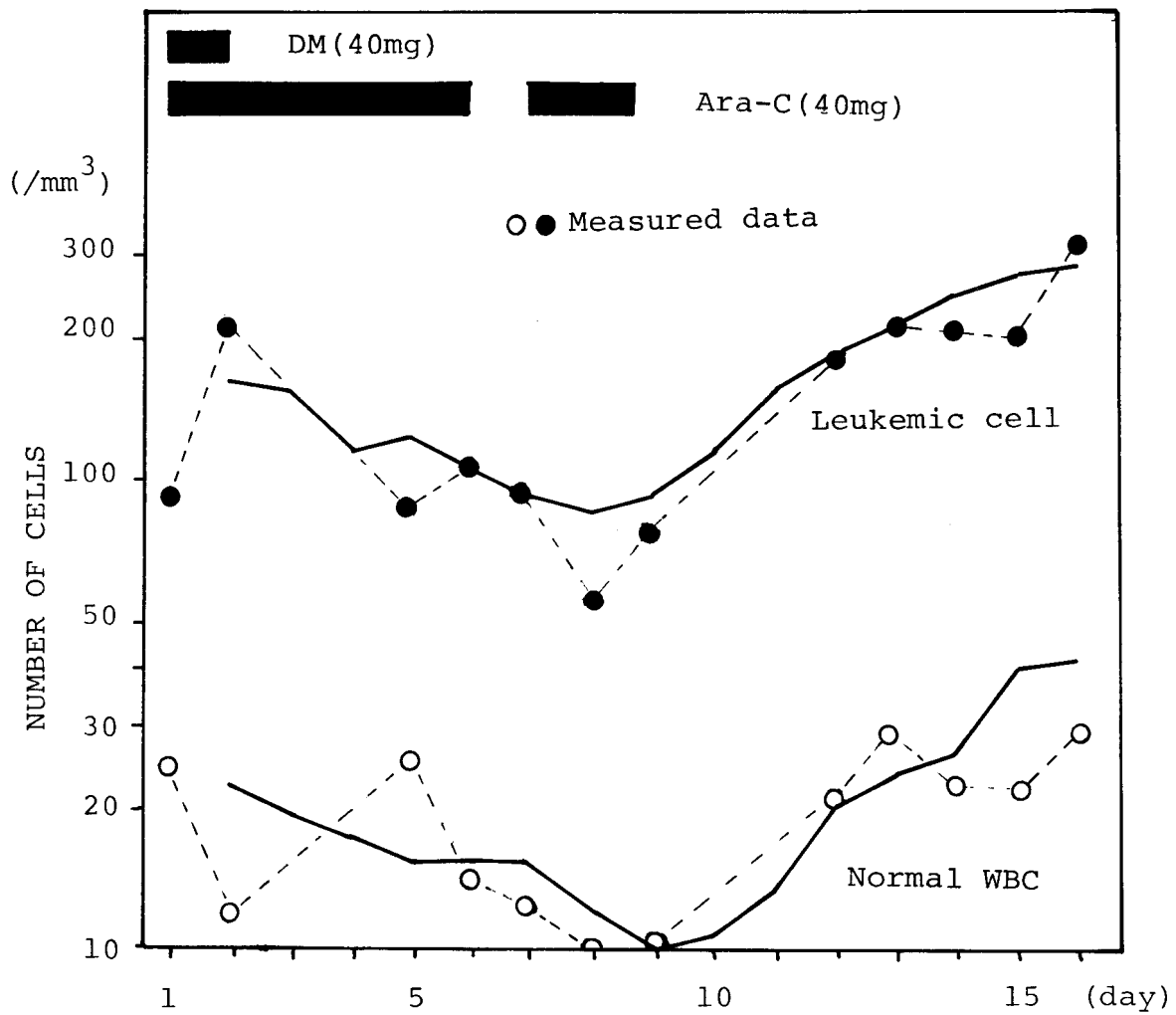


図 5.1 急性単球性白血病患者の実測値とシミュレーション (AMoL A.G)

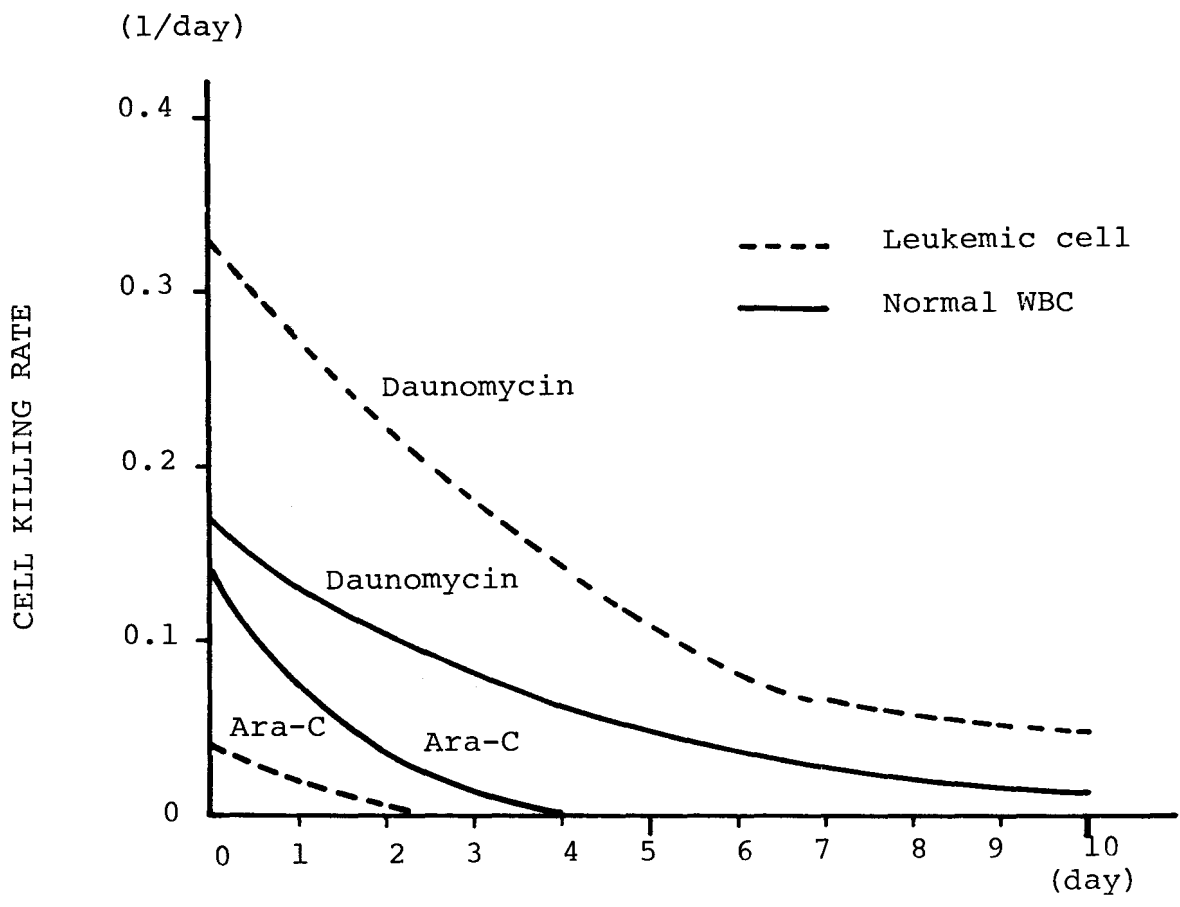


図 5.2 薬剤の殺細胞能の時間的推移

わかる。次に，これらのパラメータを用いて各薬剤が生体内でどのように作用しているのかを，次式を用いて評価する。

C C N 薬剤の作用については

$$Q_{CCN} = r_1 u_{110} e^{-\theta_{11} \cdot k} \quad (k = 0, 1, 2, \dots) \quad (5.1)$$

C C S 薬剤の作用については

$$Q_{CCS} = \frac{\beta_1}{\alpha_1} (1 - \exp(-\alpha_1 u_{210} e^{-\theta_{21} k})) \quad (k = 0, 1, 2, \dots) \quad (5.2)$$

ここで， u_{110} ， u_{210} は，時点0で投与されるC C N（ダウノマイシン）およびC C S（Ara-C）の薬剤量で図5.1で実際に投与されている1口分の薬剤量を与える。 Q_{CCN} および Q_{CCS} は臨床的にはそれぞれC C N薬剤およびC C S薬剤の時点 k における殺細胞能に相当する量である。図5.2に(5.1)式と(5.2)式の計算結果を示す。この図より次の事が観察される。

- (1) ダウノマイシンは白血病細胞ならびに正常白血球に対してAra-Cより殺細胞効果が強く，その効果の持続期間も長い。
- (2) 白血病細胞のダウノマイシンに対する薬剤感受性は正常細胞のものより大きいが，白血病細胞のAra-Cに対する薬剤感受性は正常細胞のものより小さい。

以上のように， Q_{CCN} ， Q_{CCS} の値より併用投与時における単独薬剤の効果が個々に推定される。

5.2 病相の推移と臨床^床学的特性量の変化

図 2 . 1 の患者のように，病相はその治療過程において，初発期，再発期，終末期といった経過を辿る場合が多い。これらの病相の推移に伴って，生体の臨床学的特性量（細胞増加率，薬剤感受性，薬剤濃度減衰係数など）がどのように変化していくのかを知る事は治療上重要な事柄である。以下では，各特性量について考察する。

5.2.1 病相の推移と細胞増加率

細胞増加率は細胞増殖率とは違い，細胞増殖効果と細胞の死滅効果の両方を含んでいる。すなわち，細胞増殖率が一定であっても，細胞寿命の延長が見られる時には細胞増加率は大きくなる。図 5 . 3 は横軸に正常白血球の細胞増加率を，縦軸に白血病細胞の細胞増加率をとり，対象とした急性白血病患者 10 症例の初発期（○），再発期（◐），終末期（●）又は，その内のどれかを図示したものである。この図から白血病細胞の細胞増加率は病相によって大きく変動している事がわかる。一方，正常白血球の細胞増加率は白血病細胞のそれに比して変動は小さい。ただし，急性単球性白血病（AMoL）の 2 症例については，白血病細胞の細胞増加率だけでなく，正常白血球の細胞増加率も大きく変動している。このような変動は AMoL の白血病細胞の区分が他の白血病型とは異なる（表 2 . 2 参照）ために起るのか，あるいは AMoL に特徴的な様相なのか不明である。

白血病細胞の細胞増加率が病相によって大きく増大することについては，第 1 に，休息期にある細胞（dormant cell）には白血病細胞が多数含まれていると言われているが，この細胞群が細胞回転へ多数動員されるためとも考えられる。

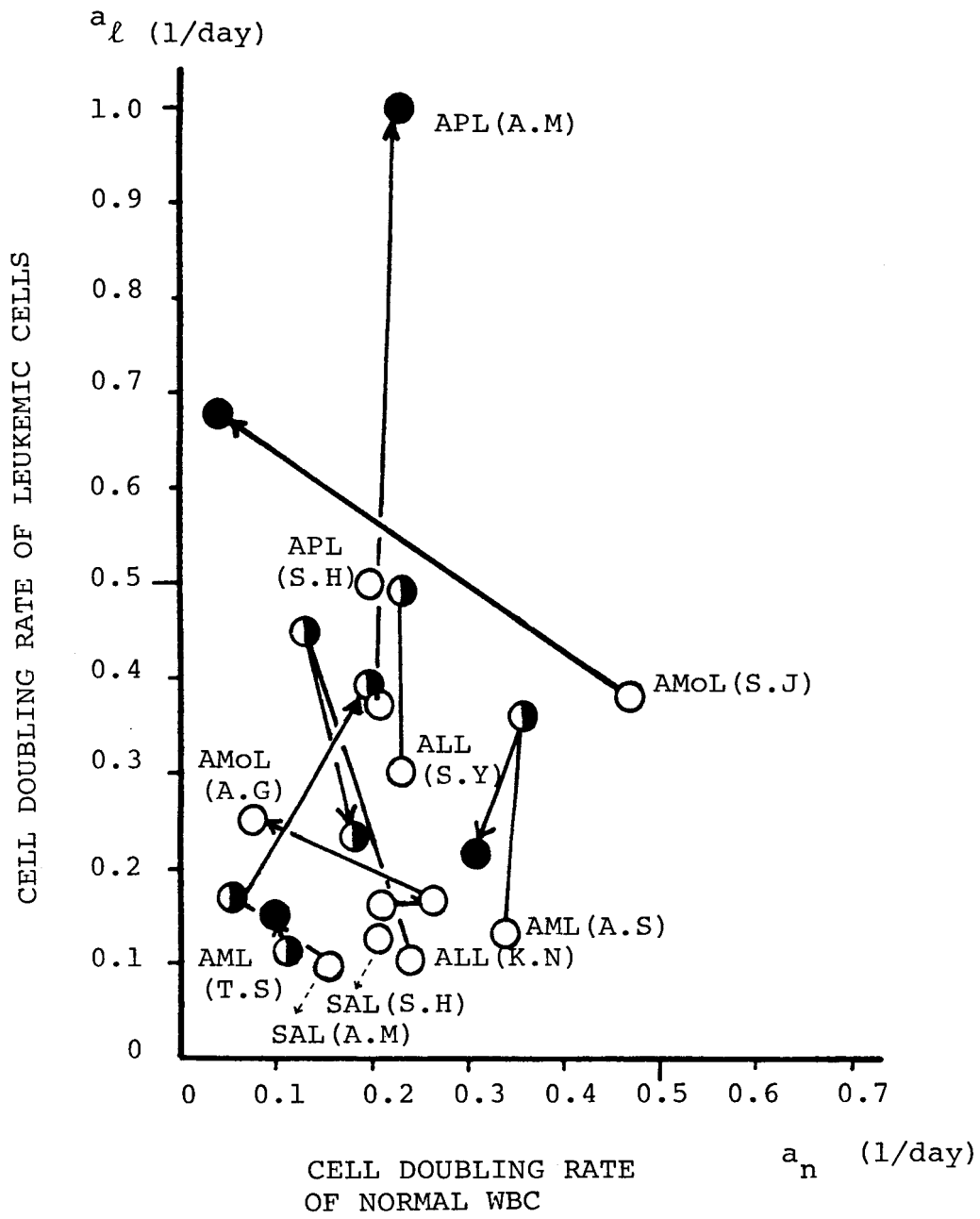


図 5.3 病相の推移と白血病細胞および正常白血球の細胞増加率の変化

しかし，一般に白血病細胞の増殖率は正常細胞のものより小さいと言われているため，このような白血病細胞の細胞増加率の増大が白血病細胞の増殖率の増大によるものとは考えにくい。第2に考えられるのは，寿命の延長による白血病細胞の細胞増加率の増大である。病相による白血病細胞の寿命の変動については，白血病細胞の標識（ $I_n - 111 -$ Oximeによる）による白血病細胞の寿命に関する報告で述べられており，各病相で寿命の変動がかなり見られる。このため，この白血病細胞の細胞増加率の増大は白血病細胞の寿命の延長によるものと考えてよい。

5.2.2 病相の推移と薬剤感受性

ここでは図2.2の患者について，その病相が初発期，再発期，終末期と推移するにつれて，薬剤感受性，薬剤濃度減衰係数，細胞増加率がどのように変化するかを考察する。

図5.4は図2.1の患者の白血病細胞と正常白血球について病相の推移と臨床学的特性の変化を表わしたもので，縦軸は見かけ上の細胞増加率，横軸は日を表わしている。見かけ上の細胞増加率とは，時点0において投与した薬剤による細胞減少効果と細胞数の増加効果の両方を含めた形で評価するもので，

CCN薬剤の作用については

$$R_{CCN} = a - r_1 u_{110} e^{-\theta_{11} k} \quad (k = 0, 1, \dots, 5) \quad (5.3)$$

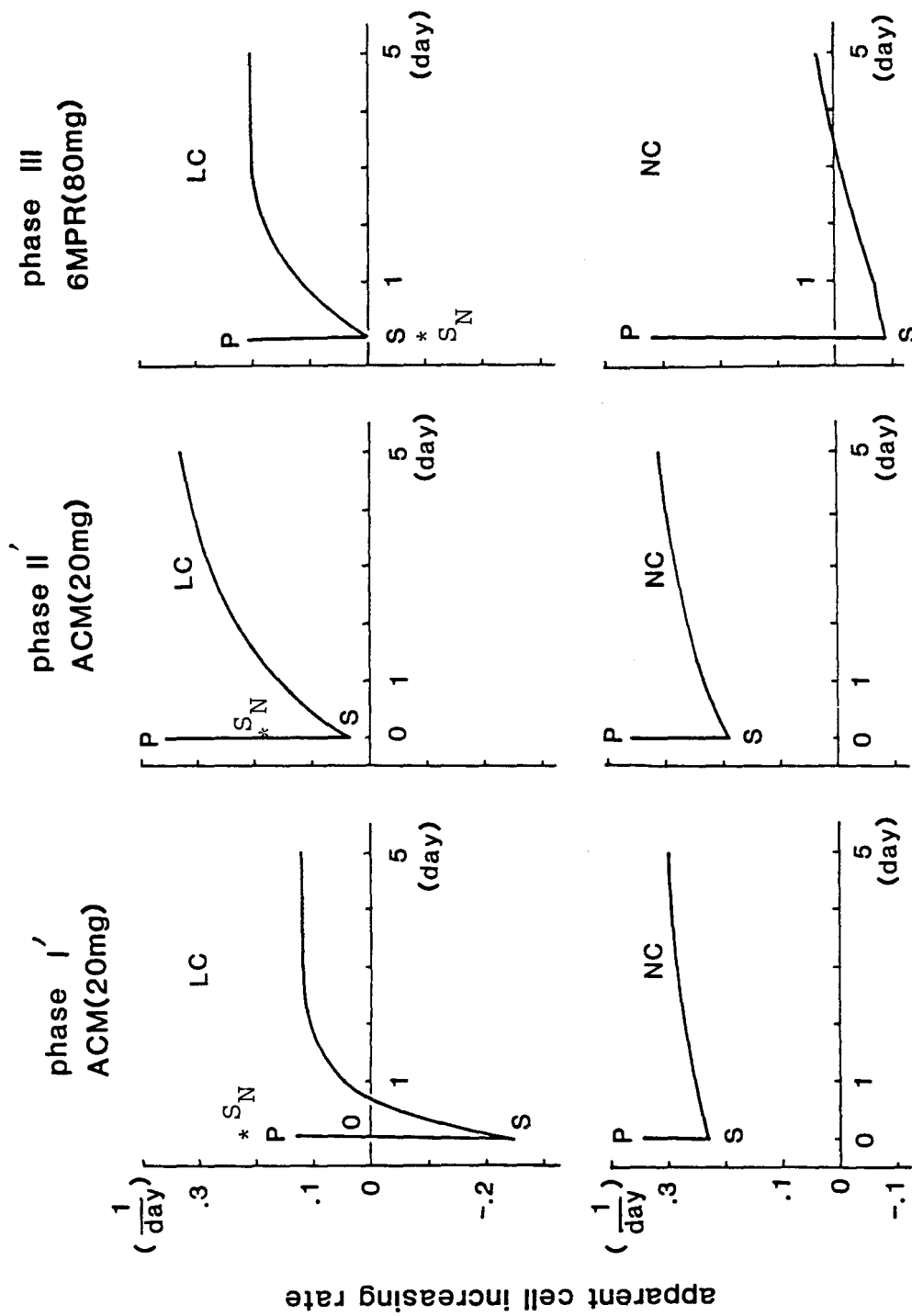


図 5.4 病相の推移と臨床学的特性量の変化 (AML S.A)

C C S 薬剤の作用については

$$R_{CCS} = a - \frac{\beta_1}{\alpha_1} (1 - \exp(-\alpha_1 u_{210} e^{-\theta_{21} k}))$$

($k = 0, 1, \dots, 5$) (5.4)

で与えられる。ここで、 u_{110} にはⅠ'，Ⅱ'相（図2.1参照）において実際に投与されたアクラシノマイシンの1日の投与量20 mgを与え、 u_{210} にはⅢ相（図2.1参照）において投与された6 M P Rの1日の投与量80 mgを与えた。見かけ上の細胞増加率は、薬剤投与前には細胞増加率 a の値（表4.1参照）であるP点（図5.4）に位置し、薬剤の投与によって、その値はP点よりS点にまで下降し、その後、薬剤濃度の減少とともに、元のP点付近に回復する。図中L Cは白血病細胞を、N Cは正常白血球を示す。

図5.4より次の事が観察される。

- (1) 病相がⅠ'，Ⅱ'，Ⅲと推移するにつれて白血病細胞の薬剤感受性（P点とS点の距離に相当）はしだいに小さくなり、逆に、正常白血球の薬剤感受性は大きくなる。このことは病状の悪化に伴い、薬剤の効果は白血病細胞よりも正常白血球に大きく効くようになり、治療がしだいに困難になってゆくことに対応するものと考えてよい。
- (2) 白血病細胞の見かけ上の細胞増加率は正常白血球のそれに比べて、速く元のP点付近に回復する。このことは、すなわち白血病細胞に対する薬剤効果の持続期間は正常白血球のそれよりも短いことを示している。この様子はこの症例が不完全寛解（病相Ⅰ'，Ⅱ'）である事に対応していると考えられる。
- (3) 正常白血球の細胞増加率（P点の位置）は大きな変動

を示さないのに対して，白血病細胞のそれは大きく変動している。このことについての議論は，5.2.1節ですでおこなった。

以上のような病相の推移に伴う臨床学的特性の変化は臨床における経験と一致しているようである。

5.3 臨床学的指標の導出と病相の把握

図2.1の経過表や臨床における観察だけからでは，病相が悪化しているのか，好転しているのかを的確に捉えることは困難である。そこで，ここでは臨床状態を表わす指標の導出を試み，その指標による病相の検討をおこなう。指標としては，薬剤を1回投与した時の正常白血球の見かけ上の細胞増加率より白血病細胞のそれを差し引いたものを定義する。図5.4において，LCの図中の点 S_N はNCのS点の位置を示したもので，指標は S_N 点よりS点までの距離であり，下側を正にとったものに相当する。図5.4において，病相Ⅰ'，Ⅱ'では指標は正であるが，病相Ⅲではその値は負に変わっている。指標を式によって表わすと， d_N d_L をそれぞれ次のように決めるとき，

$$d_N = a_N - r_{1N} u_{110} - \frac{\beta_{1N}}{\alpha_{1N}} (1 - \exp(-\alpha_{1N} u_{210})) \quad (5.5)$$

$$d_L = a_L - r_{1L} u_{110} - \frac{\beta_{1L}}{\alpha_{1L}} (1 - \exp(-\alpha_{1L} u_{210})) \quad (5.6)$$

指標は

$$\text{指標} = d_N - d_L$$

で表わされる。ここで添字のNは正常白血球の，Lは白血

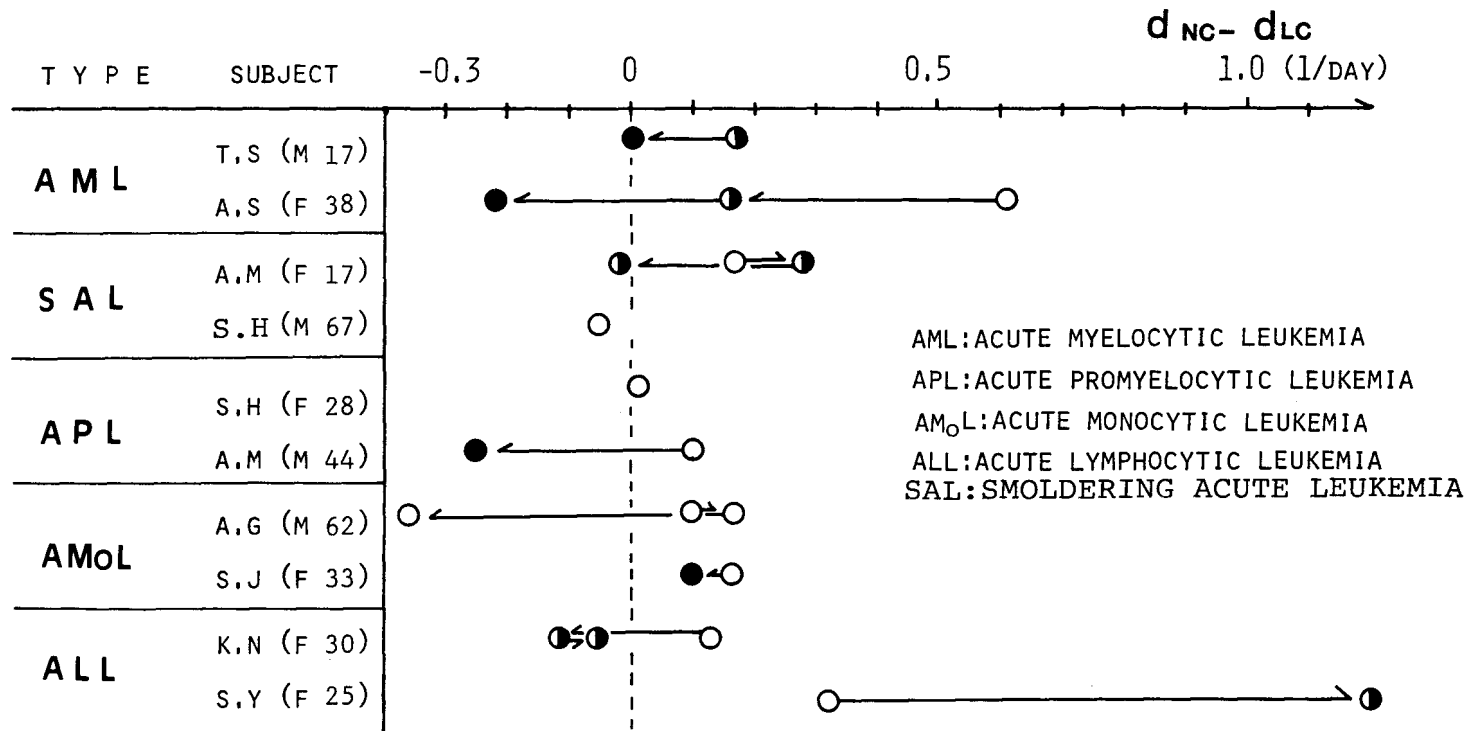


図 5.5 病相推移と臨床学的指標の変化

病細胞のパラメータおよび特性値を表わす。この指標は臨床的には、薬剤投与時における正常白血球数に対する白血病患者細胞数の減少の程度を表わし、指標の値が正の場合、薬剤投与による白血病患者細胞の減少率は正常白血球のそれより大きく、負の場合はその逆である事に相応する。

図 5.5 は、いろいろな急性白血病患者 10 症例の指標を表わしたもので、横軸に指標の値をとっている。図より、病相（○：初発期，◐：再発期，●：終末期）が移行するにつれて、上方の 7 例（AML（T.S，A.S），SAL（A.M），APL（A.M），AM₀L（A.G，S.J）ALL（K，N）の指標は右より左へ移動しており、最終的に治療は不成功におわっている。また、初発期の指標が 0 付近の 2 例（AML（S.M），APL（S.H））においては初発期において治療が不成功であった。しかし、最下方の 1 例（ALL（S.Y））については、病相の推移とともに指標は右方向に大きく移動している。この症例は、初発期以後 1 度の再発をみたが、再発期で寛解して以来、3 年間再発がみられないケースである。

SAL（A.M）のケースは、初発期および 1 回目の再発時には症状も軽く、慢性型の様相を示していたが、2 回目の再発時には急性転化をおこし（次節図 5.6），寛解に至ったものの、寛解後 1 ケ月半で不転帰を迎えたもので、剖検所見では、肝臓、脾臓などに白血病患者細胞の浸潤をみたケースである。このことを指標の側からみれば、初発期および 1 回目の再発期には指標の移動は小さく（再発時にはやや右方へ移動している）、2 回目の再発期においては指標は大きく左へ移動している。この症例は 2 回目の再発において寛解に至ったものの、その時の指標は 0 付近に位置

しており，病状はきわめて悪化していることを示している。
これは臨床における結果と一致している。

以上の考察より，指標が右方向へ移動するならば病状は好転し，左方向に移動するならば病状は悪化すると考える事が可能である。

5.4 微量白血球細胞数の推定

急性白血病治療の第1方針は total cell kill の理念に基づく全白血球細胞の撲滅であるが，薬剤投与によって末梢血液中の白血球細胞数が極端に少なくなってくると，通常のサンプル血液を顕微鏡で調べカウントする方法（100個分類）では測定不能になり，微量細胞数が存在するにもかかわらず，測定値が0という結果になる。そのため，このような時の投薬は手さぐりの状態に近く，ほぼ経験のみによっておこなわれているのが現状である。

図5.6は現実の治療と数値解析を並行にすすめたもので，SAL患者（図5.5，SAL（A.M.））の正常白血球数と白血球細胞数の測定値，投与薬剤データ，両細胞数のシミュレーション（1～28時点）と（3.9）式による予測（29～47時点）を表わしたものである。ここで，（3.9）式のパラメータは1～28時点のデータによって決定した。なお，現実にはアクラシノマイシン（ACM）とBHACの2薬剤が投与されているが，（3.9）式への入力薬剤としては，殺細胞効果の支配的なアクラシノマイシン1薬剤で代表した。図5.6をみると，正常白血球数は37時点付近（約9日間）まで予測曲線とよい一致を示すが，その後，予測曲線より急速にはずれ，42時点以後は0となった。このことは42時点以前にもっていた正常白血

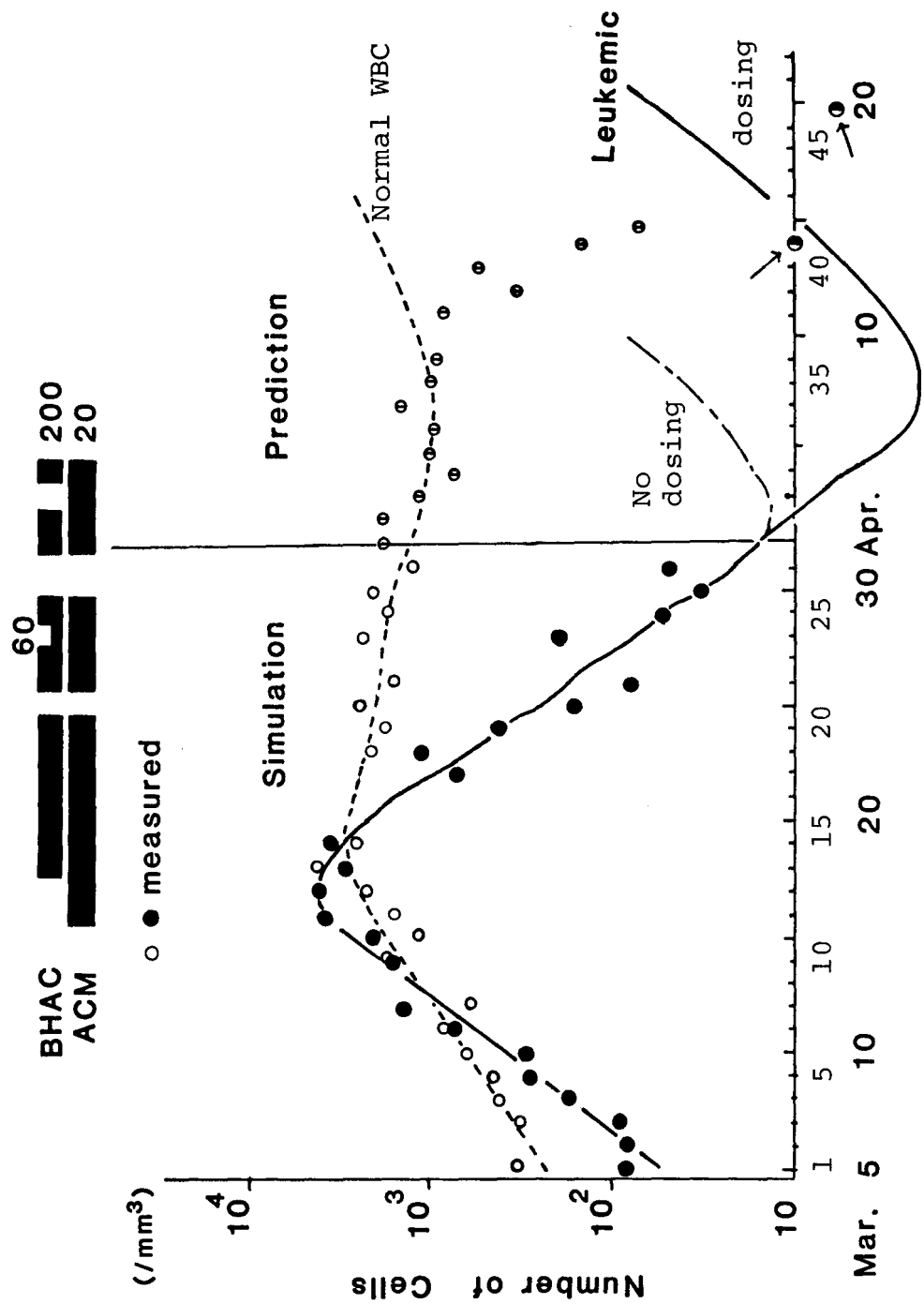


図 5.6 微量白血病細胞数の予測

球産生機構が，この時点以後では崩れたことを意味している。

一方，白血病細胞の予測は，現実には薬剤は投与されているが，薬剤投与した場合（dosing）としない場合（no dosing）の両方についておこなった。白血病細胞数の実測データは28～40時点まで0であったが，41時点には10個，47時点には6個の出現を見ている。（図5.6矢印参照）。

白血病細胞に対する（3.9）式のモデルによる予測曲線（dosing）はこのような出現を28時点の段階で示しており，ここで提案したモデルによる予測が臨床応用可能であることを示している。また，no dosingの場合の予測では，28時点以後の投薬がおこなわれなければ，白血病細胞数は再び増加することを示している。

以上の結果より，この予測式は臨床傾向をよく記述しており，特に，白血病細胞数が測定不能の状態に対してこの予測式を使用するなら，白血病細胞が減少から増加に移る時期（ここでは36時点付近）を知る事ができ，寛解導入後の投薬計画に重要な知見を与えるものと思われる。

5.5 まとめと考察

この章では（3.9）式を臨床の局面に応用し，従来，経過図の観察や医師の経験からでは捉えることのできなかつた新しい事柄をモデルの解析によって導いた。5.1節で示した併用投与時における単独薬剤効果の推定では，2剤を生体に投与した場合の各薬剤の殺細胞効果が示された。これはモデルによる解析によらなければ，従来全く知り得なかつた事柄である。さらにこのような解析によって，単独投与した場合と複合投与した場合の殺細胞効果の違い，

また併用投与において殺細胞効果を最大にする相手薬剤の検討などができるものと考えられる。次に5.2.1節で示した病相の推移と細胞増加率については病相によって白血病細胞の細胞増加率が大きく変動するという結果を得た。このことは臨床においても白血病細胞数の急速な増加として観察される事柄である。この理由については細胞寿命の延長によるものと考えられることをすでに示したが、なぜ病相によって細胞寿命に変動がおきるのか不明である。5.2.2節の病相の推移と薬剤感受性については病相の悪化に伴い白血病細胞の薬剤感受性が小さくなり、逆に正常白血球のそれは大きくなるという結果を得た。これは臨床的には病相の悪化に伴い治療が困難になってゆく状況に相応する。結局、病相の推移に伴う細胞増加率の変動、薬剤感受性の変化といった臨床において経験する事柄はモデルのパラメータの上にも確実に表われており、臨床におけるそれらの事柄は感覚的なものとしてしか捉えられないが、このような解析の結果は明確な量として示されることに大きな違いがある。さて次に5.3節では臨床学的な指標の導出をおこなった。これは薬剤投与時における正常白血球の見かけ上の細胞増加率より白血病細胞のそれを減じたものであるが、これは当然のことながら臨床においては把握できなかった量である。図5.5を見るならばこの指標によって悪化群と好転群の移動方向が完全に逆方向であり、2つの群は明確に分れている。このことより、この指標を計算するならば患者の病相が的確にわかり、それが悪化しているのか、好転しているのかが容易に判別できる。最後に5.4節で微量白血病細胞数の推定をおこなった。この白血病細胞数の予測が、測定不能となった後の細胞数の予

測であることに意義がある。すなわち，これらの期間では検査値はすべて0であり，観測者にとっては何らの情報もないからである。図5・6の白血病細胞数の予測においてモデルはその微量個数と末梢血への再出現の時期の予測に成功している。このことはやはりモデルが生体の機能を正確に捉えているためと思われる。正常白血球の予測においても予測値と実測値は9日間はよい一致を示しているが，その後，実測細胞数と予測値は大きく離れている。これはもちろん予測がはずれたと考えるべきではなく，生体のもつ正常機能が，この時点で崩れたと解釈すべきである。事実，この時期には，この患者の指標は非常に悪い位置にあり，予測曲線より大きくはずれた時より約1ヶ月後にこの患者は死亡しているからである。

筆者はすでに各種急性白血病に対して多次元自己回帰モデルによる細胞動態の記述を試み，いくつかの機会⁴⁴⁾で報告⁴⁶⁾してきた。これにより正常細胞の動態を数量的に記述できることを示した。しかし，この方法のみでは，白血病細胞が微量個数となった後の予測が不可能であること，また入出力モデルであるためモデルのパラメータより生体のもつ機能について議論をおこなう事が困難であった。しかし，ここで試みた微分方程式モデルによる解析は，これらの問題を十分に解決し，臨床において経験する事柄をパラメータ上に確実に捉え，しかもそれは明確な量として示されている。さらに臨床において把握できなかった重要な事柄，たとえば病状を表わす指標，微量白血病細胞数の予測などについても明確にその結果を与えている。

第6章 血小板数変動の数理モデル

血小板はその母細胞である骨髓巨核球の細胞質がちぎれることによって産生されたものである。血小板に対する数理モデルの適用は、細胞数の周期的な増減を示す血小板減少症のレギュレーションモデル⁹⁾についての報告がなされているが、薬剤と血小板数との間の動態を記述したモデルについての報告はなされていないようである。血小板については、白血病細胞のような薬剤作用の基礎実験報告はないようであるので、ここでは薬剤と血小板数の変動を表わすために、多次元自己回帰モデルによる記述を試みる。

自己回帰モデルは入出力モデルであるため、白血球系細胞の時のようにパラメータより臨床学的特性を推定することは困難であるが、6.4節で述べるように、細胞数の予測、薬剤に対する血小板の応答特性の推定などは可能である。

6.1 多次元自己回帰モデル⁴⁷⁾

いま、定常な時系列データ $\mathbf{X}(s)$ 、($s = 1, 2, \dots$) を考える。 $\mathbf{X}(s)$ は k 次元のベクトルで、 $\mathbf{X}(s) = (x_1(s), x_2(s), \dots, x_k(s))'$ で表わされる (ダッシュは転置行列を示す)。ここで、無限個のデータをもつ定常過程の時系列データに対して、その時間平均値および自己 (相互) 共分散を次のように定義する。

$$\text{平均値 } \mu_i = E \{ x_i(s) \} = \lim_{n \rightarrow \infty} \frac{1}{n} \sum_{s=1}^n x_i(s) \quad (6.1)$$

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

$$\begin{aligned} \text{共分散 } R_{ij}(l) &= E \{ x_i(s) x_j(s+l) \} \\ &= \lim_{n \rightarrow \infty} \frac{1}{n} \sum_{s=1}^n x_i(s) x_j(s+l) \quad (6.2) \\ &\quad (i, j = 1, 2, \dots, k) \end{aligned}$$

また，離散時間系で得られる n 個の実測データより， μ_i ， $R_{ij}(l)$ の推定値は

$$\hat{\mu}_i = \frac{1}{n} \sum_{s=1}^n x_i(s) \quad (i = 1, 2, \dots, k) \quad (6.1)'$$

$$\begin{aligned} C_{ij}(l) &= \frac{1}{n} \sum_{s=1}^n (x_i(s) - \hat{\mu}_i) (x_j(s+l) - \hat{\mu}_j) \quad (6.2)' \\ &\quad (i, j = 1, 2, \dots, k) \end{aligned}$$

で与えられる。

以下では， $\mathbf{X}(s)$ はその本来の平均値 $\bar{\mathbf{X}}(s) = (\hat{\mu}_1(s), \hat{\mu}_2(s), \dots, \hat{\mu}_k(s))'$ を引き去った偏差分を考えることにする。すなわち

$$\mathbf{X}(s) = \mathbf{X}(s) - \bar{\mathbf{X}}(s) \quad (6.3)$$

多次元自己回帰モデルとは，過去の M 時点の値， $\mathbf{X}(s-1)$ ， \dots ， $\mathbf{X}(s-M)$ の線形結合と時点 s における k 次元ホワイト・ノイズベクトルを加えて $\mathbf{X}(s)$ を表わしたもので，次式のように定義される。

$$\mathbf{X}(s) = \sum_{m=1}^M \Lambda(m) \mathbf{X}(s-m) + \mathbf{w}(s) \quad (6.4)$$

ここで， $A(m)$ は $k \times k$ 行列， M はモデルの次数， $w(s) = (\epsilon_1(s), \epsilon_2(s), \dots, \epsilon_k(s))'$ はその各要素の平均値が 0 であり，要素 ϵ_i と ϵ_j の共分散 $R_{\epsilon_i \epsilon_j}$ を考えるとき，

$$R_{\epsilon_i \epsilon_j}(l) = \delta_{l0} \sigma_{ij} \quad (6.5)$$

ただし

$$\delta_{l0} = \begin{cases} 1 & l = 0 \text{ のとき} \\ 0 & l \neq 0 \text{ のとき} \end{cases}$$

となるような k 次元ホワイトノイズベクトルである。また任意の $\epsilon_i(s)$ と $x_j(s-m)$ ($m = 0, 1, 2, \dots$) との共分散は 0 である。 $A(m)$ の (i, j) 要素を $A_{ij}(m)$ と表わすことにすると，

(6.4) 式は

$$x_i(s) = \sum_{m=1}^M \sum_{j=1}^k A_{ij}(m) x_j(s-m) + \epsilon_i(s) \quad (6.6)$$

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

のような形に書ける。

血小板のモデリングの場合， k 次元ベクトル $\mathbf{X}(s)$ は，血小板数を表わす 1 次元出力変数（被制御変数） $x_1(s)$ と薬剂量を表わす l 次元入力変数（操作変数） $\mathbf{u}(s) = (x_2(s), x_3(s), \dots, x_k(s))$ に分解することができるので，(6.4) 式を次の形に書くことができる。

$$\begin{pmatrix} x_1(s) \\ \mathbf{u}(s) \end{pmatrix} = \sum_{m=1}^M \begin{pmatrix} A_1(m) \\ * \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x_1(s-m) \\ \mathbf{u}(s-m) \end{pmatrix} + w(s) \quad (6.7)$$

ここで， $A_1(m) = (a_{11}(m), a_{12}(m), \dots, a_{1k}(m))$ で， a_{11} は出力変数に対する， $(a_{12}(m), \dots, a_{1k}(m))$ は操作変数に対する定係数（行列）である。

操作変数 $u(s)$ は臨床治療上の立場から勝手に外部より操作される量であるので（6.7）式のような形で $u(s)$ を記述することは無意味となる。そこで，（6.7）式の左辺の $x_1(s)$ のみが被制御変数の予測に関係する量となるので，（6.7）式は

$$x_1(s) = \sum_{m=1}^M A_1(m) \begin{pmatrix} x_1(s-m) \\ u(s-m) \end{pmatrix} + \varepsilon_1(s) \quad (6.8)$$

と表現することができる。以後 $x_1(s)$ を $x(s)$ ， $\varepsilon_1(s)$ を $\varepsilon(s)$ と表わす。

6.2 データの前処理

自己回帰モデルの適用では与えられるデータに対して，線形性および定常性が仮定されている。白血病細胞は図4.1～3の増減の様子から非定常性を示すように思えるので，白血病細胞と同じ骨髓幹細胞由来の血小板に対しても，自己回帰モデルを適用する前に何らかのデータの加工を行なった方が良く考えられる。

ここでデータの加工の前に，まず欠測値の補間，データの平滑化，血小板輸血の影響の除去をおこなう。欠測値の処理およびデータの平滑化については，すでに4.2.1節で述べたように，欠測値は直線によって補間をおこない，平滑化は5時点の平均値をその中間時点の値とすることによった。血小板輸血による影響は，その効果は約7日間以

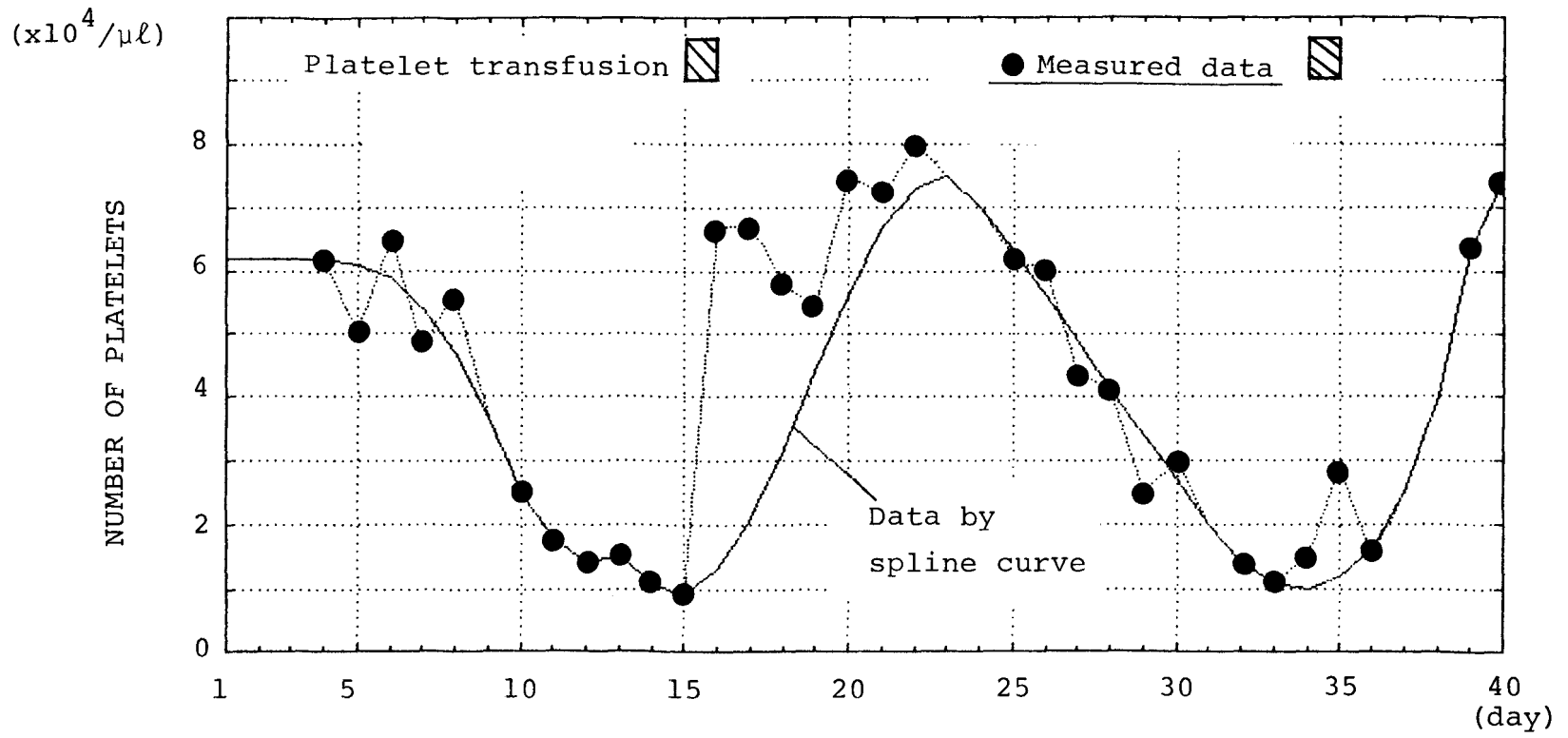


図 6.1 スプライン関数による血小板輸血の影響の徐去 (AML T.S)

内であることから，輸血による血小板数の上昇がある部分を欠測値として扱い除去した後，欠測値の両側の部分よりスプライン関数（付録 3 参照）を引き，内挿をおこなった。図 6.1 は輸血による影響をこの手法で除いたもので，実線は輸血の影響を除去した後の細胞数の様子を表わしたものである。

以上のように前処理を施したデータ $N(k)$ に対して，白血球細胞に対するモデルである (3.9) 式の知見をもとに， $\ln N(k+1) - \ln N(k)$ を計算する。そして，このような加工をおこなったデータは定常性をもつものと考え，この時系列データに (6.8) 式を適用した。

6.3 パラメータおよび次数の決定⁴⁷⁾

6.3.1 パラメータの推定

多次元自己回帰モデルは (6.4) 式で表わされ，各成分による表現は (6.6) 式で与えられる。(6.6) 式の両辺に $x_h(s-1)$ をかけ， $E\{x_h(s-1) \cdot \varepsilon_i(s)\} = 0$ であることを考慮して，両辺の平均をとると，

$$E\{x_i(s)x_h(s-1)\} = \sum_{m=1}^M \sum_{j=1}^k A_{ij}(m) E\{x_j(s-m) \cdot x_h(s-1)\} \quad (h=1, 2, \dots, k) \quad (6.13)$$

となる。

共分散による表現を用いると

$$R_{ih}(1) = \sum_{m=1}^M \sum_{j=1}^k A_{ij}(m) R_{jh}(-m+1) \quad (h=1, 2, \dots, k) \quad (6.14)$$

となる。 $x_h(s-2)$, $x_h(s-3)$, , $x_h(s-m)$ についても同様の計算をおこなうと ,

$$\begin{aligned}
 R_{ih}(2) &= \sum_{m=1}^M \sum_{j=1}^k A_{ij}^{(m)} R_{jh}(-m+2) \\
 &\vdots \\
 R_{ih}(M) &= \sum_{m=1}^M \sum_{j=1}^k A_{ij}^{(m)} R_{jh}(-m+M)
 \end{aligned}$$

となる。 これらをまとめて書くと ,

$$\begin{aligned}
 R_{ih}^{(l)} &= \sum_{m=1}^M \sum_{j=1}^k A_{ij}^{(m)} R_{jh}^{(l-m)} && (6.15) \\
 & \quad (h = 1, 2, \dots, k, \quad l = 1, 2, \dots, M)
 \end{aligned}$$

(6.15) 式は $M \times k$ 元の連立 1 次方程式であり , Yule-Walker 式と呼ばれる。 この方程式を $i = 1, 2, \dots, k$ について解くことによって , $M \times k^2$ 個の未知パラメータ $A_{ij}^{(m)}$ ($i = 1 \sim k$, $j = 1 \sim k$, $m = 1 \sim M$) が求まることになる。

このようにして得られたパラメータは (6.6) 式において $E \{ \epsilon_i^2(s) \}$ を最小にするように決定されたものであり , そのパラメータは最尤推定量になっている。 パラメータ決定の実際においては , M としてどのような値をとればよいかは不明であるので , $M = 1, 2, \dots$ の場合について計算し , 最適の次数 M を検討することになる。 しかし , k が大きい場合に , M が大きくなると (6.15) 式の形の方程式を何回も解くことになり , 数値的に解を求める事は實際上多大な困難を伴うことになる。 この研究では $M = L$ の場合の解を求めるだけの計算で , その途中の M の値に対する結果がすべて決定されるアリゴリズム⁴⁸⁾を使用した。

6.3.2 自己回帰モデルの次数の決定

自己回帰モデルの次数の決定にはいくつかの試みがあるが、赤池によって提案された F P E (最終予測誤差) 最小化法 (1次元の場合)、M F P E 最小化法⁴⁷⁾ (多次元の場合) が最も有力で使い易い。

M F P E 最小化法は、自己回帰モデルの最適次数として

$$MFPE(M) = \left(1 + \frac{Mk+1}{n}\right)^r \left(1 - \frac{Mk+1}{n}\right)^{-r} \|d_{r,M}\| \quad (6.16)$$

を最小にする \tilde{M} を採用するものである。ここで $k = r + l$ (r : 操作変数の次元, l : 被制御変数の次元), $d_{r,M}$ は、ホワイトノイズの共分散の推定値行列の要素中で被制御変数どうしの共分散に対応する $r \times r$ 行列であり、 $\|d_{r,M}\|$ は $d_{r,M}$ の行列式の値である。この手法は、同様に赤池によって提案された A I C 情報基準⁴⁹⁾ (Akaike information criterion) に、データ数 n が大きくなれば漸近的に一致する。

6.3.3 残差の白色性の検定⁵⁰⁾

得られた観測データより、 M 次の多次元自己回帰モデルが構成されたとする。その時、このモデルが対象としているシステムに適合しているかどうかの評価をする必要がある。(6.8)式より

$$x(s) - \sum_{m=1}^M A_1(m) \begin{pmatrix} x_1(s-m) \\ u(s-m) \end{pmatrix} = \varepsilon(s) \quad (6.17)$$

を得る。ここで $\varepsilon(s)$ は時点 s における白色ノイズであり、 $A_1(m)$ は定係数行列である。もし、このシステムに対して

M 次の自己回帰モデルが適合しているなら，残差の自己相関は理想的には零となるはずである。もしも，残差の自己相関が有意に零でないとするとき，次数 M が不適當であるか，他のモデル，たとえば多次元自己回帰移動平均モデル（ARMAモデル）を導入する必要がある。残差 $\varepsilon(s)$ の自己相関関数は

$$\rho_{\varepsilon\varepsilon}(l) = \frac{\sum_{s=1}^{\infty} \varepsilon(s) \cdot \varepsilon(s-l)}{\sum_{s=1}^{\infty} \varepsilon^2(s)} \quad (6.18)$$

で定義される。もしパラメータの真値が既知であれば， n が十分大きいとき， $\rho_{\varepsilon\varepsilon}(l)$ は正規分布に従い，その平均値は 0，分散は

$$\sigma^2(\rho_{\varepsilon\varepsilon}(l)) \approx \frac{1}{n} \left(1 + 2 \sum_{i=1}^l \rho_{\varepsilon\varepsilon}^2(i)\right) \approx \frac{1}{n} \quad (6.19)$$

51) で与えられる。それ故に，信頼度 95% の信頼区間は

$$-1.96 \frac{1}{\sqrt{n}} < \rho_{\varepsilon\varepsilon}(l) < 1.96 \frac{1}{\sqrt{n}} \quad (6.20)$$

と考えられ，(6.20)式を満すような残差 $\varepsilon(s)$ については白色ノイズと考える事が可能である。しかし，實際上，我々が利用できる相関関数は， $\hat{\varepsilon}(s)$ を (6.17) 式より得られる残差の推定値とすると，

$$\hat{\rho}_{\hat{\varepsilon}\hat{\varepsilon}}(l) = \frac{\sum_{s=1}^n \hat{\varepsilon}(s) \hat{\varepsilon}(s-l)}{\sum_{s=1}^m \hat{\varepsilon}^2(s)} \quad (6.21)$$

であり，このような推定量を使用する場合，信頼度 95% の信頼区間は (6.20) 式の区間より，さらに狭くなる事が知られている⁵²⁾。この研究では，白色ノイズの評価を一応 (6.20) 式で与えられる信頼区間でおこない， $|\hat{\rho}_{\hat{\epsilon}\hat{\epsilon}}(1)|$ が $1.96/\sqrt{n}$ より十分小さくなる事を考慮した。

6.4 多次元自己回帰モデルによる血小板数の 予測と薬剤効果の推定

6.4.1 血小板数変動の予測

図 6.2 は急性リンパ性白血病患者 (ALL, S.Y, F25) の血小板数の測定値，シミュレーション値および予測結果を示したものである。モデルの次数の決定およびパラメータの推定は 1 ~ 28 時点の値を使用し，最適次数の決定は，6.3.2 節で述べたように赤池の MFPE (M) を使用し，MFPE (M) が最小となる \tilde{M} を採用した。また，パラメータの推定は 6.3.1 節で述べた方法に従っておこなった。この事は次式で与えられる評価関数を最小

$$J = \sum_{k=M}^{n-1} (\hat{x}(k+1) - x(k+1))^2 \quad (6.22)$$

にするようにパラメータを推定する事に相応する。ここで $\hat{x}(k+1)$ は (6.8) 式のモデルによる予測値であり， $x(k+1)$ は実測値である。ただし，6.2 節で述べたように， $x(k+1) = \ln N(k+1) - \ln N(k)$ とした。

表 6.1 に得られたパラメータ値，最適次数および残差の自己相関係数を示す。ここで $R_{ee}(1)$ ， $R_{ee}(2)$ はそれぞれ 1 時点差，2 時点差の残差の自己相関係数であり，その値の絶対値が 0.38 以下であれば白色ノイズと見なしてよいこと

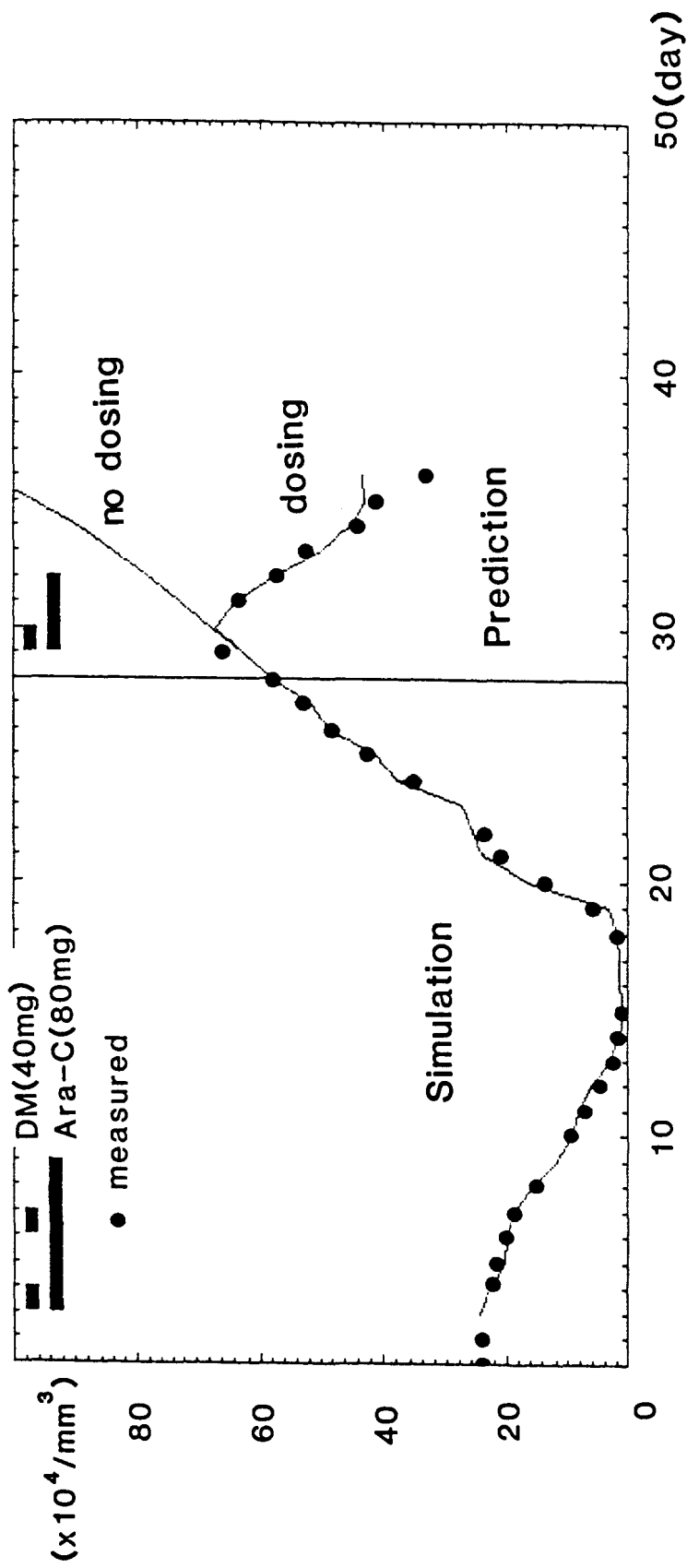


図 6.2 多次元自己回帰モデルによる血小板数のシミュレーションと予測 (ALL S.Y)

表 6.1 多次元自己回帰モデルのパラメータ値

leukemic type	order	$A_{11}(1)$	$A_{12}(1)$	$A_{13}(1)$	$R_{ee}(1)$	white noise <0.38
AML(S.Y)	2	1.16	-0.99×10^{-3}	0.36×10^{-3}	0.07	
		$A_{11}(2)$	$A_{12}(2)$	$A_{13}(2)$	$R_{ee}(2)$	
		-0.42	-0.18×10^{-2}	-0.80×10^{-3}	-0.23	

を示している。なお，血小板数は，薬剤が細胞核をもたない血小板にではなく，その前駆細胞である骨髓巨核球に作用するため2～3日の遅れをもって減少する。このため自己回帰モデルへの薬剤入力に対してあらかじめ薬剤作用の遅れの分だけむだ時間を考慮する（図6.2の場合は薬剤入力を2日遅らせて示している）。図6.2において，シミュレーションとは1時点先の予測であり，1時点先の予測値 $\hat{N}(k+1)$ は(6.8)式および $x(k+1) = \ln N(k+1) - \ln N(k)$ の関係を参考にして，次式によって計算される。

$$\left\{ \begin{array}{l} \hat{x}(k+1) = \sum_{m=1}^M A_1(m) \begin{pmatrix} x(s-m) \\ u(s-m) \end{pmatrix} \\ \hat{N}(k+1) = N(k) \exp(\hat{x}(k+1) + \bar{x}) \end{array} \right. \quad (6.23)$$

ただし， \bar{x} は $x(s)$ の平均値を表わす。

また，予測(prediction)とは，1時点先の予測値を逐次使いながら，その先を予測するもので，次の式によって計

算される量である。 k 時点より l 時点先の予測値 $\hat{N}(k+l)$ は (6.23) 式をくり返し使用することによって，

$$\hat{N}(k+l) = N(k) \exp(l\bar{x} + \sum_{i=1}^l \hat{x}(k+i)) \quad (6.24)$$

として求められる。

ただし， $\hat{x}(k+i)$ は

$$\hat{x}(k+i) = \begin{cases} i \leq M \text{ の場合} \\ \sum_{m=1}^{i-1} A_1(m) \begin{pmatrix} \hat{x}(k+i-m) \\ u(k+i-m) \end{pmatrix} + \sum_{m=i}^M A_1(m) \begin{pmatrix} x(k+i-m) \\ u(k+i-m) \end{pmatrix} \\ i > M \text{ の場合} \\ \sum_{m=1}^M A_1(m) \begin{pmatrix} \hat{x}(k+i-m) \\ u(k+i-m) \end{pmatrix} \end{cases}$$

で与えられる。なお，図 6.2 の患者に投与された薬剤はダウノマイシン (40mg/day)，Ara-C (80mg/day)，6MP (100mg/day)，プレドニソロン (20mg/day) であるが，Ara-C，6MP，プレドニソロンは同時投与されているので，これらの薬剤の作用を主な作用を呈する Ara-C で代表し，自己回帰モデルへの入力としてはダウノマイシン (DM) と Ara-C の 2 薬剤とした。

モデルはシミュレーションの様子および表 6.1 に示したように残差が 5% の有意水準で白色であることより，血小板の臨床状態によく適合していると判断できる。また，モデルによる予測の計算は薬剤を投与した場合と，しなかった場合についておこなったが，薬剤を投与した場合の予測は 8 日先までの臨床状態とよい一致を示し，投与しない

とした場合の予測は細胞数の増加傾向をよく捉えている。

6.4.2 薬剤効果の推定

図 6.3 は定常状態にある生体に対して，実際に投与した 1 日分の薬剤量 (DM = 40mg, Ara - C = 80mg) を投与した場合の $x(s)$ ($= \ln \{ N(s) / N(s-1) \}$, $s = 1, 2, \dots$) の応答を表 6.1 のパラメータ値と次式を使って計算したものであり，この応答はインパルス応答に相応するものである。応答量を $\hat{x}(s)$ として

$$\hat{x}(s) = \sum_{m=1}^M A_1(m) \begin{pmatrix} x(s-m) \\ u(s-m) \end{pmatrix} \quad (6.25)$$

($s = 1, 2, \dots$)

ただし，

$$x(s) = \begin{cases} 0 & s \leq 0 \\ \hat{x}(s) & s > 0 \end{cases}$$

$$u(s) = \begin{cases} \text{投与した薬剤量} - \bar{u} & s = 0 \\ 0 & s \neq 0 \end{cases}$$

ここで， \bar{u} は $A_1(m)$ のパラメータ推定をおこなった時の $u(s)$ の平均値である。

図 6.3 より，血小板に対する薬剤の効果は投与後，3 日遅れて表われ，5 日目に効果は最大となり，10 日後にはほぼ消失していることが判る。血小板の寿命は末梢血中では約 10 日間程度であることから考えて，薬剤効果の時間的推移の様子は妥当なものと考えられる。

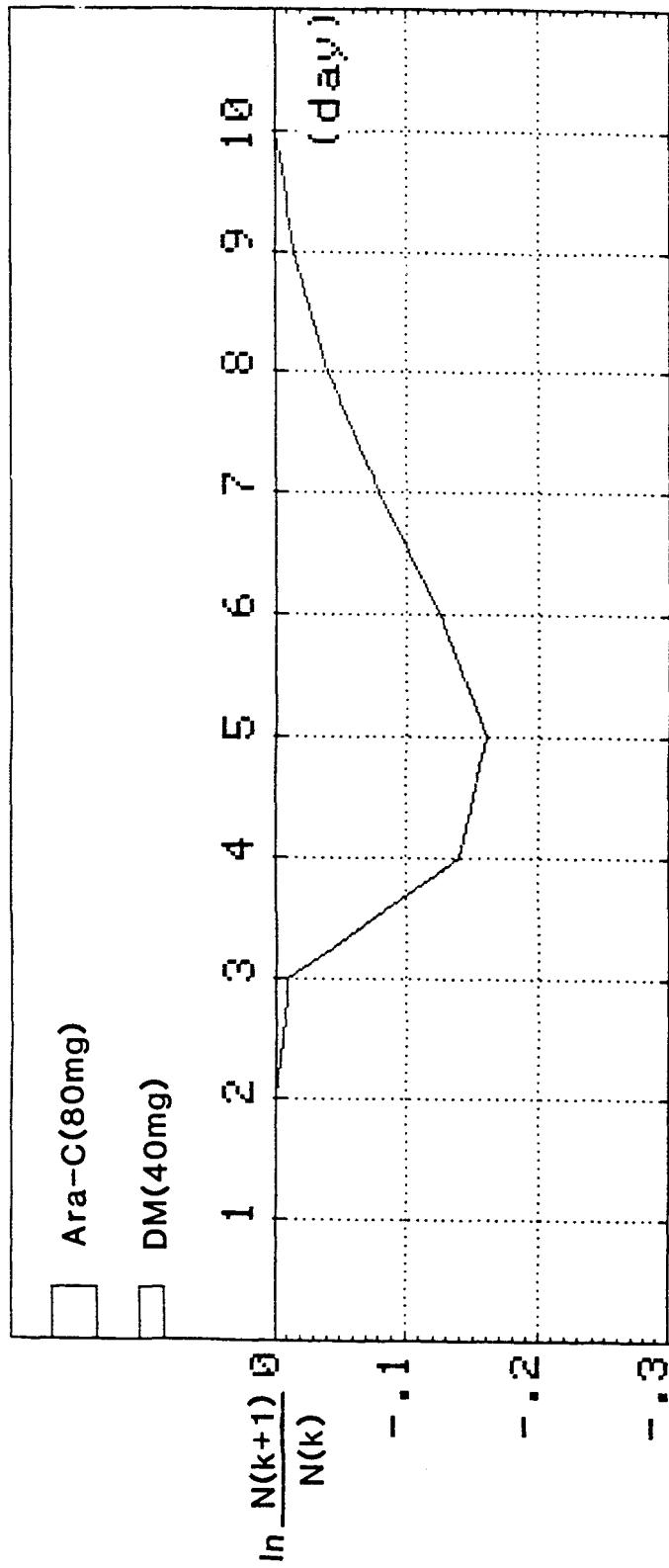


図 6.3 薬剤に対する血小板の応答特性 (ALL S.Y)

6.5 ま と め と 考 察

血小板は白血球系細胞と同様に急性白血球病状態を表現する重要な細胞である。ところが薬剤作用の基礎実験報告はないようであるので、細胞動態を構造的モデルである微分方程式で表現することは困難である。そこで入出力モデルである多次元自己回帰モデルを用いてその細胞動態を表現した。血小板数については与えられるデータに対して定常性、線形性を満すようにデータの加工をおこなえば、十分に自己回帰モデルで細胞動態を表現することは可能である。すでに述べたように白血球細胞または正常白血球に対して得られた微分方程式モデルよりの知見をもとにデータの加工をおこない、そのデータに自己回帰モデルを適用した。その結果、図6.2のようにモデルは臨床データによく適合し、8日先までの臨床状態の予測に成功した。さらに、この自己回帰モデルによってシステムのインパルス応答に相当する薬剤応答特性を得、薬剤は血小板に対して3日の遅れをもって作用しはじめ、5日目にその効果は最大となり、約10日で効果を失うという結果を得た。これは臨床的にも納得のゆくものであった。

このように入力に対してその応答特性が不明なシステムに対してでも、データを上手に加工すれば、自己回帰モデルで十分その動態を捉えることができる。ただ残念な事には、モデルが臨床データによく適合しているにもかかわらず、パラメータが生体の機能と十分対応づけができないためパラメータによって生体の状態を解析することが困難である。そのため、今後血小板に対する薬剤作用の基礎実験をおこない、構造的モデルへと発展させる必要があると思われる。

第7章 最適投薬計画の試み

急性白血病状態にとって注目すべき代表的細胞は正常白血球，白血病細胞および血小板である。中でも特に，正常白血球数と白血病細胞数は病状を把握する上で重要な血液細胞である。すでにこの2種の細胞動態を記述するモデル式を3章で作成し，4章で，そのモデルをシミュレーションと予測によって評価し，モデルは投薬と細胞数の関係をよく記述するという結果を得た。また，5章では，モデルによって臨床状態の解析をおこない，モデルのパラメータが細胞増加率，薬剤感受性といった生体のもつ各特性量に十分対応づけられる事を示した。この章では，以上のよう
に生体システムを記述するモデルが得られたので，薬剤を入力変数と考え，また臨床の治療過程において適当と考えられる評価関数を定義し，最適制御論の立場から最適投薬列を決定しようとするものである。

従来より臨床場面においては2つの治療方策が存在した。その1つは弱い治療と称するもので，投薬によって白血病細胞数をすみやかに減少させるのであるが，同時に傷害を受けた正常白血球数の減少をできるだけ少なくする投薬法である。このような投薬法は慢性白血病状態又は急性白血病状態で生体の状況が悪化している場合に適用される。もう1つは強い治療と称するもので，白血病細胞を減少させる事に主眼を置き，同時に傷害を受けた正常白血球数については一応考慮の外に置く投薬法である。ただし，この時には顆粒球輸血や抗生剤の投与といった補助療法によって感染症を抑止する必要がある。この投薬法は急性白血病に

において、患者の病状が好ましい時には一般におこなわれている治療法である。以下では、CCN薬剤を用いる場合を仮定し、弱い治療と強い治療の両方の場合について最適投薬計画を検討する。

7.1 弱い治療における最適投薬

この節では白血病細胞数と正常白血球数の差が最大となる投薬法について考える。これは治療において、正常白血球の正常機能を最大限残しながら、白血病細胞の異常機能を撲滅しようとするものである。

白血病細胞および正常白血球の場合について、それらの細胞数と投与薬剤の関係を記述する式は(3.9)式より

$$\left\{ \begin{array}{l} \ln N_n(k+1) = \ln N_n(k) + a_n - \gamma_n S_n(k) \\ S_n(k) = S_n(k) e^{-\theta_n} + u(k) \\ \ln N_l(k+1) = \ln N_l(k) + a_l - \gamma_l S_l(k) \\ S_l(k) = S_l(k) e^{-\theta_l} + u(k) \end{array} \right. \quad (7.1)$$

$$k = 0, 1, 2, \dots, K$$

で与えられる。ただし、 $N(k)$ 、 $S(k)$ 、 $u(k)$ はそれぞれ時点 k における細胞数、蓄積薬剤量、入力薬剤量であり、添字の n は正常白血球、 l は白血病細胞の細胞数およびパラメータであることを表わす。また $S(-1)$ は投薬前の薬剤濃度であるので $S(-1) = 0$ とおく。

次に、時点 k における臨床状態を評価する評価式を次式で定義する。

$$J_k(u) = N_n(k+1) - N_l(k+1) \quad (7.2)$$

$$k = 0, 1, 2, \dots, K$$

時点 k における最適投薬とは，この $J_k(u)$ を最大にするように $u(k)$ ， $k=0, 1, 2, \dots, K$ を与えることである。

(7.1) 式を用いて (7.2) 式を書きかえると，

$$J_k(u) = N_n(k) \exp(a_n - r_n S_n(k)) - N_l(k) \exp(a_l - r_l S_l(k)) \quad (7.3)$$

ここで， $S_n(k)$ ， $S_l(k)$ については (3.9) 式の第 2，第 3 式より次式が成立する。

$$\begin{cases} S_n(k) = S_n(k-1)e^{-\theta_n} + u(k) \\ S_l(k) = S_l(k-1)e^{-\theta_l} + u(k) \end{cases} \quad (7.4)$$

したがって，(7.4) 式より， $S_n(k)$ と $S_l(k)$ の間には

$$S_l(k) = S_n(k-1)e^{-\theta_n} + S_l(k-1)e^{-\theta_l} + S_n(k) \quad (7.5)$$

の関係が成立する。(7.5) 式を使って，(7.3) 式を書きかえると， $J_k(S_n)$ は

$$J_k(S_n) = N_n(k) \exp(a_n - r_n S_n(k)) - N_l(k) \exp(a_l - r_l \cdot (S_n(k-1)e^{-\theta_n} + S_l(k-1)e^{-\theta_l} + S_n(k))) \quad (7.6)$$

となる。次に，白血球細胞の薬剤感受性が正常白血球のそれより大きく ($r_l > r_n$) のときには， $\partial J / \partial S_n = 0$ を満す S_n で， $\partial^2 J / \partial S_n^2 < 0$ となり $J_k(S_n)$ は最大値をもつことが導びかれるので， $J_k(S_n)$ を最大にする $S_n(k)$ を決定す

るために， $\partial J / \partial S_n = 0$ を計算する。

$$\begin{aligned} \frac{\partial J_k(S_n)}{\partial S_n(k)} &= N_n(k) \exp(a_n - \gamma_n S_n(k)) \cdot (-\gamma_n) \\ &- N_l(k) \exp(a_l - \gamma_l (S_n(k-1)e^{-\theta_n} + S_l(k-1)e^{-\theta_l} \\ &+ S_n(k))) (-\gamma_l) = 0 \end{aligned} \quad (7.7)$$

ただし， $S_n(k-1) = \sum_{q=0}^{k-1} u(q) e^{-\theta_n q}$

$$S_l(k-1) = \sum_{q=0}^{k-1} u(q) e^{-\theta_l q}$$

結局， $S_n(k)$ は (7.7) 式を解く事により求まり， $u(k)$ は (7.4) 式より導かれ，次式のようになる。

$$\left\{ \begin{aligned} S_n(k) &= \frac{\ln \frac{N_l(k)}{N_n(k)} + \ln \frac{\gamma_l}{\gamma_n} + a_l - a_n - \gamma_l (S_n(k-1)e^{-\theta_n} + S_l(k-1)e^{-\theta_l})}{\gamma_l - \gamma_n} \\ u(k) &= S_n(k) - S_n(k-1)e^{-\theta_n} \\ 0 &\leq u(k) \leq M \quad (k = 0, 1, 2, \dots, K) \end{aligned} \right. \quad (7.8)$$

ここで入力薬剤の副作用については，投与薬剤の最大値とその時点までの投与総量の両方を考慮する必要があるが，ここでは投与量の上限値 (M) のみを考慮している。

いま，(7.8) 式をもとに図 5.6 (SAL, A.M) の患者の 12 時点の値より 5 日間について最適投薬の計算をおこなった。この時，入力薬剤としてはアクラシノマイシンを用い最大薬剤量 $M = 20 \text{ mg}$ を与えた。計算結果は実際の投薬列と同一となり，細胞数の減少の様子はシミュレーションカーブと一致した (図 5.6 参照)。以上のように弱い治療における最適投薬計画では，1 日毎にその最適投薬量が

決定される。

7.2 強い治療における最適投薬

以下では入力列を最適化するための評価関数について、さらに最適投薬列の計算結果について述べる。

7.2.1 白血病状態の定式化と評価関数

白血病細胞数と投与薬剤についての関係式は、(3.9)式より、

$$\begin{cases} x(k+1) = x(k) + a - \gamma s(k) \\ s(k) = (1-\theta)s(k-1) + u(k) \end{cases} \quad (7.9)$$

となる。ただし(7.9)式の第2式は(3.9)式の第2式を漸化式で表わし、 $e^{-\theta} \doteq 1 - \theta$ の近似を用いている。ここで、 $x(k) = \ln N(k)$ 、 $S(k)$ 、 $u(k)$ はそれぞれ時点 k における蓄積薬剤量および入力薬剤量である。

さて、治療における投薬期間は T 日間を考え、臨床状態を評価する評価式は、時点 T における白血病細胞数（これは時点 T より以前の細胞数の状態は問題にせず、時点 T における細胞数のみを問題にするものである）と時点 T までになされた投与薬剤の総量の両方を評価するもので、次式で表わされる。

評価量を $J(u)$ として、

$$J(u) = x(T) + \sum_{q=0}^{T-1} p u(q) \quad (7.10)$$

また、時点 k における最大薬剤量を M とすると、 $u(k)$ に

は次のような制限が加わる。

$$0 \leq u(t) \leq M \quad (7.11)$$

(7.10)式の $J(u)$ を(7.11)式の制限のもとで最小にする入力列が最適投薬列に相応する。なお、 $u(k)$ の係数 p は薬剤投与による副作用に相応する係数で、この p が大きければ投与薬剤の総量を積極的に評価することに対応し、小さければその逆となる。

(7.10)式で表わされる評価量を最小にするような $u(k)$ を決定する問題には、いろいろと方法が考えられているがここでは、システムを表わす微分方程式が線形、非線形に関係なく適用できる動的計画法^{53) 54)}(dynamic programming)を用いる。

状態が次の微分方程式で表わされるシステムの最適入力の決定を離散時間系の動的計画法で解く方法について簡単に述べる。

$$\dot{x} = G(x, u), \quad x(0) = C \quad (7.12)$$

ここで、 x は状態変数とし、 u は制御変数とする。

まず時間変数 t を離散化する。 $0 \leq t \leq T$ を n 個の等しい間隔に分けると、その間隔 Δ は

$$\Delta = \frac{T}{n}$$

となる。次にシステムを記述する微分方程式(7.12)式の左辺をオイラー近似によって差分化すると、

$$\begin{cases} x((k+1)\Delta) = x(k\Delta) + G(x(k\Delta), u(k\Delta))\Delta \\ x(0) = C \end{cases} \quad (7.13)$$

となる。また、システムの状態を評価する評価関数を

$$J(u) = \sum_{k=0}^{n-1} L(x(k\Delta), u(k\Delta))\Delta \quad (7.14)$$

で与える。制御変数 $u(k\Delta)$ は、この $J(u)$ を最小にするように決定されるものとする。

いま関数 $f_n(x)$ を次のように定義する。

$f_n(x)$ = 状態 x から出発し、 $T = n\Delta$ で終わる n 段決定過程に対する評価関数の最小値

そうすると、最適性の原理を用いて、

$$\begin{aligned} f_n(x) &= \min_{u \in U} \left[\sum_{k=0}^{n-1} L(x(k\Delta), u(k\Delta))\Delta \right] \\ &= \min_{u \in U} \left\{ L(x(0), u(0))\Delta + \min_{u \in U} \left[\sum_{k=1}^{n-1} L(x(k\Delta), u(k\Delta))\Delta \right] \right\} \end{aligned} \quad (7.15)$$

となる。ここで、 U はあらゆる可能な入力量をその要素とする集合である。状態 $x(k\Delta)$ は入力変数 u によって、 $x((k+1)\Delta) (= x(k\Delta) + G(x, u)\Delta)$ に変換されるので、関数再帰方程式は次のようになる。

$$\begin{cases} f_n(x) = \min_{u \in U} [L(x, u)\Delta + f_{n-1}(x + G(x, u)\Delta)] \\ f_1(x) = \min_{u \in U} [L(x, u)\Delta] \end{cases} \quad (7.16)$$

ここで， x ， u を次のように考える。

$$\begin{aligned}
 n &= 1 \text{ (1 段 決 定 過 程) の 時 刻} \\
 x &= x \text{ ((} n - 1 \text{) } \Delta \text{) } , u = u \text{ ((} n - 1 \text{) } \Delta \text{) } \\
 n &= 2 \text{ (2 段 決 定 過 程) の 時 刻} \\
 x &= x \text{ ((} n - 2 \text{) } \Delta \text{) } , u = u \text{ ((} n - 2 \text{) } \Delta \text{) } \\
 &\vdots \\
 &\vdots \\
 n &= n \text{ (} n \text{ 段 決 定 過 程) の 時 刻} \\
 x &= x \text{ (} 0 \text{) } = c , u = u \text{ (} 0 \text{) }
 \end{aligned}$$

(7.16) 式の関数再帰方程式を解くには時間を逆向きに解くと便利である。なぜなら，(7.16) 式の第 2 式より 1 番最初に決定されるのは $f_1(x)$ であること，また，さらにその $f_1(x)$ と (7.16) 式の第 1 式の関係を使って $f_i(x)$ ，($i=2, \dots, n$) が順次過去に向かって求まってゆくからである。また，最適入力変数 $u((n-i)\Delta)$ ($i=1, 2, \dots, n$) は，このような $f_i(x)$ の決定過程で同時に決定される。

以上が動的計画法による最適制御問題の解法である。

7.2.2 動的計画法による最適投薬列の決定

最適投薬列の決定では，この決定過程を n 段決定問題と捉え，細胞動態を記述する (7.9) 式に，前節で述べた離散時間系の動的計画法を適用する。

ただし， $\Delta = 1$ とする。

まず， $f_n(x, S)$ を次のように与える。

$$\begin{aligned}
 f_n(x, S) &= \text{状態 } (x, S) \text{ から出発し，} T = n \text{ で終る} \\
 &\quad n \text{ 段決定過程に対する評価関数の最小値}
 \end{aligned}$$

すると，

$$\begin{aligned} f_n(x(0), S(-1)) &= \min_{u \in U} \left\{ x(n) + p \sum_{q=0}^{n-1} u(q) \right\} \\ &= \min_{u \in U} \left\{ x(n) + p \sum_{q=1}^{n-1} u(q) + pu(0) \right\} \end{aligned}$$

ただし， U は投与薬剂量として許される薬剂量をその要素とする集合である。

ここで $u(0)$ の入力によって初期状態は $(x(0), S(-1))$ より $(x(1), S(0))$ に変化する事を考慮して，最適性の原理を用いると，

$$= \min_{u \in U} \left\{ pu(0) + f_{n-1}(x(1), S(0)) \right\} \quad (7.17)$$

さらに (7.9) 式を用いて，(7.17) 式を書きかえると，

$$\begin{aligned} &= \min_{u \in U} \left\{ pu(0) + f_{n-1}(x(0) + a - \gamma S(0), (1-\theta)S(-1) + u(0)) \right\} \\ &= \min_{u \in U} \left\{ pu(0) + f_{n-1}(x(0) + a - \gamma((1-\theta)S(-1) + u(0)), \right. \\ &\quad \left. (1-\theta)S(-1) + u(0)) \right\} \quad (7.18) \end{aligned}$$

結局，関数再帰方程式は

$$\begin{aligned} f_n(x, S) &= \min_{u \in U} \left\{ pu + f_{n-1}(x + a - \gamma((1-\theta)S + u), \right. \\ &\quad \left. (1-\theta)S + u) \right\} \quad (7.19) \\ f_1(x, S) &= \min_{u \in U} \left\{ x + a - (S(1-\theta) + u) + pu \right\} \end{aligned}$$

のように得られる。

表 7.1，表 7.2，表 7.3，図 7.1 は図 5.6 の患者 (SAL, A.M, パラメータ値は表 4.1 参照) の 12 時点以後 5 日間

表 7.1 最的投藥例 (M = 20 mg, p=0.005)

最的投藥列	(mg)	白血病細胞		正常白血球	
		蓄積藥劑量 (mg)	細胞數 (/μl)	蓄積藥劑量 (mg)	細胞數 (/μl)
1.	2 0	2 0	4590	2 0	2480
2.	2 0	3 6	4500	3 7	2720
3.	2 0	5 1	3710	5 1	2860
4.	2 0	5 9	2790	6 2	2920
5.	2 0	6 7	1930	7 2	2900

表 7.2 最的投藥例 (M = 20 mg, p=0.01)

最的投藥列	(mg)	白血病細胞		正常白血球	
		蓄積藥劑量 (mg)	細胞數 (/μl)	蓄積藥劑量 (mg)	細胞數 (/μl)
1.	2 0	2 0	4590	2 0	2480
2.	2 0	3 6	4500	3 7	2700
3.	1 5	4 6	3930	4 6	2910
4.	2 0	5 9	2900	5 8	3000
5.	2 0	6 7	2000	6 9	3000

表 7.3 最的投藥例 (M = 40 mg, p=0.005, 0.01)

最的投藥列	(mg)	白血病細胞		正常白血球	
		蓄積藥劑量 (mg)	細胞數 (/μℓ)	蓄積藥劑量 (mg)	細胞數 (/μℓ)
1.	4 0	4 0	3650	4 0	2340
2.	4 0	7 0	2430	7 3	2310
3.	4 0	9 3	1240	110	2050
4.	3 0	100	590	122	1760
5.	4 0	115	230	142	1420

BHAC [redacted] 60
 ACM 20 [redacted]

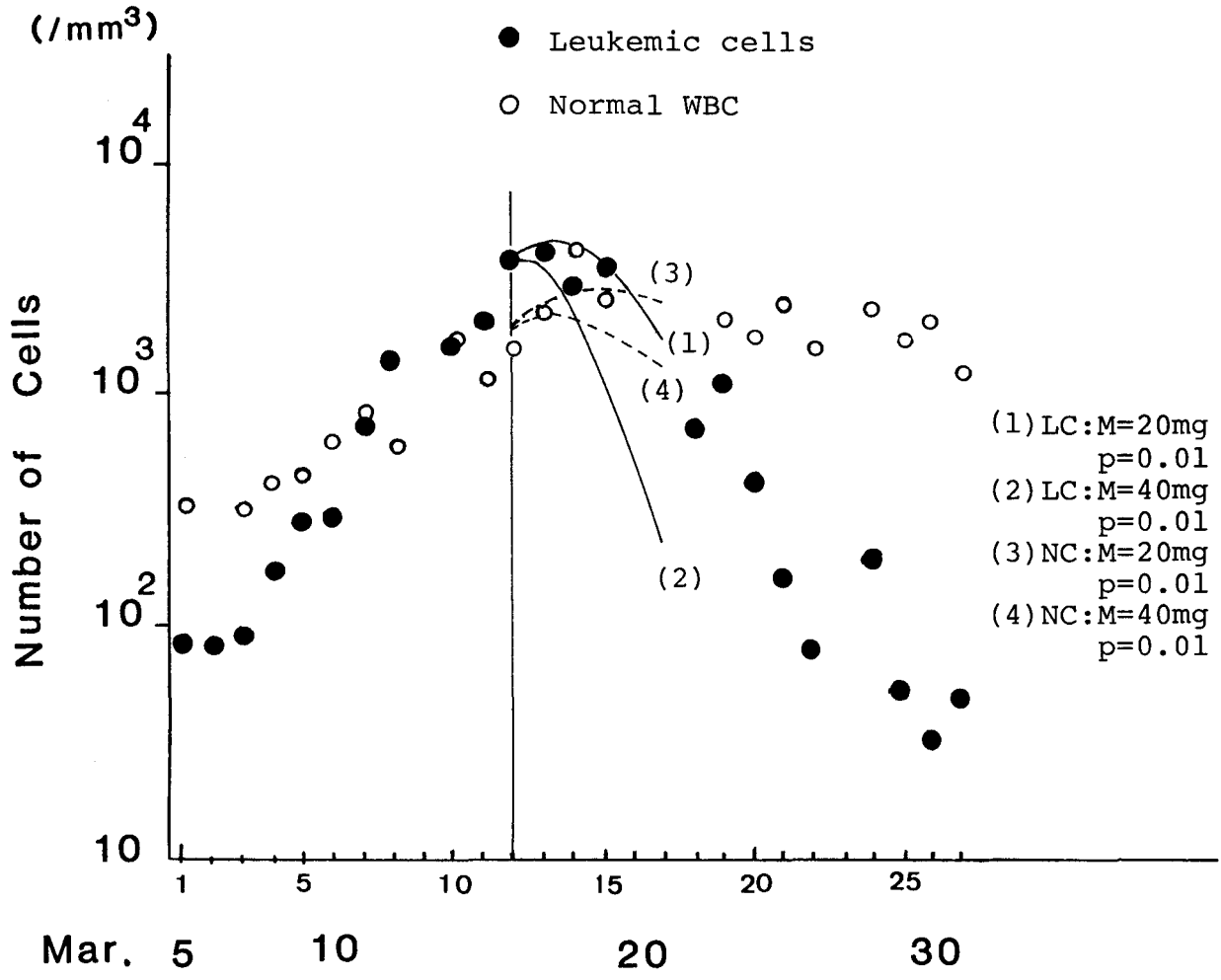


図 7.1 最的投薬列に対する細胞数の減少

に対して最適入力列の計算をおこなった結果を示したものである。表 7. 1 , 表 7. 2 は最大薬剂量 ((7.11) 式の M) , $M = 20$ mg としたときの最適投薬列 , 蓄積薬剂量 , 白血病細胞数および正常白血球数を示したものであり , 表 7. 1 は (7.19) 式の ρ を 0.005 とした時の , 表 7. 2 は 0.01 とした時のものである。また表 7. 3 は最大薬剂量を $M = 40$ mg とした時のものであり , 図 7. 1 は表 7. 1 , 表 7. 3 で示した投薬列に対する細胞数の変動の様子を 12 時点以後 5 日間について示したものである。ただし表 7. 1 ~ 7. 3 , 図 7. 1 とともに白血病細胞数および正常白血球数の初期個数をそれぞれ 3900 個 / μl , 2150 個 / μl とした。表 7. 1 は投薬総量の影響を小さく見積った場合 ($\rho = 0.005$) であり , 表 7. 1 によれば , 5 日後における白血病細胞数を最小にする方法は許される最大量の薬剤を投与する事であり , 現実の投与列に一致する。しかし , 表 7. 2 の場合のように投薬総量の影響を少し大きく見積った場合 ($\rho = 0.01$) には第 3 日目に最大量ではなく 15 mg を投与することが示されている。このような微妙な投薬法は従来には考慮されなかった点である。表 7. 3 の場合は最大投薬量を 40 mg とした場合で , $\rho = 0.005$ の場合も , $\rho = 0.01$ の場合も同一の投薬列である。

以上の最適列の解析において得られた入力列は現実の投薬列と比較して , また臨床における経験から判断しても妥当な結果であるが , 投薬総量の影響 (ρ の値) の選び方が試行錯誤的であり , この点についてはさらに検討を要するものと思われる。また , (7. 10) 式で与えられた評価関数が妥当なものかどうかについても , 評価関数をいろいろと変え , 投薬列を検討して , 結論づけなければならない。

7.3 ま と め と 考 察

すでに投薬と細胞数の関係が(3.9)式で与えられており、いろいろな検討の結果、このモデル式は臨床状態をよく記述することが示されてきた。そこで、この章ではこのモデル式を使って最適投薬列の決定をおこなった。

通常、白血病の治療には弱い治療と称するものと強い治療と称するものがあることは7.1節、7.2節で述べた。弱い治療の場合で白血病細胞の薬剤感受性が正常細胞のものより大きい時(図5.6, 12時点のような局面)、薬剤の投与によって正常白血球数と白血病細胞の差は大きくなる。しかし、ある程度以上投薬を続け白血病細胞数が少数になってくると、投薬によって両細胞数の差は今度は小さくなり始める。そこで、それ以後の投薬では薬剤を投与しないことがこの手法では最適となる。ここで薬剤を投与しない決定をとれば白血病細胞は再び増加しはじめ、白血病細胞が多数となった時点で同じ治療をくり返せばかえって生体を弱らせる可能性もある。その意味で、薬剤を投与しない事が最適という状況においては次にどのような処置をとるか(たとえば休薬する又は強い治療に移る)は純粹に臨床的判断の問題となる。図5.6の患者に対する適用では投薬しない事が最適であるという局面は生じず、実際の投薬列と同じ結果を示した。次に白血病細胞数の薬剤感受性が正常白血球のものより小さい場合には、ここでの手法では投薬量0が最適となるが、臨床においては、このような場合投薬をおこない両細胞数を少数にし、回復速度が速いと言われる正常細胞の回復過程で正常白血球多数の局面を作り出す場合がある。これについては別に検討が必要であろう。

強い治療における場合、白血病細胞を撲滅することを第

1 目標として治療がおこなわれる。図 5.6 の患者の 12 時点以後 5 日間について副作用を評価する係数 ρ が 0.005 の場合と 0.01 の場合について，また最大投薬量 $M = 20 \text{ mg}$ と $M = 40 \text{ mg}$ の場合について最適投薬の計算をおこない， $M = 20 \text{ mg}$ の場合については実際の投薬列とよく似た投薬列の結果を得た。ここでの適用では (7.10) 式の評価関数で ρ を一定としたが，実際的には白血病細胞数が多数となる局面においては副作用は低く見積られ，投薬が優先される。その意味において ρ を一定とするのではなく，白血病細胞数が多数となるところでは ρ を小さく見積る必要があると思われる。

以上，モデル式を使っての最適投薬の試みについて述べた単純な局面に対して投薬列を決定し，実際の投薬列と矛盾しない結果を得た。今後，他の複雑な局面を想定したり，評価関数のいろいろな場合についても検討することが必要と思われる。

第8章 結 論

ここでは急性白血病患者10症例を解析対象とし、急性白血球状態を表わすために重要な細胞である白血球細胞数、正常白血球数、血小板数をとり上げた。そして生体をシステム論的に捉え、薬剤を生体への入力変数として考え、正常白血球数、血小板数を正常機能を表わす出力変数、白血球細胞数を異常機能を表わす出力変数として捉え、出力変数の観察より生体の内部状態の推定をおこなった。

3、4章では次のような結果を得た。白血球細胞数および正常白血球の臨床における細胞動態を記述するために薬剤作用の基礎実験報告をもとに微分方程式モデルを作成した。このモデルは臨床データによく適合し、約5日先までの臨床傾向を予測した。このようなよい適合を示すとき、生体の各機能の状態はモデルのパラメータ上に表わされていると考えるに至った。

5章では次のような結果を得た。パラメータによる病態の解析において、まず、臨床において2剤併用投与されている局面にモデルを適用し、各単剤の殺細胞効果を推定することができた。これは、モデルによる解析によらなければ捉えられなかった事柄である。また、モデルを研究対象の10症例の各病相に適用し、白血球細胞と正常白血球の細胞増加率の観察をおこなった。その結果、正常白血球の細胞増加率は各病相においてあまり大きく変動しないのに比べ、白血球のそれは大きく変動する結果を得た。これは臨床における観察と一致している。次にモデルを推移する

病相のデータに適用し、薬剤感受性の変化を観察した結果、病相の悪化に伴って白血球細胞の薬剤感受性は小さくなり、正常白血球のそれは大きくなるという結果を得た。これは病状の悪化に伴い治療が困難になる臨床的状況に相応していることを確認した。さらに、従来病状を評価する臨床学的な特性量がなく、病状は医師の主観によって判断されていたが、薬剤投与時における正常白血球の見かけ上の細胞増加率と白血球細胞のそれとの差を指標にとることによって、対象とした急性白血病患者10症例を悪化群と好転群に分けることに成功し、この指標によつて的確に病状が評価できることを示した。また、治療の結果白血球細胞が微量となり、通常の測定では測定不能となった後の微量白血球細胞数と再び末梢血中に出現する時期の予測をモデルによつておこなった。その結果、検討した1症例について予測は成功した。さらに、微量白血球が水面下において減少から増加に移る時期を指摘し、寛解中の投薬計画に有効な情報を与え得ることを示した。以上のようにモデルのパラメータによる急性白血球状態の解析は生体の各機能の状態を明確に同定した。

6章では次のような結果を得た。血小板に対する薬剤作用の基礎実験報告はないようであるので、その細胞動態を多次元自己回帰モデルで表現した。この時自己回帰モデルの適用に先だつて、白血球細胞に対する微分方程式モデルの知見をもとにデータの加工がおこなわれ、そのデータに対して自己回帰モデルが適用された。その結果モデルは臨床データとよく一致し、8日先の臨床傾向の予測に成功した。また、そのモデルにより血小板の薬剤の応答特性も得ることができ、それは臨床的に納得のいく結果であった。

このように入力に対して応答特性が不明なシステムにおいても、データの加工を上手におこなえば自己回帰モデルは十分に細胞動態を記述することを示した。

最後に、7章では、3章で得られた微分方程式モデルを最適投薬計画に応用した。この時、治療法としては弱い治療法に対する場合と、強い治療法に対する場合が検討された。その結果、弱い治療法に対する最適投薬列は現実の投薬列と一致し、強い治療に対する最適投薬列は現実の投薬列と少しの違いをみせたが、ほぼ一致する結果を示した。

以上、白血球系および血小板に対する解析によって、従来、明確に捉えることのできなかつた臨床学的事柄が明らかにされ、生体をシステム論的に捉え、解析するという新しい試みは十分に成功したと言える。

謝 辞

本研究をすすめるにあたり，当初より指導教官として御指導を賜った神戸大学工学部計測工学科 黒田一之教授また終始，細部にわたり有益な御助言と御指導を賜った工学部計測工学科 北村新三助教授に厚く御礼申し上げます。また，大学院博士課程において筆者の履習指導委員として御指導を賜ったシステム科学専攻 松本治弥教授，瀬口靖幸教授，足立千鶴子教授，美崎教正教授に心から御礼申し上げます。

さらに，筆者の研究を医学面より支え，データの提供を心よく引き受けて下さり，医学における実習まで導いて下さった神戸大学医学部の医師団，中央検査部 山口延男教授，中谷洋子助手，浦井寿医師，西郷勝康医師，輸血部 寮隆吉講師，また第2生理 森英樹助手に，また貴重な1症例のデータを心よく提供して下さった大阪府立成人病センター 正岡徹内科部長に心から感謝の意を表します。

また，筆者が神戸市立工業高等専門学校に在職しながらこのような就学の機会をお許し下さった神戸市 安好匠収入役（前教育長），神戸市 山本治郎教育長に心から感謝の意を表します。また神戸市立工業高等専門学校においては，筆者の就学に理解を示して下さり，英断をもって就学を許可し，さらに終始温かい配慮を賜った山下哲則校長に，また筆者の所属する数学教室においては，就学に際して何かと御無理を御聞き頂いた八巻盛二教授，松本信吾教授をはじめとする各教官達に心から御礼申し上げます。

参 考 文 献

- 1) 川島ら：本邦における急性白血病長期生存例の臨床的検討—第7次全国調査成績にもとづいて—日血会誌，Vol.44,260,1981
- 2) 木村：急性白血病の治療理念と方針，内科 Mook No.5, 178/186, 金原出版(1978)
- 3) G.Chikkapa,G.Borner,H.Burlington,A.D.Chanana,E.P.Cronkite,S.Öhl,M.Pavelec,J.S.Robertson:Periodic oscillation of blood leukocytes,platelets and reticulocytes in a patient with chronic myelocytic leukemia,Blood,Vol.47.No.6(June),1976
- 4) 正岡，長谷川，巽，吉武，上田，干田：急性白血病治療中の白血病細胞減少曲線の解析について，日血会誌，Vol.36,2,1973
- 5) E.A.King-Smith,A.Morley:Computer simulation of granulopoiesis,normal and impaired granulopoiesis,Blood,Vol.36,No.2(Aug.)1970
- 6) J.Reeve:An analogue model of granulopoiesis for the analysis of isotopic and other data obtained in the non-steady state,British,J.,Haematology,Vol.25,15/32,1973
- 7) M.Kim,G.Shin,B.Wheeler:A system model of cell kinetics and its application to cancer chemotherapy,JACC 78,Vol.4,65/76,1978
- 8) M.Kim,K.Bahrami,K.B.Woo:A discrete-time model for cell-age,size,and DNA distributions of proliferating cells,and its application to movement of the labeled cohort,IEEE,Trans.BME 21,5,(sep.)1974
- 9) C.Uyama,B.Kondo,Y.Takahashi:Regulation model of platelet count,Preprint of IFAC,XXI,101/106,1981

- 10) W. Duchtig, T. Vogelsaenger: Three-dimensional simulation of tumor growth, *Simulation*, May, 163/169, 1983
- 11) 下山 : 抗白血病剤の殺細胞作用 , 内科 Mook No.5, 221/234, 金原出版 (1978)
- 12) G.W.Swan: Optimal control in some cancer chemotherapy problems, *Int. J. Systems SCI.* Vol. 11, No. 2, 223/237, 1980
- 13) 楠岡 , 児玉 : 薬剤の生体内動態の解析 , 計測と制御 , Vol. 19, No. 7, 79/83, 昭 55
- 14) 楠岡ら : コンパートモデルによる薬剤投与の最適化 (第3報) , 医用電子と生体工学 , Vol. 21,
- 15) 北畠 , 楠岡 , 梶谷 : Pharmacokinetics にもとづく投薬計画 , 医学のあゆみ , Vol. 110, 13, 昭 54
- 16) 脇坂 : 急性白血病の本態と分類 , 内科 Mook No. 5, 金原出版 (1978)
- 17) 古沢 , 磯部 : 血液学 , 新臨床検査技師講座 10, 医学書院 (1983)
- 18) L.G.Lajtha, C.W.Gilbert: Kinetics of cellular proliferation, *Adv. Med. Bio-Phys.* 1, 1/25, 1976
- 19) 武川 , 長岡 , 北村 , 森 , 山口 : 白血病状態のモデリング , 第 26 回システムと制御研究発表講演会予稿集 , 昭 57
- 20) 武川 , 北村 , 森 , 山口 : 非線形差分方程式による白血病状態のモデリング , 第 21 回 SICE 学術講演会予稿集 , 昭 57
- 21) 武川 , 北村 , 森 , 山口 : 単球性白血病動態のモデリングと予測 , 第 3 回時系列的生体情報の計測・処理 , 日本 ME 学会 , 昭 57
- 22) 武川 , 北村 , 森 , 山口 : 自己回帰モデルおよび微分方

- 程式モデルの組合せによる白血病状態の動特性記述，
第14回確率システムシンポジウム論文集，昭57
- 23) 武川，北村，森，山口：急性白血病に対する薬剤の効果と臨床状態の予測，日本ME学会（投稿中）
- 24) 柴田：図解白血球，金芳堂（1978）
- 25) 中野：投与量のきめ方(1)，*Medicina*, Vol.18, 101/103, 1981
- 26) 相良，秋月，中溝，片山：システム同定，計測自動制御学会，昭56
- 27) 古田：線形システムの観測と同定，コロナ社，昭52
- 28) G.A.Bekey: System identification, an introduction and a survey, *Simulation*, 151/166, (Oct.) 1970
- 29) 中川，小柳：最小二乗法による実験データの解析，東京大学出版会（1982）
- 30) H.Mori, A.Takekawa, S.Kitamura, N.Yamaguchi: Simulation and prediction of peripheral blood cell dynamics in acute leukemia by mathematical models, *J.Physiol. Soc. Japan* 45, 1983
- 31) 武川，北村，森，山口：数理モデルによる白血病状態の記述と動態の予測，第22回日本ME学会大会論文集，昭58
- 32) 武川，北村，森，西郷，浦井，中谷，寮，山口：急性白血病における血球動態の数理的解析とその応用，第45回日本血液学会予稿集，昭58
- 33) 武川，北村，森，山口：差分方程式モデルによる急性白血病臨床状態の記述と臨床への応用，第22回SICE学術講演会予稿集，昭58
- 34) 武川，北村，森，山口：微分方程式モデルによる急性白血病状態の記述とそのパラメータによる生理学的特

- 性の推定，電子通信学会，技研報 M B E 83-12，昭 58
- 35) 武川，北村，森，山口：急性白血病状態のモデリングと評価，第3回医療情報学連合大会講文集，昭58
- 36) 武川，北村，森，西郷，浦井，中谷，寮，山口：急性白血病における血球動態の数理解析とその応用（続報）第25回臨床血液学会予稿集，昭58
- 37) 武川，北村，森，西郷，浦井，中谷，寮，山口：急性白血病の臨床経過の数理的解析と臨床応用，第12回兵庫県白血病懇和会資料，昭58
- 38) A. Takekawa, S. Kitamura, H. Mori, N. Yamaguchi: Modeling and evaluation of the clinical states of acute leukemia, MEDINFO 83, 875/878, North-Holland pub. (1983)
- 39) S. Kitamura, A. Takekawa, H. Mori, N. Yamaguchi: Discrete-time model for acute leukemic process, its parameter estimation and clinical applications, IFAC congress (1984) (Submitted)
- 40) 武川，北村，森，山口：急性白血病動態の数理モデルとモデルによる臨床学的特性の推定，電子通信学会論文誌(A)，(昭59年3月号掲載決定)
- 41) 小川，太田：細胞回転，内科 Mook No.5 金原出版(1978)
- 42) 内田：RIによる血球の動態，Sysmex Journal, Vol.6 Suppl. 37/58, 1983
- 43) 内田立身私信
- 44) 長岡，武川，北村，森，山口：自己回帰モデルによる白血病状態のモデリングと予測，第24回自動制御連合講演会予稿集，昭56
- 45) 長岡，武川，北村，森，山口：白血病状態の自己回帰モデルの作成，昭和56年電気関係学会関西支部連合

大会予稿集，昭和56

- 46) H.Mori, S.Kitamura, T.Nagaoka, A.Takekawa, N.Yamaguchi: Simulation and prediction of clinical states of leukemia by the Auto-regression model, Mathematics and Computers in Simulation, XXIV, 564/568, North-Holland pub.(1982)
- 47) 赤池，中川：ダイナミックシステムの統計的解析と制御，サイエンス社(1972)
- 48) P.Whittle: On the fitting of multivariate autoregressions and approximate canonical factorization of a spectral density matrix, Biometrika, Vol. 50. 1-2, 129/134
- 49) 赤池：情報量基準AICとは何か，数理科学，153，3月号，5/11，1976
- 50) 中溝：不規則データの数学モデルの同定，システムと制御，Vol. 22, 10, 596/605, 1978
- 51) O.D.Anderson: Time series analysis and forecasting, Butterworth Co(published) Ltd.(1976)
- 52) J.Durbin: Testing for serial correlation in least square regression when some of the regressors are lagged dependent variables, Econometrica, 38, 410/421, 1970
- 53) 尾形：ダイナミック・プログラミング，培風館，昭55
- 54) J.T.Tou: Modern control theory, McGraw-Hill, 1964
- 55) R.S.Burington, D.C.May: Handbook of probability and statistics with tables, McGraw-Hill(1970)
(林，脇本訳：確率・統計ハンドブック，森北出版，(1975))
- 56) K.W.Brodlie: Mathematical methods in computer graphics and design, Academic press(1980)

研 究 発 表 一 覧

1. 学 術 論 文

- (1) H. Mori, S. Kitamura, T. Nagaoka, A. Takekawa, N. Yamaguchi: Simulation and prediction of clinical states of leukemia by the auto-regression model, *Mathematics and Computers in Simulation*, XXIV (1982), 564/568, North-Holland pub.
- (2) A. Takekawa, S. Kitamura, H. Mori, N. Yamaguchi: Modeling and evaluation of the clinical states of acute leukemia, *MEDINFO* 83, 875/878, North-Holland pub.
- (3) S. Kitamura, A. Takekawa, H. Mori, N. Yamaguchi: Discrete-time model for acute leukemic process, its parameter estimation and clinical applications, *IFAC congress (1984)* (submitted)
- (4) 武川, 北村, 森, 山口: 急性白血病に対する薬剤の効果と臨床状態の予測, 日本M E学会(投稿中)
- (5) 武川, 北村, 森, 山口: 急性白血病動態の数理モデルとモデルによる臨床学的特性の推定, 電子通信学会論文誌(A), (昭59年3月号掲載決定)

2. 学 会 発 表

- (1) 長岡, 武川, 北村, 森, 山口: 自己回帰モデルによる白血病状態のモデリングと予測, 第24回自動制御連合講演会
- (2) 長岡, 武川, 北村, 森, 山口: 白血病状態の自己回帰モデルの作成, 昭和56年電気関係学会関西支部連合大会
- (3) 武川, 長岡, 北村, 森, 山口: 白血病状態のモデリング, 第26回システムと制御研究発表講演会

- (4) 武川 , 北村 , 森 , 山口 : 非線形差分方程式による白血病状態のモデリング , 第 21 回 SICE 学術講演会
- (5) 武川 , 北村 , 森 , 山口 : 単球性白血病動態のモデリングと予測 , 第 3 回時系列的生体情報の計測・処理 , 日本 ME 学会
- (6) 武川 , 北村 , 森 , 山口 : 自己回帰モデルおよび微分方程式モデルの組合せによる白血病状態の動特性記述 , 第 14 回確率システムシンポジウム
- (7) H.Mori , A.Takekawa , S.Kitamura : Simulation and prediction of peripheral blood cell dynamics in acute leukemia by mathematical models , J. physiol. Soc. Japan 45 (1983)
- (8) 武川 , 北村 , 森 , 山口 : 数理モデルによる白血病状態の記述と動態の予測 , 第 22 回日本 ME 学会
- (9) 武川 , 北村 , 森 , 西郷 , 浦井 , 中谷 , 寮 , 山口 : 急性白血病における血球動態の数理解析とその応用 , 第 45 回日本血液学会
- (10) 武川 , 北村 , 森 , 山口 : 差分方程式モデルによる急性白血病臨床状態の記述と臨床への応用 , 第 22 回 SICE 学術講演会
- (11) 武川 , 北村 , 森 , 山口 : 微分方程式モデルによる急性白血病状態の記述とそのパラメータによる生理学的特性の推定 , 医用電子と生体工学 , 電子通信学会 (1983)
- (12) 武川 , 北村 , 森 , 山口 : 急性白血病状態のモデリングと評価 , 第 3 回医療情報連合大会 (1983)
- (13) 武川 , 北村 , 森 , 西郷 , 浦井 , 中谷 , 寮 , 山口 : 急性白血病における血球動態の数理解析とその応用 (続報) , 第 25 回臨床血液学会 (1983)
- (14) 武川 , 北村 , 森 , 西郷 , 浦井 , 中谷 , 寮 , 山口 : 急性白血病の臨床経過の数理解析と臨床応用 , 第 12 回兵庫県白血病懇和会 (1983)

付 録

付 録 1 白血球分類における統計的誤差 55)

白血球中の各種白血球細胞の割合は白血球 100 個を計数する中で、その分画がいくら計数されたかによって求められる。しかし、これは統計的にみて 100 個の標本によって母集団の比率（母比率） p を推定していることにあたる。ここで母比率 p とは体内における総白血球数に対する総分画白血球数の比である。そこで標本による比率（標本比率） p^* より母比率が存在する信頼区間を算出する必要がある。

いま、白血球数を n 個計数したときに、ある分画白血球が S 個数えられたとする。母比率が p である母集団より n 個の標本を抜きだすとき、ある分画白血球数がその中に $0, 1, \dots, k$ 個ある確率は 2 項確率で与えられ、 $q = 1 - p$ として $q^n, {}_n C_1 p q^{n-1}, \dots, {}_n C_k p^k q^{n-k}$ であり、期待個数は np である。

いま、 $S \neq 0$ の場合を考える。信頼水準 α で $p_1 \leq p \leq p_2$ の信頼区間を求めるためには、分画白血球数が S より多くなる確率は

$$T = \sum_{i=S+1}^n {}_n C_i p^i q^{n-i} \quad (1.1)$$

であるので、 p_1 は $T = \alpha / 2$ となる p を選べばよく、さらに p_2 については、分画白血球数が S 以下である確率は

$$D = \sum_{i=0}^S {}_n C_i p^i q^{n-i} \quad (1.2)$$

であるので $D = \alpha / 2$ となる p を選べば良いことになる。

$S = 0$ の場合は，母比率 p は 0 でなく，その信頼区間は $0 \leq p \leq p_2$ となる。信頼区間の上限 p_2 は，注目している分画白血球以外のものが n 個見出される確率 $(1-p)^n$ が α に等しい，すなわち $(1-p)^n = \alpha$ より計算される。

$S = n$ の場合は，その信頼区間は $p_1 \leq p \leq 1$ となり，信頼区間の下限 p_1 は，注目している分画白血球のみが n 個見出される確率 p^n が α に等しい，すなわち $p^n = \alpha$ より計算される。実際の信頼区間の決定には 2 項分布に対する近似を用いた方が計算が容易となり，便利な事が多い。 p が非常に小さい場合にはポアッソン分布による近似が用いられ，そうでない時には正規分布による近似が用いられる。

以下には信頼係数 95% の場合について，2 項分布を正規分布およびポアッソン分布で近似する方法について述べる。

1. 正規分布による近似

標本比率 $p^* = S / n$ の 2 項分布を正規分布で近似する。近似が可能とされるのは $n > 30$ で， $0.03 \leq p \leq 0.97$ の場合である。標本数 n が大きい時には， S / n は中心極限定理より， $N(p, p(1-p)/n)$ の正規分布に従う。それゆえに，

$$\left| \frac{S}{n} - p \right| / \sqrt{\frac{p(1-p)}{n}} \text{ は } N(0, 1) \text{ の正規分布に従い，}$$

次の確率の式が成立する。

$$Prob. \left\{ \frac{\left| \frac{S}{n} - p \right|}{\sqrt{\frac{p(1-p)}{n}}} < 1.96 \right\} = 0.95 \quad (1.3)$$

{ } 内の不等式を p について整理すれば

$$(n + 3.84) p^2 - (2S + 3.84) p + \frac{S^2}{n} < 0 \quad (1.4)$$

を得る。これより信頼係数 95% における母比率 p の信頼区間は次式で与えられる。

$$p_1 < p < p_2 \quad (1.5)$$

ただし, p_1, p_2 は (1.4) 式の左辺を 0 とおいた時の 2 根である。

2. ポアソン分布による近似

2 項分布に従う標本比率 $p^* = S / n$ は適当な条件のもとでポアソン分布で近似できる。この近似が適当とされるのは $n > 30$ で, $0 < p \leq 0.03$ の場合である。ポアソン分布の母数を $\lambda (= np)$ とするとき, n 個の標本中に分画白血球が k 個見出される確率は

$$Prob. \{ S = k \} = e^{-\lambda} \frac{\lambda^k}{k!} \quad (1.6)$$

で与えられる。また, n 個の標本中に分画白血球が高々, S 個見出される確率 D_1 は

$$D_1 = \sum_{k=0}^S e^{-\lambda} \frac{\lambda^k}{k!}$$

である。また, S 個より多く見出される確率 T_1 は

$$T_1 = \sum_{k=S+1}^{\infty} e^{-\lambda} \frac{\lambda^k}{k!} \quad (1.7)$$

である。母集団における分画白血球の比率 p に対する信頼区間を $p_1 \leq p \leq p_2$ とするとき、 p_1 は $T_1 = 0.05 / 2$ となるような p の値 (n は既知であるので、結局母数 λ の値) をポアソン分布表より読みとればよく、 p_2 については、 $D_1 = 0.05 / 2$ となるような p の値を同様に読みとればよい。

表 1. 1 に $n = 100$ 、信頼係数 95% の場合の信頼区間を正規分布で近似計算したものを示す。図 1. 1 は 100 個分類法における分画白血球比率の信頼区間を図示したもので、横軸は 100 個の計数より求められる標本比率を示し、縦軸は母比率の存在する信頼区間を示している。

今、標本比率が 50% である分画白血球があるとき、この細胞の母比率の存在する信頼区間は約 40~60% であり 3% の分画白血球の場合は、その信頼区間は約 1~8% である。実際の臨床における評価においては、以上のような統計的誤差を考慮して、分画細胞数の 1 時的変化に惑わされることなく数日間の平均値で状態の変動を知る事が大切である。

表 1.1 100個分類法における分画白血球比率の信頼区間の計算値

分画白血球数 /100個	信頼区間		分画白血球数 /100個	信頼区間	
	下限	上限		下限	上限
0	0	0.04	50	0.40	0.60
1	0	0.05	51	0.41	0.61
2	0.01	0.07	52	0.42	0.62
3	0.01	0.08	53	0.43	0.62
4	0.02	0.10	54	0.44	0.63
5	0.02	0.11	55	0.45	0.64
6	0.03	0.12	56	0.46	0.65
7	0.03	0.14	57	0.47	0.66
8	0.04	0.15	58	0.48	0.67
9	0.05	0.16	59	0.49	0.68
10	0.06	0.17	60	0.50	0.69
11	0.06	0.19	61	0.51	0.70
12	0.07	0.20	62	0.52	0.71
13	0.08	0.21	63	0.53	0.72
14	0.09	0.22	64	0.54	0.73
15	0.09	0.23	65	0.55	0.74
16	0.10	0.24	66	0.56	0.75
17	0.11	0.26	67	0.57	0.75
18	0.12	0.27	68	0.58	0.76
19	0.13	0.28	69	0.59	0.77
20	0.13	0.29	70	0.60	0.78
21	0.14	0.30	71	0.61	0.79
22	0.15	0.31	72	0.63	0.80
23	0.16	0.32	73	0.64	0.81
24	0.17	0.33	74	0.65	0.82
25	0.18	0.34	75	0.66	0.82
26	0.18	0.35	76	0.67	0.83
27	0.19	0.36	77	0.68	0.84
28	0.20	0.37	78	0.69	0.85
29	0.21	0.39	79	0.70	0.86
30	0.22	0.40	80	0.71	0.87
31	0.23	0.41	81	0.72	0.87
32	0.24	0.42	82	0.73	0.88
33	0.25	0.43	83	0.74	0.89
34	0.25	0.44	84	0.76	0.90
35	0.26	0.45	85	0.77	0.91
36	0.27	0.46	86	0.78	0.91
37	0.28	0.47	87	0.79	0.92
38	0.29	0.48	88	0.80	0.93
39	0.30	0.49	89	0.81	0.94
40	0.31	0.50	90	0.83	0.94
41	0.32	0.51	91	0.84	0.95
42	0.33	0.52	92	0.85	0.96
43	0.34	0.53	93	0.86	0.97
44	0.35	0.54	94	0.88	0.97
45	0.36	0.55	95	0.89	0.98
46	0.37	0.56	96	0.90	0.98
47	0.38	0.57	97	0.92	0.99
48	0.38	0.58	98	0.93	0.99
49	0.39	0.59	99	0.95	1.00
			100	0.96	1.00

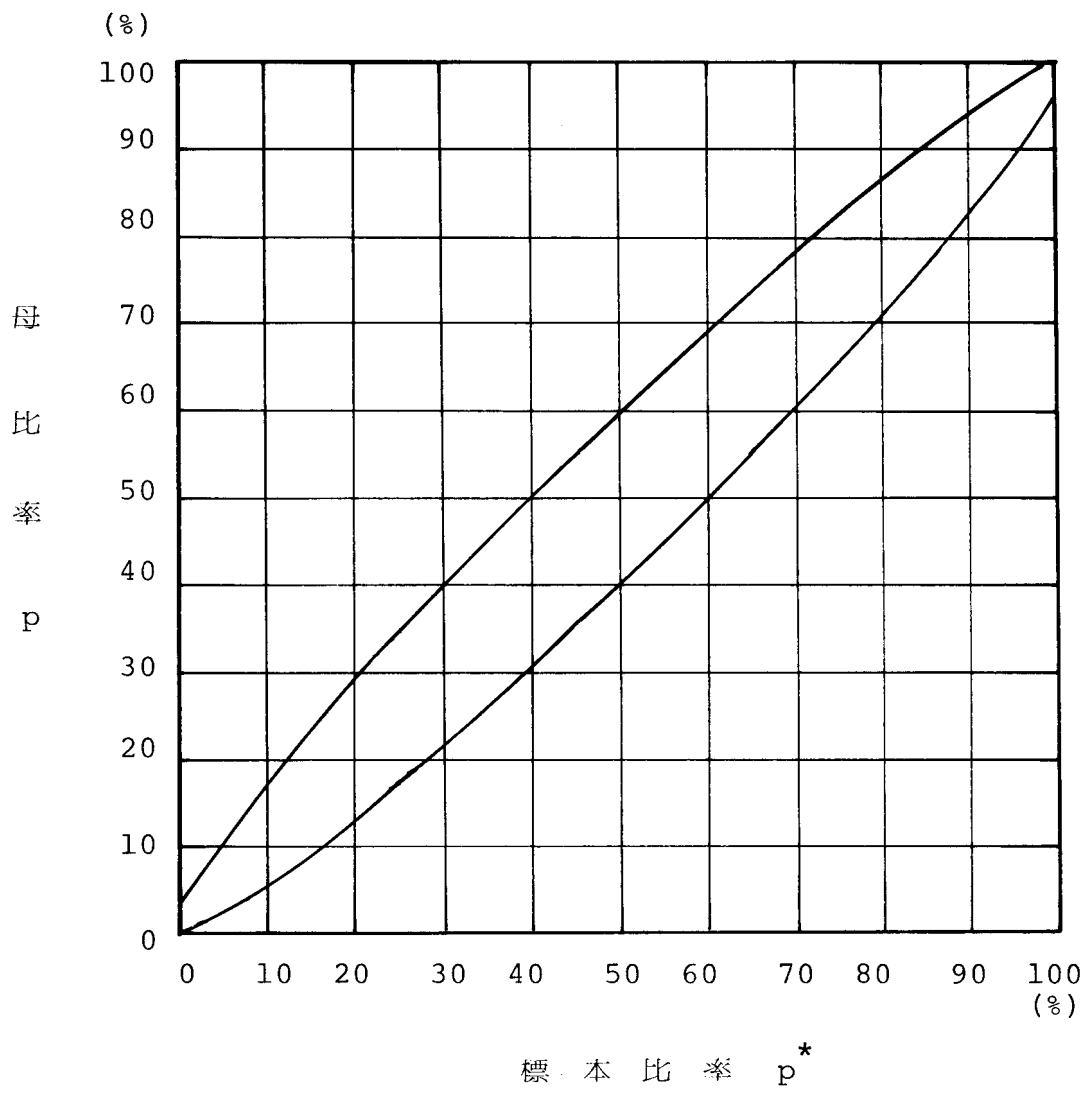


図 1.1 100個分類法における分画白血球比率の信頼区間

28)
附 録 2 ガ ウ ス ・ ニ ュ ー ト ン 法

ガウスニュートン法を使ってのパラメータ推定法を以下に述べる。

いま，モデル中に含まれている未定パラメータを α (ベクトル量) とする。また α が真のパラメータに一致すれば最小となるようなパラメータの評価量を $J(\alpha)$ とする。 α の決定は，まず α に初期値 α^0 を与え，逐次 α の値を α^0 より変化させ ($i+1$) 番目のステップで得られる α^{i+1} が $J(\alpha)$ を最小にするとき， α^{i+1} を真のパラメータの推定値として採用する。

具体的計算法を以下に述べる。

$J(\alpha)$ を α^i のまわりで Taylor 展開すると次式のように近似できる。

$$J(\alpha) \cong J(\alpha^i) + \nabla J(\alpha^i) (\alpha - \alpha^i) + \frac{1}{2} (\alpha - \alpha^i)' \mathbf{H}(\alpha - \alpha^i) \quad (2.1)$$

ここで \mathbf{H} は 2 階の偏微分で構成されるマトリックス (ヘジアン (Hessian) マトリックス) で，次式で定義される。

$$\mathbf{H} = \frac{\partial \nabla J(\alpha^i)}{\partial \alpha} = \frac{\partial}{\partial \alpha} \left[\frac{\partial J}{\partial \alpha_1^i}, \frac{\partial J}{\partial \alpha_2^i}, \dots, \frac{\partial J}{\partial \alpha_m^i} \right]'$$

$$= \begin{bmatrix} \frac{\partial^2 J}{\partial \alpha_1^{i2}} & \frac{\partial^2 J}{\partial \alpha_1^i \partial \alpha_2^i} & \dots & \frac{\partial^2 J}{\partial \alpha_1^i \partial \alpha_m^i} \\ \frac{\partial^2 J}{\partial \alpha_2^i \partial \alpha_1^i} & & & \vdots \\ \vdots & & & \vdots \\ \frac{\partial^2 J}{\partial \alpha_m^i \partial \alpha_1^i} & \dots & \dots & \frac{\partial^2 J}{\partial \alpha_m^{i2}} \end{bmatrix} \quad (2.2)$$

ここで $\alpha_1^i, \alpha_2^i, \dots, \alpha_m^i$ は α^i の各成分である。

α^{i+1} を $\nabla J(\alpha) = 0$ となるような α で与えると,

$$\nabla J(\alpha) \Big|_{\alpha = \alpha^{i+1}} = 0 = \nabla J(\alpha^i) + \mathbf{H}(\alpha^i)(\alpha^{i+1} - \alpha^i) \quad (2.3)$$

となり, α^i より α^{i+1} へのパラメータの増分は

$$\Delta \alpha^i = \alpha^{i+1} - \alpha^i = - [\mathbf{H}(\alpha^i)]^{-1} \nabla J(\alpha^i) \quad (2.4)$$

で与えられる。そして α^{i+1} は

$$\alpha^{i+1} = \alpha^i - [\mathbf{H}(\alpha^i)]^{-1} \frac{\partial J(\alpha^i)}{\partial \alpha} \quad (2.5)$$

のように決定される。

次に $x_k(\alpha)$ を時点 k におけるモデルの計算値, y_k を実測値とするととき, 評価関数として次のような関数を考える。

$$J(\alpha) = \sum_{k=0}^K (x_k(\alpha) - y_k)^2 \quad (2.6)$$

ここで $J(\alpha)$ を α で微分すると

$$\nabla J(\alpha) = \sum_{k=0}^K 2(x_k(\alpha) - y_k) \nabla x_k(\alpha) \quad (2.7)$$

このときヘジアン・マトリックスは，(2.7)式を α で微分して

$$\mathbf{H} = \sum_{k=0}^K 2 \left(\nabla x_k \nabla x'_k + (x_k(\alpha) - y_k) \left[\frac{\partial^2 x_k}{\partial \alpha_i \partial \alpha_k} \right] \right) \quad (2.8)$$

となる。Σ内の第2項目を計算に組み入れると， \mathbf{H}^{-1} の計算において非常な困難を伴うので，第2項目を省略する（省略しない場合をFletcher-Powell法という）と，

$$\mathbf{H} = \sum_{k=0}^K 2 \nabla x_k \nabla x'_k \quad (2.9)$$

となり，(2.5)式より α^{i+1} が決定される。

ガウス・ニュートン法では(2.4)式の $\Delta \alpha^i$ がくり返し計算ごとに減少しない場合にはパラメータの収束は保証されないという欠点をもっている。そのためステップサイズが必ず小さくなるように適当な係数を $\Delta \alpha^i$ に乗ずるといった改良がほどこされている（修正 Gauss-Newton 法，修正 Marquardt 法など）。

付録 3 スプライン関数⁵⁶⁾

欠測点の補間の際して有用な関数であるスプライン関数について以下に述べる。いま， $F(t)$ を閉区間 $[a, b]$ で連続かつ微分可能とする。そして，区間 $[a, b]$ を n 個の部分区間に分割し，その分割点を

$$a = t_0 < t_1 < t_2 < \dots < t_n = b$$

とし，各 t_i に対応する関数値を

$$y_i = F(t_i)$$

とする。いま，区間 $[a, b]$ 上での $F(t)$ の近似関数を $f(t)$ とするとき， $f(t)$ が $[a, b]$ において C^{m-1} 級であり，かつ各小区間 $[t_i, t_{i+1}]$ において m 次の多項式に等しい時， $f(t)$ を m 次のスプライン関数という。

ここでは各小区間において，3 次の多項式を考えるので $f(t)$ は， $[a, b]$ 上で連続で，かつ連続な 1 階および 2 階の微分をもち，

$$y_i = f(t_i)$$

を満すように決定する。また， $f(t)$ は各部分区間 $I_i = [t_i, t_{i+1}]$ で 3 次の多項式 $P_i(t)$ と一致しなければならない。この時， $P_i''(t)$ は 1 次式となり，小区間の両端における 2 次微分値 $P_i''(t_i)$ ， $P_i''(t_{i+1})$ を用いて次式のように表現できる。

$$P_i''(t) = \frac{(t_{i+1}-t)}{h_i} P_i''(t_i) + \frac{(t-t_i)}{h_i} P_i''(t_{i+1})$$

ただし， $h_i = t_{i+1} - t_i$ ($i = 0, 1, 2, \dots, n-1$) (3.1) 式を 2 回積分し， $P_i(t_i) = y_i$ ， $P_i(t_{i+1}) = y_{i+1}$ の境界条件を与えると

$$\begin{aligned}
P_i(t) &= P_i''(t_i) \frac{(t_{i+1} - t)^3}{6h_i} + P_i''(t_{i+1}) \frac{(t - t_i)^3}{6h_i} \\
&+ \left(\frac{y_{i+1}}{h_i} - \frac{h_i P_i''(t_{i+1})}{6} \right) (t - t_i) + \left(\frac{y_i}{h_i} - \frac{h_i P_i''(t_i)}{6} \right) (t_{i+1} - t) \\
&\quad (i = 0, 1, 2, \dots, n-1) \quad (3.2)
\end{aligned}$$

次に、 $f(t)$ の微係数が連続となるので

$$P_i'(t_i) = P_{i-1}'(t_i) \quad (3.3)$$

$$P_i''(t_i) = P_i''(t_i) \quad (i = 1, 2, \dots, n-1) \quad (3.3)'$$

(3.2) 式を (3.3) 式に代入し、(3.3)' 式の関係を使うと次の連立方程式を得る。

$$\begin{aligned}
&\frac{h_{i-1}}{h_i} P_{i-1}''(t_{i-1}) + \frac{2(h_i + h_{i-1})}{h_i} P_i''(t_i) + P_i''(t_{i+1}) \\
&= \frac{6}{h_i} \left(\frac{y_{i+1} - y_i}{h_i} - \frac{y_i - y_{i-1}}{h_{i-1}} \right) \\
&\quad (i = 1, 2, \dots, n-1) \quad (3.4)
\end{aligned}$$

(3.4) 式の連立方程式の個数が $(n-1)$ 個であるのに対し、それに含まれる未知数 $P_i''(t_i)$ は $(n+1)$ 個である。しかし、これは 2 端点における 2 次微分値を与えることによって未知数と方程式の数は同じとなり、(3.4) 式の連立方程式の解は一意的に求まる。この解を (3.2) 式に代入して小区間 $[t_i, t_{i+1}]$ における近似曲線 $P_i(t)$ が決定される。

付録 4 白血病細胞，正常白血球，血小板のシミュレーションと予測

ここでは，本文中でふれなかった症例の白血病細胞数，正常白血球数，血小板数のシミュレーションと予測結果を示す。

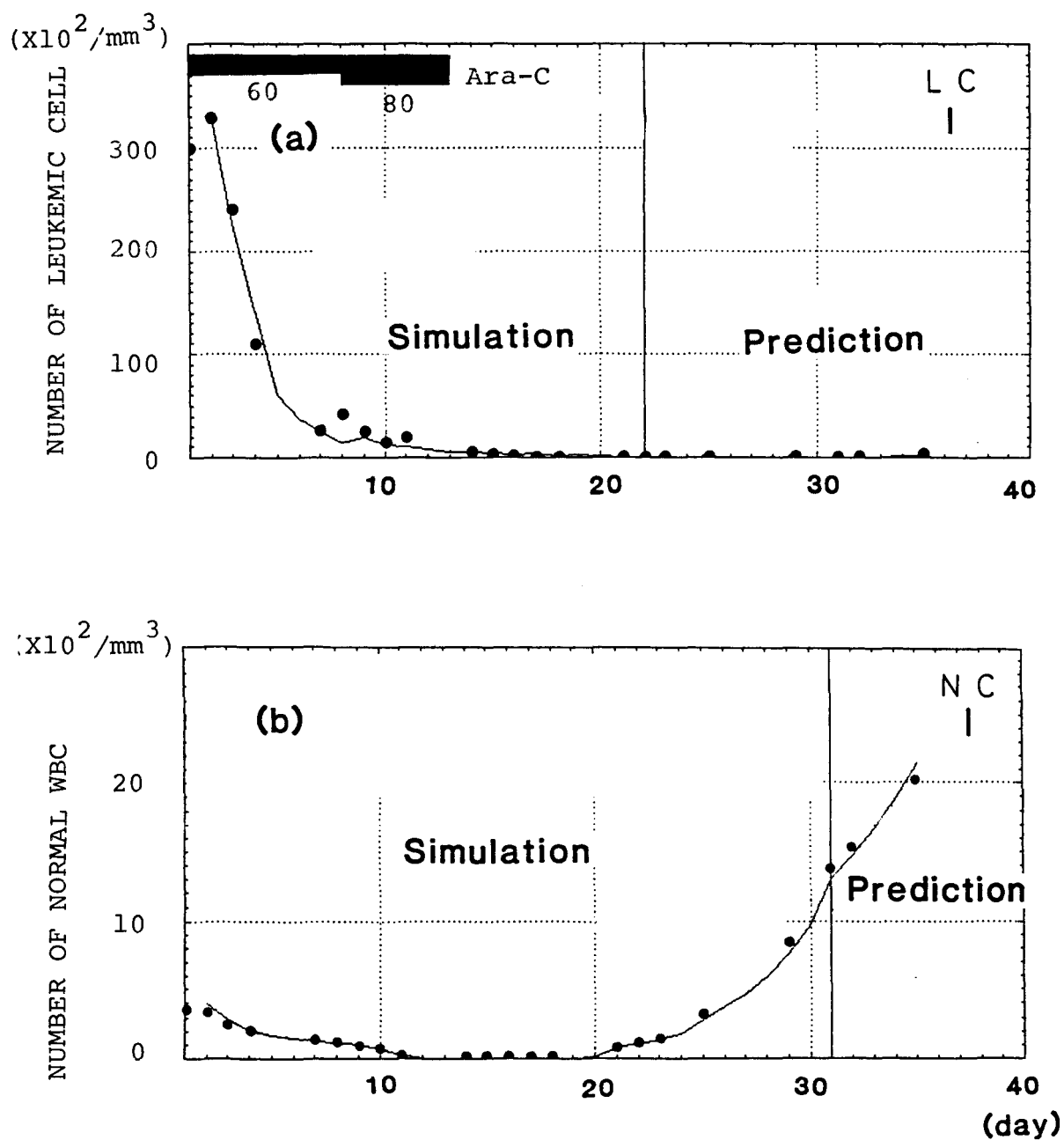


図 4.1 (3.9) 式による (a) 白血病細胞数の、(b) 正常白血球数のシミュレーションと予測 (ALL K.N F30 病相 I)

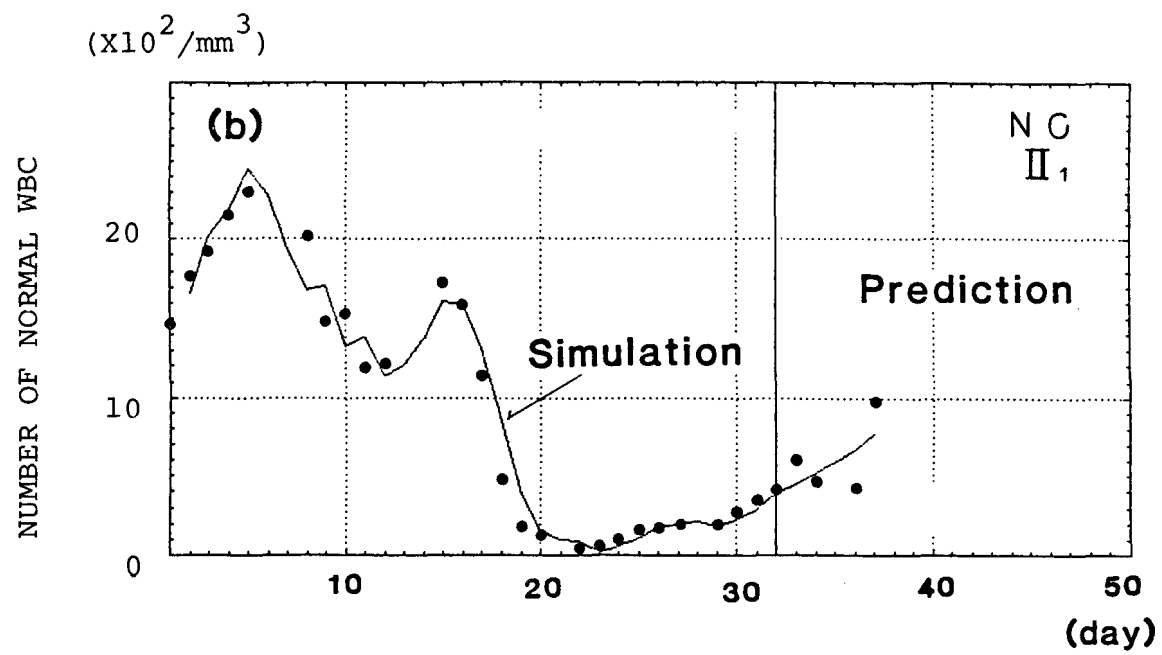
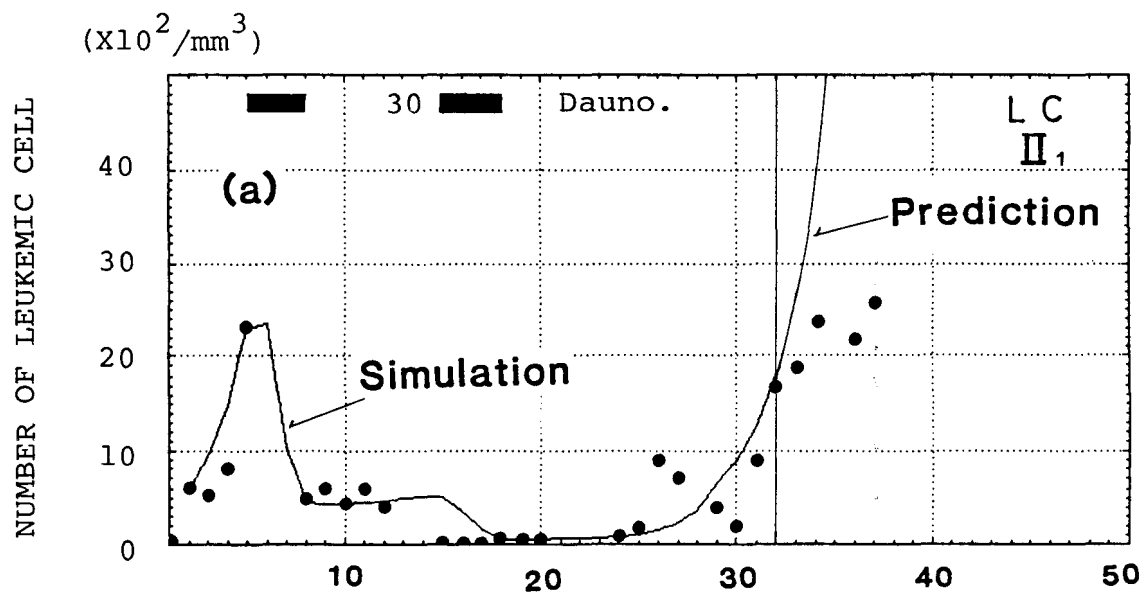


図 4.2 (3.9) 式による (a) 白血病細胞数の、(b) 正常白血球のシミュレーションと予測 (ALL K.N F30 病相 II₁)

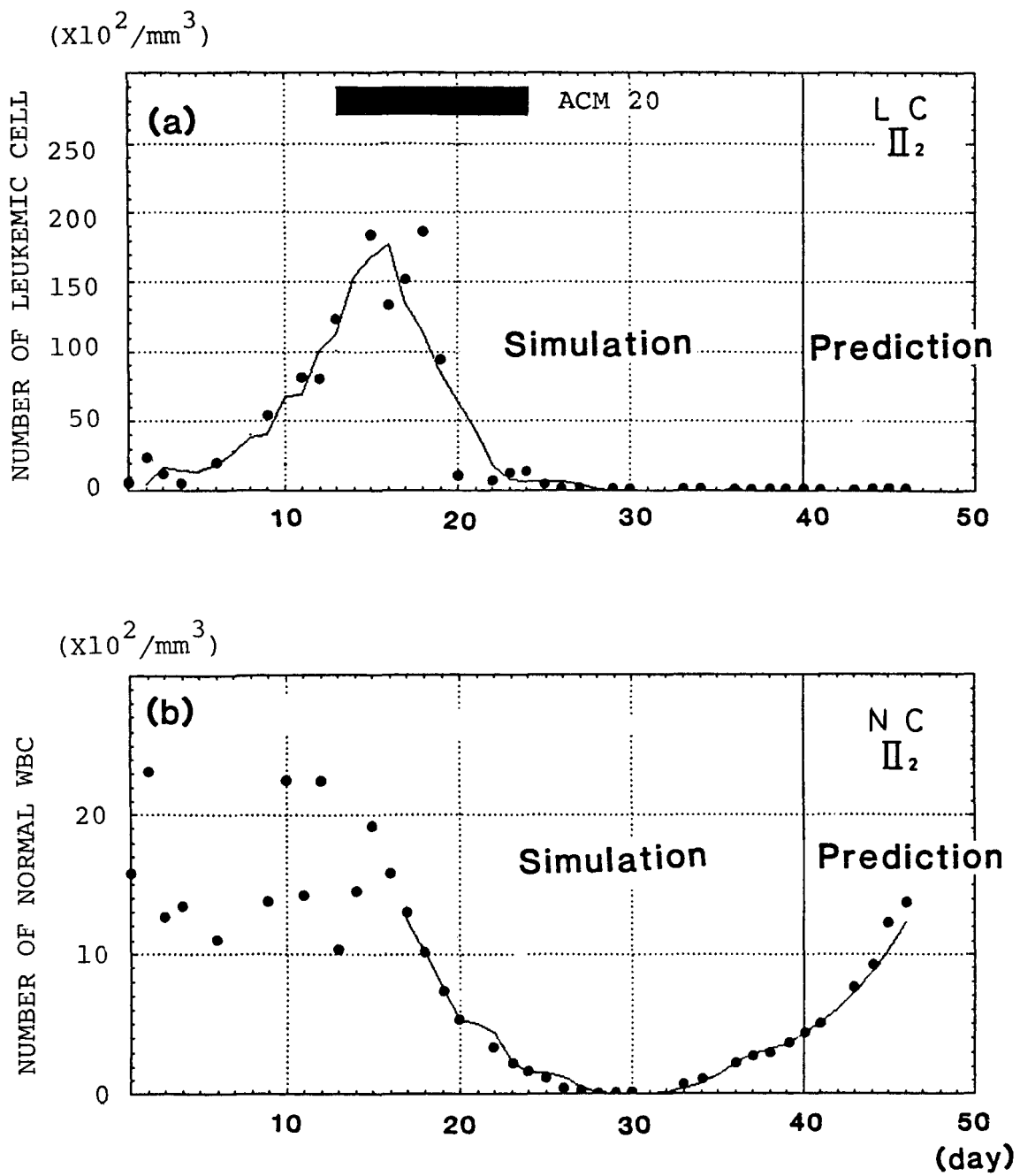


図 4.3 (3.9) 式による (a) 白血病細胞数の、(b) 正常白血球数のシミュレーションと予測 (ALL K,N F30 病相 Π_2)

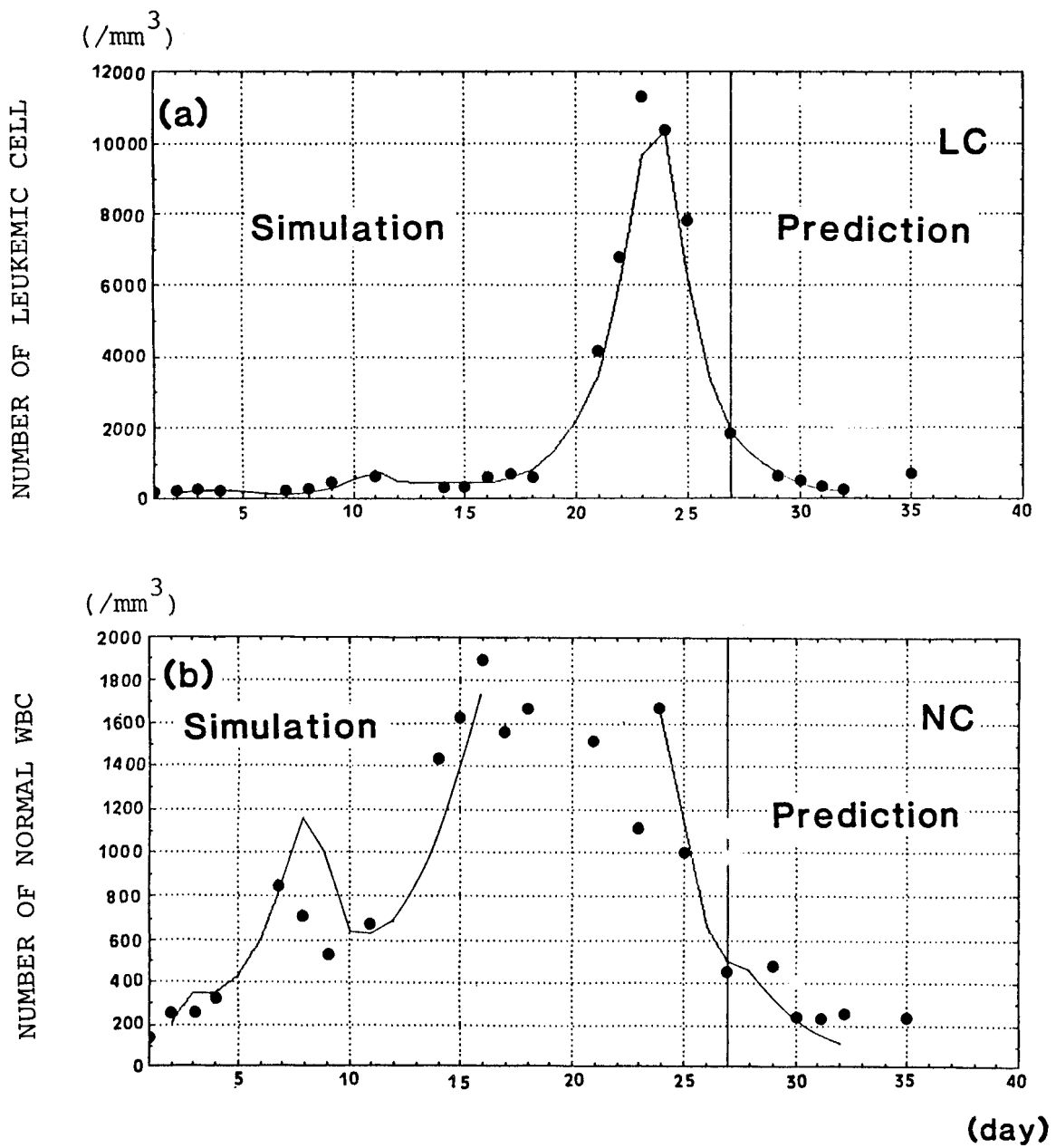


図 4.4 (3.9) 式による (a) 白血病細胞数の、(b) 正常白血球数のシミュレーションと予測 (APL S.H F28)

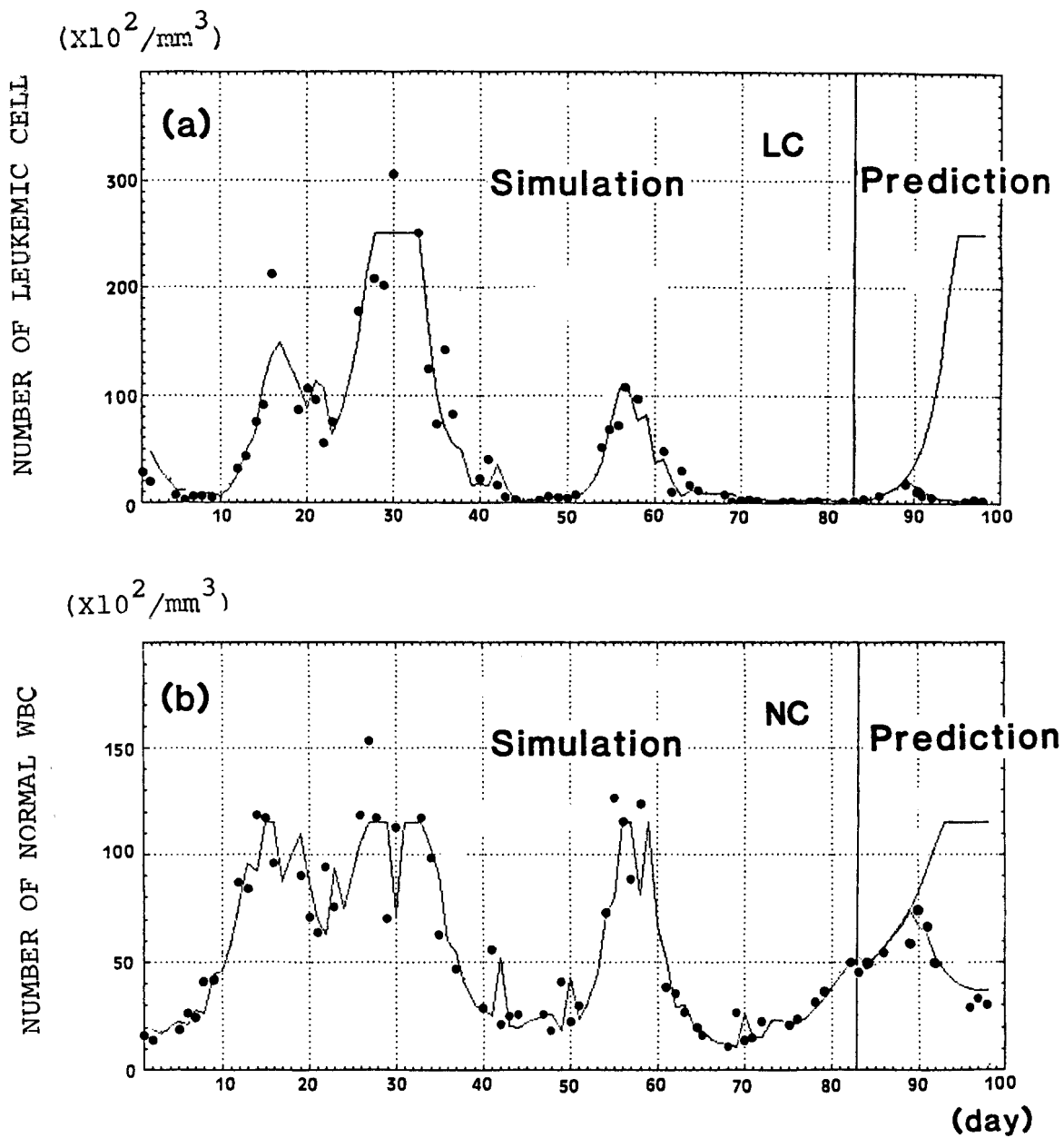


図 4.5 (3.9) 式による (a) 白血病細胞数の、(b) 正常白血球数のシミュレーションと予測 (AMoL A.G M62)

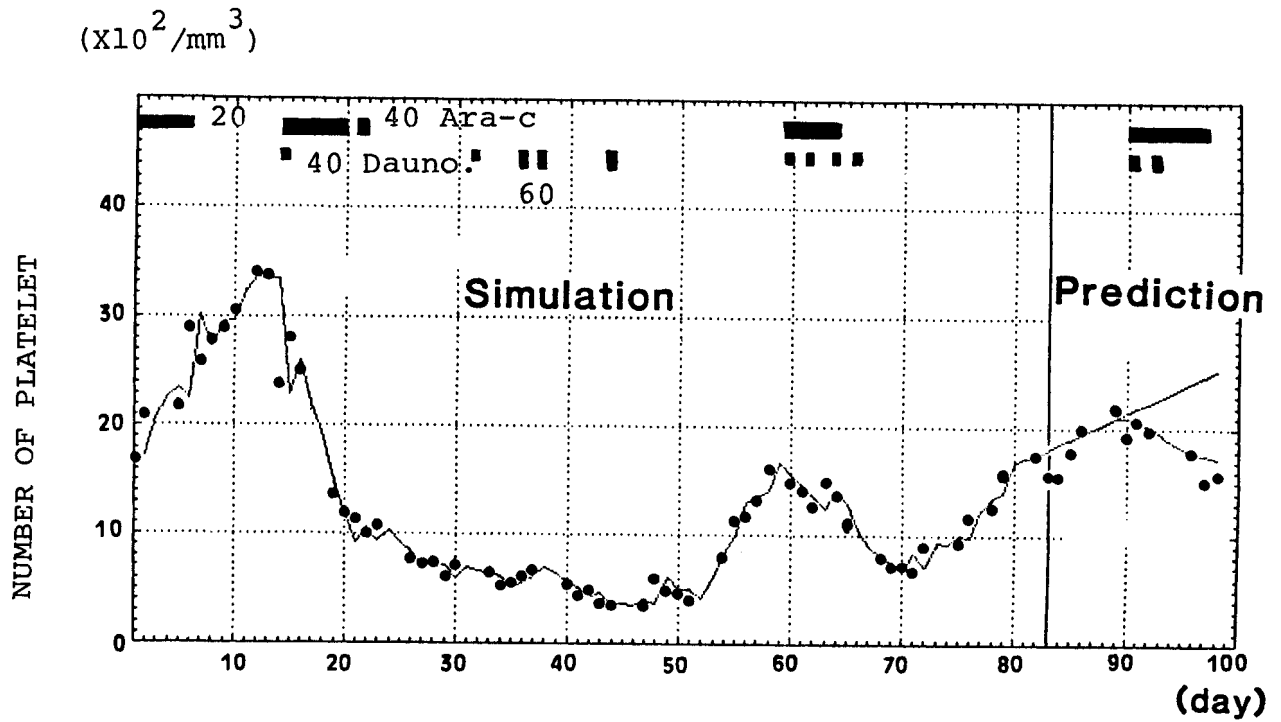


図 4. 6 多次元自己回帰モデルによるシミュレーションと予測
(AMoL A . G M62)

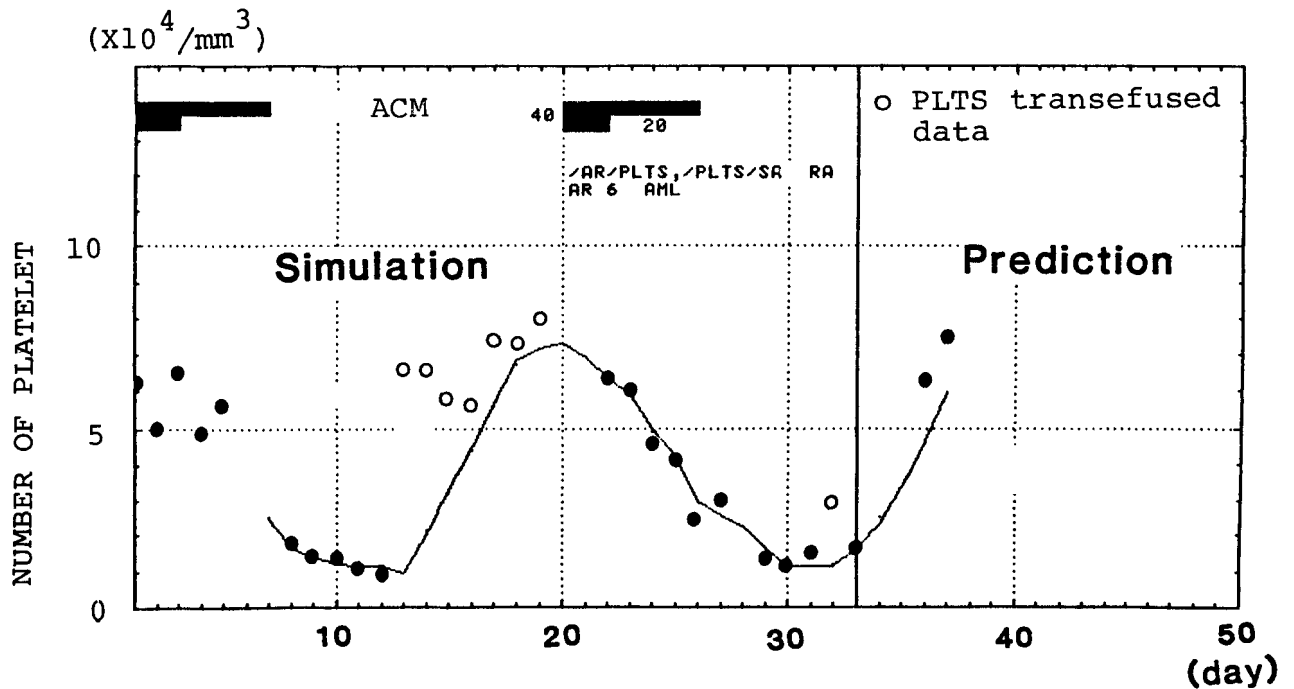


図 4. 7 多次元自己回帰モデルによるシミュレーションと予測
(AML T. S M17)