



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。



氏名・（本籍）	武川公（兵庫県）
学位の種類	学術博士
学位記番号	学博い第34号
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当
学位授与の日付	昭和59年3月31日
学位論文題目	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

審査委員	主査 教授 黒田 一之
	教授 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 山口 延 男

論 文 内 容 の 要 旨

本論文は、各種急性白血病患者10症例をとりあげ、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量である正常白血球数、白血病細胞数、血小板数に注目し、投薬と細胞数の変動の関係を数理モデルで記述し、モデルによって生体の状態を解析しようとするものである。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。以下に本論文で述べた内容および得られた結果を各章ごとに説明する。

第2章では、急性白血病の病型および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ない、さらに実際の急性白血病患者（急性骨髄性白血病）の経過図を示し、細胞数と投薬の関係、病相の推移の様子を説明した。この章で述べた内容は次章以下を理解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章では、白血病細胞および正常白血球に対して、薬剤作用の基礎実験報告にもとづいて、投薬と細胞数の関係を微分方程式モデルで記述した。また、各薬剤の殺細胞作用および細胞増殖効果を組み合わせることによって、臨床における投薬と細胞数変動、すなわち治療過程を記述するモデル式を構築した。

第4章では、3章で得られたモデルについて、そのパラメータ構造の面からと、モデルの表現形態の面からの両面について検討をおこなった。その結果、現実の投薬状況下ではパラメータは一意的に

決定されることが明らかになった。また、モデルを現実の臨床データに適用した結果、モデルは臨床状態によく適合し、5～14日先の臨床状態の予測に成功した。このような良い適合性を示すことから、モデルは生体の各機能に対応した表現形態をもっていることが確かめられ、モデルのパラメータによって生体を解析するという可能性が示された。

第5章では、モデルの臨床面への応用が考えられた。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事によって生体の状況を推定することを試みた。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、白血病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、白血病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。その結果、病相の悪化に伴って白血病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。さらに、従来、病状の評価に対する評価量といったものがなかったが、ここで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病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た。また治療の結果、白血病細胞数が微量となり、通常の測定では測定不能となった後の白血病細胞数を予測し、再び末梢血中に再出現する時期を推定した。その結果、検討した1症例については良い予測結果を得た。

以上のようにモデルのパラメータによる急性白血病状態の解析は生体の各機能の状態を明確に同定した。

第6章では、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、投薬と細胞数の変化を記述するために多次元自己回帰モデルを用いた。この時、自己回帰モデルの適用に先だって、白血病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、加工されたデータに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によく適合し、8日先までの臨床状態を予測した。このように入力に対して応答特性の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十分に細胞動態を記述することが可能である。

第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、弱い治療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成功したと言える。

論文審査の結果の要旨

提出された論文は急性白血病の治療過程をシステム論的にとらえ、その結果を臨床に応用しようとするものである。

論文は8章から成っている。

第1章は、この研究の視点、目的を概観したものである。

第2章は現在、治療が非常に困難とされている急性白血病の概要と患者の状況を時系列で表わしている経過表について述べている。第3章では、化学療法に使用されている薬剤の殺細胞効果を、細胞回転依存性薬剤と細胞回転非依存性薬剤に分けて、微分方程式の形で表現し、薬剤と細胞数の変動の関係を記述するモデルを構築している。対象としている細胞は正常白血球と白血病細胞である。

第4章では得られた数理モデルを現実の臨床データ(10例)に適用し、モデル中の未知パラメータの推定を行い、その正当性をシミュレーションにより検証している。同時に、このモデルを用いることにより、1週間程度の将来予測が可能となることも示している。第5章では数理モデル中のパラメータを用いることにより、薬剤の殺細胞能の時間的推移、病相の推移に対する薬剤効果の変化、病相推移と臨床状態の指標の関連、計測不能な微量白血病細胞のモデルによる推定について述べている。第6章では、血小板をとり上げ、その動態記述に自己回帰モデルを適用し、これにより、将来予測と、単位薬剤量の殺細胞効果の推定が可能であることを示している。

第7章では得られた数理モデルを用い、薬剤投与に関する評価関数を導入することにより、問題を最適化問題としてとらえ、動的計画法により最適投薬列を算定し、これが現実の臨床での投薬法に近いものであることを示している。第8章は得られた結果をまとめたものである。

以上のように、本論文は、治療方針決定の非常に困難とされている白血病疾患に対し、システム論的手法を適用し、これにより治療過程の予測、直接計測不可能な各種臨床特性量の算定を可能としており、この分野での新しい知見を得ていると判断する。また、すでに、本研究内容は、国際学会、国内学会誌に5編掲載あるいは掲載決定の状態にあり、その分野での高い評価を得ている。

よって論文提出者の 武川 公は学術博士の学位を得る資格があると認める。