

Practical scheduling method of hormone therapy for prostate cancer based on a mathematical model

(数理モデルに基づいた前立腺がんホルモン療法の実用的な スケジューリング手法)

数理情報学専攻 48176216 中西 彩子

指導教員 平田 祥人 准教授

1 はじめに

間欠的ホルモン療法は前立腺がんの治療法の1つである。本論文では、間欠的ホルモン療法下での前立腺がんに関する既存数理モデルを用いて、最適な治療のスケジューリングを行う実用的な方法を提案する。

2 間欠的ホルモン療法

前立腺がんは、アンドロゲン（男性ホルモン）の一種であるテストステロンに依存して進行する。抗アンドロゲン剤を投与し、テストステロンの分泌量を抑制することで、前立腺がん細胞の増殖を防ぐ治療法をホルモン療法という。特に、継続して抗アンドロゲン剤を投与する場合を継続的ホルモン療法（continuous androgen suppression, CAS）というが、CASの途中に前立腺がんの再燃が確認される場合がある。これはがん細胞が、去勢抵抗性と呼ばれる、テストステロンに依存しないで増殖する性質を突然変異により獲得するために起こる。CASの問題点を解決する手法の1つが、間欠的ホルモン療法（intermittent androgen suppression, IAS）である[1]。IASは、ホルモン療法のオン・オフを意図的に切り替えることで、がん細胞の増殖を制御しながら前立腺がんの症状を抑制する手法である。また、前立腺特異抗原（serum prostate specific antigen, PSA）と呼ばれる物質は血液検査で容易に測定でき、前立腺がんの進行状況の指標となる。

現状の臨床研究によると、IASはCASに対して必ずしも優位であるとは言えない。しかし、医学的知見に基づいた画一的なプロトコルの代わりに患者一人一人に対して最適なIASスケジュールを適用することで、IASの効果を高められることが期待される。このような背景から、PSAの測定値と数理モデルを用いて最適なIASのスケジュールを決定する手法が研究されている。特に本研究では、医療現場での実用化を見据え、計算時間や計算資源の観点から見て比較的容易に解くことができる手法の構築を目指す。

3 既存の数理モデル

本研究で用いる、Hirata et al. によるモデルを紹介する[3]。このモデルはHBAモデルと呼ばれている。HBAモデルでは、以下の3種類の前立腺がん細胞の存在を仮定する：

1. アンドロゲンに依存して増殖する細胞、
2. アンドロゲンに非依存で増殖する細胞に、可逆的に変化した細胞、
3. アンドロゲンに非依存で増殖する細胞に、不可逆的に変化した細胞。

時刻 t における種類 1,2,3 それぞれの細胞数を $x_1(t), x_2(t), x_3(t)$ とおくと、ホルモン療法期間中、及び期間外の各場合において、細胞数の変化は以下の微分方程式で表される：

ホルモン療法期間中

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} x_1(t) \\ x_2(t) \\ x_3(t) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} w_{1,1}^1 & 0 & 0 \\ w_{2,1}^1 & w_{2,2}^1 & 0 \\ w_{3,1}^1 & w_{3,2}^1 & w_{3,3}^1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x_1(t) \\ x_2(t) \\ x_3(t) \end{pmatrix},$$

ホルモン療法期間外

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} x_1(t) \\ x_2(t) \\ x_3(t) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} w_{1,1}^0 & w_{1,2}^0 & 0 \\ 0 & w_{2,2}^0 & 0 \\ 0 & 0 & w_{3,3}^0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x_1(t) \\ x_2(t) \\ x_3(t) \end{pmatrix}.$$

なお、パラメータ $w_{1,1}^0 \sim w_{3,3}^0, w_{1,1}^1 \sim w_{3,3}^1$ は各患者固有の値である。このパラメータをもとに、患者を以下の3タイプに分類することができる：

- タイプ (i) IASによる前立腺がんの再燃防止が可能、
 タイプ (ii) IASによる前立腺がんの再燃遅延が可能、
 タイプ (iii) IASの効果なし(CASの方が優れている)。

本研究では、タイプ(ii)の患者に対して、できる限りがんの再燃を遅らせるようなIASのスケジューリング方法の構築を目指す。

4 本研究で提案するスケジューリング手法

本研究では簡単のため、1か月を28日間とし、3か月(84日)毎に治療の再開または中止を決定することを

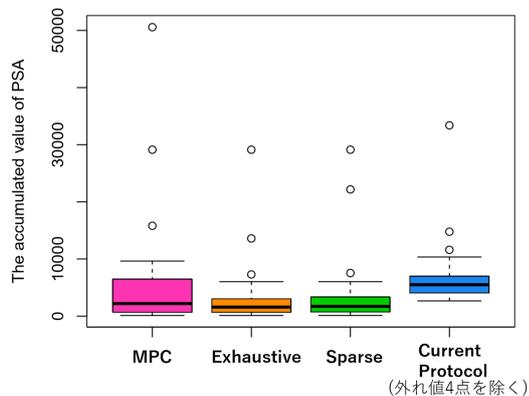


図 1. 各手法における PSA 累積値の箱ひげ図

仮定する。シミュレーション期間は 5 年間 (1680 日間) とする。また、PSA の累積値、つまり $\sum_{i=1}^{1680} PSA(i)$ を最小化することを目的とする。

本研究では、以下の 3 つの提案手法と、現状の医学的プロトコルとの性能を比較する：

MPC method モデル予測制御 (Model Predictive Control, MPC)[2] を用いた方法、

Exhaustive Search すべての場合をしらみつぶしに調べる手法、

Sparse Search 1 年間の期間ごとに全ての場合を調べる手法。

MPC とは、各時刻で未来の応答を予測しながら最適化を行う制御手法であり、IAS のスケジューリングに応用する研究が既に報告されている。

5 結果

3 つの提案手法と現状の医学的プロトコルの計 4 手法に対してシミュレーションを行った。データは、タイプ (ii) に該当し、IAS を経験した前立腺がん患者 36 名分に関するパラメータを用いた。データの提供は Nicholas Bruchovsky et al. [4]、パラメータ推定結果は Hirata et al. [3] による。

各手法によって算出された最適解における、PSA 累積値の結果を図 2 に示す。

さらにこの結果を統計的に解釈するため、bootstrap を用いた手法で解析した。この手法では、4 種類の手法から 2 手法 (X, Y とする) を取り出して比較する。36 人の患者の中から重複を許して 10 人を選び、その 10 人に対して X, Y による結果 (ここでは PSA 累積値) を取り出し、その中央値を比較する。表 1 は、手法 Y の方が手法 X に対して中央値が大きい確率を表す。

また、各提案手法を用いて 5 年間分のシミュレーションを行った際の実測計算時間と、これと計算量をもとに

表 1. 統計的検証の結果

X \ Y	MPC	Exhaustive	Sparse	Current P.
MPC	-	0.036	0.213	0.967
Exhaustive	1	-	1	1
Sparse	0.803	0.021	-	1
Current P.	0.0348	0	0	-

表 2. 5 年間分の計算に必要な時間 (実測) と 10 年間分の計算に必要な時間 (推定)

	5 年間 (実測)	10 年間 (推定)
MPC	0.326[s]	0.652[s]
Exhaustive	798[s]	8.36×10^8 [s]
Sparse	32.8[s]	1.02×10^5 [s]

して推定した 10 年間分の計算時間を表 2 に表す。

6 考察

Exhaustive search, Sparse search に関しては、現在の医学的プロトコルよりも良い結果が得られた。一方、MPC は約 3.5% の確率で現在の医学的プロトコルより結果が悪くなる場合があった。安全性の確保が必要である医療現場では、Sparse search が最善であると言える。しかしスケジューリング手法の実用化を見据えた場合、できる限り少ない計算時間やコストでシミュレーションを終わらせることが必要となる。この点を見据えると、MPC の手法は極短い計算時間の中で比較的良い結果を出しており、実用的な手法であると言える。また、MPC は使用するモデルの形式を問わないため、今回使用した HBA モデルの他にも様々なモデルや条件下のもとで試してみる価値がある。例えば、本研究ではパラメータが時不変であることを仮定したが、現実には即して時変パラメータを持つモデルについても考えることができる。これは今後の課題である。

参考文献

- [1] K. Akakura et al. Effects of intermittent androgen suppression on androgen-dependent tumors: apoptosis and serum prostate-specific antigen, *Cancer*, 71: 2782-2790, 1993.
- [2] E. F. Camacho, and C. Bordons. *Model Predictive Control*. Springer, London, UK, 2004.
- [3] Y. Hirata, N. Bruchovsky, and K. Aihara. Development of a mathematical model that predicts the outcome of hormone therapy for prostate cancer. *J. Theor. Biol.*, 264: 517-527, 2010.
- [4] N. Bruchovsky et al. Final results of the Canadian prospective phase II trial of intermittent androgen suppression for men in biochemical recurrence after radiotherapy for locally advanced prostate cancer: clinical parameters. *Cancer*, 107: 389-395, 2006.