

臨床観測データを元にした患者生体状態の推測法

An estimation technique for the pharmacokinetics parameters based on non-invasively obtained clinical data

青木 康憲

University of Waterloo

速水 謙

国立情報学研究所

Hans De Sterck

University of Waterloo

小長谷 明彦

東京工業大学

線形代数は数学の基礎のみならず、様々な分野で使われている数値計算やコンピューターシミュレーションに必要な基盤技術です。私たちはコンピューターを使い線形代数の問題の一つである「最小二乗問題」を解く技術の開発を行ってきました。

現在、私たちは東京工業大学とウォータールー大学と共同で、コンピューターシミュレーションのパラメーターを効率良く実験データから推測するアルゴリズムを開発しています。そのアルゴリズムの礎となるアイデアが最小二乗法です。

今日は、そのアルゴリズムの応用例として、抗がん剤治療用のコンピューターシミュレーションに使われるパラメーターを、患者個人から得られた臨床データから導き出す取り組みについて紹介したいと思います。

何がわかる？

個々のがん患者に適した抗がん剤投与コンピューターシミュレーションを作ることにより、体内での抗がん剤の運搬代謝の様態を予測する事ができるようになります。

また、このシミュレーションを使い様々な投与パターンをコンピューター上で試行錯誤する事により、患者生体状態に合わせた抗がん剤治療法の確立を目指しています。

どんな研究？

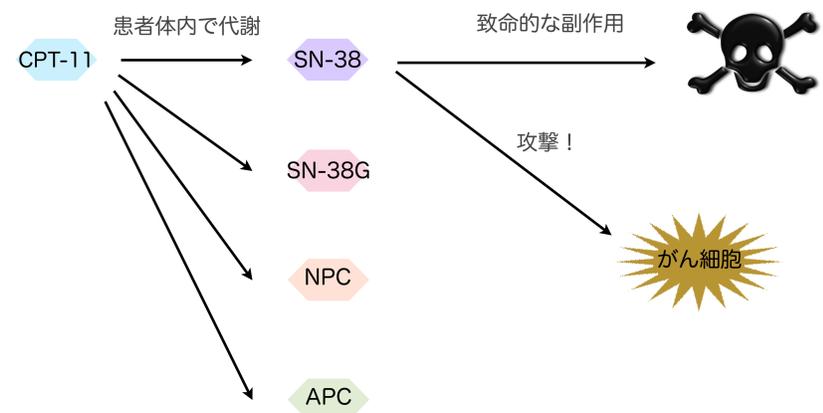
抗がん剤投与シミュレーションは「簡易PBPKモデル」という数理モデルを元に作られています。シミュレーションを患者個人に最適化するために、数理モデルのパラメーターを臨床観測データを元に調整する必要があります。

私たちは従来手法より約100倍高速なパラメーターを最適化する最小二乗法を用いたアルゴリズムを開発しました。

患者の個体差が癌治療を難しくしている。

抗がん剤治療は作用、副作用の個人差が大きい。例えばCPT-11という抗がん剤は、CPT-11自体はがん細胞には作用せず、その代謝物が薬効を発揮したり副作用を誘発する。よって代謝酵素の有無や活発度などの個体差が治療成績に大きな影響を与える。

抗がん剤治療は万人に有効な方法が確立されていないので、治療時に試行錯誤を伴う。治療時に「試行」できる回数は限られ、「錯誤」してしまうと患者のQoL (Quality of Life) の悪化や最悪の場合致死性の副作用を生じさせてしまう。



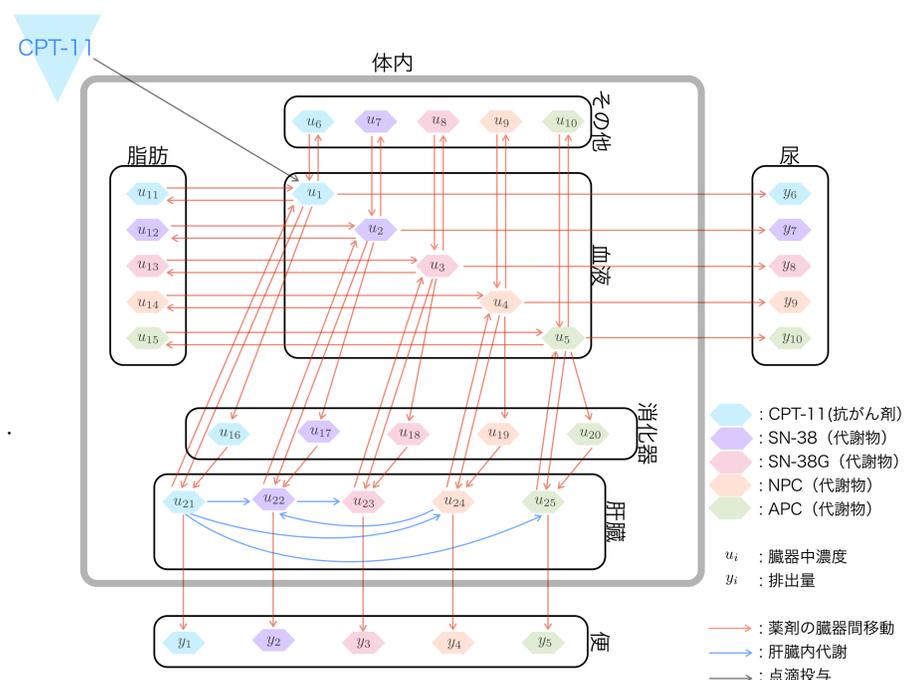
患者一人一人に対して適したコンピューターシミュレーションを作りたい！

コンピューター上で、患者体内の状態を再現できれば、今まで臨床的に行っていた抗がん剤投与の試行錯誤をコンピューター上で行える。

患者の生体状態は患者ごとに違うので、患者一人一人に適したコンピューターシミュレーションを作るには、生体状態を表す定量的なパラメーターを患者ごとに求める必要がある。(本研究で用いたCPT-11の代謝モデルでは、60個の定量的パラメーターが用いられる) シミュレーションに用いられる非線形常微分方程式の一例を下に示す：

$$\frac{d}{dt}u_{18} = \left(x_{53} \cdot u_3(t) + \frac{x_{52}}{x_8} \cdot u_{13}(t) + \frac{x_{45} \cdot x_{50} \cdot x_{57} \cdot x_{52} + x_{53}}{\frac{x_{40} \cdot x_{12}}{x_{22} \cdot u_{17}(t)} + 1} \cdot u_{18}(t) - \frac{x_{33} \cdot x_{23}}{x_{13}} \cdot u_{18}(t) \right) / x_{57}.$$

抗がん剤治療1クール後に患者から採取した排泄物 (尿と便) の中に含まれるCPT-11およびその四つの代謝物の量を元に、CPT-11の代謝モデルの患者に適したパラメーターを推定することを考える。

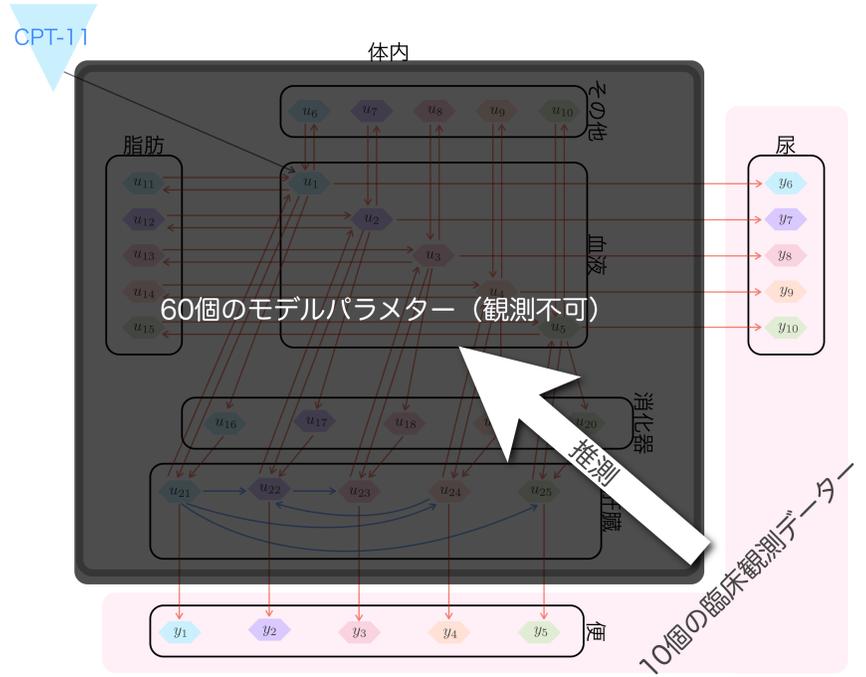


CPT-11の代謝モデルは60個のパラメータを有する、排泄物から得られるデータは尿と便の中のそれぞれ五つの化学物質の量として得られるので計10個のデータのみである。

患者に適したコンピューターシミュレーションを作るために、60個のパラメータを10個の臨床データから推測する必要がある。しかしながら、少ない情報から多くの情報を決定する事は通常できず、このような問題は「劣決定問題」とよばれている。

わたしたちは、パラメータを数学的な仮説に基づき一つだけ決定するのではなく、臨床データに基づき、可能性のあるパラメータを広範囲で複数推測する事を考えた。

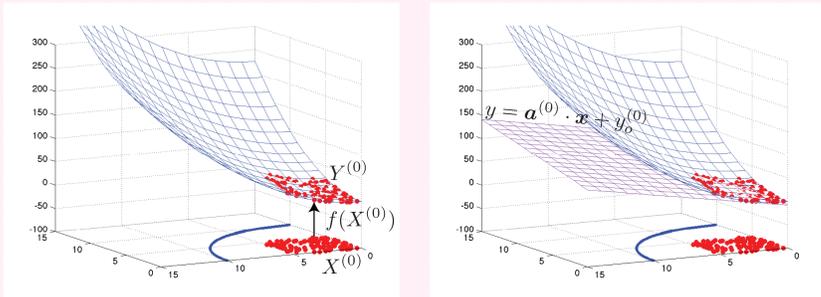
既存手法でも、可能性のあるパラメータを一つ一つ同定していく事は可能であるが、膨大な計算時間がかかってしまう。(1000個のパラメータを探すのに8時間程度)



同時にたくさんのパラメータをみつける 高速 正確 堅牢なアルゴリズムを開発した。

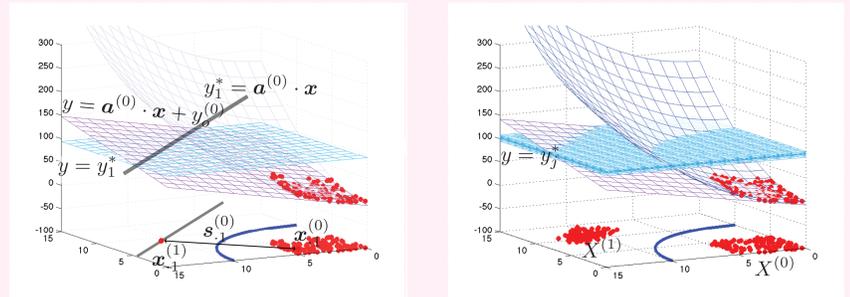
モデルパラメータとシミュレーション結果を関連させる複雑な関数を簡単な線形方程式で近似する。
近似誤差を複数個のパラメータ上で評価しその誤差を最小化するような線形方程式をみつける。
(近似誤差の二乗の合計を最小化)

$$\min_{\mathbf{a}^{(k)} \in \mathbb{R}^2, \mathbf{y}_o^{(k)} \in \mathbb{R}} \|\mathbf{y}^{(k)} - (\mathbf{a}^{(k)} X^{(k)} + \mathbf{y}_o^{(k)})\|_2$$



線形方程式での近似を使って臨床観測データとシミュレーション結果がマッチする様なモデルパラメータ集合をみつける。
既知の情報が必要な情報より少ないため、そのようなモデルパラメータは無数に存在する。無限にあるパラメータの中から、生理学的に起こりえるパラメータを複数採用。
(前反復でのパラメータ推定値との差異の二乗の合計を最小化)

$$\min_{S^{(k)} \in \mathbb{R}^{2 \times 100}} \|S^{(k)}\|_F \quad \text{s.t.} \quad \mathbf{y}^* = (\mathbf{a}^{(k)} (X^{(k)} + S^{(k)}) + \mathbf{y}_o^{(k)})$$



反復

正確：10⁻¹⁰ 程度の誤差までパラメータを調整できる。

高速：既存手法で8時間かかっていたパラメータ同定を5分程度で行う事ができる。

堅牢：既存手法では計算誤差の影響でパラメータが見つからない事があったが、本手法では誤差に影響されずにパラメータを求めることができる。

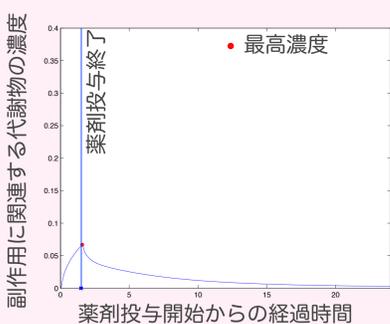
たくさん見つかったパラメータから新しい現象が見えてきた。

私たちが開発したアルゴリズムを使うと、既存手法が一つのパラメータをみつけるのにかかる時間で100個のパラメータをみつける事ができる。

Slatter et al. が観測した臨床データを元にパラメータを推測した。左右にそれらのパラメータを使って行った抗がん剤代謝物の腸内濃度のコンピューターシミュレーションの結果を示す。CPT-11の代表的な副作用として下痢があり、代謝物の腸内濃度がこの副作用に関係していると推測される。

提案手法によって得られた100個のパラメータを用いてシミュレーションをする事により、腸内最高濃度は約0.17 μmol/L~0.02 μmol/L程度になる可能性があることが示され、また薬剤投与終了後約数時間後に最高濃度に達する可能性もあることがわかる。

既存手法 (のべ計算時間：4分)



提案手法 (のべ計算時間：4分)

