

# 慢性骨髄性白血病の治療に対する離散時間 NN 適応制御による投薬量の決定法 Treatment of Chronic Myelogenous Leukemia

## by Discrete-Time NN Adaptive Control

80817569 矢口洪太 (Kohta Yaguchi) Supervisor 大森浩充 (Hiromitsu Ohmori)

### 1 緒論

白血病は「血液のがん」と呼ばれ、癌化した白血球が増加し、正常な血液を作ることができなくなる病気である。本研究では、白血病のうち、慢性骨髄性白血病 (CML) を対象とする。また、生命をシステムとして理解することを目的とした、システムバイオロジーという学問分野がある。本研究は、システムバイオロジーの観点から、自動的に投薬量を決定する制御手法を提案する。これにより、CML をすばやく減少させ、かつ、投薬による副作用の少ない、患者に負担の小さな治療を実現する。

### 2 CML 3 次元分子モデル

本研究では、2004 年に提唱された CML のモデル [1] を使用する。このモデルは、単位血液中のナイーブ T 細胞数  $T_n$ 、エフェクター T 細胞数  $T_e$ 、CML 細胞数  $C$  を変数としている (図 1)。ナイーブ T 細胞は、CML 抗原との接触によって活性化し、エフェクター T 細胞へと分化する。CML 細胞は自己増殖をするが、エフェクター T 細胞との接触により、消滅する。

また、 $u_1, u_2$  は制御入力値であり、それぞれイマチニブ、その他の複合治療の治療効果を示す指数である。

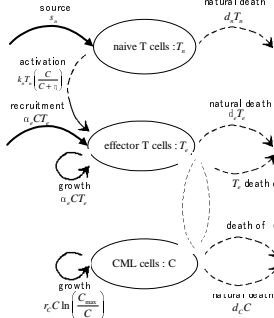


図 1: CML モデルの模式図

このモデルを 3 次元の非線形微分方程式として記述すると、以下の式で表される。

$$\frac{dT_n(t)}{dt} = s_n - (1 + u_2)d_n T_n - k_n T_n \left( \frac{C}{C + \eta} \right) \quad (1)$$

$$\frac{dT_e(t)}{dt} = \alpha_n k_n T_n \left( \frac{C}{C + \eta} \right) + \alpha_e T_e \left( \frac{C}{C + \eta} \right) - (1 + u_2)d_e T_e - \gamma_e C T_e \quad (2)$$

$$\frac{dC(t)}{dt} = (1 - u_1)r_c C \ln \left( \frac{C_{max}}{C} \right) - (1 + u_2)d_c C - \gamma_e C T_e \quad (3)$$

ここで、 $s_n$  は  $T_n$  細胞の発生数、 $d_n, d_e, d_c$  はそれぞれ  $T_n$  細胞、 $T_e$  細胞、 $CML$  細胞の死亡率、 $k_n, \alpha_n$  は  $T_e$  細胞への分化に関する割合、 $\eta$  は Michaelis-Menten 定数、 $\alpha_e$  は  $T_e$  細胞の浸潤率、 $C_{max}$  は CML 細胞数の最大値、 $r_c$  は CML 細胞の増殖率、 $\gamma_e$  は CML 細胞による  $T_e$  細胞の減少定数、 $\gamma_e$  は  $T_e$  細胞による CML 細胞の減少定数である。

### 3 問題設定

従来より提案されてきた制御手法は、コントローラを連続時間で設計している。しかし、実際の医療現場では、連続的な患者の状態の測定や、投薬を行えない。そこで、サンプル間隔を考慮したコントローラを設計する必要がある。本研究は、従来法の NN 適応コントローラ [2] を離散時間化することで、離散時間 NN 適応コントローラを設計することが目的である。

### 4 離散時間 NN 適応コントローラの設計

離散時間 NN 適応コントローラの概略を図 2 に示す。

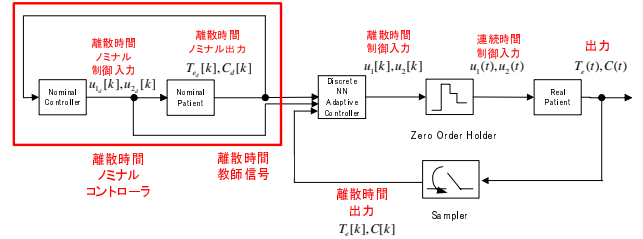


図 2: 離散時間 NN 適応コントローラの概略

本研究では、従来法の NN 適応コントローラの離散化に際し、後退差分法を用いる。後退差分法は

$$\frac{d}{dt}x(t) \approx \frac{x[k+1] - x[k]}{T} \quad (4)$$

として一次近似する方法である。これを NN 適応コントローラに適用させることで、離散時間 NN 適応コントローラを設計した。

### 5 シミュレーション結果

患者 (制御対象) のパラメータを、実験的に得られる最悪なパラメータとし、サンプル間隔を 2 時間おき ( $T = 0.833$ ) とした。また、制御対象の  $T_n, T_e, C$  の初期値を、それぞれ  $T_n(0) = 1510, T_e(0) = 20, C(0) = 10000$  とし、シミュレーションを行った。図 3 は CML の軌跡、図 4 は  $u_1$  の軌跡、図 5 は  $u_2$  の軌跡である。

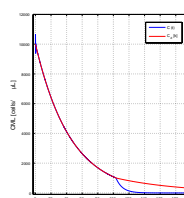


図 3: CML の軌跡

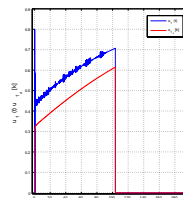


図 4:  $u_1$  の軌跡

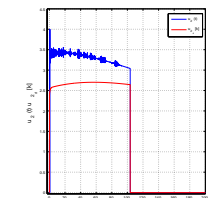


図 5:  $u_2$  の軌跡

図 3 より、CML 細胞が 1000 (cells/μL) 以下まで減少し、制御されていることがわかる。また、図 4、図 5 より、シミュレーション開始直後に値域を越える大きな振動がみられるが、その後、多少の振動に抑えられ、値域内に収まっている。

### 6 結論

従来法の NN 適応コントローラを離散化することにより、サンプル間隔を考慮した離散時間 NN 適応コントローラを設計した。また、シミュレーションによって、その有効性を確認した。

### 参考文献

- [1] Helen Moorea, Natasha K. Lib, "A mathematical model for chronic myelogenous leukemia (CML) and T cell interaction," American Institute of Mathematics, 360 Portage Avenue, 2003
- [2] Radhakant Padhia, Mangal Kotharib, "An optimal dynamic inversion-based neuro-adaptive approach for treatment of chronic myelogenous leukemia," Department of Aerospace Engineering, Indian Institute of Science, Bangalore, 2007