

前立腺がん間欠的ホルモン療法における PSA 増加速度最小化を用いた投薬戦略

中西 彩子[†] 平田 祥人[†]

[†] 東京大学大学院情報理工学系研究科数理情報学専攻

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。本稿では間欠的ホルモン療法における前立腺がんの既存数理モデルを紹介し、このモデルをもとに効果的な投薬戦略を構築する手法について検討する。

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。しかし CAS の途中に、前立腺がんの再発が確認される場合も多くある[1]。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。この新しいタイプのがん細胞の増殖は、ホルモン療法では抑制することができない。

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[2]。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。

IASはCASに比較して、ホルモン療法の副作用による影響を抑えられるため、患者のQOLを改善できるという点でも優れている[1]。

また、前立腺がんの進行状況は前立腺特異抗原 (serum prostate specific antigen, PSA) と呼ばれる物質を血液検査で測定することにより知ることができる。IASの効果をより高めるため、PSA値をもとにホルモン療法の切り替えを決定するプロトコルが必要である。

3. IASにおける前立腺がんの数理モデル

前立腺がんの細胞数変化を表す既存モデルを紹介する[3]。

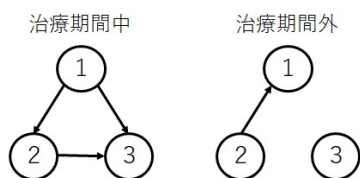


図1 がん細胞増殖の模式図

前立腺がん細胞を、以下の3種類①, ②, ③に分けて考える。①はアンドロゲンに依存して増殖する細胞、②と③は共にアンドロゲンに依存しないで増殖する細胞であるが、そのうち②は①と可逆的変化する細胞、そして③は不可逆な細胞である(図1)。時刻 t における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

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

ここで、 $w_{1,1}^1, w_{2,2}^1, w_{3,3}^1, w_{1,1}^0, w_{2,2}^0, w_{3,3}^0$ は各細胞群の自己増殖率を、 $w_{2,1}^1, w_{3,1}^1, w_{3,2}^1, w_{1,2}^0$ は各細胞群間の流入を表す。また、PSA値は3種類すべてのがん細胞数の総和を表現していると解釈できる。つまりがん細胞数を全体的に減らすことは、PSAの増加速度を最小化する問題として考えることができる。

4. 今後の展望

IASの最適スケジューリング問題を考える。PSA増加速度を最小とするような、異なる2つの系の切り替え時刻の最適解を算出する手法を研究する。

謝辞

本研究はJSPS科研費JP15H05707の助成を受けたものです。

参考文献

- [1] M, Hussain. et al., Intermittent versus Continuous Androgen Deprivation in Prostate Cancer, N. Engl. J. Med. 368, 1314-1325 (2013).
 [2] K, Akakura. et al., Effects of Intermittent Androgen Suppression on Androgen-Dependent Tumors: Apoptosis and Serum Prostate-Specific Antigen, Cancer 71, 2782-2790 (1993).
 [3] Y, Hirata. et al., Development of a mathematical model that predicts the outcome of hormone therapy for prostate cancer, J. Theor. Biol., 264, 517-527 (2010).