

末梢血幹細胞採取(PBSCH)に対する数理モデルの導入

臨床現場における数理モデルのニーズ

東京大学医学部医学科5年生 余語孝夫

臨床現場における数理モデルの有用性

これまでの医療

患者①

患者②

患者③

患者④



治療ガイドライン

これからの医療

患者①

患者②

患者③

患者④



治療①

治療②

治療③

治療④

治療経過のシミュレーション

個々の患者に対して個々の最適な治療方針を選択する

オーダーメイド医療

血液腫瘍内科分野

末梢血幹細胞採取 (PBSCH) に対する数理モデル



背景①

造血幹細胞移植とは

抗がん剤は、白血病細胞だけでなく**正常な血液**もすべて破壊してしまう。

→ 提供者の造血幹細胞を入れることで**破壊された造血組織を再生**できる。

大量抗癌剤

- ・腫瘍細胞を全滅させる
- ・正常の血液細胞も全滅する

造血幹細胞移植

無菌管理

輸血

予防的抗生剤投与



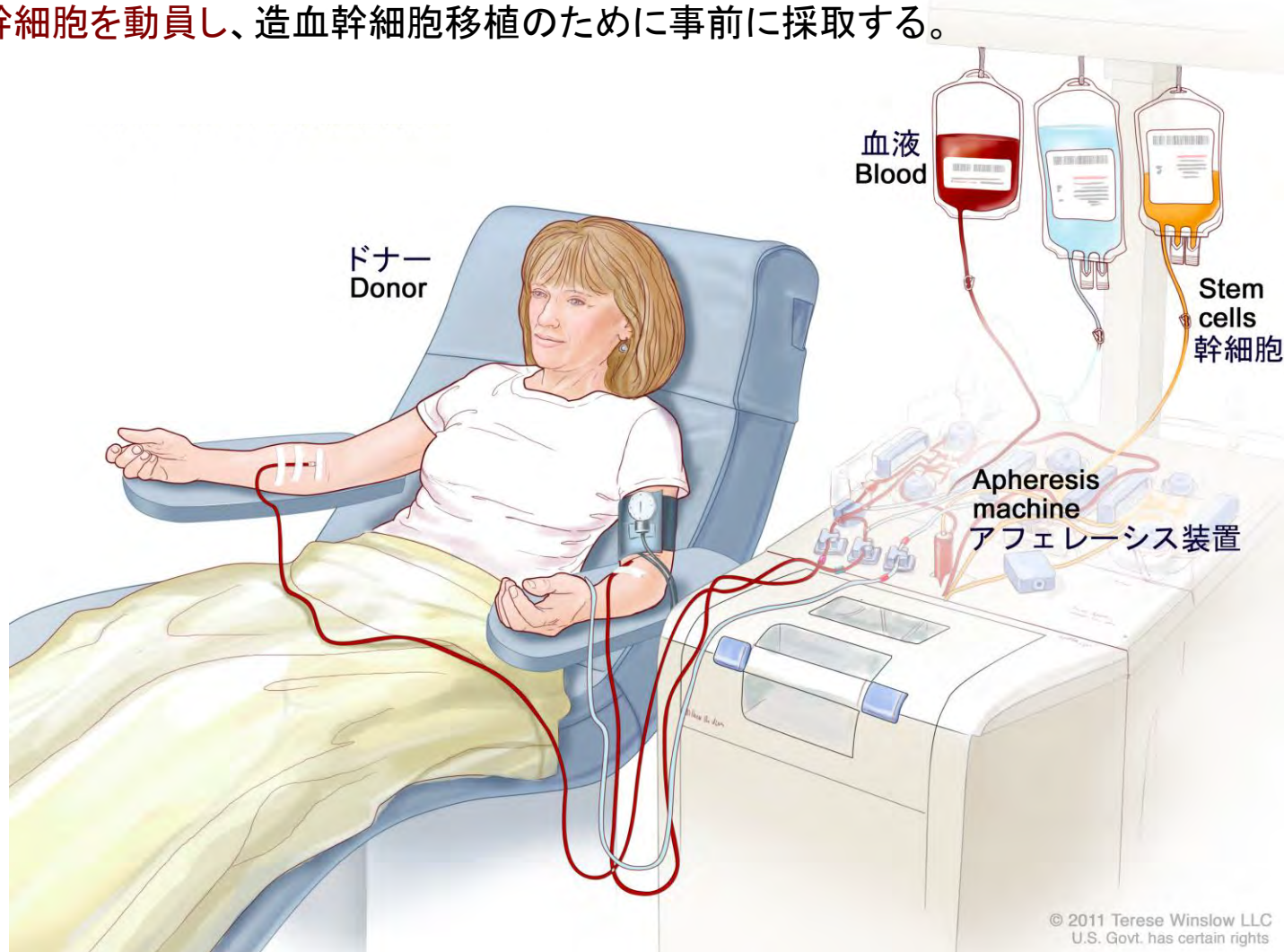
治癒

造血回復

背景②

自家末梢血幹細胞採取とは

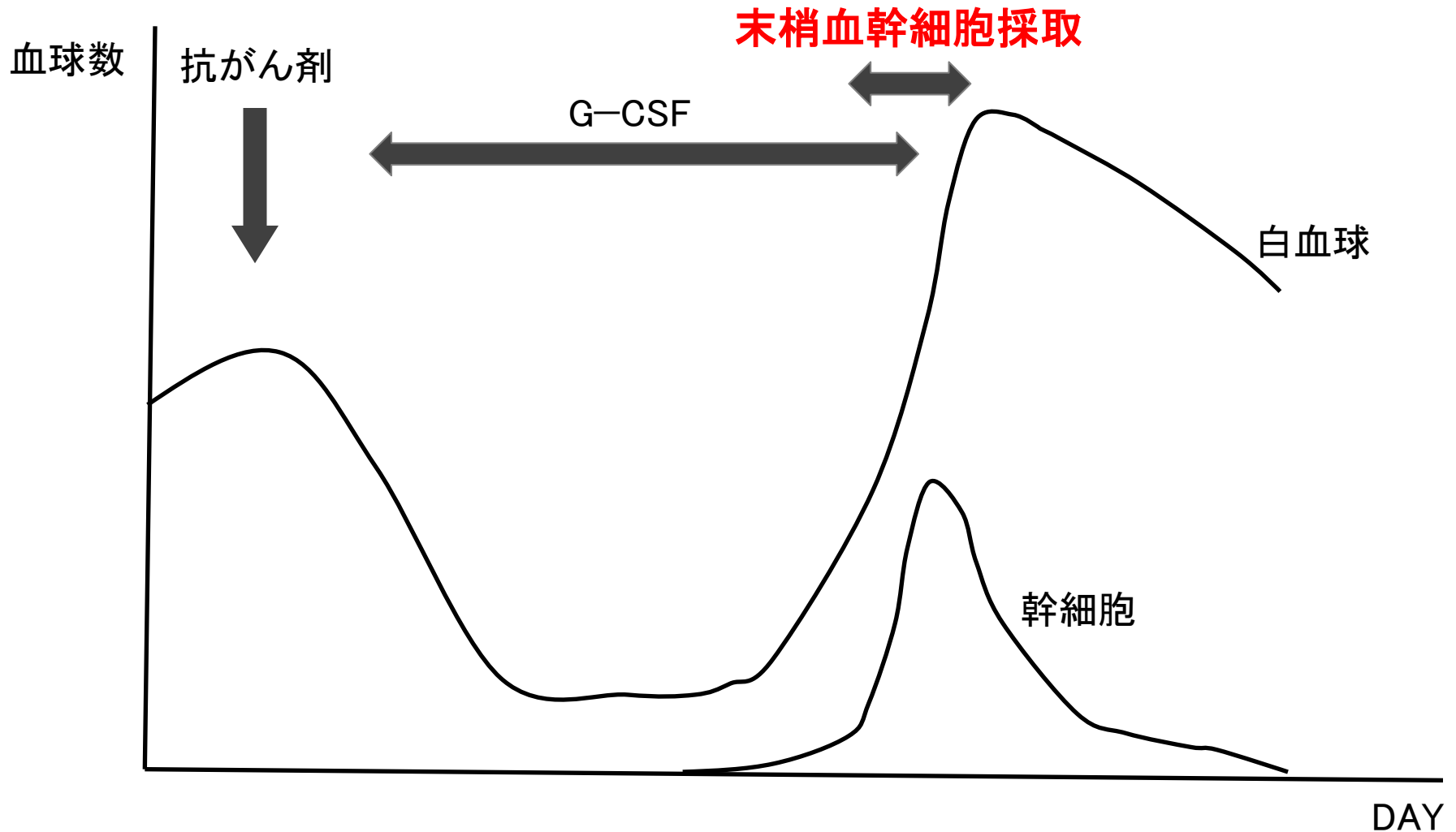
白血球の回復を促進するG-CSFを投与して、本来末梢血に存在しないはずの造血幹細胞を動員し、造血幹細胞移植のために事前に採取する。



背景③

自家末梢血幹細胞採取の流れ

G-CSF投与により末梢に動員された幹細胞をベストタイミングで採取する



いつ自家末梢血幹細胞採取を行うのがBESTか？

臨床現場では

採取日の予測 末梢に動員された幹細胞数が**最大**の時に採取したい

現在現場で用いられている手法(だいたい投与の4~6日目に採取することが多い)

① 白血球の増加をモニタリングして、幹細胞数のピークを予想する

問題点 ・白血球数、幹細胞数の増加のタイミングが一致しているとは限らない

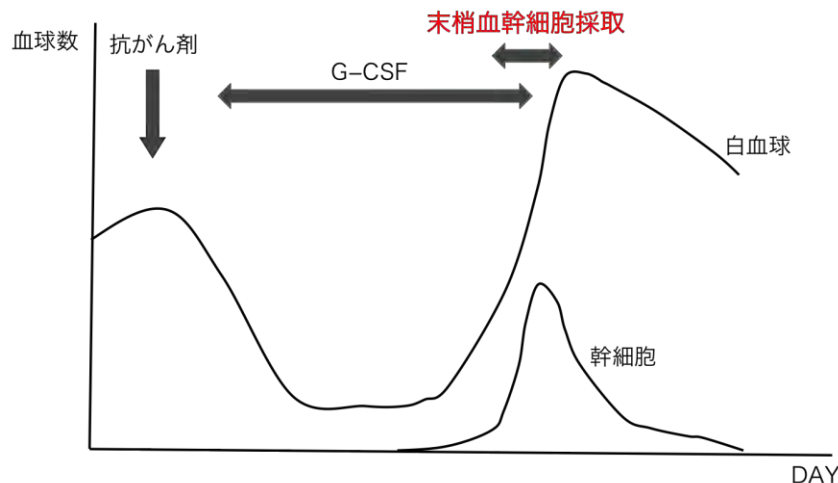
Ex. 白血球数が増加しないのに幹細胞が動員されている場合がある

・白血球数の増加の有無は分かるが、ピークを正確に予想できない

② 末梢血中のCD34陽性細胞をモニタリングし、ピークを予想する

問題点 ・**高コスト**であり、すべての施設で連日測定するのは現実的でない

・幹細胞数の増加の有無は分かるが、ピークを正確に予想できない



「以上を参考にして指導医と輸血部との協議で開始日を決定する」

臨床現場では

末梢血CD34陽性細胞を連日測定すれば最も的確に採取のタイミングを計ることが可能であるが、費用その他の点で現時点では現実的ではない。これ以外のパラメーターで、CD34陽性細胞採取量を予測できる事実としては

- ① CD34陽性細胞採取量のピーク日は、単球の%がピークを越えた2日または3日後である

岡田他, 臨床血液41(2):91-96, 2000

- ② MatsubaraのLeft Shift Index (Blast:10, Promyelo:8, Myelo:6, Metamyelo:4, Stab:2, Seg:0)と各分画の%との積の和が多いほど採取量が多く、50を越えた日には1回のアフェレーシスで 1×10^6 個/kgのCD34陽性細胞の採取が90%の確率で可能である。

松原 麻理, 東京大学学位論文

- ③ 末梢血白血球数が5,000-10,000/cmmの間にピークがある。

問題提起

最終的なゴール

各患者に対し、G-CSF投与開始後の白血球数などの比較的容易に手に入るデータを参考にして、**末梢に動員される幹細胞数が最大となるタイミング**を数理モデルを用いて予測したい

数理モデル化により

最適な末梢血幹細胞採取日を決定したい

少なくとも簡単なモデル化によって、経験・観察よりは正確な採取日が予測できるのではないか

モデルの構築①

今回着目したG-CSFの効果

– 成熟白血球動員について

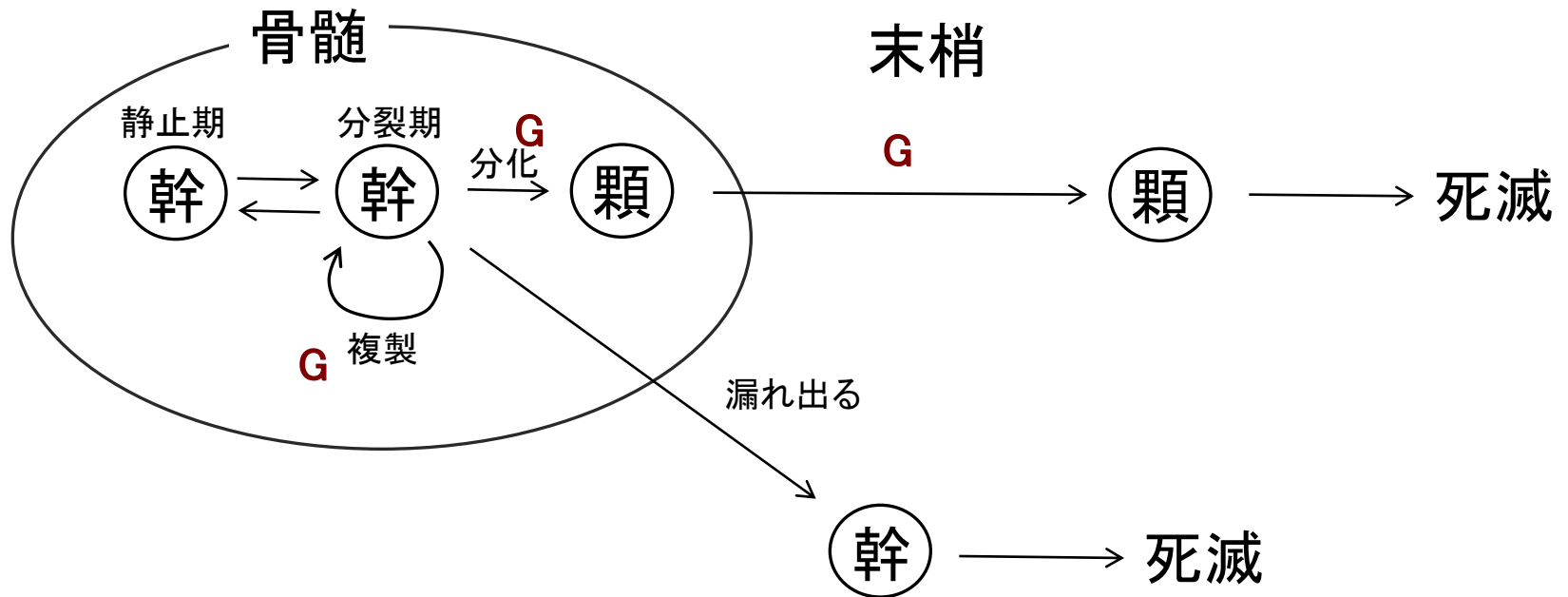
- ・ **幹細胞から好中球への分化増殖を促進する**
- ・ 好中球の末梢への動員を促進する
- ・ 分裂期の幹細胞の自己増殖を促進する

Hannun, 1997

Lord et al., 1989; Price et al., 1996

モデルの構築②

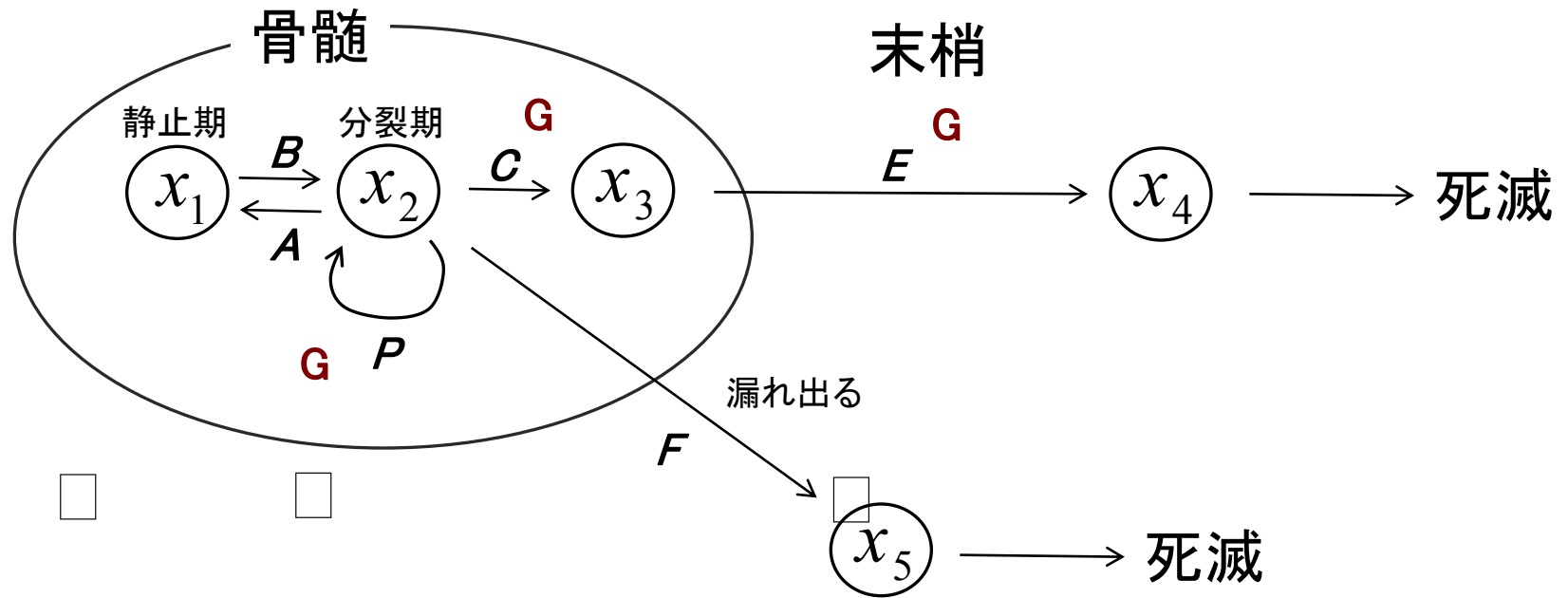
イメージ



幹細胞の自己複製の増加率に比例して幹細胞が末梢に漏れだす

モデルの構築③

イメージ



A: 分裂期の幹細胞から静止期の幹細胞への移行

B: 静止期の幹細胞から分裂期の幹細胞への移行

C: 幹細胞から顆粒球への分化

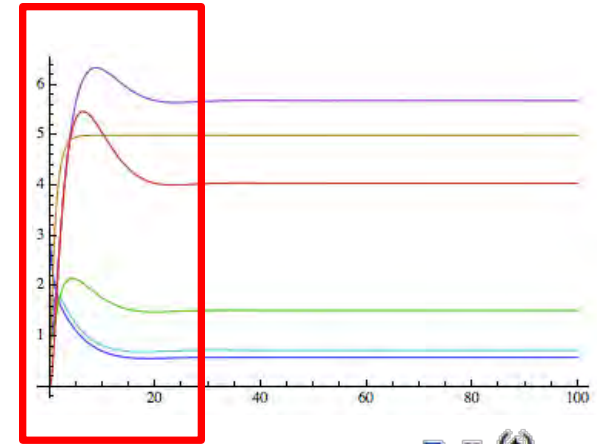
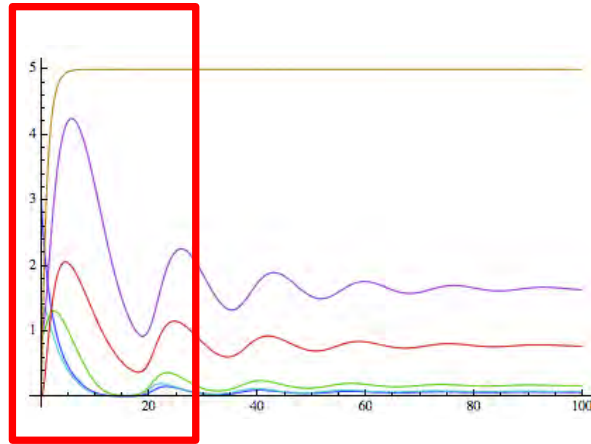
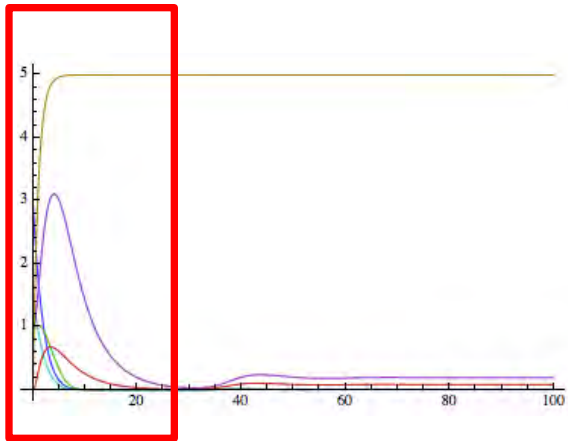
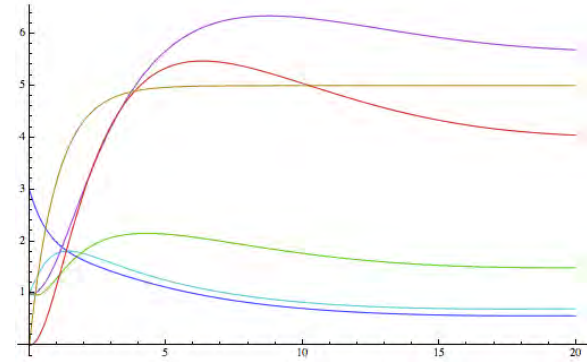
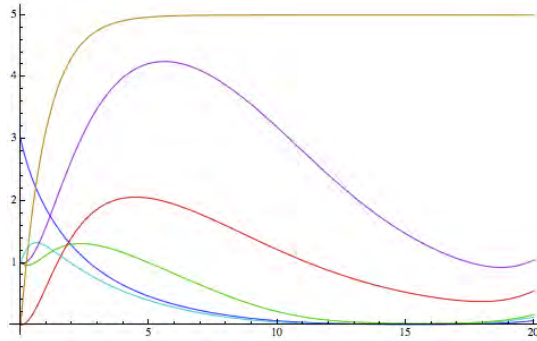
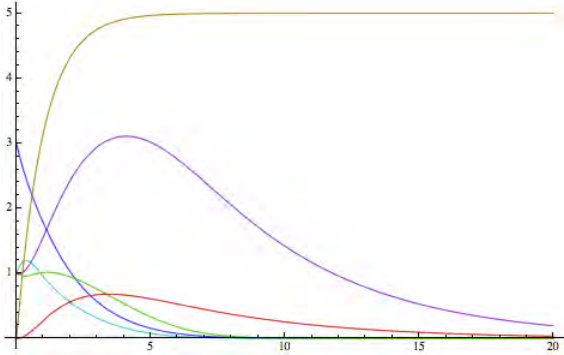
E: 顆粒球の骨髓から末梢への移行

F: 幹細胞の骨髓から末梢への移行

P: 幹細胞の自己複製

モデルの構築④

P を変化させた際の動態のバリエーション



- $x_1(t)$
- $x_2(t)$
- $x_3(t)$
- $x_4(t)$
- $x_5(t)$
- $x_6(t)$

課題・今後の方針

《短期的》

- ・実データを増やす
- ・パラメータの決定(実データとの擦り合わせ)

《長期的》

- ・ピークの予測、採取日の決定
- ・単球(%)の動態との関係性の解明
- ・直前に行われていた化学療法による効果の反映