

ウイルス性肝炎発病の数理モデル

佐々木 徹* 梶原 毅*

Mathematical analysis of pathogenesis of viral hepatitis.

Toru SASAKI*, Tsuyoshi KAJIWARA*

(Received January 5, 2000)

Simple mathematical models are considered to explain the pathogenesis of viral hepatitis. Dynamics of populations of liver cells and two virus strains are analyzed qualitatively. This analysis suggests the possibility that the viral mutation causes the hepatitis from the state of carrier.

Keywords: hepatitis, mathematical model, mutation

1 はじめに

ウイルス性肝炎は、人類の抱える多くの病気の一つであり、現在も多くの患者が発生している。肝炎などのウイルス感染症については病理的によくわからないことも多く、数理的な研究によって病理のメカニズム、薬剤の効果などの一端が明らかになることが期待されている。

ウイルス性肝炎の数理モデルによる研究は古くは、[2]によるものがあるが、近年、HIV に対する多量の数理的研究の成果を転用する形で、1996 年ごろから主として HIV を研究してきた人たちによって盛んに研究されている。代表的な研究は、[5], [3] であるが、これは [4] によって一般的なウイルス感染症の基本数理モデルとして提唱された 3 変数の数理モデルを用い、主として短期のダイナミクスを考察し、ラミブジン、インターフェロンの薬剤効果、患者の免疫力の推定などを行い、有益な結果を得ている。

一方、慢性肝炎の動態についてはあまり多くのごとは知られておらず、また、過去の数理的研究も多くはない。[7] は微分方程式による慢性肝炎の数理モデルを提案し、活動性慢性肝炎の状態をホップ分岐によるリミットサイクルで説明した。ただし、このモデルは関数値が 0 に非常に接近する問題をはらんでおり、この場合は確率効果によってウイルスが絶滅する可

能性がある。またキャリアからの発病は説明困難であった。一方、[9] はウイルスの変異を取り込んだモデルを作っているが、解析は複雑である。

そこで我々は、基本数理モデルを少しモディファイした二種のウイルスを含む比較的簡単な数理モデルを提案し、それを用いてキャリアからの慢性化が起こるメカニズムの 1 つの可能性を提示する。

本研究の過程において岡山大学医学部第一内科の下村宏之先生に助言を頂いたことを感謝します。

2 基本数理モデル

一種のウイルス株のみを考慮した場合、以下の常微分方程式系が、基本的であり、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) や B 型および C 型肝炎ウイルスの体内におけるダイナミクスの解析に用いられている ([1], [3], [5], [6]):

$$\frac{dT}{dt} = s - dT - \beta VT, \quad (1)$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta VT - \delta I, \quad (2)$$

$$\frac{dV}{dt} = pI - cV. \quad (3)$$

ここで、未知関数 T, I, V は、それぞれ、未感染の肝細胞数、ウイルスに感染している肝細胞数、血漿中のウイルス粒子の濃度である。未感染細胞は、一定量産出され、 d の割合で死滅する。また、肝細胞は感染率 β でウイルスの感染を受け、感染細胞に変化し、感染

*Department of Environmental and Mathematical Sciences, Faculty of Environmental Science and Technology, Okayama University, Okayama, 700 Japan.

細胞は, δ の割合で死亡する. ウイルスは感染細胞が死滅するとき, 細胞 1 個あたり p/δ の割合で血漿中に放出され, c の割合で抗体に中和される.

方程式系 (1), (2), (3) はふたつの平衡点をもつ. ひとつは, $(T, I, V) = (s/d, 0, 0)$ で, これは, ウイルスに感染していない状態をあらわす. この平衡点における, 方程式系 (1), (2), (3) の線型化行列は

$$\begin{pmatrix} -d & 0 & -\frac{\beta s}{d} \\ 0 & -\delta & \frac{\beta s}{d} \\ 0 & p & -c \end{pmatrix}$$

であり, その固有多項式は

$$(\lambda + d) \left\{ \lambda^2 + (c + \delta)\lambda + \delta c - \frac{p\beta s}{d} \right\} \quad (4)$$

となり, これより, 平衡点 $(T, I, V) = (s/d, 0, 0)$ が安定である条件は,

$$\frac{p\beta s}{\delta cd} < 1 \quad (5)$$

となる.

ふたつめの平衡点 $(T, I, V) = (T^*, I^*, V^*)$ は, ウイルスに感染している定常な状態をあらわしている. ただし,

$$T^* = \frac{cd}{\beta p}, \quad (6)$$

$$I^* = \frac{s}{\delta} - \frac{cd}{p\beta} \quad (7)$$

$$V^* = \frac{sp}{cd} - \frac{d}{\beta}, \quad (8)$$

である. また, この平衡点が現実的な値となる, すなわち T^*, I^*, V^* が正の値を取るための条件は,

$$\frac{p\beta s}{\delta cd} > 1 \quad (9)$$

となる. 考えている方程式系のこの平衡点における線型化行列は

$$\begin{pmatrix} -d - \beta V^* & 0 & -\beta T^* \\ \beta V^* & -\delta & \beta T^* \\ 0 & p & -c \end{pmatrix} \quad (10)$$

となり, この固有多項式は,

$$\begin{aligned} \phi(\lambda) &= (\lambda + \delta)(\lambda + d + \beta V^*)(\lambda + c) \\ &\quad - p\beta T^*(\lambda + d) \end{aligned}$$

となる. 式 (6), (7) より ϕ は

$$\phi(\lambda) = \lambda^3 + \left\{ \frac{\alpha}{cd} + (c + \delta) \right\} \lambda^2 + \frac{\alpha(c + \delta)}{cd} \lambda + (\alpha - cd) \quad (11)$$

となる. ただし, $\alpha = \beta sp$ とおいている. ここで, Routh-Hurwitz の判定法により, この平衡点が安定である条件は, 式 (11) の係数が,

$$\frac{\alpha}{cd} + (c + \delta) > 0, \quad (12)$$

$$\alpha - cd > 0, \quad (13)$$

$$\left\{ \frac{\alpha}{cd} + (c + \delta) \right\} \frac{\alpha(c + \delta)}{cd} > \alpha - cd \quad (14)$$

をみたすことである. ここで, すべてのパラメータが正であるので, 式 (12) はみたされている. また, 条件 (9) より, (13) も成り立つ. 更に,

$$\begin{aligned} \left\{ \frac{\alpha}{cd} + (c + \delta) \right\} \frac{\alpha(c + \delta)}{cd} &> (c + \delta) \frac{\alpha(c + \delta)}{cd} \\ &\geq 4\alpha \\ &> \alpha - cd \end{aligned}$$

であるので, (14) もみたされている. これより, この平衡点は, 条件 (9) のもとで安定であることが示された.

以上より, $p\beta s/(\delta cd)$ が 1 より小さいとき, I, V が正の値を持つ平衡点を持たず, 健康な平衡状態が安定となっている. また, $p\beta s/(\delta cd)$ が 1 を越えると, I, V が正である平衡点が現れ, こちらは安定であるが, 健康な平衡状態は不安定になる, というダイナミクスがわかる.

3 2種のウイルス株に対するモデル

セクション 2 では, 1 種類のウイルス株 (strain) のみを考慮した基本モデルを考察したが, ここでは, 2 種類のウイルス株が存在する場合について述べる. 2 種のウイルス株を, ウイルス株 1, ウイルス株 2 とし, その血漿中のウイルス濃度をそれぞれ V_1, V_2 とし, それぞれのウイルス株に感染している肝細胞数を I_1, I_2 とする. また, 肝細胞はこの 2 種には同時には感染しないものとする. T を未感染の肝細胞数とすると,

$$\frac{dT}{dt} = s - dT - \beta_1 V_1 T - \beta_2 V_2 T, \quad (15)$$

$$\frac{dI_1}{dt} = \beta_1 V_1 T - \delta_1 I_1, \quad (16)$$

$$\frac{dV_1}{dt} = p_1 I_1 - c_1 V_1, \quad (17)$$

$$\frac{dI_2}{dt} = \beta_2 V_2 T - \delta_2 I_2, \quad (18)$$

$$\frac{dV_2}{dt} = p_2 I_2 - c_2 V_2. \quad (19)$$

ここで, s は新しい肝細胞の生産率, β_1, β_2 はそれぞれのウイルス株の感染率, δ_1, δ_2 はそれぞれのウイル

ス株に感染した細胞の死亡率, p_1/δ_1 , p_2/δ_2 は, それぞれのウイルス株に感染した肝細胞 1 個あたりが死滅するさいに放出する, それぞれの株のウイルス濃度, c_1 , c_2 はそれぞれのウイルス株の死亡率である.

3.1 未感染の定常状態

$(T, I_1, V_1, I_2, V_2) = (s/d, 0, 0, 0, 0)$ は, 方程式系 (15), (16), (17), (18), (19) の平衡点のひとつであるが, これは, ウイルスに未感染な定常状態をあらわす. この点における線形化行列は,

$$\begin{pmatrix} -d & * & * \\ O & A_1 & O \\ O & O & A_2 \end{pmatrix}$$

の形をしている. ただし,

$$A_1 = \begin{pmatrix} -\delta_1 & \beta_1 \frac{s}{d} \\ p_1 & -c_1 \end{pmatrix}, \quad A_2 = \begin{pmatrix} -\delta_2 & \beta_2 \frac{s}{d} \\ p_2 & -c_2 \end{pmatrix} \quad (20)$$

である. セクション 2 の (4), (5) と同様に, この固有多項式は,

$$(\lambda + d) \left\{ \lambda^2 + (c_1 + \delta_1)\lambda + \delta_1 c_1 - \frac{p_1 \beta}{d} \right\} \\ \times \left\{ \lambda^2 + (c_2 + \delta_2)\lambda + \delta_2 c_2 - \frac{p_2 \beta}{d} \right\}$$

となり, この平衡点が安定な条件は,

$$\frac{p_1 \beta_1 s}{\delta_1 c_1 d} < 1, \quad \frac{p_2 \beta_2 s}{\delta_2 c_2 d} < 1 \quad (21)$$

となる.

3.2 1 種のみ感染している定常状態

方程式系 (16), (17), (18), (19) の平衡点 $(T, I_1, V_1, I_2, V_2) = (T^*, I_1^*, V_1^*, 0, 0)$ は, 2 種のウイルス株のうちウイルス株 1 にのみ感染している定常状態に対応している. ここで,

$$T^* = \frac{c_1 \delta_1}{\beta_1 p_1}, \quad (22)$$

$$I_1^* = \frac{s p_1}{c_1 \delta_1} - \frac{d}{\beta_1}, \quad (23)$$

$$V_1^* = \frac{s}{\delta_1} - \frac{c_1 d}{p_1 \beta_1} \quad (24)$$

である. ただし, この I_1^* , V_1^* が正の値をとるための条件は,

$$\frac{p_1 \beta_1 s}{\delta_1 c_1 d} > 1 \quad (25)$$

である.

この点における線形化行列は,

$$\begin{pmatrix} B_1 & * \\ O & B_2 \end{pmatrix}$$

ただし,

$$B_1 = \begin{pmatrix} -d - \beta_1 V_1^* & 0 & -\beta_1 T^* \\ \beta_1 V_1^* & -\delta_1 & \beta_1 T^* \\ 0 & p_1 & -c_1 \end{pmatrix}, \quad (26)$$

$$B_2 = \begin{pmatrix} -\delta_2 & \beta_2 T^* \\ p_2 & -c_2 \end{pmatrix} \quad (27)$$

である. ここで, 式 (26) と式 (10) は同形であること, また, 式 (22) と式 (6), 式 (23) と式 (8), 式 (24) と式 (7) が同形であることから, セクション 2 と同様に, 条件 (25) のもとでは, 行列 B_1 の固有値の実部は, すべて負であることがわかる. また, 行列 B_2 の固有多項式は, (22) より,

$$\phi(\lambda) = \lambda^2 + (\delta_2 + c_2)\lambda + \delta_2 c_2 - \frac{p_2 \beta_2 c_1 \delta_1}{\beta_2 p_2}$$

となる. これより, この平衡点が安定な条件は

$$\frac{\delta_1 c_1}{p_1 \beta_1} < \frac{\delta_2 c_2}{p_2 \beta_2} \quad (28)$$

となる.

同様に,

$$\frac{p_2 \beta_2 s}{\delta_2 c_2 d} > 1 \quad (29)$$

のときウイルス株 2 のみに感染している定常状態 $(T, I_1, V_1, I_2, V_2) = (T^{**}, 0, 0, I_2^*, V_2^*)$ ただし,

$$T^{**} = \frac{c_2 \delta_2}{\beta_2 p_2}, \quad (30)$$

$$I_2^* = \frac{s p_2}{c_2 \delta_2} - \frac{d}{\beta_2}, \quad (31)$$

$$V_2^* = \frac{s}{\delta_2} - \frac{c_2 d}{p_2 \beta_2} \quad (32)$$

が, 安定である条件は,

$$\frac{\delta_2 c_2}{p_2 \beta_2} < \frac{\delta_1 c_1}{p_1 \beta_1} \quad (33)$$

である.

4 変異によるキャリアの発症

セクション 3.2 で解析した数理モデルを使って, ウイルスの突然変異 (mutation) によって無症状に近いキャリア状態から肝炎が発症し症状が悪化する現象に対して, 一つの説明を与える.

セクション 3.2 のモデルに対して少し係数を置き換えた次のような微分方程式を考える。

$$\frac{dT}{dt} = s - dT - \beta_1 V_1 T - \beta_2 V_2 T, \quad (34)$$

$$\frac{dI_1}{dt} = \beta_1 V_1 T - (\gamma_1 + a) I_1, \quad (35)$$

$$\frac{dV_1}{dt} = q_1 \gamma_1 I_1 - c_1 V_1, \quad (36)$$

$$\frac{dI_2}{dt} = \beta_2 V_2 T - (\gamma_2 + a) I_2, \quad (37)$$

$$\frac{dV_2}{dt} = q_2 \gamma_2 I_2 - c_2 V_2, \quad (38)$$

ここで, a は感染細胞が免疫系の攻撃によらず自然に死亡する割合を表す. γ_1, γ_2 は, 感染細胞が免疫系の攻撃によって死亡する割合を表す. q_1, q_2 は, 一個あたりの細胞が免疫系に攻撃されて死滅するときに生み出すウイルスの量を表す.

感染細胞が死滅する理由は上のように二通りあるが, ウイルスの影響以外の原因で死滅するときは, ほとんどウイルスを産出しないものと仮定する. また, 変異して異なるウイルス株が提示する抗原に対しての免疫反応にはあまり差がないといわれているので ([8]), γ_1, γ_2 は各株が抗原を提示する能力に比例するものと考えられる.

そこで, 主として γ_1 と γ_2 の値を変えてどの株が多数を占めるかを考察する.

セクション 3.2 の解析により, この微分方程式は 3 つの平衡点を持っている. 健康な平衡状態と, それぞれウイルス株 1 のみに感染している状態, ウイルス株 2 のみに感染している状態である. さらに, 境界上の例外的な状態を除いて, この中の 1 つの状態のみが漸近安定で, 他は不安定である. すなわち,

$$\frac{s}{d} < \frac{(\gamma_1 + a)c_1}{q_1 \gamma_1 \beta_1}, \quad \frac{s}{d} < \frac{(\gamma_2 + a)c_2}{q_2 \gamma_2 \beta_2} \quad (39)$$

のときには健康な平衡状態が漸近安定,

$$\frac{(\gamma_1 + a)c_1}{q_1 \gamma_1 \beta_1} < \frac{s}{d}, \quad \frac{(\gamma_1 + a)c_1}{q_1 \gamma_1 \beta_1} < \frac{(\gamma_2 + a)c_2}{q_2 \gamma_2 \beta_2} \quad (40)$$

のときにはウイルス株 1 のみに感染している状態が漸近安定,

$$\frac{(\gamma_2 + a)c_2}{q_2 \gamma_2 \beta_2} < \frac{s}{d}, \quad \frac{(\gamma_2 + a)c_2}{q_2 \gamma_2 \beta_2} < \frac{(\gamma_1 + a)c_1}{q_1 \gamma_1 \beta_1} \quad (41)$$

のときにはウイルス株 2 のみに感染している状態が漸近安定である.

ここで, キャリアからの病態悪化の現象を考察する. 肝炎のキャリア状態についてはあまりよくわかっ

ていないが, ここでは極めて低いウイルスレベルでの感染が続いている状態であると考え. つまりウイルス株 1 に関する基礎ウイルス再生産率が 1 を少し上回る状態であるとする. 特にこのウイルス株 1 に感染した細胞はあまり免疫系からの攻撃を受けないものとする. そこで, ある時点においてウイルス株 1 から感染細胞への免疫反応が強くなったウイルス株 2 が変異して現れたとする.

簡単のため, ウイルス株 1 とウイルス株 2 では, γ_1, γ_2 以外のパラメータは全て等しいと仮定する. $\gamma_2 > \gamma_1$ のとき,

$$1 + \frac{a}{\gamma_2} < 1 + \frac{a}{\gamma_1} \quad (42)$$

である. これより,

$$\frac{(\gamma_2 + a)c_2}{q_2 \gamma_2 \beta_2} < \frac{(\gamma_1 + a)c_1}{q_1 \gamma_1 \beta_1} \quad (43)$$

であり, さらに

$$\frac{(\gamma_1 + a)c_1}{q_1 \gamma_1 \beta_1} < \frac{s}{d} \quad (44)$$

より,

$$\frac{(\gamma_2 + a)c_2}{q_2 \gamma_2 \beta_2} < \frac{s}{d} \quad (45)$$

もなりたつことになる.

したがって, ウイルス株 1 にかわってウイルス株 2 のみに感染した状態に変化する. また, 免疫系によって破壊される感染細胞の量は多くなるので, 症状の悪化が実現できる.

5 考察

本論文では, 過去のモデル [7] では説明できなかった, キャリア状態からの病態悪化の問題を考察した. 同様の問題を考察した [9] に比較して極めて単純なモデルを用いて, 突然変異による病態悪化の現象を説明することができる. ただし, このモデルではウイルス株の数を形式的に増やすことは容易であるが, 原理的に複数のウイルス株の共存を実現することはできないことが欠点である.

長期のデータと比較してパラメータ推定などを行うためには, なるべく簡単にして要を得たモデルが必要となり, 今後の課題である.

参考文献

- [1] N. Lam el al., *Dose-Dependent Acute Clearance of Hepatitis C Genotype I Virus With Interferon Alpha*, *Hepatology* 226(1997), 226-231

- [2] Marchuk G.I., *Mathematical modelling of immune response in infectious diseases*, Kluwer Academic Publishers, 1997
- [3] Neumann et al., *Hepatitis C viral dynamics in vivo and the antiviral efficacy of interferon α therapy*, *Science* 282(1998), 103-107
- [4] M.Nowak et al., *Population dynamics of immune responses to persistent viruses*, *Science*, 277(1996), 74-79
- [5] M.Nowak et al., *Viral dynamics in hepatitis B virus infection*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93(1996), 4398-4402
- [6] A. S. Perelson et al., *HIV-1 dynamics in vivo: Virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time*, *Science* 271 (1996), 1582-1586
- [7] 北村新三, 生体における自己組織化現象, 北森俊行、北村新三編、自己組織化の科学、1996 オーム社 33-49
- [8] 小北永輝, 横山聡, 慢性ウイルス性肝炎の数理モデル, 「公開シンポジウム ホメオスタシスの現在」報告集 (1998), 59-68
- [9] 小北永輝, 横山聡, 稲葉寿, 合原一幸, C型慢性ウイルス性肝炎の数理モデル, 電子情報通信学会論文誌 A Vol. J82-A(1999), 365-374