

微分方程式モデルによるウイルス感染症の数理的解析：レビュー

佐々木 徹*・梶原 毅*

Mathematical analysis of virus infectious diseases by ordinary differential equations

Toru SASAKI* and Tsuyoshi KAJIWARA*

(Received January 8, 2000)

Some mathematical models describing interaction of virus and cells *in vivo* are reviewed. Similar models using systems of ordinary differential equations can be used for the analysis of dynamics of virus and cells for different kinds of virus. Models for human immunodeficiency virus, hepatitis C virus and hepatitis B virus are treated here. Although models are similar, different approximations can reduce the systems to the explicitly solvable forms. The solutions obtained here can be used to estimate biological parameters.

Keywords: Virus, Mathematica models, HIV, HCV, HBV

1 はじめに

ウイルスによる感染症は、人類にとって極めて重要な問題であり、古来より、病理的に、また疫学的な視点で研究されてきた。

本稿では、B型肝炎、C型肝炎、エイズなどのウイルス感染症に関して近年発表された著明な論文 [6], [5], [3], [4] などについて、レビューを行う。これらの論文は、すべて共通の単純な常微分方程式数理モデルまたはその簡単なバリエーションを採用しているのが特徴である。特に [3] は医学的観点からすでに2つのレビューが行われていたが、本稿においては主として数理的な観点からレビューを行う。

なお、本稿作成において、卒業研究の一環として環境数理学科4年生である村瀬晶子さんの協力を得たことを感謝する。

2 基本数理モデル

ウイルスの感染に関しては、次にあげる常微分方程式モデルが最も基本的であり、よく使われる。これは、[4] において始めてはっきりとした形で提唱された。

$$\begin{aligned}\frac{dT}{dt} &= s - dT - \beta VT \\ \frac{dI}{dt} &= \beta VT - \delta I \\ \frac{dV}{dt} &= pI - cV\end{aligned}$$

ここで、 T は未感染細胞、 I は感染細胞、 V は血漿中のウイルスの密度を表している時刻 t の関数である。未感染細胞は一定量産出され、単位時間あたり d の割合で死滅する。また、感染率 β でウイルスの感染を受け、感染細胞に変化する。感染細胞は、単位時間あたり、 δ の割合で死亡する。これは肝炎では主として細胞性免疫により、その他のウイルス感染症の多くではウイルスによる。ウイルスは感染細胞が破壊されて死滅するときに血漿中に放出され、単位時間あたり c の割合で抗体に中和される。

この微分方程式は、常に次の平衡点 P_* =

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

(T_*, I_*, V_*) を持つ. ここで,

$$T_* = \frac{s}{d}, \quad I_* = 0, \quad V_* = 0$$

である. これは, ウイルスが存在しない健康状態を表している. この平衡点は, $sp\beta < cd\delta$ のときに安定であることはすぐにわかる. さらに, もうすこし厳しい条件のもとで, 大域安定であることも日高によって示されている.

さらに, $sp\beta > cd\delta$ であるともう一つの平衡点 $P_0 = (T_0, I_0, V_0)$ があり, 次の式で与えられる.

$$T_0 = \frac{cd}{p\beta}, \quad I_0 = \frac{c}{p}V_0, \quad V_0 = \frac{sp}{cd} - \frac{d}{\beta}$$

これは, ウイルス量, 感染細胞の量が正であるので, 病気が定着している平衡状態を表す. この平衡状態は, 存在する限り安定である.

基礎ウイルス再生産量 $R_0 = \frac{sp\beta}{cd\delta}$ が 1 より小さいときと大きいときでシステムの様相が激変し, 方程式の方では分岐が起こっている.

これは簡単ではあるがよくできた方程式である. 慢性肝炎などの長い時間スケールのダイナミックスを記述するには無理があると思われるが, 短い時間スケール, さらに平衡点からあまり離れない状態の記述にはかなり有効であると思われる. また, この方程式の解 (full solution) を解析的に書き下すことはできないが, 極めて短い時間スケールなどである変数を一定とみなすことができると近似解の解析的表示が可能となり, それによってパラメータの推定を行うことができる.

3 エイズ

HIV (Human Immunodeficiency Virus, ヒト免疫不全ウイルス) に感染してからの体内のウイルス量等に関する数理モデルは, 既に多数の研究がある ([7]). このセクションでは, セクション 2 で述べた基本モデルを基にした仕事, [6], [5] を中心に紹介する.

HIV は, 主にヘルパー T 細胞に感染する. HIV はターゲット細胞に侵入すると, ターゲット細胞内にウイルス RNA と, 3 種類の酵素 (逆転写酵素, インテグラーゼ, プロテアーゼ) を細胞内に侵入させる. 侵入したウイルス RNA と逆転写酵素によって, ウイルス DNA が作られる. これが, インテグラーゼによって宿主細胞の DNA に組み込まれる. これによって, 宿主細胞はウイルスの RNA とタンパク質を生産する. 更にプロテアーゼによってウイルスのタンパク質が完成する. 完成したウイルスタンパクとウイルス RNA を含むウイルス粒子が宿主細胞か

ら血漿中に放出され, このウイルス粒子が他のターゲット細胞に感染する ([7], [9]).

T, T^*, V をそれぞれ, 未感染のターゲット細胞数, 感染細胞数, 血漿中のウイルス濃度とすると, セクション 2 で述べたように, これらの量は

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

$$\frac{dT^*}{dt} = kVT - \delta T^*, \quad (2)$$

$$\frac{dV}{dt} = N\delta T^* - cV, \quad (3)$$

をみたと考えられる. ここで, s は胸腺などで生産される新しいターゲットセルの生産率, d は未感染細胞の死亡率, k は感染率, δ は感染細胞の死亡率, N は感染細胞ひとつあたりに生産するウイルス濃度, c はウイルスの死亡率である.

3.1 プロテアーゼ阻害剤による治療のモデル

[6] では, 慢性期にある患者にプロテアーゼ阻害剤リトナビルを投与後の状態を, 微分方程式系を用いて解析している. プロテアーゼは, ウイルス複製の過程で出来たペプチド鎖からウイルスのタンパク質を完成させる酵素である. これが阻害されると, 新しく血中に放出されるウイルスは感染する能力がなくなると考えられる. V_I, V_{NI} をそれぞれ, 血漿中の感染力のあるウイルス濃度と感染力のないウイルスの濃度とする. もしも, プロテアーゼ阻害剤が完全に効いたとすると, もはや感染力のあるウイルスは生産されなくなり, 以下の方程式が成り立つ:

$$\frac{dT^*}{dt} = kV_I T - \delta T^*, \quad (4)$$

$$\frac{dV_I}{dt} = -cV_I, \quad (5)$$

$$\frac{dV_{NI}}{dt} = N\delta T^* - cV_{NI}. \quad (6)$$

ここで, 治療開始の前は, 疑似平衡状態 (quasi-steady state) にあるとする. すると, この状態においては, それぞれの量 $T = T_0, T^* = T_0^*, V = V_0$ は変動せずに, 式 (2), (3) の値を 0 にする. こうして得られたふたつの式から

$$T_0^* = \frac{cV_0}{N\delta}, \quad (7)$$

$$c = NkT_0 \quad (8)$$

を得ることが出来る.

更に, 治療開始から 1 週間は T は変化せずに値 T_0 をとるとすると, (4) は,

$$\frac{dT^*}{dt} = kV_I T_0 - \delta T^* \quad (9)$$

となり、方程式系 (9), (5), (6) は、初期値を $T^* = T_0^*$, $V_{I0} = V_0$, $V_{NI0} = 0$ として、以下に述べるように解析的に解くことが出来る。

方程式 (5) と初期条件 $V_I(0) = V_0$ より、

$$V_I(t) = V_0 e^{-ct}. \quad (10)$$

式 (10) を式 (9) に代入して、得られる微分方程式を、初期条件 $T^*(0) = T_0^*$ のもとで解くと、

$$T^*(t) = A e^{-ct} + (T_0^* - A) e^{-\delta t}. \quad (11)$$

ただし

$$A = \frac{kT_0V_0}{\delta - c}. \quad (12)$$

更に、(11) を (6) に代入して得られた方程式を初期条件 $V_{NI}(0) = 0$ のもとで解くと、

$$V_{NI}(t) = N\delta A t e^{-ct} + \frac{T_0^* - A}{c - \delta} (e^{-\delta t} - e^{-ct}). \quad (13)$$

ここで、(8) より、(12) は、

$$A = \frac{cV_0}{N(\delta - c)} \quad (14)$$

となり、この式と (7), (8) より、

$$T_0^* - A = \frac{c^2V_0}{N\delta(c - \delta)} \quad (15)$$

を得る。(14), (15) を用いると、(13) は

$$V_{NI}(t) = \frac{\delta cV_0}{\delta - c} t e^{-ct} + \frac{c^2V_0}{N\delta(c - \delta)} (e^{-\delta t} - e^{-ct}) \quad (16)$$

となる。

以上より、血漿中のウイルス濃度 $V = V_I + V_{NI}$ は、

$$V(t) = V_0 e^{-ct} + \frac{cV_0}{c - \delta} \left\{ \frac{c}{c - \delta} (e^{-\delta t} - e^{-ct}) - \delta t e^{-ct} \right\} \quad (17)$$

となる。[6] は、この式と臨床データを基に c と δ を非線形回帰で推定した。その平均値は $c = 3.07[\text{day}^{-1}]$, $\delta = 0.49[\text{day}^{-1}]$ となる。これより、血漿中のウイルスの半減期 $(\log 2)/c$ はほぼ 0.23 日、感染細胞の半減期 $(\log 2)/\delta$ はほぼ 1.41 日であることがわかる。この平均値を用いてウイルス量をグラフにしたものが、Fig. 1 である ($V_0 = 216 \times 10^3$ とした)。

また、慢性期では血漿中のウイルス量はほぼ一定であり、式 (3) において、 $dV/dt = 0$ とみなせる。これより $N\delta T_0^* = cV_0$ がウイルス生産量であり、これは c と V_0 がわかれば求められる ([1], [7])。ここで得られた c を用いると、慢性期の患者の体内では、一日あたりほぼ 10.3×10^9 個のウイルスが生産されている事がわかる。

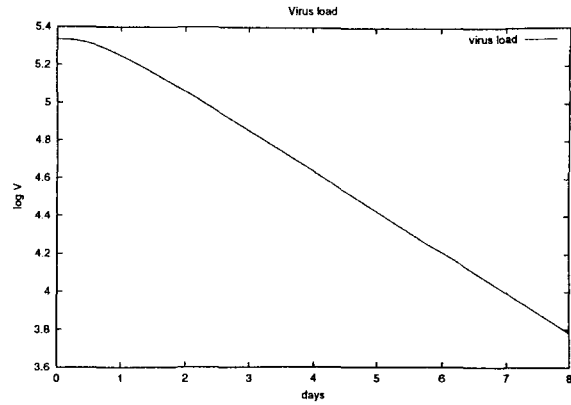


Fig.1 Theoretical values of virus load

3.2 多剤療法のモデル

次に、3 種類の抗 HIV 剤を併用した治療の数理モデルを紹介する。[5] は、プロテアーゼ阻害剤のネルフィナビル、逆転写酵素阻害剤のジドブジン、ラミブジンを投与した患者のウイルス量を数理モデルを用いて解析した。

セクション 3.1 で紹介した [6] では、治療開始後およそ 1 週間の様子を解析していたが、ここでは、治療開始後およそ 40 日間を解析している。

抗ウイルス剤を用いた治療中の患者の血漿中のウイルス量を、長期にわたって計測すると、ウイルス量の減少の变化が二つの相に分かれる (Fig. 2 の total virus load)。最初の 2 週間は急激にウイルス量が減少し (第 1 相)、その後ウイルス量は緩やかに減少していく (第 2 相)。このような減衰のしかたは、後述する C 型ウイルス性肝炎のウイルス量と似ているが、ここでは、そのダイナミクスは、異なるものとして論じられている。

[5] は、このような減衰の特徴には、潜在感染リンパ細胞 (latently infected lymphocyte) や、マクロファージのような感染細胞が長く生き残るような細胞が、関係しているとして解析をしている。

感染後も長く生き残る種類の細胞のうち、未感染のもの数を M 、感染しているもの数を M^* とする。また、 T を未感染ヘルパー T 細胞数、 T^* を生産感染 T 細胞 (productively infected T cell) 数、 L を潜在感染ヘルパー T 細胞数、 V を血漿中のウイルス濃度とすると、これらは以下の力学系の解になる：

$$\frac{dT^*}{dt} = kVT + aL - \delta T^*, \quad (18)$$

$$\frac{dL}{dt} = kfVT - \mu_L L, \quad (19)$$

$$\frac{dM^*}{dt} = k_M VM - \mu_M M^* \quad (20)$$

$$\frac{dV}{dt} = N\delta T^* + pM^* - cV \quad (21)$$

ここで, k は感染率, a は潜在感染細胞が活性化され生産感染細胞に変化する割合, δ は感染細胞の死亡率である. また, ウイルスとの接触により未感染ヘルパー T 細胞はそれぞれ k, kf の割合で, 生産感染細胞や潜在感染細胞になるものとする. また, μ_L は潜在感染細胞が壊れたり活性化されたりする割合, k_M, μ_M は長寿命細胞の感染率と死亡率, N は感染細胞ひとつあたりに生産するウイルス濃度, p は長寿命感染細胞のウイルス生産率, c はウイルスの死亡率である.

今, 治療開始前には疑似平衡状態 (quasi-steady state) にあるとすると, この状態においては, それぞれの量 $T = T_0, T^* = T_0^*, L = L_0, M^* = M_0^*, V = V_0$ は, 式 (19), (18), (21) の値を 0 にする. これより,

$$L_0 = \frac{kfV_0T_0}{\mu_L}, \quad (22)$$

$$T_0^* = \frac{kV_0T_0 + aL_0}{\delta}, \quad (23)$$

$$M_0^* = \frac{cV_0 - N\delta T_0^*}{p}. \quad (24)$$

ここで, 逆転写酵素阻害剤の働きについて考える, ウイルスの RNA がターゲット細胞に入っても, 逆転写が妨げられると, ウイルス DNA を複製することができない. この状態においては, ウイルスの遺伝子は感染細胞の DNA に組み込まれず, ウイルス RNA は退化してしまう. このことから, 逆転写酵素は, ウイルスの感染をブロックするものと考えることができる [7].

以上より, プロテアーゼ阻害剤と逆転写酵素阻害剤が完全に効いたものとする, ウイルスは新たに感染できなくなる. このとき, (18) から (21) は

$$\frac{dT^*}{dt} = aL - \delta T^*, \quad (25)$$

$$\frac{dL}{dt} = -\mu_L L, \quad (26)$$

$$\frac{dM^*}{dt} = -\mu_M M^* \quad (27)$$

$$\frac{dV}{dt} = N\delta T^* + pM^* - cV \quad (28)$$

となり, この方程式は解析的に解く事ができる.

(26), (27) より

$$L(t) = L_0 e^{-\mu_L t}, \quad (29)$$

$$M^*(t) = M_0^* e^{-\mu_M t}. \quad (30)$$

(29) を (25) に代入して得られる方程式を, 初期条件 $T^*(0) = T_0^*$ のもとで解くと,

$$T^*(t) = \frac{aL_0}{\delta - \mu_L} e^{-\mu_L t} + \left(T_0^* - \frac{aL_0}{\delta - \mu_L} \right) e^{-\delta t} \quad (31)$$

を得る. また, (31) と (30) を (28) に代入した方程式を, 初期条件 $V(0) = V_0$ のもとで解くと,

$$V(t) = B_1 e^{-\delta t} + B_2 e^{-\mu_L t} + B_3 e^{-\mu_M t} + (V_0 - B_1 - B_2 - B_3) e^{-ct} \quad (32)$$

$$B_1 = \frac{N\delta}{c - \delta} \left(T_0^* - \frac{aL_0}{\delta - \mu_L} \right) \quad (33)$$

$$B_2 = \frac{N\delta a L_0}{(\delta - \mu_L)(c - \mu_L)} \quad (34)$$

$$B_3 = \frac{pM_0^*}{c - \mu_M} \quad (35)$$

ここで, (22), (23), (24) を用いると, B_1, B_2, B_3 は,

$$B_1 = \frac{NkT_0V_0}{c - \delta} \left(1 - \frac{af}{\delta - \mu_L} \right), \quad (36)$$

$$B_2 = \frac{N\delta a k f V_0 T_0}{(\delta - \mu_L)(c - \mu_L)\mu_L}, \quad (37)$$

$$B_3 = V_0 \cdot \frac{c - NkT_0(1 - \frac{af}{\mu_L})}{c - \mu_M} \quad (p \neq 0) \quad (38)$$

となる.

また, 感染している T 細胞の数 $I(t) = T^*(t) + L(t)$ は, (31), (29), (22), (23) より,

$$I(t) = C_1 e^{-\delta t} + C_2 e^{-\mu_L t} \quad (39)$$

$$C_1 = \frac{kV_0T_0}{\delta} \left(1 - \frac{af}{\delta - \mu_L} \right) \quad (40)$$

$$C_2 = \frac{kfV_0T_0}{\mu_L} \left(1 + \frac{a}{\delta - \mu_L} \right) \quad (41)$$

となる.

[5] は (32), (36), (37), (38), (39), (40), (41) を臨床データ等に合わせるようにパラメータを決定した.

Fig. 2 は, [5] の平均値を基に, 血漿中のウイルス量 $V(t)$ と, そのうち生産感染 T 細胞と潜在感染 T 細胞が寄与する部分 $B_1 e^{-\delta t} + B_2 e^{-\mu_L t}$, そして長寿命感染細胞が寄与する部分 $B_3 e^{-\mu_M t}$ をグラフにしたものである.

ここで用いた値は,

$$c = 3.0$$

$$T_0 = 212$$

$$V_0 = 205896$$

$$\begin{aligned}\delta &= 0.70 \\ \mu_M &= 0.066 \\ \mu_L &= 0.098 \\ \delta_L &= 0.012 \\ \frac{T_0^*}{L_0} &= 15.9 \\ \frac{pM_0^*}{cV_0} &= 0.04\end{aligned}$$

である。

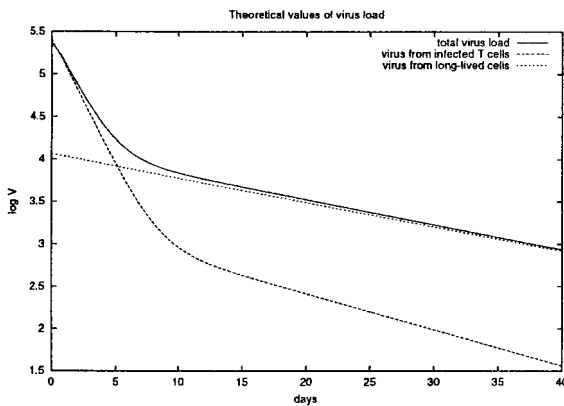


Fig.2 Theoretical values of virus load

$V(t)$ のグラフを $B_3 e^{-\mu_M t}$ を比較する事により、第 2 相においては、主に長寿命感染細胞がウイルス量に影響を与えていることがわかる。

4 C 型肝炎

この章は、主として [3] の内容のレビューである。

この論文では基本数理モデルと連動した臨床実験を用いて、インターフェロンの C 型肝炎に対する薬効の判定、さらには、巧みな方法でインターフェロン療法の成否を判断する基準となる患者の免疫力に対応するパラメータの推定などを行っており、注目し値する論文である。

この論文の前の [8] においては、インターフェロンの効果は主として HCV 肝細胞への感染をブロックするものであるという仮説が立てられ、それに基づいて研究が行われていた。しかし、この論文の直前にかかれた本論文の共著者である Lam たちによる [2] においては、むしろインターフェロンの効果は、HIV の増殖をブロックすることにあるのではないかという仮説が立てられたが、そこでは臨床実験の患者の数が十分ではなかった。本論文はこの継承である。

本論文においては、慢性でほぼ感染がほぼ定常状態にあると思われる多くの患者を無作為に 3 つの集団に分け、インターフェロンアルファをを一日あたり、

5mIU, 10mIU, 15mIU それぞれ投与し、最初の 2 日間は数時間おき、2 日目以降 1 4 日までは 1 日 1 回血清中の HIV RNA の測定を行った。

各患者のデータによれば、インターフェロン投与開始後しばらく効果が出るまでに 8 時間程度の時間遅れがある。これは、インターフェロンが肝細胞に入り込むための時間であると思われる。そのあと、血清中の HCV RNA 量は急激に減少して停留し、そのあとは緩やかに減少していき、二相的な減衰が観測される。もし、インターフェロンの効果が主として感染をブロックするものでありウイルスの増殖をブロックする効果が顕著でないとすると、この現象は説明できない。停留したときの HIV RNA 量の初期値に対する割合は、インターフェロンの投与量と関係があり、5mIU のときは、大体 25%、10mIU, 15mIU のときは、大体 5% と観測された。第一相の減衰の指数的傾きは ALT(アラニンアミノトランスフェラーゼ) レベルの初期値に相関していなかったが、第二相の指数的減衰の傾きは、ALT の初期値と正の相関が、HCV RNA 量の初期値とは負の相関が認められている。これは、第二相が細胞性免疫に関係していることを示している。

データと比較してインターフェロンの効果を調べるために、基本数理モデルに係数をつけ加えた次の微分方程式を考える。

$$\begin{aligned}\frac{dT}{dt} &= s - dT - (1 - \eta)\beta VT \\ \frac{dI}{dt} &= (1 - \eta)\beta VT - \delta I \\ \frac{dV}{dt} &= (1 - \varepsilon)pI - cV\end{aligned}$$

$0 \leq \varepsilon \leq 1$ と $0 \leq \eta \leq 1$ は、それぞれインターフェロンのウイルス増殖ブロック率と、肝細胞への感染ブロック率を表す定数である。

治療を開始する前の患者の HCV RNA 量すなわち V はほぼ一定であることが観測されているので、 T, I の値もほぼ一定となり、患者は病気を表す平衡状態にほぼあるものと思われる。そこで、治療を開始した時点の各変数の初期値は、平衡状態の条件より計算される。すなわち、セクション 2 と同様に、

$$T_0 = \frac{c\delta}{p\beta}, \quad I_0 = \frac{c}{p}V_0, \quad V_0 = \frac{sp}{c\delta} - \frac{d}{\beta}$$

とする。

最初に、解の大雑把な挙動を観察するため、現実に完全には合わないがほぼ妥当と思われるパラメータを設定してルンゲ・クッタ法による数値計算をおこなってみた。計算は、Linux 上の gcc で行った。次がグラフである。パラメータはつぎのように考え

た. $V_0 = 9.0 \times 10^6/ml$ は, 観測値である. また, $c = 6.2/day$, $\delta = 0.24/day$ は, 本論文のデータにおける平均値である. δ の最小値 0.04 は, 細胞性免疫が非常に少なく, 感染細胞もかなり自然に死んでいる状態を表すと考えられ, d は 0.04 より小さいと思われるので, $d = 0.02$ あたりに設定する. 非感染細胞の量は, 10^{12} ぐらいと見積もられる. また, V_0 は平衡状態で $s = T_0(\beta V_0 + d)$ であり, さらに, R_0 は治療前は 1 より大きく, 治療中は 1 より小さくなければならないことなどより, $s = 4.7 \times 10^{10}$ ぐらい, $\beta = 3.0 \times 10^{-9}$, $p = 2.9 \times 10^{-4}$ とおくことが妥当と思われる.

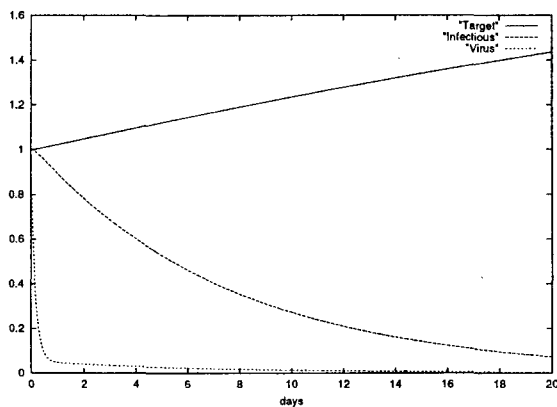


Fig.3 Values of virus, Infectious cells and Target cells

これをみると, ウイルス, 感染細胞, 非感染細胞の順に, 短い時間スケールにしたがっていることがわかり, 論文中の解析が正当化される.

論文中の解析にうつる. 最初のウイルス RNA 量の減少は急激かつ短時間で, 感染細胞の推定される半減期よりもかなり短いので, この間感染細胞の量が一定であるとして 3 番目の方程式を近似する.

$$\frac{dV}{dt} = (1 - \varepsilon) \frac{c}{v} V_0 - cV$$

これは容易に解け, $V(t)$ は次の式で表される.

$$V(t) = V_0(1 - \varepsilon + \varepsilon \exp(-c(t - t_0))) \quad (t \geq t_0)$$

t_0 はインターフェロン効果の遅れ時間である. この式によって, パラメータ t_0 , c と ε をデータから推定することができる. t_0 は大体 8.7 である. ε は 5mIU の投与のときは, 約 0.75, 10mIU, 15mIU のときには 0.95 ぐらいと推定される. 一方, c の値は, インターフェロン投与量と相関がないことがわかっている. なお, 定常状態のウイルス増殖率は排除率と同じでなければならないので, この式から一日あたりの

HIV 増殖数は, 1.3×10^{12} と推定され, HIV, HBV の場合と比較してもずいぶん多い.

つぎに δ の推定を行う. 2 日目を過ぎると感染細胞の量が一定と仮定することはできないが, 非感染細胞の入れ替わりは感染細胞よりも緩やかであると考えられ, 1 4 日ぐらいの間は, T はほぼ一定であるとしても問題ないと思われるので, 2, 3 番目の方程式に, $T = T_0$ を代入すると, 次のように線形方程式になる.

$$\begin{aligned} \frac{dI}{dt} &= (1 - \eta)\beta T_0 V - \delta I \\ \frac{dV}{dt} &= (1 - \varepsilon)pI - cV \end{aligned}$$

この線形方程式を解くと解は次のようになる.

$$\begin{aligned} V(t) &= V_0(A \exp[-\lambda_1(t - t_0)] \\ &\quad + (1 - A) \exp[-\lambda_2(t - t_0)]) \quad t > t_0 \\ \lambda_{1,2} &= \frac{1}{2} \{ (c + \delta) \pm \\ &\quad \sqrt{(c + \delta)^2 + 4(\varepsilon + \eta(1 - \varepsilon))c\delta} \} \\ A &= (\varepsilon c - \lambda_2) / (\lambda_1 - \lambda_2) \end{aligned}$$

となる. 感染阻害効果はとりあえず無いものとして $\eta = 0$ とおき, この解の形を使って非線型回帰解析を行って著者は δ の推定を行っている. ただし, 上の推定によって正当化される δ が c よりかなり小さいという仮定のもとでは, ほぼ,

$$\lambda_1 \simeq c, \quad \lambda_2 \simeq (\varepsilon + \eta(1 - \varepsilon))\delta, \quad A \simeq \varepsilon$$

と簡単にかくことができる. 最後の値を代入した $V(t)$ の式は, 患者の HIV RNA データの二相的な減衰を, 二つの異なる時間スケールの存在として, 極めて明解に示している. また, 第二相における $V(t)$ の減衰から δ の概数を推定することも容易である. 実際には $\eta = 0$ かどうかは判然としないのだが, ε が 1 に近いと, η の値は δ の推定にあまり影響を与えないことも上の式からわかる.

推定された δ の値は, $\delta = 0.14 \pm 0.13$ であり, 半減期に換算すると 70 日から 1.7 日ぐらいと非常にばらつきが大きい. これは患者の細胞性免疫力のばらつきに対応するものと思われる. インターフェロン治療開始後 2 週間の減衰 (δ の値) と, 3 ヶ月後の HCV RNA 量の間には強い (この場合は負の) 相関がある. このことはインターフェロン治療でウイルスを根絶しようとするれば, 患者の細胞性免疫が十分に強いことが必要であることを示している. したがって, 治療を行うに際して, できれば患者に対して δ の値を推定しておくことは有益である. また, δ の値と治療前

の血清中のウイルス量には正の相関があることが示されており、ウイルス量がインターフェロン治療の可否の鍵とされることの一つの根拠を与えている。

インターフェロンはサイトカインの一種であり、生体に対するさまざまな効果をもっている。ウイルスの増殖・放出のブロック、肝細胞への感染のブロック以外に、免疫を刺激してウイルスの中和率をあげることも、またウイルスを死滅させることなどがあげられているが、これらの効果は治療をさらに継続すると重要になってくるものと思われ、これらの効果の定量的解析は今後の課題であると思われる。

また、この論文における解析は比較的短い時間におけるダイナミクスをとりあつかったものであり、ウイルスの変移、生体における免疫の変化等を考慮に入れる必要はない。しかし、ある程度長期にわたる慢性 C 型肝炎などの挙動を調べようとすると、もう少し複雑なモデルが必要となり、こちらも今後の課題である。

5 B 型肝炎

このセクションは、主として、[4] の内容のレビューであるが、C 型の場合 [3] との違いを主に、簡単にのべる。ただし、こちらの方が先に行われた研究である。

B 型肝炎に関しては、インターフェロンは C 型の場合と違ってウイルスを根絶する効果がないのでそれほど使われない。一方、ラミブジンという薬が極めて有効であることが知られている。この薬はもともと HIV に対して使われていたもので、ウイルスの逆転写を抑制する効果を持つが、ウイルスを死滅させる効果はない。その結果、使用を中止すると多くの場合速やかにウイルス量が回復してしまうことが知られており、運が悪いと急激な感染に対して細胞性免疫も急速に起こり、肝不全を起こして死亡するケースもある。ウイルスを根絶させようとするれば、ラミブジンで十分ウイルス量を下げてその後何らかの免疫療法を用いて感染細胞を破壊するしかない。それができない場合はラミブジンをずっと使いつづけることになる。

本論文においても、HCV の場合と同じ基本数理モデルを用いており、基本的に同じ筋道で議論を行っているが、感染細胞の減衰率の推定の部分が異なっている。ラミブジン投与開始後の速やかな血中 HBV DNA 量の減衰から HBV の減衰率を推定するのは同じである。HCV の場合より減衰率は少し小さく、0.67 と推定されている。これより、大体半減期はほぼ 1 日であることがわかる。患者の血液中の HBV 量は大体 10^{11} 個程度であり、この半数ぐらいが 1 日に入れ替

わっていることも、推定できる。

感染細胞の減衰率の方は、ラミブジン投与終了後のリバウンドの割合を用いて推定している。著者たちはラミブジンが HBV の細胞への新規感染をブロックする効果もあるのではないかとしてラミブジン投与中は感染細胞が指数関数的に減衰するという仮説を設けている。これは定かではないが、たとえ感染しても、逆転写をブロックされてしまうと細胞中で増殖できないので、ほとんど感染しないものとみなすことができるともいわれているので、数理的にはこの仮説は妥当である。このやりかたで、減衰率は 0.043 ぐらいと推定される。

C 型肝炎の場合と同じく、治療によってウイルスの根絶が可能であるか否かは患者の免疫力による場所が大であり、これは感染細胞の減衰率ではかることができる。したがってこれを推定することが最も重要な問題であるから、血液中の HBeAg (HBV 抗原) の変化からも感染細胞の減衰率を推定している。ラミブジンは HBeAg の合成と合成と分泌に影響を与えないので、これは前と独立な推定であるが、こちらによると減衰率は 0.053 程度になり、ほぼ同じ値を与えているのは、興味深い。

本論文ではラミブジン治療中の短期のダイナミクスしか扱っていないが、B 型慢性肝炎については、病気の増悪を繰り返す活動的慢性肝炎の状態が知られており、長期のダイナミクスを扱う数理モデルによりこの要因を解明することも今後の課題であり、その場合は免疫そのものを変数にする必要があると思われる。

参考文献

- [1] D. D. Ho et al., Rapid turnover of plasma virion and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection, *Nature* 373 (1995), 123-127
- [2] N. Lam et al. Dose-Dependent Acute Clearance of Hepatitis C Genotype I Virus With Interferon Alpha, *Hepatology* 226(1997), 226-231
- [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. Viral dynamics in hepatitis B virus infection, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93(1996), 4398-4402
- [5] A.S. Perelson et al, Decay characteristics of

- HIV-1-infected compartments during combination therapy, *Nature* 387 (1997), 188-191
- [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] A. S. Perelson and P. W. Nelson, Mathematical analysis of HIV-1 dynamics in vivo, *SIAM Review* 41 (1999), 3-44
- [8] S. Zeuzem et al. Effect of Interferon Alpha on the Dynamics of Hepatitis C Virus Turnover *In Vivo*, *Hepatology* 223(1996), 366-371
- [9] J. G. パートレット and R. D. ムーア, 発病を防ぐ最新療法, 日系サイエンス 1998年10月号, 26-38