

行政院國家科學委員會專題研究計畫 期末報告

於不同治療下慢性 B 型肝炎病程發展數學模型與模擬(第 2 年)

計畫類別：個別型
計畫編號：NSC 99-2221-E-004-002-MY2
執行期間：100 年 08 月 01 日至 101 年 08 月 31 日
執行單位：國立政治大學應用數學學系

計畫主持人：陳政輝

計畫參與人員：碩士級-專任助理人員：胡介國
碩士班研究生-兼任助理人員：郭雅慧
碩士班研究生-兼任助理人員：陳政芳

報告附件：出席國際會議研究心得報告及發表論文

公開資訊：本計畫可公開查詢

中華民國 101 年 11 月 29 日

中文摘要： 根據統計，臺灣地區的慢性 B 型肝炎約有超過三百萬的帶原者。隨著病程進展，將來可能發展為肝硬化或肝癌，不但嚴重影響國人健康，也造成健保的沉重負擔。

在慢性 B 型肝炎的防範與治療工作中，對病程發展之瞭解扮演相當重要的角色。分析病程於不同治療下之發展，可用於檢視治療之有效性。然而，台灣此類研究多從醫學或公共衛生角度出發，較少探討如何由數學模型角度著手，研究在不同治療下，患者病況之變化，探討治療效益，分析最佳之治療策略。

本計畫由 B 型肝炎之動態數學模型出發，考量患者在藥物介入治療下，病況改變所得之效益，尤其利用嚴謹數學分析，解答最佳治療問題，並探索如何改進與採用更精確之模型，使模型及相關分析結果與臨床觀察更相符，藉以幫助發展更有效之治療策略。

中文關鍵詞： B 型肝炎， 治療模型

英文摘要：

英文關鍵詞：

行政院國家科學委員會補助專題研究計畫成果報告

於不同治療下慢性 B 型肝炎病程發展數學模型與模擬
(Mathematical Modeling and Simulation on Progression of Chronic
Hepatitis B Virus Infection under Various Treatments)

計畫類別：個別型計畫 整合型計畫
計畫編號：NSC 99-2221-E-004-002-MY2
執行期間：99 年 8 月 1 日至 101 年 8 月 31 日

計畫主持人：陳政輝
計畫參與人員：郭雅慧、胡介國、陳玫芳

執行單位：政治大學應用數學系

行政院國家科學委員會專題研究計畫期中報告

於不同治療下慢性 B 型肝炎病程發展數學模型與模擬 (Mathematical Modeling and Simulation on Progression of Chronic Hepatitis B Virus Infection under Various Treatments)

計畫編號：NSC 99-2221-E-004 -002-MY2

執行期限：99 年 8 月 1 日至 101 年 8 月 31 日

主持人：陳政輝 國立政治大學應用數學系

計畫參與人員：郭雅慧、胡介國、陳玫芳 國立政治大學應用數學系

一、中文摘要

根據統計，臺灣地區的慢性 B 型肝炎約有超過三百萬的帶原者。隨著病程進展，將來可能發展為肝硬化或肝癌，不但嚴重影響國人健康，也造成健保的沉重負擔。

在慢性 B 型肝炎的防範與治療工作中，對病程發展之瞭解扮演相當重要的角色。分析病程於不同治療下之發展，可用於檢視治療之有效性。然而，台灣此類研究多從醫學或公共衛生角度出發，較少探討如何由數學模型角度著手，研究在不同治療下，患者病況之變化，探討治療效益，分析最佳之治療策略。

本計畫由 B 型肝炎之動態數學模型出發，考量患者在藥物介入治療下，病況改變所得之效益，尤其利用嚴謹數學分析，解答最佳治療問題，並探索如何改進與採用更精確之模型，使模型及相關分析結果與臨床觀察更相符，藉以幫助發展更有效之治療策略。

關鍵詞：B 型肝炎、治療模型。

Abstract

According to statistics, there are more than

3 million chronic HBV carriers in Taiwan. Chronic HBV could lead to liver cirrhosis or hepatocellular carcinoma. It greatly threatens people's lives and henceforth is one important issue in public health.

Understanding the progression of hepatitis B virus infection is of fundamental importance in its prevention and treatments. Especially, analysis on its progression dynamics under various treatment policies provides a method to investigate the efficacies of these policies. However, in Taiwan, this issue is usually studied based on methods of public health or clinical studies. Little is addressed to evaluate the treatment efficacy and optimality with mathematical modeling approaches.

In this project, we study the mathematical models of hepatitis B virus infection. Our focus is to consider the dynamics under drug interventions and the induced treatment efficacies. Especially, we analyze the optimal treatment policy based on rigorous mathematical analysis. Furthermore, we explore how the model should be improved such that the conclusions drawn from the modeling approach can better match observations from clinic studies. This will be helpful for the developments of better treatment methods in the future.

Keywords: Hepatitis B Virus Infection, Treatment Models.

二、研究目的

根據統計，臺灣地區約有超過三百萬的慢性 B 型肝炎帶原者。亦即每五人中，就有一人是 B 型肝炎帶原者[1]。研究指出，隨著病程進展，將來可能發展為肝硬化或肝癌[2][3]，不但嚴重影響國人健康，也造成健保的沉重負擔。因此，慢性 B 型肝炎的防範與治療為臺灣醫學衛生領域一重要課題。

慢性 B 型肝炎感染與病程發展是一個非常複雜的過程，它涉及到病毒、肝細胞和宿主的免疫反應彼此之間的相互作用[2][3]。在亞洲地區(如臺灣)，常是由母子垂直感染，其病程可分為三階段：免疫耐受期 (immune tolerance phase)、免疫廓清期 (immune clearance phase) 和殘餘期 (residual phase)[2][3][4][5]，以下我們根據[2][3]，簡短介紹上述三個階段。更詳細的討論和介紹，可參考文獻[2]-[21]。

第一階段免疫耐受期常見於兒童，青少年和年輕成年人 [3]。在此階段，患者通常血清中 HBV-DNA 數量多，e-抗原陽性 (HBeAg positive)，alanine aminotransferase (ALT) 正常，輕微的肝臟損害或無症狀[2][3]，根據亞太 B 型肝炎治療指引建議，於此階段通常不需要以藥物介入治療[22]。

由於目前尚不可知的原因，免疫耐受的狀態被打破，患者的 ALT 會一波又一波升高，此時病患進入免疫廓清期[2]。ALT 上升代表病患免疫反應積極地清除 B 型肝炎病毒，血清中 HBV-DNA 會減少，然而，清除 B 型肝炎病毒的過程中，也導致了廣泛的肝細胞損害[2][3]。

肝臟損害程度可以很嚴重，可能導致肝硬化 (cirrhosis) 或肝癌 (Hepatocellular

carcinoma, HCC)。然而，許多患者將經歷 HBeAg 血清轉換 (HBeAg seroconversion) [2][3]。其後，雖然有些病人可能罹患肝癌，但多數病患會進入持續緩解 (sustained remission) 而成為不活動帶原者 (inactive carrier) [2][3]。此時，患者進入第三階段殘餘期。每年，約 1% 病患有自發的 B 肝表面抗原 (HBsAg seroclearance) [2][3]。如果沒有併發感染 (concurrent infection) 或先前之肝硬化，這通常會導致良好的長期結果。於 HBeAg 血清轉換後，大約 1-4% 的病人可能 HBeAg 轉陰性後再次轉為陽性 (reversion)，此一現象可視為患者變相地重回第二階段。此外，更大一部分的病人可能由於病毒突變(大多發生於前核區)，出現 HBeAg 陰性之慢性 B 型肝炎，其 HBV-DNA 仍多且 ALT 升高之肝炎復發[2][3]。

由上述介紹可知，當進入免疫廓清期時，如 HBV-DNA 持續處於數量多的狀態，引發免疫反應積極地清除 B 型肝炎病毒 (ALT 上升)，將導致肝細胞損害。因此，有必要考慮以藥物介入治療 [22]，以避免進入病程後期時之肝硬化或肝癌。在考量或研究以藥物介入治療之效益時，可先以數學模型，作學理上之探討，以便預測或分析於不同治療下，患者可能之健康狀態，更可藉此探討較佳之用藥模式，再配合臨床實驗與資料收集，以設計較佳之治療方法。此外，數學模型可協助解答部份臨床實驗無法回答之問題。舉例而言，當 B 型肝炎以抗病毒藥物治療時，其停藥時間為一重要問題。由於 B 型肝炎患者體內病毒量須以儀器檢測，而此檢測能力有其極限，當患者檢測不出病毒時，不全然確定體內已不含病毒可停藥，若冒然停藥有復發之風險。然而，持續不斷用藥又有引發抗藥性之風險[22]。國外學者即利用數學模型推估用藥後，體內病毒殘餘量如何隨時間變化，並以此推估停藥時間 [3]。目前，

關於B型肝炎治療指引對HBeAg 陽性與HBeAg 陰性患者以拉脈優錠 (Lamivudine) 治療之停藥時間即參考此研究配合臨床實驗數據所建議。

本計畫由B型肝炎之動態數學模型出發，考量患者在藥物介入治療下，病況改變所得之效益，尤其利用嚴謹數學分析，解答最佳治療問題，並探索如何改進與採用更精確之模型，使模型及相關分析結果與臨床觀察更相符，藉以幫助發展更有效之治療策略。

三、文獻探討

於本研究中，由於我們利用動態模型描述並研究於不同治療下，患者健康狀態之變化，求取最佳之用藥模式。因此，於本節中，我們首先提供 B 型肝炎動態模型相關文獻，其後，提供解答最佳用藥模式方法相關文獻。為求此報告之完整性，以下提供之文獻中，除於此研究採用之模型與方法外，相關模型與方法亦一併考慮，以供未來進一步研究參考。

(1) B 型肝炎動態模型文獻

B 型肝炎動態模型早期是由現任哈佛大學教授 Nowak 與合作者於 1996 和 1997 年在美國國家科學院期刊(Proceedings of the National Academy of Sciences, U.S.A.) 提出之兩篇著名論文 "Virus dynamics in hepatitis B virus infection" 和 "Virus dynamics and drug therapy" 所描述 [23][24]。文中討論 B 型肝炎病毒於體內與患者細胞之互動，希望以此探討病毒於體內族群之變化，免疫系統可能扮演之角色及治療等相關課題，並提供估計模型參數之方法。其後，學者 Perelson 與合作者觀察 B 型肝炎患者在治療下病毒數量複雜下降方式(含有 plateau 或 shoulder phase)，提供改良模型[25]。Perelson 其後與合作者利用進一步衍生之模型解釋急性 B 型肝炎感染[26]。Nowak 亦利用數學模型解釋 B 型肝炎在 HCC 發生扮演之角色[27]。學

者 Kuang 與合作者研究模型中之肝臟細胞增生率、肝臟細胞受病毒感染率與細胞受病毒感染後產生子代之時間遲滯等問題，提出改進模型，並進行模型穩態結構分析 [28]，關於模型細節可參考書籍 [29]。

(2) 最佳之用藥模式相關文獻

本研究中，患者細胞與病毒作用以動態方程表達，當患者處於不同治療下，所經歷之動態過程亦不相同，若給定一目標函數，用以表達患者所經歷動態過程之優劣程度，則解答如何以治療介入患者病程使療效最優，屬於最佳控制問題之範疇。於文獻中，解答此類問題之方法可分為兩大類：間接法 (indirect method) 與直接法 (direct method)[33]。於本研究中，我們採取間接法求解。簡而言之，間接法是利用數學中變分法 (calculus of variation) 之 Pontryagin's maximum principle，將最佳控制成立之條件以解析式表達，再根據所得之解析式，求取最佳解。文獻中關於此類求解方法，可參考 [30]。

而利用直接法求解之基本想法為將最佳控制問題轉換成對應之非線性最佳化問題，再予以求解。關於此類方法，可參考文獻 [31]，而非線性最佳化問題之求解，可參考文獻 [32]，關於間接法與直接法求解最佳控制問題，文獻 [33] 提供相當詳盡說明與參考。

四、研究方法

以下我們簡述當患者受到 B 型肝炎病毒感染時，描述患者肝臟細胞、受感染細胞與病毒作用之動態模型。

首先，考慮以下方程組：

$$\frac{dT}{dt} = r - dT(t) - \beta V(t)T(t)$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta V(t)T(t) - \delta I(t)$$

$$\frac{dV}{dt} = \rho I(t) - cV(t)$$

其中， $T(t)$ 表示患者正常肝臟細胞數量， $I(t)$ 為患者受病毒感染之肝臟細胞數目， $V(t)$ 為病毒數目， r 為正常肝臟細胞增生率， d 為正常肝臟細胞自然死亡比例常數， β 為正常肝臟細胞受病毒感染率， δ 為受病毒感染之肝臟細胞自然死亡比例常數， ρ 為受病毒感染之肝臟細胞產生病毒比例常數， c 為病毒自然死亡比例常數。在第一方程式中，正常肝臟細胞數量可因自然增生而增加或因自然死亡及受病毒感染轉為受感染細胞 I 而減少。在第二方程式中，受病毒感染之肝臟細胞數目 $I(t)$ 可因正常肝臟細胞受感染而增加或因自然死亡而減少。在第三方程式中，病毒數目 $V(t)$ 可因受感染肝臟細胞幫助病毒複製而增加或因自然死亡而減少。根據相關生物實驗，此模型各參數範圍已被推估 [23][24]。

當考慮以藥物介入治療時，上述模型可修改如以下方程組：

$$\frac{dT}{dt} = r - dT(t) - (1 - u_1)\beta V(t)T(t)$$

$$\frac{dI}{dt} = (1 - u_1)\beta V(t)T(t) - \delta I(t)$$

$$\frac{dV}{dt} = (1 - u_2)\rho I(t) - cV(t)$$

在第一方程式中之 u_1 為介於 0 與 1 之函數， $(1 - u_1)$ 代表因藥物介入而降低病毒感染肝臟細胞之能力，因此， u_1 越大代表肝臟細胞受病毒感染機率越低。在第二方程式中之 u_2 為介於 0 與 1 之函數， $(1 - u_2)$ 代表因藥物介入使病毒產生子代之能力降低，因此， u_2 越大代表病毒產生子代機率越低。於現今治療方式中，以此二途徑(抑制病毒感染肝臟細胞及抑制病毒產生子代)皆可有效治療或改善患者病況。

根據上述治療模型，我們考慮如何使用藥物介入患者肝臟細胞與肝炎病毒之交互過程，使藥物能達最佳治療效果。如前所述，此一問題可視為最佳控制問題解答 [30]。亦即，於給定之治療效益函數下 (performance index)，如何選擇函數 u_1 與 u_2 ，使效益函數最佳。假定我們以下列函數代表治療效益：

$$J(u_1, u_2) = \int_0^{t_f} [T - (A_1 u_1^2 + A_2 u_2^2)] dt$$

其中， t_f 為治療截止時間， $T(t)$ 表示患者正常肝臟細胞數量， A_1 與 A_2 為正常數用以表示藥物介入時可能引入之副作用。此問題(OPT_Treatment)可表之如下：

$$\text{maximize } J(u_1, u_2)$$

with respect to $(u_1, u_2) \in U$, where $U = \{(u_1, u_2) | u_i \text{ measurable, } a_i \leq u_i \leq b_i, t \in [0, t_f], \text{ for } i = 1, 2\}$.

由文獻中可知，此一問題可運用變分法(calculus of variation)之 Pontryagin's maximum principle 將最佳解之發生條件予以表達 [30]。令 $(u_1^*, u_2^*) \in U$ 為最佳解，亦即

$$\max_{(u_1, u_2) \in U} J(u_1, u_2) = J(u_1^*, u_2^*)$$

為求符號簡化，我們令 $T(t) = x_1(t)$ ， $I(t) = x_2(t)$ ， $V(t) = x_3(t)$ ，向量 $x(t) = (x_1(t), x_2(t), x_3(t))^T$ 此外，定義以下函數：

$$r(x, u) = x_1 - (A_1 u_1^2 + A_2 u_2^2)$$

$$f_1(x, u) = r - dx_1 - (1 - u_1)\beta x_1 x_3$$

$$f_2(x, u) = (1 - u_1)\beta x_1 x_3 - \delta x_2$$

$$f_3(x, u) = (1 - u_2)\beta x_2 - cx_3$$

又令 $P(t) = (P_1(t), P_2(t), P_3(t))$ ，定義函數 $H(x, P, u)$ 如下：

$$\begin{aligned} H(x, P, u) &= P(t) \cdot f^T(x, u) + r(x, u) \\ &= [P_1, P_2, P_3] \begin{bmatrix} r - dx_1 - (1 - u_1)\beta x_1 x_3 \\ (1 - u_1)\beta x_1 x_3 - \delta x_2 \\ (1 - u_2)\beta x_2 - cx_3 \end{bmatrix} \\ &\quad + x_1 - (A_1 u_1^2 + A_2 u_2^2). \end{aligned}$$

根據以上定義，此一問題之最佳解可表為以下條件：

$$(ODE) \quad \dot{x}^*(t) = \nabla_x H(x^*(t), P^*(t), u^*(t)).$$

$$(ADJ) \quad \dot{P}^*(t) = -\nabla_x H(x^*(t), P^*(t), u^*(t)).$$

(m)

$$H(x^*(t), P^*(t), u^*(t)) = \max_{u \in A} H(x^*, P^*, u)$$

$A = \{(u_1, u_2) \in R^2 \mid a_1 \leq u_1 \leq b_1, a_2 \leq u_2 \leq b_2\}$ ， $t \rightarrow H(x^*(t), P^*(t), \alpha^*(t))$ is a constant.

$$(T.) \quad P^*(t) = \nabla g(x^*(t)) = 0.$$

$$w_{11}(t)(b_1 - u_1) = 0.$$

$$w_{12}(t)(u_1 - a_1) = 0.$$

$$w_{21}(t)(b_2 - u_2) = 0.$$

$$w_{22}(t)(u_2 - a_2) = 0.$$

利用此條件，我們將於下節中說明如何求取此問題之解答。

五、結果與討論

以下我們首先簡述成果，再討論模型改進與可能之推廣研究。於研究方法一節中所述之最佳問題，其解之存在性與解析解敘述於下列定理：

[定理 5.1] (OPT_Treatment) 問題之解存在，且 (u_1^*, u_2^*) 可表為以下解析解 (analytical solution)：

(a) Optimal solution of $u_1(t)$

If $\frac{1}{2A_1} \beta x_1 x_3 (P_1 - P_2) \leq a_1$, then

$$u_1^* = a_1.$$

If $a_1 < \frac{1}{2A_1} \beta x_1 x_3 (P_1 - P_2) < b_1$, then

$$u_1^* = \frac{1}{2A_1} \beta x_1 x_3 (P_1 - P_2).$$

If $\frac{1}{2A_1} \beta x_1 x_3 (P_1 - P_2) \geq b_1$, then

$$u_1^* = b_1.$$

(b) Optimal solution of $u_2(t)$

If $\frac{1}{2A_2} (-P_3 \beta x_2) \leq a_2$, then

$$u_2^* = a_2.$$

If $a_2 < \frac{1}{2A_2} (-P_3 \beta x_2) < b_2$, then

$$u_2^* = \frac{1}{2A_2} (-P_3 \beta x_2).$$

If $a_2 < \frac{1}{2A_2} (-P_3 \beta x_2) < b_2$, then

$$u_2^* = b_2.$$

以上最佳解可進一步簡化為：

$$\begin{aligned} u_1^*(t) &= \min \left\{ \max \left\{ a_1, \frac{1}{2A_1} \beta x_1 x_3 (P_1 - P_2) \right\}, b_1 \right\} \\ u_2^*(t) &= \min \left\{ \max \left\{ a_2, \frac{1}{2A_2} (-P_3 \beta x_2) \right\}, b_2 \right\} \end{aligned}$$

根據上述定理，我們確知最佳解存在，將 (u_1^*, u_2^*) 代入描述患者肝臟細胞、受感染細胞與病毒作用之動態模型時，可知當有藥物介入時，所可得之最佳療效。

以上問題之解答重要性可闡述如下：

(1) 對於已給定之治療藥物，可決定其最佳用藥方式。(2) 對於不同藥物，可以此比較其治療效益。然而，就實際應用上，

我們考慮之模型仍有相當大改進空間，此外，我們對模型分析工作集中於用藥最佳模式與效益，對於患者是否可脫離慢性帶原者狀態而完全痊癒，未有較深入之探討。以下，我們就不同層面討論並建議未來模型及分析應進一步改進之相關工作。

(1) 考量藥物動力學

在我們進行研究的模型中，當藥物介入影響肝臟細胞、受感染細胞與病毒作用時，我們以變數 (u_1, u_2) 來表達藥物之使用，然而，當藥物進入患者體內時，濃度如何隨時間變化，在體內如何分布，在患者體內如何被吸收並未討論。在文獻中 [34]，有許多已被提出之藥物動力學 (pharmacokinetics) 模型可供參考 (如 one-compartment model)。由數學角度而言，原 (u_1, u_2) 應改寫為 $u_1(t) = u_1'(t) \cdot k_1(t)$ 及 $u_2(t) = u_2'(t) \cdot k_2(t)$ ，其中， $u_1'(t)$ 和 $u_2'(t)$ 分別代表用藥模式， $k_1(t)$ 和 $k_2(t)$ 分別代表考慮藥物動力學因素下，藥物於患者體內作用之函數，原 (OPT_Treatment) 問題即在給定之治療效益函數下，如何選擇函數 $u_1'(t)$ 與 $u_2'(t)$ ，使效益函數最佳。

(2) 考量免疫反應

在 B 型肝炎的治療中，免疫反應亦扮演相當重要之角色 [2]，舉例來說，臨床實驗中，當患者 ALT (Alanine Aminotransferase) 大於 5 倍上限 (ULN)，治療較易成功 [22]，而 ALT 之值即為患者免疫強度之指標。由藥物治療學理來看，抗病毒藥物只能阻礙或降低病毒感染患者肝臟細胞之機率或減少病毒產生新的子代，由於病毒之壽命有限，若無法持續感染患者新的肝臟細胞，持續產生新的子代 (或感染率及新生率過低)，病毒有可能因族群自然死亡而凋零。然而，抗病毒藥物並無直接清除病毒之作用，通常，必須配合免疫反應直接清除病毒，才可有較佳療效 [2][22]。於本研究模型中，主要考量用藥後之療效，免疫反應之因素並未適切考慮，應參考文獻中現有模型 [28]，於未來研究時加以考慮。

(3) 考慮治療時產生抗藥性

在 B 型肝炎的抗病毒藥物治療中，由於病毒發生突變，當藥物使用一段時間後，將有抗藥性伴隨發生。由於原有藥物只能對野生種 (wild type) 產生療效，無法抑制突變種 (resistant type) 生長，當野生種族群因藥物抑制逐漸凋零時，突變種處於有利之生存競爭條件逐漸壯大，造成治療之困擾 [2][22]。在文獻中，關於 B 型肝炎 (或其他類似病毒性疾病) 抗藥性已被廣泛討論，許多相關模型亦已被提出。基本上，抗藥性之處理原則為抗野生種藥物與抗突變種藥物合併使用，或轉換成可同時抑制野生種與突變種之藥物 [22]。對於現有之藥物，如何合併或依序使用，使其對患者療效最佳，一直是醫學界關心之重要課題，於未來研究時，建議應加入模型中，探索於抗藥性可能發生情況下，利用現有可得藥物最佳治療方法，及患者療後狀態。

(4) 肝臟細胞增生率

在前述之動態模型中，正常肝臟細胞增生率假設為一常數 r ，亦即肝臟細胞以線性方式增生，持續補充新生之細胞。然而，於許多動物及相關醫學研究指出，透過身體自我調控，肝臟細胞之增生並非採線性模式 [28]，而是其增生速率與肝臟大小有關，此外，其增生能力亦有一定之限制 [28]。當此類非線性增生模式與增生限制被考慮時，不同之治療模式將產生不同之治療效益，因此，考慮非線性增生模式下最佳治療方法，與實際臨床實驗結果應會更貼近，對解答用藥與患者治療後所處狀態及可能發展之相關問題，應有極大助益 [28]。

(5) 遲滯與年齡結構模型 (delay model)

在許多探討由病毒引起之疾病相關文獻中 (如 B 型肝炎與愛滋病) [28][34]，正常細胞受病毒感染後距離其可產生病毒新子代存在一遲滯時間 (delay)，許多動態模型在方程式中常加入一固定遲滯時間或更

進一步考慮受病毒感染細胞之年齡[34]，以便更精確描述細胞與病毒作用之動態過程。目前，我們尚不瞭解在此一遲滯時間或年齡結構影響下，最佳用藥模式、患者治療後健康狀態是否會因此有重大不同，在未來研究中，建議考慮此二類模型，以得到進一步解答。

(6) 以動態系統(dynamical systems)關觀點分析

本研究藉由方程式，描述細胞與病毒作用之動態過程。我們研究的方法是給定初始條件，利用方程式中描述之動態過程，以數值方式研究於不同治療下，患者於治療結束時，患者之肝臟所處狀態，體內病毒量高低，並解答最佳用藥模式問題。然而，此類問題，可以採用動態系統工具作進一步分析。於動態系統中，一個相當重要的課題為考慮當時間趨近無窮大時，系統之表現 [35](亦即討論 dynamical systems 的 limiting set 結構)。在 B 型肝炎現有文獻中[28]，此類問題已被進行初步探討。在不同動態模型架構下，limiting set 之結構已完全或部份被決定[28]。然而，此類文獻多著重在決定系統參數與 limiting set 結構之間關聯性，以說明患者於臨床觀察到之現象或分析患者是否會發展至慢性帶原狀態或僅於急性感染而並痊癒 ($V=0$ 且 $I=0$)。未來應進一步以此類方法配合本研究中解答用藥模式之方法，研究處於不同健康狀態下之患者，以最佳方法予以治療時，可否完全康復或僅改善健康狀態之問題。

六、參考文獻

[1] 肝病防治中心網站。

[2] Y. F. Liaw and C. M. Chu, "Hepatitis B virus infection," *The Lancet*, pp. 582-592, Feb., 2009.

[3] 廖運範 "慢性 B 型肝炎治療新風貌" *當代醫學*, 第 33 卷, 第 5 期, 民國 95 年。

[4] A. S. Lok, E. J. Heathcote and J. H. Hoofnagle, "Management of hepatitis B: summary of a workshop," *Gastroenterology*, vol. 120, pp. 1828-1853, 2001.

[5] A. S. Lok, "Chronic hepatitis B," *N. Engl. J. Med.*, vol. 346, pp. 1682-1683, 2002.

[6] D. S. Chen, "From hepatitis to hepatoma: lessons from type B viral hepatitis," *Science*, vol. 262, pp. 554-559, 1993.

[7] Y. F. Liaw, "Hepatitis flares and hepatitis B e antigen seroconversion: implication in anti-hepatitis B virus therapy," *J. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 18, pp. 246-252, 2003.

[8] M. F. Yuen, E. Sablon, C. K. Hui, et al., "Prognostic factors in severe exacerbation of chronic hepatitis B," *Clin. Infect. Dis.*, vol. 36, pp. 979-984, 2003.

[9] C. M. Chu, S. J. Hung, J. Lin, D. Tai and Y. F. Liaw, "Natural history of hepatitis B e antigen to antibody seroconversion in patients with normal serum aminotransferase levels," *Am. J. Med.*, vol. 116, pp. 829-834, 2004.

[10] G. Realdi, A. Alberti, M. Rugge, F. Bortolotti, A. M. Rigoli, F. Termolada, et al., "Seroconversion from hepatitis B e antigen to anti-HBe in chronic hepatitis B virus infection," *Gastroenterology*, vol. 79, pp. 195-199, 1980.

[11] J. H. Hoofnagle, G. M. Dusheiko, L. B. Seeff, E. A. Jones, J. G. Waggoner and Z. B. Bales, "Seroconversion from hepatitis B e antigen to antibody in chronic type B hepatitis," *Ann. Intern. Med.*, vol. 94, pp. 744-748, 1981.

[12] Y. F. Liaw, C. M. Chu, I. J. Su, M. J. Hung, D. Y. Lin, C. S. ChangChien, "Clinical and histological events preceding hepatitis B e antigen seroconversion in chronic type B

- hepatitis," *Gastroenterology*, vol. 84, pp. 216-219, 1983.
- [13] G. Fattovich, N. Olivari, M. Pasino, M. D'Onofrio, E. Martone, and F. Donato, "Long-term outcome of chronic hepatitis B in Caucasian patients: mortality after 25 years," *Gut*, vol. 57, pp. 84-90, 2008.
- [14] G. H. Zacharakis, J. Koskinas, S. Kotsiou, et al., "Natural history of chronic HBV infection: a cohort study with up to 12 years follow-up in North Greece (part of the InterregI-II/EC-project)," *J. Med. Virol.*, vol. 77, pp. 173-179, 2005.
- [15] F. Bortolotti, M. Guido, S. Bartolacci, et al., "Chronic hepatitis B in children after e antigen seroclearance: final report of a 29-year longitudinal study," *Hepatology*, vol. 43, pp. 556-562, 2006.
- [16] Y. H. Ni, M. H. Chang, P. J. Chen, et al., "Viremia profiles in children with chronic hepatitis B virus infection and spontaneous e antigen seroconversion," *Gastroenterology*, vol. 132, pp. 2340-2345, 2007.
- [17] B. J. McMahon, P. Holck, L. Bulkow and M. Snowball, "Serologic and clinical outcomes of 1536 Alaska Natives chronically infected with hepatitis B virus," *Ann. Intern. Med.*, vol. 135, pp. 759-768, 2001.
- [18] Y. C. Chen, I. S. Sheen, C. M. Chu and Y. F. Liaw, "Prognosis following spontaneous HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B patients with or without concurrent infection," *Gastroenterology*, vol. 123, pp. 1084-89, 2002.
- [19] Y. Arase, K. Ikeda, F. Suzuki, et al., "Long-term outcomes after hepatitis B surface antigen seroclearance in patients with chronic hepatitis B," *Am. J. Med.* vol. 119, pp. e9-16, 2006.
- [20] M. F. Yuen, E. Sablon, H. J. Yuan, et al., "Relationship between the development of precore and core promoter mutations and hepatitis B e antigen seroconversion in patients with chronic hepatitis B virus," *J. Infect. Dis.*, vol. 186, pp. 1335-1338, 2002.
- [21] F. Bonino and M. R. Brunetto, "Chronic hepatitis B e antigen (HBeAg) negative, anti-HBe positive hepatitis B: an overview," *J. Hepatol.*, vol. 39, pp. 160-163, 2003.
- [22] Y. F. Liaw, N. Leung, R. Guan, G. K. Lau, I. Merican, G. McCaughan, E. Gane, J. H. Kao and M. Omata, "Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2005 update," *Liver International*, vol. 25, pp. 472-489, 2005.
- [23] M. Nowak et al., "Virus dynamics in hepatitis B virus infection," *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, Vol. 93, pp. 4398-4402, April 1996.
- [24] S. Bonhoeffer et al., "Virus dynamics and drug therapy," *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, Vol. 94, pp. 6971-6876, June 1997.
- [25] S. R. Lewin et al., "Analysis of hepatitis B viral load decline under potent therapy: complex decay profiles observed," *Hepatology* 34(5): 1012-20, 2001.
- [26] S. M. Ciupe, R. M. Riberiro, P. W. Nelson, G. Dusheiko, A. S. Perelson, "The role of cell refractory to productive infection in acute hepatitis B virus infection," *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, Vol. 104, pp. 5050-5055, 2007.
- [27] R. Payne and M. Nowak, "Analysis of a cellular model to account for the natural history of infection by the hepatitis b virus and its role in the development of primary hepatocellular carcinoma," *J. theor. Biol.* 159, pp. 215-240, 1992.

- [28] S. Hews, S. Eikenberry, J. D. Nay and Y. Kuang, “Rich dynamics of a hepatitis B viral infection model with logistic hepatocyte growth,” *J. Math. Biol.* 60, pp. 573-590, 2010.
- [29] R. May and M. Nowak, *Virus dynamics*, Oxford University Press, 2001.
- [30] W. H. Fleming and R. W. Rishel, *Deterministic and Stochastic Optimal Control*. Heidelberg, Germany.
- [31] C. J. Goh and K. L. Teo, “Control parameterization: a unified approach to optimal control problems with general constraints,” *Automatica*, Vol. 24, January 1988, pp. 3–18.
- [32] D. Bertsekas, *Nonlinear Programming*, Belmont, Massachusetts: Athena Scientific Publishers, 2004.
- [33] <http://vdol.mae.ufl.edu/ConferencePublications/trajectorySurveyAAS.pdf>.
- [34] R. Mondaini and P. M. Pardalos, *Mathematical Modeling of Biosystems*, Springer, 2008.
- [35] X. Wang et. al., *Bifurcation Theory and Methods of Dynamical Systems (Advanced Series in Dynamical Systems)*, World Scientific Pub. Co. Inc., 1998.

國科會補助專題研究計畫項下出席國際學術會議心得報告

日期：101 年 3 月 5 日

計畫編號	NSC 99-2221-E-004-002-MY2		
計畫名稱	Mathematical Modeling and Simulation on Progression of Chronic Hepatitis B Virus Infection under Various Treatments		
出國人員姓名	陳政輝	服務機構及職稱	政治大學應用數學系
會議時間	101 年 2 月 24 日至 101 年 2 月 26 日	會議地點	Coral Gables, Florida, U.S.A.
會議名稱	INFORMS Optimization Society Conference 2012		
發表論文題目	Optimal Policies on Non-Cross-Resistant Chemotherapy on a Cancer Model		

一、參加會議經過

此會議於 University of Miami 的 School of Business Administration 舉行，時間為 2 月 24 日至 2 月 26 日，為期三天。會議之安排可為兩大部份：Social events 和 Technical sessions。Social events 主要於第一天與第二天晚間舉行，而早餐、午餐與各 Technical session 中間休息時間，亦可與其他與會學者交換意見。Technical sessions 則依據不同 optimization 研究主題，於第一天至第三天中，安排不同時段舉行。值得一提的是，此 conference 邀請數位於 optimization research 相當有成之學者演講，使我受益良多。以下分別就參加 Technical sessions、Social Events、發表我自己與合作者合作之研究成果，略述會議經過：

1. 參加 Technical sessions

本次 conference 辦得相當出色，論文範圍涵蓋了 optimization 許多領域，我除了本身研究領域外，也參加數個較少接觸的 integer 和 convex programming 理論與應用 sessions，以及我有興趣的 robust optimization 研究課題：其中包括如利用 cone 表示 integer second order cone 之 disjunctions，用 flow model 表達 portfolio management，sub-modular function 的極大問題（學會會長發表），multistage robust network problems，Branch-and-cut method 在有 chance constraint 之 dynamical decision making 等。然而，所有演講中，最讓我印象深刻的是 MIT 的 Professor Dimitris Bertsimas 關於 robust optimization 之演講。Professor Dimitris Bertsimas 為美國工程學院院士，其研究和著書皆相當出色，為此領域知名學者。他以 central limit theorem 和 typical sequence 為基礎，指出以 probabilistic framework 和 robust optimization framework 描

述不確定性的關聯性，並以 information theory, financial engineering 相關應用為例，說明許多求取 analytical solution 困難之問題，若以 robust optimization 考量，從計算角度求取解答時，較為 tractable。此一想法相當新穎，讓我對 robust optimization 有了更進一步認識。此外，Ohio state university 的 Professor Suvrajeet Sen 演講亦極為有趣。Professor Suvrajeet Sen 為 Informs Fellow，從事 optimization 研究多年，他首先回相關研究之歷史發展，最後探討以 decomposition method 處理 stochastic mixed integer programming 問題之新想法，並以自己研究經驗指出，當適當轉化問題時，將 integer variable 集中於 first stage，求解較易（以 two-stage stochastic mixed-integer 為例），此一經驗，對我研究此類問題時，提供了相當有用之指引。

2. Social Events:

主要 social events 在晚間舉行 (conference reception at Lowe Art Museum and Conference banquet)。我由於時差問題非常嚴重，晚間身體極為不適，故未參加在晚間舉行之 Social events。然而，於早、午餐及各 session 中休息時間，我曾和多位與會學者交談，了解不同的研究和新的研究方向。其中，最讓我感興趣的是一位來自南美國家，曾於美國就讀學，回國工作數年後，再回美攻讀博士學位，即將畢業謀求教職的 Ph.D. 學生，其研究領為運輸網路問題。由於我對通訊網路問題有所涉略，對兩種網路之相似與相異處極有興趣，因此談話過程中收獲頗多。此外，我與一名來自新加坡之印度學生相談甚歡，其研究為 Financial Engineering。研究之重點為 Marginal Distribution Models，探討 utility 只有 partial information (marginal distribution) 時，模型之理論與應用上性質。由於我對 optimization method 在 financial engineering 的認識較少，因此，對此一領域應用相當好奇，透過交談，亦學習到許多新的知識。總括來說，透過本次 conference，結識許多 optimization 研究領域之學者，並獲得許多研究方面訊息，對我有極大幫助。

3. 發表研究成果

我和合作者的研究被歸類在 stochastic programming，發表時間為 2 月 26 日星期天下午 12:30 pm 至 2:00pm 的 session。同一 session 另有三位講者，研究主題分別為：(1) 以最佳化方法研究行車路徑規劃中，最小期望成本路徑選取 (2) 利用 convex enveloping 之方法研究 stochastic dynamical programming，並應用於電動車電池充電問題 (3) 利用 moment match 之方式，如何產生最接近給定 distribution 之 scenarios。而當我發表抗藥性可能發生假設下，治療癌症之最佳策略時，有一位來自西北大學的教授，因曾研讀癌症治療之相關文獻，就現有實務上癌症治療策略，給了我相關的建議，而在演講結束後，我與此教授又進一步交談，得到寶貴的意見，未來當我繼續此一研究課題時，可更深入癌症臨床治療限制，使模型涵蓋範圍更廣泛，亦更精確反應實際狀況。

二、與會心得

參與本次會議使我獲益良多。本次會議發表之論文，可粗略區分為最佳化方法與應用兩部份。其中，最佳化方法大致涵蓋了 integer programming、convex programming、nonlinear programming、stochastic programming 等傳統最佳化問題之主要領域。由於我的主要研究

工作集中於 nonlinear programming，對其他研究領域方法最新進展較不熟悉(尤其 integer programming 問題)，藉由參與此會議不同 sessions，使我更清楚許多 methodology 最新進展(如 generate strong valid inequality for integer programming problem)。此外，robust optimization 為近期作業研究學界相當重視之一新興研究課題，我對此類問題也相當有興趣，在本次會議發表之論文，有許多關於 robust optimization 之相關研究，而 Professor Dimitris Bertsimas 對於以 robust optimization 與以機率架構描述不確定問題之間的關聯性闡述，也使我對此類問題有更深的瞭解。至於最佳化應用方面的研究，除傳統作業研究於管理科學及工程之應用外，亦涵蓋其於醫療方面之應用(如以最佳化技巧討論在癌症以 radiation therapy 治療時，如何決定 dosage level，以達最佳療效)，使我更瞭解最佳化應用發展之趨勢，對尋找研究課題，有相當大的幫助。

三、考察參觀活動(無是項活動者略)

本次會議於晚間參觀邁阿密大學(conference 舉辦之地點)之 museum，然因晚間時差身體極為不適，未參加此參觀活動。

四、建議

由於參與此一會議，與一來自新加坡之印度學生結識，除專業領域相關交流外，對新加坡之學習環境，也得到一些相關訊息。近年來，政府不停強調高等教育國際化及吸引人才，然而，與其它國家相比，顯然成效並非十分顯著。以我結識之印度學生為例，畢業於印度理工(為印度知名學府)，得到新加坡全額獎學金，就讀新加坡商學院博士學程，藉由彼此交談，可知其專業素養十分優秀，足見新加坡吸引優秀人才相當成功。反觀臺灣，除不斷鼓勵教師英語授課外，在招收優秀學生相關事宜上，並無多大成效。以臺灣目前的學術和生活水準，要與歐美先進國家著名學府相爭，可能力有未逮，然而，我們可將注意力放在程度好、但經濟條件較差卻未獲歐美學府財務援助同學(目前多僅作外交考量，素質參差不齊)，提供豐富獎學金，可增加誘因，待學生未來表現優異，作出好口碑後，自可吸引更多優秀同學前來就讀，形成一良性循環。此外，也應建立類似美國實習制度(practical training)，在總量管制條件下，鼓勵優秀人才在台實習甚至就業。另外，應仔細思考台灣在那些領域具有優勢，來台學習會對學生未來有助益，以藉此吸引優秀學生。舉例來說，台灣在電子硬體製造業有相當優勢，來台學習此類技術可幫助就業，對學生是極好的誘因。

五、攜回資料名稱及內容

攜回資料為本次會議手冊一份，內容除議程、主辦會議專家學者外，並包含了所有 session 中演講者姓名、任職單位與演講摘要。

國科會補助計畫衍生研發成果推廣資料表

日期:2012/11/27

國科會補助計畫	計畫名稱: 於不同治療下慢性B型肝炎病程發展數學模型與模擬
	計畫主持人: 陳政輝
	計畫編號: 99-2221-E-004-002-MY2 學門領域: 作業研究
無研發成果推廣資料	

99 年度專題研究計畫研究成果彙整表

計畫主持人：陳政輝		計畫編號：99-2221-E-004-002-MY2				計畫名稱：於不同治療下慢性 B 型肝炎病程發展數學模型與模擬	
成果項目		量化			單位	備註（質化說明：如數個計畫共同成果、成果列為該期刊之封面故事...等）	
		實際已達成數（被接受或已發表）	預期總達成數（含實際已達成數）	本計畫實際貢獻百分比			
國內	論文著作	期刊論文	0	0	0%	篇	
		研究報告/技術報告	0	0	0%		
		研討會論文	0	0	0%		
		專書	0	0	0%		
	專利	申請中件數	0	0	0%	件	
		已獲得件數	0	0	0%		
	技術移轉	件數	0	0	0%	件	
		權利金	0	0	0%	千元	
	參與計畫人力 （本國籍）	碩士生	2	2	100%	人次	
		博士生	0	0	0%		
博士後研究員		0	0	0%			
專任助理		1	1	100%			
國外	論文著作	期刊論文	0	2	100%	篇	已投稿一篇期刊論文至 SCI 期刊（審稿中），另有一篇撰寫中
		研究報告/技術報告	0	0	0%		
		研討會論文	2	2	100%		
		專書	0	0	0%		
	專利	申請中件數	0	0	0%	件	
		已獲得件數	0	0	0%		
	技術移轉	件數	0	0	0%	件	
		權利金	0	0	0%	千元	
	參與計畫人力 （外國籍）	碩士生	0	0	0%	人次	
		博士生	0	0	0%		
		博士後研究員	0	0	0%		
		專任助理	0	0	0%		

<p>其他成果 (無法以量化表達之成果如辦理學術活動、獲得獎項、重要國際合作、研究成果國際影響力及其他協助產業技術發展之具體效益事項等，請以文字敘述填列。)</p>	<p>無</p>
--	----------

	成果項目	量化	名稱或內容性質簡述
科 教 處 計 畫 加 填 項 目	測驗工具(含質性與量性)	0	
	課程/模組	0	
	電腦及網路系統或工具	0	
	教材	0	
	舉辦之活動/競賽	0	
	研討會/工作坊	0	
	電子報、網站	0	
	計畫成果推廣之參與(閱聽)人數	0	

國科會補助專題研究計畫成果報告自評表

請就研究內容與原計畫相符程度、達成預期目標情況、研究成果之學術或應用價值（簡要敘述成果所代表之意義、價值、影響或進一步發展之可能性）、是否適合在學術期刊發表或申請專利、主要發現或其他有關價值等，作一綜合評估。

1. 請就研究內容與原計畫相符程度、達成預期目標情況作一綜合評估

達成目標

未達成目標（請說明，以 100 字為限）

實驗失敗

因故實驗中斷

其他原因

說明：

2. 研究成果在學術期刊發表或申請專利等情形：

論文： 已發表 未發表之文稿 撰寫中 無

專利： 已獲得 申請中 無

技轉： 已技轉 洽談中 無

其他：（以 100 字為限）

已有一篇相關論文投稿至 mathematical biosciences, 另有一篇論文撰寫中。

3. 請依學術成就、技術創新、社會影響等方面，評估研究成果之學術或應用價值（簡要敘述成果所代表之意義、價值、影響或進一步發展之可能性）（以 500 字為限）

學術方面：

本計畫由模型著手，討論B型肝炎在不同治療策略下病程可能之發展，於研究中，利用控制系統理論，解答最佳治療之問題。現今學界之分析成果多集中於愛滋病之治療，較少有B型肝炎之相關討論，故此成果有重要學術價值。

社會影響方面：

根據統計，臺灣地區的慢性B型肝炎約有超過三百萬的帶原者。隨著病程進展，將來可能發展為肝硬化或肝癌，不但嚴重影響國人健康，也造成健保的沉重負擔。由醫藥角度來看，除預防B型肝炎感染外(如疫苗注射)，對已感染B型肝炎患者，如何以藥物控制治療，並避免抗藥性之發生，實為一重要課題。本研究由模型著手，分析治療策略，可幫助發展較佳治療方式，故有其重要性。