

# 病毒毒性演化之「賽局理論」分析及策略

陳博彥<sup>1</sup> 劉雁方<sup>2</sup> 黃種瑋<sup>3</sup>

<sup>1</sup> 國立宜蘭技術學院化工系助理教授

<sup>2</sup> 國立宜蘭技術學院化工系二技部學生

<sup>3</sup> 國立宜蘭技術學院化工系二技部學生

## 摘要

根據動態而非靜態賽局所演化之「納許均衡」顯示，病毒之「減毒作用」及宿主之「技巧改進」為「宿主-寄生蟲」消長之合理表現。因「納許均衡」而演化出之「合作結局」乃基於物種共存永續經營之考量。宿主經由其「技巧改進」來訴求一無病毒存在之環境以利正常生長；同時，病毒選擇採用較低毒性策略以維持宿主生活性以利其自身之存活。病毒之「減毒」作用增強此二元物種之共存，因此得到緩和毒性之基因表達結果。此策略性賽局顯然闡述病毒毒性之變化；根據此結果，更可推論人口族群面臨傳染性病毒威脅之應對策略。

關鍵字：賽局理論；納許均衡；減毒作用；技巧改進

# Game-theoretic analysis upon virulence evolution of communicative virus

**Bor-Yann Chen<sup>1</sup>, Yen-Fang Liu<sup>2</sup>, Chung-Wei Huang<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>. Assistant Professor, Department of Chemical Engineering, National Ilan Institute of Technology

<sup>2</sup>. Undergraduate student, Department of Chemical Engineering, National Ilan Institute of Technology

<sup>3</sup>. Undergraduate student, Department of Chemical Engineering, National Ilan Institute of Technology

## Abstract

According to Nash equilibrium evolved in a dynamic, not static game, it is indicated that virulence reduction of viruses and skill improvement of hosts as a reasonable outcome to direct evolution of host-parasitic virus relationship. This cooperation situation evolved as a Nash equilibrium is basically under consideration of a long-term sustainable development strategy for species coexistence. A host demands a virus-free environment by skill improvement for normal growth. Meanwhile, parasitic virus chooses less virulent strategy to maintain host

viability for its survival. Virulence reduction of communicative virus species enhances coexistence of both species ; thus, a moderate virulence is resulted. This strategic game obviously indicates evolutionary dynamics of virulence. According to this, a corresponding strategy of human population in response to the threats of communicative virus can be anticipated.

Key Words : Game theory ; Nash equilibrium ; Virulence reduction ; Skill improvement

## 一、前言

過去研究(1)發現「喝水有利於感染性疾病之減輕及預防」，此研究則更深入以「病理」上「賽局理論」觀點來進行病毒之毒性分析。何謂「賽局理論」(game theory) (2)? 基本上探討「個體」(「代理人」; agent) 間經由某特殊作用(或賽局) 條件下，試圖在已知「訊息」(information) 提供下，達到其最大效用 (utility) 者稱之。個體間彼此之作為相互影響，其間「賽局」可以「合作」方式(例如：藉由彼此「勾結」以互相達到彼此之最大「福利」)，亦可以「非合作」方式(如：個體各自謀福利相互競爭) 進行。就目前印度及巴基斯坦之情勢來剖析(3)，更可以「策略性賽局」來進行分析兩國間意圖以核武來引發核子戰爭之可能性。形勢上，印巴任何一方均瞭解以一次全部發射攻擊方式是唯一避免因報復攻擊造成重大毀滅之方法。若兩國同時發射攻擊，則玉石俱焚，兩敗俱「亡」。但若兩國均保持理智冷靜嚴格制止發射之命令下達，則可尋求「和平對話」之解決模式。而此種賽局更可表為下表：

		巴基斯坦策略	
		先發制人	除非遭攻擊否則不發射
印度策略	先發制人	( - , - )	( -L , - )
	除非遭攻擊否則不發射	( - , -L )	( G <sub>I</sub> , G <sub>P</sub> )

其中所有報酬數對中第一數目及第二數目分別表示印度及巴基斯坦選定策略下之報酬，而 L、G<sub>I</sub> 及 G<sub>P</sub> 均為正值。並假設一旦先發制人一方攻擊後，必遭反擊報復，期損益報酬均為 -L；若雙方維持現況之「假和平」，雙方則得互利之報酬回饋 G<sub>I</sub> (印度) G<sub>P</sub> (巴基斯坦)

若兩國同時按鈕發射核彈，則導致雙方完全毀滅 ( - , - )，此即所謂「壞的」納許均衡 (Nash equilibrium)，所謂「納許均衡」(2,4) 乃指二者以上之「代理人」(agents) 進行「非合作賽局」之策略；在此種均衡策略下，於固定其他所有賽局代理人之均衡策略下，無一代理人可選擇較其「均衡策略」具更佳報酬之策略，以致任一方均無偏離此均衡之意向。在印巴雙方，若印方假設巴方會先行攻擊，顯然其最佳策略是「同時出擊」以造成最大之毀滅效果(否則，錯失此先機，會因部份武器設施被破壞而無法完全反擊)。相同地，巴方亦會有相同之邏輯思維，因此顯然，雙方同時啟動發動核武，而彼此全面毀滅，此為所謂「壞的納許均衡」。當然，是否「若雙方均以不攻擊進行對話談判，則彼此均可免除被毀滅命運，則不至陷入所謂「囚犯」僵局」之「壞的均衡解」(5)? 是的，若雙方可有如此明智共識，則可於多個「納許均衡解」中得到「最佳納許均衡」(6)。依此分析，在兩完全決策者進行之賽局存在有兩個「均衡解」。在完全

非合作賽局下，雙方又缺乏互信，則演變成兩敗俱傷為「僵局解」，而在近似合作賽局條件下，「互利共存」則是永續並存發展之「互惠解」(7)。

為今海峽兩岸關係，雙方若能停止武力敵對或競賽，則「合作賽局」實為彼此共存之道。而在國內政治上，「朝野協商可實視為一種「勾結」，選舉衝突則是政黨競爭」(8)。在國外案例來看，2002年8月中旬，美國職棒大聯盟勞資雙方因「豪華稅」及「盈餘平分」等事而談判是否進行罷工(此可能為1972年次來之第九次職棒罷工)，當然此亦是否達成「互利共存」或「非合作賽局」之案例。「賽局理論」之個案層出無窮常分布於吾等周圍，不勝枚舉，例如：兩岸關係，政黨之「新中間路線」，行銷油品上之「減價競爭」，甚至是部會首長之行政表現及智慧思維均可廣泛被包含定義之。生物工程學上之演化現象亦有大量應用。而此研究即以自然界中生物現象中物種間之競爭或互利行為(9)來進行剖析其「策略性賽局」，以病毒為例來說明以求在賽局理論上得到合理解釋及預測，以推論物種演化之傾向及結果。

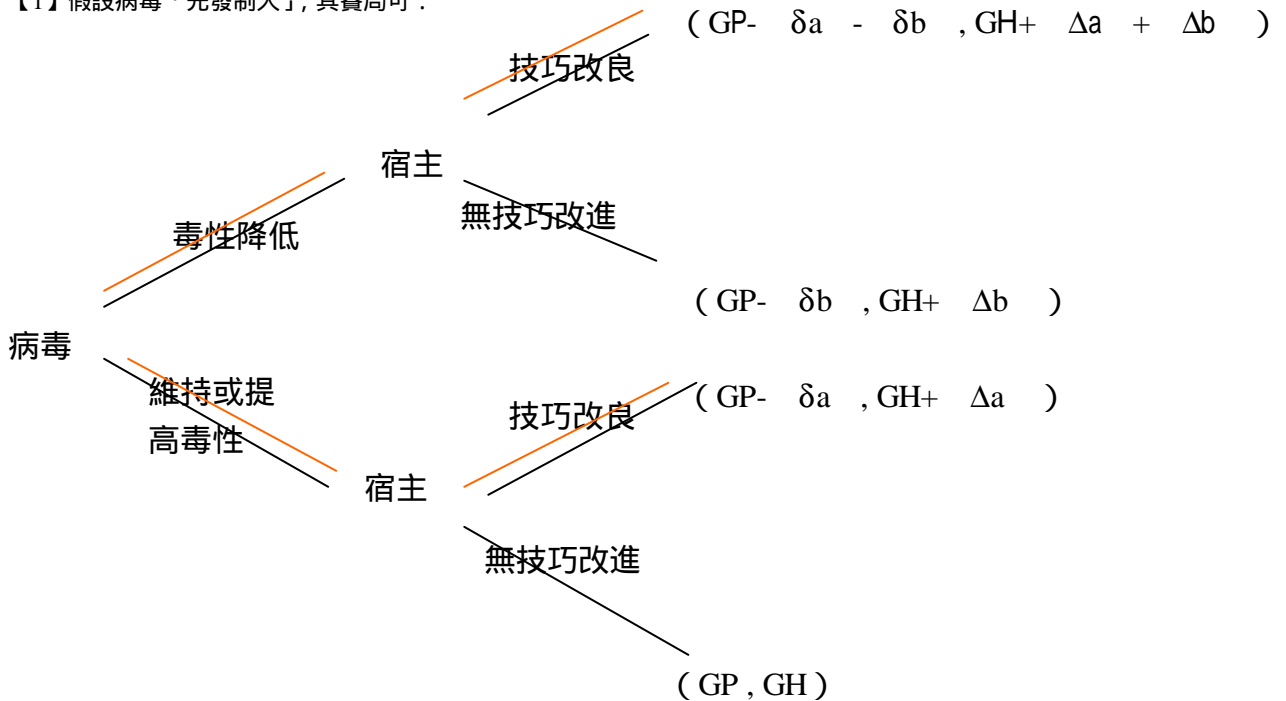
## 二、結果與討論

對於一般病毒感染系統而言，其病毒與宿主相對關係可以「賽局理論」(game theory)來評估其結果如下：

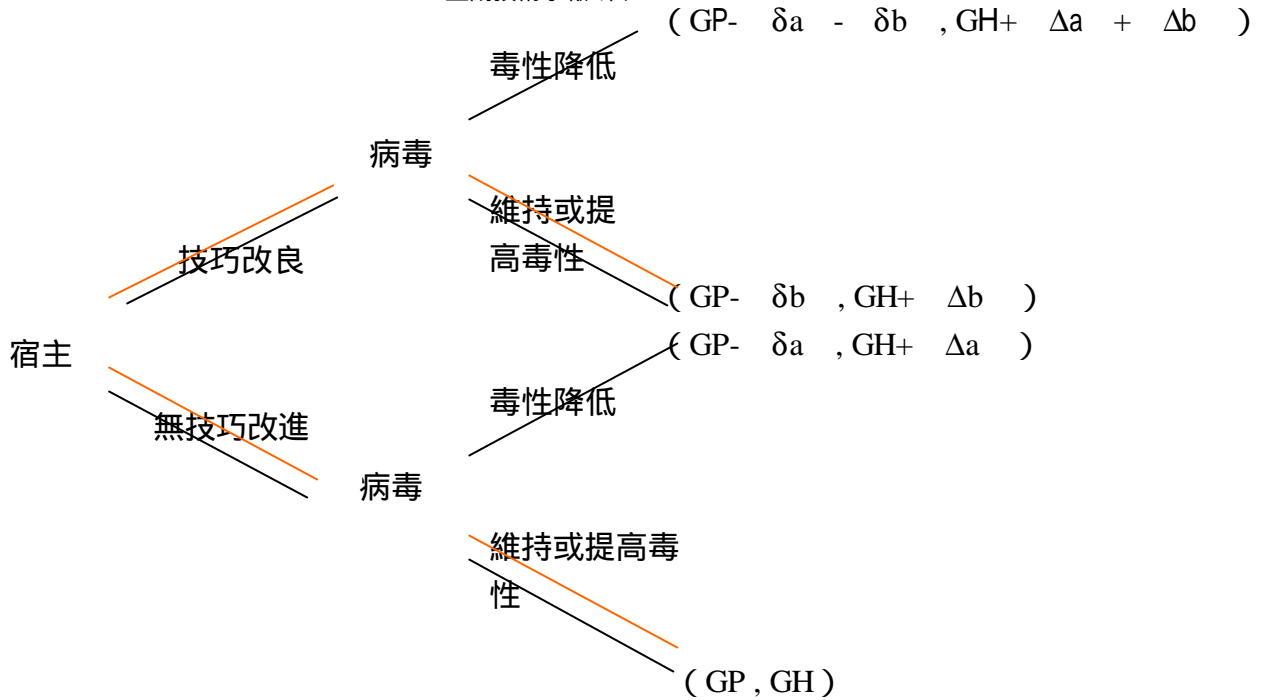
		宿主決策面	
		技巧改良	無技巧改進
病毒 決策 面	毒性減低	( GP - a - b , GH + a + b )	( GP - b , GH + b )
	無毒性減低	( GP - a , GH + a )	( GP , GH )

其中病毒及宿主因原病毒條件感染之報酬分別為 GP, GH, 而宿主因「技巧改進」(例如：「免疫力」提高), 本身獲得報酬為 a, 而病毒則失去報酬 a; 反之, 病毒毒性降低後, 其本身失去相對報酬 b, 而宿主則得到報酬 b。顯然地, 不論宿主是否有見宿主技巧改進, 病毒均會選擇無毒性減低為最佳策略(  $GP - a > GP - a - b$  及  $GP > GP - b$ ; 即「優勢策略」), 而在病毒毒性降低條件下, 宿主則必然以「改進技巧」為唯一選擇以圖生存。是以, 宿主之技巧改良及保持或病毒毒性提高則為「靜態賽局」(normal form game)之「納許均衡」(Nash equilibrium)。但此先決條件則是假設兩賽局者, 必需同時獨立決策作賽局策略, 因此此「非合作賽局」策略之「囚犯困境」(the prisoners' dilemma)為必然者(10)。而於實際賽局中, 此結局並非合理, 原因是病毒為被動式之「寄生蟲」, 若無宿主之存活以「資助」其生長, 其生存實為不可能之任務。因此若維持或提高病毒毒性雖可完全利用宿主, 但卻與其長期繁衍永續生存之目標相違背, 因此病毒為求永存, 只有因於情勢似扮演「合作賽局者」的角色才能利於其生存。是以推論「靜態賽局」之分析解似較不合理; 再者, 由於病毒有如此迫切需要具生理活性之宿主來「繁殖」存活, 因此病毒於宿主体內行毒性降低策略之可能性極高。在此更可以「動態賽局」或「序列賽局」方式來重新評估兩者之動態演化關係如下：

【1】假設病毒「先發制人」, 其賽局可：



【2】假設宿主「先發制人」, 其演化賽局可表為下圖：



上述賽局策略分析均基於一合理「虛無假設」：病毒因礙於「有限資源」(宿主族群不足或其有限生理代謝活性)必須被動式地仰賴宿主活體之存在。以此兩種型式之「動態賽局」分析來看：

【1】若病毒啟動感染作用，則無論其毒性如何演化，宿主自然只有以「改進其技巧」(如增強免疫力或抵抗機制)來抵禦「外敵病源」以圖存活。然而病毒在啟動前評估，若其對手「宿主」在改良技巧下仍無法有效防止因病毒感染之死亡或「活性喪失」(註：此「活性」是指病毒之繼代繁衍所需之生活機能)，則病毒必須以「毒性降低」(11,13)之方式來作選擇。反之，若病毒已評估對手有足夠「力量」來避免因感染之死亡或活性喪失，則病毒不會以「減毒」為其啟動感染之模式，因為感染效應愈鉅，其「報酬」(大量繁衍或高度活性表現)愈大。

【2】若是宿主先啟動感染作用(如激發誘導或預防抵禦)，則病毒若以減毒為選擇，無疑是更落入劣勢，絕非明智之舉，因此提高或維持病毒毒性為避免被消滅危險之選擇。然而病毒若發現在維持病毒毒性條件下，宿主會失去其「生理活性」(尤其是指製造病毒賴以「生長繁衍」之原料機能成分部分)或死亡，此時減毒方式之「合作賽局」策略則成為必然之選擇，此亦是基於「參賽者」永續經營發展「和平共存」互惠前提下之協議模式。

### 三、結論

病毒在「演化生物學」學理上，常傾向被推論為源出自宿主之「遺傳基因片段」(genetic element)。基於此，宿主與病毒間之關係形成一種動態「角力競爭」(arms race)，以細菌及其病毒 - 「噬菌體」為例，細菌可產生阻擾其病毒感染之「變異株」，而相對地，噬菌體亦可改變其「基因結構」形成對多種變異宿主仍具感染力之新病毒，此現象在愛滋病原身上即可發現證據：愛滋病自二百年前安定穩態共存於非洲某與世隔離之部落中，直到被人類帶到世界文明社會，如今已演化出多種與「原母株不同變異種之病毒。病毒與宿主之演化關係，可以「愛麗絲夢遊仙境」(Alice's Adventures to Wonderland)之「紅皇后理論」(Red-Queen Theory; 14)來解釋：「紅皇后」(Red Queen)向愛麗絲道稱在其國度內，每個人均需盡各種努力來「賽跑」以跟進動態之環境變化而維持原地不動；否則，不進則退。Charbit, A.

宜蘭技術學報(2002) 第九期工學院專輯

等人(15)亦指出，噬菌體之基因J之「點變異」(point mutation)可產生不同宿主感染能力之變異種株  $h^+$  及  $h^*$ ，此種變異即是「基因多樣化」(genetic polymorphism)之一例。在長期連續式培養系統(16)中亦發現，具 T4 抗阻變異

株細菌形成，而並無相對之抗性變異 T4 形成，懷疑此點乃因連續操作下之「洗出現象」(washout)所造成之差異(註：病毒並不會自己生長，需依賴宿主方得生存，而在流動系統因有洗出之驅動力存在，凡不具有生長能力之物種即會被自然洗出淘汰，再者，「噬菌體 T4」若欲感染宿主，仍需一定之「潛伏期」以完成其生命週期(例如：附著、注入、複製、水解等步驟)；是故，連續式操作極不利具抗性變異種 T4 之形成。

反觀，在「宿主資源無限」之賽局上，病毒相對地在短期內無所謂「直接生存危機」存在，原則上雖是以「盡其所能，肆虐橫行感染」為其策略，但在考量長期「永續經營」理念下，仍需慮及宿主對手是否有被「全面毀滅」之危險(感染死亡)而定，而感染能力之難易取決於感染期之長短，亦即包括尋找宿主時間( $t_h$ )，進入宿主潛伏發病時間( $t_i$ )，傳播感染至其他宿主之時間( $t_j$ )之時間和。而  $t_h$  之大小極可能是限制感染效果之主因，是以毒性之強弱極可能直係於此；原則上， $t_h$  愈長，則毒性愈強，反之， $t_h$  愈短，愈易找到感染宿主；因毒性若過強，則顯然所有宿主資源會有滅絕之危險，兩敗俱亡。因此，就傳染途徑來分，

其毒性差異原則上是「呼吸道傳染」( $>$ )「飲食傳染」( $>$ )「接觸」(如皮膚)或「媒介」傳染(如蚊子) ( $>$ )。亦即傳染愈容易者，相對毒性愈低。舉例而言，流行性感感冒傳染較易(口沫傳染，吸呼道傳播)，因此推測其毒性較低，多不致死；若非如此，人類早在過去時光中「滅種」。近來南台灣大肆流行「登革熱」(dengue fever)，美東境內流行「西尼羅病毒」(West Nile virus；(17))，由於均可能是以「蚊子」為主要傳遞媒介，自 1999 年登陸美東後，由於於美國逐漸西移，近年來致死年齡下降，最低致死率由 69 歲降至 53 歲，懷疑致命毒性可能逐次遞增(一般以「腦炎」(encephalitis)致死)。再看「愛滋病」，由於需由性接觸或血液傳染，則傳播不易，毒性則更加強。在「流行病學」(epidemiology)上有一「臨界理論」(Threshold Theorem)來說明傳染性疾病之傳播性(18)：當宿主族群大於一「臨界值」( $T_h$ )，則傳染病會持續流行；但若小於  $T_h$ ，則疾病傳播會逐漸降減消失。當然其傳染機制在於被感染宿主與未患病個體之接觸頻率有關，一般稱為「族群大小相關」(population-dependent)現象。當族群過小(如「小村落」)，則疾病不易傳播，此次登革熱之大肆流行，致死性顯著異常，可能與台灣地狹人稠之特性，以致加大其傳染性質有關；相對地，若以「賽局理論」來看，族群人口數目小，亦即表示病毒本身必須設法在「有限資源」下圖生存，因此會趨於改以「毒性減弱」之「合作協議」方式進行，此點亦與「臨界理論」之預測相吻合；反之，若族群過大過密(尤其如「大都會地區」)，病毒極可能逐次加大其毒性，以有效利用近似「取之不盡、用之不絕」之「生長資源」宿主。換言之，此疾病更會是揮之不去沒法根除，長久流行下來。因此以「預防醫學」觀點，對動物種間或種內「交談式」傳染性疾病預防上，可多採「隔離」與「捕殺」兩種基本模式進行。生態學家常會對非養養野生動物(如：熊、狐狸、野狼等)進行長期生態調查，若族群過大過密(可能大於「臨界值」)，有傳染疾病流行之虞，政府則可鼓勵「獵殺、捕食」(註：人類亦是動物一種，因此要防患可能在動物種間傳播之疾病蔓延至人類身上)。但是對於人類之傳染性疾病，則無法進行所謂「希特勒式之種族屠殺」，因此一般是以鼓勵被動「隔離」方式進行，例如：流行性感感冒期間少到公共場所；而衛生教育單位對愛滋病預防多鼓勵使用保險套等手段行之，亦是基於相同的邏輯思維考量。

本研究提出「賽局理論」之合理推論來解釋說明病毒於「演化生物學」上之角色及「流行病學」上之作為，對於目前美國「西尼羅病毒」之流行，(註：以地理條件來看，由於與台灣相較，美國相對地廣人稀，是以傳遞西移至西海岸速度較慢，懷疑若此病毒若在台灣流行，則傳遞極鉅，後果堪慮。)雖是一未知之病原，但仍有跡象可知其傳播方式及預防，更可進而立下一預防策略：「若能在此敏感時刻避免(美)東西部長途旅遊，保持居家環境乾燥清潔，少到大都會(人口密集)區域，少在黃昏後於可能被蚊子叮咬地方出沒，均是減少自己成為「傳播者」之可行方法。病毒雖可怕，若無足夠宿主，仍有其限制條件存在(19,20)。」

#### 四、參考文獻

- (1) 陳博彥 (2001) 「以生物反應器工程來解釋「喝水」為治療病毒感染有效方法之一」 宜蘭技術學報第六期, pp.31-36
- (2) Nasar, S., "A Beautiful Mind: The Life of a Mathematical Genius and Nobel Laureate John Nash." A Touchstone Book, Simon & Schuster, New York, USA (1994).
- (3) Thakor, A.V. "Game Theory in Finance," FM Lecture Series, pp. 71-93, FMA meeting, Orlando, Florida, October (1990).
- (4) Nash, J. (1950) Equilibrium Points in n-Person Games. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.*, 36, 48-49.
- (5) Kreps, D.M. (1991), *Game Theory and Economic Modelling*, Oxford University Press.
- (6) Von Neumann, J., O. Morgenstern. *Theory of Games and Economic Behavior*. Princeton : Princeton Univ. Press (1953).
- (7) 科林·布魯斯著 盛時達譯 (2001), 數字的陷阱, 初版, 台北市, 時報文化
- (8) 巫和懋、夏珍 (2002) 賽局高手-全方位策略與應用, 初版, 台北市, 時報出版
- (9) Chen, B.-Y., Induction Evolution and Entropy of Bacteriophage  $\phi$ Q Mutant in *Escherichia coli*. *J. Chin. Inst. Chem. Engrs.*, 32(1), 81(2001).
- (10) Davis, M.D. *Game Theory : A Nontechnical Introduction*. Revised Ed. Basic Books, Inc. Publ. New York (1983).
- (11) Yamamura, N.Y. (1993) Vertical Transmission and Evolution of Mutualism from Parasitism. *Theor. Popul. Biol.* 44, 95-109.
- (12) Bull, J.J. and Molineux, I.J. and Rice, W.R. (1991) Selection on benevolence in a host-parasite system. *Evolution* 45(4), 875-882.
- (13) Lenski, R.E. and May, R.M. (1994) The Evolution of Virulence in Parasites and Pathogens : Reconciliation Between Two Competing Hypotheses. *J. Theor. Biol.* 169, 253-265.
- (14) Van Valen, L. (1973) A new evolutionary law. *Evol. Theory*, 1, 1-30.
- (15) Charbit, A., Werts, C., Michel, V., Kelbba, P.E., Quillard et, P. and Hofnung, M. (1994) A Role for Residue 151 of Lambda in Bacteriophage Lambda Adsorption : Possible Steric Effect of Amino Acid Substitutions. *J. Bacteriol.* 176(11), 3204-3209.
- (16) Lenski, R.E. (1984) Coevolution of Bacteria and Phage: Are There Endless Cycles of Bacterial Defenses and Phage Counterdefenses? *J. Theor. Biol.* 108, 319-325.
- (17) [http : //www.cdc.gov/ncidod/dvbid/westnile/index.htm](http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/westnile/index.htm)
- (18) Roberts, M. and Heesterbeek, H. (1993) Bluff your way in epidemic models. *Trends in Microbiol.* 1, 9, 343-348.
- (19) Chen, B.-Y. (2002) Nash's game on Induction of Bacteriophage  $\phi$ Q-containing recombinant *Escherichia coli*, 2002 Taiwan/Korea/Japan chemical Engineering Conference, October 30 - November 1, TAIPEI, TAIWAN.
- (20) 陳博彥 (2002) 西尼羅病毒防治有道. 世界日報南加版 二〇〇二年九月一日(日) B6版 南加論壇.

91年9月19日投稿

91年9月30日接受