

CTL과 바이러스 변이를 고려한 HIV 모형과 최적 제어를 이용한 약물 투여 전략

An HIV model with CTL and drug-resistant mutants, and optimal drug scheduling

이지형*, 윤태웅**
J.-H. Lee, T.-W. Yoon

Abstract - Mathematical models for describing the Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection can be devised to better understand how the HIV causes Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS). The HIV models can then be used to find clues to curing AIDS from a control theoretical point of view. Some models take Cytotoxic T Lymphocytes (CTL) response to HIV infection into account, and others consider mutants against the drugs. However, to the best of our knowledge, there has been no model developed, which describes CTL response and mutant HIV together. Hence we propose a unified model to consider both of these. On the basis of the resulting model, we also present a Model Predictive Control (MPC) scheme to find an optimal treatment strategy. The optimization is performed under the assumption that the Structured Treatment Interruption (STI) policy is employed.

Key Words : HIV dynamics, CTL, drug-resistant mutants, LTNP, STI, MPC

1. 서론

1981년 세계 첫 에이즈(Acquired Immune Deficiency Syndrome, AIDS)환자가 보고된 이후 현재까지 에이즈는 완치할 수 없는 불치병으로 남아있고 세계적으로 에이즈 환자는 증가하는 추세에 있다. 생물학 연구 결과에 따르면 에이즈의 원인은 HIV(Human Immunodeficiency Virus)이고, HIV 바이러스가 CD4+ T 세포를 감염시켜 에이즈를 유발한다. CD4+ T 세포는 면역 기능을 담당하는 세포로, HIV 바이러스가 CD4+ T 세포를 감염시켜 인체의 면역력을 낮추게 되고, 결국 면역결핍 현상에 도달하여 에이즈에 이르게 된다. 특히 HIV 바이러스는 수년에 걸치는 잠복기 동안 아무런 증상 없이 인체 내에서 증식하다가 어느 순간 급격하게 면역력을 떨어뜨리기 때문에 예방과 조기 치료가 어렵다. 많은 약물이 개발되었지만, 아주 빠른 속도로 약물에 내성을 가지는 변이가 일어난다는 특성과 약물의 부작용 때문에 에이즈 환자의 치료도 어려운 실정이다. 약물을 종류별로 혼합하여 치료하는 콕테일요법(Highly Active AntiRetroviral Therapy, HAART)이 개발된 이후 면역력이 떨어지는 속도를 늦추어 에이즈 발병을 미루는 방법으로 효과를 거두고 있지만, 그림 1에서 볼 수 있듯이 국내 에이즈 환자는 증가하는 추세이고 증가 폭도 커지는 추세다.

에이즈 치료법을 찾자 시스템 생물학적으로 접근하는 연구가 주목을 받고 있다. 시스템 생물학에서는 시스템이론적

관점으로 생물학적 대상을 이해하려 한다. 측정 기술의 발전으로 얻을 수 있게 된 정량적 자료를 이용해 생물학적 대상에 대한 수학적 모형을 세우고, 수학적 모형을 시스템 이론으로 분석하여 대상의 동역학적 특성이나 상호관계 등을 규명할 수 있다. 이 연구에서는 HIV 바이러스가 CD4+ T 세포를 감염시키고 증식하는 과정을 모형화하고 분석한다. 아울러 제안된 모형을 바탕으로 약물을 최적으로 투여하는 전략을 찾는다.

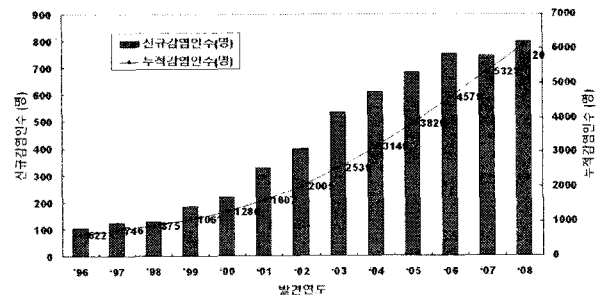


그림 1. 연도별 내국인 HIV 감염 발견 현황^[5]

2장에서는 기존 모형들을 통합한 새로운 HIV 바이러스 모형을 제안한다. 3장에서는 통합모형에 MPC를 적용해, STI 형태의 최적 약물 투여 전략을 제안한다. 4장에서는 결론을 내리며, 앞으로의 연구 방향을 모색한다.

저자 소개

- * 고려대학교 전자전기공학과 석사과정
- ** 고려대학교 전기전자전파공학부 교수

여러 도움과 지적 자극을 주신 한서대 생명과학과 정인실 교수님과 서울대 전기공학부 심형보 교수님께 감사의 말씀을 전합니다.

2. 통합 모형

여기서는 변이 바이러스 모형^[2]과 CTL 모형^[3]을 통합해, 변이 바이러스와 CTL을 모두 고려한 모형을 처음 제안한다. 인체에는 HIV 바이러스에 대한 CTL이 미리 존재하기 때문에 변이 바이러스에 대한 CTL도 고려해 다음과 같은 상태방정식을 세운다.

$$\begin{aligned} \dot{x} &= \lambda - dx - (1-e)\beta xy - \beta_m xy_m \\ \dot{y} &= (1-\mu)(1-e)\beta xy - ay - pzy \\ \dot{w} &= cxyw - c_m y_m w - bw \\ \dot{z} &= c_m y_m w - hz \\ \dot{y}_m &= \mu(1-e)\beta xy + \beta_m xy_m - ay - p_m z_m y_m \\ \dot{w}_m &= c_m xy_m w_m - c_m q_m y_m w_m - b_m w_m \\ \dot{z}_m &= c_m q_m y_m w_m - h_m z_m \end{aligned}$$

여기서 x 는 정상 CD4+ T 세포의 농도, y 는 HIV 바이러스에 감염된 CD4+ T 세포의 농도, y_m 은 변이 바이러스에 감염된 CD4+ T 세포의 농도, w 는 보조 T 세포에 의한 CTL 전구세포(helper dependent CTL precursor), z 는 보조 T 세포에 의한 CTL 효과기세포(helper dependent CTL effector), w_m 는 보조 T 세포에 의한 변이 CTL 전구세포(helper dependent mutant CTL precursor), z_m 는 보조 T 세포에 의한 변이 CTL 효과기세포(helper dependent mutant CTL effector)를 뜻한다. 그리고 λ 는 정상 CD4+ T 세포(x)가 생성되는 속도, μ 는 HIV 바이러스에 감염된 CD4+ T 세포(y)에서 변이 바이러스에 감염된 CD4+ T 세포(y_m)로 변이할 확률, e 는 역전사 효소 억제제(Retardant, RTI)의 효과를 나타낸다. $e=0$ 이면 약물을 투여하지 않은 상태, $e=1$ 이면 역전사효소의 활동을 막아 정상 CD4+ T 세포(x)를 전혀 감염시키지 못하는 상태를 의미한다. βxy 와 $\beta_m xy_m$ 은 정상 CD4+ T 세포(x)가 HIV 바이러스와 변이 바이러스에 감염되는 속도이다. pzy 와 $p_m z_m y_m$ 은 CTL effector(z)와 변이 CTL effector(z_m)의 직접적인 면역작용으로 HIV 바이러스에 감염된 CD4+ T 세포(y)와 변이 바이러스에 감염된 CD4+ T 세포(y_m)가 감소하는 속도이다. $cxyw$ 와 $c_m xy_m w_m$ 은 CTL precursor(w)와 변이 CTL precursor(w_m)가 생성되는 속도, $c_m y_m w_m$ 과 $c_m q_m y_m w_m$ 은 CTL precursor(w)와 변이 CTL precursor(w_m)에서 CTL effector(z)와 변이 CTL effector(z_m)로 변환되는 속도를 결정한다. dx , ay , bw , hz , ay_m , $b_m w_m$, $h_m z_m$ 는 각 세포가 소멸하는 속도다.

통합 모형의 평형점 중 생물학적으로 LTNP(Long-Term Non-Progressor)를 의미 하는 평형점을 살펴본다. LTNP는 HIV 바이러스에 감염된 CD4+ T 세포들이 계속 존재하더라도 정상 CD4+ T 세포 수가 충분히 유지되는 경우로 바이러스에 감염되긴 했지만 에이즈에 걸리지는 않은 상태를 나타낸다. 약물을 투여하지 않는다고 가정하고($e=0$), 평형점의 존재성과 안정성을 해석한다. 모형의 파라미터는 [1]과 [2]에서와 같고, HIV 바이러스와 변이 바이러스에 대한 CTL 특성이 같은 경우를 우선 고려한다.

표 1. 통합 모형의 파라미터

λ	1	a	0.2
d	0.1	μ	0.0001
β	0.5	β_m	0.05
c	0.1	c_m	0.1
q	0.5	q_m	0.5
p	1	p_m	1
b	0.01	b_m	0.01
h	0.1	h_m	0.1

• LTNP 평형점

표 2. LTNP 평형점의 값

$x^* = 9.4192$		
$y^* = 0.0112$	$w^* = 804.3506$	$z^* = 4.5091$
$y_m^* = 0.0112$	$w_m^* = 48.4185$	$z_m^* = 0.2714$

이와 같은 LTNP의 존재는 [1]에서도 변이를 고려하지 않은 CTL 모형을 해석해 확인한 바 있다. 하지만, 통합모형의 파라미터가 달라지면 LTNP 평형점은 존재하지 않게 되어 특별한 경우에만 존재한다는 것을 통합 모형 분석으로 확인할 수 있다. CTL과 변이 CTL의 성질이 같다고 가정하면 p_m , b_m , h_m 은 p , b , h 과 같다고 할 수 있으므로 c_m 과 q_m 의 변화에 대해 LTNP 평형점의 존재 여부와 안정성의 변화를 살펴본다. 우선 c_m 의 변화에 대한 LTNP 평형점의 존재성을 살펴보면, c_m 이 충분히 작으면 LTNP 평형점은 존재하지 않는 것으로 나타났다. c_m 의 값이 작다는 것은 HIV 바이러스에만 반응하는 CD4+ T 세포가 충분히 존재하지 않아 빠르게 변이 CTL을 생성하지 못했음을 뜻한다. 하지만 q_m 의 경우는 반대로 q_m 의 값이 충분히 크면 LTNP 평형점은 존재하지 않는 것으로 나타났다. 정상 CD4+ T 세포의 농도가 q_m 보다 작으면 변이 CTL은 항상 감소하기 때문에, q_m 은 변이 CTL이 활성화되어 증가하기 위한 정상 CD4+ T 세포의 임계값이라고 할 수 있다. q_m 의 값이 충분히 크면 변이 CTL이 활성화되기 위한 정상 CD4+ T 세포의 농도가 커서 변이 CTL을 제대로 생성하지 못할 수 있음을 뜻한다.

이는 생물학적으로 충분히 현실적인 결과다. 에이즈 환자 중 극소수는 약물을 복용하지 않고도 정상 CD4+ T 세포의 농도가 일정 수준 이상으로 유지하기도 한다. 현재 이러한 에이즈 환자들의 생물학적 특성이나 주변 환경 등 LTNP의 요인을 찾고자 하는 연구가 많이 진행되고 있는데, 통합 모형도 LTNP에 관한 연구에 사용될 수 있을 것으로 기대한다.

3. 약물 투여 전략

여기서는 STI(Structured Treatment Interruptions) 형태로 약물이 투여된다는 가정 아래, 통합 모형에 대해 MPC(Model Predictive Control) 기법을 적용해 약물의 최적 투여 전략을 제안하고자 한다.

STI는 약물을 정해진 양만큼 일정하게 투여하거나 아예 투여하지 않도록 하는, 일종의 뱅뱅(bang-bang) 제어기법이

다. 현재 우리나라 질병관리본부의 규칙에 따라 에이즈 환자는 3개월마다 검사를 받아야 하기 때문에 불연속적이고 정기적인 치료에는 STI 형태의 입력이 더 적절하다. 약물을 투여하지 않은 경우를 $e=0$, 약물을 일정하게 투여하는 경우를 $e=0.7$ 로 하고, 둘 중 하나를 다음과 같이 [4]에서 고려한 바와 같은 비용함수를 최소화하도록 결정한다.

$$J(t) = \int_t^{t+128} [j_1 y(\tau) + j_2 y_m(\tau) + j_3 e^2(\tau) - j_4 x(\tau)] d\tau$$

$$(j_1 = 2, j_2 = 5, j_3 = 0.1, j_4 = 2)$$

MPC 전략에 따라 이 비용함수는 약물 투입 여부를 선택하는 제어주기마다 최소화한다. 이 제어주기는 16일로, 우리나라에서 실행하는 에이즈 검사의 결과를 얻는 데 걸리는 시간에 해당한다. 총 치료기간은 128일이라 가정한다.

치료를 시작할 때 초기값은 표 3과 같이 약물을 투여하지 않은($e=0$) 에이즈 상태라 가정하고, 표 1과 같은 LTNP가 나타나는 특수한 환자와 $c_m = 0.1c$, $q_m = 10q$ 이어서 LTNP가 나타나지 않는 대다수의 일반 환자를 모의실험 대상으로 한다. 모의실험 결과는 그림 3과 4에 각각 보인다.

표 3. 에이즈 상태인 초기 조건

$x^* = 0.4$		
$y^* = 4.7994$	$w^* = 0.0001$	$z^* = 0.0001$
$y_m^* = 0.00053$	$w_m^* = 0.0001$	$z_m^* = 0.0001$

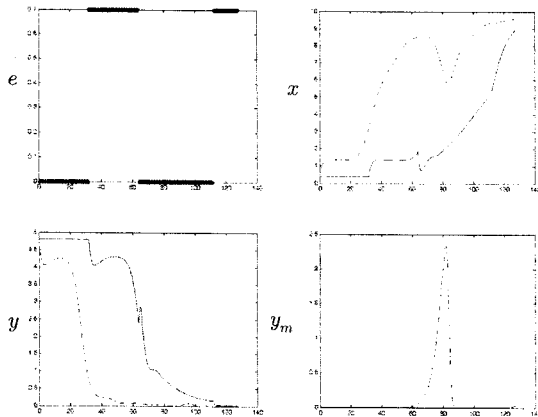


그림 3. LTNP 환자($c_m = c$, $q_m = q$)의 최적 약물 투여
점선: 약물을 항상 투여한 경우($e=0.7$),
실선: 약물을 최적 투여한 경우(그림의 e)

LTNP 환자와 일반 환자는 약물을 최적 투여한 경우 결과적으로 언제 약물을 투여했는지 시기만 다를 뿐 같은 양의 약물을 투여하게 된다. LTNP 환자는 두 경우 모두 LTNP를 향해 간다는 사실을 알 수 있고, 약물을 항상 투여한 경우가 정상 CD4+ T 세포의 농도가 높고, HIV 바이러스에 감염된 CD4+ T 세포의 농도가 낮다. 하지만, 변이 바이러스에 감염된 CD4+ T 세포의 농도가 일시적으로 높아지고, 게다가 약물을 항상 투여한 경우는 약물 부작용에 대한 위험이 있다. 일반 환자는 정상 CD4+ T 세포의 농도가 결국 약물을 최적

투여한 경우가 더 높아지고, 변이 바이러스에 감염된 CD4+ T 세포의 농도도 더 낮다. 항상 약물을 투여하는 경우 약물 내성에 대한 변이가 계속 일어나므로 변이 바이러스에 감염된 CD4+ T 세포의 농도를 낮출 수 없어 비교적 높은 값을 유지하게 된다.

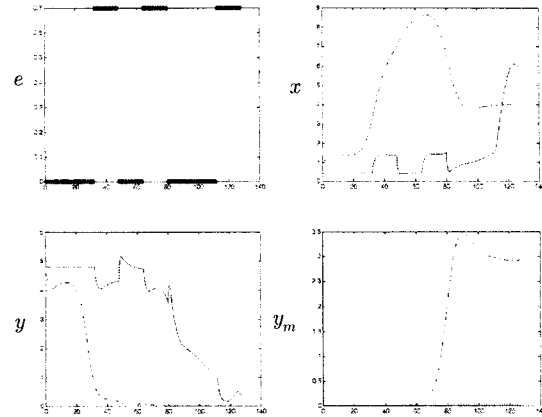


그림 4. 일반 환자($c_m = 0.1c$, $q_m = 10q$)의 최적 약물 투여
점선: 약물을 항상 투여한 경우($e=0.7$)
실선: 약물을 최적 투여한 경우(그림의 e)

4. 결론

이 연구에서는 CTL과 변이 HIV를 함께 고려한 통합 모형을 제시하였다. 모형 분석을 통해 에이즈 치료와 관련해 중요한 의미를 지니는 LTNP의 존재성에 어떤 파라미터가 영향을 미치는지 파악할 수 있었다. 아울러 MPC 기법을 이용한 약물의 최적 투여 전략도 제안하였다. 그러나 모형 분석과 모의실험에 사용한 파라미터가 생물학적으로 얼마나 현실적인지 더 검증할 필요가 있다. 아울러 모형의 구조를 더 정교하게 다듬고, 최적 제어를 위한 비용함수를 다양하게 개발하는 것 등이 앞으로의 연구 방향이 될 것이다.

참고 문헌

- [1] H.Shim, N.H.Jo, H.Chang, J.H.Seo, "A System Theoretic Study on a Treatment of AIDS Patient by Achieving Long-term Non-progressor", Automatica, January 2008.
- [2] M.A.Nowak, S.Bonhoeffer, G.M.Shaw, R.M.May, "Anti-viral Drug Treatment: Dynamics of Resistnace in Free Virus and Infected Cell Populations", Academic Press Limited, 1997.
- [3] D.Wodarz, M.A.Nowak, "Specific therapy regimes could lead to long-term immunological control of HIV", PNAS. December 1999.
- [4] H.D.Kwon, "Optimal treatment strategies derived from a HIV model with drug-resistant mutants", Applied Mathematics and Computation, 2007.
- [5] 남정구, 유병희, "2008 국내 HIV 감염인 현황", 질병관리본부, 2009.