

암 치료를 위한 면역반응의 체계적인 연구

이권순*, Ronald R. Mohler**

= Abstract =

A Systems Approach to Immune Response for Cancer Treatment

Kwon S. Lee* and Ronald R. Mohler**

This paper provides an overview of system analysis of immunology. The theoretical research in this area is aimed at an understanding of the precise manner by which the immune system controls infectious diseases, cancer, and AIDS. This can provide a systematic plan for immunological experimentation by means of an integrated program of immune system analysis, mathematical modeling and computer simulation.

Biochemical reactions and cellular fission are naturally modeled as nonlinear dynamical processes to synthesize the human immune system as well as the complete organism it is intended to protect. A foundation for the control of tumors is presented, based upon the formulation of a realistic, knowledge-based mathematical model of the interaction between tumor cells and the immune system.

Ordinary bilinear differential equations which are coupled by such nonlinear term as saturation are derived from the basic physical phenomena of cellular and molecular conservation. The parametric control variables relevant to the latest experimental data are also considered. The model consists of 12 states, each composed of first-order, nonlinear differential equations based on cellular kinetics and each of which can be modeled bilinearly.

Finally, tumor control as an application of immunotherapy is analyzed from the basis established above.

1. 서 론

<접수 : 1992년 9월 4일>

* 동아대학교 공과대학 전기공학과
Dept. of Electrical Eng., Dong-A University, Pusan,
KOREA

** Dept. of Electrical & computer Eng., Oregon State
University, Corvallis, U. S. A.

<본 연구는 1991년도한국학술진흥재단 학술연구조성
비에 의하여 이루어졌음>

원래 제어 이론에 기초를 둔 시스템적 해석은 공학이외의 여러분야, 예를들면, 경제학, 생물학 및 의학 등에서 그 적용은 날로 증가하고 있다. 병원균의 침투에 대한 인체의 면역반응은 대단히 복잡하여 모든 현상들을 수용할 수 있는 수학적 모델을 개발하기란 대단히 어렵지만, 수학적 모델의 중요성을 노벨상 수상자인 Jerne은 다음과 같이 강조하고 있다[1]. : "as long as the quantitation of

the immune response remains elusive, immunology will remain a phenomenology, an ever accumulating catalogue of such phenomena as are at present our daily bread."

면역체계의 수학적인 모델링의 목적은 Mohler의 시스템적 이론을 면역학에 적용하는 개관논문(survey paper)에서 잘 기술되었다[2]. 수학적 모델링과 시스템동정(system identification) 기술은 복잡한 면역체계의 간결한 기술을 통하여 이해를 용이하게 하고, 또한 직접 측정하기 어려운 내부의 계수(parameter)와 상태(state)들을 추정할 수 있게 한다. 한 걸음 더 나아가, 체계적인 실험과 그 실험의 예측을 할 수 있게 하고, 질병의 진단과 치료가 병원의 제어를 위하여 궁극적인 목표이며, 제어이론의 적용과 신호처리(signal processing) 방법은 새롭고 보다 효율적인 진단과 예방접종(vaccination)에 기여한다.

이 면역학의 수학적인 접근 방법은 인체의 면역체계를 보다 체계적으로 이해함은 물론 나아가서는 건강한 삶을 위하여 효과적인 치료법을 수립하는데 그 목적이 있다. 이 수리면역학(mathematical immunology)의 관심은 날로 증가하고 있으며, 이는 최근에 개최된 연구발표회나 출판된 논문들에 의해 잘 반영되고 있다[2-5].

이 면역학의 수학적 모델 수립 절차는 그림 1과 같이 세부분으로 나뉘어진다. 수학적 모델의 궁극적인 목적중의 하나는 체계적인 실험계획, 최적화한 치료계획 수립 및 더 이상의 무고한 동물(실험)을 양성시키지 않고 컴퓨터 실험을 통하여 현상을 예측하거나, 치료전략을 수립하는데 있다. 이 목적을 이루기 위하여, 모델의 수립, 해석 그리고 컴퓨터 시뮬레이션 등이 수반되어야 한다. 여기서 체계적인 해석 방법으로는 계수추정, 가제어성, 가관측성, 안정도, 감도 그리고 최적화문제 등을 포함한다.

본 연구의 목적은 면역반응의 체계적인 기술은 물론 병원균의 침투에 의한 병원의 치료, 특히, 우리나라 인구의 사망 원인 중 가장 높은 암의 치료에 대한 면역요법의 수학적 모델의 수립에 있다. 다시 말하면, 암의 치료에 관계가 있는 세포성면역(cell-mediated immune(CMI) process)의 모델을 개

발하고자 한다. 그러므로, 본 연구는 암 환자의 효과적인 치료를 위한 면역학 실험의 보다 체계적인 계획을 수립할 수 있게함은 물론 나아가서는 여기서 얻어진 새로운 이론들을 공학 및 다른 생체공학에 적용 가능하리라 생각되어진다.

2. 암-면역반응 모델

암은 오늘날 가장 무서운 병원증의 하나가 되었다. 현재의 통계는 미국과 유럽에서 6명중 1명은 암으로 죽어가고 있으며[6], 우리나라는 불행하게도 세계에서 가장 암 발생률이 높으므로 그 치료법의 개발은 날로 심각하게 대두되고 있다. 현재까지 널리 사용되고 있는 암 치료법은 수술(surgery), 방사선치료(radiotherapy), 및 화학요법(chemotherapy)이다.

그러나, 암의 진단을 받을 시점에는, 이미 환자의 60%는 온 몸에 전이(metastasis)가 일어났으므로 위의 방법은 성공적이지 못하다[7]. 그러므로, 보다 체계적인 치료법이 강구되어지지 않으면 안된다. 현재까지로는 화학요법이 유일한 방법이나, 이는 암 뿐만 아니라 주위의 건강한 조직마저도 파괴해버리고 부작용 또한 심한 실정이다. 그래서,

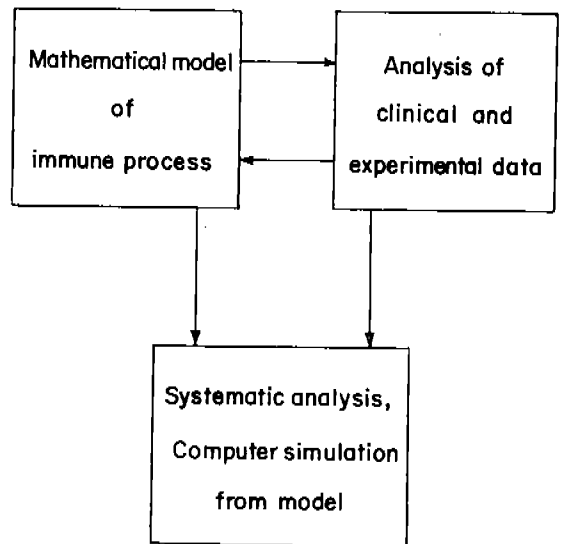


그림 1 면역시스템의 수학적 모델 수립과정
Fig. 1 Mathematical modeling of immunological systems.

면역요법(immunotherapy)이 대두되게 되었으며, 이는 체계적으로 면역세포가 암 부위만을 공격하므로 자못 무분별하게 죽이는 화학요법보다 효용적이므로 그 사용은 날로 늘어나고 있다.

암의 면역요법은 크게 능동면역요법(active immunotherapy)과 수동면역요법(passive(adoptive) immunotherapy)으로 나뉘어지며 1985년에 미국의 'National Cancer Program'에서 공식적으로 암 치료의 새로운 방법으로 지적함으로써 그 연구는 보다 활성화되었다. 암-면역학(Tumor immunology)의 궁극적인 목적은 인체와 암 사이의 면역학적 관계를 이끌어내고, 예방, 진단, 및 치료를 위하여 면역반응을 이용하는 것이다[8].

암의 치료에 관한 연구 노력은 의학, 생물학, 생화학, 면역학 등 여러 분야에서 기울어져 있으며, 수학 또한 모든 분야에서 인간의 노력과 마찬가지로 암 연구에 중대한 역할을 하며 날로 증대되고 있는 실정이다. 암의 치료에 관한 모델의 개발은 현재 활발한 분야이며, 70년대 말부터 암세포와 면역체계 사이의 많은 수학적 모델이 제시되었다. Rescigno와 Delisi[9], Grossman과 Berke[10]는 암세포와 cytotoxic T-임파구 사이의 간단한 모델을 제시하였으며, Lefever와 Garay[11]는 암세포에 대한 면역세포의 작용과 blocking factor에 대하여 해석하였다. Merrill[12]은 NK세포에 의한 면역감시기능(immune surveillance)의 모델을 제시하였다. 그러나, 암세포에 대한 면역체계는 여러 종류의 세포, 즉, T-cell, B-cell, 그리고 대식세포(macrophage) 등이 참여하고 있으므로 간단한 암-면역세포 모델은 복잡한 면역체계의 오로지 한 단면만을 설명할 수 있으므로 위의 모델들은 복잡한 면역반응을 충분히 설명하기에는 힘들다. 더욱 최근에, De Boer, Hogeweg와 그의 동료[13, 14]들은 macrophage와 T-임파구 사이의 수학적 모델을 제시하였으나, 암세포 탈출(Tumorescape)에 관한 원리나 NK세포의 영향은 고려하지 않았으므로 이 모델 역시 면역체계의 복잡한 현상을 설명하기에는 충분하다고 말할 수는 없다.

2.1 면역학 개관

인체의 면역시스템은 극히 복잡한 비선형 C³(Communication-Command-Control)인 방어체계가

다. 이 시스템은 크게 체액(humoral)면역과 세포성면역으로 나뉘어지며, 이에 대해서는 [15, 16]에 잘 기술되어 있으며 공학의 시스템적인 접근 방법의 개관은 Mohler에 의해 잘 기술되었다[2].

우선, 간단히 면역시스템에 대하여 설명하면, 골수(bone marrow)에서 면역에 필요한 백혈구를 생산하며, 이 세포들은 병원균의 침투에 관련되어 자극을 받고 활성화된다. 체액면역은 항체와 B-기억(B-memory)세포를 생산하는 B-임파구와 관계되고, CMI면역은 대식세포(macrophage)와 T-임파구와 관계가 깊다. B-임파구는 항원의 침투에 의하여 자극을 받아 plasma세포와 기억(memory)세포로 분화된다. 이 plasma세포는 항체(Antibody)를 생산하고, 기억세포는 같은 항원에 의하여 재 감염되었을 경우에 보다 급속도로 항체를 생산하여 병원을 치료하는 역할을 한다.

T-임파구는 크게 세부분(T_H, T_S, T_H)으로 구성되며, T_S는 면역반응을 억제(suppress)하고, T_H는 도와(help)주며, T_H는 병원균을 파괴하는 역할을 한다. 유사하게, macrophage는 T-임파구와 협조하여 체액면역을 자극하고, 또한, 활성화된 macrophage는 강한 식균 작용을 한다. 이외에도 9단계의 보체(complement)는 macrophage, T-임파구 그리고 Ab를 도와 병원균을 파괴하는 역할을 한다.

그 밖에 면역에 관계되는 세포는 엄청나게 많으며, 그 면역반응에 관계되는 현상도 매우 세분되어 가고 있으며, 세포외에도 효소(촉매) 역할을 하는 인터루킨(interleukin)과 인터페론(interferon) 등의 연구가 현재 면역학자들 사이에 중점적으로 연구되어지고 있는 실정이다.

이와 같은 면역시스템은 극히 복잡하므로, 이를 수식화하여 인체의 면역체계를 시스템적으로 이해하는데 그 목적이 있다.

2.2 수학적 모델

2.2.1 Building-Block 접근방법

박테리아의 제거율은 항체와 complement의 양의 곱에 비례하는 multiplicative(or parametric) control현상을 실험을 통하여 알 수 있다[2, 17]. 그러나, 일반적인 선형시스템과 같이 항체와 complement의 효과가 선형적으로 더해진다면, bacteria의 감쇠는 종고의 원리가 적용되기 때문에 그렇게 급

격하지 않을 것이다. 이 현상(즉, multiplicative effect)은 면역학 전반에 걸쳐 널리 존재한다[18].

일반적으로, 면역 시스템 구조는 multiplicatively-coupled 시스템들로 구성되어 있으며 이는 bilinear system(BLS)이 서로 결합된 형태이다.

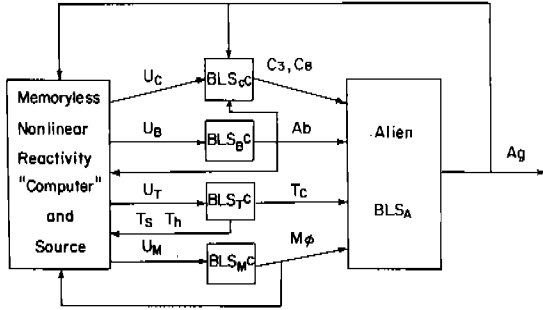


그림 2 면역반응과정의 BLS합성

U refers to control reactivity with subscripts C for complement, B for B cells, T for T cells, M for macrophages. BLS^c refers to coupled BLS. C₃, C₆ refers to appropriate complement stages.

Fig. 2 BLS synthesis of significant immune processes.

그림 2는 일반적인 인체의 면역반응을 블록선도로 나타낸 것이다[19]. 세포 및 분자의 동력학(kinetics)은 모든 면역반응의 기초가 되는데, 이는 보존법칙(conservation equations)이나 화학의 질량-작용 원리(mass-action principle)에 의해 잘 기술된다. 이를 기초로 하여 항체를 생성하는 체액면역반응, 최근 암의 면역치료(tumor immunotherapy)에 관한 암세포와 면역세포(주로, T-임파구와 macrophage), interleukin 및 interferon사이의 관계에 관한 모델을 만들 수 있다.

2.2.2 세포-분자의 동력학

일반적으로 세포의 수, X_i는 아래와 같이 기술된다:

$$\frac{dX_i}{dt} = (\text{source rate} - \text{death rate} + \text{division rate} + \text{rate differentiation to} - \text{rate differentiation from})$$

혹은

$$\frac{dX_i}{dt} = V_i(t) - \frac{X_i}{\tau_i} + P_i(\cdot)X_i$$

$$+ \sum_{j \neq i} 2P_j(\cdot)P_{ji}(\cdot)X_j - \sum_{k \neq i} 2P_k(\cdot)P_{ik}(\cdot)X_k \quad (2-1)$$

여기서, V_i(t)는 외부(골수로부터 혈액을 통하여)로부터의 원천(source)항이고; τ_i는 시정수(death time constant); P_i(·), P_{ji}(·), P_{ik}(·)는 적당한 세포성장계수를 나타낸다[20]. 이 계수들은 면역체계에서 계수제어(parametric feedback control)를 나타내며 대단히 복잡하게 결정된다. 실로, 현재의 면역학에 관한 연구는 이 계수들에 집중되어 있다. 즉, 어떻게 항원(Antigen)을 감지하여 효율있게 신체를 방어하기 위해 적절한 신호(signal)를 보내는가 하는 방법을 규명하는 데 있다. 이 계수들은 사용된 근사 정도와 얻을 수 있는 정보에 따라서 결정된(deterministic) 함수이거나 확률과정(random processes)일 수도 있다. 여기서, i는 다른 세포 종류를 나타내며, 예를 들면, B, T, macrophage, 기억세포(memory cell) 등이고 다른 공격세포(killer cell)들도 포함될 수 있다.

분자의 변화량도 (2-1)식과 유사하게 수식화할 수 있으며, Ag, 항체(Antibody), 그리고, 여러가지의 lymphokine, 예를 들면, 인터페론, interleukin 등이 여기에 속한다.

2.2.3 Tumor 모델

일반적으로, 널리 알려진 deterministic 악성종양(tumor)모델은 Gompertz의 성장 법칙에 근거를 두어 아래와 같이 기술된다[21].

$$\frac{dN}{dt} = b N \ln\left(\frac{K}{N}\right) \quad (2-2)$$

여기서, N(t)=종양의 크기(즉, 종양 세포의 수)

K = 체내에서 허용할 수 있는 최대 종양의 크기

1/b=1/e만큼 증가하는데 요구되는 시간(즉, e배 시간)

악성종양의 성장과 이를 저지시키기 위한 면역 시스템의 관계는 아래와 같다.

$$\frac{dN}{dt} = b N \ln\left(\frac{K}{N}\right) - \text{kill}(\cdot)N \quad (2-3)$$

여기서, kill(·)은 계수제어(parametric control)로서 cytotoxic T-임파구(T_c), M_a(angry Macrophage), LGL(Large Granular Lymphocytes) 등의 함수이다.

2.3 Tumor Response Dynamics

면역체계의 암세포 감시기능(Immunosurveillance)은 악성종양의 체내의 정상적인 세포와의 항원이 라는 측면에서 다르고, 이 차이를 인식하여 이제 적절한 면역세포를 생산하여 인체를 방어하는 것이다. 즉, 항원적인 성질이 약한 암세포는 약한 면역반응을 일으키고 충분한 수의 면역세포가 생성될 때까지는 암세포는 이미 너무 자라서 치료가 불가능해진다. 그러므로, 암 치료를 위한 면역요법이 성공을 거두기 위하여는 암세포가 강한 항원적인 성질을 가져야 한다.

항원제시세포(antigen presenting cell)는 암세포의 죽은세포(debris)를 잡아먹어 CMI면역반응을 야기시키기 위하여 항원을 T-림파구에 제시한다. 이 T_h 세포의 자극을 위하여는 적어도 두개의 신호 즉, 항원과 interleukin-1(IL-1)이 필요하다. IL-1의 주요 원천은 macrophage와 수상세포(dendritic cell)이다. 외부로부터 자극을 받아 증가된 T_h 림파구는 여러가지의 다양한 기능을 가진 lymphkines을 배출한다. 그 중에서 인터페론과 interleukin이 주요한 기능을 갖고 있으며 본 모델에서 고려될 것이다. interleukin-2(IL-2)의 주요한 기능은 자극을 받은 T-림파구의 성장을 촉진시키며, natural killer(NK)세포의 기능을 활성화시킨다. 또한, IL-2는 감마-인터페론(Interferon- γ)의 생산을 촉진하며 이 인터페론은 특히 NK세포가 암세포에 저항하는 것을 돕는데 효과가 있다.

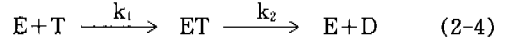
IL-2와 IFN은 LGL세포의 성장과 기능을 촉진시키며, MAF(macrophage activation factor, γ -IFN)에 의하여 활성화된 macrophage(angry macrophage라 부름)는 암 세포에 대하여 극히 치명적이다. 이렇게 하여 암세포는 여러 종류의 면역반응세포에 의하여 파괴되어진다.

이와 같은 암세포와 면역체계 사이의 최근의 지식에 의하여 암-면역세포와의 관계는 그림 3과 같이 표현된다.

2.4 CMI 면역반응 모델

암세포와 면역세포사이의 상호관계는 효소-기저 작용(enzyme-substrate reaction)과 유사하다. 즉,

암세포는 기저(substrate) 그리고 면역반응세포는 효소(enzyme)에 관련을 맺어 아래와 같이 생각할 수 있다.



여기서, E = 면역공격세포(free immune effector cell)의 수

T = 암세포(target cell)의 수

ET = 면역세포와 암세포가 결합된 수

D = 죽은 암세포(tumor debris)의 수

k_1 = 비례상수

이와 같은 관계를 적용하면 세포-분자 동력학(cellular-molecular kinetics)에 근거를 두어 빈선형 모델인 아래와 같은 암-면역반응의 수학적 모델을 만들 수 있다. 여기서, 컴퓨터 시뮬레이션을 위한 추정된 계수(parameters)들의 값은 [20]를 참고하기 바란다.

$$dx_1/dt = v_1(t) - x_1/\tau_1 - p_{16}x_1 - p_{91}x_1$$

$$dx_2/dt = v_2(t) - x_2/\tau_2 - p_{27}x_2 - p_{27}'x_2x_{11} - p_{82}x_2$$

$$dx_3/dt = v_3(t) - x_3/\tau_3 - p_{38}x_3 - p_{83}x_3$$

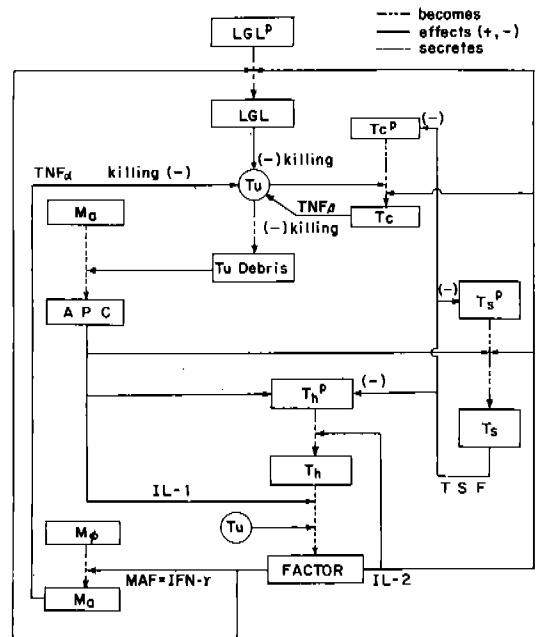


그림 3 암-면역반응의 도식적 표현

Fig. 3 Schematic representation of antitumor immune response.

$$\begin{aligned}
 dx_4/dt &= v_4(t) - x_4/\tau_4 - p_{49}x_4 - p_{49}'x_4 \\
 dx_5/dt &= v_5(t) - x_5/\tau_5 - p_{5, 10}x_5 \\
 dx_6/dt &= p_{16}x_1 - x_6/\tau_6 - p_{5, 10}x_5 \\
 dx_7/dt &= p_{27}x_2 + p_{27}'x_2x_{11} - x_7/\tau_7 + p_7x_7 \quad (2-5) \\
 dx_8/dt &= p_{38}x_3 - x_8/\tau_8 + p_8x_8 \\
 dx_9/dt &= p_{49}x_4 + p_{49}'x_4 - x_9/\tau_9 \\
 dx_{10}/dt &= p_{5, 10}x_5 - x_{10}/\tau_{10} \\
 dx_{11}/dt &= p_{11}x_{11} - x_{11}/\tau_{11} - p_7, 11x_{11} - p_9, 11x_{11} - p_{10, 11}x_{11} \\
 dx_{12}/dt &= x_{11}/\tau_{11} + p_7, 11x_{11} + p_9, 11x_{11} + p_{10, 11}x_{11} - x_{12}/\tau_{12}
 \end{aligned}$$

여기서, x_i 는 각 세포의 상태(state)를 나타내며, 아랫첨자는 다음과 같다 : 1, T_h^p ; 2, T_c^p ; 3, T_s^p ; 4, LGL^p ; 5, $M\phi$; 6, T_h ; 7, T_c ; 8, T_s ; 9, LGL ; 10, $M\phi$; 11, T_u ; 그리고 12, T_v debris.

이 모델에 의한 컴퓨터 시뮬레이션 결과, 예를 들어, 암세포의 항원적인 성질(antigenicity)에 대한 면역반응, 인터페론의 효과, 병세를 악화시켜 오히려 면역반응을 불러 일으키게 하는 원리(exacerbation theory) 등은 [20]에 자세히 기술되어 있다.

3. 암치료의 면역요법

암세포는 종종 건강한 세포에 발견되지 않는 항원성을 보여주어 그림 3에서와 같이 T_h 세포를 활성화시킨다. 그러나 불행하게도 자발적으로 발생한 암세포는 항원성이 낮기 때문에 일반적으로 면역시스템에 의하여 검출되지 않는다. 그러므로, 여기에서는 임상에 의하여 암이 발견되어 면역요법중의 하나인 IL-2의 투여로 치료한다고 가정한다.

일반적으로, 암환자들은 IL-2를 하루에 3회 등과 같이 불연속적인 투약계획에 따라서 치료를 받게 된다[22]. 정맥주사에 의하여 투여되었을 때 IL-2는 매우 짧은 반감기를 갖고 있다. 예를 들어, IL-2를 체중 1[kg]당 100,000단위(unit)를 투여하였을 때 약 7~10분의 반감기로 급격히 감소하며 30~60분이면 거의 없어진다[23]. 또한, 항암제의 연속적인 투여에 관한 많은 임상연구가 보고되고 있으며, 이를 위한 치료장비의 사용도 화학요법에서는 증가되고 있는 실정이다[24]. 실험결과 역시 IL-2에 유도된 임파구에 의한 치료에서 계속적인 투여가 8시간에 한번씩 투여하는 것보다 훨씬 좋게

나타났다[22]. 그러므로, IL-2의 계속적인 투여에 대한 최적의 치료계획에 대하여 알아보자.

IL-2의 투여 목적은 치료기간 동안에 암세포의 수를 최소화하는 것이므로 평가함수(performance index) J 는 치료기간 T 시점에서의 암세포의 수와 과도한 양의 IL-2의 사용은 화학요법에서와도 같이 심한 부작용을 유발하므로 이의 지나친 투여를 금하도록 선택되어져야 한다. 그러므로, 고려되어지는 평가함수는 다음 식과 같이 제곱의 적분형태로 하자.

$$\begin{aligned}
 J = \int_0^T [(x_{11} - x_{11d})^2 + W_1 u^2(t)] dt \\
 + W_2 (x_{11}(T) - x_{11d})^2 \quad (3-1)
 \end{aligned}$$

여기서, T 는 치료기간이며, $x_{11}(t)$ 는 암세포의 수, x_{11d} 는 치료후에 환자의 생명을 위협하지 않는 최대 허용할 수 있는 암의 크기로서, 소위, 안전한 크기(safe tumor size)를 말한다. $u(t)$ 는 시변 제어입력으로서 암부위에서 암 공격세포(effector cell)의 자극을 위하여 사용된 IL-2의 양을 나타낸다. 그러나, 이 양은 투여된 양과 같다고 가정하자. 그리고, 두가지의 양, 즉, 암세포의 수와 제어인력은 서로 다른 단위를 갖으므로 직접 비교할 수 없어서 가중치 W_1 을 주도록 하였다. W_2 는 최종조건(terminal condition)에 가중치를 주기 위하여 선택되었다.

여기서 고려되어지는 면역시스템의 상태방정식은 아래와 같은 형태이다.

$$\dot{x}(t) = f(x, u) : x(t_0) = x_0 \quad (3-2)$$

그러면, (3-2)식으로 주어진 시스템의 동적특성에 대한 (3-1)식의 평가함수를 최소화하기 위하여, 시스템의 정분방정식을 새로운 상태변수를 도입하므로써 하나의 방정식을 아래와 같이 증가시키면

$$\dot{x}_{13} = (x_{11} - x_{11d})^2 + W_1 u^2 : x_{13}(0) = 0 \quad (3-3)$$

이다. 이와 같이 정의된 x_{13} 에 대하여

$$J = x_{13}(T) + W_2 (x_{11}(T) - x_{11d})^2 = \phi(x(T)) \quad (3-4)$$

최적제어법칙(optimal control law)을 결정하기 위하여 Hamiltonian은

$$H(x, u, \lambda) \lambda^T(t) f(x, u) \quad (3-5)$$

공통상태방정식(costate equation)은

$$\dot{\lambda}(t) = - \frac{\partial H}{\partial X} \quad (3-6)$$

adjoint시스템은 다음과 같이 $t=T$ 에서 구한 $\nabla_x \phi$ 의 최종조건으로 평가되어진다.

$$\lambda(T) = \nabla_x \phi \quad (3-7)$$

본 연구를 위해 고려되는 시스템, 식 (3-2)은 주어진 초기조건으로부터 순차적으로 Runge-Kutta 법에 의하여 프로그램되어 상태변수 궤적은 다음 단계를 위하여 저장되어지며, adjoint시스템은 최종 조건으로부터 역으로 적분되어진다. 구간 $[0, T]$ 에서 기울기(gradient)를 사용하여 최적입력값을 반복적으로 구하기 위하여 conjugate gradient descent법이 사용되어졌다. 이 시스템은 미분방정식 중에서 풀기가 어려운 stiff방정식이므로 정분하기 위한 구간(step)의 크기가 대단히 작아야하고, 그러므로 컴퓨터 배열(array)용량의 제약은 본 문제를 풀기위한 어려운 문제중의 하나이다.

만약, 암이라는 진단을 받았을 시점, 즉, $t=0$ 에서 10^7 개의 암세포가 있다고 가정하고, 컴퓨터 배열 용량 때문에 치료기간을 오랫동안 잡을 수 없어 2일 후에는 0.98×10^7 개로 줄이기 위하여 IL-2를 투여하는 것을 생각해 보자. 이 경우의 출력의

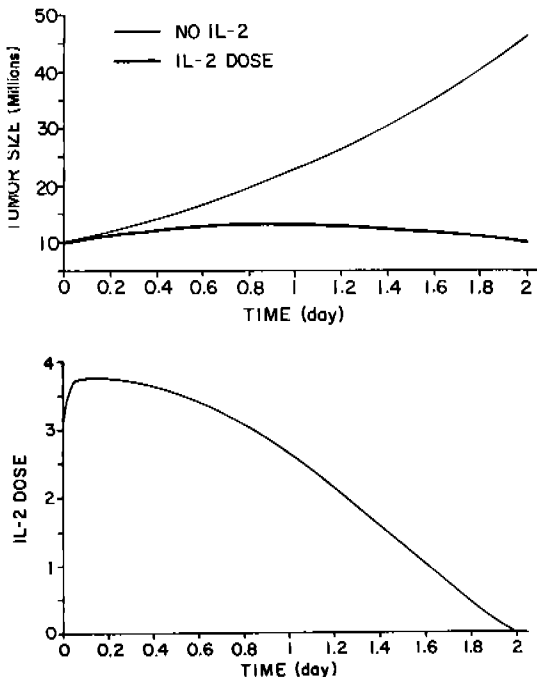


그림 4 (a) 출력의 시간응답
(b) 최적제어입력
Fig. 4 (a) Output response.
(b) Optimal control input.

시간응답은 그림 4(a)에 보여주고, 그에 필요한 최적제어입력, IL-2의 양은 그림 4(b)와 같다.

최적의 IL-2양은 초기에는 최대한 투여한 후 치료기간 동안 점점 감소시키고, 이 치료기간 동안에 암세포의 수는 처음에는 면역세포의 결핍에 의하여 증가한 후 점차 감소하는 것을 볼 수 있다. 이것은 오직 암의 면역요법에 관한 이론적 고찰로서 보다 실제적인 문제, 예를 들면, 어떻게 암부위에서 주어진 IL-2의 양을 유지하는가 등은 고려되어 지지 않았다.

치료후에도 암세포는 다시 계속 자랄 것이므로 안전한 크기의 수준으로 유지하거나 더 줄이기 위하여는 지속적인 IL-2의 투여가 이루어져야 하고 궁극적으로는 완전한 치료가 이루어질 때까지 반복되어야 한다.

4. 결 론

본 연구의 근본 목적은 인체내 면역체계를 수학적 모델링과 컴퓨터 시뮬레이션을 통한 면역체계의 해석에 의하여 보다 더 잘 이해할 수 있게 하는데 있다. 그 중에서도 특히 암치료를 위한 면역반응을 모델링함으로써 이는 이 분야뿐만 아니라 다른 치료 방법에도 커다란 기초가 되리라 기대된다.

면역실험 및 결과 고찰을 시스템적인 차원에서 해석함으로써 보다 더 체계적으로 치료방법을 계획할 수 있고, 정성적인 분석(qualitative analysis)에서 발견할 수 없는 새로운 현상들은 전기공학에서의 발달한 제어이론을 도입함으로써 가능하리라 생각되어진다. 그한 예로써 현재 암의 치료를 위한 면역요법에서 임상 실험의 시행오차(trial and error)에 의한 치료법을 보다 최적화한 치료계획을 수립할 수 있다. 여기서 얻어진 모델을 기초로 하여, 더 이상의 무고한 동물(실험)을 희생시키지 않고 컴퓨터 실험을 통하여 현상을 예측하거나, 치료 전략을 수립하는 것이 가능하다.

참 고 문 헌

- 1) N. K. Jerne, "Clonal Selection in a Lymphocyte Network", in Cellular Selection and Regulation in the Immune Response(Edelman, ed.), Raven,

- Ny., 1974.
- 2) R. R. Mohler, et al., "A systems Approach to Immunology", Proc. IEEE, Vol. 68, No. 8, pp. 964-990, 1980.
 - 3) G. I. Bell, et al., Theoretical Immunology, Marcel Dekker, NY., 1978.
 - 4) G. I. Marchuk, Mathematical Models in Immunology, Optimization Software Public., Springer-Verlag, NY., 1983.
 - 5) A. S. Perelson, Theoretical Immunology, Addison-Wesley Publ. Co. Inc., NY., 1988.
 - 6) S. A. Rosenberg, "Adoptive Immunotherapy for Cancer", Scientific American, pp. 62-66, Oct. 1989.
 - 7) S. Brownlee, "Immunology's Designer Genes", U. S. News & World Report, pp. 65-66, Oct. 1989.
 - 8) E. Benjamini and S. Leskowitz, Immunology : A short Course, Alan R. Liss, Inc., NY., 1988.
 - 9) A. Rescigno and C. DeLisi, "Immune Surveillance and Neoplasia-II : A Two stage Mathematical Model", Bulletin of Math. Biol., Vol. 39, pp. 487-497, 1977.
 - 10) Z. Grossman and G. Berke, "Tumor Escape from Immune Elimination", J. Theor. Biol., Vol. 83, pp. 267-296, 1980.
 - 11) R. Lefever and R. Garay, "A Mathematical Model of the Immune Surveillance Against Cancer", in Theoretical Immunology(G. I. Bell, et al. eds.), pp. 481-518, Marcel Dekker, Inc., NY., 1978.
 - 12) S. J. Merrill, "A Model of the Role of Natural Killer Cells In Immune Surveillance-II", J. Math. Bio., Vol. 17, pp. 153-162, 1983.
 - 13) R. J. De Boer, P. Hogeweg, H. F. J. Dullens, R. De Weger, and W. Den Otter, "Macrophage T-Lymphocyte Interactions in the Anti-Tumor Immune Response : A Mathematical Model", J. Immunology, Vol. 134, No. 4, pp. 2748-2758, 1985.
 - 14) R. J. De Boer and P. Hogeweg, "Interactions Between Macrophages and T-Lymphocytes : Tumor Sneaking Through Intrinsic to Helper T-Cell Dynamics", J. Theor. Biol., Vol. 120, pp. 331-351, 1986.
 - 15) J. T. Barrett, Textbook of Immunology : An Introduction to Immunochemistry and Immunobiology, 5th ed., The C. V. Mosby Co., NY., 1988.
 - 16) W. Greene and W. J. Leonard, "The Human Interleukin-2 Receptor", Ann. Rev. Immunol., Vol. 4, pp. 69-95, 1986.
 - 17) I. Roitt, Essential Immunology, Blackwell Scientific Publications, Oxford and London, 1980.
 - 18) A. L. Asachenkov and R. R. Mohler, "A Systems Overview of Immunology, Disease and Related Data Processing", IIASA Working Paper, Luxenburg, Austria, 1989.
 - 19) R. R. Mohler, "Foundations of Immune Control and Cancer", in Recent Advances in Communication and Control Theory, pp. 475-489, Optimization Software Publ., Springer-Verlag, NY., 1987.
 - 20) K. S. Lee, Mathematical Modeling and the Control of Immune Processes with Application to Cancer, Ph. D. Dissertation, Oregon State University, 1990.
 - 21) F. B. Hanson and C. Tier, "A Stochastic Model of Tumor Growth", Math. Bios., Vol. 61, pp. 73-100, 1982.
 - 22) J. A. Thompson, et al., "Influence of Schedule of Interleukin 2 Administration on Therapy with Interleukin 2 and Lymphokine Activated Killer Cells", Dcncer Research, Vol. 49, pp. 235-240, 1989.
 - 23) S. A. Rosenberg, et al., "New Approaches to the Immunotherapy of Cancer Using Interleukin-2", Annals of Internall Medicine, Vol. 108, pp. 853-864, 1988.
 - 24) K. V. Shepard, et al., "Therapy for Metastatic Colorectal Cancer with Hepatic Artery Infusion Chemotherapy using a Subcutaneous Implanted Pump", J. Clin. Oncol., Vol. 3, pp. 161-169, 1985.