

## 보조세포 비의존형 CTL 반응이 고려된 HIV 감염 모형에 대한 점진적 약물 감소 기법의 적용

### Gradual Reduction of Drug Dosage on an HIV Infection Model with Helper-independent CTL

장혁준, 조남훈, 심형보\*

(Hyeygjeon Chang, Nam Hoon Jo, and Hyungbo Shim)

**Abstract** : The goal of this paper is to verify that the gradual reduction of drug dose (GRDD), which has already been shown by authors to be effective for a simplified HIV infection model, still works for a more realistic model. While the simplified HIV infection model does not take into account an helper-independent CTL, the five state nonlinear model proposed by Wodarz describes the dynamics of both helper-dependent and helper-independent CTL in HIV infection. In this paper, it is shown that, by applying GRDD to Wodarz's five state HIV infection model, the state of HIV infected patient converges to that of non-progressor whose immune response is excited so that his symptom would not be developed into AIDS. Roughly speaking, GRDD is 'slow reduction of dose after the maximum dose for a certain period.' It turns out that an equilibrium representing non-progressor is locally asymptotically stable for the most values of drug dosage, which is required to hold in order to apply GRDD. Simulation results establish that GRDD is still considerably effective both for an AIDS patient and a patient who has been on HAART for a long time.

**Keywords** : AIDS, HIV, non-progressor, bifurcation, gradual reduction, lyapunov indirect method

#### I. 서론

후천성 면역결핍 증후군(acquired immune deficiency syndrome, AIDS)은 대식세포(macrophage)를 활성화시키는 T 세포를 파괴함으로써 원래 T 세포에 의해 통제되는 세포내 박테리아나 기타 병원체들에 의한 감염을 막을 수 없게 되는 면역결핍 질환이다[1]. AIDS는 인간 면역결핍 바이러스(Human Immunodeficiency Virus, HIV)의 감염에 의해 발병하는데, HIV 감염의 주요한 효과는 CD4 T 세포 파괴이며 이는 직접적인 HIV 감염의 세포 병변효과와 CD8 세포 독성 T 세포에 의한 살상으로 일어난다. AIDS의 판정은 혈액내 CD4 T 세포의 밀도를 통해서 이루어지는데, 200 /mm<sup>3</sup> 이하인 경우 그 HIV 감염자는 AIDS 환자로 분류된다[2]. 이렇게 CD4 T 세포의 수가 저하되면, 세포내 미생물에 대한 기회감염(opportunistic infection)에 대한 감수성이 증가하여 결국 그 환자는 사망하게 된다. 최근에 HIV를 효과적으로 감소시킬 수 있는 것으로 알려진 AIDS 치료기법 HAART (Highly Active Anti- Retroviral Therapy)는 기회감염에 의한 사망을 현저하게 줄일 수 있지만, 불행히도 AIDS를 완치할 수 없다는 것이 알려져 있다. 따라서, 약물을 평생동안 복용하여야 하는데, 매우 비싼 가격과 복잡한 스케줄로 인하여, 효과적인 치료에 상당한 어려움이

있다. 또한, HAART는 여러가지 미심쩍은 부작용을 일으키는 것으로 알려져 있는데, 특히 치명적인 간 손상은 HIV 감염환자들의 주요 사망원인으로서 HAART와 밀접한 관련이 있는 것으로 추측되고 있다. 따라서, 평생동안 HAART치료를 받는 것을 대신하여, 일정기간 치료 후에는 더 이상 약물을 복용하지 않아도 인체의 면역시스템이 정상적으로 동작하도록 하는 치료요법에 대한 관심이 매우 고조되고 있다.

한편, HIV에 감염된 대다수의 사람들은 AIDS로 진행되고 결과적으로 기회감염이나 종양으로 사망하지만, 모든 사람들이 반드시 그런 것은 아니다. 다수의 HIV 단백에 대한 항체를 만든 혈장 전환이 일어난 사람 중의 극히 일부는 15년 또는 그 이상이 지난 후에도 AIDS로 진행되지 않는 경우가 있는데, 이를 비진행성 환자(non-progressor)라고 한다 [1]. 비진행성 환자들은 HIV에 감염된 일반적인 환자와 비교하여 매우 높은 양의 CD4 세포를 갖고 있어서 환자의 적응 면역계가 여전히 다른 질병의 감염에 효과적으로 대응할 수 있는 것이다. 최근에, Wodarz와 Nowak [3]은 수학적 모형(model)을 이용하여 비진행성 환자에 대해 분석하였다. 제시된 모형의 상태 공간에는 약물 투여가 없는 상태에서 최소 두 개의 점진적 안정도(asymptotic stability)를 가지는 평형점이 존재한다. 그 중 하나는 AIDS 환자의 평형점을 나타내고 다른 하나는 비진행성 환자의 상태를 나타낸다. HIV에 감염된 직후, 대부분의 인체의 상태 변수는 불행히도 AIDS에 해당하는 평형점으로 수렴해 들어가는 영역에 속하고, 아주 적은 예외적인 경우에만 비진행성 환자에 해당하는 평형점으로 수렴해 들어가는 영역에 속한다. 결국 별다른 치료가 없다면 대부분의 HIV 감염자는 최종적으로 AIDS

\* 책임저자(Corresponding Author)

논문접수 : 2004. 9. 20., 채택확정 : 2004. 10. 26.

장혁준 : 서울대학교 자동화시스템공동연구소

(hjchang@acom.snu.ac.kr)

조남훈 : 숭실대학교 전기제어시스템공학부(nhjo@ssu.ac.kr)

심형보 : 서울대학교 전기공학부(hshim@snu.ac.kr)

※ 본 논문은 한국과학재단 목적기초연구(과제번호 : R01-2002-000-00227-0) 지원으로 수행되었습니다.

환자가 된다. HIV감염 환자를 비진행성 환자로 만들기 위하여 [3],[4],[5]에서는 STI(Structured Treatment Interruption) 기법을 제안하였는데, 이는 기본적으로 약물을 전혀 투여하지 않는 것과 최대로 투여하는 두 가지를 스위칭 하는 방식이다. 그러나 이 방법은 실제 적용시 측정하기 어려운 모형 상수 값에 의존하는 정도가 커서 이 STI 방법의 성패는 모형 상수의 불확실성에 매우 민감하게 영향을 받게 된다. 이러한 문제는 MPC(Model Predictive Control)기법의 궤환 성질을 통해서 어느 정도 극복할 수 있음이 [6]과 [7]에 의해서 입증되었으나 여전히 정해진 투여 스케줄을 정확히 지키지 못했을 경우 안정도가 보장되지 않는다는 단점이 있다.

본 논문에서는 점진적 약물 감소 기법이라는 새로운 약물 투여 과정을 통해 환자의 상태를 비진행성 환자의 상태로 수렴해 갈 수 있는 영역으로 옮겨 놓은 후 약물 투여를 중단 하고자 한다. 이는 [8]과 [9]를 통해서 제시된 기법으로서 [3]에서 제시된 4차의 모형에서는 [8]의 모형 상수 조건을 만족하면, 모든 HIV 감염 환자를 비진행성 환자로 만들 수 있음이 증명된 바 있다. 또한, 이 방법은 모형 상수의 불확실성에 강인하고, 약물 투여 시간에 대한 민감도 또한 예민하지 않기 때문에 기존 방법인 STI나 MPC의 단점을 효과적으로 극복할 수 있다. 본 논문에서는 [8], [9]에서 제시된 점진적 약물 감소기법이 [3]에서 제시된 4차 모형에 대해서만 성립하는 제한적인 기법이 아니라 좀더 일반적인 모형에도 성립함을 입증하고자 한다. [3]의 모형에서는 보조 T 림프구와 무관한 CTL(Cytotoxic T Lymphocyte) 반응은 고려하지 않았는데, 이는 보조 T 림프구 의존형 CTL 반응과 비교할 때, 그 영향이 미비하기 때문이었다. 이에 대해 [4]에서 제시한 5차 모형은 CTL반응을 보조 T 림프구 의존형과 비의존형으로 나누어 HIV 감염 모형을 보다 상세하게 기술하고 있다. 따라서, 보조세포 비의존형 CTL 반응의 효과가 고려되지 않은 4차 모형에서 성능이 입증된 점진적 약물 감소기법이 과연 5차 모형에도 적용가능한지 확인해 볼 필요가 있다. 이에 본 논문에서는 [4]에서 제시된 5차 모형에 대하여 점진적 약물 감소 기법의 효과를 검증해 보고자 한다. 본 논문의 구성은 다음과 같다. 2장에서는 [4]의 5차 모형을 소개하고 이 모형에 대한 5개의 평형점을 제시한다. 3장에서는 약물 투여량에 따른 평형점들의 이동 특성과 각각의 평형점들의 안정도를 판별한 후, 이에 기초한 점진적 약물 감소 기법을 소개한다. 4장에서는 AIDS로 진행된 HIV 감염 환자와 HAART요법을 장기간 받아온 환자에게 각각 점진적 약물 기법을 적용한 모의실험 결과를 살펴본다. 마지막으로, 5장에서는 본 논문의 결론과 향후 연구 방향을 논의한다.

**II. HIV 감염 모형과 평형점 분석**

**1. 수학적 모형**

HIV와 인체의 면역 시스템과의 상호 작용을 표현하는 수학적 모형은 이미 몇 가지 있다. (HIV 감염 모형에 대한 종합적인 설명은 [2],[10] 참조.) 이중 [3]에서 제시한 모형은 HIV 감염에 대한 세포 독성 T 림프구(CTL)의 작용을 기술하고 있으면서, 비진행성 환자에 해당하는 평형점이 존재한

다는 것을 제시하였다. 이 모형은 보조 T 림프구(helper T lymphocytes)에 의한 CTL 반응만을 고려하고, 보조 T 림프구와 무관한 CTL 반응은 고려하지 않았는데, 이는 후자의 CTL반응의 효과가 상대적으로 미약하며, 또한 장기적으로 바이러스의 양을 조절할 수 없을 것으로 예상되었기 때문이다. 이에 반해 [4]에서는 [3]의 모형에 보조세포와 무관한 CTL 항을 추가하여 인체의 면역 시스템을 더욱 자세히 표현하고 있다. 본 논문에서는 [4]에서 제시한 모형을 사용하는데, 이는 아래와 같다.

$$\begin{aligned} \dot{x}(t) &= \lambda - dx(t) - \eta(t)\beta x(t)y(t), \\ \dot{y}(t) &= \eta(t)\beta x(t)y(t) - ay(t) - p_1z_1(t)y(t) - p_2z_2(t)y(t), \\ \dot{z}_1(t) &= c_1z_1(t)y(t) - b_1z_1(t), \\ \dot{w}(t) &= c_2x(t)y(t)w(t) - c_2ay(t)w(t) - b_2w(t), \\ \dot{z}_2(t) &= c_2ay(t)w(t) - hz_2(t). \end{aligned} \tag{1}$$

모든 상태 변수는 각각의 세포의 농도를 나타내며 따라서 음이 아닌 실수 값을 가질 때에만 의미가 있다. 단, 이 모형은 정규화되어 있기 때문에 각각의 상태변수가 실제의 값을 의미하지는 않음에 유의하여야 한다. 상태 변수  $x, y, z_1, w, z_2$ 는 각각 비감염 보조 T 림프구, HIV에 감염된 보조 T 림프구, 보조세포 비의존형 CTL(helper independent CTL), 기억 CTL(memory CTL), 보조세포 의존형 CTL(helper dependent CTL)을 나타낸다. 여기서, HIV 자체는  $y$ 에 근사화 되어 있어서 모형에는 나타나지 않는다.  $\eta(t)$ 는 약물의 효과를 나타내는 양으로 0과 1 사이의 값을 갖으며, 제어 입력의 관점에서 다음과 같이 나타낼 수 있다.

$$\eta = 1 - \eta^* u \tag{2}$$

이때  $\eta^*$ 는 약물 효과의 최대 값을 나타내는데, 예를 들어 98%의 효과를 갖는 약물이라면  $\eta^* = 0.98$ 이다. 제어 입력  $u$ 는 약물 투여량을 나타내는데, 0과 1사이의 값을 갖는다.

시스템 매개변수는 [7]에서 제시된  $\lambda = 1, d = 0.1, \beta = 1, \eta^* = 0.9799, a = 0.2, p_1 = 1, p_2 = 2, c_1 = 0.03, c_2 = 0.06, b_1 = 0.1, b_2 = 0.01, q = 0.5, h = 0.1$ 을 사용한다. 모형에 대한 더 자세한 설명은 [4]와 [7]을 참조하도록 하자.

**2. 모형의 평형점**

약물 투여를 통해 궁극적으로 추구하는 바는 약물 투여를 중단한 후에도 비진행성 환자와 같은 상태를 유지하는 것이다. 이를 위해 모형의 평형점을 구해 보았고 아래에 제시한 5개의 평형점을 얻었다.

평형점 A :

$$x^{(A)} = \frac{\lambda}{d}, y^{(A)} = 0, z_1^{(A)} = 0, w^{(A)} = 0, z_2^{(A)} = 0.$$

평형점 B :

$$x^{(B)} = \frac{a}{\eta\beta}, y^{(B)} = \frac{\lambda\eta\beta - ad}{a\eta\beta}, z_1^{(B)} = 0, w^{(B)} = 0, z_2^{(B)} = 0.$$

평형점 C :

$$x^{(C)} = \frac{\lambda c_1}{dc_1 + b_1\eta\beta}, y^{(C)} = \frac{b_1}{c_1}, z_1^{(C)} = \frac{\eta\beta x^{(C)} - a}{p_1}, w^{(C)} = 0, z_2^{(C)} = 0.$$

평형점 D :

$$x^{(D)} = \frac{\lambda}{d + \eta\beta y^{(D)}}, y^{(D)} = \frac{[c_2(\lambda - dq) - b_2\eta\beta] + \sqrt{[c_2(\lambda - dq) - b_2\eta\beta]^2 - 4\eta\beta c_2 q d b_2}}{2\eta\beta c_2 q}, z_1^{(D)} = 0, w^{(D)} = \frac{hz_2^{(D)}}{c_2 q y^{(D)}}, z_2^{(D)} = \frac{y^{(D)}(c_2\eta\beta q - c_2 a) + b_2\eta\beta}{c_2 p_2 y^{(D)}}.$$

평형점 E :

$$x^{(E)} = \frac{\lambda}{d + \eta\beta y^{(E)}}, y^{(E)} = \frac{[c_2(\lambda - dq) - b_2\eta\beta] - \sqrt{[c_2(\lambda - dq) - b_2\eta\beta]^2 - 4\eta\beta c_2 q d b_2}}{2\eta\beta c_2 q}, z_1^{(E)} = 0, w^{(E)} = \frac{hz_2^{(E)}}{c_2 q y^{(E)}}, z_2^{(E)} = \frac{y^{(E)}(c_2\eta\beta q - c_2 a) + b_2\eta\beta}{c_2 p_2 y^{(E)}}.$$

약물 투여가 없는 상태 ( $\eta = 1$ )에서 각 평형점이 의미하는 바는 다음과 같다. 평형점 A는 HIV를 전혀 갖고 있지 않은 건강한 사람의 상태를 의미한다. [7]에서 사용된 모형 상수를 적용하면 이는 불안정한 평형점이다. 즉, 일단 HIV에 감염된 경우 약물의 도움을 받지 않으면 HIV가 없는 상태로 되돌아가기는 어렵다는 것을 모형 분석을 통해서 알 수 있다. 평형점 B는 인체가 HIV에 노출이 되었지만 면역 시스템이 전혀 반응하지 않고 있는 상태를 의미한다. [7]에서 사용된 모형 상수를 적용하면 이는 불안정한 평형점이다. 평형점 C는 인체 내에 HIV가 크게 발현하였고 이에 면역 시스템의 보조세포 비의존형 CTL이 반응하고 있는 상태이다. [7]에서 사용된 모형 상수에서 이는 안정한 평형점이며, 감염된 보조 T 림프구 ( $y$ )의 값이 상당히 크고 비감염 보조 T 림프구 ( $x$ )의 값이 상당히 작다. 또한, 보조세포 비의존형 CTL의 값이 '0'은 아니지만 HIV에 대응하기에는 턱없이 부족하며 보조세포 의존형 CTL의 값은 '0'인 상태이다. 즉 이 상태가 AIDS 상태이다. 평형점 E는 높은 밀도의 보조세포 의존형 CTL에 의해 HIV가 충분히 억제된 상태이며 따라서 비감염 보조 T 림프구 ( $x$ )의 값이 인체의 면역 시스템에서 제 역할을 하기에 충분히 크다. 즉 비진행성 환자의 상태를 의미하며, [7]에서 사용된 모형 상수에서 이 평형점은 안정하다. 평형점 D는 평형점 E를 계산하면서 같이 구해지는 점으로 환자의 상태와 관련하여 특별한 의미는

아직 규명되지 않고 있다. 또한, [7]에서 사용된 모형 상수 값에 대하여 불안정한 평형점이며 본 논문에서는 관심의 대상이 아니다.

우리의 목표는 HIV 감염 환자의 상태 변수를 약물 투여가 없을 때 ( $\eta = 1$ )의 평형점 E로 수렴해 가도록 하는 것이다.

### III. 치료 방법의 제시 : 점진적 약물 감소 기법

이 절에서는  $\eta$ 의 변화에 따른 각 평형점의 분기(bifurcation) 특성을 분석하여 점진적 약물 감소 기법을 적용할 수 있는지 확인해 보고자 한다. 모든 평형점들의 각 성분들을 주어진 모형 상수에 대해서  $\eta$ 의 변화에 따른 그래프를 컴퓨터로 그려보고, 또한 Lyapunov간접 기법(indirect method)으로 매순간 평형점의 안정도를 판별하여 그림 1을 얻을 수 있다. (모형의 상태 공간이 원래 5차이므로 이것은 개념적인 그림이다.) 그 의미를 자세히 설명해 보겠다.

그림 1은  $\eta$ 의 변화에 따라 나타나는 평형점들의 거동을 표시해 놓은 것이다. 각 평형점들의  $\eta$ 의 값에 따른 거동의 변화는 점진적 약물 감소 기법에서 중요한 의미를 갖는다. 평형점 B, C, D, E는  $\eta$ 의 함수이므로 곡선으로 나타냈지만, 평형점 A는  $\eta$ 의 함수가 아니므로 직선으로 표시하였다. 또한, 평형점 B, C, D, E의 경우, 하나 이상의 성분이 음이 되는  $\eta$ 의 구간이 존재하는데, 이러한 구간은 점선으로 표시하였다. 즉, 상태 공간상의 모든 성분이 양인 영역 ( $P$ )의 외부에 위치함을 의미한다. 가는 실선은  $P$ 의 경계에 평형점이 위치하지만 그 평형점이 불안정하다는 것을 의미하고 굵은 실선은 평형점이  $P$ 의 경계에 위치하고 안정한 평형점이라는 것을 의미한다. 여기서, 모든 평형점은 적어도 한 개 이상의 0인 성분을 갖고 있으므로  $P$ 의 경계에 위치하거나  $P$ 의 외부에 위치한다.

한편, 평형점 B와 A, B와 E, B와 C, B와 D는 각각  $\eta$ 가

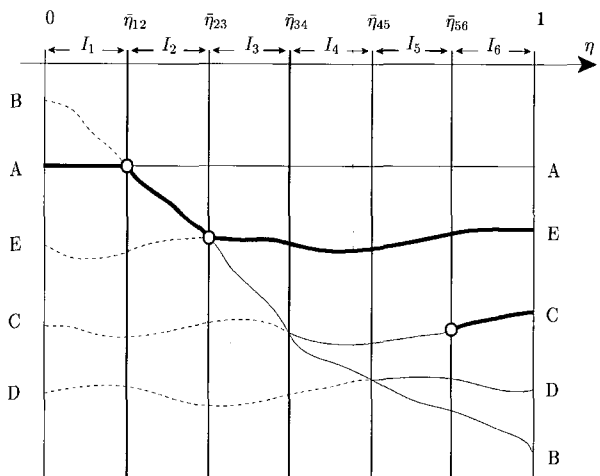


그림 1.  $\eta$  ( $0 < \eta \leq 1$ )에 따라 평형점들의 연결 상태와 안정도 변화를 보여주는 개념도.

Fig. 1. Conceptual bifurcation diagram describing the transition of five equilibria by the variation of  $\eta$  ( $0 < \eta \leq 1$ ).

$\bar{\eta}_{12}$ ,  $\bar{\eta}_{23}$ ,  $\bar{\eta}_{34}$ ,  $\bar{\eta}_{45}$  일 때, 서로 일치하는데,  $\bar{\eta}_{12}$ ,  $\bar{\eta}_{23}$ ,  $\bar{\eta}_{34}$ ,  $\bar{\eta}_{45}$  은 아래와 같다.

$$\bar{\eta}_{12} = \frac{da}{\beta\lambda},$$

$$\bar{\eta}_{23} = \frac{ac_2(\lambda + dq) - \sqrt{a^2 c_2^2 (\lambda + dq)^2 - 4a^2 c_2 d(ab_2 + c_2 q\lambda)}}{2(ab_2 + c_2 \lambda q)},$$

$$\bar{\eta}_{34} = \frac{adc_1}{(\lambda c_1 - ab_1)\beta},$$

$$\bar{\eta}_{45} = \frac{ac_2(\lambda + dq) + \sqrt{a^2 c_2^2 (\lambda + dq)^2 - 4a^2 c_2 d(ab_2 + c_2 q\lambda)}}{2(ab_2 + c_2 \lambda q)}.$$

또한,  $\eta = \bar{\eta}_{23}$  인 경우에는 평형점 E의  $z_2$ 와  $w$ 의 값이,  $\eta = \bar{\eta}_{34}$  인 경우에는 평형점 C의  $z_1$ 의 값이, 그리고  $\eta = \bar{\eta}_{45}$  인 경우에는 평형점 D의  $z_2$ 와  $w$ 값이 각각 0이 되었다. 한편, 평형점 C는  $\eta = 1$  부근에서 안정한 평형점이지만,  $\eta < \bar{\eta}_{56}$ 에서 불안정한 평형점이 되는데  $\bar{\eta}_{56}$ 는 아래와 같이 주어진다 [4].

$$\bar{\eta}_{56} = \frac{c_1[c_2 b_1(\lambda - qd) - b_2 c_1 d]}{\beta b_1(c_2 b_1 q + b_2 c_1)}.$$

주어진 모형 상수에서  $\bar{\eta}_{12} = 0.02$ ,  $\bar{\eta}_{23} = 0.0201$ ,  $\bar{\eta}_{34} = 0.06$ ,  $\bar{\eta}_{45} = 0.3737$ ,  $\bar{\eta}_{56} = 0.5155$ 이며, 따라서  $0 < \bar{\eta}_{12} < \bar{\eta}_{23} < \bar{\eta}_{34} < \bar{\eta}_{45} < \bar{\eta}_{56} < 1$  이다. 또한 Matlab을 이용한 컴퓨터 프로그램을 통하여  $\eta$ 의 값을 변화시켜가면서 매 순간마다 Lyapunov 간접 기법으로 각 평형점의 안정도를 확인해 보았다. 이 결과,  $0 < \eta < \bar{\eta}_{12}$  인 경우 평형점 A만이,  $\bar{\eta}_{12} < \eta < \bar{\eta}_{23}$  인 경우 평형점 B만이,  $\bar{\eta}_{23} < \eta \leq \bar{\eta}_{56}$  인 경우 평형점 E만이 유일하게 안정한 평형점이었고,  $\bar{\eta}_{56} < \eta \leq 1$  인 경우에는 평형점 C와 E가 동시에 안정한 평형점이었다. 이를 그림 1에서 굵은 실선으로 나타내었다.

그림 1로부터, 약물량을 서서히 감소시키면 안정한 평형점의 궤적이 A에서 시작하여  $\eta = 1$ 일 때의 E로 이동하는 것을 알 수 있다. 따라서, 환자의 상태가 평형점 A 근처에 있을 경우, 약물을 서서히 줄여나가면, 환자의 상태가 굵은 실선을 따라  $\eta = 1$ 일 때의 평형점 E(약물 투여가 없을 때의 비진행성 환자)로 수렴할 것으로 예상할 수 있다. 이 때, 약물을 너무 급격히 줄여나가면, 환자의 상태가 안정한 평형점(굵은 실선)의 수렴영역을 벗어나게 되어 더 이상 굵은 실선을 따라 가지 않게 된다. 이것이 [8]과 [9]에서 제안한 점진적 약물 감소 기법의 핵심이론인데, 점진적 약물 감소 기법은 크게 두 가지 단계로 이루어진다. 첫 번째 단계에서는 최대 약물치(즉,  $u = 1$ )를 일정 기간 투여하여 환자의 상태를 평형점 A에 충분히 가깝게 가도록 한다. 두 번째 단계에서는 약물 투여량을 서서히 줄여 나가 환자의 상태

가 그림 1의 굵은 선을 따라 천이해 가도록 한다. 이러한 약물 투여 기법이 끝나고 난 후에는 환자의 상태가 약물 투여가 '0'인 상태의 평형점 E에 충분히 가깝기 때문에 더 이상의 약물 투여 없이 평형점 E로 수렴해 갈 것으로 예측할 수 있다. 다음절에서는 이러한 점진적 약물 감소기법의 타당성을 모의실험을 통하여 검증해 볼 것이다.

**IV. 모의 실험**

이번 절에서는 보조세포 비의존형 CTL을 고려한 HIV 감염모형의 경우에도 앞서 소개한 '점진적 약물 감소 기법'이 적용가능한지 알아보기 위하여 모의실험을 수행한다. 모의 실험에서 사용한 모형 상수는 3절에서 소개한 것과 같으며, 이를 이용하여 평형점들을 계산하면 표 1과 같다. 표 1에서 평형점 A와 관련된  $\eta$ 값을 표시하지 않은 이유는  $\eta$ 값과 관련된 없이 A의 값이 항상 일정하기 때문이다.

이제, 두 가지 경우, 즉 AIDS로 진행된 HIV 감염 환자와 HAART 요법을 장기간 받아온 환자에 대한 모의실험 결과를 살펴보자

**1. AIDS로 진행된 HIV감염 환자에의 적용**

우선, AIDS로 진행된 HIV 감염 환자에게 단순한 약물 투여 방법을 적용한 모의실험 결과를 그림 2에서 볼 수 있다. 그림에서 가로축은 시간을 나타내고 세로축은상태 변수의 값 또는 약물 입력 량을 나타낸다. 초기 상태는  $u = 0$ 인 평형점 C 부근으로서  $x = 0.2913$ ,  $y = 3.3333$ ,  $z_1 = 0.0913$ ,  $w = 0.0001$ ,  $z_2 = 0.0001$ 으로 가정하였으며, 약물 투여 초기 50일 동안 HAART 요법을 수행한 후 ( $u = 1$ ) 약물 투여를 중단하였다( $u = 0$ ).  $x, y, w$ 의 그래프에서 알 수 있듯이 약물 투여 기간 동안은 환자의 상태가 호전되었으나, 약물 투여를 중단한 이후로는 다시 초기상태, 즉 AIDS환자의 상태로 돌아갔음을 알 수 있다. 특히, 약물 투여를 중지한 50일 근처를 보면 하루도 지나지 않아  $x < 0.5$ ,  $y > 9$ 로 변하여 환자의 상태가 급격히 악화됨을 알 수 있다.

그림 3은 그림 2와 같은 초기값으로 하여 본 논문에서 제안한 점진적 약물 감소 기법을 적용한 모의실험 결과이다.  $u$ 의 그래프에서 나타났듯이 약물 투여 초기에 50일 동

표 1. 주요 평형점의 실제 계산값.

Table1. Actual values of the equilibria.

평형점	$\eta$	실제수치
A		(10, 0, 0, 0, 0)
B	$\eta = \bar{\eta}_{23}$	(9.9, 0.018, 0, 0, 0)
C	$\eta = \bar{\eta}_{56}$	(0.55, 3.3, 0.084, 0, 0)
	$\eta = 1$	(0.29, 3.3, 0.091, 0, 0)
E	$\eta = \bar{\eta}_{34}$	(9.9, 0.018, 0, 37, 0.20)
	$\eta = \bar{\eta}_{56}$	(9.1, 0.019, 0, 385, 2.2)
	$\eta = 1$	(8.2, 0.022, 0, 620, 4.0)

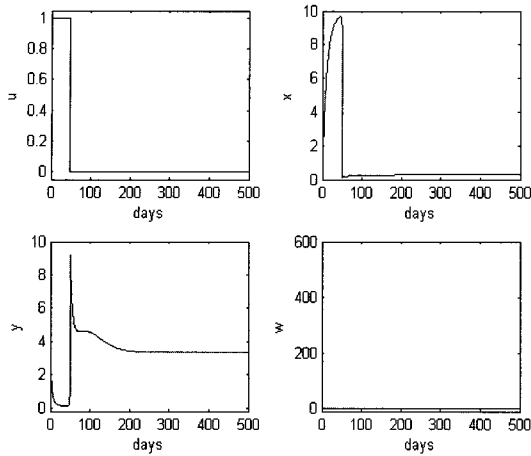


그림 2. AIDS로 판명된 환자에 대하여 일반적인 HAART 요법을 적용한 모의실험 결과.  
 Fig. 2. Simulation result of a typical HAART treatment for an AIDS patient.

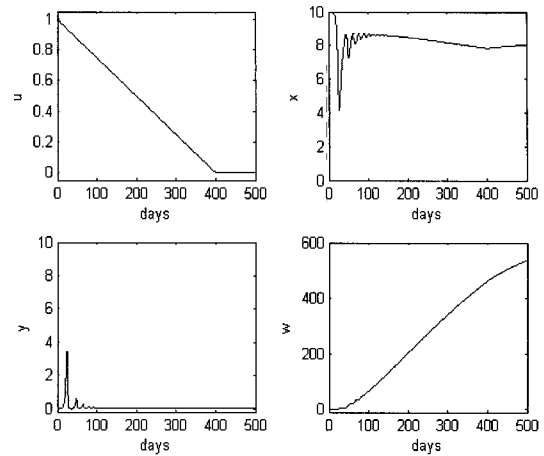


그림 4. 장기간 HAART요법을 받아온 환자에게 점진적 약물 감소 기법을 적용한 모의실험 결과.  
 Fig. 4. Simulation result of the gradual reduction for a patient who has been under a long-term HAART treatment.

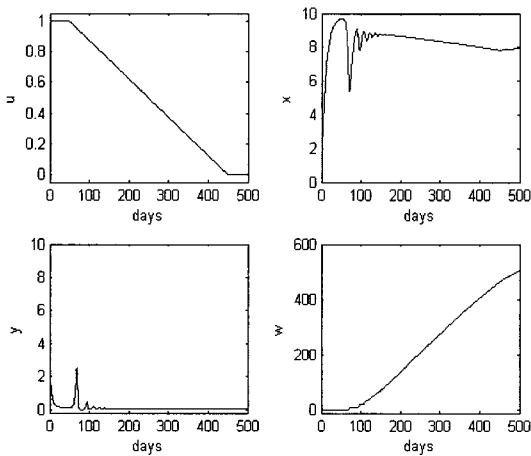


그림 3. AIDS로 판명된 환자에 대하여 점진적 약물 감소 기법을 적용한 모의실험 결과.  
 Fig. 3. Simulation result of the gradual reduction treatment for an AIDS patient.

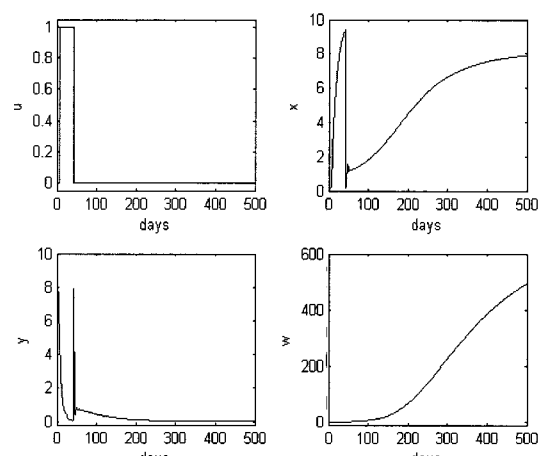


그림 5. 장기간 약물 투여를 받아온 환자에게 STI에 기반한 MPC기법을 적용한 모의실험 결과[7].  
 Fig. 5. Simulation result of MPC-based treatment for a patient who has been under a long-term HAART treatment.

안  $u=1$ 인 상태를 유지하고 이 후에 400일에 걸쳐 점진적으로 투여량을 낮춰 나아간다.  $x, y, w$ 의 그래프에서 알 수 있듯이 최종적으로  $u=0$ 인 상태의 평형점 E, 즉 비진행성 환자의 상태로 바뀌어 가는 것을 볼 수 있다.  
 2. HAART요법을 장기간 받아온 환자에서의 적용

그림 4는 HAART요법을 장기간 받아 온 환자에게 제안된 기법을 적용한 결과를 나타낸다. 본 논문에서 사용한 모형 상수의 경우  $u=1$ 일 때  $\eta$  값은  $\eta_{23}$ 이 된다. 따라서 이 경우의 초기 상태는  $u=1$ 에서의 평형점 B와 평형점 C가 만나는 부근이 되고 이를 [7]의 초기조건, 즉  $x=10.0000$ ,  $y=0.0100$ ,  $z_1=0.0100$ ,  $w=0.0100$ ,  $z_2=0.0100$ 로 가정하였다.

또한, 이미 충분히 오랜 시간 동안 약물을 투여한 상황이므로  $u$ 의 값은 시뮬레이션 처음부터 400일에 걸쳐 점진적으로 감소시킨다. 그림 3의 모의실험 결과와 마찬가지로 환자의 상태가  $u=0$ 인 상태의 평형점 E로 수렴해가는 것을 확인할 수 있다. 그림 3과 4를 통해 두 가지 초기 상태에서 모두 점진적 약물 감소 기법으로 환자의 적응 면역 체계를 성공적으로 활성화할 수 있음을 확인할 수 있다.

3. STI에 기반한 MPC기법과 제안된 기법의 비교  
 그림 5는 초기 상태가 그림 4에서의 모의실험과 동일하다는 가정하에 STI 기법을 사용한 MPC를 적용한 결과이다 [7]. (여기서 그림 5의  $x, y$  초기값이 그림4의 초기값과 같지 않은 것처럼 보이지만, 이는 제어입력  $u$ 가 초기에 0이

기 때문이다. 즉 그림 2에서 50일 근처의 결과와 같이 매우 짧은 시간에  $x$ 는 크게 감소하고  $y$ 는 크게 증가하기 때문이다.) [7]에서 제시한 것처럼 최종적으로  $u=0$ 인 상태의 평형점 E로 수렴해가는 것을 볼 수 있다. 이제 MPC기법과 제안된 기법을 비교하면 몇 가지 중요한 차이점을 알 수 있다. 먼저 MPC기법의 경우  $x$ 의 값이 치료기간 동안 크게 변화 하는 것을 볼 수 있다. 즉  $x$ 값이 처음 시작할 때와 50일 근처에서 매우 작은 값인데, 이는 AIDS 상태로서 환자에게 기회 감염의 위험이 존재한다. 반면 그림 4에서  $x$ 의 값은 치료 기간 내내 일정량 이상을 유지하고 있다. 또한  $w$ 의 그래프를 비교하여 보면 같은 기간 내내 점진적 약물 감소 기법을 적용한 그림 4의 경우에 그 값이 그림 5보다 큰 것을 알 수 있다. 이는 점진적 약물 감소 기법이 STI 기법보다 더욱 빨리 보조세포 의존형 CTL을 활성화시킨다는 의미이다.

### V. 결론과 향후 연구 방향

4절에서의 결과를 통해 [8]에서 제시된 점진적 약물 감소 기법이 5차의 HIV 감염 모형에 대해서도 성공적으로 보조세포 의존형 CTL을 활성화시킬 수 있음을 알 수 있었다. 본 논문에서는 [8]에서처럼 수학적 증명을 한 것은 아니지만 모의실험을 통해 모형의 상태 변수의 궤적을 살펴봄으로써 점진적 약물 감소 기법의 효과를 입증하였다.

한편 점진적 약물 감소 기법 중, 약물의 투여량  $u$ 를 0과 1사이의 값을 사용한다는 것이 바이러스의 약물에 대한 저항성을 높일 위험이 있다는 지적이 있다 [7]. 그러나, 모의실험 결과에서 볼 수 있듯이, 점진적 약물 감소 기간 내내 바이러스의 밀도에 비례하는  $y$ 가 아주 작기 때문에 저항성이 높아질 가능성은 희박할 것으로 예상된다. 이에 대한 정확한 판단을 내리기 위해서는 HIV 감염 모형에서의 바이러스의 약물 저항성 증가 정도를 정량적으로 분석하는 방법이 필요하다. 그러나 현재까지 이에 대해 진행된 연구가 보고된 바 없으므로 이 부분에 대한 추가 연구가 필요하다. 또는 HIV 감염 모형에 바이러스의 약물에 대한 저항성을 표현하는 동특성을 포함하여 모형을 더욱 자세히 만들어 점진적 약물 감소 기법을 적용해 보면 이 때의 바이러스의 약물에 대한 저항성 정도를 알 수 있을 것이다. 그러나 이러한 모형 역시 현재까지 개발된 것이 없으며, 향후 반드시 연구되어야 할 주제 중의 하나이다.

또한 약물에 따른 예상하지 못한 부작용과 비싼 가격 때문에 약물의 투여량을 최소화할 필요가 있다 [6],[7]. 그림 4와 그림 5에 의하면, 점진적 약물 감소 기법에 의해 소요된 총 약물의 양이 STI에 의해 사용된 양보다 월등히 많았다. 이는 그림 5의 경우는 최적해를 구하는 과정을 거쳤지만 [7], 본 논문에서는 단순히 점진적 약물 감소 기법의 전반적 경향만을 모의실험 하였기 때문이다. 따라서 향후에는 점진적 약물 감소 기법에서도 약물의 사용량을 포함한 몇 가지

제한 조건(constraint)과 비용 함수(cost function)를 도입하여 보다 최적화된 형태의 입력( $u(t)$ )함수를 구하는 연구가 필요하다. 또한 본 논문에서는 점진적으로 약물을 감소시키는 방법으로 선형으로 감소시키는 방법을 사용하였으나, 매 순간 같은 기울기로 약물을 줄일 필요는 없다. 이를 위해서는 각 상태 변수의 값을 케환시켜 매 순간 적절한 약물 감소 기울기를 구할 수도 있을 것이다. 또한 상태 케환을 통하여 어느 순간에  $u(t)=1$ 인 상태에서 벗어나 약물의 감소 구간으로 접어들지도 결정할 수 있을 것이다.

이렇게 상태케환을 이용할 수 있는 점진적 약물 감소 기법 역시 향후 연구되어야 할 중요한 주제 중 하나이다.

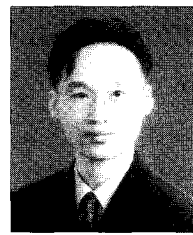
### 참고문헌

- [1] C. A. Janeway, Immunobiology, 5th Ed. : The immune system in health and disease, Churchill-Livingstone, 2001.
- [2] M. A. Nowak and R.M. May, "Virus Dynamics," Oxford University Press Inc., New York, 2000.
- [3] D. Wodarz and M. A. Nowak, "Specific therapy regimes could lead to long-term immunological control of HIV," *PNAS*, vol. 96, pp. 14464-14469, December 1999.
- [4] D. Wodarz, "Helper-dependent vs. helper -independent CTL responses in HIV infection: implications for drug therapy and resistance," *J. Theor. Biol.*, vol. 213, pp. 447-459, August 2001.
- [5] D. Wodarz and M. A. Nowak, "Mathematical models of HIV pathogenesis and treatment," *BioEssays*, vol. 24, pp. 1178-1187, Wiley Periodicals, 2002.
- [6] H. Shim, S. J. Han, C. C. Chung, S. W. Nam and J. H. Seo, "Optimal scheduling of drug treatment for HIV infection: continuous dose control and receding horizon control," *International Journal of Control, Automation and Systems (IJCAS)*, vol. 1, no. 3, pp. 401-407 September 2003.
- [7] R. Zurkowski and A. R. Teel, "Enhancing immune response to HIV infection using MPC-based treatment scheduling," *In proceedings of American Control Conference*, Denver, 2003.
- [8] H. J. Chang, H. Shim and J. H. Seo, "Control of immune response of HIV infection model by gradual reduction of drug dose," *Conference on Decision and Control (CDC)*, 2004.
- [9] H. Shim, H. J. Chang and J. H. Seo, "Non -vanishing basin of attraction with respect to a parametric variation and center manifold," *Conference on Decision and Control (CDC)*, 2004.
- [10] A. S. Perelson and P.W. Nelson, "Mathematical analysis of HIV-1 dynamics in vivo," *SIAM review*, vol. 41, no. 1, pp. 3-44, 1999.



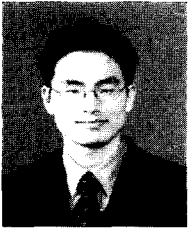
### 장혁준

1998년 서울대학교 전기공학부 졸업.  
2004년 동대학교 전기. 컴퓨터공학부 대학원 석사 졸업. 1998년~2002년 (주)이오 테크닉스 하드웨어 설계팀 연구원. 2004년~현재 KT 컨버전스 연구소 통합단말개발팀 연구원. 서울대 자동화 시스템공동연구소 보조연구원. 관심분야는 비선형 제어 이론, theoretical biology.



### 조남훈

1992년 서울대 공대 전기공학과 졸업. 동대학원 석사(1994). 서울대 대학원 전기공학부 박사(2000). 2000년~2001년 서울대 자동화시스템공동연구소 연구원. 2001년~2002년 삼성전자 DVS사업부 책임연구원. 2002년~2004년 숭실대학교 전기제어시스템공학부 전임강사. 2004년~현재 숭실대학교 전기제어시스템공학부 조교수. 관심분야는 비선형 제어, 적응제어, 신호처리.



### 심형보

1993년 서울대학교 전기공학과 졸업.  
2000년 동대학원 전기공학부 졸업(공학박사). 2000년~2001년 미국 산타바바라 소재 캘리포니아 주립대학 박사후 연구원. 2002년~2003년 한양대학교 전기전자컴퓨터공학부 조교수.  
2003년~현재 서울대학교 전기공학부 조교수. 관심분야는 비선형 제어 이론.