

일정한 약물 투여를 통한 HIV 감염자의 long-term Non-Progressor 전환 치료

論 文
54D-4-7

Treatment for HIV-Infected Patients to Induce Long-Term Non-Progressor with Constant Drug Dosage

金 鎮 英* · 金 元 熙** · 高 志 賢*** · 鄭 韓 堧* · 鄭 正 周†
(Jinyoung Kim · Won Hee Kim · Ji Hyun Ko · Han Byul Chung · Chung Choo Chung)

Abstract - This paper presents a therapy that uses a constant drug dosage for leading HIV-infected patient to LTNP (Long-Term Non-Progressor). Based on analysis of CTLp (Cytotoxic T Lymphocyte precursor) concentration at equilibrium point and its bifurcation, we found the therapy with a drug whose efficacy is less than a certain level brings higher CTLp concentration at the equilibrium point. We observed a treatment with constant drug dosage whose efficacy is less than full treatment may lead HIV-infected patient to LTNP. It turns out that the treatment whose efficacy is less than full treatment is better in the point of performance on controllability.

Key Words : Chemotherapy, Controllability, Effectiveness of Therapy, HIV, Long-Term Non-Progressor

1. 서 론

후천성 면역 결핍증 (AIDS, Acquired Immune Deficiency Syndrome)을 일으키는 HIV (Human Immuno-deficiency Virus)가 인체에 침입하면 면역반응을 도와주는 CD4 보조 T 세포와 식균 작용을 하는 대식 세포(macrophage) 등을 감염시켜 면역계를 손상시킨다[1]-[3]. AIDS는 보통 CD4 보조 T 세포의 수가 혈액 1mm³에 200개 미만인 상태를 말하며, 이 상태에서는 기회감염으로 사망하기 쉽다. 또한 HIV는 약물에 저항성을 갖는 돌연변이를 쉽게 일으킴으로써 장기적인 치료를 어렵게 만든다. 이러한 문제를 해결하기 위하여 HAART (초강력 항 레트로바이러스 요법, Highly Active AntiRetroviral Therapy)가 HIV 치료에 널리 이용된다. HAART는 '칵테일 요법 (cocktails)'이라고도 불리며, 두 가지 이상의 약물을 동시에 사용한다[3]. HAART에 사용되는 약물에는 크게 역전사 효소 (reverse transcriptase)가 HIV의 RNA를 DNA로 역전사하는 작용을 방해하는 RTI (Reverse Transcriptase Inhibitor)와 단백질 분해 효소 (protease)가 단백질 사슬을 잘라 효소와 같은 새로운 HIV 구성 성분을 만드는 작용을 방해하는 PI (Protease Inhibitor)

두 가지가 있다. HAART를 중단하면 치료 전 상태로 되돌아가 HIV 밀도가 다시 증가하기 때문에 지속적인 치료가 요구되지만, HAART는 심각한 부작용을 초래하므로 장기간 이용이 어렵다[4]. 장기간의 치료로 인한 부작용을 해결하기 위하여 환자를 약물 투여 없이도 낮은 HIV 밀도와 높은 CD4 보조 T 세포 밀도를 유지하는 상태, 즉 LTNP (Long-Term Non-Progressor)의 상태로 전환하는 치료방법이 필요하게 되었다. HIV 감염자가 LTNP이면 체내에 HIV가 있으나 면역계의 반응으로 CD4 보조 T 세포수가 높은 수준으로 유지되어, 약물투여 없이 7년 이상 AIDS 상태로 진행하지 않는다. HIV 감염자가 LTNP가 되기 위해서는 HIV 파괴를 담당하는 CTL_e (Cytotoxic T Lymphocyte effector)의 분화 전 상태인 CTL_p (Cytotoxic T Lymphocyte precursor)의 밀도를 일정하게 유지시켜야 하는 것으로 보고 되었다 [5],[6].

최근 HIV 감염자의 약물치료를 효과적으로 하기 위하여 최적제어기법을 이용한 HIV 감염자의 LTNP로의 전환에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다[7],[8]. [7]에서는 최적제어 기법을 이용하여 CTL_p의 밀도를 일정 수준으로 높이기 위하여 약물 투여를 서서히 줄여나가는 방법을 제안하였고, MPC (Model-based Predictive Control) 기법을 이용하여 매개변수의 불확실성에 대해서 강인함을 보였다. 또한 최근 약물 사용에 대한 부작용을 줄이고 면역체계가 작동하는데 도움을 주기 위하여 의도적으로 약물 투여를 중단, 재개를 반복하는 STI (Structured Therapy Interruption) 방법이 연구되고 있다[9]-[11]. STI 방법을 사용하면 HIV 감염자를 LTNP로 전환할 수 있다고 보고 되었다[5]. [10]에서는 약물의 투여와 중단을 반복하여 HIV 감염자를 LTNP로 전환하는 치료 방법을 소개한다. 그리고 [11]에서는 DP (Dynamic Programming) 기법을 이용하여 약물 투여를 최소로 하는

† 교신저자, 正會員 : 한양대 공대 전자전기컴퓨터공학부
부교수 · 공박

E-mail : cchung@hanyang.ac.kr

* 學生會員 : 한양대 공대 전자전기컴퓨터공학부

** 正 會 員 : (주)삼성전자 TN총괄 사원

*** 學生會員 : McGill University 의대 신경과학부 석사과정

* 學生會員 : 한양대 공대 전기공학과 석사과정

接受日字 : 2004年 11月 3日

最終完了 : 2005年 2月 21日

최적화된 STI를 제안하였고, 가제어성 (controllability)을 살펴봄으로써 최적화된 STI가 일반적인 STI보다 더 효과적임을 밝혀냈다. 하지만 최적제어기법이나 STI를 이용한 치료의 약물 투여량의 변화나 치료의 중단은 HIV 돌연변이의 발생 확률을 높이기 때문에 임상 치료에서 수행되기 힘들다 [4],[12].

본 논문에서는 최적제어기법이나 STI를 이용한 치료에 따른 돌연변이 발생을 억제하기 위하여, 지속적이고 일정한 약물 투여를 통해 CTLp의 밀도를 증가시킴으로써 더 실용적으로 환자를 LTNP로 전환할 수 있는 치료 방법을 제시한다. 일정한 약물 투여를 고려하기 위하여 [13]에서 제시된 약물치료 효과의 변화에 따른 분기 (bifurcation)현상과 평형점에서의 CTLp의 밀도를 알아보았다. 그 결과 높은 효율성을 갖는 치료를 하면 안정한 평형점의 CTLp 밀도가 0이 된다는 점과, 낮은 효율성을 갖는 약물 치료를 통하여 CTLp를 지속적으로 증가시켜서 HIV 환자를 LTNP로 전환할 수 있음이 관찰되었다. 또한, [14]에서 제시된 가제어성 (controllability)을 통해, 치료의 효율성이 특정 분기점 이상일 때보다 오히려 그 이하일 때, 약물이 면역계를 더 효과적으로 제어할 수 있음을 추정할 수 있었다.

본 논문의 2절에서는 HIV-면역계 모델을 알아보고, 치료 효율성에 따른 평형점의 안정도 변화를 알아본다. 3절에서는 제시된 모델을 가지고 약물치료 모의실험을 하여 환자의 상태 변화와 약물 치료 효율성에 따른 가제어성의 변화에 대해서 알아본다. 그리고 4절에서는 결론과 향후과제를 제시한다.

2. HIV 모델과 분기

2.1 HIV-면역계 모델

HIV 환자를 LTNP로 전환하는 데는 CTLp가 중요한 역할을 한다. 따라서 본 논문에서는 [5]에서 제안된 CTLp가 고려된 4차 모델을 사용하였다. 모델 (1)의 동역학을 그림으로 나타내면 그림 1과 같다[15].

$$\begin{aligned}
 \dot{x}(t) &= \lambda - dx(t) - (1-\eta(t))\beta y(t)x(t) \\
 \dot{y}(t) &= (1-\eta(t))\beta y(t)x(t) - ay(t) - pz(t)y(t) \\
 \dot{w}(t) &= cx(t)y(t)w(t) - cqy(t)w(t) - bw(t) \\
 \dot{z}(t) &= cqy(t)w(t) - hz(t)
 \end{aligned} \tag{1}$$

여기서 x 는 감염되지 않은 CD4 보조 T 세포, y 는 감염된 CD4 보조 T 세포, w 는 CTLp, z 는 CTLe의 밀도를 나타내고, $\eta(t)$ 는 RTI 약물치료의 효율성을 나타낸다. $\eta(t)$ 가 1이면 HIV의 감염을 완벽히 차단하는 것이며, $\eta(t)$ 가 0이면 약물투여를 중단하는 것이다. HIV는 감염된 CD4 보조 T 세포에서 발생하므로 y 는 바이러스의 밀도를 의미하기도 한다[16]. λ 는 CD4 보조 T 세포가 생성되는 비율로 일정하다고 가정되었다. $dx(t)$, $ay(t)$, $bw(t)$, $hz(t)$ 는 각각 감염되지 않은 CD4 보조 T 세포, 감염된 감염되지 않은 CD4 보조 T 세포, CTLp, CTLe가 죽는 비율을 나타낸다.

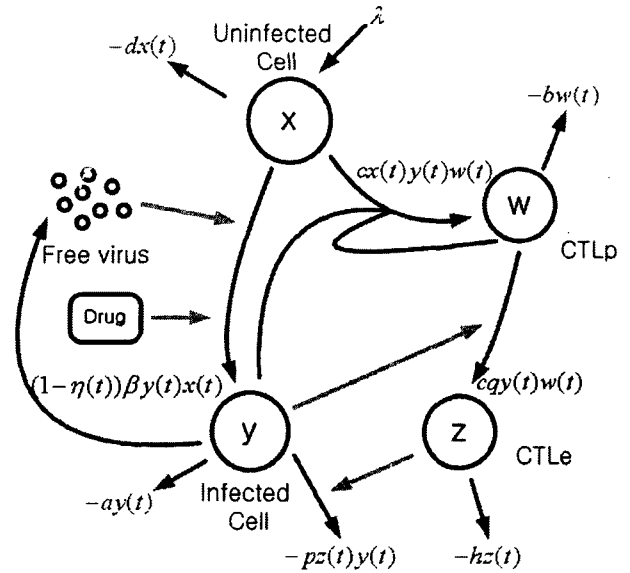


그림 1 HIV-면역계 동역학
Fig. 1 HIV-immune system dynamics

$(1-\eta(t))\beta y(t)x(t)$ 는 감염되지 않은 CD4 보조 T 세포가 HIV에 감염되어 감염된 CD4 보조 T 세포가 되는 비율을 나타내며, $pz(t)y(t)$ 는 감염된 CD4 보조 T 세포가 CTLe(z)에 의하여 파괴되는 비율을 나타낸다. 또한 $cqy(t)w(t)$ 는 감염된 CD4 보조 T 세포에 의해 CTLp(w)가 자극받아 CTLe(z)로 분화하는 비율을 나타낸다. 매개변수는 [5]에서 제시한 바와 같이 $\lambda=1$, $d=0.1$, $\beta=0.5$, $a=0.2$, $p=1$, $c=0.1$, $b=0.01$, $q=0.5$, $h=0.1$ 이다.

면역계 모델 (1)은 식 (2)와 같이 4개의 평형점을 갖는다. Point A는 비감염 상태를 나타내며, 인체 내에 HIV가 전혀 없는 경우를 말한다. Point B는 감염 상태를 나타내며, HIV가 일정 수준으로 존재하고 CTLe와 CTLp가 없는 경우를 나타낸다. Point C는 면역계가 HIV를 제어하여 감염된 CD4 보조 T 세포 밀도를 낮은 값으로 수렴시키는 상태를 나타내며, HIV가 존재하지만 CTLe와 CTLp가 존재하여 HIV를 어느 정도 억제하면서 감염되지 않은 CD4 보조 T 세포의 밀도를 일정 값 이상 유지시키는 상태이다. Point D는 상태 값이 음수를 가질 수 있는 평형점으로 생물학적 관점에서 의미가 없다.

Point A (비감염 상태).

$$\bar{x} = \frac{\lambda}{d}, \bar{y} = 0, \bar{w} = 0, \bar{z} = 0. \tag{2a}$$

Point B (감염 상태).

$$\begin{aligned}
 \bar{x} &= \frac{a}{(1-\eta(t))\beta}, \bar{y} = \frac{\lambda(1-\eta(t))\beta - da}{a(a-\eta(t))\beta}, \\
 \bar{w} &= 0, \bar{z} = 0.
 \end{aligned} \tag{2b}$$

Point C (면역계가 HIV를 성공적으로 억제하는 상태).

$$\bar{x} = \frac{[c(\lambda + dq) - b(1 - \eta(t))\beta] + \sqrt{[c(\lambda + dq) - b(1 - \eta(t))\beta]^2 - 4c^2\lambda qd}}{2cd}$$

$$\bar{y} = \frac{b}{c(\bar{x} - q)}, \bar{w} = \frac{h\bar{z}}{cq\bar{y}}, \bar{z} = \frac{(1 - \eta(t))\beta\bar{x} - a}{p}$$

(2c)

Point D (임상적으로 의미 없는 상태).

$$\bar{x} = \frac{[c(\lambda + dq) - b(1 - \eta(t))\beta] - \sqrt{[c(\lambda + dq) - b(1 - \eta(t))\beta]^2 - 4c^2\lambda qd}}{2cd}$$

$$\bar{y} = \frac{b}{c(\bar{x} - q)}, \bar{w} = \frac{h\bar{z}}{cq\bar{y}}, \bar{z} = \frac{(1 - \eta(t))\beta\bar{x} - a}{p}$$

(2d)

2.2 분기 (Bifurcation)

모델 (1)은 비선형 동역학 방정식으로서 약물치료 효율성 ($\eta(t)$)에 따라 평형점이 이동하며 평형점의 안정도가 변한다. 약물치료가 0과 1사이의 효율을 가질 때의 각 평형점의 안정도 변화를 그림 2에 나타내었다[13]. 그

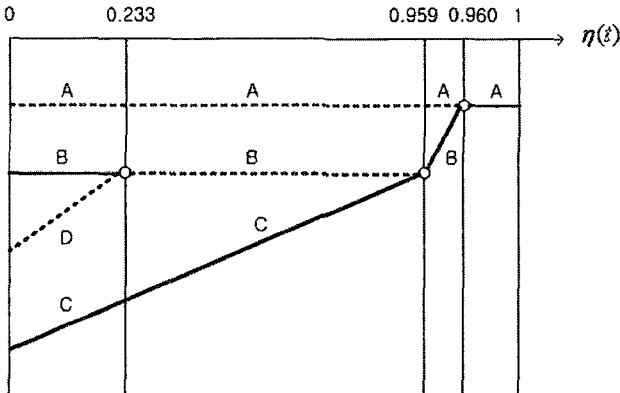


그림 2 약물치료 효율성에 따른 각 평형점의 안정도 (실선: 안정한 평형점, 점선: 불안정한 평형점)

Fig. 2 Stability of each equilibrium point in accordance with effectiveness of therapy (solid line: stable equilibrium point, dotted line: unstable equilibrium point)

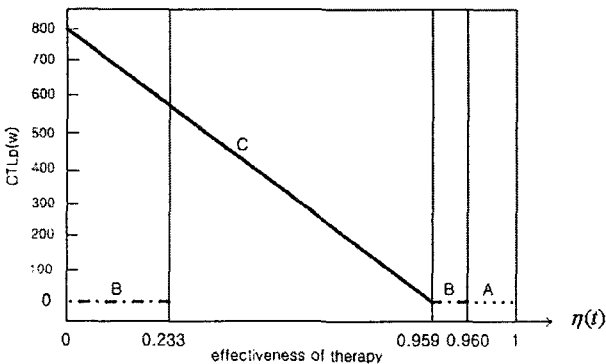


그림 3 치료의 효율성에 따른 안정한 평형점에서의 CTLp 밀도 (x축은 척도화 되지 않았음)

Fig. 3 Concentration of CTLp on stable equilibrium point in accordance with effectiveness of therapy (x axis is not scaled)

림 2에서 평형점이 음수인 경우는 표시하지 않았다. 실선은 안정한 평형점을 나타내며, 점선은 불안정한 평형점을 나타낸다. $0 \leq \eta(t) < 0.233$ 인 경우 point B와 C가 안정하고 $0.233 < \eta(t) < 0.959$ 인 경우는 point C만 안정하다. 그리고 $0.959 < \eta(t) < 0.960$ 인 경우 point B만 안정하며 $0.960 < \eta(t) < 1$ 인 경우 point A만 안정하다. $\eta(t) \approx 0.959$ 또는 0.960이면 일부 고유 값이 0인데, center manifold를 이용하여 이때 평형점이 안정하다는 것이 증명되었다[17]. 그리고 각 평형점의 CTLp 밀도는 그림 3에 나타내었다.

그림 2에서 $0.960 < \eta(t) < 1$ 인 경우, point A가 GAS (Globally Asymptotical Stable)하기 때문에 환자의 상태가 point A로 수렴한다는 것이 증명되었다[13]. 따라서 $0.960 < \eta(t) < 1$ 인 약물을 계속 투여하면 환자는 비감염 상태를 유지할 수 있다. 그러나 투약을 중단하면 ($\eta(t) = 0$) point A는 불안정한 상태가 되고 point B와 point C만이 안정하게 되어 비감염 상태를 유지할 수 없게 된다. 환자의 상태가 Point A에 가까운 경우, CTLp의 밀도가 0에 가까우므로 Point B와 C 중, CTLp의 밀도가 높은 point C (LTNP)로 수렴하기는 쉽지 않아 대부분 point B로 수렴하게 된다. 이는 HAART를 중단하였을 때 감염된 CD4 보조 T 세포의 밀도가 급격히 증가하여 치료 전의 상태로 되돌아가는 현상을 설명한다[12]. 반면 $0.233 < \eta(t) < 0.959$ 인 경우에는 point C만이 안정한 평형점이 되어 CTLp의 밀도가 높은 값으로 수렴하게 된다. 그러므로 약물 투여를 중단 하였을 때 높은 CTLp 밀도를 갖게 되며, 이는 환자가 LTNP ($\eta(t) = 0$ 일 때의 point C)로 전환될 수 있는 기반이 된다.

그림 3에 $\eta(t)$ 에 따른 안정한 평형점에서 CTLp 밀도가 도식되어있다. $0.959 < \eta(t) < 1$ 일 경우 안정한 평형점은 point B 혹은 A만 존재하고, 평형점의 CTLp 밀도는 0에 가깝다. 0.959 보다 높은 효율을 가지는 치료를 할 경우 환자의 CTLp 밀도는 0에 수렴하게 되고, 투약을 중단할 때 CTLp 밀도는 매우 낮게 된다. $0 < \eta(t) < 0.959$ 일 경우 $\eta(t)$ 값이 커짐에 따라 point C의 CTLp 밀도는 줄어든다. 치료 중단 후 HIV 감염자를 LTNP로 전환하기 위해서는 치료할 때 point C가 안정한 평형점이 되도록 투약을 하여 CTLp 밀도가 일정량 이상이 되어야 한다. $0.233 < \eta(t) < 0.959$ 범위에서 $\eta(t)$ 가 작을수록 안정한 평형점의 CTLp 밀도가 높으므로 낮은 효율의 치료를 하는 도중에 CTLp 밀도가 더 많이 높아지며, 약물투여 중단 시와 LTNP 상태의 CTLp 밀도 차이가 상대적으로 작아짐을 알 수 있다. 그러나 모의실험 결과, $0.233 < \eta(t) < 0.959$ 범위에서 $\eta(t)$ 가 클수록 감염되지 않은 CD4 보조 T 세포와 감염된 CD4 보조 T 세포의 밀도가 빠르게 원하는 값으로 수렴함으로써 기회감염과 HIV 돌연변이 발생확률이 낮아짐이 관찰되었다. 따라서 적절한 약물치료 효율성 선택이 중요시된다[18].

3. 약물투여 모의실험과 가제어성

본 논문에서는 서로 다른 초기조건을 가지는 HIV 감염자 두 명을 가지고 모의실험을 하였다. HIV 감염자 A는 HIV에 감염된 지 오래된 사람으로 면역 시스템보다 HIV가 우세하며, 초기조건은 $[x_0, y_0, w_0, z_0]^T = [0.4, 4.8, 0.0001, 0.0001]^T$ 이다. HIV 감염자 B는 HIV에 감염된 후 RTI로 계

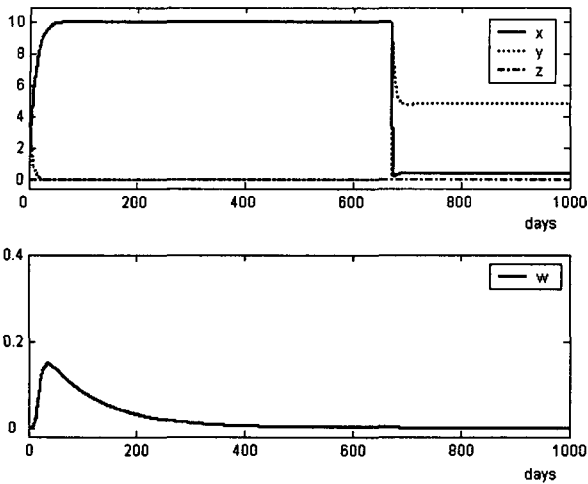


그림 4 HIV 감염자 A를 650일 동안 약물치료 ($\eta=0.99$)
 x: 감염되지 않은 CD4 보조 T 세포, y: 감염된 CD4 보조 T 세포, z: CTLe, w: CTLp
Fig. 4 Treatment of HIV-infected patient for 650 days ($\eta=0.99$) x: uninfected CD4 helper T cell, y: infected CD4 helper T cell, z: CTLe, w: CTLp

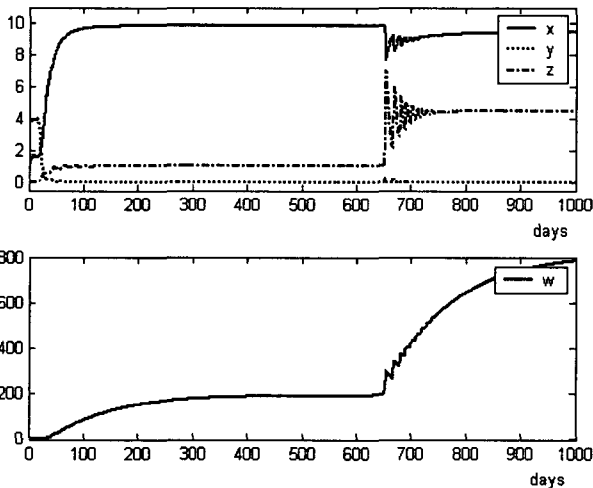


그림 5 HIV 감염자 A를 650일 동안 약물치료 ($\eta=0.75$)
 x: 감염되지 않은 CD4 보조 T 세포, y: 감염된 CD4 보조 T 세포, z: CTLe, w: CTLp
Fig. 5 Treatment of HIV-infected patient A for 650 days ($\eta=0.75$) x: uninfected CD4 helper T cell, y: infected CD4 helper T cell, z: CTLe, w: CTLp

속 치료받은 사람으로 감염되지 않은 CD4 보조 T 세포의 밀도가 HIV 밀도보다 훨씬 크며, 초기조건은 $[x_0, y_0, w_0, z_0]^T = [9.94, 0.0069, 0.0026, 8.43e-6]^T$ 이다. 그리고 HIV 감염자를 치료하지 않을 때 LTNP 평형점은 약 $[9.47, 0.0111456, 813.964, 4.536]^T$ 이다. 본 논문에서는 HIV 감염자 A, B를 RTI로 650일 동안 각각 $\eta(t)=0.99$ 와 $\eta(t)=0.75$ 로 치료를 한 경우, 감염자의 상태 진행과 가제어성의 변화에 대해서 알아본다.

3.1 약물투여 모의실험

HIV 감염자 A를 650일 동안 RTI로 효율성이 $\eta(t)=0.99$, $\eta(t)=0.75$ 인 치료를 할 경우 상태 변화를 각각 그림 4, 5에 보였다. 그림 4에서 환자 A는 $\eta(t)=0.99$ 의 치료를 할 때 감염되지 않은 CD4 보조 T 세포 밀도는 9.8로, 감염된 CD4 보조 T 세포, CTLp, CTLe의 밀도는 0으로 수렴하여 비감염 상태를 유지한다. 그러나 투약을 중단하면 CTLe와 CTLp의 밀도가 매우 낮아서 감염된 CD4 보조 T 세포의 밀도가 급격히 증가하는 것을 막지 못한다. 따라서 환자 A의 CD4 보조 T 세포 밀도가 매우 작아지고, AIDS로 진행하여 기회감염 등의 이유로 사망할 확률이 높아진다 [19].

반면에 그림 5에서 환자 A는 $\eta(t)=0.75$ 의 치료를 할 때 $\eta(t)=0.99$ 의 경우와 같이 감염된 CD4 보조 T 세포 밀도가 낮게 유지되지만, CTLp와 CTLe의 밀도는 모두 일정량 증가한다. 그리고 치료 중단 후에는 CTLp와 CTLe가 관련된 적응면역반응에 의하여 HIV 감염이 억제된다. 따라서 약물의 투여를 중단하면 초기에는 감염되지 않은 CD4 보조 T 세포 밀도가 감소하다가 곧 일정한 수준 이상으로 점차적으로 수렴한다.

HIV 감염자 B를 650일 동안 RTI로 효율성이 $\eta(t)=0.99$, $\eta(t)=0.75$ 인 치료를 할 경우 상태 변화는 각각 그림 6, 7에 보였다. 그림 6에서 HIV 감염자 B는 $\eta(t)=0.99$ 의 치료를 할 때 감염되지 않은 CD4 보조 T 세포 밀도는 9.8로, 감염된 CD4 보조 T 세포, CTLp, CTLe의 밀도는 0으로 유지하여 새로운 치료 전 상태인 비감염 상태를 유지한다. 그러나 투약을 중단하면 HIV 감염자 A와 같이 감염된 CD4 보조

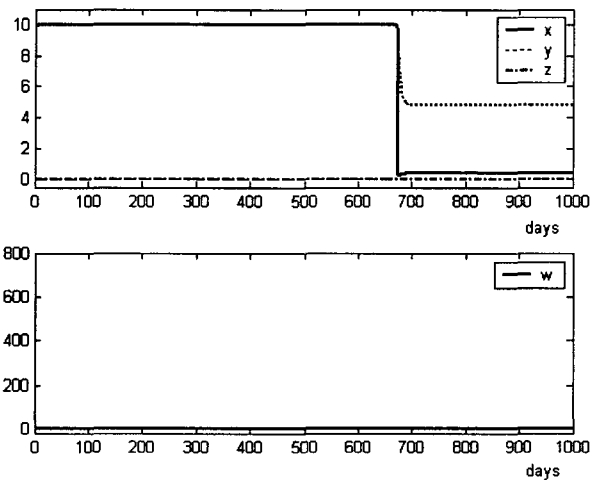


그림 6 HIV 감염자 B를 650일 동안 약물치료 ($\eta=0.99$)
 x: 감염되지 않은 CD4 보조 T 세포, y: 감염된 CD4 보조 T 세포, z: CTLe, w: CTLp
Fig. 6 Treatment of HIV-infected patient B for 650 days ($\eta=0.99$) x: uninfected CD4 helper T cell, y: infected CD4 helper T cell, z: CTLe, w: CTLp

T 세포의 밀도가 급격히 증가하는 것을 막지 못해 감염되지 않은 CD4 보조 T 세포 밀도가 매우 작아지고, AIDS로

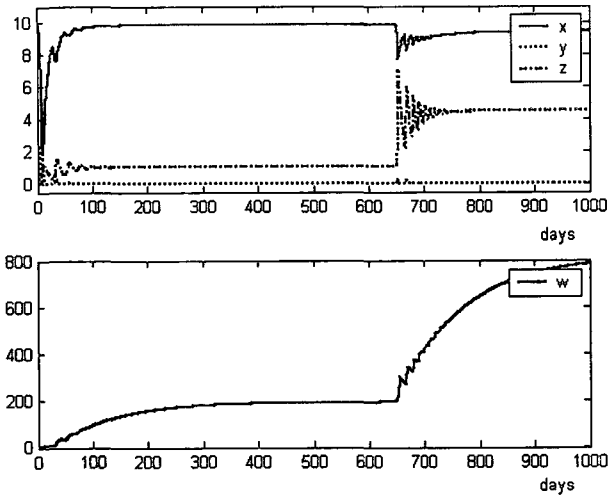


그림 7 HIV 감염자 B를 650일 동안 약물치료 ($\eta=0.75$)
 x: 감염되지 않은 CD4 보조 T 세포, y: 감염된 CD4 보조 T 세포, z: CTLp, w: CTLp
 Fig. 7 Treatment of HIV-infected patient B for 650 days ($\eta=0.75$) x: uninfected CD4 helper T cell, y: infected CD4 helper T cell, z: CTLp, w: CTLp

진행하게 된다.

반면에 그림 7에서 감염자 B는 $\eta(t)=0.75$ 의 치료를 할 때 $\eta(t)=0.99$ 의 경우와 같이 감염된 CD4 보조 T 세포 밀도가 낮게 유지되지만, CTLp와 CTLe의 밀도는 모두 일정량 증가한 후 유지된다. 감염되지 않은 CD4 보조 T 세포 밀도는 새로운 약물치료 시작시 잠시 감소하지만 원래의 수준으로 되돌아간다. 그리고 치료 중단 후에는 치료 도중 일정 수준으로 밀도가 높아진 CTLp와 CTLe에 의하여 HIV 감염이 억제되고, 감염된 CD4 보조 T 세포 밀도가 계속 낮게 유지된다. 그 결과 HIV 감염자 B는 LTNP로 전환되었다.

HIV 감염자에게 매우 높은 효율성을 갖는 치료를 하면 CTLp 밀도가 0에 가깝게 수렴해 CTLe 생성을 하지 못하여, 치료 중단 후 바이러스 밀도 재증가에 대해 충분히 대항할 수 없다. 즉, 면역체계가 망가질 정도의 약물 치료는 HIV 감염자를 LTNP로 전환하는데 좋지 않다[20]. HIV 감염자 A, B의 약물 치료 모의실험에서 볼 수 있듯이 일정하고 한시적인 약물투여로 환자를 LTNP로 전환시키기 위해서는 일정 값 이하의 효율성을 갖는 치료로 CTLp 밀도를 일정 수준 이상으로 높인 후, 약물 투여를 중단해야 한다.

3.2 가제어성 (controllability)

HIV 모델의 가제어성 행렬을 특이값 분해 (singular value decomposition)하여 얻은 최소 특이값 (minimum singular value)을 통하여 약물이 바이러스 밀도를 얼마나 효과적으로 제어하는지 추정할 수 있다[14]. 가제어성을 알아보기 위하여 모델 (1)을 식 (3)과 같이 선형화하였다.

$$\dot{X} = f(X)$$

$$\begin{aligned} \dot{X} &= \frac{\partial f(X, \eta)}{\partial X} X + \frac{\partial f(X, \eta)}{\partial \eta} \eta \\ &= A(X)X + B(X)\eta \end{aligned} \quad (3)$$

여기서 A와 B는

$$A(X) = \begin{bmatrix} -d - (1 - \eta(t))\beta y & -(1 - \eta(t))\beta x & 0 & 0 \\ (1 - \eta(t))\beta y & (1 - \eta(t))\beta x - a - pz & 0 & -p\eta \\ cyw & cxw - cqw & cxy - cqy - b & 0 \\ 0 & cqw & cxy - cqy - b & -h \end{bmatrix}$$

$$B(X) = [\beta xy - \beta xy \ 0 \ 0]^T$$

이고, 이때 가제어성 행렬 M은 식 (4)와 같다.

$$M = [B(X) \ A(X)B(X) \ A^2(X)B(X) \ A^3(X)B(X)] \quad (4)$$

650일 동안의 약물투여에 따른 HIV 감염자 A, B의 가제어성 행렬의 최소 특이값을 각각 그림 8, 9에 나타내었다. 그림 4와 6에서 알 수 있듯이 $\eta=0.99$ 의 약물치료를 하면 감염되지 않은 CD4 보조 T 세포 밀도가 증가하여 회복하는 듯이 보이나 CTLp와 CTLe 밀도는 줄어든다. 또한 치료를 중단하면 치료 전 상태로 되돌아가게 되어 치료가 실패한다. 그림 8과 9에서 $\eta=0.99$ 의 약물치료를 할 때 가제어성이 급격히 감소하는데 이는 매우 높은 효율의 치료가 계속 될수록 인체에 대한 치료 효과가 떨어진다고 볼 수 있다. 그러나 그림 5와 7에서 볼 수 있듯이 $\eta=0.75$ 의 경우 HIV 감염자의 상태가 point C로 수렴하게 되고, 투약을 중단하면 LTNP로 전환된다. 그림 8과 9에서 $\eta=0.75$ 의 경우 치료 시의 가제어성이 어느 정도의 수준으로 유지됨을 볼 수 있다. 이는 가제어성이 비슷한 수준으로 유지되어 면역계가 HIV 혹은 감염된 CD4 보조 T 세포를 더 효율적으로 제어한다고 볼 수 있다. 따라서 높은 효율성의 약물 치료로 감염된 CD4 보조 T 세포 밀도를 급격히 낮추는 것보다는 CTLp 밀도를 증가시켜서 LTNP로 전환할 수 있도록 일정값 이하의 효율

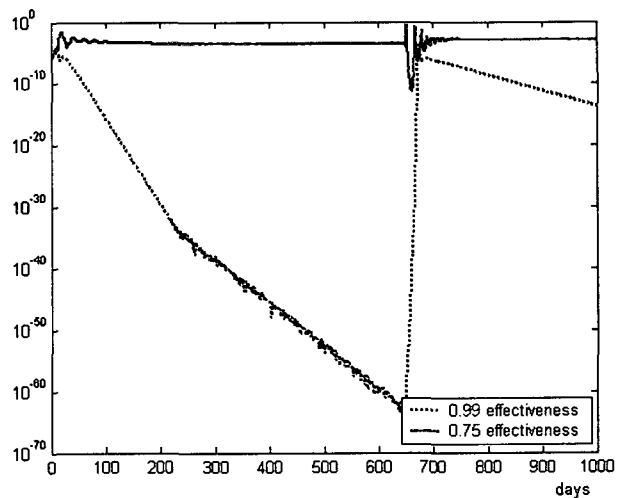


그림 8 HIV 감염자 A를 650일 동안 $\eta=0.99$ 혹은 $\eta=0.75$ 로 치료할 때의 가제어성

Fig. 8 Controllability of HIV-infected patient A for 650 days when $\eta=0.99$ or $\eta=0.75$

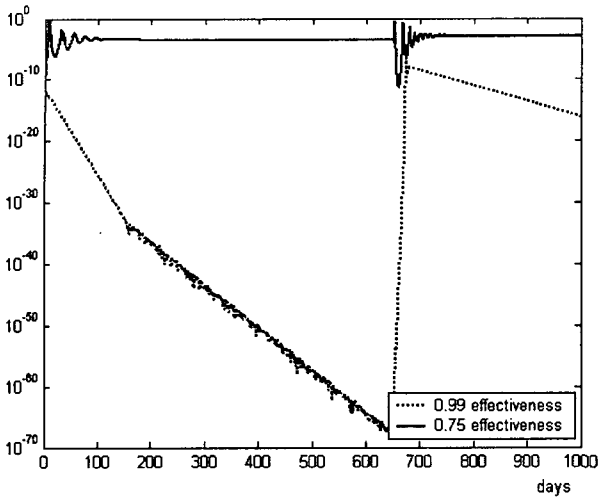


그림 9 HIV 감염자 B를 650일 동안 $\eta=0.99$ 혹은 $\eta=0.75$ 로 치료할 때의 가제어성
 Fig. 9 Controllability of HIV-infected patient B for 650 days when $\eta=0.99$ or $\eta=0.75$

의 약물 치료를 하는 것이 인체에 대한 치료의 효과성면에 서 더 나은 결과를 얻을 수 있음을 확인하였다.

4. 결론 및 향후과제

효율성이 연속적으로 변하는 약물 치료는 임상적으로 HIV 치료에 적용하기 어려우며, 돌연변이 발생확률을 높인다. 따라서 본 논문에서는 효율성이 일정한 약물 치료를 통하여 HIV 환자를 LTNP로 전환하는 방법을 제시하였다. 약물치료의 효율성에 따른 분기와 안정한 평형점의 CTLp 밀도가 변화함을 관찰하였고, 이를 바탕으로 서로 다른 효율성을 갖는 약물치료를 적용한 모의실험을 하였다. 모의실험 결과를 통해 CTLp의 밀도가 높은 평형점이 안정하게 되는 일정값 이하의 효율성을 갖는 치료를 해야 약물 투여 중단 후에도 환자가 장기간 동안 AIDS로 진행하지 않을 수 있음을 확인하였다. 또한 병의 진행에 따른 가제어성 행렬의 최소 특이값을 비교한 결과, 낮은 효율성을 갖는 치료가 오히려 HIV 치료에 상대적으로 높은 치료효과를 가질 수 있음을 확인하였다.

최근 널리 사용되고 있는 치료법은 HAART이다. RTI와 PI 모두가 고려된 모델에서 RTI와 PI의 효과는 서로 비슷하며, 실제 임상적인 효과를 설명하기에는 충분하지 않다. 그리고 HIV의 가장 큰 특징인 바이러스 돌연변이 출현을 고려한 모델은 대개 지나치게 복잡하거나 고차 방정식이라서 수학적 분석을 하거나 모의실험 하는데 어려움이 있다. 위의 문제를 해결하기 위해 면역계를 좀더 자세하고 명확하게 묘사한 모델과 계산기법이 필요하다.

감사의 글

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

참고 문헌

[1] "What is AIDS," factsheets, AIDS.org, November 22, 2003. [Online] Available: <http://www.aids.org/factsheets/101-What-is-AIDS.html>

[2] D. Douek, J. Brenchley, M. Betts, D. Ambrozak, B. Hill, Y. Okamoto, J. Casazza, J. Kuruppu, K. Kunstman, S. Wollnsky, Z. Grossman, M. Dybul, A. Oxenlus, D. Price, M. Conners, and R. Koup, "HIV preferentially infects HIV-specific CD4+ T cells," Nature, vol. 417, pp. 95-98, 2002.

[3] C. A. Janeway, P. Travers, M. Walport, and M. Shlomchik, "Immunobiology," Garland Churchill Livingstone, 2001.

[4] S. Bonhoeffer, M. Rembiszewski, G. M. Ortiz, D. F. Nixon, "Risks and benefits of structured antiretroviral drug Therapy interruptions in HIV-1 infection," AIDS, vol. 14, pp. 2313-2322, 2000.

[5] D. Wodarz and M. A. Nowak, "Specific therapy regimes could lead to long-term immunological control of HIV," PNAS, vol. 96, pp. 14464-14469, 1999.

[6] D. Wodarz, "Helper-dependent vs. helper-independent CTL responses in HIV infection: implications for drug therapy and resistance," Journal of Theoretical Biology, vol. 213, pp. 447-459, 2001.

[7] 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, vol. 1. no. 3, pp. 282-288, 2003.

[8] 허영희, 고지현, 김진영, 정정주, 남상원, 심형보, "HIV 동역학과 최적 제어를 이용한 약물 치료에 관한 고찰," Journal of Control, Automation and Systems Engineering, vol. 10, No. 6, pp. 475-486, June 2004.

[9] "Treatment interruptions," factsheets, AIDS.org, April, 2003. [Online] Available: <http://www.aids.org/factsheets/406-Treatment-Interruptions.html>

[10] R. Zurakowski and A. R. Teel, "Enhancing immune response to HIV infection using MPC-based treatment scheduling," In proceedings of American Control Conference, pp. 1182-1187, 2003.

[11] J. H. Ko, W. H. Kim, and C. C. Chung, "Optimized structured treatment interruption for HIV therapy and its performance analysis on controllability," In Proc. of IEEE Conference on Decision and Control, pp. 1055-1060, 2004.

[12] "Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents," aidsinfo.nih.gov, March 23, 2004. [Online] Available:

http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines/adult/AA_032304.html

- [13] H. Chang, H. Shim, and J. Seo, "Control of immune response of HIV infection model by gradual reduction of drug dose," In Proc. of Conference on Decision and Control, pp. 1048-1054, 2004.
- [14] A. M. Jeffrey, X. Xia, and I. K. Craig, "When to initiate HIV therapy: a control theoretic approach," IEEE Transaction on Biomedical Engineering, vol. 50, no 11, pp. 1213-1220, 2003.
- [15] S. Kubiak, H. Lehr, R. Levy, T. Moeller, A. Parker and E. Swim, "Control of HIV infection through structured treatment interruptions with recommendations for experimental protocol," CRSC Technical Report (CRSC-TR01-27) pp. 1-20, 2001. (Also at <http://www.math.montana.edu/~parker>.)
- [16] R. A. Arnaout, M. A. Martin, and D. Wodarz, "HIV-1 dynamics revisited: biphasic decay by cytotoxic T lymphocyte killing?," In Proceedings of the Royal Society of London. series Biological sciences, vol. 267, pp. 1347-1354, 2000.
- [17] H. Shim, H. Chang, and J. Seo, "Non-vanishing basin of attraction with respect to a parametric variation and center manifold," In proceedings of IEEE Conference on Decision and Control, pp. 2984-2989, 2004.
- [18] J. Gerstoft, O. Kirk, N. Obel, C. Pedersen, L. Mathiesen, H. Nielsen, TL. Katzenstein, JD. Lundgren, "Low efficacy and high frequency of adverse events in a randomized trial of the triple nucleoside regimen abacavir," AIDS, vol. 17, pp. 2045-2052, 2003.
- [19] M. A. Nowak and R. M. May, "Virus Dynamics: Mathematical principles of immunology and virology," Oxford University Press, 2000.
- [20] M. Clerici, E. Seminari, F. Suter, et al, "Different immunologic profiles characterize HIV infection in highly active antiretroviral therapy treated and antiretroviral-naïve patient with undetectable viraemia," AIDS, vol. 14, pp. 109-116, 2000.

저 자 소 개



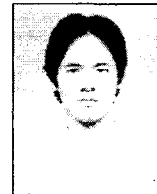
김진영 (金鎭英)

1983년 1월 5일생. 2005년 한양대 전자전기컴퓨터공학부 졸업.

관심분야: System modeling, financial derivatives, financial engineering.

Tel : 011-9951-1554

E-mail : robonets@ihanyang.ac.kr

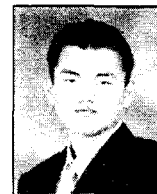


김원희 (金元熙)

1979년 3월 20일생. 2003년 한양대 전자전기공학부 졸업. 2005년 한양대 전자통신전파공학과 졸업(석사). 2005년 현재 삼성 TN 사원. 관심분야: Optimal control, optical disk drive.

Tel : 016-9303-8737

E-mail : amuro_ray@hanmail.net



고지현 (高志賢)

1981년 10월 12일생. 2004년 한양대 전자전기공학부 졸업. 2004년 9월~2004년 12월 Drexel University 의용생체공학부 박사과정. 2005년 1월~현재 McGill University 의대 신경과학부 석사과정. 관심분야: Cognitive neuroscience, brain stimulation, brain imaging, moving disorder, computational neuroscience and modeling, biological control systems.

Tel : +1-215-795-8500

E-mail : kojinet@bic.mni.mcgill.ca



정 한 별 (鄭 韓 別)

1981년 11월 27일생. 2005년 한양대 전자
전기컴퓨터공학부 졸업. 2005년 현재 전
기공학과 석사과정. 관심분야: Control of
biological system, Nonlinear control.

Tel : 011-9962-8222

E-mail : hbchung@ihanyang.ac.kr



정 정 주 (鄭 正 周)

1958년 9월 5일생. 1981년 서울대 전기공
학과 졸업. 1983년 서울대 전기공학 졸업
(석사). 1993년 University of Southern
California 졸업(공학). 1983년~1985년 LG
전자 중앙연구소 주임 연구원. 1985
년~1987년 한국 IBM 국제 구매 사무서
구매 및 품질보증 엔지니어. 1993년~1994
년 미국 콜로라도 주립대 전기 및 컴퓨터
공학과 Research Associate. 1994년~1997
년 삼성 종합기술원 정밀기계 연구실 수
석 연구원. 1997년~현재 한양대학교 전자
전기컴퓨터공학부 교수. 관심분야: Non-
linear control theory, robotic system,
vehicle dynamics control, biological
control and data storage systems
including hard disk drives, optical disk
drives, holographic data storage system
and SPM based storage system.

Tel : 02-2220-1724

Fax : 02-2281-9912

E-mail : cchung@hanyang.ac.kr