

# AIDS환자 치료를 위한 NvBAT 치료기법: RTI에 대한 PI의 우수성

論 文

56-10-23

## NvBAT Treatment for AIDS Patients: The Superiority of PI Over RTI

趙南熏<sup>†</sup>  
(Nam-Hoon Jo)

**Abstract** - In this paper, we study the NvBAT treatment for AIDS patients that is combined with PI rather than RTI, while the previous results have been focused on the NvBAT in conjunction with RTI. To this end, we obtain a bifurcation diagram which shows a change in the equilibrium points, and in their stability properties as the PI drug effect is varied. Based on the bifurcation diagram, we show that the NvBAT can be combined with drug PI for the treatment of AIDS patients. Various computer simulation results are included, which show the superiority of the NvBAT with PI over that with RTI. Accordition to simulation result, the NvBAT combined with PI is able to keep virus load level lower than that combined with RTI, which is crucial to avoid the emergence of drug-resistant mutants. Moreover, it is shown that, for some AIDS patients, NvBAT with RTI cannot make patients into long term non-progressor, while NvBAT with PI can.

**Key Words** : AIDS, Non-Progressor, PI, Bifurcation Diagram, Lyapunov Stability

### 1. 서 론

HIV(Human Immunodeficiency Virus)는 CD4 수용체를 갖고 있는 T세포, 즉 보조T세포와 대식세포 등 면역세포를 공격하여 여러 가지 질병에 대처하는 능력을 현저히 저하시킨다. 시간이 지남에 따라 보조T세포의 밀도가  $200/mm^3$  이하로 떨어지게 되면 그 HIV감염자는 AIDS(Acquired Immune Deficiency Syndrome) 환자로 분류된다 [1], [2]. AIDS환자는 후천성 면역반응을 일으키지 못하여 병원체에 대한 방어능력을 상실함으로써 세균, 바이러스 등에 감염되어 결핵, 칸디다증, 카포시육종 등이 발생, 결국 사망한다. AIDS를 치료하는 약물로는 RTI(Reverse Transcriptase Inhibitors)와 PI(Protease Inhibitors)가 주로 사용된다. RTI는 역전사 효소 억제제로 역전사 과정을 저해하여 치료하는 약물이며 PI는 단백질 분해효소 억제제로 바이러스 단백질이 새로운 바이러스 입자를 형성하기 위해 분해되는 것을 저해하는 약물이다. 최근에 HIV를 효과적으로 감소시킬 수 있는 것으로 알려진 HAART(Highly Active Anti-Retroviral Therapy) 치료법은 바이러스를 지속적으로 감소시키는 것으로 알려져 있지만 다른 치료약물과 마찬가지로 HIV를 박멸할 수는 없다. 따라서, HIV 감염환자는 약물을 평생 동안 복용하여야 하는데 비싼 비용을 지불해야 하는 것은 물론 여러 가지 부작용을 일으키는 것으로 알려져 있다. 따라서 평생 동안 HAART치료를 받는 것을 대신하여,

일정기간 치료 후에는 더 이상 약물을 복용하지 않아도 인체의 면역시스템이 정상적으로 동작하도록 하는 치료요법이 필요하다고 할 수 있다.

한편, HIV 바이러스에 감염되었지만, 높은 CTLp (CTL precursor) 밀도에 의해 특별한 치료 없이 AIDS 증상을 보이지 않는 감염자가 있다는 것이 학계에 보고되고 있는데, 이를 비진행성환자(Long Term Non-Progressor; LTNP)라고 한다 [3]. 최근 시스템 생물학을 연구하는 학자들 사이에 제어이론을 응용하여 AIDS환자의 상태를 비진행성 환자의 상태로 바꾸는 약물치료기법에 대한 연구가 매우 활발히 진행되어 왔다[4]-[10]. 특히, [7]-[10]에서는 NvBAT (NvBA-stability-based Treatment) 치료기법을 제시하여 HIV 감염환자를 비진행성환자로 만들 수 있음을 보였다. NvBAT 치료기법은 환자의 상태변수를 측정하지 않고 약물투여량을 계산할 수 있으며, 임의의 초기상태에 대해서도 환자를 비진행성환자로 만들 수 있는 장점이 알려져 있다. 하지만 NvBAT 치료기법에 대한 연구는 RTI를 사용한 경우로 한정되었으며, RTI 대신 PI를 NvBAT와 결합한 치료기법에 대한 연구는 수행되지 않았다. 이에, 본 논문에서는 PI를 NvBAT와 결합한 치료기법이 HIV감염환자를 비진행성환자로 만드는데 사용가능한지 검증해 보고자 한다. 본 논문의 구성은 다음과 같다. 2장에서는 RTI 약물효과를 고려한 모형과 함께 PI 약물효과를 고려한 HIV 감염모형을 소개하고, 모델의 평형점을 계산한다. 3장에서는 HIV 감염모형의 선형화를 이용하여 각각의 평형점의 안정도를 분석한다. 4장에서는 2장과 3장의 결과를 이용하여 PI 약물투여량의 변화에 따른 평형점의 분기 선도(bifurcation diagram)을 제시하고, 이를 기초로 NvBAT 치료기법의 적용 가능성을 분석한다. 5장에서는 제시

<sup>†</sup> 교신저자, 正 會 員: 崇實大 工大 電氣工學部 助教授 · 工博  
E-mail : nhjo@ssu.ac.kr

接受日字 : 2007年 7月 4日

最終完了 : 2007年 8月 21日

된 연구결과를 입증하기 위하여 컴퓨터 모의실험을 수행하였으며, 마지막으로 6장에서는 본 논문의 결론과 향후 연구 방향을 논의한다.

## 2. 약물효과를 고려한 HIV 감염모형

참고문헌 [10]에서는 RTI를 이용한 NvBAT 치료기법을 사용하여 HIV감염환자의 상태를 비진행성환자 (LTNP)의 상태로 전이시키는 연구를 수행하였다. RTI는 HIV의 역전사 과정을 저해하여 AIDS 환자를 치료하는 약물인데, 이를 포함한 인체의 면역시스템의 수학적 모형은 다음과 같다.

$$\begin{aligned} \dot{x}(t) &= \lambda - dx(t) - \beta\eta x(t)v(t) \\ \dot{y}(t) &= \beta\eta x(t)v(t) - ay(t) - py(t)z(t) \\ \dot{v}(t) &= ky(t) - \mu v(t) \\ \dot{w}(t) &= cx(t)y(t)w(t) - cgy(t)w(t) - bw(t) \\ \dot{z}(t) &= cgy(t)w(t) - hz(t) \end{aligned} \quad (1)$$

(모델에 대한 자세한 설명은 참고문헌 [10], [11]을 참고한다.) 여기서, 모든 상태변수는 각각의 세포의 밀도를 나타내는데,  $x$ 는 건강한 보조 T 세포,  $y$ 는 HIV에 감염된 보조 T 세포,  $v$ 는 HIV,  $w$ 는 CTLp (Cytotoxic T Lymphocytes precursor),  $z$ 는 CTLe (CTL effectors)를 의미한다.

본 논문에서는 RTI 대신 PI와 결합한 NvBAT 치료기법이 AIDS환자를 비진행성환자로 만들 수 있는지 알아보려고 한다. 이를 위해서는 PI의 효과를 고려한 수학적 모형이 필요하며, 이는 RTI를 고려한 모형 (1)과는 다르다. PI는 단백질 분해효소 억제제로 HIV에 감염된 CD4 세포내에서 바이러스 단백질이 새로운 바이러스 입자를 형성하기 위해 분해되는 것을 저해하여 HIV의 증식을 억제하는 치료제이다. 따라서, PI를 고려한 수학적 모형은 다음과 같이 표현할 수 있다.

$$\begin{aligned} \dot{x}(t) &= \lambda - dx(t) - \beta x(t)v(t) \\ \dot{y}(t) &= \beta x(t)v(t) - ay(t) - py(t)z(t) \\ \dot{v}(t) &= k\zeta y(t) - \mu v(t) \\ \dot{w}(t) &= cx(t)y(t)w(t) - cgy(t)w(t) - bw(t) \\ \dot{z}(t) &= cgy(t)w(t) - hz(t) \end{aligned} \quad (2)$$

여기서,  $\zeta$ 는 PI에 의한 약물 효과를 나타내는데, 제어입력의 관점에서 다음과 같이 표현할 수 있다.

$$\zeta = 1 - \zeta^* u \quad (3)$$

여기서,  $\zeta^*$ 는 PI 약물효과의 최대값을 나타내며, 제어입력  $u$ 는 약물투여량을 나타내는데, 0과 1사이의 값을 갖는다. 약물투여량이 1인 경우, HIV가 감염된 보조 T 세포에서 증식하는 속도가  $k(1 - \zeta^*)y$ 로 감소되는 것을 알 수 있는데, 이는 PI가 HIV 단백질 분해 과정을 저해하는 약물임을 생각하면 쉽게 이해할 수 있다. NvBAT 치료기법을 적용하기 위하여 모형

(2)의 평형점을 구할 필요가 있으며, 약간의 계산을 통하여 아래와 같은 4개의 평형점  $X^A, X^B, X^C, X^D$  을 구할 수 있다:

$$X^A : \quad x^{(A)} = \frac{\lambda}{d}, \quad y^{(A)} = 0, \quad v^{(A)} = 0 \\ w^{(A)} = 0, \quad z^{(A)} = 0.$$

$$X^B : \quad x^{(B)} = \frac{a\mu}{\beta\zeta k}, \quad y^{(B)} = \frac{\mu v^{(B)}}{k\zeta} \\ v^{(B)} = \frac{\lambda - dx^{(B)}}{\beta x^{(B)}}, \quad w^{(B)} = 0, \quad z^{(B)} = 0.$$

$$X^C : \quad x^{(C)} = \frac{[c\mu(\lambda + dq) - kb\beta\eta] + \sqrt{[c\mu(\lambda + dq) - kb\beta\eta]^2 - 4c^2dq\lambda\mu^2}}{2cd\mu} \\ y^{(C)} = \frac{b}{c(x^{(C)} - q)}, \quad v^{(C)} = \frac{k\zeta y^{(C)}}{\mu}, \\ w^{(C)} = \frac{hz^{(C)}}{cgy^{(C)}}, \quad z^{(C)} = \frac{\beta x^{(C)}v^{(C)} - ay^{(C)}}{py^{(C)}}.$$

$$X^D : \quad x^{(D)} = \frac{[c\mu(\lambda + dq) - kb\beta\eta] - \sqrt{[c\mu(\lambda + dq) - kb\beta\eta]^2 - 4c^2dq\lambda\mu^2}}{2cd\mu} \\ y^{(D)} = \frac{b}{c(x^{(D)} - q)}, \quad v^{(D)} = \frac{k\zeta y^{(D)}}{\mu}, \\ w^{(D)} = \frac{hz^{(D)}}{cgy^{(D)}}, \quad z^{(D)} = \frac{\beta x^{(D)}v^{(D)} - ay^{(D)}}{py^{(D)}}.$$

또한, 평형점  $X^A$ 와  $X^B, X^B$ 와  $X^C, X^B$ 와  $X^D$ 가 일치하는  $\zeta$  값을 계산할 수 있는데, 이들을 구해보면 다음과 같다:

$$\zeta_1 = \frac{ad\mu}{\beta\lambda k} \\ \zeta_2 = \frac{\mu(ac(\lambda + dq) - \sqrt{a^2c^2(\lambda + dq)^2 - 4a^2cd(ab + cq\lambda)})}{2(ab + cq\lambda)\beta k} \\ \zeta_3 = \frac{\mu(ac(\lambda + dq) + \sqrt{a^2c^2(\lambda + dq)^2 - 4a^2cd(ab + cq\lambda)})}{2(ab + cq\lambda)\beta k}$$

다음장에서는 각각의 평형점의 안정도를 분석하고, 이를 이용하여 NvBAT에서 사용되는 분기선도를 완성하도록 한다.

## 3. PI 모델의 평형점의 안정도 분석

NvBAT 치료기법을 이용하여 AIDS환자를 치유하기 위해서는 각각의 평형점의 안정도 분석이 필요한데, 이를 위해서 참고문헌 [10], [11]과 동일한 모델 파라미터 가정을 한다:

가정 1. HIV 감염모형 (2)의 시스템 매개변수는

$$\lambda = 1, \quad d = 0.1, \quad \beta = 0.02, \quad a = 0.2, \quad p = 1, \quad c = 0.1 \\ q = 0.5, \quad b = 0.01, \quad h = 0.1, \quad k = 25, \quad \mu = 1, \quad \zeta^* = 0.98$$

을 만족한다. □

가정 1을 만족할 때  $\zeta_1, \zeta_2, \zeta_3$ 를 계산해 보면  $\zeta_1 = 0.04, \zeta_2 = 0.04008, \zeta_3 = 0.7676$  인데, 이들 값에서 평형점들의 안정도를 분석해 보자. 2절에서 살펴본 평형점의 국소적 안정도를 분석하기

위해서 리아프노프 간접기법(Lyapunov indirect method)를 적용할 수 있다. 비선형 모델 (2)를  $(X, \zeta) = (X_0, \zeta_0)$  근처에서 선형화하기 위해서  $\delta x := X - X_0$ ,  $\delta \zeta := \zeta - \zeta_0$ 를 정의하면, 모델 (2)의 선형화는 다음과 같이 표현된다.

$$\dot{\delta x} = A(X_0, \zeta_0) \delta x + B(X_0, \zeta_0) \delta \zeta$$

여기서 시스템행렬과 입력행렬은

$$A(X_0, \zeta_0) = \begin{bmatrix} -d - \beta\zeta v & 0 & -\beta\zeta x & 0 & 0 \\ \beta\zeta v & -a - pz & \beta\zeta x & 0 & -py \\ 0 & k & -\mu & 0 & 0 \\ cyw & cxw - cqw & 0 & cxy - cgy - b & 0 \\ 0 & cqw & 0 & cgy & -h \end{bmatrix}$$

$$B(X_0, \zeta_0) = [-\beta xv \quad \beta xv \quad 0 \quad 0 \quad 0]^T$$

이다. 먼저, 평형점  $X^A$ 의 안정도를 판별하기 위하여  $\zeta$ 가 0에서 1까지 변해갈 때  $A(X^A(\zeta), \zeta)$ 의 고유치  $\lambda_1, \dots, \lambda_5$ 를 모두 구하고,  $\max(\text{Re}[\lambda_1], \dots, \text{Re}[\lambda_5])$ 를 도기한 것을 그림 1에서 볼 수 있다. 그림 1에서 아래 그림은  $\zeta$ 가 0.02에서 0.06까지 변해갈 때를 확대해서 표시한 것인데, 이로부터  $0 \leq \zeta < 0.04$ 까지는 모든 고유치가 0보다 작고,  $\zeta \geq 0.04$  이면 고유치중 하나 이상이 0과 같거나 커짐을 알 수 있다. 따라서 평형점  $X^A$ 는  $0 \leq \zeta < 0.04 (= \zeta_1)$  일 때 안정하다. 이제 평형점  $X^B$ 의 안정도를 판별하기 위하여  $A(X^B)$ 의 고유치의 실수부의 최대치 궤적을 구해 보았으며, 이를 그림 2에서 볼 수 있다. 그림 2의 아래그림은  $\zeta = 0.04$  근처에

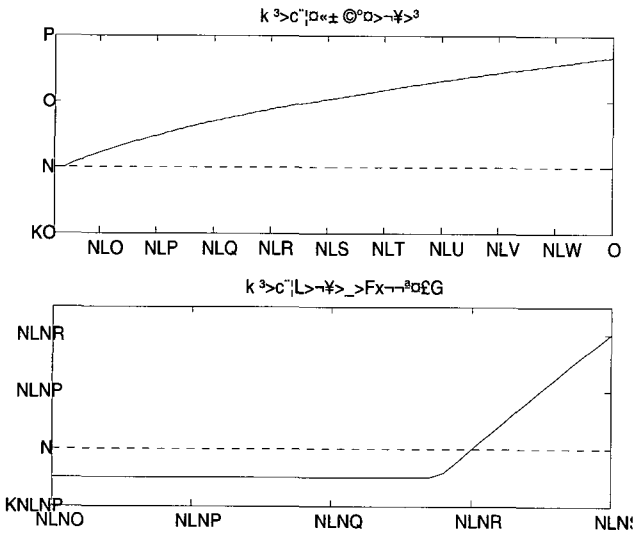


그림 1.  $0 \leq \zeta \leq 1$  (위 그림)과  $0.03 \leq \zeta \leq 0.05$  (아래 그림)에 대한  $X^A$ 의 고유치의 최대값 궤적.  $x$ -축과  $y$ -축은 각각  $\zeta$ 와  $A(X^A(\zeta), \zeta)$ 의 고유치의 최대값을 의미함.

Fig. 1. Maximum eigenvalue trajectories of  $X^A$  for  $0 \leq \zeta \leq 1$  (upper figure) and  $0.03 \leq \zeta \leq 0.05$  (lower figure). The  $x$ - and the  $y$ -coordinate represent  $\zeta$  and maximum eigenvalues of  $A(X^A(\zeta), \zeta)$ , respectively.

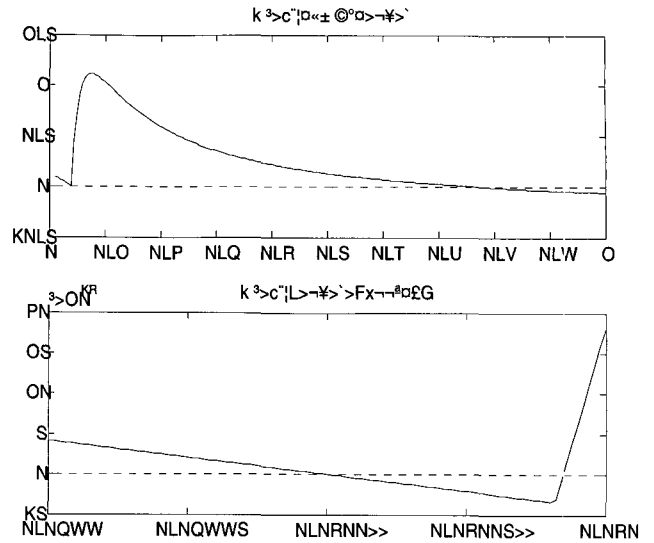


그림 2.  $0 \leq \zeta \leq 1$  (위 그림)과  $0.0399 \leq \zeta \leq 0.0401$  (아래 그림)에 대한  $X^B$ 의 고유치의 최대값 궤적.

Fig. 2. Maximum eigenvalue trajectories of  $X^B$  for  $0 \leq \zeta \leq 1$  (upper) and  $0.0399 \leq \zeta \leq 0.0401$  (lower).

서  $A(X^B)$ 의 고유치의 궤적을 확대한 것으로  $0.04 < \zeta < 0.04008$ 에서 모든 고유치가 음수임을 좀 더 명확히 보여준다. 따라서,  $0.04 (= \zeta_1) < \zeta < 0.04008 (= \zeta_2)$ ,  $0.7676 (= \zeta_3) < \zeta \leq 1$  일 때 평형점  $X^B$ 는 안정하다. 세 번째로, 평형점  $X^C$ 의 안정도를 그림 3으로부터 알 수 있다. 즉,  $0 \leq \zeta \leq 0.04008 (= \zeta_2)$ 에서는 평형점  $X^C$ 가 불안정하지만,  $0.04008 (= \zeta_2) < \zeta \leq 1$ 에서는 안정함을 알 수 있다. 마지막으로, NvBAT기법을 적용할 때 평형점  $X^D$ 의 안

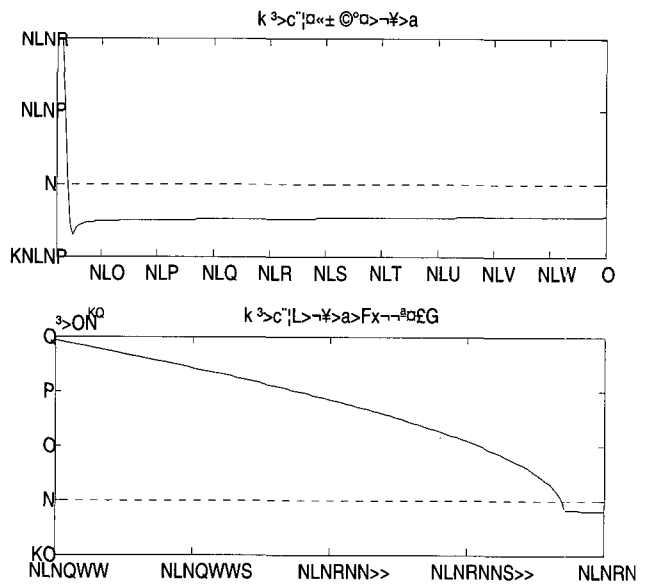


그림 3.  $0 \leq \zeta \leq 1$  (위 그림)과  $0.03 \leq \zeta \leq 0.05$  (아래 그림)에 대한  $X^C$ 의 고유치의 최대값 궤적.

Fig. 3. Maximum eigenvalue trajectories of  $X^C$  for  $0 \leq \zeta \leq 1$  (upper) and  $0.03 \leq \zeta \leq 0.05$  (lower).

정도는 사용되지 않기 때문에, 평형점  $X^D$ 의 안정도는 분석하지 않는다.

#### 4. PI와 NvBAT를 결합한 치료기법

본 논문에서 제시하는 치료기법의 목적은 HIV감염환자를 비진행성환자로 만드는 것이다. 이를 위하여 약물투여가 없는 상태 (즉  $\zeta=1$ )에서의 각 평형점의 물리적 의미를 살펴볼 필요가 있다. 표 1은 약물투여가 없을 때, 평형점들의 실제 수치이다.

표 1과 그림 1로부터 평형점  $X^A(\zeta=1)$ 는 HIV를 전혀 갖고 있지 않은 건강한 사람의 상태를 의미하며, 불안정한 평형점이다. 평형점  $X^B(\zeta=1)$ 는 인체가 HIV에 노출되어, HIV가 크게 발현한 상태로서 AIDS환자 상태를 의미한다. 평형점  $X^C(\zeta=1)$ 는 높은 밀도의 CTLp에 의해 HIV가 충분히 억제된 상태로서, 건강한 보조 T 세포( $x$ )의 값이 인체의 면역 시스템에서 제 역할을 하기에 충분히 크다. 그림 3으로부터 이 평형점은 안정함을 알 수 있으며, 비진행성 환자의 상태를 의미한다. 따라서, 적절한 치료기법을 사용하여 환자의 상태를  $X^C(\zeta=1)$ 로 이동시키는 것이 제어기법을 사용한 치료의 목적이다. 3장에서 알아본 바와 같이 PI 약물효과와 변화에 의해 평형점들이 서로 결합하기도 하고 분리되기도 하며, 안정도가 바뀌기도 하는데, 이를 분기 선도(bifurcation diagram)로 표현한 것이 그림 4이다. 그림에서 평형점  $X^B$ 의 경우,  $0 \leq \zeta < \zeta_1$ 에서는 분기 선도에 나타나지 않는데, 이는 그 평형점의 성분 중 음수인 부분이 있어 물리적으로 존재할 수 없다는 것을 나타낸다. 마찬가지로, 평형점  $X^C, X^D$ 의 경우도 표시되지 않은 부분은 하나 이상의 성분이 음수임을 의미한다. 그림 4로부터, PI의 투여량을 서서히 감소시키면(즉,  $\zeta$ 를  $1-\zeta^*$ 에서 1로 증가시키면) 평형점  $X^A(\zeta=0)$  근처에 있던 상태변수는 안정한 평형점을 나타내는 실선을 추종하여 평형점  $X^C(\zeta=1)$ 의 근처로 이동될 수 있음을 예상할 수 있다. 이 때 약물을 너무 급격히 줄여나가면, 환자의 상태가 안정한 평형점(실선으로 표시)의 수렴영역(Region of Attraction)을 벗어나게 되어, 더 이상 실선을 따라 가지 않게 된다. 일단, 상태변수가  $X^C(\zeta=1)$  가까이 이동하면,  $X^C(\zeta=1)$ 가 안정한 평형점이기

때문에 더 이상 약물투여 없이 비진행성환자 상태를 유지할 수 있다. 이와 같은 치료기법을 NvBAT 치료기법이라고 하며 [7]-[10]에서는 RTI와 NvBAT를 결합한 치료기법에 대해서 연구하였다. 약물 PI를 이용하여 NvBAT 치료기법을 적용할 수 있는지를 확인하기 위해서는 NvBA 안정도를 만족하는지 확인해 보아야 한다. NvBA 안정도에 대한 내용은 [7], [9]에서 자세히 다루고 있는데, 초기 상태에서 최종상태를 이어주는 평형점 궤적이 존재해야 하고, 그 평형점의 안정성 여부가 NvBA 안정도를 적용하기 위한 핵심 가정이다. 하지만, 그림 4와 같은 분기선도를 갖는 시스템에 대해서는 이를 만족한다는 것을 쉽게 보일 수 있다. 따라서, 참고문헌 [9]와 유사한 방법으로 다음과 같은 NvBAT 치료기법을 PI와 결합하여 사용할 수 있다.

#### NvBAT 치료기법:

1단계: 충분히 작은  $\epsilon, \kappa$ 와 큰  $T_0, T$ 를 선택한다.

2단계:  $\bar{\zeta}_1(0) = 1 - \zeta^*, \bar{\zeta}_1(t_1) = \zeta_1 - \epsilon, |\dot{\bar{\zeta}}_1(t)| < \kappa$ 를 만족하는  $t_1 > 0$ 과 함수  $\bar{\zeta}_1: [0, t_1] \rightarrow [0, 1]$ 를 선택한다. 또한,  $\bar{\zeta}_2(0) = \zeta_1 + \epsilon, \bar{\zeta}_2(t_2) = \zeta_2 - \epsilon, |\dot{\bar{\zeta}}_2(t)| < \kappa, \bar{\zeta}_3(0) = \zeta_2 + \epsilon, \bar{\zeta}_3(t_3) = 1, |\dot{\bar{\zeta}}_3(t)| < \kappa$ 를 만족하는  $t_2 > 0, t_3 > 0$ 와 함수  $\bar{\zeta}_2: [0, t_2] \rightarrow [0, 1], \bar{\zeta}_3: [0, t_3] \rightarrow [0, 1]$ 를 선택한다.

3단계:  $t_{12} = T_0 + t_1, t_{23} = t_{12} + T + t_2, t_f = t_{23} + T + t_3$ 로 정한 후 약물효과  $\zeta(t)$ 를 다음과 같이 선택한다:

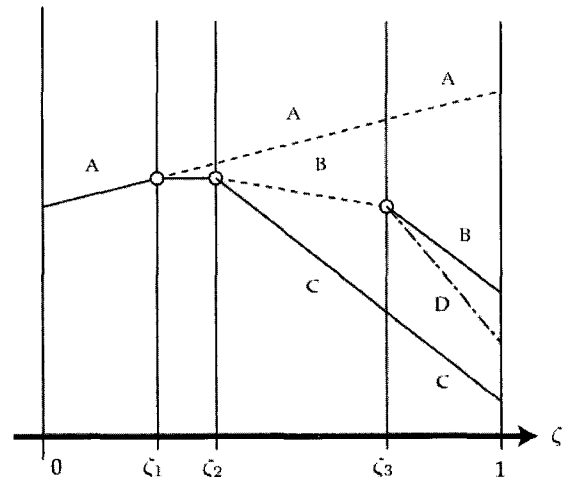


그림 4. 가정 1을 만족할 때의 평형점들의 분기 선도. 실선과 점선은 해당 평형점이 각각 안정함과 불안정함을 나타내며, 대시-점선은 안정도가 알려지지 않음.

Fig. 4. Bifurcation diagram of all equilibrium points under Assumption 1. The solid and the dotted line indicate that the corresponding equilibrium point is locally exponentially stable and unstable, respectively, and the dashed-dotted line stands for the point whose stability is not known.

표 1. 가정 1을 만족하고  $\zeta=1$ 일 때 평형점들의 수치  
Table 1. The numerical values of equilibrium points when  $\eta=1$  under Assumption 1

평형점	$\zeta=1$ 일 때 수치
$X^A$	[10, 0, 0, 0, 0]
$X^B$	[0.4, 4.8, 120, 0, 0]
$X^C$	[9.47, 0.011, 0.28, 814, 4.54]
$X^D$	[0.53, 3.59, 89.7, 0.036, 0.064]

$$\zeta(t) = \begin{cases} 1 - \zeta^*, & 0 \leq t < T_0 \\ \bar{\zeta}_1(t), & T_0 \leq t \leq t_{12} \\ \zeta_1 + \epsilon, & t_{12} < t < t_{12} + T \\ \bar{\zeta}_2(t), & t_{12} + T_0 \leq t \leq t_{23} \\ \zeta_2 + \epsilon, & t_{23} < t < t_{23} + T \\ \bar{\zeta}_3(t), & t_{23} + T \leq t \leq t_f \end{cases}$$

PI 투여량은  $\zeta(t) = 1 - \zeta^* u(t)$ 로 계산한다.

4단계: 3단계에서 결정한  $u(t)$ 를 사용하여 HIV 감염환자를 비진행성환자로 만들 수 있는지 확인한다. 만약, 비진행성환자로 만들지 못한다면 좀 더 작은  $\epsilon$ ,  $\kappa$ 와 좀 더 큰  $T_0$ ,  $T$ 를 선택하고 2단계로 돌아간다.

첨언 1: NvBA 안정도와 관련된 연구결과[7],[9]에 의하면, NvBAT 치료기법을 위한 전제조건이 만족되고 충분히 작은  $\epsilon$ ,  $\kappa$ 와 충분히 큰  $T_0$ ,  $T$ 를 선택하면, NvBAT치료기법은 항상 비진행성환자로 만들 수 있다는 것이 밝혀져 있다.

한편, RTI와 결합한 NvBAT 치료기법과 PI와 결합한 NvBAT 치료기법의 주요 차이점을 분기선도를 이용하여 알아보자. 그림 4로부터 건강한 사람에서 비진행성환자로의 기준궤도(Reference Path toward Non-Progressor; RPNP)  $X(\zeta)$ 를 다음과 같이 정의한다:

$$X(\zeta) = \begin{cases} X^A(\zeta), & 0 \leq \zeta < \zeta_1 \\ X^B(\zeta), & \zeta_1 \leq \zeta < \zeta_2 \\ X^C(\zeta), & \zeta_2 \leq \zeta \leq 1 \end{cases}$$

그림 4로부터,  $\zeta$ 가  $\zeta=0$ 에서  $\zeta=1$ 까지 변할 때,  $X(\zeta)$ 는 HIV가 전혀 없는 건강한 사람  $X^A(\zeta=0)$ 로부터 LTNP  $X^C(\zeta=1)$ 까지 연결하는 연속적인 경로이다. 특히, 그림 5는  $\zeta$ 가  $\zeta=0$ 에서  $\zeta=1$ 까지 변할 때, RPNP의 바이러스 농도( $v$ ) 궤적을 도시한 것이다. 이 그림에서 점선은 RTI RPNP를, 실선은 PI RPNP를 나타내는데, PI RPNP 궤적이 RTI RPNP 궤적보다 훨씬 완만하게 상승하는 것을 알 수 있다. 이는 NvBAT 치료 도중 안정한 평형점의 수렴영역을 벗어나지 않아야 된다는 조건을 만족하는데, PI와 결합한 NvBAT가 훨씬 유리하다는 것을 보여준다.

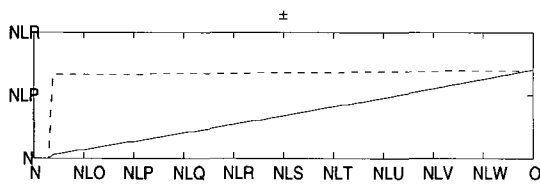


그림 5. RPNP의 바이러스 농도 궤적. 실선은 PI, 점선은 RTI를 사용한 NvBAT 적용한 결과임.

Fig. 5. Trajectory of RPNP's viral load. The solid and the dashed lines represent the trajectories of PI and RTI, respectively.

### 5. 모의 실험

본 절에서는 PI와 NvBAT를 결합한 치료기법이 HIV 감염환자를 비진행성환자로 만들 수 있다는 것과 RTI를 이용한 기법보다 우수하다는 것을 입증하기 위하여 컴퓨터 모의 실험을 수행하였다. 모의실험에서는 두 종류의 환자에 대한 치료효과를 검증해 보았다. 첫 번째는 HIV에 감염된지 360일이 지났지만 약물치료를 전혀 받지 않은 환자의 상태로서  $X_{360}$ 으로 표기할 때

$$X_{360} = [0.4, 4.8, 120, 3.46 \cdot 10^{-12}, 1.98 \cdot 10^{-11}]$$

이다.1) 두 번째 상태  $X_{1800}$ 은 감염된지 1800일이 지났지만 약물치료를 받지 않은 환자의 상태로

$$X_{1800} = [0.4, 4.8, 120, 1.85 \cdot 10^{-48}, 1.06 \cdot 10^{-47}]$$

이다.

#### 5.1 초기상태가 $X_{360}$ 인 환자의 경우

초기 상태가  $X_{360}$ 인 환자를 비진행성환자로 만들기 위한 NvBAT 치료기법의 효용성을 검증해 보았다. 우선, 컴퓨터 모의실험 결과 일정기간 약물투여 후 중지하는 고전적인 치료기법으로는 비진행성 환자로 만들 수 없음을 확인할 수 있었다. NvBAT 치료기법을 적용하기 위해서 NvBAT의 파라미터들을 결정하여야 하는데  $\zeta_1 = 0.04$ ,  $\zeta_2 = 0.04008$  이므로  $\zeta_1 = \zeta_2$ 로 간주한다. 또한,  $T_0 = 50$ ,  $T = 30$ ,  $\epsilon = 0.02$ 로 선정하였으며,  $\bar{\zeta}_1(t)$ 와  $\bar{\zeta}_3(t)$ 는 기울기  $\kappa = -1/50$ 인 직선으로 선정하였다.2) RTI와 NvBAT를 결합한 치료기법과 PI와 NvBAT를 결합한 치료기법에 의한 실험 결과를 그림 6에서 볼 수 있다. 그림 6으로부터 RTI와 PI 모두 약물투여가 끝난 이후에도 (약, 200일 이후) 바이러스 농도는 거의 0에 가깝게 유지되고 있으며, 건강한 보조 T세포의 농도와 CTLp 모두 높은 수치를 유지하고 있음을 알 수 있다. 한편, RTI와 PI 치료 시 차이점도 존재하는데, HIV의 농도( $v$ )가 150일 근처에서 순간적으로 급격히 상승하였다가 감소하는데, 그 침투값이 150과 50 정도로 상당한 차이가 있음을 알 수 있다. 변종바이러스의 출현을 막기 위해서는 AIDS환자의 치료기간 중 바이러스 농도를 가능한 한 낮게 유지하는 것이 필요한데 [12, 9.9절], 이러한 관점에서 보면 PI가 훨씬 우수한 치료효과를 보여주고 있다.

1) HIV에 감염된 직후 상태를  $X_{new} = [10, 0.0001, 0.0001, 0.0001, 0.0001]$  이라고 가정할 때, 수학적 모형 (1)에서 초기조건을  $X_{new}$ 로, 제어입력을  $u = 0$ 로 하여 360일 동안 모의실험하여 얻을 수 있다.

2) 첨언 1로부터 충분히 큰  $T_0$ ,  $T$ 와 충분히 작은  $\epsilon$ ,  $\kappa$ 를 선정하면 NvBAT가 환자를 비진행성환자로 만들 수 있다는 것이 보장되므로, 이 사실을 이용하여 초기 추정치를 선택한다. 일단, 선정된 파라미터를 이용한 NvBAT가 비진행성환자로 만드는 것이 가능하다면, 이제 조금 더 작은  $T_0$ ,  $T$ 와 조금 더 큰  $\epsilon$ ,  $\kappa$ 를 사용한 NvBAT가 비진행성환자로 만들 수 있는지 확인한다. 이와 같은 방법으로 약물  $u$ 를 가능한 한 적게 사용하면서 비진행성 환자로 만들 수 있는 NvBAT의 파라미터 값을 선정할 수 있다.

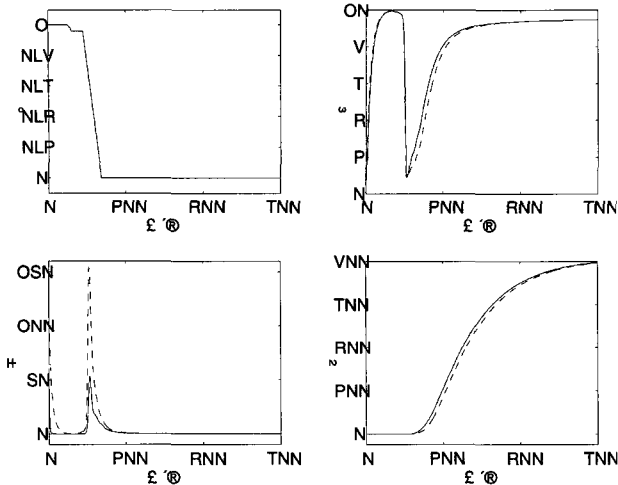


그림 6.  $X(0)=X_{360}$  일 때의 NvBAT 치료기법 ( $T_0=50$ ,  $T=30$ ,  $\epsilon=0.02$ ,  $\kappa=-1/50$ ). 실선은 PI, 점선은 RTI를 사용한 실험 결과임.

Fig. 6. Simulation results of NvBAT treatment ( $T_0=50$ ,  $T=30$ ,  $\epsilon=0.02$ ,  $\kappa=-1/50$ ) for  $X(0)=X_{360}$ . The solid and the dashed lines represent the simulation results when PI and RTI are used, respectively.

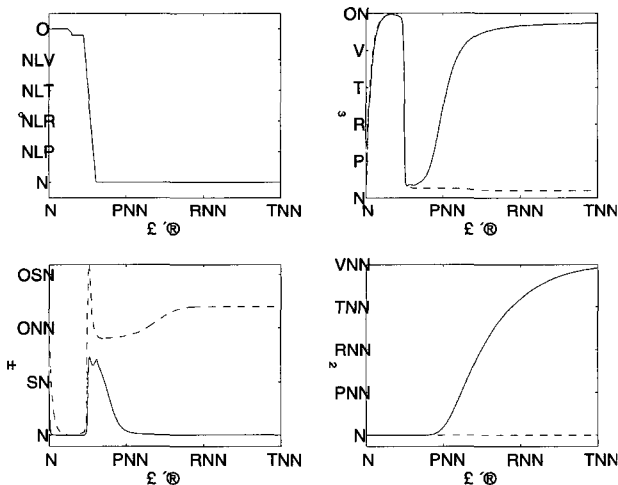


그림 7.  $X(0)=X_{360}$  일 때의 NvBAT 치료기법 ( $T_0=50$ ,  $T=30$ ,  $\epsilon=0.02$ ,  $\kappa=-1/35$ ). 실선은 PI, 점선은 RTI를 사용한 실험 결과임.

Fig. 7. Simulation results of NvBAT treatment ( $T_0=50$ ,  $T=30$ ,  $\epsilon=0.02$ ,  $\kappa=-1/35$ ) for  $X(0)=X_{360}$ . The solid and the dashed lines represent the simulation results when PI and RTI are used, respectively.

그림 7은 기울기를  $\kappa=-1/50$  (그림 6에서 사용)에서  $\kappa=-1/35$ 로 바꾸어서 모의실험을 수행한 결과인데, RTI를 사용한 치료와 PI를 사용한 치료기법의 차이를 극명하게 나타낸다. 즉, HIV 농도는 PI를 사용하는 경우 200일 이후 (PI 투여중지 상태) 거의 0으로 수렴하지만, RTI를 사용하는 경우 약 120 정도로 높은 밀도를 유지하게 된다. 이는 NvBAT

치료기법을 적용할 때, RTI를 사용할 경우 치료가 실패할 수 있지만, PI를 사용하는 경우에는 비진행성환자로 만드는 것이 가능한 환자가 상당수 존재한다는 것을 의미한다.

### 5.2 초기상태가 $X_{1800}$ 인 환자의 경우

이번에는 초기상태가  $X_{1800}$ 인 환자에 대해서, RTI와 PI의 치료효과를 분석해 보았다. 우선, 5.1절에서 사용한 파라미터 ( $T_0=50$ ,  $T=30$ ,  $\epsilon=0.02$ ,  $\kappa=-1/50$ )를 사용하여  $X_{1800}$ 를 치료해 보면 비진행성환자로 만들 수 없다는 것을 확인할 수 있었다. 따라서  $X_{1800}$ 를 치료하기 위해서는 5.1절에서 사용한 파라미터 값보다 더 큰  $T_0$ ,  $T$ 와 더 작은  $\epsilon$ ,  $\kappa$ 를 사용해야 할 것으로 예상된다 (첨언 1 참조).

그림 8은  $T_0=50$ ,  $T=100$ ,  $\epsilon=0.02$ ,  $\kappa=-1/175$ 를 사용한 모의실험 결과를 나타낸다. 그림으로부터 RTI와 PI 모두 약물 투여가 끝난 이후에도 (약, 300일 이후) 바이러스 농도는 매우 낮게, 건강한 보조 T세포와 CTLp 농도는 매우 높게 유지되고 있음을 알 수 있다. 한편, RTI를 사용할 때와 비교할 때, PI로 치료할 경우 건강한 보조 T세포와 CTLp가 훨씬 빨리 (약, 50일정도) 높은 값으로 증가하고 있음을 알 수 있다. 따라서, HIV에 감염된지 오래된 환자일수록 RTI와 NvBAT를 결합한 치료기법보다 PI와 NvBAT를 결합한 기법의 치료효과가 더욱 우수할 것으로 예상된다.

한편, 그림 8에서 사용한 파라미터 중  $\kappa=-1/175$ 를  $\kappa=-1/165$ 로 바꾼 실험결과를 그림 9에서 볼 수 있다. 그림 9로부터 동일한 NvBAT 치료기법에 대해서 RTI로는 비진행성환자로 만들 수 없는 환자에 대해서도 PI를 사용할 경우에는 치료 가능한 경우가 상당수 존재함을 확인할 수 있다.

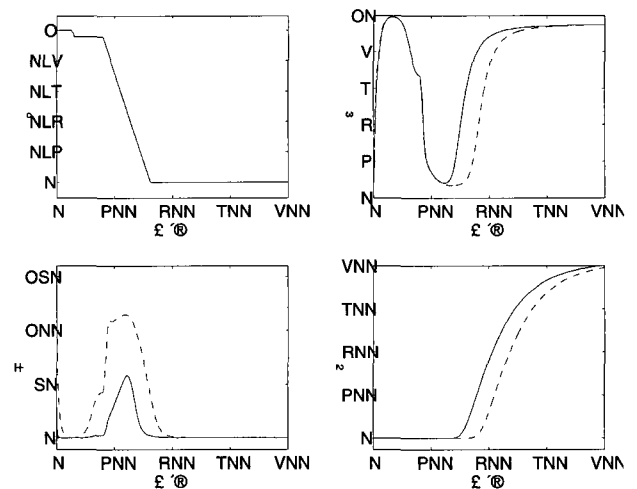


그림 8.  $X(0)=X_{1800}$  일 때의 NvBAT 치료기법 ( $T_0=50$ ,  $T=100$ ,  $\epsilon=0.02$ ,  $\kappa=-1/175$ ). 실선은 PI, 점선은 RTI를 사용한 실험 결과임.

Fig. 8. Simulation results of NvBAT treatment ( $T_0=50$ ,  $T=100$ ,  $\epsilon=0.02$ ,  $\kappa=-1/175$ ) for  $X(0)=X_{1800}$ . The solid and the dashed lines represent the simulation results when PI and RTI are used, respectively.

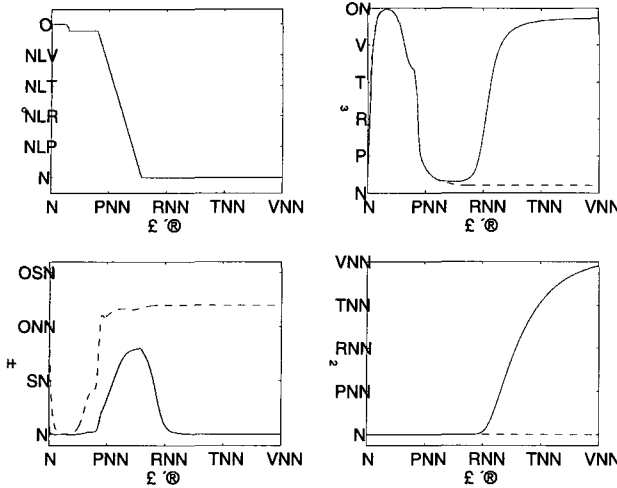


그림 9.  $X(0) = X_{1800}$  일 때의 NvBAT 치료기법 ( $T_0 = 50$ ,  $T = 100$ ,  $\epsilon = 0.02$ ,  $\kappa = -1/165$ ). 실선은 PI, 점선은 RTI를 사용한 실험 결과임.

Fig. 9. Simulation results of NvBAT treatment ( $T_0 = 50$ ,  $T = 100$ ,  $\epsilon = 0.02$ ,  $\kappa = -1/165$ ) for  $X(0) = X_{1800}$ . The solid and the dashed lines represent the simulation results when PI and RTI are used, respectively.

### 6. 결 론

본 논문에서는 약물 PI와 NvBAT를 결합한 치료기법을 사용하여 AIDS환자를 비진행성환자로 만들 수 있음을 보였다. 이를 위해서, PI의 변화에 따른 평형점의 위치 변화 및 안정성을 분석한 분기선도를 제시하였으며, 이를 바탕으로 NvBA 안정성에 기반한 치료기법을 사용할 수 있음을 보였다. 기존의 연구결과에서 연구된 RTI와 결합한 NvBAT 치료기법과 비교하여 본 논문에서 제시한 PI와 결합한 NvBAT 치료기법은 크게 두 가지 장점을 갖고 있다. 첫째로, PI를 사용하는 것이 RTI를 사용한 경우보다 NvBAT 치료도중 바이러스 농도가 낮았다. 이는 바이러스의 변종이 출현할 확률을 낮추어주기 때문에, 이 자체만으로도 중요한 의미가 있다. 두 번째로는 동일한 NvBAT치료기법을 사용할 때, RTI로는 비진행성환자로 만드는 것이 불가능하지만, PI를 사용하는 경우에는 가능한 경우가 상당부분 존재하였다. 이러한 두 가지 장점을 고려할 때, NvBAT 적용시에는 가능한 한 RTI보다는 PI를 사용하는 것이 효과적일 것으로 판단된다. 향후 연구로는, 본 논문에서 제시한 치료기법을 임상실험에 적용하여, 모의실험과 실제 인체실험의 차이점을 분석하고, 그 차이를 극복하기 위한 연구가 필요할 것으로 보인다.

### 감사의 글

본 연구는 숭실대학교 교내연구비 지원으로 수행되었음.

### 참 고 문 헌

- [1] J.S. James, "Human Retroviruses and Related Infections," Major U.S. Scientific AIDS Conference, Feb. 1995. (Available at <http://www.aids.org/atn/a-216-01.html>.)
- [2] 김세중, 면역학길라잡이, 고려의학, 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 and M.A. Nowak, "Mathematical models of HIV pathogenesis and treatment," BioEssays, vol. 24, pp. 1178-1187, Wiley Periodicals, 2002.
- [5] R. Zurakowski and A.R. Teel, "A model predictive control based scheduling method for HIV therapy," J. of Theoretical Biology, vol. 238, pp. 368-382, 2006.
- [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, Vol. 1, No. 3, pp.401-407, Sep., 2003
- [7] H. Shim and Nam H. Jo, "A simple condition for checking Non-vanishing Basin of Attraction Stability for a Class of Positive Nonlinear Systems," Proceedings of the 44th IEEE Conference on Decision and Control, Dec., 12-15, 2005, Seville, Spain, pp. 5456-5461, also submitted to IEEE Trans. on Automatic Control
- [8] H.J. Chang, H. Shim and J.H. Seo, "Control of Immune Response of HIV Infection Model by Gradual Reduction of Drug Dose," 43rd IEEE Conference on Decision and Control, Vol. 1, pp.1048-1054, Dec., 2004
- [9] H. Shim, N.H. Jo, H. Chang and J.H. Seo, "Feasibility of Achieving Long-term Non-progressor for AIDS Patient and NvBA-stability-based Treatment", under review for possible publication in IEEE Trans. on Automatic Control, 2007.
- [10] 이강현, 조남훈, "AIDS환자 치료를 위한 점진적 약물 감소기법에 감염속도상수가 미치는 영향," 전기학회 논문지, Vol. 56, No. 1, pp. 174 - 182, Jan., 2007
- [11] S. Kubiak, H. Lehr, R. Levy, T. Moeller, A. Parker, and E. Swin, "Modeling control of HIV infection through structured treatment interruptions with recommendations for experimental protocol," CRSC Technical Report (CRSC-TR01-27), 2001.
- [12] 생명과학교재연구회, 생명과학, 광림사, 2005.

저 자 소 개



**조 남 훈 (趙 南 熏)**

1992년 서울대 공대 전기공학과 졸업.  
2000년 서울대 대학원 전기공학부 졸업  
(공박). 2000년~2001년 서울대 자동화시  
스템공동연구소 연구원. 2001년~2002년  
삼성전자 DVS사업부 책임연구원. 2002  
년~현재 숭실대학교 전기공학부 조교수.  
2006년~현재 대한전기학회 영문논문지  
편집위원, 2004년~현재 제어자동화시스템  
공학회 국문논문지 편집위원

Tel : 02-820-0643

E-mail : nhjo@ssu.ac.kr,  
professor.jo@gmail.com

Homepage : <http://ee.ssu.ac.kr/~nhjo>