

HIV 감염 환자에 대한 약물 치료기법 설계: 외란관측기 기반 제어기 기법

Design of Drug Treatment for HIV Infected Patients: Disturbance Observer based Control Technique

이 범 진* · 조 남 훈†
(Beom-Jin Lee · Nam-Hoon Jo)

Abstract - In this paper, we propose a drug treatment protocol for the three state HIV infection model that explicitly includes the concentration of healthy T cells, infected T cells, and HIV. While most of the previous methods are not able to achieve the treatment goal in the presence of modelling errors, the proposed method is designed so as to compensate for the model uncertainties. Based on the Jacobain linearization of nonlinear HIV infection model, disturbance observer(DOB) based control is employed to design the drug treatment for the HIV patients. Computer simulation is carried out for nonlinear model in order to compare the performance of the proposed method with that of the conventional technique. The simulation results show that, in the presence of parameter uncertainties, the substantial improvement in the performance can be achieved by the proposed DOB controller.

Key Words : HIV infection model, Disturbance observer, Modelling error, Q filter

1. 서 론

HIV(인간 면역결핍 바이러스, Human Immunodeficiency Virus)는 AIDS(후천성 면역 결핍 증후군, Acquired Immune Deficiency Syndrome)을 일으키는 원인이 되는 바이러스를 말한다. 우리 인체 안의 CD4 양성 T-림프구라는 면역세포가 HIV 바이러스에 감염이 되면, 이 바이러스에 의해 면역세포는 파괴된다. 따라서 인체의 면역력이 상당히 저하되어 각종 감염성 질환과 종양이 발생하여 사망에 이르게 된다 [1].

최근에 카테일 요법으로 알려진 고효성 항레트로바이러스 치료법(Highly Active AntiRetroviral Therapy: HAART)이 AIDS환자 치료에 많이 사용되고 있다. HAART 치료요법은 3종류의 약물 조합을 권장하는데, 일반적으로 두 종류의 Nucleoside 역전사 효소억제제(NRTI)와 단백질 분해효소 억제제(PI)의 조합 또는 두 종류의 Nucleoside 역전사 효소억제제(NRTI)와 Non-nucleoside 역전사 효소억제제(NNRTI)의 조합이 효과적이다 [2]. 이 기법으로 HIV 바이러스에 감염된 환자들의 바이러스 수치를 낮출 수 있게 되어서 AIDS를 만성적이고 안정적인 질병으로 바꾸었지만, 아쉽게도 다른 치료약물과 마찬가지로 HIV 바이러스를 완전히 제거하지는 못한다. 결국 HIV 감염환자는 바이러스 수치를 낮게 유지하기 위해서 지속적으로 약물을 복용해야 하기 때문에

상당한 비용을 지불해야 하는 것은 물론 급성 골수성 백혈병 같은 여러 가지 부작용을 일으키는 것으로 알려져 있다. 따라서 많은 비용과 부작용을 가지고 있는 치료법이 아닌 다른 치료법이 필요하다.

최근 시스템 생물학을 연구하는 학자들 사이에 제어이론을 응용하여 AIDS환자의 혈중 HIV 바이러스 수치를 효과적으로 줄이는 약물치료기법에 대한 연구가 매우 활발히 진행되어 왔다. [3]에서는 HIV와 인체의 면역시스템의 상호작용을 비선형 동력학으로 기술한 HIV 감염모형을 제시하였다. 또한, 제시한 감염모형을 기초로 HIV 치료를 위해서 선형제어기법을 이용한 치료기법을 제시하였다. [4]에서는 개선된 치료효과를 얻기 위해서 비선형 제어기법 중 하나인 Backstepping 기법을 이용한 치료기법을 제시하였다. 또한, 예측제어기법을 이용하여 HIV 환자를 치료하는 기법이 [5]에서 보고되었으며, 케환선형화기법을 이용한 치료기법이 [6]에서 제시되었다. 하지만 위의 모든 기법은 HIV 감염모형을 정확하게 알고 있다는 가정하에서 약물치료기법을 제시하였으며, 결과적으로 모델 파라미터를 알지 못하는 경우 그 치료 성능이 현저히 떨어지게 된다. 실제의 경우 HIV 감염모형의 모델 파라미터는 환자에 따라 그 값이 서로 다르기 때문에 이러한 불확실성을 고려한 제어기 개발은 매우 중요한 문제이다.

본 논문에서는 [3]에서 제시된 비선형 HIV 감염모형에 대해서 외란관측기 제어기법을 적용한 치료기법을 제시하고자 한다. 외란관측기 제어기법은 모델링 오차가 존재하는 경우에도 매우 우수한 성능을 얻을 수 있는 제어기법으로 최근에 이에 대한 안정성 조건이 [7]에서 제시되었다. 본 논문에서는 비선형 HIV 감염모형을 근사한 선형화 모델을 계산한 후 이에 대해서 외란관측기 제어기법을 적용하여 치료

† Corresponding Author : Dept. of Electrical Engineering, Soongsil University, Korea

E-mail : professor.jo@gmail.com

* Dept. of Electrical Engineering, Soongsil University, Korea

Received : May 25, 2014; Accepted : June 16, 2014

기법을 제시하고자 한다. 컴퓨터 모의실험 결과, 부정확한 모델 파라미터가 존재하는 비선형 HIV 감염모형에 대해서도 제안된 기법을 이용하여 우수한 치료효과를 얻을 수 있음을 입증하고자 한다.

본 논문의 구성은 다음과 같다. 2장에서는 HIV와 인체의 면역시스템의 상호작용을 기술하는 비선형 모델을 소개한다. 3장에서는 모델이 불확실한 경우에도 우수한 제어성을 얻을 수 있는 외란관측기 제어기에 대해서 설명하고 그 특징에 대해서 기술한다. 4장에서는 컴퓨터 모의실험을 통해, 제안된 외란관측기 기반 치료기법의 우수한 치료 효과를 입증하며, 5장에서는 본 논문의 결론을 제시한다.

2. HIV 감염 모형

그림 1은 바이러스 동력학을 고려한 수학적 모형을 개략적으로 설명한 것이다.

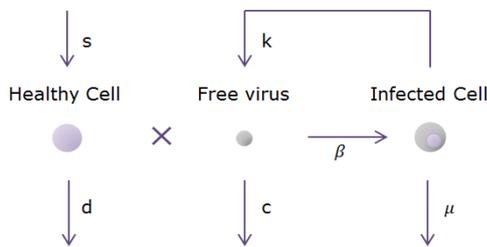


그림 1 HIV 감염 모형의 개략도
Fig. 1 Schematics of HIV infection model

T세포는 흉선 등에서 성숙과정을 거쳐 발달되고 일정 기간이 지나면 세포사(細胞死)하게 된다. 인체에 HIV바이러스가 유입되어 건강한 T세포를 만나게 되면 감염을 일으키게 된다. 그림 1에서 s 는 건강한 T세포가 흉선에서 생성되는 속도를 의미하는 상수이고, d 는 세포사하는 속도를 의미하는 상수이다. 또한, HIV바이러스와 감염된 T세포도 다른 비율로 생성되고 소멸하게 된다. k 와 c 는 HIV바이러스의 생성되고 소멸되는 속도 상수를 의미하고, β 와 μ 는 감염된 T세포의 생성되고 소멸되는 속도 상수를 의미한다. 항 레트로 바이러스 요법에 사용되는 약물인 RTI(Reverse Transcriptase Inhibitors)는 감염 속도 β 를 제어할 수 있다. 따라서 RTI 약물의 농도를 제어입력 u 로 놓고, 건강한 T세포 농도, 감염된 T세포 농도, HIV 농도를 각각 x_1, x_2, x_3 라고 정의한다면 비선형 미분방정식 (1)으로 표현되는 HIV 감염 모형을 얻을 수 있으며, 그 파라미터는 표 1과 같이 주어진다 [3].

$$\begin{aligned} \dot{x}_1 &= s - dx_1 - \beta(1-u)x_1x_3 \\ \dot{x}_2 &= \beta(1-u)x_1x_3 - \mu x_2 \\ \dot{x}_3 &= kx_2 - cx_3 \end{aligned} \quad (1)$$

HIV 감염 환자에 대한 치료목표는 치료 후 8주 이내에 바이러스 농도를 90% 감소시키면서 6개월 이후에는 그 농도를 50 [copy/mm³] 이하로 유지시키는 것이다 [8]. HIV 감염모형 (1)에 대해서 $x_2 = (c/k)x_3$ 의 근사식이 성립함이 알려져 있으므로 감염된 T세포의 농도를 1.2 [cell/mm³]이하로

표 1 HIV 감염 모형의 공칭 파라미터

Table 1 Nominal parameters of HIV infection model

Parameter	Value	Unit
s	10	$mm^{-3}day^{-1}$
d	0.02	day^{-1}
μ	0.24	$mm^{-3}day^{-1}$
β	2.4×10^{-5}	day^{-1}
k	100	day^{-1}
c	2.4	day^{-1}

유지시키면 치료목적을 달성할 수 있다. 따라서 우리의 제어목적은 감염된 T세포의 농도를 x_2^* 로 제어하는 것으로 가정한다. 제어목적을 달성하기 위하여, $x_2 = x_2^*$ 를 만족하는 평형점 $[x_1^*, x_2^*, x_3^*]$ 과 정상상태 입력 u^* 를 구하면 아래와 같다.

$$x_1^* = \frac{s - \mu x_2^*}{d}, \quad x_3^* = \frac{k}{c} x_2^*, \quad u^* = 1 - \frac{d\mu c}{\beta k(s - \mu x_2^*)}$$

이제, 비선형 모델식 (1)을 위 평형점에서 자코비안 선형화로 근사시키면 식 (2)와 같은 선형방정식을 얻을 수 있다.

$$\begin{bmatrix} \delta \dot{x}_1 \\ \delta \dot{x}_2 \\ \delta \dot{x}_3 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -d - \beta(1-u^*)x_3^* & 0 & -\beta(1-u^*)x_1^* \\ \beta(1-u^*)x_3^* & -\mu & \beta(1-u^*)x_1^* \\ 0 & k & -c \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \delta x_1 \\ \delta x_2 \\ \delta x_3 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \beta x_1^* x_2^* \\ -\beta x_1^* x_2^* \\ 0 \end{bmatrix} \delta u \quad (2)$$

여기서 $\delta x = [x_1 - x_{10}, x_2 - x_{20}, x_3 - x_{30}]^T$, $\delta u = u - u_0$ 이다. 참고문헌 [3]에서는 선형모델 (2)를 기초로 선형제어기법을 적용한 치료기법을 제시하였으나, 모델 파라미터가 불확실한 경우 적절한 치료효과를 기대할 수 없다.

3. 외란 관측기

일반적으로 비선형 시스템에 대한 제어기 설계는 선형화한 시스템을 대상으로 설계하는데 설계된 제어기가 실제 시스템과 일치하지 않는 선형화한 시스템에 대해서 설계되어졌기 때문에 우수한 성능을 발휘하기 어렵다. 또한, HIV 감염 시스템을 수학적 모형으로 구현함에는 모델링 오차가 필연적으로 포함되게 된다. 또한 환자마다 각각 다른 인체 면역 시스템을 가지고 있기 때문에 시스템의 파라미터가 달라질 수 있다. 이러한 파라미터의 변화와 모델링 오차를 시스템의 불확실성이라고 한다. 이러한 불확실성을 극복하기 위해서는 고급제어기법들의 사용이 요구된다. 적응 제어, 최적 제어와 같은 기법들은 성능은 우수하지만 그 구조가 복잡하여 구현이 어렵다는 단점이 있다. 이에 반해서 외란 관측기 (Disturbance Observer; DOB)를 기반으로 하는 제어기는 그 구조가 간단하면서 모델링 오차와 외란 제거에 우수한 성능을 보여주는 것으로 알려져 있다 [7,9].

그림 2는 외란 관측기를 기반으로 한 제어 시스템의 구조이다. 여기서 P 는 실제 시스템, P_n 은 시스템의 공칭 모델, Q 는 Q 필터라고 불리우는 저역 통과 필터를 의미한다. 신호 r 은 시스템의 기준입력, 신호 u 는 시스템에 인가되는 제어입력, 신호 d 는 입력외란, 신호 y 는 시스템의 출력이다. 그림 2로부터 전체 시스템의 전달함수를 구하면 식 (3)과 같다.

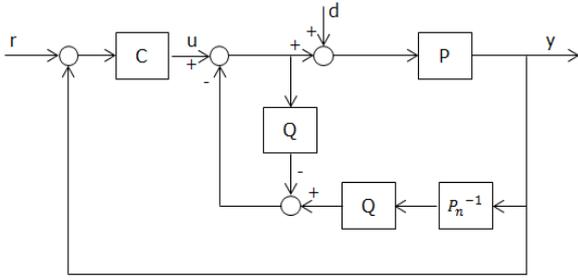


그림 2 외란관측기 기반 제어시스템
Fig. 2 The disturbance observer based control system

$$T_{yr}(s) = \frac{P_n PC}{P_n(1+PC) + Q(P-P_n)}$$

$$T_{yd}(s) = \frac{P_n P(1-Q)}{P_n(1+PC) + Q(P-P_n)}$$

$$y(s) = T_{yr}(s)r(s) + T_{yd}(s)d(s) \tag{3}$$

Q 필터는 저역 통과 필터로써 고주파 영역에서는 $Q(s) \approx 0$, 저주파 영역에서는 $Q(s) \approx 1$ 로 근사할 수 있다. 입력되는 기준입력과 외란이 고주파 성분이라면 시스템의 전달함수는 $T_{yr}(s) \approx \frac{PC}{1+PC}$, $T_{yd}(s) \approx \frac{P}{1+PC}$ 로 근사되어 시스템이 모델의 불확실성과 외란의 영향을 많이 받는 것을 알 수 있다. 반면에 기준입력과 외란이 저주파 성분이라면 시스템의 전달함수는 $T_{yr}(s) \approx \frac{P_n C}{1+P_n C}$, $T_{yd}(s) \approx 0$ 로 근사되어 외란의 영향은 소거가 되고, 시스템의 공칭 모델과 제어기에 대한 폐루프 구조 그림 3으로 근사된다.

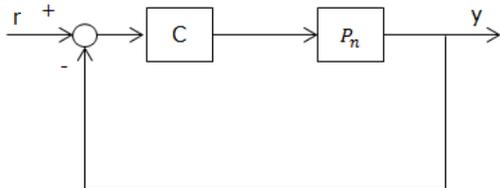


그림 3 저주파 영역에서의 외란관측기 제어시스템의 거동
Fig. 3 The behavior of disturbance observer based control system in the low frequency range

그림 3에서 확인할 수 있듯이 저주파 영역에서 전체 시스템은 근사되어 실제 플랜트 P가 출력에 미치는 영향이 마치 없어진 것처럼 보이는 것을 알 수 있다. 이 사실을 통해서 외란 관측기 기반 제어기는 저주파 성분의 기준 입력과 입력외란에 대해서는 모델링 오차와 외란의 영향에 대해서 강인한 제어 성능을 보이는 것을 알 수 있다. 대부분의 기준입력은 상수입력으로 기본적으로 저주파 성분이고 입력외란도 저주파 성분일 경우가 대부분이다. 본 논문에서 제어하는 HIV 감염 모형의 경우 기준입력은 상수입력으로 저주파 성분이므로 DOB 제어기의 사용으로 우수한 제어 성능을 얻을 것이다.

위에서 언급한 외란관측기 기반 제어기의 장점을 이용하기 위해서는 시스템의 안정성이 반드시 수반되어야 한다. 외

란관측기 제어시스템의 안정도를 보장하기 위한 조건은 참고문헌 [7]에서 연구되었는데, 그 내용을 간단히 소개하도록 한다. 먼저 Q 필터는 일반적으로 식 (4)와 같은 형태로 선정한다.

$$Q(s) = \frac{a_0}{(\tau s)^r + a_{r-1}(\tau s)^{r-1} + \dots + a_1(\tau s) + a_0} \tag{4}$$

여기서, r은 공칭모델의 상대차수(relative degree)이고 τ 는 Q 필터의 시정수인데 보통 1보다 작은 값으로 선정한다. 또한, $Q(s)$ 의 분모 다항식의 계수 a_{r-1}, \dots, a_1, a_0 는 다항식 $s^r + a_{r-1}s^{r-1} + \dots + a_1s + a_0$ 이 안정해지도록 임의로 선정한다. 이제, 그림 2와 같은 외란관측기 제어시스템의 안정성을 분석하기 위해서 다항식 (5)을 고려하자.

$$\delta(s; \tau) := (DD_c + NV_c)N_n D_Q + N_Q D_c (ND_n - N_n D) \tag{5}$$

여기서, N, N_c, N_n, D, D_c, D_n는 P(s), P_n(s), C(s)로부터 $P(s) = \frac{N(s)}{D(s)}$, $P_n(s) = \frac{N_n(s)}{D_n(s)}$, $C(s) = \frac{N_c(s)}{D_c(s)}$ 로 정의되는 서로 소 다항식(coprime polynomial)이다. 마찬가지로, N_Q, D_Q 도

$$Q(s) = \frac{N_Q(s; \tau)}{D_Q(s; \tau)}$$

로 정의되는데, 여기서 τ 를 함수의 인자로 명시적으로 표시한 이유는 Q 필터가 s 뿐만 아니라, 시정수 τ 의 함수임을 나타내기 위해서다. 이때, 전체 시스템의 안정성을 보장하기 위해서는 주어진 $\tau > 0$ 에 대해서 다항식 (5)의 모든 근이 LHP에 존재해야 한다 [7]. 하지만, (5)를 이용하여 시스템의 안정성을 보장하는 Q 필터와 공칭모델을 구하는 것은 어렵기 때문에, DOB 설계를 위해서는 다음과 같은 조건을 이용한다.

정리 1 [7]: 그림 2와 같은 외란관측기 제어 시스템에 대해서 다음을 만족한다고 하자.

- (i) $P_n C / (1 + P_n C)$ 가 안정하다.
- (ii) P(s)가 최소위상(minimum phase) 시스템이다.
- (iii) 다항식 $p_f(s) := D_Q(s; 1) + \left(\lim_{s \rightarrow \infty} \frac{P(s)}{P_n(s)} - 1 \right) N_Q(s; 1)$ 의 모든 근이 LHP 평면에 존재한다.

그러면, 충분히 작은 $\tau > 0$ 에 대해서 외란관측기 기반 제어 시스템은 안정하다. ■

지금까지 기술된 DOB 제어기의 특징들은 본 논문에서 고려하는 HIV 감염 모형 제어에 효과적으로 사용될 수 있을 것으로 보인다.

4. 모의실험

본 장에서는 Matlab/Simulink을 이용한 모의실험을 통하여 외란관측기 기반 제어기가 HIV 감염 모형 제어에 우수한 성능을 가짐을 검증해 보도록 한다. HIV 감염 모형의 제어 목적은 감염된 T세포를 일정한 값으로 추종시키는 것이다. 또한, 제어입력으로 사용되는 약물인 RTI의 경우 일정 수치 이상으로 복용하게 되면 인체에 부작용을 일으키는 위험이 있기에 하루 최대 복용 수치에 제한을 시켜야 한다.

본 논문에서는 기준 입력을 1 [cell/mm³]로 설정하고, 제어입력을 $0 \leq u \leq 1$ 의 범위로 제한시켰다. HIV 감염 모형의 평형점을 계산하면 $x_1^* = 488$, $x_2^* = 1$, $x_3^* = 41.67$, $u^* = 0.5082$ 을 얻을 수 있다.

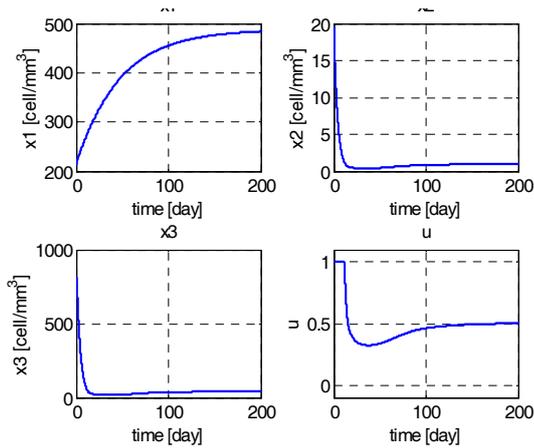


그림 4 [3]에서 제안한 방식의 제어기 (8)의 모의실험 결과: 모델링 오차가 존재하지 않는 경우
Fig. 4 Simulation results of the controller proposed by [3]: The case where there is no modelling error

$$\begin{bmatrix} \dot{x}_1 \\ \dot{x}_2 \\ \dot{x}_3 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -0.0205 & 0 & -0.0058 \\ 4.918 \times 10^{-4} & -0.24 & 0.0058 \\ 0 & 100 & -2.4 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \\ x_3 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 0.488 \\ -0.488 \\ 0 \end{bmatrix} u \quad (6)$$

표 1의 값들과 계산한 평형점을 이용하여 (2)식을 계산한 결과는 (6)과 같고 이를 이용하여 선형화된 HIV 감염모형의 전달함수를 구하면 (7)과 같다. 참고문헌 [3]에서는 선형화 근사 모델 (6)을 이용하여 제어기를 설계하여도 치료목적을 달성할 수 있다는 것을 보였다. LQR 기법을 적용할 경우, 이러한 제어기는 식 (8)과 같이 설계할 수 있다.

$$P(s) = -\frac{0.488s^2 + 1.18s + 0.023}{s^3 + 2.66s^2 + 0.054s + 0.0003} \quad (7)$$

$$C(s) = \frac{-1.05s^2 - 3.29s + 1.32}{s^3 + 4.03s^2 + 6.02s + 4.47} \quad (8)$$

이렇게 설계된 제어기의 제어성능을 그림 4에서 볼 수 있다. 그림으로부터, 감염된 보조 T 세포의 농도(x_2)가 치료 시

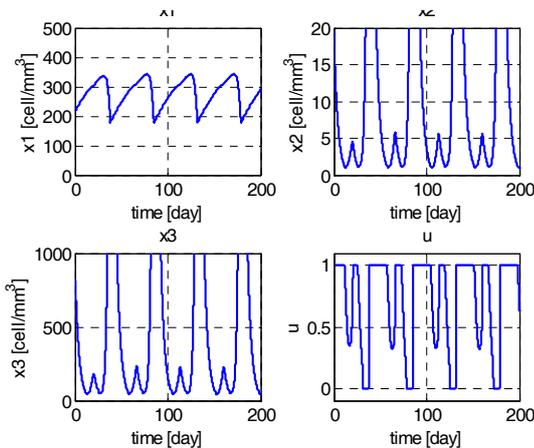


그림 5 [3]에서 제안한 방식의 제어기(8)의 모의실험 결과: 파라미터 β 가 $\tilde{\beta}=3\beta$ 로 변한 경우
Fig. 5 Simulation results of the controller proposed by [3]: The case where β is replaced with $\tilde{\beta}=3\beta$

작 후 대략 20일 이후부터는 1 [cell/mm³] 이하로 잘 유지되고 있으며, 건강한 보조 T 세포의 농도(x_1)가 대략 480 [cell/mm³] 까지 크게 증가함을 알 수 있다.

한편, HIV 감염모형 (1)의 파라미터는 환자마다 그 값이 서로 다르고 측정이 쉽지 않다. 따라서, 파라미터값을 알 수 없는 경우에도 치료목적을 달성할 수 있는 제어기의 설계는 매우 중요하다. 하지만, [3]에서 제안한 방식의 제어기는 모델의 불확실성을 고려하지 않기 때문에 모델이 정확하지 않은 경우, 치료목적을 달성하는 것이 거의 불가능하다. 이를 확인하기 위하여 infection ratio β 가 $\tilde{\beta}=3\beta$ 로 변동한 경우, 제어기 (8)의 모의실험 결과를 그림 5에서 볼 수 있다. 그림 4와 비교하여 감염된 보조 T 세포의 농도가 1 [cell/mm³] 이하로 잘 유지되지 못하고, 대신 매우 큰 값으로 증가하였다가 감소하는 패턴을 반복하고 있음을 알 수 있다. 또한, 건강한 보조 T 세포의 농도도 200 ~330 [cell/mm³] 사이에서 증가와 감소를 반복하는 불안정한 모습을 보여주고 있음을 알 수 있다.

이제, 본 논문에서 제안하는 방식인 DOB 제어기를 적용하여 보기로 한다. 우선 (8)식으로 주어지는 $P(s)$ 의 영점 (zero)를 계산하면 $-2.4, -0.02$ 이어서 $P(s)$ 가 최소위상 시스템임을 알 수 있다. 따라서, 정리 1의 조건 (ii)를 만족함을 알 수 있다. 이제, 본 논문에서 제시한 DOB 제어기를 구성하기 위해서 그림 2에서 표시된 공칭모델 $P_n(s)$ 와 Q 필터 $Q(s)$ 를 선정하여야 한다. 일반적으로 공칭모델은 시스템 전달함수와 동일하게 선정하므로 (9)와 같이 정하였다.

$$P_n(s) = P(s) = -\frac{0.488s^2 + 1.18s + 0.023}{s^3 + 2.66s^2 + 0.054s + 0.0003} \quad (9)$$

또한, 공칭모델로 주어지는 시스템을 제어하기 위한 제어기는 한편, $P_n(s)$ 의 상대차수가 1임을 고려하여 Q 필터는 다음과 같이 선정하였다.

$$Q(s) = \frac{1}{\tau s + 1} \quad (10)$$

(9)와 (10)으로부터 정리 1의 조건 (i)이 만족됨을 알 수 있다. 마지막으로 $\kappa = \lim_{s \rightarrow \infty} \frac{P(s)}{P_n(s)}$ 로 정의하면, 다항식 $p_f(s) = s + 1 + (\kappa - 1) = s + \kappa$ 의 모든 근이 LHP에 존재해서 정리 1의 조건 (iii)도 만족됨을 알 수 있다. 따라서, $\tau > 0$ 을 충분히 작은 실수로 정하면 DOB 제어시스템은 안정하게 되는데, 모의실험을 위해서 $\tau = 0.01$ 로 선정하였다. 제안한 DOB 제어기의 성능을 검증하기 위하여 앞서와 같이 infection ratio β 가 $\tilde{\beta}=3\beta$ 로 변동한 경우에 대해서 모의실험을 수행하였으며 그 결과를 그림 6에서 볼 수 있다.

그림 6에서 볼 수 있듯이 infection ratio β 가 $\tilde{\beta}=3\beta$ 로 변동한 경우, 제안된 DOB 제어기는 치료목적을 잘 달성하고 있음을 알 수 있다. [3]에서 제안한 방식의 제어기는 파라미터 변화가 있을 때 치료목적을 달성할 수 없었다는 점과 비교할 때 이는 매우 큰 개선점으로 보인다. 즉, 파라미터의 변화가 존재하더라도 DOB 제어기는 치료목적을 달성할 수 있기 때문에, 실제의 임상실험에 적용하기 훨씬 용이할 것으로 예상된다.

마지막으로, 감염상수 β 이외의 파라미터의 변동에 대한 DOB 제어기의 성능을 검증하기 위하여 파라미터 β, k, c

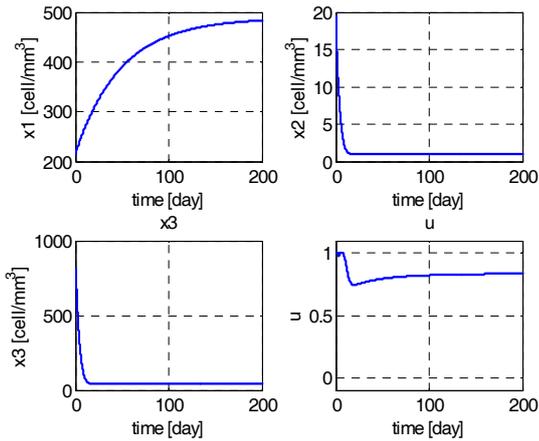


그림 6 제안한 DOB 제어기의 모의실험 결과 (파라미터 β 가 $\tilde{\beta}=3\beta$ 로 변한 경우): DOB 제어기의 P_n, C, Q 는 (8), (9), (10)으로 선정함.

Fig. 6 Simulation results of the proposed DOB controller for the case where β is replaced with $\tilde{\beta}=3\beta$: P_n, C, Q of DOB controller are chosen as (8), (9), and (10).

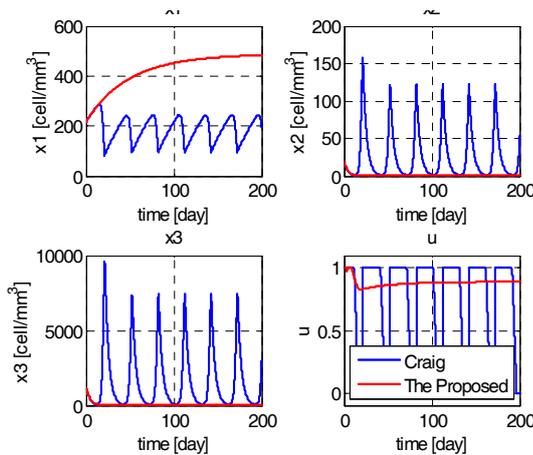


그림 7 Craig 제어기와 본 논문의 DOB 제어기의 성능 비교: 파라미터 β, k, c 가 $\tilde{\beta}=3\beta, \tilde{k}=3k, \tilde{c}=2c$ 로 변한 경우
Fig. 7 Performance comparison between Craig's controller and the proposed DOB controller for the case where β, k, c are replaced with $\tilde{\beta}=3\beta, \tilde{k}=3k, \tilde{c}=2c$.

가 $\tilde{\beta}=3\beta, \tilde{k}=3k, \tilde{c}=2c$ 로 변한 경우에 대해서 추가 모의실험을 수행하였다. 모의 실험결과를 그림 7에서 볼 수 있는데, 파란점선은 [3]에서 제안한 방식의 제어기 (8)의 결과이며, 빨간 실선은 제안된 DOB제어기 결과이다. [3]에서 제안한 방식의 제어기를 사용할 경우 건강한 보조 T 세포의 농도가 50~200 [cell/mm³] 사이에서 주기적으로 증가하였다가 감소하는 것을 볼 수 있는데, 이는 그림 5의 결과보다도 더 낮은 농도이다. 또한, 감염된 보조 T 세포의 농도는 주기적으로 130 [cell/mm³]까지도 증가함을 알 수 있어서 치료가

전혀 되지 않고 있음을 알 수 있다. 이에 비해서 DOB 제어기의 경우, 건강한 보조 T 세포의 농도는 매우 크게 증가하고 있으며 감염된 보조 T 세포의 농도도 매우 낮은 값으로 잘 억제되고 있음을 확인할 수 있다.

5. 결 론

본 논문에서는 HIV 감염 환자의 치료를 위한 새로운 치료기법을 제시하였다. 모델 파라미터의 불확실성을 보상하기 위하여 모델링 오차가 존재하는 경우에도 매우 우수한 성능을 얻을 수 있는 외란관측기 기반 제어기법을 적용한 치료기법을 제안하였다. 기존의 치료기법은 HIV 감염모형의 파라미터를 정확히 알고 있는 경우에만 적용가능 하였으나, 제안된 기법은 모델 파라미터가 부정확한 경우에도 치료목적 달성할 수 있음을 컴퓨터 모의실험을 통하여 입증하였다. 본 논문에서 제안한 치료기법의 치료효과는 컴퓨터 모의실험을 통하여 입증되었지만 실제 임상환자에 대해서는 아직 효과가 검증되지 않았다. 향후 연구 주제는는 생물학자와의 융합연구를 통하여 본 논문에서 제안한 기법의 유효성을 임상학적으로 검증하는 연구가 진행되기를 기대한다. 또한, 현재 대부분의 국민이 스마트폰을 이용하여 시공간의 제약이 없는 유비쿼터스 공간에 손쉽게 접근할 수 있다. 이러한 정보통신기반의 구축은 실시간 보건의료서비스의 이용을 가능하게 하고 각종 의료용 센서를 적용한 임베디드 디바이스의 개발로 정보의 축적과 관리가 가능해졌다. 따라서, 가까운 미래에 HIV 환자들을 위한 의료용 센서와 임베디드 디바이스가 개발되어 본 논문에서 제안하는 치료기법과 결합되어 사용된다면 HIV 환자를 보다 효과적으로 치료할 수 있을 것으로 기대된다.

감사의 글

이 논문은 2012년도 정부(교육과학기술부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임 (No. 2011-0010233)

References

- [1] C. A. Janeway, Immunobiology: The immune system in health and disease, 6th Ed., Garland Pub, 2004.
- [2] Dr Pedram Sendi, Andrew J. Palmer, Amiram Gafni, Manuel Battagay, "Highly active antiretroviral therapy", Pharmacoeconomics, Vol. 19, No. 7, pp. 709-713, 2001.
- [3] I. Craig, X. Xia, "Can HIV/AIDS be controlled ?", IEEE Control Systems Magazine, vol. 25, pp. 80-83, 2005.
- [4] S. Ge, Z. Tian, T. Lee, "Nonlinear control of a dynamic model of hiv-1", IEEE Transactions on Biomedical Engineering, vol. 52, no. 3, pp. 353-361, 2005.
- [5] R. Zurawski, A. Teel, "A model predictive control

- based scheduling method for hiv therapy”, Journal of Theoretical Biology, vol. 238, no. 2, pp. 368-382, 2006.
- [6] M. Barao, J. Lemos, “Nonlinear control of hiv-1 infection with a singular perturbation model”, Biomedical Signal Processing and Control, vol. 2, no. 3, pp. 248-257, 2007.
- [7] H. Shim, and Nam H. Jo, “An almost necessary and sufficient conditions for robust stability of closed-loop systems with disturbance observer”, Automatica, Vol. 45, No. 1, pp. 296-299, 2009.
- [8] S.K. Stanley, “Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents”, Morbidity and Mortality Weekly Report, vol. 47, no. 5, pp. 39-41, 1998.
- [9] Y. Choi, K. Yang, W.K. Chung, H.R. Kim, and I.H. Suh, “On the robustness and performance of disturbance observers for second-order systems”, IEEE Transactions on Automatic Control, vol. 48, pp. 315-320, 2003.

저 자 소 개



이 범 진 (李 範 眞)

2011년 숭실대 공대 전기공학부 졸업.
 2011년~현재, 숭실대 공대 전기공학부 석사과정. 연구분야는 강인제어, 비선형 시스템 제어.
 Tel : 02-825-2470
 E-mail : bumjin0225@gmail.com



조 남 훈 (趙 南 熏)

1992년 서울대 공대 전기공학과 졸업.
 2000년 서울대 대학원 전기공학부 졸업 (공학). 2002년~현재 숭실대학교 전기공학부 교수. 2006년~현재 Jour. Electrical Engineering & Technology 편집위원, 2012년~현재 Int. J. Control, Automation and Systems 편집위원. 연구분야는 강인제어, 비선형 시스템 제어, 풍력터빈 제어시스템, 제어 시스템 및 시스템 생물학에의 응용.
 Tel : 02-820-0643
 E-mail : professor.jo@gmail.com, nhjo@ssu.ac.kr