

HIV 동역학과 최적 제어를 이용한 약물 치료에 관한 고찰

A Study on Drug Scheduling Using HIV Dynamics and Optimal Control

허영희, 고지현, 김진영, 정정주*, 남상원, 심형보

(Young Hee Huh, Ji Hyun Ko, Jin Young Kim, Chung Choo Chung, Sang Won Nam, and Hyungbo Shim)

Abstract : The interaction of HIV and human immune system was studied in the perspective of dynamics. We summarized the recent researches on drug scheduling using optimal control theory for HIV treatment. The drug treatment to make immune system to work properly is investigated based on mathematical models including memory CTLp. In the simulation results, it was verified that stopping medication after a certain period of treatment can lead a patient to be cured naturally by one's immune system. Also, we summarized and categorized the advantages and disadvantages of each HIV drug scheduling method. In conclusion, model-based predictive control is more efficient for making decision of drug dose than other methods, when there exist uncertainties on model parameters or state variables.

Keywords : HIV, immune system, optimal control, cytotoxic T lymphocyte, drug scheduling

I. 서론

1981년 미국에서 후천성 면역 결핍증(AIDS, Acquired Immune Deficiency Syndrome)이 처음 보고 되었다. 그 후 미국 뿐 아니라 전 세계적으로 환자가 늘어나면서, 의학과 생물학계를 중심으로 AIDS에 관한 연구가 시작되었다. 1983년 AIDS를 일으키는 원인이 HIV(Human Immunodeficiency Virus)임이 밝혀졌다. 그 후 HIV에 관한 연구 결과로 HIV의 구조 및 그 특성이 보고 되었다. HIV는 CD4 수용체와 결합하는 gp120 단백질이 있는 외피(envelope)로 둘러싸여 있는 구조를 하고 있으며 유전 암호를 가진 RNA, Reverse transcriptase, Protease, Integrase와 같은 효소들, 이들을 보호하는 피각(capsid)으로 구성되어 있음이 밝혀졌다 (HIV의 구조는 그림 1 참조)[1]. 또한, HIV가 CD4 T 세포, 대식 세포(macrophage) 등과 같은 면역 세포를 감염시키는 사실이 발견되면서 HIV에 감염된 환자의 치유가 어려운 원인이 면역 세포의 기능이 떨어져 면역력이 저하되는 데 있음을 알게 해주었다[2]. 또한 HIV와 같은 바이러스에 감염되면, 신체 내에서는 적응 세포 매개성 면역 반응(adaptive cell-mediated immune response)이 시작되는데, 이 반응은 비선형 동역학에 기초한 HIV와 면역 세포들의 상호 작용에 의해 일어난다는 사실을 알게 되었다. 이 연구 결과로, HIV와 면역 세포들의 관계를 수학적 모델로 나타내는 연구를 시작할 수 있게 되었다. 수학적 모델을 이용한 연구는 직접적인 임상 실험을 하기 전에 모의실험(simulation)을 통해 미리 대략적인 결과를 예측할 수 있게 하여 불필요한 실험으로 인한 시간적,

경제적 손실을 줄여줄 수 있다[3]. Wodarz와 Nowak은 [4,5]에서 memory 세포를 고려한 수학적 모델을 소개하였다. 이 모델은 약물 치료 기간을 조절하여 memory 세포를 생성시키면, 약물 투여를 중단하더라도 면역 시스템에 의한 자연 치유가 될 수 있는 가능성을 제시하였다.

최근 제어 공학 관련 연구자들도 HIV의 약물 치료에 관한 연구 결과를 발표하고 있다. 이들은 주로 Wodarz와 Nowak 등이 제안한 수학적 모델을 바탕으로 하여 AIDS 치료를 위해 약물의 투여량을 조절하는 약물 scheduling에 대한 연구를 수행하고 있다. 약물 scheduling에 대한 연구는 약물 투여량을 최소화하면서도 치료 효과를 극대화하는 방법을 개발하는데 목적을 두고 있다[6]. 현재까지 AIDS에 대한 효과적인 치료제나 치료 기법이 개발되지 못하여, 만족할만한 치료 효과를 얻지 못하고 있다. 즉, 환자들은 높은 치료비를 부담하고 있으며 약물 투여를 중단하면, 대부분 환자들의 경우 HIV의 밀도가 다시 급격하게 증가하기 때문에, 지속적인 약물 투여가 요구된다. 또한 현재 투여되고 있는 약물들은 심각한 부작용을 초래하는 것으로 알려져 있다 [7]. 따라서 약물 scheduling에 대한 연구를 통해, 약물 투여량을 최소화한다면 AIDS를 치료하는데 드는 비용을 줄일 수 있을 뿐 아니라, 약물로 인한 부작용도 감소시킬 수 있을 것이다. AIDS에 대한 약물 scheduling 연구에 사용되는 제어 기법으로는, 시간 지연 궤환(time delay feedback) 제어 기법[8], 최적 제어(optimal control) 기법[6,9,10,11], MPC (Model Predictive Control) 기법[12,13] 등이 있다.

지금까지 AIDS 약물 치료에 대한 연구에는 HIV와 세포 독성 T 림프구(CTL, Cytotoxic T Lymphocyte) 그리고 보조 T 세포(helper T cell)간의 상호 관계를 나타낸 기본적인 수학적 모델이 사용되었다. 그러나 HIV가 증식하는 과정에서 다양한 변종(mutant)이 발생하고[14], HIV와 면역 세포들이 반응하는 과정에서 분비되는 화학 물질들이 면역 반응이 일어나는 속도를 조절하는 등[15], T 세포 이외에도 여러 가지 요소들이 HIV에 대한 면역 반응에 영향을 미치고 있

* 책임저자(Corresponding Author)

논문접수 : 2003. 11. 25., 채택확정 : 2004. 3. 16.

허영희 : (주)삼성전자 DM사업부(huyh7@hanmail.net)

고지현, 김진영, 정정주, 남상원 : 한양대학교 전자전기컴퓨터공학부(kojinet@hanmail.net/robotnets@ihanyang.ac.kr/cchung@hanyang.ac.kr/swnam@hanyang.ac.kr)

심형보 : 서울대학교 전기공학부(hshim@snu.ac.kr)

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

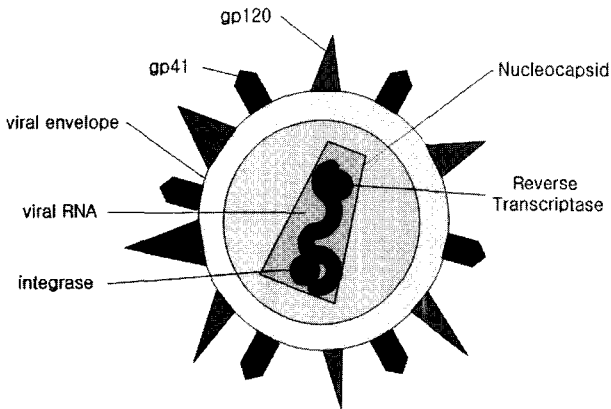


그림 1. HIV의 구조.
Fig. 1. Structure of HIV.

다. 따라서 이들 요소를 적용한 수학적 모델을 고려할 필요성이 대두되었다.

본 논문에서는 HIV에 감염되었을 때 신체 내에서 일어나는 면역 반응을 살펴보고, 면역 반응에 관여하는 T 세포들과 HIV의 상호 관계를 나타낸 수학적 모델에 대해 알아보므로써 HIV에 대한 약물 치료 연구를 처음 시작하는 제어공학 관련 연구자들이 면역 시스템과 수학적 모델의 관계를 쉽게 이해할 수 있도록 설명한다. 최근 memory CTLp를 고려한 수학적 모델을 연구에 사용하면서 일정 기간 약물 투여 후에는 자가 면역 시스템에 의해 치유가 되도록 약물 scheduling을 할 수 있음이 밝혀졌다[4,12]. 본 논문은 최근 발표된 HIV 약물 scheduling에 관한 논문들을 조사하여 연구에 사용되고 있는 제어 기법들을 정리하였다. 이를 통해 최적 제어 기법을 적용하여 약물 투여량을 결정하는 연구가 활발히 이루어지고 있음을 알 수 있었다[6,9,10,11]. 또한 MPC기법이 모델 파라미터가 변화하거나 상태 변수가 불확실한 AIDS 환자의 약물치료에 효과적임을 확인하였다. 따라서 AIDS 환자의 약물치료에 최적기법이 유효하게 사용될 수 있음을 확인하였다[12,13]. 본 논문의 2절에서는 AIDS와 HIV의 life cycle에 대해 알아보고, 3절에서는 HIV 증식을 막기 위한 면역 시스템의 작용과 이에 영향을 주는 T세포들에 대해 살펴본다. 4절에서는 Wodarz가 제안한 memory 세포를 생성시키는 약물 치유 방법에 대해 알아본다. 5절에서는 현재 연구되고 있는 약물 scheduling 기법에 대해 알아보고, 6절에서는 앞으로 연구 방향을 모색해 보고자 한다.

II. AIDS 와 HIV의 Life Cycle

1. AIDS

해마다 환자 수가 급증하고 있어 세계적으로 문제가 되고 있는 AIDS를 일으키는 병원균은 HIV이다. HIV(그림 1 참조)는 역전사 효소(reverse transcriptase)를 가지고 있는 retro-virus의 일종으로, CD4 수용체를 가지고 있는 T 세포, 대식 세포 등 면역 세포를 공격한다[7]. CD4 T 세포는 특별한 화학 물질을 분비하여 여러 면역 세포들을 자극한다.

즉, 대식 세포의 식세포 작용을 활성화시키고, B세포가 항체(antibody)를 생산할 수 있게 하며, CD8 T 세포가 활성화

되어 감염 세포를 죽일 수 있게 한다[2]. 따라서 HIV에 의해 CD4 T 세포가 파괴되면, 전반적인 신체의 면역 기능이 저하된다. 건강한 사람의 경우 CD4 T 세포의 수치는 1mm³ 당 대략 800~1200 정도 되는데, HIV에 감염되면 이 수치가 점점 감소하여 피곤하거나 체중이 떨어지는 등의 증상이 나타난다[7]. 수치가 200이하로 감소하면 AIDS가 발병한 것으로 본다. 이 시기가 되면 환자는 신체의 면역 기능을 유지할 수 없어 각종 세균, 바이러스 등에 감염되거나 카포시 육종(Kaposi's sarcoma)과 같은 종양이 발생하여 결국은 사망하게 된다.

2. HIV의 Life Cycle과 AIDS 치료제

신체 내에 침입한 HIV는 스스로 증식할 수 있는 능력이 없다. 따라서 HIV는 감염된 세포를 이용해 증식하게 된다. 그림 2에는 HIV가 감염된 세포와 결합하는 과정에서부터 새로운 HIV가 생성되는 과정이 나타나 있다[16]. HIV는 CD4 수용체를 가지고 있는 세포를 만나면 그 세포와 결합하여 세포 속으로 들어간다(binding, 결합 과정, 그림2-①)[16]. 새로운 HIV를 만들기 위해서는 감염된 세포의 핵 속으로 들어가 감염된 세포의 DNA에 자신의 유전 정보를 삽입해야만 한다. 따라서 핵 속으로 들어가기 전에, 역전사 효소에 의해 RNA가 DNA로 역전사 하는 과정(reverse transcription, 그림2-②)이 필요하다[2]. 이 때 만들어진 DNA를 provirus라 한다. Provirus는 세포 핵 속으로 이동하

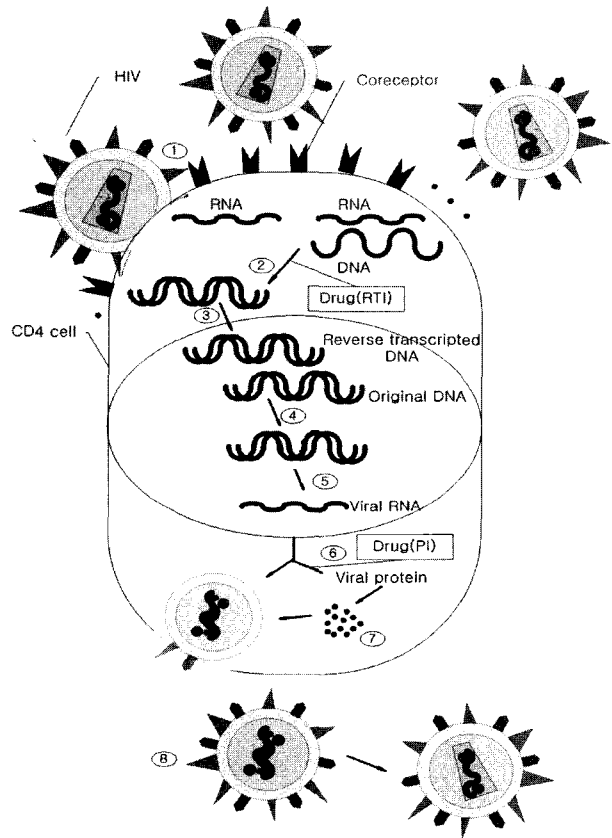


그림 2. HIV의 life cycle.
Fig. 2. Life cycle of HIV.

여(그림2-③), 융합 효소(integrase)의 도움을 받아 감염된 세포의 DNA에 삽입된다(integration, 삽입 과정, 그림2-④). HIV의 유전 물질은, 자신이 삽입되어 있는 DNA로 하여금 새로운 HIV를 만들도록 지시한다. DNA의 얽혀 있던 두 가닥은 이 지시를 받으면 분리되고, 새 HIV의 유전 정보를 포함한 mRNA가 만들어 진다(transcription, 전사 과정, 그림2-⑤). mRNA는 세포 핵 밖으로 나와 단백질을 생산하는 공장인 리보솜으로 이동한다. mRNA에 포함된 유전 정보에 따라 리보솜에서 새로운 HIV 단백질 사슬이 만들어 진다(translation). HIV의 단백 분해 효소(protease)는 이 때 만들어진 단백질 사슬을 잘라 효소와 같은 새로운 HIV의 구성 성분을 만든다(그림2-⑥)[17]. 새로운 단백질들과 바이러스의 유전 정보가 합쳐져 새로운 HIV가 만들어진다(assembly, 결합과정, 그림2-⑦). 새로운 HIV는 세포 밖으로 나와(budding, 그림2-⑧), 또 다른 세포를 감염시켜 같은 과정을 반복하게 된다[18].

AIDS 치료제로 사용되는 약물은 HIV가 생성되는 과정을 방해하여, 바이러스 밀도(viral load)가 증가되는 것을 막아 AIDS로의 진행을 느리게 한다[2]. AIDS 치료제로 사용되는 대표적인 약물로는 RTI(Reverse Transcriptase Inhibitors)와 PI(Protease Inhibitors)가 있다[19]. RTI는 역전사 효소의 작용(그림 2-②)을 방해하여 치료 효과를 나타낸다. PI는 단백 분해 효소의 새로운 HIV를 생산하는 데 필요한 단백질을 분리하는 과정(그림 2-⑥)을 방해하여 다른 세포를 감염시키는 작용을 하지 못하는 바이러스 입자(viron)를 만든다. 한 가지 약물로만 치료하면 HIV가 약에 대한 내성을 쉽게 가지게 되므로 약물 효과가 떨어진다. 일반적으로, 약물에 대한 효과를 극대화시키기 위해, RTI와 PI를 동시에 복용하는 ‘칵테일 요법(cocktails)’이 이용된다[9,20].

III. Cell-mediated Immune System에 의한 HIV 증식 억제 반응

우리 몸은 HIV에 감염되면 적응 세포 매개성 면역 반응을 시작한다. 즉, CTL이 HIV에 감염된 세포를 파괴하는 반응을 통해 HIV의 증식이 억제된다[4]. 그림 3에는 HIV가 신체에 침입하였을 때, 면역 시스템에 의해 CTL이 생성되는 과정과 생성된 CTL이 감염 부위로 이동하여 감염된 세포를 파괴하는 작용 등 전반적인 면역 반응이 나타나 있다. 다음 절에서는 그림 3을 바탕으로, 적응 세포 매개성 면역 반응이 일어나는 과정을 자세히 알아본다.

1. Adaptive Cell-mediated Immune System (그림 3)

우리 몸은 HIV에 감염되면, 침입한 HIV에 특이성 (specificity)을 지닌 적응 면역 반응이 시작된다. 즉, 혈액을 떠돌던 식세포(대식 세포, 호중구(neutrophil))가 침입한 HIV를 비자기(nonself)로 인식하고 항원 제시 세포(Antigen Presenting Cells, APCs)를 활성화시켜 적응 면역 반응을 유도한다[2]. 항원 제시 세포에는 수지상 세포(dendritic cell), 대식 세포, B세포가 있다. 활성화된 항원 제시 세포는 HIV를 섭취한 후 말초 림프 기관(secondary or peripheral lymphoid organs)으로 이동한다. 말초 림프기관에서 항원 제시 세포는 HIV에 대해 특이성을 지닌 미경험 T 세포(naive T cell)와 만나 결합하게 된다. 미경험 T 세포란, 항원과 접촉하지 않은 성숙한 T 세포를 말한다. 이 세포는 흉선(thymus)에서 발달하는 동안 유전자 재배열(gene rearrangement)등과 같은 유전 기전에 의해 수 천 가지 다른 변종들로 만들어 졌기 때문에 특이성을 지니고 있다. 미경험 T 세포에는 CD4 T 세포와 CD8 T 세포가 있다[2]. 항원 제시 세포와 CD4 T 세포가 결합하면, CD4 T 세포가 helper T 세포로 활성화되어 B세포, 대식 세포 등 면역 세포의 작

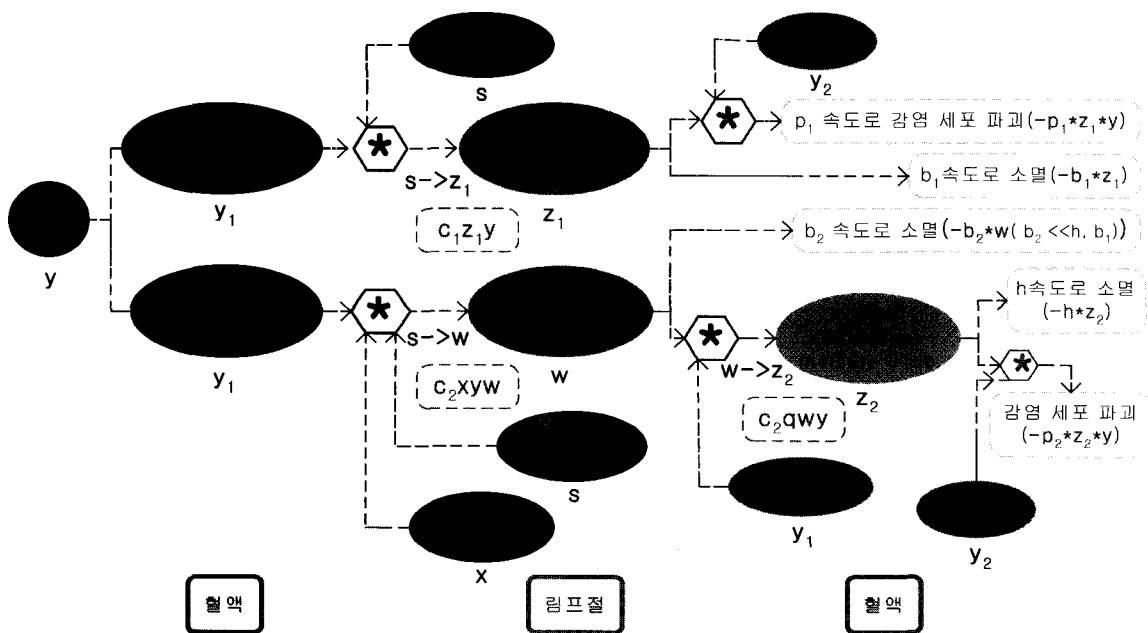


그림 3. 적응 세포 매개성 면역 시스템(*기호: 결합 반응, ->기호: 변화 과정).

Fig. 3. Dynamics of adaptive immune response to HIV (*: to bind, ->: to differentiate).

용을 돕는다. CD8 T 세포가 활성화 되는 방법은 좀 더 복잡하다. HIV를 섭취한 항원 제시 세포가 수지상 세포일 경우에는 수지상 세포가 CD8 T세포를 직접 자극하여 활성화시킬 수 있다[9,21]. 그러나 수지상 세포 외의 항원 제시 세포가 HIV를 섭취하였을 경우에는 보조 T 세포의 도움이 필요하다. 이를 위해, 먼저 CD4 T 세포와 CD8 T 세포는 동일한 항원 제시 세포와 결합해야 한다. 항원 제시 세포와 결합하여 CD4 T 세포가 보조 T 세포로 활성화되면, 보조 T 세포는 항원 제시 세포로 하여금 CD8 T 세포를 자극하는 분자를 발현하게 하여 CD8 T 세포가 활성화될 수 있게 한다. 이 때, 보조 T 세포의 도움을 받지 않고 활성화된 T 세포를 **helper independent CTL**이라 하고, 보조 T 세포의 도움을 받아 활성화된 T 세포를 **helper dependent CTL**이라 한다[5].

CD8 T 세포가 활성화되면, 혈액을 통해 감염 부위로 이동하여 대부분은 CTL effectors로 작용하지만 일부는 **memory CTLp(Cytotoxic T Lymphocyte precursors)**가 된다 [2]. 따라서 memory CTLp는 HIV에 처음 감염되었을 경우와 같이 바이러스 밀도가 높은 상태에서만 일정 밀도 이상 생성될 수 있다[4]. CTL effectors는 감염 세포와 만나면 세포 독성 단백질을 분비하여 감염 세포를 파괴하며 HIV가 증식하는 것을 억제한다. Memory CTLp가 CTL effectors로 작용하기 위해서는 추가로 재 자극(**restimulation**)이 필요하다. 즉, memory CTLp는 HIV를 섭취한 항원 제시 세포를 만나 자극을 받아야만, CTL effectors로 작용할 수 있다[2]. 생성된 CTL은 감염 세포와 만나지 못하면, 아포토시스(apoptosis or programmed cell death) 기전에 의해 소멸하는데, memory CTLp는 CTL effectors에 비해 이러한 반응이 일어나는 속도가 매우 느리다. 여기서 memory CTLp는 CTL effectors보다 life time이 긴 특징이 있음을 알 수 있다.

HIV에 감염된 후 바이러스 밀도가 변화함에 따라 memory CTLp와 CTL effectors는 각각 다르게 작용하게 되는데, 다음 절에서는 이번 절에서 살펴본 memory CTLp와 CTL effectors의 차이점을 바탕으로 바이러스 밀도의 변화에 따른 각 세포의 반응을 알아본다.

2. Helper Independent CTL 과 Helper Dependent Memory CTL의 작용

Helper independent 과정을 통해 생성된 CTL은 혈액을 통해 감염 부위로 이동하여 대부분 CTL effectors로 작용한다. Memory CTLp는 주로 helper dependent 과정을 통해 생성된다. Wodarz는 [5]에서 CTL을 3가지 종류로 구분하였는데, helper independent CTL, helper dependent memory CTLp, 그리고 helper dependent memory CTLe(CTL effectors)로 구분하였다. HIV에 감염되면, HIV를 섭취한 항원 제시 세포의 자극을 받아 helper independent CTL과 helper dependent memory CTLp가 생성되기 시작한다. 생성 과정에서 CD4 T 세포의 도움이 필요하지 않아 비교적 빠르게 다량으로 생성되는 helper independent CTL이 감염 초기에 감염 세포를 파괴하여 HIV의 증식을 막는데 큰 역할을 하게 된다. Helper dependent memory CTLp도 재 자극을 받으면 memory CTLe로 변화하여 감염 세포를 파괴하는 작용을 한다. 이 때

helper independent CTL이 충분히 생성되어 HIV가 증식하는 반응을 성공적으로 억제한다면, helper dependent memory CTLp가 memory CTLe로 변하는 반응이 비교적 적게 일어나 일정 밀도 이상의 memory CTL이 memory CTLp의 상태로 남아 있을 수 있다. 그러나 감염 초기에 helper independent CTL이 충분히 생성되지 못하여 HIV 증식 반응을 성공적으로 억제하지 못하면, helper dependent memory CTLp는 대부분 memory CTLe로 변하고 helper dependent memory CTLp의 밀도가 매우 낮아진다. CTL effectors에 의해 viral load가 어느 정도 감소하면, 항원 제시 세포가 naive CD8 T 세포를 자극하는 반응도 감소하게 되므로 CTL이 생성되는 속도도 느려진다. 반면 CTL effectors가 감염 세포를 만나는 반응이 감소하여 CTL effectors는 아포토시스 기전에 의해 소멸하게 된다. 따라서 viral load가 감소함에 따라 전체 CTL effectors의 밀도는 감소하게 된다. 이 때 helper dependent memory CTLp가 일정 밀도 이상 남아있으면 memory CTLp는 CTL effectors 보다 life time이 길어 소멸되는 속도가 비교적 느리므로 면역 반응을 오래도록 지속시킬 수 있다. 즉, helper dependent memory CTLp는 면역 반응이 진행되어 바이러스 밀도가 어느 정도 낮아진 상황에서 면역 시스템이 성공적으로 HIV를 제어하도록 하는 역할을 한다. 감염 초기의 면역 반응이 실패하여 helper dependent memory CTLp가 일정 밀도 이상 남아있지 않으면, 바이러스 밀도는 원하는 밀도 값으로 낮아지지 못하고 비교적 높은 값에 수렴하게 된다. 3.1절과 3.2절에서는 HIV에 감염 되었을 때 면역 반응이 일어나는 과정과 이에 관여하는 면역 세포의 작용에 대해 알아보았다. 3.3절에서는 이를 바탕으로 HIV와 면역 반응 간의 관계를 나타낸 수학적 모델을 소개한다.

3. 수학적 모델

(1)에 주어진 미분 방정식은 HIV에 감염되었을 경우, 면역 시스템의 작용에 대한 T 세포들의 관계를 나타낸 모델이다[5].

$$\begin{aligned}
 \dot{x} &= \lambda - dx - \beta xy \\
 \dot{y} &= \beta xy - ay - p_1 z_1 y - p_2 z_2 y \\
 \dot{z}_1 &= c_1 z_1 y - b_1 z_1 \\
 \dot{w} &= c_2 xyw - c_2 qyw - b_2 w \\
 \dot{z}_2 &= c_2 qyw - h z_2
 \end{aligned}
 \tag{1}$$

여기서 x 는 감염되지 않은 CD4 T 세포의 밀도, y 는 감염된 CD4 T 세포의 밀도, z_1 는 **helper independent CTL**의 밀도, w 는 **helper dependent memory CTLp**의 밀도, z_2 는 **helper dependent memory CTLe**의 밀도이다. (1)의 모델에서 y 는 감염 세포를 나타내지만, 그림 3에서는 virus 항이 따로 없고 y 가 이를 대신한다. 또한 그림 3에서 y, y_1, y_2 가 각각 항원, APC+항원, 감염 세포를 나타내지만, (1)에서는 이를 모두 포괄하여 y 로 나타내었다. (1)에 나온 각 항들은 그림 3에서 살펴볼 수 있듯이 면역 시스템에 의해 일어나는 반응을 수식으로 표현한 것이다. $\lambda, d, \beta, a, p_1, p_2, c_1, c_2, b_1, b_2, h, q$ 는 모두 상수로 각 반응이 일어나

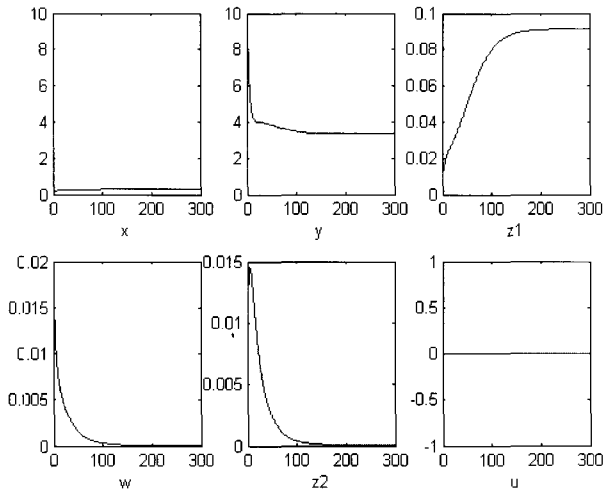


그림 4. 약물 투여를 하지 않을 때 면역 반응에 대한 각 세포의 변화.
Fig. 4. Immune response to no treatment.

는 비율을 나타낸다. 즉 λ 는 CD4 T 세포가 생성되는 비율, d 와 a 는 감염되지 않은 CD4 T 세포, 감염된 CD4 T 세포가 각각 소멸되는 비율이며 b_1, b_2, h 는 helper independent CTL(z_1), helper dependent memory CTLp(w), helper dependent memory CTLe(z_2)가 감염 세포의 자극을 받지 못하는 경우 아포토시스로 소멸되는 비율을 나타낸다. 이 때, 상수 b_2 의 값은 b_1 과 h 보다 10~100 배 정도 작은 값으로 가정한다. 이는 memory CTLp의 생명 주기가 CTL effectors의 생명주기보다 훨씬 길어, memory 세포가 소멸되는 반응이 CTL effectors가 소멸되는 반응보다 느리게 일어나기 때문이다. β 는 HIV가 CD4 T 세포를 감염시키는 비율을 나타낸다. 이 모델에서는 HIV 밀도를 나타내는 항을 따로 두지 않고, 감염된 CD4 T 세포의 밀도(y)와 같은 값으로 두었다. 따라서 HIV가 CD4 T 세포를 감염시키는 반응이 βxy 로 나타나 있다. p_1 과 p_2 는 CTL effectors가 감염된 세포를 파괴하는 비율, c_1 과 c_2 는 helper independent CTL, helper dependent CTL이 활성화되는 비율을 각각 나타낸다[5]. 여기서 $\lambda = 1, d = 0.1, a = 0.2, p_1 = 1, p_2 = 2, b_1 = 0.1, b_2 = 0.001, q = 0.4, h = 0.1, \beta = 1$ 이다. 모의 실험 상의 편의를 위하여 그림 4, 5에서는 $c_1 = 0.03$ 이며 그림 6, 7에서는 $c_1 = 0.06$ 으로 두었다. 그림 4-7에서 x 축은 시간(일)을 나타내고, y 축은 각 세포의 밀도를 나타낸다.

그림 4는 HIV에 감염된 경우, 신체 내에서 일어나는 면역 반응에 대해 각 세포의 변화를 나타낸 그래프이다. HIV는 면역 세포인 CD4 T 세포를 감염시켜 신체의 전반적인 면역력을 떨어뜨린다. 따라서 HIV에 감염되면 helper independent CTL(z_1)과 helper dependent memory CTLp(w)가 생성되는 데, 면역력이 떨어져 있으므로 helper independent CTL(z_1)은 충분히 생성되지 못한다. 이 경우, 생성되었던

memory CTLp(w)는 대부분 CTL effectors로 변화되어 매우 낮은 밀도로 수렴한다[5]. 따라서 바이러스 밀도(y)는 CTL effectors(z_1, z_2)의 작용으로 어느 정도 줄어든 후 더 이상 낮아지지 않고, 여전히 높은 값에 수렴하게 되는 것을 관찰할 수 있다. 이 상태를 지속하게 되면, 정상인에게는 아무런 문제가 되지 않는 각종 세균, 바이러스 등에 의한 기회 감염(opportunistic infection)으로 사망할 수도 있다[1]. HIV에 감염된 경우에는 면역력이 저하되어 자가 면역 반응이 정상적으로 일어나지 않으므로 약물 치료를 통해 면역 기능을 회복하는 과정이 반드시 필요하다. 다음 절에서는 약물 치료를 할 경우, 수학적 모델이 어떻게 변화되는지 살펴보고 memory CTL을 고려한 약물 투여 방법을 소개한다.

IV. Memory CTL을 고려한 약물 치료법

1. 약물 투여를 하는 경우 수학적 모델

현재 AIDS를 치료하는 데 주로 사용되는 RTI는 HIV의 life cycle을 방해하여 HIV가 CD4 T 세포를 감염시키는 반응을 억제하는 기능을 한다. 이러한 반응을 고려하여 (1)의 변형된 (2)가 사용될 수 있다. 즉, 약물 효과를 나타내는 상수 s 를 사용하여 (1)의 βxy 항을 약물 투여 기간 중에는 $s\beta xy$ 항으로 변화시켜 사용할 수 있다[4]. 여기서 s 는 0에서 1 사이의 값을 가지며 0에 가까울수록 약물의 효과가 뛰어난 것으로 볼 수 있다. 모의 실험 상에서 $s = 1 - 0.9799 * u$ 로 두었다.

$$\begin{aligned} \dot{x} &= \lambda - dx - s\beta xy \\ \dot{y} &= s\beta xy - ay - p_1 z_1 y - p_2 z_2 y \\ \dot{z}_1 &= c_1 z_1 y - b_1 z_1 \\ \dot{w} &= c_2 xyw - c_2 qw - b_2 w \\ \dot{z}_2 &= c_2 qw - h z_2 \end{aligned} \tag{2}$$

2. Equilibrium Points

(2)는 5차식이므로 4개의 평형점(equilibrium point)을 갖는다. 이 중 (3)과 (4)에 나타난 2개 평형점이 면역학적인 의미를 갖고 있다. 약물 치료가 성공적으로 이루어져 자가 면역 반응이 성공적으로 일어나면 (2)의 각 세포들의 밀도는 (3)의 값으로 수렴한다[5]. 약물 투여를 중단한 후 바이러스 밀도는 memory CTLp(w)에 의해 지속적으로 감소하게 되고, independent CTL(z_1)은 0에 가까운 값에 수렴하게 된다.

약물 치료가 실패하게 되면, 각 세포들은 (4)와 같은 값에 수렴하게 된다[5]. 이 경우 memory CTLp(w)가 0에 가까운 값으로 수렴하고, 바이러스 밀도(y)는 높은 값으로 수렴한다.

약물 치료의 목적은 효과적인 약물 투여를 통해 환자의 초기 상태를 (3)과 같은 값으로 수렴시켜 신체 면역 시스템에 의해 AIDS가 치유될 수 있도록 하는 데 있다. 이를 위해 4.3절과 4.4절, 그리고 4.5절에서는 약물 투여를 기간을 조절하여 올바른 약물 효과가 나타나도록 하는 방법을 살펴볼 예정이다.

$$\begin{aligned} \bar{x} &= \frac{\lambda}{d + \beta \bar{y}} \\ \bar{y} &= \frac{(c_2(\lambda - dq) - b_2\beta) - \sqrt{\Theta}}{2\beta c_2 q} \\ \bar{z}_1 &= 0 \\ \bar{w} &= \frac{h \bar{z}_2}{c_2 q \bar{y}} \\ \bar{z}_2 &= \frac{\bar{y}(c_2 \beta q - c_2 a) + b_2 \beta}{c_2 p_2 \bar{y}} \\ ** \Theta &= (c_2(\lambda - dq) - b_2\beta)^2 - 4\beta c_2 q d b_2 \end{aligned} \tag{3}$$

$$\begin{aligned} \bar{x} &= \frac{\lambda c_1}{d c_1 + b_1 \beta} \\ \bar{y} &= \frac{b_1}{c_2} \\ \bar{z}_1 &= \frac{(\beta \bar{x} - a)}{p_1} \\ \bar{w} &= 0, \\ \bar{z}_2 &= 0 \end{aligned} \tag{4}$$

3. Memory CTL을 고려하지 않은 약물 치료

기존의 약물 투여 방식은 바이러스 밀도(y)를 낮추는 데만 초점이 맞추어져 있었다. 그림 5에서 관찰할 수 있듯이 이러한 약물 투여 방식은 약물 치료를 통해 약물 투여 기간 동안에는 CD4 T 세포의 밀도(x)를 증가시키고 바이러스 밀도(y)를 줄일 수 있다. 그러나 약물 치료를 중단할 경우, HIV에 처음 감염되었을 때와 비슷한 상태로 돌아가게 된다 [4]. 즉, 약물 투여를 중단하면 HIV가 CD4 T 세포를 감염시키는 반응이 급속도로 일어나게 되어 바이러스 밀도(y)가 다시 증가한다. HIV를 섭취한 항원 제시 세포의 자극을 받아 helper independent CTL(z1)과 helper dependent memory CTLp(w)가 생성되기 시작한다. 그러나 이 경우에도 helper independent CTL(z1)은 충분히 생성되지 못하여 HIV가 증식하는 반응을 정상적으로 억제하지 못한다. 따라서 생성되었던 memory CTLp(w)는 대부분 CTL effectors(z2)로 변화되어 면역 반응은 성공적으로 이루어지지 못한다. 또한 그림 5에서 약물 치료 기간 동안 증가했던 CD4 T 세포의 밀도(x)도 약물 투여를 중단함에 따라 급격히 낮아지는 것을 관찰할 수 있다.

4. Memory CTLp 생성과 작용

약물을 투여하는 궁극적인 목적은 환자가 일정 기간 약물 치료를 한 후에는 4.3절에서 설명한 자가 면역 반응이 정상적으로 일어나도록 하여, 바이러스 밀도를 매우 낮은 값으로 수렴시키는 데 있다. 그림 6에서, 약물 투여 일정을 조절하여, 일정 밀도 이상의 memory CTLp를 생성하면 약

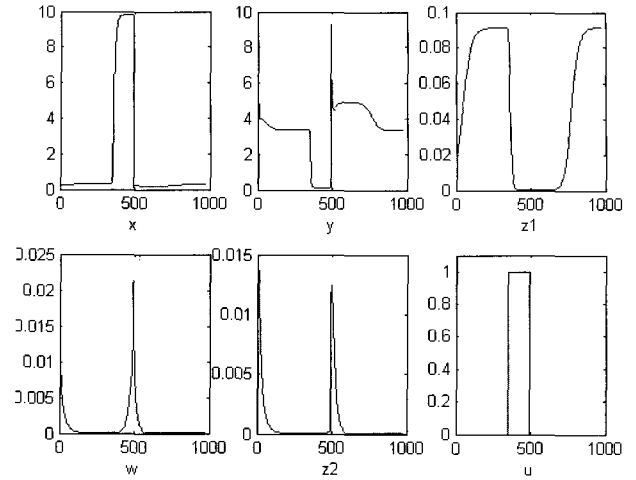


그림 5. Memory CTLp 를 고려하지 않은 약물 치료를 할 경우 각 세포 변화.
Fig. 5. Immune response to the treatment without considering memory CTLp.

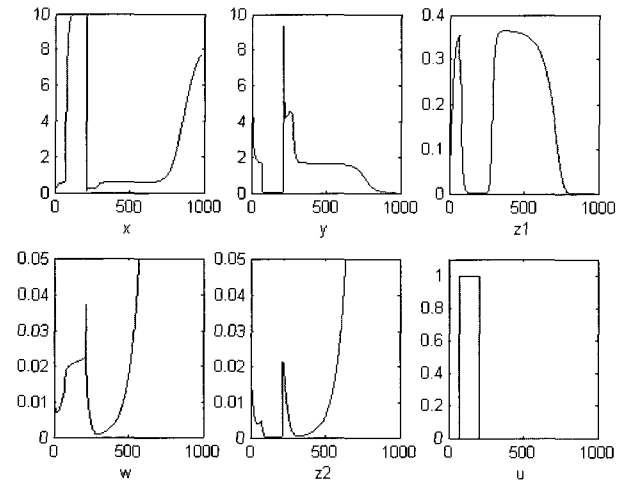


그림 6. Memory CTLp 를 고려한 약물 치료를 할 경우 각 세포 변화.
Fig. 6. Immune response to the treatment with considering memory CTLp.

물 투여를 중단하더라도 자가 면역 시스템에 의한 자연 치유가 가능함을 관찰할 있다[4]. 약물 투여를 중단하면 바이러스 밀도(y)는 급격히 증가하고, 면역 반응에 의해 CTL이 활성화된다. Helper independent CTL(z1)과 helper dependent memory CTL(z2)가 감염된 세포를 파괴하여 바이러스 밀도를 어느 정도 감소시킨다. 이 경우 memory CTLp(w)가 memory CTL(z2)로 변화하는 반응이 일어나더라도, 약물 투여 기간을 조절하여 memory CTLp(w)를 일정 밀도 이상 유지되도록 하였으므로 면역 반응 후반까지 memory CTLp(w)가 남아있을 수 있다. CTL effectors에 의해 바이러스 밀도가 어느 정도 감소하면, 남아있던 memory CTLp(w)가 면

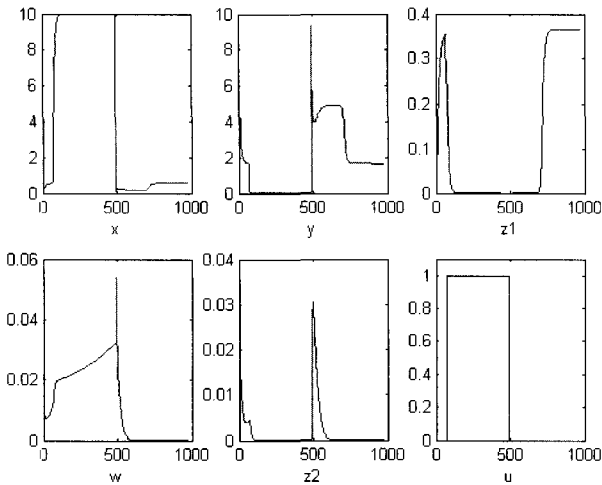


그림 7. 장기간 약물 치료를 할 경우 각 세포 변화.
 Fig 7. Immune response to long term treatment.

역 시스템을 지속적으로 활성화시켜 면역 반응이 성공적으로 이루어지게 한다. 그림 6에서 바이러스 밀도(y)가 감소함에 따라, independent CTL(z_1)의 밀도도 감소하여 낮은 값으로 수렴하고 HIV가 CD4 T 세포를 감염시키는 반응이 줄어들어 면역 기능이 회복될 수 있음을 알 수 있다.

5. Memory CTLp 생성을 위한 약물 치료 방법

그림 5와 그림 6을 비교해보면, memory CTLp(w)를 일정 밀도 이상 생성하기 위해서는 약물 투여를 HIV에 감염된 후 되도록 빨리 시작해야 효과적인 것을 알 수 있다[4]. HIV에 감염된 경우 helper independent CTL(z_1)은 바이러스 밀도가 증가하는 반응을 억제하지 못한다. 따라서 약물 투여를 빨리 시작하지 않으면, helper dependent memory CTLp(w)는 대부분 CTLe(z_2)로 변화되고 memory CTLp의 밀도는 매우 낮아진다. Memory CTLp(w)의 밀도가 너무 낮은 값으로 수렴한 후에는 약물 투여를 시작하더라도 memory CTLp를 일정 밀도 이상으로 생성시킬 수 없게 된다. 만일 그림 5와 같이 memory CTLp의 생성을 고려하지 않고, 약물 투여를 하고 있는 환자일 경우에는 약물 투여를 잠시 중단하여, 바이러스 밀도를 높은 후 memory CTLp가 일정 밀도 이상 생성되기 시작하면 다시 약물 투여를 하는 방식으로 이 치료 방법을 이용할 수 있다[4].

그림 7을 살펴보면 그림 6과 같이 HIV에 감염된 후 되도록 빨리 약물 치료를 시작하여 memory CTLp를 생성하더라도, 약물 투여를 너무 오래 지속하면 면역 반응이 정상적으로 일어나지 않는 현상을 관찰할 수 있다. 이를 통해 memory CTLp를 고려한 약물 치료가 성공적으로 이루어지기 위해서는 단기간동안 약물 투여를 하는 것이 효과적임을 알 수 있다[5]. 이는 약물 투여를 중단한 시점에서 각 T 세포의 상태를 $X_0((x_0, y_0, z_{1-0}, w_0, z_{2-0}))$ 라 할 때, helper independent CTL의 초기 밀도 값(z_{1-0})이 약물 투여 중단 후의 면역 반응이 올바르게 일어나게 하는 데 중요한 역할을 하기 때문이다. 즉, z_{1-0} 가 높을수록 약물 투여 후 바이

러스가 급격히 증가하는 것을 정상적으로 억제할 수 있다. 그러나 약물 투여를 시작하면 바이러스 밀도(y)가 급격히 감소하고, 이에 따라 independent CTL(z_1)의 밀도도 감소하게 된다. 따라서 약물 투여를 장기간 하게 되면 independent CTL(z_1)의 밀도는 더욱 낮아지고, 약물 투여를 중단한 시점에서의 independent CTL의 밀도(z_{1-0})는 HIV가 증가하는 것을 억제하기에는 충분하지 못하게 된다[5]. 따라서 약물 치료를 통해 생성되어 있던 memory CTLp(w)마저 대부분 CTL effectors(z_2)로 변화하여, 그 밀도가 감소하고 면역 반응은 성공적으로 이루어지지 못한다. memory CTLp를 고려한 약물 치료가 성공적으로 이루어지기 위해서는 HIV에 감염된 후 되도록 빨리 약물 투여를 시작하여 memory CTLp를 일정 밀도 이상 생성시키고, 단기간 동안만 약물 투여를 지속하여 약물 투여를 중단한 후 면역 반응이 성공적으로 일어나게 해야 한다. 일정 기간 약물 치료로 일정 밀도 이상의 memory CTLp(w)를 생성시킬 수 없다면, 약물 투여와 중단을 반복하여 memory CTLp 밀도를 원하는 값으로 증가시키는 'Boosting' 기법을 사용할 수 있다[4].

지금까지 memory CTLp를 고려한 수학적 모델을 이용하여 효과적인 약물 투여를 통해 신체의 면역 시스템이 올바르게 동작하도록 유도하는 방법을 살펴보았다. 다음 절에서는 약물 투여량을 결정하는 약물 scheduling 과정에 사용되는 여러 가지 제어 기법에 대해 살펴본다. 이 과정은 최적의 약물 투여량을 결정하도록 하여 약물에 의한 부작용을 줄이는데 도움을 준다. 이 때 약물 제어의 목적은 HIV에 감염된 환자의 초기 상태를 (3)과 같은 상태로 이동시켜 바이러스 밀도를 낮은 값으로 수렴시키는 데 있다.

V. 약물 Scheduling 기법

RTI나 PI와 같은 약물은 바이러스 밀도를 줄여 AIDS로 진행되는 속도를 줄여주지만, 약물을 섭취한 환자들에게서 신진대사 장애(metabolic abnormalities), 간 질환(liver failure) 등 여러 가지 부작용(side effect)이 나타나고 있다[6,12]. 그러므로 약물로 인한 부작용을 줄이기 위해서는 약물 투여량을 최소화해야 한다. 본 논문 4장의 모의실험 과정에서는 약물 투여량을 약물을 투여할 때는 1, 약물을 투여하지 않을 때는 0으로 두어, 세밀하게 조절하지 않았었다. 그러나 약물 투여를 최소화하기 위해서는 바이러스 밀도, CD4 T 세포 밀도, CD8 T 세포 밀도 등을 고려하여 약물 투여량을 결정하는 약물 scheduling 과정이 반드시 필요하다.

제어 공학 관련 연구자들은 약물 scheduling 연구 초기에는 단순한 3차 모델을 사용하다가 최근에는 HIV에 관한 면역 시스템의 작용을 고려한 고차 모델을 사용하고 있다. 이러한 연구에 memory CTLp를 고려한 모델을 사용하면서 일정 기간 약물 치료 후에는 자가 면역 시스템에 의해 치유가 되도록 약물 투여량을 결정 할 수 있게 되었다. 제어 공학 관련 연구자들은 다양한 제어 기법을 사용하여 약물 scheduling에 관한 연구를 수행하고 있다. Brandt[8]은 시간 지연 궤환(time delay feedback) 제어 기법을 사용하여 약물

투여량을 결정하는 연구를 수행하였다. Stengel[9,22,23]과 Felipe[6,10] 등에 의해 약물 투여량이 최소화하도록 scheduling할 수 있는 최적 제어(optimal control) 기법에 대한 연구가 활발히 이루어지고 있으며, Kutch[11]는 변이(mutation)를 고려한 모델에 최적 제어 기법을 적용한 연구를 수행하였다. 최근 Zurkowski[12]는 HIV에 대한 약물 scheduling에 MPC(Model Predictive Control) 기법의 사용을 제안하였고, Shim[13]은 이 방법을 다른 모델에 적용하여 모델의 파라미터가 변화하거나 상태변수가 불확실한 경우에도 비교적 원하는 결과를 유도할 수 있음을 확인하였다. 이번 절에서는 먼저 약물 scheduling 기법에 대한 제어 관련 연구자들의 연구 동향을 살펴보고, [13]에 제시된 연구 수행 결과를 소개한다.

1. 시간 지연 궤환(Time delay feedback) 제어 기법

Brandt는 [8]에서 (5)와 같은 간단한 3차 모델에 대한 시간 지연 궤환 제어 약물 치료법을 적용하여 HIV를 억제하는 방법을 제안하였다.

$$\begin{aligned} \dot{x}(t) &= a(x_0 - x(t)) - bx(t)z(t) \\ \dot{y}(t) &= c(y_0 - y(t)) + dy(t)z(t) \\ \dot{z}(t) &= z(ex(t) - fy(t)) - U(t) \end{aligned} \tag{5}$$

여기서 $x(t)$ 는 CD4 T 세포의 밀도, $y(t)$ 는 CD8 T 세포의 밀도, $z(t)$ 는 HIV의 밀도, x_0 와 y_0 는 상수 값을 나타낸다. (5)에서 $U(t)$ 항이 약물 투여를 나타내는 항으로, 시간 지연 궤환 제어 기법을 사용하여, (6)과 같이 나타내었다.

$$U(t) = g \sum_{n=0}^{N-1} z(t - n\tau) \tag{6}$$

여기서 g 와 τ 는 양의 상수이다. 이 약물 투여 기법은 HIV 밀도($z(t)$)를 주기적으로 측정하여 그 수치를 사용해 약물 투여량을 결정하는 방법이다. 즉, 일단 HIV 밀도가 낮은 값으로 감소하면 약물의 투여량을 줄인다. 따라서 시간 지연 궤환 제어 기법을 사용해 약물 투여량을 결정하면 약물 투여를 일정하게 할 때 보다, 약물 투여량이 줄어들어 약물로 인한 부작용을 줄일 수 있게 된다. 여기서 (5)의 3차 모델은 단순히 HIV에 감염되었을 경우 CD4 T 세포, CD8 T 세포의 밀도 변화만을 고려하여 나타낸 식으로 HIV 감염에 관한 면역 시스템을 해석하는 데에는 충분하지 않다. 또한 약물 투여량을 각 구간의 HIV 밀도만을 고려하여 결정하였으므로 면역 시스템의 상태가 고려되지 않았다.

2. 최적 제어(Optimal Control) 기법

[9]에서는 면역 시스템의 상태와 약물 투여의 관계를 (7)과 같이 표현하고 일반 바이러스에 감염 되었을 때 최적의 약물 투여량을 결정하는 연구에 최적 제어 기법을 사용하였다.

$$\dot{x} = f[x, u] \tag{7}$$

여기서 x 는 면역 시스템의 상태를 나타내는 vector이고, u 는 약물 투여와 같이 인위적으로 제어 가능한 vector를 나타낸다. 이 논문에서는 최적 제어 기법을 사용하여 약물 투여를 결정하기 위해 (8)과 같은 비용 함수(cost function)를 사용하였다.

$$J = \phi[x(t_f)] + \int_{t_0}^{t_f} L[x, u]dt \tag{8}$$

비용 함수는 약물 치료를 중단한 시점에서의 면역 시스템의 상태를 나타내는 $\phi[x(t_f)]$ 와 stage cost라 불리는 $L[x, u]$ 를 포함한다. (7)은 일반 바이러스에 감염되었을 경우 신체 면역 반응을 나타낸 수학적 모델로 AIDS, 암 등에 적용할 수 있다.

Felipe은 [6,10]에서 약물 scheduling을 위해 최적 제어 기법을 수학적 모델에 적용하는 연구를 HIV 감염에 대해 구체적으로 수행하였다. 이 때 최적 제어 문제를 풀기 위한 비용 함수는 CD4 T 세포의 밀도에는 반비례하고, HIV 밀도와 약물 투여량에는 비례하도록 정하여야 한다. 따라서 비용 함수가 최소 값을 가지도록 약물 투여를 한 후에는 CD4 T 세포의 밀도는 높아지고, HIV 밀도는 매우 낮은 값으로 수렴하게 된다. [10]에는 (9)와 같은 4차 모델을 사용하여 최적 제어 기법으로 약물 투여량을 결정하는 방법이 소개되어있다.

$$\begin{aligned} \dot{x} &= \lambda - dx - \beta xv \\ \dot{y} &= \beta xv - ay - pyz \\ \dot{v} &= ky - uv \\ \dot{z} &= cyz - bz \end{aligned} \tag{9}$$

여기서 x 는 건강한 CD4 T 세포의 밀도, y 는 감염된 CD4 T 세포의 밀도, v 는 HIV 밀도, z 는 HIV 특이성을 가진 CTL의 밀도를 나타낸다. 약물 투여량을 m 이라 두고, 이 최적 제어 기법을 사용하여 결정하기 위해 비용 함수를 (10)과 같이 두었다.

$$J = \Psi \frac{v^2(t_f)}{2} + \int_{t_0}^{t_f} \frac{m^2}{2} dt \tag{10}$$

여기서 Ψ 는 양의 상수이다. 이 논문에서는 약물의 투여량을 0과 1사이로 제한하는 대신, 약물의 효과를 나타내는 항으로 $\beta = e^{-m}$ 를 사용함으로써 해서 그 효과를 유사하게 나타내고 있다. 즉, $m(t)$ 가 항상 양의 값이므로 β 는 언제나 0과 1사이의 값을 가지며, 약물의 투여량이 많을수록 β 가 작아지게 된다. 이로 인해 이 논문에서는 상대적으로 해를 구하기 용이한 ‘입력 제한 없는 최적 제어’ 문제를 다루었다. (8)에 나타난 비용 함수가 최소 값을 가지도록 최적 제어 문제를 풀면, 최종 바이러스 밀도 값과 약물 투여량 m 에 대한 최적 함수를 구할 수 있다. 즉, 약물 투여량을 최소화하여 약물로 인한 부작용을 줄일 수 있고 바이러스 밀도도 낮은 값으로 수렴시킬 수 있게 된다. 이 연구에

사용된 (9)는 (5)에 비하여 HIV에 감염되었을 경우 일어나는 면역 반응에 대한 각 세포의 관계를 잘 나타낸 모델이다. 그러나 (9)에 나타난 수학적 모델은 memory CTLp를 고려하지 않아 약물 투여를 중단한 후 자가 면역 시스템을 통한 자연 치유를 유도하는 약물 scheduling을 할 수 없다. 최적 제어 기법은 주어진 약물 치료 기간 동안 치료를 시작하는 시점에서의 각 면역 세포의 밀도를 고려해 최적의 약물 투여량을 결정한다. 그러나 오랜 기간 약물 치료를 할 경우, 치료를 시작하는 시점의 면역 세포 밀도만을 고려해 약물 투여량을 결정하는 것은 바람직하지 못하다. 또한 약물 scheduling에 최적 제어 기법을 사용하면 모델의 파라미터 값이 변화하거나 각 상태의 측정값이 불확실할 때 원하는 결과를 보장할 수 없는 단점이 있다.

3. MPC(Model Predictive Control) 기법

Zurakowski[12]은 최적 제어 기법을 적용할 경우 나타나는 문제를 해결하는 방법으로 MPC(Model Predictive Control) 기법을 제안하였다. MPC 기법은 약물 투여 기간을 sampling 구간(N, 보통 7일)으로 나누고 각 sampling 구간마다 finite horizon 최적 제어 문제를 풀어, 이를 반복 적용하는 기법이다. 이 논문에서는 memory CTLp를 고려한 (2)와 같은 수학적 모델을 사용하여, (2)의 s를 $s = (1 - \eta u)$ 로 두고 MPC 문제를 풀어 약물 scheduling을 하였다. 이 모델을 사용하면 일정 기간 약물 투여 후에는 자가 면역 시스템에 의해 자연 치유가 되도록 유도할 수 있다. MPC 문제를 풀기 위해 약물 투여량 u의 값을 약물을 투여할 때는 1, 약물을 투여 하지 않을 때는 0으로 하였다. 이러한 연구 결과로 MPC 기법을 사용하여 약물 scheduling을 하면 모델에서 각 세포와 HIV의 초기 밀도 값과 측정값, 모델의 파라미터, 비용 함수의 변화에 민감하지 않게 잘 구현되는 것을 발견하였다.

Shim[13]은 (13)과 같은 수학적 모델을 사용하여 약물 scheduling에 관한 연구를 수행하였다. 이 모델은 (2)와 유사한 식으로 independent CTL(z_1)을 수학적 모델에 고려하지 않고 바이러스 밀도(v)항을 추가하여 감염된 CD4 T 세포(y)와 구분하였다.

$$\begin{aligned} \dot{x} &= \lambda - dx - \beta(1 - \eta u)xv \\ \dot{y} &= (1 - \eta u)xv - ay - pyz \\ \dot{v} &= ky - \mu v \\ \dot{w} &= cxyw - cqyw - bw \\ \dot{z} &= cqyw - hz \end{aligned} \tag{13}$$

여기서 x는 감염되지 않은 CD4 T 세포의 밀도, y는 감염된 CD4 T 세포의 밀도, v는 바이러스 밀도, w는 memory CTLp의 밀도, z는 memory CTLe의 밀도를 나타낸다. 약물 치료가 성공적으로 이루어지면 각 세포의 밀도는 (14)와 같은 평형점 X_{cq} 로 수렴하게 된다. 여기서

$$X_{cq} = [\bar{x}, \bar{y}, \bar{v}, \bar{w}, \bar{z}]^T,$$

$$\begin{aligned} \bar{x} &= \frac{c\mu(\lambda + dq) - kb\beta + \sqrt{\Theta}}{2cd\mu}, & \bar{y} &= \frac{b}{c(\bar{x} - q)} \\ \bar{v} &= \frac{k\bar{y}}{\mu}, & \bar{w} &= \frac{h\bar{z}}{cqy}, & \bar{z} &= \frac{\beta\bar{x}\bar{v} - a\bar{y}}{p\bar{y}} \end{aligned} \tag{14}$$

$$**\Theta = [c\mu(\lambda + dq) - kb\beta]^2 - 4c^2dq\lambda\mu^2$$

이다. 따라서 약물 투여를 통해 치료를 시작하는 시점에서의 각 세포의 밀도 X_0 를 X_{cq} 의 값으로 수렴시켜 성공적으로 면역 반응이 일어나도록 약물 scheduling을 하여야한다. 이 논문에서는 (15)와 같이 비용 함수를 두고 최적 제어 문제를 풀어 약물 투여량을 결정하였다.

$$J = (X(T_f) - X_{cq})^T Q_f (X(T_f) - X_{cq}) + \int_0^{T_f} u^2 dt \tag{15}$$

그 결과 모의실험을 통해 약물 투여를 점진적으로 줄여 나가가는 것이 약물 치료에 효과적임을 발견하였다. 또한 (13)의 수학적 모델에 MPC 기법을 사용하여 약물 투여량을 결정하는 방법이 소개되어 있다. MPC 기법을 사용하기 위해서는 먼저 finite horizon 최적 제어 문제를 풀고, 한 sampling 구간(주로 7일)에만 그 결과 값을 적용한다. 한 sampling 구간에 약물 투여를 한 후 변화된 면역 세포의 밀도 값을 새로운 finite horizon 최적 제어 문제를 풀기 위한 초기 값으로 둔다. 같은 방법으로 최적 제어 문제를 풀어 다음 sampling 구간에 적용하는 것을 반복한다. 제어 기법을 적용하여 약물 투여량을 결정하는 과정에서 사용되는 모델의 초기값과 측정값은 여러 임상 결과의 평균값을 사용한 것으로 정확한 값이 아니다. 5.2절에서 살펴 본 최적 제어 기법은 모델의 불확실성이 존재하지 않고, 상태변수의 측정 시에도 정확한 측정이 가능하다는 가정 하에 구해진 제어 입력이므로, 이를 실제로 적용할 경우 원하는 성능을 보장할 수 없다. 이 논문에서는 MPC기법을 적용하여 약물 scheduling을 할 경우, 모델 파라미터의 변화와 불확실한 상태변수의 측정치로부터 비교적 원래 구해진 최적 제어의 성능을 복원할 수 있다는 것을 확인하였다.

4. 변이(Mutation)를 고려한 최적 제어 기법

이제까지 우리는 HIV의 효과적인 치료를 위해 약물의 투여량을 최소화하며 인체의 면역 시스템을 이용하는 최적 제어 기법에 대하여 알아보았다. 이러한 방법에서는 약물 치료를 HIV 감염의 초기부터 하는 것이 효과적인 것으로 나타났다. 그러나 다른 관점에서 약물치료를 최적화하는 방법에 대한 연구도 보고되었다 [11]. 이 연구에서는 HIV의 변이를 고려할 경우, 감염 초기부터 약물을 투여하는 것 보다 감염 후 일정한 시간이 지난 후 약물투여를 하는 것이 효과적이라 주장하고 있다. 즉, 감염 초기에 anti-viral 약물을 투여하면 anti-viral 약물의 투여가 오히려 HIV의 변이를 가속화시키기 때문인 것으로 보고 있다. 이 논문에서는 인체의 자연적 방어 시스템이 작동하고 있을 때 약물투여를 하지 않는 것이 효과적이라고 주장하여 앞에서 조사한 논문들의 결과와 배치되는 내용을 담고 있어 주목할 필요가 있다. 또한 이 논문에서는 HIV의 변이를 RTI와 PI에 저항

력을 갖는 종으로 분류하고 각각의 HIV에 감염된 세포를 잠재적인 경우와 활성화된 경우로 나누어 분류된 동적 시스템 모델을 사용하였다. 그리고 약물에 의해 제어되고 있는 바이러스와 인체 면역 시스템에 의해 제어되고 있는 바이러스로 나누어 고려해야 하므로 전체 동적 시스템의 모델이 16차의 고차가 되어 수치 해석적으로 최적의 해를 구하는 데 제한적인 단점이 있다.

지금까지 Wodarz가 제안한 수학적 모델을 면역학적 관점에서 살펴보고 memory CTLp를 적용한 수학적 모델을 바탕으로 현재 연구되고 있는 다양한 제어 기법을 살펴보았다. 다음 절에서는 HIV의 약물 치료에 대한 연구가 어떠한 방향으로 수행되어야 할지 살펴보도록 하겠다.

VI. 앞으로의 연구 방향

HIV에 감염된 환자인 경우 감염의 진행 상태나 면역 기능이 환자마다 모두 다르다. HIV에 감염된 시기에 따라 면역 반응에 영향을 끼치는 요소들이 다르므로 T 세포만을 고려한 수학적 모델은 충분하지 않을 것으로 예상된다. 따라서 이 분야의 연구가 성공적으로 이루어지기 위해서는 감염 시기에 따라 여러 가지 다른 요소들이 고려된 수학적 모델을 사용하여 모의 실험해 보고 그 결과를 비교 분석해 보는 과정이 필요하다. 예를 들면 감염 초기의 HIV는 CD4 T 세포 뿐 아니라 대식 세포를 감염시키는 성향이 강하므로 초기 환자의 치료를 위해서는 대식 세포를 고려한 수학적 모델을 약물 scheduling에 사용할 필요가 있다[2]. 그리고 HIV는 감염이 진행될수록 다양한 변이(mutation)를 일으킨다. 각각의 변종은 약물의 종류에 따라 그 효과와 저항력이 다르므로 변이의 면역학적 특성을 고려한 수학적 모델을 적용하여 약물 투여량을 결정할 필요가 있다. 약물 투여를 감염 초기부터 시작하는 것이 효과적이라 제안하는 연구결과가 있는 반면에 감염 초기에는 약물 치료로 인한 virus의 변이를 가속시키는 것 보다 자가 면역시스템이 방어하고 일정시간 후에 약물치료를 하는 것이 효과적이라 제안하는 연구 결과도 있다. 따라서 약물 치료 시점을 정하는 부분에 대한 최적 제어 기법에 관한 연구도 필요하다 [11,14].

T 세포이외에 다른 여러 가지 요소(예로 대식 세포나 virus의 변이, 등)를 고려하거나 각각의 약물에 대한 다양한 효과를 알아 보기 위해서는 보다 고차의 수학적 모델이 필요하다. 그러나 고차의 수학적 모델은 복잡한 최적 제어를 구현하는 데 있어 제한이 따른다. 따라서 고차 모델을 간략화하거나 더욱 효과적인 계산 방법(computational method)에 대한 연구 개발이 요구된다.

HIV 약물 치료 연구에 사용되는 수학적 모델은 비선형 시스템으로 상태변수와 모델 상수의 개수가 많은 편이다. 보다 정확한 치료를 위해서는 이 값들을 모두 측정해야 할 필요가 있다. 그러나 이러한 상태변수와 모델 상수를 모두 알아내는 데에는 많은 비용과 긴 시간이 소요된다. 따라서 민감도 분석(sensitivity analysis)과 같은 과정을 통하여 이들 상수 중에서 약물 제어에 민감하게 영향을 미치는 값을 알아내고, 개별 상수들이 해당 미분 방정식에 미치는 영향의 정도를 분석하여 그 영향이 큰 것들을 우선적으로 측정하거

나 추정하는 것이 실용적인 의미를 가진다.

지금까지의 연구 결과를 실제 치료에 적용하는 데는 여러 가지 어려움이 있다. 환자에 따라 여러 변수들의 값이 상당히 다를 수 있고 면역 상태의 측정이 쉽지 않기 때문이다. 따라서 측정이 쉬운 값을 이용하여 측정이 어려운 값을 추정하는 관측기를 설계할 필요가 있다. 또한 다양한 임상 실험을 통해 모델의 성능을 분석하고 HIV 약물 scheduling에 대한 연구 결과와 비교 분석하는 과정이 필요하다. 이러한 과정을 거친 후 약물 투여량을 결정하는 제어기를 개발하고 연구 결과를 실제 치료에 적용할 수 있도록 해야 할 것이다.

VII. 결론

본 논문에서는 HIV에 감염된 환자에게서 일어나는 면역 반응을 정리하였다. 이러한 면역 반응을 일으키는 인체의 면역 시스템은 고차 미분 방정식으로 나타낼 수 있다. 면역 반응이 일어나는 과정을 도식화하고 제어 공학적 관점에서 수학적 모델을 분석함으로써 HIV에 대한 약물 치료 연구를 처음 시작하는 제어 공학 관련 연구자들이 면역 시스템과 수학적 모델의 관계를 쉽게 이해할 수 있도록 설명하였다. 또한 모의실험을 통해 memory CTLp를 고려한 수학적 모델을 사용하면 일정 기간 약물 치료를 한 후, 면역 시스템에 의한 자연 치유가 될 수 있는 가능성을 확인하였다. 그리고 최근 발표된 HIV 약물 scheduling에 관한 논문들을 조사하여 연구에 사용되고 있는 여러 제어 기법들을 정리하였다. 이를 통해 최적 제어 기법을 적용하여 약물 투여량을 결정하는 연구가 활발히 이루어지고 있음을 알 수 있었다. 최적 제어 기법에 케환 제어를 적용한 MPC기법을 이용하면 모델 파라미터가 변화하거나 상태 변수가 불확실한 경우에도 비교적 원하는 결과를 얻을 수 있다. 따라서 본 논문에서는 MPC 기법이 단순 최적 제어 기법보다 HIV에 대한 약물 제어에 더 효과적임을 확인하였다. 앞으로는 모델 상수에 대한 민감도를 분석하고 보다 효과적인 계산 방법을 연구개발하여 본 논문에서 정리한 연구 결과가 실제 치료에 적용될 수 있도록 해야 할 것이다.

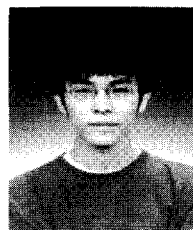
참고문헌

- [1] D. Pieribone, "The HIV life cycle," <http://www.thebody.com/cria/winter03/hiv_lifecycle.html>
- [2] C. A. Janeway, "Immunobiology," Garland Churchill Living-stone, 2001.
- [3] D. Wodarz and M.A. Nowak, "Mathematical models of HIV pathogenesis and treatment," Bioessays, vol. 24, pp. 1178-1187, 2002.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] J. A. M. Felipe de Souza, M. A. L. Caetano and T.

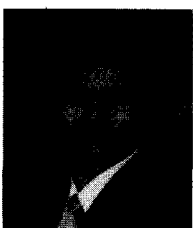
- Yoneyama, "Analysis of a sub-optimal scheme of drug dosage in the AIDS treatment," In proceedings of American Control Conference, pp. 1188-1193, Denver, Colorado, June 2003.
- [7] Y. T. Yang, P. W. Lee, K. W. Choi, K. H. Kim and M. J. Kim, "AIDS: 본체, 현황 및 대책," 1988.
- [8] M. E. Brandt and G. Chen, "Feedback control of a biodynamical model of HIV-1," IEEE Trans. on Biomedical Engineering, vol. 48, pp. 754-759, July 2001.
- [9] R. F. Stengel, R. Ghigliazza, N. Kulkarni and O. Laplace, "Optimal control of a viral disease," In proceedings of American Control Conference, vol. 5, pp. 3795-3800, June 2001.
- [10] J. A. M. Felipe de Souza, M. A. L. Caetano and T. Yoneyama, "Optimal control theory applied to the anti-viral treatment of AIDS," In proceedings of Conference on Decision and control, pp. 4839-4844, Sydney, December 2000.
- [11] J. J. Kutch and P. Gurfil, "Optimal control of HIV infection with a continuously-mutating viral population," Proceedings of the American Control Conference, pp. 4033-4038, Anchorage, May 2002.
- [12] R. Zurakowski and A. R. Teel, "Enhancing immune response to HIV infection using MPC-based treatment scheduling," In proceedings of American Control Conference, Denver, June 2003.
- [13] 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," To appear in International Journal of Control, Automation and Systems, vol. 1, no. 3, September 2003.
- [14] D. Wodarz and M. A. Nowak, "CD8 memory, immunodominance, and antigenic escape," Eur. J. Immunol., vol. 30, pp. 2704-2712, September 2000.
- [15] D. Wodarz and D.C. Krakauer, "Defining CTL-induced pathology: implications for HIV," Virology, vol. 274, pp. 94-104, August 2000.
- [16] National Institute of Allergy and Infectious Diseases, "How HIV causes AIDS," <<http://www.niaid.nih.gov/factsheets/howhiv.htm>> (06 June, 2003)
- [17] F. Hoffmann-La Roche Ltd, "What is HIV?," <http://www.roche-hiv.com/Roche_Template.cfm?link=HIV> (18 June, 2002)
- [18] J. A. Aberg et. al. "HIV insite knowledge base," <<http://hivinsite.ucsf.edu/Insite?page=KB>>
- [19] J. A. Sullivan, "Human Immunodeficiency Virus(HIV): overview," <<http://www.cellslive.com/hiv0.htm>>
- [20] R. B. Moss, F. C. Jensen and D. J. Carlo, "Insights into HIV-specific immune function: implications for therapy and prevention in the new millennium," Clin. Immunol., vol. 95, pp. 79-84, May 2000.
- [21] D. Wodarz and V. A. A. Jansen, "The role of T cell help for anti-viral CTL responses," J. theor. Biol., vol. 211, pp. 419-432, May 2001.
- [22] R. F. Stengel, R. Ghigliazza and N. Kulkarni, "Optimal enhancement of immune response," Bioinformatics, vol. 18, pp. 1227-1235, March 2002.
- [23] R. F. Stengel, R. Ghigliazza, N. Kulkarni and O. Laplace, "Optimal control of innate immune response," Optimal Control Applications and Methods, vol. 23, pp. 91-104, January 2002.

**허영희**

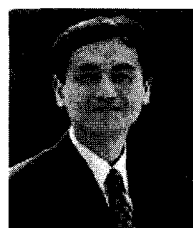
1981년 8월 31일생. 2004년 한양대학교 전자전기공학부 졸업. 2004년~현재 삼성 DM.

**김진영**

1983년 1월 5일생. 2001년~현재 한양대학교 전자전기공학부 학사과정. 관심분야: Computational biology, metabolism modeling, and control of biological system.

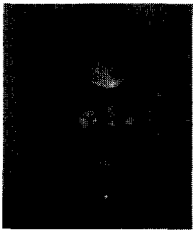
**고지현**

1981년 10월 12일생. 2004년 한양대학교 전자전기공학부 졸업. 관심분야: Nonlinear control, biological control, neuroengineering, machine-brain interface, and biomedical engineering.

**정정주**

1958년 9월 5일생. 1981년 서울대학교 전기공학 졸업. 1983년 서울대학교 전기공학 졸업(석사). 1993년 University of Southern California 졸업(공학박). 1983년~1985년 LG 전자 중앙연구소 주임 연구원. 1985년~1987년 한국 IBM 국제 구매 사무서 구매 및 품질보증 엔지니어. 1993년~1994년 미국 콜로라도 주립대 전기 및 컴퓨터 공학과 Research

Associate. 1994년~1997년 삼성 종합기술원 정밀기계 연구실 수석 연구원. 1997년~현재 한양대학교 전자전기컴퓨터공학부 교수. 관심분야: Nonlinear 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.



심 형 보

1970년 3월 8일생. 1993년 서울대학교 전기공학과 졸업. 2000년 동 대학원 전기공학부 졸업(공학박사). 2000년~2001년 미국 산타바바라 소재 캘리포니아 주립대학 박사후 연구원. 2002년~2003년 한양대학교 전기전자컴퓨터공학부 조교수. 2003년~현재 서울대학교 전기공학부 조교수. 관심분야 : 비선형 제어 이론.



남 상 원

1957년 2월 24일생. 1981년 서울대학교 전자공학과 졸업. 1987년 Univ. of Texas at Austin 졸업(석사). 1990년 Univ. of Texas at Austin 졸업(공학박사). 1991년 9월~현재 한양대 공대 전자전기컴퓨터공학부 교수. 관심분야: nonlinear signals and systems, digital signal processing, higher-order statistics, time-frequency analysis, digital communications, biomedical engineering, wavelets, ICA, and power quality.