

일정한 약물 투여를 통한 HIV 환자의 long-term non-progressor 전환 치료

김진영, 김원희, 고지현, 정정주
한양대학교 전자전기컴퓨터 공학부

Treatment to induce long-term non-progressor with constant drug dosage

Jin Young Kim, Won Hee Kim, Ji Hyun Ko and Chung Choo Chung
Division of Electrical and Computer Engineering, Hanyang University

Abstract - This paper presents a therapy that uses a constant drug dosage for leading a HIV patient to a LTNP (Long-Term Non-Progressor). From analysis of CTLp (Cytotoxic T Lymphocyte precursor) concentration at equilibrium point and bifurcation of equilibrium points, we found the therapy with a drug whose efficacy is less than one brings higher CTLp concentration at the equilibrium point. From this fact, we propose a treatment with constant drug dosage, which can induce LTNP.

1. 서 론

후천성 면역 결핍증(AIDS)을 일으키는 HIV(Human Immuno-deficiency Virus)가 인체에 침입하면 면역반응을 도와주는 역할을 하는 CD4 보조 T 세포 등을 감염시켜 면역계를 손상시킨다[1]-[3]. 또한, HIV는 약물에 저항성을 갖는 돌연변이를 쉽게 일으킴으로써 장기적인 치료를 어렵게 만든다. 이러한 문제를 해결하기 위하여 HAART(Highly Active AntiRetroviral Therapy)가 HIV 치료에 널리 이용된다. HAART를 중단하면 치료 전 상태로 되돌아가기 때문에 지속적인 치료가 요구되지만, HAART는 심각한 부작용을 초래하므로 장기 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 Long-Term Non-Progressor(LTNP)의 상태로 전환하는 치료방법이 필요하게 되었다. 환자가 LTNP가 되기 위해서는 HIV 파괴를 담당하는 CTLe(Cytotoxic T Lymphocyte effector)의 분화 전 상태인 CTLp(Cytotoxic T Lymphocyte precursor)의 밀도를 일정하게 유지시켜야 하는 것으로 보고 되었다[5].

지금까지의 약물 제어기법은 약물투여의 중단이나 투여량의 변화를 통하여 CTLp의 증가를 유도하였다. 최근 이러한 HIV 환자의 약물치료를 효과적으로 하기 위해 최적제어기법을 이용한 HIV 환자의 LTNP로의 전환에 대한 연구가 활발히 진행되었다[6]-[8]. 그러나 치료의 중단이나 투여량의 변화는 HIV 돌연변이의 발생 확률을 높인다[4],[9]. 본 논문에서는 최적제어기법을 이용한 치료 방법과는 달리, 지속적이고 일정한 약물 투여를 통해 CTLp의 밀도를 증가시킴으로써 환자를 LTNP로 전환하는 치료 방법을 제시한다. 일정한 약물 투여를 고려하기 위하여 [10]에서 제시된 분기(bifurcation)에 따른 평형점(equilibrium point)의 변화와 안정도, 평형점에서의 CTLp의 밀도를 알아보았다. 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, [11]에서 제시된 가제어성(controllability)을 통해, 치료의 효율성이 특정 분기점이 아닐 때보다 오히려 그 이하일 때, 약물이 면역계보다 효과적으로 제어할 수 있음을 추정할 수 있었다.

2. 본 론

2.1 HIV-면역계 모델

서론에서 언급한 바와 같이 HIV 환자를 LTNP로 전환하는 데는 CTLp가 중요한 역할을 한다. 따라서 본 논문에서는 [5]에서 제안된 CTLp가 고려된 4차 모델을 사용하였다.

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

여기서 x 는 감염되지 않은 CD4 보조 T 세포, y 는 감염된 CD4 보조 T 세포, w 는 CTLp, z 는 CTLe의 밀도를 나타내고, η 는 약물치료의 효율성을 나타낸다. η 가 1이면 HIV의 감염을 완벽히 차단하는 것이며, η 가 0이면 약물투여를 중단하는 것이다. HIV는 감염된 CD4 보조 T 세포에서 발생하므로 y 는 바이러스의 밀도를 의미하기도 한다[12]. 파라미터는 [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 A와 B는 각각 비감염과 감염 상태를 나타낸다. Point C는 면역계가 HIV를 제어하여 감염된 CD4 보조 T 세포 밀도를 낮은 값으로 수렴시키는 상태를 나타내며, point D는 생물학적 의미가 없는 평형점이다.

Point A(비감염 상태).

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

Point B(감염 상태).

$$\bar{x} = \frac{a}{(1-\eta)\beta}, \bar{y} = \frac{\lambda(1-\eta)\beta - da}{a(1-\eta)\beta}, \bar{w} = 0, \bar{z} = 0. \quad (2b)$$

Point C(면역계가 HIV를 성공적으로 억제하는 상태).

$$\begin{aligned} \bar{x} &= \frac{[c(\lambda + dq) - b(1-\eta)\beta] + \sqrt{[c(\lambda + dq) - b(1-\eta)\beta]^2 - 4c^2\lambda qd}}{2cd}, \\ \bar{y} &= \frac{b}{c(\bar{x} - q)}, \bar{w} = \frac{h\bar{z}}{cq\bar{y}}, \bar{z} = \frac{(1-\eta)\beta\bar{x} - a}{p} \end{aligned} \quad (2c)$$

Point D.

$$\begin{aligned} \bar{x} &= \frac{[c(\lambda + dq) - b(1-\eta)\beta] - \sqrt{[c(\lambda + dq) - b(1-\eta)\beta]^2 - 4c^2\lambda qd}}{2cd}, \\ \bar{y} &= \frac{b}{c(\bar{x} - q)}, \bar{w} = \frac{h\bar{z}}{cq\bar{y}}, \bar{z} = \frac{(1-\eta)\beta\bar{x} - a}{p} \end{aligned} \quad (2d)$$

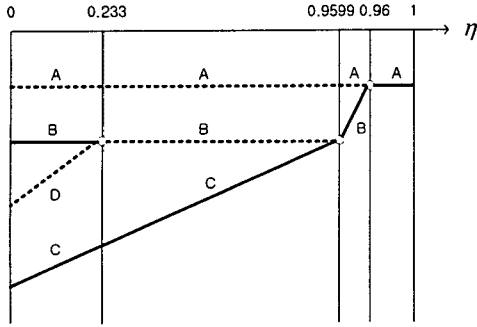


그림 1. 약물치료 효율성에 따른 각 평형점의 안정도: 평형점이 흡수인 경우는 표시하지 않았다, 실선은 안정한 평형점을 나타내며, 점선은 불안정한 평형점을 나타낸다. $0 \leq n < 0.233$ 인 경우 point B와 C가 안정하고 $0.233 < n < 0.9599$ 인 경우는 point C만 안정하다. 그리고 $0.9599 < n < 0.96$ 인 경우 point B만 안정하며 $n > 0.96$ 인 경우 point A만 안정하다.

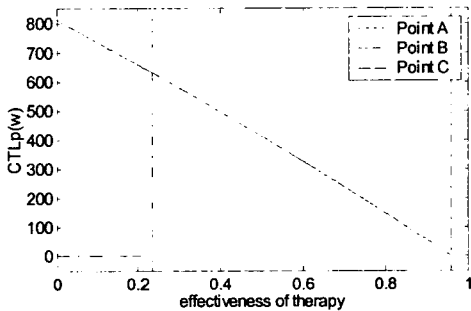


그림 2. 치료의 효율성에 따른 안정한 평형점에서의 CTLp 밀도.

2.2 분기

약물치료가 0과 1사이의 효율을 가질 때의 각 평형점의 안정도 변화를 그림 1에 나타내었다[10]. 그리고 각 평형점의 CTLp 밀도를 그림 2에 나타내었다. 그림 1로부터 $n > 0.96$ 인 경우, point A가 GAS(Globally Asymptotical Stable)하기 때문에 환자의 상태가 point A로 수렴한다는 것을 알 수 있다[10]. 따라서 약물을 계속 투여하면 환자는 비감염 상태를 유지할 수 있다. 그러나 투약을 중단하면 ($n=0$) 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 중단 하였을 때 감염된 CD4 보조 T 세포의 밀도가 급격히 증가하여 치료 전의 상태로 되돌아가는 현상을 설명한다 [9]. 반면 $0.233 < n < 0.9599$ 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 LTNP로 전환될 수 있는 기반이 된다.

그림 2로부터 $0.233 < n < 0.9599$ 범위에서 n 가 작을수록 약물투여 중단 시와 LTNP 상태의 CTLp 밀도 차이가 작음을 알 수 있다. 그러나 모의실험 결과, n 가 클수록 감염되지 않은 CD4 보조 T 세포와 감염된 CD4 보조 T 세포의 밀도가 빠르게 원하는 값으로 수렴함으로써 기회감염과 HIV 돌연변이 발생확률을 낮춤을 관찰하였다. 따라서 적절한 약물치료 효율성 선택이 중요시된다[13].

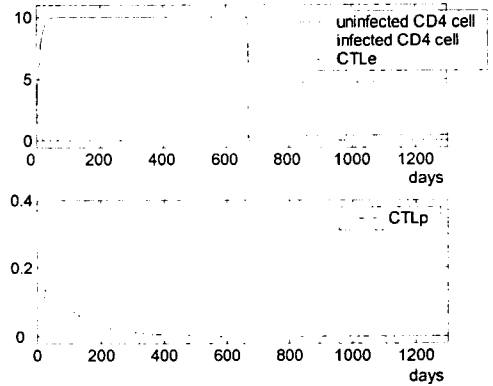


그림 3. 650일 동안 약물 ($n=0.99$)을 투여한 경우(환자 A).

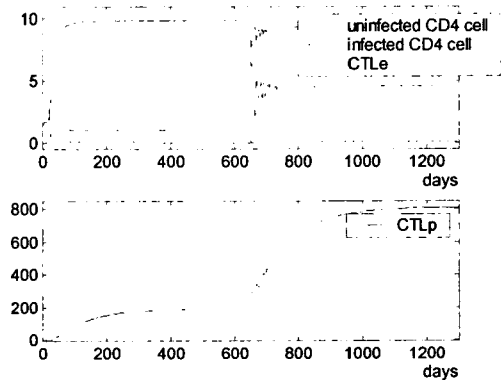


그림 4. 650일 동안 약물 ($n=0.75$)을 투여한 경우(환자 B).

2.3 모의실험 결과 및 분석

2.3.1 약물치료 모의실험 결과 및 분석

그림 3과 4는 동일한 초기조건을 가지는 환자를 치료방법에 따라서 환자 A, B로 나누어 650일 동안 치료를 한 경우 병의 진행 상태를 나타낸다. 환자 A는 $n=0.99$ 로 치료하였고, 환자 B는 $n=0.75$ 로 치료하였다. 그리고 모의실험에서 두 환자 모두 HIV에 감염된 후 오랫동안 치료를 받지 않았다고 가정하였으며, 고려된 두 환자의 초기조건은 $[x_0, y_0, w_0, z_0]^T = [0.4, 4.8, 0.0001, 0.0001]^T$ 이다. 또한 치료하지 않을 때 LTNP 평형점은 약 $[9.47, 0.0111456, 813.964, 4.536]^T$ 이다.

그림 3에서 환자 A는 투약할 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[14].

반면에 그림 4에서 환자 B는 투약할 때 환자 A의 경우와 같이 감염된 CD4 보조 T 세포 밀도가 낮게 유지되지만, CTLp와 CTLe의 밀도는 모두 일정량 증가한다. 그리고 치료 중단 후에는 CTLp와 CTLe가 관련된 적응 면역반응에 의하여 HIV 감염이 억제된다. 따라서 약물의 투여를 중단하면 초기에는 감염되지 않은 CD4 보조 T 세포 밀도가 감소하다가 곧 일정한 수준 이상으로 점차적으로 수렴한다. 이와 같이 일정한 약물투여로 환자를 LTNP로 전환시키기 위해서는 일정 값 이하의 효율성을 갖는 치료로 CTLp 밀도를 일정 수준 이상으로 높

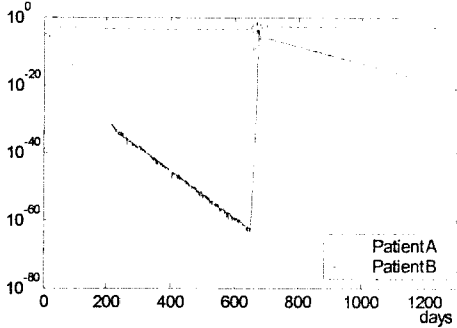


그림 5. 환자 A, B의 가제어성(약물투여 기간은 650일) 인 후 투약을 중단하는 것이 중요하다.

2.3.2 가제어성 모의실험 결과 및 분석

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[11]. 가제어성을 알아보기 위하여 모델 (1)을 식 (3)과 같이 선형화했다.

$$\dot{X} = AX + B\eta \quad (3)$$

여기서 A 와 B 는

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

$$B = [\beta xy \quad -\beta xy \quad 0 \quad 0]^T$$

이때 가제어성 행렬 M 은 식 (4)와 같다.

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

650일 동안의 약물투여에 따른 가제어성 행렬의 최소 특이값을 그림 5에 나타내었다. 환자 A의 경우, 치료 중에 가제어성이 급격히 감소한다. 그러나 환자 B는 치료시의 가제어성이 일정한 값으로 유지됨을 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 효율의 약물 치료를 하는 것이 인체에 대한 치료의 효율성 면에서 더 효과적임을 추정하였다.

3. 결 론

효율성이 연속적으로 변하는 약물 치료는 현실적으로 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 가능성을 확인하였다. 또한 병의 진행에 따른 가제어성 행렬의 최소 특이값을 비교

한 결과, 낮은 효율성을 갖는 치료가 오히려 HIV 치료에 상대적으로 높은 치료효과를 가짐을 확인하였다.

【참 고 문 헌】

- [1] "What is AIDS," factsheets, AIDS.org, November 22, 2003. [Online] Available: [http://www.aids.org/factSheets/101/What is AIDS.html](http://www.aids.org/factSheets/101/What%20is%20AIDS.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. Connors, and R. Koup, "HIV preferentially infects HIV-specific CD4+ T cells," *Nature*, 417, 2002.
- [3] C. A. Janeway, P. Travers, M. Walport, and M. Shlomchik, "Immunobiology," Garland Churchill Livingstone, 2001.
- [4] S. Bonhoeffer, M. Remiszewski, 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] 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.
- [7] 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.
- [8] 허영희, 고지현, 김진영, 정성주, 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] "Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV 1 Infected Adults and Adolescents," [aidsinfo.nih.gov](http://www.aidsinfo.nih.gov), March 23, 2004. [Online] Available: http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines/adult/AA_032304.html
- [10] H. Chang, H. Shim, and J. Seo, "Control of immune response of HIV infection model by gradual reduction of drug dose," submitted for Conf. on Decision and Control, 2004.
- [11] A. M. Jeffrey, X. Xia, and I. K. Craig, "When to initiate HIV therapy: a control theoretic approach," *IEEE Trans. Biomed Eng.*, vol. 50, no 11, pp. 1213-1220, 2003.
- [12] R. A. Arnaout, M. A. Martin, and D. Wodarz, "HIV 1 dynamics revisited: biphasic decay by cytotoxic T lymphocyte killing?," *Proc. R. Soc. Lond. B*, vol. 267, pp. 1347-1354, 2000.
- [13] J. Gerstoft, O. Kirk, N. Obel, C. Pedersen, L. Mathiesen, H. Nielsen, T.L. Katzenstein, J.D. 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.
- [14] M. A. Nowak and R. M. May, "Virus Dynamics: Mathematical principles of immunology and virology," Oxford University Press, 2000.