

# HIV 치료를 위한 최적화된 STI와 가제어성 관점에서 본 성능 분석

## Optimized Structured Treatment Interruption for HIV Therapy and Its Performance Analysis on Controllability

고 지 현, 김 원 희, 정 한 별, 정 정 주\*

(Ji Hyun Ko, Won Hee Kim, Han Byul Chung, and Chung Choo Chung)

**Abstract :** This paper presents optimized structured treatment interruption to reduce medication and establish long-term immune response against HIV-infection. Understanding HIV-related immune system control enables better HIV therapy without using full-treatments. Discrete regimen and continuous regimen characteristics are compared. Controllability of HIV-related immune system is analyzed for better understanding of optimal control in HIV therapy. Using optimal control provides more effective therapy than the full treatment without interruption in terms of controllability analysis. Case studies indicates that the proposed therapy induces long-term non-progression while preserving high CD4 T-helper cell count and low virus load in HIV-infected patients.

**Keywords :** optimal control, STI, HIV, MPC, controllability, dynamic programming

### 1. 서론

현재까지 다양한 종류의 항 레트로바이러스 치료제가 개발되었지만, 단독요법(monotherapy)을 적용할 경우에는 치료 초기에 바이러스가 약물에 내성을 띄게 될 위험이 있다[1]. 그러나 초강력 항 레트로바이러스 요법(Highly active antiretroviral therapy: HAART)은 바이러스를 지속적으로 감소시키는 것으로 알려져 있다. 그럼에도 바이러스가 만성적 잠복을 하기 때문에 HIV(Human Immunodeficiency Virus)를 치료하는 데는 여전히 어려움이 있다. 그러므로 현재까지 일반적으로 쓰이는 치료법으로는 HIV를 완전히 치료하는 것이 불가능한 것으로 알려져 있다. 따라서 AIDS 감염자는 HIV를 억제하기 위하여 약물 치료를 계속 받아야만 한다. 그러나 장기간의 HAART는 간 질환이나 신경 손상과 같은 심각한 부작용을 초래할 수 있다[2,4]. 그러므로 감염자를 LTNP (Long Term Non-Progressor: 바이러스를 가지고 있지만 높은 세포독성 T 림프구 전구세포(Cytotoxic T Lymphocyte precursor: CTLp) 밀도에 의해 7년 이상 치료 없이 AIDS 증상을 보이지 않는 감염자)로 만드는 것이 요구된다[5].

최근에 구조적 치료중단(Structured Treatment Interruption: STI)이 감염자를 LTNP로 만들 수 있는 것으로 보고 되었다[6]. STI는 약물의 부작용을 줄이거나 HIV 면역 시스템이 바이러스를 제어하기 위하여 일시적으로 약물 투여를 중단하는 기법이다[7]. 그 결과, 투약의 중단이 면역 시스템과 바이러스 증식에 어떠한 영향을 미치는지를 연구하기 위하여 다양한 STI 기법이 모의실험되고 있다[2]. STI는 감염된 세포를 파괴하는 CTL을 늘리기 위하여 일시적으로 바이러스 밀도를

높인다[3,6]. 그러나 STI 역시 투약 중단 기간 동안 적은 CD4 보조 T 세포 수와 높은 바이러스 밀도로 인하여 기회 감염의 가능성과 바이러스의 약물에 대한 내성을 높일 수 있는 결점이 있다[2,4,8]. 따라서 치료기간 동안 바이러스 밀도는 50 copies/mL을 넘지 않고, CD4 보조 T 세포수는  $200/\text{mm}^3$  이상으로 유지 되어야 한다.

최근에 HIV 치료를 위한 다양한 제어 기법이 보고되었다[9-16]. 이 기법들 중 최적 제어 기법은 감염자의 최종 상태와 LTNP 상태와의 차이값과 총 사용된 약물의 양을 고려한 비용함수를 최소화하는 약물의 투약 일정을 구하는 기법이다. 이러한 HIV치료를 위한 최적 제어 연구는 수학적 생물학 분야(mathematical biology)와 제어공학 분야에서 관심을 끌고 있다. 일반적인 치료법(가령 약물투여를 쉬지 않고 계속하는 경우)이 감염자의 면역시스템을 손상시킬 수 있다고 알려짐으로써, 면역시스템을 보호하며 감염자를 치료하는 최적 제어 기법이 제안되었다[9-11]. 또한, 케환 제어를 이용하여 바이러스 밀도를 낮추고 약물 투여량을 줄이는 기법도 제안되었다[12]. 비록 이러한 최적 제어 기법이 모의실험을 통하여 약물 투여량을 줄이고 바이러스 밀도를 낮추는 데는 성공하였지만, HIV 치료에서 큰 관심사인 바이러스의 약물에 대한 내성을 갖는 돌연변이주 출현에 대한 가능성을 고려하지 않았다. 최근에 바이러스의 돌연변이주 출현을 고려한 모델도 제시되었다[13].

이전의 논문들은 총 약물 투여량을 줄이고 약물 부작용을 줄이는 데 성공하였지만, HIV 감염자가 LTNP상태로 되기 위해 중요한 요소인 CTLp(바이러스에 대한 면역학적 기억을 가지고 있어서 빠르게 면역 시스템을 활성화시킬 수 있는 림프구[3,6])를 고려하지 않았다. 최근에 모델 예측 제어(Model-based Predictive Control: MPC) 기법으로 CTLp의 밀도를 증가시키는 최적제어를 이용한 치료법이 제안되었다[15,16]. 또한, 이 치료법은 MPC를 이용하는 것이 모델링 오차나 불확실성이 있는 시스템을 제어하는데 적합함을 보였다. 그러나 [15]의 결과에서는 바이러스의 밀도와 CD4 보조 T 세포수가 급

\* 책임지자(Corresponding Author)

논문접수 : 2004. 9. 20., 채택확정 : 2004. 10. 26.

고지현 : Drexel University 의용생체공학부(kojinet@hanmail.net)

김원희, 정한별, 정정주 : 한양대학교 전자전기컴퓨터공학부

(amuro\_ray@hanmail.net/hbchung@ihanyang.ac.kr/chung@hanyang.ac.kr)

※ 본 논문은 한국과학재단 목적기초연구(과제번호: R01-2002-000-00227-0) 지원으로 수행되었습니다(2004).

격하게 변화하여 기준선을 침범하였다. [16]의 모의실험에서는 최적 제어를 통하여 약물의 양을 연속적으로 변화시켜 CD4 보조 T세포수와 바이러스가 기준선을 침범하지 않게 하며 HIV 감염자를 LTNP로 만드는데 성공하였다. 그러나 약물의 양을 변화시켜 투여하는 것은 바이러스의 돌연변이주 생성 가능성을 높인다[6,15].

MPC를 이용한 최적치료방법이 [15]에서 제시되었는데 이 경우 과도한 수학적 계산량이 필요하기 때문에 표본 기간을 1주일로 정하였다. 그러나 1주일의 표본 기간으로는 STI기법의 약물 중단에 따른 바이러스 밀도와 CD4 보조 T 세포수의 기준선이 지켜지기 어렵다. 따라서 본 논문에서는 기준선의 침범을 막기 위하여 표본 기간을 1일로 정하여 모의실험을 실행하였고, 계산량을 줄이기 위하여 동적 계획법(Dynamic Programming: DP)을 이용하였다. 모의실험 결과에서 최적화된 STI는 각 변수들을 기준선 내로 유지하며 감염자를 LTNP로 만드는데 성공하였다. 또한, 비용 함수를 조정하고 제약 조건을 설정하여 CD4 보조 T 세포수와 바이러스 밀도가 기준선을 침범하지 않도록 할 수 있었다. 최근, 가제어성이 상대적으로 높을 때 약물 치료를 시작해야 한다고 제안되었다 [17,18]. 높은 가제어성은 제어 노력을 적게 요구하므로 치료가 더욱 효과적으로 된다는 것을 의미한다. 본 논문에서 제안된 DP를 이용한 HIV 치료 방법을 모의실험 한 결과, 가제어성이 비교적 높을 때 약물 치료가 시작되는 것을 발견하였다. 또한, 각각의 약물 중단 기간에서 가제어성이 증가하는 것을 발견하였다. 한편, DP를 이용한 MPC 기반의 치료법은 파라미터에 불확실성이 있더라도 장기간 면역 반응에 성공한 것을 보았다. 또한 [16]에서 최적 입력이 되기 위하여 중요하게 지적된 약물 투여량의 지속적인 감소를 관찰할 수 있었다. 그리고 본 논문에서 제안된 최적화된 STI는 약물의 투여량을 0 또는 1(약물을 투여하지 않거나 일정량을 투여)로 양자화하여 모의실험을 하였기 때문에 임상적으로 구현하기 쉽고 약물에 대한 내성을 갖는 돌연변이주의 출현 가능성을 낮출 수 있다[6,15].

본 논문의 2절에서는 HIV에 관련된 면역 시스템의 모델을 설명하고, 3절에서는 DP의 방법론과 가제어성 관점의 해석을 제시하였다. 그리고 모의실험 결과와 해석을 4절에 제시하였다. 끝으로 5절과 6절에서는 토의와 결론을 제시하였다. 본 논문에서는 편의를 위하여 약물 투여를 0과 1로 양자화하여 치료 효율을 제어하는 방법을 ‘이산 약물 투여법’, 약물의 양을 0과 1사이에서 연속적으로 변화시켜 치료 효율을 제어하는 방법을 ‘연속 약물 투여법’이라 명명한다.

## II. 시스템 모델

본 논문은 HIV 감염자를 LTNP로 만드는 것을 목표로 하였다. 감염자가 LTNP가 되기 위한 CTLp의 역할을 보다 잘 이해하기 위하여 [19]의 동적모델과 같이 CTLp와 CTLe를 구분하였다. 긴 생명 주기를 갖고 있는 CTLp는 생명 주기는 짧지만 바이러스를 파괴하는 CTLe로 변화한다[3,6]. 본 논문에서 이용한 모델은 다음과 같다.

$$\dot{x}(t) = \lambda - dx(t) - \beta(1 - \eta u(t))x(t)v(t)$$

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

여기서  $\lambda=1$ ,  $d=0.1$ ,  $\beta=0.02$ ,  $a=0.2$ ,  $p=1$ ,  $c=0.027$ ,  $q=0.5$ ,  $b=0.001$ ,  $h=0.1$ ,  $k=25$ ,  $\mu=1$ ,  $\eta=0.98$  이다. 그리고  $x$ ,  $y$ ,  $v$ ,  $w$ ,  $z$ 는 각각 비감염CD4 보조 T 세포, 감염된 CD4 보조 T 세포, 바이러스 밀도, CTLp, CTLe 를 의미한다.  $\lambda$  는 비감염 CD4 보조 T 세포의 발생률이다.  $dx$ ,  $ay$ ,  $\mu v$ ,  $bw$ ,  $hz$  는 각각  $x$ ,  $y$ ,  $v$ ,  $w$ ,  $z$ 의 자연 사망률이다.  $\beta$  는 감염속도 상수이다. CTLp는  $cxyw$ 의 속도로 생성되고,  $cqw$ 의 속도로 CTLe로 변이한다. CTLe는  $pyz$ 의 속도로 감염세포를 파괴한다.  $u$ 는 역전사효소 억제제(RTI)의 약물 투여량 ( $0 \leq u \leq 1$ )이다. (1)에서 역전사효소 억제제는  $1 - \eta u$ 의 속도로 감염률을 낮추며, 여기서  $\eta$ 는 약물의 효율성을 나타낸다.

치료를 하지 않았을 때( $u=0$ )의 네 개의 평형점이 존재한다(표 1참조. 평형점에 대한 자세한 내용은 [16]참고). 첫 번째 평형점은 HIV에 감염되기 전의 상태를 나타낸다.

두 번째는 HIV에 감염되어 면역시스템이 손상된 경우이며 세 번째는 LTNP의 상태를 나타낸다. 그리고 마지막은 불안정한 상태이기 때문에 고려하지 않는다. 첫 번째 경우도 역시 불안정한 상태이기 때문에 한 번 감염이 되면 감염되기 전의 상태로 돌아가기는 불가능하며, 결국 안정한 상태인 두 번째 또는 세 번째 상태로 변하게 된다. 따라서 본 논문의 목표는 HIV 감염자를 LTNP 상태로 이끄는 것이고, 이는 최적 제어의 목표가 된다. 사례연구로 두 명의 HIV 감염자의 경우를 가지고 모의실험 하였다. 감염자 A는 장기간 치료를 하지 않은 감염자로서 바이러스 밀도와 감염 세포 수가 월등히 높다. 감염자 B는 장기간 약물 치료를 한 환자로서 바이러스 밀도와 감염 세포수, CTLp, CTLe의 수치가 매우 낮았다. 감염자 A의 초기상태는  $[x_0, y_0, v_0, w_0, z_0]^T = [0.4, 4.8, 119.9, 0.0001, 0.0001]^T$ 이며 감염자B의 초기상태는  $[x_0, y_0, v_0, w_0, z_0]^T = [9.94, 0.0069, 0.189, 0.0026, 8.43e-6]^T$  이다.

## III. 방법론

HIV 치료에 연속 약물 투여법을 적용한 최적제어를 제안한 연구결과가 발표되었다[16]. 그리고 이를 풀기 위하여 그 논문에서는 연속적 2차 프로그램 방법(sequential quadratic programming method)과 경사법(descend method)을 이용하였다 [20]. 본 논문에서는 [16]에서 제안된 방법과 결과비교를 위해 약물 투여량을 줄이고, 감염자를 LTNP로 만들기 위하여 [16]에서 이용된 비용함수를 이용하였다.

$$J = (X(t_f) - X_{cq})^T Q_f (X(t_f) - X_{cq}) + \int_0^{t_f} Ru^2 dt \quad (2)$$

여기서  $X(t)$ 는  $[x(t), y(t), v(t), w(t), z(t)]^T$ ,  $R$ 은 1, 최

표 1. 평형점.

Table 1. Equilibrium point.

Equilibrium Points	$X=[x, y, v, w, z]^T$
Point 1	$[10, 0, 0, 0, 0]^T$
Point 2	$[0.4, 4.8, 120, 0, 0]^T$
Point 3	$[9.8, 0.004, 0.1, 8751, 4.7]^T$
Point 4	not in our interest

중 비용,  $Q_f$  는  $diag(500,500,500,500,500)$  이다.

$X_{eq}$  는 표 1의 세 번째 상태인 LTNP 상태이다. 그러나 약물 투여량이 연속적으로 변화하는 경우에는 바이러스의 약물 면역 변이 위험성이 존재한다[6,15]. 그러므로 [16]의 결과는 임상적으로 적용하기 쉽지 않다. 한편 이러한 문제점을 고려하여 [15]에서는 입력을 0 또는 1로 제한하였다. 그러나 표본 기간이 일주일인 경우 감염자의 바이러스 밀도를 줄이고 CD4 보조 T 세포수를 유지하는 데 실패할 수 있다.

본 논문에서는 HIV 치료를 위한 최적화된 약물 투여량을 구하기 위하여 DP를 이용하였다[21]. 각각의 날마다 양자화된 상태는 전체 비용을 줄이기 위한 최적값(0 또는 1)을 가지며, 감염자의 현재 상태와 가장 가까운 양자화된 상태를 통하여 약물의 투여 여부를 결정할 수 있다. 그렇게 함으로써  $x$  와  $v$  를 기준선 안으로 제한할 수 있다.  $x, y, v, w, z$  는 각각 5, 4, 4, 6, 4의 양자화 레벨을 갖는다.

[16]에서 제안된 연속 약물 투여법과 본 논문에서 제안한 DP를 이용하는 방법을 가제어성의 관점에서 비교하였다. 가제어성은 약물의 효과를 평가하는 척도이다. 가제어성의 높은 최소 특이값은 감염자의 상태가 평형점에 빠르게 수렴한다는 의미에서 바이러스 밀도의 제어가 용이함을 나타낸다 [18]. 가제어성 행렬의 최소 특이값은 실제 가제어성과 유사하다. 가제어성 분석을 위하여 (1) 식은 다음과 같이 선형화 될 수 있다.

$$\dot{X} = AX + BU \tag{3}$$

여기서 시스템 행렬과 입력 행렬은 다음과 같다.

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

$$B = [\beta\eta xv \quad -\beta\eta xv \quad 0 \quad 0 \quad 0]^T.$$

선형화된 (3)의 시스템으로부터 다음과 같은 가제어성 행렬을 구할 수 있다.

$$C = [B \quad AB \quad A^2B \quad A^3B \quad A^4B].$$

이 가제어성 행렬의 최소 특이 값을 가지고 가제어성을 분석한 결과를 4절에 보여주었다. HIV 치료의 가제어성 관점 분석은 [18]에 자세히 설명되어 있다.

#### IV. 모의실험 결과와 분석

본 논문은 감염자 A와 감염자 B의 경우를 모의실험하고 그 결과를 분석해 보았다. IV -1에서는 DP를 이용한 최적화된 STI와 다른 STI 기법을 비교하였다. IV -2에서는 약물을 최대한 투여한 경우와 투여하지 않은 경우를 모의실험하고 가제어성 관점에서 비교하였다. IV -3에서는 DP를 이용한 STI와 최적화된 연속 약물 투여법을 비교하였다. IV -4에서는 DP를 이용한 MPC 기반의 치료를 불확실성이 있는 조건에서 모의실험 하였다. 본 논문에서는 [6]의 STI 기법을 ‘boosting 기법’, [15]의 STI 기법을 ‘MPC 기법’ 이라 명명하였다. 본 논문의 그림에서  $x, v, w, c$  는 각각 비감염 CD4 보조 T 세포, 바이러스 밀도, CTLp, 가제어성을 나타낸다. 그림 5와 그림 6을 제외한 다른 모든 그림은  $v$  와  $z$  가 0.1배, 0.01배로 각각 조정되었다. 그리고 그림에서 약물이 투여된 구간은 명암을 주었다.

##### 1. 이전에 제안된 치료법과 최적화된 STI의 비교

(1) 식을 감염자 A와 B에게 [6]과 [15]에서 제안된 방법을 적용하여 모의실험 하였다. 그림 1과 그림 2에 보이는 것과 같이, 감염자를 LTNP로 이끄는 데 성공한 이전에 제안된 기법들을 사용하여 모의실험 하였다. 그리고 본 논문에서 제안된 DP를 이용한 STI기법도 모의실험 해 보았다. DP를 이용하여 모의실험 한 감염자 A의 결과는 그림 3에, 감염자 B의 결과는 그림 4에 나타나있다. 본 논문에서 제안된 기법 역시 감염자를 LTNP로 이끄는 데 성공하였다. 지금부터 본 논문에서 제안한 방법을 ‘최적화된 STI’라 명명하겠다.

그림 1은 boosting 기법의 모의실험 결과로, 바이러스 밀도가 LTNP의 바이러스 밀도인 0.1 미만일 때 투약이 중지되었다. 그리고 바이러스 밀도가 감염 상태를 나타내는 기준인 120을 넘으면 투약은 재개되었다. 그림 1에서 감염자 A는 치료 첫날부터 약물 투여를 시작하여 투약을 끊기 전 두 번의 투약 중단이 있었으며, 감염자 B는 치료 시작부터 26일 후에 약물 투여가 시작되었다. 그림 2에는 [15]에서 제안된 MPC

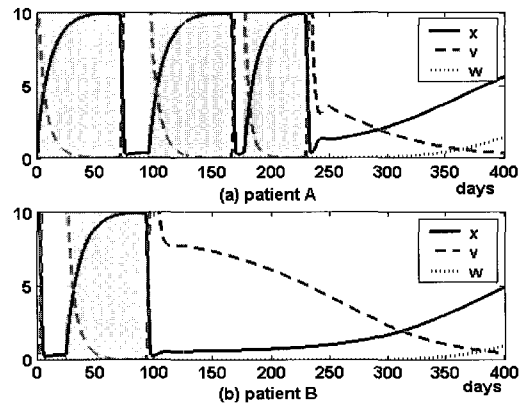


그림 1. [6]에서 제안한 boosting 기법의 모의실험 결과. Fig. 1. Results of boosting method suggested in [6].

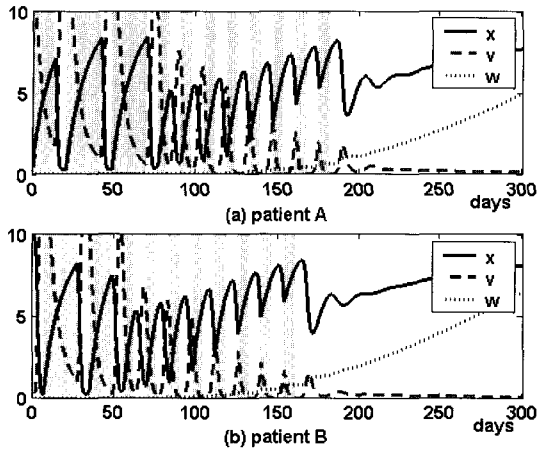


그림 2. [15]에서 제안한 MPC 기법의 모의실험 결과.  
Fig. 2. Results of MPC-based method suggested in [15].

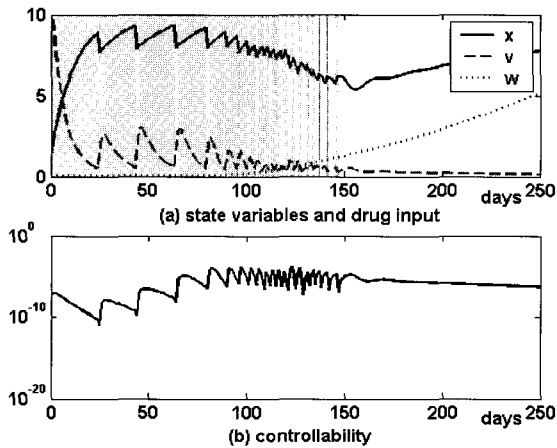


그림 3. 감염자 A에게 DP를 이용한 최적화된 STI를 적용한 모의실험 결과.  
Fig. 3. Optimized STI using dynamic programming on patient A.

기법의 모의실험 결과가 나타나있다. 여기서 finite horizon은 91 일이었다고, 표본 기간은 1 주일이었다. 그림 1에서 감염자 A는 약물 중단을 통해 CTL이 두 번 증가되었다(첫 번째는 27 일간, 두 번째는 13 일간 중단 되었다). 감염자 B는 boosting 기법을 적용하기 전에 장기간 약물 치료를 받았다. 감염자 B에 대한 약물 투여는 첫 25 일 동안 중단되었다. 그리고 66 일 동안 약물 투여가 재개되었다. 그림 2는 MPC 기법으로 감염자 A, B 모두에게 10 번의 투약 중단이 있었음을 보여준다(표본 기간은 [15]에서 7 일로 하였다). 모의실험을 통하여 [6]과 [15]에서 제안된 boosting 기법과 MPC 기법의 결과, 감염자가 LTNP 상태로 가는 것을 볼 수 있었다. 그러나 그림 1과 2에서 감염자의 CD4 보조 T 세포수는 AIDS의 판단 기준인  $200/mm^3$  이하로 내려가게 되어 HIV 감염자가 기회 감염에 걸릴 가능성이 높아진다. 또한, 최대 바이러스 밀도는 바이러스가 약물에 대한 면역성을 갖게 될 수 있는 50 copies/mL 이상이 된다[8].

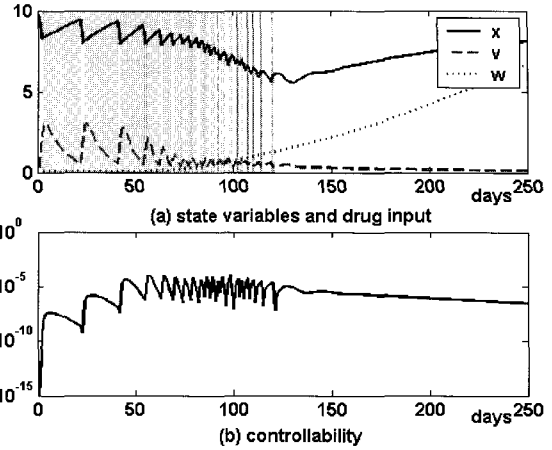


그림 4. 감염자 B에게 DP를 이용한 최적화된 STI를 적용한 모의실험 결과.  
Fig. 4. Optimized STI using dynamic programming on patient B.

본 논문에서 제안된 DP를 이용한 최적화된 STI 기법은 감염자 A에게 17 번, 감염자 B에게 20 번의 투약 중단을 1 일에서 3 일간 실시하였다. 여기서 표본 기간은 1 일이고, 투약 중단 기간은 점점 길어지며 그 빈도수가 증가하는 것을 관찰하였다. 그렇게 함으로써, 그림 3과 4에 보이듯이 최적화된 STI 기법은 CD4 보조 T 세포수를 기준선 이상으로 고정시킬 수 있었고, 바이러스 밀도도 30 copies/mL 이상을 넘지 않았다. 그림 1과 2에서 높은 밀도의 CTL이 없을 경우 투약 중단 기간 동안 비감염 CD4 보조 T 세포수가 급격히 감소하고 바이러스 밀도가 증가하는 것을 관찰하였다. 반면에 그림 3과 4에 보이듯이 본 논문에서 제시된 최적화된 STI는 짧은 투약 중단 기간을 통하여 비감염 CD4 보조 T 세포수와 바이러스 밀도의 기준을 지킬 수 있었다.

2. 가제어성 관점에서 본 성능 분석

그림 5는 감염자 A, B를 치료하지 않았을 때 가제어성 행렬의 최소 특이값을 보여준다. 지속적으로 일정한 약물을 투여하였을 때의 결과는 그림 6에 나타나있다. 그림 5와 6을 통해 치료를 계속할수록 가제어성 관점에서 좋지 않다는 것을 알 수 있다. 또한 장기간의 치료는 CTL 밀도를 감소시키기 때문에 면역 시스템에 손상을 준다고 보고 되었다[22]. [17,18]에서는 높은 가제어성이 치료 효과를 높인다고 제안하였다. 따라서 위 논문에서는 초기 감염 이후 가제어성이 높아진 후에 치료를 시작하도록 제안하였다. 그림 3을 통하여 본 논문에서 제안된 최적화된 STI는 감염자 A에게 처음부터 약물 치료를 한 것을 볼 수 있다. 반면에 그림 4를 통하여 감염자 B는 약물 치료가 치료 3일째부터 시작 된 것을 볼 수 있다. 각 결과에서 두 감염자 모두 각자의 가제어성이 상대적으로 높을 때 치료가 시작된 것을 볼 수 있다. 또한 투약 중단 기간에는 가제어성이 높아지는 것을 볼 수 있었고, 가제어성이 어느 정도 증가한 후에 치료가 재개된 것을 확인 하였다.

3. 연속 약물 투여법과 DP를 이용한 최적화된STI의 성능 비교

여기에서는 [16]에서 제안된 연속 약물 투여법에 최적 제어를 적용하여 모의실험을 하였다. 그 결과는 그림 7, 8에

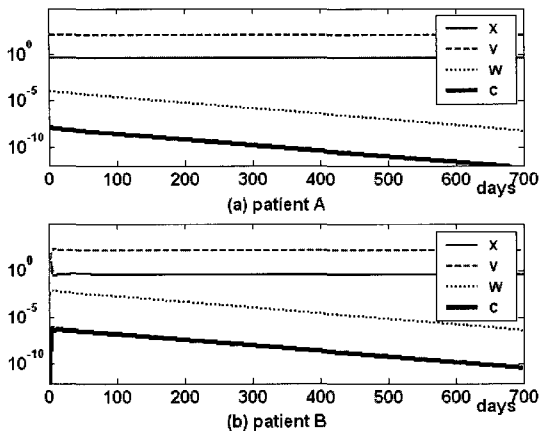


그림 5. HIV 치료를 하지 않았을 때의 모의실험 결과.  
Fig. 5. Results of no treatment.

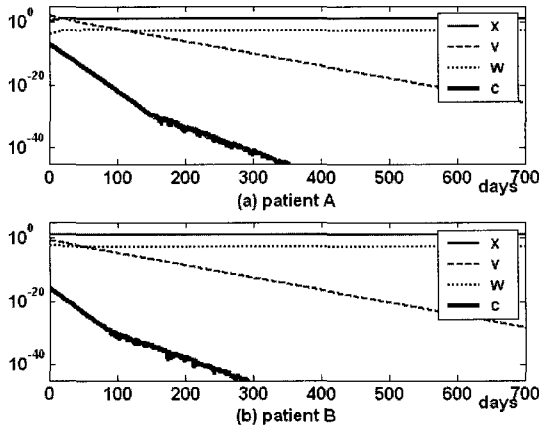


그림 6. 지속적으로 일정한 약물을 투여하였을 때의 모의실험 결과.  
Fig. 6. Results of full treatment.

나타나왔다. [16]에서는 입력을  $0 \leq u \leq 1$ 로 제한한 MPC 기반의 최적 제어를 이용하였다. [16]의 결과를 그림 3, 4와 비교해보았을 때 후자의 상태 변수의 변동이 많은 것을 볼 수 있다. 그러나 총 cost의 차이는 10% 미만이었다(표 2참조, 여기서 사용된  $Q_f = \text{diag}(1,1,1,1,1)$ 이다). 또한 그림 3, 4, 7, 8에 보이듯이 CD4 보조 T세포 수와 바이러스 밀도는 기준선을 만족시켰다. 그리고 모의실험 결과에서 각각의 평균 약물투여량이 감소하는 유사한 형태를 관찰하였다.

그림 3과 7에서 감염자 A는 가제어성이 비교적 높은 첫날 치료를 시작하였다. 그림 4와 8에서 감염자 B는 4일째 되는 날 치료를 시작하였고, 3일째까지는 가제어성이 비교적 낮았음을 확인할 수 있다. 그리고 그림 7에서 8일부터 40일까지는 치료가 이루어지지만 가제어성이 높아지는 것을 볼 수 있다.

4. MPC기법의 파라미터 불확실성에 대한 강인성 분석

MPC 기법은 측정 오차와 같은 불확실성에 강인하다고 알려져 있다[23]. [15,16]에서 HIV 치료에 MPC 기법을 이용하였

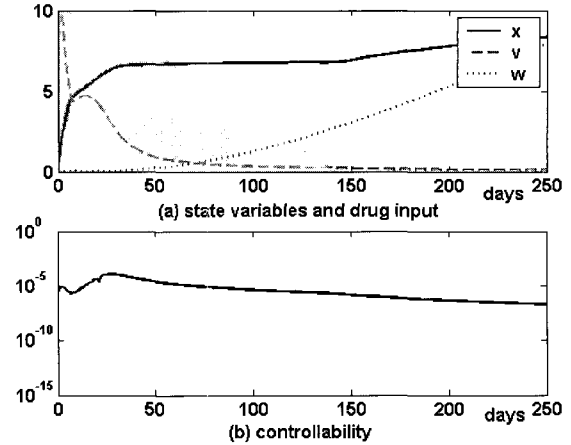


그림 7. 감염자 A에게 [16]에서 제안된 최적화된 연속 약물투여법을 적용한 모의실험 결과.  
Fig. 7. Continuous optimized regimen on patient A suggested in [16].

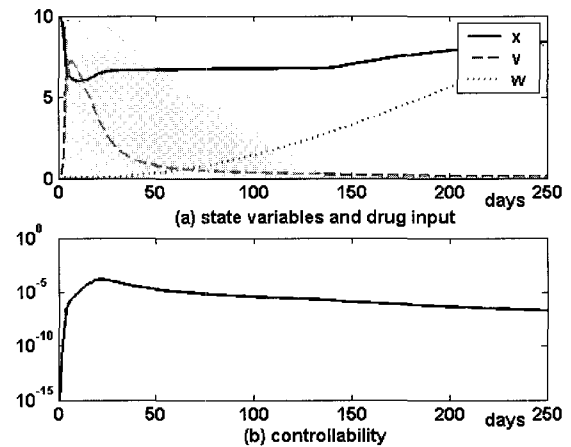


그림 8. 감염자 B에게 [16]에서 제안된 최적화된 연속 약물투여법을 적용한 모의실험 결과.  
Fig. 8. Continuous optimized regimen on patient B suggested in [16].

표 2. 두 방법의 전체 비용.

Table 2. Total cost of different methods.

Patient	Optimized Input	Final Cost (E+007)
Patient A	Discrete	3.3082
	Continuous	2.9775
Patient B	Discrete	3.1397
	Continuous	2.9492

다. 최적화된 STI기법의 강인성을 보기 위하여 MPC를 이용한 최적화된 STI를 DP를 이용하여 풀어보았다. 모의실험을 위해 각 변수에  $\pm 30\%$ 의 변화를 주었다. ( $\lambda = 0.7$ ,  $d = 0.13$ ,  $\beta = 0.016$ ,  $a = 0.16$ ,  $p = 0.8$ ,  $c = 0.026$ ,  $q = 0.6$ ,  $b = 0.0012$ ,  $h = 0.08$ ,  $k = 30$ ,  $u = 0.8$ ,

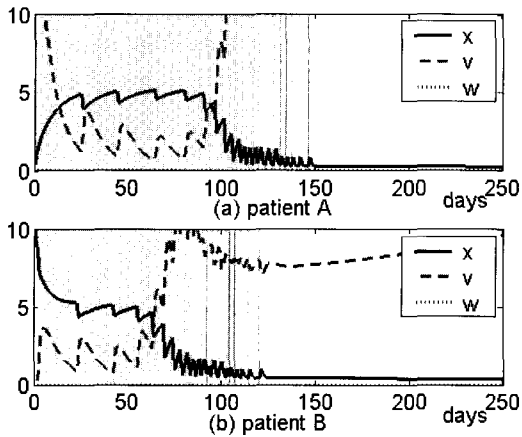


그림 9. 파라미터 불확실성이 존재할 때 DP를 이용한 최적화된 STI를 적용한 모의실험 결과.

Fig. 9. Optimized STI using dynamic programming in the presence of parameter uncertainties.

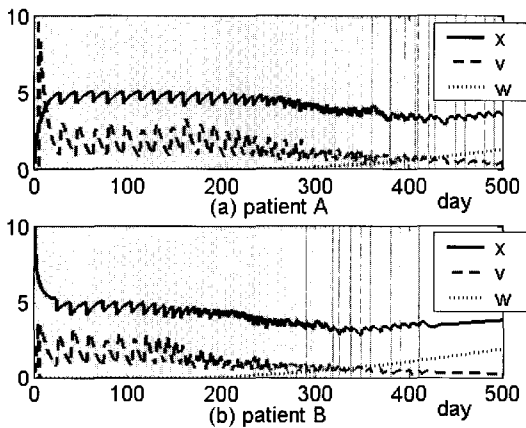


그림 10. 파라미터 불확실성이 존재할 때 DP를 이용한 MPC 기법을 적용한 모의실험 결과.

Fig. 10. MPC-based method using dynamic programming in the presence of parameter uncertainties.

$\eta = 0.98$ ) finite horizon은 700일이다. 변수의 불확실성으로 인하여 DP만을 이용했으며, 그 결과는 그림 9에 나타나있다. 두 감염자 모두 CTLp를 증가시키는 데 실패하였고, 장기 면역 반응을 얻지 못하였다. 그러나 그림 10에서 MPC를 적용한 STI를 이용하였을 때, 치료는 성공적이었다. 그리고 변수 불확실성이 없을 때보다 약물 투여 기간이 증가한 것을 볼 수 있다. 그러나 각 상태 변수들이 기준선을 만족하며 LTNP에 이르는 것을 볼 수 있다. 모의 실험을 통하여 변수 불확실성이 있더라도 감염자를 LTNP로 만들 수 있다는 것을 확인하였다. 최근에 approximate DP strategy가 계산량을 줄이며 MPC의 대안으로 이용될 수 있다고 보고 되었다[24]. 따라서 이 방법은 HIV의 돌연변이의 생성 가능성을 포함한 모델과 같이 더욱 복잡한 모델에 유용할 것이다.

V. 토의

본 논문에서 제안된 최적화된 STI는 [6]과 [15]에서 제안된 방법과 같이 HIV 치료에 최적제어를 성공적으로 적용하였고, 감염자가 장기 면역 시스템을 이루는 데 성공하였다. 또한, 기회 감염과 바이러스 돌연변이의 가능성을 줄였다.

[17]과 [18]에서 가제어성이 높을수록 더욱 효과적인 치료가 가능하다고 제안하였다. 따라서 가제어성이 높을 때 약물 치료가 시작되어야 한다. 본 논문에서 제안한 DP를 이용한 최적화된 STI를 모의실험 한 결과에서 가제어성이 높을 때 치료가 시작된 것을 볼 수 있었으며, 투약 중단을 통해 가제어성이 높아졌을 때 치료를 재개한 것 또한 볼 수 있었다. 이것은 약물 치료가 최적 제어되었다는 것을 잘 설명해준다. 그리고 약물 투여의 평균 감소량은 [16]에서 제안된 연속 약물 투여법의 결과와 유사하였다. 그러나 본 논문에서 제안한 이산 약물 투여법은  $u$  값이 0과 1로 양자화되어 있기 때문에 [16]에 비해 환자가 약물을 복용하는데 보다 실제적이다. 또한 이 방식의 약물 투여는 바이러스의 약물 면역성을 줄일 수 있다[6,15]. 그러므로 최적화된 STI 기법은 임상적으로 이용될 수 있다.

DP를 이용한 치료의 성공은 비용함수의 정의 방법과 상태의 수를 잘 양자화하는 데 달려있다. 따라서 비용함수와 양자화를 정의하는 데에는 전문가로부터의 더 많은 의견 수렴이 필요하다. 그리고 본 논문에서 이용한 모델은 약물 투여 중에 변하는 혈장의 밀도와 같은 동적 변수를 상수로 취급하였다. 또한 본 논문에서는 약물이 투여된 후 실제적으로 면역 시스템이 약물의 영향을 받는 때까지의 지연 시간을 포함시키지 않았다[25]. 따라서 단기간 투약 중단에 대한 HIV 면역 시스템의 추가적인 반응을 더욱 조사할 필요가 있다.

VI. 결론

본 논문은 HIV감염자를 약물 투여를 줄이면서 LTNP로 만들기 위하여 DP를 이용하였다. 그리고 DP를 이용한 치료 방법과 다른 STI 방법을 비교하였다. 본 논문은 HIV 치료를 위한 최적 제어를 더욱 잘 이해하기 위하여 면역 체계를 가제어성 관점에서 분석하였다. 모의 실험 결과에서 가제어성이 높을 때 치료가 시작된 것을 관찰하였으며, 각 투약 중단 기간에서 가제어성은 증가되었다. 연속 약물 투여법을 최적 제어한 결과와 이산 약물 투여법을 최적 제어한 결과의 차이점과 유사점을 연구하였다.

본 논문에서 제안된 방법은 감염자를 LTNP로 만들 뿐 아니라 높은 CD4 보조 T세포 수치와 낮은 바이러스 밀도를 만족시키며 약물의 투여량을 줄일 수 있었다. 또한 제안된 방법은 연속 약물 투여법에 비하여 약물의 면역성을 줄일 수 있다는 점에서 더욱 실제적이다.

참고문헌

[1] A. S. Perelson and P.W. Nelson, "Mathematical analysis of HIV-1 dynamics in vivo," *SIAM*, vol. 41, no. 1, pp. 3-44, 1999.  
 [2] 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,

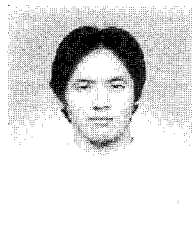
- 2000.
- [3] C. A. Janeway, "Immunobiology," Garland Churchill Livingstone, 2001.
- [4] M. A. Nowak and R. M. May, "Virus dynamics: mathematical principles of immunology and virology," Oxford University Press, 2000.
- [5] J. S. James, "Human retroviruses and related infections," *Major U.S. Scientific AIDS Conference*, Feb. 1995. [Online]. Available: <http://www.aids.org/atn/a-216-01.html>
- [6] 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.
- [7] D. Wodarz and M. A. Nowak, "Treatment interruptions," *factsheets*, AIDS.org, April 2003. [Online] Available: <http://www.aids.org/factSheets/406-Treatment-Interruptions.html>
- [8] J. S. James, "Treatment interruption; advanced HIV," *Dr. Cal Cohen Interview on Retroviruses Conference (part 2 of 2)*, April 2003. [Online] Available: <http://www.aids.org/atn/a-390-01.html>
- [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] R. F. Stengel, R. Ghigliazza and N. Kulkarni, "Optimal enhancement of immune response," *Bioinformatics*, vol. 18, pp. 1227-1235, March 2002.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] J. J. Kutch and P. Gurfil, "Optimal control of HIV infection with acontinuously-mutating viral population," *Proceedings of the American Control Conference*, vol 5, pp. 4033-4038, Anchorage, May 2002.
- [14] 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.
- [15] R. Zurakowski and A. R. Teel, "Enhancing immune response to HIV infection using MPC-based treatment scheduling," *American Control Conference*, Denver, pp. 1182-1187, June 2003.
- [16] 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, September 2003.
- [17] A. M. Jeffrey, X. Xia, and I. K. Craig, "Controllability analysis of the chemotherapy of HIV/AIDS," *IFAC, 15th Triennial World Congress*, Barcelona, Spain, 2002.
- [18] A. M. Jeffrey, X. Xia, and I. K. Craig, "When to initiate HIV therapy: a control theoretic approach," *IEEE Trans. On Biomedical Engineering*, vol. 50, no 11, pp. 1213-1220, Nov. 2003.
- [19] S. Kubiak, H. Lehr, R. Levy, T. Moeller, A. Parker, E. Swin, "Modeling control of HIV infection through structured treatment interruptions with recommendations for experimental protocol," *CRSC Technical Report (CRSC-TR01-27)*, 2001. (Also at <http://www.math.montana.edu/parker/>)
- [20] A. Schwartz, "Theory and implementation of numerical methods based on Runge-Kutta integration for solving optimal control problems," Ph.D Dissertation, Univ. of California, Berkeley, 1996.
- [21] D. E. Kirk, "Optimal Control Theory: An Introduction," Prentice Hall, 1970.
- [22] 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.
- [23] D. Q. Mayne, J. B. Rawlings, C. V. Rao and P. O. M. Sokaert, "Constrained model predictive control: Stability and optimality," *Automatica*, vol. 36, pp. 789-814, 2000.
- [24] J. M. Lee and J. H. Lee, "Approximate dynamic programming strategies and their applicability for process control: A review and and future directions," *submitted to International Journal of Control, Automation and Systems*, May 2004.
- [25] R. Zurakowski, A. R. Teel, and D. Wodarz, "Utilizing alternate target cells in treating HIV infection through scheduled treatment interruptions," *American Control Conference*, Boston, pp. 946-951, June 2004.



고지현

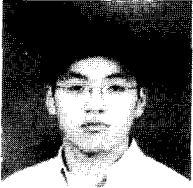
1981년 10월 12일생. 2004년 한양대 전자전기공학부 졸업. 2004년 9월~현재 Drexel university biomedical engineering 대학원 박사과정. 관심분야는 Nonlinear control, biological control, neuroengineering, machine-brain interface, and biomedical e

ngineering.



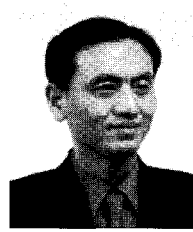
김원희

1979년 3월 20일생. 2003년 한양대 전자전기공학부 졸업. 2003년~현재 한양대 동 대학원 석사과정. 관심분야는 Optimal control, optical disk drive.



### 정 한 별

1981년 11월 27일생. 2000년~현재 한양대 전자전기컴퓨터공학부 학사과정. 관심분야는 Control of biological system, embedded system control.



### 정 정 주

1958년 9월 5일생. 1981년 서울대 전기공학과 졸업. 1983년 서울대 전기공학 졸업(석사). 1993년 University of Southern California 졸업(공학). 1983년~1985년 LG 전자 중앙연구소 주임 연구원. 1985년~1987년 한국 IBM 국제 구매 사무서 구매 및 품질보증 엔지니어. 1993년~1994년 미국 콜로라도주립대 전기 및 컴퓨터 공학과 Research Associate. 1994년~1997년 삼성 종합기술원 정밀기계 연구실 수석 연구원. 1997년~현재 한양대학교 전자전기컴퓨터공학부 교수. 관심분야는 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.