

HIV 감염자를 치료하기 위한 CD4 T 세포가 고려된 STI 기법의 성능 분석

박기연*, 정한별**, 정정주*

한양대학교 전자전기컴퓨터공학부*, 한양대학교 전기공학과**

Analysis of Treatment for HIV infected Patients Considering CD4 T Cell Count in STI

Ki Yeon Park, Han Byul Chung and Chung Choo Chung

Division of Electrical and Computer Engineering, Hanyang University

Abstract - 최근에 임상적으로 건강한 CD4 T 세포의 수치를 기준으로 약물의 투여 여부를 결정하는 STI 치료 기법이 제안되었다. 본 논문에서는 수학적 생물학 관점에서 이 치료 방법의 유효성을 알아보고, 환자의 면역 시스템을 분석한다. CD4 T 세포의 수치가 고려된 STI 기법은 기존에 제시된 STI 방법과 비교하여 치료기간과 약물 투여량을 각각 감소시켰고, 환자를 LTNP의 상태로 치료하였다. 또한, CD4 T 세포의 수치를 기준으로 약물 투여 여부를 결정하는 방법이 CTLp의 수치를 증가시키는 것보다 관련이 있음을 확인하였다.

Keyword: HIV, STI, CD4 T cell, Long-Term Non-Progressor, CTLp

1. 서 론

1981년 처음 발견된 HIV(Human Immunodeficiency Virus)는 인체 내의 면역 반응을 도와주는 CD4 T 세포를 급격히 감소시켜 심각한 면역 반응의 억제와 함께 기회감염의 위험에 노출되는 AIDS를 일으킨다. AIDS는 HIV에 감염된 후 면역 시스템이 파괴되어 체내 CD4 T 세포의 농도가 200 cells/ml 이하가 되는 상태를 말한다 [1]. 1990년대 중반, HIV 감염자를 효과적으로 치료하기 위해 2, 3가지의 약물을 동시에 사용하는 초강력 항 레트로바이러스 요법(Highly active antiretroviral therapy :HAART)이 개발되었다[2].

HAART가 HIV를 감소시킴으로써 환자의 면역 상태를 개선시킬 수 있지만 HIV를 완전히 치료하는 것은 아직까지는 불가능하다. 또한, 약물 치료를 중단하게 되면 치료 이전의 상태로 쉽게 되돌아가기 때문에 한번 HIV에 감염되면 꾸준히 약물 치료를 받아야만 한다. 그러나 HAART는 약제 내성과 심각한 부작용을 수반하기 때문에 효과적이고 지속적인 치료가 어려우며, 환자의 삶의 질도 확연히 떨어뜨리는 것으로 밝혀졌다[3]. 이러한 문제를 줄이기 위하여 일시적으로 약물 치료를 중단하는 구조적 치료 중단(Structured Treatment Interruption :STI) 기법이 제안되었다[4],[5].

최근 STI 기법을 이용하여 환자의 면역 반응을 활성화 시킴으로써 환자를 Long-Term Non-Progressor(LTNP)의 상태로 만들 수 있음이 보고 되었다[6]. LTNP는 약물 투여 없이 낮은 HIV 밀도와 높은 CD4 T 세포의 밀도를 7년 이상 유지하는 상태로, CTLp(Cytotoxic T Lymphocyte precursor) 밀도가 충분히 유지될 때 장기간의 자가 면역 체계 확립이 가능하게 되어 환자는 LTNP 상태로 치료될 수 있다[6]. 이러한 연구를 계기로 다양한 형태의 STI 치료 기법이 연구되고 있다[7]-[10].

여러 수학적 생물학자(Mathematical biologist)들과 제어공학자들은 복잡한 면역 시스템을 간단하게 수학적으로 모델화하고 이를 이용하여 환자의 상태를 공학적으로 개선시키는 방법에 대한 연구를 진행하고 있다 [11],[12],[16]. 이 중 약물 부작용을 최소화하면서 HIV

감염자를 치료하기 위한 최적제어기법이 활발히 연구되고 있다[9],[10],[13],[14]. 그러나 이러한 방법들은 모델 변수의 변화에 민감한 영향을 받기 때문에 임상적으로 적용하는 데에는 아직까지 어려움이 있다.

최근에 환자의 약물 부작용을 줄이기 위하여 건강한 CD4 T 세포의 수치를 기준으로 약물의 투여 여부를 결정하는 STI 치료 기법의 임상 실험이 제안되었다 [3],[15]. 본 논문에서는 이 연구 내용을 바탕으로 제시된 치료 방법을 수학적 모델에 적용하여 수학적 생물학 관점에서 이 치료 방법의 유효성을 알아보고, 환자의 면역 시스템을 동력학적인 관점에서 분석한다. 기존에 제시된 STI 기법과 본 논문에서 적용한 치료 기법 간에 약물 치료 기간과 투여량을 비교하였고, 본 논문에 적용한 치료 기법이 보다 효과적임을 확인하였다. 또한, 환자의 면역 시스템 변화 양상과 그에 따른 CTLp의 수치를 분석함으로써 환자가 LTNP의 상태로 전환될 수 있는 치료 방법임을 확인하였다.

2. 본 론

2.1 HIV 모델과 치료 기법

HIV 감염 환자를 LTNP의 상태로 치료하는데 있어서 가장 중요한 요소는 CTLp이다[6]. 따라서 본 논문에서는 CTLp의 역할이 고려된 5차 모델을 사용하였다 [10],[16].

$$\begin{aligned} \dot{x}(t) &= \lambda - dx(t) - 3(1 - \epsilon u(t))x(t)r(t), \\ \dot{y}(t) &= 3(1 - \epsilon u(t))x(t)r(t) - ay(t) - py(t)z(t), \\ \dot{r}(t) &= ky(t) - \mu r(t), \\ \dot{w}(t) &= cx(t)y(t)w(t) - cqy(t)w(t) - bw(t), \\ \dot{z}(t) &= cqy(t)w(t) - h_1 z(t). \end{aligned} \tag{1}$$

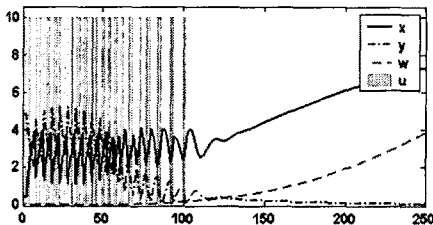
여기서, $x(t)$ 는 비감염 CD4 T 세포, $y(t)$ 는 감염된 CD4 T 세포, $r(t)$ 는 HIV, $w(t)$ 는 CTLp, $z(t)$ 는 CTLe(Cytotoxic T Lymphocyte effectors)의 밀도를 각각 나타낸다. $u(t)$ 는 약물 투여를 나타낸다.

본 논문에서는 4개의 평형점 중 안정한 평형점인 LTNP의 상태로 환자를 치료하는 것을 목표로 한다. LTNP 상태의 평형점은 $[x, y, r, w, z]^T = [9.8; 0.004; 0.1; 8751; 4.7]^T$ 이다. 이를 위해 최근 임상적으로 실험되고 있는 비감염 CD4 T 세포의 밀도를 기준으로 환자의 약물 투여 여부를 결정하는 방법을 식 (1)에 적용하였다. 즉, 비감염 CD4 T 세포의 밀도가 250 cells/ml(준-AIDS 상태) 보다 낮아지면 약물을 투여하고, 상태가 개선되어 350 cells/ml 보다 높은 수치로 회복되면 약물 투여를 중단하도록 하였다[3]. 비감염 CD4 T 세포의 밀도가 250

cells/ml 보다 높고 350 cells/ml 보다 낮은 경우에는 그 전날의 약물 투여 방식을 유지하도록 하였다. 약물 투여는 0과 1로 양자화 하여 1일을 주기로 적용하였고, 이는 약물을 투여하지 않거나 혹은 일정량 투여하는 것을 나타낸다.

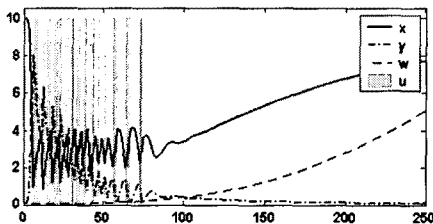
2.2.1 모의실험

본 논문에서는 제시된 치료 기법의 효과를 알아보기 위하여 서로 다른 초기 상태를 가지는 두 명의 HIV 감염 환자의 경우를 가지고 모의실험 하였다. HIV 감염자 A는 HIV에 감염된 후 장기간 약물 치료를 받지 않은 환자로 HIV에 의해 면역 시스템이 억제 되어 있는 상태이며, 초기 조건은 $X_{A0} = [0.4; 4.8; 119.9; 0.0001; 0.0001]^T$ 이다. HIV 감염자 B는 HIV에 감염된 후 꾸준히 약물 치료를 받은 환자로 HIV가 충분히 억제되어 있고 비교적 높은 비감염 CD4 T 세포의 밀도를 가진다. 초기 조건은 $X_{B0} = [9.94; 0.0069; 0.189; 0.0026; 0.00000843]^T$ 이다. 그림 1, 2는 각 환자에게 제시된 치료 기법을 적용한 후의 면역 시스템 변화 양상과 약물 투여 여부를 나타낸 그림이다. w의 값은 1/100의 비율로 조정하여 나타냈다.



<그림 1. 환자 A의 면역 시스템 변화 양상>

환자 A를 모의 실험한 결과 약물 투여는 101일째에 종료되었으며 총 약물 투여일은 66일이었다. 약물이 투여됨에 따라 비감염 CD4 T 세포의 밀도는 꾸준히 증가하고 감염된 CD4 T 세포와 HIV의 밀도는 감소하여 환자의 상태가 회복되는 양상을 보였다. CTLp의 수치도 꾸준히 증가하여 전체적으로 원하는 목표에 근접하였음을 확인할 수 있었다. 즉, 환자가 LTNP의 상태로 치료되었음을 확인하였으며, 치료를 시작한 후 5000일의 환자 상태는 $X_{A5000} = [9.8027; 0.0040; 0.1006; 8652.3; 4.7014]^T$ 이었다.



<그림 2. 환자 B의 면역 시스템 변화 양상>

환자 B를 모의 실험한 결과 환자 A보다 빠른 74일째에 약물 투여가 종료됨을 확인하였고 총 약물 투여일은 43일이었다. 환자 B가 환자 A에 비해 더 일찍 약물 치료가 끝나는 현상은 초기 CD4 T 세포의 수치가 높을수록 약물 투여 중단 기간이 길어진다는 결과에서 그 이유를 설명할 수 있다[5],[15]. 환자 B의 경우 또한 전체적으로 비감염 CD4 T 세포의 밀도가 증가하고 감염된 CD4 T 세포와 HIV의 밀도가 감소함으로써 상태가 개선됨을 확인할 수 있었다. 치료를 시작한 후 5000일의 환자 상태는 $X_{B5000} = [9.8028; 0.0040; 0.1006; 8654.6; 4.7014]^T$ 이었다. 두 환자 모두 CTLp의 수치가 충분히 증가하여 결과적으로 약물 투여 없이 자가 면역 체계를 확립하였다.

2.2.2 기존의 다른 치료 기법들과의 치료 효과 비교

본 논문의 치료 방법의 효과를 알아보기 위하여 기존에 제안된 STI 기법들과 HIV 치료에 사용된 약물의 양과 치료기간을 비교하였고, 이는 표 1에 제시되어 있다. [9]와 [10]을 비교 대상으로 삼았다. 두 논문 모두 약물 투여는 하루를 주기로 0 혹은 1로 양자화 하여 설정함으로써 임상적으로 실현 가능성을 높였다. 먼저 [9]에서는 Dynamic programming을 이용한 최적화된 약물 투여 방식인 Optimized STI 기법을 통하여 환자를 LTNP 상태로 치료하는데 성공하였다. [9]에서 RTI(Reverse Transcriptase Inhibitor)만 고려한 것에 비해 [10]에서는 RTI와 PI(Protease Inhibitor) 두 가지 약물을 모두 고려한 Optimal switching in STI를 통해 최적의 치료를 할 수 있도록 하였다.

	환자 구분	치료 기간	약물 투여량
비감염 CD4 세포수를 통한 약물 투여 결정	환자 A	101	66
	환자 B	74	43
Optimized STI using DP	환자 A	147	122
	환자 B	121	93
Optimal Switching in STI	환자 A	107	92/5(RTI/PI)
	환자 B	79	64/4(RTI/PI)

<표 1. 치료 방법에 따른 치료 효과 비교>

환자의 치료 기간과 약물 투여량을 비교하였을 때 CD4 T 세포의 수치를 기준으로 하여 약물 투여 여부를 결정하는 방법이 더 우수하였다. Optimized STI의 경우 치료 기간이 135일 내의었던 것에 비해, 본 치료 방법은 80~100일 내에 약물 투여가 종료되었다. 또한, 약물 투여량의 경우 치료 기간이 비슷한 Optimal switching STI에 비해 25~30일 가량 감소하였다.

2.3 CTLp 수치에 따른 모델 분석

인체가 HIV에 감염되면 면역 시스템은 즉각적으로 반응하여 보조 세포 의존 CTL을 생성하여 바이러스의 침입에 대응한다. 하지만 바이러스가 바로 제거되지 않아 감염 상태가 계속되면 보조세포 의존 CTL이 생성되어 장기적이고 적극적인 대응을 하게 된다. 여기서 보조세포 의존 CTL은 면역 체계의 회복으로 바이러스의 수가 줄어들어도 장기간 존재하면서 바이러스를 박멸시키는 역할을 한다. CTLp는 보조 세포 의존 CTL의 선구 세포(precursor)로 바이러스의 자극을 받으면 CTLe로 분화하여 바이러스를 제거한다. 따라서 CTLp는 HIV 감염 환자 장기 바이러스에 대응하고 자가 면역 체계를 확립하는데 중요한 역할을 한다. CTLp의 수가 지속적으로 증가하기 위해서는 비감염 CD4 T 세포의 수가 중요하다. 충분한 비감염 CD4 T 세포가 있어야만 이 세포들이 CD8 T 세포가 HIV에 의해 자극을 받아 CTLp로 분화하는데 도움을 줄 수 있기 때문이다[1]. 따라서 비감염 CD4 T 세포의 수가 일정량 이상 유지되는 것이 CTLp의 증가에 중요한 요소가 된다.

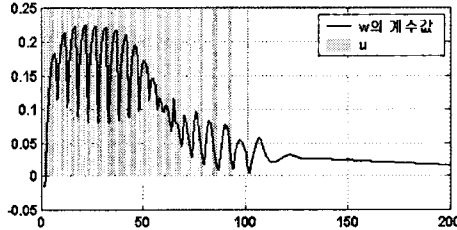
면역 시스템 모델에서 CTLp의 수치를 결정하는 식은 다음과 같다.

$$\begin{aligned} \dot{w}(t) &= cw(t)y(t)w(t) - cqy(t)u(t) - bw(t) \\ &= [c(x(t) - q)y(t) - b]w(t) \end{aligned} \quad (2)$$

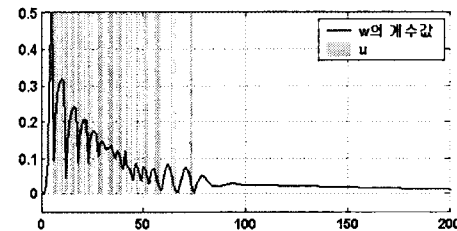
CTLp의 수치가 지속적으로 증가하기 위해서는

$cyw - cqy - bw$ 가 항상 0보다 큰 값을 가져야 한다. 여기서 $c = 0.027$, $q = 0.5$, $b = 0.001$ 이다. [6]에서는 $cy(x - q) - b > 0$ 을 만족하면 지속적인 CTL 응답이 이루어짐으로써 환자가 LTNP 상태로 유도될 수 있음을 설명하고 있다. 본 모의 실험에서 적용한 치료 기법이 CTLp의 지속적인 증가를 이루어내는지를 알아보기 위해 $cy(x - q) - b > 0$ 을 항상 만족하는지 알아보았다.

그림 3, 4는 환자 A, B의 w 의 계수인 $cy(x - q) - b$ 와 약물 투여 여부를 나타내고 있다.



<그림 3. 환자 A의 w 계수 값과 약물 투여 여부>



<그림 4. 환자 B의 w 계수 값과 약물 투여 여부>

전체적으로 $cy(x - q) - b > 0$ 을 항상 만족하여 w 의 수치가 꾸준히 증가함을 알 수 있다. $cy(x - q) - b$ 값은 약 1.1×10^{-5} 으로 수렴하였다. 그림을 보면 치료 초기에 w 의 증가량이 높다. 적용된 치료 기법을 통해 환자의 면역 시스템을 치료 초기에 비감염 CD4 T 세포를 일정량 이상 확보함으로써 CTLp를 충분히 증가시켜 장기적인 면역 체계를 확립할 수 있게 된다. 이는 본 논문에서 적용한 치료 기법이 비감염 CD4 T 세포의 수를 고려하여 약물 투여 여부를 결정하지만, CTLp의 수치 또한 증가시키는 방향으로 환자를 치료함을 보여준다.

3. 결 론

HIV 감염 환자가 보편적으로 받는 HAART 용법은 약물 부작용, 약제 내성 바이러스의 출현, 높은 치료비용 등의 문제를 안고 있다. 본 논문에서는 이러한 문제를 개선하기 위해 임상적으로 제시된 비감염 CD4 T 세포의 수치를 고려한 약물 투여 방법을 면역 시스템의 수학적 모델에 적용하여 그 효과와 유효성을 알아보았다. 모의 실험 결과 환자의 상태가 회복되어 LTNP의 상태로 유도됨을 확인하였으며, 기존에 제시된 최적 제어 기법을 이용한 치료에 비해 치료 효과가 향상되었다. 환자를 LTNP로 전환하는데 중요한 역할을 하는 CTLp의 수치를 살펴보면, 적용된 치료 기법을 통하여 치료 초기에 충분한 비감염 CD4 T 세포가 확보되어 CTLp의 수치가 꾸준히 증가할 수 있었다. 여기서, 적용된 치료방법은 비감염 CD4 T 세포의 수치를 고려하여 약물을 투여하지만 결과적으로 CTLp의 수치 증가에도 영향을 주었음을 알 수 있다. 이를 통하여 비감염 CD4 T 세포의 수치를 고려한 약물 투여 방법이 우수함을 확인하였고, 이는 임상적으로도 유효하다고 판단된다.

감사의 글

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

[참 고 문 헌]

- [1] C. A. Janeway, P. Travers, M. Walport, and M. Shlomchik, "Immunobiology," Garland Churchill Livingstone, 2001.
- [2] "Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents," aidsinfo.nih.gov, April 7, 2005.
- [3] Ross Slotten, M.D., "Starting Treatment, Staying on The rapy," 2005. [Online] Available: http://www.thebody.com/pan/janfeb_05/starting_staying.html
- [4] Gabriel M. Ortiz, Melissa Wellons, Jason Brancato, Ha T.T. Vo, Rebekah L. Zinn, Daniel E. Clarkson, Katherine Van Loon, Sebastian Bonhoeffer, G. Diego Miralles, David Montefiori, John A. Bartlett, and Douglas F. Nixon, "Structured antiretroviral treatment interruptions in chronic y HIV-1-infected subjects," PNAS, vol. 98, no. 23, pp. 13288-13293, November 6, 2001.
- [5] Patrick M. Tarwater, Michelle Parish, and Joel E. Gallant, "Prolonged Treatment Interruption after Immunologic Response to Highly Active Antiretroviral Therapy," HIV/AIDS, Clin Infect Dis, 2003. 37(11):1541-1548
- [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, 1999.
- [7] Denise Kirschner and G. F. Webb, "A Model for Treatment Strategy in the Chemotherapy of AIDS," Bulletin of Mathematical Biology, Vol. 58, No. 2, pp. 367-390, 1996.
- [8] S. Bonhoeffer, M. Remiszewski, G. M. Ortiz, and D. F. Nixon, "Risks and benefits of structured antiretroviral drug therapy interruptions in HIV-1 infection," AIDS, vol. 14, pp. 2313-2322, 2000.
- [9] J. H. Ko, W. H. Kim, and C. C. Chung, "Optimized structured treatment interruption for HIV therapy and its performance analysis on controllability," In Proc. of IEEE Conference on Decision and Control, pp. 1055-1060, 2004.
- [10] W. H. Kim, H. B. Chung, and C. C. Chung, "Optimal Switching in Structured Treatment Interruption for HIV Therapy," Accepted by FOSBE, 2005.
- [11] Denise E. Kirschner and G. F. Webb, "A Mathematical Model of Combined Drug Therapy of HIV Infection," Journal of Theoretical Medicine, Vol. 1, pp. 25-34, 1997.
- [12] A. S. Perelson and P. W. Nelson, "Mathematical analysis of HIV-1 dynamics in vivo," SIAM, vol. 41, no. 1, pp. 3-44, 1999.
- [13] D. Kirschner, S. Lenhart, and S. Serbin, "Optimal control of the chemotherapy of HIV," J. Math. Biol., vol. 35, pp. 775-792, 1997.
- [14] R. Zurakowski and A. R. Teel, "Enhancing immune response to HIV infection using MPC-based treatment scheduling," In proceedings of American Control Conference, Denver, pp. 1182-1187, June 4-6, 2003.
- [15] Andrea Boschi, Carmine Tinelli, Patrizia Ortolani, Gianluigi Moscatelli, Giorgio Morigi, and Massimo Arloti, "CD4+ cell-count-guided treatment interruptions in chronic HIV-infected patients with good response to highly active antiretroviral therapy," AIDS, vol. 18, no. 18, 2004.
- [16] S. Kubiak, H. Lehr, R. Levy, T. Moeller, A. Parker, and E. Swim, "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/~parke.r.>)