

국내 HIV 감염자에 있어서 항레트로바이러스 치료제의 부작용

연세대학교 의과대학 감염내과*, AIDS연구소†

이꽃실*† · 장경희*† · 최준용* · 박윤선* · 한상훈* · 진범식* · 최석훈* · 송영구*† · 김준명*†

Adverse Effects of Antiretroviral Drugs on HIV-infected Koreans

Kkot Sil Lee, M.D.*†, Kyung Hee Chang, M.D.*†, Jun Yong Choi, M.D.*

Yoon Seon Park, M.D.*, Sang Hoon Han, M.D.*, Bum Sik Chin, M.D.*,

Suk Hoon Choi, M.D.*, Young Goo Song, M.D.*† and June Myung Kim, M.D.*†

From the Division of Infectious Disease* and AIDS Research Institute†,
Yonsei University, College of Medicine, Seoul, Korea.

Purpose : Antiretroviral toxicity is an increasingly important issue in the management of HIV-infected individuals. However, adverse effects and long term safety in Koreans are hardly known. We evaluated the incidence of adverse effects of various antiretroviral drugs in Koreans, and difference among races was also studied.

Methods : One hundred and twenty six Koreans with HIV infection and AIDS treated with antiretroviral drugs at Yonsei University College of Medicine from 1992 to 2002 were investigated. We analyzed the prevalence of adverse effects of various drugs.

Results : The mean age of subjects at initial treatment was 34.4±8.3 years. One hundred and twelve subjects were male, and 14 subjects were female. Adverse effects were found in 40 subjects (33.3%) out of 120 subjects who received zidovudine. The prevalence of adverse effects of didanosine and indinavir were 48.3% (14 out of 29 subjects) and 57.9% (66 of 114 subjects), respectively. Frequent toxicities of the subjects who received zidovudine were bone marrow suppression (13.3%), followed by gastrointestinal intolerance (11.7%), headache (4.2%), and hepatic dysfunction (2.5%). Frequent toxicities of the subjects who received didanosine were gastrointestinal intolerance (24.1%), followed by diarrhea (13.8%), rash (3.4%), peripheral neuropathy (3.4%), and pancreatitis (3.4%). Adverse effects of indinavir were as follows: hyperbilirubinemia (37.7%), flank pain (21.1%), gastrointestinal intolerance (6.1%), and lipodystrophy (5.3%). The main adverse effect of efavirenz was impaired concentration (27.3%). The overall incidence of adverse effects from antiretroviral drugs was 64.3% (81 out of 126 subjects) in HIV-infected Koreans. Change of antiretroviral regimens was inevitable in 36 subjects (28.6%). In most cases, the subjects recovered from adverse effects by conservative management.

Conclusion : Clinicians should be aware of toxicity profiles in various races in the management of long term treatment with antiretroviral drugs, since the toxicity hazards of these drugs may easily outshadow the success of antiretroviral therapy.

Key Words : Adverse effects, Antiretroviral drugs, HIV, AIDS

서 론

항레트로바이러스의 치료 효과로 기회 감염이 지속적으로 감소하게 되면서 Human immunodeficiency virus (이하 HIV) 감염이 만성 질환화되고, 그로 인해 장기간 약제를 사용하는 사람이 늘어나게 되었다(1). 또한 약제의 순응도를 떨

접수 : 2003년 2월 18일, 승인 : 2003년 4월 15일
교신저자 : 김준명, 서울시 서대문구 신촌동 134
연세대학교 의과대학 내과학교실
Tel : 02)361-5431, Fax : 02)393-6884
E-mail : jmkim@yumc.yonsei.ac.kr

어뜨리는 흔한 원인도 부작용 때문이어서 HIV 감염자를 치료하는데 있어서 항레트로바이러스 약제의 부작용을 이해하는 것이 중요 쟁점이 되고있다.

1987년 처음으로 HIV 감염자에 대한 zidovudine의 치료 효과가 보고되었으며, 이후 병합요법이 시작되었다. 그 결과 질병의 이환율과 사망율이 현저하게 감소하였고, 현재는 병합요법이 표준치료법으로 제시되고 있다. 하지만 기회 질환의 감소로 인해 장기화된 감염자에 있어서 약물 관련 부작용은 점차 증가하고 있는 반면, 국내에서는 항레트로바이러스 치료제의 장기간의 안전성에 대해서는 알려진 바가 없는 실정이다. 현재까지 21가지의 치료제가 HIV 감염자에서 유효하며 이들 약제는 경도의 부작용으로부터 체중감, 간기능 부전 그리고 유산증 등으로 사망에 이르는 심각한 부작용까지 다양하게 보고되고 있으나 병인에 대해서는 아직 모르는 부분이 많다(2, 3).

국내에서도 1990년대 초부터 항레트로바이러스 치료제가 도입되었고, 1997년 10월부터 HIV 감염자 치료를 위해 3제 병용요법이 시작되었으나, 이들 약제에 대한 부작용의 보고는 미미한 실정이다(4). 이에 국내에서 항레트로바이러스 치료제를 투여 받은 환자를 대상으로 약제 부작용을 조사하고, 기존에 보고된 외국 감염자에서의 부작용과의 차이에 대하여 문헌고찰을 통하여 비교하여 인종에 따른 차이가 있는지를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

본 연구는 연세대학교 의과대학 세브란스병원에서 1992년부터 2002년까지 진료한 HIV 감염자 중 항레트로 바이러스 치료제를 투여 받은 126예를 대상으로 하였다. 방법은 후향적으로 임상기록지를 검토하여 연령, 성별, 투여한 약제, 부작용의 종류 및 그로 인한 약제의 교체여부 등을 조사하였다.

2. 약물투여

항레트로바이러스 치료제의 투여용량은 zidovudine은 1일 200 mg씩 3회 또는 1일 300 mg씩 2회 투여하였으며, lamivudine은 150 mg씩 2회, zalcitabine은 0.75 mg씩 3회 투여하였다. Didanosine은 몸무게가 60 kg 이상인 경우는 200 mg씩 2회 그리고 몸무게가 60 kg 이하인 경우는 125 mg씩 2회를 투여하였고, stavudine은 몸무게가 60 kg 이상인 경우는 40 mg씩 2회 그리고 몸무게가 60 kg 이하인 경우는 30 mg씩 2회를 투여하였다. Efavirenz는 600 mg씩 1회 투여하였

고, indinavir sulfate는 800 mg씩 3회, nelfinavir 750 mg씩 3회 혹은 1250 mg씩 2회, lopinavir/ritonavir는 400 mg/100 mg을 2회씩 투여하였다.

3. 부작용과 약물과의 인과관계

항레트로바이러스 치료제과 부작용과의 인과관계는 “명확히 관련이 있음”, “관련이 있다고 생각됨”, “관련이 있을 가능성이 있음”, “관련이 없다고 생각됨”, “불명”으로 나누어 판단하였고, 이 중 “명확히 관련이 있음”, “관련이 있다고 생각됨”, “관련이 있을 가능성이 있음”을 약제 관련 부작용으로 정의하였다.

결 과

1. 대상

총 126예를 대상으로 하였으며 치료 시작시의 평균 연령은 34.4 ± 8.3 세였으며, 남녀의 성비는 8:1 (남자 112예, 여자 14예)로 대부분은 남자였다. 각각 약제를 투여 받은 환자의 수를 보면 zidovudine은 120예에서 투여하였고, lamivudine은 119예, didanosine은 29예, stavudine은 7예, zalcitabine은 4예에서 투여하였다. Efavirenz는 11예, indinavir sulfate는 114예, nelfinavir 21예, lopinavir/ritonavir는 7예에서 투여하였다 (Table 1).

2. 약제에 따른 부작용

1) 약제의 부작용 발생률

전체 부작용의 발생율을 빈도순으로 보면 indinavir의 경우 114예 중 66예로 57.9%로 가장 많게 나타났고, 그 다음으로 didanosine의 경우 29예 중 14예로 48.3%에서, zidovudine의 경우 120예 중 40예로 33.3%의 부작용이 나타났다(Table 2).

Table 1. Proportion with Used Antiretroviral Drugs

	Drugs	No. of Cases
NRTI*	Zidovudine	120
	Lamivudine	119
	Didanosine	29
	Stavudine	7
	Zalcitabine	4
NNRTI†	Efavirenz	11
	PI‡	Indinavir
Nelfinavir		21
Lopinavir/ritonavir		7

*NRTI: Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors

†NNRTI: Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors

‡PI: Protease Inhibitors

2) Zidovudine

총 120예에서 투여하였고 가장 흔한 부작용은 골수 억제 16예(13.3%)에서 있었으며, 그 다음이 위장관 불편감으로 14예(11.7%)였으며 그 외 두통, 간기능 이상, 졸음, 발진 등이 있었다(Table 3).

3) Didanosine

총 29예에서 투여하였고 흔한 부작용으로는 위장관 불편감과 설사가 각각 7예, 4예로 24.1%, 13.8%를 차지하였고, 그 외 말초 신경병증, 체장염, 발진, 간기능 이상, 비전형적인 흉통, 치아 시립 등이 있었다(Table 4).

4) Indinavir

총 114예에서 투여하였고 흔한 부작용으로는 고빌리루빈 혈증이 43예(37.7%), 측배통이 24예(21.1%)였으며 그 외 위장

관 불편감 7예(6.1%), 지방이영양증이 6예로 5.3%를 차지하였다(Table 5).

5) Lamivudine, Stavudine, Zalcitabine, Efavirenz, Nelfinavir, Lopinavir/ritonavir

Lamivudine의 경우 위장관 불편감이 2예(1.7%)에서 있었으며, zalcitabine은 4예에서 사용하였는데 1예에서 설사가 있었다. Efavirenz는 11예에서 투여하였는데 3예(27.3%)에서 집중력 장애가 있었고 2예(18.2%)에서 발진이 있었다. Nelfinavir는 각각 4.8%에서 설사와 발진이 있었으며, stavudine과 lopinavir/ritonavir의 경우는 각각 7예에서 투여하였는데 부작용은 나타나지 않았다.

6) 부작용으로 인한 약제의 교체율

부작용으로 인해 약제를 교체한 경우는 zidovudine의 경우 17예에서 있었으며 그 중 위장관 불편감이 7예, 두통이 5예, 골수 억제가 4예에서 있었다. 그리고 indinavir로 총 8예에서 약제를 교체하였는데 측배통과 위장관 불편감이 각각 5예와 3예를 차지하였다. Didanosine의 경우 5예에서 약제를 교체하였는데 위장관 불편감, 발진, 비전형적인 흉통, 치아 시립에서 약제를 교체하였다. 그 외 efavirenz는 집중력 장애가 있는 3명의 환자 모두에서 약제를 교체하였고, nelfinavir는 설사가 있는 1명의 환자에서 약제를 교체하였다(Table 6).

Table 2. Incidence of Adverse Effects of Antiretroviral Drugs

	Drugs	No. of Cases (%)
NRTI*	Zidovudine	40 (33.3)
	Lamivudine	2 (1.7)
	Didanosine	14 (48.3)
	Stavudine	0 (0)
	Zalcitabine	1 (2.5)
NNRTI†	Efavirenz	5 (45.5)
PI‡	Indinavir	66 (57.9)
	Nelfinavir	2 (9.5)
	Lopinavir/ritonavir	0 (0)

*NRTI: Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors

†NNRTI: Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors

‡PI: Protease Inhibitors

Table 3. Adverse Effects of Zidovudine (No.=120)

	No. of Cases (%)
Bone marrow suppression	16 (13.3)
Gastrointestinal intolerance	14 (11.7)
Headache	5 (4.2)
Hepatic dysfunction	3 (2.5)
Insomnia	2 (1.7)
Eruption	1 (0.8)

Table 4. Adverse Effects of Didanosine (No.=29)

	No. of Cases (%)
Gastrointestinal intolerance	7 (24.1)
Diarrhea	4 (13.8)
Eruption	1 (3.4)
Peripheral neuropathy	1 (3.4)
Hepatic dysfunction	1 (3.4)
Pancreatitis	1 (3.4)
Pain of gingiva	1 (3.4)
Atypical chest pain	1 (3.4)

Table 5. Adverse Effects of Indinavir (No.=114)

	No. of Cases (%)
Hyperbilirubinemia	43 (37.7)
Flank pain/Urinary stone	24 (21.1)
Gastrointestinal intolerance	7 (6.1)
Lipodystrophy	6 (5.3)

Table 6. The Causes of Change of Antiretroviral Regimens

Drugs	Adverse Effects	No. of Cases (%)
Zidovudine	Gastrointestinal intolerance	7 (5.8)
	Headache	5 (4.2)
	Bone marrow suppression	4 (3.3)
	Eruption	1 (0.8)
	Lamivudine	Gastrointestinal intolerance
Didanosine	Gastrointestinal intolerance	2 (6.9)
	Eruption	1 (3.4)
	Atypical chest pain	1 (3.4)
	Pain of gingiva	1 (3.4)
	Efavirenz	Impaired concentration
Indinavir	Flank pain/Stone	5 (4.4)
	Gastrointestinal intolerance	3 (2.6)
Nelfinavir	Diarrhea	1 (4.8)

고 찰

1987년 처음으로 HIV 감염자에 대한 zidovudine의 치료 효과가 보고되었으며, 이후 내성 바이러스에 의한 단독요법의 한계를 극복하고자 1991년 이후에는 zidovudine을 포함한 2제 병용요법이 시도되었다. 그리고 1995년에는 Gag, Gag-Pol poly protein 전구체의 처리를 억제하는 단백분해효소 억제제가 도입되면서 질병의 이환율과 사망율이 현저하게 감소하였다. 이에 장기화된 감염자에 있어서 더 많은 치료제를 오랜 기간 접하게 되면서 약물 관련 부작용은 증가하고 있으며, 부작용의 치료가 HIV 감염자를 치료하는데 중요한 문제가 되고있다(1).

Zidovudine의 경우 초기에는 1,000-1,500 mg/day를 사용하였으나, 독성으로 인하여 500-600 mg/day으로 감량하였으며 효능은 비슷하고 순응도는 더 높은 것으로 나타났다(5). 가장 중요한 부작용은 골수 억제에 의한 빈혈과 백혈구 감소증이며 이는 병이 더 진행된 경우나 기회질환이나 vitamin B₁₂ 결핍 등으로 인해 골수의 저장에 문제가 있는 경우 흔하게 발생하는 것으로 알려져 있다(2). 기전은 thymidine triphosphate 결핍에 의해 stem cell maturation의 장애 때문에 생기는 것으로 이해되고 있다⁶⁾. 골수 억제의 빈도는 약제의 투여용량과 기간과 상관관계가 있으며 CD4+ cell counts가 >100 cells/mL인 경우 2-14%에서 발생하는 것으로 되어 있으며, <100 cells/mL인 경우는 이보다 더 흔한 것으로 되어 있다. 1992년 초기 AIDS Clinical Trials Group 에서는 많게는 31%까지 보고하였다. 본 연구에서도 120예 중 16예인 13.3%에서 골수 억제가 나타났으며 그 중 4예에서 약제의 교체가 필요하였다. 가장 심한 경우 혈색소가 2.7 g/dl까지 떨어졌으며 용혈성 빈혈이나 다른 원인을 시사할 만한 소견은 없었다. Fischl 등(7)이 약제 투여 후 골수억제가 발생하기까지의 기간에 관한 연구를 하였는데, 이 연구에 따르면 빠르면 1-2개월 내에 발생할 수 있으며 보통은 2-4개월 후에 발생하는 것으로 보고하고 있다. 본 연구에서는 1달에서 1년까지로 평균 6개월 후 골수억제가 나타났다. 골수억제에 의한 빈혈이나 백혈구 감소증 보다 더 흔한 것으로는 macrocytosis (대적혈구증)인데 이는 zidovudine이 phosphate hydroxyl linkage를 방해하고, 이로 인해 분화 초기에 hematopoietic progenitor cell 증식을 억제하기 때문인 것으로 알려지고 있다(8, 9).

그 외 흔한 합병증인 중추신경계의 부작용으로 두통과 오심을 각각 42%, 46%로 보고하고 있으나 본 연구에서는

11.7%로 낮게 나타났다(10). Zidovudine을 9-12개월 이상 사용한 경우 creatine kinase, lactate dehydrogenase가 증가하며 근육압통 및 근육소모를 보이는 근염이 나타날 수 있는데 이는 약제투여를 중단해 봄으로써 HIV 자체의 의한 근증과 감별을 할 수 있다(11, 12). 대부분은 골격근을 침범하지만 드물게 심근을 침범할 수도 있다고 한다. Zidovudine을 투여할 때는 기초 혈액검사의 주기적 관찰이 필요하며 특히 빈혈의 기왕력이 있거나 ganciclovir, hydroxyurea, pyrimethamine 등의 골수억제와 관련된 약제를 투여할 경우는 주의가 필요하다고 하겠다(1). 부작용의 처치를 보면 두통이나 근육통의 경우는 일시적인 경우가 많고 저질로 호전되는 경우가 많지만 그렇지 않다면 acetaminophen이나 NSAIDs가 도움이 되며, 골수억제가 심한 경우는 granulocyte colony-stimulating factor와 erythropoietin의 사용이 도움이 된다(2).

Didanosine의 경우 설사가 15-28%에서, 췌장염이 5-9% 그리고 말초신경병증이 10-20%에서 발생한다고 보고하고 있다(1). 췌장염의 경우는 발견하지 못하면 사망할 정도로 치명적이어서 췌장염에 합당한 부작용이 있거나 amylase/lipase 상승이 있거나 초음파 검사상 췌장염이 의심되면 약물을 중단해야하고 다시 복용해서는 안 된다. 이런 췌장염의 위험인자로는 췌장염의 기왕력, 알코올 남용, hypertriglyceridemia, 고용량의 didanosine 사용, 신기능의 저하 그리고 Pentamidine 등의 췌장독성 약제의 사용 등이 있을 수 있다(13). 본 연구에서는 29예 중 4예인 13.8%에서 설사가 있었으며, 3.4%에서 췌장염과 말초신경병증이 발생하였다. 또한 1예에서 비전형적인 흉통이 있었는데 심전도나 심근 효소치는 정상이었고 약을 끊은 경우 흉통이 사라지고 재시도한 경우 재발하는 양상이었다. 또한 흉통을 유발할 만한 다른 요인은 없어 didanosine에 의한 흉부 불편감으로 생각되어 약제를 중단하고 호전되었다. 그 외 치아 시림을 호소하여 약제를 중지한 후에 호전된 경우도 1예에서 있었다. 약제를 교체한 경우는 위장관 불편감, 비전형적인 흉통, 치아 시림 그리고 발진에서 있었고, 췌장염이 있었던 환자의 경우는 동반된 다른 질환으로 사망하였다. 부작용의 처치를 보면 설사의 경우에는 loperamide가 도움이 되며, 췌장염은 약제를 중단해야 하며, 말초신경병증은 analgesics, topical capsaicin이 일부 증상 완화를 위하여 도움이 되며 amitriptyline과 같은 tricyclic antidepressant와 carbamazepine과 같은 항경련제를 조심해서 사용해 볼 수 있다(14). 최근에는 통증을 매개하는 신경전달물질 중 gamma-aminobutyric-acid가 도움이 된다는 보고가 있으며 그 외에 narcotics, recombinant nerve growth factor,

침술 등이 통증 치료에 도움이 된다는 보고도 있다(15-18).

Indinavir의 경우 신결석이 10-15%, 고빌리루빈혈증이 10%에서 발생한다고 보고하고 있다(10). 하지만 일부에서는 삼제 병용요법을 시행받고 있는 33명을 3년간 추적조사한 경우 39%에서 신결석이 발생했다는 보고가 있으며 Saltel 등은 78주 동안 43.2%까지 보고하고 있다(19). 결석은 unmetabolized indinavir monohydrate로 주로 구성되어 있으며 urinary pH, 환자 나이가 신결석의 위험인자라는 보고가 있다. 본 연구에서는 총 114예 중 43예인 37.7%에서 고빌리루빈혈증이 있었고 이는 기존의 보고보다는 높은 수치로 생각이 되며 대부분 증상없이 정기 혈액검사에서 발견되었고 치료 후 평균 6개월에 가장 많이 발생하였다. 그리고 치료를 계속하는 중에 소실되었으며 약제를 중단하거나 교체한 경우는 없었다. 신결석은 측배통과 혈뇨 또는 신산통 또는 영상으로 진단된 결석이 있는 경우를 포함할 때 114예 중 24예인 21.1%에서 발생하였다. 보통 치료 시작 후 3주에서 9달 사이에 많이 발생하였고, 대부분은 충분한 수분 섭취로 치료가 되었으나 그 중 5예는 약제의 교체를 필요로 하였다. 영상적으로 신결석이 진단되어 체외충격파쇄석술이 필요한 경우도 2예에서 있었다. 그래서 기존의 신장질환이 있거나 또는 구조적인 문제가 있거나 신기능의 저하가 있는 경우는 약제의 사용에 신중함이 필요하겠다. 또한 indinavir는 cytochrome P-450 3A4 isoenzyme과 관련하여 rifampin, phenytoin, carbamazepine, midazolam, triazolam, terfenadine, ergot alkaloids 등의 약제와 같이 상용하는 것을 피하라고 권유하고 있다(20). 지방이 영양증은 항레트로바이러스 치료제를 투여 받은 사람의 33-75%까지 발생하며, 치료 시작 후 어느시기나 나타날 수 있지만 보통 6주 이후부터 수년간에 걸쳐 나타난다. 외국과 비교하여 본 연구에서는 5.3%에서 지방이영양증이 나타났는데, 이는 원인은 알 수가 없지만 인종적 차이 때문이 아닌가 생각된다(21, 22).

Lamivudine은 부작용이 적으며 비교적 순응도가 높은 약제이다. 부작용으로는 오심, 피로감, 불면증, 궤장염, 말초신경병증 등이 있으며 본 연구에서도 119예 중 2예인 1.7%에서만 위장관 불편감을 호소하였다. 궤장염은 어른의 경우 빈도가 0.5%미만으로 되어 있으나 소아를 대상으로 한 연구에서는 14%까지 보고하고 있어 소아에서의 사용은 신중하게 결정해야 한다. 또한 신장을 통해 배설되기 때문에 신기능 저하시 용량조절이 필요하다. 최근에는 zidovudine과 lamivudine을 혼합하여 만든 약제의 개발과, lamivudine 자체도 세포내의 반감기가 15시간 이상으로 길어서 일일 1회 요법도

가능하게 됨에 따라 약제의 순응도를 더 높일 수 있을 것으로 생각된다.

Nelfinavir는 하루에 3-4회 정도의 경증 설사가 흔한 부작용이며 이는 대부분 지사제로 조절이 된다. 그러나 HIV 감염자가 소모 증후군이 심하거나 기존의 위장관 질병이 있는 경우는 치료 시작 전에 고려해 봐야한다. 본 연구에서는 21예 중 1예인 4.8%에서 설사가 있었으며, 그로 인해 약제를 교체하였다.

Efavirenz는 약제를 투여받은 52%에서 어지럼증, 악몽, 집중력 장애, 환각, 도취감 등의 중추신경계 부작용을 경험하며, 그 중 2.6%에서 약제 투여를 중지하였다(10). 본 연구에서는 11예 중 3예인 27.3%에서 집중력 장애가 있었다. 치료 시작 후 수일 내에 발생하며 2-4주 내에 회복되는 것이 보통이며, 부작용을 최소화시키기 위해서 자기 전에 투약하는 것을 권하고 있다. 저용량의 haloperidol, benzodiazepine, tricyclic antidepressants, antihistamine 이 부작용을 감소시키는데 도움이 된다. 치료 2주내 피부 발진이 10%에서 발생하며 1%정도는 수포나 궤양을 형성하는 것으로 보고하고 있다. 또한 간기능 이상을 초래할 수 있어 B 또는 C형 간염이 있는 경우 주기적인 간기능 검사가 필요하고 태아기형과 관련이 있어 가임 여성의 경우 피임이 필수적이다.

Zalcitabine의 주요 부작용은 말초 신경병증으로 23%에서 발생하며 low CD4+ cell counts (<50 cells/mL), 영양 결핍, alcohol 섭취 등이 위험인자로 작용한다. 본 연구에서는 4예에서 사용하였는데 1예에서 설사가 있었다. 그 외 구강내 궤양, 약발진이 보고되었다.

1999년 이후 단백분해효소 억제제를 포함한 약제의 사용시 나타나는 새로운 부작용으로 대사성 이상에 대한 보고가 있다. 이는 3가지의 요소로 나뉘는데 첫째로는 당 불내성 혹은 드물게 당뇨, 당뇨성 케톤산증이나 인슐린 내성이 있고 둘째는 고지혈증과 고콜레스테롤혈증 그리고 셋째는 얼굴과 팔 다리의 말초 지방의 감소와 복부와 buffalo humps를 특징으로 하는 지방 분포이상이다. 그 외 특히 여성에서는 가슴 비대가 보고되고 있다(23). Carr 등은 단백분해효소 억제제를 포함한 약제의 사용시 평균 11개월에 68%에서 지방 분포이상이라고 보고하였으며 dual NRTIs in an Australian cohort의 경우 16%로 보고하고 있다(24). 이러한 대사성 이상으로 인해 조기 심혈관계 질환이나 고지혈과 연관된 궤장염 등이 출현하고 있다(25, 26). 대사성 질환을 관리하는데 주기적인 검사를 통한 당 조절이나 지방 분포이상에 대한 감시가 필요하며 규칙적인 운동과 저지방 식사를 권하고

있다. 또한 필요하면 경구 혈당 강하제나 지질 강하제의 사용이 도움이 된다. 본 연구에서는 6예(5.3%)에서 지방이영양증을 경험하였다(19).

최근, 일부 연구에서는 부작용의 발생을 감시하는 일환으로 항레트로바이러스 치료제의 치료 농도 모니터링에 대한 연구가 있다. 물론 약물의 혈액 내의 농도가 실제 세포내의 약물 작용 농도를 반영할 수 있을지가 제한점으로 남아있지만, 혈액 내 약물 농도가 바이러스 수치 그리고 부작용과 서로 상관성이 있다는 보고가 있다. 추후 혈액내의 치료 농도 모니터링을 통해 부작용을 감소시키면서 최적의 virological response를 보이는 적정 용량의 치료제를 투여할 수 있는 연구가 진행되어야 할 것이다(1).

본 연구에서 많은 경우 항레트로바이러스 치료제의 부작용은 보존적인 치료와 일시적인 투여 중단으로 대부분 회복되어 약제를 유지할 수 있었고, 전체적으로 부작용의 빈도는 64.3%였으며, 약제를 교체한 경우는 28.6%였고 약제의 부작용으로 인해 사망한 경우는 없었다. 외국의 기존 결과와 비교할 때 zidovudine에 의한 골수억제의 빈도는 조금 높은 편이었으며 중추신경계의 부작용과 오심은 낮았다. Didanosine에 의한 설사, 말초신경병증, 궤양, 간기능 이상의 빈도는 낮았고, indinavir에 의한 고빌리루빈혈증의 빈도는 기존 결과보다 높았으며, 지방이영양증을 비롯한 대사성 이상의 빈도는 낮았다. 이렇게 약제의 부작용의 빈도에 차이가 있는 것으로 보아 인종 특이적인 요소가 일부 관여되어 있을 것으로 생각된다.

국내에도 다양한 항레트로바이러스 치료제가 도입되면서 약제에 따른 부작용이 다양하게 발생하고 있어 이에 임상주의 주의와 경각심이 필요하겠다.

요 약

목적 : 최근 HIV 감염의 치료는 역전사 효소억제제와 단백질 분해 효소억제제의 병용요법으로 괄목할만한 치료 효과가 관찰되었으나, 국내에서 이들 약제에 대한 부작용의 보고는 미미한 실정이다. 이에 국내에 항레트로바이러스 치료제가 도입된 1990년대 초부터 최근 병용요법 투여까지 국내 감염자에서 발생한 부작용을 조사하고, 기존에 보고된 외국 감염자에서의 부작용과의 차이에 대하여 문헌고찰을 통하여 비교하여 인종에 따른 차이가 있는지 알아보고자 하였다.

방법 : 연세대학교 의과대학 세브란스병원에서 1992년부터 2002년까지 항레트로바이러스 치료제를 투여받은 126예의 HIV 감염자를 대상으로 약제 부작용, 종류와 빈도, 그에 따

른 약제 중단 유무 등을 후향적으로 조사하였다.

결과 : HIV 감염자의 치료 시작시 평균 연령은 34.4±8.3세였고, 남자가 112예이고 여자가 14예이었다. Zidovudine에 따른 부작용은 120예 중 40예(33.3%)에서 나타났으며, 골수억제가 16예(13.3%), 위장관계 증상 14예(11.7%), 두통 5예(4.2%) 그리고 간기능 이상 3예(2.5%) 등이 있었다. Lamivudine에 따른 부작용은 119예 중 2예(1.7%)에서 나타났는데 모두 위장관계 증상이었고, didanosine에 의한 부작용은 29예 중 14예(48.3%)로 위장관계 증상이 7예(24.1%), 설사가 4예(13.8%), 발진 1예(3.4%), 그 외 말초신경병증, 간기능 이상, 궤양, 치아시립, 비전형적인 흉통 등이 있었다. Indinavir에 의한 부작용은 114예 중 66예(57.9%)에서 나타났는데 고빌리루빈혈증 43예(37.7%), 측배통이 24예(21.1%), 지방이형성증 6예(5.3%)에서 있었다. Nelfinavir에 의한 부작용은 21예 중 각각 1예(4.8%)에서 설사와 발진이 있었고, efavirenz에 따른 부작용은 11예 중 3예(27.3%)로 중추신경계 장애가 있었다. 항레트로 바이러스 약제 투여 중 64.3%에서 부작용을 경험하였으며, 36예(28.6%)에서 약제를 교체하였다. zidovudine이 17예였으며 그 중 위장관 불편감이 7예, 두통이 5예, 골수억제가 4예로 나타났다. Indinavir로 총 8예에서 약제를 교체하였는데 측배통과 위장관 불편감이 각각 5예와 3예를 차지하였다. 대부분의 부작용은 보존적인 치료와 일시적인 투여 중단으로 회복되어 약제를 유지할 수 있었고, 부작용으로 인해 사망한 경우는 없었다.

결론 : HIV의 감염 치료를 위해 국내에 다양한 항레트로바이러스 치료제가 도입되어 약제에 따른 다양한 부작용이 발생되고 있으며, 이에 대해 주의 및 경각심이 필요하리라 생각한다.

참 고 문 헌

- 1) Max B, Sherer R: *Management of the adverse effects of antiretroviral therapy and medication adherence. Clin Infect Dis* 30(suppl 2):s96-116, 2000
- 2) Carr A, Cooper DA: *Adverse effects of antiretroviral therapy. Lancet* 356:1423-1430, 2000
- 3) Brinkman K, ter Hofstede HJM, Burger DM, Smeitink JAM, Koopmans PP: *Adverse effects of reverse transcriptase inhibitor: mitochondrial toxicity as common pathway. AIDS* 12:1735-1744, 1998
- 4) 홍성관, 박윤수, 조정호, 노현정, 김효열, 장경희, 송영구, 김준명: *Human immunodeficiency virus(HIV) 감염자에 있어서 3제 병용요법의 치료효과 및 안전성. 대한내과학회지* 58:582-589, 2000
- 5) Volberding PA, Lagakos SW, Koch MA, Pettinelli C,

- Myers MW, Booth DK, et al.: *Zidovudine in asymptomatic human immunodeficiency virus infection. A controlled trial in persons with fewer than 500 CD4-positive cells per cubic millimeter. The AIDS clinical trials group of the national institute of allergy and infectious diseases. NEJM* 322:941-949, 1990
- 6) Bain BJ: *Pathogenesis and pathophysiology of anemia in HIV infection. Curr Opin Hematol* 6:89, 1999
 - 7) Fischl MA, Richman DD, Hansen N, et al.: *The Safety and efficacy of zidovudine(AZT) in the treatment of subjects with mildly symptomatic human immunodeficiency virus type 1 (HIV) infection: a double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med* 112:727-737, 1990
 - 8) Inoue T, Cronkite EP, Hirabayashi Y, Bullis JE Jr, Mitsui H, Umemura T: *Lifetime treatment of mice with azidothymidine (AZT) produces myelodysplasia. Leukemia* 11(supp3):123-127, 1997
 - 9) Geene D, Sudre P, Anwar D, Goehring C, Saaidia A, Hirschel B: *Causes of macrocytosis in HIV-infected patients not treated with zidovudine. Swiss HIV Cohort Study. J Infect* 40:160-163, 2000
 - 10) Fellay J, Boubaker K, Ledergerber B, Bernasconi E, Furrer H, Battegay M, et al.: *Prevalence of adverse events associated with potent antiretroviral treatment: Swiss HIV Cohort study. Lancet* 358:1322-1327, 2001
 - 11) Wulff EA, Wang AK, Simpson DM: *HIV-associated peripheral neuropathy: epidemiology, pathophysiology and treatment. Drugs* 59:1251-1260, 2000
 - 12) Markus R, Brew BJ: *HIV-1 peripheral neuropathy and combination antiretroviral therapy. Lancet* 352:1906-1907, 1998
 - 13) Perry CM, Noble S: *Didanosine: an updated review of its use in HIV infection. Drugs* 58:1099-1135, 1999
 - 14) Liu M, Max MB, Robinovitz E, Gracely RH, Bennett GJ: *The human capsaicin model of allodynia and hyperalgesia: sources of variability and methods for reduction. J Pain Symptom Manage* 16:10-20, 1998
 - 15) Moyle GJ, Sadler M: *Peripheral neuropathy with nucleoside antiretrovirals: risk factors, incidence and management. Drug Saf* 19:481-494, 1998
 - 16) Shlay JC, Chaloner K, Max MB, Flaws B, Reichelderfer P, Wentworth D, et al.: *Acupuncture and Amitriptyline for pain due to HIV-related peripheral neuropathy: A randomized controlled trial. JAMA* 280:1590-1595, 1998
 - 17) McArthur JC, Yiannoutsos C, Simpson DM, Adornate BT, Singer EJ, Hollander H, et al.: *A phase II trial of nerve growth factor for sensory neuropathy associated with HIV infection: The AIDS Clinical Trials Group Team. Neurology* 54:1080-1088, 2000
 - 18) Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, Schwartz SL, Fonseca V, Hes Marykay BS, et al.: *Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: A randomized controlled trial. JAMA* 280:1831-1836, 1998
 - 19) Saltel E, Angel JB, Futter NG, Walsh WG, O'Rourke K, Mahoney JE: *Increased prevalence and analysis of risk factors for indinavir nephrolithiasis. J Urol* 164:1895-1897, 2000
 - 20) Heylen R, Miller R: *Adverse effects and drug interactions of medications commonly used in the treatment of adult HIV positive patients: Part 2. Genitourin Med* 73:5-11, 1997
 - 21) Behrens GM, Stoll M, Schmidt RE: *Lipodystrophy syndrome in HIV infection: what is it, what causes it and how can it be managed?. Drug Saf* 23:57-76, 2000
 - 22) Moreno Santiago, Martinez Esteban: *Lipodystrophy and long term therapy with nucleoside reverse transcriptase inhibitors. AIDS* 14:905, 2000
 - 23) Mann M, Piazza-Hepp T, Koller E, Struble K, Murray J: *Unusual distributions of body fat in AIDS patients: A review of adverse events reported to the food and drug administration. AIDS Patient Care STDS* 13:287-295, 1999
 - 24) Carr A, Miller J, Law M, Cooper DA: *A syndrome of lipoatrophy, lactic acidemia and liver dysfunction associated with HIV nucleoside analogue therapy: contribution to protease inhibitor-related lipodystrophy syndrome. AIDS* 14:25-32, 2000
 - 25) Sullivan AK, Nelson MR, Moyle GJ, Newell AM, Feher MD, Gazzard BG: *Coronary artery disease occurring with protease inhibitor therapy. Int J STD AIDS* 9:711-712, 1998
 - 26) Sullivan AK, Feher MD, Nelson MR, Gazzard BG: *Marked hypertriglyceridaemia associated with ritonavir therapy. AIDS* 12:1393-1394, 1998