

결핵이 HIV 감염의 질병경과에
미치는 영향

연세대학교 대학원

의학과

김영근

결핵이 HIV 감염의 질병경과에
미치는 영향

지도교수 김 준 명

이 논문을 석사학위 논문으로 제출함

2005년 6 월 일

연세대학교 대학원

의학과

김 영 근

김영근의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

연세대학교 대학원

2005년 6 월 일

감사의 글

본 연구를 시작하고 진행할 수 있도록 동기를 주시고 부족한 부분을 일일이 지적해 주시고 자상하게 이끌어 주신 김준명 교수님께 진심으로 감사를 드립니다. 또한 본 연구의 세밀한 부분까지 충고와 조언으로 함께 해주신 조상래 교수님과 김종선 교수님께 깊은 감사의 뜻을 표합니다. 바쁜 와중에서도 기본 자료를 꼼꼼히 챙겨주신 국립보건원 진범식 선생님과 저의 군생활과 새병원으로의 이사로 말미암아 의무기록 열람이 어려운 상황이었음에도 시간에 맞추어 잘 조사할 수 있도록 준비해 주신 김창오 선생님께 감사드립니다. 본 연구를 충실히 할 수 있도록 도와주고 늘 함께하여 점점 닦아 가는 세 아이의 엄마인 사랑하는 아내 주영이와 사랑하는 아들 호겸, 우겸과 사랑하는 딸 은우, 늘 기도로서 저의 조력자가 되신 부모님과 장모님을 비롯한 모든 가족들에게 감사를 드립니다. 이 모든 것을 예비하시고 가능하게 하시고 우리를 사랑하시는 이로 말미암아 늘 넉넉히 이기게 하시는 저의 모든 것 되신 하나님께 모든 영광을 드립니다.

저자 씀

차 례

| | |
|---|----|
| 국문요약 | 1 |
| I. 서론 | 3 |
| II. 대상 및 방법 | 5 |
| 1. 대상 | 5 |
| 2. 방법 | 5 |
| 가. 임상적 특징 (Clinical characteristics) | 5 |
| 나. Viral load | 6 |
| 다. AIDS 정의 질환의 발생 빈도 (Incidence density of AIDS-defining conditions) | 6 |
| 라. 사망률 | 6 |
| 마. 통계 분석 (Statistical analysis) | 7 |
| III. 결과 | 8 |
| 1. 대상 환자의 일반적 특성 | 8 |
| 2. Viral load | 10 |
| 3. AIDS 정의 질환의 발생 빈도 (Incidence density of AIDS-defining conditions) | 13 |
| 4. 사망률 | 14 |
| IV. 고찰 | 18 |
| VI. 결론 | 22 |
| 참고문헌 | 23 |
| 영문요약 | 27 |

그림 차례

- Figure 1. Viral load in HIV-infected persons with or without tuberculosis 11
- Figure 2. Viral load in HIV-infected persons with tuberculosis (TB) or *Pneumocystis carinii* pneumonia (PCP) 12
- Figure 3. Survival in HIV-infected persons with or without tuberculosis 16

표 차례

| | |
|--|----|
| Table 1. Baseline characteristics in HIV-infected persons with or without tuberculosis | 9 |
| Table 2. Incidence density of subsequent AIDS-defining conditions in HIV-infected persons with or without tuberculosis | 13 |
| Table 3. Cause of death in HIV-infected persons with or without tuberculosis | 15 |
| Table 4. Relative hazard ratio of tuberculosis for mortality in HIV-infected persons | 17 |

국문요약

결핵이 HIV 감염의 질병경과에 미치는 영향

사람면역결핍바이러스(human immunodeficiency virus; HIV) 감염자에서 발생하는 기회감염 중 결핵은 국내뿐만 아니라 세계적으로 가장 흔한 후천성 면역결핍증(acquired immunodeficiency syndrome; AIDS) 정의 질환이면서 HIV 감염자의 주요 사망 원인이다. 결핵이 HIV의 복제를 증가시킨다고 알려져 있지만 임상적으로 HIV 감염의 질병경과를 악화시킬 수 있는지에 대하여는 논란이 많아 국내에서의 결핵이 HIV 감염의 질병경과에 미치는 영향을 조사하였다.

연세대학교 의과대학 세브란스병원에서 1992년부터 2004년까지 HIV 감염자중 결핵으로 진단 받은 44예의 환자군과 환자군과 비슷한 CD4+ T세포수 ($\pm 25/\mu\text{l}$)에 대응하는 결핵 발병이 없었던 HIV 감염자 44예의 대조군을 후향적 코호트 연구방법으로 viral load, 관찰 시작 후 AIDS 정의 질환의 발생 빈도, 생존율을 비교하여 결핵이 HIV 감염의 질병경과에 미치는 영향을 조사하였다.

환자군과 대조군 간의 연령, 성별, 강력한 항레트로바이러스 치료(highly active anti-retroviral therapy; HAART) 유무의 차이는 없었다. 평균 CD4+ T세포수도 환자군 84.5개/ μl , 대조군 84.0개/ μl 로 차이가 없었다. 평균 viral load는 환자군 6.2×10^5 copies/ μl , 대조군 2.9×10^5 copies/ μl 로 환자군에서 높게 나타났으며($p=0.001$), 관찰 시작 후 AIDS 정의 질환의 발생 빈도도 환자군 2.9/100 person-months, 대조군 1.2/100 person-months로 대조군에 비하여 환자군이 2.43(95% CI: 1.02-5.14)배 높았다. 환자군의 사망률 또한 대조군보다 높았으며($p=0.025$, log rank), 결핵이 HIV 감염자의 사망에 미치는 기여 위험도는 2.09(95% CI: 1.07-4.08)였다.

상기의 결과를 통하여 HIV 감염자에게 결핵이 발생하면 viral load가 증가하여 면역 저하를 증가시킴으로 기회 감염의 빈도를 높이고 결국 사망에 영향을 줄 수 있어 결핵이 HIV 감염자의 질병 경과를 악화시킨다는 것을 알 수 있었다.

핵심되는 말 : 사람면역결핍바이러스, 사람면역결핍바이러스 감염, 후천성면역결핍증, 결핵, 기회질환, 사망률

결핵이 HIV 감염의 질병경과에 미치는 영향

<지도교수 김 준 명>

연세대학교 대학원 의학과

김 영 근

I. 서론

사람면역결핍바이러스(human immunodeficiency virus; HIV) 감염은 HIV 자체로 인한 임상양상은 물론 이차적인 면역기능 저하에 따른 기회감염 및 악성종양을 일으키는 질환으로 처음으로 그 실체가 밝혀진 1981년 이후로 급속히 증가하여 현재 4,000만 명 이상의 감염자가 분포하고 있어 세계적으로 심각한 문제가 되고 있다¹.

HIV 감염자에서 발생하는 기회감염 중 결핵은 국내뿐만 아니라 세계적으로 가장 흔한 후천성 면역결핍증(acquired immunodeficiency syndrome; AIDS) 정의 질환²이면서 HIV 감염자의 주요 사망 원인이다^{1,3-6}.

결핵이 다양한 기전을 통하여 HIV의 복제(replication)를 증진시키며⁷⁻¹³, HIV와 결핵균에 동시에 감염된 환자들의 HIV 양(viral load)이 결핵균에 감염되지 않은 HIV 감염자에 비하여 높은 수치를 보이고^{7,14-17}, 결핵의 치료와 함께 감소하지만 강력한 항레트로바이러스 치료(highly active anti-retroviral therapy; HAART)를 하지 않는다면 결핵균 감염 이전의 기준치(baseline)까지는 떨어지지 않는다¹⁶⁻¹⁷ 등, 많은 실험실 연구의 결과들은 결핵이 HIV 감염의 질병경과를 가속화시킬 수 있다는 것을 나타내고 있다.

그러나 임상적으로 결핵이 HIV 감염자의 질병경과를 악화시키는가에 대하여는 논란이 많다. 결핵이 HIV 감염자의 생존율을 감소시키고¹⁸⁻²² 다른 기회 질환의 발현을 증가시키는 등^{18,22-23} HIV 감염의 경과를 악화시킨다는 연구가 있는 반면, 다른 기회감염과 비교하여 결핵이 HIV 감염 환자의 생존율을 감소시키지 않는다는 연구²⁴⁻²⁵도 있어, HIV와 결핵균에 동시 감염된 환자들을 대상으로 한 임상연구는 실험실 연구와는 다르게 다양한 결과들을 나타내고 있다. 이와 같이 연구의 결과가 상반되게 나타나는 것은 연구방법과 대상이 다르고 특히 지역 및 의료 환경이 다른 것으로 설명할 수 있다.

국내의 HIV 감염 및 AIDS의 역학 및 임상적 양상이 다른 지역, 국가 및 인종과 비교하여 다르게 나타나고 있는 가운데^{3,26}, 국내의 한 연구³에서는 다른 기회질환들에 비하여 비교적 높은 CD4 림프구 수에서 결핵균에 감염되지만 HIV RNA는 높은 수치를 나타내고 있어 결핵이 HIV 감염자들의 임상경과를 악화시킬 수 있다고 예상할 수 있다. 또한 결핵의 토착 지역인 국내에서 HIV와 결핵균에 동시에 감염된 환자를 흔하게 볼 수 있지만 국내에서 결핵이 HIV 감염자들의 질병경과에 어떤 영향이 있는가에 대하여 연구된 바는 없다. 이에 연구자는 결핵이 HIV 감염자들의 질병 경과에 어떤 영향을 주는 지 연구하고자 한다.

II. 대상 및 방법

1. 대상

1992년부터 2004년까지 연세대학교 의과대학 세브란스병원에 내원한 HIV 감염자 중 1개월 이상 추적 관찰을 받았던 환자를 대상으로 HIV 감염 진단 후 또는 동시에 결핵균에 감염된 환자를 환자군에 포함시켰고 결핵이 진단되었을 때를 관찰 시작일로 하였다. 결핵의 진단은 결핵균이 배양된 경우를 확진(proven) 진단, 결핵의 임상상을 보이면서 조직학적으로 만성 육아종성 염증 소견이 있거나 도말검사상 항산균(acid-fast bacilli)이 검출 되었을 경우를 가능(probable) 진단, 임상적으로나 방사선학적으로 결핵이 의심되고 항결핵제 치료에 반응하는 경우를 추정(possible) 진단으로 하여 확진 진단 9명, 가능 진단 20명, 추정 진단 15명으로 총 44명이 환자군에 포함되었다.

연구기간 동안 입원 하였던 환자를 대상으로 결핵균에 감염되지 않았던 환자 중에서, 환자군에 포함된 각 환자의 성별 및 CD4+ T세포수가 비슷한 즉, CD4+ T세포수 ($\pm 25/\mu\text{l}$)에 대응하는 환자 44명을 무작위로 추출하여 대조군에 포함시켜 후향성 코호트 (retrospective cohort) 연구를 시행하였다.

2. 방법

가. 임상적 특징 (Clinical characteristics)

각 대상 환자들의 의무기록 분석을 통하여 관찰 시작시의 연령, 성별, HIV의 감염 경로, 결핵의 과거력, 강력한 항레트로바이러스 치료 유무, 관찰 시작시의 CD4+ T세포수를 조사 하였다. 강력한 항레트로바이러스의 치료는 부작용 없이 6개월 이상 지속적으로 복용하고

HIV-RNA copies가 $1 \log_{10}$ 이하로 감소되는 경우를 포함하였다.

나. Viral load

환자군에서 결핵 진단시 HIV-RNA copies와 비슷한 CD4+ T세포수를 가졌던 대조군의 HIV-RNA copies와 비교하였고 대조군 환자 중 *Pneumocystis carinii* 폐렴이 진단되었을 때의 HIV-RNA copies와도 비교하였다. HIV-RNA copies는 1997년 10월부터 시행된 검사로 그 이후에 검사 대상에 포함된 환자군 28명, 대조군 31명에 대하여 비교하였다.

다. AIDS 정의 질환의 발생 빈도 (Incidence density of AIDS-defining conditions)

의무기록의 분석을 통하여 관찰 시작 후 AIDS 정의 질환의 발생 빈도에 대하여 조사 하였다. AIDS 정의질환은 미국 질병관리센터 (Centers for Disease Control & Prevention; CDC)에서 1993년에 제시한 기준을 따랐다². AIDS 정의 질환의 발생 빈도는 100인-월 (100 person-months)에 대한 AIDS 정의 질환의 발생 빈도로 표시하였고, 대조군에 대한 환자군의 발생 빈도의 비(incidence density ratio)를 계산하였다.

라. 사망률

의무기록의 분석을 통하여 사망, 외래 추적 관찰의 상실, 연구가 끝나는 시점까지를 모든 연구의 종점으로 간주하여 사망자는 관찰 시작일로부터 사망 시점을 생존 기간으로, 생존자의 경우는 관찰 시작일로부터 연구 종점까지를 생존기간으로 하여 환자군과 대조군의 생존

율을 비교하였다. 외래 추적 관찰의 상실 및 자살, 사고사와 같은 HIV 감염과 관련 없는 사망에 대하여는 절삭자료(censored data)로 처리하여 분석하였다.

마. 통계 분석

모든 자료의 통계 분석은 개인용 컴퓨터 통계 프로그램 SPSS package version 12.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA)을 이용하였으며 두 군간의 임상적 차이는 연속 변수에 대하여는 Student *t*-test 및 Mann-Whitney U test를 이용하였고, 범주형 변수에 대하여는 Pearson's chi-square test 및 Fisher's exact test를 이용하여 분석하였다. Kaplan-Meier method를 이용하여 두 군간의 누적 생존율을 분석하였고 Cox 회귀분석을 수행하여 결핵이 HIV 감염환자의 사망에 미치는 영향을 상대 위험도(hazard ratio)로 나타내었다. *p*값이 0.05 미만인 경우에 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.

III. 결과

1. 대상 환자의 일반적 특성

HIV와 결핵균에 동시에 감염되었던 환자군은 44명으로 감염 부위별로 보면 폐결핵만 있었던 경우 20예(45.5%), 폐외결핵도 함께 있었던 경우는 11예(25.0%)로 폐결핵이 포함된 경우는 모두 31예(70.5%)였고 폐외결핵만 있었던 경우는 13예(29.5%)였다.

환자군과 대조군의 나이는 각각 평균 38.5 ± 9.4 세, 39.9 ± 10.4 세였고 두 군 모두 남성이 41예(93.2%)로 두 군간의 통계적 차이는 없었으며, 감염 경로는 혈액 및 마약용 정맥 주사로 인한 감염이 환자군에서는 없었고 대조군에서 혈액 4예(9.1%), 마약용 정맥 주사 1예(2.3%)로 나타났다. 동성간 성접촉으로 인한 감염은 환자군 20예(45.5%), 대조군 17예(38.6%)로 두 군간의 통계적 차이는 없었다(Table 1). 결핵의 과거력도 대조군의 1예(2.3%)보다 환자군에서 5예(11.4%)로 많았지만 통계적으로 유의하지 않았고, 강력한 항레트로바이러스 치료를 포함하여 항레트로바이러스 요법을 시행받은 환자는 환자군 28예(63.6%), 대조군 31예(70.5%)로 두 군간의 통계적 차이를 보이지는 않았으며, 평균 CD4+ T세포수는 환자군과 대조군 각각 평균 84.5 ± 89.7 개/ μl , 84.0 ± 88.9 개/ μl 로 차이가 없었다(Table 1).

Table 1. Baseline characteristics in HIV-infected persons with or without tuberculosis

| Characteristics | Case (N=44) | Control (N=44) | p value |
|--|--------------------|-----------------------|-----------------|
| Age(years) | 38.5±9.4 | 39.9±10.4 | NS ¹ |
| Male sex, No.(%) | 41(93.2) | 41(93.2) | NS |
| Transmission route, No. (%) | 44(100.0) | 44(100.0) | |
| Homosexual | 20(45.5) | 17(38.6) | NS |
| Heterosexual | 20(45.5) | 19(43.2) | NS |
| Blood products | 0(0.0) | 4(9.1) | |
| IDU ² | 0(0.0) | 1(2.3) | |
| Unknown | 4(9.1) | 3(6.8) | |
| Previous history of TB ³ No.(%) | 5(11.4) | 1(2.3) | NS |
| Antiretroviral therapy, No.(%) | 28(63.6) | 31(70.5) | NS |
| HAART ⁴ | 23(52.3) | 28(63.6) | NS |
| CD4+ cell count, cells/ μ l | 84.5±89.7 | 84.0±88.9 | NS |
| Follow up duration, months | 25.3±21.7 | 28.5±27.2 | NS |

Data are expressed as *means*±SD, *number*(percentage).

¹NS, not significant.

²IDU, IV drug user.

³TB, tuberculosis.

⁴HAART, highly active anti-retroviral therapy.

2. Viral load

환자군 28예와 대조군 31예에서 HIV-RNA copies가 측정되었다. 결핵 진단시 HIV-RNA copies와 비슷한 CD4+ T세포수를 가졌던 대조군의 HIV-RNA copies는 환자군 평균 $620,411 \pm 737,395$ copies/ μ l, 대조군 평균 $291,791 \pm 52,407$ copies/ μ l로 환자군에서 유의하게 높았다 ($p=0.001$, Mann-Whitney U test)(Figure 1). 대조군 환자 중 *Pneumocystis carinii* 폐렴(PCP)이 진단되었을 때 HIV-RNA copies가 측정된 19예의 평균 HIV-RNA copies는 $205,182 \pm 171,851$ copies/ μ l로 결핵군에 감염되었을 때의 HIV-RNA copies가 유의하게 높았다 ($p=0.044$, Mann-Whitney U test)(Figure 2).

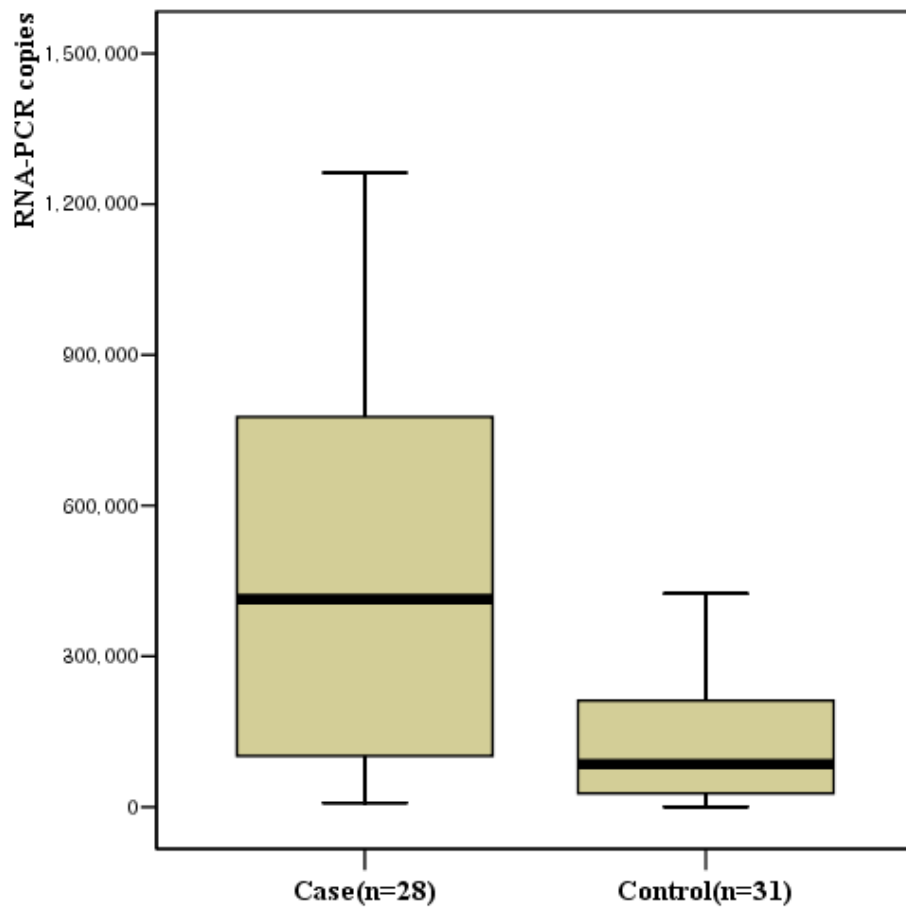


Figure 1. Viral load in HIV-infected persons with or without tuberculosis.

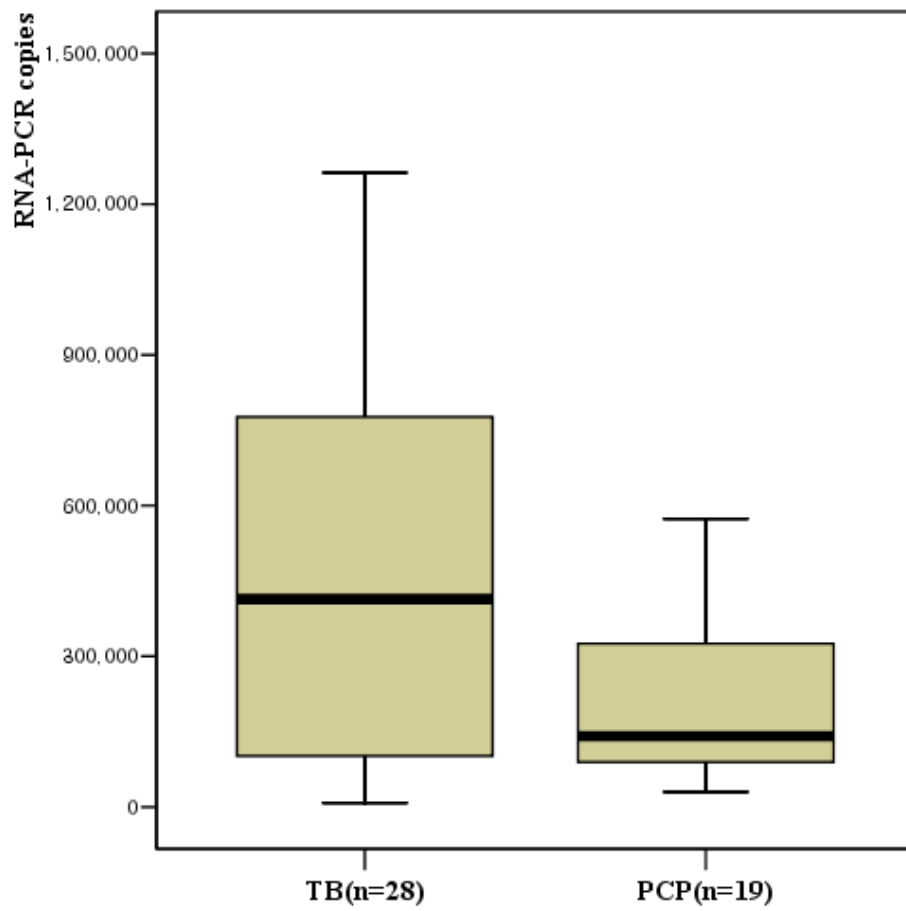


Figure 2. Viral load in HIV-infected persons with tuberculosis (TB) or *Pneumocystis carinii* pneumonia (PCP).

3. AIDS 정의 질환의 발생 빈도 (Incidence density of AIDS-defining conditions)

환자군의 관찰 기간은 총 856개월이었으며 대조군의 관찰 기간은 총 999개월이었다. 관찰 시작 후 AIDS 정의 질환의 발생 빈도는 환자군 25예, 대조군 12예였고 100인-월(person-months)당 각각 2.92, 1.20으로, 대조군에 대한 환자군의 발생 빈도의 비(incidence density ratio)는 2.43(95% confidence interval, 1.02-5.14)으로 나타났다.

Table 2. Incidence density of subsequent AIDS-defining conditions in HIV-infected persons with or without tuberculosis

| | Case (N=44) | Control (N=44) |
|--------------------------------------|--|-----------------------|
| Number of cases, persons | 25 | 12 |
| Follow up duration, months | 856 | 999 |
| Incidence, persons/100 person-months | 2.92 | 1.20 |
| Incidence density ratio | 2.43 (95% CI ¹ , 1.02-5.14) | |

¹CI, confidence interval.

4. 사망률

연구기간 중 환자군 26예(59.1%), 대조군 16예(36.4%)에서 사망이 관찰되었는데, 대조군에서 3예는 HIV 감염과 관련 없는 사망으로 조사되어 생존 분석에서 절삭 자료(censored data)로 처리하여 분석하였다. 환자군에서 사망원인은 결핵, 폐혈증, PCP, 세균성 폐렴 등이 주요 원인이었으며 대조군에서는 결핵을 제외한 폐혈증, PCP, 세균성 폐렴 등이 주요 사망원인 이었다(Table 3).

Kaplan-Meier 방법을 이용한 두 군의 생존율 비교에서는 환자군의 정중 생존율은 26개월로 대조군에 비하여 낮은 생존율이 관찰 되었다($p=0.025$, log rank test)(Figure 3).

Cox 회귀분석을 통하여 결핵이 HIV 감염자의 사망에 미치는 hazard ratio를 분석하였을 때, 결핵이 HIV 감염자의 사망에 미치는 hazard ratio는 2.09 ($p=0.031$)로 나타났으며, 연령과 CD4+ T세포수를 고려하였을 때에도 각각 2.16 ($p=0.025$), 2.12 ($p=0.028$)로 나타나 통계적으로 유의하였으나, 강력한 항레트로바이러스 치료의 유무를 고려하였을 때의 hazard ratio는 1.34 ($p=0.406$)로 나타나 통계적인 유의성을 보이지는 못했다(Table 4).

Table 3. Cause of death in HIV-infected persons with or without tuberculosis

| Cause of death | Case (N=44) | Control (N=44) |
|-------------------------|-------------|----------------|
| Tuberculosis | 7(26.9) | 0(0.0) |
| <i>PCP</i> ¹ | 5(19.2) | 3(18.8) |
| Bacterial pneumonia | 2(7.7) | 1(6.3) |
| HIV encephalopathy | 2(7.7) | 1(6.3) |
| Cryptococcal meningitis | 1(3.8) | 0(0.0) |
| Malignant lymphoma | 0(0.0) | 1(6.3) |
| Sepsis | 3(11.5) | 4(25.0) |
| Toxoplasmosis | 1(3.8) | 0(0.0) |
| Others | 5(19.2) | 3(18.8) |
| HIV infection-unrelated | 0(0.0) | 3(18.8) |
| Total | 26(100.0) | 16(100.0) |

Data are expressed as number (percentage).

¹*PCP*, *Pneumocystis carinii* pneumonia.

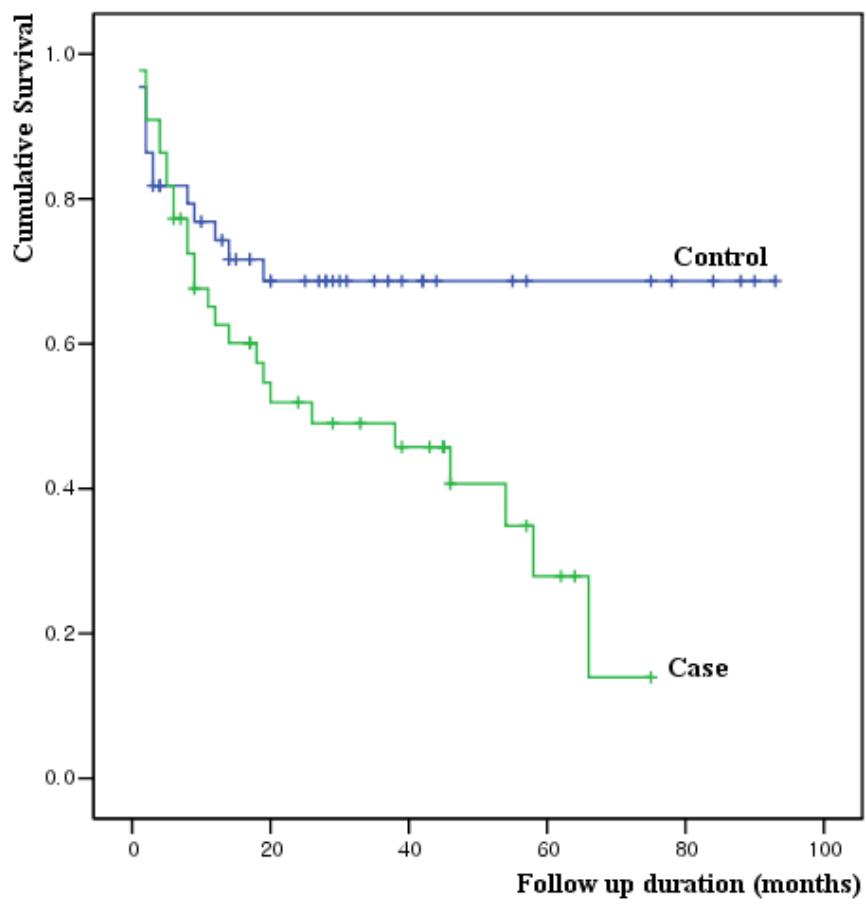


Figure 3. Survival in HIV-infected persons with or without tuberculosis.

Table 4. Relative hazard ratio of tuberculosis for *mortality* in HIV-infected persons

| Adjusted by | Hazard ratio | 95% CI¹ | <i>p</i> value |
|--------------------|---------------------|---------------------------|-----------------------|
| None | 2.09 | 1.07-4.08 | 0.031 |
| Age | 2.16 | 1.10-4.23 | 0.025 |
| CD4+ cell count | 2.12 | 1.09-4.15 | 0.028 |
| HAART ² | 1.34 | 0.68-2.65 | NS ³ |

¹CI, confidence interval.

²HAART, highly active anti-retroviral therapy.

³NS, not significant.

IV. 고찰

본 연구는 결핵균에 감염되었던 HIV 감염환자와 결핵균에 감염되지 않았던 HIV 감염환자의 viral load, AIDS 정의 질환의 발생 빈도, 생존율의 비교를 통하여 결핵이 HIV 감염자의 질병 경과에 어떤 영향을 주는가에 대하여 조사한 연구이다. 대조군은 결핵균에 감염된 환자의 CD4+ T세포수와 비교하여 ± 25 개/ μ l에 대응하는 환자를 선택하여 면역저하의 상태가 유사한 환자를 포함하였다.

결핵균이 HIV의 복제(replication)를 증가시킨다는 것이 많은 실험 연구⁷⁻¹⁶를 통하여 증명되었다. 그 기전은 결핵이 발생하면 TNF- α 가 증가되어 HIV의 전사(transcription)가 활성화되고^{8,10,14,16}, 또한 결핵균 감염이 CD4+ T세포에서 CXCR4, CCR5 등의 보조수용체(coreceptor)의 발현을 증가시켜 T세포와 T세포 간의 HIV 전파를 증진시킴^{9,11-13,17}으로써 HIV의 복제를 증가시키는 것으로 설명하고 있다. 임상적으로는 김 등³이 HIV감염자에게 결핵균 감염이 발생하였을 때의 HIV-RNA copies가 다른 기회 감염이 발생하였을 때보다 높음을 보여주고 있는 데, 본 연구에서도 결핵균에 감염되었을 때의 HIV-RNA copies가 비슷한 면역 상태를 가지는 대조군에 비하여 높게 나타났다. 결핵 이외의 다른 기회 질환이 발생하였을 때의 HIV-RNA copies와 비교하는 것은 각 기회질환의 증례가 적어 통계적인 비교가 불가능하였지만 비교가 가능하였던 *Pneumocystis carinii* 폐렴이 발생하였을 때의 HIV-RNA copies에 비하여 결핵균 감염시 HIV-RNA copies가 높게 나타났다. 이는 다른 기회 질환에 비하여 결핵이 HIV 감염자의 viral load를 증가 시켜 HIV 감염경과를 악화시킬 수 있음을 나타낸다 할 수 있다.

결핵이 HIV의 복제를 증가시키는 데 중요한 역할을 하는 TNF- α 에 대한 억제 약물인 thalidomide, pentoxifylline, corticosteroids, TNF receptor-Fc chimera등을 이용한 임상 연구에서 그 효과가 부분적으

로 나타나고 있어²⁸ TNF- α 가 관여하지 않은 다른 기전에 대한 연구가 필요하리라 생각된다.

HIV 감염자에게 발생하는 기회감염은 HIV 감염으로 인한 이차적인 면역저하의 결과로 나타난다. 그러므로 기회감염의 발생은 HIV 감염자의 면역 저하정도를 나타내는 지표가 될 수 있다. 결핵균 감염이 있는 HIV 감염자의 AIDS 정의 질환의 발생빈도는 결핵균 감염이 없는 HIV 감염자의 발생 빈도에 비하여 1.3-4.1배 정도 높은 것으로 나타나고 있다^{18,20,22,23}. 기회질환의 발생 빈도의 증가가 통계적으로 유의하게 높은 결과가 있는 반면²²⁻²³, 통계적으로 유의하지 않은 결과도 있었다^{18,20}. 그러나 통계적으로 유의하지 않은 결과라 하더라도 그 빈도는 증가하는 추세를 보여^{18,20}, HIV 감염자에게서 결핵균 감염 이후 기회 질환의 발생이 증가하는 것을 알 수 있다. 본 연구에서도 결핵균 감염이 있는 HIV 감염자의 AIDS 정의 질환의 발생빈도는 결핵균 감염이 없는 HIV 감염자의 발생 빈도에 비하여 2.43 (95% confidence interval, 1.02-5.14)배 높은 것으로 나타났는데, 이는 결핵이 HIV 감염자의 면역 저하를 가속화 시키는 요소가 된다는 것을 의미한다. Pape 등²⁹은 HIV 감염자에서 isoniazid 예방 요법이 결핵의 발생은 물론 HIV와 관련된 기회질환의 발생을 감소시킬 수 있다는 것을 보고하였는데 이는 HIV 감염의 질병 경과를 악화시키는 결핵 발생을 예방함으로써 가능하리라 생각된다.

결핵이 HIV 감염자의 사망에 영향을 주는 지에 대한 논란이 많다. 결핵이 HIV 감염자의 사망에 영향이 미치지 못한다는 결과²³⁻²⁵가 있지만, 많은 연구에서 결핵이 HIV 감염의 질병 경과를 악화 시켜 사망률을 증가 시킨다고 보고¹⁸⁻²² 하였다. 본 연구에서도 결핵균 감염이 발생한 HIV 감염자들이 결핵균 감염이 없었던 HIV 감염자들에 비하여 사망률이 높아짐을 알 수 있었다. HIV 감염자에서 결핵의 치료는 HIV 비감염자와의 치료와 비슷하고 반응도 비슷하다²⁷. 본 연구에서 결핵 발생시 대부분의 환자에게 표준 항결핵 요법으로 치료를 시작하

였으며 약에 대한 부작용 발생시 2차 약제 또는 약제의 종류를 조절하여 치료하였다. 결핵 치료시 다제 내성 결핵으로 인한 치료 실패가 고려되지 않았으나 결과에 영향을 미칠 정도로 다제 내성 결핵의 비율은 높지 않으리라 생각된다. 본 연구에서 결핵이 HIV 감염자의 사망에 미치는 기여위험도는 2.09(95% confidence interval 1.07-4.08, p=0.031)로 기여위험도 또는 odds ratio가 1.56-3.89로 나타난 다른 연구^{18,20-22}의 결과와 비슷하게 나타났다. 이 결과는 연령 및 CD4+ T세포수를 고려하여도 여전히 유효하였다. 강력한 항레트로바이러스 치료의 유무를 고려하였을 때의 기여위험도는 1.34(95% confidence interval 0.68-2.65, p=0.406)로 결핵이 HIV 감염자의 사망에 기여하는 추세를 보였으나 통계적인 유의성을 보이지는 못했다. 이는 강력한 항레트로바이러스 치료가 HIV 감염자의 예후에 매우 중요하다는 것을 나타내며 결핵이 HIV 감염자의 질병경과를 악화 시키는 것보다 강력한 항레트로바이러스 치료가 HIV 감염의 질병경과를 늦추는 효과가 더 크다고 추론할 수 있으나 좀 더 연구가 필요한 부분이다.

본 연구에서 성별과 CD4+ T세포수에 대응하는 대조군을 무작위로 선택하였지만 선택편견을 완전히 배제하기 어렵고, 강력한 항레트로바이러스의 치료는 부작용 없이 6개월 이상 지속적으로 복용하고 HIV-RNA copies가 1 log₁₀ 이하로 감소되는 경우를 포함하였지만 치료의 순응도 및 HIV의 내성 등은 고려되지 않아 두 군에서 강력한 항레트로바이러스의 치료의 효과가 같았다고 이야기 할 수 없기 때문에 두 군의 기회 질환의 발현 빈도 및 사망률의 차이가 모두 결핵의 영향이라고 이야기 할 수 없는 한계가 있지만, 결핵 자체가 HIV 감염 환자의 질병경과를 악화시킬 수 있는 예후 인자라고 이야기하는 데 무리는 없을 것이다.

이상의 결과는 HIV 감염자에게 결핵균 감염이 발생하면 viral load가 증가하여 면역 저하를 증가시킴으로 기회 감염의 빈도를 높이고 결국 사망에 영향을 줄 수 있어 결핵이 HIV 감염자의 질병 경과를

악화 시킬 수 있음을 알 수 있었다. 그러므로 HIV 감염자에게 있어 결핵의 예방이 중요하고 일단 결핵이 발병하면 적극적인 치료가 중요하다 할 수 있다. 결핵의 예방 요법이 결핵의 발병뿐만 아니라 사망률도 감소시키므로²⁹⁻³⁰, 적응이 되는 HIV 감염자에게는 적극적인 예방 요법이 필요하며, 결핵이 발병하여 결핵 치료가 필요할 때는 약물의 상호작용을 고려하여 항 결핵 요법 및 강력한 항레트로바이러스 치료를 적극적으로 고려하여야 할 것이다.

V. 결론

연세대학교 의과대학 세브란스병원에서 1992년부터 2004년까지 HIV 감염 진단 후 또는 동시에 결핵으로 진단 받은 44예의 환자군과 환자군과 비슷한 CD4+ T세포수 ($\pm 25/\mu\text{l}$)에 대응하는 결핵 발병이 없었던 HIV 감염자 44예의 대조군을 비교하여, 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) 결핵균 감염이 없는 HIV 감염자의 HIV-RNA는 평균 $620,411 \pm 737,395$ copies/ μl 로 비슷한 CD4+ T세포수에 대응하는 결핵균 감염이 없는 HIV 감염자의 평균 HIV-RNA $291,791 \pm 52,407$ copies/ μl 에 비하여 viral load가 높았다($p=0.001$).

2) 결핵균 감염이 있는 HIV 감염환자의 AIDS 정의 질환의 발생 빈도는 2.92/100 person-months였고, 결핵균 감염이 없는 HIV 감염환자의 AIDS 정의 질환의 발생 빈도는 1.20/100 person-months로 결핵이 HIV 감염 환자의 AIDS 정의 질환의 발생 빈도를 2.43배 증가 시켰다.

3) 결핵균 감염이 있는 HIV 감염자의 정중 생존율은 26개월로 결핵균 감염이 없는 HIV 감염자에 비하여 생존율이 낮게 나타났다($p=0.025$, log rank).

4) 결핵이 HIV 감염자의 사망에 미치는 hazard ratio는 2.09로 나타났으며 연령 및 CD4+ T세포수를 고려하여도 통계적으로 유의하였으나 강력한 항레트로바이러스 치료를 고려하였을 때, 결핵이 HIV 감염자의 사망에 미치는 영향은 통계적으로 유의하지 않았다.

결론적으로 결핵은 HIV 감염자의 viral load를 증가 시키며, AIDS 정의 기회 질환의 발생을 증가 시키고, 생존율을 감소시키는 등 HIV 감염의 질병 경과를 악화 시키므로 HIV 감염자에게 있어 결핵의 예방 및 결핵 발생시 항결핵 요법은 물론 강력한 항레트로바이러스 치료를 포함한 적극적인 치료가 요구된다.

참고문헌

1. UNAIDS. 2004 report on the global HIV/AIDS epidemic : 4th global report.
2. CDC. 1993 Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adult. MMWR 1992;41:1-19.
3. Kim JM, Cho GJ, Hong SK, Chang KH, Chung JS, Choi YH, et al. Epidemiology and clinical feature of HIV infection/AIDS in Korea. Yonsei Med J 2003;44:363-70.
4. Dye C, Scheele S, Dolin P, Pathania V, Raviglione MC. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence and mortality by country. JAMA 1999;282:677-86.
5. Mukadi YD, Maher D, Harries A. Tuberculosis case fatality rates in high HIV prevalence populations in sub-Saharan Africa. AIDS 2001;15:143-52.
6. 최강원, 오명돈, 박상원, 김홍빈, 김의석, 강성욱, 최희정, 신동형. 인간면역부전바이러스에 감염된 환자들의 기회 감염증 및 악성종양. 감염 1998;30:507-515.
7. Goletti D, Weissman D, Jackson RW, Graham NMH, Vlahov D, Klein RS, et al.. Effect of *Mycobacterium tuberculosis* on HIV replication. Role of immune activation. J Immunol 1996;157:1271-8.
8. Garrat V, Cadranel J, Esvant H, Heery I, Morinet P, Mayaud C, et al. Tuberculosis generates a microenvironment enhancing the productive infection of local lymphocytes by HIV. J Immunol 1997;159:2824-30.
9. Mancino G, Placido R, Bach S, Mariani F, Montesano C, Ercoli L, et al. Infection of human monocytes with *Mycobacterium*

tuberculosis enhances human immunodeficiency virus type 1 replication and transmission to T cells. *J Infect Dis* 1997;175:1531-5.

10. Toossi Z, Xia L, Wu M, Salvekar A. Transcriptional activation of HIV by *Mycobacterium tuberculosis* in human monocytes. *Clin Exp Immunol* 1999;117:324-30.

11. Juffermans NP, Paxton WA, Dekkers PEP, Verbon A, Jonge E, Speelman P, et al. Up-regulation of HIV coreceptors CXCR4 and CCR5 on CD4(+) T cells during human endotoxemia and after stimulation with (myco)bacterial antigens: the role of cytokines. *Blood* 2000;96:2649-54.

12. Juffermans NP, Speelman P, Verbon A, Veenstra J, Jie C, Deventer SJH, et al. Patients with active tuberculosis have increased expression of HIV coreceptors CXCR4 and CCR5 on CD4+ T cells. *Clin Infect Dis* 2001;32:650-2.

13. Hoshino Y, Tse DB, Rochford G, Prabhakar S, Hoshino S, Chitkara N, et al. *Mycobacterium tuberculosis*-induced CXCR4 and chemokine expression leads to preferential X4 HIV-1 replication in human macrophages. *J Immunol* 2004;172:6251-8.

14. Nakata K, Rom WN, Honda Y, Condos R, Kanegasaki S, Cao Y, et al. *Mycobacterium tuberculosis* enhances human immunodeficiency virus-1 replication in the lung. *Am J Respir Crit Care Med* 1997 Mar;155(3):996-1003.

15. Toossi Z, Mayanja-Kizza H, Hirsch CS, Edmonds KL, Spahlinger T, Hom DL, et al. Impact of tuberculosis(TB) on HIV-1 activity in dually infected patients. *Clin Exp Immunol* 2001;123:233-38.

16. Lawn SD, Shattock RJ, Achempong JW, Lal RB, Folks TM,

Griffin GE, et al. Sustained plasma TNF- α and HIV-1 load despite resolution of other parameters of immune activation during treatment of tuberculosis in Africans. *AIDS* 1999;13:2231-7.

17. Morris L, Martin DJ, Bredell H, Nyoka SN, Sacks L, Pendle S, et al. Human immunodeficiency virus-1 RNA levels and CD4 lymphocyte counts, during treatment for active tuberculosis, in South African patients. *J Infect Dis* 2003;187:1967-71.

18. Whalen C, Horsburgh CR, Hom D, Lahart C, Simberkoff M, Ellner J. Accelerated course of human immunodeficiency virus infection after tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:129-35.

19. Perneger TV, Sudre P, Lundren JD, Hirschel B. Does the onset of tuberculosis in AIDS predict shorter survival? Results of a cohort study in 17 European countries over 13 years. *BMJ* 1995;311:1468-71.

20. Leroy V, Salmi LR, Dupon M, Sentilhes A, Texier-Maugein J, Dequae L, et al. Progression of human immunodeficiency virus infection in patients with tuberculosis disease. *Am J Epidemiol* 1997;145:293-300.

21. Whalen CC, Nsubuga P, Okwera A, Johnson JL, Hom DL, Michael NL, et al. Impact of pulmonary tuberculosis on survival of HIV-infected adults: a prospective epidemiologic study in Uganda. *AIDS* 2000;14:1219-28.

22. Manas E, Pulido F, Pena JM, Rubio R, Gonzalez-Garcia J, Costa R, et al. Impact of tuberculosis on the course of HIV-infected patients with a high initial CD4 lymphocyte count. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8:451-7.

23. Munsiff SS, Alpert PL, Gourevitch MN, Chang CJ, Klein RS. A

- propective study of tuberculosis and HIV disease progression. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998;19:361-6.
24. Petruckevitch A, Amo JD, Phillips AN, Johnson AM, Stephenson J, Desmond N, et al. Disease progression and survival following specific AIDS-defining conditions: a retrospective cohort study of 2048 HIV-infected persons in London. *AIDS* 1998;12:1007-13.
25. CASCASE Collaboration. Impact of tuberculosis on HIV disease progression in persons with well-documented time of HIV seroconversion. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;33:184-90.
26. Chang KH, Kim JM. Characteristics of HIV infection/AIDS in Korea. *Korean J Intern Med* 2001;16:1-7.
27. ATS/CDC/IDSA. Treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:603-662.
28. Toossi Z. Virological and immunological impact of tuberculosis on human immunodeficiency virus type 1 disease. *J Infect Dis* 2003;188:1146-1155.
29. Pape JW, Jean SS, Ho JL, Hafner A, Johnson WD. Effect of isoniazid prophylaxis on incidence of active tuberculosis and progression of HIV infection. *Lancet* 1993;342:268-72.
30. Wilkinson D, Squire SB, Garner P. Effect of preventive treatment for tuberculosis in adults infected with HIV: systematic review of randomised placebo controlled trials. *BMJ* 1998;317:625-629.

Abstract

Effect of Tuberculosis on the Course of HIV Infection

Young Keun Kim

*Department of Medicine
The Graduate School, Yonsei University*

(Directed by Professor **June-Myung Kim**)

Background: In Korea, endemic area of *Mycobacterium tuberculosis* (TB) infection, the incidence of new HIV infection has been persistently increasing each year and HIV/TB coinfecting patients are *common*. Several studies suggested that TB enhanced the replication of HIV and could accelerate the course of HIV infection. So, we investigated the effect of tuberculosis on the course of HIV infection in Korea.

Methods: In an observational study of retrospective cohorts at Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea from 1992 to 2004, the evolution of 44 HIV-infected patients with TB (cases) was compared with that of the absolute CD4⁺ T cell count matched (± 25 cells/ μ l) 44 HIV-infected patients without TB (control subjects). To determine the effect of tuberculosis on the course of HIV infection, the incidence rate of opportunistic diseases and the *mortality* were evaluated.

Results: There were no significant differences between the cohorts for age, sex and antiretroviral therapy including highly active antiretroviral therapy. The mean CD4⁺ T cell counts were similar between cases and control subjects (84.5 cells/ μ l versus 84.0 cells/

$\mu\ell$, respectively). The mean viral load was much higher in cases than that of control subjects (6.2×10^5 copies/ $\mu\ell$ versus 2.9×10^5 copies/ $\mu\ell$, respectively, $p=0.001$). The incidence rate of new subsequent AIDS-defining opportunistic diseases in cases was 2.9 infections per 100 person-months compared with 1.2 infections per 100 person-months in control subjects for an incidence rate density ratio of 2.43 (95% CI: 1.02-5.14). Cases also had a shorter overall survival than did control subjects ($p = 0.025$, log rank test). Tuberculosis in HIV-infected patients was associated with an increased risk for death (hazard ratio = 2.09, 95% CI: 1.07-4.08).

Conclusion: Tuberculosis in HIV-infected patients was related to more frequent AIDS-defining opportunistic diseases and shorter survival.

Key Words : HIV, HIV infection, acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), *Mycobacterium tuberculosis*, opportunistic infection, mortality