

HIV/AIDS의 진단과 치료

연세대학교 의과대학 내과학교실
송 영 구

요 약

HIV (Human Immunodeficiency Virus) 감염의 진단은 효소면역측정법(ELISA)에 의한 혈청 항체검사로 부터 이루어진다. 2회의 항체검사에서 양성으로 나올 경우 Western blot 검사로 확진 검사를 시행하는 것이 원칙이다. HIV 감염이 확인된 후에는 치료 시작 시기를 정해야 한다. 최근의 지침은 무증상 감염자의 경우 CD4+ T 림프구수가 350/ μ l 미만에서부터 치료 시작을 권장하고 있다. 이 시기에 시작하면 에이즈로의 진행 억제나 면역 회복능 측면에서 가장 유리하다고 판단되기 때문이다. 그러나 아직까지 HIV를 완전히 근절시킬 수 있는 약제는 없기 때문에, 치료의 목표는 바이러스 농도를 최대한 장기간 억제하며 면역기능을 보존하여 HIV 관련 질병과 사망을 줄이는 것이다. 단백분해효소억제제와 역전사효소억제제의 병용요법이 표준치료이며, 치료에 실패하여 약제를 교체할 경우에는 최소한 2제 이상, 가능하면 3개의 새로운 약제로 변경해야 한다. HIV에 감염된 임산부의 치료는 원칙적으로 일반 성인 여성에서와 동일하며, 임신 14주에 시작하여 생후 신생아에게 6주까지 zidovudine을 투여함으로써 감염을 66% 줄일 수 있다. (가정의학회지 2002;23:988-998)

중심단어: HIV, AIDS, Diagnosis, Treatment

서 론

1981년 미국에서 첫 환자가 보고된 이후 20년이 조금 지난 2001년도 말 현재 세계의 HIV/AIDS 감염자 수는 4,000만 명에 이르고 있으며, 2001년 한 해 동안에만 500만 명의 새로운 감염자와 300만 명의 사망자를 나타내고 있다.¹⁾ 지역적으로도 전세계의 모든 나라로 확산되었으며, 초기와는 달리 이제는 아프리카와 아시아가 태풍의 눈으로 등장하고 있다. 우리나라를 포함한 동북아시아 지역은 다행히 다른 아시아 지역에 비하여 폭발적인 유행은 보이지 않고 있으나, 중국의 폭발적인 증가와 국내의 지속적인 증가 추세로 보아 이제는 더 이상 안전지대는 없을 것으로 보인다. 중국은 정확한 집계는 안 되고 있으나 100만

명 이상의 감염자가 있을 것으로 추정되고 있으며, 2010년에는 1,000만 명에 이르게 될 것이라는 전망도 나오고 있다. 우리나라는 2002년 3월말 현재 1,686명의 감염자가 보고되어 있고, 최근 증가율이 높아지고 있는 상황이다.²⁾ 따라서 철저한 예방 조치와 함께 이제는 진단과 치료의 측면에도 의료진들의 보다 많은 관심이 요구된다고 하겠다. 본 종설에서는 HIV감염 및 에이즈의 진단과, 여러 가지 치료 방법 중 가장 핵심적인 분야인 항바이러스 요법에 대해 주로 다루고자 한다.

HIV 감염의 진단

HIV 감염의 진단은 HIV에 대한 항체를 검출하거나, HIV 혹은 구성 성분 중 하나를 직접 검출하는 방법에 의존한다. HIV 항체는 보통 감염 2~12주 후에 나타난다.^{3,4)}

교신저자: 송영구
Tel: 02-3497-3319, Fax: 02-3463-3882
E-mail: imfell@yumc.yonsei.ac.kr

HIV 감염의 표준 선별검사는 효소면역측정법(ELISA or EIA)으로 99.5% 이상의 민감도를 나타낸다. 대부분 HIV-1과 HIV-2 항원이 모두 포함된 상품화된 EIA kit를 이용하여 검사를 하며, 새로 발견되는 종에 대한 민감도를 높이기 위해 지속적으로 새롭게 하고 있다. EIA 검사는 양성, 음성, 부분 반응 등으로 결과가 나오며 민감도는 매우 뛰어나지만 특이도는 문제가 있다. 특히 저위험군에서 검사를 하게 되면 EIA 양성자의 10% 정도만 HIV 감염자로 확진된다. 이와 같이 위양성으로 나올 수 있는 경우로 자가항체, 간 질환, 인플루엔자 예방접종, 그리고 급성 바이러스 질환 등을 들 수 있다. 따라서 EIA 양성인 경우에는 반드시 특이도가 높은 검사로 확진 검사를 시행해야 한다. HIV 혈청 검사를 받아야 하는 사람으로서는, HIV 감염자와 성접촉이나 체액의 노출이 있었던 사람들, 주사약물 남용자, 1977년에서 1985년 사이에 혈액제제 수혈을 받은 사람, 남자 동성연애자, 그리고 특히 HIV 유병률이 높은 지역에서 여러명의 파트너와 성접촉을 한 사람 등이 포함되어야 한다. 또한 HIV 혈청 검사는 감염 유병률이 높은 국가와 모자 감염을 예방할 수 있는 치료제가 유용한 국가의 모든 임산부들과, 장기나 조직 이식 공여자 및 수혜자, 성폭행 희생자, 그리고 HIV 전파가 가능할 수 있는 위험에 노출된 의료인 등에 권장되고 있다.³⁻⁵⁾

가장 흔히 이용되는 확진 검사는 Western blot 검사이다.⁶⁾ 분자량이 다른 다양한 HIV 항원들을 검출하

는 방법으로, 밴드가 하나도 나타나지 않는 경우에는 음성으로 간주하고, 세 가지 주요 유전자인 *gag*, *pol*, *env*의 산물에 해당하는 밴드가 나타날 경우에는 양성으로 판단한다. EIA 결과 양성이나 부분 반응을 보이지만 Western blot에서 음성인 경우에는 EIA의 결과를 위양성으로 판단한다. FDA에서 1993년에 정한 기준은 세 가지 HIV 단백질인 p24, gp41, 그리고 gp120/160 중 2가지에서 밴드가 나타날 경우 양성으로 간주하며, 양성과 음성의 기준에 해당되지 않는 경우는 'indeterminate'로 간주한다. 'Indeterminate'인 경우에는 1개월 후에 재검사를 실시한다. EIA와 HIV PCR에 음성인 사람중 20~30%는 Western blot에서 하나 이상의 밴드를 보일 수 있는데, 보통은 교차반응에 의한 것이지만, HIV 감염 초기인 경우를 감별하기 위해 DNA PCR, RNA PCR, (b) DNA assay, 혹은 p24 antigen capture 등의 다른 검사법으로 확인해야 한다.⁷⁻⁹⁾

HIV 감염을 진단하기 위한 혈청학적 검사에 대한 지침은 그림 1과 같다. HIV 감염이 의심되는 환자에서 우선 EIA 검사를 시행하고, 결과가 음성이면서 초기 HIV 감염을 의심할 만한 이유(최근 3개월 이내에 노출된 경우)가 없는 경우에는 감염되지 않은 것으로 간주할 수 있다. EIA 검사가 부분 반응을 보이거나 양성인 경우에는 반복하여 검사를 시행하여 두 번 음성으로 나오면 음성으로 간주하고, 반복하여 시행한 EIA도 부분 반응이나 양성으로 나올 경우에는

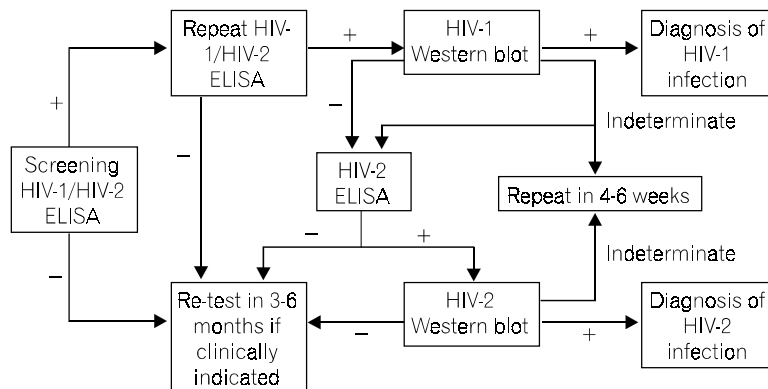


그림 1. HIV-1 혹은 HIV-2 감염의 혈청학적 진단 흐름도.

HIV-1 Western blot을 시행해야 한다. Western blot에서 양성으로 나오면 HIV-1 감염을 진단하게 되며, 음성으로 나올 경우에는 EIA 검사 결과를 위양성으로 판단하고 HIV-1 감염을 배제할 수 있다. 이 경우에는 HIV-2 특이 혈청검사를 같은 방식으로 시행하는 것이 좋다. 만약 HIV-1에 대한 Western blot 검사 결과가 indeterminate로 나올 경우에는 4~6주 후에 재검사를 시행해야 하며, p24 antigen capture assay, HIV-1 RNA assay, 혹은 HIV-1 DNA PCR과 HIV-2 특이 혈청검사 등을 시행해 볼 수도 있다. 만약 p24와 HIV RNA assay가 음성인 반면 Western blot이 더 이상 진행하지 않은 경우에는 HIV-1 진단을 배제할 수 있다. 만약 p24나 HIV-1 RNA assay가 양성이거나, HIV-1 Western blot이 진행되는 양상인 경우에는 HIV-1 감염의 가능성이 있으므로 추적 Western blot 검사로 양성을 확인할 수 있다.³⁾

HIV 감염자의 검사실 모니터링

CD4+ T 림프구 수와 HIV RNA 수는 환자의 예후와 치료에 대한 반응을 모니터링하는 데 있어서 매우 중요한 지표이다. CD4+ T 림프구는 환자의 면역 상태에 대한 정보를 제공해 주고, HIV RNA 수치는 앞으로 환자의 CD4+ T 림프구의 변화를 예측하고 따라서 예후에 대한 정보를 제공해 준다.

1. CD4+ T 림프구 검사

CD4+ T 림프구 수는 HIV 감염자의 면역학적 상태를 알 수 있는 가장 좋은 지표로 받아들여지고 있다. CD4+ T 림프구 수가 $<200/\mu\text{l}$ 이면 주폐포자충에 의한 감염의 고위험군이 되며, $<50/\mu\text{l}$ 이면 CMV (cytomegalovirus)와 Mycobacterium avium complex (MAC) 감염의 고위험군이 된다. CD4+ T 림프구는 진단 시와 이후 3~6개월 간격으로 측정해야 하며, 세포수의 감소 경향에 따라 더 자주 할 수도 있다.^{10,11)} 대부분의 지침에 의하면 CD4+ T 림프구 수가 $<500/\mu\text{l}$ 인 경우 항레트로바이러스 치료 시작을 고려하도록 권하고 있으며, CD4+ T 림프구 수가 25% 이상 감소할 경우 치료 변경을 고려하도록 권하고 있다. 일단 CD4+ T 림프구 수가 $<200/\mu\text{l}$ 인

환자는 주폐포자충에 대한 예방을 시작해야 하며, $<50/\mu\text{l}$ 인 경우에는 MAC 감염에 대한 예방약제 투여를 권고하고 있다.³⁾ 그러나 국내에서는 MAC 감염이 드물기 때문에 반드시 예방약제를 투여할 필요는 없을 것으로 생각한다.

2. HIV RNA 검사

HIV RNA를 측정하는 방법으로 RT-PCR assay와 bDNA assay 방법이 있다. 두 방법 모두 혈청이나 혈장의 mL당 HIV RNA의 copies로 표시되며, 40~50 copies/mL 정도의 적은 양의 HIV RNA도 검출할 수 있다. FDA에서는 RT-PCR assay만 승인되어 있다. HIV RNA 검사의 임상적 적응증은 급성 감염 시, 새로 진단된 환자에서, 치료받지 않는 환자를 매 3~4개월마다, 치료 시작 후 2~8주 후, 치료 시작 후 3~4개월 후, 치료받는 환자에서 매 3~4개월마다, 그리고 환자의 임상적 상황이 변하거나 CD4+ T 세포수가 의미 있게 감소할 때 등이다. HIV RNA 수치의 변화를 시간에 따라 관찰해 보면, 바이러스의 수치와 질환의 진행과의 상관관계, 바이러스의 turnover rates, 면역체계 활성화와 바이러스 증식과의 관계, 그리고 약제 내성 발현 시기 등을 알아내는 데 많은 도움이 된다.¹²⁻¹⁵⁾ 그러나 HIV RNA 수치는 면역체계의 활성 상태에 영향을 많이 받고 이차 감염이나 예방 접종 등과 같은 상황에서 변화가 심하므로, 한 번 검사로 판단해서는 안 된다. 따라서 환자가 최근 기회 감염 치료 후 4주 이내이거나 예방 접종 후 4주 이내인 경우에는 HIV RNA 검사를 시행하지 않으며, 진행된 에이즈 환자를 제외하고는 HIV RNA를 2차례 반복 검사한 후 치료 시작 시기를 결정하는 것이 원칙이다.³⁾

HIV 감염자의 치료

1. 치료 시작 시기

에이즈 정의 질환에 해당되는 증상이 있거나 CD4+ T림프구 수가 $<200/\mu\text{l}$ 인 경우에는 항바이러스제 치료를 시작하는 것이 당연하나, 증상이 없으면서 CD4+ T림프구 수가 $>200/\mu\text{l}$ 인 경우에 항바이러스제 치료를 시작하는 가장 적합한 시기는 아직 모른

다. 조기 치료의 장점은 바이러스의 조기 억제, 면역기능의 보존, 기회 질환의 예방과 관련된 생존기간의 연장, 그리고 바이러스 전파 위험의 감소이다. 그러나 조기 치료는 약제의 부작용, 삶의 질 저하, 약제 내성의 조기 출현, 장래 치료 약제의 고갈, 약제들의 효과 지속 기간의 불확실성 등의 단점이 있는 반면, 지연 치료는 장기간의 투약에 따른 불편과 부작용을 줄일 수 있고, 내성 출현을 늦추며, 말기에 여러 가지 치료제를 사용할 수 있는 이점이 있어, 최근에는 치료 시작 시기를 다소 늦추는 방향으로 의견을 모으고 있는 추세이다. 최근 지침은 CD4+ T림프구 수가 350/μl 미만에서부터 치료 시작을 권장하고 있으며, 혈장 HIV RNA의 정량을 기준으로 하면 bDNA법으로 >30,000 copies/mL 혹은 RT-PCR 법으로 >55,000 copies/mL일 때부터의 시작이 면역학적 파괴와 질병 진행을 막는 데 적당한 시기로 여겨지고 있다(표 1). 그러나 환자의 마음의 준비와 면역 결손 정도, 질병 진행 위험도, 잠재적 손익 등을 고루 따져서 결정해야 할 문제이다.^{16,17)}

2. 치료의 목표

HIV를 근절시킬 수 있는 완치제는 아직 없다. 장기간 측정 가능치 아래로 바이러스 증식이 억제된 경우에도 존속되는 것으로 여겨지기 때문에, 현실적인 일차적 치료 목표는 바이러스 농도를 최대한 장기간 억제하며, 면역기능을 회복시키거나 보존하고, 삶의 질을 향상시키며, HIV 관련 질병과 사망을 줄이는 것이다. 혈중 바이러스 농도는 가장 강력한 예후 결정인자이며, 따라서 가능한 한 오래 혈중 바이러스를 억제하는 것이 중요하다.¹⁸⁾

초강력 항바이러스 요법(Highly Active Antiretroviral Therapy: HAART)으로 CD4+ T 림프구 수는 100~200/μl 이상으로 증가될 수 있다. CD4+ T 림프구 수의 증가는 보통 바이러스 농도의 억제와 긴밀한 관계가 있고, 반대로 치료 중 CD4+ T 림프구 수가 더 높은 환자에서 지속적인 바이러스 억제가 이루어질 가능성이 더 크다. 일반적으로는 바이러스 농도가 장기적 예후의 가장 강력한 예측 인자인 것은 사실이나, CD4+ T 림프구 수와 부분적 면역회복 등

표 1. HIV 감염자에서 항레트로바이러스 치료 시작 지침.

임상 상태	CD4+ T림프구수 및 HIV RNA	권장 사항
증상(+) (에이즈 정의질환, 심각한 증세)	수치와 무관	치료 시작
증상(-)	CD4+ T세포수 <200/μl AND HIV RNA 수치와 무관	치료 시작
증상(-)	CD4+ T세포수 >200/μl, <350/μl AND HIV RNA 수치와 무관	치료 시작을 일반적으로 권장. ¹⁾
증상(-)	CD4+ T세포수 >350/μl AND HIV RNA >30,000 copies/mL (bDNA) or HIV RNA >55,000 copies/mL (RT-PCR)	치료를 시작할 수도 있고 HIV RNA 수치가 매우 높지 않으면 관찰할 수도 있음. ²⁾
증상(-)	CD4+ T세포수 >350/μl AND HIV RNA <30,000 copies/mL (bDNA) or HIV RNA <55,000 copies/mL (RT-PCR)	치료를 미루는 경우가 많음. ³⁾

- 1) 치료하지 않았을 경우 질병 없는 생존율, 치료의 장단점, 환자의 의지를 고려함.
- 2) 치료하지 않았을 경우 에이즈로 진행된 경우가 >30%.
- 3) 치료하지 않았을 경우 에이즈로 진행된 경우가 <15%.

의 요소도 진지하게 고려해야 할 요소이다. HAART에 의하여 면역능이 부분적으로 회복되며, 이에 따라 주폐포자충 폐렴의 발생위험이 감소하여 CD4+ T 림프구 수가 200/μl 이상이 되면 지금까지의 예방약 투여를 중단할 수 있다.¹⁸⁻²⁰⁾

3. 항레트로바이러스 치료제

HIV는 두 가닥의 RNA 분자를 가지고 있으며, 증식 과정에 RNA가 DNA로 바뀌는 역전사 과정이 있어서 비교적 많은 항바이러스제가 개발되었다. HIV가 증식하는 과정의 각 단계에서 약제가 작용하는 부위를 보면 그림 2와 같다.

바이러스의 복제과정에서 RNA가 DNA로 복제되면 (-) DNA를 주형으로 (+) DNA가 만들어져 이중쇄의 DNA (proviral DNA)가 완성되는데, 이 과정에서 바이러스의 DNA 속에 끼어 들어가서 불완전한 DNA를 만들어 새로운 바이러스를 생산하지 못하도록 작용하는 약제가 가장 먼저 개발된 뉴클레오시드 역전사효소억제제(Nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitor; NRTI)이다. 새로 생산된 바이러스의 DNA는 표적 세포의 핵 내로 들어간 후 바이러

스의 접합효소(integrase)를 이용하여 염색체 DNA에 끼어 들어가는데, 이 과정에서 접합효소를 억제하는 약제로서 접합효소억제제(integrase inhibitor)가 개발 중에 있다. Proviral DNA는 세포가 면역 자극으로 활성화되면 세포의 RNA polymerase를 이용하여 mRNA로 전사되고 바이러스 단백질로 변형이 된다. 이러한 단백질은 미성숙하므로 바이러스 단백질분해효소에 의해 절단되어 비로소 HIV를 구성할 수 있는 성숙한 단백질이 된다. 바로 이러한 단백질분해효소를 억제하는 약제가 단백질분해효소억제제(protease inhibitor: PI)이다. 성숙한 단백질은 새로 만들어진 바이러스 RNA 계층과 함께 assembly, packing 과정을 거쳐 세포막을 나가면서 숙주 세포를 파괴하게 된다. 이상과 같은 여러 가지 약제 중에서 FDA의 공인을 받아 임상에서 사용되는 약제로는 뉴클레오시드 및 비뉴클레오시드 역전사효소억제제와 단백질분해효소억제제가 있다. NRTI에는 zidovudine (azidothymidine; AZT, ZDV), didanosine (ddI), zalcitabine (ddC), stavudine (d4T), lamivudine (3TC), abacavir 등이 있으며, ZDV와 3TC가 복합된 combivir와, ZDV, 3TC, abacavir를 복합시킨 trizivir도 각각 공인되어 있다.

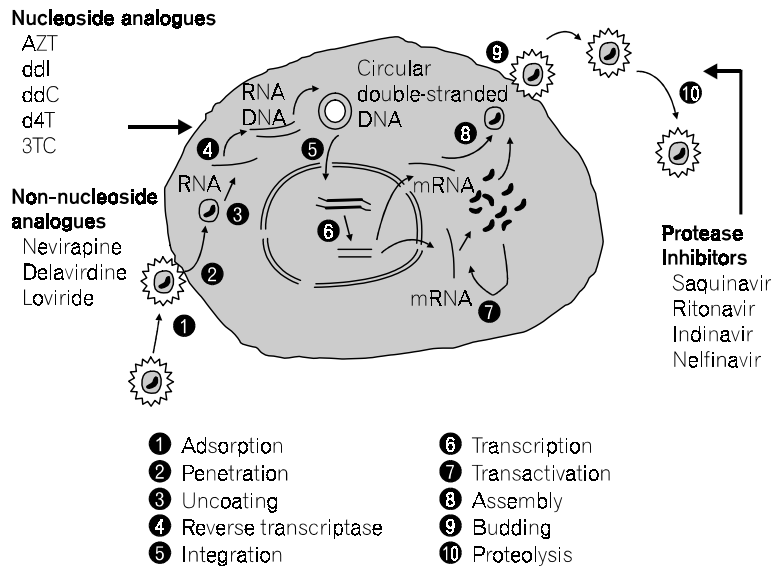


그림 2. HIV의 증식과정과 항HIV 약제의 작용 부위.

표 2. 대표적인 항HIV 약제의 사용량과 부작용.

약제	성인 용량	부작용
Zidovudine (ZDV)	200 mg, 경구 매 8시간	빈혈, 중성구감소증, 두통 위장관 자극, 근염, 피로감
Didanosine (ddI)	<60 kg: 가루 167 mg, 경구 매 12시간 정제 125 mg, 경구 매 12시간 ≥60 kg: 가루 250 mg, 경구 매 12시간 정제 200 mg, 경구 매 12시간	말초 신경증, 철퇴염, 설사
Zalcitabine (ddC)	0.75 mg, 경구 매 8시간	말초 신경증, 구강 궤양 고정성 약물 발진
Stavudine (d4T)	<60 kg: 30 mg, 경구 매 12시간 ≥60 kg: 40 mg, 경구 매 12시간	말초 신경증
Lamivudine (3TC)	150 mg, 경구 매 12시간	두통, 위장관 자극, 기침
Efavirenz	600 mg, 경구 매 24시간	어지러움, 두통, 불면증, 집중력 감소, 임산부 및 수유부에서는 금기
Saquinavir	600 mg, 경구 매 8시간	간기능 장애, 오심, 설사, 두통, creatine phosphokinase 증가
Ritonavir	600 mg, 경구 매 12시간	위장관 자극, 구강 주위부 감각이상, 미각 변화, 간기능 장애, 콜레스테롤 및 중성지방 증가
Indinavir	800 mg, 경구 매 8시간	간접 빌리루빈 증가증, 신석증
Nelfinavir	750 mg, 경구 매 8시간	설사
Amprenavir	1,200 mg, 경구 매 12시간	구역, 설사, 심한 피부발진, 기분장애, 구강주위 감각 이상
Nevirapine	14일간 하루 200 mg 경구투여 발진이 나타나지 않으면 200 mg, 매 12시간으로 증량	피부 발진, 간기능 장애

NNRTI에는 nevirapine, delavirdine, efavirenz 등이 사용되고 있으며, 단백분해효소억제제에는 saquinavir, ritonavir, indinavir, lopinavir, amprenavir 등이 개발되어 있고, lopinavir와 ritonavir를 복합한 kaletra가 2000년에 공인되었다. 대표적인 항HIV 약제들의 통상 용량과 부작용을 보면 표 2와 같다.^{3,21)}

4. 급성 HIV 감염의 치료

HIV 감염자의 50~90%에서 급성 레트로바이러스 증후군의 증상이나 징후를 보이나, 감기나 독감의 증상과 매우 유사하기 때문에 증상으로 이를 찾아내기는 매우 어렵다. 따라서 급성 HIV 감염과 유사한 증상을 갖고 있는 사람에서 적절한 선별검사를 실시하는 것은 매우 중요하다. 아직 이러한 감염자들에 대

한 치료에 따른 임상적 이점을 증명한 결과는 매우 제한적이거나, 일부 감염자에 대한 단기간 보고는 이 시기에 치료를 하는 것이 실험실적 결과와 임상적 결과에 있어서 긍정적임을 지적하고 있다.¹⁹⁾

조기 치료를 권하는 이론적 근거로는, 초기에 급격한 바이러스의 증식을 억제하여 전신적인 확산을 줄이고, 질병의 진행에 큰 영향을 미치는 기저치(set-point)를 낮출 수 있으며, 급성기 증상을 완화시키고, 증식 억제에 의하여 돌연변이를 줄이고 면역기능을 보존하며, 전파 위험을 줄이는 것을 기대할 수 있다. 그러나 조기 치료에 따른 약제 독성, 많은 약제를 복용해야 하는 어려움, 삶의 질 저하, 바이러스를 충분히 억제하는 데 실패하는 경우 내성이 발생하고 추후 선택할 약제가 적다는 점, 평생 계속해서 복용해야

한다는 점 등의 단점도 충분히 고려하여야 한다. 대부분의 전문가들은 조기 치료를 시작하는 데 동의하고 있다.²²⁾

급성 HIV 감염 시에는 HIV 항체검사가 음성이거나 불확실하게 나올 수 있으므로 PCR이나 bDNA 방법으로 혈장내 HIV RNA를 확인하도록 한다. HIV RNA 검사를 할 수 없다면 p24 항원에 대한 검사도 할 수 있으나 p24 항원이 음성이라고 해서 급성 감염을 배제할 수는 없다. 급성 HIV 감염과는 다르지만 최근 6개월 이내에 항체 양성으로 변환 것이 확인된 감염자에서도 많은 전문가들은 치료를 고려한다. 항체 양성이고 최근 감염된 것으로 생각되나 감염의 시기를 정확히 모르는 감염자의 치료는 무증상 감염자의 치료 원칙에 따른다. HIV에 노출 후 예방요법을 위해

사용하는 경우를 제외하고는 어떠한 환자에서도 HIV 감염을 확인하기 전에 치료를 시작해서는 안 된다.

5. 무증상 감염자의 초치료

초치료제로 선택할 수 있는 약제의 조합은 표 3과 같다. 단백분해효소억제제(protease inhibitor; PI)는 내성에 대한 유전적 장벽이 가장 크기 때문에 우선 단백분해효소억제제와 다른 2종류의 nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI)를 병합하여 사용하는 것이 권장된다.^{3,16)}

그러나 efavirenz와 2종류의 NRTI의 병합요법도 유사한 임상 효과가 있고 PI의 독성을 피할 수 있어서 우선 권장할 약제에 포함된다.²³⁾ Ritonavir는 indinavir, lopinavir 등 다른 PI의 혈중 농도를 대폭

표 3. HIV 감염자 치료를 위한 권장 약제.

우선 선택약제: 임상적 이점의 증거가 있거나 장기간 바이러스 증식을 억제하는 것이 확인됨.	<u>Column A</u> Efavirenz Indinavir Nelfinavir Ritonavir+Indinavir Ritonavir+Lopinavir Ritonavir+Saquinavir (SGC or HGC)	<u>Column B</u> Stavudine+Didanosine Stavudine+Lamivudine Zidovudine+Didanosine Zidovudine+Lamivudine
대체약제: 장기간 바이러스를 억제할 가능성이 떨어지거나 자료가 불충분함.	<u>Column A</u> Abacavir Amprenavir Delavirdine Delfinavir+Saquinavir Nevirapine Ritonavir Saquinavir	<u>Column B</u> Didanosine+Lamivudine Zidovudine+Zalcitabine
일반적으로 권장하지 않는 약제: 임상적 이점은 확인되었으나 초기에 바이러스를 억제했던 효과를 유지하지 못함.	Hydroxyurea in combination with antiretroviral drugs Ritonavir+Amprenavir Ritonavir+Nelfinavir	
사용하면 안 되는 약제: 모든 단독 요법. 독성이 증가하거나 바이러스를 억제하는 데 사용해서는 안 될 증거들이 확인됨.	<u>Column A</u> Saquinavir-HGC	<u>Column B</u> Stavudine+Zidovudine Zalcitabine+Didanosine Zalcitabine+Lamivudine Zalcitabine+Stavudine

*Column A와 B에서 각각 하나씩을 선택함. 약제 우선순위는 없음.

증가시키기 때문에 소위 'PI boosting' 목적으로 병용된다. 단독 요법이나 2제의 NRTI 치료는 더 이상 권장되지 않으며, abacavir+2 NRTI나 3 NRTI는 제한적으로 효과가 있다. 모든 치료제는 동시에 전 용량을 사용하는 것이 원칙이다(단, ritonavir, nevirapine 등은 점차 증량).²⁴⁾ Hydroxyurea는 그간 항바이러스제와의 병용이 연구되어 왔으나 아직 효과 면에서 정립되지 않았다. 항바이러스제의 병용 요법시 단백질분해효소억제제와의 약물 상호작용을 조기에 규명하는 것은 무척 중요한데, 부작용에 대한 검사는 처음 한 달 동안은 2주마다 시행하고 이후에는 매 3개월마다 시행하는 것이 적절하다.

6. 진행된 HIV 감염자의 초치료

1993년 미국 CDC에서 정의한 에이즈 정의 질환을 가진 환자는 혈장 HIV RNA 수에 상관없이 항레트로바이러스 치료를 시작해야 한다. 에이즈가 아니더라도 구강 칸디다증이나 불명열 같은 증상이 있는 감염자도 검사 지표에 관계없이 치료를 받아야 한다. 일단 치료를 시작하면 최대한 억제할 수 있는 강력한 병용요법을 선택하며, 기회감염, 소모성 증세, 치매, 악성종양 등을 동반하는 경우에도 동시에 항바이러스 치료를 하도록 한다. 이 시기의 환자들은 여러 합병증에 대한 투약이 동시에 필요하고, 항바이러스제들은 광범위한 약물 상호작용과 독성을 나타내기 때문에 약물 선택에 있어서 각별한 주의가 필요하다. 예를 들어 결핵 치료에 쓰이는 rifampicin은 단백질분해효소억제제에 의해 대사가 감소되며, 반대로 단백질분해효소억제제의 혈중 농도를 현저히 감소시켜 치료에 지장을 초래할 수 있다. 따라서 단백질분해효소억제제와 rifampicin은 병용하지 않도록 해야 하며, 꼭 필요한 경우 rifabutin의 용량을 줄여서 사용할 수 있다.²⁵⁾

또 다른 문제로 심한 소모성 증세와 식욕 감퇴를 보이기 때문에 약을 복용하기 어렵다는 점이 있다. 식사를 하지 못하기 때문에 일부 단백질분해효소억제제의 흡수가 장애를 받을 수 있다. 또 약제 자체의 독성이 기저 질환으로 인한 장애를 심화시킬 수 있는데, zidovudine의 골수 억제, zalcitabine (ddC), didanosine (ddI), stavudine (d4T) 등의 신경독성, 단백

분해효소억제제의 간독성 등이 대표적인 예이다.

강력한 항레트로바이러스 치료를 시작하면 어느 정도 면역기능이 호전된다. 이 때 진행된 에이즈 환자에게 증상이 없이 내재되어 있던 거대세포바이러스 감염이나 비정형 마이코박테리아 감염에 대한 면역반응이 새로 생겨 증가된 면역반응 또는 염증반응만큼 증상이 유발되기도 한다. 이런 상황을 항레트로바이러스 치료 실패로 해석해서는 안되며 항레트로바이러스 치료를 유지하면서 기회감염을 치료하는 것이 중요하다. 혈청 바이러스 양을 측정하는 것이 감별에 도움이 된다.

7. 치료의 중지와 약제의 변경

항레트로바이러스 치료를 일시적으로 중지해야 하는 경우로는 부작용이나 약물 상호작용이 심각한 경우, 임신 초기이거나 약제가 없어서 복용할 수 없는 경우 등이 포함된다. 약물을 중단한 기간에 따른 내성 발생률 등에 관한 자료는 없다. 만약 어떤 이유로든 상당기간 치료를 중지해야 한다면 내성 바이러스의 출현을 최소화하기 위하여 모든 항레트로바이러스 약제를 중단하는 것이 원칙이다.^{3,16)}

약제를 변경하고자 할 경우에는 여러 가지 요소들을 고려해야 한다. 정확한 병력, 신체검진 소견, 2회 반복 검사한 혈장 HIV RNA 치, CD4+ T 림프구 수와 변화, 치료 순응도, 약제의 내성 가능성, 사용 가능한 약제의 종류 등을 고려해서 결정한다. 또한 약제 변경의 이유가 치료 실패인지 약제의 독성 때문인지 구별해야 한다. 독성 때문이라면 독성을 일으킨 약과 유사한 효과가 있는 약제를 한 가지 또는 두 가지 이상 대체한다. 치료 실패로 판단하여 변경을 하고자 할 경우에는 상세한 병력 조사와 약제 내성 검사가 큰 도움이 된다. 약제 내성은 치료 실패의 주원인이며, 특히 바이러스를 부분적으로 억제하는 약제들이 투여될 경우 잘 발생된다. 반대로 HIV의 증식을 지속적으로 강력하게 억제하는 약제에는 내성 변이주가 잘 출현하지 않으므로 혈장 HIV RNA를 측정 가능치 이하(<50 copies/mL)로 억제해야 한다. 치료제의 변경에는 세 가지 유형이 있다. 첫째는 불완전한 치료를 받고있는 경우(단독 혹은 2제 요법), 둘째는 강력한 병합요법으로 RNA가 측정 가능치 이하

로 감소되었다가 다시 측정 가능하게 된 경우, 셋째는 강력한 병합요법을 시행하였으나 RNA가 측정 가능치 이하로 감소하지 않는 경우 등이다. 일반적으로 치료에 대한 반응을 보는 데는 HIV RNA가 가장 중요한 지표이며, 동반된 감염이나 예방접종에 의해 영향을 받지 않았는데도 혈장 내 바이러스가 확실히 증가하고 있으면 CD4+ T 림프구 수에 상관없이 치료 실패를 의미한다. 약제 변경을 요하는 기준은 다음과 같다.

1) 치료 시작 4주 후에도 혈장 HIV RNA가 0.5~0.75 log 수준 이하이거나 8주 후에도 혈장 HIV RNA가 1 log 수준 이하로 감소하지 않으면 치료를 변경한다.

2) 치료 4~6주 후에도 HIV RNA가 측정 가능치 이하로 감소하지 않을 경우에는 치료를 변경한다. 그러나 처음 HIV RNA 치가 매우 높았던 경우에는 바이러스 감소의 정도와 추세가 어떠하였는지를 고려해야 한다.

3) 일단 측정 수준 이하로 감소되었다가 다시 증가한 경우에는 내성 바이러스를 의심하여 치료를 변경한다.

4) HIV RNA가 특별한 이유 없이 최저치의 3배 이상 증가하는 경우 치료를 변경한다.

5) 바이러스가 측정되지는 않으나 2 NRTI만으로 치료하고 있는 경우에는 결국 바이러스가 증가하기 때문에 변경할 것을 권장한다.

6) 적어도 2회 이상의 검사에서 CD4+ T림프구 수가 지속적으로 감소하는 경우에는 치료를 변경한다.

7) 임상적으로 악화될 경우에는 치료를 변경한다. 그러나 임상적 악화가 반드시 항레트로바이러스 치료의 실패를 의미하는 것은 아니며, HIV RNA가 1/10 이하로 감소하지 않으면서 치료 효과가 좋지 않

다면 치료 실패라고 할 수 있다.

실패한 약제를 바꿀 때는 한 가지 약제만을 변경 혹은 추가해서는 안 된다. 최소한 2개의 새로운 약제, 가능하면 3개의 새로운 약제로 변경하는 것이 원칙이다. 새로운 약제가 극히 제한되어 있으면 부분적 증식 억제 효과가 있는 종래 약제를 계속 사용할 수도 있다. 2제의 PI나 PI + NNRTI 병합요법은 경험이 제한되어 있지만 다른 대안이 없으면 선택할 수 있다. 또 ritonavir와 indinavir 사이에 서로 바꾸거나 NNRTI 간에 바꾸는 것은 높은 교차내성의 위험 때문에 피해야 한다.¹⁶⁾

8. HIV에 감염된 임산부의 치료

HIV에 감염된 임산부의 치료는 일반적인 감염자에서의 치료와 같다. Zidovudine을 임신 14주 이후부터 분만까지 계속 투여하며, 분만 중에는 정맥 주사로, 신생아에게는 생후 6주간 투여함으로써 주산기 감염을 66% 줄일 수 있는 것이 확인되어 모든 임산부에게 권장되고 있다(표 4).²⁶⁾

HIV RNA가 1,000 copies/mL 이하인 경우에도 수직 감염을 예방하는 데 효과가 있으며, HIV RNA가 1,000 copies/mL 이상인 경우에는 병용요법을 권장한다.²⁷⁾ 이미 항레트로바이러스 치료를 받고있는 여성에서는 임신 첫 3개월 동안은 기형 발생 영향을 고려해서 일시적으로 치료를 중단하고자 할 수 있으나, 아직 항레트로바이러스 치료의 기형 위험이 어느 정도인지는 증거가 충분하지 않다. 다만 efavirenz는 원숭이에서 기형을 유발했으므로 임산부에서 첫 3개월간은 복용하지 말아야 한다. 비록 첫 3개월 동안 태아에게 항레트로바이러스 약제가 미치는 영향은 불확실하지만 대부분의 전문가들은 최대한 억제할 수 있는 약제를 첫 3개월 동안에도 계속 유지할 것을 권

표 4. 수직감염 예방을 위한 zidovudine (ZDV) 요법.

분만 전	임신 14~34주에 시작하고 임신 동안 지속함. 1. 임상 연구 시 방법: ZDV 100 mg 1일 5회 경구투여 2. 대체요법: ZDV 200 mg 1일 3회 또는 300 mg 1일 2회 경구투여
분만 중	진통하는 동안 ZDV 2 mg/kg를 1시간 이상 정맥 투여하고 출산 시까지 1 mg/kg를 계속 정맥투여
분만 후	신생아에게 출생 6~12시간 후부터 6주까지 ZDV 시럽 2 mg/kg를 6시간마다 경구투여

한다. 만약 어떤 이유로 첫 3개월 동안 치료를 중지한다면 내성 발현을 막기 위해 모든 약제를 동시에 중지해야 한다. 만약 분만 전 치료 요법에 zidovudine을 독성이나 다른 이유로 포함시킬 수 없었던 경우에도 분만 중이나 신생아에게는 투여하도록 하며, zidovudine이 금기인 여성에서는 신생아에게라도 투여해야 한다. HIV 수직 전파는 HIV RNA 정도에 관계없이 일어나며 치료받지 않은 임신부에서는 HIV RNA가 높을수록 전파 위험이 높다. Zidovudine은 임신부의 HIV RNA 양과 관계없이 HIV 전파를 감소시키므로, 다른 항레트로바이러스 약제와 병용하든 또는 단독으로 사용하는 HIV RNA 수치가 어느 정도인가에 관계없이 감염된 임신부에게 모두 예방 요법을 시행해야 한다.²⁸⁻³⁰⁾

결 론

1981년 첫 환자가 보고된 이후 HIV 감염의 진단과 치료에 대해서 괄목할 만한 발전이 있었다. 1987년 처음으로 zidovudine이 미국 FDA의 공인을 받은 이후 현재까지 15종 이상의 약제가 HIV 치료제로 공인을 받았고, 치료법에 있어서도 병용요법이 확립되기에 이르렀다. 현재 HIV 감염은 그 치료 지침 자체가 매우 급격히 변하고 있으며, 아직까지도 완치가 불가능한 감염이기 때문에 치료 시에 어려움이 많다. 면역기능을 강화시키는 치료와 백신 등의 새로운 치료법들이 개발되고 있으나 아직 실용화되지는 않고 있다. 그러나 머지 않은 장래에 혁신적인 치료법들이 실용화될 것이다.

참 고 문 헌

1. 14th International Conference on AIDS, Barcelona, 2002. <http://www.unaids.org>.
2. 국립보건원. 우리나라의 HIV/AIDS 감염실태 및 추세. 감염병 발생정보 2001;1:11-6.
3. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases: (Acquired Immunodeficiency Syndrome). 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p.1369-74.
4. Bylund DJ, Ziegner UH, Hoope DG. Review of

- testing for human immunodeficiency virus. Clin Lab Med 1992;12:305-33.
5. Sherman MP, Dock NL, Ehrlich GD, et al. Evaluation of HIV type 1 Western blot-indeterminate blood donors for the presence of human or bovine retroviruses. AIDS Res Hum Retroviruses 1995;11:409-14.
6. Centers for Disease Control. Interpretation and use of the Western blot assay for serodiagnosis of human immunodeficiency virus type 1 infections. MMWR 1989;38 Suppl 7:1-7.
7. Bollinger RC Jr., Kline RL, Francis HL, et al. Acid dissociation increases the sensitivity of p24 antigen detection for the evaluation of antiviral therapy and disease progression in asymptomatic human immunodeficiency virus-infected persons. J Infect Dis 1992;165:913-6.
8. Burgard M, Mayaux MJ, Blarache S, et al. The use of viral culture and p24 antigen testing to diagnose human immunodeficiency virus infection in neonates. The HIV Infection in Newborns French Collaborative Study Group. N Engl J Med 1992;11:436-40.
9. Debyser Z, Van Wijngaerden E, Van Laethem K, et al. Failure to quantify viral load with two of the three commercial methods in a pregnant woman harboring an HIV type 1 subtype G strain. AIDS Res Hum Retroviruses 1998;14:453-9.
10. Mellors JW, Munoz A, et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. Ann Intern Med 1997;126:946-54.
11. Chaisson RE, Keruly JC, Moore RD. Association of initial CD4 cell count and viral load with response to highly active antiretroviral therapy. J Am Med Assoc 2000;284:3128-9.
12. Mellors JW, Rinaldo CR, Gupta P, et al. Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. Science 1996;272:1167-70.
13. Perelson AS, Essunger P, Cao Y, et al. Decay characteristics of HIV-1 infected compartments during combination therapy. Nature 1997;387:188-91.
14. Pierson T, McArthur J, Siliano RF. Reservoir for HIV-1; Mechanism for viral persistence in the presence of antiviral immune response and antiretroviral therapy. Annu Rev Immunol 2000;18:665-708.
15. Zhang L, Ramratnam B, Ho D. Quantifying residual HIV-1 replication in patients receiving combination antiretroviral therapy. N Engl J Med 1999;340:

- 1672-4.
16. Department of Health and Human Services (DHHS) and Henry J. Kaiser Family Foundation: Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. 2001. <http://www.hivatis.org>.
 17. Yerly S, Kaiser L, et al. Time of treatment initiation of antiretroviral therapy. *AIDS* 2000;14:243-9.
 18. Lucas GM, Chaisson RE, Moore RD. Highly active antiretroviral therapy in a large urban clinic: Risk factors for virologic failure and adverse drug reactions. *Ann Intern Med* 1999;131:81-7.
 19. Hoen B, Dumon B, Harzic M, et al. Highly active antiretroviral treatment initiated early in the course of symptomatic primary HIV-1 infection. *J Infect Dis* 1999;180:1342-6.
 20. Autran B, Carcelain G, Li TS, et al. Positive effects of combined antiretroviral therapy on CD4+ T cell homeostasis and function in advanced HIV disease. *Science* 1997;277:112-6.
 21. HIV Trialists' Collaborative Group. Zidovudine, didanosine, and zalcitabine in the treatment of HIV infection: Meta-analyses of the randomised evidence. *Lancet* 1999;353:2014-25.
 22. Malhotra U, Berrey MM, Huang Y, et al. Effect of combination antiretroviral therapy on T-cell immunity in acute human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Infect Dis* 2000;181:121-31.
 23. Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT, et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. *N Engl J Med* 1999;341:1865-73.
 24. Cameron DW, Japour AJ, Xu Y, et al. Ritonavir and saquinavir combination therapy for the treatment of HIV infection. *AIDS* 1999;13:213-24.
 25. Clinical update: impact of HIV protease inhibitors on the treatment of HIV-infected tuberculosis patients with rifampin. *MMWR* 1996;45:921-5.
 26. Minkoff H, Augenbraun M. Antiretroviral therapy for pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176:478-89.
 27. Ioannidis JPA, Abrams EJ, Ammann A, et al. Perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 by pregnant women with RNA virus loads <1,000 copies/mL. *J Infect Dis* 2001;183:539-45.
 28. Sperling RS, Shapiro DE, Coombs RW, et al. Maternal viral load, zidovudine treatment, and the risk of transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to infant. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med* 1996;335:1621-9.
 29. Finzi D, Hermankova M, Pierson T, et al. Identification of a reservoir for HIV-1 in patients on highly active antiretroviral therapy. *Science* 1997; 278:1295-9.
 30. Mofenson LM, Lambert JS, Stiehm ER, et al. Risk factors for perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 in women treated with zidovudine. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Study 185 Team. *N Engl J Med* 1999;341:385-93.