

2002년 HIV감염/AIDS 치료 지침 - HIV 치료 -

연세의대 감염내과

장경희, 김준명

2002 Treatment Guidelines of HIV Infection/AIDS
- HIV Treatment -

Kyung Hee Chang, June Myung Kim

Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine,
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

서 론

HIV 감염은 최근에 치료 지침 자체가 매우 급격히 변화하고 있으나, 아직까지도 완치가 불가능한 감염이기 때문에 치료시에 어려움이 많다. 이에 저자는 HIV 감염의 치료에 있어서 2002년에 발표된 미국 DHHS(Department of Health and Human Services)의 'Guidelines for the use of antiretroviral

agents in HIV infected adults and adolescents'¹⁾를 중심으로 혈중 HIV RNA와 CD4+ T세포 증식의 유용성, HIV 감염 치료 시작의 시기 결정, 항바이러스제 복용의 충실후, 진행된 AIDS 환자 치료시 주의점, 치료 중지와 치료제 변경에 따른 주의점, 급성 HIV 감염의 치료, 청소년과 임산부 감염자의 치료 등에 관하여 언급하고자 한다.

치료에 있어서 혈중 HIV RNA 농도와

CD4+ T 세포 측정의 유용성

항바이러스제의 시작 시기 결정과 치료제의 백경은 환자의 임상적 상태와 더불어 혈중 HIV RNA와 CD4+ T 세포수의 관찰로 결정한다. 이러한 검사 수치는 환자의 면역 상태, 환자에게 존재하는 바이러스의 양, 그리고 환자가 AIDS로 진전할 가능성을 예측하는 중요한 지표이다²⁾. CD4+ T 세포수의 측정은 진단시와 그 이후 매 3-6개월 간격으로 시행하도록 권장된다. 이 간격은 물론 환자의 임상 상태에 맞게 조정될 수 있다. 현재 치료 반응의 관찰과 환자의 예후를 예측하는데 이용되는 혈중 HIV RNA 수치의 측정은 FDA에서 RT-PCR assay (Roche)로 승인되었다. HIV RNA 검사의 임상적 적용증은 급성 감염시, 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 때이다. HIV 급성 감염시 HIV 항체 검사가 유성이거나 'indeterminate'의 결과를 보일 때 HIV RNA 양성은 진단적 가치가 있으며, 이 때 항체 음성 후 2-4개월이 지난 후 Western blot으로 확인을 해야 HIV 감염의 확진을 내릴 수 있다. 새로 진단된 환자에서 HIV RNA 검사는 기저 'viral set point'를 설정하여 치료의 시작 여부를 결정하는데 이용된다. 치료 시작 후 2-8주 후에 HIV RNA를 측정하는 것은 초기 치료의 효과를 평가하는데 쓰이는데, 이것은 대부분의 감염자에서 효과적인 항바이러스제들의 조합으로 2-8주 이내에 바이러스 농도가 1.0 log₁₀ 감소하게 되기 때문이다. 그 후 바이러스 농도는 시속적으로 감소하게 되어 대부분의 환자에서

16-20주에 측정 수준 이하 (<50 RNA copies/mL)로 된다. 이러한 바이러스 농도의 감소 속도는 기저 CD4+ T 세포 수, 초기 바이러스 농도, 치료제 조합의 강력한 정도, 약제 복용에 대한 충실도, 항바이러스제의 두 약력, 그리고 기회 감염의 존재 여부의 영향을 받는다. 이러한 영향을 고려하여 개개인에 있어서의 치료 효과를 평정하는 것이 핵심적이다. 그러나, 환자의 혈중 바이러스 농도가 외의 수치에 미치지 못할 때는 각 환자에서 약제 복용에 대한 충실도를 재평가하고 환자에게 흡수 장애가 있는지 살펴보아야 하며 약의 효과를 확실히 평가하기 위하여 HIV RNA 검사를 반복해야 한다. 일단 투약을 시작한 환자에 있어서는 HIV RNA 검사는 3-4 개월마다 시행하게 되는데, 이것은 치료제의 최대한의 효과와 지속적 효과를 평가함으로써 치료제들을 유지 또는 변경하는 결정을 내리기 위해서이다. 적절한 치료 시작 후 6 개월 이면 HIV RNA가 측정 수준 이하 (<50 RNA copies/mL)로 유지된다³⁾. HIV RNA 를 50-500 copies/mL로 유지하는 것보다 50 copies/mL 이하로 낮추는 것이 더 완전하고 지속적인 바이러스 억제와 관련된다. 만약 16-20 주 후에도 HIV RNA가 측정 수준 이상인 경우에는 HIV RNA 검사를 반복하여 치료제 조합의 변경을 고려해야 된다.

몇 가지 검사할 시기에 있어서 주의할 점은 다음과 같다. 일반적으로 치료 시작 시기를 결정할 때는 혈중 HIV RNA를 2차례 반복 검사하는 것이 원칙이며, 진행된 AIDS 환자에 있어서는 치료의 지연에 따른 위험 때문에 1번 검사 후 치료제를 시작한다. HIV RNA 검사는 환자가 최근 기회감염이 치료된 후 4주 이내, 혹은 예방 쥐종 후 4주 이내에는 시행하지 않는다. HIV RNA 검사는 검사하는

방법이나 제품에 따라 수치가 다를 수 있으므로 수치의 비교는 동일한 검사 방법으로 같은 실험실에서 시행한 경우에만 가능하다.

혈중 바이러스 양의 의미 있는 변화는 3배 혹은 $0.5\log_{10}$ 의 증가 또는 감소이다. CD4+ T 세포의 의미 있는 감소는 CD4+ T 세포수가 기저치로부터 30% 이상 감소, 또는 CD4+ T 세포 %가 기저치로부터 3% 이상 감소한 경우이다¹⁰. 한 연구에서는 CD4+ T 세포의 혈중 HIV RNA 양이 'discordance' (예, HIV RNA 증가와 CD4+ T 세포의 증가, HIV RNA 감소와 CD4+ T 세포의 감소)를 보인 경우가 대상 환자의 20%에서 있었다¹¹. 이러한 현상은 검사에 영향을 줄 수 있는 여러 가지 요인에 기인할 수 있으며 치료를 결정하는데 어려움을 주게 된다. 일반적으로 치료의 결정에 있어서는 CD4+ T 세포 수보다는 혈중 HIV RNA의 양과 그의 변화가 더 많은 정보를 주는 것으로 알려져 있다. 그러나, 예외적인 상황이 있기 때문에 결정이 어려운 경우에는 전문가의 지문이 필요하다.

HIV 감염자의 치료

1. HIV 감염자의 치료에 있어서 고려할 선

HIV 감염자는 1) 무증상 감염자, 2) 소모성 승상(wasting), 구강 칸디나증, 혹은 특별한 이유 없이 열이 2주 이상 지속하는 증상을 갖는 환자 및 AIDS 환자(1993년 CDC 분류로 정의된)로 나뉘어서 치료를 결정한다⁶. 2)의 환자들은 모두 항바이러스 치료를 하는 것이 원칙이며, 1)의 감염자에 있어서 치료를 결정하는 것은 매우 어려우며 치료를 고려할 때, 다음과 같은 검사를 실시한다. 환자의 병력 청취와 신체 검진, CBC(complete blood count), 혈액 화학검사 (SGOT, SGPT, 시

질의 지표 포함), CD4+T 림프구 수, 혈중 HIV RNA 측정, 기회 감염 여부를 알기 위하여 RPR 혹은 VIDRL, tuberculin 피부반응 검사, 폭소플라즈마 IgG, pap smear을 포함한 산부인과적 진찰, 그리고 특정 환자에서 안과 진찰, 흉부 X-선, hepatitis B/C 검사, CMV 혈청 검사를 실시한다.

2. 무증상 감염자의 치료에 있어서 고려할 선

무작위 일상 연구들을 통해서 CD4+ T 세포수가 200 cells/mm^3 이하로 감소한 경우 기회 질환이 급격히 증가하기 때문에 CD4+ T 세포수가 200 cells/mm^3 이하이거나 AIDS 환자에서는 항바이러스제를 투여하는 것을 권장한다^{12,13}. 그러나, CD4+ T 세포수가 200 cells/mm^3 이상인 감염자에서는 적절한 치료 시작 시기가 아직까지도 결정되지 않았다. 그것은 아직까지 임상연구 결과가 없기 때문이다. 치료사가 고려할 문제는 효과가 강력한 항바이러스제의 존재는 심각한 부작용, 약제의 상호 작용, 약제 적응도의 어려움, 그리고 바이러스의 내성 발현으로 인한 약제 효과의 감퇴 등이 나타난다는 것이다. 그러므로 무증상 감염자에 있어서 민성 감염 상태이면서 CD4+ T 세포수가 200 cells/mm^3 이상인 감염자에서는 치료 결정을 함께 있어서 치료의 이득과 손해를 저울질해봐야 한다. 조기 치료의 장점은 바이러스의 조기 억제, 면역 기능의 보존, 기회 질환의 예방과 관련된 생존기간의 연장, 그리고 바이러스 전파 위험의 감소이다. 조기 치료의 단점은 약제의 부작용, 대부분의 강력한 약제 조합의 불편한 투약 방법으로 인한 낮은 충실패도, 조기치료에 따른 약제 내성의 발현, 향후 가능한 약제들의 세한, 약제에 내성이 있는 바이러스의 전

표 1. HIV 감염자에서 항레트로바이러스 치료 시작 지침

임상 상태	CD4+ T세포수 및 HIV RNA	권장사항
증상(+) (AIDS 정의절한, 수치와 무관 심각한 증세)		치료를 시작한다.
증상(-) 수치와 무관	CD4+ T세포수 <200/mm ³ 이고 HIV RNA	치료를 시작한다.
증상(-) HIV RNA 수치와 무관	CD4+ T세포수 >200/mm ³ , <350/mm ³ 이고 HIV RNA 수치와 무관	치료를 시작하는 것이 일반적으로 권장되나, 이건은 있다. ¹⁾
증상(-) HIV RNA 수치와 무관	CD4+ T세포수 >350/mm ³ 이고 HIV RNA >55,000 copies/mL (bDNA 혹은 RT PCR) ⁴⁾	치료를 시작할 수도 있고 HIV RNA가 매우 높지 않으면 관찰할 수도 있다. ²⁾
증상(-) HIV RNA 수치와 무관	CD4+ T세포수 >350/mm ³ 이고 HIV RNA >55,000 copies/mL (bDNA 혹은 RT-PCR) ⁴⁾	치료를 미루는 전문가들이 많다. ³⁾

1) 치료 안했을 때 질병 없는 생존율, 치료의 장단점, 환자의 퇴지를 고려함.

2) 치료 안했을 때 3년간 AIDS로 진행된 경우가 >80%.

3) 치료 안했을 때 3년간 AIDS로 진행된 경우가 <15%.

4) 혈청내 HIV RNA 값은 2.0 bDNA assay 사용시에는 RT PCR 방법이 bDNA 방법보다 2~2.5배 높고,

3.0 bDNA assay 사용시에는 <1,500 copies/mL의 범위를 세워하면 RT-PCR 값과 유사함.

과 위험, 심각한 악세의 부작용, 현재 이용 가능한 약제들의 효과, 시속 기간의 불확실성 등이다. 한편 지원 치료의 장점은 치료와 연관된 부작용의 최소화, 선택 가능한 치료제의 보존, 약제 내성 반원의 저연 등이다. 지원 치료의 단점은 면역 기능의 불가역적 손상의 가능성, 바이러스 약제가 질환이 진행된 상황에서 더 어려울 가능성, 치료가 안된 기간이 길 수록 전파 위험 기간이 더 길어지는 것 등이다(표1).

치료를 받지 않는 감염자에 있어서 혈중 바이러스의 양과 CD4+ T 세포 수는 예후에 관한 중요한 정보를 제공한다는 최근의 임상 연구 결과들이 있다. 그것은 에이즈로의 질병 진전의 위험을 예측 가능하게 하여 결국 CD4+ T 세포 수가 200/mm³ 이하가 되기 전에 항바이러스 치료가 시작되어야 한다는 결론을 가져다 준다. 이와 더불어 이러한 민

상 연구들은 CD4+ T 세포 수가 200/mm³ 이상인 무증상 감염자 중에서 항바이러스제가 필요하거나 더 빈번한 CD4+ T 세포 수의 측정이 필요한 에이즈 진행의 고위험군을 가리는 대로 균기 치료가 된다. 특히 Multicenter AIDS Cohort Study (MACS)의 연구 결과를 보면 CD4+ T 세포 수가 201에서 350/mm³인 경우에 3년 이내에 AIDS로 진행될 확률이 38.5%인데 반하여 350/mm³ 이상인 경우에는 14.3% 밖에 되지 않는다는 것이다. 또한 HIV RNA가 혈중에서 20,000 copies/mL 이하인 경우에는 에이즈 진행의 단기간의 위험은 비교적 낮다는 것이다. CD4+ T 세포 수가 201-350/mm³인 231 명중에서 HIV RNA가 20,000 copies/mL 이하인 74명의 경우에는 3년 이내에 AIDS 진행 위험도가 4.1%인 반면, HIV RNA가 20,001-55,000 copies/mL인 53명의 경우

표 2 CD4+ T 세포수와 바이러스 양에 의해 추정되는 AIDS 정의 질환의 진행 위험성^a

CD4 <200/mm ³ 혈장 바이러스 양(copies/mL) ^b		연구대상(명)	AIDS 정의 질환(%) ^c		
bDNA	RT-PCR		3년	6년	9년
≤500	≤1,500	— ^d	—	—	—
501~3,000	1,501~7,000	3	—	—	—
3,001~10,000	7,001~20,000	7	14.3	28.6	64.3
10,001~30,000	20,001~55,000	20	50.0	75.0	90.0
>30,000	>55,000	70	85.6	97.9	100.0

CD4 201~350/mm ³ 혈장 바이러스 양(copies/mL)		연구대상(명)	AIDS 정의 질환(%)		
bDNA	RT-PCR		3년	6년	9년
≤500	≤1,500	3	—	—	—
501~3,000	1,501~7,000	27	0	20.0	32.2
3,001~10,000	7,001~20,000	44	6.9	44.4	66.2
10,001~30,000	20,001~55,000	53	36.4	72.2	84.5
>30,000	>55,000	104	64.4	89.3	92.9

CD4 >350/mm ³ 혈장 바이러스 양(copies/mL)		연구대상(명)	AIDS 정의 질환(%)		
bDNA	RT-PCR		3년	6년	9년
≤500	≤1,500	119	1.7	5.5	12.7
501~3,000	1,501~7,000	227	2.2	16.4	30.0
3,001~10,000	7,001~20,000	342	6.8	30.1	53.5
10,001~30,000	20,001~55,000	323	14.8	51.2	73.5
>30,000	>55,000	262	39.6	71.8	85.0

Multi-Center AIDS Cohort Study (MACS)의 결과, 난정 풍성해지를 대상으로 함.

^a 혼장내 HIV RNA 값은 2.0 bDNA assay 사용시에는 RT-PCR 방법이 bDNA 방법보다 2~2.5배 높고,

3.0 bDNA assay 사용시에는 <1,500 copies/mL의 범위를 제외하면 RT-PCR 값과 유사함.

^b 인구에서 AIDS의 정의는 1987년 CDC의 정의를 따랐다. CD4+T세포<200mm³의 구증상 환자는 포함되지 않는다.

^c 중증화 속여서 AIDS 진행위험 추정을 신뢰할 수 없음.

에는 36.4%이었고, HIV RNA 55,000 copies/mL 이상인 104명의 경우에는 64.4 %이었다. 이와 유사한 위험도의 증가 경향이 CD4+ T 세포 수가 350/mm³ 이상인 경우에도 존재한다. 이러한 연구 결과들은 결국 CD4+ T 세포 수가 200/mm³ 이상인 많은 수의 감염자에 있어서 치료 없이는 3년 내에 AIDS로 진행되는 경우가 매우 많다는 것을 알려준다. 결론적으로 치료를 받지 않는 감염

자들의 임상 연구 결과들은 치료 효과를 분석한 자료가 아니기 때문에 치료 효과는 알 수 없어서 치료 시작 시기를 결정할 근거는 되지 못하지만, 치료를 받지 않는 경우에 감염자의 혈장 바이러스 양과 CD4+ T 세포 수로써 AIDS로의 질병 진행의 위험도를 예측하는 시료의 자료는 된다(표2).

항바이러스제 치료를 받는 감염자의 연구 결과들은 부증상 감염자의 치료를 설정하는

중요한 정보가 된다^{9,10}. 유럽과 북미의 13개 이상 연구 결과를 분석해 보면, 항바이러스제를 복용하지 않고 AIDS에 합당한 질환이 없는 경우에 있어서 혈중 HIV RNA가 100,000 copies/mL 이하일 때 3년 이내에 AIDS로 이행하거나 사망할 확률이 CD4+ T 세포 수가 0~49/mm³ 일 때 항바이러스제를 시작한 경우에는 15.8%인 반면, 50~99/mm³인 때는 12.5%, 100~199/mm³일 때는 9.3%, 200~349/mm³일 때는 4.7%, 350/mm³ 이상일 때는 3.4%이라는 것이다¹¹(표2). 이러한 결과는 간역지의 예후가 치료를 CD4+ T 세포수가 200/mm³ 이성일 때 시작하는 것보다 유리하며, 200/mm³ 이상에서는 인세 시작하면서 예후에 큰 차이가 없다는 것이다. 주목할만한 것은 예후는 혈중 HIV RNA 양과도 관계가 있다는 것이다. 모든 환자에 있어서 HIV RNA가 100,000 copies/mL 이상에서 질병 진전의 위험이 상당히 증가되었다. 다른 연구에서는 CD4+ T 세포 수가 350/mm³ 이상인 경우에는 항바이러스제를 시작하지 않은 경우에 비해서 시작한 경우에 질병 진전에 있어서 상대적으로 잇점이 있었다¹². 예를 들어, Swiss Cohort 연구에서는 CD4+ T 세포수가 350/mm³ 이상인 경우에 있어서 치료하지 않은 군에 비해 치료를 시작한 군에서 2년간 AIDS로의 진행이 약 7배 적었다는 것이다¹³. 그러나 치료를 시작한 군에서 관찰된 부작용의 발생률이 상당히 높았다. 부작용으로 인하여 적어도 한가지의 치료 약제를 마는 경우가 40%이었고, 부작용으로 인하여 2년 후에 약을 중단한 경우가 20%이었다¹³. 결국 유타깝지만 HAART를 시도한 연구들에서도 치료를 시작할 적절한 시기를 결정하기에는 부족한 결과들이라고 밖에 할 수 없다. 연구 기간 동안 질병 진전이 일이나

는 수가 적기 때문에 CD4+ T 세포수가 200~349/mm³인 경우와 350/mm³인 경우를 섭세히 비교하기는 어려운 것이다. 또한, 이 두 군을 비교함에 있어서는 영향을 미치는 것으로 알려진 중요한 예후 인자와 함께 알려지지 않은 예후 인자들이 존재하기 때문에 이들이 모두 변수로 작용할 수 있는 것이다.

질병 진전의 위험과 더불어 항바이러스제를 시작하는 결정에 있어서 고려되는 요소는 치료와 연관된 다른 장애된 장애들과 단점들이다.

[조기 치료의 장점]

1. 바이러스 복제의 조기 억제
2. 면역 기능의 보존
3. 질병 없는 기간의 연장
4. 바이러스 전파 위험의 감소

[조기 치료의 단점]

1. 약제의 부작용으로 인한 생활 수준에 미치는 악영향
2. 약제 복용 충실통 저하시키는 복용 방법의 불편함
3. 바이러스의 불충분한 억제를 통해서 유도되는 약제 내성
4. 한정된 약제의 종류에 부속적인 노출 경험으로 인한 미래 선택 가능한 약제의 한계성
5. 약제 내성 바이러스의 전파 위험
6. 몇가지 항바이러스제와 연관된 심각한 부작용 (증가된 혈중 클레스테롤, 중성지방, 지방이영양증, 인슐린 저항성, 당뇨)
7. 현재의 치료제 효과의 지속성에 대한 불확실함

[지연 치료의 장점]

1. 약제 부작용과 삶의 질을 낮추는 단점을 최소화함

2. 치료제의 선택 폭을 보존함
3. 약제 내성의 유발을 늦춤

(지연 치료의 단점)

1. 조기 치료로 보존 가능한 면역 기능의 불가역적 손상의 가능성
2. 질병의 말기에는 바이러스 복제를 억제하기 어려울 가능성
3. 치료하지 않는 기간 동안 바이러스 전파의 위험 증가

결론적으로, 개개인에 있어서 질병이 발생될 위험이 높은 정도로 CD4+ T 세포 수가 감소할 정확한 시기를 파악하기 어렵고, 개개인에게 효과적이고 복용하기 수월한 항바이러스제의 조합을 파악하는데도 인상한 시간이 필요하다. 그리므로 CD4+ T 세포 수가 $200/\text{mm}^3$ 이 되기 전에 약제를 시작하는 것이 합리적일 것이다.

특정 CD4+ T 세포수와 혈중 바이러스 양에 따라 질병 진전의 위험도에 대한 임상 연구 결과들과 치료 시작 시기에 대한 여러 가지 장단점을 고려할 때, 많은 전문가들은 두중상 감염자에 있어서 치료를 CD4+ T 세포수가 $350/\text{mm}^3$ 이하에서 혹은 혈중 바이러스 양이 55,000 copies/mL 이상에서 시작해야 한다고 주장한다. CD4+ T 세포수가 $350/\text{mm}^3$ 이상의 무증상 감염자에 있어서는 보수적 접근 (치료 지연)과 적극적 접근 (조기 치료)을 각각 주장하는 의견들이 있다. 보수적 접근을 주장하는 이유로는 CD4+ T 세포수가 $200\text{--}350/\text{mm}^3$ 에서 치료를 시작하는 대부분의 사람들에서 면역 세포 수가 회복되고, 약제 부작용과 충실도의 문제가 더 크다는 것이다. 이러한 경우에는 높은 수준의 혈중 HIV RNA (i.e., bDNA 혹은 RT-PCR >55,000)는 치료를 시작해야 되는 지

표는 되지 않지만, CD4+ T 세포 수와 혈중 HIV RNA 수준을 더 자주 측정해야 되는 치료는 된다는 것이다. 반면, 적극적 접근을 주장하는 경우에는 CD4+ T 세포수가 $350/\text{mm}^3$ 이상이고 혈중 HIV RNA가 55,000 copies/ml, 이상일 때 치료를 시작하시는 것인데, 그 이유는 면역 체계의 손상과 질병 진전의 위험 때문이다. 이러한 주장은 항바이러스제로 혈중 HIV RNA를 억제하는데는 높은 CD4+ T 세포수와 낮은 혈중 HIV RNA에서 더 유리하다는 여러 연구 결과들을 근거로 한 것이다^[14, 15]. 그러나 이러한 주장은 뒷받침한 장기간의 일상 연구 결과는 없는 실정이다.

HIV RNA 수치와 CD4+ T 세포 수에 있어서 성별에 따른 차이에 대한 잊갈리는 주장들이 있는데^[16, 19], 동일한 CD4+ T 세포 수일 경우 남녀간에 HIV RNA 수치에 차이가 있어서 여성의 경우 남성보다 0.13-0.28 log₁₀ 더 낮다는 보고가 있으며, 두 연구에서는 항체 형성 시기에 HIV RNA 수치가 남성보다 여성에서 의미있게 낮으나 이러한 차이는 심차 감소하여 항체 형성 5-6년 후에는 차이가 없어진다는 것이다. 어떤 연구에서는 CD4+ T 세포 수가 남성보다 여성에서 높다고 하였으며^[20], 몇몇 연구에서는 질병 진전에 성별 차이는 없다고 하였다^[21]. 결과적으로, 성별 차이에 따른 바이러스 양의 차이는 CD4+ T 세포 수가 비교적 보전되어 있을 때 나타난다는 것을 시사한다. 그리므로 치료 시작 시기의 설정은 CD4+ T 세포수가 350 cells/mm^3 이상인 경우에 여성에서 더 낮은 HIV RNA 기준을 고려할 수도 있으나, 아직까지 정확한 기준을 제시할 근거가 되는 연구는 부족하다. CD4+ T 세포수가 350 cells/mm^3 이하인 경우에는 성별 차이가 매우 적으

므로 HIV RNA 수치가 치료 기준에 영향을 미치지 않는다.

결론적으로, CD4+ T 세포 수가 200/mm³ 이상인 무증상 감염자에 있어서 치료를 시작할 시기를 결정하는 것은 여러 가지 요소들을 고려해야 하며, 이것은 환자의 교육과 세밀한 상담으로 이루어져야 한다. 고려하여야 하는 요소들은 다음과 같다.

1. 치료를 시작할 개인의 사망적 대도, 능력, 준비
2. CD4+ T 세포수로 규명되는 면역 부전의 정도
3. CD4+ T 세포수와 HIV RNA의 힐중 수준으로 규명되는 질병 진전의 위험도
4. 무증상 감염자에서 치료를 시작하는 것의 장단점 (단기간, 장기간의 약제 부작용을 포함)
5. 교육과 상담을 통해서 치방된 약제의 조합에 충실히 석용할 가능성

이러한 관점에서 감염자들은 전문가로부터 치료가 시작되기 전부터 시작해서 치료가 되고 있는 동안에도 지속적인 교육과 상담을 통해서 약제 복용의 충실도를 높일 수 있도록 최선의 노력을 이루어져야 하며, 치료가 효과적으로 되기 위해서 특정한 치료 목표가 설정되고 장기간의 계획도 세워져야 한다.

3. 치료 중단을 할 때 고려할 점

치료 방침이 바꿔으로써 CD4+ T 세포 수가 350 cells/mm³ 이상인 감염자들 중에는 치료를 중단하고자 하는 경우가 생길 수 있다. 이러한 결정이 타당한지를 평가하는 일상 연구는 아직 없다. 치료 중단의 장점은 약제 부작용의 감소, 약물 상호 작용의 감소, 삶의 질의 향상 등이며, 단점은 바이러스 복제의 재활성화와 면역 손상이다. 환자와 치료자가

모두 치료 중단을 동의한 경우 치료자는 환자를 잘 관찰해야 한다.

4. 항바이러스제 복용의 충실도

항바이러스제 복용의 충실도를 향상시키기 위해서는 환자에게 약의 수와 복용 횟수를 가능한 줄여주며, 음식 제한을 쉽게 하며, 약제 상호간의 부작용을 피하도록 치방을 하는 것이 도움이 된다. 또한 환자에게 치료 계획을 구체적으로 설명하고 환자의 동의와 이해를 구하도록 한다. 가족이나 친구를 치료 계획에 함께 참여하게 하거나 치료의 충실도를 도모하는 단체를 구성할 수도 있다. 투약 시간을 알리는 알람시계나 pager, 복약이 쉽게 디자인된 약 상자 등도 쓰일 수 있다. 지역 사회 단체에서 교육을 받거나 충실도를 높이는 선략을 수립할 수도 있다. 치료사들은 환자가 신뢰할 수 있는 관계를 형성하고 필요한 정보, 교육, 도움을 모두 제공한다. 학회나 유가 기간에도 연락을 할 수 있도록 한다. 약제 복용의 충실도를 저하시키는 농반 질환 (예, 우울증, 간신환, 약물 의존 등)이 있는지 찾아내고 적합한 치료를 시행한다. 충실도를 향상 시키도록 약사, 간호사, 자원봉사자, 두약 상단원 등 모두가 협력한다. 약제의 충실도를 향상시키는 구체적인 방안으로는 1) 약사가 충실도를 감시하는 클리닉, 2) 매 방문마다 충실도를 감시하는 방법, 3) 약 시금을 기억하게 하는 알람시계나 pager, 약삼자의 시간 측정기를 이용하는 방법, 4) 환자를 교육하는 자료인 약제의 그림, 달력, 스티커 등을 이용하는 방법, 5) 약제 투여 지침서를 이용하는 방법이 있다^{22,23}.

5. 무증상 감염자의 초기치료법

항레트로바이러스 치료를 처음 받는 환자에

서 치료를 시작할 때에는 바이러스를 측정 수준 이하까지 충분히 억제하면서 CD4+ T 세포 수를 지속적으로 증가시키고 일상양상의 호전을 가져오는 병용 약제를 선택해야 한다. 또한 병용 약제의 분량, 투여 횟수, 음식 제한 여부, 약제의 부작용, 약제 상호 작용 등을 고려해야 한다. 강력히 권장되는 약제 조합은 indinavir, nelfinavir, ritonavir + saquinavir, ritonavir + indinavir, ritonavir + lopinavir, 혹은 efavirenz와 N3의 NRTI 2가지를 병합하는 것이다. 많은 임상 연구 결과는 PI와 2 NRTI의 병합요법을 권장하고 있다. Ritonavir는 단일 PI로 투여하는 경우 이차 선택으로 지정하였는데, 그 이후는 대부분의 환자들이 ritonavir의 표준 용량을 복용하기 어렵워시이다^[4]. Saquinavir-SCC도 마찬가지 경우로서 단일 PI로 쓰일 때는 이차 선택으로 되어있다. 따라서 ritonavir나 saquinavir를 복용하는 환자가 복용 상에 어려움이 없다면 굳이 약제를 바꿀 필요는 없다.

Ritonavir로 다른 PI의 혈중 농도를 증가시키는 방법은 연구 단계를 지나 실용화 단계에 이르렀다. 여러 가지 PI의 상용량은 대개 효과적인 항바이러스 농도보다 약간 높은 최저 농도(through level)를 보이는데, 이는 바이러스 증식의 기회를 제공할 수 있다. 반대로 ritonavir가 제공할 수 있는 PI 농도의 "boosting" 혹은 "enhancement"는 다른 PI의 최저 농도를 IC₅₀ 혹은 IC₉₀ 보다 매우 높게 증가시킬 수 있으며, 이는 바이러스 증식의 기회를 최소화시키고, 중등도 내성을 지닌 바이러스까지도 억제할 수 있다. 또한, 두가지 PI의 병합은 약의 분량을 줄이고, 투여 횟수를 간단히 하며, 음식의 제한도 없애는 장점들이 있으며, efavirenz 혹은 nevirapine^[5],

로 인한 약제 상호 작용도 방지하는데 효과가 있다.

PI "boosting"에 필요한 ritonavir의 용량은 saquinavir와 amprenavir의 경우는 100mg BID까지 가능하고^[26], indinavir와 nelfinavir의 경우는 100mg BID 이상도 가능하다^[27]. 그러나, 대부분 ritonavir + PI 조합의 약동학적 효과는 알려져 있으나, 바이러스 억제 효과에 대해서는 ritonavir + saquinavir, ritonavir + lopinavir 외에는 밝혀진 바가 없다^[27,28]. 또한, PI 2제 병합에 따른 장기적인 편집과 부작용은 아직 모르는 실정이다.

그간의 연구에서 보면 치료 중에 바이러스 억제에 실패해서 새로운 조합의 약제로 바꾼 경우 치료 성적은 실망스러웠다. 그러므로 장기간 바이러스 억제를 유지하는데 있어서는 초기에 선택한 약제의 조합이 가장 중요하다. PI는 유전적 내성 확률이 가장 어려운 약제이며 모든 많은 전문가들은 조치료로서 PI + 2NRTI를 선호한다. 그러나 efavirenz + 2NRTI의 조합도 PI + 2NRTI 만큼 혈중 바이러스를 억제하고 CD4+ T 세포 수를 증가시키는데 효과가 있어서^[29] 이러한 조합을 PI의 장기 부작용을 피하려는 목적에서 선호하는 경향도 있다. 여러 NNRTI의 효과를 비교한 연구가 없어서 추천하는 순위는 정할 수 없지만, 현재로서는 efavirenz가 2NRTI와의 조합으로 PI + 2NRTI 조합의 바이러스 억제나 CD4+ T 세포 수 상승과 유사한 효과를 보였기 때문에 다른 NNRTI 보다 선호되고 있다. Abacavir + 2NRTI는 NRTI 3제의 조합으로서 비교적 성공적인 효과를 보였지만^[30], 그 효과가 저자 바이러스 양이 100,000 copies/mL 이상일 때는 효과가 단기적일 수 있다. 2NRTI만의 조합은 시속적

표 3. HIV 감염자 치료를 위한 권장 약제 (A와 B에서 각각 하나씩을 선택함. 약제는 우선순위 없이 무작위로 배열한 것임.)

우선 선택 약제 : 임상적 잇점의 증거가 있거나 장기간 바이러스 증식을 억제하는 것이 확인됨.

Column A	Column B
Efavirenz	ZDV+3TC
Indinavir	ZDV+ddI
Nelfinavir	d4T+3TC
Ritonavir + Indinavir	d4T+ddI
Ritonavir + Lopinavir	ddI+3TC
Ritonavir + Saquinavir SGC or HGC	

대체 가능한 약제

Column A	Column B
Abacavir	ZDV + ddC
Amprenavir	
Delavirdine	
Nelfinavir + Saquinavir-SGC	
Nevirapine	
Ritonavir	
Saquinavir-SGC	

권장하거나 권장하지 않는 친보가 계획되어 있는 약제

Hydroxyurea 와 다른 약제의 조합

Ritonavir + Amprenavir

Ritonavir + Nelfinavir

Tenofecvir

권장하지 않는 약제 : 독성이 증가하거나 바이러스를 억제하는데 사용해시는데 안될 증거들이 확인됨.

모든 단독요법

Column A	Column B
Saquinavir-HGC	d4T-ZDV ddC+ddI ddC+d4T ddC+3TC

으로 바이러스를 억제하지 못하기 때문에 더 강력한 약제 조합을 투여할 수 없을 때만 시도하게 되어 있다. 단일 약제는 투여하지 않는 것이 원칙이나 다른 치료가 불가능한 때나 위신시 주산기 전과를 감소시키기 위해서는 가능하다. 항바이러스제를 시작할 때 병용하는 모든 약제는 최대 용량으로 일시에 시작해

야 되나 ritonavir, nevirapine, ritonavir + saquinavir 때는 용량을 증량하면서 투여하도록 한다.

Hydroxyurea는 그간 항 바이러스제와의 병용이 연구되어 왔으나 아직 효과 면에서 성립되지 않았다. Hydroxyurea의 효과에 대한 연구는 제한적이고 이전이 많기 때문에 임상

에서 쓰일 때는 환자들을 주의 깊게 관찰하면서 심각한 부작용에 유의해야 한다(표 3).

항바이러스제의 병용 요법시 단백분해효소 억제제와의 약물 상호작용을 조기에 규명하는 것은 무척 중요하다. 부작용에 대한 검사는 처음 한달 동안은 2주마다 시행하고 이후에는 매 3개월마다 시행하는 것이 적절하다.

6. 진행된 HIV 감염시의 초치료법

진행된 HIV 감염자는 1993년 미국 CDC에서 정의한 AIDS 정의 진단을 가진 환자로서 혈장 HIV RNA 수에 관계없이 향레트로바이러스 치료를 시작해야 한다. AIDS가 아니더라도 구강 칸디다증이나 불면증 같은 AIDS 정의 질환 이외의 다른 증상이 있는 감염자도 마찬가지로 모두 치료를 해야 한다. HIV 감염이 상당히 진행한 후 처음으로 감염된 사실을 전단 받은 경우에 환자들은 기회감염, 소모성 증세, 치매, 악성종양 등을 동반하는 경우가 많아 이를 질환을 치료함과 동시에 향레트로바이러스 치료를 해야 한다. 따라서 환자가 기회감염과 같은 급성 질환을 가지고 있거나 다른 TIV와 관련된 합병증이 있을 때 향레트로바이러스 치료 시기를 설하는데 있어서 몇 가지 사항을 고려해야 한다. 약물 독성이나 치료약의 계속 복용 가능성, 그리고 약물 상호작용 등에 대해 생각해야 한다. 일단 치료를 시작하면 최대한 억제할 수 있는 강력한 병용요법을 선택한다(표 3). 약물 독성이나 약물 상호작용, 또는 그밖에 이유로 환자가 약을 복용할 수 없는 상태가 아니라면 급성 기회감염이나 악성종양을 치료하는 동안에도 계속 유시해 온 향레트로바이러스 치료를 중단해서는 안된다.

AIDS로 진행한 환자는 향레트로바이러스 억제 외에도 여러 가지 다양한 약제를 복잡하-

게 두여 받고 있는 경우가 많다. 따라서 이들 약물의 독성이 중복되지는 않는지, 이들 약제들의 상호 사용은 어떠한지에 관심을 가져야 한다. 예를 들면 항결핵 치료제인 rifampicin을 사용하는 경우 단백분해효소 억제제는 rifampicin의 대사를 감소시키며 반대로 rifampicin은 단백분해효소 억제제의 혈중 농도를 낮추어 치료에 지장을 초래할 수 있다. 이 때문에 일부에서는 모든 단백분해효소 억제제와 rifampicin의 병용을 금지하는 경우도 있으나, 일부에서는 rifabutin의 용량을 줄여서 사용하기도 한다⁴¹⁾.

또 다른 문제는 심한 소보성 증세와 식욕 감퇴를 보이기 때문에 약을 복용하기가 어렵다는 것이다. 식사를 하지 못하기 때문에 일부 단백분해효소 억제제의 흡수가 장애를 받는다. Zidovudine으로 인한 골수억제나 zalcitabine (ddC), didanosine (ddI), stavudine (d4T)으로 인한 신경독성의 경우 HIV가 미치는 죽음적인 영향이 더해져 더욱 약을 복용하기 어려운 경우도 있다. 일부 단백분해효소 억제제는 간독성 때문에 간장애가 있는 환자에서는 사용에 한계가 있다.

단백분해효소 억제제와 비뉴클레오사이드 억전사효소 억제제는 약물대사에 간의 cytochrome P450 (CYP 450) 효소를 이용하기 때문에 다른 약제들에 의해 혈중 농도가 영향을 받는다. Ritonavir, indinavir, saquinavir, nelfinavir, delavirdine 등은 CYP 450을 억제하고, nevirapine은 CYP 450 대사를 유도하며, efavirenz는 두가지 작용을 복합적으로 한다. CYP 450 억제제는 이 경로로 대사되는 약제의 혈중 농도를 높인다. 따라서 약물을 복용하는데 다른 약제와 병용하거나 의사 모르게 사용하는 다른 약제에 대한 주의도 필요하다.

강력한 항레트로바이러스 치료를 시작하면 어느 정도 면역기능은 회복된다. 이 때 진행된 AIDS 환자에게 증상이 없이 내재되어 있던 기내세포바이러스 감염이나 비정형 마이코바티리아 감염에 대한 면역반응이 새로 생겨 증가된 면역반응 또는 염증반응 반응 증상이 유발되기도 한다. 이런 상황을 항레트로바이러스 치료 실패로 해석해서는 안되며 항레트로바이러스 치료를 유지하면서 기회감염을 치료하는 것이 중요하다. 혈장 바이러스 양을 측정하는 것이 갑법에 도움이 된다.

7. 치료의 숨지

항레트로바이러스 치료를 일시적으로 중지할 이유는 많다. 부작용을 겪을 수 없거나 약물 상호 작용 때문에, 또는 임신 초기이거나 약제가 없어서 복용할 수 없는 경우가 이에 해당한다. 사용하면 약물을 중지했을 때 내성이 생길 가능성이 증가하는 기간이 얼마인지를 밝히는 연구 결과는 없다. 만약 어떤 이유로든 성당기간 항레트로바이러스 치료를 중지해야 한다면 내성 바이러스의 출현을 최소화하기 위하여 한가지 또는 두가지 약물을 계속 유지하는 것보다는 모든 항레트로바이러스 약제를 중단하는 것이 이론적으로 합당하다.

8. 초치료 약제의 변경

약제를 바꿀 것을 결정하는 때에는 여러 가지 요소들을 고려해야 한다. 정확한 명령, 이학적 조건, 두 번에 걸쳐서 검사한 HIV RNA, CD4+ T 세포 수와 변동 주체, 이전에 사용한 약제의 내성 양상, 약제를 산 복용 했는지의 여부, 약제 복용에 문제는 없었는지, 현재 사용이 가능한 약제들은 어떠한 것인가 있는지, 또한 새로운 약제를 복용할 마음 가짐이 되어 있는지 등을 고려해야 한다.

치료에 실패하는 이유로는 여러 가지가 있는데, 한 개 또는 두 개 이상의 약제에 처음부터 내성이거나, 약제의 흡수나 대사에 영향을 받았거나, 또는 여러 약제들이 서로 약물 능도에 영향을 주었거나, 환자가 약제를 잘 복용하지 않았기 때문이다. 환자가 약제를 잘 복용하지 않았다는 것은 주의 깊은 평가가 필요한데 환자가 자의로 복용하지 않은 것인지, 또는 교육이 부족했던지를 파악해야 한다.

치료 실패로 약을 바꾸는 것인지 복싱 때문에 바꾸는 것인지에 대해서도 주의 깊게 판단해야 한다. 복싱 대분이라면 복싱을 일으킨 악과 유사한 효과가 있고 동일한 분류의 약을 한 가지 또는 두 가지 이상 대체한다. 하나 이상의 약제를 사용하고 있던 중에 생긴 치료 실패라면 복용하고 있던 약제 뿐만 아니라 이전에 받았던 항레트로바이러스 치료에 대한 상세한 경력을 청취해야 한다. 이때 항바이러스제의 약제 내성 검사는 약제 조합에 있어서 효과 있는 약을 구분해 내는데 도움을 줄 수 있다. 항바이러스제에 대한 내성을 중요하지만 치료 실패의 유일한 원인은 아니다. 초기 감염 후 각 감염자에서는 유전적으로 각각 특이한 바이러스가 출시한다. 한가지 약제에 내성 돌연변이가 있는 바이러스는 치료 전에도 존재할 수 있다. 바이러스를 부분적으로 약제하는 약제들이 투여될 경우 이러한 바이러스는 더욱 증식하게 된다. 치료 약제가 강력할 수록 HIV 증식은 지속적으로 억제되어 내성 바이러스의 출현 가능성이 적어진다. 그러므로 치료의 목표는 혈중 HIV RNA를 측정 수준 이하 (가능한 한 가장 민감한 검사법으로 측정시 50 copies/mL)로 감소시켜서 내성 바이러스의 출현을 최대한 막는 강력한 유전식 'barrier'를 형성하는 것이다.

다음 세 가지의 경우에는 약제를 바꾸어야

한다. 첫째, 혈중에서 검출되는 HIV RNA의 정도에 무관하게 한 개 또는 두 개의 뉴클레오시드 억제제로 불완전한 치료를 받고 있는 환자, 둘째, 단백분해효소 억제제를 포함한 강력한 병용요법을 하고 있으나 혈중 바이러스가 초기에 측정 수준 이하로 감소하다가 다시 증가하는 환자, 셋째, 단백분해효소 억제제를 포함한 강력한 병용약제를 사용하고 있으나 혈중 바이러스가 측정 수준 이하로 억제되지 않는 환자이다.

항레트로바이러스 치료의 궁극적인 목적은 삶의 질을 높이고 생명을 연장하는 것이다. 이것은 면역기능을 초기에 충분히 유지하면서 바이러스의 증식을 최대한 억제함으로써 얻어질 수 있다. 그러나 항상 이러한 효과가 나타나는 것은 아니며 사후 약제를 바꾸게 된다. 일반적으로 치료에 대한 반응을 보는데는 HIV RNA가 가장 중요한 지표이며, 동반된 감염이나 예방접종에 의해 영향을 받지 않았는데도 혈장 내 바이러스가 확실히 증가하고 있으면 CD4+ T 세포 수에 상관없이 치료 실패를 의미한다. 일상적 합병증과 CD4+ T 세포 수의 변화 등도 혈장 내 HIV RNA와 함께 치료를 평가하는 보조요소이다. 치료를 변경해야 할 기준은 다음과 같다.

- 치료 시작 4주 후에도 혈장 HIV RNA 가 0.5~0.75 log 수준 이하로, 8주 후에도 혈장 HIV RNA가 1 log 수준 이하로 감소하지 않으면 치료를 변경한다.
- 4~6개월 치료 후에도 측정 수준 이하로 HIV RNA를 억제하는데 실패한 경우에는 초기 바이러스 감소의 정도와 주세가 어떠하였는지를 고려해야 한다. 예를 들어 치료 전에 혈장 HIV RNA가 10^5 copies/mL이었던 환자에서 6개월 후에 혈장에서 측정은 되나 10,000

copies/mL 이하로 측정된다면 바로 치료를 변경할 필요는 없다.

- 처음에 측정 수준 이하로 억제되었으나 반복적으로 측정한 검사에서 바이러스가 검출되는 경우에는 내성 바이러스를 의심한다. 이때 혈장내 HIV RNA의 증가 정도를 고려해야 한다. 처음의 측정이 안되다가 다시 측정이 되나 그 정도가 4개월에 50~5,000 copies/mL 정도로 낮을 때는 단기간 관찰할 수도 있다. 그러나 측정 수준 이하로 감소되었다가 다시 측정되는 다수의 환자는 결국 혈장 바이러스의 증가를 보이고 항레트로바이러스 치료를 변경하게 된다.
- 혈장내 HIV RNA가 병발 감염이나 예방 접종 등의 영향이 없는 상태에서 반복적으로 최저치(nadir)의 3배 이상 증가하는 경우에는 치료를 변경한다.
- 바이러스가 죽상되지는 않으나 두 가지 뉴클레오시드 억제제를 사용하고 있는 환자에서는 결국에는 바이러스가 증가하기 때문에 변경할 것을 권장한다.
- 적어도 두 번 이상의 검사에서 CD4+ T세포 수가 지속적으로 감소하는 경우에는 치료를 변경한다.
- 일상적으로 악화시 치료를 변경한다. 그러나 치료 시작 후에 AIDS 정의 질환이 발생했다는 것은 일상적 악화를 시사하지만 반드시 항레트로바이러스 치료의 실패를 뜻하는 것은 아니다. 만약 HIV RNA가 1/10 이하로 감소하지 않으면서 치료 효과가 좋지 않다면 치료 실패라고 할 수 있다. 그러나 이미 면역결핍의 정도가 심한 환자의 경우 항레트로바이러스 치료 효과는 좋은데 세로운 기회

감염이 나타났다 하여 반드시 항레트로 바이러스 치료 실패라고 할 수는 없다. 이는 바이러스 억제가 완전한 데도 불구하고 호전되지 않을 만큼 면역설립이 쉬하다는 것을 의미하기 때문이다. 한편 CD4+ T세포수가 급격히 감소한다는 것은 CD4+ T세포수 측정 방법에 문제 가 없다면 면역설립이 진행하고 있음을 뜻한다.

마지막으로 치료를 변경하는데 고려해야 할 것은 사용할 수 있는 약제에 한계가 있다는 점이며, 치료 변경을 결정하는 것은 미래의 약제 선택 여지를 간소시킬 수 있다는 것이다. 이 때문에 약제 변경을 결정하는데 있어서 좀 더 보존적인 방법을 선택할 수도 있다. 대체 약제를 선택하는 데는 약물의 효과와 약물을 견딜 수 있는지, 계속 복용할 수 있는지 등을 생각해야 한다. 임상 연구에서는 바이러스를 무분석으로 억제하는 것도 바이러스를 전파 억제하지 않는 것보다는 좋다는 것이 증명되었다. 그러나 일부에서는 지속적인 바이러스 억제 효과를 인을 수 없기 때문에 미래의 선택 여지를 위해서 치료를 일시 뒤로 미루는 것을 선호하기도 한다. 약제 변경을 고려할 때는 HIV 감염자 치료에 경험이 많은 전문가에게 의뢰하는 것이 바람직하다.

9. 재치료 약제의 선택

재치료시의 약제 선택은 재치료를 하게 된 원인에 따라 달라진다. 약제를 견딜 수 없거나 부작용 때문이 있다면 같은 부류에 속하지만 독성이 다른 약제를 선택하는 것이 좋고, 사용하고 있던 약제로 바이러스는 충분히 억제되었으나 좀 더 강력한 약제를 선택해야 하는 경우(두가지 뉴클레오시드 역전사효소 억제제를 사용하고 있던 경우)에는 주의깊게 관

찰하면서 치료를 계속하거나, 현재 약제에 다른 약제를 추가하는 방법이 있다. 대개의 전문가들은 뉴클레오시드 역전사효소 억제제를 두 가지 사용하는 경우나 단독요법은 결국 실패하기 때문에 우선적으로 약제를 추가하는 방법을 권장한다.

현재 병용치료에 실패한 환자에서 어떻게 할 것인가에 대한 자료는 적지만, 이론적으로는 몇 가지 전략을 고려해야 한다. HIV는 돌연변이를 유발하는 능력이 상대적으로 매우 빠르기 때문에 하나 또는 그 이상의 약제에 내성인 바이러스 변종이 치료 도중 빌현하기도 하는데, 이는 바이러스 증식이 최대한 억제되지 않았을 때 일어난다는 것이다. 또한 중요한 사실은 단백분해효소 억제제와 비뉴클레오시드 억제제에 속하는 약제들 사이에는 평범 위한 교차 내성이 있다는 것이다. 이것은 하나의 약제에 내성인 바이러스 변종이 거의 모든 약제에 대해 감수성이 감소된다는 것이다.

약제를 변경할 때 알아야 할 지침을 요약하면 다음과 같다.

- 초기 치료 후에 바이러스 억제가 충분치 않거나 측정 수준 이하로 억제되었다가 다시 나타나는 경우, 최대한 억제하여 최소로 감소했다가 점차 증가하는 경우, CD4+ T세포수가 감소하는 경우에는 약제를 변경한다.
- 적어도 2회 혈장 바이러스를 측정한 후에 결정한다.
- 약제를 못 견디거나 부작용 때문에 복용할 수 없어서 변경해야 하는지, 시속적으로 바이러스를 억제하는데 실패해서 변경해야 하는지 감별이 필요하다. 약제를 견디지 못하는 것이 이유라면 원인되는 한 가지 약제 만을 변경할 수도 있다.

- 일반적으로 실패한 약제들에 하나의 약제를 추가하거나 하나의 약제를 바꾸는 것은 바람직하지 않고 적어도 두 개의 약제를 바꾸거나 더 좋은 것은 적이도 세 개의 새로운 약제를 포함해 모두 바꾸는 것이다. 내성 검사상 한 가지 약제에만 내성이 있는 경우에는 그 약제만 변경할 수도 있겠으나 임상적인 성과를 함께 고려해야 된다.
 - 일부에서는 원하는 만큼의 효과를 볼 수 있는 새로운 약제를 선택하는데 한계가 있는 경우 그 상태에서 부부적이라도 바이러스가 어제되고 있다면 이전의 약제를 계속 사용하기도 한다.
 - 말기 환자의 경우 최상의 치료는 아니나 무작용이나 부용의 어려움 때문에 약제 선택에 제한이 있으면 현재 약제를 계속 유지하기도 한다. 치료 실패로 인하여 이전의 수치로 바이러스가 증가하고, CD4+ T 세포수가 감소하며, 더 이상 대체할 약제가 없는 환자에서는 치료 중지를 고려한다.
 - 두 개의 단백분해효소 억제제를 사용하거나 단백분해효소 억제제에 비뉴클레오시드 억제제를 병용하는 방법은 경험은 적지만 약제 선택에 제한이 있는 환자에서 시도가 가능하다.
 - 이전에 사용했던 약제를 다시 사용하는 것이 어떤 의미가 있는지는 아직 알려져 있지 않다. 임상적으로 내성 출현이 의심될 때는 내성 검사가 유용할 수 있다. 그러나 말초 혈액으로부터 검사하는 유진형 또는 표현형 내성은 소수의 내성 바이러스를 검출하는데 실패할 수 있다. 치료 변경을 설정하는데 있어서 내성의 검출은 중요한 정보가 된다.
 - 고도의 교차내성이 있기 때문에 치료 실패로 약제를 대체하는 경우 ritonavir를 indinavir로, 또는 indinavir를 ritonavir로 대체해서는 안된다. 또한 nevirapine, delavirdine, efavirenz는 서로 대체하여 사용해서는 안된다.
 - 약제 변경을 결정하고 새로운 약제를 선택하는 일은 HIV 감염자 치료에 경험이 많은 전문가에게 의뢰하거나 도움을 받도록 한다.
- 치료 실패로 인한 약제 조합의 변경은 내성 검사의 결과로 결정하는 것이 좋다. PI 조합 혹은 NNRTI + PI 조합을 누역할 때는 약물의 상호 작용을 고려한 용량 조정이 필요할 수 있다. 환자에 따라서는 선택할 수 있는 약제가 약물 두어의 과거력, 특성, 부작용(intolerance)으로 인해 제한적일 수 있다. 임상적으로 안정적인 환자가 혈중 바이러스가 검출되나 변경할 수 있는 약제의 선택 여지가 없을 때에는 더욱 강력한 약제가 개발되는 것을 기대하면서 약제 변경을 미룰 수도 있다. 치료 변경의 결정은 HIV 감염자 치료에 경험이 많은 전문가와 협의하거나 도움을 받는 것이 바람직하다.

10. 급성 HIV 감염자의 치료

여러 가지 연구 결과를 종합하면 HIV에 감염 직후 50~90%의 감염자에서는 급성 HIV 감염 증후군에 속하는 몇 가지 증상을 경험한다^{32,33)}. 그러나 급성 HIV 감염의 증상은 감기나 독감의 증상과 매우 유사할 수도 있고 무증상인 수도 있기 때문에 이를 찾아내기는 매우 어렵다. 따라서 모든 의료인은 급성 HIV 감염과 우사한 증상을 갖고 있는 사람에서 급성 HIV 감염 증후군이 아닌지 의심하고 심질한 선별진사를 실시하는 것이 매우 중요

하다.

급성 HIV 감염 시에는 HIV 항체검사가 음성이거나 관정불능인 사람에서 PCR이나 bDNA방법으로 혈장 내 HIV RNA를 찾아볼 수 있다. HIV RNA 검사를 할 수 없더면 p24 항원에 대한 검사도 유용하지만 p24 항원이 음성이라고 해서 급성 감염이 배제되는 것은 아니다. 또한 HIV RNA도 10,000 copies/mL 이하 혹은 위양성 결과가 있을 수도 있다. 결국, 급성 HIV 감염이 정력히 의심되는 고위험자에서는 HIV RNA 검사를 하도록 하며, 양성으로 나올 경우에는 반드시 확진 검사를 실시한다.

급성 HIV 감염에서의 치료에 대한 임상 연구 결과는 매우 제한적이다. 예비 결과에 따르면 항바이러스제 병용 요법은 급성 감염자에서 질병 진전에 대한 실현상적 지표에는 긍정적 영향을 준다^[3,4]. 그러나, 급성 HIV 감염 치료와 관련된 단점은 명확한 임상적 잇점 없이 심각한 약제의 독성이 발생하는 것, 약제 내성이 발생하는 것, 삶의 질이 저하되는 것이다. 급성 감염자에서 장기간의 항바이러스제 병용요법의 임상적 유용성은 지속적인 임상 연구로 평가되어질 것이다.

(급성 감염시 초기 치료의 이론적 성능)

1. 급성 질환의 증증도를 감소시킴
2. 질병 진진율에 영향을 미친 초기 “바이러스 set point”를 조정함
3. 바이러스의 복제를 억제하여 바이러스의 돌연변이 발생률을 감소시킬 가능성이 있음
4. 면역 기능을 보존시킴
5. 바이러스 전파 위험을 감소시킬 가능성이 있음

(급성 감염시 초기 치료에 따른 단점)

1. 약제 부작용과 약 복용의 불편함으로 인한 삶의 질 저하
2. 치료가 효과적으로 바이러스 복제를 억제 하지 못할 경우에 약제 내성이 유도되어 미래 치료 가능한 약제 종류가 제한됨
3. 지속적으로 치료를 유지해야될 가능성이 있음

의료인과 환자가 인식해야하는 무엇보다 중요한 것은 급성 감염의 치료는 이론적인 근거를 바탕으로 한 것이기 때문에 치료에 따른 장단점들이 충분히 고려되어져야 한다는 것이다. 많은 전문가들이 급성 감염시의 치료를 권하는 것은 체계적인 임상 연구 결과들과 이론적인 성당성을 배경으로 하는 것이다.

급성 HIV 감염과는 다르지만 최근 6개월 이내에 항체 양성으로 변한 것이 확인된 감염자에서도 많은 전문가들은 치료를 고려한다. 미국 감염된 성인에서 급격한 바이러스활증은 초기 2개월 이내에 있어서지만 같은 2~6개월 후라도 치료를 권하는 것은 린프 조직 내 바이러스 증식이 아직은 탄액체계에 의해 최대한 억제되어 있지 않기 때문이다^[5]. 형제 양성이고 최근 진염된 것으로 생각되나 감염의 시기를 모르는 감염자의 치료는 무증상 HIV 감염자의 치료 원칙에 따른다. HIV에 노출 후 예방요법을 위해 사용하는 경우를 제외하고는^[6] 어떠한 환자에서도 HIV 감염을 확인하기 전에 치료를 시작해서는 안된다.

급성 HIV 감염에 대한 항레트로바이러스 치료를 하기로 결정을 하였으면 바이러스를 측정 수준 이하로 충분히 억제하는데 목표를 두어야 한다. 약제 선택은 앞서 언급한 HIV 감염 초기치료 시 도록하는 병용요법들이 권장된다.

그리나 이러한 신극적인 치료는 약물 독성, 약의 수가 많다는 점, 비용 문제, 주후 내성

때문에 선택 약제가 감소한다는 점 등의 단점이 있다. 약제의 내성은 바이러스가 충분히 억제되지 않은 경우나 이미 한두가지 약제에 내성인 바이러스에 감염된 경우를 뜻한다. 치료가 이론적 추정에 근거한 것이므로 치료의 단점 또는 치료의 결과에 대해 환자와 주의 깊게 논의하여야 한다. 최대한 바이러스를 억제할 수 있을 것으로 생각되지 않는 약제를 선택하는 것은 적절치 않다. 왜냐하면 치료의 궁극적인 목적이 측정 수준 이하로 바이러스 증식을 억제하는데 있으며, 치료의 잊침이 아직은 이론적인 것에 근거하여 장기간 일상 생활로 확인되지 않았기 때문이다.

대다수의 전문가들은 일단 치료를 시작하면 영구히 계속하는데, 이는 치료 중단 시 바이러스가 다시 나타나는 것이 확인되었기 때문이다. 가장 적절한 치료 기간이나 내용에 대해서는 아직 정립되지 않은 부분이 많으나 진행 중인 임상 결과를 기다려야 한다. 이러한 점들을 치료 시작시 감염자와 충분히 상의하여야 한다.

11. HIV에 감염된 청소년의 치료

성접촉이나 마약사용으로 인해 HIV에 감염된 청소년은 소아보다 성인 감염의 임상 경과와 유사하다. 그러나 수석 감염이나 소아 때 헬액 제제로 감염된 청소년은 특이한 임상 경과를 띠며 일반적인 청소년이나 성인에서의 임상 경과와 다르다. 현재 미국에서 대부분의 청소년 HIV 감염은 성접촉에 의한 것으로 상대적으로 초기 감염이다.

사춘기는 육체적으로 급성장하는 시기이며 호르몬에 의해 매개되는 변화들이 일어나 여사는 좀 더 지방이 많게 발달하고, 남자는 좀 더 근육이 발달하도록 성장한다. 이론적으로는 이러한 변화들이 단백질 결합이나 간에서

의 대사 등 약물 대사에 영향을 줄 것으로 생각되나, 아직까지 뉴클레오시드 역전사효소 억제제를 사용함에 있어서 임상적으로 의의 있는 영향들이 나타나지는 않았다. 또한 단백 분해효소 억제제나 미뉴클레오시드 역전사효소 억제제에 대한 영향에 관한 경험은 적다. 따라서 청소년의 HIV 감염이나 기회 감염을 치료함에 있어서 나이보다는 청소년 발달 단계인 Tanner 발달 단계에 따라 용량을 조절하도록 권하고 있다. 사춘기 초기인 Tanner 발달 단계 I, II에서는 소아의 지침을 따르도록 하고, 사춘기 후기인 Tanner V에는 성인의 지침을 따르도록 한다. 또한 남자의 경우 Tanner IV, 여자의 경우 Tanner III와 같이 중간 단계에서는 성인 또는 소아의 지침을 따르도록 하여 약물의 효과나 독성을 대해 주의 깊게 관찰해야 한다.

12. HIV에 감염된 임산부의 치료

HIV에 감염된 임산부가 임신 자체 때문에 치료를 포기하는 안된다. PACTG protocol 076 임상 연구에 따르면 자도부던을 3관계(임신 14주 이후)부터 분만까지, 분만 시, 신생아에게 첫 6주)로 누여하여 수직 감염을 66% 감소시키는 것이 확인되어³⁸⁾ 모든 임산부에게 권장되고 있다(표 4)³⁹⁾. 임신 시 치료는 다음을 고려해야 된다. 1) 임신으로 인한 생리적 변화에 맞게 약 용량 조절, 2) 항바이러스제가 임산부에게 주는 영향, 3) 약이 수직 감염 확률에 미치는 영향, 4) 약이 태아와 신생아에게 미치는 단기적 및 장기적 영향(대부분의 약에 대해서 알리지 않음).

항바이러스제 사용의 결정은 의사와의 상담을 통해서 임산부가 결정하는 것이 바람직하다. 약제를 복용한 임산부에게서 태아난 아기는 상기간 주의 관찰이 필요하다.

표 4. 수직감염 예방을 위한 zidovudine 요법

분만 전	임신 14~34주에 시작하고 임신동안 지속함.
	A. 임상연구시 방법 : ZDV 100 mg 1일 5회 경구투여
	B. 대체요법 : ZDV 200 mg 1일 3회 경구투여 또는 ZDV 300 mg 1일 2회 경구투여
분만 중	진동하는 등 약 ZDV 2 mg/kg를 1시간 이상 정맥내 투여하고 출산 시까지 1 mg/kg를 계속 정맥내 투여
분만 후	신생아에게 출생 8~12시간 후부터 6주까지 ZDV 시럽 2 mg/kg를 6시간마다 경구 투여

항레트로바이러스 치료를 받지 않는 여성이 임신 3개월인 경우, 이 시기는 태아에게 신체 구조가 생기는 시기로서 기형아가 발생할 위험이 높고 아직은 항레트로바이러스 치료 약제가 태아에 미치는 영향이 알려져 있지 않기 때문에 치료를 이 시기 이후로 연기하고자 하는 생각을 가질 수 있다. 그러나 이러한 결정은 임산부의 건강 상태와 치료를 몇 주 연기했을 때의 장단점 등을 고려하여 사려 깊게 내려야 한다.

HIV에 감염된 임산부는 초기 치료를 시행 할 때 비임산부와 같은 방법으로 병용 요법을 시행한다. HIV RNA가 1,000 copies/mL 이상이면 3단계 지도부단 요법과 병용 요법을 함께 시행하도록 권유하는 장점을 해야 한다. 이러한 경우 비록 치료를 지연했을 때 임상적으로 진전될 위험은 낮으나 HIV RNA를 1,000 copies/mL 이하로 낮추는 것은 수직 감염의 위험을 낮추며^{10,41)} 계wang 신생의 필요성도 낮출 수 있다.

HIV RNA가 1,000 copies/mL 이하인 경우에도 수직 감염을 예방하는데 효과가 있다. HIV RNA가 1,000 copies/mL 이하인데도

수직 감염이 된 경우를 살피면 지도부단 예방을 한 경우는 1.0%이있고, 항바이러스제를 복용하지 않은 경우는 9.8%이었다⁴²⁾. 바이러스 수준과 관계없이 병용요법의 장점을 모든 임산부에게 설명하고 권유해야 하며, 특히 HIV RNA가 1,000 copies/mL 이상인 경우에는 병용요법을 권장한다. HIV RNA가 1,000 copies/mL 이하인 경우 임신 2, 3기 예만 지도부단을 복용해도 내성이 발현될 가능성은 적다.

이미 항레트로바이러스 치료를 받고 있는 여성에서는 임신 첫 3개월 동안은 약제의 기형 발생 영향을 고려해서 일시적으로 치료를 중단하고자 할 수 있다. 그러나 임신 첫 3개월 동안 항레트로바이러스 치료시 기형의 위험이 어느 정도인지는 아직 증거가 충분치 않다. 그러나 efavirenz는 원숭이에서 기형을 유발했으므로 임산부에서 첫 3개월 간은 복용 치 말아야 한다. 또한 hydroxyurea는 여러 동물에서 강력히 기형을 유발시키는 약이므로 임산부는 첫 3개월간 복용치 말아야 한다. 치료 중단 시 바이러스는 급격히 증가할 수 있으며 치료 전 수준으로 돌아간 것임을 예측하기는 어렵지 않고, 이렇게 원상태로 되돌아가

때문에 친태 약제가 감소한다는 점 등의 단점이 있다. 약제의 내성은 바이러스가 충분히 억제되지 않은 경우나 이미 한두가지 약제에 내성인 바이러스에 감염된 경우를 뜻한다. 치료가 이론적 추정에 근거한 것이므로 치료의 단점 또는 치료의 결과에 대해 환자와 주의 깊게 논의하여야 한다. 최대한 바이러스를 억제할 수 있을 것으로 생각되지만 않는 약제를 선택하는 것은 적절치 않다. 왜냐하면 치료의 궁극적인 목적이 즉상 수준 이하로 바이러스 증식을 억제하는데 있으며, 치료의 잊점이 아직은 이론적인 것에 근거하며 장기간 임상 결과로 확인되지 않았기 때문이다.

대다수의 전문가들은 일단 치료를 시작하면 영구히 계속하는데, 이는 치료 중단 시 바이러스가 다시 나타나는 것이 확인되었기 때문이다. 가장 칙칙한 치료 기간이나 내용에 대해서는 아직 정립되지 않은 부분이 많으며 진행 중인 일상 결과를 기다려야 한다. 이러한 점들을 치료 시작시 감염자와 충분히 상의하여야 한다.

11. HIV에 감염된 청소년의 치료

성취족이나 마약사용으로 인해 HIV에 감염된 청소년은 소아보다 성인 감염의 임상 경과와 유사하다. 그러나 수직 감염이나 소아 대혈액 제제로 감염된 청소년은 특이한 임상 경과를 밟으며 일반적인 청소년이나 성인에서의 임상 경과와 다르다. 현재 미국에서 대부분의 청소년 HIV 감염은 성접촉에 의한 것으로 상대적으로 초기 감염이다.

사춘기는 유체적으로 급성장하는 시기이며 호르몬에 의해 매개되는 변화들이 일어나 여자는 좀 더 지방이 많게 발달하고, 남자는 좀 더 근육이 발달하도록 성장한다. 이론적으로는 이러한 변화들이 단백질 결합이나 간에서

의 대사 등 약물 대사에 영향을 줄 것으로 생각되나, 아직까지 뉴클레오시드 역전사효소 억제제를 사용함에 있어서 일상적으로 의의 있는 영향들이 나타나지는 않았다. 또한 단백 분해효소 억제제나 비뉴클레오시드 역전사효소 억제제에 대한 영향에 관한 경험은 적다. 따라서 청소년의 HIV 감염이나 기회 감염을 치료함에 있어서 나이보다는 청소년 발달 단계인 Tanner 발달 단계에 따라 용량을 조절하도록 권하고 있다. 사춘기 초기인 Tanner 벤탈 단계 I, II에서는 소아의 자침을 따르도록 하고, 사춘기 후기인 Tanner V에는 성인의 자침을 따르도록 한다. 또한 남자의 경우 Tanner IV, 여자의 경우 Tanner III와 같이 중간 단계에서는 성인 또는 소아의 자침을 따르도록 하며 약물의 효과나 독성을 대해 주의 깊게 관찰해야 한다.

12. HIV에 감염된 임산부의 치료

HIV에 감염된 임산부가 임신 자체 때문에 치료를 포기해지는 원된다. PACTC protocol 076 임상 연구에 따르면 지도부년을 3단계(임신 14주 이후부터 분만까지, 분만 시, 신생아에게 첫 6주)로 투여하여 수직 감염을 66% 감소시킨 것이 확인되어³⁸⁾ 모든 임산부에게 권장되고 있다(표 4)³⁹⁾. 임신 시 치료는 다음과 고려해야 된다. 1) 임신으로 인한 생리적 변화에 맞게 약 용량 조절, 2) 헬바이러스제가 임산부에게 주는 영향, 3) 약이 수직 감염 확률에 미치는 영향, 4) 약이 태아와 신생아에게 미치는 단기적 및 장기적 영향(대부분의 약에 대해서 알려져 있지 않음).

헬바이러스제 사용의 결정은 의사와의 상담을 통해서 임산부가 결정하는 것이 바람직하다. 약제를 복용한 임산부에게서 태아난 아기는 장기간 추적 관찰이 필요하다.

표 4. 수직감염 예방을 위한 zidovudine 요법

분 만 전	임신 14~34주에 시작하고 임신동안 지속함. A. 임상연구시 방법 : ZDV 100 mg 1일 5회 경구투여 B. 내체요법 : ZDV 200 mg 1일 3회 경구투여 또는 ZDV 300 mg 1일 2회 경구투여
분 만 중	진통하는 동안 ZDV 2 mg/kg를 1시간 이상 정맥내 투여하고 출산 시까지 1 mg/kg를 계속 정맥내 투여
분 만 후	신생아에게 출생 8~12시간 후부터 6주까지 ZDV 시럽 2 mg/kg를 6시간마다 경구 투여

항레트로바이러스 치료를 받지 않는 여성이 임신 3개월인 경우, 이 시기는 태아에게 신체 구조가 생기는 시기로서 기형아가 발생할 위험이 높고 아직은 항레트로바이러스 치료 약제가 태아에 미치는 영향이 알려져 있지 않기 때문에 치료를 이 시기 이후로 연기하고자 하는 생각을 가질 수 있다. 그러나 이러한 결정은 임산부의 건강 상태와 치료를 몇 주 연기했을 때의 장단점 등을 고려하여 사려 깊게 내려야 한다.

HIV에 감염된 임산부는 초기 치료를 시행할 때 비임산부와 같은 방법으로 병용 요법을 시행한다. HIV RNA가 1,000 copies/mL 이상이면 3단계 지도부단 요법과 병용 요법을 함께 시행하도록 권유하는 상담을 해야 한다. 이러한 경우 비록 치료를 지연했을 때 임상적으로 진진될 위험은 낮으나 HIV RNA를 1,000 copies/mL 이하로 낮추는 것은 수직 감염의 위험을 낮추며^{40,41)} 세왕 절개의 필요성도 낮출 수 있다.

HIV RNA가 1,000 copies/mL 이하인 경우에도 수직 감염을 예방하는데 효과가 있다. HIV RNA가 1,000 copies/mL 이하인데도

수직 감염이 된 경우를 살펴보면 지도부단 예방을 한 경우는 1.0%이었고, 항바이러스제를 복용하지 않은 경우는 9.8%이었다⁴²⁾. 바이러스 수준과 관계없이 병용요법의 장점을 모든 임산부에게 설명하고 권유해야 하며, 특히 HIV RNA가 1,000 copies/mL 이상인 경우에는 병용요법을 권장한다. HIV RNA가 1,000 copies/mL 이하인 경우 임신 2, 3기에만 지도부단을 복용해도 내성이 발현할 가능성은 적다.

이미 항레트로바이러스 치료를 받고 있는 여성에서는 임신 첫 3개월 동안은 약제의 기형 발생 영향을 고려해서 일시적으로 치료를 중단하고자 할 수 있다. 그러나 임신 첫 3개월 동안 항레트로바이러스 치료시 기형의 위험이 어느 정도인지는 아직 증거가 충분치 않다. 그러나 efavirenz는 원숭이에서 기형을 유발했으므로 임산부에서 첫 3개월 간은 복용 치 말아야 한다. 또한 hydroxyurea는 여러 동물에서 강력히 기형을 유발시키는 약이므로 임산부는 첫 3개월간 복용치 말아야 한다. 치료 중단 시 바이러스는 급격히 증가할 수 있으며 치료 전 수준으로 돌아갈 것임을 예측하기는 어렵지 않고, 이렇게 원상태로 되돌아가

는 것은 이론적으로 태반 내 HIV 전파 위험성 증가와 임산부에서의 질병 진행을 유발할 수 있다^[3]. 비록 첫 3개월 동안 태아에게 항레트로바이러스 치료 약제가 미치는 영향은 불확실하지만 대부분의 전문가들은 최대한 억제할 수 있는 약제를 첫 3개월 동안에도 계속 유지할 것을 권한다. 만약 이런 이유로 첫 3개월 동안 치료를 중지한다면 내성 발현을 막기 위해 모든 약제를 동시에 증가해야 한다. 약제를 더이 할 때도 마찬가지 이유로 동시에 시작해야 한다.

만약 분만 전 치료 요법에 zidovudine을 독성이나 다른 이유로 포함시킬 수 없었다 하더라도 분만 중이나 신생아에게는 투여하도록 한다. Zidovudine이 균기위 여성에서는 분만 중에 투여하지 않을 수 있으나 신생아에게는 투여하도록 한다. Zidovudine과 stavudine은 길항 작용이 있으므로 함께 투여하지 않도록 한다. 만약 임산부 치료를 위해 stavudine을 사용할 때에는 zidovudine을 투여하지 않지만 분만 중이나 신생아에게는 투여하도록 한다.

미토콘드리아 기능 장애와 같은 약의 부작용은 상기간 뉴클레오시드 약제를 사용한 환자에서 보고되고 있으며 임산부에서 특히 유의해야 한다. 증상이 동반된 lactic acidosis나 hepatic steatosis는 여성에서 더 많이 발생할 수 있다^[4]. 이러한 증후군들은 임신 3기에 나타날 수 있는 드물지만 생명을 위협하는 'acute fatty liver of pregnancy' 혹은 'HELLP(hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets) 증후군'과 유사하다. 임신 자체가 lactic acidosis와 hepatic steatosis의 초기 증상들과 유사한 증상을 나타낼 수 있고, 다른 간 대사 장애와 연관될 수 있기 때문에 의사는 뉴클레오시드

억제제를 복용하는 임산부를 진료할 때 주의해야 한다. 간 효소와 전해질 검사를 임신 말기 이 특히 자주 하고 새로운 증상이 나타나면 철저히 조사해야 한다. Stavudine과 didanosine의 병합은 되도록 삼가는 것이 좋다^[5].

PACTG 076 임상 연구에서는 zidovudine을 하루 5회 100mg씩 복용도록 되어 있는데 이것은 1989년 당시에 zidovudine 복용량에 따른 것이다. Zidovudine은 현재까지의 임상 연구로 하루 2회 300mg 혹은 하루 3회 200mg씩 복용해도 임상적 효과가 같다고 알려져 있으므로^[6] zidovudine 예방법도 하루 2회 또는 3회 복용하는 방법으로 시행할 수 있다.

수식 감염을 예방하기 위해 분만 전, 분만 중에 단기간만 zidovudine을 사용하는 임상 연구에서 분만 전 4주 동안 1일 2회 zidovudine 300 mg을 복용하고, 분만 중 매 3시간마다 300 mg을 경구 복용하였다. 이 연구에서 부여군은 위약군에 비해 수식 감염을 50% 감소시킬 수 있었다^[7]. 그러나 이 방법은 분만 전, 분만 중, 그리고 신생아의 세 시기에 걸쳐 투여하는 방법에 대해서는 그 효과가 떨어져 미국에서는 분만 전, 분만 중, 신생아에게 모두 투여하도록 하고 있다.

HIV 수직 전파는 HIV RNA 양도에 관계없이 일어나며 치료받지 않은 임산부에서는 HIV RNA가 높을수록 전파 위험이 높다. 그러나 zidovudine은 임산부의 HIV RNA 양과 상관없이 HIV 전파를 감소시킨다. 그러므로 zidovudine 예방 요법은 다른 항레트로바이러스 약제와 병용하는 또는 단독으로 사용하는 HIV RNA 수치가 어느 정도인가에 관계없이 감염된 임산부에게 모두 시행해야 한다.

참고문헌

1. 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*. (<http://www.hivatis.org>). 2002
2. Mellors JW, Rinaldo CR, Gupta P, et al: *Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma*. *Science* 272:1167-1170, 1996
3. Perelson AS, Essunger P, Cao Y, et al: *Decay characteristics of HIV-1 infected compartments during combination therapy*. *Nature* 387:188-191, 1997
4. Stein DS, Korvick JA, Vermund SH: *CD4+ lymphocyte cell enumeration for prediction of clinical course of human immunodeficiency virus disease: A review*. *J Infect Dis* 165:352-363, 1992
5. Raboud JM, Montaner JS, Conway B, et al: *Variation in plasma RNA levels, CD4 cell counts, and p24 antigen levels in clinically stable men with human immunodeficiency virus infection*. *J Infect Dis* 174:191-194, 1996
6. Centers for Disease Control and Prevention: *1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults*. *MMWR* 41:1-19, 1992
7. Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, et al: *Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy*. *N Engl J Med* 337:734-739, 1997
8. Cameron DW, Heath-Chiozzi M, Danner S, et al: *Randomised placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease*. *The Advanced HIV Disease Ritonavir Study Group*. *Lancet* 351(9102):543-549, 1998
9. Hogg RS, Yip B, Chan KJ, et al: *Rates of disease progression by baseline CD4 cell count and viral load after initiating triple drug therapy*. *JAMA* 286:2568-2577, 2001
10. Sterling TR, C.R., Bartlett JG, Moore RD: *CD4+ lymphocyte level is better than HIV-1 plasma viral load in determining when to initiate HAART*. *8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*, Chicago, IL. (Abstract 519). 175(4):795-800, 2001
11. Egger M: *Art Cohort Collaboration Progression of HIV-1 infected drug-naive patients starting potent antiretroviral therapy: multicohort analysis of 12,040 patients*. *41st ICAAC*, Chicago, IL. (Abstract LB-18), 2001
12. Kaplan J, Hanson DL, Karon J, et al: *Early initiation of combination antiretroviral therapy (ART): Does it affect clinical outcome?* *13th International AIDS Conference*, Durban, South Africa. (Abstract LbPcB7051), 2000
13. Opravil M, Ledergerber, Furrer H, et al.

- and the Swiss HIV Cohort Study. *Clinical benefit of early initiation of HAART in patients with asymptomatic HIV and CD4 counts >350/mm³*. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, IL (Abstract LB-6), 2001
14. Deeks SG, Hecht FM, Swanson M, et al.: *HIV RNA and CD4 cell count response to protease inhibitor therapy in an urban AIDS clinic: Response to both initial and salvage therapy*. AIDS 13:F35-43, 1999
15. 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 131:81-87, 1999
16. Farzadegan H, Hoover DR, Astemborski J, et al.: *Sex differences in HIV 1 viral load and progression to AIDS*. Lancet 352:1510-1514, 1998
17. Sterling TR, Lyles CM, Vlahov D, et al.: *Sex differences in longitudinal human immunodeficiency virus type 1 RNA levels among seroconverters*. J Infect Dis 180:666-672, 1999
18. Moore RD, Cheever L, Keruly JC, et al.: *Lack of sex difference in CD4 to HIV-1 RNA viral load ratio [letter]*. Lancet 353:463-464, 1999
19. Bush CE, Donovan RM, Markowitz N, et al.: *Gender is not a factor in serum human immunodeficiency virus type 1 RNA levels in patients with viremia*. J Clin Microbiol 34:970-972, 1996
20. Prins M, Robertson JR, Brettle RP, et al.: *Do gender differences in CD4 cell counts matter?* AIDS 13:2361-2364, 1999
21. Webber MP, Schoenbaum EE, Gourevitch MN, et al.: *A prospective study of HIV disease progression in female and male drug users*. AIDS 13:257-262, 1999
22. Kalichman SC, Ramachandran B, Catz S: *Adherence to combination antiretroviral therapies in HIV patients of low health literacy*. J Gen Intern Med 14:267-273, 1999
23. McPherson-Baker S, Malow RM, Penedo F, et al.: *Enhancing adherence to combination antiretroviral therapy in non-adherent HIV-positive men*. AIDS Care 12:399-404, 2000
24. 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 131:81-87, 1999
25. Piscitelli S, Bechtel C, Sadler B, et al.: *The addition of a second protease inhibitor eliminated amprenavir-efavirenz interactions and increased amprenavir concentrations*. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco, CA (Abstract 90), 2000
26. Kurowski M, Kaeser B, Mroziekiewicz A, et al.: *The influence of low doses of ritonavir on the pharmacokinetics*

- of nefinavir 1250 mg bid. 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Toronto, Canada (Abstract 333), 2000
27. Cameron DW, Japour AJ, Xu Y, et al.: Ritonavir and saquinavir combination therapy for the treatment of HIV infection. *AIDS* 13:213-224, 1999
28. Murphy RL, Brun S, Hicks C, et al.: ABT-378/ritonavir plus stavudine and lamivudine for the treatment of antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection: 48 week results. *AIDS* 15: F1-9, 2001
29. 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* 341:1865-1873, 1999
30. Staszewski S, Keiser P, Gathe J, et al.: Comparison of antiviral response with abacavir/combivir to indinavir/combivir in therapy-naïve adults at 48 weeks (CNA5005). 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Francisco, CA, (Abstract 505), 1999
31. Clinical update: impact of HIV protease inhibitors on the treatment of HIV-infected tuberculosis patients with rifampin. *MMWR* 45:921-925, 1996
32. Kinloch-De Loes S, de Saussure P, Saurat JH, et al.: Symptomatic primary infection due to human immunodeficiency virus type 1: Review of 31 cases. *Clin Infect Dis* 17:59-65, 1993
33. Schacker T, Collier AC, Hughes J, et al.: Clinical and epidemiologic features of primary HIV infection. *Ann Intern Med* 125:257-264, 1996
34. Lafeuillade A, Poggi C, Tamalet C, et al.: Effects of a combination of zidovudine, didanosine, and lamivudine on primary human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Infect Dis* 175:1051-1055, 1997
35. Lillo FB, Ciuffreda D, Veglia F, et al.: Viral load and burden modification following early antiretroviral therapy of primary HIV-1 infection. *AIDS* 13:791-796, 1999
36. Pantaleo G, Cohen OJ, Schacker T, et al.: Evolutionary pattern of human immunodeficiency virus (HIV) replication and distribution in lymph nodes following primary infection: Implications for antiviral therapy. *Nat Med* 4:341-345, 1998
37. Update: provisional Public Health Service recommendations for chemoprophylaxis after occupational exposure to HIV. *MMWR* 45:468-480, 1996
38. 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* 335: 1621-1629, 1996

39. Centers for Disease Control and Prevention: *Perinatal HIV Guidelines Working Group. Public Health Service Task Force recommendations for the use of antiretroviral drugs in pregnant women infected with HIV-1 for maternal health and for reducing perinatal HIV-1 transmission in the United States*. Centers for Disease Control and Prevention. MMWR 47:1-30, 1998
40. Molenson LM, Lambert JS, Stichm 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 341:385-393, 1999
41. Garcia PM, Kalish LA, Pitt J, et al.: *Maternal levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA and the risk of perinatal transmission*. Women and Infants Transmission Study Group. N Engl J Med 341:394-402, 1999
42. Ioannidis JPA, Abrams EJ, Ammann A, et al.: *Perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 by pregnant women with RNA virus loads <1000 copies/mL*. J Infect Dis 183:539-545, 2001
43. Minkoff H, Augenbraun M: *Antiretroviral therapy for pregnant women*. Am J Obstet Gynecol 176:478-489, 1997
44. Boxwell DE, Styrt BA: *Lactic acidosis in patients receiving nucleoside reverse transcriptase inhibitors*. 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Francisco, CA (Abstract 1284). 1999
45. Bristol-Myers Squibb Company: *Healthcare provider important drug warning letter*. January 5, 2001.
46. Cooper DA, Gatell JM, Kroon S, et al.: *Zidovudine in persons with asymptomatic HIV infection and CD4+ cell counts greater than 400 per cubic millimeter*. The European-Australian Collaborative Group. N Engl J Med 329:297-303, 1993
47. Administration of zidovudine during late pregnancy and delivery to prevent perinatal HIV transmission-Thailand, 1996-1998. MMWR 47:151-154, 1998