

대구 지역 외래 HIV 감염환자에서 HIV-연관 말초감각신경병증의 유병률과 위험인자

경북대학교 의학전문대학원 내과학교실, ¹계명대학교 의과대학 내과학교실
황희영 · 장현하* · 김신우 · 류성열¹ · 김혜인 · 박가영 · 권유진 · 이종명 · 김능수

Prevalence and Risk Factors for HIV-associated Peripheral Sensory Neuropathy in HIV-infected Adults in Daegu, Korea

Hee-Young Hwang, Hyun-Ha Chang*, Shin-Woo Kim, Seong Yeol Ryu¹, Hye-In Kim,
Ga-Young Park, Yu-Jin Kwon, Jong-Myung Lee and Nung-Soo Kim

Department of Internal Medicine, Kyungpook National University School of Medicine,

¹Department of Internal Medicine, Keimyung University Dongsan Medical Center, Daegu, Korea

Peripheral neuropathies complicate all stages of HIV infection and cause considerable morbidity and disability in HIV-infected individuals. The aim of this study was to describe the prevalence and risk factors of HIV-associated symptomatic distal sensory polyneuropathy (HIV-DSPN) in the HAART era in Daegu, Korea. HIV-infected adults visiting two tertiary teaching hospitals in Daegu during a 2-month period (October 2008 to November 2008) were screened for HIV-DSPN. HIV-DSPN was defined as being present if the patient had neuropathic symptoms or abnormal neurologic signs. Demographic, clinical, laboratory, and treatment data were collected, and statistical analysis was done. One hundred fifty patients (136 patients in Kyungpook National University Hospital and 14 patients in Dongsan Medical Center) were screened. The prevalence of HIV-DSPN was 16.0% (24/150). In the univariate analysis, the statistically significant risk factors for symptomatic peripheral sensory neuropathy were older age [40.6±9.4 years in the DSPN(−) group vs. 46.2±9.5 years in the DSPN(+) group, $p=0.009$], diagnosis of AIDS [odds ratio: 4.605 (95% CI: 1.305~16.256), $p=0.011$], and treatment of tuberculosis [odds ratio: 3.912 (95% CI: 1.352~11.317), $p=0.015$]. In the multivariate analysis, older age (odds ratio: 1.082, 95% CI: 1.024~1.143, $p=0.005$) and diagnosis of AIDS (odds ratio: 7.861, 95% CI: 1.330~46.452, $p=0.023$) were still significant risk factors. HIV-DSPN was not uncommon among ambulatory patients (16.0% prevalence) in Daegu, Korea, and more careful history taking and physical examination for HIV-DSPN should be performed in the management of older AIDS patients.

Key Words: HIV infections; AIDS; Neuropathy; Risk factors

서 론

1980년대 초에 human immunodeficiency virus (HIV) 감염환자가 발견되면서 2009년 2월 질병관리본부의 보도자료에 의하면 국내에서 2008년 12월까지 6,120명의 HIV 감염자가 보고되었다. 1987년 처음으로 HIV 감염자에 대해 zidovudine 치료가 도입된 이래로 항레트로바이러스 제제의 3제 병합치료가 발전되면서 기회감염 질환의 빈도가 감소하고 생존율이 증가하며, 장기간 약제를 사용하는 사람이 증가하게 되며 HIV 감염이 만성 질환화되었다.¹ 이러한 만성질환화로 인해 임상진료에서 HIV 감염의 장기 합병증인 내당능 장애, 당뇨병, 그리고 고지질혈증과 같은 만성 대사성 합병증이나 심장질환, 악성 종양, 말초 신경병증 등이 더 빈번하게 관찰되고 있다.²

특히 이들 중 HIV-연관 말초신경병증은 중기 또는 후기 HIV 감염병에서 흔하게 관찰되며 HIV 자체에 의해 발생하기도 하지만, 이를 치료하기 위해 투여되는 항레트로바이러스 약제와도 연관되어 발생하는 경우가 많다. 임상에서는 이 두 가지 신경병증을 뚜렷이 구별할 수 없는 경우가 대부분으로 이 두 가지를 모두 통합하여 HIV-연관 말초감각신경병증(HIV-associated peripheral sensory neuropathy)이라 한다.³ 이러한 말초감각신경병증은 환자에게 직접적으로 일상생활의 불편을 초래하여 환자의 삶의 질을 저하시키고, 항레트로바이러스 병합치료에 대한 순응도를 저하시키며, 결국 HIV 감염병 외래에서 항레트로바이러스 약제를 변경하게 되는 이유들 중의 하나가 되기도 한다.^{1,4}

외국의 HIV-연관 말초감각신경병증을 조사한 보고들에서는 보고에 따라 대상환자의 병기나 신경병증 측정방법이나 정의가 달라 차이가 많아 그 유병률이 13%부터 거의 50%까지 다양하게 보고되고 있으며⁴⁻⁷ 치료에 사용되는 일부 특정 약물이나 기회감염병과의 연관성이 제기되고 있다.^{4,8-10} 현재까지의 국내 연구들에서는 HIV-연관 말초신경병증의 유병률이나 위험인자만 따로 연구 보고된 바는 없으며, HIV 감염환자의 전체적인 임상양상을 조사한 보고들에 의하면 HIV-연관 말초신경병증은 3~4%으로 매우 낮은 빈도로 보고하고 있어,¹¹⁻¹³ 외국의 보고들보다 현저히 낮아 실제 상황보다 그 빈도가 낮게 보고되었을 가능성이 높다. 이에 저자들은 2008년 10월부터 11월까지 대구지역에서 거의 대부분의 HIV 감염환자를 진료하고 있는 경북대학교병원과 동산의료원 감염내과 외래를 방문한 성인 HIV 감염환자를 대상으로 HIV-연관 말초감각신경병증의 유병률을 조사하고

위험인자를 분석하였다.

대상 및 방법

1. 대상

본 연구는 대구시에서 거의 대부분의 HIV 감염병 환자를 진료하는 두 병원인 경북대학교병원과 계명대학교 동산의료원의 감염내과에서 시행하였다. 두 병원의 감염내과 외래에 2008년 10월 1일부터 2008년 11월 31일까지 2달간 방문하는 18세 이상의 HIV 감염병 환자 총 150명(경북대학교 병원 136명, 동산의료원 14명)을 대상으로 하였다. 방법은 후향적으로 환자의 의무기록을 검토하여 연령과 성별, HIV 감염병과 후천성면역결핍증 진단시기, CD4 count, HIV RNA copy수, 매독이나 간염바이러스 등 동반 질환, 결핵 등 기회감염병력과 항레트로바이러스 치료병력, 항레트로바이러스 약제의 종류와 총 투여 기간 등을 조사하였다.

2. 말초 신경병증의 조사

연구기간인 2달간 외래를 방문하는 성인 HIV 감염환자들을 대상으로 선별검사를 시행하였다. 신경병증은 에이즈 임상시험그룹의 말초신경병증 선별검사 방법(AIDS Clinical Trials Group Brief Peripheral Neuropathy Screening Tool, ACTG BPNS)¹⁴에 근거하여 외래 방문 당시 환자가 찌르는 듯이 아프거나 불에 데인 것 같은 통증(aching or burning pain), 저려서 따끔거리는 느낌(pins and needles), 그리고 감각상실(numbness) 중 하나가 있거나, 신경학적 검사에서 이상이 발견되는 경우 감염내과외과의사의 진료 판단에 의해 말초감각신경병증으로 진단하였다.

3. 통계분석

HIV감염과 연관된 말초감각신경병증과 각 요인들과의 관계를 평가하고자 단변량 분석을 시행하였으며, 불연속형 변수에 대해서는 chi-square (χ^2) test와 Fisher's exact test를, 연속형 변수에 대해서는 Student's t-test를 사용하여 분석하였다. 단변량 분석통계에서 통계학적으로 의미있는 결과를 나타낸 인자들에 대해서 다변량 로지스틱 회귀분석(multivariate logistic regression analysis)을 시행하여 HIV-연관 말초신경병증과 연관이 있는지를 분석하였다. 모든 자료는 p값이 0.05 미만인 경우 유의한 것으로 판정하였고, 모든 통계처리는 윈도우용 통계프로그램 SPSS (Ver.

12.0, Chicago, IL)을 이용하였다.

결 과

1. 대상 환자들의 특성과 HIV-연관 말초감각신경병증의 빈도

연구기간 동안 총 150명의 환자가 본 연구에 포함되었으며, 이들 중 16.0% (24명)의 환자가 말초감각신경병증에 합당한 증상을 호소하였다(Fig. 1). 환자들의 기본 특성에서 HIV-연관 말초감각신경병증을 가진 환자군(이하 HIV-DSPN 양성군)과 그렇지 않은 환자군(이하 HIV-DSPN 음성군)을 비교해 보았을 때 성별이나 동성애의 비율, 그리고 HIV 감염병 유병기간의 차이는 없었으나, HIV-DSPN 양성군에서 환자의 나이가 더 많았고(40.6 ± 9.4 vs. 46.2 ± 9.6 , $p=0.009$), 후천성면역결핍증을 진단받은 환자가 더 많았다($OR=4.6$, $p=0.011$, Table 1). 최근의 CD4+ 림프구수나 초기 및 최근의 HIV RNA 수치는 두 군간에 차이가 없었으며, 통계

학적으로 의미를 보이진 않았지만 HIV-DSPN 양성군에서 초기 CD4+ 림프구 수가 낮은 경향을 보였다($p=0.052$, Table 1).

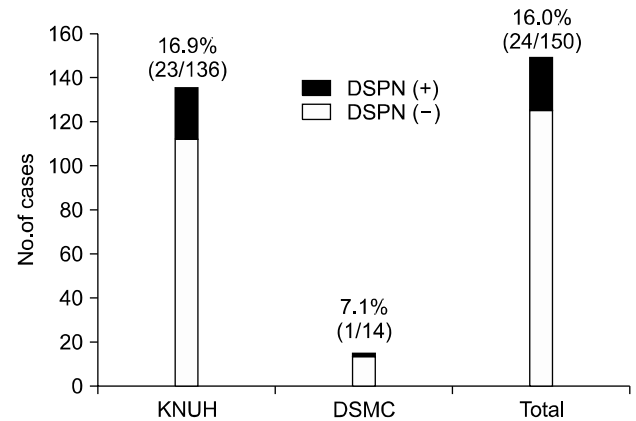


Fig. 1. The prevalence of HIV-associated DSPN in Daegu (DSPN; distal sensory polyneuropathy, KNUH; Kyungpook Natl. Univ. Hospital, DSMC; Dongsan Medical Center).

Table 1. Baseline characteristics of 150 HIV infected patients from Kyungpook National University Hospital and Keimyung Dongsan Medical Center

n (%) or Mean \pm S.D.	Univariate analysis			
	DSPN (-) group (n=126)	DSPN (+) group (n=24)	Odds ratio (95% C.I.)	p value
Age (years)	41.5 (range 22 ~ 71)	40.6 \pm 9.4	46.2 \pm 9.6	0.009
Male gender	140 (93.3%)	116 (92.1%)	24 (100%)	0.366
Homosexual activity	29 (19.3%)	22 (17.5%)	7 (29.2%)	1.947 (0.721 ~ 5.255)
Diagnosis of AIDS	97 (64.7%)	76 (60.3%)	21 (87.5%)	4.605 (1.305 ~ 16.256)
Time known HIV (+) (months)	51.4 (range 1 ~ 191)	52.0 \pm 48.4	48.1 \pm 42.3	0.716
Initial CD4+ cell (cells/mm ³)	176 (0 ~ 782)	186 \pm 154	120 \pm 119	0.052
CD4+ cell count (cells/mm ³)	394 (2 ~ 1150)	398 \pm 239	373 \pm 237	0.649
Initial HIV-RNA (log ₁₀ copies/mL)	4.3 \pm 1.7	4.4 \pm 1.4	3.9 \pm 2.7	0.499
HIV-RNA (log ₁₀ copies/mL)	1.1 \pm 1.9	1.2 \pm 1.9	0.8 \pm 1.8	0.283

DSPN, distal sensory polyneuropathy; AIDS, acquired immunodeficiency syndrome.

Table 2. Univariate analysis of the comorbid diseases and opportunistic infections for HIV-associated DSPN

n (%)	Univariate analysis			
	DSPN (-) group (n=126)	DSPN (+) group (n=24)	Odds ratio (95% C.I.)	p value
Syphilis	41 (27.3%)	33 (26.2%)	8 (33.3%)	1.409 (0.552 ~ 3.596)
HBV infection	6 (4.0%)	5 (4.0%)	1 (4.2%)	1.052 (0.117 ~ 9.428)
HCV infection	7 (4.7%)	6 (4.8%)	1 (4.2%)	0.870 (0.100 ~ 7.567)
Diabetes mellitus	5 (3.3%)	3 (2.4%)	2 (8.3%)	3.727 (0.589 ~ 23.631)
CMV infections	8 (5.3%)	6 (4.8%)	2 (8.3%)	1.818 (0.344 ~ 9.597)
Tuberculosis (pulmonary and extrapulmonary)	19 (12.7%)	12 (9.5%)	7 (29.2%)	3.912 (1.352 ~ 11.317)

C.I., confidence interval; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; CMV, cytomegalovirus.

Table 3. Univariate analysis of the treatment exposure for HIV-associated DSPN

		n (%)	Univariate analysis		
			DSPN (−) group (n=126)	DSPN (+) group (n=24)	Odds ratio (95% C.I.)
NRTI use ever					
Zidovudine	71 (47.3%)	58 (46.0%)	13 (54.2%)	1,386 (0.577 ~ 3,327)	0.464
Lamivudine	137 (91.3%)	113 (89.7%)	24 (100%)	1,121 (1.122 ~ 1,310)	0.130
Stavudine	83 (55.3%)	67 (53.2%)	16 (66.7%)	1,761 (0.703 ~ 4,411)	0.223
Abacavir	6 (4.0%)	5 (4.0%)	1 (4.2%)	1,052 (0.117 ~ 9,428)	1.000
Didanosine	20 (13.3%)	16 (12.7%)	4 (16.7%)	1,375 (0.416 ~ 4,541)	0.530
NNRTI use ever					
Efavirenz	62 (41.3%)	50 (39.7%)	4 (16.7%)	1,375 (0.416 ~ 4,541)	0.347
PI use ever					
Litonavir	78 (52.0%)	62 (49.2%)	16 (66.7%)	2,065 (0.825 ~ 5,169)	0.117
Ritonavir	75 (50.0%)	59 (46.8%)	16 (66.7%)	2,271 (0.907 ~ 5,688)	0.075
Atazanavir	32 (21.3%)	26 (20.6%)	6 (25.0%)	1,282 (0.462 ~ 3,554)	0.632
Indinavir	12 (8.0%)	11 (8.7%)	1 (4.2%)	0,455 (0.056 ~ 3,695)	0.692

NRTI, nucleoside reverse transcriptase inhibitor; NNRTI, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor; PI, protease inhibitor.

Table 4. Multivariate analysis of risk factors for HIV-associated DSPN

Variable	Odds ratio	95% confidence interval	p value
Age	1.082	1.024 ~ 1.143	0.005
Diagnosis of AIDS	7.861	1.330 ~ 46.452	0.023
Tuberculosis	3.192	1.000 ~ 10.195	0.050
Initial CD4+ cell count	1.000	0.996 ~ 1.004	0.948

2. HIV-연관 말초감각신경병증의 위험요인 분석

동반질환으로 조사한 매독이나 B형 간염, C형 간염, 당뇨병, 그리고 기회질환인 거대세포바이러스 감염 병력의 빈도에는 두 군간에 차이가 없었으나, 국내 HIV 감염환자들에 게 가장 흔한 기회질환인 폐결핵이나 폐외결핵의 병력은 HIV-DSPN 양성군에서 통계학적으로 의미 있게 높았다(OR=3.912, p=0.015, Table 2). 전체 환자들의 항레트로바이러스 치료기간은 평균 35.5±30.7개월이었으며, 두 군 사이에 통계학적으로 의미있는 차이는 없었다(p=0.997). HIV-연관 말초신경병증이 발생한 환자들에서 항레트로바이러스 투여 시작 시기로부터 말초신경병증이 발생할 때까지의 평균 기간은 29.9±16.4 개월이었다. 항레트로바이러스 치료약제에 대한 노출력을 보았을 때 두 군간에 치료약제에 대한 노출력의 차이는 없었다(Table 3).

단변량분석에서 통계학적으로 의미가 있다고 판정된 환자의 나이, 후천성면역결핍증 진단, 폐 또는 폐외 결핵 병력, 그리고 초기 CD4+ 림프구수를 이용하여 다변량 로지스틱

회귀분석을 시행한 결과 환자의 나이(OR=1.1, p=0.005)와 후천성면역결핍증(OR=7.9, p=0.023)이 통계학적으로 의미있는 위험인자였다(Table 4).

고 찰

본 연구는 국내 처음으로 대구지역 외래를 방문하는 성인 HIV 감염환자를 대상으로 HIV-연관 말초감각신경병증의 유병률과 위험인자를 조사하여 보았다. 그 결과, 대구지역 외래를 방문하는 성인 HIV 감염환자의 16%에서 HIV-연관 말초감각신경병증이 있으며, 주요 위험인자는 환자의 나이(고령)와 후천성면역결핍증 진단임을 알 수 있었다.

HIV 감염과 연관하여 발생하는 말초감각신경병증(HIV-associated distal sensory polyneuropathy)은 크게 두 가지로 나누어진다.^{3,15} 하나는 HIV 감염 자체로 인하여 말초 감각신경에 이상을 일으키는 것으로, HIV 감염병이 전세계적으로 널리 퍼지게 되면서 HIV 감염병의 진행에 따른 합병증으로 잘 알려져 있다. 주로 초기 HIV 감염병 환자에게는 드물고, 상당히 진행된 HIV 감염병 환자에게 흔하여, 후천성면역결핍증(AIDS) 환자의 약 30~50%까지 이환되는 것으로 알려져 있다.⁶ 외래환자에서 각 병기마다 말초감각신경병증의 유병률이 얼마나 되는지는 알려진 바가 없으나 대개 외국의 보고에 의하면 거의 모든 병기에 13%전후가 되는 것으로 보고되고 있다.⁵ 또 하나의 경우는 항레트로바이러스 치료제의 부작용으로 나타나는 경우로 zalcitabine (ddC)이

나 didanosine (ddI), 그리고 stavudine (d4T)과 같은 일명 dNRTIs (dideoxy-nucleoside reverse transcriptase inhibitors) 약제와 연관이 있다고 알려져 있다.^{8,16} 그러나 이 두 가지 신경병증의 구분이 매우 모호하고 실제 임상에서 구별하기가 매우 힘들어 HIV-연관 말초신경병증(HIV-associated peripheral sensory neuropathy or HIV-associated distal sensory polyneuropathy, HIV-DSPN)으로 통합하여 진단하고 연구되고 있다.⁵ 현재까지의 보고들에서 연구자들이 주로 사용하는 HIV-연관 말초신경병증 진단기준은 환자가 호소하는 증상 즉, (1) 찌르는 듯이 아프거나 불에 데인 것 같은 통증(aching or burning pain), (2) 저려서 따끔거리는 느낌(pins and needles), 그리고 (3) 감각상실(numbness) 중 하나가 있는 경우로 정의하거나,¹⁶ 이러한 증상들에 128 Hz의 tuning fork를 사용하여 진동감각저하를 측정하거나 발목 반사(ankle jerk) 등 신경학적 진찰의 이상을 추가하여 진단한 연구가 있다.^{5,10} 또한 이러한 신경학적 증상과 신체 검사소견에 추가로 신경심리학적 검사나 신경전도검사를 시행하여 진단 보고한 연구들도 있어,^{17,18} 연구보고들마다 진단기준의 차이가 있다. 본 연구에서도 비교적 많은 수의 환자를 대상으로 연구를 진행하여 비용이나 시간이 추가로 소요되는 신경학적 검사나 신경전도검사 등을 하지 못하고 외국에서도 유병률 조사에서 주로 많이 사용하는 증상에 따른 진단기준을 사용하여 조사하였다.

멜버른에서 1993년부터 2006년까지 HIV 환자 코호트를 대상으로 한 2주간의 횡단연구(cross-sectional study)⁵에 의하면 1993년에는 13%이었던 것이 2001년에는 44%까지 증가하고 2006년에는 2001년과 비교하여 차이가 없다고 보고하여 본 연구의 16%보다는 높은 빈도를 보고하였다. Villelabeitia-Jaureguizar 등¹⁸은 lamivudine, didanosine, 그리고 efavirenz를 투여받는 HIV 감염환자에서 증상을 호소할 정도의 말초신경병증의 빈도는 1.85%로 매우 낮았으나 실제 약물을 장기간 투여받은 환자들의 신경학적 검사에서는 양성으로 나타나는 무증상 말초신경병증(subclinical peripheral polyneuropathy)은 66%까지 높게 나타난다고 보고하여, 실제 임상에서 환자 진료 시 의사가 주의를 기울이지 않으면 쉽게 놓치고 HIV-연관 말초신경병증 빈도가 실제보다 더 낮게 보고되었을 수 있음을 주장하였다. 본 연구에서도 환자가 호소하는 증상에 의해서만 진단하였기에 실제 신경전도 검사 등을 실시하면 그 빈도가 16%보다 더 높게 나타날 가능성이 있을 것으로 사료된다.

국내에서는 현재까지 단독으로 HIV-연관 말초신경병증에

관한 유병률이나 위험인자에 대한 연구보고는 없다. 그러나 HIV감염병 환자의 기회감염병 등 임상양상을 보고한 연구들을 살펴보면 최 등¹¹이 1985년부터 1998년까지의 환자를 대상으로 조사하여 말초신경병증의 빈도를 6% (11/173명)로 보고하였고, 김 등^{12,13}은 1985년부터 2000년의 환자들 중 3.4~4.5%로 보고하여 본 연구의 16%보다도 낮고, 외국의 다른 보고들에 비교해서도 현저히 낮게 보고하고 있음을 알 수 있다. 이는 환자들이 말초신경병증이 경미하다고 생각하여 의사에게 잘 보고하지 않는 경우가 있을 수 있고, Villelabeitia-Jaureguizar 등¹⁸의 의견과 같이 아직 외국에 비하여 항레트로바이러스 치료기간이 오래 경과하지 않아서 신경병증이 덜 나타났거나, 또는 비교적 고가의 신경학적 검사를 따로 하지 않아 무증상의 말초신경병증이 보고되지 않았을 가능성이 높다고 사료된다.

HIV-연관 말초감각신경병증의 중요한 위험인자는 환자의 나이^{5,17}와 dNRTIs 등의 항레트로바이러스 제제의 사용^{4,5,10,18} 등으로 알려져 있다. 특히 항레트로바이러스 제제의 독성에 의해 일어나는 말초신경병증은 대개 용량 의존적(dose-dependent)이어서 투약기간이 길수록 잘 나타나는 것으로 알려져 있다. Moore 등¹⁶에 의하면 ddI나 d4T등이 주요 위험인자이며 이 둘을 병합 투여 시에 더 잘 나타나는 것으로 알려져 있다. 특히 최근에는 dNRTIs뿐만 아니라 단백분해효소 억제제(protease inhibitors, PIs)가 위험인자로서 논란이 되고 있다.^{4,19} 멜버른에서 HIV감염환자 코호트를 대상으로 시행한 연구⁵에서도 이전 보고들과 마찬가지로 환자의 고령의 나이와 stavudine의 투여력뿐만 아니라, indinavir 투여력도 위험인자임을 보고하였고, Pettersen은 didanosine 뿐만 아니라 indinavir 투여력도 위험인자임을 보고하면서 단백분해효소 억제제가 지금까지 잘 알려지지 않은 말초신경병증의 위험인자인 것으로 나타났으나 위험도가 크지 않았으므로 단백분해효소 억제제 투여로 인한 좋은 치료 효과를 상쇄시킬 만큼은 아니라고 주장하였다.⁴ 최근 미국에서 1,159명의 비교적 많은 수의 환자를 대상으로 한 전향적 다기관 관찰연구에서 단백분해효소 억제제의 사용이 HIV-연관 말초감각신경병증과 연관이 있는지를 조사하였고, 그 결과 amprenavir와 lopinavir가 일부 연관성이 있었으나, 단변량 분석 및 다변량 회귀분석에서 통계학적으로 의미 있는 결과를 보이지 않아 위험도가 크지 않을 것이라고 보고하였다.¹⁹

본 연구에서도 고령의 환자 나이가 위험인자라는 외국의 보고와 마찬가지로 고령의 나이는 위험인자였으나,^{5,10,17} 항

레트로바이러스 억제제에 따른 차이가 관찰되지 않았다. 외국의 한 보고에서도 dNRTIs가 위험인자가 아니었다고 보고하여 본 연구와 유사한 결과를 발표하였고,²⁰ 본 연구기간 당시 환자들에게 dNRTIs를 제외한 tenofovir나 abacavir와 같은 다른 NRTI 제제들이 많이 사용되지 않아 거의 모든 환자들이 dNRTIs를 투여받았기 때문에 충분한 대조군이 형성되지 않아서 나타난 본 연구의 한계일 것으로도 사료된다. 의료자원이 한정된 개발도상국들의 경우 dNRTIs 제제나 단백분해효소 억제제를 주로 치료에 사용하게 되는데, HIV-연관 말초신경병증이 환자에게서 치료의 순응도를 저하시켜 문제제기가 되고 있지만, HIV-연관 말초신경병증의 부작용보다는 환자의 HIV 감염병 치료에 이 약제들의 역할이 매우 중요하므로 부작용과 치료 효과적 이득 사이에서 신중히 고려해야 한다는 주장들이 있다.^{1,4}

국내에서는 HIV-연관 말초신경병증의 발생 위험인자에 대한 연구는 없으나, 이 등²¹이 항레트로바이러스 치료제의 부작용을 보고한 바에 의하면 뉴클레오시드 역전사효소 억제제(nucleoside reverse transcriptase inhibitor, NRTI) 중 유일하게 didanosine의 부작용으로 말초신경병증 1예(3.4%)가 있었고, zidovudine, stavudine, zalcitabine이나 단백분해효소 억제제에서는 없었다고 보고하였다. 외국에서는 didanosine의 경우 10~20%에서 말초신경병증이 발생한다고 알려진 것보다²² 빈도가 매우 낮았으나, 앞서 기술한 바와 같이 미보고되었을 가능성이 높으므로 앞으로 더 많은 연구가 필요할 것으로 사료된다.

위험인자 중 기회감염병과 연관하여서는 거대세포바이러스 감염¹⁵과 결핵¹⁰이 주로 언급되고 있으며, 특히 항결핵제 중 말초신경염을 일으킬 수 있는 isoniazid가 연관이 있을 것으로 추정되고 있다. 그러나 본 연구에서는 결핵치료의 과거력에 따른 차이가 없었고, Affandi 등¹⁰도 결핵약제 중 isoniazid/pyridoxine 투여는 위험인자가 아니었다고 보고하고 있으며 pyridoxine이 신경염의 발생을 막아 HIV-연관 말초신경병증의 위험인자로 나타나지 않았을 가능성이 높다고 설명하였다. 본 연구에서도 결핵의 과거력이 있었던 모든 HIV 감염 환자들이 isoniazid 투여 시 말초신경염 예방을 위해 pyridoxine을 같이 투여받았기에 Affandi 등과 같은 결과가 나타난 것으로 사료된다.

앞서 언급한 펠버른의 HIV 감염환자 코호트 조사⁵에서 알 수 있듯이 치료 시간이 경과할수록 발생빈도가 증가하는 양상을 보여 국내에서도 현재 거의 일반화된 강력한 항레트로바이러스제 병합치료기간이 길어질수록 앞으로 말초신경

병증의 빈도도 지금까지의 3.5~16%보다 증가할 것으로 사료된다. 따라서 향후 HIV 감염병을 다루는 의료진들에게 이에 대한 더욱 주의 깊은 관찰이 필요할 것으로 사료되며, 국내 진행되고 있는 HIV 감염병 코호트를 통해서도 더 많은 환자를 대상으로 한 추가연구가 필요할 것으로 사료된다.

References

1. Postic B, Horvath JA, Talwani R. Antiviral treatment of human immunodeficiency virus infection: update for 2003. *J S C Med Assoc* 2003;99:148-53.
2. Holstein A, Plaschke A, Egberts EH. Lipodystrophy and metabolic disorders as complication of antiretroviral therapy of HIV infection. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001;109:389-92.
3. Cornblath DR, McArthur JC. Predominantly sensory neuropathy in patients with AIDS and AIDS-related complex. *Neurology* 1988; 38:794-6.
4. Pettersen JA, Jones G, Worthington C, Krentz HB, Keppler OT, Hoke A, et al. Sensory neuropathy in human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome patients: protease inhibitor-mediated neurotoxicity. *Ann Neurol* 2006;59:816-24.
5. Smyth K, Affandi JS, McArthur JC, Bowtell-Harris C, Mijch AM, Watson K, et al. Prevalence of and risk factors for HIV-associated neuropathy in Melbourne, Australia 1993-2006. *HIV Med* 2007;8: 367-73.
6. So YT, Holtzman DM, Abrams DI, Olney RK. Peripheral neuropathy associated with acquired immunodeficiency syndrome. Prevalence and clinical features from a population-based survey. *Arch Neurol* 1988; 45:945-8.
7. Morgello S, Estanislao L, Simpson D, Geraci A, DiRocco A, Gerits P, et al. Manhattan HIV Brain Bank. HIV-associated distal sensory polyneuropathy in the era of highly active antiretroviral therapy: the Manhattan HIV Brain Bank. *Arch Neurol* 2004;61:546-51.
8. Simpson DM. Selected peripheral neuropathies associated with human immunodeficiency virus infection and antiretroviral therapy. *J Neurovirol* 2002;8(Suppl 2):S33-41.
9. Bacellar H, Muñoz A, Miller EN, Cohen BA, Besley D, Selnes OA, et al. Temporal trends in the incidence of HIV-1-related neurologic diseases: multicenter AIDS Cohort Study, 1985-1992. *Neurology* 1994; 44:1892-900.
10. Affandi JS, Price P, Imran D, Yuniastuti E, Djauzi S, Cherry CL. Can we predict neuropathy risk before stavudine prescription in a resource-limited setting? *AIDS Res Hum Retroviruses* 2008;24:1281-4.
11. Choe KW, Oh MD, Park SW, Kim HB, Kim US, Kang SW, et al. Opportunistic infections and malignancies in 173 patients with HIV infection. *Korean J Infect Dis* 1998;30:507-15.
12. Kim JM, Cho GJ, Hong SK, Chung JS, Jang KH, Kim CO, et al. Epidemiologic and clinical features of HIV infection/AIDS in Koreans. *Korean J Med* 2001;61:355-64.
13. Kim JM, Cho GJ, Hong SK, Chang KH, Chung JS, Choi YH, et al.

- Epidemiology and clinical features of HIV infection/AIDS in Korea. *Yonsei Med J* 2003;44:363-70.
 14. Cherry CL, Wesselingh SL, Lal L, McArthur JC. Evaluation of a clinical screening tool for HIV-associated sensory neuropathies. *Neurology* 2005;65:1778-81.
 15. Verma A. Epidemiology and clinical features of HIV-1 associated neuropathies. *J Peripher Nerv Syst* 2001;6:8-13.
 16. Moore RD, Wong WM, Keruly JC, McArthur JC. Incidence of neuropathy in HIV-infected patients on monotherapy versus those on combination therapy with didanosine, stavudine and hydroxyurea. *AIDS* 2000;14:273-8.
 17. Watters MR, Poff PW, Shiramizu BT, Holck PS, Fast KM, Shikuma CM, et al. Symptomatic distal sensory polyneuropathy in HIV after age 50. *Neurology* 2004;62:1378-83.
 18. Villelabeitia-Jaureguizar K, Rivas-González P, Ibarra-Luzar JJ, Fernández-García C, Goyenechea-Herrero A, Frenadas Bravo-Rueda A, et al. Clinical and subclinical neuropathy in patients with human immunodeficiency virus receiving antiretroviral therapy. *Rev Neurol* 2006;42:513-20.
 19. Ellis RJ, Marquie-Beck J, Delaney P, Alexander T, Clifford DB, McArthur JC, et al. CHARTER Group. Human immunodeficiency virus protease inhibitors and risk for peripheral neuropathy. *Ann Neurol* 2008;64:566-72.
 20. Schifitto G, McDermott MP, McArthur JC, Marder K, Sacktor N, Epstein L, et al. Dana Consortium on the Therapy of HIV Dementia and Related Cognitive Disorders. Incidence of and risk factors for HIV-associated distal sensory polyneuropathy. *Neurology* 2002;58:1764-8.
 21. Lee KS, Chang KH, Choi JY, Park YS, Han SH, Chin BS, et al. Adverse effects of antiretroviral drugs on HIV-infected Koreans. *Infect Chemother* 2003;35:71-7.
 22. Max B, Sherer R. Management of the adverse effects of antiretroviral therapy and medication adherence. *Clin Infect Dis* 2000;30(Suppl 2):S96-116.
-