



HIV 감염증의 치료

Antiretroviral Therapy for Treatment of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection

오 명 돈 | 서울의대 내과 | Myung-Don Oh, MD

Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine

E-mail : mdohmd@snu.ac.kr

J Korean Med Assoc 2007; 50(4): 316 - 323

Abstract

It has now been 20 years since the first demonstration that antiretroviral drug, azidothymidine, not only reduce human immunodeficiency virus type 1(HIV-1) replication but also improve clinical outcome. Antiretroviral therapy for treatment of HIV-1 infection has improved steadily since the introduction of combination therapy in 1996. With the advancement of antiretroviral therapy, the mortality of AIDS patients has markedly improved. Now, more than 20 anti-HIV drugs have been approved, providing more convenient dosing schedule and improved safety profiles. Despite these advances, suppression of HIV-1 replication would not sufficient to eradicate HIV-1 infection. This means that once antiretroviral therapy is initiated, patients can expect to be taking it for the rest of their lives. And long-term drug toxicities, development of drug resistant HIV-1, treatment cost have been emerging as new challenges for the treatment of HIV-1 infection. As the life expectancy of HIV-1 patients have been increased, chronic illnesses such as cardiovascular diseases, chronic liver diseases, and malignancies have emerged as major cause of mortality and morbidities of HIV-1 patients. Therefore, comprehensive care and team approaches have becoming increasingly important for the care of HIV-1 patients.

Keywords : HIV-1 infection; Antiretroviral therapy; Antiretroviral drugs

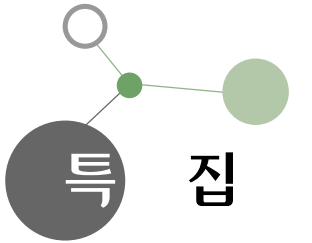
핵심용어 : 인간면역부전바이러스; 인간면역부전바이러스 감염증; 에이즈; 항레트로바이러스 억제제

서론

오늘 해는 에이즈 치료제가 개발된지 만 20년이 되는 해이다. 에이즈 환자에게 azidothymidine을 투여하면 기회감염증이 줄어들고 사망률도 낮출 수 있다는 임상시험 결과가 처음으로 발표된 1987년 이후(1), 지금까지 20가지를 넘는 항HIV 약제가 개발되었다. 또한 1996년에 3제 병합요법(소위 “칵테일 치료”)으로 에이즈 환자를 치료하면 HIV를 지속적으로 억제할 수 있다는 임상시험 결과가 발표

된 이후(2) 지난 10여년간 미국의 AIDS Clinical Trial Group(ACTG)을 비롯한 여러 임상연구자들의 노력으로 이제 우리는 HIV 감염증의 치료에 대한 많은 지식과 경험을 축적할 수 있게 되었다. 이러한 연구 결과를 바탕으로 미국의 보건국(Department of Health and Human Service)은 HIV 감염증의 치료 가이드라인을 발간하였고 치료에 영향을 줄 만한 중요한 임상시험 결과가 나오면 수시로 이 가이드라인을 개정하고 있다(3).

지난 20여 년간에 걸친 에이즈 치료 분야의 진척에 힘입



어 이제 HIV 환자는 꾸준히 약을 복용하고 정기적으로 진료를 받으면 건강한 생활을 할 수 있게 되었다. 유행 초기에 불치병이라고 알려졌던 에이즈가 이제 고혈압이나 당뇨병처럼 치료할 수 있는 만성병의 하나가 된 것이다.

본 특집에서는 항HIV 약제를 소개하고 항HIV 치료의 원칙과 치료성적 그리고 현재의 치료가 갖는 한계를 기술하였다. 또한 HIV에 노출된 경우의 처치, 급성 HIV 감염증과 같은 특수한 상황의 HIV치료도 포함시켰다. 그러나 대한의사협회의 독자는 대부분 일차 진료를 담당하는 의료인으로서 HIV 환자의 치료에는 직접 관여하지 않을 것이기에 치료에 요구되는 전문적이고 구체적인 내용을 기술하는 것을 생략하는 대신에 원칙과 개념을 소개하고자 노력하였다.

항 HIV 약제

1. HIV 생활사와 항HIV 약제의 작용기전

HIV가 숙주세포에 침입하여 증식하는 과정은 다음과 같다.

① HIV가 표적세포에 결합하고 HIV의 막과 표적세포의 막이 서로 융합한다. 이 단계에 관여하는 분자는 HIV 표면의 env(gp120, gp41)와 표적세포 표면의 CD4, CCR5(또는 CXCR4)이다.

② HIV가 세포 내로 침입하면 HIV의 RNA가 세포질로 방출된다.

③ HIV가 가지고 있던 역전사효소의 도움으로 HIV RNA를 주형으로 (-)DNA를 만든다. 그리고 이 (-)DNA를 주형으로 (+)DNA를 만들어서 2중쇄의 DNA가 완성된다.

④ 2중쇄 DNA(proviral DNA)는 표적세포의 핵내로 들어간 다음 HIV로부터 온 integrase를 이용하여 염색체 DNA에 끼어들어간다.

⑤ Proviral DNA는 세포가 면역자극으로 활성화되면 세포에서 온 RNA polymerase를 이용하여 mRNA로 전사되고 HIV 단백질로 번역된다.

⑥ 생산된 HIV 단백질은 크지만 아직 미숙한 단백질므로 pol유전자 산물의 하나인 단백질분해효소에 의해서 절단되어 성숙한 단백질이 되어야만 복잡한 HIV를 구성하는 단백질이 될

수 있다. 이렇게 단백질이 성숙되는 과정은 HIV가 세포로부터 방출된 다음에도 계속해서 일어난다.

⑦ HIV에서 온 일부 단백질은 세포의 효소에 의해서 glycosylation 등과 같은 수식을 거치고 새로 만들어진 HIV RNA 게놈과 함께 assembly, packing 과정을 거쳐서 새싹이 움트는 것처럼 세포막을 탈출하면서 숙주세포를 파괴하고 성숙한 HIV가 되어 숙주 세포를 떠난다(4).

이러한 증식과정 도중에 어느 한 단계를 차단하면 HIV를 억제할 수 있다. 현재 치료제로 개발되어 환자에게 사용하고 있는 약제는 ①단계인 세포막 융합의 억제(fusion inhibitors), ③단계인 RNA에서 DNA로 바꾸는 역전사효소 억제제(reverse transcriptase inhibitors), ⑥단계인 단백질분해효소에 의해서 단백질이 절단되는 과정을 차단하는 약물(protease inhibitors)이다.

2. 항 HIV 약제의 분류

항HIV 약제는 작용기전과 화학구조에 따라서 다음과 같이 분류하는 것이 일반적이다(4).

(1) 뉴클레오시드 유사체 역전사효소 억제제

역전사효소를 억제하는 약물은 그 화학구조에 따라서 크게 뉴클레오시드 유사체(nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors, NRTIs)와 비뉴클레오시드 유사체(non nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors, NNRTIs)로 분류한다.

뉴클레오시드 유사체는 HIV 감염증을 치료하는 데 기본이 되는 치료약제이다. 여기에 속하는 약제는 안전하고, 복용하기 쉽고, 다른 약과 함께 투여하면 환자의 생명을 연장시킬 수 있다. 또한 HIV가 단백질분해효소 억제제나 다른 항 HIV 약에 대해서 내성을 나타내지 못하도록 막는 데도 효과적이다. 이들은 모두 HIV의 역전사효소가 작용하지 못하도록 저해함으로써 항HIV 효과를 나타낸다.

(2) 비뉴클레오시드 유사체 역전사효소 억제제

여기에 속하는 약물은 역전사효소에 직접 결합하여 효소의 구조를 변화시킴으로써 효소작용을 억제한다. 따라서 세포내에서 phosphorylation이 되지 않더라도 활성을 나타내며 뉴클레오시드 유사체와 마찬가지로 역전사효소를 저

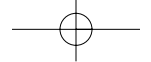


Table 1. Currently available anti-HIV drugs

Nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors, NRTIs	Non-nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors, NNRTIs	Protease inhibitors, PIs	Fusion- entry inhibitors, FEIs
Zidovudine (AZT)	Nevirapine (NVP)	Saquinavir (SQV)	Enfuvirtide (T20)
Didanosine (ddI)	Efavirenz (EFV)	Ritonavir (RTV)	
Zalcitabine (ddC)		Indinavir (IDV)	
Lamivudine (3TC)		Nelfinavir (NFV)	
Stavudine (d4T)		Lopinavir (LPV)	
Abacavir (ABC)		Atazanavir (ATV)	
Tenofovir (TDF)		Amprenavir (APV)	
Emtricitabine (FTC)			

해하지만 뉴클레오시드 유사체 약물과 교차내성은 없다.

이 계열에 속하는 약제는 화학적으로 서로 다르지만 부작용으로 발진을 일으키며 cytochrome P450 대사와 관련된 약물 상호작용이 나타난다는 공통점이 있다. 특히 이들 약제는 단독으로 투여하면 HIV가 내성을 획득하게 되는데 한 가지 NNRTI에 대한 내성은 다른 NNRTI에 대해서도 교차내성을 나타내게 된다. 따라서 이 계열의 약제를 사용하는 경우에는 반드시 다른 계열의 항HIV제와 함께 투여하여 HIV를 완전히 억제해야 한다.

(3) 단백질분해효소 억제제

단백분해효소 억제제는 HIV 증식을 강력히 억제할 수 있는 항바이러스제이다. 3가지 항HIV 약제를 투여(소위 “칼테일 요법”)함으로써 환자의 혈중에서 HIV가 검출되지 않을 정도로 강력한 치료가 가능하게 된 것도 단백질분해효소 억제제가 개발된 이후의 일이다. 다른 여러가지 약물과 상호작용을 하고 오래 사용하면 지방의 체내 분포가 변하고 지질 대사에 이상이 나타난다는 단점이 있다. 이들 약제는 구조가 서로 비슷하지만 부작용과 약물상호작용은 각각 서로 다른 점이 있다. 한가지 단백질분해효소 억제제에 내성을 획득한 바이러스주는 다른 단백질분해효소 억제제에 대해서도 내성을 보이는 경우(교차내성)가 비교적 흔하다.

(4) Fusion Inhibitors

HIV가 세포에 침입하는 초기에 바이러스막과 세포막의 융합단계를 차단하는 약제이다. T-20이 여기에 속하는 대표 약제이다.

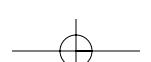
(5) 개발 중인 항HIV 약제

위에서 기술한 약제들 이외에도 현재 개발 중에 있는 약제들로는 HIV가 숙주세포에 융합하는 단계에서 결합하는 CCR5 수용체를 저해하는 약제, HIV가 숙주의 게놈에 끼어들어 proviral HIV가 되는 단계에서 필요한 integrase를 저해하는 약제, 그리고 새로이 만들어진 HIV가 숙주세포로부터 탈출하는 마지막 성숙단계를 저해하는 약제가 있다. 이들 약제는 현재 임상시험 단계에 있으며 앞으로 수 년 이내에 시판이 가능할 것으로 보인다.

3. 항HIV 치료의 실제

환자가 아무런 증세를 나타내지 않는 무증상기 동안에도 HIV는 활발하게 증식하고 있으며 CD4+ 림프구를 계속 파괴하고 있다(5). HIV가 얼마나 활발하게 증식하고 있는지는 혈장의 HIV의 양(viral load)을 측정하면 알 수 있으며 혈장의 HIV RNA량이 많으면 많을수록 CD4+세포수는 급속하게 감소한다(6). 항HIV 요법으로 HIV 증식을 충분히 억제하면 CD4+ 림프구의 수가 증가하며 그 결과 기회감염증의 발생도 줄어든다. 항HIV 약제의 바이러스 억제 효과는 혈장의 HIV RNA량을 측정하면 판정할 수 있으며 면역능이 어느 정도 회복되었는지는 CD4+림프구의 수를 측정하면 알 수 있다.

항HIV 치료의 목표는 HIV을 강력하게 억제하여 증식하지 못하는 상태로 만들고 이러한 상태를 가능하면 오래동안 유지함으로써 환자의 면역능을 회복시켜서 HIV 감염증으로 발생하는 이환율과 사망률을 줄이는 것이다. 그러나 현



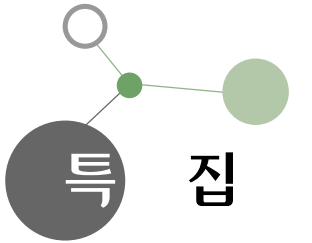


Table 2. Risk of progression to AIDS or death after 3 years, according to CD4+ T cell count and HIV RNA level

		CD4+ Lymphocyte (/mm ³)				
		< 200	201~350	351~500	501~750	> 750
HIV titer (copies/ml)	< 1,500	ND	ND	ND	3.7	ND
	1,500~7,000	ND	ND	2	2	2
	7,001~20,000	ND	8.1	8.1	8.1	3.2
	20,001~55,000	40.1	40.1	16.1	16.1	9.5
	> 55,000	85.5	64.4	42.9	32.6	32.6

재까지 개발된 항HIV 치료요법으로는 HIV를 환자의 체내에서 완전히 제거하지 못하므로 항HIV 치료에 있어서 다음과 같은 현실적인 문제점들을 고려하여야 한다.

(1) 언제부터 치료를 시작할 것인가?

현재의 항HIV 요법으로는 HIV를 환자의 체내에서 완전히 제거하지 못하므로 치료를 중단하면 다시 HIV가 재발하게 된다. 이것은 한번 치료를 시작한 환자는 평생동안 약을 복용해야 한다는 것을 의미한다.

치료를 일찍부터 시작하면 면역능의 회복에는 도움이 될 것이나 장기간 약물을 복용하는데 따른 약물 부작용과 경제적 부담을 감수해야 한다. 그렇다고 치료를 너무 늦게 시작하면 면역능 저하에 따른 기회감염증 등의 합병증이 발생할 위험성이 높아진다. 따라서 치료 개시의 시기에 따른 손실과 이득을 저울질하여 치료를 결정하게 된다.

HIV 감염자를 치료하지 않고 경과를 관찰한 결과 CD4+ 림프구의 수가 낮을수록 그리고 HIV RNA의 혈장 농도가 높을수록 에이즈가 발병할 위험도가 높았다(6). 만일 에이즈가 발병할 위험도가 3년 후에 30% 이상이 되는 것을 치료 개시의 시점으로 잡는다면, CD4+림프구의 수는 350/uL, 또는 혈장의 HIV RNA량이 55,000copies/mL 이상이 치료 개시 시점이 된다(3).

한편 항HIV 치료를 받았던 환자의 생명 예후가 어떤 경과를 밟는지를 연구한 결과 치료 개시 시점의 CD4+림프구가 많으면 많을수록 생명 예후가 좋았다. 그러나 CD4+림프구의 수가 500 이상/uL, 350~499/uL, 200~349/uL인 3군 사이에 생명 예후는 차이가 없었다. 이러한 결과는 CD4+림프구의 수가 200/uL 이상이면 어느 때 치료를 개시하더라도

그 예후에 큰 차이가 없음을 의미한다. 치료 개시 시점의 혈장 바이러스량에 관해서는 100,000 copies/mL 이상인 환자가 그 미만인 환자보다 예후가 더 불량하였다(7).

위에서 제시한 연구 결과를 근거로 하여 설정된 치료 개시의 기준은 다음과 같다.

① CD4+림프구의 수가 350/uL

이상이면 경과 관찰, ② CD4+림프구의 수가 200/uL 미만이면 치료를 개시하며, ③ 200~349/uL이면 혈장의 HIV RNA양, CD4+림프구 수의 감소 속도, 그리고 환자의 복약 의지 등을 고려하여 치료 시기를 결정한다. 만일에 환자가 에이즈 질환에 걸렸다면, 물론 위와 같은 기준에 얽매이지 않고 항HIV 치료를 시작하여야 한다(3).

(2) 어떤 약제로 치료하나?

현재 시판중인 항HIV 약제는 어느 것도 환자의 체내에서 HIV 증식을 억제하는 효능이 완벽하지 못하기 때문에 단독으로 투여하면 HIV가 재발하며 약제 내성이 출현하게 된다. 이러한 이유로 현재 항HIV 치료에는 한가지 약제만 단독으로 사용하지 않는다. 단일요법보다 2제 병합요법이 2제 병합요법보다 3제 병합요법이 HIV 억제 효과와 약제 내성 출현의 방지 면에서 더 우수하였다. 그러나 4제 병합은 3제 병합요법과 HIV 억제 효과는 비슷한 반면 부작용은 오히려 더 많았다(8). 이러한 임상시험 결과 치료의 표준요법은 3제 병합요법이다.

현재 시장에 나와 있는 항HIV 약제는 모두 20여 가지에 이르며 이들 가운데 3가지 약제를 선택하는 조합은 무수히 많다. 이들 가운데 어떤 조합을 선택하느냐는 동시에 투여할 약제가 ① HIV를 충분히 억제할 수 있도록, ② 부작용이 서로 중복되지 않도록, ③ 복용 횟수와 약의 갯수가 적어서 약물 순응도가 높아지도록 배려해야 한다. 이러한 병합 가운데서 여러 임상시험을 통해서 그 효능과 안전성이 인정되어 표준 병합요법으로 널리 추천되는 조합은 뉴클레오시드 유사체 역전사효소 억제제 2가지를 뼈대로 하고 여기에 비 뉴클레오시드 유사체 역전사효소 억제제 1가지를 붙이거나



Table 3. Anti-HIV drugs recommended for treatment of HIV-1 infection in treatment naive patients

	NNRTI options	PI options	Dual-NRTI options
Preferred	Efavirenz	Atazanavir+ritonavir Fosamprenavir+ritonavir Lopinavir/ritonavir	Tenofovir/emtricitabine Zidovudine/lamivudine
Alternative	Nevirapine	Atazanavir Fosamprenavir Fosamprenavir+ritonavir Lopinavir/ritonavir	Abacavir/lamivudine Didanosine+emtricitabine Didanosine+lamivudine

To construct a regimen, select one component from column (A) or (B) + one from column(C)

아니면 단백분해효소 억제제를 붙이는 조합 방법이다. 이러한 조합에 사용하는 구체적인 약제는 Table 3과 같다(3).

치료 성적

1. 치료에 대한 반응

(1) 치료 효과

1996년 이후 항HIV 요법의 치료 효과는 해마다 좋아지고 있다. 이는 더욱 더 강력한 항HIV 약제의 개발, 치료 경험의 축적 그리고 치료 과정에서 발생하는 문제에 대한 환자와 의사의 이해에 힘입은 바 크다.

그 결과 치료 후 1년째 측정된 HIV 억제의 실패율은 1996년에 치료를 시작한 사람들에서는 40%로 높았으나, 2002년에 치료를 시작한 사람들에서는 25%로 감소하였다. 또한 1년간 치료 후 CD4+림프구 수의 상승폭은 1996년에 치료를 시작한 사람들에서는 97/mm³였으나, 2002년에 치료를 시작한 사람들에서는 150/mm³로 증가하였다(9).

(2) 치료 효과의 지속기간

환자가 약을 제대로 복용하기만 하면 이론적으로는 HIV를 지속적으로 억제할 수 있다. 그러나 현실에서는 부작용, 경제적인 부담, 또는 약 복용의 지겨움(drug fatigue) 등과 같은 문제가 발생하게 되므로 약을 수 년에 걸쳐서 꾸준히 그리고 처방대로 거르지 않고 복용할 수 있는 환자는 그리 많지 않다.

지금까지 가장 오랜기간 동안 항HIV 약제의 효과를 관찰한 임상연구는 lopinavir/ritonavir+2NRTIs 임상시험(M97720)인데 이 연구에 참여한 환자 100명 가운데 7년 이후까지 HIV가 검출한 것이 미만으로 억제된 사람은 59%였다. 그러나 7년 동안 계속해서 이 약을 복용할 수 있었던 환자

62명 가운데 95%는 HIV가 검출한 것이 미만으로 억제되었다(10).

Efavirenz의 효과는 3년간 관찰한 성적이 발표된 바 있는데 efavirenz+2NRTIs 치료의 임상시험(study 006)에 참여한 환자 422명

가운데 3년 이후에도 HIV가 검출된 것이 미만으로 억제된 사람은 43%였다(11).

2. 부작용

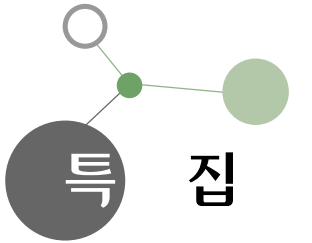
항HIV 치료를 중단하면 HIV가 다시 나타나고 면역능도 다시 떨어지기 때문에 한번 치료를 시작하면 도중에 중단할 수 없다는 것이 현재 항HIV 치료의 한계이다. 이것은 마치 고혈압 환자가 약을 제대로 복용하면 혈압을 낮출 수 있지만 약을 중단하면 다시 혈압이 오르고 합병증이 발생할 위험도가 높아지는 것과 비슷하다.

이렇게 항HIV 치료를 적어도 수 년간, 만일 완치법이 개발되지 않으면 수 십년간 계속해야 할지도 모른다는 문제점은 환자에게 경제적인 부담은 물론이고 약물을 장기간 투여하는 데 따르는 부작용을 감수해야 함을 의미한다. 특히 약물 부작용은 현재 알려진 부작용 뿐 아니라 사용기간이 늘어나면서 장차 알려질 부작용이 있을 수 있음을 고려해야 한다. 또한 오랜 기간 약물을 제대로 복용하는 일이 쉽지 않기에 HIV가 약제 내성을 획득하여 치료가 어렵게 된다는 것도 큰 문제이다.

항HIV 약제의 부작용은 물론 약물에 따라서 다르지만 오랜 기간 동안 항HIV 약제를 투여하면 발생하는 약물 부작용으로는 지질대사의 이상, 혈당의 상승 그리고 얼굴의 볼과 사지에서는 살이 빠지면서 몸통에는 살이 찌는 지방분포이상(lipodystrophy) 증후군, 미토콘드리아에 대한 독성, 골대사의 이상, 간독성이 잘 알려져 있다.

3. 치료 비용

현재 처음 치료받는 HIV 환자에게 추천하는 3제 병합요



법의 비용은 대략 1개월에 62~97만원이 든다. 이것을 1년 약값으로 계산하면 약 1,000만원이 된다. HIV 감염에 대한 진료비 가운데 본인 부담금은 20%이지만 진료비의 절반은 지방자치단체가 나머지 절반은 중앙 정부가 지원하도록 규정되어 있다. 따라서 HIV의 치료를 위한 진료비는 모두 국가가 부담하고 있다.

그렇다고 환자가 아무런 부담을 지지 않는 것은 아니다. 위의 지원은 보험적용 항목에만 해당하기에 비보험 항목의 진료비는 본인이 부담해야 한다. 또한 보험 항목인 경우에도 환자가 먼저 자기 주머니에서 진료비를 지불하고 진료비 영수증을 관할 보건소에 제출하면 나중에 자신의 통장으로 환불을 해준다. 더구나 지방자치단체에 따라서는 HIV 환자의 진료비 지원 예산이 충분하지 못한 곳이 많으며 해마다 늘어나는 환자의 수에 발맞추어 예산이 늘어나지 못하고 있어서 환자 자신의 실제적인 부담이 많은 것이 현실이다.

4. 완치가 가능한가?

강력한 항HIV 치료요법으로 HIV가 혈액에서 수 년 간 검출되지 않는 상태를 유지하고 있는 환자에서 투약을 중단하면 1~2주 이내에 HIV가 혈액에 다시 나타나게 된다. 이 때 다시 나타나는 HIV의 가장 중요한 공급처로는 기억T림프구에 잠복 감염상태로 있던(proviral DNA) HIV이다.

기억T림프구의 반감기는 44개월로 길어서 HIV에 감염된 기억T림프구를 환자의 체내에서 모두 제거하려면 무려 73년 동안 계속 치료해야 할 것으로 추정된다. 이것은 항HIV 치료요법을 시작한 환자는 사실상 평생 동안 치료받아야 한다는 것을 의미한다(12).

이러한 문제점을 극복하기 위해서 최근에는 기억T림프구에 잠복감염상태로 있는 HIV를 활성화시켜 HIV가 활발하게 증식 사이클에 들어가도록 유도하고 이를 항HIV 치료약제로 공격하려는 새로운 치료전략이 소개된 바 있다(13). 특히 최근에 융합억제제, integrase 억제제, 그리고 잠복 감염된 세포의 활성화 방법 등이 개발되고 있으며 HIV 감염을 억제할 수 있는 숙주 요인에 대한 이해가 넓어지면서 근치의 가능성에 도전할 수 있는 전략이 개발되고 있다(14).

HIV 환자의 예후

강력한 항HIV 요법이 도입된 1996년 이후 HIV 환자의 예후는 크게 향상되었다. 1996년 이전까지는 HIV 환자를 1년 추적 관찰하면 100명 가운데 10명 이상이 사망하였으나 2000년에 이후부터는 2명 미만으로 감소하였다(15).

최근에 발표된 덴마크 HIV 환자의 생존율 연구에서 치료를 받는 환자는 평균 35년 이상 생존하며 이러한 성적은 같은 나이의 건강한 사람과 크게 다르지 않았다(16). 다만 환자를 대상으로 한 연구에서도 에이즈가 발병하기 전에 치료가 시작된 HIV 환자의 평균 생존율은 20년을 넘었다(17).

HIV 환자가 장기간 생존하게 되면서 사망의 원인도 점차 변하고 있다. 효과적인 항HIV 치료가 없던 시절에는 가장 중요한 사망 원인이 기회감염증이었으나 강력한 항HIV 치료가 도입된 1996년 이후부터 기회감염증으로 사망하는 환자는 점차 줄어들고 있다. 대신에 심혈관계질환, 간질환, 악성 종양이 주요한 사망 원인으로 대두되었다(18). 따라서 HIV 환자의 진료에서 HIV 감염증에 대한 치료는 물론이고 만성병이나 악성 종양의 관리가 환자의 예후에 중요한 문제로 대두되었다.

특수한 상황에서 항HIV제의 투여

1. HIV에 노출된 의료인

HIV 환자를 진료하는 과정에서 의료인이 HIV에 노출되면 감염될 위험성이 있다. HIV 환자의 혈액, 정액, 질분비물, 뇌척수액, 양수, 그리고 혈액이 포함된 체액에 노출되면 감염될 위험성이 있다. 그러나 땀, 소변, 대변, 그리고 침(구강내에 출혈이 없는 경우)을 통해서 감염될 가능성은 매우 희박하다.

만일에 HIV 환자의 혈액이 묻어있는 주사침에 피부를 찌르는 사고로 HIV에 감염될 위험성은 0.2~0.5%, 점막에 노출된 사고로 감염될 위험성은 0.1%, 그리고 상처가 없는 피부에 노출된 사고로 감염될 위험성은 무시할 정도로 낮다(19).

과거에 수행된 환자-대조군 연구 결과 HIV 감염된 의료



인에게 zidovudine을 투여하면 감염의 위험을 80% 정도 낮출 수 있었다. 이러한 예방의 효과는 노출 후 얼마나 빨리 투약을 시작하였는지에 따라서 달라진다. 그러므로 진료 과정에서 HIV에 노출되면 즉시(1~2시간 이내) 항HIV 약제를 시작하는 것이 매우 중요하다. 노출된 상황에 따라서 2제 또는 3제 병합요법을 시작하고 4주 간 투약한다. 감염 여부를 알기 위해서 노출된 후 6주, 3개월, 6개월 쯤에 항체검사를 의뢰한다(20).

2. 성접촉으로 HIV에 노출된 사람

HIV에 감염된 사람과 성관계를 갖던 중에 HIV에 노출된 경우에 항HIV 약제를 투여하면 감염의 위험성을 낮출 수 있을 것으로 예상된다. 그러나 이런 상황에서 항HIV 약제를 투여하여 예방 효과를 평가한 실제 임상 데이터는 매우 부족하다. 만일에 HIV에 노출되어 감염될 위험성이 상당히 높다고 판단되는 경우에는 감염을 예방할 목적으로 항HIV 약제를 4주 간 투여할 것을 고려할 수 있다(21).

3. 급성HIV 감염증 환자

HIV에 감염된 직후, 급성HIV 증후군이 발생하여 의료기관을 방문한 환자가 HIV 감염으로 진단되는 경우가 있다. 이러한 환자에게 항HIV 약제를 투여하면 이론적으로 몇가지 유리한 점이 있다.

첫째, 이 시기에 HIV가 전신 여러 장기에 확산되는 것을 막을 수 있다.

둘째, 치료에 의해서 성분비율의 HIV양을 감소시킬 수 있어 다른 사람에게 전파될 위험성을 줄일 수 있다.

셋째, 치료를 함으로써 환자의 HIV량이 줄어들고, 그 결과 HIV 감염증이 진행되는 것을 늦출 수 있다.

넷째, HIV의 증식을 억제함으로써 약제 내성 바이러스가 출현하는 것을 막을 수 있다.

이러한 이론적인 장점에도 불구하고 급성 HIV 감염증 시기에 치료를 시작하는 것이 궁극적으로 수 년이 지난 후에도 환자에게 도움이 될 것인지는 아직 임상시험 데이터가 부족한 실정이다. 또한 항HIV 약제를 시작하면 언제까지 계속해서 써야 하는지도 아직 확실하지 않다(22).

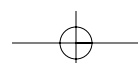
결 론

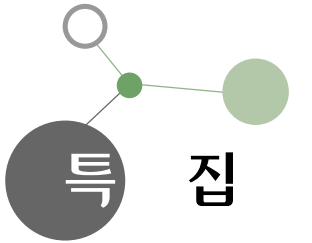
지난 20여 년 간 HIV 치료 분야는 눈부신 발전을 거듭하여 불치의 병으로 데뷔한 에이즈가 이제는 치료할 수 있는 만성병으로 바뀌었다. 그러나 우리는 환자의 체내에서 HIV를 완전히 제거할 수 있는 완치 방법을 아직 찾아내지 못하였다. 현재 항HIV 치료를 받는 환자들은 수 년에 걸쳐서 약을 복용해야 하는데, 이에 따른 약물 부작용과 경제적인 부담 그리고 바이러스 내성의 출현을 견뎌내야 한다.

하지만 많은 연구자들은 머지않은 장래에 HIV 감염을 근치할 수 있는 날이 올 것이라는 희망을 가지고 있다. 따라서 근치가 가능한 날까지 환자가 HIV와 관련된 합병증을 겪지 않도록 보살피는 것은 물론이거니와 다른 만성병에 의해서 희생되지 않도록 통합적인 진료를 하는 것이 무엇보다 중요하다.

참고문헌

1. Fischl MA, Richman DD, Grieco MH, Gottlieb MS, Volberding PA, Laskin OL, Leedom JM, Groopman JE, Mildvan D, Schooley RT. The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex: a double-blind placebo-controlled trial. AZT Collaborative Working Group. N Engl J Med 1987;317:185-191.
2. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, Aschman DJ, Holmberg SD. Declining Morbidity and Mortality among Patients with Advanced Human Immunodeficiency Virus Infection. N Engl J Med 1998; 338:853-860.
3. DHHS. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. (Assessed Mar 10, 2007, at <http://www.aidsinfo.nih.gov>)
4. Oh MD. Treatment of HIV Infection. In: Korean Society of Infectious Diseases. Infectious Diseases. 1st ed. Seoul: Koonja Publishing Co, 2007:1203-1208.
5. Ho DD, Neumann AU, Perelson AS. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. Nature 1995;373:123-126.
6. Mellors JW, Rinaldo CR, Gupta P, White RM, Todd JA, Kingsley LA. Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. Science 1996;272:1167-1170.
7. Egger M, May M, Chene G, Phillips AN, Ledergerber B, Dabis F, Costagliola D, D'Arminio Monforte A, de Wolf F, Reiss P, Lundgren JD, Justice AC, Staszewski S, Leport C, Hogg RS, Sabin CA, Gill MJ, Salzberger B, Sterne JA; ART Cohort





- Collaboration. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet* 2002;360:119-129.
8. Shafer RW, Smeaton LM, Robbins GK, De Gruttola V, Snyder SW, D'Aquila RT, Johnson VA, Morse GD, Nokta MA, Martinez AI, Gripshover BM, Kaul P, Haubrich R, Swingle M, McCarty SD, Vella S, Hirsch MS, Merigan TC; AIDS Clinical Trials Group 384 Team. Comparison of four-drug regimens and pairs of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2003;349:2304-2315.
 9. Lampe S, Gatell J, Staszewski S, et al. Trends over time in initial virological failure of first HAART, 1996 to 2002: a joint cohort analysis of 4143 subjects. Program and abstracts of the 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 22-25, 2005; Boston, Massachusetts. Abstract 593.
 10. Murphy R, da Silva B, McMillan F, et al. Seven-year follow-up of a lopinavir/ritonavir (LPV/R)-based regimen in antiretroviral-naïve subjects. Program and abstracts of the 10th European AIDS Conference; November 17-20, 2005; Dublin, Ireland. Abstract PE7.9/3.
 11. Tashima K, Staszewski S, Nelson M, et al. Durable viral suppression on EFV-based HAART: 168 weeks of follow-up. Program and abstracts of the XV International AIDS Conference; July 11-16, 2004; Bangkok, Thailand. Abstract TuPeB4547.
 12. Siciliano JD, Kajadas J, Finzi D, et al. Long-term follow-up studies confirm the stability of the latent reservoir for HIV-1 in resting CD4+ T cells. *Nature Med* 2003;9:727-728.
 13. Lehrman G, Hogue IB, Palmer S, Jennings C, Spina CA, Wiegand A, Landay AL, Coombs RW, Richman DD, Mellors JW, Coffin JM, Bosch RJ, Margolis DM. Depletion of latent HIV-1 infection in vivo: a proof-of-concept study. *Lancet* 2005;366:549-555.
 14. Schooley RT, Mellors JW. No Cure Yet for HIV-1, But Therapeutic Research Presses On. *J Infect Dis* 2007;195:770-772.
 15. Crum NF, Riffenburgh RH, Wegner S, Agan BK, Tasker SA, Spooner KM, Armstrong AW, Fraser S, Wallace MR, Tri-service AIDS Clinical Consortium. Comparisons of causes of death and mortality rates among HIV-infected persons: analysis of the pre-, early, and late HAART (highly active antiretroviral therapy) eras. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;41:194-200.
 16. Lohse N, Hansen AB, Pedersen G, Kronborg G, Gerstoft J, Sorensen HT, Vaeth M, Obel N. Survival of persons with and without HIV infection in Denmark, 1995-2005. *Ann Intern Med* 2007;146:87-95.
 17. Fang CT, Chang YY, Hsu HM, Twu SJ, Chen KT, Lin CC, Huang LY, Chen MY, Hwang JS, Wang JD, Chuang CY. Life expectancy of patients with newly-diagnosed HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *QJM* 2007;100:97-105.
 18. Palella FJ Jr, Baker RK, Moorman AC, Chmiel JS, Wood KC, Brooks JT, Holmberg SD. HIV Outpatient Study Investigators. Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;43:27-34.
 19. Cardo DM, Culver DH, Ciesielski CA, Srivastava PU, Marcus R, Abiteboul D, Heptonstall J, Ippolito G, Lot F, McKibben PS, Bell DM. A case-control study of HIV seroconversion in health care workers after percutaneous exposure. Centers for Disease Control and Prevention Needlestick Surveillance Group. *N Engl J Med* 1997;337:1485-1490.
 20. Panlilio AL, Cardo DM, Grohskopf LA, Heneine W, Ross CS; U.S. Public Health Service. Updated U.S. Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. *MMWR Recomm Rep*. 2005 Sep 30;54(RR-9):1-17.
 21. Almeda J, Casabona J, Simon B, Gerard M, Rey D, Puro V, Thomas T; Euro-NONOPEP Project group. Proposed recommendations for the management of HIV post-exposure prophylaxis after sexual, injecting drug or other exposures in Europe. *Euro Surveill* 2004;9:35-40.
 22. Hecht FM, Wang L, Collier A, Little S, Markowitz M, Margolick J, Kilby JM, Daar E, Conway B, Holte S; AIEDRP Network. A multicenter observational study of the potential benefits of initiating combination antiretroviral therapy during acute HIV infection. *J Infect Dis* 2006;194:725-733.



Peer Reviewer Commentary

이 선 희 (부산의대 내과)

아직도 많은 사람들이 에이즈를 불치병으로 인식하고 있다. 그러나 지난 20년 간 에이즈 치료 분야의 획기적인 발전으로 조절 가능한 만성병으로 그 개념이 변해가고 있다. 항 HIV 치료는 바이러스 증식을 억제하여 손상된 면역능을 회복시키고 HIV 감염과 관련된 이환 및 사망을 현저히 감소시켰다. 그러나 아직까지 HIV 감염을 완치시킬 수는 없으며, 이러한 효과가 장기간 지속되기 위해서는 환자의 부단한 노력이 요구된다. 본 논문에서는 에이즈 치료에 대한 전반적인 원칙과 개념이 잘 설명되어 있으며, 현재까지의 치료 성적 및 현재 치료가 갖는 한계를 이해하기 쉽게 기술하였다. 또한 치료에 실제로 도움이 되는 내용들이 잘 정리되어 에이즈에 관심이 있는 임상의학들에게 많은 도움이 될 것으로 기대된다.