

AIDS의 원인과 진단

김 준 명
(연세 의대 내과)

I. 서 론

1981년 미국에서는 남성 동성연애자들간에 원인을 알 수 없는 면역결손과 함께 카포지 육종(Kaposi's sarcoma) 및 Pneumocystis carinii 폐염이 동반된 환자들이 나타나기 시작하였다.

이에 미국의 질병관리센터(Centers for Disease Control; CDC)에서는 대대적인 역학조사를 실시하여 이 질환이 과거에는 볼 수 없었던 새로운 전염병임을 확인하고, 이 질환을 후천성 면역결핍증(Acquired immunodeficiency syndrome; AIDS)이라고 명명하였다.

그후 AIDS 환자수는 급격히 증가하여 오늘날에는 미국에서만 약 4만명에 달하며, 전세계적으로는 112개국에서 환자의 발생을 보고하고 있다.

그러나 최근 수년간 많은 의학자들이 AIDS의 원인을 규명하고, 또한 이의 진단을 위한 노력을 집중함으로써, 이 질환의 원인과 진단분야에 있어서 많은 발전을 이루어왔다.

1. AIDS의 원인

1983년 프랑스 파스티르 연구소의 몽타니에(Montagnier)박사 팀은 lymphadenopathy가 동반된 pre-AIDS 환자로부터 새로운 종류의 retrovirus를 분리하는데 성공하였으며, 이를 lymphadenopathy associated virus (LAV)라 명명하면서 AIDS의 원인체로서의 가능성을 시

사하였다.

이어서 1984년 미국 국립 알연구소의 로버트 갈로(Robert Gallo)박사 팀은 여러명의 AIDS환자들로 부터 역시 새로운 종류의 retrovirus를 분리하는데 성공하였으며, 이를 human T-lymphotropic virus type III (HTLV-III)라 명명하면서 AIDS의 원인 바이러스로서 발표하였다.

한편 미국 캘리포니아 대학의 레비(Levy)교수 팀도 AIDS환자에게서 새로운 바이러스를 분리해 냈으며, 이를 AIDS-related virus (ARV)라고 명명하여 보고하였다.

그러나 1984년 9월 이들 바이러스들 모두가 동일한 바이러스이며, 이들이 바로 AIDS의 원인체 임이 입증되면서, 이들을 통일해서 부름 명칭으로 LAV/HTLV-III가 국제 바이러스 분류위원회에 의해 제시되었다.

그후 1986년 파리 국제회의에서 마침내 이들 바이러스들을 human immunodeficiency virus (HIV)로 통일해서 부르기로 결정하였다.

1) HIV의 구조적 특징

HIV의 origin이 현재로서는 불분명하나, 중앙 아프리카에 살고있는 녹색 원숭이로 부터 분리되어지는 Simian T-lymphotropic virus(STLV-III)라는 retrovirus와 매우 유사하며, 따라서 흑시 녹색 원숭이가 사람과의 접촉에 의해서 STLV-III를 전염시키고, 이 과정에서 변이종으로서 HIV가 나타난 것이 아닌가 생각되어지고 있다.

HIV는 유전정보를 DNA가 아닌 RNA에 저장시키는 RNA 바이러스로서 역전사효소(reverse transcriptase)의 활성을 특징적으로 나타내는 retrovirus과에 속하는 바이러스이다.

다시말해서 HIV는 RNA로 된 유전자를 갖고 있고, 바이러스 자체가 증식하기 위해서는 반드시 RNA로 부터 DNA로의 복사가 이루어져야 하는데, 이러한 DNA 복사를 이루기 위해서는 우선 RNA를 DNA로 바꾸는 작업이 필요하며, 이 과정에서 반드시 필요한 효소가 바로 역전사효소(reverse transcriptase; RT)이다. 따라서 이러한 역전사 효소를 갖고 있는 바이러스를 retrovirus라는 이름으로 부르게 되었던 것이다.

HIV는 retrovirus과 중에서 다른 human T-lymphotropic virus인 HTLV-I 및 HTLV-II와도 여러가지 면에서 유사점을 보이고는 있으나, 도리어 virion의 형태, 게놈(genome) 및 단백질의 크기, 핵산의 등질성, 그리고 생물학적인 성질에서 lentivirus와 좀 더 유사하다.

따라서 HIV는 retrovirus과 중 lentivirus아과(subfamily)로 분류되며, RNA종양 바이러스, 즉 HTLV-I, HTLV-II 등이 포함되어 있는 oncovirus아과(subfamily)와는 상이하게 구분된다.

이 바이러스는 직경이 약 100~140nm의 구형의 입자이며, 이 입자는 지방성외피(envelope)로 둘러싸여 있으며, 이 외피는 gp 120과 gp 41의 두 종류의 glycoprotein으로 구성되어 있으며, 내부에는 p18과 p24의 단백질로 이루어진 Core가 있고, 이 Core의 내부에는 RNA와 역전사효소가 위치하고 있다.

따라서 주요 항원으로서는 glycoprotein항원과 Core항원이 존재하는 데, 전자는 type specific항원이며, 후자는 group specific항원이다.

II. HIV의 생물학적 특징

HIV는 T림프구에 친화성을 나타내는데, 그 중에서도 특히 인체의 면역기능을 총괄 지휘하는 T₄세포(helper T cell)에 친화성을 나타낸다. 다시말해서 HIV는 우리 몸에서 T₄세포들

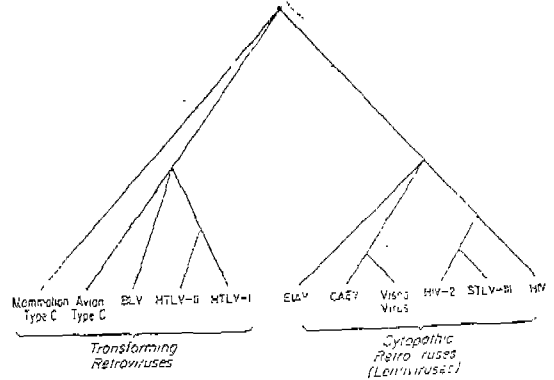


Fig. 1. Evolutionary Relations among Retroviruses, Based on Comparisons of Morphologic Characteristics, Nucleotide-Sequence Data, and Protein Cross-Reactivity.

BLV denotes bovine leukemia virus, HTLV-I and HTLV-II human T-cell leukemia virus Types I and II, EIAV equine infectious anemia virus, and CAEV caprine arthritis encephalitis virus.

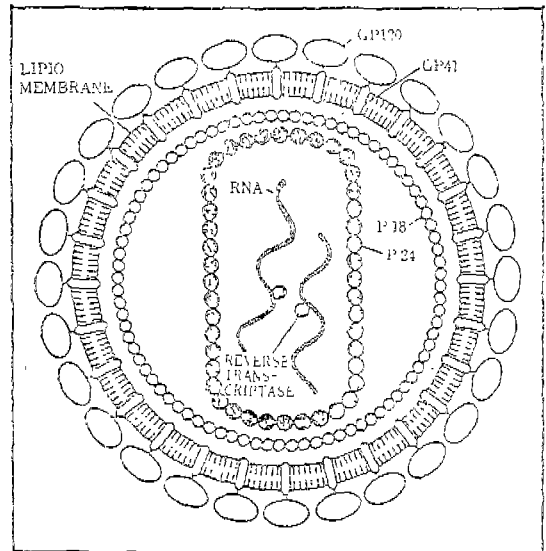


Fig. 2. Schematic representation of the structure of HIV.

을 선택적으로 감염시킴으로써 T₄세포들의 양적 또는 질적인 면에서 결손을 일으키고, 궁극적으로는 숙주 방어기전의 완전파괴를 유발한다. 따라서 이로 인한 기회감염 및 신생 종양물의 발생 등 AIDS의 여러 제반증상들을 일으키는 것으로 되어 있다.

한편 같은 retrovirus과의 oncovirus 감염시에는 세포가 죽는 것이 아니고 다만 형태적 변화만 일어나서 종양세포화 하지만, HIV에 감염시에는 세포들이 다핵거대세포화를 포함한 뚜렷한 세포병변이 초래되어 결국은 세포를 죽게 한다.

또한 HIV로부터 손상받은 T₄세포나 또는 파괴된 물질들이 거식세포, 단핵세포, 다형핵백혈구 등의 각종 식세포들에 의해 탐식되면 이들 식세포들도 HIV에 의해 감염되어 죽게 될 수도 있다.

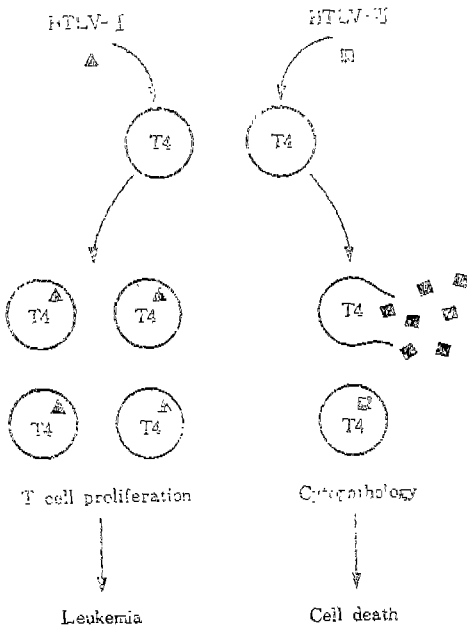


Fig. 3. Comparison of response of human T lymphocytes to infection with HTLV-I, a transforming retrovirus, and HTLV-III, a cytopathogenic retrovirus that is the causative agent of AIDS. Not all HTLV-III-infected cells are killed immediately, surviving virus-infected cells serve as reservoirs of infection in the host.

그러나 이처럼 T₄세포를 매개로 감염된 각종 식세포들은 T₄세포와는 달리 죽지 않고 오히려 체내에서 오랜기간 동안 살면서 HIV를 지속적으로 공급해 주는 reservoir로서 작용한다.

HIV는 체내에서 T세포 이외에도 다른 종류의 면역관계세포에도 감염을 일으키는 것으로

되어있다. 다시말해서 B림프구를 감염시키면서 이로인한 비특이성 polyclonal B림프구의 활성화때문에 과감마글로부린혈증을 유발하며, 또한 단핵구를 감염시킴으로써 단핵구의 면역기능저하를 유발하고, 이로 인하여 세포성 면역기능의 결손을 더욱 악화시키게 한다.

또한 HIV는 직접 뇌실질, 폐, 근육 등에도 침입하여 이에 따른 여러 증상들을 유발시킨다.

III. HIV의 유전학적 특징

최근에 HIV의 RNA로부터 역전사되어 만들어진 DNA의 클로닝(cloning)에 성공함으로써, HIV의 genome을 이루는 약 9,000개의 쌍염기의 뉴클레오티드 서열이 명백하게 밝혀지게 되었다.

이러한 바이러스의 genome은 숙주세포의 DNA분자 내로 삽입, 통합되어 provirus의 상태로 존재한다.

다시말해서 이러한 provirus는 DNA이므로 숙주세포의 DNA사이 에 쉽게 삽입되며 일단 삽입된 provirus는 숙주세포의 유전자의 일부인 것처럼 행세하기 시작한다. 따라서 provirus의 유전정보가 무엇이 들어 있는냐에 따라서 감염된 세포의 운명이 결정된다.

HIV는 지금까지 알려진 대부분의 retrovirus가 3개의 gag (group associated antigen), pol (reverse transcriptase or polymerase), env (envelope glycoproteins)라는 유전자를 갖고 있는데 반하여, 그 외에도 4개의 open reading frame (ORF)이 더 존재하여, 이들에 의해서 HIV의 독특한 병원성인 감염된 세포의 파괴를 초래케 하는 것으로 여겨지고 있다.

ORF 가운데는 특히 TAT 및 ART/TRS라 불리는 유전정보가 HIV의 세포내 증식에 필수적이며, 또한 서로 협조함으로써 세포파괴에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다.

여러 AIDS환자들로 부터 분리된 HIV의 DNA를 분석한 결과 이 바이러스들이 각각 다소의 차이가 있음이 밝혀졌다.

다시말해서 HIV는 nucleocapsid를 싸고있는

특집 : 장기질환 환자간호 II

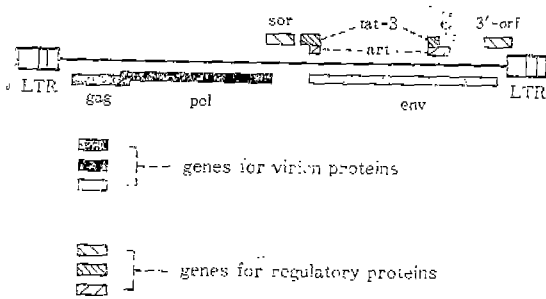


Fig. 4. HIV genome.

단백질과 지질로 된 외피를 갖고 있다. 그런데 이 외피단백의 항원성은 현재까지 규명되어진 어느 바이러스와도 비교할 수 없을 만큼 매우 다양한 변화를 보여주고 있다. 이러한 변화를 인플루엔자 바이러스에서와 마찬가지로 “antigenic drift”라 하고, 그 이유로서는 빈번한 돌연변이 때문이 아닌가 생각하고 있다.

그 중에서도 가장 변이가 심하게 나타나는 부위는 env유전자 부위로서 이 env유전자는 외피단백질의 합성을 주관하는 유전자이다.

한편 외피단백은 중화항체의 주된 target이 되기 때문에 이러한 외피의 다양한 항원성의 변화는 백신을 개발하여 HIV감염을 효과적으로 예방하고자 하는 노력에 많은 어려움을 던져 주고 있다.

2. AIDS의 진단

HIV가 규명되기 이전인 초기의 AIDS의 진단은 세포성 면역결손의 뚜렷한 원인을 찾을 수 없는 환자에서 기회감염 또는 신생종양물의 발생이 나타나는 경우에 내릴 수 있다고 하였다.

그러나 HIV가 규명되어진 1984년 이래로 AIDS의 진단에 있어서 여러가지의 혈청학적인 검사방법이 도입되었다.

물론 HIV가 림프구, 골수, 혈장, 정액, 또는 타액 등에서 분리가 가능하며, 또한 정상 림프구에서의 배양과 T세포 또는 B세포 유래의 증양세포에서의 계대가 가능하기 때문에 AIDS의 가장 확실한 진단방법은 환자로 부터 HIV를 분리하여 배양하는 것이라 생각되어진다.

그러나 현실적으로 HIV의 분리, 배양은 몇가지 제한요소를 갖고 있는데, 첫째로서는 특수한 시설과 인력이 필요하다는 점이며, 둘째로는 시간과 경비가 많이 든다는 점, 셋째로는 HIV가 말초혈액 내에서 생각보다 적은 수의 림프구에만 존재한다는 점, 넷째로는 인체 내의 중화항체와 lymphokine 등이 바이러스의 성장을 억제할 수 있다는 점이다.

따라서 HIV의 분리, 배양보다는 혈청학적인 검사방법이 일반적으로 AIDS의 진단에 사용되고 있으며, 실제로 HIV감염자의 약 95% 이상에서 항체가 나타나기 때문에 이 방법이 널리 쓰이고 있다.

혈청학적인 검사법으로서 효소면역측정법(enzyme-linked immunosorbent assay; ELISA), 면역형광법(cytoplasmic or membrane immunofluorescent assay), 방사면역측정법(radioimmunoassay; RIA), 방사면역침강법(radioimmunoprecipitation assay; RIPA) 및 전기영동법(electrophoresis)을 이용한 Western Blot법(Western Blot assay) 등이 있다.

검사방법에 따라 각각의 장단점이 있겠으나, 가장 보편적으로 쓰이는 방법은 ELISA이다.

ELISA는 방법이 쉽고, 간단하며, 검사성적 또한 비교적 양호하나, 경산부, 자주 수혈을 받았던 사람, 교원성 혈관질환을 앓고 있는 환자에서 위양성이 빈번하며, Western Blot법에 비하여 특이성이나 감수성이 모두 떨어진다.

한편 Western Blot 법에 있어서도 드문 경우이지만 정맥내주사를 자주 맞아왔던 사람에서는 위양성이 나타날 수 있다.

질병의 심각성으로 미루어보아 모든 검사결과를 엄격한 확인 절차가 있는 후에 최종진단이 내려져야 한다. 따라서 두가지 이상의 ELISA Kit로 반복하여 확인하고, 계속 양성일 경우에는 Western Blot법과 바이러스의 분리를 시도해야 한다.

그 밖에 ELISA 이외의 방법들은 주로 학문적 연구나 특수한 경우에만 사용되고 있다.

혈청검사에서 위음성이 나타날 수 있는 경우

로서는 첫째, 감염 초기에 항체생성이 되지 않아 음성으로 나타날 수 있으며, 둘째, 드물게는 감염 수개월 또는 수년 후까지도 항체반응이 음성으로 나타나는 경우가 있고, 셋째, 심지어는 바이러스가 분리되는 환자에서도 혈청검사시 음성으로 나타날 수 있으며, 넷째, AIDS 말기의 중증환자에서 음성반응을 보일 수 있고, 다섯째, 어느 특정회사제품의 진단용 kit한가지만 사용할 경우에 항원성이 맞지 않아 음성으로 판정되는 경우가 있다.

따라서 AIDS의 진단은 임상조건이 매우 중요한 것으로서 설혹 항체반응이 음성이더라도 전형적인 임상증상과 면역검사조건이 나타난다면 AIDS로 진단 내릴 수 있다.

II. 결 론

AIDS가 처음 보고된 지 수년만에 원인 바이러스가 밝혀지고 바이러스의 genome 분석까지 이뤄질 수 있었던 것은 현대의학의 커다란 성과라 아니할 수 없다.

그러나 최근에 서부 아프리카에서 지금까지 밝혀져 왔던 HIV와는 혈청학적으로 상이한 또 다른 AIDS 바이러스가 발견되어 HIV-2로 명명되면서 여러 과학자들 사이에 관심의 대상이 되고 있다.

지금까지 밝혀진 연구결과에 의하면 HIV-2는 기존의 HIV-1 혈청검사에서는 스크린되지 않은 채 AIDS를 유발시키며, 아프리카를 제외하고는 서부 유럽에 조금 침입하였을 뿐, 아직껏 미국에서는 발견되지 않았으며, 기존의 HIV-1에 비해서는 병원성이 덜한 것으로 여겨지며, HIV-1과는 유전학적인 구조상 약 40%의 유사점을 갖고 있는 것으로 되어 있다.

따라서 이 두개의 바이러스가 공유하는 유전자와 단백질이 이들의 활성화에 필수적이라고 믿고 있으며, 따라서 이 단백질구조를 연구함으로써 감염의 기전을 푸는 실마리를 얻을 수 있으리라는 기대가 일고 있다.

그러나 최근에 또 다시 로버트 갈로(Robert

Gallo)박사 팀이 나이지리아의 AIDS환자로 부터 지금까지의 HIV-1과 HIV-2와는 혈청학적으로 상이한 AIDS바이러스의 분리를 발표 함으로써, AIDS의 Virology는 점차 복잡한 양상을 띄어가고 있다.

한편 AIDS의 진단에 있어서는 최근에 purified recombinant antigen을 이용하여 항체를 측정하는 방법과 아울러 혈청내항원을 직접 찾아내는 방법의 개발이 활발히 진행됨으로써 AIDS진단의 진일보를 기약하고 있다.

References

- Arya SK, Guo C, Josephs SF, Wong-Staal F: Trans-activator gene of human T-lymphotropic virus type III (HTLV-III). *Science* 229 : 69, 1985
- Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rety F, et al: Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 220 : 868, 1983
- Bmn-Vezinet F, Rouziou C, Barre-Sinoussi F, et al: Detection of IgG antibodies to lymphadenopathy-associated virus in patients with AIDS or lymphadenopathy syndrome. *Lancet* 1 : 1253, 1984
- Center for Disease Control: Force task on Kaposi's sarcoma and Opportunistic infections. *N Engl J Med* 306 : 1248, 1982
- Cheinsong-Popov R, et al: Prevalence of antibody to human T-lymphotropic virus type III in AIDS and AIDS-risk patients in Britain. *Lancet* 11 : 477, 1984
- Clavel F, Mansinho K, Chamaret S, et al: Human immunodeficiency virus type 2 infection associated with AIDS in West Africa. *N Engl J Med* 316 : 1180, 1987
- Fisher AG, et al: A molecular clone of HTLV-III with biological activity. *Nature* 316 : 262, 1985
- Gallo RC, Salahuddin SZ, Popovic M, et al: Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS. *Science* 224 : 500, 1984
- Gotlieb MS, Schroff R, Schanker HM, et al: Pne

특집 : 장기질환 환자간호 II

- umocystis carinni pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men. Evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. *N Engl J Med* 305 : 1425, 1982
- Goudsmit J, de Wolf F, Paul DA, et al: Expression of human immunodeficiency virus antigen (HIV-Ag) in serum and cerebrospinal fluid during acute and chronic infection. *Lancet* 2 : 177, 1986
- Ho DD, Pomerantz RJ, Kaplan JC: Pathogenesis of infection with human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 317 : 278, 1987
- Hoxie JA: Current concepts in the virology of infection with human immunodeficiency virus(HIV): A view from the III international conference on AIDS. *Ann Intern Med* 107 : 406, 1987
- Kanki PJ M'Ecoup S, Ricard D, et al: Human T-lymphotropic virus type 4 and the human immunodeficiency virus in West Africa. *Science* 236 : 827, 1987
- Lane HC, Masur H, Edgar LC, et al: Abnormalities of B lymphocyte activation and immunoregulation in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 309 : 453, 1983
- Lange JMA, Coutinho RA, Krone WJA, et al: Distinct IgG recognition patterns during progression of subclinical and clinical infection with LAV/HTLV-III. *Br Med J* 292 : 228, 1985
- Lee PW: Human immunodeficiency virus (HIV). *Korean J Infect Dis* 19 : 143, 1987
- Lee WY: HIV: Etiologic agent of AIDS. *J Korean Med Assoc* 30 : 725, 1987
- Levy JA, Hoffman AD, Kramer SM, et al: Isolation of lymphocytopathic retroviruses from San Francisco patients with AIDS. *Science* 225 : 840, 1984
- Masur H, Michelis MA, Greene JB, et al: Outbreak of community-acquired pneumocystis carinni pneumonia. *N Engl J Med* 305 : 1431, 1981
- Meldrwni J, Brown F: AIDS virus nomenclature. *Nature* 321 : 644, 1986
- Moore JD, Cone EJ, Alexander SS: HTLV-III seropositivity in 1971~1972 parenteral drug abusers-a case of false positives or evidence of viral exposure? Letter. *N Engl J Med* 314 : 1387, 1986
- Murray HW, Rubin BY, Masur H, et al: Impaired production of lymphokines and immune (gamma) interferon in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 310 : 883, 1984
- Popovic M, Sarngadharan MG, Read E, et al: Detection, isolation, and continuous production of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS. *Science* 224 : 497, 1984
- Rabson AB, Martin MA: Molecular organization of the AIDS retrovirus. *Cell* 40 : 477, 1985
- Wong-Staal F, et al: Genomic diversity of human T-lymphotropic virus type III(HTLV-III). *Science* 229 : 759, 1985