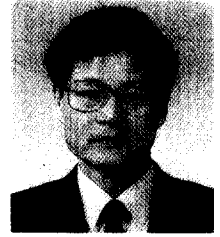


# AIDS의 치료



서울대학교 의과대학 내과학교실 교수 최강원

## I. 서론

1984년 이전까지는 AIDS의 치료는 여기에 수반되는 각종 기회감염이나 종양에 대한 치료에 국한되어 있었다. 그러나 HIV가 원인 바이러스임이 밝혀지고, 그 life cycle이 알려짐에 따라 이 바이러스에 특이적인 항 바이러스요법(antiretrovirus therapy)이 발전되게 되었다. 그 이래 새로운 항바이러스제의 개발과 적절한 사용법을 발견하려는 전세계적인 노력이 경주되었다. 결국 AIDS는 HIV에 의한 면역체계의 파괴와 HIV 감염으로 인한 장기의 기능장애에 기인한다. HIV의 표적은 CD4(+) lymphocyte, 단핵구, 대식세포, 단핵구 유래세포-에컨대 뇌의 microglial cell 등이다. 감염된 사람에서 질병의 진행에는 지속적인 새로운 세포의 감염이 필요하고, 따라서 생체내에서 HIV의 증식을 방해함으로써 질병의 진행을 저지시킬 수 있을 것이다. 특히 주목을 받아온 약제로는 HIV의 역전사효소(reverse transcriptase: RT) 억제제였다. 그러나 다른 한편 HIV-1의 replicative cycle에서 여타의 바이러스 특이 표적억제제들도 상당한 발전을 보인 것이 사실이다.

HIV-1의 protease 억제제나 Tat gene 등 조절유전자의 억제제 등이 여기에 속한다. 임상시험에 있어서 항 레트로바이러스 활성의 측정에는 여러(바이러스의 부하를 나타낼 수 있는) 지표가 이용되고 있기는 하나 아직은 불확실한 점이 많이 남아 있다. 장기간의 단일제 치료 중에 나타나는 약제 내성바이러스의 출현이 치료 실패에 대한 관계나 의의 등에 관해서는 아직 구명되어야 할 것이 많다.

감염자에서 HIV-1 감염의 자연사와 병리기전에 관한 지식이 확대되면서 HIV-1이 점차로 증가됨에

따라 바이러스 숫자는 증가하고, 면역결손은 증대됨이 확인되었다. 그 결과 무증상적인 감염자에서 감염초기부터 항바이러스 요법을 시행하는 것이 관심을 끌게 되었다. 또 현재 나와 있는 약물의 단독 사용만으로는 장기간의 바이러스 억제가 어려워져서, 결국은 약제의 병합 사용의 필요성이 인식되고 있다. 따라서 최근에는 많은 항바이러스제 병용사용을 이용한 임상시험이 시행되기 시작되어 바이러스의 확산 및 약제내성을 극복하기 위한 노력이 계속되고 있다.

AIDS의 치료에는 항 레트로바이러스요법 외에도 이 질환에 빈발하고, 실제 직접적인 사망원인이 되는 각종 기회감염이나 악성종양도 물론 중요한 논의 대상이 되겠으나 여기서 항바이러스요법에 국한시켜 언급하기로 한다.

## II. Nucleoside 유사물질

A. Zidovudine(ZDV: 3'-azido-3'-deoxythymidine; azidothymidine; AZT. Retrovir)

RT 억제제인 이 약은 pyrimidine nucleoside 유도물질로서, 시험관내에서 HIV-1의 복제를 억제하며, 임상적 효과가 증명된 약이다. 처음엔 항암제로서 1964년에 개발되었다. AZT는 인간 세포내에 들어가면 활성화되어 5'-triphosphate을 형성하며, 이것이 HIV DNA polymerase(RT)의 억제제로 작용한다. RT는 HIV의 복제에 필수적인 효소이기 때문에 AZT, dideoxynucleoside 등은 이의 억제를 통해 항바이러스 작용을 발휘한다.

초기 실험에서 AIDS나 ARC 환자에서 이 약제를 사용한 경우 CD4(+) 림프구의 증가, 바이러스 부하

**Table 1.** Targets for Anti-HIV agents

Targets in viral replicative cycle	Agents
Viral adsorption or entry	Recombinant soluble CD4 analogs Neutralizing antibodies Inhibitors of viral uncoatings
Reverse transcriptase inhibitors	Zidovudine Dideoxycytidine Dideoxyinosine Other nucleoside analogs Non-nucleoside analogs Inhibitors of RNase H activity
Integration of DNA into host genetic material	Inhibitors of integrase function
Viral gene expression	Anti-Tat or anti-Rev inhibitors Antisense oligonucleotides TAR decoys(to bind Tat) Ribozymes(to destroy HIV mRNA)
Posttranscriptional or posttranslational processing, assembly, or release	Glycoprotein processing inhibitors (e.g.: castanospermine, deoxynojirimycin derivatives) Myristylation inhibitors Interferons

(p24 antigen 측정)의 감소, 전신증상의 호전, 사망률의 감소 및 기회감염의 감소가 뚜렷이 나타났다. 당시 사용한 용량에서는 많은 부작용이 있어서 현재는 훨씬 감량하여 AZT 100 mg을 매4시간마다 (혹은 밤중에 한번은 생략하여 500 mg/day) 사용한다. 경구투여로 잘 흡수되며, 약 1.1시간의 짧은 반감기를 가지고, 뇌척수액 투과도 매우 우수하여 뇌병증의 치료에도 유리하다. 후에 무증상적인 환자나 경미한 증상을 나타내는 환자에게 사용하였을 때 심한 HIV 질환으로의 진행을 지연시키는 효과가 있음이 알려져 현재는 CD-4(+) 림파구수가 500 이하인 경우에도 사용하도록 권장되고 있다. 그러나 최근 다른 연구결과에 의하면, 이들에서 전반적으로 수명 연장의 효과는 인정되지 않으며, 단지 AIDS로의 진행만을 지연시키는 것으로 나타났다. 이것은 결국 무증상적인 단계(정상 생활이 비교적 유지되는 시기)가 길어짐으로써, 전체적인 수명연장효과가 없다 하더라도, 환자의 삶의 질에 있어서는 훨씬 향상됨을 의미하기 때문에 긍정적인 효과를 부인할 수는 없을 것이다. AIDS의 중요한 합병증 가운데 하나인 뇌병증의 치료에도 상당한 효과가 있어 인지 기능

장애나 치매를 호전시킬 수 있다는 보고도 있다. 특히 직업적 노출위험이 있는 군에서 HIV에의 노출 즉시 이 약제를 사용할 경우 예방효과에 대해서는 아직도 의견의 일치를 보지 못하고 있는 상태이나, 만일 쓰는 경우에는 노출후 2기간 이내에 사용함이 좋고 약 4-6주간 계속한다. AZT는 상당히 독성이 많기 때문에 투여시(특히 만기 AIDS에서) 신중을 요한다. 특히 골수에 대한 독성이 가장 흔하여 초기부터 대구성 빈혈이 많다. 후에 과립구나 혈소판의 감소가 나타난다. 골수 독성은 특히 말기 AIDS 환자 CD-4 세포의 저하 치료전부터의 빈혈이나 중성구 감소증에서 많고, 빈혈에 대해서는 erythropoietin이나 수혈 등으로 치료한다. 그밖에 근육통도 흔하며, 장기 사용자에서는 근병증이 나타나기도 한다. 피부, 위화감, 구역, 두통 등도 흔히 나타나나 수주간 치료후에는 차차 완화된다. non-Hodgkin's lymphoma도 이 약제 사용과 관련하여 빈번하게 보는 종양으로서, AZT 자체에 의하여 야기되는 것은 아닐 것으로 보인다. 이 약제 사용초기 수주간 나타나는 CD-4 림파구의 증가 등 면역학적인 호전은 대개 일시적이며, p24 항원의 혈중농도도 초기에 일시

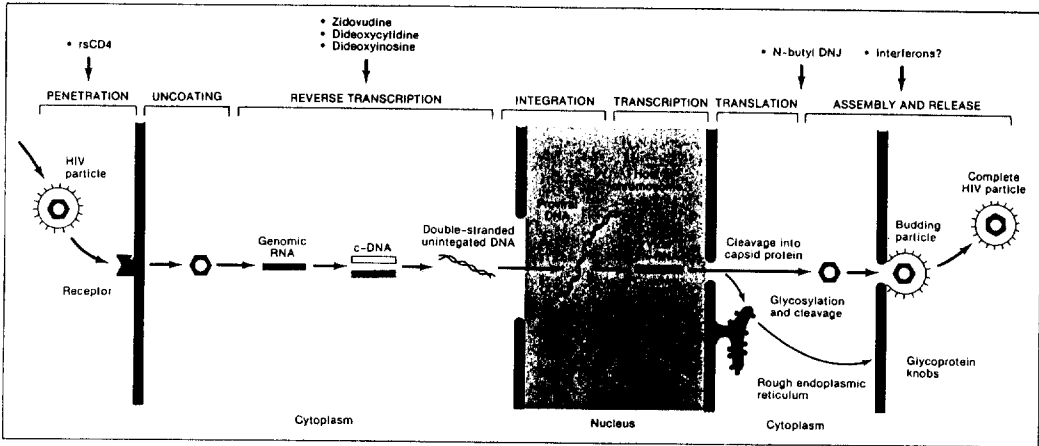


Fig. 1. Schematic representation of the replication cycle of HIV-1 and the sites of action of antiretroviral agents.

저하되나 후에는 치료를 계속해도 다시 증가한다. 또 1년 이상 AZT를 사용한 환자에서 분리된 HIV-1은 이 약제에 대하여 감수성이 저하되어 있으며, 이것은 아마도 RT의 돌연변이에 기인한 것으로 생각된다. 그러나 이들 내성을 가진 바이러스들은 다른 dideoxynucleoside에 대하여는 여전히 감수성을 가지고 있다.

**B. 기타의 Dideoxynucleoside 제제**

10여개 이상의 dideoxynucleoside 유사물질이 시험관내 항 바이러스 활성을 가지고 있으며 그 중 2'3'-dideoxycytidine(ddC), 2'3'-dideoxyadenosine(ddA), 2'3'-dideoxyinosine(ddI), 2'3'-didehydro-2'3'-dideoxythymidine(d4T), 3'-azido-2'3'-dideoxyuridine(azido-ddU) 등이 이미 임상 실험에 들어가 있다. 이들은 구조적 유사성에도 불구하고 상당히 상이한 활성과 독성을 가지고 있어서 별개의 약으로 생각하지 않으면 안된다. ddC는 그중에서도 일찌기 임상시험을 거쳐, 바이러스 부하의 감소 높은 bio-availability 등이 알려졌으며, 골수에 대한 독성이 적은 대신 말초 신경병증을 일으키는 것이 중대한 부작용으로 등장하였다. 현재 이것은 AZT와 병합 사용하는 것이 연구되고 있다.

ddI(didanosine, Videx)는 경구투여로 잘 흡수되고, 진행된 AIDS 환자에서 항바이러스 효과가 있음이 증명되었다. 세포내 반감기가 AZT보다 더 길고, 골수독성이 적은 것이 장점이다. 또 AZT에 내성이 생긴 경우에도 여전히 감수성이 있다. 그러나

단점으로는 산에 약하여 경구 투여시 버퍼를 같이 사용하여 위산의 pH를 증가시켜야 하는 것, 말초 신경병증(특히 고용량에서), 취장염과 간염의 발생이 보고된 점 등이다. ddI와 연관된 말기 HIV 질환이나 취장염의 병력, pentamidine 정주, 거대세포 바이러스 감염이나 Mycobacterium avium-intracellulare (MAI) 감염이 동시에 있을 때 더 잘생긴다고 알려져 있다. ddI는 1991년 10월 zidovudine에 이어 두번째로 HIV 치료제로 허가된 RT 억제제로서, 현재는 진행된 HIV 질환에서 zidovudine을 쓸 수 없거나, 그 사용중에 임상적으로나 면역학적으로 악화된 경우에 사용하여, 성인이나 소아 HIV 감염자에서 바이러스 부하의 감소나 면역학적 호전(CD-4 림파구의 증가 등)이 증명되었다. 현재 HIV 감염자에 있어서 그 임상적 진행의 저지 내지 사망률에 대한 영향은 아직은 초기 연구단계에 있기 때문에 우선은 진행된 HIV 질환에서의 치료제로는 zidovudine이 우선 선택되어야 할 것이다. 1년 이상 장기간 ddI 치료를 한 사람에서 분리된 HIV는 ddI에 대하여 약제 감수성이 저하됨이 보고되었고, 한편 zidovudine에 대한 감수성이 저하된 HIV는 ddI 치료중 zidovudine 감수성이 회복된다는 보고도 있다. 최근의 임상시험에서 특히 zidovudine 치료를 받았던 환자에서는 ddI의 효과(CD-4 림파구 증가)가 더 우수하다는 보고, 그리고 zidovudine-ddI의 동시 병합사용이 교차사용보다 우수하다는 것이 보고되었다.

**Table 2.** Clinical Trials of Combination Therapy for HIV infection

Zidovuchine(ZDV, AZT) plus;
acyclovir
BI-RG-587
CD4-IgG
ddI
ddI versus ZDV versus ddI
ddI versus ZDV+ddC
ddI versus ddI versus ZDV+ddC versus ZDV
ddC
erythropoietin
foscarnet
GM-CSF
GM-CSF+EPO
interferon-alpha
interferon-alpha+GM-CSF
IL-2
IL-2 (PEG) or ddI plus IL-2 (PEG)
L 679,661
N-butyl DNJ
ZDV alternating with GM-CSF
Interferon-alpha+IL-2.

### III. Nonnucleoside 유사물질

비 nucleoside계인 RT 억제제가 최근 대안으로써 각광을 받고 있으며, 강력한 항 HIV 활성에 비해 독성은 매우 낮은 장점을 가지고 있다. 여기에는 TIBO 유도체 및 BIRG 587(Nevirapine), pyridinone 유도체(L697,639 ; L697,661 등) BHAPs 등이 이에 해당하는데, 이들 다양한 약제들은 HIV-1의 RT를 억제하는 것으로 생각되며(2, 3) dideoxynucleoside와는 다른 기전을 통하여 작용한다. 특히 시험관내에서 강력한 항바이러스 활성을 나타내며, 생체내에서 zidovudine과 비견할 정도의 효과가 L697,661에서 나타났으나 역시 약제의 내성이 6-12주 동안 치료중인 사람들에게서 나타나는 것으로 보아 내성 출현이 약점으로 작용할 가능성이 우려된다. 또한 이 종류의 약제에 특이한 현상은 HIV-1에만 선택적으로 효과가 있으며, HIV-2에는 효과가 없다는 사실이다. 급속한 내성발현의 위험성 때문에 단독

제로의 사용은 전망이 어둡고, 대신 zidovudine 등과의 병합사용이 기대를 모으고 있다.

## IV. 기타의 Antiretroviral agents

### A. Tat 억제제

HIV-1의 복제에 관여하는 복합적인 조절유전자 기능에 대한 이해가 깊어짐에 따라 Tat를 억제할 새로운 종류의 화합물들이 등장하게 되었다. Hoffmann-LaRoche에서 개발한 Ro5-3335을 써서 HIV-1 LTR promotor 활성을 억제하며, 이것은 Tat transactivation 억제에 의한 것이다. 만성적 HIV 감염된 세포에서 바이러스의 복제를 억제한다.

### B. Protease 억제제

성숙된 감염성 virion의 core 구조 단백질(gag)과 필수적인 효소들(polRT, ribonuclease, integrase)의 형성에 HIV-1 protease가 중요한 역할을 한다. 여기에는 C2 symmetric inhibitors와 transition-state mimetic peptide 유사물질들이 있다. 이들은 세포 독성이 적고, 높은(시험관내) 항바이러스효과가 있었다. 현재 임상시험의 초기 단계에 있다.

## V. 병합치료

단독제의 사용시 볼 수 있는 내성 출현과 치료 실패, 또는 세포독성 때문에 다른 항균제나 항진균요법 및 항암요법과 같이 병합요법에 대한 기대가 매우 높아지게 되었다. 따라서 병합요법의 잠재적 이점으로는 보다 완벽한 바이러스 억제, 각개 약제의 용량 감소 및 이로인한 독성의 감소, 그리고 약제 내성 변이주의 출현 예방 등이다.

시험관내 병합성적을 보면 zidovudine(ZDV) 내성주에서는 AZT+ddI or IFN-alpha; ddI+IFN-alpha 등에서는 상승작용이 증명되고, 마찬가지로 ZDV+ddC에서도 역시 상승작용이 있다. 역시 Protease inhibitors+ZDV, ddC, IFN-alpha 등에서도 역시 상승작용이 발견되었다. ZDV+ddI, ddC, IFN-alpha; Protease inhibitor+ZDV에서는 역시 상승작용이 나타났다. 이러한 사실로 보아 내성이 생긴 경우에서도 zidovudine은 여전히 중요한 역할을 할 것으로 기대된다. 현재 여러가지 항바이러스제와 interferon, immunomodulator 등이 주목된다.

임상시험에서는 여러가지 형태의 병합사용이 시험중에 있으며, 개개 약제의 독성을 감소시키기 위하여 교대로 사용하는 방법과 항바이러스제들 혹은 항바이러스제와 biologic response modifier, immunomodulator 등을 병합하는 방법이 시도되고 있다. ZDV+interferon-alpha는 특히 Kaposi sarcoma가 있는 환자에서 종양의 소실과 CD-4 세포의 증가 등이 나타나고, 특히 장기간의 치료후에도 분리된 바이러스가 내성을 나타내지 않는 점 등은 병합요법의 내성 지연효과를 나타내는 것이라 할 수 있다. 또 위에서 언급한 ZDV+ddI의 병합도 그 임상적 효과와 안전성 면에서 매우 고무적인 결과가 나오고 있어 주목된다.

## VI. 맺음말

현재 효과적이고 독성이 적은 새로운 항 바이러스제의 개발에 전력을 기울이고 있으나, 단일 제제의 투여만으로 만성적인 HIV 감염의 치료에 충분하지 못할 것으로 예상되고 있다. 따라서 신약의 개발 노력과 더불어 이들 약제의 병합 사용에 의하여 독성의 완화, 항바이러스 효과의 증대 및 치료 중 혹은 치료후에 나타날 내성을 극복하려는 시도가 진행중이며, immunomodulator, biologic response modifier의 병용을 통하여 계속적인 면역학적 악화를 억제하려는 시도도 있다. 또 이들 약제의 임상 시험에 있어서 치료효과를 더 정확하게 나타낼 수 있는 지표(marker)를 찾아내는 것이 또한 중요한 과제로 남아있다.

## 참고문헌

1. Yarchoan R., Pluda, JM: antiretroviral therapy

of human immunodeficiency virus infection: current strategies and challenges for the future. *Blood* 1991; **78**: 859.

2. Yarchoan R. *et al.*: Therapy of AIDS or symptomatic HIV infection with simultaneous or alternating regimens of AZT and DDI. Abstract of 8th International Conference on AIDS. 1992 MoB 0054.
3. Ragni, MV, *et al.*: Combination Zidovudine and ddI in asymptomatic HIV(+) patients. Abstract of 8th International Conference on AIDS. 1992 MoB 0055.
4. Fischl MA *et al.*: The efficacy of AZT in the treatment of patients with AIDS and ARC.: a double-blind, placebo-controlled trial. *N. Engl. J. Med.* 1987. 317-185.
5. Neil MH *et al.*: The effects on survival of early treatment of human immunodeficiency virus infection. *N. Engl. J. Med.* 1992. **326**: 1037.
6. Volberding, PA *et al.*: Zidovudine in asymptomatic HIV infection. A controlled trial in persons with fewer than 500 CD-4 positive cells per cubic millimeter. *N. Engl. J. Med.* 1990. **322**: 941.
7. Anderson R. *et al.*: antiviral effects of Stavudine (d4T) therapy. Abstract of 8th International Conference on AIDS. 1992. WeB1010.
8. Dunkle, L. *et al.*: Stavudine-a promising anti-retroviral agent. *ibid* 1011.
9. Saag, MS *et al.*: Safety and relative antiretroviral activity of L697, L661 versus zidovudine in HIV-1 infected patients. *ibid* 1013.