

AIDS 약제 개발의 현황

신영오/국립보건원 면역결핍연구실 실장

1981년에 AIDS가 지구상에서 처음으로 확인된 이후에 15년이 경과된 1995년 6월 30일 현재, 전세계에서 1,169,811명의 AIDS환자가 발생한 것으로 세계보건기구가 집계하였으며 이러한 숫자는 다수국가에서 검사의 불능, 환자보고의 지연과 기피 등으로 인하여 실제 환자는 이 보다 훨씬 많은 것으로 추정하고 있다. 이러한 다수의 환자와 감염자의 발생은 보건상의 문제 뿐만아니라 사회경제적으로 막대한 손실을 가져와 효과적인 약제의 개발이 국내외에서 관심사로 되었다.

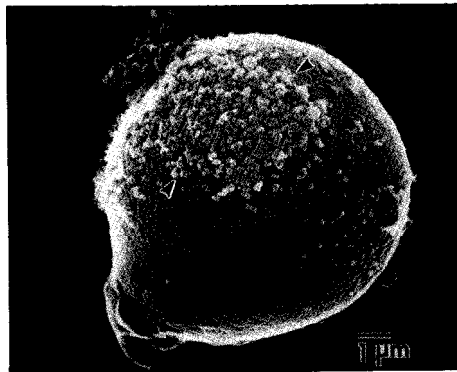
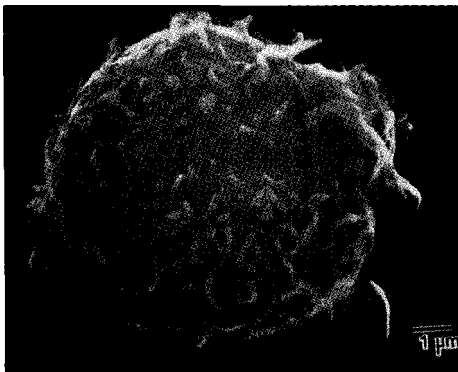
미국을 비롯한 AIDS연구의 선진개국 뿐만 아니라 국내에서도 AIDS약제 개발이 활발히 진행되고 있다. 예를 들면 미국 국립보건원에서는 Screen-

ing을 위하여 전세계로부터 송부받은 각종물질에 대한 항-HIV시험을 수행하고 있다. 우리나라에서는 G-7 연구사업의 일환으로 국내에서 합성된 물질을 비롯하여 천연물질중에 대한 Screening을 국립보건원에서 수행하고 있으며 국내의 수개 기업체 및 연구소들에서도 AIDS약제개발에 매진하고 있다.

현재 사용중인 항-HIV 의약품 AZT :

1983년에 HIV가 AIDS의 원인병원체로 규명됨에 따라서 이전에 항암제 혹은 항바이러스제로 개발중이던 Nucleoside유사체들에 대하여 세포배양상에서 항-HIV작용의 여부를 시험하였다. 여러 후보물질중에서 3'-

Azidothymidine(AZT)가 쥐계통의 Retrovirus와 HIV에 작용이 있음을 1984년에 확인하였으며 1985년에 임상시험을 시작하였다. 이 연구에서 대조군에 비하여 AZT투여군이 보다 효과가 있어 1987년에 AIDS치료제로서 허가되었다. 현재 AZT는 AIDS치료제의 1차 선택약으로 사용된다. AZT는 내복약으로 사용되며 대부분 1일 600mg을 복용한다. 단시간동안 질병이 진행된 환자를 대상으로 약제의 효과를 관찰하는 연구에서 AZT는 사망을 지연시키는 것으로 보였다. 이와는 대조적으로 약제의 효과를 관찰하는 연구에서 AZT는 사망을 지연시키는 것으로 보였다. 이와는 대조적으로 보다 건강상태가 좋은 HIV감염자에 대한 관찰연구에서 AZT는 기회성감염의 횡



좌: 건강한 림프구
우: HIV에 감염된 림프구의 모습

수를 감소시키는 등 감염자의 건강을 유지시키는 데에 도움을 주는 것으로 설명되었다. 치료효과를 측정하기 위한 동 연구에서 대조군 (Placebo)에게 설탕으로 만든 내복약이 주어졌다. 보다 최근의 연구에서 AZT는 HIV감염자가 AIDS관련 각종질환으로 진전되는 비율을 저지시키는 작용은 갖고 있으나 AZT가 감염자의 생명을 연장시키는 작용은 없는 것으로 조사되었다. 보다 최근에 다수의 환자 및 감염자를 대상으로 수행된 조기치료효과에 관한 Concorde연구에서도 상기와 유사한 연구결과를 얻었다. 최근에 AZT는 소아AIDS환자의 치료제로서 허가되었으며 국내에서도 CD4세포수 500이하를 보이는 감염자에 대하여 AZT를 복용시키고 있다. 초기에 높은 용량의 AZT를 투여한 관계로 메스꺼움, 구토, 두통, 근육소모 및 빈혈 등의 부작용을 보였으나 근래에 용량의 감소로 이러한 부작용은 드물며 완화되었다. AZT를 투여받은 HIV감염임산부는 비투여군에 비하여 약 1/3만이 신생아에게 HIV를 전파시킨 것으로 조사되었다. AZT는 6개월 정도 복용시에 저항성을 보이는 경우가 다수 있으며 근래에는 AZT와 타약제와의 병합치료에 관한 연구가 다수 수행되고 있다.

ddl 및 DDC :

이 두약제는 AZT와 같이 Reverse transcriptase에 작용하는 nucleoside analogues이다. ddl는 역진효소의 강력한 저지제로서 복용후에 CD4 세포수의 상당한 증가를 보이며 1차 선택약제로서는 AZT보다 잇점을 보여주

지 않았다. AZT를 4개월 혹은 그 이상 장기복용하여 내구성이 없어진 AIDS 환자에 대하여 근래에 그 사용이 허가되었다. 8주까지 AZT를 복용한 감염자에서 ddl가 AZT 보다 더 좋은 결과를 보였다. ddl는 AZT와 동등한 효과를 보였으나 16주 이상 AZT를 복용한 감염자에서 ddl가 AZT 보다 더 좋은 결과를 보였다. ddl는 손발에 화상양의 감각을 비롯한 주변신경병질, 위장장애 등의 부작용이 있다. 실험관내에서는 DDC는 AZT나 ddl보다 더 강력한 항-HIV 효과를 보이나 ddC는 1차치료제로서 감염자의 질병 혹은 사망까지의 기간을 지연시키는 데에 있어 AZT 만큼의 효과를 보이지 않는다. AZT를 장기복용한 환자에게는 DDC는 AZT와 동등한 효과를 보였다. DDC는 임상적으로나 면역학적으로 현저한 악화를 경험한 CD4세포수가 300이하로 진전된 환자에게 그 사용이 허가되었다. DDC도 ddl와 같은 신경병질의 부작용을 보인다.

d4T :

Zerit 혹은 stavudine으로도 불리어지는 약제로서 상기한 3종의 약제와 같이 Reverse transcriptase analogue의 일종으로서 1994년 6월에 허가되었다. d4T로 전환한 환자는 AZT를 지속적으로 복용한 환자에 비하여 기회성감염의 발생이 적었으며 T세포수가 보다 더 지속적이었다. 부작용면에서는 d4T로 전환한 환자에서 신경병질의 발생이 많은 반면에 지속적으로 AZT를 복용한 군에서는 빈혈 및 호중구감소증이 높았다.

3TC :

lamivudine으로도 불리어지는 약제로서 곧 허가가 될 것으로 예상된다. 상기한 4종의 약제를 복용해온 CD4세포수가 100이하를 보이는 성인환자 혹은 300이하를 보이는 소아환자에게 사용된다. 이 약제는 CD4세포수준을 증가시키거나 HIV의 양을 감소시킨다.

상기한 항-HIV물질이의 Retrovir로 치료받는 AIDS환자에서의 빈혈증 치료에 Procrit(epoetin alfa)가 그리고 CMV망막염의 치료에 Foscavir (foscarnet)등 다수의 약제가 AIDS관련증상의 치료제로서 허가되어 사용되고 있다.

AIDS약제 개발의 현황

전술한 바와같이 현재까지 4종의 항-HIV의약품이 허가되어 사용되고 있으나 개발중인 항-HIV의약품이 다수 있다. 1991년의 조사에서 88종의 의약품과 백신이 AIDS 혹은 AIDS관련증상의 치료를 위하여 개발중에 있으며 근래에는 더욱 증가추세에 있다. 7종의 백신에 대한 임상시험이 추진중에 있으며 근래에 수종의 백신개발사업이 추가된 것으로 추정된다. AIDS관련 사망의 90%가 기회성질환에 기인하기 때문에 AIDS치료제 연구의 44%는 기회성감염의 치료에 관련되는 사업이다. 미국에서 1991년 개발현황을 제품별로 조사를 했을 때에 총 96건의 연구사업중에서 항-바이러스제가 34건, Cytokines가 12건, 면역조절제가 12건, 항-감염체가 23건, 백신이 7건 그리고 기타가 8건이었다.

현재 국외에서 개발중인 항-HIV약제로서는 우선 nucleoside analogue의 일종인 9(2-Phosphonomethoxyethyl)-adenine(PMEA)가 있다. PMEA는 원숭이 AIDS바이러스에 대하여 극히 우수한 작용을 가지나 부작용과 치료범위 등에 대한 지속적인 연구가 요구된다. 이외에도 일반적으로 항-HIV물질의 개발에서는 1차적으로 가장 많이 시도하는 대상으로서 기존의 허가된 면에서 잇점을 갖는 각종 물질의 합성에 국내외의 전문가들이 매진하고 있다.

1990년에 nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor(NNRTI)의 개발이 처음으로 보고 되었다. 이들 물질들은 독성이 없고 복용 및 섭취가 좋으며 nucleoside제제와 병용효과가 있는 것으로 평가된다. HIV바이러스의 protease작용을 저지시키는 억제 물질에 대한 연구가 진행중이다. 이들

물질들은 HIV의 증식에 있어서 나중 단계에 작용하기 때문에 감염된 세포에도 작용하는 잇점을 갖는다. 1991년에는 HIV바이러스의 증식에 관여하는 일종의 효소인 tat의 작용을 저지시키는 물질(7-chloro-5-(2-pyrryl)-3H-1,4-benzodiazepin-2(H)-one)에 관한 연구(Ro5-3335)가 보고 되었다. 일반적으로 tat저지제는 변이성이 적은 것으로 알려져 있다. 이들 물질에 대한 단독투여효과의 측정과 아울러 병합투여의 효과에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다.

HIV바이러스는 감염을 이루기 위하여 세포내에 침입해야 하기 때문에 HIV의 침입을 저지시키는 연구가 진행되고 있다. 용해성 CD4를 주입하는 등의 방법으로 HIV의 침입을 저지시키거나 감소시킨다. 상기한 방법 이외에도 핵산에 근거한(Nucleic acid-based)치료, 유전자치료, 종양괴사인

자(TNF)등 각종 Cytokine, 면역재구성 등에 대한 연구가 진행중이다.

일반적으로 백신의 경우 치료용이 아닌 예방목적으로 사용되고 있으나 AIDS의 경우에는 감염자로부터 바이러스를 제거하거나 불활화시키기 위한 치료용백신이 개발되고 있다.

이외에도 각종 천연물질로부터 항-HIV작용을 Screening하는 사업이 여러나라에서 활발히 진행되고 있으며 극히 소수이나마 일부 천연물질에서는 항-HIV작용이 있는 것으로 판명되어 의약품으로의 개발을 위한 연구가 수행중에 있다.

상기와 같은 치료물질은 아니나 환자 혹은 감염자에 대하여 바이타민A 혹은 E를 비롯한 영양제가 미치는 영향에 관한 연구가 진행중이며 일부 효과있는 것으로 보고되는 경우도 있으나 효과가 확인되지 않은 경우가 대부분이다.

항-HIV약제나 AIDS증상 관련 치료제가 과거 10여년 동안 지속적으로 발전되어 오고 있으며 우리나라에서 환자 및 감염자에 대한 조사에서 HIV 감염 10년후에 60%정도가 생존하는 것으로 조사되었다. 따라서 HIV에 감염되면 곧 죽는 것으로 생각하는 것은 가장 큰 오류중의 하나이다. HIV감염에서 AIDS발병까지의 시간도 평균 10여년이 될뿐만 아니라 보다 효과적인 AIDS약제가 지속적으로 개발되고 있어, 미래에는 HIV감염자가 보다 좋은 건강 상태를 유지하게 되며 생존기간이 현재보다 현저히 증가될 것으로 전망된다. **A**



HIV1 면역원이 담긴 약병/약합봉신