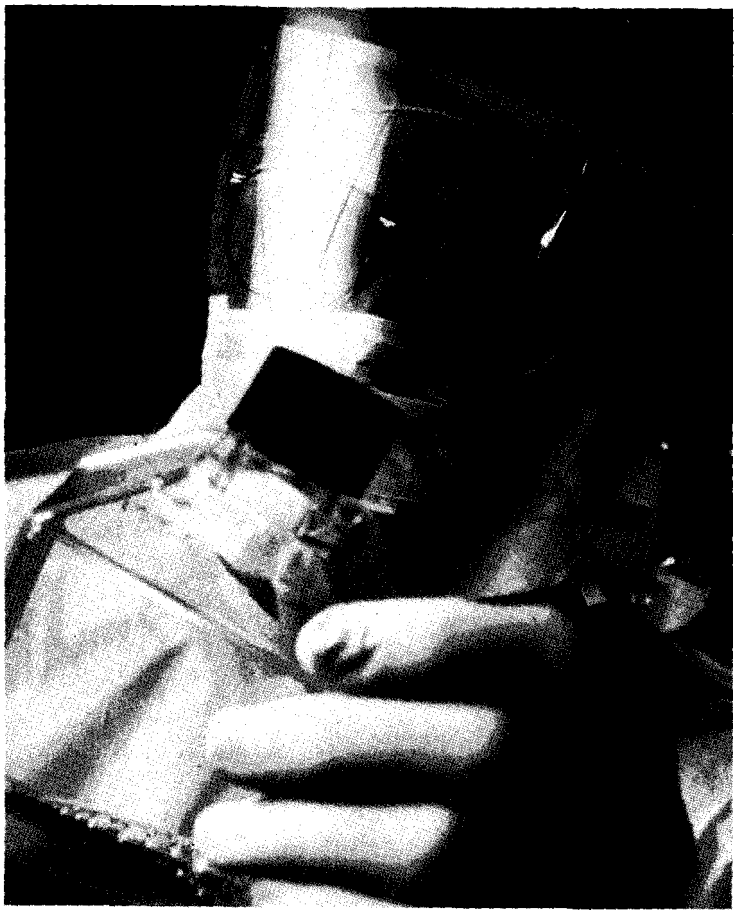
에이즈 치료제 '단백분해효소 억제제'

정 문 현 / 한림의대 한강성심병원 내과 교수



• 에이즈 연구-제2의 AIDS를 유발시키는 미확인 바이러스 발견.
Dr. Neheth가 이 바이러스의 인체 세포 샘플을 들고 있다. / GAMMA

에이즈 치료

에이즈바이러스는 유전자 변이가 심하며 현재까지 분리된 바이러스 중에는 같은 바이러스가 없다고 할 정도이다. 변이가 심한만큼 치료약에 대해서도 쉽게 내성을 얻는다. Zidovudine(AZT)이 처음 개발되었을 때, 이 약이면 모든 에이즈 환자가 치료될 것으로 예상했지만 AZT로 오래 치료하다보니 점차 효과가 없어지는 것을 관찰하였고 바로 내성때문이었다.

내성이 쉽게 생기는 균의 치료는 여러 약제를 함께 사용해서 내성이 생기는 것을 막는 것이며, 에이즈 치료에서도 마찬가지로 여러 치료제를 함께 또는 번갈아 가면서 사용하고 있다. 여러 치료제를 동시에 사용할 때, 각기 사용하는 약제가 서로 다른 과정에서 에이즈바이러스를 억제하는 것이 이상적이며, 내성이 생기는 것을 줄이고 치료 효과도 증가하기 때문이다.

바이러스의 구조상 특성

에이즈바이러스는 중앙에 핵산(RNA)이 있고 바깥을 막이 둘러싸고 있다. 이런 에이즈바이러스가 사람 몸에 들어오면 역전사효소에 의해 핵산 복제가 이루어지고, 이어 여러 단백이 뭉쳐져 있는 다단백(多蛋白 : polyprotein)이 만들어진다. 다단백이 단백분해효소에 의해 분해가 되면 비로소 여러 개의 단백(structural protein)으로 나누어진다. 단백은 역전사효소를 포함한 여러 효소와 핵산단백 등이며 에이즈바이러스가 증식하기 위해서는 필수적인 요소들이다. 이렇게 만들어진 단백과 핵산이

합쳐지면 완전한 에이즈바이러스가 형성되어 다른 세포를 파괴하기 시작한다(그림). 따라서 다단백에서 단백으로 바꿔게하는 단백분해효소를 억제한다면 에이즈바이러스가 증식하는 것을 막을 수 있다.

단백분해효소 억제제란

단백분해효소를 직접 억제하는 물질을 만들 수도 있지만, 사람 몸에는 에이즈 바이러스 단백분해효소 뿐만아니라 사람 단백분해효소도 있기 때문에 단백분해효소를 직접 억제하는 물질은 사람 몸에 꼭 필요한 단백분해효소도 억제하여 부작용이 많이 생기게 한다. 따라서 직접 억제하는 것보다는 에이즈바이러스 단백분해효소가 분해하는 다단백과 비슷한 물질을 넣어주어, 에이즈바이러스 단백분해효소는 사람이 넣어준 물질만 분해하고 실제로 바이러스 자신이 필요로 하는 물질은 분해 하지 못하게 하는 것이 더 효과적이다. 물론 사람이 넣어준 물질은 분해가 되어도 바이러스 단백으로 되지 않으므로 에이즈바이러스는 더 이상 증식하지 못한다. 외부에서 넣어주는 물질이 바로 단백분해효소 억제제이다.

기존에 사용하던 AZT, ddI, ddC, 3TC, d4T들은 에이즈바이러스의 역전사 효소를 억제하여 핵산이 생기는 것을 막는 약이고, 단백분해효소 억제제들은 단백이 생성되는 것을 막는 약이다. 서로 다른 과정에서 작용하므로, 이전에 사용하던 AZT이나 ddI 또는 ddC에 내성인 에이즈바이러스라도 단백분해효소 억제제에는 내성이 생길 가능성이 낮으며 그만큼 에이즈 치료에서 희망이 늘었다고 말할 수 있다.

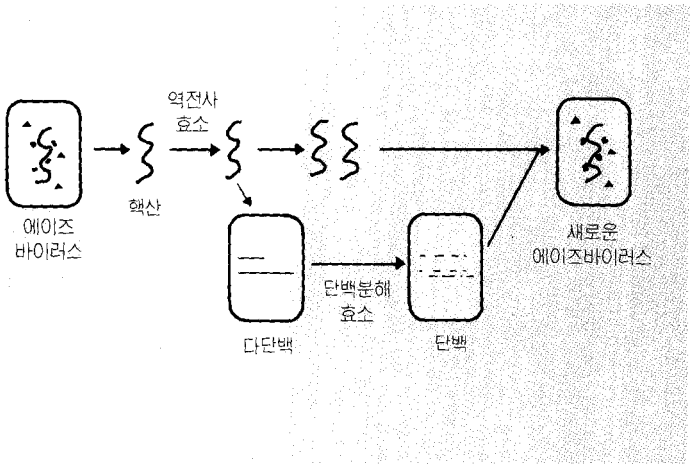
단백분해효소 억제제 개발에서 특이한 것은, 이전에는 일단 새로운 물질을 발견한 후 이것이 에이즈바이러스에 효과가 있는지를 실험하고 효과가 있을 때 사람에 사용하였다. 하지만 단백분해효소 억제제는 먼저 어떤 구조를 가지면 효과가 있는가를 정하고 여기에 맞추어 물질을 조작하여 새로운 약을 만들었다. 개발 비용이나 시간을 획기적으로 줄일 수 있으며, 앞으로 이 방법을 사용하다면 새로운 약의 개발이 훨씬 빨라지리라 예상된다.

단백분해효소 억제제의 효능

현재까지 시판 또는 임상 연구중인 단백분해효소 억제제들을 보면 Saquinavir(상품명 Invirase), Indinavir, Ritonavir, Nelfinavir, VX-478(141W94), Saquinavir의 개량형들이 있고, 이외에도 계속 새로운 단백분해효소 억제제들이 개발되고 있다.

현재까지 연구 결과로는 아직 효과를 평가하기 힘들다. 에이즈 치료약은 다른 약과는 달리 허가를 받기 위한 조건이 엄격하지 않다. 환자에게 새로운 약을 빨리 사용할 수 있게 한다는 취지이지만 그만큼 부작용이나 효과에 대해 정확히 알지 못한 채 허가를 해준다는 의미이다. 또한 6개월이나 1년 정도 연구에서, 약 효과를 반영하는 몇 가지 검사 지표에 대해 효과가 증명되면 허가가 나므로, 아직 1년 이상의 장기간에 걸친 효과에 대해서는 잘 모르고, 검사 결과가 아니고 실제 환자에게 얼마나 도움이 되는지에 대해서도 잘 알지 못하는 실정이다.

이런 제한점에도 불구하고, 지금까지 보고된 내용을 보면 아래와 같다. 6개월 정도까지 사용했을 때 단백분해효소 억제제 하나만 사용하면 AZT나 ddI에 비해 더 우수한 것이 없고, AZT나 ddI와 함께 사용하면 효과가 더 높고 오래 지속하였다. 단백분해효소 억제제를 사용하는 도중에 내성이 발생하지만 빈도는 AZT를 사용할 때



보다 적고, 단백분해효소 억제제와 AZT를 함께 사용하면 AZT에 대해 내성이 생기는 것을 줄인다. 한가지 단백분해효소 억제제에 대해 내성이 생기면 다른 단백분해효소 억제제로 바꿔도 금방 내성이 생긴다. 아직은 비용도 문제가 되며 특히 여러 약을 동시에 사용할 경우에는 무시하지 못할 정도이다.

단백분해효소 억제제 종류

각각의 치료제에 대해 알아보면, Saquinavir는 1995년 12월 FDA의 허가를 받았으며, 단백분해효소 억제제 중에서는 제일 먼저 허가를 받은 약이다. 음식과 함께 복용해야 흡수가 잘되지만 그렇게 해도 먹은 약의 4%만이 흡수가 되었다. 사람에서 효과는 에이즈 후기 환자에게 Saquinavir 단독으로 사용했을 때 용량이 많을수록 효과가 높았으며 현재 600㎎을 하루 3번 복용할 것을 권하고 있다. 이런 용량으로 Saquinavir을 4개월간 투여했을 때 점차 CD_4수나 바이러스 수가 치료 전과 비슷해진다. 즉 효과가 없어진다. 따라서 단독 사용보다는 다른 치료약과 같이 사용해야 하며, AZT나 ddC 또는 AZT-ddC와 함께 Saquinavir를 사용할 때 4개월까지 CD_4 증가가 유지되었다. 약 부작용은 별로 없는 안전한 약이다. 흡수가 잘 되지 않는 단점을 개량한 제제(Saquinavir enhanced formulation)가 개발되고 현재 10개 병원에서 임상 효과가 연구되고 있다. (Saquinavir보다 흡수율이 3배정도 높아 아마도 치료 효과가 더 우수하리라 생각된다.

• HERPES-포진(疱疹), 바이러스의 침투 과정.

Saquinavir 다음으로 FDA 허가가 날 약이 Indinavir와 Ritonavir이며 약의 성질이 여러 면에서 Saquinavir보다 우수하지만 아직 사람에서 효과를 비교한 연구가 없어 어느 것이 더 좋다고는 하지 못한다.

Indinavir나 Ritonavir의 사람에서 연구 결과는 비슷하며, 용량이 적으며 2~4개월 내에 약을 계속 사용함에도 불구하고 다시 바이러스가 증식하는데 비해, 용량이 많으면 6개월 정도까지 바이러스 수가 계속 감소하고 CD_4 세포가 증가한 상태를 유지할 수 있다. 다른 에이즈 치료약과 함께 사용했을 때 효과는, AZT 단독 또는 AZT와 3TC를 사용한 환자에 비해 이들 약과 단백분해효소 억제제를 함께 사용했을 때 효과가 더 좋았다.

Nelfinavir나 VX-478은 아직 위의 약들보다 연구가 적다. VX-478의 경우는 1995년 12월부터 사람에게 사용하기 시작하여 용량에 대한 연구가 끝났다. 다른 단백분해효소 억제제와 마찬가지로 AZT나 3TC와 함께 사용할 때 효과가 우수하므로, 이들 약과 사용했을 때의 효과에 대한 연구가 1996년 4월부터 시작될 예정이다. Ⓐ