

점차 증가하고 있는 AIDS 바이러스의 치료제 내성

장경희 / 연세의료대 감염내과



HIV에 있어서 치료제 내성의 의미

항인면역결핍바이러스(human immunodeficiency virus; HIV-AIDS 바이러스) 치료제 투여는 감염자가 갖고 있는 바이러스 양을 줄이고 면역을 증가시켜서 후천성면역결핍증(acquired immunodeficiency syndrome; AIDS)으로의 질병 진전을 지연시키고 기회감염의 발생을 줄임으로써 HIV 감염자 및 AIDS 환자의 생명을 연장시키고 건강한 상태를 유지시킨다. 그러나 감염자나 환자에 따라서는 최근에 치료 실패를 경험하는 환자가 점차 늘어나고 있다.

HIV 치료제의 실패는 감염자나 환자가 치료제를 투여 받은 후 치료 효과가 감소하여 바이러스 양이 증가하고 면역이 다시 떨어지는 현상을 말한다. 치료 실패의 요인으로는 투약자가 부주의, 무관심, 약의 부작용, 경제적인 여건 등 여러 가지 이유로 약 복용을 잘 하지 못하는 것이 상당 부분을 차지하며, 환자의 면역 기능이 낮을 때도 바이러스 복제가 활발해져서 약제에 대한 내성이 유도될 수 있다.

또한 약의 혈중 농도가 일정하게 유지되지 않거나 약이 효과적으로 작용하지 않게 되면 HIV는 치료제에 대해서 내성이 더 잘 생기게 되고 이러한 내성이 심화되면 결국 특정 약제에 대해서 뿐만 아니라 비슷한 기전으로 작용하는 여러 약제에 공통적으로 내성이 유발되어 교차내성이라는 것도 생기게 된다. 약제 내성은 결국 많은 경우에 있어서 치료 실패로 이어지게 된다. 그러나 지금까지의 수많은 연구 결과들을 보면 치료제의 내성이 임상적인 치료의 실패와 반드시 연결되지 않는 경우도 있기 때문에 HIV에 있어서 치료제 내성의 의미는 중요하면서도 아직까지 완전히 이해되지 않는 복잡한 연구 과제이다.

HIV는 치료가 효과적으로 이루어지지 않을 때 바이러스의 복제가 증가하게 되는데 이러한 복제 과정에서 유전자에 돌연변이 발생도 증가하게 된다. 돌연변이에는 1차 돌연변이와 2차 돌연변이가 있다. 바이러스의 치료 약제가 바이러스에 결합하는 부분을 변화시켜 바이러스를

저해하는데 필요한 약제의 양이 증가되는 돌연변이를 1차 돌연변이라 하며, 바이러스의 적합성을 개선시켜 내성의 정도를 증가시키는 돌연변이를 2차 돌연변이라고 한다. 대개 1차 돌연변이가 없으면 2차 돌연변이는 내성의 수준에 거의 영향을 미치지 못한다. HIV의 여러 유전자에 돌연변이들이 생기면 결과적으로 바이러스는 치료제에 대해서 내성을 갖게 되는 것이다.

HIV 치료제에 대한 내성의 조사방법

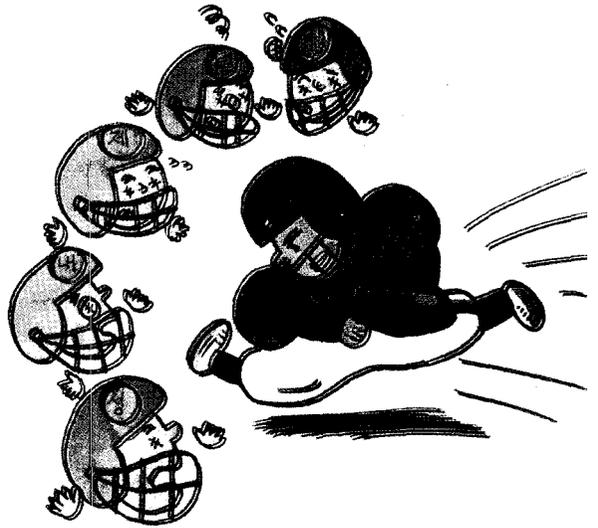
HIV 치료제에 대한 내성의 정도 및 특성을 조사하는 방법으로는 유전형 내성과 표현형 내성을 분석하는 2가지 방법이 있다. 유전형 내성 분석은 혈청 내에 존재하는 바이러스 RNA 혹은 DNA로부터 HIV-1의 단백질 분해 효소와 역전사 효소 유전자를 증폭하여 유전자의 염기서열을 알아내어 돌연변이가 일어난 부위를 조사하는 것이다. 표현형 내성 분석은 시험관내에서 바이러스 생성을 50%, 90% 혹은 95% 저해하는

기존의 지식을 바탕으로 치료자는 적절한 시기에 내성을 극복할 수 있는 치료 지침을 선택하여 적용하는 것이 중요하며 치료 경과에 따른 내성 출현을 예방하는 방향으로 치료 지침을 수립하는 것이 합리적인 치료라 하겠다.

데 필요한 약제의 농도 (IC50, IC90, IC95)를 구하는 것이다. 표현형 분석은 특정 약제에 대한 내성의 유전적 근거가 밝혀지지 않았더라도 감수성 자료로 쓰일 수 있다. 그러나 분리주를 감수성 혹은 내성으로 분류하는 분기점은 대부분의 항바이러스제에 있어서 확립되거나 임상적으로 확인되지 않은 실정이다.

HIV 치료제 내성의 예방 및 치료

HIV-1 약제 내성 분석은 치료제를 결정하는데 매우 유용할 수 있다. 초치료 지침의 선택, 치료 실패의 원인 분석, 그리고 치료제의 변경 시 치료제 선택에도 도움이 된다. 최근에는 신규 감염자에서도 지역적인 차이는 있으나 약



10-15%의 약제 내성 돌연변이가 보고되기도 하였으며 다제 내성주의 전파 역시 보고된 바가 있어서 점차 치료제의 내성 분석은 최적의 치료 효과를 얻기 위해서 유용한 자료로 쓰여질 것이다. 그러나 아직도 약제 내성의 임상적 의미가 완전히 파악되지 않은 실정이므로 향후 HIV 내성 연구는 각 지역별로 시급히 이루어져야 하는 과제이다. 그럼에도 불구하고 기존의 지식을 바탕으로 치료자는 적절한 시기에 내성을 극복할 수 있는 치료 지침을 선택하여 적용하는 것이 중요하며 치료 경과에 따른 내성 출현을 예방하는 방향으로 치료 지침을 수립하는 것이 합리적인 치료라 하겠다. A