

## 고려홍삼이 HIV-1 감염자에서 혈청 soluble CD8 항원 농도에 미치는 영향

조영걸<sup>#</sup> · 성흥섭<sup>†</sup>

울산대학교 의과대학 미생물학교실  
(2007년 8월 14일 접수; 2007년 11월 21일 수리)

### Effect of Korean Red Ginseng on Serum Soluble CD8 in HIV-1-Infected Patients

Young-Keol Cho<sup>#</sup> and Heungsup Sung<sup>†</sup>

Department of Microbiology, University of Ulsan College of Medicine, Seoul 138-400, Korea  
(Received August 14, 2007; Accepted November 21, 2007)

**Abstract :** To evaluate whether there is a relation between Korean red ginseng (KRG)-intake and the suppression of immune hyperactivation in HIV-1-infected patients, we measured serum soluble CD8 (sCD8) over 31-48 months in 168 patients. They were divided into four groups; HIV-1-infected control (n = 49), zidovudine (ZDV) group (n = 22), KRG group (n = 48), and combination of KRG and ZDV group (n = 49). In control, sCD8 and the ratio of sCD8/CD8+ T cells significantly increased by 33% (paired t-test, P < 0.05) and 54% over 21 ± 13 months (P < 0.001), respectively. In ZDV group, sCD8 decreased within first 6 months and then showed steady increase and the ratio also increased over 19 ± 10 months. In KRG group, sCD8 and the ratio of sCD/CD8+ T cells continuously decreased by 45% (P < 0.01) and 19% over 19 ± 11 months (P < 0.05), respectively. In combination group, sCD8 gradually decreased by 29% (P < 0.01). There was a clear difference in the changes in serum sCD8 over time among 4 groups. There was no rebound phenomenon in KRG group as shown in ZDV group. These results suggest that KRG-intake suppresses immune hyperactivation state by HIV antigen itself in the HIV-infected patients.

**Key words :** HIV-1 infection, soluble CD8 antigen, Korean red ginseng, zidovudine

## 서 론

후천성면역결핍증후군(AIDS)에 대한 백신이 없는 현 상황에서 사람면역결핍바이러스 1 (human immunodeficiency virus 1; HIV-1) 감염자를 위한 최선의 치료 목표는 작용 기전이나 표적 부위가 다른 여러 가지 약제를 병용하여 체내 바이러스 증식을 최대한 억제하는 것이다.<sup>1)</sup>

HIV-1 감염자 치료에 있어 가장 기본적인 약제는 1986년부터 사용해 온 zidovudine (ZDV)이 있으나 빠르게는 3개월부터 특이적인 돌연변이 발생으로 내성이 유발될 뿐만 아니라 장기간 복용시 호중구 감소증과 대구성 빈혈 등의 부작용이 생겨 환자의 예후에 나쁜 영향을 끼친다.<sup>2)</sup> 그럼에도 불구하고

하고 ZDV은 단백질효소 억제제(protease inhibitors)를 포함하는 강력한 병용 항레트로바이러스 치료(이전에는 고활성 항레트로바이러스치료-highly active antiretroviral therapy; HAART로 불리움)에서 중요한 약제로 국내외에서 사용되고 있다.

오늘날 HIV-1 감염자에 대한 초기 평가와 치료 후 효과를 평가하는 중요한 검사는 CD4+ T 림프구 수와 혈장 HIV-1 RNA copy 수 측정이다.<sup>1)</sup> 그러나 HAART 도입 이전에는 immune activation marker로서 혈청내  $\beta_2$ -microglobulin, neopterin, IgA, soluble CD8 antigen (sCD8), IL-2 receptor, 및 tumor necrosis factor 등이 많이 측정되었다.<sup>3,4)</sup> 이러한 표지자들은 ZDV 복용 2-3개월 이내에는 비교적 반응을 보이다가 6개월 이후에는 치료 전 수준으로 되돌아 오는 것으로 알려져 있다. 특히 sCD8은 정상인의 수치가 250 U/ml이고 말기 AIDS환자의 경우 농도가 1300 U/ml 이상으로 증가한다. 즉 질병이 진행될수록 농도가 증가하며 예후가 나쁘다고 알려져 있다.<sup>5)</sup>

<sup>#</sup>본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로  
(전화) 02-3010-4283; (팩스) 02-3010-4283  
(E-mail) ykcho2@amc.seoul.kr

<sup>†</sup>현 근무처: 서울아산병원 진단검사의학과

sCD8은 비활성 및 활성화된 CD8+ T 림프구에서 유리되며 체액에서 sCD8 측정은 세포독성 T 림프구 (cytotoxic T lymphocyte; CTL)의 활성도를 반영한다.<sup>6)</sup> 또한 항-CD8 항체 또는 sCD8은 생체 외 연구에서 세포독성 T 림프구의 활성화 및 기능을 억제한다고 알려져 있다.<sup>7)</sup> 다른 바이러스 감염에서 처럼 HIV-1 감염에서도 세포독성 T 림프구는 중요한 방어기능을 담당한다. 급성 감염에서 높은 수준의 HIV-1 specific CTL이 관찰되며, 특히 CTL의 출현은 바이러스 혈증의 억제와 연관되어 있다.<sup>8)</sup> 연구자들은 이전의 연구에서 HIV-1 감염자에서 고려홍삼(Korean red ginseng; KRG)을 장기간 복용시켰을 때 CD4+ T 림프구와 CD8+ T 림프구가 증가하였고, HIV-1 p24 항원이 감소하는 것을 관찰하였다.<sup>9,10)</sup>

연구자들은 이미 에이즈감염자에게서 홍삼복용 후 초기 6개월간의 sCD8농도 감소는 유의한 것을 확인할 수 있었다.<sup>9)</sup> 본 연구에서는 환자-대조군 연구 방법으로 HIV-1 감염자에서 KRG와 ZDV의 효과를 평가하기 위해 면역 활성화의 표지자인 sCD8 농도 변화를 장기간에 걸쳐 측정하였다.

## 재료 및 방법

### 1. 대상

국립보건원에서 Western blot으로 HIV-1 감염이 확진된 환자들을 대상으로 하였으며 동의서를 얻은 후 KRG를 복용하도록 하였다. 하루 용량은 300 mg 단위로 된 홍삼분 캡슐을 하루 6개씩 3회 총 5.4 g 이었다.<sup>10-12)</sup> 환자들이 복용한 홍삼분 캡슐의 수분함량은 5% 이하였으며, 분말입도 크기는 120 mesh (0.125 mm)가 85% 이상이었으며, 조사포닌 함량은 44.84 mg/g이었다(한국인삼공사로부터 제공받은 자료).

복용 후 3-6개월 간격으로 혈액을 채취하였다. 대상 환자들은 대조군 49명, ZDV 단독 복용군 22명, KRG 복용군 48명, KRG와 ZDV 병용군 49명 등 4개로 나누었다(Table 1). 연구 시작 6개월 후 KRG와 ZDV 병용군에서 ZDV 단독 복용군보다 CD4+ T 세포수 감소가 유의하게 적었기 때문에,

추적관찰시 CD4+ T 세포수가 500/μl 이하로 감소해 새로 ZDV 투여 대상이 되는 환자는 가능한 병용군에 포함되도록 하였다. ZDV 복용량은 하루 300-500 mg이었다. 환자의 상태는 대조군과 KRG 복용군은 모두 Centers for Disease Control (CDC) II군이었고, ZDV 단독 복용군은 CDC IV군 2명과 II군 20명이었다. 병용군은 CDC IV군 8명과 II군 41명이었다.

### 2. 혈청내 soluble CD8 항원측정

CELLFREE CD8 Test 키트(T Cell Diagnostics, MA, USA)를 사용하여 아래와 같이 측정하였다.<sup>13)</sup> Coating buffer 11.9 ml에 CD8 항체 0.1 ml을 잘 섞어 100 μl씩 96 well plate의 모든 well에 분주한 후 플라스틱 덮개로 덮어 -4°C에서 48시간 방치한다. Coating solution을 버리고 washing buffer (WB)로 수세 후 모든 well에 blocking buffer 300 μl를 넣어 37°C에 2시간 방치한다. Blocking buffer를 버리고 수세한다. Sample diluent를 100 μl씩 첨가한 후 측정하려는 혈청 및 standards를 넣은 후 내용물이 잘 섞이도록 가볍게 plate에 충격을 준다. 37°C에 90분간 방치 후 내용물을 버리고 WB로 수세한다. HRP CD8 conjugate을 blank well을 제외한 모든 well에 100 μl씩 첨가하여 플라스틱 덮개로 덮어 37°C 항온 배양기에 90분간 방치 후 내용물을 버리고 WB로 수세한다. OPD 기질 용액을 blank well을 제외한 모든 well에 100 μl씩 첨가하여 덮지 않은 상태로 실온에 30분간 방치한다. 모든 well에 50 μl씩 stop solution을 첨가하여 490 nm에서 blank well을 기준으로 흡광도를 측정한다. 표준곡선에 따른 각 well의 농도를 환산한다.

### 3. CD8+ T 세포수 측정

CD8+ T 세포수는 이전의 방법<sup>12)</sup>으로 Simultest reagent (Becton Dickinson, San Jose, CA, US)로 염색한 후 CD8+ T 세포 백분율을 FACScan (Becton Dickinson) 유세포분석기로 측정하여 림프구수와 곱하여 구하였다.

**Table 1.** Comparison of the effect of Korean red ginseng (KRG), zidovudine (ZDV), and combination of KRG and ZDV on the serum soluble CD8 antigen (U/ml) in HIV-1-infected patients.

Group	Follow-up duration (months)						
	0	3-6	7-12	13-18	19-24	25-30	31-48
CON (n = 49)	499 ± 257	592 ± 201	656 ± 198 <sup>1)</sup>	642 ± 212	682 ± 158 <sup>1)</sup>	603 ± 201 <sup>2)</sup>	664 ± 337 <sup>2)</sup>
ZDV (n = 22)	603 ± 235	455 ± 212	574 ± 134	584 ± 219	591 ± 179	642 ± 227	614 ± 154
KRG (n = 48)	666 ± 238	583 ± 253 <sup>1)</sup>	637 ± 211	642 ± 233	547 ± 258 <sup>2)</sup>	493 ± 258	363 ± 135 <sup>1)</sup>
COM (n = 49)	728 ± 246	697 ± 259	652 ± 250 <sup>1)</sup>	616 ± 198 <sup>1)</sup>	592 ± 233 <sup>1)</sup>	518 ± 212 <sup>1)</sup>	516 ± 207 <sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>P<0.01 and <sup>2)</sup>P<0.05 by paired t-test, compared to baseline value of each patient in each group.

Abbreviations: CON, controls; ZDV, ZDV group; KRG, KRG group; COM, combination of KRG and ZDV group. Values are expressed as mean ± SD.

4. 통계분석

Paired *t*-test로 분석하였다. 통계프로그램은 MedCalc (MedCalc, Mariakerke, Belgium)를 사용하였다.

결 과

1. sCD8 농도

대조군, ZDV 복용군(monotherapy), KRG 복용군, KRG와 ZDV 병용군의 추적관찰 기간에 따른 sCD8 농도는 Table 1 과 같다. 대조군(n = 49명)에서는 연구 시작 전 sCD8 농도가 499 ± 257 U/ml에서 점진적으로 증가하기 시작하여 마지막 측정된 31-48개월에는 664 ± 337 U/ml로 유의하게 증가하였다(P < 0.05). ZDV 복용군(n = 22명)에서는 연구 시작 전 603 ± 235 U/ml에서 추적관찰 3-6개월에 455 ± 212 U/ml로 감소하였다가 그 뒤 점진적으로 증가하여(rebound) 31-48개월에는 614 ± 154 U/ml이었다. KRG 복용군(n = 48명)은 연구 시작 전 666 ± 238 U/ml에서 13-18개월 이후 감소하기 시작하여 추적관찰 31-48개월에는 363 ± 135 U/ml까지 유의하게 감소하였다(paired *t*-test, P < 0.01). KRG와 ZDV 병용군(n = 49명)에서는 연구 시작 전 728 ± 246 U/ml이었다가 전체 추적관찰 기간동안 점진적으로 감소하여 31-48개월에는 516 ± 207 U/ml로 유의하게 감소하였다(P < 0.05).

2. 대표적인 4명에서의 sCD8 농도 변화

고려인삼 복용으로 과도하게 자극받은 면역계가 얼마나 억제되었는지를 각 군의 전형적인 환자 4명의 결과로 나타내었다(Fig. 1). 환자 A는 1991년 11월 20일부터 연구대상자로서 홍삼을 복용하기 시작하여 1996년 12월 10일까지 61개월 동안 4,800 gm을 복용하였다. ZDV는 1992년 3월 10일부터 복용하기 시작하였다. 1996년 12월 11일부터 단백분해억제제인 Norvir를 추가하였다. 추적관찰기간동안 sCD8 농도는 현저히 감소하였으며, CD4+ T 세포수는 246/μl에서 337/μl로 증가하였다. 환자 B는 1991년 12월 18일부터 홍삼을 복용하기 시작하였으며, 1992년 2월 12일부터 ZDV를 복용하였다.

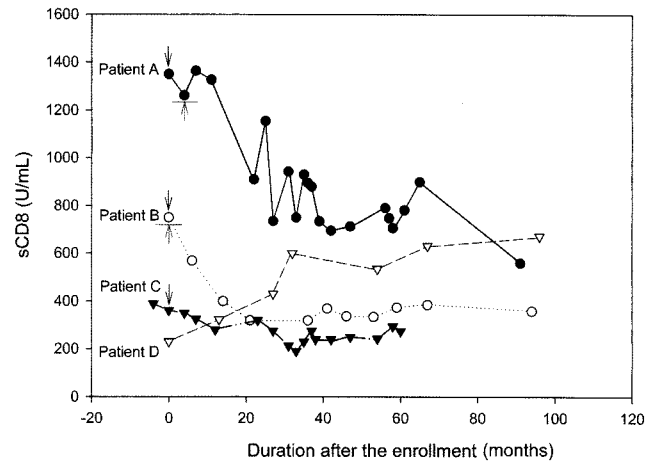


Fig. 1. Changes of serum soluble CD8 antigen in 4 representative patients. Patients A and B took ZDV and KRG, and patient C took KRG only. Patients D did not receive ZDV or KRG. Arrows indicate the start time of KRG-intake and arrow-heads indicates the start time of ZDV.

sCD8 농도는 처음 750 U/ml에서 359 U/ml로 감소하였으며, CD4+ T 세포수는 354/μl에서 652/μl로 증가하였다. 1999년 10월 13일까지 8,922 gm의 홍삼을 복용하였다. 환자 C는 1991년 11월 31일부터 홍삼만을 복용하였는데 홍삼 복용 총 실도(adherence)가 가장 좋았다. 1996년 8월 22일까지 sCD8은 361 U/ml에서 274 U/ml로 감소하였고, CD4+ T 세포수는 304/μl에서 314/μl로 증가하였다. 이 환자는 1990년 초 HIV-1 감염 진단을 받은 후 18년간 에이즈치료제를 복용하지 않고 건강하게 지내고 있다. 2007년 10월 1일 현재 정관장 홍삼분제공량은 23,982g이고 CD4+ T 세포수는 103/μl로 최초 검사인 1991년 7월 224/μl에 비해 경미한 감소를 보였다. 환자 D는 전혀 홍삼을 복용하지 않았는데 sCD8 농도는 1991년 2월 27일 230 U/ml에서 1999년 2월 675 U/ml로 증가하였고 CD4+ T 세포수는 471/μl에서 139/μl로 감소하였다.

3. sCD8/CD8+ T 림프구 비

각 군에서의 sCD8/CD8+ T 림프구 비는 Table 2와 같다.

Table 2. The change of the ratio of sCD8/CD8+ T cells from the baseline to the last test.

Group	sCD8/CD8+ T cell		Interval (months)	Change (/year)	P-value
	First	Last			
CON (n = 49)	0.39 ± 0.25	0.60 ± 0.30	21 ± 13	+ 0.12	< 0.001
ZDV (n = 22)	0.70 ± 0.49	0.75 ± 0.63	19 ± 10	+ 0.03	> 0.05
KRG (n = 48)	0.59 ± 0.33	0.48 ± 0.25	19 ± 11	- 0.07	< 0.05
COM (n = 49)	0.74 ± 0.40	0.66 ± 0.37	24 ± 11	- 0.04	> 0.05

Abbreviations: CON, controls; ZDV, ZDV group; KRG, KRG group; COM, combination of KRG and ZDV group. Values are expressed as mean ± SD.

대조군에서는  $21 \pm 13$ 개월의 추적관찰 기간동안  $0.39 \pm 0.25$ 에서  $0.60 \pm 0.30$ 으로 유의하게 증가하였다( $P < 0.001$ ). ZDV 복용군에서는  $19 \pm 10$ 개월동안  $0.70 \pm 0.49$ 에서  $0.75 \pm 0.63$ 으로 증가하였다. KRG 복용군에서는  $19 \pm 11$ 개월동안  $0.59 \pm 0.33$ 에서  $0.48 \pm 0.25$ 로 유의하게 감소하였다( $P < 0.05$ ). KRG와 ZDV 병용군에서는  $24 \pm 11$ 개월동안  $0.74 \pm 0.40$ 에서  $0.66 \pm 0.37$ 로 감소하였으나 유의한 감소는 아니었다. 최종 측정치를 기준으로 sCD8/CD8+ T 림프구 비가 1.0 이상인 환자는 대조군에서 2명(4%), ZDV 복용군에서 6명(27%), KRG 복용군에서 0명, 병용군에서는 7명(14%)이었다.

## 고 찰

동양사상에서는 우리 몸을 소우주로 여긴다. 인체를 한 국가로 간주하면 에이즈 바이러스에 감염된 인체는 바이러스라는 적군의 침입과 재교육을 통한 적군병력의 확대 재생산으로 장기적인 전쟁이 일어나 궁극적으로 국가를 잃는 상황으로 비유할 수 있다. 아군은 B 림프구, T 림프구, 자연살해세포(natural killer cell) 등의 림프구라고 할 수 있다. 림프구는 적군을 제거하기 위해 정교하고도 효율적인 작전(adaptive immunity)을 수행한다. 이 중 B 림프구(혈액 내 10-15%, 림프절 내 20-25%)는 방어를 위해 항체라는 병기를 만들어 작전에 참여한다. 이는 대부분의 세균 감염에서 처럼 지상에서 활동하는 적군들에게는 치명타를 줄 수 있으나 에이즈 바이러스와 같이 사람 염색체 내에 삽입되어 provirus 상태로 지하암반에 깊숙이 진지를 구축하는 경우에는 별 타격을 줄 수 없다. T 림프구는 지하에 숨어 들어간 적군들을 대상으로 효과적인 작전을 펼치는데 CD4+ T(50-60%)와 CD8+ T 림프구(혈액 내 20-25%)로 나뉜다. 이들 림프구는 서로 긴밀히 협동하여 작전을 펼치는데 CD4+ T 림프구는 수적으로 가장 많으며 cytokines이라는 여러 가지 전령을 B 림프구, 대식세포, CD8+ T 세포에 보내어 면역반응의 가장 중요한 핵심적 역할을 잘 수행하도록 돕는 역할을 한다. 그래서 최종적인 소탕작전은 CD8+ T 림프구가 담당하게 되어, 체내 바이러스 감염세포나 암세포를 제거하게 된다. 림프구 중 혈액 내 10% 이하를 차지하는 자연살해세포는 B 림프구나 T 림프구보다는 전쟁터에서의 활약이나 효율은 떨어지지만 natural immunity를 수행한다.

에이즈바이러스는 CD4+ T 림프구를 선택적으로 공격하여 파괴시킨다. 그래서 감염 초기부터 소탕작전의 임무를 맡은 CD8+ T 림프구의 생성이 증가하여 활발한 참전이 이루어진다. 아무리 전쟁을 잘 수행해도 전쟁터에서 치열한 공방이 이루어지면 피아간 사상자 및 부상자가 많아지게 된다. 전쟁 말

기에는 국력(체력)의 소진으로 더 이상의 보충 병력도 지원물자도 끊기게 된다. 그리하여 우리는 sCD8 항원 농도변화를 전쟁터에서 후송되는 사상자수로 비유할 수 있다. 이러한 sCD8 농도 증가는 정도의 차이는 있으나 많은 종류의 질환에서 공통으로 관찰된다.

즉 초기 무증상 HIV-1 감염에서 AIDS로 진행하면서 혈청 내 sCD8이 점증한다.<sup>14)</sup> AIDS 환자의 경우 sCD8은 높지만 CD8+ T 림프구는 감소되므로 sCD8/CD8+ T 림프구 비는 더욱 증가한다. 정상인의 경우 평균 0.30 이하인데<sup>12)</sup> AIDS 환자들은 대부분 1.0 이상이다. AIDS로 진행되면 항레트로바이러스 억제 치료를 받기 때문에 sCD8/CD8+ T 림프구 비가 1.0 이상인 환자가 ZDV 복용군과 KRG와 ZDV 병용군에서 높은 빈도로 나타난 것으로 판단된다.

HIV-1에 감염되지 않은 한국인 21명의 sCD8 농도 참고치인  $231 \pm 96$  U/ml<sup>13)</sup>에 비해 동일한 방법으로 측정된 본 연구 대상군들의 연구 시작 전 sCD8 농도는 모두 2배 이상 높았다. sCD8 농도의 증가와 CD8+CD38+ T 림프구의 증가는 HIV-1 감염자에서 항체 생성 전부터 관찰되며 AIDS로 진행됨에 따라 sCD8과 CD8+CD38+ T 림프구도 지속적으로 상승한다<sup>14)</sup>고 알려져 있다. 본 연구에서도 대조군에서 sCD8 농도와 sCD8/CD8+ T 림프구 비가 유의하게 증가하였다. ZDV 복용군에서 sCD8 농도는 추적관찰 3-6개월에는 감소했다가 그 후 지속적으로 증가하는 'rebound 현상'을 보였다. 저자들은 ZDV에 대한 내성 돌연변이 탐지 연구에서 복용 7개월째에 처음으로 내성이 나타나는 것을 관찰할 수 있었다.<sup>15,16)</sup> 따라서 본 연구에서 ZDV 복용군의 sCD8 농도의 'rebound 현상'은 ZDV에 대한 내성 발생에 따른 바이러스의 활발한 증식으로 인한 것으로 판단된다.

KRG 복용군에서는 sCD8 농도와 sCD8/CD8+ T 림프구 비가 유의하게 감소하였다. 저자들은 항레트로바이러스 억제 치료를 받지 않은 68명의 HIV-1 감염 환자들에서 KRG 복용량과 CD4+ T 림프구 감소 사이에 유의한 역상관계가 있음을 보고하였다. 68명의 환자 중 sCD8 결과가 있었던 47명의 환자에서도 KRG 복용과 sCD8 농도 사이에 유의한 역상관계가 있었다. 또한 HIV-1 감염자의 예후에 독립변수로 작용하는 human leukocyte antigen (HLA)의 영향을 통계학적으로 배제하더라도 KRG는 독립적으로 HIV-1 감염자에 효과가 있음을 보여주었다.<sup>17,18)</sup> 본 연구에서도 항레트로바이러스 약제의 치료 없이 KRG 복용만으로도 sCD8 농도가 유의하게 감소하여 KRG가 에이즈감염자에서 장기간에 걸쳐 지속적으로 수 많은 바이러스 항원에 자극을 받아 초래된 면역 과활성화(immune hyperactivation) 상태를 억제함을 알 수 있었다. KRG와 ZDV 병용군에서도 연구 전과 비교하여

전 추적관찰 기간동안 sCD8 농도가 지속적으로 감소함을 관찰할 수 있었다. 이는 18명의 HIV-1 감염 환자를 9명의 ZDV 복용군과 9명의 ZDV와 KRG 병용군으로 나누어 60개월 동안 관찰한 결과 ZDV 복용군에서는 CD4+ T 림프구가 감소하고 ZDV 내성율이 24개월 이전에는 47%, 24개월 이후에는 56%가 관찰된 반면, 병용군에서는 CD4+ T 림프구 수가 유지되고 ZDV 내성율이 24개월 이전에는 4%, 24개월 이후에는 22%에서 관찰된 저자들의 기존 연구<sup>18)</sup>에 부합되는 결과이다.

sCD8농도와 함께  $\beta_2$ -microglobulin 농도도 홍삼복용 환자에서는 감소하는 반응을 보였다. 홍삼을 복용하지 않은 환자 D에서는 1.9 mg/L에서 3.82 mg/L로 증가한 반면 나머지 홍삼을 복용한 환자들에서는 모두 감소하였다. 환자 A에서는 3.9 mg/L에서 1.90 mg/L로, 환자 B에서는 2.30 mg/L에서 2.08 mg/L로, 환자 C에서는 1.30 mg/L에서 1.05 mg/L로 감소하였다.

Andrieu 등은 HIV 감염자들에게 당류코르티코이드(glucocorticoid)를 1년간 복용시킨 결과 CD4+ T 세포수 증가 및 면역 활성화를 감소시킨다고 보고하였다.<sup>20)</sup> 비록 HIV-1 감염에 대한 인삼의 작용 기전이 명확히 밝혀지지 않았지만, 강장제로서 또는 범적응적인(adaptogenic) 인삼의 효능은 인삼이 뇌하수체에 간접적으로 작용하여 부신의 당류코르티코이드 분비를 촉진시키기 때문으로 추정된다.<sup>21)</sup> 당류코르티코이드 농도를 증가시키는 인삼의 효과는 면역계의 과활성화를 억제시키는데 중요한 역할을 하는 것으로 판단된다. 인삼(*Panax ginseng*)에서 추출된 panaxagin과 화기삼(*P. quinquefolium*)에서 추출된 quinqueginsin이 HIV 역전사효소를 억제한다<sup>22, 23)</sup>는 결과에 비추어 KRG의 직접적인 항바이러스 효과도 HIV-1 감염자의 진행을 늦추는 데 부분적인 역할을 한 것으로 판단된다.

결론적으로 본 연구에서는 HIV-1 감염환자에서 KRG를 복용시켰을 경우 sCD8 농도가 지속적으로 감소하여, KRG가 면역계의 소모적인 과활성화 상태를 방지함을 알 수 있었다. 이러한 결과로 activation-induced apoptosis로 인한 세포사를 억제함으로써 결과적으로 CTL기능을 오래 유지할 수 있는 것으로 이해된다.

이는 여러 종(species)의 원숭이 중 유일하게 Sooty Mangabey(SM)에서는 체내 활발한 바이러스 증식에도 불구하고 에이즈로 진행하지 않는 데 그 이유가 TCR-CD3의 blocking에 의한 *nef* gene에 의한 T 세포에서 immune activation이 일어나지 않아서이다.<sup>24)</sup> 홍삼의 에이즈에서 작용기전도 혈청내 sCD8 농도를 낮추고 *nef* 유전자를 파괴시키는 것으로 보아 SM에서와 유사한 측면이 있는 것으로 사료된다.

## 요 약

고려홍삼이 HIV-1 감염자에게서 바이러스의 활발한 증식으로 유발된 면역계의 과활성화를 장기간에 걸쳐 억제하는지 살펴보기 위해 면역 활성화 지표인 soluble CD8 항원(sCD8)을 측정하였다. HIV-1 감염 대조군 49명, zidovudine (ZDV) 복용군 22명, KRG 복용군 48명, KRG와 ZDV 병용군(49명)을 대상으로 하였다. HIV-1 감염 대조군에서는 혈청 sCD8 농도가 31-48개월동안 33% 증가하였으며( $P < 0.05$ ), sCD8/CD8+ T 림프구 비도  $21 \pm 13$ 개월동안 54% 증가하였다( $P < 0.001$ ). ZDV 복용군에서는 혈청 sCD8 농도가 초기 6개월동안은 감소하였으나 그 이후로는 서서히 증가하였으며, sCD8/CD8+ T 림프구 비도 증가하였다. KRG 복용군은 sCD8 농도가 31-48개월동안 45% 감소하였으며( $P < 0.01$ ), sCD8/CD8+ T 림프구 비도  $19 \pm 11$ 개월동안 19% 감소하였다( $P < 0.05$ ). 병용군에서는 sCD8 농도가 31-48개월동안 29% ( $P < 0.01$ ) 감소하였다. 추적관찰 기간 동안 각 군간의 sCD8 농도 변화가 명확한 차이를 보였으며, KRG 복용군에서는 ZDV 복용군에서 관찰된 'rebound 현상'(sCD8이 초기에 감소하다가 다시 증가하는 경향)이 없었다. 결론적으로 본 연구에서는 HIV-1 감염환자에서 KRG를 장기간 복용시켰을 경우 sCD8 농도가 지속적으로 감소하여, KRG가 면역계의 소모적인 과활성화 상태를 방지함을 알 수 있었다.

## 감사의 말씀

저자들은 본 연구에 사용된 고려홍삼을 제공해 준 한국인삼공사에 감사드립니다. 본 연구는 1993-1995년도 아산생명과학연구소에서 지원받은 과제입니다.

## 인용문헌

1. Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection: Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1 infected adults and adolescents. <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines/> (2004).
2. Boucher, C. A., O'Sullivan, E., Mulder, J. W., Ramautarsing, C., Kellam, P., Darby, G., Lange, J. M., Goudsmit, J., and Larder, B. A.: Ordered appearance of zidovudine resistance mutations during treatment of 18 human immunodeficiency virus-positive subjects. *J. Infect. Dis.* **165**, 105-110 (1992).
3. Reddy, M. M., McKinley, G., England, A., and Grieco, M. H.: Effect of azidothymidine (AZT) on HIV P24 antigen, beta 2-microglobulin, neopterin, soluble CD8, soluble interleukin-2

- receptor and tumor necrosis factor alpha levels in patients with AIDS-related complex or AIDS. *Int. J. Immunopharmacol.* **12**, 737-741 (1990).
4. Siller, L., Martin, N. L., Kostuchenko, P., Beckett, L., Rautionen, J., Cheng, S. C., and Wara, D.W.: Serum levels of soluble CD8, neopterin, beta 2-microglobulin and p24 antigen as indicators of disease progression in children with AIDS on zidovudine therapy. *AIDS* **7**, 369-373 (1993).
  5. Nishanian, P., Hofmann, B., Wang, Y., Jackson, A. L., Detels, R., and Fahey, J. L.: Serum soluble CD8 molecule is a marker of CD8 T-cell activation in HIV-disease. *AIDS* **5**, 805-812 (1991).
  6. Tomkinson, B. E., Brown, M. C., Ip, S. H., Carrabis, S., and Sullivan, J.L.: Soluble CD8 during T cell activation. *J. Immunol.* **142**, 2230-2236 (1989).
  7. Sewell, A. K., Gerth U. C., Price D. A., Purbhoo M. A., Boulter J. M., Gao G. F., Bell J. I., Phillips R. E., and Jakobsen B. K.: Antagonism of cytotoxic T-lymphocyte activation by soluble CD8. *Nat. Med.* **5**, 399-404 (1999).
  8. Kahn, J.O. and Walker, B.D.: Acute human immunodeficiency virus type 1 infection. *N. Engl. J. Med.* **339**, 33-39 (1998).
  9. Cho Y. K., Kim Y. K., Lee, I., Choi, M. H., and Shin, Y. O.: The effect of Korean red ginseng(KRG), zidovudine, and the combination of KRG and ZDV on HIV-infected individuals. *J. Korean Soc. Microbiol.* **31**, 353-360 (1996).
  10. Cho, Y. K., Kim Y. B., Choi, B. S., Kim, Y. K., Choi, M. H., Jang, Y. S., and Shin, Y. O.: Effect of Korean red ginseng on the levels of serum p24 antigen,  $\beta_2$ -microglobulin and CD4+ T cell counts in HIV (I). *J. Korean Society Microbiol.* **28**, 409-417 (1993).
  11. Cho, Y. K., Kim, Y. B., Choi, B. S., Cho, Y. J., Suh, I. S., and Shin, Y. H.: The increase of T cell by Korean red ginseng in HIV-infected individuals. *J. Korean Society Microbiol.* **29**, 371-379 (1994).
  12. Cho, Y. K., Kim, Y. B., Kim, Y. K., Lee, H. J., and Oh, W. I.: Sequence analysis of C2-V3 region of human immunodeficiency virus type 1 gp120 and its correlation with clinical significance: the effect of long-term intake of Korean red ginseng on env gene variation. *J. Korean Soc. Microbiol.* **32**, 611-623 (1997).
  13. Cho, Y. K., Lee, W. S., Cheng, K. S., Kim, S. S., and Shin, Y. O.: The levels of CD4 antigen and soluble CD8 in the asymptomatic HIV-infected sera. *J. Korean Society Microbiol.* **26**, 367-373 (1991).
  14. Yagi, M. J., Chu, F. N., Jiang, J. D., Wallace, J., Mason, P., Liu, Y., Carafa, J., and Bekesi, J. G.: Increases in soluble CD8 antigen in plasma, and CD8+ and CD8+CD38+ cells in human immunodeficiency virus type-1 infection. *Clin. Immunol. Immunopathol.* **63**, 126-134 (1992).
  15. Cho, Y. K., Lee, H. J., Sung, H., Kim, Y. K., Kim, Y. B., Lee, Y., Kim, M. J., Kim, D. G., Won, Y. H., and Cho, G. J.: Detection of mutations to zidovudine in the pol gene of human immunodeficiency virus-a by direct sequencing. *J. Korean Soc. Virology* **29**, 271-281 (1999).
  16. Cho, Y. K., Sung, H., Ahn, S. H., Bae, I. G., Woo, J. H., Won, Y. H., Kim, D. G., and Kang, M. W.: Frequency of mutations conferring resistance to nucleoside reverse transcriptase inhibitors in human immunodeficiency virus type 1-infected patients in Korea. *J. Clin. Microbiol.* **40**, 1319-1325 (2002).
  17. Sung, H., Kang, S. M., Lee, M. S., Kim, T. G., and Cho, Y. K.: Korean red ginseng slows depletion of CD4 T cells in human immunodeficiency virus type 1-infected patients. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* **12**, 497-501 (2005).
  18. Cho, Y. K., Sung, H., Kim, T. K., Lim, J., Jung, Y. S., and Kang, S. M.: Korean red ginseng significantly slows CD4 T cell depletion over 10 years in HIV-1 infected patients: association with HLA. *J. Ginseng Res.* **28**, (2004).
  19. Cho, Y. K., Sung, H., Lee, H. J., Joo, C. H., and Cho, G. J.: Long-term intake of Korean red ginseng in HIV-1-infected patients: development of resistance mutation to zidovudine is delayed. *Int. Immunopharmacol.* **1**, 1295-1305 (2001).
  20. Andrieu, J. M., Lu, W., and Levy, R.: Sustained increases in CD4 cell counts in asymptomatic human immunodeficiency virus type 1-seropositive patients treated with prednisolone for 1 year. *J. Infect. Dis.* **171**, 523-530 (1995).
  21. Nocerino, E., Amato, M., and Izzo, A. A.: The aphrodisiac and adaptogenic properties of ginseng. *Fitoterapia* **71 Suppl 1**, S1-S5 (2000).
  22. Ng, T. B. and Wang, H.: Panaxagin, a new protein from Chinese ginseng possesses anti-fungal, anti-viral, translation-inhibiting and ribonuclease activities. *Life Sci.* **68**, 739-749 (2001).
  23. Wang, H. X. and Ng, T. B.: Quinqueginsin, a novel protein with anti-human immunodeficiency virus, antifungal, ribonuclease and cell-free translation-inhibitory activities from American ginseng roots. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **269**, 203-208 (2000).
  24. Schindler, M., Munch, J., Kutsch, O., Li, H., Santiago, M. L., Bibollet-Ruche, F., Muller-Trutwin, M. C., Novembre, F. J., Peeters, M., Courgnaud, V., Bailes, E., Roques, P., Sodora, D. L., Silvestri, G., Sharp, P. M., Hahn, B. H. and Kirchhoff, F.: Nef-mediated suppression of T cell activation was lost in a lentiviral lineage that gave rise to HIV-1. *Cell.* **125**, 1055-67 (2006).