

Antiretroviral Therapy: Current Approaches to the Management of the HIV Disease

조명환

건국대학교 이과대학 생명과학과

2000년 6월 말 현재 전세계에서 HIV 감염자가 3,430만명에 이르고 있다. 우리나라는 1,173명이 확인되었지만 약 3,000명으로 추정하고 있다. HIV는 이미 지역적으로 문화적 그리고 인종적인 장벽을 넘어 전세계를 자유로이 활보하며 감염을 하고 있다. 아직 백신은 나오지 않고 있으나, 미국 Genentech社의 자회사인 VaxGen에서 세계 최초로 에이즈 백신을 개발하여 현재 7천명을 대상으로 Phase III 임상실험을 하고 있어, 2002년 12월에 나오는 결과가 주목된다. 에이즈 치료는 1995년 HIV 역전사효소 저해제인 AZT가 처음 나오면서 에이즈치료가 본격적으로 시작되었다. 그후 단백질 분해효소 저해제까지 개발되면서 15종이상의 치료약들이 개발되어 에이즈치료에 새로운 전기가 마련되게 되었다. 세계 최초로 이러한 치료약들로 인하여 1997년에는 미국에서 에이즈로 인한 사망자 수가 감소하는 현상이 처음으로 나타나기 시작하였다. 처음에는 약 하나로 치료하는 Monotherapy, 그리고 두 개 이상의 약으로 치료하는 복합조제(Combination Therapy) 즉 소위 콕테일 치료법이 나오면서 에이즈 치료에 새로운 전기가 마련되었다. 그러나 아직 에이즈를 완전히 치료할 수 있는 치료약들은 나오지 않고 있으나 복합조제 치료는 상당한 효과를 보고 있으며 환자의 생명을 연장시키는데 큰 역할을 하고 있다.

과거에는 에이즈 치료가 감염 말기 즉 에이즈 증상이 나타나는 시기에 치료를 시작하였다. 즉 폐렴, 설사, 결핵등 기회성 감염 치료를 주로 하였다. 그러나 지금은 에이즈 증상이 없는 감염초기부터 치료를 시작하는 것이 미국을 비롯한 선진국의 치료 방향이다. 감염되자마자 HIV를 강하게 공격하는 'Hit early, Hit hard' 전법이 많은 의사들에 의하여 실시되고 있다. 그러나 이러한 치료에는 어려운 점이 있다. 치료가 감염 말기에 이루어지면 증상이 눈으로 확인되어 치료를 하면서 치료 효과를 알 수 있는 반면, 증상이 없는 감염 초기에 치료가 시작되면 눈으로 치료 효과를 확인하기가 쉽지 않다는 것이다. 이러한 이유로 증상이 없는 감염자 들을 치료할 때 치료 효과를 알 수 있는 방법이 있어야 한다.

두 가지 방법, 즉 HIV RNA 수를 측정하거나 CD4 세포(T helper cell) 수를 측정하여 에이즈 치료 효과를 알아낸다. 즉 HIV RNA 수가 증가하면 몸 안의 바이러스 수가 증가하고 있다는 것을 나타내며, 이러한 현상을 viral load가 높아지고 있다고 한다. 몸 안에 HIV가 많아지고 있다는 것은 치료 효과가 없어지고 있는 것을 나타내고, 수가 감소하면 치료 효과가 있는 것을 알 수 있다. CD4 세포인 경우 CD4 세포가 증가하면 치료 효과가 있는 것이고, 수가 감소하면 치료 효과가 없어지는 것을 의미한다. 이 두가지 지표가 에이즈 치료의 marker로서 이용되고 있다. 그러나 이 중 CD4 세포보다는 HIV RNA 수치가 에이즈 치료 효과를 보여주는 더욱 정확한 marker로 사용되고 있다.

과거에는 HIV에 감염된 후 증상이 없는 약 10년 동안은 에이즈바이러스가 활동을 안하고 잠복해 있다가, HIV의 활동이 활발히 시작되면서 에이즈 증상이 나타나는 것으로 알려져 왔었다. 그러나 최근 연구 결과들에 의하면 HIV의 복제 활동은 잠복기에도 왕성히 이루어지고 있다는 것이 여러 연구자들에 의하여 확인되고 있다. HIV 복제로 인하여 매일 $1 \times 10^8 - 1 \times 10^{10}$ 개의 바이러스가 만들어지는 것이 밝혀졌다. 이러한 왕성한 HIV 복제 활동이 HIV 질병이 진전하는데 중추적인 역할을 하는 것이 입증되고 있다. 이렇게 HIV 복제는 감염 후 잠복기에도 활발히 진행되기 때문에 에이즈로 발전하는 것을 가능한 한 늦추기 위해서는 HIV 복제를 얼마나 억제할 수 있느냐가 치료의 관건으로 등장했다. 이러한 이유로 감염말기 에이즈 증상이 나타나는 시기에 치료가 시작되는 것은 늦은 것이며, HIV 복제가 활발히 일어나는 감염초기에 치료가 시작되어야 그것도 강한 약으로 치료해야 되는 것은 바로 이런 이유다. 초기에 HIV 복제를 얼마나 억제하느냐가 에이즈 증상이 나타나는 시기를 얼마나 늦출 수 있느냐를 결정하게 된다.

에이즈 치료약들은 역전사효소 저해제(Reverse transcriptase inhibitor)와 단백질분해효소 저해제(Protease inhibitor)로 나눌 수 있다. 1985년부터 역전사효소 저해제인 AZT 하나로 치료하는 Monotherapy가 시행되었으나 처음에는 바이러스 억제가 되다가 1991년쯤에는 효과가 거의 없어졌다. 즉 HIV가 이 약에 대한 저항성을 나타내게 되었다. 1989년부터는 두 개의 역전사효소를 함께 투여하는 치료가 1996년까지 실시되었으며, 1991년부터 현재까지는 역전사효소 저해제와 단백질분해효소 저해제를 혼합하여 치료하는 Highly Active Antiretroviral Therapy가 많이 행해지고 있다. 이처럼 감염 초기에 강하게 HIV를 공격하는 이유는 바이러스가 돌연변이를 일으키는 것을 막기 위해서이다. 한 개의 단백질분해효소 저해제와 두 개의 역전사효소 저해제를 함께 투여하는 것이 가장 많이 이용되는 처방이다. 아울러 단백질분해 효소 저해제 2개만을 처방하는 방법, 그리고

단백질분해효소 두 개와 역전사효소 저해제 1개를 섞어 치료하는 방법도 많이 이용된다.

치료가 실시되면서 HIV RNA를 이용한 viral load를 추적하는 것은 매우 중요하다. 앞에서 언급한 바와 같이 겉으로 나타나는 증상이 없기 때문에 감염자의 몸 안에서 일어나고 있는 HIV 복제가 얼마나 억제되고 있느냐가 치료 효과를 보여주는 중요한 지표가 되기 때문이다. 그리고 더욱 중요한 것은 치료 효과가 있을 때는 HIV 수가 감소하지만 HIV가 돌연변이를 통하여 약에 대한 저항성(Resistance)을 갖게 되면 Viral load가 다시 증가하게 된다. 즉 치료 효과가 더 이상 나타나지 않고 있는 것이다. 물론 이러한 현상도 눈으로 확인되는 것이 아니기 때문에 HIV RNA수를 이용한 viral load 데이터는 의사로 하여금 치료약을 바꿔야할 시기를 결정하는데 중요한 자료가 된다.

본 발표에서는 미국 스탠퍼드 대학 의과대학 에이즈연구소에서 실시되었던 에이즈 치료 임상실험 결과가 제시될 것이다. 단백질 분해효소 저해제인 Ritonovir와 Squinavir 두 개를 혼합하여 치료하였을 때의 치료가 시작하였을 때 HIV RNA 수가 100,000/ml에서 발견이 안되는 100/ml로 이하로 떨어뜨려 HIV 복제를 현저히 저해할 수 있었던 임상실험 결과를 제시한다.