

인면역결핍바이러스 감염자에서 ICD-p24항원 탐지가 CD4+T⁺ 세포수 및 예후에 미치는 영향

울산대학교 의과대학 미생물학교실
조영걸·이희정

=Abstract=

The Detection of ICD p24 Antigen Predicts Bad Prognosis in HIV-1 Infected Patients

Young-Keol Cho and Hee-Jung Lee

Department of microbiology, College of Medicine, University of Ulsan

In order to evaluate the effect of viral load on the prognosis of human immunodeficiency virus-1 (HIV-1)-infected individuals, immune complex dissociated (ICD) serum p24 antigen (p24) by acid treatment was retrospectively measured for 50 HIV-infected patients for 60 months. Among them, 27 patients were p24 positive (p24+) above 25pg/ml for 40.4±12 months and 23 patients were negative (p24-). Follow-up periods from HIV diagnosis were 63.0±19 months (range; 40-112) for the p24+ and 68.4±19 months (range; 38-106) for the p24-, respectively (P>0.05). Mean CD4+ T cell counts in the p24+ group decreased from 473±277/ul (median;373) to 157±150/ul (median; 111) for 60±16 months (5.3/month P280/ul (median; 476) to 432±285/ul (median;382) for 63±19 months (2.5/month, P<0.01). From CD4+ T cell count >200/ul, the patient who progressed to AIDS of <200/ul were 13 of 23 (56%) in the p24+ and 4 of 22 (18%) in p24-, respectively ((p<0.01). And the number of death in two groups were 6 (22%) and 1 (4%), respectively ((p<0.01). Presumed survival in two groups were about 12 and 24.5 years. These data suggest that viral load itself be very important for the prognosis of HIV-infected patients.

Key Words: HIV-1, ICD p24, CD4+ T cell, Prognosis, Survival

서론

인면역결핍바이러스 (Human immunodeficiency virus type-1, HIV-1) 감염자의 예후에 영향을 주는 인자로 알려진 것으로는 syncytium 형성 유무에 따른 viral strain, HLA 형별에 따른 유전적 감수성, 개체의 면역반응, 환자의 나이, 영양상태, 생활양식 및 antiretroviral therapy 등 여러 가지 요인이 있다 [1]. 그러나 최근 인체내에서 하루에 약 100억 개의 바이러스 입자가 만들어진다는 정도로 HIV

viral dynamics가 상세히 알려지면서 [2] 감염자의 예후에 있어 가장 중요하게 여겨지는 것은 무엇보다도 체내 viral load로 인식되고 있다. 따라서 치료제의 효과를 평가시 CD4+ T 세포수와 함께 viral load를 함께 측정하는 것이 보편화되고 있는 추세이다.

HIV-1은 인체내에서 아주 효율적으로 증식하며 혈청이나 혈장에서 viral RNA genome 이나 viral protein 등을 여러 가지 방법으로 측정할 수 있다 [3]. 혈액내에서 순환하는 HIV-1의 양은 초기 감염 (primary infection) 동안에 아주 높았다

가 이후 낮은 수준으로 떨어진 상태에서 비교적 일정하게 유지되다가 말기 AIDS환자가 되면서 증가한다 [4]. 각 개인에 있어 바이러스의 증식 속도는 초기 감염 후 6개월에서 1년 이내에 일정한 수준으로 고정된다. 다시 말해 환자별로 일정한 "set point"가 형성된다. 이 level은 무증상기에는 혈장 ml당 10^2 과 10^6 HIV RNA copies 사이에서 비교적 일정하게 유지된다 [5]. 즉 환자내에서의 바이러스 농도 증가는 대개 10배 이내이나 환자간의 차이는 1000배 이상으로 다양한데 이러한 바이러스 농도 차이에 따라 환자의 생존기간이 결정적으로 영향을 받는다 [6].

체내 HIV의 농도를 측정하는 방법에는 혈장 배양법, 말초혈액단핵세포 (PBMC) microculture, HIV-1 DNA PCR, HIV-1 RNA PCR, immune complex dissociated (ICD) p24 항원 및 p24 항원 측정법이 있다 [7]. ICD p24 항원탐지법은 HIV 감염자를 대상으로 한 민감도가 50-60%로 다른 방법에 비해 낮으나 kit화되어 HIV-1 RNA PCR법의 1/10 비용으로 많은 검체를 편리하게 측정할 수 있다 [7]. 본 연구에서는 HIV감염자를 대상으로 후향적으로 (retrospectively) ICD p24 항원탐지 유무에 따른 CD4+T세포수 감소 속도 및 AIDS로의 진행률 및 사망률에 차이가 나는지를 장기간에 걸쳐 조사하였기에 보고하는 바이다.

재료 및 방법

1. 대상 및 방법

1987년-1993년 4월에 국립보건원에서 웨스턴 블롯방법으로 HIV감염자로 진단된 감염자 중 50명을 대상으로 하였다. 3-6개월 간격으로 CD 4+ T 세포 측정시 채혈하여 보관해 온 이들 HIV 감염자 혈청으로 ICD p24 항원 농도를 후향적으로 측정하여 각 환자별로 제일 마지막 채혈시 검사된 결과를 기준으로 항원 탐지군 (n=27명)과 비탐지군 (n=23명)으로 분류하였다. 탐지군의 나이는 29.9 ± 9.7 세였고 비탐지군 나이는 30 ± 9.9 세였다. Baseline CD4+ T 세포수 및 퍼센트, 혈액색소 농도, 흉삼 및 탈팽이액기스 복용기간에 있어서는 두 군간에 유의한 차이는 없었으나 AZT 복용자 수와 기간은 항원탐지군이 유의하게 많았고 또한 길었다 (Table 1).

이들의 HIV진단 연도별 분포는 탐지군/비탐지군 순서로 1987년에 2/1명, 1988년 2/4명, 1989년

4/5명, 1990년 6/3명, 1991년 2/4명, 1992년 10/4명, 1993년 1/2명이었다. 두 군을 다시 진단 후 처음 측정된 CD4+ T세포수에 따라 500/uL, 200-500/uL, 그리고 하여 구간별로 항원 탐지 유무에 따른 CD4+ T 세포수 감소 속도를 비교하였다.

2. ICD p24항원 측정

기왕에 발표한 바 [8]대로 HIV-1 p24 core profile ELISA (Du pont, USA)를 사용하여 제조회사의 지시대로 측정하였다. 약술하면 uncoated 96 well plate에 혈청과 standard 등을 넣은 후 동량의 1.5M glycine을 넣고 잘 반응시킨 후 중화하기 위해 동량의 1.5M Tris를 넣어 섞은 후 방치한다. 잘 섞은 후 150ul씩을 항체가 coated된 96 well plate에 옮겨 반응시키는 것을 제외하고는 기존의 방법과 동일하였다. 측정 범위는 25pg/ml 이상을 양성으로 하여 1000pg/ml까지 측정하였다.

3. CD4+ T 세포수 측정

CD4+ T 세포수 측정은 EDTA가 첨가된 진공 시험관에 말초혈액을 취한 후 혈액검사를 통해 백혈구수 및 림프구수를 구한다. 한편 Na heparin 튜브에 채혈한 혈액으로부터 말초혈액을 분리하여 CD4와 CD8에 대한 단세포항체가 동시에 들어 있는 Simultest reagent로 이중형광염색한 후 flow cytometer로 CD4/CD8+ T 세포 퍼센트를 구하였다.

4. 통계처리

Paired test와 Chi-square test를 이용하였고 자료는 평균±표준편차로 표기하였다.

성적

1. ICD p24 항원농도변화

항원이 탐지된 전체 27명을 대상으로 최초 측정된 항원농도는 94 ± 87 pg/ml이었고 최종 측정시는 210 ± 288 pg/ml로 약 40.4개월 동안 2.2배 증가하였다. Azidothymidine (AZT) 복용기간의 長短에 관계없이 측정 당시 AZT복용 유무에 따라 분석해 보면 AZT를 복용하던 중에 채혈된 혈청에서의 항원 농도가 복용하지 않은 시기의 혈청이나 환자에서 보다 약 2.3배 높았다 (Fig. 1) ($P < 0.05$). 실례로 1987년에 진단받은 후 112개월 추적 검사된 한 환자의 경우 (Fig. 2) CD4+T 세포

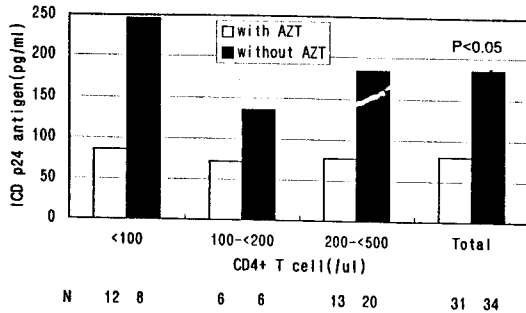


Fig. 1. The level of serum ICD p24 antigen is markedly affected by azidothymidine (AZT) intake regardless of CD4+ T cell counts in HIV infected patients.

가 200/ul이하로 감소한 후 72개월째 항원이 처음 30 pg/ml으로 탐지되었다. 이후 CD4+ T세포수가 154/ul로 감소한 상태에서 갑작스런 취입으로 인한 과로로 대상포진이 102개월째 발생하였고 곧 이어 CD4+ T세포수는 100/ul이하로 떨어지면서 항원 농도가 1150 pg/ml로 급격히 증가하였다(Fig. 2). 이로부터 1개월 후부터 하루 900mg씩의 AZT를 복용하여 항원농도가 처음 3개월간은 측정 기준치 (25pg/ml) 이하로 탐지되었고 이후 점차 증가하였다. 그리고 마지막 2주째 7일 중 처음 5일은 AZT를 복용하지 못하였는데 이로 인해 일시적으로 항원이 100/pg이상으로 증가한 것을 제외하고는 100 pg/ml이하로 유지되었고 CD4+ T 세포수는 100/ul 내외로 유지되었다(Fig. 2).

한편 CD4+ T세포수 500/ul 이상이라서 AZT를 복용한 적이 없는 6명에서도 항원이 탐지되었는데 이들의 평균은 약 100 pg/ml이었다. 그리고 CD4+ T세포수 400-500/ul이면서 바이러스 농도가 연속적으로 400 pg/ml 이상으로 높게 측정된 환자는 4명 (15%)이었다. 이 중 최고치가 1000 pg/ml 이상인 경우는 2명 (7%)으로 1150 pg/ml (Fig. 2.)과 1032 pg/ml이었다. 후자의 경우 처음 HIV 진단시 45pg/ml (CD4 350/ul)에서 10개월째 56pg/ml (AZT복용 상태)였으나, 이후 부작용으로 인해 AZT복용을 중단하여 24개월째 386pg/ml (CD4 282/ul), 30개월째 482pg/ml, 36개월과 40개월째 590pg/ml과 592pg/ml (CD4 263), 48개월째 1032pg/ml (CD4 225)으로 증가하였고 51개월째까지 1000pg/ml 내외였으며 CD4+T 세포수도 162/ul로 점점 감소하였다. 이 환자의 경우 20개월째부터 뇌에서 CMV 항원이 계속 탐지되었다.

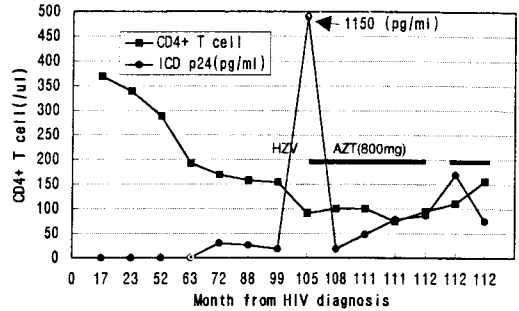


Fig. 2. The level of ICD p24 antigen sensitively responded to the AZT intake. Patient without AZT treatment had a history of herpes zoster on her left umbilicus level on month 102 and ICD p24 antigen rapidly increased over 1100 (pg/ml) on month 105 and CD4+ T count simultaneously decreased under 100/ul. With AZT treatment from month 105, ICD p24 antigen decreased under the limit of detection (25pg/ml) on month 108 and then showed gradual increase during 4 months.

2. CD4+ T세포수 변화

전체 50명의 HIV감염자 중 항원이 탐지된 27명 (탐지군)과 탐지되지 않은 23명 (비탐지군)의 HIV 감염 진단 후 추적기간은 각각 63 ± 19 개월 (범위;40-112, 중앙값;61개월)과 68 ± 19 개월 (범위;38-106, 중앙값;66개월)이었다. CD4+T 세포수 변화는 탐지군에서는 60 ± 16 개월 동안 473 ± 277 /ul로부터 157 ± 150 /ul로 감소하였고 (5.3개 감소/월, $P < 0.001$), 비탐지군에서는 63 ± 19 개월 동안 587 ± 280 /ul로부터 432 ± 285 /ul로 감소하였다 (2.5개 감소/월, $P < 0.01$) (Table 2).

각 환자별로 HIV 진단 후 처음 실시된 CD4+ T세포수가 500/ul 이상이면서 6개월 주기로 48개월 이상 면역검사가 실시된 감염자들에서 ICD p24항원 탐지 유무에 따른 CD4+ T 세포수 감소 정도를 비교해 보면 다음과 같다. 탐지군 (12명)에서는 CD4+ T 세포수 730 ± 194 /ul에서 AZT를 복용하지 않은 24 ± 12 개월 동안 340 ± 135 /ul로 급격히 감소하였다 (Fig. 1, $P < 0.01$)이로부터 42개월 더 경과하는 동안 즉 진단 후 6년째 CD4+T 세포수는 179 ± 187 /ul로 감소하여 (Table 2, $P < 0.01$)총 66 ± 13 개월 동안 75% 감소하였다 ($p < 0.01$). 이들에서 확인된 항원 탐지 기간은 40 ± 13 개월 (범위;18-59개월)이었다. 이에 비해 비탐지군 (11명)에서는 처음 면역검사시 CD4+ T세포수가 811 ± 234 /ul에서 약 25개월 후 634 ± 346 /ul

Table 1. Epidemiological, immunological and clinical parameters in serum ICD p24 antigen positive and negative group

	Positive (n=27)	Negative (n=23)	P-value
Mean (SD) at baseline			
Age at diagnosis	29.9 (10)	30.0 (10)	>0.05
Male:female	25:2	19:4	>0.05
CD4+ T cell (%)	20.2 (9.4)	24.4 (10.6)	>0.05
CD4+ T cell (/ul)	473 (277)	587 (280)	>0.05
<200 (n)	4	1	
CD8+ T cell(/ul)	936 (354)	1082 (515)	>0.05
Hemoglobin (g/dl)	14.36 (2.0)	14.72 (1.9)	>0.05
Route of transmission			
1) Heterosexual sex	11	13	>0.05
2) Homosexual sex	9	7	>0.05
3) Blood or blood products	7	3	>0.05
Follow up duration (mo)			
1) from HIV diagnosis	63 (19)	68 (19)	>0.05
2) from the first CD4+ T cell counts	60 (16)	63 (19)	>0.05
3) No. of CD4+ T cell measurement	18 (8)	16 (5)	>0.05
Treatment type			
1) AZT			
No. of pt. treated	22	11	<0.01
Duration (mo)	24.6 (20)	21.4 (26)	>0.05
Mean duration (mo)	20.1 (21)	10.2 (14)	<0.10
Intake rate (%)*	33.5	16.2	
2) KRG			
No. of pt. treated	24	20	>0.05
Duration (mo)	27.9 (15)	29.9 (16)	>0.05
Mean duration (mo)	24.8 (17)	26.0 (18)	>0.05
Intake rate (%)	41.3	41.3	
3) AFE			
No. of pt. treated	21	16	>0.05
Duration (mo)	6.2 (5.3)	4.9 (2.8)	>0.05
Mean duration (mo)	4.85 (5.4) 3	.39 (3.3)	>0.05
Intake rate (%)	10.4	7.7	

AZT;azidothymidine, KRG;Korean red ginseng, AFE; snail *Achatina fulica* extract, Intake rate*; (mean duration x 100)was divided by follow up duration from the first CD4+ T cell count.

로 감소하였고, 이로부터 42개월 후인 총 69개월 후에는 520±356/ul로 36% 감소하였다 (P<0.01) 최종 CD4+ T세포수가 100/ul이하인 말기 AIDS 환자로 진행된 경우는 탐지군에서는 7명 (58%) 이었다. 비탐지군에서는 100/ul이하로 감소한 환자는 없었고 200/ul 이하로 감소한 환자는 2명이 있었다 (18%, P<0.01). 진단후 2.5년부터 복용하기 시작한 AZT복용자수는 탐지군에서 5명 (42%), 비탐지군에서 3명밖에 되지않았으나 두 군 모두에서 CD4+ T세포수 감소 기울기가 복용전에 비

해 훨씬 완만해졌다. 최초 측정된 CD4+ T세포수가 200-499/ul인 감염자를 대상으로 항원 탐지 유무에 따른 변화를 보면, 탐지군에서는 처음 317±78/ul 에서 26.5개월 후 251±69/ul로 감소하였고 (P<0.05) 총 58±19개월 후에는 177±113/ul으로 44% 감소한 반면 (P<0.01) 비탐지군에서 398±79/ul에서 25.5개월 후 365±162/ul로 감소하였고, 총 55±14개월 후 374±169/ul으로 약 6% 감소하였다 CD4+ T 세포수 200/ul이하로 진행된 환자수는 탐지군에서 6명과 비탐지군에서

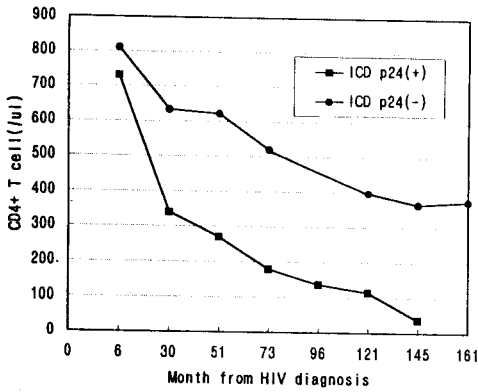


Fig. 3. Significant difference in survival between groups with detection of ICD p24 antigen and without.

2명이었다 ($P < 0.05$). 마지막으로 처음 CD4+T 세포수가 200/ul이하인 환자로서 39개월 이상 추적 검사된 탐지군 (4명)에서의 변화를 보면 초기 137 ± 64 /ul에서 49±11개월 후 37 ± 33 /ul로 감소하였다 (73%, $P < 0.05$) 특히 탐지군에서 마지막으로 CD4+T 세포수가 100/ul이상에서 어떤 특정 시기에 50/ul정도로 갑자기 감소하는 경향을 보였다 (Fig. 3). CD4+ T세포수가 100/ul 이하이면서 항원이 탐지되지 않은 경우는 1명밖에 없었는데 이 경우 CD4+ T세포수는 188/ul에서 99개월 후 99/ul로 감소하였으나 (47%) 건강하여 직장생활을 하고 있다.

3. 기회감염증 빈도 및 사망자수

HIV진단 후 탐지군 (27명)과 비탐지군 (23명)에서 각각 63 ± 19 개월과 68 ± 19 개월 동안 발생한 각종 2차 감염증의 빈도는 Table 3과 같다. 2차 감염

증을 동반한 AIDS환자로의 진행률에 있어서도 CD4+ T세포수 500/ul이상에서는 탐지군과 비탐지군에서 각각 7명과 3명이었고 ($P < 0.05$), 사망자수는 각각 3명과 1명이었다 (Table 2). 비탐지군에서 사망한 1명은 뇌경색 및 비인두암으로 사망하였으며, 사망전 2개월에 실시된 CD4+ T 세포수는 374/ul로 말기 AIDS로 진행되어 사망한 것은 아니었다. 그리고 처음 측정된 CD4+ T 세포수가 200-500/ul에 해당하는 감염자들 중 2차 감염증이 동반된 AIDS 환자수는 탐지군과 비탐지군에서 각각 8명과 2명이었고 ($P < 0.01$) 사망자는 탐지군에서만 1명이 있었다. 마지막으로 CD4+ T세포수 200/ul이하에서는 2차 감염증을 동반한 환자수가 탐지군에서 3명 있었고 이들 중 2명이 사망하였다.

4. 생존기간

이상의 결과를 토대로 탐지군과 비탐지군에서 HIV감염자의 생존기간을 비교해 보면 탐지군 및 비탐지군에서 HIV진단 후 처음 CD4+ T세포가 측정되기까지 각각 평균 6개월 소요되었다. 따라서 HIV진단 후 179 ± 187 /ul로 감소하는데 72개월 걸렸고, 마지막 구간인 137 ± 64 /ul에서 37/ul로 감소하는데 49개월, 둘째 구간에서 셋째구간 시작점인 137/ul로 떨어지는데 소요되는 기간을 최대 24개월 추가하면 진단에서 CD4+ T 세포수 37/ul로 감소하는데 총 145개월 (12.1년) 소요되었다 (Fig. 3). 비탐지군은 진단 후 520 ± 356 /ul로 감소하는데 73개월, 둘째구간에 소요된 55개월, 첫째 구간끝에서 둘째구간 시작점까지 소요된 기간을 Fig. 3의 30개월과 73개월 사이의 기울기로 환산하면 약 47개월이다. 즉 진단으로부터 CD4+ T세포수 347/ul까지 감소하는데 소요되는 기간

Table 2. Comparison of the prognosis between HIV patients with ICD p24 antigen (Ag+) and without (Ag-) for 5 years

Baseline CD4 cell (/ul)	No. patient		Intervals (mo) ^a		Decrease (%) ^b of CD4 cell		No. of death	
	Ag+	Ag-	Ag+ (n=27)	Ag- (n=23)	Ag+ (n=27)	Ag- (n=23)	Ag+ (n=27)	Ag- (n=23)
>500	12	11	66 ± 13	69 ± 19	75 ^d	36 ^c	3	1 ^f
500-200	11	11	58 ± 19	55 ± 14	44 ^d	6	1	0
<200	4	1	49 ± 11	96	73 ^c	47	2	0
Total	27	23	60 ± 16	63 ± 19	67 ^d	26	6 ^c	1 ^e

a; intervals between first CD4+ T cell count and last count after HIV diagnosis. b; the decreases, compared to baseline CD4+ T cell count in Ag+ and Ag- group, respectively. c; $p < 0.05$, d; $p < 0.01$ e; $p < 0.01$ by chi-square test. f; when the patient expired, CD4+ T cell was more than 300/ul.

Table 3. Incidence of opportunistic infections in HIV ICD p24 antigen positive and negative group for 60±16 and 63±19 months, respectively

Opportunistic infections	ICD p24 antigen		P-value*
	Positive (n=27)	Negative (n=23)	
Tuberculosis (pulmonary)	8	1	<0.01
<i>P. carinii</i> pneumonia	5	1	<0.05
Herpes zoster	7	3	
Genital herpes	3	0	<0.01
Molluscum contagiosum	1	0	
Cryptococcal meningitis	1	0	
Esophageal candidiasis	6	0	<0.01
Malaria	1	0	
CMV (retinitis/enteritis)	3(1/2)	0	<0.01
Total	35	5	

* by Chi-square test.

은 이를 합산하면 약 160개월 (13.5년)이 된다 (Fig. 3). 이후 항원탐지군에서처럼 37/ul까지 감소하는데는 항원 탐지군에서 소요된 약 11년을 더하면 적어도 24.5년이 소요되는 것으로 추정된다.

고 찰

HIV감염자를 대상으로 장기간에 걸친 CD4+ T세포수 측정을 포함한 면역학적 관찰을 해오면서 연구자들은 기존의 p24항원 측정법으로 항원이 탐지된 환자의 경우는 빠르게 AIDS로 진행하고, 탐지되지 않는 경우는 AIDS로의 진행이 느린 것을 감지할 수 있었다. 그러나 기존의 p24측정법은 전체 HIV감염자 중 약 26%에서만 항원이 탐지될 정도로 민감도가 낮은 반면 ICD p24항원 측정법은 같은 가검물을 대상으로 하여 민감도가 약 61% 정도로 관찰된 바 있다 [8]. 현재 이 보다 훨씬 민감도가 높은 HIV-1 DNA PCR이나 RNA PCR 방법이 kit화 되어 시판되고 있으나 고가의 장비와 검사당 10배 이상의 검사비가 필요하여 우리실정에서 사용하기에는 무리였다. 따라서 ICD p24를 이용하여 항원 검사를 하면

항원 탐지군과 비탐지군이 비슷한 수로 나뉘어져 CD4+ T세포수 감소 속도를 비교하기 쉬울 것으로 판단하여 본 연구에서는 이를 사용하였다. 최근 Schüpbach등 [9]은 기존의 ICD p24법을 약간 개선시킨 방법인 혈장을 희석하여 약 5분간 끓인 후 Du pont's의 "ELAST" ELISA system을 이용하여 기존의 ICD p24법과 거의 같은 비용으로 민감도를 95%로 향상시킨 것으로 보고한 바 있는데 앞으로 이 방법이 항원 검사에 널리 이용될 것으로 기대된다.

항원 탐지군에서 AZT를 복용한 적이 있는 환자가 22명 (81%)으로 비탐지군의 11명 (48%)보다 유의하게 많았고 실제 평균 복용기간도 약 2배 이상 길었지만 CD4 + T 세포수 감소 정도는 항원 탐지군에서 훨씬 컸다. 항원 탐지기 동안 항원의 증가는 2명에서만 10배 이상인 22배 (30-1150) (Fig. 2) 및 38배로 (45-1000) 증가한 것을 제외하고는 거의 대부분이 5배 이하로 전체 평균 항원 농도 증가는 약 2.2배에 불과하였다. 이는 항원 탐지군 27명에서 진단 후 처음 측정된 항원 평균 농도가 94pg/ml로 측정 기준치보다 훨씬 높은 상태에서 시작하였기 때문이다. 즉 이는 바이러스 농도 측정 기준치인 25pg/ml로부터 상당히 경과한 시점에서 처음 측정되어 총 40.4개월 동안 2.2배 증가한 것으로 계산되었으나 실제로는 적어도 17명은 처음 검사시 25pg/ml 이하에서 서서히 증가해서 25pg/ml이상으로 올라간 경우였다. 이를 감안하면 실제 ICD p24방법에 의한 항원 출현기간은 본 연구기간의 40.4개월보다 훨씬 길었으며 항원농도 증가도 25pg/ml을 기준농도로 하면 적어도 5배 이상 (210/25=8.4배)은 증가하였다고 할 수 있다.

일반적으로 장기간 AZT 복용에 의한 내성주의 발현 사실이 사실임에도 불구하고 [10] 그림 1과 2에서처럼 AZT복용에 의한 영향이 현저함을 확인할 수 있어 AIDS 환자의 경우 AZT의 복용은 반드시 필요하며 나아가 Fig. 3에서와 같이 항원탐지군에서 AZT를 복용치 않았던 초기 2.5년 이내에 CD4+ T 세포가 가장 급속히 감소하는 것으로 보아 항원이 탐지되는 경우는 CD4+ T 세포수가 500/ul 이상이더라도 AZT를 포함한 antiretroviral agents를 복용 하는 것이 바람직할 것으로 판단된다.

그리고 본 대상자 중 CD4+ T 세포수가 200/ul 이하이면서 항원이 탐지되지 않은 환자는 4명이

고 이 중 3명은 100/ul 이하였다. 이들 모두는 최근 2년 이내에 AZT를 복용한 적은 없었으나 3명은 달팽이 엑기스를 각각 4개월, 7개월, 12개월 복용한 적이 있다. 한 환자의 경우는 달팽이 엑기스 복용으로 AZT 복용상태에서 40pg/ml이던 바이러스 농도가 일년 이상 동안 4회에 걸쳐 전혀 탐지되지 않는 정도로 감소한 경우도 있었다. 이는 기왕에 발표된 바 있는 달팽이 엑기스 복용에 의한 면역능 증가 [11] 및 항원농도 감소 사실 [8]을 어느 정도 뒷받침하는 것이라 판단된다. 그러나 달팽이 엑기스 복용기간이 AZT나 홍삼에 비해 훨씬 짧아 상대적 영향은 크지 않았으리라 판단된다. 특히 비탐지군 중 2명은 HIV 감염 진단 후 4년과 7년 이상 경과하였으면서도 CD4+ T세포수가 한 명은 지속적으로 1000/ul 이상을, 다른 한 명은 600/ul 이하로 감소하였다가 최근 2회의 검사에서 계속 1000/ul 이상으로 측정되었는데 이들처럼 예후가 좋은 감염자 (non-progressor)의 특징을 열거하면 무엇보다도 첫째 virus load가 낮고, 둘째 nonvirulent strain이고, 셋째 enhancing antibody가 없고, 넷째 type 1 cytokine 생성, 그리고 강한 cellular CD8+ antiviral response를 보이는 경우를 들 수 있다 [12].

CD4+ T 세포수 200/ul 이하인 항원 탐지자 4명 중 처음부터 환자였던 경우를 제외하고 나머지 3명에서 각각 9개월 동안에 154/ul에서 81/ul로, 2개월 동안에 174/ul에서 31/ul로, 1개월 동안에 133/ul에서 83/ul로 갑작스럽게 CD4+ T세포수가 감소하는 경향이 있었는데 (Fig 3.) 이러한 현상은 100/ul이하로 떨어진 다른 환자들에서도 관찰되었다. 항원 농도가 1000pg/ml 이상으로 측정된 적이 한 번이라도 있는 환자는 2명이었는데 이 중 1명은 그림 2에서처럼 대상포진이 있는 직후 항원 농도가 갑자기 증가하였고 다른 한 명도 증상은 없었으나 소변에서 CMV바이러스가 계속적으로 배양되었다. 일반적으로 CMV를 포함한 herpes viruses의 동반 감염시 HIV증식을 transactivate하는 것으로 알려져 있는데 [13] 본 연구에서의 성적도 이러한 사실과 관련성이 있는지에 대해서는 계속적인 관찰 및 연구가 필요하다.

본 연구 대상자 대부분이 포함된 1994년 8월까지 측정된 113명의 CD4+ T 세포수를 분석한 성적에서는 감염 후 CD4+ T세포수가 200/ul 이하로 감소하는데 약 10년이 소요되는 것으로 발표된 바 있는데 [14] 본 연구에서는 항원이 탐지된

경우는 약 6년이, 탐지되지 않은 경우는 17년 정도가 소요되는 것으로 뚜렷이 구분되었다. 본 연구에서는 예상 수명이 항원 탐지군에서 12.1년, 비탐지군에서 24.5년으로 절대적으로 증가하였고 본 연구 대상으로 포함되지 않은 사망한 AIDS 환자 9명 (홍삼 평균 6.4개월, AZT 평균 15.4개월 복용)의 경우 CD4+ T 세포수는 140±30/ul에서 사망하기까지 평균 30개월 소요된 것 (37±23/ul까지는 약 23개월) (미발표 자료)과 비교해 보아도 수명이 현저히 길어진 것으로 나타났다 이는 전체 연구 기간의 평균 41.3%에 해당하는 74.4개월 (24.8개월 x 3)과 78개월 (26개월 x 3) 동안 본 연구 대상자들이 고려홍삼을 장기간 복용한 것에 크게 기인한다. 이는 연구자가 이미 발표한 결과에서 [15] 충분히 예측 가능하였는데 본 연구에서도 항원 탐지자 중 홍삼을 30개월 이상 장기간 복용한 환자에서는 연간 CD4+ T 세포수 감소가 평균 39/ul개 이었고 (P>0.05), 12-30개월 복용자에서는 54/ul개 (P<0.05) 그리고 12개월 이하 복용자에서는 99/ul개로 (P<0.01) (미발표 자료) 홍삼 복용기간의 長短에 따라 CD4+T 세포수 감소가 유의하게 영향을 받는 것을 확인할 수 있었다. 한편 항원 비탐지군에서는 CD4+ T 세포수 감소 정도가 26%로 절대적으로 낮을 뿐만아니라 항원 탐지군에서의 67%에 비해서도 낮고 대상자수도 적어 (Table 1) 탐지군에서와 같은 홍삼 복용기간에 따른 유의한 변화는 아직 관찰되지 않았다.

따라서 본 연구에서는 ICD p24 측정방법으로도 위에서 언급한 바 있는 non-progressor의 첫째 특징인 viral load에 따라 환자의 예후가 결정적으로 영향을 받음을 확인할 수 있었다. 앞으로는 국내 감염자들에 대해서 CD4+ T 세포 측정과 함께 ICD p24나 이 보다 민감한 항원 검사방법을 적용하여 주기적으로 항원검사를 하는 것이 필요하다고 판단되며 치료의 궁극적인 목표도 항원 농도를 감소시키는 방향으로 초점이 맞추어져야 한다.

결 론

HIV진단 후 평균 60개월간 CD4+ T 세포수가 측정된 50명을 대상으로 후향적으로 immune complex dissociated (ICD) p24항원 탐지법으로 항원 탐지군과 비탐지군으로 나누어 CD4+T 세포

수 감소 및 이에 따른 예상 생존기간을 비교하였다.

1. 항원 탐지군 (n=27)과 비탐지군 (n=23)에서의 첫 CD4+ T세포수 측정 이후 추적 검사기간은 각각 60 ± 16 개월과 63 ± 19 개월이었고 ($P > 0.05$) CD4+ T 세포수 감소는 baseline 기준으로 각각 67%와 26%였다 ($P < 0.01$).

2. 1.에 해당하는 기간 동안에 있어 항원 탐지군과 비탐지군의 CD4+ T 세포수 감소는 월 평균 5.3개와 2.5개로 항원 탐지군에서 약 2.1배 빨랐다 ($P < 0.01$).

3. CD4+ T 세포수 200/ul 이상인 환자중 1.의 기간 후 200/ul이하로 진행한 환자는 탐지군 및 비탐지군에서 각각 13명 (56%)과 4명 (18%)이었다 ($P < 0.01$).

4. 결핵, 식도칸디다증, 성기 헤르페스, 인형거대세포바이러스 감염, 및 *P. carinii* 폐렴 (PCP, $P < 0.05$)의 빈도가 항원 탐지군에서 통계학적으로 높았다 (각각 $P < 0.01$).

5. 1.의 기간 동안 사망자수는 탐지군과 비탐지군에서 각각 6명과 1명이었다 ($P < 0.01$).

6. Baseline CD4+ T 세포수에 따라 >500 , 500-200, 및 <200 로 나누어 각 그룹의 감소 속도를 연결하여 생존기간을 추정하여 보면 탐지군은 약 12년이고, 비탐지군은 24.5년이었다.

이상의 결과로 HIV감염자 예후 및 생존기간은 viral load에 의해 큰 영향을 받음을 확인할 수 있었다. 따라서 보다 정확한 환자의 예후 평가를 위해서는 CD4+ T 세포수 측정과 함께 주기적인 항원 농도 검사가 필요하다.

사 사

본 연구는 1994년 및 1996년도 아산생명과학 연구소로부터 지원 받은 연구비에 의해 연구되었음.

참 고 문 헌

1. Easterbrook PJ: Non-progression in HIV infection. *AIDS* 8:1179-1182, 1994.
2. Perelson AS, Neumann AU, Markowitz M, et al.: HIV-1 dynamics in vivo :Virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. *Science* 271:1582-1586, 1996.
3. Lin HJ, Myers LE, Yen-Liebermen B, et al.: Multicenter evaluation of quantification methods of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA. *J Infect Dis* 170:553-562, 1994.
4. Daar ES, Moudgil T, Meyer RD, Ho DD: Transient high levels of viremia in patients with primary human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 324:961-964, 1991.
5. Mellors JW, Rinaldo CR Jr, Gupta P, et al.: Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science* 272:1167-1170, 1996.
6. O'Brien TR, Blattner WA, Waters D, et al.: Serum HIV-1 RNA levels and time to development of AIDS in the multicenter hemophilia cohort study. *JAMA* 276:105-110, 1996.
7. Reichelderfer PS and Coombs RW: Virologic parameters as surrogate markers for clinical outcome in HIV-1 disease: verification, variation, and validation. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 10 (suppl. 2) S19-S24, 1995.
8. Cho YK, Cho GJ: *Achatina fulica* extract decreases serum p24 antigen level in HIV infected individuals. *J Kor Soc Virol* 25:223-230, 1995.
9. Schüpbach J, Flepp M, Pontelli D, et al.: Heat-mediated immune complex dissociation and enzyme-linked immunosorbent assay signal amplification render p24 antigen detection in plasma as sensitive as HIV-1 RNA detection by polymerase chain reaction. *AIDS* 10:1085-1090, 1996.
10. Larder BA, Darby G, Richman DD: HIV with reduced sensitivity to zidovudine isolated during prolonged therapy. *Science* 243:1731-34, 1989.
11. Cho YK, Lee HJ, Oh WI, et al.: Effect of snail *Achatina fulica* in HIV infected individuals. *Kor J Immunology* 18 (2):265-273, 1996.
12. Levy JA: Overall features of HIV Pathogenesis; Prognosis for long-term survival. p 212, *In* Levy JA (ed), HIV and the pathogenesis of AIDS. ASM press, Washington, D.C., 1994.
13. Davis MG, Kenney SC, Kamine J, et al.: Im-

- mediate-early gene region of human cytomegalovirus transactivates the promoter of human immunodeficiency virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 84:8642-8646, 1987.
14. Kim YB, Choi BS, Yang JM, et al.: Normal immunological standard of Korean and its decrease curve in HIV infected persons. *J Korean Soc Microbiol* 30:573-580, 1995.
15. Cho YK, Kim YB, Choi BS, et al.: The increase of T cell by Korean red ginseng in HIV-infected individuals. *J Korean Soc Microbiol* 29: 371-379, 1994.
-