



AIDS의 새로운 약물치료제

장경희 | 연세의료원, 의학박사
연세대 의대 내과학교실 강사

HIV(human immunodeficiency virus)는 체내에 침입하여 CD4+ 림프구와 같은 표적 세포와 결합하여 융합(fusion)하는데, 이 과정에 관여하는 분자는 HIV 표면의 gp120과 gp41, 그리고 표적세포 표면의 CD4, CCR5, CXCR4 등이다. 이러한 융합 과정을 차단하는 약제로서 융합억제제(fusion inhibitor)의 개발이 시도되고 있다. 세포 내로 침입한 바이러스는 자신의 RNA로 자신의 역전사 효소(reverse transcriptase)를 이용하여 DNA를 만든다. 이 과정에서 역전사 효소에 직접 결합하여 RNA로 DNA를 복제하는 과정을 차단시켜 HIV증식을 억제하는 약제가 비뉴클레오시드 역전사효소억제제(non-nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitor, NNRTIs)이다.

한편 바이러스의 RNA가 DNA로 복제되면 (-)DNA를 주형으로 (+)DNA가 만들어져 이중체의 DNA(proviral DNA)가 완성되는데, 이 과정에서 바이러스의 DNA 속에 끼어 들어가서 불완전한 DNA가 만들어져 새로운 바이러스를 생산하지 못하도록 작용하는 약제가 가장 먼저 개발된 뉴클레오시드 역전사효소억제제(nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitor, NRTIs)이다.

새로 생산된 바이러스의 DNA는 표적 세포의 핵 내로 들어간 후 바이러스의 접합효소(integrase)를 이용하여 염색체 DNA에 끼어 들어가는데, 이 과정에서 접합효소를 억제하는 약제로서 접합효소억제제(integrase inhibitor)가 개발 중에 있다. Proviral DNA는 세포가 면역 자극으로 활성화되면 세포의 RNA polymerase를 이용하여 mRNA로 전사되고 바이러스 단백질로 변형이 된다. 이러한 단백질은 미성숙하므로 바이러스 단백질분해효소에 의해 절단되어 비로소 HIV를 구성할 수 있는 성숙한 단

백이 된다. 바로 이러한 단백질분해효소를 억제하는 약제가 단백질분해효소억제제(protease inhibitor)이다. 성숙한 단백질은 새로 만들어진 바이러스 RNA 계층과 함께 assembly, packing 과정을 거쳐 세포막을 나가면서 숙주 세포를 파괴하게 된다. 이상과 같은 여러 가지 약제 중에서 미국 식품의약청(FDA)의 공인을 받아 임상에서 사용되는 약제로는 뉴클레오시드 및 비뉴클레오시드 역전사효소억제제와 단백질분해효소억제제가 있다.

1. 뉴클레오시드 역전사효소억제제 (Nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors; NRTIs) 가. Combivir (Zidovudine+Lamivudine)

Combivir는 1997년에 공인된 약으로 zidovudine과 lamivudine의 복합제이다. 하루에 1정(zidovudine 300mg + lamivudine 150mg)씩 2회 복용하며 식사와 상관없이 복용한다. 저체중 (50kg 이하), B형 간염, 간질환, 신질환, 소아 환자는 용량 조절이 어렵기 때문에 이 약제의 사용을 피한다.

나. Trizivir (Zidovudine+Lamivudine+Abacavir)

Trizivir는 2000년에 공인된 약으로 zidovudine, lamivudine에 abacavir를 복합시킨 약이다. 하루에 2정을 2회 나누어 복용하며 약의 용량을 조절하기 어려운 환자의 경우에는 피해야 한다. 부작용은 새가지 약제의 부작용이 나타날 수 있다.

다. 새로운 뉴클레오시드 역전사효소억제제

새로운 뉴클레오시드 유사제에는 adefovir, tenofovir, DAPD, dOTC 등이 있다. Adefovir는 임상 시험 중이나 신독성이 심하여 임상 사용이 어려울 것으로 생각되며, tenofovir는 현재 3상 임상시험 중인 기대되는 약제이다.

DAPD((-)-beta-D-2,6-diaminopurine dioxolane)와 dOTC(BCH-10652)는 현재 동물 실험 중인 약제이다.

2. 비뉴클레오시드 역전사효소억제제 (Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors; NNRTIs)

가. Efavirenz

Efavirenz는 1998년에 공인된 약으로 600mg을 하루에 한번 복용한다. 기름진 식사 외에는 식사와 상관없이 복용한다. Efavirenz는 최근 연구에서 zidovudine, lamivudine과 병합 투여시 72주까지 98%의 환자에서 HIV RNA가 400 copies/ml 이하로 유지되고 CD4 세포수가 200/㎘이상 증가되었으며, 단백분해효소억제제 환가지와 병용했을 때도 72주까지 91%의 환자에서 HIV RNA가 400 copies/ml 이하로 유지되었다는 연구 보고가 있다. 주된 부작용으로는 환자의 57%에서 어지러움증, 두통, 불면증, 집중력 감소 등의 중추 신경계 부작용이 있었으며, 환자의 1.7%에서 심한 피부 발진으로 투약을 중단하였다. B형 간염, C형 간염이 있는 환자에서는 간수치를 검사해야 한다. 동물에서 기형을 유발하므로 임신부에게는 투여하지 않으며, 복용 시 수유도 하지 않는다. Efavirenz는 cytochrome P450을 활성화시키기 때문에 indinavir와 함께 투여 시 indinavir의 1회 용량을 1,000mg으로 증량시켜야 한다. Astemizole, cisapride, midazolam, triazolam 등의 약은 함께 투여하지 받아야 하며, phenobarbital, rifampin, rifabutin은 efavirenz의 혈중 농도를 낮춘다.

나. 새로운 비뉴클레오시드 역전사효소억제제

새로운 비뉴클레오시드 역전사효소억제제에는 S-1153(AG1549), calanolide-A 등이 있다. AG1549는 기존의 NNRTIs와 다른 구조이므로 HIV-1에 대한 교차 내성을 피할 수 있는 희망적인 약제이다. Calanolide-A는 식물에서 추출한 약제로 HIV-1에 대한 강한 항바이러스 효과를 나타내고 동물 실험의 단계에 있다.

3. 단백분해효소억제제 (Protease inhibitors)

가. Amprenavir

Amprenavir는 1999년에 공인된 약으로서 1,200mg씩

2회 식사와 무관하게 복용한다. 부작용으로는 구역, 설사, 심한 피부 발진, 구강 주위 감각 이상, 기분 장애 등이 있다.

나. Kaletra

Kaletra는 lopinavir(ABT-378)와 ritonavir를 복합한 약으로서 2000년에 공인되었다. 500mg씩 2회 복용하고 식사와 함께 투여하면 적정 혈중 농도가 유지된다. 부작용으로는 설사, 두통, 구역이 있으며, 드물게 췌장염이 발생한다.

다. 새로운 단백분해효소 억제제

새로운 단백분해효소억제제에는 tipranavir, BMS232632, MK944A 등이 있다. Tipranavir는 현재 in vitro 시험 중인데 기존의 단백분해효소억제제에 내성이 있는 HIV에 효과가 있어 교차 내성이 점차 문제가 되는 단백분해효소억제제 치료에 있어서 희망적인 약제로 대두되고 있다.

4. Entry Inhibitors

융합억제제(fusion inhibitors)는 HIV가 증식하는 과정에서 표적 세포에 결합한 후 융합하는 과정을 차단하는 약제이며, 수용체 차단제는 HIV와 경쟁적으로 chemokine 수용체를 차단하는 약제이다. 현재까지 공인된 융합억제제는 없으나 T-20이 제 2상 임상시험 중으로 관심을 모으고 있다. 표적 세포 표면의 CCR5, CXCR4 수용체를 차단하는 약제가 임상 시험 중이고, 그 중에서도 특히 'small molecule inhibitor'로 알려진 distamycin의 ureido analogue는 CCR5 수용체의 down-regulation을 통하여 작용하는 희망적인 약제로 기대를 모으고 있다.

5. 접합효소억제제 (Integrase inhibitors)

새로이 생산된 HIV의 DNA는 표적 세포의 핵 내로 들어간 후 바이러스의 접합효소(integrase)를 이용하여 염색체 DNA에 끼어 들어가는데, 이 과정에서 접합효소를 억제하는 약제가 접합효소억제제이다. 접합(integration) 과정에는 1) 효소와 DNA의 'assembly' 2) DNA의 endonucleolytic processing 3) Host DNA로의 'strand transfer'의 3단계가 있는데, 현재 assembly를 억제하는 약제와 strand transfer를 억제하는 약제가 연구 중에 있다.