

강력한 HIV 약물치료의 현주소

신약과 기존약 무엇이 다른가?

에이즈 치료제로 강력한 항레트로바이러스 치료(highly active antiretroviral therapy : HAART)가 시작된 지 10년이 지났다. 그동안 효과적인 항레트로바이러스제의 가지 수도 늘었지만 좀 더 먹기 편하고 부작용이 적은 약제 개발로 많은 발전이 있어왔다. HIV 감염에 대한 최상의 치료는 효과적인 항레트로바이러스제를 적어도 3가지 약제 이상, 또한 2가지 계열 이상 병용하여 사용하는 각테일요법이다. 현재의 이 약물치료, 효과적으로 에이즈 바이러스를 억제하고 기회 질환의 발생이나 사망을 방지하게 했는데 공헌하였다. 그러나 아직까지는 원시의 개념에는 도달하지 못하고 있다. 항레트로바이러스제의 적절한 사용은 혈중 HIV를 검출한게 미만으로 억제할 수 있고, CD4+ 림프구의 수급 증가시키는 치료효과를 보이지만 무수적으로 소수의 부작용이 동반될 수 있다. 여기서는 최근 국내에 들어와 있지 않거나 임상시험이 진행 중인 신약들과 기존 약제들 간의 차이점을 소개하고자 한다.

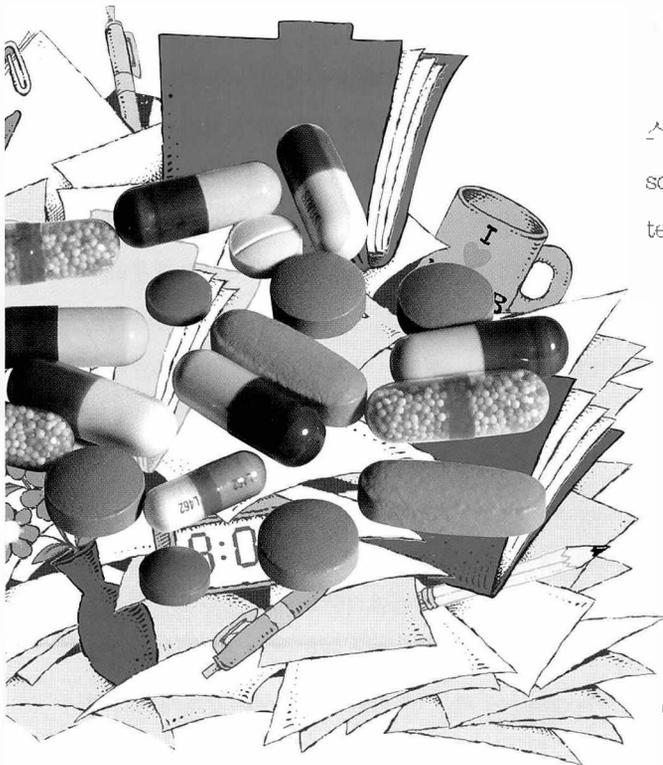
근 김효열 연세대학교 원수외과대학 감염내과 교수

1. 기존 계열의 항레트로바이러스제

현재 국내에서 많이 사용되고 있는 항레트로바이러스 약제는 역전사분해효소억제제(reverse transcriptase inhibitor)와 단백분해효소억제제(protease inhibitor : PI)로 크게 나눌 수 있다. 역전사분해효소억제제는 다시 핵산유사물인 뉴클레오사이드 유도체(nucleoside analogue : NRTI)와 비핵산유사물인 비뉴클레오사이드 유도체(non-nucleoside analogue : NNRTI)로 나뉜다.

(1) 뉴클레오사이드 유도체 역전사효소억제제(NRTI)

여기에는 zidovudine(아지도민), didanosine(바이렉스), zalcitabine, stavudine(제리트), lamivudine(쓰리디씨), abacavir(지아센), emtricitabine, tenofovir 등이 있다. 이 NRTI 계열



의 약제는 현재 가장 많이 처방되며, 초기치료에 항상 포함되는 약제이다. NRTI들은 바이러스의 DNA에 끼어들어가 역전사과정을 막음으로써 DNA 합성을 억제한다. NRTI는 HIV 역전사효소의 선택적 억제제이지만 또한 미토콘드리아 DNA polymerase γ 를 다양한 정도로 억제하여 락톤산혈증, 근육병증, 말초신경병증, 간지방증, 지방이형성증 등의 부작용을 유발한다. 이 계열에서 비교적 최근에 개발되어진 몇 가지 약제의 특징은 다음과 같다.

- **Emtricitabine** : lamivudine와 매우 유사한 점이 많은데, 구조적 상동성, B형간염바이러스에 대한 효능, 유사한 내성양상, 유사한 효과, 적은 부작용 등 여러 면에서 일치한다. 하루에 한번 투여할 수 있고, 피부 차색을 드물게 일으킨다.

- **Abacavir** : 최근 국내에서 시판된 약제로 미토콘드리아 DNA polymerase γ 와 친화력이 떨어져 비교적 부작용이 적다. 약 5%의 환자에서 과민반응이 발생할 수 있는데, 이 과민반응은 투여 후 6주 이내에 흔하고, 발열, 발진, 위장관 및 호흡기 증상으로 나타난다. 이런 과민반응이 나타나면 다시 투여 시 아나필락시스나 사망할 수도 있으므로 재차 투여하는 것은 금기이다.

- **Tenofovir** : B형 간염바이러스에 강력한 효과가 있으나 아직 HIV 감염이 없는 B형 간염의 치료제로는 허가되지 않았다. Tenofovir는 하루 한번 투여하며, 비교적 안전한 약제이나 신독성이 있을 수 있는데, 특히 기존에 신부전이나 당뇨가 있었거나 CD4+ 림프구가 낮은 환자에서 발생할 수 있다.

(2) 비뉴클레오사이드 유도체 역전사효소억제제(NNRTI)

이 여기에는 nevirapine(바이라문), delavirdine과 efavirenz(스토크린) 등이 있다. NNRTI는 NRTI와 같은 HIV 생활환 단계에 작용하지만 세포내 인산화과

정이 필요 없고, 사람의 DNA polymerase를 억제하지 않아 미토콘드리아 독성이 없다. 현재 국내에서는 efavirenz와 nevirapine이 가장 많이 사용되고 있는데 이들 약제는 모두 간독성과 발진을 유발할 수 있다. Efavirenz는 부작용으로 불면증, 생생한 꿈, 과민성과 드물게 정신이상을 보일 수 있는데 이런 부작용은 복용 후 2-4주 후년 감소한다. 기형발생의 우려가 있으므로 모든 기임기 여성은 이 약제 복용 중에 피임을 해야 한다. 기존 nevirapine이나 efavirenz에 내성인 HIV에 대한 2세대 NNRTI인 etravirine (IMC 125)가 연구 중이다. NNRTI의 장점은 알약수가 적다는 것과 검증된 항레트로바이러스 효과에 있다.

(3) 단백질해효소억제제(PI)

여기에는 nelfinavir(비라센트), indinavir(크릭시반), ritonavir(노비르), saquinavir, amprenavir, fosamprenavir, atazanavir(레야타즈)와 lopinavir/ritonavir 복합제(칼레트라) 등이 있다. PI는 바이러스 전구 단백질이 새로운 성숙한 바이러스를 형성하는데 필요한 구성 성분으로 쪼개지는 것을 막는다. 결국 감염된 세포로부터 바이러스 생성을 차단하게 되어 강력한 항레트로바이러스효과를 보인다. 예전에 사용하던 일부 PI는 음식물과 같이 복용하지 못하거나(indinavir), 알약수가 많아(amprenavir, saquinavir) 현재는 잘 사용되지 않는다. PI는 매우 광범위하게 간의 미사효소인 cytochrome P450에 영향을 준다. Ritonavir는 적은 용량으로도 cytochrome P450의 동종효소에 하나인 CYP450 3A4를 강력하게 억제한다. 적은 용량의 ritonavir를 다른 PI와 같이 사용하면 다른 PI의 대사를 억제하여 혈중 농도를 올려 주므로 용량을 줄일 수 있는데 이를 "boosted PI"라고 한다. PI 기반 치료는 흔하게 초기 치

료로 사용되어지는데 다제내성 HIV가 발생하였을 때 사용된다. 새로운 PI들로는 atazanavir, lopinavir, fosamprenavir, tipranavir, darunavir 등이 있으며, 알약수가 적고 부작용이 적으며, 단백분해효소 유전자의 여러 곳에 돌연변이가 있는 HIV에 대해 효과적이다. 단독 PI는 내성발생이 쉬워 요즘은 대부분 boosted PI를 사용한다.

2. 새로운 계열의 항레트로바이러스제

(1) 융합억제제(fusion inhibitor)

Enfuvirtide(120)는 HIV 바이러스 막이 표적세포의 막과 융합하는 것을 막아 결국 HIV가 CD4+ 림프구로 침입하는 것을 막는다. 막은 약으로는 흡수가 되지 않아 피하주사제로 사용한다. 초기 치료제로는 허가되지 않았으며, 기존 약제에 내성인 환자의 구제치료에 사용할 수 있다.

(2) 세포내 침투 억제제(entry inhibitor)

이 계열의 약제는 HIV가 표적세포에 부착되는 것을 방해한다. 이들 약제는 특이적으로 HIV가 표적세포에 부착하는 단계에 관여하는 CCR5 또는 CXCR4라는 보조수용체를 차단하는 보조수용체길항제(coreceptor antagonist)이다. CCR5 길항제만이 임상연구가 이루어졌는데 불행하게 많은 CCR5 길항제들이 심한 독성과 제한된 바이러스 억제효과를 보여, 현재 한 종류의 CCR5 길항제만이 임상연구가 진행중에 있다.

(3) 삽입억제제(integrase inhibitor)

이 계열은 HIV DNA가 숙주의 유전체에 삽입되는 것을 불가역적

으로 억제한다. 이 계열의 약제들은 초기 치료는 물론 치료 경험이 있는 환자에서 매우 강력한 효과를 나타낸다. 이 계열의 약제는 최근 여러 약제에 내성인 HIV 환자와 진행된 면역저하 환자에서 선택적으로 사용이 이루어지고 있다.

결론적으로 지난 10년간 항레트로바이러스제의 선택의 폭이 점차 증가하였고, 항레트로바이러스 치료가 점차 감염인들의 삶의 질을 개선하는 방향으로 발전되어 왔다. 새로운 신약이 국내에서 하루 빨리 사용되기를 원하는 것은 감염인으로써 당연한 바램이며, 또한 그렇게 되어야 할 것이다. 그러나 앞에서 살펴본 바와 같이 최근 개발된 신약이라 하더라도 기존 치료에 실패한 환자만을 적응증으로 하는 경우가 많고, 기존 약제에 비해 안정성이나 효능에서 우월하다고 단정할 수는 없다. 신약에 대한 기대도 좋지만 기존에 사용하고 있는 약제의 순응도를 높이는 것이 현재로서는 더욱 중요할 것이다. 효과적으로 바이러스를 억제하고 면역학적 개선을 위해서는 적어도 약제 순응도가 95% 이상은 되어야 하며, 하루 한 번이라도 빼먹지 않고 약제를 복용하는 것이 중요한 것이 아니어야 할 것이다.

