

# 항레트로바이러스제의 독성, 부작용 - 장기 대사 부작용을 중심으로 -

연세대학교 의과대학 내과학교실  
최 준 용

## 서 론

1980년대 후반에 zidovudine이 개발된 이후 현재까지 약 20여종의 항레트로바이러스제가 개발되었으며, 기존에 널리 사용되고 있는 단백분해효소 억제제(protease inhibitor, PI), 뉴클레오시드 역전사효소 억제제(nucleoside reverse transcriptase inhibitor, NRTI), 비뉴클레오시드 역전사효소 억제제(non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, NNRTI) 외에도 융합 억제제(fusion inhibitor), 인테그라제 억제제(integrase inhibitor) 등의 새로운 계열의 약제가 개발되었다. 항레트로바이러스제의 사용으로 선진국 HIV 감염자의 에이즈 발생률과 사망률은 현저히 감소하였고, HIV 감염은 급성 기회질환으로 사망하는 질환에서 장기적으로 생존가능한 질환으로 개념이 바뀌었다(1). 그러나, 현재의 치료로는 HIV 감염을 완치할 수 없으며, 항레트로바이러스제의 복용을 시작한 환자는 장기적으로 약제를 복용해야 한다. 이러한 상황에 놓여있는 HIV 감염자에게 항레트로바이러스제의 부작용은 그 자체가 사망을 비롯한 심각한 문제를 야기할 뿐 아니라, 환자의 치료 순응도를 낮추는 요인이 되어 내성을 유발하고 치료 결과를 저해하게 된다(2). 따라서, HIV 감염의 치료에서 항레트로바이러스제의 부작용을 적절히 예방하고, 조기 발견하고, 치료하는 것은 치료 성공을 좌우하는 중요한 요소가 된다.

본 글에서는 최근 문제가 되고 있는 항레트로바이러스 치료의 몇가지 장기 대사 부작용에 대해 다루고자 한다.

### 1. 지방이상증 (lipodystrophy)

항레트로바이러스제에 의한 지방이상증은 말초 지방위축증(peripheral lipodystrophy), 중심 지방 축적(central fat accumulation)을 외견상 특징으로 나타내고, 혈액 검사에서 이상지질혈증, 인슐린 저항성, 젖산증 등이 나타나는 증후군

이다(3, 4). 말초 지방위축증으로 인해서 팔, 다리의 피하지방이 위축되어 팔다리의 정맥혈관이 눈에 띄게 드러나 보이고, 뺨의 지방 위축으로 외형이 달라보이게 되고, 중심 지방 축적으로 인해 복부 비만이 두드러지며, 물소혹변형(buffalo hump)을 나타내기도 한다(4). 외형의 변화를 초래하기 때문에 환자들에게 매우 민감한 사안으로 느껴지게 되고, 치료 순응도의 저하를 유발하는 요인이 된다.

지방이상증에 대한 여러 연구에서 공통된 진단기준을 적용하지 못해왔는데, 이는 아직까지 지방이상증을 진단하기 위한 표준화된 방법이 없기 때문이다. 또한, 조기에 진단하거나 치료에 대한 반응을 평가하기 위한 믿을 만한 지표도 없다. 환자들이 느끼는 주관적인 호소가 진단에 이용되기도 하며, 객관적 진단을 위해서 DEXA, 지방 초음파, 지방 CT 등을 사용하기도 한다.

고령, 여성, 진행된 HIV 감염상태, 오랜 치료기간 등이 지방이상증 발생의 위험인자로 알려져 있으며, 약제의 종류에 대해서 많은 연구가 있었는데, PI가 지방이상증의 발생에 주로 관여한다는 연구도 있었고, NRTI가 지방이상증의 발생에 가장 큰 영향을 미친다는 연구도 있었다(4, 5). 특히 stavudine이 지방이상증의 주요 위험 약제로 알려져 있다(2, 4). 최근의 한 연구에서는 NNRTI보다 PI가 지방이상증에 주로 관여된다는 기존의 연구들과 다르게, NNRTI의 사용이 지방이상증을 더 많이 유발했다는 연구도 발표된 바 있다.

지방이상증이 발생하는 기전은 아직까지 정확하게 규명되어 있지 않은데, NRTI가 미치는 영향과, PI가 미치는 영향이 모두 있을 것으로 여겨진다. NRTI는 DNA polymerase- $\gamma$ 를 억제하여 미토콘드리아 DNA 합성을 저해하며, 이로 인해 지방세포의 기능부전, 세포자멸사(apoptosis) 등을 초래할 수 있고, PI의 경우 adipocyte retinoid X receptor와 peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ (PPAR $\gamma$ )로 구성되어 있는 heterodimer의 sterol regulatory enhancer-binding protein 1 (SREBP1)-mediated activa-

tion을 억제하여서 지방이상증을 유발한다(6, 7).

약제에 의한 영향 뿐 아니라, HIV 혈증 자체가 면역계의 비정상적인 활성을 통해 TNF- $\alpha$  등의 시토카인을 증가시키고 이로 인해 지방이상증을 악화시킬 수 있다(7).

지방이상증의 치료 방법은 아직 정립되어 있지 않다. Stavudine을 사용하고 있는 환자의 경우, stavudine을 abacavir나 tenofovir와 같이 지방이상증을 잘 유발하지 않는 약으로 교체하는 것을 시도해 볼 수 있으며, 이를 통해 지방이상증이 가역적으로 개선되었다는 보고가 있다(2). Thiazolidinedione, metformin, 성장호르몬 등을 사용하여 지방이상증이 개선되었다는 보고도 있으며, 지방흡입술, 지방이식 등의 수술적 치료도 시도해 볼 수 있다(2).

## 2. 이상지질혈증(dyslipidemia)

항레트로바이러스 치료 중인 HIV 감염자에서 이상지질혈증은 매우 흔한 이상소견이다. 이상지질혈증은 장기적으로 급성심근경색 등의 심혈관질환을 증가시킬 수 있으며, 비만 등의 다른 위험 요인을 가지고 있으며 장기간 약을 복용하는 환자에서 향후 큰 문제로 대두될 가능성이 있다. 이러한 위험에 대비해서 HIV 감염자에서 이상지질혈증을 치료하는 것은 환자의 장기 생존을 위해 중요한 사안이다(8).

약제의 종류에 따라서 양상이 다르지만, 고중성지방혈증, LDL 콜레스테롤의 상승 등이 흔히 나타난다. 특히 PI 계열의 약제가 이상지질혈증의 주요 원인이 되며, ritonavir의 경우 고중성지방혈증이 많이 나타난다(8).

항레트로바이러스 치료 중인 HIV 감염자의 이상지질혈증 관리를 위한 일반적인 접근은 Figure 1과 같다(8).

관상동맥질환의 위험에 따라 LDL 콜레스테롤의 치료 목표를 NCEP ATP III 지침에 의해 선정하고, LDL 콜레스테롤 수치와 고중성지방혈증의 수준에 따라서 치료제를 table 1과 같이 선택한다(8). 약제 선택에 있어서 주의해야 할 점은 약물상호작용이다. CytochromeP450 3A4로 대사되는 약

물을 간의 상호작용으로 인해 이상지질혈증 치료제로 인한 부작용이 악화되거나, 항레트로바이러스제의 효능이 감소하는 등의 문제가 생길 수 있으므로, 처방 전에 약물 상호작용에 대한 검토가 반드시 필요하다. Statin 계열의 약제 중에서는 pravastatin이나 atorvastatin을 처방하고, fibrate 계열의 약제 중에는 gemfibrozil 등을 처방한다(2, 8).

## 3. 인슐린 저항성 (insulin resistance)

항레트로바이러스 치료를 받는 환자 중 6-10% 서 당뇨병이 발생하며, 3년 간 추적한 코호트 연구에 의하면 항레트로바이러스 치료를 받는 남성의 경우 HIV 비감염자에 비해 약 당뇨병 발생의 위험이 4배 이상 증가하는 것으로 나타났다(9). 고령, 비만, 가족력, 지방이상증, 대사 증후군, C형 간염 등이 당뇨병 발생의 위험인자로 알려져 있다(2, 4). 주로 단백분해효소 억제제의 사용이 당뇨 발생과 관련되어 있는데, 단백분해효소 억제제의 종류에 따라서 인슐린 저항성에 미치는 영향이 다르다. 일반적으로 atazanavir나 amprenavir는 인슐린 저항성을 잘 유발하지 않는 것으로 알려져 있으며, indinavir 와 같은 약제는 인슐린 저항성을 잘 유발하는 것으로 알려져 있는데, 장기간에 걸친 인슐린 저항성에 대한 자료는 별로 없다(2). 일반적으로 측정하는 공복 혈당으로는 인슐린 저항성의 발현을 알수 없으므로, 다른 심혈관질환의 위험 요인이 있는 환자는 경구 당부하 검사를 고려해야 한다(2). Metformin이나 thiazolidinedione 계 약제로 인슐린 저항성을 개선시킬 수 있는데, rosiglitazone은 dyslipidemia를 악화시킬 수 있으므로 주의를 요한다(2).

## 4. 심혈관질환(cardiovascular diseases)

고강도 항레트로바이러스 치료와 심근경색, 대사 합병증의 위험 요소와의 연관관계에 대한 많은 연구가 진행되어 왔다. 미국, 유럽, 호주의 21개국 188개의 기관이 참여한 The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV

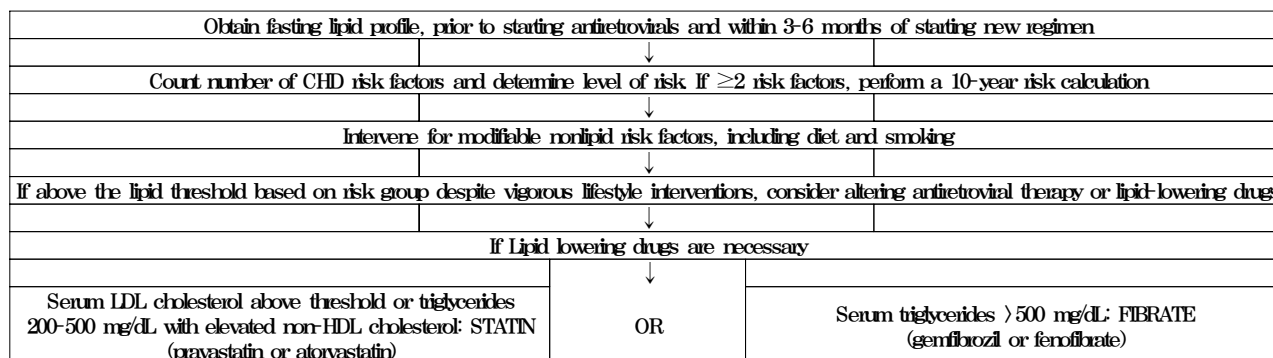


Figure 1. General approach to lipid disorders and cardiovascular risk in HIV-infected patients receiving HAART

**Table 1. Recommendations for Choice of Initial drug Therapy for Dyslipidemia in HIV-infected Individuals Receiving Antiretroviral Therapy**

	Therapy		Comments
	First choice	Alternatives	
Elevated LDL-C level or elevated non-HDL-C level with triglyceride level of 200–500 mg/dL	Statin	Fibrate or niacin	Start with low doses of statins and titrate upward; with CYP3A4 inhibitors (PIs or delavirdine), pravastatin 20–40 mg q.d., or atorvastatin, 10 mg q.d., initial dose is recommended; fluvastatin 20–40 mg q.d., is an alternative; fibrate may elevate the LDL-C level when the triglyceride level is elevated; niacin may worsen insulin resistance; combining fibrate and statin increases the risk of rhabdomyolysis (use with caution and monitor for clinical evidence of myopathy)
Triglyceride level, >500 mg/dL	Fibrate	Niacin or fish oils	Reduction of triglyceride level becomes a primary target in these individuals; drug interactions with fibrates are unlikely; Gemfibrozil dosage is 600 mg b.i.d., and fenofibrate dosage is 54–160 mg q.d.; niacin may worsen insulin resistance

Drugs (DAD) study group에서 1999년 12월부터 2001년 4월까지 23,468명의 HIV 감염자의 자료를 수집하고 2002년 2월까지 추적 관찰한 자료를 추가 분석하여 2003년 발표한 문헌에 의하면 추적 관찰 기간 중 총 126명(0.5%)에서 급성 심근경색이 발생하여 급성 심근경색의 발병률(incidence)은 1000 person-years당 3.5 events로 비교적 젊은 연령의 환자군에서 급성 심근경색의 발병률이 높았다(10). 항레트로바이러스 치료를 투여 받은 기간이 길수록 급성 심근경색의 발병률이 통계학적으로 의미 있게 증가되었으며, 고강도 항레트로바이러스 치료를 시행 받은 적이 없는 환자의 경우 시행 받은 환자군에 비하여 급성 심근경색의 발병률이 낮았다(10). 고콜레스테롤혈증, 고연령, 흡연력, 당뇨, 남성, 심혈관 질환의 과거력이 급성 심근경색의 위험성을 증가시키는 것과 관련되어 있었다(10). 콜레스테롤 증가를 조정하여 분석하였을 때 항레트로바이러스 치료와 급성 심근경색 위험성과의 연관성이 상대적으로 감소되었는데 이러한 사실은 항레트로바이러스 치료에 의한 대사 합병증이 급성 심근경색 발생 위험성에 영향을 미치고 있다는 것을 의미한다. DAD study group이 2003년 이후 3년 동안 추적 관찰한 결과를 분석하여 2007년에 발표한 문헌에 의하면 총 345명의 환자에서 급성 심근경색이 발생하여 1000 person-years 당 3.65의 발생률을 보였고, 급성 심근경색이 발생한 환자의 90.4%에서 단백분해효소 억제제를 투여 받은 경력을 가지고 있었으며, 60.9%에서 비뉴클레오사이드 역전사 효소 억제제를 투여 받은 경력을 가지고 있었다(11). 뉴클레오사이드 역전사 효소 억제제, 비뉴클레오사이드 역전사 효소 억제제, 단백분해효소 억제제 각각의 약제를 투여 받은 기간이 길수록 급성 심근경색의 발생률이 증가되었다. 단백분해효소 억제제의 경우 투여 받은 적이 없는 환자군에서는

1000 person-years 당 1.53 events로 급성 심근경색이 발생하였으나 6년 이상 투여 받은 환자군에서는 1000 person-years 당 6.01 events로 발생률이 증가되었다. 이전의 여러 연구에서도 보고된 바와 같이 단백분해효소 억제제의 투여 기간이 길수록 급성 심근경색 발생의 위험성이 증가되었으며, 이러한 연관성은 이상지혈증에 의해 부분적으로 설명된다(11). 그러나 비뉴클레오사이드 역전사 효소 억제제와 급성 심근 경색 발생 위험성과의 연관성은 발견되지 않았다.

## 5. 골감소증/골괴사 (osteopenia/osteonecrosis)

항레트로바이러스제를 복용하는 HIV 감염자는 HIV 비감염자에 비해 골감소증이나 골괴사의 발생률이 높은 것으로 알려져 있다(12). 골감소증이나 골괴사의 빈도가 증가하는 원인은 알려져있지 않으며, 특히, 스테로이드 사용이나 이상지질혈증이 동반된 경우 골감소증이나 골괴사의 위험이 증가하는 것으로 나타났다. 골감소증이 골절의 빈도를 증가시킨다는 장기 연구 결과는 아직 없다. 골감소증의 치료제로 alendronate 사용이 HIV 감염자에서 유의하게 골감소증을 개선 시켰다는 연구 결과가 있다(4). 항레트로바이러스제를 복용 중인 HIV 감염자가 이유 없이 고관절, 견관절 등의 통증을 호소하는 경우 골괴사에 대한 검사가 필요하다(2).

## 맺 음 말

최근 개발된 약제를 포함한 다양한 약제의 사용이 가능한 선진국과 nevirapine, lamivudine, stavudine, zidovudine 등의 몇가지 약제들 만 주로 사용되는 후진국에서 나타나는 항레트로바이러스제 부작용의 양상은 다소 다르다. 선진국에서 최근 문제가 되는 부작용으로는 지방이상증(lipody-

strophy), 이상지질혈증(dyslipidemia), 당뇨병 등의 대사 이상과 대사 이상으로 야기되는 심혈관 질환, tenofovir와 연관된 신질환, 골다공증 등이 있다. Abacavir는 치명적인 과민반응을 유발할 수 있는데, 이는 HLA\*5701과 관련된 것으로 규명되었다. 후진국에서는 zidovudine에 의한 빈혈, stavudine에 의한 유산증, nevirapine에 의한 발진, 간독성 등이 여전히 큰 문제가 되고 있다(2).

항레트로바이러스제에 대한 임상 시험은 대개 2-3년 간 CD4+ T 림프구수나 바이러스 부하를 관찰하여 비열등성이나 우월성을 입증하게 되는데, 이러한 2-3년 간의 임상 시험 결과를 통해서만 항레트로바이러스제의 장기 복용을 통해 나타나는 만성 부작용에 대한 자료를 확보하기 어렵다. DAD 연구와 같은 대규모 코호트 연구의 결과가 최근 발표되었고, 앞으로 다른 연구 결과들도 차차 발표될 것으로 보인다.

국내에서도 항레트로바이러스제를 복용하는 만성 HIV 감염인에서 나타나는 항레트로바이러스제 독성에 대한 대규모 코호트 연구의 진행이 필요한 시점이다.

## 참 고 문 헌

- 1) Palella FJ, Jr., Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, Aschman DJ, Holmberg SD: *Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. New Engl J Med* 338:853-60, 1998
- 2) Calmy A, Hirschel B, Cooper DA, Carr A: *Clinical update: adverse effects of antiretroviral therapy. Lancet* 370:12-4, 2007
- 3) Grinspoon S, Carr A: *Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. New Engl J Med* 352:48-62, 2005
- 4) Morse CG, Kovacs JA: *Metabolic and skeletal complications of HIV infection: the price of success. JAMA* 296:844-54, 2006
- 5) Schambelan M, Benson CA, Carr A, Currier JS, Dube MP, Gerber JG, Grinspoon SK, Grunfeld C, Kotler DP, Mulligan K, Powderly WG, Saag MS: *Management of metabolic complications associated with antiretroviral therapy for HIV-1 infection: recommendations of an International AIDS Society-USA panel. J Acquir Immune Defic Syndr* 31:257-75, 2002
- 6) Walker UA, Bickel M, Lutke Volksbeck SI, Ketelsen UP, Schofer H, Setzer B, Venhoff N, Rickerts V, Staszewski S: *Evidence of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitor-associated genetic and structural defects of mitochondria in adipose tissue of HIV-infected patients. J Acquir Immune Defic Syndr* 29:117-21, 2002.
- 7) Pinti M, Salomoni P, Cossarizza A: *Anti-HIV drugs and the mitochondria. Biochim Biophys Acta* 1757: 700-7, 2006.
- 8) Dube MP, Stein JH, Aberg JA, Fichtenbaum CJ, Gerber JG, Tashima KT, Henry WK, Currier JS, Sprecher D, Glesby MJ: *Guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults receiving antiretroviral therapy: recommendations of the HIV Medical Association of the Infectious Disease Society of America and the Adult AIDS Clinical Trials Group. Clin Infect Dis* 37:613-27, 2003
- 9) Brown TT, Cole SR, Li X, Kingsley LA, Palella FJ, Riddler SA, Visscher BR, Margolick JB, Dobs AS: *Antiretroviral therapy and the prevalence and incidence of diabetes mellitus in the multicenter AIDS cohort study Arch Intern Med* 165:1179-84, 2005
- 10) Friis-Moller N, Sabin CA, Weber R, d'Arminio Monforte A, El-Sadr WM, Reiss P, Thiebaut R, Morfeldt L, De Wit S, Pradier C, Calvo G, Law MG, Kirk O, Phillips AN, Lundgren JD: *Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction New Engl J Med* 349:1993-2003, 2003.
- 11) Friis-Moller N, Reiss P, Sabin CA, Weber R, Monforte A, El-Sadr W, Thiebaut R, De Wit S, Kirk O, Fontas E, Law MG, Phillips A, Lundgren JD: *Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction New Engl J Med* 356:1723-35, 2007.
- 12) Miller KD, Masur H, Jones EC, Joe GO, Rick ME, Kelly GG, Mican JM, Liu S, Gerber LH, Blackwelder WC, Falloon J, Davey RT, Polis MA, Walker RE, Lane HC, Kovacs JA: *High prevalence of osteonecrosis of the femoral head in HIV-infected adults Ann Intern Med* 137:17-25, 2002