

Azidothymidine 복용후 Human Immunodeficiency Virus 감염자의 CD4+ T 림프구수, β_2 -Microglobulin 및 p24 항원 변화

울산대학교 의과대학 미생물학교실, 국립보건원 면역결핍연구실*, 한양대학교 의과대학 미생물학교실**

조영걸, 김유겸, 신영오*, 조양자**

= Abstract =

Change of Serum β_2 -Microglobulin, p24 Antigen and CD4+ T Lymphocyte in Persons with Human Immunodeficiency Virus Infection after Azidothymidine Treatment

Young Keol Cho, M.D., Yoo Kyum Kim, M.D., Young Oh Shin, Ph.D.,* and Yang Ja Cho, M.D.**

Department of Microbiology, College of Medicine, Ulsan University, Seoul, Korea

Center for AIDS Research, National Institute of Health,* Seoul, Korea

Department of Microbiology, College of Medicine, Hanyang University,** Seoul, Korea

The effect of azidothymidine (AZT) in 48 HIV-infected patients taking AZT was evaluated by CD4+ T lymphocyte counts, serum β_2 -microglobulin (β_2 -MG), and p24 antigen levels. The results were also compared with the group without AZT. Annual decrease of CD4+ T lymphocyte counts was 70 cells/ μ L in group without AZT Tx and 38 cells/ μ L in group with AZT Tx. Response rate of CD4+ T lymphocyte counts to AZT Tx was 77% within 2 months, 68% within 2 to 6 months, 41% within 6 to 12 months and 31% within 12 to 24 months after AZT Tx. The level of β_2 -MG dropped from 2.95 ± 1.45 mg/L at 2.2 months before Tx to 2.87 ± 0.9 mg/L at 2.4 months after Tx, and then increased to 3.05 ± 1.11 mg/L at 7.4 ± 4.4 months after AZT Tx. HIV p24 antigen was detected in 26(14.9%) of 174 persons with HIV infection. p24 antigen level tested within 2 months after AZT Tx decreased in 9(69%) of 13 patients receiving Tx. And p24 antigen level showed significant decrease from 11.2 ± 11.2 pg/ml to 5.6 ± 3.2 pg/ml at 1.8 ± 0.8 months after AZT Tx ($p < 0.01$) and then increase to 18.4 ± 18.5 pg/ml at 6.2 ± 3.2 months after Tx ($p < 0.01$). The data indicate that drug resistance to AZT gradually develops within one year after AZT Tx.

서론

Zidovudine (3'-azido-3'-deoxythymidine, azidothymidine, Retrovir, AZT)은 합성한 피리미딘 유도체 (pyrimidine analog)로 여러 종류의 동물과 HTLV-1, HIV (human immunodeficiency virus: HIV)-1 및 HIV-2를 포함한 사람 retroviruses의 증식을 억제한다¹⁾. 시험관내에서 HIV증식에 대한 강력한 억제 효과가 있는 이 약제의 작용 부위는 바이러스 DNA 증식에

필수적인 역전사효소 (reverse transcriptase) 인데 이는 retroviruses에만 존재한다¹⁾.

AZT는 AIDS (acquired immunodeficiency syndrome; AIDS)와 진행된 AIDS-related complex (ARC) 환자에서는 CD4+ T 림프구수를 증가시키고 또한 혈청내 HIV p24 항원농도를 감소시키고, AIDS 환자의 혈장내 감염력이 있는 HIV 역가를 감소시켜 궁극적으로 삶의 질을 개선시키고 생명을 연장시킨다는 것이 증명되어 왔지만^{2,3)} 이러한 경우에서 AZT 효과의 지속 기간은 제한되어 있는 것이 사실이다^{2,4,5)}. 그러나 경

미한 증세가 있는 HIV 감염자와 CD4+ T 림프구 500/ μ L 이하인 무증상 감염자에서는 AIDS로의 진전속도를 어느 정도 지연시키는 것으로 알려져 있다^{3,6,7)}. 그러나 1987년부터 AZT가 AIDS 환자에 사용된 후 치료를 받았던 감염자에서 분리한 HIV 균주에서 AZT에 대한 감수성이 감소된 것을 알게 되었고^{8~10)} 이러한 감수성 감소는 HIV 역전사효소에서의 특이적인 돌연변이(specific mutation)와 관련이 있는 것으로 1989년부터 알려지기 시작했다^{8~10)}. 또한 AZT에 대한 내성 발현은 증세가 덜하고 CD4+ T 림프구수가 높은 환자에 비해 증세가 심하고 CD4+ T 림프구수가 낮은 환자에서 더 빨리 나타나는 것으로 알려져 있다¹¹⁾. 최근 소아 환자에서 분리한 HIV 균주의 AZT에 대한 감수성 감소와 임상적 예후 불량과는 관련이 있는 것으로 보고되고 있으나¹¹⁾ 성인에서는 면역결핍 및 AIDS로의 진행과정에 있어서 AZT 내성 발현이 갖는 중요성은 아직 규명되어 있지 않다¹²⁾.

국내에서는 CD4+ T 림프구수 500/ μ L 이하인 HIV 감염자들 중 자신이 복용을 원하는 경우에 한하여 1991년부터 복용하여 왔다. 본 연구에서는 지금까지 국내에서 AZT를 복용해 온 무증상 HIV 감염자 및 1992년까지 생존하였던 AIDS 환자들 거의 대부분을 대상으로 HIV 감염자 예후판정에 있어 가장 예측도가 높은 검사로 널리 알려진 CD4+ T 림프구수를 포함하여 혈청내 β_2 -microglobulin과 HIV core p24 항원 농도를 기준으로 AZT 복용 효과를 시간 경과에 따라 분석하였기에 보고하는 바이다.

대상 및 방법

1. 대 상

Western blot(Biotech/Du Pont사, USA)방법으로 HIV 감염자로 확진된 국내감염자 중 91년 전반기부터 국가에서 AZT를 무상으로 제공받아 92년 10월 초까지 복용한 59명 중 복용 후 1회 이상 추적검사된 48(남자: 여자, 41: 7)명을 대상으로 하였으며 이들이 HIV 감염자로 보고된 연도는 86년 1명, 87년 3명, 88년 5명, 89년 10명, 90년 15명, 91년 9명 및 92년 5명이었다. 대조군으로는 AZT를 복용하지 않은 HIV 감염자들중 AZT 복용군과 동일한 시기(91년~92년 10월)에 면역검사가 실시된 53명을 대상으로 하였다.

2. 혈액검사

EDTA가 첨가된 진공시험관에 말초혈액(10 ml)을 취하여 배혈구 측정기로 총백혈구를 측정하였으며 일부는 슬라이드상에 Wright-Giemsa 염색하여 현미경하에서 감별산정하여 림프구수를 계산하였다.

3. CD4+ T 림프구수

EDTA가 처리된 시험관에 채혈한 전혈 100 μ L에 CD4 단세포 항체와 CD8 단세포항체가 들어 있는 Simultest reagent(Becton-Dickinson: BD 사, California) 20 μ L로 이중형 광염색하여 flow cytometry(FACStar, BD사)를 이용하여 CD4+ T 림프구와 CD8+ T 림프구 백분율(%)을 구한 후 이를 림프구절대수와 곱하여 CD4+ T 림프구수와 CD8+ T 림프구수를 산출하였다.

4. 혈청 β_2 -microglobulin 농도

¹²⁵I-labelled β_2 -microglobulin(β_2 -MG)가 포함된 double antibody radioimmunoassay kit(Pharmacia Diagnostics AB, Sweden)를 이용하였다. -40℃에 보관하여 둔 혈청을 테스트 당 50 μ L씩을 사용하여 한 kit씩(100 tests)을 동시에 사용하여 측정하였다.

5. 혈청 HIV p24 core 항원

HIV-1 p24 core profile ELISA(Du Pont, USA)를 사용하여 측정하였다. HIV 감염자 및 AIDS 환자들로부터 주기적으로 채혈하여 분리한 혈청을 -40℃에 보관해 두었다가 사용하였으며 ELISA reader로 492 nm에서 측정하였다.

6. Azidothymidine(AZT) 투약

아지도민(삼천리제약)을 대부분 하루 400~600 mg 경구 복용토록하였고 드물게는 최소 용량인 300 mg 혹은 1000 mg 까지 복용한 경우도 있었다.

성 적

1. CD4+ T lymphocyte

1) AZT 복용 효과

AZT 복용 평균 3개월 전에 측정된 CD4+ T 림프구

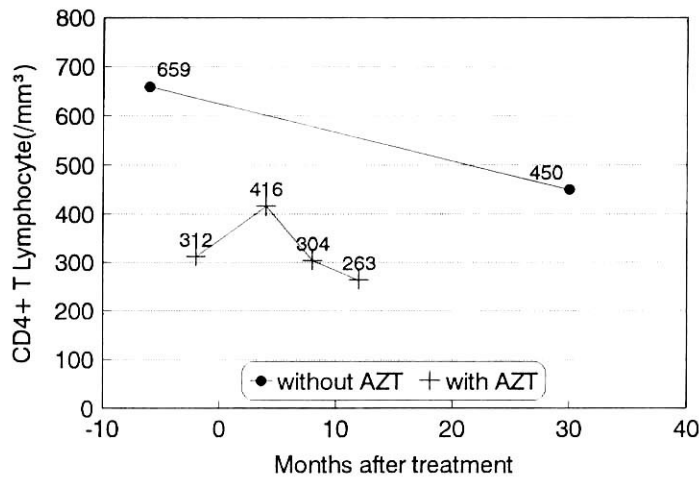


Fig. 1. Comparison of mean CD4+ T lymphocyte change in HIV infected persons treated with (n=17) and without (n=26) azidothymidine (AZT).

Table 1. Decreasing Trend Over Time in Response Rate of All CD4+ T Lymphocyte Count Tested after Azidothymidine (AZT) Treatment in 48 HIV Infected Persons

CD4+ T lymphocyte	Months after AZT treatment							
	≤ 2	2-4	4-6	6-8	8-10	10-12	12-18	18-24
Response rate (%)	13/17* (76)	18/27 (67)	8/11 (73)	8/17 (47)	5/10 (50)	1/7 (14)	4/9 (44)	0/4 (0)

* n increase / n tested.

수를 기준으로 AZT 복용 후 측정된 CD4+ T 림프구수가 증가한 경우를 치료에 반응을 보인 것으로 판정할 때 치료 반응율은 AZT 복용한 48명 중 복용 3.0±1.9개월 후 검사된 36명에서 증가하여 75%이었고, 복용 평균 7.2개월 후 검사에서는 33명 중 16명에서 증가하여 48%였다. 같은 시기에 측정된 AZT를 복용하지 않은 53명에서는 전 검사에 비해 평균 7.1개월 후 CD4+ T 림프구수가 증가한 경우는 15명(28%)으로 AZT를 복용한 군에 비해서는 훨씬 낮았다(p=0.058). 또한 AZT 비복용군에서 평균 13.4개월 후 CD4+ T 림프구수가 증가한 경우는 14%(3/21명)로 AZT 복용군의 복용 평균 12.3개월 후의 증가율 47%(8/17명)에 비해서는 유의하게 낮았다(p<0.01, Chi-Square Test).

또한 CD4+ T 림프구 절대수를 기준으로 보면 AZT 복용군 중 복용 후 3회 이상 주기적으로 검사된 17명에서 복용 3.0±1.9 개월 전 CD4+ T 림프구수는 312±

144/μL(중앙값; 341, 범위; 14~527)이었으나 복용 후 3.0±1.9개월 경과시 416±249/μL(중앙값; 378, 범위; 75~936)로 유의하게 증가하였다(p<0.05). 복용 약 8개월 후(기준 검사로부터 11.2±7.3개월 경과시점에는 304±201/μL(중앙값; 260, 범위; 103~798), 복용 12.3개월 후(기준 시점으로 부터 15.4±8.9개월 경과시점)에는 263±175/μL(중앙값; 210, 범위; 25~604)로 감소하였다(Fig. 1). 15.4개월에 걸쳐 49/μL 개 감소하여 복용 후 12.3개월이 경과한 시점을 기준으로 일년에 평균 약 38개 감소한 것으로 계산되었는데 이는 AZT 비복용자 26명에서 35.7±8.3개월간 추적 검사에서 209개 감소한 즉 CD4+ T 림프구수의 연간 자연 감소를 70/μL개에 비해서는 훨씬 낮았다.

2) AZT 장기 복용에 따른 내성 발현

AZT를 복용한 59명 중 복용 후 적어도 1회 이상 주기적으로 CD4+ T 림프구수가 추적검사된 48명에서 추적

Table 2. Comparison of Response Rate on CD4+ T Lymphocyte Less than 200/ μ L (n=13) and Over 200/ μ L (n=35) in 48 HIV Infected Persons Treated with Azidothymidine

CD4+ T lymphocyte (/ μ L)	Response rate (%)			
	≤ 6 mo	6-12 mo	12-18 mo	18-24 mo
< 200 (n=13)	17/19 (90) ^a	6/8 (75) ^b	2/3 (67) ^c	0/1 (0)
≥ 200 (n=35)	22/36 (61) ^a	8/26 (31) ^b	2/6 (33) ^c	0/3 (0)

^a p = 0.028, Chi-square test, ^b p = 0.07 and ^c p = 0.80, Fisher's exact test.

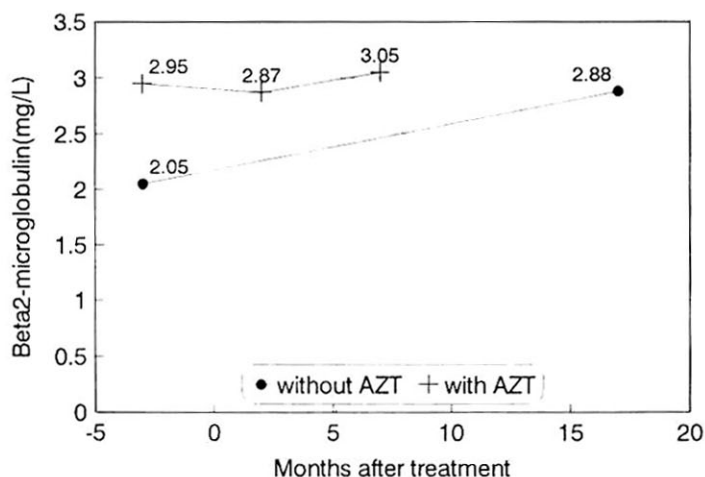


Fig. 2. Comparison of mean beta2-microglobulin change in HIV infected persons treated with (n=24) and without (n=24) azidothymidine (AZT).

검사된 모든 검사성적을 투약 시작일로부터 2개월 구간으로 나누어 AZT 치료에 대한 반응율을 AZT 복용직전의 CD4+ T 림프구수 기준으로 조사하였다. 처음 투약 후 2개월 내에는 대부분인 76%에서 치료에 반응을 보였으나 시일이 경과함에 따라 점차 반응률이 감소하여 치료 시작 12개월 경과(치료전 검사시점으로부터 14.3 \pm 3.0개월)후에는 현저히 낮아져 31%에서만 반응하여 점차적으로 AZT에 대한 내성이 일어남을 알 수 있었다 (Table 1).

치료에 대한 반응을 6개월내, 6~12개월 및 12개월 이후 3구간으로 나누어 보면 반응율이 각각 71%, 41% 및 31%로 시간이 지나면서 현저히 감소하는 것으로 나타났다.

3) CD4+ T 림프구수 분포에 따른 내성발현 차이

위의 성적을 AZT 복용 직전에 측정된 CD4+ T 림프구수 200/ μ L 이하(13명)와 이상(35명)으로 구분하여 AZT에 대한 반응을 분석하면 200/ μ L 이하인 AIDS 그룹에서는 AZT 복용 후 6개월 이내 측정된 경우 90%의 반응을 보인 반면 200/ μ L 이상인 무증상 HIV 감염자에서는 유의하게 낮은 61%의 반응을 보였다(p<0.05, Table 2).

2. AZT 복용 후 혈청 β_2 -microglobulin 농도 변화

1989년 12월 이전에 HIV 진단을 받은 24명의 20.2 \pm 10.3 개월간에 걸친 β_2 -MG 농도 변화는 2.05 \pm 0.58 mg/L에서 2.88 \pm 0.92 mg/L로 증가하였다. AZT를 복용한 24명에서 복용 전에 측정된 β_2 -MG는 2.95 \pm 1.45

Table 3. Decreasing Trend Over Time in Response Rate of All β_2 -Microglobulin Tested after Azidothymidine (AZT) Treatment in 46 HIV Infected Persons

β_2 -microglobulin	Months after AZT treatment					
	≤ 2	2.1-4	4.1-6	6.1-8	8.1-10	> 10
Response rate (%)	11/18* (61)	11/19 (58)	4/8 (50)	6/13 (46)	1/5 (20)	2/11 (18)

* n increase / n tested.

mg/L 였는데 복용 2.4개월 후 2.87 ± 0.9 mg/L로 감소하였다가 AZT 복용 7.4 \pm 4.4개월 후 3.05 ± 1.11 mg/L로 다시 증가하였다(Fig. 2).

AZT를 복용치 않으면서 β_2 -MG이 3회 이상 연속 측정된 34명에서 7.2개월 후 β_2 -MG이 증가한 감염자수는 24명(70.5%)이었고 13.5 \pm 4.5 개월 후에는 26명(76%)이었다. AZT 복용 후 1회 이상 추적 검사된 46명에 대한 모든 검사 성적을 개개인에 있어 투약 시작일로부터 계산하여 모든 검사 시점을 2개월 구간으로 나누어 AZT 치료에 대한 반응율의 저하를 조사하였다. 치료 후 2개월 이내에는 61%의 반응율을 보였고, 2~4개월내는 58%, 4~6개월내는 50%, 10개월 이후는 18%의 반응율을 보였다. 즉 10개월 이후에는 82%에서 AZT 치료전에 비해 β_2 -MG 농도가 증가하여 AZT 복용으로 인한 효능이 복용 2개월내에 비해 현저히 감소하였다(Table 3).

β_2 -MG 농도 증감률 및 평균 농도를 기준으로한 둘다에서 AZT 투여로 인한 β_2 -MG 농도 증가 억제 효과가 AZT 복용 후 서서히 감소함을 알 수 있었다.

3. HIV p24 항원

1) AZT 복용 효과

HIV p24 항원은 HIV 감염자 174명 중 26명에서 탐지되었고 이들 26명 중 AZT 복용자 13명의 복용 효과는 다음과 같다. 복용 전 p24 항원 농도는 11.1 ± 10.8 pg/ml이었고 복용 1.8 개월 후는 8.2 ± 9.0 pg/ml로 감소하였다(p-value <0.05 , Wilcoxon Signed Rank Test). AZT 복용 후 p24 항원 농도가 감소한 경우는 13명중 9명(69%) 이었고 이들 9명은 모두 치료 시작 후 2개월 이내에 측정되었다. 농도가 감소하지 않은 경우는 4명(31%) 이었고 이들 4명은 모두 AZT 복용 3개월 후에 측정된 성적이었으며 이중 1명은 HIV 감염진단시 이

미 AIDS 환자였고 진단 2주후 사망하였다.

2) AZT 장기복용에 따른 내성발현

AZT를 복용한 13명 중 AIDS로 사망한 1명을 제외한 12명의 AZT 복용 후 p24 항원 농도는 AZT 복용 평균 2.3개월전에 11.2 ± 11.2 pg/ml 이었다. AZT 복용 후 1.8 \pm 0.8개월에 5.6 ± 5.2 pg/ml로 유의하게 감소하였다가(p <0.01) 복용 6.2 \pm 3.2 개월 후에는 다시 18.4 ± 18.5 pg/ml로 항원농도가 유의하게 증가하였다(p <0.01 , Wilcoxon Signed Rank Test).

고 찰

1991년 부터 국내에서 AZT가 HIV 감염자들에게 투여되기 시작하였으나 아직 국내 감염자들에 있어서 이의 효능에 대한 보고는 없다. 본 연구에서는 지금까지 국내 AZT 복용자를 대상으로 주기적으로 추적검사하여 얻어진 성적을 발표함으로써 국내 HIV 감염자들에 대한 효과적인 치료 및 관리에 도움이 되고자 하였다.

HIV에 감염되면 림프구 감소, CD4+ T 림프구수 감소 및 CD8+ T 림프구 증가 결과로서 CD4/CD8비의 감소, 피부무감작반응(cutaneous anergy) 그리고 T와 B 림프구 기능 약화로 세포매개성 면역결핍을 초래한다. 더우기 혈청내 β_2 -microglobulin(β_2 -MG), HIV p24 항원, neopterin, soluble 인터루킨-2 수용체(receptor), 혈청 IgA, acid labile human leukocyte interferon, 종양괴사인자- α 파, soluble CD8(CD8)와 soluble CD4 항원등이 증가하는 것으로 알려져 있으며¹³⁾ 이들 중에 CD4+ T 림프구 절대수의 감소가 AIDS로 진전되는 것을 알 수 있는 가장 우수한 예후인자로 알려져 있다^{14~18)}.

1987년 AZT가 AIDS 치료제로 사용되면서 이의 복용군에서 복용치 않은 군에 비해 사망율 감소등의 효과

가 인정되어 CD4+ T 림프구수 500/ μ L 이하에서는 사용하는 것이 바람직한 것으로 알려져 국내에서도 이 기준에 따라 복용시켜왔다. 본 연구에서는 AZT 비복용군에서는 6개월 경과시 CD4+ T 림프구수가 전 검사에 비해 증가한 경우가 28%인 반면 AZT 복용군에서는 75%에서 증가하였다. AZT 복용군에서 증가하지 않은 11명(23%) 중 2명은 복용시작 20일이내에 검사에서는 증가하지 않았으나 2~3개월 후 검사에서는 증가하였고 다른 4명은 검사 한 달 이전에 투약을 중지한 상태였다. 이런 점을 고려할 때 실제 AZT 치료에 대한 초기의 반응률은 75%보다 훨씬 높으리라 판단된다. 본 연구에서 Table 1에서와 같이 AZT 복용 용량에 관계없이(대부분 300~600 mg/일) AZT 복용을 기준으로 분석해보면 복용 후 2개월 이내에는 높은 반응률을 보이다가 서서히 감소하였으며 10개월 이후에는 검사 건수가 충분치 않으나 감소 경향은 분명함을 알 수 있었으며 AZT 복용 후 18개월 이상 CD4+ T 림프구수가 유지된 경우는 4건중에서는 없었다. 또한 치료에 대한 반응을 CD4+ T 림프구수 200/ μ L 이하와 이상으로 구분하여 보면 200이하인 감염자군에서 전체적으로 훨씬 높은 반응을 보이는 것으로 나타났다. AZT 복용으로 CD4+ T 림프구수가 치료후 그림 1에서 보는 것과 같이 6개월 이내에는 현저히 증가하였다가 서서히 감소함으로 CD4+ T 림프구수 200 이상에서 AZT 복용으로 인한 효과는 CD4+ T 림프구수 기준으로 볼때 의심스러웠으며 실제로 AZT 복용 한달 전에 CD4+ T 림프구수가 362/ μ L개 였다가 복용 4개월째 462/ μ L개로 증가하였다가 7개월째 159/ μ L, 8개월째 122/ μ L, 10개월째 24/ μ L개로 급속히 감소하여 AZT 복용 11개월만에 사망한 경우도 있다. 이와는 반대로 CD4+ T 림프구수 224/ μ L인 상태에서 AZT 복용을 거부한 감염자에서는 이로부터 21개월 후에 270/ μ L으로 증가한 상태로 건강하게 지내는 경우도 있다. 이는 실제 말초혈액에서의 단핵세포(peripheral blood mononuclear cell: PBMC)수는 총 림프구의 1~3%에 불과하며 림프절에 훨씬 많은 CD4+ T 림프구가 있으며 림프절에 있는 CD4+ T 림프구가 소실되면 AIDS가 보다 빨리 진행될 수 있다고 한다¹⁹⁾.

혈청내 예후인자에 대한 연구결과 β_2 -MG가 가장 예측도가 높은 것으로 알려져 있으며²⁰⁾ AZT 투여 후 2~4개월 동안에 혈중 농도의 현저한 감소가 관찰되며 이후에는 다시 증가한다고 한다²¹⁾. 저자들은 HIV에 감염되

지 않은 정상인의 β_2 -MG 평균은 1.4 mg/L였고 AZT를 복용하지 않은 HIV 감염자에서 연 평균 0.49 mg/L씩 점진적으로 농도가 증가하여²²⁾ CD4+ T 림프구수 200/ μ L 이하의 AIDS 환자의 경우 5.5 ± 2.4 mg/L로 증가함을 보고한 바 있다²³⁾. 본 연구의 AZT 복용군에서는 CD4+ T 림프구수를 기준으로 반응률을 분석한 것처럼 2개월 간격으로 반응률이 현저히 감소함을 나타내어(Table 3) 두 예후인자가 잘 일치함을 알 수 있었다.

HIV p24 항원은 대개 감염 후 p24 항원에 대한 항체 형성 전 감염초기에 일시적으로 나타나며 p24 항체 형성 후 소실되었다가 수 년 경과 후 AIDS 환자로 진행된 후 다시 나타난다²¹⁾. AZT 투여 후 첫 3개월 동안에 항원 농도가 감소되는 것으로^{24,25)}, 알려져 있어 증상이 있는 HIV 감염자에서 AZT 투여 효과를 판정하거나 다른 항레트로바이러스제 효과를 판정하는데 유용하게 이용될 수 있는 것으로 보고되고 있다²¹⁾. 본 연구에서 HIV p24 항원농도는 AZT 복용시작 3개월 이내에는 현저히 농도가 감소하였다가 6개월 이후에는 대부분에서 투약전보다 증가하여 AZT의 HIV 증식억제효과가 거의 소실됨을 알 수 있었다. 이러한 결과는 Spector등²⁶⁾이 p24 항원농도가 치료 후 8주 후 최하점에 도달하여 16주간 지속되며 20주 이후부터는 농도가 증가하기 시작한다고한 보고와 일치하였다. 그러나 AZT치료를 받는 동안에 p24 항원 농도가 다시 증가하거나 전혀 감소하지 않는 것이 치료효과가 없음을 의미하는지에 대해서는 아직까지 명확한 결론이 없다.

실제 AZT 치료를 받은 환자로부터 분리한 균주들에서 AZT에 대한 시험관내 감수성이 현저히 감소됨이 증명되었으며 AZT에 대한 이러한 내성발현은 치료기간 및 치료시작 당시의 감염상태와 관련이 있다. AZT 내성 HIV 균주들에 대한 염기서열 분석 결과 AZT에 대한 감수성 감소는 이 약제의 작용부위(target)인 HIV 역전사효소(reverse transcriptase: RT) 유전자에서 여러종류의 돌연변이(mutations)가 나타나며 이들 돌연변이가 내성을 전달하는 것으로 확인되었다^{27,28)}. 즉 codon 215에서 2개의 염기변화로 하나의 아미노산이 바뀌는데(Thr이 Tyr이나 Phe로) 이러한 현상이 AZT에 내성을 나타내는 임상균주에서 가장 흔히 나타나는 변화이다²⁹⁾. 그러나 아직 면역결핍 및 AIDS로 진행과정에 있어서 AZT 내성발현이 가지는 의미는 아직 명확히 알

려져 있지 않다. 최근 어린이에서 분리한 균주의 AZT 감수성 감소와 임상적 예후불량과는 관련이 있는 것으로 보고되고 있으나 성인에서는 내성의 중요성이 아직 규명되지 않고 있다. 그러나 실제로 AZT 장기복용자에서 CD4+ T 림프구수가 시간이 경과하면서 현저히 감소하는 것이 대부분에서 확인되고 있으며 이들에서 분리한 HIV주의 RT유전자에서 내성을 나타내는 돌연변이가 발현되는 것이 일치하면 AZT에 대한 내성발현은 임상적 예후불량과 직접적인 관련이 있는 것으로 판명될 것이다. 이러한 내성은 AZT치료시작 때 고농도를 복용한 경우에 더 쉽게 일어나며 바이러스 특성으로는 syncytium 형성 분리주가 AIDS로 진행하기 쉽다. Kozal¹²⁾ 등에 의하면 평균 34개월 치료를 받은 후 코오돈 215 돌연변이를 나타내는 감염자에서는 CD4+ T 림프구수가 평균 50% 감소한 반면 돌연변이를 나타내지 않는 감염자에서는 평균 11% 증가하여 유의한 차이를 나타내었다고 한다.

본 연구에서 AZT 장기 복용시 AIDS 감염자의 예후 판정에 있어 가장 중요한 3가지 검사결과상 시간이 경과하면서 내성이 발현되는 것을 간접적으로 확인할 수 있었으며 치료에 내성을 보이는 감염자들에 대해서는 부작용기전이 다른 약제나 부작용 없이 HIV 감염자에서 어느 정도의 효과가 있는 것으로 파일럿 연구(pilot study)에서 알려진 홍삼³⁰⁾을 포함하여 안전성이 확인된 다른 천연물질등과의 병합요법등 보다 효과적인 치료방법의 개발에 대한 연구가 보다 장기적으로 계속되어야 할 것이다.

결 론

1986년부터 92년 10월 초까지 보고된 HIV 감염자 중 Azidothymidine(AZT)을 복용한 48명에서 AZT 복용에 따른 효과 및 내성 출현을 시간 경과에 따라 조사하여 다음과 같은 성적을 얻었다.

1) AZT 복용군 중 복용 후 3회 이상 검사된 17명에서 복용 3.1개월 전 $312 \pm 144/\text{mm}^3$ 에서 복용 후 12.3개월 후에는 $263 \pm 175/\text{mm}^3$ 개로 감소하여 일년에 평균 $38/\text{mm}^3$ 개 감소하였다.

2) AZT 복용직전 성적과 비교하여 복용 후 CD4+ T 림프구수가 증가한 경우는 복용 후 6개월 이내에서는 71%, 6~12개월 사이는 41% 그리고 12개월 이후에는

현저히 감소된 31% 였다.

3) AZT를 복용한 36명에서 β_2 -MG 농도 변화는 복용 전후 5.2개월 간에는 0.06 mg/L 감소하여 AZT 복용초기에는 농도 증가가 억제됨을 알 수 있었다.

4) AZT 복용으로 인한 β_2 -MG 농도 억제 효과는 투약 시작 후 2 개월내는 61%에서 반응을 하였고 2~4개월내 58%, 4~6개월 50%, 6~8개월 20% 및 10개월이후 18%에서만 반응하여 시간이 경과함에 따라 서서히 효과가 감소하고 있음을 알 수 있었다.

5) HIV p24 항원 양성자 26명중 AZT 복용후 3회 이상 추적검사된 12명의 p24 항원농도는 복용전 $11.2 \pm 11.2 \text{ pg/ml}$ 에서 복용 1.8개월 후 $5.6 \pm 3.2 \text{ pg/ml}$ 로 유의하게 감소하였으나 ($p < 0.01$) 6.2개월후 $18.4 \pm 18.5 \text{ pg/ml}$ 로 다시 유의하게 증가하여 ($p < 0.001$) 약제에 대한 내성이 나타남을 알 수 있었다.

이상의 성적으로 국내 HIV 감염자들에 있어 CD4+ T 림프구수, 혈청 β_2 -MG 농도 및 HIV p24 항원의 주기적 측정은 이들에 대한 투약시기 결정 및 AZT 투약 후 효과를 판정하는 데 있어 필수적인 인자임과 복용 후 점진적으로 내성이 일어나 다른 치료제와의 병합요법이 필요한 것으로 판단된다.

REFERENCES

- 1) Hirsch MS, Kaplan JC: *Antiviral agents* p441-468, Fields BN, Knipe DM: *Fields Virology*, 2nd ed, Raven Press, New York, 1990
- 2) Fischl MA, Richman DD, Grieco MH, Gottlieb MS, Volberdig PA, Laskin OL, Leedmom JM, Groopman JE, Milvan D: *The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex*. *N Engl J Med* 317:185-191, 1987
- 3) Volberdig PA, Lagakos SW, Koch MA, et al: *Zidovudine in asymptomatic human immunodeficiency virus infection*. *N Engl J Med* 322:941-949, 1990
- 4) Fischl MA, Richman DD, Causey DM, et al: *Prolonged zidovudine therapy in patients with AIDS and advanced AIDS-related complex*. *JAMA* 262: 2405-2410, 1989
- 5) Dournon E, Matheron S, Rozenbaum W, et al: *Effects of zidovudine in 365 consecutive patients with AIDS-related complex*. *Lancet* ii:1297-1302, 1988

- 6) Fischl MA, Richman DD, Hansen N, et al: *The safety and efficacy of zidovudine and in the treatment of subjects with mildly symptomatic human immunodeficiency virus type 1 (HIV) infection: a double-blind, placebo-controlled trial.* *Ann intern Med* 112:727-737, 1990
- 7) Graham NMH, Zeger SL, Park LP, et al: *Effect of zidovudine and Pneumocystis carinii pneumonia prophylaxis on progression of HIV-1 infection to AIDS.* *Lancet* 338:205-269, 1991
- 8) Larder BA, Darby G, Richman DD: *HIV with reduced sensitivity to zidovudine isolated during prolonged therapy.* *science* 243:1731-4, 1989
- 9) Boucher CAB, Tersmette M, Lange JMA, et al: *Zidovudine sensitivity of human immunodeficiency virus from high-risk, symptom-free individuals during therapy.* *Lancet* 336:585-90, 1990
- 10) Richman DD, Grimes JM, Lakagos SW: *Effect of stage of disease and drug dose on zidovudine susceptibility of isolates of human immunodeficiency virus.* *J Acquir Immune Defic Syndr.* 3:743-6, 1990
- 11) Tudor-Williams G, St. Clair MH, McKinney RE, et al: *HIV-1 sensitivity to zidovudine and clinical outcome in children.* *Lancet* 339:15-19, 1992
- 12) Kozal MJ, Shafer RW, Winters MA, Katzenstein DA, Merigan TC: *A mutation in human immunodeficiency virus reverse transcriptase and decline in CD4 lymphocyte numbers in long-term zidovudine recipients.* *J Infect Dis* 169:526-32, 1993
- 13) 조영걸, 이용수, 정경순, 김성순, 신영오 : *HIV 감염자의 혈청내 CD4 antigen과 soluble CD8치, 대한미생물학회지* 26:367-373, 1991
- 14) Polk BF, Fox R, Brookmeyer R, Kanchanaraska S, Kaslow R, Visscher B, Rinaldo C, Phair J : *Predictors of acquired immunodeficiency syndrome developing in a cohort of seropositive homosexual men.* *N Engl J Med* 316:61-66, 1987
- 15) Gordert JJ, Biggar RJ, Melbye M, et al: *Effect of T4 count and cofactors on the incidence of AIDS in homosexual men infected with human immunodeficiency virus.* *JAMA* 257:331-334, 1987
- 16) Moss AR: *Predicting who will progress to AIDS. At least four laboratory predictors available.* *Br Med J* 297:1067-1068, 1988
- 17) Masur H, Ognibeni FP, Yarchoan R, Shelhamer JH, et al: *CD4 counts as predictors of opportunistic pneumonias in human immunodeficiency virus (HIV) infection.* *Ann Intern Med* 111:223-231, 1989
- 18) Phair J, Munoz A, Detels R, Kaslow R, Rinaldo C, Saah A: *The multicenter AIDS cohort study group: The risk of Pneumocystis carinii pneumonia among men infected with human immunodeficiency virus type 1.* *N Engl J Med* 322:161-165, 1990
- 19) Levy JA: *Pathogenesis of human immunodeficiency virus infection.* *Microbiol Rev* 57:183-289, 1993
- 20) Martin DH, Pearson JE, Kumar P, Kirkendol PL, Leech SH, Gonzalez FM, Saxinger C, Stricher HZ: *Sequential measurement of β_2 -microglobulin levels, p24 antigen levels and antibody titers following transplantation of a human immunodeficiency virus-infected kidney allograft.* *J Acquir Immune Defic Syndr* 4:1118-1121, 1991
- 21) Jacobson MA, Abrams DI, Volberding PA, Bacchetti P, Wilber J, Chaisson RE, Crowe S, Howard W, Moss A: *Serum β_2 -microglobulin decreases in patients with AIDS or ARC treated with azidothymidine.* *J Infect Dis* 159:1029-1036, 1989
- 22) 조영걸, 최병선, 김영봉 등 : *HIV 감염자에서 CD4 + T 림프구수, β_2 -microglobulin 및 HIV p24 항원, 감염* 25:139-149, 1993
- 23) 조영걸, 김영봉, 최병선 등 : *국내 AIDS 환자의 혈액 면역학적 예후, 감염* 24:161-169, 1992
- 24) de Wolf F, Goudsmit J, de Gans J, Coutinho RA, Lange JMA, et al: *Effect of zidovudine on serum human immunodeficiency virus antigen levels in symptom-free subjects.* *Lancet* i:373-376, 1988
- 25) Pedersen C, Cooper DA, Grun-Vezinet F, Doherty R, et al: *The effect of treatment with zidovudine with or without acyclovir on HIV p24 antigenemia in patients with AIDS or AIDS-related complex.* *AIDS* 6:821-825, 1992
- 26) Spector SA, Kenedy C, McCutchan JA, et al: *The antiviral effect of zidovudine and ribavirin in clinical trials and the use of p24 antigen levels as a virologic marker.* *J Infect Dis* 159:822-828, 1989
- 27) Larder BA, Kemp SD: *Multiple mutations in HIV-1 reverse transcriptase confer high-level resistance to zidovudine (AZT).* *Science* 246:1155-, 8, 1989
- 28) Kellam P, Boucher CAB, Larder BA: *Fifth mutation in human immunodeficiency virus-reverse transcriptase contributes to the development of high-level resistance to zidovudine.* *Proc Natl Acad Sci USA* 89:1934-8, 1992
- 29) Boucher CAB, O'Sullivan E, Mulder JW, et al:

Ordered appearance of zidovudine resistance mutations during treatment of 18 human immunodeficiency virus-positive subjects. J Infect Dis 165:105-10, 1992

- 30) 신영오, 조영걸, 이주실, 최강원등: "고려홍삼의 AIDS에 대한 효능연구: 고려홍삼이 HIV 감염에 미치는 임상적 및 면역학적 영향"에 대한 연구보고서. 국립보건원 1992