

HIV 감염 환자에서 3제 병합요법의 효과

서울대학교 의과대학 내과학교실

이선희 · 김남중 · 김의석 · 방지환 · 김도마 · 오명돈 · 최강원

The Effect of Combination Therapy of Zidovudine, Lamivudine, and Indinavir in HIV Infected Patients

Sun Hee Lee, M.D., Namjoong Kim, M.D., Ui Seok Kim, M.D., Ji Hwan Bang, M.D.
Thoma Kim, Myoung Don Oh, M.D. and Kang Won Choe, M.D.

Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Background : To evaluate the clinical efficacy, safety and tolerance of combination therapy of zidovudine, lamivudine and indinavir in HIV infected patients.

Methods : We reviewed medical records of HIV infected patients who had received combination therapy of zidovudine, lamivudine and indinavir at the Seoul National University Hospital between May 1998 and March 1999. The clinical end point was the time to the development of the opportunistic infection or death. Changes in plasma HIV-1 RNA levels and CD4 cell counts before and after combination treatments were also evaluated.

Results : Fifty-two patients were included in this study. Of these, 25 patients (48%) had continued the treatment more than 6 months, whereas 12 patients (23%) were lost to follow-up, and 15 patients (29%) had discontinued the treatment. The causes of discontinuation of the treatment were adverse drug effects in 67% (10/15), economic problem in 20% (3/15) and the development of drug resistance in 13% (2/15). Of the

25 patients who had been treated more than 6 months, 4 patients were excluded because they had not taken the necessary tests at the scheduled time points. Of the 21 evaluable patients, 3 patients (14%) developed opportunistic infections, but no patients died. In seventeen patients (81%), HIV RNA-1 titers decreased below the detectable level by 6 months of treatment. The mean decrease of HIV-1 RNA titer after 6 months of treatment was $2.65 \log_{10}$ copies/mL. The mean increase of CD4 cell counts was 111 cells/mm³.

Conclusion : Combination therapy of zidovudine, lamivudine and indinavir was effective in decrease of viral load and increase of CD4 cell counts. Half of the patients could not continue the combination therapy more than 6 months because of the adverse drug effects and/or economical problem. (Korean J Infect Dis 33:46~51, 2001)

Key Words : HIV infection, Anti-retroviral therapy

서 론

인간면역부전 바이러스(HIV) 감염에 대한 치료는 하루를 다르게 발전하고 있다. Zidovudine이 1987년에 도입된 이후로 치료 약제의 개발은 크게 진전되었으며, 1995년 이후에는

접수 : 2000년 11월 3일, 승인 : 2000년 12월 5일
교신저자 : 최강원. 서울대학교 의과대학 내과학교실
Tel : 02)760-2212, Fax : 02)762-9662

단백효소 억제제 및 비역전사효소억제제 등이 개발된 결과, 이제는 15가지의 항레트로바이러스제가 임상에서 사용되고 있다. 항레트로바이러스 치료의 목표는 바이러스를 가능한 오랫동안 그리고 최대로 억제하는 것이다. 지금까지 수행된 여러 임상시험 결과를 보면 이러한 치료 목표를 달성하는데 가장 좋은 치료법은 2가지 역전사효소억제제와 단백분해효소 억제제 또는 새로운 비역전사효소억제제인 efavirenz의 3제 병합요법이다. 이런 병합 요법의 효과는 기회감염의 발생빈도를 낮출 뿐만 아니라 사망률을 현저히 감소시킨다^{1,4)}.

따라서 여러 전문가들은 이러한 3제 병합요법을 추천하고 있다^{5,7)}. 그러나 3제 병합용법은 여러 가지 약물을 병용해야 하므로 규칙적으로 복용하기가 쉽지 않고, 불규칙적으로 복용 할 경우 바이러스가 약제 내성을 나타낼 수 있으며, 다른 치료제와 약물 상호작용을 일으킬 수 있다는 문제점이 있다. 이 연구는 국내 HIV 감염 환자들에서 병합 요법의 효능 및 부작용 등을 알아보기 위해서 시행되었다.

대상 및 방법

1. 대상

HIV 감염으로 확진된 환자 중에서 1998년 5월부터 1999년 3월까지 zidovudine, lamivudine, indinavir의 3제 병합요법으로 치료받은 모든 환자를 대상으로 하였다.

2. 방법

대상 환자의 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 환자들은 zidovudine 300 mg 2회/일, lamivudine 150 mg 2회/일, indinavir 800 mg 3회/일을 투여 받았다. 환자들은 투약을 시작한 후 6개월까지는 매월 병원을 방문하였으며, 6개월 이후에는 1~2개월마다 방문토록 하였다. 매 내원시마다 문진과 신체 검진을 받았고, 일반혈액검사, 간기능 검사, serum triglyceride, serum cholesterol, serum amylase, serum BUN/creatinine, Na/K, 요검사를 받았다. 투약을 시작하기 전과, 투약한지 4, 12, 24, 40주째에 CD4 세포수와 HIV-RNA 억가를 측정하였다. HIV-1 RNA 측정은 채혈 후 4시간 이내에 혈장을 분리하여 -70°C에 냉동보관 하였다가 나중에 모든 검체를 한꺼번에 측정하였다. 치료에 대한 효과는 임상 소견과 검사 소견의 변화로 판정하였다. 임상 반응은 치료 중 기회 감염이 발생하였거나 환자가 사망한 경우를 치료 실패로 판정하였다. 검사 소견은 CD4 세포수의 변화와 HIV-1 RNA 억가의 변화를 측정하여 판정하였다. 투약을 시작한 후에 더 이상 병원에 오지 않거나, 의사의 동의가 없이 환자 스스로 투약을 중지한 경우는 추적 관찰 소실로 분류하였다. 의사의 동의를 얻거나 의사의 지시에 따라서 투약을 중지한 경우는 중단한 원인에 따라 분류하였다. CD4 세포수는 CD4에 대한 단크론성 항체를 사용해서 직접면역형광법으로 염색 후 flow cytometry를 이용하여 측정하였다. HIV-1 RNA titer는 branched DNA法(Chiron corp, Quantiplex™ HIV RNA 3.0 assay)으로 측정하였다. 이 검사법으로 측정할 수 있는 HIV RNA의 억가는 50~500,000 copies/mL이었다⁸⁾.

결과

연구에 포함된 환자는 모두 52명이었다. 남자가 44명, 여자는 8명이었으며, 연령 분포는 13~63세(중간치, 38세) 이었다. 대상 환자의 치료 전 CD4 세포수는 3~500 cells/mm³ (중간치 220 cells/mm³)이었고, CD4 세포수의 평균은 213 cells/mm³ (95% 신뢰구간, 173~253 cells/mm³)이었다. CD4 세포수의 분포는 50 cells/mm³ 이하가 21% (11/52), 51~200 cells/mm³이 27% (14/52), 201~500 cells/mm³이 52% (27/52)이었다. 치료를 시작하기 전의 HIV-1 RNA 억가(RT-PCR assay)는 375~1,480,551 copies/mL(중간치 31,763 copies/mL)이었고, HIV-1 RNA 억가의 평균은 162,510 copies/mL (95% 신뢰구간, 55,487~269,531 copies/mL)이었다. HIV-1 RNA 억가의 분포는 20,000 copies/mL 이하인 환자가 39% (14/36), 20,000 copies/mL 이상인 경우가 61% (22/36)이었다. 치료를 시작하기 전에 기회 감염을 앓았던 병력이 있는 환자는 48% (25/52)이었다. 치료시작 이전에 zidovudine을 복용하였거나 복용하고 있었던 환자는 50% (26/52)이었다(Table 1).

대상 환자 중 6개월 이상 계속 3제 병합요법 치료를 받은 환자는 25명(48%)였다. 3제 병합요법으로 치료를 시작하였으나 더 이상 병원을 방문하지 않아서 추적 관찰에서 탈

Table 1. Characteristics of the Enrolled Patients

Characteristics	Patients with HIV infection (n=52)
Sex	
Male	44
Female	8
Age (years)	
Median (range)	38 (13~63)
Mean (95% confidence interval)	39 (36.5~41.5)
CD4 cell count (cells/mm ³)	
Median (range)	220 (3~500)
Mean (95% confidence interval)	213 (173~253)
HIV-1 RNA titers (copies/mL)	
Median (range)	31,763 (75~1,480,551)
Mean (95% confidence interval)	162,510 (55,487~269,531)
Previous treatment history	
Zidovudine-treated	50% (26/52)
Naive	50% (26/52)
Previous OI history	
Yes	48% (25/52)
No	52% (27/52)

OI : opportunistic infections

락된 환자는 12명(23%)이었고, 도중에 치료를 중단한 환자는 15명(29%)였다. 도중에 치료를 중단한 원인은 부작용 67% (10/15), 경제적인 사정 20% (3/15), 바이러스의 약제 내성 13% (2/15)이었다.

치료를 6개월 이상 계속 받았던 25명 중 4명은 정해진 시점에서 추적 관찰 및 검사를 제대로 하지 못해서 평가 대상에서 제외되어서 최종 평가 대상은 모두 21명이었다. (Figure 1). 이들 환자 중에서 3제 병합 요법치료를 시작한 이후 사망한 환자는 없었다. 치료를 받는 도중에 기회 감염이 발생한 환자는 14% (3/21)이었는데, AIDS defining illness로 결핵이 2명 그리고 대상 포진이 3명에서 발생하였다 (Figure 1).

3제 병합요법을 시작한 이후에 시간이 경과함에 따른 HIV-1 RNA 역가의 변화를 Figure 2, Figure 3에 제시하였다.

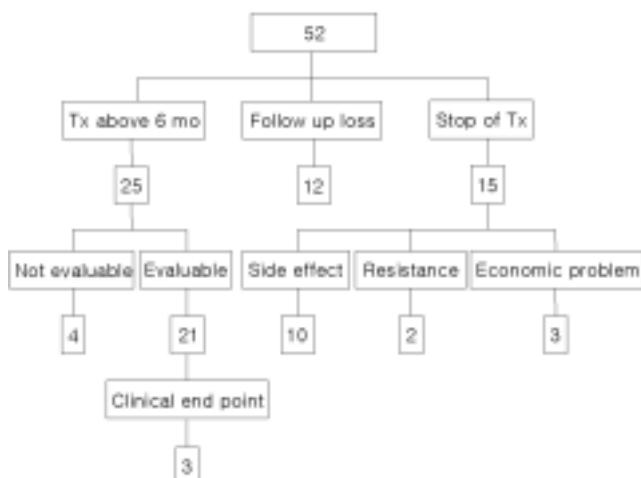


Figure 1. Clinical course of 52 HIV infected patients who had received combination therapy of zidovudine, lamivudine and indinavir at the Seoul National University Hospital between May 1998 and March 1999. mo : months, Tx : treatment.

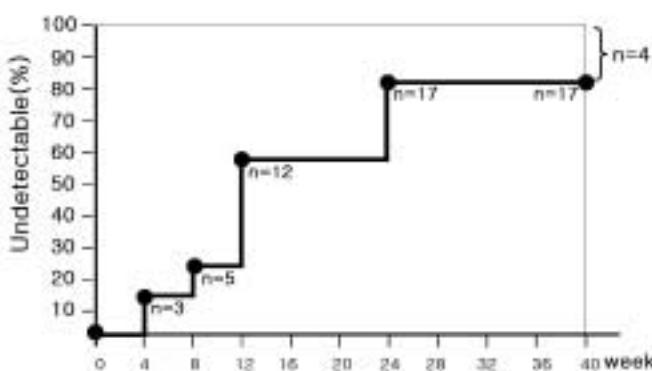


Figure 2. Cumulative Percentage of Patients whose HIV-1 RNA titer decrease below the undetectable level. N denotes cumulative number of the patients.

다. 치료를 시작한지 6개월 이내에 HIV-1 RNA 역가가 측정범위 아래로 떨어진 환자는 81% (17/21)였다. 측정범위 아래로 떨어질 때까지 걸린 기간은 치료 시작 4주 이내 14% (3/21), 8주 이내 9.5% (2/21), 12주 이내 33% (7/21), 24주 이내 24% (5/21)였다(Figure 2). 3제 병합요법으로 40주를 치료받은 다음에도 계속해서 측정범위 이하로 감소하지 않았던 환자는 19% (4/21)였다. 이들 환자 중 3명은 HIV-1 RNA역가가 추적기간동안 계속 감소되는 추세였다. 그러나, 나머지 1명의 HIV RNA역가는 감소하다가 다시 증가하였다. 치료에 따른 HIV-1 RNA 역가의 변화(평균치)는 치료 후 4, 12, 24, 40주에 각각 1.96 (95% 신뢰구간, 1.5~2.4), 2.4 (2.0~2.9), 2.65 (2.2~3.0), 2.35 (1.7~3.0) \log_{10} copies/mL가 감소하였다(Figure 3). 3제 병합요법 치료 후 CD4 세포수의 변화(평균치)는 치료 후 4, 12, 24, 40주에 각각 68.3 (95% 신뢰구간, 33~104), 105.6 (71~141), 111 (59~164), 151 (101~201) cells/mm³ 만큼 증가하였다(Figure 4).

부작용 때문에 치료를 중단했던 환자는 모두 10명이었다. 이 환자들의 부작용으로는 오심, 구토, 소양감, 위약감, 두

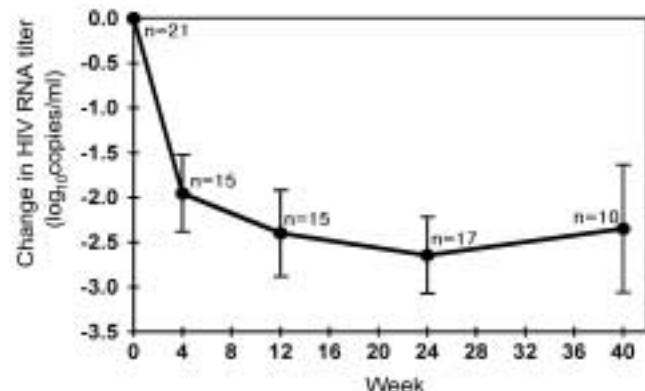


Figure 3. Mean changes from baseline in plasma HIV-1 RNA titer. Bars indicate 95 percent confidence intervals.

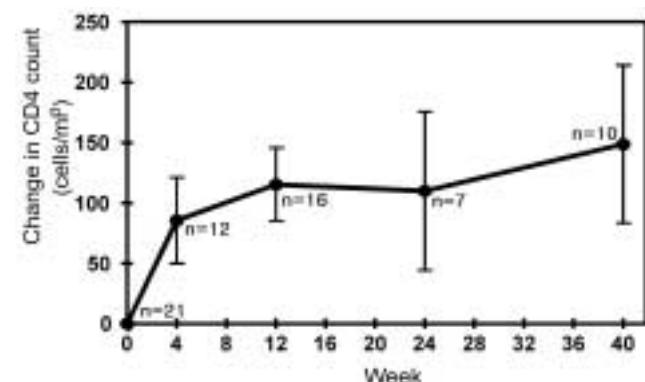


Figure 4. Mean changes from baseline in CD4 cell counts. Bars indicate 95 percent confidence intervals.

통, 상복부 불쾌감 등 일반적인 증상이 90% (9/10)를 차지하였고, 이런 부작용으로 치료를 중단했던 환자가 6명이었다. Zidovudine에 의한 빈혈로 중단한 경우가 1예, lamivudine에 의한 피부발진으로 중단한 경우가 1예, indinavir에 의한 측복부 통증으로 중단한 경우가 2예 있었다.

고찰

HIV 감염의 치료는 급속히 발전하고 있다. 여러 가지 새로운 약물들이 개발 중에 있으며 치료 및 예방 백신의 개발에도 많은 연구들이 진행 중이다. 그러나 아직도 우리 몸 속에서 HIV를 완전히 제거 할 수 있는 치료법은 없으며, 현 단계에서 가장 효과적인 치료법은 항레트로바이러스 약제들의 병합요법으로 HIV의 증식을 최대한 억제 시켜서 면역기능을 보존하는 것이다. 항레트로바이러스 병합요법은 기회감염의 발생을 감소시키고 AIDS로의 진행을 늦추며 사망률을 감소시킨다.

항레트로바이러스 병합요법의 목표는 최대한 오랫동안 그리고, 가능하면 최소한으로 HIV를 억제하는 것이다. 지금까지 여러 가지 병합요법들이 시도되었지만 현재로서는 단백분해효소억제제 또는 efavirenz에 2가지 역전사 효소 억제제를 병용하는 3제 병합요법이 가장 효과적인 치료법으로 알려져 있다. Efavirenz는 현재 국내에 도입되기 시작하였고 단백분해 효소 억제제인 indinavir는 1998년부터 국내에서 본격적으로 사용되기 시작하였다.

본 연구에서는 3제 병합요법을 6개월 이상 받았던 환자의 81%에서 HIV RNA의 역가는 측정치 아래로 떨어졌다. 그리고, HIV-1 RNA 역가의 감소 폭은 24주에 $2.65 \log_{10}$ copies/mL였다. 외국에서 수행된 3제 병합요법의 임상 시험 결과는 대상 환자의 60~90%에서 HIV-1 RNA 역가가 측정치 이하로 떨어지며, HIV-1 RNA가 감소하는 속도는 치료 시작 후 2~8주에 $0.5\sim1 \log_{10}$ copies/mL가 감소하고 그 이후는 점차 더디게 감소되며, 12~16주에는 대부분 측정치 이하(RT-PCR법으로 500 copies/mL)에 도달한다고 보고하였다¹⁴⁾. 3제 병합요법을 시작한 이후에 CD4 세포수는 점차 증가하여, 24주에는 치료를 시작하기 전보다 111 cells/mm³ 만큼 증가하였다. 다른 연구에서 3제 병합요법 이후에 CD4 세포수가 증가한 정도를 보면 Gulick 등은 24주에 평균 86 cells/mm³, Hammer 등은 24주에 평균 121 cells/mm³, Staszewski 등은 48주에 185 cells/mm³ 만큼 증가한다고 보고하였다^{1, 2, 4)}.

3제 병합요법을 6개월 이상 받았던 환자 중에서 치료를

시작한 이후에 기회 감염 등이 발생한 환자는 본 연구에서는 3명(14%)였다. 외국의 보고들에서는 Hammer 등은 6%에서, Staszewski 등도 6%에서 endpoint에 도달하였음을 보고하였다^{2, 4)}. 본 연구는 clinical end point를 기회 감염의 발생으로 하였으며 AIDS defining illness를 clinical end point로 하였던 외국의 보고와는 차이가 있었다. 본 연구에서 AIDS defining illness를 clinical end point로 하였을 때는 9.5%로 외국의 보고에 비해서 약간 높았다. 그러나 본 연구에서 AIDS defining illness는 결핵이 2건이었으며, 이들 두 환자는 3제 병합요법을 시작한지 2주, 그리고 8주만에 결핵이 발병하였다. 이 두 환자는 모두 CD4 세포수가 증가하는 중에 있었고, HIV-1 RNA 역가도 감소하고 있었다. 따라서 이 두 환자의 결핵은 3제 병합요법의 실패로 판단할 수 없을 것이다.

항레트로바이러스 치료 후 포도막염, 임파선염, 결핵, 바이러스 간염 등이 발생할 수 있는 것으로 알려져 있다^{9~14)}. 항레트로바이러스 치료를 받은 환자는 세포성 면역이 회복되는데, 그 결과 잠복 감염 상태로 있던 병원체에 대한 염증 반응이 나타나면서 치료하기 전에는 뚜렷하지 않던 기회 감염증이 발현하게 되는데, 이를 면역회복증후군이라고 한다. 결핵군에 감염된 환자에서도 항레트로바이러스 치료를 시작한 후 면역회복증후군으로 결핵의 증상과 병변이 일시적으로 악화될 수 있다^{9, 13, 14)}. 전향적 연구에서 항레트로바이러스 치료와 결핵 치료를 함께 한 환자군은 결핵 치료만 받은 환자군 보다 결핵이 일시적으로 악화될 위험성이 더 높았으며(36% vs 2%), 악화되는 시기는 항레트로바이러스 치료를 시작한 직후에 가장 흔히 발생하였다. 그러나 이 때문에 결핵치료를 바꾸어야 하는 경우는 매우 드물었다¹³⁾.

HIV에 감염되면 장기간의 무증상기를 거쳐 서서히 면역기능이 떨어지며 CD4 세포수가 일정수준 아래로 감소되면 각종 기회감염이나 종양 등의 증상이 나타나게 된다. 이러한 무증상기에는 혈중 HIV-1 RNA 역가는 매우 낮지만 환자들의 림프절내에는 무수히 많은 바이러스들이 활발히 증식되고 있으며 결국 림프절이 파괴되고 나면 바이러스들이 혈중으로 유리되어 HIV-1 RNA 역가가 상승되고 CD4 세포수는 감소되어 면역능이 고갈되어 기회감염이 발생하게 된다¹⁵⁾. HIV 감염에는 매일 10억개의 비리온이 생성된다¹⁶⁾. 이 과정에서 돌연변이는 무작위적으로 생길 수 있는데 이중 일부가 우연히 억제에 잘 견디는 능력을 가질 수 있다. 이런 환자에 내성을 가지는 억제를 투여하면 돌연변이는 선택적으로 생존하게 되며 이런 과정이 반복되면 연속적으로 복합 내성이 생기며 점차 내성이 증가하게 된다. 강력한 억제

로 바이러스의 복제를 충분히 억제한다면 내성이 생기는 기회는 줄어들게 되며 바이러스의 억제가 불충분할수록 내성이 생길 확률은 높아진다^{17, 18)}.

그러므로 3제 병합 요법의 치료에 있어서 중요한 문제는 환자가 얼마나 약을 잘 복용하느냐 하는 것이다. 대부분의 항레트로바이러스제제에는 부작용이 있으며 약물상호작용이 흔하다. 이러한 부작용들은 환자들의 일상생활에 지장을 초래하여 약물을 중단하게 하는 원인이 된다. 약제 부작용은 약제들끼리 중복되는 것이 많아 나중에 약물을 중단하거나, 교체해야 할 경우에 약제 선택에 어려움을 주게 된다. AIDS에 의한 증상과도 중복되는 경우도 많다. 또한 여러 약제를 투여하므로 환자들이 약물복용에 번거로움을 느끼며, 약물간 상호작용이 많아 다른 예방, 치료약물들을 투여하는데 어려움을 주며 부적절한 치료에 이르게 한다.

본 연구에서는 전체 환자 중 48% (25/52)만 6개월 이상 계속해서 치료를 받았다. 제대로 치료를 계속할 수 없었던 환자 중 10명은 부작용 때문에 치료를 중단하였다. 가장 흔한 부작용으로는 오심, 구토, 소양감, 위약감, 두통, 상복부 불쾌감 등이었고 이런 부작용으로 치료를 중단한 환자가 6명이었다. Staszewski 등도 치료를 중단하는 원인으로 부작용이 가장 흔한 원인(68%)이며, 오심, 구토, 피로, 두통이 흔한 부작용이라고 보고하였다⁴⁾.

경제적인 이유로 치료를 중단한 환자는 3명이었다. 그러나, 도중에 추적 관찰이 소실된 환자 12명 중에도 상당수는 경제적인 문제가 더 이상 병원에 올 수 없는 원인이었을 것이다. 이번 연구에서 사용한 3제 병합요법의 약값은 1년에 1000만원이 넘는다.

요 악

목 적 : HIV 감염환자에서 Zidovudine, Lamivudine, Indinavir의 3제 병합요법의 치료성적을 알아보고자 하였다.

방 법 : 서울대학교 병원에서 1998년 5월부터 1999년 3월 까지 3제 병합요법을 시작한 모든 환자를 대상으로 하였으며 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 치료효과는 임상반응과 검사소견의 변화로 판정하였다. 임상반응은 치료 중 기회감염이 발생하였거나 환자가 사망한 경우를 clinical endpoint로 하였다. 검사소견의 변화는 치료전후의 CD4 세포수의 변화와 HIV-1 RNA 역가의 변화를 bDNA법으로 측정하여 판정하였다.

결 과 : 대상 환자는 52명이었다. 대상 환자 52명 중 6개월 이상 치료를 계속하였던 환자는 25명(48%)였다. 치료를

계속하지 못하였던 환자는 27명(52%)였으며, 그 원인으로는 추적관찰소실이 12명, 치료 중단이 15명이었다. 치료 중단의 원인으로는 부작용 10명, 경제적인 이유 3명, 그리고 내성 2명이었다. 3제 병합요법을 6개월 이상 받았으나 평가할 수 없었던 환자가 4명이었다. 평가가 가능한 환자 21명 중에서 치료 도중에 사망한 환자는 없었으며, 3명에서 5건(결핵 2, 대상포진 3)의 기회감염이 발생하였다. 3제 병합요법을 시작한지 6개월에 HIV-1 RNA 역가는 $2.65 \log_{10}$ copies/mL 만큼 감소하였으며, CD4 세포수는 111 cells/mm^3 만큼 증가하였다. 치료를 시작한지 6개월 이내에 HIV-1 RNA 역가가 측정범위 아래로 떨어진 환자는 81% (17/21)였다.

결 론 : 치료를 시작한 환자의 절반은 약물 부작용이나 경제적인 이유로 6개월 이전에 치료를 중단하였다. 그러나, 6개월 이상 3제 병합요법을 받을 수 있었던 환자는 혈중 바이러스 역가가 현저히 감소하고, CD4 세포수도 증가하였다.

참 고 문 헌

- 1) Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, Eron JJ, Gonzalez C, McMahon D, et al.: Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 337:734-739, 1997
- 2) Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, Grimes JM, Demeter LM, Currier JS, et al.: A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. AIDS Clinical Trials Group 320 Study Team. *N Engl J Med* 337: 725-733, 1997
- 3) Hirsch M, Steigbigel R, Staszewski S, Mellors J, Scerpella E, Hirschel B, et al.: A randomized, controlled trial of indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with advanced human immunodeficiency virus type 1 infection and prior antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 180: 659-665, 1999
- 4) Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT, Rachlis A, Skiest D, Stanford J, et al.: Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. Study 006 Team. *N Engl J Med* 341:1865-1873, 1999
- 5) Report of the NIH Panel To Define Principles of Therapy of HIV Infection. *Ann Intern Med* 128:1057-1078, 1998
- 6) Carpenter CC, Cooper DA, Fischl MA, Gatell JM, Gazzard BG, Hammer SM, et al.: Antiretroviral thera-

- py in adults : Updated recommendations of the International AIDS Society-USA Panel.* JAMA 283:381-390, 2000
- 7) ATIS : *Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection convened by the Department of Health and Human Services (DHHS) and the Henry J. Kaiser Family Foundation. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-Infected Adults and Adolescents.* The HIV/AIDS Treatment Information Service (ATIS), The Living Document : January 28, 2000
- 8) Patrica BW : *Viral load testing for HIV. beyond the CD4 counts.* Laboratory medicine 30:102-108, 1999
- 9) CDC : *Prevention and Treatment of Tuberculosis Among Patients Infected with Human Immunodeficiency Virus : Principles of Therapy and Revised Recommendations.* MMWR 47 (No RR-20), 1998
- 10) Jacobson, MA, MZ Zegans, PR Pavan, JJ O'Donnell, F Satter, N Rao, et al. : *Cytomegalovirus retinitis after initiation of highly active antiretroviral therapy.* Lancet 349:1443-1445, 1997
- 11) Whitcup SM : *Cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy.* JAMA 283:653-657, 2000
- 12) Karavellas MP, Plummer DJ, Macdonald JC, Torriani FJ, Shufelt CL, Azen SP, et al. : *Incidence of immune recovery vitritis in cytomegalovirus retinitis patients following institution of successful highly active antiretroviral therapy.* J Infect Dis 179:697-700, 1999
- 13) Narita M, Ashkin D, Hollender ES, Pitchenick AE : *Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS.* Am J Respir Crit Care Med 158:157-161, 1998
- 14) Hill, AR, F Mateo, A Hudak : *Transient exacerbation of tuberculous lymphadenitis during chemotherapy in patients with AIDS.* Clin Infect Dis 19:774-776, 1994
- 15) Pantaleo G, Graiosi C, Demarest J : *HIV infection is active and progressive in lymphoid tissue during clinically latent stage of disease.* Nature 362:355-358, 1993
- 16) Perelson AS, Neumann AU, Markowitz M, Leonard JM, Ho DD : *HIV-1 dynamics in vivo; virion clearance rate, infected cell life span, and viral generation time.* Science 271: 1582-1586, 1996
- 17) Perelson AS, Essunger P, Ho DD : *Dynamics of HIV-1 and CD4 lymphocytes in vivo.* AIDS 11(suppl A):517, 1991
- 18) Wei XG, Ghosh SK, Taylor ME : *Viral dynamics in HIV-1 infection.* Nature 373:117, 1995