



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

의학석사 학위논문

항레트로바이러스 다제요법을 받는 HIV  
감염 환자에서 파종성 MAC 감염 예방  
에 따른 파종성 MAC 감염 발생률

Incidence of Disseminated  
*Mycobacterium avium*-complex  
Infection in HIV Patients Receiving  
Antiretroviral Therapy with Use of  
Prophylaxis

2015년 2월

서울대학교 대학원

의학과 내과학

정영희

A thesis of the Master' s degree

Incidence of Disseminated  
*Mycobacterium avium*-complex  
Infection in HIV Patients Receiving  
Antiretroviral Therapy with Use of  
Prophylaxis

항레트로바이러스 다제요법을 받는 HIV  
감염 환자에서 파종성 MAC 감염 예방  
에 따른 파종성 MAC 감염 발생률

February 2015

The Department of Internal Medicine,  
Seoul National University  
College of Medicine  
Younghee Jung



Incidence of Disseminated  
*Mycobacterium avium*-complex  
Infection in HIV Patients Receiving  
Antiretroviral Therapy with Use of  
Prophylaxis

by Younghee Jung

A thesis submitted to the Department of Medicine in  
partial fulfillment of the requirements for the Degree of  
Master of Science in Medicine (Internal Medicine) at  
Seoul National University College of Medicine

December 2014

Approved by Thesis Committee:

Professor \_\_\_\_\_ Chairman

Professor \_\_\_\_\_ Vice chairman

Professor \_\_\_\_\_

## 초 록

**배경:** HIV 감염 환자에서 파종성 조류결핵균 (*Mycobacterium avium*-complex, MAC) 감염은 항레트로바이러스 다제요법이 도입된 후 급격하게 감소하였으나 현재 진료지침에서는 과거 항레트로바이러스 다제요법이 도입되기 전에 시행한 연구를 바탕으로 파종성 MAC 감염에 대한 일차 예방요법을 추천하고 있다. 본 연구에서는 항레트로바이러스 다제요법을 받는 HIV 감염 환자에서 파종성 MAC 감염의 일차예방에 따른 파종성 MAC 감염 발생률의 차이를 알아보고자 하였다.

**방법:** 1997년 1월부터 2014년 1월까지 서울대학병원에 내원한 HIV 감염 환자를 후향적으로 조사하였다. CD4 림프구 수가  $50/\text{mm}^3$  미만으로 한 번 이상 측정되고 항레트로바이러스 다제요법을 받은 환자를 대상으로 CD4 림프구 수가  $50/\text{mm}^3$  미만으로 처음으로 측정된 시점부터 12개월 동안 추적 관찰하여 파종성 MAC 감염에 대한 예방요법 유무에 따른 파종성 MAC 감염의 발생률을 비교하였다.

**결과:** 총 157명의 환자를 대상으로 144 patient-years (PY)를 관찰하였다. 114명은 항레트로바이러스 다제요법의 경험이 없었고, 30명은 과거 항레트로바이러스 다제요법을 받은 적이 있었고, 13명은 항레트로바이러스 다제요법을 받고 있는 상태였다. 관찰 시작 시점

에서 파종성 MAC 감염이 진단된 환자는 없었고 46% (72/157)의 환자에서 다른 기회감염이 동반되어 있었다. 21% (33/157)의 환자는 MAC 감염에 대한 일차 예방약을 처방 받았고, 29명 (87.9%)은 클라리트로마이신을 4명은 (22.1%) 아지트로마이신을 투약받았다. 투약기간의 중앙값은 64일 이었다(interquartile range, 30–307일). 관찰 시작 시점에서 예방약을 복용한 군에서 예방약을 복용하지 않은 군에 비해 CD4 림프구 수가 낮았으나 ( $17/\text{mm}^3$  vs.  $22/\text{mm}^3$ ,  $P = 0.024$ ) 관찰 기간 12개월 동안 CD4 림프구 수의 변화는 두 군간 유의한 차이는 없었다. 관찰 기간 동안 2명에서 파종성 MAC 감염이 발생하여 전체 발생률은 1.4/100PY으로 나타났다. 예방약을 복용한 군과 예방약을 복용하지 않은 군에서 각각 1명씩 파종성 MAC 감염이 발생하였고, 양군에서 파종성 MAC 감염 발생률의 차이는 없었다 (3.4/100 PY vs. 0.8/100PY,  $P = 0.368$ ).

**결론:** 항레트로바이러스 다제요법을 받아 면역기능의 회복이 기대되는 HIV 감염 환자에서는 CD4 림프구 수가  $50/\text{mm}^3$  미만이라도 파종성 MAC 감염에 대한 일차예방이 필요하지 않다고 생각된다.

---

**주요어:** 파종성 MAC 감염, 항레트로바이러스 다제요법, HIV 감염

**학 번:** 2012-21712

## 목 차

제 1 장 서	론 .....	1
제 2 장 방	법 .....	4
제 3 장 결	과 .....	7
제 4 장 고	찰 .....	17
참 고 문 헌	.....	22
Abstract	.....	30

## 표 목차

[표 1] Clinical Characteristics of Eligible Patients for <i>Mycobacterium avium</i> complex Prophylaxis....	8
[표 2] Profiles of Prophylaxis Against <i>Mycobacterium avium</i> – complex.....	11
[표 3] Comparison of Patients with Prophylaxis and without Prophylaxis .....	13



## 그림 목차

[그림 1] Average CD4 Count at Baseline and During Follow-up in Patients with Prophylaxis and without Prophylaxis.....	12
---	----

# 제 1장 서론

파종성 조류결핵균 (*Mycobacterium avium*-complex, MAC) 감염은 항레트로바이러스 다제요법이 (antiretroviral therapy) 도입되기 전 후천성면역결핍증 환자에서 가장 흔한 기회 감염 중 하나였다 (1). 항레트로바이러스 다제요법이 도입되기 전 후천성면역결핍증으로 진단받은 환자에서 1년째 21%에서 2년째는 43%에서 파종성 MAC 감염이 발생하고, 생존 중앙값은 4개월 밖에 되지 않았다 (2, 3). 또한, 파종성 MAC 감염 자체가 CD4 림프구 수와 상관 없이 독립적으로 사망에 영향을 준다고 알려졌다 (4, 5).

이후, 파종성 MAC 감염 예방에 대한 여러 개의 무작위 대조 연구에서 아지쓰로마이신, 클라리쓰로마이신 그리고 리파뷰틴이 파종성 MAC 감염의 발생률을 낮추는 것이 알려진 이후 (6-9), Human immunodeficiency virus (HIV) 감염 환자 진료지침에서는 CD4 림프구 수가  $50/\text{mm}^3$  미만일 때 파종성 MAC 감염에 대한 예방요법을 하도록 추천하고 있다 (10, 11). 항레트로바이러스 다제요법이 도입되면서 파종성 MAC 감염을 포함한 기회 감염의 발병률이 급격하게 감소하였고 항레트로바이러스 다제요법에 반응하여 CD4 림프구 수가 안정적으로 유지되는 환자에서 파종성 MAC 감

염에 대한 일차예방을 중단하는 무작위 대조연구가 시행되었다 (12, 13). 이 결과를 바탕으로 현재 진료지침에서는 CD4 림프구 수가  $100/\text{mm}^3$  이상으로 3개월 이상 유지될 때 파종성 MAC 감염에 대한 일차예방을 중단하는 것을 추천하고 있다 (10, 11). 현재의 진료지침을 따른다면 CD4 림프구 수가  $50/\text{mm}^3$  미만으로 측정된 상태에서 항레트로바이러스 다제요법을 시작하는 HIV 환자는 적어도 3개월 동안 파종성 MAC 감염에 대한 예방약을 복용하게 된다.

그러나, 파종성 MAC 감염의 일차예방 효과에 대한 연구는 항레트로바이러스 다제요법이 도입되기 전인 1990년대 초반에 시행된 것으로, CD4 림프구 수가  $50/\text{mm}^3$  미만이지만 항레트로바이러스 다제요법을 받아 면역기능의 회복이 기대되는 환자에서도 파종성 MAC 감염에 대한 일차예방이 효과에 대해 알아본 연구는 많지 않다 (14-16). 항레트로바이러스 다제요법이 도입되는 시기에 캐나다에서 시행된 연구에서는 아지쓰로마이신이 파종성 MAC 감염에 대한 예방 효과가 있다는 것을 보여주었지만 (15), 최근의 연구에서는 항레트로바이러스 다제요법을 받으면서 CD4 림프구 수  $50/\text{mm}^3$  미만인 HIV 감염 환자에서 MAC 예방요법에 따른 MAC 감염 발생률의 차이가 없다고 보고하였다 (14).

본 연구에서는 CD4 림프구 수가  $50/\text{mm}^3$  미만이면서 항레트

로바이러스 다제요법을 받는 HIV 감염 환자에서 파종성 MAC 감염에 대한 일차예방의 효과를 알아보려고 하였다.

## 제 2장 방 법

### 1. 대상환자와 자료 수집

1998년 1월부터 2014년 1월까지 서울대학병원에 내원한 HIV 감염 환자 중 CD4 림프구 수가  $50/\text{mm}^3$  미만으로 한번 이상 측정된 적이 있고 항레트로바이러스 다제요법을 받은 만 18세 이상 환자를 대상으로 연구를 진행하였다. 단백효소 억제제 또는 비뉴클레오시드 역전사효소 억제제 또는 인테그레이즈 억제제를 포함한 3개 이상의 항레트로바이러스 약제를 복용하는 것을 항레트로바이러스 다제요법으로 정의하였다. CD4 림프구 수가  $50/\text{mm}^3$  미만으로 측정된 시점부터 12개월 동안 파종성 MAC 감염에 대한 일차 예방요법의 유무와 파종성 MAC 감염 발생률을 후향적으로 조사하였다. 클라리쓰로마이신이나 아지쓰로마이신을 예방 목적으로 7일 이상 복용하였을 경우 예방요법을 받은 것으로 정의하였다. 그 외의 경우는 예방요법을 받지 않은 것으로 분류하였다. 한 환자에서 CD4 림프구 수가  $50/\text{mm}^3$  미만으로 여러 차례 측정된 경우는 처음으로 CD4 림프구 수가  $50/\text{mm}^3$  미만으로 측정된 시점을 연구에 포함하였고, 이 시점부터 12개월 동안의 CD4 림프구 수 변화를 조사하였다. 관찰기간 12개월 동안 결핵 예방 목적으로 사용하는 아이소니아지드 외의 항결핵제를 복용한 환자는 연구대상에서 제외하였다.

의무기록 전산화 시스템에 저장된 자료를 바탕으로 환자의 나이, 성별, HIV 진단 시기, 항레트로바이러스 다제요법의 경험유무를 조사하였다. CD4 림프구 수가  $50/\text{mm}^3$  미만으로 측정된 시점의 HIV 바이러스 역가와 기회감염 동반 여부, 항레트로바이러스 다제요법의 시작 시기 그리고 파종성 MAC 감염의 일차예방 약제 사용과 이로 인한 부작용에 대해 조사하였다.

## 2. 파종성 MAC 감염의 발생률

혈액이나 골수에서 비결핵 마이코박테리아가 동정되거나 전신 림프절 비대를 동반한 경우에는 하나의 림프절에서 비결핵 마이코박테리아가 동정되고 분자유전학적인 방법으로 *M. avium* complex 로 진단되었을 때를 파종성 MAC 감염으로 정의하였다. CD4 림프구 수가  $50/\text{mm}^3$  미만으로 측정된 시점으로부터 12개월까지 파종성 MAC 발생을 관찰하였다. 관찰 기간 동안 사망 또는 전원 등으로 추적 소실 된 환자는 마지막 추적 가능한 시점까지 관찰하였고 12개월 안에 MAC 감염 또는 치료가 필요한 비결핵 마이코박테리아 감염이 진단된 경우는 진단된 시점에서 관찰을 종료하였다. 관찰기간은 patient-years (PY)로 나타내어 발생률을 계산하였다.

### 3. 통계 분석 방법

통계 분석은 SPSS 19.0 (SPSS, Chicago, IL, USA) 프로그램을 이용하였다. 예방요법을 받은 군과 받지 않은 군의 비교는 Wilcoxon rank-sum test와 교차분석으로, 양 군의 CD4 림프구 수의 12개월 동안의 변화 양상은 반복측정 분산분석으로 비교하였다. 예방요법을 받은 군과 받지 않은 군의 파종성 MAC 감염 발생률은 Fisher's exact test로 비교하였다.

## 제 3장 결 과

### 1. 대상환자

연구기간 동안 총 1373명의 HIV 감염 환자가 서울대학병원에 내원하였고, 이 중에서 CD4 림프구 수가  $50/\text{mm}^3$  미만으로 측정되고 항레트로바이러스 다제요법을 받은 환자는 196명이었다. 관찰기간 12개월 동안 항결핵제를 복용한 39명은 분석에서 제외하여 총 157명의 환자를 대상으로 연구를 진행하였다. 12개월 관찰기간 중 3명은 사망하였고 16명은 추적관찰 소실되었으며 138명은 1년까지 추적관찰이 가능하였다. 연구에 포함된 환자들의 CD4 림프구 수가 처음으로  $50/\text{mm}^3$  미만으로 측정된 시점에서 관찰한 기본 임상적 특징은 표 1과 같다. 157명 중 151명이 남자였고 관찰 시작 시점의 연령의 중앙값은 38세 (interquartile range; IQR, 19-66)이었고 CD4 림프구 수의 중앙값은  $20/\text{mm}^3$  (IQR, 11-49/ $\text{mm}^3$ ) 였다. 45%의 환자가 기회감염이 동반되어 있었다. 관찰 시작 시점에서 114명은 (73%) 항레트로바이러스 다제요법의 경험이 없었고 30명은 (19%) 항레트로바이러스 다제요법을 받은 적이 있었으나 관찰 시작 시점에서는 복용하지 않고 있었으며, 13명은 (8%) 항레트로바이러스 다제요법을 받고 있는 중이었다.



**Table 1. Clinical Characteristics of Eligible Patients for *Mycobacterium avium* complex Prophylaxis**

Number	157
Male	151 (96.2%)
Age (years) [median, IQR]	38 (33-45)
<b>Transmission route</b>	
Heterosexual contact	55 (35.0%)
Men who have sex with men	53 (33.8%)
Transfusion	5 (3.2%)
Other/unknown	49 (31.2%)
Months from HIV diagnosis (median, IQR)	2.6 (0.0-61.0)
CD4 count, cells/mm <sup>3</sup> (median, IQR)	20 (12-32)
HIV RNA (10 <sup>3</sup> copies/mm <sup>3</sup> ) [median, IQR]	203.0 (791.8-452.4)
<b>Concurrent opportunistic infection</b>	
Pneumocystis pneumonia	54 (75%)
CMV disease	10 (13.9%)
Cryptococcosis	4 (5.6%)
Toxoplasmosis	2 (2.8%)
Others	5 (6.9%)
<b>Antiretroviral agent status</b>	
Antiretroviral agent naïve	114 (72.6%)
Antiretroviral agent-experienced	30 (19.1%)
Ongoing antiretroviral agent	13 (8.3%)

Days to antiretroviral agent start or resume or change (median, IQR) 8 (3-22)

---

IQR,interquartile range; MAC, *Mycobacterium avium* complex; CMV, Cytomegalovirus.

## 2. 파종성 MAC 감염 예방을 받은 군과 받지 않은 군의 비교

157명 중 관찰 기간 12개월 동안 파종성 MAC 감염에 대한 예방요법을 받은 환자는 33명 (22%)이었고, 투약기간의 중앙값은 64일 이었다 (IQR, 30-307). 이 중 29명은 클라리트로마이신을 투약하였고, 4명은 아지트로마이신을 투약하였다. 33명 중 24%인 8명에서 부작용이 나타났는데, 6명에서 소화기계 증상을 호소하여 이 중 2명은 약을 중단하였다. 1명은 미각의 변화가 나타났으나 약을 지속하였고 1명에서는 골수 독성이 의심되어 약제를 중단하였다. 예방약을 종료할 때 CD4 림프구 수의 중앙값은  $110/\text{mm}^3$  (IQR, 48-150)이었고, 3개월 이상 CD4 림프구 수가  $100/\text{mm}^3$  이상이 유지된 환자는 1명 이었다 (표2).

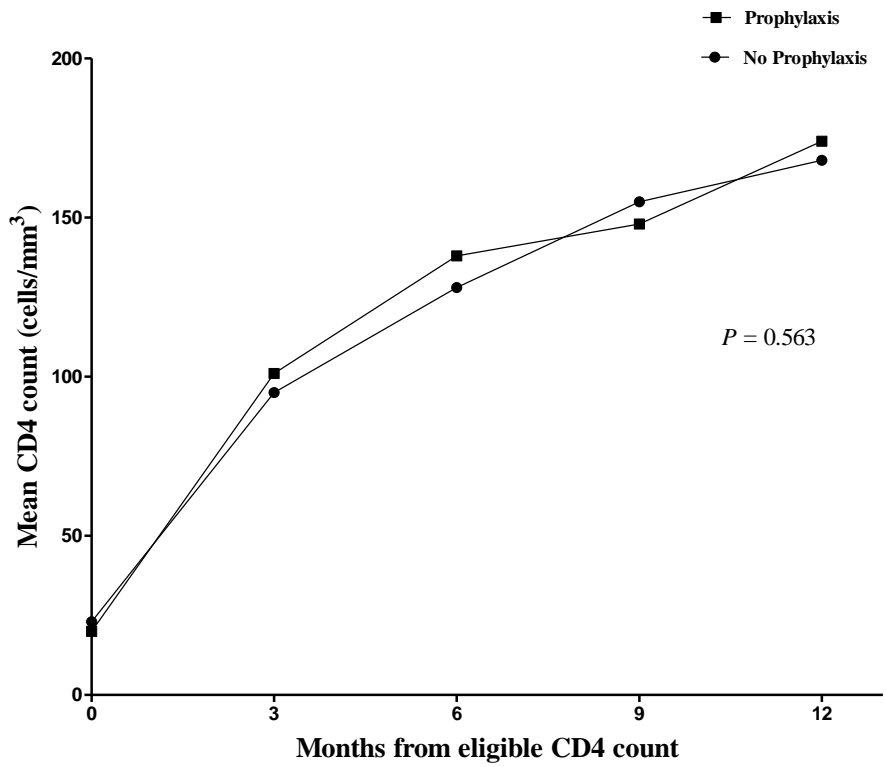
파종성 MAC 감염에 대한 예방을 받은 군과 받지 않은 군의 기본 정보는 표3에서 비교하였다. 예방요법을 받은 군은 받지

낮은 군에 비해 관찰 시작 시점의 CD4 림프구 수가 낮았으나 (16/mm<sup>3</sup> vs. 22/mm<sup>3</sup>,  $P = 0.002$ ) 관찰기간 12개월 동안 CD4 림프구 수의 변화 추이를 관찰하였을 때 통계적으로 유의한 차이는 없었다. (그림 1) 두 군에서 HIV 진단으로부터 경과된 시간과 기회감염의 동반 비율 차이는 없었다. 총 관찰 기간은 144 PY였고, 양 군에서 각 1명씩 과중성 MAC 감염이 발생하였고 두 군의 과중성 MAC 발생률은 통계적으로 유의한 차이는 없었다. (3.4/100 PY vs. 0.8/100 PY,  $P=0.368$ )

**Table 2. Profiles of *Mycobacterium avium* complex Prophylaxis in 33****Patients**

Characteristics	N
Duration (days) [median, IQR]	64 (30-307)
Regimen	
Clarithromycin	29 (87.9%)
Azithromycin	4 (12.1%)
Side effect	8 (24.2%)
Gastrointestinal trouble	6
Taste perversion	1
Pancytopenia	1
Days from eligible date to start prophylaxis (median, IQR)	15 (5-24)
CD4 count at stopping prophylaxis (cells/mm <sup>3</sup> ) [median, IQR]	110 (48-150)
Number of patient with CD4 count >100/mm <sup>3</sup> for 3 months at stopping prophylaxis	1 (3.4%)

N, number; IQR, interquartile range.



**Figure 1. Average CD4 Count at Baseline and During Follow-up in Patients with Prophylaxis and without Prophylaxis.**

*P* value was estimated by repeated-measured ANOVA.

**Table 3. Comparison of Patients with Prophylaxis and without Prophylaxis**

	Prophylaxis (n = 33)	No Prophylaxis (n = 124)	<i>P</i> value
Age (years) [median, IQR]	33 (34-46)	38 (32-45)	0.467
Months from HIV diagnosis	21.7 (0-65.0)	2.4 (1.0-59.0)	0.818
CD4 count (cells/mm <sup>3</sup> ) [median, IQR]	17 (10-27)	22 (13-34)	0.024
HIV RNA (10 <sup>3</sup> copies/mm <sup>3</sup> ) [median, IQR]	321.0 (111.5-645.5)	146.7 (54.8-439.3)	0.043
Concurrent opportunistic infection	16 (48.5%)	56 (45.2%)	0.733
Antiretroviral agent status			0.841
Antiretroviral agent naïve	24 (72.7%)	90 (72.6%)	
Antiretroviral agent-experienced	7 (21.2%)	23 (18.5%)	
Ongoing antiretroviral agent	2 (6.1%)	11 (8.9%)	
Days to start or resume or change ART (median, IQR)	7 (3-19)	11 (3-23)	
Number of patients who reached to CD4 count >100/mm <sup>3</sup> in 12 months	26 (81.3%)	105 (89.0%)	0.243

Number of patients with follow-up till 12 months	28 (84.8%)	109 (87.9%)	0.769
Patient-years of observation	29.4	113.3	
Number of disseminated MAC infection	1	1	
Incidence of disseminated MAC infection/100PY	3.4	0.8	0.368

IQR, interquartile range; ART, antiretroviral therapy; MAC, *Mycobacterium avium* complex; PY, patient-years.

### 3. 파종성 MAC 감염의 증례

증례1. 26세 남자 환자가 5일 전부터 시작된 열과 상복부 통증으로 내원하였다. 환자는 2년 전 HIV 감염으로 진단 받았으나 의료기관에 내원하지 않다가, 4주 전부터 서울대학병원에서 CD4 림프구 수가  $4/\text{mm}^3$ 로 측정되어 항레트로바이러스 다제요법과 파종성 MAC 감염 예방약으로 아지쓰로마이신을 시작하였다. 항레트로바이러스 다제요법 시작 4주째에 상복부 통증과 열이 발생하여 입원하였고 입원 후 시행한 신체검진에서는 우상복부 압통이 있었다. 항레트로바이러스 다제요법 시작 5주째 환자의 CD4 림프구 수는  $136/\text{mm}^3$ 이었다. 말초 혈액검사에서 백혈구  $13600/\text{mm}^3$  이었고 분절과립구 분획은 52.9%였다. 복부 전산화 단층 촬영에서 간비장종대와 다수의 복강내 림프절 종대가 관찰되었고 흉부 전산화 단층 촬영에서는 다수의 양측 경부 림프절 커져있었다. 왼쪽 쇄골상 림프절에서 시행한 침 흡인 검사에서 비결핵 마이코박테리아가 배양되고 분자유전학적인 방법으로 *Mycobacterium intracellulare*로 확인되었다. 증상 발생 3주째부터 파종성 MAC 감염의 치료로 아지쓰로마이신과 에탐부톨을 시작하였다. 환자는 외래에서 2개월 동안 항레트로바이러스 다제요법과 파종성 MAC에 대한 치료를 받다가 추적관찰 소실되었다.



증례2. 29세 남자 환자가 1일 전부터 악화된 복통으로 내원하였다. 환자는 외래에서 HIV 감염 진단 후 CD4 림프구 수가  $20/\text{mm}^3$ 로 측정되어 3주 전부터 항레트로바이러스 다제요법을 시작하였다. 당시부터 복부 통증이 있었으나 심하지 않아 경과관찰 하던 중이었다. 항레트로바이러스 다제요법 3주째 복통이 악화되어 입원하였고, 신체검진상 복부 전반에 압통이 있었으며 입원 다음날부터 열이 시작되었다. 항레트로바이러스 다제요법 시작 3주째 시행한 CD4 림프구 수는  $16/\text{mm}^3$  이었다. 복부 전산화 단층 촬영에서는 간과 비장이 커져 있었고, 복강내 림프절이 여러 개가 커져있었다. 골수 흡인 검사와 복강내 림프절 침 생검에서 비결핵 마이코박테리아가 배양되었고 분자유전학적인 방법으로 *Mycobacterium avium*으로 진단되었다. 환자는 입원 2주째부터 리팜핀, 아이소니아지드, 에탐부톨, 클라리쓰로마이신, 피라지나마이드, 씨프로프록사신을 시작하였고 입원 4주째 과중성 MAC이 진단된 후에는 클라리쓰로마이신과 에탐부톨, 씨프로프록사신을 투약하였다. 과중성 MAC 감염에 대해 총 2년 4개월 투약 후 치료를 종결하였고 이후 7년 동안 외래에서 항레트로바이러스 다제요법을 받다가 연고지 병원으로 옮겼다.

## 제 4장 고 찰

본 연구에서는 CD4 림프구 수가  $50/\text{mm}^3$  미만이면서 항레트로바이러스 다제요법을 받은 157명의 HIV 감염 환자를 12개월 동안 관찰하였을 때 2명에서 파종성 MAC 감염이 발생하여 1.4/100PY의 발생률을 보였고 예방요법에 따른 파종성 MAC 감염 발생률의 차이는 관찰할 수 없었다. 국내 HIV 환자에서 파종성 MAC 감염 발생률을 조사한 과거 연구는 없으나 항레트로바이러스 다제요법이 도입되기 전에 서울대학병원에서 시행한 35명의 HIV 환자의 기회감염에 대한 연구에서는 비결핵 마이코박테리아 감염으로 진단된 환자는 없었다 (17). 이후 1985년부터 1998년까지의 서울대학병원에 내원한 HIV 감염 환자를 대상으로 한 연구에서는 1.7% (3/173)에서, 다른 기관에서 비슷한 시기에 HIV 감염 환자를 대상으로 한 연구에서는 3.4% (6/176)에서 비결핵 마이코박테리아 감염으로 진단되어 국내에서 HIV 감염 환자에서 비결핵 마이코박테리아 감염의 유병률이 2-3% 정도였음을 추정할 수 있으나 파종성 MAC 감염에 대한 연구는 없었다 (18, 19). 본 연구에서는 파종성 MAC 감염의 발생률이 1.4/100 PY로 최근 미국에서 보고된 연구보다는 발생률이 낮지만 (14), 유럽의 여러 나라 미국을 포함한 코호트 연구의 결과보다는 높게 나타났다(20).

CD4 림프구 수가  $50/\text{mm}^3$  미만인 모든 HIV 감염 환자에서  
파종성 MAC 감염에 대한 일차예방을 추천하고 있는 현재의 진료지  
침과 달리, 일부 전문가들은 항레트로바이러스 다제요법 이후 파종  
성 MAC 감염 발생률이 급격하게 감소하였고, HIV 바이러스 역가  
가 억제된 환자에서 MAC 감염이 발생하지 않는다는 것을 근거로  
CD4 림프구 수가  $50/\text{mm}^3$  미만인 환자에서 일률적으로 MAC에 대  
한 예방요법이 필요한 것은 아니라고 주장하고 있다 (14, 21). 실제  
로 파종성 MAC 감염에 대한 예방은 진료 현장에서 순응도는 높지  
않았다. 스위스에서는 파종성 MAC 감염에 대한 일차 예방을 거의  
하지 않았고, 독일과 미국에서도 20%에서 40% 정도만 파종성  
MAC 감염에 대한 예방을 하고 있었다 (21-24). 본 연구에서도  
예방요법의 순응도가 21% 정도로 낮았고, 일차예방을 중단할 때  
현재 지침에서 제시하는 기준을 만족하는 환자는 33명 중 1명 밖에  
되지 않았다. 진료 의사의 예방약 처방의 순응도가 낮은 이유에 대  
한 구체적인 조사는 할 수 없었으나 항레트로바이러스 다제요법 도  
입되면서 파종성 MAC 감염의 발생률이 급격하게 떨어졌고 예방약  
제의 부작용, 약의 개수가 많을수록 항레트로바이러스 다제요법의  
순응도가 떨어질 수 있다는 점, 그리고 예방 약제와 항레트로바이러  
스 약제와의 상호작용이 원인일 것으로 추정된다 (25, 26).

최근에 출판된 미국 HIV 감염 환자 코호트 연구에서는 항레트로바이러스 다제요법을 처방을 받고 있으면서 CD4 림프구 수가  $50/\text{mm}^3$  미만인 HIV 환자에서 MAC 감염의 발생률을 조사하였는데, 이 연구에서도 MAC 감염 예방 유무 따른 MAC 감염 발생률의 차이를 관찰할 수 없었다 (14). 이 연구에서는 CD4 림프구 수를 한 환자에서 한 번만 조사하였고 관찰 기간 6개월 동안 면역기능 변화에 대한 평가를 하지 않았기 때문에 관찰기간 동안 예방약을 복용한 군과 하지 않은 군이 파종성 MAC 감염 발생의 위험도가 같았는지 알 수 없다는 제한점이 있다. 본 연구에서는 예방요법을 받은 군과 받지 않은 군에서 기저 CD4 림프구 수의 차이가 있었으나, 관찰 기간 12개월 동안 CD4 림프구 수가 비슷한 정도로 증가하는 것을 확인할 수 있었고 이를 통해 양 군이 파종성 MAC 감염의 위험도가 다르지 않았다는 것을 알 수 있었다.

항레트로바이러스 다제요법이 도입되기 전에는 MAC 감염은 주로 열, 체중 감소, 야간 발한, 중증의 빈혈 등의 전신 증상과 징후로 나타나는 파종성 MAC 감염으로 주로 나타났고, 침범하는 장기에 따라 국소 증상이나 징후가 나타나기도 하였다 (27, 28). 항레트로바이러스 다제요법 도입 후에는 국소 감염으로 나타나는 경우가 많아졌다 (15, 29, 30). 이것은 항레트로바이러스 다제요법 시

작 후 면역기능이 충분히 회복되기 전에 새로운 국소 MAC 감염이 발생하였을 수도 있지만 이전에 무증상 파종성 MAC 감염이 있었다가 면역재건증후군에 의해 국소 증상이 두드러지게 나타났을 수 있다 (30, 31). 이번 연구에서 파종성 MAC 감염이 발생한 환자 2명 모두 항레트로바이러스 다제요법을 시작한지 4주 안에 파종성 MAC 감염을 시사하는 증상이 나타났는데, MAC 감염이 새로 발생하였을 가능성도 있지만 면역재건증후군으로 인해 무증상으로 있던 MAC 감염의 증상이나 징후가 뚜렷해지면서 파종성 MAC 감염이 진단되었을 가능성을 배제할 수 없다. 항레트로바이러스 다제요법 후 3개월까지는 면역재건증후군으로 인해 MAC 감염의 발생률이 증가하는데 (20, 32), MAC 예방요법이 MAC 감염과 관련된 면역 재건증후군을 줄일 수 있는지에 대한 연구는 없다. 캐나다에서 시행된 한 연구에서는 아지쓰로마이신 복용이 국소 림프절염으로 나타난 MAC 감염을 줄이지는 않는다는 것을 보고하였다 (15).

본 연구에서는 전향적으로 혈액배양을 시행하여 파종성 MAC 감염을 감시하지 않았고 증상에 따라 진단적인 접근을 하였기 때문에 파종성 MAC 감염의 발생률이 실제보다 낮게 측정되었을 가능성이 있다. 또한 단일 기관에서 시행된 연구로 환자수가 많지 않고 MAC 감염의 발생률 자체가 낮아 예방요법 유무에 따른 질환의 발

생률의 차이가 없다는 것을 통계적으로 높은 검정력으로 증명할 수는 없었다.

결론적으로, 본 연구에서는 항레트로바이러스 다제요법을 받는 HIV 감염 환자에서 파종성 MAC 감염 예방요법에 따른 파종성 MAC 감염 발생률의 차이를 관찰 할 수 없었다. 따라서 HIV 감염 환자에서 CD4 림프구 수가  $50/\text{mm}^3$  미만이라도 항레트로바이러스 다제요법을 받아 면역기능의 회복이 기대되는 경우, 파종성 MAC 감염에 대한 일차예방의 효과는 없다고 생각된다.

## 참 고 문 헌

1. Benson CA, Ellner JJ: ***Mycobacterium avium* complex infection and AIDS: advances in theory and practice.** *Clinical Infect Dis* 1993;17:7-20.
2. Nightingale SD, Byrd LT, Southern PM, Jockusch JD, Cal SX, Wynne BA. **Incidence of *Mycobacterium avium-intracellulare* complex bacteremia in human immunodeficiency virus-positive patients.** *J Infect Dis* 1992; **165**(6):1082-1085.
3. Horsburgh CR, Jr., Havlik JA, Ellis DA, Kennedy E, Fann SA, Dubois RE et al. **Survival of patients with acquired immune deficiency syndrome and disseminated *Mycobacterium avium* complex infection with and without antimycobacterial chemotherapy.** *Am Rev Respir Dis* 1991;**144** (3 Pt 1):557-559.
4. Chaisson RE, Moore RD, Richman DD, Keruly J, Creagh T: **Incidence and natural history of *Mycobacterium avium*-complex infections in patients with advanced human immunodeficiency virus disease treated with zidovudine. The Zidovudine Epidemiology Study Group.** *Am Rev Respir*

*Dis* 1992, **146**(2):285-289.

5. Chin DP, Reingold AL, Stone EN, Vittinghoff E, Horsburgh CR, Jr., Simon EM et al. **The impact of *Mycobacterium avium* complex bacteremia and its treatment on survival of AIDS patients-a prospective study.** *J Infect Dis* 1994;**170**(3):578-584.
6. Nightingale SD, Cameron DW, Gordin FM, Sullam PM, Cohn DL, Chaisson RE et al. **Two controlled trials of rifabutin prophylaxis against *Mycobacterium avium* complex infection in AIDS.** *N Engl J Med* 1993;**329**(12):828-833.
7. Pierce M, Crampton S, Henry D, Heifets L, LaMarca A, Montecalvo M et al. **A randomized trial of clarithromycin as prophylaxis against disseminated *Mycobacterium avium* complex infection in patients with advanced acquired immunodeficiency syndrome.** *N Engl J Med* 1996;**335**(6):384-391.
8. Maslo C, Bure-Rossier A, Girard PM, Gholizadeh Y, Lebrette MG, Rozenbaum W: **Clinical and bacteriologic impact of rifabutin prophylaxis for *Mycobacterium avium* complex infection in patients with human immunodeficiency virus infection.** *Clinic Infect Dis* 1997;**24**(3):344-349.



9. Oldfield EC, 3rd, Fessel WJ, Dunne MW, Dickinson G, Wallace MR, Byrne W, et al. **Once weekly azithromycin therapy for prevention of *Mycobacterium avium* complex infection in patients with AIDS: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial.** *Clinic Infect Dis* 1998;**26**(3):611-619.
10. **Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents.** 2013.
11. Nelson M, Dockrell D, Edwards S, Subcommittee BG, Angus B, Barton S et al. **British HIV Association and British Infection Association guidelines for the treatment of opportunistic infection in HIV-seropositive individuals 2011.** *HIV medicine* 2011;**12 Suppl 2**:1-140.
12. Currier JS, Williams PL, Koletar SL, Cohn SE, Murphy RL, Heald AE et al. **Discontinuation of *Mycobacterium avium* complex prophylaxis in patients with antiretroviral therapy-induced increases in CD4+ cell count. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial.** **AIDS Clinical Trials Group 362 Study Team.** *Ann Intern Med* 2000;**133**(7):493-503.
13. El-Sadr WM, Burman WJ, Grant LB, Matts JP, Hafner R, Crane L et al. **Discontinuation of prophylaxis for *Mycobacterium***

***avium* complex disease in HIV-infected patients who have a response to antiretroviral therapy. Terry Beirn Community Programs for Clinical Research on AIDS. *N Engl J Med* 2000; 342(15):1085-1092.**

14. Yangco BG, Buchacz K, Baker R, Palella FJ, Armon C, Brooks JT, Investigators HIVOS: **Is primary *Mycobacterium avium* complex prophylaxis necessary in patients with CD4 <50 cells/uL who are virologically suppressed on cART? *AIDS Patient Care STDS* 2014;28(6):280-283.**
15. Phillips P, Chan K, Hogg R, Bessuille E, Black W, Talbot J et al. **Azithromycin prophylaxis for *Mycobacterium avium* complex during the era of highly active antiretroviral therapy: evaluation of a provincial program. *Clinic Infect Dis* 2002;34(3):371-378.**
16. Chaiwarith R, Praparattanapan J, Nuntachit N, Kotarathitithum W, Supparatpinyo K: **Discontinuation of primary and secondary prophylaxis for opportunistic infections in HIV-infected patients who had CD4+ cell count <200 cells/mm<sup>3</sup> but undetectable plasma HIV-1 RNA: an open-label randomized controlled trial. *AIDS Patient Care STDS* 2013;27(2):71-76.**

17. Kang-won Choe, MD Oh, Seong-min Kim, Nam-joong Kim: **Opportunistic Infections in 35 Koreans Patients Infected with Human Immunodeficiency Virus.** *Korean Journal of Medicine* 1995;**48**(5):599-610.
18. Oh MD, Park SW, Kim HB, Kim US, Kim NJ, Choi HJ et al. **Spectrum of opportunistic infections and malignancies in patients with human immunodeficiency virus infection in South Korea.** *Clinic Infect Dis* 1999; **29**(6):1524-1528.
19. Kim JM, Cho GJ, Hong SK, Chang KH, Chung JS, Choi YH et al. **Epidemiology and clinical features of HIV infection/AIDS in Korea.** *Yonsei Med J* 2003;**44**(3):363-370.
20. **Opportunistic infections and AIDS malignancies early after initiating combination antiretroviral therapy in high-income countries.** *AIDS* 2014; **28**(16):2461-2473.
21. Lange CG, Woolley IJ, Brodt RH: **Disseminated *Mycobacterium avium-intracellulare* complex (MAC) infection in the era of effective antiretroviral therapy: is prophylaxis still indicated?** *Drugs* 2004;**64**(7):679-692.
22. Furrer H, Telenti A, Rossi M, Ledergerber B: **Discontinuing or withholding primary prophylaxis against *Mycobacterium avium* in patients on successful antiretroviral combination**

- therapy. **The Swiss HIV Cohort Study.** *AIDS* 2000;**14**(10):1409-1412.
23. Kitahata MM, Dillingham PW, Chaiyakunapruk N, Buskin SE, Jones JL, Harrington RD et al. **Electronic human immunodeficiency virus (HIV) clinical reminder system improves adherence to practice guidelines among the University of Washington HIV Study Cohort.** *Clinic Infect Dis* 2003; **36**(6):803-811.
24. Asch SM, Gifford AL, Bozzette SA, Turner B, Mathews WC, Kuromiya K et al. **Underuse of primary *Mycobacterium avium* complex and *Pneumocystis carinii* prophylaxis in the United States.** *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; **28**(4):340-344.
25. Trotta MP, Ammassari A, Melzi S, Zaccarelli M, Ladisa N, Sighinolfi L et al. **Treatment-related factors and highly active antiretroviral therapy adherence.** *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; **31 Suppl 3**:S128-131.
26. Cohn SE, Kamman E, Williams P, Currier JS, Chesney MA: **Association of adherence to *Mycobacterium avium* complex prophylaxis and antiretroviral therapy with clinical outcomes in Acquired Immunodeficiency Syndrome.** *Clinic*

- Infect Dis* 2002; **34**(8):1129-1136.
27. Horsburgh CR, Jr. **The pathophysiology of disseminated *Mycobacterium avium* complex disease in AIDS.** *J Infect Dis* 1999;**179 Suppl 3**:S461-465.
  28. Gordin FM, Cohn DL, Sullam PM, Schoenfelder JR, Wynne BA, Horsburgh CR, Jr. **Early manifestations of disseminated *Mycobacterium avium* complex disease: a prospective evaluation.** *J Infect Dis* 1997;**176**(1):126-132.
  29. Hassell M, French MA: ***Mycobacterium avium* infection and immune restoration disease after highly active antiretroviral therapy in a patient with HIV and normal CD4+ counts.** *Eur J Clin Microbiol Infect* 2001; **20**(12):889-891.
  30. Phillips P, Bonner S, Gataric N, Bai T, Wilcox P, Hogg R et al. **Nontuberculous mycobacterial immune reconstitution syndrome in HIV-infected patients: spectrum of disease and long-term follow-up.** *Clinic Infect Dis* 2005; **41**(10):1483-1497.
  31. Phillips P, Kwiatkowski MB, Copland M, Craib K, Montaner J: **Mycobacterial lymphadenitis associated with the initiation of combination antiretroviral therapy.** *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1999;**20**(2):122-128.
  32. Ledergerber B, Egger M, Erard V, Weber R, Hirschel B, Furrer

H et al. **AIDS-related opportunistic illnesses occurring after initiation of potent antiretroviral therapy: the Swiss HIV Cohort Study.** *JAMA* 1999; **282**(23):2220-2226.

## Abstract

# Incidence of Disseminated *Mycobacterium avium*–complex Infection in HIV Patients Receiving Antiretroviral Therapy with Use of Prophylaxis

Younghee Jung

Internal medicine, College of Medicine

The Graduate School

Seoul National University

**Background:** The incidence of disseminated *Mycobacterium avium* complex (MAC) infection has fallen remarkably after introduction of antiretroviral therapy (ART). However, current guideline still recommends primary prophylaxis against disseminated MAC infection based on studies conducted when ART was not available. We compared incidence of disseminated MAC infection between HIV patients with prophylaxis and without prophylaxis.

**Methods:** We conducted a retrospective cohort study in a university-affiliated hospital with 1,600 beds from Jan. 1998 to Jan. 2014. During that period, HIV patients who had CD4 cell count below  $50/\text{mm}^3$  at least one and been treated with ART were enrolled. We calculated incidence rate of disseminated MAC infection per 100 patient-years (PY) of observation for the 12 months after CD4 cell count below  $50/\text{mm}^3$ .

**Results:** 157 patients were enrolled and total observation period was 144 PY. 114 patients were ART naïve, 30 patients had experienced ART and 13 had been being on ART. At enrollment, no one had disseminated MAC infection and 46% of patients (72/157) presented with other opportunistic infections. One fifth of the patients (21%, 33/157) received primary MAC prophylaxis. Among the 33 patients, clarithromycin was prescribed to 29 patients (87.9%) and azithromycin was prescribed to the remaining 4 patients. Median duration of prophylaxis was 64 days (interquartile range, 30- 307 days). Initial CD4 cell count (median) of prophylaxis group was lower than that of non-prophylaxis group ( $17/\text{mm}^3$  vs.  $22/\text{mm}^3$ ,  $P = 0.024$ ), but change of CD4 cell count over 12 months of observation period was not statistically different. During the observation period, two patients



developed disseminated MAC infections with overall incidence rate of 1.4/100 PY. One patient was from prophylaxis group and the other from non-prophylaxis group. The incidence of disseminated MAC infection was not different between MAC prophylaxis and non-prophylaxis group (3.4/100 PY vs.0.8/100PY,  $P = 0.368$ ).

**Conclusion:** This study suggests that routine MAC prophylaxis maybe not required for HIV patients with CD4 cell count below  $50/\text{mm}^3$  who are expected to respond to ART.

---

**Keyword:** Disseminated MAC infection, antiretroviral therapy, HIV

**Student Number:** 2012-21712