

# 국내 HIV 감염인의 기회감염증 치료와 예방에 관한 임상진료지침 권고안

대한에이즈학회

## Clinical Guidelines for the Treatment and Prevention of Opportunistic Infections in HIV-infected Koreans

The Korean Society for AIDS

Clinical guidelines for treatment and prevention of opportunistic infections in HIV-infected patients have been developed in other countries. However, due to different epidemiological and clinical situations in Korea, the implementation of such guidelines may be not assured. Therefore, the Committee for Clinical Guidelines for the Treatment and Prevention of Opportunistic Infections in HIV-infection Koreans of The Korean Society for AIDS was founded in 2011 for development of optimal guidelines that can be directly applied in Korea. These guidelines aim to provide comprehensive information regarding treatment and prevention of opportunistic infections in Korea. The recommendations contain important information for physicians working with HIV/AIDS in actual clinical fields. Regular revision of the guidelines will be performed according to changes in clinical situations for opportunistic infections in HIV-infected Koreans.

**Key Words:** HIV/AIDS, Opportunistic infections, Treatment, Prevention, Guideline

\* 대한에이즈학회 기회감염증 치료 및 예방 임상진료지침 개발위원회

위원장: 김남중(서울대학교 서울대학교병원 감염내과)

위원: 김성순(질병관리본부 에이즈중앙바이러스과), 송준영(고려대학교 구로병원 감염내과), 신소연(한국과학기술원 의과대학원 면역 및 감염질환 연구실), 위성현(가톨릭대학교 성빈센트병원 감염내과), 이선희(부산대학교 부산대학교병원 감염내과), 진범식(국립중앙의료원 감염내과), 최준용(연세대학교 세브란스병원 감염내과), 한상훈(연세대학교 세브란스병원 감염내과)

\* 본 권고안은 2012년 2월 현재 국내 실정에 적합한 HIV 감염인의 기회감염증 치료와 예방에 관한 임상진료지침을 제시하는 것으로서, 모든 환자에 대해서 본 진료지침을 일률적으로 적용하는 것 보다는 기본적으로 참고하되 각 환자의 여러 임상 상황들을 고려한 의사의 최종적인 판단에 의한 진료가 중요함.

\* 본 권고안은 개인적인 진료 및 교육 목적으로 활용될 수 있지만 상업적인 목적이나 진료 심사 목적 등으로 사용될 수 없으며, 어떠한 형태로든 다른 목적으로 사용하고자 하는 경우에는 제정위원회에 서면 요구서를 제출하여 서면동의를 얻어야 함.

Correspondence to The Committee for Clinical Guidelines for the Treatment and Prevention of Opportunistic Infections in HIV-infected Koreans of The Korean Society for AIDS.

The Korean Society for AIDS, Asterium #1203, Maezllan 21, Samseong-dong 158-10, Kangnam-gu, Seoul 135-880, Korea

Tel: +82-2-557-1755, Fax: +82-2-6499-1755, E-mail: kosa@kosids.or.kr

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

[www.icjournal.org](http://www.icjournal.org)

## 머리말

### 1. 배경 및 목적

2011년 말까지 우리나라에서 HIV 감염이 확인된 사람은 8,475명이다. HIV에 감염되면 세포매개면역기능에 관여하는 CD4+T세포의 수와 기능이 감소하고 그 결과 여러 가지 기회감염증이 발생하게 된다. 1996년 고강도 항레트로바이러스요법이 도입된 이후 HIV 감염인에서 기회감염증 발생이 현저하게 줄었다. 하지만 여전히 많은 수의 HIV 감염인이 기회감염증을 동반한 진행된 에이즈 상태에서 발견되고 있다[1].

본 연구의 목적은 국내외 문헌, 자료 및 지침 등을 분석하여 국내 HIV 감염인에서 흔하게 발생한 기회감염증의 치료와 예방에 관한 국내 실정에 적합한 진료지침을 개발하는 것이다.

### 2. 범위

본 진료지침에서는 우리나라 HIV 감염인에서 발생이 보고되었던 기회감염증 중 상대적으로 발생빈도가 높다고 알려진 질병들에 대한 치료와 예방 지침을 제시하고자 한다. 이번에 발표하는 진료지침은 추후 주기적으로 수정이 이루어질 것이다.

### 3. 임상진료지침 개발위원회 구성

2011년 4월 대한에이즈학회에서 '국내 HIV 감염인의 기회감염증 치료 및 예방 임상진료지침'을 개발하기 위한 임상진료지침 개발위원회가 구성되었다.

### 4. 문헌검색방법

임상진료지침 제정을 위한 체계적인 문헌검색 기간은 1995년 1월부터 2011년 9월까지로 설정하였다. 국외에서 출판된 문헌검색은 Pubmed (www.pubmed.gov)를 이용하였으며, 국내 문헌 검색은 KoreaMed (http://www.koreamed.org)와 한국학술정보 (http://kiss.kstudy.com)를 사용하였다. 또한 HIV와 관련된 주요 학술행사(International AIDS Society Conference, Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 등)의 초록집도 함께 검색하였다. 본 임상진료지침 권고안에서는 총 320개의 참고문헌을 인용하였다.

### 5. 권고의 강도 및 근거수준(Table 1)

본 권고안에서 사용된 권장강도와 근거 수준은 미국의 국립보건원, 질병관리본부, 감염학회가 발간한 최근 지침에서 사용하는 방법과 동

일하다. Table 1과 같이 권장강도를 A, B, C, D, E 5가지로 표시하였고, 근거등급을 I, II, III로 표시하였다[2].

### 6. 외부 전문가 평가

임상진료지침 개발위원회의 내부 회의를 통하여 마련된 진료 지침안을 2011년 11월 18일 개최된 제 5회 대한에이즈학회 학술대회에서 발표하여 전문가 의견을 수렴하였다. 논의된 내용을 토대로 진료지침안을 수정, 보완하였다.

### 7. 용어 및 약어 정리

본 임상진료지침에서는 의학용어집 제 5판(대한의사협회 발행, 2008년 11월 개정)을 기준으로 관련된 학술용어들을 한글로 표기하였으며, 한글로 의미전달이 명확하지 않을 경우 한글로 표시한 후 괄호 내에 영문표기를 병기하였다. 고유명사, 약품명, 단위 등과 같이 한글로 표시할 수 없는 용어들은 영문으로 표기하였다.

## 폐포자충 폐렴

### 1. 도입

폐포자충 폐렴은 *Pneumocystis jirovecii*가 일으키는 폐감염증이다. *P. jirovecii* 감염은 대부분 어릴 때 이루어지지만, 폐포자충 폐렴은 잠복감염의 재활성화보다는 새롭게 *P. jirovecii*에 감염되어 발생한다고 알려져있다[3, 4]. 폐포자충 폐렴은 주로 CD4+T세포 수 200개/μL 미만에서 발생한다. 폐포자충 폐렴의 다른 위험인자로는 이전의 폐포자충 폐렴의 병력, 구강 칸디다증, 재발하는 세균폐렴, 체중감소 등이 있다[5]. 폐포자충 폐렴의 발생률은 일차 예방이 보편화된 이후 현저히 감소하여 현재는 2-3/100 person-year 정도를 보이고 있다[6]. 폐포자충 폐렴은 우리나라 HIV 감염인에서 발생하는 에이즈 정의질환 중 가장 흔한 질병 중 하나이다[7]. 우리나라 HIV 감염인에서 폐포자충 발생시 CD4+T세포 수의 중간값은 16개/μL였다[7].

### 2. 임상상

HIV 감염인에서 발생하는 폐포자충 폐렴의 흔한 증상은 서서히 진행되는 호흡곤란과 발열, 마른 기침이다. 임상경과는 보통 수일에서 수주 사이에 서서히 악화되며 HIV 감염이 없는 환자에서 발생한 폐포자충에 비해 느린 경과를 보인다[8]. 폐포자충 폐렴 환자의 13-18% 정도에서는 결핵, 세균폐렴, 카포시육종과 같은 다른 폐질환이 동반되는 것으로 알려져있다[9].

폐포자충 폐렴에서 저산소혈증은 흔하게 관찰되며 저산소혈증의 정도에 따라 폐포자충 폐렴을 경증, 중등증, 중증으로 분류한다. 산소공급하지 않은 상태의 동맥혈 산소분압이 70 mmHg 이상이거나 [A-a] DO<sub>2</sub>가 35 mmHg 이하인 경우를 경증, [A-a] DO<sub>2</sub>가 35 mmHg 초과, 45 mmHg 이하인 경우를 중등증, [A-a] DO<sub>2</sub>가 45 mmHg 초과인 경우를 중증 폐포자충 폐렴으로 정의한다.

흉부방사선 검사에서 볼 수 있는 전형적인 이상소견은 폐문부에서

**Table 1.** Strength of Recommendation and Quality of Evidence for Recommendation

Strength of Recommendation	Quality of Evidence for Recommendation
A; should always be offered	I: one or more properly designed randomized, controlled trials
B: should generally be offered	II: one or more well-designed, nonrandomized trials
C: optional	III: expert opinion, descriptive studies
D: should generally not be offered	
E: should never be offered	

시작해서 나비 날개모양으로 양측 폐를 침범하는 대칭성 간질성 폐침윤이다[10]. 하지만 흉부방사선 소견은 정상일 수도 있고, 결절이나 낭종으로 발현할 수도 있다. 기흉이나 흉수 역시 동반할 수 있으나 흔한 소견은 아니다. 흉부 전산화단층 촬영에서 관찰할 수 있는 특징은 양측을 침범하는 간질양 침윤이다[11].

### 3. 진단

폐포자충 폐렴을 임상상만으로 진단할 수는 없다. 따라서 폐포자충 폐렴을 진단하기 위해서는 원인 미생물인 *P. jirovecii*를 호흡기검체에서 입증하여야 한다. 현재까지 *P. jirovecii*를 배양하는 것이 불가능하기 때문에 염색을 이용해서 원인 미생물을 입증해야 한다. 검사에 사용하는 호흡기검체로 객담, 유도객담, 기관지세척액(bronchoalveolar lavage), 폐조직 등이 있다. 유도객담의 민감도는 보고자마다 달라서 50% 미만에서 90% 이상까지 다양하며, 기관지세척액의 민감도는 90-99%로 알려져있고, 폐생검조직의 진단 민감도는 95-100%로 알려져 있다[9]. *P. jirovecii*의 염색에 사용하는 Giemsa, Diff-Quick, Wright 염색은 폐포자충의 낭형(cyst)과 영양형(trophozoite)을 모두 찾을 수 있다. 반면 gomori methenamine silver 염색은 낭형의 벽을 염색하는데 사용된다. 대부분의 검사실에는 직접 면역형광염색법을 확정진단에 사용하고 있다. 중합효소연쇄반응을 이용한 검사는 민감도는 높으나 특이도에 문제가 있어 진단가치가 높지 않다[12].

### 4. 치료

#### 1) 치료제의 선정

폐포자충 폐렴의 으뜸 치료제는 trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX)이다(AI). 몇 개의 무작위 전향연구에서 TMP-SMX는 다른 치료법에 비해 더 효과적이며 pentamidine과 효과가 비슷함이 입증되었다[13, 14]. 경증이나 중등증 폐포자충 폐렴환자에서는 TMP-SMX를 경구투여하여도 매우 효과적임이 알려져있다(AI)[14]. TMP-SMX 사용에 따른 골수억제 부작용을 막기 위해 leukovorin을 투여하는 것은 추천하지 않으며 그 이유는 leukovorin 추가로 치료실패에 이를 가능성이 있기 때문이다(DII)[15].

폐포자충 폐렴을 예방할 목적으로 TMP-SMX를 투여받고 있던 환자에서 폐포자충 폐렴이 발생한 경우에도 으뜸 치료제는 TMP-SMX이다(BIII). TMP-SMX에 대한 내성유발 변이는 보고된 바 있으나 이러한 변이가 치료실패를 일으킨다는 증거가 없기 때문에 TMP-SMX에 내성이 입증되어도 TMP-SMX를 치료제로 사용할 수 있다[16].

중등증 혹은 중증 폐포자충 폐렴으로 진단받은 환자에게는 치료제 투여 72시간 이내에, 가능하면 치료초기에, 스테로이드를 투여하여야 한다(AI)[17]. 치료제 투여 72시간이 경과하면 스테로이드 투여의 이득이 불분명하지만 대다수의 전문가들은 중등증 혹은 중증 폐포자충 폐렴의 경우에는 치료제 투여하고 72시간이 경과하여도 스테로이드 투여를 추천하고 있다(BIII).

TMP-SMX 이외에 치료에 사용할 수 있는 약제는 다음과 같다. 경증 혹은 중등증 폐포자충 폐렴환자에서는 dapsone+trimethoprim

(BI), 혹은 clindamycin+primaquine (BI), 혹은 atovaquone을 투여할 수 있다[18, 19]. Primaquine을 투여할 때에는 glucose-6-phosphate dehydrogenase 결핍 여부를 미리 검사해야 한다. 중등증 혹은 중증 폐포자충 폐렴환자에서는 TMP-SMX 치료 대신 clindamycin+ primaquine 혹은 정주 pentamidine을 투여할 수 있다(AI)[20]. 정주 pentamidine은 중증 폐포자충 폐렴에서 TMP-SMX 다음으로 선택할 수 있는 치료제이다. 에어로졸 형태의 pentamidine은 효과가 떨어지기 때문에 추천하지 않는다(DI).

HIV 감염인에서 발생한 폐포자충 폐렴의 추천 치료기간은 21일이다(AII)[8]. 치료반응에 걸리는 시간은 사용한 치료제, 폐렴의 중한 정도, 면역기능 저하 정도, 치료제 투여시기 등에 따라 차이가 있다.

항레트로바이러스요법을 받고 있지 않던 환자에서 폐포자충 폐렴이 발생하였을 때 항레트로바이러스요법을 언제 시작할 것인가는 논란이 있어왔다. 항레트로바이러스요법을 조기에 시작하면 면역기능을 조기에 회복시켜 다른 기회감염증의 발생을 줄일 수 있다는 이론적 장점이 있는 반면, 부작용 발생이나 약물 상호작용의 손해가 발생할 수 있다. 폐포자충 폐렴을 포함한 기회감염증이 발생한 환자를 대상으로 항레트로바이러스 요법의 시작시기에 대한 전향적 연구가 이루어졌으며 그 결과 항레트로바이러스를 조기에 투여한 환자군에서 에이즈발생률과 사망률이 유의하게 낮음이 밝혀졌다[21]. 따라서 현재는 항레트로바이러스요법을 받고 있지 않던 환자에서 폐포자충 폐렴이 발생한 경우 치료 시작 14일 이내에 고강도 항레트로바이러스요법을 시작할 것을 추천한다(AI).

에이즈환자에게 TMP-SMX를 투여하는 경우 20-85% 정도에서 부작용이 발생한다고 알려져 있다[22]. 가장 흔한 부작용은 30-55%에서 발생하는 발진이며, 30-40% 정도에서 발열이, 30-40% 정도에서 백혈구감소가, 20% 정도에서 간염이, 15% 정도에서 혈소판 감소가 발생한다고 알려져 있다. 우리나라 HIV 감염인에게 TMP-SMX를 투여하는 경우 부작용 발생률이 어느 정도인지는 발표된 바 없으나 외국에 비해 발생빈도가 낮다는 견해들이 있다. 부작용이 발생하면 TMP-SMX를 유지하면서 부작용에 대한 증상치료를 하는 것을 추천한다(AIII).

폐포자충 폐렴 치료 후에 면역재구성증후군의 발생이 보고된 적은 있으나 흔하지 않다[23].

#### 2) 치료실패한 경우

폐포자충 폐렴에 대해 4-8일 이상 적절한 치료를 하였지만 동맥혈 검사결과 개선이 없거나 악화소견을 보이면 치료실패로 정의한다. 하지만 치료실패라고 판정하기 전에는 적어도 4-8일 정도는 경과를 지켜보는 것을 추천한다(BIII). 경증 혹은 중등증 폐포자충 폐렴환자에서 치료실패 발생률은 대략 10% 정도로 알려져 있다. 치료실패를 보인 경우 다른 동반 감염이 있는지 고려해야 하며, 치료 전에 기관지내시경 검사에서 동반 감염의 증거가 없었더라도 다시 기관지내시경 검사를 시행할 것을 고려해야 한다.

중등증 혹은 중증 폐포자충 폐렴환자에서 TMP-SMX 투여에 반응을 보이지 않는다면 정주 pentamidine 혹은 clindamycin+

primaquine으로 약제변경하는 것을 추천한다(BII)[20]. 경증 폐포자충 폐렴환자에서 치료실패한 경우에는 atovaquone으로 약제변경하는 것도 가능하다(BII). 한 개의 메타분석에서 clindamycin+primaquine이 가장 효과적인 대체치료제라는 보고를 하였으나 전향적인 연구가 아니었기 때문에 해석에 어려움이 있다[24].

## 5. 예방

### 1) 일차예방

CD4+T세포 수 200개/ $\mu$ L 미만인 HIV 감염인(AI), 구인두 칸디다증의 병력이 있는 HIV 감염인(AII)에게 폐포자충 폐렴 발생을 막기 위한 예방약제를 투여해야 한다[5]. 또한 CD4+T세포 분율이 14% 미만인 환자, 에이즈 정의질환이 발생하였던 환자에서도 예방약제 투여를 추천해야 한다(BII).

가장 추천하는 예방약제는 TMP-SMX이다(AI)[25]. 추천하는 용법은 하루에 trimethoprim 160 mg+sulfamethoxazole 800 mg을 한 번 경구 복용하는 것이지만 더 적은 용량도 효과가 있다고 알려져 있다. TMP-SMX 투여 중 경미한 부작용이 나타나면 약제를 유지하는 것을 추천하며, 부작용 때문에 약제를 중단하더라도 부작용이 해결되면 다시 TMP-SMX를 투여하는 것을 추천한다(AII). 발열이나 발진 등이 나타났을 때는 재투여할 때 적은 용량부터 서서히 용량을 올리거나(BII), 용량 혹은 투여간격을 줄인 용법을 사용할 수 있다(CIII)[26]. TMP-SMX 투여가 불가능한 경우라면 dapsone (BI), dapsone+pyrimethamine+leucovorin (BI), pentamidine 흡입(BI), atovaquone (AI)을 예방약제로 사용할 수 있다[25, 27].

고강도 항레트로바이러스요법으로 CD4+T세포 수가 3개월 이상 지속적으로 200개/ $\mu$ L를 넘게 되면 폐포자충 폐렴에 대한 일차예방요법을 종결하는 것을 추천한다(AI). 이러한 환자에서 지속적으로 TMP-SMX를 투여하는 것은 추가적인 이득은 없으면서 부작용, 내성발현, 약물 상호작용 등의 손해가 생길 수 있으므로 추천하지 않는다[6]. 하지만 일차예방요법을 종결한 후라도 다시 CD4+T세포 수가 200개/ $\mu$ L 미만으로 감소하게 되면 다시 일차예방요법을 추천한다(AIII).

### 2) 이차예방

폐포자충 폐렴에서 회복된 환자들에게는 폐포자충 폐렴의 재발을 막기 위해 이차예방요법을 시행해야 한다(AI). 가장 추천하는 약제는 TMP-SMX이며, 부작용으로 인해 TMP-SMX 투여가 불가능한 경우라면 dapsone, dapsone+pyrimethamine, pentamidine 흡입, atovaquone을 대체 예방약제로 사용할 것을 추천한다.

고강도 항레트로바이러스요법으로 CD4+T세포 수가 3개월 이상 지속적으로 200개/ $\mu$ L를 넘게 되면 폐포자충 폐렴에 대한 이차예방요법을 종결하는 것을 추천한다(BII)[28]. 만약 폐포자충 폐렴이 CD4+T세포 수가 200개/ $\mu$ L 이상에서 발생한 경우라면, 폐포자충 폐렴에 대한 이차예방을 평생 지속하는 것이 안전한 것으로 생각하지만 이를 뒷받침할 자료는 부족하다(CIII). 만약 이차예방요법을 종결한 후라도 다시 CD4+T세포 수가 200개/ $\mu$ L 미만으로 감소하게 되면 다시 이차예방

요법을 추천한다(AIII). 폐포자충 폐렴이 CD4+T세포 수 200개/ $\mu$ L 이상에서 재발하였다면 평생 이차예방요법을 유지하는 것을 추천한다(CIII).

### 3) 격리여부

일부 전문가들은 폐포자충 폐렴 환자가 발생한 환자와 폐포자충 폐렴 발생 위험이 있는 환자가 한 병실을 사용하는 것을 피해야 한다고 제안하지만 폐포자충 폐렴환자의 격리를 추천할만한 근거는 부족하다(CIII).

## 결핵

### 1. 도입

결핵은 *Mycobacterium tuberculosis*를 포함하고 있는 비말핵(droplet nuclei)을 흡인하여 일차감염이 발생하며, 일반적으로 일차감염 2-12주 후에 면역반응이 결핵균의 증식을 억제한다. 하지만, 살아있는 결핵균이 수년 이상 인체 내에 존재할 수 있는데, 이를 증상 및 전염력이 없는 잠복결핵이라고 일컫는다. 잠복결핵이 재활성화되어 활동결핵이 발생할 수 있으며, HIV 감염인에서 발생하는 활동결핵의 1/3 이상이 재활성화로 인하여 발생하는 것으로 알려져 있다[29]. 다른 에이즈와 관련된 기회감염질환과는 다르게 CD4+T세포 수와 무관하게 활동결핵이 발생하며, 따라서 CD4+T세포 수가 높은 상태에서도 발생할 수 있다.

HIV 감염인에서 결핵은 흔하게 발생하는 기회감염질환 중의 하나로서 우리나라의 경우 폐결핵과 폐외결핵을 모두 포함하여 HIV 감염인에서 발생한 기회감염질환의 12.5-25%를 차지하고 있으며[7, 30], HIV에 감염된 환자의 결핵 발생률은 2001년에 인구 100,000명당 0.025에서 2005년에는 0.095로 증가되고 있는 추세이다[31].

HIV 비감염인 보다 감염인에서 잠복결핵이 활동결핵으로 진행될 위험성이 매우 높은 것으로 알려져 있다[32, 33]. HIV 비감염인이 잠복결핵 상태라면 일생 동안 활동결핵이 발생할 확률은 약 5-10%이지만, HIV 감염인의 경우에는 매년 10%에서 활동결핵이 발생한다[33]. 따라서 HIV 감염인에서 활동결핵 발생을 예방하기 위하여 잠복결핵의 진단과 치료가 필요하다.

### 2. 임상상

HIV 감염인에서 발생하는 활동결핵의 임상양상은 면역결핍 정도에 따라 다르다. 면역결핍이 심한 HIV 감염인에서 과거 증상이나 징후가 발생하지 않아서 진단되지 않았던 결핵이 고강도 항레트로바이러스요법(highly active antiretroviral therapy)를 시행하면서 면역기능이 회복됨에 따라 임상적으로 발현되어 활동결핵으로 진단될 수 있다[34, 35]. CD4+T세포 수가 350개/ $\mu$ L 이상으로 면역결핍이 심하지 않은 HIV 감염인에서 발생한 활동결핵은 HIV 비감염인에서 발생한 경우와 유사한 증상 및 징후로 나타난다. CD4+T세포 수와 무관하게 HIV 감염인에서 폐외결핵이 발생하는 빈도가 높다.

면역결핍이 심한 HIV 감염인에서 발생한 활동폐결핵의 흉부 방사선학적 소견은 면역결핍이 심하지 않은 감염인과 많은 차이를 나타내는데, 폐하엽과 중엽에 간질성 및 파종성 침윤이 흔하게 관찰되고 동공화(cavitation) 소견은 드문 것이 특징이다[36-38]. HIV 감염인에서 활동폐결핵임에도 불구하고 단순 흉부 방사선 사진이 정상일 수도 있다. 면역결핍이 심할수록 폐외결핵이 발생하는 빈도가 증가하며, 활동결핵에서 전형적으로 관찰되는 육아종(granuloma) 소견이 잘 생성되지 않거나 완전히 생성되지 않을 수도 있다[39].

또한, 활동결핵의 발생이 HIV 질환 경과에 나쁜 영향을 미칠 수 있는데, 활동결핵이 있는 HIV 감염인의 경우 HIV의 혈중 농도가 더 높아지고 HIV 질환이 더 빠르게 진행될 수 있다[39, 40].

### 3. 진단

#### 1) 잠복결핵

잠복결핵을 진단하는 방법에는 결핵피부반응검사(tuberculin skin test, TST)와 Interferon- $\gamma$  release assay (IGRA)가 있다. HIV 감염인에서 결핵피부반응검사를 시행하고 48-72시간 후에 관찰하였을 때 경결(induration)의 직경이 5 mm 이상이면 양성으로 판정한다. IGRA에는 QuantiFERON-TB Gold, QuantiFERON-TB Gold In-Tube와 T-SPOT. TB 검사가 있다. IGRA는 결핵피부반응검사(56-95%)보다 높은 특이도(92-97%)를 가지고 있고 시행이 더 편리하며 BCG(Bacillus Calmette-Guérin) 접종 및 비결핵 미코박테리아 노출과의 교차반응이 적은 장점이 있다[41, 42].

단순 흉부 방사선 사진에서 우연히 결핵감염에 합당한 섬유화 병변이 관찰될 경우 잠복결핵과 활동결핵을 확인하기 위한 평가가 이루어져야 한다. 현재는 증상이 없지만 활동결핵으로 치료를 시행 받은 과거력이 있다면 객담 항산균 도말 검사(acid-fast bacilli, AFB)와 결핵균 배양 검사를 시행해야 한다. CD4+T세포 수가 200개/ $\mu$ L 미만이고 단순 흉부 방사선 사진에서 결핵감염에 합당한 섬유화 병변이 있으면서 과거에 결핵에 대한 치료를 시행 받은 적이 없다면, 잠복결핵검사 결과와 무관하게 현재 결핵균 감염이 있는 상태로 판단해야 한다. 이와 같이 잠복결핵검사 결과와 무관하게 활동결핵의 위험성이 높을 경우에는 추가적인 진단 검사 결과가 나오기 이전에 활동결핵에 대한 경험적 치료를 시행해야 한다(AII).

- ① 모든 HIV 감염인에게 잠복결핵을 진단하기 위한 검사 시행을 추천한다(AII). 잠복결핵을 진단하기 위해 결핵피부반응검사 또는 IGRA를 시행한다.
- ② HIV 감염인에서 면역결핍이 심할 경우 잠복결핵을 진단하기 위한 검사에서 위음성이 발생할 수 있으며, IGRA에서는 미결정(indeterminate) 결과가 나올 가능성이 증가한다[42-44]. 만일 검사를 시행할 당시의 CD4+T세포 수가 200개/ $\mu$ L 미만이고 검사결과가 음성이었다면 CD4+T세포 수가 200개/ $\mu$ L 이상으로 증가한 후에 검사를 다시 시행한다(BIII).
- ③ 활동폐결핵 환자와 반복적 또는 지속적으로 노출되고 있는 결핵 발생의 고위험군 HIV 감염인에게는 매년 잠복결핵을 진단하기 위한

검사 시행을 추천한다(AIII).

- ④ 잠복결핵검사가 양성인 모든 HIV 감염인들에게 활동결핵을 감별하기 위하여 단순 흉부 방사선 사진을 시행하고 자세한 임상적 평가를 시행해야 한다(AI).

#### 2) 활동결핵

단순 흉부 방사선 사진에서 이상 소견이 관찰되지 않더라도 임상적으로 활동결핵이 의심될 경우에는 객담 결핵균 검사를 시행해야 한다[37, 45]. 결핵피부반응검사와 IGRA는 활동폐결핵이 있는 HIV 감염인의 약 1/4에서 위음성일 수 있기 때문에 검사 결과가 음성이라고 활동폐결핵을 배제해서는 안 된다[42]. 폐의 기관에서 획득된 검체의 항산균 도말 검사와 미코박테리아 배양 검사의 양성률은 HIV 비감염인에 비하여 면역저하상태가 심한 HIV 감염인에서 훨씬 더 높다[46-48]. 항산균 도말 검사가 음성인 활동폐결핵 또는 활동폐외결핵 상태의 HIV 감염인에서 결핵균에 대한 핵산증폭검사는 민감도와 음성 예측도가 낮으므로 검사 결과를 판단할 때 주의하여야 한다[41].

### 4. 치료

HIV 감염인에서 활동결핵의 치료는 HIV 비감염인의 결핵 치료에 대한 일반적인 원칙을 따라야 한다(AI). 단, rifamycin 계열의 항결핵제와 항레트로바이러스 억제제의 약물 상호작용 발생에 대한 특별한 주의가 필요하다.

활동결핵이 발생한 HIV 감염인에서 고강도 항레트로바이러스요법을 시행할 때 고려해야 할 중요한 요소들은 다음과 같다.

#### - 치료 시작 시기

- Rifamycin과 중요한 항레트로바이러스 억제 사이에 상호 작용이 발생할 가능성

- 항레트로바이러스 억제제와 항결핵제들을 동시에 투여할 때 간독성 및 신경병증과 같은 약물 독성이 추가적으로 발생할 위험성

- 고강도 항레트로바이러스요법 시작 후에 면역재구성증후군(Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome; IRIS 또는 paradoxical reaction)의 발생

#### 1) 고강도 항레트로바이러스요법을 시행 받고 있는 환자

활동폐결핵 또는 폐외결핵이 진단될 경우 즉시 적절한 결핵 치료를 시작하여야 한다(AIII). 결핵 치료를 시작할 시점에 고강도 항레트로바이러스요법을 시행 받고 있는 환자에서는 특히 rifamycin과 항레트로바이러스 억제제 사이에 약물 상호 작용이 발생할 위험성을 감소시키고 혈중 HIV 역제가 잘 유지되며 효과적인 결핵 치료에 필요한 약물의 용량을 조절하기 위하여 감염내과 전문의와 상의하여 현재 사용하고 있는 항레트로바이러스 약제가 적절한지 다시 평가하여야 한다.

#### 2) 활동결핵을 진단받을 당시에 고강도 항레트로바이러스요법을 시행 받고 있지 않는 환자

활동폐결핵 또는 폐외결핵이 진단될 경우 즉시 적절한 결핵 치료를 시작하여야 한다(AIII). 결핵 치료를 시작한 후에 고강도 항레트로바이

러스요법을 시작하는 적절한 시기는 아직 정립되어 있지 않다. 결핵 치료를 시작하고 2-8주 후에 고강도 항레트로바이러스요법을 시작할 경우 약물 이상 반응과 관련된 증상이나 징후를 더 쉽게 판단할 수 있고 면역재구성증후군이 발생할 위험성을 감소시킬 수 있다.

결핵 치료를 시작한 후에 몇 일 또는 몇 주 이내에 고강도 항레트로바이러스요법을 시작하는 것은 이보다 더 늦게 고강도 항레트로바이러스요법을 시작하는 경우에 비하여 면역재구성증후군이 발생할 위험성을 증가시킨다[49]. 그러나, CD4+T세포 수가 200개/μL 미만인 환자에서 결핵 치료를 시작한 후 수 주 이내에 고강도 항레트로바이러스요법을 빨리 시작하는 것은 기회감염질환뿐만 아니라 다른 HIV와 관련된 합병증의 발생 위험성을 감소시킬 수 있고 생존율을 향상시킬 수 있다[50].

고강도 항레트로바이러스요법을 시작하는 시점은 환자의 면역학적, 임상적인 요소들을 포함한 여러 인자들을 고려하여 임상적으로 결정하여야 한다. 최근 CD4+T세포 수가 500개/μL 이하인 환자를 대상으로 시행된 전향적 무작위 연구에서는 결핵 치료 시작 후 4주 이내 또는 결핵 집중 치료기(intensive phase) 종료 후 4주 이내에 고강도 항레트로바이러스요법을 시작한 군의 사망률(5.4명/100 인-년)이 결핵 치료 종료 후 4주 이내에 고강도 항레트로바이러스요법을 시작한 군(12.1명/100 인-년)에 비하여 56%(위험비 0.44, 95% 신뢰구간: 0.25-0.79,  $P=0.003$ ) 감소되었다. 이러한 사망률 감소 효과는 CD4+T세포 수가 200개/μL 이하인 군(위험비 0.54, 95% 신뢰구간: 0.30-0.98,  $P=0.04$ ) 보다 CD4+T세포 수가 200개/μL를 초과한 군(위험비 0.16, 95% 신뢰구간: 0.03-0.79,  $P=0.02$ )에서 더 두드러졌다[51].

결핵 치료를 시작할 시점의 CD4+T세포 수에 따라 고강도 항레트로바이러스요법 시작 시점을 다음과 같이 다르게 선정하는 것을 권장한다.

① CD4+T세포 수 <200개/μL: 결핵 치료 2-4 주 후에 고강도 항레트로바이러스요법 시작(AI)

② CD4+T세포 수 200-500개/μL(AI)와 >500개/μL(BIII): 결핵 치료 8 주 이내에 고강도 항레트로바이러스요법 시작

그러나, 결핵을 진단받을 당시에 고강도 항레트로바이러스요법을 시행 받고 있지 않는 HIV 감염인에서 고강도 항레트로바이러스요법을 시작하는 적절한 시점에 대하여서는 결핵 감염 부위 등 여러 요소들을 고려한 추가 연구 진행을 통하여 추후 지속적인 지침의 개정이 필요하다.

결핵 치료를 시작한 후 고강도 항레트로바이러스요법은 시행하고 있지 않는 환자에게 만일 HIV 질환이 진행되는 증거가 있거나 CD4+T세포 수가 감소될 경우 즉시 고강도 항레트로바이러스요법을 시작하기 위하여, 결핵 치료를 시행하고 있는 동안에 규칙적으로 임상 양상을 관찰하고 CD4+T세포 수를 측정하면서 HIV 감염인을 주의 깊게 평가하는 것이 중요하다.

3) 항레트로바이러스 약제와 항결핵제의 부작용과 약제 상호 작용  
고강도 항레트로바이러스요법을 시행 받고 있는 HIV 환자에서 결핵을 치료할 때에는 항레트로바이러스 약제와 항결핵제들 사이에 약

제 상호 작용 및 각 약제의 부작용 발생에 주의해야 하며, 따라서 이에 대한 경험이 많은 감염내과 전문의와 상의하여야 한다(AII).

HIV 감염인에서 항결핵제와 관련된 독성은 다양한 빈도로 보고되고 있지만, 항결핵제의 이상 반응이 발생하는 빈도는 HIV 비감염인과 대부분 유사하다[52-54]. 거의 모든 항레트로바이러스 약제는 간독성을 유발할 가능성을 가지고 있으며, 항결핵제 중 isoniazid, rifampin, pyrazinamide도 역시 간독성을 일으킬 수 있다. 하지만, 간독성을 유발할 수 있는 다른 약제들을 동시에 투여 받거나 기저 간질환을 가지고 있는 환자의 경우에도 가능하다면 활동결핵을 치료하기 위하여 isoniazid, rifampin, pyrazinamide의 1차 결핵 약제가 사용되어야 한다(AIII). 간독성을 유발할 수 있는 약제들을 투여 받는 환자들은 간염의 임상적인 증상과 징후 발생 유무 및 혈청 aminotransferase, bilirubin, alkaline phosphatase를 포함한 혈액학적 검사를 자주 시행해야 한다.

Rifamycin은 활동결핵의 치료에 매우 중요한 필수적인 항결핵 약제이다. 그러나, rifamycin이 cytochrome P450과 UGT1A1 효소의 활성을 유도하기 때문에 단백분해효소억제제(protease inhibitors, 이하 PIs), 비뉴클레오사이드 역전사효소억제제(non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, 이하 NNRTIs), maraviroc, raltegravir와 같은 항레트로바이러스 약제와 중요한 약물 상호작용을 일으킬 수 있으며, 약물의 대사를 증가시켜 항레트로바이러스 약제의 혈중 농도를 감소시킬 수 있다[55]. 이러한 약물 상호작용이 발생할 수 있음에도 불구하고 rifamycin은 고강도 항레트로바이러스요법을 시행 받는 환자들에서 결핵 치료약제로 반드시 포함되어야 한다[54](AII). Rifamycin 계열의 항결핵제 중 rifampin이 가장 강력한 간효소 유도제로서 ritonavir-boosted 또는 unboosted PIs의 약물 농도를 현저하게 감소시켜서 고강도 항레트로바이러스요법 실패의 위험성을 증가시킨다. 따라서, PI를 포함한 고강도 항레트로바이러스요법을 시행 받고 있는 HIV 감염인에서는 약제 상호 작용이 발생할 위험성을 감소시키기 위하여 rifampin보다 약제 상호 작용이 적은 rifabutin의 사용이 더 적절하며(AII), rifampin을 ritonavir-boosted 또는 unboosted PIs와 동시에 투여하면 안 된다(EII). PI와 비교할 때 NNRTI와 rifampin 사이에는 약물 상호작용이 드물게 발생하기 때문에 활동결핵 치료를 시행 받고 있는 환자에서 NNRTIs 계열의 약제인 nevirapine 또는 efavirenz를 포함한 고강도 항레트로바이러스요법이 더 선호되며, NNRTI를 포함한 고강도 항레트로바이러스요법을 시행 받고 있는 HIV 감염인에서는 rifampin의 사용을 고려한다(BII). Rifabutin과 항레트로바이러스 약제와의 약물 상호 작용은 드물고 심각하지 않기 때문에 HIV와 결핵이 동시에 감염된 환자들에서 rifabutin을 적절하게 용량을 조절하여 많이 사용한다. 특히, rifabutin을 boosted-PI와 같이 사용할 때에는 rifabutin의 약물 용량 조절이 반드시 필요하다.

뉴클레오사이드 또는 뉴클레오타이드 역전사효소억제제(Nucleoside 또는 neucleotide reverse transcriptase inhibitor, 이하 NRTIs)와 융합억제제(fusion inhibitor, enfuvirtide)의 경우 cytochrome P 효소에 영향을 받지 않기 때문에 특별한 문제 없이

rifampin과 동시에 사용할 수 있다. Rifamycin을 제외한 다른 일차 또는 2차 결핵 약제와 NNRTIs, PIs는 임상적으로 중요한 약물 상호작용을 나타내지 않는다. Table 2에서 항결핵제와 항레트로바이러스 약제 간의 중요한 약물 상호작용들을 정리하였다.

#### 4) 면역재구성증후군(Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome; IRIS)과 역설적반응(paradoxical reaction)

고강도 항레트로바이러스요법 시작 후에 발생할 수 있는 면역재구성증후군 또는 역설적 반응(paradoxical reaction)은 고강도 항레트로바이러스요법에 의하여 결핵 항원에 대한 면역 반응이 회복되어 발생하는 것이다. HIV 감염인에서 발생하는 면역재구성증후군은 고강도 항레트로바이러스요법을 시행 받고 있지 않는 HIV 감염인에서 결핵 치료를 시작한 후 고강도 항레트로바이러스요법을 시작하고 대부분 3개월 이내에 발생하는 역설적 반응으로 정의되는 paradoxical tuberculosis-associated IRIS와 고강도 항레트로바이러스요법을 시작한 후 수 주 이내에 면역이 증가되면서 활동성 결핵으로 발현되어 진단되고 임상 증상이 악화되는 역설적 반응이 발생하는 unmasking tuberculosis-associated IRIS(ART-associated tuberculosis)로 구분할 수 있지만 이에 대한 명확한 정의가 아직 정립되어 있지 않아서 면역재구성증후군과 역설적 반응의 용어가 혼용되어 사용되고 있다 [57].

일부 환자에서 활동결핵에 대한 치료를 시행하는 도중에 면역재구성증후군이 발생할 수 있는데, 발열, 새로운 림프절염 발생 또는 악화, 폐 침윤의 악화, 흉수 발생 등과 같은 임상 소견이 특징적으로 나타난다. 이러한 현상들은 HIV 비감염인 및 고강도 항레트로바이러스요법을 시행 받고 있지 않는 HIV 감염인에서도 발생할 수 있지만, 활동결핵을 가지고 있는 HIV 감염인에서 고강도 항레트로바이러스요법 시작 후에 면역이 재구성되는 결과로서 발생하는 경우가 가장 흔하다. 하지만 이러한 증상이나 징후가 발생하였을 경우 결핵 치료 실패의 가능성을 반드시 배제하여야 한다. 면역재구성증후군은 HIV와 활동결핵이 동시에 감염된 환자의 8-43%에서 발생하는 것으로 보고되고 있다. 면역재구성증후군이 발생할 예측인자들은 50개/ $\mu$ L 미만의 매우 낮은 CD4+T세포 수, 감염된 결핵균의 수가 많은 심한 결핵, 결핵 치료와 고강도 항레트로바이러스요법을 시작한 시점이 30일 이내인 경우로 알려져 있다[49, 58-62]. HIV와 결핵이 동시에 감염된 환자에서 발생하는 면역재구성증후군은 대부분 결핵 치료 시작 3개월 이내에 발생한다. 고강도 항레트로바이러스요법의 시작을 결핵 치료 시작 2-8 주 후로 연기하는 것이 면역재구성증후군의 발생 빈도 및 중증도를 감소시킬 수 있지만 조기에 고강도 항레트로바이러스요법을 시행하는 것이 환자의 면역 기능을 회복시켜서 HIV 질환의 악화를 예방할 수 있는 잠재적인 장점을 가지고 있다는 점도 충분히 고려하여야 한다.

면역재구성증후군이 경증 또는 중등도로 발생한 환자에서는 결핵

**Table 2.** Drug Interactions Between Anti-mycobacterial Drugs and Antiretroviral Drugs [56]

Anti-mycobacterial drugs	Antiretroviral drugs	Dosing Recommendations and Clinical Comments
Protease inhibitors (PIs)		
Clarithromycin	ATV±RTV	May cause QTc prolongation. Reduce clarithromycin dose by 50%. Consider alternative therapy.
	DRV/r	Monitor for clarithromycin-related toxicities.
	IDV +/- RTV	Reduce clarithromycin dose by 50% in patients with CrCl 30-60 mL/min.
	LPV/r	Reduce clarithromycin dose by 75% in patients with CrCl <30 mL/min.
Rifabutin	RTV-boosted PIs	
	ATV +/- RTV	Rifabutin 150 mg every other day or 3x/week.
	DRV/r	Acquired rifamycin resistance has been reported in patients with inadequate rifabutin levels while on 150 mg twice weekly and RTV-boosted PIs.
	IDV/r	Rifabutin 150 mg three times weekly in combination with LPV/r has resulted in inadequate rifabutin levels and has led to acquired rifamycin resistance in patients with HIV-associated tuberculosis.
	LPV/r	
	PIs without RTV	
Rifampin	IDV	Rifabutin 150 mg daily or 300 mg 3x/week + IDV 1,000 mg q 8h or consider RTV boosting.
	NFV	Rifabutin 150 mg daily or 300 mg 3x/week
	All PIs	Do not coadminister rifampin and PIs
Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs)		
Clarithromycin	EFV	Consider alternative agent, such as azithromycin, for MAC prophylaxis and treatment.
	ETR	
	NVP	
Rifabutin	EFV	Dose: rifabutin 450-600 mg once daily or 600 mg 3x/week if EFV is not coadministered with a PI.
	ETR	Dose: rifabutin 300 mg once daily if ETR is not coadministered with a RTV-boosted PI. If ETR is coadministered with a RTV-boosted PI, rifabutin should not be coadministered.
	NVP	No dosage adjustment necessary. Use with caution.
Rifampin	EFV	Maintain EFV dose at 600 mg once daily and monitor for virologic response.
	ETR	Do not coadminister.
	NVP	

ATV, atazanavir; ATV/r, atazanavir+ritonavir; DRV/r, darunavir+ritonavir; IDV, indinavir; IDV/r, indinavir+ritonavir; LPV/r, lopinavir+ritonavir; NFV, nelfinavir; RTV, ritonavir; EFV, efavirenz; ETR, etravirine; NVP, nevirapine; MAC, *Mycobacterium avium* complex

과 고강도 항레트로바이러스요법이 지속되어야 하며, 증상을 완화하기 위하여 비스테로이드 소염제(non-steroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs)를 사용할 수 있다(BIII). 중증의 면역재구성증후군이 발생한 경우에는 고용량의 스테로이드(prednisone, 1 mg/kg/일)를 용량을 줄이면서 1-4주 동안 사용하는 것이 임상적인 호전을 일으킬 수 있으며, 증상이 호전되는 양상에 따라서 스테로이드의 사용 기간과 감량 정도를 적절하게 조절할 수 있다[62-64](BIII).

## 5. 예방

### 1) 잠복결핵의 치료

HIV 감염인에서 잠복결핵의 치료약제나 치료기간은 HIV 비감염인의 경우와 같다.

#### ① 다음의 경우 잠복결핵 치료를 추천한다.

-잠복결핵 검사결과 양성을 보이고 활동결핵의 증거는 없으며 활동결핵이나 잠복결핵에 대한 항결핵제 치료를 받은 병력이 없는 HIV 감염인

-잠복결핵 검사결과와 상관없이 전염성 결핵환자와 긴밀히 접촉한 HIV 감염인

-잠복결핵 검사결과와 상관없이 불충분한 결핵 치료력이 있는 HIV 감염인

HIV 감염인에서 결핵폐부반응검사가 양성인 경우 isoniazid 투여가 결핵발병을 줄인다는 것은 알려져 있다[65]. 하지만 HIV 감염인에서 IGRA 양성결과를 보이는 경우 isoniazid 투여가 결핵발병을 줄인다는 것은 보고된 바 없어 추가적인 연구가 필요한 상태이다.

② 잠복결핵의 치료로 9개월 동안 isoniazid를 하루 1회 투여하는 것을 추천한다(AII). Isoniazid를 9개월 동안 일주일에 2회 투여할 수도 있다(BII). Isoniazid를 투여하기 전에는 간기능 검사를 시행한다. 잠복결핵 치료기간에는 적어도 1개월 간격으로 간독성, 신경독성 여부에 대한 문진을 시행한다. 항레트로바이러스제를 투여 받는 환자나 만성 간질환이 있는 환자에서는 주기적으로 간기능 검사를 시행한다.

③ Isoniazid 부작용으로 투여가 어렵거나, isoniazid 내성균에 감염된 전염성 결핵환자와 접촉을 한 경우에는 4개월 동안 rifampin을 하루 1회 투여하는 것을 추천한다(BIII).

국내 실정에 적합한 HIV 감염인에서 잠복결핵의 진단 기준, 치료약제, 치료기간에 대한 추후 국내 전문가의 의견 수렴 및 연구 진행을 통하여 지속적인 지침의 개정이 필요하다.

## 파종성 *Mycobacterium avium* Complex 감염

### 1. 도입

HIV 감염인에서 발생하는 파종성 *Mycobacterium avium* Complex(MAC) 질환의 95% 이상이 *M. avium*에 의하여 발생하며[66-69], 호흡기 또는 위장관계를 통하여 흡인되거나 섭취되어서 감염된다. MAC 질환을 가지고 있는 환자와 가족 내에서 접촉하거나 밀접한 접촉

을 하여도 감염의 위험성은 증가되지 않으며, 사람과 사람 사이에서 전파가 이루어질 가능성은 매우 낮다.

면역 결핍 상태의 HIV 감염인이 고강도 항레트로바이러스요법 또는 MAC에 대한 예방치료를 시행 받지 않을 경우 파종성 MAC 질환의 발생률은 20-40%로 알려져 있다[70]. 대부분 MAC 질환은 CD4+T 세포 수가 50개/μL 미만인 경우에 발생한다. 이외에 혈중 HIV 농도가 100,000 copies/mL 이상으로 높을 경우, 이전에 기회감염질환이 발생한 과거력이 있는 경우, MAC이 호흡기 또는 위장관계에 집락화되어 있는 경우 MAC 질환이 발생할 위험성이 증가된다.

### 2. 임상상

고강도 항레트로바이러스요법을 시행 받고 있지 않는 면역 결핍 상태의 HIV 감염인에서 MAC 질환은 전형적으로 여러 장기를 침범하여 파종성으로 발생한다[71, 72]. 그러나, 고강도 항레트로바이러스요법에 대한 치료 반응이 우수한 HIV 감염인에서 MAC 질환은 경부/복강 내 림프절염, 폐렴, 심막염, 골수염, 피부 및 연조직염 등과 같은 국소적인 감염의 형태로 발생한다. 결핵 감염의 경우와 유사하게 MAC 질환에서도 면역재구성증후군 또는 역설적 반응이 발생할 수 있다[74].

### 3. 진단

혈액, 림프절, 골수, 다른 무균 검체 및 조직에서 MAC이 동정될 경우 파종성 MAC 질환을 확인할 수 있다[70, 74]. 특히 유전자 검사를 이용하여 MAC의 균종을 확인할 수 있다.

### 4. 치료

내성 균주의 출현을 막거나 지연시키기 위하여 2개 이상의 항미코박테리아 약제를 사용하여 MAC 질환을 치료하여야 한다[68, 69, 75-80](AI). 일차약제로 clarithromycin이 추천되며(AI), 약제 상호 작용으로 인하여 clarithromycin 사용이 어렵거나 clarithromycin에 대한 이상 반응이 발생하였을 경우에는 azithromycin을 사용할 수 있다(AII). MAC이 동정되었을 경우 clarithromycin과 azithromycin에 대한 시험관 감수성 검사 시행이 추천된다 (BIII).

이차치료약제로 ethambutol 사용이 추천된다(AI). Rifabutin(CI) 또는 amikacin과 streptomycin과 같은 주사 약제(CIII)를 3,4번째 약제로 추가하여 사용할 수도 있다. 면역 결핍 상태가 심한 경우(CD4+T 세포 수가 50개/μL 미만), 미코박테리아 군 수가 많은 경우(>2 log10 colony forming units/mL of blood), 또는 고강도 항레트로바이러스 치료에 효과가 없는 경우에는 파종성 MAC 질환으로 인한 사망률이 증가하고 약제 내성 발생이 매우 흔하기 때문에 3, 4번째 약제를 추가하여 사용하여야 한다(CIII).

고강도 항레트로바이러스요법을 시행 받고 있지 않는 HIV 감염인에서 파종성 MAC 질환이 발생하였을 경우 약제 상호 작용 및 면역재구성증후군이 발생할 위험성을 감소시키기 위하여 항미코박테리아 치료 시작 2주 후에 고강도 항레트로바이러스요법을 시작한다(CIII). 고강도 항레트로바이러스요법을 시행 받고 있는 HIV 감염인에서 파종성 MAC 질환이 발생하였을 경우에는 항레트로바이러스 약제와 항미코

박테리아 약제 사이의 약물 상호 작용 발생을 고려하여 항레트로바이러스 약제 변경을 고려하여야 한다(CIII).

## 5. 예방

### 1) 일차예방

CD4+T세포 수가 50개/ $\mu$ L 미만인 HIV 감염인에게는 파종성 MAC 질환에 대한 예방 치료가 시행되어야 하며(AI), azithromycin [81] 또는 clarithromycin [82]이 일차 예방 약제로 사용된다(AI). Clarithromycin과 rifabutin의 병용 투여는 단독 투여보다 약제 이상 반응이 발생하는 경우가 더 많고, clarithromycin 단독 투여보다 예방 효과가 우수하지 않기 때문에 사용되어서는 안 된다[82](EI). Azithromycin과 rifabutin의 병용 투여는 azithromycin 단독 투여보다 예방 효과가 우수하지만, 비용이 많이 들고 약제 이상 반응과 약물 상호 작용이 발생하는 경우가 많으며, 생존율을 증가시키지 못하기 때문에 일반적으로 추천되지 않는다(CI).

Clarithromycin과 azithromycin에 대하여 약제 이상 반응이 발생하여 사용할 수 없는 경우에는 rifabutin을 대체 예방 약제로 사용할 수 있지만, rifabutin과 항레트로바이러스 약제 사이의 약물 상호 작용에 주의하여야 한다(BI). 무증상의 HIV 감염인에서 집락화되어 있는 MAC을 예방 치료하는 것의 효과에 대한 어떠한 임상 자료도 현재로서는 없기 때문에 호흡기 또는 소화기계에서 MAC에 대한 통상적인 선별 검사 시행이 추천되지 않는다(DIII).

MAC에 대한 일차 예방 치료는 고강도 항레트로바이러스요법을 시행하여 3개월 이상 CD4+T세포 수가 100개/ $\mu$ L 이상으로 유지될 때까지 지속적으로 시행하여야 한다(AI). 하지만, CD4+T세포 수가 다시 50개/ $\mu$ L 미만으로 감소되면 일차 예방 치료를 재시작해야 한다(AIII).

### 2) 이차예방(장기 유지 치료)

MAC 질환에 대하여 12개월 이상 치료를 시행하였고 특별한 증상이나 징후가 없으면서 고강도 항레트로바이러스요법을 시행하여 CD4+T세포 수가 100개/ $\mu$ L 이상으로 6개월 동안 계속 증가되어 있을 경우 MAC 질환이 재발할 가능성은 매우 낮기 때문에, 이러한 경우 장기 유지 치료를 중단하는 것이 바람직하다[83-85](BII). CD4+T세포 수가 100개/ $\mu$ L 미만으로 감소될 경우에는 이차예방 치료가 다시 시행되어야 한다(AIII).

## 점막피부칸디다증(Mucocutaneous candidiasis)

### 1. 도입

HIV 환자에서 구강인두 및 식도칸디다증은 흔히 발생되며 대부분 *Candida albicans*에 의해 야기된다. 특히 면역저하가 진행된 환자에서 fluconazole (또는 azole)을 장기간 반복해서 사용하는 경우, 난치성 점막칸디다증의 원인으로 fluconazole 내성 *C. albicans* 뿐만 아니라 non-albicans *Candida* species, 특히 *C. glabrata*가 점차 증가한다

[86-88]. 구강인두 및 식도칸디다증은 면역저하의 한 지표로 CD4+T세포수가 200개/ $\mu$ L 미만에서 발생하지만, 질칸디다증은 건강한 성인 여성에서도 흔하고 HIV 상태와는 무관하므로 재발하는 질칸디다증을 HIV 감염의 지표로 고려하지 않는다. 항레트로바이러스요법의 도입으로 구강인두 및 식도칸디다증의 유병률 뿐만 아니라 난치성인 경우도 현저히 감소되고 있다.

### 2. 임상상

구강인두칸디다증은 볼, 구강인두점막, 혀 표면에 생기는 통증 없는 크림같은 흰색판 모양의 병터가 특징이다. 병터는 혀누르개에 의해 쉽게 벗겨진다. 상부입천장이나 혀 전체에 흰색판 없이 홍반이 산재되어 보이기도 하며, 때때로 구석입술증 형태로 나타난다. 식도칸디다증은 복장빠뎀 불편감/통증, 삼킴통증이 흔한 증상이나 때때로 무증상인 경우도 있다. 내시경검사서 식도에 구강인두칸디다증과 유사한 흰색판들이 관찰되며 식도점막에 얇은 껍질이 동반될 수 있다. 질칸디다증은 점막화끈감, 가려움증이 동반된 흰색 유착성 질분비물로 특징된다. 면역저하가 진행된 환자에서 더 심하고 더 자주 재발하지만, 임상양상은 정상인과 유사하며, 구강인두칸디다증에 비해 덜 흔하며azole 치료에 불응인 경우도 드물다.

### 3. 진단

구강인두칸디다증의 진단은 대부분 병변 모양을 근거로 하여 임상적으로 이루어진다. 확진이 필요하면 병변을 긁어서 KOH 표본을 만들어 현미경으로 효모를 관찰한다. 중을 구별하려면 배양검사를 시행한다. 임상적으로 구강 텅백색판증과 구별되는 특징은 표면백색판이 쉽게 벗겨지는 것이다. 식도칸디다증의 진단은 내시경검사가 필요하다. 조직병리학적으로 *Candida* 효모를 관찰하고 배양검사서 *Candida* species를 확인한다. 질칸디다증의 진단은 임상양상과 질분비물 KOH 표본을 만들어 현미경으로 특징적인 거짓균사를 가지는 효모를 관찰한다. 배양검사가 필요한 경우는 드물다. 질칸디다증을 임상적으로만 진단하는 것은 믿을 만하지 못하며 부적절한 치료에 필요 없이 노출될 가능성이 높으므로 현미경이나 배양검사로 확진 하는 것이 필요하다.

### 4. 치료

#### 1) 구강인두칸디다증

구강인두칸디다증 치료는 경구 fluconazole이 일차선택약이다(AI). 경구 fluconazole은 국소치료 만큼 효과적이며, 투여하기 더 편하며 약제순응도도 더 높다. 구강인두칸디다증이 처음 발생한 경우에는 clotrimazole 입안알약, nystatin 현탁액 및 사탕형 알약, miconazole 점막부착형 알약과 같은 국소치료로 적절히 치료할 수 있다(BII). Itraconazole 경구액과 posaconazole 경구액은 점막칸디다증 치료에 경구 fluconazole의 대체약제로 사용된다. Itraconazole 경구액(7-14일)은 경구 fluconazole 만큼 효과적이거나 약제순응도는 떨어진다(AI). Posaconazole 경구액은 fluconazole 만큼 효과적이고,

itraconazole 보다 약제순응도가 더 좋다(AI)[89]. Posaconazole은 다기관 무작위 시험에서 항진균치료 중단 후 임상적 성공을 유지시키는데 fluconazole보다 더 효과적임이 증명되었다[89]. Ketoconazole과 itraconazole 캡슐약은 흡수가 일정하지 않기 때문에 fluconazole에 비해 효과가 못하며, 다른 옵션이 있는 경우에는 선택하지 않는다(DIII).

## 2) 식도칸디다증

식도칸디다증 치료에는 항진균제의 전신적 투여가 필요하다(AI). Fluconazole (경구 또는 정주) 또는 경구 itraconazole 용액 14-21일 치료가 매우 효과적이다(AI). 구강인두칸디다증과 마찬가지로 ketoconazole과 itraconazole 캡슐약은 흡수가 일정하지 않아 fluconazole에 비해 효과가 못하다(DII). Caspofungin 정주(BI) 또는 voriconazole 정주(BI)도 HIV 환자의 식도칸디다증 치료에 효과적이지만, fluconazole 경구 또는 정주가 더 선호된다(AI). 추가로 micafungin과 anidulafungin이 식도칸디다증 치료에 승인되었다. 세가지 echinocandin 모두 fluconazole 만큼 효과적이었지만 fluconazole에 비해 재발률은 더 높았다[90, 91]. 식도칸디다증 증상이 다른 병원체에 의한 식도염 증상과 유사하지만, 식도염 원인을 찾기 위해 내시경을 하기 전에 진단목적으로 항진균제를 먼저 시험적으로 투여 해보는 것이 대개는 적절하다(CII).

## 3) 질칸디다증

HIV 환자에서 질칸디다증은 대개 합병증이 없으며(90%), 경구 fluconazole (AII), 국소 azole (clotrimazole, butaconazole, miconazole, ticonazole, terconazole, AII) 및 itraconazole 구강액(BII)과 같은 단기간 경구 또는 국소 치료에 쉽게 반응한다. 중증이나 재발한 경우에는 경구 fluconazole 7일 이상 또는 국소 항진균제 치료가 필요하다(AIII). 항레트로바이러스요법은 점막칸디다증 빈도를 줄이며, 난치성인 경우라도 항레트로바이러스요법에 반응하여 면역능이 향상되면 호전된다. HIV 환자에서 점막칸디다증과 연관된 면역재구성증후군이 보고된 적은 없다.

## 4) 모니터링 및 부작용

점막피부칸디다증 환자의 대부분에서 치료반응은 신속하며 48-72시간 이내에 증상과 징후에 호전을 보인다. 비록 발진, 소양증과 같은 피부과민반응이 있을 수는 있지만 단기간의 국소치료에 의한 부작용은 매우 드물게 발생한다. 경구 azole 치료로 오심, 구토, 설사, 복통 또는 transaminase 상승이 발생할 수 있다. 3주 이상 장기간 azole 치료가 필요한 경우라면 주기적인 간기능 감시를 고려한다(CIII). Echinocandin은 안전하고 부작용이 적은 것으로 여겨지고 있으나, histamine 관련 주입독성, transaminase 상승 및 발진이 보고되었다. 신부전 환자에서 용량조절은 필요없다.

## 5) 치료실패 및 난치성 점막칸디다증의 치료

난치성 경구 또는 식도칸디다증은 HIV 환자의 4-5%에서 여전히

보고되며, CD4+T 세포수가 50개/ $\mu$ L 미만이고 azole 항진균제를 다수 사용한 환자에서 전형적으로 발생한다. 치료실패는 7-14일 이상 적절한 치료에도 불구하고 구강인두 또는 식도칸디다증의 증상과 징후가 지속되는 경우로 정의된다. 경구 itraconazole 용액이 fluconazole 불응성 점막칸디다증 환자의 2/3에서 최소한 일시적이라도 효과를 보인다(AII). Posaconazole 즉시 유리 경구현탁액(400 mg bid 28일간)이 azole 불응성 구강인두 및/또는 식도칸디다증 환자의 75%에서 효과적이었다[92]. 난치성 환자에서 amphotericin B 정주는 대개 효과적이며(BII), amphotericin B, 지질복합체 및 리포솜형 amphotericin B 모두 사용 가능하다(BII). Amphotericin B 경구현탁액(100 mg/mL 현탁액 1 mL 하루 4회)이 때때로 itraconazole 불응성 구강인두칸디다증에 효과적이다(CIII). Azole 불응성 식도칸디다증에는 posaconazole (AII), anidulafungin(BII), caspofungin (CII), micafungin (CII), voriconazole (CIII)이 사용 가능하다.

## 5. 예방

### 1) 노출예방

*Candida*는 건강인의 점막표면에 흔히 존재하는 기생생물체로 이균에 노출되지 않게 하는 조치는 없다.

### 2) 질병예방

면역저하가 진행된 환자에게 fluconazole을 예방적으로 투여하는 일차예방법은 추천되지 않는다(DIII). 비록 전향적 대조시험에서 점막칸디다증의 위험성을 줄일 수는 있었지만, 점막질환에 의한 기여사망률이 매우 낮고, 발생하더라도 치료에 잘 반응하고, 예방적 투여로 인한 내성균주 발생 위험성, 약물상호작용, 비싼 비용 등의 이유로 추천되지 않는다. 항레트로바이러스요법은 점막칸디다증 발생 가능성을 줄인다(AI).

### 3) 재발예방

HIV 전문가 대부분은 재발 구강인두 또는 질칸디다증에 이차예방법(만성유지요법)을 추천하지 않는다. 일차예방법과 마찬가지로 발생하더라도 치료에 잘 반응하며, 점막질환에 의한 낮은 사망률, 예방적 투여로 인한 내성균주 발생 위험성, 약물상호작용, 비용 등의 이유로 추천되지 않는다(DIII). 그러나 재발이 흔하고 중증인 경우에는 경구 fluconazole을 구강인두(BI) 및 질칸디다증에(CI) 모두 사용 가능하다[93-95]. CD4+T 세포수가 150개/ $\mu$ L 미만인 HIV 환자에서 시행한 최근의 무작위 임상시험에서는, fluconazole 주 3회 지속적 투여가 재발되었을 때 마다 치료한 경우보다 구강인두칸디다증 및 다른 침습성 진균감염의 재발 횟수가 통계적으로 유의하게 낮았다[96]. 환자가 항레트로바이러스요법을 하고 있다면, 임상적으로 유의한 내성발생도 더 높지 않았다. 이차예방법 여부는 가장 중요하게는 약물 상호작용, 그 외 재발이 환자 삶의 질에 미치는 영향, 다른 진균감염에 대한 예방요법의 필요성, 비용, 부작용 등을 고려하여 결정한다[97]. 재발성 식도칸디다증에는 fluconazole 매일요법이 가능하며(BI), posaconazole

경구 하루 2회 또한 효과적이다(BII). 장기간 azole을 투여할 때는 azole 내성 가능성을 고려해야 한다. Fluconazole 불응성 구강인두칸디다증, 또는 echinocandin, voriconazole, posaconazole 치료에 반응하는 식도칸디다증 환자는 재발률이 높기 때문에 항레트로바이러스요법으로 면역이 복구 될 때까지 이차예방법을 시행한다(CI). 이차 예방법을 시행한 경우, 중단에 관한 추천을 지지할 만한 자료는 아직 없지만, 다른 기회감염의 경험을 근거로 볼 때 항레트로바이러스요법으로 CD4+T 세포수가 200개/μL 이상 상승한 경우 중단을 고려해볼 수 있다(CII).

## 6. 임신 중 고려사항

임신은 *Candida species*의 질집락 위험성을 증가시킨다. 구강인두, 식도 및 질칸디다증의 진단은 비임신 여성과 동일하다. 산모의 구강 또는 질칸디다증 치료에는 가능한 국소치료가 선호된다(BIII). Fluconazole 일회요법은 사람에서 기형출산과 관련되지 않고 있다. 그러나 fluconazole을 400 mg 이상 만성적으로 사용하는 경우 머리뼈불음, 특징적 얼굴, 손가락불음, 사지수축으로 특징되는 다섯 예의 fluconazole 배아증이 보고되었다[98]. 침습성 또는 불응성 식도칸디다증 치료에 임신 첫 석달 동안은 고용량 fluconazole 대신 amphotericin B를 대신 사용하는 것이 추천된다(AIII). 만성적으로 amphotericin B를 사용한 산모에서 출생한 신생아는 분만시 신기능 장애와 저칼륨혈증을 검사해야 한다. Itraconazole은 고용량을 사용할 때 동물에서 기형유발효과가 있었으나, 사람에서는 이러한 장애를 설명할 대사기전이 아직 밝혀져 있지 않고 자료도 없다. 사람에서 증례들은 itraconazole이 출생결손 위험을 증가시킨다고 제안되지 않으나 경험이 제한적이다. Posaconazole은 쥐에서 골격이상과, 토끼에서는 배아독성과 관련되어 있지만 사람에서는 아직 자료가 없다. Voriconazole은 쥐에서 입천장갈림증과 신장애, 토끼에서 배아독성이 보고되어 FDA 카테고리 D이다. 사람에서는 자료가 없지만 임신 첫 석달 동안에는 추천되지 않는다. 동물에서 micafungin은 다발성기형, anidulafungin과 caspofungin은 뼈형성결함이 보고되었다. 사람에서는 자료가 없지만 임신 동안에는 추천되지 않는다(DIII). 구강인두, 식도, 질칸디다증에 전신적으로 흡수되는 azole을 이용한 화학적예방요법은 일차성이든 이차성이든 임신동안에는 시작하지 않으며(DIII), HIV 감염 여성이 임신을 하면 중단해야 한다(AIII).

## 크립토코쿠스증(Cryptococcosis)

### 1. 도입

HIV와 관련된 크립토코쿠스 감염은 대부분 *C. neoformans*에 의해 발생하며, 드물게 *C. neoformans* var. *gattii*가 보고된다. 강력한 항레트로바이러스요법 도입 이전에는 선진국에서 HIV 환자의 약 5-8%에서 파종성 크립토코쿠스증이 발생하였으나[98], 도입 이후로는 점차 빈도가 감소하고 있다[100]. 대부분 CD4+T 세포수가 50개/μL 미만인 환자에서 발생한다.

### 2. 임상상

HIV 환자에서 크립토코쿠스증은 주로 발열, 병감, 두통을 동반하는 아급성수막염 또는 수막뇌염으로 발생한다[99]. 목경직, 수명 같은 전형적인 수막염 증상과 징후는 환자의 1/4-1/3에서만 관찰된다. 일부 환자에서는 뇌압증가로 인한 졸음증, 정신활동변화, 성격변화, 기억소실과 같은 뇌병증 증상이 나타난다. 뇌척수액 분석 검사에서는 혈청단백경한 증가, 포도당 감소 또는 정상, 뇌척수액세포증가증, 대부분 림프구, 비록 일부 환자에서는 뇌척수액 세포가 없는 경우도 있지만, 그람 또는 India 잉크 염색에서 많은 효모가 관찰된다. 뇌척수압은 대개 상승되며 20 cm H<sub>2</sub>O 이상 증가하는 경우가 75%에 이른다. HIV 감염환자에서 크립토코쿠스증은 파종성인 경우가 흔하며, 사실상 모든 장기에서 발생할 수 있으며 전염물령종과 유사한 피부병변이 흔히 관찰된다. 폐에만 국한되어 발생할 수 있으며 기침, 호흡곤란, 흉부방사선 이상 소견을 보인다.

### 3. 진단

크립토코쿠스 항원은 수막염 및 수막뇌증 환자의 뇌척수액에서 거의 예외 없이 고역가로 검출되며, 혈청 크립토코쿠스 항원도 중추신경계, 파종성인 경우에는 거의 항상 양성이므로, HIV 환자에서 크립토코쿠스 항원은 크립토코쿠스증 진단에 유용한 최초 스크리닝 검사이다[101]. 배양검사에서는 약 75%가 양성이다.

### 4. 치료

#### 1) 치료

추천되는 초기 표준치료는 amphotericin B deoxycholate 0.7 mg/kg와 flucytosine 100 mg/kg (하루 4회 분할)를 2주 이상 함께 투여하는 것이다. 신기능을 지속적으로 모니터링하여 flucytosine 용량을 신기능에 맞게 조절해야 한다. 급성기에 amphotericin B와 flucytosine을 병용할 때 뇌척수액에서 멸균이 가장 신속하였고(BII) [102, 103], amphotericin B와 fluconazole 병용은 amphotericin B와 flucytosine 병용 보다는 못하였지만 amphotericin B 단독 보다는 더 효과적이었다(BII)[104]. Amphotericin B 지질제형 또한 효과적이며 신부전 가능성이 높은 환자나 치료 동안 신기능장애가 발생한 환자에게 고려한다. 아직 amphotericin B 지질제형의 적정용량이 결정되지 못했지만 리포솜형 amphotericin B (Ambisome<sup>®</sup>)는 하루 3 mg/kg 보다 6 mg/kg가 더 결과가 좋았다[105]. CLEAR 연구에서는 amphotericin B 지질 복합체(ABLC)가 하루 4.4 mg/kg 용량으로 사용되었다[106]. 호주연구에서는 리포솜형 amphotericin B (Ambisome<sup>®</sup>) 하루 4 mg/kg 사용했을 때가 amphotericin B deoxycholate 하루 0.7 mg/kg 사용했을 때 보다 뇌척수액 멸균이 더 신속하게 일어났다[107]. 이러한 연구들을 근거로 Amphotericin B 지질제형은 하루 4-6 mg/kg 용량이 추천된다(AII). Fluconazole (하루 400-800 mg)과 flucytosine 병합요법은 amphotericin B와 flucytosine 병합요법의 대체요법으로 사용될 수 있으나[105], amphotericin B보다 열등하여[108] 표준치료를 건디지 못하거나 표

준치료에 반응하지 않은 경우에 한해서만 추천된다(CII). 최소 2주 이상의 유도요법이 성공적인 경우(임상적 호전, 반복 시행한 뇌척수액 배양 음전), amphotericin B와 flucytosine을 중단하고 fluconazole 하루 400 mg으로 follow-up 치료를 시작할 수 있으며(AI), 8주간 지속한다(AI)[101, 102, 108]. Itraconazole은 덜 효과적이지만 받아들일 만한 대체요법이다(BI)[105]. 크립토코쿠스증 치료에 voriconazole과 posaconazole에 대한 자료는 제한적이다. Voriconazole을 단백분해 효소억제제 및 efavirenz와 병용할 때는 주의가 필요하다.

## 2) 모니터링 및 부작용

두개강내압 상승은 미생물학적 반응이 좋아도 임상적 악화를 야기할 수 있다. 특히 뇌척수압이 20 cmH<sub>2</sub>O 이상인 경우 가능성이 높다[103, 110]. 한 대규모 임상연구에서 사망의 93%는 치료 첫 2주내에 발생하며, 치료 3-10주 내에 일어나는 사망의 40%는 뇌압상승과 관련되어 있었다[110]. 진단시점에 모든 환자에서 뇌압측정을 해야하며 착란, 흐려보임, 유두부종, 하지경련, 뇌척수압 상승과 관련된 다른 신경학적 징후가 있는 환자는 뇌척수압을 측정해서 낮추어야 한다. 매일 요추천자를 시행하는 것이 초기치료로 대개 추천된다. 뇌척수압을 반으로 줄일 수 있도록 뇌척수액 20-30 mL을 제거하기도 하며[111], 매일-요추천자를 견디지 못하거나 뇌부종의 증상 및 징후가 호전되지 않으면 뇌척수액 단락을 고려해야한다(BIII). Corticosteroid, mannitol 및 acetazolamide는 추천되지 않는다(DIII). 치료 첫 2주 후에 요추천자를 반복시행하여 뇌척수액에서 균이 제거되었는지 확인해야 하며, 호전된 경우라도 시행한다. 치료 2주 후에도 균이 배양되면 향후 재발의 예측인자이며 일반적으로 예후가 더 좋지 못하다. 이후에 새로운 증상이나 임상양상이 나타나면 요추천자를 다시 시행해서 뇌척수압, 뇌척수액 배양을 시행한다.

Amphotericin B를 사용하는 환자에서는 용량의존 신독성과 전해질 불균형을 모니터링해야하며, 치료동안 신독성 위험성을 줄이기 위해 식염수 500 mL을 amphotericin B 주입전에 미리 투여할 수 있다. 주입 관련 부작용은 acetaminophen, diphenhydramine을 미리 투여함으로써 줄일 수 있으며 드물게 30분 전에 glucocorticoid를 사용하기도 한다(CIII).

Flucytosine을 사용하는 환자는 골수억제와 위장관 독성을 예방하기 위해서 flucytosine 혈중치를 모니터 해야하며 투여 후 2시간에 최고혈청농도가 75 µg/mL을 넘어서는 안된다. Fluconazole을 사용하는 환자는 간독성을 모니터해야 한다.

크립토코쿠스 수막염을 앓는 HIV 감염인의 30%는 항레트로바이러스 치료 시작 또는 재시작 후에 면역재구성증후군을 경험하며[112], 항레트로바이러스 치료를 처음 시작하거나 HIV RNA 역가가 높은 환자에서 발생할 가능성이 더 높다. 면역재구성증후군에 대한 적절한 대처는 항레트로바이러스 치료와 항진균치료를 계속하는 것이다(AII). 증상이 심한 경우 일부 전문가들은 단기간 glucocorticoid 사용을 추천한다(BIII). 중증 크립토코쿠스 환자, 특히 뇌척수압이 상승한 환자에서는, 최소 유도요법을 마칠때까지(첫 2주동안) 항레트로바이러스요법을 연기하는 것도 신중한 방법일 수 있다(CIII).

## 3) 치료실패

치료실패는 뇌척수압 상승 치료를 포함한 2주간의 적절한 치료에도 불구하고 임상적으로 호전되지 않거나, 초기 임상적 반응 후에 재발한 경우(임상양상과 함께 뇌척수액배양 양성 과/또는 뇌척수액 크립토코쿠스 항원 역가 상승)로 정의된다. Fluconazole 내성이 보고는 되었지만 드물며[113], 아직까지는 감수성검사를 일상적으로 시행하는 것은 추천되지 않는다(DIII). 치료실패 환자에 대한 적정치료는 아직 확립되지 않았다. 처음 fluconazole을 사용한 환자는 amphotericin B로 (±flucytosine) 바꾸어 임상적으로 호전 될 때까지 지속한다(BIII). 리포솜형 amphotericin B (하루 4-6 mg/kg)는 amphotericin B deoxycholate에 비해 보다 더 효과적일 수 있으므로 치료실패인 경우 사용을 고려한다(AIII)[107, 114]. 고용량 fluconazole과 flucytosine 병용요법 또한 유용할 수 있다(BIII). Caspofungin 및 다른 echinocandin은 *Cryptococcus neoformans*에 시험관내 효과가 없으며, 치료에 역할이 없다. Posaconazole과 voriconazole은 시험관내 효과가 있으며 치료에도 역할을 할 것이다.

## 5. 예방

### 1) 노출예방

환자가 *Cryptococcus neoformans*에 노출되는 것을 완전히 피할 수는 없다. 새 배설물에 노출되는 것을 포함한 특별한 활동이 감염 위험성을 증가시킨다는 제한적인 역학적 증거가 있다.

### 2) 질병예방

크립토코쿠스증의 발생빈도가 낮으므로 무증상 환자에게 크립토코쿠스 항원을 일상측정하는 것은 추천되지 않는다(DIII). 전향적 연구에서 CD4+T 세포수가 50개/µL 미만인 환자에서 fluconazole과 itraconazole은 일차성 크립토코쿠스증의 빈도를 줄일 수 있다는 것을 보여주었다[94, 115]. 그러나 HIV 전문가들의 대부분은 크립토코쿠스증의 발생빈도가 낮고, 예방적 투여로 인한 생존에 장점이 없으며, 약물상호작용 가능성, 항진균제에 내성 가능성, 비용 때문에 예방 목적으로 일상적인 항진균제 예방적 투여는 추천하지 않는다(DIII). 크립토코쿠스증의 일차예방을 고려하는 의사결정을 할 때에는 일차예방 또는 다른 진균감염(예, 칸디다증)의 억제치료 필요성 등을 고려하여야 한다.

### 3) 재발예방

급성 크립토코쿠스증으로 10주간 초기 치료를 마친 환자는 평생 또는 항레트로바이러스 치료로 면역복구가 될 때까지 fluconazole 하루 200 mg으로 만성유지요법을 시행하여야 한다(AI). Itraconazole은 재발을 방지하는데는 fluconazole보다 열등하였다(BI)[116, 117]. 환자가 초기 치료를 마쳤고, 크립토코쿠스증 증상과 징후가 없고, 항레트로바이러스 치료 후 CD4+T 세포수가 200개/µL 이상 증가되어 6개월 이상 지속적으로 유지되는 경우 재발 위험성은 낮다. 유럽의 한 코호트 연구에서는 항진균제를 중단한 39명 중 재발한 경우는 없었다. 평

균 CD4+T 세포수는 239개/ $\mu$ L, HIV RNA 중간값은 <500 copies/mL, 항레트로바이러스 치료기간의 중간값은 25개월이었다[118]. 태국에서 시행된 전향적무작위 연구에서는 CD4+T 세포수는 100개/ $\mu$ L 초과, HIV RNA가 3개월 이상 측정치 이하로 유지되었을 때 48주 후에 재발한 증례가 없었다[119]. 이 두 연구와 다른 기회감염에서의 경험을 바탕으로 초기치료를 성공적으로 마치고 CD4+T 세포수가 200개/ $\mu$ L를 초과하여 유지될 때 만성유지요법을 중단하는 것이 타당하다(BII) [120]. 어떤 전문가들은 환자가 무증상일 지라도 중단하기 전에 뇌척수액에서 배양검사 및 항원검사가 음전되었는지를 검사하기 위해 요추천자를 시행할 것을 추천한다(CIII). 환자의 CD4+T 세포수가 200개/ $\mu$ L 미만으로 감소하면 유지요법을 다시 시작해야한다(AIII).

## 6. 임신 중 고려 사항

임신동안 크립토코쿠스증의 진단과 치료는 비임신시와 유사하다. 기형발생 위험 때문에 azole계 항진균제는 첫 3개월 동안은 피한다(BIII). 분만 시점에서 amphotericin B 만성유지요법을 시행한 산모에서 출산한 신생아는 신기능장애와 저칼륨혈증을 조사하여야한다.

## 톡소포자충 뇌염(*Toxoplasma gondii* Encephalitis)

### 1. 도입

톡소포자충 뇌염은 대부분 원생동물(protozoa)인 *Toxoplasma gondii*가 조직 안에 낭종(cyst)으로 잠복해 있다가 재활성화 되어 발생하며, 드물게 일차 감염으로 급성 뇌염이나 파종성 질환이 발생하는 경우도 있다[121, 122]. 고강도 항레트로바이러스요법을 시행하기 이전에는 *T. gondii*에 대한 항체가 양성이고 예방 약제를 투여 받고 있지 않는 심한 면역 억제 환자의 12개월 동안 톡소포자충 뇌염 발생빈도는 약 33%로 매우 높았다. 그러나 *T. gondii*에 대한 항체가 음성인 감염인들에서 톡소포자충 뇌염의 발생빈도는 낮았다. 최근 고강도 항레트로바이러스요법과 함께 *T. gondii*에 대한 예방 치료가 광범위하게 시행되면서 톡소포자충 뇌염의 발생률 및 이로 인한 사망률은 현저하게 감소되었다[123, 124]. CD4+T세포 수가 200개/ $\mu$ L 이상인 감염인에서 톡소포자충 감염증은 드물게 발생하며, 50개/ $\mu$ L 이하로 감소될 경우 위험성이 매우 증가된다[121, 124].

### 2. 임상상

HIV 감염인에서 *T. gondii* 감염으로 발생하는 가장 흔한 임상양상은 두통, 의식변화, 운동 기능 저하, 발열이 동반되는 국소적인 뇌염이다 [121]. 국소적인 신경학적 이상 소견이 관찰되기도 하며, 치료를 시행하지 않았을 경우 간질발작 및 혼수 상태가 발생한다. 드물게 *T. gondii* 감염이 파급되어서 망막맥락막염(retinochoroiditis), 폐렴, 다발성 국소 장기침범이 발생하기도 한다. 톡소포자충 뇌염은 CT 또는 MRI에서 대부분 뇌부종을 동반한 다발성 조영 증강 병변으로 관찰되지만, 단일 병변으로 발생할 수도 있다[125, 126].

### 3. 진단

톡소포자충 뇌염이 발생한 대부분의 HIV 감염인에서 톡소플라즈마 IgG 항체가 양성이다[127]. 톡소포자충 IgG 항체가 음성일 경우 톡소포자충 감염이 발생하였을 가능성이 낮지만, 이를 완전하게 배제할 수는 없다.

톡소포자충 뇌염을 확진하기 위해서는 CT 또는 MRI에서 한 개 이상의 조영 증강 병변이 있고, 임상 검체에서 톡소포자충이 검출되어야 한다. 따라서 진단을 위하여서는 대부분 정위적(stereotactic) CT-guided needle biopsy를 통한 뇌조직 검사가 필요하다. *T. gondii*는 H & E (hematoxyline and eosin) 염색에서 관찰된다. 뇌척수액으로 시행하는 톡소포자충 중합효소 연쇄 반응(polymerase chain reaction, PCR) 검사의 특이도는 96-100%로 높지만 민감도가 50%로 낮을 뿐만 아니라, 톡소포자충에 대한 항생제 치료를 시작하였을 경우 톡소포자충에 의한 감염증이 있어도 음성의 결과가 나오게 되는 단점이 있다[128, 129]. 면역 저하 상태의 HIV 감염인에서 국소 신경학적 질환이 있을 경우 중추신경계 림프종, 결핵을 포함한 미코박테리아 감염, 크립토코쿠스증과 같은 진균 감염, 세균성 뇌농양들을 감별해야 한다.

### 4. 치료

톡소포자충 뇌염의 일차 치료는 pyrimethamine, sulfadiazine, leucovorin을 병용 투여하는 것이다[130, 131](AI). Pyrimethamine은 효과적으로 뇌 실질 내로 투과되는 항생제이며, leucovorin은 pyrimethamine에 의한 혈액학적 부작용 발생의 위험성을 감소시키기 위해서 투여한다. 일차 치료로 호전되지 않거나 약제에 대한 이상반응이 발생하여 사용하기 어려운 경우에는 이차 치료로 pyrimethamine, clindamycin, leucovorin 병용 투여를 많이 사용한다(AI).

77명의 환자들을 대상으로 한 소규모 무작위 임상 연구에서 TMP-SMX이 pyrimethamine과 sulfadiazine보다 더 효과적이고 이상반응이 적게 발생하였다[132]. 따라서 TMP-SMX도 톡소포자충 뇌염의 치료제로 사용할 수 있다(BI). Pyrimethamine의 정맥용 제제는 없으며, 경구 약을 투여할 수 없는 환자들의 효과적인 치료법이 연구되어 있지 않다. 정맥용으로 투여할 수 있는 sulfonamide 약제는 TMP-SMX에 포함된 sulfamethoxazole이 유일하다. 일부 전문가들은 초기 정맥용 항생제 치료가 필요한 중증 톡소포자충 뇌염 환자들에게 정맥용 TMP-SMX 또는 경구용 pyrimethamine과 정맥용 clindamycin을 병용 투여한다(CIII). Atovaquone과 pyrimethamine/leucovorin 병용 투여 또는 atovaquone과 sulfadiazine 병용 투여 또는 pyrimethamine과 sulfadiazine에 모두 이상 반응이 발생한 환자들에게 atovaquone을 단독 투여하는 것(BII)과 azithromycin과 pyrimethamine/leucovorin을 병용 투여하는 것(BII)이 비무작위, 무대조군 연구에서 톡소포자충 뇌염 치료에 효과적인 것으로 보고되었다[133-135](BII).

톡소포자충 뇌염의 급성기 치료는 최소 6주 이상 시행해야 한다 [121, 122](BII). 임상적 또는 방사선학적으로 뇌염 병변이 심하고, 6주 동안의 치료로 완전하게 호전되지 않을 경우에는 6주 이상의 장기적인 치료가 필요하다. 국소적인 뇌 병변으로 중앙 효과가 발생하

나 뇌 부종이 동반되어 있는 경우에는 항생제와 함께 corticosteroid (특히 dexamethasone)를 병용 투여해야 한다(BIII). 그러나 corticosteroid가 면역을 억제시킬 수 있기 때문에 임상적으로 필요하지 않을 경우 즉시 사용을 중단해야 하며, corticosteroid를 사용할 경우에는 거대세포바이러스 망막염, 결핵 등 다른 기회감염질환이 발생하지 않는지 주의 깊게 관찰해야 한다. 간질 발작의 과거력이 있는 톡소포자충 뇌염 환자에게는 항진간제(anticonvulsants)를 투여해야 하지만(AIII), 모든 환자들에게 예방적으로 투여해서는 안 된다(DIII).

## 5. 예방

### 1) 일차 예방

모든 HIV 감염인들에게 HIV 진단 후 *T. gondii*의 잠복 감염 유무를 확인하기 위하여 톡소포자충 IgG 항체 검사를 시행해야 한다(BIII). CD4+T세포 수가 100개/μL 미만이면 톡소포자충 항체가 양성인 모든 환자들에게 톡소포자충 뇌염에 대한 예방 치료를 시행해야 한다[136](AIII). 톡소포자충 뇌염을 예방하기 위하여 일차적으로 폐포자충 폐렴 예방을 위해서도 사용되는 TMP-SMX double strength tablet을 매일 투여하는 것이 권장된다[136](AII). 이차적으로 TMP-SMX double strength tablet을 일주일에 3번 투여하는 것이 권장된다(BIII). 만일 환자가 TMP-SMX에 이상 반응이 발생하여 사용할 수 없을 경우에는 dapsone과 pyrimethamine/leucovorin의 병용 투여가 권장된다[137-139](BI). Atovaquone을 단독으로 투여하거나 pyrimethamine/leucovorin과 같이 병용 투여 할 수 있다(CIII). Dapsone, pyrimethamine, azithromycin, clarithromycin을 단독 투여하는 것은 임상적인 자료가 부족하므로 권장되지 않는다(DII). Pentamidine을 분무(에어로졸) 형태로 투여하는 것도 톡소포자충 뇌염을 예방하지 못하므로 권장되지 않는다[25, 136](EI).

톡소포자충 뇌염에 대하여 예방 효과가 없는 폐포자충 폐렴 예방 치료 (예, pentamidine 분무 투여)를 시행 받고 있으면서 톡소포자충 혈청 IgG 항체가 음성인 감염인의 CD4+T세포 수가 100개/μL 미만으로 감소되었을 때에는 톡소포자충 IgG 항체 검사를 다시 시행하여 톡소포자충 뇌염에 대한 위험성이 있는지 확인하여야 한다(CIII). 추가 검사에서 톡소포자충 IgG 항체가 음성에서 양성으로 전환된 환자는 톡소포자충 뇌염에 대한 일차 예방 치료를 시행해야 한다(AII).

고강도 항레트로바이러스요법을 시행한 후 CD4+T세포 수가 3개월 이상 200개/μL를 초과하였을 때 톡소포자충 뇌염에 대한 예방 치료를 중단한다[140, 141](AI). CD4+T세포 수가 100개/μL 미만일 경우 톡소포자충 뇌염 발생의 위험성이 매우 높고 200개/μL를 초과하였을 경우 위험성이 가장 감소되지만, 100-200개/μL 사이인 감염인에서 톡소포자충 뇌염 발생의 위험성에 대한 연구는 많이 시행되어 있지 않다. CD4+T세포 수가 100-200개/μL 미만으로 감소되었을 경우 톡소포자충 뇌염에 대한 예방 치료를 다시 시행하여야 한다(AIII).

### 2) 이차 예방

톡소포자충 뇌염에 대한 급성기 치료를 마친 환자들에서 치료를

중단해야 되는 고강도 항레트로바이러스요법으로 인한 면역재구성 증후군이 발생하지 않았다면, 이차 예방 치료 또는 만성 유지 요법으로 평생 동안 톡소포자충에 대한 억제 치료를 시행 하여야 한다[130](AI). 톡소포자충 뇌염 환자의 이차 예방 치료로 pyrimethamine, sulfadiazine, leucovorin 병용 투여 하는 것이 가장 효과적이다(AI). Sulfa 계열의 항생제에 이상 반응이 발생한 환자들에게는 pyrimethamine과 clindamycin의 병용 투여를 가장 흔하게 사용한다(BI). Clindamycin을 저용량으로 투여하였을 경우 치료 실패가 많이 발생하기 때문에[130] 600 mg을 8시간 간격으로 투여해야 한다(CIII). Pyrimethamine과 clindamycin을 병용 투여할 때에는 폐포자충 폐렴은 예방할 수 없기 때문에(AII), 분무형(에어로졸) pentamidine과 같이 폐포자충 폐렴을 예방할 수 있는 약을 추가로 투여해야 한다. Atovaquone을 단독으로 투여하거나 pyrimethamine 또는 sulfadiazine과 병용 투여하는 것은 톡소포자충 뇌염과 폐포자충 폐렴의 예방에 모두 효과적이지만(BIII), 약값이 비싼 단점이 있다.

톡소포자충 뇌염에 대한 2차 예방 치료를 시행 받고 있는 환자들은 급성기 치료가 성공적으로 시행되었고 톡소포자충 뇌염에 대한 증상과 징후들이 없이 무증상으로 유지되면서 고강도 항레트로바이러스요법 이후 CD4+T세포 수가 6개월 이상 200개/μL를 초과하여 지속적으로 증가할 경우 톡소포자충 뇌염이 재발할 위험성은 낮다[141, 142]. CD4+T세포 수가 200개/μL 미만으로 감소되었을 경우 톡소포자충 뇌염에 대한 2차 예방 치료를 다시 시행하여야 한다(AIII).

임신부에서 톡소포자충 뇌염의 급성기 치료 및 예방은 비임신부와 동일하다. Pyrimethamine이 동물에서 기형아 출산과 관련되어 있다는 보고가 있지만 몇몇 인체 자료에서는 기형아 출산의 위험성을 증가시키지 않았기 때문에 임신부에 투여할 수 있다[143]. Sulfadiazine은 출산 후 신생아 황달 및 핵황달(kernicterus) 발생 위험성을 증가시킬 수 있다는 것을 주의해야 한다[143].

## 세균성 호흡기 질환

### 1. 도입

HIV 감염자에서 세균성 폐렴은 일반인보다 흔하게 발생한다[144]. 본격적인 항레트로바이러스치료를 시행하기 전에는 세균성 폐렴의 발생빈도가 100 인년당 3.9-7.3 으로 알려졌지만[145] 항레트로바이러스제 치료가 보편화된 이후에는 빈도가 감소했다[146].

세균성 폐렴은 HIV 감염자에서 최초로 나타나는 증상일 수 있으며 CD4+T세포 수와 관계없이 어떤 시기에도 나타날 수 있다. 이렇게 HIV 감염자에서 세균성 폐렴의 빈도가 높은 것은 B 세포의 기능적 결함과 관련된 항체반응저하, 호중구의 수/기능 저하, 정맥주사남용 등과 관련이 있는 것으로 생각된다. HIV 감염자에서 세균성 폐렴 위험의 증가는 낮은 CD4+T세포 수, 정맥주사남용, 흡연 등이 있다[144].

HIV 비감염자와 마찬가지로 지역사회획득폐렴은 *Streptococcus pneumoniae*와 *Haemophilus* 종이 가장 흔하다. 또한 약제 내성 *S. pneumoniae*는 사망률의 증가와 관련이 있었다[147]. 비록

*Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia* 중 등은 드물게 보고되었지만 이들 균주는 항생제 선택에 있어 중요하게 작용한다[148, 149]. 또한 HIV 감염자에서는 *Pseudomonas aeruginosa*와 *Staphylococcus aureus*가 지역사회획득 폐렴의 원인균으로서의 빈도가 증가하는 추세이다[150].

HIV 감염자는 비감염자에 비해 세균성 폐렴에 균혈증이 동반되는 빈도가 높고 이러한 현상은 *S. pneumoniae*에서 두드러진다[151, 152]. 한 연구에서는 폐구균 균혈증 빈도를 1,000 인년당 9.4로 보고하였는데 이는 HIV 비감염인에 비해 100배 높은 수치이다[151].

세균성 폐렴은 HIV 감염자의 사망률 증가와도 관계가 있다[150, 153]. CD4+T세포 수 100개/μL 미만인 환자들을 대상으로 한 다기관 전향적 연구에서 영상의학적 폐렴 진행 양상과 쇼크의 동반이 사망률 증가의 독립적인 위험인자로 확인되었다[154]. 이 연구에서 영상의학적 폐렴 진행 양상은 내원 당시 복수의 엽 침범, 공동성 병변, 흉막액 등과 관련이 있었다.

## 2. 임상상

HIV 감염자의 세균성 폐렴의 임상 및 영상의학적 발현양상은 비감염자와 크게 다르지 않다. *S. pneumoniae*나 *Haemophilus* 종의 경우 발열, 오한, 흉통, 기침, 화농성 객담, 호흡곤란 등의 증상이 급성 경과로 (3-5일) 시작하게 된다. 빈호흡이 있거나 동맥혈 산소포화도가 저하된 경우 중등도 이상의 폐렴을 시사하는 소견으로 입원치료를 고려해야 한다.

세균성 폐렴이 있는 경우 특징적으로 국소적 폐경결 및 흉막액이 동반되는 경우가 많아 폐포자충 폐렴과 차이를 보이는데 폐포자충 폐렴은 청진상 정상 소견을 보이거나 흡기성 수포음이 주요 청진 소견이다.

세균성 폐렴의 경우 혈액 중 백혈구 수치는 대개 증가되어 있으며 진행된 상태의 HIV 감염자의 경우 기저 백혈구수를 참고해야 한다. 호중구 비율 증가도 나타날 수 있다.

세균성 폐렴의 영상의학적 양상은 편측의 국소적/분절(segmental) 침범 또는 엽성(lobar) 폐경결이 특징적이다. 그러나 이런 전형적인 양상은 폐렴 원인균에 따라 달라지고 특히 HIV 감염자는 흉막액을 동반한 다발성 또는 다엽성 세균성 폐렴이 더 흔하게 발생하는 것으로 알려져 있다[155].

## 3. 진단

보편적인 지역사회획득 폐렴치료 권고안은 HIV 감염자에게도 적용될 수 있다. 지역사회획득 폐렴이 의심되는 경우 단순 흉부 방사선 사진 촬영을 고려해야 하며 이전 촬영이력이나 있다면 비교하는 것이 필요하다. 세균성 폐렴을 진단하기 위해서는 영상 촬영상 침윤이 확인되어야 한다.

HIV 감염자에서 결핵이 빈발하는 것을 고려할 때 폐렴이 있는 HIV 감염자에서는 항상 폐결핵의 가능성을 고려해야 한다. 임상적, 영상의학적으로 결핵의 가능성이 있는 경우 입원 시 호흡 격리 등 결핵환자에 준해 진료하고 미코박테리아 도말/배양 검사를 3회 시행하며 검사 결과가 나올 때까지 세균성 폐렴과 폐결핵에 대한 치료를 병행하는 것이

적절하다.

세균성 폐렴의 진단에 있어 시행해야 할 통상검사에 대해서는 논란이 있다. HIV 감염자의 경우 세균성 폐렴과 감별해야 할 질환이 다양하므로 특정한 원인균이 확인되면 광범위 치료나 경험적 치료를 중단할 수 있는 장점이 있다. 객담검사나 혈액배양 검사의 경우 민감도가 낮고 치료 경과에 변화를 초래하는 경우가 적지만 CD4+T세포 수가 낮은 환자에서는 균혈증의 빈도가 높고 치료약제선택에 변화를 초래할 수 있는 약제내성 *S. pneumoniae* 감염과 관련된 위험이 증가되어 있으므로 시행을 고려해야 한다는 의견이 있다.

CD4+T세포 수 50개/μL 미만, 기관지 확장증 등 기저 폐질환, 호중구 감소증, 스테로이드 사용, 심한 영양결핍, 90일 이내 입원치료력, 의료관리시설 또는 양로원 체류자, 영상의학 검사상 공동성 병변이 있는 경우 등에서는 *Pseudomonas aeruginosa* 감염을 고려해야 한다. 최근 바 이러스성(독감 등) 감염병력이 있는 경우, 정맥약물남용자, 중증, 양측성, 괴사성 폐렴소견 등은 *Staphylococcus aureus*에 의한 폐렴의 위험인자이다.

입원치료가 필요한 경우에는 객담에 대한 그람 염색/배양, 혈액배양 두 쌍을 시행해야 한다. 객담검사는 양질의 객담을 얻을 수 있고 적절한 처리, 이송, 검사가 가능해야 의미가 있다. 그람염색결과를 참고하면 객담배양검사결과 해석에 도움을 받을 수 있다. 기관삽관을 시행한 경우 기관내 흡인물에 대해 검사를 시행해야 하며 *L. pneumophila*나 *S. pneumoniae*에 대한 소변 항원검사 시행도 고려해야 한다.

흉막액이 동반된 경우, 특히 농흉이 의심될 경우 진단적 흉막액 천자를 시행하고 중등도 이상 양의 흉막액이 있을 경우 호흡곤란 증상을 경감시키기 위한 치료적 흉막액 천자도 고려해야 한다.

## 4. 치료

HIV 감염자의 지역사회획득 폐렴 치료원칙은 HIV 비감염자와 다르지 않다. 그러나 약제 내성 *S. pneumoniae* 발생위험이 높기 때문에 macrolide 단독치료는 시행하지 않도록 한다. 비록 CD4+T세포 수 350개/μL 미만인 HIV 감염자일 경우에는 적용대상에서 제외된다고 명시되어 있으나 국내 지역사회폐렴 치료 권고안을 따른 약제선택은 아래와 같다 [156].

### 1) 외래기반 치료

외래기반 치료를 시행할 경우 경구용 beta-lactam을 사용하고 macrolide 계열의 항생제를 병용할 수 있다. 선호되는 beta-lactam 제제는 amoxicillin 또는 amoxicillin-clavulanate, cefpodoxime, cefditoren 등이다. Macrolide로는 azithromycin, clarithromycin, erythromycin, roxithromycin 등을 사용할 수 있다. Respiratory fluoroquinolone (gemifloxacin, levofloxacin, moxifloxacin) 같은 경우 단독으로 투여한다(Macrolide와 fluoroquinolone의 약물 나열은 알파벳순임). Respiratory fluoroquinolone은 항결핵효과가 우수하기 때문에 폐결핵 환자에서 단독으로 투여해도 초기에 양호한 치료반응이 나타날 수 있으나 이는 결핵에 대한 진단을 지연시키고 타인에 대한 전염확률을 높일 수 있으므로 표준 결핵치료를 시행하지 않는 환자

에서 respiratory fluoroquinolone을 사용할 경우에는 주의를 요하며 HIV 감염자에서는 폐결핵의 발생률이 높고 결핵이 비전형적으로 발현할 수 있다는 것을 고려해야 한다.

### 2) 일반병실 입원환자(녹농균 감염이 의심되는 경우 아래 참조)

일반병실 입원환자의 경우에는  $\beta$ -lactam+macrolide 병용투여가 권장되며 cefotaxime, ceftriaxone, ampicillin/sulbactam, amoxicillin/clavulanate+azithromycin, clarithromycin, erythromycin, roxithromycin 중에서 선택한다. Respiratory fluoroquinolone (gemifloxacin, levofloxacin, moxifloxacin) 단독투여도 고려할 수 있다.

### 3) 중환자실 입원환자

#### (1) 녹농균 감염이 의심되지 않는 경우

$\beta$ -lactam+azithromycin 를 사용할 수 있으며 cefotaxime, ceftriaxone, ampicillin/sulbactam, amoxicillin/clavulanate+azithromycin (주사 혹은 경구) 등의 약제 중 선택한다. 또는  $\beta$ -lactam+fluoroquinolone 로서 cefotaxime, ceftriaxone, ampicillin/sulbactam+gemifloxacin (경구), levofloxacin (주사 또는 경구), moxifloxacin (주사 또는 경구) 등이 있다. 페니실린 과민반응이 있는 경우에는 respiratory fluoroquinolone+aztreonam 사용이 권장된다.

#### (2) 녹농균 감염이 의심되는 경우

CD4+T세포 수 50개/ $\mu$ L 미만, 기관지 확장증 등 기저 폐질환, 호중구감소증, 스테로이드 사용, 심한 영양결핍, 90일 이내 입원치료력, 의료관리시설 또는 양로원 체류자, 영상의학 검사상 공동성 병변이 있는 경우 등에서는 *Pseudomonas*에 의한 폐렴을 고려해야 한다. Antipneumococcal, antipseudomonal  $\beta$ -lactam (cefepime, piperacillin/tazobactam, imipenem, meropenem)에 ciprofloxacin 혹은 levofloxacin (750 mg/day)를 병용투여하거나 antipneumococcal, antipseudomonal  $\beta$ -lactam 과 aminoglycoside 및 azithromycin를 병용할 수 있으며 azithromycin 대신 antipneumococcal fluoroquinolone (gemifloxacin, levofloxacin, moxifloxacin)를 사용할 수 있다.

#### 4) *Staphylococcus aureus* 감염이 의심되는 경우

최근 바이러스성(독감 등) 감염병력이 있는 경우, 정맥약물남용자, 중증, 양측성, 괴사성 폐렴조건 등이 있을 경우 등에서는 지역사회획득 MRSA를 포함하여 *Staphylococcus aureus* 감염을 고려해 vancomycin (clindamycin 병합 고려) 또는 linezolid를 사용해 볼 수 있다(BIII).

세균성 폐질환에서 적절한 치료에 대한 임상적 반응은 HIV 감염인과 HIV 비감염인 사이에 큰 차이가 없다. 만약 치료에도 불구하고 폐렴이 진행해서 중증 지역사회획득폐렴 양상을 보인다면 폐실질내 세균사멸에 대한 염증반응을 경감시키기 위해 부가적인 스테로이드 사용

이 필요할 수 있다. 세균성 폐질환 및 항레트로바이러스제 치료와 관련해 면역재구성증후군이 보고된 바는 없다.

## 5. 예방

CD4+T세포 수가 200개/ $\mu$ L 가 넘는 성인 및 청소년은 최근 5년 이내에 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine (PPV)를 접종 받은 이력이 없다면 예방접종을 고려해야 한다(AII)[157]. PPV는 폐렴 뿐 아니라 폐구균에 의한 균혈증의 발생도 줄이는 것으로 나타났다[158]. CD4+T세포 수가 200개/ $\mu$ L 미만인 경우에도 PPV 접종을 고려할 수 있는데(CIII) 특히 항레트로바이러스제 치료를 시작하는 사람에서 도움이 되는 것으로 나타났다[158]. 이 경우 CD4+T세포 수가 200개/ $\mu$ L 이상으로 회복되었을 때 재접종을 고려해 볼 수 있다(CIII).

일반적인 PPV 재접종에 관한 명확한 근거는 없으나 약제에 내성을 보이는 침습적 폐구균 감염증이 증가하는 추세를 고려할 때 5년마다 추가접종 시행을 고려해야 한다(CIII)[159]. PPV를 접종한 HIV 감염자에서 pneumococcal conjugate vaccine을 추가 접종한 경우 PPV 추가접종자보다 우월한 면역원성이 관찰되었지만 그 효과는 일시적이었 다[160]. HIV 감염자에서 *H. influenzae* type b에 의한 폐렴은 발생빈도가 낮으므로 예방접종이 권고되지 않는다.

독감 발병 후 세균성 폐렴이 합병될 수 있으므로 불활성화 독감백신은 매년 접종하는 것이 권고된다(AIII).

## 세균성 창자 감염

### 1. 도입

HIV 감염인에서 그람 음성 세균에 의한 창자 감염의 발생률은 일반 인구와 비교해 20-100배 높은 것으로 알려져 있다[161-165]. 비감염인의 경우와 마찬가지로 가장 흔한 감염경로는 오염된 물 또는 음식물 섭취를 통한 것인데, *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*가 주요 원인균이다[161]. 특히, 항문-구강 성교를 통해서 *Shigella*와 *Campylobacter* 감염의 위험이 증가한다[166, 167]. *Enteraggregative Escherichia coli* (EAEC)는 특히 저개발 국가의 HIV 감염인에서 설사를 일으키는 주요 병원체로 인식되고 있다. HIV 감염인에서 창자 감염은 HIV 연관 무위산증(achlorhydria), 치료 약제에 의한 위산 분비 저하 및 HIV 연관 장점막 면역의 변화에 의해서 발생 위험이 증가한다[2]. 본 진료지침에서는 HIV 감염인에서 세균성 창자 감염의 진단, 치료 및 예방에 관해 다루고자 한다.

### 2. 임상상

HIV 감염인에서 그람 음성 장내 세균에 의한 창자감염은 크게 세 가지 유형으로 분류할 수 있다. 첫째, 일과성 위장관염의 형태로 나타날 수 있다. 둘째, 발열, 체중감소, 혈변 등과 함께 장기간 지속되는 중증 설사의 형태로 혈류감염이 동반될 수 있다. *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter* 등에 의해서 발생하는데, *Shigella*에 의한 경우가 가장 흔하다. 셋째, 창자의 병소를 침범하는 패혈증의 형태인데, 창자 감

염의 소견이 없을 수도 있다. HIV 감염인에서 *Salmonella*와 기타 그람 음성 장내 세균 감염의 재발이 흔하며, 면역저하 수준에 비례해 중증 감염의 위험이 증가한다[161-163, 168-170]. 특히, *Salmonella* 감염은 AIDS 정의질환으로 HIV 감염인에서 패혈증의 흔한 원인이다. *Salmonella* serotype Typhimurium과 Enteritidis가 주된 원인 균주로, 재발이 흔해(45%) 장기적인 항생제 억제요법을 필요로 한다[171]. *Shigella*는 특히 *S. flexneri*가 중증 창자 감염을 일으키며, 균혈증은 드물다[171]. *Campylobacter* 감염 또한 HIV 감염인에서 증가하고 있는데, *C. jejuni*가 가장 흔히 동정된다. 비감염인의 경우와 마찬가지로 HIV 감염인에서도 대개 위장염을 일으키고, 드물게 균혈증과 담낭염이 동반된다[171].

### 3. 진단

대변 백혈구 또는 lactoferrin 검사는 염증성과 비염증성 설사를 구별하는데 가장 중요한 검사이다. 발열이 있거나 대변 백혈구가 양성이면 염증성 설사를 일으키는 *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*에 대한 대변 배양검사를 실시한다. HIV 감염인에서 발생하는 *Salmonella* 창자감염의 경우는 균혈증 동반 비율이 높기 때문에 발열과 설사를 호소하는 환자에 대해서 반드시 혈액배양 검사를 시행해야 한다[2]. HIV 감염인은 *C. jejuni*가 이외에 다른 *Campylobacter* 균종(*C. fetus*, *C. upsaliensis*, *C. lari* 등)에 의한 감염의 위험이 높지만 일반적인 대변배양법으로 배양이 잘 안되므로 진료의사는 검사실에 환자 정보를 제공해야 한다[2].

하부 위장관 내시경 검사 또한 진단적으로 유용한데, 세균성 창자 감염의 경우도 거대세포바이러스(cytomegalovirus, CMV) 대장염과 유사한 궤양성 병변이 관찰될 수 있다. 궤양성 대장염은 병변의 조직검사와 배양검사를 통해서 감별해야 한다.

### 4. 치료

#### 1) 일차치료

정상면역을 가진 사람에서 *Salmonella* 창자 감염은 대부분 자연적으로 회복이 되고 항생제 투여가 큰 보유 기간을 길어지게 하기 때문에 특별한 치료를 필요로 하지 않는다. 그러나, HIV 감염인에서는 균혈증 발생 비율이 높아 모든 *Salmonella* 감염증에 대해서 항생제 치료를 권장한다(BIII). *Salmonella* 감염증에 대한 초기 선택적 치료제는 fluoroquinolone 계열의 항생제이며(AIII), ciprofloxacin을 가장 선호한다(AIII)[172]. Levofloxacin, moxifloxacin 등의 다른 fluoroquinolone 계열 항생제 또한 효과적인 것으로 예상되지만 임상연구가 부족하다. 항생제 감수성 결과에 따라서 사용할 수 있는 대체 치료제로는 TMP-SMX, 3세대 cephalosporin (cefotaxime 또는 ceftriaxone) 등이 있다(BIII). HIV 감염인에서 *Salmonella* 감염증의 치료기간은 아직 정립되어 있지 않다. CD4+T세포 수가 200개/μL 이상인 HIV 감염인에서 발생한 경증의 *Salmonella* 창자 감염에 대해서는 7-14일간의 항생제 치료가 적절하다(BIII). 그러나, CD4+T세포 수가 200개/μL 미만인 진행된 HIV 감염인의 경우는 2-6주간의 장기간

의 항생제 치료가 권장된다(CIII).

*Shigella* 창자 감염은 증상의 기간을 단축하고, 다른 사람에 대한 전파를 막기 위해서 치료를 요한다(AIII)[172]. Fluoroquinolone 계열의 항생제로 3-7일간의 치료가 권장된다(AIII). 동정된 균주의 항생제 감수성 결과에 따라서 TMP-SMX (3-7일 투여) 또는 azithromycin (5일간 투여)을 치료제로 고려할 수 있다(BIII). TMP-SMX은 내성률이 높고 HIV 감염인에서 부작용이 잦아 fluoroquinolone 계열 항생제가 1차 치료제로 선호된다. 균혈증이 동반된 *Shigella* 창자 감염은 14일까지 기간을 연장해서 치료한다(BIII).

HIV 감염인에서 발생한 *Campylobacter* 창자 감염은 수일 이상 지속되지 않는 경증에 대해서는 비감염인의 경우와 같이 항생제 투여 없이 대증적 치료로 호전될 수 있다. 중등도로 심한 *Campylobacter* 창자 감염은 fluoroquinolone 계열 항생제 또는 macrolide 계열 항생제로 초기 치료를 하고 동정된 균주의 감수성 결과에 맞추어 총 7일간 유지한다(BIII). 균혈증이 동반된 경우는 2주 이상으로 치료기간을 연장해야 하고(BIII), aminoglycoside 등 2차 약제를 추가한 병합요법을 고려한다(CIII). Fluoroquinolone 계열의 항생제에 대한 내성이 증가하고 있어 이를 고려해 1차 치료제를 선택해야 한다.

HIV 감염 임신부의 창자 감염은 동정된 균주의 감수성 결과에 따라서 3세대 cephalosporin, TMP-SMX 또는 azithromycin으로 치료할 수 있다(CIII).

#### 2) 치료실패한 경우

치료실패는 치료 종료 후에도 증상이 지속되고, 혈액, 대변, 체액 등에서 반복해서 균주가 분리되는 경우를 의미한다. 그러나, 일부 *Salmonella* 균혈증 환자는 효과적인 치료에도 불구하고 5-7일간 발열이 지속될 수 있어 치료반응 평가에 주의를 요한다. HIV 감염인에서 세균성 창자 감염에 대한 면역재구성증후군(immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS)은 보고된 바 없다.

재치료 시에는 동정된 균주의 항생제 감수성 결과에 따라 항생제를 선택해야 하며, 감염병소의 항생제 침투력, 약물 상호작용, 약제 경구 흡수율 등을 고려해야 한다. 미생물학적으로 박멸이 되었음에도 불구하고 설사가 지속되는 경우는 *Clostridium difficile* 중복감염 여부를 확인해야 한다.

### 5. 예방

#### 1) 일차예방

건강인 여행자의 경우 약제 부작용, 약제 내성 등을 고려해 예방적 항생제 투여는 권장되지 않는다(DIII). 그러나, HIV 감염인의 경우 면역저하 수준, 여행 지역, 여행 기간 등에 따라서 예방적 항생제 투여를 고려할 수 있다(CIII). Fluoroquinolone 계열의 항생제와 rifaximin을 예방 약제로 우선 고려할 수 있다(CIII). 임신부에서 대체 약제로 TMP-SMX를 처방할 수 있지만(BIII), 약제 부작용과 내성 가능성(특히, 폐포자충 폐렴 예방 목적으로 사용했던 경우)을 고려해야 한다. CD4+T세포 수가 200개/μL 미만의 진행된 HIV 감염인은 생계란(덜 익힌 계란

포함), 육회, 생선회, 삶지 않은 새싹, 살균 처리하지 않은 우유 및 기타 낙농품의 섭취를 피해야 한다(BIII).

## 2) 이차예방

CD4+T세포 수가 200개/μL 미만의 진행된 HIV 감염인에서 발생한 *Salmonella* 패혈증은 치료 종료 후 재발에 대해 임상적인 추적 조사가 필요하다(BIII). HIV 양성 *Salmonella* 패혈증 환자는 일차치료 후 재발을 막기 위해서 2개월 이상 ciprofloxacin (경구 500 mg 하루 2회)으로 이차예방요법을 받아야 한다(BII)[173]. 재발성 *Salmonella* 패혈증 환자는 이차예방요법으로 6개월 이상 항생제 투여를 고려해야 한다(CIII)[2]. 고강도 항레트로바이러스요법에 반응이 좋으면 이차예방요법을 중단할 수 있다. HIV 감염인에서 *Shigella*와 *Campylobacter*의 경우는 재발을 막기 위해서 장기적 항생제 유지요법은 권장하지 않는다(EIII). *Salmonella* 또는 *Shigella* 창자 감염이 있는 HIV 감염인의 가족 구성원은 지속적인 무증상 보균 여부에 대해서 검사를 하고, 위생교육과 항생제 치료를 통해 HIV 감염인에 대한 재전파를 막아야 한다(BIII).

## 매독

### 1. 도입

매독은 *Treponema pallidum* subspecies *pallidum*에 의해 생기며 주로 성접촉에 의해서 전파되는 전신 감염질환이다. Penicillin이 사용되면서 매독의 유병률은 급속히 감소하였지만 HIV 감염, 마약사용 등과 연관되어 미국과 유럽의 일부 도시에서는 발생이 증가하고 있다[174-176]. 국내의 경우에, 현혈자 선별검사 결과 양성률은 0.5% 내외로 낮게 나타났지만 HIV 감염인에서의 혈청학적 매독 양성률은 10-20%로 높게 보고되고 있다[177-179].

매독의 치료원칙은 HIV 감염인의 경우도 비감염인과 동일하지만, 임상경과, 진단, 치료반응 및 예후는 AIDS 환자의 세포면역저하 수준에 따라서 다양한 차이를 보일 수 있다. 본 진료지침에서는 HIV 감염인에서 매독의 진단, 치료 및 추적조사에 관해 다루고자 한다.

### 2. 임상상

HIV 감염인에서 매독의 임상소견은 정상 면역인과 달리 매우 다양하게 나타나고, 매독병변이 빠르게 진행되는 것으로 알려져 있지만 적절한 연구가 불충분한 실정이다. HIV 감염인에서 임상상의 가장 큰 차이점은 정상 면역인에 비해서 신경매독의 빈도가 월등히 높다는 것이다[180]. 신경매독 중에서도 특히 초기 신경매독(뇌막염, 뇌신경 이상)이 흔히 관찰된다.

매독의 병기 별로 살펴보면, 전형적인 1기 매독은 경성하감(통증이 없는 구진으로 시작해 궤양으로 급속히 진행함)이 단일병변으로 나타나지만 HIV 감염인에서는 다발성 병변으로 나타나거나 피부병변이 관찰되지 않을 수도 있다[181, 182]. 2기 매독의 임상상은 매우 다양하지만 다양한 피부병변(반, 구진, 농포, 결절 등)이 80% 이상에서 나타난

다. 발진은 몸통에서 시작해 사지로 퍼지는 양상으로 손바닥과 발바닥을 침범하며, 전신적 림프절병증을 동반한다. 2기 매독에서 동반되는 뇌수막염은 급성 HIV 증후군과 임상 증상이나 뇌척수액 소견(림프구 증가와 정도의 단백질 증가)이 유사해 감별이 어렵다[181, 183, 184]. 잠복매독은 뚜렷한 매독의 증상이나 징후가 없고 뇌척수액이 정상이며 매독 혈청검사가 양성인 경우로 매독은 계속 진행되고 있는 상태이다. 초기 1-4년간은 2기 매독의 재발 조건을 보일 수 있다. 후기 매독(3기 매독)은 중추신경계 매독(약 8%), 심혈관계 매독(10%), 양성 고무종 매독(약 15%) 등을 포함한다[179]. HIV 감염인에서 중추신경계 매독은 비감염인의 경우와 유사하지만 포도막염 병발이 더 흔하다[2].

### 3. 진단

매독은 임상소견과 혈청학적 방법으로 진단하게 되는데, 잠복 매독의 경우는 특별한 증상/징후가 없어 혈청학적 방법에 의존해 진단하게 된다. 경험이 풍부한 전문인력과 시설이 갖추어져 있다면 피부 병변에서 균을 직접 증명할 수 있는 암시야 현미경 검사나 형광항체법으로도 확진을 할 수 있다. 혈청학적 검사법에는 비특이적인 비트레포네마 검사(Venereal Disease Research Laboratory [VDRL], rapid plasma regain [RPR])와 트레포네마 검사(FTA-ABS와 TPHA)가 있는데, 비트레포네마 검사로 매독을 선별하고 트레포네마 검사로 확진한다(AIII). 비트레포네마 검사는 매독의 활성도를 반영하는 장점이 있지만 1% 이하에서 위양성을 보일 수 있다[180]. 위양성은 노인, 마약 중독자에서 상대적으로 흔하며 VDRL 역가는 대개 1:8 이하로 낮게 나타난다. 말라리아, 바이러스 감염(HIV, 전염성 단핵구증, B형 또는 C형 간염), 예방접종 등이 위양성의 요인으로 알려져 있다. 트레포네마 검사는 현재 또는 과거에 매독에 걸린 것을 의미하며, 한번 양성이면 치료를 받아도 평생 양성반응이 지속된다.

특별한 증상 또는 징후가 없어도 모든 HIV 감염인을 대상으로 초기 진단시 매독에 대한 선별검사를 시행해야 하며, 이후에도 위험도에 따라서 주기적인 추적검사가 필요하다(AII). 48주 간격으로 정기적인 매독 선별검사를 시행해야 하며, 다수의 파트너가 있거나 콘돔을 사용하지 않은 성접촉력이 있는 경우, 마약이나 항정신성 약물복용 후 성접촉력이 있는 경우엔 12-24주 간격으로 자주 검사를 시행한다[185]. HIV 감염인에서 매독의 혈청학적 반응은 비전형적인(항체 역가의 증가, 감소 또는 지연 반응) 경우가 많아 해석이 어려울 수 있다. HIV 감염인은 비감염인과 비교해 비트레포네마 검사의 위양성을 보이는 경우가 더 흔한 것으로 알려져 있다. 반면에, HIV 감염인에서 전지대 현상(prozone phenomenon)으로 인한 위음성 또한 흔히 발생한다. 따라서, 매독 항체 음성인데 임상적으로 의심이 되면 희석을 해서 검사해야 하고, 1-2주 간격의 재검이 필요하다[180]. HIV 감염인에서 매독이 의심되는 피부병변이 있지만 혈청검사가 음성일 때 암시야 현미경 검사도 도움이 될 수 있다.

뇌척수액 검사는 신경매독 동반 여부를 확인하기 위해서 필요한데, 신경계 또는 안구의 증상/징후가 있는 환자, 후기 잠복매독 환자(감염 후 1년 이상 경과 또는 기간을 모르는 경우), 3기 매독 환자와 치료실패 환자를 대상으로 시행해야 한다(AIII). 일부 전문가는 병기와 관계없이

모든 HIV에 감염된 매독 환자에서 뇌척수액 검사를 시행할 것을 권고하기도 한다[184, 186]. HIV 감염인의 초기 매독에서 뇌척수액검사 이상(백혈구와 단백질 증가)은 비감염인에 비해서 흔한데, 예후에 어떠한 영향을 미치는 지 임상적 의미는 명확하지 않다. 신경매독의 진단은 뇌척수액 검사에서 백혈구 증가( $10-200 \text{ cells}/\mu\text{L}$ ), 단백질 증가, 당 감소, VDRL 양성 중 어느 한 가지 소견이라도 있으면 가능하다[2, 180]. 뇌척수액 VDRL 검사는 특이적이지만 민감도가 낮다. 따라서, 양성인 경우 신경매독을 진단할 수 있지만 음성이라고 해도 신경매독 가능성을 완전히 배제할 수는 없다. 반면에, FTA-ABS 등 트레포네마 검사는 민감도가 높지만 특이도가 낮아서 음성으로 나오는 경우 동반된 신경매독을 배제하는데 도움이 된다[2]. HIV 감염 자체만으로도(특히,  $\text{CD4}+\text{T세포}$  수가  $500 \text{ 개}/\mu\text{L}$  이상인 경우) 뇌척수액 검사상 정도의 백혈구 증가( $5-15 \text{ cells}/\mu\text{L}$ ) 소견을 보일 수 있으므로 신경매독의 진단이 어려운데, 뇌척수액 트레포네마 검사가 양성이라면 신경매독 가능성을 염두에 두고 치료해야 한다. 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction, PCR) 검사를 이용한 신경매독의 진단법은 아직까지 권장하지 않는다.

매독은 임신 중 어느 시기에도 산모로부터 태아에게 전파될 수 있으며, 치료를 안 했을 때 1기 매독, 2기 매독, 초기 잠복매독, 후기 잠복매독이 전파될 확률은 각각 30%, 60%, 40%, 7% 정도로 알려져 있다[187]. 처음 방문하는 모든 임신부를 대상으로 매독 선별검사를 시행해야 하고, 임신 28-32주와 출산 즈음에 검사를 반복해야 한다[2]. 특히, HIV 감염 임신부에서는 매독의 높은 유병률로 인해 신생아의 선천성 매독 발생의 위험이 증가하게 된다. 마찬가지로, 임신부의 매독과 HIV 동시 감염은 신생아에 대한 HIV 전파의 위험 또한 증가시킨다[2, 187]. 신생아의 선천성 매독을 진단하는데 있어서 혈청학적 검사의 유용성은 제한적이다[187]. 매독에 감염된 산모의 IgG 항체가 태반을 통해 태아에게 전파되기 때문에 혈청학적 검사 결과의 해석이 어렵다. 따라서, 신생아의 선천성 매독은 진찰소견, 혈액검사, 영상의학적 검사 및 암시야 현미경 검사 결과를 종합해서 판단해야 한다.

## 4. 치료

### 1) 일차치료

HIV 감염인에서 매독의 치료는 비감염인의 경우와 유사하지만 치료 실패 또는 재감염 발생에 대해 보다 면밀한 추적 관찰이 필요하다[2]. Penicillin이 매독의 병기에 관계없이 선택적 치료제로 권장된다(AI).

초기매독(1기, 2기, 초기 잠복매독)에 감염된 HIV 감염인은 benzathine penicillin 240만 단위를(120만 단위를 양쪽 엉덩이에 나누어) 1회 근육 주사로 치료할 수 있다(AII). 경구 azithromycin 2 g 1회 투여 요법은 초기 매독에 효과적이지만 내성과 연관된 치료실패가 보고되고 있으므로[188-190], 철저한 임상적/혈청학적 추적조사가 가능한 경우에만 치료제로 사용해야 한다(CII).

신경매독이 동반되지 않은 후기 잠복결핵 환자에게는 benzathine penicillin 240만 단위를 1주일 간격으로 3회 근육 주사해야 한다(AIII). 경구 doxycycline 100 mg 하루 2회 28일 요법은 HIV 감염인에

서 penicillin의 대체 치료제로 권장할 만한 근거가 불충분하다(BIII). 부득이하게 Penicillin으로 투여할 수 없어 대체 약제로 치료한 경우는 반드시 임상적/혈청학적 추적조사가 이루어져야 한다.

3기 매독의 치료 성적은 대개 좋지 않으며, 치료 전 병변의 정도에 비례해 낮은 치료 반응을 보인다. 신경매독 환자는 정주용 penicillin G 1,800-2,400만 단위를 10-14일간 매일 4-6회로 나누어 투여 받아야 한다(AII). 대체용법으로, 10-14일간 procaine penicillin 240만 단위를 매일 근육 주사하는 동시에 probenecid 500 mg을 하루 4번 경구 복용할 수 있다(BII). 설과계열의 약제에 알러지가 있는 HIV 감염인은 probenecid 복용을 피해야 한다(DIII). Penicillin에 알러지가 있는 경우엔 탈감작요법이 우선적으로 권장된다(BIII). 또한, 임상적인 근거가 부족하지만, 10-14일간 매일 ceftriaxone 2 g을 정맥 주사하는 방법도 대체용법으로 처방할 수 있다(CIII). 신경매독의 치료기간이 일반적인 후기 잠복매독과 비교해 짧기 때문에, 일부 전문가들은 10-14일간의 정맥주사 치료 후에 추가적으로 benzathine penicillin 240만 단위를 1주일 간격으로 3회 근육 주사할 것을 권장한다(CIII).

임신부의 매독 치료는 비임신 상태와 다르지 않다[2, 180]. 단, HIV 양성인 임신부의 경우는 초기 매독에 대해서 1주 간격으로 benzathine penicillin을 2회 주사할 것을 고려해야 한다(BIII). Penicillin 알러지가 있는 경우 임신부에서 효과와 안전성이 입증된 대체 치료제는 없으며, 탈감작 요법이 권장된다(AIII). Ceftriaxone이나 azithromycin 대체 요법은 임상적 근거가 불충분하며 일반적으로 권하지 않고 있다(DIII). 임신 중기에 치료 후 12시간 이내에 발열과 전신적인 발적이 생길 수 있으며(Jarish-Herxheimer reaction), 그로 인해 조기 진통 또는 태아 곤란증이 있을 수 있다[191]. 따라서, 임신 20주 이후 산모에서 초음파 검사상 태아 감염이 의심된다면 치료 시작 후 24시간 동안 태아 상태와 자궁 수축에 대한 모니터가 필요하다.

### 2) 추적조사

초기 매독(1기, 2기 및 초기 잠복 매독) 환자에서 치료에 대한 반응은 치료 후 3개월, 6개월, 9개월, 12개월 및 24개월째에 각각 임상적/혈청학적(정량적 VDRL 또는 RPR) 기준으로 평가해야 한다(AIII). 일부 환자의 경우는 VDRL과 RPR 두 방법 사이에 역가 차이가 큰 경우가 있으므로 한 환자의 경과를 관찰할 때에는 같은 방법으로만 반복 시행해야 한다[180]. 1기 매독이나 선천성 매독 환자는 치료 후 1년이면 50% 이상이 정량적 비트레포네마 검사 음성으로 전환되고, 2기 매독에서는 1년에 음성으로 되는 경우가 40%로 낮다. 결론적으로, 15-20% 환자가 비트레포네마 검사 양성으로 남아 있게 되는데 대부분 1:8 미만의 역가를 보인다. 지속적인 낮은 역가의 비트레포네마 검사 양성이 치료실패를 의미하지는 않으며, 4배 이상 상승을 보일 때 재발 가능성이 높다.

후기 잠복 매독의 경우는 치료 후 6개월 간격으로 2년간(6개월, 12개월, 18개월 및 24개월) 비트레포네마 검사를 시행해서 치료 반응을 평가해야 하는데, 4배 이하로 항체 역가가 감소해야 적절하게 치료가 되었다고 생각할 수 있다. 신경매독 환자에서 뇌척수액 검사는 적어도 6개월 간격으로 반복검사해서 재평가해야 하는데, 중간에 신경학

적 증상이 발생하거나 혈청 비트레포네마 항체가 4배 이상 증가하는 경우는 즉시 뇌척수액 검사를 다시 시행하고 재치료 여부를 결정해야 한다(AIII). 신경매독에서 세포수의 증가는 6개월이면 정상화되며, 뇌척수액 VDRL은 늦게 반응을 보이지만 24개월 이내에 4배 이하로 떨어져야 한다. HIV에 감염된 신경매독 환자(특히 CD4+T세포 수가 200 개/μL 이하인 경우)에서 뇌척수액 이상 소견의 호전이 더 느린 것으로 알려져 있다[192, 193]. HIV 양성 매독 환자에서 고강도 항레트로바이러스 치료와 관련된 면역재구성증후군(immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS)은 알려진 바 없다.

### 3) 재치료

조기 매독 환자에서 치료 후 혈청 비트레포네마 항체 역가가 4배 이상 상승하거나 임상적으로 재발의 증상 또는 징후를 보이는 경우 재치료가 필요하다(BIII). 조기 매독 환자에서 치료 12개월 후에도 비트레포네마 항체 역가가 4배 이하로 떨어지지 않는 경우도 재치료를 고려해야 한다(BIII). 재치료 시 뇌척수액 검사 상 신경매독의 소견을 보이지 않은 경우 benzathine Penicillin 240만 단위를 1주일 간격으로 3회 근육 주사해야 한다(BIII). 그러나, 일부 전문가들은 신경매독과 동일하게 10-14일간 정주용 penicillin G를 투여하거나, procaine Penicillin 근육 주사/경구 probenecid 병합요법으로 치료할 것을 권고한다(CIII). 재치료 후에도 임상적/혈청학적 치료 반응이 적절하지 않은 경우에 뇌척수액 반복검사나 추가적인 치료 시행에 대해서는 논란이 있다.

후기 잠복 매독 환자는 임상적으로 재발의 증상 또는 징후를 보이는 경우, 혈청 비트레포네마 항체 역가가 4배 이상 상승하는 경우, 치료 24개월 이내에 비트레포네마 항체 역가가 4배 이하로 떨어지지 않는 경우 뇌척수액 검사를 반복하고 재치료를 계획해야 한다(BIII). 만약, 뇌척수액 검사 상 중추신경계 침범 소견을 보인다면 신경매독의 치료 권고안에 따라서 정주용 penicillin G를 10-14일간 투여한다(AIII). 뇌척수액 검사 소견이 정상이라면 다시 benzathine Penicillin 240만 단위를 1주일 간격으로 3회 근육 주사한다(BIII). 그러나, 일부 전문가들은 뇌척수액 검사 소견이 정상이어도 신경매독에 준해서 치료할 것을 권고하기도 한다(CIII).

신경매독 환자는 치료 6개월 이내에 뇌척수액 백혈구 수가 정상화되어야 하고, 24개월 이내에 뇌척수액 VDRL이 음전화 되어야 한다. 이와 같은 뇌척수액 검사의 호전 소견을 보이지 않으면 신경매독에 대한 재치료를 고려해야 한다(BIII).

## 5. 예방

다른 성매개 질환과 비슷하게 콘돔이 가장 믿을 만한 예방법이며, 매독이 진단된 환자는 동반된 다른 성매개 감염에 대해서도 검사를 시행해야 한다. HIV 감염인에서 매독의 재발을 막기 위한 이차 예방이나 장기간의 항생제 유지요법은 권하고 있지 않다.

## Cryptosporidiosis/Isosporiasis

### 1. 도입

Cryptosporidiosis는 *Cryptosporidium*에 속하는 다양한 종에 의해 유발되는데 주로 소장 감염을 유발하지만 면역기능이 저하된 경우에는 대장이나 장관 외 부위에도 감염을 유발할 수 있다. 감염 위험이 높은 경우는 CD4+T세포 수 100개/μL 미만의 현저히 면역기능이 저하된 HIV 감염자이다. 인체에 감염을 유발하는 가장 흔한 종은 *C. hominis*, *C. parvum*, *C. meleagridis*의 3가지이며 대부분 단일 종에 의한 감염이 발생하지만 복수감염도 가능하다[194].

*Cryptosporidium*에 의한 환경오염비율이 낮고 항레트로바이러스 치료가 보편화된 선진국에서는 AIDS환자에서 cryptosporidiosis 발병률이 100인년 당 1 미만으로 낮다. 감염은 *Cryptosporidium* 난포체를 섭취해서 이루어진다. 분변 내 살아있는 난포체는 감염된 사람이나 동물과의 접촉을 통해 전파될 수 있으며 설사를 하고 있는 경우 그 확률이 증가한다. 난포체는 수영장, 호수, 공용수원 등을 오염시킬 수 있으며 표준적인 염소소독에 사멸되지 않는다. 사람간 전염이 흔하며 특히 동성성접촉 남성에서 두드러진다. 영아들은 설사를 통해 성인을 감염시키기도 한다.

Isosporiasis는 전세계적으로 분포하지만 주로 열대/아열대 지방에서 발병한다. AIDS를 포함한 면역기능저하자가 주로 만성, 소모성 질병 상태에 놓이게 된다[195]. *Isospora belli*는 인체 내에서 생활주기(life cycle)가 완성되지만 감염자의 분변을 통해 배출된 난포는 환경에서 성숙해야 감염력을 갖는 것으로 알려져 있으며 성숙에 걸리는 시간은 대개 1-2일이나 24시간 이내에도 이루어 질 수 있다[196]. 감염은 음식이나 물에 오염되어 있는 성숙된 난포를 섭취해서 이루어지는데 섭취 뒤에는 소장의 장세포로 침습해 들어간다.

국내 HIV 감염자에 대한 연구에서는 위장관 감염증이 있는 40명 중 cryptosporidiosis, isosporiasis가 각각 2예씩 확인된 바 있고[197] 분변에 대한 검사가 시행된 67명을 대상으로 한 또 다른 연구에서도 *Cryptosporidium parvum* (10.5%; 7/67), *Isospora belli* (7.5%; 5/67)를 확인할 수 있었다[198]. 2009년에 병원을 방문한 HIV 비감염 환자들을 대상으로 한 연구에서도 34%의 환자가 *Cryptosporidium parvum*에 대한 IgG 혈청양상을 보인 바 있어[199] 국내에서도 설사 증상을 보이는 CD4+T세포 수 100개/μL 미만의 HIV 감염자에서는 cryptosporidiosis나 isosporiasis에 대한 감별이 필요할 것으로 생각된다.

### 2. 임상상

Cryptosporidiosis의 흔한 증상으로는 양이 많은 비혈액성 물설사가 급성 또는 아급성으로 나타나며 오심, 구토, 하복부동통을 자주 동반한다[200]. 발열은 1/3에서 나타나며 흡수장애가 흔하다. *Cryptosporidium*은 담관 및 췌관 상피를 감염시킬 수 있어 경화성 담관염이나 유두협착에 의한 췌장염을 유발할 수 있는데 특히 장기간 CD4+T세포 수가 낮게 유지된 환자에서 두드러진다. 호흡기 감염도 유발할 수 있는 것으로 알려져 있다.

Isosporiasis도 복통, 식욕부진, 오심, 구토, 미열을 동반한 수양성 비혈액성 설사가 가장 흔한 증상이다. 특히 면역저하환자에서는 다량의 지속적인 설사가 지속되어 심한 탈수와 체중감소, 흡수장애가 나타날 수 있다[201]. 무결석 담낭염, 반응성 관절염도 보고된 바 있다.

### 3. 진단

*Cryptosporidium* 중은 배양이 가능하지만 통상적 진단과정에 활용되지는 않는다. 일반적으로 진단은 분변이나 조직에서 난포를 확인함으로써 이루어진다. 분변을(농축 또는 비농축 상태) 항산 염색하는 것이 가장 흔하게 이용된다. 수정된 항산 염색방법을 통해 다양한 정도로 붉게 염색되는 난포를 확인해 진단하며 유사한 크기와 모양이지만 항산 염색이 되지 않는 효모와 구분할 수 있다. *Cryptosporidium* 난포는 가장 민감도와 특이도가 높은 면역형광염색이나 효소 면역 흡착법을 통해서도 확인이 가능하다[202]. PCR을 활용할 경우 민감도를 더 높일 수 있을 것으로 기대된다. 소장 생검을 통해서도 확인이 가능한데 소장 점막 술가장자리(brush border)에서 hematoxylin eosin 염색 상 호염기 양상을 보이는 다양한 발달단계의 단일 혹은 집락을 이루는 충체가 관찰되게 된다. 다량의 설사를 하는 경우에는 1회의 검사로 대개 진단되지만 경증의 환자에서는 반복검사가 권유된다.

Isosporiasis는 분변에서 23-36  $\mu\text{m} \times 12-17 \mu\text{m}$  크기의 Isospora 난포를 관찰할 경우 진단할 수 있다[196]. 난포는 다량의 설사를 하는 경우에도 간헐적으로 분비될 수 있어 반복적인 검사를 시행해야 하고 변형된 항산 염색(밝은 적색으로 염색)이나 UV 형광 현미경 등 민감도를 높이는 방법을 사용할 수 있다[196, 203]. 소장액 흡인이나 장생검을 통해서도 진단이 가능하며 AIDS 환자의 부검에서 장관 외 부위에서도 감염이 확인된 바 있다.

### 4. 치료

Cryptosporidiosis는 심한 면역억제환자에서 항레트로바이러스 치료를 통해 CD4+T세포 수를 100개/ $\mu\text{L}$  이상으로 면역기능을 회복시켜 증상 소실을 도모하는 것이 주 치료법이다[204]. 그러므로 cryptosporidiosis가 진단된 환자에서는 우선적으로 항레트로바이러스 치료를 시행해야 한다(AII). 탈수교정을 포함한 적극적인 보존적 치료도 병행해야 한다(AIII). HIV 감염자에서 nitazoxanide, paromomycin, spiramycin 등 다양한 치료가 소규모 단위로 연구되었지만 항레트로바이러스제 복용을 병행하지 않았을 경우 지속적인 효과가 나타나지 않았다.

Nitazoxanide는 다양한 연충(helminth), 세균, 원충에 효과가 있는 경구약제이며 미국 식품의약품안전청에서 허가받은 *C. parvum* 치료제이다. CD4+T세포 수 50개/ $\mu\text{L}$  이상의 HIV 감염자에서 500-1,000 mg을 하루 세 번 14일간 투여한 경우 대조군보다 원충의 제거 및 증상 완화 비율이 상당히 높게 나타났다[205]. 약제복용과 관련된 부작용이 미미한 점, 그리고 약물 상호작용의 위험이 없다는 점을 고려해 cryptosporidiosis 환자의 경우 항레트로바이러스제 치료와 함께 nitazoxanide 병용을 고려해 볼 수 있다(CIII). Loperamide 등 항운동성 약제는 설사의 횟수나 양을 경감시킬 수 있지만 지속적으로 효과

적이지는 않다(BIII). 치료에 대해 양호한 반응을 보이지 않을 경우에도 최적의 항레트로바이러스 치료를 통해 바이러스 증식을 억제하고 보존적 치료를 유지하는 것이 유일한 대처방안이다(AIII).

Isosporiasis에 대한 치료는 탈수 교정과 영양분 공급이 주를 이룬다(AIII). TMP-SMX는 isosporiasis에 대한 가장 효과적인 항생제 치료이며(AI) sulfa에 대한 심한 과민반응이나 치료실패가 아니라면 TMP-SMX를 사용해야 한다(AIII).

통상적인 치료용량은 TMP-SMX (160/800 mg)을 하루 4회 10일간 투여하는 것이다(AII)[206]. 최근 시행된 연구에서는 TMP-SMX (160/800 mg) 하루 2회 투여도 효과적인 것으로 알려졌으며(BI)[207] 이 용량으로 치료를 시작하고 증상이 악화되거나 호전이 없으면 치료용량을 증량하고 치료기간을 3-4주까지 연장 해 볼 수 있다(BIII). 흡수장애가 있는 경우에는 TMP-SMX 주사제 사용을 고려해야 한다.

Pyrimethamine-sulfadiazine이나 pyrimethamine-sulfadoxine 조합 치료의 효과도 제한적으로 알려져 있다(CIII). 그러나 pyrimethamine-sulfadoxine은 Stevens-Johnson 증후군의 위험을 높일 수 있고 치료 중단 후 체내에서 천천히 제거된다.

Pyrimethamine 단독투여나 pyrimethamine-leucovorin 병용투여도 sulfa에 심한 이상 반응을 보이는 경우에 사용을 고려해 볼 수 있다(BIII). Ciprofloxacin 500 mg을 하루 2회 7일간 투여하는 방법도 TMP-SMX에 치료실패를 보이거나 sulfa에 심한 이상 반응을 보이는 경우에 고려할 수 있다.

AIDS환자에서 TMP-SMX를 사용하는 경우 발진, 발열, 백혈구감소, 혈소판감소, 간효소 수치 증가 등 이상반응이 흔하게 발생하므로 주의가 필요하다

Cryptosporidiosis/Isosporiasis와 관련해 면역재구성증후군이 보고된 바는 없다.

### 5. 예방

Cryptosporidiosis는 심한 면역억제상태에서 주로 발생하므로 적극적인 항레트로바이러스제 치료를 통해 면역기능을 회복하는 것이 최선의 예방방법이다(AIII). MAC 예방을 위해 투여한 Rifabutin이나 clarithromycin이 cryptosporidiosis 예방효과가 있는 것으로 알려져 있지만 cryptosporidiosis 자체의 예방을 위해 이런 약제를 투여하는 것에 대한 근거는 부족하다.

Isosporiasis의 경우 CD4+T세포 수 200 개/ $\mu\text{L}$  미만의 경우 TMP-SMX으로 이차예방을 실시해야 한다(AI). TMP-SMX 160/800 mg 주 3회 투여가 권장되고(AI), 160/800 mg 매일 투여, 320/1,600 mg 주 3회 투여도 효과적이었다(BIII). Sulfa에 심한 이상 반응을 보이는 경우에 pyrimethamine-leucovorin(BIII)이나 ciprofloxacin 500 mg 주 3회 투여도 고려해 볼 수 있다. 이차예방은 CD4+ 세포 수가 200개/ $\mu\text{L}$  이상으로 6개월 이상 유지되면 중단할 수 있을 것으로 생각된다(BIII).

## 거대세포바이러스 감염증

### 1. 도입

거대세포바이러스(Cytomegalovirus; CMV)는 헤르페스바이러스과의 두가닥사슬 DNA 바이러스(double strand DNA virus)로 심한 면역결핍환자에서 파종성질환이나 말초장기질환(end organ disease)을 일으킨다. 우리나라의 경우 성인의 98%에서 CMV IgG항체가 존재한다. 임상적으로 의미 있는 질환은 대부분의 경우 이전에 감염이 되었던 환자에서 잠복감염이 재활성화되거나 새로운 바이러스의 재감염을 통해 일어난다. 에이즈환자의 경우 항레트로바이러스제 치료를 받지 않았거나 치료에 반응이 좋지 않은 CD4+T세포 수치가 50개/μL 이하인 심한 면역결핍상태에서 주로 나타나며, 이전에 기회질환이 있었거나 혈장바이러스수치가 높은(>100,000copies/ml)경우에도 잘 나타난다[208-210].

### 2. 임상상

거대세포바이러스에 의한 말초장기질환 중 가장 흔하게 나타나는 것은 망막염이다. 초기에는 대개 한쪽에서 시작되지만 항 거대세포바이러스 치료를 하지 않거나, 면역력이 회복되지 않는 경우(예, CD4+T세포 수 50개/μL 이하) 대부분 10-21일 이내에 양쪽으로 진행된다[211]. 무증상인 경우도 있지만, 비문증(floaters), 암점(scotoma), 말초시야결손(peripheral visual field defect)이 동반될 수 있으며, 망막중심에 병변이 있거나 황반(macula)이나 시신경에 영향을 미친 경우 시력저하나 중심시력상실이 동반될 수 있다. 거대세포바이러스망막염은 특징적인 망막의 괴사성 병변을 유발하며, 솜털 같은 모양의 황백색의 망막병변을 보이고 망막출혈이 동반되기도 한다. 대장염의 경우 거대세포바이러스에 의한 말초장기 질환의 약 5-10%에서 발생하며, 주로 발열, 체중감소, 식욕저하, 복통, 설사, 불편감 등의 증상을 나타내고 심각한 합병증으로 광범위한 출혈이나 천공이 나타날 수 있다[209]. 5-10% 이내에서는 식도염이 나타날 수 있으며, 발열, 연하곤란, 오심, 간헐적인 상복부 및 가슴 불편감이 주 증상이다. 거대세포바이러스폐렴은 비교적 흔하지 않다. 거대세포바이러스에 의한 신경계질환으로 치매, 뇌실염(ventriculoencephalitis), 상행성 다발성 신경근척수증(ascending polyradiculomyelopathy) 등이 나타날 수 있다[212]. 치매가 있는 경우 무기력, 착란, 발열이 동반되며 HIV 치매와 매우 유사하다. 뇌척수액 검사상 림프구증가와 정상이거나 낮은 당수치, 정상이거나 높은 단백수치를 보인다. 뇌실염이 있는 경우 갑작스러운 질환의 경과를 보이며 뇌신경장애나, 안구진탕 등 국소적인 신경계 증상을 보이고 급속히 사망한다. CT나 MRI상 뇌실 주변의 음영증가가 특징적으로 나타난다. 거대세포바이러스에 의한 상행성 다발성 신경근척수증의 경우 소변의 저류, 양측 하지의 진행성 근력약화 등 길랭-바레 증후군과 유사한 증상을 보인다. 임상증상은 수주에 걸쳐 진행하며 대장과 방광의 조절 장애와 궁극적으로는 이완성 하반신마비(flaccid paraplegia)가 발생한다. 뇌척수액 검사상 호중구증가를 보이고 저항당수액증(hypoglycorrhachia)과 단백상승 소견을 보인다.

### 3. 진단

거대세포바이러스 감염증은 임상 증상과 망막염의 경우 특징적인 망막검사 소견, 망막염을 제외한 질환의 경우 조직검사소견이나 바이러스배양을 통해 확진할 수 있다. 거대세포바이러스 대장염의 경우 내시경상 점막궤양이 보이고 조직검사상 특징적인 핵 및 세포질내 봉입체(inclusion body)가 관찰될 때 진단할 수 있다[209]. 식도염의 경우 내시경상 식도하단에 광범위하게 크고 얇은 다수의 궤양이 있고 조직검사상 확진되었을 때 진단할 수 있다[209]. 대장염과 식도염의 경우 조직검사나 점막을 붓질(brush)하여 배양한 검체에서 바이러스가 배양되었을 경우는 진단적 가치가 없다[213]. 폐렴의 경우 폐조직에서 특징적인 봉입체가 관찰되고 더 흔한 병원체가 발견되지 않은 경우 진단할 수 있다[214]. 신경계질환의 경우 특징적인 신경계 증상과 뇌척수액이나 뇌조직에서 바이러스의 존재가 증명되었을 때 진단할 수 있다[208, 215]. 말초장기질환이 있는 경우 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction; PCR)이나 항원정량검사를 통해 거대세포바이러스혈증이 나타나나, 말초장기질환이 없는 경우에도 바이러스혈증이 나타날 수 있어 해석에 주의를 기한다[212, 213, 216, 217].

### 4. 치료

#### 1) 치료제의 선정

경구 valganciclovir, 정주 ganciclovir, 정주 ganciclovir 이후 경구 valganciclovir, 정주 foscarnet, 정주 cidofovir, ganciclovir 안내 삽입술과 valganciclovir의 병합 치료 모두 거대세포바이러스 망막염에 효과적인 치료방법이다(AI)[218-223]. 초치료제의 선택은 질환의 위치 및 심각성, 면역저하상태, 복용중인 약, 치료순응도를 고려하여 개별화되어야 한다(AIII). Ganciclovir 안내 삽입술을 동반한 valganciclovir 치료는 ganciclovir의 일일 일회 정주치료에 비해 망막염의 재발을 예방하는데 더 우수하다(AI). 시력상실을 동반할 수 있는 병변의 경우(Zone 1) ganciclovir 안내 삽입술을 동반한 valganciclovir 치료를, 가장자리에 작은 병변이 있는 경우(Zone II, III) 경구 valganciclovir 단독치료를 권유하기도 한다(BII). 망막염을 처음 진단 받았을 경우 ganciclovir 안내삽입술을 하기 전 ganciclovir의 안내 주사를 하기도 한다(CIII). 현재 국내에서는 valganciclovir 안내삽입술은 보편적으로 시행되지 않고 있으므로 ganciclovir 5 mg/kg을 일일 2회 14-21일간 정주 후 5 mg/kg을 일일 일회 정주하거나 혹은 valganciclovir 900 mg을 일일 일회 경구투여 하여 치료할 수 있다(CIII). 가장자리에 작은 병변이 있는 HAART naïve 환자의 경우 역시 항 CMV치료가 권장된다(BII).

거대세포바이러스에 의한 대장염 및 식도염의 경우 ganciclovir 정주나 foscarnet을 21-28일간 또는 증상이 소실될 때까지 사용하는 것을 권장한다(BII). 항레트로바이러스제 치료를 시작할 예정이거나 변경할 경우 중등도 이상의 증상이 있을 때까지 치료를 미루기도 한다(BIII). 거대세포바이러스에 의한 폐렴은 진단하기 매우 어려우나 진단이 된 경우 ganciclovir정주, foscarnet, cidofovir를 사용할 수 있다(CIII). 신경계 질환의 경우 신속한 치료가 예후에 도움이 되며,

ganciclovir와 foscarnet의 병합요법이 초치료로써 가장 효과있으나 부작용이 심하다(BII). 신경계 질환을 제외한 거대세포바이러스 감염 시 항레트로바이러스제 치료의 신속한 도입이 도움이 되지만(BIII), 신경계 질환의 경우 면역재구성증후군에 의한 질환의 악화를 우려하여 임상증상이 호전될 때까지 항레트로바이러스제 치료를 미루는 것을 권장한다(CIII).

임신부의 경우 첫 삼분기(1st trimester)에는 ganciclovir 안내 삽입술을 시행하고 이삼분기 이후부터 전신치료를 시행한다(CIII). Valganciclovir가 으뜸치료제이며(BIII), Cidofovir는 사용하지 않는다(DIII).

## 2) 추적관찰 및 면역재구성증후군을 포함한 이상반응 감시

거대세포바이러스 망막염 진단시, 유도치료 완료 후, 치료 시작 한 달 후, 이후 항 거대세포바이러스 치료하는 기간 중 매달마다 산동 후 간접검안경법을 통한 안과적 검진을 시행한다(AIII). 매월 안저촬영(fundus photograph)을 통해 치료반응 및 조기 재발을 발견하도록 한다(AIII). 면역회복이 된 후의 환자의 경우 안과 진료를 매 3개월로 줄일 수 있다(AIII).

Ganciclovir나 Foscarnet을 투여받는 환자의 경우 CBC, 혈청 전해질검사, 신장기능검사를 유도 치료시 매주 2회 시행하고 이후 매주 시행한다(AIII). Cidofovir투여 시 BUN/Cr, 요검사를 매 정주 전 시행하고 신장기능 이상이나 단백뇨가 발견되면 투여를 중단한다. Cidofovir 투여 시 포도막염의 발생이 있을 수 있으므로 주기적인 안과 검진을 시행한다. 거대세포바이러스 망막염이 있는 경우 항레트로바이러스 치료 후 4-12주만에 빠른속도로 CD4+T세포 수치가 회복되었을 때 면역재구성증후군의 일환으로 면역 회복 후 포도막염(immune recovery uveitis)이 발생할 수 있으며 이로 인해 시력상실이 올 수 있다. 치료로는 눈 주위 스테로이드 투여나 단기간 전신 스테로이드 치료가 있으며 약 50%에서 효과가 있다. 경구 valganciclovir가 효과 있었다는 연구도 있었다[224].

## 3) 치료실패한 경우

조기 재발의 많은 경우 약제의 안내 농도가 적절치 못해서 발생하며[225], ganciclovir 정주 혹은 valganciclovir경구 투여와 같은 전신적 치료를 하는 동안 재발한 경우 ganciclovir 안내삽입술을 권유한다(BIII)[226, 227]. 국내와 같이 ganciclovir 안내삽입술이 보편적으로 시행되지 않는 경우 ganciclovir 안내 주사를 고려할 수 있다(CIII). 유지치료 중 재발한 경우 동일약제로 재유도치료를 시행한 후 유지요법을 시행한다(AII)[228]. 약제 부작용이나 독성이 의심되거나 약제 내성이 의심되는 경우 다른 약제로 교체한다(AIII)[228]. Ganciclovir와 foscarnet의 병합요법은 단일약제를 사용하는 것보다 효과가 좋아 재발성 망막염 환자에게서 고려할 수 있으나 부작용이 심하니 주의를 요한다(BI). 장기적인 치료를 받는 환자의 경우 약제 내성이 발생할 수 있으며, ganciclovir의 저농도 내성의 경우 CMV UL97 유전자의 변이가, 고농도 내성의 경우 UL97유전자와 UL54유전자의 변이에 의한다. 내성 바이러스의 진단을 위해 바이러스 배양과 항바이러스제 약제감수성

검사가 및 염기서열분석(sequencing)이 가능하지 않은 경우, 혈액 내 PCR 증폭 UL97유전자의 염기서열분석을 통해 48시간 이내 진단에 도움이 될 수 있다(BII)[229]. U97유전자 변이가 있는 내성바이러스의 경우 foscarnet으로 대개 치료가 되며, 저농도 내성의 경우 ganciclovir 안내 삽입이 도움이 될 수 있으나 고농도 내성의 경우 타약제로의 교체가 필요하다.

## 4) 재발 방지

거대세포바이러스 감염 시 유도치료 후 항레트로바이러스제 치료를 통한 면역회복이 일어날때 까지 장기간의 유지요법이 필요하다(AD)[212, 215, 219, 220, 230]. 유지요법으로는 ganciclovir정주, valganciclovir, foscarnet정주, ganciclovir정주와 foscarnet의 병합치료, cidofovir정주, ganciclovir 안내삽입술(망막염의 경우에만)이다(AD). 거대세포바이러스 망막염의 경우 시력의 급격한 소실이 우려되는 경우 ganciclovir의 안내 삽입술이 권장되며(BI), 면역회복이 된 경우 6-8개월 후의 교체는 꼭 필요하지 않다. Ganciclovir의 안내삽입술은 면역력이 회복될 때까지 경구 valganciclovir 등과 같은 전신요법과 병합되어야 한다(BIII). 소화기계 감염의 경우 장기적인 유지요법이 꼭 필요치는 않으나 재발 시 고려되어야 한다(BII). 거대세포바이러스 폐렴의 경우 유지요법의 효용성은 아직 증명되지 않았다(CIII).

항레트로바이러스제 치료 후 3-6개월 이상 CD4+T세포 수가 100개/ $\mu$ L 이상 지속될 정도로 면역력이 회복 되었을 때 장기 유지요법을 중단할 수 있다(BII)[231-237]. 유지요법을 중단하는 경우 매 3개월마다 안과진료를 받게한다 (AII). 거대세포바이러스혈증의 정도는 망막염의 재발을 예측하는데 별 도움이 되지 않아 권장되지 않는다(DII). 면역력이 떨어져 CD4+T세포가 100개/ $\mu$ L 이하가 되는 경우 유지 요법을 다시 시작한다(AIII).

## 5) 약제 부작용

Ganciclovir나 valganciclovir의 경우 골수억제에 의한 백혈구감소, 빈혈, 혈소판 감소 등이 발생할 수 있으며, 설사, 식욕부진, 구토, 오심, 복통 등의 소화기계 증상과 신장기능 저하가 발생할 수 있다. Foscarnet의 부작용으로는 빈혈, 신장독성, 전해질이상 등이 발생할 수 있다. Cidofovir는 고용량에서 신장독성 및 저안압(hypotony)이 발생할 수 있고 포도막염 발생에 대한 감시가 필요하다.

## 5. 예방

### 1) 노출에 대한 예방

우리나라의 경우 거대세포바이러스 항체양성률이 서구보다 비교적 높기 때문에 노출에 대한 예방이 큰 효과를 보이지 못할 수 있으나, HIV 감염인의 경우 거대세포바이러스항체를 검사하는 것이 추천된다(BIII). HIV에 감염된 환자에게 거대세포바이러스는 정액, 자궁경부액, 침을 통해 감염됨을 인지시키고 거대세포바이러스와 기타 성매개질환을 예방하기 위해 콘돔사용을 권유한다(AII). 거대세포바이러스 감염은 손씻기나 라텍스장갑끼기 등과 같이 보편적주의를 함으로 감소시

킬 수 있다(AII).

## 2) 질환발생에 대한 예방

거대세포바이러스에 의한 말초장기질환의 예방에 가장 효과적인 것은 항레트로바이러스제 치료를 통해 CD4+T세포를 100개/ $\mu$ L 이상으로 유지하는 것이다. CD4+T세포수가 50개/ $\mu$ L 이하인 경우 경구 valganciclovir를 거대세포바이러스 망막염의 예방적 목적으로 투여할 수 있으나 비용, 내성발생우려 및 생존이득이 증명된 바 없어 추천되지 않는다(D-I). 심한 거대세포바이러스 감염증을 막기 위해서는 질병의 조기발견이 중요하며, 규칙적인 시력검사와 비문증발생에 대한 자가 감시(BIII), CD4+T세포수가 50개/ $\mu$ L인 심한 면역저하자의 경우 규칙적인 안저검사가 도움이 된다(CIII). 말초장기질환이 없고 거대세포바이러스혈증만 있는 경우 선제치료는 현재 권장되지 않는다(DII).

## 단순헤르페스바이러스 감염증(Herpes Simplex Virus Disease)

### 1. 도입

성인에서의 헤르페스바이러스 감염증 (HSV-1, HSV-2)은 매우 흔하게 존재하며, 대부분 잠복감염인 상태로 무증상이지만 간헐적으로 재활성화되어 점막이나 피부에 병변을 나타내고 이때 미감염자에게 전파될 수 있다. HSV-2의 경우 HIV감염의 위험인자이며 HSV-2의 재활성화가 되면 HIV-RNA의 증가가 나타날 수 있다.

### 2. 임상상

구강입술 헤르페스는 HSV-1감염의 가장 흔한 양상이며, 해당부위에 감각이상등의 전조증상이 나타나고 병변은 구진(papule), 소수포(vesicle), 궤양(ulcer), 가피(crust)의 순으로 진행된다. 치료를 받지 않은 경우 약 7-10일의 경과를 보이며 일년에 1-12회 재발하고 태양광이나 스트레스를 받는 경우에 유발된다.

생식기 헤르페스는 HSV-2 감염의 가장 흔한 양상이며, 구강입술 헤르페스의 경우와 유사한 증상을 보인다. 동통이나 소양감 같은 감각 이상이 전조증상으로 나타나고 배뇨통, 질 및 요도 분비물이 있을 수 있으며 일차감염의 경우 서혜부 림프절종대가 흔하게 나타난다[238]. 생식기 헤르페스 환자의 경우 증상이 특징적이지 않거나 가볍게 지나가는 경우가 대부분이지만, CD4+T세포 수가 100개/ $\mu$ L 이하인 심한 면역결핍환자의 경우 광범위하고 깊으며 잘 치료되지 않는 궤양이 나타날 수 있다. 점막 헤르페스 이외의 헤르페스 질환은 비감염자에서의 임상양상과 큰 차이가 나지 않는다. 파종성 헤르페스 질환은 드물다. 헤르페스 망막염은 급성 망막괴사를 일으켜 시력소실을 유발할 수 있다.

### 3. 진단

헤르페스바이러스 감염증은 바이러스 배양, HSV DNA PCR, HSV 항원 검출법 등의 방법으로 진단할 수 있다. 헤르페스바이러스 감염증, 특히 HSV-2의 경우 임상증상으로 진단하기 어렵고, HIV의 전파 및 바

이러스 혈중에 영향을 미치며, 효과적인 치료법이 있으므로 HIV치료를 위해 내원한 모든 환자에게서 HSV-2 혈청검사를 시행하는 것이 추천된다.

## 4. 치료

### 1) 치료제의 선정

구강입술 헤르페스 감염증이 있는 경우 경구 valgacyclovir, famciclovir, acyclovir를 5-10일간 치료할 수 있다(AII). 심한 점막피부 헤르페스 병변의 경우 초기에 acyclovir를 정주하는 것이 가장 좋은 효과를 보이며, 병변 호전 후 병변이 소실될 때 까지 경구치료로 교체할 수 있다(AII)[239, 240]. 생식기 헤르페스감염은 경구 valgacyclovir, famciclovir, acyclovir를 5-14일간 치료하여야 한다(AI). HIV감염자의 경우 단기치료(3일이내)는 시행하여서는 안된다.

임신부의 경우 으뜸 치료제는 acyclovir이다(AIII). 대부분의 HSV-2의 수직감염은 분만시 나타나므로 HSV-2 감염의 전구증상이나 현성감염이 있는 경우 제왕절개를 권유한다(BII)[241]. 임신 후반기에 acyclovir를 사용하는 것은 생식기 헤르페스감염 발생을 줄여 제왕절개율을 감소시키므로 권유할 수 있다(BII)[242].

### 2) 추적관찰 및 면역재구성증후군을 포함한 이상반응 감시

약제 부작용으로 오심, 두통 등이 발생할 수 있으며, 신장기능이상 이 있는 경우를 제외하고는 혈액검사는 필요없다. 고농도로 acyclovir를 정주하는 경우에는 치료 시작 시와 치료 중 주 1-2회 신장기능의 감시가 필요하다.

### 3) 치료실패한 경우

치료 시작 후 7-10일이 지나도 병변의 호전이 없는 경우 치료실패를 의심한다. Acyclovir 내성이 의심되는 경우 병변에서 바이러스를 분리, 배양하여 감수성 검사를 시행한다(AII)[243]. Acyclovir내성 헤르페스바이러스의 으뜸치료제는 정주 foscarnet이다(AI) [244]. 외부병변의 경우 국소적 trifluridine, cidofovir, imiquimod 등의 장기치료 (21-28일 이상)가 도움이 될 수 있다(CIII).

### 4) 재발의 방지

대부분의 생식기 헤르페스는 항헤르페스바이러스치료를 매일 받으므로써 예방할 수 있으며, 심하거나 빈번하게 재발하는 환자의 경우 권장된다(AI)[245]. 재발방지에 효과있는 약제로 경구 acyclovir, valgacyclovir, famciclovir가 있다(AI)[246-247]. 이 경우 HIV 감염인에서는 valgacyclovir를 하루 두번 500 mg 투여한다(AI). Acyclovir와 famciclovir를 하루 두번 요법도 사용할 수 있다.

### 5) 약제 부작용

Acyclovir, valgacyclovir, famciclovir 의 경우 오심, 두통 등의 부작용이 있을 수 있다. 기존에 신기능이상 이 있는 경우나 고농도 acyclovir 정주요법을 받는 경우 신장기능의 감시가 필요하며 용량조절이 필요

할 수 있다. 고농도 valgacyclovir (8 g/일)를 투여 받은 HIV 감염인에게서 혈전성 혈소판감소성 자반증(thrombotic thrombocytopenic purpura)이나 용혈성 요독성 증후군(hemolytic uremic syndrome)이 보고된 바 있으나 통상적인 헤르페스 감염증의 치료용량에서는 발생하지 않는다.

## 5. 예방

대부분의 HIV감염자들은 HSV-1이나 HSV-2에 감염되어 있지만, 미감염자에게는 예방이 중요하다. HSV-2 미감염자의 경우 파트너의 HSV-2감염 여부를 확인하여야 한다(BII)[248]. 지속적 콘돔사용은 HSV 뿐만 아니라 다른 성매개질환의 전파를 예방하므로 사용을 권유해야 한다(AII)[249]. 파트너가 현성 헤르페스감염증이 있는 경우 성관계를 피해야 한다(AII).

## 수두대상포진바이러스 질환

### 1. 도입

우리나라 연령별 수두 항체 양성률은 2007년 일개 종합병원 건강검진센터에서 30대 이상의 성인을 대상으로 한 최 등의 연구에서 30대 91.4%, 40대 92.5%, 50대 97%, 60대 이상 95%였다[250]. 서울 서남부 지역의 의료기관에서 2008년에 내원한 환자 887명을 대상으로 시행한 최 등의 연구에서도 수두항체 양성률이 1-2세에서 약 50%, 5-6세 약 75%, 11세 이후에는 90% 이상으로 20세 이상의 성인은 90% 이상에서 과거 수두대상포진바이러스에 일차적으로 감염되었음을 알 수 있다[251]. 대상포진은 수두대상포진바이러스(Varicella-zoster virus, VZV) 초감염 후 후근신경절(dorsal root ganglia)에 잠복 감염되어 있던 바이러스가 재활성화 되어 발생하는 질환이다. 대상포진의 평생 누적 발생률은 15-20% 정도로 고령자와 면역저하자에서 호발한다[2]. 대상포진의 발생은 HIV 감염인에서 비감염인과 비교해 15배 이상 높으며, CD4+세포 수가 높은 환자에서도 발생할 수 있다[252]. CD4+T세포 수가 200 개/μL 미만인 환자에서 가장 호발하지만 면역 상태가 양호한 감염인에서도 발생하며 고강도 항레트로바이러스요법으로 발생을 억제할 수 없다[253, 254]. 항레트로바이러스제 치료 시작 4-16주 사이에 면역재구성 증후군(immune reconstitution syndrome)의 형태로 대상포진의 발생이 2-4배 증가하며, 치료 후 CD8+T세포 비율의 증가와 연관된다[255, 256].

### 2. 임상상

수두감염은 급성으로 미열이 먼저 발생한 후 발진이 생긴다. 성인에서는 발진이 나타나기 1-2일 전에 미열이 있으나 소아에서는 보통 발진이 첫 증상이다. 발진은 전신성이며 가렵고 반점으로 나타나서 구진, 수포, 딱지로 빠르게 진행된다. 반점은 머리에 먼저 나타나고 몸통과 사지로 퍼져 나가는데, 몸통에서 가장 심하다. 인두, 호흡기, 질, 결막, 각막과 같은 점막에도 병변이 생길 수 있으며 수포는 화농성 수포로 변한 후 딱지가 된다.

건강한 소아에서 임상경과는 39℃의 발열이 2-3일 지속 후 호전되지만 성인에서는 증상이 더 심하고 합병증도 잘 생긴다. 수두는 경과가 양호하여 대부분 저절로 회복된다. 그러나, HIV 감염 청소년과 성인에서는 심부 장기를 침범하는 파종성 감염(특히 폐렴이 호발)을 일으켜 사망에 이를 수 있다[257].

대상포진은 70-80%에서 피부 병변이 시작되기 2-3일 전에 피부분절을 따라 이상감각 혹은 통증이 생기며(발진 전기), 이어서 홍반성 반점구진이 나타나고 빠르게 수포가 형성된다(급성 발진기). 새로운 수포는 3-5일에 걸쳐 생기고 종종 융합이 되기도 한다. 수포는 터져서 궤양을 형성하고, 가피(crust)가 생긴 후(7-10일) 마르게 된다. 증상과 병변은 대개 10-15일이면 소실되나, 일부에서는 1개월 이상 지속되고 통증이 만성화되는 경우도 있다. 흉추신경(40-50%), 뇌신경(20-25%), 경추신경(15-20%), 요추신경(15%)의 피부분절 순서로 흔히 침범하며, 대부분 하나의 피부분절만을 침범하나 인접한 피부분절을 같이 침범하는 경우도 있다. HIV 감염인의 20-30%가 1회 이상의 대상포진을 앓게 되는데, 그 중에 대략 10%는 1년 이내에 재발을 경험하고 10-15%는 대상포진후신경통(postherpetic neuralgia, PHN)이 합병된다[2, 258-260]. 파종성 대상포진 등의 합병증은 대부분 CD4+T세포수 200 개/μL 미만의 진행된 HIV 감염인에서 발생하며, 중추신경계 침범이 흔하다[261]. HIV 감염인에서 수두대상포진 바이러스 관련 신경학적 합병증은 뇌혈관염, 뇌실염, 다초점 백질뇌병증, 시신경염, 뇌신경 마비, 척수염, 척수신경근염, 뇌수막염과 국소적인 뇌간병변 등의 형태로 나타난다.

수두대상포진바이러스에 의해 발생하는 괴사성 망막병증(necrotizing retinopathy)은 급성망막괴사 증후군(acute retinal necrosis, ARN)과 진행성외측망막괴사증(progressive outer retinal necrosis, PORN)로 나뉜다. 급성망막괴사 증후군은 면역 능력이 정상인 사람에서 발생하는 질환으로 괴사성 망막염, 폐쇄성 망막혈관염, 유리체염을 특징으로 한다. 면역결핍환자에서 생기는 진행성외측망막괴사증의 경우는 대개 CD4+T세포수 100개/μL 미만의 진행된 AIDS 환자에서만 발생하는데 급속히 진행하여 후극부 망막을 다발성으로 침범하지만 혈관염의 소견은 보이지 않으며, 유리체 및 전방내의 염증 또한 보이지 않는다[262]. ARN과 PORN 모두 시력상실 가능성이 높다.

### 3. 진단

수두 발진이 특징적이고 감염 시에 대부분 증상이 있기 때문에 보통 임상 진단으로 충분하다. 수포에서 핵내 봉입체를 가지는 다핵거대세포를 검출하거나 전자현미경으로 바이러스를 관찰 또는 세포배양으로 바이러스를 분리하여 진단할 수 있으며 직접형광법으로 수 시간 내에 신속하게 진단할 수 있다. 혈청 항체 검사는 일반적으로 필요하지 않으나 회복기에 항체가 양전화 되는 것을 확인해 진단할 수도 있다. 뇌수막염의 감별을 위해 뇌척수액에서 PCR을 시행하기도 한다.

대상포진 또한 대부분 특징적인 피부 병변을 보이므로 임상적으로 진단할 수 있으나 단순포진바이러스나 콕사키바이러스도 유사한 병변을 일으킬 수 있어 감별이 필요하다. 또한, HIV 감염인에서는 피부 병변이 비전형적인 모양으로 나타날 수 있으므로 실험실적 검사가 필요하다.

다. 확진을 위해서는 바이러스 배양이 가장 좋은 검사이나 수두대상포진바이러스가 불안정하고 피부 병변에서 면봉으로 채취한 검체로 배양이 잘 되지 않는 단점이 있다. 도말검체에서의 Tzanck 검사로 다핵거대세포를 관찰하는 것은 민감도가 60%에 미치지 못하지만 직접면역형광검사법을 이용하면 빠른 진단이 가능하며 민감도도 높일 수 있다[262]. PCR도 진단적 목적으로 사용되고 있으나 가격이 비싸고 검사 실마다 방법의 표준화가 이루어져 있지 않아 통상적인 진단 방법으로 사용되지 않는다.

#### 4. 치료

##### 1) 수두

HIV 감염인에서 수두의 항바이러스제 치료에 대한 전향적인 환자 대조군 연구는 없다. 합병증이 동반되지 않은 수두에 대해서 경구 acyclovir (1회 20 mg/kg [최대 800 mg], 하루 5회) 또는 valacyclovir (1회 경구 1,000 mg, 하루 3회)를 5-7일간 투여한다(AIII). HIV 감염 환자에서 발생한 중증 수두에 대한 초기 치료로 7-10일간 정맥주사용 acyclovir 투여가 권장된다(AIII)[257, 264, 265]. 심부장기의 침범의 소견이 없다면, 해열 후 경구 전환이 가능하다(AIII)[266]. HIV 감염 임신부의 경우에 합병증이 동반되지 않은 수두에 대해서는 경구 acyclovir 또는 valacyclovir가 권장되며(BIII), 폐렴이 합병된 수두에 대해서는 정맥주사용 acyclovir 투여가 권장된다(AII).

##### 2) 대상포진

국소요법, 즉 병변에 acyclovir 연고를 도포하는 것은 효과가 없으며 전신적인 항바이러스제의 투여가 필요하다. 대상포진이 발생한 모든 면역저하 환자에 대해서 발진 발생 1주일 이내에, 아직 가피가 형성되지 않았다면 언제라도 즉시 항바이러스제를 투여해야 한다. HIV 감염인에 발생한 국소적인 대상포진에 대해서는 7-10일간의 acyclovir (1회 800 mg, 하루 5회), famciclovir (1회 500 mg, 하루 3회) 또는 valacyclovir (1회 1,000 mg, 하루 3회)가 권장된다(AII). 대상포진의 피부 병변이 광범위하거나 심부장기의 침범이 의심되는 경우는 주사용 acyclovir (1회 5-10 mg/kg, 8시간 간격 하루 3회)를 임상적으로 명확한 호전이 될 때까지 유지해야 한다(AII)[267]. 새로운 피부 병변의 생성이 중단되고 심부 대상포진의 증상과 징후가 호전되었다면, 10-14일간의 치료기간을 채우기 위해 주사용 acyclovir의 경구 전환을 고려할 수 있다(AIII). 보조적인 스테로이드 치료는 권장되지 않는다(DIII)[263]. HIV 감염 임신부의 경우에 합병증이 동반되지 않은 대상포진에 대해서는 경구 acyclovir, valacyclovir 또는 famciclovir가 권장된다(BIII).

##### 3) 괴사성 망막병증

PORN의 치료는 아직 정립되어 있지 않지만, 대부분 적극적인 항바이러스제 치료에도 불구하고 침범된 부위의 시력저하가 발생한다[2]. 일부 전문가들은 ganciclovir, foscarnet 정맥주사와 ganciclovir 유리체내 주입 병합요법을 권한다(AIII). HIV 감염인에서 PORN의 치료를

위해서는 항레트로바이러스요법의 최적화가 필요하다(AIII). 정맥주사용 cidofovir로 치료에 성공한 증례가 보고되고 있으나 근거가 부족하다. ARN의 경우는 상대적으로 항바이러스제에 대한 치료 반응이 좋은 것으로 알려져 있으며, 10-14일간 고용량 acyclovir (1회 10 mg/kg, 하루 3회) 투여 후 장기간(6주간) 경구 valacyclovir (1회 1,000 mg, 하루 3회) 유지요법이 권장된다(AIII). 수두대상포진 바이러스에 의한 괴사성 망막병증 치료를 위해 숙련된 안과 전문가의 협력진료가 반드시 필요하다(AIII).

##### 4) 치료반응 평가와 재치료

만약에 acyclovir 투여 10일 후에도 병변의 호전이 없다면 약제 내성 가능성을 고려해야 하며, 가능하다면 검체를 채취해 바이러스 배양과 내성검사를 시행한다. Acyclovir 내성이 의심되거나 확인된 환자에 대해서는 foscarnet (1회 40 mg/kg, 하루 3회) 정맥 주사 치료가 권장된다(AII)[268].

#### 5. 예방

##### 1) 노출 후 예방

HIV 감염인은 면역이 없다면 수두 또는 대상포진 환자와 접촉을 피해야 한다(AII). 수두 또는 대상포진 환자와 긴밀하게 접촉한 HIV 감염인이 면역이 없는 경우에, 노출 후 96시간 이내에 가능한 빨리 수두 면역글로불린을 투여 받아야 한다(AIII)[2, 263]. 고용량의 면역글로불린(>400 mg/kg)을 3주 이내에 투여 받은 환자는 3주 이상 효과가 지속되므로 수두 면역글로불린을 필요로 하지 않는다. 또한, 노출 후 수두 발병을 막기 위해서 수두백신(CD4+T세포수  $\geq 200$ 개/ $\mu$ L 이상인 경우)이나 단기간 예방적 acyclovir 투여 등을 고려할 수 있다(CIII). 수두 대상포진 바이러스 감염을 막기 위한 장기간의 예방적 항바이러스제 투여는 권장하지 않는다(DIII).

##### 2) 예방접종

수두백신은 약독화 생백신으로 CD4+세포수  $\geq 200$ 개/ $\mu$ L 이상인 8세 이상 소아에서 안전하며 면역원성이 있는 것으로 나타났다[268]. 따라서, 수두항체 음성인 8세 이상 HIV 감염인은 CD4+T세포수가 200 개/ $\mu$ L 이상이라면 수두백신 접종을 받아야 한다(3개월 간격으로 2회 접종)(CIII). 만약, 백신 접종 후 수두가 발병한다면, acyclovir 투여를 권장한다(AIII). 면역기능이 현저히 저하된 HIV 감염인에 대해서는 수두백신 접종을 권하지 않는다(DIII). 20세 이상의 성인에서 항체보유율이 90% 이상으로 매우 높지만 HIV 감염인과 같은 면역저하자의 경우는 면역력을 명확하게 확인할 필요가 있다.

HIV 감염인에서 대상포진 백신 접종은 권장되지 않는다(DIII). 향후 HIV 감염인을 대상으로 안전성과 면역원성을 평가하는 연구가 진행될 예정이다.

## Progressive Multifocal Leukoencephalopathy/JC Virus Infection

### 1. 도입

진행성 다발성 백질뇌병증(Progressive Multifocal Leukoencephalopathy, PML)은 중추신경계에 발생하는 기회감염으로 polyoma virus에 속하는 JC virus (JCV)에 의해 발생하며 국소적인 탈수초성 병변을 특징으로 한다. JCV는 전세계적으로 분포되어 있으며 성인의 약 85%에서 혈청양성을 보인다[270]. 초감염은 대개 아동기에 발생하지만 특별한 증상이 나타나지 않는다. 그러나 대부분 무증상 보균자 상태가 되며 면역기능이 정상인 성인에서도 소변(30%)이나 편도(40%)에서 바이러스가 빈번하게 검출된다. HIV 감염자를 제외하면 PML이 발생하는 경우는 드물며 대개는 다른 질환이나 치료와 동반된 면역저하상태의 합병증으로 나타나게 된다[271]. 더불어 alpha-4 integrin에 대한 치료항체인 natalizumab을 투여 받은 다발성경화증 환자와 B세포 항원 CD20에 대한 rituximab을 투여받은 전신홍반루푸스 환자에서 PML 발생이 보고되어 주목받기도 했다.

항레트로바이러스제 치료를 시작하기 전 PML 발생빈도는 AIDS 환자의 3-7%로 보고되었으며[272], 드물게 치유된 사례가 있을 뿐 거의 대부분 치명적인 결과를 보였다. 항레트로바이러스제의 사용이 보편화되면서 PML의 발생빈도는 현저히 감소했다[273]. 그러나, 현재에도 HIV 감염자에서 PML이 발생할 경우 높은 이환율과 사망률을 나타내고 있다. CD4+T세포 수가 100-200개/μL 이상으로 유지될 경우 거의 발생하지 않는 일부의 기회감염과 달리 PML은 항레트로바이러스제 복용 중 또는 면역기능 회복 중에 발생할 수 있는 것으로 알려져 있으며 또한 치료 도중 면역재구성증후군이 발생할 경우 국소세포독성반응이나 부종으로 인한 뇌손상 혹은 뇌 전위 등의 해악이 초래될 수 있으므로 이에 대한 주의가 필요하다[274, 275]. 적극적인 항레트로바이러스제 투여 이후 PML 환자의 중간 생존 기간은 1997년 이전 0.4년(95% CI 0.0-0.7)에서 1.8년(95% CI 0.9-2.6, 1997-2006 진단)으로 증가했으며 진단 후 1년 생존률도 50% 이상인 것으로 알려져 있다[276].

### 2. 임상상

PML은 점진적으로 발생해서 지속적으로 진행되는 국소적 신경학적 결손을 증상으로 발생한다. 탈수초변화가 일어나는 부위가 다르기 때문에 환자마다 나타나는 신경학적 결손 양상도 다르다. 중추신경계 어느 부위에서도 나타날 수 있지만 편측시야결손이 나타나는 후두엽, 전두엽, 감각/운동신경 편마비가 나타나는 측두엽, 소뇌다리, 겨냥이상이나 실조(ataxia)가 나타나는 심부 백질 등에서 빈번하게 발생한다. 척수를 침범하는 경우는 드물다. 여러 개의 병변이 있을 수도 있지만 대개는 특정 부위에서 두드러지게 나타나며 초기에는 부분적인 결손으로 나타나 병변이 중심성 또는 백질 경로를 따라 확대되면서 좀더 큰 영역의 결손으로 진행하게 된다. 이런 국소적인 병변의 속성이 지속적이고 국지적인 PML의 증상으로 나타나게 되며 좀더 미만성 결과를 보이는 뇌병증이나 치매양상이 나타나는 PML은 드물다[277].

PML의 이런 점진적인 경과를 대개 수주일에 걸쳐 진행되므로 수시

간 혹은 수일간 급격히 진행되는 독소포자충 뇌염이나 원발성 중추신경계 임파선암과 같은 중추신경계 주요 국소 병변과 구분이 가능하며 갑작스럽게 발현하는 뇌경색과도 다르다. 두통이나 발열은 흔한 증상이 아니지만 20% 정도에서는 발작이 나타날 수 있는데 병변이 피질과 매우 가까운 부위에 있을 경우로 알려져 있다[278].

### 3. 진단

PML은 우선 임상증상 및 신경계에 대한 영상의학적 검사에 의해 인지된다. 임상 증상은 국소적 신경학적 기능저하가 지속적으로 진행되는 것이 대표적이고 이는 MRI 검사상 백질 병변 부위와 거의 대부분 일치한다. T2 영상에서는 음영증가를 보이고 T1에서는 음영감소를 보이는 것이 일반적이다. T1영상에서 나타나는 특징은 미세한 변화일 수 있으나 이를 통해 HIV 뇌염과 같은 백질병변과 PML을 구분하는 데 도움을 받을 수 있다. 중추신경계 독소플라즈마증이나 원발성 중추신경계 임파선암과는 달리 종괴효과가 없고 정상구조가 전위되지는 않는다. 10-15%에서는 조영증강을 보이나 그 정도가 희박하고 병변의 주변부위에 주로 나타난다. 그러나 항레트로바이러스제 복용 후 면역재구성이 발생할 경우 PML에 염증반응이 동반되면서 비특이적인 양상으로 나타날 수 있다.

대부분의 경우 임상양상과 영상의학적 소견에 의해 PML을 진단하는데 무리가 없다. 그러나 JCV의 존재를 확인하는 것이 바람직하다. 이는 비전형적인 사례뿐 아니라 질환이 진행되는 양상을 보일 때 진단에 대한 재확인 과정이 필요하지 않다는 점, 의료진이 확신을 갖고 치료에 매진할 수 있다는 점 등을 고려할 때 전형적인 사례에서도 도움이 된다. 원인을 확인하는데 있어 가장 먼저 시행할 수 있는 방법은 뇌척수액 PCR 검사를 통해 JCV DNA를 확인하는 것이다. 항레트로바이러스제를 복용하지 않는 경우 70-90%의 양성률을 보이는데 이 경우 임상양상이 동반되면 확진이 가능하며[279], JCV DNA의 양이 환자 예후 예측에 도움이 되는 것으로 알려져 있다[280]. 뇌척수액 검사상 JCV PCR이 음성이라도 임상적으로 의심되거나 VZV, EBV PCR 등도 음성을 보여 국소적 VZV 감염증이나 원발성 중추신경계 임파선암의 가능성이 배제될 경우 뇌척수액에 대한 검사를 반복하는 것이 필요할 수 있으며 이러한 방법들에도 진단이 명확하지 않을 경우 뇌조직 검사를 고려할 수 있다. PML의 조직학적 특징은 핵내 봉입체(intranuclear inclusion)를 함유한 희소돌기아교세포, 기이한 별아교세포, 지방함유대식세포 등이 있으며 JCV감염 확진은 면역조직화학검사, 제자리부합법(in situ hybridization), 전자현미경 검사 등을 통해 이루어진다.

항레트로바이러스제 복용 중 면역재구성이 일어나는 환자에서 발생한 PML은 주의를 요한다. 이 경우 주변조직 부종에 따른 종괴효과나 강한 조영증강이 동반되기도 하며 이를 염증성 PML 또는 면역재구성 증후군(IRIS) PML이라고 지칭하기도 한다. 조직학적으로는 혈관주의 단핵구 염증세포침윤이 관찰되기도 한다. 이런 경우는 무증상 중추신경계 JCV 감염이 있는 상태에서 항레트로바이러스제 투여에 의한 면역재구성으로 JCV에 대한 면역반응이 유발되어 나타나는 현상으로 추정되나 추가적인 연구가 필요하다.

#### 4. 치료

현재까지 JCV감염에 대한 특이한 치료법은 없으며 항레트로바이러스제 복용을 통해 정상적인 면역기능을 회복할 수 있도록 하는 것이 주요 접근법이다. 치료방향은 환자의 항레트로바이러스제 복용 여부와 이에 대한 반응에 따라 결정된다. PML진단 당시 항레트로바이러스제를 복용하지 않고 있던 경우에는 항레트로바이러스제 치료를 즉시 시작해야 한다(AII). 만약 내성으로 인한 불완전한 바이러스억제상태인 경우에는 억제변경을 고려해야 한다(AIII). 항레트로바이러스제 복용으로 인해 바이러스억제가 이루어지고 있는 상태에서 PML이 발생한 경우 치료방침 결정에 어려움이 따른다. 한 연구에서는 enfuvirtide를 포함하는 4가지 계열의 약제로 집중치료를 시행하였을 때 기대여명이 증가한다는 보고가 있었으나 이에 대해서는 추가적인 연구가 필요하다. 대략 절반 정도의 PML 환자가 효과적인 항레트로바이러스제 치료 후 관해 양상을 보이게 된다[281, 282]. 비록 신경학적 장애가 지속되는 경우가 빈번하지만 질병의 진전은 멈추게 된다. 일부에서는 일정 정도 기능적 회복이 관찰되기도 한다. 한 연구에서는 PML 발현 당시 낮은 CD4+T세포 수가 환자의 사망을 예측하는 유일한 예후인자(100개/μL 미만일 경우 교차비 2.71)로 지목되기도 하였다[281].

항레트로바이러스제 이외에도 cytarabine, cidofovir, interferon-alpha 등이 PML 치료에 시도되었으나 임상적 유용성이 없었고 JCV에 대한 세포 수용체로 작용하는 serotonergic 5HT2a 수용체 길항체에 대해서는 추가적인 연구가 필요해 통상적인 임상적용은 권장되지 않는다(CIII).

항레트로바이러스제 복용 뒤 나타나는 면역재구성성은 PML의 발현 및 악화와 관계가 있으므로 이런 환자의 PML 치료에 있어 다양한 용량과 기간의 스테로이드 투여가 경험적으로 시도되어 왔다. 일부에서는 염증반응이 불명확한 PML까지 그 사용을 확대하는 경향이 있지만 신경계 영상의학적 검사상 염증반응이 존재하는 않는 HIV 감염 PML환자에서 스테로이드를 사용해야 할 근거는 없다.

HIV감염 PML환자에 있어 면역재구성증후군이 발생할 경우 국소세포독성반응이나 부종으로 인한 뇌손상 혹은 뇌 전위 등의 해악이 초래될 수 있다[283]. 이런 현상은 PML 발현 당시 또는 PML을 치료하기 위해 항레트로바이러스제 투여를 시작한 후 단기간 내에 발생할 수 있다. 이런 상황에서는 국소적인 염증반응 및 뇌부종을 경감시키기 위해 스테로이드를 사용할 수 있다. 이 경우 사용량 및 사용기간을 결정하는데 참고할만한 근거는 거의 알려져 있지 않으나 투여기간은 가능한 짧게 유지되어야 한다. 항레트로바이러스제 치료에 적절한 반응을 보이면서 경미한 부종, 조영증강이 나타날 수 있으나 임상적으로 안정적이고 뇌이탈 현상의 증거가 없다면 부가적인 치료는 필요하지 않다. 그러나 임상적 결손이 진행하면서 영상의학적으로 부종, 조영증강 같은 염증반응이 나타나는 경우 스테로이드 사용이 필요하다(BIII). 이런 경우라도 항레트로바이러스제 투여중단은 권고되지 않는다.

만약 항레트로바이러스제 치료에 대해 적절한 반응을 보임에도 불구하고 PML 증상이 진행하거나 3개월 이후에도 뇌척수에서 JCV가 검출되는 경우 위에 언급된 실험적 치료를 고려해 볼 수 있다.

잘 수행된 연구는 없지만 항레트로바이러스제 복용으로 관해상태

가 된 환자에서 PML 재발은 드물다[284]. 재발을 방지하는 주요한 방법은 효과적인 항레트로바이러스제 치료를 통해 바이러스혈증을 억제하고 CD4+T세포 수를 유지하는 것이다(AII).

#### 5. 예방

JCV는 많은 경우 신장에서 무증상 증식상태를 유지하며 면역억제 상태에서 그 활동이 증가하게 된다. JCV가 중추신경에서도 잠복감염 상태를 유지하는지 아니면 혈행성 파종으로 인해 PML이 발병되는지는 아직 불분명하다. 그러므로 HIV관련 PML을 예방하는 유일한 방법은 항레트로바이러스제 복용으로 HIV에 의한 면역억제진행을 방지하는 것이다(AIII).

### 헤르페스바이러스-8 감염증(Human Herpesvirus-8; HHV-8)

#### 1. 도입

헤르페스바이러스-8 (Human Herpes virus-8; HHV-8)은 카포시육종과 일부 악성질환(예, 일차성 삼출성 림프종; primary effusion lymphoma) 및 림프증식성질환(예, 다중심성 캐슬만질환; multicentric Castleman disease)과 관련이 있으며 HHV-8의 혈청전환이 위 질환의 발생이전에 선행되는 것으로 알려져 있다[285]. HHV-8 항체양성(seropositive)이고 HHV-8 바이러스혈증을 가진 사람은 그렇지 않은 사람보다 약 9배 정도 카포시육종이 발병할 가능성이 있으며[286], 다중심성 캐슬만질환 발병 이전 항상 HHV-8 바이러스 혈증이 동반된다[287].

#### 2. 임상상

대부분의 만성 HHV-8감염자는 무증상환자이다[288]. HHV-8 급성 감염 시에는 발열, 발진, 림프절종대, 골수기능저하가 있을 수 있으며 간혹 급속도로 카포시육종이 발병할 수 있다[289, 290]. 다중심성 캐슬만질환의 경우 전신적인 림프절종대와 발열이 있을 수 있으며 다 장기부전에 이를 수 있다[291]. 카포시육종의 경우 다양한 증상을 나타낼 수 있으나 대부분 압통이 없고 자주색의 단단한 피부병변이 있다. 구강내 병변이 흔하며 내장장기로의 퍼짐이 있을 수 있고 간혹 피부 병변이 없는 경우도 존재한다. 무증상감염자의 경우 침이나 생식기분비물을 통해 바이러스를 분비하여 비감염자에게 전파할 수 있다[288, 292, 293].

#### 3. 진단

PCR이나 혈청학적 검사로 HHV-8 감염여부를 스크리닝할 필요는 없다. 다중심성 캐슬만질환의 경우 말초혈액에서 PCR로 HHV-8를 측정하여 진단 및 치료에 도움을 받을 수 있다[287].

## 4. 치료

### 1) 치료제의 선정

Ganciclovir, foscarnet, cidofovir는 HHV-8에 실험실적으로 항바이러스효과가 있고 일부 연구에서 이러한 약제의 투여가 카포시육종의 진행을 줄이거나 병변의 감소를 유발하였다는 보고가 있으나 치료를 권장하기에는 대규모 연구결과가 더 필요하다. 반면, 다중심성 캐슬만질환의 경우 ganciclovir 정주나 경구 valganciclovir 치료가 권장되며 (BII)[294], 일차성 삼출성 림프종의 경우 보조치료로 사용될 수 있다 (BII)[295, 296]. 카포시육종, 다중심성 캐슬만질환, 일차성 삼출성 림프종의 경우 반드시 고강도 항레트로바이러스요법이 시행되어야 한다(BII). 내장장기에 발생한 카포시육종과 일차성 삼출성 림프종의 경우 항암화학치료와 항레트로바이러스치료가 시행되어야 하며(BII), 광범위한 피부 카포시육종이 있는 경우 보조치료로 시행할 수 있다 (CIII). 다중심성 캐슬만질환의 경우 rituximab을 항바이러스 치료 대신 사용할 수 있다 (BII)[297].

### 2) 추적관찰 및 면역재구성증후군을 포함한 이상반응 감시

카포시육종과 다중심성 캐슬만질환에서 심각한 면역재구성증후군이 발병한 증례가 있으나 HIV 증식을 억제하고 면역회복을 유도하는 것이 치료의 중심이 되므로, 고강도항레트로바이러스 치료를 미루면 안된다.

### 3) 재발 방지

고강도항레트로바이러스치료로 HIV의 증식을 억제하고 면역회복을 유발하는 것은 카포시육종의 진행이나 새 병변발생을 예방하므로 반드시 필요하며, 다중심성 캐슬만질환이나 악성 림프증식성질환의 경우에도 권장된다(BII).

## 5. 예방

현재로서는 카포시육종의 발생을 예방하기 위해 HHV-8를 치료하는 것은 효과보다 독성이 많아 추천되지 않는다(DIII).

## 인유두종바이러스 관련 질환

### 1. 도입

인유두종바이러스 감염은 자궁경부암 발생의 가장 중요한 원인으로 알려져 있다[298]. 인유두종바이러스가 자궁경부암 발생에 기여하기 위해서는 지속적인 감염을 유발해야 하는데 100가지가 넘는 형 (genotype)중 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68 형들이 자궁경부암 발생과 관련된 것으로 알려져 있다[299]. 이중 16형은 전체 자궁 경부암의 50%, 그리고 18형은 10-15%를 차지한다[300]. 6형과 11형은 생식기 사마귀의 90%와 관련이 있다[301].

자궁경부암은 여성에서 전세계적으로 두번째로 흔한 암이며 국내에서 감소하는 추세이기는 하나 여성에서 여섯번째로 흔한 암으로 알

려져 있다[302]. 미국이나 서유럽 등 선진국에서는 HIV 감염인의 자궁경부암 발생률이 일반 여성보다 몇 배 더 높은 것으로 알려져 있으나 [303] 국내에서 이와 관련되어 보고된 자료는 없는 상황이다.

자궁경부암 외에 인유두종바이러스와 관련된 다른 종양으로는 대부분의 항문암과 일부의 외음부, 질, 음경, 구강, 구인두 종양 등이 있다 [298, 303]. 자궁경부암을 제외한 인유두종바이러스 관련 악성 종양에서도 16형이 대부분에서 발견되며 HIV감염자들은 이런 질환의 빈도가 일반 인구집단보다 현저히 높다[303, 305].

항레트로바이러스제의 사용이 HIV의 자연사에 현저한 변화를 가져왔지만 인유두종바이러스나 이와 관련된 종양에 미치는 영향은 불분명하다. 일부 연구에서는 cervical intraepithelial neoplasia (CIN)의 지속 및 진행이 항레트로바이러스제 사용 후 감소되었다고 보고하였으나 대부분의 연구에서는 자궁경부암이나 항문암 발생빈도의 변화가 관찰되지 않았다[306-308]. 오히려 항레트로바이러스제가 인유두종바이러스 관련 종양에 미치는 영향이 불명확하고 HIV 감염인의 수명이 연장되면서 자궁경부암과 기타 인유두종바이러스 관련 종양의 발생이 증가하고 있는 것으로 보인다[309, 310]. 특히 항문암과 같이 적절한 선별검사가 없는 암은 발생빈도의 증가가 우려되며 항레트로바이러스제의 사용이 보편화 된 후에도 HIV 감염인의 악성 종양에 발생에 대한 지속적인 관찰이 필요하다.

## 2. 임상상

인유두종바이러스 관련 질환의 주요 임상 양상은 점막감염, 성기/항문/구강 사마귀, CIN, vulvar intraepithelial neoplasia (VIN), vaginal intraepithelial neoplasia (VAIN), anal intraepithelial neoplasia (AIN), 편평상피세포암, 자궁경부선암 등이다. 구인두암 일부도 인유두종바이러스에 의해 유발된다. 6형과 11형은 드물게 호흡기계의 유두종증을 유발할 수 있는 것으로 알려져 있다.

## 3. 진단

### 1) 성기/항문/구강 사마귀

시진을 통해 시행하며 진단이 불명확하거나 표준치료에 반응이 없을 경우 조직검사를 시행한다. 인유두종바이러스에 관련된 검사를 시행하는 것은 권고되지 않는다.

### 2) CIN, VIN, 편평상피세포암

CIN을 진단하기 위해서는 HIV 비감염 여성과 마찬가지로 Pap 검사 및 질확대경을 시행해야 한다. 또한 성기, 항문관 등에 대한 면밀한 시진 및 촉진을 시행해야 한다.

### 3) AIN, VAIN, VIN, 구강 인유두종바이러스 관련질환

AIN도 시진 및 세포검사로 확인되지만 CIN과 마찬가지로 항문경을 통한 조직검사가 진단을 위해 필요하다. VAIN, VIN, 구강상피이형성 등도 시진을 통해 인지한 후 조직검사가 필요하다.

#### 4) 인유두종바이러스검사의 의의

현재 약 22층 이상의 인유두종바이러스를 검출할 수 있는 검사가 개발되었지만 HIV 감염 여성에서 인유두종바이러스 관련 질환의 치료 등을 위해 인유두종바이러스에 대한 검사를 시행하는 것에 관한 명확한 권고사항은 없으며 항문 등 자궁경부암 외에 다른 인유두종바이러스 관련 질환에서도 인유두종바이러스검사와 관련된 권고사항은 없다.

### 4. 치료

#### 1) 성기/항문/구강 사마귀

몇 가지 치료방법이 있으나 방법간 우월성을 규정하기 어렵고 모든 사마귀에 동일한 효과를 나타내는 것도 아니어서 구체적인 치료방법을 제시하기 어렵다. Podophyllotoxin은 국소도포항생물질이나 국내에서 사용이 어렵고 imiquimod (5% cream)는 국소적인 면역반응을 유발하는 싸이토카인으로 환자가 자기 전 주 3회 최장 16주까지 도포하면 일반인에서 30-70%의 효과를 기대할 수 있다(BII). HIV 감염인에서는 더 낮은 반응을 보이는 것으로 알려져 있으며 도포 6-10시간 후에는 비누로 제거해야 한다. 그 외 시술자가 시행하는 치료방법으로는 냉동치료(BIII), trichloroacetic acid 또는 bichloroacetic acid (BIII), 수술적 제거(BIII), 레이저 소작술(CIII), 전기 소작술 등이 있다.

#### 2) CIN 및 자궁경부암

CIN이 진단된 HIV 감염인은 산부인과 전문의에게 진료를 시행받아야 한다. CIN 1에 대한 적절한 치료가 종료된 후 6개월 간격으로 2회 세포검사상 이상소견이 없으면 매년 1회 추적검사를 시행해 볼 수 있다(BII). 침습적 자궁경부암은 병기 및 자궁보존 필요성에 따라 수술, 방사선치료, loop electrosurgical excision procedure (LEEP), cone biopsy 등을 적용한다.

#### 3) VIN, 외음부암, VAIN, 질암

VIN, VAIN은 전문가에게 의뢰하여 환자 상태에 따라 치료방법을 결정하여야 한다. 외음부암은 수술이 최선의 치료법이며 질암은 방사선 치료가 선호된다.

#### 4) AIN, 항문암

AIN의 치료 방법에 대한 근거는 제한되어 있으나 AIN 2 또는 3 HIV 감염자에서 적외선 응고요법이 중등도의 효과가 있다는 보고가 있었다(CIII). 항문암의 치료는 개별환자에 따라 전문가에게 의뢰해야 한다.

사마귀 치료에 사용되는 Podophyllotoxin의 주요 이상반응은 치료 부위의 피부자극 증상이며 광범위한 부위에 도포할 경우 전신 흡수에 의한 오심, 구토, 중추신경계 증상을 유발할 수 있어 주의가 필요하다. 인유두종바이러스 감염과 관련해 면역재구성증후군이 보고된 바는 없다.

### 5. 예방

남성이 라텍스 콘돔을 사용할 경우 성기를 통한 여성으로의 인유두종바이러스 감염을 72% 감소시킨다는 보고가 있었다[311]. 비록 콘돔이 착용되지 않는 부위를 통한 감염까지 예방하지는 못하지만 성매개 감염을 예방하기 위해 HIV 감염인에서 콘돔사용은 권고되어야 한다(AII). HIV 감염 여성에 있어 인유두종바이러스백신의 효과나 안전성에 대한 권고안은 없다. HIV 감염여성은 인유두종바이러스에 이미 감염되어 있을 확률이 높지만 인유두종예방백신이 절대적 금기는 아니며 임상적으로 도움이 된다고 판단되면 접종할 수 있다. HIV 감염남성에 있어서는도 인유두종예방백신과 관련된 권고안은 없다.

HIV에 감염된 여성은 진료시작시점부터 6개월 간격으로 Pap 도말 검사를 시행하고 2회 연속해서 정상 소견을 보이면 매년 1회 검사를 반복한다(AI). CD4+T세포 수, 혈중 HIV 바이러스 농도에 관계없이 Pap 도말검사에서 atypical squamous cells, cannot exclude high grade SIL (ASC-H)(BII), low-grade squamous intraepithelial lesions (LSIL)(AII), high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL)(AII), 편평상피세포암 (AII) 등의 소견을 보이면 질확대경을 시행해야 한다. Atypical glandular cell (AGC) 소견이 보일 경우 질확대경과 함께 자궁경부내 조직검사를 시행해야 하며(AII) 자궁내막 조직검사도 시행한다(BII).

High-grade CIN이나 침습성 자궁경부암이 있던 환자에서는 질암 발생위험이 올라가기 때문에 자궁적출술을 시행한 환자 중 위험인자가 있다면 자궁적출술 후 질 문합부위에 대한 Pap 도말검사를 시행해야 한다(AIII). 만약 도말검사상 이상소견이 있으나 질확대경상 이상소견이 보이지 않는다면 Lugol's iodine 염색을 활용한 검사가 권고된다(AIII). 외음부암에 대한 특별한 선별검사는 없으나 자궁경부암이나 VAIN, 질암의 병력이 있는 경우에는 추적관찰의 일환으로 외음부에 대한 주기적인 검진이 권고된다(CIII). VIN이나 질암은 조직검사를 통해 확진되어야 한다(AII).

항문암의 조기진단을 위한 선별검사와 관련된 권고안은 아직 정립되지 않았다. 현재 몇몇 전문가들은 매년 직장수지검사를 권고하고 있으며[312](BIII) 일부에서는 HIV 감염인에서 남녀에 구분없이 항문세포 선별검사를 권고하고 있다. 만약 세포검사서 ASC-US (atypical squamous cell-undetermined significant), ASC-H, LSIL, HSIL 등의 소견이 보이면 고해상도 항문경을 시행해(BIII) 확인되는 병변이 있으면 조직검사를 시행해야 한다(BIII).

## 사람면역결핍바이러스 감염자의 예방접종

### 1. 도입

CD4+세포 수가 200개/μL 미만인 심한 면역저하자에서 생백신(경구 폴리오 백신, MMR, 두창백신, BCG, 황열 백신, 홍역 백신, 수두 백신, 대상포진 백신, 장티프스 Ty21a 백신 등)은 약독화된 병원체가 과도하게 증식할 수 있다는 위험성으로 인해 권고되지 않으며, 불활화 백신(DTaP, 인플루엔자백신, 폐렴구균백신, Hib, 불활화 폴리오백신, A

형 간염백신, B형 간염백신 등)은 심한 면역저하자에서도 사용이 가능하다고 여겨진다[313, 314]. 단, CD4+T세포 수가 200개/ $\mu$ L 이상인 경한 면역저하자에서는 생백신도 일반적인 기준에 의해 투여 가능하다.

여러 연구 결과에 의하면 예방접종에 의해서 바이러스 농도가 증가하거나 CD4+T세포 수가 감소할 수도 있지만, 이러한 반응은 일시적이며, 임상적으로 의미 있는 질병의 악화를 초래하지 않는다[315]. 따라서, 인플루엔자, 폐렴구균, A형 간염, B형 간염, 디프테리아, 파상풍 등의 권고되는 예방접종은 바이러스 증식에 미치는 영향과 무관하게 접종가능하다.

## 2. 권장사항

### 1) HIV 감염에 의해 필요성이 강조되는 백신

#### (1) 1 인플루엔자

HIV 감염인에서 인플루엔자의 임상양상이 비감염자와 크게 다르지는 않았다는 보고가 있지만, 입원률은 HIV 비감염자에 비해 유의하게 높았다는 연구가 있었다. 또한, 인플루엔자에 의한 사망의 위험이 HIV에 감염되지 않은 일반 인구에 비해 HIV 감염인에서 높다고 보고된 바 있다[316]. CD4+T세포 수가 약 400/ $\mu$ L인 102명의 HIV 감염인을 대상으로 한 임상시험에 의하면, 인플루엔자 백신은 호흡기 질환과 확진된 인플루엔자의 발생률을 유의하게 낮추었으며, CD4+T세포 수나 바이러스 농도에 따른 이상 반응에 유의한 차이가 없었다[317]. CD4+T세포 수가 낮은 경우 백신의 효능이 감소할 것으로 생각되지만, HIV 감염인에게 CD4+T세포 수와 바이러스 농도에 무관하게 매년 인플루엔자 백신을 투여하는 것이 권고된다.

#### (2) 폐렴사슬알균

HIV 감염인에서 침습적 폐렴사슬알균 감염은 비감염인에서보다 더 빈번하게 발생한다는 여러 보고가 있으며, 사망률 또한 높다는 보고들이 있다[318]. 고강도 항레트로바이러스 요법이 도입된 이후에 침습적 폐렴사슬알균 감염의 발생이 감소하였지만, 폐렴사슬알균 감염은 여전히 HIV 감염인에서 질병과 사망을 일으키는 원인이 되고 있다. 폐렴사슬알균 백신 접종후 항체 생성률은 HIV 감염인에서 비감염인에 비해 낮은 것으로 알려져 있으며, CD4+T세포 수가 낮을수록 항체 생성률이 낮고, 다당류 백신이 결합 백신보다 항체 생성률이 낮았다는 보고가 있다. CD4+T세포 수가 200개/ $\mu$ L 이상인 HIV 감염인에서는 폐렴사슬알균 백신 접종이 반드시 권고되며, 200개/ $\mu$ L 이하인 경우에는 폐렴사슬알균 백신에 대한 반응이 불확실하지만 백신 접종을 고려해야 한다. CD4+T세포 수가 200개/ $\mu$ L 이하에서 폐렴사슬알균 백신을 접종한 HIV 감염인이 항레트로바이러스 치료에 의해서 CD4+T세포 수를 200개/ $\mu$ L 이상으로 회복한다면 재접종을 고려할 수 있다. HIV 감염인에서도 폐렴사슬알균 다당류 백신 초회 접종 5년 후에 추가 접종이 권고되지만, 그 효과는 불분명하다.

#### (3) b형 헤모필루스균

HIV 감염인은 비감염자에 비해 b형 헤모필루스균에 의한 침습성 감염의 위험이 증가한다. 어렸을 때 b형 헤모필루스균 접종 유무와 상관

없이 b형 헤모필루스균 다당류-단백질 결합 백신 중 하나로 1회의 추가적인 예방 접종을 실시하여야 한다. 단, 면역 저하가 심한 경우 백신 접종에 의한 항체 반응이 충분하게 나타나지 않을 수 있다.

### 2) 일반적인 권고기준에 따른 백신

#### (1) 파상풍-디프테리아/백일해

Td는 독소이드 백신이므로 면역저하환자에게도 투여할 수 있다. 단, HIV 바이러스 농도가 일시적으로 상승할 수 있다. 면역기능이 정상인 사람에 비해 면역반응 정도가 낮고 면역 유지기간이 짧을 수 있다. 일반인에서의 투여방법대로 소아 시기에 기본접종 3회와 추가 접종 2회를 DTaP로 실시하고, 만 11-12세에 시행하는 추가 접종은 Td를 이용하여 시행한다. 이후 10년마다 재접종한다. 최근 Tdap이 국내에서도 사용 가능한데, Tdap은 Td에 비해 백일해에 대한 예방이 추가로 가능하므로, Td 재접종 1회 대신에 Tdap을 1회 사용하고, 그후에 Td를 10년마다 재접종할 것을 고려한다.

#### (2) A형 간염

HIV 감염의 고위험군 중에서 동성애자, 마약 사용자, 성접대부 등은 A형 간염 바이러스 감염의 고위험군에도 속한다. HIV 감염인에서 A형 간염의 발생 빈도가 높았다는 보고들이 많으며, 또한, 만성 C형 간염의 빈도가 높기 때문에 A형 간염의 예방이 필요하다. 접종 일정은 비감염자와 마찬가지로 1차 접종 후 6-12개월에 2차 접종을 한다. 한 연구에 의하면 A형 간염 백신 접종 7개월 후 항체생성률이 CD4+T세포 수가 200개/ $\mu$ L 이하, 200-500개/ $\mu$ L, 500개/ $\mu$ L 이상인 경우 각각 11%, 53%, 73%로 차이가 있었다. 따라서, 백신 접종 후에 항체 생성 여부를 검사하는 것이 좋고, A형 간염 백신에 대한 항체생성률이 CD4+T세포 수가 높을수록 증가하므로, CD4+T세포 수가 낮을 때 백신 접종으로 항체가 생성되지 않은 경우 CD4+T세포 수가 상승된 후에 재접종을 고려할 수 있다.

#### (3) B형 간염

B형 간염 바이러스 감염은 HIV 감염과 감염 경로가 유사하기 때문에 HIV 감염인에서 B형 간염 바이러스 감염의 빈도가 높으며, B형 간염 바이러스 감염이 만성 간염으로 진행할 위험성이 더 크고, HIV 감염인에서 만성 간염 바이러스 동시 감염에 의한 간질환은 주요 사망 원인이 된다. 따라서 모든 HIV 감염인은 B형 간염 백신의 대상이 된다. 접종 일정은 HIV 비감염자와 마찬가지로 0, 1, 6개월에 접종한다. 접종 후 1-6개월에 항체 생성 여부의 확인이 필요하다. 한 연구에 의하면 HIV 감염인에서 B형 간염 예방 접종 후의 항체 생성률이 20  $\mu$ g을 사용한 군에 비해서 40  $\mu$ g을 사용한 군에서 높았고(34% vs 47%), 특히 CD4+T세포 수가 350개/ $\mu$ L 이상인 경우나 HIV RNA 농도가 10,000 copies/mL 이하인 경우에 항체 생성률의 차이가 뚜렷하였다[319]. 따라서, HIV 감염인에서 일반적으로 사용하는 투여량의 2배인 40  $\mu$ g 투여를 권고한다.

#### (4) 사람유두종바이러스

HIV 감염인에서 사람유두종바이러스 감염으로 인한 악성 신생물의 발생 위험이 높다. 여성의 경우 자궁경부암, 중증의 자궁경부전암, 외음

부전암, 질내전암, 생식기 사마귀 등이 발생할 수 있고, 동성에 남성의 경우 항문암, 항문 사마귀 등이 발생할 수 있다. 여성 HIV 감염인에서 일반적인 기준에 의해 사람유두종바이러스 백신 접종을 권고하며, 동성에 남성의 경우에는 연구가 진행 중이다. 여성에서 접종 일정은 4가 백신의 경우 0, 2, 6개월에 접종하고 2가 백신의 경우 0, 1, 6개월에 접종한다.

#### (5) 수막알균

아프리카에서 수행된 연구에 의하면 HIV 감염인은 비감염자에 비해 수막알균감염의 위험이 높았고, 수막알균감염 시 사망률도 높았다 [320]. HIV 감염인 중 일반적인 기준에 의한 고위험군에서 수막알균 예방접종을 권고한다. 기초 접종으로 결합 백신을 2회 접종하고, 위험이 지속되면 5년마다 재접종한다.

#### (6) 수두, MMR, 대상포진

CD4+T세포 수가 200개/μL 미만인 심한 면역 저하자에서는 금기이나, CD4+T세포 수가 200개/μL 이상인 경한 면역저하자에서는 일반적인 기준에 의해 투여한다.

## References

- Choe PG, Park WB, Song JS, Kim NH, Park JY, Song KH, Park SW, Kim HB, Kim NJ, Oh MD. Late presentation of HIV disease and its associated factors among newly diagnosed patients before and after abolition of a government policy of mass mandatory screening. *J Infect* 2011;63:60-5.
- Kaplan JE, Benson C, Holmes KH, Brooks JT, Pau A, Masur H; Centers for Disease Control and Prevention (CDC); National Institutes of Health; HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep* 2009;58:1-207; quiz CE1-4.
- Pifer LL, Hughes WT, Stagno S, Woods D. *Pneumocystis carinii* infection: evidence for high prevalence in normal and immunosuppressed children. *Pediatrics* 1978;61:35-41.
- Keely SP, Stringer JR, Baughman RP, Linke MJ, Walzer PD, Smulian AG. Genetic variation among *Pneumocystis carinii* hominis isolates in recurrent pneumocystosis. *J Infect Dis* 1995;172:595-8.
- Kaplan JE, Hanson DL, Navin TR, Jones JL. Risk factors for primary *Pneumocystis carinii* pneumonia in human immunodeficiency virus-infected adolescents and adults in the United States: reassessment of indications for chemoprophylaxis. *J Infect Dis* 1998;178:1126-32.
- Furrer H, Egger M, Opravil M, Bernasconi E, Hirschel B, Battegay M, Telenti A, Vernazza PL, Rickenbach M, Flepp M, Malinverni R. Discontinuation of primary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-1-infected adults treated with combination antiretroviral therapy. Swiss HIV Cohort Study. *N Engl J Med* 1999;340:1301-6.
- Oh MD, Park SW, Kim HB, Kim US, Kim NJ, Choi HJ, Shin DH, Lee JS, Choe K. Spectrum of opportunistic infections and malignancies in patients with human immunodeficiency virus infection in South Korea. *Clin Infect Dis* 1999;29:1524-8.
- Kovacs JA, Hiemenz JW, Macher AM, Stover D, Murray HW, Shelhamer J, Lane HC, Urmacher C, Honig C, Longo DL, Parker MM, Natanson C, Parrillo JE, Fauci AS, Pizzo PA, Masur H. *Pneumocystis carinii* pneumonia: a comparison between patients with the acquired immunodeficiency syndrome and patients with other immunodeficiencies. *Ann Intern Med* 1984;100:663-71.
- Stover DE, Zaman MB, Hajdu SI, Lange M, Gold J, Armstrong D. Bronchoalveolar lavage in the diagnosis of diffuse pulmonary infiltrates in the immunosuppressed host. *Ann Intern Med* 1984;101:1-7.
- Smith DE, McLuckie A, Wyatt J, Gazzard B. Severe exercise hypoxaemia with normal or near normal X-rays: a feature of *Pneumocystis carinii* infection. *Lancet* 1988;2:1049-51.
- Gruden JF, Huang L, Turner J, Webb WR, Merrifield C, Stansell JD, Gamsu G, Hopewell PC. High-resolution CT in the evaluation of clinically suspected *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS patients with normal, equivocal, or nonspecific radiographic findings. *AJR Am J Roentgenol* 1997;169:967-75.
- Torres J, Goldman M, Wheat LJ, Tang X, Bartlett MS, Smith JW, Allen SD, Lee CH. Diagnosis of *Pneumocystis carinii* pneumonia in human immunodeficiency virus-infected patients with polymerase chain reaction: a blinded comparison to standard methods. *Clin Infect Dis* 2000;30:141-5.
- Safrin S, Finkelstein DM, Feinberg J, Frame P, Simpson G, Wu A, Cheung T, Soeiro R, Hojczyk P, Black JR. Comparison of three regimens for treatment of mild to moderate *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. A double-blind, randomized, trial of oral trimethoprim-sulfamethoxazole, dapsone-trimethoprim, and clindamycin-primaquine. ACTG 108 Study Group. *Ann Intern Med* 1996;124:792-802.
- Hughes W, Leoung G, Kramer F, Bozzette SA, Safrin S, Frame P, Clumeck N, Masur H, Lancaster D, Chan C, Lavelle J, Rosenstock J, Falloon J, Feinberg J, LaFon S, Rogers M, Sattler F. Comparison of atovaquone (566C80) with trimethoprim-sulfamethoxazole to treat *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. *N Engl J Med* 1993;328:1521-7.
- Safrin S, Lee BL, Sande MA. Adjunctive folinic acid with trimethoprim-sulfamethoxazole for *Pneumocystis carinii*

- pneumonia in AIDS patients is associated with an increased risk of therapeutic failure and death. *J Infect Dis* 1994;170:912-7.
16. Huang L, Crothers K, Atzori C, Benfield T, Miller R, Rabodonirina M, Helweg-Larsen J. Dihydropteroate synthase gene mutations in *Pneumocystis* and sulfa resistance. *Emerg Infect Dis* 2004;10:1721-8.
17. Bozzette SA, Sattler FR, Chiu J, Wu AW, Gluckstein D, Kemper C, Bartok A, Niosi J, Abramson I, Coffman J, Hughlett C, Loya R, Cassens B, Akil B, Meng TC, Boylen CT, Nielsen D, Richman DD, Tilles JG, Leedom J, McCutchan A, and the California Collaborative Treatment Group\*. A controlled trial of early adjunctive treatment with corticosteroids for *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1990;323:1451-7.
18. Medina I, Mills J, Leoung G, Hopewell PC, Lee B, Modin G, Benowitz N, Wofsy CB. Oral therapy for *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. A controlled trial of trimethoprim-sulfamethoxazole versus trimethoprim-dapsone. *N Engl J Med* 1990;323:776-82.
19. Black JR, Feinberg J, Murphy RL, Fass RJ, Finkelstein D, Akil B, Safrin S, Carey JT, Stansell J, Plouffe JF, He W, Shelton B, Sattler FR. Clindamycin and primaquine therapy for mild-to-moderate episodes of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS: AIDS Clinical Trials Group 044. *Clin Infect Dis* 1994;18:905-13.
20. Wharton JM, Coleman DL, Wofsy CB, Luce JM, Blumenfeld W, Hadley WK, Ingram-Drake L, Volberding PA, Hopewell PC. Trimethoprim-sulfamethoxazole or pentamidine for *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. A prospective randomized trial. *Ann Intern Med* 1986;105:37-44.
21. Zolopa A, Andersen J, Powderly W, Sanchez A, Sanne I, Suckow C, Hogg E, Komarow L. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. *PLoS One* 2009;4:e5575.
22. Gordin FM, Simon GL, Wofsy CB, Mills J. Adverse reactions to trimethoprim-sulfamethoxazole in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1984;100:495-9.
23. Koval CE, Gigliotti F, Nevins D, Demeter LM. Immune reconstitution syndrome after successful treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia in a man with human immunodeficiency virus type 1 infection. *Clin Infect Dis* 2002;35:491-3.
24. Smego RA Jr, Nagar S, Maloba B, Popara M. A meta-analysis of salvage therapy for *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Arch Intern Med* 2001;161:1529-33.
25. Bozzette SA, Finkelstein DM, Spector SA, Frame P, Powderly WG, He W, Phillips L, Craven D, van der Horst C, Feinberg J. A randomized trial of three antipneumocystis agents in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. NIAID AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med* 1995;332:693-9.
26. Para MF, Finkelstein D, Becker S, Dohn M, Walawander A, Black JR. Reduced toxicity with gradual initiation of trimethoprim-sulfamethoxazole as primary prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia: AIDS Clinical Trials Group 268. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;24:337-43.
27. Schneider MM, Hoepelman AI, Eeftink Schattenkerk JK, Nielsen TL, van der Graaf Y, Frissen JP, van der Ende IM, Kolsters AF, Borleffs JC. A controlled trial of aerosolized pentamidine or trimethoprim-sulfamethoxazole as primary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with human immunodeficiency virus infection. The Dutch AIDS Treatment Group. *N Engl J Med* 1992;327:1836-41.
28. Soriano V, Dona C, Rodríguez-Rosado R, Barreiro P, González-Lahoz J. Discontinuation of secondary prophylaxis for opportunistic infections in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2000;14:383-6.
29. American Thoracic Society; CDC; Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. *MMWR Recomm Rep* 2003;52:1-77.
30. Kim JM, Cho GJ, Hong SK, Chang KH, Chung JS, Choi YH, Song YG, Huh A, Yeom JS, Lee KS, Choi JY. Epidemiology and clinical features of HIV infection/AIDS in Korea. *Yonsei Med J* 2003;44:363-70.
31. Lee CH, Hwang JY, Oh DK, Kee MK, Oh E, An JW, Kim J, Do H, Kim HJ, Kim SS, Kim H, Nam JG. The burden and characteristics of tuberculosis/human immunodeficiency virus (TB/HIV) in South Korea: a study from a population database and a survey. *BMC Infect Dis* 2010;10:66.
32. Anonymous. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. American Thoracic Society. *MMWR Recomm Rep* 2000;49:1-51.
33. Horsburgh CR Jr. Priorities for the treatment of latent tuberculosis infection in the United States. *N Engl J Med* 2004;350:2060-7.
34. Hirsch HH, Kaufmann G, Sendi P, Battegay M. Immune reconstitution in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2004;38:1159-66.
35. Breen RA, Smith CJ, Cropley I, Johnson MA, Lipman MC. Does immune reconstitution syndrome promote active tuberculosis in patients receiving highly active antiretroviral therapy? *AIDS* 2005;19:1201-6.
36. Batungwanayo J, Taelman H, Dhote R, Bogaerts J, Allen S, Van

- de Perre P. Pulmonary tuberculosis in Kigali, Rwanda. Impact of human immunodeficiency virus infection on clinical and radiographic presentation. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:53-6.
37. Perlman DC, el-Sadr WM, Nelson ET, Matts JP, Telzak EE, Salomon N, Chirgwin K, Hafner R. Variation of chest radiographic patterns in pulmonary tuberculosis by degree of human immunodeficiency virus-related immunosuppression. The Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS (CPCRA). The AIDS Clinical Trials Group (ACTG). *Clin Infect Dis* 1997;25:242-6.
  38. Post FA, Wood R, Pillay GP. Pulmonary tuberculosis in HIV infection: radiographic appearance is related to CD4+ T-lymphocyte count. *Tuber Lung Dis* 1995;76:518-21.
  39. Jones BE, Young SM, Antoniskis D, Davidson PT, Kramer F, Barnes PF. Relationship of the manifestations of tuberculosis to CD4 cell counts in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1292-7.
  40. Whalen C, Horsburgh CR, Hom D, Lahart C, Simberkoff M, Ellner J. Accelerated course of human immunodeficiency virus infection after tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:129-35.
  41. Nahid P, Pai M, Hopewell PC. Advances in the diagnosis and treatment of tuberculosis. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:103-10.
  42. Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. *Ann Intern Med* 2007;146:340-54.
  43. Brock I, Ruhwald M, Lundgren B, Westh H, Mathiesen LR, Ravn P. Latent tuberculosis in HIV positive, diagnosed by the M. tuberculosis specific interferon-gamma test. *Respir Res* 2006;7:56.
  44. Pai M, Lewinsohn DM. Interferon-gamma assays for tuberculosis: is anergy the Achilles' heel? *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:519-21.
  45. Greenberg SD, Frager D, Suster B, Walker S, Stavropoulos C, Rothpearl A. Active pulmonary tuberculosis in patients with AIDS: spectrum of radiographic findings (including a normal appearance). *Radiology* 1994;193:115-9.
  46. Artenstein AW, Kim JH, Williams WJ, Chung RC. Isolated peripheral tuberculous lymphadenitis in adults: current clinical and diagnostic issues. *Clin Infect Dis* 1995;20:876-82.
  47. Golden MP, Vikram HR. Extrapulmonary tuberculosis: an overview. *Am Fam Physician* 2005;72:1761-8.
  48. Shriner KA, Mathisen GE, Goetz MB. Comparison of mycobacterial lymphadenitis among persons infected with human immunodeficiency virus and seronegative controls. *Clin Infect Dis* 1992;15:601-5.
  49. French MA. Disorders of immune reconstitution in patients with HIV infection responding to antiretroviral therapy. *Curr HIV/AIDS Rep* 2007;4:16-21.
  50. Schiffer JT, Sterling TR. Timing of antiretroviral therapy initiation in tuberculosis patients with AIDS: a decision analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;44:229-34.
  51. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, Padayatchi N, Baxter C, Gray A, Gengiah T, Nair G, Bamber S, Singh A, Khan M, Pienaar J, El-Sadr W, Friedland G, Abdool Karim Q. Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. *N Engl J Med* 2010;362:697-706.
  52. Yew WW, Leung CC. Antituberculosis drugs and hepatotoxicity. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:858; author reply 858-9.
  53. Yee D, Valiquette C, Pelletier M, Parisien I, Rocher I, Menzies D. Incidence of serious side effects from first-line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1472-7.
  54. Dean GL, Edwards SG, Ives NJ, Matthews G, Fox EF, Navaratne L, Fisher M, Taylor GP, Miller R, Taylor CB, de Ruiter A, Pozniak AL. Treatment of tuberculosis in HIV-infected persons in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2002;16:75-83.
  55. Burman WJ, Gallicano K, Peloquin C. Therapeutic implications of drug interactions in the treatment of human immunodeficiency virus-related tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1999;28:419-29; quiz 430.
  56. Department of Health and Human Services Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1 infected adults and adolescents. 2009;1-161. Available at: <http://aidsinfo.nih.gov>. Accessed 11 April 2012.
  57. Meintjes G, Lawn SD, Scano F, Maartens G, French MA, Worodria W, Elliott JH, Murdoch D, Wilkinson RJ, Seyler C, John L, van der Loeff MS, Reiss P, Lynen L, Janoff EN, Gilks C, Colebunders R; International Network for the Study of HIV-associated IRIS. Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: case definitions for use in resource-limited settings. *Lancet Infect Dis* 2008;8:516-23.
  58. Manosuthi W, Kiertiburanakul S, Phoorisri T, Sungkanuparph S. Immune reconstitution inflammatory syndrome of tuberculosis among HIV-infected patients receiving antituberculous and antiretroviral therapy. *J Infect* 2006;53:357-63.
  59. French MA, Price P, Stone SF. Immune restoration disease after antiretroviral therapy. *AIDS* 2004;18:1615-27.
  60. Colebunders R, John L, Huyst V, Kambugu A, Scano F, Lynen L. Tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome in countries with limited resources. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10:946-53.
  61. Michailidis C, Pozniak AL, Mandalia S, Basnayake S, Nelson

- MR, Gazzard BG. Clinical characteristics of IRIS syndrome in patients with HIV and tuberculosis. *Antivir Ther* 2005;10:417-22.
62. Lawn SD, Myer L, Bekker LG, Wood R. Tuberculosis-associated immune reconstitution disease: incidence, risk factors and impact in an antiretroviral treatment service in South Africa. *AIDS* 2007;21:335-41.
63. Navas E, Martín-Dávila P, Moreno L, Pintado V, Casado JL, Fortún J, Pérez-Elías MJ, Gomez-Mampaso E, Moreno S. Paradoxical reactions of tuberculosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome who are treated with highly active antiretroviral therapy. *Arch Intern Med* 2002;162: 97-9.
64. Wendel KA, Alwood KS, Gachuhi R, Chaisson RE, Bishai WR, Sterling TR. Paradoxical worsening of tuberculosis in HIV-infected persons. *Chest* 2001;120:193-7.
65. Elzi L, Schlegel M, Weber R, Hirschel B, Cavassini M, Schmid P, Bernasconi E, Rickenbach M, Furrer H; Swiss HIV Cohort Study. Reducing tuberculosis incidence by tuberculin skin testing, preventive treatment, and antiretroviral therapy in an area of low tuberculosis transmission. *Clin Infect Dis* 2007; 44:94-102.
66. 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;176:126-32.
67. Havlik JA Jr, Horsburgh CR Jr, Metchock B, Williams PP, Fann SA, Thompson SE 3rd. Disseminated *Mycobacterium avium* complex infection: clinical identification and epidemiologic trends. *J Infect Dis* 1992;165:577-80.
68. Benson CA. Treatment of disseminated disease due to the *Mycobacterium avium* complex in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1994;18 (Suppl 3):S237-42.
69. Benson CA. Disease due to the *Mycobacterium avium* complex in patients with AIDS: epidemiology and clinical syndrome. *Clin Infect Dis* 1994;18 (Suppl 3):S218-22.
70. 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: 285-9.
71. Hellyer TJ, Brown IN, Taylor MB, Allen BW, Easmon CS. Gastro-intestinal involvement in *Mycobacterium avium*-intracellular infection of patients with HIV. *J Infect* 1993;26: 55-66.
72. Torriani FJ, McCutchan JA, Bozzette SA, Grafe MR, Havlir DV. Autopsy findings in AIDS patients with *Mycobacterium avium* complex bacteremia. *J Infect Dis* 1994;170:1601-5.
73. Phillips P, Bonner S, Gataric N, Bai T, Wilcox P, Hogg R, O'Shaughnessy M, Montaner J. Nontuberculous mycobacterial immune reconstitution syndrome in HIV-infected patients: spectrum of disease and long-term follow-up. *Clin Infect Dis* 2005;41:1483-97.
74. Shanson DC, Dryden MS. Comparison of methods for isolating *Mycobacterium avium*-intracellular from blood of patients with AIDS. *J Clin Pathol* 1988;41:687-90.
75. Benson CA, Williams PL, Currier JS, Holland F, Mahon LF, MacGregor RR, Inderlied CB, Flexner C, Neidig J, Chaisson R, Notario GF, Hafner R; AIDS Clinical Trials Group 223 Protocol Team. A prospective, randomized trial examining the efficacy and safety of clarithromycin in combination with ethambutol, rifabutin, or both for the treatment of disseminated *Mycobacterium avium* complex disease in persons with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis* 2003;37:1234-43.
76. May T, Brel F, Beuscart C, Vincent V, Perronne C, Doco-Lecompte T, Saint-Marc T, Dautzenberg B, Grosset J. Comparison of combination therapy regimens for treatment of human immunodeficiency virus-infected patients with disseminated bacteremia due to *Mycobacterium avium*. ANRS Trial 033 Curavium Group. Agence Nationale de Recherche sur le Sida. *Clin Infect Dis* 1997;25:621-9.
77. Gordin FM, Sullam PM, Shafran SD, Cohn DL, Wynne B, Paxton L, Perry K, Horsburgh CR Jr. A randomized, placebo-controlled study of rifabutin added to a regimen of clarithromycin and ethambutol for treatment of disseminated infection with *Mycobacterium avium* complex. *Clin Infect Dis* 1999;28:1080-5.
78. Cohn DL, Fisher EJ, Peng GT, Hodges JS, Chesnut J, Child CC, Franchino B, Gibert CL, El-Sadr W, Hafner R, Korvick J, Ropka M, Heifets L, Clotfelter J, Munroe D, Horsburgh CR Jr. A prospective randomized trial of four three-drug regimens in the treatment of disseminated *Mycobacterium avium* complex disease in AIDS patients: excess mortality associated with high-dose clarithromycin. Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. *Clin Infect Dis* 1999;29:125-33.
79. Ward TT, Rimland D, Kauffman C, Huycke M, Evans TG, Heifets L. Randomized, open-label trial of azithromycin plus ethambutol vs. clarithromycin plus ethambutol as therapy for *Mycobacterium avium* complex bacteremia in patients with human immunodeficiency virus infection. Veterans Affairs HIV Research Consortium. *Clin Infect Dis* 1998;27:1278-85.
80. Dunne M, Fessel J, Kumar P, Dickenson G, Keiser P, Boulos M, Mogyros M, White Jr AC, Cahn P, O'Connor M, Lewi D, Green S, Tilles J, Hicks C, Bissett J, Schneider MM, Benner R. A randomized, double-blind trial comparing azithromycin and

- clarithromycin in the treatment of disseminated *Mycobacterium avium* infection in patients with human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis 2000;31:1245-52.
81. Havlir DV, Dubé MP, Sattler FR, Forthal DN, Kemper CA, Dunne MW, Parenti DM, Lavelle JP, White AC Jr, Witt MD, Bozzette SA, McCutchan JA. Prophylaxis against disseminated *Mycobacterium avium* complex with weekly azithromycin, daily rifabutin, or both. California Collaborative Treatment Group. N Engl J Med 1996;335:392-8.
  82. Benson CA, Williams PL, Cohn DL, Becker S, Hojczyk P, Nevin T, Korvick JA, Heifets L, Child CC, Lederman MM, Reichman RC, Powderly WG, Notario GF, Wynne BA, Hafner R. Clarithromycin or rifabutin alone or in combination for primary prophylaxis of *Mycobacterium avium* complex disease in patients with AIDS: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The AIDS Clinical Trials Group 196/Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS 009 Protocol Team. J Infect Dis 2000;181:1289-97.
  83. Currier JS, Williams PL, Koletar SL, Cohn SE, Murphy RL, Heald AE, Hafner R, Bassily EL, Lederman HM, Knirsch C, Benson CA, Valdez H, Aberg JA, McCutchan JA. 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;133:493-503.
  84. Aberg JA, Yajko DM, Jacobson MA. Eradication of AIDS-related disseminated *Mycobacterium avium* complex infection after 12 months of antimycobacterial therapy combined with highly active antiretroviral therapy. J Infect Dis 1998;178:1446-9.
  85. Aberg JA, Williams PL, Liu T, Lederman HM, Hafner R, Torriani FJ, Lennox JL, Dube MP, MacGregor RR, Currier JS; AIDS Clinical Trial Group 393 Study Team. A study of discontinuing maintenance therapy in human immunodeficiency virus-infected subjects with disseminated *Mycobacterium avium* complex: AIDS Clinical Trial Group 393 Study Team. J Infect Dis 2003;187:1046-52.
  86. Fichtenbaum CJ, Koletar S, Yiannoutsos C, Holland F, Pottage J, Cohn SE, Walawander A, Frame P, Feinberg J, Saag M, Van der Horst C, Powderly WG. Refractory mucosal candidiasis in advanced human immunodeficiency virus infection. Clin Infect Dis 2000;30:749-56.
  87. Martins MD, Lozano-Chiu M, Rex JH. Declining rates of oropharyngeal candidiasis and carriage of *Candida albicans* associated with trends toward reduced rates of carriage of fluconazole-resistant *C. albicans* in human immunodeficiency virus-infected patients. Clin Infect Dis 1998;27:1291-4.
  88. Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD, Filler SG, Pappas PG, Dismukes WE, Edwards JE. Practice guidelines for the treatment of candidiasis. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2000;30:662-78.
  89. Vazquez JA, Skiest DJ, Nieto L, Northland R, Sanne I, Gogate J, Greaves W, Isaacs R. A multicenter randomized trial evaluating posaconazole versus fluconazole for the treatment of oropharyngeal candidiasis in subjects with HIV/AIDS. Clin Infect Dis 2006;42:1179-86.
  90. de Wet N, Llanos-Cuentas A, Suleiman J, Baraldi E, Krantz EF, Della Negra M, Diekmann-Berndt H. A randomized, double-blind, parallel-group, dose-response study of micafungin compared with fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis in HIV-positive patients. Clin Infect Dis 2004;39:842-9.
  91. Krause DS, Simjee AE, van Rensburg C, Viljoen J, Walsh TJ, Goldstein BP, Wible M, Henkel T. A randomized, double-blind trial of anidulafungin versus fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis. Clin Infect Dis 2004;39:770-5.
  92. Skiest DJ, Vazquez JA, Anstead GM, Graybill JR, Reynes J, Ward D, Hare R, Boparai N, Isaacs R. Posaconazole for the treatment of azole-refractory oropharyngeal and esophageal candidiasis in subjects with HIV infection. Clin Infect Dis 2007;44:607-14.
  93. Havlir DV, Dubé MP, McCutchan JA, Forthal DN, Kemper CA, Dunne MW, Parenti DM, Kumar PN, White AC Jr, Witt MD, Nightingale SD, Sepkowitz KA, MacGregor RR, Cheeseman SH, Torriani FJ, Zelasky MT, Sattler FR, Bozzette SA. Prophylaxis with weekly versus daily fluconazole for fungal infections in patients with AIDS. Clin Infect Dis 1998;27:1369-75.
  94. Powderly WG, Finkelstein D, Feinberg J, Frame P, He W, van der Horst C, Koletar SL, Eyster ME, Carey J, Waskin H, Hooton TM, Hyslop N, Spector SA, Bozzette SA, for the NIAID AIDS Clinical Trials Group. A randomized trial comparing fluconazole with clotrimazole troches for the prevention of fungal infections in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. NIAID AIDS Clinical Trials Group. N Engl J Med 1995;332:700-5.
  95. Schuman P, Capps L, Peng G, Vazquez J, el-Sadr W, Goldman AI, Alston B, Besch CL, Vaughn A, Thompson MA, Cobb MN, Kerker T, Sobel JD. Weekly fluconazole for the prevention of mucosal candidiasis in women with HIV infection. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. Ann Intern Med 1997;126:689-96.
  96. Goldman M, Cloud GA, Wade KD, Rebol AC, Fichtenbaum CJ, Hafner R, Sobel JD, Powderly WG, Patterson TF, Wheat LJ, Stein DK, Dismukes WE, Filler SG; AIDS Clinical Trials Group

- Study Team 323; Mycoses Study Group Study Team 40. A randomized study of the use of fluconazole in continuous versus episodic therapy in patients with advanced HIV infection and a history of oropharyngeal candidiasis: AIDS Clinical Trials Group Study 323/Mycoses Study Group Study 40. *Clin Infect Dis* 2005;41:1473-80.
97. Marty F, Mylonakis E. Antifungal use in HIV infection. *Expert Opin Pharmacother* 2002;3:91-102.
98. Lopez-Rangel E, Van Allen MI. Prenatal exposure to fluconazole: an identifiable dysmorphic phenotype. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2005;73:919-23.
99. Aberg J, Powderly W. Cryptococcosis. In: Dolin R, Masur H, Saag M, eds. *AIDS Therapy*. New York: Churchill Livingstone; 2002.
100. Mirza SA, Phelan M, Rimland D, Graviss E, Hamill R, Brandt ME, Gardner T, Sattah M, de Leon GP, Baughman W, Hajjeh RA. The changing epidemiology of cryptococcosis: an update from population-based active surveillance in 2 large metropolitan areas, 1992-2000. *Clin Infect Dis* 2003;36:789-94.
101. Powderly WG, Cloud GA, Dismukes WE, Saag MS. Measurement of cryptococcal antigen in serum and cerebrospinal fluid: value in the management of AIDS-associated *Cryptococcal meningitis*. *Clin Infect Dis* 1994;18:789-92.
102. Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA, Pappas PG, Perfect JR, Powderly WG, Sobel JD, Dismukes WE. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2000;30:710-8.
103. van der Horst CM, Saag MS, Cloud GA, Hamill RJ, Graybill JR, Sobel JD, Johnson PC, Tuazon CU, Kerkering T, Moskovitz BL, Powderly WG, Dismukes WE. Treatment of *Cryptococcal meningitis* associated with the acquired immunodeficiency syndrome. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group and AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med* 1997;337:15-21.
104. Brouwer AE, Rajanuwong A, Chierakul W, Griffin GE, Larsen RA, White NJ, Harrison TS. Combination antifungal therapies for HIV-associated *Cryptococcal meningitis*: a randomised trial. *Lancet* 2004;363:1764-7.
105. Larsen RA, Bozzette SA, Jones BE, Haghighat D, Leal MA, Forthal D, Bauer M, Tilles JG, McCutchan JA, Leedom JM. Fluconazole combined with flucytosine for treatment of *Cryptococcal meningitis* in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1994;19:741-5.
106. Baddour LM, Perfect JR, Ostrosky-Zeichner L. Successful use of amphotericin B lipid complex in the treatment of cryptococcosis. *Clin Infect Dis* 2005;40 (Suppl 6):S409-13.
107. Leenders AC, Reiss P, Portegies P, Clezy K, Hop WC, Hoy J, Borleffs JC, Allworth T, Kauffmann RH, Jones P, Kroon FP, Verbrugh HA, de Marie S. Liposomal amphotericin B (AmBisome) compared with amphotericin B both followed by oral fluconazole in the treatment of AIDS-associated *Cryptococcal meningitis*. *AIDS* 1997;11:1463-71.
108. Bicanic T, Meintjes G, Wood R, Hayes M, Rebe K, Bekker LG, Harrison T. Fungal burden, early fungicidal activity, and outcome in *Cryptococcal meningitis* in antiretroviral-naïve or antiretroviral-experienced patients treated with amphotericin B or fluconazole. *Clin Infect Dis* 2007;45:76-80.
109. Saag MS, Cloud GA, Graybill JR, Sobel JD, Tuazon CU, Johnson PC, Fessel WJ, Moskovitz BL, Wiesinger B, Cosmatos D, Riser L, Thomas C, Hafner R, Dismukes WE. A comparison of itraconazole versus fluconazole as maintenance therapy for AIDS-associated *Cryptococcal meningitis*. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *Clin Infect Dis* 1999;28:291-6.
110. Graybill JR, Sobel J, Saag M, van Der Horst C, Powderly W, Cloud G, Riser L, Hamill R, Dismukes W. Diagnosis and management of increased intracranial pressure in patients with AIDS and *Cryptococcal meningitis*. The NIAID Mycoses Study Group and AIDS Cooperative Treatment Groups. *Clin Infect Dis* 2000;30:47-54.
111. Fessler RD, Sobel J, Guyot L, Crane L, Vazquez J, Szuba MJ, Diaz FG. Management of elevated intracranial pressure in patients with *Cryptococcal meningitis*. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998;17:137-42.
112. Shelburne SA 3rd, Darcourt J, White AC Jr, Greenberg SB, Hamill RJ, Atmar RL, Visnegarwala F. The role of immune reconstitution inflammatory syndrome in AIDS-related *Cryptococcus neoformans* disease in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2005;40:1049-52.
113. Brandt ME, Pfaller MA, Hajjeh RA, Hamill RJ, Pappas PG, Reingold AL, Rimland D, Warnock DW; Cryptococcal Disease Active Surveillance Group. Trends in antifungal drug susceptibility of *Cryptococcus neoformans* isolates in the United States: 1992 to 1994 and 1996 to 1998. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:3065-9.
114. Chen SC; Australasian Society for Infectious Diseases (ASID) Mycoses Interest Group. Cryptococcosis in Australasia and the treatment of cryptococcal and other fungal infections with liposomal amphotericin B. *J Antimicrob Chemother* 2002;49 (Suppl 1):57-61.
115. McKinsey DS, Wheat LJ, Cloud GA, Pierce M, Black JR, Bamberger DM, Goldman M, Thomas CJ, Gutsch HM, Moskovitz B, Dismukes WE, Kauffman CA. Itraconazole prophylaxis for fungal infections in patients with advanced human immunodeficiency virus infection: randomized, placebo-controlled, double-blind study. National Institute of Allergy

- and Infectious Diseases Mycoses Study Group. Clin Infect Dis 1999;28:1049-56.
116. Larsen RA. Editorial response: A comparison of itraconazole versus fluconazole as maintenance therapy for AIDS-associated *Cryptococcal meningitis*. Clin Infect Dis 1999;28: 297-8.
  117. Powderly WG, Saag MS, Cloud GA, Robinson P, Meyer RD, Jacobson JM, Graybill JR, Sugar AM, McAuliffe VJ, Follansbee SE, Tuazon CU, Stern JJ, Feinberg J, Hafner R, Dismukes WE, and the NIAID AIDS Clinical Trials Group the NIAID Mycoses Study Group\*. A controlled trial of fluconazole or amphotericin B to prevent relapse of *Cryptococcal meningitis* in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. The NIAID AIDS Clinical Trials Group and Mycoses Study Group. N Engl J Med 1992;326:793-8.
  118. Kirk O, Reiss P, Uberti-Foppa C, Bickel M, Gerstoft J, Pradier C, Wit FW, Ledergerber B, Lundgren JD, Furrer H; European HIV Cohorts. Safe interruption of maintenance therapy against previous infection with four common HIV-associated opportunistic pathogens during potent antiretroviral therapy. Ann Intern Med 2002;137:239-50.
  119. Vibhagool A, Sungkanuparph S, Mootsikapun P, Chet-chotisakd P, Tansuphaswaswadikul S, Bowonwatanuwong C, Ingsathit A. Discontinuation of secondary prophylaxis for *Cryptococcal meningitis* in human immunodeficiency virus-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy: a prospective, multicenter, randomized study. Clin Infect Dis 2003;36:1329-31.
  120. Mussini C, Pezzotti P, Miró JM, Martinez E, de Quiros JC, Cinque P, Borghi V, Bedini A, Domingo P, Cahn P, Bossi P, de Luca A, d'Arminio Monforte A, Nelson M, Nwokolo N, Helou S, Negroni R, Jacchetti G, Antinori S, Lazzarin A, Cossarizza A, Esposito R, Antinori A, Aberg JA; International Working Group on Cryptococcosis. Discontinuation of maintenance therapy for *Cryptococcal meningitis* in patients with AIDS treated with highly active antiretroviral therapy: an international observational study. Clin Infect Dis 2004;38:565-71.
  121. Luft BJ, Brooks RG, Conley FK, McCabe RE, Remington JS. Toxoplasmic encephalitis in patients with acquired immune deficiency syndrome. JAMA 1984;252:913-7.
  122. Israelski DM, Chmiel JS, Poggensee L, Phair JP, Remington JS. Prevalence of *Toxoplasma* infection in a cohort of homosexual men at risk of AIDS and toxoplasmic encephalitis. J Acquir Immune Defic Syndr 1993;6:414-8.
  123. Abgrall S, Rabaud C, Costagliola D; Clinical Epidemiology Group of the French Hospital Database on HIV. I Incidence and risk factors for toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus-infected patients before and during the highly active antiretroviral therapy era. Clin Infect Dis 2001;33:1747-55.
  124. Leport C, Chêne G, Morlat P, Luft BJ, Rousseau F, Pueyo S, Hafner R, Miro J, Aubertin J, Salamon R, Vildé JL. Pyrimethamine for primary prophylaxis of toxoplasmic encephalitis in patients with human immunodeficiency virus infection: a double-blind, randomized trial. ANRS 005-ACTG 154 Group Members. Agence Nationale de Recherche sur le SIDA. AIDS Clinical Trial Group. J Infect Dis 1996;173:91-7.
  125. Kupfer MC, Zee CS, Colletti PM, Boswell WD, Rhodes R. MRI evaluation of AIDS-related encephalopathy: toxoplasmosis vs. lymphoma. Magn Reson Imaging 1990;8:51-7.
  126. Pierce MA, Johnson MD, Maciunas RJ, Murray MJ, Allen GS, Harbison MA, Creasy JL, Kessler RM. Evaluating contrast-enhancing brain lesions in patients with AIDS by using positron emission tomography. Ann Intern Med 1995;123:594-8.
  127. Derouin F, Leport C, Pueyo S, Morlat P, Letrillart B, Chêne G, Ecobichon JL, Luft B, Aubertin J, Hafner R, Vildé JL, Salamon R. Predictive value of *Toxoplasma gondii* antibody titres on the occurrence of toxoplasmic encephalitis in HIV-infected patients. ANRS 005/ACTG 154 Trial Group. AIDS 1996;10:1521-7.
  128. Novati R, Castagna A, Morsica G, Vago L, Tambussi G, Ghezzi S, Gervasoni C, Bisson C, d'Arminio Monforte A, Lazzarin A. Polymerase chain reaction for *Toxoplasma gondii* DNA in the cerebrospinal fluid of AIDS patients with focal brain lesions. AIDS 1994;8:1691-4.
  129. Cinque P, Scarpellini P, Vago L, Linde A, Lazzarin A. Diagnosis of central nervous system complications in HIV-infected patients: cerebrospinal fluid analysis by the polymerase chain reaction. AIDS 1997;11:1-17.
  130. Katlama C, De Wit S, O'Doherty E, Van Glabeke M, Clumeck N. Pyrimethamine-clindamycin vs. pyrimethamine-sulfadiazine as acute and long-term therapy for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. Clin Infect Dis 1996;22:268-75.
  131. Luft BJ, Hafner R, Korzun AH, Leport C, Antoniskis D, Bosler EM, Bourland DD 3rd, Uttamchandani R, Fuhrer J, Jacobson J, Morlat P, Vilde JL, Remington JS, and the ACTG 077p/ANRS 009 Study Team. Toxoplasmic encephalitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med 1993; 329:995-1000.
  132. Torre D, Casari S, Speranza F, Donisi A, Gregis G, Poggio A, Ranieri S, Orani A, Angarano G, Chiodo F, Fiori G, Carosi G. Randomized trial of trimethoprim-sulfamethoxazole versus pyrimethamine-sulfadiazine for therapy of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. Italian Collaborative Study Group. Antimicrob Agents Chemother 1998;42:1346-9.

133. Chirgwin K, Hafner R, Leport C, Remington J, Andersen J, Bosler EM, Roque C, Rajicic N, McAuliffe V, Morlat P, Jayaweera DT, Vilde JL, Luft BJ. Randomized phase II trial of atovaquone with pyrimethamine or sulfadiazine for treatment of toxoplasmic encephalitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome: ACTG 237/ANRS 039 Study. AIDS Clinical Trials Group 237/Agence Nationale de Recherche sur le SIDA, Essai 039. Clin Infect Dis 2002;34:1243-50.
134. Torres RA, Weinberg W, Stansell J, Leoung G, Kovacs J, Rogers M, Scott J. Atovaquone for salvage treatment and suppression of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. Atovaquone/Toxoplasmic Encephalitis Study Group. Clin Infect Dis 1997;24:422-9.
135. Jacobson JM, Hafner R, Remington J, Farthing C, Holden-Wiltse J, Bosler EM, Harris C, Jayaweera DT, Roque C, Luft BJ; ACTG 156 Study Team. Dose-escalation, phase I/II study of azithromycin and pyrimethamine for the treatment of toxoplasmic encephalitis in AIDS. AIDS 2001;15:583-9.
136. Carr A, Tindall B, Brew BJ, Marriott DJ, Harkness JL, Penny R, Cooper DA. Low-dose trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. Ann Intern Med 1992;117:106-11.
137. Podzamczar D, Salazar A, Jiménez J, Consiglio E, Santín M, Casanova A, Rufi G, Gudiol F. Intermittent trimethoprim-sulfamethoxazole compared with dapsone-pyrimethamine for the simultaneous primary prophylaxis of *Pneumocystis pneumonia* and toxoplasmosis in patients infected with HIV. Ann Intern Med 1995;122:755-61.
138. Opravil M, Hirschel B, Lazzarin A, Heald A, Pechère M, Ruttimann S, Iten A, von Overbeck J, Oertle D, Praz G, Vuitton DA, Mainini F, Lüthy R. Once-weekly administration of dapsone/pyrimethamine vs. aerosolized pentamidine as combined prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus-infected patients. Clin Infect Dis 1995;20:531-41.
139. Girard PM, Landman R, Gaudebout C, Olivares R, Saimot AG, Jelazko P, Certain A, Boue F, Bouvet E, Lecompte T, Jean-Coulaud P, and the PRIO Study Group. Dapsone-pyrimethamine compared with aerosolized pentamidine as primary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasmosis in HIV infection. N Engl J Med 1993;328:1514-20.
140. Mussini C, Pezzotti P, Govoni A, Borghi V, Antinori A, d'Arminio Monforte A, De Luca A, Mongiardo N, Cerri MC, Chiodo F, Concia E, Bonazzi L, Moroni M, Ortona L, Esposito R, Cossarizza A, De Rienzo B. Discontinuation of primary prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus type I-infected patients: the changes in opportunistic prophylaxis study. J Infect Dis 2000;181:1635-42.
141. Miro JM, Lopez JC, Podzamczar D, Peña JM, Alberdi JC, Martínez E, Domingo P, Cosin J, Claramonte X, Arribas JR, Santín M, Ribera E; GESIDA 04/98 Study Group. Discontinuation of primary and secondary *Toxoplasma gondii* prophylaxis is safe in HIV-infected patients after immunological restoration with highly active antiretroviral therapy: results of an open, randomized, multicenter clinical trial. Clin Infect Dis 2006;43:79-89.
142. Bertschy S, Opravil M, Cavassini M, Bernasconi E, Schiffer V, Schmid P, Flepp M, Chave JP, Christen A, Furrer H; Swiss HIV Cohort Study. Discontinuation of maintenance therapy against toxoplasma encephalitis in AIDS patients with sustained response to anti-retroviral therapy. Clin Microbiol Infect 2006;12:666-71.
143. Wong SY, Remington JS. Toxoplasmosis in pregnancy. Clin Infect Dis 1994;18:853-61; quiz 862.
144. Hirschtick RE, Glassroth J, Jordan MC, Wilcosky TC, Wallace JM, Kvale PA, Markowitz N, Rosen MJ, Mangura BT, Hopewell PC. Bacterial pneumonia in persons infected with the human immunodeficiency virus. Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group. N Engl J Med 1995;333:845-51.
145. Wallace JM, Hansen NI, Lavange L, Glassroth J, Browdy BL, Rosen MJ, Kvale PA, Mangura BT, Reichman LB, Hopewell PC. Respiratory disease trends in the Pulmonary Complications of HIV Infection Study cohort. Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group. Am J Respir Crit Care Med 1997;155:72-80.
146. Sullivan JH, Moore RD, Keruly JC, Chaisson RE. Effect of antiretroviral therapy on the incidence of bacterial pneumonia in patients with advanced HIV infection. Am J Respir Crit Care Med 2000;162:64-7.
147. Turett GS, Blum S, Fazal BA, Justman JE, Telzak EE. Penicillin resistance and other predictors of mortality in pneumococcal bacteremia in a population with high human immunodeficiency virus seroprevalence. Clin Infect Dis 1999;29:321-7.
148. Mundy LM, Auwaerter PG, Oldach D, Warner ML, Burton A, Vance E, Gaydos CA, Joseph JM, Gopalan R, Moore RD, Quinn TC, Charache P, Bartlett JG. Community-acquired pneumonia: impact of immune status. Am J Respir Crit Care Med 1995;152:1309-15.
149. Tarp B, Jensen JS, Ostergaard L, Andersen PL. Search for agents causing atypical pneumonia in HIV-positive patients by inhibitor-controlled PCR assays. Eur Respir J 1999;13:175-9.
150. Afessa B, Green B. Bacterial pneumonia in hospitalized patients with HIV infection: the Pulmonary Complications, ICU Support, and Prognostic Factors of Hospitalized Patients

- with HIV (PIP) Study. *Chest* 2000;117:1017-22.
151. Redd SC, Rutherford GW 3rd, Sande MA, Lifson AR, Hadley WK, Facklam RR, Spika JS. The role of human immunodeficiency virus infection in pneumococcal bacteremia in San Francisco residents. *J Infect Dis* 1990;162:1012-7.
  152. Falcó V, Fernández de Sevilla T, Alegre J, Barbé J, Ferrer A, Ocaña I, Ribera E, Martínez-Vázquez JM. Bacterial pneumonia in HIV-infected patients: a prospective study of 68 episodes. *Eur Respir J* 1994;7:235-9.
  153. Kohli R, Lo Y, Homel P, Flanigan TP, Gardner LI, Howard AA, Rompalo AM, Moskaleva G, Schuman P, Schoenbaum EE; HER Study Group. Bacterial pneumonia, HIV therapy, and disease progression among HIV-infected women in the HIV epidemiologic research (HER) study. *Clin Infect Dis* 2006;43:90-8.
  154. Cordero E, Pachón J, Rivero A, Girón JA, Gómez-Mateos J, Merino MD, Torres-Tortosa M, González-Serrano M, Aliaga L, Collado A, Hernández-Quero J, Barrera A, Nuño E. Community-acquired bacterial pneumonia in human immunodeficiency virus-infected patients: validation of severity criteria. The Grupo Andaluz para el Estudio de las Enfermedades Infecciosas. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2063-8.
  155. Gil Suay V, Cordero PJ, Martínez E, Soler JJ, Perpiñá M, Greses JV, Sanchis J. Parapneumonic effusions secondary to community-acquired bacterial pneumonia in human immunodeficiency virus-infected patients. *Eur Respir J* 1995;8:1934-9.
  156. Song JH, Jung KS, Kang MW, Kim DJ, Pai H, Suh GY, Shim TS, Ahn JH, Ahn CM, Woo JH, Lee NY, Lee DG, Lee MS, Lee SM, Lee YS, Lee H, Chung DR; A Joint committee for CAP Treatment Guideline. Treatment guidelines for community-acquired pneumonia in Korea: an evidence-based approach to appropriate antimicrobial therapy. *Tuberc Respir Dis* 2009;67:281-302.
  157. Breiman RF, Keller DW, Phelan MA, Sniadack DH, Stephens DS, Rimland D, Farley MM, Schuchat A, Reingold AL. Evaluation of effectiveness of the 23-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine for HIV-infected patients. *Arch Intern Med* 2000;160:2633-8.
  158. Hung CC, Chen MY, Hsieh SM, Hsiao CF, Sheng WH, Chang SC. Clinical experience of the 23-valent capsular polysaccharide pneumococcal vaccination in HIV-1-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy: a prospective observational study. *Vaccine* 2004;22:2006-12.
  159. Advisory Committee on Immunization Practices. Recommended adult immunization schedule: United States, October 2007-September 2008. *Ann Intern Med* 2007;147:725-9.
  160. Crum-Cianflone NF, Huppler Hullsiek K, Roediger M, Ganesan A, Patel S, Landrum ML, Weintrob A, Agan BK, Medina S, Rahkola J, Hale BR, Janoff EN; Infectious Disease Clinical Research Program HIV Working Group. A randomized clinical trial comparing revaccination with pneumococcal conjugate vaccine to polysaccharide vaccine among HIV-infected adults. *J Infect Dis* 2010;202:1114-25.
  161. Angulo FJ, Swerdlow DL. Bacterial enteric infections in persons infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1995;21 (Suppl 1):S84-93.
  162. Celum CL, Chaisson RE, Rutherford GW, Barnhart JL, Echenberg DF. Incidence of salmonellosis in patients with AIDS. *J Infect Dis* 1987;156:998-1002.
  163. Nelson MR, Shanson DC, Hawkins DA, Gazzard BG. *Salmonella*, *Campylobacter* and *Shigella* in HIV-seropositive patients. *AIDS* 1992;6:1495-8.
  164. Sanchez TH, Brooks JT, Sullivan PS, Juhasz M, Mintz E, Dworkin MS, Jones JL; Adult/Adolescent Spectrum of HIV Disease Study Group. Bacterial diarrhea in persons with HIV infection, United States, 1992-2002. *Clin Infect Dis* 2005;41:1621-7.
  165. Sorvillo FJ, Lieb LE, Waterman SH. Incidence of campylobacteriosis among patients with AIDS in Los Angeles County. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1991;4:598-602.
  166. Aragón TJ, Vugia DJ, Shallow S, Samuel MC, Reingold A, Angulo FJ, Bradford WZ. Case-control study of shigellosis in San Francisco: the role of sexual transmission and HIV infection. *Clin Infect Dis* 2007;44:327-34.
  167. Quinn TC, Goodell SE, Fennell C, Wang SP, Schuffler MD, Holmes KK, Stamm WE. Infections with *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter*-like organisms in homosexual men. *Ann Intern Med* 1984;101:187-92.
  168. Kristjánsson M, Viner B, Maslow JN. Polymicrobial and recurrent bacteremia with *Shigella* in a patient with AIDS. *Scand J Infect Dis* 1994;26:411-6.
  169. Mayer KH, Hanson E. Recurrent *Salmonella* infection with a single strain in the acquired immunodeficiency syndrome. Confirmation by plasmid fingerprinting. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1986;4:71-6.
  170. Rubino S, Spanu L, Mannazzu M, Schiaffino A, Mura MS, Cappuccinelli P, Aceti A. Molecular typing of non-typhoid *Salmonella* strains isolated from HIV-infected patients with recurrent salmonellosis. *AIDS* 1999;13:137-9.
  171. Finley JL, Joshi VV, Smith NL, eds. General Pathology of HIV Infection. In: Wormser GP. *AIDS and Other Manifestations of HIV Infection*. 4th ed. San Diego: Elsevier; 2004;733-72.
  172. Guerrant RL, Van Gilder T, Steiner TS, Thielman NM, Slutsker L, Tauxe RV, Hennessy T, Griffin PM, DuPont H, Sack RB, Tarr P, Neill M, Nachamkin I, Reller LB, Osterholm MT, Bennis

- ML, Pickering LK; Infectious Diseases Society of America. Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. *Clin Infect Dis* 2001;32:331-51.
173. Spach DH, Mayer KH, eds. Primary Care in Developed Countries. In: Dolin R, Masur H, Saag M. *AIDS Therapy*. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone; 2008:23-42.
174. Blocker ME, Levine WC, St Louis ME. HIV prevalence in patients with syphilis, United States. *Sex Transm Dis* 2000; 27:53-9.
175. Stolte IG, Dukers NH, de Wit JB, Fennema JS, Coutinho RA. Increase in sexually transmitted infections among homosexual men in Amsterdam in relation to HAART. *Sex Transm Infect* 2001;77:184-6.
176. Torian LV, Makki HA, Menzies IB, Murrill CS, Weisfuse IB. HIV infection in men who have sex with men, New York City Department of Health sexually transmitted disease clinics, 1990-1999: a decade of serosurveillance finds that racial disparities and associations between HIV and gonorrhea persist. *Sex Transm Dis* 2002;29:73-8.
177. Baek JO, Jee HJ, Kim TK, Kim HS, Lee MG. Recent trends of syphilis prevalence in normal population in Korea: a single center study in Seoul. *Korean J Dermatol* 2011;49:106-10.
178. Choe KW, Oh MD, Park SW, Kim HB, Kim US, Kang SW, Choi HJ, Shin DH. Opportunistic infections and malignancies in 173 patients with HIV infection. *Korean J Infect Dis* 1998; 30:507-15.
179. Kim JM, Cho GJ, Hong SK, Chung JS, Jang KH, Kim CO, Park YS, Cho JH, Kim HY, Choi YH, Song YG. Epidemiologic and clinical features of HIV infection/AIDS in Koreans. *Korean J Med* 2001;61:355-64.
180. Chung MH. Sexually transmitted diseases. In: The Korean Society of Infectious Diseases. *Infectious Diseases*. 1st ed. Seoul: Koonja; 2007:171-215.
181. Rompalo AM, Joesoef MR, O'Donnell JA, Augenbraun M, Brady W, Radolf JD, Johnson R, Rolfs RT; Syphilis and HIV Study Group. Clinical manifestations of early syphilis by HIV status and gender: results of the syphilis and HIV study. *Sex Transm Dis* 2001;28:158-65.
182. Rompalo AM, Lawlor J, Seaman P, Quinn TC, Zenilman JM, Hook EW 3rd. Modification of syphilitic genital ulcer manifestations by coexistent HIV infection. *Sex Transm Dis* 2001; 28:448-54.
183. Bayne LL, Schmidley JW, Goodin DS. Acute syphilitic meningitis. Its occurrence after clinical and serologic cure of secondary syphilis with penicillin G. *Arch Neurol* 1986;43:137-8.
184. Marra CM, Maxwell CL, Smith SL, Lukehart SA, Rompalo AM, Eaton M, Stoner BP, Augenbraun M, Barker DE, Corbett JJ, Zajackowski M, Raines C, Nerad J, Kee R, Barnett SH. Cerebrospinal fluid abnormalities in patients with syphilis: association with clinical and laboratory features. *J Infect Dis* 2004;189:369-76.
185. The Korean Society for AIDS. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of HIV/AIDS in HIV-infected Koreans. *Infect Chemother* 2011;43:89-128.
186. Marra CM, Maxwell CL, Tantalo L, Eaton M, Rompalo AM, Raines C, Stoner BP, Corbett JJ, Augenbraun M, Zajackowski M, Kee R, Lukehart SA. Normalization of cerebrospinal fluid abnormalities after neurosyphilis therapy: does HIV status matter? *Clin Infect Dis* 2004;38:1001-6.
187. Mofenson LM, Brady MT, Danner SP, Dominguez KL, Hazra R, Handelsman E, Havens P, Nesheim S, Read JS, Serchuck L, Van Dyke R; Centers for Disease Control and Prevention; National Institutes of Health; HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America; Pediatric Infectious Diseases Society; American Academy of Pediatrics. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections among HIV-exposed and HIV-infected children: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the American Academy of Pediatrics. *MMWR Recomm Rep* 2009; 58:1-166.
188. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Azithromycin treatment failures in syphilis infections--San Francisco, California, 2002-2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004;53:197-8.
189. Lukehart SA, Godornes C, Molini BJ, Sonnett P, Hopkins S, Mulcahy F, Engelman J, Mitchell SJ, Rompalo AM, Marra CM, Klausner JD. Macrolide resistance in *Treponema pallidum* in the United States and Ireland. *N Engl J Med* 2004;351:154-8.
190. Mitchell SJ, Engelman J, Kent CK, Lukehart SA, Godornes C, Klausner JD. Azithromycin-resistant syphilis infection: San Francisco, California, 2000-2004. *Clin Infect Dis* 2006;42:337-45.
191. Klein VR, Cox SM, Mitchell MD, Wendel GD Jr. The Jarisch-Herxheimer reaction complicating syphilotherapy in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1990;75:375-80.
192. Gordon SM, Eaton ME, George R, Larsen S, Lukehart SA, Kuypers J, Marra CM, Thompson S. The response of symptomatic neurosyphilis to high-dose intravenous penicillin G in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1994;331:1469-73.
193. Marra CM, Longstreth WT Jr, Maxwell CL, Lukehart SA. Resolution of serum and cerebrospinal fluid abnormalities after treatment of neurosyphilis. Influence of concomitant

- human immunodeficiency virus infection. *Sex Transm Dis* 1996;23:184-9.
194. Flanigan T, Whalen C, Turner J, Soave R, Toerner J, Havlir D, Kotler D. Cryptosporidium infection and CD4 counts. *Ann Intern Med* 1992;116:840-2.
  195. DeHovitz JA, Pape JW, Boncy M, Johnson WD Jr. Clinical manifestations and therapy of *Isospora belli* infection in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1986;315:87-90.
  196. Lindsay DS, Dubey JP, Blagburn BL. Biology of *Isospora* spp. from humans, nonhuman primates, and domestic animals. *Clin Microbiol Rev* 1997;10:19-34.
  197. Choi HJ, Park SW, Kim HB, Kim NJ, Shin DH, Oh MD, Jung HC, Song IS, Choe KW. The gastrointestinal infections in Korean patients with human immunodeficiency virus infection. *Korean J Gastroenterol* 1999;33:482-8.
  198. Guk SM, Seo M, Park YK, Oh MD, Choe KW, Kim JL, Choi MH, Hong ST, Chai JY. Parasitic infections in HIV-infected patients who visited Seoul National University Hospital during the period 1995-2003. *Korean J Parasitol* 2005;43:1-5.
  199. Lee JK, Han ET, Huh S, Park WY, Yu JR. A hospital-based serological survey of cryptosporidiosis in the republic of Korea. *Korean J Parasitol* 2009;47:219-25.
  200. Goodgame RW. Understanding intestinal spore-forming protozoa: cryptosporidia, microsporidia, isospora, and cyclospora. *Ann Intern Med* 1996;124:429-41.
  201. Pape JW, Verdier RI, Johnson WD Jr. Treatment and prophylaxis of *Isospora belli* infection in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1989;320:1044-7.
  202. Weber R, Bryan RT, Bishop HS, Wahlquist SP, Sullivan JJ, Juranek DD. Threshold of detection of *Cryptosporidium* oocysts in human stool specimens: evidence for low sensitivity of current diagnostic methods. *J Clin Microbiol* 1991;29:1323-7.
  203. Bialek R, Binder N, Dietz K, Knobloch J, Zelck UE. Comparison of autofluorescence and iodine staining for detection of *Isospora belli* in feces. *Am J Trop Med Hyg* 2002;67:304-5.
  204. Miao YM, Awad-El-Kariem FM, Franzen C, Ellis DS, Müller A, Counihan HM, Hayes PJ, Gazzard BG. Eradication of cryptosporidia and microsporidia following successful antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;25:124-9.
  205. Rossignol JF, Hidalgo H, Feregrino M, Higuera F, Gomez WH, Romero JL, Padierna J, Geyne A, Ayers MS. A double-'blind' placebo-controlled study of nitazoxanide in the treatment of cryptosporidial diarrhoea in AIDS patients in Mexico. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1998;92:663-6.
  206. Guerrant RL, Van Gilder T, Steiner TS, Thielman NM, Slutsker L, Tauxe RV, Hennessy T, Griffin PM, DuPont H, Sack RB, Tarr P, Neill M, Nachamkin I, Reller LB, Osterholm MT, Bennish ML, Pickering LK; Infectious Diseases Society of America. Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. *Clin Infect Dis* 2001;32:331-51.
  207. Verdier RI, Fitzgerald DW, Johnson WD Jr, Pape JW. Trimethoprim-sulfamethoxazole compared with ciprofloxacin for treatment and prophylaxis of *Isospora belli* and *Cyclospora cayetanensis* infection in HIV-infected patients. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000;132:885-8.
  208. Arribas JR, Storch GA, Clifford DB, Tselis AC. Cytomegalovirus encephalitis. *Ann Intern Med* 1996;125:577-87.
  209. Dieterich DT, Rahmin M. Cytomegalovirus colitis in AIDS: presentation in 44 patients and a review of the literature. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1991;4 (Suppl 1):S29-35.
  210. Jabs DA, Van Natta ML, Kempen JH, Reed Pavan P, Lim JJ, Murphy RL, Hubbard LD. Characteristics of patients with cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy. *Am J Ophthalmol* 2002;133:48-61.
  211. Jabs DA, Van Natta ML, Thorne JE, Weinberg DV, Meredith TA, Kuppermann BD, Sepkowitz K, Li HK; Studies of Ocular Complications of AIDS Research Group. Course of cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy: 2. Second eye involvement and retinal detachment. *Ophthalmology* 2004;111:2232-9.
  212. Arribas JR, Clifford DB, Fichtenbaum CJ, Commins DL, Powderly WG, Storch GA. Level of cytomegalovirus (CMV) DNA in cerebrospinal fluid of subjects with AIDS and CMV infection of the central nervous system. *J Infect Dis* 1995;172:527-31.
  213. Deayton JR, Prof Sabin CA, Johnson MA, Emery VC, Wilson P, Griffiths PD. Importance of cytomegalovirus viraemia in risk of disease progression and death in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Lancet* 2004;363:2116-21.
  214. Rodriguez-Barradas MC, Stool E, Musher DM, Gathe J Jr, Goldstein J, Genta RM, Yoffe B. Diagnosing and treating cytomegalovirus pneumonia in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1996;23:76-81.
  215. Wolf DG, Spector SA. Diagnosis of human cytomegalovirus central nervous system disease in AIDS patients by DNA amplification from cerebrospinal fluid. *J Infect Dis* 1992;166:1412-5.
  216. Dodt KK, Jacobsen PH, Hofmann B, Meyer C, Kolmos HJ, Skinshøj P, Norrild B, Mathiesen L. Development of cytomegalovirus (CMV) disease may be predicted in HIV-infected patients by CMV polymerase chain reaction and the anti-

- genemia test. *AIDS* 1997;11:F21-8.
217. Zurlo JJ, O'Neill D, Polis MA, Manischewitz J, Yarchoan R, Baseler M, Lane HC, Masur H. Lack of clinical utility of cytomegalovirus blood and urine cultures in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 1993;118:12-7.
218. Holland GN. AIDS and ophthalmology: the first quarter century. *Am J Ophthalmol* 2008;145:397-408.
219. Anonymous. Foscarnet-Ganciclovir Cytomegalovirus Retinitis Trial. 4. Visual outcomes. Studies of Ocular Complications of AIDS Research Group in collaboration with the AIDS Clinical Trials Group. *Ophthalmology* 1994;101:1250-61.
220. Musch DC, Martin DF, Gordon JF, Davis MD, Kuppermann BD. Treatment of cytomegalovirus retinitis with a sustained-release ganciclovir implant. The Ganciclovir Implant Study Group. *N Engl J Med* 1997;337:83-90.
221. Martin DF, Sierra-Madero J, Walmsley S, Wolitz RA, Macey K, Georgiou P, Robinson CA, Stempien MJ; Valganciclovir Study Group. A controlled trial of valganciclovir as induction therapy for cytomegalovirus retinitis. *N Engl J Med* 2002;346:1119-26.
222. Kempen JH, Jabs DA, Wilson LA, Dunn JP, West SK, Tonascia JA. Risk of vision loss in patients with cytomegalovirus retinitis and the acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Ophthalmol* 2003;121:466-76.
223. Studies of Ocular Complications of AIDS Research Group. The AIDS Clinical Trials Group. The ganciclovir implant plus oral ganciclovir versus parenteral cidofovir for the treatment of cytomegalovirus retinitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome: The Ganciclovir Cidofovir Cytomegalovirus Retinitis Trial. *Am J Ophthalmol* 2001;131:457-67.
224. Kosobucki BR, Goldberg DE, Bessho K, Koh HJ, Rodanant N, Labree L, Cheng L, Schrier RD, Azen SP, Freeman WR. Valganciclovir therapy for immune recovery uveitis complicated by macular edema. *Am J Ophthalmol* 2004;137:636-8.
225. Jabs DA, Wingard JR, de Bustros S, de Miranda P, Saral R, Santos GW. BW B759U for cytomegalovirus retinitis: intraocular drug penetration. *Arch Ophthalmol* 1986;104:1436-7.
226. Marx JL, Kapusta MA, Patel SS, LaBree LD, Walonker F, Rao NA, Chong LP. Use of the ganciclovir implant in the treatment of recurrent cytomegalovirus retinitis. *Arch Ophthalmol* 1996;114:815-20.
227. Hatton MP, Duker JS, Reichel E, Morley MG, Puliafito CA. Treatment of relapsed cytomegalovirus retinitis with the sustained-release ganciclovir implant. *Retina* 1998;18:50-5.
228. Anonymous. Combination foscarnet and ganciclovir therapy vs monotherapy for the treatment of relapsed cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. The Cytomegalovirus Retreatment Trial. The Studies of Ocular Complications of AIDS Research Group in Collaboration with the AIDS Clinical Trials Group. *Arch Ophthalmol* 1996;114:23-33.
229. Jabs DA, Martin BK, Ricks MO, Forman MS; Cytomegalovirus Retinitis and Viral Resistance Study Group. Detection of ganciclovir resistance in patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis: correlation of genotypic methods with viral phenotype and clinical outcome. *J Infect Dis* 2006;193:1728-37.
230. Martin DF, Kuppermann BD, Wolitz RA, Palestine AG, Li H, Robinson CA. Oral ganciclovir for patients with cytomegalovirus retinitis treated with a ganciclovir implant. Roche Ganciclovir Study Group. *N Engl J Med* 1999;340:1063-70.
231. Tural C, Romeu J, Sirera G, Andreu D, Conejero M, Ruiz S, Jou A, Bonjoch A, Ruiz L, Arnó A, Clotet B. Long-lasting remission of cytomegalovirus retinitis without maintenance therapy in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Infect Dis* 1998;177:1080-3.
232. Vrabec TR, Baldassano VF, Whitcup SM. Discontinuation of maintenance therapy in patients with quiescent cytomegalovirus retinitis and elevated CD4+ counts. *Ophthalmology* 1998;105:1259-64.
233. Macdonald JC, Torriani FJ, Morse LS, Karavellas MP, Reed JB, Freeman WR. Lack of reactivation of cytomegalovirus (CMV) retinitis after stopping CMV maintenance therapy in AIDS patients with sustained elevations in CD4 T cells in response to highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 1998;177:1182-7.
234. Whitcup SM, Fortin E, Lindblad AS, Griffiths P, Metcalf JA, Robinson MR, Manischewitz J, Baird B, Perry C, Kidd IM, Vrabec T, Davey RT Jr, Falloon J, Walker RE, Kovacs JA, Lane HC, Nussenblatt RB, Smith J, Masur H, Polis MA. Discontinuation of anticytomegalovirus therapy in patients with HIV infection and cytomegalovirus retinitis. *JAMA* 1999;282:1633-7.
235. Jabs DA, Bolton SG, Dunn JP, Palestine AG. Discontinuing anticytomegalovirus therapy in patients with immune reconstitution after combination antiretroviral therapy. *Am J Ophthalmol* 1998;126:817-22.
236. Torriani FJ, Freeman WR, Macdonald JC, Karavellas MP, Durand DM, Jeffrey DD, Meylan PR, Schrier RD. CMV retinitis recurs after stopping treatment in virological and immunological failures of potent antiretroviral therapy. *AIDS* 2000;14:173-80.
237. Walmsley SL, Raboud J, Angel JB, Mazzulli T, Shen S, Casciaro L, Young CD, Moussa G, Gough K, Rachlis A, Hopkins J. Long-term follow-up of a cohort of HIV-infected patients who discontinued maintenance therapy for cytomegalovirus retinitis. *HIV Clin Trials* 2006;7:1-9.
238. Corey L, Adams HG, Brown ZA, Holmes KK. Genital herpes

- simplex virus infections: clinical manifestations, course, and complications. *Ann Intern Med* 1983;98:958-72.
239. Safrin S, Elbeik T, Phan L, Robinson D, Rush J, Elbaggari A, Mills J. Correlation between response to acyclovir and foscarnet therapy and in vitro susceptibility result for isolates of herpes simplex virus from human immunodeficiency virus-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38:1246-50.
  240. Meyers JD, Wade JC, Mitchell CD, Saral R, Lietman PS, Durack DT, Levin MJ, Segreti AC, Balfour HH Jr. Multicenter collaborative trial of intravenous acyclovir for treatment of mucocutaneous herpes simplex virus infection in the immunocompromised host. *Am J Med* 1982;73:229-35.
  241. Gerber S, Hohlfield P. Screening for infectious diseases. *Childs Nerv Syst* 2003;19:429-32.
  242. Sheffield JS, Hollier LM, Hill JB, Stuart GS, Wendel GD. Acyclovir prophylaxis to prevent herpes simplex virus recurrence at delivery: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2003;102:1396-403.
  243. Balfour HH Jr. Antiviral drugs. *N Engl J Med* 1999;340:1255-68.
  244. Safrin S, Crumpacker C, Chatis P, Davis R, Hafner R, Rush J, Kessler HA, Landry B, Mills J. A controlled trial comparing foscarnet with vidarabine for acyclovir-resistant mucocutaneous herpes simplex in the acquired immunodeficiency syndrome. The AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med* 1991;325:551-5.
  245. DeJesus E, Wald A, Warren T, Schacker TW, Trottier S, Shahmanesh M, Hill JL, Brennan CA; Valacyclovir International HSV Study Group. Valacyclovir for the suppression of recurrent genital herpes in human immunodeficiency virus-infected subjects. *J Infect Dis* 2003;188:1009-16.
  246. Schacker T, Hu HL, Koelle DM, Zeh J, Saltzman R, Boon R, Shaughnessy M, Barnum G, Corey L. Famciclovir for the suppression of symptomatic and asymptomatic herpes simplex virus reactivation in HIV-infected persons. A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1998;128:21-8.
  247. Conant MA, Schacker TW, Murphy RL, Gold J, Crutchfield LT, Crooks RJ; International Valaciclovir HSV Study Group. Valaciclovir versus aciclovir for herpes simplex virus infection in HIV-infected individuals: two randomized trials. *Int J STD AIDS* 2002;13:12-21.
  248. Wald A, Krantz E, Selke S, Lairson E, Morrow RA, Zeh J. Knowledge of partners' genital herpes protects against herpes simplex virus type 2 acquisition. *J Infect Dis* 2006;194:42-52.
  249. Wald A, Langenberg AG, Krantz E, Douglas JM Jr, Handsfield HH, DiCarlo RP, Adimora AA, Izu AE, Morrow RA, Corey L. The relationship between condom use and herpes simplex virus acquisition. *Ann Intern Med* 2005;143:707-13.
  250. Choi YJ, Kim KH, Oh MD. Genotype of Varicella Zoster virus isolated from Korean elderly patients with Herpes Zoster. *Infect Chemother* 2010;42:162-70.
  251. Choi WS, Noh JY, Huh JY, Jo YM, Lee J, Song JY, Kim WJ, Cheong HJ. Seroprevalence of varicella-zoster virus in Korea. *J Med Virol* 2010;82:2123-6.
  252. Buchbinder SP, Katz MH, Hessel NA, Liu JY, O'Malley PM, Underwood R, Holmberg SD. Herpes zoster and human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 1992;166:1153-6.
  253. Engels EA, Rosenberg PS, Biggar RJ. Zoster incidence in human immunodeficiency virus-infected hemophiliacs and homosexual men, 1984-1997. District of Columbia Gay Cohort Study. Multicenter Hemophilia Cohort Study. *J Infect Dis* 1999;180:1784-9.
  254. Vanhems P, Voisin L, Gayet-Ageron A, Trepo C, Cotte L, Peyramond D, Chidiac C, Touraine JL, Livrozet JM, Fabry J, Voirin N. The incidence of herpes zoster is less likely than other opportunistic infections to be reduced by highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 38:111-3.
  255. Domingo P, Torres OH, Ris J, Vazquez G. Herpes zoster as an immune reconstitution disease after initiation of combination antiretroviral therapy in patients with human immunodeficiency virus type-1 infection. *Am J Med* 2001;110:605-9.
  256. Martínez E, Gatell J, Morán Y, Aznar E, Buira E, Guelar A, Mallolas J, Soriano E. High incidence of herpes zoster in patients with AIDS soon after therapy with protease inhibitors. *Clin Infect Dis* 1998;27:1510-3.
  257. Wallace MR, Hooper DG, Pyne JM, Graves SJ, Malone JL. Varicella immunity and clinical disease in HIV-infected adults. *South Med J* 1994;87:74-6.
  258. Gebo KA, Kalyani R, Moore RD, Polydefkis MJ. The incidence of, risk factors for, and sequelae of herpes zoster among HIV patients in the highly active antiretroviral therapy era. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;40:169-74.
  259. Gnann JW Jr, Crumpacker CS, Lalezari JP, Smith JA, Tyring SK, Baum KE, Borucki MJ, Joseph WP, Mertz GJ, Steigbigel RT, Cloud GA, Soong SJ, Sherrill LC, DeHertogh DA, Whitley RJ. Sorivudine versus acyclovir for treatment of dermatomal herpes zoster in human immunodeficiency virus-infected patients: results from a randomized, controlled clinical trial. Collaborative Antiviral Study Group/AIDS Clinical Trials Group, Herpes Zoster Study Group. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:1139-45.
  260. Harrison RA, Soong S, Weiss HL, Gnann JW Jr, Whitley RJ. A mixed model for factors predictive of pain in AIDS patients with herpes zoster. *J Pain Symptom Manage* 1999;17:410-7.

261. Veenstra J, van Praag RM, Krol A, Wertheim van Dillen PM, Weigel HM, Schellekens PT, Lange JM, Coutinho RA, van der Meer JT. Complications of varicella zoster virus reactivation in HIV-infected homosexual men. *AIDS* 1996;10:393-9.
262. Engstrom RE Jr, Holland GN, Margolis TP, Muccioli C, Lindley JL, Belfort R Jr, Holland SP, Johnston WH, Wolitz RA, Kreiger AE. The progressive outer retinal necrosis syndrome. A variant of necrotizing herpetic retinopathy in patients with AIDS. *Ophthalmology* 1994;101:1488-502.
263. Whitley RJ. Varicella-Zoster Virus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2009:11963-9.
264. Arvin AM. Antiviral therapy for varicella and herpes zoster. *Semin Pediatr Infect Dis* 2002;13:12-21.
265. Prober CG, Kirk LE, Keeney RE. Acyclovir therapy of chickenpox in immunosuppressed children--a collaborative study. *J Pediatr* 1982;101:622-5.
266. Carcao MD, Lau RC, Gupta A, Huerter H, Koren G, King SM. Sequential use of intravenous and oral acyclovir in the therapy of varicella in immunocompromised children. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:626-31.
267. Balfour HH Jr, Bean B, Laskin OL, Ambinder RF, Meyers JD, Wade JC, Zaia JA, Aeppli D, Kirk LE, Segreti AC, Keeney RE. Acyclovir halts progression of herpes zoster in immunocompromised patients. *N Engl J Med* 1983;308:1448-53.
268. Breton G, Fillet AM, Katlama C, Bricaire F, Caumes E. Acyclovir-resistant herpes zoster in human immunodeficiency virus-infected patients: results of foscarnet therapy. *Clin Infect Dis* 1998;27:1525-7.
269. Levin MJ, Gershon AA, Weinberg A, Song LY, Fentin T, Nowak B; Pediatric AIDS Clinical Trials Group 265 Team. Administration of live varicella vaccine to HIV-infected children with current or past significant depression of CD4(+) T cells. *J Infect Dis* 2006;194:247-55.
270. Weber T, Trebst C, Frye S, Cinque P, Vago L, Sindic CJ, Schulz-Schaeffer WJ, Kretzschmar HA, Enzensberger W, Hunsmann G, Lüke W. Analysis of the systemic and intrathecal humoral immune response in progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Infect Dis* 1997;176:250-4.
271. García-Suárez J, de Miguel D, Krsnik I, Bañas H, Arribas I, Burgaleta C. Changes in the natural history of progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV-negative lymphoproliferative disorders: impact of novel therapies. *Am J Hematol* 2005;80:271-81.
272. Lang W, Miklossy J, Deruaz JP, Pizzolato GP, Probst A, Schaffner T, Gessaga E, Kleihues P. Neuropathology of the acquired immune deficiency syndrome (AIDS): a report of 135 consecutive autopsy cases from Switzerland. *Acta Neuropathol* 1989;77:379-90.
273. d'Arminio Monforte A, Cinque P, Mocroft A, Goebel FD, Antunes F, Katlama C, Justesen US, Vella S, Kirk O, Lundgren J; EuroSIDA Study Group. Changing incidence of central nervous system diseases in the EuroSIDA cohort. *Ann Neurol* 2004;55:320-8.
274. Cinque P, Bossolasco S, Brambilla AM, Boschini A, Mussini C, Pierotti C, Campi A, Casari S, Bertelli D, Mena M, Lazzarin A. The effect of highly active antiretroviral therapy-induced immune reconstitution on development and outcome of progressive multifocal leukoencephalopathy: study of 43 cases with review of the literature. *J Neurovirol* 2003;9 (Suppl 1):73-80.
275. Du Pasquier RA, Koralnik IJ. Inflammatory reaction in progressive multifocal leukoencephalopathy: harmful or beneficial? *J Neurovirol* 2003;9 (Suppl 1):25-31.
276. Engsig FN, Hansen AB, Omland LH, Kronborg G, Gerstoft J, Laursen AL, Pedersen C, Mogensen CB, Nielsen L, Obel N. Incidence, clinical presentation, and outcome of progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV-infected patients during the highly active antiretroviral therapy era: a nationwide cohort study. *J Infect Dis* 2009;199:77-83.
277. Zunt JR, Tu RK, Anderson DM, Copass MC, Marra CM. Progressive multifocal leukoencephalopathy presenting as human immunodeficiency virus type 1 (HIV)-associated dementia. *Neurology* 1997;49:263-5.
278. Lima MA, Drislane FW, Koralnik IJ. Seizures and their outcome in progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology* 2006;66:262-4.
279. Koralnik IJ, Boden D, Mai VX, Lord CI, Letvin NL. JC virus DNA load in patients with and without progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology* 1999;52:253-60.
280. Bossolasco S, Calori G, Moretti F, Boschini A, Bertelli D, Mena M, Gerevini S, Bestetti A, Pedale R, Sala S, Sala S, Lazzarin A, Cinque P. Prognostic significance of JC virus DNA levels in cerebrospinal fluid of patients with HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Clin Infect Dis* 2005;40: 738-44.
281. Berenguer J, Miralles P, Arrizabalaga J, Ribera E, Dronda F, Baraia-Etxaburu J, Domingo P, Márquez M, Rodríguez-Arrondo FJ, Laguna F, Rubio R, Lacruz Rodrigo J, Mallolas J, de Miguel V; GESIDA 11/99 Study Group. Clinical course and prognostic factors of progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2003;36:1047-52.
282. Antinori A, Cingolani A, Lorenzini P, Giancola ML, Uccella I, Bossolasco S, Grisetti S, Moretti F, Vigo B, Bongiovanni M, Del

- Grosso B, Arcidiacono MI, Fibbia GC, Mena M, Finazzi MG, Guaraldi G, Ammassari A, d'Arminio Monforte A, Cinque P, De Luca A; Italian Registry Investigative Neuro AIDS Study Group. Clinical epidemiology and survival of progressive multifocal leukoencephalopathy in the era of highly active antiretroviral therapy: data from the Italian Registry Investigative Neuro AIDS (IRINA). *J Neurovirol* 2003;9 (Suppl 1):47-53.
283. Vendrely A, Bienvenu B, Gasnault J, Thiebault JB, Salmon D, Gray F. Fulminant inflammatory leukoencephalopathy associated with HAART-induced immune restoration in AIDS-related progressive multifocal leukoencephalopathy. *Acta Neuropathol* 2005;109:449-55.
284. Cinque P, Pierotti C, Viganò MG, Bestetti A, Fausti C, Bertelli D, Lazzarin A. The good and evil of HAART in HIV-related progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurovirol* 2001;7:358-63.
285. Gao SJ, Kingsley L, Hoover DR, Spira TJ, Rinaldo CR, Saah A, Phair J, Detels R, Parry P, Chang Y, Moore PS. Seroconversion to antibodies against Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-related latent nuclear antigens before the development of Kaposi's sarcoma. *N Engl J Med* 1996;335:233-41.
286. Lennette ET, Blackbourn DJ, Levy JA. Antibodies to human herpesvirus type 8 in the general population and in Kaposi's sarcoma patients. *Lancet* 1996;348:858-61.
287. Oksenhendler E, Carcelain G, Aoki Y, Boulanger E, Maillard A, Clauvel JP, Agbalika F. High levels of human herpesvirus 8 viral load, human interleukin-6, interleukin-10, and C reactive protein correlate with exacerbation of multicentric castlemans disease in HIV-infected patients. *Blood* 2000;96:2069-73.
288. Casper C, Krantz E, Selke S, Kuntz SR, Wang J, Huang ML, Pauk JS, Corey L, Wald A. Frequent and asymptomatic oropharyngeal shedding of human herpesvirus 8 among immunocompetent men. *J Infect Dis* 2007;195:30-6.
289. Andreoni M, Sarmati L, Nicastri E, El Sawaf G, El Zalabani M, Uccella I, Bugarini R, Parisi SG, Rezza G. Primary human herpesvirus 8 infection in immunocompetent children. *JAMA* 2002;287:1295-300.
290. Luppi M, Barozzi P, Schulz TF, Setti G, Staskus K, Trovato R, Narni F, Donelli A, Maiorana A, Marasca R, Sandrini S, Torelli G. Bone marrow failure associated with human herpesvirus 8 infection after transplantation. *N Engl J Med* 2000;343:1378-85.
291. Casper C. The aetiology and management of Castleman disease at 50 years: translating pathophysiology to patient care. *Br J Haematol* 2005;129:3-17.
292. Casper C, Redman M, Huang ML, Pauk J, Lampinen TM, Hawes SE, Critchlow CW, Morrow RA, Corey L, Kiviat N, Wald A. HIV infection and human herpesvirus-8 oral shedding among men who have sex with men. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;35:233-8.
293. Pauk J, Huang ML, Brodie SJ, Wald A, Koelle DM, Schacker T, Celum C, Selke S, Corey L. Mucosal shedding of human herpesvirus 8 in men. *N Engl J Med* 2000;343:1369-77.
294. Casper C, Nichols WG, Huang ML, Corey L, Wald A. Remission of HHV-8 and HIV-associated multicentric Castleman disease with ganciclovir treatment. *Blood* 2004;103:1632-4.
295. Aboulafia DM. Interleukin-2, ganciclovir, and high-dose zidovudine for the treatment of AIDS-associated primary central nervous system lymphoma. *Clin Infect Dis* 2002;34:1660-2.
296. Crum-Cianflone NF, Wallace MR, Looney D. Successful secondary prophylaxis for primary effusion lymphoma with human herpesvirus 8 therapy. *AIDS* 2006;20:1567-9.
297. Marcelin AG, Aaron L, Mateus C, Gyan E, Gorin I, Viard JP, Calvez V, Dupin N. Rituximab therapy for HIV-associated Castleman disease. *Blood* 2003;102:2786-8.
298. Bosch FX, Manos MM, Muñoz N, Sherman M, Jansen AM, Peto J, Schiffman MH, Moreno V, Kurman R, Shah KV. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:796-802.
299. Coglian V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F; WHO International Agency for Research on Cancer. Carcinogenicity of human papillomaviruses. *Lancet Oncol* 2005;6:204.
300. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, Snijders PJ, Meijer CJ; International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348:518-27.
301. Greer CE, Wheeler CM, Ladner MB, Beutner K, Coyne MY, Liang H, Langenberg A, Yen TS, Ralston R. Human papillomavirus (HPV) type distribution and serological response to HPV type 6 virus-like particles in patients with genital warts. *J Clin Microbiol* 1995;33:2058-63.
302. Shin HR, Jung KW, Won YJ, Kong HJ, Yim SH, Sung J, Seo SW, Kim KY, Lee SY, Kong IS, Hwang IK, Lee CW, Woo ZH, Lee TY, Choi JS, Yoo CI, Bae JM, Yoo KY. National cancer incidence for the year 2002 in Korea. *Cancer Res Treat* 2007;39:139-49.
303. Frisch M, Biggar RJ, Goedert JJ. Human papillomavirus-associated cancers in patients with human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1500-10.

304. D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, Pawlita M, Fakhry C, Koch WM, Westra WH, Gillison ML. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2007;356:1944-56.
305. Frisch M, Biggar RJ, Engels EA, Goedert JJ; AIDS-Cancer Match Registry Study Group. Association of cancer with AIDS-related immunosuppression in adults. *JAMA* 2001;285:1736-45.
306. Palefsky JM, Holly EA, Efird JT, Da Costa M, Jay N, Berry JM, Darragh TM. Anal intraepithelial neoplasia in the highly active antiretroviral therapy era among HIV-positive men who have sex with men. *AIDS* 2005;19:1407-14.
307. Heard I, Palefsky JM, Kazatchkine MD. The impact of HIV antiviral therapy on human papillomavirus (HPV) infections and HPV-related diseases. *Antivir Ther* 2004;9:13-22.
308. Piketty C, Darragh TM, Heard I, Da Costa M, Bruneval P, Kazatchkine MD, Palefsky JM. High prevalence of anal squamous intraepithelial lesions in HIV-positive men despite the use of highly active antiretroviral therapy. *Sex Transm Dis* 2004;31:96-9.
309. Judson PL, Habermann EB, Baxter NN, Durham SB, Virnig BA. Trends in the incidence of invasive and in situ vulvar carcinoma. *Obstet Gynecol* 2006;107:1018-22.
310. Saraiya M, Ahmed F, Krishnan S, Richards TB, Unger ER, Lawson HW. Cervical cancer incidence in a prevaccine era in the United States, 1998-2002. *Obstet Gynecol* 2007;109:360-70.
311. Winer RL, Hughes JP, Feng Q, O'Reilly S, Kiviat NB, Holmes KK, Koutsky LA. Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 2006;354:2645-54.
312. Chin-Hong PV, Palefsky JM. Human papillomavirus anogenital disease in HIV-infected individuals. *Dermatol Ther* 2005;18:67-76.
313. Advisory Committee on Immunization Practices. Recommended adult immunization schedule: United States, 2010. *Ann Intern Med* 2010;152:36-9.
314. Spach DH. I Immunizations for HIV-infected adults: indications, timing, and response. *Top HIV Med* 2006;14:154-8.
315. Rousseau MC, Moreau J, Delmont J. Vaccination and HIV: a review of the literature. *Vaccine* 1999;18:825-31.
316. Lin JC, Nichol KL. Excess mortality due to pneumonia or influenza during influenza seasons among persons with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med* 2001;161:441-6.
317. Tasker SA, Treanor JJ, Paxton WB, Wallace MR. Efficacy of influenza vaccination in HIV-infected persons. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1999;131:430-3.
318. Flannery B, Heffernan RT, Harrison LH, Ray SM, Reingold AL, Hadler J, Schaffner W, Lynfield R, Thomas AR, Li J, Campsmith M, Whitney CG, Schuchat A. Changes in invasive Pneumococcal disease among HIV-infected adults living in the era of childhood pneumococcal immunization. *Ann Intern Med* 2006;144:1-9.
319. Fonseca MO, Pang LW, de Paula Cavaleiro N, Barone AA, Heloisa Lopes M. Randomized trial of recombinant hepatitis B vaccine in HIV-infected adult patients comparing a standard dose to a double dose. *Vaccine* 2005;23:2902-8.
320. Cohen C, Singh E, Wu HM, Martin S, de Gouveia L, Klugman KP, Meiring S, Govender N, von Gottberg A; Group for Enteric, Respiratory and Meningeal disease Surveillance in South Africa (GERMS-SA). Increased incidence of meningococcal disease in HIV-infected individuals associated with higher case-fatality ratios in South Africa. *AIDS* 2010;24:1351-60.