

□ 원 저 □

한국인 결핵환자에서 Isoniazid와 Rifampicin의 약동학[†]

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 내과학교실 호흡기내과

안석진, 박상준, 강경우, 서지영, 정만표, 김호중, 권오정, 이종현

삼성생명과학연구소 임상약리학센터

차희수, 김명민, 최경업

= Abstract =

Pharmacokinetic Profiles of Isoniazid and Rifampicin in Korean Tuberculosis Patients

Seok-Jin Ahn, M.D., Sang Joon Park, M.D., Kyeong Woo Kang, M.D.,
Gee Young Suh, M.D., Man Pyo Chung, M.D., Hojoong Kim, M.D.,
O Jung Kwon, M.D., Chong H. Rhee, M.D.

*Division of Pulmonology, Department of Medicine, Samsung Medical Center,
Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea,*

Hee Soo Cha, R. Ph., Myoung Min Kim, M.S., Kyung Eob Choi, Pharm.D.

Clinical Pharmacology Research Center, Samsung Biomedical Research Institute, Seoul, Korea

Background : Isoniazid(INH) and rifampicin(RFP) are the most effective anti-tuberculosis drugs which make the short-course chemotherapy possible. Although prescribed dosages of INH and RFP in Korea are different from those recommended by American Thoracic Society, there has been few study about pharmacokinetic profiles of INH and RFP in Korean patients who receive INH, RFP, ethambutol(EMB) and pyrazinamide(PZA) simultaneously.

Methods : Among the patients with active tuberculosis from Dec. 1997 to July 1998, we selected 17 patients. After an overnight fast, patients were given INH 300mg, RFP 450mg, EMB 800mg and PZA 1500mg daily. Blood samples for the measurement of plasma INH(n=15) and RFP(n=17) level were drawn each at 0, 0.5,

[†]이 연구는 삼성생명과학연구소 연구비(C-97-021)의 보조로 이루어 졌음.

Address for correspondence :

Man Pyo Chung, M.D.

Division of Pulmonology, Department of Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine. 50 Ilwon-dong, Kangnam-ku, Seoul, 135-710, Korea

Phone : 02-3410-3423 Fax : 02-3410-3849 E-mail : mpchung@smc.samsung.co.kr

1, 1.5, 2, 4, 6, 8 and 12hrs, and urine was also collected. INH and RFP level in the plasma and the urine were measured by high-performance liquid chromatography(HPLC). Pharmacokinetic parameters such as peak serum concentration(C_{max}), time to reach to peak serum concentration(T_{max}), half-life, elimination rate constant(K_e), total body clearance(CL_{tot}), nonrenal clearance(CL_{nr}), and renal clearance(CL_r) were calculated.

Results : 1) Pharmacokinetic parameters of INH were as follows : C_{max} ; $7.63 \pm 3.20 \mu\text{g/ml}$, T_{max} ; $0.73 \pm 0.22\text{hr}$, half-life; $2.12 \pm 0.84\text{hrs}$, K_e ; $0.83 \pm 0.15\text{hrs}^{-1}$, CL_{tot} ; $17.54 \pm 8.89\text{L/hr}$, CL_{nr} ; $14.74 \pm 8.35\text{L/hr}$, CL_r ; $2.79 \pm 1.31\text{L/hr}$.

2) Pharmacokinetic parameters of RFP were as follows : C_{max} ; $8.93 \pm 3.98 \mu\text{g/ml}$, T_{max} ; $1.76 \pm 1.13\text{hrs}$, half-life; $2.27 \pm 0.54\text{hrs}$, K_e ; $0.32 \pm 0.08\text{hrs}^{-1}$, CL_{tot} ; $14.63 \pm 6.60\text{L/hr}$, CL_r ; $1.04 \pm 0.55\text{L/hr}$, CL_{nr} ; $13.59 \pm 6.21\text{L/hr}$.

3) While the correlation between body weight and C_{max} of INH was not statistically significant ($\gamma = -0.514$, $p \text{ value} > 0.05$), C_{max} of RFP was significantly affected by body weight of the patients ($\gamma = -0.662$, $p \text{ value} < 0.01$).

Conclusion : In Korean patients with tuberculosis, 300mg of INH will be sufficient to reach the ideal peak blood level even in the patients over 50kg of body weight. However, 450mg of RFP will not be the adequate dose in the patients who weigh over 50~60kg. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 1999, 47 : 442-450)

Key words : Isoniazid, Rifampicin, Pharmacokinetic, Korean.

서 론

결핵치료에 있어 가장 강력하고 중요한 항결핵제는 isoniazid(이하 INH로 약함)와 rifampicin(이하 RFP이라 약함)으로서, 미국흉부학회에서는 이 약제들의 적절한 일일용량으로 INH는 5~10mg/kg, 최대 300mg을 추천하고 있고 최고 혈중농도에 도달하는 2시간째 혈중농도는 2~6 $\mu\text{g/ml}$ 이 적당하다고 알려져 있으며, RFP은 하루 10mg/kg으로 최대 600mg이 추천되면서 2시간째 최고 혈중농도는 8~24 $\mu\text{g/ml}$ 이 적당하다고 보고되고 있다^{1,2}. 그러나 국내에서는 처방 의사 및 병원마다 임상적 경험이나 관례대로 INH 300~400mg, RFP 450~600mg을 일일용량으로 투여되고 있어, 과연 한국인에서 INH, RFP의 일일용량이 실험적 또는 과학적 근거가 제대로 있는 지에 대해 의문의 여지가 있는 상태이다. 최근 정 등³은 정상 한국인에 INH 300mg, INH 400mg, RFP 450mg, RFP 600mg을 각각 1회씩 투여한 후의 약동학적 결과를 얻어 한국인에서의

INH, RFP의 적정 일일용량을 제시한 바 있으나, 실제 환자를 치료할 때는 INH, RFP, ethambutol(이하 EMB라 약함) 및 pyrazinamide(이하 PZA로 약함)를 동시에 복용하는 소위 HREZ 다제 병용요법을 대부분 시행하고 있을 뿐만 아니라 결핵환자에서는 대사가 상태가 변화할 수 있으므로 실제 환자에서의 약동학적 자료가 한국인 결핵환자에서 적절한 INH, RFP 일일용량을 결정하는 데 있어 필수적이라 생각된다.

이에 저자들은 실제 HREZ 항결핵제 병용요법을 받고 있는 결핵환자에서 INH, RFP의 약동학적 자료를 구함으로써 한국인 결핵환자의 적절한 INH, RFP 일일용량을 결정하는 데 기본자료로 삼고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

1997년 12월부터 1998년 7월까지 삼성서울병원에

입원하여 활동성 결핵으로 확진받고 항결핵제를 복용하는 환자 중에서, 간기능 및 신장기능에 이상이 없고 항결핵제 외에 다른 약물(스테로이드 등)을 동시에 복용하지 않으면서 발열과 같이 약물대사에 영향을 줄 수 있는 요인이 없는 환자를 대상으로 했으며 항결핵제에 대한 약제내성 등의 문제로 인해 INH, RFP, EMB, PZA의 4가지 약제를 동시에 복용하지 않는 환자는 최종 대상환자에서 제외하였다. 총 17명이 대상환자였으나 INH의 경우 2명에서 즉시 검체를 처리할 수 없어 최종적으로 15명에서만 시행되었고 RFP의 경우에는 17명 모두에서 검체 측정이 이루어졌다. 대상자의 중앙 연령값은 33세(24~57세), 평균체중은 $58.3 \pm 13\text{kg}$ (41.9~84.5kg)이었고 남자 9명, 여자 8명이었다. 진단은 결핵성 늑막염 10명, 폐결핵 3명, 기관지결핵 2명, 폐결핵과 기관지 결핵이 동반된 경우 1명, 결핵성 농흉이 1명이었다.

2. 연구방법

1) 약물 및 시약

INH는 유한(주)의 100mg정, RFP은 종근당(주)의 450mg정, EMB는 종근당(주)의 400mg정, PZA는 한일(주)의 500mg정을 각각 사용하였다. 모든 시약은 분석용을 사용하였으며 특히 고성능액체 크로마토그래피(High-performance liquid chromatography, 이하 HPLC로 약함)의 mobile phase에 들어가는 Acetonitrile(이하 ACN이라 약함) 및 isopropanol은 HPLC용 시약(Beckton & Dickinson사)을 사용하였다.

2) 약물복용, 채혈 및 채뇨

모든 대상환자에게 INH 300mg, RFP 450mg, EMB 800mg을 아침식사 30분전에 함께 투여하였으나 PZA는 10명에서 500mg씩 1일 3회, 7명에서 1500mg 1일 1회 복용하였으며, 모든 환자에서 항결핵제 투여를 시작한 지 4일 이상이 경과한 후에 채혈 및 채뇨가 진행되었다. 약물투여후 채혈, 채뇨를 시행

한 날까지의 기간은 4일째 7명, 5일째 4명, 6일째 1명, 9일째 1명, 2개월 이상이 4명이었다. 약물복용 후 0, 30분, 1시간, 90분, 2시간, 4시간, 6시간, 8시간, 12시간째(RFP은 45분째에도 채혈)에 각각 5mL의 말초혈액을 얻었고, INH 검체는 heparin tube에, RFP 검체는 EDTA(Ethylenediamine tetraacetic acid) tube에 담아 즉시 3000rpm에서 10분간 원심분리한 후 혈청에서 INH, RFP의 농도를 측정하였으며 소변은 약물투여후 4시간 간격으로 총 12시간동안 모아서 소변양을 기록한 후 INH, RFP의 소변내 농도를 측정하였다.

3) 약물농도 측정

HPLC펌프, 검체 주입기(sample injector), 자외선 측정기(ultraviolet detector), 온도 조절계 및 자료 분석 전산프로그램으로 이루어진 Waters 크로마토그래피 시스템을 이용하여 INH, RFP 각각의 혈중 및 소변내 농도를 측정하였다^{4,5}.

① 검체 처리

INH 검체는 채혈후 즉시 원심분리(3000rpm, 10분)하여 얻은 혈청을 10% trichloroacetic acid로 탈단백질화(deproteinization)시킨 다음 trans-Cinnamaldehyde를 첨가하여 실온에서 10분간 평형을 이룬 후, 이 검체 100 μL 를 Waters 크로마토그래피 시스템에 주입하였다. 소변도 마찬가지로 처리하여 주입하였다. RFP 검체는 채혈후 즉시 원심분리(3000rpm, 10분)하여 얻은 혈청을 methanol로 탈단백질화시킨 다음 100 μL 의 검체를 Waters 크로마토그래피 시스템에 주입하였다. 소변도 마찬가지로 처리한 다음 100 μL 의 검체를 주입하였다.

② HPLC조건

INH 측정시 분석 column은 Nova-Pak C₁₈(Waters사)을 이용하여 40℃ 온도에서 진행하면서 mobile phase는 50mM KH₂PO₄, ACN : isoproterenol 용액으로, 흡광도 측정은 340nm에서 1ml/min의 유속(flow rate)으로 시행되었고, RFP 측정시는 Capcell Pak C₁₈(Shisheido사) column을 이용하여

40℃ 온도에서 진행하면서 mobile phase는 ACN : 0.1M KH_2PO_4 용액으로, 흡광도 측정은 340nm에서 하였고 유속은 1.2ml/min으로 시행하였다.

③ Calibration

Sigma사의 isonicotinic acid hydrazine (=isoniazid)와 rifampicin을 이용한 calibration curve상에서, INH는 혈중농도 0.02-10 $\mu\text{g/ml}$ 에서, 요농도 0.02-50 $\mu\text{g/ml}$ 에서 모두 $r \geq 0.999$ 로 매우 정확하게 측정되었고 RFP도 혈중농도 0.2-20 $\mu\text{g/ml}$ 과 요농도 0.2-50 $\mu\text{g/ml}$ 에서 모두 r 값이 0.999이상으로 매우 정확하게 측정되었다.

4) 약물동력학적 자료분석

최고 혈중농도 (peak serum concentration, 이하 C_{max} 로 약함), C_{max} 에 도달하는 시간 (time to reach peak serum concentration, 이하 T_{max} 라 약함), 노배설량 (이하 X_u 로 약함)을 구한 다음, microcomputer사의 Pharm PCS 전산프로그램을 이용하여 혈중 반감기 (half-life), 소실속도 상수 (elimination rate constant, 이하 K_e 로 약함), 혈중농도 곡선하 면적 (area under the plasma concentration-time curve, 이하 AUC로 약함)을 얻었으며 전신 클리어런스 (total body clearance, 이하 CL_{tot} 로 약함)는 경구복용시 생체이용률 (oral bioavailability, 이하 F 로 약함)을 95%로 정하여⁶ ($\text{경구복용량} \times F$)/AUC의 계산공식으로, 신 클리어런스 (renal clearance, 이하 CL_r 로 약함)는 X_u /AUC의 계산공식으로 각각 구하였고, 약물의 간대사를 반영하는 신외 클리어런스 (nonrenal clearance, 이하 CL_{nr} 로 약함)는 CL_{tot} 에서 CL_r 을 뺀 값으로 얻었다⁷.

3. 통계처리

통계처리는 SPSS 7.5 for Windows 프로그램을 이용하였고 두 군간의 결과 비교는 Student t-test, 체중과 C_{max} 와의 상관관계는 Spearman's non-parametric correlation으로 분석하였다. 모든 수치

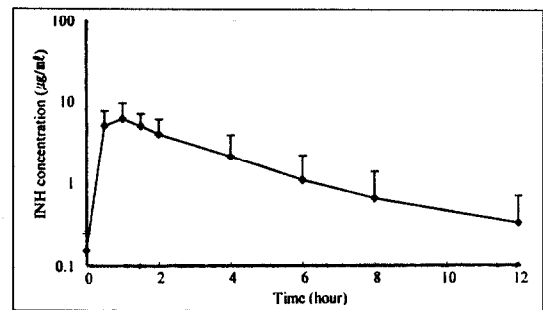


Fig. 1. Plasma concentration of INH observed at the indicated time intervals after simultaneous administration of INH 300mg, RFP 450mg, EMB 800mg and PZA 1500mg. Mean values and standard deviations calculated in 15 patients. Peak concentration of INH was $7.63 \pm 3.20 \mu\text{g/ml}$. Half-life of INH was 2.12 ± 0.84 hours.

는 평균 표준편차로 나타냈으며 p 값이 0.05이하일 때 통계적으로 유의한 차이를 보이는 것으로 판정하였다.

결 과

1. INH 약동학

EMB, PZA와 함께 INH 300mg, RFP 450mg을 모두 복용한 후, 시간 경과에 따른 INH의 혈중농도 변화는 Fig. 1과 같았다. INH의 C_{max} 값은 $7.63 \pm 3.20 \mu\text{g/ml}$ 이었고 T_{max} 는 0.73 ± 0.22 시간, 혈중반감기는 2.12 ± 0.84 시간이었다. K_e 값은 $0.38 \pm 0.15 \text{hrs}^{-1}$ 이었고 AUC는 $21.87 \pm 13.37 \mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$ 였으며 X_u 는 $56.22 \pm 31.46 \mu\text{g}/24\text{hrs}$ 였다. CL_{tot} 은 $17.54 \pm 8.89 \text{L/hr}$ 였고 이 중 CL_r 이 $2.79 \pm 1.31 \text{L/hr}$, CL_{nr} 이 $14.74 \pm 8.35 \text{L/hr}$ 로서 CL_{nr} 이 대부분을 차지하였다 (Table 1). 2개월 이상 항결핵약제를 복용한 환자와 약제를 복용한 지 2주 이내인 환자 사이에 C_{max} , T_{max} 를 포함한 약동학적 지표의 차이는 발견할 수 없었고 성별에 따른 차이도 발견할 수 없었다 ($p > 0.05$).

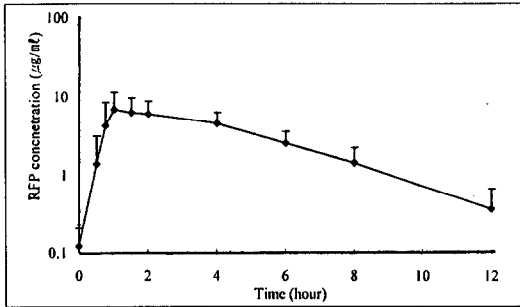


Fig. 2. Plasma concentration of RFP observed at the indicated time intervals after simultaneous administration of INH 300mg, RFP 450mg, EMB 800mg and PZA 1500mg. Mean values and standard deviations calculated in 17 patients. Peak concentration of RFP was $8.93 \pm 3.98 \mu\text{g/ml}$. Half-life of RFP was 2.27 ± 0.54 hours.

2. RFP 약동학

EMB, PZA와 함께 INH 300mg, RFP 450mg을 모두 복용한 후, 시간 경과에 따른 RFP의 혈중농도 변화는 Fig. 2와 같았다. RFP의 C_{max} 값은 $8.93 \pm 3.98 \mu\text{g/ml}$ 이었고 T_{max} 는 1.76 ± 1.13 시간, 혈중반감기는 2.27 ± 0.54 시간였으며 K_e 값은 $0.32 \pm 0.08 \text{ hrs}^{-1}$, AUC는 $36.52 \pm 14.19 \mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$, X_u 는 $31.18 \pm 13.69 \mu\text{g}/24\text{hrs}$ 였다. CL_{tot} 은 $14.63 \pm 6.60 \text{ L/hr}$ 였

고 이 중 CL_r 이 $1.04 \pm 0.55 \text{ L/hr}$, CL_{nr} 이 $13.59 \pm 6.21 \text{ L/hr}$ 로서 CL_{nr} 이 대부분을 차지하였다(Table 1). 2개월 이상 항결핵약제를 복용한 환자와 약제를 복용한 지 2주 이내인 환자 사이에 C_{max} , T_{max} 를 포함한 약동학적 지표의 차이는 발견할 수 없었고 성별에 따른 차이도 발견할 수 없었다($p > 0.05$).

3. 환자 체중과 C_{max} 의 상관관계

INH를 일률적으로 300mg 투여한 경우 체중과 C_{max} 와의 상관관계는 $r = -0.514$, $p\text{-value} > 0.05$ 로서 체중이 무거운 환자라도 INH 300mg 투여로 적절한 INH 최고 혈중농도에 도달하는 것을 알 수 있었고 C_{max} 가 $3 \mu\text{g/ml}$ 이하로 측정되는 환자는 한 사람도 없었으나(Fig. 3), RFP을 일률적으로 450mg을 투여한 경우에는 체중과 C_{max} 와의 상관관계는 $r = -0.662$, $p\text{-value} < 0.01$ 로서 체중이 많이 나가는 환자에서는 RFP 450mg으로 적절한 RFP 최고 혈중농도에 도달하기 힘들어 대환자 17명중 8명에서 $8 \mu\text{g/ml}$ 이하의 C_{max} 를 보였다(Fig. 4).

4. 항결핵제로 인한 간독성과 약동학 결과의 상관관계

전체 17명중 2명의 환자에서 항결핵제를 복용하던 중에 항결핵제로 인한 간기능 장애가 일시적으로 발생하

Table 1. Pharmacokinetic profiles of INH and RFP in patients with tuberculosis who simultaneously take INH 300mg, RFP 450mg, EMB 800mg and PZA 1500mg.

	INH(n=15)	RFP(n=17)
Peak serum concentration (C_{max} , $\mu\text{g/ml}$)	7.63 ± 3.20	8.93 ± 3.98
Time to C_{max} (T_{max} , hours)	0.73 ± 0.22	1.76 ± 1.13
Half-life(hours)	2.12 ± 0.84	2.27 ± 0.54
Elimination rate constant(K_e , hrs^{-1})	0.83 ± 0.15	0.32 ± 0.08
Total body clearance(CL_{tot} , L/hr)	17.54 ± 8.89	14.63 ± 6.60
Non-renal clearance(CL_{nr} , L/hr)	14.74 ± 8.35	13.59 ± 6.21
Renal clearance(CL_r , L/hr)	2.79 ± 1.31	1.04 ± 0.55

Data expressed as mean + S.D.

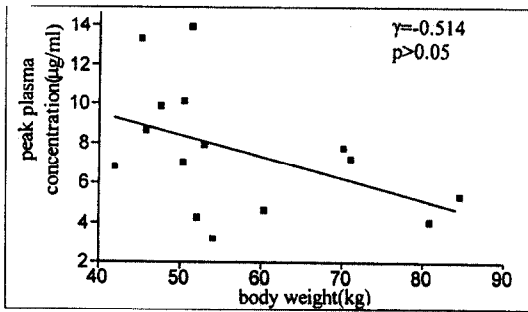


Fig. 3. Correlation of body weight of the patients and peak serum concentration of INH after simultaneous administration of INH 300mg, RFP 450mg, EMB 800mg and PZA 1500mg. γ : correlation coefficient, p : p-value.

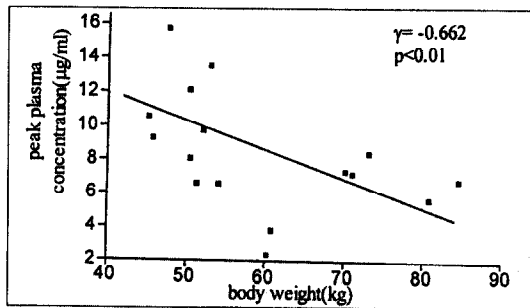


Fig. 4. Correlation of body weight of the patients and peak serum concentration of RFP after simultaneous administration of INH 300mg, RFP 450mg, EMB 800mg and PZA 1500mg. γ : correlation coefficient, p : p-value.

였으나 간독성이 발생한 환자와 발생하지 않았던 환자들 사이에서 약동학적 지표의 차이는 발견할 수 없었다($p > 0.05$).

고 찰

한국인에 있어서 결핵약제의 약동학적 자료는 송 등⁸, 신 등⁹, 김 등¹⁰, 박 등¹¹의 보고가 있었으나 이는 주로 INH 대사형의 유전학적 차이 또는 PZA에 관한 것이

면서 정상인과 만성신부전 환자에서의 INH 약동학에 주안점을 둔 결과이므로, 우리나라 결핵환자에서 INH, RFP의 일반적인 약동학적 자료로 볼 수는 없다. 따라서 한국인 초치료 결핵환자에게 실제로 투여하고 있는 항결핵제인 INH, RFP, EMB, PZA를 동시에 복용하는 상태에서 가장 중요한 항결핵제인 INH, RFP의 약동학 결과를 얻는 것은 매우 기초적인 자료이면서도 실제 임상적 활용 또는 적용 가능성 면에서도 중요하다고 하겠다.

경구 투여시에 INH는 복용 1-2시간 후에 C_{max} 에 도달하는 것으로 알려져 있는데^{6,12} 정 등³의 보고에서는 T_{max} 가 1.05 ± 0.34 hrs로 서양인보다 흡수가 빠르게 됨을 보고하였고 신 등⁹, 김 등¹⁰도 이와 유사한 결과를 보고하였다. 실제 결핵환자를 대상으로한 본 연구에서도 역시 INH의 T_{max} 값이 0.73 ± 0.22 hr로서 1시간내에 대부분의 흡수가 일어나면서, 같이 투여되는 다른 항결핵제에 의해 INH의 흡수가 영향을 받지 않음을 알 수 있었다. 4제 병합요법을 받고 있는 결핵환자에서 INH의 C_{max} 값은 $7.63 \pm 3.20 \mu g/ml$ 로서, 정상인에서 INH 300mg 단독 투여했을 때의 $4.37 \pm 1.28 \mu g/ml$ 보다³ 훨씬 증가하였는데 적어도 같이 투여되는 RFP, EMB, PZA에 의해 흡수가 방해되지 않았다는 것을 다시 한 번 간접적으로 추정할 수 있었지만, 정상인보다 결핵환자에서 왜 최고 혈중농도가 증가했는지에 대한 이유는 체중의 영향을 배제할 수는 없었지만 이 연구만으로 쉽게 결론지을 수는 없었다.

한편 결핵환자에서 RFP 450mg을 INH, RFP, PZA과 함께 같이 투여했을 경우 T_{max} 값은 1.76 ± 1.13 hr로서 외국의 보고와 큰 차이를 보이지 않았고¹³ 혈중반감기도 2.27 ± 0.54 hrs로 나와, 외국인의 3시간 내외와 비교하여 역시 큰 차이를 보이지 않아 RFP 약동학은 종족간에 큰 차이가 없음을 확인할 수 있었다¹³. 정상인에게 RFP 450mg을 단독으로 투여했을 경우의 혈중반감기는 4-5시간으로 보고하여 외국인의 3시간 내외에 비해 길어져 있다고 보고한 바 있었으나³ 본 연구에서는 외국인의 혈중반감기와 유사

해졌는데, 이는 RFP의 반복적 투여후 RFP의 간대사 유발로 인해 간대사가 촉진되어 혈중반감기 감소가 일어난다는 주장을 뒷받침하는 결과라 할 수 있겠다^{14,15}. 반면 결핵환자에서 RFP의 Cmax값은 $8.93 \pm 3.98 \mu\text{g/ml}$ 로서, 정상인에서 RFP 450mg을 단독 투여했을 경우의 $10.12 \pm 2.25 \mu\text{g/ml}$ 에 비해 약간 감소하였다.

우리나라에서는 서론에서도 언급한 바와 같이 INH의 일일용량으로 400mg을 관행적으로 많이 처방했고 1997년 마련된 우리나라 폐결핵 진료의 지침에서도¹⁶ 성인의 INH 일일용량으로 400mg을 제시하고 있는 상태이다. 이는 INH의 고용량 투여를 시도했던 60년대의 임상적 경험을 통해 굳어진 것으로 추정되고 실제로 환자에게 하루 400mg을 투여해도 부작용 면에서 별 문제가 되지 않았기 때문이라고 생각되지만, INH 일일 최대용량으로 300mg을 제시하고 있는 외국과 달리 한국인에서 하루 INH 400mg까지 추천하는 근거가 되는 실험적 자료나 임상적 연구는 저자들의 검색으로는 찾을 수 없었다. 본 연구에서는 이를 객관적 자료로 알아보기 위해 결핵환자의 체중과 Cmax 값의 상관관계를 살펴 보았지만, 환자 체중과 INH의 Cmax와의 상관계수는 $r = -0.514 (p > 0.05)$ 이면서 Cmax가 $3 \mu\text{g/ml}$ 이하로 낮게 측정되는 환자는 한 명도 없어 체중이 무거운 결핵 환자에서도 INH 하루 300mg 투여로도 결핵균에 대한 적절한 Cmax의 하한값인 $2 \mu\text{g/ml}$ 이상을² 모두 도달할 수 있는 것을 확인할 수 있었다. 결핵균의 사멸에 있어 결핵약제가 하루 한 번 최고혈중농도에 도달하는 것이 매우 중요함을 고려하면¹⁷ 임상적 의미가 매우 높은 결과로 평가할 수 있지만 실제로 과연 INH 하루 300mg 투여가 400mg 투여에 비해 임상적으로도 균음전율이 높으면서 재발율이 낮고 부작용도 낮거나 비슷한 결과가 나올지는 대단위 임상연구가 필요할 것으로 사료된다. 아울러 INH의 대사는 유전적으로 결정되고^{6,7,18} 한국인에서는 신속대사형이 70~80%로 비율이 높다고 알려져 있으므로^{8,9} INH 대사형에 대한 결과가 뒷받침되는 보충 연구가 필요할 것으로 사료된다.

RFP도 환자 체중과 관계없이 일률적으로 450mg을 투여하는 경우가 간혹 있는데, 1997년 우리나라 폐결핵 진료의 지침에서는¹⁶ RFP의 하루 성인 용량을 체중 50kg 이하 환자에서는 450mg을, 체중 50kg 이상인 환자에서는 600mg을 추천하고 있다. 이는 일반적으로 RFP 일일용량을 10mg/kg/day로 추천하는^{1,2} 근거로 볼 때는 매우 타당하다고 하겠다. 본 연구에서도 결핵환자에게 RFP 일일용량을 450mg으로 일률적으로 투여했을 경우 체중이 많이 나갈수록 적절한 최고혈중농도의 하한값인 $8 \mu\text{g/ml}$ 에도² 도달하지 못 하는 환자가 통계적으로 의미 있게 많아, 1997년 우리나라 폐결핵 진료의 지침에 따른 RFP 용량 투여가 적절하다고 하겠다.

정상인을 대상으로 측정한 정 등³의 보고에서는 비슷한 나이와 체중을 가진 정상인을 대상으로 한 약동학적 결과였으나 본 연구는 다양한 연령군과 체중 그리고 남녀를 대상으로 하였다. 연령에 따른 약동학적 결과의 변화에 대해서는 지금까지의 보고로 보아 연령이 INH, RFP의 대사에 의미 있는 영향을 끼치지는 않는 것으로 보고되어^{12,19} 연령에 따른 영향은 크지 않으리라 사료된다. 또한 본 연구는 HREZ 다제 병용요법의 결과로서 여러 약제를 동시에 투여하면 약물 상호간에 영향을 끼쳤을 가능성은 있지만 기존의 보고를 보면 Llorens 등²⁰은 INH, RFP의 동시투여가 INH의 대사에 영향을 끼치지는 않는다고 하였고 Acocella 등²¹은 INH와 RFP의 병용요법시에 RFP의 대사에는 영향을 받지 않는다고 하였으나 만성간질환이 있는 환자에서는 INH, RFP의 혈중농도 상승과 반감기 연장이 나타남을 보고하였다. 반면 Jain 등²²은 INH, RFP, PZA 병용시에는 PZA에 의해 RFP의 AUC가 감소하며 Cmax, 혈중반감기는 변화가 없었다고 하였다. 이상을 종합할 때 HREZ 병용요법시에는 각 약제간 상호작용은 임상적으로 의미 있는 변화를 가져 오지는 않을 것으로 생각된다.

이상의 결과로 한국인 결핵환자에서 INH, RFP, EMB, PZA 병용요법시에 INH, RFP의 약동학적 결과를 얻어 향후 연구의 기초자료를 제시할 수 있었

고, 향후 RFP은 체중을 고려한 용량결정이 필요하며 INH의 일일용량으로 300mg이 적당한 지 여부에 대한 대단위 임상적 연구가 필요하리라 사료된다.

요 약

연구배경 :

한국인 결핵환자에서 의사나 병원마다 다양하게 처방되는 isoniazid(INH)와 rifampicin(RFP)의 일일용량은 외국에서 추천하는 용량과 다른 실정이라, 4제 병용요법을 시행받는 결핵환자에서 INH와 RFP의 약물동력학을 알아보고 이를 토대로 결핵환자에서 INH, RFP의 적정 일일용량을 평가하고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법 :

1997년 12월부터 1998년 7월까지 삼성서울병원에 입원하여 활동성 결핵으로 확진된 환자를 대상으로 INH 300mg, RFP 450mg, EMB 800mg, PZA 1500mg을 아침 식전 30분에 복용하고 0, 0.5, 1, 1.5, 2, 4, 6, 8, 12시간째에 채혈을 시행하여 혈청에서 INH, RFP의 농도를 측정하였고 소변은 12시간동안 4시간 간격으로 모아서 양을 기록하고 농도를 측정하였다. INH, RFP의 농도측정은 high-performance liquid chromatography(HPLC)를 이용하였다.

결 과 :

대상환자는 INH 15명, RFP 17명이었고 연령의 중앙값은 33세(24~57), 평균 체중은 $58.3 \pm 13\text{kg}$ ($41.9 \sim 84.5$)이었으며 남녀비는 9 : 8이었다.

1) INH 결과

INH의 C_{max} 는 $7.63 \pm 3.20 \mu\text{g/ml}$, T_{max} 는 $0.73 \pm 0.22\text{hr}$, 혈중반감기는 $2.12 \pm 0.84\text{hr}$, K_{e} 값은 $0.83 \pm 0.15\text{hrs}^{-1}$ 이었으며 AUC는 $21.87 \pm 13.37 \mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$, X_u 는 $56.22 \pm 31.46 \mu\text{g}/24\text{hrs}$ 였다. CL_{tot} 은 $17.54 \pm 8.89\text{L/hr}$, CL_{nr} 은 $14.74 \pm 8.35\text{L/hr}$, CL_{r} 은 $2.79 \pm 1.31\text{L/hr}$ 로서 대부분이 간으로 대사되었다.

2) RFP 결과

RFP의 C_{max} 는 $8.93 \pm 3.98 \mu\text{g/ml}$, T_{max} 는 $1.76 \pm 1.13\text{hr}$, 혈중반감기는 $2.27 \pm 0.54\text{hr}$ 였고 K_{e} 값은 $0.32 \pm 0.08\text{hrs}^{-1}$ 이었으며 AUC는 $36.52 \pm 14.19 \mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$, X_u 는 $31.18 \pm 13.69 \mu\text{g}/24\text{hrs}$ 였다. CL_{tot} 은 $14.63 \pm 6.60\text{L/hr}$ 였고 CL_{r} 이 $1.04 \pm 0.55\text{L/hr}$, CL_{nr} 이 $13.59 \pm 6.21\text{L/hr}$ 로서 대부분이 간으로 대사되었다.

3) 환자 체중과 최고혈중농도의 상관관계는 INH의 경우 $r = -0.514$, $p\text{-value} > 0.05$ 이었고, RFP의 경우 $r = -0.662$, $p\text{-value} < 0.01$ 이었다.

결 론 :

INH, RFP, EMB, PZA 병용요법으로 치료받는 결핵환자에서 RFP은 체중에 따른 용량 조절이 필요하며, INH는 하루 300mg 투여로도 이상적인 최고혈중농도에 도달하지만 한국인에서 INH 하루 400mg보다 300mg이 적당한 지 여부는 향후 임상연구가 필요하리라 사료된다.

참 고 문 헌

1. American Thoracic Society/Centers for Disease Control: Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. Am J Respir Crit Care Med 1994;149:1359-74
2. Peloquin CA: Pharmacology of the antimycobacterial drugs. Clin Chest Med 1993;77:1253-62.
3. 정만표, 김호철, 서지영, 김호중, 최동철, 권오정, 이종현, 한용철 : 정상 한국인에서의 Isoniazid와 Rifampicin 약동학 연구. 결핵 및 호흡기 질환 1997;44(3):479-92.
4. Seifart HI, Gent WL, Parkin DP, van Jaarsveld PP, Dornald PR: High-performance liquid chromatographic determination of isoniazid, acetyloniazid and hydrazine in biologic fluids. J Chromatogr B 1995;674:269-75.
5. Ishii M, Ogata H: Determination of rifampicin

- and its metabolites in human plasma by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr* 1988;426(2):412.
6. Weber WW, Hein DW: Clinical pharmacokinetics of isoniazid. *Clin Pharmacokinet* 1978;4:401-22.
7. Wartak J: Chapter 10, Clearance of drugs, In Wartak J(ed.) *Clinical pharmacokinetics*, p 105, New York, Praeger, 1983.
8. 송호성, 박승서, 안영찬, 김진열: 한국인의 Isonicotinic acid hydrazide 혈중농도의 생물학적 측정 성적. *대한결핵잡지* 1960;7:37-44.
9. Shin JG, Shin SG, Jang IJ, Kim YS, Lee KH, Han JS, Kim S, Lee JS: Comparison of isoniazid phenotyping methods and acetylase distribution in 43 native Korean subjects. *Asia Pac J Pharmacol* 1992;7:1-8.
10. Kim YG, Shin JG, Shin SG, Jang IJ, Kim S, Lee JS, Han JS, Cha YN: Decreased acetylation of isoniazid in chronic renal failure. *Clin Pharmacol Ther* 1993;54:612-20.
11. 박찬웅, 신상구, 이선희, 한용철, 이정상, 김성권, 김대중: 정상인에서의 경구용 Pyrazinamide의 약력학적 연구. *결핵 및 호흡기질환* 1986;33(2):88-94.
12. Walubo A, Chan K, Woo J, Chan HS, Wong CL: The disposition of antituberculous drugs in plasma of elderly patients. II. Isoniazid, rifampicin and pyrazinamide. *Meth Find Exp Clin Pharmacol* 1991;13(8):551-6.
13. Flores-Murrieta FJ, Castaneda-Hernandez G, Herrera JE, Hong E: Determinations of oral rifampin pharmacokinetic parameters in Mexicans and comparison with other populations; absence of evidence for interethnic variability. *Arch Med Research* 1994;24(4):381-5.
14. Venkatesan K: Pharmacokinetic drug interactions with rifampicin. *Clin Pharmacokinet* 1992;22(1):47-65.
15. Acocella G: Clinical pharmacokinetics of rifampicin. *Clinical Pharmacokinetics* 1978;3:108-127.
16. 대한 결핵 및 호흡기학회: 폐결핵 진료의 기준, 1997. *결핵 및 호흡기 질환* 1997;44(6, 별책):1447-53.
17. Grosset J: Bacteriologic basis of short-course chemotherapy for tuberculosis. *Clin Chest Med* 1980;1:231.
18. Holdiness MR: Clinical Pharmacokinetics of the antituberculosis drugs. *Clinical Pharmacokinetics* 1984;9:511-44.
19. Kergueris MF, Bourin M, Larousse C: Pharmacokinetics of isoniazid: Influence of age. *Eur J Clin Pharmacol* 1986;30:335-40.
20. Llorens J, Serrano R, Sanchez R: Pharmacodynamic interference between rifampicin and isoniazid. *Chemotherapy* 1978;24:97-103.
21. Acocella G, Bonollo L, Garimoldi M, Mainardi M, Tenconi M, Nicolis FB: Kinetics of rifampicin and isoniazid administered alone and in combination to normal subjects and patients with liver disease. *Gut* 1972;13:47-53.
22. Jain A, Mehta VL, Kulshrestha S: Effect of pyrazinamide on rifampicin kinetics in patients with tuberculosis. *Tubercle and lung disease* 1993;74: 87-90.