Tuberculosis and Respiratory Disease 결핵 및 호흡기질환, Vol. 41, No. 4, August, 1994

□ 원 저 □

항결핵제 투여 중 나타난 간기능 장애의 임상적 고찰

국립의료원 흉부내과

박문환 · 윤상원 · 김경호 · 이명선 · 조동일 · 유남수

=Abstract=

Clinical Observations of the Drug Induced Hepatitis during Antituberculosis Medication

Moon Hwan Park, M.D., Sang Won Yun, M.D., Kung Ho Kim, M.D., Mung Sun Lee, M.D., Dong Ill Cho, M.D. and Nam Soo Rhu, M.D.

Department of Chest Medicine, National Medical Center, Seoul, Korea

Background: In Korea, the prevalence of tuberculosis and hepatitis is high, and combined therapy with rifampicin and pyrazinamide is used in tuberculosis, so drug induced hepatitis is not only problem of tuberculosis therapy but also cause of treatment failure. However most of recent reports on drug induced hepatitis during antituberculosis medication have dealt with its pathogenesis and have stressed the biochemical, and histopathological aspects of the disorder, whereas this study was designed primarily to provide information on the clinical features.

Method: The subjects of study were 1414 patients treated with antituberculosis drugs on the department of chest medicine at National Medical Center during the 5-year 6-month period from January 1, 1988, to June 30, 1993. Retrospective analysis of clinical features for the 29 patients who developed drug induced hepatitis was done.

Results:

1) The incidence of antituberculosis drug induced hepatitis was 2.1%.

2) Male to female ratio of antituberculosis drug induced hepatitis was 2:1, but case rates among males and females were not significantly different.

3) Rates of drug induced hepatitis according to age distribution shows the most common incidence between 35 to 49 year old age group, but rates among groups of age were not significantly different.

4) Drug induced hepatitis was most common in the case of moderate advanced pulmonary tuberculosis(rate is 2.78%), but rates among types of tuberculosis were not significantly different.

5) 18 cases(62%) of antituberculosis drug induced hepatitis patients had no signs or symptoms. In remaining cases, they were nausea, vomiting, jaundice, hepatomegaly, icteric sclera, right upper quadrant tenderness in order.

6) 22 cases(76%) of antituberculosis drug induced hepatitis cases had occured within the first month.

본 논문은 1994년도 국립의료원 연구비 보조로 이루어 졌음.

7) The duration of abnormal liver function was 28±5(Mean±SD), ranged from 5 days to 180 days.

8) One case of antituberculosis drug induced hepatitis died.

9) The levels of abnormal GOT ranged from 64 to 1055U/L and GPT from 68 to 931U/L.

Conclusion: There are no dicided predisposing factors of antituberculosis drug induced hepatitis, so it should be done biochemical monitoring as well as close monitoring for overt signs or symptoms of hepatitis to avoid the development of irreversible hepatic reaction, especially at the treatment of the first month.

Key Words : Tuberculosis, Drug induced hepatitis, Antituberculosis medication

서 론

모든 항결핵제는 간염을 일으킬 수 있는 것으로 알려져 있지만, isoniazid, rifampin, pyrazinamide, ethionamide 등이 주로 간염의 원인이 되고 ethambutol, cycloserine 등은 아주 드물게 간염을 야기한다[1]. 항결핵제에 의한 독성 간염의 빈도는 여러 연구에서 보면 0~5% 정도로 나타나 있으며, 감염성간염이나 만성 간질환의 이환이 빈번한 국민을 대상으로 한 연구에서 비교적 높은 빈도를 보이고 있다[2]. 우리나라에서도 1980년대 이후 결핵치료에 있어서 isoniazid, rifampin은 물론 pyrazinamide를 포함한 처방을 기본으로 결핵치료를 하고 있고 B형 간염 항원 양성률이 8%에 이르고 있어[3], 간독성이 문제될 것으로 생각된다. 항결핵제에 의한 간염은 경증의 간기능 장애에서부터 전격성 간염까지 일으키게 된다. 또한 결핵치료에 있어 중도탈락의 원인제공이 되므로 치료실패를 초래하여 공중보건학적으로 문제가 된다. 그러므로 조기에 발견하여 적절한 처치가 필요하다[4,5,6].

이에 저자 등은 1988년 1월 1일부터 1993년 6월 30일까지 5년 6개월간 국립의료원 흉부내과에서 활동성결핵으로 항결핵제를 복용한 1414명 중 약제에 의한 간염을 일으켰던, 29예(2.1%)를 대상으로 후향적으로 이들에 대해 임상적 양상을 조사하였다.

대상 및 방법

1988년 1월 1일부터 1993년 6월 30일까지 국립의료원 흉부내과에 입원한 환자로 결핵균 도말검사, 결핵균 배양검사 및 병리 조직학적 검사상 활동성결핵으로 진단되어 isoniazid, rifampin, pyrazinamide, ethambutol 등을 포함한 항결핵제를 복용했던, 1414명의 환자 중 간기능 장애를 나타냈던 29예를 대상으로 하였다. 약제에 의한 간염은 바이러스성간염, 알콜성간염 등 다른 원인에 의한 간염과 감별하기가 힘들고, 본 연구가 후향적 연구여서 검사자료가 충분하지 못한 경우도 있어서 Byrd 등[18]이 약제투여를 중단하는 기준으로 하였던 GOT치의 정상의 5배이상 증가와, Black 등[25]이 항결핵제에 의한 간염에 대하여 5개의 군으로 분류한 것중 probable group 등을 참고로 하여 GOT가 200U/L 이상이거나 GOT가 200U/L 이하이지만 GPT가 GOT증가만큼 혹은 그 이상의 증가가 있는 경우로서 B형간염 항원이 음성이며 기타 간질환의 기왕력이 없는 경우로 하였다. B형간염 항원 및 항체 검사는 EIA로 시행하였고, GOT 및 GPT는 DIMENSION clinical chemistry system으로 시행하였다(정상치:GOT 40U/L, GPT 35U/L). 통계 처리는 chi-square test를 이용하였으며, $p<0.05$인 경우에 유의하다고 판정하였다.

결 과

항결핵제 투여 전 정상 간기능 검사에서 항결핵제 투여 후 GOT가 200U/L 이상이거나 GOT가 200U/L 이하이지만 GPT가 GOT증가 만큼 혹은, 그 이상의 증가가 있는 경우로서 B형간염 항원이 음성이며 기타 간질환의 기왕력이 없는 환자는 29예였다.

1. 항결핵제에 의한 간염의 발생률 및 성별 분포

전체 1414명의 환자 중 29예에서 항결핵제에 의한 간염이 나타나 2.1%의 발생률을 보였으며, 남자는 968예 중 20예가 항결핵제에 의한 간염을 보여 2.1%의 발생률을 보였고, 여자는 452예 중 9예에서 항결핵제에 의한 간염으로 2.0%의 발생률을 보여, 남녀간의 발생률에는 유의한 차이가 없었다(Table 1).

2. 연령별 분포

전체 1414명의 환자 중 연령별 항결핵제에 의한 간염 발생률은 19세이하가 71예중 4예로서 5.6%, 20세~34세가 720예중 12예로서 1.7%, 35세~49세가 396예중 9예로서 2.3%, 50세~64세가 191예중 3예로서 1.6%, 65세이상이 36예중 1예로서 2.8%의 분포를 보여 35세~49세 사이의 연령군에서 가장 많이 발생 하였다(Table 2). 35세 이하와 35세 이상의 두 군으로 나누어 항결핵제에 의한 간염 발생률을 비교한 결과 34세 이하에서는 791예중 16예로서 2.02%였고, 35세 이상에서는 623예 중 13예로 2.09%로서 이들 두 군간의 발생률에는 유의한 차이가 없었다.

3. 결핵의 유형에 따른 항결핵제에 의한 간염 발생률

전체 1414명의 환자중 결핵의 병형에 따른 약제에 의한 간염의 발생률은 속립결핵에서 28예중 1예(3.57%)로 가장 높은 발생률을 보였고 경도, 중등도 및 결핵성 늑막염 등에서 각각 156예중 4예(2.56%), 396예중 11예(2.78%) 및 184예중 4예(2.17%) 등으로 비교적 높은 발생률을 보였으며, 고도진전폐결핵 및 기관지결핵에서는 495예중 8예(1.61%) 및 127예중 1예(0.79%)로 비교적 낮은 발생률을 보였다. 그러나 속립결핵을 포함한 고도진전폐결핵, 중등도폐결핵, 경도폐결핵 등 3군의 결핵에서 약제에 의한 간염 발생률 에는 유의한 차이가 없었다(Table 3).

Table 1. Sex Distribution

Sex	Tbc	Hepatitis	Rate(%)
Male	962	20	2.1
Female	452	9	2.0
Total	1414	29	2.1

Table 2. Age Distribution

Age	Tbc	Hepatitis	Rate(%)
17~19	71	4	5.6
20~34	720	12	1.7
35~49	396	9	2.3
50~64	191	3	1.6
65~84	36	1	2.8
Total	1414	29	2.1

4. 임상 증상 및 이학적 소견

임상 증상 및 이학적 소견을 보면 약제에 의한 간염이 발생한 29예 중 62%인 18예가 임상 증상이 없었으며, 증상이 있었던 경우에는 오심 및 구토가 29예중 11예(38%) 및 9예(31%)로 가장 많았으며, 이학적 검사상 황

Table 3. Incidence of Drug Induced Hepatitis according to Classification of Tbc

Classification of Tbc	Total	Hepatitis	Rate
F-A Pul Tbc	495	8	1.61
M-A Pul Tbc	396	11	2.78
Minimal Pul Tbc	156	4	2.56
Miliary Tbc	28	1	3.57
Tbc Pleurisy	184	4	2.17
Endobronchial Tbc	127	1	0.79
Tbc Lymphadenitis	28	0	0
Total	1414	29	2.1

Table 4. Clinical Features of the Cases of Drug Induced Hepatitis

Sign or Symptom	No. of cases(%)
No symptom and no abnormal sign	18(62)
Nausea	11(38)
Vomiting	9(31)
Anorexia	5(17)
Fatigue	4(14)
Jaundice	3(10)
Icteric sclera	2 (7)
Hepatomegaly	2 (7)
Right upper quadrant tenderness	1 (3)

Table 5. Duration of the Development of Abnormal LFT

Duration(Day)	No. of Cases(%)
5 - 7	10(34.6)
8 - 14	8(27.6)
15 - 30	4(13.8)
31 - 60	3(10.3)
61 - 90	1 (3.4)
91 - 120	1 (3.4)
121 - 180	2 (6.9)
Total	29(100)

Table 6. Duration of the Normalized LFT

Duration(day)	No. of Cases(%)
5 - 7	2 (6.9)
8 - 14	10(34.5)
15 - 30	9(31.0)
31 - 120	6(20.7)
121 -	*2(6.9)
Total	29(100)

*1; expired due to fulminant hepatitis.
1; LFT was not normalized during follow up period.

달, 간비대, 공막황달, 우측상복부동통 등이 관찰되었다(Table 4).

5. 투약기간에 따른 간기능 장애의 발현시기

투약 후 비정상적 간기능 검사 소견을 보이기까지의 기간은 31±8(Meam±SD)일로 5일에서 180일까지의 범위였고 1주이내가 10예(34.6%), 1주에서 2주 사이가 8예(27.6%), 2주에서 1개월 사이가 4예(13.8%), 1개월에서 2개월 사이가 3예(10.3%)로, 투약 후 1개월에 항결핵제에 의한 간염발생의 76%인 22예가 발생하였다(Table 5).

6. 항결핵제 중단 후 간기능 검사 소견이 정상화된 기간

29예중 27예에서 항결핵제 중단 후 간기능 검사 소견이 정상화되었고 28±5(Meam±SD)일의 기간이 소요되었으며, 5일에서 121일까지의 범위였다(Table 6). 간기능 검사 소견이 정상화되지 않은 2예 중 1예는 전격성간염이 발생하여 사망하였고, 1예는 6개월간의 추적검사기간 동안 비정상적인 간기능 검사 소견을 나타내었다.

Table 7. Degrees of the Increased GOT and GPT

GOT(U/L)	No. of Cases(%)	GPT(U/L)	No. of Cases(%)
64 - 80	9 (31)	68 - 70	3(10.3)
81 - 120	3(10.3)	71 - 105	6(20.7)
21 - 160	5(17.2)	106 - 140	5(17.2)
61 - 200	0 (0)	141 - 175	4(13.8)
201 - 1055	12(41.5)	176 - 931	11(37.9)
Total	29(100)	Total	29(100)

7. 간기능 장애의 정도에 따른 환자수

GOT는 243±45(Meam±SD)U/L로 64~1055U/L의 범위였고, GPT는 208±36(Meam±SD)U/L로 68~931 U/L의 범위였으며, GOT가 정상의 5배 이하로 상승한 경우는 17예 58.5%였고 정상의 5배 이상의 상승을 보인 예는 12예 41.5%였으며, GPT가 정상의 5배 이하로 상승한 경우는 18예 62.1%였고 정상의 5배 이상의 상승을 보인 예는 11예 37.9%였다(Table 7).

고 찰

결핵치료에 있어 단기화학요법의 도입으로 획기적인 발전을 하였으나 현재도 결핵치료 중도탈락이 문제가 되고 있다. 그 원인은 환자의 순응이 좋지 못한 경우, 약제 초회내성, 약제 부작용 등의 요인이 있다[7]. 약제 부작용에는 피부발진, 위장장애, 말초신경염, 시신경염, 간염 등이 있는데 투약을 중단하거나 처방을 바꾸게 되는 가장 심각한 부작용이 간염이다[8]. 또한 우리나라에서와 같이 결핵치료에 있어서 항결핵제 이외에 민간요법이나 한약제에 의존하는 경우가 많고, 간염의 이환율이 높은 나라에서는 약제에 의한 간염 발생에 주의를 요한다는 보고가 있다[2,3].

대부분의 항결핵제가 간염을 야기하며, 특히 isoniazid, rifampin, pyrazinamide, ethionamide 등이 간염의

중요 원인이 된다고 한다[1]. 병용요법을 시행하는 경우에 폐결핵에서 rifampin을 포함하는 처방이 rifampin을 포함하지 않는 처방보다 간염발생률이 높다는 보고[9]가 있다. 인종별 발생률에 관한 연구를 보면 동양인에게서 백인이나 흑인보다 높은 발생률을 보였다고 한다[5].

Isoniazid, rifampin 등을 포함하는 처방에서 간염의 발생률은 동아프리카에서 0.1~0.3%[10,11,12], 싱가포르에서 3%[13], 영국에서 4%[14,15], 미국에서 0%[16], 홍콩에서 1%[17] 등으로 나타나 있고 Byrd 등[18]이 1000예를 대상으로 isoniazid 예방요법을 시행했을 때 22.2%인 222명에게서 적어도 1회 이상의 GOT 치 상승이 있었고, 64명(6.4%)에게는 투약을 중지해야만 했다고 하며, Scharer 등[19]은 활동성결핵으로 입원하여 isoniazid를 포함한 복합처방으로 치료한 77명 중 10.4%인 8명은 GOT 치가 상승하였고 증상은 없었다고 보고하였는데, 작은 집단을 대상으로한 연구에서 보다 빈도가 높음을 알 수 있다[10~19]. 저자 등의 경우에는 전체 1414예의 환자 중 29예에서 약제에 의한 간염을 보여 2.1%의 발생률이었는데, 이것은 싱가포르의 3%보다는 낮고 홍콩의 1%보다는 높은 발생률이었으며, 이 등[20]이 보고한 100예 중 27예의 발생률이나 최 등[21]의 11.1% 보다는 낮았다.

Kopanoff 등[5]은 동양인의 경우 항결핵제에 의한 간염 발생률이 남자 2.17%, 여자 1.1%로 남자가 빈번한 발생을 보였다고 한다. 그러나 저자 등의 경우에는 남자 2.1%, 여자 2.0%로 남녀간의 발생률에는 유의한 차이가 없었다.

연령과 항결핵제 투여에 의한 간염 발생과의 관계에 관한 보고를 보면 김 등[1]은 연령에 따른 차이가 없었다고 하나, Kopanoff 등[5]에 의하면 13838예를 대상으로 한 연구에서 20세 미만은 0%, 20~34세는 0.3%, 35~49세는 1.2%, 50~64세는 2.3%, 64세 이상은 0.8%로 나이의 증가에 따라 간염 발생률이 의미있게 증가 하였으며, Byrd 등[18]도 증상의 유무와는 관계 없이 투약을 중지할 만큼의 의미있는 GOT 치의 증가는 40세 미만과 40세 이상을 비교해보면 40세 이상에서 의미있게 증가한다고 하였다. 저자 등의 경우에는 환자의 나이를 35세 미만과 35세 이상으로 나누어 비교했을 때 간염발생률 간에는 유의한 차이가 없었다.

결핵의 유형에 따른 항결핵제에 의한 간염발생률의 차이를 비교하기 위해 속립결핵을 포함한 고도진전폐결핵, 중등도폐결핵, 경도폐결핵 등 3군으로 나누어 검정을 하였을 때 유의한 차이를 보이지 않았는데, Parasarthy 등[9]에 의하면 척추 결핵에서 수술을 시행한 군에서 18%의 간염 발생으로 수술을 시행하지 않고 화학요법만 한 군의 10%보다 높게 나타났다고 하는데, 이것은 마취약제와 수혈이 간 손상의 기회를 증가시키기 때문이라고 하였으며, 척추결핵에서 10%, 결핵성뇌막염에서 16~39%, 폐결핵에서 2~8% 등으로 나타나 결핵성뇌막염에서 높은 발생률을 보였는데 이것은 결핵의 혈행성 전파가 관여하는 인자로 생각된다고 하였다.

항결핵제에 의한 간염에는 거의 대부분 황달이 동반된다는 보고[9]도 있지만, 대부분 임상증상이 없었다는 보고[18,19]가 많으며, Scharer 등[19]은 활동성 결핵으로 입원하여 isoniazid를 포함한 복합처방으로 치료한 77명 중 10.4%인 8명에서 GOT 및 GPT 치가 상승하였고, 이중 5예에서 간생검을 시행했는데 모두 염증세포의 증가와 간세포 괴사가 보였으며, Kupffer 세포에서 색소증가 등이 보였으나 담즙울체는 없었다고 하였다. 저자 등의 경우에도 18예(62%)에서 임상증상 없이 항결핵제에 의한 간염이 나타나 항결핵제 투여시에는 임상증상이나 이학적 소견보다는 정기적인 간기능검사가 필요함을 알 수 있었다.

항결핵제 투여중 간염이 발생하는 시기에 관한 보고를 보면 Kopanoff 등[5]은 50%가 3개월 이내에 나타났다고 하였고, Byrd 등[18]은 1개월 이내가 27%, 1~2개월이 11%, 2~3개월이 33%였다고 하였고, 손 등[22]은 1개월 이내가 44%, 1~2개월이 38%였다고 하였으며, Parasarthy 등[9]은 37%가 1개월 이내에, 63%가 2개월에 발생하였다고 하였다. 저자 등의 경우에도 1개월 이내가 21예(72.4%)였고, 2주 이내도 12예(41.4%)나 되어 특히 치료초기에 간기능 검사를 통한 간염의 발견이 중요함을 알 수 있었다. 8예의 항결핵제에 의한 간염 환자 중 7예는 투약 중단 후 평균 14일만에 GOT가 정상화되었고 1예는 투약을 계속했는데 11일만에 정상화되었다는 보고[19]가 있는데, 저자 등의 경우에는 27예에서 28±5(Meam±SD)일만에 정상화되었다.

Scharer 등[19]에 의하면 isoniazid를 포함한 복합처방으로 치료하여 항결핵제에 의한 간염이 발생한 8예에서

GOT는 77~600units의 범위였고 GPT는 88~900units의 범위였다고 하는데 저자 등의 경우에도 GOT가 64~1055U/L의 범위였고 GPT는 68~931U/L의 범위로 비슷한 결과를 보였다.

항결핵제에 의한 간염으로 사망한 경우는 1예로 3.45%였는데 Kopanoff 등[5]은 4.6%, Mitchell 등[6]은 12.3%의 사망률을 보고하였고, Archana Kumar 등[4]은 isoniazid와 rifampin으로 치료한 어린이들에서 20%의 사망률을 보고하여 소아에서 더 치명적인 것으로 생각된다.

간독성 물질은 두가지로 나눌 수 있는데 내인성 간독소와 특이질성 간독소가 있다. 내인성 간독소는 분명한 잠복기가 있고 예측할 수 있으며 용량 의존성으로 나타나고 개인의 감수성과는 관계가 없으며, 기전은 cytochrome p-450 drug metabolizing enzyme에 의해 독성 대사물이 생성되어 간 손상을 일으키고, 특이질성 간독소는 예측할 수 없고 다양한 잠복기를 가지며 항결핵제를 포함한 많은 치료 약제가 포함되고 일부 감수성이 있는 사람에게 나타나고, 중증 간질환은 드물고 경증의 간기능 장애가 흔히 나타나며 그 기전은 약제의 생물학적 변환 과정에서의 변이, 혹은 약제 알레르기 혹은 이 두가지가 복합적으로 작용하여 나타난다고 하였다[23,24]. Parasarthy 등[9]에 의하면 항결핵제에 의한 간염이 발생한 37예중 재투여시에 6예에서만 간염이 생겼는데, 이것으로 보아 대부분이 과민 반응에 의해 생김을 알 수 있었다고 한다. 이러한 보고들로 보아 저자 등의 경우에도 성별, 연령, 결핵의 병형 등에 따른 약제에 의한 간염 발생률은 차이가 없었던 것으로 생각되었다.

대부분의 예에서 투약을 시작한지 1개월 이내에 약제에 의한 간염이 발생하였으며 임상증상이 없고 정상적인 이학적 소견을 보인 예가 많았다. 그러므로 임상적 관찰 보다는 정기적인 간기능검사가 필요하고, 특히 투약을 시작한지 1개월까지는 긴밀한 관찰이 필요할 것으로 생각된다.

요 약

연구배경: 항결핵제에 의한 간염의 빈도는 감염성 간염이나 만성 간질환의 이환이 빈번한 국민을 대상으로 한 연구에서 비교적 높은 빈도를 보이고 있으며, 우리나라에서도 1980년대 이후 결핵치료에 있어 isoniazid, rifampin은 물론 pyrazinamide를 포함한 처방을 기본으로 결핵치료를 하고 있는 바 간독성이 문제될 것으로 생각되어 임상적 양상을 조사하였다.

방법: 1988년 1월 1일부터 1993년 6월 30일까지 5년 6개월간 국립의료원 흉부내과에 활동성 결핵으로 진단되어 항결핵제를 복용한 1414예 중 약제에 의한 간염을 야기하였던 29예를 대상으로 후향적으로 이들에 대해 임상적 양상을 조사하였다.

결과:

1) 항결핵제에 의한 간염 발생률은 2.1% 였다.

2) 항결핵제에 의한 간염 발생률에는 남녀간에 유의한 차이가 없었으며, 연령에 따른 유의한 차이도 없었고, 결핵의 병형에 따른 유의한 차이도 없었다.

3) 약제에 의한 간염이 발생한 29예 중 62%인 18예가 임상증상 없이 투약을 시작한 후 정기적으로 시행하는 간기능 검사에서 발견된 경우였고, 증상이 있었던 경우에는 오심 및 구토가 많았으며, 이학적 검사상 황달, 간비대, 공막황달, 우측상복부동통 등이 관찰되었다.

4) 투약후 비정상적 간기능 검사 소견을 보이기 까지의 기간은 31±8(Meam±SD)일로서 5일에서 180일까지의 범위였고, 투약후 1개월에 항결핵제에 의한 간염 발생의 76%인 22예가 발생하였다.

5) 29예 중 27예에서 항결핵제 중단후 간기능검사 소견이 정상화되었고 28±5(Meam±SD)일의 기간이 소요되었으며, 5일에서 121일까지의 범위였다.

6) 항결핵제에 의한 간염이 발생한 29예 중 1예에서 전격성간염이 발생하여 사망하였다.

7) GOT는 243±45(Meam±SD)U/L로서 64~1055 U/L의 범위였고, GPT는 208±36(Meam±SD)U/L로서 68~931U/L의 범위였다.

결론: 항결핵제 투여 중 나타나는 간기능 장애는 그 빈도가 낮고 대부분 경증으로 투약에 제한을 받지 않지만 간혹 투약 중단에도 불구하고 전격성간염으로 이환되기도한다. 때문에 간염의 증후를 조기에 진단하고 대처하는 것이 요구되는데, 이를 위해서는 정기적인 간기능검사가 필요하고, 특히 투약을 시작한지 1개월까지는 긴밀한 관찰이 필요하다.

REFERENCES

1) 김성규 : 결핵치료 중 항결핵제에 의한 합병증. 결핵 및 호흡기 질환 **31**:131, 1984

2) Ross JD, Horne NW: Modern drug treatment of tuberculosis, 7th Ed., p35 London, CHSA, 1990

3) 이정희: 단기요법의 올바른 개열 및 평가. 대한의학협회지 **36**:248, 1993

4) Archana Kumar, Misra PK, Raj Mehotra, Govil YC, and Rana GS: Hepatotoxicity of Rifampin and Isoniazid. Am Rev Respir Dis **143**:1350, 1991

5) Kopanoff DE, Snider DE, Jr. Caras GJ: Isoniazid-related hepatitis. Au, S, public health service cooperative surveillance study. Am Rev Respir Dis **117**:991, 1978

6) Mitchell JR, Zimmerman HJ, Ishak KG, et al: Isoniazid liver injury: Clinical spectrum, pathology, and probable pathogenesis. Ann Intern Med **84**:181, 1976

7) O'Brien RJ, Snider DE Jr: Tuberculosis drugs-old and new. Am Rev Respir Dis **131**:309, 1985

8) Laura M. Brausch, MD, John B. Bass, Jr, MD: The treatment of tuberculosis. Medical Clinics of North America **77**:1277, 1993

9) Parasarthy R, Raghupati Sarma G, Janardhanam B, et al: Hepatic toxicity in South Indian patients during treatment of tuberculosis with short course regimens containing isoniazid, rifampin and pyrazinamide. Tubercle **67**:99, 1986

10) East African/Britian Medical Research Councils: Controlled clinical trial of four short-course(6-month) regimens of chemotherapy for treatment of pulmonary tuberculosis. Lancet **2**(7889):1100, 1974

11) East African/Britian Medical Research Councils: Controlled clinical trial of four short-course regimens of chemotherapy for two durations in the treatment of pulmonary tuberculosis. Am Rev Respir dis **117**:39, 1978

12) East African/Britian Medical Research Councils: Controlled clinical trial of five short-course(4-month) regimens in pulmonary tuberculosis-Second report of the 4th study. Am Rev Respir Dis **123**:165, 1981

13) Singapore Tuberculosis Service/British Medical Research Council: Clinical trial of six-month and four-month regimens of chemotherapy in the treatment of pulmonary tuberculosis. Am Rev Respir Dis **119**:579, 1979

14) British Medical Research Council Co-operative-study: Co-operative controlled trial of a standard regimen of streptomycin, PAS and isoniazid and three alternate regimens of chemotherapy in Britain. Tubercle **54**:99, 1973

15) British Thoracic Association: A controlled trial of six months chemotherapy in pulmonary tuberculosis. First report: Results during chemotherapy. British Journal of Diseases of the Chest **75**:141, 1981

16) Newman R, Doster BE, Murray FJ, Woolpert SF: Rifampicin in initial treatment of pulmonary tuberculosis. Am Rev Respir Dis **109**:216, 1974

17) Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council: Controlled trial of 6-month and 8-month regimens in the treatment of pulmonary tuberculosis. Am Rev Respir Dis **118**:219, 1978

18) Byrd RB, Horn BR, Solomon DA, Griggs GA: Toxic effects of isoniazid in tuberculosis chemoprophylaxis: Role of biochemical monitoring in 1,000 patients. JAMA **241**:1239, 1979

19) Scharer L, Smith JP: Serum transaminase elevations and other hepatic abnormalities in patients receiving isoniazid. Ann Intern Med **71**:1113, 1969

20) 이명혜, 한성구, 심영수, 한용철: 폐결핵 치료에 있어서 단기요법의 성과. 결핵 및 호흡기질환 **28**:

145, 1981

21) 최병휘, 김용훈, 우준희, 이영현, 심영수, 김건열, 한용철: 항결핵 단기요법의 추구검사. 결핵 및 호흡기질환 **29**:183, 1982

22) 손경선, 김남재, 서지원, 정연채, 김주옥, 김선영, 이경주: 항결핵 삼제요법 중 혈청 AST/ALT의 상승과 B형 간염의 혈청학적 지표와의 관계. 결핵 및 호흡기질환 **37**:288-293, 1990

23) Bass NM: Chapter 118, Toxic and drug-induced liver disease, In Wyngaarden JB(Ed) Cecil textbook of medicine, 19th Ed., p771, Philadelphia, Saunders, 1992

24) Kaplowitj N, Aw TK, Simon FR, Stolz A: Drug induced hepatotoxicity. Ann Intern Med **104**:826, 1986

25) Black M, Mitchell JR, Zimmerman HJ, Ishak KG, Epler GR: Isoniazid-associated hepatitis in 114 patients. Gastroenterology **69**:289, 1975