

Isoniazid를 제외한 Rifampicin과 Pyrazinamide 병합치료의 간독성 빈도

울산대학교 의과대학 서울아산병원 호흡기내과

최익수, 박이내, 홍상범, 오연목, 임채만, 이상도, 고윤석, 김우성, 김동순, 김원동, 심태선

Hepatotoxicity of Rifampicin and Pyrazinamide Treatment Excluding Isoniazid

Ik Su Choi, M.D., I-Nae Park, M.D., Sang-Bum Hong, M.D., Yeon-Mok Oh, M.D., Chae-Man Lim, M.D., Sang Do Lee, M.D., Younsuck Koh, M.D., Woo Sung Kim, M.D., Dong Soon Kim, M.D., Won Dong Kim, M.D., Tae Sun Shim, M.D.

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center, Seoul, Korea

Background : Even though two-month rifampicin (RMP, R) and pyrazinamide (PZA, P) treatment has some advantages over isoniazid (INH, H) treatment for latent tuberculosis infection (LTBI), it was withdrawn from the list of treatment regimens for LTBI because of reported cases of severe hepatotoxicity. The purpose of this study was to estimate the frequency of hepatotoxicity of RMP and PZA treatment excluding INH in a Korean population.

Method : In order to recruit patients who were prescribed RMP and PZA excluding INH, 256 INH-resistant tuberculosis patients were investigated through retrospective medical record analysis. A standard four-drug regimen was changed to a RMP/PZA-containing regimen excluding INH in 64 patients (RZ+ group). In the same study period, 146 patients who were prescribed an INH/RMP/PZA-containing standard regimen were randomly selected as a control (HRZ+ group). Clinical characteristics including liver diseases and the frequency of drug-induced hepatitis were compared between the RZ+ and HRZ+ groups.

Result : The mean age of patients in the RZ+ group was 50.2 (± 16.2) and the male-to-female ratio was 36:28. The frequency of underlying liver diseases was 10.9% (7/64), which was not significantly different from that of the HRZ+ group (4.1%, 6/146). Even though the treatment duration of RZ+ (5.5 ± 4.8 months) was longer than that of HRZ+ (2.7 ± 2.3 months), the frequency of toxic hepatitis was not significantly different between RZ+ and HRZ+ groups, 3.5% (2/57) and 7.1% (10/140), respectively.

Conclusion : Hepatotoxicity was mild and occurred in a minor proportion of patients in a Korean population prescribed an RMP/PZA-containing regimen. A future prospective study including more patients is needed.

(*Tuberc Respir Dis* 2006; 60: 38-43)

Key words : Tuberculosis, Latent tuberculosis infection, Rifampicin, Pyrazinamide, Hepatotoxicity

서 론

국가결핵관리의 전략은 크게 두 가지로 나눌 수 있다. 첫째는 새로운 결핵 감염을 차단하여 궁극적으로 결핵 감염자의 크기를 줄여 나가는 감염 예방 (infection prevention) 전략이며, 둘째는 감염에서 발

병으로 진행되는 것을 차단하는 발병 예방(disease prevention) 전략이다. 과거 국내에는 결핵의 유병률이 높았으므로 새로운 감염자의 발생을 방지하기 위한 전염의 차단, 즉 전염성 결핵 환자의 조기 발견과 치료가 주 목적이었고 위의 첫번째 전략에 해당되었다. 그러나 국내에도 결핵의 유병률이 많이 감소하였고, 결핵감염에서 발병으로 진행되는 위험인자(고령, 면역억제제 치료 환자, 장기이식 환자 등)를 갖는 인구가 증가함에 따라 예방치료(잠복결핵의 치료)의 필요성이 대두되게 되었다. 지금까지의 국내 지침에서는 6세 미만의 소아 접촉자 및 HIV (human immunodeficiency virus) 감염자에서만 잠복결핵 치료의 기준을 제시하였으나¹, 최근 TNF- α 길항제가 크론씨병, 류마티스관절염 등의 치료에 사용되면서 국내

Address for correspondence : **Tae Sun Shim, M.D.**,
Division of Pulmonary and Critical Care Medicine,
University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical
Center, 388-1 Pungnap-2dong, Songpa-gu, Seoul
138-736, Korea
Phone : 82-2-3010-3892 Fax : 82-2-3010-6968
E-mail : shimts@amc.seoul.kr
Received : Oct. 12, 2005
Accepted : Dec. 5, 2005

Table 1. Comparison of clinical characteristics between RZ+ and HRZ+ groups.

Groups	RZ+ (%)	HRZ+ (%)	P value
Patient No.	64	146	
Age (yrs)	50.2±16.2	46.1±17.9	0.12
Sex (M:F)	36/28	82/64	0.57
Underlying liver diseases	7 (10.9) ¹	6(4.1)	0.22
Duration of treatment (months) ²	5.5±4.8	2.7±2.3	0.00
Hepatotoxicity	2/57 (3.5)	10/140 (7.1)	0.41

¹Underlying liver diseases include liver diseases (n=5) and hepatotoxicity occurred by preceding treatment (n=2).

²Duration of treatment means the duration of treatment using a RMP/PZA-containing regimen and an INH/RMP/PZA-containing regimen, respectively. In case of HRZ+ group, initial four-drug regimen usually continued for 2 months and then was switched to 3-drug regimen containing INH/RMP/EMB.

에서도 약제 사용전에 결핵감염 여부를 확인하여 감염이 확인되면 예방치료를 시행하도록 권고하였다². 향후 면역기전에 관여하는 여러 약제가 개발됨에 따라 잠복결핵을 치료하여야 하는 인구는 더욱 늘어날 것으로 추정된다.

INH (isoniazid) 단독치료는 과거부터 잠복결핵 치료의 근간이 되어 왔으나 치료기간이 길어 치료 완료가 낮고³, 간독성이 있으며, 또한 INH 약제내성에서는 효과가 없는 단점이 있어서⁴, 새로운 잠복결핵의 치료법에 대한 연구가 진행되어 왔다. 2000년 미국흉부학회 지침에서는 기존의 연구자료를 종합하여 INH 9개월, RMP 4개월 또는 RMP/PZA 2개월 병합요법을 잠복결핵 치료법으로 제시하였다⁵. 그러나 이후 RMP/PZA 약제에 의한 중증 간독성이 보고됨에 따라 INH 9개월 치료가 잠복결핵의 주된 치료이고, RMP/PZA 2개월 요법은 특별한 사유가 없는 경우에는 사용하지 말도록 권고안이 변경되었다⁶⁻¹⁰. 2000년 미국흉부학회 지침에서 RMP/PZA를 권고하게 된 근거 논문은 HIV 양성자를 대상으로 한 연구이었으므로¹¹, HIV 음성환자에서의 연구결과가 없는 상태에서 HIV음성자도 RMP/PZA 치료의 대상으로 하였기 때문에 간독성이 증가하였다는 지적이 대두되었다. 그러나 Chaisson 등은 대다수가 HIV 음성인 589명의 환자를 대상으로 RMP/PZA 주 2회 간헐치료를 중증 부작용 없이 안전하게 사용하였음을 보고하였고¹², McNeill 등은 대다수가 HIV 음성인 224명을 대상으로 RMP/PZA 매일 2개월 요법과 INH 6개월 요법을 비교하였는데 RMP/PZA가 INH 그룹보다 치료 완료

율이 높았고(71% vs 59%, 각각), 간 검사를 주의 깊게 추적검사하면서 중증 간독성은 발생되지 않았음을 보고하였다¹³. 아직 국내에서는 잠복결핵의 치료가 보편적으로 시행되고 있지 않으므로 INH가 제외된 RMP/PZA 병합치료의 효과 및 부작용에 대한 보고는 없었다. 그러나 위에서 언급한 바와 같이 각 보고의 결과가 아직 일치하지 않고, 인종에 따라 부작용의 빈도에 차이가 있을 수 있으며, RMP/PZA는 2개월만 치료하면 되는 장점이 있어 부작용의 빈도만 높지 않다면 장점이 많은 치료방법임을 감안할 때 한국인을 대상으로 한 연구가 필요하다. 본 연구에서는 INH 내성이 확인되어 INH를 제외하고 RMP과 PZA를 병합 치료한 환자들을 대상으로 하여 RMP/PZA 병합치료의 간독성 부작용의 빈도를 확인하고, INH, RMP, PZA를 포함한 표준치료를 시행한 군과 간독성 발생 빈도를 비교하여 보았다.

대상 및 방법

1990년 1월부터 2003년 12월까지 서울아산병원에 서 INH단독내성으로 확인된 256명의 결핵환자 중에서 초치료시 INH/RMP/PZA를 포함한 표준치료를 시작하고 INH 내성 확인 후 INH를 제외한 RMP/PZA 포함 약제로 변경하여 치료한 64명(RZ+군)의 의무기록을 후향적으로 조사하였다. 이와 별개로 같은 연구기간 동안 INH/RMP/PZA를 포함한 표준치료를 시작하여 지속한 환자 146명을 무작위로 추출하

여(HRZ+군) 양 군간에 치료 중의 간독성 발생률 및 임상상을 비교하였다.

간독성은 AST가 정상 상한치(40 IU/L) 초과 - 5배 이하, 5-10배 사이, 10배 이상 (400 IU/L 이상) 인 경우를 각각 경증, 중등증, 중증으로 정의하였다¹⁴. 기저 간 질환은 B형간염 표면항원(HBsAg) 또는 C형간염 항체(Anti-HCV Ab) 양성 또는 C형간염 바이러스 RNA가 양성이거나 기타 원인으로 인해 임상적으로 만성간질환으로 진단 받은 경우로 정의하였다.

모든 측정치들은 평균값과 표준편차로 표시하였으며 통계분석은 SPSS 프로그램 (SPSS release 10.0, SPSS, Chicago, Illinois, USA)를 이용하였다. RZ+군과 HRZ+군 사이의 임상적 특징의 차이는 비연속 변수인 경우에는 Chi-square 검정, 연속 변수인 경우에는 Independent-samples T 검정법을 사용하여 비교하였고 2개 이상의 변수를 같이 비교할 경우에는 Bivariate correlation analysis를 사용하였다. 유의수준은 0.05로 하였다.

결 과

RZ+군 64명의 평균나이는 50.2 ± 16.2 세, 남녀비는 36:28이었다. HIV 검사가 시행된 20명 모두 음성이었다. 폐결핵 및 폐외결핵의 비는 62:2 이었고, 과거 결핵치료력은 18명(28%)에서 있었다. 5명은 기저간질환이 있었으며, 2명은 처음 표준치료 시작시 기저간질환이 없었으나 RMP/PZA치료 전에 사용한 표준치료약제에 의하여 경증의 간독성이 발생하였다. 이 7명을 제외한 57명 중 2명 (3.5%)에서 RMP/PZA 포함한 치료중 경증의 간독성이 발생하였다. 치료기간 동안 간기능검사는 평균 1회/1.3개월의 빈도로 시행되었다. RMP/PZA와 병합하여 사용한 약제는 EMB가 53명으로 가장 많았고, 다음으로 불소화퀴놀론(20명), cycloserine (14명), prothionamide (10명), aminoglycosides (6명), para-aminosalicylic acid (1명), amoxicillin/clavulanate (1명)의 순이었다. HRZ+군 146명 중 기저간질환이 있는 6명(4.1%)을 제외한 140명에서 INH/RMP/PZA 포함한 (대부분 EMB를 같이 사용함) 약제치료중 간독성의 발생률은 7.1%(10/140)로

양 군간에 차이가 없었다. 그러나 양 군에서 RMP/PZA 및 INH/RMP/PZA를 포함한 치료를 시행한 기간은 각각 5.5 ± 4.8 및 2.7 ± 2.3 개월로 RZ+군에서 유의하게 높았다. 즉 더 긴 기간동안 치료하였음에도 불구하고 간독성 부작용 발생의 빈도는 차이가 없었다. RZ+군에서 기저간질환이 있거나 기존의 치료제에 의하여 경증의 간독성이 발생하였던 7명에서는 RMP/PZA를 포함한 치료중 간독성의 발생은 없었다. RZ+군에서 간독성이 발생한 2명 모두 경증이어서 약제를 변경하지 않고 치료를 종료하였다.

고 찰

본 연구에서는 국내에서 처음으로 INH를 제외하고 RMP와 PZA가 포함된 치료를 시행한 환자에서 간독성의 발생률을 보고하였다. 본 연구결과 국내에서 RMP/PZA 병합치료시 간독성의 빈도나 중증도가 큰 문제가 되지 않아 잠복결핵의 치료요법으로 사용될 수 있는 가능성을 제시하였으나, 외국에서 사망까지 이른 환자의 보고들이 있음을 감안하여 아직은 RMP/PZA병합치료는 꼭 필요한 경우에 주의 깊게 간독성의 가능성을 관찰하면서 사용하여야 하겠다.

잠복결핵의 치료시 고려하여야 할 요소중 하나가 치료기간이다. 증상이 없는 잠복결핵에서 장기간의 치료는 조기중단율을 높이는 원인이 되기 때문이다. 그러한 점에서 RMP/PZA 병합치료는 2개월만 치료하면 되는 장점이 있다. 그러나 중증 간독성 발생에 대한 보고 이후 미국 지침은 특별한 사유가 있는 경우를 제외하고는 RMP/PZA를 사용하지 말도록 권고하였기 때문에 이 요법의 사용을 결정하기가 쉽지 않다. 그러나 HIV 감염 상태에 따라 다르다는 보고, 주의깊게 간손상 가능성을 관찰하면서 사용한 경우에 문제가 없었다는 보고 등도 있어 아직은 완전히 치료요법에서 배제된 상황은 아니다. 또한 약제의 대사는 인종적인 차이가 있을수 있는데 아직 한국인을 대상으로 한 연구결과는 없는 상태이다.

1차 항결핵약제중 INH, RMP, PZA는 모두 간독성을 갖고 있다. 따라서 RMP/PZA 병합치료가 중증 간독성을 일으킨다면 INH가 추가로 포함된 INH/RMP/

PZA 병합치료(기존의 표준치료)는 간독성의 위험이 더 증가한다고 생각할 수 있다. 그러나 INH/RMP/PZA는 초치료에서 사용하는 표준요법으로 많은 자료가 축적되어 있고, 주의깊게 간독성 여부를 관찰하며 치료하면 그렇게 높은 빈도로 중증간염이 발생하지는 않는다는 점을 고려한다면 RMP/PZA 병합요법이 INH/RMP/PZA 병합요법보다 더 간독성의 위험이 높을 가능성을 고려할 수 있으나 아직 그 이유는 알려져 있지 않다¹⁵. 아마도 같이 병용하는 INH가 RMP의 역할에 길항작용을 하는 것처럼¹⁶ 간독성의 부작용도 억제할 가능성을 고려해 볼 수 있으나 확인된 바 없다. 본 연구결과에서는 RZ+군과 HRZ+군 사이에 간독성 발생률의 차이는 없었지만 HRZ+군에서는 평균 2.7개월 사용하는 동안 7.1%에서 독성 간염이 발생하였고, RZ+군에서는 평균 5.5개월 사용함에도 불구하고 간독성의 빈도가 3.5%여서 HRZ+군에서 더 빈도가 높을 가능성을 제시하였다.

본 연구는 잠복결핵의 치료에 사용되는 RMP/PZA 병합요법의 간독성의 빈도를 확인하기 위한 연구이나 실제로는 잠복결핵이 아닌 활동성 결핵 환자에서 시행되었다. 미국 결핵 진료지침에서도 잠복결핵에서는 RMP/PZA 병합치료를 특별한 경우가 아니면 사용하지 말도록 권고하였지만 결핵 환자에서는 INH 내성의 경우에 RMP/PZA/EMB 병합요법을 사용하도록 권고하고 있고, 이 경우에 간독성에 대한 추가 언급은 없었다. 그러나 같은 약제를 잠복결핵 환자와 활동성 결핵 환자에서 사용함에 따라 부작용의 차이가 다르게 나타날 것이라고는 생각되지 않는다. 따라서 본 연구 결과도 잠복결핵 환자를 대상으로 한 연구는 아니지만 결과를 잠복결핵 환자에도 준용하여 적용할 수 있을 것으로 생각된다.

본 연구의 제한점은 다음과 같다.

첫째, 후향적 연구이기 때문에 선택편견(selection bias)이 작용하였을 가능성이 있다. 즉 RZ+ 사용한 그룹은 간독성이 덜 발생할 것이라고 예상하는 환자에서만 처방되었을 수 있다. 그러나 이를 확인하기 위하여 표준치료를 시행하다가 INH내성 확인후 RZ+

로 변경한 군과 RZ+ 이외의 다른 약으로 변경한 군의 임상상을 비교하였을 때 차이가 없어서 선택편견에 의하여 RZ+군이 간독성이 적게 발생할 것으로 예상되는 환자만 선택되었을 가능성을 배제하였다¹⁷. 둘째, 연구 대상의 수가 적었다. 외국에서 RMP/PZA를 사용하면서 보고된 독성 간염으로 인한 입원 및 사망률은 5/1000명 및 1/1000명까지 보고되었는데⁸ 본 연구에서는 대상환자가 100명을 넘지 못했기 때문이다. 그러나 실제로 국내에서 INH를 제외하고 RMP/PZA를 사용하는 환자는 거의 없기 때문에 전향적 연구를 시행하지 않고는 많은 수의 환자를 포함시키기는 불가능하다. 실제 이 연구도 약 14년 간의 환자에서 모은 환자수이기 때문이다. 궁극적으로는 국내에서도 전향적 연구가 시행되어야 할 것으로 생각된다. 셋째, RZ+군에서 RMP, PZA 이외에 다른 약제들이 같이 사용되었다. 그러나 같이 사용된 약제들이 대부분 독성 간염을 잘 일으키지 않는 항결핵제들, 즉 EMB, 불소화퀴놀론, cycloserine 등 이어서 독성 간염의 발생에 영향을 미쳤을 가능성이 적고, 또한 동반 사용한 약제들이 간독성을 감소시키기 보다는 증가시킬 가능성이 많으므로 RZ+군의 독성 간염의 빈도가 낮게 나온 이유로서는 타당하지 않다. 넷째, RZ+군 2명에서 경증의 간독성이 발생하였으나 항결핵약제에 의한 것인지 아니면 그외 다른 원인이 있는지는 확인할 수 없었다. 간 효소수치의 상승이 경미하였으므로 추가적인 검사없이 모든 예에서 경과관찰만 하였고 약의 변경없이 항결핵치료를 종료할 수 있었다. 따라서 본 연구에서는 항결핵치료 중 모든 간 효소수치의 상승의 원인을 항결핵제로 간주하였다. 치료종료 후 증가된 간 효소수치는 모두 정상화되었다.

결론적으로 본 연구에서 RMP/PZA를 포함한 병합치료는 간독성의 발생률이 기존의 4제 표준치료와 비교하여 높지 않아서 국내에서 잠복결핵의 치료시 RMP/PZA 병합요법을 사용할 수 있는 가능성을 제시하였으나 추후 더 많은 수의 환자를 대상으로 한 전향적 연구가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

연구배경 :

RMP과 PZA 병합 잠복결핵치료는 2개월만 치료하여도 된다는 장점이 있으나 중증 간독성이 보고됨에 따라 미국흉부학회 지침에서 특별한 사유가 있지 않는 한 잠복결핵의 치료에 사용하지 말도록 권고하였다. 그러나 한국인에서도 RMP/PZA 병합요법이 높은 빈도로 중증 간독성을 유발하는지에 대한 보고가 아직은 없어서 이를 확인하고자 본 연구를 시행하였다.

방 법 :

1990년 1월부터 2003년 12월까지 서울아산병원에 서 INH 단독내성(256명)으로 진단된 결핵환자 중 표준치료를 시행하다가 INH 내성 확인 후 INH를 제외하고 RMP/PZA가 포함된 처방으로 변경한 64명(RZ+군)을 대상으로 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 같은 기간에 결핵진단 후 INH/RMP/PZA를 포함한 표준치료를 시행한 146명을 무작위로 추출하여(HRZ+군) 대조군으로 하였다. 양 군에서 나이, 성별, 기저 간질환 유무, 해당 약제의 치료기간 및 간독성 발생률을 조사하였다.

결 과 :

RZ+군 64명의 평균나이는 50.2 ± 16.2 세, 남녀비는 36:28이었다. HIV 검사를 시행한 20명 모두 음성이었다. RZ+군과 HRZ+군에서 각각 기저 간질환의 빈도는 10.9%(7/64), 4.1%(6/146)으로 차이가 없었다. RZ+군과 HRZ+군에서 각각 RMP/PZA, INH/RMP/PZA를 포함한 치료를 시행한 기간은 각각 5.5 ± 4.8 , 2.7 ± 2.3 개월로 RZ+군에서 의미있게 길었음에도 불구하고($p < 0.05$) 기저간질환이 없는 환자 57명과 140명 중 각각 2명(3.5%, 모두 경증), 10명(7.1%, 모두 경증)에서 간독성이 발생하여 양 군간에 차이가 없었다. RZ+군 중 기저간질환이 있었던 5명 모두 간독성은 발생하지 않았다.

결 론 :

한국인에서 INH를 제외하고 RMP과 PZA가 포함된 병합치료를 시행한 군에서 간독성의 발생률은 3.5%로 모두 경증이었고 4제 표준치료요법에 비하여 높지 않았다. 향후 RMP/PZA 병합요법을 우리나라

에서 잠복결핵의 치료요법으로 사용하기 위해서는 많은 수의 환자를 대상으로 한 전향적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Korean National Institute of Health. Guidelines for the control of tuberculosis. Seoul: Korean National Institute of Health; 2005.
2. Korean Food and Drug Administration. Guideline for the treatment of latent tuberculosis infection in patients treated with TNF blockers. Seoul: Korean Food and Drug Administration; 2004.
3. Bandyopadhyay T, Murray H, Metersky ML. Cost-effectiveness of tuberculosis prophylaxis after release from short-term correctional facilities. *Chest* 2002; 121:1771-5.
4. Polesky A, Farber HW, Gottlieb DJ, Park H, Levinson S, O'Connell JJ, et al. Rifampin preventive therapy for tuberculosis in Boston's homeless. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1473-7.
5. American Thoracic Society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *MMWR Recomm Rep* 2000;49:1-51.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Update: fatal and severe liver injuries associated with rifampin and pyrazinamide treatment for latent tuberculosis infection. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002; 51:998-9.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Update: fatal and severe liver injuries associated with rifampin and pyrazinamide for latent tuberculosis infection, and revisions in American Thoracic Society/CDC recommendations--United States, 2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001;50:733-5.
8. Centers for Disease Control and Prevention, American Thoracic Society. Update: adverse event data and revised American Thoracic Society/CDC recommendations against the use of rifampin and pyrazinamide for treatment of latent tuberculosis infection--United States, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003;52: 735-9.
9. Medinger A. Death associated with rifampin and pyrazinamide 2-month treatment of latent mycobacterium tuberculosis. *Chest* 2002;121:1710-2.
10. Jasmer RM, Saukkonen JJ, Blumberg HM, Daley CL, Bernardo J, Vittinghoff E, et al. Short-course rifampin and pyrazinamide compared with isoniazid for latent tuberculosis infection: a multicenter clinical trial. *Ann Intern Med* 2002;137:640-7.

11. Gordin F, Chaisson RE, Matts JP, Miller C, de Lourdes Garcia M, Hafner R, et al. Rifampin and pyrazinamide vs isoniazid for prevention of tuberculosis in HIV-infected persons: an international randomized trial. *JAMA* 2000;283:1445-50.
 12. Chaisson RE, Armstrong J, Stafford J, Golub J, Bur S. Safety and tolerability of intermittent rifampin/pyrazinamide for the treatment of latent tuberculosis infection in prisoners. *JAMA* 2002;288:165-6.
 13. McNeill L, Allen M, Estrada C, Cook P. Pyrazinamide and rifampin vs isoniazid for the treatment of latent tuberculosis: improved completion rates but more hepatotoxicity. *Chest* 2003;123:102-6.
 14. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, Daley CL, Etkin SC, Friedman LN, et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:603-62.
 15. 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.
 16. Grosset J, Truffot-Pernot C, Lacroix C, Ji B. Antagonism between isoniazid and the combination pyrazinamide-rifampin against tuberculosis infection in mice. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36:548-51.
 17. Choi IS, Park IN, Hong SB, Oh YM, Lim CM, Lee SD, et al. Hepatotoxicity of rifampicin and pyrazinamide combination treatment: treatment with rifampicin and pyrazinamide containing regimen excluding isoniazid due to isoniazid resistance. *Tuberc Respir Dis* 2004;57(Suppl 2):52.
-