DOI: 10.4046/trd.2011.70.3.251
ISSN: 1738-3536(Print)/2005-6184(Online)
Tuberc Respir Dis 2011;70:251-256
Copyright©2011. The Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases. All rights reserved.

Case Report

다제내성 결핵환자에서 Prothionamide에 의한 급성 간염 1예

연세대학교 의과대학 [1]내과학교실, [2]폐질환연구소, [3]병리학교실

박준범[1], 박병훈[1], 손지영[1], 정지예[1], 김은영[1], 임주은[1], 이상훈[1], 이상국[1], 김송이[1], 정원재[1], 임승택[1], 이경종[1], 강영애[1], 김영삼[1,2], 김세규[1,2], 장 준[1,2], 최준정[3], 박무석[1,2]

A Case of Prothionamide Induced Hepatitis on Patient with Multi-Drug Resistant Pulmonary Tuberculosis

Jun Beom Park, M.D.[1], Byung Hoon Park, M.D.[1], Ji Young Son, M.D.[1], Ji-Ye Jung, M.D.[1], Eun Young Kim, M.D.[1], Ju Eun Lim, M.D.[1], Sang Hoon Lee, M.D.[1], Sang Kook Lee, M.D.[1], Song Yee Kim, M.D.[1], Wonjai Jung, M.D.[1], Seungtaek Lim, M.D.[1], Kyung Jong Lee, M.D.[1], Young Ae Kang, M.D.[1], Young Sam Kim, M.D.[1,2], Se Kyu Kim, M.D.[1,2], Joon Chang, M.D.[1,2], Junjeong Choi, M.D.[3], Moo Suk Park, M.D.[1,2]

Departments of [1]Internal Medicine, [2]The Institute of Chest Diseases, [3]Pathology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

The prevalence of multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB), which is resistant to isoniazid and rifampin, has been increasing in Korea. And the side effects of 2nd line anti-tuberculosis medications, including drug-induced hepatitis, are well known. Although prothionamide (PTH) is one of the most useful anti-TB medications and although TB medication-induced acute hepatitis is a severe complication, there are only a few published case reports about prothionamide induced hepatitis. In this case report, a 22 year old male was diagnosed with pulmonary MDR-TB and was administered 2nd line anti-TB mediations, including PTH. Afterwards, he had a spiking fever and his liver enzymes were more than 5 times greater than the upper limit of the normal range. He was then diagnosed with drug-induced hepatitis by liver biopsy. His symptoms and liver enzyme elevation were improved after stopping PTH. Accordingly, we report this case of an association between PTH and acute hepatitis.

Key Words: Tuberculosis, Multidrug-Resistant; Hepatitis; Prothionamide

서 론

1965년대 이후 5년마다 시행되어 온 우리나라의 결핵 유병률은 지난 30여 년간 꾸준히 감소하고 있으며, 1995년에는 1%까지 감소하였다. 그러나 사춘기와 20대 초의 젊은 층에서 집단적으로 결핵이 발생(recent infection)하고, 노년층에서 면역력이 감소함에 따라 젊은 시절의 감염(remote infection)이 재활성화되어 발병하는 등 국내 결핵의 발생은 선진국과 후진국의 특성이 혼재되어 나타나고 있다[1].

결핵 초치료 약제에 대한 내성 균주의 발현으로 결핵 2차 약제의 사용은 점차 증가하는 양상이며 1994년, 1998년, 2003년 총 3회에 걸친 약제 내성률 표본조사에 따르면 이소니아짓(INH) 약제의 1차 내성률은 1994년 7.7%, 1998년 8.6%, 2003년 9.9%로 점차 증가하고 있으며, 1차 다제 내성률 역시 1.6%, 2.2%, 2.4%로 점진적인 상승 추세를 보이고 있다[1].

이처럼 결핵의 발생률은 점차 감소하고 있으나 약제에 대한 내성 균주의 출현은 점차 늘고 있어 2차 약제의 사용이 점차 늘어가는 양상이다. 그러나 2차 약제는 1차 약제에 비해 치료의 반응률은 떨어지고 부작용은 높은 것으로 알려져 있어, 환자들의 순응도가 낮을 뿐만 아니라, 처방하는 의사들도 약제의 부작용에 대한 임상경험이 부족한

Address for correspondence: **Moo Suk Park, M.D.**
Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, 134, Sinchon-dong, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea
Phone: 82-2-2228-1974, Fax: 82-2-393-6884
E-mail: pms70@yuhs.ac
Received: Jul. 1, 2010
Accepted: Nov. 24, 2010

것이 사실이다.

일반적인 항생제와는 달리 여러 약제를 복합적으로 장기간 사용해야 하는 결핵치료의 특성상 이에 대한 다양한 부작용들이 보고되고 있으며, 1차 약제의 경우 말초신경염(INH), 고요산혈증과 통풍(PZA), 시신경염(EMB) 등이 잘 알려져 있으며, 각 약제들은 기본적으로 간독성을 지니고 있어 약제복용기간 중 간수치(AST/ALT)의 3～5배 이상 증가 시 모든 약제를 끊도록 권고하고 있다[2,3]. 이렇듯 1차 약제를 복용하는 기간 중 발생하게 되는 특징적인 부작용들은 일반적으로 잘 알려져 있으며, 각각의 경우에 대한 대처방법도 표준화되어 있는 것이 사실이다. 그러나 2차 약제들에 대한 부작용이 1차 약제에 비해 심각하고 자주 발생하고 있음에도 임상적인 경험이 부족하여 이에 대한 적절한 대처가 이루어지지 않고 있다.

이에 본 증례에서는 다제 약제에 내성을 보이는 결핵의 치료에 있어 2차 약제 사용 중 프로티온아마이드(PTH)에 의해 발생한 급성 간염의 증례를 소개하고 이에 대한 적절한 대처방법을 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 김○○, 남자 22세

주 소: 열, 근육통

현병력: 22세 남자는 다제내성 결핵으로 외래에서 2차 약제로 결핵약을 시작하였던 환자로 복용 시작 3일 후 38.4°C의 고열과 AST 456 IU/L, ALT 322 IU/L의 상승 소견을 보여 입원하였다.

사회력: 흡연력은 없었다.

과거력: 5년 전(2005년 5월) 결핵을 진단받고 이소니아짓(INH), 리팜핀(RFP), 에탐부톨(EMB), 피라지나마이드(PZA)를 복용하였으며, 이후 시행한 약제 감수성 결과에서 INH, RFP에 내성 소견 보여 3개월 후(2005년 8월 5일) EMB, PZA, 사이클로세린(CS), 프로티온아마이드(PTH), paraaminosalicylic acid (PAS)로 약제를 변경하여 투약을 지속하였다. 그러나 약제 복용 1개월 후부터 고열을 동반한 백혈구 감소증, 혈소판 감소증, AST 1,065 IU/L, ALT 514 IU/L 소견을 보여, 결핵약의 복용을 중단하였으며, AST/ALT, 일반 혈액검사 상에서 정상 소견으로 호전되는 양상보여 RFP (2006/2/10), INH (2006/2/17), EMB (2006/3/10) 순서로 약을 추가하였다. 이후 9개월간 결핵약을 유지하였으며 완치 판정을 받고, 이후 외래에서 경과관찰하였다. 그러나 3년 후인 2009년 12월 16일 촬영한 흉부 방사선촬영(Figure 1)과 전산화 단층촬영(Figure 2)에서 좌측 상방의 결핵 재발 소견을 보여 1차 치료약제로 시작하였다. 당시 시행한 객담에서의 도말 검사상 3+ 소견을 보이고, 균주 배양 검사상 양성 소견을 보였으며, INH, RFP에 대한 신속 내성 검사상에서 내성 균주 소견을 보여 2010년 2월 3일부터 스트렙토마이신(SM), 레보플록사신(LFX), PTH, CS, PAS로 복용을 시작하였다(당시 SM, LFX, PTH, CS에 대해서는 내성 소견을 보이지 않았다). 그러나 복용 3일째부터 시작된 38.1°C의 고열과 AST 456 IU/L, ALT 322 IU/L, 감마지티 248 IU/L의 상승 소견을 보여 다시 입원하였다.

검사 소견: 내원 당시 시행한 일반혈액 검사상 백혈구 6,010/ μL (중성구 60.1%, 림프구 16.8%, 호산구 4.8%), 혈색소 15.7 g/dL, 헤마토크리트 45.8%, 혈소판 127,000/mm^3

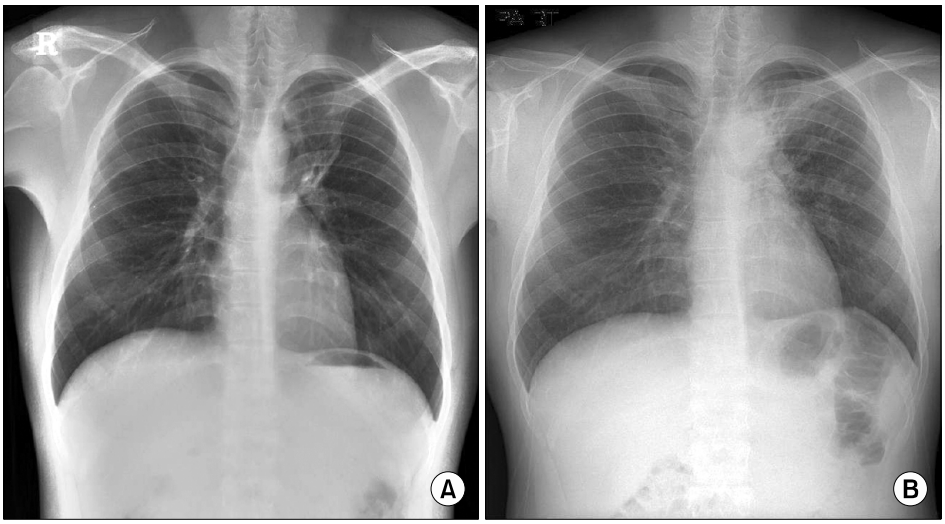

Figure 1. (A) Chest PA was performed 8 monthe ago. (B) Chest PA showed progression of consolidation in the left apex compared to previous.

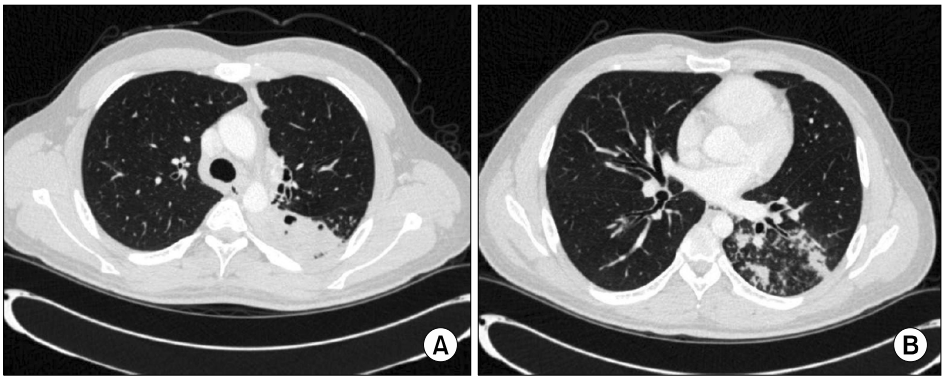

Figure 2. Chest CT scans showed necrotizing pneumonia at left lower lobe superior segment (A) and bronchogenic dissemination to the basal segment of left lower lobe (B). It was likely reactive pulmonary tuberculosis.

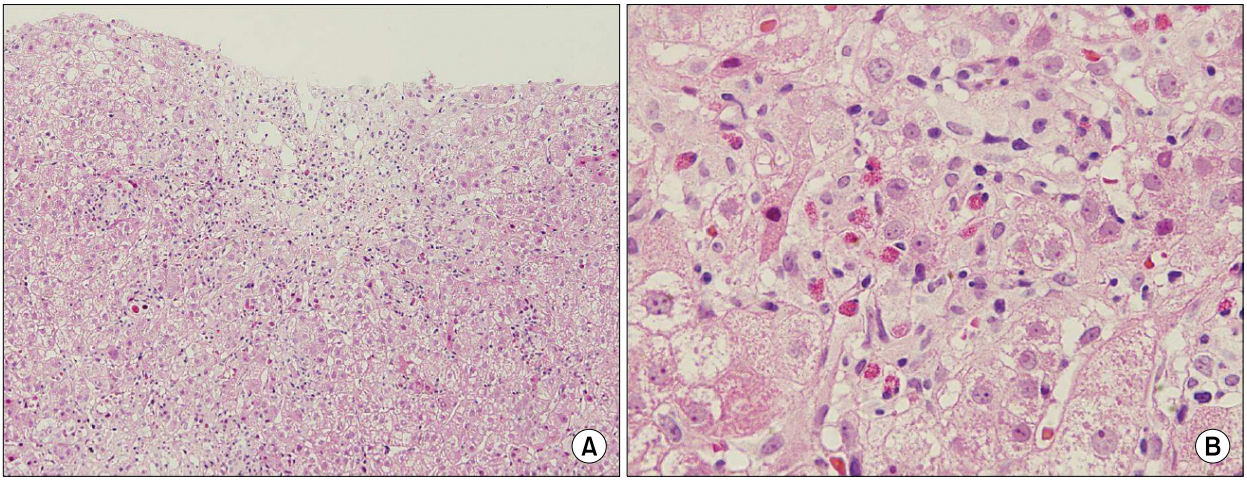

Figure 3. Pathologic findings showed lobular hepatitis presenting severe necroinflammatory activity with perivenular confluent necrosis (A, H&E stain, ×100), prominent eosinophilic infiltration and loose periportal fibrosis (B, H&E stain, ×400). It was consistent with drug induced hepatitis.

이었으며, 혈청 생화학 검사 결과에서 총 단백 7.3 g/dL, 알부민 4.5 g/dL, alkaline phosphatase 50 IU/L, 총빌리루빈 0.8 mg/dL, 콜레스테롤 153 mg/dL, BUN 11.8 mg/dL, creatine 0.96 mg/dL로 정상 소견이었고, 혈청 전해질 검사에서 Na 131 mEq/L, K 4.0 mEq/L, Cl 92 mEq/L 모두 정상범위였다. 혈액 응고 검사에서 프로트롬빈 시간은 1.28초(INR 1.28)로 다소 상승된 소견을 보였으나, 활성부분 프로트롬빈 시간은 34.7초로 정상 범위였다. 간염 바이러스 지표에 대한 검사상에서 HBsAg (음성), Anti6 HBc (음성), Anti-HBs (＜10 IU/L), Anti-HCV (음성), Anti-HAV IgM (음성) 소견을 보였으며, 결핵약제 외의 약물복용력도 없었다.

방사선 소견: 흉부 방사선촬영(Figure 1)상 이전의 사진과 비교하여 경화성(consolidation) 병변의 진행 소견이 보였으며, 흉부 전산화 단층촬영(Figure 2)에서는 좌측 하엽의 괴사성 폐렴(necrotizing pneumonia) 소견이 동반되어 있었다. 방사선 소견상 재발성 활동 결핵(reactive pulmonary tuberculosis)에 합당한 소견이었다. 복부 초음파 검사상에서는 간 내 초음파 음영은 정상 소견을 보였으나, 급성 간염으로 인한 담낭의 부종 소견을 보이고 있었다.

조직학적 소견: 간 좌엽에서 시행한 조직 검사상 괴사성 염증성 병변(necroinflammatory activity with perivenular confluent necrosis)과 함께 호산구성 침윤(eosinophilic infiltration) 및 간문맥 주변의 섬유화(periportal fibrosis)를 동반하여 약물에 의한 급성 간염(drug induced hepatitis)에 합당한 소견(Figure 3)을 보이고 있었다.

임상 경과: 입원 이후 복용 중이던 결핵 약제는 모두 중단하였으며, AST/ALT 정상화 이후 SM, LFX, CS, PAS, PTH의 순서로 3일 간격으로 약제를 추가하며 경과관찰하

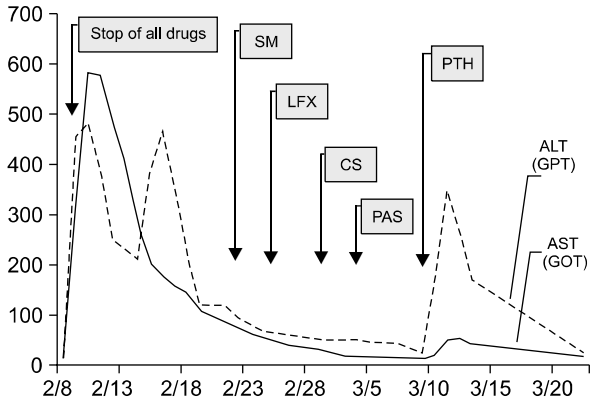

Figure 4. Flowchart of AST/ALT. There was no change of AST/ALT after taking SM, LFX, CS and PAS, but AST and ALT were increased after taking PTH. SM: streptomycin; LFX: levofloxacine; CS: cycloserine; PAS: para-aminosalicylic acid; PTH: prothionamide.

였다. 이후 환자는 특이 증상은 없었으나 PTH 복용을 시작하면서 이전에 보였던 38.4°C의 고열을 동반한 AST/ALT 348/50 IU 상승 소견을 보여 프로티온아마이드 유발성 간염을 확진하였다(Figure 4). 이후 PTH를 제외한 나머지 약제를 복용하며 특이 소견 없이 외래 경과관찰 중이며, 현재 객담 도말 검사 및 배양 검사상에서 음성 소견을 보이고 있다.

고 찰

일반적으로 알려진 1차 결핵 약제의 부작용으로는 INH에 의한 간염, 말초 신경염, 시신경염 등이 있으며, RFP에 의한 피부발진, 감기양 증상, 간장애 등이 알려져 있다. 그리고 흔하지는 않지만 EMB에 의한 시신경염, PZA에 의한 급성 간염, 고요산 혈증 등이 알려져 있다. 이 중에서 EMB에 의한 시신경염, PZA에 의한 급성 간염의 발병 소견이 의심될 경우 치명적일 수 있어 투약 자체를 금하기도 한다[4,5]. 이렇듯 1차 결핵 약제에 대한 부작용은 많이 알려져 있으며, 이에 대한 적절한 조치도 표준화되어 있는 것이 사실이다.

결핵약을 복용하는 과정에서 유발되는 급성 간염의 경우에 있어서도 1차 약제의 경우 보고된 사례가 많으며, 그 정의를 어떻게 선정하느냐에 따라 전세계적으로 2~28%까지 다양하게 보고되고 있다[2]. 우리나라의 경우 증상이 없으면서 AST 또는 ALT가 정상 상한치의 5배 이상 증가한 경우 또는 증상이 있으면서 AST 또는 ALT가 정상 상한치의 3배 이상 증가한 경우를 약제유발 간 손상으로 정의한다. 그러나 약제유발 간 손상을 진단하기 위해서는 바이러스성 간염을 비롯한 다른 원인들에 대한 감별진단이 선행되어야 한다. 임상적으로는 황달, 복부 통증, 오심, 구토 등의 증상이 나타날 수 있으나 특이적이라 하기 힘들며, 혈액 검사상에서 보이는 생화학적인 소견들과 조직검사상에서 보이는 특징적인 소견들을 종합적으로 판단하여 약제유발 간 손상을 정의할 수 있다. INH에 의한 간 손상의 경우 간세포성 지방간염과 괴사(hepatocellular steatosis and necrosis)소견이 관찰되며, RFP의 경우 일시적인 고빌리루빈혈증, 중심소엽괴사(centrilobullar necrosis)와 함께 담즙정체(cholestasis) 등이 보일 수 있다[2]. 따라서 약물에 의해 유발된 간 손상을 정의하기 위해서는 약물을 복용한 이후 증상 발현까지의 기간, 임상적 특성, 생화학적 변화 및 조직학적 소견에 대한 종합적인 판단이 이루어져야 한다[6].

그러나 1차 결핵약의 부작용 사례와 독성에 대한 연구는 많이 이루어져 있지만[7], 2차 약제에서 발생하게 되는 부작용과 이에 대한 적절한 치료와 관련된 논의는 이루어지지 않았다.

1992년부터 2004년까지 다제내성 결핵에 대한 치료를 받았던 263명의 환자들을 대상으로 한 부작용에 관한 연구에서 약제 복용 환자의 69.2%가 부작용을 경험했으며, 이독성(46.8%), 정신과적인 문제(21.3%), 소화기 장애(14%), 관절통(11%), 간염(4.5%) 등의 부작용이 발생한 것으로 나타났다[8]. 마찬가지로 1996년부터 1998년까지 60명의 다제내성 결핵환자들을 대상으로 한 후향적 연구에서도 경증의 위장염, 피부질환, 말초신경염, 우울증 등을 일반적인 부작용으로 보고하고 있다[9].

또한 2000년부터 2004년까지 Latvia에서 다제내성 결핵에 대한 치료를 시작한 1,027명의 대규모 후향적 연구에서 약 79%가 적어도 한 가지 이상의 부작용을 경험한 것으로 나타나 2차 약제의 사용이 1차 약제에 비해 부작용의 발생이 높은 것으로 나타나고 있다[10]. 뿐만 아니라 PTH는 다제내성 결핵에 대한 치료를 시작한 환자 군의 84%에서 사용하고 있었으며, 부작용으로 인해 약제의 사용을 일시적으로 중단한 비율도 32.3%로 타 약제에 비해 가장 높은 것으로 보고되고 있다[10]. 그러나 발생한 부작용이 구체적으로 어떤 약제에 의한 것인지는 언급되어 있지 않아, PTH가 다제내성 결핵의 치료에 있어 가장 많이 사용하는 약제이면서도 그 부작용에 대한 보고는 구체화되어 있지 않았다. 최근에 터키에서 이루어진 연구에서는 다제내성

결핵이 발생한 군에서의 결핵치료에 대한 성공률이 1차 약제에 반응을 보이는 군에 비해 각각 54%, 84%로 유의한 차이를 보이는 것으로 나타났으며, 이전에 치료실패 및 재발을 포함하여 결핵 치료를 한달 이상 받은 경우가 한번도 결핵약을 복용하지 않은 군에 비해 다제내성 결핵균의 유병률이 각각 22.4%, 4.4%로 유의하게 높은 것으로 보고되었다[11]. 즉 다제내성 균주의 출현은 1차 약제를 포함한 초치료 약제의 선택과 적절한 치료와의 관련성이 깊으며, 일단 다제내성 균주가 발생하게 되면, 치료성적이나 부작용 발생에 있어 환자의 완치율을 높이기 힘든 면을 가지고 있다. 우리나라의 경우 Hyun 등[12]이 1970년 PTH를 복용한 다제내성 결핵 환자에서 발생한 급성 간염을 환자의 간 조직 검사와 약제복용 중단 이후의 증상 호전을 통해 보고하였던 바 있다.

일반적으로 결핵약의 투여 중에 발생하게 되는 급성 간염의 치료에 있어서 1차 약제와 관련한 미국흉부학회지침에 따르면 결핵약을 복용한 이후 AST, ALT가 정상 범위의 5배 이상 증가하거나, 증상을 동반하면서 AST, ALT가 3배 이상 증가할 경우 모든 결핵약을 끊을 것을 권고하고 있다[13]. 이후 AST, ALT가 정상 범위의 2배 이하로 감소하고 임상적으로 호전소견을 보일 경우 RFP부터 다시 투약을 시작하고 3～7일 간격으로 약을 추가하도록 하고 있다. 물론 약을 단계적으로 복용하는 과정에서 급성 간염의 증상이 다시 보이거나 AST, ALT 증가 소견을 보일 경우 마지막으로 추가한 약제를 제거하고 EMB, fluoroquinolone 또는 CS 등을 추가하여 복용하도록 하고 있다. 그러나 이 역시 1차 약제에서의 권고안이며 약제의 재 투여 순서에 대해서도 1차 약제에 한하고 있다. 2차 약제를 투여하는 과정에서 발생한 급성 간염의 경우 1차 약제에 비해 부작용의 발생이 높음에도 불구하고 투여 중단 후 재복용 여부, 시점 및 순서에 대한 표준화된 권고안은 없는 실정이다. 따라서 결핵약제의 투여로 인한 급성 간염의 위험 인자들을 알고, 급성 간염 발생의 고위험군으로 생각되는 환자에 대해서는 약제의 투여 시 보다 신중을 기해야 할 것이다. 2008년 보고에 따르면, 인간면역결핍바이러스감염, 폐외결핵, 저알부민혈증, 고글로불린혈증 환자에서 결핵약제 투여 후 급성 간염의 발생 비율이 유의하게 증가한 결과를 보여 주고 있다[14].

따라서 무엇보다 중요한 것은 다제내성 결핵의 발생을 막기 위한 결핵의 초치료가 가장 우선시되어야 할 것이며, 이차 결핵약제 투여 시 급성 간염이 발생한다면 PTH의 가능성을 고려해야 한다. 그리고 고위험 환자 군을 선별하고, 약제 선정과 투여 후의 보다 주의 깊은 경과관찰이 필요할 것으로 생각된다. 뿐만 아니라 결핵약제로 인한 급성 간염의 발생을 예측할 수 있는 위험 요인들에 대한 보다 광범위한 자료분석과 연구가 선행되어야 할 것이다.

참 고 문 헌

1. The Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases. The treatment guideline of tuberculosis. 4th ed. Seoul: The Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases; 2005.
2. Tostmann A, Boeree MJ, Aarnoutse RE, de Lange WC, van der Ven AJ, Dekhuijzen R. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: concise up-to-date review. J Gastroenterol Hepatol 2008;23:192-202.
3. Yew WW, Leung CC. Antituberculosis drugs and hepatotoxicity. Respirology 2006;11:699-707.
4. Moon DS, Jang TW, Oak CH, Jung MH, Yoo CH, Song JY, et al. A case of pyrazinamide induced fulminant hepatic failure. Tuberc Respir Dis 2007;63:435-9.
5. McElroy PD, Ijaz K, Lambert LA, Jereb JA, Iademarco MF, Castro KG, et al. National survey to measure rates of liver injury, hospitalization, and death associated with rifampin and pyrazinamide for latent tuberculosis infection. Clin Infect Dis 2005;41:1125-33.
6. Bénichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting. J Hepatol 1990;11:272-6.
7. 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.
8. Törün T, Güngör G, Ozmen I, Bölükbaşi Y, Maden E, Biçakçi B, et al. Side effects associated with the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis 2005;9:1373-7.
9. Furin JJ, Mitnick CD, Shin SS, Bayona J, Becerra MC, Singler JM, et al. Occurrence of serious adverse effects in patients receiving community-based therapy for multidrug-resistant tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis 2001;5:648-55.
10. Bloss E, Kuksa L, Holtz TH, Riekstina V, Skripconoka V, Kammerer S, et al. Adverse events related to multidrug-resistant tuberculosis treatment, Latvia, 2000～2004. Int J Tuberc Lung Dis 2010;14:275-81.
11. Surucuoglu S, Ozkutuk N, Celik P, Gazi H, Dinc G, Kurutepe S, et al. Drug-resistant pulmonary tuberculosis in western Turkey: prevalence, clinical charac-

teristics and treatment outcome. Ann Saudi Med 2005; 25:313-8.
12. Hyun JH, Kim JG, Jo SK, Yun IC. A case of toxic hepatitis induced prothionamide (TH-1321) and ethambutol. Korean J Gastroenterol 1970;2:21-7.
13. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, Daley CL, Etkind 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.
14. Marzuki OA, Fauzi AR, Ayoub S, Kamarul Imran M. Prevalence and risk factors of anti-tuberculosis drug-induced hepatitis in Malaysia. Singapore Med J 2008;49: 688-93.