

## 한국인 폐결핵 환자의 표준치료에서 Isoniazid 300 mg 및 400 mg의 치료 효과와 부작용의 비교

울산대학교 의과대학 서울아산병원 호흡기내과

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

### Comparison of Effectiveness and Adverse Reactions between Isoniazid 300 mg and 400 mg in Korean Patients with Pulmonary Tuberculosis

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 :** Isoniazid (INH) is one of the most effective anti-tuberculosis (TB) drugs. In Korea, the dose of INH normally used in patients over 50 kg is 400 mg/day, which differs from the dose recommended by other countries. Indeed, the metabolism of INH shows ethnic variations, and Koreans are predominantly rapid acetylators. However, two reports suggested 300 mg of INH might be sufficient to reach an ideal peak level in Korean patients over 50 kg. Therefore, the aim of this study was to compare the effectiveness and adverse reactions between INH 300 mg and 400 mg in Korean TB patients.

**Method :** Patients who were culture-positive, susceptible to all 1<sup>st</sup>-line drugs, initially on HREZ, and weighed over 50 kg were selected from patients with pulmonary TB between April 2003 and March 2005. The treatment results and adverse reactions in the INH 300 mg and 400 mg group were compared. Since April 2004, most TB patients at Asan Medical Center were administered INH 300 mg irrespective of the body weight.

**Results :** The study included 123 patients in the 300 mg INH group and 128 in the 400 mg INH group. There were no significant differences between the groups in terms of age, gender, weight, history of TB treatment, initial smear strength, and frequency of cavitory lesions. There was no difference in the treatment duration between the groups. One hundred eleven (90%) patients in the INH 300 mg group and 102 (80%) in the INH 400 mg group completed treatment ( $p>0.05$ ). There were no differences in the frequency of modification of the initial regimen between groups due to any adverse reactions (300 mg : 9.0%, 400 mg : 13.7%) and hepatotoxicity (300 mg : 2.7% ; 400 mg : 7.8%).

**Conclusion :** Considering treatment results and adverse reactions of two groups, 300mg of INH may be sufficient for treating Korean TB patients. Further studies comparing the frequency of relapse will be needed.

(*Tuberc Respir Dis* 2006; 60: 44-48)

**Key words :** Tuberculosis, Isoniazid, Acetylator phenotype, Treatment

## 서 론

1952년 항결핵약제로 결핵의 치료에 사용되기 시작한 isoniazid (INH, H)는 가장 중요한 항결핵약제

중의 하나로 rifampicin (RMP, R)과 함께 현재 사용되는 표준 1차 항결핵약제의 근간을 이룬다. INH의 적절한 일일 용량은 미국흉부학회와 포함한 외국의 여러 지침에서 동일하게 5mg/kg, 하루 최대 300 mg을 추천하고 있다<sup>1-3</sup>. 이 용량으로 사용시 최고 혈중 농도에 도달하는 2시간째 혈중 농도는 2-6 µg/ml로 결핵균의 최소억제농도인 0.025-0.05 µg/ml보다 100배에 달해 충분한 살균효과가 있다고 알려져 있다<sup>4</sup>. 그러나 국내에서는 INH를 고용량으로 투여했던 1960년대의 임상적 경험을 토대로 INH의 일일 용량을 400 mg으로 관행적으로 처방하고 있으며, 1997년에 제정된 대한결핵 및 호흡기학회의 폐결핵 진료지침

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 : Nov. 2. 2005  
Accepted : Dec. 19. 2005

에서는 성인의 INH 일일 용량으로 400 mg을, 그리고 질병관리본부의 결핵관리지침에서는 INH 일일용량으로 400 mg(50 kg 이하는 300mg)이 권고되고 있다<sup>5,6</sup>.

INH는 주로 간에서 N-acetyltransferase에 의해 아세틸화(acetylation)되어 비활성화된 대사물로 바뀌어 소변을 통해 배출되는데, 이런 아세틸화 과정의 속도는 유전적으로 결정되어 신속형과 지연형으로 구분되며, 종족에 따라 차이를 보이는데 한국인은 신속대사형이 2/3로 이는 백인이 신속대사형이 1/3인 것에 비해 신속대사형이 많다<sup>7,8</sup>. 이렇게 종족간에 INH 대사속도가 다르고 한국인에서 INH가 신속하게 대사되므로 하루 1000 mg 가까이까지 투약 했을 정도로 고용량 요법을 시도하다가 부작용이 많고 효과는 차이가 없어 점차 용량을 감소하여 현재는 400 mg이 주로 사용되고 있다<sup>5</sup>. 그러나 Armstrong 등은 에스키모인의 95%가 신속대사형인데도 4 mg/kg의 INH 용량으로도 충분히 치료효과가 있다고 하였고<sup>9</sup>, 여러 보고에서 신속대사형이 지연대사형보다 훨씬 빨리 제거되기는 하나 이는 간헐적으로 투약되는 경우에 문제가 될 수 있지만 매일 투약하는 경우에는 고려할 사항이 아니라고 하였다<sup>10,11</sup>. 국내 보고에서도 정 등은 정상 한국인에서 하루 300 mg으로 최대 혈중 농도가 이상적인 최고 혈중 농도와 유사하다고 발표하였고<sup>12</sup>, 안 등은 실제 한국인 결핵 환자에서 몸무게에 관계없이 하루 INH 300 mg의 투여로 결핵균에 대한 적절한 최대 혈중 농도에 모두 도달하였고, 또한 결핵환자의 체중과 INH의 최대 혈중 농도 값의 상관관계가 없었다고 발표하였다<sup>13</sup>. 그러나 아직까지 INH 일일 300 mg이 적절한지에 대한 대단위 임상적 연구는 보고된 바 없었다. 본 연구는 폐결핵 진단 후 표준 4제요법 치료시 INH 하루 300 mg 투여와 400 mg 투여에 따른 치료 효과와 부작용 차이를 확인하고자 시행되었다.

## 대상 및 방법

2003년 4월부터 2005년 3월까지 서울아산병원에서 폐결핵 진단 후 1) 배양 양성, 2) 약제 감수성 검사상 모든 1차약제 감수성, 3) 처음부터 INH, RMP,

pyrazinamide (PZA, Z), ethambutol (EMB, E)의 4제로 투여시작, 4) 몸무게 50kg 이상인 환자들만을 대상으로 후향적으로 의무기록을 분석하였다. 동 연구기간 동안 동 병원에서 권고 INH 용량이 몸무게 50 kg 이하에서는 기존의 용량대로 모두 300 mg/일이 처방되었고, 몸무게 50 kg 이상에서는 400 mg/일에서 300 mg/일로 변경되었으나 담당의사에 따라 일부 환자에서는 400 mg/일이 처방되었고, 일부에서는 300 mg/일이 처방되었다. 300 mg 또는 400 mg의 처방의 결정은 전적으로 담당의사의 판단에 따랐다. 의무기록을 검토하여 양 군에서 기초 임상 자료 및 치료성과 부작용 발생여부의 차이를 비교하였다. Aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT)가 증상 없이 정상치의 5 배 이상 증가하거나 증상이 있으면서 3 배 이상 증가한 경우에 약제유발 간염이 발생한 것으로 정의하였다<sup>1</sup>. 그 외 다른 부작용은 약제 변경이 필요한 경우에만 의미있는 부작용으로 간주하여 분석하였다. 치료종료 후 추구기간이 짧아 재발률은 평가하지 않았다.

모든 측정치들은 평균값과 표준편차로 표시하였으며 통계분석은 SPSS 프로그램 (SPSS release 11.0, SPSS, Chicago, Illinois, USA)를 이용하였다. INH 300 mg군과 400 mg군 사이의 임상적 특징의 차이는 비연속 변수인 경우에는 Chi-square 검정, 연속 변수인 경우에는 Independent-samples T 검정법을 사용하여 비교하였고, 유의수준은 0.05 이하로 하였다.

## 결 과

연구 기간 동안 대상 환자수는 총 251명이었으며, INH 300 mg 사용한 환자는 123명, 400 mg 사용한 환자는 128명이었다. INH 300 mg 환자군과 INH 400 mg 환자군 간의 임상적 특성을 비교해 보면(Table 1), 나이는 각각  $47.7 \pm 15.9$ 세,  $47.9 \pm 17.4$ 세, 남녀비는 각각 94 : 29, 90 : 38, 몸무게는 각각  $62.3 \pm 8.7$  kg,  $61.4 \pm 7.9$  kg으로 모두 차이가 없었다. 과거 결핵치료력은 각각 16.3%, 14.8%로 차이가 없었다. 처음부터 4제 요법을 시행한 환자들이었기 때문에 간질환이나 만성신부전의 기저질환은 없었고, 당뇨병이 각각

Table 1. Baseline characteristics of the eligibles

	INH 300 mg (n=123)	INH 400 mg (n=128)	P-value
Age, year	47.7 ± 15.9	47.9 ± 17.4	0.768
Male : Female	94 : 29	90 : 38	0.274
Body weight, kg	62.3 ± 8.7	61.4 ± 7.9	0.379
Past history of TB treatment, No (%)	20 (16.3)	19 (14.8)	0.670
Diabetes mellitus, No (%)	26 (21.1)	18 (14.1)	0.141
Combined extrapulmonary TB, No (%)	32 (26.0)	19 (14.8)	0.028
AFB smear (+), No (%)	53 (43.1)	55 (43.0)	0.985
Cavity on CXR, No (%)	30 (24.4)	40 (31.3)	0.226

TB: tuberculosis.

Table 2. The Comparison of treatment results and adverse reactions between INH 300 mg and 400 mg groups

	INH 300 mg (%) (n=123)	INH 400 mg (%) (n=128)	P-value
Cure	81 (65.9)	75 (58.6)	0.118
Treatment completed	30 (24.4)	27 (21.1)	
Transfer-out	7 (5.7)	12 (9.4)	
Default	5 (4.1)	14 (10.9)	
Death	0	0	
Treatment failure	0	0	0.277
Modification of drug due to any adverse reactions	10/111* (9.0)	14/102* (13.7)	
Modification of drug due to hepatotoxicity	3/111 *(2.7)	8/102 *(7.8)	
Treatment duration on HRE(Z)	218.2 ± 53.5	209.3 ± 50.2	

\* The number of denominaotr means just number of cured or treatment-completed patients.

26%, 18%로 양 군간에 차이가 없었다. 폐외결핵이 동반된 예는 각각 32%, 19%로 300 mg군에서 유의하게 많았으나( $p=0.028$ ) 폐외결핵이 치료 성적이나 치료 기간에 영향을 미치지 않은 것으로 판단되었다. 결핵의 중증도는 항산균 도말 양성률과 단순흉부엑스선상 공동 유무로 평가하였다. 공동성 병변은 INH 300 mg군과 400 mg 군에서 각각 24%, 31%로 양 군간에 차이가 없었고, 도말 양성률도 각각 53%, 55%로 양 군간에 차이가 없었다. 약제 변경없이 치료를 종료한 환자는 각각 102명, 86명이었고, 이들에서의 치료 기간은 각각 218일, 209일로 유의한 차이는 없었다.

INH 300 mg및 400 mg 군에서 치료 완료율은 각각 90%, 80%, 전원율은 각각 5.7%, 9.4%, 치료 중단율은 각각 4.1%, 10.9%로 모두 두 군간 의미있는 차이는 없었다( $p=0.118$ ). 다만 전원된 경우 치료 결과가 정확하지 않으므로 각 군에서 전원된 경우를 제외하고 치료 중단율을 비교하여 보았을 때 400 mg 군에서 치료 중단율이 유의하게 높았다( $p=0.031$ ). 치료실패와 결핵으로 인한 사망 환자는 없었다. 치료 중단자와 전

원자를 제외한 환자에서 약제 부작용으로 인한 약제 변경률은 INH 300 mg및 400 mg 군에서 각각 9.0%, 13.7%, 약제유발간염에 의한 약제 변경률은 각각 2.7%, 7.8%로 INH 400 mg 군에서 높게 나타났으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Table 2). 약제유발간염의 정의에는 해당되지 않지만 치료 기간 중 일시적으로 AST, ALT가 정상치의 2 배 이하로 증가한 경우는 INH 300 mg군에서는 22.2%, INH 400 mg군에서는 28.7%였고, 2배 이상 증가한 경우는 INH 300 mg군에서는 8.3%, INH 400 mg군에서는 9.6%로 모두 양 군간에 유의한 차이는 없었다.

## 고 찰

본 연구에서는 INH 300 mg을 사용한 군과 400 mg을 사용한 군 사이에 치료 완료율 및 약제유발간염을 포함한 약제 부작용의 빈도에 차이가 없어서 향후 재발률의 차이에 대한 연구가 필요하나 현 시점에서 INH 300 mg/일이 적절한 일일 용량으로 생각된다.

본 연구에서 치료 완료율이 300 mg군에서 높은 경향을 보였던 이유는 400 mg 군에서 치료 중단율이 높았기 때문이다. 400 mg 군에서 치료 중단율이 높은 이유가 부작용 때문은 아니라고 분석되었으며, 의사 소견서나 흉부사진 복사 없이 임의로 전원 되었을 가능성이 있기 때문에 그 외의 이유를 확인할 수 없었다. 가능한 원인으로는 300 mg군에서 폐외결핵이 동반된 환자가 많아서 보건소 등으로 병원을 옮기지 않고 지속하여 치료를 받았을 가능성, INH를 300 mg/일 처방한 의사가 결핵의 치료에 더 관심이 많은 의사여서(최근의 지침 변화를 더 잘 따랐음) 환자와의 관계가 더 밀접했을 가능성 등을 고려할 수 있겠다. 최소한 본 연구 결과는 INH 300 mg/일 치료가 치료 완료율 면에서 400 mg/일에 비하여 동등하거나 우월하다는 것을 보여준다.

통계적으로 유의하지 않았지만 INH 300 mg군에 비해 400 mg군에서 약제 변경이 필요한 전체 부작용 발생 빈도가 높았고, 특히 약제유발간염에 의한 약제 변경 빈도가 3 배 정도 높게 나타났는데, 이는 대상 환자수가 보다 많았다면 통계적 차이가 있을 가능성이 있겠다. 그러나 1차약제 중 INH, RFP, PZA 모두 간독성의 원인이 될 수 있으므로 INH의 용량차이 때문이라고 할 수 없는 제한점이 있다. 약제유발간염을 포함한 부작용으로 약제를 변경하였던 환자들 11명 중 약제유발간염의 원인을 밝히지 못하고 INH 400 mg에서 300 mg로 용량 변경하여 치료를 한 예가 3명 있었고, INH가 약제유발간염의 원인이 아닌 것으로 밝혀져 다시 사용한 경우가 2예에서 있었다. 약제 부작용 외에 임상적 또는 방사선학적 소견의 악화로 약제를 변경하였던 경우는 INH 300 mg군에서 2명, 400 mg군에서 3명으로 두 군에서 의미있는 차이는 없었고 이들 중 4명은 후에 약제감수성 검사 결과를 바탕으로 다시 1차 약제로 변경하였고, 1명은 1차약제와 2차약제를 병용하여 지속 사용하였다.

INH 내성 결핵균주 중 저농도(0.2 mg/dL and 1.0 mg/dL)에서 내성을 보이고 고농도(5.0 mg/dL)에서는 감수성인 보이는 균주가 밝혀졌는데<sup>14</sup>, 이 균의 경우 고용량 (15 mg/kg)으로 주 2-3회 사용하는 것이 보통의 용량으로 매일 사용하는 것 보다 효과적일 수

도 있다는 보고가 있었다<sup>15</sup>. INH 400 mg의 경우 INH 300 mg보다 고용량이기에는 하나 15 mg/kg 정도의 고용량은 아니므로 만약 이러한 균주가 혼합 감염되어 있다고 하더라도 효과면에서 INH 400 mg와 INH 300 mg에 따른 차이가 있을 것으로 생각되지는 않는다.

국내에서는 서론에서도 언급한 바와 같이 우리나라 사람의 70-80%가 INH 신속대사형이라는 이유로 INH 300 mg과 400 mg 투여에 따른 차이에 실험적 자료나 임상적 연구 없이 INH의 일일 용량으로 400 mg을 관행적으로 많이 처방하여 왔다. 그러나 정 등은 정상 한국인의 INH 약동학 연구에서 INH 400 mg 투여시 최대 혈중 농도가 이상적인 혈중 농도 보다 높았고 300 mg 투여 했을 때 보다 간대사가 오히려 감소하였는데 이는 INH의 간대사 효소가 포화상태에 이르러 더 이상 추가적으로 대사 할 능력이 없을 것으로 추론하고 있다<sup>12</sup>. 또한 안 등의 결핵 환자에서의 INH 약동학 연구에 의하면 INH 300mg을 포함한 4제 요법을 받고 있는 결핵 환자에서 INH의 최대 혈중 농도는  $7.63 \pm 3.20 \mu\text{g/ml}$  로서 체중과 상관없이 ( $r = -0.514$ ) 모두 최대 혈중 농도가  $3 \mu\text{g/ml}$  이상 측정되었다고 하였다<sup>13</sup>. 따라서 이상의 정상 한국인과 한국인 결핵 환자에서 INH 약동학 실험 결과와 본 연구 결과, 즉 두 군간 치료효과는 차이가 없고, 통계적으로 유의하지 않지만 INH 300 mg 군에서 약제유발간염에 의한 약제 변경율이 더 적었고, 또한 INH 300 mg 군에서 치료 중단율이 낮았다는 것을 고려한다면 한국인에서도 INH 300 mg/일이 유용할 것으로 생각된다. 그러나 본 연구의 경우 추적 관찰 기간이 짧아 재발에 대한 비교 자료가 현재까지는 없고 대상 환자수가 대규모가 아니므로 장기간 추후관찰을 통한 재발률의 비교와 보다 많은 환자들을 대상으로 한 두 군간의 치료 효과와 부작용에 관한 비교 연구가 필요할 것으로 생각된다.

## 요 약

### 연구배경 :

Isoniazid (INH)에 관한 국내 폐결핵 진료지침은 외국의 지침들(300 mg/일)과 달리 체중이 50kg 이상

인 경우 400 mg/일을 권장량으로 제시하고 있으나 근거가 없는 실정이다. 따라서 국내에서 1차 4제요법 치료시 INH 300 mg/일과 400 mg/일 처방에 따른 차이를 확인하기 위해 본 연구를 시행하였다.

#### 방 법 :

폐결핵으로 진단받고 표준 4제치료를 시행한 환자 중 50kg 이상이고 모든 1차약제 감수성이 확인된 환자를 INH 300 mg/일과 400 mg/일 군으로 나누어 비교하였다.

#### 결 과 :

2003년 4월부터 2005년 3월까지 상기 조건을 만족하는 환자 중 INH 300 mg을 사용한 군(300군)은 123명, 400 mg을 사용한 군은 128명(400군)이었다. 나이, 남녀비, 체중, 결핵치료력, AFB 도말 양성률, 공동병소 동반율에서 300군 및 400군 간 유의한 차이는 없었다. 300군 및 400군에서 치료 완료율은 90%:80%였고, 전체 부작용에 의한 약제 변경률은 9.0%:13.7%, 간독성에 의한 약제 변경률은 2.7%:7.8%로 유의한 차이가 없었다. 추적 관찰 기간이 짧아 재발률은 분석되지 않았다.

#### 결 론 :

INH 300군과 400군 사이에 치료성적 및 약제 부작용면에서 차이가 없어서 50kg 이상의 결핵환자의 표준처방시 INH 300mg이 유용하다고 사료되나 향후 재발률의 비교 연구가 필요하다.

### 참 고 문 헌

1. 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.
2. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic

- Society. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations 1998. *Thorax* 1998;53:536-48.
3. World Health Organization. Treatment of tuberculosis: guidelines for national tuberculosis programme. 3rd ed. 2003.
4. Peloquin CA. Pharmacology of the antimycobacterial drugs. *Med Clin North Am* 1993;77:1253-62.
5. Korea Academy of Tuberculosis and Respiratory Disease. Guidelines for the management of pulmonary tuberculosis, 1997. *Tuberc Respir Dis* 1997;47:1447-53.
6. Korea Center for Disease Control and Prevention. Guidelines for the management of tuberculosis 2004.
7. Lee HS, Song HS, Lee HK, Kim KH, Chung HS, Kim CK, et al. Isoniazid metabolism and its clinical implications in Koreans. *Tuberc Respir Dis* 1962;12:22-37.
8. Harris HW, Knight PA, Selin MJ. Comparisons of isoniazid concentrations in the blood of people of Japanese and European descent. *Am Rev Tuberc* 1958;78:944-8.
9. Armstrong AR, Peart HE. A comparison between the behavior of the Eskimos and non-Eskimos to the administration of INH. *Am Rev Resp Dis* 1960;81:588-94.
10. Ellard GA. The potential clinical significance of the isoniazid acetylator phenotype in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Tubercle* 1984;65:211-27.
11. Kergueris MF, Bourin M, Larousse C. Pharmacokinetics of isoniazid: influence of age. *Eur J Clin Pharmacol* 1986;30:335-40.
12. Chung MP, Kim HC, Suh GY, Park JW, Kim H, Kwon OJ, et al. Pharmacokinetic study of isoniazid and rifampicin in healthy Korean volunteers. *Tuberc Respir Dis* 1997;44:479-92.
13. Ahn SJ, Park SJ, Kang KW, Suh GY, Chung MP, Kim H, et al. Pharmacokinetic profiles of isoniazid and rifampicin in Korean tuberculosis patients. *Tuberc Respir Dis* 1999;47:442-50.
14. Frieden TR, Sherman LF, Maw KL, Fujiwara PI, Crawford JT, Nivin B, et al. A multi-institutional outbreak of highly drug-resistant tuberculosis: epidemiology and clinical outcomes. *JAMA* 1996;276:1229-35.
15. Iseman MD. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med* 1993;329:784-91.