

단기 항결핵 화학요법에 의한 약물 이상반응의 유병률

을지대학교 의과대학 내과학교실, 단국대학교 의과대학 내과학교실²,
한양대학교 의과대학 내과학교실³, 아주대학교 의과대학 내과학교실⁴, 서울대학교 의과대학 내과학교실⁵
김상훈 · 이병훈 · 이기덕 · 박재석² · 김윤섭² · 지영구² · 김상현³ · 박해심⁴ · 민경업⁵

=Abstract=

The prevalence of adverse drug reactions to a short course anti-tuberculosis regimen

Sang-Hoon Kim, M.D., Byoung-Hoon Lee, M.D., Ki-Deok Lee, M.D.,
Jae-Suk Park, M.D.², Yun-Seop Kim, M.D.², Young-Koo Jee, M.D.²,
Sang-Heon Kim, M.D.³, Hae-Sim Park, M.D.⁴ and Kyoung-Up Min, M.D.⁵

Department of Internal Medicine, Eulji University School of Medicine, Seoul, Korea;
Department of Internal Medicine, College of Medicine Dankook University, Cheonan, Korea²; Department of Internal
Medicine, Hanyang University College of Medicine, Seoul, Korea³; Department of Internal Medicine, Ajou University
School of Medicine, Suwon, Korea⁴; Department of Internal Medicine,
Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea⁵

Background : Anti-tuberculosis drugs used in combination cause adverse drug reactions, but the prevalence of the reactions and risk factors have not been determined. This study aims to identify the prevalence and risk factors of adverse drug reactions (ADR) to the use of first line anti-tuberculosis drugs.

Methods : A total of 435 newly diagnosed patients with tuberculosis (44.1 years±19.0 years) were eligible for this study. All patients received daily oral isoniazid (300 or 400 mg), rifampicin (450 or 600 mg) and ethambutol (800 mg) for 6 months, and pyrazinamide (20 mg/kg) for 2 months. Blood tests were performed regularly (before treatment, 2 weeks after treatment, and bimonthly there after). Patients were interviewed 2 months and 6 months after treatment. A serious ADR was defined as any ADR that resulted in the discontinuation of one or more of the drugs.

Results : An ADR was noted in 52.6% of all patients. Gastrointestinal (19.3%), cutaneous (17.7%), hepatic (13.8%), renal (12.6%), and neurological (10.3%) ADRs were frequent and hematological (4.4%), musculoskeletal (3.0%) ADRs were less frequent. A skin ADR was associated with an elevated baseline of liver enzymes (odds ratio, 3.48; 95% CI, 1.2 to 9.9), whereas a hepatic ADR was associated with a history of chronic liver disease (odds ratio, 4.82; 95% CI, 1.7 to 13.2). The prevalence of any serious ADR was 9.7%. Occurrence of any serious ADR was associated with a history of chronic liver disease (odds ratio, 4.29; 95% CI, 1.4 to 13.6).

Conclusions : Anti-tuberculosis drugs given in combination frequently caused a ADR and the findings suggest that a patient receiving anti-tuberculosis treatment should be closely monitored. (Korean J Med 73:496-502, 2007)

Key Words : Anti-tuberculosis treatment, Adverse drug reaction, Hepatitis

• Received : 2007. 2. 27

• Accepted : 2007. 3. 26

• Correspondence to : Young-Koo Jee, M.D. Ph.D. Department of Internal Medicine, Dankook University College of Medicine, San 16-5 Anseo-dong, Cheonan 330-715, Korea E-mail : ykjee@dankook.ac.kr

*This study was supported by a grant from the Korea Health 21 R&D Project, Ministry of Health & Welfare, Korea (Grant No. 03-PJ10-PG13-GD01-0002)

서 론

결핵은 아직까지 국내에서 뿐만 아니라 전세계적으로 중요한 보건사회적 문제이다¹⁾. 1980년도 이후 Isoniazid (INH), rifampicin (RFP), ethambutol (EMB), pira-zinamide (PZA)를 초기 두 달간 투여하고 추가로 4개월 간 INH, RFP (국내에선 INH, RFP, EMB)을 투여하는 6개월 단기 화학요법은 결핵 치료를 위한 표준요법으로 널리 사용되고 있다²⁾. PZA를 포함하는 단기 화학요법은 매우 효과적이지만 약물 이상반응의 빈도가 이전에 알려진 것보다 높다는 연구 결과들이 보고되고 있다³⁻⁵⁾. 항결핵제에 의한 약물 이상반응은 치료의 중단을 초래하며, 이 환률과 사망률을 증가시킨다. 또한 추가적인 입원, 외래 방문, 검사로 경제적 손실도 초래한다⁴⁾. 현실적으로 항결핵치료 중 이러한 약물 이상반응이 발생하는 경우 약제의 효과나 독성을 고려할 때 적절한 대체 약제가 많지 않고, 순응도가 감소하여 불충분한 치료를 통해 치료의 실패 또는 재발을 일으킬 가능성이 증가한다.

단기 항결핵 화학요법을 구성하는 각각의 약제에서의 이상반응의 빈도, 위험인자, 이환률, 사망률 등이 여러 연구에서 보고되었다^{2, 5-7)}. 연구 대상에 따라 차이를 보이고 있지만 약물 이상반응의 위험은 고령자, 여성, 영양결핍 상태, B형 간염 보균자, 알코올 중독자, 간질환자, 저알부민혈증 환자 등에서 높은 빈도를 보인다^{4, 6-10)}. 하지만 이러한 위험인자 만으로 종족, 혹은 개인에서의 약물 이상반응을 예측하는 것은 현실적으로 불가능하므로 이에 대한 추가적인 연구의 필요성이 요구되고 있다. 국내에서는 주로 간독성에 대한 연구가 많으며 대부분 후향적 연구들로 전체적인 약물 이상반응의 유행률은 주로 외국의 자료를 인용하고 있다¹¹⁻¹³⁾.

이번 연구는 2003년부터 보건복지부 지원하에 시행되고 있는 약물유전체연구 사업 중 약물 이상반응 유전체연구의 하나로 계획되었다. 저자들은 국내에서 표준치료로 사용되고 있는 단기 항결핵 화학요법에 의한 약물 이상반응 및 중증 이상반응의 각 장기별 빈도 및 위험요인을 확인하여 유전체연구의 기초자료를 얻고자 하였다.

대상 및 방법

서울 및 천안에 위치하는 두 개의 종합병원에서 2004년 3월부터 2005년 3월까지 463명의 활동성 결핵 환자를 대상으로 INH, RFP, EMB, PZA로 6개월 단기 복합화학

요법을 시행하였다. PZA는 처음 2개월만 사용하였다. 활동성 결핵은 도말 및 배양검사서 항산균이 관찰된 경우, 방사선 및 임상 소견이 결핵이 의심되고 *M. tuberculosis*에 대한 PCR에 양성반응이 나타난 경우, 방사선 검사 및 체액검사서 결핵이 의심되고 항결핵치료에 의해 호전이 된 경우, 조직검사서 결핵에 합당한 소견이 관찰된 경우로 정의하였다. 임상부 및 모유수유 중인 환자, 의사표현에 지장이 있는 환자, 기존 질환으로 단기 복합치료를 시행하기 어려운 환자 등은 연구에 포함시키지 않았다. 약제내성 결핵으로 인한 치료 약물의 변경이 필요한 환자, 약물 이상반응 없이 치료 및 모니터링이 중단된 환자들은 연구에서 제외하였다.

처음 2달 동안은 1달마다 의사 또는 연구간호사가 환자에 대한 모니터링을 시행하였고, 이후에는 2달마다 시행하였다. 처음 연구 참여시 나이, 성, 흡연유무, 당뇨 유무, 간질환의 유무, 복용 중인 약제, 기존 증상 유무 등을 기록하였고, 일반혈액검사, 간기능검사 등을 시행하였다. 정기방문 때마다 증상의 발현을 관찰 기록하고 간기능검사를 추적검사 하였다. 간기능이상은 정상참고치 보다 높게 상승하는 경우로 정의하였다. 중증 이상반응은 이상반응에 의해 항결핵제 중 하나 이상의 약제를 중단하는 경우로 정의하였다. 간염의 경우 식욕부진, 구역, 구토, 복통 등의 증상과 함께 간기능검사가 정상 상한치의 3배 이상 증가하거나, 증상 없이 정상 상한치의 5배 이상 증가한 경우로 정의하였다. 중증 이상반응이 나타난 환자에서 원인 약제의 판정은 약제 중단 및 재투여에 따른 증상과의 연관성, 가능성 있는 다른 원인의 유무, 과거력 등을 고려하여 결정하였다. 간염에 의해 약제를 중단한 경우 간기능검사를 시행하면서 경과관찰을 하였다. 간기능이 정상으로 회복되면 INH, RFP, PZA의 순서로 다시 투여하며 간기능 이상 여부를 검사하였다. 재투여 시도 중 간기능의 이상이 발생한 경우에는 해당 약제 투여를 완전히 중단한 뒤 적절한 2차 약제로 교체하였다. 모든 자료는 통계 분석 프로그램인 SPSS 10.0을 사용하여 분석하였다. 위험인자 유무에 따른 약물 이상반응의 비교는 chi-square 시험을 이용하여 대응위험도(OR)와 95% confidence interval (CI) 값을 구하였다. p 값이 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의한 차이가 있다고 판정하였다. 유의한 인과관계가 관찰되는 경우 성별, 연령 등을 포함하여 로지스틱 회귀분석을 시행하였다.

Table 1. Characteristics of the patients

Variables	number (%)
Age, yr	
16-60	334 (76.8%)
61-	101 (23.2%)
Sex	
Male	236 (54.3%)
Female	199 (45.7%)
Site of tuberculosis	
Pulmonary	354 (81.2%)
Extra-pulmonary	81 (18.8%)
Method of diagnosis	
Smear and culture positive	239 (54.9%)
Radiological finding/Serology	147 (33.8%)
Histology	49 (11.3%)
Risk factors	
History of chronic liver diseases	17 (3.9%)
Diabetes mellitus	67 (15.4%)
Asthma	9 (2.1%)

결 과

1. 연구 대상의 특성

28명의 환자가 치료 중 대상에서 제외되었고, 최종적으로 435명의 환자에서 분석이 가능하였다. 연구대상 중에서 61세 이상의 고령자는 101명(23.2%)이었고, 남자가 236명(54.3%)이었다(표 1). 동반질환의 빈도는 간 질환이 17명(3.9%), 당뇨병이 67명(15.4%), 기관지천식을 가지고 있는 경우가 9명(2.1%)이었다.

2. 약물 이상반응의 발생률

435명의 단기 화학요법을 시행한 환자 중 229명(52.6%)에서 약물 이상반응이 발생하였다. 그림 1에서 보는 것과 같이 장기별 약물 이상반응의 빈도는 위장관 증상 84명(19.3%), 피부 반응 77명(17.7%), 간기능 검사 이상 60명(13.8%), 신기능 이상 55명(12.6%), 신경학적 증상 45명(10.3%), 혈액학적 증상 19명(4.4%), 근골격계 증상 13명(3.0%), 기타 6명(1.4%)이었다. 세부적인 이상반응의 종류와 빈도는 표 2와 같았다.

3. 중증 이상반응의 원인 및 양상

중증 이상반응으로 약제를 중단한 경우는 42명(9.7%)

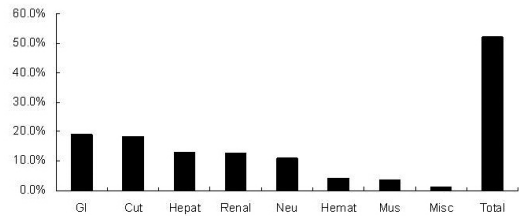


Figure 1. Incidence of adverse drug reactions to a short course anti-tuberculosis regimen (GI, gastrointestinal; Cut, cutaneous; Hepat, hepatic; Neu, neurologic; Hemat, hematologic; Mus, musculoskeletal; Misc, miscellaneous).

이었다. 약제중단의 원인으로 가장 빈도가 높은 것은 약제 관련 감염으로 14명(33.3%)이었고, 약물 알레르기 반응 13명(31.0%), 위장장애 8명(19.0%), 관절 및 근육통 4명(9.5%), 시야장애 2명(4.8%), 전신부종 1명(2.4%)이었다. 약제 관련 감염으로 약제를 중단한 환자 중 3명은 각각 발열, 발진, 위장장애를 동반하였다. 그 중 하나 이상의 약제를 변경한 경우가 31명, 재투여가 가능한 경우가 9명(21.4%)이었고, 3명은 자의탈락 하였다. 약제 관련 감염이 발생하였던 14명 중에서 INH가 원인인 경우가 4명, RFP이 원인인 경우가 2명, PZA가 원인인 경우가 6명이었고, 5명은 재투여가 가능하였다. 약물 알레르기 반응이 발생한 13명에서 INH가 원인인 경우가 1명, RFP이 원인인 경우가 2명, EMB가 원인인 경우가 1명, PZA가 원인인 경우가 3명, 네가지 약제에 모두 반응이 나타난 경우가 1명, 자의 탈락이 1명이었고, 4명에서 항히스타민제와 함께 재투여가 가능하였다. 항결핵치료 시작 후 1달 이내에 약제를 중단한 경우가 24명(57.1%)이고, 이후에 발생한 경우가 18명(42.9%)이었다.

4. 약물 이상반응의 위험인자

연령, 성, 당뇨병력, 간 질환력, 알레르기 질환력, 기저 간기능 검사 이상, BMI는 전체적인 약물이상반응의 유무와 관련이 없었다($p>0.05$) (표 3). 치료 전 간기능 이상이 있으면 약물에 의한 피부반응의 발생이 높았고(OR, 3.48; 95% CI, 1.2 to 9.9), 간 질환력이 있으면 약제에 의한 간기능 검사 이상의 발생이 의미있게 높았다(OR, 4.82; 95% CI, 1.7 to 13.2) (표 3). 중증 이상반응의 발생은 간 질환력이 있는 경우 의미있게 높았다(OR, 4.29; 95% CI, 1.4 to 13.6) (그림 2). 유의한 연관관계에 대하여 연령과 성을 포함하여 로지스틱 회귀분석을 시

Table 2. Incidence of clinical manifestations of adverse drug reactions to a short course anti-tuberculosis regimen

Organ systems	Manifestations, number (%)			
Gastrointestinal	Nausea	32 (7.3)	Diarrhea	8 (1.8)
	Vomiting	6 (1.3)	Epi. distress	44 (10.1)
	Anorexia	10 (2.2)		
Cutaneous	Pruritus	56 (12.8)	Fixed reaction	2 (0.4)
	Maculopapular	17 (3.9)	Ery. nodosum	1 (0.2)
	Pustular	5 (1.1)	Urticaria	7 (1.6)
Hepatic	Hyperbilirubinemia	5 (1.1)	High AST/ALT	57 (13.1)
Neurological	Peri neuropathy	1 (0.2)	Fatigue	24 (5.5)
	Headache	7 (1.6)	Drowsiness	1 (0.2)
	Dizziness	15 (3.4)	Optic neuritis	2 (0.4)
Hematological	Anemia	3 (0.6)	Leukopenia	1 (0.2)
	Thrombocytopenia	1 (0.2)	Eosinophilia	4 (0.9)
	Leukocytosis	10 (2.2)		
Renal	Hematuria	1 (0.2)	Hyperuricemia	55 (12.6)
Musculoskeletal	Arthralgia	6 (1.3)	Myalgia	10 (2.2)
Others	Anaphylactic shock	1 (0.2)	Drug fever	3 (0.6)
	Dyspnea	1 (0.2)	Edema	1 (0.2)

Data are shown as the number (%), Epi, Epigastric; Ery, Erythema; Peri, Peripheral

Table 3. Risk analysis of all or organ specific adverse drug reactions

Risk Factors	All Reactions		Cutaneous		Hepatobiliary		Gastrointestinal	
	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI
Age, > 60	0.85	0.5~1.3	0.92	0.5~1.6	0.90	0.4~1.7	0.95	0.5~1.6
Sex, female	1.12	0.7~1.6	1.05	0.6~1.7	0.89	0.5~1.5	1.47	0.9~2.3
History of hepatitis	1.29	0.4~3.4	0.61	0.1~2.7	4.82	1.7~13.2	0.54	0.1~2.4
Diabetes mellitus	0.98	0.5~1.6	1.14	0.5~2.2	0.45	0.1~1.1	1.38	0.7~2.5
LFT elevation	1.45	0.5~4.1	3.48	1.2~9.9	2.44	0.7~8.1	2.11	0.7~6.1
Body Mass Index, low	0.66	0.3~1.1	0.64	0.3~1.3	0.37	0.1~1.0	1.16	0.5~2.2

OR, odds ratio; CI, confidence interval; LFT, liver function test

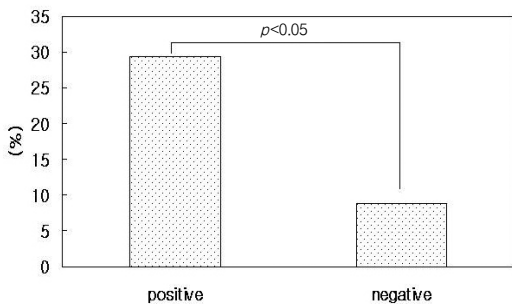


Figure 2. Incidence of serious adverse reactions according to the presence of a history of hepatitis

행한 결과 기저 간기능검사 이상은 피부반응 발생과(OR, 3.43; 95% CI, 1.2 to 9.9), 간 질환력은 간기능검사 이상과 유의한 인과관계를 보였다(OR, 4.80; 95% CI, 1.7 to 13.3). 또한 간 질환력은 중증 이상반응의 발생과도 로지스틱 회귀분석에서 유의한 인과관계를 보였다(OR, 3.61; 95% CI, 1.1 to 11.9).

고 찰

저자들은 이번 연구에서 단기 화학요법에 따른 장기 별 이상반응 및 중증 반응의 빈도 및 이상반응과 연관된

위험인자를 확인할 수 있었다.

전체적인 약물 이상반응의 빈도는 52.6%로 이전에 보고되었던 이 등¹²⁾의 연구 결과와 유사하였다. 이전 연구에서 약물 이상반응의 빈도는 두 가지 방법으로 조사되었는데 의무기록조사(50.4%)보다 전화설문조사(70.8%)에서 더 높게 관찰되었다. 이들 연구자들은 전화설문조사가 환자의 주관적인 느낌을 많이 반영하기 때문이라고 주장하였다. 이번 연구의 결과가 전화설문조사보다 이상반응의 빈도가 낮은 이유는 일정 형태의 기록지를 이용하여 의료진이 기록을 하여 환자의 주관적인 느낌을 배제하고 약물 복용 후 반복되는 증상을 기록하였기 때문으로 생각한다.

장기별 이상반응의 빈도는 위장관 증상, 피부반응, 간기능 이상의 순으로 높았다. 이번 연구에서 간기능 이상은 정상치보다 높은 경우로 정의하여, 이전 연구에서 흔히 이용되었던 간손상의 기준(혈중 빌리루빈 수치가 1.5 mg/dL 이상 증가하거나 ALT가 정상치의 2배 이상 증가)보다 발생 빈도가 높게 나올 것으로 생각하였으나, 실제 13.8%가 발생하여 10~20%의 발생 빈도를 보인다는 기존의 연구들과 차이가 없었다^{7, 14)}. 이번 연구에서 신기능 이상의 빈도가 높은 것은 고요산혈증을 신기능이상에 포함시켰기 때문이다¹⁵⁾.

세부적인 약물 이상반응의 양상은 기존에 보고된 것과 같이 가려움증, 위장장애, 고요산혈증, 간기능 이상이 많이 발생하였고, 그 외에 어지럼증과 피곤감을 많이 호소하였다. 이러한 반응들은 대부분 의료진의 설명과 격려에 의해 극복될 수 있는 것으로 알려져 있는데 이번 연구에서도 실제 약제의 중단을 초래하였던 중증 이상반응은 전체 이상반응 발생 환자의 1/5 정도였다. 이번 연구에서 중증 이상반응의 빈도는 9.7%로 이전 Yee 등¹⁶⁾이 보고하였던 8.6%보다 조금 높으나 Schaberg 등⁴⁾이 보고한 23%와는 많은 차이를 보였다. 연구 대상 및 약물 이상반응 발생에 따른 의료진의 대처에 따라 약제의 중단 빈도는 달라질 것으로 생각되는데 이번 연구에서 저자들은 지침에 따라 약물 치료를 가능한 유지하고자 노력하여 Schaberg의 연구 결과보다 낮은 빈도를 보인 것으로 생각된다. 이번 연구에서 중증 이상반응의 가장 흔한 원인은 기존 보고와 같이 약제 관련 감염으로 전체 환자의 3.2%에서 발생하였다. 약제 관련 감염의 빈도는 PZA를 포함한 단기 항결핵요법에 대한 연구 중 Yee 등¹⁶⁾의 결과와 비슷하였다. 부작용이 발생한 환자의 빈도는

3% 정도였고 약제별로는 PZA가 가장 높고, INH, RFP의 순이었다. 이번 연구에서도 PZA에 의한 간독성의 유병률이 INH에 의한 것보다 높았지만 큰 차이는 없었다. 최근에 RFP, PZA 2달 예방요법을 사용한 환자들에서 7.7~9.4%, levofloxacin, PZA를 6개월간 복용한 환자들에서 3.5~18%라는 높은 간독성의 유병률이 보고되어 PZA에 대한 우려를 증명하고 있는데 대규모 대조군 연구에서의 결과와는 차이가 있다. 일반적으로 INH에 의한 간염은 0.2~5%에서 발생하고 PZA에 의한 간염은 현재 투여 용량에서 0.2~2.8%로 알려져 있다. 이번 연구의 결과에서도 이러한 범위 내에 있지만, PZA가 원인 약제인 경우가 많아서 PZA를 포함한 단기 화학요법을 사용하는 경우 항결핵제의 부작용이 증가할 가능성이 있음을 시사한다.

항결핵제에 의한 피부반응은 다양한 임상양상 및 강도로 나타날 수 있지만 객관적인 지표가 없기 때문에 환자의 주관적인 증상에 의존하여 처치를 하는 경우가 많은데 항히스타민제를 투여하는 경우가 많았다. 전체 환자에서 중증 피부반응의 빈도는 3.0%로 기존에 보고된 4~6%보다 낮았다^{4, 16, 17)}. 그 중 일부는 복합적인 항히스타민제 및 연고 사용 후에 약제를 다시 시행할 수 있어서 의료진의 심리적인 지지 외에도 적극적인 치료가 항결핵제의 유지에 중요하였다. 위장장애에 의한 약제 중단의 빈도는 1.8%로 기존 보고된 0.9~2%와 크게 차이를 보이지 않았다^{4, 16, 17)}. 대부분 약제의 감량 및 중단, 용법의 변경을 초래하였으며 원인 약제를 규명하기 어려운 경우가 많았다. Schaberg 등⁴⁾은 위장장애의 대부분 원인이 PZA 때문으로 보고하였으나 Yee 등¹⁶⁾의 연구에서는 INH, RFP, PZA가 모두 관여하였다.

이전 연구에서 중증 부작용의 위험인자는 여성, 60세 이상, 아시아에서 출생, HIV 양성 상태, 당뇨, 결핵 치료를 받은 과거력 등이었다⁴⁾. 이번 연구에서는 간질환력이 있는 경우 중증 이상반응의 빈도가 의미있게 높았다. Yee 등¹⁶⁾의 연구에서 그 중 PZA 부작용은 60세 이상, 아시아 출생과 관련이 있었고, RFP의 부작용은 60세 이상, HIV 양성과 관련이 있었다. 본 연구에서는 중증 이상반응 환자의 수가 많지 않아서 약제별 통계 분석은 시행하지 않았다. 간손상의 발생의 위험인자로 고령, 음주, 만성 간질환 및 바이러스 감염 등이 알려져 있다. 이번 연구에서는 역시 간질환력이 있는 경우 간기능이상의 빈도가 높았다. 하지만 간질환력에 대한 추가적인 병력

확인, 음주량 및 음주 횟수 등의 자세한 음주력, B형 및 C형 간염 항원에 대한 검사 등을 시행하지 않아서 추가적인 분석은 가능하지 않았다. 기존의 연구에서는 HBs Ag 유무 및 음주력에 따른 간손상의 발생은 연구에 따라 차이가 있어서 분명하지 않다^{9, 11)}.

이번 연구에서 PZA에 의한 증증반응이 많이 관찰된 것은 사실이지만 대조군 연구가 아니기 때문에 다른 용법보다 증증 이상반응의 빈도가 높은지는 명확하지 않다. 이전 시행된 대조군 연구에서는 증증 이상반응의 유행률의 차이는 없었지만 최근 시행된 소규모의 연구에서는 이러한 주장을 증명하고 있기도 하다.

약제 투여에 따른 이상반응은 통상 허용량으로 투여했는데도 약리 작용의 일환으로 원치 않는 작용이 나타나는 부작용, 약을 과량 투여하거나 배출에 이상이 있을 때 나타나는 독성 작용, 개개인의 유전적 이상으로 대사 활동이나 효소의 결핍에 의한 특이체질 반응, 발진, 피부염, 간염, 아나필락시스의 형태로 나타나는 알레르기성 반응 등으로 구분하는데, 이번 연구에서는 이를 고려하지 않았다. 이러한 구분에 따른 약물 이상반응의 분류는 이상반응의 병태생리를 파악하는데 도움이 될 것으로 생각하지만 현실적으로 너무 복잡하고 객관적인 검사법도 없어서 시행할 수 없었다.

이번 연구에서 관찰된 것과 같이 항결핵제 사용에 따른 부작용의 발생과 이로 인한 약제의 중단은 적지않게 일어나지만 이를 예측할 수 있는 방법은 아직까지 보고되지 않았다. 환경적인 위험인자의 경우 연구의 대상 및 시기에 따라 다른 결과를 보여주고 있고 이러한 환자에서 약물 이상반응의 예측이 불가능하기 때문에 최근에는 유전학적 인자에 대한 연구들이 진행되고 있다^{10, 18-20)}. 국내에서도 이에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각한다. 현실적으로는 결핵치료의 효율 및 환자의 삶의 질을 개선하기 위하여 약물 이상반응이 발생한 환자를 관리할 수 있는 효율적인 프로그램의 도입이 필요하다.

요 약

목적 : 항결핵제에 의한 약물 이상반응이 발생할 경우 순응도가 감소하여 치료실패 또는 결핵의 재발 가능성이 증가한다. 이에 단기 항결핵 화학요법에 의한 약물 이상반응과 증증 이상반응의 각 장기별 빈도 및 위험요인을 조사하였다.

방법 : 활동성 결핵 환자 463명을 대상으로 조사를 시

행하였다. INH, RFP, EMB, PZA로 6개월 단기 복합화학요법을 시행하였으며, PZA는 처음 2개월간만 사용하였다. 처음 2달 동안은 1달마다, 이후에는 2달 간격으로 모니터링을 시행하였다. 혈액검사는 치료 전, 치료 2주 후, 그 뒤로는 2개월 간격으로 시행하였다. 치료도중 약물 이상반응 때문에 한 가지 이상의 약제를 중단해야 하는 경우를 증증 약물 이상반응으로 정의하였다.

결과 : 분석이 가능한 435명의 환자 중 229명(52.6%)에서 약물 이상반응이 발생하였다. 장기별 약물 이상반응의 빈도는 위장관 증상 19.3%, 피부반응 17.7%, 간기능 이상 13.8%, 신기능 이상 12.6%, 신경학적 증상 10.3%, 혈액학적 증상 4.4%, 근골격계 증상 3.0%, 기타 1.4%이었다. 증증 약물 이상반응의 빈도는 9.7%이었다. 치료 전 간기능 이상이 있으면 피부반응의 발생이 높았고, 간 질환력이 있으면 약제에 의한 간기능 검사 이상의 발생이 의미 있게 높았다. 또한 간 질환력은 증증 이상반응의 발생과도 유의한 인과관계를 보였다.

결론 : 항결핵제에 의한 약물 이상반응은 비교적 흔히 발생한다. 현재의 인구학적, 환경적 위험인자만으로는 증증 이상반응을 예측하기 어려워 약물 이상반응에 대한 적절한 관리 프로그램과 장기적인 예측모델 개발이 필요할 것으로 생각한다.

중심 단어 : 항결핵제, 약물 이상반응, 간염

REFERENCES

- 1) World Health Organization. *Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing*. Avail from: <http://www.who.int/tb/2006>
- 2) British Thoracic Association. *A controlled trial of six months chemotherapy in pulmonary tuberculosis: first report: results during chemotherapy*. *Br J Dis Chest* 75:141-153, 1981
- 3) Jasmer RM, Saukkonen JJ, Blumberg HM, Daley CL, Bernardo J, Vittinghoff E, King MD, Kawamura LM, Hopewell PC. *Short course rifampin and pyrazinamide compared with isoniazid for latent tuberculosis infection: a multicenter clinical trial*. *Ann Intern Med* 137:640-647, 2002
- 4) Schaberg T, Rebhan K, Lode H. *Risk factors for side-effects of isoniazid, rifampin and pyrazinamide in patients hospitalized for pulmonary tuberculosis*. *Eur Respir J* 9:2026-2030, 1996
- 5) Steele MA, Des Prez RM. *The role of pyrazinamide in tuberculosis chemotherapy*. *Chest* 94:845-850, 1988

- 6) Sarma GR, Immanuel C, Kailasam S, Narayana AS, Venkatesan P. *Rifampin-induced release of hydrazine from isoniazid: a possible cause of hepatitis during treatment of tuberculosis with regimens containing isoniazid and rifampin. Am Rev Respir Dis* 133:1072-1075, 1986
- 7) Thompson NP, Caplin ME, Hamilton MI, Gillespie SH, Clarke SW, Burroughs AK, McIntyre N. *Anti-tuberculosis medication and the liver: dangers and recommendations in management. Eur Respir J* 8:1384-1388, 1995
- 8) Ungo JR, Jones D, Ashkin D, Hollender ES, Bernstein D, Albanese AP, Pitchenik AE. *Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: the role of hepatitis C virus and the human immunodeficiency virus. Am J Respir Crit Care Med* 157:1871-1876, 1998
- 9) Wong WM, Wu PC, Yuen MF, Cheng CC, Yew WW, Wong PC, Tam CM, Leung CC, Lai CL. *Antituberculosis drug-related liver dysfunction in chronic hepatitis B infection. Hepatology* 31:201-206, 2000
- 10) Sharma SK, Balamurugan A, Saha PK, Pandey RM, Mehra NK. *Evaluation of clinical and immunogenetic risk factors for the development of hepatotoxicity during antituberculosis treatment. Am J Respir Crit Care Med* 166:916-919, 2002
- 11) 정의준, 남수연, 박란영, 이지현, 이장수, 이계희. 항결핵제 복용 중 발생한 약인성 간손상의 임상상. *대한소화기학회지* 40:112-119, 2002
- 12) 이혜연, 홍경란, 신미정, 손현경, 진현경, 홍경자, 나현오. 항결핵제의 부작용 발현실태 조사. *병원약사회지* 16:398-403, 1999
- 13) Lee JH, Han DH, Song JW, Chung HS. *Diagnostic and therapeutic problems of pulmonary tuberculosis in elderly patients. J Korean Med Sci* 20:784-789, 2005
- 14) Sharma SK. *Antituberculosis drugs and hepatotoxicity. Infect Genet Evol* 4:167-170, 2004
- 15) Solangi GA, Zuberi BF, Shaikh S, Shaikh WM. *Pyrazinamide induced hyperuricemia in patients taking anti-tuberculous therapy. J Coll Physicians Surg Pak* 14:136-138, 2004
- 16) 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* 167:1472-1477, 2003
- 17) Lobato MN, Reves RR, Jasmer RM, Grabau JC, Bock NN, Shang N. *Adverse events and treatment completion for latent tuberculosis in jail inmates and homeless persons. Chest* 127:1296-1303, 2005
- 18) Roy B, Chowdhury A, Kundu S, Santra A, Dey B, Chakraborty M, Majumder PP. *Increased risk of antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in individuals with glutathione S-transferase M1 'null' mutation. J Gastroenterol Hepatol* 16:1033-1037, 2001
- 19) Huang YS, Chern HD, Su WJ, Wu JC, Lai SL, Yang SY, Chang FY, Lee SD. *Polymorphism of the N-acetyltransferase 2 gene as a susceptibility risk factor for antituberculosis drug-induced hepatitis. Hepatology* 35:883-889, 2002
- 20) Huang YS, Chern HD, Su WJ, Wu JC, Chang SC, Chiang CH, Chang FY, Lee SD. *Cytochrome P450 2E1 genotype and the susceptibility to antituberculosis drug-induced hepatitis. Hepatology* 37:924-930, 2003