

정상 한국인에서의 Isoniazid와 Rifampicin 약동학 연구

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 호흡기내과

정만표, 김호철, 서지영, 박정웅, 김호중, 권오정, 이종현, 한용철

삼성생명과학연구소 임상약리센터*

박호정*, 김명민*, 최경업*

= Abstract =

Pharmacokinetic Study of Isoniazid and Rifampicin in Healthy Korean Volunteers

Man Pyo Chung, M.D., Ho Cheol Kim, M.D., Gee Young Suh, M.D., Jeong Woong Park, M.D.,
Hojoong Kim, M.D., O Jung Kwon, M.D., Chong H. Rhee, M.D., Yong Chol Han, M.D.

*Division of Pulmonology, Department of Medicine, Samsung Medical Center,
College of Medicine, Sungkyunkwan University, Seoul, Korea*

Hyo Jung Park, R.Ph., Myoung Min Kim, M.S., Kyung Eob Choi, Pharm.D.

Clinical Pharmacology Research Center, Samsung Biomedical Research Institute, Seoul, Korea

Background : Isoniazid(INH) and rifampicin(RFP) are potent antituberculous drugs which have made tuberculous disease become decreasing. In Korea, prescribed doses of INH and RFP have been different from those recommended by American Thoracic Society. In fact they were determined by clinical experience rather than by scientific basis. Even there has been, few reports about pharmacokinetic parameters of INH and RFP in healthy Koreans.

Method : Oral pharmacokinetics of INH were studied in 22 healthy native Koreans after administration of 300 mg and 400mg of INH to each same person successively at least 2 weeks apart. After an overnight fast, subjects received medication and blood samples were drawn at scheduled times over a 24-hour period. Urine collection was also done for 24 hours. Pharmacokinetics of RFP were studied in 20 subjects in a same fashion with 450mg and 600mg of RFP. Plasma and urinary concentrations of INH and RFP were determined by high-

*본 연구는 삼성전자 부설 삼성생명과학연구소 연구비(C96-025)의 보조로 이루어졌음.

performance liquid chromatography(HPLC).

Results :

Time to reach peak serum concentration (Tmax) of INH was 1.05 ± 0.34 hrs at 300mg dose and 0.98 ± 0.59 hrs at 400mg dose. Half-life was 2.49 ± 0.88 hrs and 2.80 ± 0.75 hrs, respectively. They were not different significantly($p > 0.05$)

Peak serum concentration(Cmax) after administration of 400mg of INH was 7.14 ± 1.95 mcg/mL which was significantly higher than Cmax (4.37 ± 1.28 mcg/mL) by 300mg of INH($p < 0.01$).

Total clearance(CLtot) of INH at 300mg dose was 26.76 ± 11.80 mL/hr. At 400mg dose it was 21.09 ± 8.31 mL/hr which was significantly lower($p < 0.01$) than by 300mg dose. While renal clearance(CLr) was not different among two groups, nonrenal clearance(CLnr) at 400mg dose (18.18 ± 8.36 mL/hr) was significantly lower than CLnr (23.71 ± 11.52 mL/hr) by 300mg dose($p < 0.01$).

Tmax of RFP was 1.11 ± 0.41 hrs at 450mg dose and 1.15 ± 0.43 hrs at 600mg dose. Half-life was 4.20 ± 0.73 hrs and 4.95 ± 2.25 hrs, respectively. They were not different significantly($p > 0.05$).

Cmax after administration of 600mg of RFP was 13.61 ± 3.43 mcg/mL which was significantly higher than Cmax(10.12 ± 2.25 mcg/mL) by 450mg of RFP($p < 0.01$).

CLtot of RFP at 450mg dose was 7.60 ± 1.34 mL/hr. At 600mg dose it was 7.05 ± 1.20 mL/hr which was significantly lower($p < 0.05$) than by 450mg dose. While CLr was not different among two groups, CLnr at 600 mg dose(5.36 ± 1.20 mL/hr) was significantly lower than CLnr(6.19 ± 1.56 mL/hr) by 450mg dose($p < 0.01$).

Conclusion : Considering Cmax and CLnr, 300mg, of INH and 450mg RFP might be sufficient doses for the treatment of tuberculosis in Koreans. But it remains to be clarified in the patients with tuberculosis.

Key words : Isoniazid, Rifampicin, Pharmacokinetic, Korean

서 론

결핵의 치료에 있어서 Isoniazid(이하 INH로 약함)와 Rifampicin(이하 RFP로 약함)의 등장은 뛰어난 살균력과 적은 부작용 덕택으로, 이전에 2년 이상이던 약물 복용기간을 1년 이하로 단축시킨 단기결핵화학요법을 가능하도록 함으로써¹⁾ 환자 탈락율 및 실패율의 현저한 감소를 가져왔고 결국 결핵의 전파 차단과 퇴치에 중요한 역할을 해 오고 있다. 이들 약제의 처방은 미국흉부학회에서는 INH일일용량을 5~10 mg/kg로 최대 300mg으로 추천하고 있고 최고혈중농도에 도달하는 시간인 2시간째 혈중농도는 2~6 mcg/mL이 적당하다고 알려져 있으며 RFP도 하루 10mg/kg로 최대 600mg이 추천되고 2시간째 혈중농

도는 8~24mcg/mL이 적당하다고 보고되고 있다^{2,3)}. 그러나 우리나라에서의 일일용량은 INH가 300mg과 400mg으로, RFP은 450mg과 600mg으로, 각 의사 및 병원마다 제각기 다를 뿐만 아니라 환자의 체중이나 연령에 관계없이 일률적이고 경험적으로 처방용량이 결정되어 아직도 일일용량에 있어 혼선이 있으므로 한국인에서의 표준처방 용량 확립이 시급한 실정이다. 더구나 이들 약물은 모두 간독성이 있고 동시에 복용시 간독성이 증가한다는 보고가 있을 뿐만 아니라^{4,5)} 우리나라에서는 간질환이 많아 치료도중의 간독성이 임상적으로 가장 문제시되므로 적정용량 결정이 매우 중요할 것으로 사료된다. 그러나 이런 용량 설정에 있어 기본적으로도 필수적인 자료인 정상인에서의 약동학(pharmacokinetic) 연구가, INH의 경우에는 60

년대초 및 90년대초에 4mg/kg와 400mg 투여시 자
료밖에 없을 뿐만 아니라 주로 신속대사형 및 지연대
사형에 중점을 둔 보고이고^{10~9)} RFP의 경우는 그 보
고가 없는 상태이며 종족간의 대사 차이로 인해⁷⁾ 외
국 자료를 그대로 한국인에 적용하기도 불가능하다.

이에 저자들은 먼저 정상 한국인 INH, RFP 약동
학을 각각 알아본 후, 용량 차이에 따른 변화를 비교
평가함으로써 한국인에서의 INH, RFP 적정용량을
결정하고 향후 임상 적용 및 간독성 연구의 기초 자료
로 삼고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

과거력, 문진, 이학적 검사 및 기본 혈액검사상 이상
이 없는 건강 자원자를 대상으로 동의서를 받은 후 연
구를 시행하였다. 감기약 등의 다른 약물 복용을 금지
하였고 타 약물을 부득이 복용해야 하는 대상자는 제
외하였다. INH는 총 22명을 대상으로 하였고 RFP
의 경우는 20명이 대상자였다. 대상자들의 중앙연령
값은 28세(26~32세)였고 평균체중은 69.3kg이였
다.

2. 연구방법

1) 약물 및 시약

INH는 유한(주)의 100mg 정을, RFP은 종근당
(주)의 300mg 또는 450mg 정을 복용시켰고, 모든
시약은 분석용을 사용하였으며 특히 고성능액체크로
마토그래피(High-performance liquid chromatog-
raphy, 이하 HPLC로 약함)의 mobile phase에 들
어가는 Acetonitrile(이하 ACN이라 약함) 및 iso-
propanol은 HPLC용 시약(Beckton & Dickison)
을 사용하였다.

2) 약물복용, 채혈 및 채뇨

12시간 이상 금식중인 자원자들에게 INH 300mg을
물 150mL와 함께 복용시킨 다음 0, 0.5시간, 1시
간, 1.5시간, 2시간, 4시간, 6시간, 8시간, 12시간,
24시간째에 5mL의 혈액을 Ethlenediamine tetr-
aacetic acid(이하 EDTA라 약함) tube에 각각 채
혈하였고 소변은 0~2시간, 2~4시간, 4~8시간, 8
~12시간, 12~24시간 간격으로 모아서 소변량을 기
록하고 소변내 INH농도 측정을 위한 검체를 각각 5
mL씩 보관하였다. 먼저 복용한 약물의 영향을 배제
하기 위해 2주간의 휴식기간후에 INH 400mg을 동
일인에게 같은 방법으로 복용시킨 다음, 채혈 및 채뇨
를 정해진 시간별로 시행하였다. 약 4주후에 동일인
에게 공복상태에서 RFP 450mg을 복용시키고, 0,
0.25시간, 0.5시간, 0.75시간, 1시간, 1.5시간, 2시
간, 4시간, 6시간, 8시간, 12시간, 24시간째에 5
mL의 혈액을 헤파린 tube에 각각 채혈하였고 소변을
0~2시간, 2~6시간, 6~12시간, 12~24시간 간
격으로 모아서 소변량을 기록하고 소변내 RFP 농도
측정을 위한 검체를 각각 5mL씩 보관하였다. 다시 2
주간 휴식 후에 RFP 600mg을 동일인에게 같은 방
법으로 복용시켜 정해진 시간별로 채혈 및 채뇨를 시
행하였다. 즉, 각각의 자원자에게 적어도 2주 이상의
간격을 두고 INH 300mg, INH 400mg, RFP 450
mg, RFP 600mg을 순서대로 복용시켰다.

3) 약물농도 측정

HPLC 펌프, 검체주입기(sample injector), 자외선
측정기(ultraviolet detector), 온도조절계 및 자료분
석 전산프로그램으로 이루어진 Waters 크로마토그라
피 시스템을 이용하여 INH, RFP 각각의 혈중농도
및 소변내 농도를 측정하였다^{10,11)}.

① 검체 처리

INH검체는 채혈후 즉시 원심분리(3,000rpm, 20분)

하여 얻은 혈청을 10% Trichloroacetic acid로 탈단백질화(deproteinization)시킨 다음 trans-Cinnamaldehyde를 첨가하여 실온에서 10분간 평형을 이룬 후, 이 검체 100 μ L를 Waters 크로마토그래피 시스템에 주입하였다. 소변도 마찬가지로 방법으로 처리하여 주입하였다. RFP검체는 채혈후 즉시 원심분리(3,000rpm, 20분)하여 얻은 혈청을 INH경우처럼 Methanol로 탈단백질화시킨 다음 100 μ L의 검체를 Waters 크로마토그래피 시스템에 주입한다. 소변도 마찬가지로 처리한 다음 100 μ L의 검체를 주입하였다.

② HPLC 조건

INH 측정시 분석 column은 Nova-Pak C₁₈(Waters사)을 이용하여 50°C온도에서 mobile phase는 50M KH₂PO₄, ACN : isopropanol용액으로, 흡광도 측정은 340nm에서 1mL/min의 유속(flow rate)으로 시행되었고, RFP 측정시는 Capcell Pak C₁₈(Shisheido사)column을 이용하여 40°C 온도에서 mobile phase는 ACN : 0.1M KH₂PO₄용액으로, 340nm에서 자외선 측정을 하였고 유속은 1.2mL/min으로 시행하였다.

③ Calibration

Sigma사의 Isonicotinic acid hydrazide(= isoniazid), rifampicin을 이용한 calibration curve상에서, INH혈중농도는 0.02~10mcg/mL에서, INH 요농도는 0.02~50mcg/mL에서 모두 R \geq 0.999로 매우 정확하게 측정되었고 RFP도 혈중농도 0.2~20mcg/mL과 요농도 0.2~50mcg/mL에서 모두 R값이 0.999이상으로 매우 정확하게 측정되었다.

4) 약물동력학적 자료 분석

최고혈중농도(peak serum concentration, 이하 C_{max}로 약함), C_{max}에 도달하는 시간(time to reach peak serum concentration, 이하 T_{max}라

약함), 노배설량(이하 X_u로 약함)을 구한 다음, microcomputer사의 Pharm PCS 전산프로그램을 이용하여 혈중반감기(half-life), 소실속도상수(elimination rate constant, 이하 K_e로 약함), 혈중농도 곡선하면적(area under the plasma concentration-time curve, 이하 AUC로 약함)을 얻었으며 전신 클리어런스(total body clearance, 이하 CL_{tot}로 약함)은 경구복용시 생체이용율(oral bioavailability, 이하 F로 약함)을 95%로 정하여¹²⁾ (경구복용량 \times F)/AUC의 계산공식으로, 신 클리어런스(renal clearance, 이하 CL_r로 약함)은 X_u/AUC의 계산공식으로 각각 구하였고 간대사를 반영하는 신외 클리어런스(nonrenal clearance, 이하 CL_{nr}로 약함)은 CL_{tot}에서 CL_r을 뺀 값으로 얻었다¹³⁾.

3. 통계처리

동일한 사람에게 서로 다른 용량을 복용하게 한 다음의 변화를 평가하기 위해서 paired t-test를 시행하였고, p값이 0.05이하일 때 통계적으로 유의성 있는 차이를 보이는 것으로 판정하였다.

결 과

1. INH 결과

1) INH 300mg

약물복용후 시간에 따른 혈중농도 변화는 Fig. 1.과 같고 C_{max}는 4.37 \pm 1.28mcg/mL이었으며 T_{max}는 1.05 \pm 0.34 hrs 였다. 혈중반감기는 2.49 \pm 0.88 hrs였고 K_e는 0.30 \pm 0.27 hrs⁻¹이었으며 AUC는 13.36 \pm 8.50mcg*hr/mL였고 X_u는 38.36 \pm 23.50 mcg/24hrs였다. CL_{tot}는 26.76 \pm 11.80mL/hr였고 이 중 CL_r이 3.04 \pm 1.68mL/mL, CL_{nr}이 23.71 \pm 11.52mL/hr로서 CL_{nr}이 대부분을 차지하였다.

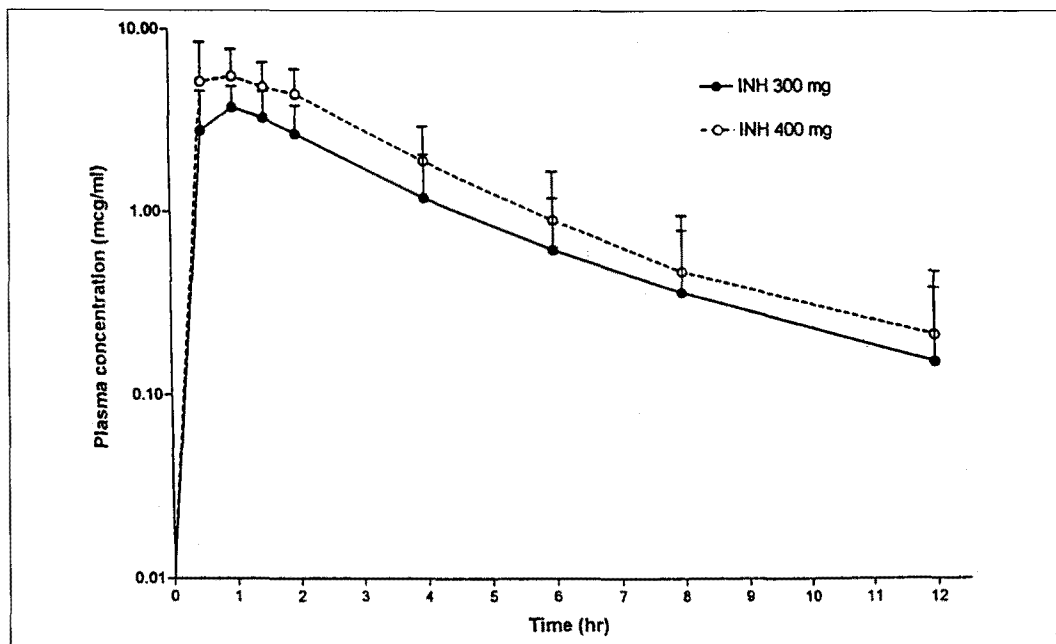


Fig. 1. Plasma isoniazid concentration(mcg/mL) observed at the indicated time intervals after administration of single doses of 300mg and 400mg. Mean values and standard deviations calculated in 22 subjects

2) INH 400mg(Fig. 2, 3, 4)

약물복용후 시간에 따른 혈중농도 변화는 Fig. 1.과 같고 C_{max} 는 $7.14 \pm 1.95 \text{mcg/mL}$ 이었으며 T_{max} 는 $0.98 \pm 0.59 \text{hrs}$ 였다. 혈중반감기는 $2.80 \pm 0.75 \text{hrs}$ 였고 K_e 는 $0.27 \pm 0.11 \text{hrs}^{-1}$ 이었으며 AUC는 $21.25 \pm 9.62 \text{mcg} \cdot \text{hr/mL}$ 였고 X_u 는 $62.64 \pm 38.74 \text{mg/24hrs}$ 였다. CL_{tot} 는 $21.09 \pm 8.31 \text{mL/hr}$ 였고 이 중 CL_r , CL_{nr} 이 각각 $2.91 \pm 0.77 \text{mL/hr}$, $18.18 \pm 8.38 \text{mL/hr}$ 였다.

3) INH 복용량에 따른 변화(Fig. 2, 3,4)

T_{max} , 혈중반감기, K_e 는 통계적으로 유의성 있는 차이가 없었으나($p > 0.05$) C_{max} , AUC는 INH 400mg 복용시 유의성 있게 증가한다는 것을 알 수 있었다($p < 0.01$). CL_{tot} 는 INH 400mg 복용시 오히

려 통계적으로 유의하게 감소하였으며($p < 0.01$)이는 CL_{nr} 의 감소에 의한 것임을 알 수 있었다($p < 0.01$).

2. RFP 결과

1) RFP 450mg

약물복용후 시간에 따른 혈중농도 변화는 Fig. 5.와 같고 C_{max} 는 $10.12 \pm 2.25 \text{mcg/mL}$ 이었으며 T_{max} 는 $1.11 \pm 0.41 \text{hrs}$ 였다. 혈중반감기는 $4.20 \pm 0.73 \text{hrs}$ 였고 K_e 는 $0.17 \pm 0.03 \text{hrs}^{-1}$ 이었으며 AUC는 $57.82 \pm 9.30 \text{mcg} \cdot \text{hr/mL}$ 였고 X_u 는 $82.49 \pm 43.43 \text{mcg/24hrs}$ 였다. CL_{tot} 는 $7.60 \pm 1.34 \text{mL/hr}$ 였고 이 중 CL_r 이 $1.41 \pm 0.65 \text{mL/hr}$, CL_{nr} 이 $6.19 \pm 1.56 \text{mL/hr}$ 로서 CL_{nr} 이 대부분을 차지하였다.

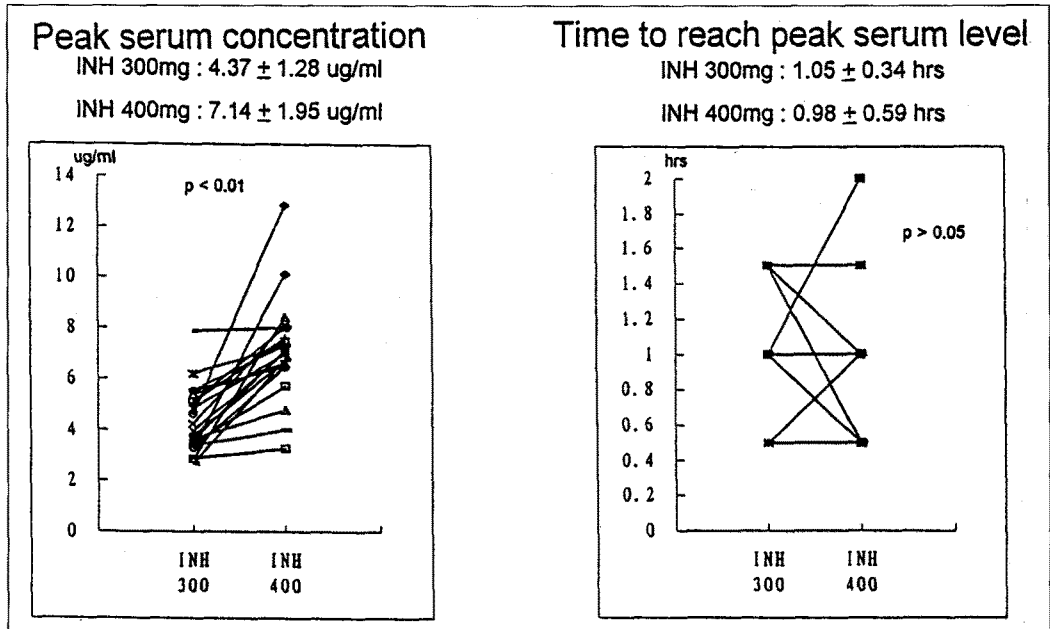


Fig. 2. Peak serum concentration obtained by 400mg of isoniazid is higher than that by 300mg of isoniazid while time to reach peak serum level is not influenced by dosage increment

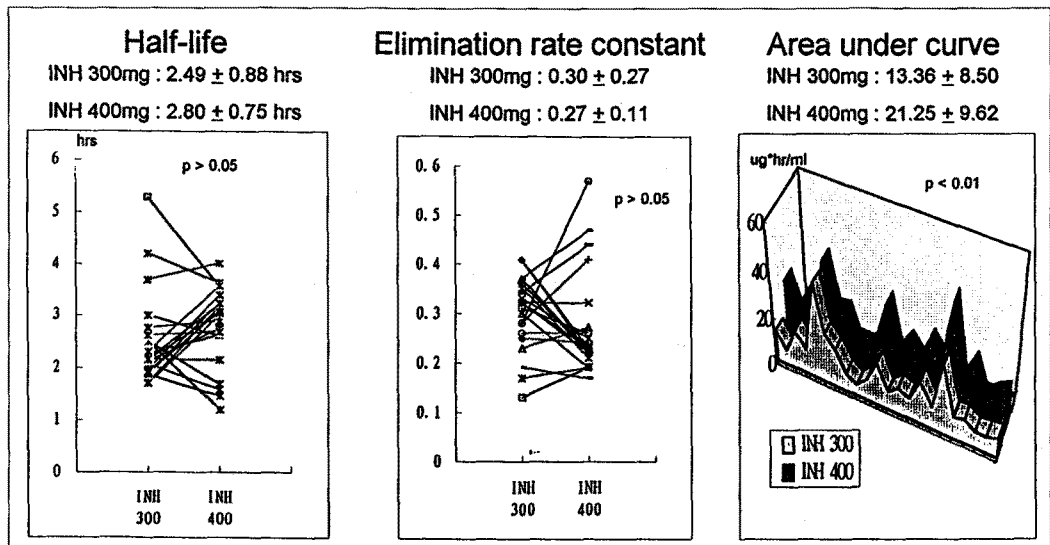


Fig. 3. Half-life and elimination rate constant are not changed significantly by increased dose of isoniazid

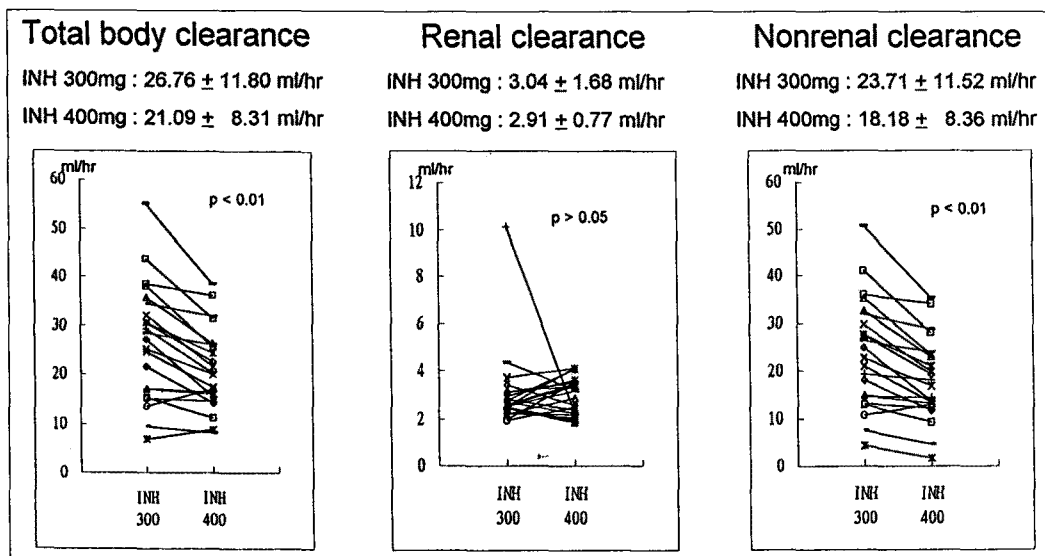


Fig. 4. Decreased total clearance of isoniazid at 400mg dose from at 300mg dose is caused by a decrease of nonrenal clearance of isoniazid

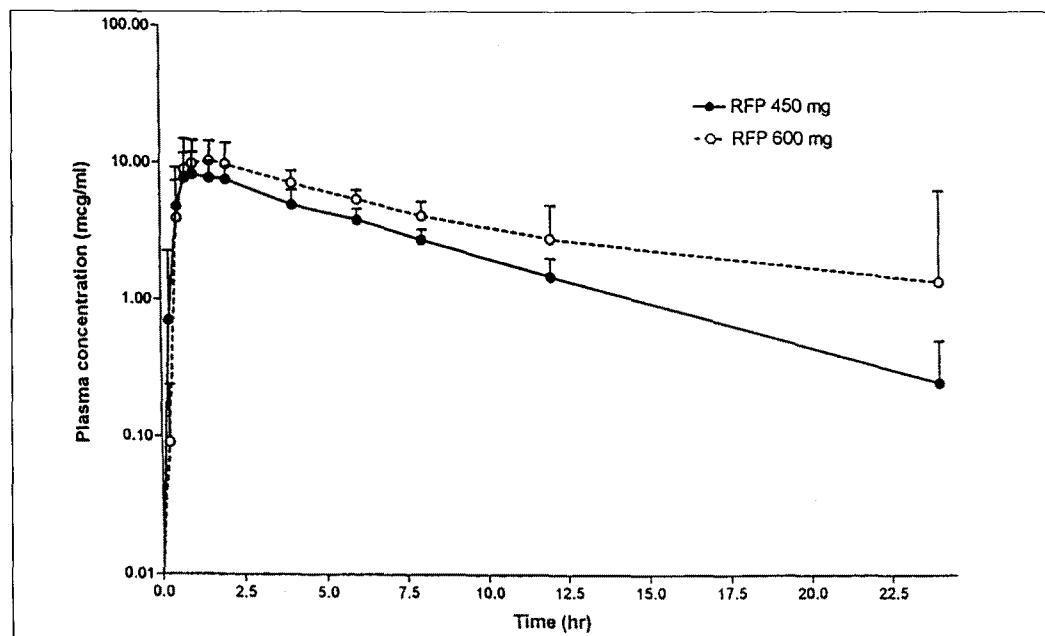


Fig. 5. Plasma rifampicin concentration (mcg/mL) observed at the indicated time intervals after administration of single doses of 450mg and 600mg. Mean values and standard deviations calculated in 20 subjects

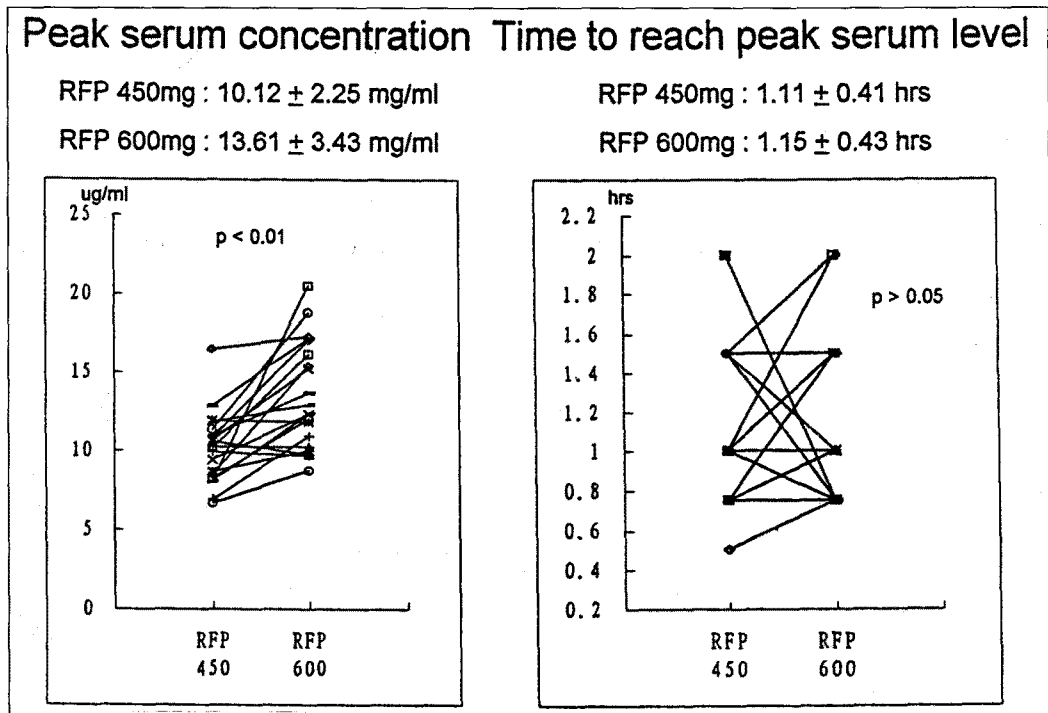


Fig. 6. Peak serum concentration obtained by 600mg of rifampicin is higher than that by 450mg of rifampicin while time to reach peak serum level is not influenced by dosage increment

2) RFP 600mg(Fig. 6, 7, 8)

약물복용후 시간에 따른 혈중농도 변화는 Fig. 5. 와 같고 C_{max} 는 13.61 ± 3.43 mcg/mL이었으며 T_{max} 는 1.15 ± 0.43 hrs 였다. 혈중반감기는 4.95 ± 2.25 hrs 였고 K_e 는 0.15 ± 0.03 hrs⁻¹이었으며 AUC는 82.84 ± 12.72 mcg*hr/mL였고 X_u 는 139.47 ± 56.13 mcg/24hrs 였다. CL_{tot} 는 7.05 ± 1.20 mL/hr 였고 이 중 CL_r , CL_{nr} 이 각각 1.69 ± 0.61 mL/hr, 5.36 ± 1.26 mL/hr 였다.

3) RFP 복용량에 따른 변화(Fig. 6, 7, 8)

T_{max} , 혈중반감기는 통계적으로 유의성 있는 차이가 없었으나($p > 0.05$) C_{max} , AUC는 RFP 600mg 복용시 유의성 있게 증가한다는 것을 알 수 있었다(p

< 0.01). CL_{tot} 는 RFP 600mg 복용시 오히려 통계적으로 유의하게 감소하였으며($p < 0.05$) 이는 CL_{nr} 의 감소에 의한 것임을 알 수 있었고 ($p < 0.01$) K_e 도 RFP 600mg 복용시 감소하였다($p < 0.01$).

고 찰

저자들은 과거의 국내보고와는 달리 INH, RFP 측정을 HPLC로 시행하여 정확하고 특이적(specific)이며 변동(variability)이 적었을 것으로 생각되나 흡광도를 이용한 측정방법도 적절히 시행되면 매우 정확한 것으로 알려져 있어 반드시 HPLC만을 고집할 필요는 없다고 생각된다. 그러나 HPLC를 이용하여 INH, RFP, Pyrazinamide 및 INH 대사산물을 동시에 한 검체에서 순차적으로 측정할 수 있는 방법이 보

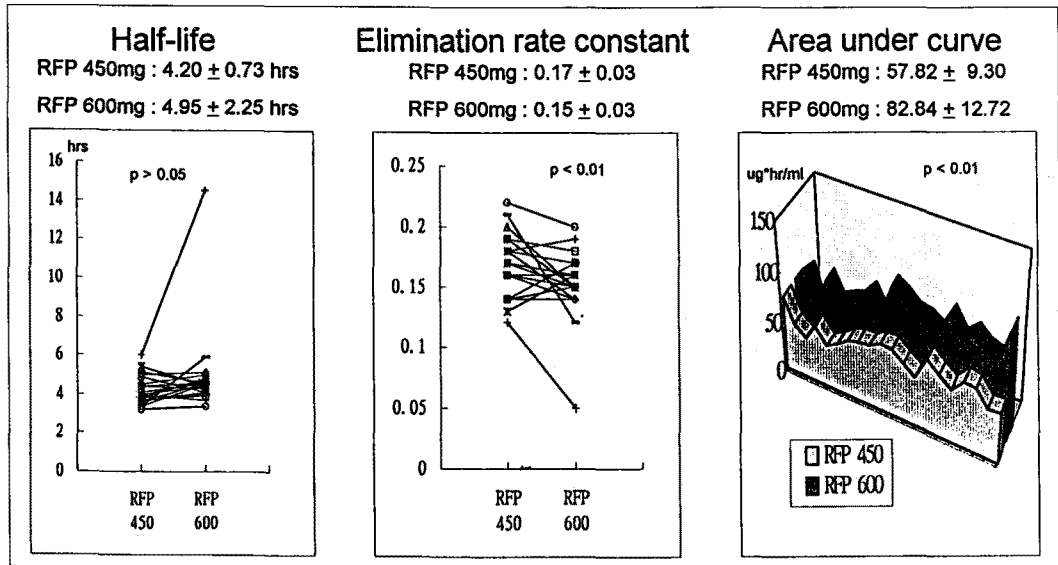


Fig. 7. Half-life is not changed significantly by increased dose of rifampicin. But elimination rate decreases at 600mg dose of rifampicin

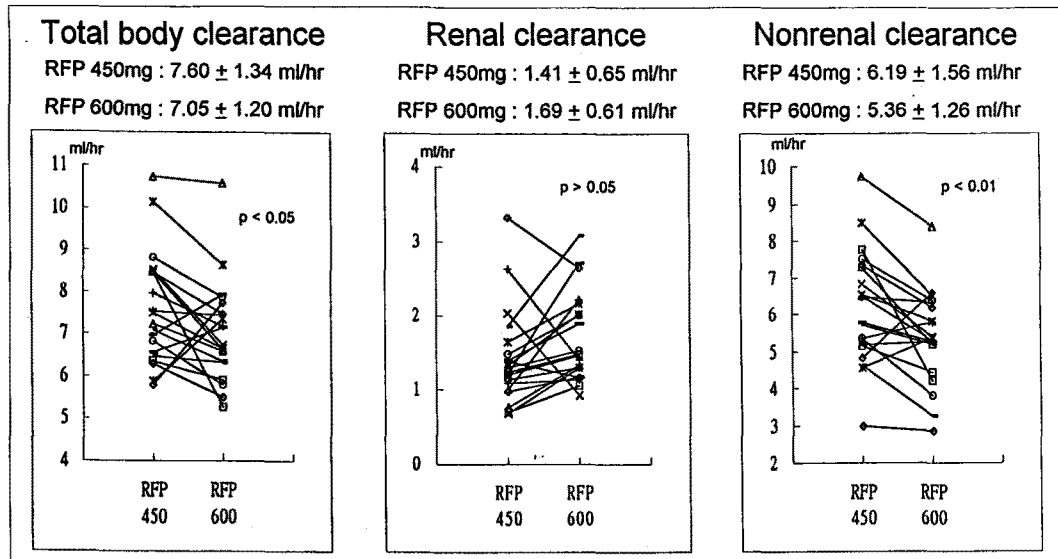


Fig. 8. Decreased total clearance of rifampicin at 600mg dose from at 450mg dose is caused by a decrease of nonrenal clearance of rifampicin

고되어¹⁴⁾ 앞으로 이를 통해 결핵환자에서 각 약물의 농도를 한꺼번에 측정할 수 있는 계기가 된다면 더욱 이상적이므로 본 연구에서는 HPLC를 이용하여 INH, RFP 각각을 측정하였다.

본 연구에서는 대상자 체중에 관계없이 일률적으로 INH 300mg과 400mg, RFP 450mg과 600mg을 투여하여 비교하였는데 이는 INH의 일일 추천용량이 5~10mg/kg로서 정확한 숫자로 지정된 용량이 아니

어서 체중당 용량을 결정하기가 어려웠을 뿐만 아니라 체중당 용량으로 계산해서 투여해도 거의 모든 대상자가 최대용량인 일일 INH 300mg 또는 RFP 600mg을 투여해야 했으며 실제 임상에서처럼 일률적으로 INH 300mg과 400mg, RFP 450mg과 600mg을 투여했을 경우를 각각 비교해 보는 것이 더 의미가 있을 것으로 생각되었기 때문이었다. 또한 동일인에게 INH 300mg과 400mg, RFP 450mg과 600mg을 모두 투여하여 비교했기 때문에 체중당 용량을 기준으로 하지 않았어도 별 문제는 없을 것으로 판단된다. 연령도 연구대상자가 대부분 30세 전후였으나 동양인에서 연령에 따른 약동학 변화는 없는 것으로 보고된 바 있어^{15, 16)} 연령에 관계없이 본 연구결과를 적용해도 별 무리가 없을 것으로 생각된다.

약물을 경구 복용시켰을 경우에 복용량중 실제로 체내에 흡수되는 비율을 F로 정의하였는데, 본 연구에서는 이를 임의로 95%로 정하였다. 이는 INH, RFP 모두 경구복용시에 거의 완전하게 90%이상 흡수되는 것으로 알려져 있어 95%라 정하게 되었으나 연구대상자의 체중, 최고혈중농도 등을 분석하였을 때, 실제 F값은 개개인마다 약간의 차이는 있을 것으로 추정되었고 투여용량에 따라 F값에 차이가 있을 가능성도 배제할 수 없었다.

INH와 RFP은 모두 경구 투여시에 빠르게 흡수되어 INH는 복용 1~2시간후에, RFP은 복용 2시간 정도후에 Cmax에 도달하는 것으로 알려져 있는데^{12, 17)} 본 연구에서는 INH, RFP 모두 1시간 내외에 Cmax에 도달하여 한국인은 서양인보다 흡수가 훨씬 빠르다는 것을 알 수 있었다. 이는 INH의 Tmax에 대해 신 등⁸⁾이 보고한 1.13 ± 0.6시간(신속대사형), 0.94 ± 0.42시간(지연대사형) 및 김 등⁹⁾이 보고한 1.1 ± 0.5시간(신속대사형), 1.1 ± 0.6시간(지연대사형)과 거의 비슷하였다. 또한 RFP은 450mg 및 600mg 투여시 Cmax가 각각 10.12 ± 2.25mcg/mL, 13.61 ± 3.43mcg/mL이었는데 이는 일본인, 인도인, 멕시코인, 이탈리아인, 영국인의 결과와 매우 유사하였다¹⁸⁾. 한편 RFP의 혈중반감기는 4~5시간이어서 외국인의

3시간 내외^{17, 18)}에 비해 현저히 길었다.

INH는 주로 간에서 N-acetyltransferase에 의해 acetylation되어 비활성화된 대사물로 바뀌어 소변을 통해 배출되는데, 이런 acetylation과정의 속도(rate)는 유전적으로 결정되어 크게 신속형(rapid acetylator)과 지연형(slow acetylator)으로 구분되며¹⁹⁾ 한국인의 INH대사 유형은 신속대사형이 67~84% 정도로 보고되어⁶⁻⁸⁾ 서양인에 비해 신속대사형이 대부분을 차지하고 있다. 이렇게 종족간에 INH의 대사가 다르다는 이론에 바탕을 두고, 가장 우수한 결핵약인 INH를 한국인에서는 빨리 대사되는 만큼 더 많은 용량을 투여해야 하지 않을까 생각하여 하루 1000mg 가까이까지 투약했을 정도로 고용량요법을 시도하였으나 부작용이 훨씬 많은 점과 효과면에서 이득이 없어 차츰 용량이 감소하게 되어 INH의 일일용량이 현재의 400mg까지 내려온 것으로 추정되고 있다. 본 연구에서는 INH 400mg 투여시 Cmax가 이상적인 혈중농도인 2~6mcg/mL보다도 높았고 300mg 투여했을 경우보다 간대사가 오히려 감소하여 약동학적 결과만으로는 INH 일일 300mg 투여가 바람직할 것으로 생각되었다. 왜냐하면 INH 400mg 투여시의 간대사가 300mg 투여시보다 오히려 감소하였는데 이는 INH의 간대사효소가 포화상태(saturation)에 이르러 더 이상 추가적으로 대사할 능력이 없기 때문이라 할 수 있으며 한국인에서 300mg 투여시의 Cmax가 이상적인 Cmax와 유사하고 이는 결핵균의 최소억제농도(minimal inhibitory concentration)인 0.025~0.05mcg/mL보다 약 100배에 달해^{20, 21)} 충분한 살균효과를 나타낼 수 있기 때문이다. 더구나 본 연구대상자의 평균체중이 69.3kg으로서 실제 결핵환자들의 체중보다 훨씬 많다는 점과 상대적으로 대사가 빠른 젊은 연령이라는 점은 한국인에서의 이상적인 INH 일일용량은 300mg이라는 사실을 더욱 더 뒷받침해주고 있다. 그러나 본 연구에서는 INH의 대사산물을 측정하지 않아 대상자의 INH 대사형을 정확히 알 수 없었고 실제적인 약효는 약물동력학적 자료보다는 임상적 효과로 판단해야 하기 때문에

정확한 일일용량을 이 연구의 결과만으로 속단하기는 이를 것으로 생각되며, 이는 향후 보다 많은 결핵환자를 대상으로 장기간의 추적 연구를 통해 해결되어야 할 과제이다.

RFP은 본 연구 대상자의 체중이 일반적인 결핵환자들이 체중보다 많은데도 불구하고 450mg 투여함으로써도 적절한 최고혈중농도에 도달하였고 INH에서 처럼 600mg 투여시에 간대사가 떨어져, 경험적으로 투여해 오던 일일 450mg이 한국인에서는 충분한 RFP 용량으로 생각된다. 그러나 실제 결핵환자는 INH, RFP, ethambutol 및 pyrazinamide를 동시에 복용하고 있고 INH, RFP은 동시 복용시 서로 영향을 준다고 알려져 있으므로^{22, 23)} 이들 약제간의 상호작용에 의한 흡수, 대사, 배설 변화 가능성이 많기 때문에 최종적인 적정용량 결정은 역시 실제 결핵환자에서 여러가지 결핵약을 동시에 복용하는 상태에서의 자료가 제시되어야 한다고 판단되며 이 또한 향후 필요한 연구과제라 생각된다.

INH, RFP 모두 300mg에 비해 400mg 투여시에, 450mg에 비해 600mg 복용시에 각각 간대사가 현저히 떨어졌는데 이는 여러가지 해석이 가능할 것으로 생각된다. 동일한 자원자에게 INH 300mg, INH 400mg, RFP 450mg, RFP 600mg을 순차적으로 투여하였지만 매 약물투여시 2주 이상의 충분한 wash-out period를 두었고 RFP의 경우 이전 투여가 간대사를 오히려 촉진시킨다는 점을 고려하면 직전 약물의 투여에 따른 영향은 없었다고 판단되며, 한 번의 약물투여로 평가한 결과이므로 RFP이 간대사를 촉진시키기 시작하는 7일 이상²⁴⁾의 장기간 투여시와는 다를 가능성이 있겠고 청소율은 경구복용시 임의로 정한 F값인 95%에 개인별 오차가 영향을 미쳤을 가능성이 있다. 이 연구가 대사가 비교적 원활한 젊은 연령을 대상으로 한 결과라는 점은 결핵약 복용시 치명적인 부작용인 간독성이 우리나라를 비롯한 동양인에 많다는 사실을 고려할 때 간독성 연구에 중요한 단서를 제공할 가능성이 있다. 즉, 현재까지 가장 간독성이 많고 동시 투여시에 간독성이 증가한다는 논란이

있는 결핵약인 INH, RFP이⁹⁾, 한국인에서는 고용량 일수록 상대적으로 간대사 저하를 초래하므로, 외국인에 비해 간독성이 문제시되는 원인이 INH의 과용량일 가능성이 있을 뿐만 아니라 향후 간독성 연구의 중요한 단서일 수 있겠다.

결국 이 연구의 결과로 정상 한국인에서 INH, RFP의 정상적 약물동력학을 알 수 있었지만 적정용량 및 간대사에 관한 정보는 향후 결핵환자를 대상으로 한 더 많은 연구가 필요하리라 생각되며 아울러 결핵약의 간독성에 관한 연구도 활발히 수행해야 할 것으로 생각된다.

요 약

연구배경 :

Isoniazid(INH)와 Rifampicin(RFP)은 강력한 항결핵효과를 가지고 있어 결핵치료에 없어서는 안되는 중요한 약제이지만 우리나라에서는 미국흉부학회에서 추천하는 용량과 다른 용량을 흔히 처방하면서도 적절한 용량에 대한 평가는 미흡하여 결핵의 치료에 혼선을 초래하고 있는 실정이다. 이에 저자들은 정상 한국인에서의 INH, RFP 각각의 약물동력학을 먼저 알아보고, INH 300mg과 INH 400mg복용시, RFP 450mg과 600mg복용시 약동학(pharmacokinetics)적 변화를 비교 분석함으로써 한국인에서 INH, RFP 처방의 기초자료로 제공하고자 본 연구를 시행하였다.

방 법 :

정상인 자원자 22명을 12시간 이상 금식시킨 후 INH 300mg을 복용하게 한 다음, 시간경과에 따른 INH 혈중농도 및 INH 뇨배설량을 High-performance liquid chromatography(HPLC)를 이용하여 측정하였다. 2주후 동일인을 대상으로 INH 400mg을 복용시킨 다음 같은 방법으로 INH 혈중농도 및 뇨배설량을 측정하였다. 마찬가지로 자원자 20명을 대상으로 RFP 450mg과 600mg을 2주 간격으로 복용시킨 다음, 시간경과에 따른 RFP 혈중농도

및 뇨배설량을 측정하였다. 이 결과를 토대로 최고혈중농도(peak serum concentration, Cmax), 최고혈중농도 도달시간(time to reach to peak serum concentration, Tmax), 혈중반감기, 소실속도상수(elimination rate constant, Ke), 전신 클리어런스(total clearance, CLtot), 신 클리어런스(renal clearance, CLr) 및 신외 클리어런스(nonrenal clearance, CLnr)를 계산하여 비교하였으며, paired t-test로 p value < 0.05일 경우 통계적으로 의미있는 차이가 있는 것으로 판정하였다.

결 과 :

1) INH 결과

ㄱ) Tmax는 INH 300mg군이 1.05 ± 0.34시간, INH 400mg군이 0.98 ± 0.59시간으로서 두 군간에 차이가 없었고(p > 0.05), 혈중반감기도 INH 300mg군이 2.49 ± 0.88시간, INH 400mg군이 2.80 ± 0.75시간으로서 두 군간에 차이는 없었다(p > 0.05).

ㄴ) Cmax는 INH 300mg군이 4.37 ± 1.28mcg/mL, INH 400mg군이 7.14 ± 1.95mcg/mL로서 INH 400mg군에서 유의하게 높았지만(p < 0.01), Ke는 각각 0.30 ± 0.07hrs⁻¹, 0.27 ± 0.11hrs⁻¹로서 차이가 없었다(p < 0.05).

ㄷ) CLtot은 INH 300mg군이 26.76 ± 11.80mL/hr, INH 400mg군이 21.09 ± 8.31mL/hr로서, INH 400mg군에서 유의하게 낮았다(p < 0.01). 이중 CLr은 각각 3.04 ± 1.68mL/hr, 2.91 ± 0.77mL/hr로서 두 군간에 차이가 없었으나(p > 0.05), CLnr은 각각 23.71 ± 11.52mL/hr, 18.18 ± 8.36mL/hr로서 INH 400mg군에서 유의하게 낮았다(p < 0.01).

2) RFP 결과

ㄱ) Tmax는 RFP 450mg군이 1.11 ± 0.41시간, RFP 600mg군이 1.15 ± 0.43시간으로서 두 군간에 차이가 없었고(> 0.05), 혈중반감기도 RFP 450mg군이 4.20 ± 0.73시간, RFP 600mg군이 4.95 ± 2.25시간으로서, 두 군간에 유의한 차이는 없었다(p > 0.05).

ㄴ) Cmax는 RFP 450mg군이 10.12 ± 2.25mcg/

mL, RFP 600mg군이 13.61 ± 3.43mcg/mL로서 RFP 600mg군에서 유의하게 높았고(p < 0.01), Ke도 각각 0.17 ± 0.03hrs⁻¹, 0.15 ± 0.03hrs⁻¹로서 RFP 600mg군에서 통계적으로 유의하게 낮았다(p < 0.01).

ㄷ) CLtot은 RFP 450mg군이 7.60 ± 1.34mL/hr, RFP 600mg군이 7.05 ± 1.20mL/hr로서, RFP 600mg군에서 유의하게 낮았다(p < 0.05). 이중 CLr은 각각 1.41 ± 0.65mL/hr, 1.69 ± 0.61mL/hr로서 두 군간에 차이가 없었으나(p > 0.05), CLnr은 각각 6.19 ± 1.56mL/hr, 5.36 ± 1.26mL/hr로서 RFP 600mg군에서 유의하게 낮았다(p < 0.01).

결 론 :

한국인에서는 INH는 300mg이, RFP은 450mg이 적절한 일일용량으로 생각되나 이는 향후 복합적으로 결핵약을 복용하는 실제 결핵환자를 대상으로 한 추사가 필요할 것으로 생각된다.

감사의 글

힘든 전공의 근무에도 불구하고 이 연구의 정상 자원으로 적극 참여해준 삼성서울병원 내과 전공의 22명 모두에게 깊은 감사를 드리며 채혈, 채뇨 및 검체 처리 등 본 연구진행에 많은 도움을 준 김종민 연구원에게도 감사를 표한다.

참 고 문 헌

1. Grosset J : Bacteriologic basis of short-course chemotherapy for tuberculosis. Clin Chest Med 1 (2):231, 1980.
2. American Thoracic Society/Centers for Disease Control : Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. Am J Respir Crit Care Med 149 : 1359, 1994
3. Peloquin CA : Pharmacology of the antimycobacterial drugs. Clin Chest Med 77 : 1253,

1993

4. Pessayre D, Bentata M, Degott C, Nouel O, Miguet J, Rueff B, Benhamou J : Isoniazid-rifampin fulminant hepatitis ; a possible consequence of the enhancement of isoniazid hepatotoxicity by enzyme induction. *Gastroenterology* **72** : 284, 1997
5. Steele MA, Burk RF, DesPrez RM : Toxic hepatitis with isoniazid and rifampicin ; a meta-analysis. *Chest* **99** : 465, 1991
6. 송호성, 박승서, 안영찬, 김진열 : 한국인의 Isonicotinic acid hydrazide 혈중농도의 생물학적 측정 성적. *대한결핵잡지* **7** : 37, 1960
7. Sunahara S, Urano M, Ogawa M : Genetical and geographic studies on isoniazid inactivation. *Science* **134** : 1530, 1961
8. Shin JG, Shin SG, Jang IJ, Kim YS, Lee KH, Han JS, Kim S, Lee JS : Comparison of isoniazid phenotyping methods and acetylator distribution in 43 native Korean subjects. *Asia Pac J Pharmacol* **7** : 1, 1992
9. Kim YG, Shin JG, Shin SG, Jang IJ, Kim S, Lee JS, Han JS, Cha YN : Decreased acetylation of isoniazid in chronic renal failure. *Clin Pharmacol Ther* **54** : 612, 1993
10. Seifart HI, Gent WL, Parkin DP, van Jaarsveld PP, Donald PR : High-performance liquid chromatographic determination of isoniazid, acetylisoniazid and hydrazine in biological fluids. *J Chromatogr B* **674** : 269, 1995
11. Ishii M, Ogata H : Determination of rifampicin and its metabolites in human plasma by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr* **426(2)** : 412, 1998
12. Weber WW, Hein DW : Clinical pharmacokinetics of isoniazid. *Clin Pharmacokinet* **4** : 401, 1978
13. Wartak J : Chapter 10, Clearance of drugs, In Wartak J(Ed.) *Clinical pharmacokinetics*, p105, New York, Praeger, 1983
14. Walubo A, Smith A, Folb PI : Comprehensive assay for pyrazinamide, rifampicin and isoniazid with its hydrazine metabolites in human plasma by column liquid chromatography. *J Chromatogr* **658** : 391, 1994
15. Walubo A, Chan K, Woo J, Chan HS, Wong CL : The disposition of antituberculous drugs in plasma of elderly patients. I. Isoniazid and hydrazine metabolite. *Meth Find Exp Clin Pharmacol* **13(8)** : 545, 1991
16. Walubo A, Chan K, Woo J, Chan HS, Wong CL : The disposition of antituberculous drugs in plasma of elderly patients. II. Isoniazid, rifampicin and pyrazinamide. *Meth Find Exp Clin Pharmacol* **13(8)** : 551, 1991
17. Acocella G : Clinical pharmacokinetics of rifampicin. *Clin Pharmacokinet* **3** : 108, 1978
18. Flores-Murrieta, FJ, Castaneda-Hernandez G, Herrera JE, Hong E : Determination of oral rifampin pharmacokinetic parameters in Mexicans and comparison with other populations ; absence of evidence for interethnic variability. *Arch Med Research* **24(4)** : 381, 1994
19. Ellard GA : The potential clinical significance of the isoniazid acetylator phenotype in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Tubercle* **65(3)** : 211, 1984
20. Heifets L : Qualitative and quantitative drug-susceptibility tests in mycobacteriology. *Am Rev Respir Dis* **137** : 1217, 1988
21. Peloquin CA : Therapeutic drug monitoring ; principles and application in mycobacterial infections. *Drug Therapy* **22** : 31, 1992
22. Noda A, Sendo T, Ohno K, Goto S, Noda H, Hsu

- KY : Effects of rifampicin and phenobarbital on the fate of isoniazid and hydrazine in vivo in rats. *Toxicol Letters* **25** : 313, 1985
23. Farrell GC : Drug-induced hepatitis. In Farrell GC(ed) *Drug-induced liver disease*, p270, New York, Churchill Livingstone, 1994
24. Venkatesan K : Pharmacokinetic drug interactions with rifampicin. *Clin Pharmacokinet* **22** : 47, 1992