

## 한국인의 항결핵제에 의한 간독성 위험인자 예측

이지선 · 김현아\* · 조은\*\* · 이옥상 · 임성실\*<sup>#</sup>

충북대학교 약학대학, \*서울대학교 약학대학, \*\*연세대학교 보건대학원  
(Received July 13, 2011; Revised July 19, 2011; Accepted July 29, 2011)

## Prediction of the Hepatotoxicity Risk Factor Induced by Antituberculosis Agents in Koreans

Ji Sun Lee, Hyunah Kim\*, Eun Cho\*\*, Ok Sang Lee and Sung Cil Lim\*<sup>#</sup>

Clinical Pharmacy, College of Pharmacy, Chungbuk National University, Cheongju 361-763, Korea

\*Clinical Pharmacy, College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul 110-744, Korea

\*\*Graduate School of Public Health, Yonsei University Health System, Seoul 120-749, Korea

**Abstract** — Standard combination chemotherapy including isoniazid, rifampin, pyrazinamide, and ethambutol is very effective against tuberculosis. But, these medicines can cause hepatotoxicity which is the main reason for treatment interruption or change in drug regimen. In order to identify risk factors associated with hepatotoxicity in Koreans and assess elevated baseline LFTs' contributions to hepatotoxicity, a retrospective case control study was performed. The medical records of 277 patients who diagnosed with tuberculosis at a community hospital from January 1st, 2007 to June 30th, 2010 were reviewed. Patients were categorized into 3 groups (non toxic group, patients without increase in LFT levels; mild to moderate hepatotoxic group and severe hepatotoxic group). And the correlation between risk factors and hepatotoxicity was analyzed by using SPSS program. The overall incidence of hepatotoxicity was 18% and 8.7% of patients developed severe toxicity. Patients in the severe toxic group had the longest treatment period among the three groups. In 75% of severe toxic group, hepatotoxicity occurred within 18.3 days after starting medication. Hypoalbuminemia (serum albumin <3 g/dl) was a significant risk factor for development of severe toxicity. Elevated baseline transaminase (except ALT), total bilirubin, and pre-existing hepatitis were also risk factors which were more than twice as likely to increase risk of severe hepatotoxicity ( $p > 0.05$ ). In conclusion, hypoalbuminemia (serum albumin level <3 g/dl) was a significant risk factor for anti-tuberculosis drug-induced severe toxicity. Therefore, before starting antituberculosis chemotherapy, serum albumin level should be assessed at baseline. In high-risk patients (hypoalbuminemia, elevated LFTs) for hepatotoxicity, liver function should be closely monitored up to at least 21 days after taking medication.

**Keywords** □ anti-tuberculosis drugs, hepatotoxicity, risk factors, hypoalbuminemia, elevated baseline liver function tests

결핵은 *Mycobacterium tuberculosis*에 감염되었을 때 나타나는 공기 매개성 감염질환이며, 전 세계적으로 가장 널리 퍼져있는 전염성 질환이다.<sup>1)</sup> 질병관리본부에 따르면 우리나라의 경우,<sup>2,3)</sup> 과거 가난에 의한 영양부족, 위생상태의 악화, 국가적 관리체계의 부재 등으로 인해 매우 높은 결핵 발생률을 보였으나, 1962년 국가적 결핵관리체계의 구축, 소득수준의 향상에 따른 영양상태 및 주거위생의 개선, 결핵예방백신의 접종률의 확대 등으로 결핵환자의 수가 빠른 속도로 감소됨으로써 결핵은 한 때 우리나라에서 완전히 소멸된 질환으로 생각된 적도 있었다. 그러나

2000년대에 들어서면서 결핵환자 수의 감소속도가 둔화되었고, 학교를 중심으로 한 집단결핵의 발생과 다제내성 결핵의 증가 등으로 인해 오히려 결핵 발생의 위험이 증가되고 있는 실정이며, 현재 연간 약 35,000명의 결핵환자가 지속적으로 발생하고 있다.

결핵치료는 isoniazid, rifampin, pyrazinamide, ethambutol의 4가지 약제를 초기 2개월간 매일 투여한 후 isoniazid와 rifampin을 다음 4개월간 투여하는 표준화학요법(standard chemotherapy)이 일반적인 결핵치료 방법으로써 권장된다.<sup>4)</sup> 장기간 여러 약제의 동시복용이 요구되므로 항결핵제에 의한 이상반응이 문제가 되는데, 특히 간 독성은 빈도가 높으면서 심각한 이상반응이다.<sup>5-11)</sup> 간독성의 발생 위험을 증가시키는 위험인자로 여성, 높은 연령,<sup>12)</sup> B형 또는 C형 간염, 간염의 과거력, HIV 감염, 알코올 중독(다량의 알코올 섭취), 아시아인,<sup>7)</sup> 저알부민혈증,<sup>13,14)</sup> 폐외결핵,<sup>15)</sup>

<sup>#</sup>본 논문에 관한 문의는 저자에게로  
(전화) 043-261-3590 (팩스) 043-261-2732  
(E-mail) slim@chungbuk.ac.kr

당뇨<sup>16)</sup> 등이 보고되어 있지만, 이러한 인자들과 간독성 발생과의 연관성뿐만 아니라 한국인에게 적용 가능한 인자가 무엇인지에 대해서도 명확히 밝혀지지 않았다.<sup>17,18)</sup> 또한, 비정상적인 기저 간기능 수치와 간독성 발생과의 관련성에 대해 잘 알려져 있지 않은 실정이다.

본 연구는 항결핵제에 의한 간독성의 발생위험을 증가시키는 것으로 알려진 위험인자들 중 한국인에게 적용할 수 있는 위험인자를 탐색하고, 비정상적인 기저 간기능 수치가 간독성 발생의 예측인자로서 활용 가능한지를 확인하기 위해 시작하였으며, 알려진 여러 위험인자들 중 검사 결과나 전자의무기록을 통해서 명확히 확인할 수 있는 인자-성별(여성), 연령(고령), B형 또는 C형 간염 유무, HIV 감염 유무, 결핵의 종류(폐외결핵), 당뇨의 동반 유무 및 비정상적인 기저 간기능 수치와 간독성 발생과의 상관관계를 확인하고자 하였다.

본 연구의 궁극적인 목표는 항결핵제에 의한 간독성의 위험인자 또는 예측인자를 찾아내어 고위험군에 대한 모니터링을 강화함으로써 중증 간 독성 발생을 조기 발견하고, 빠른 대처를 통해 치료의 중단기간을 단축시킬 뿐 아니라 치명적인 간 독성으로 발전하는 것을 차단하는데 있다. 이를 통해서 결핵 치료율의 향상뿐 아니라 결핵으로 인한 사망의 감소, 결핵의 전파 방지, 결핵 치료 또는 결핵 전파의 방지에 소요되는 의료비용의 감소를 기대할 수 있을 것이다.

## 연구방법

### 연구대상 및 기간

2007년 1월부터 2010년 6월까지 3년 6개월간 청주성모병원(487병상, 전문 진료과목 22개인 종합병원)에서 결핵으로 진단받고 isoniazid, rifampin, pyrazinamide, ethambutol의 4가지 약제를 포함한 표준화학요법을 시작한 입원환자를 대상으로 하였다.

(1) **포함기준(Inclusion criteria):** 3개월 이상 표준 화학요법을 받은 경우 또는 표준화학요법을 받은 기간이 3개월 미만이나 간 독성이 발생한 경우

(2) **제외기준(Exclusion criteria):** Isoniazid, rifampin, pyrazinamide 중

한가지라도 처방에서 제외된 경우, 약물 투여 후 간기능 검사를 실시하지 않아 간 독성의 발생 여부를 확인 할 수 없는 경우, 여러 원인으로 표준화학요법을 시작하는 시점부터 간기능 개선제가 함께 투여된 경우, 외국인

### ※ 간독성의 정의

#### 1. 경-중등도 간독성(Mild to Moderate hepatotoxicity)

- ① 기저 간기능 수치가 정상인 경우
- 간기능 검사항목(ALT, AST, ALP, T. bilirubin) 중 1가지 이상

이 정상상한선의 1.5배 이상 상승

- ② 정상 < 기저 간기능 수치 < 정상 상한선의 1.5배
- 간기능 항목(ALT, AST, ALP, T. bilirubin) 중 1가지 이상이 기저수치의 1.5배 이상 상승

#### 2. 중증 간독성(Severe hepatotoxicity)

간기능 수치가 정상 상한선의 5배 이상 상승 및 항결핵제 투여의 중단

#### 3. 간기능 검사항목의 정상범위

(Basic skills in Interpreting Laboratory Data, 4th edition 참조)

- ① ALT, AST: <35 IU/l
- ② Total bilirubin: 0.3~1 mg/l
- ③ ALP: 30~120 IU/l

### 연구방법

총 277명의 환자가 선택되었고, 대상 환자들을 간독성 정의에 따라 경중-중등도의 간독성이 발생한 군(26명)과 중증 간독성이 발생한 군(24명), 간 독성이 발생하지 않은 정상군(227명)의 3군으로 나누어, 의무기록을 후향적으로 검토하였다. 각 집단의 환자들을 위험인자의 유무에 따라 분류하고, 위험인자를 갖고 있는 환자 분포가 집단 간에 차이가 있는지 분석하였으며, 간독성 발생과 위험인자간의 상관관계를 분석하였다. 3군간 비교에서 연관성을 보인 위험인자가 간독성의 중증도와 관계없이 전체적인 간독성 발생과도 관련이 있는지를 확인하기 위해 연구대상을 다시 독성 발생군과 정상군으로 나누어 동일한 분석을 시행하였다. 분석에 이용된 위험인자는 여성, 고령(70세 이상), B형 또는 C형 간염, HIV 감염, 폐외결핵, 당뇨의 동반, 상승된 기저 간기능 수치로 하였다. B형 또는 C형 간염 환자는 표본(4명)이 매우 적어 단독으로 분석하기 어려웠기 때문에 알코올성 간염환자까지 포함하여 모두 간염환자로 분류, 분석하였고 HIV 감염자는 표본이 없어서 분석에서 제외하였다.

### 통계처리

본 연구의 모든 자료는 통계 분석 프로그램인 SPSS Statistics 18.0을 이용하여 분석하였다. 집단 간 연령 및 기저 간기능 수치의 평균값의 차이는 T 검정(t-test) 및 일원배치분산분석(one way ANOVA test)을, 집단별 위험인자를 갖고 있는 환자 분포의 차이는 카이제곱 검정( $\chi^2$ -test)을 이용하여 유의성을 검정하였다. 각 위험인자와 간 독성 발생 사이의 상관관계는 로지스틱회귀분석을 이용하여 분석하였고, 위험인자들간의 상호 연관성을 파악하기 위해 다변량 회귀분석을 시행하였다. 모든 분석은 p값이 0.05 미만일 경우, 통계적으로 유의성 있는 차이가 있다고 판정하였다.

**Table I** – Characteristics of patients in non toxic, mild to moderate toxic and severe toxic groups

Risk factors	Total (%) N=277(%)	Non toxic N=227(%)	Toxic		P value
			Mild to moderate N=26(%)	Severe N=24(%)	
Age (yrs) Average (Range)	55.5±20.5 (15~102)	55.3±20.5 (15~102)	54.0±20.8 (20~89)	59.0±21.1 (19~89)	0.66
Age group <70 yrs ≥70 yrs	186(67.1) 91(32.9)	155(68.3) 72(31.7)	18(69.2) 8(30.8)	13(54.2) 11(45.8)	0.37
Gender Female Male	122(44) 155(56)	103(45.4) 124(54.6)	11(42.3) 15(57.7)	8(33.3) 16(66.7)	0.52
Type of TB Pulmonary Extrapulmonary	181(65.3) 96(34.7)	150(66.1) 77(33.9)	14(53.8) 12(46.2)	17(70.8) 7(29.2)	0.39
Comorbidity DM Yes No	35(12.6) 242(87.4)	29(12.8) 198(87.2)	1(3.8) 25(96.2)	5(20.8) 19(79.2)	0.19
Hepatitis <sup>b</sup> Yes No	12(4.3) 265(95.7)	8(3.5) 219(96.5)	1(3.8) 25(96.2)	3(12.5) 21(87.5)	0.12

\*Mean ± SD.

<sup>a</sup>Extrapulmonary TB includes TB pleurisy, TB lymphadenopathy, endobronchial TB, intestinal TB and TB meningitis etc.

<sup>b</sup>Hepatitis includes alcoholic hepatitis, hepatitis B and hepatitis C.

Note: TB, Tuberculosis; Extra pul., Extrapulmonary; DM, diabetes mellitus.

**연구결과**

**연구 대상의 특성 및 간독성 발생률**

연구 대상 277명 중 50명(18%)에서 간독성이 발생하였으며, 이 중 경-중등도 간독성 발생군(9%), 중증 간독성 발생군(9%)이었다. 24명(8.7%)이 중증 간독성으로 인해 항결핵제 투여가 중단되었다. 연구대상자들의 평균 연령은 Table I과 같으며 집단 간의 유의성 있는 차이는 보이지 않았지만, 중증 독성군의 평균 연령은 전체 평균이나 다른 두 집단에 비해 높았다. 기타 고령 환자 비율, 남녀 비율, 결핵 종류, 기저 질환, 간염 여부 등에 관

한 특성은 Table I과 같다.

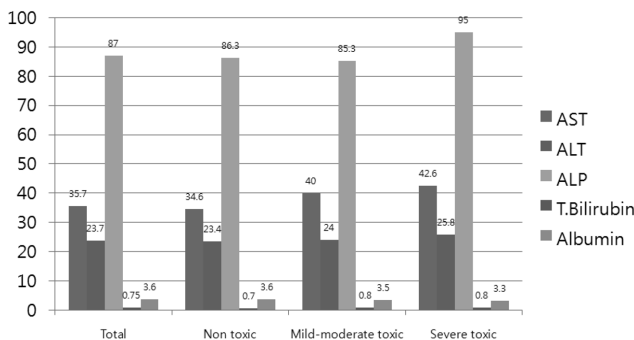
항결핵제를 투여하기 전 측정된 기저 간기능 수치의 전체 평균값은 집단 간의 유의한 차이가 나타나지는 않았으나, 중증 간독성군이 다른 두 군에 비해 AST, ALT, ALP 수치는 높은 반면, 혈청 알부민 수치는 낮은 경향을 보였다(Fig. 1).

**간독성의 발생 시기 및 치료기간**

간독성 발생의 잠복기간 중앙값은 경-중등도 간독성이 16일, 중증 간독성 10.5일로 중증-간독성이 경-중등도 간독성에 비해 6일 정도 더 짧았다. 경-중등도 간독성의 발생 시기는 최소 1일부터 최대 227일까지 그 범위가 매우 넓었고, 전체의 75%가 41.75일 이내에 발생되었다. 반면, 중증 간독성의 발생 시기는 최소 1일부터 최대 77일까지 나타났으며, 전체의 75%가 18.3일 이내에 발생하였고, 전체의 50%가 8~18.3일 사이에 집중되어 있었다. 결핵의 평균 치료기간은 정상군 7.7개월, 경-중등도 독성군 8.1개월, 중증 독성군 8.8개월로 정상군보다는 독성군에서 연장되었고, 간독성의 중증도가 높을수록 치료기간이 연장되었다.

**위험인자를 갖고 있는 환자의 집단별 분포**

각 집단의 환자를 고령, 여성, 폐외결핵, 기저질환(당뇨, 간염), 저알부민혈증, 상승된 기저 간기능 수치(AST, ALT, ALP, T. bilirubin)의 위험인자 유무에 따라 분류하고, 위험인자를 갖고 있



**Fig. 1** – The mean levels of liver enzymes (AST, ALT, ALP), Total bilirubin and Serem albumin.

**Table II** – Baseline liver function tests in non toxic, mild to moderate toxic and severe toxic groups

Baseline LFTs	Total N=277(%)	Non toxic N=227(%)	Toxic		P value
			Mild to moderate N=26(%)	Severe N=24(%)	
AST					0.11
≥1.5 x ULN	29(10.5)	20(8.8)	5(19.2)	4(16.7)	
<1.5 x ULN	245(88.4)	207(91.2)	21(80.8)	17(70.8)	
ALT					0.39
≥1.5 x ULN	16(5.8)	15(6.6)	0(0)	1(4.2)	
<1.5 x ULN	258(93.1)	212(93.4)	26(100)	20(83.3)	
ALP					0.36
≥1.5 x ULN	9(3.2)	6(2.6)	1(3.8)	2(8.3)	
<1.5 x ULN	217(78.3)	180(79.3)	18(69.2)	19(79.2)	
T.bilirubin					0.16
≥1.5 x ULN	14(5.1)	9(4.0)	3(11.5)	2(8.3)	
<1.5 x ULN	260(93.9)	218(96.0)	23(88.5)	19(79.2)	
Albumin					0.03
<3.0 g/dl	34(12.3)	23(10.1)	4(15.4)	7(29.2)	
≥3.0 g/dl	214(77.3)	178(78.4)	21(80.8)	15(62.5)	

AST, aspartate transaminase; ALT, alanine transaminase; ALP, alkaline phosphatase; T.bilirubin, total bilirubin; ULN, upper limit of normal.

는 환자의 비율이 집단별로 차이가 있는지 확인하였다.

**(1) 3군 비교(정상군 vs 경-중등도 독성군 vs 중증 독성군)(Table I, II)**

① 고령 환자: 70세 이상의 고령 환자 비율은 집단 간에 유의한 차이가 없었지만(p=0.37), 중증 독성군이 다른 두 군에 비해 높은 비율을 나타냈다.

② 여성: 여성 환자는 중증 독성군에서 다른 두 군에 비해 낮은 비율을 보였으나 통계적으로 유의성 있는 차이는 아니었다(p=0.52).

③ 폐외결핵: 폐외결핵환자의 비율은 집단 간에 유의한 차이는 없었으나(p=0.39), 경-중등도 성군에서 가장 높았다.

④ 당뇨의 기저질환: 당뇨 환자의 비율은 중증 독성군이 가장 높았으며, 다음으로 정상군, 경-중등도 독성군의 순이었다. 집단 사이에 유의한 차이는 나타나지 않았다(p=0.19).

⑤ 간염의 기저질환: 바이러스성 간염환자 또는 알코올성 간염환자의 비율은 집단 간 유의성 있는 차이는 없었으나(p=0.12), 중증 독성군이 다른 두 군에 비해 3배 정도 높은 비율을 보였고, 경-중등도 독성군과 정상군은 유사하였다.

⑥ 저알부민혈증: 기저 혈청 알부민수치가 3.0 g/dl보다 낮은 저알부민혈증환자비율은 중증 독성군, 경-중등도 독성군, 정상군의 순으로 높았으며, 이러한 차이가 통계적인 유의성을 보임으로써(p=0.03), 저알부민혈증이 간독성 발생과 유의한 연관성을 갖고 있는 위험인자임을 확인하였다.

⑦ 상승된 기저 AST 수치: 기저 AST 수치가 정상 상한선(35 IU/L)의 1.5배 이상인 환자의 비율은 독성 발생군이 정상군에 비해 2배 정도 높았다. 경-중등도 독성군과 중증 독성군은 비율이

유사하였다(p=0.11).

⑧ 상승된 기저 ALT 수치: 기저 ALT 수치가 정상 상한선(35 IU/L)의 1.5배 이상인 환자의 비율은 오히려 중증 독성군 보다 정상군에서 더 높게 나타났으나 통계적으로 유의한 수준은 아니었다(p=0.39). 반면, 경-중등도 독성군에서는 높은 기저 ALT 수치를 보인 환자가 한명도 없었다.

⑨ 상승된 기저 ALP 수치: 기저 ALP 수치가 정상 상한선(120 IU/L)의 1.5배인 환자의 비율은 중증 독성군, 경-중등도 독성군, 정상군의 순으로 높았으며, 통계적으로 유의한 차이를 나타내지는 않았다(p=0.36).

⑩ 상승된 총 빌리루빈(T. bilirubin): 기저 총 빌리루빈의 수치가 정상 상한선(1 mg/L)의 1.5배 이상인 환자의 비율은 독성군이 정상군에 비해 2배 이상 높았으나 통계적으로 유의한 차이는 아니었다.(p=0.16)

**(2) 2군 비교(정상군 vs 독성군)(Table III, IV)**

경-중등도 독성군과 중증 독성군을 통합하여 독성 발생군(이하 독성군)과 정상군의 두 군으로 분류하고, 두 집단 사이에 위험인자를 갖고 있는 환자의 분포 차이가 3군 비교의 결과와 유사한 양상을 보이는지 분석하였다.

① 고령 환자: 통계적으로 유의한 차이는 아니지만(p=0.68), 70세 이상의 고령 환자의 비율은 정독성군에서 더 높은 비율을 보였다.

② 여성: 독성군의 여성 비율은 정상군보다 낮았다(p=0.34).

③ 폐외결핵: 폐외결핵환자의 비율은 독성군이 정상군보다 높았으나 통계적인 유의성은 보이지 않았다.

④ 당뇨의 기저질환: 당뇨 환자의 비율은 3군 비교와 달리 독

**Table III** – Characteristics of patients in non toxic and toxic groups

	Total N=277(%)	Non toxic N=227(%)	Toxic N=50(%)	P value
Age				
Average* (Range)	55.5±20.5 (15-102)	55.3±20.5 (15-102)	56.4±55.1 (19-89)	0.68
Age group (yrs)				
<70	186(67.1)	155(68.3)	31(62.0)	0.39
≥70	91(32.9)	72(31.7)	19(38.0)	
Gender				
Female	122(44)	103(45.4)	19(38.0)	0.34
Male	155(56)	124(54.6)	31(62.0)	
Type of TB				
Pulmonary	181(65.3)	150(66.1)	31(62.0)	0.58
Extrapulmonary <sup>a</sup>	96(34.7)	77(33.9)	19(38.0)	
Comorbidity				
DM				0.88
Yes	35(12.6)	29(12.8)	6(12.0)	
No	242(87.4)	198(87.2)	44(88.0)	
Hepatitis <sup>b</sup>				0.16
Yes	12(4.3)	8(3.5)	4(8.0)	
No	265(95.7)	219(96.5)	46(92.0)	

\*Mean±SD.

<sup>a</sup>Extrapulmonary TB includes TB pleurisy, TB lymphadenopathy, endobronchial TB, intestinal TB and TB meningitis etc.<sup>b</sup>Hepatitis includes alcoholic hepatitis, hepatitis B and hepatitis C.

Note: TB, Tuberculosis; DM, diabetes mellitus.

**Table IV** – Baseline liver function tests in non toxic and toxic groups

LFTs	Total N=277(%)	Non toxic N=227(%)	Toxic N=50(%)	P value
AST				0.04
≥1.5 x ULN	29(10.5)	20(8.8)	9(18.0)	
<1.5 x ULN	245(88.4)	207(91.2)	38(76.0)	
ALT				0.23
≥1.5 x ULN	16(5.8)	15(6.6)	1(2.0)	
<1.5 x ULN	258(93.1)	212(93.4)	46(92)	
ALP				0.21
≥1.5 x ULN	9(3.2)	6(2.6)	3(6.0)	
<1.5 x ULN	217(78.3)	180(79.3)	37(74.0)	
T. bilirubin				0.06
≥1.5 x ULN	14(5.1)	9(4.0)	5(10.0)	
<1.5 x ULN	260(93.9)	218(96.0)	42(84.0)	
Albumin				0.03
<3.0 g/dl	34(12.3)	23(10.1)	11(22.0)	
≥3.0 g/dl	214(77.3)	178(78.4)	36(72.0)	

AST, aspartate transaminase; ALT, alanine transaminase ; ALP, alkaline phosphatase; T.bilirubin, total bilirubin; ULN, upper limit of normal.

성군과 정상군이 차이가 없었다.

⑤ 간염의 기저질환: 바이러스성 간염환자 또는 알코올성 간염환자의 비율은 독성군이 정상군에 비해 2배 이상 높은 비율을 보였으나, 통계적으로 유의성있는 차이는 아니었다.

⑥ 저알부민혈증: 독성군이 정상군에 비해 2배 정도 높은 비율을 보였으며, 3군 비교 결과와 동일하게 통계적으로 유의성 있는 차이를 나타냈다( $p=0.03$ ). 이로써 저알부민혈증이 간독성 발생과 연관성이 있는 위험인자임을 재확인하였다.

⑦ 상승된 기저 AST 수치: 기저 AST 수치가 정상 상한선(35 IU/l)의 1.5배 이상인 환자의 비율은 독성군이 정상군에 비해 2배 정도 높았다. 3군 비교에서와 달리 이러한 차이가 통계적인 유의성을 보임으로써 상승된 기저 AST 수치가 중증도와 관계없이 간독성의 발생 즉, 간기능 수치의 상승과 관련된 위험인자임을 확인하였다.

⑧ 상승된 기저 ALT 수치: 기저 ALT 수치가 정상 상한선(35 IU/l)의 1.5배 이상인 환자의 비율은 유의성 있는 차이는 없었으나 오히려 정상군에서 독성군에 비해 3배 정도 높은 비율을 보였다. 이로써 상승된 기저 ALT 수치는 간독성 발생과 연관성이 적다는 것을 확인할 수 있다.

⑨ 상승된 기저 ALP 수치: 기저 ALP 수치가 정상 상한선(120 IU/l)의 1.5배인 환자의 비율은 독성군이 정상군보다 2배 이상 높은 비율을 보였으나 통계적으로 유의한 차이는 아니었다( $p=0.21$ ).

⑩ 상승된 총 빌리루빈(T.bilirubin): 기저 총 빌리루빈의 수치가 정상 상한선(1 mg/l)의 1.5배 이상인 환자의 비율은 독성군이 정상군에 비해 2배 이상 높았으나 유의한 차이는 아니었다( $p=0.06$ ).

#### 위험인자와 간독성 발생과의 상관관계

위험인자와 간독성 발생사이의 연관성을 확인하기 위해서 단변량 로지스틱 회귀분석을 실시하고, 위험인자에 따른 위험비(Odds ratio, OR)를 산출하였다.

(1) **중증 간독성 발생에 대한 위험도:** 간염의 기저질환, 저알부민혈증, 상승된 ALP, 상승된 총 빌리루빈, 상승된 AST수치를 보인 환자에서 중증 간독성의 위험이 2배 이상 높았고, 이 중 유의하게 간독성 발생의 위험을 높이는 위험인자는 저알부민혈증이었다( $p=0.01$ ). 고령 환자와 당뇨의 기저질환 역시 간독성 위험을 증가시키는 경향을 보였으나 유의성은 없었고, 여성, 폐외결핵은 간독성 발생과 관련이 없었다(Table V).

(2) **경-중등도 간독성 발생에 대한 위험도:** 기저 총 빌리루빈 수치가 1.5 mg/dL이상인 환자는 총 빌리루빈 수치가 1.5 mg/dL 미만인 환자에 비해 경-중등도 간독성의 발생 위험이 3배 정도 높았고, 기저 AST 수치가 정상 상한선의 1.5배 이상 상승된 환자는 그렇지 않은 환자에 비해 경-중등도 간독성 발생위험이 2배 이상 높았다. 중증 간독성 발생과는 달리 폐외결핵, 상승된 ALP 수치, 저알부민혈증은 뚜렷한 위험도 증가를 보이지 않았고, 고령, 여성 및 간염의 기저질환은 경-중등도 간독성 발생과 연관성을 보이지 않았다. 당뇨 환자는 당뇨 환자가 아닌 경우에 비해 더 낮은 위험비를 보였다. 기저 ALT 수치가 정상 상한선의 1.5

**Table V** – Univariate analysis of risk factors based on severity of the hepatotoxicity

Risk factors	Mild to moderate toxicity		Severe toxicity	
	Odds ratio (95% CI)	P value	Odds ratio (95% CI)	P value
Female	0.88(0.39-2.01)	0.77	0.60(0.25-1.46)	0.26
Old age(≥70 yrs)	0.96(0.40-2.30)	0.92	1.82(0.78-4.3)	0.17
Extrapulmonary tuberculosis <sup>a</sup>	1.67(0.74-3.79)	0.22	0.80(0.32-2.02)	0.64
Comorbidity				
DM	0.27(0.04-2.09)	0.21	1.80(0.62-5.18)	0.28
Hepatitis <sup>b</sup>	1.1(0.13-9.12)	0.93	3.91(0.96-15.87)	0.06
AST ≥1.5 x ULN	2.46(0.84-7.24)	0.10	2.44(0.75-7.94)	0.14
ALT ≥1.5 x ULN	NA <sup>c</sup>	NA	0.71(0.09-5.63)	0.74
ALP ≥1.5 x ULN	1.67(0.19-14.62)	0.65	3.2(0.6-16.8)	0.18
T. Bilirubin ≥1.5 x ULN	3.16(0.80-12.50)	0.10	2.55(0.51-12.7)	0.25
Albumin <3 g/dl	1.47(0.47-4.68)	0.51	3.61(1.33-9.79)	0.01

<sup>a</sup>Extrapulmonary TB includes TB pleurisy, TB lymphadenopathy, endobronchial TB, intestinal TB and TB meningitis etc.

<sup>b</sup>Hepatitis includes alcoholic hepatitis, hepatitis B and hepatitis C.

<sup>c</sup>There was no case whose baseline levels are one and a half times higher in the mild to moderated group.

Note: CI, confidence interval; DM, diabetes mellitus; AST, aspartate transaminase; ALT, alanine transaminase; ALP, alkaline phosphatase; T.bilirubin, total bilirubin; ULN, upper limit of normal; NA, not applicable.

배 이상인 환자는 표본이 없어서 위험비를 산출하지 못하였으며, 경-중등도 간독성 발생과 유의성 있는 연관성을 보인 위험인자는 없었다(Table V).

**(3) 전체 간독성 발생에 대한 위험도:** 기저 AST 수치가 정상 상한선의 1.5배 이상으로 상승되었거나(OR 2.45) 저알부민혈증(OR 2.37)의 위험인자를 갖고 있는 환자들은 위험인자를 갖고 있지 않은 환자들에 비해 간독성의 위험이 2배 이상 의미 있게 높았다. 저알부민혈증의 위험비는 중증 간독성 발생에 대한 위험비(OR 3.61) 보다는 낮았다. 기저 ALP(OR 2.43) 또는 기저 총

빌리루빈(OR 2.88)의 수치가 정상 상한선보다 1.5배 이상 높은 경우에는 수치가 정상인 환자에 비해 2배 이상 높은 위험도를 보였다. 여성(OR 0.74), 고령(OR 1.32), 폐외결핵(OR 1.19) 및 당뇨의 기저질환 (OR 0.93)은 간독성 발생과 관련이 없었다. 기저 ALT 수치가 정상 상한선의 1.5배 이상인 경우의 간독성 위험비는 0.31로 기저 ALT 수치가 정상 상한선의 1.5배 미만인 경우에 비해 간독성 발생 위험이 오히려 낮게 나타났다.

**(4) 위험인자들간의 상관관계 분석**

앞의 결과가 다른 위험인자를 통제한 상황에서도 동일하게 나

**Table VI** – Multivariate analysis of risk factors based on severity of the hepatotoxicity

Risk factors	Mild to moderate toxicity		Severe toxicity	
	Odds ratio (95% CI)	P value	Odds ratio (95% CI)	P value
Old age (≥70 yrs)	0.78(0.26-2.32)	0.65	1.84(0.66-5.13)	0.24
Comorbidity Hepatitis <sup>a</sup>	0.92(0.09-9.01)	0.94	2.33(0.36-15.11)	0.38
AST ≥1.5 x ULN	1.86(0.45-7.67)	0.39	2.68(0.70-10.24)	0.15
ALP ≥1.5 x ULN	1.34(0.14-13.0)	0.80	1.01(0.10-10.28)	1.00
Albumin <3 g/dl	1.65(0.42-6.47)	0.47	1.88(0.54-6.63)	0.32

<sup>a</sup>Hepatitis includes alcoholic hepatitis, hepatitis B and hepatitis C.

Note: CI, confidence interval; AST, aspartate transaminase; ALP, alkaline phosphatase; ULN, upper limit of normal.

타나는지 확 인하기 위해 다변량 회귀분석을 실시하였다. 단변량 분석에서 유의한 관련성을 보인 위험인자인 저알부민혈증, 상승된 AST 수치 이외에  $p$ 값이 0.25 미만인 고령, 간염의 기저질환, 상승 ALP 수치가 분석에 포함되었다. 분석결과, 유의성 있는 연관성을 보인 위험인자는 없었다. 단변량 분석에서 중증 및 전체적인 간독성 발생과 의미 있는 관련성을 보였던 저알부민혈증의 유의성이 상실됨에 따라( $p > 0.05$ ), 혈청 알부민 수치가 3.0 g/dl보다 낮은 저알부민혈증은 간독성 발생의 독립적인 위험인자가 아니며, 다른 위험인자들의 영향을 받는다는 것을 확인하였다(Table VI).

**중증 간독성 발생에 대한 위험도:** 고령, 간염의 기저질환, 상승된 AST 수치, 저알부민혈증은 단변량 분석에서와 동일하게 중증 간독성 발생 위험이 상대적으로 증가하였고, 상승된 기저 ALP 수치는 중증 간독성 발생위험과 연관성을 보이지 않았다(Table VI).

**경-중등도 간독성 발생에 대한 위험도:** 기저 AST 수치가 정상 상한선의 1.5배 이상 상승된 경우(OR 1.86)에만 경-중등도 간독성의 위험이 증가하였고 그 외에 경-중등도 간독성의 발생과 연관성을 보인 위험인자는 없었다(Table VI).

**전체적인 간독성(Mild to Severe) 발생에 대한 위험도:** 전체적인 간독성의 발생은 기저 AST 수치가 정상 상한선의 1.5배 이상이거나(OR 2.23) 또는 저알부민혈증이 있는 환자(OR 1.77)에서 위험이 증가하였으나 통계적으로 유의성을 보이지는 않았다. 고령(OR 1.21), 간염의 기저질환(OR 1.52), 정상 상한선의 1.5배 이상인 기저 ALP수치(OR 1.16)는 간독성 발생과 뚜렷한 연관성을 보이지 않았다.

## 고찰 및 결론

본 연구는 후향적 사례대조 연구로 간독성의 위험인자와 간독성 발생의 연관성을 확인하고, 그 상관관계를 파악하였다. 연구결과, 항결핵제에 의한 간독성 발생률은 18%, 중증 간독성 발생률은 8.7%로 다른 국내 연구에서 보고된 발생률 4.9~17.6%와 유사하였다.<sup>17-21</sup> 전체적인 간독성의 위험은 성별에 따른 차이가 없었고, 중증 간독성의 발생위험은 남자가 높았다. 이러한 결과는 알코올 중독 또는 매일 음주하는 습관 등 알코올에 대한 노출정도가 간독성 발생에 영향을 주는 인자로 알려져 있으며,<sup>5</sup> 일반적으로 남자가 여자보다는 알코올 섭취량이 많을 뿐 아니라 알코올에 노출될 기회 또한 많은 점을 고려할 때, 간독성의 발생이 단순한 성별에 따른 차이보다는 알코올에 대한 노출정도에 영향을 받았을 가능성을 제기한다. 본 연구에서는 정확한 자료를 수집하기 어려워 음주습관을 위험인자 분석에 포함하지 않았으나 앞으로 추가적인 연구를 통해 상관관계를 파악하는 것이 필요하겠다. 고령이나 결핵의 종류, 당뇨의 기저질환은 간독성의 발생

과 연관성을 보이지 않았다. 간독성의 발생 시기는 경-중등도 독성의 경우 최소 1일부터 최대 227일까지 발생 시기가 매우 넓게 분포되어 있는 반면, 중증 독성은 전체의 75%가 18.3일 이내에 발생하였고, 전체의 50%가 8~18.3일 사이에 집중되는 경향을 보였다. 이는 간독성 발생의 잠복기간 중앙값이 23일이었던 Singla 등(2010)의 연구나 전체 간독성의 61%가 투여 2주 이내에 발생하였던 Khalid 등(2007)의 연구결과와 유사한 것이다.<sup>13,22</sup> 따라서 중증 간독성 발생의 위험이 높은 고위험군에 항결핵제를 투여할 경우, 최소한 3주까지는 간독성 발생 여부를 집중적으로 모니터링 해야 할 것이다. 결핵의 치료기간은 정상군보다는 간독성이 발생한 군에서 길었고, 특히, 중증 간독성군은 정상군에 비해 평균 치료기간이 1.1개월 더 길었다. 이러한 차이는 중증 간독성이 발생할 경우, 약물 투여를 중단하고 간기능 수치가 재투여를 시도할 수 있는 수준으로 회복될 때까지 기다리는 기간과 간기능 수치의 회복 후 isoniazid, rifampin, pyrazinamide를 한 가지씩 차례대로 7일 또는 3~4일 간격을 두고 단계적으로 증량하는 과정때문에 발생한 것으로 보인다. 이 결과를 통해 간독성 발생을 예방하는 것이 불필요한 치료기간의 연장과 그에 따른 의료비용 증가의 방지에 도움을 줄 수 있다는 것을 확인할 수 있다.

결핵 치료의 1차 약제 중 간독성을 유발할 수 있는 약물은 isoniazid, rifampin 및 pyrazinamide이다.<sup>5</sup> Isoniazid는 투여 환자의 10~20%에서 혈중 트랜스아미나제의 상승이 나타나며, 임상적으로 중요한 간 효소 수치의 상승은 0.1~0.56%에서만 보고되었고, 간독성의 발생 시기는 60%가 첫 3개월 이내였다. Isoniazid에 의한 간독성 기전은 명확히 알려져 있지만, monoacetyl hydrazine이나 hydrazine과 같은 isoniazid의 대사체가 간 독성을 유발하는 것으로 생각된다.<sup>7</sup> Rifampin에 의한 간독성의 위험은 1% 미만으로 드물지만, isoniazid의 대사를 유도하여 독성이 있는 대사체의 생성을 증가시킴으로써 isoniazid에 의한 간 독성을 증가시킬 수 있다.<sup>6</sup> Steele 등(1991)에 따르면 isoniazid를 단독으로 투여하였을 때의 간염 발생률은 1.6%이었으나, rifampin과 병용했을 때는 2.7%로 상승했다.<sup>9</sup> Pyrazinamide에 의한 간 독성은 보통 용량 의존적으로 나타나지만 특발적(idiosyncratic)으로 나타날 수 있으며, 발생빈도는 18~58%로 보고되었으나,<sup>7</sup> pyrazinamide 투여환자의 8%에서 명백한 간염이 발생하였다.<sup>8</sup> Pyrazinamide에 의한 간독성은 약물이 투여되는 중이라면 어느 때나 발생 가능하다.<sup>8</sup> 이 세 가지 약제를 함께 투여하는 표준 화학요법에 의한 간독성의 발생빈도는 2~31.37%로 보고되었고,<sup>5,7</sup> 주로 첫 2개월 이내에 발생하였다.<sup>5,9,23</sup>

항결핵제에 의한 간독성 발생과 유의한 관련성을 보인 위험인자는 정상 상한선의 1.5배 이상 상승된 기저 AST 수치와 저알부민혈증(혈청 알부민 수치 3 g/dl 미만)이었다. 유의성은 없었으나 간염환자 및 기저 AST, ALP 또는 총 빌리루빈 수치가 정상 상한선보다 1.5배 이상 높은 환자는 간염의 기저질환이 없거나

정상 간기능 검사 수치가 정상인 환자에 비해 간독성의 발생 위험이 2배 이상 높았다. 특히, 상승된 AST 수치는 다중 회귀분석에서도 유일하게 2배 이상 높은 위험비(OR 2.23)를 보임으로써 중증도와 관계없이 간기능 수치 상승에 영향을 줄 수 있는 인자로써 가능성을 보여주었다. 간 효소 수치 중 유일하게 간독성 발생의 위험을 상승시키지 않은 것은 ALT이었다. ALT는 주로 간에 분포하기 때문에 간 이외에 심장에서도 많이 분포하는 AST보다 간세포 손상을 더 특이적으로 반영한다.<sup>24)</sup> 상승된 기저 ALT 수치가 다른 간기능 검사 항목(ALT, 총 빌리루빈)과 달리 간독성의 위험을 상승시키지 않았던 본 연구의 결과는 기저 간기능이 간세포의 손상보다 담즙 배설에 문제가 있을 때, 간독성의 위험이 높아질 가능성을 제기한다. 그러나 Khalili 등(2009)의 연구에서는 상승된 기저 ALT도 AST와 함께 유의성을 보인 위험인자였으며 기저 ALT 수치가 상승되었을 경우의 간독성 위험비는 오히려 AST가 상승된 경우보다 높았고, ALP는 간독성의 위험을 높이지 않았다. 또한, 한 가지의 검사 수치만을 가지고 환자의 전체적인 간기능을 정확하게 평가할 수 없다는 점도 고려되어야 한다.<sup>2)</sup> 따라서, 간세포 손상과 다른 간 기능 평가항목 중 어떠한 것이 간독성의 발생과 더 밀접하게 관련되어 있는지 확인하기 위해서는 추가적인 연구가 필요하겠다.

이러한 결과들을 토대로 기저 간기능 수치가 정상보다 높게 상승된 환자들, 특히 AST의 수치가 상승되어 있는 환자에게 항결핵제를 투여할 때, 항결핵제 투여 후 첫 3주 동안은 간기능 수치 변화 및 간독성 발생 여부에 대해 주의깊게 모니터링 할 것을 제안할 수 있다. 미국질병관리본부(Centers for Disease Control and Prevention, CDC), 미국흉부학회(American Thoracic Society, ATS) 및 미국감염학회(Infectious Diseases Society of America)에서는 항결핵제 투여로 중증 간독성(ALT 수치가 정상 상한선의 5배 초과, 또는 증상을 동반하면서 AST 수치가 정상 상한선의 3배 초과, 또는 총 빌리루빈 1.5 mg/l 초과)이 나타나면, 간독성의 가능성이 있는 약물의 투여를 즉시 중단하도록 하고, 간기능 수치가 정상 상한선의 2배 이하 또는 정상수준으로 감소되었을 때 간 독성의 위험이 비교적 낮은 rifampin부터 시작하여 1주 간격을 두고 isoniazid, pyrazinamide의 순으로 재 투여하도록 권장하고 있다. 대한결핵 및 호흡기 학회의 결핵진료지침에 따르면 간독성 약제의 장기간 중단이 요구되는 경우에는 1차 약제의 재투여가 가능한 수준으로 간기능 수치가 회복될 때까지 간독성의 위험이 적은 퀴놀론계 항균제(levofloxacin, moxifloxacin, gatifloxacin), streptomycin, amikacin, cycloserine 등의 2차 약제를 대체로 투여해야 한다.<sup>25)</sup> 간기능 수치가 재투여 가능한 수준까지 회복되기까지 수일에서 수주가 걸릴 수 있으며, 재투여 후 증상이 재발되거나 간기능 수치가 다시 상승하게 될 경우, 가장 나중에 투여된 약제는 다시 중단되어야 하며 2차 약제로 대체하는 것을 고려해야 한다.<sup>5)</sup> 또한, 일부 연구에서 항결핵제에

의한 간독성 발생의 예방효과가 보고된 N-acetylcystein<sup>26)</sup>이나 silymarin<sup>27)</sup>과 같은 간보호제를 초기부터 함께 투여하는 방법도 고려해 볼 수 있겠다.

보다 심각하고 본 연구의 주요 관심사인 중증 간독성 발생과 유의성 있는 연관성을 나타낸 위험인자는 저알부민혈증이었으며, 항결핵제 투여 전 저알부민혈증(3 g/dl 미만)이 있는 환자의 중증 간독성 발생의 상대적 위험은 알부민 수치가 정상인 환자에 비해 3.61배 높았다. 저알부민혈증이 다른 위험인자를 통제한 상황에서도 간독성 발생과 유의한 연관성을 보이는지 확인하기 위하여 다중회귀분석을 실시한 결과, 그 유의성이 상실됨으로써 저알부민혈증은 독립적으로 간독성 발생 위험을 높이지 않고, 다른 위험인자의 영향을 받는 위험인자라는 것을 확인하였다. 이렇듯 중요한 위험인자임에도 불구하고 본 연구에서 기저 혈청 알부민 수치가 측정된 비율은 전체 환자의 89%로 AST, ALT, 총 빌리루빈과 같은 간기능 검사항목들과는 달리 필수적으로 체크되지 않고 있었는데, 이는 문제점이라 하겠다. 혈청 알부민이 간기능 뿐만 아니라 영양 상태를 반영하는 인자라는 사실은,<sup>28)</sup> 본 연구 결과를 통해 영양상태가 좋지 않은 환자에서 간독성의 발생 위험이 증가할 수 있다는 가능성을 제기하게 만든다. Krishnaswamy 등(1991)은 불량한 영양 상태와 간독성 발생 사이에 연관성이 있음을 보고한 바 있으며,<sup>29)</sup> 신수린 등(2006)의 연구결과에 따르면 심한 영양결핍이 결핵환자의 사망과 관련되어 있고, 특히 혈청 알부민 수치는 사망과 관련된 독립적인 위험인자였다.<sup>30)</sup> 이러한 결과들은 결핵치료에 있어서 혈청 알부민 수치 측정의 중요성과 당위성을 지지해준다. 따라서 표준화약법으로 결핵치료를 시작하기 전에 혈청 알부민 수치는 반드시 측정해야 하고, 알부민 수치가 3 g/dl보다 낮을 경우, 첫 3주간은 간독성 발생여부를 주의 깊게 모니터링 해야 할 것이다. 저알부민혈증이 항결핵제에 의한 간독성 발생과 연관성을 보인 본 연구의 결과를 통해 알부민 보충을 통한 저알부민혈증의 개선이 항결핵제에 의해 유발되는 간독성 발생의 예방에 도움을 줄 것이라는 가설을 세울 수 있다. 그러나 알부민 보충요법과 간독성 위험 감소의 상관관계를 파악하기 위해서는 추가적인 전향적 연구가 필요하다.

## 참고문헌

- 1) Dipiro, J. T., Talbert, R. L., Yee, G. C., Matzke, G. R., Wells, B. G. and Posey, L. M. : *Pharmacotherapy, 7th edition: A Pathophysiologic Approach*, McGraw-Hill Companies (2008).
- 2) 질병관리본부 : 결핵퇴치 2030 Revision - Elimination of TB 2030, 질병관리본부 (2008).
- 3) 질병관리본부 전염병관리과 : 결핵관리백서 2009, 질병관리본부 (2009).
- 4) Koda-Kimble, M. A., Young, L. Y., Kradjan, W. A., Guglielmo,



- B. J., Alldredge, B. K. and Corelli, R. L. : *Applied Therapeutics, 8th edition*, Lippincott Williams & Wilkins (2005).
- 5) Centers for disease Control (CDC), American Thoracic Society, and Infectious Diseases Society of America : Treatment of Tuberculosis, *MMWR*, 52(RR11), 1-77. <http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/rr/rr5211.pdf> (2003).
  - 6) American Thoracic Society : An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* **174**, 935 (2006).
  - 7) Tostmann, A., Boeree, M. J., Aarnoutse, R. E., de Lange, W. C., van der Ven, A. J. and Dekhuijzen, R. : Antituberculosis Drug-induced Hepatotoxicity : Concise up-to-date review. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* **2008**, 192 (2006).
  - 8) Sarma, G. R., Immanuel, C., Kailasam, S., Narayana, A. S. and 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 (1986).
  - 9) Steele, M. A., Burk, R. F. and Desprez, R. M. : Toxic hepatitis with isoniazid and rifampin. A meta-analysis. *Chest.* **99**, 465 (1991).
  - 10) Thompson, N. P., Caplin, M. E., Hamilton, M. I., Gillespie, S. H., Clarke, S. W., Burroughs, A. K. and McIntyre, N. : Anti-tuberculosis medication and the liver : dangers and recommendations in management. *Eur. Respir. J.* **8**, 1384 (1995).
  - 11) Kishore, P. V., Palaian, S., Paudel, R., Mishra, P., Prabhu, M. and Shankar, P. R. : Drug induced hepatitis with anti-tubercular chemotherapy : Challenges and difficulties in treatment, Kathmandu University. *Medical Journal* **5**, 256 (2007).
  - 12) Teleman, M. D., Chee, C. B., Earnest, A. and Wang, Y. T. : Hepatotoxicity of tuberculosis chemotherapy under general programme conditions in Singapore. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* **6**, 699 (2002).
  - 13) Singla, R., Sharma, S. K., Mohan, A., Makharia, G., Sreenivas, V., Jha, B., Kumar, S., Sarda, P. and Singh, S. : Evaluation of risk factors for antituberculosis treatment induced hepatotoxicity. *Indian J. Med. Res.* **132**, 81 (2010).
  - 14) Pande, J. N., Singh, S. P. N., Khilnani, G. C., Khilnani, S. and Tandon, R. K. : Risk factors for hepatotoxicity from antituberculosis drugs: a case-control study. *Thorax* **51**, 132 (1996).
  - 15) Marzuki, O. A., Fauzi, A. R. M., Ayoub, S. and Kamarul Imran M. : Prevalence and risk factors of anti-tuberculosis drug-induced hepatitis in malaysia. *Singapore Med. J.* **49**, 688 (2008).
  - 16) El Gharbi, L., Baccar, M. A., Azzabi, S., Aouina, H., Kallel, H., Daghfous, R. and Bouacha, H. : Risk factors of side effects of antituberculosis drugs. *Tunis. Med.* **84**, 487 (2006).
  - 17) 정의준, 남수연, 박관영, 이지현, 이창수, 이계희 : 항결핵제 복용 중 발생한 악인성 간손상의 임상상. *대한소화기학회지* **40**, 112 (2002).
  - 18) 손경선, 김남재, 서지원, 정연채, 김주옥, 김선영 : 항결핵 삼제요법(HRE) 중 혈청 AST/ALT의 상승과 B형 간염의 혈청학적 지표와의 관계. *결핵 및 호흡기질환* **37**, 288 (1990).
  - 19) 장성욱 : 항결핵 약제에 의한 유해반응에 관한 연구, 단국대학교 대학원 석사학위논문 (2007).
  - 20) 윤용범, 정영화, 이영상 : 항결핵약제에 의한 간독성에 대한 임상적 연구. *대한소화기학회지* **21**, 326 (1989).
  - 21) 이혜연, 홍경란, 신미정, 손현경, 진현정, 홍경자, 나현오 : 항결핵제의 부작용 발현실태조사. *병원약사회지* **6**, 398 (1999).
  - 22) Khalid, M., Akhtar, H., Krishan, L. J., Abu, T., Badar-uddin, A. and Salkeen, S. : Hepatotoxicity with Antituberculosis Drugs: The risk factors. *Pak. J. Med. Sci. January* **23**, 33 (2007).
  - 23) Khalili, H., Dashti-Khavidaki, S., Rasoolinejad, M., Rezaie, L. and Etmiani, M. : Anti-tuberculosis drugs related hepatotoxicity; incidence, risk factors, pattern of changes in liver enzymes and outcome. *DARU* **17**, 163 (2009).
  - 24) Shargel, M., Alan, H. M., Paul, F. S. and Larry, N. S. *Comprehensive Pharmacy Review, sixth edition*, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins (2007).
  - 25) 대한결핵 및 호흡기학회 결핵 진료 지침 위원회 : 결핵의 진료 지침. *대한결핵 및 호흡기학회* (2005).
  - 26) Baniasadi, S., Eftekhari, P., Tabarsi, P., Fahimi, F., Raoufy, M. R., Masjedi, M. R. and Velayati, A. A. : Protective effect of N-acetylcysteine on antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* **22**, 1235 (2010).
  - 27) Eminzade, S., Uras, F. and Izzettin, F. V. : Silymarin protects liver against toxic effects of anti-tuberculosis drugs in experimental animals. *Nutrition & Metabolism* **5** (2008).
  - 28) Lee, M. : *Basic skills in Interpreting Laboratory Data, 4th edition*, American Society of Health-System Pharmacists (2009).
  - 29) Krishnaswamy, K., Prasad, C. E. and Murthy, K. J. : Hepatic dysfunction in undernourished patients receiving isoniazid and rifampicin. *Trop. Geogr. Med.* **43**, 156 (1991).
  - 30) 신수린, 김창환, 김성은, 박용범, 이재영, 모은경, 김철홍, 엄광석, 장승훈, 김동규, 이명구, 정기석 : 결핵으로 입원한 환자의 병원내 사망과 관련된 인자. *Tuberc. Respir. Dis.* **61**, 233 (2006).