□ 중 설 □

신기능저하 환자에서의 항결핵제 투여

연세대학교 의과대학 내과학교실

김 문 재 · 한 대 석

Antituberculous Drugs in Patients with Impaired Renal Function

Moon Jae Kim, M.D. and Dae Suk Han, M.D.

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine

대부분의 투여된 약물들은 간과 신장을 통하여 담즙이나 소변으로 배설된다. 이 중에서 신장에서 주로 배설되는 약제는 그 물리화학적 성상에 따라 신사구체 여과나 신세뇨관 분비과정을 거쳐 배출되므로 신기능 장애가 있을 경우 적절한 용량 조절 투여가 없으면 약물의 체내축적에 따른 여러 부작용 및 독성을 유발할 수 있다.

신기능저하 환자에서 약제사용 원칙

신기능 장애로 인한 체내의 생화학적 변화는 약물의 생체이용률(bioavailability), 약동학(pharmacokinetics), 단백질합능(protein-binding) 등에 영향을 주어 투여된 약물의 약리학적 활성이 증가되거나 약제의 제거 반감기(elimination half-life)가 연장되기도 한다¹⁻³⁾.

신기능의 정도는 사구체 여과율(glomerular filtration rate)을 측정함으로써 알 수 있으며 일반적으로 크레아티닌 제거율(creatinine clearance, 이하 Ccr로 약함)로 표시된다. Ccr의 산출은 24시간동안의 소변을 수거하여 계산하는 방식이 정확하지만 다음과 같은 간편한 환산공식으로도 혈청 크레아티닌 치로부터 대략 산출할 수 있다.

$$Ccr(ml/min) = \frac{(140 - \text{년령}) \times \text{체중}(kg)}{72 \times \text{혈청 크레아티닌 치}}$$

여자는 여기에 0.85를 곱하면 되며, 정상 성인의 사구체 여과율, 즉 Ccr은 100~120 ml/min 정도이다¹⁾.

한편, 약물의 일반적인 투여방식은 초회에 일정한 혈

중 농도에 도달키 위한 부하량 투여(loading dose)와 유효농도를 지속하기 위한 일정시간 간격으로 유지량 투여(maintenance dose)로 구분된다^{1,2)}. 또 신기능저하 환자에서의 약물의 투여방식은 다음 2가지로 대별된다^{2,6)}.

첫째 방식은 감량투여법(dosage reduction method)으로 투여 간격은 정상대로 하고 개별적인 투여량을 감량하는 방법이다. 이때 감량투여량 = 정상투여량 $\times \frac{\text{환자의 Ccr}}{\text{정상인의 Ccr}}$ 으로 계산된다. 또 다른 방식은 간격연장법(interval extension method)으로 이것은 개별 투여량은 정상대로 하되 투여간격을 늘리는 방법이며 이때 투여간격 = 정상 투여간격 $\times \frac{\text{정상인의 Ccr}}{\text{환자의 Ccr}}$ 으로 표시될 수 있다. 그러나 대부분의 약물은 그 대사, 배설 과정에 있어서 일부는 간으로 배설되고 나머지 전부는 신장을 통하여 배출되거나 이와는 반대로 일부가 신장으로 배설되고 나머지가 간대사를 통한 담즙으로 배출된다. 따라서 실제적인 투여 계산방식은 감량투여량 = 정상투여량 $\times \frac{FE(C-1)+1}{1}$, 투여간격 = 정상 투여간격 $\times \frac{1}{FE(C-1)+1}$ 로 표시되고 여기서 FE는 전체 약물대사중 신장제거율, C는 정상인의 Ccr에 대한 환자의 Ccr 비율이다⁴⁾. 예를 들면 어떤 약물이 신장으로 80%가 제거되고, 이 약제가 투여될 환자의 Ccr이 정상의 10%로 감소되어 있다면 이때 감량투여량은 정상투여량 $\times \frac{0.8 \times (0.1-1)+1}{1}$ 이고 투여간격 연장은 정상간격 $\times \frac{1}{0.8 \times (0.1-1)+1}$ 로 계산된다.

2가지의 다른 투여방식에 따른 효과의 비교연구는 아직 확실하게 규명된 바 없으나, 부정맥 치료제와 같이 일정한 지속적인 농도가 필요한 경우는 감량투여법을 실시하고 항생제와 같이 최고 혈중농도 도달이 우선필요한 경우는 간격연장법이 채택된다²⁾.

투석요법을 실시중인 환자에서는 투석에 따른 약제의 손실도 고려하여 투석후 보충(postdialysis supplement)을 실시해야 된다. 약물의 투석제거율(dialysis clearance)은 약제의 분자량(molecular size), 수용성, 단백결합능, 투석막 제거율(membrane clearance) 등에 의하여 결정되는데, 대체로 물에 불용성이거나 단백결합능이 강할수록 투석제거율이 적으며 혈액투석의 경우 500 dalton 이상의 분자량을 가진 약물은 투석제거에 따른 손실은 거의 없다²⁻⁴⁾.

신기능저하 환자에서 항결핵제 사용

최근 투석요법과 신장이식술의 발전으로 만성 신부전 환자의 생존율이 증가함에 따라 이들 환자들에서 병발되는 질환에 대한 치료도 역시 중요하게 되었다. 만성 신부전 환자는 세포성 면역기능의 저하로 감염질환의 이환율이 높으며 장기 투석치료를 받고 있는 환자에서 결핵의 발병율이 정상인보다 10~12배 높다고 보고되고 있다^{5,7)}.

만성 신부전 환자에서 결핵의 증상은 요독증 자체에 따른 증후와 비슷하여 초기 진단이 쉽지 않으며 흉부 X선 사진에서도 비 전형적인 양상을 띄는 경우가 많고 폐 이외의 장기에 결핵 발생이 많아 임파선염, 골관절 결핵 발병율이 높다⁵⁻⁸⁾. 더욱이 세포성 면역기능의 저하로 이들 환자들에서 PPD 피내 반응이 잘 나타나지 않으므로 진단이 어렵다. 따라서 만성 신부전증도 당뇨병, 악성 종양질환, 장기적인 부신피질제 사용시, 위절제 과거력 등과 같이 결핵 발생의 위험그룹으로 포함되어 예방적 항결핵제 화학요법이 요구되는 것으로 간주되기도 한다⁸⁾.

신기능저하 환자에서 원인을 모르는 불명열이 지속될 경우 결핵을 일단은 한번쯤 의심하고 치료적 진단 방법으로 신기능 정도에 따라 적절한 항결핵제의 투여가 필요하기도 하다^{5,7,8)}.

신장기능 저하 환자, 특히 투석치료를 받고 있는 경우에 결핵치료에 쓰이는 약제들을 이와 연관지어 살펴보면 다음과 같다.

1. Isoniazid(INH)

INH는 주로 간장에서 acetylation 과정으로 대사되

거 제거되고 20%미만이 소변으로 배설되어 신기능에 관계 없이 투여된다. 그러나 INH의 지연대사형(slow acetylator)의 경우 그 반감기가 10시간 정도로 연장되기 때문에 경증이나 중증증의 신기능저하 환자에서는 상용량 그대로 투여되나 지연대사형으로 Ccr<10 ml/min인 말기신장질환 상태에서는 감량투여가 요구된다^{3,7)}. 이때의 용량에 대해서 논란이 많으나 200~300 mg/day가 적절한 유효농도를 유지하는 것으로 보고되고 있다^{5,7,11)}. 한편 신속대사형(fast acetylator)인 환자는 말기신장질환 상태일 경우에도 상용량이 그대로 사용된다^{9,11)}.

또 만성 신부전증 환자에서는 요독증상으로 영양상태가 불량하여 INH 투여에 따른 말초 신경염의 발생 위험이 높으므로 반드시 pyridoxine의 병합투여가 필요하다^{7,10)}.

한편 INH는 분자량이 137 dalton이고 단백결합능이 약하기 때문에 혈액투석으로 상당량이 제거되므로 투석후 반드시 보충투여(3 mg/kg)가 필요하다.

2. Rifampicin(RMP)

RMP는 간혹 간질성 신염(interstitial nephritis)에 의한 급성 신부전을 유발하기도 하지만 신기능저하 환자에서 신기능에 관계없이 안전하게 쓸수 있는 약물이다. 투여된 RMP의 거의 대부분이 간대사 과정을 거쳐 담즙으로 배설되고 15%미만이 소변으로 배설되기 때문이다. 그러므로 심하게 진행된 신부전 환자에서도 용량의 조절이 필요없이 상용량 그대로 사용된다^{7,12)}. 또 분자량이 823 dalton이고 단백결합능이 강하기 때문에 혈액투석이나 복막투석으로 별로 제거되지 않고 투석후 보충투여가 필요 없다^{3,13)}.

3. Ethambutol(EMB)

EMB는 투여량의 65~80%가 그대로 신장을 통하여 배설되고 나머지가 대변으로 배출된다. 따라서 중등도 이상의 신기능 장애 환자에서는 용량 조절이 반드시 필요하다³⁾. Ccr이 10~50 ml/min 환자는 상용량(15~25 mg/kg/day)의 50% 정도로 감량 투여하거나 투여 간격을 매 36시간 정도로 늘리는 것이 좋다. 또 Ccr이 10 ml/min 이하인 경우는 상용량을 75% 감량 투여하거나 투여 간격을 매 48시간 정도로 늘리는 것이 필요하다. EMB는 감량투여 방식보다는 투여간격 연장법이 권장된다. EMB는 분자량이 204 dalton이고 단백결합능이 약하므로 혈액투석이나 복막투석으로 투여량의 35% 정도가 제거된다. 따라서 투석후 이에 따른 보

Table 1. Adjustment of Antituberculous Drugs for Renal Failure

Drug	Elimination Routes	Half-life(h) (Normal/ESRD)	Method	Adjustment for renal failure			Postdialysis supplement
				GFR(ml/min)			
				>50	10~50	<10	
Isoniazid	Hepatic Renal	Slow acetylator 2~4/10 Rapid acetylator 0.5~1.5/2	D	100	100	66~75	Yes(H, P)
Rifampin	Hepatic	2~5/2~5	I	None	None	None	No(H)
Ethambutol	Renal	4/7~5	I	24	24~36	48	Yes(H, P)
Streptomycin	Renal	2.5/100	I	24	24~72	72~96	Yes(H)

* Abbreviations: ESRD=End-stage renal disease; GFR=Glomerular filtration rate; D=Dosage reduction method; I=Interval extension method; H=Hemodialysis; P=Peritoneal dialysis

** Adjustment by methods: % of normal dose in "D"; Interval hours in "I"

충투여 (5 mg/kg)가 필요하다. EMB를 사용할 경우는 2~3일 간격으로 혈중 농도를 자주 측정해보는 것이 좋다^{3,14)}. 혈액투석 환자에서는 실제로 투석후 보충량을 고려할 필요없이 매 투석시 4~6 시간전에만 EMB를 복용토록 하고 주 3회 투석시에는 투석전 25 mg/kg, 주 2회 투석시에는 45 mg/kg, 주 1회 투석시에는 90 mg/kg을 투석하는 방법이 권장되기도 한다^{10~12)}.

4. Pyrazinamide(PZA)

현재까지 PZA의 인체내 약력학적 성상에 관해서는 자세히 규명되지 않고 있어 항결핵요법시 그 사용량에 대해서는 추천 용량이 다양하다. 더우기 PZA의 배출 기전이 주로 신장을 통한 배설이므로 신질환자에서 용량을 조절해야 된다는 견해⁵⁾와 대부분 간에서 PZA의 대사가 이루어지므로 신기능 정도와 관계없이 상용량 그대로 사용해도 좋다는 상반된 견해⁷⁾가 있다.

최근 국내보고¹⁴⁾에 의하면 PZA의 신장을 통한 배설은 전체 PZA 배출의 1/3정도에 불과하므로 간기능 장애를 수반한 경우에만 용량조절이 필요하고 또 4~6 시간의 혈액투석으로 41~51%가 제거되는 것으로 보고되고 있다. 따라서 간기능이 정상일 경우 1일 20~35 mg/kg을 투여하고 투석 직후에는 용량보충을 시행해야 되는 것으로 권장되고 있다.

5. Streptomycin(SM)

Aminoglycoside 계열의 항생제는 거의 신장에서 신사구체 여파로 배설되므로 신기능 장애환자에서의 이들 약제의 사용은 신증을 기해야 한다. 이중 SM은 혈중농도를 측정하면서 투여용량을 조절하는 데 trough

혈중농도가 2 µg/ml을 넘지 않아야 한다. 보통투여간격을 24~72시간으로 연장하여 사용한다. 또 SM은 복막투석시에는 5~15 ml/min가 제거되어 보충투여가 필요 없으나 혈액투석에서는 20~60 ml/min정도가 제거되어 투석후 용량보충을 해야 된다³⁾. 매우 실제적인 방법으로 SM을 투석하는 날만 주되, 투석중의 heparinization에 따른 근육내 혈종이 생기는 것을 막기 위하여 매 투석시 6시간 전에 0.75 g을 근육주사하 방법이 권장되기도 하고 매투석후에 0.3~0.5 g을 근육주사하는 방법이 사용되기도 한다^{8,11)}.

이밖의 결핵약제들에 대해서는 구체적인 신기능장애 환자에서 사용법이 제시된 바는 없다. cycloserine은 신장을 통해서 그대로 배설되므로 신기능 장애시 용량 조절이 반드시 필요하고 단백결합률이 낮고 분자량이 102 dalton으로 투석제거율이 높으므로 투석후 보충이 필요할 것으로 사료된다¹³⁾. Para-aminosalicylate(PAS)의 경우 대부분 신장으로 배설되고 정상적인 반감기가 1시간이지만 신기능 장애시는 최고 20시간까지 연장되는 것으로 보고되고 있다¹³⁾. 이밖에 ethionamide는 대부분 신장의 다른 경로로 배설되고 viomycin과 capreomycin은 신독성이 매우 강한 것으로 알려져 있다¹²⁾. 지금까지 상술한 중요 항결핵제의 사용 방법을 요약하면 Table 1과 같다.

한편, 신기능저하 환자에서 특별히 적합한 항결핵요법이 보고된 바는 없고 일반적인 결핵요법에 준한 regimen과 치료기간이 제시되고 있다. 주로 INH, RMP, PZA에 의한 3제 병행요법이 비교적 안전하고 효과적인 방법으로 보고되고 있다^{7,14)}.

REFERENCES

- 1) Coggings CH, Bennett WM, Singer L: Drugs and kidney. In: Rose, B.D. eds. Pathophysiology of Renal Disease p711-732 New York McGraw-Hill, 1981
- 2) Bennett WM, Aronoff GR, Morrison G, et al: Drug prescribing in renal failure; dosing guidelines for adults. AmJ Kidney Dis 3:155, 1983
- 3) Anderson RJ, Schrier RW: Clinical Use of Drugs in Patients with Kidney and Liver Disease. p182-198 Philadelphia WB Saunders 1981
- 4) Golper TA: Drug use in uremia. In: Nissenson, AR, Fine RN eds. Dialysis Therapy p214-211 St Louis CV Mosby, 1986
- 5) Andrew OT, Schoenfeld PY, Hopewell PC, et al: Tuberculosis in patients with end-stage renal disease. Am J Med 68:59, 1980
- 6) Bennett WM, Muther RS, Parker RA, et al: Drug therapy in renal failure: dosing guidelines for adults. Ann Intern Med 93:62, 1980
- 7) Cuss FM, Carmichael DJS, Linington A, Hulme B: Tuberculosis in renal failure; a high incidence in patients born in the third world Clin Nephrol 25:129, 1986
- 8) Papadimitiou M, Memmos D, Metaxas P: Tuberculosis in patients on regular hemodialysis. Nephron 24:53, 1979
- 9) Reidenberg MD, Sher L, Cohen RV: Elimination of isoniazid in patients with impaired renal function. Am Rev Respir Dis 108:1426, 1973
- 10) Mitchison DA, Ellard GA: Tuberculosis in patients having dialysis. Br Med J 1:1533, 1980
- 11) Michison DA, Ellard GA: Tuberculosis in patients having dialysis. Br Med J 1:1186, 1980
- 12) Ross JD, Home NW: Modern Drug Treatment in Tuberculosis London: The Chest, Heart and Stroke Association, 1983
- 13) Drukker W, Parsons FM, Maher JF: Replacement of Renal Function in Dialysis p749-797 The Hague: Nihjoff, 1983
- 14) 김대중, 김성권, 이정상, 한용철, 이문호, 이선희, 신상구, 박찬웅: 신기능장애 및 혈액투석환자에서의 Pyrazinamide의 약력학적 연구. 대한내과학회잡지 31:1, 1986