만성 신부전 환자에서 혈액투석에 의한 Isoniazid의 제거

신재국 · 차인준 · 장인진¹ · 신상구¹ · 김윤구² · 한진석² · 김성권² · 이정상²

= Abstract =

Hemodialyzability of Isoniazid in Patients with Chronic Renal Failure

Jae-Gook Shin, In-Jun Cha, In-Jin Jang,¹ Sang-Goo Shin,¹
Yun-Ku Kim,² Jin-Suk Han,² S Kim², Jung-Sang Lee²

Department of Pharmacology, Inje University College of Medicine, Pusan, Korea,
Clinical Pharmacology Unit, SNUH and Department of Pharmacology,¹

Department of Internal Medicine,² Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Background and Method : We assessed the hemodialyzability of Isoniazid(INH) in 6 CRF patients. After oral administration of INH 400mg, multiple blood samples were drawn serially before, during, and after 4-hour hemodialysis. Pharmacokinetic parameters were estimated from the plasma INH and AcINH concentration data.

Results : During hemodialysis, average plasma half-life of INH was shortened to 2.2 ± 0.7 hour compared to that of off-hemodialysis 5.7 ± 3.0 hour. Hemodialysis clearance estimated for INH and AcINH were 95.1 ± 15.9 ml/min and 105.5 ± 17.2 ml/min, respectively. Average fraction of INH in the body removed by 4-hour hemodialysis was 0.42 ± 0.07 .

Conclusion : These results suggested that hemodialysis could fairly remove INH and AcINH in the body.

KEY WORDS : Hemodialyzability · Isoniazid · Acetylisoniazid · Hemodialysis.

서 론

혈액투석을 시행하는 만성신부전 환자는 면역기능의 약화로 일반인에 비해 결핵의 유병율이 현저히 높은 것으로 알려져 왔으며¹⁻⁵⁾, Isoniazid(INH)는 이들 환자에서 치료 및 예방목적으로 흔히 사용되는 약물의 하나이다. 하지만 만성신부전 환자에서 INH의 약동학에 관한 연구는 소수에 불과하며^{6,7)} 특히 혈액투석에

의한 INH의 제거에 관한 연구는 Gold등⁷⁾의 보고를 제외하고는 거의 전무하다. 그러나 Gold등의 연구도 연구방법상의 문제뿐만 아니라 혈액투석능(hemodialyzability)의 평가방법에 결함이 있는 것으로 기대된다^{8,9)}.

따라서 본 연구에서는 간헐적으로 혈액투석을 시행하는 만성신부전 환자에서 INH의 혈액투석능을 보다 정확하게 평가하고자 혈액투석에 의한 체내

인제대학교 의과대학 약리학교실, 서울대학교 의과대학 약리학교실 및 서울대학교병원 임상약리학과,¹ 서울대학교 의과대학 내과학교실²

교신저자: 신재국, 부산직할시 부산진구 개금동 633-165, 614-735

INH의 제거정도 및 혈장농도 변화를 관찰 하였다. 아울러 본 연구에서는 혈액투석중 INH의 주대사산물인 Acetylisoniaizid(AcINH)의 투석농도 함께 평가하고자 하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상 및 시험 방법

간헐적으로 혈액투석을 시행하고 있는 6명의 만성 신부전환자를 대상으로 본 연구를 시행하였으며 이들의 임상적 특성은 표1과 같다. 남녀성인 각 3명씩인 대상환자들의 평균연령은 28세(range : 17~39세)였으며 혈청 creatinine 치는 12.7 ± 3.1 mg/dl였다. 이들 모두는 신기능이 거의 소실되어 24시간 뇨로부터 측정된 creatinine 청소율이 2ml/min 이하였으나, 실험전 실시한 간기능검사에서 모두 정상 소견을 보였다.

혈액투석을 시행하는 당일 INH 400mg을 경구투여한후 투여된 INH 의 95%가 흡수되었을 것으로 예측되는 시간에 혈액투석을 시작하였다. 이때 각개인에게서 투여된 INH의 95%가 흡수되는 시점은 적어도 2주전에 시행된 예비실험에서 얻어진 약동학적 결과를 토대로 Wagner-Nelson법¹⁰⁾에 의해 산출하였으며, 본 연구에 참여한 6명의 환자들에서 95% 흡수되는 시간은 3.5시간에서 4.67시간의 범위에 해당하였다.

실험당일 혈액투석은 녹십자사의 GC-150 공섬유 투석기(hollow fiber dialyzer)를 사용하여 개개환자에서 4시간씩 투석을 시행하였으며 이때 혈액의 유속은 200 ml/min, 투석액의 유속은 6번환자를 제외하고 나머지는 모두 500ml/min 였다. 6번 환자에서 투석액의 유속은 240ml/min였다. 약물투여후 각 환자에서 약물투여직전, 약물투여후 15, 30분, 1, 1.5, 2, 3, (4) 시간

및 혈액투석중에는 혈액투석직전, 혈액투석시작후 0.5, 1, 2, 3, 4시간에, 그리고 혈액투석이 끝난후 15, 30분, 1, 2, 4시간에 각각 5ml씩 채혈하였다. 또한 전체 혈액투석 기간에 걸쳐서 투석액을 30분 간격으로 모은후 용적을 측정하고 각 10ml씩 취하였다. 혈액 및 투석액 시료는 채취즉시 10% trichloroacetic acid로 제단백하여 원심분리후 상층액을 취하여 측정시까지 -70°C 에 냉동보관 하였다.

2. INH 및 AcINH 농도측정

혈장 및 투석액내 INH 및 AcINH 농도는 Olson등¹¹⁾의 방법에 따라 흥분파장(excitation wavelength) 386 nm, 방출(emission)파장 462nm에서 Kontron사 SFM 25 형광분광광도계(fluorospectrophotometer)를 사용하여 측정하였다. INH 0.5 $\mu\text{g/ml}$ 및 8 $\mu\text{g/ml}$ 농도에 대한 본 측정법의 변이계수는 각각 3.3% 및 2.4%였으며 동일농도 AcINH의 경우는 각각 6.4 및 4.5% 였다.

3. 약동학적 분석

INH의 혈장반감기(plasma half-life; $t_{1/2}$)는 선형 말단소실부 로그혈장농도 데이터의 최소자승법에 의한 선형회귀분석으로 구해진 소실속도 상수(β)와의 관계식으로 부터 구하였다; $t_{1/2} = 0.693/\beta$. 비투석기(off-hemodialysis)의 INH 혈장 반감기($t_{1/2}$)는 혈액투석이 끝난후부터 측정된 혈장농도데이터를 이용하여 산출하였으며, 혈액투석시의 혈장반감기($t_{1/2D}$)는 4시간의 혈액투석 기간중에 얻어진 혈장농도 데이터로부터 동일한 방법으로 산출 하였다. 한편 혈액투석이 끝난직후 혈장농도의 반동현상이 있는 경우는 혈액투석이 끝난후 측정된 혈장농도들의 선형말단소실부위의 연장선이 혈액투석이 끝나는 시간과 만나는점의 농도 및 혈액투석 시작직전에 구해지는 혈장농도 사

Table 1. Patient characteristics

No.	Sex	Age(yrs)	Body weight(kg)	Scr(mg/dl)	Clcr(ml/min)
1	F	17	49	14.0	1
2	F	27	40	11.2	0
3	F	23	40	13.8	2
4	M	33	64.5	12.6	0
5	M	39	72	17.5	2
6	M	29	60	7.3	2
Mean		28.0	54.3	12.7	1.2
S.D.		7.0	12.2	3.1	0.9

이의 직선으로 부터 수정된 혈장반감기(corrected half-life)를 산출 하였다¹²⁾. 혈장 INH 및 AcINH의 혈장 농도 곡선하면적(area under the plasma concentration-time curve; AUC)은 linear/log-linear trapezoidal rule에 의해 다음과 같이 산출 하였다: $AUC = AUC_0 + C_t/\beta$. 여기서 AUC_0 는 약물투여후 마지막 측정시간(t)까지의 AUC를 말하며 C_t 는 마지막 측정시간의 혈장농도를 말한다. 혈액투석에 의한 INH 및 AcINH의 혈액 투석 청소율(hemodialysis clearance; Cl_{HD})은 다음의

관계식 으로부터 구하였다: $Cl_{HD} = A_{D_{t1}}^0 / AUC_{t1}^0$, 여기서 $A_{D_{t1}}^0$ 는 혈액투석기간동안 투석액을 통하여 제거된 INH 및 AcINH의 양을 말하며 AUC_{t1}^0 는 이기간동안의 AUC를 말한다. 4시간의 혈액투석을 통하여 체내존재하는 INH중 제거된 분획(f)은 Gwilt 및 Perrier 방법⁹⁾에 따라 산출 하였다:

$$f = \frac{(t_{1/2}) - (t_{1/2D})}{(t_{1/2})} \cdot (1 - e^{-0.693 \cdot t_{1/2D}})$$

여기서 $t_{1/2}$ 는 혈액투석기간을 나타내며 본 연구에서는 4시간에 해당된다.

결 과

INH 400mg을 경구투여후 혈액투석 시행전, 투석중

Fig. 1. Plasma INH concentration-time curves in patients undergoing hemodialysis intermittently after single oral dose of INH 400mg. Arrows indicate the time to start or end of hemodialysis. Dotted line of fig. B was used for the calculation of corrected half-life during hemodialysis in 4 of 6 patients who showed postdialysis rebound phenomenon.

및 투석이 끝난후의 각 시기에서 INH 농도변화는 그림 1 과 같았으며 6명의 환자중 4명에서는 혈액투석직후 15분 혹은 30분의 혈장농도가 혈액투석 종료시의 혈장농도에 비해 다시 증가하는 반동현상을 보였다. 혈액투석 시행중의 혈장농도는 시행전 및 후의 혈장농도에 비해 급격한 감소를 보여 6번환자를 제외한 5명의 환자에서 구한 이 시기의 INH 혈장반감기는 2.2 ± 0.7 시간으로 비투석시기에 이들환자에서 구한 INH 혈장반감기 5.7 ± 3.0 시간에 비해 현저히 짧아졌다(Table 2). 6번 환자의 경우에는 비투석기의 7.9시간에 비해 투석중의 INH 반감기가 4.3시간으로 감소하였다.

다섯명의 환자에서 산출된 INH 및 AcINH의 혈액 투석 청소율은 각각 95.1 ± 15.9 ml/min 및 105.5 ± 17.2 ml/min였으며 6번환자에서는 각각 74.2 ml/min 및 90.1 ml/min였다(Table 2). 또한 체내존재하는 총 INH 중 4시간의 혈액투석을 통하여 제거된 분획은 5명의 환자에서 0.42 ± 0.07 였으며 6번 환자에서는 0.22 였다.

고 안

체내 존재하는 약물중 혈액투석을 통하여 제거되는 분획(f)은 혈액투석능(hemodialyzability)을 가장 잘 평가하는 파라메트로 알려져 왔으며¹³⁾ 5명의 환자에서

Table 2. Hemodialyzability of INH and AcINH

Patient No.	INH				AcINH
	Cl _D (ml/min)	f(%)	t _{1/2} (h)	t _{1/2D} (h)	Cl _D (ml/min)
1	101.0	50.5	10.1	2.8	98.8
2	79.6	43.8	3.8	1.7*	96.9
3	119.6	39.5	2.3	1.3*	136.3
4	91.2	31.0	5.2	2.7*	99.3
5	84.2	43.1	7.2	2.5*	96.7
6 ⁺	74.2	21.6	7.9	4.3	90.1
Mean ⁺⁺	95.1	41.6	5.7	2.2	105.6
S.D.	15.9	7.1	3.0	0.7	17.2

Hemodialysis Condition : blood flow rate ; 200ml/min, dialysate flow rate ; 500ml/min

*Corrected INH half-life during hemodialysis

⁺Dialysate flow rate was 240 ml/min in this patient only.⁺⁺Mean values were calculated from the 5 patients except No.6.

혈액유속 200ml/min, 투석액의 유속 500ml/min의 속도로 혈액투석한 본 연구에서 산출된 INH의 f 값은 0.42 ± 0.07 로 나타났다(Table 2). 이러한 결과는 5시간의 혈액투석을 통하여 투여된 INH 용량의 73%가 제거되었다는 Gold등⁷⁾의 연구결과와 다소 차이를 보였으며, 이러한 차이는 단순히 혈액투석기(hemodialyzer) 및 투석기간등과 같은 투석계(dialysis system)의 차이에도 기인할수 있겠지만¹²⁾ Gold등의 연구는 연구방법상 결함이 있었던 것으로 기대된다. 이들의 연구에서는 혈액투석 도중에 INH를 정맥투여하였는데 이와같이 할 경우 투여되어진 약물중 일부는 약물투여 후 체내조직으로의 분포평형을 이루기 전에 투석기를 통하여 혈액으로부터 직접 제거되어 버리게 된다. 따라서 약물투여 후 흡수 및 분포가 완전히 이루어진 후에 혈액투석을 시행하는 일반적인 경우에 비해 혈액투석기에 노출되는 약물이 많았을 것으로 추정되며, 이때 노출의 정도는 투여된 약물이 조직으로의 분포속도가 늦을 경우 더욱 클 것으로 기대된다. INH는 경구투여 후 조직으로 신속하게 분포하는 것으로 알려져 있지만¹⁴⁾, 그림 1의 결과와 같이 대부분의 환자에서 혈액투석이 끝난 직후 혈장약물농도의 반등현상을 보여 정상인에서와는 달리 혈액투석을 시행하는 환자에서는 혈장과 조직사이의 분포평형이 늦게 이루어짐을 나타내었으며 이러한 결과는 혈액투석중 변화된 혈류역학(hemodynamics)에 기인하는 것으로 기대된다¹⁵⁾. 따라서 Gold등의 연구에서는 INH의 혈액투석능을

실제보다 크게 산출하였을 가능성을 배제할수 없을 것으로 기대된다.

혈액투석기상의 문제로 투석액 유속 240ml/min로 투석한 6번환자에서는 4시간의 혈액투석을 통하여 체내존재하는 INH의 22%가 제거된 것으로 나타났으며 이는 정상적인 유속(500ml/min)으로 혈액투석한 5명의 환자에서 구해진 42%에 비해 현저히 낮은 것으로 나타났다(Table 2). 비록 한계에 불과하지만 이는 투석액의 유속이 혈액투석능을 결정하는 중요한 인자중의 하나임을 나타내어주는 결과로 보여진다¹³⁾.

INH 및 AcINH의 혈액투석 청소율은 각각 95.1 ± 15.9 ml/min 및 105.6 ± 17.2 ml/min로 AcINH의 투석청소율이 INH에 비해 약간 큰 것으로 나타났으며(Table 2), 본 연구에서 산출된 INH의 투석청소율은 동-정맥 혈액간 INH농도차이를 이용하여 산출한 Gold등의 연구결과 90.0 ± 24.8 ml/min와는 큰 차이가 없었다.

이상의 연구결과는 INH 및 AcINH의 주 대사산물인 AcINH가 혈액투석을 통하여 상당량 제거되어질 수 있음을 나타내었다. 따라서 혈액투석 직전에 INH를 투여하는 것은 바람직하지 않으며, 만일 이와같이 약물을 투여하였을 경우에는 보충용량(supplementary dose)의 추가투여가 필요할 것으로 사료된다. 아울러 혈액투석 방법은 INH 및 AcINH의 과다한 체내축적을 제거할 수 있는 비교적 효과적인 방법이 될수 있을 것으로 기대된다.

요 약

배경 및 방법 :

혈액투석을 시행하는 만성신부전 환자에서 INH에 대한 혈액투석능을 평가하고자 6명의 환자에 INH 400 mg을 경구투여한후 GC-150 투석기를 이용하여 4시간동안 혈액투석하면서 경시적으로 측정된 혈장농도들로부터 약동학적 분석을 시행하였다.

결 과 :

투석액의 유속이 500ml/min였던 5명의 환자에서 구한 비투석기의 INH혈장반감기 5.7 ± 3.0 시간은 혈액투석중에는 2.2 ± 0.7 시간으로 짧아졌으며, 투석액의 유속이 240ml/min였던 6번 환자에서는 7.9시간에서 4.3시간으로 감소하였다. 산출된 INH 및 AcINH의 혈액투석 청소율은 5명의 환자에서는 각각 95.1 ± 15.9 ml/min 및 105.5 ± 17.2 ml/min였으며 6번 환자에서는 각각 74.2ml/min 및 90.1ml/min였다. 체내존재하는 INH중 혈액투석을 통하여 제거된 분획(f)은 5명의 환자에서 0.42 ± 0.07 이었으며 6번환자에서는 0.22였다.

결 론 :

이상의 연구결과에 의하면 혈액투석을 시행하고 있는 만성 신부전환자에서는 체내 INH 및 AcINH가 혈액투석을 통하여 상당량 제거되는것으로 나타나 이들 환자에서 INH 요법시 이를 고려하여야 할것으로 제시되었다.

References

- 1) Cuss FMC, Carmichael DJS, Linington A, Hulme B : *Tuberculosis in renal failure : a high incidence in patients born in the third world.* Clin Nephrol 1989 ; 25 : 129-133
- 2) Mattern WD, Hak LJ, Lannama RW, Teasley KM, Laffel MS : *Malnutrition, altered immune function, and the risk of infection in maintenance hemodialysis patients.* Am J kidney Dis 1982 ; 1 : 206-212
- 3) Lundin AP, Adler AJ, Berlyne GM, Friedman ZA : *Tuberculosis in patients undergoing hemodialysis.* Am J Med 1979 ; 67 : 597-602
- 4) Sasaki S, Akida T, Seunaga M, Tomura S, Yoshiyama N, Nakagawa S, Shoji T, Sasaoka R, Takeuchi J : *Ten years survey of dialysis-associated tuberculosis.* Nephron 1979 ; 24 : 141-146
- 5) Pradhan RP, Katz LA, Nidus BD, Matalon R, Eisinger RP : *Tuberculosis in dialyzed patients.* JAMA 1974 ; 229 : 798-800
- 6) Reidenberg MM, Shear L, Cohen RV : *Estimation of isoniazid in patients with impaired renal function.* Am Rev Resp Dis 1973 ; 108 : 1426-1428
- 7) Gold CH, Buchaman N, Tringham V, Viljoen M, Strickwold B, Moodley GP : *Isoniazid pharmacokinetics in patients with chronic renal failure.* Clin Nephrol 1976 ; 6 : 365-369
- 8) Lee CS, Marbury TC, Benet LZ : *Clearance calculation in hemodialysis : Application to blood, plasma, and dialysate measurement for ethambutol.* J Pharmacokinetic Biopharm 1980 ; 8 : 69-81
- 9) Gwilt PR, Perrier D : *Plasma protein binding and distribution characteristics of drugs as indices of their hemodialyzability.* Clin Pharmacol Ther 1978 ; 24 : 154-161
- 10) Gibaldi M, Perrier D : *Pharmacokinetics.* 2nd ed. Marcel Dekker Inc, New York, 149-155, 1982
- 11) Olson WA, Dayton PG, Israili ZH, Pruitt AW : *Spectrophotofluorometric assay for isoniazid and acetylisoniazid in plasma adapted to pediatric studies.* Clin Chem 1977 ; 23 : 745-748
- 12) Keller F, Offermann G, Lode H : *Supplementary dose after hemodialysis.* Nephron 1982 ; 30 : 220-227
- 13) Lee CC, Marbury TC : *Drug therapy in patients undergoing hemodialysis : Clinical pharmacokinetic considerations.* Clin Pharmacokinetic 1984 ; 9 : 42-66
- 14) Weber WW, Hein DW : *Clinical pharmacokinetics of isoniazid.* Clin Pharmacokinetic 1979 ; 4 : 401-422
- 15) Bowsher DJ, Krejcie TC, Avram MJ, Chow MJ, Greco FD, Atkinson AJ, Jr : *Reduction in slow intercompartmental clearance of urea during dialysis.* J Lab Clin Med 1985 ; 105 : 489-497