

□ 원 저 □

Isoniazid, Rifampicin, Ethambutol, Pyrazinamide의 병용 투여가 Theophylline의 약물동태에 미치는 영향

우석대학교 약학대학원*, 전북대학교 의과대학 내과학 교실

안호초*, 양재현*, 김광훈, 안혁수, 장재호, 이흥범, 이용철, 이양근

= Abstract =

Effect of Combination Therapy of Isoniazid, Rifampicin, Ethambutol,
and Pyrazinamide on Theophylline Pharmacokinetics

Hyo Cho Ahn, M.D.,* Jae Heon Yang, M.D., Ph.D.,* Gwang Hun Kim, M.D.,
Heok Soo Ahn, M.D., Jae Ho Jang, M.D., Heung Bum Lee, M.D.,
Yong Chul Lee, M.D., Yang Keun Rhee, M.D.

Department of Pharmacy, Woosuk University,*

Department of Internal Medicine, Chonbuk National University Medical School, Chonju, Korea

Background : Since up to 90% of a theophylline dose is biotransformed, probably by interaction with one or more the variants of the cytochrome P-450 drug metabolism system, anti-tuberculosis agents including drugs influencing microsomal enzyme systems, such as isoniazid and rifampicin, may be affect the elimination of theophylline.

Method : The effect of combination therapy with isoniazid(INH), rifampicin(RFP), ethambutol(EMB) and pyrazinamide(PZA) on the pharmacokinetics of theophylline was evaluated by a computer program using Bayesian method. Three group were divided as follows. Group I is control, Group II is treated with INH, RFP, EMB and PZA and Group III is treated with INH, RFP and EMB.

All of them were non-smoker who were normal in liver and renal functions, and not administered drugs affecting on the clearance of theophylline with exception of anti-tuberculous agents.

Results : When it compared control with test groups, the clearance of theophylline in Group II and Group III was significantly decreased($p < 0.001$), and half life in Group II and Group III showed significant elevation($p < 0.001$).

However there were no significant differences in clearance and half life between the Group II and Group III.

Conclusion : These results suggest that theophylline dose may be need of readjustment in concurrent medica-

tion of anti-tuberculous agents including INH, RFP, and EMB.

Key words : Isoniazid, Rifampicin, Ethambutol, Pyrazinamide, Theophylline, Pharmacokinetics

서 론

폐결핵 환자는 기도 내 혹은 주변의 병소로 인해 환기가 저해되거나, 확산면의 차단 혹은 감소로 인해 가스교환에 있어서 장애를 받는 등 호흡곤란을 받을 수 있다¹⁾. Theophylline의 확실한 기전은 알려져 있지 않으나 기관지 확장작용^{2,3)}, 횡격막 수축 증강작용^{4,5)}, 면역 조절작용⁶⁾, 항염증 효과^{7,8)}를 나타내고 있는 것으로 알려져있어 결핵환자의 호흡 곤란시 사용되고 있다. 그러나 theophylline의 적절한 치료 효과를 나타내면서 부작용을 최소화하기 위해서는 혈중 농도를 10~20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ⁹⁻¹¹⁾로 유지해야 하는 것으로 알려져 있고 만일, 혈중농도가 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 이상일 경우 식욕 부진, 불안, 오심, 구토 등의 경미한 부작용으로부터 심하면 전신경련, 심부정맥, 호흡 정지 혹은 심장 정지 등의 부작용들을^{12,13)} 나타낼 수 있는 것으로 알려져 있어 용량 조절에 어려움이 있다. 특히 theophylline 투여시 병용 약물에 의한 약물 상호 작용은 theophylline의 소실률(clearance)에 영향을 줄 수 있어 theophylline의 용량 조절에 문제를 야기할 수 있다.

결핵 환자의 호흡 곤란에 사용중인 theophylline은 항결핵제들과 함께 투여해야만 하는데 theophylline에 대한 PZA와 EMB의 영향은 거의 보고되어 있지 않으며 RFP은 강력한 약물 대사 효소 활성 유도제로써 theophylline과의 병용 투여시 theophylline의 혈중 농도를 낮추는 것으로 보고되고 있다¹⁴⁻¹⁶⁾. 또한 INH는 비정상적 대사성 효소 억제제로 알려져 있으며 theophylline의 혈중농도를 상승 시키는 것으로 보고되어 있어¹⁷⁻¹⁹⁾ 이들 항결핵제들을 병용 투여해야만 하는 결핵 치료에 있어 theophylline의 병용투여는 큰 어려움이 아닐 수 없다.

이에 저자들은 1995년 3월부터 1996년 7월까지 전북대학교병원 호흡기내과에서 theophylline과 항결

핵약제들을 함께 병용 투여했던 결핵 환자들을 대상으로 INH, RFP, EMB 및 PZA을 병용 투여 할 때와 INH, RFP 및 EMB을 병용 투여할 때, theophylline의 약물 동태에 대한 영향을 평가하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

1995년 3월부터 1996년 7월까지 전북대학교병원 호흡기내과에서 치료중 항결핵제를 투여 받지 않고 theophylline 투여중인 14명을 정상대조군(Group I)으로 하였고, theophylline과 함께 INH, RFP, EMB 및 PZA을 병용 투여한 환자 26 명을 Group II로, theophylline과 함께 INH, RFP 및 EMB 병용 투여한 환자 20 명을 Group III로 하였다.

모든 대상환자는 비흡연자이고, 간기능 및 신기능 검사상 모두 정상 범위였으며 theophylline의 약물동태에 영향을 줄 수 있을 만한 약제를 복용한 환자는 제외하였다.

2. 연구방법

복용 약제는 서방형 제제인 경구용 theophylline 100mg/capsule, 200mg/capsule이었고, 항결핵제로는 INH 100mg/tablet, RFP 150mg/capsule, EMB 400mg/tablet, PZA 250mg/tablet을 사용하였다. 항결핵제는 1일 1회 아침 식전으로 투여하였고, 투여 용량은 INH는 체중 50kg 이하일 경우 300mg, 50kg 이상일 경우 400mg, RFP은 체중 50kg 이하일 경우 450mg, 50kg 이상일 경우 600mg, PZA는 35mg/kg, EMB는 체중 50kg 이하일 경우 800mg, 50kg 이상일 경우 1200mg이었

고, theophylline은 200~600mg/day을 2~3회 분할 경구 투여 하였다.

검체는 대조군의 경우 theophylline을 투여하여 steady state에 도달한 후 혈액을 채취하였으며, 제 2군과 제 3군의 경우 항결핵제와 theophylline을 병용 투여하여 steady state에 도달한 후 혈액을 채취하였다. theophylline 농도는 채취된 혈액을 3,000rpm 에서 15분간 원심 분리하여 혈청을 분리한 후 200 μ l를 취하여 Fluorescence polarization immunoassay를 이용하는 Stratus II Immunoassay System(Batex, USA)을 사용하여 측정하였다. 위와 같은 방법으로 측정된 theophylline의 혈중 농도에 따라 theophylline의 clearance 및 소실 반감기는 Bayesian method를 이용하여 약동학적 변수를 산출하는 Abbott PKS system²⁰⁾을 사용하여 항결핵제의 병용에 따른 theophylline의 약동학적 변화를 검토하였다.

결 과

1. 대상 환자의 특성

총 대상환자 60명중 남자는 44명이었고 여자는 16

명이었다. 연령은 20세부터 75세까지의 범위로 평균 51.20세였으며 체중은 37kg에서 70kg까지의 범위로 평균 55.10kg였고, 키는 149cm 에서 178cm의 범위로 평균 163.80cm 였다. 혈중 albumin 농도는 평균 4.40g/dl 이었으며, 혈중 creatinine 농도는 1.00mg/dl로 정상 범위내에 있었으며 그의 간기능 및 신기능 검사 결과는 정상 범위였다(Table 1).

2. Clearance에 미치는 영향

Theophylline과 INH, RFP, PZA 및 EMB를 동시에 투여 받고 있는 환자군에서의 theophylline clearance는 25.80 \pm 6.70ml/hr/kg으로 대조군의 40.40 \pm 3.10ml/hr/kg에 비해 유의있게 감소하였다. 또한 PZA의 투여를 중단하고 theophylline과 INH, RFP 및 EMB을 병용 투여 중인 환자군에서 theophylline clearance는 26.50 \pm 6.70ml/hr/kg으로 대조군의 40.40 \pm 3.10ml/hr/kg에 비해 유의있게 감소하였다(Table 2, Fig. 1).

그러나 제 2군과 제 3군간의 theophylline clearance는 각각 25.80 \pm 4.70ml/hr/kg, 26.50 \pm 6.70ml/hr/kg으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 제 2군에서 theophylline clearance는 남자의 경우 25.

Table 1. Characteristics of the Study subjects

	Control mean \pm SD	Group I mean \pm SD	Group II mean \pm SD
Number	14	26	20
Sex(M/F)	10/4	18/8	16/4
Age(yr)	52.30 \pm 15.90	47.20 \pm 15.60	54.20 \pm 17.20
Weight(kg)	55.50 \pm 10.10	54.90 \pm 6.80	54.90 \pm 5.60
Height(cm)	162.70 \pm 8.20	165.40 \pm 7.30	163.30 \pm 6.80
Albumine(g/dl)	3.90 \pm 0.10	4.50 \pm 0.40	4.70 \pm 0.30
SrCr(mg/dl)	0.99 \pm 0.09	1.01 \pm 0.15	1.00 \pm 0.14
Dosage form	sustained release oral form		
Theophylline dose	300~600mg/day		

Control : Theophylline Group I : Theophylline+INH+RFP+PZA+EMB

Group II : Theophylline+INH+RFP+EMB

Table 2. Summary of Clearance and Half life of theophylline in control, Group I and Group II

Sex	Control		Group I		Group II	
	Cl(ml/hr/kg)	t _{1/2} (hr)	Cl(ml/hr/kg)	t _{1/2} (hr)	Cl(ml/hr/kg)	t _{1/2} (hr)
Female	40.70 ± 3.34 (n=4)	8.57 ± 0.72	*26.20 ± 5.20 (n=8)	**13.66 ± 2.45	*24.80 ± 3.40 (n=4)	**14.15 ± 1.96
Male	40.30 ± 3.20 (n=10)	8.65 ± 0.69	*25.60 ± 4.90 (n=18)	**14.09 ± 3.23	*26.90 ± 7.30 (n=16)	**13.17 ± 3.27
Total	40.4 ± 3.1	8.63 ± 0.67	*25.8 ± 4.9	**13.96 ± 2.97	*26.5 ± 6.7	**13.80 ± 3.02

Cl : Clearance in ml/hr/kg t_{1/2} : Half life in hr Student T-test

*Significant difference compared to clearance of controlled group(p<0.001)

**Significant difference compared to half life of controlled group(p<0.001)

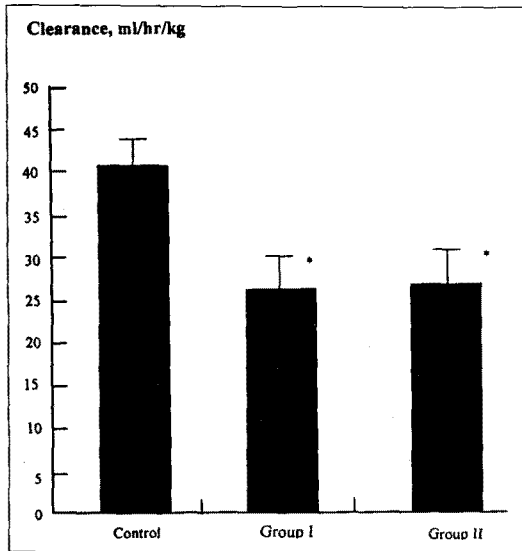


Fig. 1. Comparison of clearance between control, group I and group II. *Significant difference compared to controlled group (p<0.001)

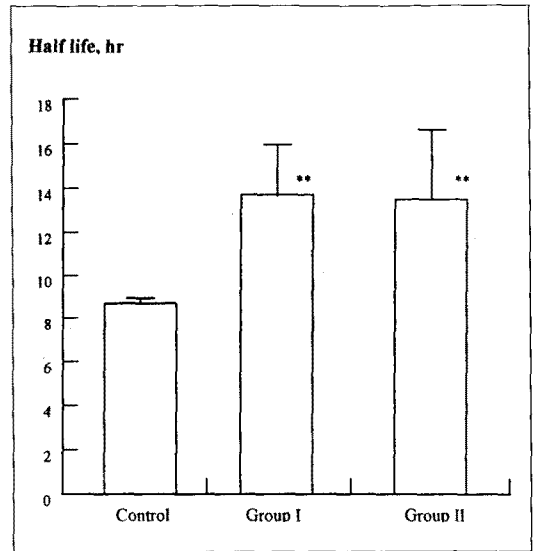


Fig. 2. Comparison of half life between control, group I and group II. *Significant difference compared to controlled group(p<0.001)

60 ± 4.90ml/hr/kg였고, 여자의 경우 26.20 ± 5.20ml/hr/kg로 성별에 따른 유의성은 없었으며, 제 3군에서 역시 남자의 경우 26.90 ± 7.30ml/hr/kg이었고, 여자의 경우는 24.80 ± 3.40ml/hr/kg 으로 남자에 비해 감소하였으나 통계적 유의성은 없었다.

3. 반감기에 미치는 영향

Theophylline과 INH, RFP, PZA 및 EMB를 동시에 투여받고 있는 환자군에서의 theophylline 반감기는 13.96 ± 2.97hr로 대조군의 8.63 ± 0.67hr에 비해

유의 있게 증가하였다. 또한 PZA의 투여를 중단하고 theophylline과 INH, RFP 및 EMB를 병용 투여 중인 환자군에서의 theophylline의 반감기는 13.80 ± 3.02 hr로 대조군의 8.63 ± 0.67 hr에 비해 유의있게 증가하였다. 그러나 제 2군과 제 3군간의 theophylline 반감기는 각각 13.96 ± 2.97 hr, 13.80 ± 3.02 hr로 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 2, Fig. 2).

Theophylline과 INH, RFP, PZA 및 EMB를 동시에 투여받고 있는 제 2군에서의 theophylline 반감기는 남자의 경우 14.09 ± 3.23 hr였고 여자의 경우 13.66 ± 2.45 hr로 성별에 따른 통계적 유의성은 없었으며, theophylline과 INH, RFP 및 EMB를 병용 투여 중인 제 3군에서의 theophylline 반감기 역시 남자 13.71 ± 3.27 hr, 여자 14.15 ± 1.96 hr로 여성에서 증가하였으나 성별에 따른 통계적 유의성은 없었다.

고 찰

폐결핵 환자에 있어 폐기능 장애는 결핵 병변의 범위가 좁은 경우 늑막염, 무기폐, 폐섬유화 등 결핵의 합병증에 기인할 것으로 사료되며, 장기간 유병기간을 가진 중증 폐결핵 환자에서는 폐 실질의 파괴가 폐의 기능 이상을 초래하여 이로 인한 폐기종, 폐결핵에 동반된 기관지염 및 기도의 협착에 의한 폐쇄성 환기장애, 폐 실질의 파괴에 의한 폐조직의 손실, 폐동맥압의 증가등이 일어나는 것으로 알려져있다^{21, 22}). 또한 부검예에서 폐결핵 환자의 30~50%에서 기관 및 기관지 결핵이 발생하는 것으로 보고되고 있으며^{23, 24}) 임상예에서는 10~20% 정도 발생하는 것으로 보고되고 있다^{25, 26}). 김 등²⁷)에 의하면 기관 및 기관지 결핵 환자의 73.1%에서 객담을 동반한 기침 및 만성 기침이 관찰되었고, 53.8%에서 호흡곤란이 관찰되었다고 보고하였다.

폐결핵으로 인하여 호흡 장애를 나타내거나 천식이나 만성 폐쇄성 폐질환을 동반한 결핵환자를 치료할 경우 항결핵제와 theophylline을 병용 투여해야 하는

경우가 흔하다. Theophylline은 치료영역이 상당히 좁으므로 최대의 효과를 나타내고 부작용을 최소화하기 위해서 혈중 농도를 $10 \sim 20 \mu\text{g/ml}$ 로 유지해야 하며⁹⁻¹¹), 혈중 농도가 $20 \mu\text{g/ml}$ 이상일 경우 오심, 구토, 두통, 설사, 불면증, 저혈압, 심실성 부정맥, 발작, 뇌손상 또는 사망 등의 부작용이 발생할 수 있는 것으로 알려져있다^{12, 13}).

Theophylline은 주로 간세포내 cytochrome P-450 계열의 효소에 의해 약 85~90% 정도(35~40% ; 1,3-dimethyluric acid, 20~25% ; 1-methyluric acid, 15~20% ; 3-methylxanthine)가 대사되어 뇨 중으로 배설되고, 단지 10~15% 정도만이 미변화체로 뇨 중 배설 된다²⁸). 따라서 theophylline과 cytochrome P-450 계열의 효소 활성에 영향을 미치는 약제들과의 병용 투여는 theophylline의 혈중 농도에 큰 변화를 일으킬 수 있어 치료효과 증감 및 부작용 발현에 상당한 영향을 미치게 된다.

항결핵제중 RFP은 일반적으로 간에서의 강력한 약물대사 효소활성 유도제로 알려져 있는데¹⁴⁻¹⁶), theophylline과 RFP의 병용투여에 대해 Powell-Jackson PR 등²⁹)은 theophylline의 clearance가 45% 정도로 증가되었다고 보고하였고, Brocks DR 등³⁰)은 theophylline에 대한 RFP의 영향이 36시간 내에 나타날 수 있다고 보고하였다. INH는 일반적으로 약물대사의 비상경적 억제제로 알려져 있으며¹⁷⁻¹⁹), theophylline과의 병용 투여에 의한 상호작용에 대해 Hoglund P 등³¹)은 theophylline의 소실반감기가 31% 까지 증가했다고 보고한 반면, Thompson JR 등³²)은 theophylline의 clearance가 16% 까지 증가했다고 보고하는 등 INH가 theophylline의 약동학적 측면에 미치는 영향이 정확히 평가되어있지 않은 상태이며 PZA와 EMB의 theophylline과의 상호작용에 대한 보고는 거의 없는 실정이다. 또한 RFP의 경우 INH의 대사를 촉진하는 반면^{33, 34}), EMB는 INH의 acetylation을 억제하여 혈중 농도를 상승시킨다는 보고도³⁵) 있어 이들 항결핵제들과 theophylline을 병용 투여 시 theophylline의 약물 동태는 예

측하기 어렵다.

항결핵제는 각기 작용 기전이 다르고 단독 투여 시 내성 발현의 문제로 인하여 병용 투여를 원칙으로 하고 있다. 전북대학교병원에서의 결핵 치료는 INH, RFP, PZA 및 EMB를 2개월 동안 투여하고, 그 이후 4개월 동안 INH, RFP 및 EMB를 투여하는 6개월 단기 치료 요법을 기본으로 하고 있는데 RFP을 제외한 나머지 개개의 항결핵제들과 theophylline과의 상호작용에 대한 자료가 거의 없고 또한 병용 투여에 따른 theophylline에 대한 영향을 평가한 보고가 없어 이들 약제들과 theophylline의 병용 투여시 theophylline의 용량 결정에 어려움이 많았다. 따라서 기본으로 채택하고 있는 단기 결핵치료 요법기간 중 병용 투여하고 있는 항결핵제들이 theophylline에 미치는 영향을 알아보기 위해 theophylline만 투여 받고 있는 환자(Group I)와, theophylline을 INH, RFP, PZA 및 EMB과 함께 투여하고 있는 환자(Group II), theophylline을 INH, RFP 및 EMB과 함께 투여하고 있는 환자(Group III)에 대해 각각 소실률 및 소실 반감기를 조사해 본 결과 theophylline clearance는 제 2군 및 제 3군에서 대조군에 비해 유의있게 감소했으며(각각 $p < 0.001$), 소실 반감기 역시 대조군에 비해 유의하게 증가 되었으나(각각 $p < 0.001$) 2군과 3군에서의 clearance 및 소실 반감기 사이에는 유의성이 없었다. 이는 간대사효소 유도 약물인 RFP과 간대사효소 억제 약물로 알려진 INH의 병용 투여시 theophylline의 대사는 INH의 영향을 더 받으며 PZA는 theophylline 대사에 영향을 미치지 않는 것으로 사료된다. 이러한 영향은 INH의 대사물 중 cytochrome P-450 계열에 의해 대사 되는 monoacetyl hydrazine^{36, 37)}이 INH에 비해 반감기가 5배정도 길고 간독성을 야기시키는 것으로 알려져 있고, RFP은 cytochrome P-450 계열의 효소들을 유도 시켜 INH를 빠르게 대사하여 간 독성을 야기시키는 INH의 대사물을 생성시키고 이차적으로 P-450 계열의 효소들을 저해함으로써 theophylline의 대사에 영향을 미치게 되며³⁸⁾, EMB³⁵⁾에 의한

INH의 혈중 농도 상승도 이들 상호작용에 관련이 있으리라 생각되지만 이에 대한 연구가 더 필요하리라 생각된다.

남녀 성별에 따른 theophylline clearance와 소실 반감기는 제 2군과 제 3군 모두 성별에 따른 유의성은 없었다($p > 0.05$).

이상의 결과를 보면 theophylline과 항결핵제의 병용 투여 시 theophylline의 소실률은 결핵약제를 투여하지 않는 환자에 비해 36% 정도 낮은 경향을 보이고 있어 일반적인 theophylline의 추천 용량인 600~900mg/day⁴⁰⁾에 비해 theophylline의 병용 투여 시 용량 감량이 요구되며, 남녀 성별 및 PZA의 유무에 따른 영향을 거의 받지 않는 것으로 보아 초기 설정된 theophylline의 투여 용량을 항결핵제 투여 기간 동안 유지할 수 있을 것으로 사료된다.

결핵 치료의 특성상 병용 투여가 치료의 원칙으로 되어 있어 임상 실험을 통한 개개의 항결핵제가 theophylline에 미치는 영향을 평가하지 못하였으며, 동일 환자를 대상으로 항결핵제의 투여 전후를 비교하는 것이 더 의의가 있겠으나, 결핵 판정 후 항결핵제 투여가 바로 이루어지므로 임상적 제한으로 인하여 평가하지 못하였다. 향후 이러한 문제에 대해서는 더 많은 연구가 요할 것으로 사료된다.

요 약

연구배경 :

Theophylline은 간세포내 cytochrome P-450 계열의 효소에 의해 거의 90% 정도 대사되는데, isoniazid, rifampicin 등 항결핵제들은 미소체 효소계(microsomal enzyme system)에 영향을 미치어 theophylline과의 병용투여시 theophylline 대사에 변화를 일으킬 수 있다.

방 법 :

INH, RFP, EMB 및 PZA의 병합 요법이 theophylline의 약물동태에 미치는 영향에 대하여 Bayesian 방법을 이용하여 평가하였다.

Theophylline을 투여중인 환자를 대상으로 3 군으로 나누어, Group I을 대조군으로 하였으며, Group II는 INH, RFP, EMB 및 PZA를 병용 투여하였고, Group III는 INH, RFP 및 EMB을 병용 투여하였다. 모든 대상환자는 비흡연자로 간기능 및 신기능 검사상 정상 범위였으며 theophylline의 약물동태에 영향을 줄 수 있을 만한 약제를 복용한 환자는 제외하였다.

결 과 :

정상 대조군과 실험군들을 비교시, theophylline 소실률은 Group II와 Group III 모두 유의하게 감소하였으며($p < 0.001$), theophylline 반감기 역시 Group II와 Group III 모두 유의하게 증가하였다($p < 0.001$). 그러나 Group II와 Group III간의 theophylline 소실률 및 반감기는 차이가 없었다.

결 론 :

이상의 결과로 INH, RFP 및 EMB 등의 항결핵제와 theophylline 병용 투여시 theophylline 용량의 제조정이 필요할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. 이원형 : 제12장 호흡기능 장애. 제 4판, 결핵, p132-140, 서울, 대한결핵협회 1993.
2. Weinberger M.M., Bronsky E.A. : Evaluation of oral bronchodilator therapy in asthmatic children. *J. Pediatr* 84 : 421, 1974
3. Idem : Interaction of ephedrine and theophylline. *Cli. Pharmacol. Ther.* 17 : 585, 1975
4. Aubier M. : Effect of theophylline on diaphragmatic and other skeletal muscles. *J. Allergy Clin. Immunol.* 78 : 787, 1986
5. Murciano D., Audier M., Lecocguic Y., Pariente R. : Effects of theophylline of diaphragmatic strength and fatigue in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 311 : 349, 1984

6. Kidney J., Dominguez M., Taylor P.M., Rose M., Chung K.F., Barnes P.J. : Immunomodulation by theophylline in asthma, demonstration by withdrawal of therapy. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 151 : 1907, 1995
7. Hendeles L., Harman E., Huang D., O'Brien R., Blake K., Delafuente J. : Theophylline attenuation of airway responses to allergen, comparison with cromolyn metered dose inhaler. *J. Allergy Clin. Immunol.* 95 : 505, 1995
8. Sullivan P., Bekir S., Jaffar Z., Page C., Jeffery P., Costello J. : Antiinflammatory effects of low-dose oral theophylline in atopic asthma. *Lancet.* 343 : 1006, 1994
9. Mitenko P.A., Ogivie R.I. : Rational intravenous doses of theophylline. *N. Engl. J. Med.* 289 : 600, 1973
10. Hendeles L., K Massanari M., Weinberger M. : Theophylline, *Allergy principles and practice.* 3rd ed., 673, 1988
11. Jenne J.W. : Pharmacokinetics of theophylline, application to adjustment of the clinical dose of aminophylline. *Cli. Pharmacol. Ther.* 13 : 349, 1972
12. Paloucek F.P., Rodvold K.A. : Evaluation of theophylline overdoses and toxicities. *Ann. Emerg. Med.* 17 : 135, 1988
13. Jacobs J.W. : Clinical experience with theophylline, relationships between dosage, serum concentration and toxicity *JAMA.* 13 : 349, 1972
14. 권동원, 홍영표. : 제22장 항결핵제의 약리작용. 결핵, 제 4판, p256, 서울, 대한결핵협회 1993
15. Kenny M.T., Strates B. : Metabolism and pharmacokinetics of the antibiotic rifampin, *Drug Meta. Rev.* 12 : 159, 1981
16. Robson R. A., Miners J.O., Wing L.M.H. and Birkett D.J. : Theophylline-rifampicin interac-

- tion, non-selectiv induction of theophylline metabolic pathways. *Br. J. clin. Pharmac.* 18 : 445, 1984
17. Gibaldi and Milo : *Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics* 4th ed., p325, Malvern, Lea & Febiger 1991
 18. 최준식 : *약물상호작용과 약물동태학의 임상*, p18, 서울, 신일상사, 1995
 19. Ivan H. and Stockley : *Drug Interactions* 2nd ed., p574, London, Blackwell scientific publications 1991
 20. B. Lacarelle, P. Pisano, T. Gauthier et al. : Abbott PKS system, a new version for applied pharmacokinetics including Bayesian estimation. *International Journal of Bio-Medical Computing.* 36 : 127, 1994
 21. Bates D.V., Macklem P.T., Christie R.V. : *Respiratory function in disease.* 2nd ed., p410, Philadelphia, WB Saunder 1971
 22. 김호균, 박장근 : 중증 폐결핵 환자의 폐환기 기능 및 폐확산능에 관한 고찰. *결핵 및 호흡기 질환* 4 : 33, 226-233, 1986
 23. Bugher J.C., Litting J. and Culp J. : Tuberculous tracheobronchitis Its pathogenesis. *Am. J. MSc.* 515 : 193, 1937
 24. Auerbach O. : Tuberculosis of the trachea and major bronchi. *Am. Rev. Tuverc.* 60 : 604, 1949
 25. Mclone R.B., Steele J.D., Samson P.C., Anderson R.S. and Leslie G.L. : Routine bronchoscopy in patients with active pulmonary tuberculosis. *Rev. Tuberc.* 39 : 617, 1939
 26. Sharp J.C. and Gorham C.B. : Routine bronchoscopy in tuberculosis. *Ibid.* 41 : 708, 1940
 27. 김성광, 김성진, 안동일, 유남수, 조동일, 김재원 : 기관 및 기관지결핵에 대한 임상적 고찰. *결핵 및 호흡기 질환* 2 : 33, 95-102, 1986
 28. William E. Evans, Jerome J. Schentag and William J. Jusko. : *Applied pharmacokinetics Principle of Therapeutic Drug Monitoring*, Theophylline. 3rd ed., p11-14 Vencouver, Applied Therapeutics Inc., 1992
 29. Powell-Kackson P.R., Jamieson A.O., Gray B.J., Moxham J. and Williams R. : Effect of rifampicin administration on theophylline pharmacokinetics in humans. *Am. Rev. Resp. Dis.* 131 : 939-940, 1985
 30. Brocks D.R., Lee K.C., Weppler C.P. and Tam Y. K. : Theophylline -rifampin in a pediatric patient. *Cli. Pharm.* 5 : 602-604, 1986
 31. Hoglund P., Nilsson L.G. and Paulsen O. : Interaction between isoniazid and theophylline.; *Eur. J. Resp. Dis.* 70 : 110-116, 1987
 32. Thompson J.R., Burckart G.J., Self T.H., Brown R.E. and Straughn A.B. : Isoniazide-induced alterations in theophylline pharmacokinetics. *Curr. Ther. Res.* 32 : 921-925, 1982
 33. 범진필 : 항결핵물질의 상호작용 [Rifampicin과 Isoniazid의 약물 상호작용] 조선대학교, 광주, 1986.
 34. Llorens J., Serrano R.J. and Sanchez R. : Pharmacodynamic interference between rifampicin and isonizid. *Chemotherapy* 24 : 97, 1978
 35. Koo K.H. and Kim J.B. : The effect of ethambutol on the interaction of isoniazid. *J.Korean Pharm. Sci.* 9 : 1, 1979
 36. Mitchell J.R., Jollows D.J. : Metabolic activation of drug to toxic substances. *Gastroenterology* 68 : 382, 1973
 37. Mitchell J.R., Thonrgiersson V.P., Black M. : Increased incidence of isoniazid hepatitis in rapid acetylators, oppsible relation to hydrazine metabolites. *Cli. Pharmacol. The.* 18 : 70, 1975

38. Dal Negro R., Turco P., Trevisan F., De Conti F. : Rifampicin-isoniazid and delayed elimination of theophylline, a case report. *Int. J. Clin. Res.* 4 : 275-277. 1988
39. Michael E. Winter. : Basic Clinical Pharmacokinetics, Theophylline. 2nd ed., p315-348, Vancouver, Applied Therapeutics Inc. 1988