

# A Case of Seizure and Metabolic Acidosis Due to Renal Adjustment Dosage of Isoniazid in an Elderly Woman

Young Shin Shin<sup>1</sup>, Eun Hee Sim<sup>1</sup>, Chang Woo Yeo<sup>1</sup>, Jin Doo Kang<sup>1</sup>, Ji Yeon Kim<sup>1</sup>, Seon Ja Park<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, Dae-Dong Hospital, Busan, Korea

<sup>2</sup>Department of Internal Medicine, College of Medicine, Kosin University, Busan, Korea

## 용량 보정 후 투여한 이소니아지드에 의해 노인에서 발생한 경련과 산증 1례

신영신<sup>1</sup> · 심은희<sup>1</sup> · 여창우<sup>1</sup> · 강진두<sup>1</sup> · 김지연<sup>1</sup> · 박선자<sup>2</sup>

대동병원 내과<sup>1</sup>, 고신대학교 의과대학 내과학교실<sup>2</sup>

Isoniazid is one of the most commonly used antituberculosis drug. Acute intoxication is characterized by repetitious convulsions, high anion gap metabolic acidosis and coma. The basis of therapy consists of parental pyridoxine administration in a dose equivalent to that of isoniazid ingested. Here we present a case of seizure and metabolic acidosis due to only renal adjustment dosage of Isoniazid in an elderly woman.

**Key Words:** Isoniazid, Metabolic acidosis, Pyridoxine, Seizure

이소니아지드(isoniazid, INH)는 1950년대 이후 결핵 치료를 위한 표준 요법으로 널리 사용되고 있다.<sup>1</sup> 하지만 60세 이상의 고령의 연령은 중증 부작용이 발생할 수 있는 위험인자로 알려져 있다.<sup>2,3</sup> INH는 과량 복용 시 전신 발작, 혼수, 대사성 산증과 같은 급성 중독 증상이 보고되어 왔다.<sup>1,2,4</sup> 그러나 표준 용량 사용 시나 본 증례에서와 같이 치료 용량으로 단기간 사용 시에 발생한 급성 중독 증상은 보고된 예가 많지 않다. 이에 저자들은 척추 결핵의 치료 목적으로 환자 연령, 체중 및 신기능 상태를 고려하여 용량 보정 후 INH 사용 7일째 발생한 피부 발적, 반복적인 경련, 대사성 산증, 호흡 곤란을 보인 75세 여자 환자에서 선택적 약제인 경구 피리독신으로 치료한 증례가 있어 이를 보고하는 바이다.

## 증례 보고

환자: 김OO, 75세, 여자, 157 cm, 56 kg  
주소: 1 개월 간 지속된 요통, 전신 허약, 식욕 부진  
현병력: 상기 증상으로 본원 내원하여 시행한 복부 단층 촬영 상 흉추 부위 다발 성 골 융해 소견(Fig. 1) 보여 흉추 자기 공명 영상(T-spine MRI) 촬영을 시행 하였고 그 결과 결핵성 척추염 소견(Fig. 2)으로 관찰되었으며 조직 검사는 환자 상태 고려하여 시행하지 못하였다. 투베르쿨린 피부검사 상 48시간 후에 10 x 10 mm 이상의 경결이 관찰되었고 Interferon-gamma release assays (IGRAs)는 QuantiFERONE-TB Gold assay로 시행하여 양성이었다. 과거력상 결핵은 없었고 투베르쿨린 피부



Fig. 1. Non-enhanced abdominal CT scan demonstrates lytic destructive change in Thoracic vertebral body.



Fig. 2. T2-weighted sagittal MRI of spine demonstrates destruction of T10, T11, T12 bodies due to spinal tuberculosis and secondary to abscess formation.

검사 양성 및 IGRAs 양성인 점과 함께 영상학적 검사상 척추 외에는 결핵 질환의 증거 없었고 또한 병변이 척추 중 결핵이 가장 잘 침범하는 흉추 부위였으므로 결핵성 척추염으로 진단하고 치료 시작을 결정하였다. 환자



Fig. 3. Skin lesions of erythema and dry patches were observed on the buttock and abdomen.

의 체중 56 kg, Ccr 27.39 mL/min이고 고령인 점을 감안하여 결핵 진료 지침(Korean guidelines for tuberculosis)에서의 신부전 환자의 결핵치료에 따라 용량 조절 및 투여 간격 조절이 필요 없는 이소니아지드(isoniazid, INH), 리팜핀(rifampin, RIF)은 매일 각각 300 mg, 450 mg 투약하였고 그 외 에탐부톨(ethambutol, EMB), 피라진아미드(pyrazinamide, PZA)는 주 3회로 각각 800 mg, 1,000 mg씩 투여하였다. 투약 6일째 투약 전 투베르쿨린 피부검사를 시행한 우측 상완으로 부종 소견과 둔부

(buttock) 주위로 발적 소견이 나타났다(Fig. 3). 투약 7일째 약 1분간의 강직-간대성 경련 양상을 수차례 반복하다 갑작스런 청색증 소견을 보여 동맥혈 가스 검사(Table. 1)를 시행하였고 이후 혼수상태의 의식 수준 변화를 보였

다. 발작 시 활력 징후는 혈압 130/80 mmHg, 심박동수 58회/분, 호흡수 8회/분, 체온 36.8 °C였다. 신경학적 검사상 동공 대광반사는 미약하게 관찰 되었으며 심부건 반사가 무릎에서 증가된 소견을 보였으나 병적 반사는 없었다.

Table 1. Serial of arterial blood gas analysis

|                                        | HD#10* | HD#10 <sup>†</sup> | HD#10 <sup>‡</sup> | HD#10 <sup>§</sup> | HD#11<br>(2) <sup>¶</sup> | HD#12<br>(3) <sup>¶</sup> | HD#13<br>(4) <sup>¶</sup> | HD#14<br>(5) <sup>¶</sup> |
|----------------------------------------|--------|--------------------|--------------------|--------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| pH                                     | 7.261  | 7.064              | 7.187              | 7.210              | 7.266                     | 7.327                     | 7.411                     | 7.445                     |
| PaCO <sub>2</sub> (mmHg)               | 21     | 52.3               | 56.7               | 50.6               | 47.4                      | 45                        | 42.2                      | 36.6                      |
| PaO <sub>2</sub> (mmHg)                | 95.5   | 116.1              | 68.1               | 89.5               | 98.5                      | 95.5                      | 111.1                     | 87.3                      |
| HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mmol/L) | 14.1   | 14.9               | 18.9               | 20.0               | 21.1                      | 23.3                      | 26.2                      | 24.6                      |
| Base excess                            | -13.1  | -15.2              | -9.5               | -8.1               | -5.9                      | -2.9                      | 1.6                       | 0.5                       |

HD: hospital day.

\*At the time of seizure onset, <sup>†</sup>After supplying O<sub>2</sub> 3L/min via nasal prong, <sup>‡</sup>After bicarbonate administration, with symptoms of cyanosis & mental change, <sup>§</sup>After applying non-invasive ventilator, <sup>¶</sup>Number of days after administrating pyridoxine.

Table. 2 Comparison of laboratory examination findings before and after administrating antituberculosis agents

|                                  | HD#1 (before administrating) | HD#10 (after administrating) |
|----------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Hemoglobin (g/dl, 12-16)         | 8.2                          | 8.2                          |
| WBC(k/ul, 4-10)                  | 10,06                        | 6,170                        |
| neutrophil (%)                   | 74.9                         | 63.4                         |
| lymphocyte (%)                   | 14.6                         | 13.8                         |
| eosinophil (%)                   | 4.7                          | 12.6                         |
| BUN (mg/dl, 9-23)                | 34.5                         | 32.2                         |
| Creatinine (mg/dl, 0.5-1.2)      | 1.6                          | 1.4                          |
| Na <sup>+</sup> (mEq/L, 132-146) | 131                          | 135                          |
| K <sup>+</sup> (mEq/L, 3.5-5.5)  | 3.7                          | 5.1                          |
| AST/ALT (IU/L, 5-45)             | 29/13                        | 25/11                        |
| Cr clearance (ml/min)            | 31.14                        | 27.39                        |

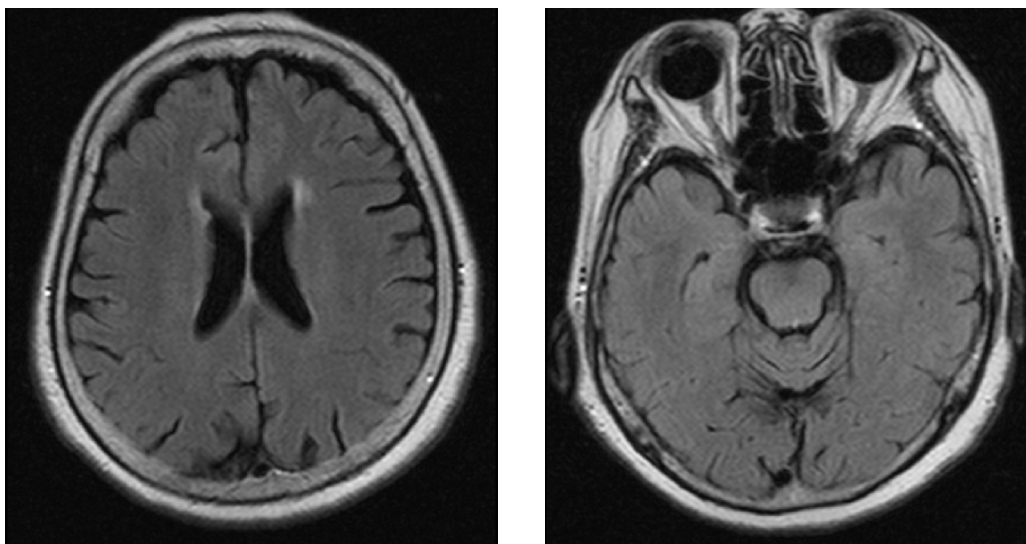


Fig. 4. There is no gross abnormality in T2-weighted magnetic resonance imaging of brain.

또한 경련의 원인 감별 위해 뇌 자기 공명 영상(Brain MRI)과 뇌파 검사(Elect roence phalogram, EEG)를 시행하였으며 뇌 자기 공명 영상상(Fig. 4) 특이 소견은 없었고 뇌파 검사상 대뇌 전반적인 서파 소견은 있었으나 간질파는 관찰되지 않았다.

과거력: 환자는 고혈압으로 10년 이상 약제(칼슘차단제) 복용 중이었고 이전 폐니실린 과민 반응으로 치료 경력이 있었을 뿐, 결핵, 당뇨, 간염 및 기타 호흡기 질환 등은 없었다.

사회력: 흡연, 음주력 없음.

가족력: 특이 사항 없음.

검사실 소견: 일반혈액 검사에서 혈색소 8.2 g/dL, 백혈구 6,170/mm<sup>3</sup> (호중구 74.9 %, 림프구 13.8%, 호산구 12.6%)였다. 동맥혈 가스 검사에서 pH 7.261, PaO<sub>2</sub> 95.5 mmHg, PaCO<sub>2</sub> 21 mmHg, Bicarbonate 14.1 mmol/L, SaO<sub>2</sub> 95.9%, Anion gap 14로 증가된 소견을 보였다. 혈액 화학 검사에서는 BUN 32.2 mg/dL, Creatinine 1.4 mg/dL, AST /ALT 25/11 IU/L, 그 밖에 암모니아, 전해질 등은 정상 소견을 보였다. lactic acid는 정맥혈 채혈상 19.2 mg/dL (참고치: 4.50-19.80 mg/dL)로 다소 상승된 정상 범위에 속했다.

치료 및 임상경과: 환자는 결핵 치료 6일 경부터 피부 발적 소견을 보이고 치료 7일 경 약 1분간 강직-간대성 경련이 수차례 있는 뒤 의식 상태 변화 및 호흡 저하 소견을 보였다. 경련에 대해서는 diazepam 5 mg을 두 차례 정맥 투여 하였고 이후에도 경련이 발생하여 levetiracetam 500 mg을 하루 2회씩 3일간 정맥 투여 하였으며 경련 발생 시 마다 diazepam 5 mg을 정맥 투여 하였다. 동맥혈 가스 검사 상 대사성 산증이 진행되어(Table. 1) bicarbonate 40 mg을 두 차례 정맥 투여 하였으며 호흡 저하에 따라 기도 삽관을 고려하였으나 보호자 거절로 비 침습적 기계 환기만을 시행하였다. 부득이 하게 병원 사정상 피리독신(pyridoxine, vitamin B6) 정맥제제가 사용되고 있지 않아 비 위관 삽관을 통해 복용된 INH와 동일 용량으로 800 mg 피리독신을 투여하였고 투여 2일째 경련이 멈추었고 의식 수준이 기면 상태로 호전 되어

3일 투여 하고 피리독신 투여를 종료하였다. 이후 산소포화도는 호전되는 양상 보였으며 경련 또한 지속적으로 관찰 되지 않았다. 환자 의식 상태는 정상으로 회복 되었으며 소변 배출량도 시간당 70 cc 이상으로 비교적 정상적으로 유지되었고 생화학적 검사 및 혈당 모두 정상 소견을 보였다. 3일째는 신경학적 검사 상 정상 소견 관찰되어 비 위관을 통한 경구 식이를 시작하였다. 5일째에 환자는 중환자실에서 일반 병실로 옮겨졌고 뇌파 검사에서 정상 소견 관찰되었다. 이후 환자는 평상시와 같은 상태로 회복 되어 10일째 퇴원하였다.

## 고 찰

INH는 1950년대부터 대표적인 항결핵 약제로 사용되어왔다. INH는 마이코박 테리아의 세포벽 합성을 방해하는 것으로 항결핵 작용을 하는 데 INH의 급성 중독은 적절한 치료가 이루어지지 않을 경우 치명률이 높은 것으로 알려져 있다.<sup>1</sup> INH의 급성 중독 시 나타날 수 있는 임상 증상 중 가장 대표적인 것은 경련으로 약물 농도와 경련의 증상 정도는 관련성이 있는 것으로 보고되고 있다.<sup>2</sup> 40 mg/kg 이하의 적은 용량에서도 경련은 유발될 수 있으며 80-150 mg/kg에서는 심각한 중추신경계 증상이 나타날 수 있다. 급성 중독은 일반적으로 약제 복용 후 30분에서 2시간 후에 증상이 나타나는 것으로 경련 외에 구토, 발진, 열감, 말초 신경염, 현훈, 의식 저하 등이 나타날 수 있다.<sup>1,2</sup> 검사실 소견으로는 Anion gap이 증가된 대사성산증, 고혈당증, 고칼륨혈증, 당뇨, 케톤뇨, 백혈구 증가, 간 효소 상승이 나타난다.<sup>2,5</sup> 이는 당뇨병성 케톤산증, 요독증, 메탄올(methanol) 중독, 에탄올(ethanol) 중독, 에틸렌글리콜(ethyleneglycol, 부동액) 중독, 살리실산염(sali cylate)으로 인한 산증 등과 유사하여 초기 검사실 소견만으로는 이와 혼동에 유의해야 하는데 재발하는 경련은 INH 중독 시에만 나타나는 증상으로 이들 질환과 감별점이 될 수 있다.<sup>6,7</sup> 또한 INH가 경련을 일으키는 기전으로는 GABA (r-a minobutyric acid) 합성 감소에 기인하는데 알려진 바대로 GABA는 중추신경계 의

대표적인 억제성 신경 전달 물질로 결핍 시에는 중추신경의 흥분에 대한 억제 감소로 인해 경련이 발생할 수 있다.<sup>1,2</sup> GABA 합성에는 pyridoxine phosphokinase가 작용하는데 INH는 체내에서 INH hydrazone으로 형성되어 pyridoxine phosphokinase의 작용을 방해하고 또한 pyridoxal 5-phosphate와 결합하여 INH-pyridoxal hydrazone을 형성함으로써 피리독신의 체내 합성을 저해하게 되는데 INH의 과량 복용 시 피리독신의 체내 부족으로 경련이 일어나게 된다. 이런 이론 적인 근거로 피리독신을 투여함으로써 INH에 의한 신경학적 증상을 예방할 수 있다.<sup>1,2</sup> 그러나 본 예에서와 같이 사구체 여과율에 따른 용량 조절(dosage adjustment)에도 불구하고 급성 중독 증상이 발생한 경우는 INH의 과량 복용에 의한 중독 증상의 기전만으로는 설명이 되지 않는다. 이와 관련하여 INH의 대사 과정에서 작용하는 유전자의 다형성(gene polymorphism)에 대해 보고된 바 있다.<sup>8,9</sup> 사람마다 같은 용량의 INH를 복용했다 하더라도 대사 과정에 작용하는 효소의 활성화에 차이가 있어 INH hydrazone의 농도 및 독성 대사 물질의 체내 농도가 다르고 이에 따라 중독 증상의 발생 여부가 결정 된다. INH의 대사 과정에 작용하는 대표적인 효소로 N-acetyl transferase 2 (NAT2), Cytochrome P450 2E1, Glutathione-S-transferase 등이 있다. 이중 NAT2는 INH Acetylator로 NAT2를 지배하는 유전자의 표현형으로는 rapid acetylator와 slow acetylator로 두 가지가 알려져 있다. rapid acetylator는 대사 과정에서 INH를 diacetyl hydrazine으로 대사하여 항결핵 효과를 유도하지만 slow acetylator는 INH hydrazone 및 독성 대사산물 형성을 주로 일으킨다.<sup>8</sup> 우리나라의 경우에 slow acetylator를 나타내는 유전적 변이가 37% 정도로 드물지 않은 것으로 보고되었다.<sup>9</sup> INH의 급성 중독 시 나타나는 대사성 산증은 그 원인 기전은 아직 명확하게 밝혀진 것은 없으나 경련에 의한 근육 활성화로 젖산 분비가 증가함에 따라 유산증(lactic acidosis)이 일어나고 대사과정에서 산성의 INH 대사 산물의 생성 및 지방산 산화를 강화시켜 케토산증을 일으키거나 nicotinamide adenine dinucleotide (NAD) 형성을 억제하여

피루브산염(pyruvate)의 유산염(lactate)으로의 전환 장애가 일어나는 것 등으로 산증이 발생하는 것으로 여겨진다.<sup>1,2</sup> INH의 급성 중독의 치료는 일반적으로 대증적 치료를 근간으로 한다. 과량 복용으로 인한 급성 중독 시 초기 치료는 환자의 기도 유지 및 생체 징후를 안정화시키고 위 세척(gastric lavage)을 시행하여 남아있는 INH를 제거하며 bicarbonate 투여와 수액 공급 및 필요 시 혈압 상승제 투여도 고려하여야 한다. 피리독신은 INH 관련 경련이나 혼수 시 선택되는 필수 치료제로 염산피리독신(pyridoxine hydrochloride) 형태로 투여되는데 경련을 멈추게 하고 대사성 산증을 교정하며 혼수상태의 의식 기간을 단축하는 역할을 한다.<sup>10</sup> INH 복용량과 동일 용량을 투여하는 것이 원칙으로 정주하거나 분말 형태로 경구 투여하는 것 또한 가능하다. 용량은 정주 시에 피리독신 1 g당 포도당 용액 50 ml에 희석하여 5-10분간 정주하고 경구 투여 시에는 INH와 동일 용량으로 분말 형태로 투여한다.<sup>1,2</sup> 단, 피리독신도 과량 투여 시 부작용이 보고되어 kg당 70 mg을 최대로 하여 5 g을 넘지 않도록 주의한다.<sup>1,2</sup> 피리독신 투여의 종료 시점은 경련이 멈추거나 의식 회복이 될 때까지 반복적으로 투여할 수 있다. 경련 시에 사용할 수 있는 항경련제로는 diazepam이 phenytoin, barbituate보다 효과적인 것으로 알려져 있는데 diazepam은 중추신경계에서 GABA의 양을 증가시키고 피리독신의 농도를 증가시키는 것으로 알려져 있어 다른 항경련제보다 선호된다.<sup>1,2</sup> 산증의 경우 경련이 조절되면 대부분 교정이 되나 심한 대사성 산증인 경우 bicarbonate 투여 등의 적극적인 치료가 필요하다. INH 급성 중독의 예후는 진단이 조기에 이루어져 치료 시작 시기의 시간 경과에 따라 결정 된다. 대부분 큰 합병증 없이 거의 완전히 회복되나 환자의 기저질환, 연령, 대사성 산증의 지속 기간과 정도, 신장 기능의 감소 등은 나쁜 예후인자로 알려져 있다.<sup>2,11</sup> 우리나라는 결핵의 유병률이 비교적 높고 1차 치료제로 INH를 사용하고 있다. INH 사용 시 본 증례에서와 같이 치료 용량에서도 급성 중독 증상은 발생할 수 있다는 사실을 염두에 두어야 하고 환자의 연령 및 신기능 상태뿐만 아니라 유전자 수준에서의 표현형에 따

른 부작용 발생 가능성 등도 고려하여야 한다. 또한 노인, 당뇨 환자, 만성 신부전, 알코올 중독, 간질의 기왕력, 임신 등과 같이 부작용이 나타날 위험성이 큰 환자의 경우에 피리독신을 예방적으로 사용하는 것이 권고된다. 결핵 치료 중인 환자에게서 구역, 발진, 열이 나타나고 반복되는 경련 및 의식 수준의 변화가 관찰되면 과용량의 복용이 아니더라도 위험성이 큰 환자의 경우에 INH의 급성 중독을 의심하여 anion gap 및 lactic acid가 증가된 대사성 산증이 있는지를 확인하고 대사성 산증에 대한 다른 원인들이 배제되면 항경련제 투여 및 신속한 피리독신 투여가 필요하다. 그러나 고용량의 피리독신 투여에도 경련이나 산증이 교정되지 않을 때에는 응급 투석 시행이 필요하다.<sup>12</sup>

## 참고문헌

1. Kook DH, Cho SY, Lee KY, Lee IG, Lee JS. A case of acute isoniazid intoxication in childhood. *J Korean Child Neurol Soc* 2006;14:358-62.
2. Topcu I, Yentur EA, Kefi A, Ekici NZ, Sakarya M. Seizures, metabolic acidosis and coma resulting from acute isoniazid intoxication. *Anaesth Intensive Care* 2005;33:518-20.
3. Schaberg T, Rebhan K, Lode H. Risk factors for side-effects of isoniazid, rifampin and pyrazinamide in patients hospitalized for pulmonary tuberculosis. *Eur Respir J* 1996;9:2026-30.
4. Romero JA, Kuczler FJ Jr. Isoniazid overdose: recognition and management. *Am Fam Physician* 1998;57:749-52.
5. Hankins DG, Saxena K, Faville RJ Jr, Warren BJ. Profound acidosis caused by isoniazid ingestion. *Am J Emerg Med* 1987;5:165-6.
6. Weber WW, Hein DW. Clinical pharmacokinetics of isoniazid. *Clin Pharmacokinet* 1979;4:401-22.
7. Holtz P, Palm D. Pharmacological aspects of vitamin B6. *Pharmacol Rev* 1964;16:113-78.
8. Fukino K, Sasaki Y, Hirai S, Nakamura T, Hashimoto M, Yamagishi F, et al. Effects of N-acetyltransferase 2 (NAT2), CYP2E1 and Glutathione-S-transferase (GST) genotypes on the serum concentrations of isoniazid and metabolites in tuberculosis patients. *J Toxicol Sci* 2008;33:187-95.
9. Kang TS, Jin SK, Lee JE, Woo SW, Roh J. Comparison of genetic polymorphisms of the NAT2 gene between Korean and four other ethnic groups. *J Clin Pharmacol Ther* 2009;34:709-18.
10. Holdiness MR. Neurological manifestations and toxicities of the antituberculosis drugs. A review. *Med Toxicol* 1987;2:33-51.
11. Wason S, Lacouture PG, Lovejoy FH Jr. Single high-dose pyridoxine treatment for isoniazid overdose. *JAMA* 1981;246:1102-4.
12. Tai WP, Yue H, Hu PJ. Coma caused by isoniazid poisoning in a patient treated with pyridoxine and hemodialysis. *Adv Ther* 2008;25:1085-8.