

신장이식 환자에서 발생하는 Cyclosporin에 의한 고요산혈증과 요산 배설 촉진제인 Benzbromarone의 효과

차문선^a · 오정미^a · 한덕중^b

^a숙명여자대학교 임상약학대학원, 140-742, 서울시 용산구 청파동2가 53-12
^b울산의과대학교 서울중앙병원 일반외과 138-736, 서울시 송파구 풍납동 388-1

Cyclosporin-induced Hyperuricemia and the Uricosuric Efficacy of Benzbromarone in Kidney Transplant Patients

Moon Sun Cha^a, Jung Mi Oh^a and Duck Jong Han^b

^aGraduate School of Clinical Pharmacy, Sookmyung Women's University, 53-12 Chungpa-dong 2ka, Youngsan-ku, Seoul, Korea, 140-742

^bDepartment of General Surgery, Asan Medical Center, Ulsan Medical School 388-1 Poongnapdong, Songpagu, Seoul, Korea, 138-736

After the introduction of cyclosporin, the graft survival rate of renal transplant and patients' life expectancy have been greatly improved. However, cyclosporin is known to cause several undesirable side effects, one of which is hyperuricemia, which may subsequently cause gouty nephropathy and graft dysfunction. The purpose of this study was to evaluate the frequency and predisposing factors of hyperuricemia in cyclosporin-treated patients within one year of kidney transplantation and uricosuric efficacy of benzbromarone. The patients who were treated with cyclosporin after kidney transplantation in 1998 and the patients who were treated with benzbromarone for the control of cyclosporin-induced hyperuricemia in 1999 were investigated retrospectively. Among the 76 patients in cyclosporin-treated patients in 1998, hyperuricemia occurred in 55 patients (72.4%) and the mean time from kidney transplantation to occurrence of hyperuricemia was 5.0 ± 8.0 months. In 1999, 22 patients were treated with benzbromarone for hyperuricemia and their mean time from kidney transplantation to occurrence of hyperuricemia was 4.5 ± 10.4 months. Acute rejection developed in one patient (4.8%) out of 21 normo-uricemic patients and 11 patients (20.0%) out of 55 hyperuricemic patients in 1998. The difference of rejection rate in these two groups was significant ($p < 0.001$). There was no difference of rejection rate between before and after treatment of benzbromarone. Cyclosporin trough levels did not show a significant correlation with the serum uric acid levels among the three groups. However, hyperuricemic patients showed significantly higher serum creatinine levels than patients with normal uric acid levels ($p < 0.001$). Benzbromarone decreased serum uric acid levels from 8.3 ± 2.3 mg/dl to 5.1 ± 2.0 mg/dl ($p < 0.0001$) and normalizing serum uric acid in all of 22 patients. Except for one patient (4.5%) who experienced diarrhea, no significant side effect was noted.

□ Keywords—Hyperuricemia, Uric acid, Cyclosporin, Benzbromarone, Kidney transplantation

장기이식 후 나타나는 거부반응을 예방하기 위한 목적으로 사용되고 있는 cyclosporin이 소개된 이후, 환자 및 이식 신의 생존률이 크게 향상되었다. 그러나,

cyclosporin은 신장독성, 고혈압, 간독성, 빈혈, 위장장애와 같은 부작용을 나타내며, 그 중 고요산혈증(hyperuricemia)은 신장독성과는 별도로 발생하는 부작용으로 알려져 있다.^{1,4)} 장기이식 후 cyclosporin을 투여 받은 환자의 경우, 다른 면역억제제를 투여 받은 환자들에 비해 고요산혈증이 빈번히 발생하는 것으로 알려져 있다.^{1,5-13)} Cyclosporin 투여에 의한 고요산혈증은 Chapman 등³⁾과 European Multicenter Group⁵⁾에

교신저자: 오정미, Pharm.D.
숙명여자대학교 임상약학대학원
서울시 용산구 청파동 2가
TEL. 710-9560, FAX. 711-7367
E-mail. jmoh@sdic.sookmyung.ac.kr

의해 최초로 보고되었는데, 고요산혈증이 각각 30%와 84%, 통풍이 각각 4%와 10%로 보고되어 있다. 반면에 tacrolimus 투여에 의한 고요산혈증은 발생하지 않는 것으로 알려져 있다.⁸⁾ 장기이식 수술을 받지 않는 일반인에서 무증상의 고요산혈증은 흔하지 않다. Kelley¹⁴⁾에 의하면 일반인에서 고요산혈증의 발현 비율은 2.3-17.6%이고 이 환자들의 20%만이 관절에 영향을 받지만 신장에는 감지할만한 부작용이 나타나지 않는다고 한다.¹⁵⁻¹⁷⁾ 그러나, 장기이식환자인 경우에는 고요산혈증과 그 결과 발생하는 gouty nephropathy가 이식장기에 영향을 미칠 수 있기 때문에⁷⁾ 중요하다 할 수 있다.

일반적으로 고요산혈증은 요산의 생성증가나 배출감소에 의해 발생되나 두 가지가 함께 나타날 수는 없다.⁷⁾ Uric acid의 배출은 사구체 여과, 세뇨관의 재흡수, 분비와 관련이 있다. 이식 후 cyclosporin을 투여한 환자들의 고요산혈증 발생에 대한 많은 연구가 있었으나, 그 기전은 명확히 밝혀진 바가 없다. 모든 연구가 고요산혈증의 주요 원인으로 cyclosporin을 투여 받은 환자들의 신장기능의 저하를 지적하였으며, 또 다른 원인으로 이뇨제의 사용이 지적되었다.^{1,11,13)} Lin¹¹⁾과 Smith¹⁸⁾에 의하면, 이식 환자들의 고요산혈증은 uric acid의 생성이 증가되었기 때문이 아니라 신장의 uric acid의 청소율을 감소로 인해 발생되므로, 신장을 통한 uric acid의 제거를 증가시키는 것이 치료에 대한 기본적인 접근 방법이 된다고 한다. 반면 고요산혈증의 치료제인 allopurinol은 면역억제제 azathioprine과의 상호작용으로 인해 치명적인 백혈구 감소증(leukopenia)을 일으킬 수 있으므로,⁷⁾ cyclosporin과 azathioprine를 투여받고 있는 환자에게 allopurinol을 사용하는 것은 바람직하지 않다. 따라서 효과적으로 uric acid를 제거하면서 동시에 약물상호작용이나 부작용이 없는 안전한 약물에 대한 연구가 요구되고 있다.

Benzbromarone은 신장의 세뇨관 재흡수를 저해함으로써 혈중의 uric acid를 감소시키는 요산 배설 촉진제이다. 이 약물은 Laboratories Labaz, Paris, France에 의해 개발된 benzofuran 유도체로 혈중 uric acid가 정상인 자 및 고요산혈증이나 통풍이 발생된 환자들의 혈중의 uric acid를 감소시킨다.^{19,20,21)} Benzbromarone에 의한 uric acid의 혈중농도 저하효과는 probenecid나 sulfipyrazone과 동등한 것으로 알려져 있다.^{20,21)} Benzbromarone의 흡수는 투여 제형의 입자 크기에 영향을 받는다. 100 mg의 non-micronized benzbromarone은 80 mg micronized benzbromarone과 동등한 생체이용율을 보인다.^{20,21)} Non-micronized benzbromarone의 약 50%가 흡수되고 간에서 dehalogenated되어, bromobenzarone과 benzarone이 형성되는데, 이들은 약

간의 benzbromarone 효능을 갖고 있다. Benzbromarone은 위장관 부작용, 특히 설사(3-4%)를 일으킬 수 있고, 급성 통풍의 발작을 악화시킬 수 있으며, 뇨산의 신장결석을 일으킬 수 있다.^{21,22)} Aspirin이나 기타 salicylate antagonist는 benzbromarone의 효과를 저하시킬 수 있다.²⁰⁾ Benzbromarone을 치료용량보다 과량으로 투여할 경우, 경구투여 된 coumarin의 anticoagulant 작용을 증가시킬 수 있다.²²⁾ Benzbromarone은 현재 유럽 및 일본에서 사용되고 있으나, 미국 FDA의 승인은 얻지 못한 상태이다.

Cyclosporin에 의한 고요산혈증은 1983년 최초로 보고⁵⁾ 된 이후, 국외에서는 그 발현빈도나 발현기전 등에 대한 연구가 진행되어 왔으나, 국내에서는 연세대 학교의 안 등⁷⁾이 azathioprine 투여군을 대조군으로 하여 cyclosporin-induced 고요산혈증의 발현빈도와 기전을 보고했을 뿐 이와 관련된 연구가 미흡한 실정이다. 또한, 신장이식 후 cyclosporin을 투여한 환자에 대한 요산 배설 촉진제 benzbromarone의 효과에 대한 평가는 Zurcher 등²³⁾에 의한 연구가 보고되고 있을 뿐이다. 현재 국내에서도 신장이식 후 cyclosporin 투여로 인한 고요산혈증이 발생하는 환자들이 상당수 있으나, 그 비율이나 위험요소(risk factor)에 대한 연구가 미흡한 실정이고, 또한 uric acid의 혈중농도를 낮추기 위해서 투여 되고 있는 benzbromarone의 유효성과 안전성에 대한 평가가 이루어 지지 않고 있다. 따라서, 본 연구에서는 신장이식 후 cyclosporin의 투여로 인하여 발생하는 고요산혈증의 발현빈도, 고요산혈증이 장기이식에 미치는 영향과 이와 관련된 인자들을 분석하고, uric acid의 혈중농도를 낮추기 위해 투여 되는 benzbromarone의 유효성과 안전성을 평가하고자 하였다.

연구방법

연구 대상 및 방법

본 연구는 서울중앙병원에서 신장이식을 시행 받은 환자 중에서 1998년에 이식수술을 받고 cyclosporin을 투여 받은 환자를 대상으로 uric acid의 혈중농도가 정상인 환자군과 상승된 환자군으로 분류하여 각각 환자군에서의 수술 후 1년 내의 거부반응률, cyclosporin의 혈중농도와 신장기능에 따른 uric acid의 혈중농도를 비교, 분석하였다. 1998년에 신장이식을 받은 후 고요산혈증이 나타난 환자에서는 이에 대한 특별한 치료가 없었으나, 1999년에 신장이식을 받은 후 고요산혈증이 나타나는 환자에서는 benzbromarone이 사용되었다. 따라서 고요산혈증 치료에 사용되는 benzbromarone의 유효성과 안전성을 연구하기 위하여 benzbromarone이 사용되기 시작한 1999년에 신장이식 수술을 받

고 cyclosporin 투여로 인하여 고요산혈증이 나타나 benzbromarone을 사용한 환자들을 대상으로 1년간을 follow-up하여 연구하였다.

본 연구는 연구의 대상이 되는 모든 환자들을 수술 후 1년간을 follow-up하여 후향적 방법(retrospective method)으로 연구하기 위하여 환자의 나이, 성별, 이식 수술일, 공여자-수여자의 상관관계, 동반된 질병의 유무 및 종류, 면역억제요법, 거부반응의 발생 횟수, 시기와 결과를 평가하였고, 실험 검사 수치로 cyclosporin trough level, creatinine clearance, serum creatinine, serum uric acid, blood urea nitrogen (BUN), white blood cell (WBC), red blood cell (RBC), hemoglobin, hematocrit, platelet, calcium, phosphorus, glucose, cholesterol, albumin, AST, ALT, total bilirubin, sodium, potassium, chloride, CO₂ 등을 이식 전 수치, 이식 후 1, 2주, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12개월째의 수치를 비교, 분석하였다. 단, benzbromarone을 투여 받은 환자의 경우, 혈중 uric acid의 농도가 상승 하였을 때, benzbromarone 투여 시작 시, benzbromarone 투여 후 혈중 uric acid의 농도가 최초로 정상이 되었을 때를 평가하였다. Benzbromarone을 투여 받은 환자에 대해서는 benzbromarone의 투여일 및 투여용량, benzbromarone 최초 투여일 및 투여 후 혈중 uric acid 농도가 정상인 된 날 및 이 때의 실험 검사 수치를 추가적으로 분석하였다.

고요산혈증(hyperuricemia)의 정의

혈중 uric acid의 농도가 7.0 mg/dl 이상인 경우를 고요산혈증으로 정의하였으며, 신장이식을 받고 cyclosporin을 투여 받은 후 1년 이내에 한 번이라도 혈중 uric acid의 농도가 7.0 mg/dl 이상이 된 경우, 혈중 uric acid 상승 환자군에 포함시켰다.

환자 분류에 따른 결과 평가(Outcome measures)

신장이식수술 후 고요산혈증이 나타나는 환자의 비율과 혈중 uric acid가 장기이식에 미치는 영향을 연구하기 위하여 신장이식 수술을 1998년에 받은 후 cyclosporin을 기본면역억제제로 투여 받은 환자들 중에서 이식 후 1년 동안 혈중 uric acid 농도를 7.0 mg/dL 이하인 정상으로 유지한 환자들을 “Uric Acid 정상군”(normouricemic group)으로 분류하여 이들 환자들을 대상으로 신장이식 수술 후 혈중 uric acid의 농도, 거부반응률, cyclosporin 혈중농도 및 serum creatinine을 분석 하였다. 이식 후 1년 동안 한 번이라도 혈중 uric acid 농도가 7.0 mg/dL 이상이 된 환자들을 “Uric Acid 상승군”(hyperuricemic group)으로 분류하여 이들 환자들을 대상으로 신장이식 수술 후 혈

중 uric acid의 농도, 고요산혈증이 발현되는 시기, 거부반응률, cyclosporin 혈중농도 및 serum creatinine을 분석하였다. 또한 고요산혈증의 치료에 사용되는 benzbromarone의 효과와 부작용을 연구하기 위하여, 신장이식 수술을 1999년에 받은 후 cyclosporin을 기본면역억제제로 투여 받은 환자들 중에서 혈중 uric acid 농도가 상승되어 benzbromarone을 투여 받은 환자들을 “benzbromarone 투여군”(benzbromarone-treated group)으로 분류하여 이들 환자들을 대상으로 신장이식 수술 후 혈중 uric acid의 농도, 고요산혈증이 발현되는 시기, 거부반응률, cyclosporin 혈중농도, serum creatinine, benzbromarone의 투여 시기 및 투여 용량, benzbromarone 투여 후 uric acid 농도의 변화와 benzbromarone 투여로 인한 부작용의 발현 여부 및 종류에 대하여 분석하였다.

통계처리

통계는 SAS를 이용하였으며, 1998년에 수술을 받고 cyclosporin을 투여 받은 환자 중 혈중 uric acid 농도가 정상인 환자군과 혈중 uric acid 농도가 상승된 환자의 여러 요인에 의한 차이를 알아보기 위하여 chi-square test로 처리하였으며, 혈중 uric acid 농도와 여러 요인과의 상관관계를 알아보기 위하여 regression analysis를 사용하였다. 1999년 수술을 받고 cyclosporin을 투여 받던 중 혈중 uric acid 농도가 상승하여 benzbromarone을 투여 받은 환자에 대한 benzbromarone의 유효성을 평가하기 위하여 paired t-test로 처리하였으며, 혈중 uric acid 농도와 여러 요인과의 상관관계를 알아보기 위하여 regression analysis를 사용하였다. 각 군의 비교를 위하여, ANOVA와 repeated measures ANOVA를 사용하였으며 p값이 0.05이하일 때, 이를 통계학적으로 유의한 것으로 규정하였다.

결 과

연구 대상

본 연구는 서울중앙병원에서 1998년에 신장이식을 받은 141명의 환자 중 tacrolimus를 투여 받은 43명의 환자를 제외한 76명의 cyclosporin를 투여받은 환자를 대상으로 평가하였다. 이들 환자 중 1년 동안 혈중 uric acid 농도를 7.0 mg/dL 이하인 정상으로 유지한 Uric Acid 정상군의 환자는 21명 이었으며 1년 이내에 한 번이라도 혈중 uric acid 농도가 7.0 mg/dL 이상이 된 Uric Acid 상승군의 환자들은 모두 55명(72.4%)이었다. 또한 1999년에 신장이식을 받은 139명의 환자 중 tacrolimus를 투여 받은 78명의 환자를 제외한 61명의 cyclosporin 투여환자 중에서 고요산혈증이 발생하여

Table 1. Baseline characteristics of subjects

	Year '98 (n=76)		Year '99 (n=22)	p-value
	Normouricemic group (n=21)	Hyperuricemic group (n=55)	Benzbromarone-treated group (n=22)	
Gender				
Male	14(66.7%)	39(70.4%)	19(86.4%)	0.386
Female	7(33.3%)	16(29.6%)	3(13.6%)	
Age (Mean \pm SD)	38.2 \pm 12.4	38.0 \pm 10.1	42.0 \pm 9.8	0.317
Donor type				
Cadaveric	6(28.6%)	15(29.4%)	12(60.0%)*	0.011*
Living-Related	13(61.9%)	36(70.6%)	8(40.0%)*	
Unrelated	2(9.5%)	0(0%)	0(0%)	
Concomitant illness ¹⁾				
No	6(28.6%)	10(19.6%)	3(15.0%)	0.901
Yes	15(71.4%)	41(80.4%)	17(85.0%)	
Serum creatinine after KTP ²⁾ (mg/dl \pm SD)	1.1 \pm 0.2	1.4 \pm 0.2	1.5 \pm 0.93	0.006
BUN after KTP (mg/dl \pm SD)	19.3 \pm 5.3	23.7 \pm 5.4	20.0 \pm 4.94	0.292
Serum UA level before KTP (mg/dl \pm SD)	6.4 \pm 2.0	6.6 \pm 2.1	6.8 \pm 1.2	0.597
Serum UA level when hyperuricemia occurred (mg/dl \pm SD)	-	8.1 \pm 2.5	8.3 \pm 2.3	0.262
Prevalence of hyperuricemia	-	55/76(72.4%)	42/61(68.9%)	0.214
Time from the operation to occurrence of hyperuricemia (months \pm SD)	-	5.0 \pm 8.0	4.5 \pm 10.4	0.423

*Subjected for benzbromarone treated patients

¹⁾Concomitant illness include hypertension, diabetes mellitus, and chronic liver disease

²⁾KTP: kidney transplantation

³⁾Serum creatinine after treatment with benzbromarone

⁴⁾Serum BUN after treatment with benzbromarone

benzbromarone을 투여 받은 Benzbromarone-투여군의 환자는 모두 22명이었다.

Baseline characteristics

1998년에 신장이식을 받은 환자 중 Uric Acid 정상군의 성별 비율은 남자가 14명(66.7%), 여자가 7명(33.3%)이었으며, 신장이식 시 평균연령은 38.2 \pm 12.4세였다. 사체신이식이 6예(28.6%)였고, 생체신이식 중 혈연간 이식은 13예(61.9%), 비혈연간 이식은 2예(9.5%)였다. Uric Acid 상승군의 성별 비율은 남자가 39명(70.4%), 여자가 16명(29.6%)이었으며 신장이식 시 평균연령은 38.0 \pm 10.1세였다. 사체신이식이 15예(29.4%)였고, 생체신이식 중 혈연간 이식은 36예(70.6%)였으며, 비혈연간 이식은 없었다. Benzbromarone-투여군의 성별 비율은 남자가 19명(86.4%), 여자가 3명(13.6%)이었으며 신장이식 시 평균연령은 42.0 \pm 9.8세였다. 사체신이식이 12예(60.0%)였고, 생체신이식 중 혈연간 이식은 8예(40.0%)였으며, 비혈연간 이식은 없었다. 세

군에 있어서 성별, 연령, 동반 질병의 유무, 신장 이식 전의 혈중 uric acid, creatinine, BUN에는 유의한 차이가 없었으며, 신장공여 형태에 있어서 Uric Acid 정상군과 상승군에서는 차이가 없었으나, benzbromarone-투여군에서는 사체신이식이 유의하게 더 많았는데 ($p < 0.05$), 이는 1999년에 신장이식을 받은 전체 환자가 아니고, 고요산혈증이 발생되어 benzbromarone을 투여 받은 환자들만을 대상으로 하였기 때문이라고 추측되었다(Table 1).

이식 후 약물요법

모든 군에서 antilymphocyte induction therapy는 사용되지 않았으며, methylprednisolone sodium succinate 500 mg이 intraoperative와 postoperative Day 1에 사용되었으며 그 후 용량을 점차적으로 감소시켜 주었다. 면역억제유지요법으로 Uric Acid 정상군은 cyclosporin, azathioprine, prednisolone의 조합이 21명(100%) 모두에게 사용되었으며, Uric Acid 상승군은 cyclosporin,

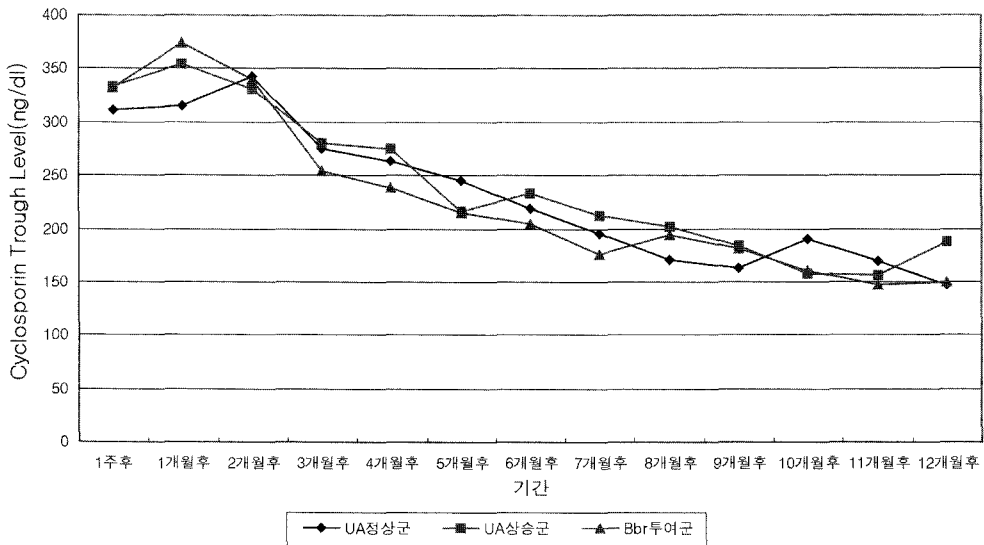


Fig. 1. Comparison of cyclosporin trough levels between groups (*p-value=0.631).

azathioprine, prednisolone의 조합이 53명(96.4%)에게, cyclosporin, MMF(mycophenolate mofetil), prednisolone의 조합이 2명(3.6%)에게 사용되었다. Benzbromarone-투여군은 cyclosporin, azathioprine, prednisolone의 조합이 11명(50.0%)에게, cyclosporin, MMF, prednisolone의 조합이 11명(50.0%)에게 사용되어 각 군간의 면역억제의 유지요법 및 용량에는 차이가 없었다(Table 2, 3). 각군에서의 cyclosporin의 초기용량은 이식센터의 protocol에 의거하여 cyclosporin 12-hour trough level이 300-350 ng/ml로 유지되도록 조절하였고, 그 후 12-hour trough level은 점차적으로 감소시켜 이식수술 12개월째의 12-hour trough level은 150-200 ng/ml로 유지되었다. Benzbromarone-투여군에서는 고요산혈증을 치료하기 위하여 50 mg의 benzbromarone이 투여되었다. 단 신장기능이 저하된 환자에서는 용량을 조절하여 25 mg이 투여 되었다.

Cyclosporin 투여 후 고요산혈증의 발현

1998년 신장이식 후 cyclosporin을 투여 받은 환자 76명 중 1년 이내에 한 번이라도 혈중 uric acid 농도가 7.0 mg/dL 이상이 된 환자들은 모두 55명(72.4%)이었다(Uric Acid 상승군). 고요산혈증 발생 시 혈중 uric acid의 평균농도는 8.1±2.5 mg/dl였다. Benzbromarone 투여군의 고요산혈증 발생시 혈중 uric acid의 평균 농도는 8.6±2.3 mg/dl이었으며, 두 군의 혈중 uric acid 농도는 유의성 있는 차이를 나타내지 않았다. 고요산혈증이 발현되는 시기는 Uric Acid 상승군

은 신장이식 후 평균 5.0±8.0개월 후였으며, benzbromarone-투여군은 신장이식 후 평균 4.5±10.4개월 후로 두 군의 고요산혈증 발현시기에는 유의성 있는 차이가 없었다(Table 1).

연구대상 군간의 거부반응률

Uric Acid 정상군 중 급성거부반응은 1명(4.8%)에게 1회(4.8%) 발생하였다. Uric Acid 상승군 중 거부반응은 11명(20.0%)에게 12회(21.8%) 발생되었으며, 거부반응의 형태는 급성이 9명(16.4%), 만성이 3명(5.5%)이었다. Uric Acid 상승군의 거부반응 발생빈도는 Uric Acid 정상군에 비해 유의하게 높았다(p<0.001). 두 군의 면역억제요법, 연령과 신장이식 후 1주, 1개월, 6개월 및 12개월 후의 cyclosporin 12-hour trough level에는 유의성 있는 차이가 없었다(Table 1) (Figure 1).

Benzbromarone 투여군 중 4명(18.2%)에게 거부반응이 발생되었다. Benzbromarone 투여 전 2명(9.1%)에게 2회(9.1%)의 거부반응이 발생하였으며, benzbromarone 투여 후 2명(9.1%)에게 3회(13.6%)의 거부반응이 발생하였다. Benzbromarone 투여 전에 발생한 거부반응의 종류는 2명(9.1%) 모두 급성이었으며, benzbromarone 투여 후에 발생한 거부반응의 종류는 1명(4.5%)은 급성, 1명(4.5%)은 만성이었다. 투여 전후의 거부반응 발생률에는 유의성 있는 차이는 없었다. Benzbromarone 투여 전후의 uric acid 혈중농도에는 유의한 차이가 있었으며(p<0.001), 투여 전후의 serum creatinine은 유의성 있는 차이가 없었다(p=0.439) (Table 3).

Table 2. Rejection profile of subjects transplanted in year 1998

	Year '98 (n=76)		p-value
	Normouricemic group (n=21)	Hyperuricemic group (n=55)	
Maintenance immunosuppressive regimen*			
CyA+AZA+PD	21(100%)	53(96.4%)	0.376
CyA+MMF+PD	0(0%)	2(3.6%)	
Patients with rejection episodes	1(4.8%)	12(21.8%)	0.001
Types of rejection			
Acute	1(4.8%)	9(16.4%)	0.024
Chronic	0(0%)	3(5.5%)	0.135
Number of rejection			
None	20(95.2%)	44(80.0%)	0.052
Once	1(4.8%)	10(18.2%)	0.069
≥ Twice	0(0%)	1(1.8%)	0.269
CyA trough level (ng/ml ± SD)			
1 week after KTP	310.8 ± 55.2	333.3 ± 72.9	0.219
1 month after KTP	314.8 ± 94.4	354.9 ± 122.0	0.189
6 months after KTP	218.5 ± 63.9	233.5 ± 106.0	0.567
12 months after KTP	146.8 ± 34.1	187.2 ± 206.9	0.404

*CyA=cyclosporin, AZA=azathioprine, PD=prednisolone, MMF=mycophenolate mofetil.

Table 3. Rejection profile of subjects on benzbromarone and efficacy of benzbromarone for patients transplanted in year 1999

	Year '99 (n=22)		p-value
	Before benzbromarone treatment	After benzbromarone treatment	
Maintenance immunosuppressive regimen			
CyA+AZA+PD		11(50.0%)	
CyA+MMF+PD		11(50.0%)	
Patients with rejection episodes	2(9.1%)	2(9.1%)	1
Type of rejection			
Acute	2(9.1%)	1(4.5%)	0.248
Chronic	0(0%)	1(4.5%)	
Number of rejection			1.0
None	20(90.9%)	20(90.9%)	
Once	2(9.1%)	1(4.5%)	
≥ Twice	0(0%)	1(4.5%)	
Serum uric acid (mg/dl ± SD)	8.6 ± 2.3	5.1 ± 2.0	0.00002
Serum creatinine (mg/dl ± SD)	1.6 ± 1.0	1.5 ± 0.9	0.439
Daily dose of Benzbromarone, mg	-	50	

*CyA=cyclosporin, AZA=azathioprine, PD=prednisolone, MMF=mycophenolate mofetil

Benzbromarone의 유효성과 안전성

Benzbromarone-투여군에서 benzbromarone 투여 전의 혈중 uric acid의 평균농도는 8.3±2.3 mg/dl였으며, Benzbromarone 투여 후의 혈중 uric acid의 평균농도

는 5.1±2.0 mg/dl로 투여 전후의 혈중 uric acid 농도 차이는 유의하였다(p<0.001) (Table 3). Benzbromarone 투여 전의 serum creatinine의 평균은 1.6±1.0 mg/dl였으며, 투여 후의 serum creatinine의 평균은 1.5±0.9

Table 4. Regression model for each group

Normouricemic Group (Year 1998)			
Variable	β	T	Prob > T
CyA* trough level	0.0008	0.934	0.351
Serum creatinine	0.528	2.173	0.030
Rejection rate	-0.650	-2.193	0.029
Hyperuricemic Group (Year 1998)			
Variable	β	T	Prob > T
CyA* trough level	-0.002	-2.039	0.166
Serum creatinine	2.077	4.561	0.0001
Rejection rate	-0.751	-3.080	0.003
Benzbromarone-treated Group (Year 1999)			
Variable	β	t	Prob > T
CyA* trough level	-0.0006	-0.523	0.602
Serum creatinine	-0.119	-0.927	0.355
Rejection rate	-0.553	-2.123	0.035

*CyA=cyclosporin, AZA=azathioprine, PD=prednisolone, MMF=mycophenolate mofetil.

mg/dl로 투여 전후에는 유의성 있는 차이는 없었다 (Table 3). Benzbromarone을 투여 받은 22명 중 1명에게 설사(4.5%)가 보고되었다. 투여 전후의 AST와 ALT의 차이는 없었으며, 그 밖의 이상 반응은 관찰되지 않았다.

Cyclosporin trough level, serum creatinine level, rejection rate에 따른 혈중 uric acid 농도변화

Cyclosporin trough level, serum creatinine level, rejection rate에 따른 혈중 uric acid의 상관관계를 분석하고자, 각 군의 혈중 uric acid 농도와 cyclosporin trough level, serum creatinine level, rejection rate의 regression model을 구축하였다. Uric Acid 정상군에서는 cyclosporin trough level, serum creatinine과 rejection rate 중 serum creatinine($p<0.05$)과 rejection rate($p<0.05$)가 혈중 uric acid 농도에 유의한 영향을 주는 변수로 나타났다(Table 4). Uric Acid 상승군에서도 cyclosporin trough level, serum creatinine과 rejection rate 중 serum creatinine ($p<0.001$)과 rejection rate ($p<0.01$)가 혈중 uric acid 농도에 유의한 영향을 주는 변수로 나타났다(Table 4). Benzbromarone-투여군에서는 cyclosporin trough level, serum creatinine, rejection rate 중 rejection rate ($p=0.05$)만이 혈중 uric acid 농도에 유의한 영향을 주는 변수로 나타났다(Table 4).

연구 대상군의 실험 검사수치의 변화

1998년에 신장이식 후 cyclosporin을 투여 받은 환자 들 및, 1999년 신장 이식 후 cyclosporin 투여 중 고요

산혈증이 발생하여 benzbromarone을 투여 받은 환자들 모두에서 white blood cell(WBC), red blood cell (RBC), hemoglobin, hematocrit, platelet, calcium, phosphorus, glucose, cholesterol, albumin, AST, ALT, total bilirubin, sodium, potassium, chloride, CO₂의 실험 검사수치의 유의한 변화는 관찰되지 않았다.

고찰 및 결론

Cyclosporin에 의한 고요산혈증은 Chapman 등³⁾과 European Multicenter Group⁵⁾에 의해 최초로 보고된 이후, 그 발현 빈도나 발현 기전 등에 대한 연구가 진행 되어 왔다. Cyclosporin에 의한 고요산혈증은 고요산혈 증을 어떻게 정의하느냐에 따라 30-84%^{3,5,11)}, 통풍은 4-24%¹¹⁻¹³⁾의 이식환자에서 발생하는 것으로 보고되고 있다. 본 연구에서는 신장이식 후 cyclosporin을 투여 받은 환자들을 대상으로 이식 후 1년 내에 발생하는 고요산혈증의 발현빈도, 발현시기, 고요산혈증 발현 이후의 혈중 uric acid의 농도 및 혈중 uric acid의 농도와 여러 요인과의 상관관계와 혈중 uric acid 농도를 낮추기 위해 투여 되는 benzbromarone의 효과를 분석 하였다.

1998년에 신장이식을 받고 cyclosporin을 투여 받은 환자 76명 중 1년 내에 한 번이라도 혈중 uric acid 농도가 7.0 mg/dl 이상이 된 환자들은 모두 55명(72.4%)이었으며 발현시기는 신장이식 후 평균 5.0±8.0개월 이었다. 1999년에 신장이식을 받고 cyclosporin을 투여 받던 중 고요산혈증이 발생되어 benzbromarone을 투여

받은 22명의 고요산혈증 발현 시기는 신장이식 후 평균 4.5 ± 10.4 개월이었다. 이는 다른 연구^{3,5,11)}에서 보고된 범위와 유사하였다.

혈중 uric acid 농도에 따른 거부반응의 발생빈도를 비교해 본 결과, 1998년에 신장이식을 받고 cyclosporin을 투여 받은 환자 중 혈장 uric acid 농도가 정상이었던 21명 중 1명(4.8%)에게 거부반응이 발생되었으며, 혈장 uric acid 농도가 상승된 55명 중 11명(20.0%)에게 12회(21.8%)의 거부반응이 발생되어 Uric Acid 상승군의 거부반응 발생빈도는 Uric Acid 정상군에 비해 유의하게 높았다($p < 0.001$). 또한 benzbromarone 투여군 중 4명(18.2%)에게 거부반응이 발생되었는데, benzbromarone 투여 전 2명(9.1%)에게 2회(9.1%)의 거부반응이 발생되었으며, benzbromarone 투여 후 2명(9.1%)에게 3회(13.6%)의 거부반응이 발생되어 benzbromarone 투여 전후의 거부반응의 발생빈도 차이는 없었다.

혈중 uric acid 농도의 상승과 여러 요인의 관계를 관찰해 본 결과, uric acid 농도가 상승된 경우, 혈중 uric acid의 농도가 정상인 환자에 비해 serum creatinine이 유의하게 함께 상승되었다. 반면, uric acid 농도가 상승된 환자와 정상인 환자의 혈중 cyclosporin trough 농도의 유의한 차이는 발견되지 않았는데, uric acid 농도와 serum creatinine, cyclosporin trough 농도의 상관관계는 다른 연구들^{7,8,9,11,23)}의 결과와 일치하는 것이었다. 또한, 혈중 uric acid 농도 상승에 영향을 미치는 인자를 평가하기 위하여 1998년 신장이식을 받고 cyclosporin을 투여 받은 환자의 혈중 uric acid 농도와 혈중 cyclosporin level, serum creatinine level, rejection rate의 regression model을 구축한 결과, serum creatinine과 rejection rate가 혈중 uric acid 농도에 유의한 영향을 미치는 변수였다. 그리고, 1999년 신장이식을 받고 cyclosporin을 투여 받던 중 고요산혈증이 발생되어 benzbromarone을 투여 받은 환자의 혈중 uric acid 농도와 혈중 cyclosporin trough level, serum creatinine level, rejection rate의 regression model을 구축한 결과, rejection rate가 혈중 uric acid 농도에 유의한 영향을 미치는 변수였다. 따라서, 고요산혈증은 cyclosporin의 특별한 농도보다는 cyclosporin의 투여 여부 및 신장의 요산 조절 결핍과 관련이 있으며, 거부 반응의 발생과도 관련이 있는 것으로 생각되었다.

Cyclosporin을 투여 받은 환자의 4-24%¹¹⁻¹³⁾에서 통풍이 발생된다는 보고가 있으나, 본 연구에서는 고요산혈증의 발현빈도가 높은 반면 통풍이 보고된 예는 없었다. 이는 통풍이 처음으로 발현되는 시기가 신장이식 후 평균 24개월^{11,24,25)}로 보고되고 있는데, 본 연

구는 신장 이식 후 1년간을 관찰 조사했기 때문으로 생각되었다. 1999년에 신장이식을 받고 cyclosporin을 투여 받던 중 고요산혈증이 발생되어 benzbromarone을 투여 받은 환자 22명을 분석해 본 결과 22명 모두 benzbromarone 투여 후 혈중 uric acid 농도가 정상화되었다. Benzbromarone의 median daily 투여량은 30 mg 였다. Benzbromarone 투여 후 혈중 uric acid 농도가 정상이 되기까지 걸린 시간은 평균 80.59 ± 86.61 일이었으며, 저하된 혈중 uric acid의 평균농도는 3.0 ± 3.4 mg/dl이었으며, 치료 전 혈중 uric acid 농도의 62%가 감소된 것이었다. 본 연구에서 benzbromarone 투여 후, 혈중 uric acid 농도가 정상이 된 이후 혈중 uric acid의 평균농도는 5.1 ± 2.0 mg/dl로, 지속적으로 낮은 혈중 uric acid를 유지하였다.

Benzbromarone 투여 환자의 3-4%에서 설사가 발생된다고 보고되고 있으며²⁰⁾, 본 연구에서는 benzbromarone 투여 후 1명(4.5%)에게 설사가 발생되었다. 그러나, 이 설사가 benzbromarone에 의한 것인지, 다른 요인에 의한 것인지는 확인할 수는 없었다. 투여 전후의 AST와 ALT의 차이는 없었으며, 그 밖의 이상반응은 관찰되지 않았다. 이는 후향적 연구의 한계점이라고 할 수 있다. 1998년에 신장이식을 받고 cyclosporin을 투여 받은 환자들의 고요산혈증 발현빈도는 72.4%(55/76)로 높게 발생되었으며, 이들은 특별한 약물치료를 받지 않았으며, 이후 지속적으로 높은 혈중농도(8.1 ± 2.5 mg/dl)를 유지하였다. 반면 혈중 uric acid 농도를 낮추기 위해 benzbromarone이 투여 된 경우, 혈중 uric acid의 농도는 모두 저하되었으며, 이후에도 정상 혈중 uric acid를 유지하였다. 이식환자의 경우 고요산혈증의 결과 발생하는 gouty nephropathy는 이식장기에 영향을 끼칠 수 있기 때문에 혈중 uric acid 농도를 낮추기 위해 요산 배설 촉진제의 사용을 고려해야 할 것이다.

감사의 말씀

본연구는 과학기술부/KISTEP지원 숙명여자대학교 연구기반 확충사업 연구비에 의해 수행 되었으므로 이에 깊이 감사드립니다.

문 헌

1. Tiller DJ, Hall BM, Horvarth JS, Duggin GG, Thomason JF, Sheil AG. Gout and hyperuricemia in patients on cyclosporin and diuretics. *Lancet*. 1 1985; 453
2. Palestine AG, Nussenblatt RB, Chan CC. Side effects of systemic cyclosporin in patients not undergoing transplantation. *Am J Med*. 1984; 77: 652

3. Chapman JR, Griffiths D, Harding NGL, Morris PJ. Reversibility of cyclosporin nephrotoxicity after three months' treatment. *Lancet* 1, 1985; 128
4. Grino JM, Sabater I, Castela AM, Torras J, Alsina J. Cyclosporin, uric acid, and kidney. *Lancet* 1, 1985; 701
5. European Multicenter Trial Group. Cyclosporin in cadaveric renal transplantation: one-year follow-up of a multicenter trial. *Lancet* 2, 1983; 986
6. Cohen SL, Boner G, Rosenfeld JB, Shmueli D, Sperling O, Yusim A, Todd-Pokropek A, Shapira Z. The Mechanism of hyperuricemia in cyclosporin-treated renal transplant recipients. *Transplant Proceed.* 1987; 19: 1829
7. Ahn KJ, Kim YS, Lee HC, Park K, Huh KB. Cyclosporin-induced hyperuricemia after renal transplant: clinical characteristics and mechanisms. *Transplant Proceed.* 1992; 24: 1391
8. Delaney V., Sumrani N., Daskalakis P., Hong JH, and Sommer BG. Hyperuricemia and gout in renal allograft recipients. *Transplant Proceed.* 1992; 24: 1773
9. Marcen R., Gallego N., Camez C., Orofino L., Ortuno J. Hyperuricemia after kidney transplantation in patients treated with cyclosporin. *Am J Med.* 1992; 93: 354
10. Gores PF, Fryd DS, Sutherland DER, Najarian JS, Simmons RL. Hyperuricemia after renal transplantation. *Am J Surg.* 1988; 156: 397
11. Lin HY, Mark LL, McQuillan A, Schmaltz S, Thomas MA, Palella D, Fox IH. Cyclosporine-induced hyperuricemia and gout. *New Engl J Med.* 1989; 321: 287
12. Noorzij TC, Leunissen KML, van Hooff JP. Letter. *New Engl J Med.* 1990; 322: 335
13. Noorzij TC, Leunissen KML, van Hooff JP. Renal handling of urate and the incidence of gouty arthritis during cyclosporin and diuretic use. *Transplant.* 1992; 52: 64
14. Kelley WN. Approach to the patient with hyperuricemia. *Textbook of rheumatology.* Philadelphia: WB Saunders, 1985; 489
15. Hall AP, Barry PE, Dawber TR, et al. Epidemiology of gout and hyperuricemia: a long-term population study. *Am. J. Med.* 1967; 42: 27
16. Berger L, Yu TF. Renal function in gout: an analysis of 524 gouty subjects including long-term follow-up studies. *A.m. J. Med.* 1979; 59: 605
17. Fessel WJ. Renal outcome of gout and hyperuricemia. *Am J Med* 1979; 67: 74
18. Smith HW. The kidney, structure and function in health in disease. New York, Oxford, 1951; 47-62
19. Sorensen LB, Levinson DJ. Clinical evaluation of benzbromarone: A new uricosuric drug. *Arthritis. Rheum.* 1976; 19: 183
20. Heel, RC, Brogden RN, Speight TM, Avery GS. Benzbromarone: A review of its pharmacological properties and therapeutic use in gout and hyperuricemia. *Drugs.* 1997; 14: 349
21. Walter-Sack L. et al. Variation of benzbromarone elimination in man-a population study. *Eu.r J. Clin. Pharmacol.* 1990; 39: 173
22. Edited by Kathleen Parfitt. *Antigout drug-Benzbro-marone.* Martindale 32nd ed. Pharmaceutical Press, 1999; 392
23. Zurcher RM, Bock HA, Thiel G. Excellent uricosuric efficacy of benzbromarone in cyclosporin-a-treated renal transplant patients: a prospective study. *Nephro Dial. Transplant.* 1994; 9: 548
24. West C, Carpenter BJ, Hakala TR. The incidence of gout in renal transplant recipients. *Am J Kid Dis* 1987; 10: 369
25. Burack DA, Kahl LE, Griffith BP, Thompson ME, Medsger TA. Hyperuricemia and gouty arthritis among heart transplant patients treated with cyclosporin. *Arthritis Rheum.* 1988; 311: 699