

## 통풍의 치료

인하대학교 의과대학 내과학교실 류마티스내과, 인하대병원 류마티즘센터

박 원

### Recent Progress in the Management of Gouty Arthritis and Hyperuricemia

Won Park

*Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Inha University School of Medicine,  
Center for Rheumatism, Inha University Hospital, Incheon, Korea*

There is an increasing incidence of gout and hyperuricemia worldwide. It is because the population is getting older, their life style is sedentary, and they take protein-enriched food. Gout is one of the most common but best controllable chronic diseases of adult. There have been recent advances in the understanding of underlying mechanisms and treatment of gout and hyperuricemia. This article is aimed to provide the practical review of the currently recommended practice of care and also to introduce some recently approved drugs. The management concept of hyperuricemia is changing because not only the gout but also the hyperuricemia appear to be independent risk factors for hypertension, renal disease and cardiovascular disease. Gout causes a significant individual and social burden and loss of working force. Still hyperuricemia in the gout patient is often under-treated by the patients themselves and by the physicians also. Once the acute gout attack is controlled, patients should be followed with goal-oriented treatment of hyperuricemia and other risk factors. Allopurinol has remained as a first-line treatment for chronic hyperuricemia, but uricosuric agents may also be considered in some patients. These drugs have provided good control of the disease in most gout patients until now but the elderly patients with gout often carry co-medications, contra-indication to these drugs, and risk of adverse drug reaction. Febuxostat is a nonpurine xanthine-oxidase inhibitor. It is a new agent approved by the US FDA and Korean FDA for the treatment of hyperuricemia in patients with gout which may be used when allopurinol is not tolerated or contraindicated. Pegloticase is the PEGylated urate oxidase which is very potent and so recently approved by the US FDA for the gout refractory to conventional treatment. (Korean J Med 2011;80:260-268)

**Key Words:** Hyperuricemia; Gout; Management

### 서 론

통풍은 만성병이지만 사실 통풍이야말로 우리가 아는 어떤 병보다도 잘 조절되고 치료되는 질환이다. 통풍의 치료는 몇 가지로 나뉘어져야 한다. 대체로 급성 통풍 발작, 만성 결절성 통풍, 장기적인 고요산혈증 조절, 요산결정 및 고요산혈증에 의한 합병증 방지 등으로 나뉘어지고 그 치료가 각각

다르다[1]. 통풍은 주로 노인에서 많이 나타나는데 미국의 한 조사에 의하면 통풍의 유병률이 20대에서는 인구의 0.4%에 불과하나 70대에서는 8%에 육박하여 노인에서의 치료가 특히 요구된다[2].

특히 노인에서는 질병에 대한 이해도가 낮고 동반된 근골격계질환 뿐 아니라 전신 질환이 많아 치료를 유지하지 못하는 경우가 많아 특히 세심한 배려가 요구된다.

**Table 1. EULAR evidence based recommendations for gout: order based on topic (general, acute management, and chronic management)**

1. Optimal treatment of gout requires both non-pharmacological and pharmacological modalities according to:
  - (a) risk factors (levels of serum urate, previous attacks, radiographic signs)
  - (b) clinical phase (acute/recurrent gout, intercritical gout, and chronic tophaceous gout)
  - (c) general risk factors (age, sex, obesity, alcohol, urate raising drugs, drug interactions, and comorbidity)
2. Patient education and lifestyle advice regarding weight loss if obese, diet, and reduced alcohol (especially beer) are core aspects of management.
3. Comorbidity and risk factors such as hyperlipidaemia, hypertension, hyperglycaemia, obesity, and smoking should be treated as an important part of the management of gout.
4. Oral colchicine and/or NSAID are first line agents for systemic treatment of acute attacks; an NSAID is a well accepted option.
5. High doses of colchicines lead to side effects, and low doses (for example, 0.5 mg three times daily) may be sufficient for some patients with acute gout.
6. Intra-articular aspiration and injection of long acting steroid is an effective and safe treatment for an acute one or two joints attack.
7. Urate lowering therapy is indicated in patients with recurrent acute attacks, arthropathy, tophi, or radiographic changes of gout.
8. The therapeutic goal of urate lowering therapy is to promote crystal dissolution and prevent crystal formation; this is achieved by maintaining the serum uric acid below the saturation point for monosodium urate (< 360 mmol/L or 6 mg/dL).
9. Allopurinol is a long term urate lowering drug; it should be started at a low dose (for example, 100 mg daily) and increased by 100 mg every 2–4 weeks if required; the dose must be adjusted in patients with renal impairment; if allopurinol toxicity occurs, options include other xanthine oxidase inhibitors, a uricosuric agent, or allopurinol desensitisation (the latter only in cases of mild rash).
10. Uricosuric agents such as probenecid and sulfapyrazone can be used as an alternative to allopurinol in patients with normal renal function but are relatively contraindicated in patients with urolithiasis; benzbromarone can be used in patients with mild to moderate renal insufficiency but carries a small risk of hepatotoxicity.
11. Prophylaxis against acute attacks during the first months of urate lowering therapy can be achieved by colchicine (0.5–1 mg daily) and/or an NSAID (with gastro-protection if indicated).
12. When gout is associated with diuretic therapy, stop the diuretic if possible; for hypertension and hyperlipidaemia consider use of losartan and fenofibrate, respectively (both have modest uricosuric effects).

NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug; EULAR, European League Against Rheumatism.

통풍치료의 목적은 급성 통풍 발작에 의한 통증 및 재발 방지, 관절의 파괴 및 통풍결절로 인한 관절의 기형 및 기능 상실 방지, 장기적인 고요산혈증 및 요산결정에 의한 합병증 방지, 그리고 동반질환 (주로 노인성 질환) 또는 합병증의 조절 및 삶의 질 향상이다.

최근 세계적으로 통풍의 유병률이 높아지고 있는 것은 단순히 인구의 고령화뿐 아니라 생활 습관(lifestyle)의 변화에 의한 것도 많다. 음식이 간편식(fast food)과 육류 및 기름에 튀긴 음식 위주로 변하고, 교통과 통신의 발달로 인한 운동 부족 또한 고요산혈증의 원인이다. 이로 인하여 비만, 당뇨, 고혈압의 유병률이 높아지고 있으며 통풍 또한 이들 질환과 관계가 깊다. 그러므로 통풍의 치료 또한 약물뿐 아니라 비 약물요법이 병행되어야 한다[3]. 이웃 일본에서는 “The Japanese Society of Gout and Nucleic Acid Metabolism”이 표준적인 치료법으로서 “Guideline for the management of hyperuricemia and gout”를 2002년 제정하고 2008년 및 2010년에 개정하여 발표하였다[4]. 유럽류마티스학회(EULAR, European League

Against Rheumatism)에서도 폭넓은 통풍의 추천 치료법을 발표한 바 있다(Table 1) [3]. 그러나 아직 국제적으로 합의된 통풍과 고요산혈증의 치료 방침(guideline)은 없다.

특히 최근 수년에 걸쳐 통풍을 위한 다양한 치료제가 많이 개발되어 과거와는 달리 여러 기전으로 통풍을 치료하게 되었으며, 그 치료의 표적은 요산의 생성억제(xanthine oxidase inhibitor, 잔틴 산화효소 억제제), 요산의 배설 촉진(uricosurics) 그리고 요산의 분해(uricase) 등이다[5].

### 통풍관절염의 치료

급성통풍관절염 급성발병 동안에 가장 중요한 치료는 항염제(NSAIDs), 콜히친, 또는 당질코르티코이드의 투여이다[3]. 통풍관절염은 처음에는 대개 하나의 관절만을 침범하나, 차차 여러 개의 관절에 급성염증을 일으킨다. 이렇게 하나 또는 두 개의 관절에만 염증이 있는 경우에는 한 두 개의 관절 내 당질코르티코이드 주사를 하는 것이 선호되며 효과적이다.

이 방법은 질병의 초기에 급성의 관절 또는 관절주위 염증에서 삼출액이나 결정조직을 흡인하고 확실한 진단을 위해 검사하는 것과 동시에 시행할 수 있다. 그러므로 치료와 함께 결정의 종류를 밝힐 뿐 아니라 감염의 가능성을 배제하는데 매우 중요하다. 단지 두 개 이상의 다발성 관절염 발병이나 주사하려는 관절이나 관절 주위에 감염이 의심되는 경우에는 사용하기 어렵다[6]. 항염제는 동반된 합병질환이 없는 환자의 경우에는 가장 많이 쓰인다. 우선 초기에 항염제를 항염최대용량으로 투여하는 것이 좋으며, 그러면 90%의 환자에서 유효하며 징후 및 증상의 해결은 대개 5~8일 경과가 필요하다. 어느 항염제의 효과가 더 우수한지는 알려진 바 없다. 그러나 대개 가장 효과적인 약은 짧은 반감기를 가진 것들이며 예를 들자면 인도메타신 25~50 mg 하루 세 번, 이부프로펜 800 mg 하루 세 번, 디클로페낙 50 mg 하루 세 번 등이 여기에 속한다. 급성의 염증이 호전되면 서서히 용량을 줄인다.

콜히친의 경구투여가 전통적이며 효과적인 방법이며, 발병의 초기에 사용한다면 상당히 유효하다. 한 알(0.6 mg)을 매시간 마다 투여하며, 증상이 호전되거나 소화관 독성이 나타날 때까지 투여하며, 환자의 상태나 나이에 따라 총 투여량이 네 알 또는 여덟 알이 될 때까지 투여한다. 또는 한 두 알을 6~8시간 간격으로 투여하다가 줄여간다. 환자들은 과거에 매시간 투여하는 것보다 후자 방법을 더 잘 견딘다. 이 약은 묽은 변이 나타나자마자 즉시 중단하여야 하며 설사에 대한 대증적 치료를 하여야 한다. 정맥 내 콜히친 투여가 간혹 또는 드물게 사용되기는 한다. 이 경우 소화관 부작용을 줄일 수는 있지만 완전히 없는 것은 아니다. 정맥 내 1~2 mg의 콜히친 투여는 환자가 약을 경구로 복용할 수 없는 수술 전후에 예방적으로 사용할 수 있는 방법이다. 하루에 4 mg 이상 정맥으로 투여하는 경우에 생명을 위협하는 콜히친의 독작용과 급사가 보고되었다. 그러므로 경구로 콜히친을 투여

할 수 없을 때만 정맥 점적 주사하여야 한다. 급성통풍관절염에서의 콜히친 정맥투여 용량은 1~2 mg을 천천히 확보된 정맥 루트에 정맥 수액 세트를 통해 10분 이상에 걸쳐 서서히 주입하며, 1 mg 씩의 추가 용량이 6시간 간격으로 투여될 수 있으나 하루 전체 용량은 4 mg을 초과하지 말아야 한다. 콜히친이나 항염제는 모두 고령 환자에서 특히 신기능장애나 소화관 질환이 동반된 경우에는 감당하기 어렵고 매우 유독할 수 있다.

초고령의 환자에서나, 궤양성 위장질환, 신기능저하나, 심부전 환자에서 항염제나 콜히친 투여가 부작용 위험빈도가 크다. 그래서 최근에는 이런 환자들의 다발성 통풍관절염 발병 시에 경구용 당질코르티코이드로서 하루 prednisolone 35 mg를 첫 회 투여하고 증상이 호전됨에 따라 감량하는 것이 다관절성 통풍에 항염제(Naproxen 500 mg 하루 두 번) 사용과 같은 효과가 있다는 무작위배정 연구가 발표되어 도움이 되고 있다. 그러나 전신적인 당질코르티코이드 투여는 당뇨병이나 감염질환의 악화를 초래할 수 있으므로 주의하여야 한다(Table 2) [7].

마찬가지로 단일 또는 소수관절 침범인 경우에는 트리암시놀론 아세트나이드 20~40 mg이나 메틸프레드니솔론 25~50 mg 등의 관절 내 주사 투여하는 요법이 효과는 동등하다. 부신피질자극호르몬(ACTH) 40~80 IU를 근육 내 한번 또는 12시간마다 1~2일 사용하는 것도 급성 다관절성 불응성 통풍관절염이나 콜히친 또는 항염제 사용이 금기인 환자에서 유효하다.

그 외 급성통풍관절염의 치료를 위하여 아직 사용이 허가되지는 않았지만 최근 개발되고 있는 약제로는 카나키누맙(canakinumab, 완전인형 항 인터루킨-1 항체), 릴로나셉트(rilonacept, 수용성 인터루킨-1 수용체와 사람면역글로불린의 Fc 부분의 결합물질), 아나킨라(anakinra, 인터루킨 1 수용체 길항제) 등이 있다[8]. 이들 약제의 과학적 근거는 다음과 같

**Table 2. Example of medication for the acute gouty arthritis**

| Drug class     | Example   | Caution and contraindication   |
|----------------|---|--|
| NSAIDs         | Talniflumate, 370 mg three times a day, PO. (severe attack may need 740 mg at a time for short course). or Naproxen 500 mg two times a day, PO. | Renal insufficiency, peptic ulcer, heart failure, bleeding or bleeding risk. |
| Colchicin      | Colchicin 0.6 mg 1~2 tab at initial attack, 1 tab at 1 hour interval, stop on symptom relief or side effect.                                    | Heart failure, dialysis, diarrheal disease.                                  |
| Glucocorticoid | Prednisolone 20~60 mg/day. Rapid tapering on symptom alleviation.   | Diabetes mellitus, infection.  |

NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs; PO, per os.

다. 단핵구나 탐식세포는 단일나트륨요산 크리스탈(MSU)을 탐식하고 그로 인해 염증소포체(NALP3 inflammasome)를 형성하고 활동성 인터루킨-1 $\beta$ 를 분비한다. 이것이 통풍의 주요 염증 촉진요소이다. 이 효과는 전통적으로는 콜히친에 의하여 차단되어 왔다. 이렇게 생성된 인터루킨-1 $\beta$ 는 다시 종양 괴사인자- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )와 인터루킨-6 그리고 호중구 화학유인물질을 생성시킨다[9].

아나킨라는 현재에도 이미 류마티스관절염에 허가된 나 라가 있다. 표준 통풍관절염치료를 실패한 환자들에게 아나 킨라 100 mg을 3일 동안 매일 피하 주사한 결과 3일째에 10명 중 9명에서 통풍관절염이 완전히 해결되었다[10].

릴로나셉트는 인터루킨-1 $\alpha$ 와 인터루킨-1 $\beta$ 를 억제한다. 이 약제 는 소아에서 인터루킨-1이 병인에 관여하는 것으로 알려진 autoinflammatory cryopyrin-associated periodic syndromes (자가염증성 cryopyrin 연관 주기적 증후군)에서 2008년에 사용이 미국 FDA 허가를 받은 약제로서 급성통풍 환자 10명 에서 임상시험이 시도되었다. 4주 이상의 관절염을 가진 환자 에게 릴로나셉트 처음 320 mg을 피하투여하고, 다음 160 mg씩 일주일에 한번 5주 동안 투여하였다. 그 결과 50~60%의 환자 에서 통증과 C반응 단백(CRP)의 의미있는 감소를 보였다[11].

통풍의 급성관절염발작이 있는 환자에서 전통적인 항염 제나 콜히친에 반응을 하지 않거나 이들을 사용 할 수 없는 환자에서 카나키누맙을 10~150 mg을 한번 피하투여 한 것 과 트리암시놀론 40 mg을 근육주사 한 것과 비교해 본 결과, 카나키누맙이 통증완화에 더 우수하였고, 급성관절염의 재 발작을 더 많이 예방하였다. 그러나 부작용의 발현 빈도는 유사하였다. 특히 카나키누맙은 반감기가 21~28일로 길어 한번의 주사로 효과가 있었다[12]. 이렇듯 새로운 생물학적 약제들은 기존의 약제보다 효과는 우수하다. 그러나 이들에 서 주사로 투여 하는 불편함과, 주사부위 피부 부작용, 면역 억제로 인한 감염, 약제가 고가 인 점 등은 아직 이들을 상 용화하는데 어려움이 되고 있다.

대개 몇 개의 공통적인 사건이 급성 통풍 발작을 야기 시 키는데 과식, 외상, 수술, 과음, 요산저하치료, 그리고 뇌졸중 이나 심근경색과 같은 심각한 질환 등이 연관되므로 이들 위험 요소를 피하거나, 이들 요소가 있을 경우 급성 통풍 발 작을 사전에 미리 예방하거나 또 미리 준비를 해두었다가 급성 발병 시 조기에 치료하여야 한다.

그 외 대증적 치료법으로 염증이 심할 경우에는 관절에

얼음찜질을 하거나 휴식을 취하는 것도 도움이 된다. 또 급 성 통풍의 치료에서 빼 놓을 수 없는 주의점은 급성관절염 의 발작 시에는 요산저해제를 새로이 사용하지 말아야 한 다는 것이다. 이미 사용하고 있는 환자라면 그대로 사용하여 혈중 요산의 농도를 일정하게 유지하는 것이 바람직하다.

## 요산저하 치료

궁극적인 통풍의 제어는 기본적인 기저 문제 즉 고요산혈 증을 해결하는 것이다. 그러나 고요산혈증을 언제부터 치료 하느냐에 대해서는 아직 확실히 연구된 바 없다. 그 환자가 처한 입장에서 비용효과적이고 장기적으로 실천 가능한 치 료법이 시행되어야 할 것이다. 일단 식이요법은 요산이 높은 모든 사람들에게 실시됨이 바람직하다.

그러나 실제 통풍관절염이 있는 환자들에게서는 심한 식 사조절 요법은 환자들이 실천하기 힘들고 또 힘든 만큼의 효과가 따르지 못하므로 최근에는 과거와는 달리 많이 강조 되지 않는다. 그래도 요산이 높으나 아직 약물요법의 적응증이 되지 않거나 약물요법을 기피하는 환자에게서 식이요법이 유용하다.

약물치료를 하더라도 우선 식이요법이나 생활 습관 교정 을 병행해야 한다. 이는 환자교육을 통해 이루어지며 고요산 혈증의 조절 뿐 아니라 급성 통풍의 재발 방지에도 교육이 필요하다.

요산저하치료 중 중요한 생활 요법으로는 우선 체중조절, 저 퓨린식사, 수분섭취 증량, 음주 제한 및 가능한 한 이노제 사용 회피 등이다. 가능한 범위 내에서 과식, 고열량식이, 고 퓨린 음식, 비만, 이노제와 설탕이나 과당이 많은 음식이나 음료수를 피해야 한다[13]. 그리고 체중을 줄이고 동물성 퓨 린의 섭취를 줄이고 피하는 것이 좋다. 그러나 단백질이 많 은 음식 모두가 요산을 높이는 것은 아니고 동물 고기나 가 금류, 생선, 조개류는 혈청요산을 높이거나 낙농제품 즉 우유 나 요구르트는 요산을 낮추는 것으로 알려져 있다[14]. 또 커피나 차 등 카페인을 포함한 음식은 요산을 낮춘다[15]. 비타민 C의 섭취도 혈청요산을 낮춘다[16].

그 외 음식 중 혈중 요산의 농도를 저하시키는 음식으로는 콩으로 만든 식품 등이 있으나, 요즈음은 첨가물이나 음식을 가공하는 방법이 다양하여 음식 하나 하나의 혈청요산에 대한 영향을 알기는 힘들다. 즉, 기름에 튀긴 음식인 경우에는

**Table 3. Suggested hypouricemic treatment indication**

|  |
|--|
| Recurrent gouty arthritis  |
| Polyarticular gouty arthritis  |
| Radiographic change in joint   |
| Tophi  |
| Urate stone  |
| Chemotherapy for myeloproliferative disease  |
| Severe hyperuricemia (> 9.0 mg/dL)   |
| Hyperuricemia with complication (urolithiasis, renal dysfunction, hypertension, ischemic heart disease, stroke, peripheral arterial disease, diabetes, metabolic syndrome, hyperlipidemia) |

전반적으로 혈청 요산의 농도를 높일 수 있다. 또 과일 주스도 가공한 경우에는 요산을 높인다[17]. 기타 음식에 대한 정보는 이번 특집에서 다루기는 힘들고 공신력 있는 환자 교육 사이트 등을 권장하는 바이다(예, <http://www.goutin.kr/>). 특히 음식물 주의사항 중에서도 가장 중요한 사실은 금주로서 음주는 아주 강력한 통풍발작의 위험요소이며, 혈중요산을 높이며, 그 영향이 강력하여 요산저하 약물치료를 무력화 할 수 있으므로 반드시 금주해야 한다.

요산저하 약물 치료는 식이나 생활요법 등의 방법으로 고요산혈증이 교정되지 않는 경우나 시행하기 어려운 경우에 실시한다. 요산저하 약물요법 시작을 결정할 때 고려해야 할 요소는 먼저 급성 관절염의 발병의 횟수로서 2회 이상 발병한 경우 경제효과적인 것으로 알려져 있었으며, MSU (monosodium urate, 단일 나트륨요산) 결정 결절(tophi) 침착의 존재나, 요산 노결석의 존재 등이다. 그리고 만성 통풍관절염 환자에서도 요산저하치료가 시행되어야 한다. 또 골수증식성질환에서 화학요법을 하는 동안 급성 요산신병증의 위험이 있는지가 고려되어야 한다(Table 3) [18].

혈청요산치가 535  $\mu\text{mol/L}$  (9.0 mg/dL) 이상인 경우에 병의 진행이 더 빠르며, 통풍 발작은 혈청요산농도가 7.0 mg/dL 이상인 경우나 고요산혈증이 장기간 지속될 때 더 잘 일어난다. 반면에 혈중 요산 농도가 6.0 mg/dL 이하일 경우에는 통풍관절염의 재발이 20% 이하로 줄어든다. 그러므로 고요산혈증치료의 표적은 혈청요산치를 6.0 mg/dL 이하로 유지하는 것이 권장된다[19]. 그러나 최근에 혈청요산농도가 7.0 mg/dL 이하인 경우에도 대사증후군, 고지혈증, 고혈압, 신기능저하, 심근경색, 뇌졸중, 혈관내피세포기능장애(endothelial dysfunction), 말초동맥 질환 등 고요산혈증의 합병증의 증가가 혈청요산농도에 따라 증가하므로[1] 최근에는 고요

산혈증 자체를 치료의 표적으로 하는 경우가 늘고 있는데, 특히 일본의 가이드라인은 통풍관절염이 없는 경우에도 신장결석, 신기능장애, 고혈압, 허혈성심 질환, 당뇨병, 대사증후군이 있는 경우에는 요산저하치료를 권하고 있고 의료 보험적용도 받는다고 한다[4].

그 외 24시간 소변의 요산을 측정하는 것은 요석의 위험을 평가하고, 요산의 과잉생산 또는 배출 저하를 밝혀 낼 수 있으며, 그래서 요산저하요법의 종류를 결정하는데 중요하다.

요산저하치료를 혈청요산 목표수준은 5-6 mg/dL (300-360  $\mu\text{mol/L}$ ) 이하인데 이는 MSU의 포화농도인 6.8 mg/dL 이하로 유지하는 것이며, 그래야만 더 이상 통풍결정의 침착이 없고 통풍결절도 녹아 없어질 수 있기 때문이다. 이렇게 낮은 농도를 유지하는 경우에는 점차로 체내의 요산 비축량이 줄어들고 통풍발작 횟수도 서서히 줄어들게 된다. 즉 혈청요산 농도를 이 정도로 낮게 유지하여 반복적인 재발성 통풍 발병을 예방하고 이미 존재하는 결절침착을 제거하기 위해서는 요산저하요법을 장기적으로 실시하여야 하며 대개는 평생 지속하여야 한다.

프로베네시드 등의 요산배설촉진제는 신장기능이 좋고 요산을 적게 배설하면서 24시간 소변 요산 배설량이 600 mg 이하인 경우(uric acid under excreter)에 사용할 수 있다. 또 환자가 매일 물을 1,500 mL 이상 마셔서 소변의 양을 충분히 유지하여 요석의 발생을 예방하여야 한다. 프로베네시드는 250 mg 하루 두 번의 용량으로 시작할 수 있으며 필요에 따라 3 g까지 점차 증량하여 혈청 요산 농도를 300  $\mu\text{mol}$  (5-6 mg/dL) 이하로 유지시킬 수 있다. 프로베네시드는 고혈압이 있고, 티아지드에 의존성이 있는 고령의 환자의 치료에 선택적 치료이다. 그러나 프로베네시드는 혈청크레아티닌 수준이 > 177  $\mu\text{mol/L}$  (2.0 mg/dL) 이상이거나, 신장 크레아티닌 청소율이 초당 1 mL 이하인 경우에는 효과적이지 않다.

벤즈브로마론(benzbromarone, 미국에는 아직 없다)은 프로베네시드보다는 좀 더 강력한 요산 배설 촉진제이다. 벤즈브로마론은 어느 정도의 신기능장애(분당 크레아티닌 청소율 25 mL 이상인 경우)가 있거나 이노제를 투여 받는 경우에도 효과가 있다[20,21]. 그러나 이 약제는 심한 간독성이 알려져 있어 그 사용에 주의를 요한다[22]. 이 두 가지 요산배설촉진제는 신장의 근위세뇨관에서 요산의 재흡수(URAT1 transporter)를 저해한다[23]. 이 약제들을 사용하는 경우에는 혈청요산을 증가시키는 티아지드 이노제를 가능한 중단하여야 한다.

알로푸리놀은 잔틴 산화효소(xanthine oxidase) 억제제로서 수 십 년 동안 가장 많이 사용되어온 요산저하제이다. 즉, 알로푸리놀은 현재까지는 요산과잉생산자, 요석 발생, 그리고 진행된 신부전 환자 등에서 일차적으로 선택되는 약이다. 이 약은 아침에 1번 투여 가능하며, 처음 대개 100 mg (100~300 mg)으로 시작하며, 필요에 따라 900 mg까지 증량한다. 자주 급성 발병을 하는 환자에서도 발병 악화를 방지하기 위하여 초기 적은 용량이 필요하다.

이 약제는 대부분의 환자들에서 장기간의 치료에도 순응도가 좋은 약이다. 그 활성대사산물인 oxipurinol이 신장에서만 배설되므로 신부전이 있는 경우에는 신장기능에 따라 용량 조절이 꼭 필요하다. 예를 들어 크레아티닌 청소율이 10 mL/min 이하인 경우에는 대개 이틀이나 사흘에 100 mg을 한번 투여한다. 그 후 용량을 천천히 증량하여 목표하는 혈청 요산 농도를 달성한다. 하지만 이런 지침에 대한 의문이 많고 연구가 더 필요하다[24].

알로푸리놀의 부작용으로는 발진과 발열이 대부분이다. 그러나 0.1% 정도의 일부 환자 군에서 과민반응(allopurinol hypersensitivity syndrome, AHS)을 일으키며 치명적일 수도 있다[25,26]. 가장 심한 부작용으로 피부 발진이 생명을 위협하는 독성표피괴사용해(toxic epidermal necrolysis)에 이르는 경우이며, 그 외 전신성혈관염, 골수억제, 육아종성 간염, 신부전 등이 있다. 알로푸리놀의 독성은 신부전이 있고 티아지드 이뇨제를 사용하는 환자나 페니실린이나 암피실린에 알러지가 있는 환자에서 더 많이 나타난다.

Hande 등은 AHS의 발생 위험인자로서 만성신장질환이 유력하며, 대부분의 AHS발생 환자가 신기능 장애가 있는 환자에서 하루 300 mg 이상의 알로푸리놀을 투여하였던 경우였다고 보고하였다. 또 그들은 나름대로 AHS를 줄이기 위한 알로푸리놀 투여 용량의 길잡이를 제의하였다[27].

그러나 이들이 요구하는 조절된 용량으로는 목표로 하는 혈청요산치를 달성하는 환자가 28%에 그쳐 유효성이 의문시되고 있다. 최근에는 이 약제에 과민반응이 발생하는 환자와 그렇지 아니한 환자들 사이에 알로푸리놀의 용량 차이가 없다는 연구들이 발표되었다[28,29]. 이들 연구의 상반된 결과를 잘 해석해 보면 결론적으로 알로푸리놀은 특히 신기능이 낮은 환자에서 서서히 용량을 늘려서 차차 강력한 용량으로 늘리는 것이 부작용도 줄이고 치료효과도 높이는 방법이라 하겠다. 알로푸리놀에 경미한 피부반응을 나타내는 환자

서는 요산배설제로 약제를 바꿀 수도 있고 알로푸리놀에 탈감작을 시도해 볼 수도 있다. 이들은 식사요법에도 신경을 써야 하며 최근 새로 미국 FDA 허가를 받은 페복소스탯(febugostat) 등 새로운 약제로 바꾸는 것이 가능하게 되었다.

최근 통풍 및 고요산혈증 환자가 많아지고 지금까지의 치료의 한계를 극복하기 위하여 새로운 잔틴 산화효소억제제인 페복소스탯이 개발되어 요산저해제로의 사용이 전세계적으로 허가되고 있다. 우리나라에서도 2009년 허가된 이 약제는 미국과 유럽에서도 허가되었다. 페복소스탯은 잔틴 산화효소억제제이면서 퓨린(purine) 염기(base)를 가지고 있지 않다.

기존의 알로푸리놀과 그 대사 산물은 주로 신장에서 배설되는 반면에 페복소스탯은 간에서 대사되어 대변과 소변으로 균형 있게 배설된다. 신기능환자에서나 중등도의 간기능장애 환자에서는 투여량에 크게 영향을 받지 않는다.

미국에서 시행한 무작위 배정 이중 맹검 3상 비교임상에서 알로푸리놀 하루 200~300 mg 또는 페복소스탯 40~80 mg을 6개월간 투여하였다. 하루 페복소스탯 80 mg을 투여한 환자들에서 일차목적인 혈청요산치 6.0 mg/dL 미만을 알로푸리놀보다 더 많이 달성하였다. 추가로 페복소스탯은 40 mg이든 80 mg이든 경미하거나 중등도의 신장기능장애가 있는 환자에서 치료효과가 더 좋았다[30]. 또 다른 연구에서 페복소스탯을 하루 80~240 mg 투여하였는데 하루 240 mg을 복용한 환자 군에서 설사와 어지럼증이 더 많았다[31]. 이 둘 연구에서 한 가지 문제는 알로푸리놀의 용량이 일상적인 용량보다 적었다는 것이다.

지금까지의 결과로 페복소스탯은 통풍환자에서 장기적으로 혈청요산 농도를 6 mg/dL 미만으로 유지시킬 수 있는 약제로서 중등도의 신기능장애가 있어 기존의 약제에 반응하지 않거나 과민반응 및 부작용 등 불내성(intolerance)인 경우에 대체 할 수 있는 좋은 약제이다. 페복소스탯은 우리나라에서도 3상 임상시험이 완료되어 곧 임상에 도입될 예정이다.

요산을 알란토인(allantoin)으로 분해하여 통풍을 치료하려는 시도가 있다. 이것이 요산분해효소(uricase, urate oxidase)인데 유전자재조합 요산분해효소인 rasburicase가 처음 개발되었고, 혈청요산농도를 극적으로 감소시켜서 통풍결절의 용해를 위한 기대를 모았으나, 실제 약물의 반감기가 24시간 미만이고, 면역반응성(immunogenicity)으로 인해 통풍환자에서는 많이 쓰이지 못하고 현재 미국에서 소아에서 중앙용해 증후군에 허가되어 있다[32].

**Table 4. Current uric acid lowering agents**

| Drug (route)              | Action mechanism                     | Indication                               | Usual daily dose (range)   | Comments   |
|---------------------------|--------------------------------------|--|--|--|
| Allopurinol (PO)          | Xanthine oxidase inhibition          | All, hyperuricemia                       | 300 (100~900) mg   | Adjust dose to renal function                      |
| Febuxostat (PO)           | Xanthine oxidase inhibition          | All, allopurinol intolerance             | 80~120 mg: 80 mg   | No need to adjust dose to renal function,          |
| Benzbromarone (PO)        | Urate transporter inhibition         | Low excreter, intolerance to allopurinol | 100 (50~200) mg  | Poor effect in severe renal failure                |
| Probenecid (PO)           | Urate transporter inhibition         | Low excreter                             | 1,000 (500~2,000) mg   | No effect in moderate to severe renal dysfunction, |
| Rasburicase (IV infusion) | Urate oxidase: lytic effect on tophi | Tumor lysis syndrome prophylaxis         | 0.2 mg/kg in 60 min infusion on day 1, then 1 × per week; (premedicate methylprednisolone 100 mg iv) | Biological, hypersensitivity                       |
| Pegloticase (IV infusion) | PEGylated urate oxidase              | Refractory chronic gout                  | 8 mg infusion/2 weeks (premedicate antihistamin +glucocorticoid)                                     | Biological, hypersensitivity                       |

PO, per oral; iv, intravenous.

이런 rasburicase의 단점을 보완하기 위하여 최근 포유류의 요산분해효소에 PEG (Polyethylene glycol)를 붙인 폴리테렌글리콜화 요산분해효소(pegylated uricase, Pegloticase)가 개발되었다. 이 약제는 약효의 반감기가 6~14일로서 한번 정맥 점적 투입 후 1~3일 후 급격히 혈중 요산농도가 감소하며 투약 21일 후에도 요산이 감소된 채 유지된다. 최근 미국 FDA가 Pegloticase를 난치성 통풍의 치료에 허가하였다. 그러나 아직 우리나라에는 허가되지 않았다.

그 외 최근의 보고에 의하면 통풍 환자의 동반질환에 흔히 쓰이는 losartan, fenofibrate, amlodipine 등도 크지는 않으나 약간의 요산배설효과가 있다고 한다(Table 4).

### 결론(통풍의 치료에서 주의할 점)

고요산혈증을 치료 목표로 하는 것은 아직 확실한 증거가 더 필요하다. 이 경우에는 식이나 생활 요법이 우선 시도 되는 것이 바람직하다. 통풍이 매우 잘 조절되는 질환임에도 아직 합병증에 시달리는 통풍 환자가 많다. 이를 해결하기 위해서는 통풍에 대한 흔한 오해를 해결해야 한다. 또 먼저 통풍의 치료 목표를 세워야 한다. 통풍관절염을 치료하기 위해서는 단일나트륨요산크리스탈의 확인으로 확진된 경우에는 반드시

치료를 하여야 한다. 또 요산저하제를 시작할 때 통풍관절염 발작이 일어날 가능성이 커지는데, 특히 급격히 혈중 요산의 농도가 낮아질 때 흔하므로 요산저하 치료를 서서히 진행하면서 콜히친이나 항염제(NSAID)의 예방적 투여를 병행하여야 한다. 요산저하치료를 시작하고 급성관절염이 발생하면 환자의 실망이 커지고 치료의 순응도가 떨어지므로 환자와 잘 상의하고 교육하여 이해를 시켜야 한다. 그러므로 요산저하제는 급성발병 동안에는 시작하지 말아야 한다. 급성 관절염 병세가 안정되고 난 후에도 또한 발작이 없는 환자에서도 요산저하치료를 시작 할 때는 요산감소에 의한 급성발병 예방을 위해 소량의 콜히친이나 항염제가 투여된 후 요산저하치료를 시작하여야 한다. 이때 항염제의 용량은 일반적인 소량의 관절염 용량이며 콜히친의 예방적 투여는 0.6 mg을 대개 하루 한 번 또는 두 번 요산저해제와 함께 지속하여, 6개월 동안 통풍관절염발병이 없고 혈청요산 농도가 목표농도가 될 때까지 지속한다. 그 이후에도 요산 결절이 있는 동안에는 지속적인 예방적 항염제나 콜히친 치료가 필요하다[2].

통풍결절이 있는 환자들은 이것이 없어지는 것인지 궁금해 한다. 치료자는 환자에게 결절이 녹아 없어질 수 있다는 것을 알려주어야 한다. 그러나 결절이 없어지는 것은 천천히

나타나며 이는 환자가 혈청치료 목표치를 꾸준히 유지하도록 열심히 치료하여야 이루어 질 수 있다는 것을 알려 주어야 한다. 실제 통풍결절이 완전히 사라지기까지는 수년 또는 그 이상 걸릴 수 있다. 통풍결절은 가끔 감염이 되거나 심한 관절이나 연부조직의 기형을 유발하는데 이 경우 약물치료가 어려워지면 수술적 치치가 필요하기도 하다.

요산저하치료를 하는 동안에는 주기적인 진료와 검사가 필요하다. 그 중에는 전혈구계산, 혈중 요산과 혈청 크레아티닌(신기능검사), 24시간 뇨중 요산 양, 간효소, 지질검사, 급성염증반응검사(혈침속도, C 반응단백), 심전도 등이 포함된다. 그에 따라 충분히 낮고 적절한 혈청요산농도를 유지위한 약제의 조절도 필요 하며, 합병증의 발생 및 환자의 투약 순응도 그리고 음주 등 생활 습관 감시도 하여야 한다.

새로 개발되는 좋은 약제도 환자의 협조 없이는 효과를 볼 수 없다. 지속적인 환자의 평생치료에 대한 의욕고취가 중요하다. 급성 통풍관절염의 급성 염증이 조절되고 나면 대개의 경우에 환자는 치료가 종결되었다고 생각한다. 통증이 사라지면 치료의 의욕도 줄어든다. 그러므로 치료자는 교육을 통하여 환자에게 통풍에 대한 이해를 잘 시켜야 한다. 통풍은 일단 치료를 시작하면 평생을 통한 꾸준한 요산의 조절이 병행되어야 한다는 사실을 각인시켜야 한다. 물론 생활 습관변화와 식사요법도 병행하여 요산의 증가와 급성관절염의 발작과 만성 합병증의 예방에도 힘써야 한다, 위에서 언급하였듯 최근에 통풍교육을 위한 웹사이트도 있어 환자나 의료인들에게 권하면 도움이 될 것이다(<http://www.goutin.kr>).

**중심 단어:** 고요산혈증; 통풍; 치료

## REFERENCES

1. 정영옥. 통풍의 최신지견. 대한내과학회지 2009;76:538-543.
2. Baker JF, Schumacher HR. Update on gout and hyperuricemia. *Int J Clin Pract* 2010;64:371-377.
3. Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States: part II. *Arthritis Rheum* 2008;58:26-35.
4. Zhang W, Doherty M, Bardin T, et al. EULAR evidence based recommendations for gout: part II: management. Report of a task force of the EULAR standing committee for international clinical studies including therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis* 2006;65:1312-1324.
5. Yamanaka H. A New Wave in Treating Gout and Hyperuricemia by a Novel Xanthine Oxidase Inhibitor Febuxostat. *대한류마*

- 티스학회지 2010;17(Suppl 2):S45-S46.
6. Terkeltaub R. Update on gout: new therapeutic strategies and options. *Nat Rev Rheumatol* 2010;6:30-38.
7. Fernández C, Noguera R, González JA, Pascual E. Treatment of acute attacks of gout with a small dose of intraarticular triamcinolone acetonide. *J Rheumatol* 1999;26:2285-2286.
8. Janssens HJ, Janssen M, van de Lisdonk EH, van Riel PL, van Weel C. Use of oral prednisolone or naproxen for the treatment of gout arthritis: a double-blind, randomised equivalence trial. *Lancet* 2008;371:1854-1860.
9. Burns CM, Wortmann RL. Gout therapeutics: new drugs for an old disease. *Lancet* 2011;377:165-177.
10. Martinon F, Pétrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature* 2006;440:237-241.
11. So A, De Smedt T, Revaz S, Tschopp J. A pilot study of IL-1 inhibition by anakinra in acute gout. *Arthritis Res Ther* 2007;9:R28.
12. Terkeltaub R, Sundy JS, Schumacher HR, et al. The interleukin 1 inhibitor rilonacept in treatment of chronic gouty arthritis: results of a placebo-controlled, monosequence crossover, non-randomised, single-blind pilot study. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1613-1617.
13. So A, De Meulemeester M, Pikhak A, et al. Canakinumab for the treatment of acute flares in difficult-to-treat gouty arthritis: results of a multicenter, phase II, dose-ranging study. *Arthritis Rheum* 2010;62:3064-3076.
14. Choi JW, Ford ES, Gao X, Choi HK. Sugar-sweetened soft drinks, diet soft drinks, and serum uric acid level: the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum* 2008;59:109-116.
15. Choi HK, Liu S, Curhan G. Intake of purine-rich foods, protein, and dairy products and relationship to serum levels of uric acid: the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum* 2005;52:283-289.
16. Choi HK, Curhan G. Coffee, tea, and caffeine consumption and serum uric acid level: the third national health and nutrition examination survey. *Arthritis Rheum* 2007;57:816-821.
17. Gao X, Curhan G, Forman JP, Ascherio A, Choi HK. Vitamin C intake and serum uric acid concentration in men. *J Rheumatol* 2008;35:1853-1858.
18. Chang WC. Dietary intake and the risk of hyperuricemia, gout and chronic kidney disease in elderly Taiwanese men. *Aging Male* 2010. (doi:10.3109/13685538.2010.512372)
19. Reinders MK, Jansen TL. Management of hyperuricemia in gout: focus on febuxostat. *Clin Interv Aging* 2010;5:7-18.
20. Shoji A, Yamanaka H, Kamatani N. A retrospective study of the relationship between serum urate level and recurrent attacks of gouty arthritis: evidence for reduction of recurrent gouty arthritis with antihyperuricemic therapy. *Arthritis Rheum* 2004;51:321-325.



21. Lee MH, Graham GG, Williams KM, Day RO. A benefit-risk assessment of benzbromarone in the treatment of gout. Was its withdrawal from the market in the best interest of patients? *DrugSaf* 2008;31:643-665.
22. Zürcher RM, Bock HA, Thiel G. Excellent uricosuric efficacy of benzbromarone in cyclosporin-A-treated renal transplant patients: a prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 1994;9:548-551.
23. Arai M, Yokosuka O, Fujiwara K, et al. Fulminant hepatic failure associated with benzbromarone treatment: a case report. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:625-626.
24. Taniguchi A, Kamatani N. Control of renal uric acid excretion and gout. *Curr Opin Rheumatol* 2008;20:192-197.
25. Dalbeth N, Stamp L. Allopurinol dosing in renal impairment: walking the tightrope between adequate urate lowering and adverse events. *Semin Dial* 2007;20:391-395.
26. Pluim HJ, van Deuren M, Wetzels JF. The allopurinol hypersensitivity syndrome. *Neth J Med* 1998;52:107-110.
27. Hande KR, Noone RM, Stone WJ. Severe allopurinol toxicity: description and guidelines for prevention in patients with renal insufficiency. *Am J Med* 1984;76:47-56.
28. Vázquez-Mellado J, Morales EM, Pacheco-Tena C, Burgos-Vargas R. Relation between adverse events associated with allopurinol and renal function in patients with gout. *Ann Rheum Dis* 2001;60:981-983.
29. Hung SI, Chung WH, Liou LB, et al. HLA-B\*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:4134-4139.
30. Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR, et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. *Arthritis Res Ther* 2010;12:R63.
31. Schumacher HR Jr, Becker MA, Wortmann RL, et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthritis Rheum* 2008;59:1540-1548.
32. Richette P, Briere C, Hoenen-Clavert V, Loeuille D, Bardin T. Rasburicase for tophaceous gout not treatable with allopurinol: an exploratory study. *J Rheumatol* 2007;34:2093-2098.