

예방 약물 치료 기간이 통풍 재발에 미치는 영향

최효진 · 신승각 · 서미령 · 류희정 · 백한주

가천대학교 의학전문대학원 길병원 류마티스내과

Duration of Prophylactic Therapy Affects the Frequency of Gout Flare

Hyo Jin Choi, Seung Kak Shin, Mi Ryung Seo, Hee Jung Ryu, Han Joo Baek

Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Gachon University Gil Medical Center, Incheon, Korea

Objective. To evaluate the effect of prophylactic therapy on gout flare during urate lowering treatment.

Methods. We retrospectively examined the data derived from 59 patients who had been treated with allopurinol for more than six months after stopping prophylactic medication at our rheumatology clinic. Demographic data (age, sex, disease duration, tophi and comorbidity), clinical and laboratory features, including presence of gout flare during urate lowering treatment, dose of allopurinol, serum uric acid level and creatinine clearance at initiation and six months later, were collected. For the subgroup analysis, the same data were collected in 46 patients who had been followed up at one year after stopping prophylactic medication.

Results. Twenty-eight patients among 59 (47.4%) had experienced

at least 1 gouty attack during urate lowering therapy. The mean duration of prophylactic medication was not different between the flare group (3.8 months) and the non-flare group (5.9 months, $p=0.617$). Six months later, the mean serum uric acid level was 6.3 mg/dL (6.1 mg/dL vs. 6.5 mg/dL). According to the duration of prophylactic treatment (<6 months, ≥ 6 months), there were more frequent flares in the <6 months group than in the ≥ 6 months group (51.2% vs. 38.9% in the six month follow-up group, 70.6% vs. 50% in the one year follow-up group).

Conclusion. Prophylactic medication for more than six months could be a favorable factor for the prevention of recurrent gout flare during urate lowering treatment.

Key Words. Prophylactic duration, Gout flare, Urate lowering treatment

서론

통풍의 유병율은 증가하는 추세로 최근 미국에서 자가 보고에 의한 유병율이 3.9% (1), 영국과 독일에서 2000~2005년까지 조사한 연구에서도 두 나라 모두 1.4%의 유병율을 보였다 (2). 통풍은 전형적으로 간헐적인 급성 관절염으로 발현하지만 만성 관절염으로 진행되기도 한다. 심장 질환, 신장 질환, 고혈압, 당뇨, 고지혈증 등 대사성 증후군

과의 동반으로 인해 사망률이 증가하며, 통풍 치료가 단순히 급성 염증의 조절에만 있는 것이 아니라 고요산혈증에 대한 적극적이고 장기적인 관리의 중요성이 강조되고 있다 (3-7). 그러나 외국의 경우 요산저하제 치료를 받는 환자의 25~50%에서 적절한 치료가 이루어지지 않고 있었고 (8), 국내에서도 순응도가 높은 환자가 36.6%뿐이라는 보고가 있다 (9). 그 원인으로는 환자의 경우 급성 발작시

<Received : November 28, 2012, Revised (1st: December 31, 2012, 2nd: January 8, 2013), Accepted : January 9, 2013>
Corresponding to : Han Joo Baek, Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Gachon University Gil Medical Center, 1198, Guwol-dong, Namdong-gu, Incheon 405-760, Korea. E-mail : Baekhj@gilhospital.com

pISSN: 2093-940X, eISSN: 2233-4718

Copyright © 2013 by The Korean College of Rheumatology

This is a Free Access article, which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

만 치료하는 병으로 오인하거나 요산저하제 사용시 발생하는 일시적 재발로 인한 치료 포기 등이 있겠고, 의사의 경우 기존 처방 습관, 치료 목표치에 대한 전환 및 인식 부족, 환자 교육을 위한 시간 부족 등이 있다 (8-10). 또한 통풍 재발 예방을 위한 콜히친이나 비스테로이드소염제의 사용 기간에 대해서는 1개월에서 1년까지 다양한 의견이 있다 (11,12).

저자들은 예방 약물 치료 후 6개월 이상 요산저하제를 복용 중인 환자에서 발생한 통풍 재발의 임상적 특징을 조사하고 적절한 통풍 치료를 위한 요인을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

2000년부터 2012년까지 본원 류마티스내과에서 통풍으로 진단받고 요산저하제를 복용 중인 환자로 2012년 9월까지 추적 중인 환자들을 후향적으로 조사하였다.

환자들은 1회 이상의 통풍 발작으로 류마티스내과를 방문하여 통풍 진단 후 요산저하제를 복용 중이었다. 총 168명의 환자를 조사하였으며 이 중 예방 약물 중단 후 6개월 이상 추적 관찰이 가능했던 59명을 대상으로 하였다. 골관절염, 부신기능저하증을 포함한 다른 류마티스질환을 동반한 환자는 제외하였으며, 요산저하제 시작 후 비정기적인 방문이나 추적 관찰이 중단되었던 환자도 제외하였다. 통풍의 진단은 혈액 천자 후 편광현미경 검사로 백혈구를 탐식하고 있는 음성 복굴절을 가지는 바늘 모양의 요산 결

정체를 찾은 경우 또는 미국류마티스학회 진단 기준을 만족하는 경우로 하였다 (13).

의무 기록을 통하여 연령, 성별, 키, 몸무게, 유병 기간, 동반질환(고혈압, 당뇨, 심장 및 신장 질환, 고지혈증), 초기 급성 통풍시 관절염 형태 및 치료 약물(콜히친, 비스테로이드소염제, 스테로이드), 통풍 결절 유무, 치료 전후의 요산저하제 용량 및 혈청 요산 농도, 예방 약물 종류와 사용 기간, 요산저하제 단독 치료 중 발생한 통풍 재발에 대해 조사하였다. 예방 약물 치료 기간에 따라 6개월 미만, 6개월 이상 군으로 나누어 통풍 재발 요인 및 특성에 대해서 알아보았으며, 추가로 예방 약물 중단 후 1년 이상 추적 관찰 가능했던 환자 46명에 대해서도 조사하였다. 통풍 재발은 환자에 의해 보고된 통풍 재발(gout flare), 관절의 붓기(any swollen joints), 압통(any tender joint), 따듯함(any warm joint) 중 3개 이상 만족하는 경우, 또는 의사의 진찰에 의해 통풍 재발로 판단된 경우로 정의하였다 (14,15). 통계학적 처리는 SPSS version 18 (SPSS, Chicago, IL, USA)을 이용하였고 각 변수간에 Mann-Whitney와 Fisher's exact test를 시행하였으며, p값 0.05 미만을 통계학적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

인구학적 특성

총 대상 환자는 59명이었다. 남자가 58명(98%)이었고, 요

Table 1. Demographic and clinical characteristics of patients

	Total (n=59)	Flare (+), n=28	Flare (-), n=31	p-value*
Age (years, mean±SD)	54.5±12.8	56.4±12.3	52.8±13.2	0.221
Sex (male : female)	58 : 1	27 : 1	31 : 0	0.475
Body mass index (kg/m ²)	25.5±2.8	26.3±2.8	24.5±2.5	0.032
Disease duration (years)	7.1±8.2	6.3±8.3	7.8±8.2	0.401
Comorbidity (n, %)				
Hypertension	26 (44.1)	12 (42.9)	14 (45.2)	1.0
CKD, stone	7 (11.9)	4 (14.3)	3 (9.7)	0.698
Cardiovascular ds	8 (13.6)	3 (10.7)	5 (16.1)	0.709
Diabetes mellitus	8 (13.6)	6 (21.4)	2 (6.5)	0.134
Hyperlipidemia	21 (35.6)	9 (32.1)	12 (38.7)	0.786
Arthritis pattern at onset (n, %)				0.934
Monoarthritis	32 (54.2)	16 (57.1)	16 (51.6)	
Oligoarthritis	20 (33.9)	9 (32.1)	11 (35.5)	
Polyarthritis	7 (11.9)	3 (10.7)	4 (12.9)	
Presence of tophi (n, %)	10 (16.9)	4 (14.3)	6 (19.4)	0.734
Medication pattern (n)				0.401
Colchicine	38	20	18	
NSAIDs	16	7	9	
Steroids	11	2	9	
Dose of allopurinol (mg)	180.0±67.3	185.7±70.5	180.6±65.4	0.801
Serum uric acid (mg/dL)	9.9±1.9	10.2±2.2	9.7±1.6	0.522
CCr (mL/min/1.73 m ²)	75.0±28.9	71.4±28.5	79.6±29.4	0.582

CKD: chronic kidney disease, NSAIDs: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, CCr: creatinine clearance. *By Mann-Whitney and Fisher's exact test between gout flare +/-

산저하제 시작 평균 연령은 54.5세(통풍 재발군 56.4세 대 비재발군 52.8세, $p=0.221$), 평균 체질량 지수는 25.5 kg/m^2 (26.3 kg/m^2 대 24.5 kg/m^2 , $p=0.032$)이었다. 증상 발생부터 요산저하제 치료 시작까지 평균 기간은 7.1년(6.3년 대 7.8년, $p=0.401$)이었다. 동반 질환으로는 고혈압 26명(44.1%), 고지혈증 21명(35.6%), 당뇨와 심장 질환(심근경색, 심부전, 협심증)이 각각 8명(13.6%), 신장 질환 7명(11.9%, 급만성 신부전, 결석)였다. 초기 발병 시 관절염 패턴은 단일관절염이 32명(54.2%)으로 가장 많았고, 소수관절염 20명(33.9%), 다발관절염 7명(11.9%)순이었다. 통풍 결절이 있는 환자는 10명(16.9%)였다. 초기 급성 발작 시 사용 약물은 콜히친이 38건으로 가장 많았고 이후 비스테로이드소염제 16건, 스테로이드 11건 순이었다(Table 1). 요산저하제와 병용한 예방 약물도 유사한 소견을 보였다(data not shown).

요산저하제 치료 관련 임상적 특성

요산저하제 단독 6개월 추적 관찰 군(n=59): 요산저하제는 모두 알로푸리놀 사용되었으며 평균 시작 용량은 180.0 mg/dL 였다. 알로푸리놀 시작 시 평균 혈청 요산은 9.9 mg/dL (통풍 재발군 대 비재발군 10.2 mg/dL 대 9.7 mg/dL , $p=0.522$), 계산된 크레아티닌 청소율은 $75.0 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ($71.4 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 대 $79.6 \text{ mL/min/1.73 m}^2$, $p=0.582$)이었다(Table 1).

총 28명(47%)의 환자가 1회 이상의 재발 소견을 보였는데, 통풍 재발군의 평균 예방 약물 기간이 3.8개월로 비재발군의 5.9개월에 비해 짧은 경향을 보였으나 통계학적 유의성은 없었다($p=0.617$). 예방 약물 중단 시 평균 알로푸리놀 용량은 261.8 mg (266.0 mg 대 258.0 mg)였으며, 평균 요산치는 6.8 mg/dL (6.8 mg/dL 대 6.9 mg/dL), 평균 크레아

티닌 청소율은 $73.4 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ($71.0 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 대 $76.4 \text{ mL/min/1.73 m}^2$)이었다. 요산저하제 단독 치료 6개월째 평균 알로푸리놀 용량은 276.7 mg (294.6 mg 대 260.0 mg), 평균 요산치 6.3 mg/dL (6.1 mg/dL 대 6.5 mg/dL), 평균 크레아티닌 청소율 $72.1 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ($69.8 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 대 $74.8 \text{ mL/min/1.73 m}^2$)이었다. 통풍 재발은 6개월 간 평균 0.8회 발생하였고, 예방 약물 중단 후 평균 2.4개월에 나타났다(Table 2).

통풍 재발 시 침범 관절 형태는 단일관절염이 가장 많았으며(29건), 가장 많은 유발 요인은 술(12건), 치료 형태는 콜히친이(20건) 가장 많았다(data not shown).

요산저하제 단독 1년 추적 관찰군(n=46): 인구학적 특성의 차이는 없었으며, 총 30명(65%)의 환자에서 1회 이상의 재발 소견을 보였는데, 통풍 재발군의 평균 예방 치료 기간이 3.8개월로 비재발군의 7.2개월에 비해 짧은 경향을 보였으나 통계학적 유의성은 없었다($p=0.233$). 통풍 재발은 1년간 평균 1.3회 발생하였고, 예방 약물 중단 후 평균 2.7개월에 나타났다(Table 2).

예방 약물 기간에 따른 통풍 재발의 특성

요산저하제 단독 6개월 추적 관찰 군(n=59): 예방 약물 사용 기간 6개월 미만과 6개월 이상 군으로 나눈 분석에서 평균 예방 기간은 각각 1.9개월, 11.7개월이었다. 예방 약물 중단 시 평균 요산 농도는 6개월 미만군 7.1 mg/dL , 6개월 이상군 6.3 mg/dL 이었고, 알로푸리놀 단독 치료 6개월째 평균 요산은 각각 6.1 mg/dL , 6.7 mg/dL 이었다(Table 3).

통풍 재발은 21명/41명(51.2%), 7명/18명(38.9%)에서 발생하였다. 첫 재발은 예방 약물 중단 후 각각 평균 2.4개월, 2.5개월에 나타났고, 6개월 간 평균 0.8회와 0.7회 발생하였다(Table 3, Figure 1A, B).

Table 2. Clinical characteristics of gout flare after stopping prophylactic medication

Six months followed up after only ULT (n=59)	Total (n=59)	Flare (+), n=28	Flare (-), n=31	p-value*
Duration of prophylaxis (months, mean±SD)	4.9±6.5	3.8±3.5	5.9±8.3	0.617
At the end of prophylaxis				
Dose of allopurinol (mg)	261.8±97.0	266.0±107.1	258.0±88.5	0.657
Serum uric acid (mg/dL)	6.8±1.8	6.8±2.1	6.9±1.6	0.481
CCr (mL/min/1.73 m ²)	73.4±26.8	71.0±26.1	76.4±28.0	0.653
Mean frequency of flare (n)	0.8±1.0	0.8±1.0		
Time interval to 1 st attack (months)	2.4±1.6	2.4±1.6		
At six months after only ULT				
Dose of allopurinol (mg)	276.7±94.2	294.6±97.5	260.0±89.4	0.139
Serum uric acid (mg/dL)	6.3±1.6	6.1±1.9	6.5±1.3	0.080
CCr (mL/min/1.73 m ²)	72.1±26.5	69.8±28.1	74.8±24.8	0.578
One year followed up after only ULT (n=46)	Total (n=46)	Flare (+), n=30	Flare (-), n=16	p-value*
Duration of prophylaxis (months, mean±SD)	5.0±7.1	3.8±4.5	7.2±10.3	0.233
Mean frequency of flare (n)	1.3±1.3	1.3±1.3		
Time interval to 1 st attack (months)	2.7±2.8	2.7±2.8		

ULT: urate lowering treatment, CCr: creatinine clearance. *By Mann-Whitney between gout flare +/-

요산저하제 단독 1년 추적 관찰 군(n=46): 평균 예방 기간은 6개월 미만 예방 치료 군이 2.0개월, 6개월 이상 예방 치료 군 13.5개월이었고, 예방 약물 중단시 평균 요산 농도는 각각 6.8 mg/dL, 6.6 mg/d, 알로퓨리놀 단독 치료 1년째 평균

요산은 5.8 mg/dL, 6.5 mg/dL이었다(Table 4).

통풍 재발은 24명/34명(70.6%)과 6명/12명(50%)에서 발생하였다. 첫 재발은 예방 약물 중단 후 각각 평균 2.7개월, 2.5개월에 나타났고, 1년간 평균 1.4회와 0.9회 발생하였

Table 3. Clinical characteristics of patients according to the duration of prophylaxis

Six months followed up after only ULT (n=59)	< 6 months (n=41)	≥ 6 months (n=18)	p-value*
Duration of prophylaxis (months, mean±SD)	1.9±1.3	11.7±8.4	0.000
At the end of prophylaxis			
Dose of allopurinol (mg)	242.6±78.7	305.5±121.1	0.061
Serum uric acid (mg/dL)	7.1±2.0	6.3±1.3	0.246
CCr (mL/min/1.73 m ²)	71.6±28.7	79.1±19.3	0.338
Gout flare (+) (n, %)	21 (51.2)	7 (38.9)	0.412
Mean frequency of flare (n)	0.8±1.0	0.7±1.0	0.484
Time interval to 1st attack (months)	2.4±1.6	2.5±1.6	0.717
At six months after only ULT			
Dose of allopurinol (mg)	267.0±72.9	300.0±132.2	0.384
Serum uric acid (mg/dL)	6.1±1.6	6.7±1.4	0.078
CCr (mL/min/1.73 m ²)	70.3±27.6	77.8±22.5	0.391

ULT: urate lowering treatment, CCr: creatinine clearance. *By Mann-Whitney and Fisher's exact test

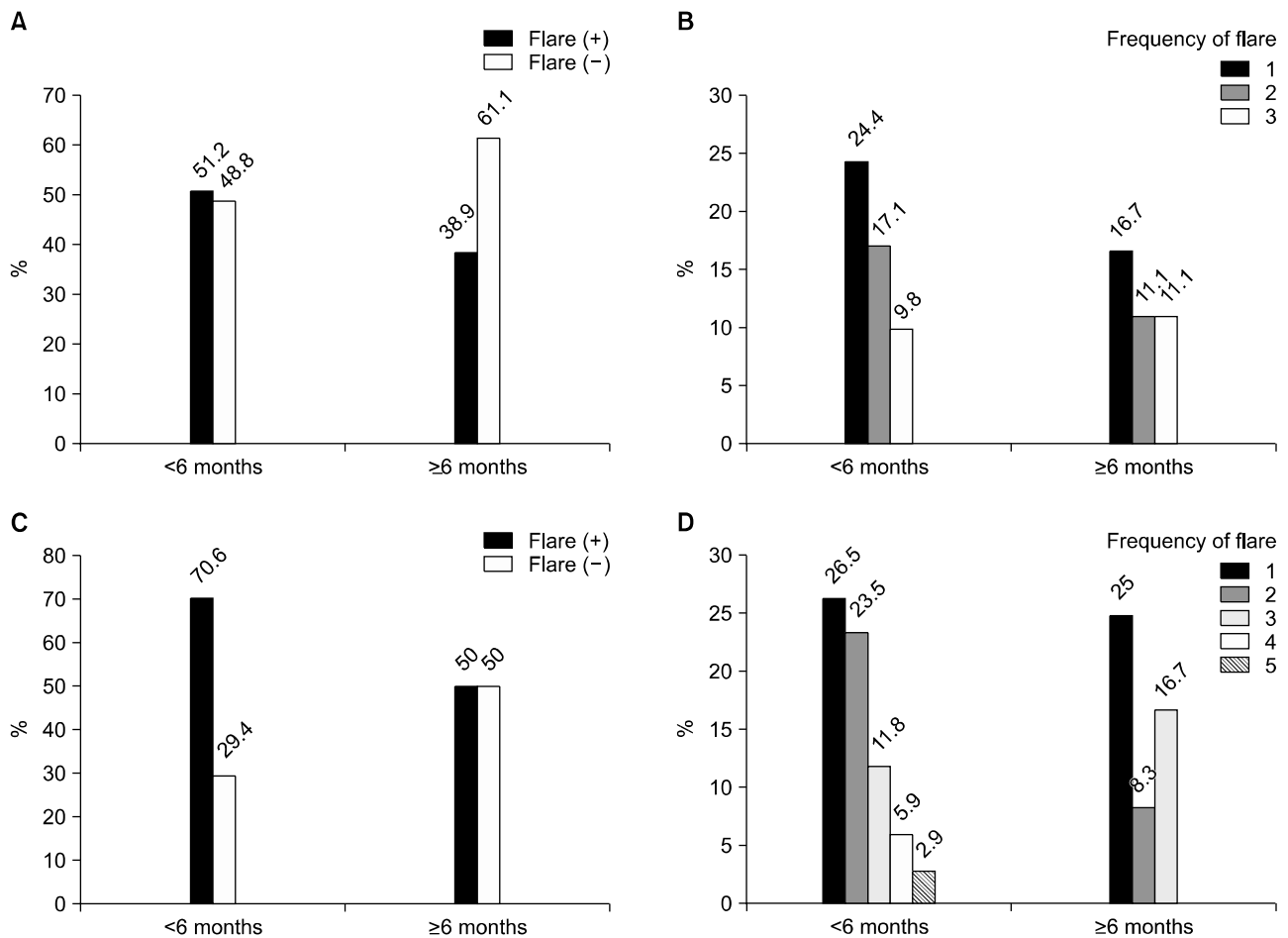


Figure 1. Cases and total frequency of gout flare according to the duration of prophylactic treatment (A, B in six months group, n=59; C, D in one year group, n=46).

Table 4. Clinical characteristics of patients according to the duration of prophylaxis

One year followed up after only ULT (n=46)	< 6 months (n=34)	≥ 6 months (n=12)	p-value*
Duration of prophylaxis (months, mean±SD)	2.0±1.3	13.5±9.9	0.000
At the end of prophylaxis			
Dose of allopurinol (mg)	245.5±87.3	291.6±124.0	0.302
Serum uric acid (mg/dL)	6.8±1.6	6.6±2.5	0.304
CCr (mL/min/1.73 m ²)	68.5±29.6	72.4±8.0	0.766
Gout flare (+) (n, %)	24 (70.6)	6 (50)	0.292
Mean frequency of flare (n)	1.4±1.3	0.9±1.1	0.199
Time interval to 1 st attack (months)	2.7±3.0	2.5±2.2	0.958
At one year after only ULT			
Dose of allopurinol (mg)	267.6±96.0	283.3±133.7	0.865
Serum uric acid (mg/dL)	5.8±0.8	6.5±1.8	0.244
CCr (mL/min/1.73 m ²)	72.6±29.3	75.1±17.4	1.000

ULT: urate lowering treatment, CCr: creatinine clearance. *By Mann-Whitney and Fisher's exact test

다. 총 재발 횟수는 6개월 미만 예방 치료 군에서 5회까지 발생하였으나, 6개월 이상 예방 치료 군은 모두 1~3회 발생하였다(Table 4, Figure 1C, D).

고 찰

통풍은 요산염결정(monosodium urate crystal)에 의한 염증 반응을 보이며 재발과 완화를 반복하는 만성 질환이다. 최근에는 당뇨, 고혈압, 고지혈증 등의 대사성 질환, 심장 질환, 신장 질환과의 연관성이 알려지며 지속적인 관리와 치료가 중요한 질환이기도 하다 (3-7).

급성기 통풍의 치료는 염증 반응이 완전히 소실될 때까지 하며, 요산저하제는 대개 1년에 2회 이상 반복하는 통풍 발작, 통풍 결절이 있거나 방사선학적 변화가 있는 경우, 다발성 관절 침범, 요산 관련 신염 및 지속적인 이뇨제 복용 등에서 시작하게 된다. 영국에서 이루어진 만성 통풍 환자를 대상으로 한 대규모 설문 조사에 (16) 의하면 요산저하제를 복용하다가 중단한 이유에 대해 42% (9명/21명)에서 요산저하제 치료 시 발생한 통풍 재발 때문이라고 답했으며, 여러 개의 약 복용에 대한 환자의 우려가 14% (3명/21명)로 다음을 차지했다. 미국에서 시행된 설문 연구에서도 만성 통풍의 적절한 치료가 이루어지지 않는 데에는 요산저하제 시작과 함께 발생하는 통풍 재발이 연관이 있으며, 이에 대한 예방적 콜히친이나 비스테로이드소염제 사용 부족과 일시적인 재발에 대한 환자의 인식 부족 및 교육의 부재 때문이라고 보고한 바 있다 (17).

이와 같이 예방적 약물 치료는 환자의 순응도와 치료 결과에 관여하는 중요한 요인 중 하나이나 이 약물의 투여 기간에 대해서는 아직까지 의견이 다양하여, 혈청 요산이 정상화 된 후 최소 1년간 사용하라는 권고부터 (11), 요산치 안정 후 1~3개월 (12), 또는 최소 6개월 등 다양한 보고들이 있다 (18). 유럽 류마티스학회에서는 2006년 통풍 치료의 가이드라인을 제시하면서 요산저하제 시작 첫 1개월간 예방을 (19), 영국 류마티스학회는 콜히친의 경우 6개

월, 비스테로이드소염제는 6주 미만의 예방을 권하고 있다 (20). 또한 최근 미국 류마티스학회에서는 요산저하제 치료 시작 후 최소 6개월 이상, 또는 통풍결절 유무에 따라 목표 요산치 도달 후 3개월에서 6개월까지 사용을 권장하고 있다 (21). 국내 류마티스내과 의사를 대상으로 개인적인 접촉을 통해 알아본 경우에도 환자의 상황과 개인의 처방 패턴에 따라 1개월부터 1년 이상까지 처방하는 양상을 보였다. 아직까지 한국에서 통풍 환자에 대한 예방 약물 치료 행태에 대한 구체적 자료는 없는 상태로 다양한 외국의 권고 사항을 그대로 우리나라 환자에게 적용할 수 있는지에 대해서는 아직까지 정해진 바가 없다.

저자들은 요산저하제 치료 중에 발생한 통풍 재발의 특성을 알아보고자 6개월 이상 알로퓨리놀을 복용중인 순응도가 높은 환자를 대상으로 통풍 재발의 임상적 특성 및 재발 요인, 치료 행태, 예방 약물 치료 기간에 따른 차이점을 알아보았다. 그 결과 재발군과 비재발군 간에 예방 약물 중단시 또는 요산저하제 단독 치료 6개월째 혈청 요산 수치와 알로퓨리놀 용량의 의미있는 차이는 보이지 않았다. 통풍 재발 군의 평균 예방 치료 기간이 통계학적 유의성은 없었으나 3.8개월로 비재발 군의 5.9개월에 비해 짧았고 이러한 차이는 예방 치료 후 1년 이상 요산저하제를 복용 중인 46명의 환자에서 더 뚜렷해지는 양상을 보여 (3.8개월과 7.2개월), 예방 치료 기간이 길수록 통풍 재발이 적음을 알 수 있었다.

Borstad 등은 (22) 알로퓨리놀과 함께 콜히친 또는 위약으로 각각 6개월간 예방한 전향적 연구에서 위약 군에 비해 콜히친 예방 군에서 의미 있게 통풍 재발이 적음을 보고한 바 있다. Febuxostat 관련 연구에서도 6개월간 예방 약물(콜히친 또는 비스테로이드소염제)을 사용한 경우와 (23) 2개월 사용 후 요산저하제 단독 요법으로 각각 10개월과 5개월간 추적 관찰한 연구를 비교한 결과 (18,24), 6개월 예방한 경우 통풍 재발 빈도가 지속적으로 감소함을 알 수 있었다. 또한 Shoji 등은 통풍으로 1년 이상 추적 관찰한 276명

의 환자 중 91명(34%)에서 1회 이상 통풍이 재발하였고, 1년 평균 요산이 6.0 mg/dL 미만인 환자의 87% (71명/81명)에서 재발이 없었음을 보고한 바 있다 (25). 본 연구에서는 알로푸리놀 단독 치료 6개월째 혈청 요산 수치가 6 mg/dL 미만인 환자 25명 중 14명(56%)에서 재발 소견을 보였는데, 이는 예방 약물 중단 시 요산 수치가 6.8 mg/dL로 치료 목표치에 도달하지 못함이 관여했을 것으로 여겨지며, 통풍 재발을 줄이기 위해서는 치료 초기부터 적극적인 목표 요산치(6 mg/dL) 도달을 위한 노력이 필요함을 시사한다 하겠다. 또한 꼭 알로푸리놀이 아니더라도 다른 요산저하제를 사용하여 혈청 요산 농도를 6.0 mg/dL 미만으로 유지하는 것이 재발을 낮추는 요인이 될 수 있을 것이다.

국내 연구에 의하면 통풍 치료 순응도가 좋은 환자가 겨우 36.6%이며 이 환자들도 평균 요산 농도 6.44 mg/dL로 목표치에 도달하지 못하고 있음이 보고된 바 있다 (9). 외국의 경우도 비슷한데 최근 싱가포르 연구에 의하면 (26) 1년간 알로푸리놀을 사용한 30명 환자 중 목표 요산치(6 mg/dL)에 도달한 경우가 25%뿐이었다는 결과를 보였고, 이를 근거로 통풍 환자의 목표 요산치 달성을 위한 1년간 임상 술기 개선 프로젝트 연구를 시행하였다. 이들은 전담 간호사를 통한 환자 교육과 전화 연락, 신기능과 관계없이 알로푸리놀 용량 증가 및 목표 요산치 도달까지 잦은 외래 방문을 시행한 결과, 총 126명의 환자가 평균 2달에 한번 외래를 방문하여 평균 9개월 뒤에 71명(56.3%)에서 목표 요산치에 도달함을 보고하였다. 본 연구에서도 알로푸리놀 단독 사용 1년 군(n=46)에서 요산 농도 6 mg/dL 미만 유지 환자가 23명(50%)로 비슷한 결과를 보였다. 이들은 성별, 인종, 만성 신부전, 통풍 결절 존재, 이노제 사용 여부, 요산저하제 시작 시 요산 농도 및 최종 농도 등은 목표치 달성에 영향을 주지 않았고, 고령, 아스피린 비사용자 및 잦은 외래 방문이 영향을 주는 인자임을 보고하였다. 실제 우리나라의 부족한 인력과 진료 현실에서 이와 같이 그대로 적용할 수는 없다 하더라도, 목표 요산치에 도달하기까지 알로푸리놀의 적극적인 증량과 함께 잦은 외래 추적 관찰과 검사를 시행하여 엄격하게 요산 조절을 하려는 노력이 있어야 하겠다.

최근 임상 연구에 의하면 하루 300 mg 이하 알로푸리놀 용량에서는 많은 통풍 환자에서 목표 요산치를 달성하는데 실패한 바 있다 (27). 여전히 신기능 장애에 대한 우려 때문에 300 mg 이상 사용에 대한 우려가 있는 것도 사실이지만, 최근 요산저하제 치료가 신기능에 긍정적 영향을 준다는 보고가 (28-31) 나오면서 만성 신질환자라 하더라도 적절한 위험 관리를 통해 매일 300 mg 이상 유지를 권고하는 추세이다 (32). 본 연구에서는 단독 치료 6개월째에도 평균 알로푸리놀 용량이 재발 군 294 mg과 비 재발군 260 mg으로 통풍 재발 군에서도 300 mg을 넘지 못함을 알 수 있었다. 환자 개개인의 동반 질환 상태에 따라 개별화되어야 하겠지만 한국인에서도 300 mg 이상의 알로푸리놀 용

량을 유지하는 것이 재발을 줄이는 요인이 될 수 있겠다.

본 연구의 제한점은 단일 기관에서 이루어진 후향적 연구로 비교적 적은 환자 수로 인해 대표성을 띄기에는 부족할 수 있다는 점, 예방 약물 중단 시 요산 수치가 치료 목표치인 6 mg/dL에 도달하지 못해 이 후 재발에 기여했을 것이라는 점 등을 들 수 있겠다. 그러나 최대 12년까지 류마티스내과 외래를 추적 방문한 환자 중에서 6개월 이상 요산저하제 치료를 정기적으로 받은 순응도가 높은 환자들을 대상으로 통풍 재발 요인에 대해 조사한 국내 최초 보고라는 점과 비록 통계학적 의미는 없다 하더라도 6개월 이상의 예방 약물 치료가 통풍 재발을 낮출 수 있는 요인이 될 수 있음을 보인 점에서 의의가 있다 하겠다.

결론

저자들은 예방 치료 이후 6개월 이상 요산저하제를 지속 복용 중인 통풍 환자를 대상으로 통풍 재발 시 임상적 특성에 대해 조사해 보았다. 한국인 통풍 환자에서 초기에 보다 적극적인 요산 목표치 도달과 함께 6개월 이상의 예방 약물 투여가 낮은 통풍 재발과 연관성이 있을 가능성이 있다. 향후 전향적 대규모 연구를 통한 예방 치료에 대한 국내 가이드라인이 필요할 것으로 여겨진다.

참고문헌

1. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008. *Arthritis Rheum* 2011;63:3136-41.
2. Annemans L, Spaepen E, Gaskin M, Bonnemaiere M, Malier V, Gilbert T, et al. Gout in the UK and Germany: prevalence, comorbidities and management in general practice 2000-2005. *Ann Rheum Dis* 2008;67:960-6.
3. Keenan RT, O'Brien WR, Lee KH, Crittenden DB, Fisher MC, Goldfarb DS, et al. Prevalence of contraindications and prescription of pharmacologic therapies for gout. *Am J Med* 2011;124:155-63.
4. Lee SJ, Hirsch JD, Terkeltaub R, Khanna D, Singh JA, Sarkin A, et al. Perceptions of disease and health-related quality of life among patients with gout. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:582-6.
5. Choi HK, Ford ES, Li C, Curhan G. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with gout: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum* 2007;57:109-15.
6. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Curhan G. Obesity, weight change, hypertension, diuretic use, and risk of gout in men: the health professionals follow-up study. *Arch Intern Med* 2005;165:742-8.
7. Grayson PC, Kim SY, LaValley M, Choi HK. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63:102-10.
8. Mikuls TR, Farrar JT, Bilker WB, Fernandes S, Saag KG. Suboptimal physician adherence to quality indicators for the

- management of gout and asymptomatic hyperuricaemia: results from the UK General Practice Research Database (GPRD). *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:1038-42.
9. Son KM, Seo YI, Kim IJ, Bae YD, Jung YO, Cha MJ, et al. Adherence to uric acid lowering agent of gouty patients. *J Korean Rheum Assoc* 2010;17:162-7.
 10. Spencer K, Carr A, Doherty M. Patient and provider barriers to effective management of gout in general practice: a qualitative study. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1490-5.
 11. Emmerson BT. The management of gout. *N Engl J Med* 1996;334:445-51.
 12. Wortmann RL. Effective management of gout: an analogy. *Am J Med* 1998;105:513-4.
 13. Wallace SL, Robinson H, Masi AT, Decker JL, McCarty DJ, Yü TF. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout. *Arthritis Rheum* 1977;20:895-900.
 14. Gaffo AL, Schumacher HR, Saag KG, Taylor WJ, Dinnella J, Outman R, et al. Developing a provisional definition of flare in patients with established gout. *Arthritis Rheum* 2012;64:1508-17.
 15. Taylor WJ, Shewchuk R, Saag KG, Schumacher HR Jr, Singh JA, Grainger R, et al. Toward a valid definition of gout flare: results of consensus exercises using Delphi methodology and cognitive mapping. *Arthritis Rheum* 2009;61:535-43.
 16. Roddy E, Zhang W, Doherty M. Concordance of the management of chronic gout in a UK primary-care population with the EULAR gout recommendations. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1311-5.
 17. Harrold LR, Mazor KM, Velten S, Ockene IS, Yood RA. Patients and providers view gout differently: a qualitative study. *Chronic Illn* 2010;6:263-71.
 18. Wortmann RL, Macdonald PA, Hunt B, Jackson RL. Effect of prophylaxis on gout flares after the initiation of urate-lowering therapy: analysis of data from three phase III trials. *Clin Ther* 2010;32:2386-97.
 19. Zhang W, Doherty M, Pascual E, Bardin T, Barskova V, Conaghan P, et al; EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: Diagnosis. Report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2006;65:1301-11.
 20. Jordan KM, Cameron JS, Snaith M, Zhang W, Doherty M, Seckl J, et al; British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology Standards, Guidelines and Audit Working Group (SGAWG). British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of gout. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1372-4.
 21. Khanna D, Khanna PP, Fitzgerald JD, Singh MK, Bae S, Neogi T, et al; American College of Rheumatology. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:1447-61.
 22. Borstad GC, Bryant LR, Abel MP, Scroggie DA, Harris MD, Alloway JA. Colchicine for prophylaxis of acute flares when initiating allopurinol for chronic gouty arthritis. *J Rheumatol* 2004;31:2429-32.
 23. Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR, Wells AF, MacDonald P, Lloyd E, 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.
 24. Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, MacDonald PA, Eustace D, Palo WA, et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med* 2005;353:2450-61.
 25. 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;51:321-5.
 26. Lim AY, Shen L, Tan CH, Lateef A, Lau TC, Teng GG. Achieving treat to target in gout: a clinical practice improvement project. *Scand J Rheumatol* 2012;41:450-7.
 27. Reinders MK, Haagsma C, Jansen TL, van Roon EN, Delsing J, van de Laar MA, et al. A randomised controlled trial on the efficacy and tolerability with dose escalation of allopurinol 300-600 mg/day versus benz-bromarone 100-200 mg/day in patients with gout. *Ann Rheum Dis* 2009;68:892-7.
 28. Siu YP, Leung KT, Tong MK, Kwan TH. Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level. *Am J Kidney Dis* 2006;47:51-9.
 29. Goicoechea M, de Vinuesa SG, Verdalles U, Ruiz-Caro C, Ampuero J, Rincón A, et al. Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1388-93.
 30. Jo SY, Park YB, Lee CH. The Effect of hypouricemic treatment on the renal function in patients with gout. *J Rheum Dis* 2011;18:26-31.
 31. Stamp LK, O'Donnell JL, Zhang M, James J, Frampton C, Barclay ML, et al. Using allopurinol above the dose based on creatinine clearance is effective and safe in patients with chronic gout, including those with renal impairment. *Arthritis Rheum* 2011;63:412-21.
 32. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, Bae S, Singh MK, Neogi T, et al; American College of Rheumatology. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:1431-46.