

한국인 통풍 환자에서 페북소스타트의 유효성과 안전성 연구

이 성 원

동아대학교 의과대학 류마티스내과

The Efficacy and Safety of Febuxostat in Korean Patients with Gout

Sung Won Lee

Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, College of Medicine, Dong-A University, Busan, Korea

통풍은 지역과 인종별로 차이가 있으나 서구에서는 약 1~2%의 유병률을 보이는 가장 흔한 염증성 관절염으로서 과거에 비해 최근에 유병률이 증가하고 있다 (1,2). 통풍 관절염이 증가하고 있는 것은 비만이나 고혈압과 같은 대사성 질환의 증가 및 수명의 연장 등이 그 원인으로 생각되고 있으며 최근 국내에서도 식생활의 서구화와 더불어 통풍의 발생 빈도가 증가되고 있다. 국민건강보험공단 자료를 이용한 국내 통풍 유병률 조사에서도 2001년도 0.17%에서 2008년도 0.40%로 7년 동안 약 2.32배 정도 증가하여 단기간에 빠른 증가세를 보여주고 있다 (3).

통풍환자에서 고요산혈증이 지속되면 반복적인 통풍 발작과 요산신증이나 요산결석 뿐만 아니라 만성결정성 통풍으로 진행되어 관절파괴를 초래하게 되므로 고요산혈증은 장기간 지속적으로 조절하는 것이 중요하다. 그러나 통풍이 과거부터 잘 알려져 온 만성 질환임에도 불구하고 약물 치료의 순응도는 상대적으로 낮다. 80% 이상일 때 높은 순응도를 나타내는 총 내원기간 대 약물처방기간(medication possession ratios, MPR)으로 표시되는 약물순응도 조사에서 지속적으로 약물을 복용해야 하는 고혈압이나 당뇨, 갑상선 질환 등과 같은 다른 만성질환에 비해 통풍의 경우 MPR이 36.8%로 고혈압 72.3%나, 제 2형 당뇨 65.4%에 비해 비교적 낮은 순응도를 보인다 (4). 국내 대학병원에 내원한 통풍 환자들의 allopurinol 순응도에 대한 조사에서도,

총 처방 용량을 총 외래 관찰 기간으로 나눈 비율인 percentage of day covered (PDC)가 70% 이상될 때 고순응도로 정의하는 PDC 또한 38.3%로 국내 역시 allopurinol에 대해 낮은 순응도를 보여 (5) 국내외를 불문하고 장기적 통풍 치료의 실패율이 높다는 것을 알 수 있다. 통풍 환자에서 순응도가 낮은 이유는 발생 연령이나 성별을 고려할 때 시기로 사회 활동이 왕성한 젊은 남자에게서 많이 발생하며 급성기 치료 후 임상적으로 증상이 없는 무증상의 시기가 있고 혈압이나 혈당과 같이 집에서 자가측정이 어려워 경고신호를 알 수 없기 때문이기도 하지만 환자들 뿐만 아니라 통풍을 진료하는 일부 의사들에서도 통풍의 급성기 치료 후 지속적인 치료가 필요하다는 것을 충분히 이해하지 못하고 있기 때문으로 생각된다.

통풍치료의 진료지침은 유럽류마티스학회(European League Against Rheumatism, EULAR)나 영국류마티스학회(British Society for Rheumatology, BSR)의 진료지침이 있었지만 최근 통풍의 병인과 통풍의 위험인자에 대한 임상연구결과들이 대거 발표되고 새로운 요산저하제로서 febuxostat이 FDA의 승인을 받으면서 2012년도 미국류마티스학회(American College of Rheumatology, ACR)에서는 처음으로 통풍 진료지침을 제시하였다 (6). 여기에 따르면 요산결절이 있거나 일년에 2번 이상 발생하는 통풍발작, stage 2 이상의 만성신장질환을 포함한 말기신부전, 요로결석의 과거

<Received : October 4, 2013, Revised : October 10, 2013, Accepted : October 10, 2013>

Corresponding to : Sung Won Lee, Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, College of Medicine, Dong-A University, 26, Daesingongwon-ro, Seo-gu, Busan 602-715, Korea. E-mail : leesw@dau.ac.kr

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.

력이 있는 경우에는 지속적인 요산저하치료의 적응증이 된다. 일반적으로 고요산혈증의 치료 목표는 혈중 요산 수치를 6 mg/dL 이하로 낮추는 것이며 요산결절이 있거나 요로결석, 만성신장질환이 있는 경우에는 5 mg/dL 이하로 낮출 것을 권장하고 있다 (7).

요산저하치료시 일차선택약제로서 전통적으로 사용되어 온 xanthine oxidase (XO) 억제제인 allopurinol의 경우, 치명적인 부작용 중의 하나인 과민반응(allopurinol hypersensitivity syndrome)이나 신독성을 줄이기 위하여 신기능에 따른 감량지침이 있었으나 감량을 하더라도 과민반응의 빈도나 신독성의 빈도가 감소하지 않으며 오히려 고요산혈증의 조절을 부적절하게 할 수 있어 더 이상 권장하지 않고 있다. 그러나 오랜 기간 동안 과민반응과 신독성에 대한 우려로 인해 신기능이 정상인 환자에서도 allopurinol을 300 mg 이상 고용량 처방을 하는 경우는 드물어 충분한 요산저하치료가 되지 않았다 (8,9). 따라서 2012년 ACR 가이드라인에서는 기존 신기능에 따른 감량요법을 폐기하고 필요시에는 요산수치의 목표에 도달할 때까지 300 mg 이상 충분히 용량을 증량할 것을 강조하고 있으며 부작용을 줄이기 위하여 적은 용량으로 시작하여 천천히 증량할 것을 권장하고 있다 (6). 한편, 요산강하제로서 40년만에 새로 개발된 febuxostat의 경우 비퓨린계 선택적 XO 억제제로서 XO의 산화형과 환원형 모두를 억제하며 간으로 대사되므로 경한 신장 기능의 이상이 있을 경우에도 사용할 수 있는 장점이 있다. Febuxostat에 대한 대표적인 임상연구인 FACT (Febuxostat Versus Allopurinol Controlled Trial) 연구 (10)와 APEX (Allopurinol and Placebo Controlled Efficacy Study of Febuxostat) 연구 (11)에서 3개월째 febuxostat 80 mg, 120 mg, 240 mg 모두 allopurinol 300 mg에 비해 효과적으로 혈중 요산수치를 목표치인 6 mg/dL 이하로 낮추었으며 경증이나 중등도의 신장장애가 있는 환자에서도 효과적이었다. 2009년 febuxostat의 효과와 안전성에 대한 장기간의 관찰연구인 FOCUS (Febuxostat Open-label Clinical trial of Urate-lowering efficacy and Safety) 연구 (12)에서도 febuxostat는 5년간 93%에서 목표 혈중 요산수치에 도달하였으며 심각한 부작용의 경우가 18%에서 나타났으나 사망사례는 없어 장기간의 효과와 안전성을 확보하였다. 그러나 일부 임상연구에서 심혈관계 이상이 발생할 수 있어 동맥경화증이나 심근경색 또는 울혈성 심부전 환자에서 사용하지 말 것을 권고하고 있으나 FDA에 제출된 연구 자료에서는 입증되지 않아 승인을 받을 수 있었다.

요산저하치료시 일차선택 약제로서 allopurinol을 대신하여 febuxostat을 선택할 것인가에 대하여는 아직 분명하지 않지만, 일반적으로 febuxostat는 allopurinol에 대한 과민반응이나 신기능 이상으로 allopurinol의 사용이 어렵거나 혹은 효과가 부족한 경우 allopurinol의 대체약으로 사용하도록 권고되어 왔으나 2012년도 ACR 가이드라인에서는 특별한 조건 없이 둘 다 일차약으로 선택할 수 있도록 하고

있다. 그러나 대부분의 임상연구들에서 혈중 요산수치를 조절하는데 있어서 febuxostat은 allopurinol 300 mg에 비해 효과적이었지만 allopurinol을 300 mg 이상으로 증량할 경우 효과에 대한 비교연구는 없다. 따라서 국내보험급여 인정기준을 고려하면 allopurinol의 부작용이 있거나 300 mg 이상 충분히 증량하여도 효과가 부족한 경우 febuxostat을 선택할 수 있겠지만 FDA나 EULAR 가이드라인 (8,9)처럼 allopurinol을 800 mg까지 증량하는 경우는 복용하는 약의 갯수와 febuxostat 사용의 비용 대비 효과를 생각해 볼 필요가 있다.

Febuxostat은 비교적 안전성이 좋은 약제로서 이를 바탕으로 유럽이나 미국 또는 일본 등 많은 나라에서 승인을 받았으며 최근 박 등 (13)이 발표한 자료는 한국인에서 febuxostat의 유효성과 안전성에 대한 자료를 확보했다는 점에서 의의가 있다. 한국인 182명을 대상으로 한 이 연구에서도 다른 임상연구와 유사하게 4주째에 목표 혈중 요산치인 6.0 mg/dL 이하에 도달하는 율은 febuxostat 40 mg (25.7%)은 위약(0%)에 비해 유효하게 더 높았고 febuxostat 80 mg (80.0%), 120 mg (83.3%)은 allopurinol 300 mg (58.3%)에 비해 유효하게 더 높았으며 부작용의 빈도는 각각의 용량에서 13명(37%), 14명(39%), 18명(50%)으로 용량이 증가할 수록 높았으나 위약군 17명(46%)이나 allopurinol군 21명(57%)에 비해 유의한 차이는 없었다. 치료기간 중에 급성 통풍 발작의 빈도 역시 각 군에서 통계적 유의한 차이는 없었다. 향후 한국인을 대상으로 한 febuxostat의 장기간 유효성과 안전성 자료가 확보되기를 기대한다.

References

1. Terkeltaub RA. Clinical practice. Gout. *N Engl J Med* 2003;349:1647-55.
2. Harris CM, Lloyd DC, Lewis J. The prevalence and prophylaxis of gout in England. *J Clin Epidemiol* 1995;48: 1153-8.
3. Lee CH, Sung NY. The Prevalence and Features of Korean Gout Patients Using the National Health Insurance Corporation Database. *J Rheum Dis* 2011;18: 94-100.
4. Reach G. Treatment adherence in patients with gout. *Joint Bone Spine* 2011;78:456-9.
5. 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.
6. 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.
7. Hamburger M, Baraf HS, Adamson TC 3rd, Basile J, Bass L, Cole B, et al. European League Against Rheumatism. 2011 Recommendations for the diagnosis and management of gout and hyperuricemia. *Postgrad*

- Med 2011;123(6 Suppl 1):3-36.
8. Terkeltaub R. Update on gout: new therapeutic strategies and options. *Nat Rev Rheumatol* 2010;6:30-8.
 9. Chao J, Terkeltaub R. A critical reappraisal of allopurinol dosing, safety, and efficacy for hyperuricemia in gout. *Curr Rheumatol Rep* 2009;11:135-40.
 10. 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.
 11. Schumacher HR Jr, Becker MA, Wortmann RL, Macdonald PA, Hunt B, Streit J, 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;59:1540-8.
 12. Schumacher HR Jr, Becker MA, Lloyd E, MacDonald PA, Lademacher C. Febuxostat in the treatment of gout: 5-yr findings of the FOCUS efficacy and safety study. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:188-94.
 13. Park SH, Song YW, Park W, Koh EM, Yoo B, Lee SK, et al. The Urate-lowering Efficacy and Safety of Febuxostat in Korean Patients with Gout. *J Rheum Dis* 2013;20:223-30.