

떠오르는 통풍, 생명을 위협하는 공공의 적

송 정 수

중앙대학교 의과대학 내과학교실

Rising Gout, Life Threatening Public Enemy

Jung-Soo Song

Department of Rheumatology/Internal Medicine, Chung-Ang University School of Medicine, Seoul, Korea

Gout is an inflammatory arthritis characterized by recurrent attacks of inflammation caused by precipitation of monosodium urate crystals (MSU) in the joint and is associated with impaired quality of life. The incidence and prevalence of gout is increasing world wide due to the increasing size of the elderly population, kidney disease, diuretic use, dietary changes, and obesity. Furthermore, emerging evidence suggests that gout is strongly associated with metabolic syndrome and may lead to myocardial infarction, type 2 diabetes mellitus, and premature death. Urate nephropathy is also increasing. Thus, the overall disease and the economic burden of gout is substantial and increasing sharply. Although traditional urate lowering agents including allopurinol, probenecid, and benzbromar-

one have been available for many years, questions still remain about the optimal dosing regimen. Many patients remain undertreated for this potentially curable disorder. Fortunately, more scientific data and evidence for proper management of gout are available. Renewed interest in gout has led to advances in dietary advice and development of new therapeutic options. The importance of risk factors for gout should be emphasized and patients with gout and hyperuricemia should be educated so that they can achieve a good quality of life and longevity. In this review, the comorbidity, mortality, and economic burdens of gout will be presented. In addition, the importance of proper management and patient education will be stressed. **Key Words.** Gout, Hyperuricemia, Comorbidity, Mortality

서 론

통풍은 퓨린 대사의 이상으로 체내에 과잉 축적된 요산이 결정화되면서 관절과 관절 주위 조직에 재발성 발작성 염증을 일으키는 질환으로 심한 관절통과 관절의 변형으로 삶의 질을 저하시키는 만성 전신성 질환이다 (1-3). 최근 연구에 의하면 통풍은 관절염뿐만 아니라 고혈압, 고지혈증, 복부비만, 당뇨병으로 특징지어지는 대사증후군과 관련이 높음이 입증되고 있으며 (4,5) 우리나라 통풍 환자

들의 현실도 예외는 아니다 (6,7). 그에 따라 통풍 환자에게는 다양한 질병이 동반되고 많은 약물이 복합적으로 사용되면서 질병에 의한 합병증과 약물에 의한 부작용으로 인해 수명이 단축될 수 있다는 보고가 나오고 있다 (8). 또한 이에 따른 경제적인 부담도 다른 질병에 비해 많이 소모되고 있으며 (9) 전 세계적으로 통풍 환자의 수가 증가하여 이제 미국에서는 통풍이 류마티스관절염을 제치고 가장 흔한 염증성 관절염으로 등극되어 있는 것이 통계적으로 증명되고 있다 (10-20). 통풍은 임상적으로나 기초 학문적으로 매우 복잡하고 심각한 질환이지만 그 치료와 예후의 중요성이 전 세계적으로 저평가되고 있다. 본 종설에서는 통풍과 그 합병증들이 생명에 미치는 위협에 대해 설명하고 적절한 치료와 환자 교육의 중요성에 대해 강조하고자 한다.

<접수일 : 2011년 12월 4일, 수정일 : 2011년 12월 7일, 심사통과일 : 2011년 12월 7일>

통신저자 : 송 정 수

서울시 동작구 흑석로 102
중앙대학교병원 류마티스내과
E-mail : drsong@cau.ac.kr

본 론

통풍 유병률의 증가

미국에서 조사된 연구에 의하면 1990년 미국인의 전체 통풍 유병률은 0.29%, 75세 이상의 노인에게서는 0.21%였으나 1999년에 미국인의 전체 통풍 유병률은 0.52%, 75세 이상의 노인에게서는 0.41%로 2배 정도 증가하였으며 또한 65세 이상의 여성에서도 매년 유병률이 현저하게 증가하였다 (10). 또 다른 미국의 역학연구에서 통풍의 유병률은 1969년도에는 0.48%이었다가 1983년과 1985년 사이에는 0.99%로 증가하였고 1992년에는 0.84%로 조사되었다 (11). 1988년부터 1994년 사이에 진행된 미국의 The Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)에서는 20세 이상 미국 국민의 2.7%인 510만명이 통풍을 앓고 있다고 보고하였다 (12). 가장 최근에 발표된 역학조사 NHANES 2007~2008에서는 미국의 통풍 유병률이 3.9%이고 고요산혈증의 유병률은 21.5%로 나타났다(표 1) (13). 영국에서도 통풍 유병률은 점차 증가하는 경향을 보이고 있다. 1975년에 조사된 영국의 통풍 유병률은 0.26% (14)였으나 1987년도에는 0.34% (15), 1993년도에는 0.95% (16)로 급격히 증가되고 있다. 발표된 또 다른 연구에서는 1991년보다 1999년에 더 증가하여 1999년의 통풍 유병률이 1.4%였고 그 중 65세 남자는 7%로 매우 높았다고 보고하였다 (17). 또 다른 연구에서는 2005년도 영국과 독일의 통풍 유병률을 1.4%로 보고하였다 (18). 뉴질랜드에서 보고된 두 종류의 연구에서도 통풍의 유병률은 지속적으로 증가하고 있음을 보여준다. 1956년부터 1958년 사이에 뉴질랜드 마오리족에서의 유병률은 4.7%로 유럽 출신 주민들의 유병률인 0.3%에 비해 높게 나타나 인종간 통풍 유병률의 차이가 있음을 시사하였다 (19). 이후 1990년대에 뉴질랜드에서 조사한 통풍의 유병률은 마오리족 6.4%였고 그 중 남자는 13.9%로 매우 높았고 유럽 출신 주민들의 통풍 유병률은 2.9%였고 그 중 남자는 5.8%로 마오리족뿐만 아니라 유럽 출신 주민들에서도 상당히 증가된 유병률을 보였다. 고요산혈증의 유병률 역시 마오리족 남자가

27.1%, 유럽 출신 남자가 9.4%로 높았으며 인종별 차이를 보였다 (20). 중국 칭다오에서 보고된 통풍의 유병률은 2002년 0.36%에서 2004년에는 0.53%로 점차 증가하고 있는 경향을 보이고 있다 (21,22).

우리나라에서 통풍의 유병률이 조사된 연구는 그리 많지 않다. 2004년 Kim 등의 연구 (23)에서는 고요산혈증이 있는 건강검진센터를 방문한 사람들에게서 통풍의 유병률을 조사하였는데 고요산혈증이 있는 남자는 14.3%였으며 이들 중 통풍을 가진 환자는 16.6%였다. 하지만 이 연구는 전 국민을 대상으로 한 연구가 아니고 고요산혈증이 있는 사람에게서만 조사한 것으로 우리나라의 통풍 유병률을 대표할 수는 없다. 2011년 Lee와 Sung (24)은 국민건강보험공단의 자료를 토대로 우리나라 국민에서의 통풍 유병률을 조사하였는데 2001년에는 0.17%로 조사되었고 2008년도에는 0.4%로 유병률이 상당히 증가되었다. 하지만 우리나라에서 통풍의 유병률이 겨우 0.4%에 지나지 않는 것은 예상보다 훨씬 낮은 결과인데 그 이유로 이 연구에서는 통풍을 주 상병으로 등록한 환자들만 통풍 환자로 등록하였기 때문에 통풍이 부 상병으로 등록되어 있거나 의료가 관을 방문하지 않은 환자, 의료가 관에서 통풍으로 진단되지 않은 환자들은 포함되지 않았던 원인이 있었다. 하지만 이 연구에서 확실히 알 수 있었던 것은 우리나라에서도 외국처럼 통풍 환자들이 급격히 늘어나고 있다는 사실이다.

이처럼 전 세계적으로 통풍과 고요산혈증 환자가 증가하는 이유로는 우선 인류의 수명이 점차 증가하고 있음에 따라 통풍에 걸릴 가능성이 높아졌고, 경제 상황이 좋아지면서 단백질과 지방을 많이 함유한 음식과 알코올의 섭취가 증가하고, 이에 따라 비만한 인구가 증가하고, 고혈압 환자들이 증가하면서 고요산혈증을 유발하는 이뇨제의 사용이 증가하고, 신장질환의 빈도가 증가하기 때문으로 추정하고 있다.

통풍과 관련된 질환

통풍을 예전에는 통증이 심한 관절염 정도로 대수롭지 않

Table 1. Unadjusted and age-adjusted comparison of the prevalence of gout and hyperuricemia among US adults between NHANES-III (1988~1994) and NHANES 2007~2008*

	NHANES-III	NHANES 2007~2008	Difference
Prevalence of gout			
Unadjusted	2.7 (2.3, 3.0)	3.9 (3.3, 4.4)	1.2 (0.6, 1.9)
Age-adjusted	2.9 (2.5, 3.3)	3.9 (3.4, 4.5)	1.0 (0.4, 1.7)
Prevalence of hyperuricemia			
Unadjusted	18.2 (17.2, 19.3)	21.4 (19.7, 23.2)	3.2 (1.2, 5.2)
Age-adjusted	19.1 (18.1, 20.0)	21.5 (20.1, 23.0)	2.4 (0.7, 4.2)
Mean serum urate level, mg/dL			
Unadjusted	5.33 (5.29, 5.37)	5.48 (5.41, 5.55)	0.15 (0.07, 0.24)
Age-adjusted	5.36 (5.32, 5.40)	5.49 (5.44, 5.53)	0.13 (0.07, 0.18)

*Values are percent (95% confidence interval). The data were adjusted for clusters and strata of the complex sample design of the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2007~2008, with incorporation of sample weights.

게 생각하는 의사나 환자들이 많았다. 따라서 통풍이 가져오는 치명적인 합병증에 대해 간과한 경우가 흔히 있었다. 하지만 최근에 들어 통풍 환자들에게서 생명을 위협할 수 있는 다양한 질환이 동반되고 사망률을 증가시킨다는 사실이 밝혀지면서 관심과 주의를 끌게 되었다. 류마티스관절염의 증상에 관절 증상과 관절외 증상이 있고 쇼그렌증후군에서 샘증상(glandular manifestations)과 샘외증상(extra-glandular manifestations)이 있듯이 통풍에서도 관절증상과 관절외 증상으로 구분할 수 있다. 통풍과 관련된 대표적인 관절외 증상은 대사증후군과 신장병이다.

대사증후군

대사증후군은 심혈관계 합병증과 당뇨병이 발생할 수 있는 여러 의학적 위험인자가 동시에 존재하는 현상을 의미하며 과거 대사증후군 X (metabolic syndrome X) 또는 심장대사증후군(cardiometabolic syndrome), 증후군 X (syndrome X), 인슐린 저항증후군(insulin resistance syndrome, IRS), 리벤증후군(Reaven's syndrome) 등으로도 알려져 왔다. 가장 최근에 정의된 대사증후군은 미국의 National Cholesterol Education Program (NCEP)의 보고 (25)인데 이에 따르면 다음의 5가지 가운데 3가지 이상을 만족하면 대사증후군으로 진단한다. 첫째, 복부비만(허리둘레가 남자는 102 cm 이상, 여자는 88 cm 이상, 한국인의 경우 남자는 90 cm 이상, 여자는 85 cm 이상), 둘째, 혈청 중성지방 농도가 150 mg/dL 이상, 셋째, 혈청 고밀도 콜레스테롤(HDL) 농도가 남자의 경우 40 mg/dL 미만, 여자의 경우 50 mg/dL 미만, 넷째, 혈압약을 복용하고 있거나 혈압이 130/85 mmHg 이상, 다섯째, 당뇨병 약을 복용하거나 공복 혈장 포도당 농도가 100 mg/dL 이상인 경우이다.

통풍과 대사증후군 사이의 관계에 대한 연구는 최근 들어 많이 이루어졌다 (3,4). 미국에서 시행된 NHANES III 조사에서 1998년에서 1994년 사이 미국 통풍이 있는 환자에서 대사증후군이 동반된 비율은 62.8%인데 비해 통풍이 없었던 환자에서는 대사증후군이 동반된 환자는 겨우 25.4%였다 (3). 통풍 환자가 복부 비만의 위험은 2.55배, 고중성지방혈증의 위험은 1.9배, 저고밀도콜레스테롤혈증의 위험은 1.6배, 고혈압의 위험은 2.63배, 고혈당의 위험은 2.14배로 정상인에 비해 대사증후군의 모든 면이 유의하게 높게 보고되었다 (4). 또한 비만과 체지방 증가가 통풍의 위험인자이며 체중을 감소시키면 통풍의 위험도 감소한다는 보고도 나왔다 (26). 통풍으로 진단된 환자 뿐 아니라 고요산혈증만 있는 환자도 대사증후군의 위험이 증가된다는 보고도 나왔다 (27).

영국의 한 연구에서는 통풍과 당뇨병과 유의한 상관관계가 있음을 보고하였고 (17), Choi 등은 통풍 환자들에게서 2형 당뇨병이 발생할 위험이 정상인에 비해 1.34배 증가하고 고요산혈증이 있는 환자들도 2형 당뇨병이 발생할 위험이 정상인에 비해 1.26배 높아 통풍이 당뇨병의 발생에 독립적인 위험인자가 된다고 보고하였다 (28). 또한 고요

산혈증이 인슐린 저항증후군과 밀접한 관계가 있어 통풍 환자의 7~74%에서 포도당 부하검사에 이상을 보인다는 보고도 있다 (29).

통풍과 고요산혈증과 고혈압의 상관관계도 많이 연구되었다. 요산 자체가 혈압을 올리는 것인지 고혈압에 의해 이차적으로 요산이 증가하는지에 대해서는 논란이 많았지만 많은 실험실적 그리고 임상적 연구에 의해 증가된 요산 자체가 고혈압의 위험인자가 되며 혈청 요산이 증가되어 있는 고혈압 환자들에게 요산을 감소시키면 혈압이 정상화된다는 사실을 밝혀냈다 (30-33). 반대로 고혈압이 있는 환자에서는 고혈압이 없는 사람에 비해 통풍이 발생할 위험이 2.31배 높고 이뇨제를 사용하는 환자들은 그렇지 않은 사람에 비해 통풍이 발생할 위험이 1.77배 높다 (26). 또한 고요산혈증이 고혈압이나 심장혈관질환, 신장질환을 일으키는 위험 요소로 작용한다 (34). 2011년에 발표된 연구에서는 고요산혈증이 있는 사람이 정상 요산인 사람에 비해 고혈압이 발생할 위험이 1.41배가 높다고 보고하였다 (35).

통풍과 고지혈증에 대한 연구는 많이 이루어졌다. 통풍 환자의 75~85%에서 고중성지방혈증이 동반되었다는 보고가 있으며 고중성지방혈증 환자의 80% 이상에서 고요산혈증이 발견된다는 보고도 있다 (36). 또한 고요산혈증과 죽상경화증의 연관성이 입증되면서 고요산혈증을 심장동맥질환의 위험인자로 생각하게 되었다. 일부 연구에서는 심장동맥질환을 가진 환자들에게서 정상인에 비해 요산의 농도가 차이가 없다고 했지만 다른 연구에서는 고요산혈증이 심장동맥질환의 독립적인 위험인자라고 주장하고 있다 (26,27).

한국인을 대상으로 통풍과 대사증후군의 연관성을 연구한 논문은 몇 가지가 있다. 2004년 대한류마티스학회지에 실린 연구에 따르면 통풍 환자의 42.2%에서 대사증후군을 동반하며 50%에서 고혈압을, 11%에서는 당뇨병을 동반한다고 보고하였다 (6). 2005년도에 발표된 다기관 연구에 의하면 한국인 통풍 환자들에게서 대사증후군이 43.6%로 정상인의 5.2%에 비해 상당히 높은 유병률을 갖고 있음을 보고하였다 (7). 2008년에 발표된 연구는 대사증후군과 정상인과 고요산혈증 환자, 통풍 환자에서 대사증후군의 발생을 비교하였는데 각각 2.9%, 8.9%, 43.6%로 유의한 차이를 보였다 (37). 이는 외국에서 발표된 보고와 별 차이를 보이지 않았다.

신장병

1800년대 초반에 고요산혈증이 통풍의 원인이라는 사실이 밝혀진 이후, 많은 연구가 진행됨에 따라 고혈압과 심장혈관질환, 신장질환들도 고요산혈증과 관련이 있다고 알려지게 되었다 (38). 통풍 환자들은 일반인에 비해 고혈압이 25~50%, 신장질환이 20~60%, 심장혈관질환이 90% 더 많이 발생하는 것으로 알려지고 있다 (39). 고혈압에 의한 신장병으로는 급성 요산신증(acute uric acid nephropathy)과 만성 요산신증(chronic urate nephropathy), 요로결석증

(urolithiasis) 등이 있다. 급성 요산신증은 중앙용해증후군(tumor lysis syndrome)의 경우와 같이 혈청 요산 농도가 갑자기 증가되면서 요산결정이 세뇨관을 막고 간질조직으로 과열되면서 염증반응과 섬유화를 유발하여 급성 신부전이 발생하는 질환이다 (40). 통풍 환자들에게 이러한 급성 신부전이 발생하는 경우는 흔치 않다. 대부분의 통풍 환자들은 만성 요산신증에 의해 신장 손상을 입으며 만성 신부전으로까지 진행을 한다. 통풍 환자들의 50% 이상에서 만성 신부전이 발생되는데, 부검연구에 따르면 실제 임상 소견이 없었더라도 통풍 환자의 75~99%에서는 신장조직에 혈관경화, 사구체 경화, 간질 섬유화 등의 특징적인 병변이 관찰된다 (41,42). 고요산혈증의 동물모델에서도 신장의 병리소견은 미세혈관의 경화, 간질 섬유화 및 염증세포의 침윤, 레닌(renin) 발현의 증가, cyclooxygenase-2의 혈관벽의 발현, 혈관 평활근 증식 및 endothelial nitric oxide synthase (eNOS)의 발현 감소 등으로 이러한 병리소견은 allopurinol이나 요산배설촉진제의 사용으로 농도를 떨어뜨린 경우 유의하게 완화되는 소견을 보였다 (43-45). 이런 사실들을 볼 때 요산에 의한 신장혈관의 변화와 염증반응 및 renin-angiotensin system (RAS) 활성화가 신장병 발생의 주요한 기전일 것으로 예측할 수 있다 (46). 임상적으로도 만성 신장병 환자들에게 allopurinol을 투여하여 고요산혈증을 교정해 주었더니 신장기능의 저하를 예방하였다는 보고들이 나오고 있다 (47,48). 따라서 통풍은 물론 고요산혈증은 만성 신장병의 독립적인 원인이 되고 고요산혈증을 개선함으로써 통풍에 의한 신장병을 예방할 수 있다.

통풍에 의한 사망률의 증가

이미 언급하였듯이 통풍 환자는 고혈압, 고지혈증, 당뇨병, 심혈관질환 등을 포함한 대사증후군과 만성 신장병, 골관절염 등 여러 가지 질병을 동반한다. 올해 초에 발표된

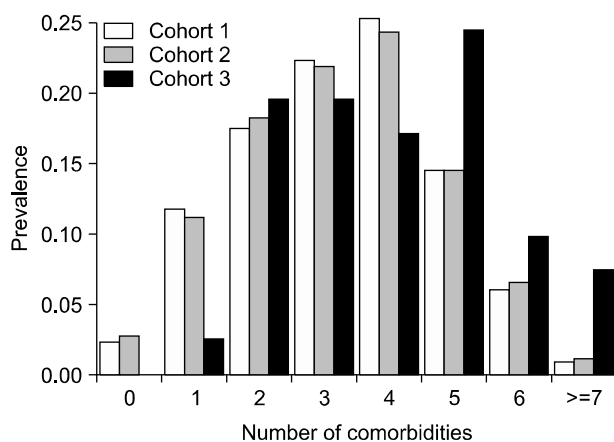


Figure 1. Patients with gout typically harbor multiple comorbidities. The prevalence of having 0 to 7 associated comorbidities was determined among patients with gout in each of the 3 defined cohorts.

연구에 의하면 미국 뉴욕의 보훈병원(VA hospital)에서 통풍 환자들을 대상으로 동반질환에 대한 연구를 한 결과 대부분의 통풍 환자는 2가지 이상의 다른 질환을 동반하였다. 3가지의 질병을 동반한 통풍 환자는 24.0%, 4가지의 질병을 동반한 통풍환자는 12.2%, 5가지 질병을 동반한 통풍 환자는 19.5%였으며 7가지 이상의 질병을 동반한 환자들도 12%나 되었다(그림 1). 통풍에 동반된 질환으로는 고혈압이 88.7%로 가장 많았으며 고지혈증이 62.6%, 만성 신장병이 47.1%, 관상동맥질환이 37.4%, 당뇨병이 28.9%로 그 뒤를 따랐으며 동반질환이 없는 경우는 겨우 2.4%에 불과하였다 (49). 이렇게 다양한 동반 질환으로 인해 통풍 환자가 정상인에 비해 빨리 사망한다는 보고들이 나오고 있다.

1988년부터 1994년 사이에 미국에서 시행된 대단위 연구(NHANES-III)에서는 12년 동안의 기간에 모든 이유로 사망한 남자 5,825명과 심장혈관질환으로 사망한 2,132명, 관상동맥질환으로 사망한 1,576명에게서 통풍이 있었던 환자와 없었던 환자를 비교하였을 때 통풍이 있었던 환자에서 그 위험도가 모든 이유로 사망하는 위험도가 1.28배, 심장혈관질환으로 사망하는 위험도가 1.38배, 관상동맥질환으로 사망하는 위험도가 1.55배 증가함을 보고하였다 (4).

최근 대만에서 나온 연구 결과에서도 통풍 환자의 사망률이 증가한다는 보고를 하였다(그림 2). 2000년에 등록된 6,631명의 통풍 환자 중 2008년에 사망한 환자들의 비율을 일반인들의 사망률과 비교한 결과 남자의 경우 1.29배, 여자의 경우 1.70배 정도 사망의 위험이 높았다. 이들 통풍 환자들의 주요 사망 원인은 신장병, 대사질환, 심장혈관질환 등의 순서였다 (8). 한편 allopurinol로 고요산혈증을 적절히 치료하면 만성 신장병과 심장혈관질환의 위험을 줄일 수 있다는 보고 (48)가 있으므로 통풍과 고요산혈증이 있는 환자들은 희망을 가지고 열심히 치료에 임해야 할 것이다.

통풍의 사회적 경제적 부담

통풍은 노인들에게 많이 발생되고 관절염의 발작과 합병

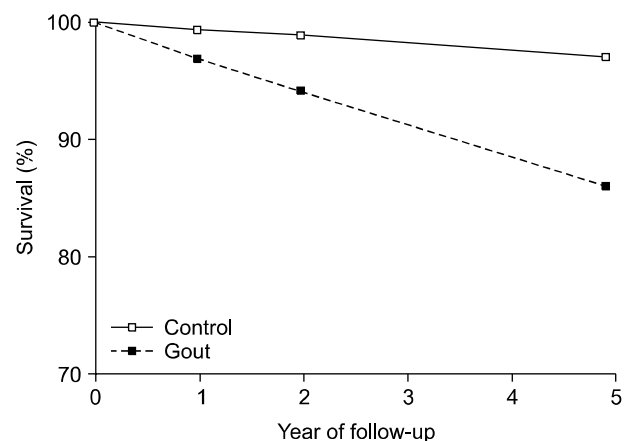


Figure 2. Gout conveys increased mortality.

증을 예방하려면 장기적으로 약물을 사용해야 하고 정기적인 검사가 필요하기 때문에 경제적인 부담이 많이 생긴다. 통풍 환자에게 사용되는 비용을 조사한 한 연구가 최근에 발표되었는데 총 679명의 통풍 환자들을 대상으로 1년에 3회 이상과 6회 이상의 통풍 발작을 당했던 환자들과 통풍이 없는 일반인들이 사용한 의료비 지출을 비교하였다(그림 3). 그 결과 통풍 환자들이 응급실 방문과, 입원, 외래 방문, 투약 등으로 인해 연간 17,603불을 소모하는데 비해 통풍이 없는 일반인은 연간 6,891불을 소모하는데 그쳐 통풍 환자들이 일반인 보다 1년에 1만불 이상을 더 많이 소모하고 있는 것으로 밝혀졌다 (9).

통풍 치료의 현실

통풍은 과거로부터 암이나 심장병, 뇌졸중 등에 비해 그 중요성이 부각되지 않아 환자는 물론 의사들도 통풍을 한낱 심한 관절염의 하나로 여겨졌으나 생명을 위협하는 질병과는 관련이 없다고 생각되어졌었다. 통풍 발작이 오면 오직 염증만 치료하고 정작 중요한 고요산혈증을 제대로 관리하지 않는 의사나 환자들이 많았다. 외국에서의 연구를 보면 많은 통풍 환자들의 통풍 치료의 순응도가 떨어져 있음을 알 수 있다 (50-52).

우리나라의 실정도 크게 다르지 않다. 대한류마티스학회지 2010년 6월호에 손 등은 통풍 환자의 요산억제제에 대한 순응도와 그 결과에 미치는 인자를 관찰하여 보고하였다 (53). 이 연구의 목표는 allopurinol을 복용하는 환자들의 약물 순응도를 파악하고 순응도에 영향을 미치는 인자를 관찰함으로써 통풍 치료를 최적화하기 위한 것으로, 우리나라 통풍 임상연구 중 가장 많은 303명의 환자를 대상으로 하였고 의무기록을 통하여 연령, 성별, 입원 및 외래 방문횟수, 동반질환, 통풍관련 약물복용 여부, 통풍관련 합병증 발생여부, 치료 전후의 요산농도, allopurinol의 처방기간과 용량 및 외래방문 기간에 대해 조사하였다. 그 결과 통풍 치료의 순응도가 좋은 환자의 비율이 겨우 36.6%에 지나지 않는다는 충격적인 사실이 밝혀졌다. 또한 순응도가

좋은 환자들의 평균 요산 농도조차도 6.44 mg/dL로 이 환자들마저 제대로 치료가 되지 않고 있음을 지적하였다.

이렇듯 통풍 환자들에게서 치료의 순응도가 떨어지는 이유는 여러 가지가 있다. 환자 측의 원인을 찾자면 우선 환자가 치료의 목표를 제대로 이해하지 못하고 통풍 발작이 올 때만 치료를 하고 발작이 없으면 치료를 하지 않거나 자주 발작이 생기면서 치료를 포기하거나 치료를 받음에도 불구하고 발작이 일어나 실망하여 치료를 포기하는 경우가 있다. 의사 측의 원인을 찾자면 통풍 치료의 목표를 찾지 못하는 경우, 혈청 요산 검사를 제대로 시행하지 않을 경우, 요산저하치료 (urate lowering therapy, ULT)의 용량이 미흡한 경우, 통풍 발작이 왔을 때 ULT를 시작하거나 중단하는 경우 등이 있으며 그 이외에 동반된 질환의 복잡성과 ULT 약물의 부작용 등이 성공적인 통풍 치료를 실패하게 만드는 요인이다 (49,54).

통풍 치료의 새로운 패러다임

과거 통풍 치료는 발작성 관절염을 치료하는 것이 주요 목표였다. 통풍 발작의 치료로 사용되던 대표적인 약물은 콜히친과 비스테로이드항염제, 스테로이드 등이다. 이러한 약물로 급성기 통풍 발작은 어느 정도 조절 가능하였으나 지속적으로 재발하는 발작과 통풍 결절은 속수무책으로 큰 문제가 되었다. 1960년대 초반에 개발된 allopurinol은 통풍 치료의 혁명을 가져왔다. 많은 통풍 환자들이 allopurinol을 복용한 후에 통풍 발작의 빈도가 점차 줄어들었다. 일부 환자들이 통풍에 과민반응을 보이고 극소수에서 치명적인 allopurinol 과민증후군 (allopurinol hypersensitivity syndrome, AHS)이 나타나는 바람에 allopurinol은 모든 환자들에게 안전하지 못하고 일부 환자들에게는 위험한 약으로 인식하게 되었다. 그 후 요산배설촉진제인 sulfapyrazone과 probenecid가 나왔으나 신장기능이 저하된 환자에게는 사용을 하지 못하고 요로결석 등의 부작용과 효과 부족으로 널리 사용되지 못하였다. 그 후 개발된 요산배설촉진제가 benzbromarone이다. 이 약물은 혈청 요산을 잘 떨어뜨리며 신장기능이 약간 저하된 환자에게도 안전하게 사용할 수 있는 장점이 있으나 일부 환자에서 치명적인 간독성이 나타나서 미국 FDA에서는 승인을 하지 않아 현재도 미국에서는 이 약물을 사용하지 못하고 있다.

최근에 통풍 환자의 유병률이 증가하고 통풍의 병태생리가 조금씩 규명되면서 통풍 치료에 새로운 약물들이 많이 개발되고 있다. Interleukin-1 β (IL-1 β)가 통풍의 발작에 중요한 역할을 한다는 사실이 밝혀지면서 IL-1 β 를 차단하는 약물들이 통풍 발작의 치료에 사용하게 되었다 (55). Anakinra와 rilonacept, canakinumab과 같은 여러 종류의 IL-1 β 차단 물질이 급성 통풍 발작의 임상시험에 사용되어 효과를 보고 있으며 조만간 널리 사용될 것으로 보인다 (56). 요산을 떨어뜨려 통풍 발작과 합병증을 막기 위한 ULT가 더욱 중요한데 기존의 ULT 약물인 allopurinol과

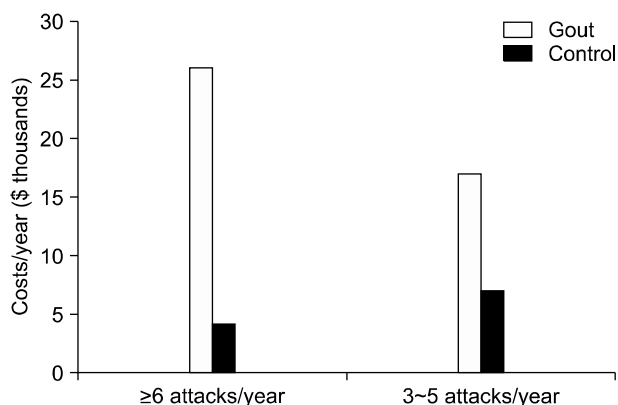


Figure 3. Patients with gout spent more healthcare costs.

probenecid, benzbromarone의 여러 부작용과 효과 부족으로 인해 새로운 약물들이 많이 개발되어 일부 약물은 이미 시판되고 있다. 대표적인 약물은 febuxostat이다. 이 약물은 allopurinol과 같이 xanthine oxidase를 억제하는 약물인데 allopurinol과는 달리 purine 성분이 아니고 allopurinol sensitivity와 교차 반응이 없으며 xanthine oxidase를 더욱 선택적으로 차단하므로 효과가 강하고 하루에 한번 80 mg 한 알만 복용하면 되는 편리성을 갖고 있다. 또한 여러 임상 시험에서 요산을 목표치까지 우수하게 떨어뜨리는 효과와 안정성을 보였다 (57-59). 따라서 Febuxostat의 등장은 allopurinol을 사용하지 못하는 통풍 환자들에게는 새로운 희망이 될 것으로 보인다. 또한 요산용해제인 pegloticase (60)가 2010년 9월에 미국에서 FDA 승인을 받고 판매 중이며 benzbromarone과 유사한 작용기전으로 요산배설촉진을 일으키는 lesinurad가 임상 시험을 진행 중이다.

이렇듯 새로운 여러 약물들이 개발되면서 통풍을 치료할 무기들이 많아지면서 치료가 한결 수월할 것으로 보이나 약물 경제성 평가가 완전히 이루어지지 않아 널리 사용되기에는 시간이 좀 걸릴 것으로 보인다.

통풍을 치료할 때 발작만 치료하는 것이 1세대 치료이고 요산을 떨어뜨려 통풍 발작을 예방하는 것이 2세대 치료라면 우리가 해야 할 3세대 치료는 환자에게 이 위험한 질병에 대한 인식을 높이기 위해 질병에 대한 교육을 시키고 대사증후군이나 신장병과 같은 동반질환을 함께 진단하고 치료하며 약물치료 뿐만 아니라 식이요법이나 체중감량, 생활습관 개선도 함께 병행하게 하는 것이다. 또한 후향적인 추적을 하여 치료의 순응도가 떨어지는 환자들을 찾아내고 그 원인을 분석하고 환자별로 맞춤형 치료를 개발해야 한다.

결 론

통풍은 고통스런 관절통으로 인해 삶의 질을 저하시키고 고혈압, 당뇨병, 고지혈증, 비만 등의 대사증후군과 만성 신장병 등 다양한 질병을 동반할 수 있다. 또한 여러 가지 원인 때문에 전 세계적으로 통풍의 유병률은 증가하고 있다. 이로 인해 환자들은 막대한 경제적 손실을 입을 수 있으며 심지어는 통풍으로 인하여 환자들은 생명을 잃을 수도 있다.

결론적으로 통풍은 단순히 심한 관절통으로 고통을 주는 병일뿐만 아니라 우리의 생명을 위협하는 심각한 공공의 적으로 규정되어야 하고 환자들에게는 물론 의사에게도 이 위험한 질병을 제대로 알도록 교육해야 한다. 환자에게는 혈청 요산 농도를 정기적으로 측정하고 약물의 부작용을 감시하면서 환자의 특성에 따라 맞춤형으로 여러 약물을 이용하여 적극적인 치료를 해야 할 것이다. 그러면 통풍 환자의 삶의 질을 향상시키고 생명을 구할 수 있을 것이다. 통풍의 새로운 치료 지침과 새로운 약물들이 계속 개발되고 있다는 사실은 여러 위협들이 판치는 이 세상에

판도라의 상자 속에 남아있는 희망과도 같다.

참고문헌

1. Roddy E, Zhang W, Doherty M. Is gout associated with reduced quality of life? A case-control study. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1441-4.
2. Singh JA, Strand V. Gout is associated with more comorbidities, poorer health-related quality of life and higher healthcare utilisation in US veterans. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1310-6.
3. 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.
4. 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.
5. Choi HK, Curhan G. Independent impact of gout on mortality and risk for coronary heart disease. *Circulation* 2007;116:894-900.
6. Rho YH, Choi SJ, Lee YH, Ji JD, Choi KM, Baik SH, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with gout. *J Korean Rheum Assoc* 2004;11:349-57.
7. Rho YH, Choi SJ, Lee YH, Ji JD, Choi KM, Baik SH, et al. The prevalence of metabolic syndrome in patients with gout: a multicenter study. *J Korean Med Sci* 2005; 20:1029-33.
8. Kuo CF, Yu KH, See LC, Chou IJ, Tseng WY, Chang HC, et al. Elevated risk of mortality among gout patients: A comparison with the National Population in Taiwan. *Joint Bone Spine* 2011;78:577-80.
9. Wu EQ, Forsythe A, Guérin A, Yu AP, Latremouille-Viau D, Tsaneva M. Comorbidity burden, healthcare resource utilization, and costs in chronic gout patients refractory to conventional urate-lowering therapy. *Am J Ther In press* 2011.
10. Wallace KL, Riedel AA, Joseph-Ridge N, Wortmann R. Increasing prevalence of gout and hyperuricemia over 10 years among older adults in a managed care population. *J Rheumatol* 2004;31:1582-7.
11. Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC, Deyo RA, Felson DT, Giannini EH, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum* 1998;41:778-99.
12. Kramer HM, Curhan G. The association between gout and nephrolithiasis: the National Health and Nutrition Examination Survey III, 1988-1994. *Am J Kidney Dis* 2002; 40:37-42.
13. 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.
14. Currie WJ. Prevalence and incidence of the diagnosis of gout in Great Britain. *Ann Rheum Dis* 1979;38:101-6.
15. Steven MM. Prevalence of chronic arthritis in four geographical areas of the Scottish Highlands. *Ann Rheum Dis*

- 1992;51:186-94.
16. Harris CM, Lloyd DC, Lewis J. The prevalence and prophylaxis of gout in England. *J Clin Epidemiol* 1995;48:1153-8.
17. Mikuls TR, Farrar JT, Bilker WB, Fernandes S, Schumacher HR Jr, Saag KG. Gout epidemiology: results from the UK General Practice Research Database, 1990-1999. *Ann Rheum Dis* 2005;64:267-72.
18. 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.
19. Lennane GA, Rose BS, Isdale IC. Gout in the Maori. *Ann Rheum Dis* 1960;19:120-5.
20. Klemp P, Stansfield SA, Castle B, Robertson MC. Gout is on the increase in New Zealand. *Ann Rheum Dis* 1997;56:22-6.
21. Nan H, Qiao Q, Dong Y, Gao W, Tang B, Qian R, et al. The prevalence of hyperuricemia in a population of the coastal city of Qingdao, China. *J Rheumatol* 2006;33:1346-50.
22. Miao Z, Li C, Chen Y, Zhao S, Wang Y, Wang Z, et al. Dietary and lifestyle changes associated with high prevalence of hyperuricemia and gout in the Shandong coastal cities of Eastern China. *J Rheumatol* 2008;35:1859-64.
23. Kim EH, Jeon K, Park KW, Kim HJ, Ahn JK, Jeon CH, et al. The prevalence of gout among hyperuricemic population. *J Korean Rheum Assoc* 2004;11:7-13.
24. 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.
25. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004;109:433-8.
26. 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.
27. Puig JG, Martínez MA, Mora M, Fraile JM, Montoya F, Torres RJ. Serum urate, metabolic syndrome, and cardiovascular risk factors. A population-based study. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2008;27:620-3.
28. Choi HK, De Vera MA, Krishnan E. Gout and the risk of type 2 diabetes among men with a high cardiovascular risk profile. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:1567-70.
29. Rathmann W, Funkhouser E, Dyer AR, Roseman JM. Relations of hyperuricemia with the various components of the insulin resistance syndrome in young black and white adults: the CARDIA study. *Coronary Artery Risk Development in Young Adults. Ann Epidemiol* 1998;8:250-61.
30. Mazzali M, Kanellis J, Han L, Feng L, Xia YY, Chen Q, et al. Hyperuricemia induces a primary renal arteriopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002;282:F991-7.
31. Khosla UM, Zharikov S, Finch JL, Nakagawa T, Roncal C, Mu W, et al. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. *Kidney Int* 2005;67:1739-42.
32. Mazzali M, Hughes J, Kim YG, Jefferson JA, Kang DH, Gordon KL, et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension* 2001;38:1101-6.
33. Sánchez-Lozada LG, Tapia E, Santamaría J, Avila-Casado C, Soto V, Nepomuceno T, et al. Mild hyperuricemia induces vasoconstriction and maintains glomerular hypertension in normal and remnant kidney rats. *Kidney Int* 2005;67:237-47.
34. Johnson RJ, Kang DH, Feig D, Kivlighn S, Kanellis J, Watanabe S, et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension* 2003;41:1183-90.
35. 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.
36. Emmerson B. Hyperlipidaemia in hyperuricaemia and gout. *Ann Rheum Dis* 1998;57:509-10.
37. Rho YH, Woo JH, Choi SJ, Lee YH, Ji JD, Song GG. Association between serum uric acid and the Adult Treatment Panel III-defined metabolic syndrome: results from a single hospital database. *Metabolism* 2008;57:71-6.
38. Nakagawa T, Kang DH, Feig D, Sanchez-Lozada LG, Srinivas TR, Sautin Y, et al. Unearthing uric acid: an ancient factor with recently found significance in renal and cardiovascular disease. *Kidney Int* 2006;69:1722-5.
39. Kutzing MK, Firestein BL. Altered uric acid levels and disease states. *J Pharmacol Exp Ther* 2008;324:1-7.
40. Tsimberidou AM, Keating MJ. Hyperuricemic syndromes in cancer patients. *Contrib Nephrol* 2005;147:47-60.
41. Talbott JH, Terplan KL. The kidney in gout. *Medicine (Baltimore)* 1960;39:405-67.
42. Greenbaum D, Ross JH, Steinberg VL. Renal biopsy in gout. *Br Med J* 1961;1:1502-4.
43. Kang DH, Nakagawa T, Feng L, Watanabe S, Han L, Mazzali M, et al. A role for uric acid in the progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2888-97.
44. Kang DH, Yu ES, Park JE, Yoon KI, Kim MG, Kim SJ, et al. Uric acid induced C-reactive protein (CRP) expression via upregulation of angiotensin type 1 receptors (AT1) in vascular endothelial cells and smooth muscle cells. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:136A.
45. Kanellis J, Watanabe S, Li JH, Kang DH, Li P, Nakagawa T, et al. Uric acid stimulates monocyte chemoattractant protein-1 production in vascular smooth muscle cells via mitogen-activated protein kinase and cyclooxygenase-2. *Hypertension* 2003;41:1287-93.
46. Kang DH. Does hyperuricemia play a causative role in the development and/or aggravation of renal, cardiovas-

- cular and metabolic disease? *Korean J Med* 2011;80:524-8.
47. 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.
 48. Goicoechea M, de Vinuesa SG, Verdalles U, Ruiz-Caró 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.
 49. 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.
 50. Riedel AA, Nelson M, Joseph-Ridge N, Wallace K, MacDonald P, Becker M. Compliance with allopurinol therapy among managed care enrollees with gout: a retrospective analysis of administrative claims. *J Rheumatol* 2004;31:1575-81.
 51. Solomon DH, Avorn J, Levin R, Brookhart MA. Uric acid lowering therapy: prescribing patterns in a large cohort of older adults. *Ann Rheum Dis* 2008;67:609-13.
 52. Harrold LR, Andrade SE, Briesacher BA, Raebel MA, Fouayzi H, Yood RA, et al. Adherence with urate-lowering therapies for the treatment of gout. *Arthritis Res Ther* 2009;11:R46.
 53. 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.
 54. Edwards NL. Quality of care in patients with gout: why is management suboptimal and what can be done about it? *Curr Rheumatol Rep* 2011;13:154-9.
 55. Martinon F, Pétrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature* 2006;440:237-41.
 56. Schlesinger N, Mysler E, Lin HY, De Meulemeester M, Rovinsky J, Arulmani U, et al. Canakinumab reduces the risk of acute gouty arthritis flares during initiation of allopurinol treatment: results of a double-blind, randomised study. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1264-71.
 57. 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.
 58. 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.
 59. Beara-Lasic L, Pillinger MH, Goldfarb DS. Advances in the management of gout: critical appraisal of febuxostat in the control of hyperuricemia. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2010;3:1-10.
 60. Sundry JS, Becker MA, Baraf HS, Barkhuizen A, Moreland LW, Huang W, et al; Pegloticase Phase 2 Study Investigators. Reduction of plasma urate levels following treatment with multiple doses of pegloticase (polyethylene glycol-conjugated uricase) in patients with treatment-failure gout: results of a phase II randomized study. *Arthritis Rheum* 2008;58:2882-91.