종 설(Review)

통풍 관절염 치료의 최신지견

경희대학교 의학전문대학원 내과학교실 류마티스내과

최인아·홍승재

Updates in the management of gouty arthritis

In-Ah Choi, M.D. and Seung-Jae Hong, M.D.

Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine,
Kyung Hee University, School of Medicine, Seoul, Korea

Gout is the most common inflammatory arthritis in men over 40 years old and the prevalence is increasing. Asymptomatic hyperuricemia is predisposing condition of gout but the frequency of progression to acute gout is not high enough to need prophylactic treatment. In acute gout flare, first line therapy is non-steroid anti-inflammatory agents (NSAIDs) or corticosteroids, depending on comorbidities. Colchicine is now second line therapy. Urate lowering therapy for gout needs to be initiated when the second attack occurs in a year. Allopurinol, a xanthine oxidase inhibitor, has been the most widely used agent for the treatment of chronic gout. Now, febuxostat has emerged as a new xanthine oxidase inhibitor that is expected to be useful in patients with mildly decreased renal function. Uricosuric agents are alternative therapies for patients with preserved renal function and no history of nephrolithiasis. During urate lowering therapy, the dose should be titrated upward until the serum uric acid level is kept less than 6mg/dL. When initiating urate lowering therapy, concurrent prophylactic therapy with NSAIDs or low dose colchicine for more than six months is recommended for reducing flare-ups. In chronic gout treatment, dietary modification seems to have minimal effect, but alcohol drinking and weight control can be recommended. (Korean J Med 76:151-162, 2009)

Key Words: Gout; Gouty arthritis; Hyperuricemia; Treatment

서 론

통풍 관절염은 고요산혈증에 의해 이차적으로 발생하는 요산염결정(monosodium urate monohydrate crystals, MSU)에 대한 염증반응으로 발생한다. 영국의 연구자료에 따르면 1970년도 초기부터 1990년까지 20년 동안 통풍 관절염의 유병율은 3배 증가하였다고 하며[1] 최근 실시한 미국의 인구조사에서는[2] 류마티스 관절염을 제치고 40세 이상 남성에서 가장 흔한 염증성 관절염이 되었다. 이와 같은 통풍 관절염의 유병률 증가의 원인으로는 ① 식생활의 서구화 ② 비만의 증가[3] ③ 인구의 고령화[4] ④ 신장질환과 고혈압 유병율의 증가[5] ⑤ Thiazide 등의 이뇨제와 저용량 아스피린 사용의 증가[6] 등을 들 수 있겠다. 통풍 관절염의 치료 목표는 ① 신속한 급성 발작의 종료 ② 급성 통풍 관절염의 재발 방지 ③ 요산결정이 관절, 콩팥 혹은 다른 조직에 침착되어 발생하는 합병증 예방 ④ 비만, 고지혈증, 고혈압과 같은 동반 질환의 치료에 있다[7].

통풍 관절염은 원인이 잘 알려져 있어 진단이 비교적 명확하고, 치료가 효과적임에도 불구하고, 여전히 약물치료에 잘 반응하지 않거나 약물 부작용으로 인해 적절한 치료가 어려운 환자들이 많이 있다[8]. 따라서 본 종설에서는 통풍 관절염의 치료 원칙, 치료 약제, 식생활 조절 등에 대한 최신 지견을 정리해 보고자 한다.

통풍 관절염의 약물치료

통풍 관절염의 급성기에는 염증반응을 종료시키기 위한 치료가 중심이 되며, 만성 통풍 관절염으로 진행하면 혈중 요산 농도를 낮추고, 침착된 결절을 흡수시키는 데 중점을 두게 된다. 따라서 급성기의 치료와 급성 발작을 예방하기 위한 유지치료는 사용하는 약물이 서로 다르다.

1. 급성 통풍 발작의 치료

통풍 관절염의 급성기에는 요산농도를 변화시키는 치료를 하지 않는 것이 중요한 원칙이다. 급성기에 요산 농도를 변화시키는 것은 통풍 관절염을 악화시키거나 장기화시킬 수 있기 때문이다. 즉, 요산 강하제를 복용중인 경우에는 사용하던 용량대로 사용을 지속하고, 요산 강하제를 복용하지 않던 환자의 경우에는 급성기에 투여를 시작하지 말아야 한다. 급성 통풍 관절염은 치료 없이도 시간이 지나면 저절로 좋아질 수 있으나, 심한 통증을 빨리 완화시키기 위해 colchicine, 비스테로이드 소염제(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs), 부신피질 호르몬 등을 사용한다. 미국 류마티스 내과 의사들을 대상으로 한 조사에서[9] 과반수 이상(64%) 통풍 관절염의 급성발작에 복합요법을 선호하는 것으로 나타났다. 급성발작에서 가장 흔하게 사용하는 복합요법은 NSAIDs와 관절강내 부신피질 호르몬 주사(43%)였으며, 다음으로 NSAIDs와 경구 부신피질 호르몬(33%), NSAIDs와 경구 colchicine (32%)의 순이었고, NSAIDs 단독 사용은 27%에 불과하였다. 약물치료와 더불어 침범된 관절은 절대 휴식을 취하도록 하며, 치료가 빨리 시작될수록 반응이 좋으므로 되도록 빨리 치료를 시작하는 데 중점을 두어야 한다.

1) 비스테로이드 소염제 non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)

비스테로이드 소염제는 통풍 관절염으로 확진된 환자에게 가장 흔히 사용되는 약이다. 과거에는 경험적으로 indomethacine을 선호하였으나, 항염 효과를 보이는 용량이라면 NSAIDs 종류에 상관없이 효과적이므로[10] 어떤 종류의 약제를 사용하느냐는 문제보다는 발병 후 얼마나 빨리 투여하는지가 관건이다.

그러나 NSAIDs 사용에 따른 문제점은 위장관 궤양, 신장애, 간장애, 심부전 악화, 중추신경장애와 같은 부작용이 발생할 수 있다는 점이다. 가장 흔한 위장관 부작용은 프로톤 펌프 억제제(proton pump inhibitor, PPI)와 함께 사용하면 예방에 도움이 된다. 그리고 선택적 cyclooxygenase (COX)-2 저해제도 소화기계 부작용이 기존의 NSAIDs에 비해 더 적으면서 급성 통풍 관절염에서의 효과는 동등하거나 더 나은 결과를 보여[11, 12], 이전에 상부 위장관 증상이 있었던 환자의 경우에는 우선적 사용을 고려해 볼 수 있다.

2008년 Janssens 등의 발표에 따르면[13] 경구 naproxen 500 mg 하루 2회 복용군과 경구 prednisolone 35 mg 하루 1회 복용군을 5일간 사용 후 비교하였을 때, 두 군 모두 빠른 통증 소실을 보였다. 그러므로 고령, 위궤양 등 위장관 출혈의 고위험군이나 신기능 이상이 있는 환자에서는 NSAIDs 사용대신 경구 prednisolone을 일차적으로 고려해 볼 수 있다.

2) 부신피질자극 호르몬(adrenocorticotropic hormone, ACTH)/부신피질 호르몬(adrenocorticoid, 스테로이드제)

환자가 약을 복용할 수 없거나 소화성 궤양 혹은 신장애가 있을 경우 부신피질자극 호르몬(ACTH)을 근육 주사하거나, 혹은 부신피질 호르몬(스테로이드)를 관절강 내 주사로 사용할 수 있다.

부신피질자극 호르몬(ACTH)은 40~50단위를 1회 근주(intramuscular injection, IM) 하여 효과를 기대할 수 있다. 예전에는 ACTH의 항염 및 진통 기전을 주로 부신피질 호르몬의 분비에 따른 것으로 생각하였으나, 최근 ACTH가 melanocortin type 3 receptor (MC3R)를 활성화시켜 직접 작용한다고 밝혀졌다[14]. ACTH의 항염 효과는 부신절제술을 시행한 관절염 쥐 모델에서도 보여[15] 부신피질 호르몬과는 독립적인 것으로 생각된다. 급성 통풍과 가성통풍 환자를 대상으로 시행한 후향적 연구에서 ACTH는 울혈성 심부전, 만성 신부전, 위장관 출혈 등의 환자들에게 도움이 될 것으로 보인다[16]. 급성 통풍 발작의 치료로 40단위 ACTH 근주와 60 mg triamcinolone 근주를 비교한 연구에서[17] 통증 회복에 걸리는 시간은 양 군이 유사하였고, 필요한 주사 빈도는 triamcinolone을 사용한 군이 더 적었다. 따라서 ACTH가 부신피질 호르몬보다 우수하다는 증거는 아직 없다.

관절강 내 부신피질 호르몬 주사는 한두 관절에 염증이 있을 때 효과적이며, 다발성 통풍 관절염에서는 경구 약제에 대한 반응이 불충분한 관절에 사용할 수 있다. 치료 전에 관절내 감염이 없는지 확인해야 하며, 투여 후 대개 48시간 이내에 호전된다.

경구 부신피질 호르몬의 경우 prednisolone을 30 mg씩 1~3일간 투여하고 1주 동안 감량하며, 이때 감량속도가 너무

빠르면 반동현상이 일어날 수 있으므로 주의하여야 한다. Methylprednisolone 125 mg을 한 번 혈관 내 주사하면 동등한 효과를 기대할 수 있으나, 효과는 경구투여와 차이가 없기 때문에 정주투여는 경구투여가 불가능한 환자에게만 선별적으로 사용한다.

앞서 소개한 Janssens 등의 보고처럼[13], 경구 부신피질 호르몬이 NSAIDs와 동등한 효과를 지니면서 좀 더 안전한 접근이라는 관점에서 급성 통풍 관절염의 일차 약제로 선택되어야 한다는 의견이 제기된 바 있다[18]. 그러나 통풍 환자에서 고혈압과 당뇨병의 유병율이 높다는 사실을 고려할 때 부신피질 호르몬 사용 후의 이득이 혈압이나 혈당수치의 변화에 따른 위험을 상회하는지에 대한 추가 연구가 필요할 것으로 보이며, 아직 부신피질 호르몬를 일차 약제로 선택하기에는 이르다는 의견이 더 많다[19].

3) Colchicine

Colchicine은 기원전부터 사용되어 온 Colchicum autumnale이라는 식물에서 추출한 알칼로이드 약제로 그 기전은 microtubule의 polymerization을 방해하고 다양한 세포의 유전자 발현, 분화, 증식에 영향을 미친다[20]. 또한 백혈구의 cyclic adenosine monophosphate[21]을 억제하고 각종 염증성 사이토카인에 영향을 미쳐 항염 작용을 나타낸다[22]. 경구 colchicine은 급성 통풍 발작의 첫 12시간에서 36시간 사이에 투여할 경우 효과적이다. 전통적인 colchicine 사용량과 용법은 British National Formulary (BNF)의 권고[23]에 잘 나와 있는데, 처음 1 mg 사용 후 매 2~3시간마다 0.5 mg씩 통증이 소실되거나, 오심, 설사 등이 발생하거나, 총 용량이 6 mg이 될 때까지 복용하는 것이다. 이 권고에 따른 연구 결과를 보면[24], colchicines 치료군의 다수(73%)가 48시간 이내 50% 이상의 통증 경감을 보였으나, 과반수 이상(55%)에서 소화기 부작용이 진통효과 이전부터 발생하여, 완전한 진통효과를 볼 때까지 약제를 유지하기 어려웠다. 따라서 2006년 유럽 류마티스학회(EULAR) 지침에서는[25] 더 적은 양인 colchicine 0.5 mg을 하루 3회 복용하는 것으로 권장하였으며, 미국 및 우리나라에서는 0.6 mg 정제가 통용되므로 하루 3번 colchicine 0.6 mg 복용이 권장된다.

최근 경구 저용량 colchicine을 사용한 예방 용법에서도 신기능에 따른 권장 용량이 개정되었는데[26] creatinine clearance (CrCl) >50 mL/min 인 경우 0.6 mg 하루 2회, CrCl 35 to 49 mL/min 사이에서는 0.6 mg 1회, CrCl 10 to 34 mg/dL 에서는 2~3일에 한 번 사용하며, CrCl 10 mL/min 미만, 혈액투석 환자, 간담도계 기능부전 환자에서는 사용을 피하도록 권고하고 있다. 그리고 신기능이나 간기능 저하시 고위험군으로 분류하고 70세 이상 노인에서도 용량을 50%까지 감량하도록 권고하고 있다[27].

2006년 유럽 류마티스학회 지침[25]에서 NSAIDs와 저용량의 colchicine을 일차 치료제로 언급하고 있기는 하나, 상용량인 0.5 mg에서도 소화기계 부작용이 나타나고, 심장[28], 신장 및 신경계의 독성이 부각되었으며, 사망례도 보고되어[29] 통풍치료에서 colchicine의 역할이 감소하고 있다. 또한 NSAIDs 사용으로도 대등한 효능을 기대할 수 있어, 급성 발작에서 colchicine을 반드시 사용할 필요는 없다. 하지만 통풍 관절염의 진단이 명확하지 않은 경우 진단적 의미를 내포하여 NSAIDs 대신 colchicine 사용을 시도할 수 있다. 이 경우 10회 투여 후에도 반응이 없다면 진단이 맞는지 다시 확인할 필요가 있다[30].

급성기 치료의 colchicine 사용 원칙을 정리해 보면[29], ① 효과에 비해 부작용이 크므로 NSAIDs 사용 금기인 경우 외에는 일차약으로 사용하지 않는다. ② 소화기 부작용이 있다면 완전히 회복될 때까지 복용하지 않는다. ③ 복용 간격은 6시간 정도로 한다.(하루 3~4회 복용으로 충분하다) ④ 첫 24시간 이내 최대 복용량은 2.5 mg 이내로 한다. ⑤ 첫 4일 동안의 누적용량은 6 mg, 노인일 경우 3 mg 이내로 한다. ⑥ 간기능 혹은 신기능 장애가 있거나 노인, 저체중의 경우 용량을 감량한다는 것이다. 즉, 급성기 치료에서 colchicine의 역할은 이차약으로 제한된다고 할 수 있다.

Colchicine의 정주투여는 과거 경구투여가 불가능한 경우에 시도되었는데, 2007년 6월까지 정주 colchicine과 관련된 총 23명의 사망례가 FDA에 보고되었고, colchicine 주사제의 부적절한 사용 등이 문제되어 2008년 2월에는 colchicine 주사제에 대한 FDA 승인이 철수되었으며, 미국 내 생산 및 유통이 전면 금지되었다[31]. 그 외 다른 논문에서도 효과에 비해 위험 부담이 커서 사용하지 않을 것을 권고하고 있다[32].

2. 만성 통풍 관절염의 약물치료

반복적인 통풍 발작과 만성 결절성 통풍으로의 진행을 예방하고, 요산 신증 혹은 요산 결석과 같은 합병증 발생을 감소시키기 위해서는 고요산혈증을 장기간 조절하는 것이 중요하다. 혈청 요산의 목표치에 대한 가장 최근의 지침은 6 mg/dL 이하로 유지하는 것이다[25].

통풍 관절염 환자와 정상인의 혈청에 요산을 추가하며 시행한 실험 연구에서[33], 요산결정은 혈중 요산 농도 7

mg/dL 이상부터 침착되는 것으로 알려졌고, 다른 연구에서도[34] 37℃의 혈장에서 요산의 포화농도를 6.8 mg/dL이라고 밝혀, 그 미만으로 혈중 요산 농도를 유지하는 것에 대해서는 이견이 없다. 그러나 침착된 결절을 용해시키기 위해서는 요산 농도가 낮을수록 좋다는 보고가 많아[35], 6 mg/dL 미만으로 하는 것이 5.5 mg/dL나 그 이하의 목표치보다 우월한지에 대해서는 장기간의 임상연구가 부족한 실정이다. 다만 지금까지 대부분의 연구가 혈중 요산 농도 6 mg/dL를 기준으로 진행되어 왔으며[36], 여러 논문에서도 6 mg/dL을 적정 기준치로 인정하고 있어[37] 현재 치료 목표를 6 mg/dL로 두는 것에는 큰 무리가 없다고 본다.

고요산혈증에 대한 치료는 평생 지속하는 것이 일반적이다. 요산 강하제를 언제부터 투여할 것인가에 대해서는 이견이 있는데[25], 일부 연구자는 첫 통풍 관절염 발작이 있을 때 이미 요산 결정이 관절 안팎으로 수년간 침착된 상태라는 점을 고려하여 치료를 시작해야 한다고 주장하고 있다. 그러나 첫 통풍 발작을 경험한 환자에서 재발 확률은 1년 이내가 62%이며, 1～2년은 16%, 2～5년은 11%, 5～10년은 6%이며, 7%에서는 10년 동안 재발이 없었다[38]. 따라서 2006년 유럽 류마티스학회 지침에서는[25] 상황에 따라 손익을 따져 시작하되, 재발성 통풍, 관절 변형이 동반된 경우, 요산결절(tophi)의 침착, 방사선학적 변화가 있는 경우에는 요산 강하제를 사용하라고 권고하고 있다. 한편 2007년 영국 류마티스학회(British society for rheumatology)의 지침에서는[39] 1년 이내에 두번째 발작이 있을 때 요산 강하제를 시작하라고 권고하고 있다.

요산 강하제에는 요산 합성 억제제(xanthine oxidase inhibitors), 요산 배설 촉진제(uricosuric agents), 요산 분해제(uricolytic drugs)가 있다. 이들 가운데 어떤 약제를 사용할 것인지는 환자 개개인의 상태에 따라 선별하여 사용한다.

1) 요산 합성 억제제(xanthine oxidase inhibitors)

신기능이 정상이고 요산 배설량이 하루 800 mg 이상이면 요산 배설 촉진제와 합성 저해제가 둘다 비슷한 효과를 나타낸다. 그리고 요산 합성 억제제는 신기능 부전(혈청 creatinine ≥2 mg/dL 혹은 CrCl ≤50 mL/min) 이나 신결석이 있는 경우에도 사용할 수 있어, 요산 배설 촉진제보다 선호된다. 요산 합성 억제제에는 전통적으로 널리 사용되어온 allopurinol과 최근 신약으로 개발된 febuxostat이 있다.

(1) Allopurinol

Allopurinol은 통풍 관절염 치료에 가장 널리 사용되는 약제로 xanthine에서 요산으로의 변환을 매개하는 xanthine oxidase (XO) 억제제이다. 투여 방법은 초기에 300 mg을 하루 한번 오전에 투여하고, 필요시 800 mg까지 증량한다. 신기능이 악화된 경우에는 하루 100 mg으로 시작하여 혈중 요산이 6.0 mg/dL 이하가 될 때까지 단계적으로 용량을 늘려나간다. 이는 경구 항응고제, theophylline, azathioprine 등의 간 대사를 방해하므로 이들 약제를 같이 투여할 때 주의하여야 한다.

20%에서 위장관 장애, 골수억제 및 피부발진 등의 부작용이 있을 수 있으나 심한 경우는 드물다. 약제를 중단해야 할 정도의 알레르기 반응은 2% 정도에서 나타나며, 혈중 요산 농도를 6.0 mg/dL 미만으로 유지하기 위한 적정 용량에서는 극히 드물다[40]. Febuxostat의 등장 이전에는 allopurinol의 적절한 대체 약물이 없었다. Allopurinol 사용에 의한 피부반응이 나타날 경우 소량으로 시작해서 점차 용량을 늘여나가는 탈감작 요법[41]이 시도되었으며, 78% 정도의 성공율을 보인다고 보고된 바 있다. 과민반응이나 신독성을 예방하기 위해 신기능에 따른 감량지침이 발표된 적도 있으나[42], 이후의 연구에서는 감량지침에 따라도 실제 allopurinol의 독성이나 과민반응의 빈도는 감소하지 않는다고 보고하였다[43]. 그리고 혈중 요산농도의 목표치(<6 mg/dL)에 도달하는 경우가 6～28%에 불과하는 등[44] 고요산혈증의 조절만 부적절하게 할 수 있어 더 이상 권장되지 않는다[45].

(2) Febuxostat

Febuxostat은 최근 European Medicines Evaluation Agency (EMEA)와 미국 식품의약청(FDA) 승인을 받은 비퓨린계, 비선택적 XO 억제제이며, 요산 강하제로는 40년 만에 처음 시판되는 신약으로서 기대를 모으고 있다. Allopurinol이 XO의 산화형만을 억제하는 데 비해 febuxostat은 XO의 산화형과 환원형을 모두 억제할 수 있다. 경구 1회 요법으로 사용하며, 혈청 요산을 낮추는 효과가 강하다. 간으로 대사되어 변으로 배출되기 때문에 신장기능이 다소 나빠도 사용이 가능하고, 부작용이 적다는 장점을 갖고 있다[46].

Febuxostat에 대한 임상연구로는 Febuxostat Versus Allopurinol Controlled Trial (FACT)[47]와 Allopurinol and Placebo Controlled Efficacy Study of Febuxostat (APEX) trial[48]이 대표적이다. 두 연구 모두 제 3상 임상연구로 allopurinol과의 비교 연구로 이루어졌으며, allopurinol은 300 mg/day로 사용

용량을 고정하였다. 2008년 APEX trial에서는 만성 신부전(혈청 creatinine level 1.5～2.5 mg/dL) 환자도 포함되었고, allopurinol 100 mg/day를 투여했다. 두 연구 모두 primary endpoint는 최종 3개월 동안 혈청 요산치를 6 mg/dL 미만으로 낮추는 것이었는데, 모든 용량 (80 mg, 120 mg, 240 mg)의 febuxostat이 고정 용량의 allopurinol보다 효과적이었다. 첫 8주 동안 급성악화는 모든 용량의 febuxostat 및 위약군에서도 흔히(20～46%) 나타났으며, 고용량의 febuxostat을 사용한 군에서는 더 높은 빈도를 보였다. 급성 악화의 빈도는 혈청 요산수치의 급격한 감소와 관련 지을 수 있어 이는 요산 강하 효과를 간접적으로 나타냈다고 해석할 수도 있다. 그리고 8주 이후에는 급성 악화 예방을 위한 약제들을 중단하였고, 이후 3달간 두 그룹간의 급성악화 빈도의 차이는 보이지 않았다. 그러나 2005년 발표된 FACT trial에서는 통계적 유의성은 없었으나, febuxostat이 심장질환의 위험이 더 높았고, allopurinol 사용군에서는 사망사례가 없었는데 비해서 febuxostat 사용군에서는 4건의 사망사례가 있었다. 이를 근거로 유럽의 사용 승인시 febuxostat에 '이 약은 허혈성 심질환이나 울혈성 심부전환자에게는 추천되지 않는다'라는 경고 문구를 표기하도록 했다. 한편 미국에서는 2005년 FDA 승인이 연기되고, 안전성 확립을 추가로 요구받아 APEX trial이 발표되었다. 이 연구에서는 FACT trial과 비슷한 치료 효과를 보이면서 치료 중단율의 차이가 나지 않았으며, 사망 사례가 없어 이를 기초로 febuxostat이 FDA 승인을 받게 되었다. 2009년 2월에는 febuxostat의 효과와 안정성에 대한 장기간의 관찰연구로서, Febuxostat Open-label Clinical trial of Urate-lowering efficacy and Safety (FOCUS)[49] 가 발표되었다. 이 연구에서는 중등도의 신기능장애(혈청 creatinine of >1.5 mg/dL 혹은 creatinine clearance of >50 to 80 mL/min) 환자군도 포함시켜 신기능에 따라 용량조절을 하였다. 5년간의 연구기간 동안 93%의 환자에서 primary end point인 혈중 요산 6mg/dL 미만에 도달하였다. 혈중 요산 수치가 잘 유지된 군에서 급성악화는 거의 일어나지 않았고, 침착된 통풍결절도 대부분의 환자에서 용해되었다. Allopurinol과의 비교는 시행하지 않았으며, 환자간 신기능에 따른 약효 차이는 보이지 않았다. 심각한 부작용은 18% (21/116명) 에서 나타났으나 사망사례는 없어서 장기간의 효율성과 안정성에도 긍정적인 결과를 얻었다.

FACT와 APEX trial을 통해 allopurinol 사용에 대한 새로운 사실도 추가되었다. 연구기간 동안 allopurinol 과민반응증후군(hypersensitivity syndrome)이나 약제관련 부작용은 관찰되지 않았다. 가장 충격적인 결과는 하루 300 mg의 allopurinol 용량으로는 극히 일부에서만 혈중 요산 수치가 제대로 조절되었다는 점이다. 많은 류마티스 내과 의사들이 적절한 요산 농도를 유지하기 위해 적정 용량의 중요성을 강조하고 있지만, 이 연구에 따르면 하루 300 mg의 allopurinol을 복용 중인 환자들 중 많은 수가 치료목표에 미치지 못하고 있다.

지금까지의 연구결과를 종합해보면, 혈중 요산을 조절하는데 있어서 febuxostat이 allopurinol 300 mg/day에 비해 효과적이다. 그러나 allopurinol 용량을 300 mg/day로 고정하지 않고, 적절히 단계적으로 증량할 경우 allopurinol의 효과가 더 우월할 수도 있고, 아직까지 안전성에 대해서 febuxostat이 더 낫다는 증거는 없다. 그러므로 현재는 febuxostat을 요산강하제의 일차선택으로 사용하기는 어려울 것으로 보이며, allopurinol 과민반응 등의 부작용이나 신기능의 문제로 기존 약제를 사용할 수 없는 환자들에게 대체 가능한 치료제가 만들어졌다는 점에서 기대를 모으는 수준이다.

2) 요산 배설 촉진제(uricosuric drugs)

요산 배설 촉진제는 신장의 근위세뇨관에 작용하여 요산의 재흡수를 억제함으로써 소변으로의 배설을 촉진한다. 요산은 근위세뇨관에서 양방향으로 이동하게 되는데 재흡수되거나 분비되면서 그 균형에 의해 소변으로의 배설량이 결정된다. 근위세뇨관의 apical membrane에는 organic anion transporter (OAT) family에 속하는 URAT1이 있어서 요산염의 재흡수를 담당한다[50]. Probenecid, sulfinpyrazone, benzbro-

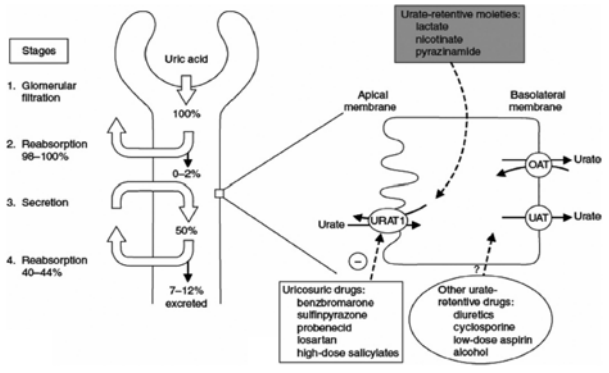


Figure 1. Transepithelial transport of organic anions by the organic anion transporter (OAT) family in human renal tubular cells and Regulation of URAT1 by various compounds, cell signaling and scaffolding proteins.- Adapted from Clin Exp Nephrol 9:195-205, 2005

marone, losartan, 고용량의 살리신산 등은 URAT1에 의한 요산염 재흡수를 억제하여 신장으로 요산을 배출시키는 효과를 갖는다. 반대로 pyrazinamide는 URAT1에서 요산염과 교환되는 음이온으로 작용하여 요산을 축적시킨다[51].

요산 배설 촉진제의 문제점은 소변 내 요산농도가 증가되어 신세뇨관에 요산결정이 침착되거나 요산결석이 생길 수 있다는 점이다. 그러므로 저용량으로 시작하여 서서히 증량하여야 하며 하루 2 L 이상의 수분섭취가 요로결석의 예방에 필요하다.

요산 배설 촉진제에는 probenecid, sulfinpyrazone, benzbromarone 등이 있으며, losartan, amlodipine, atorvastatin, fenofibrate, guaifenesin 등도 간접적인 uricosuric agent에 해당한다.

요산 배설 촉진제는 사용에 많은 제한이 있는데, 60세 이상, 신기능 이상이 있는 경우, 통풍 결절이 있거나 요로 결석이 있는 경우, 요산 배설이 증가되어 있는(>700 mg/day) 경우에는 사용을 피하며, 요산 합성 억제제로 대체한다.

(1) Probenecid

Probenecid는 하루 500～1,000 mg을 하루 2~3회 투여한다. 경구 투여시 흡수율이 높고 소변으로 배설되므로 사구체여과율(GFR)이 50 mL/min 미만일 경우에는 효과가 없다. 현재 생산 중단으로 국내에서 유통되지 않으며 희귀의약품센터에서 구할 수 있다.

(2) Sulfinpyrazone

Sulfinpyrazone 또한 부작용으로 인해 먼저 생산이 중단되었다.

(3) Benzbromarone

Benzbromarone은 하루 100 mg 1～2회로 시작하여 점차 증량하여 투여한다. 간독성 때문에 FDA 승인을 받지 못하였고, 2003년 미국과 유럽 시장에서 철수되었으나 2004년 다른 제약회사들에 의해 재등록되어 우리나라를 비롯한 몇몇 국가에서 유통되고 있다[52]. 간독성의 빈도는 유럽에서는 17,000명 중 한 명 꼴로 보고되었고, 일본에서는 빈도가 더 높은 것으로 보인다[53]. CYP2C9로 대사되어 와파린(warfarin)과 같은 약제와 상호작용이 있지만, 신기능이 나쁜 경우에도 사용이 가능해 다른 약제에 비해 유리한 점이 있다. 최근 allopurinol을 일차 약제로 사용하다가 치료를 견디지 못하거나, 요산목표치인 6.0 mg/dL 미만에 도달하지 못한 환자들을 대상으로 benzbromarone 200 mg/day과 probenecid 2 g/day을 두 달간 사용한 연구가 발표되었다[54]. 총 96명의 환자를 두 달간 300 mg/day의 allopurinol로 치료하였을 때, 20명만이 치료 성공을 거두었고, 62명의 환자가 이차 약제를 시작하였다. 이차 약제 치료 결과 benzbromarone 사용군이 92% (22/24명)의 환자에서 probenecid 사용군에서는 65% (20/31명)에서 치료성공을 거두어 benzbromarone이 이차 약제로 더 우수하다는 결과를 얻은 바 있다(p=0.03).

3) 요산 분해제(Uricolytic drugs)

요산 산화 효소(urate oxidase)는 요산을 allantoin으로 산화시키는 효소이다[55]. Allantoin은 요산에 비해 용해도가 5～10배 높아 신장으로 배설되기 쉬우며, 포유동물에 정상적으로 존재하나 인간과 같은 영장류에서는 무의미돌연변이(nonsense mutation)로 결핍되어 있다[56]. 현재 aspergillus fluvus에서 추출한 uricozyme나 재조합 uricase인 rasburicase가 악성종양과 관련된 고요산혈증과 종양용해증후군(tumor lysis syndrome, TLC)에 사용되고 있다. 요산 강하 효과는 강력하지만, 반감기가 짧아 주사제로만 사용이 가능하고, 면역반응으로 인한 부작용 및[57] 항체 발현율이 높으며, 장기 사용의 안정성이 확립되지 않아 만성 통풍의 치료제로 사용하기에는 어려움이 있다[8].

최근 rasburicase의 항원성을 줄이고 반감기를 연장시키기 위해 polyethylene glycol (PEG) conjugated form인 pegloticase가 개발되어[59] FDA의 우선순위 심사(priority review)를 앞두고 있다.

3. 급성발작의 예방치료

요산 강하제를 시작할 때는 급성 발작의 가능성이 높으므로 예방적으로 비스테로이드 소염제나 저용량의 colchicine을 함께 사용한다. 2006년 유럽 류마티스학회 지침[25]에서는 요산 강하제를 시작하는 첫 달에 급성발작을 막기 위해 예방적으로 저용량 colchicine (하루 0.5～1 mg)이나 NSAID의 사용을 권고하고 있다. 급성 발작의 예방치료로써 비스테로이드 소염제의 사용에 대해서는 아직까지 약제종류나 용량, 사용지속 기간에 대해서 정확한 지침이 없으나[25, 32] 저용량 colchichine의 경우 3～6개월 사용하였을 때 유익하였다[60]. 따라서 colchicine이나 naproxen 예방요법은 특별한 금기사항이 없는 한 최소 6개월 사용이 권장된다[32].

4. 무증상 고요산혈증의 치료

고요산혈증이 통풍 관절염 발생을 예측하는 중요 인자이

지만, 통풍 관절염 발생이나 통풍 결절의 침착 없이 무증상 고요산혈증만 있는 경우에는 요산 강하 치료가 필요없다. 2,046명의 성인 남성을 15년간 관찰한 Normative Aging study에서 초기 혈청 요산 농도가 9 mg/dL 이상일 경우 통풍 관절염의 연간 발생율은 4.9%였으며, 7～8.9 mg/dL인 환자에서는 0.5%, 7 mg/dL 미만인 군에서는 0.1%였다[61]. 그러나 고요산혈증이 있는 대부분의 환자가 통풍 관절염으로 진행하지 않았고, 미리 치료를 한다고 해서 발생 빈도가 어느 정도 감소하는가에 대한 연구는 없으며, 장기간의 예방적 치료제가 줄 수 있는 위험을 고려해보면 통풍 관절염의 예방만을 위한 약물복용은 이득이 없다.

여러 연구를 통해 고요산혈증과 심혈관 질환[62]과의 연관성이 강조되었으나, 고요산혈증은 흡연을 제외한 심혈관 질환의 모든 위험인자와 연관되어 있어 독립적인 위험인자라기보다는 예측 인자이다. 더우기 고요산혈증이 신장 질환이나 타합병증과 관련된 발생 위험도가 높지 않다는 보고도 있어[63] 아직까지는 무증상 고요산혈증에서 예방적 치료는 하지 않는 것으로 되어 있다.

최근 고요산혈증이 고혈압에 선행한다는 내용을 여러 논문에서 보고하고 있다[64]. 소아를 대상으로 24시간 혈압측정을 한 연구에서 고혈압 기준에 해당되는 환자의 90%가 고요산혈증을 보였다는 보고가 있었으며[65], 혈중 요산을 조절하여 고혈압 발생을 억제하면 간접적으로 심혈관계 합병증의 빈도를 줄일 수 있다는 의견이 제시되고 있다[66]. 이를 바탕으로 새로 고혈압을 진단받은 30명의 청소년을 대상으로 4주간 allopurinol, 4주간 wash out, 4주간 위약을 사용하여 요산을 낮추었더니 위약에 비해 의미있는 혈압강하 효과가 있었다는 연구[67]가 발표되었다. 연구기간 중 allopurinol로 인한 심각한 부작용은 없었지만, 적은 수의 환자를 대상으로 단기간 진행되어 위험대비 이득을 평가하기 위해서는 대규모 장기 연구가 필요할 것으로 생각된다. 그러나 고혈압이 성인의 30～35%에 이르는 흔한 질환임에도 약물치료로 적정 혈압을 유지하는 환자가 40%에 불과함을 고려할 때, 이 연구는 새로운 접근으로서 의의가 있어 보인다. 따라서 앞으로 이와 같은 고요산혈증과 통풍 이외의 질환과의 연관성에 대한 연구가 추가적으로 필요하며 그 결과에 따라 무증상 고요산혈증의 장기적 예방치료가 결정될 것이다.

5. 특수 상황에서의 치료

1) 고혈압

고리 이뇨제(loop diuretics)와 thiazide를 사용하는 환자에서는 고요산혈증의 빈도가 높다. 2006년 유럽 류마티스학회 지침에서는 이뇨제를 사용하던 환자에게 통풍 관절염이 발생할 경우에는 모든 이뇨제 사용을 중단할 것을 권고하고 있다. 고혈압 치료를 위해 이뇨제를 사용하는 경우 losartan, amlodipine으로의 변경 혹은 추가가 도움이 되며, 특히 losartan의 경우 소변의 PH을 알칼리화하기 때문에 신결석 발생의 위험을 낮춘다. 그러나 지속적으로 사용하면 요산배출효과가 감소되는 단점이 있다.

2) 아스피린과의 상관관계

저용량 아스피린도 혈중 요산 농도에 영향을 미칠 수 있다. 대부분의 비스테로이드 소염제와 고용량 아스피린은 요산배설을 촉진하지만 저용량의 아스피린은 요산배설을 감소시키면서 혈청 요산농도가 증가된다. 이뇨제와 같이 투여하거나 혈청 알부민이 낮은 노인환자에서는 이런 현상이 더욱 뚜렷해진다. 그러므로 심혈관질환의 예방을 위해 저용량 아스피린을 투여할 경우 혈청요산농도를 주의 깊게 관찰해야 한다.

3) 당뇨병

신기능이 정상인 당뇨병 환자에서 통풍 관절염의 치료원칙은 크게 다르지 않다. 다만 부신피질 호르몬을 전신적으로 사용할 경우 고혈당이 지속될 수 있어 주의가 필요하다. 당뇨병 치료제 중에서는 metformin이 uricosuric effect가 있는 것으로 알려져[68] 도움이 될 것으로 보인다.

4) 고지혈증

고지질혈증이 동반된 경우 fenofibrate, atorvastatin이 혈중 요산 농도를 낮추는 데 도움이 된다. Fenofibrate는 신세뇨관에서 요산배설을 촉진시켜 혈중 요산을 낮추는데 정상 신기능을 가진 경우 약 20～35% 가량의 강하효과가 있으며 지질강하효과와는 별개로 작용한다.

5) 만성 신질환

만성 신질환자에서 급성 통풍 발작이 발생하였을 때 비스테로이드 소염제는 금기이며, colchicine의 신경병증 혹은 근병증의 위험이 높으므로 주의가 필요하다. 경구 혹은 관절강내 부신피질 호르몬을 일차로 사용하는데, 이들을 사용하기 전에 감염 가능성을 배제하여야 하며, 당뇨병이 동반된 환자에서는 철저한 혈당 관리가 필요하다. 요산 강하제의 선택도 제한적인데 대부분의 요산 배설 촉진제는 효과가

없고 allopurinol을 사용하게 된다. 대개 50~100 mg/day로 시작하여 혈중요산 목표치인 6 mg/dL에 도달할 때까지 서서히 증량한다. 만성 신질환자를 위한 감량 용법이 연구된 바 있으나 저용량에서도 과민반응의 빈도가 비슷하고, 치료효과만 떨어져 사용하지 않는다[43-45].

신이식 후 고요산혈증이나 통풍 관절염의 증가는 ① 이식신 부전이나 거부반응으로 인한 신기능의 감소[69] ② cyclosporine, tacrolimus와 같은 면역억제제로 인한 요산 배출의 저하[70] ③ 이뇨제의 사용[71] 등과 관련이 있다. 신이식 환자에서 급성 통풍 발작시 비스테로이드 소염제나 colchicine의 사용은 주의가 필요하며, 주로 스테로이드제를 사용하는데 면역 억제 상황이기 때문에 감염의 가능성도 항상 생각해야 한다. 통풍 관절염이 있는 신이식 환자에서 azathioprine은 allopurinol과 상호작용이 있어 가능하면 tacrolimus로 약제를 변경하고 요산강하치료를 진행한다.

6) 결핵

결핵 치료 중에는 첫 두 달간 사용하는 pyrazinamide로 인하여 고요산혈증이 올 수 있다. 226명의 결핵 환자를 대상으로 한 일본의 관찰연구에 따르면[72] 84.5%의 환자에서 혈중 요산수치가 8 mg/dL 이상이었으며, 그 중 4.4%에서만 관절통이 발생하였다. 대개 치료를 요하지 않으며, 가역적이므로 두 달 후 약제를 중단하면 좋아진다[73]. 드물게 요산 강하제를 사용하거나 통풍 발작시 대증 치료를 함께 하기도 하나 고요산혈증 때문에 약제를 중단하는 경우는 거의 없다.

7) 간부전

간부전 환자의 급성 통풍 발작에서 비스테로이드 소염제의 사용은 주의를 요한다. Colchicine의 경우 동물실험에서 간보호 효과를 보인다는 보고가 있고, B형 간염 환자에서 간경화 예방효과[74]에 대한 연구가 시도된 바 있으며 긍정적인 효과가 있는 것으로 나타나 도움이 될 것으로 보인다. 요산 강하 치료의 경우 allopurinol이 일차 선택약이며 febuxostat나 benzbromarone의 사용은 제한된다.

통풍 관절염의 비약물치료

식생활 형태와 고요산혈증의 관계는 다년간의 역학조사를 통해서 명백하게 확인되었다. Choi 등이 47,150명을 대상으로 통풍 관절염의 발생율을 전향적으로 살펴본 연구(Health Professionals Follow-up Study)에서[75] 육류나 해산물 섭취가 많은 사람에서 통풍 관절염의 발생 위험이 높았다. 지금까지 알려진 바와 달리 유제품은 보호효과를 보였고, 단백질이나 퓨린 함량이 높은 식품(시금치나 렌즈콩)은 통풍 관절염 발생에 독립적인 위험인자로 영향을 미치지 못했다. 비슷한 시기에 같은 연구자가 발표한 단면 연구(Third National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES III)에서도 비슷한 결과를 보였다[76].

술의 역할은 더욱 분명하게 증명되었는데, NHANES III의 단면 연구에서 맥주와 증류주는 섭취량에 비례하여 혈중 요산 농도를 높이지만 와인 섭취는 혈중 요산 농도와 관련이 없었다[77]. Health Professionals Follow-up study에서도[78] 비슷한 결과를 보여 퓨린 함량이 많은 맥주가 음주량에 비례하여 비교 위험도가 가장 높았고, 증류주도 유의한 위험이 있었던 반면, 포도주는 위험 증가가 없어 술의 종류에 따라 차이를 보였다. 그러나 이 연구는 통풍 관절염의 기왕력이 없던 사람들을 대상으로 시행된 연구이므로 통풍 발작을 경험한 환자들에게 적용할 수 없다는 한계가 지적되었다. 이후 Zhang 등이 통풍 관절염의 기왕력이 있는 197명에게 인터넷 설문으로 시행한 연구에서는[79] 모든 술이 통풍 관절염의 발생 위험을 높이는 결과를 보여 통풍 발작이 있었던 환자는 모든 종류의 술을 중단해야 한다고 주장하였다. 이 논문에 대한 반박으로 Choi는 Zhang의 연구가 소규모이고, 인터넷 설문으로 이루어져 recall bias가 있을 수 있다는 점을 지적하였다. 더우기 자료를 자세히 살펴보면 ① 하루 1~2잔 용량에서는 모든 술의 위험도가 증가하지 않았고 ② 하루 3~4잔 용량에서는 맥주나 증류주에서만 위험도가 증가하였으며, 포도주의 경우 위험도 변화가 없었다는 점을 들어 중등도 용량의 포도주는 아직까지 위험성이 밝혀지지 않았다고 이의를 제기하였다[80]. 또한 중등도 용량의 포도주 섭취는 여러 전향적 연구를 통하여 심혈관계 보호 효과가 입증되었으므로, 통풍 환자들이 심혈관계 질환의 고위험군인 것을 감안하면, 장기간에 걸친 삶의 질에는 이득이 될 것이라고 주장하였다.

이 외에 커피[81] 비타민 C[82] 등도 통풍 관절염의 발생과 역상관관계가 확인되었고, 설탕을 함유한 음료수와 과당이 풍부한 과일, 과일음료가 통풍의 위험도를 높이고 다이어트 음료의 경우 위험도가 낮다고 보고되었다[83]. 이러한 식이요법이 통풍 관절염 치료에 도움이 되기는 하지만 퓨린 제한식의 혈청내 요산치 감소는 1~2 mg/dL 정도에 불과하므로 약물 치료에 비하면 그 효과가 미미하다[84]. 위 내용을 정리하면, 통풍 관절염 환자의 식이요법은 약물치료에 보조적이

라는 것을 명심하고 의학적인 권고의 범위는 금주와 체중 감량까지가 적절하다.

결 론

급성 통풍 관절염의 치료는 신속한 항염 효과를 위해 비스테로이드 소염제, 스테로이드제, colchicine, 부신피질자극호르몬 등을 사용하고, 재발성 통풍 관절염에서는 요산 강하제를 사용하여 혈중 요산 농도를 6 mg/dL 미만으로 유지한다. 또한 혈중 요산 농도를 적절히 유지함으로써 급성 통풍 발작과 통풍 결절, 신결석과 같은 고요산혈증의 합병증을 예방하는 것이 치료의 원칙이다. 무증상 고요산혈증은 아직까지는 치료하지 않는 것이 원칙이나 심혈관 질환과의 연관성에 대해서는 더 지켜볼 필요가 있다. 최근 연구결과들은 식이요법에 대한 새로운 방향을 제시해 주고 있으며, 새로운 요산강하제의 개발을 통해 기존 약제의 사용이 어려운 환자들에서 치료제 선택의 폭이 넓어졌다. 통풍 관절염은 과거로부터 심혈관 질환이나 뇌혈관 질환이 잘 동반되는 것으로 알려져 있으며, 흔히 동반되는 대사증후군이 이차적인 문제와 관련이 있을 것으로 생각된다. 통풍 관절염 환자에게 적절한 약물치료와 생활습관 개선을 병행하는 것은 삶의 질 향상 뿐 아니라 나아가 심혈관 질환 및 신장질환 등의 합병증 발생도 낮출 것으로 기대한다.

중심 단어: 통풍; 통풍 관절염; 고요산혈증; 치료

REFERENCES

1) Harris CM, Lloyd DC, Lewis J. *The prevalence and prophylaxis of gout in England. J Clin Epidemiol 48:1153-1158, 1995*
2) Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, Arnold LM, Choi H, Deyo RA, Gabriel S, Hirsch R, Hochberg MC, Hunder GG, Jordan JM, Katz JN, Kremers HM, Wolfe F. *Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. Arthritis Rheum 58:26-35, 2008*
3) St-Onge MP, Keller KL, Heymsfield SB. *Changes in childhood food consumption patterns: a cause for concern in light of increasing body weights. Am J Clin Nutr 78:1068-1073, 2003*
4) 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 64:267-272, 2005*
5) Johnson RJ, Kivlighn SD, Kim YG, Suga S, Fogo AB. *Reappraisal of the pathogenesis and consequences of hyperuricemia in hypertension, cardiovascular disease, and renal disease. Am J Kidney Dis 33:225-234, 1999*
6) Caspi D, Lubart E, Graff E, Habot B, Yaron M, Segal R. *The effect of mini-dose aspirin on renal function and uric acid handling in elderly patients. Arthritis Rheum 43:103-108, 2000*
7) Pascual E, Sivera F. Why is gout so poorly managed? British Medical Journal 66:1269, 2007
8) Singh JA, Hodges JS, Toscano JP, Asch SM. *Quality of care for gout in the US needs improvement. Arthritis Rheum 57:822-829, 2007*
9) Schlesinger N, Moore DF, Sun JD, Schumacher HR, Jr. *A survey of current evaluation and treatment of gout. J Rheumatol 33:2050-2052, 2006*
10) Keith MP, Gilliland WR. *Updates in the Management of Gout. The American Journal of Medicine 120:221-224, 2007*
11) Rubin BR, Burton R, Navarra S, Antigua J, Londono J, Pryhuber KG, Lund M, Chen E, Najarian DK, Petruschke RA. *Efficacy and safety profile of treatment with etoricoxib 120 mg once daily compared with indomethacin 50 mg three times daily in acute gout: A randomized controlled trial. Arthritis & Rheumatism 50:598-606, 2004*
12) Cheng TT, Lai HM, Chiu CK, Chem YC. *A single-blind, randomized, controlled trial to assess the efficacy and tolerability of rofecoxib, diclofenac sodium, and meloxicam in patients with acute gouty arthritis. Clin Ther 26:399-406, 2004*
13) 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 371:1854-1860, 2008*
14) Getting SJ, Christian HC, Flower RJ, Perretti M. *Activation of melanocortin type 3 receptor as a molecular mechanism for adrenocorticotropic hormone efficacy in gouty arthritis. Arthritis Rheum 46:2765-2775, 2002*
15) Getting SJ. *Targeting melanocortin receptors as potential novel therapeutics. Pharmacol Ther 111:1-15, 2006*
16) Ritter J, Kerr LD, Valeriano-Marcet J, Spiera H. *ACTH revisited: effective treatment for acute crystal induced synovitis in patients with multiple medical problems. J Rheumatol 21:696-699, 1994*
17) Siegel LB, Alloway JA, Nashel DJ. *Comparison of adrenocorticotropic hormone and triamcinolone acetonide in the treatment of acute gouty arthritis. J Rheumatol 21:1325-1327, 1994*
18) Richette P, Bardin T. *Should prednisolone be first-line therapy for acute gout? Lancet 372: 1301; author reply 1301-1302, 2008*
19) Gaffo AL, Saag KG. *Are glucocorticoids equivalent to NSAIDs for the treatment of gout flares? Nat Clin Pract*

Rheumatol 5:12-13, 2009

20) Nuki G. *Colchicine: its mechanism of action and efficacy in crystal-induced inflammation. Curr Rheumatol Rep 10:218-227, 2008*
21) Sanchez-Lozada LG, Tapia E, Bautista-Garcia P, Soto V, Avila-Casado C, Vega-Campos IP, Nakagawa T, Zhao L, Franco M, Johnson RJ. *Effects of febuxostat on metabolic and renal alterations in rats with fructose-induced metabolic syndrome. Am J Physiol Renal Physiol 294:F710-718, 2008*
22) Shukla S, Wu CP, Ambudkar SV. *Development of inhibitors of ATP-binding cassette drug transporters: present status and challenges. Expert Opin Drug Metab Toxicol 4:205-223, 2008*
23) Burkitt P. *Use of the British National Formulary. Nurs Stand 22:51, 2008*
24) Ahern MJ, Reid C, Gordon TP, McCredie M, Brooks PM, Jones M. *Does colchicine work? The results of the first controlled study in acute gout. Aust N Z J Med 17:301-304, 1987*
25) Zhang W, Doherty M, Bardin T, Pascual E, Barskova V, Conaghan P, Gerster J, Jacobs J, Leeb B, Liote F, McCarthy G, Netter P, Nuki G, Perez-Ruiz F, Pignone A, Pimentao J, Punzi L, Roddy E, Uhlig T, Zimmermann-Gorska *I. 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 (ESCISIT). Ann Rheum Dis 65:1312-1324, 2006*
26) Terkeltaub RA. *Clinical practice. Gout. N Engl J Med 349: 1647-1655, 2003*
27) Dore RK. *Gout: what primary care physicians want to know. J Clin Rheumatol 14:S47-54, 2008*
28) Eleftheriou G, Bacis G, Fiocchi R, Sebastiano R. *Colchicine-induced toxicity in a heart transplant patient with chronic renal failure. Clin Toxicol (Phila) 46:827-830, 2008*
29) Jayaprakash V, Ansell G, Galler D. *Colchicine overdose: the devil is in the detail. N Z Med J 120:U2402, 2007*
30) Wortmann RL. *Recent advances in the management of gout and hyperuricemia. Curr Opin Rheumatol 17:319-324, 2005*
31) Kocak Z, Akay H, Gucenmez S, Tufan A,Donderici O. *Colchicine intoxication and infection risk: a case report. J Clin Pharm Ther 33:451-452, 2008*
32) Terkeltaub RA. *Colchicine Update: 2008. Semin Arthritis Rheum, 2008*
33) Seegmiller JE. *The acute attack of gouty arthritis. Arthritis Rheum 8:714-725, 1965*
34) Loeb JN. *The influence of temperature on the solubility of monosodium urate. Arthritis Rheum 15:189-192, 1972*
35) 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 antihyperuricaemic therapy. Arthritis Rheum (Arthritis Care Res) 51:321-325, 2004*
36) Perez-Ruiz F, Liote F. *Lowering Serum Uric Acid Levels: What Is the Optimal Target for Improving Clinical Outcomes in Gout? Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research) 57:1324-1328, 2007*
37) Schumacher HR. *Crystal-induced arthritis: an overview. Am J Med 100:46S-52S, 1996*
38) Gutman AB. *The past four decades of progress in the knowledge of gout, with an assessment of the present status. Arthritis Rheum 16:431-445, 1973*
39) Jordan KM, Cameron JS, Snaith M, Zhang W, Doherty M, Seckl J, Hingorani A, Jaques R, Nuki G. *British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of gout. Rheumatology (Oxford) 46:1372-1374, 2007*
40) Perez-Ruiz F, Alonso-Ruiz A, Calabozo M, Herrero-Beites A, Garcia-Erauskin G, Ruiz-Lucea E. *Efficacy of allopurinol and benzbromarone for the control of hyperuricaemia. A pathogenic approach to the treatment of primary chronic gout. Ann Rheum Dis 57:545-549, 1998*
41) Fam AG, Dunne SM, Iazzetta J, Paton TW. *Efficacy and safety of desensitization to allopurinol following cutaneous reactions. Arthritis Rheum 44:231-238, 2001*
42) Hande KR, Noone RM, Stone WJ. Severe allopurinol toxicity. *Description and guidelines for prevention in patients with renal insufficiency. Am J Med 76:47-56, 1984*
43) Vazquez-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 60:981-983, 2001*
44) Dalbeth N, Kumar S, Stamp L, Gow P. *Dose adjustment of allopurinol according to creatinine clearance does not provide adequate control of hyperuricemia in patients with gout. J Rheumatol 33:1646-1650, 2006*
45) Dalbeth N, Stamp L. *Allopurinol dosing in renal impairment: walking the tightrope between adequate urate lowering and adverse events. Semin Dial 20:391-395, 2007*
46) Schumacher Jr HR. *Febuxostat: a non-purine, selective inhibitor of xanthine oxidase for the management of hyperuricaemia in patients with gout. Expert Opin Investig Drugs 14:893-903, 2005*
47) Becker MA, Schumacher HR, Wortmann RL, MacDonald PA, Eustace D, Palo WA, Streit J, Joseph-Ridge N. *Febuxostat Compared with Allopurinol in Patients with Hyperuricemia and Gout, pp 2450-2461, 2005*
48) Schumacher HR, Jr., Becker MA, Wortmann RL, Macdonald PA, Hunt B, Streit J, Lademacher C, Joseph-Ridge N. *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 59:1540-1548, 2008

49) 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) 48:188-194, 2009*

50) Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A, Shigeta Y, Jutabha P, Cha SH, Hosoyamada M, Takeda M, Sekine T, Igarashi T, Matsuo H, Kikuchi Y, Oda T, Ichida K, Hosoya T, Shimokata K, Niwa T, Kanai Y, Endou H. *Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. Nature 417:447-452, 2002*

51) Terkeltaub R, Bushinsky DA, Becker MA. *Recent developments in our understanding of the renal basis of hyperuricemia and the development of novel antihyperuricemic therapeutics. Arthritis Res Ther 8 Suppl 1:S4, 2006*

52) Jansen TL, Reinders MK, van Roon EN, Brouwers JR. *Benzbromarone withdrawn from the European market: another case of "absence of evidence is evidence of absence"? Clin Exp Rheumatol 22:651, 2004*

53) 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? Drug Saf 31:643-665, 2008*

54) Reinders MK, van Roon EN, Jansen TL, Delsing J, Griep EN, Hoekstra M, van de Laar MA, Brouwers JR. *Efficacy and tolerability of urate-lowering drugs in gout: a randomised controlled trial of benzbromarone versus probenecid after failure of allopurinol. Ann Rheum Dis 68:51-56, 2009*

55) Pea F. *Pharmacology of drugs for hyperuricemia. Mechanisms, kinetics and interactions. Contrib Nephrol 147:35-46, 2005*

56) Yeldandi AV, Yeldandi V, Kumar S, Murthy CV, Wang XD, Alvares K, Rao MS, Reddy JK. *Molecular evolution of the urate oxidase-encoding gene in hominoid primates: nonsense mutations. Gene 109:281-284, 1991*

57) Jeha S, Kantarjian H, Irwin D, Shen V, Shenoy S, Blaney S, Camitta B, Pui CH. *Efficacy and safety of rasburicase, a recombinant urate oxidase (Elitek), in the management of malignancy-associated hyperuricemia in pediatric and adult patients: final results of a multicenter compassionate use trial. Leukemia 19:34-38, 2005*

58) Stamp LK, O'Donnell JL, Chapman PT. *Emerging therapies in the long-term management of hyperuricaemia and gout. Intern Med J 37:258-266, 2007*

59) Sundy JS, Becker MA, Baraf HS, Barkhuizen A, Moreland LW, Huang W, Waltrip RW, Maroli AN, Horowitz Z. *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 58:2882-2891, 2008*

60) 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 31:2429-2432, 2004*

61) Campion EW, Glynn RJ, DeLabry LO. *Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the Normative Aging Study. Am J Med 82:421-426, 1987*

62) Niskanen LK, Laaksonen DE, Nyyssonen K, Alfthan G, Lakka HM, Lakka TA, Salonen JT. *Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men: a prospective cohort study. Arch Intern Med 164:1546-1551, 2004*

63) Fessel WJ. *Renal outcomes of gout and hyperuricemia. Am J Med 67:74-82, 1979*

64) Sundstrom J, Sullivan L, D'Agostino RB, Levy D, Kannel WB, Vasan RS. *Relations of serum uric acid to longitudinal blood pressure tracking and hypertension incidence. Hypertension 45:28-33, 2005*

65) Jones DP, Richey PA, Alpert BS, Li R. *Serum uric acid and ambulatory blood pressure in children with primary hypertension. Pediatr Res 64:556-561, 2008*

66) Neogi T. *Asymptomatic hyperuricemia: perhaps not so benign? J Rheumatol 35:734-737, 2008*

67) Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ. *Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial. JAMA 300:924-932, 2008*

68) Barskova VG, Eliseev MS, Nasonov EL, Volkov AV, Tsapina TN, Zilov AV, Iakunina IA, Il'inykh EV, Kudaeva FM. *Use of metformin (siofor) in patients with gout and insulin resistance (pilot 6-month results). Ter Arkh 77:44-49, 2005*

69) Abbott KC, Kimmel PL, Dharnidharka V, Oglesby RJ, Agodoa LY, Caillard S. *New-onset gout after kidney transplantation: incidence, risk factors and implications. Transplantation 80:1383-1391, 2005*

70) Kanbay M, Akcay A, Huddam B, Usluogullari CA, Arat Z, Ozdemir FN, Haberal M. *Influence of cyclosporine and tacrolimus on serum uric acid levels in stable kidney transplant recipients. Transplant Proc 37:3119-3120, 2005*

71) Noordzij TC, Leunissen KM, Van Hooff JP. *Renal handling of urate and the incidence of gouty arthritis during cyclosporine and diuretic use. Transplantation 52:64-67, 1991*

72) Taki H, Ogawa K, Murakami T, Nikai T. *Epidemiological survey of hyperuricemia as an adverse reaction to antituberculous therapy with pyrazinamide. Kekkaku 83:497-501, 2008*

73) Solangi GA, Zuberi BF, Shaikh S, Shaikh WM. *Pyrazinamide induced hyperuricemia in patients taking anti-tuberculous therapy. J Coll Physicians Surg Pak 14:136-138, 2004*

74) Lin DY, Sheen IS, Chu CM, Liaw YF. *A prospective randomized trial of colchicine in prevention of liver cirrhosis in chronic hepatitis B patients. Aliment Pharmacol Ther*

10:961-966, 1996

75) Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Willett W, Curhan G. *Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men. N Engl J Med 350:1093-1103, 2004*

76) 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 52:283-289, 2005*

77) Choi HK, Curhan G. *Beer, liquor, and wine consumption and serum uric acid level: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Arthritis Rheum 51:1023-1029, 2004*

78) Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Willett W, Curhan G. *Alcohol intake and risk of incident gout in men: a prospective study. Lancet 363:1277-1281, 2004*

79) Zhang Y, Woods R, Chaisson CE, Neogi T, Niu J, McAlindon TE, Hunter D. *Alcohol consumption as a trigger of recurrent gout attacks. Am J Med 119:800 e813-808, 2006*

80) Choi HK, Curhan G. *Alcohol and gout. Am J Med 120: e5; author reply e7, 2007*

81) Choi HK, Willett W, Curhan G. *Coffee consumption and risk of incident gout in men: a prospective study. Arthritis Rheum 56:2049-2055, 2007*

82) Gao X, Curhan G, Forman JP, Ascherio A, Choi HK. *Vitamin C intake and serum uric acid concentration in men. J Rheumatol 35:1853-1858, 2008*

83) Choi HK, Curhan G. *Soft drinks, fructose consumption, and the risk of gout in men: prospective cohort study. BMJ 336:309-312, 2008*

84) Lee SJ, Terkeltaub RA, Kavanaugh A. *Recent developments in diet and gout. Curr Opin Rheumatol 18:193-198, 2006*