



선택적 URAT1 억제 요산배설촉진제 주람픽

저자 최병철

약학정보원 학술자문위원

머리말

아스트라제네카의 주람픽(Zurampic, 성분명: lesinurad)은 URAT1(uric acid transporter-1)을 억제하는 기전의 요산 배설 촉진제로, 미 FDA에서 2015년 12월 'xanthine oxidase 억제제 단독으로 혈청 요산 수치 목표에 도달하지 못하는 통풍을 가진 고요산혈증 환자에서 xanthine oxidase의 병합요법'으로 승인되었으며, 국내에는 아직 소개되지 않았다.



Zurampic®(lesinurad tablets) 200mg

통풍(gout)은 퓨린(purine) 대사장애로 인하여 체내에 요산이 과다하게 축적되어 발생하는 질환으로, 장기간 관절 주위 및 연부 조직에 요산 결정이 침착되어 급성(혹은 만성) 염증반응을 일으키며, 증상이 없거나 간헐적으로 발생하다가 만성으로 진행되는 양상을 보이지만 심한 경우 급성 통풍 발작(acute gout flare)을 일으키기도 한다.

통풍 발작의 치료를 위하여 비스테로이드 항염제(non-steroidal anti-inflammatory drug, NSAID), 부신피질 호르몬제 및 colchicine 등을 사용하고, 통풍 발작의 예방을 위하여 요산저하제(urate lowering therapy, ULT)를 사용하는데, 기전에 따라 요산 합성 억제제(xanthine oxidase inhibitor, XOI), 요산 배설 촉진제(uricosuric agent) 및 요산 분해제(uricolytic agent)로 구분할 수 있다.

그중 xanthine oxidase 억제제(allopurinol, febuxostat)가 가장 많이 사용되며, 요산 배설 촉진제(probenecid, sulfipyrazone, benzbromarone) 중 probenecid와 sulfipyrazone은 여러 부작용으로 생산 중지되었고 benzbromarone이 있으나 간독성의 위험성을 가지고 있다.

주람픽은 요산 배설 촉진제로써, 요산염 재흡수를 억제하여 콩팥으로 요산을 배출시키는 기전의 약제이다. 본 약제는 비록 단독으로 사용할 수는 없지만, xanthine oxidase 억제제와 병용하여 목표 요산 수치에 도달하는데 큰 도움이 될 것으로 예상된다.

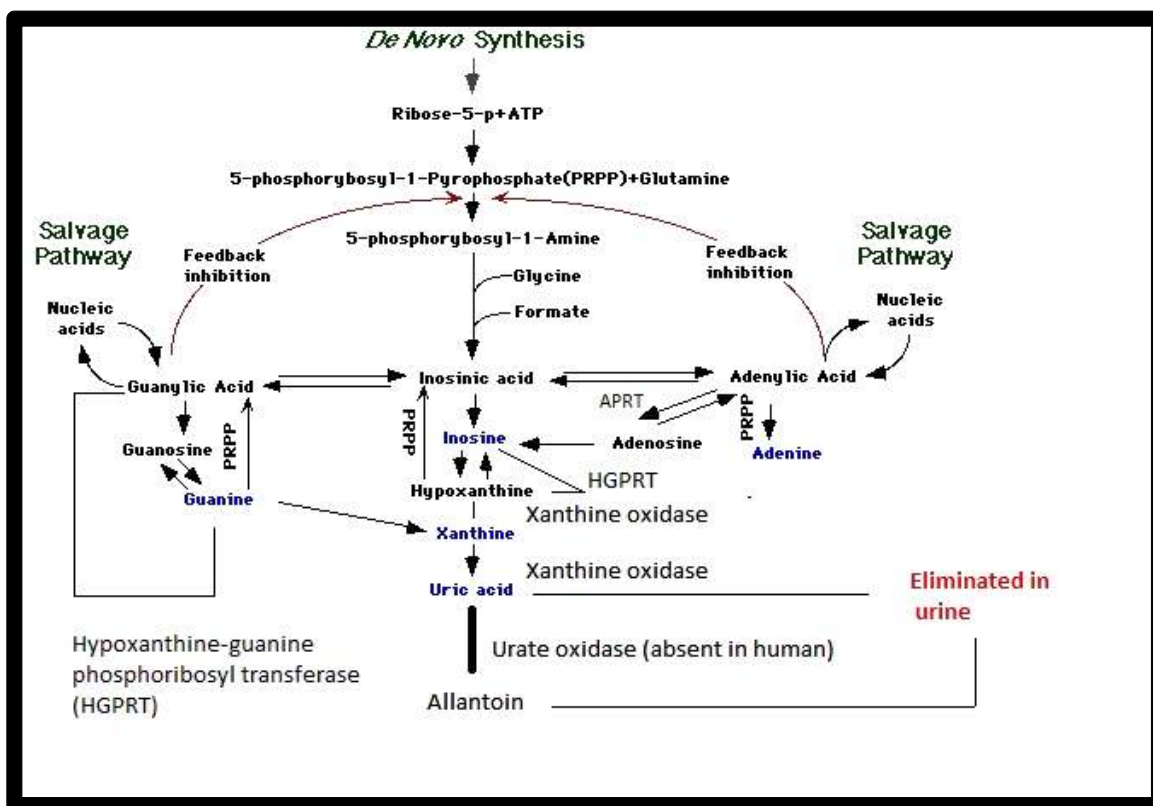
요산(uric acid)이란 무엇인가?

요산은 퓨린(purine)의 마지막 대사물로 혈장, 체액, 관절액 내에서는 요산의 이온화된 상태인 요산염(monosodium urate)의 형태로 존재한다. 퓨린은 DNA 및 RNA를 통한 유전 정보의 저장 및 전달, 신호의 전이와 변위, 에너지의 공급에 중요한 역할을 한다. 퓨린은 대부분(600mg/day) 생체 내 de novo 합성과정이나 핵산의 분해과정을 통해 생성되고, 나머지 소량(100mg/day)은 식이를 통해 섭취된다. 식이로 섭취된 퓨린은 xanthine oxidase를 함유하고 있는 간과 소장에서 요산염을 합성한다.

HPRT(hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase)는 요산의 생성 및 퓨린 합성 경로를 조절하는 효소이다. HPRT는 기질인 phosphoribosylpyrophosphate(PRPP)를 이용하여 hypoxanthine과 guanine을 inosine monophosphate(IMP)와 guanosine monophosphate(GMP)로 각각 전환하는데 촉매 작용을 하여 퓨린 nucleotide 생성을 위한 구제 경로(salvage pathway)에 관여한다.

퓨린은 간에서 분해 및 합성과정을 거쳐 퓨린복합체를 만들고, 이는 다시 xanthine oxidase의 작용을 통해 요산으로 대사된다. 요산을 allantoin으로 분해시키는 uricase(또는 urate oxidase)가 인체 내에는 존재하지 않기 때문에 매일 700mg 가량의 요산이 장과 신장을 통해 배설되어야 한다. 총 배설의 30%는 장을 통해 이루어지며, 이는 장내세균에 의해 분해되는 것으로 정상적인 대변에서는 요산이 검출되지 않아야 한다. 나머지 70%는 콩팥을 통해 배설되는데, 사구체 여과(glomerular filtration), 초기 근위세뇨관 재흡수(early proximal tubular reabsorption), 세뇨관 분비(tubular secretion), 세뇨관 재흡수(tubular reabsorption) 등의 과정을 통해 조절된다.

요산의 콩팥 배설은 사구체와 근위세뇨관을 통해 배설되는데, 사구체에서의 분획배설은 콩팥을 통한 총 배설의 10% 미만이며, 주 배설통로인 근위세뇨관에서는 uric acid 또는 urate transporter-1(URAT1)이라는 선택적 요산 운송 단백질에 의해 그 배설이 조절된다. 콩팥을 통한 배설에 장애가 생겨 장기간 고요산혈증에 노출되면, 불용성 요산이 연부조직이나 관절 내에 침착되어 통풍결절이 생기게 된다.



Uric Acid Synthesis Pathway

통풍(gout)은 무엇인가?

혈청 중 요산이 증가되는 원인은 요산 생성 과잉, 요산 배설 감소, 그리고 두 가지가 혼합된 경우이다. 요산 생성 과잉은 원발성 HGPRT 결핍증, PRPP synthetase 과활성화, 용혈성 질환, 림프증식질환, 골수증식질환, 적혈구증가증, 건선, 파젯병, 횡문근융해증, 운동과다, 과음, 비만, 퓨린 과잉 섭취 등에 의한다. 요산 배설 감소는 신장기능이상, 요붕증, 고혈압, 다낭성 신질환, 산혈증, 케톤혈증, 기아, 사르코이드증, 납중독, 부갑상선 기능항진증, 갑상선기능저하증, 임신중독증 등에 의해 발생할 수 있고, 저용량의 아스피린, 이뇨제, 알코올, ethambutol, pyrazinamide, nicotinamide 등에 의해서도 발생할 수 있다. 두 가지 모두에 의해 고요산혈증이 발생하는 경우에는 glucose-6-phosphatase 결핍증, fructose-1-phosphate 결핍증, 알코올, 쇼크 등에 의해서 발생할 수 있다.

따라서 통풍의 가장 중요한 원인은 요산이며, 퓨린 대사의 이상으로 체내에 과잉 축적된 요산이 결정화되면서 관절과 관절 주위 조직에 재발성 발작성 염증을 일으키고 심한 관절통과 관절의 변형으로 삶의 질을 저하시키는 만성 전신성 질환이다.

고요산혈증(hyperuricemia)는 무엇인가?

고요산혈증은 혈액에 요산의 농도가 증가되어 있는 상태로 혈청에서 요산염의 농도가 일정한 용해도의 한계를 넘을 때 발생된다. 37℃에서 혈장의 요산 포화도는 약 7mg/dL이다. 그러므로 이 농도를 넘으면 물리화학적으로 과포화 상태가 된다.

무증상 고요산혈증(asymptomatic hyperuricemia)은 통풍의 아무 증상이 나타나지 않으면서 검사한 혈청요산 농도가 7.0mg/dL 이상으로 나타나는 경우이다. 미국과 유럽에서는 무증상고요산혈증에 대해서는 특별히 약물치료를 권장하지 않는다. 그 대신 혈청요산이 증가된 원인을 찾고 생활습관 개선을 통해 혈청 요산농도를 낮추도록 권장하고 있다.

그러나 일본에서는 고혈압이나 이상지질혈증, 허혈성 심질환, 당뇨병, 대상증후군 등과 같은 신장질환이나 심혈관질환의 위험인자가 있으면서 혈청요산 농도가 8.0mg/dL 이상이라면 요산저하요법을 시작하라고 권장하고 9.0mg/dL 이상이라면 위험인자가 없다 하더라도 신장기능장애를 예방하기 위해 약물치료를 시작하라고 더욱 적극적인 치료를 권장하고 있다.

급성 통풍 발작(acute gout flare)은 어떻게 발생하는가?

고요산혈증이 장기간 지속되어 체내의 요산이 과잉 축적되면 요산 결정(crystal)들이 만들어지고 그 결정들이 면역반응을 유발하여 다양한 임상증상들이 발생하게 된다. 즉 조직에서 새로이 만들어진 요산 결정들은 면역글로불린이나 보체와 같은 염증성 물질들을 유인하여 요산 결정들 표면에 부착하게 되면 조직 내에 있는 대식세포(macrophage)나 섬유아세포(fibroblast), 비만세포(mast cell) 등이 활성화되고 이 세포들에서 화학주성인자(chemotactic factor)와 interleukin-1(IL-1), 종양괴사인자 알파(TNF-α) 등과 같은 염증성 cytokine들이 분비된다.

그러면 혈중에 있던 백혈구들이 혈관 벽을 통과하여 염증반응이 일어나는 부위로 이동하여 요산 결정들을 탐식한다. 요산 결정을 탐식한 백혈구는 다량의 염증반응물질을 분비하지만 요산 결정은 남겨 둔 채 자신은 죽는 악순환이 반복되면서 염증을 일으키게 된다. 결국, 백혈구가 분비한 염증반응물질들의 발열반응으로 요산 결정이 녹아 없어질 때까지 이런 염증반응은 지속되면서 심한 통풍발작이 발생하고 지속하게 된다.

통풍은 어떻게 분류하는가?

2015년 ACR(American College of Rheumatology)/EULAR(European League Against Rheumatism)의 새로운 통풍 분류 기준은 임상 검사 4개, 실험실 검사 2개, 영상 검사 2개 총 8개 영역으로 구분된다.

Step 1: Entry criterion (only apply criteria below to those meeting this entry criterion)		At least 1 episode of swelling, pain, or tenderness in a peripheral joint or bursa	
Step 2: Sufficient criterion (if met, can classify as gout without applying criteria below)		Presence of MSU crystals in a symptomatic joint or bursa (i.e., in synovial fluid) or tophus	
Step 3: Criteria (to be used if sufficient criterion not met)			
Clinical			
Pattern of joint/bursa involvement during symptomatic episode(s) ever†	Ankle or midfoot (as part of monoarticular or oligoarticular episode without involvement of the first metatarsophalangeal joint)	1	
	Involvement of the first metatarsophalangeal joint (as part of monoarticular or oligoarticular episode)	2	
Characteristics of symptomatic episode(s) ever			
• Erythema overlying affected joint (patient-reported or physician-observed)		One characteristic	1
• Can't bear touch or pressure to affected joint		Two characteristics	2
• Great difficulty with walking or inability to use affected joint		Three characteristics	3
Time course of episode(s) ever			
Presence (ever) of ≥2, irrespective of antiinflammatory treatment:			
• Time to maximal pain <24 hours		One typical episode	1
• Resolution of symptoms in ≤14 days		Recurrent typical episodes	2
• Complete resolution (to baseline level) between symptomatic episodes			
Clinical evidence of tophus (Figure 2)			
Draining or chalk-like subcutaneous nodule under transparent skin, often with overlying vascularity, located in typical locations: joints, ears, olecranon bursae, finger pads, tendons (e.g., Achilles)		Present	4
Laboratory			
Serum urate: Measured by uricase method.			
Ideally should be scored at a time when the patient was not receiving urate-lowering treatment and it was >4 weeks from the start of an episode (i.e., during intercritical period); if practicable, retest under those conditions.		<4 mg/dl (<0.24 mmol/L)‡	-4
		6–8 mg/dl (0.36–0.48 mmol/L)	2
		8–10 mg/dl (0.48–0.60 mmol/L)	3
The highest value irrespective of timing should be scored.		≥10 mg/dl (≥0.60 mmol/L)	4
Synovial fluid analysis of a symptomatic (ever) joint or bursa (should be assessed by a trained observer)§		MSU negative	-2
Imaging (Figure 3)¶			
Imaging evidence of urate deposition in symptomatic (ever) joint or bursa:			
ultrasound evidence of double-contour sign# or DECT demonstrating urate deposition**		Present (either modality)	4
Imaging evidence of gout-related joint damage: conventional radiography of the hands and/or feet demonstrates at least 1 erosion††		Present	4

The ACR/EULAR gout classification criteria

첫째, 발병부위로 MTP를 침범하면 2점, 발목이나 중족부 등을 침범하면 1점을 부여한다.

둘째, 보행이 불가할 정도의 통증, 손을 대면 참지 못할 정도의 통증, 발작의 3가지 증상 여부를 확인해서 각각 1점을 부여한다.

셋째, 24시간 이내에 통증의 최대치 도달하고 2주 이내 소실되며 증상 사이에는 완벽한 해소가 있는 전형적인 사건이 한번 있으면 1점, 재발하면 2점을 부여한다.

넷째, 통풍결절이 존재하는 경우 4점을 부여한다.

다섯째, 혈중 요산 수치를 구간별로 나눠 점수를 차등 부여하는데, 4mg/dL 미만인 경우에는 -4점으로 통풍일 수 없다고 정의하고 있다.

여섯째, 윤활액 분석에서 음성이면 -2점, 검사 미시행 시 0점으로 처리한다.

일곱째로 요산 침착의 여부를 초음파나 DECT로 확인한다. 일반적으로 초음파에서 이중윤곽 소견, DECT에서 요산 침착 색상이 있는지를 확인해 양성인 경우 4점을 부여한다.

마지막으로 X선에서 통풍 관련 골미란이 손가락 또는 발가락에 존재하면 4점을 부여한다.

이번 분류 기준은 기존에 비해 세분화되고 명확한 정의를 한 것이 특징이다. 점수의 합이 8점 이상일 경우 통풍으로 진단한다. 1~3번의 임상 검사만으로는 총 7점밖에 되지 않으므로 실험실 또는 영상 검사 결과가 있어야만 통풍으로 진단할 수 있으며 감점 제도의 도입으로 8점을 채우는 것이 쉽지 않도록 했다.

통풍 및 고요산혈증의 치료목적은 무엇인가?

▲통풍

통풍은 극심한 관절통을 일으킬 뿐 아니라 다양한 합병증으로 생명을 위협할 수 있다. 그러므로 급성 통풍 발작을 가능한 빨리 중지시켜야 하며, 급성 통풍성 관절염의 재발을 예방하여야 한다. 또한 관절과 신장 또는 다른 부위에 있는 요산염의 침착이나 요산결정에 의해 발생하는 합병증을 예방하고 정상화시켜야 하며, 통풍과 관련된 대사증후군을 예방하고 치명적인 심혈관 또는 뇌혈관질환을 조기에 발견 및 치료하여 조기 사망을 막아야 한다.

▲고요산혈증

고요산혈증의 치료 목표는 혈중 요산 수치를 6.0mg/dL 미만으로 유지하고, 다른 만성 질환을 앓고 있는 무증상 고요산혈증 환자에서는 8.0mg/dL, 다른 만성 질환을 앓고 있지 않으면 9.0mg/dL 초과 시 요산저하요법(urate lowering therapy, ULT)을 시행하는 것이다.

미국, 유럽, 일본의 가이드라인은 치료 목표로 혈중 요산 수치 6.0mg/dL 미만을 유지할 것을 권고하고 있고, 통풍성 관절염 발작이 재발하는 경우 ULT 시행을 권고하고 있다는 점 등에서 유사하나, 오직 일본의 가이드라인만이 무증상 고요산혈증에 ULT 시행을 권고하고 있다. 일본에서는 전통적으로 무증상 고요산혈증 환자의 혈중 요산 수치가 9.0mg/dL 이상으로 높은 경우 ULT를 시행해 왔다.

특히 ULT 시행 시 요산 수치와 통풍 발작의 재발을 간 연관성을 조사한 연구에서 혈중 요산 농도가 낮을수록 통풍 발작의 재발률이 낮게 나타나 6.0 mg/dL 미만으로 유지하는 것이 통풍 발작의 재발을 최소화할 수 있다는 결론을 내린 바 있다.

통풍에는 어떤 약물치료가 있는가?

통풍 치료는 급성기와 만성기로 나누며, 급성기에는 통풍 발작을 치료하기 위하여 염증반응을 억제하는 약제가 중심이 된다. 만성기로 진행하면 급성 발작을 예방하기 위하여 혈중 요산 농도를 낮추고, 침착된 결절을 흡수시키는 약제에 중점을 두어야 한다.

통풍의 일반적인 치료는 3단계로 진행된다. 첫째로 급성 발작에서는 NSAID, 스테로이드제, colchicine 등의 항염제를 통해 염증을 빠르게 완화시켜야 하며, 그 다음 분해요법(resolve therapy)으로 ULT를 시행해야 한

다. 이때 이동 발작(mobilization flare)을 막기 위해 NSAID 또는 colchicine 절반 용량을 최대 6개월 동안 병행하기도 한다. 그 후에는 혈중 요산 수치를 6mg/dL 이하로 유지시키는 유지요법을 시행한다.

■ 급성 통풍 발작의 치료

급성 통풍 발작에 대한 치료의 목표는 통증과 염증을 조기에 완화하고 삶의 질을 향상시키는 데 있다. 이를 위한 일반적인 치료원칙은 발작이 생기면 가능한 빠른 시간 이내(24시간 이내)에 약물치료가 시작되어야 하며, 발작 전에 시행되던 ULT는 발작 도중에 중단되지 말아야 한다. 급성 통풍 발작이 생기면 먼저 중증도를 평가하여야 한다.

작은 관절 1개 또는 소수의 작은 관절에 침범하였거나 큰 관절 1~2개를 침범한 경도-중등도의 통증은 NSAID, 스테로이드제, colchicine 중 한 가지를 단독으로 사용할 수 있다. 또한 여러 관절을 침범하였거나 큰 관절을 여러 개 침범한 심한 중증의 통증은 처음부터 NSAID나 스테로이드제, colchicine 등을 병합하여 사용할 수 있다. 만약, 무릎이나 어깨같이 큰 관절을 침범하였을 경우 관절주사용 스테로이드제를 사용하면 빠른 진통효과를 볼 수 있다.

다만 급성기에는 요산농도를 변화시키는 치료는 관절염이 악화되거나 장기화시킬(장기화될) 수 있기 때문에 피해야 한다. 따라서 요산강하제를 복용 중인 경우 사용하던 용량대로 사용을 지속하고, 요산강하제를 복용하지 않았던 경우 투여를 시작하지 말아야 한다.

▲ 비스테로이드 항염제(NSAID)

NSAID는 통풍성 관절염으로 확진된 환자에게 가장 흔히 사용되는 약제이다. 과거에는 경험적으로 indomethacin을 선호하였으나, 항염 효과를 보이는 용량이라면 NSAID 종류에 상관없이 효과적이므로 어떤 종류의 약제를 사용하느냐 하는 문제보다는 발병 후 얼마나 빨리 투여하는지가 중요하다. 일반적으로 naproxen, indomethacin, sulindac, aceclofenac, ibuprofen, nabumetone, meloxicam, celecoxib 등을 사용하는데, 이들 약제는 최대 용량으로 사용하여 발작이 완전히 사라질 때까지 투여하여야 한다.

▲ 스테로이드제 : 주사용 부신피질자극호르몬(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)제 또는 부신피질호르몬(corticosteroid)제

ACTH의 항염 및 진통 기전을 주로 부신피질호르몬의 분비에 따른 것으로 생각하였으나, 최근에는 ACTH가 melanocortin type 3 receptor(MC3R)를 활성화시켜 직접 작용한다고 밝혀졌다. 따라서 환자가 약을 복용할 수 없거나 소화성 궤양 혹은 신장장애가 있을 경우 ACTH제를 근육 주사하거나 혹은 부신피질호르몬제(스테로이드제)를 관절강 내 주사한다.

ACTH가 스테로이드제보다 우수하다는 증거는 아직 없다. 관절강 내 스테로이드제 주사는 관절 한두 군데에 염증이 있을 때 효과적이며, 다발성 통풍 관절염에서는 경구 약제에 대한 반응이 불충분한 관절에 사용할 수 있다. 치료 전에 관절 내 감염이 없는지 확인해야 하며, 투여 후 대개 48시간 이내에 호전된다.

스테로이드제의 경우 prednisolone을 30mg씩 1~3일간 투여하고 1주 동안 감량하며, 이때 감량속도가

너무 빠르면 반동현상이 일어날 수 있으므로 주의하여야 한다.

따라서 스테로이드제는 경구, 정주, 관절강내주사 모두 사용할 수 있고, 약제를 복용할 수 없는 경우나 신기능저하, 소화성궤양이 있는 경우 스테로이드제를 비경구적으로 주는 것이 유용하다. 스테로이드제를 갑자기 중단하였을 때 통풍발작이 다시 악화될 수 있으므로 예방적으로 저용량의 colchicine(0.6~1.2mg/day)을 함께 사용하기도 한다.

▲Colchicine

Colchicine은 기원전부터 사용되어 온 *Colchicum autumnale*이라는 식물에서 추출한 알칼로이드 약제이다. 기전은 microtubule의 polymerization을 방해하고 다양한 세포의 유전자 발현, 분화, 증식에 영향을 미치며, 백혈구의 cAMP(cyclic adenosine monophosphate)를 억제하고 각종 염증성 cytokine에 영향을 미쳐 항염 작용을 나타낸다. 2008년 2월 colchicine 주사제는 사망 사례가 보고되면서 사용이 중지되었다.

본 약제를 이미 사용하고 있는 환자들에게 발작이 생긴 경우 NSAID나 스테로이드제로 바꾸고, 사용하지 않았던 환자에게 발작이 생긴 경우 처음에 1.2mg을 경구투여하고 한 시간 후에 다시 0.6mg을 경구로 투여한다. 그 후 12시간이나 그 후에 발작이 사라질 때까지 계속 0.6mg을 하루 한 번 또는 두 번씩 경구로 투여한다. 그러나 설사나 복통 등의 콜히친 부작용을 미리 생각하고 감시하다가 부작용이 발생되면 콜히친 사용을 중단하여야 한다.

본 약제는 급성기 치료 시 증후가 나타나면 1.2mg을 복용하고 1시간 후에 0.6mg을 복용하며 최대 권장량은 1시간에 걸쳐 1.8mg이다. 또한 효과에 비해 부작용이 크므로 NSAID 사용 금기인 경우 외에는 일차약으로 사용하지 않으며, 위장관 부작용이 있다면 완전히 회복될 때까지 복용하지 않는다. 보통 한 시간 간격으로 0.5~0.6mg을 복용하여 증상이 좋아지거나 구토, 설사 등 위장관 부작용이 나타날 때까지 증량 후 중단한다.

■통풍 발작의 예방

통풍 발작을 예방하는 치료는 요산저하요법(ULT) 시작과 동시에 시작하거나 ULT 시작 직전에 시작한다. 1차 예방치료에 사용되는 약제는 저용량 colchicine(0.6mg 1정 하루 한 번 또는 두 번 복용)을 사용하거나 저용량의 NSAID를 위장관계 부작용을 고려하여 프로톤펌프억제제와 함께 사용한다. 1차 예방치료제인 colchicine이나 NSAID에 부작용이 발생되거나 효과가 없거나 다른 이유로 사용하기 힘든 상황이라면 2차 예방치료제로 저용량의 프레드니솔론을 하루 10mg 이하로 사용할 수 있다.

예방치료의 목적은 ULT를 하면서 발생할 수 있는 요산의 이동 발작(mobilization flare)을 막고자 함이다. ULT를 하면서 통풍발작 예방치료를 함에도 불구하고 통풍의 증상이나 징후가 지속적으로 나타난다면 통풍발작 예방치료를 지속해서 해야 하지만, 통풍의 증상이나 징후가 없다면 적어도 6개월간 예방치료를 유지하는 것을 권장한다. 다만 통풍결절이 없는 환자라면 3개월 동안만 예방치료를 유지해도 좋다.

ULT는 반복적인 통풍 발작과 만성 결절성 통풍으로의 진행을 예방하고, 요산 신증 혹은 요산 결석과 같은 합병증 발생을 감소시키기 위해서 고요산혈증을 장기간 조절하는 데 중요한 역할을 한다. 혈청 요산의 목표치에 대한 가장 최근의 지침은 6mg/dL 이하로 유지하는 것이며, 요산결정은 혈중 요산 농도 7mg/dL 이상부터

침착되는 것으로 알려져 있다. 고요산혈증에 대한 치료는 평생 지속하는 것이 일반적이다. 혈중 요산 농도를 포화상태 이하로 장기간 유지하면 급성 통풍성 관절염의 예방뿐 아니라 이미 생긴 통풍 결절(tophi)의 크기를 줄일 수 있다.

ULT는 기전에 따라 요산 합성 억제제(uric acid synthesis inhibitor), 요산 배설 촉진제(uricosuric agent) 및 요산 분해제(uricolytic drugs)로 구분할 수 있다.

▲요산 합성 억제제 : xanthine oxidase inhibitor(XOI)

신기능이 정상이고 요산 배설량이 하루 800mg 이상이면 요산 배설 촉진제와 합성 저해제가 둘 다 비슷한 효과를 나타낸다. 그리고 요산 합성 억제제는 신기능 부전(혈청 creatinine $\geq 2\text{mg/dL}$ 혹은 $\text{CrCl} \leq 50\text{mL/min}$)이나 신결석이 있는 경우에도 사용할 수 있어, 요산 배설 촉진제보다 선호된다. 요산 합성 억제제에는 allopurinol과 febuxostat이 있다.

• Allopurinol

Allopurinol은 xanthine oxidase 억제제로 1965년 미 FDA에서 승인된 이후 약 50여 년간 통풍의 표준치료제로 사용되어 왔다. 본 약제는 xanthine에서 uric acid로의 변환을 매개하는 xanthine oxidase(XO) 효소를 억제하는 퓨린 유사체(purine analog)이다. 본 약제의 반감기는 1~2시간으로 짧으나 활성 대사산물인 oxypurinol은 정상신기능에서 반감기가 18~30시간으로, 주로 xanthine oxidase를 억제하는 기전을 가진다. 본 약제 복용자 20%에서 위장관 장애, 골수억제 및 피부발진 등의 부작용이 있을 수 있으나 심한 경우는 드물다. 약제를 중단해야 할 정도의 알레르기 반응은 2% 정도에서 나타난다. 가장 심각한 부작용은 과민성 증후군(hypersensitivity syndrome)으로 발열, 홍반, 호산구증가, 간염, 신부전 등을 보이며 사망에 이를 수 있다. 과민성증후군의 발생이 신기능저하와 이에 따른 oxypurinol의 혈청 농도 상승과 관련이 있는 것으로 생각되고 있다. 또한 경구 항응고제, theophylline, azathioprine 등의 간 대사를 방해하므로 이들 약제를 같이 투여할 때 주의하여야 한다.

• Febuxostat(페브릭, Fabric®)

Febuxostat는 2009년 미 FDA에서 승인되었으며 미국과 국내는 40mg과 80mg, 유럽에서는 80mg과 120mg이 승인되었다. 본 약제는 xanthine oxidase의 비퓨린계 선택적 억제제(non-purine selective inhibitor)로 allopurinol과는 기전이 다르며, 주로 간에서 대사되어 glucuronide를 생성한다. 특히 allopurinol이 XO의 산화형만을 억제하는 데 비해 본 약제는 XO의 산화형과 환원형을 모두 억제할 수 있다. 즉, 본 약제는 purine과 상관없는 구조의 xanthine oxidase inhibitor(XOI)로 요산 과잉 생산(overproducer) 및 요산 배설 감소(under excretor) 모두에 유용하다. 또한 만성 신장질환 환자에도 유용하며, 강력한 요산 저하 효과 및 이상적인 안전성 프로파일을 가지고 있다.

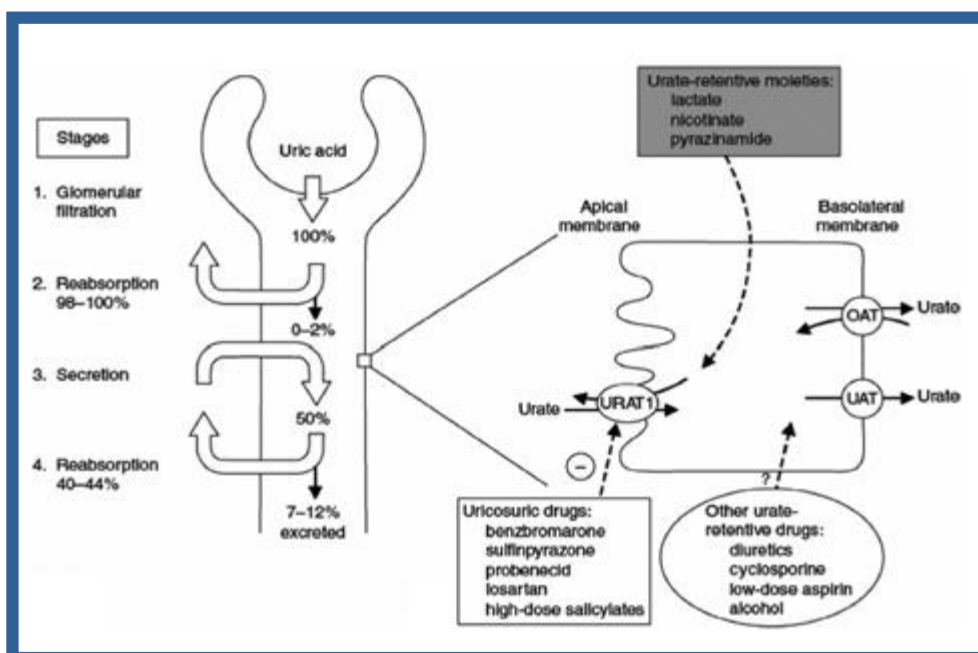
본 약제는 임상시험에서 allopurinol과 비교하여 요산 강하 효과가 좋고 통풍발작 억제 면에서도 좋은 성적을 보였다. 특히 신기능 저하 환자에서도 용량을 조절할 필요가 없이 사용해도 부작용이 증가하지 않으며 신기능 저하 환자에서도 요산 강하 효과가 좋다는 장점이 있다.

본 약제는 경구 1회 요법으로 사용하며, 혈청 요산을 낮추는 효과가 강하다. 간으로 대사되어 변으로 배출되

기 때문에 신장기능이 다소 나빠도 사용이 가능하고, allopurinol보다 부작용이 적다는 장점을 갖고 있다.

▲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 꼭지면 세포막(apical membrane)에는 organic anion transporter(OAT) family에 속하는 URAT1이 있어서 요산염의 재흡수를 담당한다.



Transepithelial Transporter in Kidney(출처: Clin Exp. Nephrol.)

요산 배설 촉진제에는 URAT1에 의한 요산염 재흡수를 억제하여 신장으로 요산을 배출시키는 기전의 약제로 probenecid, sulfipyrazone, benzbromarone, 고용량의 salicylic acid 등이 있으며, losartan, amlodipine, atorvastatin, fenofibrate 등도 간접적인 uricosuric agent에 해당한다. 현재 국내에는 probenecid, sulfipyrazone는 생산되지 않고 있다.

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. 또한 60세 이상, 신기능 이상이 있는 경우, 통풍 결절이 있거나 요로 결석이 있는 경우, 요산 배설이 증가되어 있는(>700mg/day) 경우에는 사용을 피하며, 요산 합성 억제제로 대체하여야 한다.

• Benzbromarone(유리논, Urinon®)

Benzbromarone은 요산의 분비 후 세뇨관 재흡수를 억제하여 요산을 저하시키는 기전을 가지고 있다. 비교적 적은 용량으로도 요산저하효과가 크고 신기능이 저하된 환자에서도 비교적 안전하고 효과적으로 요산을 낮출 수 있으며, 통풍 결절의 크기를 줄이는 속도도 allopurinol보다 빠른 것으로 보고되었다.

본 약제는 1일 100mg 1~2회로 시작하여 점차 증량하여 투여한다. 그러나 심각한 간독성이 보고되어 있으므로 주의하여야 한다.

▲요산 분해제(Uricolytic drugs)

•Rasburicase(패스터텍, Fasturtec®)

Uricase(urate oxidase)는 요산을 allantoin으로 산화시켜 분해하는 효소이다. Allantoin은 요산에 비해 용해도가 5~10배 높아 신장으로 배설되기 쉬우며, 포유동물에 정상적으로 존재하나 인간과 같은 영장류에서는 무의미 돌연변이(nonsense mutation)로 결핍되어 있다. 따라서 uricase가 있으면 요산이 allantoin으로 전환되어 용해도가 높아지면서 쉽게 신장을 통해 배설되므로 근본적으로 고요산혈증이나 통풍이 발생하지 않게 된다.

현재 *Aspergillus flavus*에서 추출한 uricozyme과 재조합 uricase인 rasburicase가 악성종양과 관련된 고요산혈증과 종양용해증후군(tumor lysis syndrome, TLS)에 사용되고 있다. 요산 강하 효과는 강력하지만, 반감기가 짧아 주사제로만 사용이 가능하고, 면역반응으로 인한 부작용 및 항체 발현율이 높으며, 장기 사용의 안전성이 확립되지 않아 만성 통풍의 치료제로 사용하기에는 어려움이 있다.

Rasburicase는 재조합 uricase로 TLS의 예방에 승인 받은 희귀의약품이다. 주사제로서 효과가 빠르고 신속하게 요산을 감소시키며 통풍결절을 녹이는 효과가 뛰어난 것으로 보고되었다. 그러나 반감기가 약 18시간 정도로 짧고 반복 사용 시에는 이 약에 대한 항체가 형성되고 아나필락시스 위험이 있어 통풍 환자에서 장기간 사용하기에는 적당하지 않다.

이런 문제를 해결하기 위해 polyethylene glycol (PEG)로 처리하여 항원성을 줄이고 반감기를 증가시킨 페글로티카제(pegloticase®, PEGuricase)가 2010년 미 FDA로부터 '중증, 치료가 힘든 및 만성 통풍'에 승인되었다.

■급성발작의 예방치료

요산 강하제를 시작할 때는 급성 발작의 가능성이 높으므로 예방적으로 NSAID나 저용량의 colchicine을 함께 사용한다. 2006년 유럽 류마티스학회 지침에서는 요산저하제를 시작하는 첫 달에 급성발작을 막기 위해 예방적으로 저용량 colchicine(1일 0.5~1mg)이나 NSAID의 사용을 권고하고 있다.

급성 발작의 예방치료로서 NSAID의 사용에 대해서는 아직까지 약제 종류나 용량, 사용지속 기간에 대해서 정확한 지침이 없으나 저용량 colchicine의 경우 3~6개월 사용하였을 때 유익하다는 보고가 있다. 따라서 colchicine이나 naproxen 예방요법은 특별한 금기사항이 없는 한 최소 6개월 사용이 권장된다.

주람픽은 언제 어떻게 승인되었는가?

아스트라제네카의 주람픽(Zurampic, 성분명: lesinurad)은 URAT1(urate transporter-1)을 억제하는 기전의 요산 배설 촉진제로, 미 FDA에서 2015년 12월 'xanthine oxidase 억제제 단독으로 혈청 요산 수치 목표에 도달하지 못하는 통풍을 가진 고요산혈증 환자에서 xanthine oxidase와의 병합요법'으로 승인되었으며 국내에는 아직 소개되지 않았다.

본 약제는 1일 1회 200mg을 xanthine oxidase 억제제(allopurinol 또는 febuxostat)와 병용하여 복용하여야 하며, 약 용량을 증가 시 신장계 부작용의 위험이 증가할 수 있다. 약제 복용 시 충분한 물(1L)과 함께 복용이 필요하며, 무증상 고요산혈증에 권고되지 않는다. 특히 본 약제 단독으로 사용 시 급성 신부전의 위험성을 경고하고 있다.

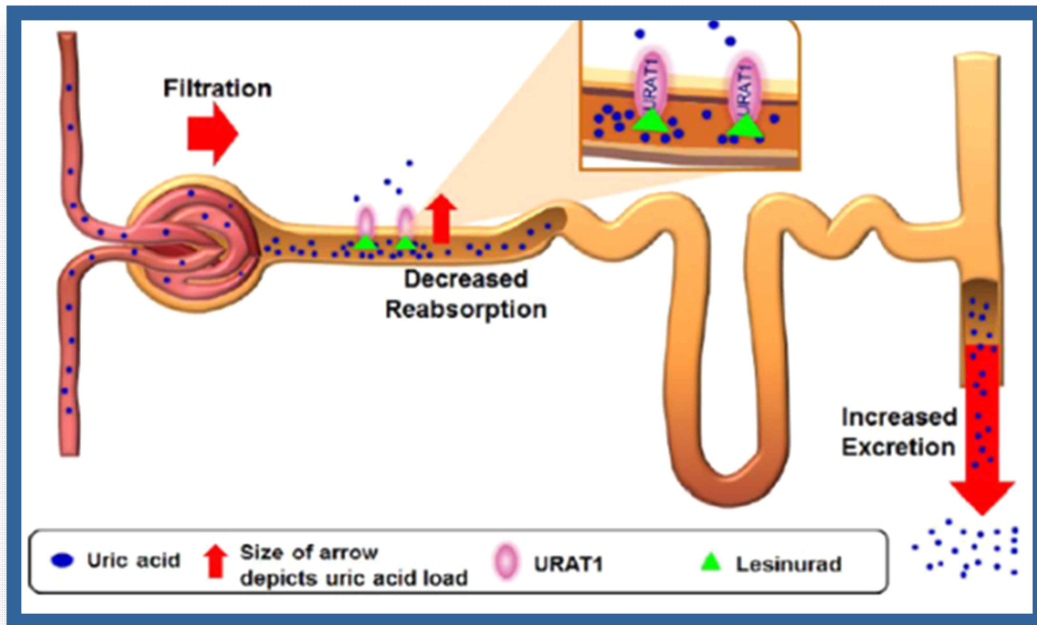
주람픽은 어떤 약제인가?

주람픽을 개발한 Ardea Biosciences社は HIV 감염 환자에서 non-nucleoside reverse transcriptase 억제제인 RDEA806에 대한 임상시험 중 혈중 요산이 감소된다는 사실을 발견하면서 요산 배설 촉진제로 본격적으로 개발하게 되었다. 즉, RDEA806(주람픽)은 콩팥에서 요산 재흡수에 관여하는 수송체 단백질(transporter protein)의 기능을 억제하여 혈청 요산 수치를 감소시키는 기전을 가지고 있다.

본 약제는 요산 재흡수를 위한 두 개의 수송체 기능을 억제하는데, uric acid transporter 1 또는 urate transporter 1(URAT1)과 organic anion transporter 4(OAT4)의 IC50(the half maximal inhibitory concentration) 수치는 각각 7.3과 3.7 μ M이다. URAT1은 콩팥 세뇨관으로부터 여과된 요산 재흡수의 대부분을 담당하는 수송체이고, OAT4는 이뇨제에 의해 유도되는 고요산혈증(diuretic-induced hyperuricemia)에 관여하는 수송체이다.

반면 본 약제는 근위 세뇨관 세포의 측저막(basolateral membrane)에 있는 요산 재흡수 수송체인 SLC2A9(Glut9)에는 관여하지 않는다.

결국, 콩팥의 세뇨관에서 요산의 재흡수를 억제하여 소변으로 배설되는 요산을 증가시킴으로써 혈중요산을 감소시킨다. 특히 이뇨제가 작용하여 요산의 재흡수를 증가시키는 수송체인 OAT4도 억제하므로 이뇨제를 사용하는 상황에서 probenecid보다 더 우수한 효과를 보이는 장점이 있다.



Selective Uric Acid Reabsorption Inhibitor for Gout(출처: Ardea Biosciences)

주람픽에 대한 임상연구는 어떻게 진행되었는가?

Xanthine oxidase 억제제(allopurinol 또는 febuxostat)를 복용하고 있는 성인의 고요산혈증과 통풍환자를 대상으로 본 약제(200mg 또는 400mg) 1일 1회 복용군과 대조군 대비 임상시험이 12개월간 진행되었으며, 본 약제 복용 5개월간은 통풍 예방 목적으로 colchicine 또는 NSAID를 사용하였다.

▲불충분한 반응에서 allopurinol 추가(add-on)요법 : Study 1과 2

혈청 요산 6.5mg 이상이면서 지난 12개월간 통풍 발작이 최소 2회 보고된 환자로, allopurinol 300mg(중등도 신기능 저하의 경우 200mg)을 복용하는 환자를 대상으로 하였다. 특히 평균적으로 통풍 진단 후 12년 정도 경과되었고, 신장애 환자(61%)와 통풍 결절(tophi)이 있는 환자(19%)로 구성되었다.

연구 결과, 6개월째 목표 요산 수치 6.0mg/dL 이하에 도달한 환자는 study 1에서 allopurinol 단독 복용군(28%), 본 약제 200mg + allopurinol 복용군(54%)이었고, study 2에서 allopurinol 단독 복용군(23%), 본 약제 200mg + allopurinol 복용군(55%)이었다. 따라서, allopurinol보다 본 약제 + allopurinol 200mg 병용요법이 우월하다고 판단된다.

▲통풍 결절성에서 Febuxostat과의 병용(combination)요법 : Study 3

통풍 결절이 있는 통풍환자로 febuxostat 80mg 1일 1회 3주간 복용한 환자를 대상으로 본 약제 200mg, 400mg과의 병용요법과 febuxostat 병용하는 위약군 대비 임상시험을 진행하였다. 특히 총 환자 중 66%가 경증에서 중등도 신기능 장애 환자였다. 또한 환자의 50%는 febuxostat 3주간 복용 후 기저선(baseline)에

서 목표 혈청 수치 5.0mg/dL 이하에 도달하지 못하였다.

연구 결과, 6개월째 본 약제 200mg + febuxostat 복용군은 위약군 대비 목표 혈청 요산 수치 5mg/dL 이하에 도달한 환자의 비율에서 통계적 차이가 없었다. 하지만 평균 혈청 요산 수치가 본 약제 200mg + febuxostat 복용 1개월째 5mg/dL 이하로 감소되었으며, 이는 12개월 동안 유지된 결과를 보였다.

결론

급성 통풍 치료는 신속한 항염 효과를 위해 비스테로이드 항염제(NSAID), 스테로이드제, colchicine, 부신피질자극호르몬 등을 사용하지만, 재발성 통풍에서는 요산강하제를 사용하여 혈중 요산 농도를 6mg/dL 미만으로 유지하여야 한다. 따라서, 혈중 요산 농도를 적절히 유지함으로써 급성 통풍 발작과 통풍 결절, 신결석과 같은 고요산혈증의 합병증을 예방하는 것이 치료의 원칙이다.

통풍의 원인은 장기간의 고요산혈증에 따른 요산 결정의 체내 축적에 의해 면역반응과 물리적 반응이 발생되는데 기인한다. 통풍은 20년 이상의 무증상 고요산혈증 기간을 거쳐 급성 통풍 발작과 간기 통풍을 거쳐 만성 통풍으로 진행되면서 급성 관절염을 비롯한 다양한 임상증상들이 발생한다.

주람픽은 요산 배설 촉진제로서, 요산 수송체 URAT1에 의한 요산염 재흡수를 선택적으로 억제하여 콩팥으로 요산을 배출시키는 기전의 약제이다. 현재 요산 배설 촉진제는 benzbromarone이 있으나 간독성의 위험성을 가지고 있는 약제라 할 수 있다.

하지만 본 약제도 제한이 많이 있다. 즉, 단독으로 사용할 수는 없고 xanthine oxidase 억제제와 병용하여야 한다. 단독 복용을 피해야 하는 이유는 콩팥 합병증의 위험이 증가하기 때문이다. 또한 본 약제 복용 시 다량의 물(2L)을 섭취하여 탈수를 피해야 한다.

본 약제는 기존의 요산 배설 촉진제보다 상대적으로 장점이 많아, 진료 현장에서 약제 선택의 폭이 넓어진다는 면에서 큰 의의가 있고, 앞으로 국내에 소개된다면 그동안 요산 수치 조절에 실패한 경우 많은 도움이 될 것이라 생각하며 빠른 도입을 기대해 본다.

참고자료

식약처 허가사항

미 FDA 허가사항(Mepolizumab, Reslizumab)

Allergy Asthma Respir Dis 2(5):317-325, November 2014

천식 진료지침 2014 개정

Tuberculosis and Respiratory Diseases Vol. 60. No. 4, Apr. 2006

기타 인터넷자료