

생활속 건강정보

급성통풍의 약물요법

저자 **곽혜선**

이화여자대학교 약학대학 교수
약학정보원 학술자문위원

개요

통풍은 요산나트륨 결정이 관절과 연부조직에 침착되는 요산 대사이상 질환이다. 요산은 purine의 최종 대사산물로서 생성과정은, 핵산 DNA와 RNA로부터 adenosine과 guanosine이 생성되고 xanthine oxidase에 의해 guanosine은 직접 xanthine으로, adenosine은 hypoxanthine을 거쳐 xanthine으로 대사된 후 xanthine은 최종적으로 요산으로 대사된다. 통풍에 관한 설명은 기원전 5 세기부터 시작되었는데 히포크라테스는 통풍이 영양이 풍부한 식이와 관련되어 있다고 하여 “왕들의 질환”이라고 묘사했다. 통풍은 현재 40세 이상의 남성에게 나타나는 염증성 관절염의 가장 일반적인 원인이 되고 있다. 한편, 고요산혈증이란 혈중 요산의 농도가 증가되어 과포화를 이룬 상태로 혈청 요산의 농도가 남성과 폐경 여성의 경우 7.0 mg/dL, 폐경 전 여성의 경우 6.0 mg/dL 보다 큰 경우를 말하며 통풍의 중요한 위험인자 중의 하나이다. 통풍의 치료에는 급성적으로 나타나는 통증발작을 완화시키는 비스테로이드성 소염제, cyclooxygenase-2-선택적 저해제, colchicine, corticosteroids 등이 있다.

키워드

통풍, 요산, 비스테로이드성 소염제, cyclooxygenase-2-선택적 저해제, colchicine, corticosteroids

1. 서론

통풍의 발생은 일반적으로 혈청 중 요산 농도가 증가함에 따라 증가한다. 혈청 중 요산의 농도가 10 mg/dL 이상인 경우 연간 통풍 발생률은 30.5%인데 반해 7 mg/dL 이하인 경우의 발생율은 0.6%인 것으로 보고되었다. 이처럼 고요산혈증이 통풍의 주요 위험인자이긴 하지만 모든 고요산혈증이 통풍으로 발전하는 것은 아니며 정상적 혈청 요산농도를 갖는 사람에게서도 통풍이 발현될 수 있고 반대로 고요산혈증임에도 무증상을 나타내는 사람들이 많기 때문에 고요산혈증과 통풍을 동격으로 간주해서는 안된다. 통풍의 발생(incidence)과 유병(prevalence)은 생활수준이 높은 서양뿐 아니라 산업화가 뒤떨어진 동양국가에서도 증가하는 것으로 보고되었다.

2008년 국내통풍 유병률은 0.4%로 조사되었지만, 2011년 발표된 국민건강보험공단 자료에 따르면 국내 통풍 진료인원은 2007년에 비하여 약 7만7천명이 증가(47.5%)한 것으로 조사되었고, 연평균 증가율은 10.2%로 나타났다. 또한, 2001년부터 2010년 사이 10년간 고요산혈증의 유병률은 약 1.7배(0.7%에서 1.2%) 증가된 것으로 보고되었다.

이처럼 통풍의 유병률이 증가하는 원인으로는 수명의 증가, 식습관, 비만 및 대사성 질환을 갖는 사람들의 증가 등이 있다. 혈청 중 요산농도는 연령증가, 혈청크레아티닌, Blood Urea Nitrogen(BUN), 남성, 혈압, 체중 및 음주와 관련이 있는 것으로 나타났다. 다른 역학연구에서는 통풍의 발생은 비만, 과음 및 육류나 어류를 다량 섭취하는 사람들에게서 지속적으로 높은 것으로 보고되었다.

2. 급성통풍의 치료

급성 발작에 유효한 소염제제로는 colchicine, 비스테로이드성 소염제 및 corticosteroid가 있다. 2012년 개정된 American College of Rheumatology (ACR) Guideline에서는 비스테로이드성 소염제제와 colchicine, 그리고 corticosteroid제제 모두 동등하게 추천하고 있는데, 각 약제의 부작용을 감안하여 어느 약제를 선택할지 결정할 것을 권장한다 [표 1].

[표 1] 급성통풍발작 치료 약제 장단점 비교

계열	장점	단점
Colchicine	항염 작용이 통풍에 특이적이며 비교적 안전하게 사용할 수 있음. (저용량일 경우)	설사, 골수 억제, 신경 독성, 근독성 안전역이 좁고, 일부 치명적인 부작용
비스테로이드성 소염제	효과를 내는 통상 용량에서 부작용 예측이 가능하며, 덜 심각함.	위장관계 부작용, 신기능 저하, 심혈관계 부작용. 고령 환자에서 부작용 빈도가 높음.
Corticosteroid	단기간 사용할 시 큰 부작용이 없음. 신기능 또는 간기능 저하 환자에게 유용함.	증상 소실 후 바로 끊으면 발작이 재발하므로 서서히 감량하여야 함. 오래 또는 자주 사용하면 부작용이 나타남.

1) 비스테로이드성 소염제

비스테로이드성 소염제는 prostaglandin 합성을 억제하여 그 효과를 나타내는데 통풍에 사용되는 용량은 류마티스성 관절염에 사용되는 용량과 같거나 더 높다 [표 2]. 증상이 발현되면 비스테로이드성 소염제 최대용량으로 시작하며 급성 발작이 종료된 후에도 24시간동안 치료를 지속한다. 이후 2~3일에 걸쳐 감량 후 약료를 중단한다. 일반적으로 치료시작 후 5~8일 이내에 급성발작이 해소된다.

[표 2]. 비스테로이드성 소염제 계열 약물들 시판제제별 비교

분류	약물명	일일 최대용량	투여간격 (hr)	최고혈중농도 시간(hr)	반감기 (hr)					
비 선택적 COX억제제	Salicylic acid	Aspirin	4 g	4-6	1-2	3-6				
		Salsalate	3000 mg	8-12	2-3	3.5-16				
	Acetic acid	Diclofenac	200 mg	6-8	~1	1-2				
		Etodolac	1200 mg	6-12	1-2	7.3				
		Ketorolac	IM : 120 mg	6-8	0.5-1	2-6				
			PO : 40 mg							
	Propionic acid	Sulindac	400 mg	12-24	2-4	7.8				
		Indomethacin	200 mg	8-12	1-2	4.5				
		Fenamic acid	Fenoprofen	3200 mg	4-6	1-2	2-3			
	Flurbiprofen		300 mg	8-24	1-2	4.7-5.7				
	Ibuprofen		3200 mg	4-8	1-2	1.8-2.5				
			Ketoprofen				300 mg	6-12	0.5-2	2-4
			Naproxen				1500 mg	8-12	1-4	12-17
	Oxicam	Oxaprozine	1800 mg	24	2-4	40-50				
Mefenamic acid		Mefenamic acid	1000 mg	4	2-4	2-3.5				
	Meclofenamate	Meclofenamate	400 mg	4-6	0.5-1.5	2-3.3				
Piroxicam		Piroxicam	40 mg	12-24	3-5	30-86				
	Meloxicam	Meloxicam	15 mg	24	5-10	15-20				

	Non-acidic agent	Nabumetone	2000 mg	12-24	3-6	24
COX-2 선택적 억제제		Celecoxib	400 mg	12 - 24	~ 3	~ 11

비스테로이드성 소염제들은 아스피린에 대한 과민반응을 갖고 있거나 아스피린에 의해 천식이 유발되는 환자에게는 사용되어서는 안된다. 모든 비스테로이드성 소염제제는 위장관, 신장, 심장 및 중추신경계 부작용을 나타낸다. 위장관 부작용은 용량의존적 양상을 나타내고 출혈이나 천공 같은 심각한 결과를 초래할 수도 있다. 따라서 이 약물은 진행성 소화성 궤양이나 출혈을 나타내는 환자에게는 금기이다. 다른 금기로서는 잘 조절되지 않는 울혈성 심부전, 신기능 손상 및 항응고제의 병용투여 등이 있다.

COX-2 선택적 억제제인 celecoxib은 기존의 비선택적 COX 억제제들과 비교시 상대적으로 좋은 결과를 보이고 있지만, 심혈관계 부작용 우려와 비싼 가격으로 이 질환에서의 사용에 대해서는 아직 논란이 제기되고 있다.

2) Colchicine

Colchicum의 추출물로서 오랫동안 급성 통풍치료제로 사용되어 온 약물이다. 이 약물은 급성통풍 발작을 완화시킬 뿐 아니라 예방에도 효과적으로 사용될 수 있다. Colchicine 요법에 의해 염증성 증상 및 증후는 12~24시간 후면 감소되고 환자의 90%에서 24~48시간 내에 통증이 사라지는 것으로 보고되었다.

Colchicine은 항염작용만 나타낼 뿐 해열작용은 없다. 또한 요산의 신배설에도 영향을 주지 않는다. 작용기전은 아직 완전하게 규명되지 않았지만 다형핵 백혈구(polymorphonuclear leukocytes)의 주화성(chemotaxis)과 대사 감소 및 리소좀 효소(lysosomal enzyme)의 유리 감소 등이 제시되었다.

Colchicine의 경구 용량은 급성 통풍발작시에는 1.2 mg을 투여하고 1시간 후에 0.6 mg을 추가로 투여하며 1시간내 최대 용량은 1.8 mg이다. 이와 같은 저용량 요법은 0.5~0.6 mg을 증상이 가라앉을 때까지 또는 복부 불편감 및 설사가 나타날 때까지 1~2시간마다 투여하는 전통적 요법과 비슷한 치료효과를 나타내며 안전성 면에서 우월하다는 연구결과에서 근거하여 추천되고 있다. 경구용 colchicine 으로 인한 가장 큰 문제점은 위장관 부작용으로 발작 완화 전에 환자의 50~80%가 이 부작용을 겪는 것으로 나타났다. 이러한 위장관 부작용을 피하기 위해 정맥투여 될 수 있으나 국내에서는 주사제가 판매되지 않는다.

경구투여 시 나타나는 위장관 부작용 외에 기타 다른 부작용으로는 근육통, 신경통 등을 들 수 있고 특히 신기능이 저하된 환자에 있어 colchicine의 축적으로 인한 신경근육질환 등이 나타날 수 있다. 또한 colchicine은 무과립증, 혈소판감소증, 백혈구감소증 및 재생불량성 빈혈 등의 골수억제를 유발할 수 있다. 이러한 부작용은 드물지만 과다 용량을 투여 받았거나 신기능이나 간기능이 손상된 환자에서 나타나는 것으로 보고되었다. 이런 이유로 colchicine 의 사용은 7일로 제한된다. 기타 부작용으로서는 체모 및 두모 감소, 발진, 말초성 신경염, 근장애, 소포성 피부염, 혈뇨, 배뇨장애, 신기능 손상 등이 있다.

경구투여 후 colchicine은 빠르게 흡수되며 부분적으로 간에서 대사된다. 미변화체 약물은 담즙분비 후 장으로부터 재흡수된다. Colchicine과 그 대사체 농도는 1~2시간 후면 감소하다가 미대사체 약물의 재흡수로 다시 증가하는양상을 보인다. Colchicine의 급성 위장관 부작용은 이러한 재흡수와 관련이 있는 것으로 알려졌다. Colchicine은 백혈구에 주로 분포하나 신장, 간 및 장관 등의 다른 조직에도 분포한다. Colchicine 과 그 대사체는 일차적으로 분변으로 배설되고 소량만이 뇨로 배설된다. Colchicine은 신기능 이상자에 있어 반감기가 증가하는 것으로 보고되어 크레아티닌 클리어런스가 10~50 mL/min인 환자에게는 용량을 반으로 줄이는 것이 필요하고 말기신부전 환자에게는 2주 이내에 치료주기를 반복하지 말아야 한다.

기타 colchicine은 광범위 항생제, 특히 clarithromycin과 병용 시 colchicine의 담즙배설이 감소되어 혈

중농도가 증가함으로써 과립구감소증 등이 유발되어 사망이 초래되었다는 보고도 있으므로 병용을 피해야 한다.

3) Corticosteroids

경구용 prednisolone과 같은 corticosteroid의 급성통풍에 대한 효과는 여러 연구에서 입증되었다. 여러 관절이 관여된 경우에는 경구, 근육 혹은 정맥주사가 사용 가능하고 해당 관절이 하나인 경우에는 관절 내 주사가 전체적 부작용을 극소화하면서 효과를 발현할 수 있다. 급성 발작이 해소된 후 경구 투여 corticosteroid는 점차적으로 용량을 줄이면서 끊어야 한다.

경구용 corticosteroid 용량은 prednisolone 용량 30~60 mg과 동일한 효능을 나타내는 용량으로 3~5일간 투여하고 10~14일에 걸쳐 5 mg씩 서서히 감량하는 방법으로 투여를 중지한다. 경구투여가 어려운 환자에게는 장시간용 methylprednisolone을 근육주사한다. 관절이 한 개 혹은 두 개 정도인 경우에는 triamcinolone acetonide 20~40 mg을 관절 내 투여한다. Corticosteroid 사용과 함께 반동에 의한 통풍의 발현 등이 나타나기도 하기 때문에 저용량의 colchicine을 보조적으로 병용 투여하기도 한다. Corticosteroid의 부작용으로는 HPA(hypothalamus-pituitary axis) 억제, 감염, 당뇨, 골다공증, 녹내장 등이 있는데 특히 장기에 걸쳐 사용된 경우 나타난다. 관절 내 주사 시 나타나는 부작용으로는 피부의 저색소화 및 위축이 보고되고 있다 [표 3].

[표 3] Corticosteroid 계열 약물 동등 용량표

약물	동등용량(mg)	시판제제의 용량
Hydrocortisone	20	5 mg, 10 mg, 20 mg (경구) 100 mg, 250 mg (주사)
Prednisolone	5	5 mg (경구) 250 mg (주사)
Prednisone	5	1 mg, 2 mg, 5 mg (경구)
Methylprednisolone	4	40 mg, 125 mg, 500 mg (주사)
Triamcinolone	4	0.025 mg, 1 mg, 2 mg, 4 mg(경구) 40 mg, 50 mg, 200 mg(주사)
Dexamethasone	0.75	0.5 mg, 0.75 mg (경구) 5 mg(주사)
Betamethasone	0.6 - 0.75	0.25 mg, 0.5 mg (경구) 5.2 mg (주사)

3. 복약정보 주의사항

1) 비스테로이드성 소염제의 장점은 효과를 내는 용량에서 부작용예측이 가능하며 부작용의 정도가 크지 않다는 점이고, 단점으로는 위장관계 부작용, 신기능 저하, 심혈관계 부작용 및 고령 환자에게서 부작용 빈도가 높다는 점이다.

2) Colchicine의 장점은 항염 작용이 통풍 특이적이며 비교적 안전하게 사용할 수 있다는 점이고, 단점으로는 설사, 골수억제, 신경독성, 근독성의 부작용과 안전역이 좁고, 일부 치명적인 부작용이 나타난다

는 점이다.

3) Corticosteroid의 장점은 단기간 사용 시 큰 부작용이 없고 신기능 또는 간기능 저하 환자에게 유용하다는 점이고, 단점으로는 증상 소실 후 바로 끊으면 발작이 재발하므로 서서히 감량하여야 하고 오래 또는 자주 사용하면 부작용이 발현된다는 점이다.

약사 Point

1. 급성 발작에 유효한 소염제제로는 colchicine, 비스테로이드성 소염제 및 corticosteroid가 있으며, 각 약제의 부작용을 감안하여 어느 약제를 선택할지 결정할 것을 권장한다.
2. 급성통풍에 사용되는 대표적 약물의 장단점을 파악하여 효과적인 복약지도를 실시한다.

참고문헌

1. Star VL et al. Prevention and management of gout. *Drugs* 1993;45:212-222
2. Scott JT. Gout. *Ann Rheum Dis* 1983;42(Suppl 1):16-18.
3. 건강보험심사평가원 심사평가연구소 통계정보센터. 보건복지부 보도자료. 바람만 스쳐도 아픈 ‘통풍’ 환자, 절제된 생활습관이 필요. 2012. 출처) 뉴스와이어.
4. Available from: URL: <http://www.newswire.co.kr/newsRead.php?no=665182>
5. Dinesh Khanna et al. 2012 American College of Rheumatology Guidelines for Management of Gout. Part 1: Systematic Nonpharmacologic and Pharmacologic Therapeutic Approaches to Hyperuricemia, Part 2: Therapy and Antiinflammatory prophylaxis of Acute Gouty Arthritis.