

생활속 건강정보

고요산혈증 조절요법

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. 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. 이처럼 고요산혈증은 통풍의 주요 위험인자이므로 장기적으로 고요산혈증을 조절하는 것이 통풍과 관련된 합병증을 예방하는 주요 방법이 된다. 요산저해제에는 요산뇨유인제, xanthine oxidase 저해제, rasburicase 등이 포함된다.

키워드

통풍, 요산, 요산뇨유인제, xanthine oxidase 저해제, rasburicase

1. 서론

고요산혈증은 통풍의 주요 위험인자이므로 장기적으로 고요산혈증을 조절하는 것이 통풍과 관련된 합병증을 예방하는 주요 방법이 된다. 그러나 통풍발작이 심하지 않고 치료에 잘 반응하며 혈청 요산치가 약간만 상승하고 정상식사에서 24시간 요중 요산치가 1000 mg/24시간 이내로 심하지 않은 경우에는 요산저해제와 같은 예방 요법은 필요하지 않다. 반면에 결석이 있는 환자, 연 2회 이상 자주 통풍발작을 경험하는 환자, stage 2이상의 만성신부전 환자 및 과거 요로결석증의 병력을 갖고 있는 환자의 경우에는 급성발작 소멸 이후에 곧 예방요법이 시작되어야 한다.

급성 통풍발작은 저용량의 경구용 colchicine이나 요산저해제(요산뇨유인제, xanthine oxidase 저해제, rasburicase)의 사용에 의해 예방될 수 있다. 단독요법으로 반응성이 좋지 않은 경우에는 colchicine과 요산저해제와의 병용도 가능하다. 예방에 사용되는 colchicine의 용량은 0.5~0.6 mg 일일 1~2회 요법(1일 최대 용량 1.2 mg)으로 특히 가시적인 결절이 없고 혈청 중 요산농도가 약간만 상승해 있는 환자에게 효과적이다. 반면에 재발성 급성 통풍의 병력을 갖고 있고 요산치가 매우 상승되어 있는 환자에게는 요산저해제가 재발을 예방하는데 효과적이다.

2. Xanthine Oxidase 저해제

2012년 미국 류마티스학회 가이드라인에서는 1차 요산 강하제로서 요산뇨유인제보다는 요산합성저해제인 xanthine oxidase 저해제를 추천하고 있다. 종류로는 allopurinol과 febuxostat가 있는데, allopurinol은 만

성 통풍의 장기적 치료에 가장 일반적으로 사용되는 약물이다. Allopurinol은 hypoxanthine이 xanthine으로, xanthine이 요산으로 전환되는 것을 촉진하는 효소인 xanthine oxidase를 저해한다. Allopurinol 자신도 xanthine oxidase에 의해 oxypurinol로 대사되는데 oxypurinol도 xanthine oxidase를 저해하는 작용을 갖는다. Allopurinol과 oxypurinol에 의한 xanthine oxidase의 저해로 혈청 및 뇨 중 요산치가 감소하게 된다.

Allopurinol은 경구 투여 시 위장관으로부터 잘 흡수되며 반감기는 2~3시간으로 짧다. 그러나 allopurinol의 활성 대사체인 oxypurinol의 반감기는 30시간으로 훨씬 길어 1일 1회 요법이 가능하다.

Allopurinol은 요산 과잉생산자에 있어 최적의 약료이며 배설저하자에게도 효과를 나타내는 것으로 보고되었다. 특히 allopurinol은 요산뇨유인제들과는 달리 신결석의 위험성이 적어 많이 처방된다. 정상 신기능을 갖는 환자에 있어 용량은 300 mg 일일 1회 요법이 사용되고 크레아티닌 클리어런스가 10~20 mL/min인 경우에는 일일 200 mg, 그리고 10 mL/min보다 작은 경우에는 일일 100 mg이 투여된다. Allopurinol은 요산성 신질환자에 있어 최적의 약물이다.

Allopurinol은 일반적으로 부작용이 적은 편이나 발진이나 발열 등으로 나타나는 과민반응은 치명적일 수 있으므로 세심한 주의가 필요하다. 이러한 치명적인 과민반응 때문에 allopurinol은 결절성 통풍, colchicine 예방요법에 대해 반응성이 낮은 경우, 재발성 요산 결석, 신기능 이상, 재발성 수산칼슘 형성, 고요산뇨로 인한 신결석 및 세포독성이 있는 약물투여로 인한 급성 요산성 신장병의 예방 등을 위해서 사용되어야 한다. 2012년도 ACR Guideline에서는 처음 시작 용량은 100 mg/day를 넘지 말고 목표 혈중 요산 농도(< 6 mg/dL)에 도달할 때 까지 점차 용량을 증량하며 만성신장질환 환자에게는 약물 독성에 대한 적절한 환자교육과 약물 모니터링을 실시하면서 점차 용량을 증량하는 경우, 유지용량을 300 mg/day 이상까지 허용하고 있다.⁹

Allopurinol과 oxypurinol은 azathioprine과 6-mercaptopurine의 대사를 저해하여 그 독성을 증가시킨다. Ampicillin이나 amoxicillin과 병용 시 발진의 발생빈도가 증가한다. Allopurinol과 요산뇨유인제와의 병용은 일반적으로 상가적인 효과를 나타낸다.

Febuxostat은 allopurinol과 같이 xanthine oxidase를 억제하는 약물이지만, allopurinol과는 달리 purine 성분이 아니므로 allopurinol 과민반응에 대한 교차 반응이 없으며 xanthine oxidase를 더욱 선택적으로 차단하므로 효과가 강하고 1일 1회 80 mg 1 정만 복용하면 되는 편리성을 갖고 있다.²² 간으로 대사되고 신장과 대변으로 각각 1:1로 배설되므로, 경도 또는 중등도의 신기능 저하자 (> 30 mL/min)에게는 용량 감량 없이 사용 가능하다. 가장 흔한 부작용은 다른 요산 저하약물과 마찬가지로 투여 초기 통풍 발작의 일시적 증가이고 통풍 악화를 예방하기 위하여 최소 6개월 이상 NSAIDs 또는 colchicine 투여를 권장하고 있으며 다른 부작용은 allopurinol과 비슷하다. 2012년 ACR Guideline에서는 allopurinol에 대한 금기나 부작용 등을 견딜 수 없는 환자에게 febuxostat을 권하고 있다. [표 1]

[표 1] Xanthine oxidase 저해제 약물들의 비교

계열	성분명	일일 최대용량	투여 간격(hr)	최고 혈중농도시간(hr)	반감기(hr)
Xanthine Oxidase 저해제	Allopurinol	800mg	8 - 24	1.5	1 - 3
	Febuxostat	120mg	24	1 -1.5	5 - 8

3. 요산뇨 유인제

요산뇨유인제는 요산의 신배설을 증가시키는 약물로 probenecid, sulfipyrazone, benzbromarone 등이 있으며 현재 국내에는 benzbromarone만 시판되고 있다. 요산뇨유인제는 특히 요산의 배설이 저하되어 있는 환자에게 적합하며 xanthine oxidase 저해제 사용 후 효과가 없거나 그러한 약물에 금기인 경우 사용된다.

1) Probenecid

Probenecid는 근위세뇨관에서 요산의 능동적 재흡수를 저해한다. 이러한 신세뇨관 재흡수 억제 작용이 요산의 신배설을 촉진하고 그에 따라 혈청 요산 농도는 감소하게 된다. 이 약물은 빠르고 완전하게 흡수되며 최고 혈중농도는 투약 후 1~5시간 이내에 나타난다. 이 약물은 높은 단백결합을 나타내는데 특히 알부민과 결합한다. Probenecid는 간에서 대사를 받으며 반감기는 용량 의존적으로 0.5~1 g 에서는 2~6시간, 2 g 에서는 4~12시간인 것으로 보고되었다. 신배설 또한 용량, 뇨의 pH 및 뇨 형성 속도에 의존적이고 뇨의 알칼리화에 의해 probenecid의 배설이 증가된다.

급성발작 시에는 probenecid가 오히려 염증반응을 악화시킬 수 있으므로 사용되어서는 안 된다. 치료 첫 주에는 250 mg 일일 2회로 시작하여 주당 250~500 mg씩 증가시키며, 일일 1 g의 경우 60%의 환자에게 효과가 있는 것으로 나타났다.⁴⁰ 이 약물은 요산결석의 생성 방지를 위해 많은 양의 수분과 함께 복용할 것을 권장한다. Probenecid는 크레아티닌 클리어런스가 50 mL/min 미만인 신기능 이상 환자에게는 사용되어서는 안 된다.

Probenecid의 부작용은 심하지 않은 편으로 위장관 부작용, 알레르기 반응, 요산결석 형성 및 급성 통풍성 발작 악화 등이 있고 위장관 부작용은 식사와 함께 투여 시 완화될 수 있다.

Probenecid는 많은 약산성 약물의 세뇨관 분비를 억제하는 것으로 알려져 있고 그 대표적 약물로는 penicillin, cephalosporins, nalidixic acid, rifampin, nitrofurantoin 등이 있다. Naproxen, indomethacin, sulfipyrazone의 신배설 또한 감소시킨다. 기타 furosemide나 thiazide계 이뇨제의 경우 probenecid와 함께 투여 시 신배설이 감소하여 이뇨제의 이뇨작용이 증가한다. Heparin과의 약물상호작용도 보고되었는데 병용 시 응고시간이 증가한다. Chlorpropamide를 복용하는 환자의 경우 probenecid 병용 시 chlorpropamide의 반감기를 증가시켜 저혈당증이 유발될 수 있으므로 주의 깊은 관찰이 필요하다. 저용량의 aspirin은 요산 배설을 차단하므로 probenecid나 sulfipyrazone 같은 요산뇨유인제와 병용 금기이다.

2) Sulfipyrazone

Probenecid와 마찬가지로 sulfipyrazone도 근위세뇨관에서의 요산의 능동 재흡수를 억제하여 요산의 신배설을 촉진하고 혈청 요산농도를 감소시킨다. Sulfipyrazone은 phenylbutazone과 화학적 구조가 비슷한 강력한 요산뇨유인제이다.

경구 투여 후 본 약물은 빠르고 완전한 흡수를 나타낸다. 최고 혈중 농도는 투여 후 1시간 이내에 나타나며 반감기는 짧아 대개 1~3시간으로 보고되었다. 약 98%의 혈중 sulfipyrazone은 단백결합을 나타내고 있고 용량의 25~45%가 미변화체로 뇨를 통해 배설된다.

Sulfipyrazone은 probenecid에 비해 3~6배 강력한 요산뇨유인제이다. 치료 첫 주에는 초기 용량인 50 mg 일일 2회로 치료하고 주당 100 mg씩 증량하여 유효용량에 이르게 한다. 빈번히 사용되는 용량으로는 첫 1주간 50 mg 일일 2회, 다음 1주일간 100 mg 일일 2회, 그 다음 150 mg 일일 2회의 형태로 증량하여 1일 유지용량인 200~400mg에 도달하도록 한다. 약물치료 첫해에는 오히려 급성 발작의 빈도가 증가할 수 있으므로 처음 6달 동안은 1일 colchicine 1 mg 혹은 더 낮은 용량을 함께 사용하면 발작의 빈도를 줄일 수 있다.

Probenecid와 마찬가지로 이 약물은 크레아티닌 클리어런스가 50 mL/min 이하인 경우에는 사용하면 안 된다. 비록 드물기는 하지만 빈혈, 백혈구감소증, 혈소판감소증 및 과립구감소증 등이 나타날 수 있으므로 정기적 혈액검사가 요구된다. 상용량에서 sulfinpyrazone의 부작용은 심하지 않은 편이다. 가장 일반적인 부작용으로는 오심이나 소화성 궤양 같은 위장관 부작용이 있다. Probenecid와 마찬가지로 요산결정뇨를 유발할 위험이 있으므로 다량의 물과 함께 투여해야 한다. 또한 aspirin 제제에 과민한 환자의 경우 기관지수축이 나타나기도 한다.

Sulfinpyrazone이 많은 약산성 약물의 신세뇨관 분비를 억제하는 것으로 알려져 있으나 임상적으로 유의성이 있는 penicillin이나 cephalosporin의 혈중 농도 상승은 보고되지 않았다. Sulfinpyrazone은 nitrofurantoin의 항균작용은 감소시키고 독성은 증가시킨다. 살리실산은 이 약물의 요산뇨유인 작용을 차단하므로 병용투여 하여서는 안 된다.

3) Benzbromarone

Benzbromarone은 benzofuran 유도체로서 요산뇨유인 작용을 나타내는 약물이다. 용량은 초기에는 25~50 mg을 하루 한번 경구 투여하고 유지용량으로 50 mg을 일일 한번에서 세 번까지 투여한다. 크레아티닌 클리어런스가 20~80 mL/min인 중등 정도의 신기능을 갖는 환자에게도 사용 가능하다. 부작용으로는 간기능 수치의 상승과 중증의 간염, 두드러기, 발진, 홍반, 소양감으로 나타나는 과민반응 및 위장관 부작용 등이 있다.

최근에 이 약물은 치명적 간손상의 부작용으로 유럽시장에서 리콜 되었고 우리나라의 경우에도 6개월 이내에 중증의 간염 발생이 나타날 수 있으므로 6개월간 정기적 간 검사를 실시할 것 등을 명시하도록 하고 있다.

[표 2]. 요산뇨유인제 약물 특성 비교

약물명	상용량	모니터링지표	금기사항
Probenecid	250mg, 500mg	요산, 신기능, CBC	2세 미만의 소아, 기지의 혈액질환 및 요산 신석이 있는 환자, 급성 통풍성 발작 환자 Ketorolac Tromethamine과 병용금기
Sulfinpyrazone	100mg~400mg	요산, 신기능	신장결석증 환자, 고도의 신장해 환자, 소화성궤양 환자, 고도의 간장애 환자, 피라졸론계약(페닐부타존등)에 대한 과민증의 기왕력자
Benzbromarone	25mg, 50mg	요산, 신기능 AST, ALT	이 약 또는 브롬화물에 대해 과민증 환자, 신기능 장애 환자, 신장결석의 병적 소인을 가진 환자, 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인, 간장애가 있는 환자 (간장애를 악화시킬 수 있음)

3. 기타

Rasburicase는 요산을 allantoin으로 대사시키는 효소인 uricase 유사체로 화학요법중인 악성종양 환자의 고요산혈증에 사용된다. 일일 0.2 mg/kg을 1일 1회 30분에 걸쳐 점적 주입한다. 주요 부작용은 anti-rasburicase antibody형성의 알레르기 반응과 오심, 구토, 설사 등의 위장관 부작용 등이 있다. 특히 glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency 결핍자의 경우 용혈성 빈혈이 발생할 수 있으므로 사용 금기이다. 현재 정맥으로 투여해야 하는 어려움과 높은 가격 등으로 사용에 제한을 갖는 약물이다.

지질 저하제 중 특히 fenofibrate는 hypoxanthine과 xanthine의 소실을 증가시켜 혈중 요산농도를 20-30% 저하시키는 것으로 연구되었다. 안지오텐신 II 수용체 길항제인 losartan의 경우에는 요산의 신세뇨관 재흡수를 저해하여 요산배설을 증가시키는 것으로 알려져 있는데 이는 다른 안지오텐신 II 길항제는 갖지 못하는 losartan만의 독특한 작용이며 이 외에도 losartan은 뇨를 알칼리화시켜 결석형성의 위험성을 낮추는 것으로 보고되었다.

4. 복약정보 주의사항

- 1) 재발성 통풍발작이나 신결석을 예방하고 만성 통풍을 치료하는 데는 allopurinol 등의 xanthine oxidase 저해제나 요산뇨유인제 약료가 요구된다. 특히 allopurinol은 요산성 신결석이나 신장이상증을 갖고 있으면서 요산 과잉생산자로 진단받은 환자에게 일차적으로 사용될 수 있다.
- 2) 요산뇨유인제는 특히 요산의 배설이 저하되어 있는 환자에게 적합하며 xanthine oxidase 저해제 사용 후 효과가 없거나 그러한 약물에 금기인 경우 사용된다.

약사 Point

1. 요산저하제의 경우 일차적으로 xanthine oxidase 저해제를 사용하며 요산뇨 유인제는 이차적으로 사용된다.
2. 요산을 낮추는 데에 사용되는 대표적 약물의 장단점을 파악하여 효과적인 복약지도를 실시한다.

■ 참고문헌 ■

1. 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.
2. Maloley PA et al. Gout and hyperuricemia. In: Herfindal ET, Gourley DR, eds. Textbook of Therapeutics: Drug and Disease Management 7th ed. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 2000:679-690.
3. Ernst ME et al. Gout and hyperuricemia. In: Dipro JT, Talbert RL, Yee GC, et al, eds. Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach. 7th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2008:1539-1550
4. Emmerson BT. Drug control of gout and hyperuricemia. Drugs 1978;16:158-166.
5. Mangini RJ. Drug therapy reviews: pathogenesis and clinical management of hyperuricemia and gout. Am J Hosp Pharm 1979;36:497-504.
6. Heel RC et al. Benzbromarone: a review of its pharmacological properties and therapeutic use in gout and hyperuricemia. Drugs 1977;14:349-366.
7. Jaha S et al. Recombinant urate oxidase (rasburicase) in the prophylaxis and treatment of tumor lysis syndrome. Contrib Nephrol 2005;147:69-79.