

통풍의 최신지견

한림대학교 의과대학 내과학교실 강남성심병원 류마티스내과

정 영 옥

An update on the management of hyperuricemia and gout

Young Ok Jung, M.D.

*Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, College of Medicine,
Hallym Univerisy, Kangnam Sacred Heart Hospital, Seoul, Korea*

Gout is a common chronic inflammatory arthritis that can lead to significant disability. Gout is one of the few rheumatologic diseases that can be diagnosed with certainty and can be cured with appropriate therapy. Alcohol and dietary consumption are related to hyperuricemia and gout attacks. A moderate intake of purine-rich vegetables or protein is not related to an increased risk of gout. A weight-reducing, calorie-restricted diet with moderate carbohydrate restriction was beneficial for gout patients and reduced the serum uric acid and frequency of gout attacks, although these findings need to be confirmed. Clinicians should consider therapeutic options that do not increase the serum uric acid when treating associated conditions in gout patients. The acute gout attack can be treated appropriately with non-steroidal anti-inflammatory drugs, colchicine, or glucocorticoids. Hypouricemic treatment reduces the uric acid concentration by inhibiting its production (allopurinol) or enhancing its excretion (benzbromarone). Allopurinol is the agent used most commonly, but the recommended dose often fails to control the serum uric acid. Benzbromarone effectively reduces the serum uric acid, but possible hepatotoxicity should be monitored. Febuxostat, a new xanthine oxidase inhibitor, was recently approved by the Federal Drug Administration (FDA). PEGylated uricase, a potent parenteral hypouricemic agent, is under investigation for the treatment of gout. (Korean J Med 76:538-543, 2009)

Key Words: Gout; Hyperuricemia; Uric acid

서 론

통풍은 성인 남성에서 가장 흔한 염증성 관절염이다. 서구에서 약 1~2%의 유병률을 보이며 서양인에 비해 동양인에서 질병 빈도가 낮은 것으로 알려져 왔으나 최근 서구화된 식생활이나 생활 습관에 의해 서구와 아시아권 모두 유병률이 증가하는 것으로 보고되고 있다^{1,2)}. 우리나라에서도 비만, 고지혈증, 고혈압 등 대사질환과 연관되어 발병이 점차 증가하고 있으며 건강 검진 집단을 대상으로 한 보고에서 성인의 9.3% (남자의 14.3%, 여자의 2.2%)가 고요산혈증

을 가지는 것으로 파악되었다³⁾.

통풍은 그 치료법이 명확하고 성공적으로 치료될 수 있는 질병으로 알려져 있다. 또한 치료약이나 치료방법에 있어 크게 변화가 없는 질병이기도 하다. 그러나 고혈압, 만성 신부전 등 다른 질병과 동반되는 경우가 흔하여 약제 부작용을 세심하게 고려해야 하는 경우가 많고 비약물적 치료로서 생활습관을 변화시키는 환자의 노력이 장기 치료의 예후를 좋게 하는데 필수적이다. 또한 약물치료에 잘 반응하지 않는 심한 환자들이나 부작용으로 적절한 치료가 어려운 환자들도 많이 있다. 잘 조절되지 않는 통풍은 만성 통풍으로 발전

하여 관절의 파괴를 가져올 수 있으며 고혈압, 만성 신부전, 관상동맥 질환 등 성인병 발생과 연관되어 환자의 전신 건강을 위협할 수 있다. 여기서는 통풍 치료의 최근 경향과 새롭게 밝혀진 사실들에 대해 논해보고자 한다.

통풍의 동반질환 및 생활습관 치료

1. 음식과 통풍

통풍이 비만, 과음, 과식과 관계있다는 것은 오래 전부터 잘 알려져 있는 사실이다. 서구에서는 오랫동안 통풍이 높은 계급의 풍요로움을 나타내는 질병이었다. 20세기 중반 이후 퓨린 대사와 고요산혈증과의 관계가 정립되며 혈중요산강하제가 통풍 예방에 중요한 역할을 담당하게 되었고, 식이요법의 중요성이 상대적으로 작아지게 되었다. 최근에는 단순히 퓨린 함량이 낮은 음식을 섭취하는 것보다는 고요산혈증과 대사성질환을 동시에 개선시켜 환자의 장기 예후를 좋게 할 수 있는 식이요법의 중요성이 강조되고 있다.

음식에 함유된 퓨린은 혈중 요산 농도에 영향을 끼치며 퓨린이 제한된 식이는 혈중 요산 농도를 감소시키는 것으로 알려져 있다. 최근의 대규모 역학 조사에서도 퓨린 함량이 높은 식품인 육류와 어패류의 섭취량과 고요산혈증 및 통풍 발병위험도 사이에 상관관계가 있는 것으로 나타났다⁴⁾. 그러나 이 연구에서 버섯, 콩 등 퓨린이 풍부한 채소류나, 단백질 섭취량은 통풍발생과 연관이 없었고, 유제품의 섭취는 통풍위험도를 낮추는 것으로 조사되었다. 저퓨린 식이는 탄수화물 함량이 높고 장기간 지속하기 힘들고 실제로 저퓨린 식이를 엄격하게 시행해도 요산 강하 효과가 제한적이라는 단점이 있다. 또한 탄수화물 섭취가 많아지면 인슐린 저항성을 유발하고 고지혈증, 당뇨, 혈압, 비만 등 동반질환의 악화요인이 될 수 있다. 또한 저퓨린식이에서 허용되는 과당(fructose)은 청량음료 등에 많이 들어있는데 과당 함유 식품의 섭취량 증가는 통풍 유병률과 관계가 있는 것으로 밝혀졌다. 과당은 삼인산아데노신(ATP)을 일인산아데노신(AMP)로 전환시켜 요산의 체내 생성을 촉진시키며 인슐린 저항성을 증가시키는 역할을 한다.

칼로리를 제한하고 단백질과 불포화지방을 증가시킨 식단이 혈중 요산을 감소시키고 통풍발작 빈도를 낮추는 것으로 보고되었다^{5,6)}. 이러한 식단은 인슐린 감수성을 증가시켜 고지혈증, 비만 등 동반질환을 호전시키며 신세뇨관에서의 요산 배출이 증가되어 요산을 낮추는 것으로 추정된다. 그러나 요산강하제로 충분히 혈중 요산 농도가 조절되지 않는

환자는 퓨린 함유량이 매우 높은 내장 등의 식품은 제한하는 것이 좋다. 특히 우리나라에서는 알코올 섭취와 더불어 안주로 고티린식품을 과식하게 되는 경우가 많아 급성 통풍 발작의 원인이 될 수 있으므로 주의가 필요하다.

알코올 섭취는 고요산혈증, 통풍과 밀접한 관련이 있다. 알코올은 요산의 생성을 증가시키며 동시에 배설을 감소시키는 역할을 한다. 또한 술을 자주 마시는 환자는 그렇지 않은 환자에 비하여 더 낮은 혈중 요산 농도에서도 통풍 발작을 일으키는 것으로 나타났다⁷⁾. 최근 대규모 역학조사에서 알코올 섭취량이 많을수록 통풍의 위험도가 증가하고 섭취하는 알코올의 종류도 통풍 위험도에 영향을 주는 것으로 나타났다⁸⁾. 퓨린 함량이 높은 맥주가 다른 주류에 비해 통풍 발생의 위험도를 증가시키며 와인은 통풍 위험도를 증가시키지 않는 것으로 나타났다. 그 기전은 아직 확실치 않으나 와인에 포함된 항산화제의 역할 또는 상대적으로 적은 알코올 함유량 등이 제시되었다. 그러나 종류에 관계없이 많은 양의 술을 마시는 것은 급성통풍관절염을 유발할 수 있다.

비타민 C의 섭취는 요산의 신장배설을 증가시켜 요산 농도를 낮추는 데 도움을 주나⁹⁾ 장기간 치료성적에 대해서는 연구가 필요하다.

2. 동반질환의 관리

대사증후군은 고혈압, 고지혈증, 혈당증가, 복부비만 등의 임상양상을 보이며 동맥경화성 심질환과 제2형 당뇨병 등의 성인병의 위험도 증가를 가져오는 복합적인 병증이다¹⁰⁾. 통풍과 고요산혈증은 대사증후군의 진단기준에는 들어가지 않으나 대사증후군은 밀접한 관계를 가지는 것으로 생각된다. 우리나라에서는 통풍 환자의 44%에서 대사증후군이 동반된 것으로 보고되었는데 일반 인구에서 대사증후군이 5.2% 동반되는 것과 비교하여 매우 높은 수치이다¹¹⁾. 서구에서는 63% 동반이 보고되었다¹²⁾. 대사증후군의 중요한 질병기전은 인슐린 저항성으로, 인슐린 농도가 높으면 요산의 재흡수를 증가시키고 체외 배설을 감소시켜 고요산혈증을 유발할 수 있는 것으로 알려졌다. 환자가 고요산혈증 또는 통풍이 진단되면 대사증후군이 동반되었는지에 대해 관심을 가지고 확인하여 적절한 치료계획을 세우는 것이 바람직하다. 대사증후군이 동반되었을 경우 규칙적인 운동과 식이조절을 통한 체중감소가 필요하겠다. 높은 신체용적지수(body mass index: BMI)는 독립적인 통풍 발병의 위험인자이며 BMI가 증가하면 통풍 발병도 증가하는 것으로 나타났다¹³⁾. Waist-to-hip ratio의 증가 즉 복부비만 정도도 통풍의 위험도와 상관관계가

있다. 따라서 과체중인 환자들의 경우 체중 감소를 유도하는 것이 좋으며 정상체중일 경우는 이를 유지할 수 있도록 식이와 운동의 조절이 필요할 것이다. 그러나 급격한 체중감소를 위한 금식이나 심한 운동은 오히려 통풍발작을 유발할 수 있으므로 이에 대한 주의가 필요하다.

통풍 환자에서 고혈압과 고지혈증이 동반되었을 경우 치료제 선택에서 요산농도에 미치는 영향을 고려하는 것이 좋다. 고리이노제나 thiazide계통 이노제는 요산을 높이는 반면 안지오텐신II 전환효소 길항제 로살탄, 칼슘통로차단제 암로디핀 등은 요산농도를 낮추는 역할을 한다^{14,15}. 아토바스타틴과 페노피브레이트(fenofibrate)도 요산을 낮추는 것으로 보고되었다^{16,17}.

통풍의 약물 치료

1. 통풍발작 치료

통풍관절염은 대개 급성 단관절염 형태로 나타나나 소수 관절 또는 드물게 다관절을 침범하기도 한다. 급성 통풍성 관절염 통풍의 치료에 쓰이고 있는 비스테로이드성항염제(non-steroidal anti-inflammatory drugs: NSAIDs), 콜키친(colchicine), 스테로이드는 모두 통풍발작을 효과적으로 치료할 수 있는 약제이다. 통풍 치료는 무작위대조임상실험에 대한 개념이 정립되기 전에 이미 완성되었기 때문에 사실상 이에 대한 임상실험은 적고 실제 치료는 경험에 의한 것이 많다¹⁸.

비스테로이드성항염제는 최대용량으로 사용하면 종류에 관계없이 치료효과는 비슷하다. 신기능 장애, 소화성 궤양, 심기능 저하 등 동반 질환이 있을 때 위험이 증가하므로 사용에 주의해야 한다. 이런 경우가 아니라면 통풍발작 치료에 처음 선택되는 치료제이다¹⁹. 선택적 cyclooxygenase (COX) 2 억제제 역시 기존의 비스테로이드성항염제와 같은 효과가 있는 것으로 보인다. 189명의 급성 통풍환자를 대상으로 한

임상실험에서 에토리콕시브와 인도메타신은 비슷한 치료효과를 보였다²⁰.

콜키친은 과거로부터 사용되어왔던 약물로 비교적 통풍에 특이적으로 작용하여 통풍 진단이 확실하지 않은 경우 진단 겸 치료 목적으로 많이 사용된다. 보통 한 시간 간격으로 0.5~0.6 mg을 복용하여 증상이 좋아지거나 구토, 설사 등 위장관 부작용이 나타날 때까지 증량 후 끊는 방식으로 준다. 최대용량(10회 복용)을 복용할 때까지 증상 호전이 없다면 통풍진단에 대해 의심해 볼 필요가 있다²¹. 부작용 빈도가 높아 다른 약을 사용할 수 있고 진단이 확실한 경우 우선 사용하지는 않는다. 특히 신기능저하가 동반된 경우²², 스타틴 계통 약물과 병용한 경우²³ 근독성이 증가하는 것으로 알려져 주의가 필요하다.

스테로이드는 경구, 정주, 관절강내주사 모두 사용할 수 있고, ACTH도 효과적인 것으로 보고되었다²⁴. 약을 먹을 수 없는 환자나 신기능저하, 소화성궤양이 있는 경우 스테로이드를 비경구적으로 주는 것이 유용하다. 스테로이드를 갑자기 끊었을 때 통풍발작이 다시 악화되기도 하므로 예방적으로 저용량 콜키친(0.6~1.2 mg/day)을 함께 사용하기도 한다²⁵.

이외에 난치성 다발성 통풍발작에 중양괴사인자억제제인 에타너셉트를 사용하여 호전을 보고하기도 하여²⁵ 난치성인 경우 고려해 볼만하나 아직 이에 대한 정보는 많지 않은 실정이다.

2. 요산강하 치료

혈중 요산 농도를 포화상태 이하로 장기간 유지하면 급성 통풍성 관절염의 예방뿐 아니라 이미 생긴 통풍 결절(tophi)의 크기를 줄일 수 있다²⁶. 요산저하제 복용할 때 요산 농도 <6.0 mg/dL로 유지하는 것이 권장된다²⁷. 요산저하제는 기전에 따라 xanthine oxidase (XO) 저해제와 요산배설촉진제(uri-

Table 1. Pharmacological options for hypouricemic therapy

Drug	Dosage	Precautions	Comments
Allopurinol	50 to 300 mg/day (Maximum dose 800 mg/day) according to guidelines	Potentially fatal hypersensitivity syndrome Drug interactions with azathioprine and warfarin	Dose must be reduced according to renal function
Benzbromarone	50~125 mg/day	Potentially fatal hepatotoxicity	Effective in patients with renal impairment (CCr >25 mL/min)
Febuxostat	80~120 mg/day	Lack of long-term safety and efficacy data	Metabolized in the liver; need to be avoided in patients with hepatic impairment

CCr, Creatinine clearance.

Table 2. Guidelines for the allopurinol dose according to renal function

Creatinine clearance (mL/min)	Allopurinol maintenance dose
0	100 mg every 3 days
10	100 mg every 2 days
20	100 mg/day
40	150 mg/day
60	200 mg/day
80	250 mg/day
>100	300 mg/day

cosuric agent)로 대별된다(표 1). 알로퓨리놀(allopurinol)은 XO억제제로서 고요산혈증의 원인에 관계없이 효과적으로 사용할 수 있는 약물이다. 알로퓨리놀의 반감기는 1~2시간으로 짧으나 활성 대사산물인 옥시퓨리놀(oxypurinol)은 정상신기능에서 반감기가 18~30시간으로 XO에 대한 주 억제 기능을 수행한다. 약 20%의 환자에서 위장관 장애, 피부발진 등의 부작용이 나타내며 이들 중 약 5%에서 약제를 중단하게 되는 것으로 보고된다²¹⁾. 알로퓨리놀의 가장 심각한 부작용은 과민성증후군(hypersensitivity syndrome)으로 발열, 홍반, 호산구증가, 간염, 신부전 등을 보이며 사망에 이를 수 있다²⁸⁾. 과민성증후군의 발생이 신기능저하와 이에 따른 옥시퓨리놀의 혈청 농도 상승과 관련이 있는 것으로 생각되어 크레아티닌 청소율에 따라 용량을 감소시키도록 권장하였으나(표 2)²⁸⁾, 실제 임상시험에서는 크레아티닌 청소율에 따른 알로퓨리놀 유지용량 감소가 부작용 발생을 예방한다는 것이 증명되지는 못하였다²⁹⁾. 최근에는 중국인에서 HLA-B*5801을 가진 경우 심한 피부증상 부작용 발생이 증가한다고 보고되기도 하였다³⁰⁾.

요산배설촉진제로서 국내에서 유통되는 약제는 벤즈브로마론(benzbromarone)이 있다. 벤즈브로마론은 요산의 분비 후 세뇨관 재흡수를 억제하는 기전으로 요산을 낮춘다. 비교적 적은 용량으로도 요산저하효과가 크고 신기능이 저하된 환자에서도 비교적 안전하고 효과적으로 요산을 낮출 수 있으며(크레아티닌 청소율 >25 mL/min)^{31,32)}, 통풍결절의 크기를 줄이는 속도도 알로퓨리놀보다 빠른 것으로 보고되었다²⁶⁾. 그러나 심각한 간독성이 보고되어 있어³³⁾ 이에 대한 주의를 요한다.

페북소스타트(febugostat)는 역시 XO억제제이나 알로퓨리놀과 달리 비퓨린계선택적차단제로서 주로 간에서 대사되어 글루쿠로나이드(glucronide)를 형성한다. 임상시험에서 알로

퓨리놀과 비교하여 요산강하효과가 좋고 통풍발작 억제 면에서도 좋은 성적을 보였다³⁴⁾. 특히 신기능 저하 환자에서도 용량을 조절할 필요가 없이 사용해도 부작용이 증가하지 않으며 신기능저하 환자에서도 요산강하효과가 좋다는 장점이 있다. 최근 미국식품의약국(FDA)의 승인을 받아 기존 약제를 사용하기 힘든 환자에서 사용이 증가될 전망이다.

사람을 비롯한 영장류에는 요산을 알란토인(allantoin)으로 분해하는 우리카아제(uricase: urate oxidase)가 없다. 우리카아제에 의해 요산이 알란토인으로 전환되면 용해도가 높아 쉽게 신장을 통해 배설되며 근본적으로 고요산혈증이나 통풍이라는 문제 자체가 발생하지 않게 된다. Rasburicase는 재조합 우리카아제로 종양용해증후군(tumor-lysis syndrome)의 예방을 위한 단일 사용으로 승인을 받은 약물이다. 주사제로서 효과가 빠르고 신속하게 요산을 감소시키고 통풍결절을 녹이는 효과가 뛰어난 것으로 보고되었다. 그러나 반감기가 약 18시간 정도로 짧고 반복 사용 시에는 이 약에 대한 항체가 형성되고³⁵⁾ 아나필락시스 위험이 있어³⁶⁾ 통풍 환자에서 장기간 사용하기에는 적당하지 않다. 이런 문제를 해결하기 위해 polyethylene glycol (PEG)로 처리하여 항원성을 줄이고 반감기를 증가시킨 약제가 페글로티카제이다(pegloticase, PEG-uricase)이다³⁷⁾. 페글로티카제는 정맥주사로 사용하며³⁸⁾ 난치성 통풍 환자를 대상으로 한 임상연구에서 주사 후 약 6시간 내에 요산 강하 효과를 보이고, 8 mg, 2주 간격으로 사용한 군에서 가장 좋은 효과를 보였다³⁹⁾. 가장 흔한 부작용은 통풍 발작으로 약 88%의 환자에서 나타났고 41명의 대상 환자 중 31명에서 약에 대한 항체가 형성되었다. 특히 결절성통풍 환자에서 결절의 크기를 빠르게 줄이는 데에 유용할 것으로 보이거나 아직 장기적으로 사용하였을 때의 안전성이 확보되지 않아 향후 여기에 대한 연구가 더 진행되어야 할 것이다.

결 론

통풍의 치료는 의학의 역사를 아우르는 긴 전통을 가지고 있으나 최근 식이요법의 새로운 방향이 제시되고 기존에 쓰던 약물에 저항을 보이는 환자에서 사용될 수 있는 새로운 요산 강하제가 개발되는 등 변화를 보이고 있다. 이러한 발전과 더불어 환자 개개인의 동반 질환과 약제 부작용들을 세심하게 관찰하고 조절하는 노력을 기울인다면 통풍 환자의 치료 결과는 더욱 좋아질 것으로 기대된다.

중심 단어: 통풍; 고요산혈증; 요산

REFERENCES

- 1) Terkeltaub RA. *Clinical practice: gout. N Engl J Med* 349:1647-1655, 2003
- 2) Arromdee E, Michet CJ, Crowson CS, O'Fallon WM, Gabriel SE. *Epidemiology of gout: is the incidence rising? J Rheumatol* 29:2403-2406, 2002
- 3) Yoo B. *Serum uric acid levels in Korean adult population and their correlates. J Korean Rheum Assoc* 2:60-68, 1995
- 4) 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
- 5) Fam AG. *Gout, diet, and the insulin resistance syndrome. J Rheumatol* 29:1350-1355, 2002
- 6) Dessein PH, Shipton EA, Stanwix AE, Joffe BI, Ramokgadi J. *Beneficial effects of weight loss associated with moderate calorie/carbohydrate restriction, and increased proportional intake of protein and unsaturated fat on serum urate and lipoprotein levels in gout: a pilot study. Ann Rheum Dis* 59:539-543, 2000
- 7) Vandenberg MK, Moxley G, Breitbach SA, Roberts WN. *Gout attacks in chronic alcoholics occur at lower serum urate levels than in nonalcoholics. J Rheumatol* 21:700-704, 1994
- 8) 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
- 9) Huang HY, Appel LJ, Choi MJ, Gelber AC, Charleston J, Norkus EP, Miller ER 3rd. *The effects of vitamin C supplementation on serum concentrations of uric acid: results of a randomized controlled trial. Arthritis Rheum* 52:1843-1847, 2005
- 10) Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F. *Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Circulation* 112:2735-2752, 2005
- 11) Rho YH, Choi SJ, Lee YH, Ji JD, Choi KM, Baik SH, Chung SH, Kim CG, Choe JY, Lee SW, Chung WT, Song GG. *The prevalence of metabolic syndrome in patients with gout: a multicenter study. J Korean Med Sci* 20:1029-1033, 2005
- 12) 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* 57:109-115, 2007
- 13) 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* 165:742-748, 2005
- 14) Burnier M, Rutschmann B, Nussberger J, Versaggi J, Shahinfar S, Waeber B, Brunner HR. *Salt-dependent renal effects of an angiotensin II antagonist in healthy subjects. Hypertension* 22:339-347, 1993
- 15) Sennesael JJ, Lamote JG, Violet I, Tasse S, Verbeelen DL. *Divergent effects of calcium channel and angiotensin converting enzyme blockade on glomerulotubular function in cyclosporine-treated renal allograft recipients. Am J Kidney Dis* 27:701-708, 1996
- 16) Milionis HJ, Kakafika AI, Tsouli SG, Athyros VG, Bairaktari ET, Seferiadis KI, Elisaf MS. *Effects of statin treatment on uric acid homeostasis in patients with primary hyperlipidemia. Am Heart J* 148:635-640, 2004
- 17) Feher MD, Hepburn AL, Hogarth MB, Ball SG, Kaye SA. *Fenofibrate enhances urate reduction in men treated with allopurinol for hyperuricaemia and gout. Rheumatology* 42:321-325, 2003
- 18) Sutaria S, Katbamna R, Underwood M. *Effectiveness of interventions for the treatment of acute and prevention of recurrent gout: a systematic review. Rheumatology* 45:1422-1431, 2006
- 19) 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. Ann Rheum Dis* 65:1312-1324, 2006
- 20) Rubin BR, Burton R, Navarra S, Antigua J, Londono J, Pryhuber KG, Lund M, Chen E, Najarian DK, Petruschke RA, Ozturk ZE, Geba GP. *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 Rheum* 50:598-606, 2004
- 21) Wortmann RL. *Recent advances in the management of gout and hyperuricemia. Curr Opin Rheumatol* 17:319-324, 2005
- 22) Wilbur K, Makowsky M. *Colchicine myotoxicity: case reports and literature review. Pharmacotherapy* 24:1784-1792, 2004
- 23) Pascual E, Sivera F. *Therapeutic advances in gout. Curr Opin Rheumatol* 19:122-127, 2007
- 24) 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
- 25) Tausche AK, Richter K, Grassler A, Hansel S, Roch B, Schroder HE. *Severe gouty arthritis refractory to anti-inflammatory drugs: treatment with anti-tumour necrosis factor alpha as a new therapeutic option. Ann Rheum Dis* 63:1351-1352, 2004
- 26) Perez-Ruiz F, Calabozo M, Pijoan JI, Herrero-Beites AM, Ruibal A. *Effect of urate-lowering therapy on the velocity of size reduction of tophi in chronic gout. Arthritis Rheum* 47:356-360, 2002
- 27) Choy G. *An update on the treatment options for gout and calcium pyrophosphate deposition. Expert Opin Pharmacother* 6:2443-2453, 2005
- 28) 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

- 29) 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
- 30) Hung SI, Chung WH, Liou LB, Chu CC, Lin M, Huang HP, Lin YL, Lan JL, Yang LC, Hong HS, Chen MJ, Lai PC, Wu MS, Chu CY, Wang KH, Chen CH, Fann CS, Wu JY, Chen YT. *HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. Proc Natl Acad Sci U S A* 102:4134-4139, 2005
- 31) Zurcher RM, Bock HA, Thiel G. *Excellent uricosuric efficacy of benzbromarone in cyclosporin-A-treated renal transplant patients: a prospective study. Nephrol Dial Transplant* 9:548-551, 1994
- 32) Masbernard A, Giudicelli CP. *Ten years' experience with benzbromarone in the management of gout and hyperuricaemia. S Afr Med J* 59:701-706, 1981
- 33) Arai M, Yokosuka O, Fujiwara K, Kojima H, Kanda T, Hirasawa H, Saisho H. *Fulminant hepatic failure associated with benzbromarone treatment: a case report. J Gastroenterol Hepatol* 17:625-626, 2002
- 34) 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
- 35) Pui CH, Mahmoud HH, Wiley JM, Woods GM, Leverger G, Camitta B, Hastings C, Blaney SM, Relling MV, Reaman GH. *Recombinant urate oxidase for the prophylaxis or treatment of hyperuricemia in patients with leukemia or lymphoma. J Clin Oncol* 19:697-704, 2001
- 36) Pui CH, Relling MV, Lascombes F, Harrison PL, Struxiano A, Mondesir JM, Ribeiro RC, Sandlund JT, Rivera GK, Evans WE, Mahmoud HH. *Urate oxidase in prevention and treatment of hyperuricemia associated with lymphoid malignancies. Leukemia* 11:1813-1816, 1997
- 37) Bomalaski JS, Holtsberg FW, Ensor CM, Clark MA. *Uricase formulated with polyethylene glycol (uricase-PEG 20): biochemical rationale and preclinical studies. J Rheumatol* 29:1942-1949, 2002
- 38) Sundry JS, Ganson NJ, Kelly SJ, Scarlett EL, Rehrig CD, Huang W, Hershfield MS. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous PEGylated recombinant mammalian urate oxidase in patients with refractory gout. Arthritis Rheum* 56:1021-1028, 2007
- 39) Sundry JS, Becker MA, Baraf HS, Barkhuizen A, Moreland LW, Huang W, Waltrip RW 2nd, 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