

지속성 외래 복막투석 환자에서 발생한 만성 결절성 통풍 치료 1예

김원목기념 봉생병원 내과

윤정희 · 김희연 · 김동한 · 오준석 · 김성민 · 신용훈 · 김종경

Febuxostat for the Treatment of Chronic Tophaceous Gout in a Patient on Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis

Jeong-Hee Yun, Hee-Yeoun Kim, Dong-Han Kim, Joon-Seok Oh, Seong-Min Kim, Young-Hun Sin, and Joong-Kyung Kim

Department of Internal Medicine, Bong Seng Memorial Hospital, Busan, Korea

Hyperuricemic patients with gouty arthritis or tophi, a serum uric acid concentration of 8.0 mg/dL or higher, and complications should be treated with urate-lowering drugs. Conventionally, allopurinol is used to treat hyperuricemia and gout, but it is necessary to adjust the dosage according to the degree of renal impairment. Uncommonly, allopurinol may have severe or fatal side effects. The non-purine xanthine oxidase inhibitor febuxostat undergoes hepatic metabolism and may require less dose adjustment in association with renal function. It is considered to be an alternative treatment for hyperuricemic patients with chronic kidney disease. Our experience suggests that low-dose febuxostat is a promising alternative to allopurinol for the treatment of gouty arthritis or tophi in peritoneal dialysis patients. (Korean J Med 2015;89:229-232)

Keywords: Chronic kidney failure; Tophi; Febuxostat

서 론

혈청요산농도가 6.8 mg/dL 이상일 때 고요산혈증이라 하고 세포외액에 요산염이 과포화상태가 되면 조직에 monosodium urate 결정 형태로 침착되어 통풍과 같은 질환이 발생하게 된다[1,2]. 정상 신장기능을 가진 통풍환자에서 고요산혈증으로 요산저하제를 사용할 때 일반적으로 치료의 목표는 혈청요산치를 6.0 mg/dL 미만으로 유지하도록 한다[1,3]. 장기간 요산의 부적절한 조절로 인해 초래된 만성 결절성 통풍 및 요산결

석과 같은 통풍의 합병증 발생 시에는 요산저하치료가 필요하다. Allopurinol은 요산강하제로 가장 많이 사용되어 온 약제로 신장 기능에 따라 용량 조절을 필요로 한다[4]. febuxostat은 비퓨린계 선택적 xanthine oxidase (XO) 억제제로서 퓨린 및 피리미딘 대사과정에 관여하는 다른 효소들에 최소한의 영향만 미친다[5]. Febuxostat에 관한 연구가 이루어지고 관심이 증가하고 있는 상황에서, 최근 저자들은 말기신부전으로 복막투석을 하는 환자에서 재발하는 결절성 통풍 치료에 febuxostat을 이용하여 혈청요산농도를 6.0 mg/dL 미만으로 유

Received: 2015. 2. 12

Revised: 2015. 3. 4

Accepted: 2015. 3. 25

Correspondence to Joon-Seok Oh, M.D.

Department of Internal Medicine, Bong Seng Memorial Hospital, 401 Jungang-daero, Dong-gu, Busan 601-723, Korea
Tel: +82-51-664-4224, Fax: +82-51-664-4229, E-mail: j-seok@hanmail.net

Copyright © 2015 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

지할 수 있었던 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 29세 남자

주 소: 결정성 통풍으로 인한 양손(Rt. wrist & thumb, Lt. 4th finger)의 극심한 통증 및 관절운동장애

과거력: 말기신부전, 고혈압, 결절성 통풍

가족력: 특이사항 없음.

진찰 소견: 내원 당시 복막투석 4년차로 만성 병색을 보이고 있었고 활력 징후는 혈압 150/90 mmHg, 호흡 18회/분, 맥박 80회/분, 체온 36.5°C 및 의식은 명료하였다. 양 폐야에

서 수포음이나 천명음은 들리지 않았고 심잡음은 없었으며 복부는 팽창소견 및 압통이나 반발통은 관찰되지 않았다. 우측 손 엄지와 손목부위 및 좌측 손 4번째 손가락 마디가 tophi로 인해 붓고 발적이 있으며 압통이 확인되었다.

검사실 소견: 내원 당시 시행한 말초혈액 검사에서 백혈구 4,400/mm³, 혈색소 8.6 g/dL, 적혈구 용적비 26.0%, 혈소판 115,000/mm³이었다. 혈청 생화학 검사에서 BUN 96.4 mg/dL, 크레아티닌 18.5 mg/dL, 나트륨 140 mM/L, 칼륨 5.1 mM/L, 총 단백 5.1 g/dL, 알부민 3.4 g/dL, AST 17 IU/L, ALT 13 IU/L, ALP 128 U/L, Uric acid 9.8 mg/dL이었다.

임상 경과 및 치료: 외래에서 고요산혈증(uric acid 7.6-9.2 mg/dL)으로 아침에 한 번 allopurinol 50 mg을 2년 정도 지속적으로 복용해 오던 중이었음에도 불구하고 내원 시 both hands



Figure 1. Both hands showed evidence of chronic tophaceous gout, with tophi on the (A) left fourth finger and (B) right thumb and wrist.



Figure 2. The tophi of both hands resolved after febusostat maintenance treatment for 20 months (A, B).

x-ray상 연조직부 tophi 확인되어 다음 날 excisional biopsy 수술이 진행되었다(Fig. 1). 술 후 증량된 allopurinol 100 mg을 하루 한 번 복용하였으나 3개월 뒤 다시 결정성 통풍이 재발하여 2차 제거 수술을 하고, 수술 후 1일차부터 febuxostat 40 mg 경구 1회 요법을 시작하였다. 복용 시작 후 3개월 뒤 혈청 생화학 검사결과 BUN 62.8 mg/dL, 크레아티닌 15.9 mg/dL, 나트륨 134 mM/L, 칼륨 4.8 mM/L, 총 단백 5.6 g/dL, 알부민 3.8 g/dL, AST 17 IU/L, ALT 11 IU/L, ALP 178 U/L, 혈청요산 농도가 5.9 mg/dL까지 감소하였고 지속적으로 febuxostat 40 mg 하루 한 번 복용을 유지해 20개월이 지난 현재까지 재발을 보이지 않았다(Fig. 2).

고 찰

만성 결정성 통풍은 장기간의 고요산혈증으로 인하여 요산결정이 관절, 연조직, 인대, 뼈돌기 등에 침착된 상태로 적극적인 약물 치료가 우선시 된다. 약물 치료에도 불구하고 기능장애가 지속되거나 감염원이 될 경우 또는 신경 등 주변 구조를 압박할 경우에 수술적 치료를 고려하게 된다. 통증의 감소, 미용상의 목적을 위해 제한적으로 수술을 하기도 하며 주변 조직으로부터 tophi를 완벽하게 제거하기는 어려우므로 장기적으로 요산농도를 정상으로 유지하는 것이 더 중요하다[6]. Allopurinol과 febuxostat의 안정성과 유효성을 비교한 연구가 많은데 그 중 무작위 배정 이중 맹검 3상 CONFIRMS trial [1]에서는 6개월간 2,269명의 환자를 대상으로 시합한 결과, allopurinol 200/300 mg 복용군 및 febuxostat 40 mg 복용군보다 febuxostat 80 mg 복용군이 primary end point인 혈청요산농도 6.0 mg/dL 미만을 더 많이 달성하였다. 더욱이 경도에서 중등도의 신기능 부전인 환자들에서도 febuxostat 40 mg으로 allopurinol보다 더 효과적으로 요산농도를 낮출 수 있었다.

Allopurinol은 퓨린계 XO 억제제로 요산강하제로서 가장 많이 사용되어 온 약제이다. 용량은 처음 100 mg (평균 300 mg/day)으로 시작하여 필요에 따라 800 mg까지 증량할 수 있다. 단, 활성대사산물인 oxipurinol이 신장으로 배설되므로 신장 기능에 따라 용량 조절을 해야 한다[4,5]. 드물지만 부작용으로 피부발진이 있었던 환자가 다시 allopurinol에 노출되면 과민반응(hypersensitivity syndrome)을 일으킬 수 있는데 Stevens-Johnson syndrome 또는 독성표피괴사용해(toxic epidermal necrolysis) 등 생명을 위협하는 치명적인 경우도 발생할 수 있다[6]. Febuxostat은 allopurinol과 달리 주로 간에서 대사되어 글루쿠로나이드(glucuronide)를 형성하므로 신기능

저하 시에도 장간 내 순환을 통해 대변으로 배설하는 양이 증가해 신부전 환자나 노인에서 용량 조절의 어려움이 없다. 또한 xanthine에서 요산으로 전환을 매개하는 XO 효소는 산화형과 환원형이 있는데, allopurinol은 산화형만 억제하는 반면 febuxostat은 모두 억제할 수 있어 효과적이다[5]. 정상 신장기능 환자와 비교하여 중등도의 신장기능 저하환자에서 febuxostat 부작용 빈도가 더 높지는 않았다고 하며 약물을 중단하게 되는 주요 원인으로는 간기능 수치 상승, 급성 통풍 발작(gout flares), 설사, 발진이 있고 그 외 구역, 구토, 두통, 어지럼증, 관절통 등의 부작용이 드물게 생길 수 있다[7].

증례의 경우 말기 신부전으로 복막투석을 하는 환자로 양손 관절에 생긴 tophi로 인해 통증이 심하고 관절운동이 제한되어 일상생활에 지장이 있어 수술을 하였고, allopurinol을 증량하여 복용하였음에도 3개월 뒤 다시 재발한 tophi로 인해 2차 제거 수술을 해야만 하였다. 이어 수술 후 1일차에 febuxostat 40 mg 아침에 한 번 복용으로 전환하였고 복용 후 3개월 차에 혈청요산농도가 5.9 mg/dL까지 감소하였고 20개월이 지난 현재에는 혈청요산치가 5.3-5.5 mg/dL 정도를 유지하고 있다. Febuxostat 복용기간 중에 알려지 반응이나 범혈구감소증은 관찰되지 않았으며 40 mg의 적은 용량으로도 효과적으로 요산 농도를 낮출 수 있었다.

미국 식약청에서 febuxostat 복용량(2009년)을 40-80 mg/day로 발표했고, 일본의 경우(2011년) 유지요량을 40 mg/day, 하루 최대용량을 60 mg/day로 승인하였다. 일본에서 2013년 발표한 한 연구[8]에 따르면 말기 신부전으로 혈액투석하는 고요산혈증 환자 5명을 대상으로 이전에 요산강하제를 복용한 적 없는 3명은 febuxostat 10 mg을, 하루 한 번 allopurinol 50-100 mg을 복용했던 2명은 febuxostat 20 mg을 복용하여 4개월 동안 혈청요산농도가 6.0 mg/dL 미만으로 유지되면서 급성 통풍발작이 나타나지 않았다는 보고가 있었다. Febuxostat은 말기 신부전으로 투석하는 환자에서 적은 용량으로도 재발하는 통풍에 효과적으로 치료가 가능하고 기존의 치료제인 allopurinol에 반응하지 않거나 불내성인 경우에도 대체할 수 있는 좋은 약제이다. 다만 치료 초기 급성 통풍발작이 발생할 수 있어 non-steroidal anti-inflammatory drug 또는 콜히친(colchicines)을 예방적으로 6개월간 병행할 것을 추천하며 약물 상호작용을 고려하여 XO 의존 대사를 거치는 theophylline, azathioprine, mercaptopurine, didanosine 등의 약제는 동시 복용을 피하는 것이 좋다. 아직 직접적인 상관관계가 밝혀지지 않았으나 febuxostat과 심혈관 혈전색전증 위험성이 언급되므로 복용 중에 심근경색이나 뇌졸중 징후가 보이는지 면밀한

관찰이 필요하며 주기적으로 심전도 및 혈액검사를 시행하도록 한다[7,9].

고요산혈증은 무증상 상태에서도 병리생리학적으로 변화를 유발하는데 레닌-안지오텐신 시스템의 활성화와 사구체 여과율 감소, 내피 세포의 기능저하 및 nitric oxide의 생성 감소, 혈관 평활근 세포 증식을 자극하는 등 arteriole에 구조적 변화를 유발하여 신장기능 저하를 유발한다. 또한 심혈관계 질환의 위험인자로 만성신부전 4-5기 환자들에게서 심혈관질환으로 인한 사망 위험도를 증가시킨다[5,10]. 따라서 일본에서는 무증상 고요산혈증(> 8.0 mg/dL) 상태에서도 febuxostat 사용을 추천하고 있다[8].

Febuxostat은 말기 신부전으로 복막투석을 하는 환자에서 반복되는 만성결절성통풍의 치료에 유리하며 혈청요산농도를 6.0 mg/dL 미만으로 낮게 유지하는 데 효과적이었다. 나아가 나이가 젊은 투석환자에서 향후 심혈관계 합병증을 줄일 수 있는 데에도 도움이 될 것이라 보이며, 이에 관해서는 장기간 규모가 있는 연구가 더 필요할 것이다. Febuxostat은 불용성 통풍이나 만성 결절성통풍 유병을 줄여줄 가능성을 시사하며, 장기간 투석을 하는 환자에도 효과적인 요산강하제로서 사용이 더 늘어날 것으로 사료된다.

요 약

Febuxostat은 비퓨린계 선택적 XO 억제제로 신기능 저하 환자에서도 용량을 조절할 필요가 없고 특별한 부작용이 없이 요산강하 효과가 좋다. 저자들은 복막투석 환자에서 생긴 만성 결절성 통풍 치료에 febuxostat을 투여하여 tophi 재발 없이 혈청요산농도를 목표치로 낮게 유지할 수 있었던 증례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심 단어: 말기신부전; 통풍 결절; 폐복소스택

REFERENCES

1. Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR, et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. *Arthritis Res Ther* 2010;12:R63.
2. Akimoto T, Morishita Y, Ito C, et al. Febuxostat for hyperuricemia in patients with advanced chronic kidney disease. *Drug Target Insights* 2014;8:39-43.
3. Iseki K, Ikemiya Y, Inoue T, Iseki C, Kinjo K, Takishita S. Significance of hyperuricemia as a risk factor for developing ESRD in a screened cohort. *Am J Kidney Dis* 2004;44:642-650.
4. Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med* 2005;353:2450-2461.
5. Hosoya T, Kimura K, Itoh S, et al. The effect of febuxostat to prevent a further reduction in renal function of patients with hyperuricemia who have never had gout and are complicated by chronic kidney disease stage 3: study protocol for a multicenter randomized controlled study. *Trials* 2014; 15:26.
6. Jung Yk. Management of Complicated Gout. *Korean J Med* 2011;80:269-272.
7. Love BL, Barrons R, Veverka A, Snider KM. Urate-lowering therapy for gout: focus on febuxostat. *Pharmacotherapy* 2010;30:594-608.
8. Horikoshi R, Akimoto T, Inoue M, Morishita Y, Kusano E. Febuxostat for hyperuricemia: experience with patients on chronic hemodialysis treatment. *Clin Exp Nephrol* 2013;17:149-150.
9. Park W. Recent progress in the management of gouty arthritis and hyperuricemia. *Korean J Med* 2011;80:260-268.
10. Tojimbara T, Nakajima I, Yashima J, Fuchinoue S, Teraoka S. Efficacy and safety of febuxostat, a novel nonpurine selective inhibitor of xanthine oxidase for the treatment of hyperuricemia in kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 2014;46:511-513.