

요산저하 치료가 통풍 환자의
신기능에 미치는 영향

연세대학교 대학원

의 학 과

조 소 영

요산저하 치료가 통풍 환자의
신기능에 미치는 영향

지도교수 박 용 범

이 논문을 석 사 학위논문으로 제출함

2010년 12월

연세대학교 대학원

의 학 과

조 소 영

조소영의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 박 용 범 인

심사위원 이 찬 희 인

심사위원 박 상 욱 인

연세대학교 대학원

2010년 12월

감사의 글

본 논문이 완성되기까지 지난 2년 동안 연을 맺었던 모든 분들께 감사 드립니다.

입학에서부터 이 논문이 나오기 까지 지속적인 가르침과 꾸짖음을 주신 박용범 교수님..... 처음에는 무섭고 어렵기만 하셨던 지도교수님 이셨지만 교수님께 가르침을 받는 동안, 저를 진심으로 생각해주시고 가르쳐주시려는 교수님의 따뜻한 마음에 저 또한 뜨거운 마음으로 고개 숙여 감사 드립니다.

멀리서 온 낯선 학생을 외면하지 않으시고 따뜻하게 맞아주신 이찬희 교수님..... 위축되었던 저에게 많은 용기를 주셨습니다. 교수님의 따뜻한 가르침을 소중히 간직하겠습니다.

또한 바쁘신 와중에도 논문 작성에 도움을 주신 박상욱 교수님께도 정말 감사 드립니다.

정신적 지주인신 고행일 교수님, 제가 더욱 강하게 성장할 수 있도록 격려를 아끼지 않으셨던 김유선 교수님을 비롯한 서울백병원 내과 교수님들께 깊이 감사 드리며 아낌없는 지지를 보내준 내과 선배님들, 동기들, 그리고 벗들에게도 감사의 말씀을 전합니다.

하늘에 계신 할아버지, 할머니 그리고 저의 든든한 버팀목이 되어주시는 아버지, 어머니..... 사랑합니다. 그리고 하느님 아버지..... 사랑합니다. 감사합니다.

2010년 12월

조 소 영 올림

<차례>

국문요약	1
I. 서론	3
II. 대상 및 방법	5
III. 결과	8
1. 혈청요산	8
2. 신기능	8
3. 혈청 요산과 신기능과의 관계	10
IV. 고찰	14
V. 결론	18
참고문헌	19
Abstract	24

그림 차례

Figure 1. Correlations between the change of serum uric acid levels and the change of serum creatinine levels..... 12

Figure 2. Correlations between the change of serum uric acid levels and the change of creatinine clearance levels..... 13

표 차례

Table 1. Preliminary criteria for diagnosis of acute gout..... 7

Table 2. Characteristics of gout patients..... 9

Table 3. Number of patients in changing serum uric acid, serum creatinine and creatinine clearance in 269 gouty patients after treatment with hypouricemic agents..... 10

Table 4. Creatinine clearance, serum uric acid, and serum creatinine in 269 gouty patients before treatment and after treatment with hypouricemic agents 10

Table 5. Significance of random effects in mixed model analysis..... 11

국문요약

요산저하 치료가 통풍 환자의 신기능에 미치는 영향

서론: 고요산혈증은 다양한 기전에 의해 신장 질환의 발생 및 악화의 위험인자로 알려져 있다. 최근 동물실험을 통해 고요산혈증을 교정하였을 경우 신기능이 호전됨이 보고되고 있으나 아직 국내에 보고된 임상연구는 없다. 따라서 본 연구에서는 한국인 통풍 환자에서 요산저하제 치료가 신기능에 미치는 영향을 알아보고자 하였다.

방법: 본 연구는 후향적인 연구로 2005년 1월부터 2010년 1월까지 국민건강보험공단 일산병원과 연세대학교 세브란스 병원의 류마티스 내과에서 통풍으로 요산저하제를 1년 이상 투여 받은 환자를 대상으로 하여 요산저하제 치료 전후의 혈청 요산, 혈청 크레아틴, 24시간 소변의 요산, 사구체여과율 및 복부 초음파 소견과 추적 관찰 경과를 비교하여 분석하였다.

결과: 대상 환자는 267명이었으며, 이들의 평균 연령은 54.4 ± 13.9 세, 남자는 247명, 여자는 20명(남녀비= 12:1) 이었고 평균 신체질량지수는 $24.8 \pm 3.5 \text{ kg/m}^2$ 였다. 267명의 환자 중 고혈압은 115명, 당뇨는 13명, 고지혈증은 77명에서 각각 동반 하였다. 평균 치료 기간은 35.0 ± 19.5 개월 이었고 267명의 환자 중 allopurinol이나 benzbromarone을 단독 투여 받은 환자는 각각 219명과 19명이었으며, 평균용량은 각각 $162.2 \pm 83.4 \text{ mg/day}$, $54.4 \pm 22.8 \text{ mg/day}$ 이었고 29명은 allopurinol과 benzbromarone을 병용투여 받았으며 평균

용량은 각각 127.6 ± 65.1 mg/day, 54.3 ± 26.3 mg/day였다. 또한 치료 또는 예방 목적으로 소염진통제를 사용한 환자는 104명이었다. 혈청 요산 수치는 요산강하제 투여 후 유의하게 감소하였고(8.05 ± 1.96 mg/dL vs 6.16 ± 1.46 mg/dL, $p < 0.0001$), 혈청 크레아틴 수치도 치료 후에 호전되었다(1.25 ± 0.46 mg/dL vs 1.18 ± 0.42 mg/dL, $p = 0.001$). 사구체여과율 역시 치료 시작 전에는 74.41 ± 27.02 mL/min/ 1.73m^3 이었으나, 치료 후에는 80.18 ± 31.55 mL/min/ 1.73m^3 로 호전되었다($p < 0.0001$). 혈청 요산 수치 변화량에 따른 혈청 크레아틴과 사구체여과율의 변화량을 살펴보면, 혈청 요산 수치와 혈청 크레아틴은 유의한 양의 상관관계($r = 0.18$, $p = 0.003$)를, 사구체여과율과는 유의한 음의 상관관계($r = -0.25$, $p < 0.001$)를 보였다. 또한 혼합모형을 이용한 분석에서 혈압, 당뇨, 고지혈증, 진통제 사용 여부의 요인들을 보정하기 위해 모형에 포함시켜 혈청 요산수치가 크레아틴 및 사구체여과율에 미치는 유의성을 평가하였는데, 교호작용에 대한 효과(covariance estimate)는 각각 0.04 ($p < 0.001$)와 -3.1 ($p < 0.001$)로 유의하게 나타났다

결론: 통풍환자에서 요산저하 치료는 혈중 요산수치를 떨어뜨리는 효과 뿐 아니라 신기능 향상에도 영향을 미친다. 이에 통풍 환자에서 요산저하 치료를 통해 신장 기능을 개선시킬 수 있을 것으로 기대된다.

핵심되는 말 : Gout, Renal function, Hypouricemic treatment

요산저하 치료가 통풍 환자의 신기능에 미치는 영향

<지도교수 박 용 범>

연세대학교 대학원 의학과

조 소 영

I. 서론

통풍은 요산의 체내 과잉 합성이나 배설 장애로 인하여 고요산혈증이 발생되고 요산 일 나트륨 결정(monosodium urate crystal)이 조직에 침착 되어 염증과 통증을 일으키는 질환으로 급성 통풍성 관절염, 만성 통풍 결절성 관절염, 요로계의 요석, 통풍성 신병증 등의 다양한 임상 양상을 보인다.^{1,2}

영국의 연구 자료에 따르면 1970년도 초기부터 1990년까지 20년 동안 통풍의 유병율은 3배 증가하였다고 하고³ 최근 실시한 미국의 인구조사에서는⁴ 통풍성 관절염이 류마티스 관절염을 제치고 40세 이상 남성에서 가장 흔한 염증성 관절염이 되었다. 통풍의 발생이 증가하는 요인에는 여러 가지가 있지만, 그 중 대사증후군이 증가하는 것을 빼놓을 수 없다. 대사증후군은 복부비만, 이상지질혈증, 고혈압 그리고 당불내인성 또는 당뇨병으로 특징지어지는 대사

이상을 말하며⁵, 최근 통풍 환자에서 대사증후군이 동반된 환자의 비율이 점차 증가하고 있다.⁶

신장 질환이 있는 환자에서 고요산혈증이 발생하기도 하고 고요산혈증으로 인해 신기능이 저하되기도 한다.⁷ 최근에는 고요산혈증이 단순히 소변으로의 요산 배설의 감소만을 반영하는 것이 아니라 다양한 기전에 의해 신장 질환의 발생 및 악화를 일으킬 수 있는 위험인자라는 연구들이 보고되고 있다.⁸⁻¹¹ Syrjanen와 Ohno 등의 연구에 의하면 고요산혈증이 IgA 신증 환자의 병의 진행과 관련된 독립적인 위험인자였으며^{8,9} Bo 등의 연구에서는 제 2형 당뇨병 환자에서 고요산혈증은 고혈압, 미세단백뇨, 신기능 저하의 중요한 예측 인자였다.¹⁰ Iseki 등은 정상 신기능을 가진 6403명의 피실험자들을 대상으로 한 연구에서 고요산혈증이 신기능 저하의 발생 및 진행과 밀접한 관련이 있음을 보고하였다.¹¹ 또한 동물실험에서는 요산저하제를 투여하여 고요산혈증을 조절 하였을 경우 신장 질환의 진행이 억제된다고 하였다.¹²⁻¹⁵ Sanchez-Lozada와 Mazzali 등의 연구에서는 요산저하제를 투약하여 고요산혈증을 조절한 동물실험 모델에서 사구체압과 혈압조절이 향상되었으며,^{16,17} 강 등은 고요산혈증을 조절한 동물실험 모델에서 사구체 경화와 세뇨관 섬유화 및 혈관병증의 정도가 감소되는 것을 보여 주고 있다.¹² 따라서 본 연구는 최근 들어 국내에서도 발생이 증가하고 있는 통풍환자에서 요산저하제를 투여하여 혈중 요산수치를 조절하였을 때 신기능에 미치는 영향을 알아보고자 하였다.

II. 대상 및 방법

1. 대상 환자

2005년 1월부터 2010년 1월까지 국민건강보험공단 일산병원과 연세대학교 세브란스 병원 류마티스 내과에서 통풍으로 진단받고 요산저하제를 1년 이상 투여 받은 환자를 대상으로 하였다. 통풍의 진단은 활액 천자 후 또는 편광현미경검사로 음성 복굴절을 가지는 바늘 모양의 결정체를 탐식하고 있는 백혈구를 찾은 경우 또는 미국 류마티스학회의 진단 기준에 따라 정의하였고 진단 기준은 표 1에 제시하였다.¹⁸ 사구체여과율이 20 mL/min/1.73m³ 미만의 말기신부전 환자, 연구 시작시점에서 이미 요산저하제를 투여 받고 있던 환자는 제외시켰다.

2. 방법

통풍으로 진단을 받은 환자는 요산저하제를 사용하기 전에 혈청 요산, 혈청 크레아티닌, 사구체여과율을 측정하였다. 사구체여과율은 24시간 소변 크레아티닌 배설률 또는 MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)공식에 따른 혈청 크레아티닌으로부터 eGFR (estimation of GFR)을 측정하였다.¹⁹ 그 외 요산저하제를 선택 시 영향을 미칠 수 있는 24시간 소변의 요산을 측정하였고 신장 기능 악화에 영향을 미칠 수 있는 구조적 문제 즉 신장의 결석 여부 등을 배제하기 위해 복부 초음파를 시행 하였다. 기본적인 검사 후 위 환자들을 대상으로 allopurinol이나 benzbromarone을 단독 혹은 병용 투여하였으며, 약제는 사구체여과율이 최대 140 mL/min/1.73m³

일 경우 allopurinol 의 용량을 최대 400 mg/day에서 시작하여 사구체여과율이 20 mL/min/1.73m³ 감소할 때마다 50mg/day의 용량을 감소하였다.²⁰ 각 환자들은 주기적(1-6개월 간격)으로 요산농도를 측정하면서 추적관찰 하였으며, 요산저하제를 1년 이상 투여 받은 후에 혈청 요산, 혈청 크레아티닌, 24시간 소변의 요산, 사구체여과율을 측정하여 요산저하제를 투여하기 전과 비교하였다.

3.통계 분석

통계학적 분석은 SAS (version 9.1.3, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)를 이용하였고 모든 수치는 평균±표준편차로 표시하였다. 반복측정자료를 분석하고 혈청 요산수치가 신기능에 미치는 효과의 유의성을 평가하기 위해 혼합모형(mixed model)을 이용하였다. 또한 혈청 요산수치와 신기능과의 상관관계는 피어슨상관계수(Pearson correlation coefficient)를 이용하여 분석하였다. p값이 0.05보다 작을 때 통계학적으로 의미 있는 것으로 해석하였다.

Table 1. Preliminary criteria for diagnosis of acute gout

- **Monosodium urate monohydrate microcrystals in joint fluid during attack**
- **More than 1 attack of acute arthritis**
- **Maximum inflammation developing within 1 day**
- **Monoarthritis attack**
- **Redness observed over joints**
- **First metatarsophalangeal joint painful or swollen**
- **Unilateral first metatarsophalangeal joint attack**
- **Unilateral tarsal joint attack**
- **Tophus (proven or suspected)**
- **Hyperuricemia**
- **Asymptomatic swelling within a joint on x-ray**
- **Subcortical cysts without erosions on x-ray**
- **Joint fluid culture negative for organisms during attack**

The combination of crystals, tophi, and/or 6 or more criteria is highly suggestive of gout.

III. 결과

통풍으로 진단받고 요산저하제를 1년 이상 투여 받은 환자는 267명이었으며, 이들의 평균 연령은 54.4 ± 13.9 세, 남자는 247명, 여자는 20명(남녀비: 12:1)이었고 평균 신체질량지수는 24.8 ± 3.5 kg/m²였다. 267명의 환자 중 고혈압은 115명, 당뇨는 13명, 고지혈증은 77명에서 각각 동반 하였다. 평균 치료 기간은 35.0 ± 19.5 개월 이었고 267명의 환자 중 allopurinol이나 benzbromarone을 단독 투여 받은 환자는 각각 219명과 19명이었으며, 평균용량은 각각 162.2 ± 83.4 mg/day, 54.4 ± 22.8 mg/day이었고 29명은 allopurinol과 benzbromarone을 병용투여 받았으며 평균 용량은 각각 127.6 ± 65.1 mg/day, 54.3 ± 26.3 mg/day였다. 또한 치료 또는 예방 목적으로 소염진통제를 사용한 환자는 104명 이었다. (표 2)

1. 혈청 요산

요산저하제 투여 후 혈청 요산 수치는 267명중 223명에서 감소하였고, 2명은 큰 변화가 없었으며, 42명에서는 오히려 증가하였다. (표 3) 치료 시작 전 측정된 혈청 요산 수치는 8.05 ± 1.96 mg/dL였으나, 치료 후 혈청 요산 수치는 6.16 ± 1.46 mg/dL ($p < 0.001$)로 유의하게 감소하였다. (표 4)

2. 신기능

혈청 크레아티닌 수치는 174명에서 감소하였고, 31명은 큰 변화가

없었으며, 62명에서는 증가하였으며 (표 3) 치료 시작 전 혈청 크레아티닌 수치는 1.25 ± 0.46 mg/dL였고, 치료 후에는 1.18 ± 0.42 mg/dL ($p=0.001$)로 유의한 감소를 보였다. (표 4) 19.8%에서 사구체여과율은 24시간 소변 크레아티닌 배설률로 측정 되었으며 사구체여과율의 향상은 267명중 164명에서 관찰되었고, 88명에서 감소하였으며 15명에서는 변화가 없었다. (표 3) 사구체여과율 역시 치료 시작 전에는 74.41 ± 27.02 mL/min/1.73m³ 이었으나, 치료 후에는 80.18 ± 31.55 mL/min/1.73m³로 의미 있게 호전되었다. (표 4)

Table 2. Characteristics of gout patients

	Number(%) or Mean±SD
Total patients	267 (100)
Age at initiation of treatment (yrs)	54.4±13.9
Sex (M/F)	247 (92.5)/20 (7.5)
BMI (kg/m²)	24.8±3.5
Hypertension	115 (43.2)
Diabetes mellitus	13 (4.9)
Hyperlipidemia	77 (28.8)
Duration of treatment (months)	35.0±19.5
Medication	
Allopurinol	219 (82)
Benzbromarone	19 (7.1)
Allopurinol plus benzbromarone	29 (10.9)
NSAIDs	104 (38.9)

M: male, F: female, BMI: body mass index, NSAIDs: non-steroidal anti-inflammatory drugs

Table 3. Number of patients in changing serum uric acid, serum creatinine and creatinine clearance in 269 gouty patients after treatment with hypouricemic agents

	Serum UA (n)	Serum Cr (n)	CCr (n)
Improved	223 (83.5)	174 (65.2)	164 (61.4)
Deteriorated	42 (15.7)	62 (23.2)	88 (33)
Not changed	2 (0.7)	31 (11.6)	15 (5.6)

UA: uric acid, Cr: creatinine, CCr: creatinine clearance

Table 4. Creatinine clearance, serum uric acid, and serum creatinine in 269 gouty patients before treatment and after treatment with hypouricemic agents

	Before treatment	After treatment	p-value
CCr(mL/min/1.73m ³)	74.41±27.02	80.18±31.55	< 0.001
Serum UA(mg/dL)	8.05±1.96	6.16±1.46	< 0.001
Serum Cr(mg/dL)	1.25±0.46	1.18±0.42	0.001

CCr: creatinine clearance, UA: uric acid, Cr: creatinine

3. 혈청 요산과 신기능과의 관계

혈청 요산 수치 변화량에 따른 혈청 크레아티닌과 사구체여과율의 변화량을 살펴보면, 혈청 요산 수치와 혈청 크레아티닌은 유의한 양의 상관관계($r=0.18$, $p=0.003$)를 (그림 1), 사구체여과율과는

유의한 음의 상관관계($r=-0.25$, $p<0.001$)를 보였다. (그림 2) 또한 혈압, 당뇨, 고지혈증, 진통제 사용 여부의 요인들을 보정하기 위해 혼합모형을 이용하여 모형에 포함시켜 혈청 요산수치가 크레아티닌 및 사구체여과율에 미치는 유의성을 평가하였으며, 교호작용에 대한 효과(covariance estimate)는 각각 0.04 ($p<0.001$)와 -3.1 ($p<0.001$)로 유의하게 나타났으며 혈청 요산수치가 1 mg/dL 증가 시 혈청 크레아티닌은 0.04 ± 0.01 mg/dL 증가하였으며 사구체여과율은 3.1 ± 0.68 mL/min/1.73m³ 감소하였다 (표 5)

Table 5. Significance of random effects in mixed model analysis*

Variance-covariance estimates (SE) of random effects				
	serum Cr	p	CCr	p
serum UA	0.04 (0.01)	< 0.001	-3.1 (0.68)	< 0.001

*: analysis was performed including variables of fixed effects (hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia, treatment of NSAIDs), SE: standard error, UA: uric acid, Cr: creatinine, CCr: creatinine clearance

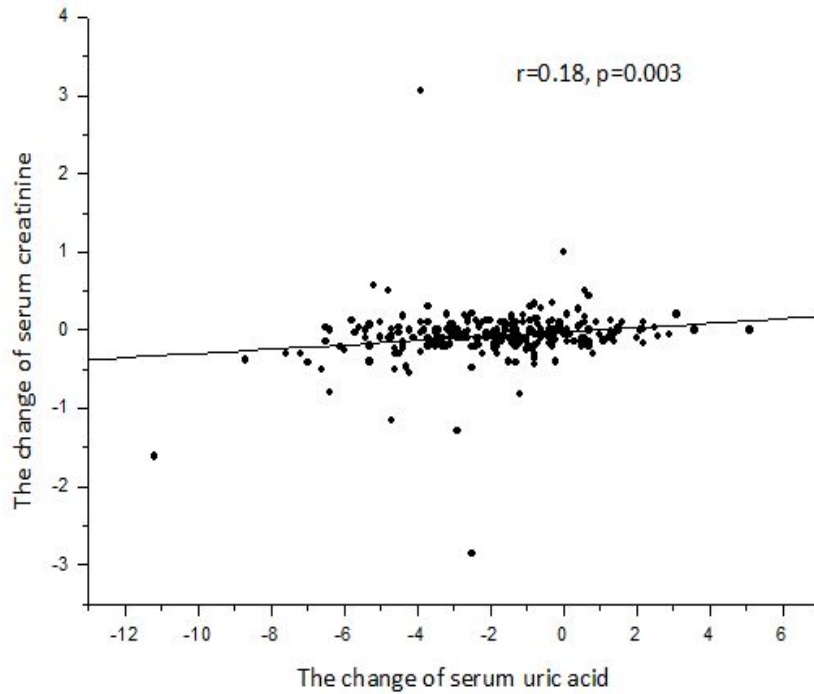


Figure 1. The changes of serum uric acid levels were correlated with the changes of serum creatinine levels between before-treatment and after-treatment with hypouricemic agents ($r=0.18$, $p=0.003$).

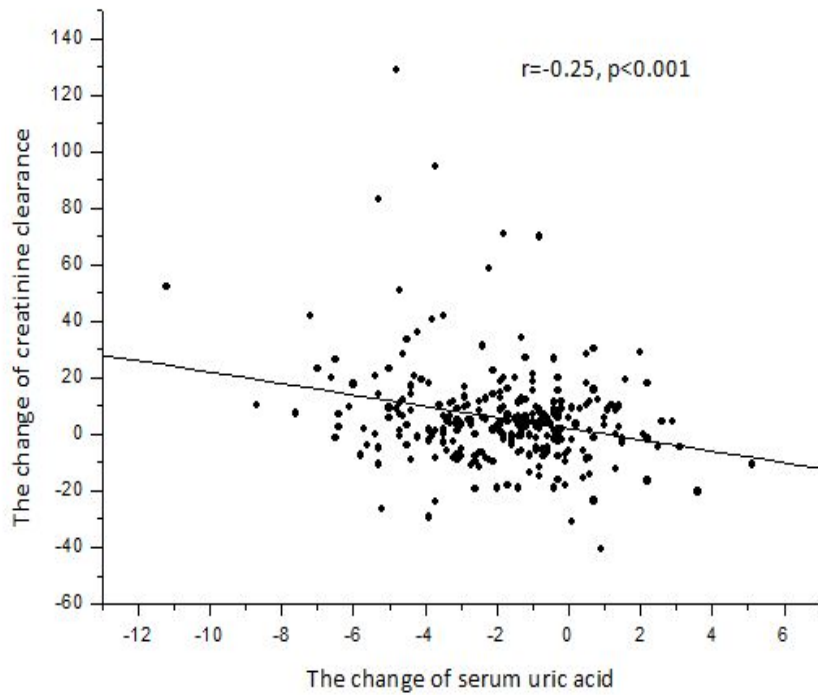


Figure 2. The changes of serum uric acid levels were correlated with the changes of creatinine clearance levels between before-treatment and after-treatment with hypouricemic agents ($r = -0.25$, $p < 0.001$).

IV. 고찰

통풍은 고요산혈증에 의해 2차적으로 발생하는 요산결정체가 조직에 침착되어 발생하는 질환으로, 침범된 조직에 따라 다양한 임상상을 나타낸다. 최근 통풍의 증가 요인으로 대사증후군이 대두되고 있으며 통풍과 대사증후군의 상호 연관성에 관한 연구가 활발히 진행되고 있다. 미국 성인 통풍 환자에서 대사증후군의 유병률은 63%이며²¹ 국내에서 조사된 한국인 통풍 환자에서 대사증후군의 유병률은 44%로 보고 되고 있다.⁶ 이러한 대사증후군은 심혈관 질환과 제 2형 당뇨병의 위험률을 증가시키며, 더 나아가 신기능 저하에도 영향을 미친다.²² 신기능 저하는 통풍의 가장 빈번한 합병증으로 통풍 환자의 20~60%에서 경도에서 중등도의 신기능 저하가 보고된다.²³ 또한 요산저하제가 임상에 적용되기 이전, 통풍 환자의 10~25%에서 말기 신부전으로의 진행이 보고되었다.²⁴ 최근 미국에서 13,338명의 일반인구를 대상으로 시행한 광범위한 임상 역학 연구는 증가된 혈청 요산 수치가 신질환 발생의 독립적인 위험 요소임을 보여주고 있다.²⁵

통풍과 관련되어 나타나는 신장 질환은 크게 요산 배설량 증가에 의한 요로결석, 갑자기 많은 요산이 생성되어 다량의 요산이 세뇨관, 집합관, 요관 등에 침착되면서 요로를 막아 발생하는 급성 신부전, 요산결정체가 신간질에 침착되어 만성 염증반응을 유발하여 발생하는 요산염신장병으로 결국 만성 신부전으로 진행 할 수 있다.

지금까지 보고된 요산이 신기능에 미치는 다양한 작용과 기전에 대해서 알아보면, 요산은 혈관 평활근 세포의 염증 반응을 유도하여 p38 미토겐활성화단백질키나아제(p38 mitogen-activated protein

kinases), B 핵인자(nuclear factor-B), 활성화단백질 1(activator protein-1)을 활성화 시키고 사이클로옥제나지 2(cyclooxygenase 2), 단핵구 화학유인물질 단백질 1(monocyte chemoattractant protein 1), 인터루킨 1(interleukin 1), 인터루킨 6(interleukin 6), 종양괴사인자(tumor necrosis factor)의 발현을 증가시켜 혈관 병변과 죽상경화증(atherosclerosis)의 발생에 영향을 미친다.^{12,26-28} 또한 산틴산화효소(xanthine oxidase)는 자유라디칼을 생성하여 죽상경화증을 일으키고 이는 산틴산화효소억제제(xanthine oxidase inhibitor)인 allopurinol에 의해 억제된다.²⁸ 레닌-안지오텐신계의 활성화와 nitric oxide synthase-1 (NOS-1) 발현의 억제는 혈압과 사구체압을 증가시키는 혈액학적 효과와^{16,17} 직접적으로 혈관 평활근 세포의 증식을 통해 신장의 수입세동맥 병변을 일으켜 신기능 악화의 중요 기전으로 작용한다.³⁰ 또한 Saito 등의 연구에 의하면 혈청 요산 농도가 혈장레닌활성도와 연관이 있음이 보고 된 바 있다.³¹ 마지막으로 요산은 직접적으로 신장 세뇨관 세포에 작용하여 신장 상피 세포의 표현형 변이, 특히 상피-중간엽 세포변이를 유발하는데, 이는 신장 조직의 변화가 발생하기 이전에 발생하는 조기 기전으로서 최근 관심이 높아지고 있다.

역으로 고요산혈증을 적극적으로 교정하였을 경우 신장 질환의 진행 속도가 완화되는데 고요산혈증 동물 모델에서 allopurinol을 투약하여 혈중 요산 농도를 정상으로 유지시켰을 때 레닌과 cyclooxygenase-2의 발현이 감소하고 결과적으로 신장 질환의 진행과 조직학적 변화가 억제 되었다.^{12,13,15} 또한 신장 질환 동물 모델에서 고요산혈증의 교정은 뚜렷한 혈압조절의 향상, 단백뇨 감소, 사구체

경화(glomerulosclerosis), 세노관 섬유화(tubulointerstitial- fibrosis), 혈관병증(vasculopathy)의 정도가 감소되는 것을 보여 주고 있다.¹⁴ 외국에서 보고된 임상연구를 살펴보면 Perez-Ruiz 등은 신기능 저하가 있는 만성 통풍 환자에서 요산저하제 사용으로 고요산혈증을 조절 하였을 경우 87명 중 30명의 환자에서 사구체 여과율이 향상 되었다고 보고한 바 있으며,³² Siu 등은 만성 신장 질환을 동반한 고요산혈증 환자에서 1년간 allopurinol을 투약한 경우 대조군에 비해 수축기 혈압이 감소되었으며 신장 질환의 악화 속도가 완화 되었다고 보고하였다.³³ 그러나 현재까지 보고된 임상연구는 소수에 그치며, 국내 보고된 임상연구도 아직까지 없다. 이에 본 저자들은 한국인 통풍 환자에서 요산저하제 투약으로 고요산혈증을 조절 하였을 경우 신기능에 미치는 영향을 분석하고자 하였다.

본 연구에서는 통풍 환자에서 고요산혈증을 조절하기 위하여 요산저하제로서 allopurinol 이나 benzbromarone을 사용 하였다. Allopurinol은 산틴산화효소의 활성화를 억제시켜 요산 생성을 억제하는 제 1차 요산저하 치료제로서 혈청 요산 수치가 치료농도에 도달하거나 또는 최대 용량에 도달할 때까지 지속적으로 증량해야 하며,³⁴ 신기능 장애가 있을 경우 allopurinol의 독성 위험이 증가하므로 최대 허용량은 감소된다.²⁰ Benzbromarone은 강력한 요산배설제로서 요산배설이 활발히 이루어지지 않는 환자에서 치료 약제로 선택 할 수 있으며³⁴ 신기능 장애가 있을 경우에는 사용에 제한이 되어진다.³⁵

본 연구에서는 요산저하 치료를 통해 고요산혈증을 조절하였을 경우, 신기능이 향상되고 악화 속도가 감소하는 것을 보여주었다. 즉,

요산과 신기능 사이에 서로 상관관계가 있음을 알 수 있었다. Perez-Ruiz 등의 연구에서는 요산저하 치료 후 신기능의 향상을 입증 하였으나, 참여한 환자의 수가 적었으며 소염진통제를 사용하던 통풍 환자에서 소염진통제가 신기능에 미치는 영향에 대해 명확히 밝히지 못하였다.³² Siu 등의 연구에서는 혈청 요산수치 호전에 따른 혈청 크레아틴 수치의 향상을 입증하였으나 사구체여과율 향상에 대해서는 통계학적 유의성을 입증 하지 못하였다.³³ 본 연구는 신기능에 영향을 미칠 수 있는 고혈압, 당뇨, 고지혈증, 진통제 사용 등의 변수를 보정 하였을 때, 요산저하 치료가 신기능을 유의하게 향상시킨다는 것을 보여주고 있다.

본 연구의 제한 점으로는 요산저하 치료를 받은 환자들만을 대상으로 하였다는 점에서 치료 받지 않는 환자 군과의 비교 연구가 필요할 것으로 생각되며, 두 번째로 본 연구는 후향적인 연구로 시간에 따른 혈청 요산수치와 신기능과의 관계를 보여주지 못하였다. 따라서 본 연구를 토대로 대규모의 전향적인 연구를 진행한다면 요산저하 치료가 신기능에 미치는 영향을 평가하는데 큰 도움이 될 것으로 생각된다.

V. 결론

본 연구에서 요산저하 치료는 통풍환자의 혈중 요산수치와 혈중 크레아티닌수치를 떨어뜨리고 신기능을 향상시켰다. 이는 요산저하 치료가 통풍 환자의 신장 기능을 향상 시킬 수 있음을 시사하는 소견이라 생각된다.

참고문헌

1. Becker M, Levinson D. Arthritis and Allied conditions. 13th ed. p. 2041-72, Baltimore, Williams&Wikinson, 1996.
2. Marc CH, Alan JS, Josef SS, Michal EW, Michael HW. Rheumatology. 4th ed. p. 1805-34, London, Mosby, 2008.
3. Harris CM, Lloyd DC, Lewis J. The prevalence and prophylaxis of gout in England. J Clin Epidemiol 1995;48:1153-8.
4. Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, Arnold LM, Choi H, Deyo RA, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Arthritis Rheum 2008;58:26-35.
5. Scott MG, James IC, Stephen RD, Karen AD, Robert HE, Barry AF, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute Scientific Statement. Circulation 2005;112:2735-52.
6. Rho YH, Choi SJ, Lee YH, Ji JD, Choi KM, Baik SH, et al. The prevalence of metabolic syndrome in patients with gout. J Korean Med Sci 2005;20:1029-33.
7. Vaziri ND, Freel RK, Hatch M. Effect of chronic experimental renal insufficiency on urate metabolism. J Am Soc Nephrol 1995;6:1313-17.
8. Syrjanen J, Mustonen J, Pasternack A. Hypertriglyceridaemia and hyperuricaemia are risk factors for progression of IgA nephropathy. Nephrol Dial Transplant 2000;15:34-42.

9. Ohno I, Hosoya T, Gomi H, Ichida K, Okabe H, Hikita M. Serum uric acid and renal prognosis in patients with IgA nephropathy. *Nephron* 2001;87:333-9.
10. Bo S, Cavallo-Perin P, Gentile L, Repetti E, Pagano G. Hypouricemia and hyperuricemia in type 2 diabetes: Two different phenotypes. *Eur J Clin Invest* 2001;31:318-21.
11. Iseki K, Oshiro S, Tozawa M, Iseki C, Ikemiya Y, Takishita S. Significance of hyperuricemia on the early detection of renal failure in a cohort of screened subjects. *Hypertens Res* 2001;24:691-7.
12. Kang DH, Nakagawa T, Feng L, Watanabe S, Lin H, Mazzali M, et al. A role for uric acid in the progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2888-97.
13. Sanchez-Lozada LG, Tapia E, Santamaria J, Avila-Casado C, Soto V, Nepomuceno T, et al. Mild hyperuricemia induces vasoconstriction and maintains glomerular hypertension in normal and remnant kidney rats. *Kidney Int* 2005;67:237-47.
14. Johnson RJ, Kang DH, Feig D, Kivlighn S, Kanellis J, Watanabe S, et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension* 2003;41:1183-90.
15. Nakagawa T, Mazzali M, Kang DH, Kanellis J, Watanabe S, Sanchez-Lozada LG, et al. Hyperuricemia causes glomerular hypertrophy in the rat. *Am J Nephrol* 2003;23:2-7.
16. Sanchez-Lozada LG, Tapia E, Avila-Casado C, Soto V, Franco

M, Santamaria J, et al. Mild hyperuricemia induces glomerular hypertension in normal rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002;283:F1105-10.

17. Mazzali M, Hughes J, Kim YG, Jefferson JA, Kang DH, Gordon KL, et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension* 2001;38:1101-6.
18. Wallace SL, Robinson H, Masi AT, Decker JL, McCarty DJ, Yu TF. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout. *Arthritis Rheum* 1977;20:895-900.
19. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al. National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. *Ann Intern Med* 2003;139:137-47.
20. Hande KR, Noone RM, Stone WJ. Severe allopurinol toxicity. Description and guidelines for prevention in patients with renal insufficiency. *Am J Med* 1984;76:47-56.
21. 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* 2007;57:109-15.
22. Ford ES. Risks for all cause mortality, cardiovascular disease and diabetes associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2005;28:1769-78.
23. Berger L, Yu T. Renal function in gout. *Am J Med* 1975;59:605-13.

24. Talbott JH, Terplan KL. The kidney in gout. *Medicine* 1960;39: 405-67.
25. Daniel EW, Hocine T, Essam FE, John LG, Deeb NS, Andrew SL. Uric acid and incident kidney disease in the community. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1207-11.
26. Kanellis J, Watanabe S, Li JH, Kang DH, Li P, Nakagawa T, et al. Uric acid stimulates monocyte chemoattractant protein-1 production in vascular smooth muscle cells via mitogen-activated protein kinase and cyclooxygenase-2. *Hypertension* 2003;41: 1287-93.
27. Harris RC, Breyer MD. Physiological regulation of cyclooxygenase-2 in the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001; 281:F1–11.
28. Young W, Mahboubi K, Haider A, Li I, Ferreri NR. Cyclooxygenase-2 is required for tumor necrosis factor-alpha and angiotensin II-mediated proliferation of vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 2000;86:906-14.
29. Desco MC, Asensi M, Marquez R, Martinez-Valls J, Vento M, Pallardo FV, et al. Xanthine oxidase is involved in free radical production in type 1 diabetes. *Diabetes* 2002;51:1118-24.
30. Mazzali M, Kanellis J, Han L, Feng L, Chen Q, Kang DH, et al. Hyperuricemia induces a primary arteriopathy in rats by a blood pressure independent mechanism. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002;282:F991–7.
31. Saito I, Saruta T, Kondo K, Nakamura R, Oguro T, Yamagami K,

et al. Serum uric acid and the renin-angiotensin system in hypertension. *J Am Geriatrics Soc* 1978;26:241-7.

32. Perez-Ruiz F, Calabozo M, Herrero-Beites AM, Garcia-Erauskin G, Pijoan JI. Improvement of renal function in patients with chronic gout after proper control of hyperuricemia and gouty bouts. *Nephron* 2000;86:287-91.
33. Sui YP, Leung KT, Tong MKH, Kwan TH. Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level. *Am J Kidney Dis* 2006;47:51-9.
34. Jordan KM, Cameron JS, Snaith M, Weiya Z, Michael D, Jonathan S, et al. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of gout. *Rheumatology* 2007;46:1372-4.
35. Perez-Ruiz F, Alonso-Ruiz A, Calabozo M, Herrero-Beites A, Garcia-Erauskin G, Ruiz-Lucea E. Efficacy of allopurinol and benzbromarone for the control of hyperuricaemia. A pathogenic approach to the treatment of primary chronic gout. *Ann Rheum Dis* 1998;57:545-9.

Abstract

The effect of hypouricemic treatment on the renal function in patients
with gout

So Young Jo

*Department of Medicine
The Graduate School, Yonsei University*

(Directed by Professor Yong-Beom Park)

Introduction: Hyperuricemia is known as a risk factor which cause and worsen kidney diseases through various mechanisms. Recent animal studies showed that the correction of hyperuricemia improved the renal function, but there has been few human studies. In this study, we tried to investigate whether hypouricemic treatment affects renal function in Korean patients with gout.

Patients and Methods: Two hundred sixty-seven gouty patients who took uric acid lowering agents more than 1 year were enrolled at division of Rheumatology in the National Health Insurance Corporation Ilsan Hospital and Yonsei University Severance Hospital from January 2005 to January 2010. We examined the levels of serum uric acid and serum creatinine, the amount of 24-hour urine uric acid, glomerular filtration rate (GFR), and abdominal ultrasound findings at baseline and follow-up.

Results: Mean age of the study subjects was 54.4 ± 13.9 years. Two hundred forty-seven patients were male and 20 patients were female. The mean duration of treatment was 35.0 ± 19.5 months. Among 267 patients,

219 and 19 patients received monotherapy with allopurinol and benzbromarone respectively, and 29 patients received combination therapy with allopurinol and benzbromarone. After treatment with uric acid lowering agents, serum uric acid and creatinine levels decreased significantly (8.05 ± 1.96 mg/dL vs 6.16 ± 1.46 mg/dL, $p < 0.001$, 1.25 ± 0.46 mg/dL vs 1.18 ± 0.42 mg/dL, $p = 0.001$, respectively) and the GFR increased significantly (74.4 ± 27.0 mL/min/1.73m³ vs 80.2 ± 31.6 mL/min/1.73m³, $p < 0.001$).

Conclusion: Treatment with hypouricemic agents lowered the levels of serum uric acid and improved renal function. Our data suggest that hypouricemic treatment might improve kidney function in patients with gout.

Key Words : Gout, Renal function, Hypouricemic treatment