

痛風



대한류마티스학회
Korean College of Rheumatology

C·O·N·T·E·N·T·S

한국인 통풍 치료 임상 진료 지침

I 서론

1. 배경	8
2. 임상진료지침의 대상, 범위, 목적 및 사용자	8
3. 임상진료지침 위원회 구성	9
4. 환자나 일반인의 관점과 선호도	9
5. 임상 진료지침 초안에 대한 내외부 검토 및 자문	10
6. 임상진료지침 보급 및 확산	10
7. 임상진료지침 갱신 계획	10
8. 지침 개발자의 이해 상충	10

II 본문

1. 통풍 치료에 대한 임상진료지침 개발 방법	12
2. 급성 통풍의 치료	13
3. 간헐기 통풍의 치료	16
4. 동반 질환에 대한 영향	19
5. 무증상 고요산혈증	20

III 결론



한국인 통풍 치료 임상 진료 지침

Korean Guidelines for the Management of Gout

Abstract

Gout is the most common arthritis with increasing prevalence worldwide. The present treatment guideline provides recommendations on the appropriate treatment of acute gout, management during inter-critical period, prevention of chronic complication and treatment of asymptomatic hyperuricemia. The guideline was developed based on evidence-based medicine and the draft recommendations were finalized after expert consensus. This guideline is designed to provide clinicians with clinical evidence to enable efficient treatment of gout.

Key Words: Gout; Guidelines; Treatment

I. 서론



1 · 배경

통풍은 퓨린 대사의 이상과 신장에서의 요산 배설 장애로 인하여 발생하는 고요산혈증에 기인하는 만성 대사 질환으로 가장 흔한 관절염의 원인이다. 세계적으로 인구의 고령화와 식습관의 변화에 따라 통풍 및 고요산혈증의 유병률이 증가하고 있고 관절 통증 뿐 아니라 대사증후군과도 밀접한 연관을 갖기 때문에 의학적 중요성이 점차 증가하고 있다.

미국류마티스학회(American College of Rheumatology, ACR)와 유럽류마티스학회(European League Against Rheumatism, EULAR)에서 통풍의 진단 및 치료에 대한 진료 지침을 발표했고 이외에도 유럽의 여러 국가와 일본에서도 진료 지침을 제정한 바 있다. 한국인은 서구인과 비교해서 생활 습관이나 식이 등의 차이가 많고 집단 음주 등의 요인에 의해 통풍의 위험도가 증가하는 실정이나 아직 한국인에게 맞는 진료 지침이 없었다. 본 지침은 근거중심의학(Evidence-based medicine)에 기초하여 과학적 근거에 기반을 둔 객관적이고 효율적인 통풍의 치료에 대한 권고를 제시하기 위해 제정되었다.

2 · 임상진료지침의 대상, 범위, 목적 및 사용자

본 진료 지침은 통풍 및 고요산혈증이 있는 성인 환자를 대상으로 한다.

본 지침의 목적은 통풍 및 고요산혈증 치료와 관련하여 한국인 치료 실정에 맞는 진료 지침을 제시하는데 있다.

임상진료지침의 범위는 진료지침 개발 그룹에서 명목집단기법으로 PICO (Patient Intervention Comparatives Outcomes) 형식에 맞춘 핵심질문 도출을 통하여 결정하였고 그 구체적인 내용은 표에 정리하였다 (Supplement 1).

본 진료 지침은 통풍 환자를 치료하는 내과 의사, 가정의학과 의사, 정형외과 의사 및 일차 진료의를 대상으로 한다. 또한 교육 목적으로 의대생, 내과, 가정의학과, 정형외과 전공의에게도 사용될 수 있다. 또한 통풍 치료가 필요한 환자 및 일반인 등도 이용할 수 있으며, 통풍 치료에 대한 임상 근거를 바탕으로 최적의 지침을 개발하여 의사 결정의 표준을 제시하고자 한다.

3 • 임상진료지침 위원회 구성

임상진료지침 운영위원회는 대한류마티스학회 산하 통풍 연구회 회장 및 임원진을 중심으로 구성하여 진료지침 개발과 관련된 개발전략을 수립하고 실무위원장을 선임하였으며, 사업과 연관된 예산을 검토하고 승인하였다. 본 지침은 대한류마티스학회에서 모든 예산을 지원받았으나, 학회의 재정 후원이 지침 개발에 영향을 주지 않았으며 이외 별도의 재정 후원은 없었다. 지침 개발 실무팀은 통풍 관련 전문가인 류마티스내과 의사를 중심으로 심장내과, 내분비내과, 가정의학과, 정형외과가 참여하여, 위원장(김현아), 간사(이주하) 및 위원(김보연, 김수현, 김종우, 서상교, 신진호, 안중경, 이지수, 정경환, 정민경, 최효진, 홍승재) 으로 구성하였고, 근거의 선택, 검색 및 등급화를 시행하고 최종 권고안을 도출하였다(Supplement 2). 지침 개발의 방법론 확립을 위하여 대한의학회 임상진료지침 전문위원인 김현정, 김수영 교수가 문헌검색 및 문헌의 질평가, 임상진료지침 근거와 권고 등급 설정, 전문가 합의에 관한 강의를 시행하였다. 본 진료지침 개발 과정에서 대한류마티스학회, 대한신장학회, 대한내분비학회, 대한고혈압학회, 대한정형외과학회, 대한가정의학회 등 관련 학회가 참여하였다.

4 • 환자나 일반인의 관점과 선호도

진료지침 적용 대상인 환자 혹은 일반인의 경험과 기대, 선호도를 반영하기 위하여 구조화된 설문지로 통풍 치료에 관한 설문조사를 실시하였다. 16개의 3차의료기관 류마티스내과 외래에서 진료하고 있는 통풍 환자 809명에서 설문지를 이용하여 통풍의 치료에 대한 관점과 선호도를 조사하였다. 대부분의 환자(94.8%)는 어느정도 치료전략을 알고 있었으며, 91.2%의 환자는 통풍을 평생 치료해야 하는 질환으로 인지하고 있었다. 절반 정도(53.6%)의 환자는 치료방법으로 요산저하제의 복용과 생활습관 개선을 병행하는 것을 선호하였으며, 요산저하제의 복용만을 선호하는 환자는 28.4%였으며, 생활습관 개선만을 선호하는 환자는 17.4%였다. 치료 전략을 잘 알거나 요산저하제에 대한 선호도가 높을수록 약물복용충실도가 높았다(supplement 3).



5 • 임상 진료지침 초안에 대한 내외부 검토 및 자문

최종 도출된 권고안을 바탕으로 실무위원회에서 초안을 작성하여 실행위원회 및 운영위원회에서 내부 검토를 수행하였고, 환자의 가치와 선호도, 촉진 요인과 장애요인에 대하여 비임상 전문가를 포함한 외부 검토를 수행하였다. 검토 과정에서 도출된 의견 및 검토 의견의 반영 결과를 정리하였다(Supplement 4).

6 • 임상진료지침 보급 및 확산

본 진료지침은 대한류마티스학회의 홈페이지 내 진료지침 부분에 게시하여 통풍을 진료하는 의사는 누구나 쉽게 다운로드 받아 사용할 수 있도록 하였다. 또한 이용 편의성을 높이기 위해 요약본을 제작하여 진료시에 쉽게 사용할 수 있도록 하고 인터넷 접근성이 낮은 사용자를 위한 종이 책자도 함께 제작하여 배포예정이다.

7 • 임상진료지침 갱신 계획

본 임상진료지침은 통풍 치료에 영향을 줄 정도의 임상 근거가 축적되거나, 새로운 권고안의 추가나 기존 권고안의 수정과 보완이 필요하다고 판단되는 경우, 추후 5년 전후의 기간 간격으로 개정할 예정이고, 개정작업은 대한류마티스학회를 중심으로 진행할 예정이다.

8 • 지침 개발자의 이해 상충

지침 개발 실무위원에게 진료지침 개발이나 승인 과정에서 상업적으로 관련이 있는 조직에서 자문 혹은 고용 여부, 상업적 소유 지분이나 연구비, 사례비 등을 수용하여 이해관계에 상충되는 점은 없는지, 지침 개발 내용과 관련된 약에 대한 지적재산권(예: 특허, 상표권, 라이선싱, 로열티 등) 소유 여부, 본인의 가족 또는 가족이 소속된 회사에서 위에 기술된 것과 같은 관계를 가지고 있는지에 대한 내용을 문건으로 서명하여 확인하였고 참여 위원 전원에게서 이해상충이 없음을 확인하였다(Supplement 5).

II. 본문





1. 통풍 치료에 대한 임상진료지침 개발 방법

본 임상진료지침은 신규 직접(de novo) 개발 방법으로 시행하였다.

1) 핵심질문 도출

핵심질문을 도출하기 위하여 지침 개발 실무팀에서 기존 진료지침을 검색하고 대면회의를 통하여 치료에 대한 주제를 선정하였다. 이후 담당 실무위원을 정한 뒤, 다음 대면회의에서 각 주제에 타당한 PICO를 정한 뒤 토론 과정을 통해 최종 9개를 선정하였다. (Supplement 1).

2) 문헌검색 및 문헌의 질 평가

지침의 근거가 되는 연구 문헌을 검색하기 위하여 각 주제별 체계적 문헌고찰을 실시하였다. 고려대학교 의과대학 근거중심의학연구소 김현정 교수와 각 주제별 실무위원이 적절한 검색어를 선정하여 Ovid-MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, KoreaMed 및 KMBASE에서 2019년 6월부터 11월까지 문헌 검색을 실시하였고 사용된 검색어와 검색식은 부록에 표기하였다(Supplement 6). 검색에 공통된 선정기준은 1) 성인을 대상으로 한 연구, 2) 영어 혹은 한국어로 기술된 문헌, 3) 증례 보고, 관찰 연구, 무작위 대조군 연구, 체계적 문헌고찰 및 메타분석, 4) 적절한 결과가 보고된 경우로 하였다. 공통된 제외 기준은 1) 소아나 청소년을 대상으로 한 연구, 2) 적절한 결과가 보고되지 않은 연구, 3) 영어나 한국어 이외의 언어로 기술된 문헌, 4) 중복으로 게재된 경우(동일 내용으로 다른 저널에 게재 혹은 출판 형태만 차이가 있는 경우), 5) 원문 확보가 불가능한 경우, 6) 전문의 의견이나 종설, 진료지침 등이었다. 각 주제별로 2인이 한 조가 되어 근거 문헌을 선택하였고, 포함 여부가 불분명할 때에는 지침개발그룹 회의에서 포함여부를 논의하였다. 각 주제별로 PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)에서 제시한 문헌 선택 흐름도를 사용하여 문헌 선택 과정을 정리하였다(Supplement 7).

최종 선택된 문헌의 연구설계에 따라 무작위 배정 임상시험연구는 Cochrane의 Risk of Bias (RoB)¹ 도구를 사용하였고, 비무작위 연구는 Risk of Bias Assessment tool for Nonrandomised Study (RoBANS)²을 사용하여 평가하였다. 짝지어진 두 명의 실행 위원이 1차 판정을 수행하여 결과가 일치하지 않는 경우 두 위원과 지침위원장이 논의하여 최종 평가를 시행하였다(Supplement 8).

3) 권고안 도출: 근거 수준 및 권고 강도 결정

체계적 문헌고찰을 통하여 최종 선택된 문헌을 바탕으로 근거표에 정리하였다 (Supplement 5). 근거 수준(level of evidence)과 권고 강도(strength of recommendation)는 GRADE (The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) 방법론을 이용하였다(Table 1).³ 근거 수준은 4등급으로 세분하였는데, 연구 디자인과 문헌의 질, 근거의 양, 근거의 일관성, 근거의 직접성을 고려하여 평가하였다. 권고 강도는 강한 권고, 약한 권고, 약하게 권고하지 않음, 강하게 권고하지 않음, 미결정의 5 단계로 분류하였다.

권고 강도는 대상자에게 해당 중재를 시행하였을 때 위해보다 이득이 더 클 것으로 혹은 작을 것으로 확신하는 정도를 의미하며, 권고 결정 고려요소로는 근거수준, 효과 크기(이득과 위해의 정도 비교), 환자의 선호도와 가치, 자원 이용을 종합적으로 판단하였다⁴. 이 가이드라인에서 제시되는 권고문들은 Table 2에 정리되어 있다. 환자선호도를 반영하기 위한 설문을 실시하였다.

4) 전문가 합의

개발위원들이 대면회의를 통하여 최종권고안을 도출하였다.

5) 내외부 검토

(Supplement 4).

2 • 급성 통풍의 치료

1) 항염증 약제의 선택

PICO 1. 급성 통풍 환자에서 NSAID가 colchicine/steroid에 비해 급성 통풍 발작의 지속기간을 줄이는데 더 효과적인가?

지침 1. 급성 발작이 있을 때, 항염증제(NSAID, colchicine, corticosteroid)의 효능은 동등하므로, 개별 환자의 위험도를 고려하여 처방할 수 있다.

- 권고 강도: 약함 (weak for)
- 근거 수준: 낮음 (low).



급성 통풍 발작이 있을 때, 염증을 경감시키는 치료로 NSAIDs 비스테로이드 항염제, systemic corticosteroid(경구 혹은 근육), colchicine이 주로 사용되고 있으나 효능에 의한 선택은 아니고 주로 환자들의 각각의 약제에 대한 위험도, 처방 의사의 선호도에 따라 결정된다. 급성 통풍에서 이 세 약제의 효능을 비교하는 연구는 NSAID와 corticosteroid를 비교하는 연구는 체계적 문헌 고찰(systematic review [SR]) 7개, NSAID와 colchicine을 비교하는 연구는 무작위 임상 연구(randomized clinical trials [RCT])는 1개였다.

Colchicine과 corticosteroid를 비교하는 연구는 없었다.

통풍 발작 지속 기간: NSAIDs와 경구 corticosteroid의 통풍 발작 지속 기간을 비교한 연구는 없었고 1개의 quasi-RCT에서 indomethacin 50 mg tid와 triamcinolone acetonide 60 mg 근육 주사를 비교하여 각각 8일, 7일의 통풍 지속 기간이 관찰되었고 저자는 triamcinolone acetonide 60 mg 근육 주사가 NSAID에 비해 안전성, 효능에 차이가 없다고 결론 내렸다. 경구 naproxen 250 mg 8시간 간격으로 7일간 사용한 군과 경구 colchicine 500 mcg 8시간 간격으로 4일간 사용한 군의 무작위 임상 연구에서 완전한 통증 소실까지의 기간은 각각 5일과 6일이 소요되었다⁵.

통증 : NSAIDs와 systemic corticosteroid의 통풍 발작에 의한 통증 경감에 대한 체계적 문헌 고찰에서 7일 이내의 통증 강도에는 차이가 없었다⁶. Naproxen 250 mg을 8시간 간격으로 7일간 사용한 군과 경구 colchicine 500 mcg을 8시간 간격으로 4일간 사용한 군에서 7일 이내 통증의 변화 정도는 유의한 차이가 없었다⁷.

부작용: 전신 스테로이드는 NSAID에 비해 소화불량(relative risk (RR) 0.50, 95% CI 0.27-0.92), 구역(RR 0.25, 95% CI 0.11-0.54), 구토(RR 0.11, 95% CI 0.02-0.56)의 빈도가 낮았다.

저자들은 systemic corticosteroid가 급성 통풍의 치료에서 NSAID에 비해 안전성이 우수할 가능성을 제기하였다⁶. 경구 colchicine군에서 경구 naproxen군에 비해 설사(45.9% vs 20.0%; OR 3.31; 2.01 to 5.44)와 두통(20.5% vs 10.7%; 1.92; 1.03 to 3.55)의 빈도가 높았고 저자들은 금기가 없는 한 naproxen을 1차 약제로 권고하였다⁷.

이상을 근거로 급성 통풍 발작 시 NSAID, corticosteroid, colchicine의 효능에는 차이가 없고 안전성은 systemic corticosteroid, NSAID, colchicine의 순서로 나타났다. 따라서 약제의 선택은 효능보다는 개별 환자의 위험도에 따라 결정할 것을 권고한다.

2) 급성 발작 시 요산저하제 시작

PICO 2. 치료받지 않는 통풍 환자에서 급성 발작 시 요산저하제를 투여하는 것이 급성 발작을 악화(통풍의 발작 기간/ 통증의 강도를 증가)시키는가?

지침 2. 요산저하제 사용의 적응이 되는 통풍 환자에서 급성발작이 있을 때 항염증제와 요산저하제의 동시 투여를 고려할 수 있다.

- 권고 강도: 약함 (weak for)
- 근거 수준: 낮음 (low).

급성 통풍 발작 동안 요산저하제를 투여하는 경우 통풍 발작의 증상을 악화시키거나 통풍 발작 기간이 더 길어질 수도 있다는 우려가 있었다. 또한 통풍 발작으로 인해 심한 통증을 호소하는 환자에게 요산 농도를 급하게 낮추는 것보다 오히려 급성 통증을 경감시키는 것이 더 중요할 수 있다는 전문가 의견이 있다. 통풍 발작 기간 동안 요산저하제를 투여하는 경우 통풍 발작 기간과 급성기 통증을 악화시키는 지에 대한 영향을 분석한 연구는 5 개가 있었다. 그 중 체계적 문헌 고찰(SR)과 관찰 연구는 각각 한 개가 있었고^{8,9}, 무작위 임상 연구(RCT)는 세 개였다¹⁰⁻¹².

통풍 발작의 지속기간(duration of gout attack): 통풍 발작 기간 동안 요산저하제를 사용한 군에서 통풍 발작이 호전된 후에 요산저하제를 사용한 군보다 통풍 발작 기간이 길어지는 경향을 보였지만 의미 있는 차이는 아니었다¹⁰.

통증(visual analogue scale, VAS): 통풍 발작 기간 동안 요산저하제를 사용한 군과 위약군을 비교하였을 때 통풍으로 인한 통증 강도가 증가하지 않았다⁸. 급성 발작 환자에 대해 요산저하제와 위약을 사용한 군 사이에 첫 14 일 관찰 기간 동안 사용군과 위약군 간에 VAS 점수의 의미 있는 차이는 없었다¹¹. 관찰 기간이 다르기는 하였지만 통풍 발작 기간 동안 요산저하제를 사용한 군과 통풍 발작이 호전된 후에 요산저하제를 사용한 군에서 통증의 차이는 없었다^{10,12}.



통풍 발작의 재발: 통풍 발작 기간 동안 요산저하제를 사용한 군과 통풍 발작이 호전된 후 요산저하제를 사용한 군을 비교하였을 때, 통풍 발작의 위험도에 차이가 없었다¹⁰.

반면에 관찰 연구에서 통풍 발작 기간 동안 요산저하제를 사용한 군에서 통풍 발작이 해결된 후 요산저하제를 사용한 군보다 첫 3 개월 동안 통풍 발작이 더 많이 발생하여 대비되는 결과를 보였다⁹.

이런 연구들을 근거로 했을 때, 통풍 발작 기간 동안 요산저하제를 사용하는 것은 의미있게 통풍 발작의 위험도가 증가하거나 통풍 발작 기간이 늘어나지 않았기 때문에 급성 발작이 있는 경우 항염증제 투여와 함께 요산저하제 투여를 고려해 볼 수 있을 것이다. 그러나 근거가 된 연구가 많지 않고, 대상 환자수 또한 많지 않았다는 연구 제한점과 더불어 상충되는 연구 결과 등이 있어 향후 더 많은 연구를 통해 그 증거를 확보하는 노력이 필요할 것으로 보인다(Supplementary 8).

3 • 간헐기 통풍의 치료

PICO 3. 요산저하제를 시작할 때 항염증제를 예방적으로 함께 투여하는 것이 급성 통풍 발작의 발생을 줄여주는가?

지침 3. 요산저하제를 시작할 때, 통풍 발작을 예방하기 위해 colchicine 병용투여를 고려한다..

- 권고 강도: 약함 (weak for)
- 근거 수준: 중간 (moderate)

간헐기 통풍 환자에서 요산저하제를 시작할 때 급격한 요산 농도의 저하가 이동발작 (mobilization flare)을 유도할 것이라는 우려가 있었다. 이로 인해 요산저하제를 시작할 때 항염증제를 함께 투여하는 것이 통풍 발작의 재발을 줄일 수 있다는 전문가들의 견해가 있었다. 현재까지 예방적 항염증제 투여에 대한 9개의 무작위 임상 연구(RCT)¹³⁻²¹와 2개의 관찰연구^{22,23}가 있었는데, 예방적 항염증제는 colchicine, canakinumab, rilonacept (Interleukin-1 Trap), arhalofenate를 사용하였다.

이 중에서 현재 우리나라에서 사용 가능한 유일한 약제인 colchicine으로 진행된 3개의 무작위연구^{13,15,21}를 분석해보면 예방적 colchicine을 사용했을 때의 발작 빈도는 48/143(33.6%)로 위약 대조군의 발작 빈도 90/193(46.6%)에 비해 적게 나타남을 확인할 수 있었다. 이를 근거로 할 때 간헐기 요산 저하제를 시작할 때 예방적 colchicine 사용은 통풍 발작의 빈도를 줄여줄 수 있기 때문에 colchicine의 병용투여를 고려해볼 수 있다. 그러나 예방적 항염증제 투여에 대한 체계적 문헌 고찰(SR)이 없고, 근거가 되는 무작위 임상 연구도 colchicine예방요법 3편만 존재한다는 점에서 이를 전체 항염증제의 예방요법의 권고로 확대 해석하는 것은 주의할 필요가 있고, 향후 NSAID, low dose corticosteroid의 예방요법에 대한 연구를 통해 그 근거를 확보할 필요가 있다.

PICO 4. 통풍 환자에서 혈중 요산 농도를 6 mg/dL 미만으로 유지하는 것이 급성 통풍의 발생과 뼈 손상을 줄여주는가?

지침 4. 통풍 환자에서 요산저하제 사용시 혈중 요산 농도를 6 mg/dL 미만으로 유지하는 것을 고려한다.

- 권고 강도: 약함 (weak for)
- 근거 수준: 낮음 (low)

요산저하제 치료를 받는 통풍 환자에서 혈중 요산 농도를 6 mg/dL 미만으로 유지하는 것을 고려한다. 요산저하제 사용 시 혈중 요산 농도와 통풍 발작 발생에 관련된 1개의 체계적 문헌고찰과 뼈손상에 관련된 1개의 무작위 임상 연구가 있었다. 요산 농도와 통풍 발작의 연관성에 관련된 체계적 문헌고찰에서 요산 농도가 6 mg/dL 미만인 경우에 비해 혈중 요산 농도가 높아질수록 반복적인 급성 통풍 발작의 비율 및 횟수가 증가하였으며²⁴, 몇몇의 후향적 연구에서 요산 농도가 6 mg/dL 미만인 경우 6 mg/dL 이상인 경우보다 연간 급성 발작 횟수가 유의미하게 적게 나타났다^{25,26}. 이중에너지 전산화단층촬영을 이용한 무작위 배정 연구에서 혈청 요산 농도의 목표를 6 mg/dL 미만으로 설정하여 치료한 군이 요산 목표 농도 없이 고식적 치료만을 시행한 군보다 2년 뒤 전산화 단층촬영 침식 점수(CT erosion score)의 진행이 유의미하게 낮음을 보여 요산 목표 농도에 맞게 치료하는 것이 장기적인 구조적 손상의 발생에 있어서도 이득을 보였다²⁷.



추가적으로, 초음파 및 이중에너지 전산화단층촬영을 이용한 여러 연구들에서 혈중 요산 농도를 6 mg/dL 미만으로 목표하여 치료를 유지하는 것이 통풍결절(tophi)의 크기 감소와도 연관됨을 보여주었다²⁷⁻²⁹. 이를 근거로 통풍 환자에서 요산저하제 사용 시 혈중 요산 농도를 6 mg/dL로 유지하는 것을 고려할 수 있으나, 현재까지 결과적인 혈중 요산 농도를 기준으로 분석한 체계적 문헌 고찰 및 무작위 임상 연구는 제한적이다. 목표 혈중 요산 농도 설정 및 이에 따른 치료 조정과 관련된 연구들이 이루어지고 있어 향후 이를 통한 추가적인 증거 확보가 필요할 것으로 보인다 (supplementary 5).

PICO 5. 통풍 환자에서 요산저하제를 중단하면 급성 통풍발작이 증가하는가?

지침 5. 통풍환자에서 요산저하제 치료를 중단할 경우, 재발의 위험성이 있으므로 지속적 투여를 고려한다.

- 권고 강도: 약함 (weak for)
- 근거 수준: 매우 낮음 (very low)

요산저하제 치료를 중단할 경우, 재발의 위험성이 높아지므로, 통풍환자에서 요산저하제 투여를 지속할 것을 권고한다. 요산저하제를 투여하면서 통풍 재발이 없는 상태가 유지되는 환자에서 요산저하제 치료를 중단하는 경우에 대한 체계적 문헌 고찰 연구가 한 개 있었다³⁰. 요산저하제를 중단하고 12-96개월 동안 관찰한 8개의 소규모 연구를 대상으로 분석한 체계적 문헌 고찰 연구로 통풍의 재발율은 36-81%였다. 통풍 재발은 요산저하제를 중단하고 1-4.5년에 발생하였으며 요산저하제 중단 전후로 혈중 요산 농도가 낮은 사람에서 재발이 적었다고 하였다. 이 연구를 근거로 통풍환자에서 재발의 위험성이 있으므로 요산저하제의 지속적 투여를 고려할 수 있다. 그러나 근거가 된 연구가 많지 않고 대상 환자수도 많지 않았다는 제한점이 있어 향후 더 많은 연구를 통해 증거를 확보하는 노력이 필요할 것으로 보인다.

PICO 6. 만성 결절성 통풍 환자에서 잔틴 산화효소 억제제(xanthine oxidase inhibitor)는 요산배설촉진제(uricosuric agent)에 비해 통풍 결절의 크기를 줄이고 뼈의 손상을 막는데 효과적인가?

지침 6. 만성 결절성 통풍에서 잔틴 산화효소 억제제와 요산배설촉진제 선택은 각각의 환자에서 유익/위해성을 고려하여 결정한다

- 권고 강도: 약함 (weak for)
- 근거 수준: 매우 낮음 (very low)

만성 결절성 통풍환자에서 잔틴 산화효소 억제제와 요산배설촉진제의 치료 효과를 직접 비교한 연구는 드물다. 만성 결절성 통풍환자 63명을 대상으로 한 일개 관찰연구에서, 벤즈브로마론, 알로푸리놀 단독 또는 두 약제의 복합투여는 그 치료 효과가 비슷하였다³¹. 약제의 종류와 상관 없이, 혈청요산농도를 더 낮게 유지한 경우 통풍결절의 크기가 더욱 감소하는 경향을 보였다. 만성 결절성 통풍환자에서 어떤 약제를 우선 투여하여야 하는지에 대한 임상근거는 부족하며, 통풍 결절의 크기를 줄이고 뼈 손상을 최소화 하기 위해 혈청 요산 농도를 가능한 낮게 유지할 것을 권고한다.

4 • 동반 질환에 대한 영향

PICO 7. 통풍 환자에서 요산저하제는 신기능 보호 효과가 있는가?

지침 7. 요산저하제는 통풍환자에서 부가적인 신기능 보호 효과가 있으므로, 특별한 부작용이나 금기증이 없는 한 모든 통풍환자에서 사용을 권고한다.

- 권고 강도: 강함 (strong for)
- 근거 수준: 높음 (High)

통풍 환자에서는 심혈관 질환, 고혈압, 당뇨, 만성 콩팥병 등이 흔히 동반되며³², 고요산혈증은 이런 질환의 발생에 있어서 원인적 요소로 작용할 수 있다³³. 요산 저하제의 신기능 보호 효과를 확인하기 위해 시행한 체계적 문헌고찰 및 메타분석 연구에서 요산저하제(allopurinol, rasburicase, benzbromarone)의 사용이 혈청 크레아티닌(sCr)의 감소와



추정 사구체여과율(eGFR)의 증가와 연관이 있음이 보고되어³⁴, 요산저하제의 신기능 보호 효과에 대한 확신할 수 있는 증거가 제시되었다.

따라서 모든 통풍환자에서 특별한 부작용이나 금기증이 없는 한 요산저하 효과 뿐만 아니라 추가적인 신기능 보호 효과를 위해 요산저하제 사용을 권고한다. 그러나, 통풍 환자에서 신기능 보호 효과를 높이기 위해 어떤 요산저하제를 우선 선택해야 하는지에 대한 근거는 아직 부족하다. 통풍환자에서 febuxostat과 allopurinol의 신기능 보호 효과를 비교한 메타분석 연구결과 sCr의 감소나 eGFR의 증가 정도는 두 약제 사이에 차이가 없었고, febuxostat이 allopurinol에 비해 단백뇨만 의미 있게 감소시켜³⁵ febuxostat이 allopurinol 보다 신장 보호 효과가 조금 더 클 것으로 생각되나 신기능 보호 효과를 위해 어떤 요산저하제를 우선 선택해야 되는지를 권고하기 위해서는 추가 근거가 필요하다.

PICO 8. 통풍환자에서 요산저하제는 심혈관계 합병증을 감소시키는가?

근거 불충분으로 권고안을 작성하지 않음.

5 • 무증상 고요산혈증

PICO 9. 고요산혈증을 보이는 만성콩팥병 환자(CKD stage 3,4)에서 요산 저하제는 신기능보호효과가 있는가?

현재까지의 근거로서 환자의 이득/위해에 대한 평가가 명확하지 않아 권고안 작성 하지 않음

III. 결론





통풍은 발병율과 유병률이 지속적으로 상승하는 흔한 관절염으로 생활습관 개선과 적절한 약물 치료로 잘 조절되는 질환이다. 그러나 적절히 관리되지 않는 경우 만성 관절염, 신장 기능 저하, 죽상 경화증과 대사증후군으로 이어지면서 큰 문제를 야기하게 된다. 따라서 적절한 통풍의 치료 방법을 제시하는 것은 임상적으로 매우 중요하며 국가적으로 의료비의 낭비를 막을 수 있다. 본 지침은 최신 문헌들에 대한 검색과 고찰을 통해 근거 기반의 가이드라인 제작 방법을 사용하였으며 권고문은 한국의 현실을 고려하여 만들어졌고 따라서 한국과 생활 습관이 유사한 극동 지역에서 적용이 가능할 것으로 생각된다.

이번 지침 작성에서 실제 임상에서 시행하고 있는 많은 치료가 무작위 임상 시험 등을 통한 증거 수준이 높지 않음을 확인하여 추후 추가적으로 연구되어야 하는 것을 확인하였다. 또한 통풍환자에서 요산저하제의 심혈관계 합병증 감소 여부에 대해서는 증거 부족으로 권고문을 도출하지 못했고 무증상 고요산혈증이 있는 만성콩팥병 환자에서 의 요산저하제 투여에 대한 권고문도 전문가들의 합의에 도달하지 못하였다. 이 권고들은 매우 중요한 주제로 향후 잘 계획된 전향적 임상 연구가 필요하다.

References

1. Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj* 2011;343:d5928.
2. Kim SY, Park JE, Lee YJ, Seo HJ, Sheen SS, Hahn S, et al. Testing a tool for assessing the risk of bias for nonrandomized studies showed moderate reliability and promising validity. *J Clin Epidemiol* 2013;66(4):408-14.
3. Group GW. *GRADE Handbook*: GRADE Working Group; 2013.
4. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol* 2013;66(7):719-25.
5. Alloway JA, Moriarty MJ, Hoogland YT, Nashel DJ. Comparison of triamcinolone acetonide with indomethacin in the treatment of acute gouty arthritis. *J Rheumatol* 1993;20(1):111-3.
6. Billy CA, Lim RT, Ruospo M, Palmer SC, Strippoli GFM. Corticosteroid or Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs for the Treatment of Acute Gout: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. 2018;45(1):128-36.
7. Roddy E, Clarkson K, Blagojevic-Bucknall M, Mehta R, Oppong R, Avery A, et al. Open-label randomised pragmatic trial (CONTACT) comparing naproxen and low-dose colchicine for the treatment of gout flares in primary care. *Ann Rheum Dis* 2020;79(2):276-84.
8. Eminaga F, La-Crette J, Jones A, Abhishek A. Does the initiation of urate-lowering treatment during an acute gout attack prolong the current episode and precipitate recurrent attacks: a systematic literature review. *Rheumatol Int* 2016;36(12):1747-52.
9. Feng X, Li Y, Gao W. Significance of the initiation time of urate-lowering therapy in gout patients: A retrospective research. *Joint Bone Spine* 2015;82(6):428-31.
10. Hill EM, Sky K, Sit M, Collamer A, Higgs J. Does starting allopurinol prolong acute treated gout? A randomized clinical trial. *J Clin Rheumatol* 2015;21(3):120-5.
11. Sun R, Lu J, Li H, Cheng X, Xin Y, Li C. Evaluation of febuxostat initiation during an acute gout attack: A prospective, randomized clinical trial. *Joint Bone Spine* 2020.
12. Taylor TH, Mecchella JN, Larson RJ, Kerin KD, Mackenzie TA. Initiation of allopurinol at first medical contact for acute attacks of gout: a randomized clinical trial. *Am J Med* 2012;125(11):1126-34.e7.
13. Borstad GC, Bryant LR, Abel MP, Scroggie DA, Harris MD, Alloway JA. Colchicine for prophylaxis of acute flares when initiating allopurinol for chronic gouty arthritis. *J Rheumatol* 2004;31(12):2429-32.
14. Mitha E, Schumacher HR, Fouche L, Luo SF, Weinstein SP, Yancopoulos GD, et al. Rilonacept for gout flare prevention during initiation of uric acid-lowering therapy: results from the PRESURGE-2 international, phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *Rheumatology (Oxford)* 2013;52(7):1285-92.
15. Paulus HE, Schlosstein LH, Godfrey RG, Klinenberg JR, Bluestone R. Prophylactic colchicine therapy of intercritical gout. A placebo-controlled study of probenecid-treated patients. *Arthritis Rheum* 1974;17(5):609-14.
16. Pooley J, Steinberg AS, Choi YJ, Davis CS, Martin RL, McWherter CA, et al. A Randomized, Double-Blind, Active- and Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study of Arhalofenate for Reducing Flare in Patients With Gout. *Arthritis Rheumatol* 2016;68(8):2027-34.
17. Schlesinger N, Mysler E, Lin HY, De Meulemeester M, Rovensky J, Arulmani U, et al. Canakinumab reduces the risk of acute gouty arthritis flares during initiation of allopurinol treatment: results of a double-blind, randomised study. *Ann Rheum Dis* 2011;70(7):1264-71.
18. Schumacher HR, Jr., Evans RR, Saag KG, Clower J, Jennings W, Weinstein SP, et al. Rilonacept (interleukin-1 trap) for prevention of gout flares during initiation of uric acid-lowering therapy: results from a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled, confirmatory efficacy study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64(10):1462-70.
19. Schumacher HR, Jr., Sundy JS, Terkeltaub R, Knapp HR, Mellis SJ, Stahl N, et al. Rilonacept (interleukin-1 trap) in the prevention of acute gout flares during initiation of urate-lowering therapy: results of a phase II randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2012;64(3):876-84.
20. Sundy JS, Schumacher HR, Kivitz A, Weinstein SP, Wu R, King-Davis S, et al. Rilonacept for gout flare prevention in patients receiving uric acid-lowering therapy: results of RESURGE, a phase III, international safety study. *J Rheumatol* 2014;41(8):1703-11.
21. Yamanaka H, Tamaki S, Ide Y, Kim H, Inoue K, Sugimoto M, et al. Stepwise dose increase of febuxostat is comparable with colchicine prophylaxis for the prevention of gout flares during the initial phase of urate-lowering therapy: results from FORTUNE-I, a prospective, multicentre randomised study. 2018;77(2):270-6.
22. Solomon DH, Liu CC, Kuo IH, Zak A, Kim SC. Effects of colchicine on risk of cardiovascular events and mortality among patients with gout: a cohort study using electronic medical records linked with Medicare claims. *Ann Rheum Dis* 2016;75(9):1674-9.
23. Yu J, Qiu Q, Liang L, Yang X, Xu H. Prophylaxis of acute flares when initiating febuxostat for chronic gouty arthritis in a real-world clinical setting. *Mod Rheumatol* 2018;28(2):339-44.
24. Shiozawa A, Szabo SM, Bolzani A, Cheung A, Choi HK. Serum Uric Acid and the Risk of Incident and Recurrent Gout: A Systematic Review. *J Rheumatol* 2017;44(3):388-96.



25. Joo K, Kwon SR, Lim MJ, Jung KH, Joo H, Park W. Prevention of comorbidity and acute attack of gout by uric acid lowering therapy. *J Korean Med Sci* 2014;29(5):657-61.
26. Latourte A, Bardin T, Clerson P, Ea HK, Flipo RM, Richette P. Dyslipidemia, Alcohol Consumption, and Obesity as Main Factors Associated With Poor Control of Urate Levels in Patients Receiving Urate-Lowering Therapy. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2018;70(6):918-24.
27. Dalbeth N, Billington K, Doyle A, Frampton C, Tan P, Aati O, et al. Effects of Allopurinol Dose Escalation on Bone Erosion and Urate Volume in Gout: A Dual-Energy Computed Tomography Imaging Study Within a Randomized, Controlled Trial. 2019;71(10):1739-46.
28. Araujo EG, Bayat S, Petsch C, Englbrecht M, Faustini F, Kleyer A, et al. Tophus resolution with pegloticase: a prospective dual-energy CT study. *RMD Open* 2015;1(1):e000075.
29. Villaverde V, Rosario MP, Loza E, Pérez F. Systematic Review of the Value of Ultrasound and Magnetic Resonance Musculoskeletal Imaging in the Evaluation of Response to Treatment of Gout. *Reumatología Clínica (English Edition)* 2014;10(3):160-3.
30. Beslon V, Moreau P, Maruani A, Maisonneuve H, Giraudeau B, Fournier JP. Effects of Discontinuation of Urate-Lowering Therapy: A Systematic Review. *J Gen Intern Med* 2018;33(3):358-66.
31. Perez-Ruiz F, Calabozo M, Piñón JJ, Herrero-Beites AM, Ruibal A. Effect of urate-lowering therapy on the velocity of size reduction of tophi in chronic gout. *Arthritis Rheum* 2002;47(4):356-60.
32. Borghi C, Rosei EA, Bardin T, Dawson J, Dominiczak A, Kielstein JT, et al. Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease. *J Hypertens* 2015;33(9):1729-41; discussion 41.
33. Suliman ME, Johnson RJ, García-López E, Qureshi AR, Molinaei H, Carrero JJ, et al. J-shaped mortality relationship for uric acid in CKD. *Am J Kidney Dis* 2006;48(5):761-71.
34. Wang H, Wei Y, Kong X, Xu D. Effects of urate-lowering therapy in hyperuricemia on slowing the progression of renal function: a meta-analysis. *J Ren Nutr* 2013;23(5):389-96.
35. Kim S, Kim HJ, Ahn HS, Oh SW, Han KH, Um TH, et al. Renoprotective effects of febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia: A systematic review and meta-analysis. *Kidney Res Clin Pract* 2017;36(3):274-81.
36. Chales G. How should we manage asymptomatic hyperuricemia? *Joint Bone Spine* 2019;86(4):437-43.
37. Cannella AC, Mikuls TR. Understanding treatments for gout. *Am J Manag Care* 2005;11(15 Suppl):S451-8; quiz S65-8.
38. Kang DH. Hyperuricemia: A non-traditional risk factor for development and progression of chronic kidney disease? *Kidney Res Clin Pract* 2012;31(3):129-31.
39. Obermayr RP, Temml C, Gutjahr G, Knechtelsdorfer M, Oberbauer R, Klauser-Braun R. Elevated uric acid increases the risk for kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2008;19(12):2407-13.
40. Li L, Yang C, Zhao Y, Zeng X, Liu F, Fu P. Is hyperuricemia an independent risk factor for new-onset chronic kidney disease?: A systematic review and meta-analysis based on observational cohort studies. *BMC Nephrol* 2014;15:122.
41. Yamanaka H, Metabolism TG. Essence of the revised guideline for the management of hyperuricemia and gout. *Japan Med Assoc J* 2012;55(4):324-9.
42. Cha RH, Kim SH, Bae EH, Yu M, Choi BS, Choi HY, et al. Physicians' perceptions of asymptomatic hyperuricemia in patients with chronic kidney disease: A questionnaire survey. *Kidney Res Clin Pract* 2019;38(3):373-81.
43. Park HJ, Yun J, Kang DY, Park JW, Koh YI, Kim S, et al. Unique Clinical Characteristics and Prognosis of Allopurinol-Induced Severe Cutaneous Adverse Reactions. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7(8):2739-49 e3.
44. Shin DH. To treat or not to treat asymptomatic hyperuricemia in chronic kidney disease. *Kidney Res Clin Pract* 2019;38(3):257-9.
45. Kimura K, Hosoya T, Uchida S, Inaba M, Makino H, Maruyama S, et al. Febuxostat Therapy for Patients With Stage 3 CKD and Asymptomatic Hyperuricemia: A Randomized Trial. *Am J Kidney Dis* 2018;72(6):798-810.
46. White WB, Saag KG, Becker MA, Borer JS, Gorelick PB, Whelton A, et al. Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. *N Engl J Med* 2018;378(13):1200-10.
47. Mackenzie IS, Ford I, Nuki G, Hallas J, Hawkey CJ, Webster J, et al. Long-term cardiovascular safety of febuxostat compared with allopurinol in patients with gout (FAST): a multicentre, prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 2020;396(10264):1745-57.
48. Kanji T, Gandhi M, Clase CM, Yang R. Urate lowering therapy to improve renal outcomes in patients with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol* 2015;16:58.
49. Zeng XX, Tang Y, Hu K, Zhou X, Wang J, Zhu L, et al. Efficacy of febuxostat in hyperuricemic patients with mild-to-moderate chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized clinical trials: A PRISMAcompliant article. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(13):e0161.
50. Lin TC, Hung LY, Chen YC, Lo WC, Lin CH, Tam KW, et al. Effects of febuxostat on renal function in patients with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(29):e16311.

Table 1. Level of Evidence and strength of recommendation

Class	Explanation
High	We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.
Moderate	We are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.
Low	Our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
Very low	We have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.
Grade classification	Explanation
Strong for	The benefit of intervention is greater than harm with high or moderate level of evidence, which can be strongly recommended in most clinical practice
Weak for	The benefit and harm of intervention may vary depending on the clinical situation or patient/social value. It is recommended conditionally according to the clinical situation.
Weak against	The benefit and harm of intervention may vary depending on the clinical situation or patient/social value. Intervention may not be recommended in clinical practice
Strong against	
No recommendation	It is not possible to determine the recommendation direction owing to a lack of evidence or discrepancy of result. Thus further evidence is needed.

RCT; randomized controlled trials, SR; systemic review

Table 2. Recommendations

Recommendations	LoE	SoR
1. 급성 발작시, 항염증제(NSAID, colchicine, steroid)의 효능은 동등하므로, 개별 환자의 위험도를 고려하여 처방할 수 있다.	Low	Weak for
2. 요산저하제 사용의 적응이 되는 통풍 환자에서 급성발작시 항염증제와 요산저하제의 동시 투여를 고려할 수 있다.	Low	Weak for
3. 요산저하제를 시작할 때, 통풍 발작을 예방하기 위해 colchicine 병용투여를 고려한다.	Moderate	Weak for
4. 통풍환자에서 요산저하제 사용시 혈중 요산 농도를 6 mg/dL 미만으로 유지하는 것을 고려한다.	Low	Weak for
5. 통풍환자에서 요산저하제 치료를 중단할 경우, 재발의 위험성이 있으므로 지속적 투여를 고려한다.	Very low	Weak for
6. 만성 결절성 통풍에서 잔틴 산화효소 억제제와 요산배설촉진제 선택은 각각의 환자에서 유익/위해성을 고려하여 결정한다	Very low	No rec.
7. 요산저하제는 통풍환자에서 부가적인 신기능 보호 효과가 있으므로, 특별한 부작용이나 금기증이 없는한 모든 통풍환자에서 사용을 권고한다.	High	Strong for

Rec., recommendation.

