



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

박 사 학 위 논 문

통풍 환자에서 요산저하치료의 유효성과 안정성에 대한 메타분석 및 실사용 데이터를 활용한 지속성 평가

계 명 대 학 교 대 학 원

의 학 과

정 혜 진

정
혜
진

지도교수 김 상 현

2
0
2
4
년

2
월

2 0 2 4 년 2 월

통풍 환자에서 요산저하치료의 유효성과 안정성에 대한 메타분석 및 실사용 데이터를 활용한 지속성 평가

지도교수 김 상 현

이 논문을 박사학위 논문으로 제출함

2024년 2월

계명대학교 대학원

의학과 내과학 전공

정 혜 진

정혜진의 박사학위 논문을 인준함

주 심 백 원 기

부 심 김 상 현

부 심 김 지 민

부 심 손 창 남

부 심 정 창 규

계 명 대 학 교 대 학 원

2 0 2 4 년 2 월

감사의 말씀

의학을 공부하기 시작한 지 20년째 접어드는 지금도 저의 의학적 지식의 부족함에 대한 탄식과 환자 진료를 더 잘하지 못했다는 아쉬움이 많이 남습니다. 앞으로는 아쉬움이 남지 않도록 더 열심히 공부하고 환자 진료에 임해야겠다고 다짐합니다.

박사 학위를 시작하면서부터 여러 차례 중도 포기를 고민했던 제가 이렇게 학위논문을 마무리할 수 있기까지는 오랜 시간 아낌없이 보살펴 주신 김상현 지도교수님이 계셨기 때문이기에 진심으로 감사드립니다. 기꺼이 심사위원을 맡아주시고 늘 칭찬과 격려로 힘을 북돋아 주신 백원기 교수님, 연구 방향에 여러 조언으로 도움을 주신 김지민 교수님, 실질적 연구 수행에 내일과 같이 함께 해주셨던 손창남 교수님, 힘들 때마다 다독여 주시며 큰 힘이 되어주신 정창규 교수님께 깊이 감사드립니다. 그리고 통계 분석에 도움을 주신 경북대학교병원 이원기 교수님께도 감사드립니다.

제가 가는 길에 언제나 든든한 버팀목과 지원군이 되어주신 부모님, 사랑으로 감싸주시는 시부모님과 무엇보다 저를 대신하여 고생 많았던 사랑하고 존경하는 나의 남편 박준현에게 고마운 마음을 전합니다. 박사 과정 중 탄생한 소중한 박도훈과 박다원에게 엄마의 역할을 충실히 하지 못해 미안한 마음을 전하며, 사랑하는 가족들에게 이 논문을 바칩니다.

2024년 2월

정 혜 진

목 차

연구 1. 통풍 환자에서 요산저하치료의 유효성과 안정성에 대한 메타분석: 투석을 받지 않는 4-5단계의 만성콩팥병 환자에 대한 febuxostat 의 요산 감소 효과와 신장 안정성	1
1. 서 론	2
2. 재료 및 방법	3
3. 성 적	7
4. 고 찰	19
5. 요 약	21
6. 참고문헌	22
연구 2. 실사용 데이터를 활용한 요산저하치료의 지속성 평가: allopurinol과 febuxostat의 복약 순응도에 대한 후향적 분석 ..	27
1. 서 론	28
2. 재료 및 방법	30

3. 성 적	31
4. 고 찰	38
5. 요 약	42
6. 참고문헌	43
Abstract	47
국문초록	50

표 목 차

Table 1. Search Strategies and Key Terms	6
Table 2. Characteristics of Included Studies	11
Table 3. Baseline Characteristics of Included Cases	33
Table 4. Comparison of Medication Adherence (MPR \geq 80%) According to General Characteristics of Allopurinol and Febuxostat	36
Table 5. Factors Associated with Medication Adherence (MPR \geq 80%)	37

그림 목차

Figure 1. PRISMA flowchart showing the study selection process	10
Figure 2. Effect of febuxostat on serum urate	13
Figure 3. Effect of febuxostat on serum urate in a subgroup meta-analysis of the studies of people with gout	14
Figure 4. Effect of febuxostat on the estimated glomerular filtration rate	15
Figure 5. Effect of febuxostat on the estimated glomerular filtration rate in a subgroup meta-analysis of the studies of people with gout	16
Figure 6. Assessment of the quality of the included studies	17
Figure 7. Assessment for publication bias using funnel plots	18
Figure 8. Difference in prescription rates between allopurinol and febuxostat over time	32
Figure 9. Percentage of urate lowering treatment-adherent (MPR \geq 80%) and non-adherent patients in a year	34

Figure 10. Proportion of patients by total days who were administered urate lowering medications for 1 year after the initiation of treatment35

연구 1.

통풍 환자에서 요산저하치료의 유효성과 안정성에 대한
메타분석: 투석을 받지 않는 4-5단계의 만성콩팥병 환
자에 대한 febuxostat의 요산 감소 효과와 신장 안정성

1. 서론

만성콩팥병(chronic kidney disease, CKD) 환자에서 고요산혈증과 통풍은 혈중 요산 배설의 장애로 인해 빈번히 나타난다(1,2). Febuxostat은 통풍 환자의 고요산혈증 치료를 위해 allopurinol의 대체약제로 개발된 xanthine oxidase inhibitor(XOI)이다(3). Febuxostat은 경도에서 중등도의 신기능 저하(추정사구체여과율[estimated glomerular filtration rate, eGFR] 30-90 mL/min/1.73 m²) 환자들에 대해 용량 조절 없이 미국 식품의약국(Food and Drug Administration, FDA)에서 승인되었다. 그러나 FDA는 중증의 신기능 저하(eGFR 15-29 mL/min/1.73 m²) 환자들에서는 febuxostat의 요산 감소 효과와 신장 안전성에 대해 데이터가 불충분하다고 밝혔다(4). Febuxostat의 효과에 대한 메타분석은 경도에서 중등도의 만성콩팥병 환자와 신장이식 환자들을 대상으로 발표된 바 있다(5-8). 이러한 연구들에서 febuxostat은 요산 감소에 효과적이었고 안전성 또한 확인되었으나, 신장 기능에 대한 영향은 논란이 있었다. 다만, 만성콩팥병 4-5단계 환자들을 대상으로 한 febuxostat의 효과 및 신장 안전성에 대한 메타분석은 현재까지 발표된 바가 없다. 이와 같이 정보가 제한적인 것을 고려하여, 본 연구에서는 아직 투석을 받지 않는 만성콩팥병 4-5단계의 고요산혈증 환자들을 대상으로 febuxostat의 요산 감소 효과와 신장 안전성을 메타분석을 통해 알아보고자 하였다.

2. 재료 및 방법

본 연구는 Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses(PRISMA) 지침에 따라 수행하였다(9). 또한, 이 연구는 International Prospective Register of Systematic Reviews(PROSPERO)에 고유번호 CRD42021278517로 등록되었다.

2.1. 문헌 검색

2021년 9월까지의 PubMed, Ovid MEDLINE, Embase, 그리고 Cochrane Library 데이터베이스에서 체계적으로 검색을 시행하였다. 검색 방법 및 핵심 용어는 Table 1에 기술하였다. 본 연구에 포함된 논문들의 참고문헌에 대해서는 수기 검색과 함께 전자 검색을 시행하였다. 검색된 모든 연구는 EndNote X20에 등록하였고 중복된 연구들은 제거하였다. 언어에 대한 제한은 없었다.

2.2. 포함 및 제외기준

다음의 기준을 충족하는 연구들을 분석에 포함하였다:

1. 단면 또는 종단 설계의 지역사회기반 관찰연구
2. 통풍 또는 고요산혈증 환자를 포함하는 연구(의사 진단, 상병코드, 자기 보고 등 포함)
3. 4-5단계의 만성콩팥병 환자들에서 febuxostat의 요산 감소 효과 및/또는 신장 안전성에 중점을 둔 연구
4. 적어도 다음 중 하나 이상의 매개변수를 보고하는 연구: 혈청 요산과 eGFR의 평균 및 표준편차에 대한 기저 및 추적 데이터

다음의 연구들은 제외하였다:

1. 투석을 받거나 신장이식을 받은 환자를 포함한 연구
2. 동물 및 *in vitro* 연구
3. 화학 합성(Chemical synthesis) 연구
4. 사설, 커버레터, 증례보고, 증례 시리즈, 리뷰 논문 및 임상시험

2.3. 지표

이 연구의 지표는 기저로부터의 혈청 요산 수치와 신장 기능의 변화이다. 신장 기능의 변화는 eGFR을 기준으로 평가하였다. 기저 데이터는 febuxostat을 투여하기 전에 측정하였다. 메타분석에 포함된 모든 연구에서 febuxostat은 종료 시점까지 유지되었으며 마지막 추적 시점에서의 데이터가 지표로 사용되었다.

2.4. 자료 추출 및 질 평가

두 명의 연구자는 잠재적 적격성을 확인하기 위해 각각 독립적으로 연구의 제목과 초록을 검토하였다. 선택된 연구의 전체 본문은 적격성 여부를 확인하기 위해 포함 및 제외 기준을 바탕으로 두 명의 연구자가 독립적으로 검토하였다. 두 연구자 간에 의견이 일치하지 않을 경우, 세 번째 연구자와 합의를 통해 결정하였다.

포함된 연구들의 질을 평가하기 위해 National Health Lung and Blood Institute(NHLBI) Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies을 사용하여, 총 14개의 매개변수를 기준으로 평가하였다(10). 매개변수를 만족하면 "예"로 표시하고 만족하지 않으면 "아니오"로 표시하였다. 두 명의 연구자는 포함된 연구들에 대해 독립적으로 점수를 부여하였다. 의견 불일치 시, 세 번째 연구자와 합의하여 결정하였다.

2.5. 자료 분석

주어진 지표에 대한 데이터가 둘 이상의 연구에서 확인된 경우, 무작위 효과 모형(random-effects model)을 사용한 메타분석을 실시하였다. 효과 크기를 산출하기 위해 가중평균차이(weighted mean difference)와 95% 신뢰구간(confidence interval, CI)을 이용하였다. 이질성(heterogeneity)은 Cochrane Q와 I^2 를 사용하여 평가하였다. I^2 값이 25%, 50%, 75%이면 각각 낮은, 중간, 높은 불일치를 나타냈다(11). 출판 편향(Publication bias)은 깔때기 그림(funnel plots)을 사용하여 평가하였다(12). 모든 메타분석은 R4.1.1에서 'meta' 및 'Rcpp' 패키지를 사용하여 시행하였다(Copyright (C) 2021 The R Foundation for Statistical Computing Platform).

Table 1. Search Strategies and Key Terms

1	"renal insufficiency, chronic" OR "chronic renal insufficiencies" OR "renal insufficiencies, chronic" OR "chronic renal insufficiency" OR "kidney insufficiency, chronic" OR "chronic kidney insufficiency" OR "kidney failure, chronic" OR "chronic kidney disease" OR "chronic kidney disease*" OR "ckd" OR "end stage renal disease" OR "end stage renal disease*" OR "esrd" OR "renal impairment" OR "renal impairment*" OR "chronic renal disease" OR "chronic renal disease*" OR "chronic kidney failure" OR "chronic kidney failure*" OR "chronic renal failure" OR "chronic renal failure*"
2	febuxostat*
3	1 AND 2

3. 성 적

3.1. 문헌 검색 및 연구 특성

초기 데이터베이스 검색에서 2,180편의 연구가 확인되었고, 782편은 중복되어 제외하였다(Figure 1). 제목 및 초록에 대한 검토를 통해 1,250편의 연구를 제외한 후, 148편의 연구에 대해 논문의 전문을 검토하였다. 이 중 143편의 연구를 제외한 후(27편은 지역사회 기반 연구가 아니었고, 116편은 필요한 데이터가 포함되지 않았다), 5편의 연구가 메타분석에 포함되었다(13-17).

연구 특성과 인구 통계학적 데이터는 Table 2에 요약하였다. 총 327명의 환자를 대상으로 한 5편의 연구가 포함되었는데, 이 중 2편의 연구는 한국(15,17)에서 진행되었고 다른 연구들은 프랑스(13)와 일본(14), 인도(16)에서 진행되었다. 통풍 또는 고요산혈증이 있으며 투석을 받지 않는 4-5단계의 만성콩팥병 환자들이 분석의 대상이 되었다. Febuxostat은 3-12개월 동안 매일 10-120 mg으로 투여되었으며, 각 연구마다 용량은 일관되지 않았다(Table 2). 메타분석에 포함된 연구 중 3편은 중증의 신기능 저하(eGFR 15-29 mL/min/1.73 m²)에서의 FDA 승인 용량인 40 mg보다 높은 용량을 사용하였다(13,15,17).

3.2. 혈청 요산의 변화

메타분석에 포함된 모든 연구의 환자 327명을 대상으로 혈청 요산의 변화를 평가하였다. 혈청 요산 수치는 febuxostat에 반응하여 감소하였다(weighted mean difference, -1.85 mg/dL; 95% CI, -2.04 - -1.67 mg/dL; I², 0%)(Figure 2). 통풍 환자를 대상으로 한 2편의 연구에 대해서는 추가적인 메타분석을 수행하였다(13,17). 그 결과, 혈청 요산은 febuxostat 사

용 후 감소하였으며, 이는 전체 연구에서의 분석과 유의미한 차이가 없었다(weighted mean difference, -1.91 mg/dL; 95% CI, -2.20 - -1.63 mg/dL; I^2 , 0%)(Figure 3).

3.3. 신장 기능의 변화

145명의 환자를 대상으로 한 3편의 연구에서는 신장 기능을 평가하였다. EGFR을 통해 평가한 신장 기능은 febuxostat 사용 후에도 감소하지 않았다(weighted mean difference, 0.11 mL/min/1.73 m²; 95% CI, -0.25 - 0.47 mL/min/1.73 m²; I^2 , 45%)(Figure 4). 통풍 환자를 대상으로 시행한 추가적인 메타분석에서도 유사한 결과가 관찰되었고, eGFR은 febuxostat 사용 후에도 감소하지 않았다(weighted mean difference, 0.07 mL/min/1.73 m²; 95% CI, -0.35 - 0.48 mL/min/1.73 m²; I^2 , 45%)(Figure 5).

3.4. 질 평가

각 논문의 대한 질 평가 결과를 Figure 6에 제시하였다. 모든 연구에서 명확하게 연구 목적을 밝히고 대상을 정의하였다. 해당 연구들은 지역사회 기반의 관찰연구로 어떠한 연구에서도 표본 크기를 산출하지 않았다. 모든 연구에서는 포함 및 제외 기준을 명확하게 제시하였으며, 지표 측정의 정의와 함께 선행 노출 요인도 명확히 하였다. 1건의 연구에서만 추적 기간을 정확하게 명시하지 않았다(16).

3.5. 출판 편향 평가

본 연구에서는 출판 편향을 평가하기 위한 깔때기 그림(funnel plots)을 제시하였다(Figure 7). Febuxostat의 혈청 요산과 eGFR에 대한 효과를 확

인하기 위해 추출된 자료의 깔때기 그림에서는 출판 편향이 나타나지 않았다.

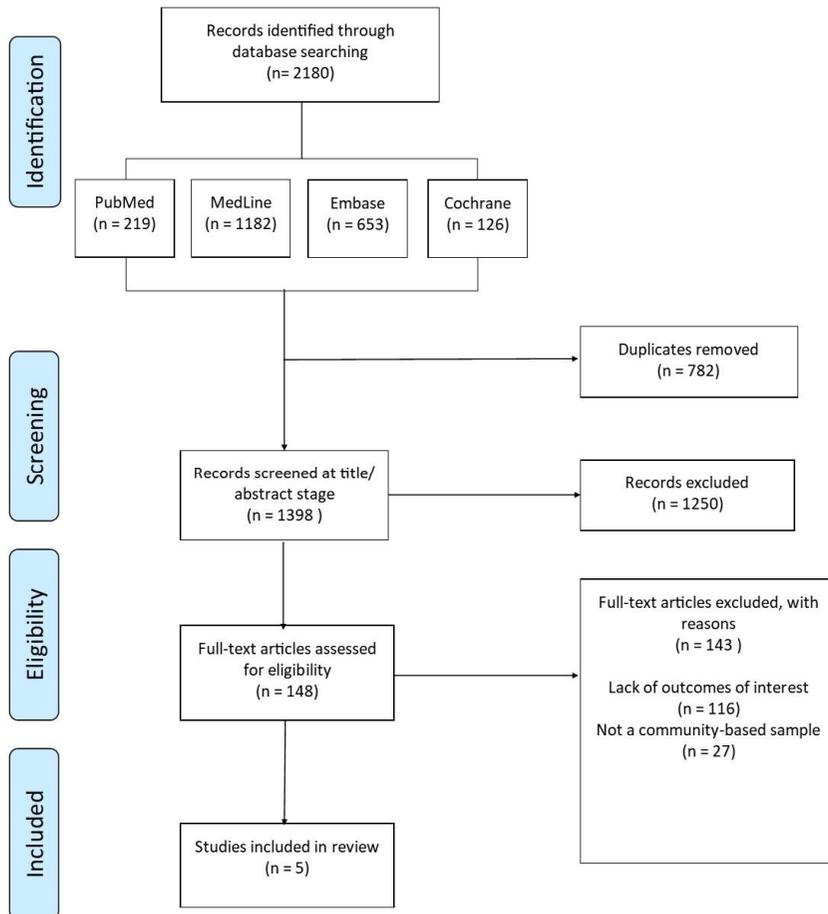


Figure 1. PRISMA flowchart showing the study selection process. PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses.

Table 2. Characteristics of Included Studies

Author /Publication year	Inclusion criteria	Number of patients	Mean age (year)	Primary outcome timepoint	Febuxostat daily dose (n%)	Baseline SUA (mg/dL)	Follow-up SUA (mg/dL)	Baseline eGFR (ml/min/1.73 m ²)	Follow-up eGFR (ml/min/1.73 m ²)
Kwak et al (2018)	Patients with CKD stage 4-5 with SUA > 7.0 mg/dL	79	NA	12 months	Started at 20-80 mg	9.7 ± 1.9	5.9 ± 1.8	NA	NA
Juge et al (2017)	Gout patients with CKD stage 4-5	73	70.2	Mean follow-up ± SD (range), weeks : 68.5 ± 64.8 (12-260)	- Baseline: 40 mg (24.6%), 80 mg (68.1%), 120 mg (7.3%) - Final: 40 mg (10.5%), 80 mg (74.6%), 120 mg (14.9%)	9.86 ± 2.85	5.06 ± 2.32	21.6 ± 6.2	20.5 ± 9.2

Yamaguchi et al (2017)	Patients with CKD stage 4-5 with hyperuricemia	103	NA	6 months	- Baseline: 10mg in naïve group / 10 or 20mg in switched group - Final: 10 mg (58%), 20 mg (34%), 40 mg (8%)	8.3 ± 1.2	6.2 ± 1.3	NA	NA
Kim et al (2020)	Gout patients with CKD stage 4-5	63	63.7	12 months (9-15 months)	40 mg (65.7%), 60 mg (11.9%), 80 mg (22.4%)	8.96 ± 2.31	4.88 ± 1.68	19.84 ± 7.08	23.49 ± 16.67
Sarvepalli et al (2018)	Patients with CKD stage 4 with hyperuricemia	9	NA	Final follow-up result of a total of 3 visits	40 mg	7.91 ± 1.32	4.86 ± 2.22	24.6 ± 1.6	25.4 ± 1.8

Values are presented as mean ± SD.

CKD: chronic kidney disease; eGFR: estimated glomerular filtration rate; NA: not available; SD: standard deviation; SUA: serum urate.

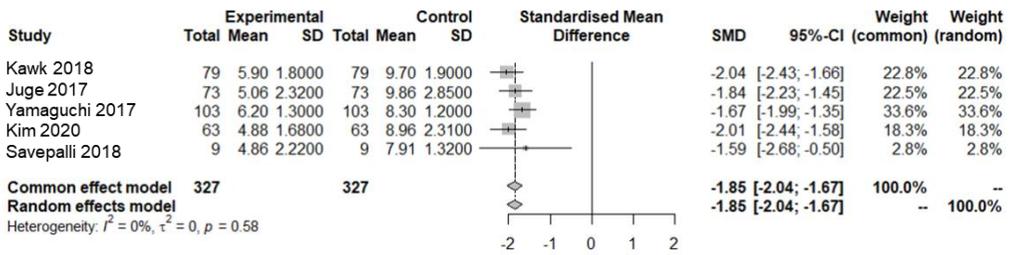


Figure 2. Effect of febuxostat on serum urate.

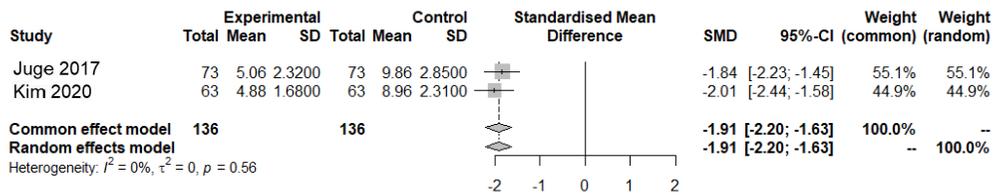


Figure 3. Effect of febuxostat on serum urate in a subgroup meta-analysis of the studies of people with gout.

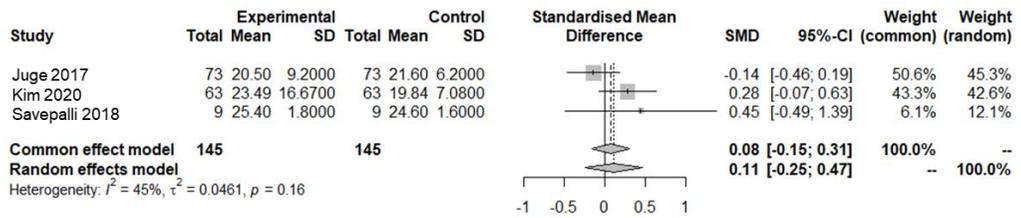


Figure 4. Effect of febuxostat on the estimated glomerular filtration rate.

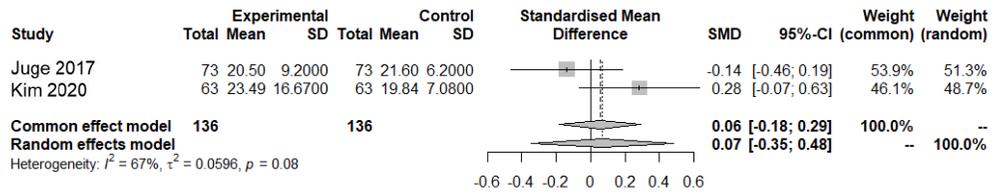


Figure 5. Effect of febuxostat on the estimated glomerular filtration rate in a subgroup meta-analysis of the studies of people with gout.

	Research question clear	Study population defined	Recruited and eligibility criteria described	Sample size justification provided	Exposure assessed prior to outcome measurement	Sufficient timeframe to see an effect	Different levels of the exposure of interest	Outcome measures defined
Kwak 2018	+	+	+	-	+	+	-	+
Juge 2017	+	+	+	-	+	+	-	+
Yamaguchi 2017	+	+	+	-	+	+	-	+
Kim 2020	+	+	+	-	+	+	-	+
Sarvepalli 2018	+	+	+	-	+	-	-	+

 Yes
 No

Figure 6. Assessment of the quality of the included studies.

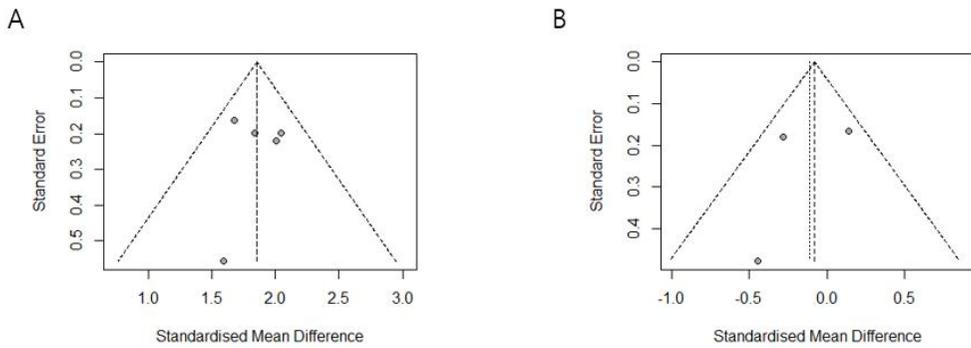


Figure 7. Assessment for publication bias using funnel plots. Effect of febuxostat on serum urate. (A) Effect of febuxostat on the estimated glomerular filtration rate. (B)

4. 고찰

본 연구에서는 투석을 받지 않는 만성콩팥병 4-5단계의 고요산혈증 환자에 대한 febuxostat의 신장 안전성 및 요산 감소 효과를 평가하기 위해 관찰연구의 체계적 문헌 고찰 및 메타분석을 수행하였다. Febuxostat은 요산 감소 효과를 나타냈으며 투약 후에도 신장 기능의 악화는 없었다. 통풍 환자를 대상으로 한 하위 그룹 메타분석에서도 유사한 결과를 보여주었다. 메타분석에 포함된 3편의 연구는 중증의 신기능 저하(eGFR 15-29 mL/min/1.73 m²)에서의 FDA 승인 용량인 40 mg보다 높은 용량을 사용하였다(13,15,17).

이전의 메타분석 연구에서 안전성 여부는 경도에서 중등도의 만성콩팥병에서만 보고되었으며, 대부분의 연구에서 중증의 만성콩팥병은 제외되었다. 따라서, 본 연구에서는 무작위 대조 연구(randomized controlled trial, RCT)와 이전의 메타분석에서 종종 제외되었던 투석을 받지 않는 만성콩팥병 5단계 환자를 포함하여 지역사회 기반 관찰연구의 메타분석을 수행하였다(6,7,18-21). 경도에서 중등도의 만성콩팥병 및 정상 신기능에서의 이전 연구들과 유사하게, 진행성 만성콩팥병(4-5단계) 환자에서도 요산 감소 효과가 관찰되었다. Febuxostat 사용 후에도 eGFR의 악화는 관찰되지 않아 신장 안전성 또한 확인하였다. 중등도에서 중증의 신기능 저하(eGFR 15-50 mL/min/1.73 m²)가 있는 통풍 환자를 대상으로 febuxostat의 안전성과 효능을 조사한 한 RCT 연구에서는, 두 febuxostat 투여군(30 mg 하루 2회 투여 및 40/80 mg 하루 1회 투여)과 위약군(각 32명)을 12개월간 비교하였다(22). 두 그룹 간 혈청 크레아티닌(creatinine, Cr) 수치와 eGFR에는 유의미한 변화가 없었으며, 12개월 시점에서 혈청 요산 수치가 6.0 미만으로 감소한 환자의 수는 위약군 대비 febuxostat 투여군에서 많았다. 또한 동일 연구자들은 정상 신기능(eGFR \geq 90 mL/min/1.73 m²) 또는 경도에서 중증의 신기능 저하(eGFR 15-89 mL/min/1.73 m²)를 가진 통풍 환자를

대상으로 febuxostat의 다양한 제형에 대한 효능과 안전성을 평가하기 위해 대규모 RCT 연구를 시행하였다(23). 위약(n = 357), febuxostat 속방정(immediate release, IR) 40 mg(n = 357) 또는 80 mg(n = 355), febuxostat 서방정(extended release, XR) 40 mg(n = 357) 또는 80 mg(n = 357)을 투여받은 환자들을 비교 분석하였다. 두 가지 제형 및 용량의 febuxostat 투여군은 모든 신기능의 하위 그룹에서 3개월 시점의 혈청 요산 수치가 6.0 mg/dL 미만인 환자 비율에 대해 위약군 대비 일관된 치료 효과를 나타냈다.

이 연구의 강점은 4-5단계의 만성콩팥병 환자에서 febuxostat의 요산 감소 효과와 신장 안전성을 처음으로 확인했다는 것이다. 그러나 우리 연구에는 몇 가지 한계점이 있다. 첫째, 포함된 연구 및 환자의 수가 비교적 적었으며, 추적 기간이 상대적으로 짧았기 때문에 수년간의 장기적인 신장 안전성은 평가할 수 없었다. 둘째, 이 연구는 높은 근거 수준을 가진 RCT 연구의 메타분석이 아닌 관찰연구의 메타분석이었다. 관찰연구의 특성으로 인해 febuxostat의 시작 용량은 다양하였고, 투약 중에 용량을 조절하기도 하였으며, 투약 기간도 다양했다. 셋째, eGFR 이외의 신기능 지표는 분석할 수 없었다. 넷째, allopurinol과 benzbromarone과 같은 다른 요산저하 치료제와의 비교 분석이 불가능하였다. 다섯째, 혈청 요산 수치에 영향을 미칠 수 있는 다른 동반 질환 또는 동시 복용 약물의 영향에 대해 분석할 수 없었다.

결과적으로 우리의 메타분석은 아직 투석을 받지 않는 만성콩팥병 4-5단계의 고요산혈증 환자에서 febuxostat가 요산 감소 효과를 가지며 신장 안전성에 문제가 없다는 것을 보여주었다. 이러한 결과는 임상 현장에서 중증 만성콩팥병 환자에게도 febuxostat를 어느 정도 안심하고 사용할 수 있도록 도움을 줄 것이다.

5. 요약

진행성 만성콩팥병 환자에서 통풍의 치료에 사용되는 Febuxostat의 요산 감소 효과와 신장 안정성은 아직 명확히 밝혀져 있지 않다. 이 연구의 목적은 투석을 받지 않는 만성콩팥병 4-5단계의 고요산혈증 환자에서 febuxostat의 요산 감소 효과와 신장 안전성을 관찰연구의 메타분석을 통해 평가하는 것이다. 5편의 관찰 연구에서 총 327명의 환자가 메타분석에 포함되었고, febuxostat을 투약 후 혈청 요산 수치가 적절히 감소하였다. EGFR의 변화를 평가한 3편의 관찰연구를 메타분석한 결과 febuxostat 사용 후 eGFR의 악화는 없었다. 통풍 환자만을 대상으로 한 하위 분석에서도 혈청 요산의 감소와 변화 없는 eGFR의 소견을 보였다. 본 연구에서는 투석을 받지 않는 만성콩팥병 4-5단계의 고요산혈증 환자에서 febuxostat을 사용한 후 적절한 요산 감소 효과를 보였고, 신장 안정성도 확인하였다. 이 연구 결과를 통해 진행성 만성콩팥병 환자에서 요산저하치료제의 선택에 도움을 줄 수 있을 것이다.

6. 참고문헌

1. Koo BS, Jeong HJ, Son CN, Kim SH, Kim GH, Jun JB: J-shaped relationship between chronic kidney disease and serum uric acid levels: A cross-sectional study on the Korean population. *J Rheum Dis* 2021; 28: 225-33.
2. Lee TH, Chen JJ, Wu CY, Yang CW, Yang HY: Hyperuricemia and progression of chronic kidney disease: A review from physiology and pathogenesis to the role of urate-lowering therapy. *Diagnostics* 2021; 11: 1674.
3. Dalbeth N, Gosling AL, Gaffo A, Abhishek A: Gout. *Lancet* 2021; 397: 1843-55.
4. U.S. Food and Drug Administration. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs: Labels for NDA 021856. Available from: URL: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=021856>.
5. 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: 274-81.
6. 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 PRISMA-compliant article. *Medicine* 2018; 97: e0161.
7. 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* 2019; 98: e16311.
 8. Chewcharat A, Chang YT, Thongprayoon C, Crisafio A, Bathini T, Mao MA, et al.: Efficacy and safety of febuxostat for treatment of asymptomatic hyperuricemia among kidney transplant patients: A meta-analysis of observational studies. *Clin Transplant* 2020; 34: e13820.
 9. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, et al.: The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med* 2009; 6: e1000100.
 10. Institute NHLBI. Study Quality Assessment Tools. Available from: URL:<https://www.nlm.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>.
 11. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG: Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327: 557-60.
 12. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C: Bias in meta-anal-

- ysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997; 315: 629-34.
13. Juge PA, Truchetet ME, Pillebout E, Ottaviani S, Vigneau C, Loustau C, et al.: Efficacy and safety of febuxostat in 73 gouty patients with stage 4/5 chronic kidney disease: A retrospective study of 10 centers. *Joint Bone Spine* 2017; 84: 595-8.
 14. Yamaguchi A, Harada M, Yamada Y, Hashimoto K, Kamiyo Y: Identification of chronic kidney disease patient characteristics influencing the renoprotective effects of febuxostat therapy: a retrospective follow-up study. *BMC Nephrol* 2017; 18: 162.
 15. Kwak CH, Sohn M, Han N, Cho YS, Kim YS, Oh JM: Effectiveness of febuxostat in patients with allopurinol-refractory hyperuricemic chronic kidney disease. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2018; 56: 321-7.
 16. Sarvepalli PS, Fatima M, Quadri AK, Taher AR, Habeeb A, Amreen F, et al.: Study of therapeutic efficacy of febuxostat in chronic kidney disease stage IIIA to stage VD. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2018; 29: 1050-6.
 17. Kim SH, Lee SY, Kim JM, Son CN: Renal safety and urate-lowering efficacy of febuxostat in gout patients with stage 4-5 chronic kidney disease not yet on dialysis. *Korean J Intern Med* 2020; 35: 998-1003.
 18. Pisano A, Cernaro V, Gembillo G, D' Arrigo G, Buemi M, Bolignano

- D: Xanthine oxidase inhibitors for improving renal function in chronic kidney disease patients: An updated systematic review and meta-Analysis. *Int J Mol Sci* 2017; 18: 2283.
19. Su X, Xu B, Yan B, Qiao X, Wang L: Effects of uric acid-lowering therapy in patients with chronic kidney disease: A meta-analysis. *PLoS One* 2017; 12: e0187550.
20. Liu X, Qiu Y, Li D, Tan J, Liang X, Qin W: Effectiveness of drug treatments for lowering uric acid on renal function in patients with chronic kidney disease and hyperuricemia: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Pharmacol* 2021; 12: 690557.
21. Tsukamoto S, Okami N, Yamada T, Azushima K, Yamaji T, Kinguchi S, et al.: Prevention of kidney function decline using uric acid-lowering therapy in chronic kidney disease patients: a systematic review and network meta-analysis. *Clin Rheumatol* 2022; 41: 911-9.
22. Saag KG, Whelton A, Becker MA, MacDonald P, Hunt B, Gunawardhana L: Impact of febuxostat on renal function in gout patients with moderate-to-severe renal impairment. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68: 2035-43.
23. Saag, KG, Becker MA, Whelton A, Hunt B, Castillo M, Kisfalvi K, et al.: Efficacy and safety of febuxostat extended and immediate release in patients with gout and renal impairment: A Phase III

Placebo-Controlled Study. *Arthritis Rheumatol* 2019; 71: 143-53.

연구 2.

실사용 데이터를 활용한 요산저하치료의 지속성 평가:
allopurinol과 febuxostat의 복용 순응도에 대한
후향적 분석

1. 서 론

통풍은 고요산혈증이 원인이 되어 체내에 과다하게 축적된 요산이 결정화되고 이들이 관절을 비롯한 여러 조직에 침착되어 반복적으로 염증을 일으키는 만성 전신 대사질환이다(1). 통풍의 치료는 급성통풍관절염의 소염 치료와 재발 예방 및 요산결정에 의한 합병증 예방을 위한 요산저하치료로 나눌 수 있다(1). 한국을 포함하여 전 세계적으로 통풍의 유병률은 증가 추세이다(2). 국민건강보험공단에서 발표한 바에 따르면 국내 통풍 환자가 연평균 4%씩 증가하여 2022년에는 50만 명을 넘었고 특히 20대에서 40대의 젊은 남성이 많이 증가하였다(3). 하지만 여전히 많은 통풍 환자들이 제대로 관리되지 않고 있다. 요산저하치료를 받는 통풍 환자는 전체의 1/3에서 절반 정도이며, 환자의 절반 미만이 치료를 준수한다(2,4). 2007년부터 2015년까지 건강보험심사평가원(Health Insurance Review and Assessment Service, HIRA) 데이터베이스에 따르면, 국내 통풍 환자의 80% 이상에서 요산저하치료가 이루어지고 있으나, 이들 중 33-38%의 환자만이 5년간 약제를 지속해서 처방받았다(5). 전 세계적으로 요산저하치료제의 복약 순응도(adherence or compliance)를 평가한 연구에서 17-83.5%로 다양한 결과를 보여주었는데, 이러한 다양성의 원인은 연구 대상의 차이와 복약 순응도 평가 지표의 차이 등이 있다(6). 요산저하치료제의 복약 순응도를 평가한 연구의 메타분석 결과에 따르면 전체 복약 순응도는 46-47%로 비교적 낮은 수준을 보였다(6,7). 국내에서 요산저하치료제의 복약 순응도를 평가한 연구는 3차 병원 한 기관의 류마티스 내과에서 치료 중인 환자를 대상으로 한 소규모 연구가 있었다(8). 이 연구에서는 남성 통풍 환자만을 대상으로 하여 요산저하치료제 중 febuxostat의 복약 순응도(adherence)와 지속성(persistence)을 평가하였고, 첫 1년간의 복약 순응도와 지속성은 각각 71.8%와 80.9%로 높았으나 시간이 지날수록 낮아지는 결과를 보였다(8).

본 연구에서는 대규모 실사용 데이터를 이용하여 1차 요산저하치료제로 가장 많이 사용되는 allopurinol과 febuxostat의 복용 순응도를 비교하고, 이에 영향을 미치는 요인을 파악하고자 하였다.

2. 재료 및 방법

2017년 1월부터 2018년 12월까지 건강보험심사평가원 청구자료에 등록된 19세 이상의 통풍 환자 중 allopurinol 혹은 febuxostat을 처음 투약하는 환자를 대상으로 하였다. 첫 투약의 정의는 약물 시작 전 6개월 동안 국내에서 사용 가능한 요산저하치료 약물인 allopurinol, febuxostat, benzbromarone을 처방받지 않은 경우로 하였다. 복약 순응도를 평가하는 지표는 첫 처방 시작일로부터 1년 동안의 약물 소지율(medication possession ratio, MPR)을 사용하였다. MPR은 연구 추적 기간 동안 약물 공급 일수의 비율을 뜻하는 개념으로 MPR이 80% 이상인 경우를 복약 순응군(adherent patient), 80% 미만인 경우 복약 비순응군(non-adherent patient)으로 분류하였다(9,10).

기본적 임상 특성과 allopurinol과 febuxostat의 복약 순응도 비교 및 일반적 특성의 수준별 두 약제간 복약 순응도 비교는 Student's *t*-test와 카이제곱-검정(chi-squared test)을 이용하였다. 두 약제에서 1년 동안 투약일 수에 따른 환자 수 비율은 도표로 나타내었다. 복약 순응군 여부에 영향을 미치는 요인을 파악하기 위해 다중로지스틱 회귀분석(multiple logistic regression)을 이용하였다. 통계분석은 SAS ver 9.4(SAS Institute Inc., Cary, NC, USA.)를 사용하였고, 통계검정의 유의수준은 5%로 설정하여 *p*값이 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의하다고 하였다.

3. 성 적

2016년 7월부터 시간에 따른 allopurinol 과 febuxostat 의 처방률을 보면, allopurinol 은 점차 감소하고 febuxostat 은 점차 증가하여 2017년 11월경 두 약제의 처방률이 비슷했다가 이후 febuxostat 의 처방률이 훨씬 높아져 2020년 7월에는 약 64% 정도를 차지하였다(Figure 8).

총 839,706 건이 분석 대상에 포함되었고, 기본적인 임상 특성은 Table 3에 요약하였다. Allopurinol 과 Febuxostat 사용 건수가 각각 47.8%와 52.2%였고, 평균 나이는 비슷하였다. 성별 분포도 남성이 약 89%로 약제간에 차이가 없었다. 1년 동안 복약 순응군(MPR \geq 80%) 환자의 수는 전체 21.73%에 불과하였고, allopurinol 이 26.51%, febuxostat 이 17.36%로 allopurinol 을 사용한 군이 더 높았다(Figure 9).

치료 시작 후 allopurinol 사용군 중 50%의 환자가 1년 동안 60일 정도만 약을 투약하였고, febuxostat 사용군 중 50%는 1년 동안 30일 정도만 약을 투약하였다. 1년 동안 약을 계속 투약한 환자의 비율은 allopurinol 은 1.68%, febuxostat 은 0.96%에 불과하였다(Figure 10).

두 약제 간 일반적 특성의 수준별 복약 순응군 비교는 Table 4에 요약하였다. Allopurinol 과 febuxostat 군 모두 여성의 복약 순응군이 남성보다 높았으며, 연령이 높아질수록 복약 순응군 비율도 높았다. 두 약물 모두 3차 병원에서 치료받은 환자의 경우, 1차, 2차 병원에서 치료받은 경우에 비해 복약 순응군 비율이 높았다. 또한, 두 약물 투약군 모두 다른 진료과에 비해 내과에서 진료를 받은 환자의 복약 순응군 비율이 더 높았다.

복약 순응군 여부에 영향을 미치는 요인을 분석한 결과 allopurinol 을 투약한 경우, 65세 이상 연령, 상급병원 진료를 받은 경우, 내과 진료를 받은 경우에서 유의하게 교차비(odds ratio, OR)가 높아 관련이 있었다(Table 5).

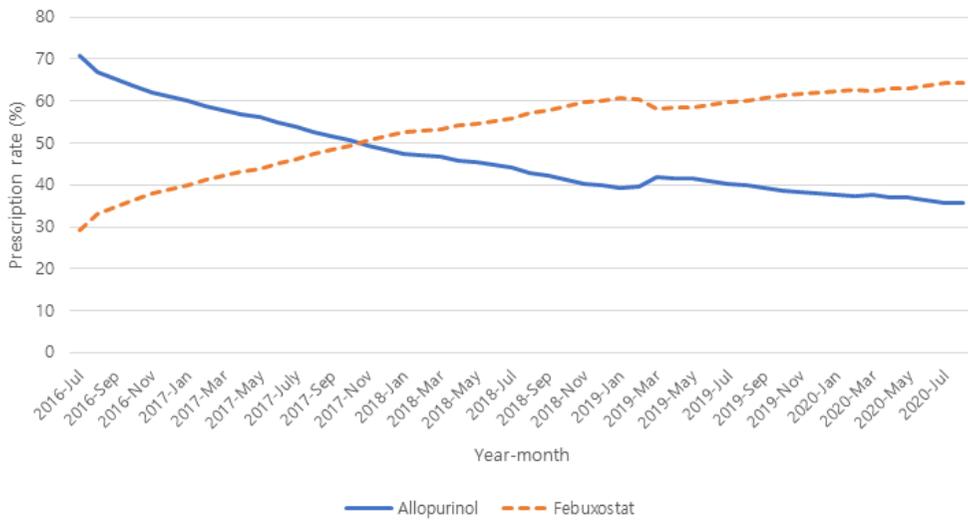


Figure 8. Difference in prescription rates between allopurinol and febuxostat over time.

Table 3. Baseline Characteristics of Included Cases

	Total case, n (%)	Allopurinol, n (%)	Febuxostat, n (%)	p value
Total	839,706 (100)	401,348 (47.8)	438,358 (52.2)	<0.001
Age (mean ± SD)		54.0 ± 15.7	54.9 ± 15.5	<0.001
Gender	Male	750,061 (89.32)	358,064 (89.22)	<0.001
	Female	89,645 (10.68)	43,284 (10.78)	

SD: standard deviation.

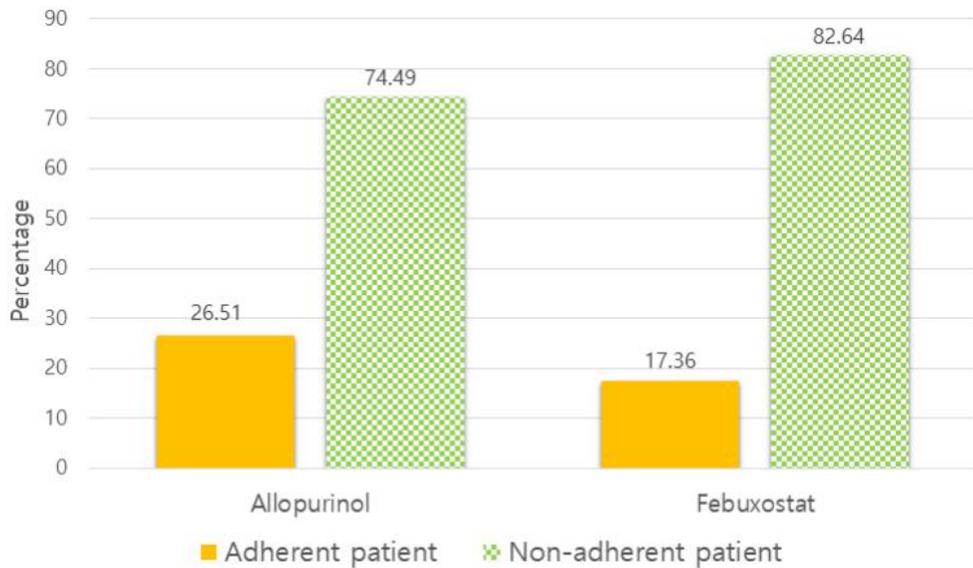


Figure 9. Percentage of urate lowering treatment-adherent (MPR \geq 80%) and non-adherent patients in a year. MPR: Medication possession ratio.

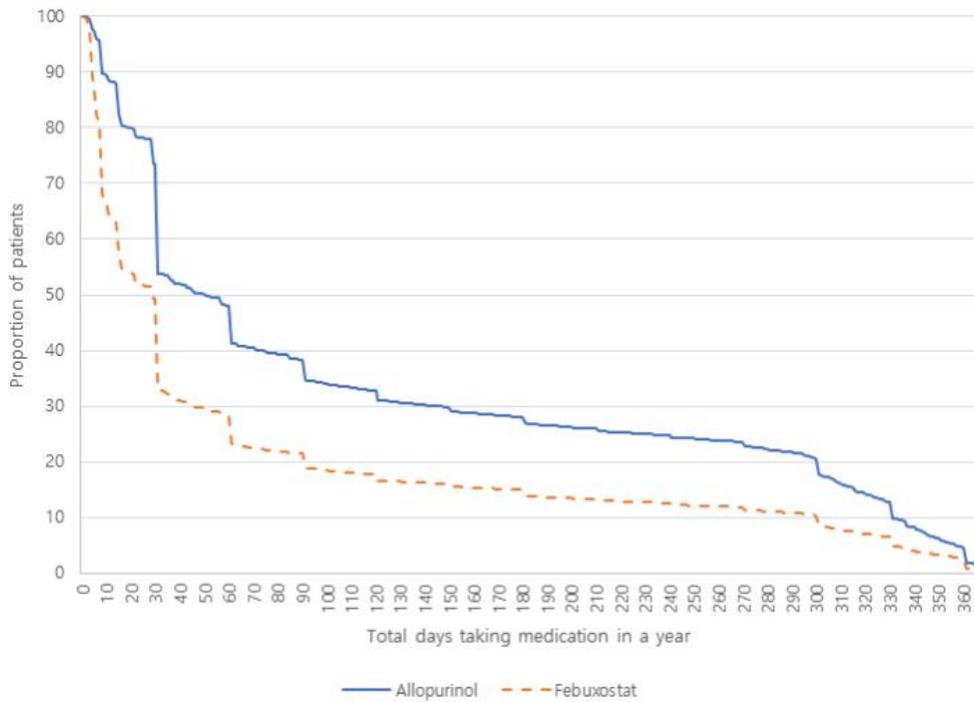


Figure 10. Proportion of patients by total days who were administered urate lowering medications for 1 year after the initiation of treatment.

Table 4. Comparison of Medication Adherence (MPR \geq 80%) According to General Characteristics of Allopurinol and Febuxostat

		Allopurinol, n (%)	Febuxostat, n (%)	p value
Gender	Male	92,455 (25.80)	65,602 (16.70)	<0.001
	Female	13,955 (32.20)	10,493 (22.60)	
Age	18 - 39	11,359 (13.75)	3,794 (4.72)	<0.001
	40 - 64	55,736 (26.33)	37,852 (16.13)	
	> 65	39,315 (36.73)	34,449 (27.95)	
Hospital	Tertiary	23,557 (45.99)	13,049 (39.38)	<0.001
	Secondary	33,061 (25.83)	22,167 (17.35)	
	Primary	49,792 (22.41)	40,879 (14.73)	
Medical department	Internal medicine	85,188 (40.49)	59,717 (35.39)	<0.001
	Others	21,222 (11.11)	16,378 (6.07)	
Administrative division	City (including Sejong)	57,462 (29.08)	41,762 (20.53)	<0.001
	Province	48,948 (24.02)	34,333 (14.61)	

MPR: medication possession ratio

Table 5. Factors Associated with Medication Adherence (MPR \geq 80%)

		OR (95% CI)	p value
Drug	Allopurinol	1.46 (1.44-1.47)	<0.001
	Febuxostat	Reference	
Gender	Male	1.10 (1.08-1.12)	<0.001
	Female	Reference	
Age	18 - 39	Reference	
	40 - 64	2.23 (2.18-2.27)	<0.001
	> 65	3.40 (3.33-3.47)	<0.001
Hospital	Tertiary	1.46 (1.43-1.48)	<0.001
	Secondary	1.06 (1.04-1.07)	<0.001
	Primary	Reference	
Medical department	Internal medicine	5.59 (5.52-5.66)	<0.001
	Others	Reference	
Administrative division	City (including Sejong)	1.13 (1.12-1.15)	<0.001
	Province	Reference	

MPR, medication possession ratio; OR, odds ratio

4. 고찰

본 연구에서는 2017년 1월에서 2018년 12월까지 국내 건강보험심사평가원 청구자료를 바탕으로 한 대규모 실사용 데이터를 이용하여 요산저하치료제 중 allopurinol과 febuxostat의 복용 순응도를 비교하였고, allopurinol의 복용 순응군 비율이 febuxostat보다 더 높았다. 복용 순응군과 관련된 인자는 allopurinol 투약, 65세 이상의 고령 환자, 3차 병원 및 내과 진료를 받는 경우였다.

2017년 1월까지 요산저하치료제의 복용 순응도를 평가한 22개 연구의 메타분석 결과를 보면 통합된 전체 순응도는 47%였지만, 처방 청구자료만을 대상으로 한 메타분석 결과는 42%로 직접 남은 약의 개수를 측정한 연구나 자기 보고 형식(self-report)의 연구들보다는 낮게 나타났다(6). 청구자료를 이용한 본 연구도 전체 복용 순응도는 21.73%로 메타분석 결과보다도 훨씬 낮게 나타나 국내 통풍 환자 치료의 미흡함을 확인하였다. 지속적으로 약을 복용해야 하는 다른 만성질환과 비교한 연구에서 고혈압과 당뇨의 복용 순응도가 각각 72.3%와 65.4%인 것에 비해 통풍의 경우 36.8%로 비교적 낮은 복용 순응도를 보였다(11). 본 연구에서는 지속성(persistence) 여부를 분석하지 못하였으나 2016년까지 발표된 연구의 비지속성 역시 54-87%의 범위로 높게 나타났다(7).

일차 요산저하치료제로 1966년부터(한국은 1970년부터) 오랫동안 가장 많이 사용되었던 allopurinol은 신장으로 배설되고, 중증 피부 부작용이 드물게 발생하여 신기능 저하자에게는 저용량부터 서서히 증량하여 용량 조절이 필요하다. 만성콩팥병 환자나 HLA-B5801 유전자가 양성인 경우 중증 피부 부작용 발생 위험도가 매우 높다(12,13). 2009년 미국 식품의약국에서 승인된 febuxostat은 allopurinol과 같은 xanthine oxidase inhibitor 역할을 하지만 화학적 구조가 달라 교차반응성이 없어 중증 피부 부작용 발생빈도도 낮고, 주로 간으로 대사되어 신기능 저하자에게도

용량 조절 없이 사용할 수 있다(14). 또한, 정상 신기능 환자에서 Febuxostat 40 mg 한 알이 allopurinol 100 mg 3알의 요산 감소 효과와 비슷하여 복용의 편리성도 가지고 있다(15). Febuxostat은 국내에서 2012년 승인 이후 2016년 7월부터 1차 약제로 사용할 수 있게 되면서 allopurinol 처방빈도는 점차 감소하고 febuxostat 처방률이 급격히 증가한 것을 본 연구에서 확인하였다. 하지만 외국의 경우 febuxostat의 처방률이 1%에서 9% 정도로 매우 낮았고, 90% 이상 allopurinol이 차지했다(16-19). 국내에서 febuxostat의 처방률이 높은 이유는 서양에 비해 HLA-B5801 유전자 양성률이 매우 높고, febuxostat의 약가도 서양에 비해 비교적 저렴하기 때문으로 판단된다(13). Allopurinol과 febuxostat의 복용 순응도를 직접 비교한 연구는 국내 3차 병원 류마티스 내과 한 기관에서 시행한 연구 외에는 없었다(20). 2011년 12월부터 2018년 11월까지 602명을 추적한 연구로 지속성(persistence)을 평가하였다. Allopurinol과 febuxostat의 첫 처방률은 각각 237명(39.4%)와 365명(60.6%)로 본 연구와 유사한 결과를 보였다. 전체 환자의 1년 복용 지속률은 67.3%였고, 시간이 갈수록 감소하였다. 연구 기간 동안 약을 중단한 환자는 282명(46.8%)인데 이중 allopurinol이 60.6%를 차지하였다. 약을 중단하는 위험 인자로 allopurinol이 위험비가 2.01로 나타나 본 연구와는 반대의 결과를 보였다. 이러한 차이의 원인은 순응도 평가 지표의 차이와 환자 대상이 3차 병원에 국한된 점 등으로 판단된다.

요산저하치료제의 복용 순응도에 영향을 미치는 원인을 분석한 결과는 많은 연구에서 나이가 많고, 동반질환이 있는 경우에서 높은 복용 순응도와 연관이 있었고(7), 본 연구에서도 65세 이상 고령의 환자가 복용 순응군과 연관이 있었다. 본 연구에서 내과에서 처방한 경우가 복용 순응군에 미치는 요인으로 나타났는데 유사하게 류마티스 전문의에게 치료를 시작하는 경우 복용 순응도가 높게 나타난 연구도 있었다(18). 영국에서 시행한 요산저하치료제를 중단하는 이유에 대한 환자 설문조사에서 약물부작용이 가장 많은 이유였고, 효과가 없거나 요산저하치료제를 사용하면서 발생한

급성통풍관절염 등이 두 번째 원인으로 보고되었다(19). 국내 한 연구에 따르면 요산저하치료의 좋은 복약 순응도와 관련된 요인에는 노인, 통풍 관리 전략에 대해 잘 알고 있는 사람, 요산저하치료를 선호하는 사람이었다(21). 효과적인 요산저하치료의 장애가 되는 요인으로는 환자의 관점에서는 통풍이 만성질환이라는 것과 효과적인 치료법이 있음에 대한 지식의 부족이고, 의료 제공자 관점에서는 전문가의 통풍 관리 지침에 대한 지식 부족과 관련이 있었다(22). 따라서 통풍 환자가 요산저하치료를 시작할 때 통풍은 만성질환이며 요산저하치료제의 지속적 투약 필요성과 약물치료로 완치가 가능한 질환임을 인지할 수 있도록 적절한 교육이 필요하다. 또한, 약물치료로 발생할 수 있는 부작용에 대해 충분한 설명이 필요하며, 요산저하치료 시작 시 발생할 수 있는 급성통풍관절염 재발에 대한 예방요법이 필요하다. 통풍은 주로 1차 의료기관에서 많이 치료하고 있는 질환 중 하나로 이를 담당하는 의료진 역시 통풍 치료 지침에 대한 적절한 지식의 습득이 중요할 것으로 보인다. 급성통풍관절염의 소염치료 후 임상 증상이 호전되면 요산저하치료를 위한 병원 방문을 하지 않는 경우도 많아 복약 순응도를 높이기 위한 노력으로 최근 발표된 한국인 통풍 치료 가이드라인에서는 요산저하치료제 사용의 적응이 되는 통풍 환자에서 급성통풍관절염이 있을 때 항염증제와 요산저하치료제의 동시 투여를 고려할 수 있음을 명시하였다(23).

본 연구의 한계점은 먼저 심평원 청구자료를 이용하였기 때문에 환자가 약을 처방받고 실제로 약을 투약했는지 여부는 불분명하다. 또한, 약물을 중단한 이유를 분석할 수 없었다. 두 번째는 약물 투약의 지속성(persistence)을 분석하지 못했다. 셋째, 본 연구 결과가 기존 소규모 연구 결과와 다른 allopurinol 사용군에서 febuxostat보다 복약 순응군 비율이 높은 이유를 자세히 분석하려면 목표 혈청 요산 농도에 도달한 환자 수의 비교, allopurinol과 febuxostat의 용량을 추가로 확인할 필요가 있겠다.

통풍은 저렴하고 효과적인 약물을 사용하여 완치할 수 있는 질환 중 하

나임에도 불구하고 우리나라를 비롯한 전 세계적으로 적절한 치료가 이루어지지 않고 있어 요산저하치료에 대한 순응도가 떨어지는 것을 극복하기 위한 지속적인 노력과 함께 새로운 대책이 필요함을 시사한다.

5. 요약

통풍은 고요산혈증이 원인이 되어 발생하는 만성 염증성 관절염으로 장기적 요산저하치료가 필요한 질환이다. 통풍 환자의 요산저하치료제 복용 순응도는 다른 만성질환에 비해 현저히 낮게 보고되었다. 본 연구는 국내 대규모 실사용 데이터를 이용하여 가장 많이 사용되는 일차 요산저하치료제인 allopurinol과 febuxostat의 복용 순응도를 비교하고, 이에 영향을 미치는 요인을 확인하였다. 2017년 1월에서 2018년 12월까지 국내 건강보험심사평가원 청구자료를 바탕으로 최근 6개월간 요산저하치료 병력이 없는 처음 allopurinol과 febuxostat을 처방받은 통풍 환자를 대상으로 1년 동안의 MPR을 조사하였고, $MPR \geq 80\%$ 인 경우를 복용 순응군으로 정의하였다. 1년 동안 복용 순응군은 allopurinol이 febuxostat보다 높았고, 여성과 고령의 환자, 3차 병원에서 처방받은 경우 그리고 내과에서 처방받은 경우 복용 순응군 비율이 높았다. 복용 순응군 여부에 영향을 미치는 인자는 allopurinol을 투약하는 경우, 65세 이상의 고령 환자, 3차 병원 및 내과 진료를 받는 경우였다. 이러한 결과는 통풍 환자의 요산저하치료 복용 순응도를 높이기 위한 새로운 전략적 모색에 도움을 줄 수 있을 것이다.

6. 참고문헌

1. Dalbeth N, Gosling AL, Gaffo A, Abhishek A: Gout. *Lancet* 2021; 397: 1843-55.
2. Dehlin M, Jacobsson L, Roddy E: Global epidemiology of gout: prevalence, incidence, treatment patterns and risk factors. *Nat Rev Rheumatol* 2020; 16: 380-90.
3. HIRA빅데이터개방포털: 국민관심질병통계. Available from: URL:<https://opendata.hira.or.kr/op/opc/olapMfrnIntrsIlnsInfoTab1.do>.
4. Son CN, Stewart S, Su I, Mihov B, Gamble G, Dalbeth N: Global patterns of treat-to-serum urate target care for gout: Systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2021; 51: 677-84.
5. Kim JW, Kwak SG, Park SH: Prescription pattern of urate-lowering therapy in Korean gout patients: data from the national health claims database. *Korean J Intern Med* 2018; 33: 228-9.
6. Yin R, Li L, Zhang G, Cui Y, Zhang L, Zhang Q, et al.: Rate of adherence to urate-lowering therapy among patients with gout: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2018; 8: e017542.
7. Scheepers L, van Onna M, Stehouwer CDA, Singh JA, Arts ICW, Boonen A: Medication adherence among patients with gout: A systematic re-

- view and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2018; 47: 689-702.
8. Lee S, So MW, Ahn E: Long-term adherence and persistence with febuxostat among male patients with gout in a routine clinical setting. *Mod Rheumatol* 2019; 29: 662-8.
 9. Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA, et al.: Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health* 2008; 11: 44-7.
 10. Raebel MA, Schmittiel J, Karter AJ, Konieczny JL, Steiner JF: Standardizing terminology and definitions of medication adherence and persistence in research employing electronic databases. *Med Care* 2013; 51:S11-21.
 11. Reach G: Treatment adherence in patients with gout. *Joint Bone Spine* 2011; 78: 456-9.
 12. Hung SI, Chung WH, Liou LB, Chu CC, Lin M, Huang HP, et al.: HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005; 102: 4134-9.
 13. Stamp LK, Day RO, Yun J: Allopurinol hypersensitivity: investigating the cause and minimizing the risk. *Nat Rev Rheumatol* 2016; 12: 235-42.
 14. Edwards NL: Febuxostat: a new treatment for hyperuricaemia in

- gout. *Rheumatology* 2009; 48(Suppl 2): ii15-9.
15. Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR, Wells AF, MacDonald P, Lloyd E, 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.
 16. McGowan B, Bennett K, Silke C, Whelan B: Adherence and persistence to urate-lowering therapies in the Irish setting. *Clin Rheumatol* 2016; 35: 715-21.
 17. Dehlin M, Ekström EH, Petzold M, Strömberg U, Telg G, Jacobsson LT: Factors associated with initiation and persistence of urate-lowering therapy. *Arthritis Res Ther* 2017; 19: 6.
 18. Janssen CA, Oude Voshaar MAH, Vonkeman HE, Krol M, van de Laar M: A retrospective analysis of medication prescription records for determining the levels of compliance and persistence to urate-lowering therapy for the treatment of gout and hyperuricemia in The Netherlands. *Clin Rheumatol* 2018; 37: 2291-6.
 19. Elmelegy D, Abhishek A: Reasons for discontinuing urate-lowering treatment in community-dwelling adults with gout: results of a primary care-based cross-sectional study. *Rheumatol Adv Pract* 2021; 5: rkab022.
 20. Kim A, Kim Y, Kim GT, Ahn E, So MW, Lee SG: Comparison of persistence rates between allopurinol and febuxostat as first-line ur-

ate-lowering therapy in patients with gout: an 8-year retrospective cohort study. Clin Rheumatol 2020; 39: 3769-76.

21. Chung MK, Kim SS, Cheon YH, Hong SJ, Choi HJ, Seo MR, et al.: Patient perspectives and preferences regarding gout and gout management: Impact on adherence. J Korean Med Sci 2021; 36: e208.
22. Spencer K, Carr A, Doherty M: Patient and provider barriers to effective management of gout in general practice: a qualitative study. Ann Rheum Dis 2012; 71: 1490-5.
23. Lee JJ, Lee JS, Chung MK, Ahn JK, Choi HJ, Hong SJ, et al.: Korean guidelines for the management of gout. J Rheum Dis 2023; 30: 141-50.

Meta-analysis of the efficacy and safety of urate-lowering therapy in patient with gout, and real world data-based evaluation of adherence to urate-lowering therapy

Jeong, Hye-Jin

Department of Internal Medicine
Graduate School Keimyung University

(Supervised by Professor Kim, Sang-Hyon)

(Abstract)

Gout is a chronic metabolic disease in which monosodium urate crystals accumulating in the body due to hyperuricemia is deposited in the joints and tissues surrounding the joints, causing inflammation. The prevalence of gout is increasing worldwide due to increased life expectancy, increasing incidence of metabolic diseases, changes in eating habits, and an increasing number of patients with chronic kidney disease or transplant. The effective long-term treatment of gout is to prevent acute gout attacks and complications by lowering serum urate.

In this thesis, we performed two studies on the efficacy, safety, and persistence of urate-lowering therapy in patients with gout. The first study evaluated the serum urate reducing effect and renal

safety of febuxostat in patients with stage 4-5 chronic kidney disease who did not receive dialysis, through a meta-analysis of observational studies. This meta-analysis revealed a decrease in serum urate concentration after administration of febuxostat in patients with stage 4-5 chronic kidney disease. Kidney function evaluated through estimated glomerular filtration rate displayed no difference before and after the use of febuxostat. The second study used Korea Health Insurance Review and Assessment claims data to compare medication adherence for 1 year between patients first prescribed allopurinol or febuxostat as urate-lowering therapy from 2017 to 2018. In Korean patients with gout, allopurinol had more 1-year adherence groups than febuxostat. Older patients and those who received their prescription from an internal medicine practitioner were associated with a higher medication adherence rate.

This study confirmed that febuxostat has an appropriate serum urate reduction effect and displays renal safety in hyperuricemia patients with stages 4-5 chronic kidney disease who are not receiving

dialysis, and that allopurinol achieves higher medication adherence than that of febuxostat. The results of this study are expected to aid physicians in selecting appropriate drugs for patients with gout and advanced chronic kidney disease and to increase medication adherence among these patients in the future.

통풍 환자에서 요산저하치료의 유효성과 안정성에 대한 메타분석 및 실사용 데이터를 활용한 지속성 평가

정 혜 진

계명대학교 대학원

의학과 내과학 전공

(지도교수 김 상 현)

(초록)

통풍은 고요산혈증으로 체내에 축적된 요산결정이 관절과 관절 주변 조직에 침착되어 염증을 일으키는 만성 전신 대사질환이다. 기대 수명의 증가, 대사질환 증가, 식습관의 변화, 만성콩팥병이나 이식 환자의 증가 등으로 전 세계적으로 통풍 유병률은 증가하고 있다. 통풍의 효과적인 장기 치료는 혈청 요산을 낮춰줌으로써 급성통풍관절염과 합병증을 예방하는 것이다.

본 학위 논문에서는 두 가지 주제를 통해 통풍 환자에서 요산저하치료의 유효성, 안정성 및 지속성을 연구하였다. 첫 번째 연구는 투석을 받지 않는 만성콩팥병 4-5단계 환자들을 대상으로 febuxostat의 요산 감소 효과와 신장 안전성을 관찰연구의 메타분석을 통해 평가하였다. 메타분석 결과 만성콩팥병 4-5단계 환자에서 febuxostat을 투약 후 요산이 감소하였고, 추

정사구체여과율을 통해 평가한 신장 기능도 febuxostat 사용 전과 후에 차이가 없었다. 두 번째 연구는 실사용 데이터인 국내 건강보험심사평가 청구자료를 이용하여 2017년부터 2018년까지 통풍 환자에서 처음 처방된 요산저하치료제 중 allopurinol과 febuxostat의 1년 동안 복약 순응도를 비교하였다. 국내 통풍 환자에서 allopurinol이 febuxostat에 비해 복약 순응군의 비율이 높았고, 고령 환자와 내과에서 처방받은 경우가 복약 순응군 여부와 관련이 있었다.

이 연구에서 투석을 받지 않는 만성콩팥병 4-5단계의 고요산혈증 환자들에게 febuxostat은 적절한 요산 감소 효과와 신장 안전성을 가지고 있고, allopurinol이 febuxostat에 비해 복약 순응도가 높은 것을 확인하였다. 본 연구 결과를 통해 향후 의사들이 만성콩팥병이 있는 통풍 환자에게 적합한 약물을 선택하는데 도움을 주고, 이들 환자의 복약 순응도를 높이는 데 도움이 될 것으로 기대된다.

□ 저자 약력

1984년 대구 출생

계명대학교 의과대학 의학과 졸업

계명대학교 대학원 의학과 내과학 석사

한양대학교 류마티스병원 류마티스내과 전임의

계명대학교 동산병원 류마티스내과 임상조교수

옥포신세계연합의원 진료원장 (현)

□ 논문 및 저서

「Two Cases of Hypophosphatemic Osteomalacia After Long-term Low Dose Adefovir Therapy in Chronic Hepatitis B and Literature Review」
Journal of Bone Metabolism 21(1) 2014.

「Sleep Disturbances in Korean Patients with Ankylosing Spondylitis are Associated with Increased Disease Activity」
Journal of Rheumatic Diseases 21(5) 2014.

「Impact of midfoot and Hindfoot involvement on functional disability in Korean patients with rheumatoid arthritis」
BMC Musculoskeletal Disorders 18(1) 2017.

「Clinical characteristics of multifocal osteonecrosis in Korean patients with rheumatic disease」
International Journal of Rheumatic Diseases 21(6) 2018.

「Differential Diagnosis of Joint Pain and Appropriate Choice of Pain

Killer in the Elderly」 Korean Journal of Clinical Geriatrics 19(1)
2018.

「Distribution of serum uric acid levels and prevalence of hyper- and hypouricemia in a Korean general population of 172,970」 The Korean Journal of Internal Medicine 36(Suppl 1) 2021.

「J-shaped Relationship Between Chronic Kidney Disease and Serum Uric Acid Levels: A Cross-sectional Study on the Korean Population」 Journal of Rheumatic Diseases 28(4) 2021.

「Urate-lowering efficacy and renal safety of febuxostat in patients with hyperuricemia and stage 4-5 chronic kidney disease not yet on dialysis: A meta-analysis of observational studies」 Seminars in Arthritis and Rheumatism 56 2022.