Pyrazinamide가 뇨산대사에 미치는 영향

가톨릭의대 내과

박성학 · 민우성 · 조의숙 · 백남종 · 정진우 · 변해원

= Abstract =

The effect of Pyrazinamide on Uric Acid Metabolism

Sung Hak Park, M.D., Wu Sung Min, M.D., Eui Suk Cho, M.D., Nam Jong Back, M.D.,
Jin Wu Jeong, M.D., and Hae Won Byun, M.D.

Department of Internal Medicine, Catholic Medical College

It is well known that pyrazinamide inhibits renal excretion of urate, but we could not find clinical gout frequently. Therefore we have studied on the effect of pyrazinamide therapy in a daily dose of 1.5 gm on the urate metabolism in 29 active pulmonary tuberculosis patients (male 17 and female 12), who had normal kidney function and no metabolic disorders, on a regular hospital low-purine diet.

1) The serum concentration of urate were 4.4 ± 1.9 mg/dl before treatment and 6.5 ± 1.7 mg/dl after pyrazinamide therapy for 5 days.

2) The rate of urate clearance to creatinine clearance (C urate/C creatinine) were 0.11 ± 0.07 before treatment and 0.07 ± 0.04 after pyrazinamide therapy for 5 days.

3) The ratio of urine urate to urine creatinine were 0.54 ± 0.25 before treatment and 0.38 ± 0.17 after pyrazinamide therapy for 5 days.

The mechanism of pyrazinamide induced hyperuricemia should be studied further.

서 론

실험대상 및 방법

피라진아마이드는 1952년 Kushner 및 공동연구자들에 의하여 합성된 항결핵제로 주로 용량에 비례하여 간손상의 부작용이 나타나며, 특히 수년전부터 결핵 단기치료에 Pyrazinamide(PZA)를 병합요법에 사용하여 좋은 효과를 얻었다고 발표하여 결핵치료에 각광을 받게 되었다.

PZA가 혈청 고요산증을 일으킨다는 것은 알려진 사실이나, 실질적으로도 이 약제를 장기간 투여시 임상적으로 통풍을 경험하는 경우는 드문 것이다.

저자들은 PZA를 장기간 투여시 뇨산대사에 미치는 영향을 추적하기 위하여 본 실험을 하였고 우선 예비성적을 보고하는 바이다.

대사성 질환이 없으며 신장기능이 정상인 활동성 폐결핵 환자 29명(남17, 여12)을 대상으로 하여, 가능한 Purine이 들은 음식물은 제한하고 하루에 PZA 1.5gm을 경구적으로 투여하였다. 투여전, 투여 1일 후 및 투여 5일 후의 혈청 뇨산값과 혈청 Creatinine값을 측정하였고, 24시간 뇨를 수집하여 소변 뇨산값 및 소변 Creatinine 값도 측정하였다.

실험 성적

1) PZA투여 전혈청 뇨산값은 4.4 ± 1.9 mg/dl이며,

PZA 1일 투여 후에는 $5.3 \pm 1.8 \text{ mg/dl}$ 이고, 5일 투여 후에는 $6.5 \pm 1.7 \text{ mg/dl}$ 로 증가하여 통계학적인 의의가 있었다. ($P < 0.01$) (Fig 1)

Fig 1. Effect of Pyrazinamide on Serum Urate Concentration

Fig 2. Effect of Pyrazinamide on Urate Clearance/ Creatinine Clearance

Fig 3. Effect of Pyrazinamide on Urine Urate/ Urine Creatinine

2) C uric acid/Ccreatinine은 PZA 투여 전에는 0.11 ± 0.07 이며, 투여 5일후에는 0.07 ± 0.04 로 감소하였다. ($P < 0.01$) (Fig 2)

3) 소변 뇨산값과 소변 Creatinine값의비(U urate/ U creatinine)는 PZA투여 전에는 0.54 ± 0.25 이며, 투여 5일 후에는 0.38 ± 0.17 로 저하하여 통계학적인 의의가 있었다.

고 찰

많은 약제나 화학물질 즉 소량의 아스피린,¹⁾ Chlorothiazide,²⁾ m-hydroxybenzoate,³⁾ β hydroxybutyrate⁴⁾ 등이 뇨산의 세뇨관 수송의 변화로 고 뇨산혈증을 일으킨다고 한다.

사람에서 뇨산 배설의 신장조절 기능은 혈중 뇨산의 사구체여과, 여과된 뇨산의 재흡수 및 세뇨관의 분비로 이루어진다.

사구체의 기능을 관찰하는 정확한 방법으로 Inulin Clearance측정을 많이 사용하나 조작이 복잡함으로 Kaufman⁵⁾ 등은 소변 내 뇨산 값을 Creatinine 값으로 나누어 비율을 계산하므로 고 뇨산혈증이 올 수 있는 경우를 screening test하는데 도움이 된다고 하였다. 특히 Lesch-Nyhan Syndrom같은 선천성 대사성 질환에서는 특징적으로 증가되는 것을 관찰할 수 있다.

Weiner⁶⁾ 등에 의하면 PZA는 신체 내에서 pyrazinoic acid로 변화되어 pyrazinuric acid및 5~hydroxypyrazinoic acid및 기타 다른 물질로 대사되고 이것들이 모두 뇨산 축적을 일으킨다고 보고하였다.

Gutman⁷⁾ 등은 뇨산의 세뇨관 분비는 뇨산 배설에서 90%를 차지하며 PZA는 신장 혈류량이나 사구체 여과에는 아무런 영향이 없고, PZA를 투여하면 뇨산이 세뇨관에서 분비를 억제한다.

혈청 뇨산 값과 뇨산의 세뇨관 분비억제는 비례하지 않는다고 하였으며 이것은 PZA 및 그 대사물이 일시적인 혈관 확장으로 기인한다고 하였다. PZA가 세뇨관에서 뇨산의 재흡수를 증가시킨다는 보고는 없다.

우리 실험에서는 혈청 뇨산 값은 의의있게 증가하였으며, 장기간 투여한 후의 뇨산값을 관찰하였더니 정상 범위인 것을 볼 수 있었다. 이런 성적으로 보아 임상적으로 통풍이 일어나는 경우가 적은 것을 설명할 수 있을 것 같으며 실제로 PZA가 뇨산의 세뇨관 분비를 완전히 억제하는 것이 아니라 일시적인 변화인 것 같으며, 원인을 설명할 수 없으므로 이에 대한 연구가 보다 필요한 것 같다.

결 론

PZA는 뇨산배설을 억제하여 중등도의 혈청 뇨산을 약간 증가시키며, 장기간 투여한 증례에서도 혈청 뇨산값이 정상인 경우를 보아서 PZA가 뇨산의 세뇨관 분비를 완전히 억제하는 것까지는 않으므로 이에 대한 연구가 필요한 것으로 생각된다.

(본 논문은 가톨릭 중앙의료원 임상의학 연구비 및 성 바오로 병원의 연구비로 이루어진 것임)

References

1. Yu, T. F., Gutman, A. B.: *Paradoxical retention of uric acid by uricosuric drugs in low dosage.*: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 23:600, 1955
2. Laragh, J. H., Heinemann, H. O. and Demartini, E. F.: *Effect of Chlorothiazide on electrolyte transport in man.* *J Amer Med Ass.* 166:145-152, 1958
3. May, D. G. and Weiner, I. M.: *The renal mechanisms for the excretion of m-hydroxybenzoate in Cebus monkeys: Relationship to urate transport.* *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 176:407-417, 1971
4. Goldfingh. S., Klinenberg, J. R., and Seegmiller, J. E.: *Renal retention of uric acid induced by infusion of beta hydroxybutyrate and acetoacetate.* *N Engl J Med* 272:351-355, 1965
5. Kaufman, J. M., Greene, M. L. and Seegmiller, J. E.: *Urine uric acid to creatinine ratio-a screening test for inherited disorders of purine metabolism.* *J. Ped.* 73:583-592, 1968
6. Weiner, I. M. and Tinker, J. P.: *Pharmacology of pyrazinamide; Metabolic and renal function studies related to the mechanism of drug-induced urate retention.* *J Phar. Exp. Ther.* 180:411-434, 1971
7. Gutman, A. B., M. D., Yu, T. F., M. D. and Berger, L., M. D.: *Renal function in gout.* *Am. J. Med.* 47: 575-592, 1969