

이상지질혈증의 진단 및 치료

연세대학교 의과대학 내과학교실 심장내과

이 상 학

Diagnosis and treatment of dyslipidemia

Sang-Hak Lee, M.D.

Cardiology Division, Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

서 론

총 콜레스테롤(TC), 저밀도지단백 콜레스테롤(LDL-C), 중성지방(TG)이 높은 경우, 고밀도지단백 콜레스테롤(HDL-C)이 낮은 경우, LDL-C 입자가 작고 치밀한 경우 등을 총칭하여 이상지질혈증이라고 하며, 관동맥 질환과 심혈관계 사건에 대한 이론적인 내용보다는 실제진료에 초점을 맞추어 기술하려고 한다. 심혈관 사건의 이차예방보다는 일차 예방을 주로 다루었다.

이상지질혈증의 진단과 위험도 평가

현재 국제적으로 대표적인 지질치료 지침으로는 2001년에 발표되고 2004년 약간의 권고사항이 추가된 미국의 National Cholesterol Education Program의 Adult Treatment Panel III (ATP III)가 있고, 2007년에 발표된 유럽의 지침이 있다. 이상지질혈증 진단을 위해서 미국의 지침은 20세 이상의 성인에서 12시간 이상 공복한 상태로 혈청 지질검사를 매 5년마다 하도록 권장하고 있다. 지질 지표에는 TC, LDL-C, TG, HDL-C이 포함된다.

ATP III 치료지침은 발표된지 몇 해가 지났고 비교적 많이 알려져 있으며, 국내에서도 보편적으로 받아들여지고 있는 지침이므로 간단하게만 소개한다. 이 지침에서는 관동맥 질환의 주요 위험요인으로 저밀도 지단백 콜레스테롤 외에 다섯 가지를 꼽고있는데, 1) 흡연, 2) 고혈압, 3) 낮은 고밀도 지단백 콜레스테롤(<40 mg/dL), 4) 조기 관동맥 질환 가족력(직계가족중 남자 <55세, 여자 <65세에 발생한 경우), 5) 나이(남자 45세 이상, 여자 55세 이상)이 그것이다.

또한 이 지침에서는 치료대상이 되는 환자의 심혈관계 위험도 계산에 Framingham 위험도 모델을 이용하는데, 이 모델에서 심혈관계 사건의 10년 위험도 계산에는 환자의 나이, TC, 흡연여부, HDL-C, 수축기 혈압이 포함된다. 궁극적으로 저밀도 LDL-C 수치 + 관동맥질환의 주요 위험요인 갯수 + 향후 10년까지의 심혈관계 사건 위험도를 가지고 이상지질혈증 치료를 시작할 시점과 LDL-C 치료목표를 결정하게 된다(표 1).

이상지질혈증 치료를 시작하기 전에 지질농도에 영향을 미칠 수 있는 기저질환이나 약물을 꼭 확인해야하는데, 여기에는 당뇨병, 갑상선기능 저하증, 폐쇄성 간질환, 만성신부전, corticosteroid 투여 등이 있다.

생활습관 교정(그림 1)

치료 대상인 모든 이상지질혈증 환자는 생활습관 교정을 병행해야 한다. 핵심적인 내용은 1) 포화지방(총열량의 7% 미만)과 콜레스테롤(하루 200 mg 미만)을 제한하는 것; 2) 식물 stanol/sterol과 섬유 섭취; 3) 체중 감량; 4) 활동량 증량이다. 효과적인 식이 조절을 위해서는 영양사의 도움을 받는 것이 좋다.

총지방량은 총열량의 25~35% 정도로 하며, 트랜스지방 섭취를 낮게 하는 것이 좋다. 고중성지방혈증이 있으면 당류 섭취를 제한하는 것이 좋고, 심한(> 1000 mg/dL) 환자에서는 총지방 섭취 제한도 매우 중요하다. 대사증후군이 있으면 불포화지방으로 이루어진 총지방 섭취를 높이는 것도 TG와 HDL-C 농도를 개선하는데 도움이 될수 있다. 식물 stanol과 sterol은 콜레스테롤 흡수를 억제하여 LDL-C 수치를 낮출 수 있다.

Table 1. LDL cholesterol goals and cutpoints for therapeutic lifestyle changes and drug therapy in different risk categories

Risk Category	LDL-C Goal	Initiate TLC	Consider Drug Therapy
High risk: CHD or CHD risk equivalents (10-year risk >20%)	<100 mg/dL (optional: <70 mg/dL)	≥100 mg/dL	≥100 mg/dL (<100 mg/dL: optional)
Moderately high risk: 2+ risk factors (10-year risk 10~20%)	<130 mg/dL	≥130 mg/dL	≥130 mg/dL (100-129 mg/dL: optional)
Moderate risk: 2+ risk factors (10-year risk <10%)	<130 mg/dL	≥130 mg/dL	≥160 mg/dL
Lower risk: 0-1 risk factors	<160 mg/dL	≥160 mg/dL	≥190 mg/dL (160-189 mg/dL: optional)

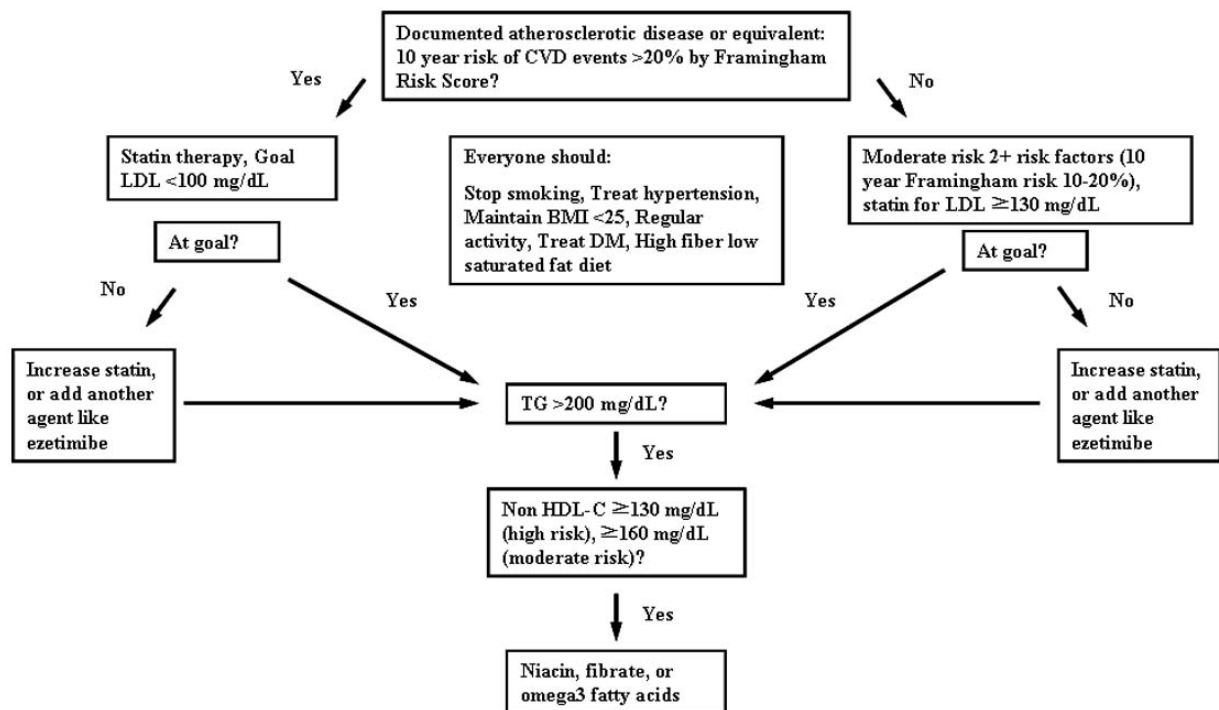


Figure 1. Treatment in moderate and high risk patients for coronary heart disease (Modified from Paramsothy et al. Heart 92:1529-1534, 2006)

비만이 있는 환자에서 체중을 조절할 경우 혈중 지질농도를 개선할 수 있다. 체중감량에 따라 LDL-C과 TG는 낮아지고, HDL-C은 높아진다. 유산소 운동은 지질농도를 대폭 개선하지 못하는 경우라도 심혈관계 위험도 개선에는 중요하다.

약물 치료(그림 1)

1. LDL-C 치료: 스타틴

ATP III의 치료지침에 의해 위험도를 계산하다보면 관동

맥 질환이나, 관동맥 질환 동일위험군 환자는 약물 치료를 할 때가 많다. 위험요인이 두개 이상인 중간위험군 중 일부도 약물치료의 대상이 된다. 한편 LDL-C이 190 mg/dL보다 높으면 위험요인 갯수나 계산된 위험도와 관계없이 약물 치료를 하게되지만, LDL-C 농도가 130~190 mg/dL 사이인 사람은 약물치료 여부 결정 과정이 다소 복잡하다.

LDL-C을 낮추는 것이 이상지질혈증 치료의 일차적인 목적이므로, 일차적으로 선택하는 약물은 HMG CoA reductase 억제제(스타틴)로, 여러 대규모 임상시험에서 심혈관계 위험도 경감효과가 증명된 약물이다. ATP III 지침에서는 니

Table 2. Summary of the major drugs used for the treatment of dyslipidemia

Drugs	Major Indications	Therapeutic Dose	Major Effects	Domestic Registration Dose	Domestic Reimbursement Guidelines
Statins					
	Elevated LDL-C				
Lovastatin		20-80 mg	↓LDL-C 29-45%	20-80 mg	Risk factors (+): TC ≥220 mg/dL
Pravastatin		40-80 mg	↓LDL-C 29-33%	20-40 mg	Risk factors (-): TC ≥250 mg/dL
Simvastatin		20-80 mg	↓LDL-C 32-42%	20-80 mg	
Fluvastatin		20-80 mg	↓LDL-C 21-33%	20-80 mg	
Atorvastatin		10-80 mg	↓LDL-C 37-55%	10-80 mg	
Rosuvastatin		10-40 mg	↓LDL-C 43-53%	10-20 mg	
Pitavastatin		2-4 mg	↓LDL-C 41-49%	2-4 mg	
Bile acid sequestrants					
	Elevated LDL-C				
Cholestyramine		4-32 g	↓LDL-C 15-30%	4-24 g	Risk factors (+): TC ≥220 mg/dL Risk factors (-): TC ≥250 mg/dL
Nicotinic acid					
	Elevated LDL-C, low HDL-C, elevated TG	500-2000 mg	↓LDL-C 5-25% ↓TG 5-25% ↑HDL-C 15-35%	375-2000 mg	Risk factors (+): TG ≥200 mg/dLx2회 Risk factors (-): TG ≥400 mg/dLx2회
Fibric acid derivatives					
	Elevated TG				
Gemfibrozil		1200-2400 mg	↓TG 31%	900-1500 mg	Risk factors (+): TG ≥200 mg/dLx2 times or TC ≥220 mg/dL
Fenofibrate		160 mg	↓TG 29%	160 mg	Risk factors (-): TG ≥400 mg/dLx2 times or TC ≥250 mg/dL
Bezafibrate		400-600 mg	↓TG 21%	400-600 mg	
Omega 3-fatty acids					
	Severely elevated TG	3-12 g	↓TG 30-40%	1-4 g	Risk factors (+): TG ≥200 mg/dLx2 times and expected adverse reaction by fibric acid derivatives or nicotinic acids (≤4 g/d) Risk factors (-): TG ≥400 mg/dLx2 times and expected adverse reaction by fibric acid derivatives or nicotinic acids (≤2 g/d) TG ≥500 mg/dLx2 times (≤4g/d)
Cholesterol absorption inhibitors					
	Elevated LDL-C				
Ezetimibe		10 mg	↓LDL-C 5-25%	10 mg	Suboptimal response after maximum dose of statin Difficulty in dosing-up statin due to drug interaction Documented adverse reaction after maximum dose of statin Suboptimal response or contraindication of ≥2 lipid lowering drugs

코틴산이나 담즙산 결합수지를 스타틴 대용으로 쓸 수 있다고 되어 있다. 그러나 담즙산 결합수지는 TG를 높이는 효과가 있으므로, 고중성지방혈증에서는 사용하지 않는 것이 좋다. 내인성 콜레스테롤 합성이 밤에 더 많으므로 스타틴은 저녁에 투여하는 것이 효과가 크지만, 약동학적 차이에 따라 아침에 투여해도 효과의 차이가 적은 스타틴이 있다. 각 스타틴은 LDL-C 강하효과에 차이가 많으므로 약물선택 시 이 점도 고려해야 한다(표 2). 스타틴은 TG 농도도 용량의존적으로 떨어뜨린다. 안전성 면에서 스타틴은 매우 우수하다고 알려져 있으나, 고령, 다기관 질환이 있거나, 약물상호작용에 의한 부작용이 드물게 발생한다. 대표적으로 근력 약화나 근육 통증과 creatine kinase 상승이 함께 있는 근육병증, 간효소 수치 상승 등이 있으며, 임신이나 수유 중인 경우 금기이다.

2. TG 치료: 스타틴, 피브린산 유도체, 니코틴산, 오메가3 지방산

전향적 연구자료를 이용한 최근의 메타분석을 보면 고중

성지방혈증도 심혈관계 위험요인으로 보고하고 있으며, ATP III에서는 TG 수치를 경계선(150-199 mg/dL), 고중성지방혈증(200-499 mg/dL), 심한 고중성지방혈증(≥500 mg/dL)로 구분한다. 고중성지방혈증 치료 역시 생활습관 교정이 꼭 병행되어야 하며, 지방과 당류섭취제한을 통해 총열량을 줄이는 것이 좋다. TG 수치가 500 또는 1000 mg/dL 이상일때는 이 때문에 생길수 있는 급성 췌장염을 예방할 목적으로 TG을 초기치료 목표로 하여 치료한다. 그러나 TG가 이정도 보다 낮고 저밀도지단백이 높을 때는 LDL-C을 낮추는 것이 치료의 일차적인 목표이다. TG가 150-199 mg/dL인 경우 체중조절과 활동량 증량이 주가 되며, 200-499 mg/dL인 경우에는 생활습관 교정과 함께 약물치료를 시작할 수 있는데, 이때 치료목표는 Non-HDL-C 수치(LDL-C+VLDL-C: TC - HDL-C로 계산함)로서 LDL-C 목표+30 mg/dL로 계산할 수 있다. 두 가지 전략이 가능한데 1) LDL-C을 주로 낮추는 스타틴치료를 강화하거나 2) 피브린산 유도체나 니코틴산 혹은 오메가 3 지방산을 추가하는 것이다.

피브린산 유도체는 TG 강하효과가 강해 고중성지방혈증에 일차적으로 쓰이는데, HDL-C을 다소 높이기도 한다. 대개 안전하나 드물게 담석 등 소화기계 부작용이 보고된다. 저밀도지단백이 잘조절되거나 TG가 높은 고위험군 환자에게 주로 쓰며, 스타틴에 병합요법으로 쓰는 경우 심혈관계 위험도를 추가로 경감하는지는 아직 연구 중이다. 니코틴산은 TG를 낮추며, 고용량을 사용하면 HDL-C을 대폭 높인다. 소량으로 투여하기 시작해야 하며, 흡수를 늦추기 위해 음식과 함께 투여한다. 대표적으로 피부가 화끈거리는 부작용이 있고 간효소 수치가 높아질 수 있다. 가격이 싼 편이고 단독투여시 심혈관계 위험도 경감효과가 증명되었다. 복합고지혈증이 있고 HDL-C이 낮은 환자에서 주로 쓰며, 역시 스타틴에 병합요법으로 쓸 때의 심혈관계 위험도에 대한 추가효과가 있는지는 확실치 않다. 치료 목적의 오메가3 지방산에는 대표적으로 eicosapentaenoic acid와 docosahexanoic acid가 있으며, TG를 낮추며 LDL-C을 높일 수 있다. 오메가3 지방산은 고중성지방혈증 치료에서 피브린산 유도체나 니코틴산 혹은 스타틴과 병합투여 하는 것이 보통이다. 특이한 냄새가 있으며 소화기계 부작용이 보고된다.

3. HDL-C이 낮은 환자

HDL-C이 낮은 것은 심혈관계 위험도에 대한 확실하고 독립적인 위험요인이지만, HDL-C을 표적으로 이를 높이는 치료를 할 때 위험도가 줄어든다는 연구결과는 아직 없다. 그러나 이차적인 원인으로 HDL-C이 낮아진 경우 원인치료가 중요하며, 여기에는 금연, 체중 감량, 활동량 증량, 당뇨병 조절 등이 해당된다. 현재로서는 심혈관계 위험도가 높고 HDL-C이 낮은 환자에서 LDL-C 치료목표가 달성되지 못한 환자에서 피브린산 유도체나 니코틴산을 추가하는 것이 가장 합리적인 치료기준으로 생각된다.

4. 추가치료 약물 선택

치료시작 6주와 12주경에 혈액검사를 통해 치료효과를 확인하는 것이 좋은데, 이때 LDL-C 치료목표가 이루어졌을 때는 같은 용량으로 약물치료를 유지한다. 추가치료나 병합치료가 필요한 경우는 1) 한 가지 약물로 LDL-C 목표에 도달하지 못하는 경우; 2) 복합 고지혈증이 있으며, 한 가지 약물로 치료목표에 도달하지 못한 경우; 3) LDL-C이 높고, HDL-C이 낮은 경우가 있다.

1) LDL-C 목표에 못미친 경우에는 스타틴 용량을 증량하거나 다른약물과 병합할 수 있다. 같은 스타틴 투여에 의

해 콜레스테롤이 떨어지는 폭은 개인별로 차이가 많으나, 초기용량의 두 배를 투여하면 LDL-C 수치는 초기용량으로 얻은 수치에서 6% (초기농도의) 더 내려간다(표 2). 추가치료가 필요할 때 콜레스테롤 흡수억제제인 ezetimibe을 사용할 수 있으며, LDL-C이 스타틴에 의해 충분히 조절되지 않을 때 이차약물로 흔히 처방된다. Ezetimibe은 TC, LDL-C, TG을 모두 낮추며, LDL-C의 경우 약 18% 정도의 추가강하효과가 있다. 담즙산 결합수지가 추가될수도 있다; 2) 복합 고지혈증 환자에서 스타틴 단독요법을 하더라도 고중성지방혈증이 지속될수 있는데, 이때 니코틴산이나 피브린산 유도체가 추가될 수 있다. 반대로 이런 환자에서 피브린산 유도체 단독요법을 쓴 경우 LDL-C 목표에 도달하지 못할 수 있는데, 이때 스타틴을 투여하기도 한다. 간장애, 신장애, 고령, 만성질환자, 다약물 투여환자 등에서 병합요법 부작용이 더 많다고 하므로 이런 경우 주의해야 한다; 3) 스타틴 단독요법을 통해 LDL-C 목표에 도달치 못한 고위험군 환자가 HDL-C이 낮은 경우에는 니코틴산 병합투여가 적절하다.

5. 국내 보험 급여기준

허혈성심질환이나 고혈압, 당뇨병이 있는 환자와 없는 환자에 따라 급여기준이 다르며, 스타틴의 경우 전자에서는 TC이 220 mg/dL 이상일 때, 후자에서는 TC이 250 mg/dL 이상일 때 급여가 된다(표 2).

요 약

이상지질혈증 치료의 목적은 지질대사와 그에 따른 혈중 농도를 개선함으로써 심혈관계 사건이 생길수 있는 위험도를 낮추는데 있다. 따라서 이상지질혈증 외의 다른 위험요인도 기본적으로 함께 치료해야 한다. 즉 흡연, 고혈압, 당뇨병을 동시에 치료하며, 규칙적인 운동을 하고, 식이치료를 병행하도록 환자를 교육하여야 한다.

스타틴을 이용하여 LDL-C을 낮추는 것이 이상지질혈증 치료의 일차목표이며, 환자에 따라 고중성지방혈증과 낮은 HDL-C의 치료도 고려해야 한다. 약물치료를 할 때는 정기적인 감시를 통해 부작용이 생기는지 알아볼 필요가 있다.

Key Words : Dyslipidemias; Diagnosis; Therapeutics; Statins; Fibrates; Niacin

중심 단어 : 이상지질혈증; 진단; 치료약물; 스타틴; 피브린산; 나이아신

REFERENCES

- 1) 김치정. 고지혈증. 대한내과학회지 62(부록 1호):44-57, 2002
- 2) Dunbar RL, Rader DJ. *Therapeutic strategies for the treatment of dyslipidemia. Drug Discov Today: Therapeutic Strategies* 1:169-176, 2004
- 3) Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. *Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). JAMA* 285:2486-2497, 2001
- 4) Paramsothy P, Knopp R. *Management of dyslipidemia. Heart* 92:1529-1534, 2006
- 5) Rader DJ, Hobbs HH. Disorders of lipoprotein metabolism. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, eds. *Harrison's principles of internal medicine, 16th ed. P 2286-2298, New York, McGraw-Hill, 2005*

게재목록

2008년 2월 : 과민성 장증후군
2008년 3월 : 성인 예방접종

게재예정목록

2008년 5월 : 2형 당뇨병의 최신 치료 요법
2008년 6월 : 만성폐쇄성폐질환의 진단 및 치료
