

Symposium



가족성 고콜레스테롤혈증의 스크린, 진단, 치료: 한국지질동맥경화학회 교육위원회 심포지엄

이찬주,¹ 이지현,² 최성훈,³ 김신혜,⁴ 강현재,⁵ 이상학,⁶ 박경수^{7,8}

¹연세대학교 의과대학 건강의학과

²경희대학교 의과대학 임상약리학교실

³한림대학교 의과대학 강남성심병원 순환기내과

⁴인제대학교 의과대학 상계백병원 소아청소년과

⁵서울대학교병원 내과학교실, 심혈관센터

⁶연세대학교 의과대학 세브란스병원 내과학교실 심장내과

⁷서울대학교 의과대학 내과학교실

⁸서울대학교 융합과학기술대학원 분자의학 및 바이오제약학과

OPEN ACCESS

Received: No Date

Accepted: No Date

Correspondence to

Sang-Hak Lee

Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, 50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Korea.
E-mail: shl106@yuhs.ac

Copyright © 2018 The Korean Society of Lipidology and Atherosclerosis.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Conflict of Interest

The authors have no conflicts of interest to declare.

This article is based on the Symposium of Education Committee, Korean Society of Lipid and Atherosclerosis (Knowing and treating familial hypercholesterolemia right) held on May 26, 2018.

Screening, Diagnosis, and Treatment of Familial Hypercholesterolemia: Symposium of the Education Committee, Korean Society of Lipid and Atherosclerosis

Chan Joo Lee,¹ Ji Hyun Lee,² Seonghoon Choi,³ Shin-Hye Kim,⁴ Hyun-Jae Kang,⁵ Sang-Hak Lee,⁶ Kyong Soo Park^{7,8}

¹Department of Health Promotion, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

²Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Kyung Hee University College of Medicine, Seoul, Korea

³Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Kangnam Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, Seoul, Korea

⁴Department of Pediatrics, Inje University Sanggye Paik Hospital, Seoul, Korea

⁵Department of Internal Medicine and Cardiovascular Center, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea

⁶Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

⁷Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

⁸Department of Molecular Medicine and Biopharmaceutical Sciences, Graduate School of Convergence Science and Technology, Seoul National University, Seoul, Korea

ABSTRACT

Familial hypercholesterolemia (FH) is typically associated with single gene mutation that is inherited by autosomal dominant manner. Due to high cardiovascular risk, aggressive discovery, diagnosis, and treatment of FH are critical. Although FH is being increasingly spotlighted, we do not have sufficient data on Korean patients with FH. Here, we present the content of symposium of the Education Committee, Korean Society of Lipid and Atherosclerosis held in May 2018: 1) epidemiology, clinical diagnosis, Korean FH data, and regulation in Korea; 2) genes associated with FH, sequencing process in suspicious proband, cascade screening, and difficulty in genetic

diagnosis in FH; 3) the importance of lipid-lowering therapy in FH, conventional and novel therapeutics for FH; 4) diagnosis of FH in children and adolescence, screening, and treatment of FH in children and adolescence; 5) history of FH studies in Korea, the structure and current status of FH registry of Korean Society of Lipid and Atherosclerosis; and 6) difficulty in diagnosis of heterozygous and homozygous FH, drug intolerance and achievement of treatment target. Discussion between speakers and panels were also added. We hope that this article is helpful for understanding FH and future studies performed in Korea.

Keywords: Lipids; Atherosclerosis; Genetics; Mutation

목차

I. 가족성 고콜레스테롤혈증 (FH)의 역학, 임상진단, 국내 규정

II. FH의 유전 진단

III. FH 치료의 현재와 미래

IV. 소아, 청소년의 FH

V. 한국지질동맥경화학회 FH 등록 사업

VI. FH 증례와 문제 해결

좌장: 박경수 (서울의대 내분비내과)

연자: 이찬주 (연세의대 건강의학과); 이지현 (경희의대 임상약리학교실); 최성훈 (한림의대 순환기내과); 김신혜 (인제의대 소아청소년과); 강현재 (서울의대 순환기내과); 이상학 (연세의대 심장내과)

패널: 변영섭 (인제의대 심장내과); 김장영 (연세원주의대 심장내과); 김정민 (중앙의대 신경과); 정금지 (연세대 보건대학원); 김효기 (셀레믹스); 이승태 (연세의대 진단검사의학과); 이상학 (연세의대 심장내과); 강현재 (서울의대 순환기내과); 박정훈 (마크로젠); 조미진 (암젠); 김지현 (사노피); 김중선 (연세의대 심장내과); 김명아 (서울의대 순환기내과); 서혜선 (부산대 약대); 원호연 (중앙의대 순환기내과); 최성훈 (한림의대 순환기내과); 조익성 (중앙의대 순환기내과); 이찬주 (연세의대 건강의학과); 김철식 (한림의대 내분비내과)

박경수: 오늘 주제는 소개된 대로 “가족성 고콜레스테롤혈증(familial hypercholesterolemia; FH) 바로 알고 치료하기”이다. 흔한 질환이고 조기 죽상경화증을 일으키기 때문에 적극적인 치료가 필요하지만, 그동안 여러가지 이유로 연구에 어려움이 있었다. 국내 역학에 대해서도 좀 더 연구가 필요한 상황이다. 제가 한국지질동맥경화학회 이사장을 할 때 FH 등록사업을 시작했는데, 말미에 강의주제로 FH 등록사업이 포함되어 있다.

I. FH의 역학, 임상진단, 국내 규정 (이찬주)

FH의 역학

FH의 역학, 임상 진단, 국내 규정에 대해서 말씀 드리겠으며, 오늘 심포지엄의 서론에 해당된다. FH는 low-density lipoprotein (LDL) 대사에 관련된 유전자 이상 때문에 생기는데, *LDLR*, *APOB*, *PCSK9*, *LDLR API* 유전자에 이상이 있는 경우에 혈중 LDL-cholesterol (LDL-C)이 심하게 증가하고 FH가 발생한다고 알려져 있다. 높은 농도의 LDL-C이 혈중에서 오랜 기간 지속되면 관상동맥질환이 발생하는데, LDL-C 이 굉장히 높은 FH 환자들은 관상동맥질환에 도달하는 기간이 짧아서 조기 심근경색증이나 급사를 초래한다는 것이 중요하다. FH 유병률은 유럽과 미국에서 주로 연구가 되었는데, heterozygous FH (heFH)는 500명 중에 한 명꼴로, homozygous FH (hoFH)는 백만 명 중에 한 명 정도 이환되어 있을 것으로 생각된다. 그렇게 계산하면 네덜란드를 예로 들면 환자가 33만명 이상 되어야 하는데 실제로 진단된 FH 환자는 71% 정도이다. 네덜란드가 세계에서 환자 지단 비율이 제일 높다고 알려져 있으며, 다른 나라들은 보고 비율이 훨씬 적어서 아직 진단이 미흡하다는 것을 알 수 있다. FH 환자들은 관상동맥질환 발생의 odds ratio가 10배 가까이 된다고 알려져 있다. 스타틴을 이용해 치료해도 위험도가 많이 줄어들지는 않는다는 보고도 있는데, 환자들에서 치료가 아직 충분치 않다는 것을 보여주는 연구이다.

진단 기준

신체검사 소견 중 특징적인 것이 건의 황색종(xanthoma)인데, 이와 같이 무릎, 손, 아킬레스건에서 튀어나온 모양으로 확인할 수 있다. 아킬레스 건의 두께가 두꺼워지기도 하는데, 1970년대에 나온 논문에 의하면 FH 환자들은 다른 고콜레스테롤혈증 환자에 비해서 아킬레스 건 두께가 많이 두꺼웠다. X-ray 검사에서 보면 정상인에 비해서 FH 환자에서 건의 AP diameter가 큰 것 볼수 있다. 각막에 생기는 arcus cornealis도 FH 환자에서 나타나는 소견이다. FH의 임상진단 기준에는 여러가지가 있는데, Simon Broome 기준은 영국에서 고안되었으며 definite형과 possible형 2가지로 나뉜다. 필수적인 조건은 콜레스테롤 수치인데 성인에서 총 콜레스테롤 (total cholesterol; TC) 290 혹은 LDL-C 190을 초과하는 것이다. 신체검사 소견으로는 본인, 1, 2차 친척에서 황색종이 포함된다. 또한 sequencing을 통해 *LDLR*, *APOB*, *PCSK9* 유전자에 병인성 돌연변이가 드러나면 진단이 가능하다. Possible형도 역시 콜레스테롤 수치는 필수적이며, 1) 1, 2차 친척에서 TC 290, 16세 이하 친척에서 TC 260을 초과 2) 혹은 조기 심근경색증 가족력이 있으면 진단한다.¹ 다음으로 네덜란드에서 개발된 Dutch Lipid Clinic Network Criteria가 있는데, 총 다섯 가지 영역으로 구성된다. 다섯 개의 영역은 가족력, 과거력, 신체검사, LDL-C 수치, DNA 분석으로 이루어진다. 각각의 영역 항목에 점수를 부여하고, 점수의 합에 따라 definite, probable, possible, no evidence 4가지 종류로 환자를 진단할 수 있다. 가족력은 조기 관상동맥질환, 95 퍼센타일을 넘는 LDL-C, 특징적인 신체검사 소견에 따라 배점을 한다. 과거력은 본인의 조기 관상동맥질환, 뇌혈관, 말초혈관질환에 배점을 한다. 신체검사 소견은 점수가 6점과 4점으로 매우 높고, LDL-C 수치에 따라 배점이 된다. 유전자 결과가 있으면 8점을 받는데, definite형은 8점을 초과할 경우, probable은 6~8점, possible은 3~5점, unlikely는 3점 미만일 때 진단한다. 미국에서 만든 진단기준이 MEDPED 기준인데, 다른 기준보다 간단하다. 콜레스테롤 수치에 따라서 진단하는데, FH로 진단된 환자와 어느정도 가까운 친척인지 (1, 2, 3차)에 따라 진단할 수 있는 콜레스테롤 수치가 다르며, 친척 중 환자가 없을 때는 일반인의 cut off 수치에 따라 진단한다. 이 기준은 환자의 나이에 따라 cut off 수치가

Table 1. Four clinical diagnostic criteria of FH

Variables	Simon Broome	Dutch	MEDPED	Japan
Process	Definite: 1+ (2 or 3) Possible: 1+ (4 or 5)	Definite: >8 points Probable: 6–8 points Possible: 3–5 points Unlikely: <3 points	Diagnosed if cholesterol level exceeds cut-points Numbers in parenthesis indicate LDL-C	2 out of 3 items are needed
Items	1) TC >290 or LDL-C >190 2) Tendon xanthoma in proband or in 1st or 2nd relative 3) DNA evidence of mutation in <i>LDLR</i> , <i>APOB</i> or <i>PCSK9</i> 4) TC >290 or LDL-C >190 in 1st or 2nd relative 5) Premature* MI in 1st or 2nd degree relative	1) Family history 1st relative with premature† CAD or vascular disease (1) 1st relative with LDL-C >95 percentile (1) 1st relative with tendon xanthoma or arcus cornealis (2) Children with LDL-C >95 percentile (2) 2) Clinical history Premature CAD (2) Premature cerebral or peripheral vascular disease (1) 3) Physical examination Tendon xanthoma (6) Arcus cornealis <45 years (4) 4) LDL-C ≥325 (8) 251–325 (5) 191–250 (3) 155–190 (1) 5) DNA analysis Functional mutation in <i>LDLR</i> , <i>APOB</i> or <i>PCSK9</i> (8)	1st relative with FH <20 years: 220 (155) 20–29 years: 240 (170) 30–39 years: 270 (190) ≥40 years: 290 (205) General population <20 years: 270 (200) 20–29 years: 290 (220) 30–39 years: 340 (240) ≥40 years: 360 (260)	LDL-C ≥180 Tendon xanthoma or Achilles tendo hypertrophy or xanthoma tuberosum Family history of FH or premature‡ CAD (within 2nd relative) LDL-C 250 strongly suggests FH

FH, familial hypercholesterolemia; LDL-C, low-density lipoprotein-cholesterol; TC, total cholesterol; MI, myocardial infarction; CAD, coronary artery disease.

*Men <50 years or women <60 years; †men <55 years or women <60 years; ‡men <55 years or women <65 years.

점차 올라간다는 것이 특징이다.² 일본에서 고안된 기준은 15세 이상에서 3가지 중 2가지 항목을 만족할 경우 진단한다. 치료 전 LDL-C 180 이상, 황색종 또는 아킬레스 건 비후, 조기 관상동맥질환 가족력이 그것이다. 특히 LDL-C 250 이상은 FH의 강력한 증거라는 항목이 있다 (**Table 1**). 미국의 국민건강영양조사에서 1999–2012년까지 3만 6천명 정도의 환자를 대상으로 Dutch 기준으로 FH 유병률을 조사하였다. 결과 definite과 probable을 합쳐서 0.4%, 즉 250명 중에 한 명꼴이었는데, 나이에 따라 유병률이 달랐다. 유병률에 남녀의 차이는 없었지만, 비만한 경우 기준에 합당한 경우가 더 많았고, 인종에 따른 차이도 있었다.³ 이 연구는 진단기준 단 적용할 때, 나이와 비만도를 고려할 필요가 있다는 내용이다.

한국인 FH의 특징

우리나라에서는 한국지질동맥경화학회 사업으로 2015년 *Atherosclerosis*지에 발표된 내용을 간단히 보여드리겠다.⁴ 2009–2014년까지 국내 9개 병원에서 Simon Broome 임상기준에 맞는 97명의 환자를 등록하였고, *LDLR*, *APOB*, *PCSK9*에 대한 유전자 검사를 시행하였다. 이후 이 환자들에서 앞서 언급한 4개의 외국 진단기준과 돌연변이 유무의 관계를 분석하였다. 환자는 평균 54세였고, 남자가 40%였으며, 관상동맥질환은 30%에서 있었다. 가족력상 고콜레스테롤 혈증과 조기 관상동맥질환이 50%–60%에서 확인되었고, 환자들의 LDL-C은 평균 226이었다. 돌연변이는 32%에서 발견되었다. 돌연변이 예측비율은 Simon Broome으로 진단했을 경우 30%–40%, Dutch로 진단했을 경우 30%–50%, MEDPED로 진단했을 때 60%–80%, 일본 기준으로 진단했을 때 40%정도였다. 따라서 외국 임상 진단기준에 따라 진단했을 경우 돌연변

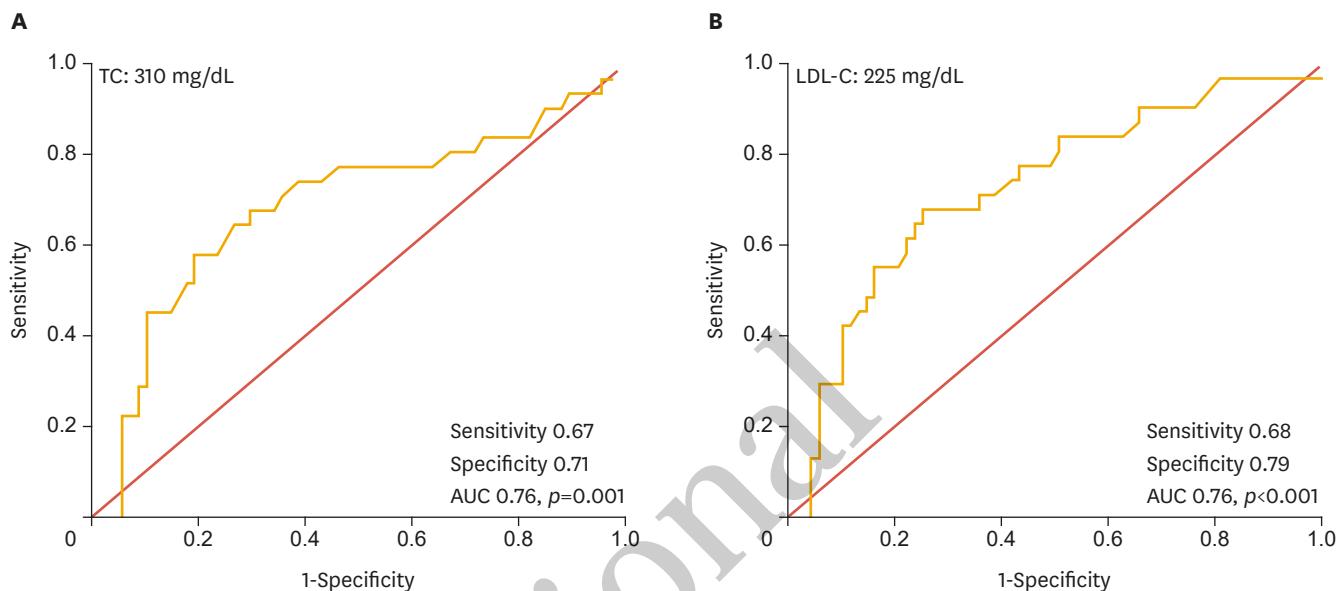


Fig. 1. Receiver operating characteristic curves for total cholesterol and LDL-C and the presence of putative pathogenic variant carriers. The best threshold values identified with the sum of sensitivity and specificity are indicated (from reference Shin et al.⁴ with permission). LDL-C, low-density lipoprotein-cholesterol; TC, total cholesterol; AUC, area under the curve.

이 발견율이 높지는 않은 것을 알 수 있었다. 돌연변이 관련 인자를 분석하였을 때 다변량 분석에서 LDL-C만이 유의한 관계가 있었다. 실제로 병인성 돌연변이를 예측할 수 있는 콜레스테롤 수치의 cut off를 분석하였더니, TC 310 이상에서 민감도 0.67, 특이도 0.71였고, LDL-C 225 이상인 경우 민감도 0.68, 특이도 0.79로 나타나서 (Fig. 1), 한국인에서 이 수치를 만족하면 돌연변이가 있을 확률이 상당히 높다고 예상할 수 있겠다.

국내 규정

우리나라에서는 hoFH 환자를 극희귀질환으로 간주하여 특례로 취급하고 있다. 치료 전TC 500 초과 혹은 치료 중 LDL-C이 300 이상이면서, 10세 이전에 피부 황색종이 있거나 양쪽 부모 모두 heFH 기준에 합당한 LDL-C 수치가 있으면 등록할 수 있다. 등록을 하기 위해서는 이에 부합하는 화학검사와 유전자 검사 기록이 필요하다. 특례는 5년간 지속되고, 5년뒤에 재등록할 수 있는데, 사전 승인된 요양기관에서 신고된 의사를 통해서만 진단과 등록이 가능하다. 따라서 지금 계시는 기관이 해당기관인지 확인할 필요가 있고, 환자를 전원할 때 등록기관인지 확인하고 전원해서 특례 혜택을 받도록 하시면 되겠다.

요약

요약하면, FH 유병률은 생각보다 높지만 아직 진단과 치료를 제대로 받지 못하는 환자가 많을 것으로 추정된다. 임상 양상을 바탕으로 한 임상 진단기준이 국제적으로 4개정도가 있다. 그리고 FH로 진단된다 하더라도 유전자 돌연변이가 발견되지 않는 경우도 상당히 있는데, 이로써 polygenic cause에 의한 FH가 상당수에 있다는 것을 알 수가 있다. 진단기준에 따라서 FH 유병률이 달라질 수 있으므로, 인종, 연령, 비만도 등을 고려해서 적절한 기준을 사용할 필요가 있다. 우리나라에서는 기존의 진단기준만으로는 돌연변이가 있는 사람을 판별하는 것이 쉽지 않기 때문에, 우리나라에 맞는 기준을 연구할 필요가 있다.

토의

변영섭: 고콜레스테롤혈증을 일으키는 유전자로 3가지 유전자의 변이를 얘기해주셨는데, 그 3가지 말고, 더 다양한 변이가 관여하지 않을까? 그래서 이 3가지 유전자의 변이만 가지고 진단하는게 무리가 되지는 않을까 한다.

이찬주: 말씀해 주신대로 polygenic cause로 생각되는 FH가 상당히 많으며, 실제로 우리나라에서도 여러가지 임상진단 기준으로 진단했을 때 약 30% 환자에서만 돌연변이가 발견된다. 결국 FH는 콜레스테롤이 많이 올라가는 환자들이고 DNA 진단뿐만 아니라 임상진단도 중요해서, 그 사람들을 많이 확인해서 치료를 빨리 받을 수 있게 해주는 게 중요할 것 같다.

김정민: FH는 뇌졸중에서는 비교적 생소한 질환인데, 강의를 들어 보면 완벽하진 않지만 스타틴 치료를 통해 혈관 사건을 줄이는 경향이 확인되는 중인 것 같다. 그렇다면 일반 사람들을 대상으로 screening 검사를 조기에 하는게 좋을지, 어떤 나이에 하는게 효율적일지 의견을 묻고 싶다.

이찬주: 우선 몇 세부터 screening해야 되냐는 질문에는 나중에 소아과 선생님께서 뒤에 강의가 있어서 답변해 주실 거라고 생각된다. FH 환자를 screening 할 때 전부 유전자 돌연변이를 확인할 수는 없다. 보여드린 것처럼 한국인에서는 TC 310 이상이거나 LDL-C 225 이상인 경우에 돌연변이가 있는 환자가 많다고 보고하였으므로, 결국 콜레스테롤 수치로 screening을 하는 게 가장 현실적으로 보인다. 말씀은 안 드렸지만 황색종은 우리나라에서 FH 임상진단 받은 사람 중에 30% 정도 밖에 나타나지 않는다. 따라서 황색종이 있는 사람은 환자일 가능성이 많아서 꼭 확인해야겠지만, FH 중에 황색종이 없는 사람이 많으므로 콜레스테롤 수치만 높을 때라도 screening을 위해서 유전자 돌연변이 분석을 포함한 확인이 중요하다고 생각된다.

정금지: 저는 임상을 하지는 않고 있기 때문에 일반 인구 집단에서 역학적인 접근에 대해서 의견을 드리려고 한다. 이찬주 선생님이 발표한 FH 진단기준 중 저희는 MEDPED 방법, 그리고 이상학 교수님께서 제시하셨던 방법, 그리고 한국인이 콜레스테롤 수치가 좀 낮은 아시아 인임을 고려해서 MEDPED에서 20 정도씩 뺀 modified MEDPED 방법을 이용해서 (저희가 임상치료는 없었기 때문에 혈중 콜레스테롤 수치만 가지고) 저희 cohort에서 유병률을 산출해 봤다. MEDPED 기준으로 했을 때는 유병률이 0.1% 정도였고, 이상학 교수님이 제시한 LDL-C 수치만 가지고 계산하면 0.3%, 그리고 modified MEDPED 기준으로 했을 때는 0.25% 정도였다. 남녀의 차이는 없었다. 혈중 콜레스테롤 농도만 가지고 정했음에도 불구하고, 미국이나 유럽에 비해서 상당히 유병률이 낮은 것을 관찰하였다. 이걸 기초로 사망률 위험도를 봤는데 상당히 높은 것이 관찰되었다. 저희가 했던 연구가 일반인구를 대상으로 혈중 콜레스테롤 농도만 가지고 했기 때문에 저희가 분류한 전체가 FH라고 단정할 수는 없다. 하지만 이중에 상당수가 FH 일 것이라고 예상되고, 이들을 대상으로 아까 말씀하셨던 여러가지 2차 검사를 한다면 대상자의 상당부분이 screening될 것으로 생각된다. 이런 연구를 통해서 FH 진단율을 향상시키고, 좀 더 적절한 치료를 한다면 조기 사망 예방에 기여할 것이라고 생각한다.

저희는 가지고 있던 자료가 콜레스테롤 수치 밖에 없었기 때문에 MEDPED 기준으로 연구를 했었다. 연령대 별로 각각 다른 콜레스테롤 수치를 적용했었는데, 아까 선생님께서 하셨던 질문처럼 어느 연령에서 진단을 시작해야 되는지가 일반 역학을 하는 입장에선 궁금했었는데 그런 내용도 이 자리에서 많이 논의가 될 것 같다.

이찬주: 주신 의견에 동의한다. 아까 미국 자료를 보여드린 것은 Dutch 기준을 이용했던 것인데, 거기서는 60대에서 FH 유병률이 제일 높았다. 유전적 원인에 의한 것이라면 연령별로 유병률이 다르다는 것은 말이 안되고, 결국 진단기준인 콜레스테롤 수치가 연령에 따라 점차 올라가기 때문에 어찌 보면 MEDPED 기준이 더 적절한 기준이라는 생각도 든다. 그러므로 모든 사람이 유전자 검사를 하지 못한다면, 나이에 따라 LDL-C threshold를 다르게 잡는 것 이 맞다고 생각한다.

청중: 산정특례 환자가 몇 명정도 되나?

이찬주: 이건 hoFH만 가능하기 때문에 국내에 몇 명 안된다고 알고있다. 지금 국내에서는 hoFH로 진단되었을때 PCSK9 억제제를 쓸 수 있는데, 아직 해당자가 많지 않다고 알고있다.

박경수: 제가 하나 질문 드리면, 아시아 지역에서 FH 환자의 임상적인 특성이 다른 지역과 다른 점이 혹시 있는가?

이찬주: 중국, 일본, 우리나라에서 보고된 자료가 있는데, 제가 정확하게 기억은 못하는데 비교돼서 나온 논문이 있다고 안다.

이상학: 일본은 유전적 특징이 우리나라하고 상당히 다르다고 알려져 있는데, 한가지 founder 변이에 의한 환자수가 많은 게 일본 FH의 특징이다. 또한 일본은 황색종이 우리나라보다 좀 많은 게 특징인데, 아시아에서는 일본 자료가 제일 많이 보고되어 있다. 우리나라는 서양 사람에 비해서, Simon Broome으로 진단을 하더라도 평균적인 LDL-C이 조금은 낮은 느낌이다. 그리고 한가지 제가 궁금한 것은 정금지선생님이 아까 그런 분석을 하셨다고 했는데, 예를 들어서 LDL-C 225로 분류하던 modified MEDPED로 분류하건 해당되는 환자들의 사망률 위험도가 상당히 높다고 하셨는데, 그게 몇 배 정도인가?

정금지: 저희가 FH하고 사망률, 사인별 사망률 위험도를 봤었는데, confounder라고 생각한 여러 요소를 통제를 했다. MEDPED 기준에 의해 분류된 환자는 대조군에 비해 사망의 위험도가 1.6배, 이상학 교수님 하셨던 기준, LDL-C만 가지고 했었을 때는 1.5배, modified MEDPED 기준으로 분류한 환자는 위험도가 1.7배 정도 높은 것으로 나왔다. 죽상경화성 심혈관질환 관련 사망률로 분석해보면, 위험도가 좀 더 높은데, MEDPED 기준으로 하면 1.7배, LDL-C로 하면 1.9배, modified MEDPED로 했을 때는 2.2배 정도 높았다. 발생률이 아니고 사망률이기 때문에, 발생률로 분석하면 위험도가 좀 더 올라갈 수 있다. 저희가 산출한 자료는 15년 추적한 자료인데, 여러가지 subtype으로 나눠 봤을 때, 다소 올라간 그룹 내려간 그룹도 있다.

II. FH의 유전 진단 (이지현)

FH의 원인 유전자

저는 오늘 FH 원인 유전자 변이에 대해서 간략하게 말씀 드리고 proband로 의심되는 사람에 서 sequencing 방법, cascade screening이 무엇인지, 그리고 FH 유전 진단에서 어려운 점과 고려사항에 대해서 말씀 드리겠다. 앞서 이찬주 교수님께서 말씀하셨듯이 FH는 이름에서도

알 수 있듯이 familial이니까 가족력에 있는 유전질환이다. 상염색체 우성 유전 방식을 따르는데, 이것은 부모 중에서 한 명만 FH이면 50%의 확률로 자식도 FH일 가능성�이 있다는 것이다. 그리고 혈중 콜레스테롤, 특히 LDL-C 수치가 높은 것이 특징적이다. 이 LDL-C은 앞서 말 졌듯이 *LDLR*, *APOB*, *PCSK9* 세 개의 유전자에 의해서 조절된다. apoB로 싸인 LDL 입자가 LDL 수용체에 결합하여 분해되어 대사되므로, 쉽게 생각할 수 있는 게 *LDLR*이나 *APOB* 유전자에 변이가 있어서 코딩된 단백질 기능에 문제가 생기면 LDL과 LDL-C 농도가 증가할 것이다. *PCSK9* 같은 경우에는 LDL 수용체를 분해하는 기능이 있고, *PCSK9* 유전자가 기능을 획득해야 LDL 수용체를 많이 제거하므로 혈액내에 LDL 농도가 높아지게 된다. 이찬주 교수님은 *LDLR adaptor protein1*이라는 단백질 하나를 더 언급하였는데, 해당 유전자는 상염색체 우성이 아니라 상염색체 열성 유전 방식이므로 여기서는 다루지 않았다. *LDLR* 유전자 변이는 지금까지 1,500개 정도의 원인 돌연변이가 보고되어 있다. 그 중에 5% 정도는 하나의 base 가 바뀌어서 아미노산이 바뀌는 변이가 아니라, 큰 영역의 deletion이나 duplication이 원인이라고 알려져 있다. *LDLR* 유전자는 전 영역에서 원인 변이가 보고되고 있다. 한편 screening을 했을 때 FH 환자의 60%-80%가 *LDLR* 돌연변이가 있다고 알려져 있는데, 유전자 검사 결과를 보면 definite형에서 probable이나 possible 형보다 유전변이가 나올 확률이 높다고 한다. FH 환자의 5%가 *APOB* 유전자 변이가 있다고 알려져 있는데, 말씀드린 것처럼 해당 단백질은 기능이 LDL을 싸고 있고 LDL 수용체에 결합하는 것이기 때문에 큰 영역 중에서도 결합에 관여하는 exon 26에 있는 변이가 원인 변이로 잘 알려져 있다. 따라서 이곳의 변이만 screening하게 되는데, 근래의 논문을 보면 이 영역 밖의 *APOB* 돌연변이를 발견했을 때 기능 연구를 해보면 LDL 수용체 결합에 영향을 미치고 FH를 일으킨다는 보고도 있다. 그리고 실제 screening을 해보면 *APOB*는 유전자 크기가 크기 때문에 굉장히 많은 유전자 변이가 발견된다. 그런데 발견된 변이들이 실제 병을 일으키는지 여부는 확인이 안되어 있어서, 이 부분은 앞으로 연구가 많이 되어야 하고 중요하다고 생각한다. *PCSK9* 변이는 FH 환자 중 1% 정도에서 발견된다고 보고되는데, gain of function 돌연변이만 FH를 유발한다. Loss of function 변이는 오히려 LDL-C 농도를 낮춰서 관상동맥질환 발생을 줄인다고 알려져 있다. 그래서 *PCSK9* 유전자 변이를 발견한다 하더라도 이게 gain of function인지 loss of function인지를 알아야만 FH의 원인으로 진단할 수 있다.

FH proband 의심 환자에서의 sequencing

세 개의 원인의 유전자 변이에 대해서 screening을 할 때 크게 두 가지로 많이 하는데, 한 가지는 serial single-gene test이다. 말씀 드린 것처럼 FH 원인 변이의 대부분이 *LDLR*의 돌연변이이기 때문에 *LDLR*를 먼저 sequencing을 하고, 그 다음에 deletion/duplication을 확인하고, 그 다음으로 빈도가 높은 *APOB*, *PCSK9* 순으로 screening을 해서 원인 유전자를 판별 할 수 있다. 현재 미국의 Mayo clinic에서는 serial single-gene test를 통해서 진단을 하는데, 순서는 약간 다르다. 말씀 드린 것처럼 최근 *APOB* 유전자에서 LDL 수용체 결합 부위 외의 다른 영역 변이도 원인이 된다고 하지만 그렇게 많지는 않다. 주로 exon 26번에 병인 돌연변이 호발 부위가 있기 때문에 이 부분을 손쉽게 screening을 해서 변이가 나오면 진단을 하고, 나오지 않는 경우에 *LDLR* 순으로 screening을 한다. 과거에는 sequencing 비용이 높았기 때문에 이런 식으로 single-gene test를 했었는데, 요즘에는 아시다시피 next-generation sequencing (NGS) 기술이 발달해서 비교적 저비용, 고효율로 비용효과가 좋게 screening을 할 수 있다. Targeted NGS 방법으로 원인이 되는 *LDLR*, *APOB*, *PCSK9*를 포함하여 검사하거나, lipid panel이라고 해서 좀 더 많은 유전자까지 추가해서 한 번에 screening을 하는 방법을 쓰기도 한다

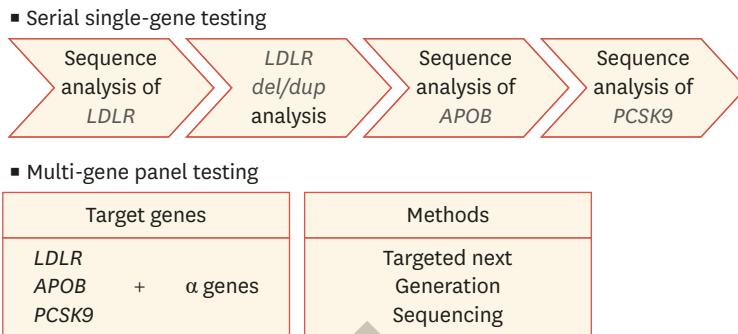


Fig. 2. Serial single-gene testing and multi-gene panel testing.

(Fig. 2). 미국에서는 Ambry genetics에서 FH next라는 4개 유전자에 대한 패널로 서비스를 제공하고 있고, IMVITAE, Color genomics를 포함한 많은 회사가 서비스를 제공하는 것으로 알고 있다. FH에서 돌연변이를 발견 하는 게 왜 중요한지에 대해서 살펴보겠다. FH 연구의 선두 그룹 중 하나가 영국의 Humphries 그룹인데 여기서 연구한 자료를 보면 돌연변이가 있는 환자군을 붉은색, 없는 환자군을 푸른색으로 해서 LDL-C 수치의 분포를 살펴보면, 두 집단이 일정 수치에서 겹치는 것을 알 수 있다. 결국 푸른색 이 부분 같은 경우에는 돌연변이가 없는데 있다고 잘못 판단할 수 있고, 붉은색 이 부분은 돌연변이가 있고 FH 위험도가 있는데 LDL-C이 낮아서 FH가 아니라고 오판할 수 있다. 유전자 검사를 하면 이런 false positive, false negative를 피할 수 있다. 이 분포도는 5-15세 사이의 subject 대상 결과인데, 아시다시피 나이가 들면 FH가 아닌 그룹에서도 LDL-C 수치가 높아지기 때문에 overlap 문제가 더 많아진다. 중년기 자료를 보면 45-54세에는 상당수 환자에서 FH임에도 불구하고 LDL-C 수치로 보아서는 FH가 아니라고 잘못 판단할 수 있기 때문에, 유전자 검사를 통해 FH를 정확하게 진단하는 것이 중요하다. 그래서 미국 Centers for Disease Control and Prevention (CDC)에서는 FH 유전 검사를 Tier 1 적응증으로 권고하고 있고, FH로 진단된 사람의 relative는 cascade testing를 하라고 한다.

Cascade testing

Cascade testing은 FH 위험성이 높은 사람을 검사하고 확인하기 위해 가족 추적을 이용하는 것이다. 실제로 지질 검사만 했을 때 보다 유전자 cascade testing을 했을 때 훨씬 더 비용 효과적이라고 보고하고 있다. Cascade testing 방법에 대해 말씀드리면 한 환자를 임상적으로 FH로 진단하게 되면 유전자 검사를 제안하게 된다. 이 환자에서 유전자 검사를 시행하여 원인변이가 확인되면 이 환자를 index 혹은 proband라고 하는데, 이 환자를 중심으로 가계도를 그리게 된다. *LDLR*, *APOB*, *PCSK9*은 상염색체 우성 유전이기 때문에 first degree relative (부모, 형제, 자매, 자식의 경우)는 유전적인 것을 50% 공유하므로, proband의 원인 유전자를 50% 확률로 갖기 때문에 이들에게 유전자 검사를 권고한다. Proband와 relative에서 검사 방법에 차이가 있는데, proband에서는 원인 유전변이가 있는지를 알아내야 하므로 세 가지 유전자에 대해 전체 sequencing을 하여 판별하게 된다. 일단 proband에서 원인 변이가 확인되면 나머지 가족에 대해서는 유전자 전체를 다 sequencing할 필요없이, 그 변이 유무에 대해서만 간단하게 검사하여 진단할 수 있기 때문에 효율적이다. 그래서 FH에서 cascade testing을 권고한다.

FH 유전진단에서 어려운 점

회사마다 screening 마다 자체 검사 방법이 있는데, 말씀 드린 것처럼 현재 가장 많이 하는게 NGS 방법이다. 실제 연구를 해보면, 유전체 기술로 인해 sequencing을 해서 파이프라인을 돌리면 각각 환자가 어떠한 유전 변이를 갖고 있는지는 아주 쉽게 알 수 있다. 그 무수히 많은 변이 중에서 어느 것이 진짜 FH를 일으키는 원인 변이인지를 해석하는게 어려운 문제다. FH를 일으킨다고 이미 알려진 돌연변이가 발견되면 제일 쉽게 진단할 수 있다. 그런데 이미 원인이라고 보고된 돌연변이가 없을 때는 기능 연구를 하거나, segregation 분석을 하든가 추가 검사를 해야 하는 것이 어려운 점이다 (Fig. 3). 저희 연구팀에서 FH 환자 70명을 대상으로 NGS 방법으로 sequencing을 했었다. 보시다시피 *LDLR*, *APOB*는 이미 원인 변이로 알려진 경우 쉽게 진단했다. 보시면 특정 부위가 한국인에서도 빈도가 다소 높은 것을 알 수 있다. 신규 변이의 경우에 기능 검사를 할 수 없을 때는 다양한 방법으로 관련성을 예측해야 한다. 가장 먼저 *in silico*로 병인성을 예측할 수 있다. 이런 방법으로 damaging으로 예측되면 원인 변이일 수 있고, public database에 보고가 안 된 것으로 확인되면 그만큼 희귀한 것이므로 원인 변이일 가능성 이 있다. 한 가지 흥미로웠던 증례인데, *LDLR*의 75번 아미노산이 바뀌는 변이가 저희 연구에서 12명에서 발견되었다. 병인성 분석을 해봤더니 damaging으로 확인되었고, 단백질 기능 변화도 예측되었다. 또한 public database에도 보고된 바가 없었는데, 당시에 저희가 운 좋게도 한국인의 control database가 있어서 확인했더니, 한국인에서 0.1 정도의 빈도로 나타나는 변이 였다. 유전변이에서 인종간 차이가 있기 때문에, 외국에서 발견되지 않았다 하더라도 한국인 자료에서 확인하는 것이 중요하다는 것을 보여주는 사례이다. 따라서 이 변이는 원인 변이가 아니라고 판단하였다. 한편 신규 변이를 발견했을 때 이게 원인 변이인지 판단 할 때 가족이 있으면 좋다. 05번 환자 같은 경우 *LDLR*의 신규변이가 있었고, 저희가 간단히 Sanger validation 을 통해 이 변이가 그 실제 변이임을 확인하였다. 그리고 샘플링이 가능한 가족에 대해 검사 해 보았더니, family 01에서 지질 수치가 높고 proband와 같은 변이가 있어서 FH로 진단할 수 있었고, family 02와 03은 지질 수치도 정상이고 원인변이가 없어서 FH가 아니라고 진단하였다. 이런 변이 뿐 아니라, copy number variation 으로 진단했던 경우가 있었다. 17번 환자에서는 *LDLR*, *APOB*, *PCSK9*에 single nucleotide variant는 없었으나, copy number variation 분석을 했더니 다른 사람과 달리 이 *LDLR* 영역에 deletion이 있음을 확인하였다. 간단하게 taqman copy

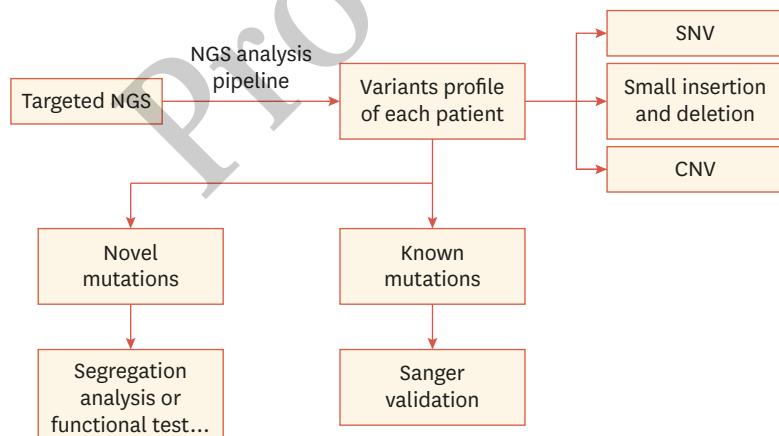


Fig. 3. A flow example of screening and interpretation of variants potentially causing FH.
FH, familial hypercholesterolemia; NGS, next-generation sequencing; SNV, single nucleotide variant; CNV, copy number variation.

Table 2. Classification of variants' pathogenicity by the ACMG recommendation

Pathogenicity	Example of properties of variants
Disease causing	Well known functional mutations seen in multiple families Tend to lead to very abnormal protein
Likely disease causing	Not quite as much support in segregation analysis Less data but of the type expected to cause disease
Uncertain significance	VUS Minor changes in protein, maybe "novel"
Likely benign or benign	Seen in normal people

ACMG, American College of Medical Genetics; VUS, variants of unknown significance.

number variation assay를 통해서, 한 copy가 deletion된 것을 확인하였다. First degree relative에 대해서 같이 copy number 검사를 했는데, 지질 수치가 높았던 경우에는 *LDLR* deletion이 있었고, 아닌 경우에는 정상이어서 FH가 아닌 것으로 확인하였다.⁵ 말씀 드린 것처럼 이제 어떤 환자가 어떤 유전변이가 있는지는 비교적 정확하게 알 수 있는데, 그 변이가 그 병을 일으키는지에 대한 해석이 가장 중요하다. 이것은 비단 FH만의 문제가 아니라 다른 유전질환에 해당되는 사안이다. 그래서 미국의 American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)에서는 지침을 만들었는데 변이 기능성의 종류를 다음과 같이 정의하고 있다: 1) disease causing은 여러 가족에서 돌연변이가 발견되거나, 명백하게 단백질 기능을 바꿀 것으로 예측될 때, 2) likely disease causing은 segregation 검사에서 확실히 증명되지 않더라도, 병을 일으킬 수 있다고 예측되는 type을 뜻한다 (**Table 2**).⁶ 이 2가지 종류는 병인성으로 볼 수 있다고 한다. FH 연구에서도 지금까지 2,100개 정도의 원인 변이가 보고되었는데, ACMG 가이드라인에 따라서 분류했더니 1천 개 정도가 disease causing이거나 likely disease causing이라고 할 수 있고, 나머지에 대해서는 기능 연구를 포함해 추가 연구가 필요하다고 보고하였다. 앞에서 언급했지만 한 가지 아셔야 하는 것은 FH 환자라고 해서 유전자 screening을 했을 때 모두 변이를 갖고 있지 않다. 기술적인 이유도 있겠지만, 우리가 주로 3개, 많게는 4개 유전자만 screening하는데, 아직 발견하지 못한 4번째, 5번째 다른 FH 원인 유전자가 있을 수도 있다. 또 하나는 polygenic cause에 의한 것도 있을 수가 있다. 그래서 마지막으로 말씀드릴 것은 그 환자에게 FH 검사에 대해 자문할 때, 검사를 한다고 해서 모두 돌연변이가 발견되지는 않는다는 것과, 돌연변이가 없다고 해서 꼭 FH가 없는 것은 아니라고 설명해야 할 것이다.

토의

김효기: 원인 변이라고 알려진 변이 중에 single nucleotide variant 외에 exon deletion이 학계에서 확인된 것들도 많이 있는가?

이지현: 잠깐 언급했는데 *LDLR*은 5%가 큰 영역에 deletion/duplication으로 알려져 있다. 그러나 *APOB*나 *PCSK9*은 아직 single nucleotide variant 이외에 copy number variation이 알려져 있지는 않다.

이승태: 저는 지금 실제 NGS 검사를 담당하는 진단검사의학과 이승태 교수이다. 돌연변이 중에 missense variant가 훨씬 많아서 해석이 어려운 점이 많고, 말씀하신 것처럼 SIFT, polyphen 이런 프로그램도 예측력이 떨어지기 때문에 결과해석이 지금 큰 이슈다. ACMG 가이드라인을 실제로 적용해보면 희귀질환이나 심각한 질환에서는 기준이 어느정도 작동을 한다. 그런데 FH처럼 adult onset이 많고, 정상 생활을 하는데 크게 영향이 없는 환자도 많고, penetrance도 다양한 경우에는, 엄격하게 기준을 적용해도 병인성으로 분류되지 않는다.

Variant of unknown significance (VUS)로 분류가 되며 무시되는 변이들이 많고, 해석이 어려운 거 같다. NGS를 해도 VUS 결과를 임상 선생님들께 드리면, 해석을 어떻게 해야 할까 난감해 할 때가 많아서, 이 문제에 대해서는 좀 더 노력이 필요할 것 같다. 그런 해석의 이해도를 어떻게 높일 수 있을지 의견이 있는지 궁금하다.

이지현: 이 문제는 요즘 가장 중요한 이슈다. 쉬운 방법은 가족이 있으면 가족에서 segregation 분석을 하면 증거로서의 가치가 높고, 사실 가장 정확한 것은 기능 연구를 하는 것 이지만, 쉽지 않다. 요즘엔 genomic engineering 기술이 발달해서, 기능 연구를 손쉽게 high throughput으로 할 수 있다. 저희 같은 경우 *LDLR*, *APOB*, *PCSK9*에 지금까지 알려진 변이 전체를 한 번에 돌연변이를 만들어서 기능 연구를 할 수 있는데, 문제는 이 3가지 유전자의 표현형을 볼 수 있는 기능연구가 어렵다. Cancer 같은 경우 proliferation potential만 보면 되기 때문에 손쉽게 할 수 있는데, *LDLR*, *APOB*, *PCSK9*은 그렇지 않다. 저희도 *APOB*에서 많은 변이가 발견됐고 그에 대해서 기능 연구를 하고 싶었는데, 확인할 수 있는 표현형이 적당한 게 없어서 아쉽게 생각하고 있다. 정리를 하면 실험을 할 수 없는 경우에는 그래도 가족 샘플링이 되면 좀 쉽게 병인성 여부를 판단할 수 있을 것 같다.

이상학: 저는 좀 실용적인 질문이다. 이제 FH가 여러 선생님들이 관심도 가지게 되고, 약도 새로 나와서 관심의 대상이며, 환자에 대한 정확한 유전진단, 치료가 중요해 보인다. (유전진단이 꼭 필요하지 않은 경우도 있을 수 있지만) 유전진단을 꼭 해야 되겠다 싶은 환자가 있으면 신뢰도가 있으면서, 비용, 시간 모두 적절한 수준으로 검사로 할 수 있는 방법이 필요하다. 이전에 연구를 해보면 비용은 거의 다 연구비로 했었고, 이지현 선생님한테도 부탁드렸었지만, 우리나라에 있는 유수의 회사나 병원내에 관련된 곳에서도 관심이 많지 않았다. 그래서 뭐가 문제인가? 뭔가 관심을 끌 미끼가 없는가 이런 생각까지도 했다. 하여튼 여러 분야 선생님들께서 다 노력해 주셔야겠지만, 일단은 유전분석에 대한 전문가와 관련 인력이 필요할 것 같다. 그 다음에 오늘도 그런 교육의 좋은 기회이지만, 이런 관련 교육이 꾸준히 있는 게 좋을 것 같다. Celemics나 Macrogen에서 어떻게 생각하시는지 모르겠지만 회사에서도 어떤 디자인으로 이렇게 키트를 만들거나 하는데 관심을 가져주시면 좋겠다. 또 진단검사과에서도 어떻게 검사도구를 만들고 검사하면, 비용, 시간 여러 가지 다 효율적으로 할 수 있을지 고민해서 결과물을 도출했으면 좋겠다.

이승태: 그 문제에 대해 같은 병원이라서 말씀드린다. 저희도 FH에 대해서 관심은 있었고, 그래서 이걸 패널을 만들어야 되나 고민을 하고 있었다. 그런데 수요가 얼마나 될지 몰라서 일단 심장내과용 패널에 FH 유전자를 다 같이 넣어서, 약 300개짜리 유전자 패널을 만들어 놓긴 했다. 그래서 관심을 가지고 서로 소통을 하면서, 같이 해 나가면 좋겠다고 생각한다.

강현재: 저는 질문보다는 코멘트를 좀 드리겠다. 유전질환이니까 유전자 진단이 분명히 중요하는데, definite 형에서도 돌연변이 발견 확률이 60%~80%고, 국내에서는 등록 자료를 보면 definite 형에서도 유전자 발견이 30% 정도에서만 되었다. 다 합쳐도 30% 정도 나온 걸로 되어있다. 그러면 저희가 30% 성적을 얻기 위해서 그 유전자 진단을 해야 될 것인가 하는 고민이 있다. 심각한 환자를 치료할 때 가족력 screening을 통해 고위험 가족을 찾는 것에 비해 얼마나 도움이 될 것인가 하는 질문을 하고 싶다. 두 번째로 최근에 좀 반대되는 자료를 보았다. TC가 290 이 넘는 일반 인구집단에 얼마나 돌연변이가 있을거나 하는 문제로, 아까 역학 연구

에서 0.1%–0.3% 범위의 자료를 말씀하셨다. 최근 전남대에서 발표한 논문이 있는데, TC 290이 넘는 사람들에서 NGS를 가지고 3개 유전자 돌연변이를 보았더니, 약 8%에서 mutation을 찾았다고 한다. 조금 낮은 비율로 screening할 수 있다면, 일정 수준이상의 콜레스테롤 수치가 반복되는 사람에서 유전 변이를 검사하는게 실용적이지 않을까 하는 생각이 든다. 어느 쪽으로 제안한다기보다는 임상의사로서 이런 고민도 있고 반대 의견도 있고 하니, 다른 선생님들이 의견을 더 주시면 좋은 방향으로 가는데 도움이 될 것 같다.

이상학: 강현재 선생님 말씀에 한 두 가지 제 의견 말씀을 드리겠다. 아까 정금지 선생님 말씀을 듣기로는 0.1%는 MEDPED 기준을 그대로 적용했을 때 나오는 거라서, 한국인에서 0.1%라는 것은 좀 과소평가 되었을 가능성이 있다. 전남대 논문은 제가 보기는 했는데, 병인성 변이만 포함한 빈도인지 정확히 기억하지 못하지만, 그렇지 않은 변이까지 포함한 빈도라면 다른 논문과 그대로 비교하기에는 무리가 있을 수 있다. 단 선생님 말씀하신대로 유전자 검사가 필요 없는 상황도 상당수 있을 수 있다. 반대로 cascade screening에서 유전자 검사를 하는 것은 중요하다. 모든 사람에서 유전자 검사가 중요하다는 일부 외국 논문의 권고는 좀 가려들을 필요는 있을 것 같다.

청중: 저도 아까 유전자 검사에 대해 약간 회의적인 코멘트를 했었는데, 발표내용을 보더라도 나이든 사람 대상으로는 별로 답이 안 나올 것 같다. 국가에서 해주는 검진에서도 콜레스테롤 검사를 매년 해주다가 이제는 빠졌는데, 어떻게 보면 그게 별 실효성이 없어서 그런지도 모르겠다. 중학생들 정도를 대상으로 전수조사를 하는 것은 가능하지 않을까? 특정 학년을 대상으로 그렇게 하면, false positive, negative도 줄일 수 있을 것 같다.

박경수: 누가 답을 해 줄 수 있나? 아니면 소아과 선생님께서 답을 해주실 수 있나?

이상학: 중학생한테 유전자 검사를 말씀 하신건가? 콜레스테롤 수치를 말씀하시는거죠? 청소년에서 콜레스테롤 수치를 검사하는 것은 가능하다고 저는 생각한다. 유전자 검사에 대해서 한 가지 더 말씀 드리면, 한국 자료에서 돌연변이 발견 비율이 30%로 보고되었다. 이따가 말씀드리겠지만 저희가 가족력 문진을 하다보면 Simon Broome 기준이든, Dutch 기준이든 여기에 맞는 가족력 확인이 정확하게 안 되는 경우가 너무나 많다. 일단 나이가 몇 살 때 생겼나? 어머니 아버지가 콜레스테롤 수치가 얼마인가? 이렇게 물어보면 대답이 반 이상은 잘 안 나온다. 그런 경우 가족을 다 불러서 질문하기도 어렵고 해서, 두리뭉실하게 등록한 영향이 약간 있는 것 같다. 조금 더 엄격하게 등록하고, 예를 들어서 등록 기준 콜레스테롤 수치를 좀 더 높이면, 우리나라에서도 돌연변이 발견 비율이 좀 올라갈 가능성이 있다. 그 다음에 그래도 한 50% 환자에서 돌연변이가 없다면 그런 경우는 polygenic인데, 이에 대한 연구는 다른 주제가 되므로 나중에 혹시 추가적인 심포지엄 기회가 있으면 얘기하면 좋을 것 같다.

박정훈: 이지현 교수님이 위낙 잘 설명해 주셔서 특별히 말씀 드릴 건 없을 것 같다. 코멘트를 드리면 유전진단에서 single-gene test에서 이제 multi-gene test로의 전환은 거의 완성되어 있는 상태라고 생각된다. 그리고 유전자 검사에서 어떤 결과를 얻기 위해서는 말씀하신 것 중 2가지 큰 문제가 있다. 변이가 있는지 없는지 정확히 찾아내는 것과, 찾아낸 변이가 어떤 의미가 있는지 해석하는 문제이다. 지금까지는 변이를 찾는 것이 우선시 된 상황이라서 NGS 기술이 빨리 발전된 상황이고, 정확도를 99% 이상 달성했다. 언급하셨듯이 변이를 찾은 뒤 해

석 문제를 보면, 해외자료를 분석했을 때는 정확도가 낮은 문제가 확실히 있다. 국내의 경우는 몇 년 전부터 여러 자료를 모으고 있지만, 그게 실용화될 수 있을 정도로 많이 공개되어 있지 않고, 해석할 수 있는 능력이 있는 인력이 국내에 많지 않다. 그런 부분에 장애물이 있는 상황이다. 국내에서 학회나 센터 차원에서 자료를 체계적으로 모을 필요가 있다고 생각한다. 저희 회사에서 모을 수 있는 것은 아니다. Sequencing에 대한 정확도는 높이는 측면은 저희가 세계 수준에 있다고 보고 있다. 그리고 전에 실용적인 질문이라고 주셨는데, 실제 저희 회사에서 3-4개 유전자에 대한 NGS 검사를 하게 되면, 대부분 2주안에 결과는 나갈 것으로 보인다. 그러나 이게 활성화 되기 어려운 이유는 NGS 검사의 특징이 샘플 하나를 검사하기 위한 플랫폼이 아니고, 여러 샘플을 동시에 진행해야 되기 때문이다. 그런 문제가 해결되지 않는다면, 회사 차원에서 상업적으로 활성화 하기는 어려울 것으로 생각된다.

박경수: 교과서에는 3개 유전자 돌연변이가 80%까지 발견된다고 나와 있는데, 진단기준을 엄격하게 적용하면 어떨까요? 우리 환자에서 유전자 변이가 있는 환자 비율이 낮은 것이 무엇 때문이라고 생각하나요? 인종적 차이인가요? 유전자별로 인종간 차이가 있다는 보고도 있다.

이상학: 인종적인 차이도 있는 것 같다. 일본은 돌연변이 확인 비율이 굉장히 높지만, 서양에서도 영국 자료에는 그 비율이 40% 내외라는 보고도 있다. 그래서 돌연변이 발견 비율이 한국만 유독 낮은 것은 아니지만, 낮은 국가 중 하나일 수는 있다. 말씀 드렸듯이 환자를 등록할 때, 아무리 문진을 해도 진단기준에 맞는지가 애매한 환자에 대해 등록례수를 늘릴 목적으로 탈락시키지 않은 경우가 있다. 그런 일부 영향은 있을 것으로 생각된다.

III. FH 치료의 현재와 미래 (최성훈)

FH에서 지질강화 치료의 필요성

우리나라에 FH 치료에 대한 연구자료가 별로 없어서 문헌 고찰을 기초로 최근 경향을 포함해서 말씀드리겠다. 치료 목적, 치료 표적, 현재 쓰이는 지질강하제와 그 효과, 새롭게 연구되고 있는 약제에 대해 발표하겠다. 역학 강의에서 언급하셨지만, FH는 조기에 혈관질환이 생길 수 있는데, hoFH에서는 아주 어렸을 때, heFH에서는 좀 더 늦게 발생하지만 모두 수명과 관련되는 문제이다 (Fig. 4).⁷ 따라서 희귀질환이지만 중증도는 심하며, 높은 LDL-C이 심혈관 사건이 관련된다. FH 환자에서 지질강화 치료를 하면 LDLR negative, defective 환자 모두에서 지질 수치가 낮아진다고 보고하고 있다. 최근 연구에서 hoFH 환자에서도 지질강화 치료가 심혈관 사건 뿐 아니라 생존율에 이득이 있다고 확인하였다.^{8,9}

FH에서 대한 일반적인 지질강화 약제

FH에 사용하는 전통적인 지질강화 약제에는 스타틴, 에제티미브, 담즙산 결합 수지, 니코틴산 등이 있다. FH 환자에서 초기에 썼던 약제는 담즙산 결합 수지이다. 위장관에서 담즙산과 작용하여 효과를 나타내며, LDL 수용체 발현을 늘려 혈중 LDL을 제거한다. 고용량은 환자가 중지하는 경우가 있는데, 한 연구에서 hoFH 환자의 LDL-C를 기저치 대비 10%-15%, 저용량 스타틴과 병합했을 때 30%까지 낮춘다고 보고하였다. 스타틴 치료는 허가용량보다 높은 용량으로 시행한 과거 연구에서 프라바스타틴은 LDL-C를 20%까지, 심바스타틴은 15%까지, 아토르바스타틴은 28% 낮출 수 있다고 보고하였다. 약효는 FH 가 동형접합인지 이형접합인

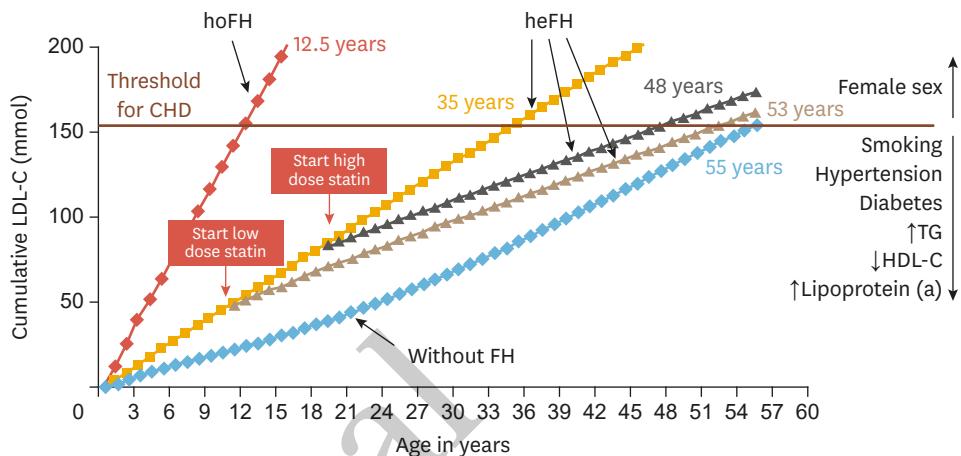


Fig. 4. LDL-C burden in individual with or without FH as a function of the age of initiation of statin therapy (from Nordestgaard et al.⁷ Permission waived).

LDL-C, low-density lipoprotein-cholesterol; FH, familial hypercholesterolemia; hoFH, homozygous familial hypercholesterolemia; heFH, heterozygous familial hypercholesterolemia; HDL-C, high-density lipoprotein-cholesterol; CHD, coronary heart disease; TG, triglyceride.

지에도 영향을 받고, receptor negative인지 defective인지에도 영향을 받을 수 있다. 스타틴은 92년 이후에 많이 사용되었는데, 이전에 담즙산 수지 위주로 치료했던 시기에 비해 스타틴 사용이 활성화된 이후 시기를 비교해 보면 FH 환자에서 임상 사건이 상당히 줄어든 것을 알 수 있다. 에제티미브는 Niemann-Pick C1-like 1 단백질이 주로 소장에서 콜레스테롤 흡수를 억제하여 작용한다. hoFH에서는 스타틴 단독요법에 비해 에제티미브 병합요법군에서 LDL-C를 21% 정도 추가로 떨어뜨린 보고가 있다. 반면 heFH를 대상으로 했던 ENHANCE 연구에서는 심바스타틴 단독요법에 비해 에제티미브 병합요법군에서 경동맥 내증막 두께 진행을 개선하지 못했다. 에제티미브 병합요법은 LDL-C 강하 효과면에서 스타틴 용량을 2배 증량하는 것에 비해 우수하다고 할 수 있다. 한국지질동맥경화학회 지원으로 국내 9개 병원에서 등록된 heFH 환자를 대상으로 지질강하치료 성적을 본 연구가 있다. 이 연구에서는 스타틴을 기본으로 해서, 에제티미브, 담즙산 수지, 니코틴산 등 가능한 병합요법을 통해 치료하였다. 2013 American College of Cardiology/American Heart Association 치료지침에서 분류한 스타틴 강도를 기준으로 볼 때, 58% 환자에서 고강도 치료를 하였으며, 46% 환자에서 병합요법을 사용하였다. 12개월 치료 후에 LDL-C <100 mg/dL을 달성한 환자는 28%, 기저치 대비 50% 이상 강하를 달성한 환자는 47%였다.¹⁰ 결과적으로 FH가 심혈관계 고위험군임에도 불구하고, 현재 통상적으로 사용하는 지질강하제로 목표치를 달성하는데 상당한 한계가 있다는 것을 보고하였다. 경구약제 외에 hoFH에서 사용할 수 있는 방법에 LDL apheresis가 있는데 1975년 시작된 방법으로 국내에는 한 환자의 증례가 알려져 있다. hoFH에서는 아동기에 시작하는게 보통이고, heFH에서도 약물치료에 반응이 많이 떨어지거나, 위험한 부작용이 있을 때 고려한다고 한다. 1-2주에 한번, 2-4시간 사용하면, LDL-C를 기저치에서 60%-70% 강하시킨다고 보고된다. 비용이 문제가 될 수 있고, 사용 가능성 측면에서 나라마다 차이가 있다.

FH에 대한 새로운 지질강하 약제

새로 개발된 지질강하제에 대해 말씀드리겠다. 간에서 LDL 수용체 발현을 늘려서 혈중 지질을 떨어뜨리는 약제와 달리, 새로 개발된 약제에는 간에서 very-low-density lipoprotein (VLDL) 합성을 억제하는 방식이 사용되기도 한다. 즉 apoB에 대한 antisense를 이용해 apoB와 VLDL 생

Table 3. Studies of PCSK9 inhibitors in patients with FH

Variables	TESLA part B	REGN727/SAR236553	RUTHERFORD
Agent	Evolocumab	Alirocumab	Evolocumab
Phase	3	2	2
Study subjects & number	hoFH, 50	heFH, 77	heFH, 168
Major findings	LDL-C reduction by 31%	Dose dependent LDL-C reduction by 29%–68%, compared to 11% reduction with placebo	Dose dependent LDL-C reduction by 43%–55%, compared to 3% increase with placebo
References	Raal et al. ¹¹	Stein et al. ¹²	Raal et al. ¹³

FH, familial hypercholesterolemia; hoFH, homozygous familial hypercholesterolemia; heFH, heterozygous familial hypercholesterolemia; LDL-C, low-density lipoprotein-cholesterol.

산을 줄이거나, microsomal TG transfer protein (MTP)을 억제하여 VLDL 생산 과정에서 TG 전달을 억제하여 VLDL 생산을 억제하는 약제가 있다. VLDL 농도 감소는 LDL 농도 감소로 이어진다. 또한 많이 알려진대로, PCSK9 억제 항체를 이용해 혈중 PCSK9를 제거하여, LDL 수용체를 늘리고 혈중 LDL-C를 낮추는 PCSK9 억제제가 출시되었다. apoB antisense인 mipomersen은 hoFH 환자에 대해 2013년 Food and Drug Administration의 승인을 받았다. 임상시험에서 mipomersen은 LDL-C를 35% 추가로 강하시켰는데, hoFH 환자에서 추가적인 LDL-C 강하가 필요할 때 사용할 수 있다. MTP 억제제인 lomitapide는 hoFH 환자 대상 임상시험에서 LDL-C를 38% 정도 추가로 낮추는 것이 확인되었다. 하지만 이 2가지 약제가 간 세포에 지방을 축적하는 문제를 초래할 수 있으며, 연간 약제 비용이 30만 달러, 17만 달러 정도라서 한 가지 장애물로 보인다. PCSK9는 이 유전자 변이에 따라 혈중 콜레스테롤 농도에 유의한 차이를 보고한 연구를 포함하여 PCSK9 억제제를 통한 콜레스테롤 강하 연구까지, 최근 많은 연구결과가 발표되고 있다. PCSK9 억제 방법으로는 항체, 소 분자 등을 이용해 LDL 수용체에 대한 PCSK9 영향을 억제하거나, antisense나 siRNA를 이용해 유전자 침묵화를 유도해 PCSK9 합성을 억제하는 방법 등이 있다(siRNA 기반 합성 억제제인 inclisiran은 대조군에 비해 LDL-C를 53%까지 낮출 수 있다고 최근 보고되었다). 단클론 항체 기반 약제로 최근 상용화된 에볼로쿠맙, 알리로쿠맙이 있다. hoFH 대상 연구에서 에볼로쿠맙은 420 mg 피하주사로 투여했을 때 LDL-C를 31%정도 추가로 강하시켰다.¹¹ 간독성은 대조군과 별차이는 없었다. heFH에서는 좀 더 큰 규모로 연구가 있었는데, 2상 연구에서 알리로쿠맙은 LDL-C를 대조군에 비해 68%,¹² 에볼로쿠맙은 55%정도 강하시킨 것을 보고하였다 (Table 3).¹³ hoFH 환자에서 스타틴, 에제티미브, LDL apheresis를 쓰면서, 새로 개발된 약제를 추가할 경우 LDL-C를 상당한 수준까지 떨어뜨릴 수 있다. 제 의견으로는 hoFH 환자에서는 일단 스타틴을 쓰고, 에제티미브를 추가한 뒤, 담즙산 수지를 추가할 수 있고, 목표치 도달이 안될 때는 LDL apheresis(국내에서 가능하지 않을 수 있음) 혹은 PCSK9 억제제를 고려할 수 있다. 이 밖에 외국에서는 유전자 편집을 이용한 연구도 수행 중에 있다.

토의

김명아: FH가 임상적으로 문제가 되는 것은 조기에 심장병이 생겨서 일찍 사망한다는 것이다. 그래서 임상의사 입장에서는 이들을 빨리 치료해서 심장병 관련 사망률을 줄이는 것이다. 그런 면에서 보았을 때 유전자 돌연변이에 따라 심혈관 사망률에 차이가 있지 않고 LDL-C이 얼마나에 따라 달라지기 때문에, 임상의사로서의 결론은 유전자 치료와 관계없이 LDL-C 수치에 따라 치료하는 것이 중요하다. 치료를 할 때는 말씀하신대로 첫 째는 내약 가능 최고 용량의 스타틴 치료가 좋고, 그 다음 에제티미브, 그 다음 3제 요법까지 해서 안되면 최근 각광받고 있는 PCSK9 억제제를 쓰는게 좋겠다고 정리할 수 있겠다. 한 가지 언급이 안되었던 게 CETP 억제제인데 이것이 제3의 영역이 되겠다. 그 외의 것들은 실험적 연구에서 막 벗어난 정도라 지금 고려할 수 있는 약은 아닌 것 같다. 앞으로의 치료에 대해 말하자면 유

전자 치료는 언급해 주셨고, 흥미로운 것은 PCSK9에 대해 백신을 만들어서 내인성 항체를 만들어서 체내에서 억제하려는 시도가 동물실험으로 진행중인 것을 본 것이다.

조미진: 저희 에볼로쿠맙에 관련된 얘기를 특별히 흥미롭게 잘 들었고, 여쭤 보고 싶은 게 2가지가 있다. 한 가지는 FH 환자에서 목표치가 기저 LDL-C의 50% 이상 강하 또는 100 mg/dL 미만으로 강하인데, 50% 강하가 달성된 뒤에도 LDL-C이 100 이상일 때 추가 치료가 필요하다고 생각하는지 궁금하다. 두 번째는 김명아 교수님도 그렇고, PCSK9 억제제인 에볼로쿠맙 사용 순서에 대해 스타틴과 에제티미브 사용 이후에도 조절되지 않을 때 사용하는 것으로 설명하였다. 그런데 올해 update된 한국지질동맥경화학회 고콜레스테롤혈증 치료지침을 보면, 스타틴 치료 이후에 에제티미브와 PCSK9 억제제를 함께 다음 치료제로 고려할 수 있다고 되어있다. 그래서 FH에서도 그렇게 할 수 있는지 궁금하다.

최성훈: 첫 번째 질문에 대한 답변으로, FH 환자에서는 약물치료에 의해 목표치인 100 미만, 50% 미만으로 떨어질 수 있는지가 더 중요해 보인다. 50% 강하라는 목표에 도달한 뒤에 더 떨어뜨릴지에 대해서는 추가적인 이득이 있는지 증거가 있어야 권고할 수 있을 것 같다. 두 번째 질문에 대한 답변으로, FH 환자에서도 다른 고콜레스테롤혈증 환자의 지질치료제 권리사항과 유사점이 있을 것으로 생각한다. 다만 LDL-C을 떨어뜨릴 수 있는 다른 치료제가 충분히 존재한다면 그것을 먼저 쓸 수 있다는 것이 개인적인 의견이다.

김지현: 오늘 강의를 들으면서, FH를 콜레스테롤 표현형 관련질환인지, LDL 수용체 기능에 대한 질환인지, LDLR 유전자 변이 중심의 질환인지 좀 헷갈렸다. 임상적인 측면에서는 LDL-C 강하가 일차적인 목표이고, 이에 따라 심혈관 사건, 사망률이 경감되므로, 어떤 치료 수단을 이용하든 LDL-C 강하가 중요하다고 할 수 있을 것 같다. 최근 주목받고 있는 PCSK9 억제제가 중요할 것 같고, 심혈관 사건과 사망률에 이득이 보고되었으므로 이 약제의 역할이 확장될 수 있을 것 같다. 지금 초기 임상중인 치료제들의 미래도 궁금하다.

김중선: 저는 중재심장학 전문 의사인데, FH에 대해 경험이 적고 관심이 많지 않았던 것 같다. 여기서 느낀 점은 FH 진단을 좀더 정확하게 할 수 있는 방법 등에 대한 홍보가 의사들에게 필요하다는 것이다. 또 한 가지는 FH라고 진단했을 때, 관상동맥질환은 있으나 FH 진단이 안된 환자를 비교했을 때, 치료를 다르게 해야 되는가 하는 것이 궁금했다. FH가 있는 사람과 없는 사람에서 LDL-C을 똑같이 떨어뜨렸을 때 임상경과에 차이가 있을지에 대해 답변주시면 감사하겠다.

최성훈: 임상적으로 중요한 문제는 혈관질환이 조기에 생기는 것이고, 지질 관리를 했을 때 생존율이 올라간다는 것이다. 그런 면에서 다른 관상동맥질환 환자나 FH 환자나 비슷하다고 생각한다. 젊은 나이에, 예를 들어 20대에 심근경색증이 생기는 환자를 조사해보면 좋을 것 같다. 이런 환자에서 검사해도 돌연변이가 안 나오는 경우도 있지만, 중재심장학 관련 학회에서 비교적 젊은 나이에 생기는 심근경색증 환자를 관심을 갖고 모아서 유전자 검사를 하는 것도 좋을 것 같다.

서혜선: 저는 경제성 평가 전문가이다. 저는 hoFH 환자에서 에볼로쿠맙의 경제성 평가 과제를 수행하면서 이 질환에 대해 알게 되었는데, 연구를 진행하면서 느낀 점은 일견 굉장히 전

도가 유망한 약인 것 같았다. 에볼로ку맙이 가치가 있기는 한데 그 가치를 보여줄 수 있는 자료가 생각보다 별로 없었다. 그래서 이제 약이 시장에 나오게 되면 사용하면서 증거가 더 축적되어 효용성을 보는 작업이 학회 차원에서 있으면 좋을 것 같다. 또한 heFH 같은 경우에는 현재 연구를 진행하고 있기 때문에, 얼마나 유망한지 당장은 잘 모르겠지만 FOURIER 연구 등 여러가지로 봤을 때 팬찮은 약제가 될 것 같다.

청중 (이지현 교수): 저는 유전학을 하는 입장에서 들으면서 궁금했던 것이, PCSK9 억제제가 제일 각광받는 치료제로 이해했다. 기전적으로 보았을 때 APOB 돌연변이가 있는 환자에서는 효과가 없을 것 같은데, 이에 대해서는 어떻게 생각하시는지 궁금하다.

최성훈: APOB 돌연변이가 있으면 PCSK9 억제제가 효과가 없을 가능성은 기전적으로 당연하지만, 자세한 것은 좀더 확인을 해봐야 할 것 같다.

IV. 소아, 청소년의 FH (김신혜)

소아청소년에서 FH 조기진단의 중요성

먼저 조기진단의 중요성에 대해서 말씀 드리겠다. FH는 LDL-C 농도가 소아 청소년기부터 2~3배 이상 증가해서 결국은 심혈관질환 위험도를 20배 가량 높이는 life-threatening disease이다. hoFH에서는 평균 15세, heFH에서는 평균 40세 정도에 심혈관질환이 처음 발생하는데, hoFH 환자의 평균 수명은 30세 미만으로 알려져 있다. 비교적 흔한 유전질환이지만 증상이 없기 때문에 진단과 치료가 늦어지는 경우가 많다. hoFH에서는 혈관 내에 축적된 콜레스테롤에 의해 매우 어린 나이에서 supravalvular aortic stenosis나 coronary ostial stenosis가 발생하며, 사춘기 연령에 협심증, 심근경색증, 급사가 발생할 수 있다. 심한 경우에는 3세부터 스타틴과 에제티미브로 치료하였지만 효과가 없고, 4세에 관상동맥에 98% 혐착, 심한 심근경색증이 생기고 급성 심근경색증으로 사망한 증례보고도 있었다. heFH의 경우에는 이보다는 낫긴 하지만 여전히 10대 연령부터 죽상경화성 변화가 생긴다. 이 환자는 10대 초기부터 황색종이 있었으나 검사를 하지 않고 있다가, 피부과에서 조직검사를 통해 황색종임을 확인하고 의뢰되었던 환자이다. 기저 LDL-C은 432이었고 이때 시행한 computed tomography에서 대동맥 전반에 걸쳐 죽상경화성 변화가 관찰되었다. 그러면 heFH에서는 언제부터 죽상경화성 변화가 발생할까? 6~18세 소아청소년을 대상으로 한 다기관 연구에 따르면, 전 연령대에 걸쳐서 FH가 아닌 형제에 비해서 FH 환자들의 평균 경동맥 내중막 두께가 증가되어 있는 것을 확인하였고, 통계적으로 유의한 차이는 7.5세부터 였다. FH 환자에서 죽상경화성 변화가 이렇게 빨리 생기는 것은 LDL-C burden이 그만큼 높기 때문이다. 그렇다면 치료를 통해 LDL-C burden을 얼마나 줄여줄 수 있을까? 정상인에서는 cumulative LDL-C 이 160 mmol에 도달하는 연령이 55세인데, heFH 환자에서는 35세 정도에 이 정도의 LDL-C에 노출된다는 계산이 있다. 이런 환자에서 만약 18세부터 치료를 시작하면 이 시점을 48세로 지연시킬 수 있고, 10세부터 치료한다면 이 연령이 53세가 된다. 따라서 FH를 일찍 발견하고 적극적인 치료를 하면 죽상경화성 심혈관질환 발생과 사망률을 줄일 수 있다고 기대할 수 있다.

Table 4. Diagnostic criteria of FH in children and adolescence

Variables	Europe	Simon Broome	US	MEDPED
LDL-C	≥190 mg/dL after 3M of diet intervention ≥160 mg/dL plus family history & parent has genetic Dx of FH	≥155 mg/dL plus physical findings or family history	≥160 mg/dL or non-HDL-C ≥190 mg/dL	≥200 mg/dL in general population ≥155 mg/dL with family history
Physical findings		Tendon xanthoma		
Family history	Premature CHD and/or high cholesterol	Xanthoma and/or myocardial infarction or high cholesterol		FH
Genetic	Detection of FH-causing mutation is gold standard	FH-causing mutation		
Others	LDL-C should be measured at least ≥2 times/3 months Secondary causes should be ruled out			
References	Wiegman et al. ¹⁴ and Stock. ¹⁵		Daniels et al. ¹⁶	

FH, familial hypercholesterolemia; LDL-C, low-density lipoprotein-cholesterol; Dx, diagnosis; CHD, coronary heart disease; HDL-C, high-density lipoprotein-cholesterol.

소아청소년에서 FH의 진단

다음은 진단기준에 대해 말씀드리겠다. 그전에 이상지질혈증의 소아 진단기준을 보면 TC가 200 이상, LDL-C은 130 이상, non-high-density lipoprotein-cholesterol (HDL-C)는 145 이상이다. 소아 FH 진단기준은 나라 별로 약간씩 차이가 있는데, 유럽에서는 공복 LDL-C를 3개월 미만의 간격으로 최소 2회 이상 시행하고 식사 요법을 한 후에도 여전히 190 이상이거나 조기 관상동맥질환 가족력 또는 부모 중 고콜레스테롤혈증이 있는 경우에는 본인이 160 이상일 때, 부모에서 FH 유전자 진단이 확인된 상황에서는 본인이 130 이상일 때 probable FH로 진단하게 된다. 또 유럽에서는 유전 검사를 강조하면서 부모 형제에게 병인성 돌연변이가 발견되면 아이에게서도 유전 검사를 함께 시행할 것을 권고하고 있다. 부모가 FH인지 아닌지 확인하는 과정에서 아까 연자들이 언급한 것과 같이 영국에서 통용되는 Simon Broome 기준이나 Dutch lipid clinic network 기준을 사용하게 된다. Simon Broome 기준에서는 16세 미만에서는 LDL-C 155 이상인 경우 가족력이나 돌연변이 검사 결과에 따라 FH를 진단하게 되어있다. 미국 지침에서는 20세 미만의 소아청소년에서 LDL-C 160 이상이거나, non-HDL-C 190 이상인 경우에 FH를 의심하라고 되어 있다. MEDPED 진단 기준에서는 FH 가족력이 없다면 LDL-C 200 이상일 때, 1차 친척 중 FH 가족력이 있다면 LDL 155 이상 일 때 98%의 민감도로 heFH를 진단할 수 있다고 한다. 일본에서는 LDL-C이 140 이상이면서 FH 및 조기 심혈관질환 가족력이 있을 때 소아 FH로 진단할 수 있게 한다 (**Table 4**).

소아청소년에서 FH 선별검사

그럼 어떤 아이들에게 선별검사를 시행해야 할까? FH는 상염색체 우성 유전질환이기 때문에 proband를 한 명 찾게 되면 그 사람을 중심으로 1, 2차 친척에서 지질 검사를 한다. 또 거기서 환자를 찾으면 다시 그 사람을 중심으로 가족에서 지질검사를 시행하는 cascade screening을 권고하고 있다. 유럽에서는 이런 cascade screening 검사를 할 때 가능하면 유전자 검사를 함께 시행할 것을 권고하고 있는데, heFH가 의심될 때는 5세부터, hoFH가 의심될 때는 바로 공복 지질검사와 유전자 검사를 시행하도록 하고 있다. 유전자검사는 대부분의 유럽 국가에서는 비용효과가 높다고 보고되는데, 최근 미국 연구에서는 검사 비용이 커서 그렇지 않다고 보고하였다. 하지만 비용효과를 접어두더라도 유전자 screening으로 확인한 환자들에서 치료 순응도가 높으며, LDL-C 강하와 죽상경화성 심혈관질환 발생 경감도 이를 수 있다고 여러 연구에서 밝혀지고 있다. 따라서 미국 CDC에서도 FH 환자에 대한 유전자 검사와 공복 지질 검사는 1st tier 검사로 분류되며 중요성이 강조된다. 그러나 조기 심혈관질환이나 고콜레스

테롤혈증 가족력이 불분명한 경우가 매우 많기 때문에, 가족력이 있는 소아청소년에서만 지질 검사를 시행하게 되면 LDL-C이 높은 환자를 발견할 수 있는 민감도가 50% 미만에 불과하여 많은 FH 환자를 놓칠 수 있다. 따라서 미국 NHLBI 전문가 panel에서는 9~11세 그리고 17~21 세 사이의 모든 소아청소년에서 공복 지질검사나 비공복 non-HDL-C을 측정하도록 권고하고 있으며, 가족력이 있거나 고위험군인 환자에서는 2세 이상부터 공복 지질검사를 시행하도록 한다. 특별히 universal screening을 이 연령에서 하는 이유는, 사춘기 전에는 연령에 따라 지질 농도가 증가하다가 사춘기 동안 지질 농도가 감소하고 사춘기가 끝나면 다시 상승하기 때문이다. 미국에서 시행한 학교 기반 universal screening 검사 연구에서도 10~11세 소아를 대상으로 공복 지질검사를 했을 때, 1,000명 중 1.3명에서 probable FH를 발견할 수 있었다고 하여 universal screening 검사의 실효성을 뒷받침 하고 있다.

소아청소년에서 FH의 치료

소아청소년의 FH 치료목표는 LDL-C를 130 이하 또는 기저치에서 50% 이상 감소시키는 것이다. 우선 지방 섭취를 전체 열량의 30% 미만, 포화지방을 7% 미만, 콜레스테롤을 하루 200 mg 미만으로 감량하는 식사요법을 기본으로 시행한다. 약물 치료는 6개월 이상 식사요법을 한 후에도 LDL-C이 계속 190 이상이거나, 조기 심혈관질환 가족력 또는 한 가지 이상의 위험 인자가 있고 LDL-C 160 이상인 경우, 또는 2가지 이상의 위험 인자가 있고 LDL-C 130 이상인 경우 고려할 수 있는데 연령은 10세 이상의 소아로 제한하고 있다. 10세 미만의 소아에서는 약물치료를 제한적으로 고려하는데, hoFH나 그에 상응하는 LDL-C 400 이상인 상황, 또는 직계가족에 조기 심혈관질환이 있을 때 LDL-C 190 이상인 경우 10세 미만에서도 고려한다 (**Table 5**).^{14,16} 성인과 마찬가지로 일차 치료 약제는 스타틴이다. heFH에서는 8~10세부터 치료를 시작할 수 있는데 우리나라에서는 10세 이상에서만 약제가 허가되어 있다. 우선 가장 낮은 용량에서 시작해서 3개월 이상 사용한 뒤, LDL-C이 목표치에 도달하지 않은 경우 한 단계씩 증량한다. 널리 사용되는 6가지 스타틴이 모두 소아에서 허용되어 있고, 용량에 따라 20%~30% 정도 LDL-C 감소 효과가 있다고 보고되었다. 아토르바스타틴과 심바스타틴은 최고 용량에서 40%까지, 로수바스타틴은 50%까지 LDL-C이 감소되었다. 또한 소아 환자에서 스타틴을 투여하고 4년 반 이상 추적한 연구에서, 치료시작 연령이 어릴 수록, 치료기간이 길 수록 경동맥 내중막 두께의 진행을 늦출 수 있다고 보고하였다. 10년을 추적한 연구에서도 어린 연령에 치료를 시작했을 때 내중막 두께의 진행을 억제한다고 하였다. 최근 연구에서는 이렇게 어린 연령에서 치료를 시작함으로써 FH가 있는 부모보다 자녀의 생존율이 좋아졌음을 보고하기도 하였다. 스타틴 단독치료로 목표치에 도달하지 못할 때 에제티미브나 담즙산 수지를 사용할 수 있는데 에제티미브는 10세 이상에서 허가되어 있다. 니코틴산과 피브린산은 부작용과 연구 부족 때문에, 소아에서 스타틴 보조요법으로 사용하는 것을 권고하지 않는다. 기본적으로 간 효소와 근육 수치 monitoring 방법은 성인과 동일하다. heFH의 경우 혈관

Table 5. Treatment of hypercholesterolemia in children and adolescence

10세 이상	10세 미만
6개월간의 생활습관 교정, 식사요법 후에도 다음과 같은 경우에 고려함.	일반적으로 약물치료를 하지 않으나, 다음의 경우 제한적으로 고려함.
1) LDL-C ≥190 mg/dL	1) hoFH, LDL-C ≥400 mg/dL, TG ≥500 mg/dL, 심혈관질환, 심장이식력이 있는 경우
2) LDL-C ≥160~189 mg/dL 이면서 조기 심혈관질환 가족력 혹은 1가지 이상 고위험인자 혹은 2가지 이상 중등도 위험인자	2) 생활습관 교정, 식사요법 후에도 LDL-C ≥190 mg/dL 이면서 직계가족 중 조기 심혈관질환 가족력 혹은 1가지 이상 고위험인자 혹은 2가지 이상 중등도 위험인자
3) LDL-C ≥130~159 mg/dL 이면서 2가지 이상 고위험인자 혹은 1가지 이상 고위험인자와 2가지 이상 중등도 위험인자 혹은 임상적인 심혈관질환	
소아청소년 이상지질혈증 진료지침 2017	소아청소년 이상지질혈증 진료지침 2017

LDL-C, low-density lipoprotein-cholesterol; hoFH, homozygous familial hypercholesterolemia; TG, triglyceride.

영상검사를 통한 위험도 평가와 치료 monitoring은 증거가 아직 부족하여 추천하지 않는다. 그러나 hoFH의 경우에는 supravalvular aortic stenosis 및 관상동맥질환 발생 위험 때문에 반드시 정기적인 추적 검사가 필요하다. 특히 hoFH에서는 스타틴과 애제티미브 치료가 진단과 동시에 시작되어야 하며, 효과가 부족한 경우에는 12세 이상의 소아청소년에서 에볼로쿠맙을 사용할 수 있다. 대부분의 hoFH 환자에서 LDL apheresis를 5세 전에 시작하라고 권고하고 있고 간이식을 고려하는 경우도 있다.

요약

요약하면 FH의 조기 진단과 치료를 위해 모든 소아에서 9-11세, 17-21세에 지질 screening 검사를 시행하는 것이 좋으며, 부모에게 FH가 의심되는 경우에는 자녀가 2세 이후부터 cascade screening 검사를 시행하도록 한다. Cascade screening에 유전자 검사를 포함하는 것은 조기 발견과 치료 순응도를 높이는데 도움이 된다. 스타틴 치료는 heFH 환자 중 LDL-C 190 이상인 경우에는 8세부터, 160 이상인 경우 10세부터 시작하며, LDL-C 치료 목표치는 기저치의 50% 이상 감소 또는 130 미만이다.

토의

원호연: 첫 시간부터 제일 궁금했던 게 언제부터 screening을 해야 될까 하는 것이었는데, 어느 정도 답을 얻은 것 같다. 경제성을 생각하면 환자 한 명을 잘 찾아서 cascade screening으로 온 가족을 screening하는 게 제일 좋을 것 같고, universal screening은 비용효과가 굉장히 떨어질 것 같다. 실제로 우리나라는 어떻게 screening이 되고 있고, 만약 cascade screening을 하게 되면 어린이들은 소아과로 의뢰가 되는 건지, 실제 치료가 어떻게 되고 있는지 궁금하다.

김신혜: 일단은 universal screening 개념이 나오기 시작한 게 미국에서도 2000년대 초반이다. 우리나라에서는 2017년에 소아내분비학회에서 이런 권고를 하기 시작했는데, 이런 개념이 있는 의사들은 소아과에도 거의 없다고 보시면 된다. 그리고 학교에서 screening 검사를 하는 것도 비만인 아이들만 초점을 맞춰 초등학교 저학년 또는 중고등학생 연령에서 하고 있기 때문에, 대부분의 아이들이 screening을 못 하고 있다고 보면 된다. 외래에서는 거의 비만환자를 보면, 가족력을 물어보기는 하는데 가족력을 알 수 없는 경우가 굉장히 많다. 부모 스스로도 40-50대가 될 때까지 혈액 검사를 한번도 안 해본 사람도 많고, 이에 대해서 경각심을 못 가지고 있다. 그리고 부모가 급사를 했는데 원인을 모르는 경우도 많다. 어른 연령에서는 아까도 말씀하셨지만 FH 환자와 FH가 아닌 사람의 LDL-C 수치가 겹치는 경우가 많으며, 소아에서 검사를 했을 때 FH 환자를 더 손쉽게 찾아낼 가능성이 있다. 또한 그런 소아환자에서 찾았아냄으로써 가족 중 어른에서 환자를 추가로 찾을 수도 있다.

최성훈: 소아과 선생님한테 이걸 다 맡길 수는 없다고 생각한다. 결국 정책적으로 universal screening을 하는게 맞을 것 같다. 지금 같은 연령대 학생들이 몇 년에 한번씩 여러가지 혈액검사를 하고 있는데, TC를 하나 추가하면 위험도가 있는 경우는 일찍 발견할 수 있다. 우리나라에서 hoFH 환자가 이렇게 희귀한 것에 대해서는 의심이 드는데, 어렸을 때 사망하는 hoFH 환자가 screening되지 않고 진단되지 않는 이유도 있을 수 있다. 일찍 사망한 소아에서 부검을 하지 않으면 사망 원인을 알 수 없는데, 제가 저희 병원에 왔던 환자 중 10-20세 사이에 심근경색증으로 사망한 사례를 20년치를 검색했더니 세 사람이 있었다. 한 명은 혈전성 질환이 있었고, 한 명은 variant angina가 의심되었다. 또 한 명에서 의심되는 예가 있었는데, 치료하고 약은 잘

먹었지만 수 년 후에 사망하였다. 그 경우에는 가족에서 위험성이 있다고 전달했지만 병원에 방문하지는 않았다. 어쨌든 소아과 환자에서 의심될 때는 가족에서 검사는 권고만 할 것이 아니라, 비용을 보조해서 환자를 찾을 수 있는 방법을 마련하는 것이 좋다고 생각한다.

변영섭: 저는 universal screening^o FH 환자를 찾아내는 데도 도움이 되겠지만, 후천적으로 생긴 고콜레스테롤혈증 환자에도 중요하다고 생각합니다. 현재 콜레스테롤 치료 경향이 낮을수록 좋다는 것도 있지만, 빠를수록 좋기도 하다. 그런 면에서 개인적으로 universal screening^o 중요하다고 생각한다.

청중 (박미정 교수): 그래서 학교 검진에서는 1학년, 4학년 때 하기 하지만 빈혈 등 간단히 하고, 비만 아동만 콜레스테롤 검사를 한다. 시기적으로는 4학년, 즉 만 10세에 전체적인 검진을 할 것을 정부에 많이 얘기해야 될 것 같다. 국민건강영양조사도 혈액검사가 10세부터 이루어지고는 있다. 임상적으로 봤을 때 LDL-C이 190 이상이 상당히 많은 것 같고, 물어보면 가족력이 있는 경우도 굉장히 많다. 스타틴을 쓰는 것이 프라바스타틴은 8세부터지만 대부분 다른 약들은 10세 이상부터 쓰이기 때문에, 10세를 기준으로 해서 국가에 건의를 해야 된다고 생각한다.

이상학: 치료 연령이 좀 애매할 때가 있다. heFH에서는 치료시작 연령이 10세라고 말씀하셨는데, heFH도 콜레스테롤 범위가 넓어서 hoFH는 아닌데도 아주 높은 어린이가 있다. 그런 경우에 좀더 어릴 때, 예를 들어서 만 6~7세에 약물 치료는 어떻게 생각하는가?

김신혜: 아까도 언급했지만 저희 환자의 경우, 처음에 왔을 때 17세였는데 LDL-C이 430 대였고, 돌연변이 검사는 heFH로 나왔다. 그러면 이 아이가 heFH라고 해도 hoFH에 준해서 봐야 한다고 생각합니다. 그래서 그렇게 400 이상 나오는 경우라면 heFH라 하더라도 hoFH로 간주하고 조기에 치료해야 될 것으로 생각합니다.

박경수: 다른 이차적인 원인은 없었나요?

김신혜: 날씬한 아이였다. 기억하기에 아버지가 유전자검사는 거부해서 못 했지만 heFH이고 LDLR 돌연변이가 의심된다.

V. 한국지질동맥경화학회 FH 등록 사업 (강현재)

국내 FH 연구의 역사

한국지질동맥경화학회에서 진행하고 있는 FH 등록사업에 대한 개략적인 소개를 하고자 한다. 문헌상에 찾을 수 있는 FH의 국내 첫 보고는 1989년이며, 두 증례가 성인, 소아에서 각각 보고되었다. 이후 관심이 고조되면서 각 병원 연구자들을 중심으로 증례 보고 이어진다. 이 중 빠르고 많은 자료가 모인 것으로 서울대 박영배 교수팀 중심으로 진행된 연구가 있으며, 최대 94명의 환자가 보고되었다. 또한 국내 여러 학회지에 돌연변이 발굴 연구가 잇달아 보고되었으며, 연세대, 중앙대, 일산병원에서도 관련된 보고가 있었다. 하지만 대부분 100명 미만 수십명 단위의 보고가 주를 이루었으며, 우리나라 전체 현황을 보기에는 역부족이었

다. 그래서 아까 이찬주 교수가 발표한 내용과 같이 한국지질동맥경화학회 1차 등록사업이 이상학 교수가 중심이 돼서 진행되었다. 2009년부터 5년간 진행되었으며, 발표된 바와 같이 97명의 proband 환자들이 보고되었다. 이 환자들은 평균 54세로 LDL-C은 230 mg/dL 정도인 것이 특징이었다.

진행중인 한국지질동맥경화학회 FH 등록사업

그럼에도 불구하고 지금까지 연구로는 우리나라의 전체적인 FH 현황을 파악하기에는 충분치 못한 것이 사실이다. 그래서 이번에 등록사업 자체가 특이도(specificity) 등 몇 가지 측면에서 단점이 있기는 하지만, 좀 더 많은 환자를 모아서 전체적인 특징을 확인하는 것을 목적으로 목표 환자 수를 상당히 높게 정했다. 실질적으로는 약 300명 이상의 환자를 모아서 더 충실히 프로파일링하고 유전 분석을 수행하며, 그것을 기반으로 진단, 치료 지침을 제안할 수 있는 근거를 마련하고자 사업을 진행하게 되었다. 오늘 좌장을 맡으신 박경수 교수님이 지질동맥경화학회 이사장을 할 때 제안을 하셨고, 이후 지금까지 연구가 진행이 되고 있다. 처음 사업을 할 때 환자는 Simon Broome 기준에 따라서 등록하도록 정해졌다. 그 기준과 같이 16세 이상인 경우에 TC 290이나 LDL-C 190 초과를 기준으로 했으며, 관상동맥질환 기준은 약간 차이가 있다. Simon Broome 기준은 심근경색증이 있었던 경우이고, 우리 기준은 관상동맥질환 전체를 다 포함하는데 최종 확인된 경우에 등록하도록 하고 있다. 콜레스테롤 기준을 만족하면서 본인이나 1차 가족(친척)에서 견의 황색종이 있거나 유전자 검사에서 돌연변이가 확인된 경우 definite형이다. 관상동맥질환이나 고콜레스테롤혈증 가족력이 있으면서 본인의 콜레스테롤 기준을 만족하는 경우에는 possible형으로도 진단하고 있다. 확립된 기준에는 들어가지 않지만, 가족력은 알고 있으나 가족력(관상동맥질환)이 진단된 나이가 불확실한 경우, 가족의 고콜레스테롤혈증은 알고 있으나 그 수치가 확인되지 않은 경우에 본인이 LDL-C이 190 초과이면 등록을 하고 있다. 또한 1차 가족력 확인 불가능한 경우에는, 1차 등록사업(2009년) 결과를 기반으로 하여, 본인의 LDL-C이 225 이상이면 돌연변이 가능성이 높다고 간주하여 등록을 하고 있다. 여기에 더하여 환자 가족도 추후 유전 분석에 필요할 수 있어서, 함께 등록을 하고 있다(**Table 6**). 한편 등록을 쉽게 하여 등록률을 높이기 위해 비교적 간단한 변수들만 수집하고 있다. 혈압, 견의 황색종 같은 신체 소견, 지질수치 같은 기본적 검사실 소견 등을 수집하고 있다. 유전자 검사 결과는 있으며 포함시키지만 없는 경우가 많기 때문에 향후 연구를 위해 혈액 보관을 하고 있다. 어느정도 환자가 등록되고 연구비가 확보되는 데에 따라 유전자 진단을 진행할 예정이고, 아직 유전자 진단을 시작하지는 않았다. 5년간 추적관찰을 예정하며 그 기간 동안 약물 치료와 심혈관 사건 발생을 조사하고, 향후 이 여러가지 자료를 가지고 분석, 연구 할 계획이다. e-CRF를 가지고 있으며, 이를 통해 비교적 쉽게 등록할 수 있다.

Table 6. Inclusion criteria for Korean Society of Lipid and Atherosclerosis FH registry (2015)

No.	가족성 고콜레스테롤혈증 이형접합체 환자 (Simon Broome 기준)
1	1) Definite FH (아래 중 최소 한 가지를 만족할 때) <ul style="list-style-type: none"> A. 콜레스테롤 기준에 맞으면서 본인이나 일, 이차 친척에게 견의 황색종이 있는 경우 B. <i>LDLR</i> 돌연변이, <i>familial defective apoB100, PCSK9</i>에 유전자 기반 증거가 있는 경우
	2) Possible FH (콜레스테롤 기준을 만족하고 아래 기준 중 최소 한 가지를 만족할 때) <ul style="list-style-type: none"> A. 관상동맥질환의 가족력: 이차 친척 중 50세 미만, 일차 친척 중 60세 미만 B. 고콜레스테롤증의 가족력: 일, 이차 친척 중 TC 기준을 만족하는 사람이 있는 경우
2	1에 해당하는 환자 중 관상동맥질환의 가족력이 있거나, 진단 시 나이가 불분명하거나, 가족의 콜레스테롤 수치 자료가 없는 경우라도 본인의 LDL-C >190 mg/dL인 경우
3	가족력 확인이 불가능한 경우 본인의 LDL-C >225 mg/dL 인 경우
4	1, 2, 3에 해당하는 환자의 부모, 형제, 자녀, 조부모, 부모의 형제

FH, familial hypercholesterolemia; LDL-C, low-density lipoprotein-cholesterol.

현재 등록사업 현황

지금까지의 등록 현황을 보면(2018년 2월 기준), 2015년 12월에 첫 환자가 등록된 이래, 총 108명의 proband가 등록되었다. 2015년 시작 당시 12개 기관이 참여의사를 표시를 했으며, 그 중 5개 기관이 환자를 등록했으나 나머지 기관은 아직 등록 환자가 없다. 2018년 초에 등록 사업을 확대하여 3월에 13개 기관이 추가로 참여 의사를 밝히고 IRB 승인 등을 진행중이다. 요약 하면 2015년 등록이후 일정하게 등록이 되다가 최근 등록이 미진하나, 등록 기관을 추가하여 현재 25개 기관으로 확대되어 더 활발히 등록되기를 기대하고 있다. 이런 추세가 이어지면 지금까지 국내에서 수행된 FH 등록사업 중 제일 큰 자료를 확보할 것으로 보인다. 2015년 이후 등록환자의 특징은 이찬주 교수님이 정리했는데, 2009년 사업 환자의 특징과 유사한 형태이다. 평균적으로 50대 초반이며, 남자 비율이 반에 약간 못 미치며, 체중은 정상인 경우가 대부분이다. Definite형 17명, possible형 37명이었고, 관상동맥질환 가족력은 60%, 평균 LDL-C은 223 정도였다 (Table 7). LDL-C 수치가 다소 낮은 것은 치료중인 환자에서 지질강하 치료 도중인 환자에서 치료 중 지질 콜레스테롤 수치가 포함된 영향으로 보인다.

토의

조의성: 이런 사업이 진행되고 있는지 잘 몰랐는데 저희 기관도 참여 의사가 있고, 오늘 여기서 강의를 들은 분 중에도 그런 분이 있을 수 있다. 이런 등록 사업에 참여하고 싶은 기관들이 참여할 수 있는지, 그리고 참여하고 싶다면 어떤 절차를 거쳐야 되는지 궁금하다.

강현재: 꼭 말씀드리고 싶은 얘기를 물어봐 주셔서 감사하다. 2015년 사업 시작때도 지질동맥경화학회 회원 전체를 대상으로 세차례 이상 공지를 했었고, 이번 확대시에는 한번 공지를 했다. 전체 회원 누구나 참여할 수 있으며, 원하면 신청을 받았다. 그런데 이 사업이 개인 연구자의 노력이 필요하지만, 예산이 크지 않고 실비 미만의 보상만 될 수 있는 연구로 생각하시면 된다. 그런 자발적 등록 사업인데, 참여를 원하는 분이 있으면 언제든지 학회로 연락들하면 관련 정보를 안내할 예정이다. 중앙대학교는 참여를 하겠다는 교수님이 다른 과에 있었기 때문에 IRB 승인은 되어있을 것이다. 그런데 연구자가 다른 과에 있거나, 과 내에서도 소통이 별로 없는 경우 정보 공유에 제한이 있을 수 있다. 현재 등록기관을 2차로 확대 중인데, 참여를 원하는 분이 있으면 수시로 참여를 환영한다.

Table 7. Clinical characteristics of enrolled probands

Variables	Values (n=79)
Age (yr)	51.7 ± 14.5
Male (%)	34 (43)
CAD (%)	15 (20.0)
Family history of CAD or hypercholesterolemia (%)	47 (59.5)
Xanthoma	15 (20.0)
Body mass index (kg/m ²)	24.2 ± 3.7
Laboratory values (mg/dL)	
TC	299 ± 44
TG	147 ± 79
HDL-C	52.6 ± 11.8
LDL-C	223 ± 41
Definite:Possible	17:37

CAD, coronary artery disease; HDL-C, high-density lipoprotein-cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein-cholesterol; TC, total cholesterol; TG, triglyceride.

이찬주: 2018년 2월에 열린 연구자 회의 때 한번 정리를 했었는데, 등록 환자수가 아직 빨리 늘지 않고 있고 좀 적어서 아쉬웠다. 등록을 늘릴 수 있게 개인 노력뿐 아니라 학회 차원에서 지원해 줄 계획이 있는지 질문하고 싶다. 한가지 제안하고 싶은 것이 있는데, 등록사업이 가족력, 과거력, 유전자 돌연변이 같은 중요한 정보를 얻을 수 있다는 것이 장점이지만, 아직 우리나라에서 FH의 유병률이 정확하게 파악되지 않고 있다. 따라서 혹시 건보공단 자료 등 관련 빅데이터 분석을 학회 차원에서 도와주실 수 있는지 상의드리고 싶다.

강현재: 등록사업 활성화를 위한 학회 지원 문제는 여러가지로 고민을 해봤는데, 현실적으로 큰 연구비를 받아서 하기는 어렵다. 가장 큰 문제는 연구자들이 어떤 임상 연구를 하든지 환자가 자주 있다면 관심도가 유지되지만, FH 환자가 매우 간헐적으로 있기 때문에 관심도를 유지하기 굉장히 어렵다. 그런 연구자들이 집중할 수 있을 정도로 연구비를 늘릴 수도 없고, 오늘과 같은 모임을 통해서 사업에 대해 홍보, 교육하는게 학회에서 할 수 있는 큰 일일 것으로 생각한다. 회사에서 연구비를 얻는 것은 관련 문제가 있어서 어려운 상황이다. 건보공단 등의 자료는, 그것만 가지고 FH를 찾아내기는 어려우며, 지금 진행중인 등록사업을 통해 스크리닝, 진단 기준이 되는 지질 수치가 결정되면, 건보공단에 제안을 하거나 국립보건원에 제안할 수 있다. 국내 성인들은 2년마다 검진을 받고 있으니까(콜레스테롤 검진이 4년마다 바뀌긴 했지만), 전 강의에 언급된 대로 LDL-C 225일 경우에 콜레스테롤 클리닉에 의뢰하라는 지침을 만들 수도 있다. 어쨌든지 이런 제안을 하려면 등록사업 자체의 자료가 축적될 필요가 있다. 제안하신 그런 접근법에 대해서는 감사드리며, 건설적으로 고려하고 있다.

원호연: 지금까지 100명 정도의 환자가 등록되었는데, 진단이 안되는 환자들이 많고, 본인도 FH 환자를 보고도 의심을 잘하기는 어렵다. 많은 의사들이 FH에 대해 잘 모르고 관심이 적은 것 같다. 치료제도 새로 도입되면서 이런 심포지엄이나 교육행사가 활성화되어서, 연구자도 등록을 늘리고 여러 환자도 혜택을 받을 수 있는 기회가 되었으면 한다.

박경수: 지금 국제적으로도 FH에 대한 공동연구 컨소시엄 같은 노력이 있지 않은가? 다른 나라들도 이런 FH 등록사업을 하는 곳이 있을 것 같고, 우리만 이런 문제가 있지는 않을 것 같은데, 이에 대해 찾아본 내용이 있는지 궁금하다.

강현재: 적극적으로 찾았다가 보다는 그런 제안에 있어서 알게 된 경우가 있다. 주로 유럽 국가들이 활발한 것 같은데, 네덜란드와 영국을 중심으로 그런 제안이 있다. 그쪽 국가들은 heFH는 많이 파악이 되어 있어서 hoFH에 대한 연구에 집중이 되어있다. 그런데 아시다시피 국내에는 hoFH로 극희귀질환 등록 접수를 한 환자가 10례 미만인것으로 알고 있다. 대개 개별 연구자들이 따로 보고있고 등록 활동을 하기가 어려워서, 환자 합병증을 관리하는 순환기나 신경과의 해당학회에서 FH에 대해 환기를 요청해야 한다. 또한 소아청소년과 등과 공동연구를 통해서 어떤 경로를 만드는 것 같은 작업을 할 필요가 있다. 그런데 우리가 갖고 있는 환자가 너무 적고 극희귀질환이기 때문에, 어느정도 대표성을 갖는 존재가 필요하고, 우리가 지금 하고 있는 등록사업도 대표성을 확보하기 위한 작업의 하나가 될 것으로 생각한다.

청중: 제가 직접 등록을 하려다 보니까 LDL-C이 190이 넘는 사람은 드물지 않다. 그런데 가족력이 어떤가 물어보면 모른다고 하고 확인이 안된다. 그래서 결국은 등록을 할 수 없는 상황

인데, 이런 환자들을 그냥 등록하지 않고 FH가 아니라고 해야 하는 것이다. 그런 환자 중에도 FH가 증명은 어렵지만 해당자가 있을 것 같은데 어떻게 해야 하는지 궁금하다.

강현재: LDL-C 190 기준으로는 불특정한 환자들으로 인해 자료가 오염될 가능성이 높다. 한 가지 방법은 아까 이상학 교수님이 분석했던 것 같이 기준 수치를 높이는 방법이 있는데, 가족력 등 다른 자료가 전혀 없다면 225 정도로 올릴 수 있다. 강북삼성병원 성기철 선생님께 비공식적으로 들은 내용으로는 LDL-C 225 정도로 검진 자료 20만명을 분석하였더니 500명에 1명 정도 발견되었다고 하며, 저희가 생각하는 FH의 유병률과 비슷하다. 따라서 190이라는 수치는 상당히 비특이적일 가능성이 높고, 얼마전 미국에서 발표된 자료를 보면 LDL-C 190을 기준으로 하여 환자를 분석했더니 그중 2%에서 돌연변이를 찾았다고 한다. 그래서 190 기준만 가지고 환자를 등록하면 자료가 많이 오염될 수 있을 것 같다. 약간의 가족력을 찾는 노력을 하며, 콜레스테롤 수치만 가지고 환자 선택을 할 때는 좀 더 높은 수치로 하는 것이 현실적으로 보인다. 또한 표 현형이 확실하게 나타난 예를 들어 조기 심혈관질환, 심근경색증이 생긴 경우, 최소한의 가족력 정보 확인이 된 환자를 모으는 것이 좋겠다. 언급되었듯이 이전 등록사업에서 돌연변이를 30% 정도만 찾은 것은, 비교적 불확실한 가족력 같은 임상 기준에 영향을 받았다고 생각한다.

박경수: 학회에서 사업을 추진하면서 보니까, 짧은 기간 동안 한꺼번에 모을 수 있으면 오히려 나은데, 말씀하신 것처럼 환자가 바로바로 있는게 아니고 시간이 걸린다. 따라서 마음은 굴뚝 같으나 인적, 물적으로 계속 적극적으로 지원하는 것이 쉽지 않고, 지금 등록사업에 참여하는 분들은 강현재 선생님이 얘기했지만 자발적으로 하고 있는 상황이다.

VI. FH 증례와 문제 해결 (이상학)

heFH에서 진단 관련 문제점

제가 말씀드릴 것은 몇 가지 증례와 난관에 부딪혔을 때 어떻게 해결할까에 대한 것이다. 저도 해결하지 못한 문제가 대부분이다. heFH 진단 관련 내용, hoFH의 진단, 약 부작용과 치료 목표에 도달하지 못하는 경우 등을 소개하려고 한다. 여기 6명 환자가 있다 (Table 8). 1) 46세 남자로 안정형 협심증에 황색종이 있고 아토르바스타틴 20 mg을 먹고 있는 사람이다. 약을 먹고 검사를 했는데 LDL-C이 176이다. 아토르바스타틴 20 mg면 LDL-C를 40% 이상 떨어뜨리니까 아마 투약 전 수치는 상당히 높다고 추정할 수가 있는데, 투약 전 수치를 알기 위해 약을 중단하는

Table 8. Cases of FH diagnosed with three different diagnostic criteria

Cases	Proband	Family history	SB	D	M
M/46	Stabla angina; xanthoma(+); atorvastatin 20 mg; TC 244, LDL-C 176	Father-xanthoma; sister-xanthoma, hypercholesterolemia; son-TC >300; daughter-normal	+/-	+++	+/-
F/61	TC 286, LDL-C 207	Mother-MI; Younger brother-TC >300	+++	+	-
F/42	TC 274, LDL-C 212	Mother-sudden death at 55Y; maternal uncle-sudden death at 55Y; no siblings	+/-	+	-
F/28	TC 306, LDL-C 235	Grandfather-died by heart disease; father-CABG, hypercholesterolemia	+/-	+	+++
M/48	Xanthoma(+); TC 264, LDL-C 209	None	+++	+++	-
F/67	TC 335, LDL-C 221	Mother-died by CVA at 81Y	-	+	-
Number of diagnosed patients			2	6	1

FH, familial hypercholesterolemia; SB, Simon Broome; D, Dutch; M, MEDPED; TC, total cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; CABG, coronary artery bypass graft; CVA, cerebrovascular accident.

것은 관상동맥질환이 있기 때문에 윤리적으로 좀 어렵다. 혈관질환이 없는 환자면 진단기준에 맞는지 확인하기 위해 약을 중단한 경우도 많았으나, 이런 환자는 약을 중단하기 어려운 사람이다. 가족력을 보니까 아버지와 여자 형제가 황색종이 있었고, 여자 형제가 콜레스테롤이 높았다. 아들이 TC가 300이 넘었고, 딸은 정상이었다. 2) 61세 여자로 LDL-C 207, 즉 190를 초과하고, 어머니가 심근경색증이 있었던 것이 끝인데, 그러니까 가족력 중 나이가 확실하지가 않다. 남동생이 TC가 300을 초과한다. 3) 42세 여자로 LDL-C이 212니까 역시 190을 초과한다. 어머니가 55세때 급사했고, 외삼촌이 55세 때 급사, 그런데 본인은 형제가 없던 환자이다. 4) 28세 여자로 LDL-C이 235로 많이 높다. 할아버지가 심장병으로 사망하였다. 문진을 하다보면 이정도면 준수한 정도이다. 그리고 아버지는 관상동맥우회수술을 받았고 고콜레스테롤혈증이 있었다. 5) 48세 남자로 황색종이 있고 LDL-C이 209였으나, 가족력은 아무것도 없다. 6) 67세 여자로 LDL-C는 221, 어머니는 81세에 뇌졸중으로 돌아가신 환자이다. 이런 환자를 각각 진단해야 되는 상황이다.

오늘 여러 번 얘기가 나왔지만 Simon Broome이라는 진단 기준은 영국 기준인데, definite형의 구성 요소는 콜레스테롤 수치와 신체 소견, possible형의 구성 요소는 콜레스테롤 수치와 가족력이다. 이 기준 외에 국제적으로 많이 알려진 것이 Dutch와 MEDPED 기준이 있다. 기준들의 특징을 보면 Simon Broome은 아까 언급하였고, Dutch는 점수 계산에 기초하며, MEDPED는 LDL-C 또는 TC가 기준이다. 2010년경까지는 이 3가지 기준이 많이 거론되었고, 2015년 이후에는 Dutch 기준을 언급하는 가이드라인이 많아지고 있는데, 그 배경은 제가 잘 모르겠다. Dutch 기준은 항목이 좀 더 세밀한데, 심혈관질환 가족력, 본인의 뇌혈관질환 과거력에도 점수를 주며, LDL-C이 190은 안되고 155만 되어도 점수가 있다. 또한 각막환에 대한 항목도 있으며, LDL-C이 330이 되면 가중 점수를 주는 좀 더 총화된 기준이다. 증례를 보면 1)번 환자에서 LDL-C이 190 이하이며 약 중단을 하기 어렵고 따라서 190을 초과하는지 확인하기 어렵다. 결국 Simon Broome 기준으로는 FH로 진단이 안되지만, 실제로 이 환자는 FH일 수도 있고 아닐 수도 있는 것이다. 그런데 Dutch 기준으로는 definite형으로 진단된다. 그래서 3가지 진단기준으로 진단할 때 일관성이 떨어진다는 것이 혼란스러운 점이다. 비슷한 과정을 통해서 2)번 환자를 보면 Simon Broome 기준으로는 definite형으로 진단되나 Dutch 기준으로는 possible형으로만 진단된다. 전반적으로 검토해 보면, 가족력 중에 콜레스테롤 수치가 불확실하고 고콜레스테롤혈증으로만 알고 있거나, 가족력 중 사망하거나 병이 생긴 나이를 모른다면 이렇게 불확실하게 진단될 수 밖에 없다. 5)번 환자는 본인한테 황색종이 나왔고, LDL-C이 190을 초과해서 Simon Broome, Dutch 모두에서 definite형으로 진단되는데, 이런 경우는 좀 희귀하다. 합계를 내봤더니 6명 환자 중에 possible형 이상으로 진단되는 증례는 Simon Broome으로는 2명, Dutch로는 6명 모두, MEDPED로는 1명이다. 진료 중 진단을 하는 경우에 Simon Broome 기준이 기억해야 될 항목이 상당히 적어서 등록사업을 하는 경우에 용이하기 때문에 많이 쓴다. 하지만 진단이 애매해서, 등록을 할 수도 안할 수도 없는 일이 생겨서 어려울 수가 있다. 거기에 비해서 Dutch 기준은 여러가지 항목에서 Simon Broome 기준에 약간 못 미치는 수치라도 작은 점수를 부여하고, possible형으로 등록하기에 더 용이한 기준이다. 국내에서 장기적으로 진단 기준을 좀 더 보완하는 문제에 대해서는 추가적인 논의가 필요하다고 생각된다. 아까 나왔던 표인데, 한국인 FH 환자 97명으로 돌연변이에 대한 각 진단기준의 민감도, 특이도를 분석했더니, 민감도가 높은 경우 당연히 특이도가 낮고, 민감도가 낮으면 특이도가 높았다. 이 두 가지가 적절하게 다 높은 것이 우수한 기준이라고 할 수 있는데, 한국 환자들에서 국제적 기준의 유용성은 다 좋지 않았다. Simon Broome도 그랬고, Dutch 중에 definite과

probable 형을 포함한(점수가 중간이상 되는) 경우는 민감도와 특이도가 둘다 0.65 정도로 나타났다. MEDPED 중에 LDL-C를 사용하는 기준으로 보면, 민감도와 특이도가 0.45와 0.89였다. 일본 사람이 같은 동아시아인이라 일본 기준이 좋지 않을까 생각했는데, 특별히 더 우수하지는 않았다. 한국인 자료를 가지고 area under the curve를 그려보았는데, LDL-C 기준을 225로 했을 때 민감도와 특이도가 0.68과 0.79로 외국 기준보다 다소 높게 나타났다.

hoFH에서 진단 관련 문제점

두 번째 주제는 hoFH이다. 이 증례는 원주의 김장영 선생님이 저한테 보내 주신 환자이고, 저한테 왔을 때는 30세였다. 환자가 스무 살 때 병원에 왔을 때 4년간 지속된 흉통이 있었고, 3혈관 질환으로 진단되어 당시에 관상동맥우회수술을 받았던 환자이다. 아버지는 heFH에 합당한 콜레스테롤 수치인 272, 어머니는 190에는 못 미치지만 LDL-C가 비교적 높았다. 그래서 가족력 만으로는 hoFH인지 애매하다. 가족력을 보면 아버지 쪽은 affected인 경우가 다수 있었으며, 어머니 쪽은 외할아버지가 심장병이 있었다는 것 외에는 불확실하다. 환자는 황색 종이 몸의 여러 군데에 심하게 있었고, 치료 전 LDL-C 수치는 500을 초과하였다. 종합해보면 hoFH로 임상진단할 수 있는 환자이다. 우리 팀에서 유전자 검사를 시행했는데 현재 검증중인 환자이다. hoFH는 유럽동맥경화학회 진단 기준을 흔히 이용하는데, hoFH에 합당한 돌연변이가 있거나, 치료 전 LDL-C이 500을 초과하는 동시에 황색종이 어렸을 때부터 있는 사람, 또는 치료 후 LDL-C이 300을 초과하면서 황색종이 어렸을 때부터 있는 사람, 또는 콜레스테롤 기준에 합당한 동시에 부모님 모두 heFH로 확인된 경우에 진단한다(**Table 9**). 이 기준에 맞는 환자는 매우 희귀할 것이라는 걸 예상할 수 있다. 제일 맞기 어려운 기준은 치료 전 LDL-C 500초과로 보이는데, 이 기준에 맞는 경우가 매우 드물고 여기에 맞는 경우 가능성 있다고 볼 수 있다. 유전 진단 강의에서도 언급되었지만 유전검사 내에도 제한점이 있을 수 있어서, 각 분야 연구자들이 이에 대해 협조해야 할 것으로 보인다.

약제 불내성과 치료목표 달성

치료를 할 때 겪을 수 있는 어려움에 대해서 몇 가지 말씀드리려고 한다. 1) 53세 남자이며, 고콜레스테롤혈증, 안정형 협심증이 있었고 관상동맥우회수술을 받았던 환자이다. 부모님이 대해서는 정보가 없고, 누님은 TC가 400을 넘었으며, 아들이 고콜레스테롤혈증이 있었다. 환자는 황색종이 있고 LDL-C이 300이기 때문에 heFH 기준에 합당하였는데, 내원하기 전에 외부에서 LDLR 유전자 돌연변이로 진단되었다. 아토르바스타틴 40 mg을 먹고 있었는데 LDL-C이 202로 떨어졌으나, 의사 입장에서 이런 환자, 특히 관상동맥질환까지 있는 환자는 LDL-C를 더 떨어뜨리고 싶을 것이다. 즉 심혈관질환 재발 가능성이 높기 때문에 LDL-C을 최대한 많이 낮추고 싶으나, 이정도 약제를 써도 202까지 밖에 낮추지 못한 경우이다. 환자 내원후에 아토르바스타틴을 80 mg로 올렸고 LDL-C이 181로 낮아졌으며, 에제티미브를 추가했더니 169까지 내려갔으나 충분하다고 하기 어려웠다. 그래서 니코틴산을 썼고 LDL-C이 160까지 내려갔으나 가려움증 때문에 쓰기 어려웠다(당시에는 니코틴산을 시중에서 구

Table 9. European Atherosclerosis Society diagnostic criteria for hoFH (2014)

Component
1. Two disease-causing allele affecting 4 genes (<i>LDLR</i> , <i>APOB</i> , <i>PCSK9</i> , or <i>LDLRAP1</i>) or
2. LDL-C >500 mg/dL in adult plus xanthoma at <10 years old (genetic diagnosis preferred) or >300 mg/dL after treatment plus xanthoma at <10 years old
3. Cholesterol levels mentioned above plus genetic heFH of both parents

hoFH, homozygous familial hypercholesterolemia; LDL-C, low-density lipoprotein-cholesterol; heFH, heterozygous familial hypercholesterolemia.

Table 10. A case of FH patients with difficulty for achieving treatment target

	M/53	
Chief complaint	Hypercholesterolemia for 10 years; stable angina	
Past history	CABG for 3-vessel diseases 10 years ago; known <i>LDLR</i> mutation (+)	
Family history	Parents: unknown; elder sister: TC >400; son: hypercholesterolemia	
Physical findings	Xanthoma (+)	
Laboratory values & treatment	TC 421; TG 150; HDL-C 41; LDL-C 334 TC 270; TG 151; HDL-C 37; LDL-C 202 LDL-C 181 LDL-C 169 LDL-C 160; pururitus LDL-C 146-209	Atorvastatin 40 mg Atorvastatin 80 mg Atorvastatin 80 mg+ezetimibe 10 mg Atorvastatin 80 mg+ezetimibe 10 mg+niacin 1g Atorvastatin 80 mg+ezetimibe 10 mg+cholestyramine 4-8g

FH, familial hypercholesterolemia; CABG, coronary artery bypass graft; TC, total cholesterol; TG, triglyceride; HDL-C, high-density lipoprotein-cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein-cholesterol.

할 수 있었으나, 약 50% 내외에서 부작용이 발생한다). 이 환자는 당시까지 안정적인 관상동맥질환 환자였고, 이후에 cholestyramine을 일일 4~8 g 처방하였는데, LDL-C이 제일 낮아진 것이 146, 제일 나쁠 때가 209였다. Cholestyramine도 복용 시 속이 불편한 증상 등 부작용 발생이 꽤 있는데, 환자에게 확인한 결과 복용을 간헐적으로만 하고 있었다(Table 10). 2) 24세 남자이고 지질강하제를 먹는 도중 근육통이 생겨서 내원하였다. 심한 고콜레스테롤혈증이 있고 아토르바스타틴 20 mg을 썼는데 근육통 때문에 약을 중단했다. 어머니는 heFH, 외삼촌도 heFH와 3혈관질환이 있었다. 환자 본인이 황색종이 있고, LDL-C 기저치가 277이기 때문에 heFH에 합당한 환자이다. 처음에 근육통이 생기면 일정기간 약을 끊고나서 관찰하다가 유효성이 좀 약한 약제로 바꿔서 써보는게 보통이다. 따라서 본 환자에서 프라바스타틴 20 mg과 에제티미브를 병합하여 주었다. 이후 LDL-C은 190으로 낮아졌고, 환자가 약처방을 견뎌냈다. 근육통이 별로 없었으며 프라바스타틴을 40 mg으로 늘렸고, LDL-C은 167로 내려갔다. 그리고 흔히 쓰는 방법은 아니지만 부작용이 있었던 아토르바스타틴과 대사경로가 다소 다르다고 알려진 피타바스타틴을 추가했고, LDL-C은 153으로 낮아졌다. 이후에는 cholestyramine을 8 g 추가했는데, 그 이후의 수치는 아직 모르고 있으며 지금까지 간 효소 수치나 근육 효소 수치에는 문제가 없는 상태이다. 결론적으로 스타틴 2가지와 에제티미브를 병합해서 쓰고 있는 특이한 증례이다. 3) 다음은 31세 남자 환자로 아까 발표했던 hoFH 환자이다. 안정형 협심증이 있고 12년 전 관상동맥우회수술을 받았던 환자이다. 아버지가 heFH이고, 어머니의 LDL-C 수치는 heFH 기준에 약간 못 미친다. 아버지 쪽 형제들이 황색종이 있고 heFH이며, 본인의 치료 전 LDL-C은 525이다. 이 환자는 로수바스타틴 20 mg과 에제티미브 10 mg을 복용하였고 LDL-C은 410으로 낮아졌다. 이후에 cholestyramine과 에볼로쿠맙을 한달에 한번 420 mg을 투여했는데, LDL-C이 290으로 내려갔다. 이 환자는 LDL apheresis를 받은 적도 있는 환자인데, 경구약만으로는 LDL-C이 400미만으로 내려간 적은 없었다고 한다. 이후 에볼로쿠맙을 140 mg/주로 유지했는데 다른 외래 추적일에 보니 LDL-C이 330~350 정도로 올라갔다. 확인해본 결과 환자가 자가 주사를 맞는 날 한번 잊어버리고 놓지 않은 적이 있었다. 그 다음부터는 환자에게 주사일 연락 프로그램을 통해서 2주에 한번 연락을 하고 있는 상태이다.

FH screening

FH의 screening이 한 가지 이슈인데, proband의 가족을 screening하는 것을 cascade screening이라고 하고, 가족을 screening한 다음에 적절히 알려주는게 중요한 절차이다. 또 한 가지 screening은 소아 청소년에 대한 screening이다. 한편 진료실에서 만나는 환자 중 조기 심혈관

질환이 있거나, 신체 소견이 있는지 세심하게 보는 것이 중요하다. 환자는 cardiology로만 오는 것은 아니고, 외과, 안과 등 여러 과로 올 수 있으며, 진단검사의학과에서 확인될 수도 있다. 따라서 여러 과 의사의 도움이 중요하다고 할 수 있다. 또한 유전검사와 해석을 하는 연구인력 확보가 중요하다. Cascade screening을 하던 도중에 두 번 어려움을 겪은 적이 있었다. 한 번은 가족이 한번 와서 진료와 검사를 받으면 좋겠다 얘기를 했는데, 해당되는 가족이 강원도 삼척에 있었고 오기 어려운 상황이었다. 그래서 연구 간호사를 보낼까도 고민을 하다가 여의치 않아서, 혈액검사를 외주로 수행하는 회사에서 국내 여러 지역에 운송 네트워크가 있는 것이 생각나서 이용한 적이 있다. 해당 가족이 거주지 근처에 있는 병원에 가서 혈액채취를 하고, 그 회사에서 채취한 혈액을 수거해서 전달받은 적이 있다. 한번은 연세가 많은 환자였는데, 결혼도 안하고 자식도 없던 환자라서 cascade screening 대상이 형제와 부모만 남았었는데, 북한에서 오래전 월남했고 나머지 친척들이 모두 북한에 있는 경우라서 screening이 불가능했던 적이 있다. 최근에는 친척, 가족간 왕래가 굉장히 뜸한 경우나 협조가 쉽지 않은 경우가 많아서 이것도 어려운 점이라고 할 수 있다.

요약

정리하면, 진단 기준은 국제적인 것도 중요하지만 한국인에 더 잘 맞는 기준이 필요하다. 그리고 오늘 행사와 같은 교육에 기반한 환자 screening이 중요하다. 또한 유전 진단의 신뢰성이 확보되어야 하고, 가능하면 국내에 core lab이 있으면 도움이 될 수 있다. 그리고 현재 쓰고 있는 경우 지질강하제가 일차 치료제이긴 하지만, 최대 내약용량을 가지고 목표치에 도달하지 못하는 경우가 많기 때문에, 앞으로 나올 신약에 대한 기대를 하고 있다. 그러나 아까 서혜선 교수님이 말씀하신 대로 비용효과가 중요하니까, 이에 대한 결과를 좀 관찰할 필요가 있겠다.

토의

김장영: 제가 hoFH 환자를 2004년에 보게 되었는데, 당시 환자가 군 신체검사에서 LDL-C이 600 정도인 것이 확인되어 혈액검사 오류도 의심했던 환자이다. 강의에 언급된 약제에 대해서 경험했는데, LDL apheresis 경험도 있어서 이에 대해 언급하겠다. 이 치료방법은 일본의 투석회사에 연락을 해서 시행했었는데, 국내에 환자가 좀 있으면 다시 할 수 있을 것 같다. 이 방법의 장점은 LDL-C 농도가 굉장히 많이 100정도까지 떨어지는 것이 장점이고, 이때 환자가 안락감을 많이 느낀다. 단점은 1-2주 간격으로 반복적으로 6시간씩 해야 하므로, 나중에는 동정맥루를 해야 할 수도 있는 것이다. 또한 콜레스테롤이 떨어졌을 때는 콜레스테롤이 많이 함유된 음식을 많이 먹고 싶어할 수 있다. 두 번째로 mipomersen도 사용해 보았는데, LDL-C 이 약 40%정도 떨어졌다. 그런데 간독성이 반 이상 생긴다고 하고, 이 환자도 황달까지 와서 미안한 적이 있었다. 세 번째는 MTP 억제제가 국내에 들어오려고 할 때, 써본 적이 있다. 이 약제는 간염이 좀 덜 생긴다고 하여 써 봤는데, 해당 제약회사가 국내에 들어오려다가 실패해서 못 들어왔다고 알고 있다. 최근 고민하던 중에 지금 쓰고 있는 PCSK9 억제제가 효과가 있다는 것을 간접적으로 들어서 기쁘게 생각한다. 말씀드리고 싶은 것은, 지금 새로운 약제들이 여러 종류가 있으나 hoFH에서는 약제와 LDL apheresis를 같이 해야 원하는 목표치에 도달할 수 있다고 보인다. 이 환자가 5년 정도면 사망할 것으로 예상했는데, 지금은 다행히 14년 동안 생존해 있는 것을 감사하게 생각한다. 제가 환자를 많이 본 것은 아니지만 환자의 그런 경과에 LDL apheresis가 중요한 역할을 했다고 느끼며, 따라서 약제와 함께 병합치료를 해야 결과가 좋을 것이라고 생각한다.

김정민: 흥미로운 증례를 소개해 주셔서 감사하고 많이 배웠다. 저는 뇌졸중을 진료하면서 아직 FH 환자를 직접 본 적은 없는 것 같고, 동료 연구자한테 문의해 보아서 경험이 많은 것 같지 않다. 아마 환자가 없어서 그럴 수도 있지만, 의사들도 이 병에 대해 생소해서 그럴 것 같다. 한편 이 병 자체가 vascular bed에 따라 죽상경화증 burden에 차이가 있는 것 같은 느낌도 있다. 교수님께서 소개하신 환자들도 관상동맥질환이 많았던 반면, 뇌졸중은 별로 없었던 것 같은데, 혹시 경험한 환자 중에 뇌경색으로 고생한 환자도 있었는지 질문하고 싶다.

이상학: 제 환자 중에 뇌경색은 없었던 것 같다. 다른 문헌을 보면 뇌혈관 질환이나 말초혈관 질환에 대한 자료가 있기는 한데, 관상동맥질환 보다 위낙 문헌 숫자도 적고 이런 질환에 대한 위험도가 어느정도 높다는 자료가 부족하다. 자료가 적어서 실제로는 존재하는데 잘 안 알려진 건지 혹은 실제로도 관상동맥질환 보다 뇌혈관이나 다리 혈관 등에는 합병증이 덜 오는 건지는 좀 확인해 볼만한 흥미로운 주제라고 생각한다.

김철식: 개인적으로는 FH에 대해서 관심이 많았는데, 이렇게 체계적으로 좋은 정보를 얻어 가서 굉장히 기쁘다. 저도 진료를 보다 보면 내분비의사이기 때문에 심근경색증이 생겨서 오기보다는 콜레스테롤 수치가 너무 높은 것이 우연히 발견되거나, 눈 주변에 황색종이 의심되는 경우가 있다. 강의에서 말씀하시피 가족력도 애매할 때가 많고, 환자가 있더라도 적당히 치료하고 LDL-C이 잘 떨어지면 호기심도 없어지고 하는 것 같다. 이런 FH를 screening하거나 진단하여 추적할 때, surrogate marker의 유용성에 대한 연구가 있는지 궁금하다. 예를 들어서 심근경색증 같이 진행된 결과 말고, 중간 단계에서 경동맥 초음파를 했는데 내중막 두께가 두꺼운 것을 한 가지 진단 기준으로 포함하는 것이 있는지 알고 싶다. heFH로 진단된 사람에서 LDL-C을 떨어뜨리는 것도 중요하지만 surrogate marker로 쓰이는 내중막 두께 또는 운동부하 검사 결과를 marker로 활용할 수 있을 것 같은데, 이에 대한 의견이 있는지 궁금하다.

이상학: 저희가 2009년에 시작했던 등록사업에서 경동맥 내중막 두께를 다 측정했다. 관상동맥 검사로 하고 싶었는데, 예산 문제상 내중막 두께를 측정했다. 나중에 분석한 결과로는 (환자수가 영향을 주었을 수도 있지만) 내중막 두께가 진단측면에서 뚜렷한 관계를 보이지는 않았다. 그때 등록했던 100명 내외의 환자중에 관상동맥질환이 있는 환자가 30% 정도였는데, FH 진단기준에 맞던 환자 중에 관상동맥질환 발생을 예측할 수 있는 인자를 찾으려고 분석을 했었다. 결과적으로 국내 FH 환자에서 관상동맥질환에 대한 관련 인자는 고혈압과 낮은 HDL-C였다고 확인하였다. 그런데 FH proband나 가족들은 관상동맥질환의 위험도에 대해 설명하고, 5년에 한번은 자세히 관찰하고, 급성 관동맥증후군에 대한 교육과 경고를 해서 의심되는 증상이 생기면 바로 병원에 오게 하는 것이 중요하다는 지침은 있다.

박경수: 아까 진단기준의 차이에 대해서 말씀하셨는데, 민감도, 특이도를 다 잡는 것은 쉽지 않을 것 같은데, 예를 들면 한 두개의 조합을 하는 것이 좋은지에 대해서는 어떻게 생각하는가?

이상학: 중간에 보여드린 표에서 보면 Dutch 기준으로 환자가 새어 나가는 비율이 작기는 한데 그렇게 되면은 아마 false positive 환자가 일부 섞일 가능성이 있을 것 같다. 그러나 등록 사업을 위해서 환자를 늘릴 목적으로, 일정수준의 근거를 가지고 환자 숫자를 늘리고자 하면 Dutch 기준을 쓰는 것도 한 가지 방법이라고 생각한다. 그러나 이에 대해서는 위원회에서 논의를 좀 거쳐야 될 것 같다. 강현재 선생님이 아까 강의했던 그 등록 사업에서는 그래도

Simon Broome 기준의 단점을 좀 보완하기 위해 보완한 방법이 있다. 특히 과거력이 불확실한 사람을 다 제외하면 환자가 아깝기도 하고 등록 숫자가 너무 작아지므로, 가족력이 불분명하거나 가족력을 얻는 것이 불가능한 경우에 국내 자료에서 분석한 LDL-C 225라는 수치를 환자선택 과정에서 보완책으로 사용하고 있다. 이번에 300명 혹은 그 이상의 환자가 등록되고 전체적인 분석이 이루어져서, 한국인에 맞는 기준이 도출되면 가장 좋은 방식이 될 것으로 기대한다.

박경수: 한 3시간 정도의 짧은 심포지엄이었는데, 굉장히 집약적으로 많은 정보를 주신 것 같다. 가족성 고콜레스테롤혈증 바로 알고 치료하기라는 목표에 어느 정도 만족을 하셨는지 궁금하다. 들어보니 아직도 연구해야 될 것도 많은 것 같지만, 이런 것들은 한국지질동맥경화학회가 더 노력을 더 해야 되는 부분으로 생각한다. 자리를 지켜 주신 청중 여러분과 발표해 주신 강사 패널 여러분께 감사 드리면서 오늘 심포지엄 마치도록 하겠다.

REFERENCES

1. Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, Humphries SE. Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia: a HuGE prevalence review. *Am J Epidemiol* 2004;160:407-420.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
2. Hovingh GK, Davidson MH, Kastelein JJ, O'Connor AM. Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia. *Eur Heart J* 2013;34:962-971.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
3. de Ferranti SD, Rodday AM, Mendelson MM, Wong JB, Leslie LK, Sheldrick RC. Prevalence of familial hypercholesterolemia in the 1999 to 2012 United States National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES). *Circulation* 2016;133:1067-1072.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
4. Shin DG, Han SM, Kim DI, Rhee MY, Lee BK, Ahn YK, et al. Clinical features of familial hypercholesterolemia in Korea: predictors of pathogenic mutations and coronary artery disease - a study supported by the Korean Society of Lipidology and Atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2015;243:53-58.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
5. Han SM, Hwang B, Park TG, Kim DI, Rhee MY, Lee BK, et al. Genetic testing of Korean familial hypercholesterolemia using whole-exome sequencing. *PLoS One* 2015;10:e0126706.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
6. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015;17:405-424.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
7. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. Familial hypercholesterolemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013;34:3478-3490.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
8. Raal FJ, Pilcher GJ, Panz VR, van Deventer HE, Brice BC, Blom DJ, et al. Reduction in mortality in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia associated with advances in lipid-lowering therapy. *Circulation* 2011;124:2202-2207.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
9. Thompson GR, Blom DJ, Marais AD, Seed M, Pilcher GJ, Raal FJ. Survival in homozygous familial hypercholesterolemia is determined by the on-treatment level of serum cholesterol. *Eur Heart J* 2018;39:1162-1168.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
10. Oh J, Lee CJ, Kim DI, Rhee MY, Lee BK, Ahn Y, et al. Target achievement with maximal statin-based lipid-lowering therapy in Korean patients with familial hypercholesterolemia: a study supported by the Korean Society of Lipid and Atherosclerosis. *Clin Cardiol* 2017;40:1291-1296.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)

11. Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, Hovingh GK, Xu F, Scott R, et al. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2015;385:341-350.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
12. Stein EA, Gipe D, Bergeron J, Gaudet D, Weiss R, Dufour R, et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9, REGN727/SAR236553, to reduce low-density lipoprotein cholesterol in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia on stable statin dose with or without ezetimibe therapy: a phase 2 randomised controlled trial. Lancet 2012;380:29-36.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
13. Raal F, Scott R, Somaratne R, Bridges I, Li G, Wasserman SM, et al. Low-density lipoprotein cholesterol-lowering effects of AMG 145, a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: the Reduction of LDL-C with PCSK9 Inhibition in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Disorder (RUTHERFORD) randomized trial. Circulation 2012;126:2408-2417.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
14. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M, et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. Eur Heart J 2015;36:2425-2437.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
15. Stock J. Landmark position paper on paediatric familial hypercholesterolaemia from the EAS Consensus Panel. Atherosclerosis 2015;242:277-280.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
16. Daniels SR, Gidding SS, de Ferranti SDNational Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. Pediatric aspects of familial hypercholesterolemias: recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. J Clin Lipidol 2011;5:S30-S37.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)