



이상지질혈증의 치료

Treatment of Dyslipidemia

성 지 동 | 성균관대 순환기내과 | JiDong Sung, MD

Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Sungkyunkwan University School of Medicine

E-mail : jidong.sung@samsung.com

J Korean Med Assoc 2010; 53(3): 204 - 207

Abstract

Treatment of dyslipidemia is apparently one of the most important measures for prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases. Recent trend reflecting several study results after publication of the ATP-III guideline in 2001 recommends more aggressive target LDL goals in very high risk patients. On the other hand, public health approaches, such as life style modification, to low risk group should not be neglected for primary prevention to avoid life-long medication in undesirably large number of people. Intensity of the treatment must be adjusted after a careful consideration of each patient's global risk, not just by lipid level alone. More attention to dyslipidemia management is needed for both clinical and public health perspectives.

Keywords: Dyslipidemia; Coronary artery disease; Prevention

핵심용어: 이상지질혈증; 관동맥질환; 예방

이상지질혈증이 동맥경화의 원인이 되고 나아가 관상동맥질환의 주요 위험요인이라는 사실에 대해서 의심하고 있는 의사는 오늘날에는 거의 없을 것이다. 상식처럼 여겨지고 있는 이 지식은 그 유래를 Framingham Heart Study에서 찾을 수 있을 것이다(1). 혈중 콜레스테롤과 관동맥질환과의 관계는 Framingham 연구 외의 다양한 역학 연구에서도 일관되게 증명이 되어왔다. 대표적인 것들을 열거하자면, MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial)같은 것이 있겠는데, 35~57세의 약 35만명 가량의 자료를 분석한 결과 관동맥질환으로 인한 사망할 확률은 총콜레스테롤 농도 245 mg/dL 이상인 집단이 180 mg/dL 이하인 경우의 3.4 배에 달했다(2).

또한 이러한 역학 연구는 미국 내에 국한된 것은 아니

서, 세계적으로 관동맥질환의 병인을 밝히기 위한 연구가 이루어졌으며 이러한 연구들에서도 콜레스테롤은 관동맥질환의 주요 병인으로서 밝혀졌다. 국제적인 대규모 연구 중의 하나로서 Seven Countries Study는 미국, 핀란드, 네덜란드, 이태리, 유고슬로비아, 그리스, 일본의 7개국의 12,763명의 중년 남성을 대상으로 한 역학 연구로서, 사회문화 인종적 배경이 판이한 이들 국가들에서 국가간 관동맥질환의 사망률은 큰 차이를 보였으며 혈중 콜레스테롤치가 높은 국가가 관동맥질환으로 인한 사망률이 높았을 뿐 아니라 각 지역별로도 혈중 콜레스테롤치와 관동맥질환 사망률은 직선적인 관계를 보여 주었다(3).

그런데, 이러한 콜레스테롤과 관동맥질환의 관계는 콜레스테롤 농도가 '상당히' 낮은 집단에서도 성립하는 것으로

보이는데, 중국 상하이에서 35~64세의 남녀를 추적조사한 결과, 콜레스테롤치는 147~182 mg/dL의 '낮은' 범위였으며 관동맥질환으로 인한 사망은 8~13년간의 추적기간 동안 7%에 불과한 상황에서도 콜레스테롤치와 사망률은 직선적인 비례관계를 보였다(4). 또한 역시 매우 낮은 심혈관계 질환 사망률을 보이는 지역인 일본 오키나와에서의 연구 또한 혈중 콜레스테롤치가 급성심근경색의 독립적인 위험요인임을 보여주었다(5). 미국 등에 비하여 평균 콜레스테롤 농도가 아직은 낮은 편인 국내의 경우에도 콜레스테롤이 관동맥질환의 주요 위험 요인 중 하나임을 보여주는 연구도 있다(6).

2001년 National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) 보고서의(7) 발간 이후 발표된 몇몇 주요 임상 시험들의(HPS, PROSPER, ALLHAT, ASCOT-LLA, PROVE-IT)등 결과에 따르면(8~11), 일단 2001년 ATP III 지침에서 권고했던 고위험군에서의 LDL-C < 100 mg/dL의 치료 목표는 효과적인 것으로 확인되었다 할 수 있으나, HPS와 PROVE-IT 등의 결과를 고려해 볼 때, 고위험군 중에서도 특별히 위험이 높은 집단에 있어서는 더 낮은 치료 목표가 유효할 것으로 보이는 결과도 있으므로 이들에 있어서는 LDL-C < 70 mg/dL의 목표를 설정하는 것을 고려하는 것으로 권고되었다(7). 이 소위 'very high-risk group'은 심혈관계 질환을 이미 가지고 있는 환자들 중 ① 다수의 주요 위험 요인, 특히 당뇨병을 가지고 있는 경우, ② 위험요인이 매우 심하고 충분히 조절되고 있지 못한 경우, 예를 들어 금연에 실패한 경우, ③ 대사증후군의 요소들 중 여러 가지를 보유하고 있을 때, ④ 급성 관동맥증후군을 경험한 경우 등을 생각할 수 있겠다. 앞으로는 이보다도 더 적극적인 치료 방침을 권고하는 지침이 발간될 가능성도 있어 보인다.

2004년 NCEP update에서는 두개 이상의 주요 위험요인 보유와 함께 10년간 관동맥질환 위험도 10~20%에 해당되는 경우 'moderately high risk group'으로 분류하여 두개 이상 위험요인 보유 + 위험도 10% 이하에 해당되는 'moderate risk group'과 다소 차별화를 하고 있는데, 종전에는 이들 집단에서 LDL-C < 130 mg/dL일 경우 약물치료는 권

고하지 않았으나, ASCOT-LLA 결과는 이 들 중 상당수는 LDL-C 100~129 mg/dL 범위에서도 약물치료를 통해 <100 mg/dL의 목표를 달성하는 것이 이득이 있으리라는 것을 시사하고 있다. 이 경우, 약물치료를 고려하게 하는 임상적 특징들은 다음과 같다. ① 고령, ② 위험 요인의 정도가 심한 경우 (흡연의 계속, 강한 가족력 등), ③ TG > 200 mg/dL+HDL-C < 40 mg/dL, ④ 대사 증후군, ⑤ '새로운' 위험 요인들, 즉 CRP > 3 mg/dL, 관동맥 칼슘 > 연령대비 75 percentile, High risk 또는 moderately high risk 군에 있어서 생활습관과 관련된 위험요인들이 존재할 때, 즉, 비만, 운동부족, TG 상승, HDL의 저하, 대사증후군 등이 있을 경우, LDL-C 의 수준에 상관없이 적극적인 therapeutic life style change (TLC)가 필요하다. 또한 약물치료 시에는 최소한 30~40% 정도의 LDL-C의 감소를 목표로 하여야만 한다(12).

갈수록 더 적극적이고 강화된 치료의 필요성이 대두하고 있음에도 현재 임상의 현실에서는 아직 무시할 수 없는 치료간극(treatment gap)이 존재하여 치료지침에 제시된 만큼의 충분한 치료가 이루어지지 못하고 있는 경우가 빈번하다. 이는 외국에서는 이미 많은 연구를 통하여 밝혀져 있는 바이나, 최근의 국내의 조사를 통해서도 마찬가지로의 현상이 밝혀지고 있는데, 국내의 10개 3차 병원의 순환기내과에서의 관동맥질환자의 지질대사이상 치료 현황 조사에 따르면 LDL-C <100 mg/dL 의 목표를 달성한 경우는 약 절반 정도에 불과하다(13). 이러한 치료간극을 극복하기 위한 체계적인 노력이 필요할 것으로 생각된다.

또한 국내의 지질대사이상의 치료에 대한 보험 급여 기준 등은 현재의 권고되고 있는 치료 지침과 너무나 동떨어진 것이 되어버렸기 때문에 이의 개정이 필요할 것으로 보인다. 한편, 외국에서 행해진 역학연구와 임상시험의 결과를 토대로 한 치료지침이 국내에 그대로 적용될 수 있을 것인가에 대한 충분한 검토가 이루어져야 할 것이다.

최근의 국내 연구에서는 기존의 외국 연구에서 밝혀진 위험요인들은 국내의 심혈관질환 발병에 있어에서도 비슷한 정도의 역할을 하고 있는 것으로 보이나, 총콜레스테롤은 외국의 경우보다 더 낮은 수준인 190 mg/dL에서부터 심혈관

계질환 위험이 증가하는 것으로 보여 권고치를 더 낮게 설정해야 할 수도 있음을 시사하는 결과가 있었다(6). 이에 대한 다각도의 후속 연구와 함께 충분한 전문가들 간의 논의를 거쳐 한국 실정에 맞는 치료지침을 개발하기 위한 노력이 있어야 할 것으로 생각된다.

그러나, 무분별하게 약물치료를 적용하는 것은 필요없이 약을 복용하는 사람의 숫자가 엄청나게 증가하게 되고, 전 사회적으로 비용 효과면에서 큰 문제를 초래하기 때문에 개개 환자의 위험 수준을 잘 판단하여 저위험군이라면 그 중식식이요법 등에 의하여 조절될 수 있는 사람들을 가려내기 위한 노력이 우선되어야 할 것이다.

미국의 지질대사이상 치료의 가이드라인인 NCEP ATP III 는 총콜레스테롤 200 mg/dL 이하를 바람직한(desirable) 수준으로 제시하고 있으나, 실제로는 그 이하의 콜레스테롤치에서도 관동맥질환은 발병하고 있으며, 사회 전체로 볼 때에는 그러한 집단의 절대적인 규모가 크기 때문에 상대적으로 낮은 발병률에도 불구하고 절대적인 수는 크다. 따라서 사회 전체로 볼 때에 관동맥질환의 위험 부담을 낮추기 위해서는 콜레스테롤이 '특별히 높은' 집단에 대한 조치만으로는 불충분할 것이다.

이와 같은 콜레스테롤이 관동맥질환의 병인에서 차지하는 위치를 고려하여 볼 때, 관동맥질환의 예방에 있어서 단순히 혈중 콜레스테롤치가 얼마 이상이면 약물치료를 한다는 식의 대응 방법 보다는, 다른 위험요인들을 포괄한 소위 '총체적 위험'(global risk)을 중심으로 한 접근 방법이 보다 합리적인 것으로 여겨지는 것도 이러한 맥락에서일 것이다. 따라서 임상에서 한 환자(또는 건강인)의 특정 검사 수치만을 기준으로 삼기보다는 여러 위험 요인들을 모두 고려하여 전체적인 위험 수준에 따른 적절한 강도의 관리가 필요하다.

또한, 현재의 통상적인 위험요인만으로 관동맥질환의 발생을 예측하는 데에는 그 정확성에 한계가 있으므로 보다 정확한 위험도 평가에 필요한 기법을 개발하는 것도 향후 나아가야 할 방향이 될 것이다. 경동맥 초음파상 내중막 두께나 관동맥 칼슘 점수 등을 이용한 동맥경화 정도 평가 방법이라든가, 염증 지표인 CRP, LDL 아형을 분류하는 등이

이러한 노력의 일환이라 할 수 있다(14).

결론적으로 콜레스테롤은 인구학적 평균치(population average)와 이상적인 수치(optimal value)간의 괴리가 상당히 큰 지표로서, 특정한 소수에서만 문제가 된다고 보는 일반적인 인구 집단 거의 전체에 있어서 관동맥질환과 관련을 가지는 위험요인이므로 1차 의료에 종사하는 의료인은 물론이고 보건 정책을 담당하는 관계자에 이르기까지 보다 높은 관심이 촉구된다.

참고문헌

1. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97: 1837-1847.
2. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screeners of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *Jama* 1986; 256: 2823-2828.
3. Verschuren WM, Jacobs DR, Bloemberg BP, Kromhout D, Menotti A, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, Dontas AS, Fidanza F. Serum total cholesterol and long-term coronary heart disease mortality in different cultures. Twenty-five-year follow-up of the seven countries study. *Jama* 1995; 274: 131-136.
4. Chen Z, Peto R, Collins R, MacMahon S, Lu J, Li W. Serum cholesterol concentration and coronary heart disease in population with low cholesterol concentrations. *Bmj* 1991; 303: 276-282.
5. Wakugami K, Iseki K, Kimura Y, Okumura K, Ikemiya Y, Muratani H, Fukiyama K. Relationship between serum cholesterol and the risk of acute myocardial infarction in a screened cohort in Okinawa, Japan. *Jpn Circ J* 1998; 62: 7-14.
6. Jee SH, Song JW, Cho HK, Kim S, Jang Y, Kim JH. Development of the individualized health risk appraisal model of ischemic heart disease risk in Korea. *Korean Journal of Lipidology* 2004; 14: 153-169.
7. Adult Treatment Panel III. 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) final report. *Circulation* 2002; 106: 3143-3421.
8. Miller M. Intensive versus moderate lipid lowering with statins

- after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2004; 351: 714-7; author reply -7.
9. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2003; 361: 1149-1158.
 10. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, Ford I, Gaw A, Hyland M, Jukema JW, Kamper AM, Macfarlane PW, Meinders AE, Norrie J, Packard CJ, Perry IJ, Stott DJ, Sweeney BJ, Twomey C, Westendorp RG. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. Lancet 2002; 360: 1623-1630.
 11. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2003; 361: 2005-2016.
 12. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB, Jr., Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. Circulation 2004; 110: 227-239.
 13. Sung J, Kim SH, Kim Y-D, Baek SH, Ahn Y, Lim DS, Cho HK, Chae SC, Han KH, Kim H-S. Ten centers' study on the present state of treatment for hypercholesterolemia in patients with coronary artery disease. Korean J Med 2005; 69: 371-378.
 14. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Kupka MJ, Manning WJ, Clouse ME, D'Agostino RB, Wilson PW, O'Donnell CJ. C-reactive protein is associated with subclinical epicardial coronary calcification in men and women: the Framingham Heart Study. Circulation 2002; 106: 1189-1191.



Peer Reviewers' Commentary

이상지질혈증이 관상동맥질환 발생에 중요한 위험인자임을 보인 외국 역학 연구결과들을 요약하고, 심질환발생 고위험군에서 적극적인 치료를 권고하는 치료지침과 그 근거가 되는 연구결과들을 정리하였고, 국가별 상황의 차이점을 강조하였으며, 저위험군에서도 이상지질혈증 치료가 중요하며 위험인자 관리를 총체적으로 하기 위한 생활습관개선의 중요성을 역설하고 있다. 이상지질혈증 치료에서 흔히 관심의 초점을 차지하는 고위험군 뿐만 아니라 저위험군에서도 이상지질혈증이 관상동맥질환의 주요 위험인자임을 간과하지 않아야 하며, 생활습관개선이 중요하다는 것을 강조하고 있다. 각 나라의 국민 대다수가 저위험군에 속하기에 저위험군의 위험인자 관리에 대한 효과적인 접근이 필요하다. 특히 심장질환 발생률이 높은 서구에 비해 우리나라 국민의 혈중 콜레스테롤 수치가 높지 않다는 것을 감안할 때, 약물치료 외에도 생활습관개선의 중요성을 기억하고 실천할 필요가 있다. 근본적으로 우리나라 현황에 대해 체계적인 자료를 모으고 분석하여 이를 치료에 반영하는 것이 필요하며, 우리 국민에서 심혈관질환과 위험인자의 상관관계에 대한 자료를 제시할 수 있는 근본적인 연구들이 필요하다.

[정리: 편집위원회]