Editorial Korean Circulation J 2000;30(3):251-259

관상동맥질환의 일차적 혹은 이차적 예방을 위해 혈청 LDL-콜레스테롤을 얼마나 낮추어야 하는가?

가천의과대학 부속길병원 심장센터 순환기내과학교실
손 지 원·고 광 곤

How Much to Lower Serum LDL-Cholesterol for the Primary and Secondary Prevention of Coronary Heart Disease?

Ji Won Son, MD and Kwang Kon Koh, MD, FACC
Division of Cardiology, Heart Center, Gachon University Gil Medical Center, Inchon, Korea

서 론

심혈관계 콜레스테롤을 낮추는 치료에 대해 많은 논쟁이 있어왔지만, 심장학자들의 일치하는 견해는 혈청 콜레스테롤 수치와 관상동맥경화증의 연관성 그리고 혈청 콜레스테롤을 낮추는 약제들의 효과이다. 이들 약제들의 효과는 관상동맥질환에 대한 일차적 예방과 이차적 예방에 대한 대규모 임상실험에서 입증되었는데 혈청 콜레스테롤의 감소로 관상동맥위험도가 감소됨이 관찰되었다. 실제 총 콜레스테롤이 1% 감소할 때마다 심혈관계위험도가 2 3% 감소하고(Fig. 1),[1] LDL-콜레스테롤이 1% 감소할 때 심혈관계위험도가 1% 감소되는 결과를 보였다(Fig. 2).[2-4] 따라서 최근 논쟁의 요지는 과거의 "혈청 콜레스테롤을 낮출 수 있을 것인가?"에서 현재는 "혈청 LDL-콜레스테롤을 얼마만큼 낮추어야 되는지?"로 바뀌었다.

관상동맥질환의 예방은 두 가지 측면으로 고려될 수 있다. 한가지는 관상동맥질환이 없는 사람에서 관상동맥 위험도를 예방하는 것이고(일차적 예방), 다른 하나는 이미 관상동맥질환이 있는 환자에서 앞으로 발생할 심혈관계 위험도를 예방하는 것이다(이차적 예방).[5][6] 최근에 각광받는 혈청 콜레스테롤과 LDL-콜레스테롤을 낮추는 HMG-CoA reductase inhibitor인 statin의 일차적 예방연구에는 WOSCOPS(the West of Scotland Coronary Prevention Study)[7]와 AFCAPS/TexCAPS(Air Force/Texas Coronary Prevention Study)[8]가 있으며 이차적 예방연구에는 4S(the Scandinavian Simvastatin Survival Study)[2][9]와 CARE(the Cholesterol and Recurrent Events Trials),[10] 그리고 LIPID(the Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease study)[11]가 있다.

저자는 이들 연구결과를 기초로 관상동맥질환을 예방할 수 있는 LDL-콜레스테롤의 목표 수치를 제시하고자 한다.

Early primary prevention drug trials

World Health Organization trial of clofibrate

Double-blind, placebo-controlled 연구로서 심장질환이 없는 30세에서 59세까지의 15,745명의 남자를 대상으로 clofibrate로 약 5년간의 콜레스테롤을 낮

교신저자 : 고광곤, 405-760 인천광역시 남동구 구월동 1198
가천의과대학 부속길병원 심장센터 순환기내과학교실
전화 : (032) 460-3683 · 전송 : (032) 460-3117
E-mail : kwangk@ghil.com

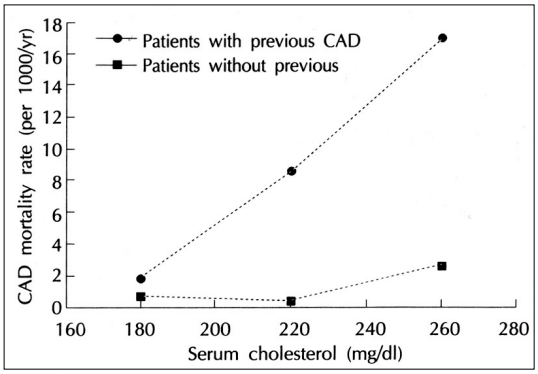

Fig. 1. Relationship between coronary artery disease mortality rate and serum cholesterol. The patients with previous evidence of coronary artery disease (CAD) have steeper relationship compared with those with-out. This data is obtained from the Lipid Research Clinics Program Prevalence Study, in which patients receive no lipid lowering treatment (15).

추는 초기 일차적 예방연구이었다.[12] 치료 후의 콜레스테롤의 농도가 치료 전에 비해 9% 감소하였고, 치료군에서 위약 군에 비해 치명적이지 않은 심근경색증을 25%, 그리고 전체 관상동맥사건을 20%로 유의하게 감소시켰다. 그러나, clofibrate 치료동안 사망률은 나이를 적용하였을 때 통계적 유의성은 없었지만 47%을 상회하였다.[13][14] 치료 종료 후 8년의 추적기간동안 상회하던 사망률이 5%까지 감소하였다[14] 그러나, 총 사망률의 증가를 설명할 수 있는 질환 및 원인 규명은 이루어지지 않았다. 이런 사망률의 증가는 향후 20년간 논쟁의 대상이 되었으며 clofibrate의 사용이 극히 제한되었다.

Lipid research clinics coronary primary prevention trials(LRC - CPPT)

이 연구는 적극적인 약물 요법으로 콜레스테롤을 낮추는 가설을 처음으로 증명한 중요한 연구로서 인식되어지고 있다. 무작위의 double - blind, placebo - controlled 연구로서 35세에서 59세까지의 무증상인 남자, 총 콜레스테롤 농도가 265 mg/dL 이상이거나 2형 고지혈증환자 3,806명을 대상으로 식이요법과 cholestyramine 24 g로 치료하여 7년 이상 추적한 초기 일차적 연구였다.[15] 치료 군에서 치료받지 않은 군에 비해 평균 총 콜레스테롤과 LDL 콜레스테롤이 각각 8%, 13% 더 감소되었고, 관상동맥질환에 의한 사망 혹은 치명적이지 않은 심근경색증의 비율은 치료 군에서 19% 더 낮아진 결과가 관찰되었다. 그러나, 총 사망률

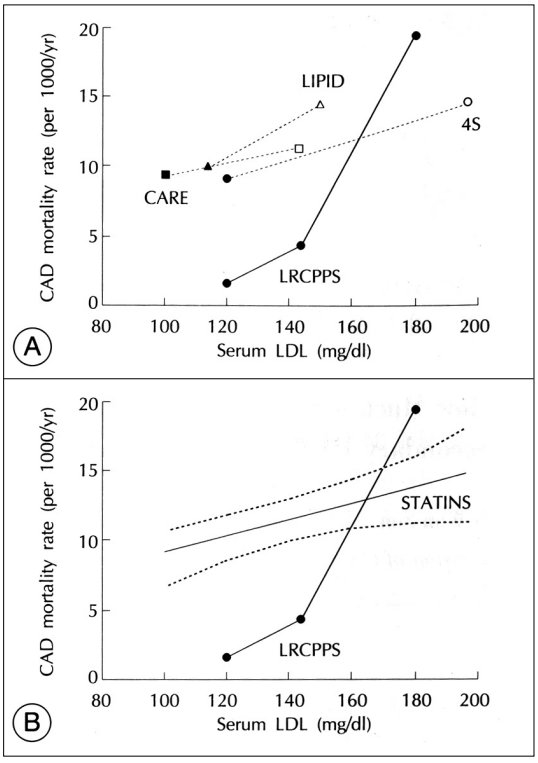

Fig. 2. A : The effect of statins on serum LDL and coronary artery disease (CAD) mortality in three clinical trials, 4S (2), CARE (10), and LIPID (31). In each instance, the open symbols (△, ○, □) represent the placebo-treated groups and the closed symbols (▲, ●, ■) represent the drug-treated group. The interrupted line is the data from LRCPPS (15), showing the relationship between serum cholesterol and CAD mortality, B : Comparison of the regression lines in the relationship between statin-treated groups (the solid regression line) and data from LRCPPS (interrupted line[15]). The confidence intervals for the statins also are shown. At serum LDL concentrations of approximately 100 mg/dL there appears to be six-fold increase in risk in the statin-treated group compared with LRCPPS cohort.

은 7%로만 감소하여 통계적 유의성은 없었다. 그러나, 약물과 직접 연관된 사망률 증가는 증명되지 않았다.[16] 이 연구에서 cholestyramine 약제의 콜레스테롤을 낮추는 효과에 대한 평가는 극히 제한적이었다. 왜냐하면 초기 용량은 24 g로 투여하였지만, 치료 1년 동안 치료 군의 68%에서 적어도 한가지 이상의 소화기 부작용으로 평균 투여 양을 14 g로 감량하였기 때문이다.

Helsinki heart study(HHS)

Double - blind, placebo - controlled 연구로서 증상

이 없는 40세에서 55세까지의 4,081명의 남자, non-high-density lipoprotein(non-HDL) 콜레스테롤 농도가 200 mg/dL 이상을 대상으로 식이요법과 gemfibrozil로 약 5년간의 콜레스테롤을 낮추는 초기 일차적 예방연구이었다.[17] Non-HDL 콜레스테롤 농도는 LDL, IDL, VLDL 콜레스테롤, 그리고 apolipoprotein B가 포함된 모든 지단백의 측정치를 제시하는 것이다. 치료군에서 치료하지 않은 군에 비해 총 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤 및 혈청 중성지방이 각각 11%, 10%, 43% 더 감소되었고, HDL 콜레스테롤은 11% 더 증가되었다. 심장 사와 심근경색증의 관상동맥질환은 치료하지 않은 군에 비해 34%의 유의한 감소를 보였다. 그러나, LRC-CPPT와 유사하게 치료 군에서 유의성은 없지만 사고와 폭행에 의한 사망 수는 상대적으로 많았고, 특히 뇌출혈에 의한 사망이 많았다. 그러나, 이런 비 심장질환에 의한 사망과 약물요법과의 직접적인 연관성은 규명할 수 없었다.[16]

Meta-analysis of early primary prevention trials

10%의 콜레스테롤 농도를 감소시켰을 때 치명적이지 않은, 치명적인, 그리고 전체 심근경색증에 의한 사망률은 각각 25%, 12%, 22% 유의 있게 감소하였다.[18] 그에 따른 meta-analysis에서 총 사망률은 8% 감소로 통계적으로 유의하지 않았다.[19] 그래서 초기 연구인 WHO trial, LRC-CPPT, 및 HHS에서 콜레스테롤을 낮추는 것이 심혈관계 주요 사건을 감소시키지만, 비 심혈관계 사망률의 증가는 콜레스테롤을 낮추는 약물요법의 안정성에 대한 많은 분석과 논쟁을 가져왔다.[20][21] 그래서 일차적 예방을 위한 콜레스테롤을 낮추는 약물요법은 위험도가 가장 높은 군을 대상으로 하게 되었다.[22][23]

The primary prevention trials

West of scotland coronary prevention study

심근경색증의 병력이 없고 45세에서 64세까지의 6595 명의 남자를 대상으로 식이요법과 pravastatin으로 약 5년간 콜레스테롤을 낮추는 일차적 예방연구이었다. Pravastatin 치료는 콜레스테롤을 26% 감소시켰고, 이와 관련된 명백한 관상동맥 사건인 심장 사 및 치명적이지 않은 심근경색증의 빈도를 치료하지 않은 군에 비해 31%의 유의한 감소를 보였다. 그리고 전체 사망률은 22% 감소하였다(p=0.051). 비 심혈관계질환의 end points인 사망과 암의 발생은 치료유무와는 연관성이 없음이 관찰되었다. 그리고 통계적인 유의성은 없지만, pravastatin을 치료받은 군과 받지 않았던 군에서의 관상동맥질환에 대한 예방효과는 치료 6개월부터 관찰되기 시작하였다.[7] 그리고 pravastatin 치료에 대해 잘 적응하였다. 이 연구에서 관상동맥에 대한 위험도는 치료 전 지질농도(LDL-콜레스테롤 및 중성지방이 중간 값보다 높고 HDL-콜레스테롤이 중간 값에 비해 낮을 때)와 연관성이 있는 것으로 나타났다. 연구의 포함기준은 적어도 LDL-콜레스테롤 농도가 155 mg/dL 이상으로 하였고, 두 번의 screening test에서 적어도 한번은 174 mg/dL 이상 232 mg/dL 이하로 하였고, 금식 후 중성지방의 농도는 530 mg/dL 미만으로 하였다. 치료 전 평균 LDL-콜레스테롤 농도는 192 mg/dL로 National Cholesterol Education Program(이하, NCEP)의 콜레스테롤을 낮추는 약물치료 기준 24)에 대상군의 77%가 속하였다(Table 1).[25]

이 연구에는 양성적인 결과에도 불구하고 몇 가지의 제한점이 있다. 첫째, 대상 군에서 65세 이상은 제외되었고, 둘째로 치료 전 콜레스테롤이 높은 군을 대상으로 하였다.

Air force/texas coronary prevention study

이 연구는 6,605명(여자 997명, 65세에서 75세까지 1,416명)을 대상으로 lovastatin 치료와 식이요법을 병행하여 약 5년간 콜레스테롤을 낮추는 일차적 예

Table 1. Comparison of Pertinent Clinical Data in the WOSCOPS Patients With AFCAPS/TexCAPS

	WOSCOPS	AFCAPS/TexCAPS
Variable		
Age (yr)	45 - 64	45 - 73
Male/Female	100 : 0	85 : 15
Number	6595	6605
F/U (yr)	5	5
Lipid lowering meds (%)	Pravastatin	Lovastatin
Total cholesterol (mg%)	270	221
LDL (mg%)	192	150
HDL (mg%)	48	38
Endpoint	Death/1,000/yr	Death/1,000/yr

방연구이었다.[8] 여기서 LDL-콜레스테롤은 25%, 중성지방은 15% 감소하였고, HDL-콜레스테롤은 6% 증가하였다. 그리고 콜레스테롤의 농도에 따라 lovastatin의 양을 적정화(평균용량, 30 mg/day) 시키는 적극적인 치료를 하여 급성 주요한 관상동맥사건(불안정형 협심증, 심근경색증, 심장급사)이 37%, 치명적이거나 치명적이지 않은 심근 경색증은 40%, 불안정형 협심증은 32%, 혈관재생 시술의 빈도는 33% 감소됨이 관찰되었다. 이들 각각의 end point는 치료받지 않은 군과 비교하였을 때 치료 군에서 치료 1년 이후부터 차이를 보였고, 이 차이는 연구가 끝나는 기간까지 지속되었다. 급성 관상동맥사건에서 치료효과는 성별에 따른 평균나이의 이상과 이하에서 또한, 이미 정의된 흡연자와 고혈압 군에서도 동일한 결과를 보였다. Lovastatin으로 치료 군과 치료치 않은 군의 비 심혈관계 및 총 사망률에는 차이가 없었다. 그리고 lovastatin 치료에 대상군은 잘 적응하였다(Table 1).

이 연구는 WOSCOPS 일차예방 연구의 상기한 바와 같은 제한점 혹은 논쟁점을 해결하였다. 첫째로 WOSCOPS의 대상 군에는 협심증을 가진 환자가 5%, 간헐성 파행을 가진 환자가 3% 포함되어 있는데 반해 이 연구 대상자에는 명확한 심근경색증, 협심증, 파행, 그리고 뇌 혈관계질환 혹은 일시적 허혈성 발작에 대한 병력, 증후, 및 증상을 가진 참여자는 전혀 포함되지 않은 완전한 일차적 예방연구라는 것이다. 둘째로 대상군의 포함기준에 콜레스테롤이 높지 않은, 즉 미국인의 평균 콜레스테롤 범위인 총 콜레스테롤 180 mg/dL에서 264 mg/dL까지, LDL-콜레스테롤 130 mg/dL에서 190 mg/dL까지, 그리고 중성지방은 400 mg/dL 이하로 하였고, 치료 전 평균 총 콜레스테롤과 LDL-콜레스테롤 농도는 각각 221 mg/dL, 150 mg/dL로 Third National Health and Nutrition Examination Survey(NHANES Ⅲ : 1988 1994) 51번째와 60번째 percentile 수치였다.[26] 그리고 또 다른 포함기준에 HDL-콜레스테롤 농도를 제시하였는데 남녀에서 각각 45 mg/dL, 47 mg/dL 이하로 하였고, 치료 전 평균 농도는 남녀에서 각각 36 mg/dL, 40 mg/dL로 NHANES Ⅲ의 16번째와 25번째 percentile 수치였다.[26] 셋째로 대상 군의 나이는 65세 이상의 고령군을 포함하여 남자 45세에서 73세까지였고, 여자 55세에서 73세까지의 폐경기 여성으로 호르몬 대체요법은 30%에서 사용되고 있었다. 넷째로 LDL-콜레스테롤의 목표치인 110 mg/dL에 도달하기 위해 Lovastatin의 용량을 20 mg에서 40 mg까지 증량하면서 적극적인 치료를 하였다.

AFCAPS/TexCAPS는 동맥경화증의 증거가 없는 건강한 남녀가 비록 HDL-콜레스테롤 수치는 낮지만 평균 총 콜레스테롤 및 LDL-콜레스테롤 수치를 가졌을 때 관상동맥질환의 위험도를 콜레스테롤의 변이만으로 낮춘 최초의 일차적 예방연구라고 하겠다. WOSCOPS와는 대조적으로 약물치료의 NCEP 범위에 오직 17%만 포함되었다(Table 1).

Secondary prevention trials

Scandinavian simvastatin survival study

이 연구에서 선택된 환자는 35세에서 70세까지의 남녀(남자, 81%)로 총 콜레스테롤의 농도가 215 mg/dL에서 310 mg/dL까지 그리고 급성심근경색증 혹은 협심증의 병력을 가진 4444명의 환자를 대상으로 하였다.[2] 이 연구의 평균 총 콜레스테롤과 LDL-콜레스테롤의 농도는 각각 261 mg/dL, 192 mg/dL로 고 콜레스테롤혈증 환자를 대상으로 하였다. Simvastatin은 초기에 하루 20 mg을 복용시켰고 후기에 37%의 환자에서 40 mg으로 증량하였고 오직 2명의 환자에서 10 mg으로 감량하였다.

평균 치료추적기간은 5.4년이었다. 치료 전과 비교하여 LDL-콜레스테롤은 35%, 중성지방은 10% 감소하였고 HDL-콜레스테롤은 8% 증가하였다. 치료 군에서 총 사망률은 30% 감소하였고, 관상동맥사건(관상동맥질환에 의한 사망, 치명적이지 않으나 분명한 심근경색증 혹은 심장마비)은 34% 감소하였다.[2] 총 사망률의 감소 폭이 큰 것은 관상동맥 사망률의 42% 감소에 기인하였다. 그리고 총 사망률의 감소는 60세 나이 전후에 관계없이 관찰되었다. 그리고 약물치료와 관련된 비 심혈관계 사망률(횡사 및 암으로 인한 사망)의 증가는 관찰되지 않았다. 그리고 혈관재생시술의 빈도를 통계적으로 유의하게 감소시켰다. Subsequent analysis에서 치료 전 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, HDL-콜레스테롤의 4 분위의 모두에서 simvastatin으로 치료하였을 때 주요 관상동맥사건의 위험도가 감소됨이 관찰되었다(Table 2).[9]

Table 2. Comparison of Pertinent Clinical Data in the LRCPPS patients (15) With Those of Three Statin Trials-4S (2), CARE (10), LIPID (31)

	LRCPPS	4S	CARE	LIPID
Variable				
Age (mean/yr)	52	59	59	62
Male/Female	100 : 0	81 : 19	86 : 14	83 : 17
BMI	26.6±0.19	26.0±3.3	28	?
History of MI (%)	18	62	62	64
History of angina/+ETT (%)	68	?38	?	36*
History of smoking (%)	33	30	43	73
History of hypertension (%)	45	26	43	42
History of hyperlipidemia (%)	100	100	100	100
Diabetes mellitus (%)	0	4	14	9
Medication				
Lipid lowering meds (%)	0	zocor	pravachol	pravachol
Beta-blockers (%)				48
Ca^{++} blockers (%)				36
Nitrates (%)				36
ACE inhibitors (%)				16
Anti-platelet drugs (%)				82
Total cholesterol (mg%)	227±2.0	270	209	218
LDL (mg%)	151±1.6	195	139	150
HDL (mg%)	47±0.8	48	39	36
Endpoint	Death/1,000/yr	Death/1,000/yr	Death/1,000/yr	Death/1,000/yr

Blank cells indicate that data was unavailable? indicates that a reliable estimate could not be made from the information in the published report. *=unstable angina

Cholesterol and recurrent events trial

이 연구에서 선택된 환자는 21세에서 75세까지의 남녀(남자, 86%)로 총 콜레스테롤의 혈청농도가 240 mg/dL 미만이고 LDL - 콜레스테롤 농도가 115 mg/dL에서 174 mg/dL까지면서 과거 3개월에서 20개월 사이에 급성심근경색증의 병력을 가진 4159명의 환자를 대상으로 하였다.[10] 이 연구는 고 콜레스테롤혈증을 가진 관상동맥질환자를 대상으로 한 것이 아니라 많은 관상동맥질환자의 평균 총 콜레스테롤 농도인 240 mg/dL 미만(27 30) 환자를 대상으로 하였다. 이 연구의 평균 총 콜레스테롤과 LDL - 콜레스테롤의 농도는 각각 209 mg/dL, 139 mg/dL였다.

Pravastatin을 하루에 40 mg 복용시켜 약 5년간의 치료추적기간을 가졌다. 치료전과 비교하여 LDL - 콜레스테롤은 28%, 중성지방은 14% 감소하였고 HDL - 콜레스테롤은 5% 증가하였다.[10] 치료 군에서 관상동맥질환에 의한 사망과 치명적이지 않은 심근경색증은 24% 감소하였다.[10] 관상동맥질환에 의한 사망률은 통계적으로 유의하지는 않았지만 20% 감소하였고, 치명적이지 않은 심근경색증은 23% 감소하였다. 관상동맥사건의 감소는 59세 나이 전후에 관계없이 나타났고 여자에서 더욱 유의하게 감소되었다(여자 46%, 남자 20%). 그리고 약물치료와 관련된 비 심혈관계 사망률과 총 사망률의 증가는 없었다. 그리고 혈관재생시술의 빈도를 통계적으로 유의하게 감소시켰다. Subgroup an - alysis에서 치료전 환자의 나이, 고혈압의 유무, 당뇨병, 흡연, 환자의 좌심실 구출율, 및 치료 전 콜레스테롤 수치가 중간 값에 비해 높건 낮건 간에 주요 관상동맥사건에 대한 statin의 효과는 동일하였다(Table 2).[10]

The long - term intervention with pravastatin in isc - hemic disease study(LIPID)

이 연구에서 선택된 환자는 총 콜레스테롤의 농도의 범위는 4.0 mmol/L(155 mg/dL)에서 7.0 mmol/L (271 mg/dL), 그리고 중성지방은 5.0 mmol/L(443 mg/dL) 미만으로 하였고 급성심근경색증(64%) 혹은

협심증의 병력을 가진 9014명의 환자를 대상으로 하였다.[31] 이 연구 대상자의 25%에서 총 콜레스테롤과 LDL - 콜레스테롤의 농도는 각각 196 mg/dL, 131 mg/dL 미만이었다. Pravastatin은 하루 40 mg을 복용시켰다.

평균 치료추적기간은 6년이었다. 치료 5년 동안 대조 군에 비해 총 콜레스테롤은 18%, LDL - 콜레스테롤은 25%, 중성지방은 11% 감소하였고 HDL - 콜레스테롤은 5% 증가하였다. 대조 군으로 시작한 환자의 24%에서 콜레스테롤을 낮추는 치료를 시행하였다. 총 사망률은 22% 감소하였고, 관상동맥질환에 의한 사망은 22% 감소하였다(Table 2).

Post - coronary artery bypass graft trial

관상동맥 우회로이식술을 과거 1년에서 11년 사이에 경험했던 1351명의 환자를 대상으로 복재정맥이식술내에 폐색 변화의 진행을 예방하기 위하여 2가지의 LDL 콜레스테롤을 낮추는 방법(LDL - 콜레스테롤 농도를 85 mg/dL 이하로 하는 적극적인 방법 ; LDL 콜레스테롤 농도를 140 mg/dL 이하로 하는 일반적인 방법)을 사용하였다. 각각의 방법에 따른 효과를 혈관 조영술로 평가하였다.[32]

평균 추적기간은 4.3년이었다. 적극적인 치료방법은 초기 lovastatin을 하루 40 mg 복용시켰고, 필요하다면 80 mg으로 증량하거나 cholestyramine을 추가하였다, 일반적인 치료방법은 lovastatin을 2.5 mg에서 5 mg까지의 저용량을 복용시켰다. 일차적 end point는 주 복재정맥이식술내에 협착의 실제적인 진행으로 하였다. 결과는 LDL - 콜레스테롤을 100 mg/dL 이하로 하는 적극적인 치료방법이 더 효과가 있었다. 즉, 적극적인 치료방법 군에서 일반적인 치료방법 군에 비해 협착의 진행이 통계적으로 유의하게 감소됨을 관찰하였다(27% vs 39%). 그리고, 적극적인 치료방법 군에서 일반적인 치료방법 군에 비해 혈관 재생술의 빈도가 29%로 통계적으로 유의하게 낮았다.[32]

CARE 연구와 동일하게 이 연구에서도 이미 존재하는 관상동맥질환 환자에서는 LDL - 콜레스테롤을 100 mg/dL 이하로 낮추어야 한다는 치료권고를 재확인하였다.

Atorvastatin versus revascularization treatment study (AVERT)

이 연구에 참여한 환자는 LDL - 콜레스테롤 혈청농도가 적어도 115 mg/dL(3.0 mmol/L) 이상이고 중성지방의 농도가 500 mg/dL 미만이었다. 그리고 비교적 좌심실기능은 정상(좌심실 구출율>40%)이고 무증상 혹은 경증에서 중등도의 협심증(Canadian Cardiovascular Society class Ⅰ or Ⅱ)을 보인 안정형 관상동맥질환자 341명을 대상으로 하였다. 이 연구는 환자를 무작위로 추출하여 하루에 atorvastatin 80 mg을 투여한 164명의 환자 군과 경피적 관상동맥 성형술 후 지질을 낮추는 치료를 포함한 통상적인 치료를 병행한 177명의 환자 군을 대상으로 허혈성 사건에 대해 18개월 동안 추적하여 비교 분석하였다.[33]

강력한 atovastatin 요법을 시행한 군에서 치료 전과 비교하여 평균 LDL - 콜레스테롤은 46% 감소하였고(77 mg/dL, 2.0 mmol/L), 22명(13%)의 환자에서 허혈성 사건이 발생하였다. 이에 비해 경피적 관상동맥 성형술을 시행한 후 통상적인 치료를 병행한 군에서는 치료 전과 비교하여 평균 LDL - 콜레스테롤은 18% 감소하였고(119 mg/dL, 3.0 mmol/L), 33명(21%)의 환자에서 허혈성 사건이 발생하였다. 허혈성 사건들의 빈도는 강력한 atorvastatin 요법을 시행한 군에서 경피적 관상동맥 성형술을 시행한 군에 비해 통계적으로 유의하게 36% 더 낮았다. 허혈성 사건들의 감소는 협심증의 악화로 인한 관상동맥 성형술, 관상동맥 우회술, 그리고 입원빈도가 적었기 때문이었다. 그리고 강력한 atorvastatin 요법을 시행한 군에서 관상동맥 성형술 및 통상적 치료를 시행한 군에 비해 첫 번째 허혈성 사건이 발생되는 기간이 통계적으로 유의하게 길었다.[33]

이 연구 결과는 안정형 관상동맥 질환과 낮은 위험도를 가진 환자에서 적극적으로 지질을 낮추는 치료는 허혈성 사건들의 빈도를 줄이는 데 있어서 최소한 관상동맥 성형술 및 통상적인 치료만큼 효과적임을 보여주었다.

Meta-analysis of primary and secondary prevention trials

이상의 대단위 임상연구결과들을 종합하면 관상동맥질환의 병력을 가진 환자에서 고 콜레스테롤혈증[2] 혹은 정상 범위의 총 콜레스테롤 혹은 LDL - 콜레스테롤 농도[10]라 할지라도 콜레스테롤을 엄격하게 낮추면 총 사망률 및 관상동맥질환과 관련된 이환률과 사망률이 감소된다. 또한 the second Adult Treatment Panel of NCEP의 추천사항(Table 3)[34]인 식이요법 후에도

Table 3. National cholesterol education program guidelines

	LDL goal (mg/dL)	Initial diet therapy (mg/dL)	Initial drug (mg/dL)
With CHD or diabetes	< 100	≥ 100	≥ 130
Without CHD but with ≥2 risk factors*	< 130	≥ 130	≥ 160
Without CHD but with <2 risk factors	< 160	≥ 160	≥ 190

*Risk factors include age gender (male ≥45 years, female ≥55 years), family history of heart disease, cigarette smoking, hypertension, diabetes mellitus, and low high-density lipoprotein level (<35 mg/dL)

LDL-콜레스테롤 농도가 130 mg/dL 이상인 고 위험도 환자에서는 콜레스테롤을 낮추는 약물요법이 이롭다는 것을 증명하는 중요한 임상연구들이다.

Gould 등[35]은 콜레스테롤 백분율 감소와 전체 그리고 관상동맥질환에 의한 사망의 우열비율(odds ratio)은 threshold 효과의 징후 없이 선형상관관계를 보인다고 하였다. 그러나, 많은 역학적 연구는 콜레스테롤 수치와 관상동맥질환에 의한 사망률 위험도는 명백한 curve-linear(exponential) 상관관계를 보여준다.[36] 이런 현상은 서구사회보다 콜레스테롤 수치가 훨씬 낮은 지역에서도 관찰된다. Chen 등[37]은 총 콜레스테롤이 3.5 mmol/L(136 mg/dL) 미만으로 감소하면 관상동맥질환에 의한 사망률은 threshold 효과의 징후 없이 감소함을 보고하였다.

Cost-effectiveness of lipid lowering treatment

AFCAPS/TexCAPS 연구가들은 연구기준에 포함되는 건강한 남녀 1000명을 대상으로 lovastatin을 5년 동안 복용시켰을 때 약 12건의 심근경색증, 7건의 불안정형 협심증의 발현, 그리고 17건의 관상동맥 혈관 재생술을 예방한다고 하였다.[8] 그러나, 이런 기준의 대상이 되는 잠재적인 환자가 많아(현재 NCEP 지침에 따른 약물치료의 자격요건으로 부여받지 않았지만, AFCAPS/TexCAPS의 대상이 되는 나이, 혈청 콜레스테롤의 적용범위에 따르면 약 600만명의 미국인이 여기에 속한다) 콜레스테롤을 낮추는 치료를 실행하는 비용이 중요한 문제점으로 대두되고 있는 실정이다. Statin 연구의 분석에 따르면 기존의 관상동맥질환 환자에서 혈청 콜레스테롤을 낮추어 이차적 심혈관계사건을 예방하는 것은 비용적인 측면에서 효율성이 있는 것으로 관찰되었다.[38-41] WOSCOPS 데이터 분석에서 관상동맥질환의 위험요인이 많거나 거의 관상동맥질환의 사건을 경험할 수 있는 위험요인을 가진 대상자의 일차적 예방에 대한 비용의 효율성도 있는 것으로 관찰되었다.[42] 환자의 수를 예견할 수 있는 위험인자의 집합개념에 의존하는 Framingham 데이터를 기초로 한, 관상동맥질환을 예견하는 모델 연구에서 일차적 관상동맥질환 발현의 예방을 위한 콜레스테롤을 낮추는 치료가 이득이 있는 것으로 관찰되었다.[43] 그리고 여기에 뒤따르는 American Heart Association 성명서[44]는 이런 접근방법의 가치를 강조하였고 위험요인의 수 및 심한 정도에 따라 치료결정과 치료강도를 조정해야 한다는 NCEP Adult Treatment Panel guideline을 뒷받침하고 있다. 이런 관점에서 AFCAPS/TexCAPS의 대상자에 환자의 특징과 위험인자들을 적용하여 일차적 예방에 대한 statin의 비용 효율성을 분석한다면 좋은 결과가 나올 것으로 기대된다.

결 론

1) 한국인의 건강한 사람에서 관상동맥질환 발현의 일차적 예방을 위한 치료지침 :

① 위험인자들이 존재하지 않을 경우, LDL-콜레스테롤을 130 mg/dL 이하로 낮춘다.

② 위험인자들이 존재하는 경우, LDL-콜레스테롤을 110 mg/dL 이하로 낮춘다.

2) 기존의 관상동맥질환자에서 심혈관계질환의 이차적 예방을 위한 치료지침 :

LDL-콜레스테롤을 100 mg/dL 이하로 낮춘다.

중심 단어 : LDL-콜레스테롤 · 관상동맥질환 · 일차적 예방 · 이차적 예방.

REFERENCES

1) Manson JE, Tosteson H, Ridker PM, *et al. The primary prevention of myocardial infarction (review). N Engl J Med 1992;326:1406-16.*
2) Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. *Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with*

coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994;344:1383-9.
3) Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, *et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. N Engl J Med 1996;335:1001-9.*
4) The Long Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Heart Disease (Lipid) Study Groups. *Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary artery disease and broad range of initial cholesterol levels. N Engl J Med 1998;339:1349-57.*
5) Amsterdam EA, Hyson D, Karragoda CT. *Nonpharmacological therapy for coronary artery atherosclerosis: Reults of primary and secondary prevention trials. Am Heart J 1998;128:1344-52.*
6) Amsterdam EA, Deedwania PC. *A perspective on hyperlipidemia: Concepts of management in the prevention of coronary artery disease. Am J Med 1998;105:69S-74S.*
7) Sepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, *et al. For the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention Coronary Heart Disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. N Engl J Med 1995;333:1301-7.*
8) Downs JR, Clearfield M, Weis S, *et al*, for AFCAPS/TexCAPS Research Group. *Primary Prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. Results of AFCAPS/TexCAPS. JAMA 1998;279:1615-22.*
9) Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. *Baseline serum cholesterol and treatment effects in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1995; 345:1274-5.*
10) Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleaue JL, Rutherford JD, Cole TG, *et al. for the Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. N Engl J Med 1996;335:1001-9.*
11) The Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group. *Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. N Engl J Med 1998;339:1349-57.*
12) WHO Cooperative Trial Committee of Principal Investigator. *A cooperative trial in the primary prevention of ischaemic heart disease using clofibrate. Br Heart J 1978; 40:1069-118.*
13) Committee of Principal Investigator. *WHO cooperative trial on primary prevention of ischaemic heart disease using clofibrate to lower serum cholesterol: Mortality follow-up. Lancet 1980;2:379-85.*
14) WHO Cooperative Trial Committee of Principal Investigator. *WHO cooperative trial on primary prevention of ischaemic heart disease with clofibrate to lower serum cholesterol: Final mortality follow-up. Lancet 1984;2: 600-4.*
15) Lipid Research Clinics Program. *Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. Reduction in incidence of coronary heart disease. JAMA 1984;251: 351-64.*
16) Wysowski DK, Gross TP. *Deaths due to accidents and violence in two recent trials of cholesterol-lowering drugs. Arch Intern Med 1990;150:2169-72.*
17) Frick MH, Elo O, Haapa K, *et al. Helsinki Heart Study: Primary prevention trial with gemfirozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. N Engl J Med 1987;317:1237-45.*
18) Rossouw JE, Lewis B, Rifkind BM. *The value of lowering cholesterol after myocardial infarction. N Eng J Med 1990;323:1112-9.*
19) Gould AL, Rossouw JE, Santanello NC, Heyse JF, Furberg CD. *Cholesterol reduction yields clinical benefit: A new look at old data. Circulation 1995;91:2274-82.*
20) Jacobs D, Blackburn H, Higgins M, *et al. for participants in the Conference on Low Cholesterol: Mortality associations. Report of the Conference on Low Blood Cholesterol: Mortality associations. Circulation 1992;86:1046-60.*
21) Lewis B, Paoletti R, Tikkanen MJ, *et al. Low Blood Cholesterol: Health Implications. London: Current Medical Literature;1993.*
22) Muldoon MF, Manuck SB, Matthews KA. *Lowering cholesterol concentrations and mortality: A quantitative review of primary prevention trials. BMJ 1990;301:309-14.*
23) Hulley SB, Walsh JM, Newman TB. *Health policy on blood cholesterol: Time to change direction. Circulation 1992;86:1026-9.*
24) National Cholesterol Education Program Expert Panel. *Second report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel Ⅱ). Circulation 1994;89:1329-445.*
25) West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *Baseline risk factors and their association with outcome in the West Scotland Coronary Prevention Sudy. Am J Cadiol 1997;79:756-62.*
26) National Health Center for Health Statistics. *Third National Health and Nutritional Examination Survey, 1988-94, US NHANES Ⅲ Examination Data File [CD-ROM]. DHHS public use data file 76200, Hyattsville, MD: Centers for Disease Control and Prevention;1996.*
27) Kannel WB. *Range of serum cholesterol values in the population developing coronary artery disease. Am J Cardiol 1995;76:69C-77C.*
28) Wong ND, Wilson PWK, Kannel WB. *Serum cholesterol as a prognostic factor after myocardial infarction: The Framingham Study. Ann Intern Med 1991;115:687-93.*
29) Gotto AM, Gorry GA, Thompson JR, Cole JS, Trost R, Yesh-uran D, et al. *Relationship between plasma lipid concentrations and coronary artery disease in 496 patients. Circulation 1977;56:875-83.*
30) Rose G, Hamilton PJS, Keen H, Reid DD, McCartney P, Jarrett RJ. *Myocardial ischemia, risk factors and death from coronary heart disease. Lancet 1977;1:105-9.*
31) The long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group. *Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. N Engl J Med 1998;339:1349-57.*
32) The Post Coronary Artery Bypass Graft Trial Investigators. *The effect of aggressive lowering of low density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation on obstructive changes in saphenous-vein coronary-bypass grafts. N Eng J Med 1997;336:153-62.*
33) Bertram P, David W, William VR, Ad JB, Leonald S, Lawrence MT, *et al. for the Atorvastatin versus Reva-*

scularization Treatment Investigators. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. N Engl J Med 1999;341:70-6.

34) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel Ⅱ). JAMA 1993;269:3015-23.*

35) Gould AL, Rossouw ER, Santanello NC, *et al. Cholesterol reduction yields clinical benefics: Impact of statin trials. Circulation 1998;97:946-52.*

36) Law MR, Wald NJ, Thompson SG. *By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? BMJ 1994;308: 367-72.*

37) Chen Z, Peto R, Cllins R, *et al. Serum cholesterol concentration and coronary heart disease in population with low cholesterol concentrations. BMJ 1991;303:276-82.*

38) Johannesson M, Jonsson B, Kjekshus J, Olsson AG, Pedersen TR, Weder H, for the Scandinavian Simvastain Survival Study Group. *Cost effectiveness of simvastain treatment to lower cholesterol levels in patients with coronary heart disease. N Eng J Med 1997;336:332-6.*

39) Pedersen TR, Kjekshus J, Berg K, *et al. for the Scandinavian Simvastain Survival Study Group. Cholesterol lowering and the use of healthcare resources: Results of the Scandinavian Simvastain Survival Study. Circulation 1996;93:1796-802.*

40) Ashraf T, Hay JW, Pitt B, *et al. Cost-effectiveness of pravastatin in secondary prevention of coronary artery disease. Am J Cardiol 1996;78:409-14.*

41) Goldman L, Weinstein MC, Goldman PA, Williams LW. *Cost-effectiveness of HMG-CoA reductase inhibition for primary and secondary prevention of coronary heart disease. JAMA 1991;265:1145-51.*

42) West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *West of Scotland Coronary Prevention Study: Identification of high-risk groups and comparison with other cardiovascular interventional trials. Lancet 1996;348:1339-42.*

43) Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. *Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. Circulation 1998;97: 1837-47.*

44) Grundy SM, Balady GJ, Criqui MH, *et al. Primary prevention of coronary heart disease: Guidance from Framingham. A statement for healthcare professionals from the AHA Task Force on Risk Reduction. Circulation 1998; 97:1876-87.*