Review Korean Circulation J 2001;31(11):1093-1102

새로운 고콜레스테롤혈증 치료방침
- NCEP Adult Treatment Panel III를 중심으로 -

서울대학교 의과대학 내과학교실 심혈관센터
정 우 영·박 영 배

New Strategy in the Management of Hypercholesterolemia
-Based on National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III -

Woo-Young Chung, MD and Young-Bae Park, MD

Cardiovascular Center, Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

ABSTRACT

Hypercholesterolemia is one of major risk factors of coronary artery disease. Althogh NCEP (National Cholesterol Education Program) ATP III (The Thrid Adult Treatment Panel) was made in U.S.A., this guideline is useful because the prevalence is increasing in Korea as lifestyle become westernized. As compared with the previous version of ATP, the management of hypercholesterolemia was intensified. Hypercholesterolemia patients are categorized by their risk factors and LDL goal and modality of management is determined. Diabetes, atherosclerotic aortic, carotid, peripheral arterial disease should be regarded as coronary artery disease in the risk of coronary events. With intensive lifestyle changes and/or drug therapy, shortterm and longterm risk of coronary artery disease and cardiovascular mortality would be reduced. **(Korean Circulation J 2001;31(11):1093-1102)**

KEY WORDS : Hypercholesterolemia ; Coronary disease.

서 론

고콜레스테롤혈증이 관상동맥질환의 중요한 위험인자임은 잘 알려진 사실이다. 따라서 이미 관상동맥질환을 가지고 있는 환자에서는 물론이고 정상 관상동맥을 가지고 있는 사람에서도 고콜레스테롤혈증을 치료함으로서 관상동맥질환의 발생과 재발을 감소시킬 수 있다.[1-5]

1991년 김 등[6]이 조사한 바에 의하면 혈청 콜레스테롤 240 mg/dL를 기준으로 하였을 때, 한국인의 고콜레스테롤혈증의 유병율은 11%로서 1989년 미국의 Framingham Offspring Study(FOS)[7]에서 조사한 미국내 유병율 21%보다는 낮은 상태이다.

그러나 당시 함께 조사된 우리나라의 고혈압 유병율이 8%이고 FOS에서 조사된 미국의 고혈압 유병율이 19%인 점을 보면 고콜레스테롤혈증이 고혈압보다 결코 적지 않은 질환이라는 것을 알 수 있다. 더욱이 유전적 배경에 의해 고콜레스테롤혈증을 가지고 있는 경우보다는 식생활의 변화, 운동부족 등 환경요인에 의한 고콜레스테롤혈증이 보다 많은데, 우리나라도 생활 양식이 서구화되어 가고 있고, 인구도 고령화되고 있어 유병율이 계속 증가할 것으로 전망되고 있다.

논문접수일 : 2001년 10월 29일
심사완료일 : 2001년 11월 3일
교신저자 : 박영배, 110-744 서울 종로구 연건동 28
서울대학교 의과대학 내과학교실 심혈관센터
전화 : (02) 760-3379 · 전송 : (02) 762-9662
E-mail : parkyb@plaza.snu.ac.kr

고콜레스테롤혈증이 범국민적인 차원의 문제가 된 미국에서는 고콜레스테롤혈증을 줄여 보고자 1988년 NIH에서 전국민과 의료인을 위해, 진단 및 평가, 관리 요령을 망라한 National Cholesterol Education Program (NCEP)[8]를 발표한 이래 두 차례의 개정을 거쳐,[9] 2001년 5월 제 3 판을 발표하였다. NCEP 중 전문가적인 고콜레스테롤혈증 관리를 위한 부분이 Adult Treatment Panel(ATP)이며, NCEP의 개정에 따라 현재까지 ATP-III가 제정되어 있다.[10]

고콜레스테롤혈증 환자가 계속 증가하리라 전망되고 있기 때문에, ATP에 나와 있는 방침대로 우리나라의 고콜레스테롤혈증을 관리하는 것이 큰 무리가 없을 것이라고 생각되어 그 내용을 중심으로 고콜레스테롤혈증 관리방침을 기술하고자 한다.

ATP III에서 새로워진 것

ATP-III에서는 ATP-II 이후 축적된 임상경험과 연구결과들을 토대로 몇가지 점들을 추가하였는데, 요약하면 다음과 같다.

1) 당뇨병 환자들은 관상동맥질환이 없다 하더라도 관상동맥질환이 있는 환자와 동급으로 간주한다.

2) 고콜레스테롤혈증 환자가 관상동맥질환에 이환될 가능성을 보다 객관적으로 평가하기 위하여 Framngham cohort group에서 산출된 Framingham point score를 사용하여 10년 후 관상동맥질환 이환 가능성을 추정한다.

3) 신체 내 대사상태와 관련 있는 위험인자를 여러가지 갖고 있는 상태를 '대사증후군'(metabolic syndrome)으로 정의하고 강력한 생활양식 변화(therpeutic lifestyle changes, TLC)의 대상으로 한다.

4) LDL 콜레스테롤<100 mg/dL를 관상동맥질환자는 물론이고 모든 사람에게 이상적인 정도로 정의한다.

5) 관상동맥질환의 위험인자 중 하나인 HDL 콜레스테롤 감소의 기준을 35 mg/dL 미만에서 40 mg/dL미만으로 변경한다.

6) 정상 중성지방 농도의 상한선 150 mg/dL로 낮추고 150~199 mg/dL를 '경계성 증가'로 한다.

7) 선별검사로 총콜레스테롤과 HDL 콜레스테롤만 측정할 것이 아니라 중성지방과 LDL 콜레스테롤까지 측정할 것을 권장한다.

8) 식물성 stanols/sterols와 용해성 섬유질을 식이치료로서 권장한다.[1]

9) 생활양식 변화 및 약물 치료에 대한 환자의 순응도를 높이기 위한 방안을 제시한다.

10) 중성지방 농도가 200 mg/dL 이상일 경우에는 LDL 콜레스테롤 강하치료 이외에 다른 치료를 병행할 것을 권장한다.

고콜레스테롤혈증에 대한 단계적 접근방법

혈청지단백 농도 측정

고콜레스테롤혈증이 있을 경우 생활양식 변화, 약물치료 등의 치료방법을 선택하거나 치료 목표를 설정할 때는 물론이고 치료의 표적으로 사용하는 검사수치는 총콜레스테롤이 아니라 LDL 콜레스테롤이다. 그러므로 고콜레스테롤혈증의 진단에 있어서도 LDL 콜레스테롤 수치를 기준으로 삼는다.

관상동맥질환이 없는 20세 이상의 성인에 있어서 9~12시간 금식 후에 총 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤, 중성지방, HDL 콜레스테롤을 5년에 한번씩, 약물 혹은 비약물 치료를 하는 환자에 있어서는 6주~6개월에 한번씩 측정할 것을 권유하고 있다.[12][13] LDL 콜레스테롤의 경우에는 중성지방 수치가 400 mg/dL 이하라면, Friedewald formula를 이용하여 계산할 수도 있다.

Friedewald formula :
LDL cholesterol(mg/dL)
=Total cholesterol(mg/dL) - HDL cholesterol(mg/dL)
- [Triglyceride(mg/dL)/5]

공복을 하지 않은 상태에서 검사한 것이라면, 중성지방은 식사의 영향을 많이 받으므로 총 콜레스테롤과 HDL 콜레스테롤 수치만으로 해석을 하여야 하며, 이 경우 총콜레스테롤이 200 mg/dL 미만이거나 HDL 콜레스테롤이 40 mg/dL미만이라면 공복 후 재검하여 LDL 콜레스테롤을 측정하여야 한다.

ATP III에서는 LDL 콜레스테롤 농도, 총 콜레스테롤과 HDL 콜레스테롤 농도의 중증도를 Table 1과 같이 분류하고 있다.

관상동맥 질환 유무 판정

이미 알려진 관상동맥질환이 있는 환자는 물론이고 당뇨병, 증상이 있는 동맥경화성 경동맥(carotid artery)

Table 1. ATP classification of LDL, total, and HDL cholesterol (mg/dL)

LDL cholesterol (mg/dL)	
<100	Optimal
100 - 129	Near normal/above optimal
130 - 159	Borderpine high
160 - 189	High
≥190	Very high
Total cholesterol (mg/dL)	
<200	Desirable
200 - 239	Borderline high
≥240	High
HDL cholesterol (mg/dL)	
< 40	Low
≥ 60	High

LDL : low density lipopnyein, HDL : high density lipoprotein

질환, 동맥경화성 말초동맥질환, 복부대동맥류가 있는 환자, 10년 위험도가 20%를 넘는 환자도 이미 관상동맥질환이 있는 환자와 동등한 관상동맥 사건(coronary event)의 위험성이 있는 것으로 간주한다(coronary artery disease risk equivalent).

LDL 콜레스테롤 이외의 관상동맥질환 발생의 주요 위험인자 존재유무 판정

이미 알려져 있는 관상동맥질환 발생의 주요 위험인자 중 몇 가지를 갖고 있는지를 판정한다. 상기한 바와 같이 당뇨병 환자는 관상동맥질환을 가지고 있는 환자와 동등하게 취급되므로 관상동맥질환 발생의 주요 위험인자에서는 빠져 있는 것이 ATP III의 특징이다(Table 2).

10년 위험도(10 year risk) 평가

Framingham point scoring system을 이용하여 10년 위험도를 평가한다. 여기서 말하는 10년 위험도라는 것은 관상동맥 질환이 없는 환자에게는 10년 내에 관상동맥질환이 발병할 가능성을, 이미 관상동맥질환이 있는 환자에게는 10년 내에 관상동맥 사건(coronary event)이 재발할 가능성을 의미하는 것이다.

10년이라는 기간은 단기적 위험과 장기적 위험의 경계가 되는 것이며 10%를 기준으로 고위험과 저위험으로 나누며, 20%를 초과하는 경우에는 위험도가 매우 높다고 본다.

Table 2. Major risk factors (exclusive of LDL cholesterol)

Smoking (current or exsmoker)
Hypertension (BP 140/90 mmHg or on antihypertensive medication)
Low HDL cholesterol (<40 mg/dL)
Family history of premature CAD (In first degree relative, male <55 years ; female <65 years)
Age (male ≥45 years, female ≥55 years)

LDL : low density lipopnyein, HDL : high density lipoprotein, CAD : coronary artery disease

Framingham point scoring system은 남녀가 다소 다르게 설정되어 있으며 그 구체적인 내용은 Table 3, 4에 나와 있다

관상동맥 질환이 있는 환자이거나 말초동백, 경동맥, 복부대동맥에 이미 동맥경화가 있는 환자, 당뇨병 환자는 10년 위험도가 20%를 초과하며 LDL 콜레스테롤 증가 이외에 주요 위험인자가 없거나 1개 뿐인 환자는 10년 위험도가 10%미만이고 주요 위험인자가 2개 이상인 환자는 10년 위험도가 10% 미만에서 20% 이상까지 다양하게 나타난다.

주요 위험인자가 없거나 1개 뿐인 환자는 거의 대부분이 10년 위험도가 10%미만이므로 10년 위험도 평가 단계를 생략할 수 있다.

소속 위험군 판정 및 치료 방법 및 목표 결정

관상동맥질환, 동맥경화의 유무, 관상동맥 위험인자의 수를 근거로 환자를 3개의 위험군으로 나눌 수 있다.

첫번째는 관상동맥질환이 있거나 이와 동등한 관상동맥질환 발생의 위험이 있다고 생각되는 동맥경화성 경동맥(carotid artery)질환, 동맥경화성 말초동맥질환, 복부대동맥류가 있는 환자는 물론이고 당뇨병 환자, 10년 위험도가 20%를 초과하는 환자를 포함한다.

두번째는 LDL 콜레스테롤 이외에 두개 이상의 관상동맥질환의 주요 위험인자를 갖는 환자군이다. 주의할 점은 두개 이상의 주요 위험인자를 갖는 환자들 중에서 Framingham point score로 평가한 10년 위험도가 20%를 넘는 환자들은 위의 첫번째 위험군 속에 해당되는 질환을 갖고 있지 않더라도 이들 위험군 속에 포함시킨다는 것이다. 다시 말해, 두개 이상의 주요 위험인자를 갖고 있는 환자 중에서 10년 위험도가 20% 이하인 환자들이 이 두번째 군에 포함된다.

세번째는 주요 위험인자가 없거나 하나 뿐인 환자군

Table 3. Estimate of 10-year risk for men (Framingham point scores)

Age	Points
20 - 34	- 9
35 - 39	- 4
40 - 44	0
45 - 49	3
50 - 54	6
55 - 59	8
60 - 64	10
65 - 69	11
70 - 74	12
75 - 79	13

Total Cholesterol	Points				
	Age 20 - 39	40 - 49	50 - 59	60 - 69	70 - 79
<160 (mg/dL)	0	0	0	0	0
160 - 199	4	3	2	1	0
200 - 239	7	5	3	1	0
240 - 279	9	6	4	2	1
≥280	11	8	5	3	1

	Points				
	Age 20 - 39	40 - 49	50 - 59	60 - 69	70 - 79
Nonsmoker	0	0	0	0	0
Smoker	8	5	3	1	1

HDL cholesterol (mg/dL)	Points
≥60	- 1
50 - 59	0
40 - 49	1
<40	2

Systolic BP (mmHg)	If untreated	If treated
<120	0	0
120 - 129	0	1
130 - 139	1	2
140 - 159	1	2
≥160	2	3

Point total	10-year risk %	Point total	10-year risk %
<0	<1	9	5
0	1	10	6
1	1	11	8
2	1	12	10
3	1	13	12
4	1	14	16
5	2	15	20
6	2	16	25
7	3	≥17	≥30
8	4		

HDL : high density lipoprotein, BP : blood pressune

Table 4. Estimate of 10-year risk for women (Framingham point scores)

Age	Points
20 - 34	- 7
35 - 39	- 3
40 - 44	0
45 - 49	33
50 - 54	6
55 - 59	8
60 - 64	10
65 - 69	12
70 - 74	14
75 - 79	13

Total Cholesterol	Points				
	Age 20 - 39	40 - 49	50 - 59	60 - 69	70 - 79
<160 (mg/dL)	0	0	0	0	0
160 - 199	4	3	2	1	1
200 - 239	8	6	4	2	1
240 - 279	11	8	5	3	2
≥280	13	10	7	4	2

	Points				
	Age 20 - 39	40 - 49	50 - 59	60 - 69	70 - 79
Nonsmoker	0	0	0	0	0
Smoker	9	7	4	2	1

HDL cholesterol (mg/dL)	Points
≥60	- 1
50 - 59	0
40 - 49	1
<40	2

Systolic BP (mmHg)	If untreated	If treated
<120	0	0
120 - 129	1	3
130 - 139	2	4
140 - 159	3	5
≥160	4	6

Point total	10-year risk %	Point total	10-year risk %
<9	<1	17	5
9	1	18	6
10	1	19	8
11	1	20	11
12	1	21	14
13	2	22	17
14	2	23	22
15	3	24	27
16	4	≥25	30

HDL : high density lipoprotein, BP : blood pressune

으로 이들은 단기 위험도, 즉 10년 위험도가 10% 미만이다.

위와 같은 세 개의 위험군 중에서 환자가 어느 군에 속해 있는지를 확인한 다음, 각 군 별로 정해져 있는 생활양식 변화(Therapeutic Lifestyle Changes, TLC)와 약물치료 시작의 기준이 되는 LDL 콜레스테롤 수치 중 어느 쪽에 해당하는가 판정한다.

각 위험군 별 목표 LDL 콜레스테롤 목표 수치와 TLC, 약물치료의 적응이 되는 LDL 콜레스테롤 수치는 Table 5와 같다.

TLC의 대상이 되는 환자는 3개월 간 TLC를 시행한 후 LDL 콜레스테롤을 재측정하여 목표수치 이하로 되었으면 TLC를 지속하며, 약물치료의 대상이 되면 약물치료를 시작한다. 3개월 간 TLC 시행 후 LDL 콜레스테롤이 목표수치 이상이지만, 약물치료 대상 보다 작을 때는 문제가 다소 복잡해진다.

관상동맥질환이나 동급질환이 있는 환자가 3개월 간의 TLC 이후에도 LDL 콜레스테롤이 100~129 mg/dL이면, 약물치료를 시작하거나 TLC를 강화하거나 중성지방 상승이 있다면 이에 대한 치료를 할 수 있다.

2개 이상의 주요 위험인자를 갖고 있고 단기적 관상동맥질환 발생위험도가 10~20% 환자가 3개월 간의 TLC 이후에 LDL 콜레스테롤이 130~160 mg/dL이라면, 약물치료를 시작한다. 그러나 단기적 관상동맥질환 발생위험도가 낮은(즉, 10년 위험도가 10% 미만) 환자에서는 약물치료를 시작하지 않는다. 다만, 160 mg/dL 이상일 경우에는 약물치료를 시작한다. 이 때의 약물치료는 장기적 관상동맥질환 발생위험도를 줄이기 위한 것이다.

주요 위험인자가 없거나 한 개 뿐인 환자를 3개월 간 TLC로 치료한 후 LDL 콜레스테롤이 160~189 mg/dL일 때에는 다음과 같은 경우에 한하여 약물치료를 시작해 볼 수 있다.

1) 위험인자가 하나이지만 심할 경우, 예를 들어 과다흡연, 조절되지 않은 고혈압, 조기 관상동맥질환을 가진 가족이 여러명, 매우 낮은 HDL 콜레스테롤
2) 여러 개의 생활 습관상 위험인자(Life habbit risk factor) 혹은 emerging risk factor
3) 10년 위험도가 10%에 근접한 경우

생활양식의 변화(Therapeutic Lifestyle Changes, TLC)

약물치료를 하는 환자이건 아니건 간에 고콜레스테롤혈증 환자에서 LDL 콜레스테롤을 낮추기 위해 반드시 시행해야 하는 치료방법이 LDL콜레스테롤을 상승시킬 만한 생활습관을 교정하는 것이다. TLC는 식이조절, 식물성 stanol/sterol과 섬유 섭취, 체중조절, 운동 등 4가지 요소로 구성되어 있다.

ATP III에서 권장하는 식이조절의 구체적인 내용은 Table 6에 나와 있는데, Dietary Guideline for American 2000[14]에서 권장하는 내용과 유사하다. 다만, ATP III에서는 포화지방과 trans fatty acid 섭취만 낮게 유지한다면 하루 전체 지방 섭취량이 전체칼로리 섭취량의 25~35%가 되어도 좋다고 하고 있다. 효과적인 식이 조절을 위해 영양사에게 자문을 구하고 환자의 교육을 의뢰하는 것도 좋은 방법이다.

Table 6. Nutrient composition of the TLC diet

Nutrient	Recommended Intake
Saturated fat	Less than 7% of total calories
Polyunsaturated fat	Up to 10% of total calories
Monounsaturated fat	Up to 20% of total calories
Total fat	25 - 35% of total calories
Carbohydrate	50 - 60% of total calories
Fiber	20 - 30 gram/day
Protein	Approximately 15% of total calories
Cholesterol	Less than 200 mg/day
Total calories	Balanced energy to maintain desirable body weight/prevent weight gain

TLC : therapeutic lifestyle changes

Table 5. LDL cholesterol goals and cutpoints for therapeutic lifestyle changes (TLC) and drug therapy in three risk categories

Risk category	LDL goal	Ix of TLC	Ix of drug therapy
CAD or CAD risk equivalents (10-year risk 20%)	<100 mg/dL	≥100 mg/dL	≥130 mg/dL (100 - 129 mg/dL : optional)
More than two risk factors (10-year risk 20%)	<130 mg/dL	≥130 mg/dL	≥130 mg/dL, 10-year risk 10 - 20% ≥160 mg/dL, 10-year risk 10%
0 - 1 risk factor	≥160 mg/dL	≥160 mg/dL	≥190 mg/dL (160 - 189 mg/dL : optional)

LDL : low density lipopnyein, CAD : coronary artery disease, TLC : therapeutic lifestyle changes, Ix : indication

TLC를 시작하게 되면, 6주 후 LDL콜레스테롤을 재측정하여 목표수치에 도달하지 않으면, TLC를 강화하며 12주 후에도 목표에 도달하지 않으면, 약물치료의 적응이 될 경우에는 약물치료를 시작하며, 그렇지 않을 경우 대사증후군 여부를 판정한다.

대사증후군(Metabolic syndrome) 치료

관상동맥질환 발생의 위험인자로 LDL 콜레스테롤 이외 5가지를 주요 위험인자라고 함은 이미 말한 바 있다. 그런데, 이러한 주요 위험이자 이외에도 관상동맥질환 발생 가능성을 증가시키는 위험인자들이 있다. 이들은 크게 두가지 군으로 나뉘는데 첫번째가 생활습관과 관련된 위험인자(life habit risk factors)이며, 두번째가 최근 대두되고 있는 위험인자(emerging risk factor)이다.

첫번째 군에는 비만, 운동부족, 죽상 유발성 식이(atherogenic diet)이 속하며, 두번째 군에는 lipoprotein(a), homocystein, 혈전 및 염증 매개성 인자, 공복시 당불내성, 전임상적 동맥경화질환(subclinical atherosclerotic disease)이다.

고콜레스테롤혈증을 가진 환자들은 주요 위험인자 이외에 이상에서 말한 생활습관 관련 위험인자와 새로 대두되는 위험인자 중 여러 가지를 함께 가지고 있는 경우가 있다. 이렇게 여러 가지 위험인자를 한꺼번에 가지고 있는 경우를 대사증후군이라고 하는데 구체적인 내용이 되는 위험인자는 Table 7에 나와 있으며 이들 중 3가지 이상을 가지고 있을 경우를 대사증후군이라고 정의한다. 대사증후군은 인슐린 저항성(insulin resistance)라고 불리는 대사이상 상태와 밀접하게 연관되어 있다. 과다체중이나 비만이 인슐린 저항성과 관련이 있기는 하지만 복부비만이 보다 강한 연관이 있으므로 Table 7에서와 같이 실제 대사증후군을 정의하는 것은 복부비만이며 허리둘레로 평가한다.

Table 7. Definition of metabolic syndrome

Risk factor	Defining level
Abdominal obesity	Waist circumference
Men	>102 cm (>40 in)
Women	> 88 cm (>35 in)
Triglyceride	≥150 mg/dL
HDL cholesterol	
Men	< 40 mg/dL
Women	< 50 mg/dL
Blood pressure	≥130/85 mmHg
Fasting glucose	≥110 mg/dL

HDL : high density lipoprotein

고콜레스테롤혈증에 있어서 중증도를 평가하고 치료적응증 및 반응의 지표이자 치료 자체의 표적이 되는 것은 LDL 콜레스테롤인데 관상동맥질환 발생의 위험성을 낮추기 위해 LDL 콜레스테롤에 이어 이차적인 치료의 표적으로 삼는 것이 바로 이 대사증후군이다.

3개월 간의 TLC이후에도 LDL 콜레스테롤 수치가 목표에 이르지 못하였을 경우, 약물치료를 고려하기에 앞서 이러한 대사증후군의 존재여부를 파악한 후 대사성증후군 각각의 요소를 교정한다. 즉, 고혈압, 당불내성, 체중을 조절하고 혈정형성이 조장되는 상태이므로 아스피린을 복용시키고 HDL 콜레스테롤의 감소나 중성지방의 증가를 치료하는 것인데 저HDL콜레스테롤혈증과 고중성지방혈증의 치료에 대해서는 뒤에서 언급하겠다.

지질강하제

크게 4가지의 약품군이 LDL 콜레스테롤을 강하시키기 위해 사용된다. 현재 가장 많이 쓰이는 약물은 소위 statin계 약물이라고 불리는 HMG CoA reductase inhibitor이다. 미국 내에서 nicotinic acid는 의사의 처방없이도 구입할 수 있는 OTC(Over The Counter) 약물이며 statin과 bile acid sequestrant도 FDA에 OTC 신청을 해 놓은 상태이다.

각각의 지질강하제의 특장점 및 부작용, 금기증은 Table 8에 정리되어 있다.

기타 특별한 문제

고중성지방혈증

지금까지 알려지기는 고중성지방혈증은 그 단독으로 독립적인 관상동맥의 위험인자가 아니라 LDL 콜레스테롤의 증가, HDL 콜레스테롤의 감소와 같은 다른 지질이상에 이차적으로 동반되는 현상이었다. 그러나, 최근에 이루어진 전향적 연구의 meta analysis는, 고중성지방혈증도 관상동맥질환의 독립적인 위험인자임을 보여주고 있다. 혈중 중성지방을 상승시키는 요인은 비만 혹은 과체중, 운동부족, 흡연, 과음, 총 칼로리의 60%가 넘는 고탄수화물 식이, 당뇨병, 만성 신부전, 신증후군, 부신피질 호르몬, 에스트로젠, 레티노이드(retinoid), 고용

Table 8. Characteristics of various lipid lowering agents

Drug class	Lipoprotein effects	Side effects	Contraindication
HMG Co A reductase inhibitor	LDL 18 - 55% ↓	Myopathy	Absolute :
Lovastatin	HDL 5 - 15% ↑	Increased liver enzyme	Active or chronic liver disease
Simvstatin	TG 7 - 30% ↓		Relative :
Pravastatin			Concomitant use of certain drug*
Atorvastatin			
Fluvastatin			
Bile acid sequestrants	LDL 15 - 30% ↓	Gastrointestinal distress	Absolute : dysbetalipoproteinemia
Cholestyramine	HDL 3 - 5% ↑	Constipation	TG >400 mg/dL
Colestipol	TG No change or increase	Decreased absorption of other drug	Relative :
Colesevelam			TG >200 mg/dL
Nicotinic acid	LDL 5 - 25% ↓	Flushing,	Absolute :
	HDL 15 - 35% ↑	Hyperglycemia	Chronic liver disease, severe gout
	TG 20 - 50% ↓	Hyperuricemia, upper GI distress hepatotoxicity	Relative : diabetes, hyperuricemia peptic ulcer
Fibric acid	LDL 5 - 20% ↓ †	Dyspepsis, gallstones	Absolute :
Gemfibrozil	HDL 10 - 20% ↑	Myopathy, unexplained	Severe renal disease
Fenofibrate		non-CAD deaths in	
Clofibrate		WHO study	
Bezafibrate			
	TG 20 - 50% ↓		Severe hepatic disease

* : cyclosporin, macrolide antibiotics, antifungal agent, cytochrome P450 inhibitors (fibrate and niacin should be used with appropriate caution), † : LDL-cholesterol may be increased in patients with high TG, HMG Co A : hydroxymethylglutaryl coenzyme A, LDL : low density lipopnyein, HDL : high density lipoprotein, TG : triglyceride, WHO : world health organization, CAD : coronary artery disease

량 베타차단제, 유전성 질환(familial combined hyperlipidemia, familia hypertriglyceridemia, familial dysbetalipoproteinemia) 등이다.

고중성지방의 중증도는 다음과 같이 정의한다.

- Normal triglyceride <150 mg/dL
- Borderline - high triglyceride 150~199 mg/dL
- High triglyceride 200~499 mg/dL
- Very high triglyceride 500 mg/dL

전술한 바와 같이 고콜레스테롤혈증 환자에 있어서 관상동맥질환 발생을 예방하기 위한 치료를 시작하고 목표로 삼는 것은 LDL 콜레스테롤이므로 고중성지방혈증을 치료하게 되는 것은 3개월 간의 TLC를 시행한 후에도 목표 LDL에 도달하지 못하여 대사성 증후군을 치료하기 위해 고중성지방혈증을 치료하는 경우가 대부분이다. 이는 고중성지방혈증을 가지고 있는 환자에 있어서도 치료의 일차적인 목표가 LDL 콜레스테롤의 목표 수치에 도달하는 것임을 생각하면 합리적인 방법이라고 할 수 있다.

고중성지방혈증의 치료목표

중성지방이 관상동맥질환의 위험인자라 함은 중성지방이 풍부한 지단백, 즉 흔히 지단백 잔유물(remnant lipoprotein)이라고 불리는 degrade VLDL이 죽상을 만든다는(atherogenic)하다는 뜻인데, 임상적으로 측정할 수 있는 지단백잔유물은 VLDL이므로 VLDL 콜레스테롤이 중성지방 치료의 표적이 된다.

고콜레스테롤혈증 환자의 선별검사로 총 콜레스테롤, HDL 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤, 중성지방을 측정하게 되는데 총 콜레스테롤에서 HDL 콜레스테롤을 뺀 값은 LDL 콜레스테롤에 VLDL 콜레스테롤을 합한 값과 같고 VLDL 콜레스테롤은 30 mg/dL 이하가 정상 값이므로 VLDL 콜레스테롤을 표적으로 하는 고중성지방혈증 치료는 목표 LDL 콜레스테롤에 30을 더한 값을 치료 목표로 한다고 할 수 있다(Table 9).

Table 9. LDL cholesterol and non-HDL cholesterol goals for three risk categories

Risk category	LDL goal (mg/dL)	Non-HDL goal (mg/dL)
CAD and CAD risk equivalent (10-year risk for CAD >20%)	<100	<130
More than two risk factors (10-year risk ≤20%)	<130	<160
0 - 1 risk factor	<160	<190

LDL : low density lipoprotein, HDL : high density lipoprotein, CAD : coronary artery disease

LDL 콜레스테롤+VLDL 콜레스테롤=총 콜레스테롤 HDL 콜레스테롤

고중성지방혈증 치료의 일차표적이 되는 VLDL 콜레스테롤과 비교하여 LDL 콜레스테롤과 VLDL 콜레스테롤을 합한 값은 이차표적(secondary target)이라고 표현할 수 있겠으며 이는 총 콜레스테롤에서 HDL 콜레스테롤을 뺀 값이므로 비HDL 콜레스테롤이 곧 고중성지방혈증 치료의 이차표적이다.

고중성지방혈증의 치료

중성지방이 150~199 mg/dL일 경우에는 기존에 해 오던 체중조절과 운동치료를 보다 강화하여 시행하며 200~499 mg/dL일 경우에는 체중조절과 운동이외에 약물치료가 필요한데, LDL 콜레스테롤 강하제를 증량하여 사용하거나 nicotinic acid, fibrate를 조심스럽게 병행할 수 있다.

중성지방이 500 mg/dL 이상일 경우에는 관상동맥질환의 예방보다도 급성 췌장염을 예방하는 것이 우선되는 목적인데, 이 때에는 체중조절, 운동 이외에 하루 총 지방섭취량을 전체 칼로리의 15% 미만으로 매우 낮추어야 하며 대부분의 경우 nicotinic acid나 fibrate를 사용한다. 이렇게 하여 500 mg/dL 미만으로 되는 경우 치료목표는 해당 LDL 콜레스테롤 목표수치와 비HDL 콜레스테롤 수치이하로 된다.

저HDL 콜레스테롤혈증

HDL 콜레스테롤의 감소는 관상동맥질환의 주요 위험인자로서 ATP III에서 40 mg/dL미만으로 기준이 강화되었고 10년 위험도를 평가하는데 사용되는 지표 중의 하나다. 따라서 HDL 콜레스테롤을 상승시키는 것이 관상동맥질환의 위험도를 감소시킨다. 그럼에도 불구하고 HDL 콜세스테롤 상승의 목표는 정해져 있지 않으며, HDL 콜레스테롤을 선택적으로 증가시키는 약제도 없다.

HDL 콜레스테롤을 감소시키는 경우는 중성지방의 증가, 과체중 혹은 비만, 운동부족, 제 2 형 당뇨병, 흡연, 고탄수화물 식이, 베타차단제, 스테로이드 등인데 이 중 많은 수가 인슐린 저항성과 관련이 있다.

HDL 콜레스테롤이 감소되어 있는 경우, 일차적인 치료의 표적은 LDL 콜레스테롤, 아치적인 치료의 표적은 대사성 증후군이므로 지금까지 말한 고콜레스테롤혈증의 치료의 방법과 차이가 없다. 다만, 대사성 증후군의 요소 중 하나인 중성지방이 200 mg/dL 미만이라면, 지단백 성분 중 HDL 콜레스테롤만 저하되어 있는 경우인데 이 때는 fibrate, nicotinic acid와 같이 HDL 콜레스테롤을 상승시키는 효과가 상대적으로 큰 약제를 사용해 볼 수 있다.

요 약

고콜레스테롤혈증은 동맥경화의 주요 위험인자 중 하나이며 statin계 약물 사용 이후 조절이 보다 잘 되면서 관상동맥질환의 일차 및 이차예방 효과가 증대되고 있다. 따라서 점차 강력하게 치료하는 것이 현재의 고콜레스테롤혈증 치료의 추세이다.

그러나, 고콜레스테롤혈증의 치료는 단순히 약물치료만으로는 목적을 쉽게 달성할 수 없으며 환자, 영양사와의 협조하에 비약물적인 치료를 병행해야 한다.

약물 및 비약물 치료를 총망라한 것이 NCEP Adult Treatment Panel III(ATP III)이며 고콜레스테롤혈증 치료에 참여하는 전문인들은 ATP III가 권장하는 단계적 관리방침을 숙지하여 관상동맥질환의 발생 및 재발을 줄이는데 기여하여야 한다.

중심 단어 : 고콜레스테롤혈증 · 관상동맥질환.

REFERENCES

1) Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, Langendorfer A, Stein EA, Kruyer W, Gotto Am Jr. *Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. J Am Med Ass 1998; 279:1615-22.*
2) Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, Macfarlane PW, McKillop JH, Packard CJ. *Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with*

hypercholesterolemia. N Engl J Med 1995;333:1301-7.

3) Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JM, Wun CC, Davis BR, Braunwald E. *The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patiets with average cholesterol levels. N Engl J Med 1996; 335:1001-9.*
4) The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group. *Prevention of cardiovascular eventsand death with pravastatin in patients with coronary heart disease and broad range of initial cholesterol elvels. N Engl J Med 1998;339:1349-57.*
5) Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. *Randomized trial of cholesterol loering in 4444 patients with coronary heart disease. Lancet 1994;344:1383-9.*
6) Kim JG, Song JH, Cho HI, Kim SI. *Prevalence of hyperlipidemia and other risk factors associaled with coronary arlory disease in Koreans. Korean Clinical Pathology 1991;11:341-7.*
7) Wilson PWF, Christiansen JC, Anderson KM, Kannel WB. *Impact of National guideline for cholesterol risk factor screening: The Framingham Offspring Study. J Am Med Ass 1989;262:41.*
8) Traub YM. *Comparison of oxprenolol vs methyldopa as secondline antihypertensive agents in the elderly. Arch Intern Med 1988;148:77-88.*
9) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *National cholesterol Education Program: second report of the Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). Circulation 1994;89:1333-445.*
10) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *National cholesterol Education Program: Executive summary of the third report of the National cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). J Am Med Ass 2001;285:2486-97.*
11) Lichtenstein AH, Deckelbaum RJ. *AHA Scientific Advisory. Stanol/sterol ester-containing foods and blood cholesterol levels. A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism of the American Heart Association.Circulation 2001;103:1177-9.*
12) Recommendations regarding public screening for measuring blood cholesterol. *AHA medical/scientific statement; 1995.*
13) American Heart Association. *Cholesterol screeeing in asymptomatic adults. Circulation 1996;93:1067-8.*
14) Krauss RM, Eckel RH, Howard B, Appel LJ, Daniels SR, Deckelbaum RJ, Erdman JW Jr, Kris-Etherton P, Goldberg IJ, Kotchen TA, Lichtenstein AH, Mitch WE, Mullis R, Robinson K, Wylie-Rosett J, St Jeor S, Suttie J, Tribble DL, Bazzarre TL. *AHA Dietary Guidelines: revision 2000: A statement for healthcare professional from the nutrition committee of americal heart association. Circulation 2000;102:2284-99.*