



신 원 용

순천향대학교 의과대학 순환기내과

## Diagnosis and Treatment of Dyslipidemia

Won-Yong Shin, MD, PhD

Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University College of Medicine, Cheonan, Korea

### 서 론

기존 NCEP ATP III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III) 가이드라인은 미국 연방 정부기관 NIH (National Institutes of Health) 산하의 NHLBI (National Heart, Lung and Blood Institute)에서 만들었으며, NHLBI는 2008년부터 ACC/AHA (American College of Cardiology/American Heart Association)와 함께 NCEP ATP IV 제정을 위하여 전문가 위원회를 소집하여 무작위 대조군 연구(randomized controlled trial, RCT)들을 분석하던 중, 2013년 6월에 NHLBI가 ACC/AHA에 가이드라인 제정을 이관하면서, NCEP ATP IV를 대신하여, 성인에서 죽상경화성 심혈관 질환의 위험을 감소시키기 위한 2013 ACC/AHA 혈중 콜레스테롤 치료 가이드라인(2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults)으로 발표되었다.<sup>1,2</sup>

### 본 론

13년 전에 발표된 기존의 NCEP ATP III는 이상지질혈증의 진단과 평가 그리고 치료에 대한 포괄적인 가이드라인이다.

그러나 이번 2013 ACC/AHA 가이드라인은 성인에서 죽상경화성 심혈관 질환(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)의 위험을 감소시키기 위한 혈중 콜레스테롤 치료 가이드라인이다. 죽상경화성 심혈관 질환에는 급성관상동맥 증후군(acute coronary syndrome), 심근경색증의 과거력, 안정형 또는 불안정형 협심증, 관상동맥 또는 다른 동맥의 재건술(revascularization), 뇌졸중, 일과성 뇌허혈 발작(transient ischemic attack), 말초동맥질환이 속한다. 이번 가이드라인은 2008년부터 2011년까지 나왔던 RCT와 이 연구들의 메타분석에 근거하는 가이드라인으로, ASCVD를 감소시키기 위한 콜레스테롤 치료를 1) 누구에게, 2) 어떤 약물치료를, 3) 어느 정도의 강도로 하느냐를 정하기 위한 세 가지 필수적인 질문과 답을 제시하고 있다. 세 가지 질문은 1) ASCVD의 2차 예방에서 LDL cholesterol/non-HDL-cholesterol (LDL-C/non-HDL-C) 목표에 대한 증거가 있는가, 2) ASCVD의 1차 예방에서 LDL-C/non-HDL-C 목표에 대한 증거가 있는가, 3) 미국에서 사용하는 콜레스테롤 치료 약물의 ASCVD감소효과와 안정성에 대한 것이다. 기존의 NCEP ATP III에서 권고하는 LDL-C/non-HDL-C 목표는 연구된 RCT가 없어서, ACC/AHA 가이드라인에서는 LDL-/non-HDL-C 목표를 제시하지 않는다. 대신에 스타틴(statin) 치료에 의한 ASCVD 위험을 감소시키는 효과가 부작용보다 큰 4개 그룹을 제시하고, 중강도(LDL-C를 평균 30-50% 미만 감소)나 고강도(LDL-C를 평균 50% 이상 감소) 스타틴 투여를 권고하고 있다. 가이드라인이 제시한 4개의 스타틴 투여가 유익한 그룹은 1) ASCVD 환자(2차 예방), 2) 21세 이상에서 LDL-C 190 mg/dL 이상인 경우(1차 예방), 3) 40-75세 당뇨병 환자 중에서 LDL-C 70-189 mg/dL인 경우(1차 예방), 4) ASCVD나 당뇨병이 없

Won-Yong Shin, MD, PhD

Department of Internal Medicine, College of Medicine,  
Soonchunhyang University, Internal Medicine, Soonchunhyang  
University Cheonan Hospital, Bongmyung-dong, Cheonan, Korea  
Tel: +82-41-570-2100, FAX: +82-41-574-5762  
E-mail: shinwy@schmc.ac.kr

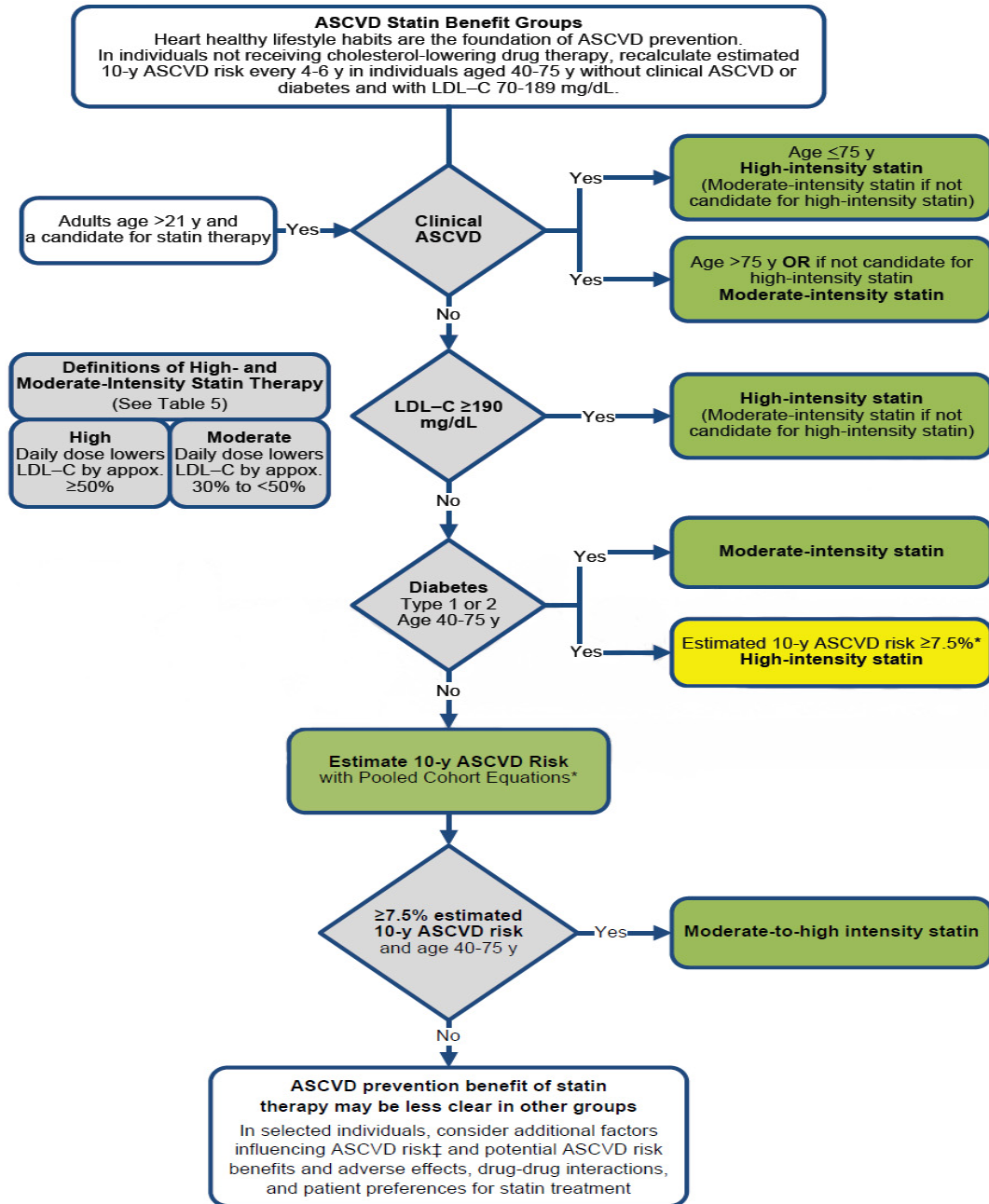


Figure 1. ASCVD예방을 위한 스타틴 치료.

는 40-75세 중에서 LDL-C 70-189 mg/dL이고, 10년 ASCVD 발생위험도(10년 동안 비치명적/치명적 심근경색, 비치명적/치명적 뇌졸중이 처음 발생할 가능성)가 7.5% 이상인 경우 (1차 예방)이다. 이들 그룹은 ASCVD 예방을 위한 스타틴 치료에서 순차적인 기준으로 적용된다(Fig. 1). 우선 ASCVD가 있는 환자에서 2차 예방을 목적으로 75세 이하에서는 고강도

스타틴을 투여하고, 76세 이상이나 고강도 스타틴을 투여할 수 없는 경우에는 중강도 스타틴을 투여한다. ASCVD가 없으나, 21세 이상에서 LDL-C 190 mg/dL 이상인 경우 유전적인 원인에 기인하므로 1차 예방을 위해 고강도 스타틴을 투여한다. ASCVD가 없는, 40-75세 당뇨병 환자 중에서 LDL-C 70-189 mg/dL인 경우에는 1차 예방을 목적으로 중강도 스타

틴을 투여하고, 10년 ASCVD 발생위험도가 7.5% 이상인 경우에는 고강도 스타틴을 투여한다. ASCVD나 당뇨병이 없는 40-75세 중에서 LDL-C 70-189 mg/dL이고, ASCVD 발생위험도가 7.5% 이상인 경우에는 중강도나 고강도 스타틴을 투여한다. 스타틴 치료가 유익한 4개 그룹 외에는 ASCVD 예방효과가 명확하지 않아 ASCVD에 영향을 미치는 다른 위험인자들(LDL-C  $\geq$  160 mg/dL, 유전적 고지혈증의 증거, ASCVD가 남자 55세 미만, 여자는 65세 미만에서 발생한 직계가족력, hs-CRP(high-sensitivity C-reactive protein)  $\geq$  2 mg/dL, 관상동맥 칼슘수치  $\geq$  300 Agaston units, ankle-brachial index (ABI)  $<$  0.9)과, 스타틴 치료의 이익과 부작용, 약물의 상호작용, 환자의 선호도를 고려하여 환자와 상의한 뒤에 스타틴 치료를 한다. 생활습관의 개선(심장에 좋은 식사, 규칙적인 운동, 금연, 체중유지)이 스타틴을 투여하기 전부터 반드시 필요하다. 스타틴을 투여한 후 4-12주 뒤에 금식상태에서 지질 검사(총 콜레스테롤, 중성지방, HDL-C)를 시행한다. LDL-C 수치는 중성지방이 400 mg/dL 이하라면, Friedwald식(LDL-C = 총 콜레스테롤-HDL-C-(중성지방/5))을 이용하여 계산할 수 있다. 계산된 LDL-C 수치를 통해 환자의 치료 반응과 약물복용의 충실도(adherence)를 평가한다. 환자가 예측된 LDL-C 감소폭에 도달하면 3-12개월마다 지질 검사를 시행한다. 고강도 스타틴은 LDL-C이 평균 50% 이상 감소하고, 중강도 스타틴은 평균 30-50% 미만 감소한다. 중강도와 고강도 스타틴 치료에 의한 ASCVD 위험의 상대적인 감소 효과는 각각 30%와 45%이다. 표 1은 LDL-C 감소 효과에 따른 스타틴의 종류와 용량을 표시하고 있다. 선명하게 표시된 스타틴은 RCT에서 사용된 스타틴이고, 이탤릭체로 표시된 스타틴은 미국에서 허가 받았으나 RCT에는 사용되지 않은 스타틴이

다. 특정 LDL-C/non-HDL-C 목표나 특정 LDL-C 감소폭에 도달하기 위해 스타틴을 증량하거나 다른 콜레스테롤을 감소시키는 약물을 병합하는 치료가 ASCVD를 감소시킨 연구가 없어, ACC/AHA 가이드라인에서는 정해진 LDL-C/non-HDL-C 목표나 LDL-C 감소폭에 도달하도록 권고하지 않는다. 환자가 특정 LDL-C 감소폭에 도달하지 못하면 약물 복용의 충실도, 생활습관 개선여부를 확인하고, 이차적인 원인이 없는지를 평가한다. LDL-C 190 mg/dL 이상이거나 중성지방이 500 mg/dL 이상이면 이차적인 원인에 대한 평가가 필요하다. 임상에서 흔히 접하는 LDL-C을 증가시키는 이차적 원인으로 포화지방 과다섭취, 체중증가, 이뇨제, cyclosporine, glucocorticoid, amiodarone, 담관폐쇄, 신증후군이 있다. 중성지방을 증가시키는 이차적인 원인에는 체중증가, 정제된 탄수화물의 과다섭취, 과도한 음주, 에스트로젠, glucocorticoid, raloxifene, tamoxifene, 베타차단제(carvedilol은 제외), thiazide, 신증후군, 만성신부전이 있다. 이미 스타틴을 투여를 받고 있는 ASCVD 환자의 경우에는 기준이 되는 LDL-C 수치를 알 수 없으므로, 저강도나 중강도 스타틴을 사용하여 LDL-C  $<$  100 mg/dL 이더라도 고강도 스타틴을 사용하는 것이 ASCVD를 더 줄일 수 있다. 스타틴의 부작용에는 당뇨병의 추가 발생(1년에 100명의 중강도 스타틴 치료환자에서 0.1명 추가 발생, 고강도 스타틴에서는 0.3명 추가 발생), 근병증(myopathy, 1년에 100명의 스타틴 치료환자에서 0.01명 추가 발생), 뇌출혈(1년에 100명의 스타틴 치료환자에서 0.01명 추가 발생)이 있다. 스타틴 투여를 시작하면 당뇨병 발생에 대한 정기적인 검사를 하고, 당뇨병이 발생하더라도 생활 개선 치료를 하면서 스타틴 투약은 유지한다. 스타틴을 투여하기 전부터 근육증상(근육통, 압통, 결림, 경련, 쇠약감, 전

**Table 1.** 고강도, 중강도, 저강도 스타틴 치료

High-Intensity Statin Therapy	Moderate-Intensity Statin Therapy	Low-Intensity Statin Therapy
Daily dose lowers LDL-C on average, by approximately $\geq$ 50%	Daily dose lowers LDL-C on average, by approximately 30% to $<$ 50%	Daily dose lowers LDL-C on average, by $<$ 30%
Atorvastatin (40 <sup>†</sup> )-80 mg Rosuvastatin 20 (40) mg	Atorvastatin 10 (20) mg Rosuvastatin (5) 10 mg Simvastatin 20-40 mg‡ Pravastatin 40 (80) mg Lovastatin 40 mg Fluvastatin XL 80 mg Fluvastatin 40 mg bid Pitavastatin 2-4 mg	Simvastatin 10 mg Pravastatin 10-20 mg Lovastatin 20 mg Fluvastatin 20-40 mg Pitavastatin 1 mg

선명하게 표시된 스타틴은 무작위 대조군 연구에서 사용된 스타틴이고, 이탤릭체로 표시된 스타틴은 미국에서 허가 받았으나 무작위 대조군 연구에는 사용되지 않은 스타틴이다.

신피로) 여부를 문진해야 하고 근육증상이 있으면 CK를 검사한다. 심한 근육증상이나 쇠약감이 있으면 즉시 스타틴 투약을 중지하고 횡문근융해증(rhabdomyolysis)을 의심하여 creatinine kinase (CK), 혈청 creatinine, myoglobinuria를 검사한다. 경하거나 중등도의 근육증상이 있어도 일단 스타틴을 중지하고, 다른 원인(갑상선 기능저하증, 간/신장 기능저하, 류마티스 질환, 스테로이드 근병증, 비타민 D 부족, 일차적 근육질환)에 대해 검사한다. 근육증상이 해결되면 기존 스타틴을 다시 투여하거나 용량을 줄여서 투여한 후 근육증상이 재발하는지 관찰한다. 근육증상이 재발하면 스타틴을 끊고, 증상이 호전되면 다른 스타틴을 저용량으로 투여한다. 저용량의 다른 스타틴 투여에 문제가 없으면 용량을 증가시킨다. 스타틴을 중지한 뒤 2개월 후에도 근육증상이 지속되거나 CK가 계속 상승되면 다른 원인을 고려한다. 근육증상과 스타틴의 연관성이 없거나, 유발 원인이 치료되면 스타틴 치료를 재개한다. Alanine transaminase (ALT)는 스타틴 투여하기 전에 검사하고, 스타틴을 투여하는 동안 간 독성 증상(피로감, 쇠약감, 식욕감소, 복통, 검은색 소변, 황달)이 있으면 간 기능 검사를 시행한다. 스타틴을 투여하기 전 원인을 모르는 ALT상승( $> \times 3$  upper limit of normal (ULN))은 스타틴 치료의 금기이다. LDL-C  $< 40$  mg/dL이 두 번 연속으로 측정되면 스타틴 용량을 줄이는 것을 고려할 수 있다. 스타틴은 임신에는 금기이므로 가임기 여성에서는 주의하여 사용한다. 스타틴의 부작용이 생길 수 있는 경우는, 76세 이상, 신장기능이나 간 기능 저하, 스타틴에 의한 근육증상의 과거력, 원인을 모르는 ALT상승( $> \times 3$  ULN), 스타틴 대사에 영향을 미치는 약물 복용이 해당된다. 또한 출혈성 뇌졸중 환자나 아시아인에서는 고용량의 스타틴 사용에 조심할 필요가 있다. 일부 연구에서는 저강도나 중강도 스타틴 치료가 ASCVD를 감소시킨다고 보고하고 있다. CTT (Cholesterol Treatment Trialists) 메타분석에서도 LDL-C이 39 mg/dL씩 감소할 때마다 ASCVD위험이 22% 감소한다고 알려져 있다.<sup>3</sup> 따라서, 중강도나 고강도 스타틴을 사용할 수 없는 환자에서 저강도나 중강도 스타틴을 사용한다. 스타틴과 비스타틴(nonstatin)을 병용 치료한 RCT나, 스타틴에 과민한 경우에 비스타틴을 대신 사용한 RCT는 없다. 하지만, 고위험군에서 스타틴에 대한 치료 반응이 떨어지거나 스타틴에 과민한 경우, 비스타틴을 병용하거나 스타틴 대체하여 비스타틴을 사용할 수 있다. 여기에 해당하는 고위험군에는 1) ASCVD 환자(2차 예방), 2) LDL-C 190 mg/dL이상인 그룹(1차 예방), 3) LDL-C 70-189 mg/dL인 40-75세 당뇨병 환자(1차 예방)가 해당된다. ASCVD

나 당뇨병이 없는 40-75세 중에서 LDL-C 70-189 mg/dL이고, ASCVD 발생위험도가 7.5% 이상인 경우(1차 예방)는, 스타틴에 대한 치료 반응이 떨어지거나 스타틴에 과민하더라도 비스타틴 치료를 하지 않는다. Fenofibrate는 ASCVD 감소나 심한 고중성지방혈증( $\geq 500$  mg/dL) 치료를 위해 저강도 또는 중강도 스타틴과 병용요법을 고려할 수 있다. Fenofibrate 투여 전후로 신기능(혈청 creatinine, estimated glomerular filtration rate (eGFR))을 검사하여 eGFR  $< 30$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>이면 금기이고, eGFR 30-59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>이면 하루에 54 mg 이하로 투여한다. 오메가-3 지방산은 심한 고중성지방혈증( $\geq 500$  mg/dL) 치료에 사용할 수 있고 위장장애, 피부변화, 출혈의 부작용이 있다. 콜레스테롤 흡수저하제(ezetimibe)를 투여하기 전에 ALT를 검사하고, 스타틴과 같이 투여하면서 ALT상승( $> \times 3$  ULN)이 있으면 중지한다. 2013 ACC/AHA 가이드라인의 제한점은 1) 가이드라인 발표 전에 충분한 외부 검증이 이루어지지 못했고, ATP III, 유럽 가이드라인과의 조화가 부족한 점이다. 2) 10년 ASCVD 위험도를 예측하는 새로운 모델인 Pooled Cohort Risk assessment Equation은 나이가 40-70세이고, LDL-C 70-189 mg/dL인 비라틴계 백인과 아프리카계 미국인을 대상으로 사용하여 인종의 다양성을 반영하지 못한다. 10년 위험도를 평가하는 항목은 나이, 성별, 인종, 총 콜레스테롤, HDL-C, 수축기 혈압, 고혈압 치료 유무, 당뇨병, 흡연인데, 이 중 나이에 대한 비중이 매우 커서 70세 이상이면 다른 위험인자가 없어도 10년 위험도가 높아져서 스타틴 치료가 필요하다. ASCVD가 남자 55세 미만, 여자는 65세 미만에서 발생한 직계가족력이 평가 항목에서 빠져 있고, 당뇨병의 경우에는 유병기간이나 1형 당뇨병/2형 당뇨병에 대한 구분이 없다. 또한 최근에 실시된 코호트 데이터에 Pooled Cohort Risk assessment Equation을 적용한 결과 ASCVD 위험도가 75-150% 과대평가된다는 보고도 있다. 3) 비스타틴은 RCT에 의한 근거가 부족하여 가이드라인에서는 경시되고 있다. 또한 4) 고중성지방혈증의 치료와 심부전증, 혈액투석을 받는 환자, 나이 39세 이하나 76세 이상에 대한 언급이 없다. 스타틴의 관상동맥 심장질환에 대한 1차 및 2차 예방효과에서 LDL-C이 낮을수록 관상동맥 심장질환 사건이 적다고 알려져 있다.<sup>4</sup> ACC/AHA가이드라인은 ATP III의 목표 LDL-C 수치를 없애 치료를 단순화시키고, 지질검사 횟수를 줄인 장점은 있으나, 5) 고강도 스타틴 투여에도 LDL-C이 높은 경우에 환자에게 잔존하는 ASCVD위험에 대한 개인별 맞춤 치료를 하기가 어렵다. 이러한 제한 점들을 보완하기 위해 향후 RCT가

우선적으로 필요한 분야는 1) 76세 이상의 성인에서 스타틴의 ASCVD의 일차예방에 효과에 대한 연구, 2) 고위험군에서 특정 LDL-C 목표로 스타틴 용량을 적정화하는 것과 정해진 용량의 스타틴 치료를 비교하는 연구, 3) 스타틴에 과민한 환자에서 중강도나 저강도 스타틴과 비스타틴 병합 치료의 ASCVD 감소 효과에 관한 연구, 4) 스타틴 치료와 연관된 당뇨병의 발생률, 병태생리, 임상경과에 대한 연구, 5) 스타틴에 새로운 지질조절약물을 투여하였을 때 추가적인 ASCVD 감소 효과에 관한 연구 등이다.

## 결 론

2013 ACC/AHA 가이드라인은 RCT와 이들 연구의 메타분석에서 나온 근거에 기초하고 있다. ATP III에서 제시한 LDL-/non-HDL-C 목표 대신에, 이 가이드라인에서는 중강도나 고강도 스타틴 치료가 ASCVD를 감소시키는 4개의 그룹을 제시하고 있다. 4개의 스타틴 치료가 유익한 그룹은 1) ASCVD 환자(2차 예방), 2) LDL-C  $\geq 190$  mg/dL, 21세 이상인 경우(1차 예방), 3) LDL-C 70-189 mg/dL인 40-75세 당뇨병 환자(1차 예방), 4) ASCVD나 당뇨병이 없고, LDL-C 70-189

mg/dL인 40-75세 중 ASCVD 발생위험이 7.5% 이상인 경우(1차 예방)이다.

## REFERENCES

1. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2013; published online Nov 13. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.11.002.
2. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (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.
3. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomized trials. Lancet 2010;376: 1670-1681.
4. New cholesterol guideline: Worth the wait. Raymond C, Cho L, Rocco M, Hazen SL. Cleve Clin J Med. 2014 Jan;81(1):11-9.