

고지혈증

울산대학교 의과대학 가정의학교실

박 혜 순

개 요

1. 정의

고지혈증(hyperlipidemia)이라 함은 콜레스테롤이나 중성지방의 증가를 의미하지만 엄밀하게는 지단백의 대사 이상에 의해 발생하는 이상지질혈증(dyslipidemia)이라고 할 수 있다. 이러한 현상은 콜레스테롤과 중성지방을 운반하는 지단백의 생합성 증가 또는 분해 감소에 의해 고콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증, 낮은 HDL-콜레스테롤혈증 등이 형태로 나타나게 된다.

2. 원인

고지혈증의 원인은 크게 두 가지로, 일차성 고지혈증과 이차성 고지혈증으로 분류할 수 있다. 이차성 고지혈증은 원인이 되는 요인들을 해결해 주어야 고지혈증이 개선될 수 있으며 이차성 고지혈증을 일으키는 원인으로는 표 1에 나와 있다.

3. 역학

고지혈증은 동맥경화의 주위험요인으로 작용하여 관상동맥질환 발생률을 증가시킨다. 구미 선진국에서는 관상동맥질환에 의한 사망률이 가장 중요한 사인으로 전체 사망의 20~30%를 차지하고 있는데 고위험군에서 관리를 효율적으로 실시하여 이에 의한 사망률을 과거에 비해 현저히 감소시켰다. 그에 비해 우리 나라의 경우 관상동맥질환에 의한 사망률이 1990년 10만명당 여자 9.6명, 남자 11.3명에서, 1999년 15.6명, 21.3명으로 약 78% 정도 증가

하였다.¹⁾ 1998년 국민건강영양조사에서 총콜레스테롤이 200 mg/dl 이상을 보이는 경우가 여자 38.0%, 남자 36.7%로 조사되었으며, 240 mg/dl 이상은 여자 10.5%, 남자 8.9%로 조사되었다.

임 상 상

1. 증상, 징후

고지혈증은 대개 무증상인 경우가 대부분이다. 그러나 가족성 고콜레스테롤혈증이나 가족성 고중성지방혈증 등 유전적 소인에 의한 고지혈증이 있는 경우 황색종, 황색판종, 각막 주위 백색륜, 간비대, 비장 비대 등이 나타날 수 있다. 고지혈증이 있으면서 동맥경화증이 진행된 경우에는 말초혈관의 맥박이 약해진다는지 혈관 잡음이 동반될 수 있다.

표 1. 이차성 고지혈증의 요인.

콜레스테롤 증가	중성지방 증가
갑상선 기능저하증	비만
신증후군	당뇨병
만성간질환	과도한 음주
담즙 울체	만성신부전증
쿠싱증후군	췌장염
당질코르티코이드 투여	쿠싱증후군
급성간헐성 포르피리아	당질코르티코이드 투여
	이노제 복용
	베타 교감신경계 차단제 복용
	에스트로젠 복용

표 2. NCEP ATP III에 의한 지질 및 지단백 수치 평가.

	수치(mg/dl)	평가
LDL-콜레스테롤	<100	Optimal
	100~129	Near or above optimal
	130~159	Borderline high
	160~189	High
	≥190	Very high
총콜레스테롤	<200	Desirable
	200~239	Borderline high
	≥240	High
HDL-콜레스테롤	<40	Low
	≥60	High
중성지방	<150	Normal
	150~199	Borderline high
	200~499	High
	≥500	Very high

평 가

1. 지질 및 지단백 검사

모든 20세 이상의 성인은 특별한 증상이 없다 하더라도 5년에 한번씩은 지질 및 지단백 검사를 시행하며 공복 후 총콜레스테롤, 중성지방, HDL-콜레스테롤을 검사하도록 한다. 만일 공복 상태가 아니라면 총콜레스테롤과 HDL-콜레스테롤만 검사하는데, 만약 총콜레스테롤이 200 mg/dl 이상이거나 HDL-콜레스테롤이 40 mg/dl 미만이라면 LDL-콜레스테롤을 평가하기 위해 공복 후 지단백 검사가 필요하다.

2. 위험요인 평가

고지혈증이 있을 때는 그 자체의 단독적인 평가보다는 동맥경화를 일으키게 되는 위험요인들을 총체적으로 평가하여 그 정도에 따라 관리해 주는 것이 중요하다. LDL-콜레스테롤 외에 평가해야 할 심혈관 위험요인들은 표 3과 같다.

위험요인을 평가한 후에는 위험 수준에 따라 LDL-콜레스테롤의 목표 수치를 세워 치료하도록 한다.

표 3. LDL-콜레스테롤이 높을 때 평가해야 할 심혈관 위험요인.

- 금연
- 고혈압: ≥140/90 mmHg 혹은 항고혈압제 복용
- 낮은 HDL-콜레스테롤: <40 mg/dl
- 조기 관상동맥질환의 가족력: 직계가족 남자 <55세, 여자 <65세
- 연령: 남자 ≥45세, 여자 ≥55세

*당뇨병은 관상동맥질환 있는 경우의 위험과 동등하다.
*HDL-콜레스테롤이 ≥60 mg/dl일 경우 위험요인 1개를 뺀다.

표 4. 위험 수준에 따른 LDL-콜레스테롤 목표치.

위험 수준	LDL-콜레스테롤 목표치(mg/dl)
관상동맥질환 및 그와 동등한 위험*	<100
위험요인 2개 이상	<130
위험요인 1개 이하	<160

*당뇨병, 말초동맥질환, 복부 대동맥류, 증상이 있는 동맥질환은 관상동맥질환과 동등한 위험.

치 료

고지혈증을 크게 분류하면 LDL-콜레스테롤이 높은 경우와 중성지방이 높은 경우로 나누어 볼 수 있다. 위험요인을 분석한 후 위험 강도에 따라 LDL-콜레스테롤의 목표치에 도달하도록 치료해야 하며, 중성지방이 높을 때 또한 관상동맥질환의 위험이 높고 HDL-콜레스테롤이 낮은 경우가 많아 관심을 갖고 치료해야 한다. 고지혈증의 치료는 식요법을 기본적으로 시행해야 하며 식요법 후에도 호전되지 않을 경우 지질 및 지단백의 상태에 따라 약물을 선택해서 치료해야 한다.

1. 생활요법²⁾

식요법과 운동을 중심으로 하는 생활요법은 LDL-콜레스테롤과 중성지방을 감소시키고 HDL-콜레스테롤을 상승시키며, 동시에 혈압과 내당능 이상을 조절하여 심혈관 위험을 감소시킨다. 혈청 지질

및 지단백에 영향을 주는 식사 인자는 포화지방산과 콜레스테롤의 과다 섭취, 에너지 섭취와 소모의 불균형, 단순당의 과다 및 섬유소 섭취 부족, 알코올 섭취 등이 있다. 식사의요법 후 총콜레스테롤 및 LDL-콜레스테롤은 약 10~15% 정도 감소하며 중성지방은 더

많이 감소될 수 있다. 식사의요법에 대한 반응은 치료 전 콜레스테롤의 수치, 식사 습관의 차이, 생활요법에 대한 순응도, 생물학적 반응에 따라 다르다. 6주 간격으로 2회 추적 검사를 한 후에도 호전되지 않으면 약물요법을 추가하도록 한다.¹⁾

2. 약물요법

약 3개월간의 생활요법에도 불구하고 혈중 지질 성

표 5. 위험 수준에 따라 식사의요법과 약물요법의 적응이 되는 LDL-C 수치(mg/dl).¹⁾

위험 수준	식사의요법의 적응이 되는 LDL-C 수치	약물요법의 적응이 되는 LDL-C 수치
관상동맥질환 및 그와 동등한 위험*	≥100	≥130 ¹⁾
위험요인 2개 이상	≥130	≥160 ²⁾
위험요인 1개 이하	≥160	≥190 ³⁾

- 1) LDL-C이 100~129 mg/dl이면 약물 치료는 선택적으로 시행.
- 2) Framingham study에 의하면 10년 이내 관상동맥질환이 발생할 위험이 10~20%이면 LDL-C ≥130 mg/dl일 때 약물 치료, 10% 미만이면 ≥160일 때 약물 치료(우리나라 자료는 없음).
- 3) LDL-C이 160~189 mg/dl이면 약물 치료는 선택적으로 시행.

표 6. 고지혈증에서의 식사의요법의 원칙.²⁾

식사 성분	추천 섭취량
총 열량	정상 체중을 유지하는 범위
총 지방량	총 열량의 15~20%
포화지방산	총 열량의 6% 이하
다불포화지방산	총 열량의 6% 내외
단일불포화지방산	총 열량의 10% 이하
당질	총 열량의 60~65%
단백질	총 열량의 15~20%
콜레스테롤	100 mg/1000 kcal 미만 (대체로 200 mg 미만/일)

표 7. 지질강하제 투여 시 혈청 지질 성분에 미치는 효과 및 약제별 용량.²⁾

	지질 성분의 변화(%)			약제 및 일일용량
	LDL-C	중성지방	HDL-C	
HMG-CoA 환원효소 억제제	↓ 20~40	↓ 10~20	↑ 5~15	Lovastatin 10~80 mg Pravastatin 5~40 mg Simvastatin 5~40 mg Fluvastatin 10~40 mg Atorvastatin 5~40 mg Cerivastatin 0.2~0.4 mg
피브리산 및 유도체	↓ 0~15	↓ 20~50	↑ 10~15	Gemfibrozil 600~1200 mg Bezafibrate 400~600 mg Fenofibrate 200~300 mg Ciprofibrate 100 mg
담즙산 결합수지	↓ 15~30	0~↑*	↑ 3~5	Cholestyramine 8~24 g Colestipol 10~30 g
니코틴산 및 유도체	↓ 10~25	↓ 20~50	↑ 15~35	Acipimox 750 mg

분이 바람직한 수준으로 조절되지 않으면 약물치료를 한다. 약물 치료 후 6주 간격으로 2회 추적 검사를 한 후에도 호전되지 않으면 약의 용량을 올리거나 병합요법을 고려해 볼 수 있다. 혈중 지질 농도와 부작용을 잘 관찰해 가면서 4~6개월마다 추적 검사를 하도록 한다.¹⁾ 관상동맥질환 환자에서 2차 예방을 위한 고지혈증 약물치료는 총사망률을 감소시켰다는 것이 입증되었으며³⁾ 최근 1차 예방을 위한 약물치료도 관상동맥질환으로 인한 사망률을 낮춘다는 것을 보여주고 있다.⁴⁾

1) HMG-CoA 환원효소 억제제(HMG-CoA reductase inhibitors)⁵⁻¹⁰⁾: 콜레스테롤 합성에 가장 중요한 단계인, hydroxymethylglutaryl CoA (HMG-CoA)를 mevalonic acid로 전환시키는 단계를 억제하여 간세포 내의 콜레스테롤을 줄이는 효과를 갖는다. LDL-C를 20~40% 저하, 중성지방을 10~20% 저하, HDL-C를 5~15% 증가시키는 효과가 있다. 부작용으로 간효소(AST, ALT) 수치의 상승이 1~2%에서 발생할 수 있어 투약 초기에 2~3개월마다 간기능 검사를 시행하는 것이 좋은데 간효소 수치가 정상범위의 3배 이상이 되면 투약을 중단한다. 근육병증(myopathy)이 0.1%의 빈도로 나타날 수 있으며 근육통, 근무력감, 갈색뇨, creatine kinase 수치의 증가 등을 보인다. 간질환, 임신, 수유부, 약제 과민 반응을 보이는 환자에게는 금기이다.

2) 피브리산 및 유도체(Fibric acid and Derivatives)¹¹⁻¹⁴⁾: 지단백 리파제(lipoprotein lipase)의 활성을 촉진하여, VLDL, IDL의 분해를 증가시켜 혈중 중성지방을 낮추는 효과를 보인다. 중성지방을 20~50% 저하, HDL-C를 10~15% 증가, LDL-C에 대한 작용은 일정하지 않아 중성지방이 높은 환자에서 LDL-C이 증가하는 경향이 있으며 중성지방이 정상인 환자에서는 LDL-C를 감소시킨다. 중성지방이 단독으로 높거나 LDL-C과 함께 높을 때 유용하다. 부작용으로는 근육병증(myopathy)이 드물게 나타날 수 있어 근육통과 creatine kinase의 상승이 발생할 수 있다. 간장애, 중증 신장애, 담석증, 임신, 수유부에게는 금기이다.

3) 담즙산 결합수지, 레진(Bile acid sequestrants, Resins)¹⁵⁾: 레진이 장내에서 담즙산과 결합하여 재

흡수를 방해하면 간세포에서 담즙산을 만들기 위해 콜레스테롤을 소모하는 과정에서 혈중 LDL-C을 많이 끌어들이므로써 혈중 콜레스테롤이 감소하게 된다. LDL-C를 15~30% 저하는 반면 중성지방을 증가시킬 수 있어 중성지방이 500 mg/dl 이상에서는 사용하지 않는다. 부작용으로는 변비, 소화불량이 있을 수 있으며 담즙산 결핍에 의한 콜레스테롤 담석증이 발생할 수 있다. Digitalis, warfarin, propranolol, thiazide, amiodarone, thyroxine, acetaminophen, naproxen, corticosteroids, piroxicam, folic acid, fat-soluble vitamins, tetracycline 등의 약제를 흡착하여 흡수를 방해할 수 있으므로 레진 투여 1시간 전 혹은 4시간 후에 이러한 약제를 투여하도록 한다. 체내에 흡수가 되지 않기 때문에 간, 신장 기능에 영향을 주지 않으며 임신, 수유부에도 사용이 가능하다.

4) 니코틴산 및 유도체(Nicotinic acid and Derivatives)¹⁶⁾: VLDL이 간에서 분비되는 것을 억제함으로써 중성지방을 감소시키고, VLDL의 분비가 감소되면 결국 LDL으로의 전환도 감소하여 LDL-C가 감소된다. LDL-C를 10~25% 저하, 중성지방 20~50% 저하, HDL-C를 15~35% 상승시킨다. LDL-C와 중성지방이 높은 경우에 모두 유용하다. 부작용으로 혈관 확장에 의한 안면홍조, 졸도, 심계항진, 저혈압이 나타날 수 있어 처음 용량을 적게 시작하여 서서히 증량하도록 한다. 프로스타글란딘 증가에 의한 작용이므로 복용 30분 전에 아스피린을 복용하면 안면홍조를 예방할 수 있고 식사와 함께 복용하면 부작용을 줄일 수 있다. 위장 증상, 간기능 장애, 고혈당증, 고노산혈증, 통풍 등이 나타날 수 있으며, 간기능 및 신기능 장애, 당뇨병, 통풍, 임신, 수유부에서는 금기이다.

근거 중심 처방

관상동맥질환 또는 그에 상응하는 위험을 가진 당뇨병, 말초혈관질환 등이 있는 고지혈증 환자에서는 LDL-C을 100 mg/dl 이하로 낮추기 위해 생활요법과 함께 대부분 약물치료를 필요로 한다. 위험요인이 2개 이상일 때는 LDL-C을 130 mg/dl 이하로, 위험요인이 1개 이하일 때는 LDL-C을 160 mg/dl 이하로

낮추도록 해 주어야 한다. LDL-C이 식 Mayo법으로 목표치에 도달하지 못하면 HMG-Co 환원효소 억제제를 1차적으로 선택할 수 있으며 중성지방이 높은 경우 피브린산 및 유도체를 선택하도록 한다.

참 고 문 헌

1. 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). *JAMA* 2001;285(19):2486-97.
2. 고지혈증 치료지침 제정위원회. 고지혈증 치료지침. 1996.
3. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
4. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995;333(20):1301-7.
5. Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninghake D. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study). *Am J Cardiol* 1998;81:582-7.
6. Mack WJ, Krauss RM, Hodis HN. Lipoprotein subclasses in the Monitored Atherosclerosis Regression Study (MARS). Treatment effects and relation to coronary angiographic progression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:697-704.
7. MAAS investigators. Effect of simvastatin on coronary atheroma: the Multicentre Anti-Atheroma Study (MASS). *Lancet* 1994;334:633-8.
8. Herd JA, Ballantyne C, Farmer J, Ferguson III JJ, Jones PH, West MS, et al. Effects of fluvastatin on coronary atherosclerosis in patients with mild to moderate cholesterol elevations (Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study: LCAS). *Am J Cardiol* 1997;80:278-86.
9. Schwartz GG, Oliver MF, Ezekowitz MD, Ganz P, Waters D, Kane JP, et al. Rationale and design of the Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) study that evaluates atorvastatin in unstable angina pectoris and in non-Q-wave acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1998;81:578-81.
10. Farnier M, and The Cerivastatin Study Group. Cerivastatin in the treatment of mixed hyperlipidemia: the RIGHT study. *Am J Cardiol* 1998;82:47J-51J.
11. Heinonen OP, Huttunen JK, Manninen V et al. The Helsinki Heart Study: coronary heart disease incidence during an extended follow-up. *J Intern Med* 1994;235:41-9.
12. Fick MH, Syvanne M, Nieminen MS, Kauma H, Majahalme S, Virtanen V, Kesaniemi YA, pasternack A, Taskinen M-R. Prevention of the angiographic progression of coronary and vein-graft atherosclerosis by gemfibrozil after coronary bypass surgery in men with low levels of HDL cholesterol. *Circulation* 1997;96:2137-43.
13. The BIP Study Group. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. *Circulation* 2000;102:21-7.
14. Steiner G. The Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS): a study conducted in cooperation with the World Health Organization. *Diabetologia* 1996;39:1655-61.
15. Blankenhorn DH, Azen SP, Crawford DW et al. Effects of colestipol-niacin therapy on human femoral atherosclerosis. *Circulation* 1991;83:438-47.
16. Egan DA, Garg R, Wilt TJ, Pettinger MB, Davis KB, Crouse J, et al. Rationale and design of the Arterial Disease Multiple Intervention Trial (ADMIT) pilot study. *Am J Cardiol* 1999;83:569-75.