

국내외 이상지질혈증 치료지침의 비교 및 한국인에서의 치료지침의 적절성

Review

조영규^{1,2}, 송홍지^{1,3}, 박병주^{1,4,*}, NECA-9 지질저하제 연구팀¹

¹한국보건의료연구원, ²인제대학교 의과대학 서울백병원 가정의학교실, ³한림대학교 의과대학 한림대성심병원 가정의학교실, ⁴서울대학교 의과대학 예방의학교실

The Comparison of Guidelines for Management of Dyslipidemia and the Appropriateness of Them in Korea

Young-Gyu Cho^{1,2}, Hong-Ji Song^{1,3}, Byung-Ju Park^{1,4,*}, NECA-9 Lipid Lowering Agents Research Group¹

¹National Evidence-Based Healthcare Collaborating Agency, ²Department of Family Medicine, Seoul Paik Hospital, College of Medicine, Inje University, Seoul, ³Hallym Sacred-Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, Anyang, ⁴Department of Preventive Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

There have been accumulating evidences that dyslipidemia is a major risk factor of cardiovascular disease (CVD) and improvement in lipid profile can reduce the incidence of CVD. Guidelines for management of dyslipidemia have been developed by major organizations in several countries including the United States. In Korea, a guideline was also published by the Korean Society of Lipidology and Atherosclerosis. However, This guideline was not based on evidences in Korea, but was made by a consensus of experts using a pre-developed guideline as a reference. For clinical application for Korean of guidelines developed in different nations, the disease epidemiology and medical environment in Korea should be considered. In this article, we reviewed whether guidelines for management of dyslipidemia are applicable in Korean context.

Keywords: Dyslipidemia; Guideline; Cardiovascular Disease; Epidemiology; Lipid-Lowering Agent; Statin

서론

임상진료지침은 “특정한 상황에서 임상 의사와 환자의 의사결정을 돕기 위해 개발된 체계적 진술”로서, 의사의 실제 진료와 과학적 근거의 간극을 줄이기 위해 효과적으로 사용되고 있다.¹⁾ 이상지질혈증에 대한 치료지침 또한 20여 년 전부터

미국을 비롯한 캐나다, 유럽, 일본의 주요 단체에서 개발하여 사용되고 있으며, 우리나라에서도 한국지질동맥경화학회를 중심으로 이상지질혈증 치료지침을 발표하였다. 그러나 우리나라의 치료지침은 외국의 치료지침(NCEP-ATP III)을 참고하여 전문가들의 의견을 모아 그대로 수용하고 있다.²⁾ 외국의 치료지침을 우리나라에 적용하기 위해서는 우리나라의 질병 발생양상 및 의료환경 등이 먼저 고려되어야 할 것이다.³⁾

이에 저자들은 우리나라의 이상지질혈증 및 심혈관질환의 역학적 특성을 검토하여 국내외에서 개발되어 사용되고 있는 이상지질혈증 치료지침들이 한국인에게 적절한지를 평가하였으며, 이와 함께 실제 임상 의사가 지질저하제 처방 시에 참고하는 건강보험심사평가원의 지질저하제 처방 심사 기준의 문제점에 대해서도 살펴보고자 하였다.

Received: October 9, 2009, Accepted: January 27, 2010

*Corresponding Author: Byung-Ju Park

Tel: 02-740-8325, Fax: 02-747-4830

E-mail: bjpark@snu.ac.kr

Korean Journal of Family Medicine
Copyright © 2010 by The Korean Academy of Family Medicine

한국의 이상지질혈증과 심혈관질환의 역할

2005년 국민건강영양 조사 결과, 우리나라 20세 이상 성인의 지질 평균치는 총콜레스테롤(total cholesterol, TC) 183.2 mg/dL (남자: 183.5 mg/dL, 여자: 182.9 mg/dL), 중성지방 133.7 mg/dL (남자: 156.6 mg/dL, 여자: 111.4 mg/dL), 고밀도지단백 콜레스테롤(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 45.0 mg/dL (남자: 42.4 mg/dL, 여자: 47.5 mg/dL), 저밀도지단백 콜레스테롤(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 113.1 mg/dL (남자: 112.6 mg/dL, 여자: 113.5 mg/dL)이었다.⁴⁾ 이는 미국의 1999-2002년 National Health and Nutrition Examination Survey⁵⁾ 결과와 비교할 때, 총콜레스테롤(Δ 남자: 18.5 mg/dL, 여자: 20.5 mg/dL), LDL-C (Δ 남자: 13.4 mg/dL, 여자: 7.4 mg/dL), HDL-C (Δ 남자: 3.5 mg/dL, 여자: 13.8 mg/dL)은 낮고, 중성지방(Δ 남자: 24.6 mg/dL, 여자: 41.6 mg/dL)은 높은 수치이다. 2007년 국민건강영양조사⁶⁾에서는 우리나라 30세 이상 성인의 이상지질혈증 유병률이 고콜레스테롤혈증 10.8%, 고중성지방혈증 17.3%, 저-고밀도지단백 콜레스테롤혈증 47.6%로 조사되어, 2005년 국민건강영양조사 결과와 비교하면, 저-고밀도지단백 콜레스테롤혈증의 유병률의 증가가 가장 현저하였다. 우리나라의 이상지질혈증은 서구에 비해 저-고밀도지단백 콜레스테롤혈증과 고중성지방혈증의 비중이 높다. 이는 이상지질혈증 진단지침의 일차목표인 LDL-C의 조절과 함께, 중성지방과 HDL-C의 조절에도 많은 관심을 기울일 필요가 있음을 시사한다.

이상지질혈증은 흡연, 고혈압, 당뇨병, 비만과 함께 심혈관질환의 주요한 위험인자이다. 심혈관질환은 전 세계적으로 가장 많은 사망 원인으로, 세계보건기구⁷⁾에서는 2004년 전 세계 사망의 약 30%가 심혈관질환에 의해 발생하였다고 보고하였다. 심혈관질환은 우리나라에서도 중요한 사망원인 중 하나이며, 2007년 사망자의 27.6%가 뇌혈관질환, 심장질환, 당뇨병, 고혈압성 질환을 포함한 전체 심혈관질환에 의해 사망하였다.⁸⁾ 과거 우리나라는 서구에 비해 허혈성 심장질환 사망률이 현저히 낮고, 허혈성 뇌졸중에 비해 출혈성 뇌졸중의 비율이 더 높았다.⁹⁾ 그러나 근래 들어, 허혈성 심장질환과 허혈성 뇌졸중은 증가하고, 출혈성 뇌졸중은 감소하는 역학적 변천이 일어나고 있다.¹⁰⁾ 우리나라의 허혈성 심장질환 사망률은 1984년 이후 20년간 약 10배 증가하였으며, 출혈성 뇌졸중 사망률은 큰 변화가 없는 반면, 허혈성 뇌졸중 사망률은 급격하게 증가하여, 2000년 이후에는 허혈성 뇌졸중으로 인한 사망률이 출혈성 뇌졸중으로 인한 사망률을 넘어섰다.¹¹⁾

미국의 한 연구¹²⁾에 의하면, 고콜레스테롤혈증의 허혈성 심장질환에 대한 일반인구 기여위험도(population attributable risk, PAR)는 43%로, 주요 위험인자 중 허혈성 심장질환에 대한 PAR이 가장 컸으며, 뇌졸중에 대한 PAR은 10%였다. 우리나라에서 시행된 1990년대의 한 연구¹³⁾에서는 고콜레스테롤혈증의 허혈성 심장질환과 뇌졸중에 대한 PAR이 각각 20%와 3%로 조사되어, 미국의 연구결과에 비해 작았다. 그러나 최근 우리나라의 심혈관질환의 발생양상이 서구화되고 있으며, 다른 심혈관질환의 중요한 위험인자인 흡연과 고혈압에 대한 지표는 지속적으로 개선되고 있어,⁶⁾ 2000년대의 고콜레스테롤혈증의 심혈관질환에 대한 PAR은 1990년대에 비해 커졌을 것으로 예상된다.

국외 이상지질혈증 치료지침

이상지질혈증이 심혈관질환의 중요한 위험인자이며, 혈중 지질 농도의 개선을 통해 심혈관질환을 예방할 수 있다는 사실이 밝혀지면서, 미국을 비롯한 캐나다, 유럽, 일본의 주요 단체에서 이상지질혈증의 개선을 통해 심혈관질환을 예방하기 위한 근거 중심 치료지침들을 발표하고 있다. 각 단체들은 기존의 치료지침들을 바꿀만한 새로운 근거들이 축적되면, 이를 바탕으로 치료지침들을 개정하고 있다. 각 단체의 치료지침들은 진단기준, 심혈관질환 위험의 평가 및 분류 방법, 치료 목표 등에서 차이를 보이고 있다.

1. 미국

미국의 National Cholesterol Education Program (NCEP)에서는 1988년 Adult Treatment Panel (ATP) I¹⁴⁾을 처음으로 발표한 이후, 1993년에 ATP II,¹⁵⁾ 2001년에 ATP III¹⁶⁾를 발표하였다. 2004년에 ATP III를 일부 수정하였으며,¹⁷⁾ 2010년에 ATP IV를 발표할 예정이다.¹⁸⁾

ATP 치료지침에서는 LDL-C 증가를 관상동맥질환의 주요한 원인으로 받아들여, LDL-C를 이상지질혈증 치료의 일차목표로 설정하고 있으며, 관상동맥질환의 위험을 평가하여 개개인의 위험도에 따라 LDL-C 저하 치료의 지침을 다르게 권고하고 있다. ATP 치료지침이 개정되면서 관상동맥질환의 위험을 평가 분류하는 방법이 개선되고 있다.¹⁹⁾

ATPI는 관상동맥질환의 위험인자들을 조사하여, 한 개의 하위 위험인자를 가진 환자는 LDL-C 목표치를 160 mg/dL 미만으로 하였고, 약물치료는 190 mg/dL 이상부터 고려하도록 하였으며, 두 개 이상의 위험인자를 가진 환자는 LDL-C 목표

치를 130 mg/dL 미만으로 낮추고, 160 mg/dL 이상부터 약물치료를 고려하도록 하였다. 그러나 관상동맥질환으로 진단받은 환자에 대한 별도의 치료기준은 제시하지 않고, 두 개 이상의 위험인자를 가진 환자와 같은 치료기준을 적용하도록 하였다.¹⁴⁾

ATP II는 관상동맥질환 및 다른 형태의 동맥경화성 질환을 진단받은 환자를 관상동맥질환의 고위험군으로 재분류하여 이차예방을 강조하였다. 고위험군의 LDL-C 목표치는 100 mg/dL 미만으로 낮추고, 130 mg/dL 이상부터 약물치료를 고려하도록 하여, 고위험군에서는 더욱 엄격하게 LDL-C를 조절하게 하였다.¹⁵⁾

ATP III는 관상동맥질환에 대한 전체적인 위험수준에 대한 평가를 강조하였다. 10년 안에 관상동맥질환이 발생할 위험이 20%를 넘으면, 관상동맥질환을 진단받은 기왕력이 없더라도 관상동맥질환 환자와 같은 강도의 치료기준을 적용하도록 하였다. 그래서 ATP III에서는 고위험군의 범위가 확대되어, 동맥경화성 심혈관질환을 진단받은 환자 뿐 아니라, 당뇨병 환자와 2개 이상의 주요위험인자가 있으면서 10년 안에 관상동맥질환이 발생할 확률이 20%가 넘는 환자를 고위험군에 포함하였다. ATP III에서는 10년 안에 관상동맥질환이 발생할 확률을 평가하기 위해 Framingham Risk Score (FRS)를 도입하였다. 임상적으로 명백한 동맥경화성 질환이 없을 경우, 먼저 주요위험인자의 개수를 조사한 후, 2개 이상의 위험인자를 가

지고 있는 사람들은 FRS를 통해 관상동맥질환의 위험을 평가하도록 하였다.¹⁶⁾

ATP III에서는 대사증후군을 치료의 이차 목표로 제시하였으며, HDL-C과 중성지방의 분류기준을 변경하였다. LDL-C이 치료목표치에 도달하였는데도, 중성지방이 200 mg/dL 이상으로 증가되어 있을 경우에는 비-HDL-C을 치료의 이차 목표로 설정하도록 하였는데, 비-HDL-C의 치료목표치는 LDL-C의 치료목표치에 30 mg/dL를 더한 값이다. 다만 중성지방이 500 mg/dL 이상으로 증가하였을 경우에는 급성 췌장염의 예방을 위해 중성지방 저하를 일차목표로 하도록 하였다. HDL-C이 낮은 환자에서는 일차목표인 LDL-C과 이차목표인 비-HDL-C이 치료목표치에 도달하였는데도 HDL-C이 저하되어 있을 때에, HDL-C 증가를 위한 약물 치료를 고려할 수 있다고 하였다.¹⁶⁾

ATP III가 발표된 2001년 이후, Heart Protection Study (HPS), Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER), Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA), Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial-Lipid-Lowering Trial (ALLHAT-LLT), Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) 등의 대규모 임상연구결과들이 보고되었다. 이 연구들은 고위험군에서는 기저 LDL-C 농도가 ATP III 치료목표치에 있더라도, LDL-C 농

Table 1. ATP III LDL-C goals and cutpoints for TLC and drug therapy which were modified in 2004.

Risk category	LDL-C goal	LDL-C level to initiate TLC	LDL-C level to consider drug therapy
High risk			
CHD or CHD risk equivalents* (10-year risk > 20%)	< 100 mg/dL (option: < 70 mg/dL)	≥ 100 mg/dL	≥ 100 mg/dL (option: < 100 mg/dL)
Moderately high risk			
2+ risk factors (10-year risk 10–20%)	< 130 mg/dL (option: < 100 mg/dL)	≥ 130 mg/dL	≥ 130 mg/dL (option: 100–129 mg/dL)
Moderate risk			
2+ risk factors (10-year risk < 10%)	< 130 mg/dL	≥ 130 mg/dL	≥ 160 mg/dL
Lower risk			
0–1 risk factor	< 160 mg/dL	≥ 160 mg/dL	≥ 190 mg/dL (option: 160–189 mg/dL)

ATP III: adult treatment panel III, LDL-C: low density lipoprotein cholesterol, TLC: therapeutic lifestyle changes, CHD: coronary heart disease.

*CHD risk equivalents include clinical manifestations of noncoronary forms of atherosclerotic disease (peripheral arterial disease, abdominal aortic aneurysm, and carotid artery disease [transient ischemic attacks or stroke of carotid origin or >50% obstruction of a carotid artery]), diabetes, and 2+ risk factors with 10-year risk for hard CHD > 20%.

도를 낮추는 약물 치료가 심혈관질환의 위험을 추가로 감소시킬 수 있다는 근거를 제시하였다. 이 연구결과들에 근거하여, 2004년에 ATP III 치료지침을 일부 수정하였다(Table 1). 고위험군의 LDL-C 치료목표치는 100 mg/dL 미만으로 그대로 유지하였으나, 관상동맥질환의 위험이 더욱 높을 것으로 생각되는 환자에서는 70 mg/dL 미만을 LDL-C 치료목표치로 할 수 있다고 하였다. 관상동맥질환의 위험이 더욱 높을 것으로 생각되는 초고위험군은 심혈관질환으로 진단받은 환자 중, 1) 다수의 위험인자(예, 당뇨병)가 있는 경우, 2) 거의 조절되지 않는 심한 수준의 위험인자가 있는 경우(예, 계속되는 흡연), 3) 대사증후군의 위험인자가 다수 있는 경우와, 4) 급성관동맥증후군 환자이다. 이와 마찬가지로 중등도 고위험군의 LDL-C 치료목표치는 130 mg/dL 미만이나, 100 mg/dL 미만을 LDL-C 치료목표치로 할 수 있다고 하였다. 치료목표치는 아니지만, LDL-C 저하제를 사용할 때에는 LDL-C 농도를 최소 30-40% 감소시킬 수 있을 강도로 약물을 처방할 것을 추천하였다.¹⁷⁾

2. 캐나다

캐나다에서는 Initiative of Health Canada에 근거하여

1995년에 Working Group on Hypercholesterolemia and Other Dyslipidemias를 조직하여 이상지질혈증 치료지침을 발표하고 있으며,^{20,21)} 2006년부터 Canadian Cardiovascular Society (CCS)에서 치료지침 개발에 참여하였다.²²⁾ CCS에서는 2009년에 이상지질혈증 치료지침 개정안을 발표하였다.²³⁾

가장 최근에 발표된 캐나다 치료지침은 최근 연구결과를 반영하여 다른 치료지침들과는 달리 hs-CRP나 apoB 등을 심혈관질환 위험도 평가 및 치료목표에 포함시키고 있다. 심혈관질환에 대한 위험수준 평가에는 관상동맥질환이 아닌 전체 심혈관질환을 결과변수로 하는 FRS나 Reynolds Risk Score (RRS)를 사용하며, RRS의 변수에 가족력과 hs-CRP이 포함되어 있다. 10년 안에 심혈관질환이 발생할 확률이 20% 이상이면 고위험군으로, 10-19%이면 중등도 위험군으로 10% 미만이면 저위험군으로 분류되며, 동맥경화성 혈관질환의 근거가 있는 환자나 대부분의 당뇨병 환자는 임상소견에 근거하여 고위험군으로 포함시켰다(Table 2).

캐나다 치료지침에서는 이상지질혈증 치료의 일차목표로 LDL-C과 함께 apoB를 사용할 수 있는 것으로 권고하였으며, 이차목표로는 TC/HDL-C, 비-HDL-C, apoB/apoA1, TG, hs-CRP 등을 포함시켰다. 고위험군에 해당할 경우에는 LDL-C

Table 2. Risk categories and treatment targets in 2009 Canadian guidelines.

Risk level	Initiate treatment if:	Primary targets	
		LDL-C	Alternate
High	Consider treatment in all patients	LDL-C < 2.0 mmol/L (-77.2 mg/dL)	apoB < 0.80 g/L
CAD		or ≥50% ↓ LDL-C	
PVD			
Atherosclerosis			
Most patients with diabetes			
FRS ≥ 20%			
RRS ≥ 20%			
Moderate	LDL-C ≥ 3.5 mmol/L (-135.1 mg/dL)	LDL-C < 2.0 mmol/L (-77.2 mg/dL)	apoB < 0.80 g/L
FRS 10-19%	TC/HDL-C > 5.0	or ≥50% ↓ LDL-C	
	hs-CRP < 2 mg/L (men > 50 y, women > 60 y)		
	Family history and hs-CRP modulates risk (RRS)		
Low	LDL-C ≥ 5.0 mmol/L (-193.1 mg/dL)	≥ 50% ↓ LDL-C	
FRS < 10%			

CAD: coronary artery disease, PVD: peripheral vascular disease, FRS: Framingham Risk Score, RRS: Reynolds Risk Score, LDL-C: low density lipoprotein cholesterol, TC: total cholesterol, HDL-C: high density lipoprotein cholesterol, hs-CRP: high-sensitivity C-reactive protein.

농도에 관계없이 생활습관 개선과 함께 약물치료를 즉시 시작하도록 하고 있으며, LDL-C에 대한 치료목표치로는 절대농도에 대한 목표치(<2.0 mmol/L [-77 mg/dL])와 함께 치료전 농도에 대한 상대적인 감소 정도에 대한 목표치(≥50%)를 함께 제시하였다(Table 2).²³⁾

3. 유럽

유럽에서는 1994년부터 European Society of Cardiology (ESC)를 비롯한 여러 주요 단체들이 참여하여 이상지질혈증 치료지침을 포함한 심혈관계 질환 예방을 위한 치료지침을 발표하고 있으며,²⁴⁻²⁶⁾ 2007년에 네 번째 치료지침이 발표되었다.²⁷⁾

유럽 치료지침에서는 유럽에서 시행된 코호트연구들에 기반하여 개발한 Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) chart를 이용하여 환자의 심혈관질환에 대한 위험수준을 평가하고 있다. 일반적으로 총콜레스테롤은 5 mmol/L (-190 mg/dL) 미만, LDL-C는 3 mmol/L (-115 mg/dL) 미만으로 조절할 것을 권고하고 있으며, 동맥경화성 심혈관질환 환자나 당뇨병 환자를 비롯한 고위험군에서는 치료 목표를 총콜레스테롤 4.5 mmol/L (-175 mg/dL) 미만, LDL-C 2.5 mmol/L (-100

mg/dL) 미만으로 낮추도록 하였다. 2007년 치료지침부터는 고위험군에서 총콜레스테롤과 LDL-C를 가능하다면 각각 4 mmol/L (-155 mg/dL)과 2 mmol/L (-80 mg/dL) 미만으로 낮추는 것도 고려할 수 있다고 하였다. SCORE chart로 계산한 10년간의 치명적인 심혈관질환의 위험이 5% 미만일 때에는 생활습관에 대한 중재만을 권고하였다(Figure 1).²⁷⁾

4. 일본

일본에서는 1997년에 Japan Atherosclerosis Society에서 이상지질혈증 치료지침을 출간하였으며, 일본인을 대상으로 진행한 여러 연구결과들을 토대로 2002년과 2007년에 개정안을 발표하였다.²⁸⁾ 그들은 일본의 관상동맥질환 발생률은 서양의 1/3에 불과한 반면, 뇌졸중 발생률은 서양의 2배에 이르는 등, 심혈관질환의 역학이 서양과 다르고, 서양에서 시행된 임상 연구들은 일본에서 실제 처방되어지는 지질저하제 용량보다 고용량을 사용했으므로, 서양의 연구결과들이 일본인에게 그대로 적용될지는 명확하지 않다고 하였다.²⁹⁾

일본의 치료지침은 총콜레스테롤이 160-179 mg/dL일 때에 비해, 총콜레스테롤이 220 mg/dL일 때 관상동맥질환으로 인한 사망위험이 1.5배 증가한다는 NIPPON DATA80 연구결

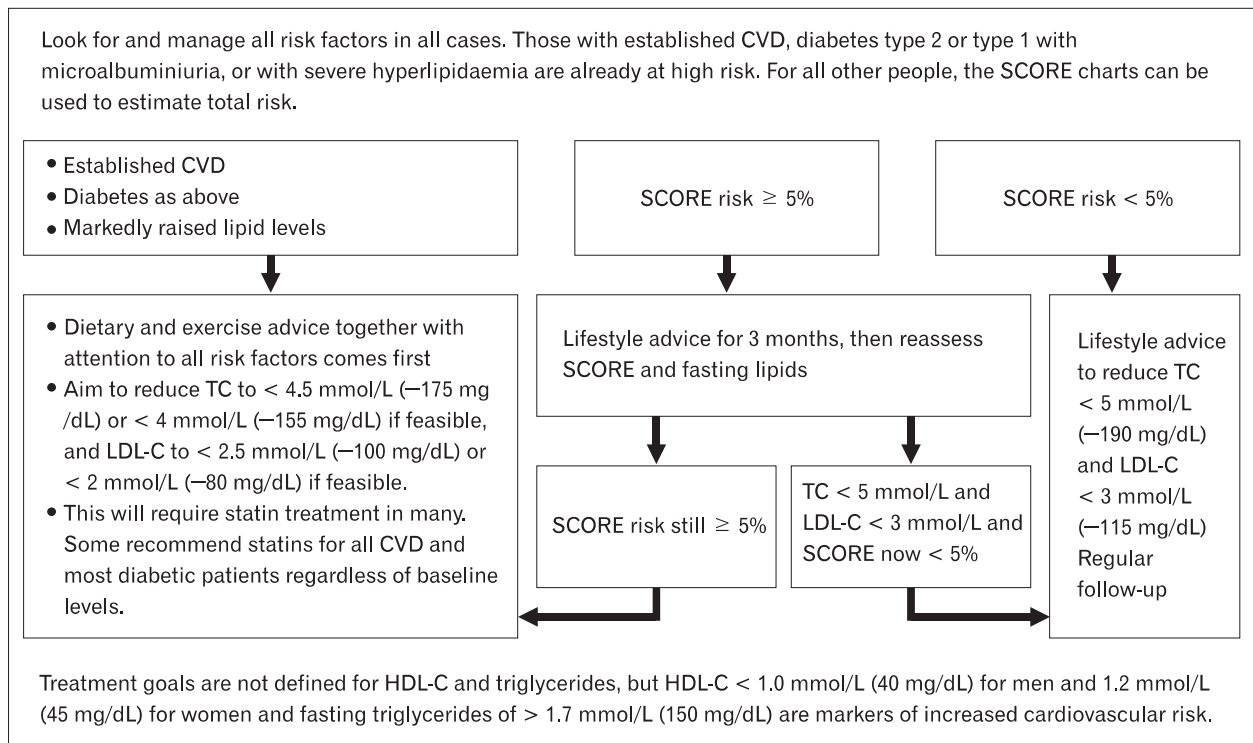


Figure 1. Recommendation for management of dyslipidemia in 2007 European guidelines.

CVD: cardiovascular disease, SCORE: systematic coronary evaluation, TC: total cholesterol, LDL-C: low density lipoprotein cholesterol, HDL-C: high density lipoprotein cholesterol.

과³⁰⁾에 근거해 총콜레스테롤 220 mg/dL에 해당하는 LDL-C 140 mg/dL를 고-저밀도지단백콜레스테롤혈증의 진단기준으로 선정하였다.

일본의 치료지침에서는 먼저 관상동맥질환의 기왕력이 있는 사람(이차예방대상자)과 관상동맥질환으로 진단받은 적이 없는 사람(일차예방대상자)으로 분류하고 있다. 이차예방대상자에서는 LDL-C 치료목표치를 100 mg/dL 미만으로 하였으며, 생활습관 개선과 함께 약물치료를 즉시 고려하도록 하였다. 일차예방대상자들은 가지고 있는 주요위험인자 개수에 따라서, 하나도 없으면 저위험군, 1-2개 있으면 중등도 위험군, 3개 이상 있으면 고위험군으로 분류하였으며, 당뇨병, 뇌경색, 말초동맥질환이 있는 경우도 고위험군에 포함시켰다. LDL-C 치료목표치는 저위험군에서는 160 mg/dL 미만, 중등도 위험군에서는 140 mg/dL 미만, 고위험군에서는 120 mg/dL 미만으로 제시하였다(Table 3).²⁸⁾

국외 이상지질혈증 치료지침의 한국인에 서의 적절성

외국의 이상지질혈증에 대한 치료지침을 우리나라에서 그대로 적용할 수 있을지에 대한 해답을 찾기 위해서는 한국인의 이상지질혈증 및 심뇌혈관질환의 발생양상 등을 고려해야 할 것이다.³³⁾

한국인은 서양인에 비해 일반적으로 고콜레스테롤혈증과 고-저밀도지단백 콜레스테롤혈증의 유병률은 낮고, 고중성지방혈증과 저-고밀도지단백 콜레스테롤혈증의 유병률은

높은 특징을 가지고 있다.⁴⁾ 그러나 Jee 등³²⁾은 한국인 성인 남자에서 총콜레스테롤이 190 mg/dL만 되어도 허혈성 심장질환의 위험이 증가하므로 총콜레스테롤 평균농도는 낮더라도, 고콜레스테롤혈증으로 인한 위험은 서양인보다 한국인에서 클 수 있다고 하였다.

심뇌혈관질환의 발생양상도 서구와 달라서, 허혈성 심장질환의 위험은 비록 증가하고는 있지만, 서구에 비해서는 아직 낮으며, 출혈성 뇌졸중의 위험은 높은 편이다. 스타틴이 뇌혈관질환의 기왕력이 있는 사람에서 출혈성 뇌졸중의 위험을 높일 수 있다는 연구결과들이 보고되고 있으므로,³³⁾ 지질저해제의 처방 전에 출혈성 뇌졸중의 위험도에 대한 평가가 필요하다.

스타틴 투여 시에 백인에 비해 아시아인에서 스타틴 혈중농도가 상대적으로 높다는 사실이 알려졌는데, 이는 약물대사나 약물수용체와 관련이 있는 유전자 변이와 관련이 있다.³⁴⁾ 아시아인을 대상으로 수행된 연구결과들을 보면, 백인에 비해 아시아인은 더 낮은 스타틴 용량으로도 비슷한 정도의 지질개선효과를 얻을 수 있었다.³⁵⁾ 미국 FDA에서는 아시아인에서 rosuvastatin의 혈중농도가 높을 가능성이 있으므로, 아시아인에서는 rosuvastatin의 치료를 백인의 치료시작 용량의 절반인 5 mg/day으로 시작하도록 권고하였다.³⁶⁾

한국인은 서양인과 이상지질혈증과 심뇌혈관질환의 발생양상 및 스타틴의 지질강화 효과 등에 있어서 차이가 있음을 고려할 때, 서양의 이상지질혈증 치료지침을 그대로 적용하는 것은 적절하지 않을 것으로 생각된다. 그러나 외국의 연구결과라 하여 제대로 검토하지 않는 것 또한 바람직하지 않으며, 외국에서 먼저 개발된 치료지침의 질과 국내의 현실을

Table 3. Lipid management goals based on risk assessment in 2007 Japanese guidelines.

Principle of therapeutic strategy	Category		Lipid management goals		
	Risk group	Major risk factors*	LDL-C	HDL-C	TG
Primary prevention	Low	0	< 160 mg/dL		
	Intermediate	1-2	< 140 mg/dL		
	High [†]	≥3	< 120 mg/dL	≥ 40 mg/dL	< 150 mg/dL
Secondary prevention	Both drug therapy and lifestyle modification are considered.		History of CAD < 100 mg/dL		

LDL-C: low density lipoprotein cholesterol, HDL-C: high density lipoprotein cholesterol, TG: triglyceride, CAD: coronary artery disease.

*Major risk factors: Aging (male ≥ 45 y, female ≥ 55 y), hypertension, diabetes (including impaired glucose tolerance), smoking, family history of CAD, low HDL-C (< 40 mg/dL). [†]High risk group includes diabetes mellits, cerebral infarction or arteriosclerosis.

충분히 검토하여 우리의 실정에 맞게 개작하여 사용해야 할 것으로 생각된다.^{1,3)} 그리고 서양의 치료지침이 일본인에게는 적합하지 않을 가능성을 인식하여, 치료지침 개발에 필요한 역학연구 및 임상연구를 활성화시키고, 자국민을 대상으로 수행한 연구결과에 근거하여 자국의 치료지침²⁸⁾을 개발한 일본의 경우를 분석하고 참고할 필요가 있을 것이다.

국내 이상지질혈증 치료지침 및 건강보험 심사평가원 심사기준

1. 한국지질동맥경화학회 치료지침

우리나라에서는 한국지질동맥경화학회를 중심으로 이상지질혈증 치료지침을 발표하고 있으며, 1996년에 제1판을 출간한 이후, 2003년에 제2판을 발표하였으며, 2009년에 2005년 국민건강영양조사 결과를 근거로 하여 이상지질혈증 치료지침 2판 수정보완판²⁾을 발간하였다.

한국지질동맥경화학회 치료지침의 이상지질혈증 진단기준은 당뇨병과 고혈압 환자를 제외한 20세 이상인 국민건강영양조사 참여자의 혈중 지질농도 백분위수에 근거하여 만들었다. 총콜레스테롤, 중성지방, LDL-C는 각 혈중 지질농도의 75백분위수를 중등도 위험군의 기준으로, 90백분위수를 고위험군의 기준으로 채택하였으며, HDL-C는 25백분위수를 고위

험군의 기준으로, 90백분위수를 저위험군의 기준으로 정하였다. 그 결과, 고콜레스테롤혈증의 진단기준은 240 mg/dL 이상에서 230 mg/dL 이상으로, 고-저밀도지단백 콜레스테롤혈증의 진단기준은 160 mg/dL 이상에서 150 mg/dL 이상으로 하향 조정하였다. 그러나 이상지질혈증의 치료기준은 진단기준을 변경한 것과는 달리, ATP III의 치료지침을 따랐던 기존의 치료기준을 그대로 유지하였다(Table 4). 이로 인해 이상지질혈증 치료지침 2판 수정보완판에서는 이상지질혈증의 진단기준과 치료기준이 상이하게 되었다. 심혈관질환의 위험을 평가하기 위해 향후 10년간 관상동맥질환 발병 가능성을 평가하도록 하였으나, 어떤 도구를 사용하여 평가할지에 대해서는 제시하지 않았다. 한국인 10년 심뇌혈관질환 위험도 평가 도구를 부록에 첨부하였으나, 개별 환자의 이상지질혈증 치료 시에는 참고자료로만 활용하도록 하였다. 우리나라의 치료지침이 명확하지 않은 것은 치료지침을 구체화할 만한 한국인을 대상으로 한 연구결과가 부족하여, 실제로는 기존의 외국의 치료지침을 참조하여 전문가들의 의견을 모아 치료지침을 설정하였기 때문이다.²⁾

2. 건강보험심사평가원 심사기준

실제적으로 우리나라의 임상사들은 각 학회의 치료지침보다는 건강보험의 급여기준에 따라 이상지질혈증 약물처방을 하게 된다. 건강보험의 급여기준은 행정적, 정책적인 측면에서 의료의 현실적인 행태를 결정한다는 점에서 매우 중요한 의미를 지닌다.

현재 건강보험은 혈중 총콜레스테롤과 중성지방 농도에 따라 순수 고콜레스테롤혈증, 순수 고중성지방혈증, 고콜레스테롤 및 고중성지방혈증의 복합형으로 구분하고, 동맥경화증 발생 위험요인(심근경색증의 기왕력, 허혈성 심질환, 고혈압, 당뇨병)의 유무에 따라 각각 다른 급여인정기준을 적용하고 있다.

현재의 지질저하제 건강보험 급여기준은 질 좋은 임상연구결과나 각 학회의 치료지침을 충분히 반영하고 있지 않아서, 이상지질혈증 환자에 대한 적절한 치료를 활성화하지 못하게 만들고 있다는 비판을 받고 있다.³¹⁾

건강보험에서는 총콜레스테롤 수치를 기준으로 급여인정기준을 정하였으나, 모든 이상지질혈증 치료지침들은 LDL-C 증가를 관상동맥질환의 주요한 원인으로 생각하여, LDL-C를 이상지질혈증 치료의 일차목표로 설정하고 있다. Han³⁷⁾은 위험요인이 있는 경우 보험급여가 인정되는 총콜레스테롤 수치가 220 mg/dL 이상인 사람을 선별하여 지질저하제를 투여할 경우, LDL-C 수치 130 mg/dL 이상인 사람 중에서

Table 4. Goals of LDL-C and non-HDL-C in guidelines of the Korean Society of Lipidology and Atherosclerosis.

Risk category	LDL-C goal	Non-HDL-C goal
High risk (CHD or CHD risk equivalents)	< 100 mg/dL	< 130 mg/dL
CHD		
Carotid artery disease, PAD, AAA		
Diabetes		
10-y CHD risk > 20%		
Moderate risk	< 130 mg/dL	< 160 mg/dL
2+ risk factors & 10-y CHD risk ≤ 20%		
Low risk	< 160 mg/dL	< 190 mg/dL
0-1 risk factor		

LDL-C: low density lipoprotein cholesterol, Non-HDL-C: non-high density lipoprotein cholesterol, CHD: coronary heart disease, PAD: peripheral artery disease, AAA: abdominal aortic aneurysm.

30-40% 정도만이 치료를 받을 수 있다고 하였다. 이는 총콜레스테롤 수치를 급여인정기준으로 채택할 경우, 많은 심혈관 질환의 위험이 증가된 사람들이 적절한 치료를 받지 못할 수 있음을 의미한다. 이와 반대로 총콜레스테롤이 증가되어 있으나, HDL-C만 증가되어 있는 사람들도 임상에서 흔하게 만날 수 있다. 이는 총콜레스테롤 수치를 기준으로 지질저하제를 처방할 경우에, 심혈관질환의 위험이 높지 않은 사람들에게 지질저하제를 잘못 처방하게 할 수도 있음을 의미한다.

심사평가원에서는 동맥경화증 발생의 위험을 심근경색증의 기왕력, 허혈성 심질환, 고혈압, 당뇨병과 같은 위험요인의 유무에 따라 두 군으로 나누어 약물치료를 하도록 하고 있으나, 최근의 모든 치료지침들은 관상동맥질환을 비롯한 동맥경화성 심혈관질환을 진단 받았거나, 이와 같은 수준의 위험이 있을 경우에는 고위험군으로 구분하여 좀 더 엄격한 LDL-C 저하 치료를 받도록 하고 있다. 동맥경화성 심혈관질환에 대한 별도의 치료기준을 제시하지 않고 심혈관계 질환의 위험을 두 군으로만 구분한 치료지침은 1988년에 발표된 ATP I 뿐이다. 우리나라의 건강보험은 심혈관질환으로 진단받은 사람들에 대한 급여인정기준을 별도로 마련하지 않아서, 지질저하제의 효과가 가장 명백한 고위험군 환자들이 충분한 치료를 받지 못하게 하고 있다.³⁸⁾ 특히 대표적인 동맥경화성 혈관 질환인 허혈성 뇌졸중과 말초동맥질환은 위험요인으로 언급조차 하지 않고 있다. 이상지질혈증 환자의 치료간극^{39,40)}을 줄이고, 심혈관질환으로 인한 질병부담을 예방하기 위해서는 근거가 부족한 지질저하제 처방에 대한 건강보험심사평가원의 심사기준을 합리적으로 개선해야 할 것으로 생각된다.

결론 및 제언

전 세계적으로 이상지질혈증 치료지침이 개발된 지도 20여년이 지났다. 이상지질혈증 치료지침의 개발과 보급은 이상지질혈증 치료의 중요성을 인식하고, 이상지질혈증을 효과적으로 관리할 수 있도록 돕고 있다. 이상지질혈증 치료지침이라고 하면 흔히 미국의 ATP III를 떠올리지만, 세계 각국에서 자국의 역학적 특성과 의료환경을 고려하여 고유한 치료지침을 개발하여 보급하고 있다. 우리나라에서도 이상지질혈증 치료지침의 개발에 대한 관심이 증가하여, 한국지질동맥경화학회를 중심으로 치료지침을 발표하고 있으나, 치료지침을 구체화할 만한 한국인을 대상으로 한 임상연구결과가 부족하여 외국의 치료지침을 참고하여 치료기준을 정하는 수준

에 머무르고 있다. 한국인의 이상지질혈증 및 심혈관질환의 발생양상이 서양인과 차이가 있음을 고려하면, 외국의 치료지침을 그대로 적용하는 것은 적절치 않을 것이다. 우리나라의 역학적 특성과 의료환경에 적합한 치료지침의 개발을 위해서는 장기적인 안목을 가지고 치료지침 개발에 필요한 양질의 근거를 제시할 수 있는 임상연구가 먼저 활성화 되어야 할 것으로 생각된다.¹⁾

현재의 지질저하제 처방에 대한 건강보험심사평가원의 심사기준의 문제점은 이미 여러 차례 지적된 바 있다.⁴¹⁾ 국민의 건강증진과 심혈관질환으로 인한 질병부담의 예방을 위해서는 건강보험 심사기준에 대한 합리적인 개정이 이루어져야 하나, 건강보험 재정부담 등의 이유로 심사기준의 개정이 이루어지지 않고 있다. 최근의 모든 치료지침들은 동맥경화성 심혈관질환으로 진단받았거나, 이와 같은 수준의 위험이 있는 고위험군은 좀 더 엄격하게 LDL-C를 관리하도록 하고 있다. 이에 반해 저위험군에 대한 약물 치료는 제한하고 있다. 예를 들면, 2006년 캐나다 치료지침²²⁾은 고위험군의 LDL-C 치료 목표를 2.5 mmol/L 미만에서 2.0 mmol/L 미만으로 낮춘 반면에, 저위험군의 LDL-C 치료 목표는 4.5 mmol/L 미만에서 5.0 mmol/L 미만으로 높였다. 2007년 유럽 치료지침²⁷⁾은 고위험군에서 총콜레스테롤과 LDL-C 치료 목표를 각각 4 mmol/L (-155 mg/dL)와 2 mmol/L (-80 mg/dL) 미만으로 낮추는 것도 고려하도록 치료를 강화하였으나, 저위험군에서는 생활습관에 대한 중재만을 권고하고 있다. 이에 저자들은 지질저하제에 대한 급여기준을 심혈관질환의 발생위험에 따라 1) 관상동맥질환, 뇌경색, 말초동맥질환으로 진단되어 가장 심혈관질환의 위험이 증가되어 있는 고위험군, 2) 심혈관질환의 기왕력은 없으나, 고혈압 등의 심혈관질환의 위험인자가 있는 중등도 위험군, 3) 심혈관질환의 위험이 높지 않은 저위험군으로 분류하여 다른 기준을 적용할 것을 제언하며, 각 군에 대한 적절한 급여기준은 질 높은 이상지질혈증 치료지침의 치료기준과 급여기준의 변경에 따른 건강보험 재정 및 사회경제적 비용 등에 대한 경제성 평가 등을 충분히 고려한 후 결정해야 할 것이다.

감사의 글

NECA-9 지질저하제 연구팀으로 송홍지, 조영규, 강재현, 유경호, 최경목, 성종미, 양보람, 이희영, 조정현, 서해선, 최지은, 장은진, 이나래 등이 참여하였습니다.

본 논문은 한국보건의료연구원(과제번호: NECA-A-09-

009)의 연구비 지원으로 이루어졌습니다.

요약

이상지질혈증이 심혈관질환의 중요한 위험인자이며, 혈중 지질 농도의 개선을 통해 심혈관질환을 예방할 수 있다는 사실이 밝혀지면서, 미국을 비롯한 세계의 여러 나라에서 이상지질혈증의 개선을 통해 심혈관질환을 예방하기 위한 근거 중심 치료지침들을 발표하고 있다. 우리나라에서도 한국지질동맥경화학회를 중심으로 이상지질혈증 치료지침을 발표하였으나, 치료지침을 구체화할 만한 한국인을 대상으로 한 연구결과가 부족하여, 외국의 치료지침을 참고하여 전문가들의 의견을 모아 치료기준을 정하고 있다. 외국의 치료지침을 우리나라에 적용하기 위해서는 우리나라의 질병 발생양상 및 의료환경 등을 먼저 고려해야 한다. 이에 우리나라의 심혈관질환의 역학적 특성을 검토하여 국내외의 이상지질혈증 치료지침들이 한국인에게 적절한지를 평가하였으며, 이와 함께 건강보험심사평가원의 지질저하제 처방 심사기준의 문제점에 대해서 살펴보았다.

중심단어: 이상지질혈증; 치료지침; 심혈관질환; 역학; 지질저하제; 스타틴

REFERENCES

1. Park BJ. Evidence-based healthcare. 1st ed. Seoul: Korea Medical Publisher; 2009.
2. Committee for Establishing Treatment Instruction for Dyslipidemia of the Korean Society of Lipidology and Atherosclerosis. Guidelines for management of dyslipidemia. 2nd ed. Seoul: Korean Society of Lipidology and Atherosclerosis; 2009.
3. Schunemann HJ, Fretheim A, Oxman AD. Improving the use of research evidence in guideline development: 13. Applicability, transferability and adaptation. *Health Res Policy Syst* 2006;4:25.
4. Korea Centers for Disease Control and Prevention. The Third Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KHANES III), 2005. Seoul: Korea Centers for Disease Control and Prevention; 2007.
5. Carroll MD, Lacher DA, Sorlie PD, Cleeman JI, Gordon DJ, Wolz M, et al. Trends in serum lipids and lipoproteins of adults, 1960-2002. *JAMA* 2005;294:1773-81.
6. Korea Centers for Disease Control and Prevention. The Fourth Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KHANES IV-1), 2007. Seoul: Korea Centers for Disease Control and Prevention; 2008.
7. World Health Organization. The global burden of disease: 2004 update. Geneva: World Health Organization; 2008.
8. Korea National Statistical Office. Annual report on the cause of death statistics, 2007. Daejeon: Korea National Statistical Office; 2008.
9. Lee BC, Yu KH. Epidemiology of stroke in Korea. *J Korean Med Assoc* 2002;45:1415-21.
10. Suh I. Cardiovascular mortality in Korea: a country experiencing epidemiologic transition. *Acta Cardiol* 2001;56:75-81.
11. Suh I. Epidemiology of coronary heart disease. *Hanyang Med Rev* 2006;26:11-5.
12. Brownson RC, Remington PL, Davis JR. Chronic disease epidemiology and control. 2nd ed. Washington (DC): American Public Health Association; 1998.
13. Jee SH, Suh I, Kim IS, Appel LJ. Smoking and atherosclerotic cardiovascular disease in men with low levels of serum cholesterol: the Korea Medical Insurance Corporation Study. *JAMA* 1999;282:2149-55.
14. Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: the Expert Panel. *Arch Intern Med* 1988; 148:36-69.
15. 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.
16. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. 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;285:2486-97.
17. 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;110:227-39.
18. National Heart Lung and Blood Institute. Detection, evaluation,

- and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel IV) [Internet]. Bethesda: National Heart Lung and Blood Institute; [cited 2009 Oct 9]. Available from: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atp4/index.htm>.
19. LaRosa JC, Gotto AM Jr. Past, present, and future standards for management of dyslipidemia. *Am J Med* 2004;116(Suppl 6A):S3-8.
 20. Fodor JG, Frohlich JJ, Genest JJ Jr, McPherson PR. Recommendations for the management and treatment of dyslipidemia: report of the Working Group on Hypercholesterolemia and Other Dyslipidemias. *CMAJ* 2000;162:1441-7.
 21. Genest J, Frohlich J, Fodor G, McPherson R; Working Group on Hypercholesterolemia and Other Dyslipidemias. Recommendations for the management of dyslipidemia and the prevention of cardiovascular disease: summary of the 2003 update. *CMAJ* 2003;169:921-4.
 22. McPherson R, Frohlich J, Fodor G, Genest J, Canadian Cardiovascular Society. Canadian Cardiovascular Society position statement-- recommendations for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Can J Cardiol* 2006;22:913-27.
 23. Genest J, McPherson R, Frohlich J, Anderson T, Campbell N, Carpentier A, et al. 2009 Canadian Cardiovascular Society/Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult - 2009 recommendations. *Can J Cardiol* 2009;25:567-79.
 24. Pyorala K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *Atherosclerosis* 1994;110:121-61.
 25. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other societies on coronary prevention. *Eur Heart J* 1998;19:1434-503.
 26. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2003;10:S1-10.
 27. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Atherosclerosis* 2007;194:1-45.
 28. Teramoto T, Sasaki J, Ueshima H, Egusa G, Kinoshita M, Shimamoto K, et al. Executive summary of Japan Atherosclerosis Society (JAS) guideline for diagnosis and prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases for Japanese. *J Atheroscler Thromb* 2007;14:45-50.
 29. Koba S, Sasaki J. Treatment of hyperlipidemia from Japanese evidence. *J Atheroscler Thromb* 2006;13:267-80.
 30. Okamura T, Tanaka H, Miyamatsu N, Hayakawa T, Kadowaki T, Kita Y, et al. The relationship between serum total cholesterol and all-cause or cause-specific mortality in a 17.3-year study of a Japanese cohort. *Atherosclerosis* 2007;190:216-23.
 31. Kim SH. Recent trend of management of hyperlipidemia and achievement of lipid treatment goals. *J Korean Acad Fam Med* 2005;26(Suppl 11):S450-7.
 32. Jee SH, Song JW, Cho HK, Kim SY, Jang YS, Kim JH. Development of the individualized health risk appraisal model of ischemic heart disease risk in Korea. *J Korean Soc Lipidol Atheroscler* 2004;14:153-68.
 33. Vergouwen MD, de Haan RJ, Vermeulen M, Roos YB. Statin treatment and the occurrence of hemorrhagic stroke in patients with a history of cerebrovascular disease. *Stroke* 2008;39:497-502.
 34. Wang A, Yu BN, Luo CH, Tan ZR, Zhou G, Wang LS, et al. Ile118Val genetic polymorphism of CYP3A4 and its effects on lipid-lowering efficacy of simvastatin in Chinese hyperlipidemic patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2005;60:843-8.
 35. Liao JK. Safety and efficacy of statins in Asians. *Am J Cardiol* 2007;99:410-4.
 36. Crestor (rosuvastatin calcium) Prescribing Information [Internet]. Osaka: AstraZeneca; [cited 2009 Oct 9]. Available from: <http://www.astrazeneca-us.com/pi/crestor.pdf>.
 37. Han KH. Control of dyslipidemia. *J Korean Med Assoc* 2009;52:299-311.
 38. Kim CJ, Lee KJ. Hypercholesterolemia: management of Korean patients in new millennium. *Korean J Med* 2007;72:580-92.
 39. Kim SH, Park JS, Zo JH, Kim MA, Kim HS. Treatment gap in the management of hypercholesterolemia in Korea: return on expenditure achieved for lipid therapy (REALITY). *Korean Circ*

- J 2006;36:593-9.
40. Sung JD, Kim SH, Kim YD, Baek SH, Ahn YK, Lim DS, et al. Ten centers' study on the present state of treatment for hypercholesterolemia in patients with coronary artery disease. Korean J Med 2005;69:371-8.
41. Kim SH, Kim HS, Park YB. Perspective for improvement in the treatment of dyslipidemia in Korea. J Korean Soc Lipidol Atheroscler 2009;19:155-60.