

고지혈증의 약물요법(1)

저자 **송영천**

삼육대학교 약학과 교수
약학정보원 학술자문위원

개요

죽상경화증의 위험성은 혈중 cholesterol 증가와 직접적으로 관련되어 있다. 혈중 cholesterol 수치 상승과 다른 지질 수치의 이상은 관상동맥심장질환(CHD)과 경동맥(carotid) 및 말초동맥 등에 동맥경화증을 일으키는 주원인이 된다. 또한 관상동맥심장질환은 선진 공업국가의 주요 사망원인이 되고 있다. 이번에는 고지혈증 약물요법에 대해서 알아보려고 한다.

키워드

고지혈증, hyperlipidemia, cholesterol, triglyceride, phospholipid

1. 인체 주요 지질

혈중지질은 lipoprotein 복합체의 구성요소로서 존재한다.

① Cholesterol

- 세포막과 지단백의 중요 구성성분으로 세포를 유지하는데 사용.
- 담즙산(bile acids)과 스테로이드 호르몬의 생합성 전구물질.
- 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA (HMG Co A) reductase에 의해 생합성 조절.

② Triglyceride

- 효율적인 에너지 저장 기능.
- Free fatty acid로부터 만들어짐.

③ Phospholipid

- 세포막의 주요 구성 성분.

Cholesterol은 상대적으로 water-insoluble하기 때문에 혈액을 통해 순환할 수 없다. triglyceride나 phospholipid와 마찬가지로 cholesterol은 lipoprotein이라는 거대 수송 단백질에 의해 이동된다.

Lipoprotein은 water-soluble하고 혈액 내 대부분의 lipid를 수송한다. lipoprotein은 구형으로 크기와 밀도가 다양하며 cholesterol과 triglyceride의 양은 lipoprotein 크기의 다양성을 결정한다. chylomicrons, VLDL, IDL, LDL, HDL의 순서로 크기는 작아지고 밀도는 커진다.

2. Lipoprotein 구성요소

〈표1〉 Lipoprotein 구성요소

Lipoprotein Class	밀도(g/dL)	Composition(%)		생성장소
		TG	Cholesterol	
Chylomicron	<0.95	85~95%	3~7%	장
VLDL	<1.006	50~65%	20~30%	간
LDL	1.006~1.063	4~8%	51~58%	VLDL, 혈관
HDL	1.063~1.210	2~7%	18~25%	간

LDL cholesterol 수치는 9~12시간 공복 후 지질 수치를 측정하여 아래 식을 통해 구하는데, VLDL의 cholesterol에 대한 triglyceride 비율은 5:1로 추정하여 계산한다.

※ LDL cholesterol (mg/dL)
 = total cholesterol - HDL - VLDL
 = total cholesterol - HDL - (TG/5)

예) triglyceride : 250mg/dL, HDL : 35mg/dL, total cholesterol : 240mg/dL
 LDL cholesterol = 240 - 35 - (250/5) = 155mg/dL

만일 triglyceride가 400mg/dL 이상이고, VLDL의 cholesterol에 대한 triglyceride 비율이 5:1 범위를 벗어나며, chylomicron이 존재하거나 환자가 type III 고지단백혈증인 경우 이 식은 정확하지 않고 직접 측정해야 한다.

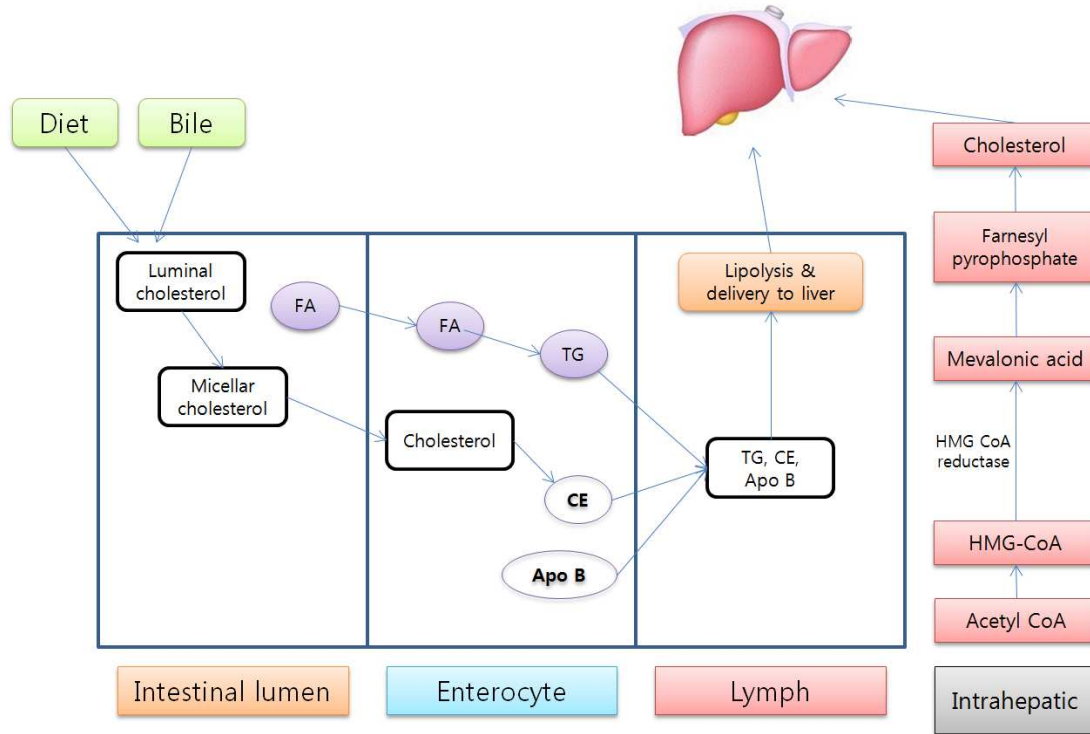
3. 지질의 흡수 및 생성

Cholesterol은 담즙뿐만 아니라 식이를 통해 소장으로 공급되는데, 이는 담즙산과 유화되어 micelle이 되고 십이지장 및 공장 세포 표면과 상호작용함으로써 장세포로 들어간 후, 림프계를 거쳐 간으로 들어간다.

Triglyceride는 흡수된 지방산에 의해 합성되어 chylomicron으로 포함된 후 림프계로 들어간다. triglyceride를 잃고 상대적으로 cholesterol이 많아진 lipoprotein(remnant)은 간의 LDL 수용체 관련 단백질에 의해 사용된다(그림 1).

Cholesterol과 triglyceride는 간에서 phospholipid 및 Apo B-100 등과 함께 VLDL을 형성하고, 이는 triglyceride를 소실하면서 IDL, LDL로 변화한다. 이 중 간세포의 LDL은 간에 존재하는 LDL 수용체에 의해 소실되거나 동맥벽으로 들어가서 죽상경화증을 유발하게 된다.

<그림 1> 지질의 흡수 및 생성



4. Lipoprotein 대사 장애

(1) 원발성 또는 가족성 고지단백혈증(Primary or Familial Hyper lipoproteinemia)

원발성 고지혈증은 유전적으로 지방대사 및 운반에 관여하는 유전자에 결함이 있는 경우 또는 LDL 수용체 개수와 기능이 저하되어 혈장으로부터의 LDL 제거능력이 저하된 경우에 발생하며, 2형과 4형의 빈도가 가장 높다.

① Type I (hyper chylomicronemia)

- 발생빈도는 흔치 않음
- Chylomicron이 증가하는 형태
- Lipoprotein lipase 부족
- TG 수치 매우 높음
- 식이지방이 큰 영향을 미침

② Type IIa (hyper beta-lipoproteinemia)

- 발생빈도가 가장 높음
- LDL 콜레스테롤 수치 상승(LDL 콜레스테롤 합성 증가 및 LDL 수용체 결손으로 인한 처리감소)
- TG 수치 정상

③ Type IIb (mixed beta-lipoproteinemia or hyper pre beta-lipoproteinemia)

- 흔하게 발생
- LDL/VLDL 수치 상승

- TG 수치 약간 상승
- 지질 합성 및 대사 관련 효소의 비정상화

④ Type III (hyper-remnant-lipoproteinemia)

- 드물게 발생
- TG 수치 높음
- Hepatic lipase를 활성화시키는 APO-E3(Apolipoprotein E3) 부족으로 인한 LDL 수치 상승

⑤ Type IV (hyper beta-lipoproteinemia)

- 흔하게 발생
- 외인성 대사효소의 활성 저하 및 합성 증가로 인한 VLDL 수치 상승
- TG 수치 상승, HDL 콜레스테롤 수치 저하
- 동맥경화가 합병증으로 발생할 수 있음

⑥ Type V (mixed lipemia)

- 드물게 발생
- VLDL 및 Chylomicron 수치 상승
- 당뇨병 환자에서 많이 나타남
- 동맥경화나 췌장염을 일으키기도 함

(2) 이차성 고지단백혈증(Secondary Hyper lipoproteinemia)

① 당뇨병

- 합병증으로 발생
- LPL(Lipoprotein lipase) 활성감소로 인한 VLDL 제거 저해로 혈중 중성지방 대사 장애 발생

② 갑상선 기능저하증

- LDL 수용체 감소

③ 만성 신부전

- 신부전으로 인한 단백뇨, 저알부민혈증으로 고지혈증을 일으킴
- 혈중 콜레스테롤 및 중성지방 증가

④ 비만

⑤ 성호르몬

- 경구용 피임약 성분인 progestin이 혈중 중성지방 수치를 상승시킬 수 있다.

⑥ 약물

〈표 2〉 지질 수치에 영향을 미치는 약물

Medications	Total cholesterol	LDL	HDL	VLDL	TG
Estrogen	감소	감소	증가	증가	증가
Corticosteroids	증가	증가	증가	증가	증가
Cyclosporin	증가	증가	-	-	-
Thiazides	-	증가	-	증가	증가
비선택적 beta-blocker	-	-	감소	증가	증가

※ Alcohol: TG 증가

5. 환자 평가

(1) 평가 대상

- ① Medical history
- ② Physical exam.
- ③ Lab test (cholesterol, TG, HDL)

(2) 관상동맥심장질환의 위험인자

〈표 3〉 관상동맥심장질환의 위험인자: NCEP ATP III

Risk factor		Definition
Positive risk factor	Age(Y)	age (M ≥ 45, F ≥ 55)
	조기 CHD 가족력	CHD in male first-degree relative <55 years; CHD in female first-degree relative <65 years
	Hypertension	BP ≥140/90 mmHg or on antihypertensive medication
	Cigarette smoking	Within the past month
	low HDL-C	<40mg/dl
Negative risk factors	high HDL-C	≥60mg/dl

※ 참고: 남성(estrogen 수치 낮음), 당뇨병, 심한 비만인 경우 위험도 증가

6. Cholesterol 및 TG 기준 수치

〈표 4〉 Cholesterol 및 TG 기준 수치: NCEP ATP III

Total cholesterol (mg/dl)	< 200	Desirable cholesterol level
	200~239	Borderline-high
	≥ 240	High
LDL-C (mg/dl)	< 100	Optimal
	100~129	Near or above optimal
	130~159	Borderline high
	160~189	High
	≥ 190	Very high
HDL-C (mg/dl)	< 40	Low
	≥ 60	High
TG (mg/dl)	< 150	Normal
	150~199	Borderline high
	200~499	High
	≥ 500	Very high

7. 치료 원칙

(1) 치료 방법

- ① 식이요법
- ② 운동요법
- ③ 체중조절
- ④ 약물요법

(2) 치료 의사결정

치료 의사결정은 앞서 언급한 위험인자의 개수와 LDL cholesterol 목표 수치에 따라 결정되며, 식이 및 약물 요법, 생활환경 개선 등을 통해 목표 수치에 도달하도록 한다.

〈표 5〉 위험도에 따른 LDL cholesterol 치료목표 수치

위험도		LDL cholesterol 치료목표 수치
CHD and CHD Risk Equivalent	High risk	<100 mg/dL
Multiple (2+) Risk Factors	Moderate ~Moderately high risk	<130 mg/dL*
0-1 Risk Factor	Lower risk	<160 mg/dL

* LDL-C goal for multiple-risk-factor persons with 10-year risk >20 percent = <100mg/dL.

<표 6> CHD/CHD Risk Equivalent 위험군의 치료 원칙 (High risk)

LDL cholesterol	LDL 목표수치	LDL 수치에 따른 치료방법	
		생활환경 개선	약물요법
≥130 mg/dL	<100 mg/dL	≥100 mg/dL	식이요법과 병용
100-129 mg/dL	<100 mg/dL	≥100 mg/dL	Consider drug options*
<100 mg/dL	<100 mg/dL	생활환경 개선 및 체중조절과 운동요법	약물요법을 하지 않는다.

* 생활환경 개선만으로 LDL 콜레스테롤 수치가 100mg/dL 미만으로 도달하지 못한 경우, lipoprotein 수치를 정상화시키는 약물(예. nicotinic acid, fibrates)을 일반적으로 사용한다. 이 경우 약물요법을 중지하는 것은 임상적인 판단을 요한다.

<표 7> Multiple (2+) Risk Factors 위험군의 치료 원칙 (Moderate)

10-Year Risk	LDL 목표수치	LDL 수치에 따른 치료방법	
		생활환경 개선	약물요법
>20%	<100 mg/dL	≥100 mg/dL	See CHD and CHD risk equivalent
10-20%	<130 mg/dL	≥130 mg/dL	≥130 mg/dL
<10%	<130 mg/dL	≥130 mg/dL	≥160 mg/dL

<표 8> Zero to One (0-1) Risk Factor 위험군의 치료원칙 (Lower risk)

위험도	LDL 목표수치	LDL 수치에 따른 치료방법	
		생활환경 개선	약물요법
0-1 Risk Factors	<160 mg/dL	≥160 mg/dL	≥190 mg/dL

약사 Point

1. 측정된 지질 수치에 따른 LDL cholesterol 수치 계산
2. 위험도에 따른 LDL cholesterol 치료목표 수치

■ 참고문헌 ■

Pharmacotherapy Principles and practice 3rded Marie A. etc
 약물치료학 제 2개정 한국 임상약학회
 Applied Therapeutics 10thed Koda Kimble etc
 National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel (NCEP-ATP) guideline III