

## 고지혈증

서울대학교병원 약제부

### I. 고지혈증(hyperlipidemia)이란?

혈중에 콜레스테롤(cholesterols), 콜레스테롤 에스테르(cholesterol-ester), 인지질(phospholipids), 중성지방(triglycerides) 중 1개 이상이 증가된 질환으로써 콜레스테롤과 중성지방을 수송하는 지단백의 생합성 증가 또는 분해 감소와 같은 지단백 대사의 이상에 의해 발생한다.

### II. 콜레스테롤 합성과 대사

콜레스테롤은 생명유지에 필수적인 천연 화합물로서 담즙산의 합성과 스테로이드 호르몬, 세포막 형성에 필수적인 전구물질이다.

세포는 두가지 방법으로 콜레스테롤을 합성한다. 하나는 세포내 합성이고 다른 하나는 전신순환 중의 추출이다. 각 세포내 콜레스테롤은 효소에 의해 촉매되는 많은 생화학적 단계를 거쳐 합성된다. 그 중 중요한 한가지 단계는 hmg-coa의 hmg-coa reductase 에 의한 mevalonate로의 변환과정이다. 따라서 이러한 효소에 영향을 주는 약물은 세포내 콜레스테롤 합성을 억제할 수 있다. 또한 hmg-coa synthase와 squalene synthase 등의 콜레스테롤 생합성과 관련된 다른 효소가 콜레스테롤 생합성을 감소시키기 위한 경쟁적 저해제의 새로운 작용부위로서 연구되고 있다.

세포내 콜레스테롤은 에스테르화된 형태로 저장된다. 유

리 콜레스테롤은 acetyl coa acetyl transferase(ACAT)에 의해 에스테르 형태로 변환된다. ACAT는 장관으로부터 식이성 콜레스테롤의 흡수와 에스테르화에 필요한 효소이다. 이 효소의 저해는 식이성 콜레스테롤의 흡수와 간에서 콜레스테롤의 분비를 감소시킨다. 몇가지 ACAT저해제가 발견되었지만 아직까지 혈중 콜레스테롤치를 낮춘다는 임상적으로 유용한 정보는 없다.

#### 1. 지단백(lipoproteins)

세포는 또한 전신순환 혈중의 추출로부터 콜레스테롤을 얻을 수 있다. 전신 순환중인 콜레스테롤은 1차적으로 간에 의해 유도되고 식이에서는 아주 적은 양이 얻어진다. 콜레스테롤과 다른 지질들은 물에 불용성이고 따라서 혈중에 분비되기 전에 간세포 내에서 특정한 입자를 형성한다.

이러한 입자는 콜레스테롤 에스테르와 중성지방으로 이루어진 내부의 유성 중심핵과 인지질과 비에스테르형 콜레스테롤로 이루어진 외층의 친수성 부분으로 이루어져 있다. 외층의 친수성 부분에는 세포 표면의 수용체와 결합하기 위해 적어도 한 개 이상의 단백질을 포함한다. 이러한 외층에 단백질을 포함한 지질 중심핵을 가진 입자를 지단백(lipoproteins)이라 한다.

지단백은 입자 밀도에 의한 초원심 분리방법과 전하량에

그림 1. 콜레스테롤의 세포내 생합성 경로

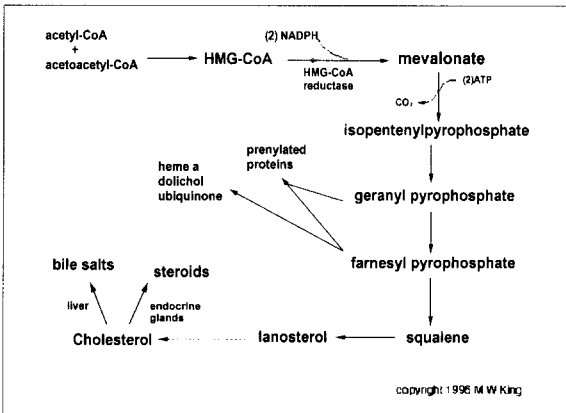


그림 2. 혈중 지질 수송과 지단백의 대사

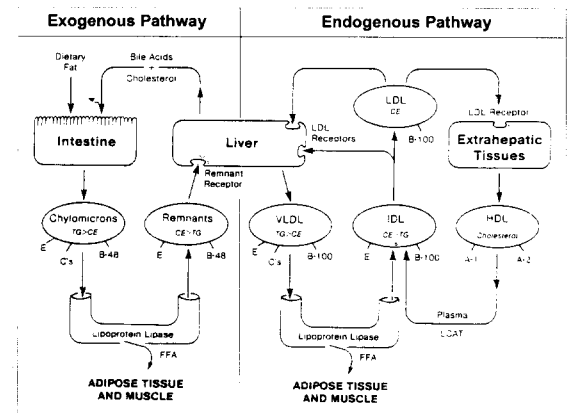


표 1. 혈중 지단백의 특징과 분류

	Chylomicron	VLDL	LDL	HDL
밀도(gm/ml)	<0.94	0.94-1.006	1.006-1.063	1.063-1.210
조성(%)				
단백질	1-2	6-10	18-22	45-55
중성지방	85-95	50-65	4-8	2-7
콜레스테롤	1-3	4-8	6-8	3-5
	2-4	16-22	45-50	15-20
인지질	3-6	15-20	18-24	26-32
생성기관	소장	소장, 간	VLDL 대사물	소장, 간
기능	간으로 식이성 TG 수송	내인성 CH와 TG 수송	말단세포로 내인성 CH 수송	말단세포에서 CH수송
함유 아포지단백	A-IV, B-48 C	B-100, C, E	B-100, Lp(a)	A-I, A-II, A-IV

\*CH : cholesterol, TG : triglyceride

의한 전기영동 방법에 의해 분리할 수 있는데 밀도에 의한 분류가 가장 흔하게 사용되는 방법이다. 지단백 내의 지질량이 많으면 많을수록 밀도는 작아진다. 이러한 방법을 이용하여 절식중인 환자의 혈액에서 very-low-density lipoproteins (VLDLs), low-density lipoproteins (LDLs), high-density lipoproteins (HDLs)의 3가지 중요한 지단백을 발견할 수 있다.

#### (1) Very-low-density lipoproteins(VLDLs)

VLDL 입자는 주로 간에서 형성되며 혈중 총 콜레스테롤의 15-20%와 중성지방의 대부분을 차지한다. 이 입자 중의 콜레스테롤 농도는 대략 중성지방의 1/5로써 만약 중성지방 농도를 알고 있다면 VLDL의 양을 산출할 수 있다

#### (2) VLDL remnants

간에서 분비된 후 VLDL 입자 내에는 중성지방이 풍부하고 콜레스테롤 에스테르는 적지만, 시간이 지남에 따라 중성지방이 제거되고 점차 크기가 작아진다. 이러한 소실은 lipoprotein lipase와 hepatic lipase 두가지 효소의 작용에 의해 일어난다. 따라서 lipoprotein lipase의 효력을 증가시키는 약물은 혈중 중성지방 치를 낮추고 지질 소실 과정을 촉진시킨다. 중성지방이 제거됨에 따라 지단백은 점차 작아지고 상대적으로 콜레스테롤은 풍부해진다. 이러한 과정을 거쳐 생성된 입자는 remnant VLDL이라 불리는 작은 VLDL 입자와 intermediate-density lipoproteins(IDLs), low-density lipoproteins(IDLs)이다. 이러한 입자는 죽상경화의 발병을 약화시킨다. Remnant VLDL과 IDL의 대략 50%는 LDL 수용체에 의해 전신순환에서 제거되고 나머지 50%는 LDL 입자로 전환된다.

#### (3) Low-density lipoproteins(LDLs)

LDL 입자는 혈중 콜레스테롤의 60-70%를 함유하며 죽상경화의 발병에 가장 큰 역할을 하기 때문에 혈중 콜레스테롤을 낮추기 위한 치료의 1차적인 대상이다. 대략 LDL 입자의 약 50%가 간에 의해 전신 순환으로부터 제거되고 나머지 반은 관상혈관과 다른 말단세포로 도입된다.

#### (4) High-density lipoproteins(HDLs)

HDL 입자는 말단 세포에서 간으로 콜레스테롤을 운반하고 이러한 과정을 reverse cholesterol transport라 한다. LDL과 달리 높은 HDL 농도는 죽상경화와 관상동맥 질환이 발생할 수 있는 혈관 조직으로부터 콜레스테롤을 제거하기 때문에 바람직하다. 이러한 기전은 정확히 밝혀지진 않았지만 HDL 입자가 말단세포에서 콜레스테롤을 직접 간으로 수송하거나 순환중인 remnant VLDL과 LDL 입자로 전이하는 것 같다. 후자가 일어나면 콜레스테롤은 간으로 다시 돌아가거나 다른 말단세포로 수송된다. HDL 입자는 다시 세분화되어 HDL2, HDL3로 분류된다. 더 작은 HDL3 입자는 중성지방이 풍부한 지단백으로부터 중성지방을 얻고 말단세포로부터 콜레스테롤을 얻어 HDL2로 전환된다. 또한 HDL2 입자는 hepatic lipase의 작용에 의해 중성지방이 가수분해되어 HDL3로 전환된다. HDL2치는 HDL의 죽상경화 억제 의 최선의 지표로 사용된다. 말단세포로부터 HDL 입자에 의해 얻어진 콜레스테롤은 lecithin-cholesterol acyl transferase(LCAT)의 작용에 의해 에스테르 형태로 변환한다. 또한 HDL 입자에서 중성지방이 풍부한 순환 지단백으로 콜레스테롤의 전이는 cholesteryl ester transfer protein(CETP)에

의해 촉매된다. 이러한 과정을 통해 중성지방은 교환되고 HDL입자는 콜레스테롤이 더 적어진다. 따라서 HDL입자는 콜레스테롤을 관상혈관으로 이동시켜 질병을 발생시킨다기 보다는 간으로 직접 후송된다.

### (5) Chylomicrons

지단백과는 달리 chylomicrons은 장관내에서 합성되거나 식이성 지방산과 콜레스테롤을 장관으로부터 간으로 수송한다. Chylomicron은 커다랗고 중성지방이 풍부한 지단백이다. 지방 식후에 chylomicron입자의 수는 많아지고 따라서 중성지방도 많아진다. 그러나 12-14시간 절식하면 chylomicron은 혈중에서 거의 사라진다. 따라서 절식 후 얻어지는 혈중 중성지방 치는 전적으로 간에 의해 생성되거나 VLDL 또는 다른 remnant입자에 의해 결정된다. 이것이 혈중 지단백을 측정할 때 절식해야 하는 이유이다.

## 2. 아포지단백(Apolipoproteins)

각 지단백은 바깥 표면에 apolipoproteins이라 불리는 단백질질을 포함한다. 이러한 단백질들은 3가지 중요한 작용을 가지고 있는데 i) 지단백의 구조를 유지하고 ii) 효소계를 활성화하고 iii) 세포 수용체와 결합한다. 따라서 비정상적인 아포지단백의 대사는 혈중 콜레스테롤 치가 정상임에도 불구하고 효소활성이나 콜레스테롤 수송이상, 죽상경화의 위험성을 증가시킨다. 여기에는 A-I, A-II, B-100, C, E의 5가지 임상적으로 중요한 아포지단백이 존재한다. VLDL입자는 B-100, C, E를 가지고 있는데 B와 E는 간세포와 말단세포 표면에 존재하는 LDL수용체와 결합하기 위한 리간드이다. 이러한 결합은 순환중인 지단백으로부터 세포내로의 콜레스테롤 전이를 가능케 한다.

따라서 이러한 단백질의 손상은 수용체와 결합능력을 감소시키고, 전신순환 중인 지단백 소실의 결합과 순환 중인 콜레스테롤을 증가시킨다. 아포지단백 C-II는 lipoprotein lipase의 보조인자이고 이 효소를 활성화 시킴으로써 모세관 내의 지단백으로부터 중성지방의 가수분해를 증가시킨다. 따라서 아포지단백 C-II의 결핍은 중성지방 대사의 이상과 고중성지방 혈증을 일으킨다.

Remnant VLDL과 IDL은 아포지단백 B, E를 보유하고 LDL입자는 아포지단백 B만을 보유한다. 따라서 정상적인 콜레스테롤치를 나타냄에도 불구하고 아포지단백 B가 높은 환자는 죽상경화의 위험성이 크다. 작은 LDL 입자는 apolipoprotein(a)라고 불리는 plasminogen-like protein을 함

유한다. 이 입자는 Lp(a)라고 불리우며 관상심장 질환의 위험성을 증가시킨다. 그러나 죽상경화를 발생시키는 역할이나 Lp(a)를 감소시킬 수 있는 약물은 아직까지 발견되지 않았다.

HDL입자는 아포지단백 A-I, A-II, C을 함유하고 A-I은 HDL입자내 유리 콜레스테롤의 에스테르화를 촉매하는 LCAT를 활성화시킨다.

## 3. LDL수용체(LDL receptor)

말단세포와 간세포 내로의 콜레스테롤의 도입은 순환중인 지단백과 세포 표면의 LDL수용체가 결합함으로써 이루어진다. LDL수용체의 합성은 낮은 세포내 콜레스테롤 농도에 의해 촉진된다. VLDL, remnant VLDL, IDL, LDL에는 수용체와 결합 능력이 있는 아포지단백 B-100, E가 존재한다. VLDL, IDL에는 아포지단백 B-100, E 모두가 존재하므로 아포지단백 B-100만이 존재하는 LDL보다 LDL수용체에 강한 친화력을 나타낸다. 또한 LDL수용체의 합성을 증가시키는 약물은 LDL 뿐 아니라 remnant VLDL의 소실도 증가시킨다. 이러한 단백질과 결합 후 지단백과 콜레스테롤은 세포내 식작용에 의해 세포내로 도입되고 수용체 단백질은 다시 세포 표면으로 이동하여 순환중인 다른 아포지단백 B-100, E를 함유하는 지단백과 결합한다. 세포내 콜레스테롤 합성을 감소시키는 약물은 LDL수용체 합성을 자극하고, 따라서 전신 순환중인 콜레스테롤 함유 지단백의 제거를 증가시킨다.

## III. 고지혈증의 분류

건강한 성인에서 혈중 중성지방의 대부분은 VLDL과 chylomicrons에 의해 수송되지만 콜레스테롤은 LDL에 의해 수송된다. 고지혈증은 이러한 지질이나 아포지단백의 대사에 1차적, 2차적으로 영향을 주는 질병에 의해 일어난다. 고지혈증은 LDL만 증가(type IIa, hypercholesterolemia), LDL과 VLDL 모두 증가(type IIb, hypercholesterolemia) 또는 VLDL만 증가(type IV, hypercholesterolemia)가 가장 흔하고 다른 형태(type I, III, V)는 드물다. 고지혈증의 이차적인 원인은 콜레스테롤이 풍부한 식이 섭취 등의 외인성 또는 특정 질병이나 생리학적 대사 변화 등의 내인성에 의한다.

## IV. 고지혈증의 치료

혈중에 지질의 수치가 높은 사람은 그렇지 않은 사람보

표 2. 고지혈증의 분류(fredrickson-Levy-Lees의 분류)와 치료약물

Type	상승된 지질	상승된 지단백	1차 약물	병용 약물	대체 약물
I	CH, TG	Chylomicrons	-	-	-
IIa	CH	LDL	Cholestyramine Colestipol Statins	Niacin Neomycin	Statins, Neomycin Probucol
IIb	CH, TG	LDL VLDL	Gemfibrozil Niacin	Cholestyramine Colestipol	Cholestyramine Colestipol Statins Clofibrate
III	CH, TG	IDL	Gemfibrozil Niacin	Statins	Statins Clofibrate Estrogen
IV	TG	VLDL	Gemfibrozil Niacin	Niacin Gemfibrozil	Clofibrate
V	CH, TG	VLDL Chylomicrons	Gemfibrozil Niacin	-	Clofibrate Oxandrolone Norethisterone Fish oils

표 3. 관상심장 질환의 위험 인자

Positive risk factors (↑ Risk)
<ul style="list-style-type: none"> <li>· 나이 : 남성 ≥45세 여성 ≥55세 또는 에스트로겐 대체요법을 받지 않는 조기 폐경여성</li> <li>· 조기 관상심장질환의 가족력이 있는 경우</li> <li>· 현재 흡연하고 있는 경우</li> <li>· 고혈압</li> <li>· 낮은 HDL-C 농도 (&lt;35mg/dL)</li> <li>· 당뇨</li> </ul>
Negative risk factors (↓ Risk)
<ul style="list-style-type: none"> <li>· 높은 HDL-C 농도 (≥60mg/dL)</li> </ul>

표 4. 혈중 지질 농도에 따른 분류

	TC	LDL	HDL	TG
정상	<200	<130	-	<200
약간 높음	200-239	130-159	-	200-400
높음	≥240	≥160	≥60	400-1000
매우 높음	-	-	-	>1000
낮음	-	-	<35	-

\*단위 : mg/dL

다 심장질환에 대한 위험성이 높고, 많은 양의 지질이 혈중에 있으면 심장으로부터 오는 혈관벽을 따라 지질이 두껍게 쌓이게 된다. 이것을 죽상동맥경화증이라 부르며, 죽상동맥경화증은 혈류를 감소시키고 심장질환과 협심증, 심근경색의 원인이 된다. 최근에 연구결과에 의하면 혈청 콜레스테롤을 저하시키면 허혈성 심질환을 유의성있게 예방할 수 있다고 한다. 이처럼 고지혈증은 관상동맥질환 위험도를 증가시키고 이에 대한 치료가 위험도를 감소시킴이 증명되어 외국에서는 관상동맥질환의 1차 혹은 2차 예방으로서 고지혈증의 치료에 많은 노력이 경주되고 있다.

1. 운동요법

적당량의 규칙적인 호기성 운동이 혈중 지질에 좋은 영향을 주어 혈중 LDL과 콜레스테롤을 감소시키고, lipoprotein lipase의 활성화와 HDL을 증가시킨다. 달리기, 속보, 수영, 자전거 타기, 줄넘기, 에어로빅 댄스, 테니스 등의 유산소 운동이 좋으며, 중년 남자의 경우 적어도 1주일에 3-4회

30분이상 규칙적으로 운동을 하여야 한다. 과체중 환자는 체중 감소로 더욱 현저한 효과를 나타낸다.

2. 식이요법

고지혈증 치료의 첫단계는 저 지방, 저 콜레스테롤 식이이고, 적절한 영양 식이 형태를 유지하면서 혈중 지질치를 감소시키는데 목적이 있다. 또한 반드시 금연하여야 하며, 적당한 알코올의 섭취가 중성지방을 다량 함유하는 지단백을 상승시킨다는 보고가 있으므로 음주는 제한하여야 한다. 일반적인 식사관리 방법은 다음과 같다.

1. 육류는 살코기만을 사용하며 눈에 보이는 기름기는 모두 제거한다.
2. 가공육(베이컨, 소시지, 햄, 핫도그 등)은 포화지방이 많으므로 삼간다.
3. 닭, 칠면조 등은 껍질과 지방층을 제거한후 사용한다.
4. 조리시 튀김은 피하고 기름이 많은 양념은 하지 않는다. 찜, 구이, 조림 등의 방법을 이용한다.
5. 생선은 콜레스테롤을 함유하고 있으나, 포화 지방산이 적으므로 고기류 대신 섭취한다.
6. 우유는 가능하면 지방함량이 1%이하인 탈지우유를 이

표 5. 혈중 지질에 대한 약물의 효과

	혈중 지질에 대한 효과			비 고
	CH	TG	HDL	
이뇨제				
Thiazides	↑ 5-7%(초기) ↑ 0-3%(그후)	↑ 30-50%	↓ 13mg/dL	일시적 장기간 모니터링이 필요
Loop	-	-	↓ 15%까지	
Indapamide	-	-	-	
Na-sparing	-	-	-	
β-blockers				
비선택적	-	↑ 20-50%	↓ 10-15%	선택적 β-차단제가 더 효과적. ISA를 가진 β-차단제와 α-차단제는 지질에 대한 영향 없음
선택적	-	↓ 15-30%	↓ 5-10%	
α차단	↓/-	-	-	
α효능·길항약	↓ 0-10%	↓ 0-20%	↓ 0-15%	
ACE inhibitors	-	-	-	
Ca channel blockers	-	-	-	
경구 피임약				
단상제제	↑ 5-20%	↑ 10-45%	±15%	progesterin에 의한 지질분해 감소와 VLDL합성 증가 때문
삼상제제	↑ 10-15%	↑ 10-15%	↑ 5-10%	
Glucocorticoids	↑ 5-10%	↑ 15-20%	-	
Ethanol	-	↑ 50%까지	-	
Isotretinoin	↑ 5-20%	↑ 50-60%	↓ 10-15%	약물 중단후 가역적 변화
Cyclosporine	↑ 15-20%	-	-	

용한다.

7. 버터나 라아드같이 포화지방산이 많은 식품은 피하고 식물성기름을 사용한다(식물성기름 중 예외적으로 포화지방산이 많은 코코넛기름과 아자유 등은 제외(케이크, 파이), 가공식품(크래커, 감자칩), 라면, 팝콘, 커피프림 등에 이용되므로 이들의 섭취를 삼간다).

8. 달걀 노른자는 콜레스테롤이 많으므로 삼간다.

9. 과일, 채소류는 섬유질, 비타민, 무기질이 많으므로 충분히 섭취한다.

10. 밥, 빵, 감자, 콩 등은 일반적으로 제한할 필요는 없으나, 지나친 칼로리 섭취를 주의한다.

11. 견과류(땅콩, 호두, 잣)에는 불포화지방산이 많은 반면, 지방량 및 에너지가 많으므로 제한한다.

12. 사탕 및 초코렛에는 단순 당질 및 지방량이 많으므로 제한한다.

식이중의 섬유질 양을 증가시키거나 Mutacil® 등의 섬유성 제제를 복용하는 것은 LDL을 감소시킬 수 있다. 그러나 저 지방식이를 복용하는 환자에게 투여되었을 때 LDL은 약 5% 감소하고 LDL 치료목표에 도달하기는 불충분하다. 또한 증가된 섬유질로 인하여 방귀, 복부 팽만감 등의

위장관 부작용이 증가할 수 있다.

Fish oils 중에는 다불포화 지방산이 함유되어 있고 중성지방의 합성 저해와 분해를 증가시킴으로써 중성지방치를 30-60% 감소시킨다. 또한 niacin, gemfibrozil 등의 중성지방 저하 약물에 의해 적절히 조절되지 않는 고중성지방혈증 환자에서 유용하다.

3. 약물요법

1) Bile acid sequestrants(BAS) : cholestyramine, colestipol

① 작용기전

장관내에서 담즙산과 결합하는 음이온 교환 수지로써 담즙산의 장관 순환을 방해하여 간내 콜레스테롤을 담즙산으로 변환하여 배설시킨다. 이러한 간세포내 콜레스테롤 농도의 저하는 LDL수용체 활성을 증가시키고 순환 LDL을 재도입함으로써 혈중 LDL치를 낮춘다. 이러한 작용기전은 LDL을 효과적으로 감소시킬 수 있을 뿐아니라 다른 혈중 지질 저하제와 병용시 상승 효과를 일으킨다.

② 부작용

변비, 복부팽만감, 오심, 방귀 등의 위장관계 부작용이 흔하게 나타난다. 증상이 심하면 용량을 감소하거나, 비 탄수

표 6. NCEP의 식이요법

영양소	Step I	Step II
총 지방	≤30%	≤30%
포화 지방	8-10%	< 7%
다불포화 지방	≤10%	≤10%
단일불포화 지방	≤15%	≤15%
탄수화물	≥55%	≥55%
단백질	≈15%	≈15%
콜레스테롤	<300mg/day	<200mg/day
총 칼로리	이상 체중을 유지하기 위한 열량	

화물 과육류스와 혼합후 복용하면 그 증상이 감소될 수 있다. 또한 빨대를 사용하여 복용하거나 적절한 수분과 섬유 식이를 복용함으로써 그 증상을 줄일 수 있다. 또한 이 약물은 중성지방을 8-10% 증가시킬 수 있으므로 중성지방이 상승된 환자에서 문제를 일으킬 수 있다. 그리고 다량의 BAS 복용시 지용성 비타민과 염산의 흡수를 감소시킬 수 있기 때문에 적절한 보충이 필요하다.

Digoxin, warfarin, thyroxine, thiazide 이뇨제, β-blockers 와 병용시 이들 약물의 흡수를 감소시킬 수 있기 때문에 BAS 투여전 1시간, 투여후 4시간 이내에는 복용을 피해야 한다. 이 계열의 약물은 위장관내에서 거의 흡수되지 않기 때문에 전신 독성은 적은 편이다.

③ 복용지도

- ▷ 약은 식사전에 복용하십시오.
- ▷ 분말 형태로 복용하지 마시오. 다량의 물이나 섬유성 음료에 섞어 빨대를 사용하여 복용하십시오.
- ▷ 정제는 자르거나 분쇄하거나 씹어서 복용하지 마시오.
- ▷ 다른 약물의 흡수를 방해하므로 약 복용 1시간 전이나 4시간 후에 다른 약물을 복용하십시오.
- ▷ 변비, 복부 팽만감, 오심, 심번이 나타날 수 있지만 복용을 계속하면 증상은 사라집니다. 만일 이러한 증상이 심하면 의사에게 연락하십시오.

2) Niacin : nicotinic acid, acipimox

① 작용기전

간에 의한 VLDL생성을 감소시킴으로써 중성지방과 LDL을 감소시킨다. 또한 Lp(a)를 30% 가까이 감소시키는 유일한 약물이다. 그러나 대사체인 nicotinamide는 콜레스테롤에 대한 작용이 없기 때문에 사용될 수 없다.

② 부작용

혈관확장, 홍조, 가려움, 두통이 가장 흔하게 나타나는 부

표 7. 혈중 LDL 치에 따른 치료단계

영양소	식이요법	약물요법	치료목표
NO CHD	< 2 risk factors	≥160	≥190 <160
	≥ 2 risk factors	≥130	≥160 <130
With CHD		≥100	≥130 <100

단위 : mg/dL

작용이며 식사와 함께 복용하면 그 증상을 줄일 수 있다. 또한 증상이 심하면 아침용량 투여 30분 전에 ASA 325mg을 투여함으로써 이러한 증상을 감소시킬 수 있다. 오심, 소화 불량, 소화성 궤양의 악화등 위장관 부작용을 일으킬 수 있으며 당뇨병환자에서 고뇨산혈증, 통풍, 내당성 악화를 일으킬 수 있다. Niacin과 관련된 가장 심각한 부작용은 간독성이다. 이러한 부작용은 서방형제제 복용시 또는 1,500mg/day 이상 투여시 증가할 수 있다. 그러나 약물을 중단하면 증상은 거의 완전하게 사라진다.

α-차단제와 같은 고혈압 치료제와 병용시 저혈압 효과를 증가시킬 수 있고 혈당치를 상승시켜 경구 혈당 강하제와 insulin 요구량이 증가할 수 있다.

③ 복용지도

- ▷ 약물을 복용할 때 뜨거운 음료와 복용하지 마시오.
- ▷ 얼굴과 신체상부에 홍조, 은감을 느낄수 있습니다. 또한 두통, 가려움증이 나타날 수 있습니다. 그러나 이러한 증상은 일시적으로 약물을 계속하여 복용하면 사라집니다.
- ▷ 만일 이러한 증상이 장기간 계속된다면 ASA 325mg을 아침 약물복용 30분 전에 복용하십시오.
- ▷ 위장관 불편감이 일어날 수 있습니다. 식사와 함께 복용하십시오.
- ▷ 만일 현기증이 나타나면 갑자기 자세를 바꾸지 마시오.

3) Fibric acid derivatives : gemfibrozil, clofibrate

① 작용기전

Lipoprotein lipase의 활성을 증가시켜 VLDL, IDL의 이화작용을 증가시킴으로써 중성지방치를 감소시킨다. 또한 간에서 VLDL의 분비와 콜레스테롤의 생합성을 감소시키고 담즙내 콜레스테롤 분비를 증가시킨다.

② 부작용

gemfibrozil은 부작용이 적은 편이며 복통, 오심, 설사 등의 위장관 부작용이 나타날 수 있고, lovastatin과 병용시 근병증이나 드물게 횡문근 변성이 발생할 수 있다. 또한 콜레스테롤의 담관내 분비가 증가함으로써 장기간 복용시 담석

표 8. HMG-CoA RI의 비교

	Lovastatin	Pravastatin	Simvastatin
FDA 승인	고콜레스테롤 혈증, 관상동맥경화 진행 억제	고콜레스테롤 혈증, 관상동맥경화 진행억제, 관상심장 질환을 가지지 않은 고지혈증 환자의 심혈관 위험성 감소	고콜레스테롤 혈증, 관상동맥경화 진행억제, 관상심장 질환을 가진 고지혈증 환자의 심혈관 사망률을 저하
흡수(%)	31	34	70
음식물의 영향(%)	50%증가	32% 감소	-
노배설율(%)	30	60	13
단백결합	>95%	≈50%	≈95%
신장에	AUC 2배 증가	신배설율 감소	-

표 9. HMG-CoA RI의 약물상호작용

영향을 주는 약물	영향을 받는 약물	비고
Statins	Warfarin	↑ Warfarin의 항응고 효과 증가 PT time 모니터링 필요
BAS	Pravastatin	↓ 생체이용률 40-50% 감소
Cyclosporine	Lovastatin	↑ 근병증이나 횡문근변성의 발생 우려
Erythromycin	Lovastatin	↑ 근병증이나 횡문근변성의 발생 우려
Gemfibrozil	Statins	↑ Lovastatin : 근병증이나 횡문근변성의 발생 우려 pravastatin : 노 배설과 단백질결합이 감소
Niacin	Lovastatin	↑ 근병증이나 횡문근변성의 발생 우려

발생빈도를 증가시킨다.

③ 복약지도

Clofibrate

- ▷ 위장관 부작용이 나타나면 음식과 함께 복용하십시오.
- ▷ 흉통, 호흡곤란, 부정맥, 오심, 구토를 동반한 심한 위통, 고열, 한기, 혈뇨, 뇨량감소, 하지부종 발생할 수 있습니다. 만일 이러한 증상이 심하면 의사에게 연락하십시오.

Gemfibrozil

- ▷ 현기나 시야몽롱이 나타날 수 있으므로 운전이나 기계조작 등 주의를 요하는 작업은 피하십시오.
- ▷ 복통, 설사, 오심, 구토 발생할 수 있습니다. 만일 이러한 증상이 심하면 의사에게 연락하십시오.

4) HMG-CoA reductase inhibitors(Statins)

: lovastatin, pravastatin, simvastatin

① 작용기전

콜레스테롤 합성의 초기 율속 단계인 HMG-CoA reductase를 가역적으로 억제하여 간세포 내의 콜레스테롤 합성을 억

제한다. 또한 간세포내 콜레스테롤의 감소는 LDL수용체 활성을 증가시켜 혈중 LDL입자의 소실을 증가시키고 VLDL, VLDL remnant를 제거함으로써 중성지방도 감소시킨다.

② 부작용

일반적으로 부작용은 흔하지 않고 두통과 소화불량, 복부 팽만, 변비, 복통 등의 위장관 부작용이 드물게 나타날 수 있다. 심각한 부작용은 간독성과 근병증이다. 간내 transaminase효소가 정상 상한치의 3배 이상 증가하는 간독성이 투여환자의 1-2%에서 용량의존적으로 나타났다. 하지만 약물 중단후 혈중 transaminase는 정상으로 되돌아왔고 약물을 재투여 할 수도 있다. 근육통과 근위약, 혈중 creatine phosphokinase의 상승을 특징으로 하는 근병증이 cyclosporine 또는 gemfibrozil과 병용투여시 흔하게 나타났고, niacin, erythromycin과 병용시 드물게 나타났다. 또한 lovastatin은 coumarin 항응고 치료를 받는 환자에서 PT time을 증가시킬 수 있다.

③ 복약지도

- ▷ 광 과민성이 발생할 수 있습니다. 장시간 햇볕에 노출시 적절한 복장과 차단 크림을 사용하십시오.
- ▷ 고열과 권태감을 동반한 근육통, 근 위약, 근긴장이 일어날 수 있습니다.
- ▷ Lovastatin은 음식과 함께 복용하십시오.

5) Probuocol

① 작용기전

LDL의 이화속도를 증가시켜 콜레스테롤의 배설을 촉진시킨다. 또한 콜레스테롤 생합성의 초기단계를 억제하고 흡수를 저해한다. 최근의 연구에 의하면 LDL의 산화와 대식세포로의 분포를 감소시켜 죽상형성을 저해한다.

② 부작용

비교적 부작용은 적으나 설사, 복통, 오심 등의 위장관 부

작용이 드물게 나타날 수 있으며 QT time을 증가시킬 수 있기 때문에 정기적인 심전인 관찰이 필요하다.

③ 복용지도

- ▷ 음식과 함께 복용하십시오
- ▷ 설사, 복부팽만, 복통, 오심, 구토 발생할 수 있습니다. 만일 이러한 증상이 심하면 의사에게 연락하십시오

V. 특수한 상황에서의 고지혈증 치료

1. 소아

일반적으로 2세 이상의 소아는 식이요법으로 잘 조절되며, 10세 이하의 소아에서 약물요법은 시행하지 않는다. 그러나 6개월-1년간 식이요법 후에도 혈중 지질이 조절되지 않는 LDL>190mg/dL without CHD 또는 LDL>160mg/dL with ≥ 2 risk factor of CHD 환자에서 치료를 시작한다. 일반적으로 BAS가 추천되는데 그 이유는 전신 독성이 적기 때문이다.

2. 노인

고콜레스테롤 혈증은 노인에서 관상동맥 질환의 독립적인 위험인자이다. 고콜레스테롤 혈증을 가진 노인 환자에서 step I 식이가 추천되며 step II 식이는 영양결핍과 다른 질병의 발생 우려 때문에 추천되지 않는다. 약물 치료는 일반적으로 성인과 비슷하며 좋은 반응을 나타낸다. 그러나 체성분의 변화, 신기능, 나이에 따른 다른 생리적 변화에 의해 약물에 대한 부작용이 더 많이 발생할 수 있다. 특히 변비(BAS), 피부와 안구변화(niacin), 통풍(niacin), 담석(FAD), 근 전도도 이상(probuco), 골관절 질환(FAD, statins)이 흔

하게 나타난다. 따라서 치료는 저용량에서 시작하여 부작용을 최소화하기 위해 서서히 용량을 증가시켜야 한다.

3. 여성/임산부

비만은 여성에서 관상동맥 질환의 중요한 결정인자이고, quelet index( $\frac{BW(kg)}{Ht^2(m)}$ )가 29보다 클 때 관상동맥 질환의 상대적 위험도가 3.3배 증가한다. 약물 치료는 남성과 비슷하다. 경구용 피임제는 LDL과 HDL에 악영향을 끼치며, 폐경기 증후군 치료를 위해 사용되는 estrogen 대체요법은 LDL치를 4-10% 감소시키고, HDL을 9-13%까지 증가시켜 관상동맥 질환의 위험성을 감소시킨다. 그러나 estrogen-progestin cyclic therapy는 조성과 용량에 따라 estrogen의 효과를 상쇄시킨다.

임신시 콜레스테롤과 중성지방은 점차 증가하여 임신 36-39주에 콜레스테롤은 평균 30-40mg/dL 증가하고, 중성지방을 150mg/dL 증가시킨다. 그러나 일반적으로 약물 치료는 필요치 않고 식이요법을 시행한다.

4. 당뇨

당뇨성 고지혈증은 관상심장 질환의 위험성을 3배이상 증가시킨다. 또한 당뇨는 지질대상이고, 고혈압, 동맥경화의 원인이 되고, LDL의 산화와 glycation을 증가시켜 LDL의 죽상효과를 더 증가시킨다. Type II 당뇨병의 특징은 고중성지방혈증, 낮은 HDL치이고 드물게 총 콜레스테롤과 LDL이 증가한다. 당뇨환자에서 콜레스테롤 치에 비해 중성지방치가 더 유의한 관상동맥 질환의 위험예상 인자이다.

당뇨환자에서 일반적인 치료 목표는 LDL<130mg/dL이고 식이요법, 체중감소, 적절한 혈당조절이 약물투여 전에 필

표 10. 고지혈증 치료제의 금기 및 주의사항

	FDA category	유증분비	금기	주의	
BAS	C	분비여부 모름	담도폐쇄환자	변비환자	
Niacin	C	유증분비	간질환, 소화성궤양, 저혈압	통풍, 담관질환, 당뇨	
FAD	Clofibrate	C	동물에서 유증분비	심한 간·신질환	담낭염, 담석증
	Gemfibrozill	B	유증분비	심한 간·신질환, 담낭질환	간기능 이상
Statins	X	LVS : rat에서 유증분비 LVS, SVS : 사람에서 분비여부 모름 PVS : 유증분비	활성 간질환	LFT이상환자, 근병증환자	
Probuco	B	분비여부 모름	부정맥, 심근경색, 심근손상		



표 11. 항고지혈증 약물의 효과

약물	작용기전	지질에 대한 효과	지단백에 대한 효과
BAS	↑LDL이화작용 ↓CH흡수	↓CH	↓LDL, ↑VLDL
Niacin	↓LDL, VLDL합성	↓CH, TG	↓LDL, VLDL ↑HDL
Clofibrate	↑VLDL소실	↓CH, TG	↓LDL, VLDL ↑HDL
Gemfibrozil	↑VLDL소실 ↓VLDL합성	↓CH, TG	↓VLDL, ↓LDL ↑HDL
Statins	↑LDL 이화작용 ↓CH 합성	↓CH	↓LDL
Probucol	↑LDL 이화작용	↓CH	↓LDL, HDL

요하다. Metformin이 유용한데 그 이유는 체중감소, 혈중지질치의 개선 때문이다. Cholestyramine은 LDL을 감소시키지만, 당뇨병환자에서 높은 VLDL, 중성지방 감소시키고, HDL을 증가시키며 niacin에 비해 내당능을 개선시킨다. 또한 statins는 주로 총 콜레스테롤과 LDL을 감소시키고 중성지방과 HDL에는 영향을 미치지 않는다.

### 5. 신증후군

신증후군에서 콜레스테롤, LDL, Lp(a), VLDL, 중성지방의 상승 등 지단백의 이상이 나타난다. 이러한 이상은 LDL과 단백질의 소실 감소 때문이라기 보다는 과생성 때문이다. Statins가 신증후군에서 비록 완전히 정상으로 되돌리지는 못하지만 증가된 총 콜레스테롤과 LDL 감소에 효과적

이다. 또한 Statins와 BAS 병용요법도 효과적이다. Gemfibrozil의 약동학은 신부전시 변하지 않고 총 콜레스테롤 15% 감소시키고, 중성지방을 감소시키며 HDL을 상승시키 때문에 주의하여 사용될 수 있다. 그러나 clofibrate와 neomycin은 신독성의 위험 때문에 사용되어서는 안된다. 단백뇨가 없는 신부전은 고중성지방혈증을 일으키고 총 콜레스테롤과 LDL을 약간 상승시키며(특히 CAPD시) HDL을 감소시킨다(특히 HD시). 이러한 이상은 투석시 장기간 사용되는 헤파린과 lipoprotein lipase의 결핍에 의한 아포지단백 C-II의 결핍 때문이다. 투석은 지질이상을 교정하지 못하기 신이식이 추천되기도 한다. 그러나 신이식과 관련된 약물사용 - corticosteroids, cyclosporine, 항고혈압제 - 때문에 지질상이 악화될 수 있다. 식이요법이 지단백을 교정하고 다중불포화 지방산의 섭취가 신질환과 심혈관 합병증의 진행을 억제할 수 있다. BAS는 신부전에서 지질상을 교정하지 못하고 lovastatin은 체내 축적의 위험이 있다. 또한 statins와 niacin 투여후 근병증의 위험성이 증가하므로 주의하여야 한다.

### 6. 고혈압

고혈압환자에서 고지혈증의 발현율과 고지혈증 환자에서 고혈압의 발생율은 높다. 고콜레스테롤 혈증을 가진 고혈압 환자에서 이뇨제와  $\beta$ -차단제와 같이 혈중 콜레스테롤을 상승시킬 수 있는 약물은 피해야 한다. BAS는 thiazide 이뇨제와  $\beta$ -차단제와 결합하여 흡수를 감소시킬 수 있다. 또한 niacin은 항고혈압제의 혈관확장작용을 증가시킬 수 있다.

표 12. 원내에서 사용 가능한 고지혈증 치료제

	약물명	상품명	용법·용량	가격(원/day)
BAS	Cholestyramine	Questran 4g	4g tid ac	2,631
Niacin	Acipimox	Olbetam 250mg	1 cap bid-tid pc	1,380
FAD	Bezafibrate	Bezalip SR 400mg	1 tab qd	391
	Procetofene	Lipanthyl 250mg	1 cap qd	462
Statins	Lovastatin	Mevacor 20mg	1 tab qd	974
	Pravastatin	Mevalothin 10mg	1-2 tab qd hs	2,046
	Simvastatin	Zoco 10mg	1-2 tab qd hs	1,100
Probucol	Probucol	Lodeco 250mg	2 tab bid	976
Pancreatic sulfomucopolysaccharide		Liparoid 30u	2-6 tab divided 1-2	1,165

\*가격은 보험가 기준이며 용법·용량의 최대량에 의해 산출