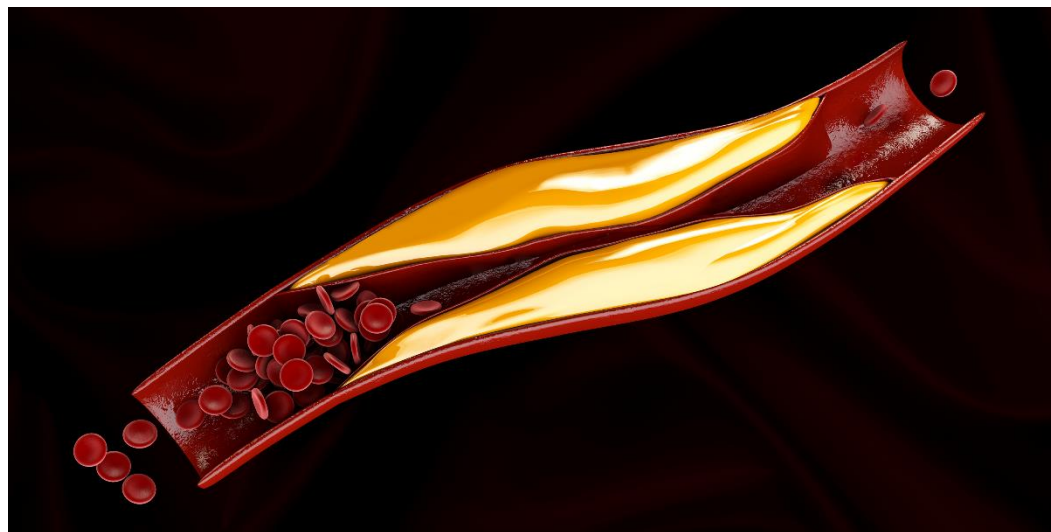


특정집단의 이상지질혈증 III (노인, 소아, 임신 중 고콜레스테롤혈증)



한국지질·동맥경화학회
교육위원회



학습 목차

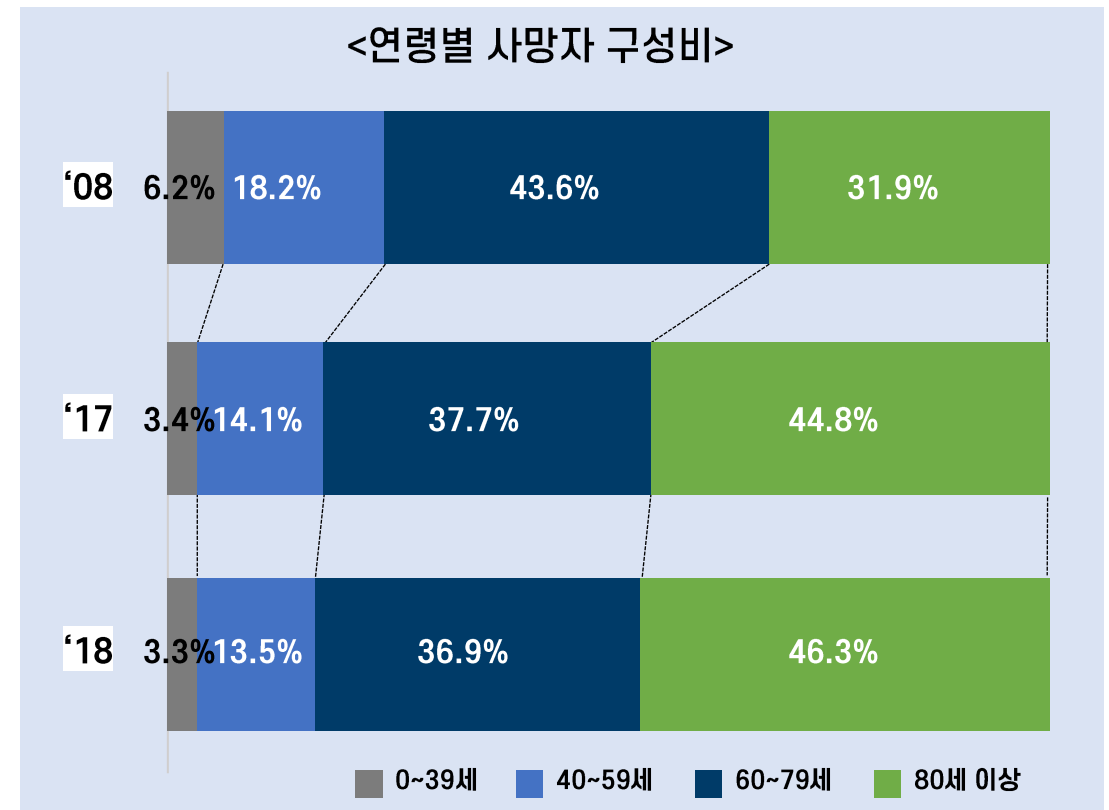
- 1 노인의 정의 및 고령화 가속화에 의한 심혈관질환 증가
- 2 노인에서의 스타틴 사용: 안정성 및 외국의 진료지침
- 3 노인의 심혈관질환의 1,2차 예방 및 안전성과 약물상호작용
- 4 소아청소년기의 이상지질혈증: 진단기준, 선별검사 및 위험인자
- 5 소아청소년기의 이상지질혈증: 치료
- 6 임신 중 지질대사 및 합병증
- 7 임신 중 이상지질혈증의 치료

노인에서의 권고안

내용	권고등급	근거수준
심뇌혈관 질환이 있는 노인에서 스타틴 치료를 권고한다.	I	A
75세 이하의 노인에서 심혈관 위험도에 따라 일차예방 목적으로 스타틴을 권고한다.	I	A
75세 초과 노인에서의 일차예방 목적의 스타틴 치료는 고위험군에서 고려할 수 있다.	II	B
신기능의 저하, 스타틴과의 약물상호작용이 있는 약물의 복용, 또는 취약한 노인에서는 저용량의 스타틴으로 시작하며 LDL 콜레스테롤 목표에 도달하도록 증량할 것을 권고한다.	I	C

노인의 정의 및 고령화 가속화에 의한 심혈관질환 증가

- 세계보건기구 노인의 정의: 65세 이상
- 고령화 가속화
 - 고령화 사회: 2018년 65세 이상의 인구가 전체의 14.4%
 - 초고령화 사회: 2026년에는 20%를 넘게 되어 진입 예상
- 심혈관질환 사망의 대다수가 노인에서 발생하며, 신생물질환(neoplastic disease)에 의한 사망은 초고령자에서 감소하는 추세를 보이는 것에 비하여 **심혈관질환 사망률은 지속적으로 증가**한다.



통계청. 2018년 장래인구추계, 사망원인통계연보. 2018.

노인에서의 스타틴 사용 안정성

- **Honolulu Heart Program 코호트**에서 혈중 콜레스테롤 수치가 낮을수록 사망률이 높은 결과를 보였다. 콜레스테롤이 낮았던 그룹이 더 고령이었고 체중감소가 동반된 환자가 많아 다른 요소(고령, 전신상태 불량)가 환자의 예후와 관련되었다는 분석이 더 유력하다.
- 최근 고령 환자 60,194명을 대상으로 분석된 **체계적 검토 및 메타분석**에서 **일차예방** 목적의 스타틴 치료는 관상동맥질환을 21% 감소시키며 심근경색증을 55% 감소한다.
- **이차예방**으로 스타틴을 투여한 노인에서는 총 사망 20% 감소, 심혈관사망 32%, 관상동맥질환 32% 감소, 심근경색증 32% 감소 및 뇌경색증 22% 감소 소견을 보인다.

Schatz et al. Lancet 2001;358:351-355

Ponce et al. J Clin Endocrinol Metab. 2019;104(5):1585-1594.

외국의 진료지침

2018 ACC/AHA 진료지침

- 75세 이상: 이미 스타틴을 사용하고 있고 부작용이 없는 경우에는 지속적으로 사용할 것을 권장한다.
- 75세 미만 2차 예방: 젊은 연령에서 사용되는 고강도 스타틴은 고령에서는 근거가 부족하므로 사용하지 말고, 중간강도의 스타틴을 사용할 것을 권장한다.
- 75세 미만 1차 예방: 동반 질환, 안정성 검토, 치료의 순위를 감안하여 스타틴 투여 여부를 결정한다.

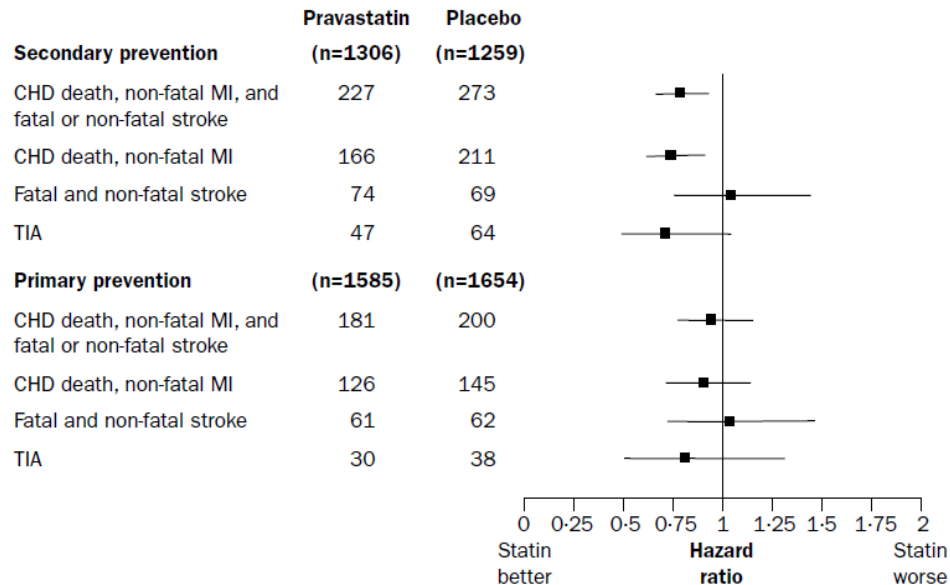
2019 ESC/EAS 진료지침

- 75세 이상: 혈관질환의 근거가 명확하지 않은 경우 심혈관 보호 효과는 감소한다.
- 1차 및 2차 예방: 젊은 연령 환자와 그 효과 면에서 차이가 없으므로 동일하게 치료하되, 동반 질환이나 다수의 타 약제를 복용하는 경우가 많으므로 약물상호작용과 스타틴의 부작용에 주의 권고한다.

노인의 일차 예방 (1) - 스타틴의 근거

PROSPER 연구

- 70세 이상의 환자를 대상으로 pravastatin은 심혈관질환 발생 및 심혈관질환에 의한 사망률을 통계적으로 유의하게 감소했다.

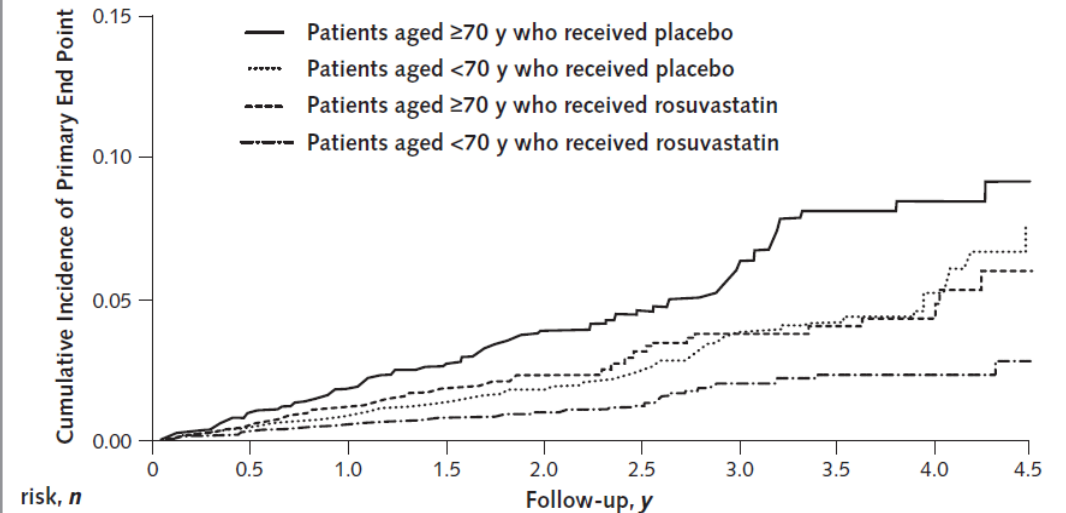


PROSPER 연구

(Shepherd et al. Lancet 2002;360:1623-1630.)

JUPITER 하위분석

- LDL 콜레스테롤 <130 mg/dL 이고 hsCRP 2.0 mg/L 인 70세 이상에서도 rosuvastatin 사용이 심혈관질환 발생을 감소시키는 것으로 관찰되어 노인에서도 스타틴이 일차예방에 유용했다.



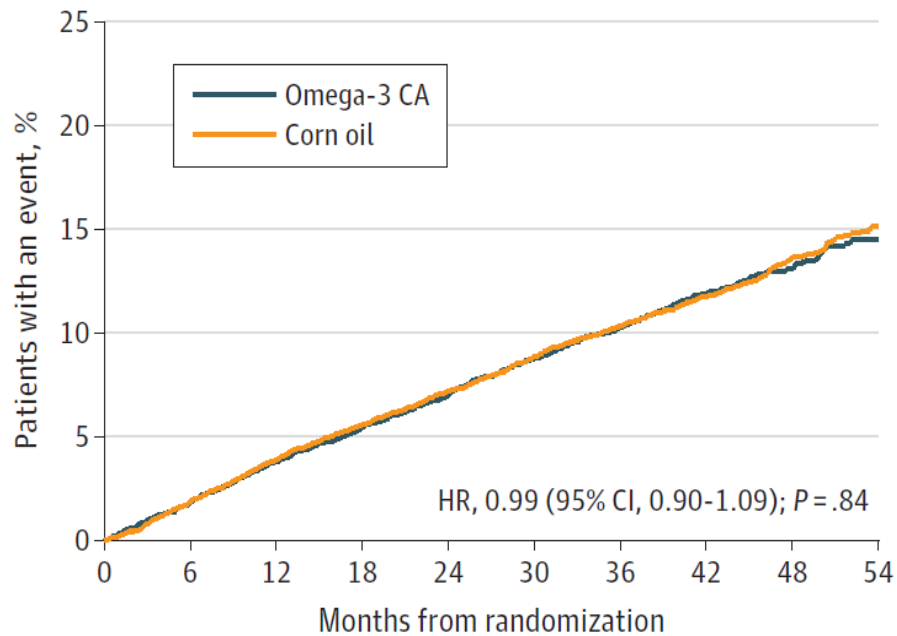
JUPITER 연구

(Glynn et al. Ann Intern Med 2010;152:488-496.)

노인의 일차 예방 (2) – 오메가-3 지방산의 근거

STRENGTH

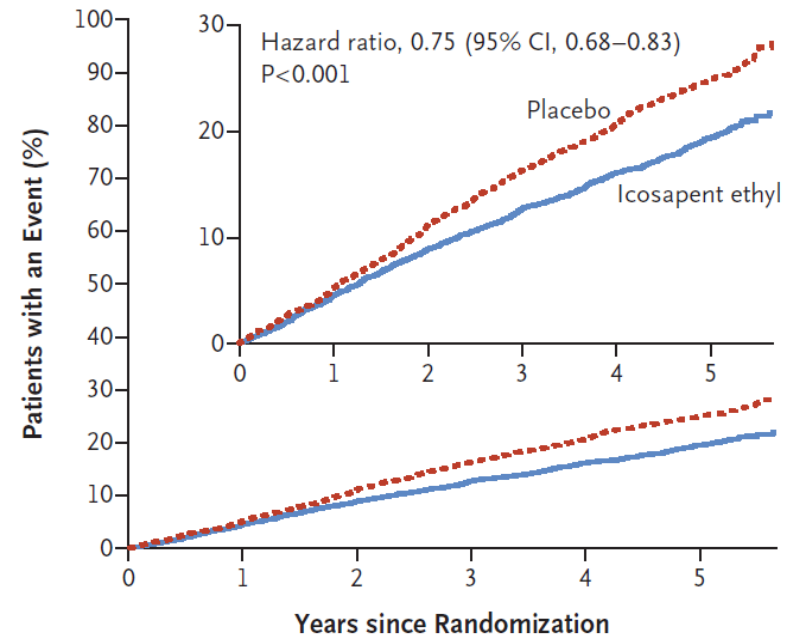
- EPA/DHA 혼합제가 임상적 이득은 없었음(평균 62.5세)



STRENGTH 연구의 일차종말변수
(Nicholls et al. JAMA. 2020;324(22):2268-2280.)

REDUCE-IT

- 노인 환자는 약 45%가 포함되어 일차 예방에서 단일 EPA 고용량(4 g) 위약 대비 심혈관 사건 발생을 25% 감소 (평균연령 64세)

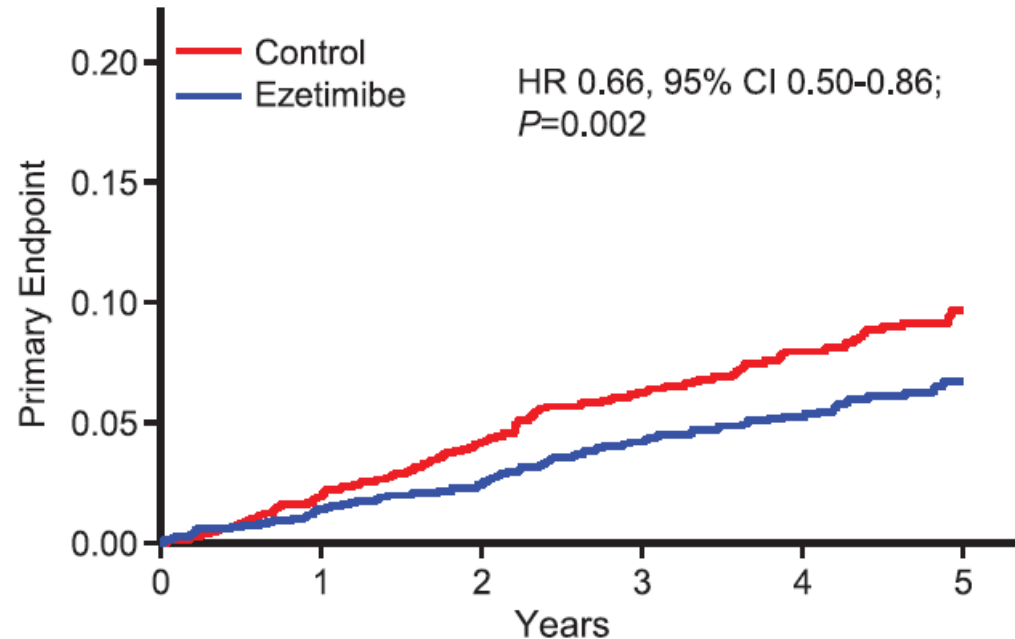


REDUCE-IT 연구의 일차종말변수
(Deepak et al. N Engl J Med 2019; 380:11-22.)

노인의 일차 예방 (3) - 에제티미브의 근거

EWTPIA 75

- 75세 이상의 관상동맥질환 병력이 없는 노인(평균 80.6 ± 4.7 세)에서 급성심장사, 심근경색증, 관상동맥재개통술 및 뇌경색증을 일차 임상사고로 정의한 후, 4.1 년의 추적관찰에서 임상사고를 32% 감소(HR, 0.66; 95% CI, 0.50~0.86; $P=0.002$)가 확인



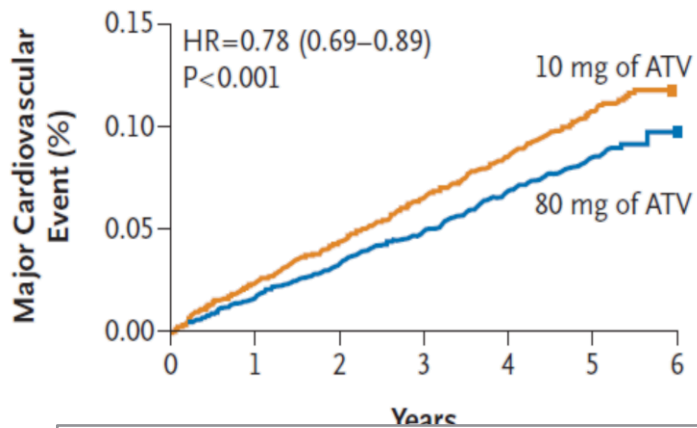
EWTPIA 75 연구

(Ouchi et al. Circulation. 2019;140:992-1003.)

노인의 이차 예방

TNT

- 65세 이상 노인 하위 연구에서 스타틴의 사용이 노인에서 유의하게 심혈관질환 발생을 줄임

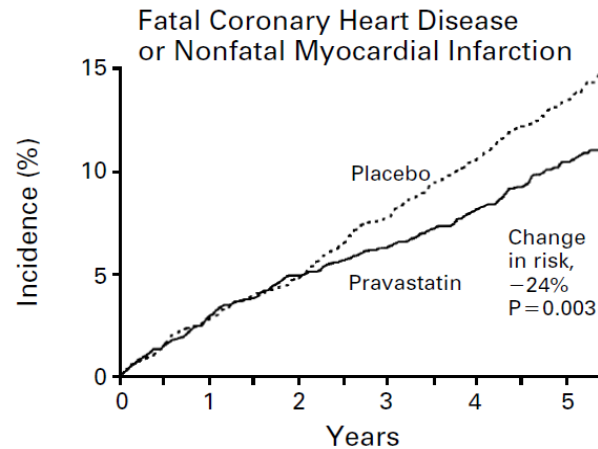


TNT 연구

(LaRosa et al. N Engl J Med 2005;352:1425-35.)

CARE

- Pravastatin이 주요 관상동맥질환 및 관상동맥질환에 의한 사망, 그리고 뇌졸중 등의 주요 심뇌혈관사건이 유의하게 감소

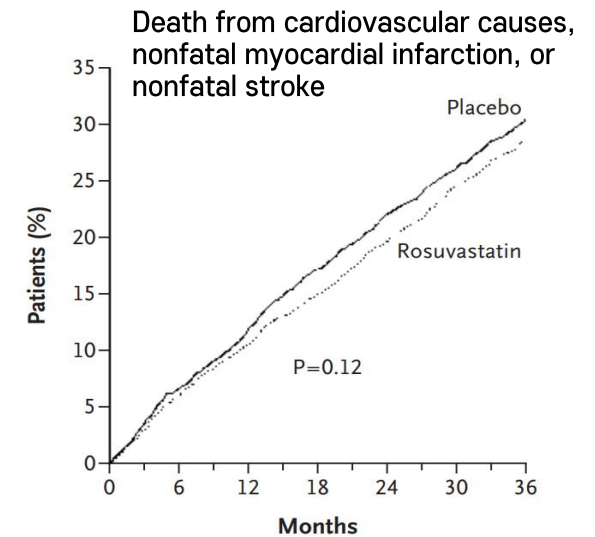


CARE 연구

(Sacks et al. N Engl J Med 1996;335:1001-9.)

CORONA

- Rosuvastatin 사용이 심혈관질환의 발생 및 이로 인한 사망률을 감소시키지는 못함



CORONA 연구

(Kjekshus et al. N Engl J Med 2007;357:2248-61.)

노인에서의 안전성과 약물상호작용

- 노인 환자는 여러 가지 질병이 동반되어 있으며, 주요 장기의 기능저하로 인해 약물의 흡수, 분포, 대사, 배설 등 약력학적 변화가 예상되며, 약물 상호작용의 위험성 역시 증가하게 된다.
- 현재까지 결과로는 노인에서 스타틴 사용에 따른 이득은 젊은 성인과 비교하여 큰 차이가 없는 것으로 받아들여지고 있으며 횡문근융해증이나 간 효소 수치의 상승과 같은 약물 이상반응도 노인 환자에서 유의하게 증가하지는 않아 노인 환자에서도 안전하게 사용할 수 있다.

소아에서의 권고안

내용	권고등급	근거수준
9~11세와 17~21세에 비공복상태에서 non-HDL 콜레스테롤로써 모든 소아청소년에게 선별검사를 실시 하는 것을 고려한다.	IIa	B
심혈관질환의 위험인자 가 있을 경우에는 2~8세, 12~16세에도 선별검사 를 고려한다.	IIa	B
출생 이후 2세까지는 이상지질혈증에 대한 선별검사는 고려할 수 있다.	IIb	C
이상지질혈증이 있는 소아 에서 Cardiovascular Health Integrated Lifestyle Diet 1 (CHILD 1)을 3~6개월간 추천한다. CHILD 1으로 조절이 되지 않으면 CHILD 2-LDL, CHILD 2-TG를 권고한다.	I	A
중성지방이 높은 비만한 소아 의 경우에는 먼저 칼로리 섭취 를 줄이고 신체활동을 늘리도록 권고 한다.	I	B
생후 첫 6개월 동안 완전 모유 수유 를 권고한다.	I	B
10세 이상 의 소아에서 6개월간 생활습관교정 및 식사요법 (CHILD 1 → CHILD 2-LDL)후에도 LDL 콜레스테롤이 $\geq 190\text{mg/dL}$ 일 경우 또는 LDL 콜레스테롤이 160~189 mg/dL이며 조기 심혈관 질환의 가족력, 적어도 한가지 이상의 고위험인자나 고위험조건, 두 가지 이상의 높은 수준의 위험인자 또는 1가지 높은 수준의 위험인자와 2가지 이상의 중등도 위험인자가 동반된 경우에 스타틴 제제의 사용을 권고 한다.	I	A

소아청소년 이상지질혈증의 진단기준

단위 (mg/dL)	허용	경계	비정상
총 콜레스테롤	<170	170~199	≥200
LDL 콜레스테롤	<110	110~129	≥130
Non-HDL 콜레스테롤	<120	120~144	≥145
중성지방			
0~9세	<75	75~99	≥100
10~19세	<90	90~129	≥130
HDL 콜레스테롤	>45	40~45	<40

소아청소년 이상지질혈증의 선별검사

연령	권고안
출생~2세	선별검사 필요없음
2~8세	선별검사 권하지 않음 가족력 있고 위험요인 있을 때, 공복지질검사 시행 ¹⁾
9~11세	비공복상태에서 non-HDL 콜레스테롤 측정 Non-HDL 콜레스테롤 ≥ 145 mg/dL 이면, 공복지질검사 시행 ¹⁾
12~16세	선별검사 권하지 않음 가족 중 새로운 위험인자나 소견 발생시, 공복지질검사 시행 ¹⁾
17~21세	비공복 상태에서 non-HDL 콜레스테롤 측정 Non-HDL 콜레스테롤 ≥ 145 mg/dL 이면, 공복지질검사 시행 ¹⁾

¹⁾ 공복지질검사는 3개월 이내 2주 이상 간격으로 2회 실시한다.

소아청소년 이상지질혈증의 위험인자

가족력

- 부모, 조부모, 이모, 고모 또는 삼촌이 남자에서는 55세, 여자에서는 65세 이전에 심근경색증, 협심증, 관상동맥우회수술/스텐트/혈관확장술, 급사 병력

높은 수준의 위험인자

- 약물치료를 필요로 하는 고혈압
- 흡연
- BMI \geq 97백분위수
- 고위험 조건(high risk conditions): 1형 및 2형 당뇨병, 만성콩팥병/말기신부전/신장이식, 심장이식, 동맥류를 동반한 가와사끼병

중등도 수준의 위험인자

- 약물 치료가 필요 없는 고혈압
- 95백분위수 \leq 체질량지수 < 97백분위수
- HDL 콜레스테롤 < 40 mg/dL
- 중등도 위험조건(moderate risk conditions): 호전된 관상동맥 동맥류를 동반한 가와사끼병, 만성염증성질환(전신성홍반루푸스, 소아류마티스관절염), 인간면역결핍바이러스 감염, 신증후군

소아청소년 이상지질혈증 치료의 알고리즘: LDL 콜레스테롤

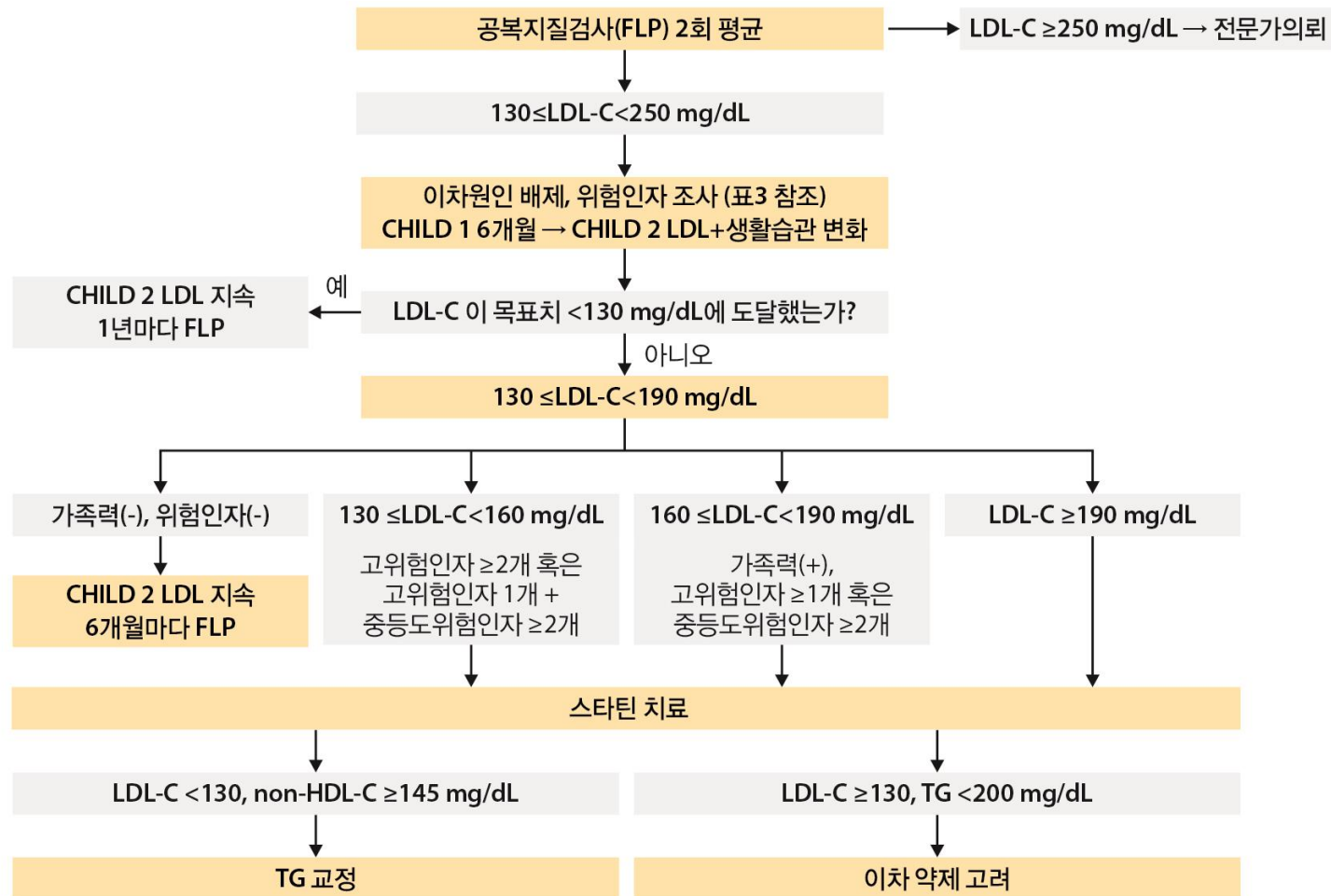


그림 5-1A. 소아청소년기에서의 이상지질혈증 치료의 알고리즘

소아청소년 이상지질혈증 치료의 알고리즘: 중성지방

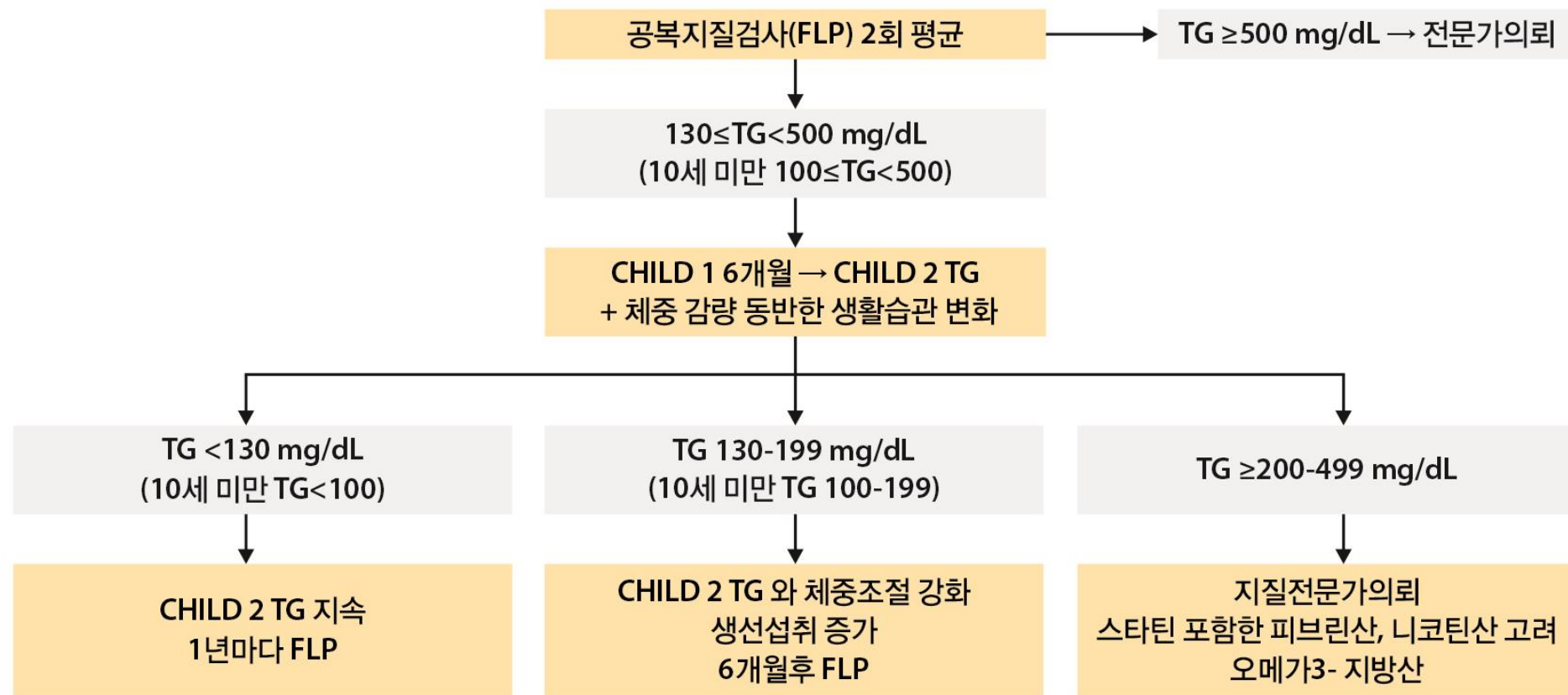


그림 5-1B. 소아청소년기에서의 이상지질혈증 치료의 알고리즘

소아청소년 이상지질혈증 치료제의 주요 효과 및 용량

분류	약제	개시용량	최대 하루 용량 (10세 이상 소아 임상연구)	최대 일일 용량 (성인 기준)	소아 FDA 승인
HMG-CoA 환원효소 억제제(스타틴)	Atorvastatin	5~10 mg	20 mg	80 mg	승인
	Fluvastatin	20 mg	80 mg	80 mg	승인
	Lovastatin	10 mg	40 mg	80 mg	승인
	Pravastatin	10 mg	40 mg (14~18세) 20 mg (8~13세)	80 mg	승인
	Rosuvastatin	5 mg	20 mg	40 mg	승인
	Simvastatin	10 mg (10세 이상) 5 mg (10세)	40 mg	40 mg	승인
콜레스테롤 흡수 억제제	Ezetimibe	10 mg	10 mg	10 mg	승인
피브린산 유도체	Gemfibrozil	1,200 mg	데이터 부족	1,200 mg	비승인
	Fenofibrate	40 mg	데이터 부족	130~200 mg	비승인
담즙산 제거제	Cholestyramine	2~4 혹은 240 mg/kg/일	8 g 4 g (10세 미만)	16 g	승인
	Colestipol	2.5~5 g	12 g	20 g	비승인
	Colesvelam	1.25 g	3.75 g	3.75 g	제한적승인
오메가-3-지방산	Omega-3-acid ethyl esters	1 g	데이터 부족	4 g	비승인

임산부에서의 권고안

내용	권고등급	근거수준
임신 중 고혈압 질환-전자간증(preeclampsia)-의 합병증을 경험한 여성은 10~15년 뒤 심혈관질환 또는 뇌졸중의 위험이 증가한다. 따라서, 분만 후 산욕기에 혈중 지질 검사를 통한 추적 관찰이 권장된다.	I	A
임신부의 높은 중성지방은 신생아 체중 증가, 거대아 위험도 증가와 연관이 있다.	IIa	A
임신 중 오메가-3 긴사슬 복합불포화지방산(long-chain polyunsaturated fatty acids, LCPUFA) 사용은 임신 37주 미만 조산과 임신 34주 미만의 조산위험을 감소시키고, 저체중아(low birth weight, LBW) 발생 위험을 감소시킨다.	IIa	A
스타틴계 약물이 임신 중 태아 기형 위험을 증가시키지 않는 것으로 생각된다. 다만, 임신 중 고콜레스테롤혈증을 치료하는 것이 임신부 건강에 유익하다는 증거가 없고, 콜레스테롤은 태아 발육과정에도 필요한 성분이므로, 임신, 수유 중 스타틴 사용은 권장되지 않는다.	III	A

임신 중 지질대사

1 임신 중 지질대사의 변화

- 혈장 내 지질은 처음에는 감소하지만 임신 8주 이후 증가하기 시작한다. 임신 중 인슐린저항성 및 에스트로겐의 증가로 이상지질혈증이 발생한다. 식욕 증가와 지방합성의 증가 역시 임신 제1-, 2-삼분기의 지방축적은 연관이 있다. 그러나 마지막 제3분기에는 지방분해가 증가하고 지단백 리파제 활성이 감소하여 지방축적은 감소하게 된다.

2 임신 중 고지혈증

- 임신 중 간 리파제의 영향으로 중성지방이 풍부한 LDL의 크기가 감소하면서 밀도가 더 커진다. 이러한 변화는 혈관 내피세포를 손상시키고 죽종(atheroma) 생성을 야기한다. 작고 단단한 LDL (small dense LDL) 콜레스테롤 입자는 더욱 산화가 잘되어 혈관벽 프로테오글리칸에 잘 붙고 LDL 수용체를 통한 흡수를 어렵게 한다.

이상지질혈증과 임신 합병증

- **임신당뇨병**: 임신 제1-삼분기의 복부지방과 고중성지방혈증은 임신 후반기의 내당능장애의 위험을 증가시킴. 중성지방 농도는 임신 당뇨병에서 임신 제1, 2, 3 -삼분기 모두 유의하게 증가한다.
- **임신성 고혈압**: 임신부의 비만, 당뇨병, 고혈압은 임신성 고혈압의 발생과 연관이 있음.
임신성 고혈압, 전자간증(preeclampsia)의 합병증을 경험한 여성은 10~15년뒤 심혈관질환 또는 뇌졸중의 위험이 증가한다.
- **거대아증**: 중성지방은 임신 중 태아성장에 중요한 역할을 함. 임신 전기간에 걸쳐, 높은 중성지방 그리고 낮은 HDL 콜레스테롤은 신생아 체중 증가, 거대아 위험도 증가와 연관이 있음. 임신부의 중성지방 농도는 태아의 성장과 밀접 한 연관이 있으며, 또한 태아성장의 이상은 향후 아이가 자라 성인이 되었을 때 고혈압, 이상지질혈증, 인슐린 저항성과 같은 질환과 관련이 있을 수 있다.
- **조산**: 한 연구에 의하면 임신 8주에 콜레스테롤과 중성지방 수치가 높으면 향후 조산과 연관이 있다.

임신 중 이상지질혈증의 치료

- **생활습관 개선:** 임신 초기, 임신 후기 비만 여성은 중성지방 수치가 높은 경우가 많으며, 높은 중성지방은 신생아의 지방 증가(거대아)와 연관이 있음. 신체 활동은 임신당뇨병, 임신성 고혈압을 예방하는데 효과적임. 연구가 많지 않으나, 임신 중 오메가-3 지방산 섭취가 임신부와 태아의 지질 수치에 영향을 미치지 않았다고 보고한 연구가 있다.
- **오메가-3 지방산 요법:** 임신 중 오메가-3 지방산 보충제 효과에 대한 메타분석 결과, 총 콜레스테롤, 중성지방, LDL 콜레스테롤에 유의미한 영향은 없었다. 또한, 임신 37주 미만의 조산을 11% 감소시켰고, 임신 34주 미만의 조산을 32% 감소시켰으며, 저체중아 발생 위험을 감소시키는 것으로 보인다.
- **스타틴 계열 약물:** 임신 중 고콜레스테롤혈증을 치료하는 것이 임신부 건강에 유익하다는 증거가 없고, 콜레스테롤은 태아 발육과정에도 필요한 성분이므로, 임신, 수유 중 스타틴 사용은 권장되지 않는다.

요약

- 고령의 고위험환자에서는 저용량의 스타틴으로 시작하는 일차예방이 권고된다.
- 10세 이상의 소아에서 6개월간 생활습관교정 및 식사요법 후에도 LDL 콜레스테롤이 190 mg/dL 이상이면서 고위험군인 경우 스타틴 제제의 사용을 고려할 수 있다.
- 임신부의 높은 중성지방은 신생아 체중 증가, 거대아 위험도 증가와 연관이 있다.
- 스타틴계열의 약물이 태아 기형 위험을 증가한다는 보고는 없으나, 스타틴의 사용 또한 임신부의 건강에 유익하다는 증거 또한 명확치 않아 사용이 권고되지는 않는다.



www.lipid.or.kr

