

NECA - 주제공모연구

한국형 지질저하제 처방 가이드라인 근거

2009. 12. 31

연구 경과

연구 시작일

2009년 5월 1일

토론회 개최일

2009년 12월 7일

연구 종료일

2009년 12월 31일

연구기획관리위원회 심의일

2010년 1월 18일

연구성과검토위원회 검토일

2010년 4월 23일

보고서 최종 수정일

2010년 5월 25일

주의

1. 이 보고서는 한국보건의료연구원에서 수행한 연구사업의 결과보고서입니다.
2. 이 보고서 내용을 인용할 때에는 반드시 한국보건의료연구원에서 시행한 연구사업의 결과임을 밝혀야 합니다.

연구진

연구책임자

송홍지

한국보건의료연구원, 전문연구위원
한림대학교 성심병원, 가정의학과 부교수대우

참여연구원

최경묵

한국보건의료연구원, 참여연구위원
고려대학교 구로병원, 내분비내과 교수

강재현

한국보건의료연구원, 참여연구위원
인제대학교 서울백병원, 가정의학과 부교수

유경호

한국보건의료연구원, 참여연구위원
한림대학교 성심병원, 신경과 부교수

조영규

한국보건의료연구원, 참여연구위원
인제대학교 서울백병원, 가정의학과 전임강사

이희영

한국보건의료연구원, 의료기술분석팀 부연구위원

최지은

한국보건의료연구원, 보건의료성과분석팀 책임연구원

서혜선

한국보건의료연구원, 의료기술분석팀 책임연구원

장은진

한국보건의료연구원, 보건의료성과분석팀 책임연구원

조정현

한국보건의료연구원, 보건의료성과분석팀 연구사

이나래

한국보건의료연구원, 보건의료성과분석팀 연구보조원

성종미

한국보건의료연구원, 참여연구원
서울대학교 의과대학 예방의학교실, 연구원

양보람

한국보건의료연구원, 참여연구원
서울대학교 의과대학 예방의학교실, 연구원

연구책임자

참여연구원

<자문진>

박병주

한국보건의료연구원, 전문연구위원
서울대학교 의과대학, 예방의학과 교수

이상무

한국보건의료연구원, 보건의료분석실 연구위원

배종면

한국보건의료연구원, 임상성과분석실 연구위원

한기훈

울산대학교 서울아산병원, 심장내과 부교수

성지동

삼성서울병원, 순환기내과 부교수

오미선

한림대학교 성심병원, 신경과 전임강사

목차

Executive Summary	i
요약문	iv
<hr/>	
1. 서론	1
1.1 연구배경	2
1.2 연구의 필요성	4
1.3 연구목적	5
<hr/>	
2. 연구방법	6
2.1 연구과정 개요	7
2.2 이상지질혈증 임상진료지침 비교 및 분석	8
2.2.1 임상진료지침 검색 전략	8
2.2.2 임상진료지침 선정기준과 선정방법	9
2.2.3 임상진료지침 질평가	9
2.2.4 핵심질문 결정	11
2.2.5 진료지침 개발 방향 제시	12
2.3 지질저하제 처방 시 고려해야할 한국인의 특성 및 국내외 지질저하제 처방 양상 ..	13
<hr/>	
3. 연구결과	14
3.1 이상지질혈증 임상진료지침 비교 및 분석	15
3.1.1 임상진료지침 질평가 결과	15
3.1.2 선택된 임상진료지침의 특성	17
3.1.3 임상진료지침 비교	20
3.1.4 핵심질문 도출 결과	30
3.1.5 진료지침 개발 방향 제시 결과	31
3.2 지질저하제 처방 시 고려해야할 한국인의 특성 및 국내외 지질저하제 처방 양상 ..	34
3.2.1 지질저하제 처방 시 고려해야 할 한국인의 특성	34

3.2.2 국내외 지질저하제 처방 양상	42
4. 고찰	64
4.1 연구결과 요약	65
4.2 이상지질혈증 임상진료지침 개발 방향	69
4.3 연구의 의의 및 한계	78
5. 결론 및 정책제언	79
6. 참고문헌	81
7. 부록	97

표 차례

표 1 국내 이상지질혈증 진단, 치료 및 심사기준	4
표 2 진료지침 개발 방향에 대한 토론회 참석자 목록	12
표 3 검색 데이터베이스	13
표 4 질평가에 포함된 임상진료지침	16
표 5 임상진료지침 질평가 결과표	17
표 6 최종 선정된 8개 임상진료지침의 특성	18
표 7 진단기준 비교	20
표 8 위험도 평가 방법	21
표 9 고위험군으로 평가되는 임상소견	22
표 10 위험도 평가에 포함되는 주요 위험인자	22
표 11 위험도 평가 도구	23
표 12 위험도 분류	23
표 13 일차 치료 목표	25
표 14 이차 치료 목표	25
표 15 캐나다 일·이차 치료 목표치	26
표 16 유럽 지침의 치료 목표치	26
표 17 싱가포르 지침의 치료 목표치	27
표 18 미국 지침의 치료 목표치	27
표 19 한국 지침의 치료 목표치	27
표 20 일본 지침의 치료 목표치	28
표 21 약물치료 시작 기준 비교표	28
표 22 약물치료 시작 전 생활요법 시행기간	29
표 23 치료효과 추적	29
표 24 약물 부작용 검사	30
표 25 성별과 연도별에 따른 혈중 지질 농도의 변화	35
표 26 한국과 미국의 혈중 지질 농도	37
표 27 한국 성인에서의 혈중 총콜레스테롤 농도	38
표 28 여러 연구에서의 혈중 총콜레스테롤 농도 비교	39
표 29 건강한 성인에서 혈중 총콜레스테롤의 분별치	40
표 30 관동맥질환군과 정상군의 혈중 지질 농도 비교	41

표 차례

표 31	국내 병의원 환자들의 위험군별 치료 전 LDL 콜레스테롤 분포	44
표 32	LDL-C 감소 효과에 따른 statin 용량분류	53
표 33	지질저하제 약제별 동일 효능 용량 비교	59
표 34	고지혈증 치료제 사용의 정당성에 대한 적합률	60
표 35	고지혈증 치료제 약물선택에 있어서의 적합률	61
표 36	싱가포르 임상진료지침의 관상동맥질환 주요 위험인자	69
표 37	싱가포르 임상진료지침의 10년 관상동맥질환 위험도 추정(남성)	70
표 38	일본 임상진료지침의 자료원	71
표 39	핵심질문별 지침개발에 필요한 과정	74
표 40	핵심질문별 필요한 자료 범위	76
표 41	자료 범위별 활용 가능한 국내 자료원	77

그림 차례

그림 1 연구 과정 흐름도	7
그림 2 성별 및 연령에 따른 연도별 총콜레스테롤 농도의 변화	35
그림 3 성별 및 연령에 따른 LDL 콜레스테롤 농도의 변화	36
그림 4 성별 및 연령에 따른 HDL 콜레스테롤 농도의 변화	36
그림 5 성별 및 연령에 따른 중성지방 농도의 변화	37
그림 6 건강한 성인에서의 혈중 총콜레스테롤 농도 분포	39
그림 7 아시아인에서의 rosuvastatin 권고용량	42

Executive Summary

Dyslipidemia is an important risk factor, along with smoking, hypertension, diabetes, and obesity, for cardiovascular and cerebrovascular diseases and the burden it causes has recently increased. At present, guidelines and treatment standards for dyslipidemia, and the HIRA guideline for insurance payment standard have differences, and are not also reflective of the disease aspects of Koreans. Thus, this study suggests the directions for the development of Korean dyslipidemia guideline.

This study performed comparative analysis of 8 guidelines selected through quality assessment of guidelines published in other countries since 2004, and drew key questions that should be included in future guidelines. Such key questions took more concrete shapes while considering the epidemiological characteristics of Koreans and the current status of prescriptions for lipid-lowering agents, and suggested directions for the development of Korean dyslipidemia guideline through the agreement meetings with related scientific societies and professionals for guidelines.

Eight selected guidelines of Scotland, UK, Canada, Europe, Singapore, USA, Japan, and Korea were segmented into 5 areas of diagnosis standard, risk assessment, treatment goal and value, treatment initiation standard, and drug therapy follow-up test. These guidelines were then compared. Based on these works, 5 key questions and 9 detailed questions were drawn.

1. Diagnostic criteria
2. Risk assessment
 - 2-1. Variables of risk assessment tool
 - 2-2. Variables should have been included in risk assessment tool

- 2-3. Assessment criteria for the high-risk group
- 3. Treatment goal & target level
 - 3-1. primary treatment goal and target level for each risk group
 - 3-2. secondary treatment goal and target level for each risk group
- 4. Initiation starting criteria for treatment
 - 4-1. Initiation starting criteria for drug therapy for each risk group
 - 4-2. Lifestyle modification periods before the initiation starting of drug therapy for each risk group
- 5. Monitoring of drug therapy
 - 5-1. Test item monitoring parameters & period follow up schedule for monitoring treatment effects
 - 5-2. Test item monitoring parameters & period follow up schedule for monitoring adverse effects

Recently, 'the lower, the better' concept tends to be increased in western societies in which the LDL-cholesterol level should be lowered below the goal value, but the aspect of the disease in Korea is different from those of other western countries. The epidemiology of cardiovascular and cerebrovascular diseases in Korea has shown recently that hemorrhagic stroke has decreased and ischemic heart disease and ischemic stroke has increased, but cerebrovascular diseases are still major causes of death and disability compared to the western countries.

In addition, the prevalence of dyslipidemia tends to increase by 10.9% in hypercholesterolemia and by 17.3% in hypertriglyceridemia, showing that hypercholesterolemia is lower and hypertriglyceridemia is higher than those of the western values (USA 2006 NHANES 16% and 13%, respectively). Asians are known to have similar lipid-improving effect with lower statin level than Caucasians, and it is thus necessary to establish the standard by considering it.

The prescription for lipid-lowering agents has recently increased, but is not enough for secondary prevention, and although the prescription rate

한국형 지질저하제 처방 가이드라인 근거

for secondary prevention is higher in related clinical department, still the treatment goal has not sufficiently accomplished in the long-term, and statins have been shown as the initial treatment in most cases.

The areas that need support for developing the basis to reflect the Korean epidemiological characteristics, which are different from those of foreign countries, are diagnosis standard, risk assessment result variables, 1st·2nd treatment goal values, drug therapy initiation standard and period by risk groups. To accomplish these in the long-term basis, a large-scale patients cohort should be established to ensure representing data, and the basis that directly related to the national health should be generated by combining public health data sources of public organizations.

That is, in the system in which individual information is completely deleted right after data convergence, if the current status of using medical services and the presence of accompanying diseases of dyslipidemic patients in the KNHANES are connected to the HIRA data, and if the death of a patient is connected to the mortality data of the National Statistical Office, then the excellent basis with competitiveness in the public health can be efficiently generated.

Dyslipidemia has certain epidemiological characteristics that foreign study results cannot be directly applied, and if such aspects are not considered, it is difficult to overcome the difference between actual treatment and the guidelines. Therefore, active investment is needed to perform good quality clinical studies for Koreans, and basis-oriented dyslipidemia guidelines should be developed by considering key questions suggested in this study and epidemiological characteristics based on domestic data.

요약문

이상지질혈증은 흡연, 고혈압, 당뇨병, 비만과 함께 심뇌혈관질환의 중요한 위험인자로 최근 질병부담이 증가하고 있다. 현재 국내에서 제작된 이상지질혈증에 대한 진료지침, 치료기준 및 건강보험심사평가원의 보험급여기준이 서로 일치하지 않고 있으며, 또 한국인의 질병양상을 제대로 반영하고 있지 못하고 있다. 이에 본 연구에서는 한국형 이상지질혈증 진료지침 개발을 위한 방향을 제시하고자 한다.

본 연구는 2004년 이후 출판된 각국 진료지침 중 질평가를 통해 선별한 8개 지침을 비교 분석하여, 향후 진료지침에 포함되어야 할 핵심질문을 도출하였다. 이러한 핵심질문은 한국인의 역학적 특성과 지질저하제 처방 현황을 고찰하면서 보다 구체화되었고, 관련 학회 및 진료지침 전문가들과의 합의를 통해 한국형 이상지질혈증 진료지침의 개발에 대한 방향을 제시하였다.

선택된 스코틀랜드, 영국, 캐나다, 유럽, 싱가포르, 미국, 일본, 한국의 8개 진료지침은 진단기준, 위험도 평가, 치료 목표와 목표치, 치료 시작 기준, 약물치료 추적 검사의 5개 영역으로 세분화하여 비교하였다. 이를 기준으로 다섯 개의 핵심질문과 9개의 세부질문을 도출하였다.

핵심질문 1. 진단기준

핵심질문 2. 위험도 평가

2-1. 위험도 평가도구의 결과변수

2-2. 위험도 평가도구에 포함되어야 할 변수

2-3. 고위험군 평가 기준

핵심질문 3. 치료 목표와 목표치

3-1. 일차 치료 목표와 위험군별 목표치

3-2. 이차 치료 목표와 위험군별 목표치

핵심질문 4. 치료 시작 기준

4-1. 위험군별 약물치료 시작기준

4-2. 위험군별 약물치료 시작 전 생활요법 시행기간

핵심질문 5. 약물치료 추적검사

한국형 지질저하제 처방 가이드라인 근거

5-1. 치료 효과 추적을 위한 검사항목과 시기

5-2. 부작용 감시를 위한 검사항목과 시기

최근 서구에서는 저밀도지단백 콜레스테롤을 목표치 아래로 가능한 더 낮출수록 좋다는 개념(The lower, the better)으로 강화되어 가는 추세이나, 우리나라의 질병발생 양상은 서구와 다르다. 한국의 심뇌혈관질환 역학은 최근 출혈성 뇌졸중은 감소하고 허혈성 심장질환과 허혈성 뇌졸중이 증가하고 있으나 서구에 비해서는 여전히 뇌혈관질환이 상대적으로 사망과 장애의 주요 원인이다.

또한 이상지질혈증의 유병률은 고콜레스테롤혈증 10.9%, 고중성지방혈증 17.3%로 증가추세이며, 서양에 비해 고콜레스테롤혈증은 낮으나 고중성지방혈증의 비율이 높다(미국 NHANES 2006년 각각 16%, 13%). 아시아인은 백인에 비해 더 낮은 스타틴 용량으로도 비슷한 정도의 지질개선 효과를 얻을 수 있다고 나타나 이를 고려한 기준 설정이 필요하다.

지질저하제 처방은 최근 계속 증가하는 추세이나, 2차 예방을 위한 처방이 충분하게 이루어지지 못하고 있으며, 관련 전문과의 경우 2차 예방을 위한 처방률이 높지만 장기적으로 관찰했을 때 치료목표달성이 충분하지 못했으며 대부분 초기치료약제로 스타틴을 사용하고 있는 것으로 나타났다.

외국과 다른 한국인의 역학적 특징을 반영하기 위해, 우선적으로 필요한 근거 개발을 위한 지원이 이루어져야하는 영역은 진단기준, 위험도 평가 결과 변수, 1·2차 치료목표치, 위험군별 약물치료 시작기준 및 시행기간이며, 이를 위해 장기적으로는 대규모 환자 코호트를 구축되어 대표성 있는 자료를 확보하면서, 공공기관의 보건 의료 자료원을 융합하여 국민 건강에 직결되는 근거들을 생성해야 한다.

즉, 자료융합 직후 개인정보를 완전 삭제하는 체계 속에서, 국민건강영양조사의 이상지질혈증 환자의 의료이용 현황과 동반질환 여부를 건강보험심사평가원 자료와 연계하고, 최종 사망여부를 통계청 사망자료와 연결한다면, 보건 의료의 경쟁력을 가진 훌륭한 근거들을 효율적으로 생성해 낼 수 있다.

이상지질혈증은 외국연구결과를 그대로 받아들일 수 없는 역학적 특징이 있으며, 이를

고려하지 않을 경우 실제 진료와 지침 사이의 차이를 극복할 수 없다. 따라서 한국인을 대상으로 한 양질의 임상연구를 하기 위해 적극적인 투자가 필요하며, 본 연구에서 제시된 핵심질문과 국내 자료에 기반한 역학적 특징을 고려하여 근거중심 이상지질혈증 진료지침이 개발되어야 할 것이다.

1. 서론

1.1 연구 배경

이상지질혈증은 흡연, 고혈압, 당뇨병, 비만과 함께 심뇌혈관질환의 주요한 위험인자이다. 심뇌혈관질환은 전 세계적으로 사망 원인 중 가장 큰 비중을 차지하고 있는 질환으로, 세계보건기구에서는 전 세계 사망의 약 30%가 심뇌혈관 질환에 의해 발생하였다고 보고하였다(WHO, 2008). 우리나라에서도 뇌혈관질환, 심장질환, 당뇨병, 고혈압성 질환을 포함한 전체 심뇌혈관질환이 전체 사망원인의 25.2%를 차지하여 사망원인 1위인 악성신생물에 이어 두번째 사망원인이며 개별 악성신생물과 비교하면 개별 질환으로서는 가장 높은 사망원인으로 나타났다(통계청, 2009).

국내 이상지질혈증 유병률은 2007년 국민건강영양조사 결과에 따르면, 만 30세 이상 성인에서 고콜레스테롤혈증 10.8%, 고중성지방혈증 17.3%, 저-고밀도지단백 콜레스테롤혈증 47.6%로 나타났으며, 서구에 비해 저-고밀도지단백 콜레스테롤혈증과 고중성지방혈증의 비중이 높다(국민건강영양조사, 2008). 지선하 등(2004)은 성인 남자에서 총콜레스테롤이 190mg/dl 만 되어도 허혈성 심장질환의 위험이 증가한다고 보고하여, 총콜레스테롤 농도가 낮은 우리나라 사람들에서 총콜레스테롤 농도로 인한 위험부담이 서구인보다 클 수 있다고 하였다.

이상지질혈증이 허혈성 심장질환의 중요한 위험인자이며 혈중 지질농도의 개선을 통하여 허혈성 심장질환을 예방하고, 예후를 개선시킬 수 있다는 사실이 밝혀지면서 이상지질혈증 개선을 위한 근거중심 임상진료지침들이 개발되고 있으며, 기존의 지침을 바꿀만한 새로운 연구 결과들이 축적되면 이를 바탕으로 개정하는 노력들이 이루어지고 있다(Grundy et al, 2004; Genest et al, 2009, 한국지질동맥경화학회, 2009).

2001년 발표된 NCEP (National Cholesterol Education Program) ATP (Adult Treatment Panel) III가 이상지질혈증 진료지침의 근간이 되고 있으며, 2004년에는 새로이 발표된 PROVE-IT (PRavastatin Or atorVastatin Evaluation and Infection Therapy) 연구 등의 결과에 근거하여 지질 치료목표의 추가적인 변화가 제시되었다. 관상동맥질환의 유무나 위험인자 유무에 대한 고려뿐만 아니라 Framingham score를 이용한 10년 위험도를 계산하여 고위험군 분류에 이용함으로써 보다 적극적으로 지질대사 이상을 개선하는 노력을 하도록 하고 있다.

국내에서는 한국지질동맥경화학회에서 1996년 「고지혈증 치료지침」 제1판을 출간한 이후 2003년에 「이상지질혈증 치료지침」 제2판을 발표하였으며 2009년에 2005년 국민건강영양조사 결과를 근거로 하여 제2판 수정보완판을 발간하였다(한국지질동맥경화학회, 2009). 그러나 치료지침을 구체화할 만한 한국인을 대상으로 한 임상연구 결과가 부족하여 외국의 치료지침을 참고하여 치료기준을 정하였다. 한국인의 이상지질혈증과 심뇌혈관질환의 발생 양상이 서양인과 차이가 있음을 고려하면 외국의 치료지침을 그대로 적용하는 것은 적절치 않다(Barzi et al, 2006; 김상현, 2005).

한편, 여러 연구에서 이상지질혈증 치료에 있어 치료지침의 내용과 실제 임상 진료 사이에 괴리가 존재함을 보고하고 있다(Pearson & Peters, 1997; Pearson et al, 2000; EUROASPIRE II Study Group, 2001; Keech et al, 2000). 새로운 연구 결과들에 따라 진료기준이 강화되고 있음을 감안할 때, 국내에서 치료 간극의 정도와 이에 영향을 미치는 요인을 파악하는 것은 진료기준 설정에 있어 중요하다.

국내 연구에서도 기저 저밀도지단백 콜레스테롤 농도에 따라 치료가 필요한 환자 중에서 84.7%의 환자가 약물치료를 받았으나, 약 15%의 환자는 약물치료가 필요함에도 불구하고 약물치료를 받고 있지 않음을 보고하였으며(김상현, 2006), 치료 후 최종적으로 51%의 환자가 치료 목표치인 100mg/dL 미만에 도달하여, 환자들의 절반은 치료 목표에 도달하지 못하였다(성지동 등, 2005). 김상현 등(2006)의 연구에서는 전체 환자의 41%가 치료 목표치에 도달하였고, 관동맥질환자군의 약 37%, 관동맥질환자가 아닌 군의 52%의 환자만이 치료 목표치에 도달하였다고 보고하여 치료간극이 상당 부분 존재함을 보여주었다. 이러한 연구결과들이 대부분 우리나라 일부 병원이나 특정 전문 과목을 중심으로 이루어진 역학연구인 것을 고려하면 일차진료 현황을 포함하여 우리나라 전체를 대표할 만한 자료를 이용한 치료 간극에 대한 역학 연구는 미흡한 실정이다.

최근 서구에서의 이상지질혈증 진료지침이 혈중 저밀도지단백 콜레스테롤을 목표치 아래로 가능한 더 낮출수록 좋다는 개념(The lower, the better)으로 강화되어 가는 추세이나, 서구와는 질병발생 양상에 차이를 보이는 우리나라에서 이상지질혈증 현황과 심뇌혈관질환 위험도, 치료간극에 대한 근거자료에 기반한 이상지질혈증 관리가 필요한 시점이다.

1.2 연구의 필요성

임상진료지침은 특정한 상황에서 임상 의사와 환자의 의사결정을 돕기 위해 체계적으로 개발된 진술로서, 진료의 지속성을 유지하고 의사의 진료와 과학적 근거의 간격을 줄이는데 효과적인 도구로서 간주되고 있다.

현재 국내 이상지질혈증 진료지침에서는 진단기준과 치료기준을 달리 설정하고 있으며, 건강보험심사평가원 심사기준 또한 이와 상이하다(표1). 국내 이상지질혈증 진단기준은 국민건강영양조사의 결과에서 나타난 지질농도의 분포를 감안하여 설정하였으며, 치료기준은 한국인들을 대상으로 한 대규모의 임상시험 결과가 없는 상황에서, 기존 외국의 지침을 참고하여 전문가들의 의견을 모아 설정하였다(한국지질동맥경화학회, 2009).

표 1. 국내 이상지질혈증 진단, 치료 및 심사기준

(단위 : mg/dl)

구분	진단기준	치료기준(목표치)	심사기준
Total Cholesterol	≥ 230		<순수 고콜레스테롤혈증의 경우> - 위험요인 무 : TC ≥ 250 - 위험요인 유 : TC ≥ 220
LDL-C	≥ 150	고위험군 < 100 중등군 < 130 저위험군 < 160	
HDL-C	< 40		
Triglyceride	≥ 200		<순수 고트리글리세라이드혈증의 경우> - 위험요인 무 : TG 연속2회 > 400 - 위험요인 유 : TG 연속2회 > 200
non HDL-C		고위험군 < 130 중등군 < 160 저위험군 < 190	
기타			<고콜레스테롤 및 고트리글리세라이드혈증의 복합형인 경우> - 위험요인 무 : TC≥250 & TG≥320 - 위험요인 유 : TC≥220 & TG≥200

한국형 지질저하제 처방 가이드라인 근거

진단기준, 치료기준 및 심사기준이 상이한 점은 일선 임상인들의 진료에 혼란을 줄 수 있으며, 치료가 필요한 환자들이 보험혜택을 받지 못하게 되는 문제가 발생할 수 있다. 심혈관질환에 대한 예방적 개념이 간과되지 않고, 비용효과 측면에서도 효율적인 국내 실정에 맞는 실질적인 진료기준 설정이 필요하며, 이를 바탕으로 한 심사기준이 필요하다.

이에 한국형 이상지질혈증 임상진료지침 개발이 절실하며, 이를 위해서는 우선 세계 각국의 이상지질혈증 진료지침을 살펴보고 비교분석해 볼 필요가 있다. 또한 국외의 이상지질혈증에 대한 치료지침을 우리나라에 어떻게 적용할 수 있을 지에 대한 해답을 찾기 위해서는 한국인의 이상지질혈증 및 심뇌혈관질환의 발생 양상 등을 고려해야 할 것이다.

1.3 연구 목적

본 연구의 목적은 한국형 이상지질혈증 진료지침 개발 방향에 대한 근거를 산출하고자 함이며, 이를 위한 세부 목적은 다음과 같다.

첫째, 국내외 각국의 이상지질혈증 진료지침을 검색하고 선택된 지침을 핵심질문별로 비교 분석하여 국내 적용 가능성을 검토하고 근거마련을 위한 아젠다를 도출한다.

둘째, 한국의 이상지질혈증과 심뇌혈관질환의 역학 및 지질저하제 처방현황에 대하여 고찰함으로써 치료간극을 파악한다.

셋째, 각국의 임상진료지침에 대한 체계적 고찰과 한국의 심뇌혈관질환의 역학 및 지질저하제 처방에 대한 고찰을 통해 우리나라 현실에 맞는 실질적인 이상지질혈증 진료지침 개발에 대한 방향을 제시한다.

2. 연구방법

2.1 연구과정 개요

본 연구는 한국형 이상지질혈증 진료지침 개발에 대한 방향을 제시하는 것을 목적으로 하며, 진료지침을 검색하여 선택하는 것을 시작으로 질평가를 통해 최종 선택된 지침에 대하여 비교 및 분석을 하였다.

비교분석한 결과를 바탕으로 진료지침 개발에 필요한 핵심질문을 도출하고, 한국인의 역학적 특성과 국내외 지질저하제 처방양상을 고려하여 지침 개발 방향에 대한 전문가 토론회를 거쳐 최종적으로 이상지질혈증 진료지침 개발 방향을 제시하였다.

각 단계별 구체적인 방법은 2.2, 2.3장에서 제시하였으며, 전반적인 연구 과정은 그림 1과 같다.

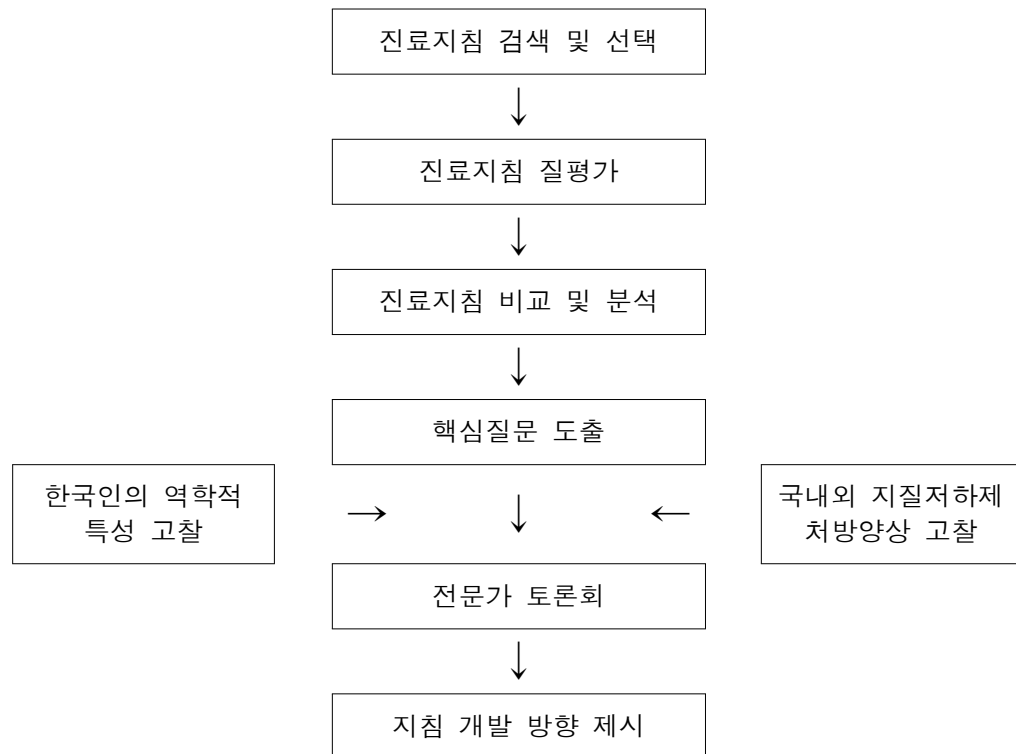


그림 1. 연구 과정 흐름도

2.2 이상지질혈증 임상진료지침 비교 및 분석

2.2.1 임상진료지침 검색 전략

본 연구에서는 임상진료지침의 체계적 검색을 위하여 다음과 같은 검색 전략을 수립하고 검색을 시행하였다.

2.2.1.1. 검색 데이터베이스

임상진료지침은 현재 이용 가능한 데이터베이스 범위 안에서 일차, 이차 데이터베이스 (지침 정보 센터)로 나누어 검색되었다. 사용된 데이터베이스는 다음과 같았다.

가. 일차 데이터베이스

- PubMed/MEDLINE <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
- EMBASE <http://www.embase.com>

나. 이차 데이터베이스

- National Guideline Clearing house <http://www.guideline.gov>
- NHS Evidence-National Library of Guidelines <http://www.library.nhs.uk/guidance>
- Guideline International Networks <http://www.g-i-n.net>

2.2.1.2 검색어

임상진료지침의 검색어는 지질 또는 콜레스테롤의 MeSH term, 절단 검색, 논리연산자 등의 검색기능을 적절히 활용하여 이상지질혈증의 약물치료를 검색하였다. 연도는 2004년 이후, 언어는 영어와 한국어로 제한하여 검색하였다. 자세한 검색어 및 검색결과는 부록 1에 자세히 기술하였다.

2.2.2 임상진료지침 선정기준과 선정방법

본 연구에서는 19세 이상 성인을 대상으로 하고, 국제 학회, 세계보건기구 등의 국제기구 및 각국 정부기관에서 개발한 임상진료지침을 선정하였다. 또한 임상진료지침이 약물치료의 적응증, 목표 등에 대한 내용을 포함한 것만을 대상으로 선정하였다. 일부 질환자만을 대상으로 하였거나, 스크리닝이나 영양 치료 등의 다른 내용만을 포함하거나 소규모 전문가들의 제안, 주정부, 일개 대학에서 개발한 치료지침은 배제하였다.

본 연구에 적합한 임상진료지침 선정은 두 명의 검토자가 독립적으로 시행하였고 의견 불일치가 있을 경우 논의하여 의견 일치를 이루었다.

2.2.3 임상진료지침 질평가

선정된 임상진료지침의 질을 평가하기 위하여 유럽 13개국에서 2003년도에 개발한 Appraisal of Guidelines Research and Evaluation (이하 AGREE)을 사용하였다. AGREE 도구의 목적은 지침 개발 과정을 체계적으로 평가하여 임상진료지침의 질을 평가하기 위함이다. 이 도구는 지침 개발 과정 중에서 생길 수 있는 비뚤림을 적절히 처리했는지, 지침의 외적 및 내적 타당도와 임상 상황에 적용 가능한 정도를 기준으로 질을 평가한다. 또한 지침 개발에 사용된 방법에 대한 판단, 최종 권고의 내용, 수용과 관련된 요인 등을 통해 지침을 평가한다 (AGREE Collaboration 2001).

AGREE 도구는 6개 영역, 23개 문항으로 구성되어 있으며 6개의 영역은 아래와 같다. 영역 점수는 각 영역의 개별 문항 점수를 합산하여 해당 영역의 최대 점수에 대한 백분율로 표준화한다.

- ① 범위와 목적: 지침의 전반적 목적, 특정 임상 질문, 대상 인구 집단
- ② 이해 당사자의 참여: 지침 사용자의 견해에 대한 대표성
- ③ 개발의 엄격성: 근거를 모아서 결합하는 과정과 권고를 만들어 내고 갱신하는 방법
- ④ 명확성과 표현: 지침의 언어와 형식
- ⑤ 적용성: 지침 적용 시 발생할 수 있는 조직적, 행동적, 비용적 영향
- ⑥ 편집 독립성: 권고의 독립성, 지침 개발 그룹에서 생길 수 있는 이해 상충

첫 번째 영역인 범위와 목적에는 세 개 문항이 있으며 지침의 전반적 목적을 구체적으로

기술, 지침에서 다루는 임상 질문이 특이적으로 기술, 지침 적용 대상자인 환자에 대해 구체적으로 기술하고 있는지를 내용으로 담고 있다. 두 번째 영역인 이해 당사자의 참여는 지침 개발 그룹에 모든 관련 법칙이나 이해당사자들이 포함, 환자의 관점과 선호를 추구, 지침 사용자가 명백하게 규정, 목표 사용자를 대상으로 지침에 대한 사전조사를 시행하였는지 평가하고 있다. 세 번째 영역인 개발의 엄격성은 7개의 문항이 있으며 그 내용은 다음과 같다. 근거 검색에 체계적인 방법을 사용, 근거를 선택하는 기준이 명시, 권고 도출의 방법이 명시, 권고 도출에 건강상 편익/부작용/위험을 고려, 권고와 이를 지지하는 근거들이 명시적으로 연결, 지침 출간 전에 전문가에 의한 외부 검토, 지침의 갱신 절차가 있었는지에 관한 항목이다. 네 번째 영역인 명확성과 표현은 권고안이 특이적이며 모호, 임상 상황에서 선택할 수 있는 다양한 방법이 명확하게 제시, 주요 권고안을 쉽게 확인, 지침을 적용하기 위한 도구가 있는지 평가한다. 다섯 번째 영역인 적용성은 권고를 적용할 때 기관에서 발생할 수 있는 잠재적 장벽에 대해 고려, 권고를 적용할 때 발생할 수 있는 비용 문제를 고려, 지침 시행 정도를 모니터링하고 평가할 수 있는 주요 기준이 제시되어 있는지를 내용으로 하고 있다. 마지막 영역인 편집 독립성은 지침의 내용은 재정 후원을 한 단체로부터 독립, 지침 개발 구성원들의 이해 상충 문제를 기록하였는지에 관한 항목이다.

6개 영역 안의 23개 문항에 대해서는 ‘매우 동의함’, ‘동의함’, ‘동의하지 않음’, ‘전혀 동의하지 않음’의 4점으로 평가한다. 모든 평가 후에는 전반적 평가를 ‘강하게 권고함’, ‘권고함’, ‘권고하지 않음’, ‘잘 모르겠음’의 분류로 평가자가 각 평가 기준을 모두 고려하였을 때 어떤 판단을 내릴지 평가하게 된다. ‘강하게 권고함’은 대부분의 항목과 영역에서 영역 점수가 60% 이상이고, 3 또는 4점으로 점수가 높은 경우에 해당된다. 이 때 지침의 질은 전반적으로 높고 조건이나 변경 없이 임상에서 사용 가능하다. ‘권고함’은 높은 점수(3-4점)와 낮은 점수(1-2점)를 기록한 문항 수가 비슷하고 대부분의 영역 점수가 30-60%인 경우에 해당된다. 이 때 지침의 질은 전반적으로 적절하지만 일부 항목에 대해 정보가 불충분한 경우이다. 지침 개발 방법에 대한 충분한 정보가 제공된다면 이 지침은 임상에서 사용을 고려할 수 있게 된다. ‘권고하지 않음’은 대부분의 항목에서 낮은 점수(1-2점)를 기록하고 대부분의 영역 점수가 30%미만인 경우로 이 경우에는 지침의 질은 전반적으로 낮고 심각하게 부족한 상황이다. 따라서 이 경우에는 임상에서 지침의 사용을 권고할 수 없다.

질 평가를 위해서 2006년 12월에 발표된 한국어판 AGREE를 사용하였다. 네 명의 검토자가 두 군으로 나뉘어 두 명 씩 같은 지침에 대해 독립적으로 질 평가를 수행하였다.

2.2.4 핵심질문 결정

임상진료지침의 평가를 위한 핵심질문은 임상 전문가들에 의해 결정되었으며 그 항목은 다음과 같았다.

가. 진단기준의 유무

나. 위험도 평가

■ 평가 방법

- ① 임상 소견에 근거한 고위험군 평가
- ② 주요 위험인자 개수 계산
- ③ 위험도 평가

■ 고위험군으로 평가되는 임상 소견

- ① 관상동맥 질환
- ② 기타 동맥경화성 질환 (뇌혈관질환, 말초혈관질환)
- ③ 당뇨병
- ④ 가족성 고콜레스테롤혈증

■ 위험도 평가 도구

- ① 결과 변수 (관상동맥질환 발생, 심혈관질환 발생, 심혈관질환 사망)
- ② 포함된 변수 (전통적 위험인자, 종족, 조기 심혈관 질환 가족력, hs-CRP)

다. 치료 목표 및 목표치

- 일차 목표 (LDL-C, apoB, total cholesterol [TC])
- 이차 목표 (HDL-C, triglyceride, non-HDL-C, TC/HDL-C, apoB/apoA1, hs-CRP)
- 초고위험군 치료 목표치

라. 치료 시작 기준

- 약물치료 시작 전 생활 요법 시행 기간 (위험군에 따라 정리)

마. 약물치료 추적 검사

- 치료 효과 추적 간격
- AST/ALT 추적 여부
- CK 추적 여부

2.2.5 진료지침 개발 방향 제시

이상지질혈증 진료지침 개발 방향을 제시하기 위해 2009년 12월 7일 비공개 토론회를 개최하였다. 토론의 참석자로서 진료지침에 대한 지식과 경험, 그리고 적극적인 관심을 가진 분들의 의견을 수렴하고자 약물역학위해관리학회 박병주 교수, 2009년 「고지혈증 치료지침」을 발간한 한국지질동맥경화학회 치료지침 제정 위원회 제2판 수정보완판 위원장(신현호 교수)과 간사(성지동 교수)와 「고지혈증 치료지침」 제3판 제정 위원회 위원장(백상홍 교수), 2009년 「뇌졸중 진료지침」 집필위원회에 참여한 유경호 교수, 오미선 교수, 2009년 「한국인의 평생건강관리」 제3판 집필위원회 위원장 김영식 교수, 건강보험심사평가원 진료심사평가위원회 이상무 위원 등을 포함하였다. 세계 각국의 이상지질혈증 진료지침의 평가 및 우리나라에서의 적용, 우리나라 이상지질혈증 진료지침 개발 경험과 근거중심 진료지침 개발을 위한 핵심질문 및 권고안에 대하여 인제의대 조영규 교수, 성균관 의대 성지동 교수가 발표하였다. 그 후 종합 토론을 하였고 세부 참석자는 다음과 같았다.

표 2. 진료지침 개발 방향에 대한 토론회 참석자 목록

구분	성명	소속
좌장	박병주	서울대학교 의과대학 예방의학교실
	신현호	관동 의대 제일병원 심혈관내과
발표자	성지동	삼성서울병원 순환기내과
	조영규	인제대 서울백병원 가정의학과
토론자	강재헌	인제대 서울백병원 가정의학과
	김수영	한림대 강동성심병원 가정의학과
	김영식	서울아산병원 가정의학과
	백상홍	가톨릭의대 강남성모병원 순환기내과
	송홍지	한림대 성심병원 가정의학과
	오미선	한림대 성심병원 신경과
	오상권	건강보험심사평가원 진료심사평가위원회
	유경호	한림대 성심병원 신경과
	이상무	한국보건의료연구원 보건의료분석실
	이원영	성균관 의대 강북삼성병원 내분비내과
	이희영	한국보건의료연구원 의료기술분석팀

2.3 지질저하제 처방 시 고려해야할 한국인의 특성 및 국내외 지질저하제 처방 양상

국내외에서 발표된 학술논문, 단행본 등을 검색하여 한국인의 이상지질혈증 및 심뇌혈관 질환의 역학적 특성을 조사하고, 지질저하제의 처방현황을 파악하였다.

표 3. 검색 데이터베이스 (Electronic searches)

구분	데이터베이스
PubMed	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
국외 국제약물역학회지	http://www3.interscience.wiley.com/journal/5669/home
drug safety	http://drugsafety.adisonline.com/
국내 한국의학논문데이터베이스(KMbase)	http://kmbase.medic.or.kr/
국회도서관	http://www.nanet.go.kr/main.jsp
관련 기관	
국민건강영양조사	http://knhanes.cdc.go.kr/
한국지질동맥경화학회	http://www.lipid.or.kr/

3. 연구결과

3.1 이상지질혈증 임상진료지침 비교 및 분석

3.1.1 임상진료지침 질평가 결과

임상진료지침 검색 전략에 따라 검색한 결과 12개의 지침(표 4)이 검색 되었다. 그 12개의 지침은 미국 2004, 영국 2005, 호주 2005, 싱가포르 2006, 일본 2007, 유럽 2007, 스코틀랜드 2007, 핀란드 2007, 영국 2008, 사우디아라비아 2008, 캐나다 2009, 한국 2009 이었다. 이 12개의 지침에 대하여 네 명의 검토자가 두 군으로 나뉘어 같은 임상진료지침을 AGREE를 사용하여 질평가를 한 결과는 다음과 같았다(표 5). 이 질평가 결과에 따라 임상진료지침의 비교 및 분석을 위한 지침은 미국, 싱가포르, 일본, 유럽, 스코틀랜드, 영국, 캐나다, 한국의 지침으로 결정되었다. 자세한 항목별 질평가 결과는 부록 2에 자세히 기술되었다.

표 4. 질평가에 포함된 임상진료지침

No.	지침	개발자	출처	웹사이트
1	미국04	National Heart, Lung, and Blood Institute	Circulation, 2004; 110: 227-239	http://circ.ahajournals.org/cgi/reprint/110/2/227
2	영국05	Joint British Societies	Heart 2005;91(Suppl V):v1-v52	http://heart.bmj.com/content/91/suppl_5/v1.full.pdf
3	호주05	National Heart Foundation of Australia and the Cardiac Society of Australia and New Zealand	Heart Lung and Circulation 2005;14:275-291	http://www.heartfoundation.org.au/SiteCollectionDocuments/Lipids%20HLC%20Pos%20Statement.pdf
4	싱가포르06	Singapore Ministry of Health	-	http://www.moh.gov.sg/mohcorp/publications.aspx?id=16424
5	일본07	Japan Atherosclerosis Society	Journal of Atherosclerosis and Thrombosis 2007;14-16	-
6	유럽07	European Society of Cardiology	European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation 2007; 14(Suppl 2):S1-S113	http://journals.lww.com/ejcp/Citation/2007/09001/European_guidelines_on_cardiovascular_disease.2.aspx
7	스코틀랜드07	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	-	http://www.sign.ac.uk/pdf/sign97.pdf
8	핀란드07	Finnish Medical Society Duodecim	Wiley Interscience, John Wiley & Sons; 2007 Feb 9	-
9	영국08	The National Collaborating Centre for Primary Care (NCCPC)	-	http://www.nice.org.uk/CG067
10	사우디08	Qatif Primary Health Care - National Government Agency	-	http://www.abudhabimed.com/upl_images/PDFs/Metabolic_Syndrome/Dr.Bader_Al_Mustafa_CMR_Guideline_2008.pdf
11	캐나다09	Canadian Cardiovascular Society	Can J Cardiol 2009;25(10):567-579	http://ccs.ca/download/consensus_conference/consensus_conference_archives/2009_Dyslipidemia-Guidelines.pdf
12	한국09	한국지질동맥경화학회	한국지질동맥경화학회	http://www.lipid.or.kr/

표 5. 임상진료지침 질평가 결과표

구분	전반적권고		포함	영역1	영역2	영역3	영역4	영역5	영역6
미국04	1	2	Y	78	42	67	92	67	75
영국05	3	1	N	78	25	50	83	33	50
호주05	3	1	N	83	42	50	75	50	58
싱가포르06	2	2	Y	94	46	43	79	50	50
일본07	2	2	Y	83	13	26	79	22	8
유럽07	1	1	Y	94	42	83	96	72	96
스코틀랜드07	3	1	Y	78	46	74	88	56	33
핀란드07	3	3	N	72	0	5	58	28	25
영국08	2	1	Y	83	63	90	79	56	42
사우디08	2	2	N	89	50	50	71	56	25
캐나다09	2	2	Y	78	38	74	63	44	100
한국09	2	3	Y	61	29	10	38	28	50

* 전반적 권고 : "1" 강력히 권고함, "2" 권고함, "3" 권고하지 않음

* 영역1=범위와 목적; 영역2=이해 당사자의 참여; 영역3=개발의 엄격성; 영역4=명확성과 표현; 영역5=적용성; 영역6=편집독립성

3.1.2 선택된 임상진료지침의 특성

임상진료지침의 검색 후 질 평가를 시행하였다. 질 평가 결과 AGREE 평가영역 6개 중에서 3개 영역 이상에서 영역 점수가 60% 이상인 경우의 임상진료지침은 5개 이었다. 이 5개의 임상진료지침은 미국, 캐나다, 유럽, 영국, 스코틀랜드의 지침이었고, 이들을 본 연구에서 수행할 임상진료지침 비교 및 분석에 포함하였다. AGREE는 주로 임상진료지침의 방법론적인 부분에서의 평가에 중점을 두었으므로, AGREE 점수만을 가지고 비교 분석할 임상진료지침을 선정하는 것에 문제가 있다고 판단하여 내용적인 면을 고려하여 일본과 싱가포르의 지침도 포함하였다. 일본의 지침은 지역적 특성을 반영하였고, 싱가포르의 지침은 다른 나라의 지침을 adaptation 할 때 자국의 역학 자료를 가지고 지침을 개작하였고, 위험인자를 분류할 때 인종을 고려하였다. 이러한 이유로 비교 분석할 최종 임상진료지침에는 미국, 캐나다, 유럽, 영국, 스코틀랜드, 일본, 싱가포르 총 8개의 임상진료지침이 선정되었다. 최종 선정된 8개의 임상진료지침의 특성을 요약하면 표 6와 같다.

표 6. 최종 선정된 8개의 임상진료지침의 특성

구분	미국	싱가포르	일본	유럽	스코틀랜드	영국	캐나다	한국
개발년도	2004	2006	2007	2007	2007	2008	2009	2009
개발자	학회	정부	학회	학회	정부	정부	학회	학회
Adaptation	N	Y	N	N	N	N	N	N
Literature Search	Systematic	Not reported	Not reported	Systematic	Systematic	Systematic	Systematic	Not reported
근거수준	Y	Y	Y	N*	Y	Y	Y	N
권고수준	N	Y	Y	N*	Y	N**	Y	N

* 임상진료지침에 근거수준, 권고수준이 있고 Lipid 지침에서도 평가했다고 표현이 되어 있으나, 지침내용에는 명시되어 있지 않음

** 권고수준을 나누지는 않고 should be로 표현하며, 2009년도부터는 grade가 나누어짐

미국에서는 1988년 National Cholesterol Education Program (NCEP)에 의해 근거에 의거한 콜레스테롤 임상진료지침이 처음으로 발간되었다. 이후 추가된 임상시험 등의 근거를 바탕으로 1993년, 2001년에 재개정어 두 번 이루어졌다. 2001년 Adult Treatment Panel (ATP) III가 발간된 후, 스타틴 치료 효과에 대한 5개의 대규모 임상시험이 발표되었고, 발표된 임상시험의 결과에 근거하여 2004년 NCEP의 ATP III의 수정판이 발간되었다. 수정판에는 심혈관질환 기왕력을 가진 초고위험군에 대해 LDL-C의 치료 목표치를 70mg/dL 미만으로 정하고 있으며, 근거수준(level of evidence)으로 근거의 종류(type of evidence)와 근거의 강도(strength of evidence)를 함께 제시하고 있다(부록 3).

싱가포르 보건부(Ministry of Health, Singapore)에 의해 2006년 발간된 싱가포르의 임상진료지침은 미국의 ATP III, 유럽의 European Society of Cardiology, 영국의 Joint British Society의 임상진료지침을 adaptation한 임상진료지침이다. 위험도 평가방법으로 10년 관상동맥질환 위험도를 싱가포르 역학 자료에 의해 구해진 Framingham risk score 도구로 평가하는 것이 특징이다. 근거수준을 6 단계로 분류하고 있으며, 이에 따라 권고 수준은 A, B, C, GPP(good practice point) 4 단계로 제시하고 있다(부록 3).

1987년 일본에서 열린 고지혈증에 대한 학회에서는 고지혈증 진단기준을 제안하였는데, 이는 전문가들의 의견에 근거한 것이었으며, 1997년 일본동맥경화학회(Japan

한국형 지질저하제 처방 가이드라인 근거

Atherosclerosis Society, JAS)에 의해 “일본인에서의 고지혈증 치료 지침”이 발간되었다. 이후 NIPPON DATA80과 Japan Lipid Intervention Trial (J-LIT)과 같은 임상시험을 통하여 위험인자의 동반에 대한 문제가 제기되었으며, 2002년에 “죽상경화 심혈관질환 치료지침”이 발간되었다.

일본은 관상동맥질환이 서양의 1/3 수준이고, 뇌졸중이 서양의 2배라는 서양과 다른 질병 역학을 가지고 있고, 일본에서 일반적으로 처방되는 지질저하제의 용량은 외국의 임상연구에서 사용되는 용량보다 낮다. 따라서 2007년 JAS는 NIPPON DATA 80 등과 같은 코호트 연구와 MEGA등과 같은 임상시험을 바탕으로 일본만의 치료지침을 개발하여 발간하였다. 일본의 임상진료지침에는 근거수준을 3단계로 분류하고 있으며, 권고수준은 5단계로 분류하여 제시하고 있다(부록 3).

유럽에서 2007년 유럽심장학회 (European Society of Cardiology)에서 발간한 심혈관질환 임상진료지침에는 lipid에 대한 지침이 포함되어 있다. 유럽 임상진료지침은 체계적인 문헌 고찰을 통해 근거를 정리하였으며, 근거수준과 권고수준의 기준을 제시하고(부록 3), 평가했다고 기술되어 있으나, 지침 내용에는 구체적으로 명시되어 있지 않다.

스코틀랜드는 2007년 Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)에 의해 임상진료지침을 개발하였으며, 영국은 2008년 The National Collaborating Centre for Primary Care (NCCPC)에 의해 임상진료지침을 개발하였다. 스코틀랜드와 영국은 정부 주도하에 임상진료지침을 개발하였고, 경제성 분석 결과를 중요시하고, LDL-C level보다 전반적인 심혈관질환 위험도를 더 중요시 한 것이 특징이다. 근거수준은 8단계로 나누어 제시하고 있으며, 스코틀랜드는 권고수준을 4단계로 나누어 제시하고 있고, 영국은 권고수준을 나누지 않고 should be로 표현하며, 2009년도부터는 grade가 나누어진다고 한다(부록 3).

가장 최근인 2009년 10월에 개발된 캐나다 진료지침은 캐나다 심혈관 학회 (Canadian Cardiovascular Society)에서 개발되었으며, 최근 연구결과를 반영하여 치료 목표로 apoB, hs-CRP를 고려하고 있다. 체계적인 문헌 고찰을 통해 근거를 정리했으며, 근거수준과 권고수준을 각 3단계로 나누어 제시하고 있다(부록 3).

한국에서는 한국지질동맥경화학회에서 1996년, 2003년에 ‘고지혈증 치료지침’ 제1판과 제2판을 발간하였으며, 2005년도에 실시된 국민건강영양조사 자료를 바탕으로 2009년에 제2판의 수정 보완판을 발간하였는데, 근거수준과 권고수준은 제시하지 않고 있다.

3.1.3 임상진료지침 비교

선택된 스코틀랜드, 영국, 캐나다, 유럽, 싱가포르, 미국, 한국 일본의 임상진료지침을 진단 기분, 위험도 평가, 치료목표와 목표치, 치료 시작기준, 약물치료 추적 검사의 영역으로 세분화하여 비교하였다.

3.1.3.1 진단기준 비교 결과

진단 기분에 대하여서는 크게 진단기준을 제시한 지침과 제시하지 않은 지침으로 구분할 수 있었는데 스코틀랜드, 영국, 캐나다, 유럽의 4개의 임상진료지침은 진단기준을 제시하지 않았으며 싱가포르, 미국, 한국, 일본은 진단기준을 제시하고 있었다.

진단기준 제시항목은 네 개의 임상진료 모두 공통적으로 고-TC, 고-LDL-C, 저HCL-C, 고-TG을 택하고 있었으나 수치는 차이가 있었는데 미국과 싱가포르는 고-TC 240 이상, 고-LDL-C 160이상, 저HCL-C 40이하, 고-TG 200이상으로 같았으며 일본은 고-TC 220 이상, 고-LDL-C 140이상, 저HCL-C 40이하, 고-TG 150이상이었다. 우리나라는 고-TC 230이상, 고-LDL-C150이상, 저HCL-C 40이상, 고-TG 200이상으로 저HCL-C과 고-TG에 있어서는 미국, 싱가포르와 동일하였으나 고-TC, 고-LDL-C에 있어서는 미국, 일본과 모두 다른 기준을 가지고 있었다(표 7).

표 7. 진단기준 비교

가이드라인	진단기준 제시	진단기준 미제시	고-TC	고-LDL-C	저-HDL-C	고-TG
스코틀랜드		○				
영국		○				
캐나다		○				
유럽		○				
싱가포르	○		≥ 240	≥ 160	<40	≥ 200
미국	○		≥ 240	≥ 160	<40	≥ 200
한국	○		≥ 230	≥ 150	<40	≥ 200
일본	○		≥ 220	≥ 140	<40	≥ 150

3.1.3.2 위험도 평가 비교 결과

위험도 평가 비교는 평가방법과 고위험군으로 평가되는 임상조건, 위험도 평가에 포함되는 주요 위험인자, 위험도 평가 도구, 위험도 분류 간에 차이가 있는지를 나누어 비교하였다.

가. 위험도 평가요소

위험도 평가 요소는 크게 임상조건에 근거한 고위험군 평가, 주요 위험인자 개수 계산, 심혈관질환 위험도 평가의 3가지였으며 모든 지침에서 임상조건에 근거한 고위험군 평가를 실시하고 공통적으로 사용하고 있었으나, 일본만이 심혈관질환 위험도 평가를 반영하고 있지 않은 것과 싱가포르, 미국, 한국, 일본의 지침만이 주요 위험인자 개수를 계산하여 활용하는 것으로 나타났다(표 8).

표 8. 위험도 평가 방법

가이드라인	임상조건에 근거한 고위험군 평가	주요 위험인자 개수 계산	심혈관질환 위험도 평가
스코틀랜드	○		○
영국	○		○
캐나다	○		○
유럽	○		○
싱가포르	○	○	○
미국	○	○	○
한국	○	○	○
일본	○	○	

나. 고위험군으로 평가되는 임상조건

고위험군으로 평가되는 임상조건은 관상동맥질환, 다른 동맥경화성 혈관 질환, 당뇨병, 가족성 고콜레스테롤혈증을 중심으로 활용되고 있었으며 관상동맥질환과 다른 동맥경화성 혈관 질환은 모든 지침에서 사용되었으나 당뇨병은 영국에서만 사용이 되어지지 않았으며 가족성 고콜레스테롤혈증의 경우에는 스코틀랜드와 유럽에서만 활용되고 있었다(표 9).

표 9. 고위험군으로 평가되는 임상소견

가이드라인	관상동맥질환	다른 동맥경화성 혈관질환*	당뇨병	가족성 고콜레스테롤혈증
스코틀랜드		○		
영국 †		○		
캐나다		○		
유럽		○		
싱가포르	○		≥ 240	≥ 160
미국	○		≥ 240	≥ 160
한국	○		≥ 230	≥ 150
일본	○		≥ 220	≥ 140

* 뇌혈관질환, 말초혈관질환, 복부동맥류 등

† 영국의 진료지침은 당뇨병 환자, 가족성 지질대사 이상 환자, 질병의 경과나 약물치료에 의해 이차적으로 심혈관 질환의 위험이 증가된 사람은 대상으로 하지 않음

다. 위험도 평가에 포함되는 주요 위험인자

위험도 평가에 포함되는 주요 위험인자는 연령/성별, 가족력, 흡연, 고혈압, 저-HDL-C, 고-TC(LDL-C), 종족, 당뇨병 등이었으며 위험도 인자의 개수를 계산하는 지침 모두에서 연령/성별, 가족력, 흡연, 고혈압, 저-HDL-C를 주요 인자로 활용하고 있었다. 싱가포르는 고-TC(LDL-C)과 종족을, 일본은 당뇨병을 특이적으로 활용하고 있었다 (표 10).

표 10. 위험도 평가에 포함되는 주요 위험인자

구분	연령/ 성별	가족력	흡연	고혈압	저- HDL-C	고-TC (LDL-C)	종족	당뇨병 (내당능 장애)
싱가포르	○	○	○	○	○	○	○	
미국	○	○	○	○	○			
한국	○	○	○	○	○			
일본	○	○	○	○	○			○

라. 위험도 평가 도구

위험도 평가에 활용하고 있는 도구는 각국에 따라 차이가 있었으며 표 11과 같다.

한국형 지질저하제 처방 가이드라인 근거

표 11. 위험도 평가 도구

가이드라인	평가도구	결과변수	전통적 위험인자 외 포함된 변수
스코틀랜드	ASSIGN score	심혈관질환	사회적 빈곤수준, 가족력
영국 †	Framingham cardiovascular risk score (1991)	심혈관질환	-
캐나다	Framingham risk score(FRS) Reynolds risk score (RRS)	심혈관질환	RRS: 가족력, hs-CRP
유럽	SCORE chart	심혈관질환 사망	국가
싱가포르	Framingham risk score modified by Singapore epidemiological data	관상동맥질환	종족
미국	Framingham risk score	관상동맥질환	-
한국	?	관상동맥질환	?

† 영국의 진료지침은 당뇨병 환자, 가족성 지질대사 이상 환자, 질병의 경과나 약물치료에 의해 이차적으로 심혈관 질환의 위험이 증가된 사람은 대상으로 하지 않음

마. 위험도 분류

위험도를 분류하는 방식은 각 지침별로 상이하였으며 표 12과 같다.

표 12. 위험도 분류

구분	분류	산출방식	정의
스코틀랜드	저위험군		10년 심혈관질환 위험도 <10%
	중등도위험군		10년 심혈관질환 위험도: 10~20%
	고위험군	위험도 계산에 근거	10년 심혈관질환 위험도 ≥20%
임상 소견에 근거		심혈관질환 기왕력 당뇨병 (40세 이상) 가족성 고콜레스테롤혈증	
영국 †	저위험군		10년 심혈관질환 위험도 <20%
	고위험군	위험도 계산에 근거	10년 심혈관질환 위험도 ≥20% (일차예방)
		임상 소견에 근거	심혈관질환 기왕력 (이차예방)

구분	분류	산출방식	정의
캐나다	저위험군		10년 심혈관질환 위험도 <10%
	중등도위험군		10년 심혈관질환 위험도: 10~19%
	고위험군		10년 심혈관질환 위험도 ≥20% 동맥경화성 질환 대부분의 당뇨병
유럽	저위험군		SCORE risk<5%
	고위험군	위험도 계산에 근거 임상 소견에 근거	SCORE risk≥5% 동맥경화성 심혈관질환 기왕력 미세알부민뇨를 동반한 당뇨병 매우 높은 지질 농도
싱가포르	저위험군		10년 관상동맥 위험도 <10% 주요위험인자 0~1개
	중등도위험군		10년 관상동맥 위험도: 10~20%
	고위험군		10년 관상동맥 위험도>20% CHD & CHD risk equivalents
미국	저위험군		위험인자 0~1개
	중등도위험군		위험인자≥2개 & 10년 위험도<10%
	중등도 고위험군		위험인자≥2개 & 10년 위험도 10~20%
	고위험군		CHD or CHD risk equivalents
한국	저위험군		위험인자 0~1개
	중등도위험군		위험인자≥2개 & 10년 위험도≤20%
	고위험군		관상동맥질환 경동맥질환, 말초혈관질환, 복부동맥류 당뇨병 위험인자≥2개 & 10년 위험도>20%
일본	일차예방 대상자		
	저위험군		LDL-C을 제외한 위험인자 개수: 0개
	중등도위험군		LDL-C을 제외한 위험인자 개수: 1~2개
	고위험군		LDL-C을 제외한 위험인자 개수: 3개 이상 당뇨병, 뇌경색, 말초동맥질환
	이차예방 대상자		관상동맥 질환자

† 영국의 진료지침은 당뇨병 환자, 가족성 지질대사 이상 환자, 질병의 경과나 약물치료에 의해 이차적으로 심혈관 질환의 위험이 증가된 사람은 대상으로 하지 않음

3.1.3.3 치료목표와 목표치 비교 결과

치료목표와 목표치는 각각의 지표들이 활용하고 있는 일, 이차 치료목표는 어떠한 것들이 있는지와 그 수치의 값을 구분하여 비교하였다.

가. 일차 치료 목표

각 지표에서 가장 흔하게 공통적으로 사용되고 있는 치료목표치는 LDL-C이었으며 그 외 TC, apo B 등이 있었으며 표 13과 같다.

표 13. 일차 치료 목표

구분	LDL-C	TC	apoB
스코틀랜드		audit level*	alternate
영국		audit level*	
캐나다	○		
유럽	○	○	
싱가포르	○		
미국	○		
한국	○		
일본	○		

* 임상 소견에 근거한 고위험군에서만 치료 목표 제시

나. 이차 치료 목표

이차 치료 목표에는 TG, HDL-C, non-HDL, TC/HDL-C, apoB/apoA1, hs-CRP 등이 활용되고 있었으며 표 14와 같다.

표 14. 이차 치료 목표

가이드라인	TG	HDL-C	non-HDL	TC/ HDL-C	apoB/ apoA1	hs-CRP
스코틀랜드						
영국						
캐나다	○		○	○	○	○
유럽	○	○				
싱가포르	○	○				
미국			○			
한국			○			
일본	○	○				

다. 치료 목표치

치료목표치 비교 결과 각 지침이 상이하게 나타났다. 스코틀랜드와 영국의 지침은 구체적인 목표치를 제시하지 않고 임상소견에 근거한 고위험군에서의 기준만을 제시하고 있는데, 스코틀랜드는 고위험군에서 TC<5 mmol/L (193 mg/dl; minimum standard care)를, 영국은 고위험군에서 이차예방시 TC<5 mmol/L (~193 mg/dl; audit level)를 제시하고 있다. 캐나다의 경우에는 일, 이차 치료 목표치를 다음 표 15와 같이 제시하고 있다.

표 15. 캐나다 일, 이차 치료 목표치

일차 목표 치료 목표치		
	LDL-C 치료 목표치	apoB 치료목표치
저위험군	LDL-C ≥50% 감소	
중등도위험군	LDL-C<2.0 mmol/L (~77 mg/dl) or ≥50% 감소	apoB<0.80 g/L
고위험군	LDL-C<2.0 mmol/L (~77 mg/dl) or ≥50% 감소	apoB<0.80 g/L
이차 목표 치료 목표치		
: TC/HDL-C<4.0, non-HDL-C<3.5 mmol/L (~135 mg/dl)		
: apoB/apoA1<0.80, TG<1.7 mmol/L (~150 mg/dl), hs-CRP<2.0 mg/L		

유럽의 지침에서는 TC와 LDL-C의 치료목표치를 제시하고 있으며 그 내용은 다음 표 16과 같다

표 16. 유럽 지침의 치료 목표치

구분	TC 치료 목표치	LDL-C 치료목표치
저위험군	TC<5.0 mmol/L (~190 mg/dl)	LDL-C<3.0 mmol/L (~115 mg/dl)
고위험군	TC<4.5 mmol/L (~175 mg/dl) option : TC<4.0 mmol/L (~155 mg/dl)	LDL-C<2.5 mmol/L (~100 mg/dl) option :LDL-C<2.0 mmol/L (~80 mg/dl)

싱가포르의 지침에서는 위험군에 따른 LDL-C, HDL-C, TG의 목표치를 제시하고 있으며 내용은 다음 표 17과 같다.

한국형 지질저하제 처방 가이드라인 근거

표 17. 싱가포르 지침의 치료 목표치

구분	LDL-C	HDL-C	TG
저위험군	<160 mg/dl		
중등도위험군	<130 mg/dl	≥40 mg/dl	<200 mg/dl
고위험군	<100 mg/dl		

* 초고위험군 (very high risk group)

- 예: 당뇨병으로 진단되었거나, 여러 다른 위험인자가 함께 있는 관상동맥질환자
- optional goal: LDL-C<2.1 mmol/L (80 mg/dl)

미국의 치료지침에서는 위험군에 따라서 LDL-C와 Non-HDL-C의 치료목표치를 제시하고 있다. 또한 2004년 개정판에서 초고위험군을 정의하여 이들에 대한 치료목표치를 별도로 정하였으며 그 내용은 다음 표 18과 같다.

표 18. 미국 지침의 치료 목표치

구분	LDL-C 치료 목표치	Non-HDL-C 치료목표치
저위험군	<160 mg/dl	
중등도위험군	<130 mg/dl	
중등도 고위험군	<130 mg/dl (option: <100 mg/dl)	LDL-C 치료목표치 + 30 mg/dl
고위험군	<100 mg/dl (option: <70 mg/dl)	
초고위험군*	favor LDL-C optional goal <70 mg/dl	

* 초고위험군 (very high risk group)

- 심혈관질환 기왕력 + 1) 다수의 주요 위험인자(예, 당뇨병) 동반
- 2) 거의 조절되지 않는 심한 수준의 위험인자 (예, 계속되는 흡연) 동반
- 3) 대사증후군의 여러 위험인자 (예, 중성지방≥200 mg/dl +비-HDL-C≥130 mg/dl & HDL-C<40 mg/dl) 동반
- 4) 급성관동맥증후군 환자

한국의 치료지침은 미국 NCEP을 대부분 수용하여 적용하였으며 그 내용은 표 19와 같다.

표 19. 한국 지침의 치료 목표치

구분	LDL-C 치료 목표치	Non-HDL-C 치료목표치
저위험군	<160 mg/dl	<190 mg/dl
중등도위험군	<130 mg/dl	<160 mg/dl
고위험군	<100 mg/dl (option: <70 mg/dl)	<130 mg/dl
초고위험군*	favor LDL-C optional goal <70 mg/dl	

* 초고위험군 (very high risk group)

- 심혈관질환 기왕력 + 1) 여러 개의 주요 위험요인(특히 당뇨병)이 있을 때
- 2) 심한 수준의 잘 조절되지 않는 위험요인 (특히 계속되는 흡연)이 있을 때
- 3) 대사증후군의 여러 위험요인이 있을 때
- 4) 급성관동맥증후군

일본 지침의 치료목표치는 LDL-C, HDL-C, TG로 구분하여 제시하고 있으며 다음 표 20과 같다.

표 20. 일본 지침의 치료 목표치

구분	LDL-C	HDL-C	TG
일차예방 대상자			
저위험군	<160 mg/dl		
중등도위험군	<140 mg/dl	≥40 mg/dl	<150 mg/dl
고위험군	<120 mg/dl		
이차예방 대상자	<100 mg/dl		

3.1.3.4 치료 시작 기준 비교 결과

치료 시작 기준을 비교하기 위하여 각 지표에서 제시하고 있는 일차 치료를 중심으로 위험도 분류로 구분하여 약물치료 시작기준을 비교하였으며 약물치료 시작 전 생활요법 시행 기간도 위험도 분류로 구분하여 명시하였는지 여부와 명시된 내용을 비교하였다.

표 21. 약물치료 시작기준 비교표

	고위험군	중등도 위험군	저위험군
스코틀랜드	임상소견에 근거 - 모든 성인 위험도 계산에 근거 - 40세 이상 모든 성인	TC)8 mmol/L (~309 mg/dl)시 고려	고려하지 않음
영국	모든 성인	-	고려하지 않음
캐나다	모든 성인	LDL-C≥3.5 mmol/L (~135 mg/dl)	LDL-C≥5.0 mmol/L (~193 mg/dl)
유럽	생활 요법 먼저 시행 후 치료 목표치 고려하여 약물치료 시작 vs 모든 환자에게 스타틴 투여 (not clear)	-	고려하지 않음
싱가포르	LDL-C≥100 mg/dl	LDL-C≥130 mg/dl	LDL-C≥160 mg/dl
미국	LDL-C≥100 mg/dl (option: <100 mg/dl)	중등도 고위험군 - LDL-C≥130 mg/dl (option : 100~129 mg/dl) 중등도 위험군 - LDL-C≥160 mg/dl	LDL-C≥190 mg/dl (option : 160~189 mg/dl)
한국	명시되지 않음	명시되지 않음	명시되지 않음
일본	이차예방 대상자 - LDL-C≥100 mg/dl 일차예방 대상자 (고위험군) - LDL-C≥120 mg/dl	LDL-C≥140 mg/dl	LDL-C≥160 mg/dl

한국형 지질저하제 처방 가이드라인 근거

표 22. 약물치료 시작 전 생활요법 시행기간

	고위험군	중등도 위험군	저위험군
스코틀랜드	동시에 시작	3~6개월	-
영국	동시에 시작	-	-
캐나다	동시에 시작	명시되지 않음	명시되지 않음
유럽	명확하지 않음	-	-
싱가포르	명시되지 않음	명시되지 않음	명시되지 않음
미국	동시에 시작	3개월	3개월
한국	명시되지 않음	명시되지 않음	명시되지 않음
일본	이차예방 대상자 - 동시에 시작 일차예방 대상자 (고위험군) - 3~6개월	3~6개월	3~6개월

3.1.3.5 약물치료 추적 검사 비교 결과

약물 치료 추적검사 비교를 위하여서 추적 검사의 목적을 치료 효과 추적과 약물 부작용 검사로 구분하였으며 그 내용은 다음 표 23~24와 같다.

표 23. 치료효과 추적

구분	항목	검사 시기
스코틀랜드	TC, HDL-C	최소 1년마다*
영국	명시되지 않음	-
캐나다	lipid battery	6개월마다
유럽	명시되지 않음	-
싱가포르	lipid battery	최소 6~12개월마다
미국	lipid battery	4~6개월마다 †
한국	명시되지 않음	-
일본	lipid battery	3개월 간격 ‡

* 임상 소견에 근거한 고위험군: 3~6개월, 위험도 계산에 근거한 고위험군: 6~12개월

† 목표치에 도달하기 전: 6주 간격

‡ 첫 3달 간은 매달

표 24. 약물 부작용 검사

	AST/ALT	CK	creatinine
스코틀랜드	치료 전, 치료 12주 후 이후 주기적으로	근육증상 발생시	치료 전에만
영국	치료 전, 치료 3달 후 12달 후	근육증상 발생시	치료 전에만
캐나다	치료 전, 6개월마다	치료 전, 6개월마다	치료 전, 6개월마다
유럽	명시되지 않음	명시되지 않음	명시되지 않음
싱가포르	치료 전, 치료 8~12주 후 이후 최소 1년마다	근육증상 발생시 부작용 발생 고위험군*	-
미국	치료 전, 치료 12주 후 이후 1년마다	치료 전 근육증상 발생시	-
한국	치료 6주 후, 12주 후 이후 6개월마다	-	-
일본 †	첫 3달간 매달 이후 3개월 간격	첫 3달간 매달 이후 3개월 간격	첫 3달간 매달 이후 3개월 간격

* 신질환자, 고용량 스타틴 처방, 스타틴과 fibrate나 nicotinic acid의 복합처방

† 부작용 검사 항목 - 간기능검사 (AST/ALT/LDH/ALP/GGT/T-bilirubin),
신장기능검사 (소변검사, BUN/creatinine), CK, CBC

3.1.4 핵심질문 도출 결과

각 지침의 비교를 통하여 진단기준, 위험도 평가, 치료목표와 목표치, 치료시작 기준, 약물치료 추적검사에 대하여 연구진 합의를 통한 핵심질문을 도출하였으며 그 내용은 다음과 같다.

3.1.4.1 진단기준 핵심질문

- 이상지질혈증 진단기준이 필요한가?
- 우리나라의 적절한 이상지질혈증 진단기준은 무엇인가?

3.1.4.2 위험도 평가 핵심질문

- 우리나라에 가장 적합한 위험도 평가방법은 무엇인가?
- 고위험군으로 평가되는 임상소견은 무엇인가?

한국형 지질저하제 처방 가이드라인 근거

: 관상동맥질환, 기타 동맥경화성 질환(뇌혈관질환, 말초혈관질환), 당뇨병(전체인지
혹은 일부분인지), 가족성 고콜레스테롤혈증

- 위험성 평가도구의 결과변수로 적절한 것은 무엇인가?
- 위험성 평가도구에 포함되어야 할 변수는 무엇인가?

3.1.4.3 치료 목표와 목표치 핵심질문

- 치료 목표가 있어야 하는가?
- 적절한 일차 치료 목표는 무엇인가?
- 적절한 이차 치료 목표는 무엇인가?
- 위험군에 따른 적절한 치료 목표치는 무엇인가?

3.1.4.4 치료 시작 기준 핵심질문

- 치료 시작기준과 약물치료 시작기준이 별도로 있어야 하는가?
- 고위험군의 적절한 약물치료 시작기준은 무엇인가?
- 저위험군의 적절한 약물치료 시작기준은 무엇인가?
- 고위험군의 적절한 약물치료 시작 전 생활요법 시행기간은 어느 정도 인가?
- 저위험군의 적절한 약물치료 시작 전 생활요법 시행기간은 어느 정도인가?

3.1.4.5 약물치료 추적검사 핵심질문

- 적절한 치료 효과 추적 검사 시기는 언제인가?
- 지질저하제 처방시 부작용 감시를 위해 필요한 검사항목과 검사 시기는?

3.1.5 진료지침 개발 방향 제시 결과

도출된 핵심질문에 대하여 관련 학회 및 기관 소속의 임상 전문가 및 실무자를 대상으로 하여 자문회의를 실시하였으며 이를 통하여 제시된 결과는 다음과 같다.

3.1.5.1 진단기준

- 이상지질혈증 진단기준이 필요한가?

참여한 전문가 전원이 우리나라 자료에 근거한 이상지질혈증의 진단기준이 필요함에 대하여 만장일치로 합의하였다.

- 우리나라의 적절한 이상지질혈증 진단기준은 무엇인가?

우리나라의 적절한 이상지질혈증 진단기준은 현 상황에서는 근거의 부족으로 결정하기 어려우며 우리나라 사람을 대상으로 한 데이터가 축적이 되어야만 진단기준을 설정할 수 있을 것이다. 진단기준을 설정할 수 있는 근거가 되는 연구에는 대규모 코호트 연구가 필요할 것이나 코호트 연구의 시간적, 경제적 측면을 감안할 때 현존하고 있는 활용 가능한 데이터를 활용하여 사용하는 것이 효율적으로 판단되며 추후 장기적인 코호트 연구가 진행되는 것으로 진행하여야 할 것이다.

3.1.5.2 위험도 평가

- 우리나라에 가장 적합한 위험도 평가방법은 무엇인가?

우리나라가 사용하고 있는 Framingham study는 인종에 따른 한계를 나타내고는 있지만 현재 활용 가능한 기준 중에서는 가장 신뢰할 만한 근거를 제공하고 있으므로 임상에서는 이를 활용하여야 할 것이다. 그러나 추후 우리나라에 가장 적합한 위험도 평가방법을 개발할 수 있는 연구가 진행될 필요성이 있다.

- 고위험군으로 평가되는 임상소견은 무엇인가?

: 관상동맥질환, 기타 동맥경화성 질환(뇌혈관질환, 말초혈관질환), 당뇨병(전체인지 혹은 일부인지), 가족성 고콜레스테롤혈증

우리나라의 경우 가족성 고콜레스테롤혈증은 그 수가 매우 적어 포함의 당위성이 떨어진다. 당뇨의 경우 매우 중요한 인자이나 1형 당뇨병과 2형 당뇨병은 구분되어서 다루어져야 할 것이다. 2010년 3월에 곧 출간될 NCEP ATP-IV를 분석하여 추후 논의가 필요하다.

- 위험성 평가도구의 결과변수와 위험성 평가도구에 포함되어야 할 변수에 대해서는 향후 논의가 필요하다.

3.1.5.3 치료 목표와 목표치

- 치료 목표가 있어야 하는가?

: 토론회에 참여한 전문가들은 치료 목표가 필요하다고 의견을 모았다.

- 적절한 일차 및 이차 치료 목표와 위험군에 따른 적절한 치료 목표치에 대해서는 향후 논의가 필요하다.

3.1.5.4 치료 시작 기준

치료 시작 기준에서 핵심질문으로 도출된 5가지 항목에 대해서는 향후 논의가 필요하다.

3.1.5.5 약물치료 추적검사

■ 적절한 치료 효과 추적 검사 시기와 지질저하제 처방 시 부작용 감시를 위해 필요한 검사항목과 검사시기에 대해서 향후 논의가 필요하다.

진료지침 개발 방향 토론 결론

현재까지는 우리나라에 적합한 진단기준, 위험도 평가방법, 치료목표와 목표치, 치료 시작 기준 등을 결정할 수 있는 근거가 되는 연구가 부족하여 이를 반영한 지침을 개발하지 못하였다. 그러나 이제 한국의 경제적 상황이나 국가적 위상으로 볼 때, 그리고 무엇보다도 이상지질혈증 환자의 증가 및 죽상동맥경화증 등의 여러 심뇌혈관질환의 증가로 적극적이고 과학적인 자세로 이상지질혈증을 치료, 관리함으로써 결국은 심혈관질환을 예방할 수 있는 올바른 지침 개발을 위한 체계적인 연구와 데이터 구축이 시작되어야 할 시점이다.

효율적인 데이터 구축 및 연구의 활용을 위하여 우선 기존에 산발적으로 구축되어 자료를 합성하고 분석할 수 있어야 할 것이며, 추후에는 좀 더 정련된 자료를 획득하기 위하여 코호트 연구가 진행되어야 할 필요성이 있다. 이러한 과학적 근거의 수준이 높은 연구들을 바탕으로 한 지침이 개발되고 임상현장에서 적용됨으로써 국가 경제 및 국민건강향상에 기여하기를 기대한다.

3.2 지질저하제 처방 시 고려해야 할 한국인의 특성 및 국내외 지질저하제 처방양상

3.2.1 지질저하제 처방 시 고려해야 할 한국인의 특성

3.2.1.1 한국인의 심혈관질환과 이상지질혈증 역학적 특성

이상지질혈증은 흡연, 고혈압, 당뇨병, 비만과 함께 심뇌혈관질환의 주요한 위험인자이다. 심뇌혈관질환은 전 세계적으로 가장 많은 사망의 원인으로, 세계보건기구에서는 2004년 전 세계 사망의 약 30%가 심뇌혈관 질환에 의해 발생하였다고 보고하였다. 심뇌혈관 질환은 우리나라에서도 중요한 사망원인 중 하나이며, 뇌혈관질환, 심장질환, 당뇨병, 고혈압성 질환을 포함한 전체 심뇌혈관질환으로 인한 사망은 전체 사망의 27.6%를 차지하여, 악성 신생물과 함께 가장 많은 사망의 원인이다.

과거 우리나라는 서구에 비해 허혈성 심장질환 사망률이 현저히 낮았으며, 서구와 달리 출혈성 뇌졸중의 비율이 허혈성 뇌졸중에 비해 더 높았다. 그러나 근래 들어, 허혈성 심장질환과 허혈성 뇌졸중은 증가하고, 출혈성 뇌졸중은 감소하는 역학적 변천이 일어나고 있다(Suh, 2001). 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 사망이 출혈성 뇌졸중으로 인한 사망보다 많아졌다(Suh, 2006).

미국의 한 연구(Brownson et al, 1998)에 의하면, 고콜레스테롤혈증의 허혈성 심장질환에 대한 일반인구 기여위험도(Population Attributable Rate, PAR)는 43%로, 주요 위험인자 중 허혈성 심장질환에 대한 PAR이 가장 컸으며, 뇌졸중에 대한 PAR은 10%였다. 우리나라에서 시행된 1990년대의 한 연구(Jee et al, 1999)에서는 고콜레스테롤혈증의 허혈성 심장질환과 뇌졸중에 대한 PAR이 각각 20%와 3%로 조사되어, 미국의 연구 결과에 비해 작았다. 그러나 최근 우리나라의 심뇌혈관질환의 발생 양상은 서구화되고 있으며, 다른 심뇌혈관질환의 중요한 위험인자인 흡연과 고혈압에 대한 지표는 지속적으로 개선되고 있어(국민건강영양조사, 2008), 2000년대의 고콜레스테롤혈증의 심뇌

한국형 지질저하제 처방 가이드라인 근거

혈관질환에 대한 PAR은 1990년대에 비해 커졌을 것으로 예상된다.

한국지질동맥경화학회의 이상지질혈증 치료 가이드라인에서 분석한 국민건강영양조사 자료에 따르면, 1998년, 2001년, 2005년 동안 꾸준히 총콜레스테롤과 LDL 콜레스테롤은 남녀모두 큰 변화가 없는 것으로 나타났다.

표 25. 성별과 연도별에 따른 혈중지질 농도의 변화

(평균, 단위 : mg/dl)

	총콜레스테롤	LDL 콜레스테롤	HDL 콜레스테롤	중성지방
전체				
I 기 (1998)	188.3	114.4	50.1	123.3
II 기 (2001)	188.4	114.5	46.1	138.7
III 기 (2005)	184.9	114.4	45.1	135.4
남자				
I 기 (1998)	187.5	112.5	48.1	136.4
II 기 (2001)	189.2	113.6	43.7	158.2
III 기 (2005)	185.0	113.3	42.3	162.8
여자				
I 기 (1998)	189.0	115.4	51.6	112.5
II 기 (2001)	187.7	115.1	48.0	124.0
III 기 (2005)	184.8	115.2	47.1	115.2

자료원 : 이상지질혈증 치료지침(2판 수정보완판), 한국지질동맥경화학회, 2009

HDL 콜레스테롤 농도는 남녀 모두 지속적으로 감소하는 추세를 보였다. 중성지방의 경우 남자에서 지속적으로 증가하였으나, 여자에서는 유의한 차이가 없었다.

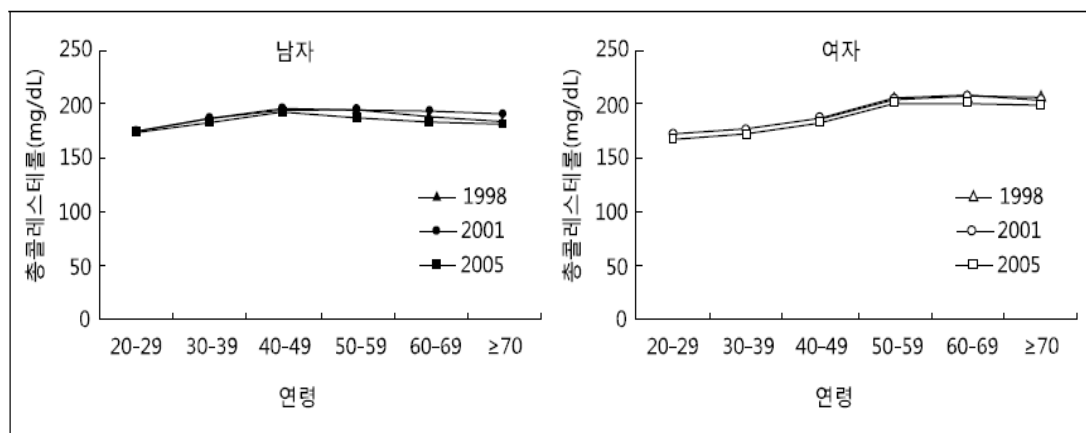


그림 2. 성별 및 연령에 따른 연도별 총콜레스테롤 농도의 변화

성별과 연령에 따라 연도별 총콜레스테롤이 다른 양상을 보이는데, 남자의 경우 40대에서 가장 높은 수치를 보이는데 비해, 여성은 60대까지 지속적으로 증가하다 그 이후 감소하는 추세를 보였다. 40대까지 남자에서 총콜레스테롤 농도가 약간 높았으나, 50대 이상에서는 여자에서 높은 경향을 보였다.

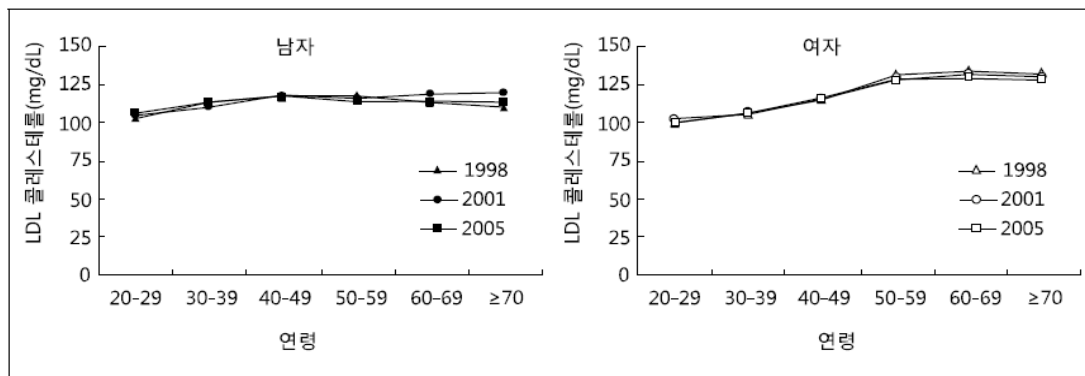


그림 3. 성별 및 연령에 따른 LDL 콜레스테롤 농도의 변화

LDL 콜레스테롤 농도는 총콜레스테롤 농도에서와 같이 남자의 경우 40대까지는 연령이 증가할수록 증가하다가 50대부터 감소하는 반면, 여성의 경우는 60대까지 지속적으로 증가하다가 이후 감소하였다. 성별에 따른 LDL 콜레스테롤 농도를 비교해보면, 20~40대까지는 남성이 여성보다 약간 높았으나, 50대 이상에서는 여자가 높았다.

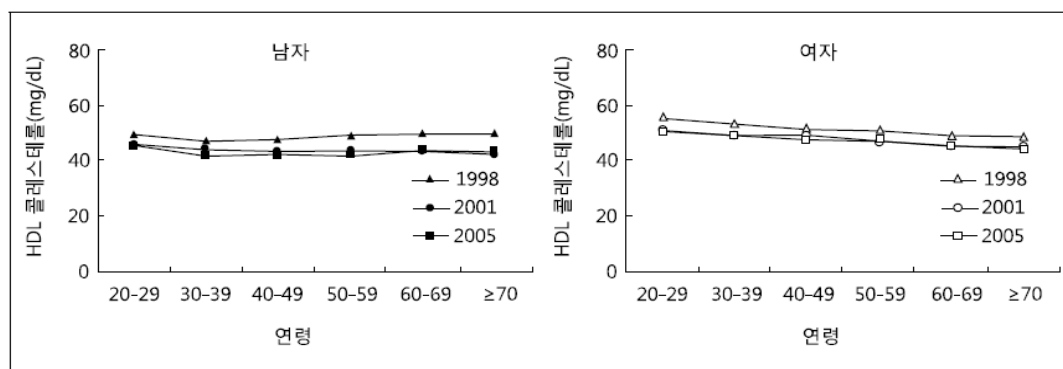


그림 4. 성별 및 연령에 따른 HDL 콜레스테롤 농도의 변화

HDL 콜레스테롤 농도는 남자의 경우 연령에 따른 뚜렷한 변화 양상을 보이지 않았으나, 여성의 경우에는 연령이 증가함에 따라 지속적으로 감소하는 경향을 보였다. 연도별 차이를 보면 남자에서는 모든 연령층에서 HDL 콜레스테롤 농도가 감소하는 경향을 보였다.

한국형 지질저하제 처방 가이드라인 근거

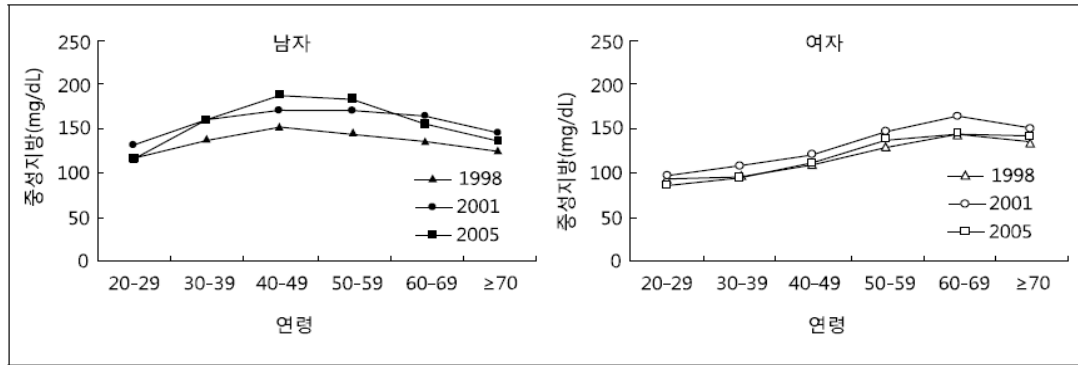


그림 5. 성별 및 연령에 따른 중성지방 농도의 변화

중성지방 농도는 남자의 경우에 40대까지는 연령이 높아질수록 증가하다가 이후 감소하는 반면, 여자의 경우에는 60대까지 지속적으로 증가하다가 이후 감소하였다. 연도별 차이를 살펴보면 남자에서는 1998년도 비해 40~50대에서 중성지방 농도가 지속적으로 증가하는 경향을 보였다.

표 26. 한국과 미국의 혈중 지질 농도

(단위 : mg/dl)

자료	총콜레스테롤	중성지방	HDL 콜레스테롤	LDL 콜레스테롤
국민건강영양 조사 (한국, 2005)	183.2	133.7	45.0	113.1
National Health and Nutrition Examination Survey (미국, 1999-2002)	203	123	51.3	123

2005년 국민건강영양 조사 결과, 우리나라 20세 이상 성인의 지질 평균치는 총콜레스테롤 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), HDL 콜레스테롤 45.0 mg/dl(남자: 42.4 mg/dl, 여자: 47.5 mg/dl), LDL 콜레스테롤 113.1 mg/dl(남자: 112.6 mg/dl, 여자: 113.5 mg/dl)로 조사되었다. 이는 미국의 1999-2002년 National Health and Nutrition Examination Survey 결과와 비교할 때, 총콜레스테롤(Δ 남자: 18.5 mg/dl, 여자: 20.5 mg/dl), LDL 콜레스테롤(Δ 남자: 13.4 mg/dl, 여자: 7.4 mg/dl), HDL 콜레스테롤(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 수치였다.

2007년 국민건강영양조사에서는 우리나라 30세 이상 성인의 이상지질혈증 유병률이 고콜레스테롤혈증 10.8%, 고중성지방혈증 17.3%, 저-고밀도지단백 콜레스테롤혈증 47.6%로 조사되었다. 2005년 국민건강영양조사 결과와 비교하면, 저-고밀도지단백 콜레스테롤혈증의 유병률이 가장 현저하게 증가하였다. 우리나라의 이상지질혈증은 서구에 비해 저-고밀도지단백 콜레스테롤혈증과 고중성지방혈증의 비중이 높다. 이는 이상지질혈증 진료지침의 일차목표인 LDL-C의 조절과 함께, 중성지방과 HDL-C의 조절에도 많은 관심을 기울일 필요가 있음을 시사한다.

우리나라 전국민을 대상으로 한 국민건강영양조사 이외에 지역기반 또는 일개 병원을 중심으로 이루어진 혈중지질농도 관련 연구에서 나타난 우리나라 인구의 혈중지질농도 분포는 다음과 같았다.

지역사회를 대상으로 한 연구(김진규 등, 1990)에 따르면, 서울지역의 사무직 종사 건강 성인 1,500명의 혈청 콜레스테롤 수치는 75 percentile 기준으로 20~29세군에서 200mg/dL, 30~39세군에서 210mg/dL, 40~49세군에서 230mg/dL, 50~59세군에서 240mg/dL, 60세 이상군에서는 250mg/dL이었다. 이전의 국내 연구에 비해 높은 혈청 콜레스테롤 수치를 보였으나 60년대의 외국의 연구에 비해서는 낮은 경향을 나타냈다.

표 27. 한국 성인에서의 혈중 총콜레스테롤 농도

Sex	Age	N	Mean (mg/dL)	SD	Percentiles(mg./dL)						
					5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%
Male	20-29	122	183.3	32.4	137	143	158	182	205	229	240
	30-39	393	188.9	31.7	139	150	167	189	211	234	243
	40-49	385	205.8	30.9	154	165	184	206	228	249	257
	50-59	261	209.7	33.8	156	166	188	213	236	253	260
	>60	43	223.0	30.0	177	190	199	227	249	258	266
	total	1,204	199.5	33.7	143	155	175	200	224	245	256
Female	20-29	75	180.0	35.5	136	138	159	184	200	222	238
	30-39	128	188.8	29.7	145	153	169	187	209	230	240
	40-49	74	191.3	30.1	139	158	173	187	213	231	245
	50-59	18	227.1	24.5	187	188	210	226	249	263	265
	total	296	189.5	32.7	137	147	170	188	211	232	243
	Total		1,500	197.6	33.7	143	154	174	198	222	243

자료원 : 김진규 등, 1990.

한국형 지질저하제 처방 가이드라인 근거

표 28. 여러 연구에서의 혈중 총 콜레스테롤 농도 비교

age (years)	sex	성낙웅 (1962)	이정균 (1974)	서덕규 (1982)	송옥평 등 (1983)	권석운 등 (1990)	김진규 등 (1990)	Fredrickson et al (1967)
20-29	M	140±12.7	182.1±14.9	144.8±26.5	186.2±13.8	155.5±20.7	183.3±32.4	183±37
	F	135±12.3	187.5±15.5	154.1±29.0	186.3±18.2	161.5±27.9	180.0±35.5	179±35
30-39	M	155±18.6	187.8±14.5	155.2±29.0	187.5±12.9	166.9±28.6	188.9±31.7	210±33
	F	140±27.5	182.5±14.3	147.6±27.3	187.1±14.7	165.8±29.7	188.8±29.7	204±37
40-49	M	166±18.5	188.4±12.1	161.9±30.1	186.2±16.5	177.1±32.6	205.8±30.9	240±48
	F	160±15.3	185.8±15.2	152.7±31.0	187.9±26.4	187.8±35.9	191.3±30.1	251±49
50-59	M	170±18.0	193.2±40.2	159.1±32.4	189.5±17.7	173.1±25.3	209.7±33.8	
	F	165±19.0	192.1±11.2	174.0±28.8	188.6±20.6	196.8±34.7	227.1±24.5	
>60	M	135±24.5	190.5±10.6	151.3±25.6	192.5±18.1	179.4±21.8	223.0±30.0	
	F	135±24.5	193.2±10.1	171.0±12.3	197.0±22.8	196.0±22.1		
total	M		188.3±19.2	154.9±29.3	188.3±15.8	170.8±28.1	199.5±33.7	
	F		187.5±13.6	152.6±30.0	189.5±20.6	181.7±34.7	189.5±32.7	

자료원 : 김진규 등, 1990.

지역사회를 대상으로 한 연구(홍인선 등, 1996)에 따르면, 1995년 3월부터 10월까지 8개월 동안 전주 일개 병원에서 정기 건강 검진을 받은 의료보험 피보험자와 피부양자 중 고혈압 등 질병이 없는 건강한 성인 1,818명의 혈중 총 콜레스테롤 수치의 평균은 남자에서 186.9mg/dL, 여자에서 197.6mg/dL이었다. 연령에 따른 75th percentile 값은 21~30세군에서 191mg/dL, 31~40세군에서 195mg/dL, 41~50세군에서 214mg/dL, 51세~60세군에서 227mg/dL 그리고 61세 이상군에서 222mg/dL이었다.

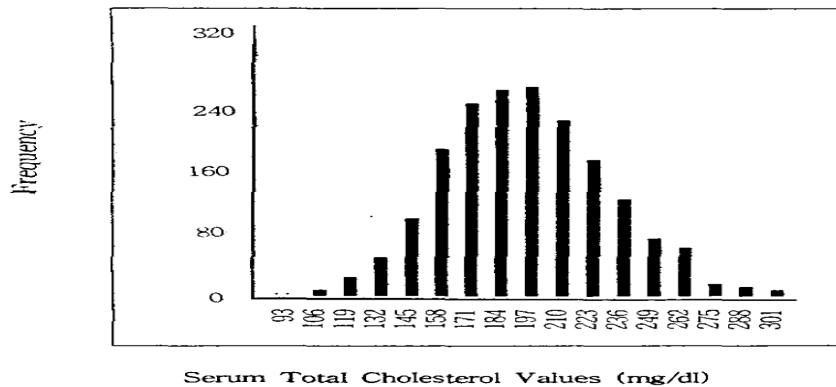


그림 6. 건강한 성인에서의 혈중 총콜레스테롤 농도 분포 (홍인선 등, 1996)

표 29. 건강한 성인에서 혈중 총콜레스테롤의 분별치

(단위 : mg/dL)

Age	Sex	Mean±SD	5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%
21~30	M	176.8±31.0	131	133	151	174	199	214	226
	F	173.9±34.2	124	131	150	169	189	212	243
	T	174.9±33.1	129	132	151	171	191	214	279
		t=0.40							
31~40	M	181.1±28.1	133	141	162	179	198	218	234
	F	175.4±27.9	137	145	156	170	191	209	228
	T	178.1±28.1	134	145	159	174	198	214	233
		t=1.85							
41~50	M	189.0±34.2	137	147	164	190	211	229	239
	F	192.6±34.3	155	165	185	207	231	256	268
	T	192.0±34.3	149	161	179	202	227	253	267
		t=1.33							
51~60	M	192.7±36.5	138	147	169	191	214	238	261
	F	209.5±35.4	155	165	185	207	231	256	268
	T	205.2±36.4	149	161	179	202	227	253	267
		t=4.94***							
61~	M	188.1±32.1	133	147	165	185	210	231	238
	F	210.5±31.8	143	153	170	195	222	246	260
	T	201.8±33.7	139	150	169	192	217	241	257
		t=6.74***							
Total	M	186.9±33.2	132	145	164	186	207	230	242
	F	197.6±36.4	143	153	170	195	222	246	260
	T	194.4±35.8	139	150	169	192	217	241	257
		t=5.84***							

M: male, F: Female, T: total, ***:p<0.001

자료원 : 흥인선 등, 1996

일개 병원 순환기내과에 1997년 8월부터 1998년 7까지 입원한 환자 중 관동맥 조영술을 시행한 환자 600명을 대상으로 한 연구(고지연 등, 2001)에서는 관동맥조영술상의 소견에 따라 관동맥질환군과 정상 관동맥군으로 나누어 혈중 지질농도를 비교하였다. 관동맥질환군에서 총 콜레스테롤 수치가 $197.4 \pm 39.3 \text{mg/dl}$, 중성지방수치가 $193.5 \pm 122.6 \text{mg/dl}$, LDL 콜레스테롤 수치는 $118.8 \pm 35.0 \text{mg/dl}$ 로 정상군에서 각각 $179.0 \pm 39.1 \text{mg/dl}$, $163.7 \pm 119.1 \text{mg/dl}$, $100.4 \pm 31.0 \text{mg/dl}$ 인 것에 비해 유의하게 높았으며, HDL 콜레스테롤 수치는 관동맥질환군에서 $39.9 \pm 10.7 \text{mg/dl}$ 로 정상군의 $45.8 \pm 12.4 \text{mg/dl}$ 에 비해 유의하게 낮았다.

한국형 지질저하제 처방 가이드라인 근거

표 30. 관동맥질환군과 정상군의 혈중 지질 농도 비교

	Normal (n=236)	CAD (n=364)
Total cholesterol(mg/dl)	179.0± 39.1	197.4± 39.3*
Triglyceride(mg/dl)	163.7± 119.1	193.5± 122.6*
LDL-cholesterol(mg/dl)	100.4± 30.1	118.8± 35.0*
HDL-cholesterol(mg/dl)	45.8± 12.4	39.9± 10.7*

Values are mean±standard deviation, * : p<0.05,

LDL cholesterol : Low density lipoprotein cholesterol, HDL-cholesterol : High density lipoprotein cholesterol

자료원 : 고지연 등, 2001

병원의무기록을 후향적으로 검토한 연구(김상현 등, 2006)에 따르면, 고콜레스테롤혈증의 소견이 있는 환자 중 당뇨병, 고혈압, 허혈성 심질환, 심근경색의 과거력 등 4가지 위험인자 중 적어도 한 가지 이상을 가지고 있는 환자 500명의 혈중 LDL-콜레스테롤 농도는 130mg/dL 미만인 경우가 135명(27%)이었고, 130mg/dL이상 160mg/dL미만은 132명(26%), 160mg/dL이상 190mg/dL미만은 141명(28%), 190mg/dL이상인 환자는 92명(18%)이었다.

표 31. 국내 병의원 환자들의 위험군별 치료 전 LDL 콜레스테롤 분포

	CHD/CHD equivalent n=369	Non-CHD or non-DM n=131	≤1 risk n=45	2+risk n=86	ALL n=500
%	74%	26%	9%	86%	100%
LDL-cholesterol(mg/dL)					
0<LDL<100(%)	47(13)	9(7)	4(9)	5(6)	56(11)
100≤LDL<130(%)	62(17)	17(13)	7(16)	10(12)	79(16)
130≤LDL<160(%)	95(26)	37(28)	12(27)	25(29)	132(26)
160≤LDL<190(%)	97(26)	44(34)	14(31)	30(35)	141(28)
190≤LDL(%)	68(18)	24(18)	8(18)	16(19)	92(18)

자료원 : 김상현 등, 2006

3.2.1.2 한국인의 약물대사적 특성

스타틴 투여 시에 백인에 비해 아시아인에서 스타틴 혈중 농도가 상대적으로 높다는 사실이 알려졌는데, 이는 약물 대사나 약물 수용체와 관련이 있는 유전자 변이와 관련이 있다(Wang et al, 2005). 아시아인을 대상으로 수행된 연구 결과들을 보면, 백인에 비

해 아시아인은 더 낮은 스타틴 용량으로도 비슷한 정도의 지질 개선 효과를 얻을 수 있었다(Liao, 2007). Wang 등의 연구에 따르면, CYP3A4*4 allele을 갖고 있는 사람은 CYP3A4*5, *6인 사람에 비해, simvastatin의 지질저하효과가 높게 나타난다고 한다. 중국의 이상지질혈증 환자 중 3.32%에서 CYP3A4*4 allele를 갖고 있는 것으로 나타났다.



HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

----- USE IN SPECIFIC POPULATIONS -----

Severe renal impairment (not on hemodialysis): Starting dose is 5 mg, not to exceed 10 mg (2.7, 5.1, 8.6)

Asian population: Consider 5 mg starting dose (2.4, 8.8)

8.8 Asian Patients

Pharmacokinetic studies have demonstrated an approximate 2-fold increase in median exposure to rosuvastatin in Asian subjects when compared with Caucasian controls. CRESTOR dosage should be adjusted in Asian patients [see **Dosage and Administration (2.5)** and **Clinical Pharmacology (12.3)**].

그림 7. 아시아인에서의 rosuvastatin 권고용량

약동학 연구에 따르면 같은 용량의 rosuvastatin을 복용하였을 때, 유럽인에 비해 아시아인의 혈중농도가 2배 이상 증가하는 것을 발견했다. rosuvastatin을 사용할 때, 혈중 농도가 높을 가능성이 있으므로, 아시아인에서는 rosuvastatin의 치료를 백인의 치료 시작용량의 절반인 5mg/d으로 시작하도록 권고하였다.

3.2.2 국내외 지질저하제 처방양상

국내외에서 지질저하제의 처방현황 및 치료간극에 대하여 파악하고, 이에 대하여 발표된 논문들을 다음과 같이 확인하였다.

한국형 지질저하제 처방 가이드라인 근거

논문제목	자료	연구기간	연구대상	분석내용	결과
Lack of adherence to lipid-lowering drug treatment. A comparison of utilization patterns in defined populations in Funen, Denmark and Bologna, Italy (2000)	Odense Pharmacoepidemiologic 데이터베이스 (Denmark) Emilia Romagna Health Authority 데이터베이스 (Italy)	1994-1996	지질저하제를 1번이상 처방받은 사람 Funen, Denmark : 1,326명 Bologna, Italy : 12,360명	지역에 따른 약제군별 연간사용 DDDs 연령별 처방양상 시계열별 처방양상 지질저하제사용지속성에 미치는 요인	연구기간동안 이탈리아의 Bologna지역에서는 지질저하제 소비가 DDD 기준으로 41% 증가하였고, Funen지역에서는 129%증가함. Bologna지역에서는 1000명의 거주자 중 연간 prevalence가 연구기간동안 1000명의 거주자 중 36.9에서 46.3로 증가하였고, Funen지역에서는 3.2명에서 6.6명으로 증가함. Bologna지역의 48%의 사용자와 Funen지역의 91%의 사용자가 2년이상 치료를 지속하였고, 각각 7%, 45%의 사용자가 기준이상의 순응도를 기록하였음. Funen지역에서 장기간 지질저하제 사용이 더 많았음. Bologna의 61%, Funen의 72% 지질저하제 사용환자가 심혈관계질환이나 당뇨병 치료제를 같이 사용하는 것으로 보아 Funen지역에서 지질저하제를 2차예방으로 더 많이 사용하는 것을 알 수 있음.
Prevalence of cardiovascular comorbidities and utilization of evidence-based treatment strategies among statin users in a Medicare and commercial health plan (2009)	Medicare Advantage의 약물처방 데이터베이스 Commercial US health plan의 약물처방 데이터베이스	2005.4.1-2006.3.31	연구기간동안 스타틴을 1번이상 처방받은 사람 Medicare Advantage : 51,818명 Commercial US health plan : 285,820명	Medicare, Commercial US health plan 별 동반상병: 심혈관계질환 분포 동반약제사용 시술의 시행	전체 Medicare 대상자 중 21.7%, commercial health plan 대상자 중 8.8%가 연구기간동안 1번이상 스타틴을 사용하였음. 스타틴 사용자 중 관상동맥질환이나 이에 상응하는 위험군인 사람의 비율은 Medicare 대상자의 62.4%, commercial health plan 대상자 중 41.8%였음. Medicare 스타틴 사용자의 20%와 commercial health plan 스타틴 사용자의 10.3%가 병원입원기록이 있으며, 관상동맥질환/협심증이 원인인 경우는 각각 24.1%, 30.0%였음. Medicare 스타틴 사용자 중 당뇨병이 있는 환자의 1/3, commercial health plan의 경우 1/6이 당뇨병과 관련된 약물사용기록이 없음.

논문제목	자료	연구기간	연구대상	분석내용	결과
A Population-Based Analysis of Statin Utilization in British Columbia (2007)	British columbia 의 약물처방자료와 인구정보자료	1996- 2004	1999-2004 동안 처음 스타틴 처방받은 성인 : 211,964명	연령, 사회경제적지위, 성별, 약제군별, 용량별, 심혈관계 위험에 따른 (고위험군/저위험군) 스타틴사용의 incidence 연령, 성별, 사회경제적지위, 약제군에 따른 스타틴사용의 prevalence	Incidence와 prevalence모두 시계열적으로 증가하였음. 스타틴은 65세-84세 남성에서 가장 빈번하게 사용되는 것으로 나타남. 사회경제적지위와 스타틴 prevalence간에 연관성이 없었으며, 낮은사회 경제적지위를 가진 그룹에서의 스타틴 incidence가 더 높았음. 시계열적으로 아토바스타틴, 심바스타틴, 프라바스타틴의 사용이 증가하였 으며, 플루바스타틴, 로바스타틴의 사용은 감소하였음. 신약인 로슈바스타 틴 역시 빠른속도로 증가하였음. 대부분의 새로운 스타틴 사용자가 높은 심혈관계위험요인이 있었으나, 39.81%는 낮은 심혈관계위험요인을 가짐.
Lipid-Lowering Therapy With Statins in High- Risk Elderly Patients The Treatment-Risk Paradox (2004)	The Geriatric Ontario Longitudinal Database(GOLD) 여러Health care administrative 데이터베이스를 연계함	1998- 2001	심혈관계질환 이나 당뇨병력이 있는 66세 이상의 환자 : 396, 077명	스타틴 사용분율 심혈관계 위험정도에 따른 관찰된 3년 사망률과 예상 사망률 심혈관계 위험정도에 따른 보정된 스타틴 처방확률	전체 연구대상의 19.1%만이 2차예방으로 스타틴을 처방받음. 66-74세의 환자의 보정된 스타틴처방확률이 기본위험이 낮음, 중간, 높음 으로 증가함에 따라 37.7%, 26.7%, 23.4%로 역의 관계를 보임. 스타틴 처방가능성은 각각 연령이 1세 증가할수록, 기본위험지수가 1% 증 가함에 따라 6.4% 감소하였음(보정된 오즈비, 0.94; 95% 신뢰구간, 0.93-0.95).
Lipid goal achievement and trends in lipid- lowering therapy in	Connecticut Veterans' Affairs (VA) 병원의 자료	1995- 2005	경동맥내막절 제술을 받은 퇴역군인 : 298명	시계열적 스타틴 사용분율 시계열적 LDL, HDL 수치 시계열적 LDL 목표달성률	스타틴의 사용은 1995년에 12%에서 2005년에 84%로 증가하였음 LDL 목표달성한 환자수도 증가하였는데, 특히 3개 이상의 동반질환이 있 는 환자에서 LDL 목표달성정도가 높았음. 평균 LDL 수치는 1997년에 105mg/dl에서 2007년에 90mg/dl 로 감소하

한국형 지질저하제 처방 가이드라인 근거

논문제목	자료	연구기간	연구대상	분석내용	결과
veterans undergoing carotid endarterectomy (2009)				평균 LDL수치와 동반상병수	였고, 평균 HDL 수치 역시 53mg/dl에서 38mg/dl로 감소하였음.
Adherence to statin therapy and patients' cardiovascular risk: a pharmacoepidemiological study in Italy (2000)	Health Authority of Emilia Romagna의 보험청구자료 일반의가 처방한 스타틴과 심혈관계질환예방에 사용되는 모든 약물에 대한 데이터 심혈관계질환에 의한 병원등록자료	환자모집 : 2005년 1-2월 관찰기간 : 2003-2005	2005년 1-2월 동안 스타틴을 1번이라도 사용한 사람 : 151,737명	스타틴의 처방은 용량에 따른 스타틴 효과 및 coverage여부와 연령, 성별, 심혈관계질환에 사용되는 약물, 심혈관계질환병력, 약제와 용량 등의 관계를 다변량 로지스틱 회귀분석으로 파악함.	모집된 151,737명 환자 중 90%가 관찰기간 동안 1번 이상 스타틴을 사용하였고, 이 환자에서의 coverage는 46%였음. 1차 예방을 위해 사용되는 경우를 대조군으로 할 때, 2차 예방을 목적으로 사용하는 환자에서 coverage의 오즈비는 1.19(95% 신뢰구간 1.16-1.22)임. 스타틴만 사용한 환자를 대조군으로 할 때 3-4종류의 심혈관계 약물을 사용하는 환자에서 coverage의 오즈비는 2.77(95% 신뢰구간 2.66-2.89)였음. 50-69세의 환자에서 오즈비가 1.14(95% 신뢰구간 1.08-1.20)임. 남성에서의 오즈비가 1.21(95% 신뢰구간 1.18, 1.23)였음. 스타틴을 받은 환자 중 3/4이 1차 예방으로 사용하였고, 심혈관계질환의 위험이 높은 환자에서 coverage가 약간 높았음.
Growth in Use of Lipid-lowering Therapies: Are We Targeting the Right Patients? (2002)	22개 주에서 모집된 Managed care의 administrative 데이터베이스	1997-1999	지질저하제를 1번이상 처방받은 환자	지질저하제 처방받은 환자의 동반 심혈관계질환과 위험인자 분포 전체인구 중 지질저하제 처방분율 심혈관계질환과 위험인자가 있는 환자의	전체인구중 지질저하제를 받은 비율은 1997년 5%에서 1999년 8%로 증가함. 심혈관계질환이나 위험인자의 기록이 있는 환자에서의 지질저하제 처방분율은 1997년 17%에서 1999년 21%로 증가함. 연구기간동안 카테고리 1-6의 환자수는 34%증가하였고, 치료받은 환자수도 67%증가하였음. 고위험그룹인 카테고리 1-2는 2차 예방을 받은 환자군을 의미함. 고위험그룹의 치료분율의 오즈비는 저위험그룹에 비해 유의하게 높지 않

논문제목	자료	연구기간	연구대상	분석내용	결과
				지질저하제처방분을 지질저하제처방환자 중 심혈관계질환 분포의 시계열적 변화	있음.
Trends in the use of lipid-lowering drugs by outpatients with diabetes in Taiwan, 1997-2003 (2007)	National Health Insurance Research 데이터베이스	1997-2003	고지혈증과 당뇨병을 동시에 갖고 있는 환자 중 연구기간동안 지질저하제를 받은 성인	피브레이트, 스타틴, 니아신, 프로부콜, 담즙산제거제의 연간처방률 단독/복합요법 처방분율	1997년부터 2003년 까지 피브레이트가 가장 많이 처방된 지질저하제였음. 1997년부터 2003년 까지 지질저하제 중 스타틴의 사용분율이 20.8%에서 69.0%로 크게 증가함. 매년 단독요법의 처방분율이 97% 이상으로 복합요법 처방분율보다 매우 높았음. 지질저하제 중 피브레이트가 다빈도로 처방되고 있었으나 최근 스타틴의 처방분율이 크게 증가하였으며, 스타틴 중에서도 신약의 처방율이 높은 것으로 나타났음. 대부분의 환자가 단독요법을 유지하고 있음.
Adherence to Statin Therapy and LDL Cholesterol Goal Attainment by Patients With Diabetes and Dyslipidemia (2005)	Managed care diabetes program에 등록된 사람 중 고지혈증으로 인해 치료받은 환자에 대한 약물처방데이터베이스	2001-2002	Managed care diabetes program에 등록된 사람 중 고지혈증으로 인해 치료받은 환자 : 653명	MPR MPR에 따른 평균 LDL수치, LDL목표달성 여부 스타틴약제군별 LDL 수치와 MPR	MPR이 남성에서 여성보다 유의하게 높았음(0.75 vs. 0.66). 44%의 환자가 LDL 콜레스테롤 수치를 100 mg/dl 이하로 낮추는데 성공함(남성 52%, 여성 37%). MPR과 LDL 콜레스테롤 수치 사이에 높은 상관관계가 파악되었음 (P<0.001). MPR이 0.8보다 클 때 치료성공의 가능성이 크게 증가함.

한국형 지질저하제 처방 가이드라인 근거

논문제목	자료	연구기간	연구대상	분석내용	결과
Secondary Prevention in a Large Stroke Population A Study of Patients' Purchase of Recommended Drugs (2009)	National Hospital Discharge Register 데이터베이스 National Prescribed Drug Register 데이터베이스	1997-2006	뇌졸중 또는 일과성허혈증으로 입원 후 퇴원한 사람중 18세 이상 : 17,902명	2차 예방을 목적으로 추천되는 약물의 사용양상을 연령, 성별, 퇴원한 년도에 따라 분석	뇌졸중 환자의 41%, 일과성허혈증 환자의 39%만이 스타틴을 사용하였음. 스타틴을 사용한 남성(46%)이 여성(34%)에 비해 많았음. 스타틴 사용의 증가로 전체 지질저하제의 사용이 시계열적으로 증가함.
Statin treatment and adherence to national cholesterol guidelines after ischemic stroke (2006)	Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) study 데이터베이스	1996-2003	허혈성뇌졸중 환자 : 2,894명	가이드라인에 따른 치료대상의 스타틴사용분율 뇌졸중환자의 지질농도분포 뇌졸중환자의 스타틴 사용과 관련된 요인	연구대상 중 27%가 고위험군이었음. 관상동맥질환과 고혈압의 과거력이 뇌졸중환자의 스타틴 사용과 관련있었음. 캐나다 보다 미국에서 뇌졸중환자의 스타틴 사용이 빈번하였음. 고위험군 환자의 1/3만이 ATP II의 혈중지질농도 목표를 달성하였음. 절반에 달하는 고위험군 환자가 혈중지질농도의 목표도 도달하지 못했음에도 불구하고, 스타틴을 사용하지 않았음.
국내 10개 대학병원의 관동맥질환자의 고콜레스테롤혈증 치료 현황 (2005)	국내 10개 병원 의무기록	2003년 12월-2004년 3월	관동맥조영술 결과 하나 이상의 관동맥에 50% 이상이 협착된 경우, 심장부하 검사상 양성	고콜레스테롤 혈증 치료약물의 약효군별 처방분율, ATP III 치료지침에 EK라 약물치료 대상자 중 약물을 치료를 받는 환자의 분율	ATP III 치료지침에 의해 약물치료 대상자인 혈중 LDL 콜레스테롤 130mg/dL 이상인 환자 중 15%가 약물치료를 받지 않고 있음. 기저 혈중지질농도의 확인이 가능한 사람 중 51%가 치료목표를 달성함. 스타틴 제제별로 치료목표 달성율에 차이가 있었는데, 심바스타틴, 아토바스타틴, 프라바스타틴 순으로 높은 달성율을 보임.

논문제목	자료	연구기간	연구대상	분석내용	결과
			판정 또는 외래병록지 또는 퇴원요약지 등에 협심증, 심근경색 등의 진단, 관동맥성형술 또는 관동맥우회로술 을 받은 병력이 명기된 환자 : 1,048명	약물치료 전후의 LDL 콜레스테롤 치료 목표의 달성 정도의 변화 치료목표 달성에 영향을 미치는 요인	
국내 병원의 고콜레스테롤혈증 치료 현황(2006)	국내 개원 내과, 종합병원 내분비분과, 순환기분과의 의무기록	2002년 7월-2003년 6월	지질 강하 요법을 시작한 환자 중, 이전 6개월 동안 지질강하 약물 치료를 받지 않고, 혈중 콜레스테롤 농도가 측정된 18세 초과	연령, 조기 관동맥질환 가족력, 흡연 여부, 고혈압 유무, 낮은 고밀도지단백 콜레스테롤 등 주요 위험인자의 유무를 파악함. LDL 콜레스테롤 목표달성에 미치는 초기투여용량의 약효별 분류, 용량 변경,	전체 환자군 중 369명(73.8%)이 관동맥질환자/관동맥질환 위험인자 보유 군에 해당하였음. 93.8%의 환자들이 초기 치료약제로 스타틴을 처방받았으며, 아토르바스타 틴 10mg, 심바스타틴 20mg이 가장 많이 처방되었음. 전체 환자의 66% 가 초기에 medium potency 이상의 약을 처방받음. 전체환자 중 41%만이 치료 목표치에 달성하였음. 관동맥질환자/관동맥질환 보유, 초기약물의 potency를 변화시키지 않을 경우 목표 달성에 부정적인 영향을 줌.

한국형 지질저하제 처방 가이드라인 근거

논문제목	자료	연구기간	연구대상	분석내용	결과
			75세 미만의 환자 :500명	콜레스테롤 기저치와 변화치, 연령, 성별, 치료기간 등의 영향을 분석	
스타틴 투여 중단 후 기간에 따른 혈청 콜레스테롤의 변화에 대한 연구 (2008)	보라매병원의 의무기록	2001년 1월-2006년 5월	보라매병원 내과 입원/외래 방문한 18-80세 환자 중 스타틴 처방이 중단된 환자 : 69명	연구대상의 동반질환 분포, 콜레스테롤 수치 변화, 목표달성률 변화 등을 분석함.	연구대상 중 28%에서 당뇨병을 동반하고, 72%가 고혈압을, 42%가 관상동맥질환을 동반하였음. 혈중 LDL 콜레스테롤 수치는 평균 중단 시점에서 길어질수록 유의하게 증가함. 스타틴 치료 중, NCEP-APT III 가이드라인에 의거한 목표 달성률은 84.3%였는데, 스타틴 중단 후 지속적으로 감소함. 스타틴 치료가 중단되면 3개월 이내에 지질 수치의 악화가 발생되고, 치료 목표 달성률이 감소함.
고지혈증 치료제의 약물 사용 평가(2001)	보라매병원의 의무기록	1997년 1월-2000년 12월	고지혈증으로 진단받고 약물 복용 중인 환자 :176명	사용의 저절성, 약물 선택, 과민성발현여부, 복합 요법 등의 적절성, 부작용과 치료효과를 평가함.	연구대상자의 85.3%가 1가지 이상의 동반질환을 갖고 있었고 그중 고혈압 환자가 가장 많았음. 전체의 88.1%에서 스타틴 계열 약물을 처방받았고, 고지혈증 약물 이외에 병용 약물을 복용중인 환자는 88.6%였음. 전체환자를 대상으로, 사용의 정당성을 평가할 때 적합률은 86.4%에서 적합한 것으로 파악됨. 약물선택에 있어서 적합률은 TG값이 200mg/dl 미만인 환자에서 81.1%였고 복합요법을 시작한 환자 중 84.6%가 적합하였음. 스타틴을 사용한 환자에서 간기능검사가 정기적으로 시행되는 것은 35.4%에 불과하였음.

대규모 인구대상 지질저하제 처방양상, 심혈관계질환을 동반하는 환자에서 2차 예방 목적으로 사용되는 지질저하제 처방양상, 심혈관질환위험요인을 가지고 있는 환자에서 1차 예방 목적으로 사용되는 지질저하제 처방양상, 당뇨병환자 및 뇌졸중 환자에서의 지질저하제 처방양상으로 구분하여 각 연구에 대한 보다 자세한 연구결과는 아래와 같다.

3.2.2.1. 대규모 인구집단 대상 지질저하제 처방양상

가. Raymond et al. A Population-based analysis of statin utilization in British Columbia (2007)

- 1996년-2004년 동안의 British Columbia 의 약물처방자료와 인구정보자료를 이용하였고, 1999-2004년 동안 211,964 성인이 스타틴을 처음 처방받았음.
- 연령, 사회경제적지위, 성별, 약제군별, 용량별, 심혈관계 위험에 따른(고위험군/저위험군) 스타틴사용의 incidence와, 연령, 성별, 사회경제적지위, 약제군에 따른 스타틴사용의 prevalence를 분석함. 허혈성심질환(Ischemic Heart Disease, IHD), 당뇨병, 이와 상응하는 위험인자(말초혈관질환, 뇌혈관질환, 죽상동맥경화증)가 있는 환자를 고위험군으로 정함.
- 연구기간동안 스타틴 사용의 incidence와 prevalence 모두 시계열적으로 증가하였으며. 연령별로는 65세-84세 남성에서 가장 빈번하게 사용되는 것으로 나타남.
- 사회경제적 지위와 스타틴 사용의 prevalence간에 연관성이 없었으며, 낮은 사회경제적 지위를 가진 그룹에서의 스타틴 사용의 incidence가 더 높았음.
- 시계열적으로 아토바스타틴, 심바스타틴, 프라바스타틴의 사용이 증가하였으며, 플루바스타틴, 로바스타틴의 사용은 감소하였다. 신약인 로슈바스타틴 역시 빠른 속도로 증가하였음.
- 새로운 스타틴 사용자의 60.2%에서 높은 심혈관계 위험요인이 있으므로 근거에 기반한 적절한 처방이었다고 할 수 있음. 새로운 스타틴 사용자의 39.8%에서는 스타틴 사용 이익에 대한 근거자료가 충분하지 않은 것으로 나타남.

나. Aronow et al. Prevalence of cardiovascular comorbidities and utilization of evidence-based treatment strategies among statin users in a Medicare and commercial health plan (2009)

한국형 지질저하제 처방 가이드라인 근거

- 스타틴 사용자는 모두 이상지질혈증이 있다고 가정하고, 이들을 대상으로 동반상병(심혈관계 질환 관련)분포, 동반약제사용, 시술의 시행정도를 분석함.
- 2004년 4월부터 2006년 3월까지의 Medicare Advantage의 약물처방 데이터베이스와 commercial US health plan의 약물처방 데이터베이스를 사용함.
- 전체 Medicare 대상자 중 21.7%, Commercial health plan 대상자 중 8.8%가 연구기간 동안 1번 이상 스타틴을 사용하였고, 스타틴 사용자 중 관상동맥질환(Coronary Heart Disease, CHD)나 관상동맥질환에 상응하는 위험군(CHD risk equivalent)인 사람의 비율은 Medicare 대상자의 62.4%, Commercial health plan 대상자 중 41.8%이었음.
- Medicare 스타틴 사용자의 20%와 Commercial health plan 스타틴 사용자의 10.3%가 병원입원기록이 있으며, 관상동맥질환/협심증이 원인인 경우는 각각 24.1%, 30.0%였음.
- 대부분의 스타틴 사용자가 심혈관계 질환 위험요인이나 관상동맥질환을 치료하기 위한 약물을 처방받았고, 이와 관련된 입원 또한 빈번하였다. 하지만 동반상병과 관련된 시술과 약물사용이 충분하지 않음.

다. Larsen et al. Lack of adherence to lipid-lowering drug treatment. A comparison of utilization patterns in defined populations in Funen, Denmark and Bologna, Italy (2000)

- 이탈리아와 덴마크의 지질저하제 사용양상의 차이를 보기 위해 1994년부터 1996년까지 덴마크의 Odense Pharmacoepidemiologic 데이터베이스와 이탈리아의 Emilia Romagna Health Authority 데이터베이스를 연구자료로 사용함.
- 지역에 따른 약제군별 연간사용 DDDs, 연령별, 시계열별 처방양상, 지질저하제사용 지속성에 미치는 요인 등을 분석하였다. 순응도의 기준은 82%로 함.
- 연구기간 동안 이탈리아의 Bologna 지역에서는 지질저하제 소비가 DDD 기준으로 41% 증가하였고, Funen지역에서는 129%증가함. Bologna지역에서는 1,000명의 거주자 중 연간 지질저하제사용의 prevalence가 연구기간동안 1,000명의 거주자 중 36.9명에서 46.3명으로 증가하였고, Funen지역에서는 3.2명에서 6.6명으로 증가함.
- Bologna 지역의 지질저하제 사용자의 48%와 Funen지역의 지질저하제 사용자의 91%가 2년 이상 지질저하제 처방을 지속적으로 받았고, 각각 7%, 45%의 지질저하제 사용자가 기준이상의 순응도를 기록하였다. Funen지역에서 장기간 지질저하

제 사용이 더 많았음.

- Bologna의 61%, Funen의 72% 지질저하제 사용자가 심혈관계 질환의 치료제나 당뇨병 치료제를 같이 사용하는 것으로 나타나 Funen지역에서 2차 예방 목적으로 지질저하제를 더 많이 사용하는 것을 알 수 있음.

3.2.2.2 심혈관계질환(심근경색증의 과거력, 허혈성심질환)을 동반하는 환자에서 2차 예방목적으로 사용되는 지질저하제 처방양상

가. Ko et al. Lipid-lowering therapy with statins in high-risk elderly patients (2004)

- The Geriatric Ontario Longitudinal Database (GOLD)와 여러 Health care administrative databases를 연계하여, 심혈관계 질환이나 당뇨병력이 있는 66세 이상의 환자를 연구대상으로 함.
- 심혈관계 질환은 5년 동안의 심혈관계 질환 관련 입원, 관상동맥 시술, 협심증을 파악하여 분류하였고, 당뇨병은 1년 이내의 경구용 혈당강하제나 인슐린의 처방 여부로 정의함.
- 연구대상자의 심혈관계질환 위험도 확인을 위하여 기본위험지수(baseline risk index)를 산출함. 연구데이터베이스에서 파악할 수 있는 임상적인 특성을 반영하여 다중 로지스틱 분석 모델을 구축하였음.
- 스타틴 처방분율과 기본위험지수에 따른 스타틴 처방분율을 확인함.
- 전체 연구대상의 19.1%인 75,617명만이 2차예방으로 스타틴을 처방받음. 66-74세의 환자에서 기본위험지수가 낮음, 중간, 높음으로 증가함에 따라 의 보정된 스타틴 처방분율이 37.7%, 26.7%, 23.4%로 감소하는 역의 관계를 보임.
- 심혈관계질환 위험이 큰 환자군에서 보다 적극적인 스타틴 치료가 필요한 것으로 확인됨.

나. Fitzgerald et al. Lipid goal achievement and trends in lipid-lowering therapy in veterans undergoing carotid endarterectomy (2009)

- 1995-2005년 동안 경동맥내막절제술(carotid endarterectomy, CEA)을 받은 퇴역군인을 대상으로 스타틴 사용과 LDL 목표달성의 경향을 파악함.
- Connecticut Veterans' Affairs (VA) 병원의 자료를 이용하였고, 연구대상자는 총 298명으로, 이에 대하여 309건의 CEA시술을 하였고, 평균 추적관찰 기간은 4.1년이

었음.

- 스타틴을 처방받은 사람의 비율은 1995년 12%에서 2005년 84%로 증가하였음.
- LDL 목표달성여부를 확인하였는데, 연구기간 동안 LDL 목표를 달성한 환자수도 증가하였으며, 특히 3개 이상의 동반질환이 있는 환자에서 LDL 목표달성정도가 높았음. 평균 LDL 수치는 1997년에 105mg/dl에서 2007년에 90mg/dl로 감소하였고, 평균 HDL 수치 역시 53mg/dl에서 38mg/dl로 감소하였음.
- 10년의 연구기간 동안, CEA시술을 받은 환자들의 스타틴 사용이 증가하였으며, LDL수치가 개선되었음.

3.2.2.3 심혈관계 질환의 1차, 2차 예방목적으로 사용되는 지질저하제 처방양상

가. Poluzzi et al. Adherence to statin therapy and patients' cardiovascular risk: a pharmacoepidemiological study in Italy (2008)

- 2005-2006년에 Health Authority of Emilia Romagna의 보험청구 데이터를 이용하여 일반의가 처방한 스타틴과 심혈관계질환 예방에 사용되는 약물에 대한 데이터를 구축하고, 2005년 1-2월에 스타틴을 받은 환자의 2003-2005년의 심혈관계질환에 의한 병원등록 자료를 연구에 사용함.
- 2005년 1-2월 동안 스타틴을 1번이라도 사용한 사람을 연구대상으로 함.
- 스타틴의 처방은 용량에 따른 스타틴 효과(activity)와 coverage에 대하여 파악함.
 - 효과(activity): 스타틴 용량이 LDL수치를 30%이하로 감소시키면 lower activity, 30% 이상이면 higher-activity로 정의함.

표 32. LDL-C 감소 효과에 따른 statin 용량분류

(단위 : mg/dl)

Statin	Lower activity (c-LDL < 30%)	Higher activity (c-LDL > 30%)
Simvastatin	10	20, 40, 80
Lovastatin	20	40, 80
Pravastatin	10, 20, 40	-
Fluvastatin	20, 40	80
Atorvastatin		10, 20, 40, 80
Rosuvastatin		10, 20, 40
Ezetomibe + Simvastatin		10, 20, 40

자료원 : Poluzzi et al, 2008

- Coverage: 1년 365일 동안 받은 스타틴 양이 300 tablets 이상일 때 cover된 것으로 정의함.
- 심혈관계질환은 ICD-9코드를 이용하여, 허혈성심질환, 뇌혈관질환, 기타혈관질환, 죽상동맥경화증, 동맥색전증 등으로 정의함.
- 스타틴 사용의 coverage 여부와 관련요인으로 연령, 성별, 심혈관계질환에 사용되는 약물, 심혈관계질환 병력, 약제군과 용량 등의 관계를 다변량 로지스틱 회귀분석으로 파악함.
- 모집된 151,737명 환자 중 90%가 관찰기간 동안 1번 이상 스타틴을 사용하였고, 이 환자에서의 coverage는 46%였음.
- 1차 예방으로 사용된 경우를 대조군으로 할 때, 2차 예방을 목적으로 사용하는 환자에서 coverage의 오즈비는 1.19(95% 신뢰구간 1.16-1.22)임.
- 동반 사용하는 심혈관계 치료제의 수에 따라 coverage의 오즈비를 산출함. 스타틴만 사용한 환자를 대조군으로 할 때 3-4종류의 심혈관계 약물을 사용하는 환자에서 오즈비는 2.77(95% 신뢰구간 2.66-2.89)였음.
- 2차 예방목적으로 스타틴을 사용할 때 효과가 더 높은 것으로 알려진데 반해, 스타틴을 받은 환자 중 3/4이 1차 예방으로 사용하였음. 심혈관계질환의 위험이 높은 환자에서 coverage가 약간 높았음.

나. Dubois et al. Growth in use of lipid-lowering therapies: Are we targeting the right patients? (2002)

- 1997-1999년 동안, 22개 주에서 모집된 Managed care의 administrative 데이터베이스를 이용하여 스타틴, 피브레이트, 담즙산제거제, 오메가3, 니아신, 프로부콜, 기타 지단백저하제 등 지질저하제를 1번 이상 처방받은 환자를 파악함.
- National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III 의 심혈관계 위험 기준을 차용하여 심혈관계 질환과 위험인자에 따라 연구대상을 아래 표의 6개 그룹과 치료에 대한 근거가 기술되지 않은 1개 그룹 등 총 7개 그룹으로 나눔.

Table. Health Plan Populations With Documented Cardiovascular Disease or Risk Factors by Category

Category	1997	1999
Category 1: Patients who have had cardiac events and/or coronary interventional procedures	6908 (3%)	11 953 (4%)
Category 2: Patients with cardiovascular disease (eg, angina pectoris, cerebrovascular disease, peripheral vascular disease)	44 317 (20%)	65 086 (22%)
Category 3: Patients with diabetes	33 803 (15%)	44 858 (15%)
Category 4: Patients with 2 or more risk factors (ie, hypertension, tobacco use, obesity) or age risk factor* plus 1 risk factor	73 642 (33%)	103 462 (34%)
Category 5: Patients with 1 risk factor (ie, hypertension, tobacco use, obesity) or age risk factor*	57 438 (26%)	65 621 (22%)
Category 6: Patients with only hypercholesterolemia/ hyperlipidemia diagnosis	8772 (4%)	9367 (3%)
Total: All patients with evidence of documented cardiovascular risk factors or cardiovascular disease	224 880 (100%)	300 347 (100%)

Values are number (percentage).

*Men aged 45 years or older; women aged 55 years or older.

- 전체인구 중 지질저하제를 처방받은 비율은 1997년 5%에서 1999년 8%로 증가함.
- 심혈관계질환이나 위험인자의 기록이 있는 환자에서의 지질저하제 처방비율은 1997년 17%에서 1999년 21%로 증가함.
- 연구기간동안 카테고리 1-6의 환자수는 224,880명에서 300,347명으로 34% 증가하였고, 치료받은 환자수도 39,487명에서 65,945명으로 67% 증가하였음.
- 고위험그룹인 카테고리 1-2는 2차 예방을 위해 처방받은 환자군으로 분류할 수 있으며, 이 그룹의 처방비율의 오즈비는 저위험 그룹에 비해 유의하게 높지 않았음.
- 연구기간 동안 스타틴 처방이 증가하였음에도 불구하고, 가이드라인에서 스타틴 사용을 권고하는 환자들 중 많은 수가 치료를 받지 않고 있음.

3.2.2.4 당뇨병 환자에서의 지질저하제 처방양상

가. Chiang et al. Trends in the use of lipid-lowering drugs by outpatients with diabetes in Taiwan, 1997–2003 (2007)

- 1997년부터 2003년까지 대만의 National Health Insurance Research Database를 이용하여 외래 당뇨병환자를 대상으로 지질저하제 사용양상을 평가함. 연구대상자는 고지혈증과 당뇨병 진단이 있고, 고지혈증치료를 받은 성인으로함.
- 연구대상약물은 피브레이트, 스타틴, 니아신, 프로부콜, 담즙산제거제이었으며, 연간처

방률, 단독/복합요법 처방분율을 산출함.

- 1997년부터 2003년 까지 피브레이트가 가장 많이 처방된 지질저하제였고, 지질저하제중 스타틴의 사용분율이 20.8%에서 69.0%로 크게 증가함. 매년 단독요법의 처방분율이 97% 이상으로 복합요법 처방분율보다 매우 높았음.
- 지질저하제 중 피브레이트가 다빈도로 처방되고 있었으나 최근 스타틴의 처방분율이 크게 증가하였으며, 스타틴 중에서도 신약의 처방율이 높은 것으로 나타났음. 또한 대부분의 환자가 단독요법을 유지하고 있음. 이러한 현상은 최근 임상시험결과와 가이드라인의 권고사항과 부합하며, 당뇨병환자에서 고지혈증의 관리가 긍정적인 방향으로 나아하고 있는 것을 시사하였음.

나. Parris et al. Adherence to statin therapy and LDL cholesterol goal attainment by patients with diabetes and Dyslipidemia (2005)

- 2001년 1월부터 2002년 12월까지 Managed care diabetes program에 등록된 사람 중 고지혈증으로 인해 치료받은 환자에 대한 pharmacy claims data를 이용함.
- LDL 목표달성(100mg/dl)정도와 9달의 medication possession ratio (MPR)을 분석함.
- 653명의 환자 분석 결과 평균 MPR이 남성에서 여성보다 유의하게 높았고(0.75 vs. 0.66), 44%의 환자가 LDL 콜레스테롤 수치를 100 mg/dl 이하로 낮추는데 성공함(남성 52%, 여성 37%).
- MPR과 혈장 LDL 수치 사이에 높은 상관관계가 파악되었고 ($P < 0.001$), MPR이 0.8보다 클 때 치료성공의 가능성이 크게 증가함.
- 스타틴이 LDL 수치를 낮추는데 효과적인 약이지만, LDL 목표를 달성하는데는 어려움이 많음. 고지혈증과 당뇨병이 있는 환자에서 스타틴 치료순응도가 LDL 콜레스테롤 목표달성과 긴밀한 관련이 있는 것으로 나타났음. 추후 환자 진료 시 치료목표에 도달하지 않은 환자에서 약물 치료순응도를 확인하는 것이 도움이 될 것임.

3.2.2.5. 뇌졸중 환자에서 지질저하제 처방양상

가. Wettermark et al. Secondary prevention in a large stroke population. A study of patients' purchase of recommended drugs (2009)

한국형 지질저하제 처방 가이드라인 근거

- The National Hospital Discharge Register에서 1997년-2005년 동안 뇌졸중(ICD-10 code, I63.0-I63.9)이나 일과성허혈증 (G45.9)으로 입원 후 퇴원한 사람을 연구 대상으로 선정함.
- 연구대상이 2005-2006년 동안 2차 예방을 위해 구매한 의약품을 National Prescribed Drug Register 데이터베이스와의 연계로 파악함.
- 연구대상은 18세 이상으로 전체 17,902명이었고, 이들이 사용한 2차 예방을 위해 추천되는 약물의 사용양상을 연령, 성별, 퇴원한 년도에 따라 분석함.
- 뇌졸중 환자의 41%, 일과성허혈증 환자의 39%만이 스타틴을 사용하였고, 스타틴을 사용한 남성(46%)이 여성(34%)에 비해 많았음. 스타틴 사용의 증가로 지질저하제의 사용이 시계열적으로 증가함.
- 지난 10년 동안 뇌졸중, 일과성허혈증으로 입원했던 환자에서 2차 예방으로 많은 약제군이 사용되었으며, 퇴원 후 지속됨을 알 수 있음. 하지만, 사회적 부담과 환자 개인의 고통을 줄이기 위해 2차 예방을 위한 약물사용이 더욱더 증진되어야 함.

나. Ovbiagele et al. Statin treatment and adherence to national cholesterol guidelines after ischemic stroke (2006)

- Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) study database를 이용함. Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP)은 다기관(미국 45개, 캐나다10개), 이중눈가림, 무작위배정 임상시험으로, 비타민이 비장애 뇌졸중 환자의 재발에 미치는 영향을 밝히기 위해 설계된 시험임.
- 1996-2003년에 허혈성뇌졸중을 경험한 사람들을 연구대상으로 하며, ATPⅡ의 기준에 따라 관상동맥질환이나 경동맥내막절제술, 기타 폐쇄성혈관질환의 환자를 고위험군으로 정의함.
- 2,894명의 연구 대상 중 27%가 고위험군이었으며, 남성, 백인, 미국에서 모집된 환자의 비율이 높았음.
- 미국에서 모집된 환자, 관상동맥질환과 고혈압의 과거력이 있는 환자에서의 스타틴 사용이 유의하게 높았음.
- 고위험군 환자의 1/3만이 ATPⅡ의 혈중지질농도 목표를 달성하였음(LDL 콜레스테롤 100 mg/dL 이하).
- 고위험군 환자에서 LDL 콜레스테롤이 100 mg/dL이상임에도 불구하고, 스타틴을 사용하지 않는 비율이 절반에 달함.

- 스타틴은 고위험군의 혈관질환의 예방을 위해 충분히 사용되고 있지 않음.

3.2.2.6 국내 지질저하제 처방양상 연구

가. 성지동 등. 국내 10개 대학병원의 관동맥질환자의 고콜레스테롤혈증 치료 현황 (2005)

- 2003년 12월 29일에서 2004년 3월 31일까지 국내 10개 병원의 환자를 1,048명을 대상으로 해당 병원의 의무기록을 사용하여 분석함.
- 순환기 내과에서 최근 5개월 이내 외래진료를 받은 환자 중 다음 의 조건 중 한 가지 이상을 만족시키는 경우, 연구 대상으로 포함함.
- 관동맥조영술 결과 최소한 하나 이상의 관동맥에 50%이상이 협착이 증명됨
- 심장부하 검사상 양성으로 판명됨
- 외래 병록지 또는 퇴원요약지 등에 협심증, 심근경색 등의 진단, 관동맥성형술 또는 관동맥우회로술을 받은 병력이 명기됨
- ATPⅢ 치료지침에 따라 약물치료 대상자가 되는 혈중 LDL 130mg/dL 이상인 환자 중 15%가 약물치료를 받지 않고 있음.
- 기저 혈중지질농도의 확인이 가능한 사람 중 51%가 치료목표를 달성함.
- 사용한 스타틴 제제별로 치료목표달성율에 유의한 차이를 보이는데, 심바스타틴, 아토바스타틴, 프라바스타틴 순으로 높은 달성율을 보임.
- 약물치료를 시행하지 않은 경우 평균 10%의 LDL 콜레스테롤 감소율을 보였고, 약물치료시 평균 LDL 콜레스테롤은 30% 감소하였음.
- 치료지침을 전파하고, 치료목표달성을 지속적으로 모니터링하는 체계를 구축 등 치료 간극을 극복하기 위한 노력이 필요함.

나. 김상현 등. 국내 병의원의 고콜레스테롤혈증 치료 현황 (2006)

- 2002년 7월부터 2003년 6월까지 국내 개원 내과, 종합병원 내분비분과, 순환기분과에서 지질강하요법을 시작한 환자들을 모집함.
- 이전 6개월 동안 지질강하 약물치료를 받지 않고, 혈중 콜레스테롤 농도가 측정된 18세 초과 75세 미만의 환자 500명을 선정함.
- 연령, 조기 관동맥질환 가족력, 흡연 여부, 고혈압 유무, 낮은 고밀도지단백 콜레스테롤 등 주요 위험인자의 유무를 파악하고 각각 치료목표치를 설정함. LDL 콜레스테롤 목표달성에 미치는 초기투여용량의 약효별 분류, 용량 변경, 콜레스테롤 기저치와 변화치, 연령, 성별, 치료기간 등의 영향을 분석함.

한국형 지질저하제 처방 가이드라인 근거

표 33. 지질저하제 약제별 동일 효능 용량 비교

Equi potency Statins	1 (very low)	2 (low)	3 (medium)	4 (high)	5 (very high)
Atovastatin	-	5	10	20	40, 80
Simvastatin	-	10	20	40	80
Pravastatin	5, 10	20	40	80	-
Fluvastatin	10, 20	40	80	-	-
Rosuvastatin	-	-	10	-	-
Lovastatin	10	20	-	-	-

potency=0 in case of gemfibrozil, bezafibrate, fenofibrate, probucol regardless of its strength

자료원 : 김상현 등, 2006

- 전체 환자군 중 369명(73.8%)이 관동맥질환자/관동맥질환 위험인자 보유군에 해당하였음.
- 연구대상자의 93.8%가 초기 치료약제로 스타틴을 처방받았으며, 아토르바스타틴 10mg, 심바스타틴 20mg이 가장 많이 처방되었음. 전체 환자의 66%가 초기에 medium potency 이상의 약을 처방받음.
- 전체 환자 중 41%만이 치료 목표치에 달성하였음. 관동맥질환자/관동맥질환 보유군, 초기약물의 potency를 변화시키지 않을 경우목표 달성에 부정적인 영향을 줌.
- 국내 병원의 고콜레스테롤혈증 치료 현황을 분석한 결과 전체 절반 이상의 환자가 치료 목표치에 미달하였으며, 치료 간극이 상당부분 존재함을 알 수 있었음.

다. 김민경 등. 스타틴 투여 중단 후 기간에 따른 혈청 콜레스테롤의 변화에 대한 연구 (2008)

- 2001년 1월부터 2006년 5월까지 보라매병원 내과에 입원하거나 외래를 방문한 환자 중 18세 이상 80세 사이의 환자로서, 스타틴 처방이 중단된 환자를 연구 대상으로 함.
- 그 중에서, 치료 중단 전 스타틴 이외에 다른 지질강하 약물치료를 받은 적이 없고, 치료 중단 후 6개월 내에 혈중 지질농도를 측정하였으며, 스타틴 사용 중단 후 다른 지질강하 약물치료를 시작하지 않은 환자를 대상으로 함.
- 연구대상의 동반질환 분포, 콜레스테롤 수치 변화, 목표달성을 변화 등을 분석함.
- 연구대상 중 28%에서 당뇨병을 동반하고, 72%가 고혈압을, 42%가 관상동맥질환을 동반하였음.

- 혈중 LDL 수치는 평균 중단 시점에서 길어질수록 유의하게 증가함.
- 스타틴 치료 중, NCEP-APT III 가이드라인에 의거한 목표 달성률은 84.3%였는데, 스타틴 중단 후 지속적으로 감소함. 스타틴 치료가 중단되면 3개월 이내에 지질 수치 악화가 발생되고, 치료 목표 달성률이 감소함.

라. 조정주 등. 고지혈증 치료제의 약물 사용 평가(2001)

- 고지혈증으로 진단받고 1997년 1월부터 2000년 12월까지 4년 동안의 기간 중 시립 보라매병원에서 약물 복용 중인 환자로서 1년 이상 후향적 관찰이 가능한 환자 176명을 연구대상으로 함.
- 연구대상자의 85.3%에서 1가지 이상의 동반 질환을 갖고 있었고 그중 고혈압 환자가 가장 많았음.
- 고지혈증 치료제 사용의 적절성, 약물 선택, 과민성발현여부, 복합 요법 등의 적절성, 부작용과 치료효과를 평가함.
- 전체의 88.1%에서 스타틴 계열 약물을 처방받았고, 고지혈증 약물 이외에 병용 약물을 복용중인 환자는 88.6%였음.

표 34. 고지혈증 치료제 사용의 정당성에 대한 적합률

	항 목	환자수	적합	예외	부적합	적합률(%)**
1	without CHD or AVD & CHD risk factor <2 → LDL ≥ 190mg/dl	32	9	12	11	65.6
2	without CHD or AVD & CHD risk factor ≥2 → LDL ≥ 160mg/dl	49	37	7	5	89.8
3	with CHD or AVD → LDL ≥ 130mg/dl	25	19	3	3	88
4	TG > 1000mg/dl	21	3	18	0	100
5	TG ≥ 200mg/dl & LDL 1,2,3	48*	36	7	5	89.6
6	HDL < 35mg/dl & LDL 1,2,3	7	4	-	3	57.1

* 48명 중 6명은 TG≥200mg/dl & HDL<35mg/dl, ** 적합률(%) = (적합+예외)/환자수*100

자료원 : 조정주 등, 2001

- 전체 환자를 대상으로, 고지혈증 치료제 사용의 적절성을 평가하였을 때, 86.4%에서 적합한 것으로 파악됨.

한국형 지질저하제 처방 가이드라인 근거

표 35. 고지혈증 치료제 약물선택에 있어서의 적합률

	항 목	환자수	적합	예외	부적합	적합률(%)**
7-1	TG < 200mg/dl → CLS, HMG-CoA RI or CLS+HMG-CoA RI	106	86	-	20	81.1
7-2	TG 200~400mg/dl → GFB, HMG-CoA RI or GFB+HMG-CoA RI	60	40	16	4	93.3
7-3	TG > 1000mg/dl → GFB	3	3	-	0	100
7-4	HDL < 35mg/dl & TG < 200mg/dl → HMG-CoA RI	1	1	-	0	100
7-5	HDL < 35mg/dl & TG ≥ 200mg/dl → HMG-CoA RI or GFB	6	3	-	3	50

7-2의 예외, 7-3을 제외한 각 항목의 LDL 값은 항목 1,2,3번의 기준을 적용한다.

CLS: Cholestyramine, HMG-CoA RI: HMG-CoA reductase inhibitor, GFB: Gemfibrozil

자료원 : 조정주 등, 2001

- 약물선택에 있어서 적합률은 TG값이 200mg/dl 미만인 환자에서 81.1%였고 복합요법을 시작한 환자 중 84.6%가 적합하였음.
- 스타틴을 사용한 환자에서 간기능검사가 정기적으로 시행되는 것은 35.4%에 불과하였음.
- 고지혈증은 만성질환이므로 환자들의 삶의 질을 보장하기 위해 꾸준한 관리가 이루어져야 하며 우리나라 환자들을 대상으로 하는 표준화된 관리지침이 필요함.

3.2.2.7 지질저하제 처방양상 연구결과의 비교분석

가. 지질저하제 사용의 시계열적 변화

여러 연구결과들에서 시계열적으로 지질저하제의 사용이 증가하는 양상을 보이는 것으로 나타났다. 캐나다의 British columbia의 약물처방자료를 분석한 연구(Colette et al, 2007)에 따르면, 1996년부터 2004년 까지 스타틴 사용 prevalence는 1.28%에서 6.59%로 증가하였다. 스타틴 사용 incidence 역시 1999년부터 2004년까지 0.29%에서 0.49%로 증가하였다. 덴마크와 이탈리아에서의 지질저하제 처방에 대한 연구(Larsen et al, 2000)에 의하면, 1994년부터 1996년까지 이탈리아에서는 지질저하제 소비가 DDD기준으로 41% 증가하였고, 덴마크에서는 129%증가하였다. 미국의

Connecticut Veterans' Affairs hospitals의 자료를 이용한 연구(Fitzgerald et al, 2009)에 따르면, 경동맥내막절제술을 받은 환자에서 스타틴 처방분율이 1995년 12%에서 2005년 84%로 증가하였다. 미국의 Managed care administrative 데이터베이스를 이용한 연구(Dubois et al, 2002) 결과에서는 전체 인구 중 지질저하제를 처방받은 분율이 1997년 5%에서 1999년 8%로 증가하였다.

나. 지질저하제 약효군별 처방분율

지질저하제의 약효군별 처방양상을 파악한 연구에서는 스타틴이 다른 지질저하제보다 다빈도로 처방되는 것을 알 수 있었다. 대만의 National Health Insurance Research 데이터베이스를 이용한 연구(Chiang et al, 2007)에 따르면, 고지혈증과 당뇨병을 동시에 갖고있는 환자의 지질저하제 처방은 1997년에는 피브레이트의 처방분율이 73%로 다빈도로 처방되었으나 최근에는 스타틴이 69%로 가장 다빈도로 처방된 것으로 나타났다. 덴마크와 이탈리아에서의 지질저하제 처방에 대한 연구(Larsen et al, 2000)에서는 이탈리아에서 1994년~1996년 동안 지질저하제를 사용한 환자의 62.5%가 스타틴을 사용하였으며, 피브레이트는 33.0%의 환자에서 사용되었고, 같은 기간 덴마크에서는 스타틴이 84.4%, 피브레이트가 9.3% 사용되었음. 국내 연구결과로 보라매병원의 의무기록을 사용한 연구(조정주 등, 2001)에 의하면, 1997년~2000년 고지혈증으로 진단받은 환자 176명 중 88.1%에서 스타틴계열의 약물을 처방받았고, 피브레이트계열을 처방받은 환자가 11%, 콜레스틸아민을 처방받은 환자가 1%인 것으로 나타났다.

다. 심혈관계 질환자에서의 처방의 적절성

스타틴 등 지질저하제 사용의 적절성에 대한 연구가 많이 이루어지고 있는데, 그 연구결과에 따르면 혈중지질농도의 관리가 필요한 심혈관계질환을 가진 인구집단에서의 지질저하제 처방분율이 낮은 것으로 나타났다. 또한 스타틴을 사용하고 있는 환자 중에서 심혈관계 질환 또는 이에 상응하는 위험인자를 가지고 있지 않아 지질저하제 사용에 대한 근거가 충분하지 않은 경우도 있는 것으로 나타났다. 캐나다의 Geriatric Ontario Longitudinal Database (GOLD)을 이용한 연구(Ko et al, 2004)에 의하면, 1998년부터 2001년 까지 심혈관계 질환이나 당뇨병력이 있는 66세 이상의 환자에서 전체 연구대상의 19.1%만이 2차 예방으로 스타틴을 처방받았으며, 심혈관계질환의 위험이 낮음, 중간, 높음으로 증가함에 따라 처방 확률이 37.7%, 26.7%, 23.4%으로 감소하였다. 미국에서 이루어진 심혈관계질환이나 위험인자에 따라 지질저하제 처방분율을 분석한 연구(Dubois et al)에 따르면, 심혈관계질환이나 그 위험이 있는 환자에서 지질저하제 처방

한국형 지질저하제 처방 가이드라인 근거

분율은 1997년에 17%였고, 1999년에 21%으로 증가하였으나 여전히 처방분율이 낮은 것으로 나타났다. Raymold 등(2007)의 연구에 따르면, 1999년부터 2004년동안 British columbia에서 스타틴을 새롭게 처방받은 환자 중 39.8%에서 허혈성심질환, 당뇨병, 이와 상응하는 위험인자 등의 기록이 없었으므로 스타틴 사용 이익에 대한 근거가 충분하지 않은 것으로 나타났다.

4. 고찰

4.1 연구결과 요약

4.1.1 이상지질혈증 임상진료지침 비교 및 분석

2004년 이후 출판된 각국 진료지침 중 AGREE도구로 질평가를 시행하여 선정된 8개 지침을 비교 분석하였다. 대부분이 근거중심적으로 개발되었으며, 자국의 역학적 특성과 임상연구결과를 권고안 제시에 활용하였다.

선택된 스코틀랜드, 영국, 캐나다, 유럽, 싱가포르, 미국, 일본, 한국의 임상진료지침을 진단 기준, 위험도 평가, 치료 목표와 목표치, 치료 시작기준, 약물치료 추적 검사의 영역으로 세분화하여 비교하였다.

이를 기준으로 다섯 개 분야의 핵심질문을 선정하였고, 이에 대해 다양한 관련 전문의와 방법론 전문가와 토론회를 거쳐 이상지질혈증 임상진료지침 개발 방향을 도출하였다.

진단기준에서는 이상지질혈증 진단기준 필요성과 우리나라에서 적절한 진단 기준에 대해 질문하였고, 위험도 평가에 대해서는 우리나라에서 가장 적합한 위험도 평가방법과 고위험군으로 평가되는 임상소견, 위험도 평가도구의 결과변수와 포함될 변수에 대해 토론했다.

치료목표와 적절한 일차, 이차 치료목표, 위험군에 따른 적절한 치료 목표치를 논의하였고, 치료시작 기준에 대해서는 치료 시작기준과 약물치료 시작기준이 별도로 있어야 하는지, 고위험군/저위험군의 적절한 약물치료 시작기준은 무엇인지, 고위험군/저위험군에서 적절한 약물치료 시작 전 생활요법 시작기간은 어느 정도인지를 검토하였다. 마지막으로 적절한 약물치료 추적검사 시기는 언제이며, 지질저하제 처방 시 부작용 감시를 위해 필요한 검사항목과 검사시기에 대해 토론했다.

4.1.2 한국인의 역학적 특성과 지질저하제 처방 현황

4.1.2.1 한국인의 역학적 특성

1998년부터 3년단위로 조사된 국민건강영양조사 결과에 의하면 한국인의 총 콜레스테롤과 LDL 콜레스테롤은 남녀모두 큰 변화가 없으며, HDL 콜레스테롤은 남녀 모두 지속적으로 감소하는 것으로 나타났다. 2005년 조사값을 기준으로 할 때 중성지방을 제외하고는 미국에 비해 낮은 수치를 보였다.

2007년 조사에서 우리나라 20세 이상 성인의 이상지질혈증 유병률은 고콜레스테롤혈증 10.8%, 고중성지방혈증 17.3%, 저-고밀도지단백 콜레스테롤혈증 47.6%로 조사되었다. 이는 2005년 결과에 비해 증가한 것이다.

고콜레스테롤혈증의 허혈성 심질환과 뇌졸중에 대한 일반인구 기여위험도는 각각 20%, 3%로 조사되어, 미국 연구결과에 비해 낮으나 1990년대 연구로 최근 연구 결과는 다를 것으로 예상된다.

지질저하제 투여 시에 백인에 비해 아시아인에서 약물의 혈중 농도가 상대적으로 높다는 사실이 알려졌는데, 이는 약물 대사나 약물 수용체와 관련된 유전자인 CYP3A4*4 allele 때문이다.

한국형 지질저하제 처방 가이드라인 근거

4.1.2.2 지질저하제 처방 현황

관련 연구결과를 요약하면 표와 같다.

연도	국가	동반질환	의사	의료기관	처방율	적절성	기타
1999-2004	캐나다	다양	다양	다양	-	60.2%	지역기반 처방 자료 이용
2004-2006	미국	다양	다양	다양	-	-	Medicare 21.7%, Health Plan 8.8%가 스타틴을 사용하였고, 이 중 위험군 각각 62.4%, 41.8%
1994-1996	덴마크 /이태리	다양	다양	다양	-	-	이태리, 덴마크에서 전체 사용량 41%, 129%증가 지속처방은 각각 48%, 91% 순응도는 7%, 45%
1998-2001	캐나다	심혈관계,당뇨병 력 노인	다양	다양	2차예방 목적 19.1%	-	-
1995-2005	미국	경동맥내막절제 술 받은 환자	다양	다양	1995년 12% 2005년 84%	-	목표달성도 향상
2005-2006	이태리	심혈관계질환 위험군	일반의	다양	2차 예방 목적 90% (적정량 이상인 경우는 46%)	-	1차예방에서 처방율 더 높음
1997-1999	미국	심혈관계질환 위험군	다양	다양	2차예방 목적 1997년 17% 1999년 21%	-	전체인구중 처방율은 1997년 5%, 1999년 8%
1997-2003	대만	당뇨	다양	다양 (외래)	-	-	피브레이트가 가장 다빈도 처방 스타틴 사용분율 20.8%에서 69.0% 단독요법 처방분율 97%이상

연도	국가	동반질환	의사	의료기관	처방율	적절성	기타
2001-2002	미국	당뇨	다양	다양	-	-	목표 달성도(LDL 100mg/dl 이하) 남성 52%, 여성 37% MPR(Medication possession ratio) 남성 0.75 여성 0.66
1997-2005	스웨덴	뇌졸중/일과성허혈증	다양	다양	2차예방 목적 뇌졸중 41%, 일과성허혈증 39%	-	-
1996-2003	미국 /캐나다	허혈성뇌졸중	다양	다양	-	-	고위험군의 1/3이 혈중지질농도 목표달성(LDL 100mg/dl 이하)
2003-2004	한국	하나이상의 관동맥에 50%이상 협착	순환기내 과	외래	2차예방 85%	-	치료목표달성 51%
2002-2003	한국	다양	순환기, 내분비, 내과	일/삼차	-	-	치료목표달성 41% 93.8%가 초기 치료약제로 스타틴
2001-2006	한국	다양	내과	삼차	-	-	치료목표달성 84.3%(스타틴 치료중)
1997-2000	한국	다양	다양	삼차	-	86.4%	-

지질저하제 처방은 최근 계속 증가하는 추세이나, 2차 예방을 위한 처방이 충분하게 이루어지지 못하고 있으며 치료목표 달성도도 50%정도에 그치고 있다. 국내연구는 주로 3차 병원을 중심으로 이루어졌으며, 관련 전문과의 경우 2차예방을 위한 처방률이 높았지만, 치료목표 달성이 장기적으로 충분하지 못했으며 대부분 초기 치료약제로 스타틴을 사용하고 있는 것으로 나타났다.

4.2 이상지질혈증 임상진료지침 개발 방향

4.2.1 동양권 국가에서의 임상진료지침 개발 사례

앞에서 살펴보았듯이 세계 각국에서 임상진료지침을 개발하여 보급하고 있다. 그러나 각 임상진료지침은 각국의 질병 발생 양상과 의료 환경 등을 고려하여 만들어지기 때문에 이러한 특성들에 차이가 있을 경우에는 기존 임상진료지침을 그대로 적용할 수 없다. 특히 이상지질혈증의 치료지침의 근거로 사용되는 대부분의 연구들이 서양인을 대상으로 하고 있는 점을 고려하면 동양인에 적합한 임상진료지침을 개발하는 것은 더욱 어려움이 있다. 이에 동양권 국가에서 이상지질혈증 임상진료지침을 개발하여 사용하는 사례들을 살펴보는 것은 향후 우리나라 이상지질혈증 임상진료지침의 개발 방향을 정하는데 큰 도움을 줄 것으로 생각되며, 본 연구에서는 싱가포르와 일본의 이상지질혈증 임상진료지침에 대하여 검토하였다.

4.2.1.1. 싱가포르의 이상지질혈증 임상진료지침

싱가포르의 이상지질혈증 임상진료지침은 싱가포르 보건부에서 2006년에 개발하였으며, 기존의 임상진료지침을 그대로 받아들이지 않고, ATP III (미국), European Society of Cardiology (ESC, 유럽), Joint British Societies (JBS, 영국)의 임상지침을 자국의 역학적 특성을 반영하여 개작(adaptation)하였다고 밝히고 있다.

예를 들자면, 관상동맥질환에 대한 위험도 평가 시에 포함할 주요 위험인자에 종족(ethnicity)과 지질 위험인자를 포함시키고 있다(표 36). 그리고 관상동맥질환의 위험을 평가하기 위한 Framingham Risk Score (FRS)도 싱가포르의 역학적 특성을 고려하여 수정하여 종족별로 별도의 점수를 제시하고 있다(표 37).

표 36. 싱가포르 임상진료지침의 관상동맥질환 주요 위험인자

- Total cholesterol \geq 6.2 mmol/L (240mg/dL) or LDL cholesterol \geq 4.1 mmol/L (160mg/dL)
- Cigarette smoking
- Hypertension (BP \geq 140/90 mmHg or on anti-hypertensive medication)
- Low HDL cholesterol ($<$ 1.0 mmol/L [40 mg/dL])
- Family history of premature CHD (CHD in male first degree relative $<$ 55 years; CHD in female first-degree relative $<$ 65 years)
- Age (men \geq 45 years; women \geq 55 years)
- Indian ethnicity

표 37. 싱가포르 임상진료지침의 10년 관상동맥질환 위험도 추정 (남성)

Total Points	10-Year Risk (%)		
	Chinese	Malay	Indian
-1	< 1	< 1	1
0	< 1	< 1	1
1	< 1	1	1
2	1	1	1
3	1	1	2
4	1	1	2
5	1	1	3
6	1	2	3
7	2	2	4
8	2	3	5
9	3	4	7
10	4	5	9
11	5	6	11
12	6	8	14
13	8	11	18
14	11	13	> 20
15	13	17	> 20
16	17	> 20	> 20
≥ 17	> 20	> 20	> 20

4.2.1.2. 일본의 이상지질혈증 임상진료지침

일본에서는 1997년부터 Japan Atherosclerosis Society (JAS)를 중심으로 이상지질혈증 임상진료지침을 발표하고 있으며, 2007년에 개정안을 발표하였다. 일본에서는 임상진료지침을 자국민을 대상으로 한 역학 및 임상연구 결과에 근거하여 자체 개발(de Novo)하고 있다. 다음과 같은 이유로 일본에서는 이상지질혈증 임상진료지침을 자체개발하고 있다고 밝히고 있다.

1. 자국민의 임상진료지침을 개발하고자 하는 높은 열망
2. 서양과 다른 질병 역학 (관상동맥질환: 서양의 1/3, 뇌졸중: 서양의 2배)
3. 일본에서 통상적으로 처방되는 지질저하제 용량은 외국의 임상연구에서 사용되는 용량보다 매우 낮음

자국민의 특성에 적합한 임상진료지침을 개발하기 위해서는 장기적인 안목을 가지고 임상진료지침 개발에 필요한 양질의 근거를 제시할 수 있는 임상연구가 먼저 활성화되어야

한국형 지질저하제 처방 가이드라인 근거

한다. 일본의 임상진료지침은 자국민을 대상으로 한 Nippon DATA80, J-LIT과 같은 관찰연구와 MEGA, JELIS와 같은 임상시험연구 결과에 근거하고 있다(표 38).

표 38. 일본 임상진료지침의 자료원

관찰 연구	임상 연구
· NIPPON DATA 80	· MEGA
· J-LIT	· JELIS
· Hiroshima-Nagasaki Study	· KLIS
· Okinawa cohort study	· PATE
· Ministry of Health and Welfare Primary Hyperlipidemia Study	· MUASASHI-AMI
· 3M Study	· ESTABLISH
· Ehime Epidemiological Study	· J-STARS
· JACSS	

예를 들자면, 일본 이상지질혈증 임상진료지침은 총콜레스테롤이 160~179 mg/dl일 때에 비해 총콜레스테롤이 220 mg/dl일 때 관상동맥질환으로 인한 사망 위험이 1.5배 증가한다는 NIPPON DATA 80 연구의 결과(Okamura et al, 2007)에 근거해 총콜레스테롤 220 mg/dl에 해당하는 LDL-C 140 mg/dl를 고-저밀도지단백 콜레스테롤혈증의 진단기준으로 선정하였다. 그리고 심혈관질환이 동반되지 않은 일본인에서 저용량 pravastatin (10~20mg)만으로 LDL-C을 18%만 감소시켰음에도 불구하고, 관상동맥질환을 33% 감소시켰다는 MEGA 연구의 결과에 근거하여 LDL-C를 20~30%를 감소시키도록 제안하고 있다(NCEP에서는 30~40% 감소를 제안함). 일본에서 임상진료지침 개발의 근거로 사용한 관찰연구와 임상시험의 연구방법과 주요결과는 <부록4>에 제시하였다.

4.2.1.3. 국내 임상진료지침 개발과정에서의 적용

싱가포르와 일본에서는 자국민의 역학적 대사적 특성이 서양과 다를 것을 인식하고 별도의 치료지침을 개발하여 사용하고 있다. 일본에서 임상진료지침 개발의 이유로 제안하였던 세 가지 이유는 우리나라에도 그대로 적용될 수 있다. 현재 우리나라의 임상진료지침 개발의 근거로 사용할만한 한국인을 대상으로 한 양질의 임상연구 결과는 너무나 부족한 상태이다. 양질의 임상연구 결과는 어느 날 아침 갑자기 만들어질 수 없다. 장기적인 안목을 가지고 이상지질혈증 임상진료지침 개발에 필요한 양질의 근거를 제시할 수 있는 임상연구에 적극

적인 투자가 필요할 것이다.

기존의 국내 이상지질혈증 임상진료지침은 임상진료지침을 구체화할만한 한국인을 대상으로 한 임상연구 결과가 부족하여 서양의 임상진료지침을 참고하여 임의로 치료기준을 정하는 수준에 머물고 있다. 한국인의 이상지질혈증과 심뇌혈관질환의 발생 양상이 서양인과 차이가 있음을 고려하면, 외국의 임상진료지침을 그대로 적용하는 것은 적절치 않을 것이다. 우리나라의 역학적 특성과 의료 환경에 적합한 이상지질혈증 임상진료지침을 개발하기 위해서는 중장기적으로 일본처럼 시간이 걸리더라도 장기적인 안목을 가지고 임상진료지침 개발에 필요한 양질의 근거를 제시할 수 있는 역학연구 및 임상연구를 활성화시켜야 할 것으로 생각된다. 그러나 현재 한국인을 대상으로 한 양질의 근거가 많지 않음을 고려하면, 단기적으로는 싱가포르처럼 기존의 임상진료지침을 국내 역학과 의료 환경을 반영하여 개작하여 개발할 것을 고려해야 할 것이다.

4.2.2 한국형 이상지질혈증 임상진료지침의 개발 방향

근거중심 임상진료지침 개발에서 지침의 목적과 범위를 결정하고, 개발방법의 원칙을 논의하는 단계는 매우 중요하다. 우리나라 이상지질혈증 임상진료지침을 개발하는데 있어, 본 연구는 포함될 내용(핵심 질문)과 각각의 핵심 질문에 답하기 위해 필요한 것이 무엇인지를 제안하고자 한다.

4.2.2.1 지침의 목적

이상지질혈증의 효과적인 관리 및 치료 전략을 제시하여, 관련 합병증의 일차 및 이차 예방을 통해 질병부담을 감소시킨다.

4.2.2.2 지침의 범위

이상지질혈증의 진단, 위험도 평가, 약물적 치료를 다루며, 비약물적 치료의 세부 내용은 다루지 않는다.

4.2.2.3 지침의 대상

19세 이상 성인으로 이상지질혈증을 진단받은 환자이며, 관련 위험군을 포함한다.

4.2.2.4 지침 개발의 방법

한국형 지질저하제 처방 가이드라인 근거

근거중심 개발 방법을 채택하며, 관련 임상과의 다학제적 접근을 원칙으로 한다. 한국인의 역학적 특성이 달라 외국지침의 수용 개작은 고려하지 않으며, 권고 등급과 근거 수준을 명시하여 진료현장에서의 활용도를 높인다.

4.2.2.5 지침에 포함될 핵심 질문

핵심 질문은 지침이 제시해야 할 기본 문제이며, 이는 지침의 전체 틀과 관련된다. 외국 지침 검토에서 매우 다양한 틀이 존재함을 알 수 있었고, 비교 분석과 전문가 토론 이후 정리된 한국형 이상지질혈증 지침의 틀은 다음과 같다. 총 5개의 핵심질문과 9개의 세부 질문으로 구성된다.

핵심질문 1. 진단기준

핵심질문 2. 위험도 평가

- 2-1. 위험도 평가도구의 결과변수
- 2-2. 위험도 평가도구에 포함되어야 할 변수
- 2-3. 고위험군 평가 기준

핵심질문 3. 치료 목표와 목표치

- 3-1. 일차 치료 목표와 위험군별 목표치
- 3-2. 이차 치료 목표와 위험군별 목표치

핵심질문 4. 치료 시작 기준

- 4-1. 위험군별 약물치료 시작기준
- 4-2. 위험군별 약물치료 시작 전 생활요법 시행기간

핵심질문 5 약물치료 추적검사

- 5-1. 치료 효과 추적을 위한 검사항목과 시기
- 5-2. 부작용 감시를 위한 검사항목과 시기

4.2.2.6 핵심 질문별 향후 과제

가. 핵심질문별 지침개발 과정

핵심질문별로 지침 개발에 필요한 과정을 제시하였다(표 39). 이는 크게 한국적 근거개발이 필요한 부분과 기존 근거 평가를 통해 합의를 이뤄야 하는 부분으로 나뉘어진다. 다

만, 역학/임상 연구의 경우 단기간에 결과가 나올 수 없으므로, 단계적인 접근이 필요하며 가용한 자료를 수정하여 사용할 수 있다. 또한 전문가 합의를 통해 연구의 우선순위를 설정할 필요가 있다.

주로 지표나 항목 선정의 경우는 기존의 근거를 평가하고 전문가 내부의 합의로 정리가 가능하다. 이 때에도 국내 역학이 다른 고려해야 하나, 일부는 크게 영향을 받지 않으므로 외국 근거를 기준으로 평가를 진행할 수 있다. 그렇게 정리한 내용은 국내 역학/임상 연구를 진행할 때 반영이 되어서, 연구 결과를 지침 개발에 활용할 수 있도록 해야 한다.

표 39. 핵심질문별 지침개발에 필요한 과정

	핵심질문	근거 개발	근거 평가	합의	비고
1	진단 기준	국내 연구			기존 자료 활용 필요
2-1	위험도 평가 결과 변수	국내 연구	가능		기존 자료 활용 필요
2-2	위험도 평가 포함 변수			가능	단계적 접근 필요
2-3	고위험군 평가기준		가능	가능	국내 역학 고려
3-1	일차 치료목표/목표치	국내 연구	가능	가능	목표 항목은 평가/합의 목표치는 연구필요
3-2	이차 치료목표/목표치	국내 연구	가능	가능	
4-1	위험군별 약물치료 시작기준	국내 연구	가능	가능	단계적 접근 필요
4-2	위험군별 생활요법 시행기간			가능	
5-1	치료효과 검사항목/시기		가능	가능	논쟁 사항은 연구진행
5-2	부작용 검사항목/시기		가능	가능	

** 근거 개발 : 한국 현실에 맞는 근거를 새로 개발(예: 역학연구, Clinical Trials)

** 근거 평가 : 기존의 근거를 수집하여 평가(예: 치료효과에 대한 systematic review)

** 전문가 합의 : 해당 질문에 대한 답변을 얻기 위한 전문가 합의

현재 우리나라에서는 이상지질혈증에 대한 진료기준과 치료기준 및 건강보험심사평가원 심사기준이 다른 상황에서 실제 진료실에서 처방을 하는 임상 의사들은 서구의 연구 결과나 건강보험심사평가원의 기준에 근거하여 처방을 하고 있다. 관상동맥질환이 주요 사망원인인 서구에서는 이상지질혈증 진료지침이 혈중 저밀도지단백 콜레스테롤을 목표치 아래로 가능한 더 낮출수록 좋다는 개념(The lower, the better)으로 강화되어 가는 추세이나, 앞서 살펴본 바와 같이 우리나라의 질병발생 양상은 서구와 다르며, 아직도 뇌혈관질환이 중요한 사망과 장애원인 중 하나인 우리나라에서는 이상지질혈증 치료의 결과변수를

심혈관질환만 고려하는가 또는 뇌혈관질환도 포함하는가는 매우 중요한 결정이라고 볼 수 있다. 또한 서구의 혈중 저밀도지단백 콜레스테롤을 목표치 아래로 가능한 더 낮출수록 좋다는 개념(The lower, the better)이 우리나라 인구를 대상으로 한 연구에서도 적용이 되는가에 대한 연구를 진행하여 심혈관질환을 위한 최선의 목표치가 출혈성 뇌혈관질환의 위험을 높일 수 있는가에 대한 확인이 필요하다. 이러한 의미에서 진단기준, 위험도 평가 결과 변수, 일차 치료목표치, 이차 치료목표치, 위험군별 약물치료 시작기준 및 시행기간에 대해서는 국내연구가 우선되어야 한다고 볼 수 있다. 이 때 각각 연구가 진행되기 보다는 각 항목의 내용을 포함하는 하나의 대규모 코호트를 구축하는 것이 가장 타당하고 신뢰도 높은 결과를 얻을 수 있는 방향이나 대규모 코호트 구축에 필요한 시간과 자원을 고려할 때 현시점에서 필요한 진료 및 보건정책결정의 근거자료를 제시하기 위해서는 단기간에 비교적 타당한 결과를 얻을 수 있는 효율적인 연구 방향에 대한 모색이 절실하다. 그러므로 장기적인 계획을 가지고 대규모 코호트를 구축하는 것과 함께 외국의 경우와 같이 대규모 처방 전산자료나 패널/의료이용/건강검진 자료 등 가용한 자료를 융합하여 실제 진료 및 보건정책 결정에 필요한 결과를 단기간에 산출하는 연구도 진행되어야 할 것이다. 특히 국내에는 모든 의료기관을 포괄하는 건강보험자료가 있어 그 데이터를 충분히 검증한 후 다른 자료들과 융합한다면 한국형 근거를 개발하는데 효율적인 전략이 될 수 있을 것이다. 현재 일부 자료가 이러한 방식으로 만들어져 활용되고 있으나, 자료의 정확성에 대해 보다 발전된 연구가 이루어진다면 국내 대표성 있는 자료로서 활용하고 대규모 코호트 연구의 기초자료로도 이용할 수 있다는 점에서도 의미가 있다 하겠다. 상기 핵심질문에 대한 연구들 중 어떠한 것에 우선순위를 두어야 할지에 대해 전문가들의 합의가 필요하다.

위험도 평가 포함 변수, 고위험군 평가기준, 일차치료 목표 항목, 이차치료 목표 항목, 위험군별 약물치료 시작 기준 및 생활요법 시행기간, 치료효과 및 부작용 검사 항목 및 시기 등은 진료 및 보건정책 결정을 위한 근거로서 국내연구결과가 나올 때까지 기존 근거를 수집하여 평가하거나 전문가 합의를 통하여 핵심질문에 대한 결론을 도출할 수 있다. 그러나 궁극적으로는 기존 근거를 근거중심적으로 평가하고 전문가들의 의견을 명시적인 합의방법을 통해 모아 결정하되, 이 과정에서 새롭게 한국형 근거개발이 필요한 부분은 또다시 근거개발의 주제로 삼아 계획을 세워나가야 한다.

나. 핵심질문별 필요자료 범위 및 활용 가능한 국내 자료원

표 40. 핵심질문별 필요한 자료 범위

	핵심질문	Baseline	발생	치료경과	결과
1	진단 기준	○	○		○
2-1	위험도 평가 결과 변수	○	○		○
2-2	위험도 평가 포함 변수	○	○		○
2-3	고위험군 평가기준	○	○		○
3-1	일차 치료목표/목표치		○	○	○
3-2	이차 치료목표/목표치		○	○	○
4-1	위험군별 약물치료 시작기준		○	○	○
4-2	위험군별 생활요법 시행기간		○	○	○
5-1	치료효과 검사항목/시기		○	○	○
5-2	부작용 검사항목/시기		○	○	○

각 핵심질문에서 필요한 자료들의 범위를 제시하였다(표 40). 그리고 여기서 제시한 baseline 건강상태, 질병 발생, 치료 경과 및 결과를 파악하기 위하여, 현재 우리나라에 국가 차원에서 구축되어 있다고 볼 수 있는 자료들과 병원자료들을 연계할 수 있다고 가정할 경우 활용 가능한 국내 자료원과 각 자료원의 특징을 제시하였다(표 41). 만성질환코호트(질병관리본부), 건강검진(공단), 국민건강영양조사, 건강검진(민간) 자료를 이용하여 Healthy people 코호트를 구축할 수 있다. 질병 발생 여부를 확인하기 위하여 만성질환코호트(질병관리본부), 건강검진(공단), 보험청구자료(심평원), 건강검진(민간) 자료를 이용하여 연구대상자들의 의료이용과 검진결과를 확인할 수 있고 명확한 질병 진단 여부는 병원의무기록 자료를 이용하여 확인할 수 있다. 약물 사용에 대한 기초자료는 보험청구자료(심평원)를 이용하여 확인할 수 있고 치료의 경과 등은 보험청구자료(심평원)와 병원의무기록자료를 이용하여 확인할 수 있다. 만성질환 코호트 자료에는 유전자 검사결과를 확인할 수 있는 장점이 있어 치료약제에 대한 반응의 유전자적 차이를 연구할 수 있다. Wang et al(2005)의 연구에 의하면 CYP3A4*4 allele 를 갖고 있는 사람은 CYP3A4*5, *6 인 사람에 비해 simvastatin의 지질저하 효과가 높게 나타난다고 되어 있고 중국의 이상

한국형 지질저하제 처방 가이드라인 근거

지질혈중 환자 중 3.32%에서 CYP3A4*4allele를 갖고 있는 것으로 보고되는 것을 고려할 때 우리나라 사람들에서 유전자 차이에 의한 약물에 대한 반응이나 질병 등 결과발행의 차이를 확인할 수 있을 것으로 기대된다. 치료 결과로서 합병증 발생이나 사망에 대한 확인은 보험청구자료(심평원), 사망자료(통계청), 병원 의무기록자료를 이용하여 가능하다.

표 41. 자료 범위별 활용 가능한 국내 자료원

자료범위 Data Source	Baseline	발생	치료경과	결과
	risk factor, 동반질환	Incidence case	약물/치료 pattern, 순응도, Intermediate outcome	관련질환 발생, 관련질환 사망, All cause of mortality
1.코호트	○	○	○	○
2.만성질환코호트(질 병관리본부)	○	○	△	△
3.건강검진 (공단)	○	△		
4.보험청구자료 (심평원)	×	△	△	△
5.국민건강 영양조사	○	△	×	×
6.건강검진 (민간)	○	△	×	×
7.지역사회 건강조사	△	△	×	×
8.사망자료 (통계청)	×	×	×	○
9.등록자료 (병원)	×	○	○	△
10.의무기록 (병원)	×	○	○	△

① Healthy People(Baseline) : 2,3,5,6에서 구축(설문지, Lab Test 모두 있는 경우)

② 발생 : 구축된 Healthy people의 의료이용/검진 확인(2,3,4,6) -> 의무기록자료 확인으로 확정(9,10)

③ 치료경과 : 의료이용 내용 확인(4,9,10), 약물유전체 연구(2)

④ 결과 : 의료이용/사망 내용 확인(4,8,9,10)

4.3 연구의 의의 및 한계

본 연구는 국내에서 활용될 수 있는 근거 중심 임상진료지침이 어떠한 내용을 담고 어떠한 방향으로 개발되어야하는지를 도출하였다. 근거 중심 지침은 대상 환자군의 역학적 특징과 실행되는 보건의료상황을 고려하여 개발되어야 한다. 이상지질혈증은 최근 그 질병부담이 증가하고 있는 질환으로 광범위한 심뇌혈관질환의 위험을 높이는 것으로 알려져 있으나, 국내에서는 적극적이고 효과적인 질병관리가 이루어지지 못하고 있는 실정이다. 여러 임상과가 참여하여 두 번의 진료지침이 개발되었으나, 한국적 근거의 부족이라는 장벽이 있었으며 진료지침과 보험급여 기준간의 간극 또한 존재하고 있다.

연구결과에서 제시한 지침의 개발방향은 구체적인 지침의 내용이라기보다는 향후 채워가야 할 전체 틀을 제시한 것이다. 이상지질혈증과 관련한 많은 부분에서 한국형 근거개발이 절실함을 검토하였고, 이를 바탕으로 해야 만이 국내 현실에 맞고 실제 쓰일 수 있는 지침이 완성될 수 있을 것이다.

이를 위해 다양한 외국지침을 비교 검토하고 지침의 기본 핵심질문을 도출한 것이 이 연구의 의의라 할 것이나, 광범위한 근거자료 생성과 평가가 필요한 지침 개발 작업을 실제 진행하지 못한 것은 연구의 한계라할 수 있겠다.

5. 결론 및 정책제언

이상지질혈증은 심뇌혈관질환의 주요 위험인자로서 우리나라의 중요한 보건문제이다. 그럼에도 불구하고 우리나라에서는 근거자료의 부족으로 우리나라 이상지질혈증에 대한 진료기준과 치료기준 및 건강보험심사평가원 심사기준이 각각 다를 뿐 아니라 우리와는 질병발생 양상이 다른 서구의 진료 지침을 주요 판단 기준으로 하고 있다. 이에 본 연구는 2004년 이후 출판된 각국 진료지침 중 질평가를 통해 선별한 8개의 지침을 비교 분석하여, 향후 국내 이상지질혈증 진료지침이 담아야 할 핵심질문을 도출하였다. 이러한 핵심질문은 한국인의 역학적 특성과 지질저하제 처방 현황을 고찰하면서 보다 구체화되었고, 관련 전문가들의 토론을 통해 기본 방향의 틀로 정리되었다.

연구 결과로 한국형 이상지질혈증 진료지침이 갖추어야 할 목적, 범위, 대상, 개발 방법, 핵심 질문 및 활용 가능한 자료원을 제시하고 이를 위해 한국형 근거개발이 선행되어야 할 내용을 검토하였다. 이상지질혈증은 외국 연구 결과를 그대로 받아들일 수 없는 국내 역학적 특징이 있으며, 이를 고려하지 않았을 경우 실제 진료와 지침 사이의 간극을 극복할 수 없을 것이다.

이러한 결과를 바탕으로 다음과 같은 정책 제언을 하고자 한다.

첫째, 빠르게 증가하고 있는 이상지질혈증의 질병부담을 고려했을 때, 한국형 이상지질혈증 진료지침은 다학제적 접근과 근거중심적 개발방법을 원칙으로 하여 체계적으로 개발되어야 한다.

둘째, 외국과 다른 한국인의 역학적 특징을 반영하기 위해, 우선적으로 필요한 근거 개발을 위한 지원이 이루어져야 한다. 대규모 역학 연구는 물론이고, 가능한 다양한 자료원을 활용할 뿐만 아니라 이미 구축되어 있는 국가 및 민간의 대규모 전산자료융합을 통하여 빠른 시간 내에 비용효과적인 방법으로 진료 및 보건정책 결정을 위한 근거자료를 생성하기 위해 학계 뿐 아니라 민간 보건의료기관과 정부차원의 협조와 노력이 필요하다.

셋째, 근거평가와 전문가의 합의로 권고안 작성이 가능한 내용에 대해서는 관련 전문가 집단의 활동을 통해 진행하고 이 내용이 진료현장에 적용될 수 있도록 노력해야 한다.

넷째, 한국형 근거중심 이상지질혈증 진료지침이 진료현장에 폭넓게 확산되고 활용되기 위해, 예상되는 장애물(barrier)을 극복하기 위한 다양한 접근 방식이 필요하다. 지침의 보급과 교육 외에도 관련 보험제도의 정비 또한 요구될 수 있다.

6. 참고문헌

- 고지연, 윤정한, 김장영, 이봉기, 최현민, 유병수, 이승환, 최경훈. 관동맥 질환 환자에서 현행 고지혈증 치료약물 투여기준에 대한 재고. 대한순환기학회 2001;31(8):767-772.
- 권석운, 김진규, 송정한, 조한익, 김상인, 채범석, 박영배. 한국인 관상동맥 질환의 생화학적 진단지표에 관한연구. 대한임상병리학회지 1990;10:27-38.
- 김상현. 고지혈증 치료의 최신경향과 치료목표치 달성. 가정의학회지 2005;26(suppl 11):S450-7.
- 김상현, 박진식, 조주희, 김명아, 김효수. 국내 병의원의 고콜레스테롤혈증 치료 현황. 대한순환기학회지 2006;36:593-9.
- 김진규, 송정한, 조한익, 박영배, 이홍규, 채범석, 김상인. 한국인에 있어서의 죽상경화발병 위험군의 분별을 위한 혈청 콜레스테롤의 정상기준치 산정에 관한 연구. 대한의학협회지 1990;33(12):1338-1344.
- 서덕규. 정상성인의 HDL-cholesterol 및 Serum cholesterol치에 대한 비율. 임상병리와 정도관리 1982;4:35-48.
- 성낙용. 지질대사에 관한 연구. 서울의대잡지 1962;3(3):29-31.
- 성지동, 김상현, 김영대, 백상홍, 안영근, 임도선, 조홍근, 채성철, 한기훈, 김효수. 국내 10개 대학병원의 관동맥질환자의 고콜레스테롤혈증 치료 현황. 대한내과학회지 2005;69:371-8.
- 송옥평, 김기홍. 고지혈증환자에서의 혈청지질에 관한 연구: HDL-cholesterol과 Apoprotein A-1을 중심으로. 한양의대잡지 1983;3:117-35.
- 이정균. 한국인의 혈청지질에 관한 연구. 순환기 1974;4(2):25-45.
- 조정주, 이숙향. 고지혈증 치료제의 약물 사용 평가. 병원약사회지 2001;18(1):78-96.
- 지선하, 송지원, 조홍근, 김상연, 장양수, 김정희. 허혈성 심질환 발생예측모형 (helath risk appraisal) 개발 연구. 한국지질동맥경화학회지 2004;14:153-68.
- 질병관리본부. 국민건강영양조사 제3기 검사결과 심층분석 연구 보고서: 검진부문. 2008.
- 통계청. 2008년 사망원인통계 결과. 2009.
- 한국지질동맥경화학회 치료지침 제정 위원회. 이상지질혈증 치료지침. 2판 수정보완판. 2009.
- 홍인선, 김지식, 여영규. 정상 성인에서 총콜레스테롤의 분별치와 관련 요인. 대한의생명과학회 1996;2(2):187-198.
- Aronow HD, Dutro MP, Kuznik A, Cwengros J. Prevalence of cardiovascular comorbidities and utilization of evidence-based treatment strategies among statin users in a Medicare and commercial health plan. Curr Med Res Opin 2009;25:205-13.

한국형 지질저하제 처방 가이드라인 근거

- Barzi F, Patel A, Gu D, Sritara P, Lam TH, Rodgers A, Woodward M. Cardiovascular risk prediction tools for populations in Asia. *J Epidemiol Community Health* 2007;61:115-21.
- Brownson RC, Lemington PL, Davis JR. Chronic disease epidemiology and control. 2nd ed. Washington: American Public Health Association, 1998.
- Chiang CW, Chiu HF, Chen CY, Wu HL, Yang CY. Trends in the use of lipid-lowering drugs by outpatients with diabetes in Taiwan, 1997–2003. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2008;17:62-9.
- Crestor (rosuvastatin calcium) Prescribing Information. Available at: <http://www.astrazeneca-us.com/pi/crestor.pdf>
- Dubois RW, Alexander CM, Wade S, Mosso A, Markson L, Lu JD, Nag S, Berger ML. Growth in use of lipid-lowering therapies: Are we targeting the right patients? *Am J Manag Care*. 2002 Oct;8(10): 862-7.
- Elisabetta Poluzzi, et al. Adherence to statin therapy and patients' cardiovascular risk: a pharmacoepidemiological study in Italy. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008;64:425-32.
- EUROASPIRE II Study Group. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries: principal results from EUROASPIRE II (European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events) Euro Heart Survey Programme. *Eur Heart J* 2001;22:554-72.
- 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: 2486-2497.
- Fitzgerald TN, Popp C, Dardik A, Federman DG. Lipid goal achievement and trends in lipid-lowering therapy in veterans undergoing carotid endarterectomy. *Vasc Med*. 2009 Feb;14(1):21-7.
- Fredrickson DS, Levy RI, Lees RS. Fat transport in lipoproteins - an integrated approach to mechanisms and disorders. *N Eng J Med* 1967;276(3):148-56.

- Genest J, McPherson R, Frohlich J, Anderson T, Campbell N, Carpentier A, Couture P, Dufour R, Fodor G, et al. 2009 Canadian Cardiovascular Society/Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol* 2009;25(10):567-79.
- Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, Dallongeville J, De Backer G, Ebrahim S, Gjelsvik B, Herrmann-Lingen C, Hoes A, Humphries S, Knäuper M, Perk J, Priori SG, Pyörälä K, Reiner Z, Ruilope L, Sans-Menéndez S, Op Reimer WS, Weissberg P, Wood D, Yarnell J, Zamorano JL, ESC Committee for Practice Guidelines. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Atherosclerosis* 2007; 194: 1-45.
- Grundy SM, Cleeman JI, Bairey Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunnigake DB, Pasternak RC, Smith SC Jr, Stone JN, National Heart, Lung, and Blood Institute, American College of Cardiology Foundation, American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III. *Circulation* 2004; 110: 227-239.
- JBS 2: Joint British Societies' guidelines on prevention of cardiovascular disease in clinical practice. *Heart* 2005;91:v1-v52.
- 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.
- Keech A, Zambhary R, Ritchie G, et al. Hypercholesterolaemia as a risk factor for coronary heart disease in the Asia-Pacific region: the ASPAC study. *Atherosclerosis* 2000;151:83.
- Ko DT, Mamdani M, Alter DA. Lipid-lowering therapy with statins in high-risk elderly patients. *JAMA* 2004;291:1864-70.
- Larsen J, Vaccheri A, Andersen M, Montanaro N, Bergman U. Lack of adherence to lipid-lowering drug treatment. A comparison of utilization patterns in defined populations in Funen, Denmark and Bologna, Italy. *Br J Clin Pharmacol*. 2000 May;49(5):463-71.

한국형 지질저하제 처방 가이드라인 근거

- Liao JK. Safety and efficacy of statins in Asians. *Am J Cardiol.* 2007 Feb 1;99(3):410-4.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Lipid modification: cardiovascular risk assessment and themodification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. London: NICE, 2008.
- Okamura T, Tanaka H, Miyamatsu N, Hayakawa T, Kadowaki T, Kita Y, Nakamura Y, Okayama A, Ueshima H, NIPPON DATA80 Research group. 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;190:216-223.
- Ovbiagele B, Saver JL, Bang H, Chambless LE, Nassief A, Minuk J, Toole JF, Crouse JR. Statin treatment and adherence to national cholesterol guidelines after ischemic stroke. *Neurology* 2006;66:1164-70.
- Parris ES, Lawrence DB, Mohn LA, Long LB. Adherence to statin therapy and LDL cholesterol goal attainment by patients with diabetes and Dyslipidemia. *Diabetes Care.*2005;28:595-9.
- Pearson TA, Laurora I, Chu H, Kafonek S. The lipid treatment assessment project (L-TAP). *Arch Intern Med* 2000;160:459-67.
- Pearson TA, Peters TD. The treatment gap in coronary artery disease and heart failure: community standards and the post-discharge patient. *Am J Cardiol* 1997;80:45H-52H.
- Quality Improvement Team in Chronic Care (CCQI). Cardiometabolic risk management in primary care. Qatif (Saudi Arabia): Qatif Primary Health Care; 2008.
- Raymond CB, Morgan SG, Katz A, Kozyrskyj AL. A Population-based analysis of statin utilization in British Columbia. *Clinical Therapeutics* 2007;29(9):2107-19.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Risk Estimation and the Prevention of Cardiovascular Disease: a national clinical guideline. Edinburgh: SIGN. 2007.
- Suh I. Cardiovascular mortality in Korea: a country experiencing epidemio-

- logic transition. *Acta Cardiol* 2001;56:75-81.
- Suh I. Epidemiology of coronary heart disease. *Hanyang Med Rev* 2006; 26:11-15.
- Teramoto T, Sasaki J, Ueshima H, Egusa G, Kinoshita M, Shimamoto K, Daida H, Biro S, Hirobe K, Funahashi T, Yokote K, Yokode M. Executive summary of Japan Atherosclerosis Society (JAS) guideline for diagnosis and prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases for Japanese. *J Atheroscler Thromb* 2007;14.
- The AGREE Collaboration. The Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (AGREE) Instrument, 2001. London: The AGREE Research Trust. www.agreecollaboration.org.
- Tonkin A, Barter P, Best J, Boyden A, Furler J, Hossack K, Sullivan D, Thompson P, Vale M, Cooper C, Robinson M, Clune E, National Heart Foundation of Australia, Cardiac Society of Australia and New Zealand. National Heart Foundation of Australia and the Cardiac Society of Australia and New Zealand: position statement on lipid management-2005. *Heart Lung Circ* 2005 Dec;14(4):275-91.
- 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 Feb;39(2):497-502.
- Wang A, Yu BN, Luo CH, Tan ZR, Zhou G, Wang LS, Zhang W, Li Z, Liu J, Zhou HH. Ile 118Val 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.
- Wettermark B, Persson A, von Euler M. Secondary prevention in a large stroke population. A study of patients' purchase of recommended drugs. *Stroke* 2008;39:2880-5.
- WHO. The global burden of disease 2004 update. 2008.

7. 부록

1. 임상진료지침 검색어 및 결과
2. 임상진료지침 질평가 결과
3. 8개 임상진료지침 내용 요약
4. 일본 임상진료지침의 자료원

부록 1. 임상진료지침 검색어 및 결과

1	exp Lipids/ or lipid.mp.	878,861
2	exp Cholesterol, HDL/ or Cholesterol/ or exp Cholesterol, LDL/ or exp Cholesterol, VLDL/ or cholesterol.mp.	177,243
3	exp Triglycerides/ or exp Lipoproteins/ or exp Cholesterol/ or cholesterol*.mp.	193,923
4	exp Lipid Metabolism Disorders/ or lipid*.mp. or exp Lipid Metabolism/	374,237
5	triglyceride.mp. or exp Triglycerides/	68,475
6	exp Hyperlipidemias/ or triglycerid*.mp.	116,819
7	hyperlipidemia.mp. or exp Hyperlipidemias/	53,753
8	dyslipidemia.mp. or exp Dyslipidemias/	57,219
9	dyslipidemia.mp. or exp Dyslipidemias/	57,219
10	exp Lovastatin/ or exp Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors/ or exp Pravastatin/ or statin.mp. or exp Anticholesteremic Agents/	37,521
11	exp Cholesterol/ or exp Hyperlipidemias/ or exp Lipids/ or exp Antilipemic Agents/ or exp Anticholesteremic Agents/ or exp Triglycerides/ or antilipidemic.mp.	847,561
12	guideline*.mp. or exp Guideline/ or exp Practice Guideline/	179,789
13	6 or 11 or 3 or 7 or 9 or 2 or 8 or 1 or 4 or 10 or 5	1,002,087
14	13 and 12	7,199
15	limit 14 (2004-current) AND review articles	1,210

한국형 지질저하제 처방 가이드라인 근거

부록 2-1. 임상진료지침의 질평가 결과

구분	No	item	유럽 (2007)		핀란드 (2007~2008)		영국NICE (2008)		영국JBSII (2005)		스코틀랜드 (2007)		호주,뉴질랜드 (2005)	
			A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
평가자			A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
범위 와 목적	1	지침의 전반적 목적을 구체적으로 기술하였다.	4	4	3	3	3	4	2	4	2	4	3	3
	2	지침에서 다루는 임상 질문이 특이적으로 기술되었다.	4	4	3	4	3	4	3	4	3	4	4	4
	3	지침 적용 대상자인 환자에 대해 구체적으로 기술하고 있다.	3	4	2	4	3	4	3	4	3	4	3	4
	표준화 영역 점수			94%		72%		83%		78%		78%		83%
이해 당사 자의 참여	4	지침 개발 그룹에 모든 관련 법칙이나 이해당사자들이 포함되어 있다.	2	4	1	1	3	4	2	3	3	4	3	4
	5	환자의 관점과 선호를 추구하고 있다.	1	1	1	1	3	3	1	1	3	3	3	1
	6	지침 사용자가 명백하게 규정되어 있다.	4	3	1	1	4	4	2	3	2	2	3	2
	7	목표 사용자를 대상으로 지침에 대한 사전조사를 시행하였다.	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	표준화 영역 점수			42%		0%		63%		25%		46%		42%
개발 의	8	근거 검색에 체계적인 방법을 사용하였다.	3	3	1	1	4	4	2	3	3	3	2	3

엄격성	9	근거를 선택하는 기준이 명시되어 있다.	4	4	1	1	3	4	2	4	3	3	2	3
	10	권고 도출의 방법이 명시되어 있다.	4	2	1	1	4	4	2	2	3	2	2	3
	11	권고 도출에 건강상 편익, 부작용, 위험을 고려하였다.	3	4	1	2	3	4	2	4	3	4	2	4
	12	권고와 이를 지지하는 근거들이 명시적으로 연결되어 있다.	4	4	1	2	4	4	2	4	3	4	2	4
	13	지침 출간 전에 전문가에 의한 외부 검토를 받았다.	4	4	1	1	3	4	3	3	3	4	2	1
	14	지침의 갱신 절차가 있다.	2	4	1	1	3	4	1	1	3	4	1	4
	표준화 영역 점수			83%		5%		90%		50%		74%		50%
명확성과 표현	15	권고안이 특이적이며 모호하지 않다.	4	4	3	4	3	4	3	4	4	4	3	4
	16	임상 상황에서 선택할 수 있는 다양한 방법이 명확하게 제시되어 있다.	3	4	2	4	3	4	3	4	3	4	3	4
	17	주요 권고안을 쉽게 확인할 수 있다.	4	4	2	4	3	4	3	4	4	4	3	4
	18	지침을 적용하기 위한 도구가 있다.	4	4	2	1	2	4	3	4	3	3	2	3
	표준화 영역 점수			96%		58%		79%		83%		88%		75%
적용성	19	권고를 적용할 때 기관에서 발생할 수 있는 잠재적 장벽에 대해 고려하고 있다.	3	4	2	1	3	1	2	3	2	3	3	4

한국형 지질저하제 처방 가이드라인 근거

	20	권고를 적용할 때 발생할 수 있는 비용 문제를 고려하였다.	4	2	2	1	3	4	1	1	3	4	2	2
	21	지침 시행 정도를 모니터링하고 평가할 수 있는 주요 기준이 제시되어 있다.	2	4	2	3	1	4	1	4	1	3	1	3
	표준화 영역 점수		72%		28%		56%		33%		56%		50%	
편집 독립 성	22	지침의 내용은 재정 후원을 한 단체로부터 독립되어 있다.	4	4	4	1	4	2	3	3	4	2	4	2
	23	지침 개발 구성원들의 이해 상충 문제를 기록하였다.	4	3	1	1	2	1	1	3	1	1	4	1
	표준화 영역 점수		92%		25%		42%		50%		33%		58%	
전반 적 평가	당신은 본 지침을 임상에서 활용하도록 권고하겠습니까?		강력히 권고함	강력히 권고함	권고하 지 않음	권고하 지 않음	권고함	강력히 권고함	권고하 지 않음	강력히 권고함	권고하 지 않음	강력히 권고함	권고하 지 않음	강력히 권고함

부록 2-2. 임상진료지침의 질평가 결과

구분	No	item	미국 (2004)		캐나다 (2009)		일본 (2007)		싱가포르 (2006)		한국 (2009)		사우디 (2008)	
			C	D	C	D	C	D	C	D	C	D	C	D
평가자			78%		78%		83%		94%		61%		89%	
범 위 와 목 적	1	지침의 전반적 목적을 구체적으로 기술하였다.	3	3	3	3	4	4	4	4	2	3	4	4
	2	지침에서 다루는 임상 질문이 특이적으로 기술되었다.	3	4	3	3	3	3	3	4	3	2	3	3
	3	지침 적용 대상자인 환자에 대해 구체적으로 기술하고 있다.	4	3	4	4	4	3	4	4	4	3	4	4
	표준화 영역 점수		78%		78%		83%		94%		61%		89%	
이 해 당 사 자 의 참 여	4	지침 개발 그룹에 모든 관련 법칙이나 이해당사자들이 포함되어 있다.	4	4	4	4	1	2	4	3	4	4	3	4
	5	환자의 관점과 선호를 추구하고 있다.	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	6	지침 사용자가 명백하게 규정되어 있다.	4	2	2	2	2	2	4	4	1	2	4	4
	7	목표 사용자를 대상으로 지침에 대한 사전조사를 시행하였다.	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	2
	표준화 영역 점수		42%		38%		13%		46%		29%		50%	

한국형 지질저하제 처방 가이드라인 근거

개발의 엄격성	8	근거 검색에 체계적인 방법을 사용하였다.	3	3	4	4	1	2	1	2	1	1	2	3
	9	근거를 선택하는 기준이 명시되어 있다.	3	2	4	4	1	1	3	1	1	1	3	2
	10	권고 도출의 방법이 명시되어 있다.	3	2	3	3	1	2	1	2	1	1	1	1
	11	권고 도출에 건강상 편익, 부작용, 위험을 고려하였다.	2	3	2	2	2	2	3	2	3	2	3	1
	12	권고와 이를 지지하는 근거들이 명시적으로 연결되어 있다.	3	4	4	4	4	4	4	3	2	1	2	3
	13	지침 출간 전에 전문가에 의한 외부 검토를 받았다.	4	3	4	3	1	2	1	1	1	1	4	2
	14	지침의 갱신 절차가 있다.	4	3	1	3	1	1	4	4	1	1	4	4
	표준화 영역 점수			67%		74%		26%		43%		10%		50%
명확성과 표현	15	권고안이 특이적이며 모호하지 않다.	4	4	3	3	4	4	3	4	2	2	2	3
	16	임상 상황에서 선택할 수 있는 다양한 방법이 명확하게 제시되어 있다.	3	3	3	3	3	3	3	4	3	3	3	3
	17	주요 권고안을 쉽게 확인할 수 있다.	4	4	3	3	4	4	4	4	2	3	2	4
	18	지침을 적용하기 위한 도구가 있다.	4	4	1	4	3	2	1	4	1	1	4	4

	표준화 영역 점수	92%		63%		79%		79%		38%		71%	
적용성	19 권고를 적용할 때 기관에서 발생할 수 있는 잠재적 장벽에 대해 고려하고 있다.	2	4	2	2	1	1	2	1	1	2	3	3
	20 권고를 적용할 때 발생할 수 있는 비용 문제를 고려하였다.	2	4	2	2	1	2	2	2	1	1	1	1
	21 지침 시행 정도를 모니터링하고 평가할 수 있는 주요 기준이 제시되어 있다.	4	2	4	2	3	2	4	4	4	2	4	4
	표준화 영역 점수	67%		44%		22%		50%		28%		56%	
편집 독립성	22 지침의 내용은 재정 후원을 한 단체로부터 독립되어 있다.	4	2	4	4	1	2	4	2	4	2	1	2
	23 지침 개발 구성원들의 이해 상충 문제를 기록하였다.	3	4	4	4	1	1	3	1	3	1	3	1
	표준화 영역 점수	75%		100%		8%		50%		50%		25%	
전반적 평가	당신은 본 지침을 임상에서 활용하도록 권고하겠습니까?	권고함	강력히 권고함	권고함	권고함	잘 모르겠음	권고함	권고함	권고함	잘 모르겠음	권고하지 않음	권고함	권고함

부록 3. 8개 진료지침 내용 요약

3.1. 스코틀랜드 진료지침

- 개발자 : Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
- 개발년도 : 2007
- 권고수준 및 근거수준 분류

LEVELS OF EVIDENCE

- 1⁺⁺ High quality meta-analyses, systematic reviews of randomised controlled trials (RCTs), or RCTs with a very low risk of bias
- 1⁺ Well conducted meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a low risk of bias
- 1⁻ Meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a high risk of bias
- 2⁺⁺ High quality systematic reviews of case control or cohort studies
High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
- 2⁺ Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
- 2⁻ Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
- 3 Non-analytic studies, eg case reports, case series
- 4 Expert opinion

GRADES OF RECOMMENDATION

Note: The grade of recommendation relates to the strength of the evidence on which the recommendation is based. It does not reflect the clinical importance of the recommendation.

- A** At least one meta-analysis, systematic review of RCTs, or RCT rated as 1⁺⁺ and directly applicable to the target population; *or*
A body of evidence consisting principally of studies rated as 1⁺, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results
- B** A body of evidence including studies rated as 2⁺⁺, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; *or*
Extrapolated evidence from studies rated as 1⁺⁺ or 1⁺
- C** A body of evidence including studies rated as 2⁺, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; *or*
Extrapolated evidence from studies rated as 2⁺⁺
- D** Evidence level 3 or 4; *or*
Extrapolated evidence from studies rated as 2⁺

GOOD PRACTICE POINTS

- Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group

1. 진단기준 - 제시되지 않음

2. 위험도 평가

1) 평가 방법

① 임상 소견에 근거한 고위험군 확인

- 심혈관 질환 기왕력 (협심증 뇌졸중, TIA, 말초동맥질환)
- 당뇨병 (40세 이상)
- 가족성 고콜레스테롤혈증

② 10년 전체 심혈관질환 위험도 평가

: 도구- ASSIGN score (사회적 빈곤 수준, 가족력 고려)

2) 위험도 분류

구분		정의
저위험군		10년 심혈관질환 위험도 <10%
중등도위험군		10년 심혈관질환 위험도: 10~20%
고위험군	위험도 계산에 근거	10년 심혈관질환 위험도 ≥20%
	임상 소견에 근거	심혈관질환 기왕력 당뇨병 (40세 이상) 가족성 고콜레스테롤혈증

권고수준 (D), 근거수준 (4)

3. 치료 목표 (target) & 목표치 (goal)

1) 임상 소견에 근거한 고위험군 : TC<5 mmol/L

(~193 mg/dl; minimum standard care)

2) 다른 위험군 : 없음

권고수준 (GPP), 근거수준 (4)

4. 치료 시작 기준

1) 치료 시작 기준- 별도로 제시되어 있지 않음

2) 약물치료 시작 기준

① 임상 소견에 근거한 고위험군

- 모든 환자 (intensive statin therapy)

권고수준 (B), 근거수준 (1++)

② 위험도 계산에 근거한 고위험군

- 40세 이상 모든 성인 (simvastatin 40mg)

권고수준 (A), 근거수준 (1++)

③ 중등도 위험군

- TC>8 mmol/L (~309 mg/dl)시 고려

권고수준 (-), 근거수준 (2++)

④ 저위험군 - 약물치료 고려하지 않음

3) 약물치료 시작 전 생활 요법 시행 기간

- 고위험군: 동시에 시작

- 중등도위험군: 3~6개월

- 저위험군: 약물치료를 고려하지 않음

권고수준 (-), 근거수준 (-)

5. 약물치료 추적 검사

1) 치료 효과 추적

- 항목: TC, HDL-C

- 검사 시기: 최소 1년마다

* 임상 소견에 근거한 고위험군 - 3~6개월

* 위험도 계산에 근거한 고위험군 - 6~12개월

권고수준(GPP), 근거수준 (-)

2) 부작용 검사

- AST/ALT : 치료 전과 치료 12주 후, 이후 주기적으로 검사

- CK: 근육증상 발생시

- creatinine, proteinuria: 치료 전에만

3.2. 영국 진료지침

- 개발자 : The National Collaborating Centre for Primary Care (NCCPC)
- 개발년도 : 2008
- 권고수준 및 근거수준 분류

Level of evidence	Type of evidence
1++	High-quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias.
1+	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a low risk of bias.
1-	Meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a high risk of bias.*
2++	High-quality systematic reviews of case-control or cohort studies. High-quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding, bias or chance and a high probability that the relationship is causal.
2+	Well-conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding, bias or chance and a moderate probability that the relationship is causal.
2-	Case-control or cohort studies with a high risk of confounding, bias or chance and a significant risk that the relationship is not causal.*
3	Non-analytic studies (for example case reports, case series).
4	Expert opinion, formal consensus.

*Studies with a level of evidence '-' are not used as a basis for making a recommendation.
RCT, randomised controlled trial

* 본 진료지침은 당뇨병 환자, 가족성 지질 대사 이상 환자, 질병의 경과나 약물 치료에 의해 이차적으로 심혈관질환의 위험이 증가된 사람은 대상으로 하지 않음.

1. 진단기준 - 제시되지 않음

2. 위험도 평가

1) 평가 방법

- ① 임상 소견에 근거한 고위험군 평가
 - 심혈관질환 기왕력 평가
- ② 10년 심혈관질환 위험도 평가
 - 도구: Framingham cardiovascular risk score (1991)
- ③ 위험도 평가에 포함되지 않은 다른 영향 요인 고려
 - 종족, 조기 관상동맥질환 가족력
 - 사회경제적 수준, 체질량지수

한국형 지질저하제 처방 가이드라인 근거

- 고혈압약, 지질저하제 현재 복용력, 최근 금연력

권고수준 (-), 근거수준 (?)

2) 위험도 분류

		정의
저위험군		10년 심혈관질환 위험도 <20%
고위험군	위험도 계산에 근거 임상 소견에 근거	10년 심혈관질환 위험도 ≥20% (일차예방) 심혈관질환 기왕력 (이차예방)

권고수준 (-), 근거수준 (?)

3. 치료 목표 (target) & 목표치 (goal)

1) 임상 소견에 근거한 고위험군 (이차예방)

- TC < 5 mmol/L (~193 mg/dl; audit level)

2) 다른 위험군

- 권고하지 않음

권고수준 (-), 근거수준 (?)

4. 치료 시작 기준

1) 치료 시작 기준 - 별도로 제시되어 있지 않음

2) 약물치료 시작 기준

① 고위험군 - 모든 성인

② 저위험군 - 약물치료 하지 않음

권고수준 (-), 근거수준 (?)

3) 약물치료 시작 전 생활 요법 시행 기간 - 고위험군: 동시에 시작

권고수준 (-), 근거수준 (?)

* 치료 약물

1) 일차 예방 - simvastatin 40 mg

2) 이차 예방 - simvastatin 40 mg으로 시작

→ TC < 4 mmol/L, LDL-C < 2 mmol/L로 감소하지 않으면 용량 증가

ACS: higher intensity statin

5. 약물치료 추적 검사

1) 치료 효과 추적 - 명확하게 제시되어 있지 않음

2) 부작용 검사

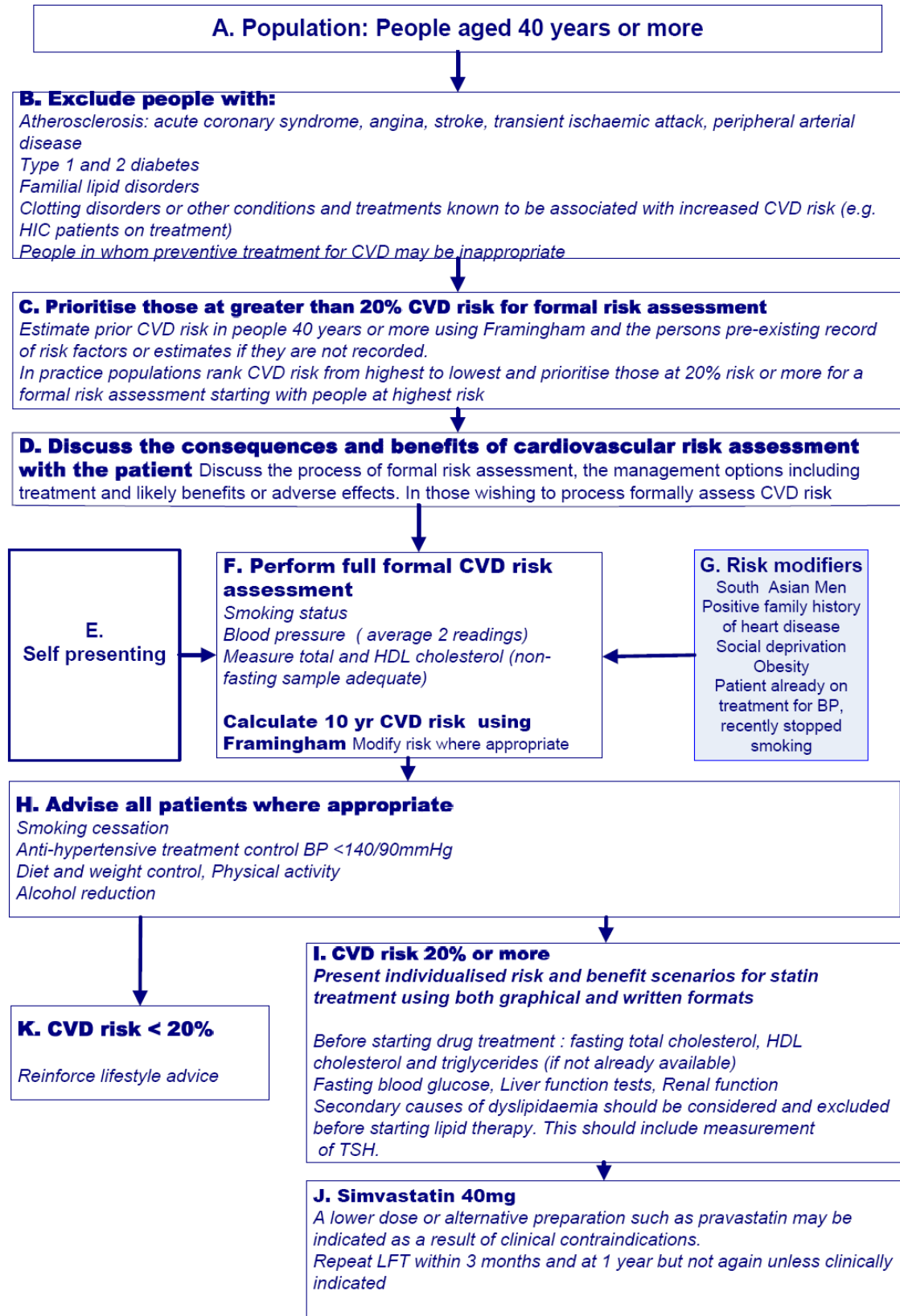
- AST/ALT: 검사 시기 : 치료 전과 치료 3달 후, 12달 후
- CK : 근육증상 발생시

권고수준 (-), 근거수준 (?)

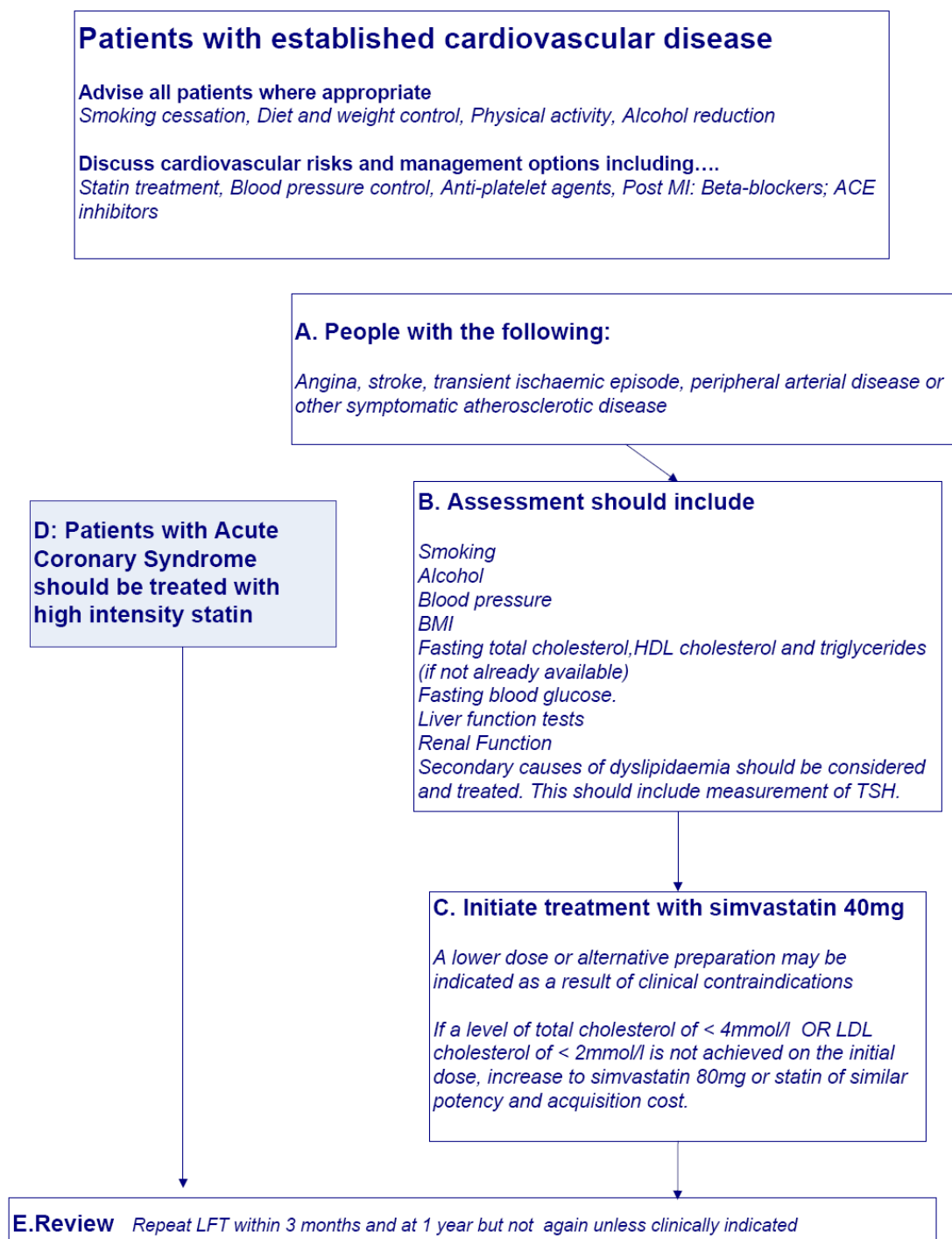
* 약물 치료 시작 전 평가 항목

- 흡연력, 음주력, 비만도
- 공복 TC, LDL-C, HDL-C, TG
- 혈압, 공복 혈당
- 신기능, 간기능, TSH

1.7.1 Primary prevention care pathway



1.7.2 Secondary prevention care pathway



한국형 지질저하제 처방 가이드라인 근거

3.3. 캐나다 진료지침

- 개발자 : 캐나다 심혈관 학회 (Canadian Cardiovascular Society)
- 개발년도 : 2009
- 권고수준 및 근거수준 분류

Criteria used for evaluation of evidence

Recommendation grade

Class I

Evidence and/or general agreement that a given diagnostic procedure/treatment is beneficial, useful and effective

Class II

Conflicting evidence and/or a divergence of opinion about the usefulness/efficacy of the treatment

Class IIa Weight of evidence in favour

Class IIb Usefulness/efficacy less well established

Class III

Evidence that the treatment is not useful and in some cases may be harmful

Level of evidence

Level A

Data derived from multiple randomized clinical trials or meta-analysis

Level B

Data derived from a single randomized clinical trial or large nonrandomized studies

Level C

Consensus of opinion by experts and/or small studies, retrospective studies and registries

1. 진단기준 - 제시되지 않음

2. 위험도 평가

1) 평가 방법

① 임상 소견에 근거한 고위험군 평가

- 동맥경화 근거

: 혈관 잡음 (vascular bruits), ABI < 0.9

: 관상동맥질환, 뇌혈관질환, 말초혈관질환

- 당뇨병

② 10년 전체 심혈관질환 위험도 평가

- 도구 : Framingham risk score

(total CVD가 결과변수; NCEP의 FRS와 다름)

: Reynolds risk score (option; 가족력과 hs-CRP를 고려함)

권고수준 (-), 근거수준 (-)

2) 위험도 분류 (3단계로 분류)

	정의
저위험군	1) 10년 심혈관질환 위험도 <10%
중등도위험군	1) 10년 심혈관질환 위험도: 10~19%
고위험군	1) 10년 심혈관질환 위험도 ≥20% 2) 동맥경화성 질환 3) 대부분의 당뇨병

※ 고위험군에 해당하는 당뇨병 환자 (출처: 캐나다 당뇨병 진료지침)

2. The following individuals with diabetes should be considered at high risk for CV events:

- Men aged ≥45 years, women aged ≥50 years [Grade B, Level 2 (2)].
- Men <45 years and women <50 years with ≥1 of the following [Grade D, Consensus]:
 - Macrovascular disease (e.g. silent myocardial infarction or ischemia, evidence of peripheral arterial disease, carotid arterial disease or cerebrovascular disease)
 - Microvascular disease (especially nephropathy and retinopathy)
 - Multiple additional risk factors, especially with a family history of premature coronary or cerebrovascular disease in a first-degree relative
 - Extreme level of a single risk factor (e.g. LDL-C >5.0 mmol/L, systolic BP >180 mm Hg)
 - Duration of diabetes >15 years with age >30 years.

권고수준 (-), 근거수준 (-)

3. 치료 목표 (target) & 목표치 (goal)

1) 치료 목표

- 일차 목표: LDL-C, apoB (alternate target)

- 이차 목표: TC/HDL-C, non-HDL-C, apoB/apoA1, TG, hs-CRP

* TG≥10 mmol/L (~885 mg/dl) - 일차 목표: TG

2) 치료 목표치

- 일차 목표 치료 목표치

한국형 지질저하제 처방 가이드라인 근거

	LDL-C 치료 목표치	apoB 치료목표치
저위험군	LDL-C \geq 50% 감소	
중등도위험군	LDL-C<2.0 mmol/L (~77 mg/dl) or \geq 50% 감소	apoB<0.80 g/L
고위험군	LDL-C<2.0 mmol/L (~77 mg/dl) or \geq 50% 감소	apoB<0.80 g/L

고위험군: 권고수준 (I), 근거수준 (A)

중등도위험군, 저위험군: 권고수준 (IIa), 근거수준 (A)

- 이차 목표 치료 목표치

: TC/HDL-C<4.0, non-HDL-C<3.5 mmol/L (~135 mg/dl)

: apoB/apoA1<0.80, TG<1.7 mmol/L(~150 mg/dl), hs-CRP<2.0 mg/L

권고수준 (-), 근거수준 (-)

4. 치료 시작 기준

1) 치료 시작 기준- 별도로 제시되어 있지 않음

2) 약물치료 시작 기준

	약물 치료시작 기준
저위험군	LDL-C \geq 5.0 mmol/L (~193 mg/dl) TC/HDL-C>6.0
중등도위험군	LDL-C \geq 3.5 mmol/L (~135 mg/dl) TC/HDL-C>5.0 hs-CRP>2.0 mg/L & (남자>50세 or 여자>40세)
고위험군	모든 환자

고위험군: 권고수준 (-), 근거수준 (-)

중등도위험군

- LDL-C 기준: 권고수준 (IIa), 근거수준 (A)

- TC/HDL-C 기준: 권고수준 (IIa), 근거수준 (C)

- hs-CRP 기준: 권고수준 (IIa), 근거수준 (B)

저위험군

- LDL-C 기준: 권고수준 (I), 근거수준 (C)

- TC/HDL-C 기준: 권고수준 (IIb), 근거수준 (C)

3) 약물치료 시작 전 생활 요법 시행 기간

- 고위험군: 동시에 시작
 - 저위험군~중등도위험군: 명시되어 있지 않음
- # 권고수준 (-), 근거수준 (-)

TABLE 3
Target lipid levels

Risk level	Initiate treatment if:	Primary targets	
		LDL-C	Alternate
High CAD, PVD, atherosclerosis* Most patients with diabetes FRS ≥20% RRS ≥20%	Consider treatment in all patients	<2 mmol/L or ≥50% ↓ LDL-C Class I, level A	apoB <0.80 g/L Class I, level A
Moderate FRS 10%–19%	LDL-C >3.5 mmol/L TC/HDL-C >5.0 hs-CRP >2 mg/L Men >50 years Women >60 years Family history and hs-CRP modulates risk (RRS)	<2 mmol/L or ≥50% ↓ LDL-C Class IIa, level A	apoB <0.80 g/L Class IIa, level A
Low FRS <10%	LDL-C ≥5.0 mmol/L	≥50% ↓ LDL-C Class IIa, level A	

5. 약물치료 추적 검사

1) 치료 효과 추적

- 항목: lipoprotein profile
- 검사 시기: 치료 전, 6개월마다 검사, 약제 변경시

2) 부작용 검사

- 항목: AST/ALT, creatinine, CK
- 검사 시기: 치료 전, 6개월마다 검사, 약제 변경시

* 치료전 검사: 혈당, TSH, apoB, apoA1 포함

권고수준(-), 근거수준 (-)

3.4. 유럽 진료지침

- 개발자 : 유럽심장학회 (European Society of Cardiology)
- 개발년도 : 2007
- 권고수준 및 근거수준 분류 : **제공하지 않음**

1. 진단기준 - 제공하지 않음

2. 위험도 평가

1) 평가 방법

① 임상 소견에 근거한 고위험군 확인

- 동맥경화성 심혈관질환 기왕력
- 미세알부민뇨를 동반한 당뇨병
- 매우 높은 지질 농도

(TC>8 mmol/L [\sim 320 mg/dl], LDL-C>6 mmol/L [\sim 240 mg/dl])

② 10년 전체 심혈관질환 사망 위험도 평가

- 도구: SCORE chart (심혈관질환 사망이 결과변수)

2) 위험도 분류

구분		정의
저위험군		SCORE risk<5%
고위험군	위험도 계산에 근거	SCORE risk \geq 5%
	임상 소견에 근거	동맥경화성 심혈관질환 기왕력 미세알부민뇨를 동반한 당뇨병 매우 높은 지질 농도

3. 치료 목표 (target) & 목표치 (goal)

1) 치료 목표

- 일차 목표: TC, LDL-C
- 이차 목표: HDL-C, TG

2) 치료 목표치

- 일차 목표 치료 목표치

	TC 치료 목표치	LDL-C 치료목표치
저위험군	TC<5.0 mmol/L (~190 mg/dl)	LDL-C<3.0 mmol/L (~115 mg/dl)
고위험군	TC<4.5 mmol/L (~175 mg/dl)	LDL-C<2.5 mmol/L (~100 mg/dl)
	option : TC<4.0 mmol/L (~155 mg/dl)	option : LDL-C<2.0 mmol/L (~80 mg/dl)

- 이차 목표 치료 목표치 (TG, HDL-C) : 정의되지 않았음

* HDL-C<1.0 mmol/L (40mg/dl;남자), <1.2 mmol/L (45 mg/dl;여자),
TG>1.7 mmol/L (150mg/dl)에서 심혈관질환 위험 증가

4. 치료 시작 기준

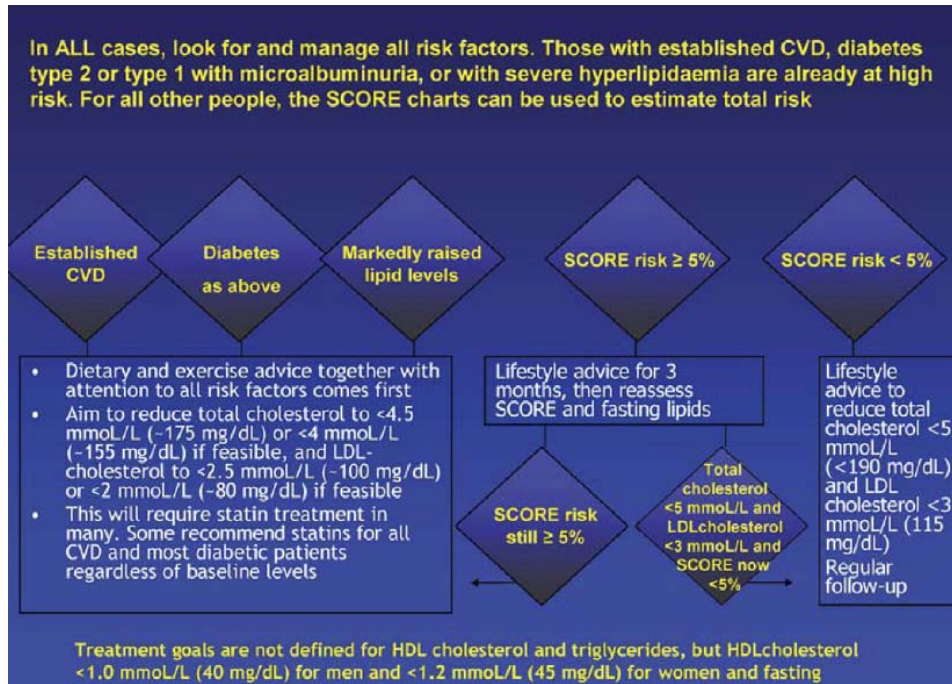
1) 치료 시작 기준- 별도로 제시되어 있지 않음

2) 약물치료 시작 기준

구분	약물 치료시작 기준
저위험군	약물치료 고려하지 않음
고위험군 근거	위험도 계산에 3달간 생활 요법 후에도 SCORE risk가 여전히 5% 이상일 경우 ⇒ 임상소견에 근거한 고위험군과 같은 기준 적용
임상 소견에 근거	생활 요법 먼저 시행 후 치료 목표치 고려하여 약물치료 시작 vs 모든 환자에게 스타틴 투여(not clear)

3) 약물치료 시작 전 생활 요법 시행 기간

- 고위험군: 명확하게 제시되지 않음
- 저위험군: 약물치료를 고려하지 않음



5. 약물치료 추적 검사 - 제시되지 않음

3.5. 싱가포르 진료지침

- 개발자 : 싱가포르 보건부 (Ministry of Health, Singapore)
- 개발년도 : 2006
- 권고수준 및 근거수준 분류

Levels of evidence

Level	Type of Evidence
Ia	Evidence obtained from meta-analysis of randomised controlled trials.
Ib	Evidence obtained from at least one randomised controlled trial.
IIa	Evidence obtained from at least one well-designed controlled study without randomisation
IIb	Evidence obtained from at least one other type of well-designed quasi-experimental study.
III	Evidence obtained from well-designed non-experimental descriptive studies, such as comparative studies, correlation studies and case studies.
IV	Evidence obtained from expert committee reports or opinions and/or clinical experiences of respected authorities.

Grades of recommendation

Grade	Recommendation
A (evidence levels Ia, Ib)	Requires at least one randomised controlled trial as part of the body of literature of overall good quality and consistency addressing the specific recommendation.
B (evidence levels IIa, IIb, III)	Requires availability of well conducted clinical studies but no randomised clinical trials on the topic of recommendation.
C (evidence level IV)	Requires evidence obtained from expert committee reports or opinions and/or clinical experiences of respected authorities. Indicates absence of directly applicable clinical studies of good quality.
GPP (good practice points)	Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group.

1. 진단기준

Table 3 Classification of total, LDL and HDL cholesterol and triglyceride levels

Total Cholesterol (mmol/L [mg/dL])	
< 5.2 (200)	Desirable
5.2- 6.1 (200-239)	Borderline high
≥ 6.2 (240)	High
LDL Cholesterol (mmol/L [mg/dL])	
< 2.6 (100)	Optimal
2.6-3.3 (100-129)	Desirable
3.4- 4.0 (130-159)	Borderline high
4.1- 4.8 (160-189)	High
≥ 4.9 (190)	Very high
HDL Cholesterol (mmol/L [mg/dL])	
< 1.0 (40)	Low
1.0-1.5 (40-59)	Desirable
≥ 1.6 (60)	High
Triglyceride (mmol/L [mg/dL])	
< 1.7 (150)	Optimal
1.7-2.2 (150-199)	Desirable
2.3- 4.4 (200-399)	High
≥ 4.5 (400)	Very high

권고수준(-), 근거수준 (-)

2. 위험도 평가

1) 평가 방법

① 임상 소견에 근거한 고위험군 평가

- 관상동맥질환자
- 관상동맥질환자와 같은 정도의 위험이 있는 사람(CHD risk equivalents)
: 당뇨병, 동맥경화성 뇌혈관 질환, 말초혈관질환, 복부동맥류

② 주요 위험인자 개수 계산

Table 4 Major risk factors for coronary heart disease⁴⁴

• Total cholesterol ≥ 6.2 mmol/L (240 mg/dL) or LDL cholesterol ≥ 4.1 mmol/L (160 mg/dL)
• Cigarette smoking
• Hypertension (BP ≥ 140/90 mmHg or on anti-hypertensive medication)
• Low HDL cholesterol (< 1.0 mmol/L [40 mg/dL])
• Family history of premature CHD (CHD in male first degree relative < 55 years; CHD in female first-degree relative < 65 years)
• Age (men ≥ 45 years; women ≥ 55 years)
• Indian ethnicity

③ 10년 관상동맥질환 위험도 평가

- 도구

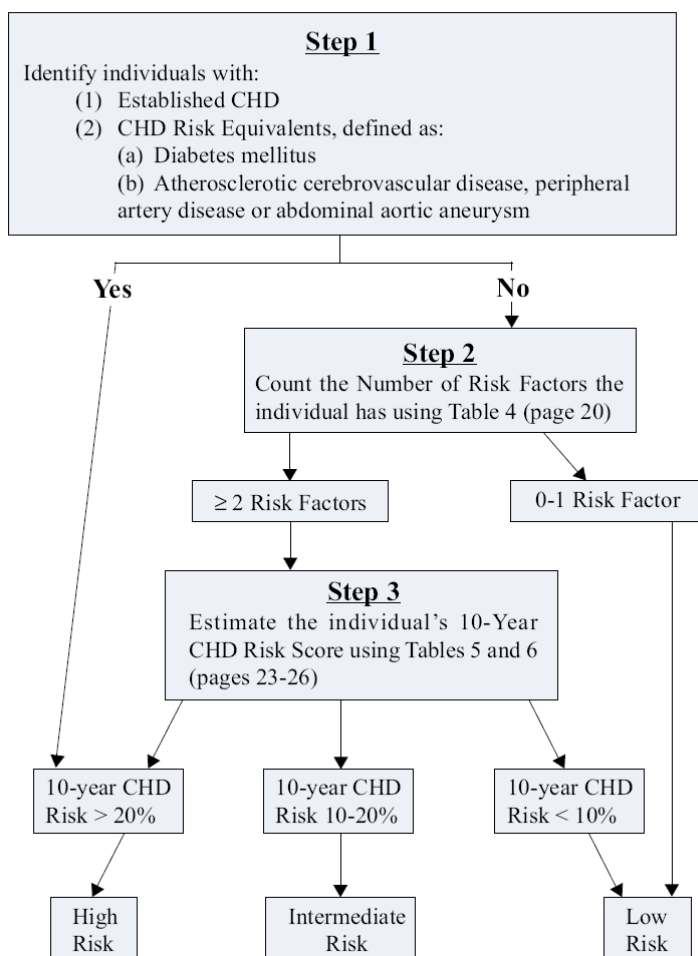
: Framingham risk score modified by Singapore epidemiological data

2) 위험도 분류 (3단계로 분류)

구분	정의
저위험군	1) 10년 관상동맥 위험도 <10% 2) 주요위험인자 0~1개
중등도위험군	1) 10년 관상동맥 위험도: 10~20%
고위험군	1) 10년 관상동맥 위험도>20% 2) CHD & CHD risk equivalents

권고수준 (-), 근거수준 (-)

Figure 1 - The 3 Steps for Risk Stratification



한국형 지질저하제 처방 가이드라인 근거

3. 치료 목표 (target) & 목표치 (goal)

1) 치료 목표

- 일차 목표: LDL-C
- 이차 목표: HDL-C, TG

권고수준 (-), 근거수준 (-)

* TG>4.5 mmol/L (400 mg/dl) - 일차 목표: TG

2) 치료 목표치 (goal)

구분	LDL-C	HDL-C	TG
저위험군	<160 mg/dl	≥ 40 mg/dl	<200 mg/dl
중등도위험군	<130 mg/dl		
고위험군	<100 mg/dl		

저위험군, LDL-C<160 mg/dl: 권고수준 (C), 근거수준 (IV)

중등도위험군, LDL-C<130 mg/dl: 권고수준 (C), 근거수준 (IV)

고위험군, LDL-C<100 mg/dl: 권고수준 (A), 근거수준 (Ib)

HDL-C≥40 mg/dl: 권고수준 (C), 근거수준 (IV)

TG<200 mg/dl: 권고수준 (GPP), 근거수준 (-)

※ 초고위험군 (very high risk group)

- 예: 당뇨병으로 진단되었거나, 여러 다른 위험인자가 함께 있는 관상동맥질환자
- optional goal: LDL-C<2.1 mmol/L (80 mg/dl)

권고수준 (C), 근거수준 (IV)

4. 치료 시작 기준

- 1) 치료 시작 기준 - 치료 목표치와 동일
- 2) 약물치료 시작 기준 - 별도로 제시되어 있지 않음
- 3) 약물치료 시작 전 생활 요법 시행 기간 - 별도로 제시되어 있지 않음

5. 약물치료 추적 검사

- 1) 치료 효과 추적
 - 항목: lipids

- 검사 시기: 최소 6~12개월마다

권고수준(GPP), 근거수준 (-)

2) 부작용 검사

① AST/ALT

- 검사 시기: 치료 전과 치료 8~12주 후, 이후 최소 1년마다 재검

② CK

- 검사 적응증

: 부작용 발생 고위험군 - 신질환자, 고용량 스타틴 처방 시,
스타틴과 fibrate나 nicotinic acid 복합처방 시

: 근육 증상 발생 시

권고수준(C), 근거수준 (IV)

3.6. 미국 진료지침

- 개발자 : National Heart, Lung, and Blood Institute
- 개발년도 : 2004 (2001)
- 권고수준 및 근거수준 분류

Type of Evidence

Category of Type of Evidence	Description of Type of Evidence
A	Major randomized controlled clinical trials (RCTs)
B	Smaller RCTs and meta-analyses of other clinical trials
C	Observational and metabolic studies
D	Clinical experience

Strength of Evidence

Category of Strength of Evidence	Description of Strength of Evidence
1	Very strong evidence
2	Moderately strong evidence
3	Strong trend

1. 진단기준

Table II.2-4. ATP III Classification of Total Cholesterol and LDL Cholesterol

Total Cholesterol (mg/dL)		LDL Cholesterol (mg/dL)	
<200	Desirable	<100	Optimal
		100-129	Near optimal/ above optimal
200-239	Borderline High	130-159	Borderline High
≥240	High	160-189	High
		≥190	Very High

Table II.3-1. Classification of Serum Triglycerides

Triglyceride Category	ATP II Levels	ATP III Levels
Normal triglycerides	<200 mg/dL	<150 mg/dL
Borderline-high triglycerides	200-399 mg/dL	150-199 mg/dL
High triglycerides	400-1000 mg/dL	200-499 mg/dL
Very high triglycerides	>1000 mg/dL	≥500 mg/dL

Table II.3-2. ATP III Classification of HDL Cholesterol

Serum HDL Cholesterol (mg/dL)	
<40 mg/dL	Low HDL cholesterol
≥60 mg/dL	High HDL cholesterol

LDL-C: 권고수준 (-), 근거수준 (A1, B1, C1)

TG: 권고수준 (-), 근거수준 (C1)

HDL-C: 권고수준 (-), 근거수준 (C1)

2. 위험도 평가

1) 평가 방법

① 임상 소견에 근거한 고위험군 확인 (CHD & CHD risk equivalents)

- 관상동맥질환
- 동맥경화성 질환: 예, 말초혈관질환, 복부동맥류, 증상성 경동맥 질환
- 당뇨병

② 주요 위험인자 개수 평가

Table II.4-2.

Primary Prevention: Risk Status Based on Presence of CHD Risk Factors Other Than LDL Cholesterol

Positive Risk Factors

- Age
 - Male: ≥ 45 years
 - Female: ≥ 55 years
- Family history of premature CHD (definite myocardial infarction or sudden death before 55 years of age in father or other male first-degree relative, or before 65 years of age in mother or other female first-degree relative)
- Current cigarette smoking
- Hypertension ($\geq 140/90$ mmHg,* or on antihypertensive medication)
- Low HDL cholesterol (< 40 mg/dL*)

Negative (protective) Risk Factor†

- High HDL cholesterol (≥ 60 mg/dL)

③ 10년 관상동맥질환 위험도 평가

- 도구: Framingham risk score

Age: 권고수준 (-), 근거수준 (C1)

Gender: 권고수준 (-), 근거수준 (C1)

Family History: 권고수준 (-), 근거수준 (C1)

Current smoking: 권고수준 (-), 근거수준 (C1)

HTN: 권고수준 (-), 근거수준 (A2, B1, C1)

HDL-C: 권고수준 (-), 근거수준 (C1)

한국형 지질저하제 처방 가이드라인 근거

2) 위험도 분류 (4단계로 분류)

구분	정의
저위험군	위험인자 0~1개
중등도위험군	위험인자≥2개 & 10년 위험도<10%
중등도 고위험군	위험인자≥2개 & 10년 위험도 10~20%
고위험군	CHD or CHD risk equivalents

* CHD equivalents

- 동맥경화성 질환 (말초혈관질환, 복부동맥류, 경동맥 질환)
- 당뇨병
- 위험인자≥2개 & 10년 위험도>20%

권고수준 (-), 근거수준 (-)

3. 치료 목표 (target) & 목표치 (goal)

1) 치료 목표

- 일차 목표: LDL-C
- 이차 목표: Non-HDL-C

LDL-C: 권고수준 (-), 근거수준 (A1, B1, C1)

non-HDL-C: 권고수준 (-), 근거수준 (C1)

2) 치료 목표치 (goal)

- LDL-C 치료목표치

구분	LDL-C 치료 목표치
저위험군	<160 mg/dl
중등도위험군	<130 mg/dl
중등도 고위험군	<130 mg/dl (option: <100 mg/dl)
고위험군	<100 mg/dl (option: <70 mg/dl)

※ 초고위험군 (very high risk group)

- 심혈관질환 기왕력 +
 - 1) 다수의 주요 위험인자(예, 당뇨병) 동반
 - 2) 거의 조절되지 않는 심한 수준의 위험인자 (예, 계속되는 흡연) 동반

3) 대사증후군의 여러 위험인자

(예, 중성지방 \geq 200 mg/dl +비-HDL-C \geq 130 mg/dl & HDL-C $<$ 40 mg/dl) 동반

4) 급성관동맥증후군 환자

- favor LDL-C optional goal $<$ 70 mg/dl

- Non-HDL-C 치료목표치: LDL-C 치료목표치+30 mg/dl

권고수준 (-), 근거수준 (-)

※ TG \geq 500 mg/dl - 일차 목표: TG

권고수준 (-), 근거수준 (C1)

4. 치료 시작 기준

1) 치료 시작 기준- 치료 목표치와 동일

2) 약물치료 시작 기준

구분	LDL-C 약물 치료시작 기준
저위험군	\geq 190 mg/dl (option: 160~189 mg/dl)
중등도위험군	\geq 160 mg/dl
중등도 고위험군	\geq 130 mg/dl (option: 100~129 mg/dl)
고위험군	\geq 100 mg/dl (option: $<$ 100 mg/dl)

3) 약물치료 시작 전 생활 요법 시행 기간

- 고위험군, 심한 고지혈증: 동시에 시작

- 저위험군~중등도 고위험군: 3달간 생활요법 시행

권고수준 (-), 근거수준 (-)

TABLE 2. ATP III LDL-C Goals and Cutpoints for TLC and Drug Therapy in Different Risk Categories and Proposed Modifications Based on Recent Clinical Trial Evidence

Risk Category	LDL-C Goal	Initiate TLC	Consider Drug Therapy**
High risk: CHD* or CHD risk equivalents† (10-year risk $>$ 20%)	$<$ 100 mg/dL (optional goal: $<$ 70 mg/dL)	\geq 100 mg/dL#	\geq 100 mg/dL†† ($<$ 100 mg/dL: consider drug options)**
Moderately high risk: 2+ risk factors‡ (10-year risk 10% to 20%)§§	$<$ 130 mg/dL¶	\geq 130 mg/dL#	\geq 130 mg/dL (100-129 mg/dL; consider drug options)##
Moderate risk: 2+ risk factors‡ (10-year risk $<$ 10%)§§	$<$ 130 mg/dL	\geq 130 mg/dL	\geq 160 mg/dL
Lower risk: 0-1 risk factor§	$<$ 160 mg/dL	\geq 160 mg/dL	\geq 190 mg/dL (160-189 mg/dL: LDL-lowering drug optional)

5. 약물치료 추적 검사

1) 치료 효과 추적

- 항목: lipoprotein profile
- 검사 시기
 - : 목표치에 도달하지 않았을 때- 6주 간격
 - : 목표치에 도달한 이후- 4~6개월 간격

권고수준(-), 근거수준 (-)

2) 부작용 검사

- AST/ALT: 검사 시기 - 치료 전과 치료 12주 후, 이후 1년마다 재검
- CK: 검사 시기 - 치료 전과 근육 증상 발생 시에 검사

권고수준(-), 근거수준 (-)

3.7. 한국 진료지침

- 개발자 : 한국지질동맥경화학학회
- 개발년도 : 2009
- 권고수준 및 근거수준 분류 : 제공하지 않음

1. 진단기준

구분	기준 (mg/dl)
총콜레스테롤	
높음	≥ 230
경계치	200 ~ 229
정상	< 200
LDL 콜레스테롤	
높음	≥ 150
경계치	130 ~ 149
정상	100 ~ 129
적정	< 100
HDL 콜레스테롤	
낮음	< 40
높음	≥ 60
중성지방	
높음	≥ 200
경계치	150 ~ 199
정상	< 150

2. 위험도 평가

1) 평가 방법

- ① 임상 소견에 근거한 고위험군 평가(CHD & CHD risk equivalents)
 - 관상동맥질환
 - 경동맥질환, 말초혈관질환, 복부동맥류
 - 당뇨병

한국형 지질저하제 처방 가이드라인 근거

② 주요 위험인자 개수 평가

표 3-2. LDL 콜레스테롤을 제외한 주요 위험인자

흡연
고혈압 수축기혈압 140 mmHg 이상 또는 이완기혈압 90 mmHg 이상 또는 항고혈압제 복용
낮은 HDL 콜레스테롤 (40 mg/dL)
연령 남자 45세 이상 여자 55세 이상
관상동맥질환 조기 발병의 가족력 부모, 형제자매 중 남자 55세 미만, 여자 65세 미만에서 관상동맥질환이 발병한 경우

* 높은 HDL 콜레스테롤 (60 mg/dL 이상)은 보호인자로 간주하여 총 위험인자 수에서 하나를 감하게 된다.

③ 10년 관상동맥질환 위험도 평가

- 도구 : 제시되어 있지 않음

2) 위험도 분류

구분	정의
저위험군	1) 위험인자 0~1개
중등도위험군	1) 위험인자 ≥ 2개 & 10년 위험도 ≤ 20%
고위험군	1) 관상동맥질환 2) 경동맥질환, 말초혈관질환, 복부동맥류 3) 당뇨병 4) 위험인자 ≥ 2개 & 10년 위험도 > 20%

3. 치료 목표 (target) & 목표치 (goal)

1) 치료 목표

- 일차 목표: LDL-C
- 이차 목표: Non-HDL-C

2) 치료 목표치

구분	LDL-C 치료 목표치	Non-HDL-C 치료 목표치
저위험군	<160 mg/dl	<190 mg/dl
중등도위험군	<130 mg/dl	<160 mg/dl
고위험군	<100 mg/dl	<130 mg/dl

※ 초고위험군 (very high risk group)

- 심혈관질환 기왕력 +

- 1) 여러 개의 주요 위험요인(특히 당뇨병)이 있을 때
- 2) 심한 수준의 잘 조절되지 않는 위험요인
(특히 계속되는 흡연)이 있을 때
- 3) 대사증후군의 여러 위험요인이 있을 때
- 4) 급성관동맥증후군

- LDL-C goal < 70 mg/dl 고려

※ TG ≥ 500 mg/dl - 일차 목표: TG

4. 치료 시작 기준 - 명확하게 제시되어 있지 않음

5. 약물치료 추적 검사

- 1) 치료 효과 추적- 제시되어 있지 않음
- 2) 부작용 검사
 - AST/ALT: 검사 시기- 치료 6주와 12주 후, 이후 6개월마다 검사

3.8. 일본 진료지침

- 개발자 : 일본동맥경화학회 (Japan Atherosclerosis Society, JAS)
- 개발년도 : 2007
- 권고수준 및 근거수준 분류

Appendix The customary ACC/AHA classifications I, IIa, IIb, and III and the corresponding levels of evidence are used throughout the document.

<i>Class I</i>	Conditions for which there is evidence or general agreement that a given procedure or treatment is useful and effective.
<i>Class II</i>	Conditions for which there is conflicting evidence or a divergence of opinion about the usefulness/efficacy of a procedure or treatment.
<i>Class IIa</i>	Weight of evidence/opinion is in favor of usefulness/efficacy.
<i>Class IIb</i>	Usefulness/efficacy is less well established by evidence/opinion.
<i>Class III</i>	Conditions for which there is evidence and/or general agreement that the procedure/treatment is not useful/effective and in some cases may be harmful.
<i>Level of Evidence A</i>	Data derived from multiple randomized clinical trials.
<i>Level of Evidence B</i>	Data derived from a single randomized trial or nonrandomized studies.
<i>Level of Evidence C</i>	Consensus opinion of experts.

1. 진단기준

Table 1. Diagnostic criteria for dyslipidemia (Serum sampled after overnight fasting)

LDL-cholesterol	≥140 mg/dL
HDL-cholesterol	<40 mg/dL
Triglycerides	≥150 mg/dL

권고수준(-), 근거수준 (C)

2. 위험도 평가

1) 평가 방법

- ① 임상 소견에 근거한 고위험군 평가
 - 관상동맥질환 기왕력 (이차예방 대상자)
 - 당뇨병, 뇌경색, 말초동맥질환 (일차예방 대상자 고위험군)
- ② LDL-C을 제외한 주요 위험인자 개수 계산

- 고령 (남자≥45세, 여자≥55세), 고혈압, 당뇨병 (내당능장애 포함)
- 흡연, 관상동맥질환 가족력, 저-HDL-C (<40mg/dl)

2) 위험도 분류 (4단계로 분류)

구분	정의
일차예방 대상자	
저위험군	1) LDL-C을 제외한 위험인자 개수: 0개
중등도위험군	1) LDL-C을 제외한 위험인자 개수: 1~2개
고위험군	1) LDL-C을 제외한 위험인자 개수: 3개 이상 2) 당뇨병, 뇌경색, 말초동맥질환
이차예방 대상자	1) 관상동맥 질환자

권고수준 (I), 근거수준 (B)

3. 치료 목표 (target) & 목표치 (goal)

1) 치료 목표

- 일차 목표: LDL-C
- 이차 목표: HDL-C, TG

권고수준 (I), 근거수준 (A)

2) 치료 목표치 (goal)

구분	LDL-C	HDL-C	TG
일차예방 대상자			
저위험군	<160 mg/dl	≥40 mg/dl	<150 mg/dl
중등도위험군	<140 mg/dl		
고위험군	<120 mg/dl		
이차예방 대상자	<100 mg/dl		

권고수준 (I), 근거수준 (B)

4. 치료 시작 기준

1) 치료 시작 기준- 치료 목표치와 동일

한국형 지질저하제 처방 가이드라인 근거

2) 약물치료 시작 기준- 별도로 제시되어 있지 않음

3) 약물치료 시작 전 생활 요법 시행 기간

- 일차예방: 위험도에 따라 3~6개월
- 이차예방: 생활요법과 함께 약물치료 시작

권고수준 (I), 근거수준 (B)

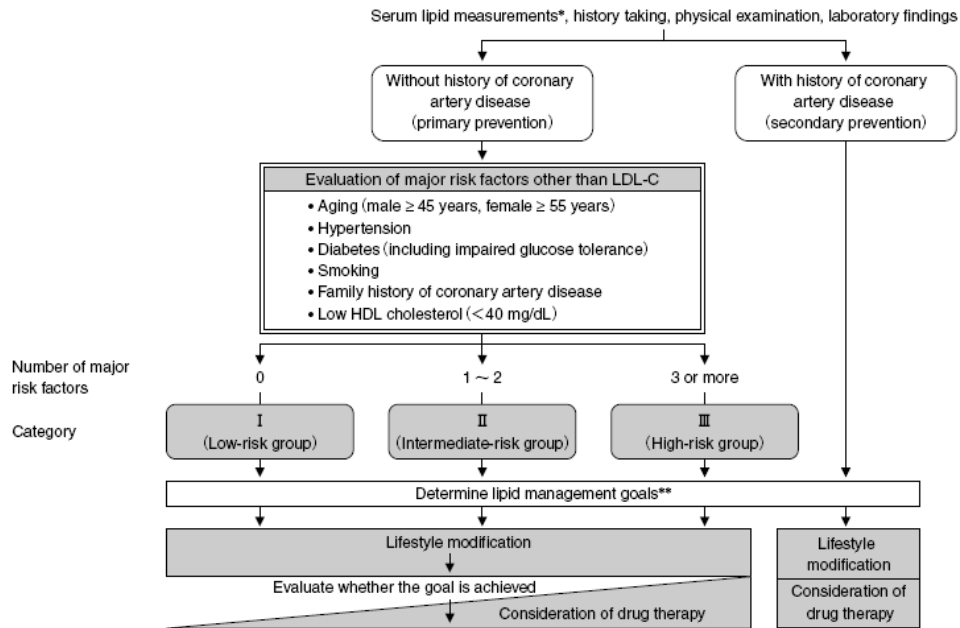


Fig. 1. Therapeutic strategies based on the categories and management goals

5. 약물치료 추적 검사

1) 치료 효과 추적

- 항목: TC, TG, HDL-C, LDL-C (계산)
- 검사 시기: 첫 3달: 매달, 이후 3 달 간격

2) 부작용 검사

- 간기능검사 AST/ALT/LDH/ALP/GGT/T-bilirubin
- 신장기능검사: 소변검사, BUN/creatinine
- CK, CBC
- 검사 시기: 첫 3달간 매달, 이후 3 달 간격

권고수준(-), 근거수준 (-)

부록 4. 일본 임상진료지침의 자료원

4.1. 관찰연구

4.1.1. NIPPON DATA 80

1) 연구 설계

- 전향적 코호트 연구

2) 참가자

- 1980년에 시행된 the National Survey on Circulatory Disorders의 참가자들
로 일본의 전 47개 현에서 무작위로 선정된 300 지역에 거주하는 총 10,546명 (남
자: 4640명, 여자: 5906명)의 30세 이상 성인

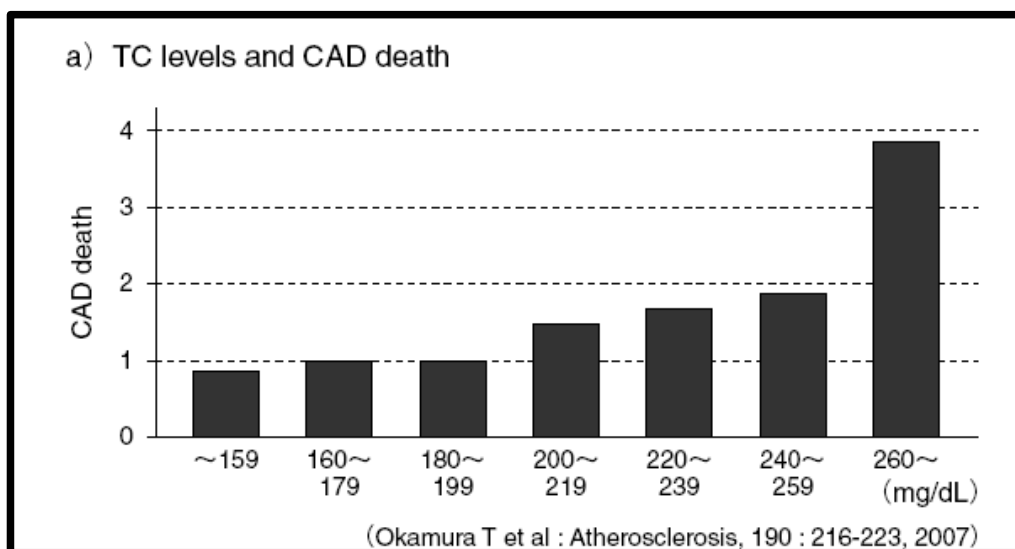
3) 주요 변수 측정

- 신체검사, 혈압 측정
- 생활습관에 대한 자가기입식 설문조사
- 혈액검사: 비공복시 혈액 채취
- 사망원인 추정: 국가 생정 통계 (the National Vital Statistics) 이용

4) 연구 지원

- 일본 후생노동성

5) 주요 결과



한국형 지질저하제 처방 가이드라인 근거

- 총콜레스테롤이 220 mg/dl 이상일 때, 160-179 mg/dl일 때에 비해 관상동맥질환으로 인한 사망 위험이 1.5배 이상 증가한다는 NIPPON DATA 80 연구 결과에 근거해 총콜레스테롤 220 mg/dl에 해당하는 LDL-C 140 mg/dl를 고-저밀도지단백콜레스테롤혈증의 진단기준으로 함.

6) 참고문헌

- Okamura T, 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.
- Teramoto T, et al. Diagnostic criteria for dyslipidemia. Executive summary of Japan Atherosclerosis Society (JAS) guideline for diagnosis and prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases for Japanese. *J Atheroscler Thromb* 2007;14:155-8.

4.1.2. J-LIT

1) 연구 설계

- 전향적 코호트 연구

2) 참가자

- 일본 전역의 43개 현과 3개 시로부터 1992~1993년에 등록
- 포함 기준
 - : 35~70세 남자와 70세 미만인 폐경후 여자
 - : 총콜레스테롤 농도 220 mg/dl 이상
- 배제 기준
 - : 1달 이내 심근경색증, 뇌졸중
 - : 심한 뇌졸중/뇌졸중 기왕력, 조절되지 않는 당뇨병, 심각한 간/신 질환
 - : 이차성 고지혈증
 - : 악성 종양, 나쁜 예후를 보이는 다른 질환
- 등록자: 52,421 명 (일차예방: 47,294 명, 이차 예방: 5,127 명)

3) 실험 - simvastatin 5~10 mg/d

4) 추적기간

- 6년 동안 추적 (일차예방: 평균 5.4년, 이차예방: 평균 5.3년)

5) Primary endpoint

- 관상동맥질환 사건 : 급성심근경색, 급성심장사

6) Secondary endpoint

- 다른 심장 사건: 협심증 악화 (입원, 관상동맥 중재술)

7) 연구 지원

- Banyu Pharmaceutical Co Ltd

8) 주요 결과

- 저용량 simvastatin은 LDL-C 농도를 약 27% 감소시킴
- 이차예방 코호트에서 일차예방 코호트보다 관상동맥질환 발생률이 현저하게 높음 (4.45 vs. 0.91 per 1,000 patient years).
- 일차예방 코호트
 - : TC 240 mg/dl 이상, LDL-C 160 mg/dl 이상, TG 300 mg/dl 이상, HDL-C 40 mg/dl 미만에서 관상동맥질환 발생이 현저하게 증가함.
- 이차예방 코호트

한국형 지질저하제 처방 가이드라인 근거

: TC 240 mg/dl 이상, LDL-C 120 mg/dl 이상, HDL-C 40 mg/dl 미만에서
관상동맥질환 발생이 현저하게 증가함.

9) 참고문헌

- Mabuchi H, et al. Large scale cohort study of the relationship between serum cholesterol concentration and coronary events with low-dose simvastatin therapy in Japanese patients with hypercholesterolemia and coronary heart disease - secondary prevention cohort study of the Japan Lipid Intervention Trial (J-LIT)-. Cir J 2002;66:1096-100
- Matsuzaki M, et al. Large scale cohort study of the relationship between serum cholesterol concentration and coronary events with low-dose simvastatin therapy in Japanese patients with hypercholesterolemia - primary prevention cohort study of the Japan Lipid Intervention Trial (J-LIT)-. Cir J 2002;66:1087-95.
- Matsuzawa Y, et al. Design and baseline characteristics of a cohort study in Japanese patients with hypercholesterolemia: The Japan Lipid Intervention Trial (J-LIT). Curr Ther Res Clin Exp 2000;61:219-43.
- Koba S, Sasaki J. Treatment of hyperlipidemia from Japanese evidence. J Atheroscler Thromb 2006;13:267-80.

4.1.3. Hiroshima-Nagasaki Study

1) 연구 설계

- 전향적 코호트 연구

2) 참가자

- 원자폭탄 인과관계 위원회와 방사선영향연구재단에서 1958년부터 2년 주기로 건강검진을 시행하는 성인건강조사에 참여하는 주민
 - : 총 19,961명 (히로시마: 남자 5,250명, 여자 8,648명; 나가사키: 남자 2,706명, 여자 3,537명)
- 이중 1958~1960년에 기저검사를 받은 대상자
 - : 16,738명 (남자 6,444명, 여자 10,294명)
- 이중 기저검사 시에 협심증이나 심근경색증이 있는 사람들을 제외
 - : 최종 연구대상자 - 16,624명, 16,444명

3) 협심증/심근경색 평가

- 임상병력, 설문 조사 정보, 심전도, 사망증명 정보, 생검 소견

4) 연구 지원

- 방사선영향연구재단

5) 주요 결과

- 총콜레스테롤 농도에 비례하여 관상동맥질환 연령-보정 발생률과 비교위험도가 거의 선형으로 증가함

6) 참고문헌

- Kodama K, et al. Trend of coronary heart disease and its relationship to risk factors in a Japanese population: a 26-year follow-up, Hiroshima/Nagasaki Study. Jpn Circ J 1990;54:414-21.
- Koba S, Sasaki J. Treatment of hyperlipidemia from Japanese evidence. J Atheroscler Thromb 2006;13:267-80.

한국형 지질저하제 처방 가이드라인 근거

4.1.4. Okinawa Cohort Study

1) 연구 설계

- 후향적 코호트 연구

2) 연구 방법

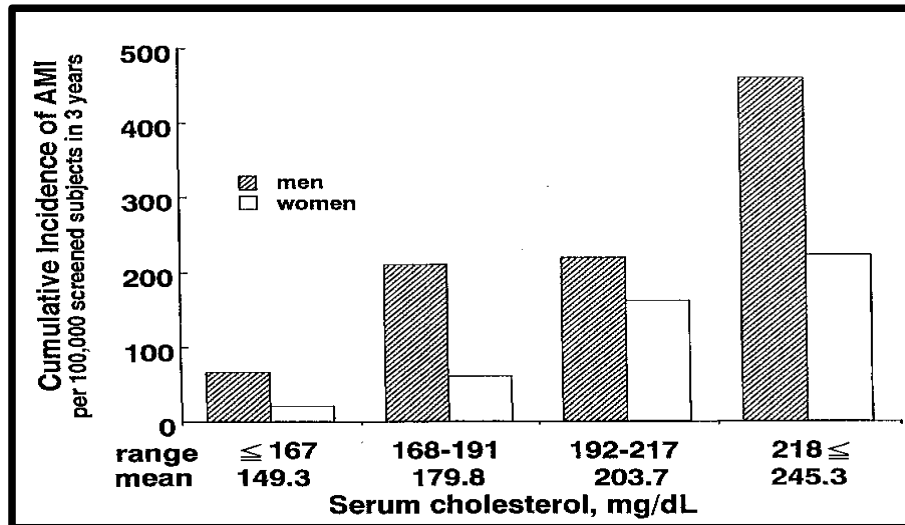
- 집단 선별검사 등록자료 (1983년)와 급성심근경색 등록자료 (1988~1991)를 merge하여 분석.

3) 연구 지원

- 일본 후생노동성

4) 주요 결과

- 총콜레스테롤이 167 mg/dl 이하인 군 (the lowest quartile)에 비해 총콜레스테롤이 218 mg/dl 이상인 군 (the highest quartile)의 급성심근경색 발생이 약 1.5배 증가함. 이는 NIPPON DATA 80 연구 결과와 거의 일치하는 결과임.
- 흡연력, 음주력, 가족력, 과거력, 약물 복용, lipid profile 등이 조사되지 않음.



5) 참고문헌

- Wakugami K, et al. Relationship between serum cholesterol and the risk of acute myocardial infarction in a screened cohort in Okinawa, Japan. Jpn Circ J 1998;62:7-14.

4.1.5. 3M Study

1) 연구 설계

- 후향적/전향적 코호트 연구

2) 참가자

- 후향적 연구 (1994~1997)
: 41개 작업장에서 근로자 133,099 명 (남자 109,550 명, 여자 23,549 명)
- 전향적 연구 (1997~2000)
: 76개 작업장에서 근로자 257,440 명 (남자 207,310 명, 여자 50,130 명)
- 65세 이상은 표본 수가 너무 작아서 관상동맥 사건 발생 및 치명률 분석에서 제외함.

3) 심혈관 질환 사건 정의

Table 1 Diagnostic Classification and Definitions of Coronary Events

<i>Fatal</i>
<i>F1: Definite myocardial infarction</i>
<i>F2: Possible coronary death</i>
<i>F4: Not myocardial infarction or coronary death</i>
<i>F9: Unclassifiable</i>
<i>Nonfatal</i>
<i>NF1: Definite myocardial infarction</i>
<i>NF2: Possible myocardial infarction</i>
<i>NF4: Not myocardial infarction</i>
<i>Definition 1: F1 + F2 + F9 + NF1</i>
<i>Definition 2: F1 + F2 + NF1</i>
<i>Definition 3: F1 + F2 + F9 + NF1 + NF2</i>

4) 연구 지원

- 일본 산업의학 의사 협회 (the Japan Association of Occupational Physicians)
- Banyu Pharmaceutical Co Ltd

5) 주요 결과

- 남성 근로자에서 심근경색 발생률은 45세를 기점으로 급증함.
- 65세 미만 여성 근로자의 심근경색 발생률은 남성에 비해 매우 낮음.
- 일본 남성 근로자의 심근경색 발생률과 치명률은 서양인들에 비해 매우 낮음.

6) 참고문헌

- Hirobe K, et al. Morbidity of myocardial infarction multicenter study in Japan (3M Study) - study design and event rates for myocardial

한국형 지질저하제 처방 가이드라인 근거

infarction and coronary death by age category in Japanese workers -.
Circ J 2005;69:767-73.

- Teramoto T, et al. Women. J Atheroscler Thromb 2007;15:283-5.

4.1.6. JACSS

1) 연구 설계

- 환자-대조군 연구

2) 참가자

- 2002년 1월~12월에 일본의 20 주요 의료기관으로부터 모집
- 환자군
 - : 급성심근경색증이 처음 발생하여 병원에 입원한 환자 1925 명 (28~103세, 평균연령 67.7 ± 12.3 세, 남자 1,353명, 여자 572명)
 - : 급성심근경색증 정의 - 특징적인 증상 + 심전도 변화 + CK 2배 이상 상승
- 대조군
 - : 환자군과 연령과 성별을 짝짓기한 심장질환의 기왕력이나 노작성 흉통이 없는 사람 2,279명 (건강관리센터에서 등록)

3) 주요 변수 측정

- 설문조사: 흡연력, 심혈관 질환 과거력/가족력, 고혈압 과거력
- 신체검사: 혈압, 혈액검사, 체질량지수
- 고콜레스테롤혈증 정의
 - : 지질저하제 복용 + 총콜레스테롤 ≥ 220 mg/dl

4) 연구 지원

- 일본 후생노동성, 일본 문부과학성
- 심혈관계 연구 재단, 일본 심장 재단/화이자, 일본 동맥경화 예방 재단

5) 주요 결과

- 고콜레스테롤혈증은 남자에서는 급성심근경색증의 위험인자로 나타났으나, 여자에서는 유의한 위험인자가 아니었음.
- 그러나 급성심근경색증 발생 후 며칠 내에 총콜레스테롤 농도를 측정하는 등의 연구 방법 상의 제한점으로 인해 결과의 해석에 주의해야함.

6) 참고문헌

- Kawano H, et al. Sex differences of risk factors for acute myocardial infarction in Japanese patients. Circ J 2006; 70:513-7.
- Teramoto T, et al. Women. J Atheroscler Thromb 2007; 15:283-5.

4.2. 임상 시험

4.2.1. MEGA

1) 연구 설계

- Prospective randomized, open-labelled, blinded-endpoint study

2) 참가자

- 일본 전역의 924개 병원에서 1994~1999년에 등록
- 포함 기준
 - : 총콜레스테롤 농도 220~270 mg/dl
 - : 체중 40 kg 이상인 40~70세 남자와 70세 이하인 폐경후 여자
- 배제 기준
 - : 가족성 고콜레스테롤혈증
 - : 협심증, 심근경색, 관상동맥 우회술, 경피적 관상동맥 중재술 기왕력
 - : 심근허혈성 심전도 변화
 - : 말초혈관질환, 뇌졸중, 일과성 뇌허혈 기왕력
 - : 선천성 심질환, 류마티스성 심질환 진단
 - : 만성 심방 세동
 - : 악성 종양 현재 진단
 - : 심한 간질환 (만성 활동성 간염, 간경변), 심한 신장질환 (크레아티닌 ≥ 4 mg/dl)
 - : 조절되지 않는 고혈압, 당뇨병, 이차성 고지혈증
 - : 코르티코스테로이드 현재 사용
 - : 의사의 판단으로 임상시험 참가에 부적합한 다른 상태
- 최종 대상자: 7,832 명 (대조군: 3,966명, 실험군: 3,866명)

3) 실험군/대조군

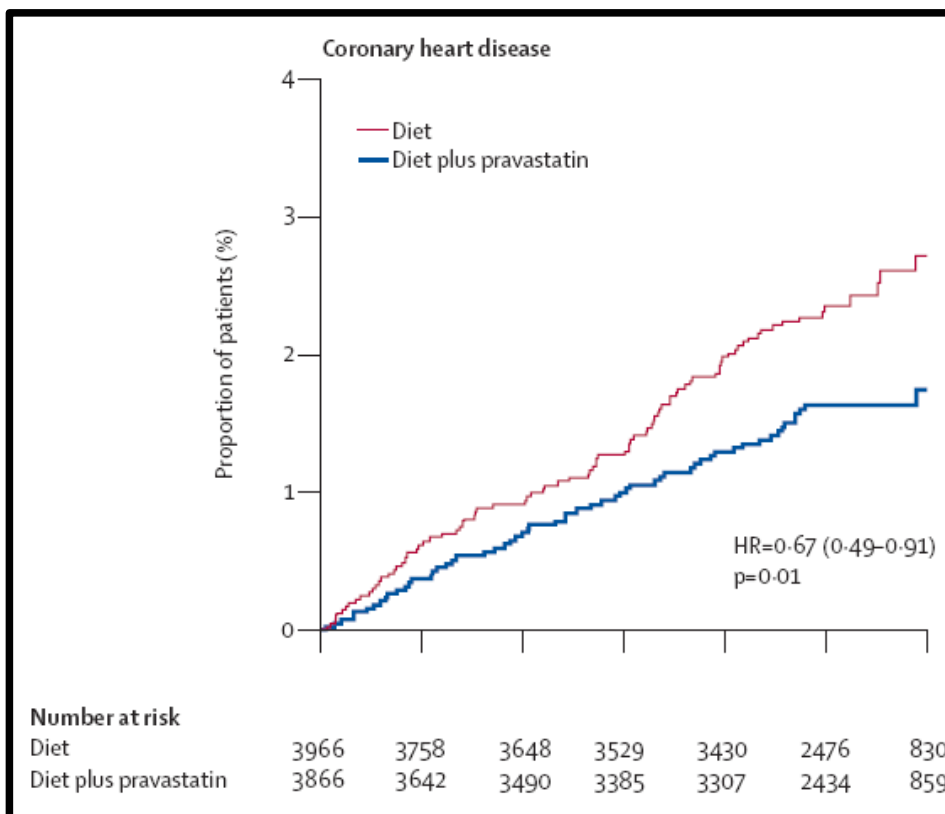
- 실험군 (3,966명): 식사요법 (NCEP step I diet) + pravastatin 10~20 mg/d
- 대조군 (3,866명): 식사요법 (NCEP step I diet)

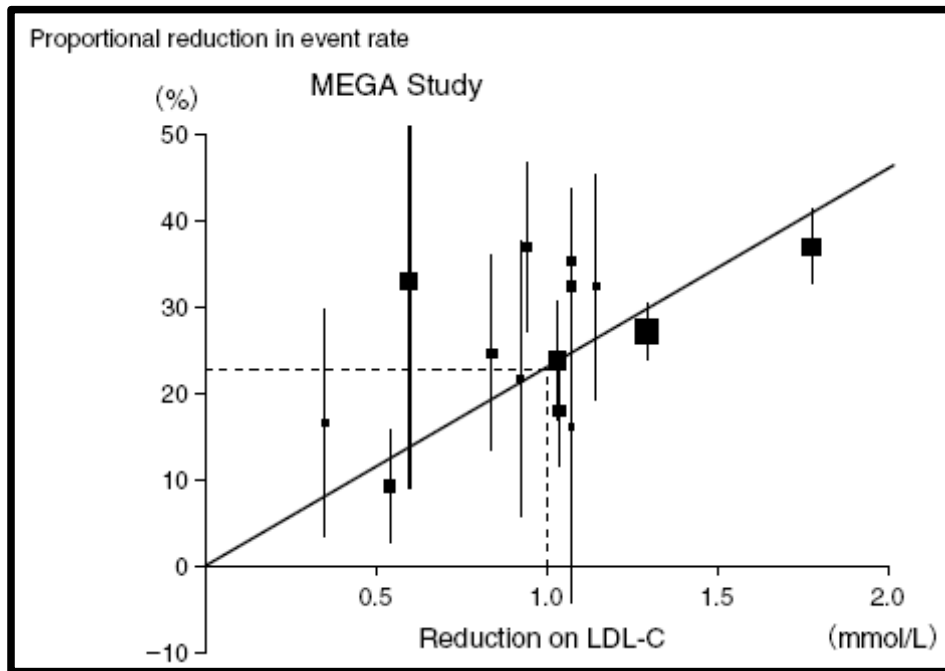
4) 추적기간

- : 평균 5.3년

5) Primary endpoint

- 주요 관상동맥질환 사건
 - : 심근경색, 협심증, 급성심장사, 관상동맥 재개통술
- 6) Secondary endpoint
 - 뇌졸중
 - 관상동맥질환+뇌경색
 - 모든 심혈관 사건
 - 총 사망률
- 7) 연구 지원
 - 일본 후생노동성
 - Sankyo Co Ltd
- 8) 주요 결과
 - 심혈관질환이 동반되지 않은 일본인에서 저용량 pravastatin (10~20mg)은 LDL-C 수준을 18%만 감소시켰음에도 불구하고, 관상동맥질환을 33% 감소시켰음.
 - 동양인을 대상으로 스타틴의 관상동맥질환에 대한 일차 예방 효과를 입증한 최초의 임상 연구로 동양인에서는 저용량 스타틴만으로도 서양인에서 고용량 스타틴을 사용했을 때와 비슷한 정도의 관상동맥질환 위험 감소 효과를 얻을 수 있음을 제시하였음.





9) 참고문헌

- Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese (MEGA) Study Group. Design and baseline characteristics of a study of primary prevention of coronary events with pravastatin among Japanese with mildly elevated cholesterol levels. *Circ J* 2004;68:860-7.
- Nakamura H, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368:1155-63.
- Koba S, Sasaki J. Treatment of hyperlipidemia from Japanese evidence. *J Atheroscler Thromb* 2006;13:267-80.
- Teramoto T, et al. Treatment-drug therapy. *J Atheroscler Thromb* 2008;15:167-78.

4.2.2. JELIS

1) 연구 설계

- Prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint evaluation (PROBE)

2) 참가자

- 1996~1999년에 일본 전역에서 지역사회 의사를 통해 모집

Table 1. Inclusion and exclusion criteria

Inclusion criteria

Hyperlipidemic patients with serum total cholesterol of 250 mg/dL or more

(Measurement of serum total cholesterol)

Serum total cholesterol should be measured twice at interval of 2-4 weeks. A single measurement is acceptable if the cholesterol is measured by blood collection at fasting under strict compliance with dietary advice after withdrawal of the antihyperlipemic drug.

(Wash Out)

The wash out period of 4 weeks (8 weeks for probucol) is necessary in patients under treatment with antihyperlipemic drug. However, if treatment with the antihyperlipemic drug was started within 6 months of the initiation of the study, the patient can participate in the study without the washout period.

Men aged 40-75 years or women after menopause to 75 years

Patients who have already received appropriate dietary advice

Exclusion criteria

Acute myocardial infarction occurring within last 6 months

Unstable angina pectoris

A history or complication of serious heart disease (severe arrhythmia, heart failure, cardiac myopathy, valvular disease, congenital disease, etc.)

Receiving cardiovascular reconstruction within last 6 months

Cerebrovascular disorders occurring within last 6 months

Complication of serious hepatic disease or renal disease

Malignant tumor

Uncontrollable diabetes

Hyperlipidemia arising from the following diseases:

Nephrotic syndrome, hypothyroidism, Cushing's syndrome, secondary hyperlipidemia due to other disease

Hyperlipidemia due to some drugs such as steroid hormone

Hemorrhage (hemophilia, capillary fragility, gastrointestinal ulcer, urinary tract hemorrhage, hemoptysis, vitreous hemorrhage, etc.)

Hemorrhagic diathesis

Hypersensitivity to the study drug formulation

Patients intending to undergo surgery

Patients judged to be inappropriate by the physician in charge

- 포함 기준/배제 기준

- 최종 대상자: 18,645명 (대조군: 9,319명, 실험군: 9,326명)

: 일차예방대상자 (14,981명) + 이차예방 대상자 (3,664명)

3) 실험군/대조군

- 실험군 (9,326명): Statin + EPA 1,800 mg/d
- 대조군 (9,319명): Statin (pravastatin 10mg/d or simvastatin 5 mg/d)

4) 추적기간

: 평균 4.6년

5) Primary endpoint

- 주요 관상동맥질환 사건
: 급성심장사, 치명적/비치명적 심근경색, 불안정형 협심증, 관상동맥 재개통술

6) Secondary endpoint

한국형 지질저하제 처방 가이드라인 근거

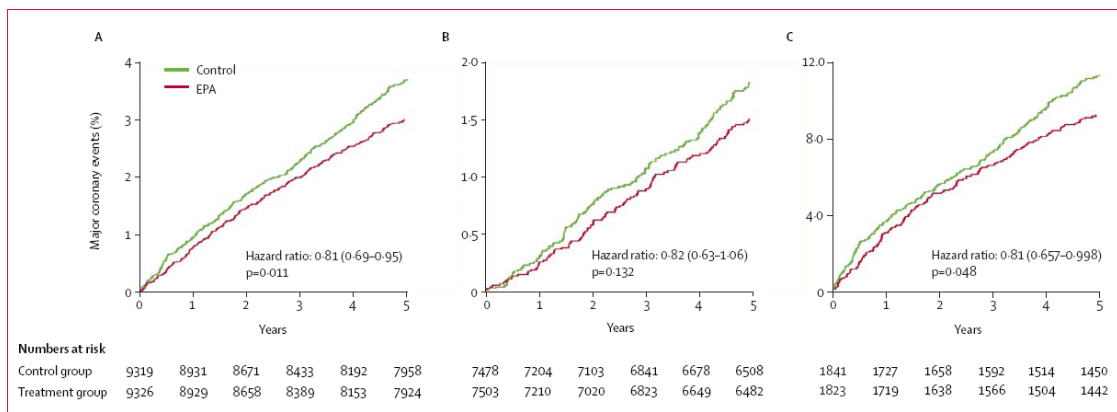
- 총사망률
- 관상동맥질환 사망률/이환률
- 뇌졸중
- 말초동맥질환
- 악성 종양

7) 연구 지원

- Mochida Pharmaceutical Co Ltd, Tokyo, Japan

8) 주요 결과

- 고콜레스테롤혈증이 있는 일본인에서 statin을 단독으로 사용할 때보다 statin과 EPA 1800 mg를 함께 투여하였을 때, 관상동맥질환의 발생이 19% 감소하였음. 그러나 LDL-C의 감소 정도는 두 군 간에 차이가 나지 않아, 관상동맥질환 감소 효과는 LDL-C와는 독립적인 다른 기전에 의한 것으로 추정됨.



9) 참고문헌

- Yokoyama M, et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. Lancet 2007;369:1090-8.
- Yokoyama M, et al. Effects of eicosapentaenoic acid on cardiovascular events in Japanese patients with hypercholesterolemia: rationale, design, and baseline characteristics of the Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS). Am Heart J 2003;146:613-20.

4.2.3. KLIS

1) 연구 설계

- Prospective observational study
(RCT로 설계되었으나, 무작위 배정이 제대로 이루어지지 못함)

2) 참가자

- 1990~1993년에 Kyushu 지역의 902명의 의사에 의해 통해 모집
- 포함 기준
: 심근 경색, 관상동맥 수술/혈관성형술 기왕력이 없는 총콜레스테롤 \geq 220 mg/dl인 45~74세 남성
- 배제 기준
: 심근경색, 관상동맥 우회술, 관상동맥 혈관성형술, 뇌출혈, 뇌경색 기왕력
: HDL-C \geq 80 mg/dl
: 다른 생명을 위협하는 질환
- 최종 대상자: 5,640명 (대조군: 2,579명, 실험군: 3,061명)
- 최종 분석 대상자: 3,853명 (대조군: 1,634명, 실험군: 2,219명)

3) 실험군/대조군

- 실험군: pravastatin 10-20mg/d
- 대조군: 일반적 치료 (식사 조절, 운동, fibrate, nicotinic acid)

4) 추적기간

- : 평균 5년

5) Primary endpoint

- 관상동맥질환 사건
: 치명적/비치명적 심근경색, 관상동맥 재개통술, 심인성 사망, 급성심장사,

6) Secondary endpoint

- 뇌경색

7) 연구 지원

- Sankyo Co Ltd, Tokyo, Japan

8) 주요 결과

- pravastatin 투여군의 상대위험도(vs 대조군)
: 관상동맥 사건 (RR=0.86, 1-side P=0.23)
: 뇌경색 (RR=0.78, P=0.13),

한국형 지질저하제 처방 가이드라인 근거

: 관상동맥 사건+뇌경색 (RR=0.81, P=0.08)

- 일본에서 관상동맥질환 및 뇌경색에 대한 pravastatin의 일차예방 효과에 대해 처음으로 조사한 연구로, 연구 시행 과정에서 무작위화가 제대로 지켜지지 않음으로 인해 결과의 해석에 주의가 필요함.

9) 참고문헌

- The Kyushu Lipid Intervention Study Group. Pravastatin use and risk of coronary events and cerebral infarction in Japanese men with moderate hypercholesterolemia: The Kyushu Lipid Intervention Study. J Atheroscler Thromb 2000;7:110-21.
- The Kyushu Lipid Intervention Study Group. A coronary primary intervention study of Japanese men: study design, implementation and baseline data. The Kyushu Lipid Intervention Study Group. J Atheroscler Thromb 1996;3:95-104.
- Koba S, Sasaki J. Treatment of hyperlipidemia from Japanese evidence. J Atheroscler Thromb 2006;13:267-80.

4.2.4. PATE

1) 연구 설계

- Prospective randomised, open-labelled, blinded-endpoint study

2) 참가자

- 1990~1991년에 52개 기관에서 모집
- 포함 기준
: 총콜레스테롤 220~280 mg/dl인 60세 이상 성인
- 배제 기준
: 가족성 고콜레스테롤혈증, 이차성 고콜레스테롤혈증, 약성 중앙
- 최종 대상자: 665 (표준용량군: 331명, 저용량군: 334명)

3) 표준용량군/저용량군

- 표준용량군: pravastatin 10-20 mg/d
- 저용량군: pravastatin 5 mg/d

4) 추적기간

- : 평균 3.9년

5) Primary endpoint

- 심혈관질환 사건
: 뇌혈관 질환, 허혈성 심질환, 말초동맥질환, 급성심장사

6) Secondary endpoint

- 심근경색+협심증, 총사망률

7) 연구 지원

- Sankyo K.K, Tokyo, Japan

8) 주요 결과

- 표준용량군의 심혈관질환 사건의 발생이 저용량군에 비해 유의하게 낮았음 (P=0.0046, generalized Wilcoxon test; P=0.096, log-rank test).
- 60세 이상 고령의 고콜레스테롤혈증 환자만을 대상으로 처음으로 행해진 전향적 임상시험 연구임.

9) 참고문헌

- Ito H, et al. A comparison of low versus standard dose pravastatin therapy for the prevention of cardiovascular events in the elderly: the pravastatin anti-atherosclerosis trial in the elderly (PATE). J Atheroscler

한국형 지질저하제 처방 가이드라인 근거

Thromb 2001;8:33-44.

- Ouchi Y, et al. Influences of age, sex, and LDL-C change on cardiovascular risk reduction with pravastatin treatment in elderly Japanese patients: a post hoc analysis of data from the pravastatin anti-atherosclerosis trial in the elderly (PATE). *Curr Ther Res Clin Exp* 2006;67:241-56.

4.2.5. MUSASHI-AMI

1) 연구 설계

- Prospective randomized, open-label trial

2) 참가자

- 일본 28개 지역의 54개 병원에서 2002~2004년에 486명 등록
- 포함 기준
 - : 급성심근경색 (증상 발생 후 96시간 이내)
 - : 입원 시 총콜레스테롤 농도 180~240 mg/dl
- 배제 기준
 - : 연령 18세 미만
 - : 3개월 이내에 지질저하제 사용
 - : 가족성 이상지질혈증
 - : 심한 신부전, 간질환
 - : 심한 심부전 증상/징후 (Killip's class III or IV)
 - : 경피적 관상동맥 중재술/관상동맥 우회술 시행 예정자
 - : 6개월 이내 경피적 관상동맥 중재술, 3개월 이내 관상동맥 우회술 시행
 - : 협심증, 심근경색, 관상동맥 우회술, 경피적 관상동맥 중재술 기왕력
 - : 약성중양, 스타틴에 알레르기
 - : 의사의 판단으로 임상시험 참가에 부적합한 다른 상태

3) 실험군/대조군

- 실험군 (241명): 스타틴을 포함한 표준치료
- 대조군 (245명): 스타틴을 제외한 표준치료

4) 추적기간

- : 24개월까지 (평균 416일)

5) Primary endpoint

- 심혈관 사망 + 비치명적 급성심근경색
- + 응급실 내원을 요하는 증상과 객관적 증거가 동반된 재발성 심근 허혈
- + 응급실 내원을 요하는 울혈성 심부전 + 비치명적 뇌졸중
- : 심근경색, 협심증, 급성심장사, 관상동맥 재개통술

6) Secondary endpoint

- 관상동맥 재개통술 재시행

한국형 지질저하제 처방 가이드라인 근거

- 총 사망률

7) 연구 지원

- 일본 후생노동성

- 일본심장재단 (Japan Heart Foundation)

8) 주요 결과

- 일본인 급성심근경색 환자에서 조기 스타틴 치료는 심혈관 사건 재발을 감소시킴.
(6.1% vs. 11.4%, $P=0.043$)

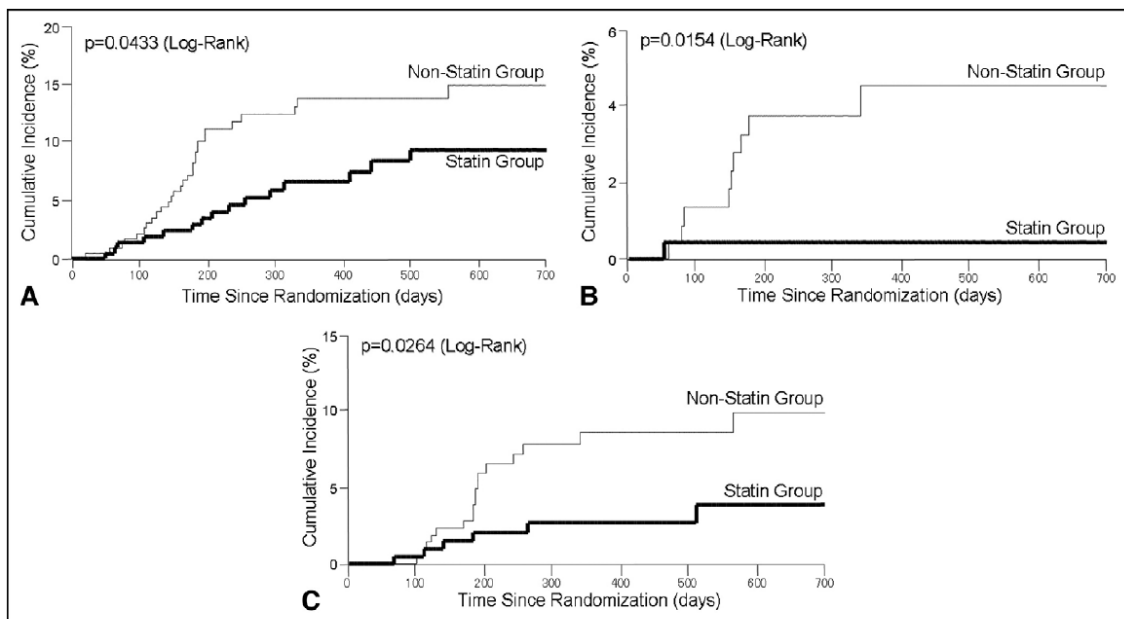


Figure 4. Kaplan-Meier estimates of the primary end point events of (A) combined primary end points, (B) congestive heart failure, and (C) unstable angina.

9) 참고문헌

- Sakamoto T, et al. Effects of early statin treatment on symptomatic heart failure and ischemic events after acute myocardial infarction in Japanese. *Am J Cardiol* 2006;97:1165-71.

4.2.6. ESTABLISH

1) 연구 설계

- Prospective open-label randomized, single center study

2) 참가자

- 2001~2003년에 일개 병원에서 등록
- 포함 기준
 - : 관상동맥조영술 상 유의한 협착 소견이 발견되고 경피적 관상동맥조영술을 시행 받은 급성 관동맥 증후군 환자
- 배제 기준
 - : 경피적 관상동맥조영술 실패, diseased bypass graft, recommended CABG
 - : 심인성 쇼크
 - : 등록 전에 지질저하제 복용

3) 실험군/대조군

- 실험군 (35명): atorvastatin 20 mg/d
- 대조군 (35명): 일반적 치료

4) 추적기간

- : 6개월

5) Primary endpoint

- 혈관 내 초음파로 측정된 경화반 부피 변화율

6) Secondary endpoint

- 경화반 부피 변화율과 추적검사 시의 LDL-C 농도 및 LDL-C 감소율의 상관성

7) 주요 결과

- 일본인 급성 관동맥 증후군 환자에서 6개월 동안 atorvastatin 20mg/d의 조기 투여는 경화반 부피를 현저하게 감소시킴.
- 이러한 경화반 부피의 감소는 LDL-C 농도 감소와 유의한 양의 상관성이 있음. 심지어는 치료 전 LDL-C 농도가 125 mg/dl 미만이었던 환자에서도 이러한 상관성이 관찰됨.

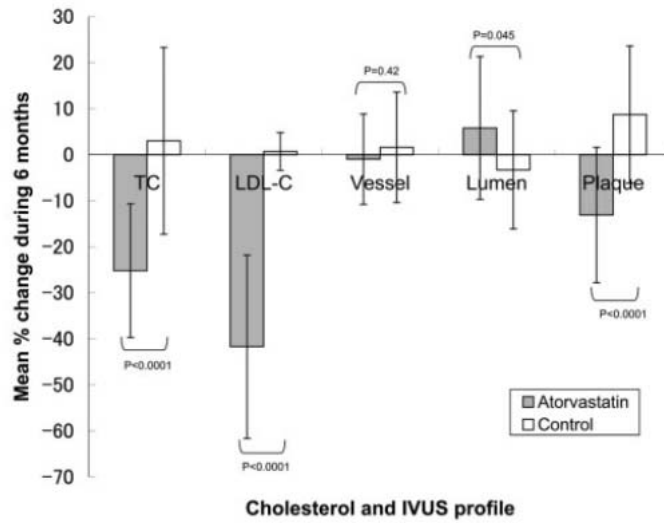


Figure 1. Mean percent change in cholesterol and IVUS profile during 6-month follow-up. Significant reduction in plaque volume by atorvastatin administration is observed, with concurrent significant decrease in LDL-C level and increase in lumen volume. In contrast, increase in plaque volume is observed in control subjects, with no concurrent significant change in LDL-C level and decrease in lumen volume.

8) 참고문헌

- Okazaki S, et al. Early statin treatment in patients with acute coronary syndrome: Demonstration of the beneficial effect on atherosclerotic lesions by serial volumetric intravascular ultrasound analysis during half a year after coronary event: The ESTABLISH study. *Circulation* 2004; 110: 1061-8.

4.2.7. J-STARS

1) 연구 설계

- Prospective randomized, open-label, trial

2) 참가자

- 포함 기준

- : 45~80세
- : 과거 1개월~3년 이내에 허혈성 뇌졸중 (심인성 색전증 제외)
- : 고지혈증 진단
- : 스타틴 복용을 하지 않고 시행한 한 달 이내 혈액검사 결과 총 콜레스테롤 농도 180~240 mg/dl

- 배제 기준

- : TOAST 분류에 의해 다른 원인에 의한 허혈성 뇌졸중
- : 스타틴을 사용해야 하는 허혈성 심질환
- : 출혈성 질환
- : 연구 시작 3개월 이내 혈소판 수치 \leq 100,000/ul, AST/ALT \geq 100 IU/L, Cr \geq 2.0 mg/dl
- : 수술 예정
- : 약성 중양

3) 실험내용 - Pravastatin

4) Primary endpoint

- 뇌혈관 질환

5) Secondary endpoint

- TOAST 분류에 따른 허혈성 뇌졸중 아형, 출혈성 뇌졸중
- 심근 경색을 포함한 심혈관 질환
- 뇌혈관 질환 + 심혈관 질환
- 뇌졸중 사망, 심뇌혈관 질환 사망

6) 연구 지원

- 일본 후생노동성

7) 주요 결과

- 허혈성 뇌졸중에 대한 pravastatin의 이차 예방 효과에 대한 연구임.

한국형 지질저하제 처방 가이드라인 근거

- 현재 진행 중 (2014년 연구 종료 예정)

8) 참고문헌

- Nomura E, et al. Clinical characteristics of first-ever atherothrombotic infarction or lacunar infarction with hyperlipidemia (J-STARS-C): an analysis of data from the stroke data bank of Japan. Intern Med 2005; 44: 1252-7.
- <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00221104>

발행일 2010. 6. 18
발행인 허대석
발행처 한국보건의료연구원

이 책은 한국보건의료연구원에 소유권이 있습니다.
한국보건의료연구원의 승인없이 상업적인 목적으로
사용하거나 판매할 수 없습니다.