

# 만성콩팥병 환자에서 이상지질혈증의 치료지침

## 1. 이상지질혈증의 검사

### 권고안

- 1.1 만성콩팥병을 가진 환자는 모두 이상지질혈증에 대한 검사를 고려해야한다. **(B)**
- 1.2 야간공복 상태에서 검사해야 하며 총콜레스테롤, LDL 콜레스테롤, HDL 콜레스테롤, 중성지방을 검사한다. **(B)**
- 1.3 만성콩팥병 5단계에는 환자는 고지혈증 치료제 사용 또는 변경 2-3개월 후 지질 검사를 한다, 그 이후에는 적어도 매년 검사를 고려해야 한다. **(B)**
- 1.4 혈액투석을 받는 환자는 투석 전에 지질 검사를 하거나 또는 투석을 받지 않는 날 (투석 후 12시간 후) 검사할 것을 제안한다. **(C)**
- 1.5 혈액투석을 받은 후 3개월째, 9개월째 지질 검사 시행을 제안한다. **(C)**
- 1.6 만성콩팥병 5단계 환자는 이상지질혈증을 유발할 수 있는 이차적인 원인에 대한 검사나 조사를 고려해야 한다. **(B)**
- 1.7 LDL 콜레스테롤은 중성지방이 400 mg/dL 이하이면 프리드발트 공식 (Friedwald formula: LDL 콜레스테롤 = 총콜레스테롤 - HDL 콜레스테롤 - 중성지방/5)으로 계산하고 중성지방이 400-800 mg/dL 사이이면 LDL 콜레스테롤은 직접 측정 해야 한다. **(B)**
- 1.8 이식 후에는 첫 6개월 동안에 적어도 한 번 그리고 1년 후 총 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤, HDL 콜레스테롤, 그리고 중성지방을 측정하고, 이후 저위험군 정상치 환자에서는 총 콜레스테롤만 매년 측정하고, 경계성 이상의 지질이상인 환자에서는 매년 공복 지질 검사를 고려해야 한다. **(B)**
- 1.9 지질 강하 치료를 받거나 지질에 영향을 줄 수 있는 변화가 있을 경우 또는 이식 신장 기능이나 심혈관 질환의 위험인자들이 변할 경우 2-3개월 후 검사를 한다. **(B)**
- 1.10 지질 강하제 복용 후에는 매 6주마다 측정하고 목표 혈청 농도에 도달한 후에는 매 4-6개월마다 검사할 것을 제안한다. **(C)**
- 1.11 이상지질혈증 (총 콜레스테롤 상승, 고중성지방혈증, 저 HDL 콜레스테롤혈증)이 있을 경우 2차적 원인으로 내당능 장애나 갑상선 기능 저하증, 폐쇄성 간질환, 알코올 남용 또는 고밀도 콜레스테롤의 농도에 영향을 미칠 수 있는 약물의 사용 여부를 조사할 것을 고려해야 한다. **(B)**
- 1.12 이상지질혈증의 검사는 수술 직후 등 지질의 농도에 영향을 줄 수 있는 신체적 상황에서는 검사하지 않는다. **(B)**
- 1.13 동반된 다른 동반 질환이 없는데 총 콜레스테롤이 150 mg/dL 이하이면 영양실조의 가능성을 고려한다. **(B)**

## 2. 만성콩팥병 1-4단계의 고지혈증의 치료지침

### 권고안

#### 2.1 만성콩팥병 1-4단계의 위험도 구분 (그림 1) (C)

2.1a 10년 내 심혈관질환 발생 위험률은 유럽 3번째 가이드라인 중 심혈관질환 발생률이 적은 국가를 위한 저위험국가표를 보고 계산한다.

2.1b 다음과 같이 세가지 범주로 나눈다.

- 심혈관계 질환을 가지고 있는 경우
- 심혈관계질환을 갖고 있지 않으면서 10년 심혈관계 위험률 5% 이상인 경우
- 심혈관계질환을 갖고 있지 않으면서 10년 심혈관계 위험률 5% 미만인 경우

#### 2.2 만성콩팥병 1-4단계의 치료 권고 사항 (표 1)

2.2a 심혈관계 질환을 가지고 있는 경우의 치료는 LDL 콜레스테롤이 100 mg/dL 이상, 총콜레스테롤이 175 mg/dL 이상이면 치료적 생활 개선 및 약물치료를 한다. 심혈관계 질환을 가지고 있는 경우의 치료의 목표는 LDL 콜레스테롤이 100 mg/dL 미만, 총 콜레스테롤이 175 mg/dL 미만이다. (C)

2.2b 심혈관계 질환을 가지고 있지 않은 경우의 치료

2.2bi 위험도가 5% 이상일 경우 LDL 콜레스테롤이 115 mg/dL 이상, 총 콜레스테롤이 190 mg/dL 이상이면 치료적 생활 개선을 하고 3개월 후 약물치료를 시작한다. 치료목표는 LDL 콜레스테롤 115 mg/dL, 총 콜레스테롤 190 mg/dL 미만으로 한다. (C)

2.2bii 위험도가 5% 미만일 경우 치료는 LDL 콜레스테롤이 130 mg/dL 이상이면 치료적 생활 개선을 하고 3개월 후 약물치료를 시작한다. 치료목표는 LDL 콜레스테롤 115 mg/dL, 총 콜레스테롤 190 mg/dL 미만으로 한다. (C)

### 3. 만성콩팥병 5단계의 고지혈증 치료지침

#### 권고안

- 3.1 성인의 경우 고중성지방혈증의 원인이 될 요인들을 제거하고 치료적 생활 습관의 개선을 했음에도 밤새 금식 후 중성지방이 500 mg/dL 이상이면 중성지방 강하제 처방을 제안한다 (그림 2). (C)
- 3.2 만성콩팥병 5단계이면서 LDL 콜레스테롤이 100 mg/dL 이상이면 LDL 콜레스테롤을 100 mg/dL 이하로 내리는 것을 고려한다. (B)
- 3.3 만성콩팥병 5단계이면서 LDL 콜레스테롤이 100 mg/dL 이하이더라도 공복 중성지방이 200 mg/dL 이상이고 non-HDL 콜레스테롤 (총콜레스테롤-HDL 콜레스테롤)이 130 mg/dL 이상이면 non-HDL 콜레스테롤의 농도를 130 mg/dL 미만으로 낮출것을 제안한다. (C)

## 4. 신장이식 후의 고지혈증 치료지침

### 권고안

- 4.1 공복시 중성지방의 농도가 500 mg/dL 이상일 때 기저 원인 제거로 교정되지 않으면 치료적 생활습관의 교정과 중성지방 강하제 복용을 제안한다. (C)
- 4.2 LDL 콜레스테롤이 100 mg/dL 이상일 경우 먼저 생활습관 교정을 시작하고 LDL 콜레스테롤이 130 mg/dL 이상일 경우 생활습관 교정과 더불어 동시에 약물치료를 시작하며 두 경우 모두 치료목표는 LDL 콜레스테롤이 100 mg/dL 미만으로 할 것을 고려해야 한다. (B)
- 4.3 LDL 콜레스테롤이 100 mg/dL 미만이지만 공복시 중성지방이 200 mg/dL 이상이면서 non-HDL 콜레스테롤이 130 mg/dL 이상인 경우 non-HDL 콜레스테롤을 130 mg/dL 미만으로 낮추는 것을 제안한다. (C)
- 4.4 Statin 사용 초기에는 혈청 CK와 간기능검사가 필요하다. 중성지방이 200 mg/dL 이상이고 non-HDL 콜레스테롤이 130 mg/dL 이상인 환자들은 간질환이 없는 경우 statin 치료를 시작하고 2-3개월마다 간기능 및 지질 검사를 할 것을 제안한다. (C)
- 4.5 Statin과 calcinurine inhibitor와의 상호 작용에 대해서는 증명되지는 않았지만 같은 효소가 statin의 대사에 경쟁을 하는 것으로 보인다. 따라서 용량조절에 주의를 요한다. bile acid sequestrant는 cyclosporine 복용 후 1-4시간 후 복용을 권장한다 (표 2, 3). (B)
- 4.6 Statin을 쓸 수 없는 경우에는 gemfibrozil 같은 fibrate가 추천되고 nicotinic acid도 추가해 볼 수 있다. (C) Statin과 fibrate를 동시에 사용하는 것은 부작용 발생 위험도가 높으므로 가급적 피한다. (C)
- 4.7 면역억제제의 조정: 치료목표에 도달하지 못하는 경우 면역억제제를 조정할 것을 제안한다. Cyclosporine 사용자는 tacrolimus로 바꾸고 rapamycin을 쓰고 있는 환자들은 다른 약물로 바꾸는 것을 고려한다. 스테로이드는 가급적 용량을 줄여서 격일로 투여한다. (C)

### <배 경>

만성콩팥병 환자에서의 이상지질혈증 치료의 의미는 이상지질혈증 자체가 만성콩팥병의 진행요인인가 하는 것과 만성콩팥병환자의 사망원인 중 가장 많은 수를 차지하는 심혈관계 합병증과의 연관성을 찾는 것일 것이다. 이상지질혈증이 만성콩팥병을 진행시키는 요인인가 하는 것은 아직은 결론짓기 힘들다. CARD (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study), SHARP (Study of Heart and Renal Protection)와 같은 몇몇 연구는 진행억제효과를 보고하였으나<sup>1, 2)</sup> 연구자체가 지닌 제한점이 많아 현재로서는 믿기 어려우며 앞으로 더 많은 연구가 필요할 것으로 보인다.

심혈관계질환의 일차적 또는 이차적 예방과 이상지질혈증 치료의 관계는 우리나라와 미국의 경우 공히 모두 북막투석, 혈액투석, 신장이식 환자들의 사망원인 중 심혈관계 질환으로 인한 사망률이 가장 많다고 알려져 있으므로 중요하다<sup>3)</sup>. K/DOQI에서는 이상지질혈증 환자를 치료할 때 만성콩팥병을 심혈관질환과 같은 범주에 넣어서 치료할 것을 고려하였다<sup>4, 5)</sup>. 그러나 만성콩팥병은 그 원인이 다양하며 가장 많은 원인을 차지하는 당뇨병이 동반되어 있는 경우와 아닌 경우가 다를 것으로 생각된다. 또한 우리나라는 고콜레스테롤혈증과 가장 연관이 많은 관상동맥질환에 의한 사망률은 일본과 함께 세계에서 가장 낮은 수준으로<sup>6)</sup> 심혈관계 질환의 발생 위험도를 측정하는데 미국과

같은 측정도를 사용하는 것은 적절치 않다<sup>7)</sup>. 그러나 우리나라는 아직 이러한 자료를 가지고 있지 않으므로 유럽의 세 번째 치료 지침에서 심혈관계 질환이 발생할 위험도가 낮은 유럽국가의 도표를 사용하여 향후 10년간 심혈관계 질환에 의해 사망할 위험도를 계산하는 것이 현재로서는 가장 받아들일 만하다<sup>8)</sup>. 따라서 만성콩팥병 1-4단계는 ATP III와 유럽지침을 따르는데 말초동맥염, 뇌혈관질환, 당뇨병은 이미 관상동맥질환이 있는 상태로 추정하고 기존의 관상동맥질환이 없는 경우의 위험도는 앞서 언급한 위험도가 낮은 유럽국가의 도표를 이용하도록 한다는 것이다. 유럽과 미국의 지침에서 만성콩팥병 5단계의 치료 지침은 동일하므로 만성콩팥병 5단계는 K/DOQI에서 제시하는 지침을 이용하면 될 것으로 생각한다.

만성콩팥병 환자에서 이상지질혈증이 동맥경화성 심혈관질환을 유발하는지에 대한 무작위 중재연구 (randomized controlled interventional study)는 없었으나 1996년에 만성콩팥병 5단계 환자 3716명을 대상으로한 관찰연구를 보면 362명 (9.7%)에서 statin이 사용되었고 이 환자들에서 전체 사망률 (all cause mortality)과 심혈관 질환으로 인한 사망률이 감소되었다<sup>9)</sup>. 반대로 후향적 다면적 여러 연구들에서는 혈액투석 환자에서 이상지질혈증과 동맥경화성 심혈관질환사이에 관련성이 없거나 오히려 역설적 상관관계 (paradoxical correlation)를 보이는 연구들도 많다. 그러나 낮은 콜레스테롤과 증가된 사망률 사이에서의 연관성은 혈중 알부민의 양을 보정하고 나면 그 연관성이 감소하였다<sup>10, 11)</sup>. 또한 1167명의 혈액투석 환자들을 대상으로 한 연구에서 혈중 알부민농도가 낮은 경우 사망률이 높았으나 정상인 경우에는 그 반대의 결과를 보였고 C반응 단백질과 낮은 콜레스테롤의 수치가 연관되어 있음을 보여 주었다<sup>12)</sup>. 이러한 연구결과를 볼 때 이상지질혈증이 투석을 받는 환자에서 동맥경화성 심혈관질환의 생성과 관련이 없다고 보는 것 보다는 일반환자와 같이 고콜레스테롤혈증은 투석 환자에서도 동맥경화성 심혈관질환 생성에 관여한다고 생각되며 염증이 동반된 저콜레스테롤 혈증도 또한 이러한 환자의 사망률을 올리는 것으로 생각하는 것이 타당하다고 보고있다.

최근에는 혈액투석을 받는 환자들에게 이상지질혈증의 치료와 동맥경화성 심혈관질환과의 상관관계를 보는 대규모 전향적인 연구가 시행되었다. 4D (Deutsche Diabetes Dialyse studie) Trial은 다기관 무작위 위약 대조군 이중맹검 전향적 연구로서 atorvastatin 20 mg/day을 사용하여 당뇨병을 지닌 혈액투석 환자의 심혈관계질환의 예방을 보고자 했다. 그 결과 LDL 콜레스테롤은 감소시켰으나 위약군에 비해 심혈관계질환의 감소는 가져오지 못했다<sup>13)</sup>. 혈액투석 환자에 대한 다른 전향적인 연구로서 AURORA가 진행중에 있다<sup>14)</sup>. 3개월 이상 규칙적으로 혈액투석을 받는 환자에서 심혈관질환의 발생과 statin 치료의 안전성과 효과에 대한 연구이며 그 결과가 나오면 만성콩팥병 환자의 이상지질혈증의 치료에 대해 더 올바른 지침을 제시할 수 있을 것이다.

**표 1. 심혈관질환의 예방을 위한 위험도에 따른 약물치료 및 LDL 콜레스테롤의 목표치**

Risk Category	LDL-C Goal (Total Cholesterol)	Initiate Drug Therapy (Total Cholesterol)
Established CHD*	<100 mg/dL (175 mg/dL)	≥100 mg/dL. (≥175 mg/dL)
Without established CHD*		
10-year fatal CVD risk ≥ 5%	<115 mg/dL (<190 mg/dL)	≥115 mg/dL. (≥190 mg/dL)
10-year fatal CVD risk < 5%	<115 mg/dL (<190 mg/dL)	

\*, includes peripheral artery disease, cerebrovascular atherosclerotic disease, and diabetes mellitus; 2003년 세번째 치료지침(The Third Joint Task Force on Coronary Prevention)<sup>15)</sup>

표 2. 권고되는 하루 statin 용량

Statin	Level of GFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )		With Cyclosporine
	≥30	<30 or dialysis	
Atorvastatin	10-80 mg	10-80 mg	10-40 mg
Fluvastatin	20-80 mg	10-40 mg	10-40 mg
Lovastatin	20-80 mg	10-40 mg	10-40 mg
Pravastatin	20-40 mg	20-40 mg	20-40 mg
Simvastatin	20-80 mg	10-40 mg	10-40 mg

표 3. 신장기능이 감소된 환자에서 fibrates의 최대용량

Fibrate	Dose (mg) by Level of GFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )			
	>90	60-90	15-59	<15
Bezafibrate	200 tid	200 bid	200 qd	Avoid
Clofibrate	1,000 bid	1,000 qd	500 qd	Avoid
Ciprofibrate	200 qd	?	?	?
Fenofibrate	201 qd	134 qd	67 qd	Avoid
Gemfibrozil	600 bid	600 bid	600 bid	600 bid

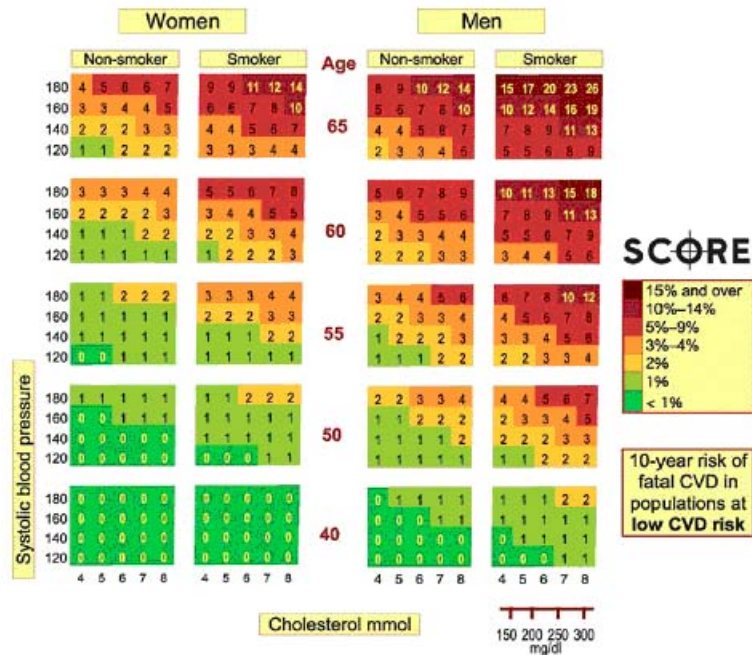


그림 1. 10년내 치명적 심혈관 질환의 발생위험도: Ten year risk of fatal CVD in low risk regions of Europe by gender, age, systolic blood pressure, total cholesterol and smoking status: European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice.

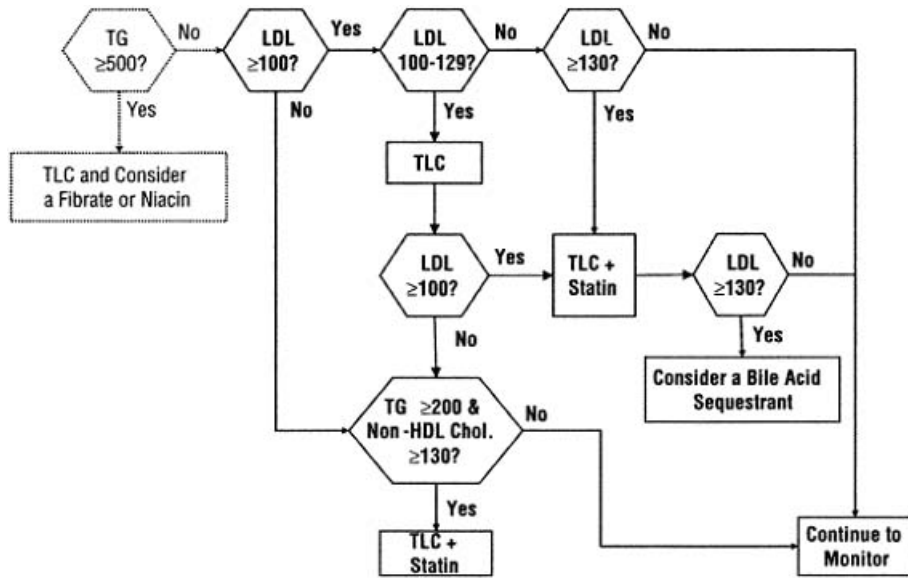


그림 2. 성인의 이상 지질혈증 치료

## 참 고 문 헌

- 1) Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al.: Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Lancet* 364:685-96, 2004
- 2) Baigent C, Landry M: Study of Heart and Renal Protection (SHARP). *Kidney Int* 63 Suppl 84:S207-10, 2003
- 3) Data are from the USRDS 2001 Annual Data Report
- 4) National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 39:S1-S266, 2003
- 5) Levey AS, Beto JA, Coronado BE, et al.: Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: What do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease. *Am J Kidney Dis* 32:853-906, 1998
- 6) Rosamond W, Flegal K, Friday G, et al. and for the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee: Heart Disease and Stroke Statistics - 2007 Update: A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 115:e69-e171, 2007
- 7) 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* 285:2486-97, 2001
- 8) 김치정, 이광제: *대한내과학회지* 72:580-92, 2007
- 9) Seliger SL, Weiss NS, Gillen DL, et al.: HMG-CoA reductase inhibitors are associated with reduced mortality in ESRD patients. *Kidney Int* 61:297-304, 2002
- 10) Lowrie EG, Lew NL: Death risk in hemodialysis patients: The predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis* 15:458-82, 1990
- 11) Lowrie EG, Lew NL: Commonly measured laboratory variables in hemodialysis patients: Relationships among them and to death risk. *Semin Nephrol* 12:276-83, 1992.
- 12) Iseki K, Yamazato M, Tozawa M, et al.: Hypocholesterolemia is a significant predictor of death in a cohort of chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 61:1887-93, 2002
- 13) Wanner C, Krane V, Marz W, et al.: Atorvastatin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Undergoing Hemodialysis. *N Engl J Med* 353:238-48, 2005
- 14) Fellstrom B, Holdaas H, Jardine AG, et al.: AURORA study group: Effects of rosuvastatin on outcomes in chronic hemodialysis patients: baseline data from the AURORA study. *Kidney Blood Press Res* 30:314-22, 2007
- 15) De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al.: Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 24:1601-10, 2003