

한국지질·동맥경화학회

이상지질혈증 치료지침 제정 워크숍

【일 시】 2014년 3월 29일(토) 09:00~13:00

【장 소】 중앙대학교병원 동교홀



한국지질·동맥경화학회

Korean Society of Lipidology and Atherosclerosis



한국지질·동맥경화학회
이상지질혈증 치료지침 제정 워크숍

» 일시: 2014년 3월 29일(토) 09:00~13:00
» 장소: 중앙대학교병원 동교홀

P / R / O / G / R / A / M

09:00-09:10 인사말씀 김치정 이사장(한국지질·동맥경화학회)

PART 1 [Chairs] 채성철(경북의대), 김치정(중앙의대)

09:10-09:30 한국인 이상지질혈증의 상태 오경원(질병관리본부) ... 1

09:30-09:50 한국인 이상지질혈증의 위험인자로서의 역할;
외국과 같은점과 차이점 지선하(연세대) ... 3

09:50-10:10 외국의 치료지침들의 비교와 차별성
이상학(연세의대) ... 7

10:10-10:30 질의 및 응답
Panel: 김대중, 송기호, 이은정, 조경현, 조상호

10:30-10:50 Coffee Break



한국지질·동백경화학회
이상지질혈증 치료지침 제정 워크숍

» 일시: 2014년 3월 29일(토) 09:00~13:00

» 장소: 중앙대학교병원 동교홀

P/R/O/G/R/A/M

PART 2	[Chairs]	정헌택(울산대), 신현호(관동의대)
10:50-11:10	한국인 이상지질혈증의 검사방법과 개선점	윤여민(건국의대) ... 12
11:10-11:30	한국인 이상지질혈증의 식사요법	김은미(강북삼성병원) ... 18
11:30-11:40	한국인 이상지질혈증의 운동요법	안기만(코오롱 헬스케어) ... 22
11:40-11:50	한국인 이상지질혈증 운동요법의 문제점과 방향	김영주(인제의대) ... 29
11:50-12:10	한국인 이상지질혈증의 일반적인 약물요법	김상현(서울의대) ... 37
12:10-12:25	한국인 이상지질혈증의 특정 질환(뇌혈관질환)에서 약물요법	김용재(이화의대) ... 40
12:25-12:40	한국인 이상지질혈증의 특정 질환(신질환)에서 약물요법	김현욱(원광의대) ... 42
12:40-13:00	질의 및 응답	Panel: 김병진, 신민정, 오상권, 임상현, 정창희, 홍영준



한국인 이상지질혈증의 상태

오경원 (질병관리본부 건강영양조사과)

심혈관계질환이 주요한 사망원인인 대부분의 국가는 이상지질혈증 유병, 관리현황 및 관련요인을 모니터링하여 심혈관계질환의 예방 및 관리 방안을 개발하는데 활용하고 있다. 우리나라는 1998년부터 국민 건강영양조사에 혈청 지질항목을 도입하여 매년 200여개 지역의 만 10세 이상 6,500여명의 혈청 총콜레스테롤, HDL콜레스테롤, 중성지방을 측정하여 지질항목별 분포, 유병 및 관리현황을 발표하고 있다.

최근 7년(2005~12년)동안의 혈청지질 수준 변화를 요약하면, 혈청 총콜레스테롤, HDL-콜레스테롤은 증가 경향을 보인 반면 중성지방은 큰 변화가 없었다. 유병률의 경우 2010~12년 조사결과(30세 이상, 표준화) 고콜레스테롤혈증(총콜레스테롤 240 mg/dL 이상이거나 콜레스테롤강하제 복용)은 13.9%(남자 12.6%, 여자 14.9%), 고중성지방혈증(중성지방 200 mg/dL 이상)은 16.5%(남자 22.9%, 여자 10.4%), 저HDL 콜레스테롤혈증(HDL콜레스테롤 40 mg/dL 미만)은 23.4%(남자 31.1%, 여자 15.6%), 고LDL콜레스테롤혈증(LDL콜레스테롤 160 mg/dL 이상이거나 콜레스테롤강하제 복용)은 13.5%(남자 12.1%, 여자 14.5%)이었다. 남자의 고중성지방혈증과 저HDL콜레스테롤혈증 유병 수준이 여자에 비해 2배 정도 높았고, 고콜레스테롤혈증 유병률은 지속적으로

증가 추세를, 저HDL콜레스테롤혈증 유병률은 감소 경향을, 고중성지방혈증의 추이 변화는 크지 않은 경향이였다. 또한, 2010~12년 조사 결과(30세 이상, 표준화) 고콜레스테롤혈증 인지율(유병자중 의사로부터 진단)은 45.2%, 치료율(유병자중 콜레스테롤강하제 복용)은 35.0%, 조절률(유병자중 총콜레스테롤 200 mg/dL 미만)은 28.1%였다. 7년 동안 각각의 관리수준은 약 20%p 정도씩 높아져 혈청지질 수준의 변화보다 큰 폭으로 개선되고 있었으나(인지율 2005년 24.0%, 2010~12년 45.2%; 치료율 2005년 17.3%, 2010~12년 35.0%; 조절률 2005년 10.8%, 2010~12년 28.1%), 3~40대의 관리수준이 다른 연령대에 비해 여전히 낮았다.

이 기간 동안 혈청지질 관련요인으로 보고되고 있는 지질강하제 복용률과 흡연율은 향상된 반면, 비만 유병률은 증가하고 신체활동 실천율은 감소하고 있으므로, 권고 범위의 혈청지질 유지를 위해 관리현황 및 관련요인(비만, 신체활동 등) 개선을 위한 방안 마련 및 적용이 필요하다.



한국인 이상지질혈증의 위험인자로서의 역할: 외국과 같은 점과 차이점

지선하 (연세대 보건대학원)

The Korean Heart Study는 전국 18개 종합검진센터에서 1996~2004년 기간 동안에 건강검진을 받은 일반인 430,920명 대상으로 구축한 코호트연구이다(Jee 등, 2013). 이 연구는 서울시의 대사증후군 연구사업단 연구의 일환으로 개발된 연구로서 2006년 4월 28일 국민건강보험공단과 공동연구를 체결하여 수행되고 있다.

연구대상자의 평균 연령은 남자 45.3세(표준편차 9.7), 여자 47.6세(표준편차 10.2)이다. 연구대상자의 심뇌혈관질환 발생은 개인별로 등록시점 이후부터 2012년 12월 31일까지 추적된 상태이다. 추적기간은 최장 17년(평균 10.7년)동안 4,597,434 인년이 관찰되었으며, 이 기간 동안 새롭게 발생한 심뇌혈관 수는 30,525명, 뇌졸중 13,551명, 출혈성 뇌졸중 2,981명, 허혈성뇌졸중 7,461명, 허혈성심질환 19,035명, 관상동맥질환 3,448명이었다. 이 질환들 중 개인동의서를 확보한 경우에 급성심근경색의 정확도를 평가한 결과 2007년 이전 이벤트는 73%, 2007년 이후 이벤트는 96.4% 정확한 것으로 보고되었다(Kimm 등, 2012, 2013).

연구참여 기관에서 콜레스테롤 수치에 대한 외부정도관리 자료를 받아서 기관 간 상관성을 분석한 결과 $r=0.95$ 이상이었다. 이러한 자료

를 통해 총콜레스테롤, HDL-콜레스테롤, 중성지방, 그리고 LDL-콜레스테롤 수준에 따른 심뇌혈관질환(허혈성심질환 + 뇌졸중)의 발생률을 분석하였다. 대상자의 심뇌혈관질환 발생률(rate/10만인년)은 다음 표와 같았다.

	T. cholesterol		HDL-cholesterol		Triglyceride		LDL-cholesterol	
	Level	Rate	Level	Rate	Level	Rate	Level	Rate
남자	<151	489	<36	1017	<69	523	<151	539
	151-	539	36-	832	68-	569	151-	558
	169-	619	42-	671	92-	691	169-	603
	190-	738	47-	632	130-	752	190-	717
	216-	843	54-	591	187-	843	216-	864
	239-	1132	60-	720	260-	869	239-	1094
여자	<151	308	<40	874	<53	231	<151	330
	151-	353	40-	797	53-	300	151-	378
	169-	477	46-	602	68-	457	169-	485
	190-	621	54-	528	94-	645	190-	611
	216-	826	62-	439	136-	888	216-	801
	239-	1040	72-	406	193-	1105	239-	1028

특히, LDL-콜레스테롤이 70 mg/dL 미만으로 매우 낮은 경우에도 HDL-콜레스테롤이 높으면 심뇌혈관질환 발생위험도는 남자 0.773, 여자 0.794까지 감소하였다.

한국인 관상동맥질환 10년 위험도 예측모형을 개발하기 위하여 적어도 10년 이상 추적된 285,301명을 분석하였다. 모형에 포함된 예측변수는 연령, 고혈압, 총 콜레스테롤, HDL-콜레스테롤, 흡연, 당뇨병이었고, 예측력(AUC)은 남자 0.756, 여자 0.809이었다. 이 연구에 포함된 예측변수를 미국의 프레밍햄 모형과 비교한 결과 고혈압, HDL-콜레스

테를, 흡연, 당뇨병의 위험비는 차이가 없었다. 그러나 LDL-콜레스테롤의 영향은 같은 수준의 경우 프레밍험보다 이 연구대상에서 낮았다. 본 연구결과에 의하면 한국인은 프레밍험 연구와 비교하여 위험요인의 비교위험도는 비슷한 수준이었지만 절대위험도는 매우 낮은 편이었다.

최근 소개된 ACC/AHA 가이드라인을 한국인에 적용하기 위해서는 한국인 심장병 발생의 scoring system 개발과 평가가 시급한 실정이다. 본 자료는 대표성이나 정확도 면에서 여러 가지 제한점이 있는 것은 사실이지만 이를 최대한 보완한 상태에서 이상지질혈증 치료지침에 유용한 근거들의 생산이 필요하다.

참고문헌

1. Jee SH, Batty GD, Jang Y, Oh DJ, Oh BH, Lee SH, Park SW, Seung KB, Kimm H, Kim SY, Mok Y, Kim HS, Lee DC, Choi SH, Kim MJ, Lee GJ, Sung J, Cho B, Kim ES, Yu BY, Lee TY, Kim JS, Lee YJ, Oh JK, Kim SH, Park JK, Koh SB, Park SB, Lee SY, Yoo CI, Kim MC, Kim HK, Park JS, Yun YD, Baek SJ, Samet JM, Woodward M. The Korean Heart Study: rationale, objectives, protocol, and preliminary results for a new prospective cohort study of 430,920 men and women. *Eur J Prev Cardiol*. 2013 Jul 17. [Epub ahead of print]
2. Kimm H, Yun JE, Lee SH, Jang Y, Jee SH. Validity of the diagnosis of acute myocardial infarction in korean national medical health insurance claims data: the korean heart study (1). *Korean Circ J*. 2012 Jan;42(1):10-15.

3. Kimm H, Kim HY, Park SH, Jang YS, Jee SH. Validity of the diagnosis of Acute Myocardial Infarction in Korean National Medical Health Insurance Claims Data 2008-2011 and Its Trend in 10 Years: The Korean Heart Study(2). National Annual Conference on The Korean Society of Cardiology 2013.11.30.

* 본 연구는 서울시 산학연 협력사업의 지원에 의하여 이루어진 것임 (10526).



외국의 치료지침들의 비교와 차별성

이상학 (연세의대 심장내과)

본 발표에서는 2013년 ACC/AHA 지침, 2011년 ESC 지침, 2013년 IAS 지침, 2012년 JAS 지침, 2012년 CCS 지침, 2014년 NICE 지침, 2014년 ADA 지침을 비교하였다. 전체적인 내용의 분량이 워낙 방대하여, 생활요법은 생략하였고, 1) 약물치료 대상과 시작점, 2) 치료 목표치, 3) 위험도 계산 공식, 4) 약물에 대해 비교하였다.

약물치료 대상과 시작점

2013년 ACC/AHA 지침은 심혈관질환 2차 예방 대상자에 대해서는 시작점이 따로 없으며, 1차 예방 대상자중 당뇨병 혹은 10년 위험도가 7.5% 이상일 경우 LDL-C 70 mg/dL 이상, 그렇지 않을 경우 190 이상으로 하였다. 2011년 ESC 지침도 2차 예방 대상자는 시작점이 없고, 1차 예방 대상자중 very high risk, high risk, Score 위험도 5% 이상에서는 시작점이 없다. Scorer 1% 이상, 5% 미만인 경우 100 이상, 이보다 저위험군일 경우 190 이상이다. 2013년 IAS 지침에서도 2차 예방 대상자는 시작점이 없고, 1차 예방 대상자도 시작점이 없는데 Framingham risk score를 국가별로 recalibration하여 moderate high risk군부터 약물치료를 권고하였다. 2012년 JAS 지침도 2차 예방 대상자는 시작점이

없고, 1차 예방대상자는 10년 위험도에 따라 고위험군부터 저위험군까지 120, 140, 180 이상으로 정해놓았다. 2012년 CCS 지침도 2차 예방에는 시작점이 없고, 1차 예방에서 Framingham risk score 20% 이상은 시작점이 없다. Framingham risk score 10-19%인 경우 3.5 mmol/L (약 136 mg/dL) 혹은 non HDL-C 4.3 mmol/L (약 167 mg/dL)를 시작점으로 하였고, 위험도가 더 낮을 경우 5 mmol/L (195 mg/dL)로 하였다. 2014년 NICE 지침도 2차 예방에는 시작점이 없으며, 1차 예방에도 QRISK2가 10% 이상일 경우로 정하고 LDL-C 시작점은 따로 없다. 2014년 ADA 지침도 2차 예방은 시작점이 없고, 1차 예방도 시작점이 없는데 DM환자가 다른 위험요인 1개가 더 있는 경우 약물치료를 권고하였다.

치료 목표치

2013년 ACC/AHA 지침은 2차 예방에서 치료 목표치가 없고 1차 예방에도 없는데, 대신 치료 대상 환자군 별로 목표가 되는 LDL-C 강하 %를 권고하였다. 2011년 ESC 지침은 2차 예방에서 LDL-C 70 미만, 혹은 50% 이상 강하이고, 1차 예방에서는 very high risk군은 2차 예방의 목표치와 같고, high risk는 100 미만, moderate risk군은 115 미만이다. 2013년 IAS 지침에는 2차 예방의 목표치는 70 미만, 1차 예방 대상자중 high risk는 100 미만, low risk에서는 130 미만을 권고하였다. 2012년 JAS 지침에서는 2차 예방에서 100미만, 1차 예방에서 고위험군부터 저위험군까지 각각 120, 140, 160 미만으로 하였다. 2012년 CCS 지침에서는 2차 예방의 경우 2 mmol/L (약 78 mg/dL) 혹은 50% 강하이며, 1차 예방도 high와 intermediate risk에서는 2차 예방과 목표치가 같고, low

risk에서는 50% 강하를 목표로 권고하였다. 2014년 NICE 지침은 2차 예방, 1차 예방 모두 목표치가 따로 없다. 2014년 ADA 지침은 2차 예방 70 미만, 1차 예방 100 미만이다.

위험도 계산

2012년 ACC/AHA 지침은 pooled cohort equation을 이용하였는데, 여기에는 전통적인 동맥경화성 심혈관질환 위험요인이 인종과 함께 입력되며, 치명적, 비치명적 심뇌혈관질환의 10년 위험도를 계산한다. 2011년 ESC 지침은 SCORE 공식으로 계산하며, 유사한 위험요인을 입력하고, DM과 CKD는 따로 고위험군으로 분류하며, 치명적, 비치명적 심뇌혈관질환의 10년 위험도를 계산한다. 2013년 IAS 지침은 Lloyd-Jones/Framingham 공식을 이용하며, 나라별로 위험도를 recalibration 하는 것이 특색이다. 비슷한 위험요인을 입력하고, 치명적, 비치명적 심뇌혈관질환과 말초혈관질환의 평생위험도(80세)를 산출한다. 2012년 JAS 지침은 NIPPON DATA80 공식으로 계산하며, 비슷한 위험요인이 입력되는데, DM, CKD, stroke, 말초혈관질환 병력은 따로 고위험군으로 지정한다. 관상동맥질환 관련 사망률의 10년 위험도를 계산한다. 2012년 CCS 지침은 Framingham risk score에 가족력이 추가된 공식이며, 비슷한 위험요인이 입력되고, 복부대동맥류, DM, CKD가 고위험군으로 따로 분류된다. 심혈관계 합병증의 10년 위험도를 계산한다. 2014년 NICE 지침은 QRISK2를 이용하고(DM에는 UKPDS), 비슷한 위험요인에 추가적으로 BMI, 가족력, 사회경제 지표, 류마티스 관절염, CKD, 심방세동 유무가 입력된다. 관상동맥질환과 뇌졸중의 10년 위험도가 계산된다.

약물

2013년 ACC/AHA 지침은 2차 예방과 1차 예방 모두에서 스타틴을 일차약으로 권고하고 있으며, 비스타틴 약물은 일반적으로 권고하지 않았는데, 단 위험도가 높은 동시에, 스타틴에 대한 반응이 불충분하거나 intolerant한 경우, 약물에 의한 유익성이 위험도를 능가할 때에 한해 허용하였다. 2011년 ESC 지침은 목표치에 도달할 수 있는 최고용량의 스타틴을 일차약으로 권고하였고, 스타틴에 intolerant하면, bile acid resin 혹은 niacin을 추천하였다. 위험도가 높은 동시에 고중성지방혈증이 있는 경우, fibrate, niacin, n3FA, 스타틴 + niacin 병합요법을 권고하였다. 2013년 IAS 지침도 목표치에 도달할 수 있는 최고용량 스타틴을 일차약으로 권고하였다. 2차 예방에서 목표치에 도달이 안될 경우 resin 혹은 ezetimibe 추가를, 목표치에 도달된 후에 고중성지방혈증이 있는 경우 fibrate 혹은 n3FA 병합요법을 언급하였으나 RCT 증거는 부족하다고 지적하였다. 1차 예방에서 스타틴에 intolerant한 경우 ezetimibe, resin, niacin으로 교체 혹은 병합을 권고하였다. 2012년 JAS 지침에서는 2차 예방, 1차 예방 모두 일차약으로 스타틴을 권고하였다. 위험도가 높은 고콜레스테롤혈증에서 스타틴에 intolerant할 경우 ezetimibe이나 EPA 병합요법을, 고중성지방혈증과 저 HDL-C혈증이 동시에 있는 경우 fibrate 혹은 niacin을 권고하였다. 2012년 CCS 지침에서도 2차, 1차 예방에서 일차약으로 스타틴을 추천하였으며, 병합요법에 근거가 부족하다고 언급하였다. 단 스타틴에 intolerant할 경우 ezetimibe, resin, niacin을 고중성지방혈증과 저 HDL-C혈증이 동시에 있으면 fibrate 병합요법을 쓸 수 있다고 하였다. 2014년 NICE 지침은 비용효과 측면에서 2차 예방에 atorvastatin 80mg, 1차 예방에 atorva-

statin 20 mg을 권고하였고, 비스타틴 약물은 단독, 병합요법 모두 추천하지 않았다. 2014년 ADA 지침은 2차, 1차 예방에서 일차약으로 스타틴을 권고하였고, 비스타틴 약물은 일반적으로 추천하지 않았다.

요약

- 1) 검토한 모든 외국지침에서 2차 예방에는 약물 시작점은 없었으며, 1차 예방에서도 JAS, CCS 지침 외에는 시작점이 없었다.
- 2) 미국, 영국을 제외하고는 치료 목표치가 있었으며, 2차 예방에는 70~100, 1차 예방에는 70~160으로 다양했다.
- 3) 위험도 계산은 대개 나라별 자료를 이용하였고, 전통적인 위험요인을 입력하며, 종합적인 10년 심뇌혈관 위험도를 계산하였다.
- 4) 모든 나라에서 공통적으로 스타틴을 일차약으로 권고하고 있었다. 비스타틴 약물에 대해서는 대개 근거가 부족하다고 언급하고 있지만, 나라마다 권고사항이 매우 다양했다.



한국인 이상지질혈증의 검사방법과 개선점

윤여민 (건국의대 진단검사의학과)

진단검사의학 검사결과는 검사실에 따라 사용하는 검사 장비나 시약이 다르기 때문에 표준화가 되지 않은 검사항목의 경우, 같은 환자의 검사결과가 검사실마다 차이가 있을 수 있고, 정상 참고치가 검사실마다 다른 경우도 있다. 따라서 검사의 신뢰도를 높이고 정확한 결과를 얻어서 우리나라 어느 검사실에서 검사하더라도 서로 비교 가능한 검사결과를 산출하기 위해서는 검사 방법이나 시약을 표준화하고 검사실간의 측정오차(bias)를 줄이는 진단검사의학 검사의 표준화가 필요하다. 지금까지는 검사실 별로 참고치를 설정하여 사용하여 왔으나, 특히 이상지질혈증과 같이 진단이나 치료의 기준이 되는 검사결과는 어느 병원이나 어느 검사실에서 검사를 해도 상호 비교 가능한 검사결과를 산출할 수 있도록 전 세계적인 표준화가 진행되고 있고, 이와 같은 검사종목에서는 검사실 별 참고치 대신 세계적으로 공유하는 참고치(universal reference range)를 사용할 수 있다.

현재 전 세계적으로 주로 사용되는 이상지질혈증 치료지침에서 이상지질혈증의 진단과 치료 방침 판정에 직접적으로 영향을 미치는 임상검사는 총 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤, HDL 콜레스테롤, 그리고 중성지방 혈중 농도 검사항목이며, 상기 검사 항목의 결과 값은 그 자

체에 의하여 이상지질혈증의 진단과 치료 방침이 결정되므로 매우 정확한 검사결과가 요구된다.

이상지질혈증 치료지침에 사용되는 임상검사결과의 정확도 관리를 위해서는 검사실에서 측정 소급성(measurement traceability)이 확보된 검사 시약과 교정물질(calibrators)을 사용하고 정기적으로 검사 결과의 정확도를 확인할 수 있는 검사실간 비교 프로그램에 참여하는 등의 정확도 확보를 위한 지속적인 관리가 필요하다. 하지만 현재 국내에서 사용되는 상용화된 지질검사 시약과 교정물질의 경우 검사실에서 사용 중인 시약과 교정물질의 측정 소급성 확보 여부에 대하여 확인하기가 매우 어렵고, 현재 대부분의 국내 검사실이 참여하고 있는 검사실간 비교 프로그램(외부신빙도조사) 역시 동일 방법을 사용하는 기관 평균값(peer group mean)과의 비교에 그쳐, 검사 결과 값에 참값 대비 측정오차(bias)가 존재하는지 유무를 확인할 수 없는 상황이다.

미국에서는 만성질환 관리에 있어서 필수적인 총 콜레스테롤, HDL 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤, 중성지방, HbA1c와 같은 진단검사의학 검사를 위해 표준검사실(reference laboratory)에서 정확도를 확인할 수 있는 측정 소급성이 검증된 보정장비 및 외부 신빙도조사 프로그램을 제공하고 있다. 특히 콜레스테롤 검사의 경우, 제조사에 대하여 검사 장비, 시약 및 보정장비를 검증하여 검증된 제조사의 제품을 의료기관에 알리는 방법으로 제조사 표준화를 추구하고 있다.

일례로 미국 Adult Treatment Panel (ATP) III 가이드라인을 제시하고 있는 미국 국립보건원(National Institute of Health; NIH)의 국가콜레스테롤교육프로그램(National Cholesterol Education Program; NCEP)에서는 신뢰할 수 있는 환자 분류를 위하여 치료지침 적용을 위

한 검사 방법에 대하여 표 1과 같은 검사수행(analytical performance) 목표를 만족할 것을 요구하고 있다.

총 콜레스테롤 검사의 경우 총오차(total error = % bias + 2CV) 목표를 8.9%로 설정하고 있는데, 이는 개개 측정값의 95%가 참조검사법과의 비교 평가에서 $\pm 8.9\%$ 이내로 들어오는 바이어스(bias)와 정밀도(imprecision, CV) 수준을 의미한다. 미국 NIST와 일부 나라에서 동위원소희석질량분석 검사기(isotope dilution-mass spectrometry; ID-MS)를 사용한 콜레스테롤 측정을 최종표준검사법으로 인정하고 있으나, 자주 사용하기에는 고비용과 복잡성 등의 어려움이 있다.

미국 질병예방통제센터(Centers for Disease Control and Prevention; 이하 CDC)에서는 최종표준 검사법으로 검증된 표준검사법(Reference Method, RM)을 개발하여 측정 소급성 적용을 보다 용이하게 하고 있다. 콜레스테롤을 위한 CDC RM은 미국 및 다른 국제검사실 간에 이루어진 CDC sponsored Cholesterol Reference Method Laboratory Network (CRMLN)에 의하여 구축된 표준화된 검사실들을 통하여 접근이 가능하다. 이 네트워크에서는 참고물질의 제조과정에서 발생하는 분석물질 및 기질의 변화에 따른 문제를 해결하기 위하여 신선자연혈청 검체(fresh native serum specimens)를 사용한 직접적인 정확도 비교평가를 제공하고 있다. CDC/CRMLN 프로그램은 초기 콜레스테롤 표준화를 위하여 사용하였던 참고물질이 표준화에 적합하지 않은 것으로 판단되어 시작되었다. 제조한 참고물질은 냉동건조 과정을 거치고 때로는 동물혈청에 의한 간섭을 받은 상태에서 참조검사법이나 최종표준검사법에 의하여 정확도 평가를 위한 목표값이 설정되는데, 이렇게 설정된 목표값이 비록 정확하다고 하여도 참고물질 내의 분석물질 및 기질 변

화에 의한 환자 검체와의 차이에 의하여 결과적으로 이를 근거로 한 보정 기준 설정이 부정확해진다. 따라서 제조사에서 시약 및 교정물질 제조 시 참고물질을 사용한 보정 검증(calibration verification)에는 한계가 있어 CDC/CRMLN에서는 네트워크에 참여하고 있는 표준검사실과 신선혈청검체를 사용한 직접적인 정확도 비교평가를 통하여 해당 제품의 콜레스테롤 검사 결과값을 표준화할 것을 권장하고 있다.

한편 일본에서는 국가에서 관리하고 있는 대사증후군(metabolic syndrome) 검진에 참여하는 진단검사의학실에서는 국가에서 지정한 보정장비를 사용하도록 함으로써 일본 전역에서 산출되는 진단검사의학 검사결과의 표준화에 노력하고 있다.

우리나라에서도 이상지질혈증 진료뿐 아니라 국가 건강검진의 총 콜레스테롤 검사, 질병관리본부의 국민건강영양조사(Korean National Health and Nutrition Examination Survey; KNHANES), 다기관 코호트 연구 등 오랜 기간을 두고 다양한 지역에서 진행되는 역학조사 등 국민건강관리 및 국가 보건정책 수립에 활용되는 보건통계에 지질 검사 결과가 사용되고 있어 국내에서 시행되는 지질 검사의 표준화와 정확도 확보의 중요성이 증대되고 있으며, 이를 위하여 관련 학회와 기관에서 국내 지질 검사를 표준화하기 위한 노력을 하고 있다. 일례로 최근 질병관리본부에 만성질환관리를 위한 국가표준검사실(National Medical Reference Laboratory, NMRL)이 설치되고 총 콜레스테롤 검사 항목에 대한 미국 CDC/CRMLN 네트워크 표준검사실 인증을 받아 향후 국내에서 시행되는 지질 검사의 표준화와 정확도 향상에 기여할 수 있을 것으로 사료된다.

표 1. 미국 NCEP (National Cholesterol Education Program)에서 ATP III 가이드 라인 적용을 위하여 요구하는 지질 검사 수행능 기준(performance criteria for lipid and lipoprotein testing)

Analyte	NCEP Performance Criteria			CLIA Evaluation Criterion
	Inaccuracy	Imprecision	Total Error	Total Error
TC	$\leq \pm 3\%$ RV ^a	CV ^b $\leq 3\%$	$\leq 8.9\%$	$\pm 10\%$
HDL-C	$\leq \pm 5\%$ RV	SD ^c ≤ 1.7 at (< 42 mg/dL) CV $\leq 4.0\%$ at (≥ 42 mg/dL)	$\leq 13\%$	$\pm 25\%$
LDL-D	$\leq \pm 4\%$ RV	$\leq 4\%$	$\leq 12\%$	$\pm 30\%$
TG	$\leq \pm 5\%$ RV	$\leq 5\%$	$\leq 15\%$	$\pm 30\%$

^aRV=reference value assigned by CDC reference measurement procedures.
^bCV=coefficient of variation.
^cSD=standard deviation.

참고문헌

1. BIPM, IEC, IFCC, ISO, IUPAC, IUPAP und OIML: 1993, International vocabulary of basic and general terms in metrology (VIM)
2. BIPM, IEC, IFCC, ISO, IUPAC, IUPAP und OIML: 1993, Guide to the expression of uncertainty in measurement (GUM)
3. Siekmaan L. Establishing measurement traceability in clinical chemistry. *Accre Qual Assur* 2004;9:5-17.
4. Buttner J. Reference methods as a basis for accurate measuring systems. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1991;29:223-235.
5. Buttner J. Reference materials and reference methods in laboratory medicine: a challenge to international cooperation. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1994;32:571-577.

6. Warnick GR. Measurement of Cholesterol and other Lipoprotein Constituents in the Clinical Laboratory. Clin Chem Lab Med 2000; 38(4);287-300.



한국인 이상지질혈증의 식사요법

김은미 (강북삼성병원)

1. 현재 한국지질·동맥경화학회 이상지질혈증 치료지침의 식사요법

한국지질·동맥경화학회 이상지질혈증 치료지침 2판 수정보완판에 제시된 식사요법의 내용은 체중과 에너지, 콜레스테롤, 지방(포화지방산, 트랜스지방산, 단일불포화지방산, 다가불포화지방산), 식이섬유, 탄수화물, 알코올에 대한 내용으로 구성되어 있다. 이들 내용 중 일부에 대해서는 권고내용이 표시되어 있으나, APTⅢ이나 미국심장학회의 권고사항 및 기타 이론적 설명만이 기술된 상태이다.

2. ATPⅢ, ACC/AHA, & ESC/EAS guideline

1) ATPⅢ

ATPⅢ에서는 TLC의 필수요소로 LDL-raising nutrients(포화지방산, 콜레스테롤), therapeutic options for LDL lowering (plant sterol, soluble fiber), total calorie, physical activity를 포함시키고, 이에 대한 권고 사항을 제시하였다. 또한 TLC diet에는 구성에 대한 권고사항으로 총지방, 포화지방, 다가불포화지방, 단일불포화지방, 탄수화물, 식이섬유, 알코올의 섭취기준이 제시되어 있다.

2) ACC/AHA guideline

ACC/AHA guideline on treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults에는 생활습관개선이 기본적으로 시행되어야 함을 명시하고 있다. ACC/AHA Guidelines on lifestyle management to reduce cardiovascular disease에는 LDL-콜레스테롤을 낮추는데 도움이 되는 식사를 위한 권고사항과 혈압을 낮추는데 도움이 되는 식사를 위한 권고사항을 제시하고 있다. 이 guideline에서는 LDL-콜레스테롤과 식사와의 관련성에 대한 16개, 그리고 혈압과 식사와의 관련성에 대한 14개의 evidence statement를 제시한 후 이를 근거로 식사에 대한 권고사항을 결정하였다. 식사에 대한 권고는 개별적인 영양소 중심의 접근이 아니라 채소, 과일, 전곡 등의 섭취를 강조하고 당류, 가당음료, 적색육류의 섭취를 제한하는 식사패턴을 가질 것을 우선적으로 권고하고 있으며, LDL-콜레스테롤과 관련해서는 포화지방, 트랜스지방 섭취 기준, 혈압과 관련해서는 sodium 섭취기준에 대한 내용을 권고사항에 포함시켰다. 모든 권고사항에 대해서는 권고등급(class of evidence)이나 근거수준(level of evidence)이 제시되어 있다.

3) ESC/EAS guideline

ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias에는 생활습관(식사/신체활동)이 total cholesterol과 LDL-콜레스테롤, 중성지방, HDL-콜레스테롤의 수치에 영향을 미치는 정도를 관련 evidence에 기초하여 정리하고 근거수준을 정하였다. 여기에는 기능성 식품(성분)에 대한 내용도 포함되어 있다. 이러한 검토결과를 근거로 생활습관에 대

한 권고사항을 제시하고 있다. 식사와 관련된 부분으로 지방(총지방, 포화지방산, n-6 다가불포화지방산, cholesterol), 탄수화물과 섬유소 및 알코올 섭취에 대한 권고, 그리고 식사패턴에 대한 권고가 제시되어 있다. 식사패턴과 관련해서는 심혈관계 위험을 줄이기 위한 healthy diet를 제안하고 있다. 또한 체중관리의 한 항목으로 비만 및 과체중인 경우 칼로리 섭취를 줄이도록 권고하고 있다. 생활습관에 대한 권고는 다른 분야와는 달리 권고등급이나 근거수준을 제시하고 있지 않다.

3. 이상지질혈증 식 Mayo법의 개정 시 고려사항

기존의 지침, 최근 ACC/AHA와 ESC/EAS guideline에 대한 검토해보았을 때, 이상지질혈증 식 Mayo법의 개정 시 다음과 같은 부분이 고려되어야 할 것으로 생각된다.

- ACC/AHA guideline의 경우 콜레스테롤 수치 개선에만 초점을 두고 있으나, ESC/EAS guideline의 경우 중성지방 등에도 관심을 두고 좀 더 폭 넓게 접근하고 있다. 우리나라의 경우 중성지방수치 관리에 대한 관심이 필요함을 감안할 때 ESC/EAS와 같은 접근이 필요할 것으로 생각된다.
- ACC/AHA guideline과 ESC/EAS guideline 모두 방식을 다르지만 식사패턴에 대한 내용을 제안하고 있다. 개개의 영양소 섭취보다는 식사패턴이 질병과의 연관성을 보인다는 것을 여러 연구결과들에서 입증되고 있고 실제 적용에도 도움이 될 수 있으므로, 우리나라의 경우도 제한된 범위에서나마 관련 근거들을 중심으로 식사패턴에 대한 제시가 필요할 것으로 생각된다.

- ACC/AHA guideline의 경우 식사관련 권고사항에 대한 권고등급과 근거수준을 제시하고 있으며, 근거가 충분하지 않은 내용에 대해서는 권고사항에서 제외시키고 있다. 반면 ESC/EAS guideline의 경우 혈액 내 각 지질 수치에 생활습관개선이 영향을 미치는 정도에 대해서는 자료 검토결과를 토대로 근거수준을 제시하였으나, 식사와 관련된 권고사항에 대해서는 권고등급을 제시하지 않고 있다. 우리나라의 경우 식사요법과 관련된 근거가 상당히 부족한 상황이어서 권고등급과 근거수준 제시에 상당한 제한이 따를 것으로 생각된다.



한국인 이상지질혈증의 운동요법

안기만 (코오롱 헬스케어)

국내 이상지질혈증 유병률은 만 30세 이상의 경우 2005년 8.0%에서 2012년 14.5%로 6.5% 증가하였다. 동기간 남자는 7.2%에서 12.2%로 8.0% 증가했다. 미국의 경우 이상지질혈증 유병률은 전체 12.9%로 남자 11.1%, 여자 14.4%로 각각 나타났다.

이상지질혈증을 일으키는 주범인 비만 유병률을 살펴보면 1998년 26.0%에서 2005년 31.3%로 5.3% 증가한 후 최근 7년간 31~32%를 유지하고 있다. 2012년 비만 유병률은 전체 32.8%, 남자 36.1%, 여자 29.7%로 남자가 여자보다 6.4% 높다. 미국의 경우는 전체 34.9%로 남자 33.5%, 여자 36.1%로 나타났다. 유병자의 연령이나 약복용 상태가 고려되지는 않았지만 단순히 미국과 비교했을 때 비만율은 미국이 높지만 이상지질혈증은 한국이 더 높게 나타난 것을 볼 수 있다.

이미 2000년 WHO에서는 아시아인들의 경우는, 유전적, 환경적인 부분과 신생아체중, 성인의 고혈압 발생률과 관련 아사이인은 체질량 지수가 적은 상태에서도 이상지질혈증과 심혈관질환의 위험이 높으며 심혈관계질환에 의한 사망률이 증가하고 있다고 보고한 바 있다.

따라서 한국인의 이상지질혈증의 예방과 관리를 위해서 더욱더 적극적인 식사관리와 신체활동 증가를 통한 체중관리가 필요하겠다.

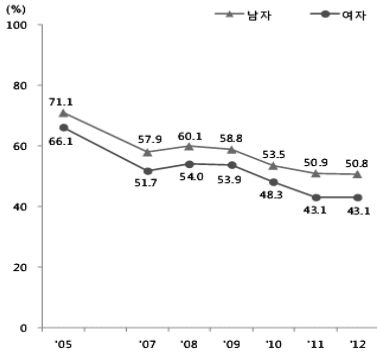
운동을 통한 이상지질혈증의 개선 효과는 단지 한차례의 운동에서도 나타날 수 있다. 단 한차례의 유산소 운동 직후에도 혈중 중성지방의 감소를 볼 수 있으며, 이러한 효과는 수 시간까지 감소된 상태가 유지되기도 한다. 운동에 의해 리파제 활성도가 증가되면 VLDL-TG결합 분해를 촉진하여 중성지방을 감소시키고 또한, 골격근의 중성지방의 흡수와 이용률이 증가된다. 하지만 한차례의 운동만으로 지질단백의 변화가 생긴다 할지라도 바람직한 효과를 얻기 위해서는 몇 달간의 지속적인 트레이닝이 필요하다. HDL콜레스테롤은 대부분 운동을 통해 증가되며 주로 HDL₂-콜레스테롤이 증가된다. 또한 중성지방 수치도 트레이닝을 통해 감소될 수 있다. 그러나 총콜레스테롤과 LDL콜레스테롤에 미치는 운동의 효과에 대해서는 일치되는 결과를 보이지 않는다. 운동요법 단독으로도 총콜레스테롤과 LDL-콜레스테롤을 줄일 수 있다는 연구 결과들도 있지만 이러한 인자들의 변화는 운동과 더불어 식이를 제한하거나 꾸준한 운동에 의해 체중감량이 되었을 때 감소하는 경향을 보인다.

따라서 규칙적인 운동이 반드시 필요하다.

국내 성인(만 19세 이상)의 경우 중등도 이상의 신체활동 실천율은 2012년 기준 남자 20.7%, 여자 14%로 보고되었다. 전년 대비 남녀 모두 감소하였으며 특히 남자 50대와 여자 40대의 감소폭이 크게 나타났다.

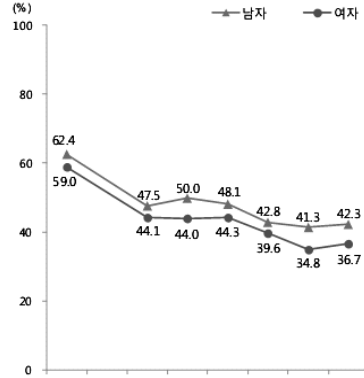
운동을 통한 지질의 변화는 몇 달 또는 몇 년 정도 걸릴 수도 있지만 대략적으로 8~16주 정도의 운동으로 지질의 변화가 생길 수 있다. 그러나 운동을 하지 않으면 빠르게 지질 수치는 운동전의 수치로 되돌아가기 때문에 규칙적인 운동이 매우 중요하다고 할 수 있다.

중등도이상(걷기포함) 신체활동 실천율 추이



※중등도이상 신체활동실천율(걷기포함) : 최근 1주일 동안 격렬한 신체활동을 1회 10분 이상, 1일 총 20분 이상, 주 3일 이상 실천 또는 중등도 신체활동을 1회 10분 이상, 1일 총 30분 이상, 주5일이상 실천, 또는 걷기를 1회 10분 이상, 1일 총 30분 이상, 주5일이상 실천한 분을, 만19세이상
※2005년 추계인구로 연령표준화

걷기실천율 추이



※걷기실천율 : 최근 1주일 동안 걷기를 1회 10분이상, 1일 총 30분 이상 주 5일 이상 실천한 분을, 만19세이상
※2005년 추계인구로 연령표준화

(2012년 국민건강통계)

이상지질혈증, 단기간의 운동보다 생활습관 개선이 우선

규칙적으로 운동한다는 것이 매우 어려운 일이라는 사실은 모두가 공감할 것이다. 물론 일정한 기간을 두고 체중을 줄이고, 체력을 높이는 운동 프로그램은 지질 관리에 매우 훌륭한 방법이라 할 수 있다. 하지만 이상지질혈증을 지속적으로 관리하기 위해서는 어떤 한 기간을 두고 하는 것이 아닌 평생의 숙제와도 같다. 따라서 일상생활에서의 신체활동을 늘리는 방안을 반드시 생각해야 한다. 즉, 가까운 거리는 걷거나, 엘리베이터 대신 계단을 이용하고, 산책을 많이 하고, TV시청 시간을 줄이고, 컴퓨터를 오래하지 말고, 장시간 앉아 있는 시간을 줄이는 등의 신체 활동을 높이는 생활습관의 변화를 강조하는 것이 중요하다. 미국심장학회(National Cholesterol Education Program)는 적은

신체활동을 주요 심장병 위험요인 중의 하나로 간주하였다.

최근 신체활동량을 분석하기 위한 우수한 디바이스들이 출시되고 있다. 이러한 기술은 스마트폰과 연동되어 이용하기에 매우 편리해졌다. 신체활동량 증가를 위해 이러한 하드웨어와 소프트웨어를 적절히 사용하여 환자에게 적용한다면 이상지질혈증을 관리하는데 매우 좋은 효과를 얻을 수 있을 것이다.

생활습관만의 개선을 통해서도 6개월 만에 최대산소섭취량이 증가하고 체지방이 감소하는 효과가 있으며, 1년 이후에는 HDL-콜레스테롤이 증가하고, 중성지질은 낮아지는 효과가 있다는 보고가 있으며, 또한 신체활동의 증가는 혈압을 낮추고 HDL-콜레스테롤을 증가시키고 인슐린 저항성을 낮추며 당뇨병의 위험률을 감소시켜 심혈관계질환의 위험을 감소시킨다는 연구가 있다.

이상지질혈증 개선을 위한 운동

전통적으로 유산소 운동이 이상지질혈증 개선을 위해 좋은 운동으로 알려져 있다. 하지만 유산소 운동과 근력운동을 병행했을 때 이상지질혈증 개선에 더 좋은 변화를 기대할 수 있다.

국내 운동인구 중 근력운동의 참여 인구는 2012년 남자 31.9% 여자 13.1%로 걷기에 비해 매우 적은 것으로 조사되고 있다.

Pitsavos 등은 남자 480명, 여자 502명을 대상으로 유산소 운동그룹과 유산소 운동과 근력운동을 병행한 그룹 간에 혈중 지질 변화를 관찰하였다. 그 결과 유산소 운동과 근력운동을 병행한 그룹에서 중성지질과 LDL-콜레스테롤이 각각 23%와 10%로 더 낮아진 것으로 보고하였다. 또한 노인을 대상으로 한 연구와 과체중인 남·여를 대상으로 근

력운동을 진행한 결과, 노인을 대상으로 한 연구에서 하체를 이용한 유산소 운동과 상체의 근력운동을 병행했을 때 총 콜레스테롤과 LDL-콜레스테롤이 유의하게 감소된 결과를 보였으며 과체중인 남·여를 대상으로 근력운동을 진행한 연구에서 콜레스테롤의 변화는 유의하게 없었지만 HDL-콜레스테롤은 증가한 것으로 나타났다.

이와 같이 근력운동은 체내 근육량을 증가시켜 기초대사량을 향상시키기 때문에 지질개선에 장기적인 효과를 가져 올 수 있으며, 관절이 건강해 짐으로 인해 동일한 시간 운동을 하더라도 더 안전하고 강도 높은 운동을 실시 할 수 있어 동 시간 칼로리 소비를 높일 수 있는 장점이 있다. 따라서 유산소 운동과 근력운동을 병행하는 프로그램을 통해 운동을 하는 것이 더 효과적이라 할 수 있다.

유산소 운동을 통해 혈중 지질 변화에 효과적인 영향을 미칠 수 있는 운동량을 평가하기 위해서는 운동에 따른 칼로리 소비량을 통해 알아보는 것이 바람직하다. 주당 최소 1000~1200칼로리 정도의 에너지 소비를 할 경우 HDL-콜레스테롤은 대부분 증가되는 것으로 보이지만 바람직한 효과를 얻기 위해서는 주당 2000칼로리 이상 요구되며 장기간의 운동치료 기간을 요한다. 어느 정도의 운동 및 어느 정도의 운동 강도가 효과적으로 지질을 감소할 수 있는지에 대해서는 아직 잘 알려져 있지 않다. 따라서 전체적인 운동량을 칼로리 소비량으로 환산하여 운동의 효과를 대부분 결정한다. 유산소 운동을 통해 칼로리 소비량을 늘리는 것이 이상지질혈증 개선을 위한 운동 치료의 핵심이다.

이와 같은 유산소 운동 프로그램은 율동적이고 대근육군을 사용하는 속보, 자전거, 수영, 아쿠아로빅, 에어로빅, 가벼운 조깅 등과 같은 유산소 형태의 지구성운동이 심폐기능을 증진시키고 칼로리 소비량을

많게 하기 때문에 이상지질혈증 환자들에게 적합하다. 하지만 운동 시 발생할 수 있는 관절질환을 예방하기 위해서는 운동 전, 후로 스트레칭과 본 운동 전에 약 10분가량 가벼운 운동 강도로 몸을 따뜻하게 하는 준비운동이 필요하다. 또한 고도비만이거나 허리, 무릎과 같은 관절이 좋지 않은 사람은 수영, 아쿠아로빅, 자전거타기와 같이 관절을 보호하면서 심폐기능을 향상시킬 수 있는 운동이 좋다. 지루함을 줄 수 있는 정형화된 프로그램만으로는 이상지질혈증 관리에 어려움이 있다. 운동을 지속적으로 하기 위해서는 재미있고 즐거운 프로그램으로 구성되어야 한다.

지질 개선을 위해 요구되는 운동 강도는 체력 향상을 위해 시행하는 높은 강도의 운동은 아니다. 최근의 연구결과들을 살펴보면 가볍거나 중등도(lights to moderate intensity)의 운동 강도로도 충분히 효과를 기대할 수 있다. 따라서 최대능력의 40~70%정도의 중등도의 강도로 일주일에 5일 이상 운동을 실시하도록 한다. 운동은 하루 중 1~2차례 정도 나누어서 실시하여도 좋다. 운동 강도를 증가시키고자 할 때에는 운동시간을 늘리는데 주안점을 두도록 한다.

운동 전 고려사항

운동프로그램에 들어가기 전에 환자의 의학적인 병력이나 이학적 검사 및 운동력에 대해 평가하는 것이 안전하게 운동을 수행하기 위해 필요하다. 특히, 고혈압이나 당뇨병과 같은 심혈관계 위험인자들을 가지고 있는 이상지질혈증 환자들의 경우에는 운동 시작 전에 운동부하 심전도 검사는 받는 것이 필수적이다.

표 1. 이상지질혈증 개선을 위한 적절한 운동지침

운동유형	빈도	강도	시간	비고
유산소 운동	3~5일/주	HRR 또는 VO2R (40% / 50~70%) HR max (55% / 65~90%) 자각 인지도(12~16)	40~60분	대근육 그룹의 활동적 운동 2000 kal > 주 200~300분/주
근력 운동	2~3일/주	최대한의 피로도를 느끼기 전 2~3회에서 정지한다.	1세트 3~20회	모든 주요 근육이 포함되게 시행
스트레칭	최소 2~3일/주 이상적 5-7일/주	스트레칭은 최대한 신전 시 통증 이 없는 범위에서 시행	15~30초 2~4회	주요근육에 정적인 스트레칭을 시행



한국인 이상지질혈증 운동요법의 문제점과 방향

김영주 (인제의대 재활의학과)

이상지질혈증과 운동

이상지질혈증은 뇌심혈관질환자들에게서 고혈압 및 당뇨병과 함께 중요한 위험요인 중 하나이지만 Statin이라는 약물이 등장하면서 이상지질혈증의 치료에 획기적인 치료 약물로 각광을 받고 있다. Statin은 단순히 이상지질혈증에만 처방하는 것이 아니라 혈관의 내피세포의 기능개선과 염증예방, 경화반 파열의 방지 및 항혈전 효과까지 보고되고 있어 심혈관질환자에게는 분명 갑의 역할을 하고 있다고 해도 과언이 아닐 것이다. 그렇다고 이상지질혈증 환자가 이 약물만 먹으면 끝(?)이 아니고 운동이 주는 효과는 일석 100조 이상이기 때문에 반드시 수행해야 할 치료방법 중 하나이다. 이상지질혈증 환자에게 운동은 일반적으로 중성지방을 낮추고 총콜레스테롤과 LDL-C을 낮추며 HDL-C을 높이는 효과가 있음은 이미 증명되어 있다. 이에 대한 연구들 중 긍정적인 면도 있지만 변화가 없는 연구들도 다소 있어 이에 대한 논란이 아직도 진행되고 있다. 참고로 Table 1은 운동과 이상지질혈증 그 효과에 대한 연구들을 종합한 표이다

TABLE 1. Summary of longitudinal studies on the effects of resistive training on plasma lipids and lipoproteins.

Reference No.	N	Age (yr)	Wk of Training	TC	% Change in:		Risk Level of Subjects	Major Limitations
					LDL-C	HDL-C		
21	14	16	9	NC	-26	+27	very low	one blood sample
22	6M	33	16	NC	-16	+16*	moderate	no dietary control
	6F	27	16	-10	-19	NC	very low	no control group
34	11	44	16	NC	-5	+10	moderate	small sample size for each sex
		42	12	-5	-39	+15	moderate	poor dietary control
35	14	42	12	-5	-39	+15	moderate	one blood sample
								no control for effects of fat loss
36	29	21	10	NC	NC	NC	very low	one blood sample
								low risk profile of subjects
37	15	44	20	NC	NC	NC	high	no control for effects of fat loss
								no control for effects of fat loss
58	25	—	8	-3	-8	+14	very low	no control group
								no dietary control
59	32	6-11	14	-16	—	+9	moderate for age	no control for effects of fat loss
								one blood sample
								uncontrolled timing of post-training blood sample
								no dietary control

NC = no significant change.
*P > 0.052.

중성지방과 운동

중성지방은 많은 연구들에서 운동을 통해 증가된다는 연구보다는 감소를 보인다는 연구가 압도적으로 많다. 사실 운동은 여러 가지 콜레스테롤 종류에서 중성지방의 감소가 가장 뚜렷하다. 중성지방은 연료의 원천으로 사용되며 1회 운동만으로도 극적으로 낮아지기도 한다. 마라톤이나 울트라 마라톤 후 중성지방을 분석해 보면 거의 모든 주자들에게서 출발 전 보다 50% 이상 감소되어 있다. 즉 중성지방이 운동 중 에너지로 사용되면서 감소되는 것은 LPL의 증가로 나타난다. 따라서 고중성지방혈증을 갖고 있는 환자에게는 유산소 운동을 권고해야 한다.

총콜레스테롤과 운동

총콜레스테롤에 관한 연구는 Whaley 등(1992)에 의한 Adult Fitness Participants의 연구에서 그 결과가 잘 나타나 있다. 대상자들은 정상, 경계, 고콜레스테롤혈증을 갖고 있는 집단으로 나누어 연구되었는데 유산소 운동을 통하여 모든 집단을 합친 전후의 감소 효과를 보았을 때는 총콜레스테롤에서 매우 작은 변화를 발견하였다. 그러나 이들 세 집단을 각각 놓고 보았을 때 운동처치로부터 고콜레스테롤 집단에서 가장 유의한 효과가 나타났다. 경계집단은 변화가 없었으며 정상집단에서는 오히려 약간 증가하였지만 여전히 정상범위였기 때문에 큰 문제는 없었다. 이러한 결과에서 학자들이 제시하는 매카니즘은 명확히 알려진 바 없지만 매우 복잡한 요인(생활습관, 약물, 가족력 등)들이 관여했을 것으로 생각되고 있다. Tran 등(1984)의 The Lipid Research Clinics 연구에서 유산소 운동을 통하여 콜레스테롤이 평균 10mg/dL의 감소와 함께 위험요인들에서 유의한 감소가 나타났다. 총콜레스테롤이 20.8mg/dL의 감소로 표준감소 위험은 -9~-33%까지 위험감소가 되는 것으로 관찰되었다. 총콜레스테롤이 1% 감소하면 관상동맥질환은 2% 감소하기 때문에 유산소 운동이 긍정적 역할을 할 것으로 보인다. 어린이들의 경우에는 그 효과가 성인만큼 명확하지 않은 것으로 알려져 있다.

LDL-C과 운동

LDL-C은 혈중 지질들 중 매우 중요한 요인으로 알려져 있다. 급성관상동맥증후군이 있는 환자는 정상인 기준보다 강화된 70 mg/dL 이하

로 조절하는 것을 목표로 하고 있다. 운동과 식이조절로 조절되지 않을 경우 statin 약물을 통해 적극적으로 낮춰야 할 정도로 LDL-C은 심혈관질환의 재발에 가장 큰 위험요인 중 하나이다. LDL-C은 중성지방과 함께 단독 운동만으로 적게나마 감소시킬 수 있다고 하지만(Tran 등, 1983) 모든 혈중 지질이 그렇듯 뚜렷한 변화를 위해 식이제한과 체중감량이 필요하다(Wood 등, 1988). Kraus(2002) 등은 VO₂max의 65~80% 강도로 주당 20마일로 8개월간 조깅 했을 때의 혈중지질을 조사하였다. 이 연구에서 LDL-C과 HDL-C의 변화는 크지 않았지만 총지질의 극적인 변화 없이 입자크기의 농도변화가 나타난 것으로 조사되었다. 그러나 운동을 통한 LDL-C의 변화는 기대만큼 유의한 감소를 기대하기 어려운 것이 현실이다. 많은 연구들에서 유산소 운동이 LDL-C의 감소를 보고한 연구 외 변화가 없다는 연구가 많아 LDL-C에 대해서는 명확한 효과를 말하기가 가장 애매한 부분일 것이다. 가장 확실한 것은 약물의 효과는 명확하기 때문에 운동을 통하여 목표치에 접근하지 못했다면 약물과 병행하는 것이 가장 확실한 방법일 것이다.

HDL-C과 운동

운동을 통한 HDL-C은 중성지방과 함께 확실한 효과들이 증명되어 있다. HDL-C의 긍정적인 변화를 위한 역치로 6MET 또는 그 이상의 운동강도가 필요하다. Leclerc(1985) 등은 6MET 이상의 운동강도를 증가했을 때 HDL-C은 더 이상 증가하지 않았다고 보고했다. Stein(1990) 등은 최대심박수의 75%에서 주 3회를 12주간 실시했을 때 HDL-C의 유의한 증가를 보고하였다. 이러한 강도는 중등도 강도로 대상자들의 주관적 힘든 느낌으로 “보통이다”~“약간 힘들다”라는 느낌에 해당한다.

Kokkinons(1995) 등은 2,906명의 남성에게서 HDL-C 농도가 증가하기 위해서는 1마일당 10~11분의 운동강도로 조깅해야 한다고 주장했다. 즉 특별한 운동강도 역치는 정의되지 않았지만 HDL-C를 증가시키기 위한 운동강도는 중등도 강도로 고강도의 운동이 필요하지 않다고 강조하였다. 폐경기 여성을 대상으로 호르몬 대체요법을 받고 있는 여성에서 최대심박수의 70% 강도에서 유의한 HDL-C이 증가했다고 보고했는데, 흥미로운 것은 HDL-C 증가가 없는 것은 운동집단에서만 나타났다. 이것은 운동과 호르몬 대체요법사이에 시너지 관련성이 있는 것으로 생각된다. 그러나 Seip(1993) 등은 9~12개월간 최대심박수의 80~90% 고강도에서 HDL-C의 증가가 나타났는데 후속연구로 King (1995) 등에 의해 호르몬 대체요법을 받지 않는 폐경기 여성에서 고강도 운동과 저강도 운동의 효과를 평가한 결과 저강도 집단에서 가장 높은 HDL-C의 증가가 나타났다. 저자들은 주당 운동빈도가 여성에게서 HDL-C 증가를 위해 특히 중요하다고 강조했다. 이러한 결과는 낮은 강도~중등도 강도가 호르몬 대체요법과 상관없이 폐경기 여성에서 HDL-C이 증가한다고 제안했다. 그러나 운동의 양 또한 HDL-C을 증가시키는데 중요한 요인으로 작용한다. Wood(1983) 등은 1년 이상 대략 주당 8마일 이상 조깅이 HDL-C을 증가시키기 위해 필요한 역치라고 하였고 Williams(1982) 등은 9개월 이상 주당 10마일의 운동이 필요하다고 했다. Williams(1998) 등은 운동량이 운동강도보다 더 중요한 요인이라고 제안했는데 주간 조깅빈도가 운동강도보다 HDL-C을 증가시키는데 더 강력한 상관관계가 있다고 하였다. 더 정확히 말하면 주당 1000 kcal가 HDL-C을 증가시키는 역치이며 2000 kcal가 HDL-C의 추가적인 증가와 관련 있음을 제시하였다. 이러한 증거로 주당 48 km를 조

강하는 집단보다 주당 64 km를 주행하는 주자들에게서 더 높은 HDL-C을 발견했기 때문이다.

이상지질혈증 운동요법의 문제점과 개선방향

과거 이상지질혈증에 대한 연구들을 종합해 볼 때 유산소 운동을 통해 개선된다는 연구들이 있는 반면 변화가 없었던 연구들도 다수 있어 항상 논란이 되어 왔다. 이러한 문제점들은 운동강도나 기간 연령, 위험군 그리고 약물 통제의 제한이 있기 때문일 것이다. 특히 이상지질혈증이 있는 집단에서 관상동맥질환자들이 높은 빈도로 포함되어 있으며 그 외 위험요인들을 갖고 있는 대상자들을 통제하기가 쉽지 않았을 것이다. 이들이 복용하는 약물 중에 이상지질혈증에 영향을 미치는 것은 베타차단제와 이노제이다. 특히 non-select beta-blocker (Leren, 1984; Lehtonen, 1985; Frick 등, 1987)계통과 이노제는 이상지질혈증을 악화시킬 수 있고(Palmer, 2011) 스타틴은 용량이나 종류별로 그 효과가 다양하기 때문에 이상지질혈증의 연구에서 통제가 이루어져야 한다(Nicholls 등, 2011).

이상지질혈증의 운동양식은 주로 유산소 운동으로 도로나 트레드밀에서 속보나 파워워킹, 조깅이 좋으며, 무릎에 관절염이 있는 대상자는 고정식 자전거타기가 추천된다. 이상지질혈증에서 웨이트 트레이닝 같은 저항성 운동의 효과에 대해서는 논란이 있으며 유산소 운동만큼은 효과적이지 않다. 그러나 혈압조절이 되는 노인이나 골다공증 환자에게서는 낙상예방과 균형감각 개선 그리고 골밀도손실의 예방과 개선을 위해 반드시 전문가에게 지도받으면서 정확한 자세와 함께 점진적인 강도의 운동이 필요하다.

이상지질혈증 환자의 유산소 운동강도는 최대 심박수의 65~85% 범위이며 최대산소섭취량의 50~80%이다(ACSM, 2009). 그러나 심혈관 질환자들이 복용하는 약물 중 심박수를 현저히 낮추는 베타차단제나 dihydropyridines 계통의 칼슘채널차단제를 복용하는 심혈관질환자는 최대심박수를 구하는 220 - 나이 공식에 65~85%를 적용하는 것은 절대 금물이다. 이러한 환자들은 최대운동 시 심박수 증가가 현저하지 않기 때문에 주의가 필요하다. 따라서 심혈관질환이 있는 환자는 반드시 운동부하검사를 통해 정확한 강도를 설정하는 것이 좋으나 운동부하검사를 받지 않았을 경우 운동 중 “보통이다”라는 느낌으로 시작하여 “약간 힘들다~힘들다”라는 느낌으로 유지하는 것이 좋은 방법이다. 여기서 가장 문제가 되는 것은 이상지질혈증이나 고혈압을 동반했을 경우 심혈관질환자의 운동강도는 어떻게 설정하는가이다. 실제로 심혈관질환자는 이상지질혈증과 고혈압 그리고 당뇨병이 동반되어 있는 경우가 매우 흔하기 때문에 이에 대한 운동강도 설정이 애매할 수 있다. 이러한 경우 이상지질혈증, 고혈압, 당노가 있을 경우 저강도와 중강도 사이가 바람직하며 안정된 관상동맥질환자에게는 운동부하검사를 통해 최대 85~90%의 목표 심박수까지 허용할 수 있다(안전한계). 운동 시간은 초보자는 20분까지이며 3개월 이상 훈련자는 60분까지 할 수 있는데 위와 같이 합병증이 동반된 관상동맥질환자는 총 유산소 운동시간의 절반은 저, 중강도로 하고 나머지 절반은 고강도 운동을 수행하는 것이 가장 이상적인 방법이라고 생각된다. 최근 관상동맥질환자의 고강도 운동(85~90% 목표심박수)은 계속 지속하는 것이 아니라 4분간 실시하고 다시 중강도(60~70% 목표심박수)로 내려 3분간 유지하는 인터벌 트레이닝이 매우 효과적이다(Pattyn 등, 2014; Moholdt

등, 2012). 이상지질혈증 환자는 3~6개월간 식이요법과 운동요법 적용 후 개선이 없으면 의사의 지시에 따라 약물요법(statin)을 고려해야 한다. 이상지질혈증 환자는 운동이 효과가 없다고 스타틴을 처방받았을 때 운동을 중단하면 안 된다. 운동은 스타틴 요법과 병행할 때 스타틴 단독 요법보다 환자의 사망률을 유의하게 낮추기 때문에 반드시 병행해야 한다(Kokinos 등, 2013).

표 2. 이상지질혈증 환자의 운동요법 요약 표

운동양식	운동 강도 (%VO2max)	운동 빈도 (일/주)	운동 시간 (분/회)	최저 열량(kcal/주)	적정 열량(kcal/주)	지속 시간 (개월)	운동 효과 (개선율)
유산소운동	50-80%	3.5-7	30-60	1000-1200	2000-3500	9-12	90% HDL 증가 70% TG 감소



한국인 이상지질혈증의 일반적인 약물요법

김상현 (서울의대 순환기내과)

최근 우리나라의 이상지질혈증 치료 현황에 대한 여러 연구들이 발표된 바 있다. 이상지질혈증 치료 약제는 지질 수치의 개선 및 심혈관 질환 사건 발생 억제와 사망률 감소 효과를 기대하며 사용된다. 한국지질·동맥경화학회 이상지질혈증 치료지침의 내용은 한국인 이상지질혈증의 일반적인 약물 치료를 잘 반영하고 있다. 이는 ATP III 또는 ESC/EAS 2013 치료 지침의 내용과 크게 다르지 않으며, 외국의 우수한 역학 및 치료 관련 연구결과들을 반영하였다.

우선 저밀도지단백 콜레스테롤의 증가는 이상지질혈증 중에서 관상동맥질환의 발생위험도를 높이는 일차요인이기에, 치료의 일차목표는 상승한 저밀도지단백 콜레스테롤을 조절하는 것이다. 따라서 치료의 첫째 선택약제는 스타틴이며, 다양한 종류의 스타틴이 다양한 용량으로 사용되고 있다. 하지만 스타틴 최대용량 투여는 많지 않다.

에제티미브는 소장에서 콜레스테롤의 흡수를 선택적으로 억제하므로, 스타틴과 작용기전이 다르다. 따라서 에제티미브를 스타틴과 병용처방을 함으로써 상보적인 효과를 기대할 수 있다.

중성지방이 높은 경우 특히 200~499 mg/dL인 경우에는 비고밀도지단백 콜레스테롤을 치료목표로 하여, 식이조절, 체중감량, 금주, 운동

이외에도 필요한 경우에는 약물치료를 고려하게 된다. 이 때, LDL-C과 중성지방 모두 높다면 Statin을 투여하거나 용량을 증량한다. LDL-C 조절 후에도 중성지방이 높다면, fibrate, nicotinic acid, 오메가-3 지방산 등의 병용약물치료를 통해 non-HDL cholesterol을 낮출 수 있는데, 최근 임상연구에서 유효성 검증 실패와 부작용 문제로 nicotinic acid의 사용은 점점 더 감소하고 있다. 중성지방이 500 mg/dL 이상이면, 우선적으로 중성지방을 낮추는 fibrate 등의 약제를 투여하여 급성 췌장염을 예방한다.

낮은 HDL-C 수치도 중요한 위험인자로 알려져 있지만, 이에 대해 적극적인 약물치료를 시행하고 있지는 않다. 부작용 없이 HDL-C을 증가시키는 효과적인 약제가 마땅하지 않다는 점과 치료의 시작점과 치료의 목표 및 강도, 그리고 그에 따른 심혈관질환 개선 효과에 대한 지침이나 근거가 없다는 것이 중요한 요인이다.

2013 ACC/AHA 치료 지침은 전향적 무작위배정연구, 메타분석 연구들을 인용하였으며, 2013년 중반까지의 연구 자료로 결론 내릴 수 없는 주제에 대해서는 별다른 권유를 하지 않았다. 혈중 콜레스테롤 수치에 대한 치료보다는, 동맥경화성 심혈관질환(ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease) 발생 위험도를 낮추기 위한 치료에 초점을 맞추었다. 생활습관개선을 통한 질환 발생 위험도의 감소를 강조하였으며 약물 치료 대상군과 스타틴 종류 및 투여 용량을 구체적으로 제시하였다. LDL-C 치료 목표치를 권유하지도 않았고, 스타틴 이외의 약물 치료는 ASCVD 감소에 대한 근거 부족을 이유로 권유하지 않고 있다.

그렇다면 우리나라 치료지침의 약물요법은 어떤 기준으로 수립해야 할까?

약물 치료군을 어떻게 설정하고 어떤 목표를 달성하기 위해 스타틴 용량을 어느 정도로 권유할 것인가? 비스타틴 약물 치료의 역할을 어떻게 정의할 것인가? 약물요법의 치료 대상 설정과 권고 범위 및 용량 선정 등 치료 강도를 어떻게 설정할 것인가? 이를 위해서는 약물요법의 효과에 대한 우리나라의 이상지질혈증 치료 현황과 치료 효과를 살펴보고, 국내외의 연구 자료 및 유럽과 미국의 치료 지침을 검토하여, 우리나라 상황에 맞는 합리적인 치료 지침을 만들 필요가 있다.



한국인 이상지질혈증의 특정 질환(뇌혈관질환)에서 약물요법

김용재 (이화의대 신경과)

뇌졸중 진료지침 개정판 2013년 02월

일차예방

이상지질혈증(Dyslipidemia)

1. 저밀도콜레스테롤 치료 목표 수치는 일반적인 권고 사항에 따른다.
 - 1) 관상동맥질환이 있거나 이에 상당하는 위험요인(경동맥질환, 말초혈관질환, 복부동맥류, 당뇨병 등)이 있는 경우, 저밀도콜레스테롤을 100 mg/dL보다 낮게 유지한다.
 - 2) 위험인자 2개 이상인 경우, 저밀도콜레스테롤을 130 mg/dL보다 낮게 유지한다.
 - 3) 위험인자 1개 이하인 경우, 저밀도콜레스테롤을 160 mg/dL보다 낮게 유지한다.

(위험인자의 정의: 흡연, 고혈압, 고밀도콜레스테롤 <40 mg/dL, 직계 가족 중 남자는 55세 미만에서, 여자는 65세 미만에서 관상동맥질환의 병력이 있는 경우, 위험연령 [남자는 45세 이상, 여자는 55세 이상])(근거수준Ia, 권고수준A)

2. 관상동맥질환이 있거나 관상동맥질환의 위험성이 높은 고혈압 환자의 경우, 저밀도콜레스테롤수치가 정상이더라도 생활습관의 변화와 함께 스타틴치료가 추천 된다(근거수준Ia, 권고수준A).
3. 성인 당뇨병 환자의 경우 저밀도콜레스테롤 치료 목표는 100 mg/dL 미만을 권장한다(근거수준Ia, 권고수준A). 특히 다른 위험인자를 동반한 제2형 당뇨병 환자의 경우 뇌졸중 1차예방을 위해 스타틴을 이용한 혈중지질강화 치료가 추천된다(근거수준Ib, 권고수준A).
4. 관상동맥질환이 있으면서 고밀도 지단백질콜레스테롤 수치가 낮은 환자는 체중을 줄이고, 신체활동을 늘리며, 금연 등과 함께, 나이가 신이나 켈피브로질 투여가 추천될 수 있다(근거수준Ib, 권고수준A).

이차예방

고지질혈증(Hyperlipidemia)

1. 허혈 뇌졸중의 경우, 고지질혈증은 반드시 교정되어야 하며, 죽상 경화성 동맥질환에 의한 허혈뇌졸중이나 관상동맥질환을 동반한 허혈 뇌졸중환자의 고지질혈증 치료 기준은 NCEP-ATP III의 기준을 따른다. 생활방식의 변경, 식이요법, 약물 등이 고려될 수 있으며, 약물의 경우에는 스타틴약제의 사용이 추천된다(근거수준Ia, 권고수준A).
2. 관상동맥질환을 동반하거나 증후성 죽상경화성 허혈 뇌졸중환자의 콜레스테롤 교정 목표는 저밀도콜레스테롤을 기준으로 하여 100 mg/dL 이하이다(근거수준Ia, 권고수준A).
3. 다발성의 위험 질환을 동반한 고위험군 환자들의 경우, 더욱 적극적인 치료를 고려해 볼 수 있다(근거수준Ia, 권고수준A).



한국인 이상지질혈증의 특정 질환(신질환)에서 약물요법

김현욱 (원광의대 신장내과)

만성신질환(chronic kidney disease)의 유병률은 전 세계적으로 가파르게 증가하고 있는 실정이며, 이와 관련된 이환이나 의료비의 증가 역시 최근 큰 사회적인 문제로 대두되고 있다. 최근의 여러 연구들에 의하면 공통적으로 심혈관계 질환을 만성신질환자들의 사망의 주된 원인으로 지목하고 있으며 이 위험은 만성신질환의 초기부터 증가하는 것으로 알려져 있다.

이상지질혈증은 이러한 심혈관계질환의 주요 위험인자 중 하나로 잘 알려져 있으며 정상 신기능을 가진 환자들의 경우, statin (HMG-CoA reductase inhibitors)의 사용을 통한 적극적인 이상지질혈증의 관리가 심혈관계 질환의 일차적 혹은 이차적 예방에 있어서 효과가 있음이 밝혀져 왔으나 상대적으로 만성신질환자들에 있어서는 statin 사용을 통한 적극적인 치료의 효과뿐만 이상지질혈증의 양상이나 예후인자로서의 의미 역시 아직은 일관성 있는 정답이 없는 상황이다. 이러한 논란의 직접적인 원인으로는 만성신질환자들을 대상으로 한 양질의 대규모 임상연구의 부족을 들 수 있겠으나 2000년대 중반 이후부터는 몇 차례의 대규모 연구 연구결과가 발표된 바 있으며, 이를 바탕으로 2013년에 The Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)에

서는 만성신질환자들에 있어서의 이상지질혈증의 관리에 대한 지침을 발표한 바 있다.^{1,2} 과거 지침들과의 가장 큰 차이점들로는 만성신질환자들의 경우 low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C)의 절대수치가 예후와 직접적인 상관관계를 갖는다고 보기 어려우며, 절대수치에 도달하기 위해서 statin을 포함한 약물들을 고용량으로 증량할 경우, 만성신질환자들에게 있어서는 그 안정성이 확보되지 않았다는 이유 등으로 치료 목표 혹은 치료의 적절도 평가기준으로써 low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) 수치기준이 삭제되었고 이를 대신하여 future cardiovascular risk (rates per 1,000 person years)가 사용되었다는 점, 또한 그에 대한 치료가 직접적으로 어떠한 이점을 갖느냐에 보다 초점을 둔 점 등을 들 수 있다.

이 지침은 총 13개의 권고안으로 이루어져 있으며 가장 중요한 이상지질혈증의 치료와 관련하여서는 다음의 주요 내용을 포함하고 있다.

1. 투석치료를 받거나 이식을 시행 받지 않은 60 ml/min/1.73 m² 미만의 추정사구체여과율(estimated glomerular filtration rate, eGFR)을 갖는 50세 이상의 만성신질환자에게는 statin 혹은 statin/ezetimibe 치료를 시행한다.
2. 투석치료를 시작한 환자에 있어서는 이상지질혈증에 대한 약물치료의 효과가 초기 만성신질환자들에 비하여 현저히 적을 것으로 예상되므로 새로운 약물치료를 시작하는 것은 권장되지 않는다.

과거 문헌들을 통해 살펴보면, 심혈관계 위험인자들을 가진 만성신질환자들에게는 정상 신기능을 가진 심혈관계 위험 환자들에 비해 statin을 포함하여 필수약제로 평가되는 심혈관계 보호약물들의 투여

올이 의미 있게 낮았고 이는 나쁜 결과로 이어짐이 보고된 바 있다. 이번 지침의 개정을 계기로 보다 단순화된 투여 방법을 적용함으로써 많은 만성신질환자들에게 보다 적극적이고 적절한 심혈관계 보호약물의 투여가 권장되어야 할 것으로 사료된다.

참고문헌

1. Tonelli M, Wanner C. Lipid Management in Chronic Kidney Disease: Synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2013 Clinical Practice Guideline. *Annals of internal medicine* 2013.
2. Wanner C, Tonelli M, Cass A, et al. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney International* 2014.

한국지질·동맥경화학회
이상지질혈증 치료지침 제정 워크숍

인쇄일 2014년 3월 26일
발행일 2014년 3월 29일

발행인 김치정
편집인 김명아

발행처 한국지질·동맥경화학회
서울시 마포구 독막로 331
마스터즈타워 805호
Tel: (02) 3275-5330
Fax: (02) 3275-5331

인쇄처 청 윤
서울시 중구 퇴계로 28길 21
Tel: (02) 2269-3055, 3056



MEMO

A large, empty rectangular area with rounded corners, outlined by a dotted line, intended for writing a memo.



MEMO

A large, empty rectangular area with rounded corners, outlined by a dotted line, intended for writing a memo.



MEMO

A large, empty rectangular area with rounded corners, outlined by a dotted line, intended for writing the memo content.



MEMO

A large, empty rectangular area with rounded corners, outlined by a dotted line, intended for writing a memo.



MEMO

A large, empty rectangular area with rounded corners, outlined by a dotted line, intended for writing the memo content.



MEMO

A large, empty rectangular area with rounded corners, outlined by a dotted line, intended for writing the memo content.