

증례

# 가족성 고콜레스테롤혈증은 언제 의심해야 할까?: 관상동맥 질환이 없는 젊은 이상지질혈증 환자 증례

유인선

이화여자대학교 의과대학 부속 서울병원 가정의학과

## When Should Familial Hypercholesterolemia Be Suspected?: A Case of Dyslipidemia in Young Patient without Coronary Artery Disease

In Sun Ryou

Department of Family Medicine, Ewha Womans University Seoul Hospital, Seoul, Korea

Familial hypercholesterolemia (FH) is a genetic disease that is not well known or diagnosed in Korea. This disease is associated with persistently high levels of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), which increase the risk of coronary artery disease at a young age. Therefore, early diagnosis and treatment are important; however, there are no global consensus diagnostic criteria. In Korea, the Dutch Lipid Clinic Network diagnostic criteria, and the Simon Broome diagnostic criteria were used for diagnosis of FH according to the agreement announced at the Korean Society of Lipid and Atherosclerosis (KSoLA) in 2022. Recently, the absence of coronary artery calcification has been considered a good prognostic factor, even among patients with very high LDL-C levels who are considered to be at high risk for atherosclerotic cardiovascular disease. We describe throughout this paper the diagnosis and treatment of FH in a young male without coronary artery calcification.

**Keywords:** Familial hypercholesterolemia, Low density lipoprotein cholesterol, Statin, Coronary artery calcium score, PCSK9 inhibitors

Received March 1, 2023  
Revised May 23, 2023  
Accepted May 27, 2023

Corresponding author  
In Sun Ryou

Department of Family Medicine, Ewha Womans University Seoul Hospital, 260 Gonghang-daero, Gangseo-gu, Seoul 07804, Korea

Tel: +82-2-6986-3091

E-mail: 01027s@eumc.ac.kr

## 서론

가족성 고콜레스테롤혈증(Familial Hypercholesterolemia, FH)은 대립유전자의 유전자형에 따라 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증(Homozygous FH)과 이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증(Heterozygous FH)으로 분류된다.<sup>1</sup> 가족성 고콜레스테롤혈증의 유병률은 이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증의 경우 500명 중에 한 명 정도로 조금 더 흔하게 나타나고, 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증은 1,000,000명 중에 한 명 정도 이환 되어 있을 것으로 생각되며<sup>2</sup> 그 표

현형이 조금 더 심하게 나타난다. 한국의 가족성 고콜레스테롤혈증(본 증례에서는 이후부터 이형접합 가족성 고콜레스테롤을 지칭함)의 정확한 유병률은 잘 알려지지 않으나 200–500명 중 한 명 정도로 발생하며, 환자 수는 약 10만 명으로 추정되는 것으로 알려져 있다.<sup>3</sup> 가족성 고콜레스테롤혈증은 상염색체 우성 유전질환으로, low-density lipoprotein receptor (LDLR), the apolipoprotein B (apoB), pro-protein convertase subtilisin/kexin (PCSK9) 유전자의 이상으로 지질 단백질의 대사장애를 초래하여 혈중 LDL 콜레스테롤(low-density lipoprotein cholesterol)이 심하게 증가하고 중증의 동맥경화를 유발

하게 한다. 굉장히 높은 농도의 LDL 콜레스테롤에 노출된 환자들은 조기 심근경색증이나 급사를 초래하게 되므로 치료받지 않은 가족성 고콜레스테롤혈증 환자들은 관상동맥질환 발생의 위험이 10배 이상 증가한다고 알려져 있다.<sup>2</sup> 그러므로 초기에 가족성 고콜레스테롤혈증을 발견하여 치료하는 것이 매우 중요하다.

가족성 고콜레스테롤혈증 진단은 나라마다 조금씩 상이하나, 세계적으로 Dutch Lipid Clinic Network 진단기준(Table 1)<sup>2</sup>이 제일 많이 사용되며, 이는 가족력, 과거력, 신체검사, LDL 콜레스테롤 수치, DNA 분석의 다섯가지 영역으로 나눠 각각의 영역 항목에 점수를 부여하고, 점수의 합에 따라 definite, probable, possible, no evidence의 4가지 종류로 진단할 수 있다. 함께 많이 사용하는 Simon Broome 기준(Table 2)<sup>1</sup>은 definite형과 possible형 2가지로 나뉜다. 가족성 고콜레스테롤혈증의 신체검사 소견 중 특징적인 것은 건의 황색종(xanthoma)과 각막에 생기는 각막환(Arcus cornealis)인데 이러한 표현형은 가족성 고콜레스테롤혈증 환자의 30% 정도밖에 나타나지 않으며, 유전자 돌연변이 역시 가족성 고콜레스테롤혈증으로 진단된 환자의 30%에서만 확인된다. 그러므로 매우 높은 LDL-콜레스테롤 상승과 가족력이 있다면, 황색종이 발견되지 않거나 유전자 검사에서

병인성 변이가 나오지 않더라도 가족성 고콜레스테롤혈증의 진단을 배제할 수는 없다.<sup>1-3</sup>

관상동맥석회화(Coronary artery calcification, CAC)는 동맥경화성 변화의 조기 징후이며, 이는 매우 높은 LDL 콜레스테롤 수치에 노출되었을 때 나타날 수 있다.<sup>4</sup> 그러나 최근의 연구에 의하면 비록 LDL 콜레스테롤 수치가 높더라도 CAC 점수가 0인 환자에서는 심혈관질환의 발생이 높지 않았다는 결과가 있어서, CAC 점수가 0인 것이 동맥경화성 심뇌혈관 질환(Atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)의 좋은 예후 인자가 됨을 보여주었다.<sup>5</sup>

이에 본 증례에서는, LDL 콜레스테롤 수치가 400 mg/dl 이상이면서 CAC 점수가 0인 젊은 남자 환자의 가족성 고콜레스테롤의 진단과 치료에 관해 소개하고자 한다.

## 증 례

26세 남자가 외부 병원에서 시행한 혈액 검사에서 LDL-콜레스테롤 상승으로 내원하였다. 환자는 내원 5개월 전에 처음으로 LDL-콜레스테롤 수치가 570 mg/dl로 매우 높다는 이야기를 듣고 약 3개월 가

**Table 1.** Dutch lipid clinic network diagnostic criteria for familial hypercholesterolemia

Criteria	Points
1) Family history	
1st-degree relative with known premature (men <55 years; women <60 years) coronary or vascular disease, or 1st-degree relative with known LDL-C >95th percentile	1
1st-degree relative with tendinous xanthoma and/or arcus cornealis, or children <18 years with LDL-C >95th percentile	2
2) Clinical history	
Patient with premature CAD	2
Patient with premature cerebral or peripheral vascular disease	1
3) Physical examination	
Tendon xanthoma	6
Arcus cornealis at age <45 years	4
4) LDL-C (without treatment)	
≥ 8.5 mmol/L (325 mg/dl)	8
6.5–8.4 mmol/L (251–325 mg/dl)	5
5.0–6.4 mmol/L (191–250 mg/dl)	3
4.0–4.9 mmol/L (155–190 mg/dl)	1
5) DNA analysis	
Functional mutation in the LDLR, APOB, or PCSK9 genes	8
Choose only one score per group, the highest applicable, diagnosis is based on the total number of points	
definite FH: ≥9 points	
probable FH: 6–8 points	
possible FH: 3–6 points	

LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; CAD, coronary artery disease; LDLR, low-density lipoprotein receptor; APOB, the apolipoprotein B; PCSK9, proprotein convertase subtilisin/kexin; FH, familial hypercholesterolemia.

**Table 2.** Simon Broome diagnostic criteria for familial hypercholesterolemia

Definite FH	If they have a cholesterol level as defined below and tendon xanthomas, or these signs in 1st- or 2nd-degree relatives or DNA-based evidence of LDLR, APOB, or PCSK9 mutation		
Possible FH	If they have a cholesterol level as defined below and at least one of the following: Family history of MI: at age <50 years in 2nd-degree relative or at age <60 years in 1st-degree relative Family history of high TC: >7.5 mmol/L (290 mg/dl) in adult 1st- or 2nd-degree relative or >6.7 mmol/L (260 mg/dl) in child, brother or sister aged <16 years		
Cholesterol level		TC	LDL-C
	Child	>6.7 mmol/L (260 mg/dl)	>4.0 mmol/L (155 mg/dl)
	Adult	>7.5 mmol/L (290 mg/dl)	>4.9 mmol/L (190 mg/dl)

FH, familial hypercholesterolemia; LDLR, low-density lipoprotein receptor; APOB, the apolipoprotein B; PCSK9, proprotein convertase subtilisin/kexin; MI, myocardial infarction; TC, total cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol.

량 고지혈증 약을 복용하였다고 한다. 그러나 그 이후 2개월 정도 고지혈증 약물을 복용하지 않은 상태로 지내다가 내원 4일 전, 외부에서 시행한 혈액검사 상 LDL-콜레스테롤 수치가 여전히 402 mg/dl로 높아 내원하였다.

환자는 고혈압, 당뇨 등의 과거력은 없으며, 8세경 비정형 흉통 (atypical chest pain)으로 소아과 진료를 본 기록이 있었으나 당시 심전도 상 동율동리듬(normal sinus rhythm)이면서 다른 특이 소견 없어 경과 관찰하였다고 기록되어 있었다. 2022년 3월경에는 코로나 확진 이후에 발생한 흉통으로 본원 순환기내과 진료를 받았으며 늑연골염(Costochondritis)으로 추정 진단 하 진통제를 처방 받은 이력 외 다른 과거력, 수술력은 없었다. 가족력 상 관상동맥질환을 포함한 심뇌혈관 질환은 없다고 하였으나 대부분의 친가 가족들이 고지혈증으로 약물 복용 중이라고 알고 있었다. 흡연은 전혀 하지 않았으며, 술은 이전까지는 주 2-3회, 소주 2-3병 정도 마셨으나, 내원 전부터 금주한 상태였다.

환자는 내원 당시 키 185.4 cm, 체중 77.5 kg, 체질량지수 22.5 kg/m<sup>2</sup>으로 비만도는 정상이었다. 신체 검사 상 황색종이나 각막황반 발견되지 않았고, 혈압 등 생체 징후도 안정적이었다. 본원에서 시행한 혈액 검사 결과 LDL 콜레스테롤 수치는 402 mg/dl로 확인되어(Table 3), 환자의 경우 Dutch lipid clinic network 진단 기준에 의하면 Probable에 해당하고, Simon broome 진단 기준에 의하면 Possible에 해당하므로 가족성 고콜레스테롤혈증으로 추정 진단할 수 있었다. 환자에게 보다 정확한 진단을 위하여 LDLR, APOB, 또는 PCSK9 등의 유전자 검사와 혈관 평가를 위한 경동맥 초음파(Carotid sonography) 및 관상동맥 조영 CT 검사(CT coronary angiogram)를 권고하였으나, 재정적인 제약으로 인해 상기 검사는 시행하지 못하였다.

환자는 스타틴/에제티미브 복합제(statin/ezetimibe)인 Rosuvastatin 20 mg/Ezetimibe 10 mg으로 약물 치료를 시작하였다. 한 달 뒤 내원하였을 때, 스타틴 사용으로 인한 부작용은 관찰되지 않았으며, 혈액 검사 결과 LDL-콜레스테롤 수치는 201 mg/dl로 50%



**Fig. 1.** Pictured are two CT coronary calcium scoring demonstrating the absence of calcification in the right coronary artery (RCA), left main (LM) and left anterior descending (LAD) coronary arteries.

의 LDL-콜레스테롤 감소 효과를 보였고, 간수치나 크레아틴키나아제 (Creatine Kinase, CK)의 상승은 관찰되지 않았다. 이에, 약물 치료는 그대로 유지하기로 하고, 다음 외래 내원 시 관상동맥의 석회화 정도를 평가하기 위해 CAC 점수를 확인하기로 하였다. 환자는 약물 치료 2개월 뒤 재내원하였으며 그동안 약물을 꾸준히 잘 복용하였다고 하였으나 LDL-콜레스테롤 수치는 217 mg/dl로 오히려 약간 상승한 결과를 보였고, 알라닌 아미노전달효소(Alanine aminotransferase, ALT)가 60 IU/L으로 상승되어 경도의 간기능 이상이 관찰되었다(Table 3). 환자는 근육통 등의 약물 부작용이나 흉통 등의 증상은 없었으며, 처음 내원하여 한달 동안은 금주 하였는데 최근 2달 동안은 주 1회, 소주 1-2병씩의 음주를 하였다고 하였다. 시행한 관상동맥석회화 검사 결과 관상동맥의 석회화는 관찰되지 않아 CAC 점수는 0으로 측정되었다(Figure 1).

환자와 상의 후에, 연령과 CAC 점수를 고려하여 한번 더 현재의 약물을 유지하고 2개월 후 추적 검사를 시행하기로 하였으며, 다음 외래에서 최대 용량의 스타틴/에제티미브 복합제를 사용하였음에도 LDL-콜레스테롤 수치가 100 mg/dl 미만으로 목표 수치만큼 감소되지 않으면 PCSK9 억제제의 사용을 고려하기로 하였다.

**Table 3.** Laboratory findings of patient at each visit

	Date				Reference range (outside)
	2022.12.05 (outside)	2022.12.09	2023.01.06	2023.02.24	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )		22.5	22.6		
SBP (mmHg)		122	128		
DBP (mmHg)		83	68		
Hemoglobin (g/dl)	17.7	16.5			14.0–16.5 (13.5–17.5)
WBC ( $\times 10^3$ /uL)	6.71	7.42			4.0–10.0 (4.00–10.00)
Platelet ( $\times 10^3$ /uL)	354	312			150–450 (130–400)
PT (INR)		0.96			0.9–1.20
aPTT (sec)		28.2			20.6–33.0
Total calcium (mg/dl)		10.5		9.8	8.2–10.5
Phosphorus (mg/dl)		3.6		3.5	2.3–4.5
FBS (mg/dl)		86		95	70–99
Hemoglobin A1c (%)	5.1	4.8			4.0–5.6 ( $\leq 5.6$ )
Total cholesterol (mg/dl)	458	466	253	266	0–199 (<200)
Triglyceride (mg/dl)	86	120	56	86	<149 (<150)
HDL-cholesterol (mg/dl)	38.8	42	50	39	40–60 (40–60)
LDL-cholesterol (mg/dl)	402	402	201	217	<129 (<130)
Apo B (mg/dl)				162.6	60–140
Uric acid (mg/dl)	6.3	6		6.4	2.6–7.6 (3.4–7.0)
BUN (mg/dl)	11.8	14		13	5–23 (6.0–20.0)
Creatinine (mg/dl)	1.13	0.96		0.95	0.84–1.23 (0.70–1.30)
GFR (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	78	109		110	$\geq 90$ ( $\geq 60$ )
AST (IU/L)	21	22	35	40	0–50 (<40)
ALT (IU/L)	24	24	30	60	0–50 (<40)
ALP (IU/L)	69	60		73	30–120 (40–130)
GGT (IU/L)	27	25		32	9–64 (13.0–60.0)
Total protein (g/dl)	7.74	7.9		7.6	6.5–8.3 (6.40–8.30)
Albumin (g/dl)	5.1	4.7		4.8	3.5–5.1 (3.50–5.20)
Creatine Kinase (IU/L)	106			130	0.0–185 (39–308)
Total Bilirubin (mg/dl)	2.49	2.92		1.27	0.2–1.2 ( $\leq 1.20$ )
Direct Bilirubin (mg/dl)		0.27		0.17	0–0.4
TSH (uIU/ml)	1.49				(0.27–4.20)
free T4 (ng/dl)	1.72				(0.93–1.70)
Anti TPO antibody (IU/ml)	19				

BMI, body mass index; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; WBC, white blood count; PT, prothrombin time; aPTT, activated partial thromboplastin time; FBS, fasting blood glucose; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; BUN, blood urea nitrogen; GFR, glomerular filtration rate; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; ALP, alkaline phosphatase; GGT, gamma-glutamyl transpeptidase; TSH, thyroid stimulating hormone; TPO, thyroid peroxidase.

## 고찰

본 증례는 가족성 고콜레스테롤혈증 환자의 진단과 치료에 관한 것으로, 2022년 ‘한국지질동맥경화학회 가족성 고콜레스테롤혈증 사업단’에서 발표한 국내 환자의 진단과 치료에 관한 전문가 합의안에 의한 증례 환자는 Dutch 진단기준 상 probable, Simon Broome 기준

상 possible에 해당하는 가족성 고콜레스테롤혈증 환자로 진단할 수 있다.

가족성 고콜레스테롤혈증은 LDLR, apoB 유전자의 loss-of-function 돌연변이나 PCSK9 유전자의 gain-of-function 돌연변이에 의해 유발되는 단일 유전성 질병(monogenic disease)이 가장 흔한 병인인 유전 질환이다.<sup>1</sup> ‘한국 가족성 고콜레스테롤혈증 등록사업 2020’

에서 Dutch나 Simon Broome 기준으로 definite나 probable형으로 분류된 환자에서 유전자의 병인성 보유자는 50–64%로 확인되며(이는 가족성 고콜레스테롤혈증이 단일 유전자로 인한 것 뿐만 아니라 다중 유전자의 영향으로도 나타날 수 있음을 시사함), 유전자 병인성 보유에 대한 경계값은 총콜레스테롤 325 mg/dl, LDL 콜레스테롤 225 mg/dl로 나타났다.<sup>6</sup> 즉, 가족성 고콜레스테롤혈증으로 진단된 환자에서 모두 유전자의 돌연변이가 나타나지 않을 수도 있으나, 본 증례 환자의 경우는 초기 LDL-콜레스테롤 수치가 402 mg/dl인 것으로 미루어 보아 유전자의 병인성 돌연변이가 있을 것으로 추정할 수 있다.

가족성 고콜레스테롤혈증 환자의 심뇌혈관질환 위험도는 전통적인 심뇌혈관 질환 위험도 산출방식으로는 적절하게 평가하기 어렵다. 높은 LDL 콜레스테롤 수치로 인해 심뇌혈관질환의 발생 위험이 높을 것으로 예상되지만, 기존의 위험도 산출식으로는 위험을 과소평가 할 수 있기 때문이다.<sup>2</sup> 따라서 2019 유럽 지침에 의하면 가족성 고콜레스테롤혈증은 그 자체로 심뇌혈관질환의 고위험군(high risk)으로 분류된다. 그리고 높은 연령, 남성, 고혈압, 이전 관상동맥 기왕력 및 높은 체질량지수 등의 위험 요인이 존재하면 초고위험군(very high risk)으로 위험도가 증가하게 된다.<sup>2</sup> 즉, 가족성 고콜레스테롤혈증 환자가 전통적 위험요인들을 가진다면 심뇌혈관질환의 발생 위험도가 더 증가하게 된다는 것이다. 이를 뒷받침하듯 CASCADE SCreening for Awareness and DETection of Familial Hypercholesterolemia (CASCADE FH) Registry의 종적 연구에 의하면 1,900명의 가족성 고콜레스테롤혈증 환자를 평균 20개월 동안 추적 관찰한 결과, 전체 심혈관질환의 발생률은 100인년(100 person-year)당 2.21 사건이었으나, 이전 심혈관 질환의 과거력이 있던 환자에서 과거력이 없던 환자보다 추적 관찰 기간 동안 심혈관질환의 발생이 더 높게 나타난 결과를 보였다(발생 위험도 각각 4.57, 0.82).<sup>7</sup> 또한, 가족성 고콜레스테롤혈증 환자는 단일 유전자 병인성(monogenic)인 경우가 다중 유전자 병인성(polygenic)인 경우보다 심혈관질환으로 인한 사망률이 높게 나타난다는 연구 결과가 있었다.<sup>8</sup> 증례 환자의 경우, 2019 유럽 지침에 의하면 다른 위험요인들은 없고 LDL 콜레스테롤 수치만 높으므로 고위험군에는 해당하며 유전자 병인성은 확인할 수 없었다.

가족성 고콜레스테롤혈증 환자는 조기 심뇌혈관질환 발생의 고위험군에 해당하지만, 적지 않은 비율의 환자들은 높은 LDL 콜레스테롤 수치에도 심뇌혈관질환을 경험하지 않기도 하며, 일부 환자들은 지질 저하 약물(lipid lowering agent)을 사용하고 있음에도 심뇌혈관질환을 경험하기도 한다.<sup>5</sup> 이러한 이질성으로 인해 가족성 고콜레스테롤혈증 환자에서 언제 지질 저하 약물을 사용해야 하는지, 혹은 LDL 콜레스테롤의 목표 수치를 얼마로 정해야 하는지를 결정하는 것은 환자의 위험요인 유무에 따라 달라지게 된다.

최근의 한 메타 연구에 의하면 9개의 논문 총 1,176명의 무증상 가

족성 고콜레스테롤혈증 환자의 약 45%에서 CAC 점수가 0으로 나타났다는 결과가 있다.<sup>9</sup> 그리고 다른 논문은 관상동맥 석회화의 부재(CAC 점수=0)는 가족성 고콜레스테롤혈증으로 심뇌혈관질환의 위험이 높을 것으로 간주되는 사람들 사이에서도 유리한 예후 지표라는 결과를 보여주었다.<sup>10</sup> 한 연구에서는 가족성 고콜레스테롤혈증으로 진단되어 스타틴을 사용하고 있는 환자들을 약 3.7년 동안 추적 관찰한 결과, CAC 점수가 0인 환자들에서는 심혈관 사건이 발생하지 않았고, 모든 심혈관 사건은 관상동맥 석회화가 있는 경우에서만 발생하였다고 보고하였다.<sup>11</sup> 또한, Multiethnic Study of Atherosclerosis (MESA) 연구에 의하면 LDL 콜레스테롤 수치가 190 mg/dl 이상인 심한 고지혈증 환자의 심혈관질환 발생은 관상동맥의 석회화 정도(CAC burden)에 따라 다르게 나타났으며, CAC 점수가 0인 경우는 매우 낮은 심혈관질환의 위험도를 나타내었다.<sup>12</sup> 그러므로 가족성 고콜레스테롤혈증 환자의 심뇌혈관질환 발생 위험도를 평가하고 적절하게 치료하기 위해서는 연령, 흡연, 고혈압 등의 기존 전통적인 위험인자와 함께 관상동맥의 석회화 정도를 함께 고려하는 것이 유리할 것으로 생각된다.

한국지질동맥경화학회 합의안에 의하면, 가족성 고콜레스테롤혈증 환자의 치료는 최대 허용 용량의 스타틴을 사용하고, 에제티미브를 추가한 후에도 LDL 콜레스테롤 수치가 목표에 도달하지 못한 경우 PCSK9 억제제를 추가할 것을 권고하고 있다.<sup>3</sup> 이상적인 LDL 콜레스테롤 목표치는 심뇌혈관질환이나 주요 위험요인이 있을 경우에는 기저치 대비 50%의 LDL 콜레스테롤의 감소와 LDL 콜레스테롤 수치를 55 mg/dl 미만으로 유지하는 것이 권고되며, 두가지가 모두 없다면 LDL 콜레스테롤 수치 목표를 70 mg/dl 미만으로 삼고 있으나, 적극적인 지질 저하 약물요법에도 많은 가족성 고콜레스테롤혈증 환자에서 목표치에 도달하지 못하는 경우가 많아서 차선책으로 LDL 콜레스테롤 50% 이상의 감소와 LDL 콜레스테롤 수치 70 mg/dl 미만, 혹은 LDL 콜레스테롤 100 mg/dl 미만으로 목표치를 삼기도 한다.<sup>3</sup>

증례 환자의 경우 LDL 콜레스테롤 수치가 402 mg/dl로 매우 높았으므로 관상동맥질환의 가족력이나 유전자 변이의 확인 없이도 가족성 고콜레스테롤혈증으로 진단이 가능하였고, 2019 유럽가이드라인에 의하면 고위험군에 해당하여 보다 빠르게 적극적인 지질 저하 약물요법이 요구되었으나<sup>2</sup> 비흡연자이고, 고혈압, 관상동맥 질환의 기왕력 및 관상동맥 질환의 가족력이 없었으며 관상동맥 석회화 점수 0으로 심뇌혈관질환 발생의 위험도가 높을 것으로 예상되지 않으므로 환자의 치료 목표를 LDL 콜레스테롤 50% 이상의 감소와 LDL 콜레스테롤 수치 100 mg/dl 미만으로 잡아 치료를 시작하였다. 환자는 Rosuvastatin 20 mg/ezetimibe 10 mg 병합 요법으로 약물 치료를 시작하였다. 한 달 뒤 LDL-C 콜레스테롤 수치는 201 mg/dl로 기저치 대비 50% 이상의 감소 효과는 보였으나 환자는 병합 요법 총 3달 후에도 LDL 콜레스테롤 수치가 100 mg/dl 미만으로 낮아지지 못하였다.

PCSK9 억제제는 LDL 수용체의 세포내 분해에 관여하는 PCSK9 단백질을 억제하여, 세포 표면에 LDL 수용체가 더 많이 존재하도록 함으로써 혈청 콜레스테롤의 감소를 유발하는 약물이다. Reduction of LDL-C With PCSK9 Inhibition in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Disorder Study-2 (RUTHERFORD-2) 연구는, 스타틴 등의 지질 저하 약물 치료를 받고 있는 가족성 고콜레스테롤혈증 환자 329명을 대상으로 PCSK9 억제제인 에볼로쿠맙 (evolocumab)의 LDL 콜레스테롤 감소 효과를 확인한 연구이다. 2주마다 에볼로쿠맙 140 mg 투약군, 4주마다 420 mg 투약군, 2주마다 위약 140 mg 투약군, 4주마다 위약 420 mg 투여군으로 나눈 후에 12주 뒤 LDL 콜레스테롤 수치의 변화를 측정하였으며, 기저치로부터 LDL 콜레스테롤 수치 변화는 위약군 대비 2주 1회 투여군은 -59.2% (95% confidential interval, 95% CI, -65.1 to -53.4), 4주 1회 투여군은 -61.3% (95% CI, -69.0 to -53.6) 감소한 결과를 보였다.<sup>13</sup> Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk (FOURIER) 연구는, 죽상동맥경화성 심혈관질환을 동반한 이상지질혈증 환자 27,564명을 약 2.2년 추적 관찰한 것으로, 그 결과 에볼로쿠맙을 2주에 한번 피하로 140 mg을 사용했거나 또는 4주에 한번 420 mg을 사용한 경우에 위약군 대비 심혈관사건의 발생 위험이 15% 감소한 효과를 보였으며 (hazard ratio, HR 0.85; 95% CI, 0.79 to 0.92), LDL 콜레스테롤은 58 mg/dl (95% CI, 55 to 57) 더 낮아진 결과를 보였다.<sup>14</sup> 특히, 한국인 181명을 포함한 아시아인에서의 심혈관사건을 확인한 하위 분석 결과에서도 에볼로쿠맙 사용군은 위약군 대비 심혈관사건의 발생 위험이 27% 감소한 결과를 보였다(HR 0.73; 95% CI, 0.58 to 0.91).<sup>14</sup> 또한, FOURIER Open-Label Extension 연구는 FOURIER 연구에 참여한 27,564명 중에서 에볼로쿠맙 투여했던 군(3,355명)과 위약군을 투여했던 군(3,280명) 총 6,635명을 대상으로 하여 두 군 모두에게 5년간 에볼로쿠맙을 투여 하고 관찰한 것으로(최대 8.4년을 추적), 에볼로쿠맙을 계속 사용한 환자의 심혈관사건이 이전에 위약군에 배정되었다가 에볼로쿠맙을 사용한 경우에 비해 23% 감소한 것으로 나타났다 (HR 0.77; 95% CI, 0.60 to 0.99), 에볼로쿠맙의 장기 투여로 인한 부작용 발생은 이전의 FOURIER 연구의 부작용 발생률을 초과하지 않아 장기 사용의 효과와 안정성 측면에서도 불리하지 않은 결과를 보였다.<sup>15</sup>

국내에서 사용가능 한 PCSK9 억제제는 레파타(성분명 에볼로쿠맙)와 프랄렌트(성분명 알리로쿠맙, Alirocumab)가 있으며, 기존에는 Dutch 기준 및 Simon Broome 기준 상 Definite인 경우에만 보험 급여가 적용되었으나 2023년 1월부터 급여 기준이 확대되어 Simon Broome 기준 possible 또는 Dutch 기준 probable 이상에서도 PCSK9 억제제를 사용할 수 있게 되었다. 증례 환자의 경우, 스타

틴/에제티미브 병합 요법으로도 목표 LDL 콜레스테롤 수치에 도달하지 못하였으므로 추가적으로 PCSK9 억제제를 사용할 계획에 있으며, 유전자 검사 없이 보험 급여를 적용 받아 사용할 예정이다. 향후 스타틴/에제티미브 병합 요법과 PCSK9 억제제를 함께 사용하여 LDL 콜레스테롤 수치는 100 mg/dl 미만으로 유지하고 정기적으로 관상동맥 석회화 정도를 평가하여 심뇌혈관질환의 발생을 예방하며 관리할 예정이다.

## 이해충돌

이 논문에는 이해관계 충돌의 여지가 없음.

## 연구비 수혜

없음.

## ORCID

In Sun Ryou <https://orcid.org/0000-0002-5255-254X>

## 참고문헌

- Schmidt EB, Hedegaard BS, Retterstøl K. Familial hypercholesterolaemia: history, diagnosis, screening, management and challenges. *Heart* 2020;106:1940-6.
- Authors/Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 2019;290:140-205. Erratum in: *Atherosclerosis* 2020;292:160-2. Erratum in: *Atherosclerosis* 2020;294:80-2.
- Lee CJ, Yoon M, Kang HJ, et al. 2022 Consensus statement on the management of familial hypercholesterolemia in Korea. *Korean J Med* 2022;97:339-52.
- Gallo A, Giral P, Carrié A, et al. Early coronary calcifications are related to cholesterol burden in heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2017;11:704-11.e2.
- Johnson KW, Dudley JT, Bobe JR. A 72-year-old patient with longstanding, untreated familial hypercholesterolemia but no coronary artery calcification: a case report. *Cureus* 2018;10:e2452.
- Kim H, Lee CJ, Kim SH, et al. Phenotypic and genetic analyses of Korean patients with familial hypercholesterolemia:

- results from the KFH registry 2020. *J Atheroscler Thromb* 2022;29:1176–87.
7. Duell PB, Gidding SS, Andersen RL, et al. Longitudinal low density lipoprotein cholesterol goal achievement and cardiovascular outcomes among adult patients with familial hypercholesterolemia: the CASCADE FH registry. *Atherosclerosis* 2019;289:85–93.
  8. Trinder M, Francis GA, Brunham LR. Association of monogenic vs polygenic hypercholesterolemia with risk of atherosclerotic cardiovascular disease. *JAMA Cardiol* 2020;5:390–9. Erratum in: *JAMA Cardiol* 2020;5:488.
  9. Mszar R, Grandhi GR, Valero-Elizondo J, et al. Absence of coronary artery calcification in middle-aged familial hypercholesterolemia patients without atherosclerotic cardiovascular disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;13:1090–2.
  10. Nasir K. Message for 2018 cholesterol management guidelines update: time to accept the power of zero. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:3243–5.
  11. Miname MH, Bittencourt MS, Moraes SR, et al. Coronary artery calcium and cardiovascular events in patients with familial hypercholesterolemia receiving standard lipid-lowering therapy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;12:1797–804.
  12. Garg PK, Jorgensen NW, McClelland RL, et al. Use of coronary artery calcium testing to improve coronary heart disease risk assessment in a lung cancer screening population: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2018;12:493–9.
  13. Raal FJ, Stein EA, Dufour R, et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;385:331–40.
  14. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713–22.
  15. O'Donoghue ML, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Long-term evolocumab in patients with established atherosclerotic cardiovascular disease. *Circulation* 2022;146:1109–19.