

## 이상지질혈증과 치료제 연구개발 경향

설인찬\*

---

### Drug research and development tend to hyperlipidemia.

Seol In-chan

College of Oriental Medicine, Daejeon University, Korea

Most of the cholesterol is synthesized by liver in the body while about one of third is taken via dietary. The main functions of cholesterol is to protect membranes in cell surface, avoid the arterial bleeding by hypertension, and prolong the life of erythrocytes, and so on. However, overload of cholesterol leads to arteriosclerosis associated with leading death cause. Lack of physical activity, emotional and environmental stress, and low intake of protein or vitamin E induce the unbalance between HDL- and LDL-cholesterol so become a basis of ischemic disorders in heart, brain and elsewhere in the body .

So far, four major classes of medications for hyperlipidemia are HMG-CoA reductase inhibitors (statins), bile acid sequestrants, nicotinic acid, and fibric acids . The statins can lower LDL and levels triglyceride, but may induce myopathy and an elevation of liver enzyme levels. The bile acid sequestrants lower LDL levels and raise HDL levels with no effect on triglyceride levels but side effects of gastrointestinal (GI) distress, constipation, and a decrease in the absorption of other drugs. Nicotinic acid and fibric acids lower LDL and triglyceride levels with showing flushing, hyperglycemia, hyperuricemia, GI distress, and hepatotoxicity dyspepsia, gallstones, myopathy, and unexplained noncardiac death as adverse effects.

Above western drugs lower cholesterol by 15 to 30% while all have notable adverse effects. In traditional medicine, hyperlipidemia is regarded as retention of phlegm and fluid disease. Etiology and pathogenesis of hyperlipidemia is basically based on Spleen-Deficiency and Phlegm-Stagnation, accumulation and stasis of -heat, and Qi & blood stagnation induced by Phlegm-damp, water-dampness, and blood stasis. Thereby, strengthening Spleen and dissolving Phlegm, clearing away heat and diuresis, and supplementing Qi and activating blood circulation are commonly used therapeutic methods for hyperlipidemia.

The traditional herbal medicine, have been used for patients with CVA, hypertension or hyperlipidemia in Oriental hospital or Oriental clinic.

The lock and key theory is used to develop most of western medicine, however many diseases are caused by mixed factors in body-complex system.

We expect that Oriental pharmacological theory could be newborn as a novel drug showing high advantage of blood levels of lipids and QOL of performance without side effects.

Key word : Herbal formula, Oriental medicine, Hyperlipidemia, Drug development

---

### I. 서론

우리나라 심혈관계 질환에 의한 사망은 암, 사

---

\* 대전대학교 한의과대학 내과학교실

· 교신저자 : 설인찬 · E-mail : seolinch@dju.kr

고사와 더불어 3대 사망원인이 되고 있으며 고지혈증은 사망원인 2위인 심혈관계 질환이나 뇌혈관의 주요 위험인자로 2002년에 5만5천명이 사망하였고 고지혈증에 의한 허혈성 심혈관질환과 뇌혈관 질환에 의한 사망률이 지속적으로 증가하고 있다. 특히 허혈성 심혈관질환에 의한 사망률이 지난 10년 사이에 약 6배정도가 증가한 것을 고려할 때 고지혈증에 대한 적절한 예방과 치료를 위한 대책이 절실히 요구 되고 있다.<sup>1)</sup>

고지혈증이란 중성 지방과 콜레스테롤 등의 지방대사가 제대로 이루어지지 않아 혈액 중에 지방량이 많아진 상태를 말한다. 일반적으로 총콜레스테롤이 240mg/dl을 넘거나 중성지방이 200mg/dl 이상일 때 고지혈증이라고 한다. 인체에서의 콜레스테롤은 대부분 간에서 합성되며 1/3 정도는 음식물로부터 섭취된다. 콜레스테롤은 막 표면에서의 막을 보호하고 혈관의 경우에는 혈압이 높아져 혈관 벽이 터지는 것을 방지하며 적혈구의 수명을 오래 유지 시키는 등 중요한 작용을 한다.<sup>2)</sup> 인체내의 콜레스테롤이 부족할 경우에는 뇌출혈, 빈혈 등을 일으키기 쉬운데 이것은 콜레스테롤에 의한 보호가 충분하지 않아 적혈구의 수명이 짧아지게 되기 때문이다. 반면에 콜레스테롤이 다량으로 혈관 내벽에 침착하게 되는 경우 동맥경화의 원인이 된다.<sup>3-4)</sup>

콜레스테롤은 물에 잘 녹지 않으므로 지단백질과 결합하여 혈액과 함께 운반되는데 LDL에 의해 운반된 콜레스테롤은 혈관에 침착하는데 비해 HDL은 콜레스테롤을 혈관 벽에서 빼내어 동맥경화를 예방하는 작용을 한다. 운동부족, 단백질 부족, 비타민 E가 부족하면 HDL cholesterol이 저하되며 HDL cholesterol이 적은 사람에게서는 허혈성 심장질환(협심증과 심근경색증)이 주로 발생하게 된다.<sup>5)</sup>

고지혈증은 건강검진에서 가장 흔히 나오는 이상소견이며 고령 사회로 갈수록 더욱 심각해지고 있는 실정이며 이에 따른 관련시장도 크게 성장하고 있을 뿐 아니라 장기간 약을 처방받아야 하는 상황이므로 그에 대한 의료비 부담이 문제가 되고 있다.

고지혈증 치료제의 미국시장은 2003년 250억 불에 이르며 매년 높은 증가율을 보이는 분야로 세계의약품 매출의 1, 2위를 다투는 2개 품목인 Pfizer社의 Lipitor와 Merck社의 Zocor 모두 고지혈증 치료제들이다. 국내 고지혈증치료제 시장은 1998년에는 불과 392억 원 규모에 불과했지만, 매년 30% 이상 고속 성장을 거듭해 지난해에는 4100억 원 규모로 커졌고, 앞으로도 고도성장이 예상되는 대표 치료제 시장 중 하나로 꼽히고 있지만 주로 다국적 기업들이 주도하는 형편이다. 최근 제너릭 시장에서 특허가 만료되어감에 따라 제약사간 선두 경쟁이 예고되고 있으며 관련 산업체에서 건강 기능식품 등의 출시로 시장에서의 경쟁이 한층 치열해지고 있다.<sup>6)</sup>

근래의 이상 지질혈증 치료제 개발은 Cholesterol 생합성저해제로 squalene synthetase(SS) inhibitor, Cholesterol 흡수저해제 CholesterolO-acyl transferase(ACAT) inhibitor, Cholesterol흡수관련 단백질 조절제인 Cholesteryl ester transfer protein(CEPT), Microsomal triglyceride transfer protein(MTP) inhibitor, Cholesterol 대사 및 배설 촉진제로는 Bile acid 의 흡수억제제로 ileal bile acid binding protein(IBABP)저해제나 peroxisome proliferater-activated receptor (PPAR) agonist쪽으로 연구가 되고 있다. 국내에서는 새로운 기전의 신약 연구보다는 주로 기존의 작용점에 대해 천연약물 추출액을 검색하는 연구가 대부분이다.<sup>2)</sup>

한의학에서는 고지혈증을 痰飲 또는 濕痰 등의 범주로 파악하고 있으며, 水濕, 痰濁, 瘀血이 체내에 발생하여 脾虛痰阻, 濕熱鬱結, 氣滯血瘀 등의 병리기전을 유발함으로써 발생하는 것으로 인식되었고, 健脾化痰, 利濕清熱, 益氣活血 등의 치료 방법을 사용하고 있다.<sup>7-8)</sup>

대부분의 신약개발은 자물쇠 이론에 근거하여 하나의 화합물을 써서 하나의 목표물을 공략하는 방법을 쓰고 있다. 그러나 많은 질환들은 다양한 요인이 병인으로 작용하고 있기 때문에 선택적인 하나의 목표 화합물은 다원성 질환에는 실패한

다. 그리고 인체는 매우 복잡한 네트워크로 구성되어있기 때문에 하나의 목표물을 저해한다고 해서 질환이 효과적으로 치료되는 확률은 적다. 그리고 예기치 못한 부작용이 발생할 수도 있다. 한의약 이점은 약물 조합을 통해 개별약물의 시너지 효과를 볼 수 있으며, 복합적인 시스템을 조절하는데 훨씬 효과적이다. 또한 저용량에서도 효과가 크고 부작용이 적다는 장점이 있다. 이러한 한의약의 장점을 이용하여 한의학계에서도 이상지질혈증에 대한 인식을 높이고 약약의 단점을 보완할 수 있는 입장에서 이상 지질혈증 치료제 개발에 적극 나서야 할 때이다.

## II. 본론

### 1. 고지혈증의 진단기준

#### 1) 한국고지혈증기준

이상지질혈증에는 보통 증상이 없으므로 치료가 필요한 사람을 찾아내기 위해서는 선별검사가 필수적인데, 20세 이상의 성인은 공복 후에 혈청 지질검사 (총콜레스테롤, 중성지방, HDL 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤)를 적어도 5년에 1회 이상 측정하여야 한다. 치료 방침의 결정전에는 적어도 2회 이상의 반복 측정을 하여야 하며, 측정 결과에 현저한 차이가 있을 경우 세 번째 측정이 필요할 수도 있다.

검체의 외관으로 대략적인 중성지방 농도를 예측할 수 있는데, 혈청이나 혈장이 투명하다면 중성지방 농도는 정상 범위일 것으로 추정되며, 혼탁해 질수록 그 농도는 점점 증가하여, 불투명하거나 우윳빛일 경우 중성지방 농도는 500 mg/dL 이상이다. 키로미크론(chylomicron)은 검체를 4°C에 세워두었을 때 상층의 막을 형성하는데 비해, VLDL의 경우에는 전체적으로 불투명하다. 고 콜레스테롤 검체는 투명하나, 간혹 LDL의 증가에 동반된 carotene의 증가로 오렌지색을 띠 수도 있다.

LDL 콜레스테롤의 농도는 근래에는 직접 측정이 보다 많이 이용되는 추세이나, 가능하지 않은 경우에는 중성지방의 농도가 400mg/dL 이하인

경우에 한하여 다음의 Friedwald 공식으로 계산할 수도 있다. 단, 두 방법 간의 약간의 오차가 존재하므로 연구를 위해서는 어떤 방법을 사용하는지에 대한 일관성이 있어야 한다.<sup>9)</sup>

<표1> Friedwald 공식

$$(LDL-C) = (TC) - (HDL-C) - (TG/5)$$

TC : Total Cholesterol, LDL-C : Low density lipoprotein cholesterol, HDL-C : High density lipoprotein cholesterol, TG : Triglyceride

이상지질혈증의 진단기준을 정하는 것에는 몇 가지 고려하여야 할 점이 있다. 이상지질혈증의 정도와 심혈관질환의 위험도는 직선적인 관계로서 뚜렷한 턱(threshold)을 보이지 않으며 환자와 정상인의 분포 또한 매우 큰 중첩을 보여서 그 분별점을 명확하게 찾기는 힘들다. 따라서 진단을 위한 기준을 정하는데 있어서 인위적인 설정을 완전히 배제하기는 매우 어렵다.

기준 설정 방법에 있어서 역학연구를 통한 심혈관계 질환 위험도 상승의 정한 수준, 예를 들어 위험도의 2배의 상승 등을 기준으로 하는 것과 인구집단의 지질농도 분포 상에서, 90 백분위수와 같은 특정 백분위수의 기준을 정하는 것은 서로 다른 의미를 가진다.

전자의 경우는 과학적인 접근이며 임상적인 의미가 분명하다고 할 수 있겠으나, 2배 혹은 3배 등을 기준으로 하는 것 역시 연속적인 위험도의 증가를 인위적인 설정으로 분할해 버리는 결과를 초래한다. 또한 이에 기준으로 삼을 만한 국내의 전향적 코호트 연구결과가 미비하다는 문제점이 있다. 후자의 경우 몇 백분위수 수준을 기준으로 할 것인가는 전적으로 인위적인 설정이므로 그 임상적인 의미가 떨어진다는 문제점이 있으나, 전 인구 집단 중 어느 정도 비율의 집단을 관리가 필요한 대상으로 선별할 것인가가 명확하다는 점에서 정책적 또는 경제적인 관점에서 유용하다고 할 수 있다.

위와 같은 사항을 고려하고, 국민건강 영양조

사의 결과에서 나타난 지질농도의 분포를 감안하여 표 3-1과 같이 이상지질혈증 진단기준을 설정하였다.

이는 2판의 진단기준과 비교하여 고 콜레스테롤 혈증의 정의가 240 이상에서 230 이상으로 하향 조정되었고, 높은 LDL 콜레스테롤의 기준이 160 이상에서 150 이상으로 하향 조정되었으며, 기타의 기준은 동일하다. 이러한 하향조정은 우리나라 역학 조사 결과의 백분위수 수준을 고려한 것이며, 이상지질혈증에 대한 경각심을 좀 더 높이기 위한 의도를 담고 있다.<sup>9)</sup>

<표2> 한국인의 이상지질혈증 진단 기준

TC (mg/dL)	높음	≥230
	경계치	200 ~ 229
	정상	< 200
LDL-C (mg/dL)	높음	≥150
	경계치	130 ~ 149
	정상	100 ~ 129
HDL-C (mg/dL)	낮음	< 40
	높음	≥60
	TG (mg/dL)	높음
경계치		150 ~ 199
정상		< 150

TC : Total Cholesterol, LDL-C : Low density lipoprotein cholesterol, HDL-C : High density lipoprotein cholesterol, TG : Triglyceride

2) 미국 진단기준

대표적인 것이 NCEP(National Cholesterol Education Program) ATP III (Adult

Treatment Panel III)가 2001년에 발표되었고, 2004년에는 PROVE-IT, REVERSAL 연구 등을 통해 관상동맥질환에서 혈중 저밀도지단백 콜레스테롤을 목표치 아래로 가능한 낮출수록 좋다는 개념, “The lower, the better”의 개념이 대두됨에 따라, 일부 목표치의 변경을 포함한 개정안이 발표하였다. 고지혈증 치료의 일차목표는 저밀도지단백 콜레스테롤(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)을 낮추는 것이며, 이차목표는 비-고밀도지단백 콜레스테롤(non-high density lipoprotein cholesterol, non-HDL-C)을 정상화하는 것이다.

과거의 ATP I 이나 ATP II에 비해서 ATP III는 보다 더 강화된 콜레스테롤 강하요법이 필요한 환자들에 대한 세부적인 지침을 새로이 추가하였으며, 다수의 동맥경화발생 위험인자를 가지고 있는 환자들에 대한 일차예방에 대해서 상세히 기술하고 있다. 즉 관상동맥질환의 유무나 위험인자 유무에 대한 고려뿐만 아니라 Framingham point score를 이용한 10년 위험도를 계산하여 고위험군 분류에 이용함으로써 보다 적극적으로 지질대사 이상을 개선하는 노력을 하도록 하고 있다. ATP III는 방대한 임상연구 결과들을 바탕으로 해서 만들어진 지침이지만 (evidence-based), 이전과 마찬가지로 임상진료에서 의사결정을 위한 도움으로 사용될 뿐이며, 각 환자에 대한 임상의사의 판단과 결정을 전적으로 대신할 수 있는 것은 아님을 명시하고 있다.<sup>9)</sup>

<표3> The Adult Treatment Panel III (ATPIII) · Therapeutic lifestyle changes (TLC) and drug therapy for persons in different risk categories

Risk Category	LDL-C goal	Initiate TLC	Consider Drug Therapy
High risk: CHD or CHD equivalents (10-year risk of CHD≥20%)	100mg/dL (optional:<70mg/dL)	≥100mg/dL	≥100mg/dL (optional goal<100mg/dL)
Moderately high risk 2+ risk factors (10-year risk of CHD	<130 mg/dL (optional:<100mg/dL)	≥130mg/dL	≥130mg/dL

10-20%)			
Moderate risk: 2+ risk factors (10-year risk of CHD <10%)	<130mg/dL	≥130mg/dL	≥160mg/dL
Lower risk: (0-1risk factor)	<160mg/dL	≥160mg/dL	≥190mg/dL (optional:160-190mg/dL)

CHD : Chronic Heart Disease, LDL-C : Low density lipoprotein cholesterol, TLC : Therapeutic lifestyle changes.

<표4> Risk factors:cigarette smoking, hypertension, low HDL-C, family history of premature CHD, and age

Determining Cholesterol Goal(Lower LDL)

JNC Risk Factors

- Cigarette smoking
- Hypertension (BP≥140/90 or on antihypertensives)
- Low HDL cholesterol (<40mg/dL)
- Family History of premature coronary heart disease(CHD) (CHD in first-degree male relative <55 or CHD in first-degree female relative <65)
- Age (men≥45, women≥55)

CHD : Chronic Heart Disease, HDL-C : High density lipoprotein cholesterol, TLC : Therapeutic lifestyle changes.

2. 지질대사 기전

우리 몸에 필요한 여러 영양소 중 물에 잘 녹지 않는 물질로는 대표적으로 중성지방(triglyceride)을 들 수 있다. 또한 콜레스테롤의 저장형인 콜레스테롤 에스테르도 물에 잘 녹지 않는 물리적 성질이 있다. 그러나 이들 물질도 역시 물에 녹여 우리 몸의 구석구석 필요한 곳에 제공되어야 하고, 필요 없을 때에는 이것을 다시 환수해야 한다. 우리 몸에는 지단백이란 물질을 만들어 이들 물질을 용해하여 이동시키는 작용을 한다. 이 지단백 구조의 특징은 표면이 물에 잘 녹을 수 있는 물질로 구성되어 있고 내부는 지질이 잘 녹을 수 있는 물질로 구성되어 있어 그 기능을 용이하게 수행하고 있다. 지단백의 이러한 역할을 수행하기 위하여 콜레스테롤의 독특한 물

리적 특성을 이용하고 있다. 즉 유리 콜레스테롤의 한쪽 기는 물에 녹는 성질이 있고 반대쪽 기는 기름에 녹는 성질이 있으며 에스테르형은 기름에만 녹는다.

따라서 유리 콜레스테롤의 수용성 기와 인지질 등이 지단백의 표면에 위치함으로써 지단백의 면이 물에 용해되게끔 수용성을 유지하는 역할을 하고 내부에는 유리 콜레스테롤의 지용성기가 위치함으로써 에스테르형의 콜레스테롤이나 중성지방이 쉽게 녹아 저장될 수 있게 되어 있다. 이와 같은 물리적 특성 때문에 체외로부터 흡수되었거나 간에서 생성된 중성지방이나 콜레스테롤은 우리 혈액 속에 단독물질로는 존재하기 힘들고 거의 이들 지단백내에 저장되어 요한 적재적으로 이동하여 사용되거나 대사된다. 물론 이들 여러 지단백의 이동과 대사 등에서 서로 다른 역할을

하므로 이들 지단백을 인식하고 물리적 형태를 유지하고 기능을 위한 구조물인 아포단백(apolipoprotein)이란 물질이 지단백 표면에 위치하고 있다. 아포단백은 세 가지의 중요한 기능이 있다. 첫째로 인지질과 상호 작용하여 콜레스테롤 에스테르와 중성지방의 용해를 돕는다. 둘째로 지질과 여러 효소들(LCAT, lipoprotein lipase, hepatic lipase)과의 반응을 조절한다. 셋째로는 세포표면의 수용체와 결합함으로써, 지단백의 다른 구성 성분들이 분해되는 속도를 결정한다. 혈장 지단백은 부상속도(Sf), 비중(D), 크기와 전기영동 이동성에 따라 분류될 수 있다. 현재 가장 일반적으로 널리 채택되는 분류는 초원심분리를 이용한 비중에 따른 분류로서 chylomicron, VLDL(very low density lipoprotein, IDL(intermediate density lipoprotein), LDL(low density lipoprotein), HDL(high density lipoprotein)등이 있으며 하나의 물질이 대사가 됨으로써 계속 변화되어 다른 물질로 변환되는 것이다. 이러한 특성 때문에 우리 몸에서의 역할이 서로 전혀 다른 중성지방과 콜레스테롤이 혼합된 상태로 혈액 내에 공통의 이동대사 물질인 지단백과 결합하여 이동 및 대사하고 있는 것이다. 따라서 많은 사람들이 중성지방과 콜레스테롤을 혼동하고 있는 것이 이 때문이다. 실제로 중성지방은 균기름으로서 우리 몸에 필요한 3대 영양소 중의 하나이며 가장 효율적인 에너지원이다. 노등의 일부 장기를 제외하고는 대부분의 장기가 에너지원으로 중성지방을 사용하고 있고, 결국은 근육 등의 말초 장기에서 이산화탄소와 물로 완전 분해됨으로써 지방의 노폐물은 없다 고해도 과언이 아니다. 반면 콜레스테롤은 중성지방과 달리 독특한 물리적 특성을 이용해 지방을 흡수하기 위한 담즙의 원료로 쓰이고 있다. 또한 모든 세포막의 주요 성분이며, 부신 등에서 생성하는 호르몬의 원료로 사용되고 있다. 따라서 콜레스테롤 자체는 우리 몸에서 매우 중요한 역할을 하는 물질로서 우리 몸의 전체 콜레스테롤의 약 1/3은 체외에서 흡수 대사되고 2/3은 간에서 생성되고 장에서도 일부 생성된다.

특이한 점은 간에서 분비되는 담즙을 통해 많은 양의 콜레스테롤이 배출되나 장에서 다시 대부분 흡수하여 재활용된다. 외부에서 흡수되는 콜레스테롤의 경로를 외부경로(extrinsic pathway)라 하며 이 과정에서는 외부에서 섭취한 중성지방의 흡수가 같이 이루어지며 많은 양의 중성지방은 근육과 같은 에너지사용 장기나 피하지방 등의 에너지저장 장기에서 흡수되는 반면 콜레스테롤은 아무런 대사 없이 일부 중성지방과 함께 간으로 모두 흡수된다. 식후 일정시간이 지나 외부에서 섭취했던 지방질이 다 소모되고 나면 말초장기의 에너지원을 공급하기 위해 간에서 중성지방을 합성하여 콜레스테롤과 같이 말초장기로 혈액을 통해 방출을 하는데 이 경로를 내부경로(intrinsic pathway)라 한다. 이 때 대부분의 중성지방은 말초장기로 빠져나가는 반면 콜레스테롤은 거의 bystander 역할을 하다가 결국 지단백내에 거의 콜레스테롤만 남게 된다. 이 지단백이 LDL이고, 이 콜레스테롤은 대부분 간으로 다시 흡수되며, 콜레스테롤이 필요한 장기는 지단백 중에 가장 콜레스테롤의 농도가 높은 이 LDL을 이용한다. 콜레스테롤은 중성지방과는 달리 에너지원으로서의 역할이 없으므로 이들 콜레스테롤의 대사가 종결되기 위해서는 대사물질이 반드시 간으로 다시 돌아와야 하고 이 경로에 문제가 있으면 혈관과 같은 장기에 축적될 수 있어 이로 인해 질병이 발생될 수 있다. 특히 이들 중간대사 물질 중에 혈관 내 침투가 적절한 크기의 LDL콜레스테롤이 축적되면 죽상동맥경화와 같은 질환이 발생되므로 죽상동맥경화는 하나의 대사질환으로 보는 것이 합리적으로 생각된다. 따라서 죽상동맥경화를 이해하기 위해서는 지단백 대사의 경로를 이해하는 것이 필수적이다.<sup>10)</sup>

#### 1) 외부경로

음식물에서 섭취된 많은 양의 중성지방과 소량의 콜레스테롤은 지단백인 chylomicrons의 형태로 장에서 혈액으로 이동된다. Chylomicrons는 식후 3-6시간에 가장 높고 점차 감소한다. 혈장에서의 반감기는 1시간이하이며, 식후 12시간이

지나면 없어진다. Chylomicrons는 장에서 생성되고 크기가100-1000um 인 가장 큰 지단백이며 중성지방이 가장 주요 구성성분이다. Chylomicrons내의 아포단백은 그 구성성분의 1-2%에 불과하며 apoB 48과 apoC-II 및 apoE가 중요하다. Chylomicrons이 근육이나 지방조직의 말초 혈관을 지날 때 lipoprotein lipase가 작용하여 중성지방이 지방산과 글리세롤로 분해되어 말초 조직에 에너지를 제공한다. Lipoprotein lipase는 몇 가지가 있는데 그 중에 하나는 extrahepatic lipase로서 주로 지방조직이나 골격근에 존재하며 apoC-II에 의해 활성화되고, 1 mol NaCl이나 protaminesulphate에 의해 억제된다. 다른 하나는 hepatic lipase인데 간의 내피세포에 존재하여extrahepatic lipase의 억제제나 활성화제에 영향을 받지 않으며, phospholipase A와 유사한 기능도 가지고 있다. 여자의 경우 골격근보다 지방세포에 lipoprotein lipase가 많이 존재하는데, 이는 HDL 콜레스테롤이 높고 VLDL이 낮은 것과 관련이 있다. 남자의 경우 규칙적인 음주에 의해 지방세포의 lipoprotein lipase가 증가하게 되고, 규칙적인 운동에 의해 골격근의 lipoprotein lipase가 증가하는데, 모두가 HDL콜레스테롤의 증가를 동반한다. Hepaticlipase의 기능은 비교적 덜 알려져 있는데, 아마도 chylomicron과 VLDL에 extrahepaticenzyme이 작용하고 남은 물질의 분해에 관여하리라고 생각된다. 따라서 선천적으로lipoprotein lipase나 apoC-II가 모자라는 질병이 있는 경우 chylomicrons이나 VLDL내의중성지방이 처리가 되지 않아 혈장내 콜레스테롤과 중성지방의 수치가 매우 상승하나 지단백의 크기가 워낙 커서 혈관으로 침투가 되지 않아 죽상동맥경화는 거의 없는 대신 RESsystem으로 제거됨으로써 간비장종대가 중요한 임상양상이다. 물론채장염도 흔히 동반된다.

Chylomicrons가 말초장기의 모세혈관을 통과할 때 lipoprotein lipase에 의해 많은 양의 중성지방이 빠져 나가면 chylomicrons의 크기가 많이 줄어chylomicron remnants로 명명되며, 이

chylomicron remnant는 간에서 apoE를 인지하는 수용체를 매개로 하여 제거된다. 이때 apoB, apoE 수용체, 즉 LDL 수용체에 의하지 않고 특별한 수용체가 있으며, LDL 수용체처럼 하향 조절되지는 않는다.

Chylomicron remnant는 간세포와 결합 후 endocytosis가 일어나며 콜레스테롤의 양에 따라 LDL 수용체를 하향 조절한다. 반면에 VLDL remnant는 apoB, apoE 수용체에 의해서도 제거된다. 앞서 언급한대로 외부경로는 식후에 일어나는 현상으로 주로 외부에서 섭취한 중성지방의 대부분을 말초조직에 에너지원으로 제공하고 간에도 일부 중성지방을 제공하며, 콜레스테롤의 경우는 외부 섭취한 콜레스테롤을 거의 전량을 간으로 이송하는 역할을 한다.<sup>10)</sup>

## 2)내부경로

우리가 식사를 하지 않으면 chylomicrons는 식후 12시간이 지나면 없어진다. 따라서 12시간 이상의 공복 시에는 외부에서 흡수한 중성지방을 더 이상의 에너지원으로 사용할 수 없게 된다. 이때에는 간에서 그 동안 저장해 놓은 에너지를 중성지방의 형태로 만들어 효율적으로 말초장기에 제공하여야 한다. 이를 위해 간에서 중성지방과 콜레스테롤을 적당한 비율로 섞어 말초혈액으로 방출한다. 이 때 사용되는 지단백이 VLDL로서 구조나 구성은 chylomicron과 비슷하나 크기는 25-100um 로 작고 구성성분은 중성지방이 더 적고 콜레스테롤, 인지질, 단백질은 더 많다. 단백질은 apoC, apoE, apoB100이 혼합되어 있는데, apoB100의 역할이 중요하다. 따라서 VLDL은 간에서 합성되며 체내에서 합성된 중성지방을 운반하는 역할을 한다. 그러나 일부 VLDL은 장에서 합성되어 담즙내 콜레스테롤과 지방산을 재흡수 하는 매개체 역할을 한다. VLDL의 합성은 간으로 유리 지방산(free fatty acid)의유입이 증가되면 촉진되고, 고탄수화물 섭취가 오래되면 간에서 지방산의 합성이 증가되는데, 이때도 VLDL의 합성이 촉진된다. VLDL은 비교적 크기가 다양하며, 크기가 작을수록 apoC:apoB의 비율이

났다. VLDL이 지방분해에 의해 더 작아지면 VLDL remnant 즉 IDL이 되는데, VLDL이 LDL로 환시 중간물질임을 나타낸다. 크기가 작은 VLDL은 IDL을 거쳐 LDL로 변환되거나 크기가 큰 것은 IDL로 변환된 후 혈장에서 제거된다. 탄수화물에 의한 hypertriglyceridemia는 큰 VLDL이 형성되므로 LDL은 감소하게 된다. LDL은 VLDL에서 중성지방이 거의 빠져나간 상태이므로 거의 콜레스테롤만 남아 있어 실제로 혈장에서 콜레스테롤의 운반에 중요하다. VLDL보다 triglyceride의 양이 훨씬 적고 아포단백은 apoB100만을 갖고 있다. LDL은 입자 크기와 구성성분이 다양하여 density gradient 초원심분리에 의해 heavy LDL과 이것의 전구물질인 light LDL로 나눌 수 있다.

LDL중 apoB의 절대량은 VLDL과 비슷한데, 이것은 LDL이 VLDL의 분해에 의한 것임을 의미한다. 말초조직에서 apoB 100에 대한 결합 수용체가 LDL 수용체임이 밝혀진바 있다.

LDL 수용체의 역할은 세포막 합성에 필요한 콜레스테롤을 공급하고, 담즙이나 성호르몬 또는 corticosteroid같은 대사물의 합성에 콜레스테롤을 필요로 하는 기관에 계속 콜레스테롤을 공급하는 것이다. 그래서 간, 성선, 부신은 LDL 수용체가 풍부한데 특히 간은 수용체를 매개로하는 LDL 분해의 중요 장소이다. Brown과 Goldstein은 가족성 고콜레스테롤혈증(FH)의 원인과 LDL 수용체에 대한 연구에서 80-85%의 콜레스테롤의 대사가 수용체 매개성 endocytosis (receptor-mediated endocytosis)에 의한 하향 조절(down-regulation)이 되는 곳을 밝혀 1985년에 노벨상을 수상한 바 있다. 말초세포 내 흡수된 콜레스테롤L 스테르는 가수분해 되고, 간세포의 경우 유리 콜레스테롤은 세포내에서의 콜레스테롤 합성 속도를 조절하며, HMG CoA reductase에 의해 하향 조절(down-regulation)을 받는다. 과잉유리 콜레스테롤은 간 세포내에서 A부터 밝혀 밝혀olesterolac부터 transferase (ACAT)에 의해서 다시 스테르화 된다. 세포내연구LDL 수용체의 합성속도는 콜레스테롤이 필요한 말초 조직세포나

간세포의 rase (A 양과 관련ans되먹임 기전에 의해서 조절된다. 최근의 연구결과에 의하면 LDL 수용체는 수관을 밝ain성속도구성된세포막을 관통하는 -re며, 5개의 영역성속도구성MG C다. LDL 수용체의 유전자는 19번 염색체에 CoA여 대사돌연Ae가 일어나면 LDL을 세포에서 받아들이steier 계속 조절된많은 양의 콜레스테롤을 만들고 말초장기세포에서 콜레스테롤의 이용이 불가능하므로 콜레스테롤이 혈액 내에 축적되어 가족성 고콜레스테롤혈증이 발생된다. HMG CoA reductase는 97KD의 당단백으로서 콜레스테롤을 합성하는 모든 세포의 소포체에서 발견되며, 특히 간, 소장, 부신, 성선에서 발견된다.

이 효소의 유전자는 5번 염색체에 있으며, HMG CoA를 mevalonic acid로 변환시키는 반응을 촉매하고, 효소의 활성도는 반응의 마지막 산물인 콜레스테롤과 중간대사물인 26-OH-cholesterol에 의해 하향 조절을 받는다. 이 효소는 LDL 수용체의 조절과 더불어 세포(특히 간세포)에 콜레스테롤을 적절히 공급하기 위한 항상성 기전을 제공한다. 이 효소를 경쟁적으로 억제하는 약물은 내인성 콜레스테롤의 합성을 억제함으로써, LDL 수용체의 활성을 촉진하고, LDL 콜레스테롤의 혈장 농도를 낮추므로 현재 임상에서 가장 많이 사용하는 콜레스테롤 하강제이다. 콜레스테롤의 약 15%정도는 scavenger pathway를 통해 대사되는 것으로 알려져 있으나 아직 명확한 대사경로가 밝혀지지 않는바 있다. 따라서 내부경로는 공복 시 주로 일어나는 현상으로 주로 외부에서 섭취한 중성지방에 의한 에너지원이 고갈되었을 때 추가로 일정한 에너지를 공급하기 위해 간에서 중성지방을 합성하여 말초조직에 제공하며, 콜레스테롤의 경우는 간에서 방출한 콜레스테롤을 콜레스테롤이 필요한 말초 장기에 공급하고 나머지는 전량을 간에서 다시 회수하는 역할을 한다.<sup>10)</sup>

### 3)콜레스테롤의 환원경로

콜레스테롤은 중성지방과 달리 말초 장기에서



최종대사가 이루어지지 않기 때문에 반드시 간으로 회수되어야 한다. 세포의 노화나 손상 등으로 필요 없는 콜레스테롤이 발생할 경우 이를 회수하기 위해 HDL이 사용된다.

HDL은 HDL2와 HDL3로 나누어지는데, HDL2는 HDL3보다 단백 함량이 더 적고 혈장 내에도 더 적게 존재한다. HDL 단백질의 0% 이상은 apoA이고 소량의 ApoC가 존재하며 HDL apoC는 혈장내 전체 apoC의 약 반을 차지한다. VLDL과 HDL의 apoC는 상호간에 이동하고 있으며, 지방분해시 chylomicron과 VLDL에서 방출되는 apoC의 저장소 역할을 하는 것이 HDL이라고 알려져 있다. HDL은 간과 소장에서 합성되며, 주로 apoE, apoC, 인지질, 유리 콜레스테롤의 대부분이 lecithin:cholesterol acyltransferase (LCAT)에 의해 에스터화 된다. LCAT는 간에서 기원되는 효소이지만 혈장에서 작용하는데, lecithin의 두 번째 위치에 있는 지방산을 이동시켜 유리 콜레스테롤을 에스터화시킴으로써 말초 조직에서 필요 없는 콜레스테롤을 거두어 갈 때보다 많은 양의 콜레스테롤을 HDL내부로 받아들이는 기능을 한다. LCAT의 기질로는 HDL3가 알려져 왔는데, 이는 인지질의 함량이 높아서 유리콜레스테롤의 효과적인 수용체로서 역할을 할 수 있고, apoA-I가 LCAT에 의한 에스터화를 촉진시켜 주로 esterified cholesterol을 함유하는 mature HDL2입자로 변화되어 간으로 이동되어 완전 분해되든지 hepatic lipase가 HDL2의 중성지방과 인지질을 가수분해하여 HDL2는 HDL3로 전환된 후 재활용되기도 한다. VLDL과 LDL의 유리 콜레스테롤도 LCAT의 기질이 될 수 있다.

LCAT는 중성지방이 풍부한 물질의 분해에도 역할을 하는데, 이는 안쪽의 지질은 triglyceride lipases의 작용에 의해서 감소되는 동안 LCAT가 표면에서 콜레스테롤과 lecithin을 동량 제거함으로써 일어난다. 또한 혈장내 여러 가지 지단백간에 유리 콜레스테롤이 빠르게 교환되듯이 콜레스테롤 에스터, 중성지방, 인지질도 서로 이동된다는 것은 잘 알려져 있다. HDL에서 VLDL로 콜레스테롤 에스터가 이동되고 반대 방향으로 중성지방이 이동되는 것은 cholesterol estertransfer protein (CETP)에 의해 매개되어 HDL2를 HDL3로 변환시키기도 한다. HDL의 작용으로 축적된 콜레스테롤 에스터는 이런 방법에 의해 말초 세포에서 혈장으로 빠져나가 간으로 전달된다. CETP가 부족시 HDL에 콜레스테롤 에스터가 축적된다. HDL 수용체는 배양된 섬유아세포와 평활근 세포에서 확인되어 왔으며, 높은 콜레스테롤 농도에서 자극된다. HDL3가 HDL2보다 더 효율적으로 결합하며, 세포에서 유리 콜레스테롤의 유출은 HDL2에서 더 효율적이다. 간의 HDL수용체는 apoA-I를 인지하며 마찬가지로 높은 콜레스테롤에 의해 상향 조정된다.<sup>10)</sup>

### 3. 고지혈증의 개발동향

고지혈증치료제는 일반적으로 지질을 조절하는 약물 즉 고지혈증 치료제로 스타틴계, 피브레이트계, 담즙산 sequestrant, 니코틴산 유도체 및 오메가-3, 트리글리세라이드류 등이 사용되고 있으며, 크게 콜레스테롤의 생합성 저해제와 콜레스테롤의 흡수억제제로 나눌 수 있다.<sup>6)</sup>

<표5>

분류	종류	작용기전	치료제
생합성 저해제	스타틴(Statin)계 (HMQ-CoA 환원효소 억제제)	간에서 환원효소 활성을 억제하여 합성되는 LDL-콜레스테롤의 양을 감소시킴	Simvastatin, Atrovastatin
	피브레이트(Fibrate)계	lipoprotein lipase 활성화에 의해 중성지방의 동화작용 촉진으로 중성지방을 낮춤	Clofibrate, Fenofibrate

대사 및 배설 촉진제	담즙산 sequestrant	장내에서 담즙산과 결합시켜 장으로 재순환되는 것을 줄이고 분변으로의 배설촉진	Cholestyramine Colesevelam
흡수 억제제	ACAT 저해제	효소를 억제시켜 소장에서 흡수되는 것을 저해	Ezetimibe, Avasimibe
	CETP 저해제	콜레스테롤의 전이를 촉진하는 단백질을 억제시켜 HDL-콜레스테롤을 증가시킴	Torcetrapib, JTT705

1) 해외 연구개발 동향

콜레스테롤 생합성 저해제인 스타틴계 약물은 가장 많은 종류 의약품이 있고 현재 고지혈증치료제의 대부분을 차지하고 있다. 또 콜레스테롤 생합성 저해제로 ualene 합성효소 저해제로는 BMS의 BMS188494가 임상 상진행중이다. 콜레스테롤 대사 및 배설촉진제로는 담즙의 흡수억제제로 Pfizer사의 CP88488 및 DMP504(DuPont), HBS107(Hisamitsu/Merck) 등이 있다. 콜레스테롤 흡수 억제제로서 VLDL과 LDL apolipoproteinB의 생산을 감소시키는 Cholesterol O-acyl transferase(ACAT) 저해제로는 C1999(Pfizer), F1394(UCB), HL004(Taisho) 등이 임상 중이다. 콜레스테롤 흡수 관련 단백질 조절제인 Cholesteryl estertransfer protein(CETP) 저해제로는 Torcetrapib(Pfizer)가 스타틴계 Atorvastatin과의 복합제로 임상 3상 중이고 JTT705(Japan Tobacco)가 임상 3상 중이다.

LDL 수용체의 콜레스테롤을 감소하는 Microsomal triglyceride transfer protein(MTP) 저해제로는 Bayer사의 Bay139952(implitapide)가 임상 중이다.

이밖에 IBABP(ileal bile acid binding protein) 저해제인 Implitapide나 eroxisome proliferator-activated receptor(PARR) 작동제로 GW501516(GSK) 등이 발되고 있다.<sup>2)</sup>

2) 국내 연구 개발 동향

국내 개발 현황을 보면, 국내에서는 아직까지 새로운 기전을 표적으로 한 신약연구는 없으며, 주로 기지의 작용점에 대해 천연물 추출액을 탐색하는 연구가 대부분이다. statin 계열의 약물의

합성 방법 및 미생물을 이용한 pravastatin 전구체 및 유도체합성법 등이 연구된 바 있다. 한화의 경우 Sterol14- reductase inhibitor를 개발 중이고, LGCI 와 종근당 바이오는 고지혈증 치료제 개발을 수행하고 있는 것으로 파악되고 있다.

국내에서는 천연물을 검색하는 연구가 중심을 이루고 있는데 벤트리는 해조류 추출물 유래 심혈관계 예방제인'VNPO01',바이오맥스는 감귤껍질 유래의 비타민P(bioflavonoid) 성분인 'JBB-1', 진생사이언스는 항산화작용의 '선삼', 싸이제닉은 한라산채취 천연물로부터 혈압강화 성분인'YJ123'을 개발하였다.

현재 국내에는 홍국(모나콜린K), 식물성 스테롤, 옥타코사놀, 해조류추출물, 감귤껍질 (비타민 P), 알로에 추출물(베타시토스테롤), 닛토키나제 등의 콜레스테롤을 저하시키는 많은 건강기능식품이 제품화 되었다. 유진사이언스는 동물성스테롤과 유사한 구조를 가지고 있어 장내에서 콜레스테롤의 흡수를 경쟁적으로 억제함으로써 콜레스테롤의 흡수를 저해하는 식물성 스테롤로 건강기능제품을 선도적으로 개발하였으며 쉐바이오텍은 미생물 Acidophillus 사균체의 세포막을 이용한 고지혈증 억제물질인 PROLAC-T를 개발하여 총 콜레스테롤의양을 40% 감소하는 동물실험 결과로서 HDL-C의 양을 증가시키고 LDL-C의양은 감소시킴으로써 동맥경화의 발병률을 60% 감소시키고 담즙산도 12% 이상 체외로 배출시키는 효과를 확보하였다.<sup>6)</sup>

4. 최근 한의계 연구 경향

최근 고지혈증에 대한 한의학 연구로는 황기<sup>11)</sup>, 황련<sup>12)</sup>, 지실<sup>13)</sup>, 백하수오<sup>14)</sup>, 단삼<sup>15)</sup> 등과 같

은 한약물에 대한 실험적 연구가 진행되고 있으며 防風通聖散<sup>16)</sup>, 加味除濕順氣湯<sup>17)</sup>, 柴苓湯<sup>18)</sup>, 加味地黃湯<sup>19)</sup>과 같은 처방에 대한 연구도 꾸준히 이루어지고 있다.

임상적으로는 청간산<sup>20)</sup>, 청혈단<sup>21)</sup>, 통비음<sup>22)</sup> 등이 제품화되어 임상에서 사용 중에 있다.

### III. 결론

고지혈증 약은 삶의 질 의약품으로 전 세계 제약시장의 선두를 차지하고 있으며 향후에도 성장 잠재력이 큰 분야이다. 세계적으로 매년 20%이상의 고성장을 기록하고 있고 최근에도 18%이상의 성장을 보이고 있으나 안전성에 대해 끊임없는 문제가 제기되고 있고 2009년 이후 오리지널 약의 특허기간이 만료되고 있어 국내의 제약사간의 제너릭 시장점유 경쟁이 치열해지고 있다.

또한 고혈압과 콜레스테롤저해 복합제제, 당뇨와 콜레스테롤저해 복합제제등으로 고지혈증약이 진화되고 있으며, 다국적 제약사들에 의해 전문의약품에서 OTC로 전환하는 정책으로 선회하고 있는 등 시장이 다각화 다변화되고 있어 점점 커지고 있는 형세이다.

나아가 학계에서도 점점 고지혈증 가이드라인을 강화시키고 있는 추세이고 제약 자체도 부작용이 심하고 까다로운 화학물질 위주에서 점차 천연신약으로, 건강기능식품으로 소재 자체를 확산하고 있는 경향을 보이고 있다.

우리나라는 사회적으로는 고령화 사회로의 진입이 멀지 않았고, 또한 음식의 과잉섭취와 불균형으로 인한 성인병은 날로 증가 추세에 있으므로 고지혈증 치료제는 삶의 질을 향상시키는 필수 의약품으로 규모가 계속 성장하고 진화할 것으로 예측된다.

따라서 고지혈증에 대한 예방 및 건강관리 필요성이 어느 때보다 고조되어있으므로 부작용 없이 장기간 안전하게 복용할 수 있는 제품개발이 필수적이며 한의학계에서도 한약을 응용한 천연물기원 고지혈증약과 건강보조식품에 대한 관심을 두고 지속적인 연구 개발에 매진해야 할 것

이다.

### 참고문헌

1. 2002년 세계건강보고서, WHO, 2002.
2. 이상원, 고지혈증치료제 특허동향, 보건산업기술동향, 봄, 2003, pp.78-80.
3. Sicard P, Lauzier B, Oudot A, Busseuil D, Collin B, Duvillard L, Moreau D, Vergely C, Rochette L. A treatment with rosuvastatin induced a reduction of arterial pressure and a decrease of oxidative stress in spontaneously hypertensive rats. *Arch. Mal. Coeur Vaiss*, 98(7-8), 2005, pp.804-808.
4. Perona JS, Rodriguez-Rodriguez R, Ruiz-Gutierrez V. Effects of oleic acid rich oils on aorta lipids and lipoprotein lipase activity of spontaneously hypertensive rats. *J Agric Food Chem*. 53(18), 2005, pp.7330-7336.
5. 안 용호. 고혈압 및 고체중자에서의 혈청 Total cholesterol, HDL-cholesterol, tryglyceride와 LDL-cholesterol의 상관성에 관한 연구. 중앙대학교 석사학위논문, 1987.
6. 이근임 손 은수, 고지혈증 치료제의 개발동향, 한국과학기술정보원, 2005, pp.8-15, 33-42.
7. 黃文東. 實用中醫內科學. 上海: 人民衛生出版社. 1986, pp.414-422.
8. 趙永康. 高脂血症治法審析. 中醫雜誌. 29(7), 1988, p.66.
9. 한국지질. 동맥경화학회, 이상지질혈증 치료지침 2판, 2009, pp.21-36.
10. 서홍석, 지질대사의 이해, 심장과 혈관, 2(1), 2000, pp.4-9.
11. 김학준. 김정범. 황기가 흰쥐의 고지혈증에 미치는 영향, 동의생리병리학회지. 22(3), 2008, pp.575-579.

12. 우성정. 호황련 추출물의 고지혈증에 대한 예방효과. 대구한의대 한방산업대학원. 2006.
13. 함인혜, 이용철, 이병희, 최호영. 국산과 중국산 지실이 Triton WR-1339 유발 고지혈증 흰쥐에 대한 효능 연구. 대한본초학회지. 22(3), 2007, pp.109-116.
14. 함인혜, 이주영, 윤예진, 양갑식, 태진, 부영민, 김호철. 국산 및 중국산 白首烏의 Triton WR-1339 유발 고지혈증 흰쥐에 대한 효능 연구. 대한본초학회지. 2007, 22(4), pp.279-286.
15. 김형철, 김형우, 조수인, 김용성, 이장식, 권정남, 김영균. 단삼이 고지혈증 흰쥐의 혈중 지질변화와 간 조직에 미치는 영향. 대한본초학회지, 2007, 22(4), pp.239-245.
16. 이장천. 가미방풍통성산이 고지방식이 급여 흰쥐의 체지방구성과 항산화능에 미치는 영향. 대한본초학회지. 2005, 20(2), pp.69-75.
17. 박종광, 최학주, 김동희. 가미제습순기탕이 고지혈증을 유발시킨 고혈압백서에서의 혈액학적 변화에 미치는 영향. 대전대학교 한의학연구소 논문집. 2006, 15(1), pp.19-31.
18. 김정수, 김병탁. 시령탕이 고혈압 및 고지혈증에 미치는 영향. 대전대 한의학연구소 논문집. 2005, 5(2), pp.319-332.
19. 박소애, 조현경, 유희룡, 김윤식, 설인찬, 안정조. 加味地黃湯이 高脂血症 關聯 因子에 미치는 영향, 대한한방내과학회, 2009, 30(2), pp.338-354.
20. 박종학, 조정효, 신장우, 이연월, 유화승, 이남현, 윤담희, 조종관, 손창규. Poloxamer-407로 유발시킨 고지혈증에 대한 청간탕의 효과. 대한한방내과학회지, 2005, 26(4), pp.820-827.
21. 정기현, 최요섭, 김이동, 김정렬, 정우상, 문상관, 조기호. 청혈단이 고지혈증 환자의 혈청지질에 미치는 영향. 대한한방내과학회지. 2003, 24(3), pp.543-550.
22. 안정조, 임승민, 조현경, 김민상, 유병찬, 김용진, 김윤식, 설인찬. 통비음의 독성실험에 대한 연구. 대한한방내과학회지. 2002, 23(4), pp.607-616.