

■원 저

항고지혈증 제제가 Lipoprotein(a)에 미치는 영향

김기태, 박성제, 서영성, 김대현, 신동학

계명대학교 의과대학 동산의료원 가정의학교실

-요약-

연구배경 : 관상동맥질환의 위험인자로 알려진 나이, 흡연, 당뇨, 고혈압, 고지혈증과 함께 lipoprotein(a)가 중요단독위험인자로 대두됨에 따라 lipoprotein(a)를 감소시키는 연구가 활발히 진행중이다. 현재까지는 oral estrogen/androgen요법, niacin제제, 혈장 반출법이 치료법으로 알려져 있다. 본 연구에서는 항고지혈증 제제인 acipimox, lovastatin, fenofibrate가 lipoprotein(a)에 대한 효과를 비교해 보고자 하였다.

방법 : 1997년 6월 한 달 동안 대도시 대학병원 전강증진센터를 방문한 대상자 가운데 혈중 total cholesterol이 240mg/dL 이상인 70명(남자 19명, 여자 51명) 중 2개월간의 항고지혈증 치료를 마친 56명(acipimox-20명, lovastatin-18명, fenofibrate-18명)을 대상으로 치료시작전에 total cholesterol, HDL-cholesterol, triglyceride, lipoprotein(a)를 검사하고 2개월후 추적 검사하였다. oneway ANOVA test를 사용하여 세 군간의 혈중지질의 변화정도를 비교했으며 각 군내에서의 혈중지질의 비교는 paired T-test를 사용했다.

결과 : 투약 전 acipimox, lovastatin, fenofibrate 세 군의 혈중지질의 평균값은 각각 total cholesterol (268.1 ± 19.03 , 287.1 ± 36.42 , 268.9 ± 25.99), HDL-cholesterol (43.5 ± 10.99 , 42.7 ± 11.88 , 37.9 ± 8.20), triglyceride (226.1 ± 165.03 , 260.4 ± 175.98 , 234.3 ± 124.33), LDL-cholesterol (179.3 ± 30.40 , 192.3 ± 41.52 , 184.1 ± 38.08), lipoprotein(a) (26.2 ± 15.32 , 34.8 ± 18.56 , 29.9 ± 12.58)이었다. acipimox, lovastatin, fenofibrate를 투여한 후 lipoprotein(a)의 감소정도는 각각 41.4% ($p < 0.0001$), 22.2% ($p < 0.0001$), 16.1% ($p < 0.05$)로 나타났고 각 군간의 평균감소율의 비교에서는 acipimox, lovastatin, fenofibrate의 순서로 유의한 차이를 보였다 ($p < 0.05$). 치료시작전의 lipoprotein(a)의 값은 성별, 나이, 체질량지수, 허리/엉덩이둘레비, 흡연에 따라 유의한 차이를 보이지 않았으며 total cholesterol, HDL-cholesterol, triglyceride, LDL-cholesterol에도 유의한 차이를 보이지 않았다. 2개월 치료후 total cholesterol은 acipimox: 12.20% ($p < 0.0001$), lovastatin: 17.60% ($p < 0.0001$), fenofibrate: 8.85% ($p < 0.05$)로 각 군내와 군간에 유의한 차이를 보였으며 ($p < 0.05$), LDL-cholesterol에서도 acipimox: 16.12% ($p < 0.0001$), lovastatin: 22.89% ($p < 0.0001$), fenofibrate: 12.06% ($p < 0.05$)로 각 군내에서 유의한 감소를 보이면서 세 군간에 유의한 차이를 보였다 ($p < 0.05$). HDL-cholesterol은 acipimox: 17.24% ($p < 0.05\%$), lovastatin: 16.10% ($p < 0.05\%$), fenofibrate: 12.06% ($p < 0.05$)로 증가하였고 triglyceride는 acipimox: 17.24% ($p < 0.0001$), lovastatin: 17.39% ($p < 0.0001$), fenofibrate: 9.78% ($p < 0.05$)로 감소하여 각 군내에서는 유의한 증감을 보이나 세 군간에는 유의한 차이가 없었다.

결론 : 고지혈증 환자를 대상으로 2개월간의 acipimox, lovastatin, fenofibrate를 투여한 결과 관상동맥 질환 단독위험인자로 알려진 lipoprotein(a)는 유의한 감소를 보였으며 acipimox제제, lovastatin제제, fenofibrate제제의 순서로 감소 정도가 많았다.(가정의학회지 2000; 21: 234~243)

중심단어 : 고지혈증, lipoprotein(a), acipimox, lovastatin, fenofibrate

서 론

관상동맥질환의 위험인자로는 연령, 흡연, 고혈압, 당뇨, 고지혈증 등이 알려져 있다. 특히 고지혈증은 total cholesterol, triglyceride, HDL-cholesterol과 같은 지질에 대한 연관성과 더불어 각각의 지단백에 따른 관상동맥질환의 연관성이 보고되고 있다.^{1,2)}

1963년 Berg 등³⁾에 의해 LDL fraction의 antigenic determinant로서 발견된 lipoprotein(a)는 비중이 1.05~1.10g/ml에 분포하며, 지방조성이 LDL과 유사하여 LDL에 있는 apoprotein B-100를 포함한다. 1980년대에는 lipoprotein(a)의 apolipoprotein인 apo(a)가 plasminogen과 구조적인 상동체임이 밝혀져서 lipoprotein(a)가 atherosclerosis와 thrombosis 사이의 고리역할을 할 가능성에 대해 연구가 진행중이지만, 아직 그 작용기전이 확실치 않은 상태로 보고되고 있다.^{4~6)} lipoprotein(a)는 다소 논란이 있으나^{7~9)}, 혈중농도가 20~40mg/dL 이상일 때 관상동맥질환이나 뇌혈관질환이 많이 발생한다고 한다.⁹⁾ 또한 다른 지단백과는 달리 lipoprotein(a) 농도가 나이나 성별 등의 임상지표나 total cholesterol, triglyceride, HDL-cholesterol과 관련이 없으며, 당뇨, 고혈압의 유무, 흡연의 정도에 따라서도 변화가 없다고 알려져 있다.

^{10,11)} lipoprotein(a)는 다른 지질과는 달리 식이 및 운동요법 등의 비약물적인 요법이나 니코틴산 및 논란은 있지만 lovastatin을 제외한 대부분의 지질강하제에 의해 혈중농도가 감소되지 않는 것으로 알려져 있다.^{12~15)}

본 연구에서는 항고지혈증제제인 lovastatin, fenofibrate 및 niacin analogue인 acipimox 세가지 약제를 투여하여 이에 따른 lipoprotein(a)와 지질의 변화를 비교해 보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

1997년 6월 한 달 동안 계명대학교 동산의료원 건강증진센터를 방문한 대상자 가운데 혈중 total cholesterol이 240mg/dL 이상인 환자 중 갑상선 기능이상, 만성신부전, 당뇨, 간경변 등의 질환이나 최근에 지질대사에 영향을 미칠 수 있는 약물복용의 과거력이 있는 환자를 제외한 70명을 대상으로 하였다(남자-19명(27.1%), 여자-51명(72.9%)). 이중 2개월간의 항고지혈증 치료를 마친 환자는 모두 56명으로 acipimox군 20명, lovastatin군 18명, fenofibrate군 18명이었다.

Table 1. Baseline characteristics of subjects

	Acipimox	Lovastatin	Fenofibrate	(Mean ± SD) P value
Age (years)	54.6 ± 8.85	56.2 ± 10.82	51.3 ± 11.25	0.35
BMI (kg/m ²) ¹¹⁾	23.7 ± 2.78	24.9 ± 2.74	24.9 ± 2.97	0.32
Smoking (pack years)	10.9 ± 14.29	14.1 ± 12.20	4.9 ± 6.82	0.06
TC (mg/dL) ²⁾	268 ± 19.0	287 ± 36.4	269 ± 26.0	0.07
Lp (a) (mg/dL) ³⁾	26.2 ± 15.32	34.8 ± 18.56	29.9 ± 26.0	0.25
HDL-C (mg/dL) ⁴⁾	43.5 ± 10.99	42.7 ± 11.88	38.0 ± 8.20	0.23
TG (mg/dL) ⁵⁾	226 ± 165.0	260 ± 176.0	234 ± 124.3	0.79
LDL-C (mg/dL) ⁶⁾	179 ± 30.4	192 ± 41.5	184 ± 38.1	0.55

¹⁾BMI: body mass index, ²⁾TC: total cholesterol, ³⁾Lp (a) ;lipoprotein (a)⁴⁾HDL-C: high density lipoprotein cholesterol, ⁵⁾TG: triglyceride⁶⁾LDL-C: low density lipoprotein cholesterol

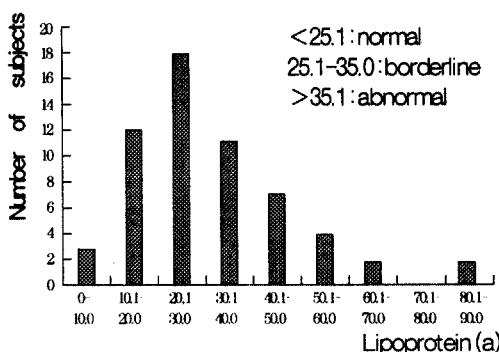


Fig. 1. distribution of lipoprotein (a)

2 방법

전체군을 대상으로 연령, 성별, 키, 몸무게, 흡연량을 측정하고 56명을 요일별로 세 군(월목—acipimox, 화금—lovastatin, 수토—fenofibrate)으로 나누어 (aci-pimox—20명, lovastatin—18명, fenofibrate—18명) 치료시작전 lipoprotein(a)를 포함한 혈청지질을 측정하고 주당 3회이상의 운동 및 저지방식이에 대한 교육과 더불어 2개월간의 항고지혈증제제투여후 추적검사하였다.

12시간 이상의 금식기간 후 안정상태에서 정맥혈을 채취하여 2시간이내에 원심분리하여 섭씨 영하70도 이하에 보관하였다가 1주일이내에 분석하였다. lipoprotein(a)의 분석은 immuno사의 one step sandwich ELISA법을 적용한 immunozyme Lp(a) kit를 사용하

였고 cholesterol의 분석에는 cholesterol oxidase enzymatic colorimetry method를, triglyceride는 glycerol oxidase enzymatic method를, HDL-cholesterol은 dextran sulfate-MgCl₂ precipitation method를 사용하였으며, LDL-cholesterol은 Fredwald formula 즉 「total cholesterol - (triglyceride/5 + HDL-cholesterol)」식으로 계산하였다.

3 자료분석방법

자료는 평균±표준편차로 표시하였고 통계적 분석에서 각각의 지질값에 따른 lipoprotein(a)의 비교는 Kruskal-Wallis법을, 치료전후의 비교는 Wilcoxon signed ranks법을 이용하였고 다른 변수의 경우에는 ANOVA법과 paired t-test를 사용하였다. 투약후 각 군간의 변화율의 비교는 Mann-Whitney U분석을 이용하였다. 이상의 통계처리는 SPSS/PC+(Statistical Package of Social Science/Personal Computer)를 이용하였고 P값이 0.05 미만일 때 의미있는 차이가 있는 것으로 판정하였다.

결 과

각 군간 평균나이, 체질량지수 및 흡연정도와 투약 전 혈중 total cholesterol, lipoprotein (a), HDL-cholesterol, Triglyceride, LDL-cholesterol에서 유의한 차이가 없었다(Table 1). 또한 각 군에서 성별, 나이, 체질량지수, 흡연량정도, total cholesterol, tri-

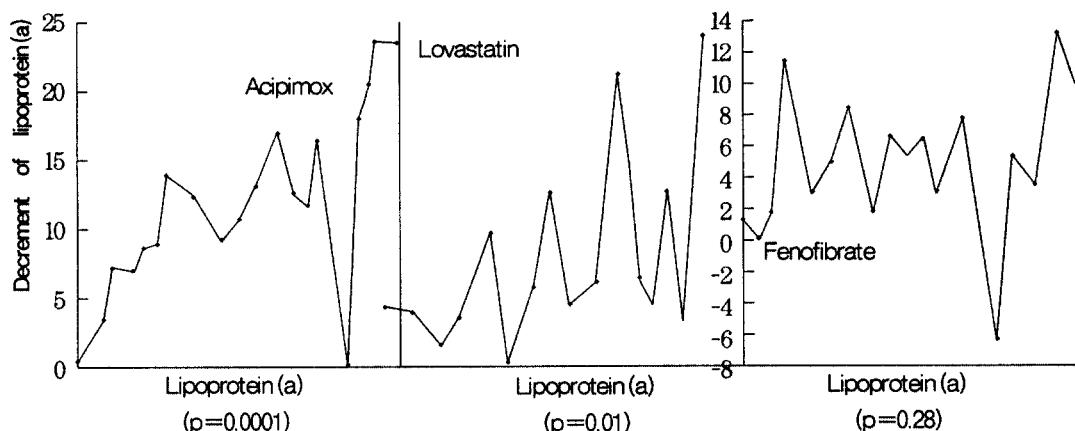


Fig. 2. Decrements of lipoprotein (a) according to lipoprotein level

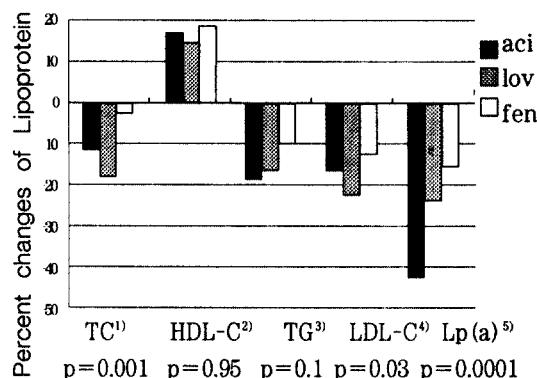


Fig. 3. Percent changes of lipoprotein(a) and lipids after drug treatment for 2 months

glyceride, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol에 따른 혈중 lipoprotein(a)의 차이는 없었다(Table 2, 3). 혈중 lipoprotein(a)치는 20.1~30.0mg/dL 사이가 가장 많았고, 10.1~20.0mg/dL, 30.1~40.0mg/dL의 순이었다(Figure 1).

각 투여군의 혈중지질 변화를 보면, total cholesterol은 투약전 각각 $268 \pm 19.0\text{mg/dL}$, $287 \pm 36.4\text{mg/dL}$, $268 \pm 26.0\text{mg/dL}$ 에서 2개월후 $235 \pm 17.4\text{mg/dL}$ ($p < 0.001$), $237 \pm 43.3\text{mg/dL}$ ($P < 0.001$), $245 \pm 29.5\text{mg/dL}$ 로 의미있게 감소하였고($P < 0.001$), 감소정도는 lovastatin 투여군에서 17.6%, acipimox군 12.2%, fenofibrate군 8.9%로 세 군간의 의미있는 감소를 보였다($P < 0.05$). LDL cholesterol은 세 군에서 투약 전 각각 $179 \pm 30.4\text{mg/dL}$, $192 \pm 41.5\text{mg/dL}$, $184 \pm 38.1\text{mg/dL}$ 에서 2개월간의 투약 후 $150 \pm 27.4\text{mg/dL}$ ($P < 0.001$), $147 \pm$

Table 2. Lipoprotein(a) according to characteristics of subjects

(Mean \pm SD)

	Number of cases	Lipoprotein(a)	P value
Sex			0.68
male	41	31.8 ± 16.41	
female	15	25.7 ± 13.41	
Age (years)			0.61
< 46	11	26.9 ± 12.40	
46 - 60	28	29.7 ± 15.80	
60 <	17	33.0 ± 17.97	
BMI (kg/m^2) ¹⁾			0.84
< 25.0	34	27.4 ± 14.55	
25.1 <	22	34.4 ± 16.99	
smoking			0.99
< 11	31	29.7 ± 13.63	
11 - 20	14	32.8 ± 21.34	
21 - 30	8	28.8 ± 16.16	
30 <	3	27.2 ± 10.92	

¹⁾BMI: body mass index

Table 3. Lipoprotein(a) according to total cholesterol, HDL cholesterol, triglyceride, LDL cholesterol

(Mean ± SD)

		Number of cases	Lipoprotein (a)	P value
TC ¹⁾ (mg/dL)	< 276 276 - 300 301 - 325 326 <	86 11 6 3	29.3 ± 15.29 32.1 ± 17.13 34.6 ± 20.16 25.3 ± 12.28	0.81
HDL-C ²⁾ (mg/dL)	< 30.1 30.1 - 40.0 40.1 - 50.0 50.1 <	9 16 21 10	20.8 ± 14.06 29.2 ± 10.48 37.2 ± 18.47 25.5 ± 13.39	0.05
TG ³⁾ (mg/dL)	< 201 201 - 400 401 <	31 16 9	29.3 ± 16.61 33.2 ± 13.56 28.1 ± 17.55	0.67
LDL-C ⁴⁾ (mg/dL)	< 131 131 - 160 161 - 190 191 <	4 5 26 21	23.3 ± 19.58 39.3 ± 13.39 28.0 ± 16.23 32.1 ± 14.92	0.37

¹⁾TC:total cholesterol, ²⁾HDL-C:high density lipoprotein cholesterol, ³⁾TG:triglyceride⁴⁾LDL-C:low density lipoprotein cholesterol

Table 4. Changes of lipids after drug treatment for 2 months

(Mean ± SD)

		Acipimox	Lovastatin	Fenofibrate
TC ¹⁾ (mg/dL)	basal 2 months p value	268 ± 19.0 235 ± 17.4 0.0001	287 ± 36.4 237 ± 43.2 0.0001	268 ± 26.0 245 ± 29.5 0.0001
HDL-C ²⁾ (mg/dL)	basal 2months p valuse	43.5 ± 10.99 49.5 ± 7.99 0.001	42.7 ± 11.88 48.1 ± 8.65 0.005	38.0 ± 8.20 43.6 ± 5.99 0.04
TG ³⁾ (mg/dL)	basal 2months p valuse	226 ± 165.0 178 ± 135.1 0.0001	260 ± 176.0 207 ± 132.3 0.001	234 ± 124.0 207 ± 97.0 0.03
LDL-C ⁴⁾ (mg/dL)	basal 2months p avalue	179 ± 30.4 150 ± 27.4 0.0001	192 ± 41.5 147 ± 41.7 0.0001	184 ± 38.1 160 ± 33.6 0.001
Lp (a) ⁵⁾ (mg/dL)	basal 2months p value	26.2 ± 15.32 15.4 ± 10.14 0.0001	34.8 ± 18.56 27.6 ± 15.95 0.001	29.9 ± 12.58 25.5 ± 12.15 0.16

¹⁾TC:total cholesterol, ²⁾HDL-C:high density lipoprotein cholesterol, ³⁾TG:triglyceride⁴⁾LDL-C:low density lipoprotein cholesterol, ⁵⁾Lp (a):lipoprotein (a)

41.7mg/dL ($P < 0.001$), 160 ± 33.6 mg/dL ($P < 0.05$)로 감소하였고, lovastatin군 22.9%, acipimox군 16.1%, fenofibrate군 12.1%으로 감소하여 세 군간에 유의한 감소정도의 차이를 보였다 ($P = 0.03$). HDL cholesterol은 세 군에서 투약 전 각각 43.5 ± 10.99 mg/dL, 42.7 ± 11.88 mg/dL, 38.0 ± 8.20 mg/dL에서 2개월 후 각각 49.5 ± 7.99 mg/dL ($P < 0.05$), 48.1 ± 8.65 mg/dL ($P < 0.05$), 43.6 ± 5.99 mg/dL ($P = 0.04$)로 의미있게 증가하였고, fenofibrate군 18.0% ($P < 0.05$), acipimox군 17.2% ($P < 0.05$), lovastatin군 16.1% 순으로 증가하였으나 세 군간의 유의한 차이를 보이지 않았다. triglyceride는 투약 전 각각 226 ± 165.0 mg/dL, 260 ± 176.0 mg/dL, 234 ± 124.3 mg/dL에서 투약 후 178 ± 135.1 mg/dL ($P < 0.001$), 207 ± 132.3 mg/dL ($P < 0.05$), 207 ± 97.0 ($P = 0.03$)으로 의미있게 감소하였고, 세군간 감소정도의 차이는 acipimox군 19.0% ($P < 0.001$), lovastatin군 17.4% ($P < 0.001$), fenofibrate군 9.8% ($P < 0.05$)으로 감소하였으나 의미있는 차이는 없었다.

각 군간 혈중 lipoprotein(a)의 혈중 농도는 acipimox, lovastatin, fenofibrate군에서 투약 전 각각 26.2 ± 15.32 mg/dL, 34.8 ± 18.56 mg/dL, 29.9 ± 12.58 mg/dL에서 2개월간 투약 후 15.4 ± 10.14 mg/dL ($P < 0.001$), 27.6 ± 15.95 mg/dL ($P < 0.001$), 25.5 ± 12.15 mg/dL ($P = 0.16$)로 감소하여 acipimox 및 lovastatin군에서 유의한 차이를 보였다. 2개월간의 항고지혈증제제 투여 후 혈중 lipoprotein(a)의 감소 정도는 초기 수치에 비하여 acipimox 투여군 41.4%, lovastatin 22.2%, fenofibrate 16.1% 순으로 의미있게 감소하였다 ($P < 0.001$) (Figure 3).

2개월간의 항고지혈증제제 투여후 각 약제군에서 지질 및 lipoprotein(a)의 변화는 acipimox군에서 total cholesterol ($P < 0.001$), HDL cholesterol ($P < 0.05$), triglyceride ($P < 0.001$), LDL cholesterol ($P < 0.001$), lipoprotein(a) ($P < 0.001$)로 모두 유의한 차이를 보였다. lovastatin군은 total cholesterol ($P < 0.001$), HDL cholesterol ($P < 0.05$), triglyceride ($P < 0.05$), LDL cholesterol ($P < 0.001$), lipoprotein(a) ($P < 0.05$)로 유의한 차이를 보였다. fenofibrate를 투여한 군은 total cholesterol ($P < 0.001$), HDL cholesterol ($P = 0.04$), triglyceride ($P = 0.03$), LDL cholesterol ($P < 0.05$)에서 유의한 변화를 보였다. lipoprotein(a)는 acipimox와

lovastatin 투여군에서 유의한 차이를 보였다 (Table 4).

고 칠

최근 생활양식과 식생활의 변화로 혈중 콜레스테롤이 상승하고 있으며 심혈관질환의 발생이 증가하는 추세로 전체 사망률 중 1위를 차지하게 되어 죽상경화증 발병의 가장 중요한 위험인자중 하나인 혈청지질에 대한 중요성이 날로 증대되고 있다.¹⁶⁾

1963년 Berg 등에 의해 LDL fraction의 antigenic determinant로서 발견된 lipoprotein(a)는 1974년 몇몇 독립된 연구에서 전기영동상 "sinking prebeta"로 확인되었고^{17~19)}, 1989년 Kawakami 등²⁰⁾이 ELISA를 통한 capillary transferable blotting method로 이를 확인한 바 있다. 1970년대이후의 연구에서 "sinking prebeta" 양성인 군의 혈청 lipoprotein(a)는 20에서 30mg/dL 이상을 유지한다는 것과 이는 관상동맥질환의 위험성과 연관이 있다는 것을 확인하였다.^{21, 22)} lipoprotein(a)를 구성하는 지단백인 apolipoprotein(a)는 plasminogen 유전인자와 가까운 제6번 염색체의 장축에 있는 유전인자에 의해 표현되는데, 이들은 서로 상동체로서 존재하고, 생후 1년내에 완전히 표현된다.²³⁾ 이는 plasminogen kringle의 변형된 N-terminal로 구성되어져서 간장에서 apo B100과 결합된 Lp(a)를 합성하게 된다.²⁴⁾ 관상동맥질환과 연관된 혈청지단백의 이상은 크게 4가지 부류로 나누어지는 데, 첫째는 LDL의 상승이고, 둘째는 HDL의 감소, 셋째는 chylomicron과 IDL의 상승이며, 마지막으로 비정상적인 지단백, 즉 Lp(a)의 상승을 들 수 있다.²⁵⁾ Apo(a)는 plasminogen과 aminoacid sequence가 유사하나 plasminogen 고유의 기능은 가지고 있지 않으며⁴⁾, 이런 구조적 특징으로 인해 혈전용해제의 방해자 역할을 한다. 이와같은 사실은 1993년 Moliterno 등²⁶⁾의 연구에서도 확인된 바 있다. 즉 Lp(a)는 plasminogen과 같이 fibrin에 결합능력이 있어 tPA, plasminogen fibrin에 결합하는 것을 경쟁적으로 억제하며^{5, 27)}, 이외에도 세포표면의 수용체에서 plasminogen과 경쟁하거나²⁸⁾ plasmin의 생성을 억제하여 혈전용해제에 영향을 미친다고 한다. 그리고 Lp(a) 자체 혹은 그 유도체가 혈관 평활근의 축진시키거나, 직접 세포

의 구성물질의 합성을 증가시킴으로써 죽상경화를 유발한다고 알려져 있다.

Lipoprotein(a)에 관한 연구는 지금까지의 연구에서 하루종 시간에 따른 변화가 없고, 성별, 나이, 고혈압의 유무, 흡연의 정도에 따라서도 변화가 없으며, 다른 지질 및 지단백의 농도와도 연관성이 없이¹⁰⁾ 관상동맥질환의 독립적인 위험인자로 생각되어지기 때문에 중요성이 더욱더 부과되고 있다. 지질과 Lp(a)와의 관계에서 국내에서 김치정 등²⁹⁾의 보고에 의하면 cholesterol의 농도가 높은 경우에서, 혈청 cholesterol의 농도가 증가함에 따라 Lp(a)의 농도가 급격히 증가한다는 보고가 있으나, Zhang 등³⁰⁾의 연구에서는 Apoprotein B, cholesterol, triglyceride, HDL cholesterol과 관련이 없다고 보고하고 있다. 본 연구에서는 total cholesterol이 240mg/dL 이상인 대상자들에서의 lipoprotein(a)는 초기 total cholesterol, HDL cholesterol, triglyceride, 및 LDL cholesterol과 유의한 상관관계를 보이지 않았다.

Lp(a)는 다른 지질과는 달리 식이 및 운동요법 등의 비약물요법에 대하여 효과를 보이지 않으며 약물요법으로 니코틴산만이 감소시키는 것으로 알려진 반면¹⁵⁾ cholestyramine과 같은 bile sequestrant, HMG-CoA reductase inhibitor, niacin 등의 단독요법으로는 효과가 없고¹³⁾, niacin과 neomycin, colestipol과 niacin 혹은 lovastatin 등의 병합요법으로 일부 낮아졌다는 보고가 있고¹⁵⁾ 폐경후 여성에서의 estrogen투여가 lipoprotein(a)를 감소시킨다고 보고되고 있으나³¹⁾ 현재까지의 치료법은 LDL-apheresis나 plasmapheresis가 가장 유효하다고 알려져 있다. 이외 일부 음주, 비타민 E, ω-3지방산, N-acetylcysteine 등이 농도에 영향을 미친다고 보고되었으나 논란이 있다.^{32~35)} 본 연구에서는 niacin의 analogue인 acipimox와 lovastatin을 투여한 군에서 lipoprotein(a)의 감소를 확인하였고 fenofibrate 투여군에서는 유의한 감소를 보이지는 않았다.

본 연구는 nicotinic acid analogue인 acipimox와 lovastatin, fenofibrate 세가지 약제의 단독투여시 lipoprotein(a)와 각 지질에 미치는 효과를 비교한 것으로 lipoprotein(a)에 대하여 acipimox군에서 가장 유의한 감소를 보였으며 lovastatin군에서도 의미있는 감소를 보이는 것으로 나타났다. 이는 lipoprotein(a)

에 관한 많은 연구들이 나오고 있는 시점에서 본 연구가 어느 정도의 가능성을 제시하는 데 기여하기를 바라며 추후 연구를 통하여 관상동맥위험인자로서 lipoprotein(a)의 상세한 작용기전이 밝혀져 다양한 치료방법과 효과적인 약제선택에 많은 진척이 있기를 바란다. 기존에 연구되지 않았던 acipimox가 혈중 lipoprotein(a)를 감소시킨다는 사실을 확인하였으며, 몇몇 연구^{12,36)}에서 효과에 대한 논란이 있었던 lovastatin이 본 연구에서 효과있다는 결과는 대상자 선택의 차이와 한국인이라는 인종적인 차이도 고려해야하지 않을까 사료된다.

본 연구의 제한점으로 대상군의 수가 적었고, 대상에서 탈락된 14명의 자료를 연구에 포함하지 못했으며 약물치료에 따른 각 지질의 변화를 보기위해 total cholesterol이 240mg/dL 이상인 대상만을 선택한 점이다. 또한 2개월간이라는 단기간동안 각 군에게 단독제제만을 투여하여 교차연구로 인한 각 약물들의 반응을 비교하지 못하였으며 대등한 조건의 control군을 통한 placebo효과를 파악하지 못한 것도 단점이라 하겠다. 이번 연구는 단기연구로서 acipimox나 lovastatin을 중단후 lipoprotein(a)의 혈중 수치에 대한 연구는 시행되지 못하였다. 향후 연구는 약제로서 감소된 lipoprotein(a)가 지속적으로 감소하는지, 지속적인 투여에서도 효과가 같은지, 또 지속적으로 감소되었다면 관상동맥질환의 위험인자로서 제거되는지에 대한 연구가 있어야 하겠다.

참 고 문 헌

- Rosseneu M, Fruchart JC, Bard JM, Nicaud V, Vinamont N, Cambien F, et al. Plasma apolipoprotein concentrations in young adults with a parental history of premature coronary heart disease and in control subjects. The EARS Study. European Atherosclerosis Research Study. Circulation 1994 ; 89(5) : 1967~73.
- Jacques G, Judish RM, Jose MO, Jennifer LJ, Steven RS, Keaven MA, et al. Lipoprotein cholesterol, apolipoprotein A-1 and lipoprotein(a) abnormalities in men with premature coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 1992 ; 19 :

- 792-802.
- 3) Berg K. A new serum type system in man—the Lp system. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1963 ; 59 : 369-82.
 - 4) Utermann G. The mysteries of lipoprotein(a). *Science* 1989 ; 246 : 904-10.
 - 5) Simon DI, Fless GM, Scanu AM, Loscalzo J. Tissue type plasminogen activator binds and is inhibited by lipoprotein(a). *Circulation* 1990 ; 82(Suppl III) : III-599.
 - 6) McLean JW, Tomlinson JE, Kuang WJ, Eaton DL, Chen EY, Fless GM, et al. cDNA sequence of human apolipoprotein(a) is homologous to plasminogen. *Nature* 1987 ; 330 : 132-7.
 - 7) Jauhiaien M, Koskinen P, Ehnholm C, Frick MH, Manttari M, Manninen V, et al. Lipoprotein(a) and coronary artery disease risk : A nested case-control study of the Helsinki Heart Study participants. *Atherosclerosis* 1991 ; 89 : 59-67.
 - 8) Ridker PM, Hennekens CH, Stampfer MJ. A prospective study of lipoprotein(a) and the risk of myocardial infarction. *JAMA* 1993 ; 270 : 2195-9.
 - 9) Hughes JK, Mendelsohn D. Serum lipoprotein(a) levels in 'normal' individuals, those with familial hypercholesterolemia, and those with coronary artery disease. *S Afr Med J* 1986 ; 78 : 758-65.
 - 10) 박현영, 김한수, 권혁문, 장양수, 조승연, 김현승. 관상동맥질환에서 Lp(a)의 임상적 의의. *순환기* 1993 ; 23(4) : 542-50.
 - 11) Genest J Jr, Jenner JL, McNamara JR, Ordovas JM, Silberman SR, Wilson PW, et al. Prevalence of lipoprotein(a) excess in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1991 ; 67(13) : 1039-45.
 - 12) Berg K, Leren TP. Unchanged serum lipoprotein(a) concentrations with lovastatin. *Lancet* 1989 ; 2(8666) : 812.
 - 13) Vessby B, Kostner G, Lithell H, Thomas J. Diverging effects of cholestyramine on apolipoprotein B and lipoprotein(a). *Atherosclerosis* 1982 ; 44 : 61-71.
 - 14) Maeda S, Okuno M, Abe A, Noma A. Lack of effect of probucol on serum lipoprotein(a) levels. *Atherosclerosis* 1989 ; 79 : 267-9.
 - 15) Gurakar A, Hoeg JM, Kostner G, Papadopoulos NM, Brewer HB Jr. Level of lipoprotein(a) decline with neomycin and niacin treatment. *Atherosclerosis* 1985 ; 57 : 293-301.
 - 16) 이향주, 민홍철, 박승호, 김상옥, 강웅택, 류왕성 등 : 한국인에서의 혈청지질의 변화. *대한내과학회잡지* 1992 ; 42: 500-10.
 - 17) Rider AK, Levy RI, Freidrickson DS. 'Sinking' prebeta lipoprotein and the Lp antigen. *Circulation* 1970 ; 42(Suppl III) : III-10.
 - 18) Dahlén G, Ericson C, Furberg C, Lundkvist L, Svardsudd K. Studies on an extra pre-beta lipoprotein fraction. *Acta Med Scand* 1972 ; 531 (Suppl) : 1-29.
 - 19) Albers JJ, Hazzard WR. Immunochemical quantification of human Lp(a) lipoprotein. *Lipids* 1974 ; 9 : 15-20.
 - 20) Kawakami K, Tsukada A, Okubo M, Tsukada T, Kobayashi T, Yamada N, et al. A rapid electrophoretic method for the detection of serum Lp (a) lipoprotein. *Clin Chim Acta* 1989 ; 185 : 147-52.
 - 21) Kostner GM, Avogadro P, Cazzolato G. Lipoprotein Lp(a) and the risk of myocardial infarction. *Atherosclerosis* 1981 ; 38 : 51-61.
 - 22) Rhoads GG, Dahlén G, Berg K, Norton N, Dannenberg AL. Lp(a) lipoprotein as a risk factor for myocardial infarction. *JAMA* 1986 ; 256 : 2540-4.
 - 23) Wang XL, Wilcken DE, Dudman NP. Early expression of the apolipoprotein (a) gene: relationships between infants' and their parents' serum apolipoprotein (a) levels. *Pediatrics* 1992 ; 89(3) : 401-6.
 - 24) Scott J. Lipoprotein(a)-thrombotic and anti-genic. *Br Med J* 1991 ; 303 : 663-4.
 - 25) Breslow JL. Genetics of lipoprotein disorders.

- Circulation 1993 ; 87(Suppl III) : III-16.
- 26) Moloterno DJ, Lange RA, Willard JE, Leffert CC, Gerard RD, Boerwinkle E, et al. Relation of plasma lipoprotein(a) infarct artery patency in survivors of myocardial infarction. Circulation 1993 ; 88 : 935-40.
- 27) Loscalzo J, Weinfeld M, Fless GM, Scanu AM. Lipoprotein(a), fibrin binding and plasminogen activation. Arteriosclerosis 1990 ; 10 : 240-5.
- 28) Miles LA, Fless GM, Levin EG, Scanu AM, Plow EF. A potential basis for the thrombotic risk associated with lipoprotein(a). Nature 1989 ; 339 : 301-3.
- 29) 김치정, 장학철, 김한수, 민용기, 신형호, 한인권 등 : Lipoprotein(a)의 농도에 영향을 미치는 질환 및 인자에 관한 연구. 대한지질학회지 1991 ; 1 : 65-70.
- 30) Zhang YY, Wang JX. Lipoprotein(a) as a risk factor for myocardial infarction. Chug-hua-Nei-Ko-Tsa-Chin 1991 ; 30(12) : 749-51.
- 31) 김치정, 유왕성, 유언호. 폐경후 여성에서 호르몬 대치료법시 프로게스테론의 Androgen-enic Activity가 지질과 Lipoprotein(a)에 미치는 영향. 순환기 1996 ; 26(5) : 1080-7.
- 32) Vaelimaeki M, Laitinen K, Ylikahrit R, Ehnholm C, Jauiainen M, Bard JM, et al. The effect of moderate alcohol intake on apolipoprotein A-1-containing lipoproteins and lipoprotein(a). Metabolism 1991 ; 40 : 1168-72.
- 33) Gavish D, Brewer JL. Lipoprotein reduction by N-acetylcysteine. Lancet 1991 ; 337 : 203-4.
- 34) Schimidt EB, Klausen IC, Kristensen SD, Lerlang HH, Faergeman O, Dyerberg J. The effect of n-3 polyunsaturated fatty acids on Lp(a). Clin Chim Acta 1991 ; 198 : 271-8.
- 35) Noma A, Maeda S, Okuno M, Abe A, Muto Y. Reduction of serum lipoprotein(a) levels in hyperlipidemic patients with alpha-tocopheryl nicotinate. Atherosclerosis 1990 ; 84 : 213-7.
- 36) Traindl O, Reading S, Franz M, Watschinger B, Klauser R, Pidlich H, et al. Treatment of hyperlipidemic kidney graft recipients with lovastatin: effect on LDL-cholesterol and lipoprotein(a). Nephron 1992 ; 62(4) : 394-8.

—Abstract—

The effects on serum lipoprotein(a) of antihyperlipidemic agents

Ki Tae Kim, M.D., Sung Je Park, M.D., Young Sung Suh, M.D.,
Dae Hyun Kim, M.D., Dong Hak Shin, M.D.

Department of Family Medicine, Keimyung University School of Medicine, Taegu, Korea

Background : Many studies to reduce serum lipoprotein(a) are done because serum lipoprotein(a) has been known to be an independent risk factor of coronary artery disease along with age, smoking, diabetes, hypertension, and hyperlipidemia. Till now, oral estrogen/androgen therapy, niacin analogue and plasmapheresis are known therapeutic methods. This study examined the relative effects of three antihyperlipidemic agents, acipimox, lovastatin, fenofibrate.

Methods : Among 70 subjects (male – 19, female – 51) with their serum cholesterol level of more than 240mg/dL, 56 subjects who were completed 2 months antihyperlipidemic treatment (acipimox – 20, lovastatin – 18, fenofibrate – 18) were examined for baseline total cholesterol, HDL cholesterol, triglyceride, and lipoprotein(a) and were followed up 2 months later.

Results : Mean values of each group for acipimox, lovastatin, fenofibrate were as follows: total cholesterol (268.1 ± 19.03 , 287.1 ± 36.42 , 268.9 ± 25.99), HDL cholesterol (43.5 ± 10.99 , 42.7 ± 11.88 , 37.9 ± 8.20), triglyceride (226.1 ± 165.03 , 260.4 ± 175.98 , 234.3 ± 124.33), LDL cholesterol (179.3 ± 30.40 , 192.3 ± 41.52 , 184.1 ± 38.08), lipoprotein(a) (26.2 ± 15.32 , 34.8 ± 18.56 , 29.9 ± 12.58). Mean percentile reduction of lipoprotein(a) was acipimox – 41.4% ($P < 0.0001$), lovastatin – 22.2% ($P < 0.0001$), fenofibrate – 16.1% ($P < 0.05$), and p value was less than 0.05 in the comparison of groups. Lipoprotein(a) showed no relations with age, sex, BMI, WHR, smoking, total cholesterol, HDL cholesterol, triglyceride and LDL cholesterol. After 2 months treatment, mean reduction percentages of total cholesterol was acipimox – 12.2% ($P < 0.0001$), lovastatin – 17.6% ($P < 0.0001$), fenofibrate – 8.85% ($P < 0.05$). LDL cholesterol was acipimox – 16.12% ($P < 0.0001$), lovastatin – 22.89% ($P < 0.0001$), fenofibrate – 12.06% ($P < 0.05$). Triglyceride was acipimox – 17.24% ($P < 0.0001$), lovastatin – 17.39% ($p < 0.0001$), fenofibrate – 9.78% ($P < 0.05$). HDL cholesterol was elevated in acipimox – 17.24% ($P < 0.05$), lovastatin – 16.10% ($P < 0.05$) and fenofibrate – 12.06 ($P < 0.05$). In total cholesterol ($P < 0.05$) and LDL cholesterol ($P < 0.05$), there were significant differences among 3 groups, but not in HDLcholesterol and triglycerides.

Conclusion : In two months treatment of acipimox, lovastatin and fenofibrate in hyperlipidemic patients, lipoprotein(a), known for independent risk factor of coronary artery disease, was reduced significantly in the order of acipimox, lovastatin and fenofibrate. (J Korean Acad Fam Med 2000; 21 : 234~243)

Keywords : hyperlipidemia, lipoprotein(a), acipimox, lovastatin, fenofibrate