대한내과학회지 : 제 57 권 제 5 호 1999

한국인에서 심바스타틴의 효과와 부작용 분석을 위한 多機關 공동 임상 연구

전국 25개 대학병원 순환기내과로 구성된

한국-심바스타틴 연구자

• 責任硏究者 : 박영배(서울의대)
• 組織委 顧問 : 서정돈(성균관의대), 배종화(경희의대), 노영무(고려의대), 이원로(성균관의대)
• 硏 究 者 : (가나다 순)
가천대 길병원 손민수, 경북대병원 채성철, 경희대병원 김권삼, 계명대 동산병원 김권배, 고려대 안암병원 안정천, 동아대병원 김종성, 부산대병원 신영우, 서울대병원 박영배, 서울대 보라매병원 김철호, 성균관대 삼성제일병원 신현호, 성균관대 삼성의료원 박정의, 연세대 신촌병원 조승연, 울산대 중앙병원 이철환, 원광대병원 정진원, 원주대 기독병원 최경훈, 이화대 동대문병원 신길자, 인제대 상계백병원 이건주, 전남대병원 강정채, 전북대병원 고재기, 조선대병원 홍순표, 중앙대 필동병원 유언호, 충남대병원 전은석, 충북대병원 김동운, 카톨릭대 성바오로병원 김재형, 한림대 강동성심병원 임종윤
• 中央實驗室 硏究者 : 김효수(서울의대), 채인호(서울의대), 최성준(충남의대)
• 執筆硏究者 : 김효수(서울의대)

=Abstract=

Korean multicenter clinical trial of simvastatin (KS-1 study)

Korean Simvastatin-1 Investigators
from 25 Hospitals in Korea

• Principal investigator : Young-Bae Park(Seoul National University Hospital)
• Organizing committee : Jung-Don Seo(SungKyunKwan University, Samsung Hospital), Jong-Hwa Bae(KyungHee University Hospital), Young-Moo Rho(Korea University, Anam Hospital), Won-Ro Lee(SungKyunKwan University, Samsung Hospital)
• Investigators
Min-Soo Sohn(Gachon Colleage of medicine, Gil Hospital), Shung-Chull Chae (Kyungpook National University Hospital), Kwon-Sam Kim(KyungHee University Hospital), Kwon-Bae Kim(Keimyung University, Dongsan Hospital), Jung-Chun Ahn (Korea University, Anam Hospital), Jong-Seong Kim(Dong-A University Hospital), Yung-Woo Shin(Pusan National University Hospital), Young-Bae Park(Seoul National University Hospital), Cheol-Ho Kim(Seoul National University, Boramae Hospital), Hyun-Ho Shin(SungKyunKwan University, Samsung Cheil Hospital), Jeong-Euy Park(SungKyunKwan University, Samsung Hospital), Seung-Yun Cho(Yonsei University, Severance Hospital), Cheol-Whan Lee(Ulsan University, Asan Hospital), Jin-Won Jeong(Wonkwang University Hospital), Kyung-Hoon Choe(Yonsei University, Won Ju Christian Hospital), Gil-Ja Shin(Ewha Womans University, Tong Dae Mun Hospital), Kun-Joo

• 접 수 : 1999년 8월 19일
• 통 과 : 1999년 9월 13일
• 교신저자 : 김효수, 서울특별시 종로구 연건동 28번지 서울대학교병원 순환기 내과(110-744)
E-mail : hyosoo@plaza.snu.ac.kr

Rhee(Inje University, Sangkei Paik Hospital), Jung-Chaee Kang(Chonnam National University Hospital), Jae-Ki Ko(Chonbuk National University Hospital), Son-Pyo Hong(Chosun University Hospital), Un-Ho Ryoo(Chungang University, Pil-dong Hospital), Eun-Seok Jeon(Chungnam National University Hospital), Dong-Woon Kim(Chungbuk National University Hospital), Jae-Hyung Kim(The Catholic University, St. Paul's Hospital), Chong-Yun Rim(Hallym University, Kangdong Sacred Heart Hospital)

- Investigators at core laboratory : Hyo-Soo Kim(Seoul National University Hospital), In-Ho Chae(Seoul National University Hospital), Sung-Choon Choe(Choongnam University Hospital)
- Writing investigator : Hyo-Soo Kim(Seoul National University Hospital)

Background : The aim of this study was to investigate the efficacy of simvastatin to improved lipid profiles in hypercholesterolemic Korean patients.

Methods : From 25 hospitals in Korea, 478 hypercholesterolemic patients were enrolled from November 1996 to April 1998. The inclusion criteria was hypercholesterolemia over 240 mg/dl after diet therapy for 1 month or hypercholesterolemia over 220 mg/dl in patients with definite evidence of ischemic heart disease. Simvastatin 10mg was started and doubled up to 40mg if total cholesterol level remained higher than 200 mg/dl at monthly check. Of 478 subjects, 344 patients in whom study protocol was not violated were analyzed.

Results : Male to female ratio was 27:73 and 47% of the subjects were in 6th decade. Hypertension, coronary artery disease, and diabetes mellitus were present in 30, 10, and 4% of the subjects. Baseline lipid profile (mean of total cholesterol-LDL-HDL-triglyceride mg/dl) was 274-185-52-188. The dose of simvastatin for 3 months was 10/10/10mg in 61% of subjects, 10/20/20mg in 21%, 10/10/20mg in 7%, and 10/20/40mg in 12%.

The change of total cholesterol level(before-4wk-8wk-12wk-withdrawal 4wk) was 274-209-205-198-250, and the maximal reduction rate was 27%. The change of LDL-cholesterol was 185-123-116-110-159, with maximal reduction rate 39%. The change of HDL-cholesterol was 52-54-56-55-54, with maximal increase rate 9%. The change of tryglyceride was 188-161-164-162-189, with maximal reduction rate 15%. The value before/after treatment of ApoA1, ApoB, and Lp(a) was 129/129, 138/83, and 9.3/10.7, respectively. The level of LDL-cholesterol at the end of treatment was below 100mg/dl in 36% of subjects, 100-130 in 45%, 130-160 in 16%, and over 160mg/dl in 4%. The reduction rate of LDL-cholesterol was different between subjects whose LDL decreased below 100 and those whose LDL did not decrease below 130mg/dl, which suggests the existence of the individual difference of responsiveness to simvastatin. There were only 3 subjects (0.9%) who showed increase of liver enzyme over 3 times as the upper normal limit.

Conclusion: Simvastatin is effective in improving lipid profiles in hypercholesterolemic Korean patients without serious side effects. (Korean. J. Med 57:906-915, 1999)

Key Word : Simvastatin, Hypercholesterolemia, Multicenter trial

서 론

혈중 콜레스테롤치가 높아질수록 허혈성심질환의 발생이 증가한다는 가설은 1971년도에 미국의 프래밍햄 연구 결과가 보고되면서 최초로 제시되었다[1]. 이후 소규모의 비슷한 연구결과가 이 가설을 지지하였으며, 35만여 명의 인구를 분석하여 혈중 콜레스테롤치가 상승할수록 허혈성심질환에 의한 사망률이 증가한다는 MRFIT 연구 결과가 1986년도에 발표되면서, 이 가설이 사실로서 인정되었다[2].

따라서 허혈성심질환의 발생과 이에 의한 사망률을 줄이기 위해서, 혈중 콜레스테롤치를 낮추는 치료가 활성화되었는데, 이제까지 개발된 것 중에서 가장 효과적인 것이 바로 스타틴계 약물이다. 즉 이 약물은 그 동안

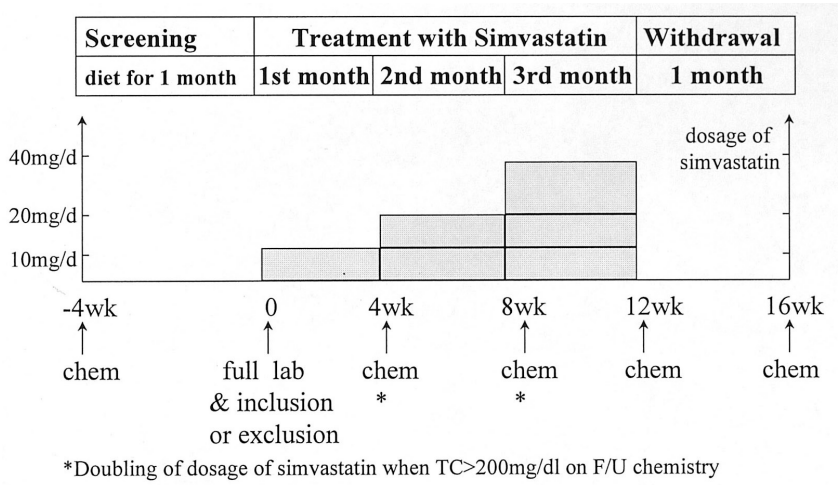

Figure 1. 연구 디자인. 한달간의 식이요법후 지질치를 분석하여 포함기준에 들면 심바스타틴을 투여한다. 10mg부터 시작하며 미달 지질치 검사상 총콜레스케롤치가 200 mg/dl 이상에 머물게 되면 용량을 2배로 늘린다. 3개월 투약후 1개월동안 중단한 상태에서 지질치가 얼마나 원래대로 올라가는지 분석하기도 하였다.

몇 개의 대규모 임상연구에서 그 효과가 입증되고 있는데, 예를 들면, 총콜레스테롤치가 212에서 309 mg/dl (저비중지단백 콜레스테롤치 평균=188 mg/dl)에 달하는 허혈성심질환 환자에서뿐만 아니라(4S)3), 총콜레스테롤치가 240 mg/dl이하 (저비중지단백 콜레스테롤치 평균=139 mg/dl)인 허혈성심질환 환자에서도(CARE)4), 심혈관계 사건의 재발을 효과적으로 억제하는 2차 예방 효과를 발휘함이 증명되었다. 나아가서 허혈성심질환이 없는 일반인에서도 총콜레스테롤치가 평균 270 mg/dl (저비중지단백 콜레스테롤치 평균=192 mg/dl)에 달하는 고위험군이나(WOSCOPS)5), 총콜레스테롤치가 평균 222 mg/dl (저비중지단백 콜레스테롤치 평균=150 mg/dl)에 불과한 저위험군(AFCAPS/TexCAPS)6) 모두에서 허혈성심질환의 발병을 효과적으로 억제하는 1차 예방 효과도 있음이 증명되었다. 이 들 대규모 연구에서 스타틴계 약물은 5년 이상 투여되었는데 僞藥群에 비교해서 부작용이 없으면서, 저비중지단백-콜레스테롤치를 23%에서 35%에 이르기까지 감소시켜, 심혈관계 사건 수를 24%에서 37%에 이르기까지 감소시켰다.

이와 같이 스타틴계 약물은 부작용이 거의 없으면서 콜레스테롤치를 효과적으로 떨어뜨려서 허혈성심질환에 의한 사망률을 감소시키는 것으로 입증되고 있으나, 이들 결과들이 모두 서양인을 대상으로 한 자료이다. 이에 본 연구에서는, 전국 25개 대학병원 순환기내과가 공동으로, 이 약물 중에서 최근에 개발되어 그 효과가 강력한 것으로 평가받는 심바스타틴이 한국인에게도 부작용이 거의 없이 우수한 지질 강하 효과를 발휘하는 지를 확인하고자 하였다.

연구 방법

1. 연구 개요 (Figure 1)

혈중 총콜레스테롤치가 240 mg/dl 이상인 고콜레스테롤혈증 환자를 대상으로, 우선 1개월동안 식이요법을 실시한 후, 재검사를 시행하여 계속 240 mg/dl이상일 경우, 심바스타틴을 3개월간 투여하여 그 효과와 부작용을 측정하였다. 그 이후에 심바스타틴을 중단한지 1개월 만에 다시 검사를 하여 어느 정도 원상 복귀하는지를 확인하였다(Figure 1).

심바스타틴의 투여 량은 10mg으로 시작하였는데, 매월 혈액검사를 실시하여 총콜레스테롤치가 200mg/dl 미만으로 하강하면 용량을 그대로 유지하지만, 만약 200mg/dl 미만으로 감소하지 않으면 심바스타틴 용량을 2배로 늘렸다. 이와 같은 지침에 의거하여 심바스타틴을 투여한 결과, 최종 분석대상이 되었던 344명 중에서, 61%의 환자는 10mg으로 3개월간 유지하였으나, 21%의 환자는 10-20-20mg, 7%는 10-10-20mg, 12%는 10-20-40mg등으로 증량이 필요하였다.

부작용을 점검하기 위해서 매월 시행하는 혈액검사에는 간기능, 콩팥기능, 근육효소검사, 적혈구, 백혈구, 혈소판 검사 등이 포함되었다. 이와 같은 객관적 변수 외에도 매월 설문지와 이학적 검사를 통하여 부작용 여부를 점검하였다.

2. 연구 대상

대상환자로서의 포함 기준은 (1) 1개월의 식이요법에도 불구하고 혈중 총콜레스테롤치가 240mg/dl이상인 사람, 혹은 (2) 허혈성심질환의 객관적인 증거가 있는 환자로서 총콜레스테롤치가 220mg/dl이상인 환자이었다. 객관적인 증거라 함은 관동맥조영술 상 50%이상의 협착 병변이 있거나, 최근 6개월 이상 이전에 심근경색증, 관동맥

성형술, 관동맥우회로수술을 받은 병력을 말한다. 최근 6개월 이내에 이러한 병력이 있는 환자들은 제외하였다.

제외기준은 (1) 최근 6개월 이내에 급성관동맥증후가 있었거나, 관동맥성형술, 관동맥우회로수술을 받은 경우, (2) 지질대사에 영향을 미치는 당뇨병, 갑상선기능이상, 신증후군 등이 있는 경우, (3) 500mg/dl이상의 심한 高중성지방혈증이 있는 경우, (4) 간담도계 질환이 있는 경우, (5) 75이상의 高齡과 18이하의 低齡, (6) 임산부와 수유부, 혹은 (7) 지질대사에 영향을 끼치는 약물을 복용하는 사람 등이었다.

총 478명이 포함되었으며, 30.1%에 해당하는 144명이 프로토콜에 위배되어 제외되었고, 연구 도중 14.6%에 해당하는 70명이 탈락하였으며, 55.2%에 해당하는 264명이 연구를 완료하였다. 프로토콜을 위배하지 않았던 334명에 대해서 분석을 시행하였다. 이 중에서 중도 탈락한 70명은 탈락하기 전까지의 자료를 이용하였다.

프로토콜을 위배한 내용을 열거하면, (1) 매월 시행하는 혈액검사 중 1가지라도 누락된 경우, (2) 추적 검사 일자가 불명확하게 기재된 경우, (3) 포함기준, 제외기준에 어긋난 경우, (4) 정해진 추적 검사 일자를 어긴 경우, 등이었다. 중도에 탈락한 이유를 열거하면, 70명중 9명만이 불명확한 부작용을 이유로 연구에 계속 참여하는 것을 거절하였으며, 그 외의 61명은 뚜렷한 이유 없이 거절하였다.

3. 연구 진행

전국 25개 대학병원에서 1996년 11월부터 환자를 모으기 시작하였으며, 중간결과보고는 1997년 10월 대한순환기학회 추계학술대회 석상에서 발표하였다. 1998년 4월에 연구를 마감하였고, 자료의 분석과 보완작업이 1998년 5월에서 8월까지 이루어졌으며, 최종 결과보고는 1998년 10월 대한순환기학회 추계학술대회 석상에서 발표하였다.

4. 통계적 분석

SAS for Windows 6.12를 이용하여 통계적 분석을 시행하였다. 치료전의 지질 치에 대한 치료후의 값 비교는 paired t-test를 이용하였다.

결 과

1. Demographic characteristics

대상환자 334명 중에서 여성이 243명, 남성이 91명이었으며, 그 나이 분포는 Figure 2에서 보는 바와 같이 50대가 가장 많았다. 여성의 경우에는 60대가 뒤를 이었으며, 남성의 경우에는 40대가 뒤를 이어, 여성의 경우에 나이가 더 많았다. 전체 대상군중 30%에서 고혈압이 있었고, 10%에서 관동맥질환이 있었으며, 4%에서 당뇨병이 존재하였다.

2. 치료전의 지질 수치 (Table 1)

일 개월 간의 식이요법후 측정한 대상군의 지질 농도는 Table 1에서 보는 바와 같다. 저비중脂蛋白-콜레스테롤치가 180mg/dl를 넘을 정도로 비교적 고콜레스테롤혈증이 심한 사람들이었으며, 고비중脂蛋白콜레스테롤치는 여성에서 유의하게 남성보다 높았다.

3. 심바스타틴의 지질강하 효과 (Table 2, Figure 3)

Table 2에서 보는 바와 같이, 심바스타틴을 3개월 간 투여한 결과, 총콜레스테롤치는 274에서 198mg/dl로 감소하였는데, 첫 1개월째에 효과의 대부분이 발휘되었으나, 최저점은 3개월째에 도달하였다. 심바스타틴을 중지하고 1개월 후에는 250mg/dl로 다시 상승하여, 약을 투여할 때에만 약효가 발휘되는 것을 알 수 있었다. 저비중脂蛋白콜레스테롤치는 185에서 110mg/dl로 하강하였으며, 중지후 1개월 후에는 다시 159mg/dl로 상승하였

Table 1. 식이요법후 투약전의 지질치

(mg/dl)	Female (N=243)	Male (N=91)	Total (N=334)
TC	275±31	270±27	274±30
LDL-C	186±36	180±35	185±36
HDL-C	54±13*	47±11*	52±13
TG	178±81	215±113	188±92

*p< 0.01, female vs male

Table 2. 투약전, 심바스타틴 투약 3개월, 중단 1개월 시점에서의 지질치 변화

(mg/dl)	Total-C	LDL-C	HDL-C	TG
Pre Tx	274±30	185±36	52±13	188±92
4wk	209±36	123±35	54±14	161±81
8wk	205±31	116±34	56±20	164±97
12wk	198±28	110±27	55±15	162±79
Withdrawal 1mo.	250±37	159±38	54±16	189±91

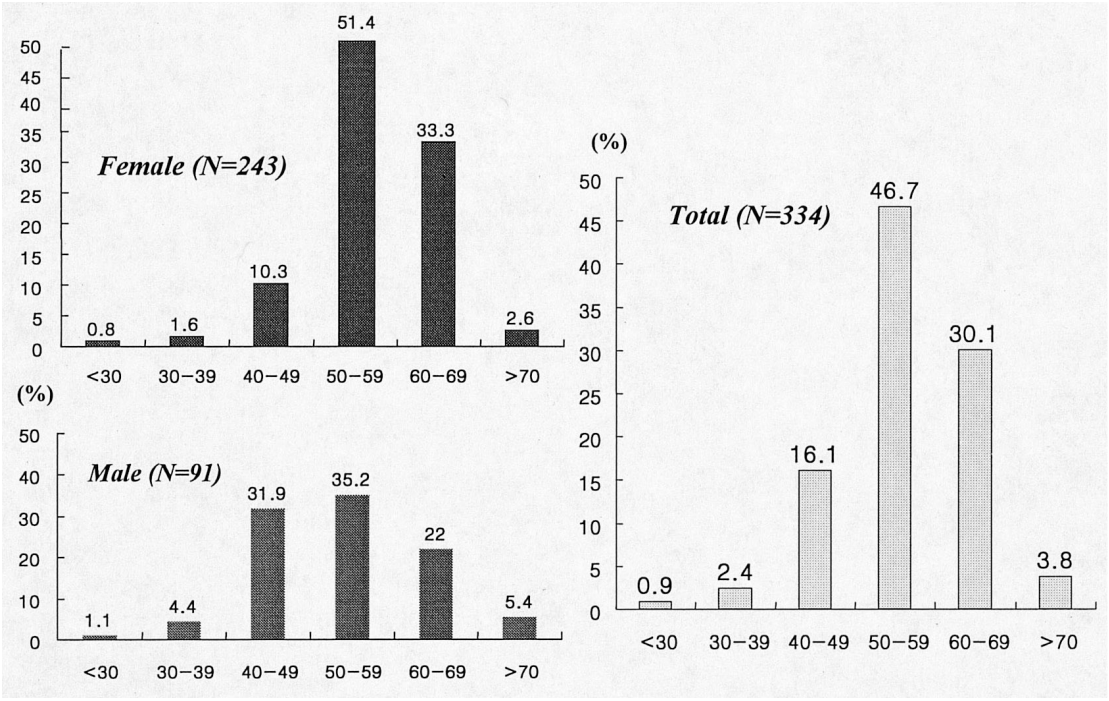

Figure 2. 대상환자의 성별 나이 분포도. 남자보다 여자가 많았으며, 연령별로는 50대가 가장 많았다. 여자의 경우는 그후 60대가 뒤를 이었으나, 남자의 경우는 40대가 뒤를 이었다.

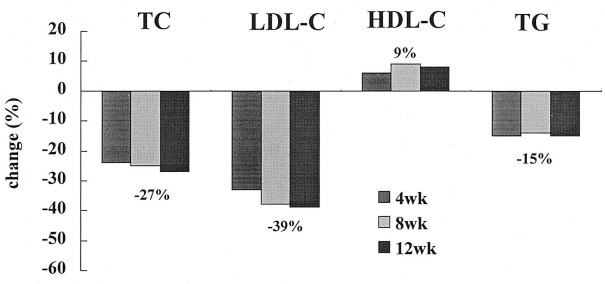

Figure 3. 심바스타틴 투약 3개월간의 지질치 변화폭. 총콜레스테롤치는 27% 감소, 저비중지단백콜레스테로치는 최대39% 감소, 고비중지단백콜레스테롤치는 최대9% 상승, 중성지방치는 최대 15% 감소하였다.

다. 고비중脂蛋白콜레스테롤치는 52에서 56 mg/dl로 상승하였다가 중지후 1개월째에는 54로 약간 감소하였다. 중성지방치는 188에서 162 mg/dl로 감소하였다가, 중지후 1개월째에는 다시 189로 상승하였다. 이를 비율로 환산하면, Figure3 에서 보는 바와 같이, 총콜레스테롤치는 27% 감소하였으며, 저비중脂蛋白콜레스테롤치는 39% 감소, 고비중脂蛋白콜레스테롤치는 9% 상승, 중성지방치는 15% 감소한 것이었다. 심바스타틴의 이러한 효과는 남녀간에 차이가 없었다.

4. **아포지단백과** Lp(a)**에 대한 효과** (Figure 4)

97명의 환자에서는 치료전과 3개월 치료후의 아포지단백과 Lp(a)에 대한 검사도 가능하였는데, 아포A1치는 치료전 평균 129±26 mg/dl 에서 치료후 평균 129±30 mg/dl로 1.4% 정도 상승하였으며, 아포B치는 138±

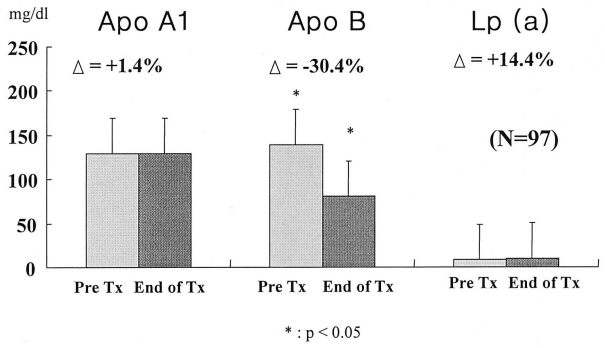

Figure 4. 심바스타틴 3개월 투여 전후의 아포지단백, Lp(a) 치의 변화. 아포A1, Lp(a)치는 유의하게 변하지는 않았으나, 아포B는 30%정도 감소하였다.

24mg/dl에서 83±24mg/dl로 30.4% 정도 감소하여, 심바스타틴이 아포지단백 프로필을 개선시키는 것으로 드러났다. 한편 Lp(a)치는 9.3±13.6에서 10.7±17.6mg/dl로서 약간 상승하는 경향이 있었다.

5. **심바스타틴에 대한 반응도의 다양성**(Figure 5, 6)

3개월 치료후 최종 저비중脂蛋白콜레스테롤치가 100mg/dl미만으로 내려간 환자가 36%이었으며, 100-

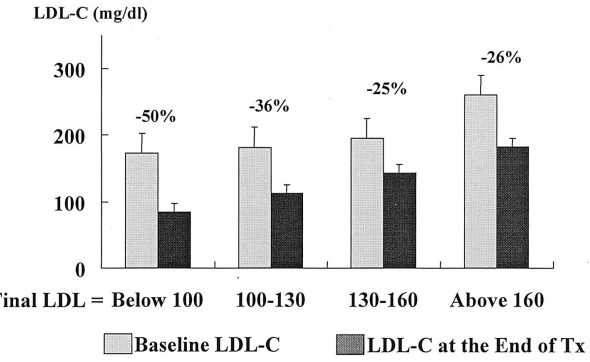

Figure 6. 치료후 저비중지단백콜레스테롤치로 나눈 4군에서의 지질 강하폭. 최종 LDL-C치가 현저하게 감소한 군은 치료전의 수치도 낮았으며, 강하폭도 현저하게 좋았다. 반면 최종 LDL-C치가 만족스럽게 떨어지지 못한 군은 치료전의 수치도 높았으며, 강하폭도 미미하였다.

130으로 내려 간 경우가 45%, 130-160에 머문 경우가 16%, 160 이상으로 유지된 경우가 4%에 달하였다. 즉 일부의 환자에서는 저비중脂蛋白콜레스테롤치가 만족스럽게 떨어지지 않은 것으로 드러났는데, Figure5 에서 보는 바와 같이, 심바스타틴을 매월 증량해야 했던 환자군에서 만족스럽지 못한 경우가 가장 많았다. 따라서 이렇게 최종 저비중脂蛋白콜레스테롤치가 만족스럽지 못

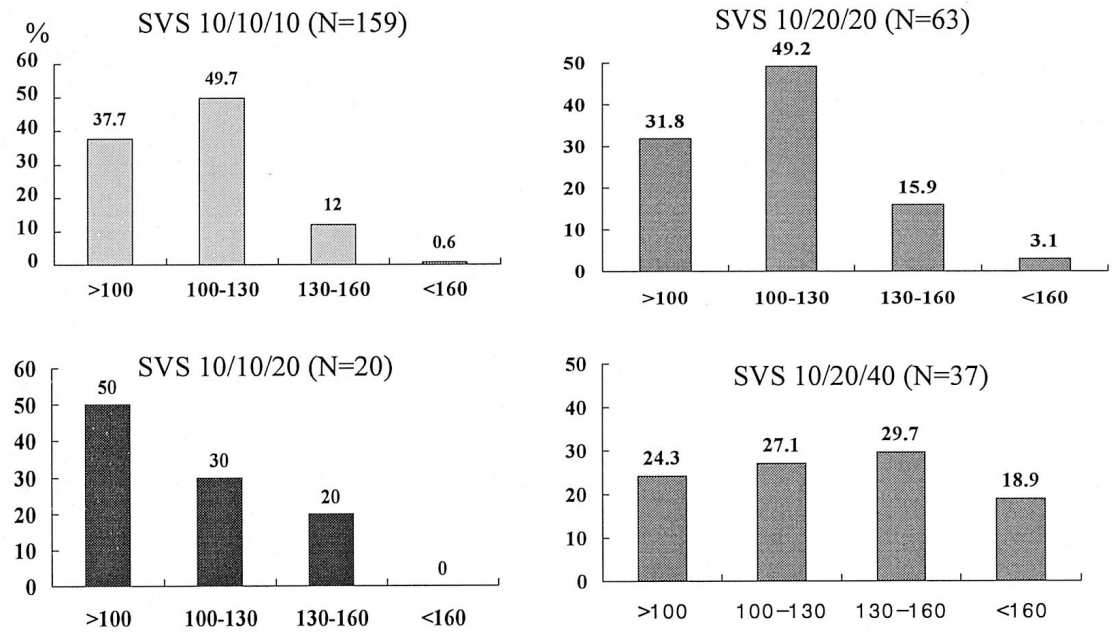

Figure 5. 심바스타틴 투여량으로 나눈 4군에서 3개월 치료후 LDL-C 치의 분포도. 최종 LDL-C치가 만족스럽게 떨어지지 못한 사람들이 고용량 군에 많이 있었다. 즉 최종 LDL-C미미하게 감소하였던 것은 저용량을 투여했기 때문이 아니라는 것을 말한다.

Table 3. 심바스타틴 3개월 치료 중에 관찰되었던 주관적 불편 사항

	Female(N=243)		Male(N=91)		Total(N=334)	
	N	%	N	%	N	%
Clinical Adverse Effects	8	3.3	5	5.5	13	3.9
Myalgia	1	0.4	2	2.2	3	1.0
Dyspnea	1	0.4			1	0.3
Gastrointestinal symptoms indigestion, anorexia, nausea, constipation, diarrhea, flatulence	5	2.1	1	1.1	6	1.8
Body as a Whole fatigue, headache, dizziness, edema, sweating	5	2.1	3	3.3	8	2.4

한 것은 저용량을 투여했기 때문이 아니고 심바스타틴에 대한 반응도가 떨어져 있기 때문이라는 것을 시사한다. 다시 말하면, Figure6 에서 보는 바와 같이, 최종 저비중脂蛋白콜레스테롤치가 낮았던 군은 치료전의 수치가 낮음에도 불구하고 치료에 의한 落幅이 50%에 달할 정도로 현저하였다. 이에 반하여, 최종 저비중脂蛋白콜레스테롤치가 높았던 군은 치료전의 수치가 높음에도 불구하고 치료에 의한 落幅이 26%에 지나지 않았다.

6. **심바스타틴의 부작용**(Table 3)

객관적인 부작용으로서 잘 알려진 간, 근육 장애의 빈도를 살펴보면, SGOT/SGPT치가 정상치의 3 배 이상 상승한 경우가 3건으로서 0.9%이었으며, 근육 효소치가 상승한 경우는 없었다. 주관적인 부작용으로서는 Table 3에서 보는 바와 같이, 약 3.9%의 환자가 의사표시를 하였는데, 비특이적인 전신증상이 2.4%, 소화불량이 1.8%, 근육통이 1%에 지나지 않았다.

고 안

본 연구에서는 혈중 콜레스테롤치가 높은 한국인을 대상으로 심바스타틴을 3개월간 투여하여 그 효과와 부작용을 살펴보았다. 그 효과는 1개월부터 나타나기 시작하여 3개월째 최고조에 달하였는데, 총콜레스테롤치는 27% 감소하였고, 저비중脂蛋白콜레스테롤치는 39% 감소, 고비중脂蛋白콜레스테롤치는 9% 상승, 중성지방치는 15% 감소하였다. 그리고 아포지단백B는 30% 감소하였으며, 아포지단백A와 Lp(a)치는 유의한 변화가 없었다. 이러한 지질강하효과는 개인마다 약간씩 차이가 있었는데, 치료 전의 콜레스테롤치가 높은 사람일수록 치료에 의한 콜레스테롤치 하강 율이 저조하였다. 한편 심바스타틴에 의한 부작용으로서는 0.9%의 환자에서만 간효소 치가 정상범위의 3배 이상 상승하였으며, 근육 효소 치가 이처럼 상승한 경우는 없었다.

본 연구의 대상환자의 특징은, 첫째 남자보다 여자환자가 많이 포함되어 있다는 것인데 이는 서양에서 수행된 대규모 임상연구 대상환자들이 주로 남자를 대상으로 한 것과 대조적이다. 즉, '4S'[3], 'CARE'[4], 'WOSCOPS'[5], 'AFCAPS/TexCAPS'[6] 연구에서는 남/녀 대상환자수가 각각 3617/817, 3583/576, 6595/0, 5608/997명으로서 대부분 남자환자 위주의 연구이었다. 이러한 차이점은 한국에서는 남성보다 여성에서 혈중 콜레스테롤치가 높은 경향이 있음을 시사한다. 실제로, 58만여 명의 한국인 집단에서 측정한 콜레스테롤치 자료를 보면[7], 55세에서 74세 사이의 인구에서는 여성이 남성보다 총콜레스테롤치가 20mg/dl 정도 높은 약 220 mg/dl 인 것으로 드러나 있다. 이들 중 고지혈증의 범주에 드는 2만 8천여 명의 자료를 보아도, 45세에서 64세 사이의 인구에서 여성이 남성보다 총콜레스테롤치가 10 mg/dl 정도 높은 약 280 mg/dl 인 것으로 드러나고 있다. 이러한 현상의 이유로서는 우선 여성에서는 폐경 전에는 에스트로젠이 있기 때문에 고비중脂蛋白콜레스테롤치가 높은 데 기인할 수 도 있지만, 폐경 이후의 여성에서도 총콜레스테롤치가 높기 때문에 고비중脂蛋白콜레스테롤치만의 이유 때문은 아니다. 본 연구 결과에서도 보는 바와 같이, 여성에서는 저비중脂蛋白콜레스테롤치도 높은 것으로 드러나고 있다. 요컨대, 한국에서는 병

원을 찾는 고콜레스테롤혈증 환자들은 여성이 남성보다 훨씬 많은데, 이는 한국인 폐경기 이후의 여성에서는 남성보다 콜레스테롤치가 높다는 자료와 일치하는 것이다.

본 연구 대상환자의 식이요법 후 투약전의 저비중脂蛋白콜레스테롤치의 평균값은 185 mg/dl 이었는데, 이 수준은 심한 고지혈증의 환자를 대상으로 한 외국의 '4S', 'WOSCOPS' 연구에서 보인 188, 192 mg/dl 와 비슷한 수준이었다. 반면, 비교적 정상범위에 가까운 지질치를 가진 환자를 대상으로 한 외국의 'CARE', 'AFCAPS/TexCAPS' 연구에서 보인 139, 150mg/dl 보다는 훨씬 높은 수준이었다.

이러한 환자에서 심바스타틴을 투여한 결과 저비중脂蛋白콜레스테롤치가 39% 감소한 110 mg/dl 수준으로 떨어졌는데, 이는 심바스타틴을 2/3환자에서는 20mg, 1/3환자에서는 40mg을 사용했던 '4S' 연구에서 보인 35% 감소 수준과 비슷하였다. 한편, 프라바스타틴 40mg을 사용하였던 'CARE', 'WOSCOPS' 연구에서는 각각 30%, 26%씩 감소하였으며, 로바스타틴 20 혹은 40 mg을 사용하였던 'AFCAPS/TexCAPS' 연구에서는 23% 감소하였다. 이와 같은 결과는 한국인에서도 서양인과 같이 심바스타틴이 효과적이라는 것과, 한국인에서 필요한 투여량이 서양인에서보다 적다는 것을 시사한다. 그리고 심바스타틴이 같은 용량의 프라바스타틴이나, 로바스타틴보다 더 강력하다는 것도 알 수 있다. 즉 'CURVES'[8] 연구 결과에서 보듯이 아토바스타틴 10 mg = 심바스타틴 20 mg = 프라바스타틴 40 mg = 로바스타틴 60 mg 이라는 등식이 성립한다는 것이다. 그러나 동일 용량에서의 효능의 강약은 별로 중요한 인자가 될 수 없다. 왜냐하면, 스타틴계 약물은 용량을 늘려서 복용한다고 해서 부작용이 비례해서 증가하는 것이 아니기 때문에, 효능이 약한 약일지라도 얼마든지 부작용 없이 용량을 늘려서 강한 약과 같은 효능을 얻을 수 있기 때문이다. 따라서 보다 더 중요한 인자는 같은 효능을 얻는데 드는 약값이라고 생각된다. 왜냐하면, 고콜레스테롤혈증과 허혈성심질환이 매우 흔한 서양 선진제국에서조차, 2차 예방이나 고위험 군에서의 1차 예방을 위해서 스타틴계 약물을 사용하는 것은 경제적 이점이 있지만, 다른 위험인자가 적으면서 단지 콜레스테롤치가 높다고 해서 시행하는 1차 예방에는 비용이 너무 많이 든다는 비판이 제기되고 있기 때문이다[9].

고비중脂蛋白콜레스테롤치는 본 연구에서는 약 9% 상승하였는데, 심바스타틴 20 혹은 40mg을 사용하였던 국외의 '4S', 'MAAS'[10] 연구에서도 각각 8, 9% 상승한 것으로 보고된 바가 있어서, 한국인에서도 동일한 효과가 있는 것을 알 수 있었다.

본 연구 대상환자중 약 60%는 심바스타틴 10mg으로도 목표치까지 치료효과를 거둘 수 있었으나, 약 30% 환자에서는 20mg까지 증량이 필요하였으며, 약 10%의 환자에서는 40mg까지 증량해야 했었다. 미국 'National Cholesterol Education Program의 Adult Treatment Panel-II'의 지침에 의거하면[11,12], 본 연구의 대상 환자군은 그 임상적 특성상 저비중脂蛋白콜레스테롤치가 130mg/dl미만을 유지해야 될 것으로 생각되는데, 전술한 용량을 사용하였을 때, 80%의 환자에서는 저비중脂蛋白콜레스테롤치가 130mg/dl미만으로 감소하여 목표치를 달성할 수 있었다. 반면 15%의 환자는 치료 후 저비중脂蛋白콜레스테롤치가 여전히 130 mg/dl이상을 보였으며, 약 5%의 환자는 160 mg/dl 이상에 머물렀다. 이렇게 치료효과가 두드러지지 않는 환자 군들은 투여량이 적었던 것이 아니고, 같은 용량 혹은 더 높은 용량에도 불구하고, 치료전후 저비중脂蛋白콜레스테롤치 하강율이 25% 대에 머물렀다. 이러한 반응도의 차이는 병행한 식이요법과 생활요법을 얼마나 준수하였는가에 의해서 영향을 받았으리라고 생각되지만, 여기에 더해서 치료효과가 미미했던 군에 가족성高콜레스테롤血症과 같은 심한 고지혈증을 앓고 있는 환자가 상당수 포함되어 있기 때문이라고 추정된다. 여기에 더해서 이 군이 심각한 유전성 질환이외의 원인에 의해서 심바스타틴 약제에 대한 반응도가 둔감할 가능성도 있지 않을까 생각된다. 실제로 cholesterol ester transfer protein(CETP), lipoprotein lipase(LPL), beta-fibrinogen 유전자의 다형성에 따라서 프라바스타틴에 대한 반응도가 차이가 난다는 보고가 있기 때문에[13], 심바스타틴에 대한 반응도가 떨어지는 환자 군의 유전적 배경을 분석하는 것이 추후 필요할 것으로 생각된다.

심바스타틴의 부작용으로서는 간효소치가 정상범위의 3배 이상 상승한 경우가 3명(0.9%) 있었을 뿐 그외의 객관적인 부작용은 없었다. 5년 동안 투여하였던 '4S' 연구에서는 간효소치가 상승한 비율이 3%에 달하였는데, 위약 군이 2.5%이었기 때문에 약 0.5%정도가 심바스타틴에 의한 것으로 간주한다면, 심바스타틴의 간에 대한 부작용 비율은 1% 이하에 머문다는 것을 유추할 수 있

겠다. 근육에 대한 부작용은 본 연구에서는 발견되지 않았는데, '4S' 연구 결과를 보면, 위약 군의 발생을 감안한다면, 부작용 발생율이 0.25% 정도에 머무는 것으로 나타났다.

결론적으로 심바스타틴은 상용량에서 총콜레스테롤치를 27% 감소시키며, 저비중脂蛋白콜레스테롤치를 39% 감소시키고, 고비중脂蛋白콜레스테롤치를 9% 상승시키며, 중성지방치를 15% 감소시키는 등, 그 효과가 한국인에서도 서양인과 다를 바가 없었다. 한편 간 효소치가 상승한 경우가 0.9%에 머무는 등, 부작용은 거의 관찰할 수 없었다.

요 약

목적 : 전국 25개 병원이 공동으로 약 500명을 대상으로, 한국인에서도 심바스타틴의 콜레스테롤치 저하 효과가 유의한지 그리고 부작용은 어떠한지를 보고자 하였다.

방 법 : 1개월간의 식이요법에도 불구하고 혈중 총콜레스테롤치가 240mg/dl 이상이거나 혹은 관동맥질환자로서 220mg/dl 이상인 사람을 대상으로, 심바스타틴을 10mg부터 3개월간 투여하였다. 매월 혈액검사를 통하여 총콜레스테롤치가 200mg/dl 이하가 되지 않는 사람에게는 약의 용량을 2배로 증량하였다(10> 20> 40mg/d). 3개월의 투약후 1개월간 약을 중단하여 혈중지질치를 분석하였다. 조절되지 않는 당뇨병환자, 간, 콩팥장애자등은 제외하였다. 96년 11월부터 시작하여 98년 4월까지 모인 478명중 프로토콜을 준수한 334명의 결과를 분석하였다.

결 과 :

1) 남녀비는 27:73이었고, 연령은 50-60세 사이가 47%, 60-70세 사이가 30%에 달했다. 고혈압은 30%, 관동맥질환은 10%, 당뇨병은 4%에서 양성이었다. 2) 심바스타틴 투여전 지질치는 (평균치;총콜레스테롤-LDL-HDL-TG mg/dl), 274-185-52-188이었다. 3) 총콜레스테롤 평균치의 변화는 (투약전-4주-8주-12주-투약중단 4주) 274-209-205-198-250 으로서 3개월째 최대 27% 정도 감소하였다. 4) 저비중지단백-콜레스테롤 평균치의 변화는 185-123-116 -110-159 로서 최대 39% 정도 감소하였다. 5) 고비중지단백 평균치의 변화는 52-54-56-55-54으로서 최대 9% 상승하였다. 6) 중성지방 평균치의 변화는 188-161-164-162-189으로서 최대 15% 감소하였다. 7) 치료전/후 ApoA1, ApoB, Lp(a)의 변화는 각각 129/129, 138/83, 9.3/10.7 로서 ApoB치가 약 30% 정도 감소하였다. 8) 심바스타틴의 사용용량을 살펴보면, 61%의 환자에서는 10/10/10mg으로 3개월간 사용하였으며, 21%에서는 10/2020mg으로, 7%에서는 10/10/20mg으로, 12%에서는 10/20/40mg을 사용하였다. 9) 3개월후 치료종결 시점에서의 저비중지단백-콜레스테롤치에 따라서 대상환자들을 나누어보면; 100미만, 100-130사이, 130-160사이, 160을 상회하는 환자 군으로 분류하였을 때, 각각 36%, 45%, 16%, 4%이었다. 이처럼 최종 결과에서 차이가 나는 것은 약 용량과는 무관하였다. 즉 약물에 대한 반응도가 개인마다 차이가 나는 것을 알 수 있었는데, 이는 치료후 저비중脂蛋白콜레스테롤치가 미미하게 떨어졌던 군에서 가족성高콜레스테롤血症과 같은 환자가 상당수 포함되어 있으리라는 것을 시사한다. 10) 간, 근육효소치 중에서 정상치의 3배 이상 상승하는 경우는 3예에 불과하였으며(0.9%), 그 외의 심각한 부작용도 발생하지 않았다.

결 론 : 심바스타틴은 고콜레스테롤혈증 한국인에서도 지질치를 개선시키는데 유효하였으며 심각한 부작용은 없었다.

REFERENCES

1) Kannel WB, Castelli WP, Gordon T, McNamara PM. *Serum cholesterol, lipoproteins, and the risk of coronary heart disease: the Framingham Study. Ann Intern Med. 74-112, 1971*

2) Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. *Is the relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Finding in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). JAMA. 256:2823-2828, 1986*

3) Scandinavian Simvastatin Survival Study Group.(4S) *Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study. Lancet. 344:1383-1389, 1994*

4) Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JMO, Wun C-C, Davis BR, Braunwald E, for the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Trial Investigators. *The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. N Engl J Med. 335: 1001-1009, 1996*

5) Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, Macfarlane PW, McKillop JH, Packard CJ, for the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS) Group. *Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. N Engl J Med. 333:1301-1307, 1995*
6) Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro D, Beere PA, Langendorfer A, Stein EA, Kruyer W, Gotto AM. *Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. Results of Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). JAMA. 279;1615-1622, 1998*
7) **고지혈증 치료지침 제정 위원회. 고지혈증 치료지침. 의학출판사**. *33-40, 1996*
8) Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninghake D. *Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study). Am J Cardiol. 81:582-587, 1998*
9) Gotto AM. *Cholesterol management in theory and practice. Circulation. 96:4424-4430, 1997*
10) MAAS investigators. *Effect of simvastatin on coronary atheroma : The multicenter anti-atheroma study (MAAS) Lancet. 344:633-638, 1994*
11) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel ll). JAMA. 269:3015-3023, 1993*
12) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *National Cholesterol Education Program: second report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol (Adult Treatment Panel ll). Circulation. 89:1329-1445, 1994*
13) Kleyn PW, Vesell ES. *Genetic variation as a guide to drug development. Science. 281:1820-1821, 1998*