

## 고지혈증에 대한 Pravastatin의 임상효과

인제대학교 의과대학 내과학교실 서울백병원

유원상 · 고원섭 · 조병렬 · 최석구

= Abstract =

### Effect of Pravastatin on Serum Lipids of Patient with Primary Hyperlipidemia

Won-Sang Yoo, M.D., Won-Sub Koh, M.D.,  
Byoung-Yul Cho, M.D., Suck-Koo Choi, M.D.

*Department of Internal Medicine, College of Medicine, Inje University, Paik Hospital,  
Seoul, Korea*

A new hypolipidemic drug, pravastatin, hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor was administered to 33 patients with primary hyperlipidemia 10mg daily for 8 weeks and sequential changes of lipid profile were analysed as follow.

1) Mean value at baseline period of total cholesterol, triglyceride, high and low density lipoprotein cholesterol were 260, 220, 51 and 163mg/dl respectively.

2) Total cholesterol showed 21% decrease at the end of 8 weeks and that of LDL-cholesterol were 30%.

3) Triglyceride decreased 16% at the end of 8 weeks and increment of HDL-cholesterol was 8% at the end of 8 weeks.

4) No serious side reaction were observed except one patient, who showed generalized skin rash which last 3 days and did not prevent further medication.

In conclusion, pravastatin is a safe and useful hypolipidemic agent for the patient with primary hyperlipidemia.

**KEY WORDS :** Pravastatin · HMG CoA reductase inhibitor · Hyperlipidemia.

## 서 론

고지혈증은 관동맥질환의 가장 중요한 위험인자의 하나이며<sup>1,2)</sup>, 혈청지질중 콜레스테롤을 낮추면 심장질환의 발병율이 감소된다는 미국보건원의 임상연구가 발표된 이후<sup>3)</sup> 혈중 콜레스테롤 특히 저비중 지단백 콜레스테롤(low density lipoprotein cholesterol 이하 LDL-C로 약함)에 대한 관심이

높아지고 있다. 이에따라 LDL-C를 떨어뜨리고 동시에 관동맥질환 보호인자로 알려진 고비중지단백 콜레스테롤(high density lipoprotein cholesterol 이하 HDL-C로 약함)을 증가시키는 방법에 관한 연구들이 활발하여졌고 식사요법, 운동요법 이외에 유용한 지질개선제의 개발이 기대되어 왔다.

대표적인 지질저하제인 cholestyramine이나 clofibrate등은 LDL-C는 떨어뜨리나 HDL-C를 함께

떨어뜨리는 단점이 있다. 최근에 개발된 콜레스테롤 합성에 있어 율속효소(rate limiting enzyme)인 hydroxy-methylglutaryl coenzyme A(이하 HMG CoA로 약함) 환원요소 억제제인 일련의 지질개선제들은 현저한 LDL-C 강하작용과 중등도의 HDL-C 상승작용이 있다고 보고되었다<sup>4-7)</sup>.

저자들은 혈청지질개선제에 관심을 가지고 pantethin, bezafibrate, lovastatin 등의 지질저하효과에 관하여 보고한 바 있거니와<sup>8-10)</sup> 이번에 HMG CoA 환원요소억제제인 pravastatin(일본 Sankyo社 개발, 한일약품 제공 구조식 Fig. 1)을 원발성 고콜레스테롤혈증 primary hypercholesterolemia 환자에게 단기간 투여하여 혈중지질에 대한 효과를 평가하여 유의한 결과를 얻었기에 문헌고찰과 함께 보고한다.

## 대상 및 방법

1990년 1월부터 3월까지 인제대학교부속백병원 내과를 방문한 환자중 일차로 총콜레스테롤(total cholesterol 이하 TC를 약함)치가 220mg/dl 이상이고 관찰기간중 계속 그 이상을 보인 고지혈증

Generic name : Pravastatin sodium  
Chemical name : Sodium(+)-(3R, 5R)-3,5-dihydroxy-7-[(1S, 2S, 6S, 8S, 8aR)-6-hydroxy-2-methyl-8-[(S)-2-methylbutyryloxy]-1, 2, 6, 7, 8, 8a-hexahydro-1-naphthyl] heptanoate  
Empirical formula : C<sub>23</sub>H<sub>35</sub>NaO<sub>7</sub>  
Molecular weight : 446.52  
Structural formula :

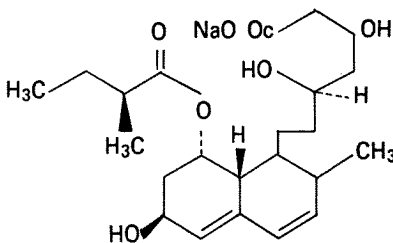


Fig. 1. Physicochemical properties of pravastatin sodium.

환자 37명중 4주 이내에 탈락한 4명을 제외하고 8주말까지 투약을 완료하여 평가가능하였던 남자 15명 여자 18명 계 33명을 대상으로 하였으며 이들의 평균 나이는 58세였다.

관찰기간 wash-out period중 다른 지질강하제의 투여를 중지하였으며 통상 식사를 하되 과다한 지방식 및 음주는 삼가도록 하였다. 투약전 및 8주 투약후 통상 이학적검사, 심전도 안정검사 및 생화학검사를 시행하였으며 2주마다 최소한 14시간 공복후 방문하여 부작용의 유무 투약준수여부를 점검하였으며 맥박 혈압 및 체중을 기록하고 혈청지질중 TC, 중성지방(triglyceride 이하 TG로 약함), HDL-C, 공복시혈당(fasting blood sugar 이하 FBS로 약함), 뇨산 및 SGOT, SGPT, BUN, creatinine 등을 측정하였다.

대상환자중 ① 70세 이상과 18세 미만환자, ② 간 및 신기능검사 이상환자, ③ 당뇨병 혹은 FBS 140mg/dl 이상환자, ④ 3개월 미만의 급성심근경색증 및 뇌졸중환자, ⑤ 이차성고지혈증환자 기타, ⑥ 주치의가 부적하다고 생각한 환자는 제외하였다.

투약은 pravastatin 10mg을 1일량으로하여 2회에 분복토록 하였으며 지질치의 등락에 관계없이 동일량을 8주간 연속투여하였다.

TC는 효소법<sup>11)</sup> TG는 효소법<sup>12)</sup> HDL-C는 phosphotungstate를 분리후 효소법<sup>13)</sup>으로 측정하였으며 LDL-C는 TC-HDL-C-TG/5로 구하였다<sup>14)</sup>.

유효성의 판정은 Table 1에서와 같이 투약전후의 지질농도변화 특히 TC의 %change를 기준으로 중등도개선이상을 유효로 판정하였고 안전성과 종합판단하여 유효성을 최종판정하였다.

## 결 과

### 1. 증례분석

당병원 고혈압클리닉에서 진료를 받아오거나 새로 진단된 환자중 TC가 가급적 240mg/dl 이상(7예만 220~240 mg/dl)인 남자 15명(51~70세 평균 58세)과 여자18명(45~68세, 평균 58세) 계 33명(평균 58세)이었으며 TG 300mg/dl 이상은 7명으로 대부분 IIa 또는 IIb형이었다. TG 400mg/dl

Table 1. 지질개선제의 약효평가 기준(CS-514 연구회)\*

유효성 : 투약종료시 투약기간중의 혈청 TC를 중심으로 기타 혈청지질 개선도 및 임상증상을 고려하여 종합적으로 주치의가 5단계로 판정

	TC	TG
1. 저명 개선	15% 이상 감소	30% 이상 감소
2. 중등도 개선	10~15% 감소	20~30% 감소
3. 경도 개선	5~10% 감소	10~20% 감소
4. 불 변	± 5%	± 10%
5. 악 화	5% 이상 상승	10% 이상 상승

안전성 : 부작용, 검사실소견 이상들을 종합하여 4단계로 판정

1. 안전성에 문제 없음
2. 약간 문제가 있으나 복약은 계속
3. 문제가 있어 감량 또는 중지를 고려
4. 문제가 있어 복약 중지

유효성 : 유효성 및 안정성의 판정을 종합하여 5단계 평가

1. 매우 유용
2. 유용
3. 약간 유용
4. 유용성 없음
5. 사용을 금함

\*Ref. 18에서 개변

이상은 모두 여자였으며 HDL-C 35mg/dl 이하와 70mg/dl 이상은 각각 1명씩으로 모두 여자였다. LDL-C 160mg/dl 이상은 16명 190mg/dl 이상은 6명이었고 Atherogenic index(이하 AI로 약함) 4.5 이상은 12명 5.0이상은 6명이었다.

## 2. 투약방법

Pravastatin 5mg 1정씩을 1일 2회 아침·저녁 복용토록 하였으며 고혈압환자인 경우 오전 8시와 오후 4시전후에 강압제와 함께 복용토록 하였다. 4주후 TC가 220mg/dl이하로 저하되지 않은 예가 11례(33%) 있었으나 240mg/dl 이상은 5명뿐이어서 8주말까지 1일 10mg을 유지하였다.

## 3. TC의 변동

투약전 평균 260mg/dl의 TC는 2주말에 평균 214mg/dl로 18% 감소하였으며 4주에는 22% 감소하였고 8주말에는 평균 206mg/dl로 투약전보다 평균 54mg, 21%의 저하율을 보였다(Table 2).

## 4. HDL-C의 변동

투약전 평균 51mg/dl로 약간 높았으며 2주에 4% 증가 4주에는 2% 6주에 2% 8주에는 8%증가로 유의한 상승을 보였다(Fig. 2).

## 5. TG의 반응

평균 220mg/dl의 투약전 TG는 2주에 211mg/dl로 4% 감소하였으나 개인별로는 상승한 예도 12명 36%나 되었으며 4주에 평균 194mg/dl로 11%의 감소를 보였다. 8주말에는 평균 16%의 감소를 보였으나 개인별 증감이 심하였으며 투약전치가 높을수록 많이 떨어지는 경향을 보였다.

## 6. LDL-C의 변동

투약전 평균 163(108~260)mg/dl였던 LDL-C는 2주후 118mg/dl로 28% 감소하였고 4주말에는 31%, 8주말에는 평균 49mg/dl, 30%의 감소율을 보였다.

Table 2. Effect of pravastatin on the serum lipid of 33 patients with primary hyperlipidemia

	0 WK	2 WK	4 WK	6 WK	8 WK
TC	260	214(- 18)	203(- 22)	206(- 20)	206(- 21)
TG	220	211(- 4)	194(- 11)	193(- 12)	185(- 16)
HDL-C	51	53( 4)	52( 2)	52( 2)	55( 8)
LDL-C	163	118(- 28)	112(- 31)	110(- 33)	114(- 30)
AI	4.2	3.2(- 24)	3.1(- 26)	3.2(- 24)	2.9(- 31)

TC : total cholesterol AI : atherogenic index TG : triglyceride unit : mg/dl  
HDL-C : high density lipoprotein cholesterol LDL-C : low density lipoprotein cholesterol  
( ) : % change

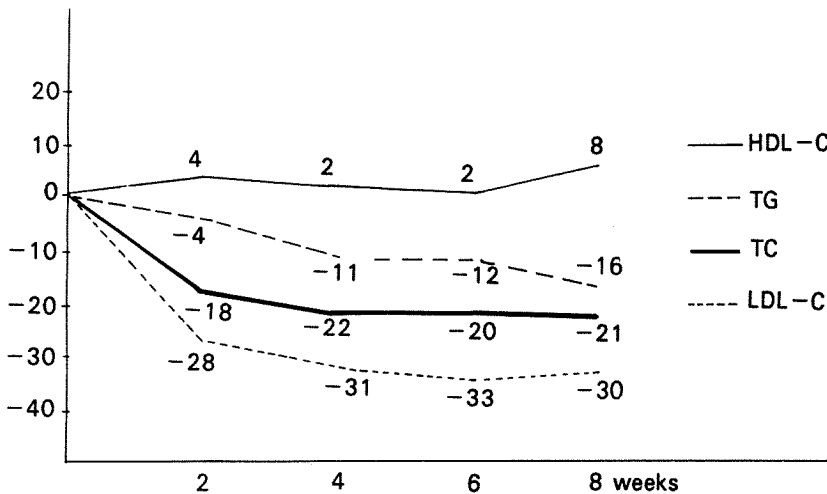


Fig. 2. Sequential percent change of serum lipids with pravastatin 10mg daily in patient with primary hyperlipidemia.

#### 7. Atherogenic Index의 변동

TC-HDL-C/HDL-C로 구한 AI는 투약전 평균 4.2(2.2~8.8)였으나 8주말에는 2.9로 31%의 개선을 보였다.

#### 8. 부작용

투약 10일후에 1명의 환자에서 피부발진이 있었으나 3일간 투약 중지후 소실하였으며 재투약으로 별증상없이 투약을 계속할수 있었다. 다른 1명에서 연변을 호소하였으나 투약과의 관계는 확실하지 않았으며 계속 복용이 가능하였다. 투약 전후에 시행한 검사실소견에는 유의한 변동이 없었다.

#### 9. 종합평가

① 유효성(전반개선도) : TC를 중심으로 한 혈

청지질개선도 및 임상증상등을 고려하여 종합적으로 판단하였으며 중등도이상 개선은 82%였다. ② 안전성(개괄안전도) : 부작용이 2례 있었으나 복용을 계속할 수 있어 94%의 안전도를 보였다. ③ 유용성 : 유효 및 안전도의 판정을 종합하여 유용이상이 88%로 매우 유용하다고 판정되었다.

## 고 안

동맥경화증의 강력한 위험인자인 혈청콜레스테롤 특히 LDL-C를 떨어뜨리기 위하여 식사요법은 한계가 있으므로 결국 지질강하제가 필요하게 되는 경우가 많다. 생체콜레스테롤의 생합성은 주로 간에서 이루어지며 HMG CoA로부터 mevalonate,

squalene을 거쳐 합성된다. 이 과정에서 HMG CoA 환원요소가 작용하게 되며 이를 억제하고 LDL수용체 활성을 증가시키는 약제는 이상적이라 할 수 있다.

Pravastatin(CS-514 Sankyo)은 ML-236B(compactin=mevastatin)의 노중 대사 물질의 하나로서 ML-236B의 N.autotrophica에 의한 microbial transformation에 의하여 얻을 수 있는 HMG CoA 환원요소 억제제로 lovastatin(mevilonin), simvastatin(sinvinolin)과 같은 부류에 속한다.

Tsujita등은<sup>7)</sup> 개, 원숭이, 가족성 고콜레스테롤혈증(familiar hypercholesterolemia 이하 FH로 약함)의 동물 모델인 Watanabe heritable hyperlipidemic rabbit, wistar rat 등에서 1일 2회 18일간 CS-514를 투여하여 TC는 저용량에서 12%, 고용량에서 18%의 저명한 하강을 보았으나 TG는 별로 변동이 없었고 투약 중지후 2주만에 환원되었다고 하였다. 또 이는 조직선택성이 있어 간과 장에서의 sterol 합성의 억제작용은 크나 6 $\beta$ 위치에  $\alpha$ -hydroxy기가 없는 ML-236B나 MB-530B는 선택성이 적어 신, 폐, 비장, 대뇌, 전립선, 고환, 부신, 근육, 피부등에서의 sterol합성을 억제한다고 하였다. 따라서 pravastatin은 compactin이나 lovastatin보다 억제력이 강하고 주로 간 및 장에 작용하고 호르몬 산생조직에의 장애가 없으므로 지질강하제로 우월하다고 하였다.

Pravastatin의 투여로 TC는 동물에서 29~32% 저하했으며<sup>7)</sup> 정상인에서 1일 40mg 7일간 투여로 19%<sup>15)</sup> 환자에서 1주부터 떨어지기 시작하여 3~4주에 최고치를 보이다가 중지후 2주만에 회복하였는데 용량의존성으로 4주 투약시 5mg로 11%, 20mg로 19%, 40mg로는 25% 하강하였고<sup>16)</sup>, 장기투여에서는 8주에 17%, 16주에 19%<sup>17)</sup>, 12개월에 21%, 21개월에 25% 감소하였다고 하며<sup>18)</sup>, 지적용량은 1일 10mg라고 하였다<sup>18,19)</sup>. 130예를 관찰한 Yasugi<sup>20)</sup>는 16주에 평균 278mg/dl에서 235mg/dl 즉 15% 감소하였다고 했는데 저자들은 2주에 18%, 4주에 22%, 8주에 21%로 이들의 성적과 비슷하였다. TC의 저하는 LDL-C의 감소율이 TC 감소율과 HDL-C 증가율보다 크기 때문에 LDL-C 감소에 의한 것이며 pravastatin의 cholesterol 저하기전

은 확정되지는 않았으나 LDL 생성감소와 LDL fractional catabolic rate의 증가에 기인한다고 하였다<sup>21)</sup>. Brown등<sup>22)</sup>에 의하면 compactin과 유사 제 phẩm들은 HMG CoA와 작용부위가 동일하며 HMG CoA 환원요소에 대한 10,000배 강한 친화력을 가지고 기질에 대해 경쟁적으로 작용하여 억제한다고 하였다. Pravastatin은 우선적으로 hepatic HMG CoA 환원요소를 억제하기 때문에 간에서의 cholesterol de novo synthesis를 저하시킨다. 이 작용은 세포내 콜레스테롤량을 감소시켜 환원요소의 활성을 대상으로 증가시키고 LDL 수용체의 수를 증가시켜서<sup>23,24)</sup> receptor mediated LDL catabolic rate를 증가시킨다.

TG는 pravastatin 투여에 의하여 별로 변동이 없거나<sup>7)</sup> 저하경향이 있다고 했으며<sup>7)</sup> 40mg 투여군에서는 유의하게 감소하였다<sup>16)</sup>. 실측치에서는 비교적 안정된 저하를 보이나 개별예에서는 분산이 심하고 변화율에서도 유의한 저하는 없다고 하였다<sup>18)</sup>. 다만 투약전치가 높은 경우에는 30%에 이르는 개선을 보아 임상적으로 유용하다고 하며<sup>18)</sup> 16주에 4% (188→155mg/dl) 감소하였다는 보고도 있으나<sup>20)</sup> 저자들의 경우 2주에 4% 8주에 16%의 감소율을 보였다. TG의 감소기전은 역시 확실치는 않으나 pravastatin의 C생합성억제작용이 C-rich지단백인 LDL을 제거하기 때문에 VLDL 또는 IDL에서 LDL으로의 전환이 촉진되어 그 결과 TG가 많은 VLDL, IDL이 감소한다고 생각되며 apoE의 저하는 이를 반증하는 것이라고 하였다<sup>18)</sup>.

HDL-C는 개에서 23% 감소하였으나 원숭이에선 5%, 토끼에선 9%의 상승을 보였으며<sup>7)</sup> 용량별로는 사람에서 5mg군 7%, 20mg군 5% 및 40mg군에서 12%의 증가를 보였다<sup>16)</sup>. 장기성적으로 12개월에 9%의 안정된 증가를 보고하였고<sup>18)</sup> 7% 증가(50→54mg/dl)하였다고도 했다<sup>20)</sup>. 저자들은 2주에 4%, 6주에 2%의 증가를 보았으며 8주말에는 8%의 증가에 머물렀다. HDL-C의 상승기전은 아직 불명이긴하나 고콜레스테롤혈증 특히 LDL수용체결손인 FH에서는 LDL을 경유한 콜레스테롤의 간으로의 수송장애는 잘 알려져 있으며 그 결과 HDL-C를 경유한 콜레스테롤의 수송이 대상으로 향진되어 있다고 생각된다. Pravastatin등 HMG

CoA 환원요소 억제제의 투약으로 LDL수용체의 활성이 증가하고 LDL의 이화장애가 개선됨에 따라<sup>21)</sup> HDL mediated C transportation의 필요성이 감소되는 것이 HDL-C 증가의 기전의 하나라고 생각된다.

LDL-C는 동물이나 사람에서 모두 현저히 감소하였으며 동물에서 27~89%<sup>7)</sup> 고지혈증환자에서는 17~39% 감소<sup>16)</sup> 정상인에서는 20% 감소<sup>15)</sup> 하였으며 장기효과로 16주에 22%(191→150mg/dl) 20) 12개월에 27% 감소하였다. 저자들의 성적은 2주에 28% 4주에 33%의 현저한 감소를 보였다. AI는 동물에서 38~78% 감소하였으며<sup>7)</sup> 사람에서도 유의하게 감소하였다고 했고<sup>17)</sup> 저자들의 경우도 4.2에서 4주에 2.9로 감소하여 31%의 감소를 보였다.

Lipoprotein중  $\beta$ -apo lipoprotein이 23% 감소하였다고 했으나<sup>16)</sup>의 저자들은 이번에 관찰하지 못하였다.

부작용으로는 위장장애, 빈뇨, 간기능장애등이 있고<sup>16)</sup> 발진, 어지럼증도 2.3% 있었다고 하며<sup>17)</sup>, Yamamoto는 368예중 8례(2.2%) 9건, 검사실이상 소견 25예(6.8%) 48건이 있었으나 문제될만한 것은 없었다고 하였다<sup>18)</sup>. 저자들은 전기간중 1명에서 발진과 상관여부는 불명하나 1명에서 설사를 호소하였으나 투약을 중지할 정도는 아니었다.

종합평가로 Matsuzawa는<sup>17)</sup> 전반개선도(유효성) 74%, 안전성 94%, 유용성 88%라고 했으며, Yamamoto<sup>18)</sup>는 개선도 81%, 안전도 98%, 유용성 84%라고 하였다. 저자들의 경우 8주말의 유효성 82%, 안전성 94% 및 유용성 88%로 판정되었으며 용량을 1일 15~20mg로 하면 더 좋은 성적을 얻을 것으로 생각되었다.

## 결 론

HMG CoA 환원요소 억제제인 pravastatin의 지질개선효과를 검토하기 위하여 1990년 1월부터 3월까지 인제대학교부속서울백병원 제1내과에 수진한 원발성고지혈증환자 37명중 1일 10mg 씩 8주간 복약을 완료한 33명의 혈청지질치를 복약전후 측정비교하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 투약전 혈청지질평균치는 TC 260mg/dl, TG 220mg/dl HDL-C 51mg/dl 및 LDL-C 163mg/dl였다.

2) TC는 2주에 18%, 4주에 22%, 8주말에 21%의 현저한 하강을 보였다.

3) TG는 2주에 4%, 4주에 11% 8주에는 16%의 하강을 보였다.

4) HDL-C는 2주에 4%, 8주에 8%의 상승을 보였다.

5) LDL-C는 2주에 28%, 8주에 30%의 현저한 감소율을 보였다.

6) 투약중 1명에서 발진을 보였으나 3일간의 휴약후 없어져 투약을 계속할 수 있었다.

7) 종합판단으로 유효성 82%, 안전성 94%, 유용성 88%로 판정되었다.

이상의 결과로 보아 pravastatin은 TC 및 LDL-C를 현저히 저하시키고 HDL-C를 높이며 AI를 개선하는 안전하고도 유용한 지질개선제로 생각된다.

## References

- 1) Kannel WB, Castelli WD, Goldon T, McNamara PM : Serum cholesterol lipoprotein and risk of coronary heart disease : The Framingham study. *Ann Intern Med* 74 : 1-12, 1971
- 2) Keys A, Asaranit C, Blackburn H, Buchem FSP, Buzina R, Djordjevic BS, Fidanza F, Karvonen M, Menotti A, Puddu V, Taylor H : Probability of middle aged men developing coronary artery disease in five years. *Circulation* 45 : 815-828, 1972
- 3) Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trials : Results II, The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA* 251 : 365-374, 1984
- 4) Endo A, Kuroda M, Tanizawa K : Competitive inhibition of 3-hydroxy-3 methylglutaryl coenzyme A reductase by ML-236A and ML-236B fungal metabolite, having hypocholesterolemic activity. *FEBS Lett* 72 : 323-326, 1976

- 5) Alberts AW, Chen J, Kuron G, Hunt V, Huff J, Hoffman C, Rothrock J, Lopez M, Joshua H, Harris E, Patchett A : *Mevinolin : A highly potent competitive inhibitor of hydroxy methylglutaryl coenzyme A reductase and cholesterol lowering agent. Proc Natl Acad Sci USA* 77 : 3957-3961, 1980
- 6) 藤井節郎 : コレステロール合成阻害剤－新規 HMG CoA還元酵素阻害剤について 動脈硬化 13 : 251-258, 1985
- 7) Tsujita Y, Kuroda M, Snimada Y : *CS-514, a competitive inhibitor of 3-hydroxy 3-methylglutaryl coenzyme A reductase : Tissue selective inhibitor of sterol synthesis and hypolipidemic effect on various animal species. Biochim Biophys Acta* 877 : 50-60, 1986
- 8) 이영구 · 남송현 · 김태영 · 유원상 : 고지혈증에 대한 *pantethin*의 임상효과. 순환기 11 : 123-127, 1981
- 9) 이영구 · 박호진 · 임경호 · 유원상 : 고지혈증에 대한 *bezafibrate*의 임상효과. 인제의학 3 : 27-31, 1982
- 10) 유원상 · 이성봉 · 안정효 · 김 건 · 이동철 · 이건주 · 최석구 : 고지혈증에 대한 *lovastatin*의 임상효과. 순환기 19 : 489-496, 1989
- 11) Allain CC, Poon LS, Chan CSG, Richmond W, Paul CFU : *Enzymatic determination of total serum cholesterol. Clin Chim* 20 : 470-475, 1974
- 12) Nägele U, Hägele ED, Sauer G, Weidemann E, Lehmann P, Wahlefeld AW, Gruber W : *Regent for the enzymatic determination of serum total TG with improved lipolytic efficiency. J Clin Chem Clin Biochem* 22 : 165-174, 1984
- 13) Draeger B, Ziegenhord J, Wahlefeld AW : *Improved method for the precipitation of serum high density lipoprotein cholesterol. Clin Chem* 28 : 1574-1578, 1982
- 14) Friedewald WT : *Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem* 18 : 499, 1972
- 15) Nakaya N, Homma Y, Tamachi H : *The effect of CS-514, an inhibitor of HMG CoA reductase, on serum lipids in healthy volunteers. Atherosclerosis* 61 : 1250128, 1986
- 16) Nakaya N, Homma Y, Tamachi H, Shigematsu H, Hata T, Goto Y : *The effect of CS-514 on serum lipids and apolipoproteins in hypercholesterolemic subjects. JAMA* 257 : 3088-3093, 1987
- 17) 松澤佑次, 五島雄一郎, 山本章, 中谷矩章, 泰葭哉, 北微, 馬'宏, 横山信治 : 高脂血症患者に對する *pravastatin*(CS-514) の臨床的有用性の検討－單獨投與におけるプロブコールを對照とした二重盲検群間比較試験. 醫學のあゆみ 146 : 127-955, 1988
- 18) 山本章 · 後藤由夫 · 吉田尚外 18名 : 高脂血症に CS-514(*pravastatin*)の長期投與による臨床的有用性の検討. 臨床醫藥 4 : 409-437, 1988
- 19) 齊藤康 : 高脂血症に對する CS-514 の臨床効果二重盲検三群比較法による用量設定試験. 臨床醫藥 3 : 1445-1472, 1987
- 20) 八杉忠男 · 後藤由夫 · 吉田尚外 19名 : 高脂血症に對する CS-514(*pravastatin*) の臨床評價.－*Clinofibrate* を對照藥とした二重盲検群間比較試験－臨床評價 16 : 211-249, 1988
- 21) Kovanen PT, Bilheimer DW, Goldstein JL : *Regulatory role for hepatic low density lipoprotein receptor in vivo in the dog. Proc Natl Acad Sci USA* 78 : 1194-1198, 1981
- 22) Brown MS, Goldstein JL : *Lowering plasma cholesterol by raising LDL receptor. NEJM* 305 : 515-517, 1981
- 23) Kita T, Brown MS, Goldstein JL : *Feedback regulation of HMG CoA reductase in livers of mice treated with mevinolin, a competitive inhibitor of the reductase. J Clin Invest* 66 : 1094-1100, 1980
- 24) Goldstein JL, Helgeson JAS, Brown MS : *Inhibition of cholesterol synthesis with compactin renders growth of cultured cells dependent on the LDL receptors. J Biol Chem* 254 : 5403-5409, 1979