

고 Cholesterol혈증에 Lovastatin의 효과

경북대학교 의과대학 내과학교실

박의현 · 김신우 · 우언조 · 강승완 · 황진용 · 채성철 · 전재은

=Abstract=

Effect of Lovastatin on Serum Lipids in Primary Hypercholesterolemia

Wee Hyun Park, M.D., Shin Woo Kim, M.D., Eon Jo Woo, M.D.,

Seung Wan Kang, M.D., Jin Yong Hwang, M.D.,

Shung Chull Chae, M.D., Jae Eun Jun, M.D.

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kyungpook National University,

Taegu, Korea

10 patients with primary hypercholesterolemia were treated for 12 weeks with lovastatin(20 mg t.i.d). Lovastatin reduced mean total and low density lipoprotein cholesterol by 43 % and 57 % respectively($p < 0.001$). High density lipoprotein cholesterol and triglyceride levels were unchanged by the drug. Adverse effects attributable to lovastatin were not observed. Thus lovastatin is considered as an effective lipid lowering agent for the treatment of primary moderate hypercholesterolemia.

KEY WORDS : Lovastatin · Hypercholesterolemia.

서 론

관찰대상 및 관찰방법

고 Cholesterol 혈증이 관동맥 질환의 위험 인자인 것은 잘 알려진 사실이다. 고 cholesterol 혈증을 치료하기 위해 저 cholesterol 식사 요법 또는 여러가지 기전으로 작용하는 지질강하제를 임상적으로 사용하고 있다. 그 가운데 lovastatin은 혈중지질을 효과적으로 강하시키는 약으로 소개되고 있으며 그 주작용은 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) 환원효소를 저해함으로 cholesterol 생성을 감소한다고 알려지고 있다^{1,2)}.

저자들은 원발성 고 cholesterol혈증에서 lovastatin을 투여하여 총 cholesterol치를 비롯한 혈중 지질치에 관한 지질강하 효과를 관찰하고자 한다.

경북대학교 의과대학 순환기 내과의 외래 진료소를 방문한 10명의 환자에서 시행하였으며 이들 성별, 나이, 임상적 진단 및 평소 쓰고 있던 약물은 표 1과 같다. 관찰전에 시행한 전 환자의 총 cholesterol 치는 240mg/dl 이상이었다. 관찰대상 환자에서 과거 6개월 이내에 다른 지질강하제를 투여 받은 적이 없었다. 이노제나 beta차단제를 복용하고 있었던 환자에서는 관찰중에도 같은 약을 같은 용량으로 투여를 계속 하였다. 대상 환자 가운데 가족성 고 cholesterolemia 환자는 제외시켰다. 예를 들면 45세 이전에 관상동맥 질환에 이환되었던지 tendon xanthomata가 관찰되었는지 가족중에 고지혈증의 병력은 없었다. 따라서 대상 환자는

원발성 중등도의 고 cholesterol혈증을 가진 것으로 했다. 중등도이라 함은 총 cholesterol치가 250mg/dl에서 325mg/dl의 범위 안에 존재하며 이것은 가족성 고 cholesterol혈증에서 볼 수 있는 바와 같이 매우 높은 cholesterol치와 비교하면 낮은 수치이다.

외래에 방문한 대상환자에서 평상시대로 음식을 섭취하는 상태에서 lovastatin 20mg(상품명 Mevacor, 중외제약제공)을 하루 2번 또는 하루 3번 복용하도록하여 lovastatin 투여에 따른 부작용의 출현여부도 관찰하였다. lovastatin투여전과 투여후 12주후에 혈중 총 cholesterol치, 고밀도 지단백 cholesterol치(HDL-cholesterol), triglyceride치 및 저밀도 지단백 cholesterol치 (LDL-cholesterol)를 측정하였다.

혈중 총 cholesterol치, 및 triglyceride치는 효소 법으로 측정하였으며 Asan회사에서 공급되는 시약을 사용했다. 그리고 HDL-cholesterol치는 IRC 회사(Kobe, Japan)의 시약을 사용했다. LDL-cholesterol치는 총 cholesterol치에서 HDL-cholesterol치를 빼고 다음 triglyceride/5치를 뺀 수치로 하였다.

Lovastatin을 투여전 후 지질치의 변화의 유의성 보기 위해서는 paired t-test를 사용하였다(Table 1).

성 적

Lovastatin 40~60mg을 12주 투여 후 혈중 지질치의 변화는 표 2와 그림 1과 같다. 총 cholesterol은 평균 267mg/dl에서 151mg/dl로 43%의 하강이 있었으며 LDL-cholesterol치는 172mg/dl에서 73mg/dl로써 57%의 하강이 있었다. 양자 모두에서 통계학적으로 유의하게($P<0.001$)변화하였다. 한편 HDL-cholesterol과 Triglyceride는 lovastatin투여전 각각 52mg/dl와 196mg/dl에서 투여 후 49mg/dl 및 149mg/dl로써 양자에서 약간씩 감소하는 경향을 보였으나 유의하지는 않았다.

Lovastatin을 투여하는 환자에서 관찰되는 뚜렷한 부작용은 관찰되지 않았다. 한 예에서 lovastatin

Table 1. Clinical characteristics and plasma lipid profiles of patients

Patient	Age (yr) Sex	Diagnosis	Dosage× Duration (weeks)	Cholesterol(mg/dl)			Triglycerides	Medication
				Total	LDL	HDL		
1	58/M	HHD AF CHF C1 II	40×12	291	234	37	98	Digoxin. Ca-blocker
2	49/F	Hypertension	60×12	241	141	41	297	Ca-blocker
3	47/M	Hypertension	60×12	289	178	50	303	ACE -inhibitor Ca-blocker
4	64/M	Hypercholesterolemia	40×12	258	161	51	231	None
5	46/F	Hypertension	60×12	265	134	64	118	ACE -inhibitor
6	47/M	Hypertension DM	60×12	252	177	51	120	Ca-blocker Glyclazide
7	70/F	HHD CHF C1 III DM	60×12	310	207	55	239	Digoxin. Prazosin Furosemide
8	54/M	Hypertension DM	40×12	263	173	56	144	Ca-blocker Thiazide diuretic
9	56/M	Old MI	60×12	260	164	63	167	None
10	56/M	Hypertension	40×12	250	152	48	248	ACE -inhibitor

복용 후 피로감을 호소하였으나 실제로 lovastatin의 부작용인지 또는 심리적으로 호소하는 것인지는 구별이 되지 않았다. 10예 가운데 4예에서 lovastatin전후의 적혈구 수, 백혈구 수, 혈침속도, 소변검사, 혈중 BUN치, 혈중creatin치, SGOT치 및 SGPT치를 측정하였으나 이상소견이라고 생각되는 변화는 없었다(Table 2, 3, Fig. 1).

고 안

HMG-CoA 환원효소 저해제는 HMG-CoA과 구조상 비슷하다. HMG-CoA 환원효소를 경쟁적으로 저해함으로써 HMG-CoA에서 mevalonic acid로 이행해서 생기는 모든 대사물질의 -cholesterol을 포함- 생성을 단절시킨다³⁾⁴⁾. 따라서 cholesterol생성을 어느정도 저해시킨다. 환원효소 저해제는 LDL수용체의 표현을 증가시키는 것 같다. Goldstein과 Brown⁵⁾⁶⁾에 의해 발견된 LDL에 대한 특이세포표면수용체는 혈액을 순환하는 LDL을 제거하는 기본적 구조가 된다. LDL수용체의 생성율은 세포의 cholesterol량과 역상관 관계에 있다⁷⁾. 따라서 변환효소저해제는 cholesterol의 생성을 지연시키므로 세포의 cholesterol농도를 감소시키고 LDL수용체의 생성을 촉진시킨다.

이론적으로 HMG-CoA 변환효소 저해제는 LDL은 물론 VLDL과 VLDL remnants도 제거한다⁷⁾⁸⁾. cholesterol 생성을 저하시킴으로써 변환효소 저해제는 혈장 지단백(lipoprotein)의 간장내 형성을 저하시키고 또한 LDL치를 감소시킨다.

그리고 HMG-CoA 변환효소 저해제는 HDL-cholesterol치를 증가시킨다는 보고자⁹⁻¹¹⁾도 있으나

Table 2. The effects of lovastatin on plasma lipoprotein concentration in patients with hypercholesterolemia(N=10)

	Before treatment (mg/dl)	After treatment (mg/dl)
Total cholesterol	267±21.7	151±33.4*
LDL-cholesterol	172±30.1	73±26.2*
HDL-cholesterol	52±8.5	49±10.2
Triglyceride	196±76.3	149±78.0

Values represent the mean±S.D. *p<0.001

Table 3. The effects of lovastatin on total cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol and triglycerides levels in hypercholesterolaemic patients

Authors	Year published	Number of patients	Lovastatin dose(mg/day)	Duration	T-C* (% change)	LDL-C** (% change)	HDL-C*** (% change)	Triglyceride
Tobert et al. ²⁴⁾	1981	24	50	7 days	-24%			
Grundy et al. ¹²⁾	1985	12	40	6-7 wks	-22%	-31%		
Lovastatin study group II ⁹⁾	1986	20	40	6 wks	-29%	-34%	+11%	-23%
Hoeg et al. ²⁵⁾	1986	31	20	4 wks	-24%	-31%		
Illingworth et al. ¹³⁾	1987	10	40~80	21~24 months		-64%		
Tikkanen et al. ¹⁶⁾	1987	20	80	6-14 wks		-40%		
Lovastatin study group III ¹⁰⁾	1988	89	40	6 wks	-27%	-32%	+9%	-21%
Garg et al. ¹³⁾	1988	16	40	4 wks	-26%	-28%	Not changed	-31%
Tikkanen et al. ¹¹⁾	1988	53	40	12 wks	-23%	-31%	+7%	-13%
유원장 등 ¹⁷⁾	1989	25	20	12 wks	-23%	-33%	Not changed	-3%
Golper et al. ¹⁴⁾	1989	10	20~40	18~24 wks	-27%	-34%	-11%	-10%
Present authors	1991	10	40~60	12 wks	-43%	-57%	Not changed	Not changed

*TC=Total Cholesterol, **LDL-C=LDL-Cholesterol, ***HDL-C=HDL-Cholesterol

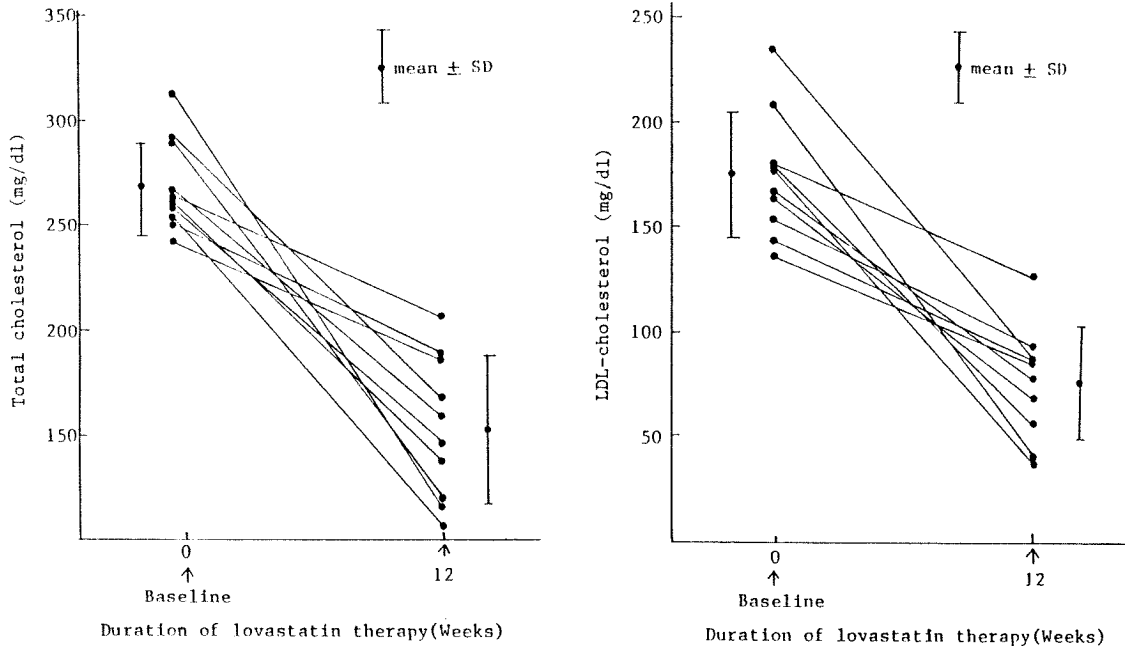


Fig. 1. The influence of lovastatin on plasma concentrations of total and LDL cholesterol in patients with primary hypercholesterolemia (N=10).

HDL-cholesterol은 증가시키는 기전은 알려지고 있지 않다.

저자들의 성적에서는 총 cholesterol치가 lovastatin투여전에 267mg/dl에서 투여 후에는 157mg/dl로 43%의 하강을 보였는데 통계학적으로 ($P < 0.001$) 유의하였다. 다른 보고자에 의하면 lovastatin을 투여양, 관찰기간, 원발성 또는 가족성 고지혈증 또는 다른 질환과 동반된 고지혈증등에 따라 lovastatin이 총 cholesterol치의 강하시키는 정도가 다르다. 표 3에서 보는 바와 같이 저자들과 비슷한 량의 lovastatin(40~60mg)을 비슷한 기간(12주) 동안 투여한 여러 학자들의⁹⁻¹⁴⁾의 성적은 대개 총 cholesterol치의 하강정도는 -22%~-27%였으며 저자들의 성적에서 보이는 하강정도보다 약간 낮았다. LDL-cholesterol의 하강정도는 역시 비슷한 정도의 lovastatin양과 비슷한 기간 동안 투여한 성적들을⁹⁻¹⁶⁾을 보면 대개 31%~40%의 하강을 보였다. 특히 Illingworth등¹⁵⁾의 성적에서는 64%의 하강을 보여 다른 보고자와 차이가 컸다. 저자들의 성적은 43%의 하강을 보여 LDL-cholesterol이 비교적 많이 감소하는 편에 속했다.

저자들의 성적에서 lovastatin을 40~60mg을 투

여하여 다른 보고자들의 경우에서 보다 많이 감소한 이유는 본 연구 실시기간동안 lovastatin을 투여 하기전에 저지방식을 주는 기간을 생략하여 환자들이 실제로 고지혈이 있다는 얘기를 들었을 때 저지방식을 동시에 시행하여 lovastatin의 투여 효과가 과대하게 나타났을 가능성이 있고 lovastatin의 투여량이 많고 투여기간도 긴편에 속한 것이 그 이유가 되겠다. Lovastatin의 투여가 HDL-cholesterol치에 미치는 영향은 일정하지 않다. 약간 증가한다는 보고⁹⁻¹¹⁾는 7%~11%이며 실제로 뚜렷하지는 않았으며 변동이 없다는 보고^{13,17)}도 있고 약간 감소한다는 보고¹⁴⁾도 있다. 저자들의 성적에서는 투여전 52mg/dl에서 투여 후 49mg/dl로써 약간 감소하는 경향이 있었으나 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

Lovastatin의 임상적 응용은 가족성 고 cholesterol혈증, 원발성 고 cholesterol혈증 외에도 지단백 대사 이상에 의한 경우 즉 당뇨병성 dyslipidemia^{18, 19)}, 신장성 고지혈증²⁰⁾, 가족성 dysbetalipoproteinemia^{21,22)} 등에서도 유용할 것으로 기대된다.

Lovastatin 투여시에 나타날 수 있는 부작용은 지금까지 매우 희귀한 것으로 알려지고 있으나 lo-

vastatin 치료 환자의 약 2%에서 간장에서 유래되는 것으로 생각되는 혈장 transaminase의 상승을 보인다고 했다²³⁾. 그리고 인간에서는 보고되지는 않았지만 개에서 행한 실험²³⁾에서 다량의 lovastatin을 투여했을 때 백내장이 생길 수 있다고 한다. 저자들의 관찰례에서는 한례에서 피곤하다고 호소했으나 심리적인 것인지 실제로 약물 부작용인지 구별이 되지 않았다.

요 약

원발성 고 cholesterol혈증을 가진 10명의 환자에서 HMG-CoA 환원효소 저해제인 lovastatin 40~60mg을 12주간 투여하여 그 효과를 관찰하였다.

혈장 총 cholesterol 및 저밀도 지단백 cholesterol치는 cholesterol투여후 각각 -43% 및 -57%로 유의한 감소를 보였다. 그러나 고밀도 저단백 cholesterol치 및 triglyceride치는 통계적으로 유의한 차이가 없었다. lovastatin을 투여하던 중 특별한 약물에 의한 부작용은 없었으나 한 예에서 피로감을 호소했다.

상기 결과로 보아서 lovastatin은 원발성 고 cholesterol혈증의 치료에 부작용이 없는 효과적인 지질강하제로 생각된다.

References

- 1) Endo A, Kuroda M and Tsujita G : *ML-236 A, ML-236 B, and ML-236 C, new inhibitors of cholesterologenesis produced by Penicillium citrinum.* *J Antibiot (Tokyo)* 29 : 1346, 1976
- 2) Endo A, Kuroda M and Tanzawa K : *Competitive inhibition of 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl coenzyme A reductase by ML-236 A and ML-236B fungal metabolites, having hypocholesterolemic activity.* *FEBS Lett* 72 : 323, 1976
- 3) Paker TS, McNamara DJ, Brown CD, et al : *Plasma mevalonate as a measure of cholesterol synthesis in man.* *J Clin Invest* 74 : 795, 1984
- 4) Pappu AS, Bacon SP and Illingworth DR : *The influence of lovastatin (mevinolin) on 24 hour urinary mevalonate acid in familial hypercholesterolemia.* *Clin Res* 35 : 625 A, (abstract) 1987

- 5) Goldstein JL and Brown MS : *The LDL receptor locus and the genetics of familial hypercholesterolemia.* *Annu Rev Genet* 13 : 259, 1979
- 6) Brown MS and Goldstein JL : *A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis.* *Science* 232 : 34, 1986
- 7) Goldstein JL and Brown MS : *The low-density lipoprotein pathway and its relation to atherosclerosis.* *Annu Rev Biochem* 46 : 897, 1977
- 8) Brown MS and Goldstein JL : *Lipoprotein receptors in the liver : control signals for plasma cholesterol traffic.* *J Clin Invest* 72 : 743, 1983
- 9) The Lovastatin Study Group II : *Therapeutic response to lovastatin (mevinolin) in nonfamilial hypercholesterolemia : A multicenter study.* *JAMA* 256(20) : 2829, 1986
- 10) The Lovastatin Study Group III : *A multicenter comparison of lovastatin and cholestyramine therapy for severe primary hypercholesterolemia.* *JAMA* 260 : 359, 1988
- 11) Tikkanen MJ, et al : *Comparison between lovastatin and gemfibrozil in the treatment of primary hypercholesterolemia : The Finnish Multicenter Study.* *Am J Cardiol* 62 : 35, 1988
- 12) Grundy SM and Vega GL : *Influence of mevinolin on metabolism of low density lipoproteins in primary moderate hypercholesterolemia.* *J Lipid Res* 26 : 1464, 1985
- 13) Garg A and Grundy SM : *Lovastatin for lowering cholesterol levels in non-insulin-dependent diabetes mellitus.* *N Eng J Med* 318 : 81, 1988
- 14) Golper TA, Illingworth DR, Morris CD and Bennett WM : *Lovastatin in the treatment of multifactorial hyperlipidemia associated with proteinuria.* *Am J Kidney Diseases* 8 : 312, 1989
- 15) Illingworth DR : *Long term administration of lovastatin in the treatment of hypercholesterolemia.* *European Heart J* 8(Suppl E) : 103, 1987
- 16) Tikkanen MJ, Helve E and Nikkila EA : *Treatment of familial and non-familial hypercholesterolemia : a review of HMG-CoA reductase inhibitors and probucol.* *European Heart J* 9(Suppl E) : 97, 1987
- 17) 유원상 · 이성봉 · 안정효 · 김건 · 이동철 · 이건주 · 최석구 : *고지질혈증에 대한 Lovastatin (Mevacor^R)의 임상효과.* *순환기* 19 : 489, 1989

- 18) Yoshino G, Kazurni T, Kasama T, et al : *Effects of CS-514, an inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase, on lipoprotein and apolipoprotein in plasma of hypercholesterolemic diabetes. Diabetes Res Clin Pract* 2 : 179, 1986
- 19) Garg A and Grundy SM : *Lovastatin for lowering cholesterol levels in non-insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med* 318 : 81, 1988
- 20) Vaga GL and Grundy SM : *Lovastatin therapy in nephrotic hyperlipidemia : effects on lipoprotein metabolism. Kidney Int* 33 : 1160, 1988
- 21) East CA and Grundy SM : *Bilheimer DW. Preliminary report : treatment of type 3 hyperlipoproteinemia with mevinolin. Metabolism* 35 : 97, 1986
- 22) Vaga GL, East C and Grundy SM : *Lovastatin therapy in familial dysbetalipoproteinemia : effects on kinetics of apolipoprotein. B. Atherosclerosis* 70 : 131, 1988
- 23) Tobert JA : *New developments in lipid-lowering therapy : the role of inhibitors of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase. Circulation* 76 : 534, 1987
- 24) Tobert JA, Hitzzenberger G, Kukovetz WR, Holmes IB and Jones KH : *Rapid and substantial lowering of human serum cholesterol by mevinolin(MK-803), an inhibitor of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase. Atherosclerosis* 41 : 61, 1982
- 25) Hoeg JM, Maher MB, Bailey KR and Brewer, Jr HB : *The effects of mevinolin and neomycin alone and in combination on plasma lipid and lipoprotein concentrations in type II hyperlipoproteinemia. Atherosclerosis* 60 : 209, 1986