

고중성지방혈증 환자에서 Lipoprotein(a) 농도에 대한 피브린산 유도체의 효과

중앙대학교 의과대학 부속필동병원 내과학교실

김성진 · 이경은 · 이성호 · 정갑성 · 이광제

김태호 · 고흥숙 · 김치정 · 류왕성

Effect of Fibrate on Lipoprotein(a) Level in Hypertriglyceridemic Patients

Sung Jin Kim, MD, Kyung Eun Lee, MD, Sung Ho Lee, MD,

Kap Sung Jung, MD, Kwang Je Lee, MD, Tae Ho Kim, MD,

Hong Sook Ko, PhD, Chee Jeong Kim, MD and Wang Seong Ryu, MD

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Chung-Ang University, Seoul, Korea

ABSTRACT

Background and Objectives : The responses of lipoprotein (a) [Lp(a)] to lipid-lowering drugs are different from those of other lipids and lipoproteins. Most reports on the effect of fibrate on the Lp (a) level have only a few cases, with inconsistent results. This study was designed to evaluate the effect of fibrate on the Lp (a) level in hypertriglyceridemic patients. **Subjects and Methods :** Patients with either a triglyceride (TG) level over 300 mg/dL or TG level over 200 mg/dL and a high density lipoprotein cholesterol level below 40 mg/dL, were enrolled. They were treated with either fibrate (Fibrate group, n=29) or general measures (Control group, n=29). Gender and age matched patients with hypercholesterolemia were adopted and treated with statin (Statin group, n=29). The lipid and lipoprotein levels were measured before and after the medication for 2 months. **Results :** The baseline Lp (a) levels were similar between the Fibrate and Control groups (p=0.19). Fibrate therapy increased the Lp (a) level from 10.3 ± 16.4 to 15.1 ± 15.2 mg/dL (p=0.003), but there were no changes in the Lp (a) levels in the Statin and Control groups. Before the treatment, the Lp (a) levels were negatively associated with the TG levels (r=-0.36, p=0.001). The relationship became weaker and insignificant after the medication. The more the TG level was decreased, the more the Lp (a) level was increased in all of the cases (r=-0.35, p=0.001) as well as in the Fibrate group (r=-0.46, p=0.013). **Conclusion :** Fibrate increased the Lp (a) level, and this elevation was associated with the reduction in the TG level. This finding might be related with a lesser cardio-protective effect of fibrate than that of statin in addition to the effect on the cholesterol level. (Korean Circulation J 2005; 35:30-36)

KEY WORDS : Fenofibric acid ; Gemfibrozil ; lipoprotein(a) ; Lipids ; Lipoproteins.

서 론

Lipoprotein(a) [Lp(a)]는 저밀도지단백(LDL)에 아포지

단백(a)가 disulfide 결합에 연결되어 있는 지단백이다. 하지만 다른 지단백과는 전혀 다른 대사 과정을 가지고 있어, 혈중 농도가 주로 유전적 다형성에 의해 결정되고, 나이, 성별, 식이 및 비만도 등과 같이 일반적으로 지질 농도에 관여하는 인자들과의 관계는 미미하다.¹⁾²⁾ Lp(a) 농도는 비록 매우 약하지만 중성지방과 역상관계가 있으며, 총콜레스테롤 및 그 분획들과도 양의 상관관계가 있다.³⁾ Lp(a)는 급성 반응물질(acute phase reactant)로써 급성심근경색이나 수술 등의 조직 손상에 의해 염증반응이 발생하면 혈중 농도

논문접수일 : 2004년 11월 1일

수정논문접수일 : 2004년 12월 6일

심사완료일 : 2004년 12월 13일

교신저자 : 김치정, 100-272 서울 중구 필동 2가 82-1

중앙대학교 의과대학 부속필동병원 내과학교실

전화 : (02) 2260-2382 · 전송 : (02) 2279-2769

E-mail : cjkim@cau.ac.kr

가 증가한다.⁴⁾

높은 Lp(a) 혈중농도가 관상동맥질환을 비롯한 죽상동맥경화 질환의 위험인자인가에 대해서는 대단위 전향적 연구들에서 서로 다른 결과들을 보고하여 아직 결론을 내릴 수 없으나, 최근 발표된 meta-analysis에서는 위험인자일 가능성이 높은 것으로 발표되었다.⁵⁻⁸⁾

다른 지질이나 지단백과는 달리 식이 및 운동요법 등의 비약물요법은 Lp(a) 저하 효과가 없으며, 니코틴산은 농도를 저하시키나, 다른 지질강화제의 효과에 대해서는 논란이 있다.⁹⁻¹¹⁾ 특히 3-hydroxy 3-methyl glutaryl CoA reductase 억제제(스타틴)의 효과에 대해서는 단기간의 요법이 Lp(a)의 농도를 증가시킨다는 보고도 있으며, 약제의 종류나 투여기간에 따라 그 효과가 다르다는 보고들이 있어 논란이 있다.¹¹⁻¹⁶⁾

피브린산 유도체는 처음에 혈중 콜레스테롤 농도를 감소시키기 위한 약제로 개발되었으나, LDL 콜레스테롤에 대한 효과가 statin에 비해 약하여, 현재는 주로 고밀도지단백(HDL) 콜레스테롤 농도를 상승시키고 중성지방 농도를 감소시키는 약제로 사용된다.¹⁷⁾ 이는 peroxisome proliferator-activated receptor α 를 활성화 시킴으로써 작용한다.¹⁸⁾ 초저밀도지단백(VLDL)의 생산을 억제하고 대사를 촉진하여 중성지방의 농도를 감소시키며, 아포지단백 A의 생산을 증가시키고 HDL에서 VLDL로 콜레스테롤이 이동하는 것을 억제하여 HDL 콜레스테롤 농도를 증가시킨다.

피브린산 유도체의 Lp(a) 농도에 대한 영향에 대해서는 10여개의 연구 결과가 발표되었으나¹⁹⁻²⁷⁾ 대부분 고콜레스테롤혈증 환자를 대상으로 하였다.¹⁹⁻²⁵⁾ 또한 많은 연구들에서 대상자 수가 너무 적거나,²¹⁻²⁷⁾ 대조군이 없거나,²⁵⁾ Lp(a) 농도가 높은 환자만을 대상으로 하였다.²³⁾²⁴⁾ 고중성지방혈증 환자를 대상으로 한 연구는 드물고,²⁶⁾²⁷⁾ 이들도 대상자 수가 20명 이하이어서 결론을 얻기에는 한계가 있으며, 또한 효과에 대해서도 일치하지 않았다.

따라서 본 연구에서는 고중성지방혈증 환자에게 피브린산 유도체를 투여하여 Lp(a) 농도의 변화를 관찰하고자 하였다.

대상 및 방법

중성지방 농도가 300 mg/dL 이상이거나, 중성지방 농도가 200 mg/dL 이상이면서 HDL 콜레스테롤 농도가 40 mg/dL 이하인 환자를 대상으로 선정하였다. 이들 중에 최근 3개월 이내에 지질 농도에 영향을 줄 수 있는 당뇨병 등의 내분비 질환이나, 급성 심근경색 혹은 급성 감염질환과 같은 질환이 발생한 경우에는 제외하였다. 또한 3개월 이내에 지질 농도에 영향을 줄 수 있는 고지혈증 약제나 당뇨병약 등의 약제를 복용하기 시작한 환자도 대상에서 제외하였다. 이들을 나이와 성별을 기준으로 fenofibrate 200 mg이나 gemfibrozil 600 mg을 투여한 피브린산군(n=29)과 약제를 투여하지 않고 식이요법 등의 비약물요법만을 시행한 대조군(n=29)으로 나누어 관찰하였다. 이들에서 투약 전과 2개월 간 투약 혹은 추적 후에 여러 가지 지질 농도와 Lp(a) 농도를 측정하였다.

또한 나이와 성별이 비슷하면서 콜레스테롤 농도가 220 mg/dL 이상인 환자를 대상으로 20 mg의 lovastatin이나 10 mg의 atorvastatin을 투여한 스타틴군(n=29)을 다른 대조군으로 이용하여 변화를 비교하였다.

혈액은 12시간 이상 금식 후에 채취하였고, 혈청의 총콜레스테롤과 중성지방의 농도는 효소법을, HDL 콜레스테롤은 직접법을 이용하여 Hitachi사의 자동분석기를 사용하여 측정하였다. LDL 콜레스테롤은 Friedewald 공식을 이용하여 중성지방이 400 mg/dL 미만인 경우에만 계산하였다. Lp(a)는 Immunozygm Lp(a) ELISA kit(Progen Immuno-Diagnostika, Heidelberg, Germany)를 이용하여 측정하였다.

모든 수치는 평균과 표준편차로 표시하였다. 통계적 분석은 Lp(a)와 중성지방의 경우에는 군간 비교는 Mann-Whitney U test와 Kruskal-Wallis test를, 치료 전후의 비교는 Wilcoxon signed ranks test를 이용하였다. 다른 변수의 경우에는 Student *t*-test와 ANOVA, paired *t*-test 방법들을 각각 사용하였다. 각 지질 농도의 변화량 사이의 관계를 비교하기 위해서는 선형회귀분석을 이용하였다. 통계 상에 *p* 값이 0.05 미만일 때 의미가 있는 것으로 판정하였다.

결 과

나이와 성별은 비슷하게 조정 하였으므로 3군간에 차이가 없었으며, 동반 질환도 큰 차이가 없었다. 피브린산 유도체로는 fenofibrate가, 스타틴으로는 lovastatin이 주로 사용되었다(Table 1).

치료 전에 피브린산군의 Lp(a) 농도는 대조군과 차이가 없었으며(10.3 ± 16.4 mg/dL vs $18.5 (33.4)$ mg/dL, *p*=0.19), 중성지방 농도도 두군 사이에 차이가 없었다(416.9 ± 183.4 mg/dL vs 421.7 ± 380.4 mg/dL, *p*=0.35). 이외에 총콜레스테롤, HDL 콜레스테롤 및 LDL 콜레스테롤 농도도 비슷하였다(각각 *p*=0.47, *p*=0.10, *p*=0.90). 하지만 피브린산군의 Lp(a) 농도는 스타틴군($21.9 (27.2)$ mg/dL, *p*=0.019)에

비해 낮았다(Table 2).

2개월 간의 피브린산 유도체의 치료는 Lp(a)의 농도를 10.3 ± 16.4 mg/dL에서 15.1 ± 15.2 mg/dL로 47% 증가시켰으며($p=0.003$), 대조군과 스타틴군에서는 치료 전후에 변화가 없었다(각각 $p=0.67$, $p=0.76$). 피브린산 유도체는 총콜레스테롤과 중성지방의 농도를 감소시켰으며(각각 $p=0.000$, $p=0.000$), HDL 콜레스테롤 농도를 증가시켰고($p=0.001$), LDL 콜레스테롤 농도에는 영향이 없었다($p=0.09$). 대조군에서는 총콜레스테롤과 중성지방 농도가 감소하였다(각각 $p=0.025$, $p=0.050$). 스타틴 치료는 LDL 콜레스테롤과 중성지방 농도를 감소시켰다(각각 $p=0.000$, $p=0.019$, Table 2).

치료 전의 Lp(a) 농도는 중성지방의 농도와 음의 상관관계가 있었으며($r=-0.36$, $p=0.001$, Fig. 1A), 치료 후에는 상관관계가 없어졌다($r=-0.21$, $p=0.055$, Fig. 1B). 치료 전후에 Lp(a) 농도의 절대치 변화는 중성지방 농도의 절대치 변화와 전체 대상($r=-0.35$, $p=0.001$, Fig. 2A)과 피브린산군($r=-0.46$, $p=0.013$, Fig. 2B)에서 음의 상관관계를 보여, 중성지방의 농도가 더 많이 감소할수록 Lp(a)의 농

Table 1. Comparison of baseline clinical characteristics of patients among groups

	Fibrate (n=29)	Control (n=29)	Statin (n=29)	P
Sex (M/F)	18/11	18/11	18/11	—
Age	58.0 ± 12.3	58.0 ± 12.1	58.5 ± 10.8	—
Associated disease				
Hypertension	29 (100%)	25 (86.2%)	26 (89.7%)	0.13
IHD	3 (10.3%)	2 (6.9%)	4 (13.8%)	0.69
DM	6 (20.7%)	3 (10.3%)	1 (3.5%)	0.14
Medication				
Fenofibrate	25 (86.2%)			
Gemfibrozil	4 (13.8%)			
Lovastatin			23 (79.3%)	
Atorvastatin			6 (20.7%)	

IHD: ischemic heart disease, DM: diabetes mellitus

Table 2. Changes of lipid and lipoprotein profiles after the medications in three groups

	Fibrate (n=29)	Control (n=29)	Statin (n=29)	P
Lipoprotein (a)				
Pre-Tx	10.3 ± 16.4	18.5 ± 33.4	21.9 ± 27.2	0.055
After-Tx	15.1 ± 15.2	14.6 ± 14.1	23.5 ± 28.8	0.59
P	0.003	0.67	0.76	
Cholesterol				
Pre-Tx	230.2 ± 41.0	240.2 ± 60.6	255.8 ± 22.8	0.090
After-Tx	205.3 ± 31.0	224.2 ± 35.3	194.4 ± 28.6	0.002
P	0.000	0.025	0.000	
HDL-C				
Pre-Tx	42.7 ± 8.3	49.6 ± 11.1	49.8 ± 9.6	0.009
After-Tx	49.2 ± 9.3	46.3 ± 11.0	52.6 ± 11.5	0.090
P	0.001	0.12	0.16	
LDL-C				
Pre-Tx	116.2 ± 28.8	114.6 ± 43.8	168.8 ± 26.2	0.000
After-Tx	124.1 ± 34.6	123.2 ± 39.5	110.9 ± 26.7	0.30
P	0.09	0.14	0.000	
Triglyceride				
Pre-Tx	416.9 ± 183.4	421.7 ± 380.4	186.1 ± 77.1	0.000
After-Tx	152.6 ± 90.2	348.8 ± 313.7	154.8 ± 72.6	0.000
P	0.000	0.05	0.019	
AST				
Pre-Tx	28.5 ± 8.6	25.5 ± 7.1	19.9 ± 4.5	0.000
After-Tx	32.0 ± 15.6	24.9 ± 7.7	21.9 ± 6.6	0.002
P	0.16	0.94	0.17	
ALT				
Pre-Tx	36.9 ± 18.0	30.6 ± 14.0	21.9 ± 7.9	0.000
After-Tx	34.6 ± 22.1	29.3 ± 17.5	24.5 ± 11.1	0.095
P	0.55	0.65	0.17	
CK				
Pre-Tx			79.4 ± 37.8	
After-Tx			125.2 ± 131.9	
P			0.080	

HDL-C: high density lipoprotein cholesterol, LDL: low density lipoprotein cholesterol, CK: creatine kinase, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, CK: creatine kinase

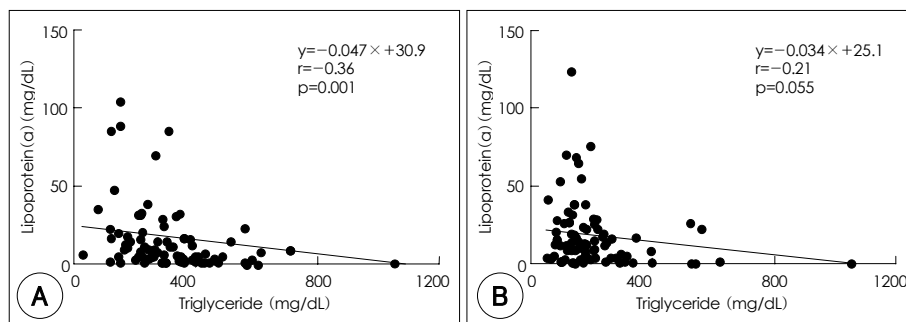


Fig. 1. The relationships between triglyceride and lipoprotein (a) levels A before and B after the medications in total cases.

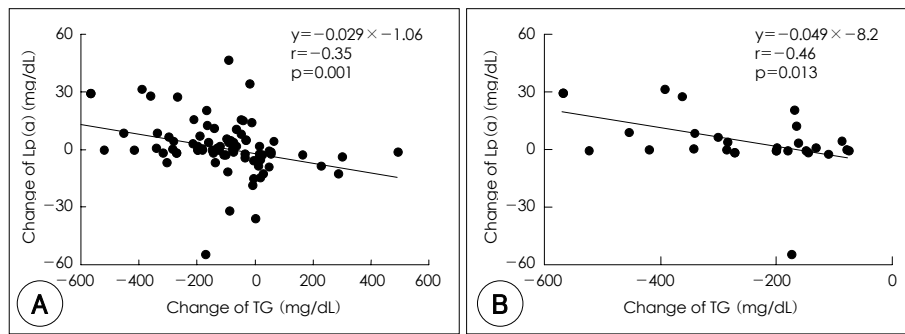


Fig. 2. The relationship between absolute changes of the levels of triglyceride and lipoprotein (a) A in total cases and B in fibrate group. TG: triglyceride, Lp: lipoprotein (a).

도가 더 많이 증가함을 관찰하였다.

고 찰

본 연구에서는 지질 저하제로 흔히 사용되는 피브린산 유도체가 고중성지방혈증 환자에서 HDL 콜레스테롤 농도를 증가시키고 중성지방 농도를 감소시켜서, 죽상동맥경화를 예방하는 방향으로 변화시키나, 혈중 Lp(a)의 농도는 오히려 증가시키며 이는 중성지방 농도의 감소량과 상관관계가 있음을 관찰하였다.

본 연구에서는 HDL 콜레스테롤 농도가 40 mg/dL 이하 이면서 중성지방 농도가 200 mg/dL 이상이거나 중성지방 농도가 300 mg/dL 이상인 환자를 대상으로 하였다. 이와 같이 정한 이유는 실제 임상적으로 피브린산 유도체의 사용이 효율적일 가능성이 높은 환자에서 효과를 판정하기 위해서 이다. 미국의 고지혈증 치료지침에서는 중성지방이 높을 때의 치료 원칙에 대해서 중성지방 농도가 500 mg/dL 이상일 경우에는 우선 중성지방의 농도를 저하시키고, 이하일 때에는 우선 LDL 콜레스테롤 농도를 조절하고 난 후에 비 HDL 콜레스테롤 농도를 계산하여 환자의 위험도에 따라 목표 농도를 정하여 이에 준하여 조절할 것을 권장하고 있다.¹⁷⁾ 따라서 본 연구의 대상 환자들은 비록 이 기준을 만족시킬 수는 없으나 임상적으로 피브린산 유도체의 사용이 유용한 가능성이 높은 환자들일 것으로 생각된다.

또한 고콜레스테롤혈증 환자를 대상으로 스타틴을 투여한 군을 추가한 것은 첫째로 투약 전후의 Lp(a) 농도의 변화를 피브린산 투여군과 대조시켜 변화가 특이적임을 보이려는 목적과 둘째로 전체 대상이 고중성지방혈증으로만 구성된 경우에는 중성지방 농도와 Lp(a) 농도의 연관성을 관찰할 때에 중성지방 농도가 높은 농도에만 편향되어 있어 상관관계가 의음성으로 나타날 가능성이 있기 때문이다.

Lp(a)는 지단백의 일종이나 다른 지단백과는 전혀 다른

대사 과정을 가지고 있으며, 따라서 지질 저하제에 대한 반응도 다르다. 저밀도지단백에 아포지단백(a)가 disulfide 결합으로 연결되어 있으며, 혈중 농도의 대부분은 아포지단백(a)의 krinke 4의 숫자에 의해 결정되고 이들 사이에는 역상관관계가 있다.¹⁾ 하지만 조직 손상 등의 염증이 있는 경우에 혈중 농도가 급속히 증가하므로 급성반응물질로 생각되며, 이때에 역할의 대해서는 아직 잘 알려지지 않았다.⁴⁾

다른 지질이나 지단백과는 달리 식이 및 운동요법 등의 비약물요법은 저하 효과가 없다. 지질 저하제 중에서는 니코틴산을 단독으로 사용하거나 neomycin과 함께 사용할 때에 Lp(a) 농도를 저하시킨다.¹⁰⁾ 스타틴의 효과에 대해서는 많은 연구가 발표되었으나 그 효과에 대해서는 논란이 있다. 초기에 단기간의 스타틴 사용이 Lp(a)의 농도를 변화시키지 않는다는 보고가 있었으나,¹¹⁾ 이후의 연구 결과에서는 감소시킨다는 보고부터 증가시킨다는 보고까지 매우 다양하다. 그 원인으로서의 약제의 종류, 투여기간 등이 제시되었으나 이들 역시 연구마다 일관되지 않아 아직도 결론을 내리지 못하고 있다.¹¹⁻¹⁶⁾ 따라서 스타틴은 Lp(a)의 농도를 효과적으로 감소시키지는 못할 것으로 생각된다. 본 연구에서도 단기간의 스타틴은 Lp(a)의 농도를 감소시키지 못하였으며, 이전에 장기간의 추적결과에서도 차이가 없었다.²⁸⁾

피브린산 유도체는 LDL 콜레스테롤을 감소시킬 목적으로 주로 사용되지 않으며, HDL 콜레스테롤 농도를 상승시키고 중성지방 농도를 감소시키는 약제로 사용된다.¹⁷⁾ 피브린산 유도체의 영향에 대해서는 10여개의 연구 결과가 발표되었다.¹⁹⁻²⁷⁾ 하지만 대부분의 연구가 고콜레스테롤혈증 환자를 대상으로 하였으며,¹⁹⁻²⁵⁾ 많은 연구들에서 대상자 수가 너무 적거나,²¹⁻²⁷⁾ 대조군이 없어²³⁻²⁵⁾ 이들 연구들을 바탕으로 피브린산 유도체의 효과를 판단하기에는 한계가 있다. 또한 일부 연구에서는 Lp(a) 농도가 높은 환자만을 대상으로 하였다.²³⁾²⁴⁾

피브린산 유도체의 Lp(a)에 대한 효과에 대해서도 논란이

있어 농도를 증가시킨다는 보고부터 감소시킨다는 보고까지 다양하다. Lp(a) 농도가 높은 환자를 대상으로 한 연구들에는 모두 피브린산 유도체가 농도를 감소시킨다고 보고하였다.²³⁾²⁴⁾ 하지만 이들 연구들은 대상 환자 수가 10여명에 불과하고, 대조군이 없거나 lovastatin 투여군과 비교하였다. Lp(a)가 급성반응물질이므로 어떤 원인에 의해 농도가 상승된 상태에서 약제를 투여하였기 때문에 감소시키는 것으로 나타났을 가능성을 배제할 수 없다. 따라서 이런 연구 결과만을 가지고는 결론을 내릴 수 없다.

고콜레스테롤혈증 환자를 대상으로 한 연구들 중에 Lp(a) 농도에 제한을 두지 않은 대부분의 연구들에서는 피브린산 유도체의 투여는 Lp(a) 농도에 영향을 없었다.²⁰⁻²²⁾ 한 연구에서 고콜레스테롤혈증 환자를 대상으로 1200 mg의 gemfibrozil 투여가 Lp(a) 농도를 17% 감소시킨다고 보고하였으나 이 연구는 대상이 18명 밖에 되지 않으며, 대조군이 없는 등의 문제점이 있다.²⁵⁾ 다른 연구에서는 비교적 많은 수인 67명의 고콜레스테롤혈증 환자를 대상으로 bezafibrate 400 mg을 투여할 때에 Lp(a) 농도가 통계적으로 유의하게 증가한다고 보고하였으나, 증가율이 3.1%로 임상적 의미를 부여하기는 어려울 것으로 생각된다.¹⁹⁾

고중성지방혈증 환자를 대상으로 한 연구는 2개의 논문이 발표되었으나,²⁶⁾²⁷⁾ 이들도 대상자 수가 20명 이하 이어서 결론을 얻기에는 한계가 있다. 한 논문에서는 죽상동맥경화에 의한 질환이 있으면서 HDL 콜레스테롤이 낮고 중성지방이 높은 환자를 대상으로 하여 gemfibrozil 1200 mg을 투여하였는데 Lp(a) 농도는 변화가 없었다.²⁷⁾ 다른 논문에서는 HDL 콜레스테롤이 낮고 중성지방이 높은 환자를 대상으로 하여 fenofibrate 200 mg을 투여하였는데 Lp(a) 농도가 21% 증가하였다.²⁶⁾ 본 연구에서는 HDL 콜레스테롤 농도가 40 mg/dL 이하이면서 중성지방 농도가 200 mg/dL 이상이거나 중성지방 농도가 300 mg/dL 이상인 환자를 대상으로 피브린산 유도체를 투여하여 Lp(a) 농도가 47% 증가함을 관찰하여 후자의 연구와 같은 결과를 얻었다.

Lp(a)의 농도는 중성지방 농도와 약한 음의 상관관계를 보이는데³⁾ Lp(a)의 농도의 대부분이 아포지단백(a)의 다양성에 의해 결정된다는 것을 고려하면¹⁾ 비록 약하다고 할지라도 이러한 관계는 의미가 있을 수 있다. 본 연구에서도 Lp(a)의 농도는 중성지방 농도와 음의 상관관계를 보여 이전의 연구와 일치되었다. 그러므로 어떤 약제에 의해 중성지방 농도가 감소하면 Lp(a)의 농도가 증가할 가능성은 예상될 수 있다. 이러한 관계는 Lp(a) 농도의 증가치와 중성지방의 감소치 사이에 상관관계가 있다는 본 연구의 결과에서 다시 증명되었다. 따라서 Lp(a)의 변화가 중성지방의 변화와 직접

적인 관계가 있는 것은 분명해 보이며, 과연 어떤 기전을 통하여 농도가 상승하는가에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

피브린산 유도체를 투여하였을 때에 Lp(a)의 농도가 증가하는 이유에 대해서는 아직까지 연구된 것이 없다. 이전의 보고들을 바탕으로 가설을 고려해 보면, Lp(a)가 VLDL과 결합한다는 보고가 있었다.²⁹⁾ 만약 이런 기전이 작용한다면 VLDL의 생성이 감소하여 이들과 Lp(a)의 결합이 감소하고 따라서 이들과 함께 대사되는 양이 감소하여 Lp(a)의 혈중 농도가 증가할 가능성이 있겠다. 하지만 피브린산 유도체는 VLDL의 대사를 증가시키므로 이는 반대의 효과를 나타낼 것이기 때문에 이런 기전이 과연 어떤 효과를 나타낼 것인가에 대해서는 결론을 내리기 어렵다. HDL 농도와는 상관관계가 없으므로 이들의 농도를 변화시키는 기전이 작용하였을 가능성은 낮아 보인다.

Lp(a)는 간에 의해 생산되며, 혈중 농도는 주로 간의 생산 능력이 결정하는 것으로 알려져 있다.¹⁾ 따라서 중성지방 농도가 높은 경우에 간의 생산 기능에 장애가 발생하여 아포지단백(a)의 생산이 감소하고, 중성지방 농도가 낮아지면 이러한 장애가 해소되어 Lp(a)의 농도가 상승할 가능성도 생각해 볼 수 있으나 아직 이를 뒷받침할 연구 결과는 발표되지 않았다.

높은 Lp(a) 혈중농도가 관상동맥질환을 비롯한 죽상동맥경화 질환의 위험인자인가에 대해서는 대단위 전향적 연구들에서 서로 다른 결과들을 보고하여 아직 결론을 내릴 수 없으나 위험인자로서의 가능성이 완전히 배제되지는 않았다.⁵⁻⁸⁾ 본 연구에서 스타틴은 Lp(a)에 영향이 없으나, 피브린산 유도체는 농도를 증가시켰다. 이차예방에서 스타틴은 심혈관계질환의 발생 뿐만 아니라 사망률을 감소시킨 반면에, 피브린산 유도체는 일부 환자군에서 사망률을 감소시키지 못하고 질병의 발생을 억제하는 효과를 보였다.³⁰⁾ 물론 이런 차이는 LDL 콜레스테롤 농도에 대한 효과의 차이나 스타틴의 여러 비지질 효과가 중요한 역할을 할 것이나, Lp(a) 농도에 대한 효과의 차이도 두 약제의 예방효과 차이에 일부 작용할 가능성이 있을 것이다.

본 연구의 제한점으로는 대상수가 비록 고중성지방혈증 환자에서 피브린산 유도체를 투여할 때에 Lp(a)의 농도가 전체적으로 증가하는 것을 증명하기에는 충분하나, 그 기전에 대해 관찰하기에는 너무 적다는 것이다. 기전을 살펴보기 위해서는 대상을 소군으로 나누어 각각의 군에서 Lp(a)의 농도가 변화하는 것을 비교하여야 하나 본 연구에서는 이것이 불가능하였다. 따라서 향후 기전을 밝히기 위해 더 많은 환자를 대상으로 한 연구가 필요할 것으로 생각된다. 치료전

Lp(a) 농도가 대조군과 피브린산군 간에 비록 통계적인 의미는 없으나 차이가 컸다. 본 연구에서는 치료 전후의 농도 변화를 관찰한 것이므로 이러한 차이가 결과에 큰 영향을 미치는 것은 아니므로 생각되나, 결과 해석에 이를 고려해야 할 것이다.

요 약

배경 및 목적 :

지단백(a) [Lp(a)]는 다른 지질이나 지단백과는 달리 식이 및 운동요법 등의 비약물요법이 농도를 저하시키지 못하며, 니코틴산은 농도를 저하시키나, 다른 지질강화제의 효과에 대해서는 효과가 없거나 논란이 있다. 특히 고중성지방혈증 환자에서 피브린산 유도체의 효과를 연구한 보고는 드물며, 이들도 대상자 수가 적고 결과가 일치하지 않았다. 따라서 본 연구에서는 고중성지방혈증 환자에서 피브린산 유도체를 투여하여 Lp(a) 농도의 변화를 관찰하고자 하였다.

방 법 :

중성지방 농도가 300 mg/dL 이상이거나, 중성지방 농도가 200 mg/dL 이상이면 HDL 콜레스테롤 농도가 40 mg/dL 이하인 환자를 대상으로 fenofibrate 200 mg 이나 gemfibrozil 600 mg을 투여한 피브린산군(n=29)과 약제를 투여하지 않고 식이요법 등의 비약물요법만을 시행한 대조군(n=29)으로 나누어 관찰하였다. 또한 나이와 성별이 비슷하면서 콜레스테롤 농도가 220 mg/dL 이상인 환자를 대상으로 20 mg의 lovastatin이나 10 mg의 atorvastatin을 투여한 스타틴군(n=29)을 다른 대조군으로 이용하여 투약전과 투약후 2개월에 지질과 지단백의 변화를 비교하였다.

결 과 :

치료 전에 피브린산군의 Lp(a) 농도는 대조군과 차이가 없었으며(10.3 ± 16.4 mg/dL vs 18.5 ± 33.4 mg/dL, $p=0.19$), 중성지방 농도도 두군 사이에 차이가 없었다($p=0.35$). 2개월 간의 피브린산 유도체의 치료는 Lp(a)의 농도를 10.3 ± 16.4 mg/dL에서 15.1 ± 15.2 mg/dL로 47% 증가시켰으며($p=0.003$), 대조군과 스타틴군에서는 치료 전후에 변화가 없었다(각각 $p=0.67$, $p=0.76$). 치료 전의 Lp(a) 농도는 중성지방의 농도와 음의 상관관계가 있었으며($r=-0.36$, $p=0.001$), 치료 후에는 상관관계가 없어졌다($r=-0.21$, $p=0.055$). 치료 전후에 Lp(a) 농도의 절대치 변화는 중성지방 농도의 절대치 변화와 전체 대상($r=-0.35$, $p=0.001$)과 피브린산군($r=-0.46$, $p=0.013$)에서 음의 상관관계를 보여, 중성지방의 농도가 더 많이 감소할수록 Lp(a)의 농도가 더 많이 증가하였다. 중성지방의 농도가 Lp(a)의

측정에 영향을 미치는가를 알아보기 위해 시행한 실험에서는 예측되는 Lp(a) 농도와 측정되는 Lp(a)의 농도 사이에 차이가 없었다.

결 론 :

지질 저하제로 흔히 사용되는 피브린산 유도체는 고중성지방혈증 환자에서 혈중 Lp(a)의 농도를 증가시키며, 이는 중성지방 농도의 감소량과 역상관계가 있었다. 이런 현상은 피브린산 유도체가 스타틴과 비교하여 심장질환 예방효과가 적은 것과도 일부 상관이 있을 것으로 생각된다.

중심 단어 : 피브린산 ; 지단백(a) ; 지질 ; 지단백.

본 논문은 2004년도 중앙대학교 학술연구비 지원에 의해 이루어졌음.

REFERENCES

- 1) Utermann G. The mysteries of lipoprotein (a). *Science* 1989; 246:904-10.
- 2) Berglund L. Diet and drug therapy for lipoprotein (a). *Curr Opin Lipidol* 1995;6:48-56.
- 3) Lee EW, Kim CW, Song TH, et al. The association of the lipoprotein (a) levels with sex and age. *Korean Circ J* 1994;24: 769-79.
- 4) Kim CJ, Kwak MH, Kim KM, Ryu WS, Park JT, Ryoo UH. Lipoprotein (a) as an acute phase reactant. *Korean J Lipidol* 1996;6: 111-5.
- 5) Danesh J, Collins R, Peto R. Lipoprotein (a) and coronary heart disease. Meta-analysis of prospective studies. *Circulation* 2000; 102:1082-5.
- 6) Ridker PM, Hennekens CH, Stampfer MJ. A prospective study of lipoprotein (a) and the risk of myocardial infarction. *JAMA* 1993; 270:2195-9.
- 7) Schaefer EJ, Lamon-Fava S, Jenner JL, et al. Lipoprotein (a) levels and risk of coronary heart disease in men. *JAMA* 1994; 271:999-1003.
- 8) Cremer P, Nagel D, Labrot B, et al. Lipoprotein Lp (a) as predictor of myocardial infarction in comparison to fibrinogen, LDL cholesterol and other risk factors: results from the prospective goettingen risk incidence and prevalence study (GRIPS). *Eur J Clin Invest* 1994; 24:444-53.
- 9) Maeda S, Okuno M, Abe A, Noma A. Lack of effect of probucol on serum lipoprotein (a) levels. *Atherosclerosis* 1989; 79:267-9.
- 10) Gurakar A, Hoeg JM, Kostner G, Papadopoulos NM, Brewer HB Jr. Levels of lipoprotein Lp (a) decline with neomycin and niacin treatment. *Atherosclerosis* 1985;57:293-301.
- 11) Berg K, Leren TP. Unchanged serum lipoprotein (a) concentrations with lovastatin. 1989; *Lancet* 2:812.
- 12) Kostner GM, Gavish D, Leopold B, Bolzano K, Weintraub MS, Breslow JL. HMG CoA reductase inhibitors lower LDL cholesterol without reducing Lp (a) levels. *Circulation* 1989;80: 1313-9.
- 13) Cobbaert C, Jukema JW, Zwinderman AH, Withagen AJ, Lindemans J, Bruschke AV. Modulation of lipoprotein (a) atherogenicity by high density lipoprotein cholesterol levels in middle-aged men with symptomatic coronary artery disease and normal to moderately elevated serum cholesterol. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1491-9.
- 14) Bevilacqua M, Bettica P, Milani M, et al. Effect of fluvastatin

- on lipids and fibrinolysis in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1997;79:84-7.
- 15) Haffner S, Orchard T, Stein E, Schmidt D, LaBelle P. Effect of simvastatin on Lp (a) concentrations. *Clin Cardiol* 1995;18:261-7.
 - 16) Dujovne CA, Harris WS, Altman R, Overhiser RW, Black DM. Effect of atorvastatin on hemorheologic-hemostatic parameters and serum fibrinogen levels in hyperlipidemic patients. *Am J Cardiol* 2000;85:350-3.
 - 17) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
 - 18) Schoonjans K, Staels B, Auwerx J. Role of the peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) in mediating the effects of fibrates and fatty acids on gene expression. *J Lipid Res* 1996;37:907-925.
 - 19) Greten H, Beil FU, Schneider J, et al. Treatment of primary hypercholesterolemia: fluvastatin versus bezafibrate. *Am J Med* 1994;96:55S-63S.
 - 20) Bredie SJ, Westerveld HT, Knipscheer HC, de Bruin TW, Kastelein JJ, Stalenhoef AF. Effects of gemfibrozil or simvastatin on apolipoprotein-B-containing lipoproteins, apolipoprotein-CIII and lipoprotein (a) in familial combined hyperlipidaemia. *Neth J Med* 1996;49:59-67.
 - 21) Borresen AL, Berg K, Dahlen G, Gillnas T, Ericson C. The effect of gemfibrozil on human serum apolipoproteins and on serum reserve cholesterol binding capacity (SRCBC). *Artery* 1981;9:77-86.
 - 22) Melenovsky V, Malik J, Wichterle D, et al. Comparison of the effects of atorvastatin or fenofibrate on nonlipid biochemical risk factors and the LDL particle size in subjects with combined hyperlipidemia. *Am Heart J* 2002;144:E6.
 - 23) Simoni G, Gianotti A, Ardia A, Baiardi A, Civalleri D. Gemfibrozil and Mediterranean diet for patients with high plasma levels of lipoprotein [Lp (a)] and cholesterol--pilot study. *Cardiovasc Drugs Ther* 1995;9:347-50.
 - 24) Ramires JA, Mansur AP, Solimene MC, et al. Effect of gemfibrozil versus lovastatin on increased serum lipoprotein (a) levels of patients with hypercholesterolemia. *Int J Cardiol* 1995;48:115-20.
 - 25) Jones PH, Pownall HJ, Patsch W, et al. Effect of gemfibrozil on levels of lipoprotein [a] in type II hyperlipoproteinemic subjects. *J Lipid Res* 1996;37:1298-308.
 - 26) Genest J Jr, Nguyen NH, Theroux P, Davignon J, Cohn JS. Effect of micronized fenofibrate on plasma lipoprotein levels and hemostatic parameters of hypertriglyceridemic patients with low levels of highdensity lipoprotein cholesterol in the fed and fasted state. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000;35:164-72.
 - 27) Knipscheer HC, Nurmohamed MT, Van den Ende A, et al. Gemfibrozil treatment of the high triglyceride-low high-density lipoprotein cholesterol trait in men with established atherosclerosis. *J Intern Med* 1994;236:377-84.
 - 28) Ahn JH, Lee SY, Cho SW, et al. Effect of long-term 3-hydroxy 3-methyl glutaryl CoA reductase inhibitor therapy on lipoprotein (a) concentration. *Korean J Med* 2002;63:283-9.
 - 29) Marcoux C, Lussier-Cacan S, Davignon J, Cohn JS. Association of Lp (a) rather than integrally-bound apo (a) with triglyceride-rich lipoproteins of human subjects. *Biochim Biophys Acta* 1997;1346:261-74.
 - 30) Gould AL, Rossouw JE, Santanillo NC, Heyse JF, Furberg CD. Cholesterol reduction yields clinical benefit: impact of statin trials. *Circulation* 1998;97:946-52.