

불안정형 협심증 환자에서 심바스타틴 투여용량에 따른 혈중 지질 및 Interleukin-6, C-Reactive Protein의 변화

이화여자대학교 대학원 의학과,¹ 이화여자대학교 의과대학 내과학교실²

박사윤¹ · 곽재진² · 박시훈²

Dose Dependent Changes of Lipid Profiles, IL-6 and CRP in Unstable Angina Patients after Simvastatin Therapy

Sa Yun Park, MD¹, Jae Jin Kwak, MD² and Si-Hoon Park, MD²

¹Department of Medical Science, Graduate School of Ewha Womans University, Seoul,

²Department of Internal Medicine, College of Medicine, Ewha Womans University, Seoul, Korea

ABSTRACT

Background and Objectives : The beneficial effects of statins in preventing cardiovascular events may depend, in part, on their anti-inflammatory action. We previously reported that low dose statin therapy has cholesterol lowering effects, but no effect on inflammation, and proposed that a sufficient dose of therapy might be needed to achieve anti-inflammatory action. The aims of this study were to confirm the suggestions made in our previous study.

Subjects and Methods : Fifteen unstable angina patients who were enrolled in our previous study were evaluated. The usual dose (20 mg) of simvastatin was administrated for 26 weeks, blood samples collected following the administration and tested for their lipid profiles and inflammatory markers (IL-6, CRP). The changes in the lipid profiles and inflammatory markers, from baseline levels, to the usual and low doses of statin therapy were evaluated.

Results : The changes in the IL-6 and hsCRP levels after the usual dose simvastatin therapy compared with the baseline levels were -72.8 and -59.6% ($p < 0.05$), respectively. The changes in the IL-6 and hsCRP levels after the usual dose simvastatin therapy compared with a 5 mg dose were -77.2 and -47.1% ($p < 0.05$), respectively. There was statistically significant correlation between the change in the levels of IL-6 and hsCRP during statin therapy. **Conclusion** : Our data confirmed the preliminary result of Chung et al, which suggested the usual dose of simvastatin is required to inhibit the inflammation of unstable plaque in patients with unstable angina associated with hypercholesterolemia. (Korean Circulation J 2003;33(8):663-670)

KEY WORDS : Angina unstable ; Interleukin-6 ; C-reactive protein ; Hydroxy methylglutaryl-CoA reductase inhibitors.

서론

동맥경화의 병태에 대한 연구에서 동맥경화의 발생

과 진행에는 콜레스테롤 뿐만 아니라 혈관 내피세포 기능장애, 응고계 항진, 염증, 산화스트레스 등 많은 인자가 관여하는 것으로 알려져 있다. 또한 불안정 협심증

논문접수일 : 2003년 3월 26일

수정논문접수일 : 2003년 6월 10일

심사완료일 : 2003년 6월 17일

교신저자 : 박시훈, 158-710 서울 양천구 목동 911-1 이화여자대학교 의과대학 내과학교실

전화 : (02) 2650-5308, 5019 · 전송 : (02) 2650-5424 · E-mail : sihoon@ewha.ac.kr

의 중요한 원인인 죽상경화의 발생과 진행, 경화반의 미란과 파열에 염증 반응이 중요한 역할을 하며,¹⁾²⁾ 염증을 감소시킴으로써 죽상경화증의 발생 및 그와 관련된 합병증을 줄였다는 보고가 있어 관상동맥질환 환자의 치료 및 예후 판정에 있어 염증의 중요성이 제시되었다.³⁻⁵⁾ 급성 심근 허혈증후군 환자에서 증가되는 급성기 반응 물질은 C-reactive protein(CRP), serum amyloid A(SAA) 등으로, 이의 생성에 관여하는 사이토카인으로는 interleukin-1beta(IL-1 β), interleukin-6(IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α) 등이 있으며,⁶⁾ 이 중 IL-6가 간세포에서 급성기 반응 물질의 생성에 가장 중요한 역할을 하며 또한 심근경색의 독립적 예측인자라고 보고된 바 있다.⁷⁾⁸⁾

최근의 여러 연구에서 고콜레스테롤혈증 치료제인 스타틴계(HMG-CoA reductase inhibitor) 약물이 다른 고지혈증 치료제보다 콜레스테롤 저하작용이 탁월하고 안전하며 콜레스테롤 저하효과 외에도 항염증 작용, 동맥경화반의 안정화 작용 등의 다양한 항동맥경화 효과가 있음이 제시되었다.⁹⁻¹²⁾ 정 등¹³⁾은 고콜레스테롤혈증이 있는 불안정형 협심증 환자에게 저용량 심바스타틴을 투여한 후 혈중 지질 및 IL-6, CRP의 변화를 측정하고 총콜레스테롤 및 저밀도콜레스테롤 농도는 감소하였으나 IL-6와 CRP 농도는 유의한 변화가 없어 불안정한 죽상반의 염증반응의 억제를 위해서는 충분한 양의 스타틴이 필요할 것으로 추론하였으나 통상 용량 이상의 스타틴을 투여하는 연구를 시행하지 않은 제한점이 있었다.

본 연구는 정 등¹³⁾의 연구에 참여했던 불안정협심증 환자를 대상으로 통상용량의 심바스타틴을 투여하여 투여 전후의 지질 및 염증지표(IL-6, CRP) 농도의 변화를 관찰함으로써, 통상용량 스타틴의 지질저하 효과 및 항염증 효과를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

대상 환자

정 등¹³⁾의 연구에 선택되어 4주간의 저용량 심바스타틴을 투여받았던 18명의 환자를 대상으로 하였다. 정 등¹³⁾의 연구에서는 2000년 1월부터 2001년 9월까지 이화여자대학교 의과대학 부속 목동 병원 심장혈관센터에서 관동맥 조영술을 시행받은 420명의 환자 중 급성

심근경색 환자를 제외하고 관동맥 조영술에서 의의있는 관동맥 협착이 발견된 Braunwald IIIb¹⁴⁾의 불안정형 협심증 환자로 저밀도콜레스테롤이 100 mg/dL이상이거나 총콜레스테롤이 240 mg/dL 이상인 40명을 선택하였고, 이 중에서 적어도 1개월 내에 수술, 감염, 염증, 조직 손상이 있었거나, 간경화, 자가면역질환, 종양, 혈액응고장애, 말초혈관질환, 심판막질환, 심부전, 심장 수술의 기왕력이 있는 경우를 제외한 18명의 환자가 연구 대상으로 포함되었고, 검체 채취 당시의 감염이나 염증은 환자 면담, 백혈구 수치, ESR 등의 결과에 따라 음성으로 판단하였다. 이 중 2명의 환자는 검체 채취 당시 CRP 수치가 10.0 mg/dL 이상으로 증가되어 있어 다른 부위의 염증이나 감염이 동반된 것으로 간주하여 제외하였고, 1명의 환자는 연구 기간 중 사망하여 모두 15명(남자 8명, 여자 7명)의 환자에서 연구를 수행할 수 있었다.

연구 방법

스타틴 제제의 투여

정 등¹³⁾의 연구에 참여하여 4주간의 저용량(5 mg) 심바스타틴을 투여받았던 환자에게 4주간의 저용량 심바스타틴 투약이 종료된 이후부터 연속해서 26주간 통상용량의 심바스타틴(20 mg)을 투여하였다.

검체 채취

모든 대상자들은 정 등¹³⁾의 연구에서 심바스타틴 투약 이전과 저용량 심바스타틴 투여 후 검체 채취를 받았었으며 본 연구에서는 26주 동안 통상용량 심바스타틴(20 mg)을 투여한 후에 같은 방법으로 검체를 채취하였다. 각 검체는 굵은 정맥에서 조직 손상에 주의하며 무균적으로 채취하여 말초 혈관의 자극에 의한 IL-6, CRP의 상승을 예방하고자 주의를 기울였다. 지질 및 CRP를 측정하기 위한 검체들은 SST관(Serum Separation Tube)에 채취하였고, IL-6 측정을 위한 검체들은 EDTA관에 채취하였으며, 1시간 이내에 1000×g에서 10분간 원심 분리하여 얻은 혈장 및 혈청을 IL-6 및 CRP 측정 시기까지 -70℃ 냉동고에 보관하였다.

IL-6의 측정

-70℃에 보관된 혈장을 녹인 후 specific enzyme-

linked immunosorbent assay kit (OptEIA™ : Pharmingen, San Diego, CA, USA)를 이용하여 IL-6의 농도를 측정하였다.

hsCRP의 측정

High sensitivity CRP(hsCRP)는 BN™ system을 사용한 particle enhanced immunonephelometry 기법을 사용하여 측정하였다. 정상치는 0.3 mg/dL 미만이고 측정범위는 0.0175~110 mg/dL, CV(Coefficient of variation)은 5% 미만이다.

통 계

통계분석은 SPSS WIN 11.0(SPSS INC., Chicago, Illinois, USA) package를 이용하였다. 측정치들은 정규분포를 보이지 않았으므로 중앙값을 이용하였다. 심바스타틴 투여 전과 저용량 심바스타틴 투약 후의 결과는 정 등(2002)의 연구결과를 이용하였다. 약물 투여 전과 저용량 심바스타틴 투약 후, 통상용량 심바스타틴 투약 후의 측정치를 비교하기 위해 Friedman test를 시행하였고, 유의한 결과를 보인 경우 각 측정치 간의 비교를 위하여 Wilcoxon signed ranks test를 시행하였다. 통상용량 심바스타틴 투여 후의 결과는 약물 투여 전과 저용량 심바스타틴 투약 후와 각각 비교하였다. 각 측정 시기의 IL-6 및 CRP와 저밀도콜레스테롤의 연관성, 저용량 투약 후와 고용량 투약 후 각 측정치의 변화정도 간의 상관관계를 알아보기 위하여 Spearman correlation을 시행하였다.

심바스타틴 투여 전에 IL-6가 정상 범위 이상(>3.0 pg/mL)으로 증가되어 있었던 환자군과 정상이었던 군, hsCRP가 정상 범위 이상으로 증가(>0.3 mg/dL)되어 있었던 환자군과 정상이었던 군간의 측정치의 변화를 알아보기 위하여 Mann-Whitney test를 시행하였다. 모든 통계에서 p값이 0.05 이하인 경우를 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

대상 환자의 임상적 특징

대상 환자의 평균 연령은 59세(43~73세)로 남녀 비는 8 : 7이었다. 위험인자로는 당뇨 53%(8명), 고혈압 46%(7명), 흡연 26%(4명)이었다. 과거부터 약물치료

Table 1. Clinical characteristics of subjects

Unstable angina patients with hypercholesterolemia (n=15)	
Age (years)	59.1±9.7
Sex (M/F)	8/7
Risk factor	
Family history of coronary heart disease	2 (13%)
Hypercholesterolemia	15 (100%)
Diabetes mellitus	8 (53%)
Hypertension	7 (47%)
Smoking	4 (26%)
Medication	
Oral nitrates	7 (47%)
Calcium antagonists	9 (60%)
ACE inhibitors	4 (26%)
Lipid lowering agents	12 (80%)
β-Blocker	11 (73%)
Aspirin	13 (86%)
Ticlopidine	9 (60%)
Intervention	
PTCA	4 (26%)
PTCA and stent	8 (53%)
Medical follow up	3 (20%)

ACE indicates : angiotensin converting enzyme, PTCA indicates : percutaneous transluminal coronary angioplasty

를 받고있는 경우, 11명은 베타억제제를, 9명은 칼슘억제제를, 4명은 안지오텐신 전환효소 억제제를 복용하고 있었다. 대상 환자 모두 좌심실 구축률 50% 이상의 심실 기능을 가지고 있었다. 대상환자의 4명은 경피적 관동맥 풍선확장 성형술을 시행받았고, 8명은 경피적 관동맥 풍선확장 성형술과 스텐트를 시행받았으며, 3명은 약물요법만을 시행받았다(Table 1).

통상용량 스타틴 투여 전후 혈중 지질 농도의 비교

스타틴 투여 전과의 비교

심바스타틴 투약 전과 총 30주간의 심바스타틴 투여(저용량 4주, 통상용량 26주) 후의 혈중 지질 농도를 비교해 보면 총콜레스테롤 농도와 저밀도콜레스테롤 농도는 투여 후에 유의하게 저하되었고, 고밀도콜레스테롤, 중성지방 농도는 투여 전후 유의한 변화를 보이지 않았다(Table 2). 비율로 환산하면 총콜레스테롤치는 18.3%, 저밀도콜레스테롤치는 22.3% 감소하였다.

Table 2. Changes of lipid profiles and inflammatory markers according to the dose of simvastatin

Variables	Baseline	Low dose simvastatin	Usual dose simvastatin
IL-6 (pg/mL)	3.18 (2.39 : 8.79)	4.02 (2.89 : 9.89)	0.77 (0.67 : 1.17) [†]
hsCRP (mg/dL)	0.41 (0.23 : 1.05)	0.49 (0.17 : 0.99)	0.21 (0.03 : 0.44) [†]
Total cholesterol (mg/dL)	210 (201 : 274)	189 (164 : 217)*	184 (156 : 208)*
LDL-cholesterol (mg/dL)	115 (103 : 136)	92 (76 : 105)*	1 (73 : 101)*
HDL-cholesterol (mg/dL)	45 (37 : 58)	47 (41 : 56)	50 (41 : 56)
Triglyceride (mg/dL)	121 (99 : 222)	112 (87 : 226)	114 (92 : 200)

Values are median (quartile). * : $p < 0.05$ compared with baseline, † : $p < 0.05$ compared with low dose simvastatin

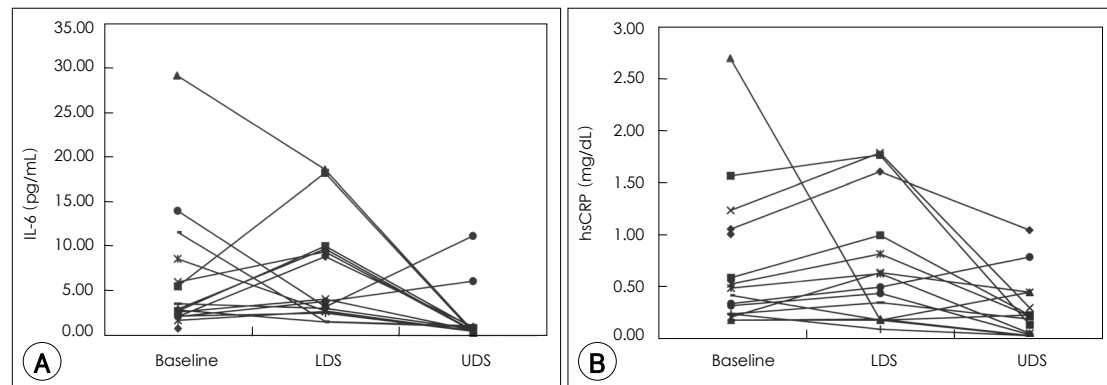


Fig. 1. Changes in the level of IL-6 (A) and hsCRP (B) during simvastatin therapy. IL-6 : interleukin-6, hsCRP : high sensitivity C-reactive protein, LDS : low dose simvastatin, UDS : usual dose simvastatin.

저용량 스타틴 투여 후와의 비교

통상용량 심바스타틴 투여 후의 혈중 지질 농도를 저용량 심바스타틴 투여 후와 비교해보면 총콜레스테롤과 저밀도 콜레스테롤, 고밀도 콜레스테롤 및 중성지방 농도 모두 유의한 변화를 보이지 않았다(Table 2).

통상용량 스타틴 투여 전후 혈장 내 IL-6, hsCRP 농도의 비교

스타틴 투여 전과의 비교

심바스타틴 투여 전과 총 30주간의 심바스타틴 투여 (저용량 4주, 고용량 26주) 후의 혈중 염증지표 농도를 비교해보면 IL-6 및 CRP 농도가 투여 후에 유의하게 저하되었고 감소 비율은 각각 72.8%, 59.6%이었다 (Table 2) (Fig. 1).

통상용량 심바스타틴 치료 후의 혈중 지질 농도(총콜레스테롤, 저밀도 콜레스테롤, 고밀도 콜레스테롤, 중성지방)와 염증지표(IL-6, hsCRP) 사이에는 상관관계를 보이지 않았다. 심바스타틴 치료 전, 저용량 심바스타틴 치료 후 및 통상용량 심바스타틴 치료 후의 IL-6와

hsCRP 간에는 상관관계를 보이지 않았다.

통상용량 투여 전후의 각 혈중 지질 농도의 변화율과 염증지표(IL-6, hsCRP)의 변화율 사이에는 유의한 상관관계를 보이지 않았으나, IL-6의 변화율과 hsCRP의 변화율 간에는 통계학적으로 유의한 상관관계를 보였다(Fig. 2).

심바스타틴 투여 전에 IL-6가 정상 범위 이상(>3.0 pg/mL)으로 증가되어 있었던 군과 정상이었던 군으로 나누어 각각 초기의 IL-6 값과 심바스타틴 30주 투여 후의 IL-6 값의 변화 정도를 비교해 보면 두 군 간에 통계학적으로 유의한 차이를 보였고, 초기 IL-6가 증가되었던 군에서 5.2 pg/mL 감소, 초기 IL-6가 증가되지 않았던 군에서 1.4 pg/mL 감소하여, 초기 IL-6가 증가되었던 군에서 유의하게 더 많이 감소된 소견을 보였다(Table 3).

초기 hsCRP가 증가(>0.3 mg/dL)되었던 군과 정상이었던 군으로 나누어 각각 심바스타틴 30주 투여 후의 hsCRP 값을 비교하였는데 두 군간에 유의한 차이를 보이지 않았다.

저용량 스타틴 투여 후와의 비교

통상용량 심바스타틴 투여 후의 혈중 IL-6 및 CRP 농도는 저용량 심바스타틴 투약 후와 비교할 때 유의한 저하를 보였고 감소비율은 각각 77.2%, 47.1%이었다 (Table 2) (Fig. 1).

고 찰

죽상경화는 관상동맥질환의 중요한 원인이며, 죽상경화의 진행과 죽상반의 파열 기전으로 염증이 중요한 역할을 한다는 수년간의 연구보고가 있어 왔다.³⁻⁵⁾ 불안정형 협심증의 발병에 염증이 관련이 있음은 발병 초기에 IL-6, CRP, SAA 등의 급성기 반응 물질의 혈장 내 농도가 증가되고,¹⁵⁾¹⁶⁾ 관상동맥 내에서 염증반응을 시사하는 중성구와 단핵구의 접착분자가 증가되고,¹⁷⁾ 혈관조직검사 상 파열된 죽상반 내에서 다수의 대식세포

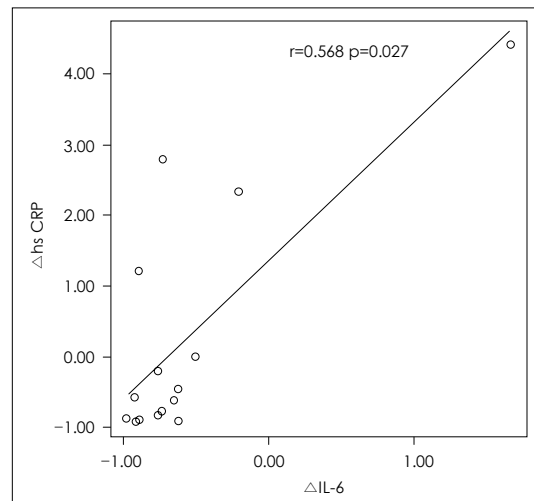


Fig. 2. Correlation between the change ratio of IL-6 and the change ratio of hsCRP after simvastatin therapy. IL-6 : interleukin-6, hsCRP : high sensitivity C-reactive protein.

와 T림프구가 발견된 것 등으로 입증되었다.¹⁸⁾

스타틴의 항염증 효과에 대한 연구로 Ridker 등¹⁰⁾은 고콜레스테롤혈증이 없는 심근경색 환자를 대상으로 pravastatin을 투여한 결과 CRP 농도가 효과적으로 감소함을 증명하였고 lovastatin이 단핵구에서 IL-6, IL-8의 생성을 억제한다는 실험연구 결과가 있었다.¹⁹⁾ 정 등¹³⁾은 저용량 심바스타틴을 투여한 경우 항염증 효과가 없었다고 보고하였고 통상용량 이상을 투여하여야 항염증 효과가 있을 것이라는 가능성을 제시하였다. 스타틴의 용량에 따른 효과를 한 개체 내에서 비교한 연구는 거의 없으며 Palcoux 등²⁰⁾은 가족성 고콜레스테롤혈증 환자를 대상으로 아토바스타틴의 용량을 달리 하여 투여하여 용량에 따른 효과의 차이가 없다고 보고한 바 있다. 본 연구는 스타틴의 항염증 효과에 대한 정 등¹³⁾의 연구 결과를 확인하기 위하여 같은 환자를 대상으로 통상 용량의 심바스타틴을 투여하였다. 정 등¹³⁾의 연구에서는 4주간의 저용량 심바스타틴 투약 후 총 콜레스테롤과 저밀도 콜레스테롤은 감소하였으나 IL-6, CRP는 변화가 없어 저용량에서는 지질저하 효과는 있으나 항염증 효과는 없는 결과를 보인 반면, 본 연구에서는 통상용량을 투여한 결과 IL-6, CRP가 모두 감소하였다.

스타틴의 항염증 효과는 혈관 내피세포의 기능개선, 혈관 평활근의 증식 조절, 대식세포에 의한 콜레스테롤 축적 억제, 단핵구의 내피세포에의 접착 억제 등의 다양한 비지방성 기전과 스타틴이 산화대사에 이용되는 저밀도지단백을 감소시켜 동맥 내 염증이 감소되어 직접 IL-6의 생성을 감소시키는 기전이 모두 작용한다고 보고되어 있다.²¹⁾²²⁾ 본 연구에서는 스타틴 투약에 따른 지질 농도의 변화 정도와 IL-6, CRP 농도의 변화정도에 상관관계가 없는 것으로 나와 콜레스테롤 저하효과와 다른 비지방성 기전이 더 작용하였음을 추정할 수

Table 3. Changes in the level of IL-6 during the simvastatin therapy between low IL-6 group (Baseline IL-6 <3.0 pg/mL) and high IL-6 group (Baseline IL-6 >3.0 pg/mL)

ΔIL-6 (pg/mL)	Baseline IL-6 <3.0 pg/mL (n=6)	Baseline IL-6 ≥3.0 pg/mL (n=9)	p
LDS-Baseline ¹⁾	1.56 (0.81 : 6.83)	-1.34 (-10.27 : 5.04)	0.181
UDS-Baseline ²⁾	-1.46 (-1.95 : 0.10)	-5.20 (-9.31 : -2.63)	0.002
UDS-LDS ³⁾	-2.83 (-8.19 : -0.98)	-2.33 (-13.4 : -0.52)	0.776

Values are median (quartile). 1) LDS-Baseline : change of IL-6 level after treatment with low dose simvastatin compared with baseline IL-6 level, 2) UDS-Baseline : change of IL-6 level after treatment with usual dose simvastatin compared with baseline IL-6 level, 3) UDS-LDS : change of IL-6 level after treatment with usual dose simvastatin compared with IL-6 level after treatment with low dose simvastatin

있다. Plenge 등²³⁾의 연구에서는 저밀도지단백 입자 수와 CRP 농도의 감소시간의 상관관계를 측정하여 관련이 없는 것으로 발표된 바 있다. 임상에서 저밀도지단백 입자 수를 측정하기 어려운 문제로 본 연구에서는 저밀도지단백 입자 수를 측정하는 대신 저밀도지단백 콜레스테롤을 이용하였으며 스타틴 투약에 따른 총콜레스테롤, 저밀도지단백 콜레스테롤, 고밀도지단백 콜레스테롤, 중성지방 농도의 변화 정도와 CRP 수치의 변화 정도간에 상관관계가 없는 결과를 보였다.

각 측정시기의 IL-6와 CRP 농도간의 상관관계가 없는 결과를 보인 원인으로는 간에서 급성기 반응물질을 생산하는 데에 시간이 필요한 점, 각 물질의 반감기가 다른 점(IL-6는 4시간, CRP는 19시간), 산화된 저밀도 지단백에 의한 간세포의 자극이 다를수 있는 점과 대상환자의 수가 적어 통계상의 오차가 클 수 있는 점등을 고려해 볼 수 있다.

본 연구는 임상적 소견 및 관동맥 조영술 결과상 불안정형 협심증으로 진단된 환자를 대상으로 하였으나 실제 관동맥 내에서 활성화된 죽상반이 파열된 상태인지를 조직학적으로 진단할 수 없었으므로 불안정형 협심증에서 증가되는 물질로 알려진 IL-6, CRP의 초기 농도에 따라 환자군을 나누어 스타틴 투약의 효과를 비교하였고, 죽상반이 불안정한 상태로 의심되는 초기 IL-6농도가 정상보다 증가되어 있던 환자군에서 스타틴 투약 후 IL-6농도가 의미있게 더 많이 감소한 소견을 보여 불안정형 협심증에서 스타틴의 죽상반 안정화 효과를 뒷받침하였다.

IL-6 및 CRP의 농도는 염증 반응을 억제시키는 약물이거나 항응고 작용을 가진 약물에 영향을 받을 수 있으므로, 측정하는 기간 동안 불가피하게 사용하게 되는 아스피린 또는 안지오텐신 전환효소의 사용이 문제가 될 수 있다.^{24) 25)} 본 연구 과정에서 지속적으로 아스피린을 복용한 환자가 15명(88%), captopril을 복용한 환자가 5명(29%)이 있어 스타틴 치료 전의 IL-6, CRP가 낮게 형성되어 저용량 스타틴 투약 후와의 차이가 없었을 가능성을 배제할 수 없으나 통상용량 스타틴 투약 후의 IL-6, CRP 농도가 의미있게 감소한 것을 보아 스타틴 투약 전후의 수치를 비교하는 데에는 아스피린, captopril의 투약이 별 영향을 미치지 않았을 것으로 생각된다.

본 연구는 지질저하를 위해 사용하는 용량보다 적은

용량의 심바스타틴을 투여받았을 때 염증지표의 감소를 보이지 않았던 고콜레스테롤혈증이 있는 불안정형 협심증 환자에게 통상 용량의 심바스타틴을 투여한 결과 혈중 염증지표의 의미있는 감소를 보였다. 이는 스타틴이 죽상경화반 내에 있는 염증세포의 활동성을 감소시켜 죽상경화반을 안정화 시키는 데에는 적어도 지질저하를 위해 투약하는 용량 이상의 충분한 용량이 필요함을 의미한다. 본 연구는 같은 환자에서 스타틴의 용량에 따라 항염증 효과가 다를 수 있었고, 항염증 효과가 나타나는 스타틴의 최소 용량을 정한데 의의가 있으며 앞으로 고용량의 스타틴을 투여하며 항염증 효과 및 관동맥 질환의 재발예방 효과에 대한 연구가 필요하다.

본 연구의 제한점으로는 대상 환자의 수가 적음으로 인한 통계상의 오차 범위가 큰 점과, 통상 용량 투약 4주에 검체를 채취하지 못하여 저용량 투약 4주 후와 고용량 투약 26주 후의 결과를 비교한 것을 들 수 있겠다. 그러나 Plenge 등²³⁾의 연구에 의하면 심바스타틴 투약에 의한 hsCRP 농도의 감소는 투약 3일째부터 시작되어 투약 2주 후에는 유의하게 감소하였다고 보고되었으며, 따라서 본 연구에서 4주간의 저용량 스타틴 투약은 심바스타틴의 항염증 효과를 알아보는데 충분한 기간이었다고 생각되며 4주간의 투약에 의해 CRP가 감소되지 않은 것은 심바스타틴이 저용량에서는 항염증 효과가 없음을 의미한다고 볼 수 있다.

앞으로 이러한 제한점이 보완된 연구가 시행된다면 고콜레스테롤혈증이 있는 불안정형 협심증 환자에서의 스타틴 제제 투여 후의 염증지표의 변화가 스타틴의 투여 용량에 따라 어떤 양상을 보이는지 보다 확실히 알 수 있을 것이다.

요 약

배경 및 목적 :

불안정형 협심증 환자는 IL-6, CRP, SAA 등의 급성기 반응물질의 혈장 내 농도가 증가하며 파열된 죽상반 내에서 대식세포와 T림프구가 발견되었다는 보고가 있어 염증이 불안정형 협심증의 병인론에서 중요한 역할을 한다는 것이 밝혀졌다. 고지혈증은 관동맥질환의 중요한 위험인자이다. 최근 대규모 임상연구 결과 지질저하제인 HMG-CoA reductase inhibitor(스타틴)은 콜레스테롤 저하 효과 뿐만 아니라 항염증 작용이 있다

는 것이 밝혀졌다. 정 등¹³⁾ (2002)은 고콜레스테롤혈증이 있는 불안정형 협심증 환자를 대상으로 저용량 심바스타틴을 투여한 결과 지질저하 효과는 있으나 염증지표의 저하는 보이지 않아 불안정한 죽상반의 염증반응의 억제를 위해서는 통상용량 이상의 충분한 양의 스타틴이 필요할 것으로 추론하였으나 통상용량을 투여한 연구를 시행하지 않은 제한점이 있었다. 저자는 정 등의 연구에 참여했던 같은 환자를 대상으로 통상용량의 심바스타틴을 투여하여 투여 전후의 지질 및 혈장 내 염증 지표(IL-6, CRP) 농도의 변화를 관찰함으로써, 스타틴 용량에 따른 콜레스테롤 저하 효과 및 항염증 효과를 알아보고자 하였다.

방 법 :

2000년 1월부터 2001년 9월까지 이화여자대학교 의과대학 부속 목동병원 심장혈관센터에서 관동맥 조영술을 시행받은 환자들 중 심근경색 환자를 제외하고 유의한 관상동맥 질환이 있는 Braunwald IIIb의 불안정형 협심증 환자로 저밀도콜레스테롤이 100 mg/dL 이상이거나 총콜레스테롤이 240 mg/dL 이상인 고지혈증 환자로 4주간 저용량(5 mg) 심바스타틴을 투여받은 환자 15명(59.1±7.5세, 남 : 여=8 : 7)을 대상으로 26주간 통상용량(20 mg)을 투여한 후 혈중 지질 및 IL-6, CRP농도의 변화를 분석하였다.

결 과 :

통상용량의 심바스타틴 투여 후 치료전과 비교할 때 총콜레스테롤 농도는 18.3%, 저밀도콜레스테롤 농도는 22.3%씩 유의하게 저하되었고, 고밀도콜레스테롤 및 중성지방 농도는 투여 전후 유의한 변화를 보이지 않았다. IL-6는 치료 전과 비교할 때 72.8% 감소, 저용량 투여 후와 비교할 때 77.2% 감소하였고, CRP는 치료 전과 비교할 때 59.6%, 저용량 투여 후와 비교할 때 47.1% 감소하였다. IL-6의 변화 정도와 CRP의 변화 정도 간에는 유의한 상관관계를 보였다. 통상 용량 심바스타틴 투약 전후 저밀도 콜레스테롤 수치와 IL-6 또는 CRP 간, 저밀도 콜레스테롤의 변화 정도와 IL-6, CRP의 변화 정도 사이에는 모두 유의한 상관관계를 보이지 않았다.

결 론 :

고지혈증이 있는 불안정형 협심증 환자에게 통상용량의 심바스타틴 치료는 항염증 작용이 있음을 보였다. 본 연구결과에 따라 불안정한 죽상반의 염증반응의 억

제를 위해서는 통상용량 이상의 충분한 양의 스타틴이 필요할 것으로 추론된다.

중심 단어 : 불안정형 협심증 ; Interleukin-6, C-Reactive protein ; 고지혈증 ; 스타틴.

REFERENCES

- 1) Ross R. *Atherosclerosis: an inflammatory disease*. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
- 2) Rader DJ. *Inflammatory markers of coronary risk*. *N Engl J Med* 2000;343:1179-82.
- 3) Berk BC, Weintraub WS, Alexander RW. *Elevation of C-reactive protein in active coronary artery disease*. *Am J Cardiol* 1990;65:168-72.
- 4) Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuszi AG, Pepys MB, Maseri A. *The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina*. *N Engl J Med* 1994;331:417-24.
- 5) Haverkate F, Tompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB. *Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina*. *Lancet* 1997;349:462-6.
- 6) Anderson JL, Carquist JF, Muhlestein JB, Horne BD, Elmer SP. *Evaluation of C-reactive protein, an inflammatory marker and infectious serology as risk factors for coronary artery disease and myocardial infarction*. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:35-41.
- 7) Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. *C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women*. *N Engl J Med* 2000;342:836-43.
- 8) Ridker PM, Rifai N, Stampfer MG, Hennekens CH. *Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men*. *Circulation* 2000;101:1767-72.
- 9) Scandinavian Simvastatin Survival Group. *Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease*. *Lancet* 1994;344:1383-9.
- 10) Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks FM, Moye LA, Goldman S, Flaker GC, Braunwald E. *Inflammation, pravastatin and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels*. *Circulation* 1998;98:839-44.
- 11) The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease Study Group. *Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad base of initial cholesterol levels*. *N Engl J Med* 1998;339:1349-57.
- 12) Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM. *Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE)*. *JAMA* 2001;286:64-70.
- 13) Chung SJ, Bae KS, Park SH. *The change of cholesterol level and IL-6, CRP in unstable angina patients with hypercholesterolemia after low dose simvastatin therapy*. *Korean Circ J* 2002;32:981-8.
- 14) Braunwald E. *Unstable angina: a classification*. *Circulation* 1989;80:410-4.
- 15) Biasucci LM, Vitelli A, Liuzzo G, Altamura S, Caligiuri G, Monaco C, Rebuszi AG, Ciliberto G, Maseri A. *Elevated*

- levels of interleukin-6 in unstable angina. *Circulation* 1996; 94:874-7.
- 16) Erren M, Reinecke H, Junker R, Fobker M, Schulte H, Schurek JO, Kropf J, Kerber S, Breithardt G, Assmann G, Cullen P. *Systemic inflammatory parameters in patients with atherosclerosis of the coronary and peripheral arteries. Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:2355-63.
 - 17) Mazzone A, de Servi S, Ricevuti G, Mazzucchelli I, Fossati G, Pasotti D, Bramucci E, Angoli L, Marsico F, Specchia G. *Increased expression of neutrophil and monocyte adhesion molecule in unstable coronary artery disease. Circulation* 1993; 88:358-63.
 - 18) Esaki T, Hayashi T, Asai Y, Kumar TN, Kano H, Muto E, Iguchi A. *Expression of inducible nitric oxide synthase in T lymphocytes and macrophages in vessels with advanced atherosclerosis. Heart Vessels* 1997; (Suppl 12):89-92.
 - 19) de Bont N, Netea MG, Rovers C, Smilde T, Demacker PN, van der Meer JW, Stalenhoef AF. *LPS-induced cytokine production and expression of LPS-receptors by peripheral blood mononuclear cells of patients with familial hypercholesterolemia and the effect of HMG-CoA reductase inhibitors. Atherosclerosis* 1998; 139:147-52.
 - 20) Palcoux JB, Meyer M, Jouanel P, Vanliefinghen P, Malpuech G. *Comparison of different treatment regimens in a case of homozygous familial hypercholesterolemia. Ther Apher* 2002; 6:136-9.
 - 21) Koh KK. *Effects of statins on vascular wall: vasomotor function, inflammation, and plaque stability. Cardiovasc Res* 2000; 47:648-57.
 - 22) Massy ZA, Kim Y, Guijarro C, Kasiske BL, Keane WF, O'Donnell MP. *Low-density lipoprotein-induced expression of interleukin-6, a marker of human mesangial cell inflammation: effects of oxidation and modulation by lovastatin. Biochem Biophys Res Commun* 2000; 267:536-40.
 - 23) Plenge JK, Hernandez TL, Weil KM, Poirier P, Grunwald GK, Marcovina SM, Eckel RH. *Simvastatin lowers C-reactive protein within 14 days: an effect independent of low-density lipoprotein cholesterol reduction. Circulation* 2002; 106:1447-52.
 - 24) Ikonomidis I, Andreotti F, Economou E, Stefanadis C, Toutouzas P, Nihoyannopoulos P. *Increased proinflammatory cytokines in patients with chronic stable angina and their reduction by aspirin. Circulation* 1999; 100:793-8.
 - 25) Schieffer B, Schieffer E, Hilfiker-Kleiner D, Hilfiker A, Kovanen PT, Kaartinen M, Nussberger J, Harringer W, Drexler M. *Expression of angiotensin II and interleukin 6 in human coronary atherosclerotic plaques: potential implications for inflammation and plaque instability. Circulation* 2000; 101:1372-8.