

血清脂質의 變化에 關한 研究

서울大學校 醫科大學 內科學敎室

<指導 李 聖 浩 敎授>

崔 允 植

= Abstract =

Study on the Change of Serum Lipids

Yun Shik Choi, M.D.

*Department of Internal Medicine, College of Medicine, Seoul National University
Seoul, Korea*

(Director: Prof. Sung Ho Lee, M.D.)

To observe the effect of serious illness, surgical trauma, body weight, and clofibrate on serum lipids, the serum levels of cholesterol and triglyceride with lipoprotein patterns by electrophoresis on cellulose acetate membrane were studied in 30 normal persons, 18 patients with coronary heart disease, 26 patients with cerebral thrombosis, and 7 surgical patients.

The results obtained were as follows;

1. The values of serum cholesterol and triglyceride in cerebral thrombosis and coronary heart disease were markedly higher than those of control, and the optic densities of each serum lipoprotein fractions were also increased significantly.
2. Serum lipoprotein type IIa and IIb were more frequently observed than type IV in cerebral thrombosis and coronary heart disease.
3. The change of serum cholesterol and triglyceride related moderately to relative body weight in normal persons.
4. The decrease in serum cholesterol occurred on the 1st day following surgery, and recovered to 97.8% of the preoperation level on the 7th day. The serum triglyceride started to increase on the 3rd day following surgery, and reached to 115.1% of the preoperation level on the 7th day.
5. After attack of cerebrovascular accident the serum cholesterol and triglyceride level increased slowly to the 122.1% and 133.1% of the each 1st day level on the 7th day.
6. The serum lipid lowering effect of clofibrate was most conspicuous in the hypertriglyceridemic patients, especially during 1st and 2nd week after medication, and mixed hyperlipidemic patients responded moderately. But pure hypercholesterolemic patients resisted completely. The optic densities of each serum lipoprotein fraction were also decreased in drug responded groups.

緒 論

1913年 Anitschkow¹⁾가 家兎에 cholesterol 을 投與하

여 粥狀硬化症을 發生시킨 以來 過脂血症은 粥狀硬化症, 特히 冠狀動脈疾患과 密接한 關係가 있으며, 그리고 粥狀硬化症發生과 관계가 깊은 여러가지 要素, 즉 高血壓, 喫煙, 糖尿病 等보다 더욱 중요하며, 또 이들

要素와 併存할 때 粥狀硬化症 發生頻도가 높아진다는 것이 과거 20여년동안 外國²⁻¹⁴⁾에서 뿐만 아니라 우리나라¹⁵⁻²¹⁾에서 疫學의面에서 報告되었으며, 臨床的^{2, 11, 13, 22)} 및 實驗的²³⁻²⁶⁾으로도 많은 報告가 되어있다.

過脂血症은 粥狀硬化症 發生빈도를 增加시킬 뿐만 아니라 死亡率에도 영향을 미치며²⁷⁾, 즉 過脂血症에서는 血清脂質値가 높을수록, 또 患者의 年齡이 낮을수록 死亡率이 높았다고 하였다²⁸⁾.

이와같이 粥狀硬化症과 血清脂質과의 관계에 대한 많은 研究에도 不拘하고 여러가지 血清脂質中 어느 것이 粥狀硬化症發生에 主導的 役割을 하는지 아직도 밝혀지지 못하고 있다.

1950年代나 1960年代 初期에는 脂質中에서 cholesterol을 주로 研究對象으로 하였을뿐 다른 脂質에 대해서는 別로 關心이 없었으나 1959年 Albrink와 Man²⁹⁾이 過 triglyceride血症과 冠狀動脈疾患과의 密接한 關係를 報告한 後 이에 對한 관심이 높아지면서 많은 사람들³⁰⁻³⁴⁾이 이를 支持하였으나 反對하는 사람들^{6, 14)}도 있었다. 이렇게 血清 triglyceride와 冠狀動脈疾患과의 관계에 대하여 相反되는 報告가 있을 수 있었다는 것은 原發性과 二次性 過 triglyceride血症을 鑑別할 수 없었거나 또는 血清 triglyceride測定方法이 正確하지 못함때 起因하였을 것이라고 하였다³⁵⁾. 그러나 近來에 와서 複合糖類보다 單糖類攝取가 急進的으로 增加함에 따라 含水炭素代謝로 誘發된 過 triglyceride血症이 過去에 比하여 많아졌으며 1957年 Yudkin³⁷⁾에 의해 含水炭素의 過量攝取가 冠狀動脈疾患의 病因에 重要 역할을 할 것이라고 報告한 後 많은 사람들^{1, 29, 31, 38)}이 이에 贊同하였음을 볼 때 過 triglyceride血症은 最近 冠狀動脈疾患 發生증가의 重要原因이 될 수 있다고 생각된다. 過 triglyceride血症患者는 正常人에 比하여 食餌中 含水炭素에 銳敏한 反應을 나타내며, 그리고 攝取하는 含水炭素種類에 따라서 血清脂質生成에 差異가 있음이 알려졌다³⁸⁻⁴¹⁾.

Fredrickson 및 Lees⁴²⁾가 過 lipoprotein血症이라는 複雜하며 混同되기 쉬운 分野를 簡單하며 效率적인 方法으로 分類하였음으로 過 cholesterol血症患者의 治療基準으로 血清 cholesterol値에만 依存하는 것은 充分하지 못하며 血清 triglyceride測定이나 血清 lipoprotein의 電氣泳動을 同時에 시행함으로써 過脂血症이 쉽게 理解될 수 있을 뿐만 아니라 合理的인 治療도 이루어질 수 있겠다.

冠狀動脈疾患의 發生頻도는 地域에 따라 差異가 있음은 널리 알려져 있는데 우리나라에서 申⁴³⁾은 美軍營

內에서 美國兵士와 同一한 食事を 取하는 韓國軍兵士의 血清 cholesterol을 測定한 바 食餌에 依해 變動이 생겼을을 報告하였으며 移住民의 冠狀動脈疾患 發生빈도는 本國과 移住國과의 中間値에 해당하였다는 報告⁴⁷⁾는 食餌의 種類가 冠狀動脈疾患의 地域的 發生頻度の 差異에 중요한 要因이 될 수 있다는 것을 示唆하였다.

Moore⁴⁸⁾가 外科의 刺戟으로 人體脂肪量이 減少될을 報告한 以後 脂質變化를 招來하는 原因 및 血清內脂質의 運搬에 關해 많은 研究가 되어 왔으며 Fredrickson과 Gordon⁴⁹⁾에 의해 脂肪組織과 他組織사이의 血清脂質運搬은 주로 遊離脂肪酸과 glycerides의 形態로 될 것이라고 하였다. 血清脂質은 外科의刺戟⁵⁰⁾外에 急性心筋梗塞症^{51, 52)}, 火傷⁵³⁾, 慢性呼吸不全症의 惡化⁵⁴⁾ 및 Gram陰性 敗血症⁵⁵⁾等の 疾患에서도 變化하는 것이 알려져 있으나 그 變化機轉은 明確하지 않다.

우리나라에서는 아직 疾患이나 手術에 따른 血清脂質의 變化에 關한 研究가 거의 없으므로 著者는 本敎室의 血清脂質에 關한 研究^{16-19, 56)}의 一環으로 正常人 및 粥狀硬化性疾患에서의 血清脂質値測定, 體重, 手術, 腦卒中 및 clofibrate에 依한 血清脂質의 變化를 觀察하여 所期의 成果를 얻었기에 報告하는 바이다.

研究對象 및 方法

研究對象은 서울大學校 醫科大學 附屬病院에서 診療를 받은 患者中 病歴, 理學的 및 検査室所見으로 診斷이 確定된 冠狀動脈疾患患者 18例(狹心症 8例, 心筋梗塞 10例), 腦血栓症患者 26例이었으며 對照群으로는 正常人 30例이었다.

平均年齡은 第1表과 같이 對照群 50.7歲, 腦血栓症群 50.3歲 및 冠狀動脈疾患群 53.0歲로 이들 사이에 有意한 差異는 없었다.

條件에 따른 血清脂質의 變化를 觀察하기 爲한 對象患者는 腦血栓症患者 9例와 手術患者 7例(胃切除手術 4例 및 其他 3例)이었다.

採血은 前日 午後 8時부터 禁食(약 12~16時間)을 시키고 아침 空腹時 肘正中靜脈에서 하였으며, 採血한 血液은 凝血을 기다려서 遠沈하여 血清을 使用하였다. 検査하기前 血清保管期間이 길어질수록 lipoprotein 分割의 敏感度가 減少하므로 分離한 血清은 即時 總 cholesterol 및 triglyceride測定과 電氣泳動에 使用하였으며 即時 檢査할 수 없었던 血清은 4°C에서 保管하였다가 使用하였다.

血清脂質値에 영향을 주는 要素를 除外하기 爲하여

採血하기 24時間前부터 禁酒시켰으며 모든 患者 및 對照群에서 病歷, 理學的所見, 小便 및 血液檢査 등으로 肝臟, 腎臟, 脾臟, 甲狀腺, 糖尿病 等の 疾患이 있는 患者는 除外하였다.

血清脂質은 急性疾患이나 手術과 같은 刺戟, 脫水症 및 含水炭素缺乏症으로 變化를 받음으로 採血은 될 수 있는한 急性期가 지난후에 하였으며 水分과 포도당은 經口와 注射로 充分히 供給하였다.

測定方法으로 血清 cholesterol은 Zak 등⁵⁷⁾의 方法, 血清 triglyceride는 Van Handel 등⁶⁰⁾의 方法, 血清 lipoprotein 電氣泳動은 cellulose acetate를 使用한 Chin 등⁶²⁾의 方法을 使用하였다.

血清脂質中 phospholipid는 그 測定方法이 어렵지 않으나 lipoprotein分類 및 測定에 별 도움을 못 주어 本研究에서는 除外하였다.

모든 成績은 t-test에 依하여 統計學的으로 檢定하였으며 $p=0.05$ 를 基準하여 有意性을 判定하였다.

Table 1. Age and sex in control, CVA and CHD

Age (yr.)	Control		CVA		CHD	
	M	F	M	F	M	F
30~39	3	2	1	1		
40~49	4	5	6	4	3	5
50~59	7	6	6	6	4	4
60~	2	1	2		2	
Total No.	16	14	15	11	9	9
Mean Age	52.4	48.7	50.9	49.5	56.4	49.6
	50.7		50.3		53.0	

※ CVA : cerebrovascular accident
CHD : coronary heart disease

成 績

1. 血清脂質值 및 lipoprotein 分劃像

對照群, 腦血栓症群 및 冠狀動脈疾患群의 血清脂質值와 lipoprotein 分劃像은 第2表와 같다.

1) 血清 cholesterol 値는 對照群 175.5 ± 42.8 mg%, 腦血栓症群 231.7 ± 46.6 mg% 및 冠狀動脈疾患群 279.6 ± 74.2 mg%로 腦血栓症群 및 冠狀動脈疾患群에서 對照群에 比하여 모두 有意하게 높았으며 ($p < 0.01$), 特히 冠狀動脈疾患群에서 最高値를 보였다.

2) 血清 triglyceride 値는 對照群 103.6 ± 29.2 mg%, 腦血栓症群 126.7 ± 58.7 mg% 및 冠狀動脈疾患群 158.8 ± 57.8 mg%로 腦血栓症群과 冠狀動脈疾患群에서 對照

Table 2. Serum lipids and lipoprotein fractions in control, CVA, and CHD. (Mean \pm S.D.)

	Control	CVA	CHD
Nc. of cases	30	26	18
Cholesterol (mg%)	175.5 ± 42.8	231.7 ± 46.6	279.6 ± 74.2
Triglyceride (mg%)	103.6 ± 29.2	126.7 ± 58.7	158.8 ± 57.8
Lipoprotein fractions(%)			
α -lipoprotein	29.2 ± 9.6	30.3 ± 16.0	18.0 ± 7.3
pre- β -lipoprotein	15.6 ± 16.3	17.5 ± 18.0	21.6 ± 10.7
β -lipoprotein	55.2 ± 16.9	52.2 ± 15.5	60.4 ± 11.1

群에 比하여 모두 有意하게 높았으며 ($p < 0.05$), 特히 冠狀動脈疾患群에서 높았다.

3) 血清 lipoprotein 分劃率은 α -lipoprotein, pre- β -lipoprotein 및 β -lipoprotein이 對照群에서 各各 $29.2 \pm 9.6\%$, $15.6 \pm 16.3\%$ 및 $55.2 \pm 16.9\%$, 腦血栓症群에서 各各 $30.3 \pm 16.0\%$, $17.5 \pm 18.0\%$ 및 $52.2 \pm 15.5\%$ 이었으며 冠狀動脈疾患群에서는 各各 $18.0 \pm 7.3\%$, $21.6 \pm 10.7\%$ 및 $60.4 \pm 11.1\%$ 이었다. α -lipoprotein 値는 對照群과 腦血栓症群사이에 有意한 差異는 없었으나 冠狀動脈疾患群과 比較할 때 前者의 두 群에서 모두 有意하게 높았다 ($p < 0.01$). Pre- β -lipoprotein 値는 對照群에 比하여 腦血栓症群과 冠狀動脈疾患群에서 모두 높았으며 特히 冠狀動脈疾患群에서 最高値를 보였으며 有意하였다 ($p < 0.05$). β -lipoprotein 値는 腦血栓症群에서 最下値를 보이고 冠狀動脈疾患群에서 最高値를 보이거나 有意한 差異는 아니었다.

2. 血清 lipoprotein 分劃의 吸光度

血清 lipoprotein 分劃의 吸光度를 對照群, 腦血栓症群 및 冠狀動脈疾患群에서 觀察한 成績은 第1圖와 같다. α -lipoprotein, pre- β -lipoprotein 및 β -lipoprotein의 吸光度는 對照群에서 各各 0.0174 ± 0.0141 , 0.0094 ± 0.0121 및 0.0343 ± 0.0318 이며, 腦血栓症群에서 各各 0.0232 ± 0.0219 , 0.0133 ± 0.0169 및 0.0454 ± 0.0334 이며, 冠狀動脈疾患群에서 各各 0.0265 ± 0.0238 , 0.0245 ± 0.0166 및 0.0795 ± 0.0446 이었다. α -lipoprotein을 分劃率로 나타내는 境遇 對照群과 腦血栓症群사이에 有意한 差異는 없었으나 冠狀動脈疾患群은 統計學的으로 有意하게 낮았다. 그러나 吸光度로 觀察하면 對照群에

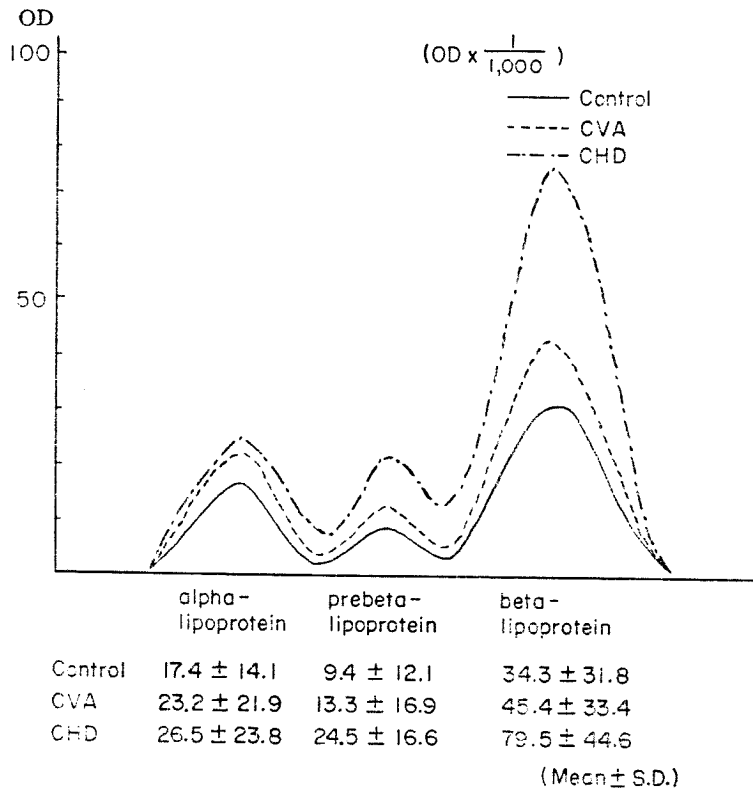


Fig. 1. Optic densities of serum lipoproteins in control, CVA and CHD.

比하여 腦血栓症群과 冠狀動脈疾患群에서 모두 높았으나 有意하지는 않았다. Pre- β -lipoprotein은 分劃率과 吸光度의 兩者에 있어서 對照群에 比하여 腦血栓症群 및 冠狀動脈疾患群에서 모두 높았으며 특히 冠狀動脈疾患群의 吸光度가 有意하게 높았다($p < 0.01$). β -lipoprotein의 分劃率は 腦血栓症群에서 제일 낮았고 다음이 對照群, 冠狀動脈疾患群의 順位로 有意한 差異

는 아니었으나 吸光度는 對照群에 比하여 腦血栓症群 및 冠狀動脈疾患群에서 높았으며 冠狀動脈疾患群과 對照群사이에는 有意한 差異이었다($p < 0.01$). 이와같이 第2表에서 各 血清 lipoprotein은 分劃率로는 比較하기가 어렵던 것이 吸光度로는 第3表에서와 같이 對照群과 疾患群의 區別이 確實하였다.

Table 3. Lipid patterns in control, CVA and CHD; Fredrickson lipoprotein typing by different upper limits of serum cholesterol and triglyceride (mg%)

Lipoprotein types	Control		CVA		CHD	
	Chol. 220 Trig. 140	260 170	220 140	260 170	220 140	260 170
	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)
Normal	20(66.7)	30 (100)	10(38.5)	15(57.7)	2(11.1)	5(27.8)
Type IIa	4(13.3)	0 (0)	10(38.5)	6(23.0)	7(38.9)	6(33.3)
Type IIb	1 (3.3)	0 (0)	6(23.0)	4(15.4)	9(50.0)	6(33.3)
Type IV	5(16.7)	0 (0)	0 (0)	1 (3.9)	0 (0)	1 (5.6)
Total	30 (100)	30 (100)	26 (100)	26 (100)	18 (100)	18 (100)

3. 血清 lipoprotein 型

1972年 WHO에서 公認된 Fredrickson 등⁶³⁾의 方法에 따라 分類한 對照群, 腦血栓症群 및 冠狀動脈疾患群의 血清 lipoprotein 型은 第3表와 같다. 正常範圍의 上限値로는 正常人的 平均血清 cholesterol 및 triglyceride 値에 1標準偏差와 2標準偏差를 各各 追加한 數値를 使用하였다. 血清 lipoprotein IIa 型이라함은 血清 cholesterol이 增加되나 triglyceride은 정상범위이며 猩紅色의 β -lipoprotein band를 電氣泳動에서, 血清 lipoprotein IIb 型이라함은 血清 cholesterol 및 triglyceride가 모두 增加되며, 淡色の pre- β -lipoprotein과 猩紅色의 β -lipoprotein band를 電氣泳動에서, 血清 lipoprotein IV 型이라함은 血清 cholesterol은 正常範圍이나 triglyceride는 增加되어 있으며 淡色の pre- β -lipoprotein band를 電氣泳動에서 볼 수 있음을 基準하였다.

過脂血症의 基準으로 血清 cholesterol 및 triglyceride 値를 各各 220 mg%와 140 mg%로 定하면 對照群은 正常型 66.7%, IIa 型 13.3%, IIb 型 3.3% 및 IV 型 16.7%로 正常型이 2/3를 차지하였으나, 血清 cholesterol 및 triglyceride의 基準을 各各 260 mg%와 170 mg%로 定하면 全員이 正常型이었다.

腦血栓症群은 血清 cholesterol 및 triglyceride의 正常基準値로 各各 220 mg%와 140 mg%로 삼으면 正常型 38.5%, IIa 型 38.5% 및 IIb 型 23%이며, IV 型은 없었으나, 基準値를 높여서 各各 260 mg%와 170 mg%로 삼으면 正常型 57.7%, IIa 型 23%, IIb 型 15.4% 및 W 型 3.9%로 正常型이 增加되며 IV 型도 1例 볼 수

있었다.

冠狀動脈疾患群에서 血清 cholesterol 및 triglyceride의 正常基準値로 各各 220 mg%와 140 mg%로 삼으면 正常型 11.1%, IIa 型 38.9% 및 IIb 型 50.0%이며 W 型은 볼 수 없었으나, 基準値를 높여서 各各 260 mg%와 170 mg%로 삼으면 正常型 27.8%, IIa 型 33.3%, IIb 型 33.3% 및 W 型이 5.6%로 正常型이 增加되며 W 型도 1例 볼 수 있었다.

이와같이 過脂血症의 基準을 어떻게 定하느냐에 따라서 血清 lipoprotein 型도 달라지며 正常人的 血清脂質値에 1標準偏差를 더한 cholesterol 220 mg%와 triglyceride 140 mg%를 基準으로 하면 對照群에서 過脂血症에 屬하는 例가 1/3이나 되었다. 2 標準偏差를 더한 cholesterol 260 mg%와 triglyceride 170 mg%를 基準으로 하면 正常型은 對照群에서 100%이며, 腦血栓症群과 冠狀動脈疾患群에서는 各各 57.7%, 27.8%로 過脂血症患者가 冠狀動脈疾患群에서 가장 많았다.

4. 體重에 따른 血清 cholesterol 値의 變化

對照群 24例와 冠狀動脈疾患群 17例의 體重에 따른 血清 cholesterol 値의 變化는 第2圖과 같다. 標準體重⁶⁴⁾에 대한 對象者體重을 百分率로 나타내(=相對的 體重), 標準體重보다 미달내지 초과되는 率을 橫軸으로 하고 이때의 血清 cholesterol 値를 縱軸으로 하였을때 冠狀動脈疾患群에서 體重은 血清 cholesterol 値와 관계 없었으나 對照群에서는 相關係數가 0.461로 보통 程度의 相關關係를 보였으며 對照群의 體重은 年齡과 相關關係가 없었다.

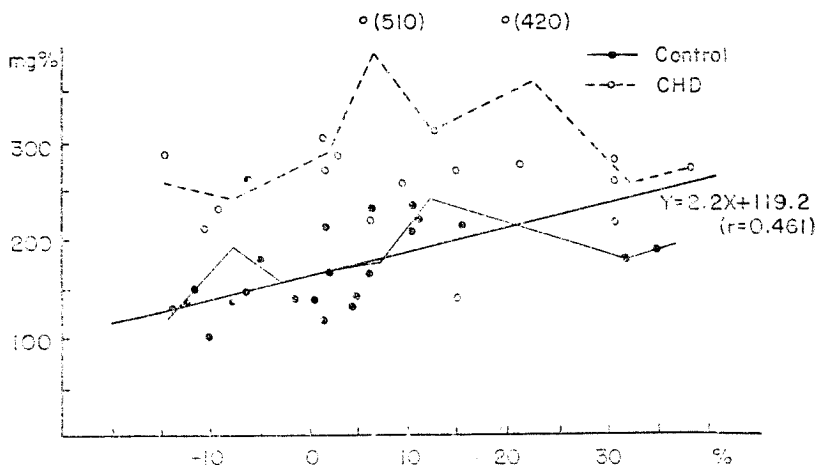


Fig. 2. Relative weight in relation to serum cholesterol.

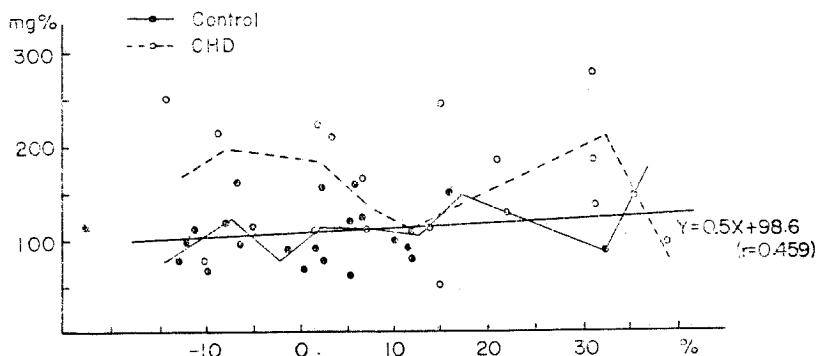


Fig. 3. Relative weight in relation to serum triglyceride.

5. 體重에 따른 血清 triglyceride 値의 變化

對照群 24例와 冠狀動脈疾患群 17例의 體重에 따른 血清 triglyceride 値의 率化는 第3圖와 같다. 相對的 體重에 標準體重에 對해 미달내지 초과되는 率을 橫軸으로 하고 이때의 血清 triglyceride 値를 縱軸으로 하였을 때 冠狀動脈疾患群에서 體重은 血清 triglyceride 値와 關係가 없었으나 對照群에서는 相關係數가 0.459로 보통程度의 상관關係를 보였다.

6. 手術로 인한 血清脂質의 變化

手術後 1週동안의 血清脂質의 變化는 第4圖와 같다. 手術患者 7例의 手術前 血清 cholesterol 値는 179.0 ± 29.9 mg%로 正常値와 비슷하였으며 手術 第1日에는

手術前보다 25.1%가 減少한 134.0 ± 26.6 mg%이었다. 이후 점차 增加하여 手術 第7日에는 手術前 血清 cholesterol 値의 97.8%인 175.0 ± 23.2 mg%로 回復하였다.

血清 triglyceride 値는 手術前 99.0 ± 20.4 mg%로 正常値와 비슷하였으며 手術 第1日 및 第2日에는 各各 96.9 ± 21.3 mg% 및 92.0 ± 17.1 mg%로 手術前보다 약간 減少한 듯하나 手術 第3日에는 106.0 ± 16.9 mg%로 점차 증가하기 시작하여 手術 第7日에는 手術前보다 115.3% 增加한 114.1 ± 25.9 mg%이었다.

7. 腦血栓症 發病後 血清脂質의 變化

腦血栓症 發病으로 인한 血清脂質의 變化는 第5圖와 같다.

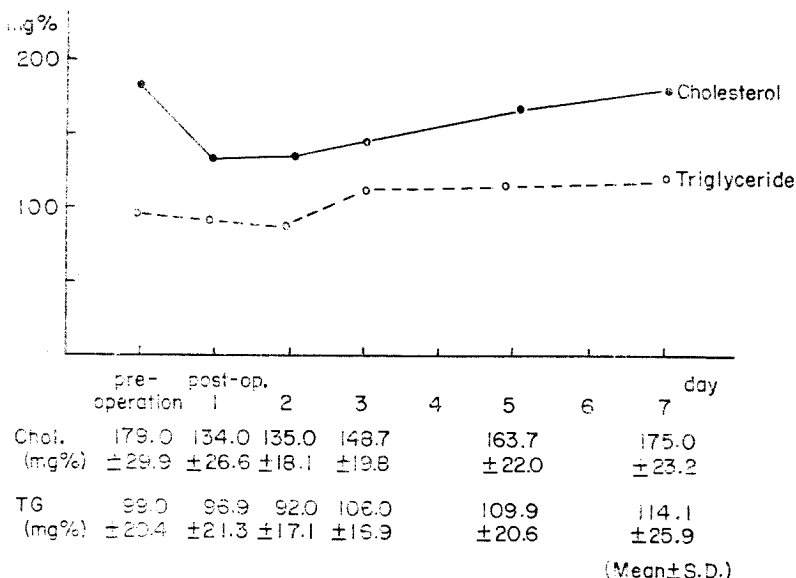


Fig. 4. Changes in serum cholesterol and triglyceride during the early course after operation (N=7).

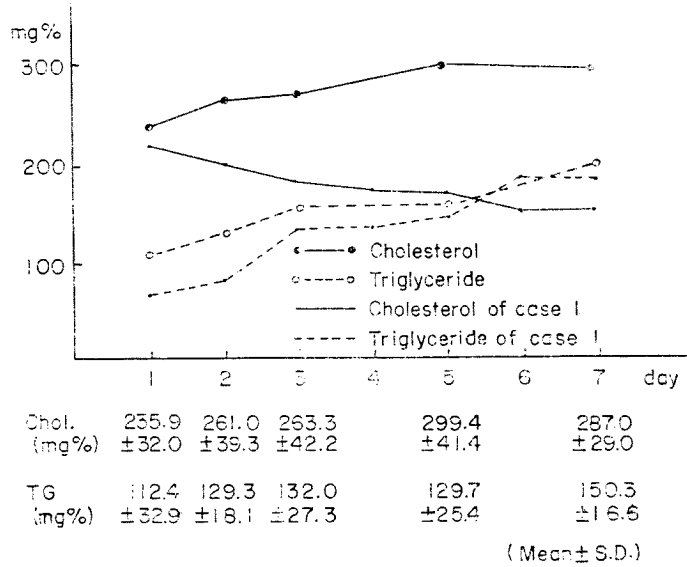


Fig. 5. Changes in serum cholesterol and triglyceride during the early course of CVA after attack (N=9).

腦血栓症 發病後 第1病日に 血清 cholesterol은 235.9±32.0 mg%이나, 以後 점차 증가하여 第7病日에는 287.0±29.0 mg%로 121.7%의 증가를 보였다. 그러나 例 1에서는 第1病일에 233 mg%이었으며 以後 점차 減少를 보여 第7病日에는 138 mg%로 第1病日보다 40.8%의 減少를 보였다.

血清 triglyceride 値는 第1病일에 112.4±32.9 mg%이었으며 이후 점차 증가하여 第7病日에는 150.3±16.6 mg%로 第1病日보다 133.7%의 增加를 보았다. 腦血栓症 發病後 血清 cholesterol의 減少를 보이던 例 1에서 血清 triglyceride는 다른 例들과 같은 變化를 보였다.

8. 過脂血症患者에서 clofibrate 投與로 인한 血清脂質의 變化

Clofibrate를 過脂血症患者에 投藥後 血清脂質 및 lipoprotein의 變化는 第4表와 같다.

1) 血清脂質의 變化

Clofibrate 投與前 血清 cholesterol 値는 287.6±48.2 mg%로, clofibrate 投與 1週後에는 265.7±44.9 mg%로 8.3±6.4%의 減少를 보였고 投藥 2週後에는 261.4±48.3 mg%로 10.4±8.0%의 減少를 보였으며 以後 血清 cholesterol 値의 減少率은 第6圖와 같이 완전해졌으며 投藥 8週後는 252.1±50.4 mg%로 投藥前보다

Table 4. Effect of clofibrate on serum lipids and lipoproteins in hyperlipidemic patients (Mean±S.D.)

	No.	Serum lipids				Serum lipoproteins (%)		
		Cholesterol		Traglyceride		α-lipoprotein	pre-β-lipoprotein	β-lipo-protein
		mg%	decrease %	mg%	decrease %			
Before Tx.	18	287.6±48.2		166.2±65.4		24.6±11.7	19.2±13.4	56.2±10.8
After Tx.								
1 week	18	265.7±44.9	8.3± 6.4	121.3±35.6	21.8±15.5	28.4± 9.9	17.4±14.2	54.2± 8.7
2 week	18	261.4±48.3	10.4± 8.0	118.2±66.4	22.0±22.0	31.7±10.4	18.7±12.6	49.6±10.3
4 week	17	251.8±51.2	14.8± 9.4	11.7±46.7	23.0±21.4	27.8± 9.2	13.5±11.8	58.7± 9.9
8 week	17	252.1±50.4	13.6±10.2	112.8±31.4	22.8±21.7	28.2± 8.4	14.6±12.1	57.2± 9.6
Mean change after 8 week		-35.5	-13.6	-53.4	-22.8	+3.6	-4.6	+1.0

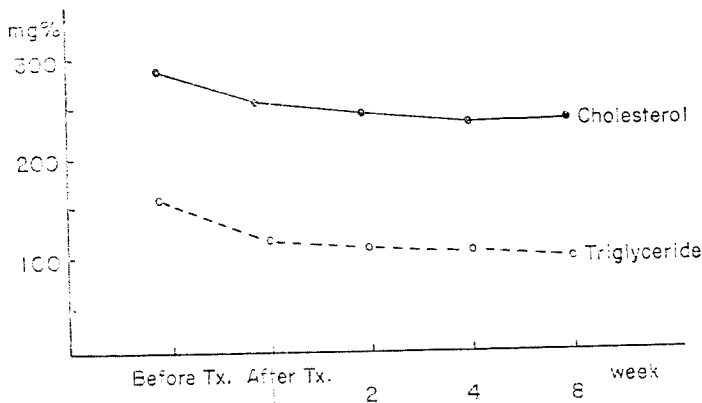


Fig. 6. Effect of clofibrate on serum cholesterol and triglyceride in hyperlipidemic patients.

13.6±10.2%의 減少를 보였으며 總患者中 82.0%에서 有效하였다.

Clofibrate 投與前 血清 triglyceride 値는 166.2±65.4 mg%이었으며 clofibrate 投與 1週後에는 121.3±35.6 mg%로 21.8±15.5%의 減少를 보였고, 以後 減少率은 第 6圖와 같이 완만해졌으며 投藥 8週後에는 112.8±31.4 mg%로 投藥前보다 22.8±21.7%의 減少를 보였으며 總患者中 59.8%에서 有效하였다.

Clofibrate를 8週間 投與하였을 때 血清 cholesterol 値의 減少率은 平均 13.6%로 35.5 mg%가 減少하였고 血清 triglyceride는 平均 22.8%로 53.4 mg%의 減少를 보였다. 血清 triglyceride 値가 170 mg%以上인 患者만 對象으로하면 有效率은 88.5%이며 減少率은 38.7±25.6%로 clofibrate는 血清 triglyceride 値를 減少시키는데 더욱 效果의이며 그 效果는 投藥前 血清 triglyceride 値에 따라 差異가 있음을 알 수 있었다.

2) 血清 lipoprotein의 變化

Clofibrate 投與前 α -lipoprotein, pre- β -lipoprotein 및 β -lipoprotein의 分割率은 各各 24.6±11.7%, 19.2±13.4% 및 56.2±10.8%이었으며 投藥 8週後에는 α -lipoprotein이 28.2±8.4%로 3.6%의 增加를 보였고, pre- β -lipoprotein은 14.6±12.1%로 4.6%의 減少를 보였고, β -lipoprotein은 57.2±9.6%로 1.0%의 增加를 보였으나 統計學的으로 有意한 増減은 아니었다.

이와같은 clofibrate의 效果를 吸光度로 觀察하면 第 7圖와 같이 投藥前 α -lipoprotein, pre- β -lipoprotein 및 β -lipoprotein은 各各 0.0201±0.0123, 0.0294±0.0239 및 0.0670±0.0389이었으나 投藥 8週後에는 α -lipoprotein이 0.0137±0.0070으로 31.8%의 減少를 보였고, pre- β -lipoprotein은 0.0143±0.0128로 51.4%의 減少

OD

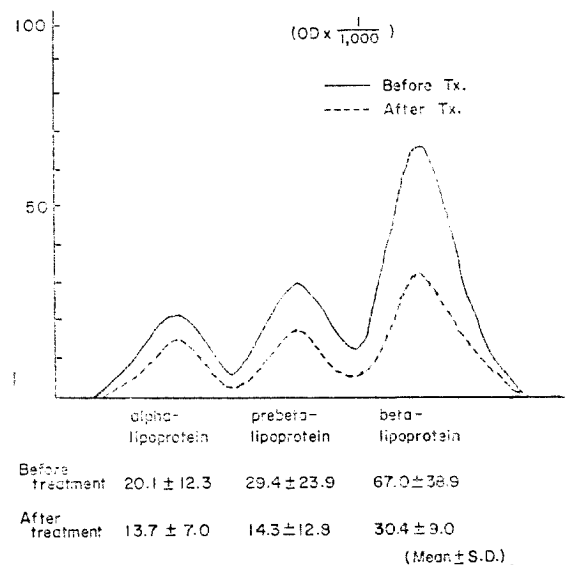


Fig. 7. Effect of clofibrate on the optic densities of serum lipoproteins in hyperlipidemic patients.

보였으며, β -lipoprotein은 0.0304±0.0090으로 54.6%의 減少를 보여 모두 有意하게 減少하였다($p<0.01$).

3) 血清 cholesterol 値 및 triglyceride 値와 血清 lipoprotein 型的 比較

Clofibrate 投與로 인한 血清 cholesterol 및 triglyceride의 變化와 이때의 電氣泳動法에 依한 血清 lipoprotein 型은 第 8圖와 같다. 投藥前에는 血清 cholesterol 265 mg%, triglyceride 249 mg% 및 뚜렷한 pre- β 와 β -lipoprotein band로 血清 lipoprotein IIb 型이었으






	Cholesterol (mg%)	Triglyceride (mg%)	Serum electrophoresis
Before Tx.	265	240	
After Tx.			
1 week	228	155	
2 week	200	65	
4 week	192	112	
6 week	195	104	

Fig. 8. Effect of clofibrate on serum lipids and lipoproteins in a hyperlipidemic patient.

나 投藥 1週後에는 血清 cholesterol 228mg%, triglyceride 155mg% 및 보통程度の pre- β -lipoprotein band를 보이다가 投藥 2週後부터는 血清脂質值 및 lipoprotein 電氣泳動像이 正常으로 되었다.

考 按

冠狀動脈疾患發生과 關係있다고 알려진 要素들이 많으나^{8,67)}, 이중 가장 중요한 役割을 한다고하는 血清脂質은 蛋白質과 結合하여 lipoprotein을 形成함으로써 不溶性인 脂質이 血清內에서 浮遊膠質狀態로 되어 運搬이 可能하다. 空腹時 正常人의 血清은 浮遊膠質狀態로 血清 triglyceride의 85~90%는 VLDL으로, 血清 cholesterol의 60~70%는 LDL으로 運搬된다⁶⁸⁾.

Lipoprotein의 構成蛋白質으로는 A, B, C蛋白質의 3種類가 알려져 있으며 HDL의 主된 蛋白質은 A蛋白質이며 이것은 LDL의 B蛋白質과 免疫學的으로 區別되며 VLDL은 A 및 B蛋白質을 함유하고 同時에 LDL이나 HDL으로부터 만들어진 抗體와 反應을 안하는 C蛋白質을 갖고 있다⁶⁹⁾. Chylomicron의 構成蛋白質分析은 어려우나 이것은 A와 B蛋白質外에 微量의 C蛋白質으로 構成되리라고 하였다⁶⁸⁾.

過脂血症은 糖尿病, 甲状腺機能低下症, 腎症, 糖原蓄積疾患, 血漿蛋白異狀症, 脾臟炎 및 惡種의 肝炎等 여러가지 疾患에서 二次的으로 發生할 수 있으며 또 alcohol이나 經口避妊劑에 依하여도 血清 triglyceride는 增加할 수 있다. 그러나 過脂血症은 뚜렷한 原因없이 혼자 發生하며, 이중 一部에서 本態性으로 家族歴이 있으나 大部分은 家族歴이 없이 後天的으로 發生하였다.

過脂血症은 피부나 臍에 黃色瘤를 形成할 程度의 甚한 것을 除外하고 合併症이 없을 때에는 症狀이 거의 없으므로 家族歴이 있거나 過脂血症이 疑心되는 境遇以外的 健康人에서도 血清脂質을 測定하여 過脂血症을 早期診斷 및 治療하므로써 앞으로 발생할 수 있는 粥狀硬化症을 豫防할 수 있겠다.

過脂血症의 診斷은 Fredrickson 등^{44,63)}에 依해 過lipoprotein血症의 分類法이 소개된 後 脂質測定만으로는 알 수 없는 病因은 勿論, 治療 즉 食餌 및 藥物療法에 있어서도 도움이 많았다. 그러나 血清 cholesterol 및 triglyceride測定만으로도 過脂血症의 95%를 診斷할 수 있으며⁷¹⁾, 血清 lipoprotein I型을 除外하고는 冠狀動脈疾患 發生은 血清 lipoprotein型에 관계없이 血清脂質值에 比例하였다고 하며⁷²⁾, Tangier 氏病이나 abetalipoproteinemia 같은 特殊疾患을 除外하고는 電氣泳動法에 依한 血清 lipoprotein 型 分類만의 診斷의 가치는 적다고하나⁷³⁾, 過脂血症의 診斷에 있어서는 血清 cholesterol 및 triglyceride測定과 血清 lipoprotein 型 分類를 併行하여야 할 것이다.

著者は 過脂血症의 診斷에 있어서 血清 cholesterol 및 triglyceride測定과 血清 lipoprotein 電氣泳動法の 두가지를 同時에 시행하여 基準으로 삼았다. 正常對照群의 血清 cholesterol 値는 175.5 ± 42.8 mg%로 成¹⁵⁾, 宋¹⁶⁾, 李¹⁷⁾의 平均値보다 높았으나 Dyerberg⁷⁸⁾, Leren⁹⁷⁾의 報告値보다는 낮았으며, 血清 triglyceride 値는 103.6 ± 29.2 mg%로 李¹⁷⁾ 및 Leren⁹⁷⁾의 平均値보다는 높았으나 Dyerberg⁷⁸⁾의 報告値와는 비슷하였다. 이와 같이 成¹⁵⁾, 宋¹⁶⁾, 李¹⁷⁾의 報告値에 比하여 韓國人의 血清脂質值 增加傾向은 近來 攝取脂肪의 量的 및 質的인 變化, 單糖類攝取의 急進의 增加等 食生活의 變化를 가장 중요한 理由로 생각할 수 있겠다.

腦血栓症群의 平均 血清 cholesterol 値와 triglyceride 値는 各各 231.7 ± 46.6 mg%, 126.7 ± 58.7 mg%로 對照群보다 有意하게 높았다($p < 0.01$). 血清脂質과 腦卒中과의 關係는 報告者에 따라 달르네 Robinson 등⁷⁴⁾은 女子患者에서만 有意하게 높았다고 하며, Schrase⁷⁵⁾는 血清 cholesterol보다 血清 triglyceride가 더 有意하게 增加되었다고 하나, Cutler⁷⁶⁾ 및 Berry⁷⁷⁾는 아무關係가 없었다고 하였다. 그러나 著者の 경우는 腦血栓症群과 血清脂質은 密接한 關係가 있었으며, 李¹⁷⁾, 李¹⁹⁾ 및 金²⁰⁾도 著者と 비슷한 報告를 하였다.

冠狀動脈疾患과 血清脂質과의 關係에 대하여는 여러 사람¹⁻²¹⁾에 依해 研究報告되었으며 著者の 경우에는 血清 cholesterol 및 triglyceride 値가 各各 279.6 ± 74.2

mg%, 158.8 ± 57.8 mg%로 對照群보다 有意하게 높았다.

血清 lipoprotein을 分割率로 檢討하는 境遇 不便한 점이 많아 各 血清 lipoprotein 分割이 같은 比率로 增加하거나 減少하거나 할 때 分割率에는 變動이 없으며 한 分割단이 增加하는 境遇 相對적으로 다른 分割은 減少한 것처럼 보인다. 이와같은 分割率의 短點은 各 分割의 吸光度를 利用하면 補充될 수 있어서 著者は 分割率과 吸光度를 같이 比較觀察하였다.

對照群, 腦血栓症群 및 冠狀動脈疾患群에서 血清 lipoprotein을 分割率로 比較하면 α -lipoprotein은 對照群 및 腦血栓症群에서 冠狀動脈疾患群보다 높았고, pre- β -lipoprotein은 對照群보다 腦血栓症群 및 冠狀動脈疾患群에서 높았고, β -lipoprotein은 冠狀動脈疾患群에서 가장 높았으나 統計學的으로 有意하지 못했으며, 徐¹⁸⁾의 報告와 같았다. 그러나 吸光度로 比較하면 血清 cholesterol 및 triglyceride 値로 보아 血清 lipoprotein 値가 가장 높은 冠狀動脈疾患群에서 吸光度가 가장 높아 도표로 그리면 分割率로는 區別이 確實하지 않던 對照群, 腦血栓症群 및 冠狀動脈疾患群 사이의 區別이 뚜렷하였다.

血清 lipoprotein 型은 1972年 WHO에서 公認된 Fredrickson 등⁶³⁾의 方法에 따라 分類하였는데 美國과 韓國에서 正常人的 血清脂質値는 差異가 있으므로 같은 基準으로 血清 lipoprotein 型을 分類할 수 없어서 著者は 過脂血症의 基準値로 正常人 平均値에 2標準偏差를 追加한 數値를 使用하였다. 1標準偏差를 追加한 數値를 使用할 때 對照群의 33.3%가 過脂血症群에 屬하였으나 2標準偏差를 使用할 때 對照群 全員이 正常이어서 美國成人中 20%以上이 血清脂質中 하나 以上の 增加를 보였다고⁷⁰⁾ 하나 著者の 對照群 血清 lipoprotein 型의 分類 結果를 參酌하여 著者は 過脂血症의 基準値를 血清 cholesterol 및 triglyceride 値에 各各 2標準偏差를 더한 260 mg% 및 170 mg%로 하였다.

腦血栓症群의 血清 lipoprotein 型은 正常型 57.7%, II₂型 23%, II₁型 15.4% 및 IV型 3.9%이었으나, 冠狀動脈疾患群은 正常型 27.8%, II₂型 33.3%, II₁型 33.3% 및 IV型이 5.6%로 腦血栓症群보다 非正常 血清 lipoprotein 型이 많았다. 冠狀動脈疾患群의 血清 lipoprotein 型中 II型은 66.6%로 Dyerberg⁷⁹⁾, Enger⁷⁹⁾, Heinle 등⁸⁰⁾, Leren 등⁸¹⁾의 報告値보다 높았으며, Lemaine⁸²⁾의 報告値와는 비슷하였다. IV型은 5.6%로 Dyerberg⁷⁸⁾, Enger⁷⁹⁾, Heinle⁸⁰⁾, Lemaine⁸²⁾의 報告値보다는 낮았으나 Leren 등⁸¹⁾의 報告値와는 비슷하였다.

이와같이 報告者에 따라 血清 lipoprotein 型의 分布가 다른 것은 過脂血症의 基準値, 地域의 差異等を 고려하여야겠다. 著者の 觀察結果와 같이 II型이 IV型보다 頻도가 높았다는 報告들^{81, 82)}이 많은 것으로 보아 II型이 IV型보다 粥狀硬化症 發生과 關係가 더욱 깊은 것 같다. 血清內 triglyceride는 chylomicron과 VLDL의 2가지 形態로 存在하는데 이중 含水炭素代謝로 誘發된 內因性過 triglyceride血症은 冠狀動脈疾患에서 흔히 볼 수 있다^{84, 85)}고 하나, β -lipoprotein 增加없이 pre- β -lipoprotein만 增加하는 境遇는 드물어 過 cholesterol血症患者의 10%以下에서 觀察되었다고 한다. 即 pre- β -lipoprotein은 그리 重要하지 않다고 생각되며 內因性 triglyceride 値의 增加는 過 cholesterol血症을 同伴하였을 때만 粥狀硬化症 發生에 意味가 있는 것 같아 冠狀動脈疾患을 豫見하는데 血清 cholesterol 値 測定보다 더 有利한 것은 없으며 50歲 以上の 婦人에서만 pre- β -lipoprotein 測定이 意味있다고 하였다⁸⁴⁾.

血清 cholesterol과 LDL의 增加가 冠狀動脈疾患 發生頻度を 增加시키는 機轉은 確實하지 않으나 LDL이 粥腫에서 免疫學的으로 證明이 되므로⁸⁵⁾ LDL이 血小板機能을 變化시키는데 有關한 것이라고도 하며⁸⁶⁾, 또 LDL이 血栓內로 融合되어 粥狀硬化症을 發生시키리라고도 하였다⁸⁷⁾. 그러나 血清 triglyceride는 動脈壁에 triglyceride를 代謝시키는 lipase가 있어서 粥腫의 主成分은 아니라고 하였다⁸⁸⁾. 脂肪分子가 커지거나⁸⁹⁾, 炭素原子數가 많은 long chain 飽和脂肪酸(C-16以上)은 血液凝固에 影響을 주어 血栓症을 促進시킨다⁹⁰⁾ short chain 飽和脂肪酸(C 6~7)은 影響을 별로 안준다고 하였다⁹¹⁾.

血清脂質이 心筋梗塞症 豫後에 미치는 影響에 對하여 Berkeley group⁹²⁾과 Gustafson 등⁹³⁾에 依하면 心筋梗塞症患者中 5年以上 生存한 者는 梗塞症再發로 死亡한 者보다 pre- β - 및 β -lipoprotein 値가 현저히 낮았다고 하였으나, Shancff 등⁹⁴⁾은 最少 3個月以上 生存한 120名을 10年以上 繼續觀察한 結果 血清脂質과 豫後와는 關係없었다고 하였다. 이와같은 結果의 差異는 繼續觀察하는 동안 食餌를 變化시키거나 血清脂質에 影響을 주는 藥劑를 使用함으로써 血清 lipoprotein 型이 바뀌어지기 때문일 것으로 생각되어 血清脂質과 心筋梗塞症 豫後와의 關係는 아직 確實치 않다.

體重과 血清脂質과의 關係를 觀察한 結果 著者が 對象으로한 對照群은 體重의 增加에 따라 血清 cholesterol 및 triglyceride 値가 增加하여 보통程度의 相關關係(各各 相關係數는 0.461 및 0.459임)를 보였으나 冠

狀動脈疾患群에선 관계를 찾을 수 없었다.

相對的體重은 血清 cholesterol 및 triglyceride 値와 關係있었다는 報告들이 많으나^{78, 81, 95, 96)}, Albrink 等¹²³⁾은 肥滿症보다 體重增加現象이 血清 triglyceride 値 增加의 原因이라 하였으며, pre- β -lipoprotein band는 食餌의 熱量制限이나 體重減少로 縮小되거나 없어진다고 하였다. 年齡增加로 血清脂質은 增加하였다고^{15, 97)} 하나 著者の 例에서는 이런 關係를 觀察할 수 없었다.

肥滿症은 過多한 cholesterol 生成과 關係있는데⁹⁸⁾ 肥滿症인 II 型에서 血清 cholesterol 値가 正常을 維持함은 過多한 cholesterol 이 膽汁酸이나 中性脂肪으로 大便을 통해 效果의 排出되기 때문이다 하였으며 混合過脂血症患者에서는 排出機轉 障碍로 血清 cholesterol 및 triglyceride 値가 모두 增加한다고 하였다.⁹⁹⁻¹⁰¹⁾

Moore⁴⁸⁾가 外科의 刺戟으로 人體脂肪量이 減少되었음을 報告한後 急性心筋梗塞症^{51, 52)}, 火傷⁵³⁾, 手術^{50, 102)} 慢性呼吸不全症의 惡化⁵⁴⁾, Gram 陰性 敗血症⁵⁵⁾ 등이 血清脂質 및 lipoprotein 에 미치는 影響에 關係 많은 研究報告가 있으나 그 機轉은 確實하지 않다.

著者は 手術 및 腦血栓症이 血清脂質에 미치는 效果를 觀察하였는데 手術로 因한 血清 cholesterol 値는 手術 第1日에 減少하였다가 점차 증가하여 第7日에는 手術前의 97.8%로 회복하였으며 血清 triglyceride 値는 手術後 變化없다가 手術 第3日부터 점차 증가하여 第7日에는 手術前의 115.1%로 增加하였다. 腦血栓症 發病後 血清 cholesterol 과 triglyceride 는 手術로 因한 變化와 비슷하였으나 血清 triglyceride 値의 變化가 더욱 甚하였다. 即 手術이나 腦血栓症에 依한 血清脂質의 變化가 같은 傾向인 것으로 미루어 그 機轉도 亦是 비슷한 것으로 생각된다.

血清 cholesterol 은 心筋梗塞症後 數日내지 1週는 계속 減少하여 7日 내지 14日에 最下値에 도달하고 約 3~4週後에야 初期血液値로 회복하였다고 하며^{51, 53)}, 비슷한 所見이 手術, 火傷, 慢性呼吸不全症의 惡化 및 Gram 陰性 敗血症 등에서 報告되었다. 著者の 手術 및 腦血栓症으로 因한 血清脂質의 變化는 이들 報告와 一致되나 減少되었던 血清 cholesterol 이 正常으로 回復하는 期間이 짧았다. 心筋梗塞症後 血清 triglyceride 値의 變化는 血清 cholesterol 처럼 잘 알려지지 않았으나 發病 2~3日부터 增加하기 始作하여 3週後 最高値에 到達하고 3個月後에도 繼續 높았다가 約 12個月後에야 初期 血清値로 되었다^{51, 53)}고 하여 著者の 觀察成績과 비슷하나 反面에 急性心筋梗塞症後 첫 4日동안⁵²⁾ 또는 火傷後⁵³⁾ 有意한 變化가 없었다는 報告도 있다.

游離脂肪酸은 急性心筋梗塞症의 胸部痛症 始作後 2~6時間內에 最高値에 到達하였으며⁵²⁾, 火傷 및 手術後에도 같은 變化를 볼 수 있다고 하였다.

急性疾患後 血清脂質 및 lipoprotein 變化機轉은 確實하지 않으나 stress 가 catecholamine 과 ACTH 分泌를 促進시키고, 心筋梗塞症初期에 catecholamine 및 corticoid 가 血清 및 尿에서 增加하였으며^{106, 107)} 葡萄糖에 關係없이 growth hormone 濃度가 心筋梗塞直體의 影響으로 增加한다고 하며¹⁰⁸⁾, shock 患者에서 insulin 分泌減少가 報告¹⁰⁹⁾된 여러가지 事實로 보아 stress 에 대한 homeostasis 에 關聯된 여러가지 hormone 이 主役割을 할 것이다. 發病後 食慾不振으로 低熱量, 低脂肪食餌를 攝取하는데 이러한 食事が 血清 cholesterol 에 미치는 短期間效果는 적으며 一定하지 않다^{51, 110)} 血清脂質 變化의 原因으로 말할 수 없으며, Birke 等⁵³⁾은 火傷後 肝損傷이 있을때 血清 cholesterol 減少가 가장 顯著하였으므로 보아 lipoprotein 의 生成低下가 cholesterol 減少機轉을 說明할 수 있다고 하나 이를 反對하는 報告⁵²⁾도 있다.

血清 triglyceride 値가 心筋梗塞症後 增可하는 理由로 冠狀動脈疾患患者는 脂肪食後 triglyceride 의 排泄障碍로 非正常的인 alimentary lipemia 를 나타내리라고 하였으며¹¹²⁾ 肝에서 triglyceride 生成에 必要한 遊離脂肪酸이 增加하여 대부분의 急性 心筋梗塞症患者에서 pre- β -lipoprotein 이 나타난다고하나^{53, 54, 113, 114)}, 첫 週 동안 triglyceride 變化는 微微하며 有意한 增加는 後期에 생긴다고 하였다⁵¹⁾. 初期에는 pre- β -lipoprotein 의 增加와, 血清 triglyceride 의 一部를 運搬하는 β -lipoprotein 의 減少로 血清 triglyceride 變化는 微微하였다고 說明하였다⁵²⁾. 血清 triglyceride 値는 含水炭素代謝와 密接한 關係가 있어서 含水炭素缺乏狀態에서는 血清 triglyceride 는 增加하며⁴⁹⁾, 手術後 增加하는 血清 triglyceride 値는 葡萄糖을 手術後 곧 投與함으로 防止할 수 있었다고 하나¹⁰²⁾ 著者の 境遇 이를 觀察할 수 없었다. 遊離脂肪酸이 急性疾患後 增加함은 adenosine-3', 5'-monophosphate (cyclic AMP)에 依해 活性化되는 lipase 가 脂肪組織을 脂肪分解함에 依한다고 하였다⁵²⁾. Sutherland 等¹¹⁵⁾은 cyclic AMP 形成은 catecholamine, ACTH, TSH 및 thyroxine 으로 促進되나, insulin 은 cyclic AMP 를 低下시켜 脂肪分解를 抑制한다고 하였으며, growth hormone 은 다른 hormones 의 效果를 強化시킨다고 하였다¹¹⁶⁾. 이와같이 ACTH, catecholamines, growth hormone 등이 急性疾患後의 血清脂質變化를 어느程度 說明하나 만족할 만한 것은 못

된다. 甲状腺 hormone 에 의한 血清脂質의 變化는 心筋梗塞症後와 비슷하여 cholesterol, phospholipid 및 linoleic acid 의 減少를 招來하며, arachidonic acid 는 물론 飽和脂肪酸의 增加를 일으키며^{117, 118)}, 急性疾患後 free thyroxine 値가 thyrotoxic 範圍에 있는 것으로 보아¹¹⁹⁾ 甲状腺 hormone 도 重要役割을 할 것으로 추측된다.

水分以外는 供給을 안하고 3~10日 동안 繼續 觀察한 結果 血清 cholesterol 은 變化가 別로 없어서 斷食은 血清 cholesterol 에 影響을 못 준다고 하였으나⁵⁹⁾ Keys 等⁴²⁾은 20~30% 増加하였다고 하였다. 그러나 斷食으로 인한 脫水나 非特異性 stress 로 血清脂質値가 増加할 가능성도 생각하여야 할 것이다.

Clofibrate의 血清脂質에 대한 作用機轉은 cholesterol ¹⁴C의 交換率이 clofibrate 投與로 減少되어 cholesterol 혹은 lipoprotein 合成을 抑制시키거나 pool size 를 減少시킨 結果라 하였으며^{42, 43, 55)}, 血清 triglyceride 에 대한 作用은 排泄이 促進되거나⁵⁹⁾ 血清으로 triglyceride 放出의 減少에 의한 것이라고 하였다⁴³⁾. 또한 clofibrate 는 血清 遊離脂肪酸 濃度を 低下시키고, epinephrine 에 의하여 誘發된 遊離脂肪酸 增加를 抑制시키는 것이 알려졌다⁶¹⁾ 아직도 clofibrate 의 血清脂質에 관한 作用機轉은 確實하지 않다.

Clofibrate 投與로 血清 cholesterol 은 約 10~25%, 血清 triglyceride 는 約 20~50%의 減少를 보여^{66, 103, 104)} 血清 cholesterol 보다는 血清 triglyceride 에 더욱 効果의이였다는 報告들은 著者が 관찰한 성적과 같았으나 對象者の 治療前 血清脂質値에 따라 減少率은 差異가 있었다. Clofibrate 는 過 triglyceride 血症患者에서 가장 效果가 좋았으며 混合過脂血症 患者에서도 效果가 좋았으나 純粹한 過 cholesterol 血症患者에서는 效果가 없었음은 여러 報告^{105, 107)}와 같았다.

Clofibrate 는 VLDL 을 低下시키며 LDL 에 對한 效果는 確實하지 못하나 때로는 VLDL 의 轉換으로 増加시킴으로^{107, 111)} 長期間 投藥하면 LDL 이 増加할 수 있어서 狹心症患者의 豫後에 나쁜 影響을 줄 수 있다¹¹⁸⁾ 고 하나, 著者が 觀察한 例에서는 pre- β -lipoprotein 뿐만 아니라 β -lipoprotein 도 減少하였다.

Clofibrate 를 長期間 投與後 觀察한 報告^{120, 121)}에 의하면 心筋梗塞症보다 狹心症에서 急死나 새로운 梗塞症 發生을 減少시키는 作用은 患者의 治療前 血清脂質値나 治療에 대한 反應과 關係없다고 하며 clofibrate 는 正常人이거나 過脂血症患者에게 비슷한 結果를 나타냈다고 하며 近來 clofibrate 는 血清脂質을 減少시킬

뿐만 아니라 纖維素原値를 낮추고, 纖維素溶解을 促進시키며¹²²⁾, 非正常인 血小板粘着性을 減少시켜³⁵⁾ 粥狀硬化症에 優秀한 效果를 나타낸다고 하였다.

結 論

著者は 서울大學校 醫科大學 附屬病院에서 診療를 받은 冠狀動脈疾患患者 18例, 腦血栓症患者 26例, 手術患者 7例 및 對照群으로 正常人 30例에 대해서 血清 cholesterol 및 triglyceride 測定과 cellulose acetate 를 使用한 電氣泳動法으로 血清 lipoprotein 分劃像을 觀察하여 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. 血清 cholesterol 및 triglyceride 値는 腦血栓症群 및 冠狀動脈疾患群에서 正常人보다 有意하게 높았으며 血清 lipoprotein 의 分劃像은 對照群과 두 疾患群 사이에 有意한 差異를 觀察할 수 없었으나 各 分劃의 吸光度에서는 뚜렷한 差異가 있어 冠狀動脈疾患群에서 가장 높고 다음이 腦血栓症群, 對照群의 順位이었다.

2. 血清 lipoprotein 型은 冠狀動脈疾患群에서 正常型이 腦血栓症群보다 적었으며 過 lipoprotein 血症은 大部分이 IIa 및 IIb 型이었다.

3. 體重에 따른 血清 cholesterol 및 triglyceride 値의 變化는 正常群에서 보통 程度의 相關關係를 보였다.

4. 手術後 血清 cholesterol 은 手術 第1日에 減少하였다가 차차 増加하여 第7日에는 手術前의 97.8%로 회복하였으며, 血清 triglyceride 는 手術 第3日부터 점차 増加하여 第7日에는 手術前의 115.1%로 増加하였다.

5. 腦血栓症後 血清 cholesterol 및 triglyceride 는 發病 第1日부터 増加하여 第7日에는 各各 122.1% 및 133.7%로 増加하였다.

6. 過脂血症患者에게 clofibrate 를 8週 동안 投與한 結果, 血清 cholesterol 은 投與患者中 82%에서 有效하였으며 減少率은 $13.6 \pm 10.2\%$ 이었고 血清 triglyceride 는 投與患者中 59.8%에서 有效하였으며 減少率은 $22.8 \pm 21.7\text{ mg}\%$ 이었다. 血清 triglyceride 가 170 mg% 이상인 患者만 對象으로 할 때 有效率은 88.5%이었으며 減少率은 $38.7 \pm 25.6\%$ 로 血清 triglyceride 에 대한 有效率 및 減少率은 藥物投與前의 血清 triglyceride 値에 따라 差異가 있었다.

Clofibrate 에 의하여 血清 lipoprotein 分劃의 分劃率에서는 有意한 變化를 볼 수 없었으나 吸光度에서는 pre- β - 및 β -lipoprotein 의 뚜렷한 減少를 보였다.

(本 研究論文을 作成함에 있어서 始終 指導와 校閱을

해주신 恩師 李聖浩 教授님께 深甚한 謝意를 表하며,
여러가지로 指導를 아끼지 않으신 金丁龍 副教授님과
循環器內科學教室의 여러 先生님께 感謝를 드립니다.)

REFERENCES

- 1) Anitschkow, N.N.: *Ueber die Veraederungen der kaninchenzorta bei experimenteller Cholesterinsteatose. Beitr. Path. Anat.* 56:379, 1913.
- 2) McGandy, R.E., Hegsted, D.M. and Stare, F.J.: *Dietary fats, carbohydrates and atherosclerotic disease. New Engl. J. Med.* 277:186, 1967.
- 3) Dayton, S., Chapman, J.M., Pearce, M.L. and Pepjak, G.J.: *Cholesterol, atherosclerosis, ischemic heart disease and stroke. Ann. Int. Med.* 72:97, 1970.
- 4) Yudkin, J.: *Dietary fat and dietary sugar in relation to ischemic heart disease and diabetes. Lancet* 2:6, 1964.
- 5) Keys, A.: *Epidemiologic aspects of coronary artery disease. J. Chron. Dis.* 6:552, 1967.
- 6) Brown, D.F., Kinch, S.H. and Doyle, J.T.: *Serum triglyceride in health and in ischemic heart disease. New Engl. J. Med.* 273:947, 1965.
- 7) Brunner, D. and Lobl, K.: *Serum cholesterol, electrophoretic lipid pattern, diet and coronary disease. Ann. Int. Med.* 49:732, 1958.
- 8) Paul, O., Lepper, M.H., Phelen, W.H., Dupertuis, G.W. and Park, H.: *Longitudinal study of coronary heart disease. Circulation* 28:20, 1963.
- 9) Kuo, P.T.: *Hyperglyceridemia in coronary artery disease and its management. J.A.M.A.* 201:87, 1967.
- 10) Dole, V.P., Gordis, E. and Bierman, E.L.: *Hyperlipemia and arteriosclerosis. New Engl. J. Med.* 269:686, 1963.
- 11) Fredrickson, D.S., Levy, R.I. and Lees, R.S.: *Fat transport in lipoproteins; an integrated approach to mechanisms and disorders. New Engl. J. Med.* 276:34, 94, 148, 215 and 273, 1967.
- 12) Kannel, W.B., Dawber, T.R., Friedman, G.T., Glennon, W.E. and McNamara, P.M.: *Risk factors in coronary artery disease. An evaluation of several serum lipids as predictors of coronary heart disease: The Framingham study. Ann. Int. Med.* 61:888, 1964.
- 13) Albrink, M.J., Meigs, J.W. and Man, E.B.: *Serum lipids, hypertension and coronary artery disease. Am. J. Med.* 31:4, 1961.
- 14) Patterson, D. and Slack, J.: *Lipid abnormalities in male and female survivors of myocardial infarction and their first degree relatives. Lancet* 1:393, 1972.
- 15) 成樂應：脂質代謝에 關한 研究. 서울醫大雜誌 3: 247, 1962.
- 16) 宋世燁：血清脂質에 關한 研究. 大韓內科學會雜誌 7:657, 1974.
- 17) 李迎雨：正常人 및 各種疾患에서의 血清脂質에 關한 研究. 大韓內科學會雜誌 13:303, 1970.
- 18) 徐正燉：正常人 및 各種疾患에서의 血清脂質에 關한 研究. 순환기 2:1, 1972.
- 19) 李 瀛：腦卒中症에 對한 臨床的 觀察. 大韓內科學會雜誌 11:587, 1968.
- 20) 金秉奎, 南廷植：數種 循環器 疾患에 있어서 血清 cholesterol 值 및 C/P ratio 值에 關한 臨床的 觀察. 大韓內科學會雜誌 6:45, 1963.
- 21) 崔允植：冠狀動脈疾患의 臨床的 觀察. 순환기 1: 119, 1971.
- 22) Gofman, J.W., Young, W. and Tandy, R.: *Ischemic heart disease, atherosclerosis, and longevity. Circulation.* 34:679, 1966.
- 23) Van Itallie, T.B. and Felch, W.C.: *Reflections on the pathologic physiology of atherosclerosis. New Engl. J. Med.* 263:1179, 1960.
- 24) Matsuo, T.: *Pathophysiologic studies on postaliimentary lipemia in coronary sclerosis by means of electrophoresis Jap. Circ. J.* 33:713, 1969.
- 25) Kritchevsky, D.: *Role of cholesterol vehicle in experimental atherosclerosis. Am. J. Clin. Nutr.* 23:1105, 1970.
- 26) Eggen, D.A., Strong, J.P. and Newman, W.P.: *Experimental atherosclerosis in primates. Ann. N.Y. Acad. Sci.* 162:110, 1969.
- 27) Coronary Drug Project Research Group.: *The Coronary drug project: Relationship between coronary risk factors and prognosis for survival after recovery from previous myocardial infarction.*

- tion. *Circulation* 40(Suppl 3):62, 1969.
- 28) Stamler, J.: *Lectures on preventive cardiology*. New York, Grune and Stratton, Inc., pp. 107, 1967.
 - 29) Albrink, M.J. and Man, E.B.: *Serum triglycerides in coronary arterial disease*. *Arch. Intern. Med.* 103:4, 1959.
 - 30) Antonis, A. and Bersohn, I.: *Influence of diet on serum lipids in South African white and Bantu prisoners*. *Am. J. Clin. Nutrition* 10:484, 1962.
 - 31) Carlson, L.A.: *Serum lipids in men with myocardial infarction*. *Acta Med. Scand.* 167:399, 1960.
 - 32) Hayes, D. and Neill, D.W.: *Serum cholesterol and triglycerides in ischemic heart disease*. *Clin. Sci.* 26:185, 1964.
 - 33) Nikkilä, E.A. and Pelkonen, R.: *Serum tocopherol, cholesterol, and triglyceride in coronary heart disease*. *Circulation* 27:919, 1963.
 - 34) Ostrander, L.D., Jr., Neff, B.J., Block, W.D., Francis, T. and Epstein, F.H.: *Hypertriglyceridemia among persons with coronary heart disease*. *Ann. Int. Med.* 67:34, 1967.
 - 35) Gilbert, J.B. and Mustard, J.F.: *J. of Atherosclerosis Research* 3:623, 1963.
 - 36) Berkowitz, D.: *Management of the hyperlipidemic patient*. *Med. Clin. N.A.* 57:881, 1973.
 - 37) Yudkin, J.: *Diet and coronary thrombosis and fact*. *Lancet* 2:115, 1957.
 - 38) Kuo, P.T.: *Dietary sugar in the production of hypertriglyceridemia in patients with hyperlipemia and atherosclerosis*. *Trans. Assoc. Amer. Phys.* 78:97, 1965.
 - 39) Keys, A., Anderson, J.T. and Grande, F.: *Diet type (fats constant) and blood lipids in man*. *J. Nutr.* 70:257, 1960.
 - 40) McDonald, I. and Braithwaite, D.M.: *The influence of dietary carbohydrates on the lipid pattern in serum and in adipose tissue*. *Clin. Sci.* 27:23, 1964.
 - 41) Kuo, P.T., Feng, L., Cohen, N.N., Fitts, W.T. and Miller, L.D.: *Dietary carbohydrate in hyperlipemia: Hepatic and adipose tissue lipogenic activities*. *Am. J. of Clin. Nutr.* 20:116, 1967.
 - 42) Grundy, S.M., Ahrens, E.H., Jr., Salen, G. and Quinato, E.: *Mode of action of Atromid-S on cholesterol metabolism in man*. *J. Clin. Invest.* 48:330, 1969.
 - 43) Azarnoff, D.L., Tucker, D.R. and Barr, G.A.: *Studies with ethyl chlorophenoxyisobutyrate(clofibrate)*. *Metabolism* 14:959, 1965.
 - 44) Fredrickson, D.S. and Lees, R.S.: *A system for phenotyping hyperlipoproteinemia*. *Circulation* 31:321, 1965.
 - 45) 申鉉求: 韓國人의 血清 α, β -lipoprotein cholesterol 量에 對하여 洋食韓國人 및 駐韓美軍人의 그것과의 比較. *韓醫醫學* 2:61, 1959.
 - 46) Keys, A., Brzek, J., Henschel, A., Mickelson, D. and Taylor, H.L.: *Human starvation*. Minneapolis: Univ. of Minnesota Press, 1951.
 - 47) Keys, A., Kimura, N., Kusukawa, A., Bronte-Stewart, B., Larsen, N. and Keys, M.H.: *Lessons from serum cholesterol studies in Japan, Hawaii and Los Angeles*. *Ann. Int. Med.* 48:83, 1958.
 - 48) Moore, F.D.: *Bodily changes in surgical convalescence*. *Ann. Surg.* 137:289, 1953.
 - 49) Fredrickson, D.S. and Gordon, R.S., Jr.: *Transport of fatty acids*. *Physiol. Rev.* 38:585, 1958.
 - 50) Man, E.G., Bettcher, P.G., Cameron, C.M. and Peters J.P.: *J. Clin. Invest.* 25:701, 1946.
 - 51) Tibblin, G. and Cramer, K.: *Serum lipids during the course of an acute myocardial infarction and one year afterwards*. *Acta Med. Scand.* 174:451, 1963.
 - 52) Kirkeby, K.: *Disturbance in serum lipids and in their fatty acid composition following acute myocardial infarction*. *Acta Med. Scand.* 192:523, 1972.
 - 53) Birke, G., Carlson, L.A. and Liljedahl, S.D.: *Acta Med. Scand.* 178:337, 1965.
 - 54) Nitter-Hauge, S. and Bjerkedal, I.: *Fatty acid composition of serum cholesterol esters, phospholipids and triglycerides in serum of patients with pulmonary insufficiency*. *Acta Med. Scand.* 192:67, 1972.
 - 55) Gallin, J.I., Kaye, D. and O'Leary, W.M.: *New*

Engl. J. Med. 281:1081, 1969.

- 56) 宋熙昇, 李迎雨, 徐正燦, 金道鎮, 李根培, 李理鎬, 金聲進, 金漢燮: *Clofibrate (Atromid-S®)의 血清脂質에 미치는 影響*. 大韓醫學協會誌 12:824, 1969.
- 57) Zak, B., Dickenman, R.C., White, E.G., Burnett H. and Cherny, P.J.: *Rapid estimation of free and total cholesterol*. *Am. J. Clin. Path.* 24: 1307, 1954.
- 58) Sodhi, H.S., Kudchodkar, B.J., Horlick, L. and Weder, C.H.: *Effects of chlorophenoxyisobutyrate on the synthesis and metabolism of cholesterol in man*. *Metabolism* 20:348, 1971.
- 59) Consolazio, C.F., Matoush, L.O., Johnson, H.L., Nelson, R.A. and Krzywicki, H.J.: *Metabolic aspects of acute starvation in normal humans*. *Am. J. Clin. Nutr.* 20:672, 1967.
- 60) Van Handel, E.: *Suggested modifications of the microdetermination of triglycerides*. *Clinical Chemistry* 7:249, 1961.
- 61) Rifkind, B.M.: *Effect of CPIB ester on plasma free fatty acid levels in man*. *Metabolism* 15: 673, 1966.
- 62) Chin, H.P. and Blankenhorn, D.H.: *On the precision of lipoprotein electrophoresis on cellulose acetate and its use in the diagnosis of hyperlipoproteinemia*. *Clin. Chim. Acta* 23:239, 1969.
- 63) World Health Organization Memorandum: *Classification of hyperlipidemias and hyperlipoproteinemia*. *Circulation* 45:501, 1972.
- 64) 徐舜圭, 宋熙昇, 金眞順, 李敬元, 李恒烈: 韓國人標準體重值. 大韓內科學會雜誌 14:699, 1971.
- 65) Nestel, P.J., Hirsch, E.Z. and Cousenz, E.A.: *The effect of chlorophenoxyisobutyrate and ethinyl estradiol on cholesterol turnover*. *J. Clin. Invest.* 44:891, 1965.
- 66) Symposium on Atromid: *Proceedings of a conference held in Buxton (England) June 5-6, 1963*. *J. Atheroscler. Res.* 3:347, 1963.
- 67) Shapiro, S., Weinblatt, E., Frank, C.W., et al.: *The H.I.P. study of incidence and prognosis of coronary heart disease*. *J. Chron. Dis.* 18:527, 1965.
- 68) Myant, N.B.: *The normal physiology of lipid transport*. *Prcc. Roy. Soc. Med.* 64:893, 1971.
- 69) Brown, W.V., Levy, R.I. and Fredrickson, D.S.: *J. Biol. Chem.* 244:5687, 1969.
- 70) U.S., Public.: *Health Service Publication, series II No. 22(March)*, 1967.
- 71) Fredrickson, D.S., Levy, R.I., Kwiterovith, P.O., Jr. and Jover, A.: *The typing of hyperlipoproteinemia*. New York, Plenum Press, pp. 307: 325, 1969.
- 72) Kannel, W.B., Castelli, W.P. and McNamara, P. M.: *Serum lipid fractions and risk of coronary heart disease; The Framingham study*. *Minn. Med.* 52:1225 (Aug.), 1969.
- 73) Berge, K.G. and Ellefson, R.D.: *Laboratory evaluation of hyperlipidemia*. *Med. Clin. N.A.* 54:1029, 1970.
- 74) Robinsos, R.W., Higano, N. and Cohen, W.D.: *Comparison of serum lipid levels in patients with cerebral thrombosis and in normal subjects*. *Ann. Int. Med.* 59:180, 1963.
- 75) Schrase, W., Boenle, E. and Bigler, R.: *Humoral change in arteriosclerosis*. *Lancet* 2:1409, 1960.
- 76) Cutler, J.L.: *Cerebrovascular diseases in an elderly population*. *Circulation* 36:394, 1967.
- 77) Berry, J.F., Resuh, J.A. and Backer, A.B.: *Serum lipids and cerebral atherosclerosis in terminal cancer patients*. *Neurology* 16:673, 1966.
- 78) Dyerberg, J., Bang, H.O. and Nielson, J.A.: *Plasma lipids and lipoproteins in patients with myocardial infarction and in a control material*. *Acta Med. Scand.* 187:353, 1970.
- 79) Enger, S.C. and Ritland, S.: *Serum lipoprotein pattern in myocardial infarction*. *Acta Med. Scand.* 187:365, 1970.
- 80) Heinle, R.A., Levy, R.I., Fredrickson, D.S. and Gorlin, R.: *Lipid and carbohydrate abnormalities in patients with angiographically documented coronary artery disease*. *Am. J. Cardiol.* 24: 178, 1969.
- 81) Leren, P. and Haabrekke, O.: *The lipid pattern in normal and atherosclerotics*. *Acta Med. Scand.* 189:495, 1971.
- 82) Lemaire, A.: *Classification des hyperlipdemies. Etude Critique*. *Press Med.* 79:789, 1971.

- 83) Nestel, P.J.: *Carbohydrate induced hypertriglyceridemia and glucose utilization in ischemic heart diseases*. *Metabolism* 15:787, 1966.
- 84) Kannel, W.B., Castelli, W.P., Gordon, T. and McNamara, P.M.: *Serum cholesterol, lipoproteins, and the risk of coronary heart disease; The Framingham study*. *Ann. Int. Med.* 74:1, 1971.
- 85) Woolf, N. and Pilkington, T.R.E.: *J. Path. Bact.* 90:459, 1965.
- 86) Bolton, C.H., Hampton, J.R. and Mitchel, J.R. A.: *Lancet* 2:1101, 1967.
- 87) Scott, P.J. and Hurley, P.J.: *J. Path. Bact.* 97: 603, 1969.
- 88) Adams, C.W.M.: *Lipids, lipoproteins and atherosclerotic lesions*. *Proc. Roy. Soc. Med.* 64:902, 1971.
- 89) Boyles, P.W.: *Particle size as a factor in thromboplastin formation*. *Blood* 14:1063, 1959.
- 90) *Lancet*: *Platelets and thrombosis*. 2:295, 1964.
- 91) Connor, W.E. and Poole, J.C.F.: *The effect of fatty acids on the formation of thrombi*. *Quant. J. Exp. Physiol.* 46:1, 1961.
- 92) Lyon, T.P., Yankley, A., Gofman, J.W. and Strisower, B.: *Lipoproteins and diet in coronary heart diseases; 6-year study*. *Calif. Med.* 84: 326, 1956.
- 93) Gustafson, A., Elmfeldt, D., Wilhelmsen, L. and Tibblin, G.: *Serum lipids and lipoproteins in men after myocardial infarction compared with representative population sample*. *Circulation* 46:709, 1972.
- 94) Shancff, H.M., Little, J.A. and Csimas, A.: *Studies of male survivors of myocardial infarction*. *Canad. Med. Ass. J.* 103:927, 1970.
- 95) Masarei, J.R., Summers, M., Curnow, D.H., Cullen, K.J., McCall, M.G., Strenhouse, N.S. and Welborn, T.A.: *Lipoprotein electrophoretic patterns, serum lipids, and carbohydrate*. *Brit. Med. J.* 1:78, 1971.
- 96) Montoye, H.J., Epstein, F.H. and Kjelsberg, M.O.: *Relationship between serum cholesterol and body fatness*. *Am. J. Clin. Nutr.* 18:397, 1966.
- 97) Leren, P. and Haabrekke, O.: *Blood lipids in normals*. *Acta Med. Scand.* 189:501, 1971.
- 98) Miettinen, T.A.: *Cholesterol production in obesity*. *Circulation* 44:842, 1971.
- 99) Miettinen, T.A., Penttilae, I.M. and Lampainen, E.: *Change of lipoprotein pattern by clofibrate in hyperglyceridemia and mixed hyperlipidemia*
- 100) Miettinen, T.A.: *Mechanisms of hyperlipidemias in different clinical conditions*. In: *Early diagnosis of coronary heart diseases*. (ed. P.I. Halonen and A. Louhija) *Advanc. Cardiol. In Press* 1972.
- 101) Miettinen, T.A.: *Cholesterol metabolism in patients with coronary heart disease*. *Ann. Clin. Res.* 3:313, 1971.
- 102) Wadstroem, L.B.: *Plasma lipids and surgical trauma*. *Acta Chir. Scand., Suppl.* 238, 1959.
- 103) Best, M.M. and Duncan, C.H.: *Reduction of serum triglycerides and cholesterol by Ethyl p-chlorophenoxy Isobutyrate (CPIB)*. *Am. J. Cardiol.* 15:230, 1965.
- 104) Oogain, E.S., Bogdenoff, M.D. and Cain, C.: *Clofibrate and androsterone effect on serum lipids*. *Arch. Intern. Med.* 119:80, 1967.
- 105) Hunninghake, D.B., Tucker, D.R. and Azarnoff, D.L.: *Long term effects of clofibrate on serum lipids in man*. *Circulation* 39:675, 1969.
- 106) McDonald, L., Baker, C., Bray, C., McDonald, A. and Restieaux, N.: *Lancet* 2:1021, 1969.
- 107) Strisower, E.H., Adamson, G. and Strisower, B.: *Treatment of hyperlipidemias*. *Am. J. Med.* 45:488, 1968.
- 108) Lebovitz, H.E., Schutz, K.T., Matthews, M.E. and Scheele, R.: *Circulation* 39:171, 1969.
- 109) Taylor, S.H., Majid, P.A., Ghosh, P., Saxton, C., Dykes, J.R.W. and Stoker, J.B.: *Lancet* 2:1373, 1969.
- 110) Walker, W.J., Werner, N. and Milch, L.J.: *Circulation* 15:31, 1957.
- 111) Lees, R.S. and Wilson, D.E.: *Reciprocity of plasma low and very low density lipoprotein concentrations in lipemia*. *J. Clin. Invest.* 49: 56a, 1970.
- 112) Brown, D.F., Heslin, A.S. and Doyle, J.T.: *Postprandial lipemia in health and ischemic heart disease*. *New Engl. J. Med.* 264:733, 1961.

- 113) Dangerfield, W.G. and Smith, E.G.: *An investigation of serum lipids and lipoproteins by paper electrophoresis. J. Clin. Pathol.* 8:132, 1955.
- 114) Brown, D.F. and Doyle, J.T.: *Prebatalipoproteinemia. Am. J. Clin. Nutr.* 20:324, 1967.
- 115) Sutherland, E.W., Robinson, G.A. and Butcher, R.W.: *Circulation* 37:279, 1968.
- 116) Galton, D.J. and Bray, G.A.: *J. Clin. Invest.* 46:621, 1967.
- 117) Kirkeby, K.: *Acta Endocri. (kbh)* 71:62 and 73, 1972.
- 118) Oliver, M.F.: *Secondary prevention trial in the United Kingdom: Results with clofibrate. Philadelphia* 1971.
- 119) Harvey, K.F.: *Lancet* 1:208, 1971.
- 120) Trial of clofibrate in the treatment of ischemic heart disease.: *Five year study by a group of physicians of the Newcastle upon Tyne region. Brit. Med. J.* 4:767, 1971.
- 121) Ischemic heart disease.: *A secondary prevention trial using clofibrate. Report by a research committee of the Scottish society of physicians. Brit. Med. J.* 4:775, 1971.
- 122) Srivastava, S.C., Smith, M.J. and Dewar, H.A.: *J. of Atherosclerosis Research* 3:623, 1963.
- 123) Albrink, M.J., Meigs, J.W. and Granoff, M.A.: *Weight gain and serum triglycerides in normal men. New Engl. J. Med.* 226:484, 1962.