

당뇨병을 동반한 한국인 고지혈증 환자에서의 atorvastatin의 유효성 평가

고려대학교 의과대학 내분비내과¹, 동아대학교 의료원 내분비내과², 한림대학교 의료원 강동성심병원 내분비내과³,
서울대학교병원 내분비대사내과⁴, 인하대학교병원 내분비내과⁵, 한양대학교 구리병원 내분비내과⁶,
대구가톨릭대학교병원 내분비내과⁷, 영동세브란스병원 내분비내과⁸, 아주대학교병원 내분비대사내과⁹,
서울아산병원 내분비내과¹⁰, 삼성서울병원 내분비대사내과¹¹, 연세대학교 원주기독병원 내분비내과¹²,
가톨릭대학교 의과대학 내분비내과¹³

최동섭¹ · 김덕규² · 김두만³ · 김성연⁴ · 남문석⁵ · 박용수⁶ · 손호상⁷
안철우⁸ · 이관우⁹ · 이기업¹⁰ · 이문규¹¹ · 정춘희¹² · 차봉연¹³ 외 83명

Efficacy Evaluation of Atorvastatin in Korean Hyperlipidemic Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Dong-Seop Choi¹, Duk-Kyu Kim², Doo-Man Kim³, Seong-Yeon Kim⁴, Moon-Suk Nam⁵,
Yong-Soo Park⁶, Ho-Sang Shon⁷, Chul-Woo Ahn⁸, Kwan-Woo Lee⁹, Ki-Up Lee¹⁰,
Moon-Kyu Lee¹¹, Choon-Hee Chung¹², Bong-Yeon Cha¹³ and 83 investigators

*Department of Endocrinology & Metabolism College of Medicine Korea University¹,
Department of Endocrinology Dong-A University Medical Center²,
Department of Endocrinology Kangdong Sacred Heart Hospital³,
Division of Endocrinology and Metabolism Seoul National University Hospital⁴,
Department of Endocrinology Inha University Hospital⁵,
Department of Endocrinology Hanyang University Guri Hospital⁶,
Department of Endocrinology Daegu Catholic University of Daegu, School of Medicine,
Department of Internal Medicine⁷,
Department of Endocrinology Yongdong Severance Hospital⁸,
Department of Endocrinology and Metabolism Ajou University Hospital⁹,
Department of Endocrinology Asan Medical Center¹⁰,
Department of Endocrinology and Metabolism Samsung Medical Center¹¹,
Department of Endocrinology Yonsei University Wonju Christian Hospital¹²,
Department of Endocrinology & Metabolism College of Medicine the Catholic University of Korea¹³*

- Abstract -

Background: NCEP ATP III Guideline recommends aggressive treatments of diabetic dyslipidemia, recognizing diabetes mellitus as CHD risk equivalents. This study was conducted to evaluate the effectiveness and safety of atorvastatin in hyperlipidemic patients with Type 2 diabetes mellitus through post-marketing drug use investigation of atorvastatin.

Methods: An open, multi-center, non-comparison, titrated dosage study was conducted in hyperlipidemic patients, who were treated with atorvastatin at first visiting hospitals from Mar. 2004 to Sep. 2004. 96 endocrinologists participated from 66 centers in this study. Total 2,182 hyperlipidemic patients were enrolled and 1,514 patients among them were accompanied by diabetes mellitus. Efficacy was evaluated at later than 4-week treatment by % change of total cholesterol, triglycerides, HDL-cholesterol and LDL-cholesterol from baseline. Percent of patients reaching LDL-cholesterol level less than 100 mg/dL was also analyzed.

The adverse events incidence and abnormalities of clinical laboratory values were evaluated for safety monitoring.

Results: Total cholesterol, triglycerides, and LDL-cholesterol level were reduced by 26.6%, 12.0%, and 34.8%, respectively, in diabetic hyperlipidemic patients after atorvastatin treatment. The patients with LDL-cholesterol level of less than 100 mg/dL were increased from 2.8% to 52.6%. Atorvastatin was considered to be safe because adverse drug reactions were reported in 32 patients (1.5%) of total 2,182 patients.

Conclusion: Atorvastatin was effective and safe in hyperlipidemic patients with type 2 diabetes mellitus. (J Kor Diabetes Assoc 30:292~302, 2006)

Key Words: Atorvastatin, Hyperlipidemia, LDL-cholesterol, Total cholesterol, Type 2 diabetes mellitus

서 론

고지혈증환자에서 지질저하를 유도하는 치료가 심혈관질환의 발생률과 사망률을 감소시키는데 유효하다는 사실은 잘 알려져 왔다^{1,2)}. 우리나라에서도 관상 동맥질환 (CHD), 뇌혈관질환, 고혈압성 질환 등에 의한 사망률이 증가하고 있으며, 당뇨병은 이들 질환의 위험성을 2~4배 증가시키는 것으로 알려져 있다³⁻⁵⁾. American Diabetes Association (ADA)^{6,7)}과 National Cholesterol Education Program^{8,9)}에서는 당뇨병을 동반한 고지혈증 환자의 치료에 관한 지침을 발표하였으나 실제로 임상에서 지침에 따른 목표 수치로 고지혈증을 치료하기는 쉽지가 않다. HMG CoA 환원효소 억제제의 하나인 atorvastatin은 고지혈증 치료제로 널리 사용되고 있으며, 이 약은 미국 및 전세계에서 가장 많이 사용되는 합성 statin계 약물이다¹⁰⁾. Atorvastatin은 우리나라에서도 1999년 12월 발매된 이후, 임상시험과 시판 후 사용 등을 통해 그 유효성과 안전성을 충분히 검증받아 왔다¹¹⁾. 그러나 당뇨병을 동반한 고지혈증 환자에 대한 연구가 우리나라에서는 체계적으로 되어 있지 않으며, 이에 시판 후 조사를 통하여 당뇨병을 동반한 고지혈증 환자에서의 atorvastatin의 유효성과 안전성을 평가하기 위해 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 연구계획 및 대상

본 연구는 atorvastatin의 시판 후 조사와 병행하여 시행된 개방표지, 다기관, 비비교, 가변용량 연구이다.

원발성 고콜레스테롤혈증, 복합형 (혼합형) 고지혈증 또는 식사요법에 적절히 반응을 하지 않는 원발성 이상 베타 지단백혈증으로 진단받은 환자를 대상으로, 2004년 3월부터 2004년 9월까지 내분비내과를 방문한 환자 중 atorvastatin을 처음으로, 적어도 1회 이상 처방 받은 환자를 등록하였

다. 일상적인 임상 치료에서의 데이터를 수집하기 위하여 제조사의 제품설명서상에 명시된 투여 금기에 해당하는 환자들을 연구 대상에서 제외하였다. 즉, 이 약제의 성분에 과민한 환자, 활동성 간질환 환자 또는 혈청 트랜스아미나제가 정상범위의 3배 이상 상승된 환자, 근질환 환자, 임부, 수유부, 피임제를 사용하지 않은 가임여성 (단, 적절히 조치하거나 잠재적 위험성에 대해 충분히 통지한 경우 투여가능)은 연구대상에서 제외하였다. 병원 규정상 IRB 승인을 필요로 하는 각 센터는 임상시험위원회의 승인 절차를 거친 후에 임상시험을 진행하였다. 모든 연구대상자에게 첫 방문 시 동의절차를 확인하고 설문지를 작성하도록 하였다.

2. 연구방법

기초 방문 및 atorvastatin투여 후 4, 8주째에 추적조사를 위해 병원에 내원하여, 처방 및 검사를 받도록 하고, 설문지를 작성하게 하였다.

1) 진단 및 약물투여

고지혈증 진단기준 및 약물의 용량은 일상적인 진료 과정과 일치하도록 연구자에게 일임하였다. 고지혈증에 대한 atorvastatin의 초회용량은 1일 1회 10 mg으로 시작하여 4주 이상의 간격을 두고 용량을 조절하였으며, 최고용량은 1일 80 mg이고, 하루 중 아무때나 음식물과 상관없이 투약하도록 하였다.

2) 관찰항목 및 자료수집방법

성별, 연령, 신장·체중, 진단명, 식사요법 여부, 흡연여부, 심혈관계질환 가족력, 병력, 병용 약제, 지질저하제의 과거 투여력 등에 대해서는 최초 방문 시 구조화된 증례 기록지를 이용하여 수집하였다.

환자는 기초 방문 및 투여 4주째, 8주째의 평가방문을 포함하여 총 3회 이상 병원을 방문하도록 하였으며, 12주 이상 투약하여 측정된 검사치도 정해진 증례기록지에 기록되

었다. 8주 이전에 투여 중단되는 경우 가능한 한 중도탈락의 타당한 이유를 조사하였다.

유효성 평가를 위한 항목으로 지질변화를 관찰하기 위해, atorvastatin의 투여 전과 투여 후 (4주, 8주, 12주 이상)에 총콜레스테롤 (total cholesterol, T-cholesterol), 중성지방 (triglyceride, TG), HDL-cholesterol (HDL-C), LDL-cholesterol (LDL-C) 수치를 측정하여 그 변화율을 평가하였다. 또한, 안전성 평가를 위해 신체기관, 질환/증후군별 이상반응 발현 상황 및 기타 실험실 검사상의 이상소견을 관찰하였다.

3. 통계분석방법

유효성분석은 본 약제를 일정용량으로 적어도 4주 3일 이상 복용한 평가가능한 환자에 대하여 paired t-test를 시행하였으며, 총 콜레스테롤 수치의 비교분석을 1차 유효성 평가변수로 하였고, TG, HDL-C 및 LDL-C 수치의 변화를 2차 유효성 평가변수로 하였다. 분석의 편의상 투여 후 검사치는 4주 이후 측정된 최종 검사치로 비교 분석하였다. 통계학적 분석은 SAS V 8.2를 이용하여, 총콜레스테롤, HDL-cholesterol, 중성지방, LDL-cholesterol, 공복 시 혈당, 당화혈색소에 대하여 기초, 마지막 방문 시점별로 평균과 표준편차를 구하였고, 각 환자의 기초값에 대한 마지막 방문 시점 자료의 변화율에 대하여 paired t-test를 실시하였다.

안전성 평가는 적어도 1회 이상 시험약물을 복용한 환자에 대하여 실시하였으며, 또한, 이상반응과 유효성에 대하여 성별, 연령, 신장, 체중, 수축기 혈압, 이완기 혈압, 식사요법, 흡연여부, 심혈관계질환 가족력, 병력, 병용약제, 치료기간, 1일 평균 투여량 등을 고려하여 로지스틱 회귀분석을 하였으며 유의수준 0.05로 결과를 해석하였다.

결 과

1. 연구 대상 환자의 특성 및 평가 대상

전국 66개 병원에서 96명의 내분비 전문의가 본 연구에 참여하여, 총 2,182명의 고지혈증 환자가 atorvastatin을 처음으로 1회 이상 투여받았다. 이 중 당뇨병을 동반한 환자는 1,514명이었으며, 유효성 평가를 위해 4주 이상 atorvastatin을 투여하고, 자료측정이 완료된 환자는 1,770명 (81.1%)이었다.

최초 방문시 작성된 증례기록지에서 수집된 자료를 성별, 연령, 체질량지수 (BMI), 식사요법 여부, 흡연 여부, 심질환 가족력, 병력, 투병기간, 혈압 등에 따라 분류하여 Table 1에 제시하였다. 경우에 따라 자료가 누락된 것은 그대로 처리하였다.

병력 중에서 당뇨병을 동반한 환자가 85.1% (1514/2182명)로서 많은 부분을 차지하므로 당뇨병을 동반한 환자에서의 기초특성을 분석하여 함께 제시하였다. 당뇨병환자에서는 모두 식사요법을 시행하고 있었고, 다른 항목에 있어서는 전체환자군의 특성과 차이가 없었다 (Table 1).

당뇨병을 동반한 고지혈증 환자에서 고혈압의 동반여부를 분석한 결과, 총 1,514명의 당뇨병환자 중 1,435명의 환자에서 혈압자료가 있었다. 2003년에 발표된 JNC VII의 권장사항에 따라¹²⁾ 당뇨병환자의 고혈압 기준을 수축기혈압 130 mmHg 이상, 이완기 혈압 80 mmHg 이상의 혈압을 가진 당뇨병환자는 총 1,083명으로서 당뇨병환자의 75.5% (1083/1435)를 차지하였다.

2. 유효성 평가

본 연구에서 atorvastatin의 유효성을 평가하기 위해, 4주

Table 1. Baseline Characteristics of Enrolled Patients

Characteristics	Total			Patients with diabetes mellitus		
	n	Mean \pm SD	Range	n	Mean \pm SD	Range
Age (yr)	2,179	56.8 \pm 11.2	17.0~87.0	1,512	57.2 \pm 11.2	17.0~87.0
Weight (kg)	1,983	64.8 \pm 10.9	38.0~123.0	1,374	64.4 \pm 11.1	38.0~123.0
Body mass index (kg/m ²)	1,967	24.8 \pm 3.1	15.6~40.2	1,361	24.7 \pm 3.2	15.6~40.2
SBP (mmHg)	2,070	130.2 \pm 14.0	71.0~210.0	1,435	130.5 \pm 14.5	71.0~210.0
DBP (mmHg)	2,070	80.2 \pm 10.1	44.0~120.0	1,435	79.6 \pm 9.8	44.0~120.0
Duration of disease (month)	1,141	13.7 \pm 36.2	0.0~504.0	823	15.4 \pm 40.1	0.0~504.0

Table 2. Blood Pressure in Hyperlipidemic Patients with Diabetes Mellitus

Baseline BP	DBP < 80 mmHg	DBP \geq 80 mmHg	Total
SBP < 130 mmHg	352 (24.5%)	235 (16.4%)	587 (40.9%)
SBP \geq 130 mmHg	176 (12.3%)	672 (46.8%)	848 (59.1%)
Total	528 (36.8%)	907 (63.2%)	1435 (100%)

이상 약물을 복용하고, 투여 전과 투여 후 4주 이후에 총콜레스테롤 수치가 측정된 환자를 완료환자로 정의하였다. 전체 고지혈증 환자에서 총콜레스테롤은 투여 전 253.0 ± 39.6 mg/dL에서 적어도 4주 이상 투여 후, 181.7 ± 36.2 mg/dL로 감소되어 평균 27.4%의 유의한 감소를 보였다 ($P < 0.0001$). 또한 TG와 LDL-콜레스테롤 수치도 각각 13.7%, 35.5%의 유의한 감소를 나타내었다 ($P < 0.0001$) (Table 3).

이러한 경향은 당뇨병을 동반한 고지혈증 환자에서도 유사하게 나타나, 총콜레스테롤, 중성지방, LDL-콜레스테롤 모두 각각, 26.6%, 12.0%, 34.8%의 감소를 보였다 ($P < 0.0001$) (Table 4).

Atorvastatin 투여 후 LDL-콜레스테롤 수치의 분포 변화를 분석하였다. 100 mg/dL 미만의 LDL-C 수치를 가진 환자가 투여 전 2.8% (20/707)에서 투여 후에 52.6% (372/707)로 증가하였으며, 전체적인 LDL-콜레스테롤 수치분포가 낮은 쪽으로 전이되었다. 즉 130 mg/dL 미만의 환자가 투여 전 14.1%에서 투여 후 86.8%로 높아졌다 (Table 5).

당뇨병환자에서의 혈당치와 당화혈색소의 결과가 각각

450명, 371명의 환자에서 조사되었으며, 공복혈당치가 162.8 ± 61.6 mg/dL에서 144.0 ± 45.6 mg/dL, 당화혈색소가 $8.1 \pm 1.9\%$ 에서 $7.6 \pm 1.4\%$ 로 각각 4.9%, 4.1%의 통계적으로 유의한 감소를 보였다 ($P < 0.05$) (Table 6).

3. 안전성 평가

Atorvastatin을 1회 이상 투여받은 총 2,182명의 환자 중에서 이상반응은 총 54건이 보고되었으며, 경증 45건, 중등증 4건, 중증 5건이었고, 본 약물의 투여를 일시중지한 경우는 6건, 영구중단한 경우는 5건이었다. 13건의 경우 이상반응이 소실되었으나, 25건은 조사 종료시까지 지속되었다.

54건의 이상반응 중에서, atorvastatin과의 인과관계를 배제하지 못할 이상 약물반응은 32명의 환자에서 35건이 보고되어 이상약물반응 발현율은 1.5% (32/2182)로 나타났다. 주로 대사/영양계 이상과 간, 담도계 이상으로 나타났으며, 당뇨병을 동반한 고지혈증 환자에서 분석한 결과도 유사한 양상으로 나타나, 총 1,514명의 환자 중 25명의 환자에서 27건이 보고되었고, 이상약물반응 발현율은 1.7% (25/1514)로 전체환자의 발현율과 유사하게 나타났다 (Table 7).

Table 3. Changes in Lipid Profile after Atorvastatin Treatment in Hyperlipidemic Patients

	Serum level (\pm SD)			% change (\pm SD)	P-value
	n	Baseline	After treatment		
Total cholesterol (mg/dL)	1,770	253.0 ± 39.6	181.7 ± 36.2	-27.4 ± 13.9	< 0.0001
HDL-cholesterol (mg/dL)	1,270	48.8 ± 12.9	48.1 ± 12.1	0.41 ± 7.9	0.3932
Triglyceride (mg/dL)	1,349	214.31 ± 49.8	162.8 ± 96.9	-13.7 ± 41.7	< 0.0001
LDL-cholesterol (mg/dL)	931	159.1 ± 33.6	100.2 ± 28.6	-35.5 ± 18.8	< 0.0001

Table 4. Changes in Lipid Profile after Atorvastatin Treatment in Hyperlipidemic Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

	Serum level (\pm SD)			% change (\pm SD)	P-value
	n	Baseline	After treatment		
Total cholesterol (mg/dL)	1,207	245.2 ± 39.2	178.4 ± 38.0	-26.6 ± 14.6	< 0.0001
HDL-cholesterol (mg/dL)	955	47.9 ± 12.6	47.1 ± 11.7	0.31 ± 8.9	0.5869
Triglyceride (mg/dL)	1,003	206.9 ± 133.2	181.6 ± 97.6	-12.0 ± 43.4	< 0.0001
LDL-cholesterol (mg/dL)	707	155.2 ± 30.2	99.1 ± 28.4	-34.8 ± 19.1	< 0.0001

Table 5. Distribution of LDL-C Levels in Hyperlipidemic Patients with Diabetes Mellitus (%)

LDL-cholesterol (mg/dL)	Baseline	After treatment
< 100	20 (2.8%)	372 (52.6%)
$100 \leq < 130$	80 (11.3%)	242 (34.2%)
$130 \leq < 160$	332 (47.0%)	73 (10.3%)
≥ 160	275 (38.9%)	20 (2.8%)
Total	707 (100.00%)	707 (100.00%)

Table 6. Changes in Glucose Level and HbA1C Level in Hyperlipidemic Patients with Diabetes Mellitus

	n	Serum level (\pm SD)		% change (\pm SD)	P-value
		Baseline	After treatment		
Glucose [fasting] (mg/dL)	450	162.8 \pm 61.6	144.0 \pm 45.6	-4.9 \pm 33.0	0.0019
Glucose [2h-PG] (mg/dL)	203	236.0 \pm 83.7	216.0 \pm 79.4	-2.6 \pm 35.2	0.2970
HbA _{1C} (%)	371	8.1 \pm 1.9	7.6 \pm 1.4	-4.1 \pm 16.0	< 0.0001

Table 7. Incidence of Adverse Drug Reactions by Body System in Total Hyperlipidemic Patients and DM-Complicated Hyperlipidemic Patients

	Total hyperlipidemic Patients		DM-complicated Hyperlipidemic Patients	
	Number of cases	Number of events	Number of cases	Number of events
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Metabolic/Nutritional	16 (0.7%)	16 (0.7%)	12 (0.8%)	12 (0.8%)
Creatinine Phosphokinase Increased	14 (0.6%)	14 (0.6%)	11 (0.7%)	11 (0.7%)
Hyperglycemia	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Hyperlipemia	2 (0.1%)	2 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)
Liver/Biliary	12 (0.6%)	13 (0.6%)	9 (0.6%)	10 (0.7%)
Hepatitis	7 (0.3%)	7 (0.3%)	5 (0.3%)	5 (0.3%)
Hepatic Function Abnormal	2 (0.1%)	2 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)
SGPT Increased	3 (0.1%)	3 (0.1%)	3 (0.2%)	3 (0.2%)
SGOT Increased	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)
Cardiovascular	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)
Chest Pain	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)
Central & Peripheral Nervous System	2 (0.1%)	2 (0.1%)	2 (0.1%)	2 (0.1%)
Headache	2 (0.1%)	2 (0.1%)	2 (0.1%)	2 (0.1%)
Respiratory	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Urinary System	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Gastrointestinal	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)
Vomiting	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)
Musculoskeletal	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Other Musculoskeletal Disorders	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Skin/Appendages	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)
Pruritus	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)
Total	32 (1.5%)	35 (1.6%)	25 (1.7%)	27 (1.8%)

고 찰

본 연구는 atorvastatin의 시판 후 조사를 시행하면서 함께 병행된 연구로서, atorvastatin의 처방은 심혈관계질환에 대한 일차예방을 목적으로 주로 사용되었다. 기존의 소규모 임상시험이나 단일기관에서의 연구에 비해 전국의 병의원에서 2,182명의 환자를 대상으로 추적조사를 하여, 실제 일차 의료에서 지질저하제에 대한 효과를 입증하는데 좀 더 실제적인 연구가 되었다고 할 수 있다. 특히 당뇨병을 동반한 고

지혈증 환자가 1,514명이 포함되어 당뇨병 등 합병증을 수반한 고지혈증 환자에서도 지질강하 효과가 크다는 것을 알 수 있었다.

2001년 발표된 미국의 National Cholesterol Education Program (NCEP ATP III)의 보고는, Framingham study를 기초로 5개의 주요 심혈관계 위험인자에 따라 10년 내 심혈관질환의 발병위험률을 예측하여 3개의 범주로 나누고, 각 위험률의 범주에 따라 치료방법을 권고하고 있다. 이 지침에 따르면, 당뇨병을 CHD risk equivalents로 분류하여, 당

노병을 동반한 고지혈증 환자의 LDL-콜레스테롤 수치를 100 mg/dL 이하로 낮출 것을 권장하고 있다¹⁰⁾.

본 연구에 등록된 환자의 특성을 살펴보면, 전체 환자 2,182명 중에서 85.1% (1,514/2,182)가 당뇨병을 동반한 고지혈증 환자였다. 따라서 당뇨병환자만의 소그룹분석결과는 전체 환자결과와 비슷하게 나타났다고 생각된다. 다만 식사요법에 있어서는 당뇨병환자와 전체환자의 양상이 다르게 나타나, 당뇨병환자에서 식사요법을 모두 받고 있음을 알 수 있었다.

Atorvastatin의 지질저하효과는 전체 환자 및 당뇨병환자에서 모두 유효한 것으로 나타났다. 총 콜레스테롤, TG, LDL-C 모두, 두 군에서 유사한 정도의 감소효과를 보였으며, 기존의 Jones 등의 보고한 atorvastatin 10 mg, 8주 투여 결과인 26.2%, 16.5%, 35.7%의 감소율과도 비슷한 결과를 나타냈다¹³⁾. 다만, 직접적인 비교를 하기에는 본 연구가 기술적 제한점을 가지는 것은, 본 연구는 시판 후 조사와 병행되었기 때문에 atorvastatin의 용량을 철저히 조절하지 않았으며, 투여기간도 4주에서 12주 이상으로 다양하다는 점이다. 단 본 연구에서 10 mg을 초회용량으로 사용한 경우가 1,907명으로 87.4%를 차지하고 있었으며, 이후 용량조절을 시행하지 않은 경우가 2,128명으로 97.5%이었고, 투여기간 또한, 유효성 평가환자 1,770명 중 8주 이상의 검사치를 가지고 있는 경우가 1,500명으로서 84.7%의 높은 비율을 차지하고 있어, 이번 조사에서 평가된 자료가 대부분 10 mg, 8주 투여자료에 근거하고 있다는 것을 알 수 있다 (data not shown). 또한, 다른 연구와 직접적인 비교가 어려운 또다른 제한점은 기존치료제로 치료받고 있던 환자에서 투약중지 기간 (wash-out period)을 가지지 못하여, atorvastatin만의 효과여부를 적절히 판단할 수 없었으며, 4주, 8주 추적관찰 시 지질검사를 시행하지 못한 경우가 있었다는 것이다. 이와 같은 제한점에도 불구하고, 당뇨병을 동반한 고지혈증 환자에서의 지질저하효과를 보였다는 것에 본 연구의 의의가 있다고 할 수 있다.

관상동맥질환 예방을 위한 지침에 따르면, 관상동맥질환의 예방을 위해 LDL-콜레스테롤 수치의 저하를 1차 치료 목표로 두고 있다. NCEP ATP (Adult Treatment Panel) III 가이드라인에서는 LDL-콜레스테롤을 100 mg/dL 미만으로 낮출 것을 치료목표로 권고하고 있다¹⁴⁾. 중증도의 고위험 환자에서는 130 mg/dL 미만으로 낮출 것을 권고하였으나, 최근의 연구에 의하면 심혈관 질환의 예방을 위해 적어도 LDL-콜레스테롤 수치를 100 mg/dL 미만으로 유지하도록 권장하고 있다. 본 연구에서 당뇨병환자의 LDL-콜레스테롤 수치의 투여 전, 후를 비교해 본 결과, 100 mg/dL 이하의 환자가 투여 전 2.8%에서 투여 후 52.6%로 증가하였으며, 이것은 Olsson 등의 보고에서 atorvastatin 20 mg, 8주 투여로 LDL-콜레스테롤 100 mg/dL 미만의 치료목표를 달성한

환자가 45%였던 연구 결과와 비슷한 결과로 생각된다¹⁵⁾. 또한 LDL-콜레스테롤이 130 mg/dL 이하인 환자의 비율이 투여 전 14.1%에서 투여 후 86.8%까지 증가하였음을 알 수 있었다.

한편으로 당뇨병성 고지혈증 환자의 고혈당상태의 변화를 분석해보았다. 공복혈당 및 당화혈색소의 수치가 투여 전후에 각각 4.9%, 4.1%만큼 유의하게 감소하였음을 알 수 있었으나, 당뇨병환자 중 1,388명이 당뇨병치료제를 병용하고 있어 atorvastatin의 직접적인 효과라기보다는 식사요법 및 당뇨병치료제에 기인한 것으로 해석할 수 있다.

1회 이상 atorvastatin을 투여받은 2,182명의 환자에서 약물과의 인과관계를 배제할 수 없는 이상약물반응은 1.7%의 발현율을 나타내었다. 이중 사망환자가 있었으나, 담당의사의 소견에 따르면, 심근경색에 의한 심부전으로 사망한 것으로, 본 약제는 이미 1개월 이상 투여받고 있었으므로 약제와의 인과관계는 없는 것으로 사료되었다.

본 연구는 시판 후 조사와 병행하여 당뇨병을 동반한 고지혈증 환자를 대상으로 atorvastatin의 지질저하 효과 및 그 안전성을 관찰한 것으로, atorvastatin이 당뇨병성 고지혈증의 치료 및 관상동맥질환 예방에 유효하고 안전하다는 것을 알 수 있었다. 향후 당뇨병환자에서 고지혈증의 치료가 심혈관질환을 예방할수 있는 지 atorvastatin 의 장기간 투여효과에 대한 연구가 필요하다.

요 약

연구배경: NCEP ATP III 가이드라인에 의하면 당뇨병을 관상동맥질환 위험인자로 분류하여, 당뇨병을 동반한 고지혈증 환자의 적극적 치료를 권장하고 있다. 이에 시판 후 조사를 통해 당뇨병을 동반한 고지혈증 환자에서의 atorvastatin의 유효성과 안전성을 평가하기 위해 본 연구를 시행하였다.

방법: 2004년 3월부터 2004년 9월까지 내분비내과를 방문한 고지혈증 환자 중 atorvastatin을 처음 투여 받은 환자를 대상으로 개방표지, 다기관, 비비교, 가변용량 연구를 실시하였다. 전국 66개 병원에서 96명의 내분비 전문의가 본 연구에 참여하였다. 총 2,182명의 환자가 등록되었으며, 이중 당뇨병을 동반한 환자는 1,514명이었다. 유효성 평가는 atorvastatin을 4주 이상 복용하고, 기초 및 4주 이후에 총콜레스테롤 수치가 측정된 환자를 대상으로 이루어졌고, 안전성 평가는 atorvastatin을 1회 이상 투여한 모든 환자를 대상으로 이루어졌다. 연구자들은 환자 등록 시점에 당뇨병 동반 여부를 확인하였다. Atorvastatin을 최소 4주 이상 투여한 후, 총콜레스테롤, 중성지방, 고밀도지단백 및 저밀도지단백 콜레스테롤을 측정하도록 하였으며, 투여 전후의 각 수치의 변화율로부터 유효성을 평가하였다. 저밀도지단백 콜레스테롤의 치료목표인 100 mg/dL 미만을 달성한 환자

의 비율도 분석하였다. 또한 이상반응 발현 여부 및 임상검사의 이상 여부로부터 안전성을 평가하였다.

결과: Atorvastatin 투여 후 당뇨병성 고지혈증 환자에서 총콜레스테롤, 중성지방, 저밀도지단백 콜레스테롤의 수치가 각각 26.6%, 12.0%, 34.8%의 높은 감소율을 나타냈으며, 100 mg/dL 미만의 저밀도지단백콜레스테롤을 가진 환자도 2.8%에서 52.6%로 크게 증가하였다. 총 2,182명의 환자 중에서 32명의 환자가 이상약물반응을 보고하여 1.5%의 발현율을 보였으며 매우 안전한 것으로 생각되었다.

결론: Atorvastatin은 시판 후 의료환경에서 당뇨병성 고지혈증 환자의 지질저하를 안전하고 효과적으로 유도하였으며, 이러한 효과는 당뇨병을 동반하지 않은 환자에서도 비슷하게 나타남을 알 수 있었다.

감사의 글

이 연구는 한국화이자제약(주)의 연구비 지원으로 이루어짐.

참 고 문 헌

1. Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, Huttunen JK, Kaitaniemi P, Koskinen P, Manninen V, Maenpaa H, Malkonen M, Manttari M, Norola S, Pastrenack A, Pikkareinen J, Romo M, Sjoblom T, Nikkila EA: *Helsinki heart study: primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. N Engl J Med* 317:1237-45, 1987
2. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, McKillop JH, Packard CJ: *West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. N Engl J Med* 333:1301-7, 1995
3. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D: *Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Diabetes Care* 16:434-44, 1993
4. Ho JE, Paulre F, Mosca L: *Is diabetes mellitus a cardiovascular diseases risk equivalent for fatal stroke in women? Data from the Women's Pooling Project. Stroke* 34:2812-16, 2003
5. McCarron P, Greenwood R, Elwood P, Shlomo YB, Bayer I, Frankel S, Ebrahim S, Murray L, Smith GD: *The incidence and aetiology of stroke in the Caerphilly and Speedwell Collaborative Studies II: risk factors for ischemic stroke. Public Health* 115:12-20, 2001
6. American Diabetes Association: *Position Statement: Management of dyslipidemia in adults with diabetes. Diabetes Care* 25:S74-7, 2002
7. American Diabetes Association: *Position Statement: Management of dyslipidemia in adults with diabetes. Diabetes Care* 24:S58-61, 2001
8. National Cholesterol Education Program: *Second Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). Circulation* 89:1333-445, 1994
9. *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* 285:2486-97, 2001
10. Waters D: *Statins and Safety: Applying the results of randomized trials to clinical practice. Am J Cardiol* 92(15):692-5, 2003
11. 전상성, 박재형, 정현주, 손중천, 김광민, 김범택: 고지혈증 환자에서 atorvastatin(Lipitor)의 혈청지질 강하 효과. *가정의학회지* 25:46-51, 2004
12. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Johns DW, Materson BJ, Oparil S, Wright Jr JT, Roccella EJ and The National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee: *The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 report JAMA* 289:2560-72, 2003
14. Jones, PH, McKenney JM, Karalis DG, Downey J: *Comparison of the efficacy and safety of atorvastatin initiated at different starting doses in patients with dyslipidemia. Am Heart J* 149:111.e1-111.e8, 2005
15. Grundy SM, Cleeman JJ, Merz NB, Brewer HB Jr., Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC Jr., Stone NJ for the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program: *Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. Circulation* 110:227-39, 2004
16. Olsson AG, Eriksson M, Johnson O, Kjellström T, Lanke J, Larsen ML, Pedersen T, Tikkanen MJ,

Wiklund O on behalf of the 3T study investigators: A 52-week, multicenter, randomized, parallel-group, double-blind, double-dummy study to assess the efficacy of atorvastatin and simvastatin in reaching

low-density lipoprotein cholesterol and triglyceride targets: The treat-to-target study. Clin Ther 25:119-38, 2003

[부 록] 참여 연구자 명단

1	광주보훈병원 내분비내과	강미자
2	부산대학교병원 내분비대사내과	강양호
3	신촌 세브란스병원 내분비내과	강은석
4	한양대학교 구리병원 내분비내과	강준구
5	가톨릭대학교 성빈센트병원 내분비내과	고승현
6	서울아산병원 내분비내과	고은희
7	메트로병원 내분비내과	고지연
8	충남대학교병원 내분비대사내과	구본정
9	용인세브란스병원 내분비내과	김경욱
10	을지병원 내분비내과	김권범
11	고려대학교 안산병원 내분비내과	김난희
12	아주대학교병원 내분비대사내과	김대중
13	동아대학교의료원 내분비내과	김덕규
14	한일병원 내분비대사내과	김도민
15	인제대학교 일산백병원 내분비대사내과	김동준
16	한림대학교의료원 강동성심병원 내분비내과	김두만
17	건국대학교병원 내분비대사내과	김미진
18	서울대학교 보라매병원 내분비내과	김상완
19	삼성의료원 내분비대사내과	김상용
20	순천향대학교병원 내분비내과	김상진
21	서울대학교병원 내분비내과	김성연
22	성애병원 내분비내과	김세화
23	인하대병원 내분비내과	김용성
24	분당제생병원 내분비내과	김용현
25	국민건강보험공단 일산병원 내분비내과	김유미
26	울산대학교병원 내분비내과	김은숙
27	대구 파티마병원 내분비내과	김의현
28	서울대학교 보라매병원 내분비내과	김재현
29	성가톨릭병원 내분비내과	김정민
30	성애병원 내분비내과	김정한
31	세종병원 내분비내과	김종화
32	제주대학교병원 내분비대사내과	김진석
33	영동세브란스병원 내분비내과	김철식
34	을지대학병원 내분비내과	김현진
35	가톨릭대학교 대전성모병원 내분비내과	김혜수
36	계명대학교 동산의료원 내분비내과	김혜순
37	울산대학교병원 내분비내과	남궁일성
38	인하대병원 내분비내과	남문석
39	국립의료원 내분비내과	남홍우
40	인제대학교 일산백병원 내분비대사내과	노정현
41	순천향대학교 부천병원 내분비내과	목지오
42	서울대학교 보라매병원 내분비내과	문민경
43	을지병원 내분비내과	민경완
44	건양대학교병원 내분비내과	박근용
45	서울대학교병원 내분비내과	박도준

46	성애병원 내분비내과	박석오
47	구리한양대학교 구리병원 내분비내과	박용수
48	가천의과학대학교 길병원 내분비내과	박이병
49	서울아산병원 내분비내과	박중열
50	순천향대학교병원 내분비내과	박형규
51	안동병원 신장내과	방종효
52	전주병원 내분비내과	백현선
53	메리놀병원 내분비대사내과	석지혜
54	이화여자대학교 의과대학부속 목동병원 내분비내과	성연아
55	서울의료원 내과	손인
56	대구가톨릭대학병원 내분비내과	손호상
57	분당제생병원 내분비내과	신동현
58	서울대학교병원 내분비내과	신천수
59	홍익병원 내분비내과	심현
60	가톨릭대학교 성빈센트병원 내분비내과	안유배
61	영동세브란스병원 내분비내과	안철우
62	경희의료원 내분비내과	오승준
63	영남대학교의료원 내분비대사내과	원규장
64	한림대학교의료원 강남성심병원 내분비내과	유재명
65	순천향대학교 구미병원 내분비내과	윤지성
66	대구가톨릭대학병원 내분비내과	윤현대
67	동아대학교의료원 내분비내과	이경일
68	아주대학교병원 내분비대사내과	이관우
69	서울아산병원 내분비내과	이기업
70	가천의과학대학교 길병원 내분비내과	이기영
71	삼성서울병원 내분비대사내과	이명식
72	삼성서울병원 내분비대사내과	이문규
73	인제대학교 부산백병원 내분비대사내과	이순희
74	강북삼성병원 내분비내과	이원영
75	신촌세브란스병원 내분비내과	이유미
76	강북삼성병원 내분비내과	이은정
77	가톨릭대학교 성바오로병원 내분비내과	이정민
78	대구가톨릭대학병원 내분비내과	이지현
79	포항성모병원 내과	이찬우
80	노원을지병원 내분비내과	이혜진
81	청주성모병원 내분비내과	전현정
82	경북대학교병원 내분비내과	정귀화
83	혜민병원 내과	정유정
84	보훈병원 내분비내과	정윤이
85	연세대학교 원주기독병원 내분비내과	정춘희
86	서울대학교병원 내분비내과	조영민
87	국립의료원 내분비내과	조영중
88	가톨릭대학교 강남성모병원 내분비내과	차봉연
89	고려대학교 안암병원 내분비내과	최동섭
90	국민건강보험공단 일산병원 내분비내과	최성희
91	메리놀병원 내분비대사내과	최신영

92	고신대학교 복음병원 내분비내과	최영식
93	미즈메디병원 내분비내과	하창영
94	가톨릭대학교 성모자애병원 내분비내과	한제호
95	경상대학교병원 내분비내과	함종렬
96	제주대학교병원 내분비대사내과	황승욱