

# 약물관련 이슈

## 스타틴 이야기(2)

저자 최혁재  
경희의료원 예제팀장  
약학정보원 학술자문위원

### 개요

스타틴의 부작용에 대해서는 많이 알려져 있으나 실제 약물역학연구에 의하면, 스타틴의 종류와 임상 용량에 따라서 편차가 많이 발생하는 것으로 나타났다. 따라서 보편적인 부작용의 범주에서 위해관리를 하는 것보다 환자 개별적인 위해관리를 하는 것이 적합하다. 스타틴은 기존의 효능 외에도 새로운 효능들이 밝혀지고 있으며, 치료상의 유익을 객관적으로 잘 평가하는 것이 중요하다.

### 키워드

부작용의 개별성, 약물상호작용, 한타바이러스 저항성, 신경회복, 치매 예방, 치료상의 유익

## 1. 스타틴계 약물 부작용 연구의 새로운 면

예전의 비아그라의 경우에서도 그랬듯이, 부작용에 관해 철저하게 약물역학적인 연구를 진행할수록 부작용에 관한 연구보고는 많아지게 마련이다. 또한 다수의 환자들에게 장기간 사용되는 약물일수록 역학연구대상도 폭넓어지다보니 마치 해당 약물이 타 약물에 비해서 부작용이 특히 많이 존재하는 것처럼 비쳐지는 현시적인 효과도 발생한다. 아세트아미노펜 제제가 그 대표적인 경우라 할 수 있다. 따라서 최근 사용이 급증한 스타틴계 약물도 예외는 아니다. 앞에서 언급한 간독성, 근육통증, 혈당 상승 등으로 대표되는 부작용들이 과연 보편적인지, 과장된 것은 아닌지를 포함하여 약물요법의 실제에 있어 효능 발현과 부작용 발생을 가능하여 치료상의 유익은 분명한지를 판단해야 하는 객관적인 절차들이 남아있는 것이다. 또한, 스타틴 같은 약물들은 인체를 구성하는 세포막에 작용하는 콜레스테롤 합성에 영향을 줄 수 있는 보편적인 기전을 가진 만큼, 이와 관련하여 허가된 효능 외에 다른 부수적인 효능은 보고되지 않는지에 대해서도 짚어볼 필요가 있다.

이와 관련하여 지난 3월 16일 영국 런던 국립 심폐연구소 연구팀이 '유럽예방순환기학 저널'에 밝힌 연구결과에 의하면 83,380명의 환자를 대상으로 분석한 결과, 스타틴계 약물이 제2형 당뇨병의 발병 위험을 높일 수는 있지만, 오심, 근육통, 불면증, 피로감 증가 등의 잘 알려진 부작용의 발생비율은 그리 높지 않은 것으로 보고되었다. 총 29종의 임상 시험 결과를 분석하여 집계한 이번 결과를 요약하자면 스타틴을 복용하는 사람에게서 새로 발병한 당뇨병중 1/5은 스타틴 복용이 직접적인 원인인 것으로 볼 수 있지만, 다른 부작용들은 과장되었다는 것이다(메디컬투데이, 2014).

## (1) 당뇨 위험도 증가 관련 새로운 연구보고

대표적 부작용인 당뇨병 발생 증가의 위험에 관해서도 새로운 해석이 나왔다. Women's Health Initiative(WHI) 연구는 미국 전역에서 1993년부터 무려 40개 이상의 임상연구센터에서 폐경기 여성 16만 명 이상을 대상으로 꾸준히 추적관찰을 하고 있는 정평 있는 연구체계이다. 이 중 당뇨증세가 없는 153,840 명의 여성들 중 스타틴계 약물들을 사용하는 여성들을 대상으로 하여 콕스비례위험모델과 성향점수<sup>1)</sup>를 사용하여 잠재적 교란변수들을 보정하였다. 그 결과, 폐경 여성에서의 스타틴 사용은 당뇨 발생의 증가와 연관성이 높다는 결과가 나와 기존의 연구 결과와 유사한 경향을 보였다. 그러나 이 연구에서 투여된 스타틴계 약물은 아주 다양하기 때문에 약물사용과 관련된 class effect<sup>2)</sup>일 가능성이 높다는 것이 연구의 결론이었다. 즉, 스타틴의 종류와 용량에 따른 추가적인 분석 없이 스타틴계 약물들은 보편적으로 당뇨 위험도를 증가시킨다는 것은 객관적인 판단이 아니라는 해석이다. 이것은 동등성을 입증하는 증거 없이 같은 구조의 class 내에서 유사한 약물을 묶어서 연구한 데이터를 전적으로 신뢰하지는 말아야 한다는 주장이 되므로 스타틴과 당뇨 위험도 증가와의 상관관계는 더 수준 높은 역학적 연구를 필요로 한다는 얘기가 된다(Annie *et al.*, 2012).

## (2) 근독성 관련 새로운 연구보고

또 다른 대표적인 근독성에 대해서도 일본 16개 병원의 임상자료와 보험자료를 연계하여 약 6년 이상의 기간 동안 진행된 후향적 코호트 연구<sup>3)</sup> 결과는 기존의 예상과 다른 결과를 보여주었다. 아트로바스타틴, 플루바스타틴, 로수바스타틴, 심바스타틴 등을 복용한 그룹에서 근육병변이나 횡문근융해증으로 진단되었으며, creatinine kinase 농도가 비정상적으로 상승하는 경우를 확인하였다. 횡문근융해증 발병 시에는 creatinine kinase 농도가 정상치의 10배까지 상승할 수 있는 것으로 알려져 있다. 그 결과, 42,193 인/년(person/year)의 대상에서 총 43건이 발생하였다. 약 1% 수준이었고, 그나마 스타틴 종류에 따라서 다르게 관찰되었으며 통계적으로 유의하지도 않았다. Cyclosporine 등의 약물과 스타틴을 병용할 시, 횡문근융해증의 발생빈도가 증가하는 것으로 알려져 있으나, 2,430명의 환자를 대상으로 관찰한 결과, 총 3건 정도 밖에 관찰되지 않았다. 따라서 이 경우에도 근독성에 대해서는 스타틴 전부를 대상으로 통일된 결론을 유추하기 어렵다는 해석이 나올 수밖에 없었다(Chia-Hsien Chang *et al.*, 2013).

- 1) 약물역학분야에서는 관찰자료를 이용한 연구가 많은 편인데, 교란변수를 통제하기 어려우므로 관찰연구에서 밝혀진 인과성에 대한 근거수준을 강화하기 위해서 성향점수라는 조건부확률의 개념을 도입한다. 이에 의해 자료들을 여러 개의 층으로 분류한 뒤, 각 층의 분석결과들을 가중평균 함으로써 교란변수를 교정하게 된다.
- 2) 유사한 구조와 작용 기전을 갖는 화합물의 class를 drug class라고 하며, 같은 class내에 있는 화학적 구조가 유사한 약물들은 약리학적 활성, 부작용에 있어 밀접한 관련이 있다. 즉, 같은 기전으로 작용하는 구조적으로 유사한 약물들은 유사한 효능과 부작용을 가지는 것을 의미한다. 하지만, 임상에서 실제 사용 시에는 다양성이 존재하는 것으로 알려져 있다.
- 3) 전향적 코호트 연구는 약물노출과 유해사례발생과의 관련성이 연구시작시점 이후가 되나, 그 시점 훨씬 이전으로 거슬러 올라가 관련성을 추적확인하는 연구모델이 후향적 코호트연구이다. 객관적이고 신뢰할만한 과거기록이 있는 경우에만 가능하며, 관찰을 시작하는 과거의 시점에서 해당 질병의 발병이 없었다고 확인할 수 있는 사람들만 구성원이 될 자격을 지닌다. 전향적 코호트 연구에 비하여 추적관찰에 소요되는 긴 시간을 효율적으로 단축할 수 있는 장점이 있으며, 건강보험청구자료 등 대규모 데이터베이스를 이용하여 연구를 수행할 때 활발한 연구가 진행된다. 심실부정맥 유발 가능성이 제기 됨에 따라 2000년 자진 철회된 시사프라이드의 경우가 후향적 코호트 연구의 대표적인 예라고 할 수 있겠다.

### (3) 약물상호작용에 따른 부작용 증가 관련 연구

스타틴의 간 마이크로솜의 cytochrome P-450에서의 대사경로는 모두 동일하지 않다. Cytochrome P-450에서 대표적인 대사경로는 CYP3A4와 관련됨으로서 전체 약물의 약 50% 이상을 대사시키는 것으로 알려져 있는데, 이 대사경로에 의해 대사되는 스타틴이 CYP3A4를 억제하는 약물과 병용될 때, 이 대사경로를 따라가지 않는 스타틴을 복용했을 때보다 근 독성, 신기능 이상 및 간기능 이상 등의 대표적인 부작용이 더 증가하는 지에 대해서도 흥미로운 연구결과가 나왔다. 통념적으로는 당연히 대사 억제를 통해 혈중에서 고농도를 유지하면 부작용도 유의미하게 상승할 것이라는 기대가 있었지만, 1990년부터 2008년까지 The Health Improvement Network(THIN)자료를 이용하여 후향적 코호트로 진행된 연구에서 그 차이가 없는 것으로 관찰되었던 것이다. 따라서 스타틴의 혈중농도가 증가하면 부작용의 위험도도 따라서 상승할 것이라고 기대할 수 있지만, 반드시 그렇지는 않다는 것이 입증된 것이다. 앞에서의 연구결과들과 마찬가지로 부작용에 관한 좀 더 철저한 개별적 연구가 필요하다는 결론으로 모아지는 것이다(Rowan CG et al., 2012).

## 2. 스타틴계 약물의 새로운 효용성

스타틴계 약물도 기존의 허가된 효능 외에 새로운 효능들이 보고되는 경우가 있다. 작용 기전 자체가 체내 콜레스테롤의 생합성을 억제하는 것이고, 세포막에서 유동성을 조절해주는 콜레스테롤의 생합성에도 당연히 영향을 주기 때문에 원하지 않는 부작용이 발생할 수도 있지만, 전혀 기대하지 않았던 효능이 발견될 수도 있는 것이다. 따라서 약물역학적인 연구를 통해 새로 밝혀진 스타틴계 약물의 새로운 효능에 대해서도 짚어보기로 한다.

### (1) 한타바이러스에 대한 저항성 효과

스타틴이 인체에 치명적인 호흡기 증상을 유발할 수 있는 한타바이러스를 퇴치하는데 효과적일 수 있다는 최신 보고가 나왔다. 2014년 2월 펜실베이니아대학 연구팀이 'PLOS Pathogens' 저널에서 밝힌 연구 결과에 의하면 한타바이러스<sup>4)</sup>가 인체 감염경로 상에서 콜레스테롤을 조절하는데 도움이 되는 단백질을 침범하는데, 스타틴이 이 과정을 저해한다는 것이다. 사용된 스타틴계 약물은 메바스타틴(mevastatin)이었으며, 메바스타틴의 전 치료가 인체 기도세포들이 한타바이러스에 덜 감염되게 하는 것으로 나타났다는 것이다(메디컬투데이, 2014).

4) 매년 30건 정도의 인체 감염이 보고되고 있으며, 감염된 설치류와의 접촉 혹은 소변이나 대변을 통해 감염된다. 감염 후 독감사증상이 즉시 발병하며, 성인호흡곤란증후군이라는 더 위험한 형태로 진행될 수 있는데, 바이러스 감염 진단을 받은 환자의 30~40%는 pulmonary fever로 사망한다. 한타바이러스도 다른 바이러스처럼 숙주세포로 침범하여 숙주세포의 단백질 생성 기전을 이용해야 하는데, 이 때 세포내로 들어가기 위해서는 콜레스테롤이 필요하다.

〈그림. 신증후군 출혈열 환자의 얼굴모습〉



보건복지부 대한의학회

Fig. 1 한타바이러스에 의한 신증후군 출혈열 발생과정 (출처 : 국가건강정보포털)

(2) 뇌졸중 전단계에서의 신경회복 효과

국내에서 최근 발표된 연구결과에서는 스타틴 투여로 인해 뇌졸중의 발생위험을 낮출 수 있다는 효능에 더하여 뇌졸중 전 단계에서 투여할 경우 신경회복 효과까지 있다는 보고가 나왔다. 제주대의 최재철 교수 연구팀은 최근 국제뇌졸중컨퍼런스 포스터 세션을 통해 12개 대학병원에서 급성 허혈성 뇌졸중으로 입원한 환자 8,340명을 대상으로 미국 보건원 뇌졸중 척도인 NIHSS(National Institutes of Health Stroke Scale) 점수를 비교 분석한 결과, 스타틴을 복용한 환자들이 비스타틴 복용군에 비해 기능적 자립도도 1.5배 높았고, 퇴원후의 기능적 예후도 좋게 나타났으며, 뇌졸중의 경도까지도 차이가 났다는 것을 보고했다. 연구팀은 이 효과가 스타틴의 신경보호와 신경유지 효과 등의 이중효과가 확인된 것이라고 하였다(쿠키뉴스, 2014).

(3) 치매와 알츠하이머 예방 효과

일반적으로 스타틴은 장기적으로 치매 및 알츠하이머병을 예방하는 효과가 있는 것으로 짐작되고 있으나 아직 근거는 불충분했다. 이에 대해서 2012년도에 Pharmacoepidemiol Drug Saf 에 보고된 연구결과에 따

르면 이 스타틴의 치매예방효과를 확인하기 위해서 스타틴 사용군과 비사용군을 랜덤효과모형(Random effect model)<sup>5)</sup>을 이용하여 비교분석하여 평가한 결과, 모든 종류의 치매에 대해서 약 18%의 예방효과가 있었고, 알츠하이머병에 대해서도 약 30%에 가까운 예방효과가 있는 것으로 나타났다. 물론 관찰연구에서 일반적으로 발생할 수 있는 비뿔림<sup>6)</sup>에 의한 영향으로 나타난 결과일 수도 있으므로 해석에는 주의를 해야 한다고 할 수 있으나 역학연구를 통해 예방효과를 입증한 첫 사례라고 할 수 있다(Wong WB et al., 2012).

#### (4) 암사망률 감소 효과

콜레스테롤의 감소는 급격한 세포분열을 하는 암세포의 성장 및 전이에 필요한 세포증식을 제한하는 효과도 기대해볼 수 있다. 실제로 암세포는 ATP를 얻기 위한 에너지 생산단계의 첫 번째인 해당과정에서 포도당의 유입속도가 정상세포에 10배에 달할 정도로 분열속도가 높고 따라서 세포막의 필수구성성분인 콜레스테롤의 요구도 또한 높다. 때문에 스타틴의 콜레스테롤 생합성을 저해하는 효과가 암 사망 위험성을 낮춰주는 효과를 평가해보고자 시작한 연구에서 스타틴 복용이 암 사망률을 감소시킨다는 결과가 도출되었다. 덴마크 인구집단에서 1995년부터 2007년까지 암 진단을 받은 환자에 대하여 2009년 12월 31일까지의 총 사망률과 암 사망위험률을 비복용군에 대하여 비교한 결과, 총 사망에 대한 위험도는 15%가 감소한 것으로 나타났으며, 암 사망에 대한 위험도도 역시 15%가 낮았다. 일일평균 유지 용량(defined daily dose, DDD)에 따라 총 사망 위험을 분석하였을 때에도 어느 정도의 용량 의존성이 관찰되었다. 총 13가지의 암 종류에 대해서 관찰한 이 결과에 따르면 암환자의 사망률 감소를 위해서 스타틴 사용을 고려할 필요가 있다는 결론을 내려준다(Nielsen SF et al., 2012).

### 3. 결어

스타틴의 뛰어난 혈중 콜레스테롤 농도 감소효과를 잘 활용하기 위한 가장 효과적인 방법의 하나는 바로 부작용의 관찰과 효율적 대처로 대표될 수 있는 위해관리(risk management)라고 할 수 있다. 그러나 스타틴의 종류도 워낙 많은 편이라 대표적인 독성의 발현 여부에 대해서만 집중한다고 해서 위해관리가 적절하다고만 볼 수는 없다. 이렇게 콜레스테롤 저하제가 우리 몸에서 심각한 부작용을 일으키는 원인에 대해서 보편적일 수 있는 해석을 짚어본다면 다음과 같다. 우리 몸에서 콜레스테롤의 함량이 가장 높은 곳은 바로 뇌다. 뇌는 체중의 2%에 불과하지만, 체내 콜레스테롤의 25%가 들어 있다. 다른 부위에 비해 콜레스테롤을 약 13배나 많이 필요로 한다. 뇌세포는 세포 한 개당 약 일만 개 정도의 시냅스를 형성할 정도로 울퉁불퉁하면서 표면적이 상대적으로 꽤 넓다. 따라서 이 넓은 세포막의 형태를 잘 유지시키기 위해서는 막구조에 유동성을 부여해서 전체적으로 견고한 형태를 지닐 수 있도록 보완해줄 수 있는 콜레스테롤도 많아야 하는 것이다. 한데 가장 많은 콜레스테롤을 소비하는 뇌는 차단성이 큰 막구조를 지니고 있기 때문에 음식물로

5) 각각의 연구로부터 산출된 치료효과 추정치를 통합하여 통합적인 치료효과를 산출할 때, 각각의 연구가 가정하고 있는 실제 효과크기가 고정되어 있지 않다는 것을 전제한 분석모형이다. 각 연구별로 상이할 수 있다는 편차를 감안한 것이며, 이 분포의 중심값이 되는 평균이 통합효과추정치라고 가정을 하는 것이다.

6) 약물역학연구는 연구대상의 속성을 '있는 그대로' 관찰하는 방법을 사용하기 때문에 언제든지 비뿔림이 발생할 수 있다. 따라서 연구를 수행할 때 이러한 비뿔림을 어떻게 효과적으로 통제하여 참된 결론을 도출해내는가 하는 문제가 연구의 질을 결정하는 중요한 요소다. 연구대상 선정과정에서 발생하는 선택 비뿔림, 연구자료 측정 혹은 분류과정에서 발생하는 정보 비뿔림, 자료의 통계적 분석과 결과해석단계에서 나타나는 교란변수에 의한 교란 비뿔림 등으로 분류할 수 있다.

섭취된 콜레스테롤을 전달받지 못한다. 즉, 자체적으로 체내에서 합성하는 콜레스테롤만 사용할 수 있다. 그래서 콜레스테롤 합성경로에서 메발론산과 경쟁하여 콜레스테롤 합성을 저해함으로써 혈중 수치를 저하시킬 수 있는 HMG-CoA reductase 억제제인 스타틴계 약물을 사용하면 당연히 가장 먼저 심각한 타격을 받는 곳이 바로 뇌가 된다. 그러다보니 원하지 않는 부작용도 동반되기 마련이다.

따라서 스타틴의 부작용 가능성에 대해서는 여전히 그 종류나 임상에서의 사용용량 및 다른 약물과의 상호작용 등에 대해서도 열어놓고 평가를 지속해야 하는 반면, 스타틴의 부작용이 보편적으로 나타난다고 단언하는 것도 금물이다. 이것은 효능에 대해서도 물론이다. 스타틴의 종류별로 효능과 부작용이 개별적으로 발현될 수 있다는 것을 전제하고 개별 환자에 대한 철저한 약물요법상의 주의를 기울여서 치료상의 유익을 잘 평가하는 것만이 스타틴의 효능을 극대화할 수 있는 방법이라고 할 수 있다. 아울러 스타틴의 효능을 나타내는 기전을 볼 때에도 새로운 부작용이나 허가외의 새로운 효능은 지속적인 연구를 통해 계속 출현할 가능성이 높기 때문에 스타틴을 처방하는 의사 못지않게 투약하는 약사의 입장에서 효능에 대한 모니터링과 부작용의 출현에 대해서 관심을 가져야 할 분명한 목표가 있는 것이다.

### 약사 Point

1. 스타틴의 부작용은 종류와 용량별로 다른 양상을 보일 수 있으므로 환자 개인별 모니터링이 필요하다.
2. 치매예방효과, 뇌졸중 예방 효과 등에 대해서는 유의성이 있다는 연구결과가 있으므로 새로운 효능 발현에 대해서도 관심을 가지고 모니터링하는 것이 의미있다.

## ■ 참고문헌 ■

- 1) 생활 속의 생명과학 제3판(김재근 외 4인, 바이오사이언스, 2011)
- 2) 약물치료학 제2개정(한국임상약학회, 신일북스, 2009)
- 3) 당신이 몰랐던 식품의 비밀 33가지(최낙연, 경향미디어, 2012)
- 4) 메디컬투데이, <http://www.mdtoday.co.kr/mdtoday/index.html?no=237589>
- 5) Annie L. Culver, BPharm; Ira S. Ockene; Raji Balasubramanian; Barbara C. Olendzki, MPH;Deidre M. Sepavich, MBA; Jean Wactawski-Wende; JoAnn E. Manson; Yongxia Qiao, MD;Simin Liu; Philip A. Merriam, MSPH; Catherine Rahilly-Tierny; Fridtjof Thomas, PhD;Jeffrey S. Berger; Judith K. Ockene, ; J. David Curb; Yunsheng Ma, Statin use and risk of diabetes mellitus in postmenopausal women in the women's health initiative, Arch Intern Med, 2012, 172(2) : 144-152
- 6) Chia-Hsien Chang et al, Assessment of statin-associated muscle toxicity in Japan: a cohort study conducted using claims database and laboratory information, BMJ, 2013, Epub ahead of print
- 7) 약물역학(대한약물역학위해관리학회, 서울대학교 출판문화원, 2011)
- 8) Rowan CG, Brunelli SM, Munson J, Flory J, Reese PP, Hennessy S, Lewis J, Mines D, Barrett JS, Bilker W, Strom BL., Clinical importance of the drug interaction between statins and CYP3A4 inhibitors: a retrospective cohort study in The Health Improvement Network, Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2012, Epub ahead of print
- 9) 메디컬투데이, <http://www.mdtoday.co.kr/mdtoday/index.html?no=236355>
- 10) 쿠키뉴스,  
<http://news.kukinews.com/article/view.asp?page=1&gCode=cul&arcid=0008055650&cp=nv>
- 11) Wong WB, Lin VW, Boudreau D, Devine EB., Statins in the prevention of dementia and Alzheimer's disease: A meta-analysis of observational studies and an assessment of confounding, Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2012, Epub ahead of print
- 12) Nielsen SF, Nordestgaard BG, Bojesen SE.,Statin use and reduced cancer-related mortality, N Engl J Med, 2012, 367(19):1792-1802