

건강한 폐경기 여성에서 호르몬 대체요법이 경동맥 내중막두께에 미치는 영향

연세대학교 원주의과대학 내과학교실, 연세대학교 의과대학 내과학교실¹

신장열, 차봉수¹, 정춘희, 심원흠¹, 이현철¹

The Effect of Hormone Replacement Therapy on Carotid Intima-Media Thickness in Healthy Postmenopausal Women

Jang Yel Shin, Bong Soo Cha¹, Choon Hee Chung, Won-Heum Shim¹, Hyun Chul Lee¹

Department of Internal Medicine, Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju, Korea; and
Department of Internal Medicine¹, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

ABSTRACT

Background: Cardiovascular disease is the leading cause of death in postmenopausal women. The use of hormone replacement therapy (HRT) preventing for cardiovascular disease in postmenopausal women remains controversial. We investigated the effect of HRT on carotid intima-media thickness (IMT) according to the HRT duration in healthy postmenopausal women.

Methods: One hundred and twenty postmenopausal women (mean age: 55.4 ± 3.3 years) were classified into never users, short-term, and long-term users according to the HRT duration. Carotid IMT was measured, and the clinical and biochemical cardiovascular risk factors were examined.

Results: The mean IMT was significantly thinner in the long-term users than that in the never users (0.62 ± 0.11 vs. 0.71 ± 0.14 mm, *P* < 0.01). Also, the maximal IMT was significantly thinner in the short-term and the long-term users. However, there is no significant difference in the mean and maximal IMTs between the estrogen alone and estrogen plus progestins used group. The period exposed to menopause was significantly shorter in the long-term users than that in the never users (1.8 ± 2.3 vs. 4.3 ± 3.3 years, *P* < 0.001).

Conclusion: Our findings suggest that if HRT is initiated during early postmenopausal period before the onset of atherosclerosis, HRT may have a beneficial effect on the prevention of carotid atherosclerosis (J Kor Soc Endocrinol 21:14~21, 2006).

Key Words: Atherosclerosis, Cardiovascular disease, Hormone replacement therapy, Intima media thickness, Postmenopause

서 론

관상동맥질환은 폐경기 여성에서 주된 사망 원인으로 알려져 있으며[1,2], 폐경이 되면 심혈관질환의 위험성이 2~3

배로 증가된다[3,4]. 또한 폐경 이전에 양측 난소 절제술을 받은 여성에서도 관상동맥질환의 발병 위험이 증가된다[5]. 폐경이 되면 안드로겐 (androgen)의 영향이 증가하면서 에스트로겐 (estrogen), 특히 에스트라디올 (estradiol)의 혈중 수치는 급격히 감소하게 되며, 이러한 에스트로겐의 결핍이 죽상경화증 및 심혈관질환의 위험을 증가시키는 것으로 생각 된다.

접수일자: 2005년 8월 22일

통과일자: 2005년 11월 24일

책임저자: 이현철, 연세대학교 의과대학 내과학교실

호르몬 대체요법이 폐경기 여성에서 심혈관질환의 위험을 줄인다는 보고들이 있었다[6~8]. 호르몬 대체요법이 죽상경화증의 진행을 억제하는 기전으로는 이상지질혈증[9,10] 및 인슐린저항성[11] 등을 개선시키고, 염증반응인자[12,13], 혈액응고인자 및 혈전형성인자[14,15]들을 감소시키는 항혈전작용 등의 간접적인 효과와 에스트로겐 수용체를 통해 혈관 및 심장에 직접 작용하여 혈관 내피세포기능을 향상시켜 혈관 이완작용을 일으키고, 혈관 결체조직 및 평활근세포의 증식을 억제시키는 직접적인 효과[16~18] 등이 알려져 있다.

그러나 대규모 전향적 무작위 연구인 Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS)[19]와 관상동맥질환의 일차 예방에 대한 Women's Health Initiative (WHI) 연구[20]에서는 호르몬 대체요법이 심혈관질환의 발생을 줄이고 못하였으며, 오히려 연구 초기에 심혈관질환의 위험이 증가한 것으로 나타났다. 이러한 서로 상반되는 연구결과들은 우리에게 호르몬 대체요법의 유용성과 위험성을 고려하여 신중하게 호르몬 대체요법을 선택해야 하며, 호르몬 대체요법이 심혈관질환의 예방에 유용한 효과를 미치는지 또는 악영향을 끼치는지에 대한 더 많은 임상 연구의 필요성을 제기하고 있다.

초음파를 이용하여 경동맥 내중막두께를 측정하는 것은 죽상경화증의 조기 진단에 좋은 진단법으로 알려져 있다[21,22]. 최근 여러 연구들을 통해 경동맥 죽상경화증과 심혈관질환의 유병률 및 이환율 사이에 유의한 상관관계가 있음이 입증되었다[23,24]. Sutton-Tyrrell 등은 경동맥 내중막두께를 측정 한 결과 폐경 여성에서 폐경 이전 여성에 비해 유의하게 경동맥 내중막두께가 더 두꺼운 결과를 보였다고 보고하였다[25].

이에 저자들은 건강한 폐경기 여성에서 고해상도 초음파를 이용하여 경동맥 내중막두께를 측정하고, 투여기간에 따라 호르몬 대체요법이 경동맥 죽상경화증에 미치는 영향을 알아보 고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

1998년부터 2000년까지에 내원하여 폐경으로 진단된 여성들과 폐경 후 호르몬 대체요법을 시행 중인 120명을 연구 대상으로 하였다. 죽상경화증에 미치는 연령 변수의 영향을 최소화하기 위해 대상자의 나이를 50세에서 60세로 제한하였으며, 대상자의 평균 나이는 55.4 ± 3.3 세였다. 폐경의 시작은 난소 기능이 소실된 후 월경의 영구적인 중단이 시작되는 시점으로 정의하였으며, 마지막 월경 이후 연속해서 12개월 이상 월경이 없었던 경우 폐경의 시작으로 진단하였다. 산부인과적 수술에 의해 폐경이 발생한 환 자들과 심혈관질환 및 뇌혈관질환의 병력을 가진 환자들은 연구 대상에서 제외하였다. 120명의 대상자 중 68명이

호르몬 대체요법을 시행받고 있었으며, 이 가운데 29명이 에스트로겐 (conjugated equine estrogen; CEE, 0.625 mg) 단독요법을 그리고 39명이 프로게스테론 (mesoxypogesterone acetate; MPA, 2.5 mg)으로 병용요법을 시행받고 있었다. 폐경에 노출된 기간은 폐경이 시작된 시점에서 호르몬 대체요법이 시행될 때까지의 기간으로 정의하였다.

2. 방법

호르몬 대체요법 투여기간에 따라 투여 받지 않은 대조군 (52명), 3년 미만 투여군 (40명) 및 3년 이상 투여군 (28명)으로 분류하였다. 대상자들의 가족력, 과거병력, 및 현병력 등에 대한 임상 정보는 면담을 통해 작성되었다. 키, 몸무게, 허리둘레, 및 엉덩이둘레 등을 측정하였으며, 체질량지수 (body mass index; BMI)와 허리/엉덩이둘레 비를 산출하였다. 모든 환자들의 혈액 샘플은 8시간 이상 금식 상태에서 채혈을 시행하였다. 심혈관질환의 생화학적 위험인자로 총 콜레스테롤, 중성지방 및 고밀도지단백 콜레스테롤을 측정 하였으며, 저밀도지단백 콜레스테롤은 Friedewald 공식을 이용하여 산출하였다[26]. 그 외의 위험인자로 공복혈당, Lp(a), plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) 항원 및 fibrinogen 등의 수치를 측정하였다. 또한 프로게스테론이 경동맥 죽상경화증에 미치는 영향을 평가하기 위해 에스트로겐 단독요법 및 에스트로겐과 프로게스테론 병용요법을 받은 군으로 분류하였다.

3. 경동맥 내중막두께 측정

경동맥 내중막두께의 측정은 고해상도 B-mode 초음파기 (SSA-270A, Toshiba, Tokyo, Japan)의 7.5 MHz 선상 탐촉자 (axial resolution: 0.2 mm)를 이용하여 동일 검사자에 의해 시행되었다. 내중막두께는 원벽의 내막에 해당되는 첫 번째 반향적선과 중막과 외막의 경계를 나타내는 두 번째 반향적선 사이의 거리를 의미하며 좌측 및 우측 경동맥의 종 단면을 따라 총 경동맥 분지점의 근위부 원벽에서 내중막두께가 최고인 지점과 상하 1 cm 지점에서 캘리퍼의 일종인 Digimatic (Mitutoyo CD-15B, Japan)을 이용하여 측정하였다. 좌우측 내중막두께의 평균값을 평균 내중막두께 (mean IMT)로, 좌우측 내중막두께 중 최고값을 최대 내중막두께 (maximal IMT)로 하였다. 본 측정의 검사자 내 variation coefficients는 4.3~5.2%였다.

4. 통계 분석

모든 측정수치는 평균 \pm 표준편차로 나타났다. 각 집단 간의 특성은 χ^2 test 및 one-way ANOVA test를 이용하여 분석하였다. 모든 통계처리는 개인용 컴퓨터 통계 프로그램 SPSS program for windows (Window release 11.0)

Package를 이용하였고, $P < 0.05$ 인 경우를 통계적으로 유의하다고 평가하였다.

결 과

1. 호르몬 대체요법 투여기간에 따른 대상군의 임상적 특징 및 생화학적 특성

호르몬 대체요법 기간에 따라 투여를 받지 않은 대조군, 3년 미만 투여군, 및 3년 이상 투여군으로 분류하였으며 각각 대상군에 속하는 대상자는 52명 (43.3%), 40명 (33.3%), 그리고 28명 (23.3%)이었으며, 각 군의 평균 나이는 55.3 ± 3.3 세, 55.6 ± 3.7 세, 그리고 55.5 ± 2.8 세로 유의한 차이를 보이지는 않았다. 폐경에 노출된 기간은 3년 이상 투여군에서 대조군에 비해 통계적으로 유의하게

짧았다 (1.8 ± 2.3 vs. 4.3 ± 3.3 years, $P < 0.001$). 체질량 지수, 허리/엉덩이둘레 비, 및 혈압 등은 세 군 간에 유의한 차이가 없었다. 심혈관질환의 위험요소인 고혈압 및 당뇨병 유무, 흡연력, 그리고 심혈관질환의 가족력 등은 유의한 차이가 없었다.

대조군에 비해 호르몬 대체요법을 받은 군에서 총 콜레스테롤, 중성지방, 및 저밀도지단백 콜레스테롤 등의 수치가 낮게 나타났지만 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 또한 고밀도지단백 콜레스테롤 수치는 대조군에 비해 호르몬 대체요법을 시행받은 군에서 약간의 증가를 보였으나 유의한 차이는 없었다. 또한 공복혈당, PAI-1 및 fibrinogen 농도도 대조군에 비해 호르몬 대체요법을 시행받은 군에서 유의한 차이를 보이지 않았다 (Table 1).

Table 1. Clinical and Biochemical Characteristics of the Postmenopausal Women according to the HRT Duration

	Never users (n = 52)	Short-term users (n = 40)	Long-term users (n = 28)	P
Age (yr)	55.3 ± 3.3	55.6 ± 3.7	55.5 ± 2.8	N/S
Age at menopause (yr)	50.9 ± 2.4	50.5 ± 2.4	49.7 ± 2.6	N/S
Duration of HRT (yr)	-	1.51 ± 0.48	3.95 ± 1.49	-
Period exposed to menopause (yr)	4.3 ± 3.3	3.5 ± 2.3	1.8 ± 2.3	0.001
Systolic BP (mmHg)	128.6 ± 19.5	127.0 ± 16.7	121.1 ± 13.0	N/S
Diastolic BP (mmHg)	79.8 ± 12.0	79.8 ± 11.2	78.5 ± 9.5	N/S
BMI (kg/m ²)	23.7 ± 3.0	23.1 ± 2.5	22.3 ± 2.5	N/S
Waist/hip ratio	0.88 ± 0.04	0.87 ± 0.04	0.86 ± 0.3	N/S
Diabetes mellitus (%)	3.8	2.5	7.1	N/S
Smoking (%)	0	5	7.1	N/S
Hypertension (%)	30.8	17.5	17.9	N/S
FHx of CVD (%)	9.6	12.5	10.7	N/S
FBS (mmol/L)	5.61 ± 1.49	5.18 ± 0.69	5.32 ± 0.97	N/S
Total-C (mmol/L)	5.49 ± 0.95	5.38 ± 1.00	5.39 ± 0.87	N/S
TG (mmol/L)	1.58 ± 1.00	1.47 ± 1.32	1.36 ± 0.65	N/S
LDL-C (mmol/L)	3.46 ± 0.87	3.15 ± 1.00	3.29 ± 0.70	N/S
HDL-C (mmol/L)	1.46 ± 0.39	1.60 ± 0.37	1.48 ± 0.33	N/S
Lp(a) (mg/L)	251.8 ± 248.6	300.5 ± 339.7	174.5 ± 137.4	N/S
Fibrinogen (g/L)	3.28 ± 0.60	3.13 ± 0.64	3.38 ± 0.83	N/S
PAI-1 antigen (ng/mL)	16.8 ± 8.8	17.6 ± 9.5	15.2 ± 7.3	N/S

Values are the means ± SD (standard deviation) and percent (%). CVD, cardiovascular disease; Total C, total cholesterol; TG, triglyceride; N/S, not significant.

Table 2. IMT of the Carotid Artery in the Postmenopausal Women according to the HRT Duration

	Never users	Short-term users	Long-term users
Mean IMT (mm)	0.71 ± 0.14	0.66 ± 0.12	0.62 ± 0.11†
Maximal IMT (mm)	0.82 ± 0.22	0.73 ± 0.15*	0.69 ± 0.13†

Values are the means ± SD.

*, $P < 0.05$ vs. never users; †, $P < 0.01$ vs. never users.

Table 3. Clinical Characteristics in the Postmenopausal Women according to the Presence of Estrogen and Estrogen in Combination with Progestins

	Estrogen alone* (n = 29)	Estrogen + progestins† (n = 39)	P
Age (yr)	54.7 ± 3.9	56.1 ± 2.7	N/S
Duration of HRT (yr)	2.2 ± 1.6	2.7 ± 1.5	N/S
Period exposed to menopause (yr)	2.8 ± 2.5	2.8 ± 2.4	N/S
BMI (kg/m ²)	22.8 ± 2.4	22.8 ± 2.6	N/S
Systolic BP (mmHg)	125.9 ± 16.9	123.7 ± 14.6	N/S
Diastolic BP (mmHg)	78.8 ± 11.4	79.6 ± 9.9	N/S
Total-C (mmol/L)	5.39 ± 0.90	5.38 ± 0.98	N/S
TG (mmol/L)	1.67 ± 1.47	1.23 ± 0.64	N/S
HDL-C (mmol/L)	1.59 ± 0.37	1.52 ± 0.35	N/S
LDL-C (mmol/L)	3.10 ± 0.97	3.29 ± 0.82	N/S
Lp(a) (mg/L)	206.0 ± 139.1	271.5 ± 335.1	N/S
Fibrinogen (g/L)	32.0 ± 0.84	32.6 ± 0.65	N/S
PAI-1 antigen (ng/mL)	16.4 ± 7.2	17.1 ± 10.1	N/S
FBS (mmol/L)	5.11 ± 0.94	5.33 ± 0.72	N/S
Mean IMT (mm)	0.67 ± 0.12	0.63 ± 0.12	N/S
Maximal IMT (mm)	0.72 ± 0.14	0.70 ± 0.14	N/S

Values are means ± SD. N/S, not significant.

*, estrogen (CEE 0.625 mg/day) monotherapy; †, combination therapy with progesterone (MPA 2.5 mg/day).

2. 호르몬 대체요법 기간에 따른 대상군의 경동맥 내중막두께

경동맥 내중막두께의 평균값은 대조군에 비해 3년 이상 투여군의 경우에 통계적으로 낮았다 (0.62 ± 0.11 vs. 0.71 ± 0.14 mm, $P < 0.01$). 경동맥 내중막두께의 평균값은 대조군에 비해 3년 미만 투여군에서는 유의한 차이가 없었다. 또한, 경동맥 내중막두께의 최대값도 대조군에 비해 3년 이상 투여군에서 유의하게 낮았다 (0.69 ± 0.13 vs. 0.82 ± 0.22 mm, $P < 0.01$). 경동맥 내중막두께의 최대값은 대조군에 비해 3년 미만 투여군에서도 유의하게 낮았다 (0.73 ± 0.15 vs. 0.82 ± 0.22 mm, $P < 0.05$) (Table 2).

경동맥 내중막두께에 영향을 주는 인자를 분석하기 위한 다중 회귀분석을 시행한 결과 고혈압 및 당뇨병 유무, 흡연력, 심혈관질환의 가족력, 신체질량지수, 및 혈압 등의 임상적 위험인자와 고밀도지단백 콜레스테롤, 중성지방, 저밀도지단백 콜레스테롤, PAI-1 및 fibrinogen 수치 등의 생화학적 심혈관질환의 위험인자들은 유의한 상관관계를 보이지 않았다.

3. 프로게스테론 병용요법 유무에 따른 대상군의 임상적, 생화학적 특성, 및 경동맥 내중막두께

호르몬 대체요법을 시행받은 68명 중 에스트로젠 단독투여군은 29명이고, 프로게스테론 병용투여군은 39명이었다.

두 군 간에 호르몬대체요법 기간, 폐경에 노출된 기간, 총 콜레스테롤, 중성지방, 저밀도지단백 콜레스테롤, 고밀도지단백 콜레스테롤, PAI-1 및 fibrinogen 농도는 유의한 차이를 보이지 않았다. 또한 에스트로젠 단독투여군과 프로게스테론 병용투여군 간에 경동맥 내중막두께의 평균값 및 최대값은 유의한 차이를 보이지 않았다 (Table 3).

고찰

심혈관질환은 폐경기 여성의 주된 사망 원인으로 알려져 있다. 여러 연구에서 호르몬 대체요법이 심혈관 질환의 위험도를 줄인다는 보고들이 있었다[6-8]. 그러나 대규모 전향적 무작위 연구인 HERS 연구에서는 대조군에 비해 호르몬 대체요법을 받은 군에서 관상동맥질환의 재발 빈도를 줄이지 못하였으며 오히려 초기치료 1년간은 관상동맥질환의 재발 빈도가 증가하는 결과를 나타냈다[19]. 또한 WHI 연구에서도 대조군에 비해 호르몬 대체요법을 시행한 군에서 정맥혈 전증의 위험도가 2.11로 유의하게 높았으며, 심혈관질환 및 뇌졸중의 발생 위험도는 각각 1.24, 1.31로 증가하였지만 통계학적으로 유의한 차이는 없었다[20]. 2004년 최종적으로 종결된 WHI 연구에서는 대조군에 비해 호르몬 대체요법을 시행받은 군에서 심혈관질환의 위험도의 증가는 없었지만 뇌졸중의 위험도가 유의하게 높게 나타났[27]. 또한 2000

년 발표된 Estrogen Replacement and Atherosclerosis (ERA) 연구에서도 위약군에 비해 평균 3.5년간 에스트로겐 (conjugated equine estrogens; CEE 0.625 mg/day) 단독요법 또는 에스트로겐 (CEE 0.625 mg/day)과 프로게스테론 (medroxyprogesterone acetate; MPA 2.5 mg/day)으로 병용요법을 받은 군에서 관상동맥 조영술 결과에서 죽상경화증의 진행에 차이를 보이지는 않았다[28]. 반면 Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial (EPAT)에서는 지질저하제를 복용하지 않았던 건강한 폐경기 여성의 경우에 경동맥 내중막두께를 2년간 추적관찰한 결과에서 대조군에 비해 호르몬 대체요법을 시행받은 군에서 유의하게 죽상경화증의 진행 속도가 감소되었다[29]. 이들은 타 연구에서의 HRT 효과가 지질저하제 같은 심혈관질환의 치료 약물에 의해 상쇄되었을 가능성을 제기하였으며, 실제로 HERS 또는 WHI 연구에 포함된 대상자 중 50%이상에서 심혈관질환 발생에 영향을 줄 수 있는 이러한 약물을 사용하고 있었다.

이와 같이 관찰연구들과 무작위연구들 사이에 상반되는 결과를 초래한 이유를 생각해보면 첫째 무작위연구에 포함된 대상자의 평균 나이가 60대인 것에 비해 관찰연구에 포함된 대상의 연령은 35~55세로 상대적으로 젊고 폐경에 노출된 기간이 짧았다는 것이다. 65세 이전 여성에 비해 65세 이상의 여성에서 심혈관질환의 위험도가 3배 증가한다고 알려져 있다[30]. 2004년 최종적으로 종결된 WHI 연구에서도 자궁적출술에 의해 조기 폐경이 온 경우에 에스트로겐 단독으로 호르몬 대체요법을 시행받은 여성에서 심혈관질환의 위험이 감소하는 결과를 나타냈다[27]. 호르몬 대체요법을 시행받은 80%에서 심혈관질환에 대한 보호효과를 보였던 Nurses' Health Study 대상자들의 경우 호르몬 대체요법이 폐경 후 2년 이내에 시작되었지만[31], HERS 연구나 WHI 연구의 대상자들의 경우 대부분이 폐경 후 10년 이상 지나서 호르몬 대체요법이 시행되었다. 그러므로 죽상경화증이 진행되기 전인 폐경 초기에 호르몬 대체요법이 시행된다면 심혈관질환에 대한 유용한 효과를 가질 것으로 생각된다. 둘째, 관찰연구 대상의 경우 대부분 폐경 증상을 호전시킬 목적으로 호르몬 대체요법을 시행받았으며, 자기관리가 잘되고 건강한 생활습관을 가진 상대적으로 심혈관질환의 위험 인자가 적은 건강한 대상으로 선정되었을 선택적 오류의 가능성을 배제할 수 없다.

본 연구에서는 호르몬 대체요법을 시행받은 군에서 대조군에 비해 경동맥 죽상경화증의 위험도가 적은 것으로 나타났다. 이러한 결과가 나타난 이유로는 본 연구의 대상자들 평균 나이가 55세로 다른 무작위연구들에 비해 상대적으로 젊고 죽상경화증이 진행되지 않은 폐경 초기에 호르몬 대체요법이 시행되어 폐경에 노출된 기간이 짧았기 때문이라고 생각된다. 본 연구에서는 대조군에 비하여 3년 이상 투여군에서 통계적으로 유의하게 폐경 기간이 짧았다. 폐경이 되면

서 심혈관질환의 위험도가 급격히 증가하므로 폐경에 노출된 기간이 짧을수록 심혈관질환의 위험도가 감소될 것으로 생각된다.

호르몬 대체요법을 시행 중인 폐경 여성에서 자궁내막암의 발생을 예방하기 위해 프로게스테론 병용투여가 사용되어 왔다. 프로게스테론 병용투여가 에스트로겐 단독투여에서 나타나는 고밀도지단백 콜레스테롤 수치를 높이고 저밀도지단백 콜레스테롤 수치를 낮추는 등의 심혈관질환의 발생에 대한 보호효과를 상쇄시킬 뿐만 아니라 오히려 색전증을 유발하고 심혈관질환의 위험을 증가시킨다는 보고들이 있었다[10,32]. 그러나 Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) trial 연구에서는 대조군에 비해 에스트로겐 단독투여군 또는 프로게스테론 병용투여군에서 고밀도지단백 콜레스테롤 수치는 높고 저밀도지단백 콜레스테롤 수치는 낮았다고 보고하였다[10]. 다른 연구들에서는 대조군에 비해 에스트로겐 단독투여군 또는 프로게스테론 병용투여군에서도 경동맥 내중막두께가 감소되었다고 보고하였다[33,34]. 반면 Byington 등은 HERS 보조연구에서 에스트로겐 (CEE 0.625 mg/day)과 프로게스테론 (MPA 2.5 mg/day)으로 병용투여한 군에서 대조군에 비해 경동맥 죽상경화증의 진행을 억제하는 데 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다고 하였다[35]. 아직까지도 프로게스테론의 병용투여가 에스트로겐의 단독투여에서 나타나는 심혈관질환의 발생에 대한 예방효과를 상쇄시키는 지는 불분명하다. 본 연구에서는 에스트로겐 단독투여군과 프로게스테론 병용투여군 간에 경동맥 내중막두께의 평균값 및 최대값은 통계적으로 차이를 보이지 않았다.

본 연구의 제한점은 첫째, 대상자의 수가 적었기 때문에 각 집단의 특성을 대표하기에 충분하지 않았을 가능성을 배제할 수 없다. 둘째, 대조군에 비해 호르몬 투여군의 경우 폐경 증상을 호전시키기 위해 호르몬 대체요법을 시행받은 자기 관리가 잘 되고 상대적으로 건강한 대상들이 선정되었을 선택적 오류의 가능성을 배제할 수 없다. 셋째, 단면 연구이기 때문에 향후 전향적인 연구를 통해 호르몬 대체요법이 경동맥 죽상경화증의 진행을 억제하는데 도움이 되는지 확인할 필요가 있을 것으로 생각된다. 또한 IMT 측정검사가 검사자내에서도 오차가 있을 수 있기 때문에 측정방법의 정확성을 유지하기 위해 자동화된 컴퓨터 프로그램에 의한 측정법이 요구된다.

향후 호르몬 대체요법이 심혈관계에 미치는 영향을 보다 잘 이해하기 위해서는 예를 들면, 에스트로겐의 투여용량, 투여경로 또는 제형에 따라 심혈관질환의 발생에 어떠한 영향을 미치는지, 죽상경화증이 진행되기 전인 폐경 이전 또는 폐경 초기에 호르몬 대체요법을 시작하는 것이 심혈관질환 예방에 중요한 지에 대한 더 많은 대규모의 전향적 연구가 필요하다고 생각된다.

결론적으로 본 연구에서는 대조군에 비해 호르몬 대체요법 3년 이상 투여군에서 통계적으로 유의하게 폐경에 노출 기간이 짧았으며 경동맥 내중막두께의 평균값 및 최대값이 낮았다. 이상의 결과로 죽상경화증이 진행되기 전인 폐경 초기에 호르몬 대체요법을 시행한다면 경동맥 죽상경화증을 예방하는데 호르몬 대체요법이 도움이 될 수 있을 것으로 생각된다.

요 약

연구배경: 관상동맥질환은 폐경기 여성의 주된 사망 원인으로 알려져 있다. 현재 폐경기 여성에서 심혈관질환 예방을 위한 호르몬 대체요법의 사용은 논란의 여지가 많다. 이에 저자 등은 건강한 폐경기 여성에서 초음파를 이용하여 경동맥 내중막두께를 측정하여 투여기간에 따라 호르몬 대체요법이 경동맥 죽상경화증에 미치는 영향을 고찰하였다.

방법: 심혈관질환의 과거력이 없는 50세에서 60세까지의 폐경기 여성 120명을 호르몬 대체요법 투여기간에 따라 투여 받지 않은 대조군 (52명), 3년 미만 투여군 (40명), 및 3년 이상 투여군 (28명)으로 분류하였다. 심혈관질환의 위험 인자로 알려진 임상적 특성과 생화학적 인자를 측정하였으며, 경동맥 죽상경화증의 정도를 평가하기 위해 초음파를 이용하여 경동맥 내중막두께를 측정하였다.

결과: 경동맥 내중막두께의 평균값은 대조군에 비해 3년 이상 투여군에서 유의하게 낮았다 (0.62 ± 0.11 vs. 0.71 ± 0.14 mm, $P < 0.01$). 또한, 경동맥 내중막두께의 최대값도 대조군에 비해 3년 미만 투여군 및 3년 이상 투여군에서 각각 유의하게 낮았다. 그러나 에스트로겐 단독투여군과 프로게스테론 병용투여군 간에 경동맥 내중막두께의 평균값 및 최대값은 유의한 차이를 보이지 않았다. 폐경에 노출된 기간은 3년 이상 투여군에서 대조군에 비해 유의하게 짧았다 (1.8 ± 2.3 vs. 4.3 ± 3.3 years, $P < 0.001$).

결론: 이상의 결과로 죽상경화증이 진행되기 전인 폐경 초기에 호르몬 대체요법을 시행한다면 경동맥 죽상경화증의 진행을 예방하는데 호르몬 대체요법이 도움이 될 수 있을 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Johansson S, Vedin A, Wilhelmsson C: Myocardial infarction in women. *Epidemiol Rev* 5:67-95, 1983
2. American Heart Association: Heart disease and stroke statistics-2000 update. Dallas, Tex American Heart Association 1-32, 1999
3. Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM, Gordon

- T: Menopause and risk of cardiovascular disease: the Framingham study. *Ann Intern Med* 85:447-452, 1976
4. Colditz GA, Willet WC, Stampfer JJ, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH: Menopause and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 316:1105-1110, 1987
5. Stampfer MJ, Colditz GA, Willet WC: Menopause and heart disease: a review. *Ann N Y Acad Sci* 592:193-203, 1990
6. Stampfer MJ, Colditz GA, Willet WC, Manson JE, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH: Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten-year follow-up from the Nurses' Health Study. *N Engl J Med* 325:756-762, 1991
7. Barrett-Connor E, Bush TL: Estrogen and coronary heart disease in women. *JAMA* 265:1861-1867, 1991
8. Sullivan JM, Vander Zwaag R, Lemp GF, Hughes JP, Maddock V, Kroetz FW, Ramanathan KB, Mirvis DM: Postmenopausal estrogen use and coronary atherosclerosis. *Ann Intern Med* 108:358-363, 1988
9. Bush TL, Barrett-Connor E, Cowan LD, Criqui MH, Wallace RB, Suchindran CM, Tyroler HA, Rifkind BM: Cardiovascular mortality and non-contraceptive use of estrogen in women: results from the Lipid Research Clinics Program Follow-up Study. *Circulation* 75:1102-1109, 1987
10. The Writing Group for the PEPI Trial: Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women: The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) trial. *JAMA* 273:199-208, 1995
11. Manson JE, Martin KA: Clinical practice: Postmenopausal hormone replacement therapy. *N Engl J Med* 345:34-40, 2001
12. Koh KK, Ann JY, Kang MH, Kim DS, Jin DK, Sohn MS, Park GS, Choi IS, Shin EK: Effects of hormone replacement therapy on plaque stability, inflammation, and fibrinolysis in hypertensive or overweight postmenopausal women. *Am J Cardiol* 88:1423-1426, 2001
13. Cushman M, Legault C, Barrett-Connor E, Stefanick ML, Kessler C, Judd HL, Sakkinen PA, Tracy RP: Effect of postmenopausal hormones on inflammation-sensitive proteins: The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Study. *Circulation* 100:717-722, 1999

14. Koh SCL, Dramusic V, Ratnam SS: *The effects of long-term hormone replacement therapy on coagulation, fibrinolysis and inhibitors in postmenopausal women. Intern J Gynaecol Obstet* 62:279-285, 1998
15. Koh KK, Horne MK, Csako G, Waclawiw MA, Cannon RO: *Relation of fibrinolytic potentiation by estrogen to coagulation pathway activation in postmenopausal women. Am J Cardiol* 83:466-469, 1999
16. Mendelsohn ME, Karas RH: *Mechanisms of disease: The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. N Engl J Med* 340:1801-1811, 1999
17. Mendelsohn ME, Karas RH: *Estrogen and the blood vessel wall. Curr Opin Cardiol* 9:619-626, 1994
18. Li G, Chen YF, Greene GL, Oparil S, Thompson JA: *Estrogen inhibits vascular smooth muscle cell-dependent adventitial fibroblast migration in vitro. Circulation* 100:1639-1645, 1999
19. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Vittinghoff E: *Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. JAMA* 280:605-613, 1998
20. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J, Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators: *Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. JAMA* 288:321-333, 2002
21. Howard G, Sharrett AR, Heiss G, Evans GW, Chambless LE, Riley WA, Burke GL: *Carotid artery intimal-medial thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound. ARIC Investigators. Stroke* 9:1297-1304, 1993
22. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE: *Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction. the Rotterdam Study. Circulation* 96:1432-1437, 1997
23. Burke GL, Evans GW, Riley WA, Sharrett AR, Barnes RW, Crow RS, Rautaharju PM, Heiss G: *Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular disease in middle-aged adults: the ARIC study. Stroke* 26:386-391, 1995
24. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Selzer RH, Liu CR, Liu CH, Azen SP: *The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. Ann Intern Med* 128:262-269, 1998
25. Sutton-Tyrrell K, Lassila HC, Meilahn E, Bunker C, Matthews KA, Kuller LH: *Carotid atherosclerosis in premenopausal and postmenopausal women and its association with risk factors measured after menopause. Stroke* 29:1116-1121, 1998
26. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS: *Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem* 18:499-502, 1972
27. Women's Health Initiative Steering Committee: *Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. The Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA* 291:1701-1712, 2004
28. Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, Sharp PC, Shumaker SA, Snyder TE, Furberg CD, Kowalchuk GJ, Stuckey TD, Rogers WJ, Givens DH, Waters D: *Effects of estrogen replacement on the progression of coronary artery atherosclerosis. N Engl J Med* 343:522-529, 2000
29. Hodis HN, Mack WJ, Lobo RA, Shoupe D, Sevanian A, Mahrer PR, Selzer RH, Liu CR, Liu CH, Azen SP: *Estrogen in the prevention of atherosclerosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med* 135:939-953, 2001
30. Eaker ED, Chesebro JH, Sacks FM, Wenger NK, Whisnant JP, Winston M: *Cardiovascular disease in women. Circulation* 88:1999-2009, 1993
31. Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH: *Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. N Engl J Med* 335:453-461, 1996
32. Godsland IF: *Effects of postmenopausal hormone replacement therapy on lipid, lipoprotein, and apolipoprotein (a) concentrations: analysis of studies published from 1974-2000. Fertil Steril* 75:898-915, 2001
33. Liang YL, Teede H, Shiel LM, Thomas A, Craven R, Sachithanandan N, McNeil JJ, Cameron JD, Dart A, McGrath BP: *Effects of oestrogen and progesterone*

- on age-related changes in arteries of postmenopausal women. Clin Exp Pharmacol Physiol 24:457-459, 1997*
34. Jonas HA, Kronmal RA, Psaty BM, Manolio TA, Meilahn EN, Tell GS, Tracy RP, Robbins JA, Anton-Culver H: *Current estrogen-progestin and estrogen replacement therapy in elderly women: association with carotid atherosclerosis. CHS Collaborative Research Group. Cardiovascular Health Study. Ann Epidemiol 6:314-323, 1996*
35. Byington RP, Furberg C, Herrington DM, Herd JA, Hunninghake D, Lowery M, Riley W, Craven T, Chaput L, Ireland CC, Applegate WB, Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study Research Group: *Effect of estrogen plus progestin on progression of carotid atherosclerosis in postmenopausal women with heart disease: HERS B-mode substudy. Arterioscler Thromb Vasc Biol 22:1692-1697, 2002*