

폐경 후 호르몬 대체요법 2년 후 총 경동맥의 혈관 내막 두께 변화로 동맥경화에 미치는 효과를 본 연구

이화여자대학교 의과대학 산부인과학 교실¹
연세대학교 의과대학 산부인과학 교실, 내과학 교실²
정경아¹ · 박기현¹ · 안철우² · 배상욱² · 이병석² · 조동제² · 송찬호²

=Abstract=

The Effect of Postmenopausal Hormone Replacement Therapy(HRT) on Atherosclerosis : 2-year Change of Carotid Intima Media Thickness(IMT)

Kyung Ah Jeong, M.D.¹, Ki Hyun Park, M.D., Chul Woo Ahn, M.D.²,

Sang Wook Bai, M.D., Byung Seok Lee, M.D.,

Dong Jae Cho, M.D., Chan Ho Song, M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology,

Ewha Womans University College of Medicine¹,

Department of Obstetrics and Gynecology, Internal Medicine²

Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Objective : To assess the 2-year effects of postmenopausal hormone replacement therapy (HRT) on progression of atherosclerosis, measured as intima media thickness (IMT) in carotid arteries.

Methods : This study included 102 postmenopausal women recruited from the general population. Blood pressure, biochemical characteristics, and common carotid IMT with B mode ultrasonography were measured at baseline and 27.9 ± 3.7 years-HRT : 36 patients; sequential regimen (0.625mg conjugated equine estrogens: CEE/5mg medroxyprogesterone acetate: MPA), 34 patients; continuous regimen (0.625mg CEE/2.5mg MPA), 12 patients; 2.5mg tibolone, 10 patients; oral estrogen regimen (0.625mg CEE), 10 patients; transdermal estrogen regimen (50 µg estradiol).

Results : After HRT, total cholesterol (210.7 ± 34.0 vs 202.8 ± 30.9 mg/dl, p=0.029), LDL (113.3 ± 25.5 vs 80.5 ± 24.7 mg/dl, p=0.034), lipoprotein (a) (51.3 ± 13.8 vs 39.7 ± 13.2 mg/dl, p=0.038), and fasting insulin (6.8 ± 2.6 vs 4.4 ± 2.7 µU/ml, p=0.026) were significantly decreased. Significant changes of the other biochemical characteristics and blood pressure could not be demonstrated. Common carotid IMT (average : Lt. 0.69 ± 0.18 vs 0.53 ± 0.20 mm, p<0.001, Rt. 0.65 ± 0.11 vs 0.48 ± 0.17 mm, p<0.001; maximum : Lt. 0.73 ± 0.20 vs 0.63 ± 0.23 mm, p=0.001, Rt. 0.68 ± 0.12 vs 0.57 ± 0.20 mm, p<0.001) was significantly decreased. There were no difference between the groups according to method of HRT.

Conclusion : The findings of this study show that 2-year of HRT was effective in slowing progression of subclinical atherosclerosis in postmenopausal women.

- **Key Words :** Hormone replacement therapy (HRT), Intima media thickness(IMT), Atherosclerosis

과거 여러 연구들은 폐경 후 여성에서의 호르몬 대체요법이 심혈관 질환의 유병률 및 사망률을 감소 시킨다고 보고하였다.¹⁻³ 그러나 이러한 예방 효과에 대한 기전은 확실하게 밝혀지지 않았으며 지질 농도의 개선, 내피세포의존적 혈관반응도의 호전, 항산화 효과 등으로 설명하는데 그치고 있다.⁴

1998년 관상동맥질환 환자 2763명을 대상으로 호르몬 치료 (0.625mg CEE/2.5mg MPA) 를 평균 4.1 년 동안 시행한 HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study)⁵ 결과, 예상과 달리 비치명적 심근경색과 심장병 사망에 대한 예방 효과가 없었으며 6.8년까지 진행한 2321명에 대한 HERS II⁶ 에서 마찬가지 결과를 2002년 보고하였다. WHI (Women's Health Initiative)-HRT study⁷는 16,608명의 건강한 폐경 여성을 대상으로 하였는데 2000년 중간 분석 결과, 호르몬 투여 (자궁이 있는 경우: 0.625mg CEE / 2.5mg MPA, 자궁이 없는 경우: 0.625mg CEE) 후 첫 2년간 심장병, 뇌졸중 및 혈전의 위험이 약간 증가하는 실망스러운 결과를 보였고 이러한 위험성이 시간이 지남에 따라 다행히 사라지는 경향을 보였으나 2002년 7월 자궁이 있는 CEE/MPA 복합 투여군에서 유방암의 증가로 인해 5.2년만에 연구가 중단되었다. 중단 당시 심장병 위험성의 증가는 우려할만한 수준은 아니었으나 8.5년까지 심장병에 대한 효과를 추적관찰하고자 했던 기대는 이제 CEE 단독 투여군에서의 결과에만 남겨져 있다.

최근의 연구들이 과거의 연구들에서와 다른 결과를 보이는 원인으로는 연구 대상의 고령화와 추적기간이 짧은 점, MPA의 유해성 등이 고려되어지고 있고 반대로 과거의 연구들은 호르몬 투약군이 경제적, 교육적 및 사회적으로 지위가 높은, 대상의 차이에 의한 영향으로 심혈관계질환 발생률이 낮을 수 있다는 문제점이 제시되고 있다.

고해상도 B-mode 초음파(high resolution B-mode ultrasonography)를 이용하여 측정하는 총 경동맥의 혈관내막-혈관내측벽 두께(IMT)는 관상동맥의 동맥경화 진행의 정도와 상관성이 있으므로⁸⁻¹² 심근경색 및 뇌졸중의 위험을 예측할 수 있는 지표로써 생각 되어지고 있다.¹³⁻¹⁷

본 연구는 건강한 폐경 여성에서 호르몬 대체요법 시행 후에 총 경동맥의 IMT를 추적관찰함으로써 호르몬 치료가 동맥경화의 진행에 미치는 영향을 알아보기 하였으며 이는 최근 논란이 되고 있는 심혈관 질환에 대한 폐경 후 호르몬 대체요법의 효과에 대한 중요한 근거를 제시할 수 있을 것이다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

1999년 5월부터 2002년 6월까지 연세대학교 의과대학 신촌 세브란스 병원 산부인과 외래에서 폐경 후 호르몬 대체요법을 평균 27.9 ± 3.7 개월동안 시행받은 여성 102명을 대상으로 하였다. 이들은 비교적 건강한 폐경된 여성으로 심혈관계 질환, 뇌혈관계 질환, 혈전/색전증 및 간기능 이상이나 신장질환의 병력이 없었다. 102명 중 36명은 sequential regimen (0.625mg CEE/5mg MPA), 34명은 continuous regimen (0.625mg CEE/2.5mg MPA), 12명은 2.5mg tibolone, 10명은 oral estrogen regimen (0.625mg CEE), 10명은 transdermal estrogen regimen (50µg estradiol)을 투여받았다.

대상이 된 환자들의 연령과 폐경이 된 연령을 조사하였고 각각의 체질량지수(body mass index)와 허리-둔부 둘레비(waist-hip ratio)를 산출하였다. 치료 전후에 수축기 및 이완기 혈압을 측정하였고 생화학적 검사로 공복시 혈액을 채취하여 총 콜레스테롤, 중성지방, 고밀도지단백, 저밀도지단백, lipoprotein (a), 공복시 혈당, 인슐린, fibrinogen과 plasminogen activator inhibitor-1을 측정하여 각각 비교하였다.

2. 총 경동맥의 IMT 측정

연구대상이 된 102명의 폐경된 여성에서 호르몬 대체요법 전과 평균 27.9 ± 3.7 개월동안의 호르몬 치료 후에 초음파를 이용하여 총 경동맥의 혈관 내막 두께(IMT)를 측정하였다. 고해상도 B-mode 초음파로는 ATLUM4 Duplex Ultrasound System을 사용하였으며, 10-MHz의 변환기(transducer)를 통하여 IMT

를 측정하였다. 환자는 양와위(supine position)로 하고 좌우 경동맥을 각각 측정하였는데, 총 경동맥의 근벽(near wall)과 원벽(far wall) 및 두 평행선이 갈라지는 곳(bifurcation site)을 확인한 후에 원벽의 IMT를 측정하였다. 즉 총 경동맥 원벽의 첫번째 고음영선(#echoogenic line)인 내막-내강 사이(intimal-luminal interface)에서 두번째 고음영선인 외막(tunica adventitia)까지를 측정하여 IMT를 구하였으며 가장 IMT가 두꺼운 지점에서 최대치를 측정하고 그 지점으로부터 근위부 1cm, 원위부 1cm되는 지점까지 총 3 지점의 IMT를 좌우 각각 측정하여 평균치를 산출하였다. IMT 측정시에 환자를 양와위로 하여 측면(lateral view)으로 투사(projection)하였고, 또한 플라크(plaque) 여부를 관찰하기 위해 좌위(sitting position)로 하고 후경사면(posterior oblique view)를 통하여 확인하였다.

3. 통계학적 방법

대상이 된 환자들에서 치료 전후의 혈압, 생화학적 특성 및 IMT를 비교하기 위하여 t-test를 시행하여 분석하였다. 호르몬 치료의 방법에 따른 차이를 oneway ANOVA test로 비교하였다. (SPSS 10.0)

연구결과

1. 대상환자의 임상적 특성

본 연구의 대상이 된 환자 102명의 평균 연령은 56.9 ± 5.3 세, 폐경이 된 연령은 49.3 ± 4.2 세였고, 체질량지수는 23.9 ± 3.0 kg/m², 히리-둔부둘래비는 0.89 ± 0.05로 측정되었다. 평균 27.9 ± 3.7 개월 동안의 호르몬 치료 전후의 혈압은 각각 125.0 ± 12.1/78.6 ± 10.1 mmHg에서 127.8 ± 13.6/75.4 ± 12.0 mmHg로 정상 범위 내에 있었으며 통계학적으로 유의한 변화도 없었다.

2. 호르몬 대체요법 전후의 생화학적 특성의 변화

호르몬 대체요법 전후의 생화학적 특성은 Table 1과 같다.

이중 총 콜레스테롤, 저밀도지단백, lipoprotein (a), 인슐린치가 치료 전후에 통계학적으로 의미있는 감소 소견을 보였으며 그외 중성지방, 고밀도지단백, 공복시 혈당, fibrinogen, plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)은 통계학적으로 유의한 변화를 보이지 않았다. 이러한 치료 전후의 생화학적 특성의 변화는 호르몬 대체요법의 방법에 따라 차이를 보이지 않았다.

3. 치료 전후의 IMT 측정 결과의 비교

호르몬 대체요법의 시행 전후에 총경동맥 IMT를 측정한 결과는 Table 2와 같다. 총경동맥 IMT가 평균 27.9 ± 3.7 개월 동안의 호르몬 치료 후에 좌우 모두에서 평균치 및 최대치의 감소를 보였는데 이러한 변화는 통계학적으로 유의하였다. 생화학적 특성의 변화와 마찬가지로 이러한 총경동맥 IMT의 변화도 호르몬 대체요법의 방법에 따라 차이를 보이지는 않았다.

Table 1. The changes of biochemical characteristics in 102 postmenopausal women (Mean ± S.D.)

Characteristic	Baseline	After HRT	P value
T. Cholesterol (mg/dl)	210.7 ± 34.0	202.8 ± 30.9	0.029
Triglyceride (mg/dl)	129.1 ± 69.5	137.3 ± 87.6	NS
HDL (mg/dl)	57.4 ± 14.5	58.3 ± 14.1	NS
LDL (mg/dl)	113.3 ± 25.5	80.5 ± 24.7	0.034
Lp (a) (mg/dl)	51.3 ± 13.8	39.7 ± 13.2	0.038
FBS (mg/dl)	93.2 ± 13.6	92.3 ± 12.3	NS
F. Insulin (μU/ml)	6.8 ± 2.6	4.4 ± 2.7	0.026
Fibrinogen (g/L)	335.1 ± 64.4	325.2 ± 68.5	NS
PAI-1 (ng/dl)	19.7 ± 12.7	15.8 ± 10.3	NS

T. Cholesterol; total cholesterol, FBS; fasting blood sugar, F. Insulin; fasting insulin

Table 2. The changes of IMT in 102 postmenopausal women (Mean ± S.D.)

	Baseline	After HRT	P value
Average (mm)	Lt.	0.69 ± 0.18	<0.001
	Rt.	0.65 ± 0.11	<0.001
Maximum (mm)	Lt.	0.73 ± 0.20	0.001
	Rt.	0.68 ± 0.12	<0.001

HRT; hormone replacement therapy, Lt.; left, Rt.; right

고찰

2001년에 보고된 Nurses' health study (NHS)¹⁸ 는 70,533명을 20년간 추적조사한 대단위 전향적 관찰연구로 현재 호르몬 대체요법을 시행 중인 경우 심장병의 위험성이 39% 감소하며 이러한 예방효과는 에스트로겐 단독요법 (상대위험: 0.55)과 에스트로겐/프로게스틴 (상대위험: 0.64)의 병합요법 사이에 차이가 없었음을 보고하였다. 이중 병합요법군은 대부분 프로게스틴을 주기적 요법으로 투여하였다. NHS에서는 심장병 재발의 상대위험도가 호르몬 치료를 시작한 첫 1년 이내에는 2.1, 1-1.9년 사이에는 1.01, 2년 이후부터 0.56으로 감소하는 경향을 보여 최종적으로 0.65의 예방 효과를 보인다고 하였으나 호르몬 치료 초기에 나타난 위험성 증가에 대한 우려는 HERS⁵, HERS II⁶나 WHI⁷에서와 마찬가지의 시간 경향으로 생각된다.

HERS는 평균 연령 66.7세의 심장병 환자를 대상으로 4.1년동안 CEE 0.625mg/ MPA 2.5mg을 지속적으로 투여하였으며 HERS II는 6.8년까지 추적관찰한 연구이고 WHI는 평균 연령 63.3세의 건강한 폐경 여성들 대상으로 자궁이 있는 경우, CEE 0.625mg/ MPA 2.5mg을 지속적으로 5.2년동안 투여한 연구이며 자궁이 없는 경우, CEE 0.625mg 단독요법으로 8.5년간 추적예정 하에 현재 진행 중에 있다. 따라서 NHS에 비해 그 추적 기간이 짧아서 호르몬 대체요법의 심혈관 질환에 대한 시간에 따른 위험성 감소를 보는데는 제한점이 있겠다.

1991년 Salonen등이 40대 남성을 대상으로 고해상도 초음파를 이용한 총 경동맥의 IMT를 측정하여 IMT의 증가와 심혈관 질환의 위험도가 상관관계가 있음을 밝힌 이후로¹⁹, 고해상도 초음파를 이용한 IMT의 측정은 당뇨환자나 심혈관 질환 환자들에게서 유용한 진단방법으로 대두되었다. 이 방법은 환자에게 비침습적이면서, 반복적으로 사용할 수 있고, 경제적이고 안전하며 혈관벽의 변화를 양적으로 측정할 수 있기 때문에 기존의 동맥조영술에 비하여 환자들이나 의사들에게 선호되는 방법이라고 하겠다. 특히 심혈관 질환은 동맥의 40%이상이 협착되었을 때 내경

이 좁아지기 시작하므로²⁰ 증상이 없는 초기환자들에게는 기준의 동맥조영술의 사용이 제한되어지고, 또한 이 방법은 환자들에게 침습적이며 안전성의 문제가 있으므로 초음파를 이용한 IMT측정의 장점이 더욱 부각되어지고 있다. 특히 심혈관 질환은 관상동맥과 경동맥 모두에서 변화를 보이며 관상동맥보다는 경동맥의 초음파 측정이 접근하기 쉽기 때문에 경동맥의 IMT측정은 모든 심혈관 질환 환자의 진단시 유용하다고 할 수 있다.²¹

그러나 경동맥의 IMT측정에는 아직까지 표준화된 방법이 없고 각 기관마다 다른 기준을 적용하고 있는 실정이다. Salonen 등은 좌우 총 경동맥에서 각각 세 부위의 IMT를 측정하여 총 여섯 부위의 평균을 구하였으며, 1996년 Guzick 등은 총 경동맥 원위부 1cm지점의 근벽과 원벽, 그리고 갈라지는 부위의 원벽, 내경동맥 원벽의 총 8부위의 IMT를 측정하여 평균을 구하였고 플라크의 확인을 위하여 총경동맥 근위부와 원위부, 경동맥구(carotid bulb), 내경동맥과 외경동맥을 측정하였다.²² 본 연구에서는 Salonen의 방법과 같이 총 경동맥의 원벽에서 IMT를 측정하였다. 즉 총 경동맥의 원벽 중 가장 두꺼운 부위의 IMT를 측정한 후 그 지점에서 근위부 1cm과 원위부 1cm 지점의 IMT를 측정하여 총 여섯 부위의 평균을 구하여 IMT를 나타내었다. 고해상도 초음파를 이용한 IMT측정시 관찰자들간의 차이를 없애기 위하여 한 명의 초음파 담당자를 통하여 모든 대상을 측정하였으며 플라크 유무를 보기 위하여 후경사 투사(posterior oblique projection)를 통하여 관찰하였는데 본 연구의 대상이 된 102명 모두에서 호르몬 대체요법 전후에 플라크가 관찰되지 않았다. 이는 연구대상이 평균 연령 56.9 ± 5.3 세로 비교적 낮았고 심장질환 등의 병력이 없는 건강한 폐경 여성들이었기 때문으로 생각된다.

IMT의 정상범위에 관해서도 아직까지 뚜렷한 자료가 없는 실정이다. Salonen 등은 1mm 이상을 두께증가(thickening)라고 규정하여 이보다 증가되어 있는 경우를 비정상이라고 하였으나, 그의 연구는 40대의 남성들을 대상으로 한 것으로서 본 연구대상에게 적용하는 것은 적절치 않다. IMT의 정상범위에 관한

연구는 아직 부족하지만 중요한 것은 증가된 IMT 가 심혈관 질환의 위험성과 상관관계를 나타낸다는 것이다.

2000년 Estrogen Replacement and Atherosclerosis (ERA)²³는 동맥조영상 관상동맥질환으로 확인된 309명의 폐경 여성을 대상으로 3.2년동안 위약, CEE 0.625mg 단독요법과 CEE 0.625mg/MPA 2.5mg의 지속적 병합요법을 비교한 결과, 투약군에서 저밀도지단백치가 감소하고 고밀도 지단백치는 증가하였으나 동맥경화증의 진행에는 유의한 차이를 보이지 않았다고 보고하였다. 2001년, Postmenopausal Hormone Replacement Against Atherosclerosis (PHOREA)²⁴에서는 경동맥에서 IMT가 증가된 건강한 폐경 여성을 대상으로 1년동안 17β -estradiol 1mg/d/gestodene 0.025mg을 복합투여했을 때 동맥경화증의 진행을 감소시키지 못했다고 하였다. 반면 Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis (EPAT)²⁵ 연구는 건강한 폐경 여성에서 2년동안 17β -estradiol 1mg/d 단독투여 했을 때, 경동맥의 IMT를 측정하는 방법으로 위약군에 비해 호르몬 투여시 동맥경화증에 대한 예방효과가 있었음을 보여주었다.

본 연구는 심장질환의 병력이 없는 건강한 폐경 여성 102명을 대상으로 하였으며 평균 27.9 ± 3.7 개월동안의 호르몬 대체요법 후에 추적관찰한 장기적 연구 (longitudinal study)라는 점에서 의의가 있다. 그 결과 IMT의 현저한 감소 소견을 관찰할 수 있었는데, 이러한 결과는 IMT를 동맥경화증의 지표로 보았을 때 단기간의 호르몬 치료시 심혈관 질환의 예방 효과를 기대할 수 있을 것으로 평가할 수 있겠다.

이는 호르몬 치료 후에 생화학적 검사에서 나타난 총 콜레스테롤, 저밀도지단백, lipoprotein (a) 및 인슐린치의 감소 소견과 일치하는 결과이다. 인슐린 저항증가가 심혈관 질환의 발생을 증가시킨다는 여러 연구가 많은데 인슐린 저항증가는 간접적으로 간에서의 최저밀도지단백 분비를 증가시키고, 또한 고밀도 지단백에서 최저밀도지단백으로의 전환을 촉발시켜 심혈관 질환의 위험을 높히며, 직접적으로는 혈관자체에 해로운 작용을 한다.^{26,27} 그리고 인슐린 저항증가로 인한 고인슐린혈증은 교감신경계의 작용을 활성

화하여 심박출량증가와 혈관수축을 야기하여 심장의 염분흡수를 증가시키고, 부신의 cathecholamine과 glucocorticoid의 분비를 증가시키고 testosterone치를 증가시켜 결국 혈압상승을 초래하게 된다.^{28,29} 또한 인슐린 저항증가는 인슐린 의존의 항지질분해(antilipolysis)를 감소시키고 cholesterol ester transfer protein의 작용감소와 함께 지단백 분해효소(lipoprotein lipase)와 간의 분해효소(hepatic lipase)의 작용을 변화시켜 결국 고지질혈증(hyperlipidemia)를 야기하게 된다.³⁰

본 연구에서 나타난 결과는 최근에 보고된 여러 연구들에 비해 평균 연령은 56.9 ± 5.3 세, 폐경이 된 연령은 49.3 ± 4.2 세, 체질량지수는 23.9 ± 3.0 kg/m², 허리-둔부둘레비는 0.89 ± 0.05로 폐경 직후의 비교적 연령이 낮고 비만하지 않은 여성을 대상으로 한 점이 영향을 미칠 수 있었을 것으로 생각되며 각각의 호르몬 치료 방법에 따른 결과의 차이를 보이지는 않았으나 여러가지 호르몬 치료법을 시행한 한계점이 있다.

결론적으로 건강한 폐경 여성에서 단기간의 호르몬 대체요법은 동맥경화증의 진행에 예방적 효과가 있었으며 따라서 심혈관 질환 발생의 위험성을 감소시킬 수 있을 것으로 기대된다. 저자들은 이러한 긍정적인 본 연구 결과에 근거하여 보다 장기간의 추적 관찰을 진행 중에 있으며 호르몬 치료의 약제의 종류, 용량 및 투여 경로의 차이에 따라 충분히 비교할 수 있도록 보다 대규모의 연구가 필요할 것으로 사료된다.

● ● ● 참고문헌 ● ● ●

- Stampfer MJ, Colditz GA. Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: a quantitative assessment of the epidemiologic evidence. Prev Med 1991; 20: 47-63.
- Grady D, Rubin SM, Petitti DB, Fox CS, Black D, Ettinger B, et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. Ann Intern Med 1992; 117: 1016-37.
- Barrett-Connor E, Grady D. Hormone replacement therapy, heart disease, and other considerations. Annu Rev Public Health 1998; 19: 55-72.

4. Gerhard M, Ganz P. How do we explain the clinical benefits of estrogen? From bedside to bench. *Circulation* 1995; 92: 5-8.
5. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al., for the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study(HERS) Research Group. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998; 280: 605:13.
6. Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy; Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002; 288 :99-101.
7. Writing group for the Women's Health Initiative investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288:321-33.
8. Craven TE, Ryu JE, Espeland MA, Kahl FR, McKinney WM, Toole JF, et al. Evaluation of the associations between carotid artery atherosclerosis and coronary artery stenosis: a case-control study. *Circulation* 1990; 82: 1230-42.
9. Wofford JL, Kahl FR, Howard GR, McKinney WM, Toole JF, Crouse JR III. Relation of extent of extracranial carotid artery atherosclerosis as measured by B-mode ultrasound to the extent of coronary atherosclerosis. *Arterioscler Thromb* 1991; 11:1786-94.
10. Burke GL, Evans GW, Riley WA, Sharrett AR, Howard G, Barnes RW, et al. Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular disease in middle-aged adults. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Stroke* 1995; 26: 386-91.
11. Adams MR, Nakagomi A, Keech A, Robinson J, McCredie R, Bailey BP, et al. Carotid intima-media thickness is only weakly correlated with the extent and severity of coronary artery disease. *Circulation* 1995; 92: 2127-34.
12. Crouse JR III, Craven TE, Hagaman AP, Bond MG. Association of coronary disease with segment-specific intimalmedial thickening of the extracranial carotid artery. *Circulation* 1995; 92: 1141-7.
13. Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb* 1991; 11: 1245-9.
14. 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* 1997; 96: 1432-7.
15. Chambliss LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities(ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol* 1997; 146: 483: 94.
16. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Selzer RI, Liu CR, Liu CH, et al. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med* 1998; 128: 262:9.
17. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group*. *N Engl J Med* 1999; 340: 14-22.
18. Speroff L. Postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease?Nurses' health study 20-year follow-up. *Maturitas* 2001; 38: 221-4.
19. Salonen JT, Salonen R. Ultrasonic assessed carotid morphology and risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb* 1991; 11: 1245-9.
20. Barber FE, Baker DW, Nation AW, Strandness DE Jr, Reid JM. Ultrasonic duplex echo-Doppler scanner. *IEEE Trans Biomed Eng* 1974; 21: 109-13.
21. John RC III. Carotid and coronary atherosclerosis. what are the connections?[Review] *Atherosclerosis* 1991; 90: 175-9.
22. Guzick DS, Talbott EO, Sutton TK, Herzog HC, Kuller LH, Wolfson SK Jr. Carotid atherosclerosis in women with polycystic ovary syndrome: initial results from a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1224-32.
23. Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, Sharp PC, Shumaker SA, Snyder TE, et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 522-9.
24. Angerer P, Stork S, Kothny W, Schmitt P, von Schacky C. Effect of oral postmenopausal hormone replacement on progression of atherosclerosis. A randomized, controlled trial. *Arterioscler thromb vasc biol* 2001; 21: 262-8.
25. Hodis HN, Mack WJ, Lobo RA, Shoupe D, Sevanian A, Mahrer PR, et al. Estrogen in the prevention of atherosclerosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Med* 2001; 135: 939-53.
26. Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD, Morales PA, Stern MP, et al. Prospective analyses of the insulin resistance syndrome(Syndrome X). *Diabetes* 1992; 41:715-22.
27. Schneider DJ, Absher PM, Neimane D, Russell JC, Sobel BE.

- Fibrinolysis and atherogenesis in the JCR : LA-cp rat in relation to insulin and triglyceride concentrations in blood. Diabetologia 1998; 41: 141-7.
28. Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities ; The role of insulin resistance and sympathoadrenal system. N Engl J Med 1996; 334: 374-81.
29. Holmang A, Svedberg J, Jennische E, Björntorp P. Effects of testosterone on muscle insulin sensitivity and morphology in female rats. Am J Physiol 1990; 259: E555-60.
30. Wild RA. Metabolic aspects of polycystic ovary syndrome. Semin Reprod Endocrinol 1997; 15: 105-10.

= 국문초록 =

목적 : 본 연구는 폐경 후 호르몬 대체요법 후에 총 경동맥의 혈관 내막 두께를 추적 관찰하여 동맥경화에 미치는 효과를 알아보자 하였다.

연구방법 : 102명의 폐경된 여성에서 호르몬 대체요법 전후에 초음파로 총 경동맥의 혈관 내막 두께를 측정하였다. 호르몬 치료는 평균 27.9 ± 3.7 개월동안 시행한 후에 추적 관찰하였다. 102명 중 36명은 sequential regimen (0.625mg conjugated equine estrogens : CEE/5mg medroxyprogesterone acetate :MPA), 34명은 continuous regimen (0.625mg CEE/5mg MPA), 12명은 2.5mg tibolone, 10명은 oral estrogen regimen (0.625mg CEE), 10명은 transdermal estrogen regimen ($50\mu\text{g}$ estradiol)을 투여받았다. 치료전후에 혈압 및 생화학적 검사로 총 콜레스테롤, 중성지방, 고밀도지단백, 저밀도지단백, lipoprotein (a), 공복시 혈당, 인슐린, fibrinogen과 plasminogen activator inhibitor-1을 각각 측정하여 비교하였다.

결과 : 폐경 후 호르몬 대체요법을 시행받은 후에 총 경동맥의 혈관 내막 두께는 통계학적으로 유의하게 감소하였다 (평균치 좌 0.69 ± 0.18 vs 0.53 ± 0.20 mm, $p < 0.001$; 우 0.65 ± 0.11 vs 0.48 ± 0.17 mm, $p < 0.001$, 최대치 좌 0.73 ± 0.20 vs 0.63 ± 0.23 mm, $p = 0.001$; 우 0.68 ± 0.12 vs 0.57 ± 0.20 mm, $p < 0.001$). 혈압은 변화가 없었고 총 콜레스테롤 (210.7 ± 34.0 vs 202.8 ± 30.9 mg/dl, $p = 0.029$), 저밀도지단백 (113.3 ± 25.5 vs 80.5 ± 24.7 mg/dl, $p = 0.029$), lipoprotein (a) (51.3 ± 13.8 vs 39.7 ± 13.2 mg/dl, $p = 0.038$)와 인슐린치 (6.8 ± 2.6 vs 4.4 ± 2.7 $\mu\text{U}/\text{ml}$, $p = 0.026$)가 의미있게 감소되었으며 그 외 생화학적 검사 수치는 유의한 변화를 보이지 않았다. 총 경동맥의 혈관 내막 두께와 생화학적 검사 모두에서 호르몬 치료 방법에 따른 차이는 없었다.

결론 : 단기간의 폐경 후 호르몬 대체요법은 동맥경화의 진행에 있어서 예방적 효과가 있다.

- 중심 단어 : 호르몬 대체요법, 혈관 내막 두께, 동맥경화