

WHI(Women's Health Initiative) 연구의 문제점

영동세브란스병원 산부인과
이병석

그동안 호르몬치료는 폐경기 증상의 호전을 위해 서 뿐 아니라 폐경기 여성에게 골다공증 예방, 협심증 심장질환등 심혈관 질환을 예방할 수 있다고 믿어왔다. 이런 의견은 여러 가지 동물실험과 수백, 수천 여성을 대상으로 수년간 추적 관찰한 여러 연구들에 의해 지지되었고 또 다른 잇점을 보여주는 다른 연구들로 보강되었다. 그밖에 골다공증의 예방과 뇌기능의 강화나 치매등에 대한 잇점을 고려해 호르몬치료는 마치 폐경여성에서 만병통치 약인 것처럼 쓰여왔다. 그리고 HERS study와 WHI study의 주도적 역할을 한 Grady 등¹은 1992년 meta-analysis를 통해 estrogen의 사용으로 관상동맥질환의 위험이 35% 감소한다고 결론지었다. 그 밖에 최근에 많은 observational study를 종합한 연구에서도 호르몬 치료를 받으면 심혈관계 질환을 감소시킨다고 확신하였다.²

그러나 첫 번째 호르몬 치료의 전방향(prospective)인 무작위 시행인 HERS study가 관상동맥질환이 있는 여성에게 새로운 심관상동맥질환이 생기는 것을 방지하는 이차예방의 효과에 대해 평가하였다.³ Case-control 또는 코호트 연구가 무작위 placebo-control 연구에 비해 개입된 일련의 장점이 더 많게 보임에도 불구하고 HERS 연구의 결과는 놀라웠다. 호르몬 복용 후 1-2년에 심혈관 질환의 위험도가 올라가고 그 이후에는 위험성이 다소 줄어든다는 결과로 인해 HERS의 연구자들은 Don't start, don't stop!(호르몬 요법을 시작하지도 중단하지도 말라!)라는 결론을 내렸고 HERS의 여파 속에서 많은 의사들은 매우 혼란스러워했다. HERS의 연구자들은 호르몬 요법이 관상동맥질환 질환에 대한 이득이 없으며 투여 초반에 발병 위험도를 높인다는 사실에 근거하여 관상동맥질환 질환의 이차적 예방을 목적으로 호르몬 요법

을 시작하는 것을 추천할 수 없으나 호르몬 요법 시작 후 수년 후에는 유리한 효과가 나타나기 때문에 이미 호르몬 요법을 시작한 여성은 치료를 계속해야 한다고 이야기한다.

1998년 HERS I의 연구 결과가 발표되고나서 또 HERS II study가 2002년 JAMA의 7월호에 발표되었으며 비심혈관계 질환의 예후도 발표되었다.

비심혈관계 질환에서는 HERS에서 발표했던 것처럼 HRT 사용자에서 정맥 혈전증과 담도계 수술의 비율이 증가했다. 또한 놀랍게도 HERS II에서 HRT 사용자들에게서 골절의 위험도가 감소하지 않았다. 저자들은 대상 여성들이 골다공증 연구를 위해 뽑힌 것이 아니므로 척추골의 방사선 검사의 기회가 없었기 때문이라고 설명한다.

2002년 7월 9일 HERS II⁴의 결과가 발표된지 채 1주일도 안되어 미국의 NIH 산하 NHLBI(National Heart Lung and Blood Institute)에서 estrogen-progestin 요법과 위약 연구를 중단한다고 발표하였다. 유방암의 위험이 증가하고 이득보다 해가 많다는 결론을 내린 것이다. HERS II는 폐경 후 관상동맥질환의 예방을 위한 첫 연구였다. 그 후 연론들은 다음과 같이 보도하기 시작했다.

- 뉴욕타임즈(호르몬 요법 연구:의료계의 쇼크)
- BBC방송(호르몬 요법 연구가 건강에 대한 위협으로 중단되다.)

- Danish DR1, 공영 TV방송(위험한 호르몬 요법)

호르몬대체요법에 의한 주된 건강상의 이득과 위험도를 평가하고자 다른 원인에 의한 관상동맥질환, 유방암, 뇌졸중, 폐색전증, 자궁내막암, 직장대장암, 태퇴골절 및 사망에 대한 global index를 산정하였다.

그러나 이 연구는 평균 5.2년 간의 추적기간을 중간분석한 결과, 복합 호르몬 투여군은 위약군에 비해

전반적인 건강상의 위험이 이득에 비해 높았기 때문에 DSMB(Data and Safety Monitoring Board)에 의해 연구가 중단되었고 연구 결과는 WHI study로⁵ JAMA에 기재되었다.

에스트로겐과 프로제스테론 병합 요법이 자궁이 있는 여성에서 심혈관 질환은 예방하지 못 한다는 WHI의 주장은 심혈관 질환이 있는 여성에서의 HERS I과 II 연구 결과와 일치하며 호르몬 치료 시작 후 그 위험이 증가한다는 결과를 지지하였다. WHI는 이러한 결과를 젊은 여성과 심혈관 질환이 없는 여성에게도 확대하여 적용시켰다. 우리와 같은 산부인과 의사에게 있어서 이러한 결과는 임상적 그리고 과학적 견지에서 볼 때 새롭고 실망스러운 것인데, 그 이유는 중간정도 진행된 임상 실험, 사람을 제외한 영장류에서의 실험, 그리고 에스트로겐 단독 혹은 에스트로겐과 프로제스테론 병합 요법을 받고 있는 여성에서의 지질 수준에 대한 대규모의 관찰적 연구에서 일치되어 나타난 결과에 근거해 볼 때 호르몬 대체 요법이 심혈관계 보호 작용이 있다는 인식 때문이다.

DSMB의 발표에서 평균 5.2년 동안의 추적관찰과 그동안 시행한 10회에 걸친 통계분석을 바탕으로 투약군에서 유방암(위험도 1.26:95% 신뢰구간 1.00-1.59)의 위험이 증가하였고 전반적으로 이득보다 위험이 증가하였기 때문에 (global index 1.15, 1.03-1.28) 2002년 5월 31일을 기해 연구를 중단한다고 하였다. 뿐만 아니라 주요관상동맥질환(위험도 1.29:1.02-1.63), 뇌졸중(1.41:1.07-1.85) 그리고 폐색전증(2.13:1.39-3.29)등의 위험도 또한 증가하였다. 반면 직장대장암(0.63:0.43-0.92)과 대퇴골절(0.66:0.45-0.98)의 위험도는 감소하였다. 두군의 총사망율은 단기간 호르몬 대체요법시와 비교하여 통계학적 차이를 보이지 않았다. 연구기간 중 투약군의 42%, 위약군의 38%가 자의로 약복용을 중단하였는데 이로 인해 실제의 효과의 분석이 평가절하되었을 가능성을 저자들은 지적하였고 이에 대한 분석이 진행중이다.

그러나 WHI study의 결과를 바탕으로 폐경기 여성에서 홀몬치료를 하지 말라는 지침을 주기에는 WHI study에 다음과 같은 문제점이 있다.

WHI study의 문제점

1. 그동안 수백가지 이상의 basic study와 observational study가 모두 HRT가 심혈관 질환의 예방효과가 있다는 결과를 무시하고 몇 개의 randomized controlled study 결과에만 의존하는 것이 아직은 결론에 이르기는 너무 불충분하다는 것이다. 에스트로겐과 프로제스테론의 병합 요법으로 인한 절대적인 초과 위험은 낮았다. 1년 넘게 에스트로겐과 프로제스테론의 병합 요법을 받아온 여성군을 위약군과 비교했을 때 7건의 심혈관 질환, 8건의 뇌졸중, 8건의 폐색전증, 8건의 침윤성 유방암이 더 많았으며 직장대장암은 6건이 그리고 골반 골절은 5건이 더 적었다. 모든 결과를 종합해 볼 때 에스트로겐과 프로제스테론의 병합 요법을 받은 여성은 위약을 투여 받은 여성보다 만명 당 19건의 상대적으로 더 많은 event를 경험하게 된다. 이러한 수치는 호르몬 대체요법을 받는 여성 및 대중의 혼란을 막기 위해서 상대적이 아닌 절대적인 위험 수치를 발표 해야한다는 필요성을 나타낸다. 더구나 상대적 위험도의 차이는 미묘했으며, 조정된 CI를 적용했을 시에도 부작용을 대변하기 위해 선택된 변수간에 극소수의 통계학적 차이만 존재했을 뿐(유일하게 정맥 혈전증) 상대적 위험도의 차이는 적었다. WHI의 연구 방법은 JAMA의 편집주에서 토론된 대로 강력하며 특히 임상적인 결과를 끌어내기 위해 예방의학적 방식을 적용하고 있으며 전문가로서 우리는 이 연구의 한계점을 고려하고 통계를 실제적인 임상 지침으로 전환할 필요가 있다고 생각된다.

2. WHI 연구의 대상군중 연구 진행중에 대상군의 42%, 위약군의 38%가 약물복용을 자의로 중단하였고 또한 연구가 진행중 약물을 끊고 자의로 자기가 다니던 의사한테 약물을 처방받은 사람이 대상군의 6.2%, 위약군의 10.7%였고 또한 연구진행중 대상군 중 3444명이, 위약군중 548명이 질출혈이 있어 이들에게는 blinded study가 되지 못해다는 것등은 연구 결과가 평가절하된 점들이다.

3. WHI study가 과연 primary prevention에 대한 연구인가? 라는 의구심을 갖게된다. 정상적인 임상 상황과 대조되는 초기 폐경 여성에게는 연구용 약을 투여하지 않았다.(대부분의 관찰적 연구에서는 포함됨) 즉 가장 많이 HRT를 시행하는 50대 여성의 대상이 적었고 많은 실험의 대부분이 60대를 대상으로 했다는 점이다. 이 연구의 대상연령이 실험군은 63.2세, 대조군은 63.3세이며 평균 body mass index가 29로 모든 대상군이 비만하다는것이며 실험군중 과거에 담배를 피웠던 사람이 39.9%, 대조군은 39.5%이며 현재 담배를 피우는 사람이 각각 모두 10.5%이다. 또한 아스파린을 복용하는 사람이 19%, 대조군이 20% 항고혈압제를 복용하는 사람이 각각 36%, statin을 복용하는 사람이 모두 각각 7%이다. 이 연구는 평균 연령 68.5세에 종료되었다. 호르몬 대체 요법의 득실과 연관된 변수를 저자들이 찾지는 못했지만 일차적인 예방이라는 측면은 다소 의문스럽다. 즉 이 연구의 대상군들이 이미 심혈관질환을 갖고 있는 사람들이 많을 것이다 하는 것이다. HERS study 나 WHI study의 대상군들의 많은 사람들이 이미 complicated coronary atherosclerosis를 갖고있어 이미 형성된 plaque가 홀몬제의 영향으로 remodeling과 destabilization 되어 thromboembolism과 같은 event가 일어날 가능성을 배제하지 못한다. 이에 대한 배경은 동물실험을 통해 사람과 매우 비슷하다는 cynomolgus monkey 실험에서 에스트로겐은 건강한 vascular endothelium에 작용시에는 동맥경화의 진행을 억제시키나, 이미 동맥경화가 있는 경우에는 에스트로겐이 동맥경화의 진행을 억제시키지 못하고 오히려 thromboembolism과 같은 해로운 효과를 나타낼수도 있다는 보고가 있다.⁶⁷ 즉 WHI study가 이러한 환자를 대상으로 cardiovascular disease의 primary prevention의 효과를 위한 연구라는 것이 문제점이 있다고 생각된다.

4. 또 다른 한계점은 단 한 종류의 요법 즉, CEE 0.625mg/day와 MPA 2.5을 실험했다는 것이다. 그러므로 그 결과를 다른 종류의 경구용 에스트로겐과 프로제스테론의 병합 요법, 더 낮은 용량 혹은 비경구용 에스트로겐과 프로제스테론의 병합 요법에는

적용될 수 있는가 하는 점이다. 예를들면 비경구용 투여시 간문맥을 통하지 않아 경구로 투여했을때처럼 간에서 많은 종류의 단백질이 만들어지지 않아 그효과를 아직 모르는 상태에서 모든 종류. 모든 투여 방법, 모든 용량에 관계없이 홀몬대체요법이 해롭다는 것은 옳지않을 수 있다.

5. 그동안 홀몬대체요법을 하는 이유의 가장 많은 부분은 폐경기 증상으로 인한 괴로움으로 사용하는 이유가 가장 많다. 즉 환자의 quality of life를 전혀 고려하지 않은 연구결과를 내놓았다. 2002년 북아메리카 폐경학회에서 가장 무게있게 발표된 내용은 폐경기 여성의 quality of life에 대한 내용이였다. 즉 이로운점을 단지 골다공증과 대장암의 상대적 위험도가 줄어든다는 것만 가지고 HRT의 득과 실을 따진다는 것은 너무 위험 하다는 것이다.

홀몬대체요법은 이미 sleep disturbance, sexual behavior, psychological well being 등에 좋은 효과를 주면서 quality of life를 좋게하여 주고 뇌의 cognitive function, 또한 치매예방효과도 있다는 보고가 나오고 있으므로 이러한 이점들을 고려하지 않고 결론을 내린 것은 형평에 맞지않다고 생각된다.

6. 이번 WHI study의 보고에서 가장 문제점은 유방암과 thromboembolism의 상대적 위험도가 증가하는 것이다. 그러나 그동안 이러한 문제점은 이미 홀몬대체요법의 문제점으로 지적되어왔고 홀몬치료시 매년 유방검사를 하도록 하였고 환자에게 이러한 위험성을 이미 설명해주고 있다. 따라서 이러한 문제점은 새로운 것이 아니라는 점이다.

맺 음 말

이 시점에서 앞으로 나아갈 바는 어디인가? 장기간의 호르몬 대체 요법 결과에 관한 WHI와 HERS의 내용을 고려하기 위해 임상적 지침이 명백히 필요하다. 하지만 장기간의 호르몬 대체 요법이 일차적으로 심혈관 질환을 예방하지 못한다는 것을 제외하고, 고혈압, 고지혈증, 동맥경화증 혹은 당뇨병의 일차적인

치료 목적으로 사용된 적은 없었다. 과거에 호르몬 대체 요법이 임상적으로 사용된 경우는 삶의 질을 향상시키기 위해서나, 혹은 β -blocker, ACE inhibitor, statin, aspirin, insulin sensitizer와 함께 쓰이는 경우였다. 현재 우리는 기존의 호르몬 제제, 특히 progestin, 호르몬 대체제, selective estrogen receptor modulator(SERMS), tissue specific agents간의 임상적 차이를 설명하는 데 있어 새로운 그리고 놀랄만한 과학적 도전에 직면해있다. 호르몬 대체요법, 혈관 기능, 그리고 상피 조직의 성장에 관해 이미 축적된 지식은 이러한 연구 활동의 기폭제가 될 것이다. 폐경 후증후군에 대한 치료 지침이 당장 전환되는 것은 아직은 바람직 하다고 생각하지 않는다. 호르몬 대체 요법이 4년 이내에 유방, 심혈관계에 미치게 될 위험성이 현재의 폐경 후 호르몬 대체 요법을 제한시켜야 한다는 정당한 사유가 되지 못하며 골다공증을 예방하기 위해 호르몬 대체 요법을 처방하기 전, 개개인에게서 예상되어지는 드과 실을 조사하여 호르몬 대체 요법 외의 다른 요법을 선택할 수 있게 보장해 주어야 한다. 그리고 현재 진행중인 여러 가지 호르몬치료에 대한 연구결과가 나와 충분한 data에 기초해 결론을 내릴 수 있을때까지 기다려야 할 것이다.

그러나 현재의 폐경 후 호르몬 요법에 관한 비관적 시각에도 불구하고 산부인과 의사는 폐경 여성에서의 질환 예방을 하는데 여전히 중심적 역할을 하고 있으며 앞으로도 지속되리라 생각한다.

● ● ● 참고문헌 ● ● ●

- 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.
- Mendelsohn ME, Karas R. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. N Engl J Med 1999; 340: 1801-11.
- Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B et al. (for the HERS Research Group). Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) Res Group. JAMA 1998; 279: 605-13.
- Grady D, Herrington D, Bitner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M et al. Cardiovascular Disease Outcomes During 6.8 Years of HormoneTherapy. Heart Estrogen/Progestin Replacement Study Follow-Up (HERS II) JAMA 2002; 288: 49-57.
- Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women. JAMA 2002; 288 : 321-33.
- Clarkson TB, Anthony MS, Morgan TM. Inhibition of post-menopausal atherosclerosis progression: a comparison of the effects of conjugated estrogens and soy phytoestrogen. J Clin Endocrinol Metab 2001.
- Williams JK, Anthony MS, Honore EK. Regression of atherosclerosis in atherosclerotic monkeys. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1995; 15:827-36