

폐경기 여성에서 호르몬대체요법이
경동맥 내중막 두께에 미치는 영향

연세대학교 대학원
의 과 학 과
신 장 열

폐경기 여성에서 호르몬대체요법이
경동맥 내중막 두께에 미치는 영향

지도교수 이 현 철

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2004년 12월 일

연세대학교 대학원
의 과 학 과
신 장 열

신장열의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

연세대학교 대학원

2004년 12월 일

감사의 글

석사과정을 시작할 때 약간은 기대감도 있었지만 조금은 막연하기만 했던 제게 처음으로 연구의 개념과 의미를 심어 주시고 연구자로서의 자세를 일깨워 주셨으며, 본 연구가 나오기까지 자상하고 꼼꼼하게 지도편달 해주신 이 현철 지도 교수님께 진심으로 감사를 드립니다. 그리고 본 논문이 빛을 볼 수 있게 각별한 조언을 아끼지 않으신 심 원흠 교수님, 차 봉수 교수님, 그리고 음으로 양으로 도움을 주신 정 춘희 교수님께 깊은 감사를 드립니다.

오늘의 제가 있을 수 있도록 물심양면으로 지원을 아끼지 않으시고 올바른 길을 가도록 항상 사랑과 격려를 보내 주신 존경하는 부모님과 사랑하는 가족들에게 조금이나마 위안이 될 수 있게 미약하나마 이 논문의 영광을 돌려드립니다. 내가 어려울 때 옆에서 격려와 충고를 해준 친구들과 동료들, 특히 김 도영 군에게 감사를 드립니다.

남편으로서 아버지로서 부족함이 많은 저에게 힘들 때나 기쁠 때나 항상 옆에서 사랑과 따뜻한 마음으로 내조해준 사랑하는 아내와 건강하고 티 없이 맑고 밝게 자라서 싱그러운 웃음과 재치 있는 재롱으로 피로를 말끔하게 씻어주고 항상 마음의 위안과 힘이 되어준 민서, 민진, 민주에게 이 논문을 바칩니다.

저자 씀

차 례

| | |
|---------------------------------------|----|
| 국문요약 | 1 |
| I. 서론 | 4 |
| II. 재료 및 방법 | 7 |
| 1. 연구 대상 | 7 |
| 2. 대상 설정 방법 | 7 |
| 가. 폐경의 정의 및 진단 | 7 |
| 나. 대상군의 분류 기준 | 7 |
| 다. 관상동맥 질환 환자의 배제 | 7 |
| 3. 연구 내용 | 8 |
| 가. 대상들의 임상적 특성 | 8 |
| 나. 대상들의 생화학적 특성 | 8 |
| 다. 대상들의 경동맥 내중막 두께 | 8 |
| 라. 호르몬대체요법 기간에 따른 대상군의 비교 | 8 |
| 마. 호르몬대체요법 및 프로게스테론 병용 유무에 따른 대상군의 비교 | 9 |
| 4. 통계 및 분석 | 9 |
| III. 결과 | 10 |
| 1. 호르몬대체요법 기간에 따른 대상군의 임상적 특징 | 10 |
| 2. 호르몬대체요법 기간에 따른 대상군의 생화학적 특성 | 11 |

| | |
|--|----|
| 3. 경동맥 내중막 두께와 위험인자들과의 상관관계 | 12 |
| 4. 호르몬대체요법 기간에 따른 대상군의 경동맥 내중막 두께 | 13 |
| 5. 호르몬대체요법 기간에 따른 대상군의 경동맥 내중막 두께의 평균값 및 최대값이 상위 1/3에 속할 상대적 위험도 | 15 |
| 6. 호르몬대체요법 및 프로게스테론 병용 유무에 따른 대상군의 임상적, 생화학적 특성 및 경동맥 내중막 두께 | 17 |
| IV. 고 찰 | 19 |
| V. 결 론 | 24 |
| 참고문헌 | 25 |
| 영문요약 | 29 |

그림 차례

- 그림 1. 호르몬대체요법 기간에 따른 대상군의 경동맥 내중
막 두께 ----- 14
- 그림 2. 호르몬대체요법 기간에 따른 대상군의 경동맥 내중
막 두께의 평균값 및 최대값이 상위 1/3에 속할 상
대적 위험도 ----- 16

표 차례

| | |
|--|----|
| 표 1. 호르몬대체요법 기간에 따른 대상군의 임상적 특성 ----- | 11 |
| 표 2. 호르몬대체요법 기간에 따른 대상군의 생화학적 특성 ----- | 12 |
| 표 3. 경동맥 내중막 두께의 평균값 및 최대값에 영향을 미치는 위험인자들의 회귀계수 ----- | 13 |
| 표 4. 호르몬 대체요법 기간에 따른 대상군의 경동맥 내중 막 두께의 평균값 및 최대값 ----- | 14 |
| 표 5. 호르몬대체요법 기간에 따른 대상군의 경동맥 내중막 두께의 평균값 및 최대값이 상위 1/3에 속할 상대적 위험도 ----- | 15 |
| 표 6. 호르몬대체요법 및 프로게스테론 병용 유무에 따른 대상군의 임상적, 생화학적 특성 및 경동맥 내중막 두께 ----- | 18 |

국문요약

폐경기 여성에서 호르몬대체요법이 경동맥 내중막 두께에 미치는 영향

관상동맥질환은 폐경기 여성에서 주된 사망 원인으로 알려져 있다. 폐경기 이후 죽상경화증의 위험은 급격히 증가되며, 폐경기 여성에서 호르몬대체요법이 유의하게 죽상경화증의 진행을 감소시킨다는 여러 연구들이 있었다. 죽상경화증의 진행을 억제하는 호르몬대체요법의 보호기전으로 이상지혈증을 개선시키고 혈액응고인자 및 혈전형성인자들을 감소시키는 항혈전작용 등의 간접적인 효과와 에스트로겐 수용체를 통해 혈관과 심장에 직접 작용하여 혈관 내벽의 기능을 향상시켜 동맥벽의 이완을 유도하는 직접적인 효과가 알려져 있다.

그러나, 1998년 발표된 연구인 Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) 연구에 따르면 호르몬대체요법이 심혈관질환의 2차 예방에 도움이 되지 않으며 오히려 초기 치료 후 1년간 관상동맥질환의 재발 위험이 증가 되었다고 보고하였다. 이에 저자 등은 폐경기여성에서 고해상도 B-mode 초음파를 이용하여 경동맥 내중막 두께를 측정함으로써 호르몬대체요법이 죽상경화증에 미치는 영향을 고찰하여 폐경기 여성에서 호르몬대체요법의 유용성 및 위험성에 대한 전반적 이해를 돕고자 연구를 시행하였다.

심혈관질환의 과거력이 없는 50세에서 60세까지의 폐경기 여성 120 명을 대상으로 하였으며 호르몬대체요법 기간에 따라 투여 받지 않은 대조군(52명), 3년 미만 투여군(40명), 및 3년 이상 투여군(28명)으로 분류하였다. 죽상경화증에 영향을 미치는 임상적 특징과 위험인자로 알려진 생화학적 특성인 지질 성분, PAI-1 및 fibrinogen 등의 수치를 측정하였으며, 죽상경화증의 진행 정도를 알기 위해 경동맥 초음파를 이용하여 경동맥 내중막 두께를 측정하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 폐경에 노출된 기간은 3년 이상 투여군에서 대조군에 비해 통계적으

로 유의하게 짧았다(1.8 ± 2.3 년 vs 4.3 ± 3.3 년, $p < 0.001$).

2. 죽상경화증의 임상적 위험 요소인 고혈압, 당뇨, 흡연 및 심혈관 질환의 가족력 등은 각 대상군 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었으며 지질 성분, PAI-1 및 fibrinogen 등 생화학적 위험인자도 세군 간에 통계적으로 차이를 보이지는 않았다.
3. 경동맥 내중막 두께의 평균값은 대조군에서 0.71 ± 0.14 mm, 3년 미만 투여군에서 0.66 ± 0.12 mm 및 3년 이상 투여군에서 0.62 ± 0.11 mm로 나타났는데, 대조군에 비해 3년 이상 투여군에서 평균값이 통계적으로 유의하게 낮았다($p < 0.05$).
4. 경동맥 내중막 두께의 최대값은 대조군에서 0.82 ± 0.22 mm, 3년 미만 투여군에서 0.73 ± 0.15 mm 그리고 3년 이상 투여군에서 0.69 ± 0.13 mm 이었다. 최대값은 대조군에 비해 3년 미만 투여군, 3년 이상 투여군에서 각각 통계적으로 유의한 차이를 보였다($p < 0.05$, $P < 0.01$).
5. 호르몬대체요법 기간에 따른 대상군의 경동맥 내중막 두께의 평균값 및 최대값이 상위 1/3에 속할 상대적 위험도를 대조군에서 1이라 할 때 3년 이상 투여군의 상대적 위험도는 각각 0.27, 0.25로 통계적으로 유의한 차이를 보였다($p < 0.05$).
6. 경동맥 내중막 두께의 평균값 및 최대값은 프로게스테론 병용 투여군에서 대조군에 비해 통계적으로 낮게 나타났다(0.63 ± 0.12 mm vs 0.71 ± 0.14 mm, 0.70 ± 0.14 mm vs 0.82 ± 0.22 mm, $p < 0.05$). 그러나 에스트로겐 단독 투여군과 프로게스테론 병용 투여군 사이에는 통계적으로 차이가 없었다.

본 연구에서는 호르몬대체요법 기간에 따른 각 대상군 사이에서 임상적인 위험요소와 생화학적 위험인자들은 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았다. 그러나 대조군에 비해 3년 이상 투여군에서 경동맥 내중막 두께의 평균값 및 최대값이 유의하게 더 작았다. 또한 프로게스테론 병용 유무와 관계없이 호르몬대체요법을 받은 군에서 대조군에 비해 유의하게 경동맥 내중막 두께의 평균값 및 최대값이 낮았다. 이상의 연구 결과로 호르몬대체요법이 심혈관질환의 1차 예방에 도움이 될 수 있을 것으로 생각된다.

본 연구는 후향적 단면 연구였기 때문에 향후 전향적 추적 관찰 연구가

필요할 것으로 사료된다.

핵심 되는 말 : 폐경기, 호르몬대체요법, 죽상경화증, 경동맥 내중막 두께,
심혈관질환

폐경기 여성에서 호르몬대체요법이 경동맥 내중막 두께에 미치는 영향

<지도교수 이 현 철 >

연세대학교 대학원 의과학과

신 장 열

I. 서 론

죽상경화성 심혈관질환, 특히 관상동맥질환은 폐경기 여성에서 주된 사망 원인으로 알려져 있다¹. 여성에서 폐경이 되면 심혈관질환의 위험성이 2-3 배로 증가 된다^{2,3}. 또한 폐경 이전에 양측성 난소 절제술을 받은 여성에서도 관상동맥질환의 발병 위험이 증가된다고 한다⁴. 남성에 비해 여성에서는 죽상경화증의 위험의 증가는 10 년 늦게 나타나는데⁵, 이는 죽상경화증의 위험이 폐경기 이후에 급격히 증가하기 때문이다. 폐경이 되면 안드로젠 (androgen)의 영향이 증가하면서 에스트로젠(estrogen) 특히 에스트라디올 (estradiol)의 혈중 수치는 급격히 감소하게 되며, 이러한 에스트로젠의 결핍이 죽상경화증 및 심혈관질환의 위험을 증가시킬 것으로 생각 된다.

Healthy Women Study(HWS)에 따르면, 폐경이 되면 혈압이 상승하며 허리둘레 및 인슐린저항성의 증가 등의 대사성 변화가 나타나며, 혈중 총 콜레스테롤, 저밀도-지단백 콜레스테롤(LDL), Lipoprotein a(Lp(a)) 및 중성지방이 증가하고 고밀도-지단백 콜레스테롤(HDL)은 감소하는 등의 이상 지혈증(dyslipidemia)을 일으키며, 혈액응고인자 VII(factor VII), fibrinogen, antithrombin III 및 plasminogen 등과 같은 혈액 응고인자의 성상에 변화가 생기며, 또한 prostacyclin의 생성이 감소하고 endothelin의 수치가 증가하여 혈관 내벽의 이완 장애를 나타내는데, 이러한 폐경기의 변화들은 관상동맥 질환의 위험을 증가시키게 된다⁶⁻⁸.

여러 역학연구 및 관찰연구를 통해서 호르몬대체요법이 폐경기 여성에서

심혈관질환의 위험을 줄이며, 특히 관상동맥질환의 위험을 50%까지 줄인다는 보고가 있었다⁹⁻¹¹. 호르몬대체요법이 죽상경화증의 진행을 억제하는 기전은 명백하게 알려져 있지 않지만 이상지혈증을 개선시키고 혈액응고인자 및 혈전형성인자들을 감소시키는 항혈전작용 등의 간접적인 효과와 에스트로겐 수용체를 통해 혈관과 심장에 직접 작용하여 혈관 내벽의 기능을 향상시켜 동맥벽의 이완을 유도하는 직접적인 효과로 생각된다. 에스트로겐이 혈중 LDL-콜레스테롤 및 Lp(a)를 감소시키고 HDL-콜레스테롤 증가시키며 혈관 내벽의 기능을 향상시켜 동맥벽의 이완을 유도하며, 혈관 결체조직의 감소, 및 혈관 평활근의 세포증식을 억제하는 등의 효과가 있다고 알려져 있다^{12,13}.

호르몬대체요법이 심혈관질환의 진행을 감소시킨다고 알려져 있으나 이에 반해 호르몬대체요법이 혈액응고 작용을 활성화시켜 정맥혈전증의 위험을 증가시킨다는 연구도 있었다. 그러나 폐경 이후 절대적인 죽상경화증의 위험의 증가에 비하면 큰 영향을 미치지 않는 것으로 생각된다. 혈액응고인자 VII 및 fibrinogen의 수치가 높으면 관상동맥질환의 위험이 증가하게 되며 PAI-1 수치의 증가는 심근경색증의 위험 인자로 알려져 있으며, 호르몬대체요법이 피브린용해를 증가시키고 PAI-1 수치를 감소시킴으로써 심혈관질환을 위험을 줄이는 것으로 생각된다^{14,15}.

1998년 발표된 폐경기 여성에서 관상동맥질환의 2차 예방 효과에 대한 연구인 Heart and Estrogen/progestin Replacement Study(HERS)에서는 호르몬대체요법이 관상동맥질환의 재발 빈도를 줄이지는 못하였으며 오히려 초기치료 1년간은 관상동맥질환의 재발 빈도가 증가하는 결과를 나타냈다¹⁶. 2002년 관상동맥질환의 일차예방에 대한 연구인 Women's Health Initiative (WHI)의 중간 결과에서는 위약군에 비해 호르몬 투여군에서 초기 2년간 관상동맥질환, 뇌졸중 및 폐색전증의 위험이 증가하는 것으로 나타났다¹⁷. 2002년 5월 침습적 유방암의 위험성의 증가로 연구가 중단되었다. 그러나 수술로 인한 조기폐경 여성을 대상으로 한 또 다른 WHI 연구는 계속 진행되었다.

2000년 Estrogen Replacement and Atherosclerosis(ERA) 연구에서는 위약군과 평균 3.5년간 에스트로겐 (conjugated equine estrogens; CEE 0.625

mg/day) 단독요법 및 에스트로겐(CEE 0.625 mg/day)과 프로게스테론(medroxyprogesterone acetate; MPA 2.5 mg/day)으로 병용요법을 받은 여성을 대상으로 관상동맥 조영술을 시행한 결과 죽상경화증의 진행에 차이를 보이지는 않았다¹⁸. 이러한 연구 결과들은 우리에게 호르몬대체요법의 유용성과 위험성을 고려하여 호르몬대체요법의 시행을 신중하게 선택하도록 권고하고 있다. 그러나 호르몬대체요법이 심혈관질환에 미치는 일차예방 효과에 대한 더 많은 임상 연구의 필요성이 제기되었다.

경동맥의 죽상경화증은 뇌졸중과 연관성이 높은 것으로 알려져 있으며 또한 최근의 연구에 따르면 관상동맥질환과도 연관성이 있는 것으로 보고되고 있다¹⁹. 초음파를 이용하여 경동맥 내중막 두께의 측정하는 것은 죽상경화증의 조기 진단에 좋은 진단법으로 알려져 있다²⁰⁻²². 경동맥의 죽상경화증에 대한 호르몬대체요법의 정량적 효과를 보여주는 방법으로 비침습 검사인 경동맥 초음파를 이용한 경동맥 내중막 두께를 측정하는 것이 널리 사용되고 있다. Sutton-Tyrrell 등은 고해상도 초음파를 이용하여 경동맥 내중막 두께를 측정한 결과 폐경기 여성에서 폐경 이전 여성에 비해 유의하게 경동맥 내중막 두께가 더 두껍다고 보고하였다²³.

이와 같이 폐경기 여성에서 호르몬대체요법이 죽상경화증의 진행을 억제한다는 보고들은 있지만 죽상경화증의 진행을 억제하는 호르몬대체요법의 보호기전은 완전하게 증명되지 못하였다. 죽상경화증에 대한 호르몬대체요법의 유용성 및 위험성에 대한 충분한 고찰을 통해 치료 지침의 정립이 필요한 현실이다.

이에 저자 등은 폐경기 여성에서 호르몬대체요법의 유무에 따라 심혈관질환의 위험인자로 알려진 임상적 특성과 생화학적 특성을 알아보고 고해상도 초음파를 이용하여 경동맥 내중막 두께의 측정을 통해 호르몬대체요법이 죽상경화증에 미치는 영향을 고찰하고자 연구를 시행하였다.

II. 재료 및 방법

1. 연구 대상

본 연구는 1998년 1월부터 2000년 12월까지 연세대학교 연세의료원에 내원하여 폐경을 진단 받은 50-60세 여성들을 무작위로 선발하여 정기적으로 외래 추적 및 경동맥 초음파 검사가 가능하였던 120명을 연구 대상으로 하였다.

2. 대상 설정 방법

가. 폐경의 정의 및 진단

폐경의 정의는 난소 기능이 소실된 후에 나타나는 월경의 영구적인 중단이 시작되는 시점으로 정의하였으며, 폐경의 진단 기준은 연속해서 12개월 이상 월경이 없는 경우로 하였다. 과거력상 난소 절제술 및 자궁 적출술 등의 산부인과적 수술에 의한 폐경 환자들은 연구 대상에서 제외되었다. 폐경 기간은 폐경에 노출된 기간으로 폐경이 시작되는 시점에서 호르몬대체요법이 시행될 때까지의 기간으로 정의하였다.

나. 대상군의 분류 기준

HERS 연구에 따르면 호르몬대체요법을 시작 후 1년째에 관상동맥 질환의 빈도가 위약 군에 비해 오히려 증가하였다가 3년 이후부터 빈도가 비슷하게 되었다고 하였다. 이에 저자 등은 호르몬대체요법 기간에 따라 투여받지 않은 대조군, 3년 미만 투여군, 및 3년 이상 투여군으로 분류하였다. 죽상경화증에 미치는 연령 변수의 영향을 최소화하기 위해 대상자의 나이를 50세에서 60세로 제한하였다.

다. 관상동맥 질환 환자의 배제

본 연구는 호르몬대체요법이 미치는 심혈관질환의 1차 예방 효과를 고찰하였으며 2차 예방에 해당되는 심혈관질환의 과거력이 있었던 경우는 연구 대상에서 제외되었다.

3. 연구 내용

가. 대상들의 임상적 특성

신체질량지수, 허리둘레/엉덩이둘레, 혈압, 당뇨병, 고혈압, 심혈관질환의 가족력 및 흡연력 등과 같은 위험요소에 대한 임상적 특성을 조사하였다.

나. 대상들의 생화학적 특성

죽상경화증의 위험인자로 알려진 총콜레스테롤, 중성지방, LDL-콜레스테롤, HDL-콜레스테롤, Lp(a) 등의 지질 성분을 검사 하였으며, PAI-1, 및 fibrinogen 등의 혈액 응고인자를 측정하였다. 그리고 당뇨 유무를 확인하기 위해 공복혈당검사를 시행하였다.

다. 대상들의 경동맥 내중막 두께

경동맥 내중막 두께의 측정은 고해상도 B-mode 초음파기(SSA-270A, Thshiba, Tokyo, Japan)의 7.5-MHz 선상 탐촉자(axial resolution: 0.2 mm)를 이용하여 동일 검사자에 의해 시행되었다. 좌측 및 우측 경동맥의 종단면을 따라 총경동맥 분지점 근위부의 원벽에서 내중막 두께를 측정하여 평균값 및 최대값을 구하였다.

라. 호르몬대체요법 기간에 따른 대상군의 비교

호르몬대체요법 기간에 따라 투여 받지 않은 대조군, 3년 미만 투여군, 3년 이상 투여군으로 나누고 각각의 대상군의 임상적 특성, 생화학적 특성

및 내중막 두께의 차이를 비교하였다.

마. 호르몬대체요법 및 프로게스테론 병용 유무에 따른 대상군의 비교

프로게스테론이 심혈관질환의 진행에 미치는 영향을 평가하기 위해 에스트로젠(CEE 0.625 mg/day) 단독요법 및 에스트로젠(CEE 0.625 mg/day)과 프로게스테론(MPA 2.5 mg/day)으로 병용요법을 받은 군으로 분류하였으며, 각각 대상군의 임상적 특성, 생화학적 특성 및 내중막 두께의 차이를 비교하여 프로게스테론 병용 유무가 경동맥 내중막 두께에 미치는 영향을 분석하여 프로게스테론의 위험성 및 유용성을 밝히고자 하였다.

4. 통계 및 분석

모든 결과 수치는 평균±표준편차로 나타냈다. 호르몬대체요법 기간 및 프로게스테론 병용 유무에 따른 대상군의 임상적 특성, 생화학적 특성, 및 내중막 두께를 independent t-test, chi-square test, one-way ANOVA test 를 이용하여 분석하였다. 경동맥 내중막 두께의 평균값 및 최대값에 영향을 미치는 위험인자들의 회귀계수는 linear regression model을 이용하여 분석하였다. 모든 통계처리는 개인용 컴퓨터 통계 프로그램 SPSS program for windows (Window release 11.0) Package를 이용하였고, p 값이 < 0.05 인 경우를 통계적으로 유의하다고 평가하였다.

Ⅲ. 결 과

1. 호르몬대체요법 기간에 따른 대상군의 임상적 특징

호르몬대체요법 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 년 vs 4.3 ± 3.3 년, $p < 0.001$). 신체질량지수는 대조군에 비해 3년 이상 투여군에서 유의하게 낮았으나 세군 간에는 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 심혈관질환의 위험요소인 고혈압이 있는 대상자는 대조군, 3년 미만 투여군 및 3년 이상 투여군에서 각각 16명(30.8%), 7명(17.5%) 그리고 5명(17.9%)이었으며 흡연자는 3년 미만 투여군 2명(5%), 3년 이상 투여군에서 2명(7.1%)이었고, 당뇨병이 있는 대상자는 각각 2명(3.8%), 1명(2.5%), 2명(7.1%)으로 통계적인 차이는 없었다. 그리고 심혈관질환의 가족력이 있는 대상자도 5명(9.6%), 5명(12.5%), 3명(10.7%)으로 나타났으나 세군 간에 통계적인 차이를 보이지는 않았다 (표. 1).

표1. 호르몬대체요법 기간에 따른 대상군의 임상적 특성

| | 대조군 (52명) | 3년 미만 투여군 (40명) | 3년 이상 투여군 (28명) | P |
|--------------------------------|--------------|--------------------|--------------------|-------|
| 나이 (세) | 55.3 ± 3.3 | 55.6 ± 3.7 | 55.5 ± 2.8 | N/S |
| 폐경시 나이 (세) | 50.9 ± 2.4 | 50.5 ± 2.4 | 49.7 ± 2.6 | N/S |
| 호르몬대체요법의 치료기간(년) | - | 1.51 ± 0.48 | 3.95 ± 1.49 | - |
| 폐경 기간(년) | 4.3 ± 3.3 | 3.5 ± 2.3 | 1.8 ± 2.3 | 0.001 |
| 수축기혈압(mmHg) | 128.6 ± 19.5 | 127.0 ± 16.7 | 121.1 ± 13.0 | N/S |
| 이완기혈압(mmHg) | 79.8 ± 12.0 | 79.8 ± 11.2 | 78.5 ± 9.5 | N/S |
| 신체질량지수 (kg/m ²) | 23.7 ± 3.0 | 23.1 ± 2.5 | 22.3 ± 2.5 | N/S |
| 허리/엉덩이 둘레비 | 0.88 ± 0.04 | 0.87 ± 0.04 | 0.86 ± 0.3 | N/S |
| 심혈관질환의 위험요소 | | | | |
| 당뇨병 (%) | 3.8 | 2.5 | 7.1 | N/S |
| 흡연율 (%) | 0 | 5 | 7.1 | N/S |
| 고혈압 | 30.8 | 17.5 | 17.9 | N/S |
| 심혈관질환의 가족력 (%) | 9.6 | 12.5 | 10.7 | N/S |

Values are the mean±SD(standard deviation) and percent(%). N/S: not significant.

2. 호르몬대체요법 기간에 따른 대상군의 생화학적 특성

대조군에 비해 호르몬대체요법을 받은 군에서 총콜레스테롤, 중성지방, 저밀도 지단백 콜레스테롤 등의 수치가 낮게 나타났지만 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 또한 고밀도 지단백 콜레스테롤 수치는 대조군에 비해 투여 받은 군에서 정도의 증가를 보였으나 유의한 차이는 없었다 (대조군 vs 3년 미만 투여군 vs 3년 이상 투여군 = 56.1 ± 14.7 vs 61.8 ± 14.2 vs 57.0 ± 12.7 p=0.19).

혈액응고인자인 PAI-1 및 fibrinogen 수치도 대조군에 비해 투여군에서 통계적인 차이는 없었다. 공복혈당치도 대상군 간에 차이는 없었다(표. 2).

표 2. 호르몬대체요법 기간에 따른 대상군의 생화학적 특성

| | 대조군 | 3년 미만 투여군 | 3년 이상 투여군 | p |
|--------------------------|--------------|---------------|--------------|-----|
| 공복혈당(mg/dL) | 101.0 ± 26.9 | 93.4 ± 12.5 | 95.9 ± 17.5 | N/S |
| 총 콜레스테롤 (mg/dL) | 211.1 ± 36.8 | 207.8 ± 38.6 | 208.3 ± 33.4 | N/S |
| LDL-C(mg/dL) | 132.8 ± 33.4 | 121.8 ± 38.6 | 127.1 ± 27.2 | N/S |
| HDL-C(mg/dL) | 56.1 ± 14.7 | 61.8 ± 14.2 | 57.0 ± 12.7 | N/S |
| 중성지방(mg/dL) | 137.7 ± 88.5 | 130.1 ± 116.5 | 120.6 ± 57.4 | N/S |
| Lp(a)(mg/dL) | 24.8 ± 24.5 | 30.0 ± 33.9 | 17.4 ± 13.7 | N/S |
| Fibrinogen(mg/L) | 330.2 ± 61.3 | 313.4 ± 64.3 | 337.6 ± 83.4 | N/S |
| PAI-1 antigen (ng/dL) | 16.8 ± 8.8 | 17.6 ± 9.5 | 15.2 ± 7.3 | N/S |

Values are the mean ± SD. N/S: not significant. HDL-C: High-density lipoprotein cholesterol. LDL-C: Low-density lipoprotein cholesterol. Lp(a): lipoprotein a. PAI-1: plasminogen activator inhibitor-1.

3. 경동맥 내중막 두께와 위험인자들과의 상관관계

신체질량지수, 총콜레스테롤, LDL 콜레스테롤, lipoprotein a, PAI-1 등의 심혈관 질환의 위험인자들과 경동맥 내중막 두께의 평균값 및 최대값과의 상관관계는 통계학적으로 유의한 차이를 보이지는 않았다. 단지 경동맥 내중막 두께의 평균값에 대한 심혈관질환의 가족력의 경우 회귀계수는 0.098로 나타났다(표. 3).

표 3. 경동맥 내중막 두께의 평균값 및 최대값에 영향을 미치는 위험인자들의 회귀계수

| 위험 인자 | 평균값 | | 최대값 | |
|-----------------------------|---------|------|--------|------|
| | 회귀계수† | P | 회귀계수† | P |
| 나이 (10년) | -0.037 | 0.51 | -0.052 | 0.50 |
| 신체질량지수 (kg/m ²) | 0.005 | 0.44 | 0.008 | 0.40 |
| 당뇨병 (유무) | 0.144 | 0.29 | 0.241 | 0.20 |
| 흡연 (유무) | 0.131 | 0.19 | 0.134 | 0.32 |
| 심혈관질환의 가족력 (유무) | 0.098 | 0.05 | 0.068 | 0.32 |
| 고혈압 (유무) | 0.023 | 0.69 | 0.024 | 0.77 |
| 총 콜레스테롤 (10mg/dL) | 0.003 | 0.54 | 0.009 | 0.24 |
| 중성지방 (10mg/dL) | -0.0006 | 0.74 | -0.001 | 0.65 |
| HDL-C (10mg/dL) | -0.009 | 0.55 | 0.002 | 0.94 |
| LDL-C (10mg/dL) | 0.003 | 0.55 | 0.009 | 0.24 |
| Lp(a) (10mg/dL) | 0.008 | 0.16 | 0.008 | 0.34 |
| Fibrinogen (10mg/L) | -0.004 | 0.19 | -0.002 | 0.63 |
| PAI-1 antigen (10ng/dL) | -0.031 | 0.17 | -0.042 | 0.18 |

†: Increase of IMT in millimeters per unit increase in the cardiovascular risk factor. HDL-C: High-density lipoprotein cholesterol. LDL-C: Low-density lipoprotein cholesterol. Lp(a): lipoprotein a. PAI-1: plasminogen activator inhibitor-1.

4. 호르몬대체요법 기간에 따른 대상군의 경동맥 내중막 두께

경동맥 내중막 두께의 평균값은 대조군에 비해 3년 이상 투여군의 경우 통계적으로 낮았다($0.62 \pm 0.11\text{mm}$ vs $0.71 \pm 0.14\text{mm}$, $p < 0.01$). 경동맥 내중막 두께의 평균값은 대상군 간에 통계적인 차이가 있었다($p < 0.05$). 경동맥 내중막 두께의 최대값은 대조군에 비해 3년 미만 투여군 및 3년 이상 투여군에

서 각각 유의하게 낮았다($0.73 \pm 0.15\text{mm}$ vs $0.82 \pm 0.22\text{mm}$, $p < 0.05$, $0.69 \pm 0.13\text{mm}$ vs $0.82 \pm 0.22\text{mm}$, $p < 0.01$)(그림. 1). 또한 세군 간에는 통계적으로 유의한 차이를 보였다($p < 0.05$)(표. 4).

표 4. 호르몬 대체요법 기간에 따른 대상군의 경동맥 내중막 두께의 평균값 및 최대값

| | 대조군 | 3년 미만 투여군 | 3년 이상 투여군 | p* | p† | p‡ |
|-----|-----------------|-----------------|-----------------|-------|-------|-------|
| 평균값 | 0.71 ± 0.14 | 0.66 ± 0.12 | 0.62 ± 0.11 | N/S | <0.01 | <0.05 |
| 최대값 | 0.82 ± 0.22 | 0.73 ± 0.15 | 0.69 ± 0.13 | <0.05 | <0.01 | <0.01 |

Values are mean \pm SD. N/S: not significant. 경동맥 내중막 두께의 평균값: 좌측 및 우측 경동맥의 종단면을 따라 총경동맥 분지점의 근위부 1cm 전후 3 지점에서 경동맥 내중막 두께를 측정하여 평균한 값을 나타내며 단위는 mm임. 최대값: 위에서 측정된 경동맥 내중막 두께 중 최고인 지점의 값을 의미함. *: 대조군군과 3년 미만 투여군 간의 통계치, †: 대조군과 3년 이상 투여군 간의 통계치, ‡: 3군 간의 ANOVA test에 의한 통계치를 나타냄.

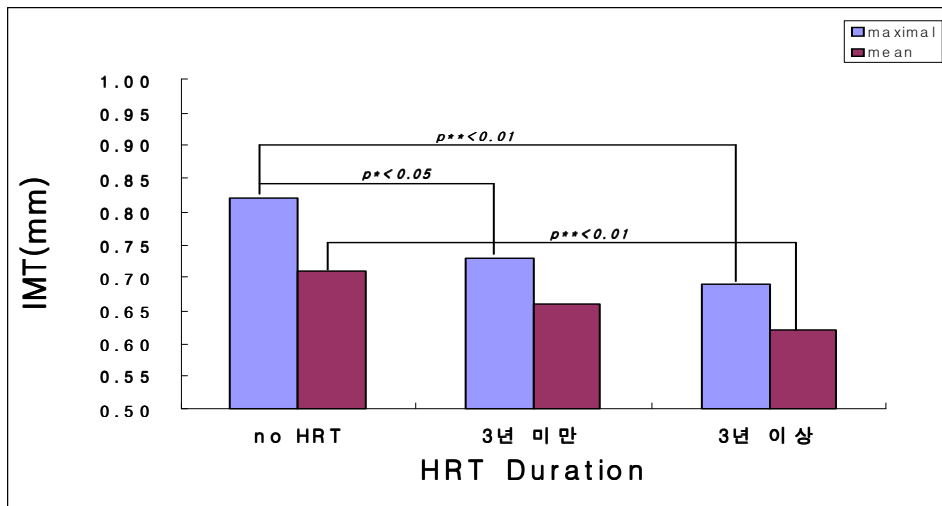


그림 1. 호르몬대체요법 기간에 따른 대상군의 경동맥 내중막 두께. HRT: hormone replacement therapy. IMT: intima media thickness. 경동맥 내중막 두께의 평균값은 치료 받지 않은 군에 비해 3년 이상 치료군에서 $p^{**} < 0.01$ 로 통계적으로 유의하게 낮았다. 최대값은 대조군에 비해 3년 미만 투여군 및 3년 이상 투여군에서 각각 $p^{*} < 0.05$, $p^{**} < 0.01$ 로 유의하게 낮았다.

5. 호르몬대체요법 기간에 따른 대상군의 경동맥 내중막 두께의 평균값 및 최대값이 상위 1/3에 속할 상대적 위험도

경동맥 내중막 두께의 평균값이 상위 1/3에 속할 상대적 위험도는 대조군에 비해 3년 이상 투여군에서 통계적으로 유의하게 낮았다(Relative Risk=0.27, p<0.05). 또한 경동맥 내중막 두께의 최대값이 상위 1/3에 속할 상대적 위험도는 3년 이상 투여군에서 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 낮았다(RR=0.25, p<0.05)(표. 5, 그림. 2).

표 5. 호르몬대체요법 기간에 따른 대상군의 경동맥 내중막 두께의 평균값 및

| | 대조군 | 3년 미만 투여군 | | 3년 이상 투여군 | |
|-----|-----|------------------|-----|------------------|------|
| | RR | RR(95% C.I.) | p† | RR(95% C.I.) | p‡ |
| 평균값 | 1 | 0.56(0.21, 1.49) | N/S | 0.27(0.07, 10.3) | 0.04 |
| 최대값 | 1 | 0.50(0.21, 1.19) | N/S | 0.25(0.08, 0.77) | 0.01 |

최대값이 상위 1/3에 속할 상대적 위험도

Values are the mean±SD. N/S: not significant. RR(95%CI): relative risk(95% 신뢰구간)을 나타냄. †: 대조군과 3년 미만 투여군 간의 통계치. ‡: 대조군과 3년 이상 투여군 간의 통계치를 나타냄.

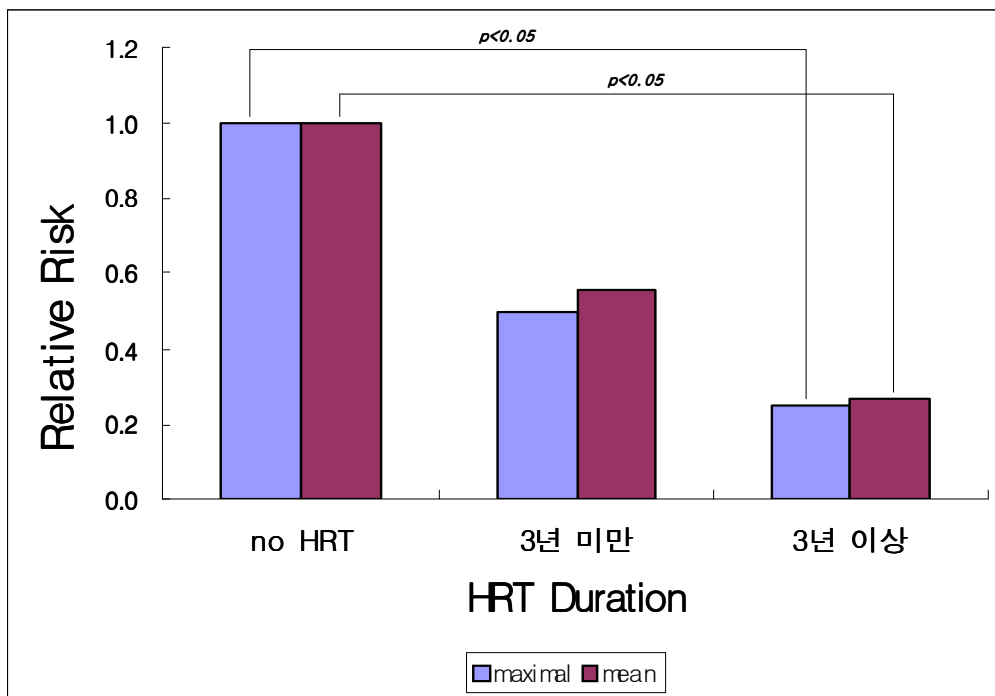


그림 2. 호르몬대체요법 기간에 따른 대상군의 경동맥 내중막 두께의 평균값 및 최대값이 상위 1/3에 속할 상대적 위험도. HRT: hormone replacement therapy. 경동맥 내중막 두께의 평균값이 상위 1/3에 속할 상대적 위험도를 대조군의 경우를 1이라 할 때 3년 미만 투여군의 상대적 위험도는 0.56이었으나, 3년 이상 투여군의 상대적 위험도는 0.27로 통계적으로 유의하게 낮았다($p < 0.05$). 최대값이 상위 1/3에 속할 상대적 위험도는 3년 미만 투여군에서는 0.50이었으나, 3년 이상 투여군의 경우에는 0.25로 통계적으로 유의하게 낮았다($p < 0.05$).

6. 호르몬대체요법 및 프로게스테론 병용 유무에 따른 대상군의 임상적, 생화학적 특성 및 경동맥 내중막 두께

대상자 120명중 에스트로겐 단독 투여군은 24.2%(29명)이고 프로게스테론 병용 투여군은 32.5%(39명) 이었다. 3년 이상 투여 받은 대상자가 에스트로겐 단독 투여군에 27.6% 인 것에 비해 프로게스테론 병용 투여군의 경우에서 51.3%로 더 많았다.

투여 받지 않은 대조군에 비해 에스트로겐 단독투여군 및 프로게스테론 병용 투여군의 폐경에 노출된 기간은 통계적으로 유의하게 짧았다(2.8 ± 2.5 년 vs 2.8 ± 2.4 년 vs 4.3 ± 3.3 년, $p < 0.05$). 허리/엉덩이 둘레비 및 신체질량지수는 통계적으로 차이가 없었으며, 총콜레스테롤, 중성지방, 저밀도 지단백 콜레스테롤 등의 지질성분과 혈액 응고 인자인 PAI-1 및 fibrinogen 수치도 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았다.

경동맥 내중막 두께의 평균값은 프로게스테론 병용 투여군에서 대조군에 비해 통계적으로 낮게 나타났다(0.63 ± 0.12 mm vs 0.71 ± 0.14 mm, $p < 0.05$). 경동맥 내중막 두께의 평균값은 세군 간에 통계적으로 유의한 차이를 보였다 ($p < 0.05$). 또한 경동맥 내중막 두께의 최대값은 프로게스테론 병용 투여군에서 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 낮았다(0.70 ± 0.14 mm vs 0.82 ± 0.22 mm, $p < 0.05$). 경동맥 내중막 두께의 최대값도 세군 간에 통계적으로 유의한 차이를 보였다($p < 0.01$). 그러나 에스트로겐 단독 투여군과 프로게스테론 병용 투여군 간에 경동맥 내중막 두께의 평균값 및 최대값은 통계적으로 차이를 보이지 않았다(표. 6).

표 6. 호르몬대체요법 및 프로게스테론 병용 유무에 따른 대상군의 임상적, 생화학적 특성 및 경동맥 내중막 두께

| | 대조군 (52명) | †에스트로젠 단독 투여군(29명) | ‡프로게스테론 병용 투여군(39명) | p [¶] |
|-----------------------------|--------------|-----------------------|------------------------|----------------|
| 3년 미만 투여군 | - | 72.4%(21) | 48.7%(19) | - |
| 3년 이상 투여군 | - | 27.6%(8) | 51.3%(20) | - |
| 나이(세) | 55.3±3.3 | 54.7±3.9 | 56.1±2.7 | N/S |
| 호르몬 대체요법 기간(년) | - | 2.2±1.6 | 2.7±1.5 | - |
| 폐경 기간(년) | 4.3±3.3 | 2.8±2.5 | 2.8±2.4 | 0.025 |
| 허리/엉덩이둘레비 | 0.88±0.04 | 0.88±0.03 | 0.86±0.04 | N/S |
| 신체질량지수 (kg/m ²) | 23.7±3.0 | 22.8±2.4 | 22.8±2.6 | N/S |
| 수축기혈압(mmHg) | 129.2±19.6 | 125.9±16.9 | 123.7±14.6 | N/S |
| 이완기혈압(mmHg) | 80.0±12.1 | 78.8±11.4 | 79.6±9.9 | N/S |
| 총 콜레스테롤 (mg/dL) | 212.1±36.5 | 208.3±34.9 | 207.8±37.7 | N/S |
| 중성지방 (mg/dL) | 139.7±88.6 | 150.1±130.3 | 109.0±56.2 | N/S |
| HDL-C (mg/dL) | 56.2±14.9 | 61.2±14.3 | 58.8±13.4 | N/S |
| LDL-C (mg/dL) | 133.7±33.5 | 119.6±37.5 | 127.1±31.7 | N/S |
| Lp(a) (mg/dL) | 25.2±24.8 | 20.6±13.9 | 27.1±33.5 | N/S |
| Fibrinogen (g/L) | 328.2±60.4 | 320.3±84.3 | 326.5±64.6 | N/S |
| PAI-1 antigen (ng/dL) | 16.8±8.8 | 16.4±7.2 | 17.1±10.1 | N/S |
| 공복혈당 (g/dL) | 101.0±26.9 | 92.1±16.9 | 96.1±13.0 | N/S |
| IMT 평균값 (mm) | 0.71±0.14 | 0.67±0.12 | 0.63±0.12 | 0.015 |
| IMT 최대값 (mm) | 0.82±0.22 | 0.72±0.14 | 0.70±0.14 | 0.007 |

Values are the mean±SD. N/S: not significant. †: 에스트로젠(CEE 0.625 mg/day) 단독요법을 시행한 군, ‡: 에스트로젠과 프로게스테론(MPA 2.5 mg/day)으로 병용 투여를 받은 군. p[¶]: 세군 간의 ANOVA test에 의한 통계치를 나타냄. IMT: intima media thickness.

IV. 고 찰

심혈관질환은 폐경기 여성의 주된 사망 원인으로 알려져 있는데, 1980년대 및 1990년대 여러 역학적 연구와 관찰 연구에서 호르몬대체요법이 심혈관 질환의 위험도를 줄인다는 보고들이 있었다⁹⁻¹¹. 호르몬대체요법이 죽상경화증의 진행을 억제하는 기전으로는 LDL-콜레스테롤을 줄이고 HDL-콜레스테롤을 증가시키는 이상지혈증의 개선 작용 및 혈액응고인자, 혈전형성인자들을 감소시키는 항혈전작용 등의 간접적인 효과와 에스트로겐 수용체를 통해 혈관과 심장에 직접 작용하여 혈관 내벽의 기능을 향상시켜 동맥벽의 이완을 유도하는 직접적인 효과가 알려져 있다^{12,13}.

그러나 1998년 발표된 호르몬대체요법의 무작위 연구인 HERS 연구에 의하면 에스트로겐(CEE 0.625 mg/day)과 프로그스테론(MPA 2.5 mg/day)으로 호르몬대체요법을 받은 군에서 관상동맥질환의 재발 빈도를 줄이지 못하였으며 오히려 초기치료 1년간은 관상동맥질환의 재발 빈도가 증가하는 결과를 나타냈다¹⁶. 2002년 심혈관질환의 일차예방에 대한 무작위연구인 WHI 연구에서는 에스트로겐(CEE 0.625 mg/day) 단독으로 또는 에스트로겐(CEE 0.625 mg/day)과 프로그스테론(MPA 2.5 mg/day)을 병용하여 호르몬대체요법을 시행한 군에서 정맥혈전증의 위험도가 2.11로 유의하게 높았으며 심혈관질환 및 뇌졸중의 발생 위험도는 각각 1.24, 1.31로 증가하였지만 통계학적으로 유의한 차이는 없었다¹⁷. 2004년 최종적으로 종결된 WHI 연구에서는 대조군에 비해 호르몬대체요법을 시행 받은 군에서 심혈관질환의 위험도의 증가는 없었지만 뇌졸중의 위험도가 유의하게 높게 나타났다²⁴.

위와 같이 상반되는 결과가 초래한 이유로는 첫째, 무작위 연구에 포함된 대상의 평균 나이가 60대 인 것에 비해 관찰 연구에 포함된 대상은 연령이 35세-55세로 상대적으로 폐경에 노출된 기간이 짧았다는 것이다. 65세 이전 여성에 비해 65세 이상의 여성에서는 심혈관질환의 위험도가 3배 증가한다고 알려져 있다²⁵. 2004년 최종적으로 종결된 WHI 연구에서도 자궁적출술에 의해 조기 폐경이 온 경우 에스트로겐 단독으로 호르몬대체요법을 시행 받은 젊은 여성에서 심혈관질환의 위험도가 감소하는 결과를 나타냈다²⁴. 호르몬대체요법이 80% 정도에서 심혈관질환에 대한 보호효과를 보였던

Nurses' Health Study의 대상자들의 경우 호르몬대체요법이 폐경 후 2년 이내에 시작되었지만²⁶ HERS 연구나 WHI 연구의 대상자들의 경우 대부분이 폐경 후 10년 이상 지나서 호르몬대체요법이 시행되었다. 죽상경화증의 진행이 아직 적게 된 여성 즉, 폐경에 노출된 기간이 짧았던 상대적으로 젊은 여성의 경우에서 호르몬대체요법이 심혈관질환 보호효과에 유용할 것으로 생각된다. 둘째는 관찰 연구에 포함된 대상의 경우 주로 폐경 증상을 호전시킬 목적으로 호르몬대체요법을 시행 받았으며, 자기 관리가 잘되고 건강한 생활습관을 가진 상대적으로 심혈관질환의 위험인자가 적은 건강한 대상으로 선정되었기 때문일 것으로 생각 된다²⁷. 그러므로 호르몬대체요법이 심혈관질환에 미치는 예방효과는 폐경에 노출된 기간과 밀접한 관련이 있을 것으로 사료 된다²⁸.

본 연구에서는 호르몬대체요법 투여를 받은 대상에서 경동맥 죽상경화증의 위험도가 적은 것으로 나타났다. 이러한 결과가 나타난 이유로는 첫째 대상자들의 평균 나이가 55세로 다른 무작위 연구 대상자들에 비해 상대적으로 젊고 폐경에 노출된 기간이 짧아 호르몬대체요법이 심혈관질환에 미치는 보호효과가 잘 반영되었을 것으로 생각된다. 본 연구에서는 대조군에 비하여 3년 이상 투여군에서 통계적으로 유의하게 폐경 기간이 짧았다. 폐경이 되면서 심혈관질환의 위험도가 급격히 증가하므로 폐경에 노출된 기간이 짧을수록 심혈관질환의 위험도가 감소될 것으로 생각된다. 둘째로 대조군에 비해 투여군의 경우 폐경기 증상 호전을 위해 호르몬대체요법을 받는 자기 관리가 잘 되고 상대적으로 건강한 대상으로 이루어진 선택적 오류(selection bias)가 있었을 것으로 생각된다.

본 연구에서는 대조군에 비해 3년 이상 투여군의 경우 혈압, 당뇨병, 흡연, 고혈압, 및 심혈관질환의 가족력 등의 임상적 특성과 지질성분, PAI-1 및 fibrinogen 등과 같은 생화학적 특성에 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 이러한 결과를 종합해 보면 대조군에 비해 3년 이상 투여군에서 유의하게 경동맥 내중막 두께가 낮게 나온 것은 호르몬대체요법의 간접적인 효과에 의해서라기보다는 에스트로겐 수용체를 통해 혈관과 심장에 직접 작용하여 혈관 내벽의 기능을 향상시키고 동맥벽의 이완작용을 유발하는 등의 직접적인 효과에 기인된 것으로 생각된다.

2003년 조 등이 대한내과학회지에 발표한 한국인의 남녀별, 연령별 경동맥 내중막 두께의 정상치에 의하면 50대 여성의 정상치는 평균값이 $0.67 \pm 0.12\text{mm}$ 이고 최대값은 $0.71 \pm 0.14\text{mm}$ 이었다²⁹. 본 연구에서는 대조군의 경동맥 내중막 두께의 평균값은 $0.71 \pm 0.14\text{mm}$, 최대값은 $0.82 \pm 0.22\text{mm}$ 로 정상치 보다 높았으며 3년 이상 투여군에서는 평균값은 $0.62 \pm 0.11\text{mm}$, 최대값은 $0.69 \pm 0.13\text{mm}$ 로 정상치 보다 낮았다. 또한 호르몬대체요법 기간에 따른 경동맥 내중막 두께의 평균값 및 최대값이 상위 1/3에 속할 상대적 위험도를 대조군에서 1이라 하면 3년 이상 투여군의 상대적 위험도는 각각 0.27, 0.25로 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 이러한 결과를 통해서도 3년 이상의 호르몬대체요법을 시행한 경우 경동맥의 죽상경화증의 진행을 줄이는 데 도움이 될 수 있을 것으로 생각된다.

호르몬대체요법에서 프로그스테론의 병용 투여는 자궁내막 증식을 억제시킬 목적으로 사용되었는데, 프로그스테론이 에스트로겐의 HDL-콜레스테롤 수치를 높이고 LDL-콜레스테롤 수치를 낮추는 등의 심혈관질환의 발생에 대한 보호효과를 상쇄시킬 뿐만 아니라 오히려 색전증을 유발하고 심혈관질환의 위험을 증가시킨다는 보고들이 있었다^{30,31}. 그러나 Anthony 등에 의하면 대조군에 비해 에스트로겐 단독 투여군 및 프로그스테론 병용 투여군에서 경동맥 내중막 두께가 감소되었다고 하였다³². 1995년 Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions(PEPI) trial 연구에서도 대조군에 비해 에스트로겐 단독 투여군 및 프로그스테론 병용 투여군에서 HDL-콜레스테롤 수치를 높이고 LDL-콜레스테롤 수치를 낮추었다고 보고하였다³¹. 에스트로겐 단독 투여군에 비해 프로그스테론 병용 투여군에서 HDL-콜레스테롤 수치의 증가는 상대적으로 적었으나 비슷한 심혈관질환 예방효과를 나타냈는데 이는 이상지혈증의 개선에 의해서라기보다는 주로 혈관 내벽의 기능을 호전시키는 직접적인 효과에 기인하는 것으로 생각된다.

본 연구에서도 프로그스테론 병용 투여군에서 대조군에 비해 경동맥 내중막 두께의 평균값 및 최대값은 통계적으로 낮았다($0.63 \pm 0.12\text{mm}$ vs $0.71 \pm 0.14\text{mm}$, $p < 0.05$, $0.70 \pm 0.14\text{mm}$ vs $0.82 \pm 0.22\text{mm}$, $p < 0.05$). 또한 에스트로겐 단독 투여군과 프로그스테론 병용 투여군 간에는 경동맥 내중막 두께

의 평균값 및 최대값은 통계적으로 차이가 없었다. 또한 대조군에 비해 에스트로겐 단독 투여군 및 프로게스테론의 병용 투여군에서 HDL-콜레스테롤 수치는 높고 LDL-콜레스테롤 수치를 낮았지만 유의한 차이는 없었으며 경동맥 내중막 두께의 평균값 및 최대값은 유의하게 낮았다.

경동맥 죽상경화증은 뇌졸중과 연관성이 높은 것으로 알려져 있으며 또한 최근의 연구에 의하면 관상동맥질환과도 연관성이 있는 것으로 보고되고 있다¹⁹. 최근에 비침습적 검사인 고해상도 B-mode 초음파를 이용하여 경동맥 내중막 두께를 측정하는 진단법이 죽상경화증의 조기 진단에 널리 이용되고 있다²⁰⁻²².

Byington 등은 HERS 연구의 보조연구로서 B-mode 초음파를 이용하여 에스트로겐(CEE 0.625 mg/day)과 프로게스테론(MPA 2.5 mg/day)을 병용한 호르몬대체요법이 경동맥 죽상경화증의 진행을 억제하는데 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다고 하였다³³. 또한 Estrogen Replacement and Atherosclerosis (ERA) 연구에서도 위약군과 평균 3.5년간 에스트로겐(CEE 0.625 mg/day) 단독요법 및 에스트로겐(CEE 0.625 mg/day)과 프로게스테론(MPA 2.5 mg/day)으로 병용요법을 받은 여성을 대상으로 관상동맥 조영술을 시행한 결과 죽상경화증의 진행에 차이를 보이지 않았다¹⁸.

그러나, 이에 반해 1999년 Westendorp 등에 의하면 호르몬대체요법을 시행 받지 않은 대조군에 비해 1년 이상 투여한 군에서 의미 있게 경동맥 내중막 두께가 감소했다고 보고하였다³⁴. 2001년 H.N. Hodis 등은 지질억제제를 복용하지 않았던 건강한 폐경기 여성의 경우에 경동맥 내중막 두께를 2년간 추적 관찰한 결과에서 대조군에 비해 호르몬대체요법을 시행 받은 군에서 유의하게 죽상경화증의 진행 속도가 느려졌다고 하였다³⁵. 이들은 호르몬대체요법의 심혈관질환에 대한 예방효과가 지질억제제 등의 다른 치료효과에 의해 상쇄되었을 가능성을 제기하였다. 실제로 HERS 연구나 WHI 연구에 포함된 대상자들은 50% 이상에서 심혈관질환의 발생을 줄이기 위해 다른 치료법을 병행하고 있었다. 또한 2002년 M. Hashimoto 등이 저용량 에스트로겐(CEE 0.3125 mg/day)과 프로게스테론(MPA 1.25 mg/day)으로 호르몬대체요법을 받은 군에서 대조군에 비해 혈관 내벽의 이완기능이 호전되었으며 경동맥 내중막 두께의 증가에 의한 죽상경화증의 진행이 억제되었

다고 보고하였다³⁶.

이와 같이 상반된 결과들이 나타났는데 전반적으로 호르몬대체요법을 시행할 당시의 대상자의 나이가 젊었을수록, 폐경에 노출된 기간이 짧을수록, 지질억제제 등의 다른 치료를 병행하지 않았거나 죽상경화증의 진행 정도가 심하지 않았던 경우에서 호르몬대체요법의 심혈관질환에 대한 보호효과가 있는 것으로 나타났다. 이러한 결과들은 앞으로 많은 기초 및 임상 연구들을 통해 에스트로겐의 대사산물이 심혈관계에 어떻게 작용하는지, 프로게스테론이 에스트로겐 대사산물에 어떻게 영향을 미치는지, 에스트로겐의 투여 경로에 따라 심혈관질환의 위험이 달라지는지, 또한 죽상경화증이 진행되기 전인 폐경 이전부터 호르몬대체요법을 시작하는 것이 도움이 되는지 등에 대해 확인해야 할 필요성을 제기하고 있다.

본 연구에서는 호르몬대체요법을 시행 받지 않은 대조군에 비해 3년 이상 투여군에서 통계적으로 유의하게 경동맥 내중막 두께의 평균값 및 최대값이 낮았다. 이러한 결과를 통해 호르몬대체요법이 경동맥 죽상경화증의 일차 예방에 도움이 될 수 있을 것으로 생각된다.

V. 결 론

본 연구에서는 호르몬대체요법 기간에 따른 대상군들 간에 임상적 위험 요소와 생화학적 위험인자들은 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았다. 그러나 대조군에 비해 3년 이상 투여군에서 경동맥 내중막 두께의 평균값 및 최대값이 유의하게 더 작았다. 또한 프로게스테론 병용 유무에 관계없이 호르몬대체요법을 받은 군에서 대조군에 비해 유의하게 경동맥 내중막 두께의 평균값 및 최대값이 낮았다. 이상의 연구 결과로 호르몬대체요법이 심혈관질환의 1차 예방에 도움이 될 수 있을 것으로 사료된다.

본 연구는 후향적 단면 연구이었기 때문에 향후 전향적인 추적 관찰 연구를 통해 호르몬대체요법이 경동맥 내중막 두께에 대한 죽상경화증의 진행을 억제하는데 도움이 되는지 확인할 필요가 있을 것으로 사료된다.

참고 문헌

1. 1998 Heart and Stroke Facts: Statistical Update. Dallas, Tex: American Heart Association; 1998.
2. 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* 1987;316:1105-1110.
3. American Heart Association. Heart disease and Stroke Statistics-2003 Update. Dallas, TX: American Heart Association; 2002.
4. Stampfer MJ, Colditz GA, Willet WC. Menopause and heart disease: a review. *Ann N Y Acad Sci* 1990;592:193-203.
5. Eaker ED, Pakard B, Wenger NK, Clarkson TB, Tyroler HA, eds. Coronary Heart Disease in Women. New York, NY: Haymarket Doyma; 1987.
6. Matthews K, Kelsey S, Meilahn E, Kuller LH, Wing R. Educational attainment and behavioral and biologic risk factors for coronary heart disease in middle-aged women. *Am J Epidemiol* 1989;129:1132-1144.
7. Matthews KA, Meilahn E, Kuller LH, Kelsey SF, Caggiula AW, Wing RR. Menopause and risk factors for coronary heart disease. *N Engl J Med* 1989;321:641-646.
8. Markovitz JH, Matthews KA, Wing RR, Kuller LH, Meilahn EN. Psychological, biological and health behavior predictors of blood pressure changes in middle-aged women. *J Hypertens* 1991;9:399-406.
9. Stampfer MJ, Colditz GA, Willet WC, Manson JE, Rosner B, Speizer FE, et al. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten-year follow-up from the Nurses' Health Study. *N Engl J Med* 1991;325:756-762.
10. Barrett-Connor E, Bush TL. Estrogen and coronary heart disease in women. *JAMA* 1991;265:1861-1867.
11. Sullivan JM, Vander Zwaag R, Lemp GF, Hughes JP, Maddock V,

- Kroetz FW, et al. Postmenopausal estrogen use and coronary atherosclerosis. *Ann Intern Med* 1988;108:358-63.
12. Mendelsohn ME, Karas RH. Estrogen and the blood vessel wall. *Curr Opin Cardiol* 1994;9:619-26.
 13. Farhat MY, Lavigne MC, Ramwell PW. The vascular protective effects of estrogen. *FASEB J* 1996;10:615-24.
 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* 1998 ;62:279-285.
 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* 1999;83:466-469.
 16. 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* 1998;280:605-613.
 17. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002;288:321-333.
 18. 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;343:522-529.
 19. 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.

20. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Selzer RH, 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.
21. Howard G, Sharrett AR, Heiss G, Evans GW, Chambless LE, Riley WA, et al. Carotid artery intimal-medial thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound. *Stroke* 1994;8:1581-7.
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* 1997;96:1432-7.
23. 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* 1998;29:1116-1121.
24. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. The Women's Health Initiative randomized controlled trial. The Women's Health Initiative steering committee. *JAMA* 2004;291:1701-1712.
25. Eaker ED, Chesebro JH, Sacks FM, Wenger NK, Whisnant JP, Winston M. Cardiovascular disease in women. *Circulation* 1993;88:1999-2009.
26. 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* 1996;335:453-461.
27. Barrett-Connor E. Postmenopausal estrogen and prevention bias. *Ann Intern Med* 1991;115:455-6.
28. Karas RH, Clarkson TB. Considerations in interpreting the cardiovascular effects of hormone replacement therapy observed in the WHI: timing is everything. *Menopausal Medicine* 2003;10:8-12.

29. 조유리, 김대중, 김하동, 최성희, 김수경, 김형진, et al. 한국인의 경동맥 내중막 두께 정상치와 죽상경화증 위험인자와의 상관관계. 대한내과학회지 2003;64:275-283.
30. Godsland IF. Effects of postmenopausal hormone replacement therapy on lipid, lipoprotein, and apolipoprotein (a) concentrations: analysis of studies published from 1974-2000. Fertil Steril 2001;75:898-915.
31. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women: the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) trial. JAMA 1995; 273:199-208.
32. Anthony MS. Effects of hormone replacement therapy on atherosclerosis. Thesis, Wake Forest University, Winston-Salem, NC; 2001.
33. Byington RP, Furberg C, Herrington DM, Herd JA, Hunninghake D, Lowery M, et al. Effect of estrogen plus progestin on progression of carotid atherosclerosis in postmenopausal women with heart disease: HERS B-Mode Substudy. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2002;22:1692-1697.
34. Westendorp IC, in't Veld BA, Bots ML, Akkerhuis JM, Hofman A, Grobbee DE, et al. Hormone replacement therapy and intima-media thickness of the common carotid artery: The Rotterdam Study. Stroke 1999;30:2562-2567.
35. Hoidis 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 Intern Med 2001;135:939-953.
36. Hashimoto M, Miyao M, Akishita M, Hosoi T, Toba K, Kozaki K, et al. Effects of long-term and reduced-dose hormone replacement therapy on endothelial function and intima-media thickness in postmenopausal women. Menopause 2002;9:58-64.

Abstract

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

Jang Yel Shin

*Department of Medical Science
The graduate School, Yonsei University*

(Directed by Professor Hyun Chul Lee)

Atherosclerosis and its complications are the major cause of morbidity and mortality in postmenopausal women. There has been numerous studies that the risk of atherosclerosis was increased in postmenopausal women, and hormone replacement therapy (HRT) has been shown to reduce the risk of cardiovascular disease in postmenopausal women. The causal role played by estrogen in the development of atherosclerosis has been discussed with regard to both its indirect effect on circulating lipid level, inflammatory markers, coagulation and fibrinolytic factors, and insulin sensitivity as well as its direct effect on endothelium-dependent vasodilation.

In 1998, the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) showed no effect on the secondary prevention of coronary heart disease after 4 years of hormone replacement therapy. However, an increased risk of coronary heart disease events was found in the HRT group in the first year of the trial, and the risk decreased in subsequent years. We investigated the influence of HRT on carotid intima-media thickness (IMT) by using high resolution B-mode ultrasonography in postmenopausal women.

According to the duration of HRT, patients were divided into never users(N=52), short-term users(N=40, over 1 year and less than 3 years), and long-term users(N=28, over three years). In 120 postmenopausal patients, the IMT of carotid artery as the index of atherosclerosis was measured by a ultrasound and the clinical and biochemical characteristics as a cardiovascular risk factors were examined.

1. Between never users and long-term users, there was a significant difference in exposed menopausal period (1.8 ± 2.3 years vs 4.3 ± 3.3 years, $p < 0.001$).
2. There was no statistical difference between groups in clinical characteristics, such as age, onset age, hypertension, diabetes, family history of coronary artery disease and smoking history. Also no difference was seen between groups in biochemical parameters, such as lipid profile, Lp(a), fibrinogen, PAI-1, and fasting blood sugar.
3. Between never users and short-term users, there is no significant difference in the mean IMT (0.71 ± 0.14 mm vs 0.66 ± 0.12 mm, $p = 0.072$). But, between never users and long-term users, there was a significant difference in mean IMT (0.71 ± 0.14 mm vs 0.62 ± 0.11 mm, $p < 0.01$).
4. Between never users and short-term user, a significant difference were seen in the maximal IMT (0.82 ± 0.22 mm vs 0.73 ± 0.15 mm, $p < 0.05$). Long-term users was associated with a statistically significant reduction of maximal IMT (0.69 ± 0.13 mm vs 0.82 ± 0.22 mm, $p < 0.01$).
5. Compared to never users, long-term users have a significant difference in relative risk for classified within upper tertiles of mean and maximal IMT (RR=0.27, 0.25, $p < 0.05$).
6. Compared to control group, there is a significant difference in the mean and maximal IMT in CEE + MPA treated group (0.71 ± 0.14 mm vs 0.63 ± 0.12 mm, $p < 0.05$ 0.82 ± 0.22 mm vs 0.70 ± 0.14 mm, $p < 0.05$). But, there is no significant difference between CEE treated group and CEE + MPA treated group.

There was no statistic difference between groups in clinical and biochemical characteristics. The mean and maximal IMT in long-term users were significantly thinner than that of never users. Also, women receiving progestins combined with estrogen had a similar thinner IMT than that of control.

According to the above results, we may probably suggest that HRT may have a beneficial effect on the primary prevention of cardiovascular disease.

Because our study was a cross-sectional study, further prospective studies are required to determine the effects of HRT on reduction of IMT.

Key Words: Postmenopausal, HRT: Hormone Replacement Therapy, Atherosclerosis, IMT: Intima-Media Thickness, Cardiovascular Disease