

여성호르몬치료를 시행하는 한국폐경여성
에서 관상동맥석회수치 (coronary artery
calcification scoring)를 이용한
관상동맥 경화증의 평가

연세대학교 대학원

의학과

구 자 성

여성호르몬치료를 시행하는 한국폐경여성
에서 관상동맥석회수치 (coronary artery
calcification scoring)를 이용한
관상동맥 경화증의 평가

지도교수 박 기 현

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2005년 12월 일

연세대학교 대학원

의학과

구 자 성

구자성의 석사 학위논문을 인준함

심사위원_____인

심사위원_____인

심사위원_____인

연세대학교 대학원

2005년 12월 일

감사의 글

본 논문이 완성되기까지 각별한 노고와 관심을 아끼지 않으신 박기현 교수님께 진심으로 감사 드리며, 논문 준비에 세심한 지도를 베풀어 주신 최규옥 교수님, 하종원 교수님과 통계 분석을 도와준 김신영 선생님, 그리고 산부인과 의국원들 모두에게 감사 드립니다.

오늘에 이 자리에 설 수 있도록 무한한 사랑과 격려로 이끌어 주신 여러 교수님들, 소중한 부모님, 그리고 친구들에게 이 논문을 드립니다.

저자 씀

목 차

그림 차례	ii
표 차례	iii
국문 요약	1
I. 서론	4
II. 연구 방법	6
III. 결과	9
IV. 고찰	16
V. 결론	21
참고 문헌	22
영문 요약	32

그림 목차

Figure 1. 76 year-old woman shows 4 calcified arteries, left main (A), left anterior descending (B), left circumflex (C), right coronary artery (D). The calcium score was calculated by multiplying area of calcification and score for peak density of each lesion. and total calcium score (Agatston score) of this woman was 1076. 8

표 목 차

Table 1. Patients characteristics	9
Table 2. Mean calcium score and prevalence of detectable calcium (score>0) by age group	17
Table 3. Pearson Correlation of HRT duration, CAD risk factors to Agatston score, volume score and calcium mass equivalents	11
Table 4. Prevalence of detectable (calcium score>0) and significant calcium in all arteries of patients with no symptoms by coronary artery disease risk factors	12
Table 5. The analysis of CACS (Agatston score /volume score/ calcium mass equivalents) and risk factors	13
Table 6. Mean calcium score and prevalence of detectable calcium (score>0) by the number of risk factors	14
Table 7. Baseline characteristics: NHS vs WHI	15

국문 요약

여성호르몬치료를 시행하는 한국폐경여성에서 관상동맥석회수치 (coronary artery calcification scoring)를 이용한 관상동맥 경화증의 평가

최근 미국보건성주도하의 WHI (Women's Health Initiatives, 2002) 연구에 의하면 여성호르몬치료중 29%에서 증가하는 관상동맥발작이 특히 60대후반의 고령여성에서 나타났으나, 50대의 폐경초기여성에서는 심근경색발작이 대조군에 비해 비슷한 양상을 보였다. NHS (Nurse's Health Study, 2000)에서는 폐경초기부터 여성호르몬치료를 시행한 경우 심근경색발작을 약 39%에서 감소시킴을 보고하였다. 두 연구결과를 종합해 볼 때 고령에서 호르몬치료에 의한 관상동맥발작이 급상승하는 것은 고령여성 (특히 65세 이상)에서 동반되는 동맥경화증과 여성호르몬에 의한 발작증상이 유관함을 보여준다. 이 시기에 여성호르몬은 동맥경화반을 불안정하게 하여 심경경색발작을 유발시키지만 동맥경화반이 아직 동반되지 않은 50대의 젊은 폐경여성에서는 여성호르몬이 심혈관질환을 보호하는 것으로 알려져 있어, 폐경여성에서 무증상동맥경화증정도를 치료전에 미리 알아 두는 것은 매우 중요하다고 할 수 있다. 따라서, 관상동맥질환의 위험도를 영상학적으로 나타낼 수 있는 coronary artery calcification scoring (CACS, 석회수치)을 한국 폐경 여성을 대상으로 실시하여 연령 및 치료기간별 관상동맥의 정도를 분석하고, 또한 CACS에 영향을 미치는 심혈관 질환의 위험 인자를 알아보았다.

2003년 3월부터 2005년 7월까지 심혈관 질환의 증상 및 과거력이 없는 120명의 호르몬 치료를 받고 있는 한국 폐경 여성을 대상으로 후향적 연구를 수행하였다. 모든 대상군에서 Multidetector row spiral computed tomography (MDCT)를 이용한 CACS를 구하였다. 그리고 혈장 지질 단백질, C-reactive protein (CRP), plasminogen-activator inhibitor (PAI) 검사를 시행하였으며, 연령, 체질량 지수, 혈압 등의 통상적 심혈관 질환 위험 인자를 조사하여 CACS와의 상관 관계를 분석하였다.

CACS는 연령이 증가함에 따라 증가되었으며, 특히 60세부터는 유의있게 증가하며, 65세이후부터는 급상승을 보였다. 또한 연령별 유병율 (Prevalence rate)도 연령이 증가함에 따라 증가되었으며, 특히 50대에서 양성율이 증가되며, 65세이상에서는 약 77%로 강한 양성을 보였다.

CACS는 환자의 연령과 비만도와 매우 유의있게 상관성을 보였으며, 혈중 CRP와도 매우 깊은 상관성을 보였으나 연령과 체질량지수를 조정한 경우는 의의도는 떨어졌다. CACS는 총 콜레스테롤, HDL 및 혈압과도 약한 상관성을 보였다. 특히 동맥경화증의 위험도가 누적될수록 CACS 및 양성율은 매우 유의 있게 증가되었으며 특히 고혈압, 고혈당 환자 가족력이 있으며, 비만한 환자의 경우는 CACS와 양성율이 그렇지 않는 경우에 비해 유의 있게 높았다. 호르몬치료기간과 CACS는 상관성이 없어, 호르몬은 동맥경화증을 유의있게 악화 또는 호전시키는 경향은 없는 것으로 사료되었다.

결론적으로 동맥경화증은 연령에 비례하여 그 정도와 유병율은 증가했으며, 특히 65세 이상에서는 매우 급속도로 증가하였으며, 동맥경화증의 위험인자 중, 나이, 비만도, 혈당, 고혈압, 가족력과는 강한 연관성이 존재하였다.

핵심 되는 말: 폐경, 호르몬 치료, Coronary artery calcification scoring (CACS, 석회수치)

여성호르몬치료를 시행하는 한국폐경여성에서 관상동맥석회수치 (coronary artery calcification scoring)를 이용한 관상동맥 경화증의 평가

<지도 박 기 현 교수>

연세 대학교 대학원 의학과

구 자 성

I. 서론

일반적으로 여성호르몬이 심혈관질환에 미치는 영향은 양호하게 작용한다는 견해와 악화시킨다는 견해로 이분화되어 왔으나,¹⁻⁵ HERS와 WHI보고가 있기 전까지는 심혈관질환을 20-50%까지 감소시킬 수 있는 것으로 알려져 왔다.⁶⁻⁷ 양호하게 작용한다는 경우의 이론은 에스트로젠이 혈장 지질 및 지질단백질을 개선하고, 혈관 확장효과에 의한 혈류증가 등을 거론한다. 즉 호르몬 치료가 죽종 형성 (atherogenic) 및 혈전 형성 (thrombogenic)에 관여하는 특정한 지질 단백질에 작용하여 지질 단백질의 효과를 개선시킨다는 것이다.⁸ 반대로 악화시킨다는 견해는 혈관 염증반응 및 혈액응고기전에 작용하여 심혈관질환을 유발한다는 이론을 제시하고 있다.⁹

2000년도 보고된 NHS (Nurse's Health Study)에서는 여성호르몬치료가 심근경색발작을 약 39%에서 감소시킴을 보고하였으나, 2002년도 보고된 WHI연구에서는 여성호르몬치료를 관상동맥발작이 29%증가된 것으로 발표하여 상반된 의견이 대두

되었다.^{6-7,10} WHI연구는 대상군의 평균연령이 63세로서, NHS의 평균연령 51세보다 대상군의 연령차이가 약 10년 이상으로, 특히 이 시기에 증가하기 시작하는 무증상동맥경화반은 여성호르몬에 작용을 받을 때, 불안정하게 되어 심근경색발작을 유발시킨다는 것이다.¹¹

관상동맥 질환의 위험도를 반영하는 지표로서 석회수치 (coronary artery calcification score, CACS)가 유용하게 사용될 수 있다. 이는 컴퓨터 전산 촬영술을 통해서 빠르고, 비침습적으로 관상동맥 내의 죽상경화판 (atherosclerotic plaque)의 정도를 정량화하는 방법으로서 기존의 트레드밀 검사나 혈관조영 촬영술보다 미래의 관상동맥질환의 위험도를 예측하는 검사로서 이점이 많은 것으로 보고되고 있다.¹²⁻¹⁴ 실제로 관상동맥의 다른 위험 인자인 비만, 고혈압, 신체질량지수, 복부 내 지방량 등과 CACS가 관련성이 있다는 여러 연구 결과들이 보고되고 있다.¹⁵⁻¹⁷

본 연구의 목적은 첫째, 관상동맥질환의 위험도를 영상학적으로 나타낼 수 있는 CACS를 폐경 여성을 대상으로 실시하여 폐경여성의 연령에 따른 동맥경화증의 변화 특히 호르몬치료가 시작되는 40-50대 여성과, 60-70대여성에서 변화를 관찰하고 또한 호르몬 치료를 받는 기간에 따라 과연 동맥경화증수치나 양성율이 변화하는지 평가하며, 동맥경화증위험요소와 CACS로 측정된 동맥경화증과의 관계를 규명하는데 있다.

II. 연구 방법

2003년 3월부터 2005년 7월까지 평소 관상동맥 질환을 의심할 만한 증상이 없고, 허혈성 심질환의 전력이 없는 여성으로서 estrogen+ progesterone 병합 요법 또는 에스트로젠단독 요법으로 호르몬 치료를 받은 120명의 폐경 여성을 대상으로 후향적 연구를 수행하였다.

각각의 여성을 대상으로 Multidetector row spiral computed tomography (MDCT)를 이용한 CACS (coronary artery calcium score, 석회수치)를 구하였다(Fig 1). 16 channel multi-slice CT (Sensation 16, Siemens, Germany)를 사용하였고, 모든 검사 시 beta-blocker를 사용하여 심박동수 분당 70회 이하를 유지토록 하였다. CACS의 정량적 분석은 Agatston score, Volume score, Calcium mass equivalent를 구하였다. Agatston score를 이용한 분석은 다음과 같이 시행하였다. 심장영상의 관상동맥부위에서 130HU이상의 density를 가지는 석회화(calcification) 부위를 모두 선택하고 선택된 각 부위에서 peak density를 측정하여 density factor를 결정하였다. 이때 2개 이하의 pixel을 가지는 부위는 background noise와 구분하기 위하여 선택에서 제외하였다. Density factor는 1에서 4까지이며 peak density가 130-199인 경우 1, 200-299인 경우 2, 300-399인 경우 3, 400 이상인 경우 4로 설정하였다. Calcium score는 \sum (각 선택부위의 면적 x density factor x slice thickness/3)이라는 공식을 이용하여

계산하였다.¹⁸ Volume score는 각각의 관상동맥에서 calcium을 함유하고 있는 화소 (voxel)의 개수와 부피를 구하여 이를 합산하여 구하였다.

또한 혈장 지질단백인 총 콜레스테롤, 저비중 지단백, 고비중 지단백, 중성 지방, lipoprotein A 와 PAI 및 염증성 반응의 표지 인자인 CRP 검사를 시행하였다. 호르몬 치료가 지질 단백질에 미치는 영향을 보기 위하여 호르몬 치료 전, 후 각각의 지질 단백질 검사를 하여 그 차이를 비교하였다. 신장과 체중을 측정하여 체질량지수 (체중/키²:kg/m²)를 구하였고, 각각의 혈압을 측정하였다.

통계 처리는 SPSS (version 12)를 사용하였다. CACS와 HRT 기간, 혈장 지질단백 수치, PAI, CRP 등의 검사 수치와 혈압, 심혈관 질환 위험 인자들 사이의 상관관계를 Pearson correlation coefficients를 통하여 분석하였으며 위험인자와 CACS의 미약한 상관관계가 미약할 것으로 예상되어, 각각의 위험인자와 CACS간의 상관분석에서는 p value<0.1를 유의수준으로 정하였다. 또한 HRT 기간과 심혈관 질환 위험 인자들 사이의 Pearson correlation coefficients를 구하였다.

두 군 사이의 비교는 T-test procedure를 사용하였고, 세 군 사이의 비교는 ANOVA test를 사용하였다. 통계학적 유의 수준은 P value < 0.05로 하였다.

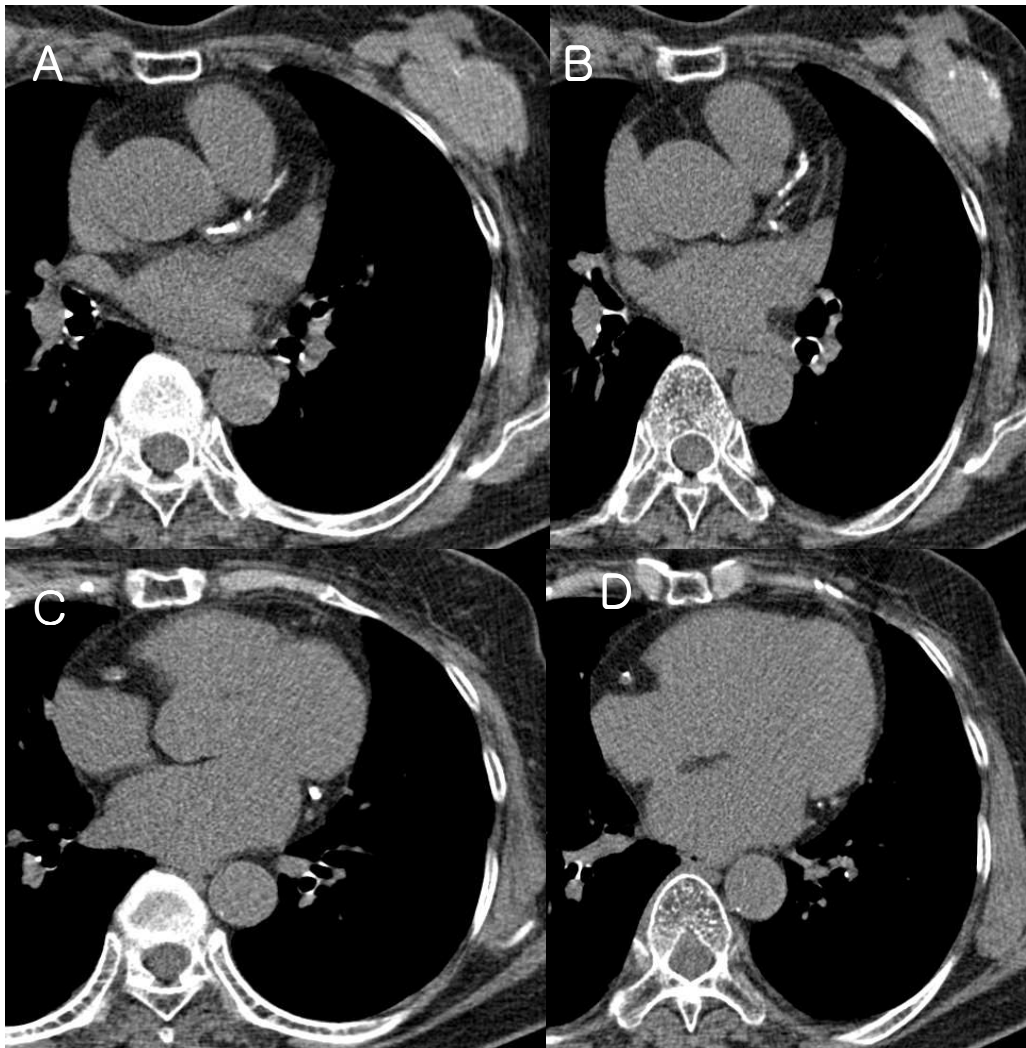


Fig 1. 76 year-old woman shows 4 calcified arteries, left main (A), left anterior descending (B), left circumflex (C), right coronary artery (D). The calcium score was calculated by multiplying area of calcification and score for peak density of each lesion, and total calcium score (Agatston score) of this woman was 1076.

III. 결과

35세부터 76세까지 (평균 연령 55.1세) 120명의 호르몬 치료를 받는 폐경 여성을 대상으로 연구를 시행하였고, 호르몬 치료의 기간은 평균 4.66년 (1년~16년)이었다 (Table 1). 56%에서는 estrogen+progesterone 병합 요법이 사용되었고, 29%에서 전자궁적출술 및 양측 난소난관 절제술을 시행한 수술력이 있었는데 이 경우 모두 estrogen 단독 요법이 사용되었다.

Table 1. Patients characteristics (n=120)

	Mean value (SD)
Age (yr)	55.1 (7.3)
Age at menopause (yr)	48.0 (3.9)
BMI (kg/m ²)	22.9 (2.6)
HRT duration (yr)	4.7 (2.8)
Total cholesterol (mg/dL)	193.2 (37.2)
LDL (mg/dL)	116.7 (35.2)
HDL (mg/dL)	57.6 (11.5)
Triglyceride (mg/dL)	129.1 (70.2)
Lipoprotein A (mg/dL)	19.5 (24.5)
PAI (ng/mL)	23.3 (13.3)
CRP (mg/L)	0.18 (0.1)
Blood pressure (mmHg)	132.8/80.4
<Systole/diastole>	(16.4/11.9)

SD : standard deviation

HRT: hormone replacement therapy

BMI: body mass index

LDL: low density lipoprotein

HDL: high density lipoprotein

PAI: plasminogen activator inhibitor

CRP: C-reactive protein

전 연구대상환자는 HRT을 투여 받았으며, 주 적응증은 안면홍조, 정서불안 및 전신통 등이었으며 기간은 평균 4.7년이였다. 평균나이는 55세로 CACS치의 변화는 크게 초래되지 않을 나이이며, 비만도 22.9%, 각종지질도 높지 않아 본 대상군은 다른 연구자들의 결과와 비교해 볼 때 비교적 심혈관질환의 저위험군으로 사료된다¹⁹(Table 1).

120명 중 70명에서 음성으로 (CACS = 0) 나타나 즉 환자의 70%에서 음성이었다. 고치는 1076점인 경우도 있어 일반적으로 편차가 높았다. CACS와 석회 수치 양성율은 각각 3방법 모두에서 50세 이하에서 3.2이하, 12%였으며, 50-54세 군은 2.4-12.8, 17.2%, 55-59세 군은 2-9, 45%, 60-64세 군은 2.6-17.4, 56%, 또한 65세 이상군은 33.1-178.7, 77%로서 65세 이상 군에서 급격히 석회수치와 유병율의 증가가 있었으며 각 나이군 간에는 유의 있는 차이가 있었다 ($p < 0.05$) (Table 2).

Table 2. Mean calcium score and prevalence of detectable calcium (score>0) by age group

Age (n)	Mean±SD of CACS			Prevalence of CACS>0
	Agatston Score ⁺	Volume Score ⁺⁺	Calcium mass Equivalent ⁺⁺⁺	
< 50 yr (25)	3.2	1.7	0.7	3 (12.0%)
50-54 (29)	12.8	9.9	2.41	5 (17.2%)
55-59 (37)	9.0	5.9	2.0	21 (56.8%)
60-64 (20)	17.4	12.2	2.6	9 (45.0%)
≥ 65 (9)	178.7	129.6	33.1	7 (77.8%)
P-value	P<0.05	P<0.05	P<0.05	P<0.05

Comparison significance at the 0.05 level (difference between means, 95% confidence limits)

+ ≥65 vs 60-64: 161.25, 82.51~239.98 / ≥65 vs 55-59: 169.68, 96.77~242.59 / ≥65 vs 50-54: 165.87, 91.01~240.72 / ≥65 vs <50: 175.53, 99.28~251.79

++ ≥65 vs 60-64: 30.49, 15.69~45.30 / ≥65 vs 55-59: 31.14, 17.36~44.93 / ≥65 vs 50-54: 30.73, 16.66~44.80 / ≥65 vs <50: 32.43, 18.09~46.77

+++ ≥65 vs 60-64: 117.34, 59.39~175.3 / ≥65 vs 55-59: 123.67, 69.7~177.6 / ≥65 vs 50-54: 119.63, 64.53~174.72 / ≥65 vs <50: 127.84, 71.71~183.97

Table 3. Pearson Correlation of HRT duration, CAD risk factors to Agatston score, volume score and calcium mass equivalents

CAD risk factors	CACS	Agatston Score	Volume score	Calcium mass equivalents
Age		0.338 (0.0002)	0.336 (0.0002)	0.333 (0.0002)
BMI		0.249 (0.006)	0.255 (0.005)	0.246 (0.007)
HRT duration		0.056 (0.587)	0.064 (0.538)	0.073 (0.482)
Total cholesterol		0.131 (0.158)	0.132 (0.156)	0.134 (0.151)
LDL		0.103 (0.263)	0.108 (0.250)	0.106 (0.256)
HDL		0.143 (0.122)	0.145 (0.121)	0.148 (0.114)
Triglyceride		0.089 (0.340)	0.090 (0.336)	0.089 (0.344)
Lipoprotein A		0.078 (0.439)	0.076 (0.454)	0.078 (0.448)

PAI	0.016 (0.870)	0.026 (0.796)	0.026 (0.791)
CRP	0.452 <0.0001	0.518 (<0.0001)	0.451 (<0.0001)
Systolic blood pressure	0.124 (0.178)	0.132 (0.153)	0.129 (0.163)
Diastolic blood pressure	0.123 (0.182)	0.123 (0.183)	0.133 (0.151)

각 위험인자와 CACS를 비교하면 연령 ($p < 0.05$), 체질량지수 ($p < 0.05$)와 유의한 상관관계가 있었으며, 총콜레스테롤 ($p = 0.13$), HDL ($p = 0.14$) 및 혈압간 ($p = 0.12$)에는 경계선상의 미약한 상관성을 보이는 경향이 있었다. CRP는 강한 상관성을 보였으나 나이와 비만도를 교정했을 때는 상관성이 소멸되었다 (Table 3).

Table 4. Prevalence of detectable (calcium score > 0) and significant calcium in all arteries of patients with no symptoms by coronary artery disease risk factors

Percentage with risk factor		Percentage with detectable Calcium deposits
Blood pressure >140/90 mmHg (48/120: 40%)	Yes	47.9%
	No	30.5%
	RR*	1.56 (95% CI, 0.99 to 2.47)
Fasting blood glucose >140 mg/dL (14/120: 11.7%)	Yes	57.1%
	No	34.9%
	RR	1.63 (95% CI, 0.97 to 2.76)
Smoking (6/120: 5%)	Yes	33.3%
	No	37.7%
	RR	0.88 (95% CI, 0.27 to 2.80)
BMI >25 kg/m ² (27/120: 22.5%)	Yes	77.8%
	No	25.8%
	RR	3.01 (95% CI, 2.02 to 4.49)
Family history (15/120: 12.5%)	Yes	60.0%
	No	34.3%
	RR	1.75 (95% CI, 1.07 to 2.85)

HDL <35 mg/dL (2/120: 1.7%)	Yes	0%
	No	38.1%
	RR	**
Cholesterol >240 mg/dL (10/120: 8.3%)	Yes	36.3%
	No	50.0%
	RR	1.37 (95% CI, 0.70 to 2.67)

* relative risk, expressed by odd ratio

** relative risk cannot be calculated because percentage with detectable calcium deposits in case of HDL<35mg/dL was zero.

Table 5. The analysis of CACS (Agatston score /volume score/ calcium mass equivalents) and risk factors

Risk factors	Chi-square test ⁺	Mann-Whitney Test [*]	Regression analysis ^{**}
Hypertension	0.054	0.036/0.078/0.064	0.561/0.536/0.588
DM	0.106	0.025/0.019/0.02	0.0008/0.0008/0.0008
Smoking	0.829	0.792/0.879/0.831	0.691/0.683/0.661
BMI >25 kg/m ²	<0.0001	<0.0001/<0.0001/<0.0001	0.005/0.002/0.004
Family history	0.054	0.008/0.006/0.007	0.002/0.004/0.003
HDL <35 mg/dL	0.269	0.294/0.320/0.304	0.359/0.366/0.377
Cholesterol>240mg/dL	0.499	0.585/0.521/0.516	0.906/0.965/0.864

+ Chi-square test for risk factors and presence of CAC

* Mann-Whitney test for the difference of CACS in the positive and negative groups of risk factors

** Regression analysis including age

*,** P-value was expressed in order of Agatston score /volume score/ calcium mass equivalents

각 위험인자 동반시 CACS와 양성율 (prevalence)과 CACS와의 상관관계를 보았다 (Table 4,5). 고혈압, 당뇨, 비만도 및 심혈관질환가족력이 있는 경우는 비동반군에 비해 매우 유의있게 석회수치양성반응을 보였다. 각위험군에 있어서 CACS

는 각각의 해당위험요인이 없는 군에 비해 당뇨, 비만도 및 심혈관질환 양성가족력에서 유의있는 차이를 보였으나, 그러나 흡연력이나 HDL 및 콜레스테롤수치는 상관성을 보이지 않았다.

Table 6. Mean calcium score and prevalence of detectable calcium (score>0) by the number of risk factors

Number of Risk factors (n)	Mean±SD of CACS			Prevalence of CACS>0
	Agatston Score ⁺	Volume score ⁺⁺	Calcium mass Equivalent ⁺⁺⁺	
0 (46)	1.1±4.2	0.7±3.1	0.2±0.7	9 (19.5%)
1 (36)	5.4±12.2	4.1±9.8	1.3±2.9	11 (30.5%)
2 (30)	38.4±84.3	29.1±62.9	7.3±15.0	19 (63.3%)
≥3 (8)	168.1±367.4	119.2±269.8	30.8±69.6	6 (75%)
P-value	0.0002	0.0004	0.0004	<0.0001

Comparison significance at the 0.05 level (difference between means, 95% confidence limits)

+ ≥3 vs* 2: 129, 50.96~208.43 / ≥3 vs 1: 162.70, 85.36~240.04

/ ≥3 vs 0: 167.09, 91.29~242.88

++ ≥3 vs 2: 23.40, 8.46~38.34 / ≥3 vs 1: 29.43, 14.86~43.99 / ≥3 vs 0: 30.57, 16.29~44.84

+++ ≥3 vs 2: 90.02, 31.43~148.6 / ≥3 vs 1: 115.13, 58.01~172.24

/ ≥3 vs 0: 118.5, 62.52~174.47

(* vs: versus)

본 대상군에서 위험요소 동반율을 보면 위험인자 1개가 120명중 36명, 2개가 30명, 3개이상인 8명이었고 (Table 6), 각 위험인자가 가중될 경우 CACS와 양성율을 보여주고 있으며, 위험인자가 없는 경우 양성율은 19.5%, 1개경우 30.5%, 2개가 63.3%, 3개이상 75%로서 가중될 경우 매우 유의있게 석회양성율과 CACS는

모두 유의 있게 증가되었다 (Table 6).

IV. 고찰

내인성 에스트로젠이 여성에서 심혈관질환 예방에 효과적이라는 것은 이미 잘 알려져 있으며,²¹⁻²⁷ 또한 여성호르몬대체요법은 폐경여성에서 심혈관질환 특히 관상동맥질환예방효과가 있는 것으로 보고되어 왔다.^{10, 28-32} 특히 NHS (Nurse's Health Study)는 장기간에 걸친 방대한 연구결과를 보고하였으며 최근 2000년에는 여성호르몬대체요법이 관상동맥질환을 39%에서 감소시킴을 보고하였다.¹⁰ 특히 저용량에서는 관상동맥뿐만 아니라 뇌졸중도 약 46%에서 감소시키는 것으로 보고하였다.¹⁰ 그러나 미국 NIH 주도하에 시행된 WHI (Women Health Initiative) study 는 종래의 이러한 개념에 정반대되는 연구결과를 2002 년에 보고하였는데, 여성호르몬대체요법이 심혈 관질환을 29%에서 증가시켰다는 것이다.⁶

Table 7. Baseline characteristics: NHS vs WHI

	NHS	WHI
Mean age or age range at enrollment (years)	30-55	63
Smokers (past and current)	6.9%	49.9%
BMI(mean)	25.1kg/m ²	28.5kg/m ²
Aspirin users	43.9%	19.1%
HRT regimen	Unopposed sequential	Continuous combined
Menopausal symptoms (flushing)	predominant	excluded

상반된 결과가 도출된 두 연구군의 특성의 차이점은 상기표 (Table 7)에 명시된 것처럼 연구 대상군이 NHS는 젊은 폐경연령층 (30-55 세)이며, WHI의 경우는 더 고령 (평균연령 63 세)이고, 비만하며, 흡연자가 좀 더 포함되어 있다는 것이다. 이 중에서도 중요한 차이점은 연령으로 사료되며, 소위 건강한 동맥경화증 (healthy atherosclerosis)이 본격적으로 동반되는 60 대 여성에서 여성호르몬치료는 동맥경화반을 불안정하게 하여 심근경색발작을 유발시킨다는 것을 주장하기도 한다.¹¹ 여성호르몬투여로 관상동맥질환이 높게 나타난 WHI 연구결과를 재 분석한 결과에서도, 관상동맥발작은 연령에 비례하여 증가하며, 특히 60 대 이상에서 증가하였으며, 폐경 후 20 년이 되는 여성에서는 상대적 위험도가 1.71 로 약 70%증가하였으나, 폐경 후 10 년 이내의 여성에서는 상대위험도는 0.89 로서 대조군과 유사하였다.³³ 그러므로 WHI의 연구결과는 젊은 폐경여성을 대변할 수 없는 것으로 사료된다.³³⁻³⁴

이상의 사실을 고려해 볼 때, 여성호르몬치료시기 (연령, 폐경 후 경과시기)가 매우 중요한 것으로 사료된다. 문헌보고에 의하면 연령에 따른 관상동맥의 변화를 보면 35 세까지는 지방선조 (fatty streak)만 있고,³⁵ 동맥경화변화는 매우 미약하나, 45-55 세에는 관상동맥에 동맥경화가 활발히 진행되는 시기이며,³⁶ 65 세 이상이 되면 이러한 변화가 합병증을 일으키는 시기이다.³⁷ 동맥경화의 후반기에는 여성호르몬이 동맥경화반의 불안정화 (Prothombotic or plaque destabilizing effect)를 일으킬 수 있으며, 그 기전은 잘 알려져 있지 않으나, matrix

metalloproteinase-9 (MMP-9)이 여성호르몬에 의해 상향조절 (up-regulation) 되고, 이는 동맥경화반에 작용하여 경화반과열 및 혈전증을 일으키는 것으로 알려져 있다. 그러나 젊은 폐경 여성에서는 MMP-9 이 작용할 동맥경화반이 동반되지 않아 여성호르몬치료에도 심근경색발작이 나타나지 않은 것으로 사료된다.³⁸ 그러므로 여성호르몬치료를 요하는 폐경 여성에서 나이와 이에 따른 관상동맥 경화 정도를 사전에 미리 측정하는 것은 매우 중요한 것으로 사료되었다. 관상동맥경화의 진행을 조사하는 방법으로서 본 연구에서 시행한 전산화단층촬영에 의한 관상동맥석회수치측정법 (CACS)을 비롯하여, MRI, 초음파 등 기타 여러 가지 방법이 있다. 이중 CACS 는 비침습적이며, 초고속스캔, 심전도동기 (EKG gating)의 기계적 특성으로 관상동맥 내 석회침착을 타 방법에 비해 매우 신속하게 많은 환자를 정확히 정량화할 수 있는 방법으로 알려져 있다.^{19,39-40}

컴퓨터 전산 촬영으로 측정된 CACS 는 조직검사로 확인된 관상동맥 죽상판의 크기와 높은 상관관계가 있는 것으로 알려져 있으며,⁴¹ 또한 일부 연구에서는 CACS 가 관상동맥질환의 위험도를 예측하는데 도움이 된다고 보고하였다.⁴²⁻⁴⁵ 또한 여성호르몬치료가 CACS 을 유의하게 낮춘다는 주장도 있는 반면,⁴⁶⁻⁴⁹ 반대되는 견해도 있다.⁵⁰⁻⁵¹

본 연구에서 연구대상자 120 명의 평균연령은 55.1 세 (35 세-70 세 분포), 평균 비만도는 BMI 가 22.9kg/m²로서 젊은 폐경 초기 여성으로서 비만하지 않았다. 한

개 이상의 심혈관질환 위험도를 가진 환자수는 61%로서 최 등이 보고한 69% 보다 낮았다.¹⁹ 모두 HRT 을 투여 받았으며, 주 적응증은 안면홍조,정서불안 및 전신통 등이었으며 호르몬치료기간은 평균 4.7 년이다.

평균 CACS 는 22.81 로서 최 등의 29.7 보다 낮았으며, 각 나이대별로 나누어 보면 각 나이군 간에 의의 있는 차이가 있었다. 50 대의 평균석회수치는 9-12 로서 타 보고자와 비교하면, 최 등의 6.2, 일본여성 6.0 과 거의 비슷하나, 윤 등의 84, 미국여성 36 보다 낮은 경향을 보였다.¹⁹ 본 연구에서 50 세에서 60-64 세까지의 변화는 9 에서 17 로 2 배 증가했으나, 최 등은 6.2 에서 43 로 7 배 증가, 윤 등은 83 에서 117 로서 1.3 배 증가, 미국과 일본의 경우도 약 2 배 증가되어 60 대가 되면 증가폭이 뚜렷하였으며, 본 연구의 경우는 65 세 이상부터, 다른 보고자들은 70 세 이상부터 현격한 증가를 보였다.¹⁹

CACS 는 환자의 연령 및 비만도와 매우 의의있게 상관성을 보였으며, 혈중 CRP 와도 매우 깊은 상관성을 보였으나 연령과 체질량지수를 조정한 경우는 의의도는 떨어졌다 (Pearson coefficients=0.256, P-value=0.356).

CRP 는 혈관 염증을 민감하게 반영하는 수치로서 대규모 전향적 연구들을 통해 CRP 가 향후의 심근경색증, 뇌졸중 등의 심혈관 질환의 위험을 예측하는 데 도움이 된다고 밝혀졌다.⁵²⁻⁵³ 그러나 CRP 와 CACS 간의 상관관계는 매우 다양하게 보고되고 있는데, 본 데이터에서와 같이 체질량지수를 교정한 후에는 상관관계가 사라지는 보고도 있다.⁵⁵⁻⁵⁶ 체질량지수와 CACS 와의 상관 관계의 유의성에 대해선

연구자에 따라 엇갈린 결과가 보고되었으나, 대상자 수가 많은 연구일수록 유의한 상관 관계가 있는 것으로 나타났다.^{19,45-46,56}

CACS 는 총 콜레스테롤, HDL 및 혈압과도 약한 상관성을 보였다. 특히 동맥경화증의 위험도가 누적될수록 CACS 및 양성율은 매우 의의 있게 증가되었으며 특히 고혈압, 고혈당 환자 가족력이 있으며, 비만한 환자의 경우는 석회수치와 양성율이 그렇지 않는 경우에 비해 의의 있게 높았다.

각 위험인자가 가중될 경우 CACS 와 양성율을 더욱 증가됨을 보여주었고, 위험인자가 없는 경우 양성율은 19.5%, 1 개의 경우 30.5%, 2 개의 경우 63.3%, 3 개 이상의 경우 75%로서 위험 인자가 가중될 경우 매우 의의있게 석회양성율과 CACS 는 모두 의의 있게 증가되었다. 위험인자와 석회수치간의 상관관계는 타보고와 비슷한 경향을 보였다.¹⁹

CACS 는 여성호르몬치료기간 동안 증가하는 경향이 없는 것으로 보아서, 호르몬치료는 동맥경화증을 의의있게 증가시키지는 않는 것으로 생각되며, 연령이 증가할수록 CACS 가 증가하는 것을 감안하면, 적어도 더 진행시키지는 것 같지는 않으나 정확한 관계를 알기 위해서는 더 많은 데이터가 필요할 것 같다.

V. 결론

결론적으로 동맥경화증은 연령에 비례하여 그 정도와 유병율은 증가했으며, 특히 65세 이상에서는 매우 급속도로 증가하였으며, 이러한 결과는 국내외의 타보고자의 견해와 일치할 뿐만 아니라, 최근에 보고된 초음파를 이용한 연령에 따른 동맥의 stiffness가 65세를 기점으로 급증한다는 견해와도 일치한다.⁵⁶ CACS는 동맥경화증의 위험인자 중, 연령, 비만도, 혈당, 고혈압, 가족력과는 강한 연관성이 존재하여, 심혈관질환이 급증하는 폐경기여성에서 여성호르몬치료 전 뿐만 아니라 심혈관질환위험인자를 지닌 환자에게도 적용함으로써 증상발작전의 무증상 동맥경화증을 스크리닝 하는데 매우 유용하게 이용될 수 있을 것으로 사료된다. CACS는 여성호르몬치료기간동안 증가하는 경향이 없는 것으로 보아서, 호르몬치료는 동맥경화증을 의의있게 증가시키지는 않는 것으로 생각되며, 연령이 증가할수록 CACS가 증가하는 것을 감안하면, 적어도 더 진행시키지는 것 같지는 않으나 더 많은 데이터가 필요할 것 같다.

VI. 참고 문헌

1. Paganini-Hill A, Henderson VW. Estrogen deficiency and risk of Alzheimer's disease in women. *Am J Epidemiol* 1994;140:256-261.
2. Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ, et al. Menopause and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1987;316:1105-1110.
3. Walsh BW, Schiff I, Rosner B, et al. Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 1991;325:1196-1204.
4. Egeland GM, Kuller LH, Matthews KA, et al. Estrogen replacement therapy and lipoprotein changes during early menopause. *Obstet Gynecol* 1990;76:776-782.
5. National Institute of Health. Third report of the national cholesterol education program expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults: Final report. Bethesda. 2002. NIH publication 02-5215
6. 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;288:321-333.
7. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. 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;280:605-613.

8. Kuller LH. Hormone replacement therapy and risk of cardiovascular disease: Implications of the results of the Women's health Initiative. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003;23:11-16.

9. Zanger D, Yang BK. Divergent effects of hormone therapy on serum markers of inflammation in postmenopausal women with coronary artery disease on appropriate medical management. J Am Coll Cardiol 2000;36:1797-1802.

10. Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, Willet WC, Speizer FE, Syamfer MJ. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. Ann Intern Med 2000;133:933.

11. Grostein F, Thomas B, Clarkson DVM, Johnn E, Manson. Understanding the divergent data on postmenopausal hormone therapy. N Engl J Med 2003;348:645-650.

12. Arad Y, Spadaro LA, Goodman K. Prediction of coronary events with election beam computed tomography. J Am Coll Cardiol. 2000;36:1253-1260.

13. Rumberger JA, Behrenbeck T, Breen JF. Coronary calcification by election beam computed tomography and obstructive coronary artery disease: a model

for costs and effectiveness of diagnosis as compared with conventional cardiac testing methods. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:453-462.

14. Shavelle DM, Budoff MJ, LaMont DH. Exercise testing and electron beam computed tomography in the evaluation of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:32-38.

15. Maher JE, Raz JA, Bielak LF, Sheedy 2nd PF, Schwartz RS, Peyser PA. Potential of quantity of coronary artery calcification to identify new risk factors for asymptomatic atherosclerosis. *Am J Epidemiol* 1996;144:943-953.

16 Arad Y, Newstein D, Cadet F, Roth M, Guerci AD. Association of multiple risk factors and insulin resistance with increased prevalence of asymptomatic coronary artery disease by an electron-beam computed tomographic study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:2051-2058.

17. Mahoney LT, Burns TL, Stanford W, et al. Coronary risk factors measured in childhood and young adult life are associated with coronary artery calcification in young adults: The Muscatine Study. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:277-284.

18. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Detrano R. Quantification of coronary calcium scoring using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:827-832.

19. 최규옥, 김민정, 최병욱, 김정호, 노기서, 김시연 외. 건강한 한국 중년층의 관상동맥 석회 수치 분포. 대한방사선의학회지 1999;41(5):885-891.
20. Isles CG, Hole DJ, Hawthorne VM, Lever AF. Relation between coronary risk and coronary mortality in women of the Renfrew and Paisley survey: comparison with men. Lancet 1992;339:702-706.
21. Barrett-Connor E, Bush TL. Estrogen and coronary heart disease in women. J Am Med Assoc 1991;265:1861-1867.
22. Maxwell SR. Women and heart disease. Basic Res Cardiol 1998;93:79-84.
23. Kanneln WB, Hjortland MC, McNamara PM, Gordon T. Menopause and risk of cardiovascular disease: the Framingham study. Ann Intern Med 1976;85:447-452.
24. Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. Menopause and the risk of coronary heart disease in women. N Engl J Med 1987;316:1105-1110.
25. Hu FB, Grodstein F, Hennekens CH, et al. Age at natural menopause and risk of cardiovascular disease. Arch Intern Med 1999;159:1061-1066.
26. Jacobsen BK, Nilssen S, Heuch I, Kvale G. Does age at natural menopause affect mortality from ischemic heart disease? J Clin Epidemiol 1997;50:475-479.

27. van der Schouw YT, van der Graaf GY, Steyerberg EW, Eijkemans JC, Banga JD. Age at menopause as a risk factor for cardiovascular mortality. *Lancet* 1996;347:714-718.
28. Grady D, Rubin SM, Petitti DB, et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1992;117:1016-1037.
29. Barrett-Connor E, Grady D. Hormone replacement therapy, heart disease, and other considerations. *Annu Rev Public Health* 1998;19:55-72.
30. Stampfer MJ, Willett WC, Colditz GA, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. A prospective study of postmenopausal estrogen therapy and coronary heart disease. *N Engl J Med* 1985;313:1044-1049.
31. Stampfer MJ, G.A. Colditz GA, Willett WC, 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.
32. Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, et al. Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996;335:453-461.

33. Speroff L, Fritz MA. Postmenopausal hormonal therapy. In: Clinical Gynecologic Endocrinology. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins;2005. p. 689–778.
34. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw J, Assaf AR, Lasser NL, et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003;349:523.
35. Strong JP, Malcom GT, McMahan CA. Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults, implications of prevention from the pathological determinants of atherosclerosis in youth study. *JAMA* 1999;281:727–735.
36. McGill HC Jr, Stern MP. Sex and atherosclerosis. *Atheroscler Rev* 1979;4:157–242.
37. Tejz C, Srong JP, Montengro MR, Restrepto C, Solberg LA. Distribution of coronary and aortic atherosclerosis by geographic location, race and sex. *Lab Invest* 1968;18:509–526.
38. Lobo RA. Evaluation of cardiovascular event rates with hormone therapy in healthy, early postmenopausal women. *Arch Intern Med* 2004;164:482–484.
39. Reed D, Yano K. Predictors of arteriographically defined coronary stenosis in the Honolulu Heart Program: comparison of cohort and arteriography series

analyses. *Am J Epidemiol* 1991;134:111-122.

40. Pearson TA, Derby CA. Invited commentary: should arteriographic case-control studies be used to identify causes of atherosclerotic coronary artery disease? *Am J Epidemiol* 1991;134:123-128.

41. Wexler L, Brundage B, Crouse J. Coronary artery calcification: pathophysiology, epidemiology, imaging methods, and clinical implications: a statement for health professionals from the American Heart Association. Writing Group. *Circulation* 1996;94:1175-1192.

42. Arad Y, Spadaro LA, Goodman K. Predictive value of electron beam computed tomography of the coronary arteries: 19-month follow-up of 1173 asymptomatic subjects. *Circulation* 1996;93:1951-1953.

43. Bostom AG, Cupples LS, Jenner JL, Ordovas JM, Seman LJ, Wilson PW et al. Elevated plasma lipoprotein (a) and coronary heart disease in men aged 55 years and younger. A prospective study. *JAMA* 1996;276(7):544-548.

44. Kuller L, Borhni N, Furberg C, Gardin J, Manolio T, O'Leary D, et al. Prevalence of subclinical atherosclerosis and cardiovascular disease and association with risk factors in the Cardiovascular Health Study. *Am J Epidemiol* 1994;139:1164-1179.

45. Arad Y, Kenneth J, Roht M, Newstein D, Alan D. Coronary calcification,

coronary disease risk factors, C-reactive protein, and atherosclerotic cardiovascular disease events. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:158-16.

46. Barrett-Connor E, Laughlin GA. Hormone therapy and coronary artery calcification in asymptomatic postmenopausal women: the Rancho Bernardo study. *Menopause* 2005;12:40-48.

47. Akhrass F, Evans AT, Wang Y, Rich S, Kannan CR, Fogelfeld L, et al. Hormone replacement therapy is associated with less coronary atherosclerosis in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5611-5614.

48. McLaughlin VV, Hoff JA, Rich S. Relation between hormone replacement therapy in women and coronary artery disease estimated by electron beam tomography. *Am Heart J* 1997;134:1115-1119.

49. Shemesh J, Frenkel Y, Leibovitch L, Grossman E, Pines A, Motro M. Does hormone replacement therapy inhibit coronary artery calcification? *Obstet Gynecol* 1997;89:989-992.

50. Schisterman EF, Gallagher AM, Bairey-Merz CN. The association of hormone replacement therapy and coronary calcium as determined by electron beam tomography. *J Womens Health Gender-Based Med* 2002;11:631-638.

51. Kuller LH, Matthews KA, Sutton-Tyrrell K, Edmundowicz D, Bunker CH. Coronary and aortic calcification among women 8 years after menopause and

their premenopausal risk factors: the healthy women study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:2189–2198.

52. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Eng J Med* 1997;336:973–979.

53. Ridker PM, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation* 1998;98:731–733.

54. Reilly M, Megan L, Wolfe A, Russell L, Daniel J. C-reactive protein and coronary artery calcification: the study of inherited risk of coronary atherosclerosis(SIRCA). *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:1851–1856.

55. Rita F, Nader R, Lauren G, Paul M, Ridker PM. Lack of association of C-reactive protein and coronary calcium by electron beam computed tomography in postmenopausal women: implication for coronary artery disease screening. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:39–43.

56. Hsia J, Klouj A, Prasad A, Burt J, Campbell L, Howard B. Progression of coronary calcification in healthy postmenopausal women. *BMC Cardiovascular Disorder* 2004;4:21–26.

57. Yakahashi K, Miura S, Mori-Abe A, Kawagoe J, Takata K et al. Impact of

menopause on the augmentation of arterial stiffness with aging. *Gynecol Obstet Invest* 2005;60:162-166.

Abstract

Evaluation of coronary artery atherosclerosis using coronary artery calcification scoring in postmenopausal women on hormonal replacement treatment in Korea

Ja Seong Koo

Department of Medicine

The Graduate School, Yonsei University

(Directed by Professor Ki Hyun Park)

According to the recent report from WHI (Women's Health Initiatives, 2002), hormone replacement therapy increases the risk of atherosclerotic events in 29% of the users(6). According to this report, myocardial infarction (MI) occurred in patients in their late 60's, but the risk of MI in women in their 50's during early post menopausal period was similar to that of the control group. In contrast, hormonal replacement decreased the risk of MI in almost 39% according to the research from NHS (Nurse's Health Study) reported almost at the same time. (40) The hypothesis accounting for the different results of these two studies is that the risk of asymptomatic atherosclerosis markedly increases in the mid-60's and hormone replacement during this period unstabilizes the atherosclerotic plaque, thus causes MI. (41) The purpose of this study is to clarify the questions raised by the two studies above by evaluating the extent of

atherosclerosis by Coronary Artery Calcification Score (CACS) in women undergoing hormonal treatment according to age and duration of treatment.

A retrospective study was conducted of medical records of 120 post menopausal Korean women without history or symptoms of cardiovascular disease who underwent hormonal treatment from March, 2003 until July, 2005. CACS was checked in all subjects using multidetector row spiral computed tomography (MDCT), the results were analyzed according to age and duration of hormonal treatment, and the risk factors of cardiovascular disease which can potentially influence the CACS were also evaluated. The serum lipoprotein, C-reactive protein (CRP), and plasminogen-activator inhibitor (PAI) levels were also checked.

CACS showed overall increase with age, but significant increase occurred from 60 years of age and increase was rapid from the age 65 and thereafter. The prevalence rate also increased with age, with especially high prevalence in the 50's and as high as 77% in patients older than 65 years. CACS showed significant correlation with age, obesity and serum CRP level but when age and BMI were adjusted, the correlation with serum CRP was statistically insignificant. CACS also showed weak correlation with total cholesterol, HDL and blood pressure. CACS and prevalence significantly increased with accumulation of risk of atherosclerosis, especially if hypertension, hyperglycemia, obesity and familial history of cardiovascular disease were present. Duration of hormone treatment and CACS showed no correlation, which means that hormone itself does not have significant protective or adverse effect on atherosclerosis.

In conclusion, prevalence and severity of atherosclerosis in post menopausal women who underwent hormone treatment increased with age, especially after the age of 65 and risk factors of atherosclerosis such as age, obesity, blood sugar level and family history showed strong correlation.

Keywords: menopause, hormone treatment, Coronary Artery Calcification Score (CACS)