

10 Years after WHI

: Hormone therapy and cardiovascular diseases

주종길, 이규섭

부산대학교 의학전문대학원 산부인과학교실

서론

심혈관질환은 여성사망의 가장 흔한 원인으로 알려져 있으며, 남녀 간 차이를 보이는데, 여성은 남성보다 10여년 늦게 심혈관질환이 발생하는 것으로 알려져 있다. 이는 에스트로겐의 심혈관에 대한 보호 작용에 의한 것으로 추측되어 왔으며, 실제로 과거의 많은 연구에서 폐경 이후에 심혈관질환의 발생이 급격히 증가하는 것이 관찰되었다.

호르몬치료가 심혈관질환의 발생을 예방한다는 것은 많은 관찰연구와 초기의 무작위 대조 연구에서 밝혀져 왔으나, WHI 연구결과 발표 이후, 많은 혼란이 있었다.¹ 심혈관질환과 유방암이 증가된다는 결과를 통해 호르몬치료는 가장 적은 용량으로 가장 짧은 기간 동안 사용하도록 대부분의 관련기관에서 권고하기에 이르렀다. 그러나 이러한 심혈관질환에 대한 유해한 효과는 이후에 이어진 분석을 통해 그 영향이 고령이거나 폐경 이후 많은 시간이 경과한 환자에 국한된다는 것이 밝혀졌다. 이와 같이 에스트로겐이 심혈관계에 미치는 영향은 연령과 폐경 이후 경과기간에 크게 영향을 받는다는 'timing hypothesis'가 제안되었다.

본 연재에서는 호르몬 치료와 심혈관질환에 관한 여러 연구와 timing hypothesis에 대하여 간략히 살펴보고자 한다.

본론

Early observational studies

과거의 관찰연구들은 일관되게 폐경기 이후의 호르몬 치료가 심혈관계에 대한 보호 작용이 있는 것으로 보고하고 있으며, 일부 문헌에서는 심혈관질환에 의한 사망을 40%까지 감소시키는 것으로 보고하고 있다.^{2,3} 대규모의 관찰연구로 Nurses' Health Study(NHS)는 70,533명

의 건강한 폐경 여성을 대상으로 20년 이상의 추적 기간을 통해 current user에서 심혈관질환의 감소를 확인하였다 (Table 1).⁴

Table 1. Risk for major CHD among current postmenopausal hormone users and nonusers, Nurses' Health Study.

Hormone Use	Person-Years of Follow-up	Cases, n	Age-Adjusted Relative Risk (95% CI)	Multivariate-Adjusted Relative Risk (95% CI)*
Never	358 125	662	1.0 (referent)	1.0 (referent)
Past	185 497	337	0.88 (0.77–1.00)	0.82 (0.72–0.94)
Current	265 203	259	0.54 (0.46–0.62)	0.61 (0.52–0.71)
<1 yt	20 091	9	0.30 (0.16–0.58)	0.40 (0.21–0.77)
1–1.9 yt	19 155	9	0.32 (0.16–0.61)	0.41 (0.21–0.80)
2–4.9 yt	78 928	60	0.47 (0.36–0.61)	0.53 (0.41–0.70)
5–9.9 yt	77 435	74	0.51 (0.40–0.65)	0.58 (0.45–0.74)
≥10 yt	69 594	107	0.69 (0.56–0.85)	0.74 (0.59–0.91)

* Adjusted for age, body mass index, history of diabetes, hypertension, high cholesterol level, age at menopause, cigarette smoking, and parental history of premature heart disease.
 † Duration of use is underestimated by an average of 1 year, since duration during each 2-year follow-up period was established at the start of each period.

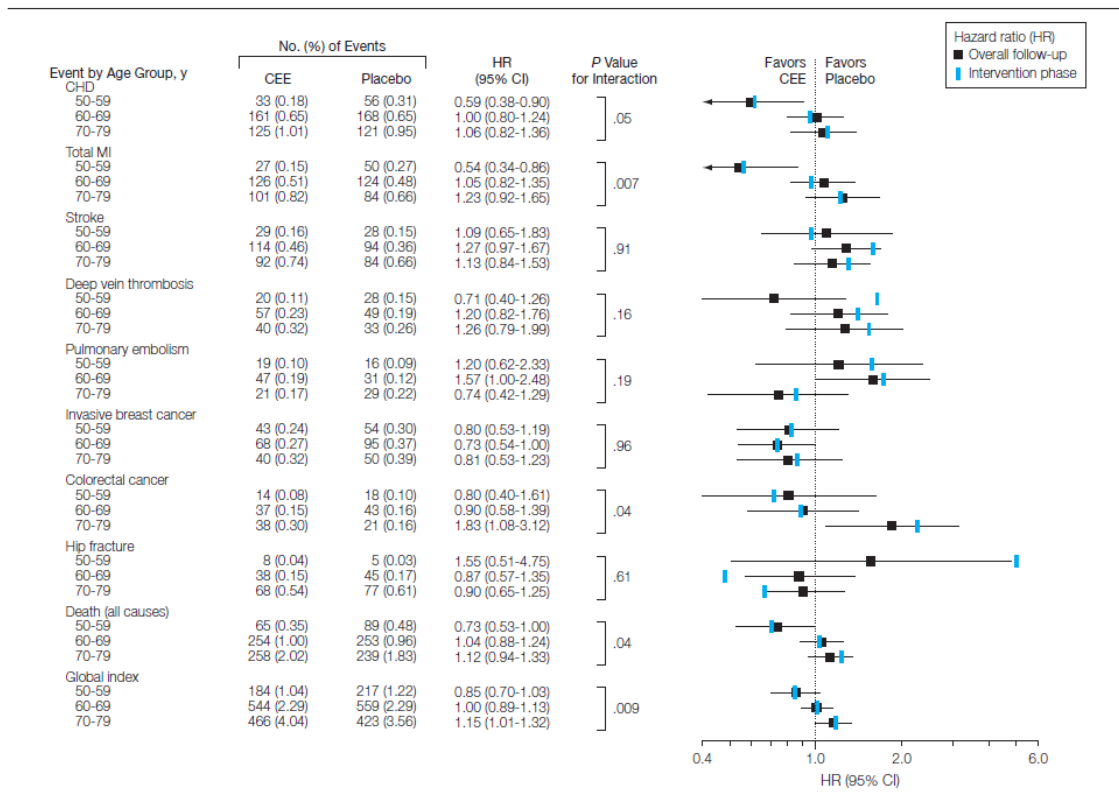
Randomized controlled trial data

많은 관찰연구들이 심혈관질환에 대한 예방효과를 보고하고 있지만, 이에 대한 RCT들은 거의 없다. 대리 표지자 (surrogate marker)를 이용한 몇몇 RCT들이 있는데, Hodis 등은 심혈관질환의 병력이 없는 222명의 폐경여성을 대상으로 carotid artery intima-media thickness (IMT)를 통해 subclinical atherosclerosis의 진행정도를 비교하였는데, 2년 간의 호르몬 투여군에서 유의한 진행감소를 보고했다.⁵

그러나, WHI 연구에서는 반대의 결과를 보고하였는데, WHI 연구는 심혈관질환의 예방을 end point로 하였다는 점에서 그 반향이 더 크다고 할 수 있다. WHI 연구의 E-P arm에서는 coronary heart disease (CHD)의 발생이 유의하게 증가하였고 (HR 1.29, 95% CI: 1.02-1.63), E only arm에서는 호르몬 치료의 이점을 확인할 수 없었다 (HR 0.91, 95% CI: 0.72-1.15). 이와 같은 연구결과에 따라 호르몬 치료가 현저히 감소되었으며, 호르몬 치료에 대한 권고안도 많은 변화가 있었다. 그러나 초기의 분석 결과와 다르게 이후에 발표된 추가적인 분석이나 추적관찰에서 그 결과에 의문점이 생겼는데, E-P, E only arm 모두에서 폐경 10년 이내의 비교적 젊은 여성에서는 호르몬치료 시에 통계적으로 유의하지는 않으나 CHD의 발생이 감소하였으며, 위험이 증가한 군은 폐경 이후 10년 이상의 시간이 지난 여성에 한정되는

것으로 나타났다.6 E only arm에 참여했던 여성 중에서 연구가 종료된 후에도 지속적으로 호르몬치료를 받은 여성에서는 총 10.7년의 관찰기간동안 전 연령층에서 CHD의 발생이 증가하지 않았으며 (HR 0.97, 95% CI: 0.75-1.25)10, 이를 연령별로 분석한 경우, 젊은 폐경여성에서는 CHD의 유의한 감소가 있었고 (HR 0.59, 95% CI: 0.39-0.90), 고령의 여성에서도 통계적으로 유의한 위험의 증가는 확인되지 않았다 (Figure 1).7

Figure 1. Cumulative annualized incidence rates for clinical outcomes in the Women's Health Initiative Estrogen-Alone Trial According to 10-year age groups at enrollment.



또한 E only arm에 참여한 여성 중 일부에서 연구 종료 후 1.3년에 시행한 coronary artery calcification 측정에서 위약군에 비해 20-40%의 calcified plaque의 감소를 보였다.8

Observational study와 RCT 간의 차이점

WHI 연구 결과가 과거의 관찰연구와는 너무나 상이하게 나타남에 따라 그 원인에 대한 지

적들이 많이 있는데, 가장 먼저 지적되는 사항은 대상군의 차이이다. 관찰연구는 폐경이 되는 시기에 폐경증상의 완화를 위해 호르몬 치료를 시작한 여성들이 대부분으로, 이 여성들은 치료를 지속적으로 계속하는 경향을 보여, 10-15년 이상의 장기적인 추적관찰이 이루어졌다. 그러나 WHI 연구에서는 비교적 고령에서 호르몬치료를 시작하여 평균 연령이 63세였으며, BMI도 비교적 높았고, 안면홍조와 같은 증상을 지닌 여성이 비교적 적게 포함되었으며, 전반적으로 짧은 기간 동안 치료와 추적관찰이 이루어졌다.

추적기간의 차이는 호르몬의 영향을 발견하는데 주요한 변수의 하나가 될 수 있다. 혈관 내 축적된 지질이 유의한 plaque를 형성하는데는 수년이 필요한 것으로 알려져 있고, mice를 이용한 동물실험에서 에스트로겐은 plaque의 초기 형성은 예방하지만, 이미 형성된 병변의 진행에는 별다른 영향을 미치지 못하는 것으로 밝혀져, 충분한 기간 동안 호르몬 치료가 시행되어야, 혈관에 대한 이득을 확인할 수 있을 가능성이 있다.⁹ WHI E only arm에서 심혈관질환에 대한 예방효과는 7년이 경과한 후에 명확해지는데 1-6년 사이에는 HR 1.08 (95% CI: 0.86-1.36) 이었으나, 7-8년에는 HR 0.46 (95% CI: 0.28-0.78)이었다.¹⁰ E-P arm에서도 젊은 폐경여성의 심혈관질환이 감소하는 경향이 통계적 유의성은 없으나, 6년 이후에 확인되었다.¹¹

Timing hypothesis

이와 같은 젊고 건강하고 비교적 폐경시기가 가까운 여성과 고령의 여성에서의 호르몬 치료에 따른 영향의 차이는 'timing hypothesis'에 의해 설명이 된다. 이는 젊은 폐경여성에서는 호르몬 치료가 심혈관질환의 예방에 유익한 영향을 미칠 수 있는 시기이나, 고령에서는 이러한 이점을 가질 수 있는 시기가 지난 것으로 여겨진다. Timing hypothesis에 대한 직접적인 연구는 현재까지는 거의 없으나, 간접적으로 결과를 유추해 볼 수 있는 자료로, 앞서 언급한 WHI E only arm에서의 postintervention follow-up observation 연구를 통해 CHD와 심근경색의 유의한 감소를 젊은 폐경여성에서 확인할 수 있었고, Salpeter 등은 23개의 RCT를 포함한 meta-analysis를 통해 폐경 후 10년 이내 또는 60세 이하의 여성 (early postmenopause)과 폐경 후 10년 이상 또는 60세 이상의 여성 (late postmenopause)으로 나누어 분석한 결과, early postmenopause에서 유의한 심혈관질환 (myocardial infarction or cardiac death)의 감소 (OR 0.68, 95% CI: 0.48-0.96)를 보고하였고, late postmenopause

군에서는 유의한 차이가 없음 (OR 1.03, 95% CI: 0.91-1.16)을 보고하였다.¹²

Venous thromboembolism (VTE)

호르몬치료가 VTE를 증가시키는 것은 잘 알려져 있으나, 이에 대해서는 에스트로겐의 투여 경로와 용량, 함께 투여되는 프로게스토겐의 종류에 따른 차이를 고려해야한다.

경구 에스트로겐은 VTE 위험도의 증가와 유의한 관련이 있었으나 (OR 2.5, 95% CI: 1.9-3.4), 경피 에스트로겐을 사용한 경우, 위험도의 증가가 관찰되지 않았다 (OR 1.2, 95% CI: 0.9-1.7).¹³ 경구 에스트로겐의 위험성은 복용 첫 해에 가장 높게 나타났고, 이후에 감소되며, 복용을 중단하면, 위험성이 never user와 동일해 지는 것으로 보고되고 있다.

에스트로겐의 용량과 VTE의 증가와 관련해서는 최근의 보고에서 경구 에스트로겐에서는 고용량에서 위험성이 증가한다는 보고가 있으며, 이러한 증가는 경피 제제에서는 발견되지 않았다.¹⁴

프로게스토겐의 종류에 대해서는 French E3N cohort study에서 경구 에스트로겐의 사용 시에 VTE의 위험이 증가하며, 병용 투여된 프로게스토겐의 종류에 따라서도 결과가 상이하게 나타났는데, micronized progesterone, pregnane, nortestosterone 제제에서는 추가적인 위험의 상승이 없으나, norpregnane 유도체에서는 위험도의 상승을 보였다 (OR 1.8, 95% CI: 1.2-2.7).¹⁵ 그러나, 이와 관련해서는 앞으로 더 많은 연구가 진행되어야 프로게스토겐의 효과를 명확히 할 수 있을 것이다.

결론

심혈관질환은 매우 유병률이 높고 여성 건강에 주요한 부분으로 폐경기는 이러한 심혈관질환의 위험 관리에 중요한 시기이다. 폐경이 찾아오면 여러 증상으로 인해 많은 여성이 의료기관을 찾게 되고 이 시기에 적절한 건강관리가 이루어지면 폐경기 이후의 여성 건강관리에 많은 이득을 줄 수 있을 것으로 생각되며, 때문에 이 시기에 적절한 관리는 매우 중요하다.

호르몬치료는 WHI 연구결과 발표 이후에 많이 감소하였으나, 후속된 연구와 재분석을 통해 적절한 시기에 호르몬치료가 시작되면 건강상에 많은 이득을 줄 수 있음이 밝혀지고 있다. 심혈관질환의 발생은 호르몬의 변화 뿐 아니라, 유전이나 생활습관, 환경적 인자 등의

영향도 많이 받으며, 호르몬 치료의 시행은 심혈관질환 이외에도 유방암 등 다른 질환이나 폐경기 증상의 정도 등과도 관련이 있기 때문에 단순히 심혈관질환의 위험도 증감만으로 시행 여부를 결정하기는 어렵다. 그러나 적절한 개별화를 통해 호르몬 치료의 이점을 가질 수 있는 대상 여성의 선별이 이루어진다면, 많은 부분에 있어 건강상의 이점을 가질 수 있을 것이며, 심혈관질환의 예방에도 도움을 줄 수 있을 것으로 생각된다.

참고문헌

1. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL et al. 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.
2. Stampfer MJ, Colditz GA. Estrogen replament therapy and coronary heart disease: a quantitative assessment of the epidemiologic evidence. Prev Med 1991; 20: 47-63.
3. Barrett-Connor E, Grady D. Hormone replacement therapy, heart disease, and other considerations. Annu Rev Public Health 1998; 19: 55-72.
4. Grodstein F, Manson JE, Colditz GA et al. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. Ann Intern Med 2000; 133: 933-41.
5. Hodis HN, Mack WJ, Lobo RA et al. Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial Research Group. Estrogen in the prevention of atherosclerosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 2001; 135: 939-53.
6. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. JAMA 2007; 297: 1465-77.
7. LaCroix AZ, Chlebowski RT, Manson JE et al. WHI Investigators. Health outcomes after stopping conjugated equine estrogens among postmenopausal women with prior hysterectomy: a randomized controlled trial. JAMA 2011; 305: 1305-14.
8. Prentice RL, Langer RD, Stefanick ML et al. Women's Health Initiative investigators. Combined analysis of Women's Health Initiative observational and clinical trial data on postmenopausal hormone treatment and cardiovascular disease. Am J Epidemiol 2006; 163: 589-99.
9. Rosenfeld ME, Kauser K, Martin-McNulty B et al. Estrogen inhibits the initiation of fatty streaks throughout the vasculature but does not inhibit intra-plaque hemorrhage and the progression of established lesions in apolipoprotein E deficient mice.

Atherosclerosis 2002; 164: 251-9.

10. Harman SM, Vittinghoff E, Brinton EA et al. Timing and duration of menopausal hormone treatment may affect cardiovascular outcomes. *Am J Med* 2011; 124: 199-205.

11. Toh S, Hernandez-Diaz S, Logan R et al. Coronary heart disease in postmenopausal recipients of estrogen plus progesterin therapy: does the increased risk ever disappear? A randomized trial. *Ann Intern Med* 2010; 152: 211-7.

12. Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E et al. Brief report: coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women. A meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2006; 21: 363-6.

13. Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GD et al. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008; 336: 1227-31.

14. Renoux C, Dell'Aniello S, Suissa S. Hormone replacement therapy and the risk of venous thromboembolism: a population-based study. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 979-86.

15. Canonico M, Fournier A, Carcaillon L et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of idiopathic venous thromboembolism: results from the E3N cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30: 340-45.