

Hormone therapy, stroke & cognitive function

김훈

(서울대병원 산부인과)

1. 서론

뇌졸중은 뇌의 혈관 질환으로 유발된 지속적인 신경학적 손상으로 정의할 수 있으며 연령을 보정하였을 때 연간 발생율은 고소득 국가에서 100,000명당 연간 94명 정도 발생하는 것으로 알려져 있고, 최근 들어서는 감소 경향이 관찰되고 있으나 연령에 따라 발병율은 증가한다. 의학의 발달로 평균 수명이 증가하면서 고령화 사회로 급격히 진행하고 있는데, 서구의 경우 2050년이 되면 65세 이상 인구가 30%를 차지할 것으로 보인다. 국내의 경우에도 예외는 아니어서 38.2%로 세계 최고 수준에 이를 전망이다, 이로 인해 노령 인구의 10%는 알츠하이머병에 이환될 수 있고, 20-30%는 알츠하이머병의 전단계인 경도의 인지 장애를 호소할 수 있다고 예상되고 있다. 이에 따른 사회경제학적 비용 역시 급격히 증가하여 한 보고에 따르면 영국의 경우 치매 환자의 사회적 비용은 31조원에 이르며 향후 20년 이내에 63조원에 달할 것으로 보고하고 있다. 만약 심각한 인지 기능 장애를 1%라도 줄일 수 있다면 장기간에 걸친 사회경제학적 비용의 지출을 크게 감소시킬 수 있기 때문에 각국에서는 앞다투어 신경계 연구를 진행하고 있으며 특히 여성의 경우 기대 수명이 남성보다 길고 치매의 위험이 남성보다 크기 때문에 여성에서의 치매의 예방과 치료는 중요한 의미를 갖는다. 본 연재에서는 최근 호르몬 치료와 뇌졸중, 치매에 관한 연구 결과를 중심으로 살펴보고자 한다.

2. 여성호르몬과 뇌졸중

뇌졸중의 위험인자로써 고혈압, 흡연, 허리-골반 둘레의 증가, 식습관, 신체활동의 감소, 당뇨, 음주, 정신적 스트레스, 우울증 등이 있으며 연령이 증가하면서 지속적으로 증가하는 양상이 관찰된다. 남성에 비해 여성은 연령 대비 빈도가 낮으나 기대 수명이 길기 때문에 평생 동안 뇌졸중에 이환될 확률은 남성보다 높다고 알려져 있으며, 또한 조기 폐경과 수술에 의한 폐경 역시 뇌졸중의 위험을 증가시킬 수 있다. 일반적으로 첫 발병 연령은 남성보다 늦어 평균 75세에 발병하는 것으로 보고되고 있고, 이러한 발병 양상에 영향을 미치는 중요한 인자로 여성호르몬이 제시되고 있다. 여성호르몬은 뉴런, 혈관 내피세포 및 근육, 혈액 내 다양한 인자들에 영향을 미쳐 뇌졸중과 관련이 있을 것으로 생각되고 있다.

(1) Women's Health Initiative (WHI) 이전 연구

약 30여개의 관찰 연구의 리뷰에서는 호르몬 치료가 뇌졸중에 좋은 효과를 보이지는 않는다고 보고하였는데, 이는 관상동맥질환의 위험을 감소시킬 수 있을 것으로 생각되었던 것과는 상반된 연구결과였다. WHI 이전에 2개의 대규모 전향적 임상 연구가 보고되었는데, 이

연구들은 이미 혈관 질환이 있는 여성들을 대상으로 한 이차 예방 연구였다. 연구 기획 당시에는 호르몬 치료가 심혈관질환을 예방할 수 있을 것으로 보였던 시기였기 때문에 기존의 환자들을 대상으로 이차 예방 목적의 연구가 수행되었다. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS)는 2,763명의 관상동맥질환을 가진 폐경 여성 (평균 연령 67세)을 대상으로 약 4년 동안 estrogen-progestin 치료와 위약을 투여하였던 연구였고, 호르몬 치료에 의해 LDL-cholesterol을 11% 낮추고, HDL-cholesterol을 증가시키는 콜레스테롤 개선 효과를 보였으며 허혈성 뇌졸중에 대해서는 통계적으로 유의한 결과를 보이지는 않았다.

Women Estrogen Stroke Trial (WEST) 에서는 90일내 허혈성 뇌졸중이나 일과성 허혈발작을 경험한 평균 연령 71세의 폐경 여성 660여명을 대상으로 뇌졸중 치료와 함께 17β-E2 1mg과 위약을 투여하였다. 연구 결과 뇌졸중 재발이나 사망률에 있어서는 유의한 차이는 없었지만 fatal stroke의 발생이 증가하는 양상이 관찰되어 뇌졸중 환자에서 이차 예방 목적으로는 효과적이지 않았다.

(2) WHI 연구

WHI 연구 중 EPT 연구는 자궁이 있는 여성 16,608명을 대상으로 8,506명에서 conjugated equine estrogen 0.625mg, medroxyprogesterone acetate 2.5mg을 처방하였으며 8,102명에서는 위약 (placebo)를 처방하고 5.2년간 추적 관찰을 시행하였다. EPT 군에서는 허혈성 뇌졸중의 위험도가 1.41로 유의하게 증가하는 양상이 관찰되었다. 또한 ET 군은 5,310명에서 conjugated equine estrogen 0.625mg을 처방하였으며 5,429명에서는 placebo를 처방하고 6.8년간 추적관찰을 시행하였는데 EPT 군과 유사하게 상대위험도가 1.39로 증가하였다. 뇌졸중과 연관이 있는 요인을 찾기 위하여 subgroup analysis를 수행하였으나 고위험군에 해당하는 요인을 찾을 수는 없었는데, EPT군과 ET군을 통합하여 분석한 연구에서는 50-59세 사이에 호르몬 치료를 시작한 경우 뇌졸중의 위험은 증가하지 않는 것으로 보고되었다. 또한 폐경 이후 5년이 지나지 않은 경우 뇌졸중의 빈도 증가는 통계적으로 유의하지 않았다.

3. 여성호르몬과 인지 기능

여성호르몬 수용체 (estrogen receptor, ER)는 그 종류에 따라 주로 분포하는 영역이 다르게 나타나고 있는데, ER-α는 기저 전두엽 (frontal lobe)의 cholinergic neuron에서 주로 분포하며 ER-β는 해마 (hippocampus)와 대뇌피질 부위에 존재한다고 보고되고 있다. verbal memory, working memory 및 획득 과정과 연관된 편도체 (amygdala), 해마 (hippocampus), 전두엽 (frontal lobe)에서 발견되고 있다. 특히 해마는 단기 기억을 장기 기억으로 consolidation을 하는 부분으로 기억력 장애, 치매 등과 밀접한 관련이 있으며 전두엽을 포함하는 prefrontal cortex는 집중, 지각, 판단력, 문제 해결 등에 영향을 미친다고 보고되고 있다. 또한 동물실험에서는 난소를 제거하였을 때 학습 능력의 감소를 초래하였고, 호르몬을 투여하였을 때 공간 지각과 관련된 학습 능력의 증진이 보고된 바 있다. 이와 같이 여성호르몬이 신경계에 좋은 영향을 미친다고 보고되고 있는데, 특히 치매와 관련된 neuroprotective effect를 보이는 기전으로는

신경 전달 물질의 조절, 세포 자멸사의 감소, 면역에 미치는 역할, β -amyloid 및 tau 단백질에 미치는 역할 등을 들 수 있다.

여성호르몬은 위에 언급한 기전을 통해 노화와 연관된 인지 기능 장애, 치매와 연관이 있을 가능성이 있다. 뿐만 아니라 여성호르몬은 혈관 내피 및 면역계에 작용할 수 있으므로 2차적으로 인지 기능에 영향을 미칠 수 있다.

4. 여성호르몬과 치매 (dementia)

치매는 ‘주요한 인지 기능의 장애’로 정의할 수 있는데, 주로 사회적 혹은 직업적인 기능과 연관된 인지 기능의 손상이 동반된다. 서양에서는 알츠하이머병이 노년층에서 가장 중요한 치매의 원인이며 아시아에서도 알츠하이머병이 가장 중요한 원인이나 혈관성 치매가 서양에 비해서 좀더 높은 비율을 차지한다. 그러나 대부분의 치매는 한 가지 원인만으로 발생하지는 않고 2가지 질환이 혼재하는 양상을 보이고 있다. 현재까지 여성호르몬과 치매에 관한 주요한 연구들은 주로 알츠하이머병에 관하여 보고하고 있는 바 본 연재에서도 역시 주로 알츠하이머병과 관련된 내용을 언급하고자 한다. 알츠하이머병은 수년 간에 걸쳐 서서히 진행하며 60세 이전에는 드물게 발병하고 처음 나타나는 증상은 주로 최근의 일을 기억하지 못하는 것이다. 이외의 다른 인지기능 손상도 동반되나 초기에는 뚜렷하지 않은 경우가 많다.

(1) 알츠하이머병 환자에서의 호르몬 치료

1980-1990년대에 시행된 몇몇 연구에서는 알츠하이머병 환자에서 여성호르몬을 투여하였을 때 인지 기능의 호전을 보고한 바 있다. 그러나 이들 연구는 십수명의 환자들을 대상으로 한 소규모 연구였으며 알츠하이머병의 진단 기준이 통일되지 않았고 추적 관찰 기간이 12주 정도로 매우 짧아서 의미 있는 연구라 보기는 어렵다. 2000년 보고된 무작위 이중맹검 연구에서는 과거력상 자궁절제술을 시행한 120명의 알츠하이머병 여성을 대상으로 1년간 여성호르몬 단독 치료를 시행하였는데 두 군간에 인지 기능의 차이는 관찰되지 않았다.

(2) 폐경 여성을 대상으로 한 연구에서 호르몬 치료와 알츠하이머병 혹은 치매의 관련성

Tang 등은 폐경 여성 1100여명 (평균 연령 74.2세)을 대상으로 호르몬 치료 여부에 따라 군을 나누어 추적 관찰을 시행하고 호르몬 치료를 시행했던 군에서 알츠하이머병의 위험도가 0.40 (95% 신뢰 구간 0.22-0.85)으로 감소하였다고 보고하였다. 다만 이 연구는 과거력상 호르몬 치료를 시행했던 사람은 모두 치료군으로 분류하였고, 자궁절제술을 시행한 환자를 포함하여 조사한 연구이다. Seshadri 등은 영국 General Practice Research Database를 기반으로 하여 호르몬 치료를 시행했던 환자 11만명과 사용하지 않은 10만8천명을 대상으로 하여 알츠하이머병의 위험도를 보고하였는데, 두 군 사이에 위험도는 통계적으로 차이를 보이지 않았다. 이 연구의 대상 중 83%는 60세 미만의 상대적으로 젊은 여성이었고 호르몬 치료는 경구 여성호르몬 제제뿐만 아니라 경피용 제제를 포함하였으며, 알츠하이머병의 진단에 대

해서 연구자 2인이 의무기록을 조사하여 진단을 확인하였다. 1889명의 여성을 대상으로 한 Cache county study 에서는 호르몬 치료군에서 알츠하이머병의 위험도가 0.41 (95% 신뢰구간 0.17-0.86)로 감소하였는데, 현재 호르몬 치료 중인 여성에서는 알츠하이머병의 위험도에 차이가 없었지만 과거에 호르몬 치료를 받았던 적이 있었던 경우 치매의 위험도가 0.33 (95% 신뢰구간 0.15-0.65)로 감소하였다고 보고하여 폐경 직후에 호르몬 치료를 시작하는 경우 이점이 있을 가능성을 시사하고 있다. 관찰 연구 14개를 대상으로 호르몬 치료와 치매와의 관련성을 보고한 메타분석에서는 알츠하이머병으로 발병할 가능성이 44% 감소하였다고 보고하였으며, 또다른 메타 분석에서도 역시 치매 발병 가능성이 29% 감소하였다고 보고하여 일반적으로 관찰 연구에서는 호르몬 치료의 순기능이 부각되었다.

최근 보고된 Women's Health Initiative (WHI) 연구의 ancillary study인 WHI memory study (WHIMS)는 65세 이상의 여성을 대상으로 매년 modified mini-mental state examination (3MSE)를 시행하고 연구 결과를 보고하였는데 여성호르몬-황체호르몬 치료군(EPT)에서 probable dementia의 위험도가 2.05 (95% 신뢰구간 1.21-3.48)로 증가되었다고 보고하였고, 여성호르몬 단독치료군(ET)에서는 1.49로 증가 소견을 보였으나 통계적 유의성은 관찰되지 않았다. 또한 치매의 아형별 분류에서는 EPT 연구에서 혈관성 치매의 빈도가 위약군에 비해 높게 나타났고 알츠하이머병의 빈도는 비슷하였으나 통계적인 위험도는 제시되지 않았다.

그리고 WHIMS는 일반적인 임상 환경과는 다른 65세 이상의 여성을 대상으로 하였으므로 상대적으로 치매의 위험도가 증가되어 있는 상태로 볼 수 있다. 따라서 연구 기간 동안 치매로 진단된 환자는 이미 연구 시작 단계에 임상적으로 드러나지 않은 치매에 이환되어 있을 가능성이 있다. 또한 Zandi 등이 보고한 바와 같이 window of opportunity가 존재한다면 WHIMS에서는 상대적으로 연령대가 높은 환자를 대상으로 하였기 때문에 기존의 관찰 연구와는 다른 결과를 보였을 가능성이 있다. 또한 EPT군에 대한 연구에서는 3년째부터 3MSE 점수에 차이가 있었고 비치료군에서 점수 변화가 더 컸다고 보고하였으나, 연령이 증가하는데에도 불구하고 MMSE 점수가 호전되는 소견을 보여 재현성에 문제가 있을 가능성이 있다. 또한 추적 관찰 기간 중 치매가 있다고 진단된 여성에서는 호르몬 치료 여부에 따른 MMSE 점수의 차이를 보이지 않아 disease course에 영향을 주지 않을 가능성을 시사하고 있다.

최근 호르몬 치료와 유방암에 관한 연구에서 약제의 종류에 따라 유방암의 위험도가 달라질 수 있다고 보고한 바 있는데, 신경계에 미치는 영향 역시 여성호르몬 및 황체호르몬의 종류에 따라 다를 가능성이 있다. 따라서 WHIMS는 1가지 호르몬 치료제에 대한 연구이기 때문에 다른 호르몬 제제에 동일한 결과를 기대하기는 어렵다.

(3) 폐경 여성을 대상으로 한 연구 해석시 고려할 사항

관찰 연구는 실제로 임상에서 처방하는 환자들을 대상으로 분석하기 때문에 환자의 연령 등 실제 상황을 잘 반영할 수 있다는 장점이 있지만, 호르몬 치료를 받는 환자들의 경우 교육 정도나 사회경제적 상황이 더 좋은 사람들이 치료를 받게 될 가능성이 더 높다는 문제점이 있으며, 심혈관 질환의 위험도가 낮기 때문에 혈관성 치매의 가능성이 낮으므로

healthy user effect를 보이게 될 가능성이 있다. 또한 무작위 대조군 연구의 경우 negative result를 보인다 하더라도 출판될 가능성이 높지만, 관찰 연구의 경우에는 폐기될 가능성이 높기 때문에 publication bias의 가능성 역시 배제할 수 없다.

5. 결론

현재까지 보고된 여러 연구들을 종합해 보면 폐경 전 여성은 여성 호르몬이 중요한 역할을 하여 뇌졸중을 포함한 여러 심혈관계 질환의 예방 효과를 보고 있을 것으로 생각된다. 그러나 호르몬 치료를 뇌졸중의 재발 및 예방 목적으로 사용하기에는 근거가 희박한 상태이다. 최근 WHI 연구 결과에 의거하면 폐경 초기의 호르몬 치료는 심혈관계 질환의 위험은 높이지 않으므로 증상 호전 목적으로 사용하는 것은 이득이 있을 것으로 보인다.

인지 기능과 관련하여 관찰 연구에서는 호르몬 치료의 이득이 있을 것으로 보고되고 있으나 비뿔림의 가능성이 있고, 임상 연구에서는 이점을 보여주지 못하였으나 일반적인 임상상과 차이가 있는 대상을 선정하였다는 문제점이 있다. 폐경 직후 호르몬 치료를 시작한 경우 인지 기능에 좋은 영향을 줄 가능성이 있으나, 앞서 기술한 여러 가지 문제점을 보완한 추가 연구가 필요하다.

참고문헌

- Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol* 2009;8:355 – 69.
- O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, et al . Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet* 2010;376:112 – 23.
- Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Anderson CS. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. *Lancet Neurol* 2003;2:43 – 53.
- Petrea RE, Beiser AS, Seshadri S, Kelly-Hayes M, Kase CS, Wolf PA. Gender differences in stroke incidence and poststroke disability in the Framingham heart study. *Stroke* 2009;40: 1032 – 7.
- Simon JA, Hsia J, Cauley JA, et al . Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS). *Circulation* 2001;103:638 – 42.
- Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel SM, Suissa S, Horwitz RI. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001;345:1243 – 9.
- Wassertheil-Smoller S, Hendrix S, Limacher M, et al. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative: a randomized trial. *JAMA* 2003;289:2673 – 84.
- Hendrix SL, Wassertheil-Smoller S, Johnson KC, et al . Effects of conjugated equine estrogen on stroke in the Women's Health Initiative. *Circulation* 2006;113:2425 – 34.
- Evans D, Ganguli M, Harris T, Kawas C, Larson EB. Women and alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1999;13:187-9.
- Lopez OL, Jagust WJ, DeKosky ST, Becker JT, Fitzpatrick A, Dulberg C, et al. Prevalence and classification of mild

cognitive impairment in the Cardiovascular Health Study Cognition Study: part 1. *Arch Neurol* 2003;60:1385-9.

McCrone PS, Dhanasiri A. Paying the Price. The Cost of Mental Health Care in England to 2026. In. United Kingdom: Kings Fund, 2008.

Zandi PP, Carlson MC, Plassman BL, Welsh-Bohmer KA, Mayer LS, Steffens DC, et al. Hormone replacement therapy and incidence of Alzheimer disease in older women: the Cache County Study. *JAMA* 2002;288:2123-9.

Shughrue PJ, Lane MV, Merchenthaler I. Comparative distribution of estrogen receptor-alpha and -beta mRNA in the rat central nervous system. *J Comp Neurol* 1997;388:507-25.

Shughrue PJ, Scrimo PJ, Merchenthaler I. Estrogen binding and estrogen receptor characterization (ERalpha and ERbeta) in the cholinergic neurons of the rat basal forebrain. *Neuroscience* 2000;96:41-9.

Gibbs RB. Estrogen therapy and cognition: a review of the cholinergic hypothesis. *Endocr Rev* 2010;31:224-53.

Frye CA, Duffy CK, Walf AA. Estrogens and progestins enhance spatial learning of intact and ovariectomized rats in the object placement task. *Neurobiol Learn Mem* 2007;88:208-16.

Singh M, Meyer EM, Millard WJ, Simpkins JW. Ovarian steroid deprivation results in a reversible learning impairment and compromised cholinergic function in female Sprague-Dawley rats. *Brain Res* 1994;644:305-12.

Zurkovsky L, Brown SL, Boyd SE, Fell JA, Korol DL. Estrogen modulates learning in female rats by acting directly at distinct memory systems. *Neuroscience* 2007;144:26-37.

Genazzani AR, Pluchino N, Luisi S, Luisi M. Estrogen, cognition and female ageing. *Hum Reprod Update* 2007;13:175-87.

Henderson VW, Greicius MD. Functional magnetic resonance imaging and estrogen effects on the brain: cautious interpretation of a BOLD finding. *Menopause* 2010;17:669-71.

Plassman BL, Langa KM, Fisher GG, Heeringa SG, Weir DR, Ofstedal MB, et al. Prevalence of dementia in the United States: the aging, demographics, and memory study. *Neuroepidemiology* 2007;29:125-32.

Fratiglioni L, De Ronchi D, Aguero-Torres H. Worldwide prevalence and incidence of dementia. *Drugs Aging* 1999;15:365-75.

Small BJ, Fratiglioni L, Viitanen M, Winblad B, Backman L. The course of cognitive impairment in preclinical Alzheimer disease: three- and 6-year follow-up of a population-based sample. *Arch Neurol* 2000;57:839-44.

Asthana S, Craft S, Baker LD, Raskind MA, Birnbaum RS, Lofgreen CP, et al. Cognitive and neuroendocrine response to transdermal estrogen in postmenopausal women with Alzheimer's disease: results of a placebo-controlled, double-blind, pilot study. *Psychoneuroendocrinology* 1999;24:657-77.

Fillit H, Weinreb H, Cholst I, Luine V, McEwen B, Amador R, et al. Observations in a preliminary open trial of estradiol therapy for senile dementia-Alzheimer's type. *Psychoneuroendocrinology* 1986;11:337-45.

Ohkura T, Isse K, Akazawa K, Hamamoto M, Yaoi Y, Hagino N. Evaluation of estrogen treatment in female patients with dementia of the Alzheimer type. *Endocr J* 1994;41:361-71.

Mulnard RA, Cotman CW, Kawas C, van Dyck CH, Sano M, Doody R, et al. Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer disease: a randomized controlled trial. Alzheimer's Disease Cooperative Study. *JAMA* 2000;283:1007-15.

Tang MX, Jacobs D, Stern Y, Marder K, Schofield P, Gurland B, et al. Effect of oestrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer's disease. *Lancet* 1996;348:429-32.

Seshadri S, Zornberg GL, Derby LE, Myers MW, Jick H, Drachman DA. Postmenopausal estrogen replacement therapy and the risk of Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2001;58:435-40.

Hogervorst E, Williams J, Budge M, Riedel W, Jolles J. The nature of the effect of female gonadal hormone replacement therapy on cognitive function in post-menopausal women: a meta-analysis. *Neuroscience* 2000;101:485-512.

LeBlanc ES, Janowsky J, Chan BK, Nelson HD. Hormone replacement therapy and cognition: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2001;285:1489-99.

Resnick SM, Maki PM, Rapp SR, Espeland MA, Brunner R, Coker LH, et al. Effects of combination estrogen plus progestin hormone treatment on cognition and affect. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1802-10.

Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, Thal L, Wallace RB, Ockene JK, et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289:2651-62.

Espeland MA, Rapp SR, Shumaker SA, Brunner R, Manson JE, Sherwin BB, et al. Conjugated equine estrogens and global cognitive function in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2004;291:2959-68.

Shumaker SA, Legault C, Kuller L, Rapp SR, Thal L, Lane DS, et al. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2004;291:2947-58.

Nilsen J, Brinton RD. Divergent impact of progesterone and medroxyprogesterone acetate (Provera) on nuclear mitogen-activated protein kinase signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:10506-11.

Zhao L, Brinton RD. Select estrogens within the complex formulation of conjugated equine estrogens (Premarin) are protective against neurodegenerative insults: implications for a composition of estrogen therapy to promote neuronal function and prevent Alzheimer's disease. *BMC Neurosci* 2006;7:24.