

Hormone therapy and other diseases (including mortality)

아주대학교 의과대학 산부인과학교실
김 미란, 황 선아

Women's Health Initiative(WHI)의 연구 배경

WHI는 저지방 식이, 칼슘 및 비타민 보충요법, 에스트로겐 및 황체 호르몬 요법(conjugated equine estrogen 0.625mg together with medroxyprogesterone acetate 2.5 mg), 에스트로겐 단독 요법(conjugated equine estrogen 0.625 mg)등 4가지 개별 시도로 구성된, 비용만 1,000,000,000달러 이상 들어간 multi-outcome study였다. WHI 연구 전, 20년간의 대규모 관찰연구에서는 Hormone Therapy(HT)가 Coronary Heart Disease(CHD)의 발생과 그로 인한 사망률의 감소를 줄인다는 결과를 도출하였다. WHI 연구는 호르몬치료가 폐경 증상의 치료가 아닌 심혈관질환의 예방 목적으로 폐경 여성에 장기간 사용될 때의 이익과 위험도를 평가하기 위한 무작위 임상 연료로 설계되었다. [1]

WHI의 study 한계점 및 영향

WHI가 일차 예방 시험이었음을 감안하더라도 WHI에 참여한 환자의 대부분이 폐경 증상이 없었고 증상이 있더라도 폐경 후 오랜 시간이 지난 고령여성이었다. 참가자의 평균 연령은 63세로 폐경 후 평균 약 12년이 지난 연령이었으며 최대 79세까지 연구대상에 포함되었다.[2]

WHI 연구대상 환자의 83%가 폐경 후 5년 이상 지났으며[3] 이는 폐경 증상으로 인해 HT를 받았던 환자들이 심장 혈관 질병 유병률과 사망률에 이익이 있었다는 기존의 관찰 연구 결과와 반대되고 환자군들이 폐경 근처의 젊은 환자였다는 것과 정확히 대비된다.

WHI이전에 심근경색과 사망의 hard-end-point를 찾는 몇몇 보조적 예방 연구(HT를 예방적으로 받았던 관상동맥질환 환자)는 HT의 표준 용량 요법이 관상동맥에 이익이 없고, HT시작 처음 1-2년에 위약군과 비교할 때 early harm이 나타난다는 연구도 있었다[4-6]. 2002년에 WHI의 E+P trial은 심장질환에 있어 어떠한 이득도 없었고 유방암의 경우 연구 시작 전 설정해 놓은 위험도 수치를 넘어선 결과를 나타내어 5.6년 뒤에 종료되었다[2].

2002년 WHI의 결과 발표는 data review도 없이 전 세계 언론을 통해 퍼지게 되었다. 여기서는 상대적 위험도, 절대적 위험도, 기여 위험도 사이의 차이에 대한 설명 없이[7] “연령 및 인종, 질병 상태를 전혀 고려하지 않은, 모든 여성에 적용한 E+P의 부작용”을 강조하였다[8]. NIH 연구 설계자는 NIH가 기존 hormone에 대한 개념 및 의학적 평가를 뒤집기 위한 목적을 지니고 강력한 충격을 주기 위한 것이었다고 하였다. 2007년까지 후속 data들이 쏟아져 나왔고 각종 언론은 결국 WHI는 잘못된 연구였다고 보도하였다.

WHI의 결과 발표가 있었던 2002년 이후 호르몬 사용은 크게 감소하였다[9]. NHANES(National Health and Nutrition Examination Survey, 2009-2010)의 가장 최근 data는 HT가 1999-2000년의 38.3%와 비교해 볼 때 40세 이후의 HT는 4.7%, 50-59세는 6.7%로 줄어들었다고 보고하였다. 2004-2005년을 2000-2001년과 비교하면 age-adjusted osteoporosis related fracture가 증가했다는

보고도 있었다[10]. 2002년 이후 6.5년간의 80,955명의 환자 연구는 HT를 유지하는 환자 군에 비해서 HT를 중단한 그룹에서 hip fracture의 비율이 증가하였다고 보고하였다. [11]

2006년 초기까지의 후속 WHI 연구는 젊은 여성의 data는 고령의 관찰연구 data보다 위험도가 증가하지 않고 오히려 위험도가 감소한다고 보고했다. 50-59세 환자군의 estrogen 단독 치료에서는 composite-coronary score가 유의하게 감소하였다. 이들 환자는 coronary calcium score 또한 감소하였다. WHI의 젊은 여성에서 estrogen 단독과 E+P의 복합분석에서는 전체 사망률은 감소하였다 [12].

Mortality Changes with HT

폐경 직후 폐경증상으로 HT를 시작하는 여성에 대한 초기 몇몇 관찰 연구에서 모든 원인의 사망률 30 %를 보였다[13-16]. WHI에서 폐경 후 10년 이내의 E+P trial 군에서는 0.70(0.51- 0.96)의 사망률 감소를 보였다. [12]

Venous Thrombosis

HT와 venous thrombosis risk에 대한 논의는 이루어 져야 하는데 oral estrogen의 thrombosis risk 증가에 대해 이미 알려져 있다. WHI에서 2배의 위험도가 있다고 보고하였으며 대부분 치료 1-2년 내에 발생한 경우로 사망률의 변화는 없었다. 하지만 WHI에서 일부 thrombosis 과거력을 가진 사람이 포함되었으며 estrogen 단독 trial에 대해서는 통계적으로 유의하지 않았다. Transdermal estrogen에서는 위험도 증가가 관찰되지 않았으며 다른 연구에서는 norepregnane 유도체 (norgestrol acetate, promegestone)와 medroxyprogesteroneacetate에서도 위험도 증가가 관찰되었다. 뇌졸중에 대한 논의와 유사하게, 혈전증의 절대적 위험은 2배를 가정해도 10만명 여성당 30명의 드문 발생은 정상 임신에서의 혈전증 10만명 여성당 60명의 발생율보다 적다[17].

Mood Effects

여러 임상 시험에서 mood, depression score와 불면은 폐경증상의 감소와 연관이 있었다. 삶의 질 평가에서는 이익을 보였다[18]. 폐경증상이 없는 환자에서의 이익은 명확하진 않으나 몇 개의 소규모의 전향적 연구는 약간의 이익이 있음을 나타내었으며[19], KEEPS(Kronos Early Prevention Study)에서는 우울, 불안, 성기능에서의 개선이 관찰되었다.

Cost Effectiveness

젊은 여성군에서 HT에 대한 여성의 삶의 질 평가는 비용대비 효율적이라고 보고하였다[20, 21].

Gallbladder Disease

담낭염과 담석증은 E+P요법을 함께 받는 군(HR for combined risk 1.61[CI, 1.30 to 2.00])과 E단독요법 군(HR for combined risk, 1.79 [CI,1.44 to 2.22])에서 Follow-up 5-7년 후 위험도가 증가하였다[22].

Urinary Incontinence

WHI는 HT 1년 후 새로 발생하는 stress, urge or mixed urinary incontinence가 증가하였다 (E+P 병합요법군 HR 1.39[CI, 1.27 to 1.52]), E 단독요법군 HR 1.53 [CI,1.37 to 1.71]). 또한 E+P 병합요법 군에서는 추적관찰 3년까지 증상이 지속되었다. 그러나 요실금의 진단이 객관적인 요역동학 검사가 아니라 self-reporting 형식으로 이루어 지므로 수치의 해석에는 제한점이 있을 수 있다[22].

최근 요실금의 비수술적 치료에 대한 **systemic review**에서는 위약군에 비해 **topical estrogen therapy**(경질 또는 경구)가 개선을 보인다고 보고하였다. 그러나 **transdermal estrogen**은 긴장성을 포함한 어떠한 형태의 요실금도 악화시키는 결과를 보였다[23].

Diabetes

WHI 보강 연구에서 **E+P** 요법을 받는 여성군에서 약물요법이 필요한 당뇨병의 발생이 줄어든다고 분석하였다(HR,0.79 [CI, 0.67 to 0.93]). **Estrogen** 단독 치료에서는 영향을 미치는 경향은 비슷하였으나 통계학적인 관련성이 없었다(HR,0.88 [CI, 0.77 to 1.01]) [22].

Colorectal cancer

WHI연구에서 HT는 **colorectal cancer**의 위험도에 통계학적으로 유의한 영향을 미치지 않았다 [24, 25]. **E+P**요법을 함께 받는 군(HR 0.75[CI, 0.57 to 1.00])과 **E**단독요법 군(HR ,1.11 [CI,0.82 to 1.50]) 모두에서 통계학적 의미는 없었으나, **E+P** 병합요법의 신뢰구간 값은 약간의 예방 가능성을 완전히 배제할 수는 없었다.

Other cancer

WHI는 HT가 폐암의 유병률 증가와 통계적으로 관계가 없다고 하였다. 하지만 후속 연구에서는 **E+P** 복합 요법 군이 위약군과 비교하여 폐암으로 인한 사망을 증가시키는 데 관련이 있다고 분석하였다(HR,1.71 [CI, 1.16 to 2.52]). **Estrogen** 단독 사용군에서는 폐암 사망률 증가에 통계적으로 유의하지 않았다[26].

HT as a Preventative Therapy in Younger Women?

2011 년 **IMS guideline**에서는 HT에 대해 폐경 증상 완화를 위한 단시간 사용 목적 보다는 일차적 예방에 초점을 두었지만 아직까지 일차적 예방에 대해 입증된 것은 **lifestyle modification**외에 없다[27]. HT는 당뇨병의 발병률을 낮추지만 사망률을 낮추지는 않는다[28, 29]. 또한 일부에서는 60세 이하의 건강한 젊은 여성에 있어 **statin** 치료가 이익이 있을 것이라는 의견도 있으나 이 역시 확실한 증거는 없다[30]. 이에 반해 HT는 전체 사망률(어떤 원인이던지 간에)을 낮춘다. **Aspirin**의 사용 역시 젊은 여성에게 일차적 예방에 대한 역할은 없다[31]. 칼슘 보충이 심근경색과 사망률을 증가시킨다는 주장이 일부 있으나 이것은 고령 여성에서 주로 나타난다[32].

WHI발표 이전 많은 임상 의사들은 **estrogen**이 관상동맥 질환과 골다골증을 예방하고 폐경 여러 증상을 치료하는 역할이 있어 금기증이 없는 한 예방을 위해 HT를 사용하였다. 그러나 WHI보고 직후 1-2년간 폐경 증상이 있는 경우에도 HT는 거의 사용되지 않을 정도였다. 2006년 이후 HT가 젊은 여성에 있어 폐경의 여러 증상을 치료하는데 동의가 이루어졌으며 현재 결과는 **estrogen** 단독치료는 HT를 한 번도 받지 않은 폐경 직후의 젊은 여성에서 골절, 관상동맥질환, 전체 사망률을 줄이는 역할을 보여준다. **E+P** 복합 요법에 대한 결과는 비슷하지만 분명하지는 않다. **DOPS**에서는 **E+P**에서도 통계적으로 유의한 이점이 있다고 하였으나 다른 **regimen**과 **progesterone**을 이용하였고 특정 자료는 부족한 단점이 있었다.

현재까지를 종합해 볼 때 건강한 젊은 여성에서 폐경증상이 있는 경우에는 HT 에 대해 개인적으로 접근하는 것이 필요할 것이다.

References

1. Newton KM., et al. Women's beliefs and decisions about hormone replacement therapy. *J Womens Health* 1997;6:459-65.
2. Rossouw JE., et al. 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.
3. Clarkson TB. The new conundrum: do estrogens have any cardiovascular benefits? *Int J Fertil Womens Med* 2002;47:61-8.
4. Hulley S., et al. 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;280:605-13.
5. Herrington DM., et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 2000;343:522-9.
6. Hodis HN., et al. Hormone therapy and the progression of coronary-artery atherosclerosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2003;349:535-45.
7. Stevenson JC., et al. Coronary heart disease and menopause management: the swinging pendulum of HRT. *Atherosclerosis* 2009;207:336-40.
8. NHLBI stops trial of estrogen plus progestin due to increased breast cancer risk and lack of overall benefit. *South Med J* 2002;95:795-7.
9. Ettinger B., et al. Evolution of postmenopausal hormone therapy between 2002 and 2009. *Menopause* 2012;19:610-5.
10. Islam S., et al. Trend in incidence of osteoporosis-related fractures among 40- to 69-year-old women: analysis of a large insurance claims database, 2000-2005. *Menopause* 2009;16:77-83.
11. Karim R., et al. Hip fracture in postmenopausal women after cessation of hormone therapy: results from a prospective study in a large health management organization. *Menopause* 2011;18:1172-7.
12. Rossouw JE., et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007;297:1465-77.
13. Henderson BE., et al. Decreased mortality in users of estrogen replacement therapy. *Arch Intern Med* 1991;151:75-8.
14. Grady D., et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1992;117:1016-37.
15. Paganini-Hill A., et al. Increased longevity in older users of postmenopausal estrogen therapy: the Leisure World Cohort Study. *Menopause* 2006;13:12-8.
16. Grodstein F., et al. Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N Engl J Med* 1997;336:1769-75.
17. Gray G., et al. Thromboembolic disorders in obstetrics. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2012;26:53-64.

18. Pines A., et al. Quality of life and the role of menopausal hormone therapy. *Climacteric* 2012;15:213-6.
19. Ditkoff EC., et al. Estrogen improves psychological function in asymptomatic postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1991;78:991-5.
20. Lekander I., et al. Cost-effectiveness of hormone therapy in the United States. *J Womens Health (Larchmt)* 2009;18:1669-77.
21. Salpeter SR., et al. The cost-effectiveness of hormone therapy in younger and older postmenopausal women. *Am J Med* 2009;122:42-52 e2.
22. Nelson HD., et al. Menopausal hormone therapy for the primary prevention of chronic conditions: a systematic review to update the U.S. Preventive Services Task Force recommendations. *Ann Intern Med* 2012;157:104-13.
23. Shamliyan T., et al. Nonsurgical Treatments for Urinary Incontinence in Adult Women: Diagnosis and Comparative Effectiveness 2012, Rockville MD.
24. LaCroix AZ., et al. Health outcomes after stopping conjugated equine estrogens among postmenopausal women with prior hysterectomy: a randomized controlled trial. *JAMA* 2011;305:1305-14.
25. Heiss G., et al. Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. *JAMA* 2008;299:1036-45.
26. Chlebowski RT., et al. Lung cancer among postmenopausal women treated with estrogen alone in the women's health initiative randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:1413-21.
27. Sturdee DW., et al. Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric* 2011;14:302-20.
28. Margolis KL., et al. Effect of oestrogen plus progestin on the incidence of diabetes in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Hormone Trial. *Diabetologia* 2004;47:1175-87.
29. Farrell VA., et al. Comparison between dietary assessment methods for determining associations between nutrient intakes and bone mineral density in postmenopausal women. *J Am Diet Assoc* 2009;109:899-904.
30. Mitka M., Some question use of statins to reduce cardiovascular risks in healthy women. *JAMA* 2012;307:893-4.
31. Berger J.S., et al., Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295:306-13.
32. Bolland MJ., et al. Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomised controlled trial. *BMJ* 2008;336:262-6.