

호르몬요법과 심혈관질환의 위험성

연세대학교 노화과학연구소

조 홍 근

Danger of Hormone Replacement Therapy on Cardiovascular Disease

Hong Keun Cho, MD

Yeonsei University Research Institute of Science for Aging, Seoul, Korea

ABSTRACT

A myriad of the retrospective studies have shown the benefit of hormone replacement therapy (HRT) on cardiovascular disease. It has been consistently shown that estrogen decreases total and LDL cholesterol, but increases the HDL cholesterol, resulting in a favorable cardiovascular outcome. In addition, it has been reported that estrogen has a beneficial role toward vascular function. The benefit of HRT on cardiovascular disease did not become a matter for suspicion or skepticism until the arrival of primary and secondary prevention clinical trial data. A large body of evidence from secondary prevention trials, such as HERS, EVA and WAVE, revealed that HRT has no beneficial effect at all toward cardiovascular disease protection; conversely, it was revealed to even be harmful. HRT increased the risk of CHD, DVT and strokes, as well as of cancers in postmenopausal women with CHD, with the worst evidence coming from a primary prevention trial. The Women's Health Initiative (WHI) study, the largest of the HRT trials, revealed the same findings as those of secondary prevention trials. In this trial, HRT significantly increased the risks of CHD, DVT, strokes and cancers, further confirming the previous findings. The lack of benefit of HRT in those trials can not be explained by the beneficial influence of HRT on the lipid profile and vascular function. Many researchers that still regard HRT as cardioprotective argue that the route, combination of drugs or even the dose of the drug administered would make differences. However, it is the increased VLDL synthesis and risk of thrombosis that make HRT harmful. HRT increase, VLDL synthesis that results in the generation of atherogenic small dense LDL and thrombus formation. In addition, HRT increases the risk of thrombosis by activating the coagulation pathway independently of VLDL synthesis. It has been reported that transdermal estrogen therapy does not increase VLDL synthesis or thrombus formation, being allegedly beneficial. However, it should not be forgotten that even the present data is not decisive and not confirmative for performing another new clinical trial of HRT being potentially harmful. (Korean Circulation J 2004; 34(11):1015-1021)

KEY WORDS : HRT ; Cardiovascular disease ; VLDL cholesterol ; Thrombosis.

서론

심혈관질환의 발생형태는 남성과 여성에서 뚜렷한 차

이를 보여준다. 남성에서는 30세 이후부터 연령이 증가하면서 꾸준히 증가하는 반면, 여성에서는 폐경기를 전후하여 급격히 증가한다.¹⁾ 폐경과 관련된 여성호르몬의 소멸이 심혈관질환 발생에 중대한 영향을 주기 때문이라고 생각하고 있다.

따라서 폐경에 이른 여성에 대한 인위적인 여성호르몬의 투여는 심혈관질환 발생을 예방할 수 있으리라고 생

교신저자 : 조홍근, 120-140 서울 서대문구 신촌동 134
연세대학교 노화과학연구소
전화 : (02) 2123-3979 · 전송 : (02) 3141-9224
E-mail : lipidcho@yonsei.ac.kr

각되어 왔다. 많은 관찰적 후향적 연구에 의하면 여성 호르몬의 복용은 심혈관질환 발생의 감소와 연관되었다.²⁾³⁾ 여성호르몬을 복용하였던 여성은 그렇지 않은 여성에 비해 심혈관질환의 발생률이 현저히 감소한 것을 여러 연구를 통해서 관찰할 수 있었다. 그러나 어떤 약물이 어떤 질환에 대해 효과가 있다는 결론을 내리려면 다음과 같은 조건이 필요하다. 첫째는 그 약물의 복용과 목표 질환의 상관성이 증명되어야 한다. 둘째는 그 약물과 목표 질환의 인과관계가 성립되어야 한다. 즉 그 약물을 투여했을 때 목표 질환의 발생이 위약군에 비해 의미 있는 차이를 보여야 한다. 셋째는 그 약물이 목표질환에 영향을 주는 기전이 과학적으로 설명되어야 한다.

여성호르몬과 심혈관질환의 연관성은 관찰적 역학조사를 통해 주장되었다. 여성호르몬의 투여가 심혈관질환 발생에 어떤 영향을 주는가에 대한 연구도 진행되었다. 여성호르몬이 심혈관질환의 발생에 긍정적으로 또는 부정적으로 영향을 줄 수 있는 기전도 어느 정도 밝혀졌다. 본고는 이 세가지 관점에서 현재까지 이루어진 연구를 개괄한 후 여성호르몬요법이 심혈관질환의 예방과 치료에 아직도 유용성이 있는지 의견을 개진하고자 한다.

여성 호르몬요법과 심혈관질환의 연관성에 대한 관찰적 연구

Grady 등²⁾이 1970년 이후에 발표된 여성호르몬 투여와 관련된 연구를 메타분석하여 발표한 결과에 의하면, 에스트로겐의 복용이 자궁암과 유방암의 발생증가와 관련이 있는 반면에 골절과 관상동맥질환의 발생의 감소와 관련이 있었다. Goldstein 등³⁾은, 여성호르몬을 복용하는 여성이 그렇지 않은 여성에 비해 원래부터 더 건강하고, 부유하고, 질병의 위험이 낮은 경향이 뚜렷하지만, 이런 모든 것을 보정하고도 여성호르몬의 복용이 관상동맥질환발생의 감소와 연관이 있었다고 주장하였다.

그 이유로 여성호르몬이 지질대사에 미치는 영향을 주목하였다. 에스트로겐의 투여는 총콜레스테롤과 LDL 콜레스테롤을 감소시키고 HDL 콜레스테롤을 증가시키므로 이런 효과가 심혈관질환의 예방에 역할을 하리라고 생각되었다.⁴⁾⁵⁾

여성 호르몬요법과 임상실험연구

긍정적인 관찰적 역학연구의 결과에 힘입어 여성호르몬요법이 폐경기 여성에서 심혈관질환의 발생을 예방할 수 있으리라는 가설을 근거로 많은 임상연구가 시행되어 왔다. 주요 약물로는 임신한 암말의 소변에서 분리한 estrogen sulfate로 이루어진 conjugated equine estrogen (CEE : Premarin)이거나 CEE에 프로제스틴을 배합한 약물(Prempro)이었다. CEE 외에 17β-estradiol을 시험하기도 하였다. 약물의 효과를 확실히, 짧은 시간내에 입증하기에는 이차예방연구가 일차예방연구보다 유리하기 때문에 이차예방연구가 선행되었다.

여성 호르몬요법의 심혈관질환에 대한 이차예방연구

CEE 또는 프로제스틴 병용투여

관상동맥질환의 기왕력이 있는 2,763명의 여성에게 CEE 0.625 mg+MPA 2.5 mg(Prempro)의 심혈관질환 재발 방지효과를 시험한 HERS(Heart and Estrogen/progestin Replacement trial)의 결과에 의하면, 호르몬요법은 심혈관질환 합병증을 위약군에 비해 52% 증가시켰다. 이것은 관찰적 역학연구의 결과와는 반대되는 것이었다. 정맥혈전증은 위약군에 비해 2.7배나 증가하였다.⁶⁾

심근경색증이나 관상동맥혈관확장술의 과거력이 있는 노인 여성 309명에게 3년간 Premarin과 Prempro를 투여하여 관상동맥병변 협착도의 변화를 추적한 ERA(Estrogen Replacement and Atherosclerosis)연구에 의하면, 두 약물투여군과 위약군에서 의미있는 관상동맥병변협착 변화의 차이를 발견할 수 없었다.⁷⁾

관상동맥협착이 15~75%있는 423명의 폐경기여성에게 Premarin과 Prempro의 효과를 3년 동안 실험한 WAVE(Women's Angiographic Vitamin and Estrogen)연구는 ERA연구보다 우월한 전망을 보여준다. Premarin과 Prempro 투여군은 위약군에 비해 관상동맥병변이 더 유의하게 진행하였다. 호르몬투여군에서 위약군에 비해 유의하게 심근경색증으로 인한 사망이 증가함이 관찰되었고 투여 후 1년 내에 심혈관질환 발생이 52% 증가하였다. 이 숫자는 HERS의 결과와도 일치한다.⁸⁾

17 β -estradiol 단독 또는 프로제스틴 병용투여

위의 부정적인 결과들이 임상시험에 쓰인 CEE의 조성에서 비롯된다고 생각하여 endogenous estrogen인 17 β -estradiol을 투여한 임상실험도 있다. 30% 이상의 관상동맥병변이 있는 노인 여성에게 17 β -estradiol 1 mg 단독 또는 MPA 5 mg의 병용투여의 협착병변에 대한 효과를 실험한 WELL-HART(Women's Estrogen-progestin Lipid-Lowering Hormone Atherosclerosis Regression Trial)의 결과에 의하면, 위약군과 호르몬투여군에서 유의한 차이를 발견할 수 없었다.⁹⁾

뇌졸중의 과거력이 있는 664명의 폐경기 후 여성에게 17 β -estradiol 단독투여의 임상적 효과를 실험한 WEST(Women's Estrogen and Stroke Trial)의 결과는 더욱 비관적이어서, 첫 6개월내에 위약군에 비해 호르몬투여군에서 뇌졸중의 재발이 2.3배 높게 관찰되었다. 전체 실험기간 3년을 통해 볼 때, 호르몬투여군에서 2.9배 이상의 뇌졸중이 발생하였지만 통계적으로 유의하지는 않았다.¹⁰⁾

경피적 17 β -estradiol+프로제스틴 투여

여성호르몬을 경구적으로 투여함으로써 발생하는 지질 이상으로 인해 부정적 결과가 발생했다는 가정하에 투여 경로를 바꾸어 여성호르몬을 경피적으로 투여한 임상 실험이 있다. 여성호르몬을 경피적으로 투여하면 간에서 first-pass가 되지 않기 때문에 중성지방수치가 상승하지 않고 CRP도 낮아지므로 이론적으로 경구적 투여에 비해 장점이 많기 때문이다.¹¹⁾¹²⁾ 관상동맥조영술에 의해 심혈관질환을 진단받은 255명의 폐경기 여성에게 경피적 17 β -estradiol+프로제스틴의 효과를 실험한 PHASE(Papworth Hormone-Replacement Therapy Atherosclerosis Survival Enquiry)연구에 의하면, 연구기간 동안 호르몬투여군에서 심혈관사고가 29% 증가하였다. 그러나 통계적 유의성은 없었다. 호르몬요법에 의해 중성지방의 상승도 없었으며 CRP나 혈액응고상태에 긍정적인 변화가 있었음에도 불구하고, 호르몬요법은 심혈관질환의 발생에 긍정적인 영향을 주지 못했다는 것이 이 연구의 중요한 의미이다.¹³⁾ 즉 호르몬투여요법은 아직은 명확히 규명되지 않은 경로를 통해 심혈관질환에 부정적 영향을 줄 수 있다는 점을 시사하는 연구이다.

여성호르몬요법의 심혈관질환에 대한 일차예방연구

관찰적 연구와 일차예방연구 결과의 불일치는 환자의 치료와 안전성에 대한 중대한 혼란을 야기할 수 있는 문제이므로 대규모 일차예방연구의 시행이 필요하게 되었다. 미국의 NHLBI에 의해 주도된 일차예방연구인 WHI(Women's Health Initiative)연구는 이런 배경으로 탄생하게 되었다.

약 17,000명의 건강한 폐경기 여성에게 CEE 0.625 mg+MPA 2.5 mg을 5.7년 동안 투여하여 위약군과의 이득-위험요소를 분석한 이 연구는 여러 가지 면에서 시사하는 바가 크다. 전체 기간동안 호르몬투여군은 위약군에 비해 비사망성 심근경색증이 28% 유의하게 증가했으며 특히 첫 1년 동안에는 81% 더 증가하였다. 전체 심혈관질환의 위험도는 호르몬투여군에서 1.5배(CI ; 1.14-1.97)증가하였다. 유방암은 호르몬투여군에서 26% 증가하였고 정맥혈전증은 2배 이상 증가하였다. 뇌졸중 또한 31% 유의하게 증가하였다. 뇌졸중은 대상자가 젊을수록 더 잘 발생하였다. 시험대상자 중 65세 이상인 여성 4,500명에 대해 치매와 인지장애를 분석한 WHIMS(WHI Memory Study)연구에 의하면, 호르몬투여군에서 2.5배 이상의 치매와 인지장애가 발생하였다. WHI 연구에서 호르몬 투여의 잇점은 오로지 골반골절과 대장암의 발생을 경감시킨다는 것이다.¹⁴⁾

17 β -estradiol만을 투여한 소규모의 일차예방연구로는 EPAT(Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial)이 있다. 폐경이 된지 얼마되지 않은 건강한 여성에서 상기 약물의 투여가 동맥경화진행에 긍정적인 영향을 주는지를 경동맥초음파를 통해 평가한 연구로, 호르몬투여군에서 위약군에 비해 경동맥경화의 정도가 유의하게 감소하는 것을 보고하였다.¹⁵⁾ 이 연구는, 따라서, 17 β -estradiol의 대규모 임상연구의 필요성을 시사하지만 이 약물의 부정적 효과를 보고한 많은 연구의 결과를 거스를 만큼 결정적이지도 결론적이지도 않다.

현재까지의 연구를 종합하면, 폐경기 여성에서 CEE 또는 CEE+progestin의 복용은 심혈관질환의 기왕력과 무관하게 관상동맥질환과 뇌졸중의 발생을 확실하게 증가시킨다. 특정암의 발생 또한 부연할 필요없는 사실이다. 17 β -estradiol 역시 CEE의 경우가 크게 다르지 않다.

이런 연구보고에도 불구하고 심혈관질환의 치료 및 예방목적으로서의 여성호르몬요법의 정당성에 대한 주장

은 현재까지 끊이지 않고 있다. 그 이유는 여성호르몬이 죽상동맥경화의 발생에 관여하는 개개의 기전에는 긍정적인 영향을 가지고 있기 때문이다.

에스트로젠이 죽상동맥경화증발생 기전에 미치는 영향

에스트로젠과 지질대사

에스트로젠은 간에 존재하는 LDL 수용체의 활성을 증가시켜 LDL 및 총콜레스테롤을 감소시킨다. 반면에 Hepatic lipase를 억제하여 HDL콜레스테롤을 증가시킨다. 이 작용은 에스트로젠을 단독으로 투여할 때나 프로세스틴을 병용하였을 때를 막론하고 동일하다. 따라서 여성호르몬 투여는 전반적인 지질대사의 개선작용이 있다고 할 수 있다.

그러나 중성지방은 경우가 다르다. 에스트로젠 단독 또는 프로세스틴과의 병용투여는 중성지방치의 상승을 초래한다. 약을 경구로 투여할 경우 간에서 first-pass되면서 간내 중성지방의 생성을 증가시킴으로 인해 발생하는 효과로 생각하고 있다.¹⁶⁾ 중성지방은 특히 여성에서 관상동맥질환발생과 뇌졸중의 강력한 위험인자이다.¹⁷⁾¹⁸⁾ 고중성지방혈증은 고밀도소립 LDL입자(small dense LDL)와 중성지방과다잔류지단백(Triglyceride rich remnant particle)의 생성을 촉진하여 죽상동맥경화증의 발생을 가속화시킨다. 이 현상은 프로세스틴의 병용투여와 관계없이 발생한다. 고밀도소립LDL은 LDL콜레스테롤과 독립적인 위험인자이다. LDL콜레스테롤이 낮다 하더라도 고밀도소립LDL의 농도가 높으면, LDL콜레스테롤이 높고 고밀도소립LDL의 농도가 낮은 사람에 비해서 관상동맥질환의 위험도가 유의하게 증가한다.¹⁹⁾ 또한 LDL콜레스테롤은 관상동맥병변의 진행정도를 전혀 반영하지 못하는 반면, 고밀도소립LDL의 농도는 병변의 진행정도를 예측할 수 있는 제 1의 변수이다.²⁰⁾ 따라서 호르몬요법에 의해 LDL콜레스테롤은 감소하였지만 VLDL의 증가에 따른 고밀도소립LDL의 증가는 LDL콜레스테롤의 감소효과를 상쇄하였을 가능성이 있다.

그러나 에스트로젠의 용량에 따라 중성지방에 대한 영향이 다르다는 보고도 있다. Wakatsuki 등에 의한 연구에 의하면, CEE 0.625 mg을 복용한 경우 LDL콜레스테롤의 감소, HDL콜레스테롤의 증가 및 중성지방의

증가를 관찰 할 수 있었던 반면, CEE를 반으로 줄여 0.3125 mg을 복용했을 때에는 LDL콜레스테롤의 감소는 변함없었지만 중성지방은 증가하지 않았다. 따라서 LDL 입자의 크기도 작아지지 않았다.²¹⁾

에스트로젠의 투여경로에 따라 지질대사에 미치는 영향이 다르다. 경피투여 에스트로젠은 간을 경유하지 않기 때문에 중성지방의 증가를 동반하지 않으며 경구용이 CRP를 상승시키는 반면 경피용은 CRP를 감소시키는 것으로 보고되었다.¹¹⁾¹²⁾ 따라서 경피투여는 임상결과가 다르리라는 기대도 있었지만 상술한 PHASE연구의 결과는 에스트로젠의 심혈관질환에 대한 영향은 지질대사 외에 다른 경로를 통한 가능성을 시사한다.

여성호르몬과 염증

죽상동맥경화증의 발생과 진행에는 염증이 핵심적으로 관여한다. 염증성 cytokine과 대식세포의 활성이 죽상반의 형성에 관여하기 때문이다. Monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1)은 대식세포를 동맥벽으로 불러들이는데 중요한 역할을 하는 물질인데 에스트로젠은 MCP-1의 발현을 억제하는 것으로 보고되었다.²²⁾ IL-1은 VCAM-1, ICAM-1 및 E-selectin 등의 혈관 내피세포 유래성 접착물질의 발현을 증가시킴으로써 단핵구를 혈관벽으로 유인하는데 중요한 역할을 한다. 단핵구의 혈관벽내 유인은 죽상동맥경화증의 중요한 시작점이다. 에스트로젠은 IL-1의 발현을 억제함으로써 항죽상동맥경화작용을 한다고 보고되었다.²³⁾ 그러나 독립된 다른 연구에서는 에스트로젠이 염증성 cytokine의 발현을 증가시킨다고 보고하여 아직 이 부분에 대해서는 논란이 많다.²⁴⁾ 여러 임상연구에서 경구적 에스트로젠의 투여는 CRP를 증가시킨다는 것이 발견되었다.²⁵⁾ CRP는 염증의 표지자로서 CRP의 농도증가는 죽상동맥경화증의 발생과 밀접한 관련이 있다. 과거에는 CRP가 단지 염증의 표지자로서 실질적인 역할은 없다고 생각되었지만 근래 들어 CRP가 거품세포의 생성, 단핵구의 유인 및 혈전의 생성에 직접적으로 관여하는 것으로 보고되고 있다.²⁶⁾ 따라서 에스트로젠이 다른 염증성 cytokine을 증가시키지 않더라도 CRP 하나만을 증가시켜도 심혈관질환의 발생은 증가할 수 있다. 그러나 CRP를 증가시키지 않는 17β -estradiol의 경피적 투여가 심혈관질환에 아무런 효과가 없었다는 것과 CRP를 감소시

키는 Tamoxifen이 투여가 뇌졸중을 증가시켰다는 것은, 에스트로젠이 단지 CRP 증가를 통해 심혈관질환에 부정적 영향을 미치는 것은 아니라는 것을 시사한다.

여성호르몬과 혈관

에스트로젠이 죽상동맥경화증 발생에 미치는 긍정적 기전은 주로 혈관에 있다고 생각되고 있다. 경피적 호르몬요법의 동맥에 대한 효과를 시험한 EVA (Vascular Ageing) 연구에 의하면, 호르몬투여군에서 경동맥 죽상반의 발생이 유의하게 감소하였다.²⁷⁾ 혈관에 대한 효과는 호르몬투여의 경로에 따라 다를 수 있다는 보고도 있다. CEE를 경구투여한 경우, 죽상반을 약하게 하는 Matrix Metalloprotease (MMP-3)의 생성이 증가하고 MMP의 tissue inhibitor의 농도가 감소하는데 반해, 17β -estradiol을 경피적으로 투여하면 MMP의 농도는 변함없이 tissue inhibitor의 농도가 증가하였음이 보고되었다.²⁸⁾

혈관에는 에스트로젠 α 수용체와, β 수용체가 존재한다. 에스트로젠은 이 수용체를 통하여 혈관확장에 관여하는 cyclooxygenase나 nitric oxide synthase의 발현을 조절한다고 보고되었다.²⁹⁾

에스트로젠의 혈관에 대한 효과는 국소적으로 보면 실보다 특이 많아 보이지만, 대규모 임상시험에서 드러났듯이 이런 국소적인 효과가 임상적인 잇점으로까지 연결되지 않는다.

여성호르몬과 혈전

여성호르몬요법과 관련된 여러 임상연구의 결과에 의하면, 호르몬투여군에서 혈압이 상승하지 않으면서, 콜레스테롤수치는 바람직한 방향으로 변화되었음에도 불구하고 심혈관질환과 뇌졸중이 증가한 이유는 혈전발생의 증가에 의한 가능성이 크다. 여성호르몬요법은 정맥혈전과 폐혈전의 발생을 뚜렷하게 증가시켰다. 상술한 바와 같이 에스트로젠은 간에서 VLDL의 생성을 증가시키는데, VLDL은 용량에 비례하여 extrinsic coagulation pathway를 활성화시켜 thrombin생성을 조장한다.³⁰⁾ 그러나 VLDL만을 증가시킨 것으로는 설명이 부족하다. 소규모의 임상연구의 결과에 의하면, 에스트로젠의 경구투여는 경피투여나 위약군에 비해서 prothrombin-activation peptide (F1, F2)의 농도를 증가시켰다. 또

한 CEE+ Progestin투여는 antithrombin III의 농도를 감소시키는 것으로 보고되었다. 혈전형성에 있어 투여방법의 차이가 주목받고 있다. 경피적 투여는 주로 유럽에서 이루어지고 있는데 프랑스에서 시행된 case-control 연구에 의하면, 경피적 투여에 비해 경구적 투여는 정맥혈전증의 위험도가 4배 이상 높았다. 이 결과는 에스트로젠 단독투여와 프로게스틴 병용투여와 관련이 없이 동일하였다.³¹⁾ 따라서 여성호르몬요법의 혈전생성에 대한 문제는 투여 경로와 깊은 관련이 있을 가능성이 높다. 그러나 대규모 전향적인 임상연구의 결과가 나오기 전에는 확신할 수 없다.

해 석

현재까지 이루어진 여성호르몬요법의 임상실험결과를 종합하면, 대부분의 경우 여성호르몬요법은 심혈관질환의 예방은 물론 재발방지에 이롭지 않았으며, 오히려 심혈관질환을 악화시켰다는 것을 알 수 있다. 그 이유로는 크게 지질대사 이상과 혈전형성의 증가에 기인한다고 생각한다.

경구용 여성호르몬제의 투여는 상술한 바와 같이 콜레스테롤은 감소시키나 VLDL의 생성을 증가시켜 중성지방농도의 증가를 초래한다. 이 현상은 두 가지 현상을 초래하는데 첫째는 죽상동맥경화를 대단히 잘 일으키는 고밀도소립 LDL의 생성증가이며 둘째는 혈전형성의 증가이다. 아울러 에스트로젠은 지질대사와 무관하게, 혈전형성을 증가시킨다.

또 한가지 고려해야 할 사항은 지질저하의 정도이다. 임상시험에서 나타난 에스트로젠의 LDL콜레스테롤저하는 약 11% 내외이다. Statin에 의한 임상시험결과에 비해 대단히 미미한 변화로서 이 정도의 콜레스테롤저하가 상술한 역효과를 극복하기에는 무리가 있다고 생각된다. 또한 대부분의 여성호르몬요법 임상시험이 이미 죽상동맥경화가 내부적으로 상당히 진행되었을 가능성이 있는 연령대에서 실시됨으로 인해, 이런 약점에 의한 결과를 증폭시킨 점도 고려할 수 있다.

결 론

여성호르몬요법은 이차예방 및 일차예방 임상시험에서 심혈관질환의 위험성을 높이거나 최소한 효과가 없는

것으로 밝혀졌다. 아울러 유방암, 자궁암 등의 위험성을 증가시키며 혈전에 의한 합병증을 심대하게 증가시키는 것으로 밝혀졌다. 실험실자료나 소규모의 실험에서, 에스트로젠이 죽상동맥경화증에 방어효과가 있을 것이라고 추론할 수 있는 개별적이고 부분적인 증거의 편린 (soft end)은 산재하지만, 현재까지 밝혀진 임상실험의 불리한 증거(hard end)를 뒤집기에는 역부족이다. 물론 경피적 호르몬투여의 경우 상술한 위험성이 감소될 것이라는 개연성이 있지만, 1) 현재까지 밝혀진 호르몬 요법의 위험성에 대한 자료가 너무나 확고하고, 2) statin 요법과 같이 이미 그 안전성과 이득이 인정된 요법에 비하여, 그 이득이 더 클 가능성이 희박하다. 따라서 이런 두 가지 관점에서 이득-위험율(benefit-risk ratio)을 고려하면 더 이상 여성호르몬요법을 심혈관질환의 치료나 예방에 이용하려는 시도나 정당성을 입증하기 위한 대규모 임상연구는 설득력이 없다. 어떤 사실에 대한 해석에 두가지 이상의 의견이 대립되어 있을 때 가장 간단하고 이해하기 쉬운 쪽이 진리에 가깝다는 뜻의 “오컴의 면도날”은 아직도 녹슬지 않았다.

중심 단어 : 여성호르몬요법 ; 심혈관질환 ; VLDL ; 혈전.

REFERENCES

- 1) Rossouw JE. *Hormones, genetic factors, and gender differences in cardiovascular disease. Cardiovasc Res* 2002; 53:550-7.
- 2) Grady D, Rubin SM, Petitti DB, Fox CS, Black D, Ettinger B, Ernster VL, Cummings SR. *Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. Ann Intern Med* 1992; 117:1016-37.
- 3) Grodstein F, Stampfer M. *The epidemiology of coronary heart disease and estrogen replacement in postmenopausal women. Prog Cardiovasc Dis* 1995; 38:199-210.
- 4) Muesing RA, Miller VT, LaRosa JC, Stoy DB, Phillips EA. *Effects of unopposed conjugated equine estrogen on lipoprotein composition and apolipoprotein-E distribution. J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75:1250-4.
- 5) Granfone A, Campos H, McNamara JR, Schaefer MM, Lamon-Fava S, Ordovas JM, Schaefer EJ. *Effects of estrogen replacement on plasma lipoproteins and apolipoproteins in postmenopausal, dyslipidemic women. Metabolism* 1992; 41:1193-8.
- 6) Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghaff E. *Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. JAMA* 1998; 280:605-13.
- 7) Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, Sharp PC, Shumaker SA, Snyder TE, Furberg CD, Kowalchuk GJ, Stuckey TD, Rogers WJ, Givens DH, Waters D. *Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. N Engl J Med* 2000; 343:522-9.
- 8) Waters DD, Alderman EL, Hsia J, Howard BV, Cobb FR, Rogers WJ, Ouyang P, Thompson P, Tardif JC, Higginson L, Bittner V, Steffers M, Gordon DJ, Proschan M, Younes N, Verter JJ. *Effects of hormone replacement therapy and anti-oxidant vitamin supplements on coronary atherosclerosis in postmenopausal women: a randomized controlled trial. JAMA* 2002; 288:2432-40.
- 9) Hodis HN, Mack WJ, Azen SP, Lobo RA, Shoupe D, Mahrer PR, Faxon DP, Cashin-Hemphill L, Sanmarco ME, French WJ, Shook TL, Gaarder TD, Mehra AO, Rabbani R, Sevanian A, Shil AB, Torres M, Vogelback KH, Selzer RH. *Hormone therapy and the progression of coronary-artery atherosclerosis in postmenopausal women. N Engl J Med* 2003; 349: 535-45.
- 10) Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RJ. *A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. N Engl J Med* 2001; 345:1243-9.
- 11) Modena MG, Bursi F, Fantini G, Cagnacci A, Carbonieri A, Fortuna A, Rossi R. *Effects of hormone replacement therapy on C-reactive protein levels in healthy postmenopausal women: comparison between oral and transdermal administration of estrogen. Am J Med* 2002; 113:331-4.
- 12) Wakatsuki A, Okatani Y, Ikenoue N, Fukaya T. *Different effects of oral conjugated equine estrogen and transdermal estrogen replacement therapy on size and oxidative susceptibility of low-density lipoprotein particles in postmenopausal women. Circulation* 2002; 106:1771-6.
- 13) Clarke SC, Kelleher J, Lloyd-Jones H, Slack M, Schofield PM. *A study of hormone replacement therapy in postmenopausal women with ischaemic heart disease. BJOG* 2002; 109:1056-62.
- 14) Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J. *Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. JAMA* 2002; 288:321-33.
- 15) Hodis HN, Mack WJ, Lobo RA, Shoupe D, Sevanian A, Mahrer PR, Selzer RH, Liu Cr CR, Liu Ch CH, Azen SP. *Estrogen in the prevention of atherosclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med* 2001; 135:939-53.
- 16) Knopp RH, Zhu X, Bonet B. *Effects of estrogens on lipoprotein metabolism and cardiovascular disease in women. Atherosclerosis* 1994; 110 (Suppl):S83-S91.
- 17) Hodis HN, Mack WJ, Krauss RM, Alaupovic P. *Pathophysiology of triglyceride-rich lipoproteins in atherothrombosis: clinical aspects. Clin Cardiol* 1999; 22 (6 Suppl):II15-II20.
- 18) Coresh J, Kwiterovich PO Jr, Smith HH, Bachorik PS. *Association of plasma triglyceride concentration and LDL particle diameter, density, and chemical composition with premature coronary artery disease in men and women. J Lipid Res* 1993; 34:1687-97.
- 19) St Pierre AC, Ruel IL, Cantin B, Dagenais GR, Bernard PM, Despres JP, Lamarche B. *Comparison of various electrophoretic characteristics of LDL particles and their relationship to the risk of ischemic heart disease. Circulation* 2001; 104:2295-9.
- 20) Zambon A, Hokanson JE, Brown BG, Brunzell JD. *Evid-*

- ence for a new pathophysiological mechanism for coronary artery disease regression: hepatic lipase-mediated changes in LDL density. *Circulation* 1999;99:1959-64.
- 21) Wakatsuki A, Okatani Y, Ikenoue N, Shinohara K, Watanabe K, Fukaya T. Effect of lower dose of oral conjugated equine estrogen on size and oxidative susceptibility of low-density lipoprotein particles in postmenopausal women. *Circulation* 2003;108:808-13.
 - 22) Seli E, Kayisli UA, Selam B, Seli M, Arici A. Estradiol suppresses vascular monocyte chemotactic protein-1 expression during early atherogenesis. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1544-9.
 - 23) Wakatsuki A, Ikenoue N, Shinohara K, Watanabe K, Fukaya T. Effect of lower dosage of oral conjugated equine estrogen on inflammatory markers and endothelial function in healthy postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:571-6.
 - 24) Akoum A, Jolicoeur C, Boucher A. Estradiol amplifies interleukin-1-induced monocyte chemotactic protein-1 expression by ectopic endometrial cells of women with endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:896-904.
 - 25) Pradhan AD, Manson JE, Rossouw JE, Siscovick DS, Mouton CP, Rifai N, Wallace RB, Jackson RD, Pettinger MB, Ridker PM. Inflammatory biomarkers, hormone replacement therapy, and incident coronary heart disease. *JAMA* 2002;288:980-7.
 - 26) Rosenson RS, Koenig W. High-sensitivity C-reactive protein and cardiovascular risk in patients with coronary heart disease. *Curr Opin Cardiol* 2002;17:325-31.
 - 27) le Gal G, Gourlet V, Hogrel P, Plu-Bureau, Touboul PJ, Scarabin PY. Hormone replacement therapy use is associated with a lower occurrence of carotid atherosclerotic plaques but not with intima-media thickness progression among postmenopausal women. *Atherosclerosis* 2003;166:163-70.
 - 28) Wakatsuki A, Ikenoue N, Shinohara K, Watanabe K, Fukaya T. Different effects of oral and transdermal estrogen replacement therapy on matrix metalloproteinase and their inhibitor in postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:1948-9.
 - 29) Mendelsohn ME. Genomic and nongenomic effects of estrogen in the vasculature. *Am J Cardiol* 2002;90:3F-6F.
 - 30) Moyer MP, Tracy RP, Tracy PB, van't Veer C, Sparks CE, Mann KG. Plasma lipoproteins support prothrombinase and other procoagulant enzymatic complexes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:458-65.
 - 31) Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet* 2003;362:428-32.