

# 폐경 후 혈관 변화

## Vascular Changes in Menopause

동아의대 · 김영대

## 15.1. 폐경과 심혈관 위험도

관상동맥 질환을 비롯한 심혈관 질환은 남성뿐 아니라 여성에서도 중요한 사망 원인이나 질환의 발생 양상은 성별에 따라 유의한 차이를 보인다. 인구 조사의 결과에서 여성은 모든 연령에서 남성에 비해 관상동맥 질환 및 뇌졸중의 위험이 낮으며 특히 폐경기 이전, 즉 가임기에는 관상동맥 사망률은 남성에 비해 20~30%, 뇌졸중 사망률은 남성의 30~50% 수준에 머문다. 폐경기 이후 여성의 심혈관 질환 위험은 실질적인 상승을 보이며 65세 이후는 남성에 근접한 질환 발생률을 보인다(그림 1). 실제 뇌졸중을 포함한 심혈관 질환은 50세 이상 여성의 사망률과 이환율을 차지하는 가장 큰 원인 질환이며 선진국의 자료에 의하면 이 연령대 여성 사망률의 약 3/4을 차지한다. 그러므로 폐경기 전의 여성은 여성 호르몬 특히 estrogen에 의하여 심혈관계에 대한 보호를 받는다고 생각하고 이

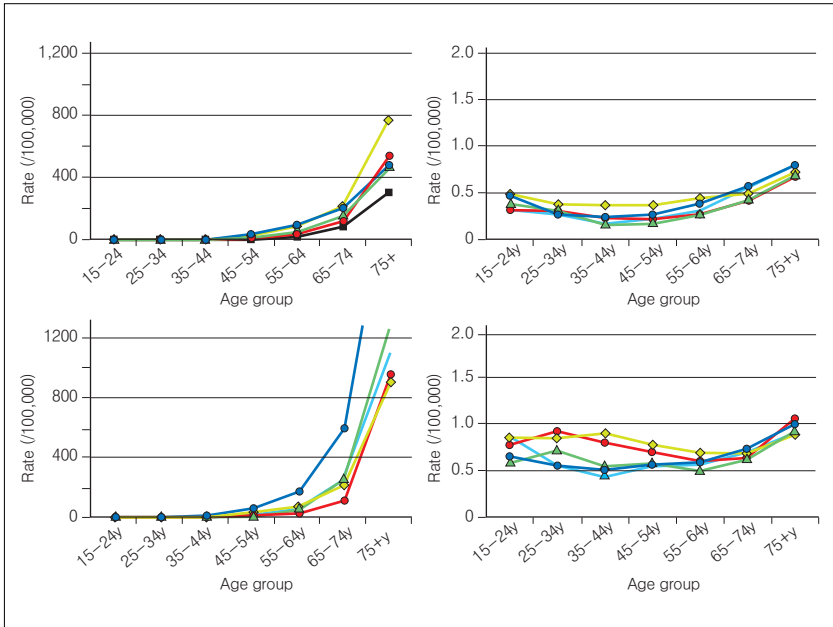


그림 1. 심근 경색 사망률(상단) 및 뇌졸중 사망률(하단). 좌측은 여성에서의 사망률, 우측은 여성 대 남성 비율을 표시한 것임. 붉은색은 선진국, 노란색은 북남미, 녹색은 유럽, 서태평양 지역은 하늘색, 개발도상국은 청색임 (<http://www3.who.whosis/mort/>).

러한 이점이 사라지는 폐경은 여성에서 심혈관 위험을 증가시키는 요인으로 간주되어 왔다.

그러나 실제 폐경은 연령의 증가가 동반된 상태며, 연령은 심혈관 질환의 가장 강력한 위험 인자 중 하나이므로 이와 별도로 폐경 자체의 독립적 위험도가 얼마나 되는지는 아직도 논의의 여지가 있다. 여러 cohort 연구들에서 폐경의 상대적인 위험도 결과들은 각각 다르게 나타났으며 일단의 분석에 따르면 폐경기 이후의 고혈압 발생과 심혈관 위험도 증가가 단지 연령 증가에 의한 것으로서 이를 교정하였을 때 폐경 자체의 통계적 의의가 소멸하였다. 그렇지만 몇몇 임상 연구에서는 연령을 고려하더라도 폐경기 이후의 여성에서 실질적 관상동맥 질환의 위험이 증가하는 것이 관찰되었다.

역학적인 고찰 외에 여성호르몬이 혈중 지질, 응고인자, 혈관 평활근세포와 내피세포 등에 미치는 영향이 알려져 있으며 이의 결핍으로 인한 폐경이 동맥경화 병변의 생성, 발전에 직·간접적으로 기여할 것이라는 사실은 보편적으로 인정되고 있다. 그러므로 폐경은 여성에서 심혈관 질환 발생을 증가시키는 유익한 위험인자이며 여기에는 연령 증가와 여성 호르몬 감소라는 두 요인이 함께 작용한다고 할 수 있다. 심혈관 질환이 발생하는 여성의 95%는 폐경기 이후의 연령에 속한다. 또 자연적으로 폐경이 일찍 온 여성이나 수술로 조기에 폐경된 여성에서는 심혈관 질환의 위험이 더 큰 것으로 알려졌다.

## 15.2. 여성호르몬 에스트로겐의 심혈관 보호 효과

폐경기 이전 여성의 낮은 심혈관 질환 발생률은 여성 호르몬의 보호 작용에 의한 것이라고 생각된다. 폐경기 전 여성 호르몬 근원은 난소의 황체이며 폐경기 황체가 고갈되면 호르몬의 농도는 현저히 감소한다. 혈중 에스트로겐의 주된 성분인 17 $\beta$ -estradiol은 황체에 기어 평균 100pg/mL이며, 배란기에 600pg/mL이며 임신기간에는 20,000pg/mL까지 상승한다. 폐경기 후 여성의 estradiol 농도는 같은 연령의 남성 수준(5~20pg/mL)과 같거나 보다 낮은 수준까지 떨어진다.

이전에는 여성호르몬의 심혈관 보호 효과는 주로 혈중 지질의 변화에 기인한다고 생각되었다. 그러나 현재는 에스트로겐의 전체 심혈관 보호 효과의 1/3 정

도만이 혈중 지질 변화로 설명할 수 있다고 본다. 특히 혈관조직내 에스트로겐 수용체 존재와 관련된 많은 연구들은 혈관에 대한 에스트로겐의 직접적인 작용이 주된 효과임을 시사하고 있으며 이에 따라 혈관은 생식기관이나, 간, 뇌와 같이 에스트로겐 작용의 주된 표적기관으로 간주하고 있다.

### 15.2.1. 에스트로겐의 작용기전

에스트로겐 수용체(estrogen receptor: ER)는 2가지가 있으며 각각 ER  $\alpha$  와 ER  $\beta$ 로 불린다. 이들은 크게 steroid hormone receptor의 superfamily에 속하며 세포질내 수용체에 에스트로겐이 결합하여 활성화되면 결합체가 핵으로 이동하여 세포의 유전자 발현을 변화시키는 전사인자(transcription factor)로 작용한다. 또한 ER은 에스트로겐 외에 성장인자에 의해서도 활성화될 수 있는데 이는 역내 성장인자 농도가 높거나 남성이나 폐경 후 여성과 같이 혈중 에스트로겐농도가 낮은 경우에 발생할 수 있다. 혈관 조직의 내피세포와 평활근세포는 에스트로겐과의 친밀도가 매우 높으며 양자 모두에서 ER  $\alpha$ 이 존재함이 알려졌다. ER  $\beta$ 는 ER  $\alpha$ 와는 상이한 구조와 기능을 가지고 있으며 역시 사람의 혈관조직에 분포함이 확인되었다.

에스트로겐 수용체는 세포질과 핵뿐 아니라 세포막에도 존재하는데 전자가 활성화되면 유전자 발현을 통해서 수 시간 혹은 수일에 걸쳐 효과가 나타나며 (genomic effects: long-term effects) 후자가 발현되면 칼슘농도나 MAPK 전달체계, 혹은 endothelial nitric oxide synthase (eNOS)에 작용하여 수 분만에 효과(non-genomic effects: rapid effect)를 나타낸다. 전자의 효과로서는 죽상경화 방지, 혈관 손상에 대한 보호, 내피세포 성장 촉진, 평활근세포 증식 억제 등이 있으며 후자의 효과로는 혈관 확장을 들 수 있다(그림 2).

### 15.2.2. 에스트로겐의 전신적 효과(Systemic effect)

#### 1) 혈중 지질단백에 대한 효과

이는 주로 에스트로겐이 간에서의 아포지질단백 유전자 발현에 작용함으로써 이루어지며, 폐경후 여성에서 에스트로겐을 투여하면 총 콜레스테롤 및 저밀도

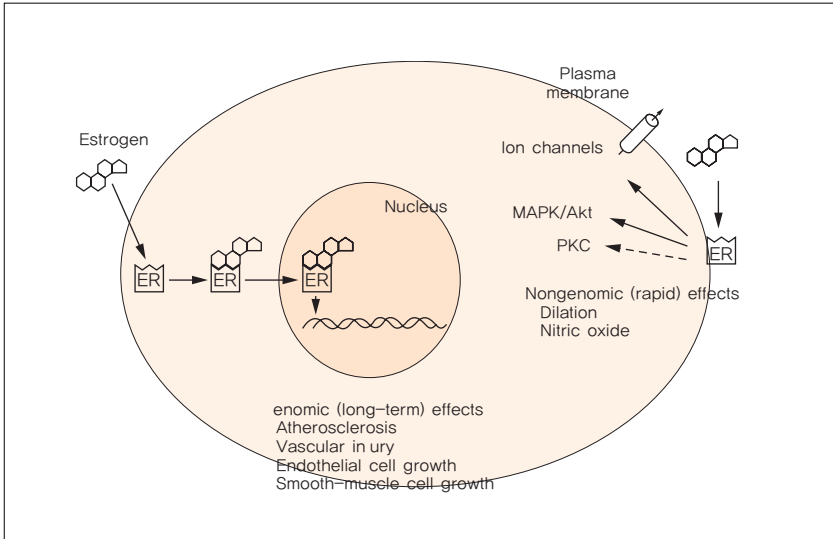


그림 2. 세포에서 에스트로겐의 작용 기전.

지질단백 콜레스테롤이 저하되고 고밀도 지질단백 콜레스테롤과 중성 지방이 증가되며 Lp(a) 지질단백농도는 감소된다. Progestin을 같이 투여하면 혈중 지질에 대한 에스트로겐의 효과는 경감된다.

## 2) 혈액 응고, 혈전용해, 기타 혈관운동 물질들에 대한 효과

간에서의 응고 혹은 혈전용해 관련 단백질의 생성은 에스트로겐에 의해서 영향 받는다. 혈장내의 fibrinogen과 항응고단백인 antithrombin III과 protein S의 농도는 에스트로겐에 의해서 감소되며 항혈전용해 물질인 plasminogen-activator inhibitor type I도 감소된다. 에스트로겐이 높은 농도로 존재하면 전반적인 혈전용해 능력은 증가한다. 정맥에 대한 에스트로겐 작용은 밝혀진 바가 없으나 장기 투여시 정맥 혈전의 위험을 증가시키는 것으로 관찰되었다. 에스트로겐은 또한 혈관운동 물질의 변화를 통해 혈관의 긴장도를 조절하는데 장기 투여시 레닌, 안지오텐신 전환효소, 엔도텔린의 농도가 감소하며 안지오텐신 II 수용체의 발현도 감소하는 것으로 알려졌다. 종합적으로 이는 혈관 확장을 촉진하는 효과를 가진다.

### 3) 항산화 효과

17 $\beta$ -estradiol은 저밀도 지단백 콜레스테롤의 산화작용을 감소시킬 수 있음이 관찰되었으며 이는 국소 superoxide의 생성과 퇴화에 관여하는 효소의 발현을 조절하기 때문이라고 추측된다.

## 15.2.3. 에스트로겐의 혈관에 대한 직접적인 효과

### 1) 혈관에 대한 단기 효과(Rapid, nongenomic effects)

에스트로겐은 수 분 이내에 혈관 확장 효과를 유도하는데 이는 유전자 발현을 필요로 하지 않는 nongenomic effect임을 시사한다. 이러한 신속한 작용은 에스트로겐이 세포의 이온 통로(ion channel)에 작용하거나 산화질소(Nitric oxide: NO)의 생성, 유리, 또는 안정성을 증진시킴으로써 나타날 수 있다. 실제로 이러한 혈관 확장 효과의 대부분은 NO의 생성에 기인할 것으로 보는데 이는 에스트로겐의 확장 효과가 NO 합성효소(NOS) 억제제에 의해서 차단되기 때문이다. 에스트로겐에 의한 NO 생성은 내피세포가 박리된 쥐의 대동맥에서도 일어나므로 내피세포-의존 및 내피세포-비의존 기전 모두가 간여하는 것으로 생각된다.

표 1. 에스트로겐의 표적이 되는 주요 혈관 유전자들

Estrogen-regulated vascular genes
Prostacyclin cyclooxygenase
Prostacyclin synthase
Endothelial nitric oxide synthase
Inducible nitric oxide synthase
Endothelin-1
Collagen
Matrix metalloproteinase
Vascular cell adhesion molecules
Vascular endothelial growth factor
Elastin
c-fos
Progesterone receptor

### 2) 혈관에 대한 장기 효과(Long-term genomic effects)

이는 에스트로겐이 세포내 유전자 발현에 관여하여 변화를 초래함으로써 나타나는 반응이다. 혈관세포에서 에스트로겐의 표적이 되는 유전자는 다수 있으며(표 1), 이들에 의해 생성된 단백 물질은 autocrine 혹은 paracrine 방식으로 혈관세포에 작용하게 된다. 이들 유전자의 발현에 따라 혈관에서 다음과 같은 효과가 나타날 수 있다.

### 가. 혈관 긴장도 조절

에스트로겐은 혈관운동에 관련된 유전자 즉 prostacyclin synthase나 NO synthase들의 발현을 증가시킨다. 에스트로겐에 의한 신속한 혈관 확장도 일부는 이 유전자들의 장기 발현이 기여할 것으로 생각된다. 오랫동안 에스트로겐에 노출된 난소 적출 동물은 acetylchoine 투여시에도 혈관 수축이 일어나지 않으며 이는 NO synthase의 장기간 발현에 의한 것으로 생각된다. 이러한 기전에는 에스트로겐 수용체 ER $\alpha$ 가 중요한 매개 역할을 하는 것으로 나타났다.

### 나. 혈관 손상의 보호와 죽상경화 반응에 대한 효과

에스트로겐은 혈관 내피세포의 성장을 촉진시키며 혈관 손상시 신속한 내피재생(reendothelialization)을 유도하고 배양된 내피 세포의 세포고사(apoptosis)를 억제한다. 에스트로겐은 혈관 손상시 초기에 내피 세포의 재생을 촉진하며 이는 NO 공급을 증대시키고 NO는 혈관 평활근 세포의 증식을 억제하는 효과를 나타낸다. 이와는 별도로 에스트로겐은 자신이 직접 평활근세포의 이동이나 증식을 억제하는 효과가 있으며 연구에 따라서 adhesion molecule의 발현도 억제하는 것으로 나타났다.

또한 에스트로겐은 LDL 입자의 산화를 막고 LDL 입자의 퇴행과 이의 대식세포 uptake를 막아서 foam cell의 형성도 감소시킨다. 이러한 작용들은 각종 실험동물에서 죽상경화 병변의 발생을 감소시키는 것으로 나타났으며 혈중 지질 변화가 거의 없는 경

우에도 관찰된 바 있어 혈관 자체에 대한 에스트로겐의 직접적인 효과임을 암시하고 있다. 임상적으로 많은 관찰 연구(observational study)에서 에스트로겐을 사용한 건강한 폐경 여성에서 심혈관 질환은 35~50% 정도까지 감소하는 것을 보고하였다(그림 3). 그러나 무작위 배정의 전향적

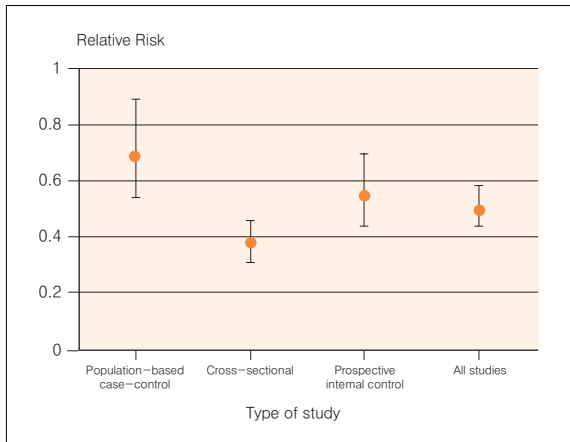


그림 3. 에스트로겐을 사용 중인 폐경기 여성의 관상동맥 질환 발생 위험도. Grodstein F, Stampfer M. Prog Cardiovasc Dis 1999;38:199.

임상 시험들에서 에스트로겐 (±프로제스테론)의 투여로 인한 심혈관 효과는 관찰 연구와는 반대로 해가 될 수 있는 것으로 나타났으며 이는 후술하겠지만 투여 시기 등 중요한 변수들에 의해 기인한 것으로 생각된다.

### 15.3. 폐경에서의 혈관 변화

전술한대로 폐경에서의 심혈관 위험 요인은 연령과 여성호르몬 감소로써 혈관 변화 역시 이들에 의해 영향받게 된다. 연령 변화에 따른 혈관 재구성은 내피세포 기능 부전, 혈관 내막의 평활근세포 증식, 혈관 경직도 증가, 그리고 동맥 경화반의 증가 등을 들 수 있으며 폐경 전의 여성에서는 신체 내의 여성호르몬 특히 estradiol이 이러한 변화를 상쇄시키는 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 폐경으로 이러한 장치가 철폐되면 연령으로 인한 혈관 재구성을 억제하는 수단은 사라진다.

#### 15.3.1. 내피세포 기능 부전 중간 부분 혈관 확장 예비력 (Vasodilatory reserve)

에스트로겐에 의한 혈관 확장은 대부분 혈관 내피세포에 의해 중개되며

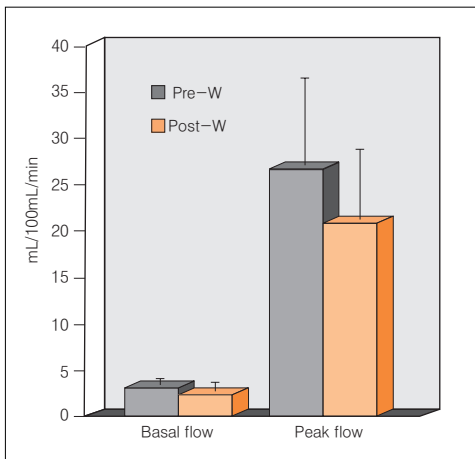


그림 4. 건강한 폐경 후 여성(Post-W)과 비슷한 나이의 폐경 전 여성(Pre-W)의 상완 기저 혈류 및 허혈 자극 후 혈류 비교.  
\* P <0.05 (Mercurio G, et al. Am Heart J 1999;137:692).

estradiol은 매개물질인 nitric oxide나 prostacyclin의 농도를 증가시킨다. 자연적 혹은 수술로 인한 폐경 후의 여성은 관상동맥 질환이 없는 경우에도 에스트로겐 생성 저하와 내피세포의 기능저하가 연관되어 나타난다. 건강한 폐경 후 여성과 비슷한 연령의 폐경 전 여성을 비교한 연구에서 폐경 후 여성은 허혈 후 상완의 혈류 증가가 폐경 전 여성보다 유의하게 낮았으며(그림 4), 전자에서 혈중



에스트로겐 농도와 혈관 확장 예비력(vasodilatory reserve) 사이에는 유의한 상관관계가 관찰되었다(그림 5). 내피세포의 기능은 혈관 긴장도 뿐 아니라 항축상경화 작용과도 밀접하게 연관되어 있으므로 에스트로겐 결핍은 폐경 후 여성의 혈관 확장 능력 감소 외에 축상경화 병변의 발생과 진행으로 나타날 수 있다.

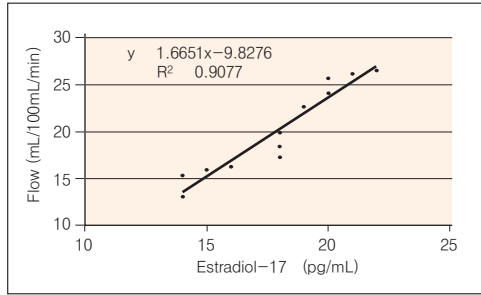


그림 5. 폐경기 여성에서 혈중 estradiol과 혈관 확장 예비력(vasodilatory reserve)과의 상관 관계. Mercurio G, et al. Am Heart J 1999;137:692.

### 15.3.2. 동맥의 경직도

동맥의 경직도는 남녀 모두 연령에 따라 증가한다. 그렇지만 폐경 전의 여성은 같은 연령대의 남성에 비해서 혈관 유연도가 큰 반면, 폐경 후에는 이러한 성별 차이가 사라진다. 최근 동맥 경직도를 측정하는 유용한 수단인 맥파 속도(pulse-wave velocity: PWV)를 이용한 연구에서 폐경 이후 6년 이상 경과한 여성들은 PWV가 가장 높은 군에 속할 확률이 유의하게 높았으며 이는 연령과 다른 심혈관 위험인자(고혈압, 고지혈증, 당뇨, 비만, 흡연)와 관계가 없는 것으로 나타났다. 이러한 결과는 폐경이 여성에서 연령 증가에 의한 동맥 경직도 증가를 더 심화시키는 것을 드러낸다.

그림 6이 보여주듯 폐경 후 여성의 PWV-연령 상관 곡선은 폐경 전 여성의 상관 곡선보다 기울기가 더욱 급하며 이는

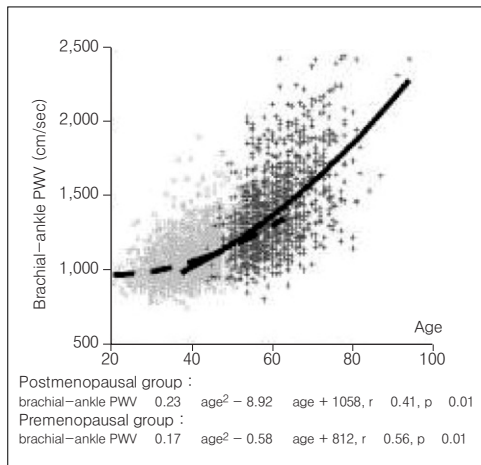


그림 6. 연령과 brachial-ankle PWV와의 상관관계. 점선은 폐경 전, 실선은 폐경 후 여성의 상관 곡선임. Zaydun G, et al. Atherosclerosis 2006;184:137.

연령에 의한 PWV 증가 외에 폐경의 효과가 부가된 것을 반영한다. 이는 남성보다 여성에서 고령으로 인한 동맥 경직도가 더 심한 현상을 설명할 수 있는 하나의 근거가 될 수 있다.

### 15.3.3. 동맥 내막 증식 및 죽상경화 병변의 발생

에스트로겐의 보호 효과가 없는 경우 내피세포 기능부전과 같은 연령에 관련된 혈관 재구성은 지속 혹은 가속되며 이는 죽상경화 병변의 발생으로 귀결된다. 30대 중반의 여성의 관상동맥에서는 fatty streak 이나 경미한 죽상경화 병변만이 존재하나 45세~55세 즉 폐경기 무렵의 여성에서는 죽상경화 병변의 활발한 진행소견이 관찰되며 65세 이상에서는 각종 합병증을 보이기 시작한다. 죽상경화의 발생은 폐경 양식(자연적 혹은 수술 후)보다는 폐경 후 경과한 기간이 더 중요한 변수로 작용한다.

폐경 후 시간이 경과할수록 동맥의 내중막 두께(intima-media thickness: IMT)와 동맥 경화반(plaque) 발생률이 유의하게 증가한다. 한 연구에 의하면 폐경 후 5~8년이 지난 여성의 경동맥 IMT는 0.77mm로 폐경 전 여성의 0.69mm 보다 유의하게 컸으며 죽상경화반의 유병률도 폐경 후 여성 54%, 폐경 전 여성 56%로서 유의한 차이를 보였다(그림 7). 노르웨이의 성인 남녀(남 3,016명, 여 3,404명, 연령 25~84세)를 대상으로 경동맥의 혈관 초음파를 시행한 Tromso study에서 연령에 따른 죽상경화반의 유병률은 남자에 비해 여자가 완만하게 증

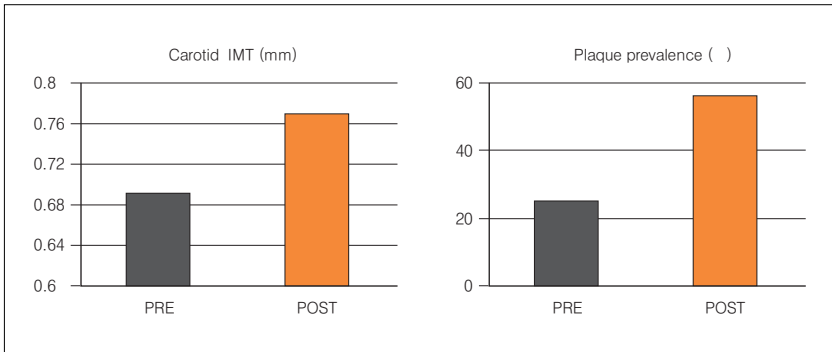


그림 7. 폐경 전 여성(PRE)과 폐경 후 여성(POST)의 경동맥 IMT 비교(P<0.001). Sutton-Tyrrell K, et al. Stroke 1998;29:1116.

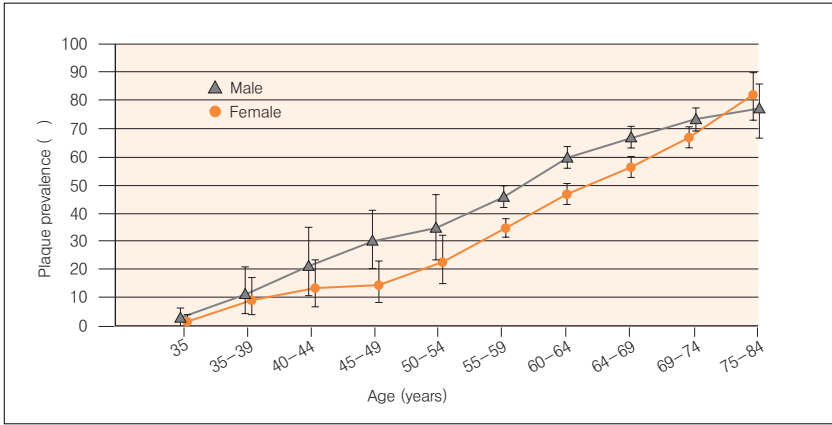


그림 8. Tromso study에서 성인 남녀의 경동맥에서 초음파 검사에서 발견된 죽상경화반의 유병률. Joakimsen O, et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999;19:3007.

가하였으나 50세를 기점으로 기울기가 꺾여 증가하였으며 이는 폐경의 영향을 반영하는 것으로 생각되었다(그림 8).

#### 15.4. 에스트로겐 투여 효과: 실험, 관찰 그리고 임상 시험과의 차이

전술한 대로 에스트로겐은 의미 있는 심혈관 보호 효과를 나타내며 이는 수많은 체외, 생체 실험을 통하여 예시되었다. 또한 폐경기 증상을 완화할 목적으로 에스트로겐을 사용한 여성들을 조사한 다수의 임상 연구들, 그리고 이들의 메타 분석에서 에스트로겐 투여는 심혈관 질환의 발생 위험을 유의하게 감소시키는 것이 관찰되었다(그림 3). 그러나 에스트로겐의 심혈관 질환 예방 효과를 입증하기 위해 고안된 무작위 대조비교 임상시험들에서 에스트로겐의 투여는 심혈관 질환의 발생을 줄이는 데 실패하여 전자들과는 다른 결과를 나타내었다.

HERS (Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study)는 심혈관 질환이 있는 폐경기 여성을 대상으로 한 2차 예방 시험이었고 WHI (Women's Health Initiative Study)는 질환이 없는 폐경기 여성을 대상으로 한 1차 예방 시험이었는데 양자 모두에서 심혈관 질환의 발생 위험은 estrogen을 투여한 군에서 오히려 약간 증가하는 결과를 보였다(그림 9, 10).

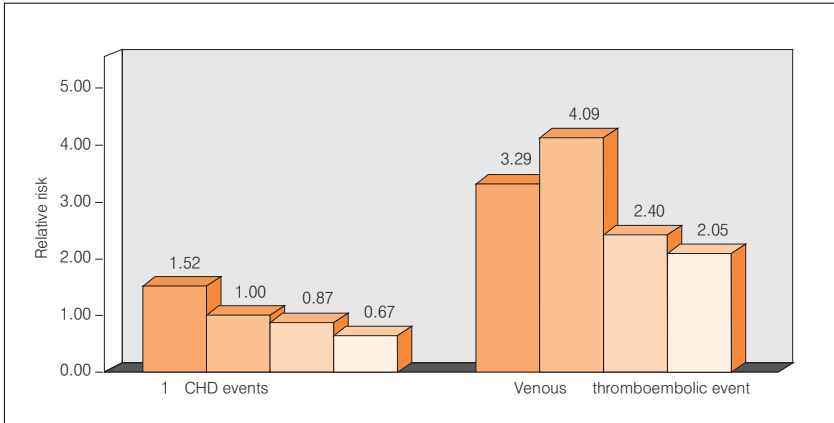


그림 9. HERS 연구에서 위약에 대비한 여성호르몬 치료군에서의 상대적인 심혈관 질환 발생 위험도를 연구시작 후 경과 연도별로 표시한 그림. 관상동맥 질환은 첫 해에 유의한 증가를 보였으며 이후에는 감소하였으나 유의한 보호 효과는 관찰되지 않았고 혈전증의 위험은 시험기간 내내 증가하였다.

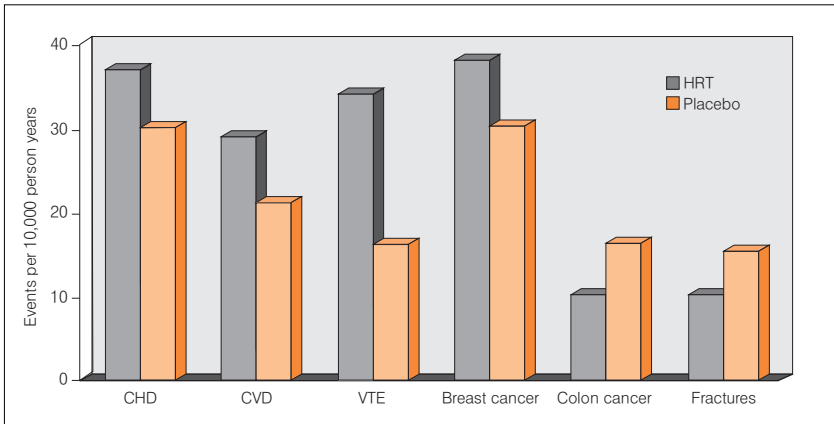


그림 10. WHI 연구에서 위약군과 비교한 여성호르몬 치료군의 각종 질환 발생 위험도. 심혈관 질환 및 유방암의 위험도는 증가하였으며 반면 대장암과 골절의 위험도는 감소하였다.

실험 자료와 관찰 임상 연구에 비하여 무작위 대조비교 임상 시험의 결과가 상이하게 나타난 것에 대해서 많은 논의가 있었으며 대략 다음과 같은 설명이 가능하다.

첫째, 여성호르몬 투여 시기의 문제이다. 에스트로젠은 광범위한 혈관 보호 효과를 보여주었지만, 일단 동맥경화가 생기고 난 후에는 그 효과가 현저히 감소된

다. 폐경 후 시간이 경과할 수록 죽상경화 병변이나 심혈관 질환의 발생 확률이 커지므로 늦게 투여될 수록 여성호르몬의 보호 효과는 경감될 뿐 아니라 혈전 발생 등 위험은 오히려 증가한다. 관찰 연구 (observational studies) 는 대부분 폐경기 증상을 치료하기 위해서 여성호르몬을 사용한 경우가 많아 비교적 젊은 연령, 폐경 후 시간 경과가 짧은 경우가 대부분이다. 실제 NHS (Nurse's Health Study) 에서 여성들의 연령은 30~55세로 비교적 젊고

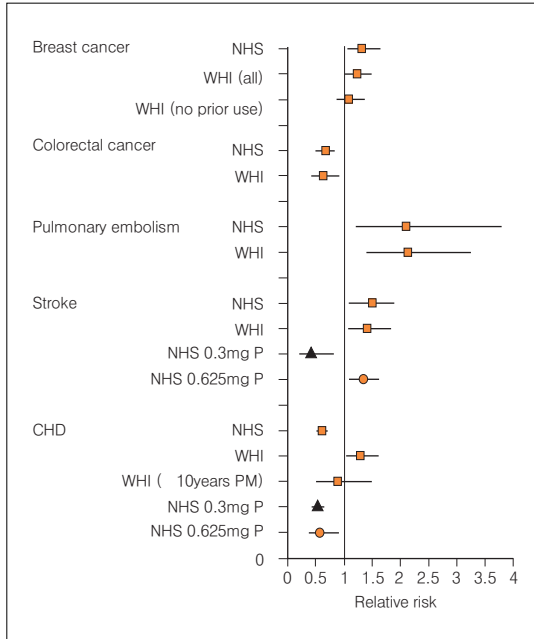


그림 11. 젊은 연령에 호르몬 요법이 시작된 NHS 연구와 폐경 후 시간이 경과한 나이든 여성을 대상으로 한 임상 시험인 WHI의 결과 비교. P: Premarin, CHD: coronary heart disease. Teede HJ. Clin Exp Pharmacol Physiol 2007;34:672.

80%가 폐경 후 2년 이내에 등록되었으며 결과에서 관상동맥 질환의 발생률은 약물 투여군에서 유의하게 낮았다. 이에 반해 무작위, 대조비교 시험인 HERS는 평균 연령 67세로 훨씬 높았으며 폐경 후 기간은 평균 23년이었고 WHI의 대상 인구는 연령 50~79세로 역시 폐경 후 시험약물 투여까지의 기간이 길었다. 이에 따라 전자의 경우는 심혈관 보호가 관찰된 반면 후자의 연구들에서는 그 반대의 결과가 나타났다(그림 11). 따라서 에스트로겐의 혈관 보호 효과는 투여시 일정한 유효 시기(critical window)가 존재한다고 추측한다.

둘째, 호르몬 요법에 사용된 에스트로겐의 종류이다. HERS와 WHI에서 사용된 에스트로겐은 CEE (Conjugated equine estrogen)으로서 말의 오줌에서 추출한 에스트로겐 혼성체로 말 에스트로겐과 estrone, estrone sulfate, estrol 등이 혼합되어 있다. 그러나 실제 체내에서 보호 작용을 하는 에스트로겐은

estradiol이며 효과를 입증한 동물 실험에서 사용된 것도 estradiol이다. CEE는 에스트로겐 수용체에 대한 결합력이나 친화성, 활성화 정도, 그리고 대사 등에서 estradiol과는 큰 차이를 보일 수 있다.

셋째, 유전형에 따른 차이이다. 같은 약제를 쓴다 하더라도 환자의 유전형 특히 에스트로겐 ER  $\alpha$ 의 변이에 따라 효과의 차이를 보일 수 있다. 예를 들어 ER  $\alpha$ 의 IVSI-401 C/C 유전형을 가진 사람은 에스트로겐 요법에 따른 HDL 콜레스테롤의 증가가 일반인에 비해 2배 이상 되는 것으로 나타났다. 이밖에 에스트로겐 사용시 나타나는 혈전 부작용도 혈액 응고에 관련된 유전자의 특정 변이형에서 높게 나타나며 (예, Factor-V Leiden, prothrombin 20210A), 에스트로겐 대사에 관여하는 효소 CYP450, COMT의 유전형 변이도 그 효과나 부작용에 관여될 수 있다.

넷째, progestin의 역할이다. 에스트로겐 투여시 자궁을 보호하기 위하여 같이 투여되는 progestin은 일부의 실험이나 임상에서 에스트로겐의 보호 효과를 상쇄 혹은 감소시키는 것으로 보고되었다. 그러나 다른 실험에서는 progestin의 추가 여부는 에스트로겐의 효과에 영향을 주지 않았고 NHS를 비롯한 많은 관찰 임상 연구에서도 여성호르몬 요법은 progestin의 병용과 관계없이 관상동맥 질환 위험을 감소시켰다. 또한 WHI 연구에서 에스트로겐 단독 투여군도 보호 효과가 없어 조기 중단된 사실 역시 progestin의 존재가 에스트로겐 효과에 영향을 크게 미치지 않음을 시사한다.

## 15.5. 결론

폐경은 연령 증가와 더불어 심혈관 보호 효과가 있는 에스트로겐 감소로 인하여 여성에게 심혈관 위험인자로 인식된다. 에스트로겐은 혈중지질과 응고인자의 생성을 조절하는 전신적인 효과뿐 아니라 혈관에 직접 작용함으로써 동맥 경화를 억제하는 효과를 나타낸다. 따라서 에스트로겐 농도가 급감하는 폐경기 여성의 혈관은 내피세포 기능부전, 경직도 증가, 내막 증식 등 일련의 변화가 나타나며 이는 죽상경화 병변의 형성과 진행을 조장하는 역할을 한다. 다수의 실험적 연구와 관찰적인 임상 연구는 에스트로겐의 투여가 폐경 후의 동맥경화성 혈관

재구성을 억제하고 심혈관 질환 발생의 위험을 감소시킨다는 것을 보고하였다. 그러나 폐경 후 에스트로겐의 심혈관 예방 효과를 입증하고자 시행한 무작위 대조비교 임상 시험들은 conjugated equine estrogen을 사용한 여성에서 progestin의 병용 여부와 관계없이 심혈관 질환의 위험을 감소시키는 데 실패하였다. 이러한 모순은 지연된 에스트로겐의 투여 시기와 생리적이지 못한 약물 성분에 상당부분 기인하였을 것으로 추정된다. 향후 폐경기의 이른 시기에, 적합한 종류의 약제를 사용한 대규모 임상 시험이 폐경기 여성에서 여성호르몬 대체 요법의 효과를 확인하고 올바른 지침을 제시해줄 것으로 기대된다.

## 참고 문헌

1. Mendelsohn ME, Karas RH. The Protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med* 1999;23:1801–11.
2. Goldstein F, Stampfer M. The epidemiology of coronary heart disease and estrogen replacement in postmenopausal women. *Prog Cardiovasc Dis* 1995;38:199–210.
3. Koledova VV, Khalil RA. Sex hormone replacement therapy and modulation of vascular function in cardiovascular disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2007;5:779–89.
4. Dubey RK, Imthurn B, Barton M, et al. Vascular consequence of menopause and hormone therapy: Importance of timing of treatment and type of estrogen.
5. Teede HJ. Sex hormone and the cardiovascular system: effects on arterial function in women. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007;34:672–6.