

## 폐경여성에서 에스트로겐 투여후 혈중 지질 단백질의 변화에 관한 연구

이화여자대학교 의과대학 산부인과학교실  
유 한 기

= Abstract =

### Effect of Conjugated Equine Estrogens on Plasma Lipoprotein in Postmenopausal Women

Han Ki Yu

*Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, Ewha Womans University Hospital*

The postmenopausal state is characterized by an absence of ovulation and a reduction of ovarian estrogen secretion. Postmenopausal women is associated with several symptoms including vasomotor flushes, atrophic vaginitis, osteoporosis and increased risk of cardiovascular disease. Varying doses of estrogenic preparation have been used to treat these symptoms and have displayed changes in plasma lipoprotein level.

We administered different doses of oral conjugated estrogen to 30 postmenopausal women and made comparative analysis of lipoprotein changes by varying doses.

The results were as follows :

- 1) The changes of plasma estradiol after estrogen replacement therapy in group I and group II were increased by  $54.96 \pm 11.36$  pg/ml ( $p < 0.01$ ) and  $68.37 \pm 16.91$  pg/ml ( $p < 0.01$ ), but the difference of changes between two group was not statistically significant ( $p > 0.05$ ).
- 2) The changes of plasma FSH after estrogen replacement therapy in group I and group II were decreased by  $52.94 \pm 12.95$  MIU/ml ( $p < 0.05$ ), and  $60.24 \pm 8.09$  MIU/ml ( $p < 0.01$ ), and difference of changes between two groups was not statistically significant ( $p > 0.05$ ).
- 3) The changes of plasma cholesterol after estrogen replacement therapy in group I and group II were decreased  $17.1 \pm 4.28$  mg/dl ( $p < 0.01$ ) and  $11.07 \pm 9.01$  mg/dl ( $p > 0.05$ ), and difference of changes between two groups was not statistically significant ( $p > 0.05$ ).
- 4) The changes of plasma triglyceride after estrogen replacement therapy in group I and group II were decreasead by  $145.3 \pm 20.3$  mg/dl ( $p > 0.05$ ) and  $35.4 \pm 13.87$  mg/dl ( $p > 0.05$ ), but difference of changes between two groups was not statistically significant ( $p > 0.05$ ).
- 5) The changes of plasma HDL after estrogen replacement therapy in group I and group II were increased by  $3.0 \pm 3.50$  mg/dl ( $p > 0.05$ ) and  $11.05 \pm 5.30$  mg/dl ( $p < 0.05$ ).
- 6) The change of plasma HDL/cholesterol after estrogen replacement therapy in group I

and group II were increased by  $5.9 \pm 1.33\%$  ( $p < 0.01$ ) and  $6.31 \pm 2.19\%$  ( $p < 0.05$ ), but difference of changes between two groups was statistically significant ( $p > 0.05$ ).

7) The changes of plasma LDL/cholesterol after estrogen replacement therapy in group I and group II were decreased by  $3.01 \pm 2.7\%$  ( $p < 0.01$ ) and  $7.71 \pm 2.13\%$  ( $p < 0.01$ ), but difference of changes between two groups was not statistically significant ( $p > 0.05$ ).

8) The changes of plasma VLDL/cholesterol after estrogen replacement therapy in group I and group II were increased by  $1.81 \pm 2.54\%$  ( $p > 0.05$ ) and  $5.30 \pm 2.38\%$  ( $p > 0.05$ ) and difference of changes between two groups was statistically significant ( $p > 0.05$ ).

9) The changes of plasma HDL/LDL after estrogen replacement therapy in group I and group II were increased by  $0.21 \pm 0.04\%$  ( $p < 0.01$ ) and  $0.247 \pm 0.06\%$  ( $p < 0.01$ ), but difference of changes between two groups was statistically significant ( $p > 0.05$ ).

## 서 론

## 연구대상 및 방법

폐경의 자연발생은 배란이 없어지고 난포내 에스트로겐 분비감소로 안면홍조, 위축성질염, 골다공증, 심혈관질환의 증세를 유발하며 대사성 변화도 일어난다<sup>1-6)</sup>. 난포호르몬 투여시 가장 유익한 치료효과는 혈청 지질 및 지질단백에 대한 난포호르몬의 영향이다. 난포호르몬은 혈청지질 및 지질단백에 유용한 변화를 유발하여 폐경이후 급격히 증가하는 심혈관질환으로 인한 사망율을 감소시킨다<sup>7)8)</sup>. 그러나 난포호르몬만을 사용할 경우 자궁내막암의 발생빈도가 증가함으로 항체호르몬의 병용사용이 요구된다<sup>9)10)11)</sup>.

경구난포호르몬 사용시 지방 및 지방단백분의 변동기전으로 심장혈관질환의 위험도가 감소하는데 이는 에스트로겐 치료후 저밀도지질단백(low density lipoprotein, LDL) 감소와 고밀도지질단백(high density lipoprotein, HDL)의 증가와 관련된다.

난포호르몬 투여가 지질 및 지질단백내 미치는 영향에 대해서는 아직 논란이 많다.

1979년 Paterson 등은 난포호르몬 투여시 지질 및 지질단백의 변화는 사용된 난포호르몬제 효력과 투여량 및 투여기간에 따라 다른 양상을 보이며<sup>12)</sup> 병용된 항체호르몬제의 종류와 용량에 따라서 영향을 받는다<sup>13)</sup>.

이에 저자는 폐경 여성에서 심장혈관질환 및 자궁내막암 발생 방지에 도움이 되는 난포호르몬을 최소용량을 정하는데 도움이 되고자 접합난포호르몬 투여량에 따른 지질 및 지질단백의 변화에 대하여 비교 분석하였다.

연구대상은 1993년 1월부터 1984년 10월 사이에 이화여자대학부속병원 산부인과 외래로 내원한 폐경환자 30례를 대상으로 하였다. 그중 5례는 양측 난소 절제술후 폐경이 된 환자가 포함되었는데 이들은 혈중 난포자극호르몬(follicular stimulating hormone, FSH, 이하 FSH)치가 50mIU/ml 이상일 때만 포함시켰다.

연구대상자들은 최근 6개월간 호르몬제를 사용한 적이 없으며 난포호르몬제 치료에 금기사항이 없는 환자들이었다.

치료방법은 30례의 환자를 무작위로 추출하여 15례는 1일 0.625mg의 경구접합난포호르몬(conjugated estrogen)을(Group I), 15례는 1일 1.25mg의 경구접합난포호르몬(Group II)을 투여하였는데 21일간 투약후 1주간 휴약하는 것을 한 주기로 하여 3주 동안 치료하였다.

채혈방법은 적어도 12시간 이상 공복후 치료전과 마지막 투여일에 말초혈액을 채혈하여 혈청분리후 검사시기까지  $-20^{\circ}\text{C}$ 에서 냉동보관하였다.

혈청 estradiol치는 방사면역측정법을 이용하였는데 ICN Biomedicals(USA)에 혈청 FSH치는 역시 방사면역측정법을 이용하였는데 radioassay systems laboratory(USA)에서 공급하는 Kit를 사용하여 cobra automatic r-5000(Packard, USA)로 분석하였다.

Cholesterol과 triglyceride는 효소측정법에 의하여 측정하였고 HDL, LDL, VLDL분율은 helena clinician II electro phoresis densitometer로 측정하였다. HDL/cholesterol비는 HDL양을 LDL양으로 나누어

소수점으로 표시하였다.

통계적분석은 student-t test로 사용하였다.

## 결 과

### 1. 환자의 특성

치료군 I과 치료군 II의 평균연령은 각각 50±1.7세(40세~60세), 51±1.9(42세~51세)로 별 차이가 없었다.

폐경기간은 치료군 I이 4.1±1.16, 치료군 II가 4.37±1.3년으로 차이가 없었다(P>0.05).

치료군 I에서 양측난소절제술을 받은 환자가 5례 포함되었으며 수술후 폐경기간은 5개월에서 15년의 범위였다(Table 1).

### 2. 난포호르몬 치료전후 혈청 estradiol치의 변동

치료군 I에서 치료전 혈청 estradiol치는 평균 107.98±17.82pg/ml(47.0~332.4pg/ml)이었고 치료후 혈청 estradiol치는 평균 162.94±22.45/ml(70.6~422.2pg/ml)이었다. 치료전과 치료후의 혈청 estradiol치의 차이를 평균 56.96±11.36pg/ml(7.1~189.7pg/ml)이었다. 치료후 혈청 estradiol에 비해 현저히 증가하였다(p<0.01).

치료군 II에서 치료전 혈청 estradiol치는 평균 120.38±23.68pg/ml이었고 치료후 혈중 estradiol치는 188.8±25.8pg/ml(68.0~477.5pg/ml)이었다. 치료군 II에서 치료후에 치료전 혈청 estradiol치에 비해 유의하게 상승하였다(p<0.05).

치료군 I과 치료군 II의 치료후 변화간에는 유의한 차이가 없었다(p>0.05)(Table 2).

### 3. 난포호르몬 치료전후 혈청 FSH치의 변동

치료군 I군에는 치료전 혈청 FSH치는 평균 115.6±12.23mIU/ml(55.4~200.0mIU/ml)이었고, 치료

Table 1. Mean ages and menopausal duration of patients

Conjugated estrogen (mg)	Number of patient	Age (years)	Menopausal duration (years)
Group I (0.625)	15	50±1.7*	4.1 ± 1.16*
Group II(1.25)	15	51±1.9*	4.37±1.3*

\*Mean±SEM

Table 2. Change of serum estradiol before and after treatment in group I and II

	Before treatment (pg/ml)	After treatment (pg/ml)	Change (pg/ml)
Group I (N=15)	107.98±17.82	162.94±22.45	54.96±11.36
Group II (N=15)	120.38±23.68	188.8 ±25.89	68.37±16.91

p value in group I : p<0.01

p value in group II : p<0.01

p value between group I and group II : p>0.05

Table 3. Change of serum FSH before and after treatment in group I and II

	Before treatment (pg/ml)	After treatment (pg/ml)	Change (pg/ml)
Group I (N=15)	115.6 ± 12.23	62.6 ± 8.43	-52.94±12.95
Group II (N=15)	78.25±10.2	22.84±2.34	-60.24± 8.09

p value in group I : p<0.05

p value in group II : p<0.01

p value between group I and group II : p>0.05

후 FSH는 평균 62.6±8.43mIU/ml(20.1~146.5mIU/ml)이었다. 치료전과 치료후의 혈청 FSH치의 차이는 평균 -52.94±12.95mIU/ml(-161.3~16.5mIU/ml)이었다. 치료군 I에서 난포호르몬 치료후 혈청 FSH치는 평균 78.25±10.2mIU/ml(13.0~133.3mIU/ml)이었고, 치료후 혈청 FSH치는 평균 22.84±2.34mIU/ml(8.9~32.5mIU/ml)이었다. 치료전과 치료후의 혈청 FSH치의 차이는 평균 60.24±8.09mIU/ml(-106.0~4.6mIU/ml)로 치료후 치료전 혈청 FSH치에 비해 현저히 감소하였다(p<0.01). 그러나 치료군 I군과 치료군 II의 치료후 변화간의 유의한 차이가 없었다(p>0.05)(Table 3).

### 4. 난포호르몬 치료전후 혈청 cholesterol치의 변동

치료군 I에서 혈청 cholesterol치는 평균 190±8.2mg/dl(121~238mg/dl)이었다. 치료전과 치료후의 혈청 cholesterol치의 차이는 평균 17.1±4.28mg/dl(-51~7mg/dl)이었다. 난포호르몬 치료후 혈청 cholesterol치는 치료전 혈청 cholesterol치에 비해 유의하게 감소하였다(p<0.01).

Table 4. Change of serum cholesterol and triglyceride before and after treatment in group I and group II

	Group I (N=15)			Group II (N=15)		
	Before treatment	After treatment	change	Before treatment	After treatment	change
Total cholesterol (mg/dl)	190 ± 8.2	160 ± 8.4	-17.1 ± 4.28	190 ± 8.55	183.8 ± 11.24	-11.07 ± 9.01
Triglyceride (mg/dl)	194.6 ± 28.5	149.2 ± 20.39	45.3 ± 20.3	179 ± 24.52	143.5 ± 19.66	-35.4 ± 13.87

Total cholesterol : p value in group I : p < 0.01  
 p value in group II : p > 0.05  
 p value between group I and group II : p > 0.05  
 Triglyceride : p value in group I : p > 0.05  
 p value in group II : p > 0.05  
 p value between group I and group II : p > 0.05

치료군 II에서 치료전 혈청 cholesterol치는 190 ± 8.55mg/dl(152~246mg/dl)이었고, 치료후 혈청 cholesterol치의 차이는 평균 11.07 ± 9.01mg/dl(-67~42mg/dl)의 유의한 차이가 없었다.

그러나 치료군 I과 치료군 II의 치료후 변화간에는 유의한 차이가 없었다(Table 4).

#### 5. 난포호르몬 치료전후 혈청 triglyceride치의 변동

치료군 I에서 치료전 혈청 triglyceride치는 평균 194.6 ± 28.5mg/dl(39~496mg/dl)이었고 치료후 혈청 triglyceride치는 평균 149.2 ± 20.39mg/dl(32~341mg/dl)이었다. 치료전과 치료후의 혈청 triglyceride치의 차이는 평균 45.3 ± 24.62mg/dl(-292~40mg/dl)로 치료전에 비해 차이가 없었다(p > 0.05).

치료군 II에서 치료전 혈청 triglyceride치는 평균 179 ± 24.52mg/dl(42~380mg/dl)이었고 치료후 평균혈청 triglyceride치는 143.5 ± 19.66mg/dl(36~328mg/dl)이었다. 치료전과 치료후의 혈청 triglyceride치의 차이는 평균 -35.4 ± 13.87mg/dl(114~124mg/dl)이었다. 치료군 I군과 치료군 II의 치료후 변화간에는 유의한 차이가 없었다(p > 0.05)(Table 4).

#### 6. 난포호르몬 치료전후 혈청 HDL치의 변화

치료군 I에서 치료전 혈청 HDL치는 평균 54.11 ± 4.95mg/dl(34.8~82.4mg/dl)이었고 치료후 혈청 HDL치는 평균 61.8 ± 5.14mg/dl(31.1~93.3mg/dl)이었다. 치료전과 치료후의 혈청 HDL치의 차이는 평균 3.0 ± 3.50mg/dl(-29.6~17.2mg/dl)로 차이가

Table 5. Change of serum HDL before and after treatment in group I and group II

	Before treatment (pg/ml)	After treatment (pg/ml)	Change (pg/ml)
Group I (N=15)	54.11 ± 4.95	61.8 ± 5.14	3.0 ± 3.50
Group II (N=15)	65.52 ± 5.73	76.56 ± 5.98	11.05 ± 5.30

p value in group I : p > 0.05  
 p value in group II : p > 0.05  
 p value between group I and group II : p < 0.05

없었다(p > 0.05). 치료군 II에서 치료전 혈청 HDL치는 평균 65.52 ± 5.73mg/dl(46.5~99.5mg/dl)이었고 치료후 혈청 HDL치는 평균 76.56 ± 5.98mg/dl(38.3~123.8mg/dl)이었다. 치료전과 치료후의 평균 HDL치의 차이는 평균 11.05 ± 5.3mg/dl(-40.6~35.5mg/dl)로 치료전에 비하면 차이가 없었다(p > 0.05). 치료군 I과 치료군 II의 치료후 변화간의 유의한 차이가 없었다(p < 0.05)(Table 5).

#### 7. 난포호르몬 치료전후 혈청 HDL/cholesterol의 변동

치료군 I에서 치료전 혈청 HDL/cholesterol비는 평균 30.19 ± 2.42mg/dl(19.0~39.8mg/dl)이었고 치료후 혈청 HDL/cholesterol비는 평균 38.17 ± 4.1% (25.7~43.4%)였다. 치료전과 치료후의 혈청 HDL/cholesterol비의 차이는 평균 5.9 ± 1.33% (-9.6~13.9%)였다. 치료후의 혈청 HDL/cholesterol비는 치료전 혈청 HSL/cholesterol비에 비해 현저하게

상승하였다.

치료군 II에서 치료전 혈청 HDL/cholesterol비는 평균  $33.27 \pm 2.47\%$  ( $27.7 \sim 41.5\%$ )이었고, 치료후 혈청 HDL/cholesterol비는 평균  $40.62 \pm 1.92\%$  ( $25.6 \sim 49\%$ )이었다. 치료전과 치료후의 혈청 HDL/cholesterol비의 차이는 평균  $6.31 \pm 2.19\%$  ( $-13.1 \sim 17.3\%$ )였다. 치료후 혈청 HDL/cholesterol비는 치료전에 비하여 유의하게 상승하였다( $p < 0.05$ ).

치료군 I과 치료군 II의 치료후 변화간에는 유의한 차이가 없었다( $p > 0.05$ ) (Table 6).

### 8. 난포호르몬 치료전후 혈청 LDL/cholesterol비의 변동

치료군 I에서 치료전 혈청 LDL/cholesterol비는 평균  $56.09 \pm 1.65\%$  ( $37.1 \sim 61.0$ )이었고, 치료후 LDL/cholesterol비는 평균  $48.31 \pm 0.89\%$  ( $43.1 \sim 53.3\%$ )이었다. 치료전과 치료후의 혈청 LDL/cholesterol비의 차이는 평균  $-3.01 \pm 2.70\%$  ( $-19.0 \sim 12.8\%$ )였다. 치료후 혈청 LDL/cholesterol비는 치료전 혈청 LDL/cholesterol비에 비하여 현저히 감소하였다( $p < 0.01$ ).

난포호르몬 치료후 혈청 LDL/cholesterol비는 치료전 혈청 LDL/cholesterol비에 비해서 현저히 감소하였다( $p < 0.10$ ).

치료군 II에서 치료전 LDL/cholesterol비는 평균  $56.46 \pm 1.30\%$  ( $46.4 \sim 65.4\%$ )였고, 치료후 LDL/cholesterol비는 평균  $46.93 \pm 1.79\%$  ( $34.3 \sim 53.1\%$ )였다. 치료전과 치료후의 LDL/cholesterol비의 차이는 평균  $-7.71 \pm 2.13\%$  ( $-20.5 \sim 3.0\%$ )였다. 치료후 LDL/cholesterol비 현저히 감소하였다( $p < 0.01$ ).

치료군 I과 치료군 II의 치료후 혈청 LDL/choles-

Table 6. Change of serum HDL/cholesterol before and after treatment in group I and group II

	Before treatment (pg/ml)	After treatment (pg/ml)	Change (pg/ml)
Group I (N=15)	$30.19 \pm 2.42$	$38.17 \pm 1.41$	$5.9 \pm 1.33$
Group II (N=15)	$33.27 \pm 2.47$	$40.62 \pm 1.92$	$6.31 \pm 2.19$

p value in group I :  $p < 0.01$

p value in group II :  $p < 0.05$

p value between group I and group II :  $p > 0.05$

Table 7. Change of serum LDL/cholesterol before and after treatment in group I and group II

	Before treatment (pg/ml)	After treatment (pg/ml)	Change (pg/ml)
Group I (N=15)	$56.09 \pm 1.65$	$48.31 \pm 0.89$	$-3.01 \pm 2.70$
Group II (N=15)	$56.46 \pm 1.30$	$46.93 \pm 1.79$	$-7.71 \pm 2.13$

p value in group I :  $p < 0.01$

p value in group II :  $p < 0.01$

p value between group I and group II :  $p > 0.05$

terol비의 변화간에는 유의한 차이가 없었다( $p > 0.05$ ) (Table 7).

### 9. 난포호르몬 치료전후 혈청 VLDL/cholesterol비의 변화

치료군 I에서 치료전 혈청 VLDL/cholesterol비는 평균  $10.89 \pm 1.59\%$  ( $2.5 \sim 23\%$ )였고, 치료후 혈청 VLDL/cholesterol비는 평균  $12.79 \pm 1.77\%$  ( $4.3 \sim 31.3\%$ )였다. 치료전과 치료후의 VLDL/cholesterol비의 차이는 평균  $1.81 \pm 2.54\%$  ( $-16.4 \sim 16.2\%$ )로 치료전에 비하여 차이가 없었다( $p < 0.05$ ).

치료군 II에서 치료전 혈청 VLDL/cholesterol비는 평균  $6.41 \pm 1.23\%$  ( $1.4 \sim 18.9\%$ )였다. 치료후 혈청 VLDL/cholesterol비는 평균  $12.33 \pm 1.95\%$  ( $-3.8 \sim 19.7\%$ )였다. 치료전과 치료후의 혈청 VLDL/cholesterol비의 차이는 평균  $5.30 \pm 2.38\%$  ( $-6.7 \sim 20.0\%$ )로 유의한 차이가 없었다( $p > 0.05$ ).

두 치료군간의 치료후 변화의 차이에는 유의한 차이가 없었다( $p > 0.05$ ) (Table 8).

### 10. 난포호르몬 치료전후 혈청 HDL/LDL비의 변동

치료군 I에서 치료전 혈청 HDL/LDL비는 평균  $0.612 \pm 0.44\%$  ( $0.311 \sim 1.073\%$ )였고, 치료후 혈청 HDL/LDL의 비는 평균  $1.324 \pm 0.52\%$  ( $0.534 \sim 0.913\%$ )이었다. 치료전과 치료후의 혈청 HDL/LDL비의 차이는 평균  $0.21 \pm 0.04\%$  ( $-0.199 \sim 0.387\%$ )로 치료후 HDL/LDL비는 현저히 상승하였다( $p < 0.01$ ).

치료군 II에서 치료전 혈청 HDL/LDL비는 평균  $0.60 \pm 0.027\%$  ( $0.470 \sim 0.894\%$ )였고, 치료후 혈청 HDL/LDL비는 평균  $0.85 \pm 0.07\%$  ( $0.506 \sim 1.388\%$ )이었다. 치료전과 치료후의 혈청 HDL/LDL비의

Table 8. Change of serum VLDL/cholesterol before and after treatment in group I and group II

	Before treatment (pg/ml)	After treatment (pg/ml)	Change (pg/ml)
Group I (N=15)	10.89±1.59	12.79±1.77	1.81±2.54
Group II (N=15)	6.41±1.23	12.33±1.95	5.30±2.38

p value in group I :  $p > 0.05$

p value in group II :  $p > 0.05$

p value between group I and group II :  $p > 0.05$

Table 9. Change of serum HDL/LDL before and after treatment in group I and group II

	Before treatment (pg/ml)	After treatment (pg/ml)	Change (pg/ml)
Group I (N=15)	0.612±0.044	1.324±0.52	0.21 ± 0.04
Group II (N=15)	0.60 ± 0.027	0.85 ± 0.07	0.247±0.06

p value in group I :  $p < 0.01$

p value in group II :  $p < 0.01$

p value between group I and group II :  $p > 0.05$

차이는 평균  $0.247 \pm 0.06\%$  ( $0.167 \sim 0.541\%$ )이었다. 치료후 혈청 HDL/LDL비는 치료전 혈청 HDL/LDL비에 비해 현저히 상승하였다( $p < 0.01$ ).

치료군 I과 치료군 II의 치료후 변동간에는 유의한 차이가 없었다( $p > 0.05$ )(Table 9).

## 고 찰

폐경은 난소의 주기적인 난포호르몬 분비가 감소되면서 실질적인 내분비선 기능장애가 나타나서 대사 기능의 변화가 나타난다.

폐경으로 인한 내인성 난포호르몬의 감소는 혈청지질농도의 변화, 혈관운동성, 안면홍조, 비뇨생식기의 위축, 골다공증의 증상을 유발한다. 이러한 변화들은 난포호르몬 대체요법으로 효과적 치료가 될 수 있다.

그러나 폐경여성에 난포호르몬 단독 장기간 투여하면 자궁내막암의 위험이 증가하여 자궁내막암 발생의 위험을 감소시키기 위하여 항체호르몬의 병합투여가 필요하다<sup>9)11)15)</sup>. 혈청지질단백의 농도

에는 남·여간의 차이가 있어서 사춘기 전에는 남·녀 모두 평균 고밀도 지질단백(HDL) 농도가 같으나 사춘기후 폐경전까지는 HDL이 남성보다 여성에서 많아지며 저밀도 지질단백(LDL)은 여성보다 남성에게 많게 된다<sup>16)</sup>.

그러나 폐경후 여성에서 LDL이 급격히 증가하여 같은 연령층의 남성과 유사한 정도를 보이게 되며 조기폐경에서도 동일한 연령층에 비하여 심장혈관질환 및 죽상경화증이 증가한다<sup>17)18)</sup>. 폐경기 여성에서는 난포호르몬 치료후 심장혈관질환의 감소는 지방변화의 기전으로 생각되며 혈청지질의 농도변화와 일치된 심장혈관질환의 위험도 변화를 보여 준다.

1969년 Wynn등은 폐경여성에서 심장질환의 위험도가 증가함은 내분비기능장애의 일부로서 지질분이 변화하기 때문으로 설명하였다<sup>19)</sup>.

파트리글리세라이드혈중과 과콜레스테롤혈증이 죽상경화증에 관련이 있는데 triglyceride치의 증가와 cholesterol치의 증가는 심장혈관질환에 비례관계를 보인다는 보고가 있는 반면<sup>20)</sup>, 일부 보고에서는 triglyceride의 증가가 심장혈관질환 발생에 더 중요한 역할을 한다고 하였고, 또 타보고서에서는 triglyceride치와는 관계없이 혈청 cholesterol치의 증가가 죽상경화증과 심장혈관질환에 중요하다고 보고하였다<sup>21)22)</sup>.

최근에는 주로 HDL치가 심장혈관질환 발생에 역비례(negative correlation) 관계가 있는 것이 밝혀졌고<sup>23)24)</sup>, 높은 HDL치는 심장혈관질환 방지에 매우 보호적인 역할을 하며 그중 subfraction인 HDL-2가 더 중요하다고 보고되었다. 한편 혈청 LDL치의 상승은 모든 연령층에서 관상동맥질환 증가와 비례한다<sup>25-27)</sup>. 또한 HDL/LDL비가 높은 것은 심장혈관질환 감소에 유리하다.

1976년 Kannel은 폐경여성에 있어서 고연령과 폐경으로 인한 내분비기능장애가 동시에 지질대사에 영향을 미쳐서 지단백분포에 변화를 유발하여<sup>28)</sup>, cholesterol과 triglyceride가 상승하며<sup>29)</sup>, LDL은 증가하며 HDL은 변화가 없다<sup>28)</sup>.

1983년 Notelovitz등은 특히 양측난소절제술을 받은 젊은 환자에서 cholesterol 증가와 triglyceride 증가, HDL의 감소를 보고하였다<sup>30)</sup>.

폐경후 에스트로겐 대체요법후 심장혈관계질환

의 감소는 에스트로겐이 간을 통과하면서 간 단백질대사에 영향을 주기 때문이라고 보고하였다<sup>29)</sup>.

최근 개발된 transdermal estrogen 사용에 있어서도 4~40%의 HDL이 증가를 보고하였으나<sup>31)</sup>, 한편 HDL 농도의 변화가 없다는 보고도 있다<sup>29)</sup>.

1972년 Utian은 이미 estradiol valerate를 폐경여성에서 치료후 cholesterol의 유의한 감소를 관찰하였고<sup>14)</sup>, 1977년 Issac과 Havard는 piperazine estrone sulfate를 치료시 3개월후 28mg/dl, 6개월후 39 mg/dl의 cholesterol치의 감소를 관찰하였는데 본 연구에서도 치료군 I에서 치료후 17.1mg/dl이 감소하여 치료전에 비하여 9.1% 감소하였으나 치료군 II에서 11.07mg/dl 감소하여 오히려 치료군 I에 비하여 적게 감소하였다. 이러한 소견은 1983년 Notelovitz등과 1986년 Paterson등 여러가지 제제의 에스트로겐을 여러기간 동안 치료하여 얻은 cholesterol치의 변동은 난포호르몬에 별다른 영향을 받지 않는다고 보고한 것과 일치한다<sup>6)46)</sup>.

1977년 Issac과 Harard는 piperazine estrone sulfate로 치료한 후에 유의한 triglyceride치의 상승을 보고한 바 있으며<sup>32)</sup>, 1988년 Krauss등은 다른 종류의 에스트로겐제를 여러기간 치료후 변동에서 1.25mg 접합난포호르몬제를 주기적으로 사용한 경우가 가장 큰 28.39mg/dl의 유의한 변화를 보고한 바 있다<sup>33)</sup>.

1983년 Notelovitz등은 micronized estradiol과 0.625mg의 접합난포호르몬 치료후의 triglyceride치의 감소나 무변화를 보고한 것도 있다<sup>34)35)</sup>.

본 연구에서도 치료군 I에서 145.3mg/dl, 치료군 II에서 35.4mg/dl씩 감소하였으나 통계적으로 유의하지 않아서 1977년 Wallentin과 Lavsoon, 1977년 Walter와 Jensen의 보고와 일치하였다<sup>1)35)36)</sup>.

거의 모든 보고에서 폐경여성에서 경구 난포호르몬의 치료후의 HDL의 변화를 10~40%라고 하였으며<sup>37)38)</sup>, 또한 3개월간 난포호르몬 치료후 4%, 5개월간 치료후 26%가 증가하는 것으로 나타나서<sup>30)39)</sup>, 투여기간이 길어짐에 따라 HDL의 증가가 많아졌음을 알 수 있다.

1986년 Chetkowski등은 HDL이 1.25mg 접합난포호르몬 치료시에는 증가하였으나, 0.625mg 치료시 9%의 HDL 상승을, 1.25mg 치료시 9%의 HDL 상승을, 1.25mg 치료시 15%의 HDL 상승을 관찰

하여 HDL 상승은 용량이 증가함에 따라 증가한다고 하였다<sup>33)</sup>.

본 연구에서는 치료군 I에서 3.0mg(8.2%), 치료군 II에서 11.05mg(10%) 증가하여 1988년 Krauss의 0.625mg군에서 6mg(9%) 증가, 1.25mg군에서 10mg(15%) 증가와 거의 유사한 증가를 보였다.

심장혈관질환의 위험도와 가장 관련이 있다고 생각되는 HDL/cholesterol비는 본 연구에서 치료군 I에 5.9%, 치료군 II에서 6.3% 증가하여 1988년 Krauss등의 0.625mg군 증가비 7%와 치료군 I은 비슷하였으나 치료군 II에서 Krauss등의 14%보다 적은 증가율을 보였다<sup>33)</sup>. 이것은 Krauss등의 연구가 Cross-sectional 연구로서 난포호르몬 사용기간이 명시되어 있지 않아 대체로 투여기간이 긴 것으로 나타나 이러한 차이가 생긴 것으로 사료된다.

폐경여성에서 난포호르몬 치료후 LDL 감소량 역시 용량에 비례하여 증가하여 0.625mg군에 4%, 1.25mg군에서 10%의 감소를 보고한 바 있는데, 치료군 II에서 7.71%로 용량이 증가함에 따라 더 많은 감소를 보였고 타보고에서 보다 많은 감소를 보였다.

폐경여성에서 난포호르몬 치료후 VLDL치의 변화는 거의 없으나, 1979년 Issac과 Havard가 piperazine estrone sulfate 치료후 0.625mg에서는 VLDL의 감소를, 1.25mg 치료군에서는 증가하는 유의하지 않은 변화를 보였다.

이렇게 폐경여성에서 에스트로겐 치료가 지방분에 유리한 효과가 있음에도 불구하고 난포호르몬만을 사용한 경우 자궁내막염의 위험을 증가시키는데<sup>40)41)42)</sup>, 대개 난포호르몬 사용자에서 발생하는 자궁내막염은 low grade이며 초기에 발견되었다<sup>43)</sup>.

1976년 Greenblatt등은 폐경이나 양측난소절제술 환자에서 부신 androgen이 말초 전환되어서 내인성 에스트로겐이 제한적으로 생성된다고 하였다<sup>44)</sup>.

난포호르몬 대치용법후 estradiol치의 상승은 치료군 I에서 54.96±11.36pg/ml, 치료군 II에서 68.37±16.91pg/ml 증가를 보여서 용량이 증가함에 따라 더 많은 증가를 보여 1977년 Walter와 Jensen의 보고와 일치하였다<sup>36)</sup>. 그러나 치료군 I과 치료군 II간에 치료후 변화의 유의한 차이가 없었다.

에스트로겐 치료후 FSH치의 감소는 치료군 I에서

52.94mIU/ml로 44% 감소하였고, 치료군 II에서 60.24mIU/ml(72.16%) 감소하여 용량이 증가함에 따라 더 많은 감소를 보여서 1983년 Notelovitz등의 보고와 일치하였다<sup>30)</sup>. 치료군 II의 치료후 FSH치의 감소가 가장 컸으나 1985년 유의 폐경전기여성의 혈청 FSH 평균치인 17.8~11.09mIU/ml보다 높게 나와서 고용량의 에스트로겐 치료로도 혈청 FSH치를 폐경전기 여성의 FSH치까지는 감소시킬 수 없었다<sup>45)</sup>.

이상에서와 같이 지질 및 지질단백은 치료군 I, 치료군 II에서 모두 치료전보다 HDL의 상승, LDL의 감소, HDL/cholesterol비의 상승, HDL/LDL의 상승 등은 유의하게 변화하여 치료하지 않은 것보다는 치료를 하는 것이 더 지방분에 유리한 변화를 유발한다는 것을 알 수 있었다. 그러나 두 치료군간의 치료후 지방분의 변화량간에는 유의성이 없어 용량에 따라서는 차이가 없음을 알 수 있었다.

혈청 cholesterol치는 치료군 I에서 치료후 유의한 감소를 보였으나 치료군 II에서 오히려 유의하지 않은 감소를 보여 치료군 I이 효과적인 치료용량으로 나타났다. 뿐만 아니라, 치료후 혈청 estradiol치, FSH치 역시 두 치료군간의 변화의 차이가 유의하지 않아 치료군 I과 II가 거의 같은 치료효과를 갖는다고 사료된다.

혈청 estradiol치, FSH치, 지질 및 지질단백치라는 측면에서 0.625mg의 경구접합에스트로겐과 1.25mg의 경구접합에스트로겐은 같은 효과를 가지며, 1989년 Geola등이 골다공증에 0.625mg으로도 충분한 효과가 있었다고 보고한 바도 있어서 자궁 내막염의 빈도가 더 많은 고용량의 난포호르몬치료보다 적은 양(1일 0.625mg)의 난포호르몬치료가 더 좋은 것으로 사료된다<sup>46)</sup>.

## 결 론

1992년 1월부터 1994년 10월 사이에 이화여자 대학병원 산부인과에서 치료한 30세의 폐경환자를 대상으로 1일 0.625mg의 경구접합난포호르몬 치료군(Group I)과 1일 1.25mg의 경구접합난포호르몬 치료군(Group II)에서 3개월간 복용후 혈청 estradiol, FSH, 지질 및 지질단백의 변동을 비교분석

하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) 접합 난포호르몬 0.625mg 치료군(Group I)과 1.25mg 치료군(Group II)의 치료후 혈청 estradiol치의 변동은 각각  $54.96 \pm 11.36$ pg/ml( $p < 0.01$ ),  $68.31 \pm 16.91$ pg/ml( $p < 0.01$ )로 치료전보다 증가하였으나 두 치료군간의 치료후 변동간의 유의한 차이는 없었다( $p > 0.05$ ).

2) 난포호르몬 치료후 혈청 FSH의 변동은 치료군 I, II에서 각각  $52.94 \pm 12.95$ mIU/ml( $p < 0.05$ ),  $60.24 \pm 8.09$ mIU/ml( $p < 0.05$ )로 치료후 변동간에는 유의한 차이가 없었다( $p > 0.05$ ).

3) 난포호르몬 치료후 혈청 cholesterol치의 변동은 치료군 I에서  $-17.1 \pm 4.28$ pg/ml( $p < 0.01$ ), 치료군 II에서  $-11.07 \pm 9.01$ pg/dl( $p < 0.01$ )로 치료전보다 감소하였고, 두 치료군간의 치료후 변동간에는 유의한 차이가 없었다( $p > 0.05$ ).

4) 난포호르몬 치료후 혈청 triglyceride치의 변동은 치료군 I에서  $145.3 \pm 20.3$ (pg/dl)( $p > 0.05$ ), 치료군 II에서  $-35.4 \pm 13.87$ pg/dl( $p > 0.05$ )로 치료전보다 감소하였으며, 두 치료군간의 치료후 변동간의 유의한 차이가 없었다( $p > 0.05$ ).

5) 난포호르몬 치료후 HDL의 변동은 치료군 I에서  $3.0 \pm 3.50$ pg/dl( $p > 0.05$ ), 치료군 II에서  $11.05 \pm 5.30$ pg/dl( $p > 0.05$ )로 치료전보다 증가하였고, 두 치료군간의 치료후 변동간에는 유의한 차이가 있었다( $p < 0.05$ ).

6) 난포호르몬 치료후 혈청 HDL과 cholesterol 비는 치료군 I에서  $5.9 \pm 1.33$ %( $p < 0.01$ ), 치료군 II에서  $6.31 \pm 2.19$ %( $p < 0.05$ )로 치료전보다 증가하였으나, 두 치료군간의 치료후 변동간에는 유의한 차이가 없었다( $p > 0.05$ ).

7) 난포호르몬 치료후 혈청 LDL과 cholesterol의 비는 치료군 I에서  $-3.01 \pm 2.70$ %( $p < 0.01$ ), 치료군 II에서  $-7.71 \pm 2.13$ %( $p < 0.01$ )로 치료후 변동간에는 유의한 차이가 없었다( $p > 0.05$ ).

8) 난포호르몬 치료후 혈청 VLDL과 cholesterol의 비는 치료군 I, II 모두에게 치료전에 의하여 유의하지 않은 변동( $p > 0.05$ )을 보였으며, 두 치료군간의 치료후 변동간에는 유의한 차이가 없었다( $p > 0.05$ ).

9) 난포호르몬치료후 혈청 HDL과 LDL의 비는 치료군 I에서  $0.21 \pm 0.04$ ( $p < 0.01$ ), 치료군 II에서



0.247±0.06(p<0.01)로 치료후 변동간에는 유의한 차이가 없었다.

## References

- 1) Mackinley SM, Jeffreys M : *The menopausal syndrome. Br J Prev Soc Med* 1974 : 28 : 108
- 2) Tataryn IV, Meldrum DR, Lu KH, Frumar AM, Judd HL : *Luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone and skin temperature during the menopausal hot flush. J clin Endocrinol Metab* 1979 : 49 : 152
- 3) Novak ER, Woodruff JD : *Postmenopausal vaginitis, in Novak's Gynecologic and Obstetric Pathology. Saunder Philadelphia p54, 1974*
- 4) Albright F, Smith PH, Richardson AM : *Postmenopausal osteoporosis ; it's clinical features. JAMA* 1491 : 116 : 2465
- 5) Smith Jr. RW, Eyer WR, Mellinger RC : *On the incidence of senile osteoporosis Ann Intern Med* 1960 : 52 : 773
- 6) Wheeler M : *Osteoporosis. Med Clin North Am* 60 : 1213
- 7) Rosenberg L, Hennekeno HC and Rosner B : *Early menopause and the risk of myocardial infarction. Am J Obstet Gynecol* 1981 : 180 : 1301-6
- 8) Stampfer JM, Willett CW and Colditz AG : *A prospective study of postmenopausal estrogen therapy and coronary heart disease. N Engl J Med* 1985 : 313 : 1044
- 9) Smith DC, Prentice R, Thompson DJ and Herrmann WL : *Association of exogenous estrogen and endometrial carcinoma. N Engl J Med* 1975 : 293 : 1164
- 10) Antunes CMF, Stolley PD and Rosenshein NB : *Endometrial cancer and estrogen use : report of a large case-control study. N Engl J Med* 1979 : 300 : 9-13
- 11) Weinstein L : *Efficacy of a continuous estrogen progestin regimen in the menopause patient. Obstet Gynecol* 1987 : 69 : 929-932
- 12) Paterson MEL, Sturdee DW, Moore B, Whitehead TP : *The effect of menopausal status and sequential mestranol and norethisterone and serum cholesterol, triglyceride and electrophoretic lipoprotein patterns. Br J Obstet Gynecol* 1979 : 86 : 810
- 13) Ottosom BV, Johansson GB, Vonschultz B : *Sub-fraction of high-density lipoprotein cholesterol during estrogen replacement therapy : A comparison between progestogens and natural progesterone. Am J Obstet Gynecol* 1985 : 151 : 746
- 14) Utian WH : *Effects of oophorectomy and estrogen therapy on serum cholesterol. Int J Gynecol Obstet* 1972 : 10 : 95-102
- 15) Henderson BE, Dika MC, Ross RK, Mock TM and Lobo. RA : *Reevaluation the role of progesterone therapy after the menopause. Fertil steril* 1988 : 49 (suppl) : 95-155
- 16) Ross RK, Hill AP, Mark TM and Henderson BE : *Cardiovascular benefit of estrogen replacement therapy. Am J Obstet Gynecol* 1989 : 160 : 1301-1306
- 17) Fahraeus L : *The effect of estradiol on blood lipids and lipoprotein in postmenopausal women. Obstet Gynecol* 1988 : 72 : 185-225
- 18) Sznajderman M and Oliver MF : *Spontaneous premature menopause, ischemic heart disease and serum lipids Lancet* 1963 : 1 : 962-965
- 19) Wynn V, Doar JWH, Mills GL, Stokes T : *Fasting serum triglyceride cholesterol and lipoprotein level during oral contraceptive therapy. Lancet* 1969 : 2 : 756
- 20) Carlson LA, Bottinger LE : *Ischemic heart disease in relation to fasting values of plasma triglycerides and cholesterol. Lancet* 1972 : 1 : 865
- 21) Wilhelmsen L, Wedel H, Tibblin G : *Multivariate analysis of risk factors for coronary heart disease. Circulation* 1973 : 48 : 950
- 22) Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM and Gordon T : *Menopause and the risk of cardiovascular disease : The Framingham Study. Ann Intern Med* 1976 : 85 : 447
- 23) Cassel JC : *Country cardiovascular and cerebrovascular epidemiology study. Arch Intern Med* 1971 : 128 : 883
- 24) Miller GJ and Miller NE : *Plasma high density lipoprotein concentration and development of ischemic heart disease. Lancet* 1975 : 1 : 16
- 25) Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB and Dawber : *High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease : The Framingham study. Am J Med* 1977 : 62 : 707

- 26) Berg K, Borresen AI : *Serum high density lipoprotein and atherosclerotic heart disease. Lancet* 1976 : 1 : 499
- 27) Rhoads GG, Gulbrandsen CL, Kagan A : *Serum lipoprotein and coronary heart disease in a population study of Hawaii Japanese Men. N Engl J Med* 1976 : 294 : 293
- 28) Kannel WB : *Some lesions in cardiovascular epidemiology from Framington. Am J Cardiol* 1976 : 37 : 269
- 29) Chetkowski RJ, Meldrum DR, Steingold KH, Lu JK, Eggena P, Mershan JM, Aekjaersig NK, Fletcher AP, Judd HL : *Biologic effects of transdermal estradiol. N Engl J Med* 1986 : 314 : 1615
- 30) Notelovitz M, Gudat JC, Ware MD and Dougnerty MD : *Lipids and lipoproteins in women after oophorectomy and the response to estrogen therapy. Br J Obstet Gynecol* 1983 : 90 : 171
- 31) Lobo RA, March CM, Goebelsmann UY, Krauss RM, Mishell DR : *Subdermal estradiol pellets following hysterectomy and oophorectomy. Am J Obstet Gynecol* 1980 : 138 : 714
- 32) Issacs AJ and Havard CW : *Effects of piperazine estrone sulphate on serum lipids and lipoproteins in menopausal women. Acta Endocrinol* 1977 : 85 : 143
- 33) Krauss RM, Periman JA, Petitti D, Ray R : *Effects of estrogen dose and smoking on lipid and lipoprotein levels in postmenopausal women. Am J Obstet Gynecol* 1988 : 158 : 1606
- 34) Bolton CH, Ellwood M, Hartog M, Martin R, Rowe AS and Wensley RT : *Comparison of the effects of ethinyl estradiol and conjugated equine estrogens in oophorectomized women. Clin Endocrinol* 1975 : 4 : 131
- 35) Walter S and Jensen HK : *The effect of treatment with estradiol and estriol on fasting serum cholesterol and triglyceride levels in postmenopausal women. Br J Obstet Gynecol* 1977 : 84 : 869
- 36) Waltentin L and Larsson CV : *Metabolic estrogen replacement treatment II. Plasma lipids. Acta Endocrinol* 1977 : 86 : 597
- 37) Ross RK, Pagamimi HA, Mark TM, Arthur M, Henderson BE : *Menopausal estrogen therapy and protection from ischemic heart disease. Lancet* 1981 : 1 : 858
- 38) Robinson RW, Lebeau RJ : *Effect conjugated equine estrogens on serum lipid and clotting mechanism. J Artheroscler Res* 1965 : 5 : 120
- 39) Furman RH, Alaupovic P and Howard RP : *Effects of androgenic and estrogens on serum lipids serum lipoprotein in normallipidemic and hyperlipidemic states. Prog Biochem Pharmacol* 1967 : 215 : 249
- 40) MacMahon B : *Risk factors for endometrial cancer Gynecol Oncol* 1974 : 2 : 122.
- 41) Smith DC, Prentices R, Thompson DJ, Herrmann WL : *Association of exogenous estrogen and endometrial carcinoma. N Engl J Med* 1975 : 293 : 1164
- 42) Hoover R, Gray LA, Cole P, MacMahon B : *Menopausal estrogen and breast cancer. N Engl J Med* 1976 : 295 : 401
- 43) Hulka BS, Kaufman DG, Foweler WC Jr, Crimson RC, Greenberg BG : *Predominance of early endometrial cancer after long-term estrogen use JAMA* 1980 : 244 : 2419
- 44) Greenblatt RB, Colle ML, Mahesh V : *Ovarian and adrenal steroid production in postmenopausal women. Obstet Gynecol* 1976 : 47 : 383
- 45) 유한기 : 폐경전기 여성의 월경주기중 혈중 뇌하수체 호르몬과 estradiol, progesterone의 변화에 관한 연구. *대한산부회지* 1985 : 28 : 1537
- 46) Geola FL, Frumar AM, Tataryn IV, Lu KH, Hershman ZM, Eggena P, Sambhi MP and Judd HL : *Biological effects of Various doses of conjugated equine estrogens in postmenopausal women : J Clin Endocrinol Metab* 1980 : 51 : 620