

# Hormone therapy and Mortality

송재연

가톨릭의대

## 1. 서론

Women's health study (WHI) 연구 이전에도 observational study에서 호르몬 사용과 각각의 질병의 연관성을 분석한 자료가 많이 나왔으며, WHI 연구에서 estrogen-progesterone 사용 군이 2002년 유방암의 위험성 증가로 5.2년만에 중단되고, estrogen 단독 군 (ET군) 은 2004년 심혈관질환의 위험성 증가로 6.8년만에 조기 종료된 이후로 많은 연구들이 나오고 있다. WHI 호르몬을 중단한 후의 추이와 10년 이상 장기간 자료를 이용한 각각의 질병에 대한 자료가 많으나, 지금까지 사망률과 관련된 논문은 많은 편이 아니었다. 요즘 들어 호르몬 사용과 사망률에 대해 관심을 가지고 연구하는 추세는 늘었으나 사망률은 발생이 극히 적어 통계적인 분석에 제한점이 있으며, 사망률을 primary endpoint로 잡기 어려운 것도 사실이다. 이에 호르몬과 사망률에 대한 연구를 살펴보고자 한다.

## 2. Observational study

2-1. 1990년대에 시행한 observational study들에 의하면 호르몬을 사용하였을 때 전체 사망률을 20-45% 감소시킨다고 보고하고 있으며, 감소는 대부분 심혈관질환의 감소에 기인한 것으로 분석하고 있다. 1998년 Barrett-Connor E 등은 25개의 observational study를 메타분석하여 ET 군은 심혈관질환의 30% 발생률 감소를, EPT 군은 34%의 발생률 감소를 보고하였으며, 다른 논문에서는 이러한 효과가 현재 호르몬을 복용 중이거나 사용기간이 길수록 현저하다고 하였다.

### 2-2. California Teachers study

71237명의 폐경여성 (36-94세, 평균 63세) 여성을 대상으로 한 전향적 연구로 호르몬 사용 시 전체 사망률과 심혈관질환으로 인한 사망률을 보고자 기획되었다. 호르몬을 현재 사용한 군의 전체 사망률(6.9%, HR 0.83 (95% CI 0.79-0.87))이 과거 사용 군(17.9%, HR 0.88 (95% CI 0.83-0.93))나 대조군(18.3%)보다 유의하게 적었다. 허혈성 심혈관으로 인한 사망률 역시 호르몬을 현재 사용한 군의 사망률(1%, HR 0.84 (95% CI 0.74-0.95))이 과거 사용 군(3%, HR 0.81 (95% CI 0.71-0.92))나 대조군(3.7%)보다 유의하게 적었다. 이를 세분화해서 살펴보면 현재 복용군에서만 젊은 나이 (전체 사망률은 75세 이하, 허혈성 심장질환으로 인한 사망률은 60세 이하)에 호르몬을 사용하는 경우만 유의한 사망률 감소를 보였으며, 그 외 호르몬 종류, 제형, 기간, 시작 나이, 폐경 후 기간에 따른 유의한 차이는 보이지 않았다.

### 3. Randomizedcontrolled study

#### 3-1. Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS I/II)

1993~2000년 시행된 연구로 평균 67세의 심혈관질환이 있는 여성 2763명을 대상으로 4.1년 간 시행한 HERS I연구와 그 후 생존자 2321명을 대상으로 추가 2.7년 간 시행한 HERS II 연구로, CEE 0.625mg + MPA 2.5mg을 매일 복용하였다. 전체 사망률은 대조군과 비교하여 보면 HER I / HERS II / HERS I+II 연구에서 각각 hazard ratio 1.06 (95% CI 0.83-1.36) / hazard ratio 1.14 (95% CI 0.89-1.46) /hazard ratio 1.10 (95% CI 0.92-1.32)로 두 군간의 차이는 모두 없었다. 1380명의 호르몬 복용 군 중에서 261명이 사망하였으며 그 중 심혈관질환은 159명 (61%)으로 132명은 관상동맥질환, 23명은 뇌졸중, 4명은 말초동맥질환으로 사망하였다. 암으로 인한 사망은 51명(19%)으로 유방암 3명, 대장암 2명, 폐암 20명이었다, 심혈관이나 암을 제외한 사망은 51명(20%)를 차지하였다. 나이가 들수록 사망률은 증가하였다.

#### 3-2. WHI - EPT

50-79세 (평균 63.2세)의 여성 16608명을 대상으로 한 연구로 CEE 0.625mg + MPA 2.5mg을 매일 복용하였으며 5.2년간 추적 관찰하였다. 전체 사망률은 대조 군과 비교하여 보면 hazard ratio 0.98 (95% confidence interval(CI) 0.82-1.18)로 두 군간의 차이는 없었다. 8506명의 호르몬 복용 군 중에서 231명이 사망하였으며 그 중 심혈관질환 65명, 유방암 3명, 유방암을 제외한 암 104명이었다. (대조 군은 총 8102명 중 218명이 사망하였고 심혈관질환 55명, 유방암 2명, 유방암을 제외한 암 86명이었다.)

2013년 WHI 연구자 측은 12788명(778%)를 대상으로 평균 5.6년 ET 사용 후 13년 간의 추적관찰 data를 발표하였다. EPT 군과 대조군의 annualized rate은 호르몬 사용 시 0.52%, 0.53%로 HR 0.97 (95% CI 0.81-1.16), EPT를 끊고나서 1.39%, 1.39%로 HR 1.01 (95% CI 0.91-1.11)이며 전체 13년간 0.98%, 0.99%로 HR 0.99 (95% CI 0.81-1.08)로 나타나 두 군 간의 차이는 보이지 않았다. 나이에 따라 층화분석된 자료를 보면 EPT 사용 중에서는 50대 HR 0.67 (95% CI 0.43-1.04), 60대 HR 1.07 (95% CI 0.81-1.41), 70대HR 1.03 (95% CI 0.78-1.36)로 나타나 p for trend 0.20으로 나이에 따른 이익이나 위험 추세는 보이지 않는다. 13년간의 전체 자료에서도 마찬가지로 EPT군에서는 연령과 사망률의 연관성은 보이지 않았다 (p for trend = 0.23). 또한 EPT 사용 시 암의 증가를 살펴보면 대장직장암의 감소를 보이나 병기가 진행되어 발견되는 측면이 보고되며, 그 외 자궁내막암의 감소와 난소암의 증가, 폐암의 발생률이 아닌 사망률의 증가를 보였다. 하지만 전체 암의 발생률과 사망률에는 유의한 영향을 미치지 않았다.

#### 3-3. WHI-ET

50-79세 (평균 63.6세)의 자궁적출을 시행한 여성 10739명을 대상으로 한 연구로 CEE 0.625mg를 매일 복용하였으며 6.8년간 추적관찰하였다. 전체 사망률은 대조군과 비교하여 보면 hazard ratio 1.04 (95% CI 0.88-1.22)로 두 군간의 차이는 없었다. 5310명의 호르몬 복용 군 중에서 291명이 사망하였으며 그 중 심혈관질환 93명, 유방암 4명, 유방암을 제외한 암 110명이었다. (대조군은 총 5429명 중 289명이 사망하였고 심혈관질환 95명, 유방암 8명, 유방암을 제외한 암 118명이었다.)

2011년 WHI 연구자 측은 7645명(78%)를 대상으로 평균 7.2년 ET 사용 후 10.7년 간의 추적관찰 data를 발표하였다. ET 군과 대조군의 annualized postintervention risk는 1.46%, 1.47%로 HR 1.00 (95% CI 0.84-1.18)로 나타나 ET를 끊고나서도 두 군 간의 차이는 보이지 않았다. 나이에 따라 층화분석된 자료를 보면 50대에서는 0.35% vs 0.48% (HR 0.73 (95% CI 0.53-1.00)), 60대에서는 1.00% vs 0.96% (HR 1.04 (95% CI 0.88-1.24)), 70대에서는 2.02% vs 1.83% (HR 1.12 (95% CI 0.94-1.33)) 의 분포를 보여 젊을 때 사용

한 경우 ET가 전체 사망률을 감소시키는 방향으로 나타내지만 70대 이상에서는 호르몬 사용이 오히려 사망률을 증가시키는 결과를 보여주고 있다. 10만인년 당 사망률 절대치의 증가는 50대에서는 13명의 감소, 70대에서는 19명의 사망률 증가를 보인다. 전체 사망률 외에도 심혈관질환, 전체 심근경색증, 대장직장암, global index 부분에서 50대에 호르몬이 사용된 경우에는 안전하지만 고령에서는 위험성의 증가를 보이는 양상이었다.

2013년에 발표된 13년 추적관찰 자료에서는 이는 동일한 모습을 보였다. ET 군과 대조군의 annualized rate 은 호르몬 사용 시 0.80%, 0.77%로 HR 1.03 (95% CI 0.88-1.21), ET를 끊고나서 1.66%, 1.73%로 HR 0.96 (95%CI 0.84-1.10)이며 전체 13년간 1.14%, 1.14%로 HR 0.99 (95% CI 0.90-1.10)로 나타나 두 군 간의 차이는 보이지 않았다. 하지만 나이에 따른 층화분석을 시행하면 ET 사용 중에서는 50대 HR 0.70 (95% CI 0.46-1.09), 60대 HR 1.01 (95% CI 0.79-1.29), 70대 HR 1.21 (95% CI 0.95-1.56)로 나타나 p for trend 0.04로 50대 사용 시 호르몬이 비교적 안전하지만, 60-70대 사용 시 사망률의 증가를 보였다. 이와 같은 양상은 전체 사망률 외에도 암으로 인한 사망률, 심근경색증, global index에서도 보였다. 다만 이러한 영향은 호르몬을 끊으면 희석되어 13년간전체 군에서는 연령과 사망률의 연관성은 보이지 않았다 (p for trend = 0.10). 또한 연령에 따른 층화분석에서는 유의한 결과를 보였으나, 폐경 후 지난 시간을 기준으로 분석하였을 경우 양상은 비슷하게 도출되지만 통계적 유의성은 없었다. 또한 ET 사용 시에는 개별 또는 전체 암의 발생률이나 이로 인한 사망률의 변화는 보이지 않았다.

## 4. 젊은 여성 (60세 이전)에서 호르몬 사용

### 4-1. WHI연구의 층화분석

2007년 Jacques E. Rossouw 등은 호르몬을 사용하였을 때 심혈관계(관상동맥질환, 뇌졸중)에 미치는 영향을 분석하면서 전체사망률 또한 나이, 폐경 후 기간을 기준으로 층화분석을 실시하였다. 전체 호르몬은 대조군과 비교하여 0.63%, 0.63%로 HR 1.02 (95% CI 0.90-1.15), ET군은 0.75%, 0.75%로 HR 1.04 (95% CI 0.55-1.22), EPT군은 0.52%, 0.52%로 HR 1.00 (95% CI 0.82-1.19)를 보여 전체 사망률에 차이를 보이지 않았다. 이를 나이에 따라 층화분석해 보면 나이가 증가함에 따라 각각의 ET/EPT 군에서는 사망률이 증가하는 경향을 보이지만 통계적으로 유의하지 않았지만, ET/EPT 군을 합쳐놓으면 50대 여성에서는 HR 0.70 (95% CI 0.51-0.96)으로 유의하게 사망률의 감소를 보였으며, 전체 호르몬군에서 나이가 증가함에 따라 사망위험도가 유의하지는 않지만 증가하는 추세를 보였다 (p=0.06). 만인명당 호르몬 사용 시에는 전체 호르몬군에서는 50대에는 10명 감소, 70대에서는 16명 증가를 보여 두 연령대별로 차이를 보였으며 (p=0.03), ET군에서는 마찬가지로 50대와 70대에서의 사망률의 유의한 차이를 보여준다 (p=0.02). 모든 군에서 나이에 따른 사망률의 증가 추세를 보이고 있으나 EPT군에서는 유의하지 않았으며, 폐경 후 기간을 중심으로 층화분석한 경우에는 나이에 따른 분류와 비슷한 추세를 보이지만 통계적으로 유의하지 않았다.

### 4-2. 1966-2002년에 시행된 30개 RCT의 메타분석 (2004)

Shelly R. Salpeter 등이 30개의 무작위 실험연구에 대한 메타분석을 시행하여 사망률을 비교평가하였다. 26708명을 대상으로 하였으며 WHI 연구도 포함되었다. EPT/ET 군을 사용한 군에서 전체 사망률의 HR 0.98 (95% CI 0.87-1.18)로 나타나 호르몬이 전체 사망률에 영향을 미치지 않는다고 할 수 있지만 이를 나이에 따라 층화분석하면 WHI 연구 결과와 마찬가지로 60세 이전에서 사용 시 HR 0.61 (95% CI 0.39-0.95)로 사망률을 감소시키고, 60세 이상에서 사용 시 HR 1.03 (95% CI 0.90-1.18)로 사망률을 감소시키지 않았다 (p=0.03). 나이에 따라 비교위험도의 증가는 0.024로 측정되었다. 또한 전체 연령군에서 사망원인에 따라 분류해 보았을 때 심혈관이나 암으로 인한 사망률에 영향을 미치지 않았으나 이를 제외한 원인(감염, 패혈증, 사고,

신장부전, 호흡부전, 간부전, 폐색전증, 위장관출혈, 류마티스질환 등)으로 인한 사망률의 감소를 보였다 (HR 0.67 (95% CI 0.51-0.88)). EPT/ET 간의 사망률 차이는 전체/60세이하/60세이상 연령 모두에서 보이지 않았다.

#### 4-3. 젊은 여성 (60세 이하)에서의 Bayesian 메타분석 (2009)

Shelly R. Salpeter 등은 2004년의 연구를 연장하여 1966-2008년에 시행된 27개 RCT를 메타분석하였다. 이는 60세 이하의 여성을 대상으로 하였으며 19개의 RCT와 8개의 전향적 관찰연구를 포함하였다. RCT는 평균 55세의 16000명을 대상으로 5.1년의 추적관찰하였으며, 호르몬은 최소 6개월 이상 사용하고 사망을 한명 이상 보고한 논문을 대상으로 하였다. 또한 전향적 관찰연구는 212171명을 대상으로 평균 13.8년의 추적관찰 기간을 보였다. RCT에서의 전체 사망률은 호르몬 사용군은 1.8% (156명/8689명), 대조군 2.64% (211명/7954명)으로 HR 0.73 (95% CI 0.52-0.96)을 보였고, absolute risk reduction은 5.1년간 0.84%였다. 관찰연구에서는 HR 0.78 (95% CI 0.69-0.90)을 보이며, Bayesian 메타분석을 사용하여 RCT와 관찰연구를 합친 경우 HR 0.72 (95% CI 0.62-0.82)를 보여, 호르몬 사용 시 28%의 사망률 감소를 보고하였다. 60세 이하의 여성에서 호르몬을 사용 시 전체 사망률의 감소를 보인다는 posterior probability는 1.0으로 나타났다.

#### 4-4. 전자궁적출술을 시행한 50대 여성에서 ET의 사용

WHI-ET군에서 2011년 postintervention 자료가 공개되면서 젊은 나이(60세 이전)에 ET를 사용할 경우 만 인년 당 13명의 전체 사망률을 줄이며, 감소원인은 암이나 다른 원인보다는 관상동맥질환의 감소가 대부분을 차지한다고 발표하였다.

Philip M Sarrel 등은 계산식을 고안해 2002~2011년동안 50-59세 미국여성 인구조사를 비교, 자궁적출술의 추정치를 이용하여, WHI 발표 후 호르몬을 사용하지 않기로 한 여성들의 추가 사망을 계산하고자 하였다. 난소를 제거하지 않은 경우 자궁적출술 추정치에 따라 10년간 추가 사망은 6216~25098 (적합점 자료 사용 시 13316~13462) 명이였으며, 난소를 제거한 경우에는 12385~50027(적합점 자료 사용 시 26830~32519) 명으로, 전체 18601~75125 (적합점 자료 사용 시 40292~48835) 이 호르몬을 사용하지 않아서 10년간 더 많이 사망하였다고 계산하였다. 난소에 따라 분류하지 않고 계산한 경우에는 22677~91610 (적합점 자료 사용 시 49128~59549) 명이였다. 총괄하여 저자들은 호르몬을 사용하지 않아서 10년간 더 많이 사망한 50~59세 사이의 폐경여성을 18601~91610명 사이로 계산하여 발표하였다.

하지만 이 연구가 발표되고 난 후 많은 반대의견이 제시되었다. WHI 연구그룹에서는 WHI-ET에서 secondary endpoint인 사망률 자체가 수식에 대입할만큼 정확도를 가지고 있지 않은 점, 2011년 postintervention 자료는 전체 27000명 중 12%의 subgroup analysis로 나온 data로 전체를 대변할 수 없는 점, 95% CI가 0.53-1.00으로 통계적으로 유의하지 않는 점 등으로 가정 자체의 잘못을 지적하고 있으며, 고안된 수식자체가 너무 단순화되어 있어 위험요소들이 전혀 고려되고 있지 않아 Sarrel 등의 추정은 신뢰할 수 없다고 논평하였다.

## 5. Conclusion

최근의 보고에서 호르몬 치료는 EPT, ET 양쪽 군에서 뇌졸중, 정맥혈전증, 담낭염/담낭결석, 요실금을 증가시킨다고 하였다. EPT군에서는 침윤성 유방암의 증가가 보고되었다. 또한 호르몬의 사용을 중단하면 호르몬 효과가 양 군에서 다 상쇄되기 시작하며 전체 사망률과 암으로 인한 사망률도 차이를 보이지 않는다고 하였다.

2002년 WHI의 발표 이후 사망률의 변화는 없었으나 global index가 13% 증가한 것을 오해하여 사망률의 증가로 호도하는 경향이 있었다 하지만 이는 다른 개념이며, 호르몬을 사용하는 나이에 따라 이익과 위험이 바뀔 수 있다.

전 연령을 대상으로 하였을 때 ET군/EPT군/전체호르몬사용군에서 모두 전체 사망률의 변화를 보이지 않았다. 하지만 60세 이전의 여성에서 호르몬 사용 시 사망률의 감소는 논문마다 25~30% 전후로 비슷하게 나타나고 있으며 39%의 감소를 보이기도 하였다. 특히 이는 EPT군보다 ET군에서 두드러지게 나타나고 있다

이에 호르몬은 만성질환의 예방을 위해 사용하지 말 것을 권고하고 있으며, 호르몬의 사용은 EPT군보다는 ET군에서, 또한 비교적 젊은 군에서 사용했을 때 안정성이 확보되는 것으로 사료되고 있다.

## References

1. Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. JAMA. 2008 Mar 5;299(9):1036-45.
2. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. JAMA. 2013 Oct 2;310(13):1353-68.
3. Age-specific effects of hormone therapy use on overall mortality and ischemic heart disease mortality among women in the California Teachers Study. Menopause. 2011 Mar;18(3):253-61.
4. Conjugated equine oestrogen and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women with hysterectomy extended follow-up of the Women's Health Initiative randomised placebo-controlled trial. Lancet Oncol. 2012 May;13(5):476-86
5. Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women. JAMA. 2010 Oct 20;304(15):1684-92.
6. Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in the Women's Health Initiative Observational Study. J Natl Cancer Inst. 2013 Apr 17;105(8):526-35
7. Health outcomes after stopping conjugated equine estrogens among postmenopausal women with prior hysterectomy a randomized controlled trial. JAMA. 2011 Apr 6;305(13):1305-14
8. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. JAMA. 2013 Oct 2;310(13):1353-68.
9. mortality associate with hormone replacement therapy in younger and older women. J Gen Intern Med. 2004 Jul;19(7):791-804.
10. The 2012 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society. Menopause. 2012 Mar;19(3):257-71.
11. Postmenopausal hormone therapy and breast cancer an uncertain trade-off. JAMA. 2010 Oct 20;304(15):1719-20.
12. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. JAMA. 2007 Apr 4;297(13):1465-77.
13. The mortality toll of estrogen avoidance: an analysis of excess deaths among hysterectomized women aged 50 to 59 years. Am J Public Health. 2013 Sep;103(9):1583-8.