

## 여성 특이 심혈관질환의 위험인자

여성의 심혈관질환은 남성과는 다른 몇 가지 특징이 있으며, 특히 여성 특이적인 요소인 임신과 출산 및 수유와 폐경에 대한 시간적 변화를 잘 이해해야 심혈관질환의 진단 및 치료와 예방에 도움을 받을 수 있다.

### 박상민

울지대학교 의과대학 내과학교실  
(노원을지대학교병원 심장내과)



### 서론

심혈관질환(cardiovascular disease, CVD)은 미국에서 여성의 사인 중 가장 많은 빈도를 보이고 있는 질환이다. 우리나라에서는 남녀 모두 암이 1위 사인이고, CVD가 2위이지만 시간적 변화의 추이를 볼 때 지속적으로 증가하고 있다.

대체로 여성은 남성에 비해 CVD의 증상에 예민한 편이고, 예방에 더 신경을 쓰고, 병이 발견될 때 치료에 더 적극적인 경향을 보인다.

CVD 위험인자에 있어서 양성에 공통인 전통적인 위험인자는 고혈압, 당뇨병, 이상지질혈증, 비만, 흡연 등이 있다. 이상지질혈증 중에서도 고중성지방혈증은 여성에게 더 중요한 위험인자로 알려져 있다. 흡연은 여성에게서 조기폐경을 유도하고 심기능에 직접적인 악영향을 미쳐 여성에서 더 나쁘게 작용한다. 이 외에도 여성은 생애주기에 따른 특이적인 위험인자가 공존하는데 이에 대한 평가는 여성의 예방적 의료제공에 특히 중요하다(표 1).

2011년 미국심장학회에서 발간한 여성 심장질환의 예방에 대한 진료지침에는 여성에게 특이적인 질환으로 전자간증(preeclampsia), 임신성 당뇨병(gestational diabetes mellitus, GDM), 임신성 고혈압(gestational hypertension), 또는 전신자가면역성 질환(systemic autoimmune collagen-vascular disease)으로 루푸스나 류마티스관절염 등을 예로 들었다. 최근에는 일차 심혈관질환 예방을 위해서 10년 ASCVD risk 평가에 따른 경계성 또는 중등도의 위험성이 있는 환자에게 위험인자를 강화시키는 인자(risk-enhancing factors)로 조기폐경, 전자간증을 제시하였다. 그 외에도 좋지 않은 임신과 출산의 결과들인 임신 고혈압, GDM, 조기분만(preterm

**<표 1> 심혈관질환의 위험인자****전통적인 심혈관질환의 위험인자**

나이, 가족력, 고혈압, 이상지질혈증, 비만, 당뇨병, 흡연 등

**비전통적 여성 특이적 심혈관질환의 위험인자****1. 좋지 않은 임신의 결과와 관련된 위험인자**

전자간증과 임신성 고혈압

임신성 당뇨병

조기분만

저체중아 출산

반복적 유산

수유

**2. 난소 기능 부전과 관련된 위험인자**

폐경과 호르몬 대체요법

조기조경

조기폐경

다낭난소증후군, 피임법

**3. 여성 특이적인 심혈관계 외의 질환**

유방암

자기면역성 질환

우울과 불안증

delivery, PTD), 저체중아 출산(delivery of small for gestational age infants) 등이 여성의 심혈관계 위험도에 중요한 위험인자이다.

**본론****좋지 않은 임신의 결과****(adverse pregnancy outcomes)**

여성의 생애에 있어서 임신 기간은 자연스러운 부하 검사(stress test)와 같은 역할을 한다. 임신 자체에 의한 심혈관계 및 대사적 스트레스로 인해서 일생의 위험요인을 파악하는 독특한 기회로 작용한다. 이 기간에 발생하는 좋지 않은 임신의 결과로는 전자간증, 임신과 관련된 고혈압성 질환, 임신성 당뇨병으로 전체 임신에서 3~30%의 빈도로 나타나고 CVD 위험을 증가시키는 것으로 잘 알려져 있다.

**전자간증(preeclampsia)과****임신성 고혈압(gestational hypertension)**

전자간증은 임신 20주 이후 혈압의 상승과 단백뇨가 특징이고, 임신성 고혈압은 임신 20주 이후 단백뇨나 전자간증의 동반없이 나타난 고혈압으로 정의된다(표 2). 78만 명 이상의 여성을 15년간 추적 조사한 덴마크의 연구에서는 만성 고혈압의 발생률이 임신 기간에 임신성 고혈압을 진단받은 환자에서는 5.2배, 경증의 전자간증 후에는 3.5배, 중증의 전자간증에서는 6.4배 더 높게 나타났고, 두 번의 고혈압성 임신을 경험한 경우는 5.9배로 나타났다. 이 연구에서 2형 당뇨병의 발생률은 3.5배 더 높았다. 1931년에서 1947년 사이에 분만을 한 325명의 여성을 50년간 추적 조사한 Iceland의 연구에 의하면 임신성 고혈압 환자는 정상 혈압인 여성에 비해서 허혈성 심장질환(24% vs. 15%)과 뇌졸중(9.5% vs. 6.5%)의 유병률이 더 높았다. 임신 기간의 고혈압성 질환들은 혈관내피 기능부전, 인슐린 저항성 같은 기저의 인자들의 상호작용에 의해 나타난다고 보고 있다.

**임신성 당뇨병(gestational diabetes)**

임신성 당뇨병은 빈도가 약 5%(1~14%)로 흔하게 나타나고 비만과 관련이 많다. 국민건강보험공단 자료에 의하면 국내 유병률은 2007년 4.1%에서 2011년 10.5%로 빠르게 증가하는 추세를 보인다. 이러한 유병률 증가는 결혼 연령이 높아지고, 고령 임신이 증가하며, 비만 임신부가 증가하는 추세와 함께 산전 선별 검사로 인해 진단율이 높아지는 것과 연관이 있다.

임신 당뇨병이 있는 여성은 임신 후 2형 당뇨병과 함께 동맥경화증, 고혈압, 대사증후군, 내피세포 기능 이상 및 심혈관질환 발생 위험이 높은 것으로 알려져 있다. 임신 당뇨병의 기왕력이 있는 여성은 고혈압, 이상

<표 2-1> 임신 중 고혈압의 분류(대한고혈압학회 기준)

임신 중 고혈압의 분류기준	
- 임신 전 고혈압(만성 고혈압) : 임신 20주 이전에 고혈압(BP > 140/90 mmHg) 진단	
- 임신 고혈압 : 20주 이후 고혈압이 진단되거나 단백뇨가 없는 경우	
- 전자간증 : 20주 이후 고혈압 진단 & 단백뇨(24 hr urine collection에서 300 mg 이상, mau/cr > 300 mg/g)	
- 전자간증이 중첩된 만성 고혈압	
고혈압의 중증도 기준 3가지	
- 경증 : 140~149/80~99 mmHg	
- 경도중 : 150~159/100~109 mmHg	
- 중도중 : 160/110 mmHg 이상	

(출처 : 대한고혈압학회 진료지침)

<표 2-2> 전자간증의 진단기준

조건	필요 조건
고혈압 및	임신 20주 후 고혈압(BP > 140/90 mmHg) 진단
- 단백뇨	> 300 mg/24 hr 또는 protein/Cr $\geq$ 0.3 또는 dipstick 1 + 지속
- 혈소판 감소증	혈소판수 $\leq$ 100,000/ $\mu$ L
- 신기능 이상	Cr > 1.1 mg/dL or 기저치의 2배 이상 상승
- 간기능 이상	AST or ALT 수치가 정상치의 2배 이상 상승
- 뇌기능 이상 증상	두통, 시각 장애, 경련
- 폐부종	

Cr : creatinine, AST : aspartate aminotransferase, ALT : alanine aminotransferase

(출처 : 구유진, 이대형. J Korean Med Assoc 2016;59:24-30)

지질혈증, 미세알부민뇨와 같은 대사적 특징이 있다.

미국심장학회에서는 임신 당뇨병을 주요 심혈관질환의 위험인자로 분류하고 있다. 우리나라는 임신 당뇨병과 심혈관질환과 관련된 연구가 많이 이루어지지는 않았으나, 최근 국내 연구 결과에 따르면 임신 당뇨병이 있는 여성에서 출산 이후 체질량지수(body mass index, BMI)가 증가할수록 혈압, 지질 수치, 인슐린 민감성 등과 관련된 심혈관질환의 위험인자에서 유의하게 불량한 예후를 보여주었다.

대한당뇨병학회 진료지침에 의하면 임신 당뇨병의 진단 방법은 아래의 두 가지 방법으로 시행한다.

1단계 접근법 : 임신 24~28주, 75 g 경구포도당부하 검사를 시행하여 다음 중 하나 이상을 만족하는 경우

1. 공복혈당  $\geq$  92 mg/dL
2. 포도당부하 1시간 후 혈당  $\geq$  180 mg/dL
3. 포도당부하 2시간 후 혈당  $\geq$  153 mg/dL

2단계 접근법 : 100 g 경구포도당부하 검사를 시행하여 다음 중 두 가지 이상을 만족하는 경우

1. 공복혈당  $\geq$  95 mg/dL
2. 포도당부하 1시간 후 혈당  $\geq$  180 mg/dL
3. 포도당부하 2시간 후 혈당  $\geq$  155 mg/dL
4. 포도당부하 3시간 후 혈당  $\geq$  140 mg/dL

&lt;표 3&gt; 임신 당뇨병의 위험도와 선별 검사법

위험도	기준	선별 검사법
저위험군	임신 당뇨병의 유병률이 적은 민족 일차 직계 가족에 당뇨병이 없는 경우 25세 이하 임신 전 체중이 정상인 경우 당대사 이상의 병력이 없는 경우 불량한 산과적 병력이 없는 경우	선별 검사를 요하지 않음
중등도 위험군	스페인계, 아프리카, 미국인, 동아시아인, 남아시아인	임신 24~28주 사이에 경구포도당부하 검사 시행
고위험군	고혈당의 증상, 징후가 보이는 경우 고도 비만 2형 당뇨병의 가족력 임신 당뇨병의 과거력 요당이 검출되는 경우	임신 진단 후 가능한 한 조기에 경구포도당부하 검사를 시행하고 임신 당뇨병이 진단되지 않으면 임신 24~28주에 재검사를 시행

(출처 : Modified from Matzger BE, et al. Diabetes Care 2007;30 Suppl 2:S251-S260)

임신 당뇨병의 평가는 산전 진단 시 진행하고 고위험군 여성에서는 가능한 조기에 선별 검사를 해야 한다(표 3).

### 조기분만(preterm delivery) 및 저체중아 출산(delivery of SGA infants)

임신 37주 이전에 출산할 경우를 조기분만이라 하고 전체 임신의 5~12.7%에서 일어난다. 기전으로 염증, 감염과 혈관질환이 관여할 것으로 추정하고 있다. 조기분만은 향후 심혈관질환의 발생과 심혈관질환과 연관된 입원의 독립적 위험인자로서 ASCVD 위험도는 임신 34주 이전에 조기분만을 할수록 증가한다.

저체중아는 신생아 체중이 임신 시기의 평균 체중의 10th percentile 이하인 경우를 말한다. 저체중아의 중증도와 분만 횟수는 산모의 CVD와 관련성이 높다.

CVD의 고위험군인 여성이 임신을 하는 과정에서 임신 기간 동안의 혈류역학적 변화에 제대로 적응하지 못하여 태아의 성장이 억제되었기 때문에 해석된다. 따라서, 저체중아를 출산한 여성은 고혈압 등이 발생하는지 주의 깊게 관찰할 필요가 있다.

### 반복적 유산(recurrent miscarriages)

반복적인 유산은 CVD의 위험이 증가와 관련이 있다. 유산을 2~3회 반복적으로 경험한 여성은 그렇지 않은 여성보다 관상동맥병이 3배 이상 높은 연구 결과가 있다. 여성의 유산 후 정서적 반응과 가임 여부에 대한 관심이 주의 깊은 고려의 대상이 될 수 있다.

### 수유

수유는 여성의 심혈관계 위험에 대해 보호효과가 있는 것으로 알려져 있다. 임신 중에 발생한 대사적 변화(인슐린 저항성이나 이상지질혈증 또는 지방의 축적 등)를 회복시키는 역할을 하여 고혈압과 대사증후군의 위험도 낮춘다. 7년간 덴마크 여성 63,000명을 조사한 연구 결과에 따르면 4개월 이상 수유를 했던 여성은 고혈압과 CVD가 각각 20%와 30% 감소하였다.

### 난소 부전과 관련된 위험인자

#### 폐경

폐경 후에는 허혈성 심장병이 증가하고 일반적인 폐경 나이인 50세 전후를 넘으면 심장병 자체의 위험도가 증가한다. 폐경이 여성의 심혈관질환의 유병과 기전

이 무엇인지 정확히 밝혀진 것은 없다. 폐경 이후에 나이가 들면서 당뇨병과 고혈압 및 대사증후군의 위험이 증가한다고 주장하는 경우도 있어서 폐경 그 자체가 CVD의 독립적인 위험인자가 아닐 수도 있다.

폐경 이후에는 폐경 전보다 더 동맥경화를 악화시키는 지질 프로파일의 변화가 흔히 관찰된다. 총콜레스테롤 및 저밀도지단백(LDL) 콜레스테롤이 증가하며, 이러한 변화와 함께 고밀도지단백(HDL) 콜레스테롤 감소와 중성지방 증가가 동반된다. 이 외에도, 지단백 입자의 크기와 밀도 변화가 에스트로겐 분비 감소 후에 일어날 것으로 추정하고 있다.

미국의 대규모 Nurses' Health Study(NHS) 코호트 연구에서 심장병이 없는 30~55세의 폐경 전 여성 116,700명을 관찰한 결과 자연폐경을 하고 에스트로겐을 복용한 여성은 관상동맥병의 위험은 차이가 없었으며, 반대로 양측 난소절제술을 받고 수술적 폐경이 된 여성에서 에스트로겐을 사용하지 않으면 관상동맥병의 위험이 2배 증가하였다.

폐경 여성에게 호르몬 대체요법이 허혈심장병을 줄일 수 있다고 제안된 적이 있지만, 무작위 연구인 Women's Health Initiative(WHI) 연구에 따르면 여성에게 에스트로겐 단독요법과 에스트로겐과 프로게스테론 복합요법 모두 위약 투여와 비교하였을 때 관상동맥병 예방효과가 보이지 않았다. 대한폐경학회도 폐경 후 10년 이내 60세 이전에 관상동맥질환에 대한 예방효과에 대한 가능성은 제시하였으나 엄밀한 의미에서 CVD에 대한 일, 이차 예방을 목적으로 일반적인 호르몬 대체요법을 시행하는 것은 권장하지 않는다.

### 조기폐경(early ovarian failure and early onset menopause)

45세 이전에 폐경을 경험한 여성은 그 후에 경험한

여성보다 관상동맥병이 1.5배 더 높게 나타났다.

50~54세에 폐경을 경험한 여성은 50세 전에 경험한 여성에 비해서 뇌졸중의 빈도에서는 차이가 없었으나 치명적인 관상동맥병이 23% 더 적게 나타났다. 에스트로겐의 조기 소실이 관련된 것으로 보고 있다.

폐경의 원인이 자발적이든 외인에 의해서든 에스트로겐 소실이 발생하면 혈류의 조절과 혈관 확장작용이 둔화되고 난소 기능 부전에 의한 성호르몬의 소실은 장기적으로 renin-angiotensin-aldosterone system이 활성화되어 혈관의 내피세포 기능 이상과 염증 반응과 면역계 기능 부전이 나타나서 혈관의 손상을 초래하게 된다. 또한, 체내 콜레스테롤 대사와 동맥경화에 대한 예방 기능이 약화된다. 폐경 후 여성의 테스토스테론/에스트라디올 비는 관상동맥병과 심부전을 포함한 CVD의 발생률의 증가와 관련이 있다. 아직까지 조기폐경 여성에게 에스트로겐 보충요법이 이득이 되는지에 대해서는 다소 이견이 있으나 이 여성들에게 있어 CVD 예방을 위해 적극적인 생활습관 변경을 강조하고 컨디션의 변화를 면밀히 지켜보는 것은 중요한 일이다.

### 조기초경(early menarche)

보통 13세경에 초경을 하게 되는데 10세 전에 경험을 하게 되는 경우를 얘기한다. 메타 연구 결과를 보면 초경 연령이 1년 늘어날 때마다 모든 원인에 의한 사망률(all-cause mortality)이 3%씩 감소한다. 12세 미만에 초경을 경험한 여성은 12세 이후에 경험한 경우보다 사망률이 1.23배 높다. 또 다른 연구에서는 조기초경뿐 아니라 지연초경도 높은 관상동맥병 발병률과 관련이 있는데 10세 전의 조기초경군은 1.27배, 그리고 17세 이후에 경험한 여성은 1.23배 높았다.

## 다낭난소증후군

### (polycystic ovarian syndrome, PCOS)

다낭난소증후군은 만성 무배란과 고안드로젠증을 특징으로 하고 난임의 가장 흔한 질환이다. 내분비적 대사 이상이 동반되기 때문에 당뇨병, 비만, 고혈압 및 대사증후군과 같은 CVD 위험요인이 자주 나타난다.

고안드로젠증의 특징적 증상인 여드름 및 다모증과 지방 분포가 허리에 집중되는 것이 관상동맥병의 위험을 증가시켰다.

한 연구에서 60세 이하의 관상동맥 조영술을 시행 받는 여성 환자 143명 중 42%에서 다낭난소증후군이 발견되었고, 다낭난소증후군이 있는 여성은 50% 이상에서 관상동맥 협착이 나타나고 허혈심장병의 중증도도 높게 나타났다. 다낭난소증후군이 있는 여성은 심혈관질환의 위험인자가 증가하지만 나이가 들어감에 따라 정상 난소를 가진 여성과 비교하였을 때 고인슐린혈증을 제외한 위험인자에 유의한 차이가 사라짐을 보였다.

## 호르몬을 이용한 피임법

호르몬 위주의 피임법은 지질의 프로파일에 영향을 미쳐서 심혈관계 위험을 상승시킬 수 있다. 에스트로겐 피임법은 특징적으로 중성지방과 HDL 콜레스테롤을 증가시키고, LDL 콜레스테롤을 떨어뜨린다. 프로게스테론 피임법은 비교적 지질에 영향이 적다.

## 여성의 특이적 질환

### 유방암

유방암 자체가 심혈관계에 영향을 미치는 것은 잘 알려져 있지 않으나 치료하는 과정에서 항암화학요법과 방사선 치료로 인한 심혈관계에 대한 영향을 평가해야 한다.

항암화학요법에 의한 심장 손상은 용량의존성으로 나타나고 시기별로는 급성과 아급성 및 후기에 심장 독성이 나타난다. 안트라사이클린(anthracycline)과 트라스투주맙(trastuzumab) 제제가 심장 독성이 있는 대표적인 약제이다. 방사선 치료로 인해 심장이 전리방사선에 노출되면 허혈심장병의 위험성이 증가한다. 방사선 치료에 따른 위험도 증가는 피폭된 방사선량에 비례하고 노출된 후 수 년 이내부터 시작해서 20년까지 지속된다. 방사선 치료에 의하여 관상동맥병, 판막병 또는 심근병증이 유발될 수 있다. 좌측 유방암으로 방사선 치료를 받은 여성은 우측 유방암으로 방사선 치료를 받은 여성에 비해 관상동맥병의 위험성이 더 높아진다. 관상동맥병 발병률은 평균 조사된 방사선량(gray) 당 7.4% 증가한다. CVD 위험인자가 이미 있는 여성은 방사선 치료로 인해 위험도가 더욱 증가한다. 고위험군에서는 치료 후 5년 동안 경과를 관찰하고 심초음파 검사를 받을 것을 권장하고 있고 흉부방사선 치료 후 5~10년간은 비침습적 부하 검사도 권장하고 있다.

## 자가면역성 질환

자가면역계 이상에 따른 염증성 질환은 ASCVD 사망률 증가에 밀접한 관련이 있다. 자가항원에 대한 면역 반응이 조직에 대한 손상과 기능 장애를 초래하여 궁극적으로 장기의 기능에 영향을 미칠 수 있다. 대부분의 전신성 자가면역질환이 여성에서 잘 나타나기 때문에 여성의 ASCVD 위험도 평가에 있어 자가면역질환이 중요하다. 류마티스관절염의 유병률은 남성보다 여성에서 2.5배 높고 루푸스(systemic lupus erythematosus)의 유병률은 9배 높다. 자가면역질환이 여성의 CVD를 촉진하는데 여성의 미세혈관계가 관여되어 있다. 류마티스관절염이 있으면 심근경

색증의 위험도가 2~3배 증가하며, 뇌졸중의 위험도를 50% 더 높인다. 루푸스는 증례 대조군 연구에서 심근경색증의 위험도를 9~50배 상승시켰다는 연구 결과도 있다.

### 우울 또는 불안 장애

우울증 환자는 일반인에 비해 심근경색에 3배 높고, CVD 환자는 일반인에 비해 우울증에 걸릴 확률이 2배 이상 높다. 또한 심근경색의 예후를 봐도 우울증 환자는 6개월 후 사망률이 일반인에 비해 5.7배 이상 높은 것으로 알려져 있다. 그래서 미국심장학회는 우울증을 CVD의 공식적인 위험인자로 지정하고 있다. 일반적으로 우울증과 불안증은 혼재되어 나타나는 경우가 많고 여성이 남성보다 더 많이 발생한다.

INTERHEART(The effect of Potentially Modifiable

Risk Factors Associated with MI) 연구에서 정신 사회적 인자가 심혈관계 사망률에 기여하는 정도는 남성 28.8%, 여성 45.2%로 여성에서 더 높았다. 불안 장애와 우울증 등의 정신사회적 위험인자는 통계마다 다양한 결과를 보이지만 보통은 서양보다는 동양인에 더 많고, 청소년이나 노년보다는 중장년층에서 더 많이 나타나서 우리나라 중년의 여성이 쉽게 노출될 수 있는 심혈관계의 위험인자로 볼 수 있다.

50세 여성에서 일생 동안 심혈관질환 발생의 위험도는 40%이라고 하며, 조기 예방을 위해 젊은 층에서 위험인자를 확인하고 관리하는 것이 중요하다. 우울증이나 불안 장애 등이 의심될 경우에는 이에 대한 적절한 평가가 필요하고 필요 시에는 일반적인 내과적 조치를 하고 반응이 충분치 않으면 전문분야 진료를 고려하여야 한다.

## References

1. 여성심장질환, 대한심장학회 여성심장질환연구회 편, 대한의학 2021년 1월.
2. 여성심장질환에 대한 설문조사, 대한심장학회 여성심장질환연구회 2021년 (in press).
3. 대한산부인과학회. 산과학 5판. 군자 출판사 2015.
4. F. Gary Cunningham, Kenneth J. Leveno, Steven L. Bloom, Jodi S. Dashe, Barbara L. Hoffman, Brian M. Casey, Catherine Y. Spong. Williams Obstetrics, McGraw-Hill Education 25ed, 2018.
5. Leavey K, Benton SJ, Grynspan D, Kingdom JC, Bainbridge SA, Cox BJ. Unsupervised placental gene expression profiling identifies clinically relevant subclasses of human preeclampsia. Hypertension 2016;68:137-47.