

복합경구피임제 복용이 혈청 지질함량에 미치는 영향

延世大學校 醫科大學 藥理學教室

金 貞 姬 · 金 源 准

= Abstract =

The Effect of Combined Oral Contraceptive Steroids on Serum Levels of Lipids

J.H. Kim and W.J. Kim

Department of Pharmacology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Increased incidence of myocardial infarction, arteriosclerosis and hypertension in oral contraceptive steroids users has been recognized as serious problem.

Evidences have been accumulated that oral contraceptive steroids cause an increase in serum lipid levels, mainly triglyceride as well as an increase in serum cholesterol concentration in some women. Effect of oral contraceptives on serum lipids have been predominantly confirmed in European and American women. It should be emphasized that effects of contraceptives may be influenced by differences in nutrition, climate, socioeconomic status and race.

The present study was, therefore, attempted to determine the effect of oral contraceptive steroids on serum lipid levels in Korean women and also to demonstrate whether the duration of pill treatment may affect serum lipid levels.

Ten women, who had never taken contraceptive steroids, served as a control. One hundred women on combined oral contraceptive steroids were grouped according to the duration of pill use: durations of less than one year(14 women), 1-2 years(12 women), 2-5 years(29 women), 5-10 years(33 women) and more than 10 years(13 women).

Serum levels of cholesterol, phospholipid and triglyceride were measured by enzymatic method, Fiske-SubbaRow method and Sugiura method respectively.

The results obtained are as follows;

1) Oral contraceptive steroids increased serum cholesterol concentration by 4.8% as compared with cholesterol value of control group. But this increase was not statistically significant.

2) As compared with control value, concentration of serum phospholipid in pill-treated women decreased by 14.3%, which was statistically significant($p < 0.05$).

3) Concentration of serum triglyceride in pill-treated women increased by 10.6% over control value, but this increase was not statistically significant.

4) Duration of pill-treatment did not affect serum concentrations of cholesterol, phospholipid and triglyceride.

From the results mentioned above, it may be concluded that combined oral contraceptive steroids, at least used for subjects involved in this study, decreased serum phospholipid significantly, thereby influencing serum lipid concentration.

본 연구는 1980년도 연세대학교 의과대학 유한조교 연구비로 이루어졌음.

서 론

합성 estrogen 과 progesterone 으로 구성된 복합경구피임제는 과거 20년이상 세계적으로 널리 사용되어 왔다. 경구피임제가 피임효과를 나타내는 작용기전은 hypothalamopituitary axis 를 억제하여 뇌하수체로부터 gonadotropins 의 생성과 분비를 저해하므로써 배란을 억제하는 것으로 알려져 왔다. 그러나 복합경구피임제의 성분중 특히 estrogen 은 특징표적기관 뿐만 아니라 다른 여러기관에도 작용하여 인체의 중요 대사 과정에 영향을 미치며 결과적으로 많은 부작용의 원인이 되고 있다. 특히 경구피임제를 복용하면 고혈압, 심근경색증, 혈전, 동맥경화증등을 일으키는 빈도가 증가된다고 보고되었으며 (Aurell 등, 1966; Hazzard 등, 1969; Wynn 등, 1969) 이것은 경구피임제의 성분인 합성 estrogen 이 지질대사에 영향을 미쳐 나타난다고 알려졌다.

일반적으로 혈청지질 농도는 여성보다 남성에서 더 높다고 한다. 그러나 폐경기 이후의 여성은 남성의 농도와 비슷하다고 주장되고 있다 (Kannel 등, 1971; Donde and Vikar, 1975). 이러한 차이는 생식선에서 분비되는 steroids 홀몬의 농도와 관계가 있으며 이러한 혈청지질농도의 변동으로 가입여성에선 동맥경화증이나 심근경색증같은 혈관질환의 발생빈도가 낮으나 폐경기후의 여성에서는 동맥경화증이 발생할 가능성은 남성과 같다고 보고되어 있다 (Ostrander 등, 1967; Kannel 등, 1971).

또 혈액내 지질함유와 지질대사는 종족이나 식이양상 (Keys, 1950)에 따라 차이가 있으며 피임제 복용으로 지질대사에 미치는 영향도 역시 종족이나 식이양상에 따라 차이가 있을 것으로 생각되며 서구 여러나라에서는 이에 관한 많은 연구가 되어 있으나 아직까지 한국인을 대상으로는 이러한 연구가 시도된 바가 없다고 보겠다. 그러므로 본 연구는 한국 농촌 가입여성들의 혈청지질함량을 추정하고 steroid 성 복합경구피임제의 투여가 혈청지질대사에 어떻게 영향을 미치는가를 관찰하고 아울러 복합경구피임제 사용기간이 혈청지질대사에 미치는 영향을 알아보기 위하여 행하였다.

실험대상 및 방법

A) 실험대상

경북 경산군 지역에 거주하는 가입여성중 경구피임

제를 복용하고 임상적으로 동맥경화증이나 고혈압의 증상이 없다고 생각되는 1년이하 복용자 14명, 1~2년 복용자 12명, 2~5년 복용자 29명, 5~10년 복용자 32명, 10년이상 복용자 13명등 총 100명을 실험대상으로 하였으며 대조군으로는 경구피임제를 사용한 경험이 없는 여성 10명을 대상으로 하였다. 평균 연령을 보면 대조군의 여성이 34.5 ± 1.9 세이며 1년미만 복용자가 30.9 ± 1.1 세, 1~2년 복용자가 33.1 ± 1.2 세, 2~5년 복용자가 34.7 ± 0.9 세, 5~10년 복용자가 39.4 ± 0.9 세이며 10년이상 복용자에서는 42.4 ± 0.7 세였다. 사용된 경구피임제는 mestranol 0.05 mg 과 Norethindrone 1 mg 을 함유하고 있는 Anabora® (Schering : 독일)와 Norinyl 1+50Fe® (Syntex : 미국)였다.

B) 실험방법

혈청 cholesterol 측정은 cholesterol esterase 와 cholesterol oxidase 를 사용하여 생성되는 peroxidase 의 작용으로 4-aminoantipyrine 과 phenol 을 촉합시켜 생성되는 적색 quinone 을 비색하는 Levinson (1977) 의 호소방법으로 정량하였고 phospholipid 는 혈청을 습성회화하여 발생한 무기인을 Fiske Subbarow 방법 (Naito, 1975) 을 적용하였으며 triglyceride 는 lipoprotein lipase 와 glycerol dehydrogenase 를 사용하여 비색하는 Sugiura 방법 (1977) 으로 비색하여 UV-Spectrophotometer (Hitachi Perkin-Elmer 사제) 를 사용하여 정량하였으며 Student t-test 를 사용하여 결과를 분석하였다.

실험 성적

1) 혈청 cholesterol 농도

경구피임제를 복용하지 않은 여성들의 평균 혈청 cholesterol 치는 150.8 ± 5.31 mg/dl 이었으며 전체 복용자의 cholesterol 농도는 평균 158.4 ± 3.00 mg/dl 로써 4.8%의 상승을 보였으나 대조군과 비교하여 볼 때 통계적으로 유의있는 증가는 아니었다. 경구피임제 사용기간에 따라 보면 1년미만 복용자의 혈청 cholesterol 치는 160.8 ± 6.99 mg/dl 이었으며 1~2년 복용자에서는 160.9 ± 9.13 mg/dl, 2~5년 복용자에서는 158.2 ± 5.88 mg/dl, 5~10년 복용자에서는 156.6 ± 5.05 mg/dl 로 상승되었으며 특히 10년이상 복용자에선 170.3 ± 11.99 mg/dl 로 대조군과 비교하여 볼 때 11.4% 상승하였으나 통계적으로 유의성은 없었다 (제 1 표, 제 1 도).

Table 1. Serum concentrations of cholesterol, phospholipid and triglyceride in women on combined oral contraceptive steroids

Duration of Use (years)	No. of subjects	Age	Cholesterol (mg/dl)	Phospholipid (mg/dl)	Triglyceride (mg/dl)
Non Users	10	34.5± 1.9	150.8± 5.31	171.8± 8.58	199.4±21.77
< 1	14	30.9± 1.1	160.8± 6.99	144.6±10.16*	113.2±16.13
1~ 2	12	33.1± 1.2	160.9± 9.13	154.0± 9.69	152.7±19.42
2~ 5	29	34.7± 0.9	158.2± 5.88	142.1± 6.70*	130.4±12.78
5~10	32	39.4± 0.9	156.6± 5.05	145.0± 5.24*	143.4±13.18
>10	13	42.4± 0.7	170.3±11.99	150.7± 4.73	139.9±21.57
Total	100	36.6± 0.5	158.4± 3.00	147.9± 3.31*	133.5± 7.29

*p<0.05

Values are Means±S.E.

2) 혈청 인지질 농도

대조군의 혈청 인지질 농도는 171.8±8.58 mg/dl 이었으며 전체 경구피임제 복용자의 인지질농도는 147.9±3.31 mg/dl 로써 대조군과 비교하여 14.3%의 유의한 감소를 보였다(p<0.05). 사용기간에 따라 1년미만 복용자에서는 144.6±10.16 mg/dl(p<0.05), 1~2년 복용자에서는 154.0±9.69 mg/dl, 2~5년 복용자에서는 142.1±6.70 mg/dl(p<0.05), 5~10년 복용자에서는 145.0±5.24 mg/dl(p<0.05), 10년이상 복용자에서는 150.7±4.73 mg/dl 로 감소하였다(제 1 표, 제 2 도).

3) 혈청 triglyceride 농도

대조군 여성들의 혈청 triglyceride 농도는 119.4±21.77 mg/dl 이었으며 전체 피임제복용자의 triglyceride 농도는 133.5±7.29 mg/dl 로 10.6%가 상승하였으나 통계적으로 유의성은 없었다. 사용기간에 따라 1년 미만 복용자에서는 113.2±16.13 mg/dl 로 감소경향을 보였으며 1~2년 복용자에서는 152.7±19.42 mg/dl, 2~5년 복용자에서는 130.4±12.78 mg/dl, 5~10년 복용자에서는 143.4±13.18 mg/dl, 10년이상 복용자에서는 139.9±21.57 mg/dl 로 전반적으로 상승하였으나 통계적으로 유의성은 없었다(제 1 표, 제 3 도).

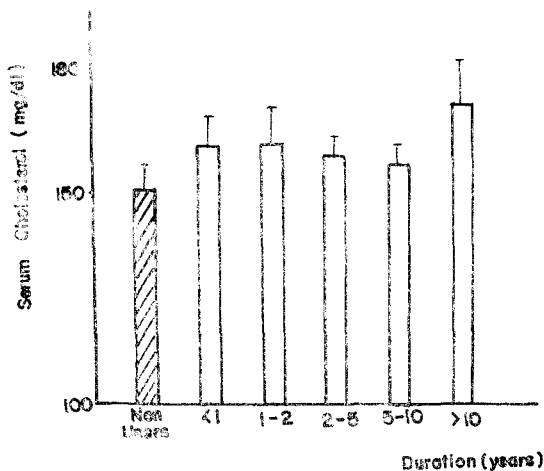


Fig. 1. Effect of oral contraceptive steroids on serum cholesterol concentrations (Mean±S.E.)

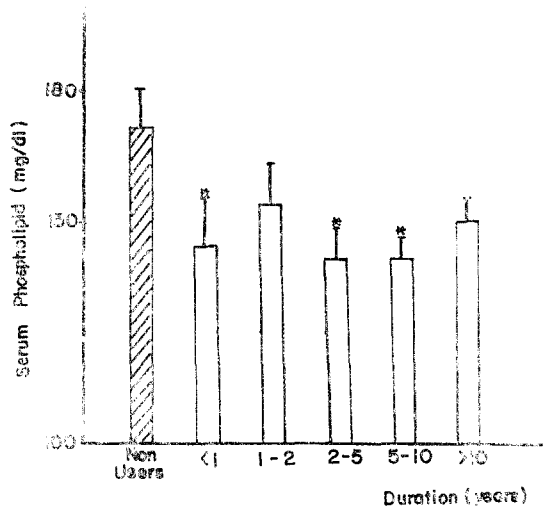


Fig. 2. Effect of oral contraceptive steroids on serum phospholipid concentrations (Mean±S.E.)

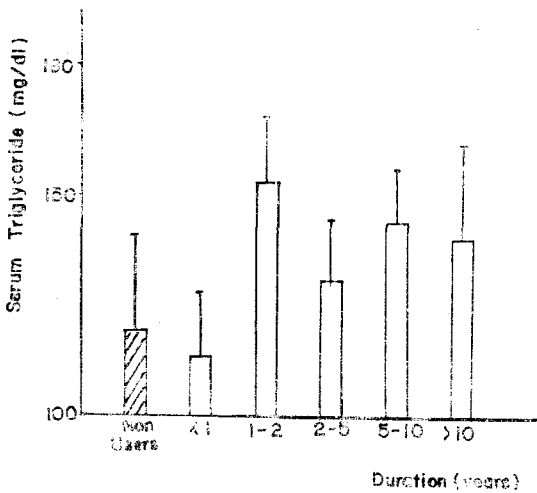


Fig. 3. Effect of oral contraceptive steroids on serum triglyceride concentrations (Mean \pm S.E.)

고찰

가족계획의 시도로 여러가지 종류의 경구피임제 중 합성 estrogen 과 progesterone 의 혼합형인 복합경구 피임제가 과거 20여년간 가장 많이 사용되어 왔다. 그러나 피임제를 단기 혹은 장기복용을 하게되면 우리가 원치않는 많은 부작용이 나타나는 것이 보고되었으며 특히 동맥경화증, 고혈압, 심근경색증등은 경구피임제가 지질대사에 영향을 미쳐 이차적으로 유발된다고 보고된 이래 혈청지질에 관한 연구가 진행되어 왔다.

Donde 와 Virkar(1975)에 의하면 복합경구피임제 복용시 혈청 cholesterol 과 triglyceride 는 현저한 상승을 나타내며 phospholipid 의 농도는 별 변화가 없었으나 주사용 스테로이드성 피임제를 주사한 경우는 감소하였다. 이외에도 triglyceride 농도의 증가는 여러사람에 의하여 보고되었으며 (Hazzard 등, 1969; Wynn 등, 1969; Horwitt 등, 1975; Smith 등, 1975; Yeung, 1976; Rose, 1977) Wynn 등(1969)도 혈청 cholesterol 이 증가된다고 보고하였다. 그러나 progesterone 만을 함유하는 피임제를 사용했을 때에는 cholesterol, triglyceride 와 phospholipid 의 농도가 감소된 것을 볼 수 있었다(Donde, 1975).

또한 복합형 경구피임제를 복용한 경우에는 estrogen 또는 progesterone 한가지만을 함유하고 있는 피임제를 복용한 경우에 비하여 혈청 지질 함량이 더 증

가한다는 보고도 있다(Beck, 1973; Donde 등, 1975).

따라서 이러한 사실을 종합하여 복합형 경구피임제의 성분중 주로 estrogen 이 혈청지질대사에 영향을 미치는 것으로 추정되어 왔다. 그러나 경구피임제 또는 그 성분중 estrogen 이 어떠한 기전으로 지질대사에 관여하는지는 확실치 않으나 스테로이드가 간에서 triglyceride 의 생성을 증가시키고 혈청에서 triglyceride 의 사용을 저해하므로서 혈청 지질대사에 영향을 미친다고 보고하였다(Hazzard 등, 1969; Stokes and Wynn, 1971).

혈청지질은 cholesterol, phospholipid, triglyceride 및 소량의 유리지방산으로 구성되며 비수용성인 이들 지질은 단백질과 결합하여 지단백의 형태로써 신체 각 조직에 운반되며 이들 지질 및 지단백대사는 연령, 성별, 식이, 종족 및 생활환경등과 복잡한 요인에 의해서도 많은 영향을 받으므로 이러한 요소는 지질대사와 깊은 관계가 있다고 할 수 있겠다. Keys 등(1950)은 혈청지질농도는 인종보다 식이중의 지질함량이나 그 조성에 밀접한 관계가 있음을 보고하였고 1963년 Lee는 한국인과 미국인의 혈청지질함량을 조사하여 한국인의 지질함량치가 현저하게 낮다는 사실을 보고한 바 있다. 그리고 1964년 Lee등도 미국군인에 비하여 한국군인의 혈청 cholesterol 함량이 낮다는 것을 보고하였다. 한편 지질대사와 혈관계질환과의 관계여부가 많이 연구되어 왔는데 Böttcher 등(1960)은 대동맥, 관상동맥 및 뇌동맥의 동맥경화증 환자에서 주로 cholesterol 치가 현저히 증가하고 인지질치가 감소됨을 관찰하였으나 Goldstein 등(1973)은 관상동맥경화증에서는 cholesterol 치보다 오히려 triglyceride 치와 VLDL (Very Low Density Lipoprotein)치의 상승을 중요시 하였다. 또한 일본인의 혈중 cholesterol 함량과 동맥경화증의 발생부위를 연구한 Johnson 과 Rickert (1968)의 보고에 의하면 동맥경화증은 구미인에선 관상동맥혈관에서 잘 발생하는데 비해 동양인에선 뇌동맥혈관에서 동맥경화증의 발생빈도가 높다고 한 것도 지질대사와 관계가 있다는 것을 증명해주고 있다. 한편 동맥경화증환자에서 나타난 hypercholesterolemia 와 hypophospholipidemia 로 인한 cholesterol/phospholipid ratio 의 상승이 동맥질환의 발생기전과 지질대사와 관계가 있다는 것을 뒷받침해주고 있다. 따라서 여러학자들의 보고를 종합하여 보면 경구피임제 복용자의 지질분획의 상승은 비록 통계적인 유의성은 없다고 하더라도 혈관질환이나 심근경색증 같은 질환등을 유발할 수 있는 소인이 되는 것으로 나타났다(Aurell 등, 1966;

Wynn 등, 1969).

본 연구에서도 혈청 cholesterol치는 경구피임제 사용기간에 관계없이 전반적으로 상승된 경향을 보였고 10년이상 복용자에서는 기타군에 비하여 현저히 상승하였다. 그러나 이들은 이미 연령이 대개 40세 이상이므로 연령으로 인한 cholesterol 농도의 증가를 감안하여 볼 때 단순히 오랫동안 피임제 복용으로 인한 영향이라고는 말할 수 없겠다. 이러한 현상은 경구피임제를 복용한 경우에 혈청 cholesterol의 증가는 연령이나(Aitken 등, 1971) 난소기능(Wynn 등, 1969) 등과 관계하여 나타난다는 보고와 비슷하다고 하겠다. 인지질의 혈청치는 피임제를 복용치 않은 사람들에 비해 유의있는 감소를 보였으며 cholesterol과 비교하는 cholesterol/phospholipid ratio는 분명히 증가하는 경향을 보였다. 그러므로 cholesterol/phospholipid ratio의 상승이 동맥경화증 발생에 중요요인이 된다는 보고들과 triglyceride 농도의 상승을 감안하여 볼 때 동맥경화증을 일으킬 소인이 될 수 있다고 생각되나 10년이상 복용자의 경우 증례의 수가 적고 인지질치의 감소도가 유의하지 않으며 cholesterol 및 triglyceride의 상승도가 적으며 변화하였더라도 개개인의 혈청치들이 거의 정상인의 범위에 있으므로 한국 여성들이 steroids성 경구피임제를 장기 복용하였을 때 경구피임제가 동맥경화증 유발에 미치는 영향에 관하여는 설명할 수 없으며 앞으로 더 많은 연구와 추시가 요구된다고 생각된다.

결 론

Steroid성 복합경구피임제를 단기 혹은 장기 복용한 여성에서의 혈청지질농도를 측정하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

- 1) 혈청 cholesterol 농도는 대조군에 비해 피임제 복용자의 경우 4.8%가 증가하였으나 통계적 유의성은 없었다.
 - 2) 혈청 phospholipid 농도는 대조군에 비해 피임제 복용자의 경우 14.3% 감소하였으며 통계적으로 유의하였다($p < 0.05$).
 - 3) 혈청 triglyceride 농도는 대조군에 비해 피임제 복용자의 경우 10.6%의 증가를 보였으나 통계적 유의성은 없었다.
 - 4) 피임제 복용기간은 혈청 cholesterol, phospholipid와 triglyceride 농도에 영향을 미치지 않았다.
- 이상의 결과로 보아 스테로이드성 복합경구피임제는

혈청 phospholipid를 감소시켜 혈청지질 함량이 변동됨을 시사한다.

참 고 문 헌

- 1) Aitken, J.M., Lorimer, A.R. and McKay, H.D.: *The effects of oophorectomy and long-term mestranol therapy on the serum lipids of middle-aged women. Clin Sci 41:597, 1971.*
- 2) Aurell, M., Cramer, I. and Rybo, G.: *Serum lipids and lipoproteins during longterm administration of an oral contraceptive. Lancet 1: 291, 1966.*
- 3) Beck, P.: *Contraceptive steroids; Modification of carbohydrate and lipid metabolism. Metabolism 22:841, 1973.*
- 4) Böttcher, C.J.F., Houde, E.B., Woodfore, F.P. and Vangent, C.M.: *Lipid and fatty acid composition of coronary and cerebral arteries at different stages of atherosclerosis. Lancet 2: 1162, 1960.*
- 5) Donde, U.M. and Virkar, K.: *Effect of contraceptive steroids on serum lipids. Am J Obstet Gynecol 123:736, 1975.*
- 6) Goldstein, J.L., Hazzard, W.R., Schrott, H.G., Bierman, E.L. and Montulsky, A.G.: *Hyperlipidemia in coronary heart disease. I. Lipid in 500 survivors of myocardial infarction. J Clin Invest 52:1533, 1973.*
- 7) Hazzard, W.R., Spiger, M.J., Bagdade, J.D. and Bierman, E.L.: *Studies on the mechanism of increased plasma triglyceride levels induced by oral contraceptives. N Engl J Med 280: 471, 1969.*
- 8) Horwitt, M.K., Harvey, C.C. and Dahm, C.H.: *Relationship between levels of blood lipids, vitamins C, A and E, serum copper compound, and urinary excretions of tryptophan metabolisms in women taking oral contraceptive therapy. Am J Clin Nutr 25:403, 1975.*
- 9) Johnson, K.G and Rickert, R.R.: *Atherosclerosis in a defined Japanese population, a clinicopathological appraisal, Am J Clin Pathol 49: 371, 1968.*

- 10) Kannel, W.B., Castell, W.P. and Gordon, T.: *Serum cholesterol, lipoproteins, and the risk of coronary heart disease. Ann Intern Med 74:1, 1971.*
- 11) Keys, A.O., Chapman, C.B., Michelson, E.V.C. and Miller, E.R.: *The relationship in man between cholesterol levels in the diet and in the blood. Science 112:79, 1950.*
- 12) Lee, K.T.: *Geographic pathology of atherosclerosis; a study of the "critical lace" of dietary fat as related to myocardial infarction in koreans. Exp Molecular Pathol 2:1, 1963.*
- 13) Lee, S.H., Moon, S.K., Chung, T.H. and Kim, C.S.: *A study on effect of diet on serum cholesterol. Korean Med J 9:37, 1964.*
- 14) Levinson, S.S.: *Use of an enzymatic method for cholesterol, designed for continuous flow instrumentation, with discrete biochromatic and centrifugation analysis. Clin Chem 23:2335, 1977.*
- 15) Naito, H.K.: *Modification of the Fiske-Subba Row method for total phospholipids in serum. Clin Chem 21:1454, 1975.*
- 16) Ostrander, L.D., Neff, B.J. and Block, W.D.: *Hyperglycemia and hypertriglycemia among persons with coronary heart disease Ann Intern Med 67:34, 1967.*
- 17) Rose, D.P., Leklein, J.E., Fardal, L., Baron, R.B. and Shrago, E.: *Effect of oral alanine loads on the serum triglycerides of oral contraceptive users and normal subjects. Am J Clin Nutr 30:691, 1977.*
- 18) Smith, J.L., Goldsmith, G.A. and Laurence, J.D.: *Effects of oral contraceptive steroids on vitamin and lipid levels in serum. Am J Clin Nutr 28:371, 1975.*
- 19) Stockes, T. and Wynn, V.: *Serum lipids in women on oral contraceptives. Lancet 2:677, 1971.*
- 20) Sugiura, M.: *A simple colorimetric method for determination of serum triglycerides with lipoprotein lipase and glycerol dehydrogenase. Clin Chem Act 8:125, 1977.*
- 21) Wynn, V., Doar, J.W.H., Mills, G.L. and Stokes, T.: *Fasting serum triglyceride, cholesterol, and lipoprotein levels during oral contraceptive therapy. Lancet 2:756, 1969.*
- 22) Yeung, D.L.: *Relationships between cigarette smoking, oral contraceptives, and plasma triglycerides and cholesterol and plasma vitamins A,E,C. Am J Clin Nutr 29:1216, 1976.*