

## 폐경전후기 호르몬 보충요법\*

박 영 숙 역

(서울대간호대학 교수)

여성건강관리 측면에 있어서 폐경전후기의 호르몬의 사용은 그것이 치료적인 것이든 예방적인 것이든간에 아직도 논란의 여지가 있다. 이러한 논란의 여지는 건강관리 단체의 차원을 넘어서 여성건강운동과 일반 대중에게도 파급되고 있다. 간호조산사들이 점점 더 부인과적 질환을 많이 다루게 되었기 때문에 그들은 이러한 주제에 대한 연구문헌들에 대하여 익히 알고 있어야 하는데, 이 문헌들은 양적으로 방대할 뿐만 아니라 내용상에서 모순되고 모호한 점들이 많은 것도 사실이다. 그럼에도 불구하고 우리는 여성들에게 호르몬 요법의 장점과 단점, 그리고 아직 밝혀지지 않은 점 등에 대한 최신의 정보를 제공할 수 있어야 하며 점점 더 복잡화되어지는 문제들에 대해 대답을 해주어야만 한다. 어떤 임상현장에서 간호조산사들은 호르몬 치료를 받는 여성들을 직접 돌보아야 하거나 또는 의사를 도와서 돌보아 주어야 할 경우가 있다. 이 논문은 호르몬 보충요법(Hormone Replacement Therapy : HRT)에 대한 문헌들을 고찰해 보고, 치료적이고 예방적 측면에서 사용되는 HRT의 장점과 위험요소들을 논의하고자 한다.

호르몬의 사용에 대한 태도는 종종 연구결과에 대한 지식보다는, 인공적인 치료에 상반되는 자연적인 방법에 대한 개인의 철학이나 의학적 증거에 대한 어떤 개인의 전반적인 접근 방식과 더 관련이 있다. 이러한 태도는 연구에 의하여 제시되는 증거보다는 일시적인

유행에 의해 더 영향을 많이 받으며 극단적이 되는 경향이 있다. 한쪽에서는 옹호자들이 모든 폐경기 여성들에게 호르몬 요법의 대안자 역할을 취하고 있는 반면, 다른 쪽에서는 반대자들이 호르몬의 사용을 비난하고 있는 것이다. 진자의 관점을 따르자면 폐경전후기란 일종의 질병이거나 결핍 상태로서 다음과 같은 말로 그들의 신념을 표현하고 있다: "폐경후의 갱년기는 성에 관련된, 여성에게 주로 나타나는, 내분비계 결핍 질환으로서 특수한 증상과 증후들이 나타나며, 여성의 남은 여생을 위하여 대단히 주의 깊고 사려 깊은 방법으로 치료하고 연구해야만 하는 것이다". 연구결과들은 HRT에 의해서 도움을 받을 수 있는 특수한 증상들 때문에 고생하거나, 그러한 위험의 소지가 있는 여성들에 관하여 조금 온건한 입장을 증명해 주고 있다.

### 관련 용어와 그 정의

폐경은 하나의 생의 사건이다. 이것은 월경의 중지라고 정의된다. 양측성 난소절제술에 의한 인공폐경의 경우가 아닌 한, 무월경이 시작된지 6~12개월이 지나기 전에는 폐경이 되었다고 확실히 말할 수는 없다. 미국 여성들의 경우에는 일반적으로 41세에서 59세 사이에 폐경을 맞게 되며, 폐경의 평균 연령은 49~51세이다. 갱년기란 생식력이 있던 시점에서 폐경기로 넘어가는 전이기를 말하며, 폐경전 8~10년 사이에 시작된다. 폐경전후기는

\*Ronnie Lichtman, CNM, MS, MPhil

Journal of Nurse-Midwifery, Vol 36, No 1, January/February, 1991, P. 30~48

생년기와 폐경 후기를 말하며, 이 시기에 후에 논의하게 될 폐경기 증상들을 겪게 된다.

이 논문은 에스트로젠 보충요법(Estrogen Replacement Therapy : ERT)과 호르몬 보충요법(Hormone Replacement Therapy : HRT)을 둘 다 논의하고자 한다. 호르몬 보충요법은 일반적으로 estrogen과 progestin을 사용하는데, 때에 따라서는 estrogen과 androgen이 사용되기도 한다.

폐경후기 치료를 위하여 다양한 estrogen이 사용되어 왔다. 오늘날 미국에서 가장 많이 사용되고 있는 estrogen은 conjugated equine estrogen이다. 이것은 구강피임약(ethynil estradiol 또는 mestranol)으로 사용되는 합성 비호르몬성 estrogen과는 상당히 다른 비합성 호르몬성 제제이다. 이런 형태의 estrogen의 위험요소와 부작용은 구강 피임약에 사용되는 estrogen의 위험 요소나 부작용과는 구별해서 판단해야 한다. 구강 피임약 사용에 대한 연구 결과를 폐경후기에 호르몬 보충요법에 항상 적용 할 수는 없다.

천연 progesteron은 최근에 와서야 구강으로 투여해서 흡수될 수 있는 형태로 개발이 되었기 때문에 다양한 합성 progestin들이 호르몬 보충요법에 사용되고 있다. 이들 중 어떠한 것도 천연 progesteron과 동일한 효과를 가진 것은 없다. 합성 progestin은 다양한 anti-estrogenic과 estrogenic성질을 가지고 있으며, estrogen의 효과를 상쇄시킬 수도 있는 지방대사의 변성을 포함해서 상당한 부작용도 지니고 있다. 이러한 효과에 대해서는 후에 심장질환 부분에서 다루게 된다.

### 역사적 고찰

Estrogen은 1930년대 이후에 치료 목적으로 사용되어 왔다. 그것의 사용은 1950년대와 1960년대에 들어서 극적으로 증가했다. 폐경후기의 estrogen의 사용에 대하여 과학 서적들과 일반 대중 매체들에서 강력하고 일렬한 논쟁들이 거듭되었다. “영원한 여성”이라는

개념이 신봉되었으며 유행하였다. Estrogen의 사용은 1975년에 극도에 달했는데, 그 해에 피임용이 아닌 estrogen의 처방이 2800만건에 달했다. 1970년대 후반에 estrogen 보충요법과 자궁내막암 사이의 관계에 대한 보고가 공포되자 estrogen 처방 숫자가 감소하였다. 1980년에는 estrogen 처방이 50%로 격감하였다. 치료시에 progestin을 추가함으로써 자궁내막에 대한 방어효과가 있다는 것이 문헌들에 발표되자 1980년대에는 그 사용이 다시 증가하였다. 그리고 동시에 progestin의 처방 숫자도 증가하였다. 1983년에는 피임용이 아닌 estrogen의 처방이 230만명의 여성을 각각 1년 동안 치료하기에 충분한 만큼 사용되었다.

남부 California의 증상류층을 대상으로 한 지역사회연구에서, 53~74세 사이의 여성 35%가 1972~1974년에 estrogen을 사용했다는 것이 알려졌다. 1978~1981년 사이에 대한 추후 연구에 따르면, 이전에 estrogen을 사용했던 여성들 중 28%가 그 사용을 중지했다고 한다. 1984~1987년 사이에 대한 세번째 연구에서는 이 지역사회에서의 estrogen 사용율이 다시 31%로 상승한 것이 밝혀졌다. 이 마지막 연구결과는 1984년에 National Institutes of Health Consensus Conference on Osteoporosis에서 폐경후기 골다공증을 예방하기 위하여 estrogen 사용을 권장했기 때문으로 보여진다.

이 논문에서처럼 Food and Drug Administration은 estrogen 보충요법을 50세 이상의 모든 여성에 있어서 심맥관계 질환의 예방 방법으로서 승인할 것을 고려 중에 있다. 만약 이 승인이 결정된다면 비피임성 호르몬 사용이 더 많은 비율로 상승될 것이다.

### 자궁내막암과의 관계

1970년대 중반기 이후에 estrogen 보충요법과 자궁내막암과의 관계에 대한 증거가 발표되기 시작했다. 여러 형태의 증거가 이러한 관계를 지지해 주고 있다. Estrogen을 사용한 여성에 있어서 위험 빈도가 증가한 것을 보고

한 case-control study가 다수 있으며, 미국 8개 지역의 자궁내막암 빈도에 대한 조사에 의하면 1969~1973년 사이에 증가한 것이 알려졌는데 주로 중년기 여성에서 그 빈도가 상승했기 때문으로 나타났다. 이러한 형태의 연구들은 확정적인 인과관계에 대한 결론은 제시하고 있지 않다. 실제로 초기의 연구들은 발견편차에 의한 관련성의 과장 때문에 비판을 받았는데, 즉 estrogen을 사용하는 여성들은 비정상적인 출혈 때문에 자궁내막 검사를 더 많이 받았기 때문에 반드시 질병이 아니더라도 진단율이 높았던 것이다. 그러나 후의 연구들은 다른 대조군을 사용함으로써 이러한 편차를 줄이도록 설계되었다. 이러한 연구들에서도 estrogen사용과 자궁내막암 사이의 관련성이 지속적으로 발견되었지만, 이전의 연구에서 밝혀진 것보다는 질병의 증가정도가 적었다.

치료군, 비치료군, 위약 사용군에 대한 무작위 할당을 하여 전향적인 임상연구를 실시하지 않는 한 원인에 대한 확정적인 단언을 할 수는 없지만, 관련성을 지지하는 몇가지 요인들이 있다. 몇몇 연구에 의하면 위험성은 사용기간과 용량에 관련이 있다고 한다. 이 두가지의 관계가 그들 사이의 관련성을 증가시키는 것으로 사료된다. 또한 생물학적인 가능성도 있다. 조직학적 분석에 의해서 estrogen 단독 사용후에 자궁내막의 선, 기질 세포, 혈관들에 비생리적인 반응을 볼 수 있었다. 이러한 변화들이 자궁내막암의 원인으로 밝혀진 증식을 초래한다고 가정할 수도 있다.

1989년에 실시한 prospective cohort study에 의하면, 자궁내막암 발생율은 estrogen 단독으로 6년 이상 사용했을 때는 1.8배, 합성 estrogen을 3년 이상 사용했을 때는 2.2배, estradiol compound를 3년 이상 사용했을 때는 2.7배였다고 보고하고 있다. 최근에 광범위한 문헌고찰에 의하면 estrogen 단독 사용시의 자궁내막암 발생 빈도는 여성 1000명당 1명에서 1000명당 4명으로 증가했다.

Estrogen 사용과 자궁내막암 사이의 관련성

이 일단 밝혀지자 연구자들은 progesteron제제를 추가했을 때의 효과에 대해서 연구하기 시작했다. 월경주기 동안에 progesteron은 자궁내막의 증식기를 분비기로 변화시키면서 자궁내막 세포들에 대하여 다른 영향을 미치게 된다. 폐경후기 여성의 estrogen과 progestin 치료에 대한 자궁내막의 반응은 정상월경주기-증식기, 분비기, 호르몬 감소, 출혈-와 유사하다는 것이 밝혀졌다. 이것은 자궁내막암에 대한 방어 효과를 나타내는데, 이러한 효과는 용량과 관련이 있는 것으로서 progestin이 소량일 경우에는 방어 효과가 없다. 많은 연구들에서 estrogen 보충요법과 비교해 보았을 때 호르몬 보충요법이 자궁내막암의 발생율을 감소시킨다는 것이 밝혀졌으며 전혀 치료를 하지않는것 보다는 치료를 하는 것이 더 방어적이라는 것이 알려졌다. 따라서 자궁에 질병이 없는 여성에 대해서는 estrogen 단독 치료 방법이 더 이상 권장되지 않는다. 그러나 estrogen-progestin 병용요법은 estrogen 단독요법만큼 연구가 광범위하게 되지 않았으며 progesteron제제의 바람직하지 못한 효과도 있을 수 있다. 이것에 대해서는 다음 부분에서 논의하고자 한다.

#### HRT/ERT의 치료적, 예방적 사용

Estrogen은 안면홍조, 질과 요도의 위축성 변화, 피부 변화, 심적인 문제, 불면, 기분 변화, 그외에 폐성과 관련이 있다고 생각되는 여러가지 정서적 증상들을 치료하기 위한 대표적인 약으로 알려져 왔었다. ERT와 HRT는 폐경과 관련된 골다공증 변화를 감퇴시키며 심백관계 질환의 발생율을 감소시키고 유방암을 예방하거나 그 예후를 개선시키기 위하여 권장되어 왔다. 이들 중에서 유방암과의 관계가 가장 불확실하다. Estrogen 또는 estrogen-progestin은 실질적으로 유방암의 발생율을 높일 수도 있는 것이다.

### 〈치료적 용도〉

\*안면홍조: 안면홍조--얼굴, 목, 가슴에 갑작스럽게 열감을 느끼는 것--는 폐경전후의 여성들이 가장 많이 호소하는 혈관운동계 증상으로 68~92%가 경험하고 있다. 병리적인 증상은 아니지만 오래 지속되면서 눈에 띄고 얼굴이 붉어지며 땀도 나고 종종 가슴도 뛰게 되는 이 증상은 신체적으로, 정서적으로 곤란한 일이 아닐 수 없다. Thompson과 그의 동료들은 안면홍조의 증상을 가진 90명의 여성중 68%가 식어도 하루에 한번씩 이 증상이 나타나며 21%는 몇 시간 간격으로 나타났다고 보고했다. 이 증상이 지속되는 평균 시간은 3.3분이었지만, 1시간까지 지속되기도 한다. 안면홍조와, 함께 나타나는 야간의 발한은 수면을 방해하기도 한다. 이러한 증상들은 폐경후 4~6년까지 나타날 수 있으며, 폐경이 되기 1년전부터 나타날 수도 있다. 안면홍조는 자연폐경보다는 수술에 의한 폐경시(예를 들면 양측성 난소절제술) 더 강하고 자주 나타나는데, 특히 수술후 첫 6개월 동안이 심하다.

안면홍조의 원인은 완전히 알려져 있지 않다. 이것은 시상하부의 신경전달물질의 변화, 주로 dopamine에 대한 norepinephrine 비율의 증가에 기인한다. 이것이 체온조절에 영향을 미쳐서 홍조가 나타나게 되는 것이다. 홍조가 나타나는 동안에는 다양한 신경내분비계의 변화를 관찰할 수 있는데, 가장 눈에 띄는 것이 LH(Luteinizing Hormone)이 맥동적으로 분비되는 것이다. LH-releasing factor agonist가 LH 수준을 감소시키기는 하지만 그것에 의한 LH 억제제가 안면홍조를 완화시켜 주지는 않으므로, 분비의 증가는 신경전달물질의 변화에 대한 반응일 뿐이며 안면홍조의 원인은 아니라고 추정된다.

Estrogen과 안면홍조 사이의 관계는 알려져 있지 않다. Estrogen수준이 낮은 남성이나 소녀들이 이러한 증상을 경험하는 것은 아니므로, estrogen 수준이 낮다는 것은 estrogen

withdrawal보다는 관련성이 적은 것 같다. 또한 폐경후기 여성에서 볼 수 있는 낮은 estrogen 수준과 감소된 opioid 수준 사이에도 관계가 있는 것 같다. 신체내에서 분비되는 opioid의 감소는 안면홍조를 시작시키는 기전이 될 수도 있다.

안면홍조의 원인 특히 그 병인론에 대한 estrogen의 역할에 대해서 알려져 있지 않음에도 불구하고, 임상연구는 안면홍조를 완화시키는데 있어서 estrogen 보충요법의 효과를 명백히 보여주고 있다. 비록 연구들이 일반적으로 소규모이고 단기적인 것이기는 하지만, estrogen, progestin, estrogen-progestin 병합요법에 대한 수많은 무작위 전향적 연구에 따르면, 이러한 호르몬들이 위약보다는 효과적이며, progestin 단독요법은 estrogen이나 병합요법보다는 효과가 적지만 위약보다는 효과가 낫다는 것이 밝혀졌다. 이러한 연구들은 주관적인 증상과 함께 객관적인 증상(예를 들면 손가락의 온도)을 사정하면서 전향적이고 무작위적이며 이중차단법을 사용하였다. 호르몬의 보충은 자연폐경과 수술에 의한 폐경 모두에 효과적인 것이 밝혀졌다. 여러 연구자들이 crossover design을 사용했는데 이것은 환자가 자신의 대조군으로도 사용되는 것으로서 일정 기간 동안은 약을 복용하고 다른 기간에는 위약을 사용하는 방법이다. 이때 연구자와 대상자는 모두 언제 위약이 투여되었는지 모르게 한다. 이러한 연구들이 증상을 감소시키고 어떤 경우에는 증상을 악화시키는 estrogen과 estrogen-progestin병용요법의 효과에 대한 가장 믿음만한 결과를 제시해 주는 것이다.

연구자들은 안면홍조를 완화시키기 위해서 호르몬이나 호르몬이 아닌 다른 여러가지 치료 방법을 사용해 보았다. 이것은 이전에 알려진 상관성이 있을 것으로 추측되는 신경전달물질이나 신경내분비계의 변화에 근거를 둔 것이다.

1960년대에는 안면홍조를 치료하기 위하여 phenobarbital에 ergotamine tartrate, belladonna등을 추가하거나 추가하지 않고 사용해서

연구하였다. 이중차단, 무작위, 전향적 연구에서 비록 66~82%의 여성만이 완화를 경험하기는 했으나 병용요법이 효과적이라는 것이 알려졌다. 물론 phenobarbital의 사용이 심각한 장애를 제기하였고 이것이 ERT나 HRT로 대치되었다.

특히 estrogen이 끊기인 경우에는 progestin 단독요법이 연구되었다. 한달에 한번씩 depomedroxyprogesterone acetate(DMPA 또는 Depo-Provera)를 주사하는 것과 위약과의 차이를 비교하는 무작위 할당 이중차단 연구에서, 실험군에서는 89.5%가 그리고 대조군에서는 25%가 증상이 완화되었다. 연구참여자의 5~43%에서 부작용이 나타났는데 부정출혈, 일시적 우울증, 두통, 질진조등이다. 이 연구는 progestin 요법과 estrogen을 비교하지는 않았는데, 그 이유는 참여자들이 ERT 끊기자이거나 이전에 estrogen으로 실패한 사람들이었기 때문이다. Albrecht와 그 동료들은 구강용 medroxy-progesterone acetate(Provera)를 연구하여 이것이 홍조를 완화시키는데 효과가 있다는 것을 발견하였다. 그들은 또한 적기는 하지만 위약이 약간 중요한 효과를 가지고 있다는 것을 발견했으나, 장기간의 연구에서는 이 효과가 지속되지 못하리라고 가정했다.

Androgen 요법도 또한 연구되었다. Sherwin과 Gelfand는 수술로 폐경을 맞은 여성들을 대상으로 하여 testosterone을 estrogen 단독 또는 estrogen-progestin 병용요법과 비교하였다. Testosterone은 안면홍조를 완화시키는데는 효과가 없었다.

몇가지의 항고혈압 제제들이 안면홍조 완화를 위하여 고려의 대상이 되었었다. 수많은 연구자들이 alpha-adrenergic agonist인 clonidine을 주목하였다. 결과들이 상충되었다. 예를 들면 Laufer등은 안면홍조의 빈도를 감소시키는데 위약보다는 clonidine이 더 효과적이라는 것을 발견했다. 그러나 빈도감소의 평균 비율은 46%였고 대상자 10명중 4명이 그 약의 부작용 때문에 치료를 중단하였다. 이런 부작용에는 피로, 오심, 두통, 불안정들이 있

다. Clayden과 그 동료들은 안면홍조를 조절하는데 clonidine이 위약보다는 효과적이라는 것을 발견했지만, 그들의 위약 효과도 강했다. 이 crossover study에서는 100명중 4명만이 부작용 때문에 치료를 중단했다. 그러나 crossover design을 사용한 또 다른 이중차단 연구에서는 연구자들이 clonidine이 위약보다 효과적이라는 결과를 얻지 못했다. Beta-adrenergic blocker인 propranolol 역시 전향적 이중차단 무작위 연구에서 사용되었는데, 물론증이나 심계항진등의 다른 증상들과 안면홍조를 완화시키는데 있어서 위약보다 더 효과가 크지는 않았다.

여러가지 dopamine agonist와 antagonist들이 다양한 정도로 안면홍조를 완화시키는 것이 밝혀졌다. 그들의 효과에 대한 가설은 이러한 약들이 dopamine과 opioid활동을 대치하거나 재개시켜준다는 것인데, dopamine이나 opioid의 감소는 안면홍조의 직접적인 원인이거나 그에 영향을 미친다는 것이다. 비록 bromocriptine과 같은 이러한 약들이 부작용이 없지는 않지만 더 이상의 연구들도 해 볼 필요가 있다.

어떤 인구에서는 opiate receptor antagonist인 Naloxone(Narcan)을 정맥주사하면 안면홍조를 완화시킨다는 결과도 있고 다른 연구에서는 그렇지 않다는 것도 있다. 이러한 불합리한 치료는 그것이 효과적이라고 하여도 실질적이지 못하다.

Vit E도 연구대상이 되었는데 현재까지는 효과가 없는 것으로 나타났지만, 이것은 비교적 무해한 치료방법이므로 계속 연구되어도 좋을 것이다. 비록 연구 결과는 아니지만 인삼도 안면홍조 완화에 도움이 된다는 보고가 있다. 여성은 혈압상승의 우려가 있기 때문에 장기간 다량을 복용하는 것은 삼가야 한다.

결론을 말하자면, 어떠한 치료법도 안면홍조의 빈도나 강도를 감소시키는데 있어서 ERT나 HRT만큼의 효과가 없었다. 현재까지 연구된 수많은 치료법들이 상당한 부작용도 가지고 있다. 안면홍조를 위하여 HRT가 처방

되는지의 여부는 그 여성이 증상에 의하여 어느 정도나 곤란을 겪고 있는지에 달려있다. 이것은 홍조가 나타나는 빈도와 강도, 그것이 수면을 방해하는지의 여부, 여성의 활동 양상, 그리고 그녀의 가족과 동료들의 지지여부에 영향을 받는다. HRT를 하지 않으려고 하는 여성에게는 여러 겹의 옷을 입도록 권하고 안면홍조가 평생 지속되는 증상은 아니라는 것을 확신시켜 준다. 그러나 그 문제점이 얼마나 지속될 것인지는 예측할 수 없다. 증상 완화를 위하여 사용되는 HRT는 단지 그것만을 위해서라면 단기간에 끝날 수 있다. Estrogen을 갑작스럽게 끊음으로 해서 생기는 홍조를 피하기 위해서는 HRT를 서서히 줄여나가도록 한다. 증상이 일단 더 이상 발생하지 않으면 치료를 완전히 중지할 수 있다.

**\* 질과 요도의 변화/성교곤란증/위축성 질염 :** 비록 폐경후에 나타나는 질 내부의 변화가 정상적인 노화과정중의 일부이기는 하지만, 이러한 것들을 통칭해서 질 "위축"이라고 부른다. 질점막이 얇아지고, 질추벽이 사라지며, 실벽은 글라이코겐 생산이 감소되고 질내의 산도가 알칼리성으로 기울어짐에 따라서 점점 더 약해진다. 질의 윤활과 순화 혈액량도 감소한다. 이러한 변화 때문에 성교곤란증, 자극, 소양증, 출혈, 그리고 잦은 감염등이 초래된다. 수백명의 여성을 수년간 연구한 결과에 의하면, 폐경전 후기의 여성중 25%가 성교시에 적어도 50%의 윤활액 감소를 보고하고 있다.

요도도 역시 폐경후기의 변화를 겪는다. 방광염과 요도염의 증상이 나타나며 여성들은 치골미끌근의 근육력이 약화되면서 긴장성 요실급을 경험하기도 한다.

질 의 증상들을 완화시키기 위해서 estrogen이 최초로 사용된 것은 1935년이다. 이러한 증상들은 질을 통한 ERT나 전신적인 ERT에 반응을 보였지만, 전신적인 치료시에는 치료를 시작한지 12~18개월까지는 효과를 볼 수 없었다. 질을 통한 estrogen의 투여는 전신적으로 흡수가 잘 되었지만, 아주 적은 용량(0.

3 mg이하의 conjugated estrogen)에서는 흡수가 감소되었다. 질의 변화는 estrogen을 함유한 cream을 0.1 mg의 작은 용량이라도 매일 국소적으로 도포하면 반응을 보였다. 요도증상들도 estrogen의 구강투여에 반응을 보였다.

Estrogen을 끊으면 질과 요도증상들이 재발할 수 있다. 비노생식기 계통의 증상을 치료하려면 장기간 또는 일생 동안 치료가 필요하기도 하다.

질진조를 치료하는 자가요법에는 다양한 수용성 윤활제(약국에서 구입이 가능)를 사용하고, 윤활액이 충분히 분비될 수 있도록 전희를 충분히 하고, 여성상위 체위를 이용하여 삽입의 깊이나 속도를 여성이 조절할 수 있도록 하며, 지속적인 성교와 자위를 통하여 적극적인 성생활을 지속하는 것 등이다. 근육의 긴장력을 유지하고 긴장성 요실급을 예방하거나 치료하기 위하여 일생 동안 매일 반복적으로 kegal exercise를 하는 것도 권장만 하다.

**\* 기타 신체 증상/피부와 구강내 점막의 변화 :** 노화과정의 일부로서 나타나는 피부의 변화에는 색소의 과다침착 또는 과소침착, 상피와 진피층의 얇아짐, 탄력성 소실, 피지선과 한선 활동의 저하, 세운변화에 대한 인내력 감소 등이다. 이것은 estrogen 생산이 저하되는 것과 관련이 있는데, 그 이유는 estrogen 수용기가 피부 특히 얼굴 피부에서 발견되기 때문이다.

그러나 외부에서 투여하는 호르몬과 얼굴 피부 탄력성 증가 사이의 관계는 명확하지 않다. 문헌에서는 상반되는 보고들이 발견되는데, 그러나 수술에 의한 폐경을 겪는 여성에 있어서는 weak estrogen이 피부 두께에 좋은 효과를 갖고 있는 것이 분명하며, 반면에 strong estrogen은 역효과까지 나타낼 수 있다. Estrogen이 정상적인 노화과정을 감퇴시킨다는 보고는 볼 수 없었다.

피부변화는 흡연, 일광에의 노출, 영양부족 등에 의하여 나쁜 영향을 받을 수 있다. 이러한 가능성이 있는 여성들은 관련 요인들에 관하여 상담을 받아야 한다.

이것은 질에서와 비슷한 위축현상을 보인다. 구강 건조, 식욕 감퇴, 타액분비 감소, 치아 우식증 증가, 그리고 불니가 잘 고정이 안 되는 것 등이 보고되고 있다. 그러나 잇몸 마사지시에 estrogen cream을 사용하는 것과 위약을 사용하는 것 사이의 차이를 연구한 결과에 의하면 둘 사이의 효과는 차이가 없었다.

\*정서적 증상/불면증, 우울증, 불안, 기분 변화, 불안정, 집중력 저하: 정서적 증상들이 어느 정도나 폐경기 전후의 호르몬 변화에 기인하는지는 분명하지 않다. 이러한 폐경과 관련된 수많은 정서적 변화들은 그러한 가정의 타당성에 대한 객관적인 사정없이 그냥 가정되어 왔다. 연구자들은 폐경과 관련된 정서적 증상들의 존재를 밝혀내고 그들의 정도를 평가하기 위해서는 여러 집단의 여성들을 폐경 전과 폐경 후에 지속적으로 연구해야 할 것이다. 비록 역학적 문헌에 대한 한 고찰에서 불안, 불안정, 우울, 사회적응력 저하 등과 같은 정서적 변화의 빈도가 폐경기를 전후하여 전반적으로 증가한다는 것을 밝혔지만, 그 저자도 이러한 정서적 증상들에 대한 정신사회적 스트레스, 사회적 수준 그리고 문화 등의 영향 가능성을 인정하고 있었다. 폐경과 정서적 증상들 사이의 생물적 관련성에 대한 지지는 estrogen이 catecholamine 수준과 신체내에서 분비되는 opiate에 영향을 미친다는 증거로부터 찾을 수 있다. 그러나 현재의 지식을 가지고는 정서적 증상들에 대한 생화학적, 정신적, 사회적, 문화적 원인들을 구분할 수 없으며, 개개 요인들의 상대적인 기여도 또한 사정할 수 없다.

그럼에도 불구하고 위약을 사용한 대조군을 가진 어떤 연구에서는 ERT나 HRT를 사용해서 불면증, 경한 우울증, 불안, 불안정, 전반적인 안녕감등의 증진을 보여주고 있다. 여기에는 무작위화나 crossover 이중차단 전향적 연구등이 포함되지만, 연구방법이나 연구결과가 일관성이 없었고, 모든 연구자들이 정서적 증상의 감소가 어느정도까지 안면홍조의 완화와 관련이 있는지를 보고하고 있지는 않았다. 예

를 들면 Thompson과 Oswald는 estrogen 치료로 불면증이 치료되는 것을 발견했지만, 정서적 증상들은 위약보다 estrogen에 의해서 더 효과를 보지는 않았다. 16명을 대상으로 실시한 이중차단 crossover study에 의하면 estrogen은 위약과 비교해 보았을 때 잠드는 시간을 단축시키고 REM sleep을 증가시키고 있었다. Estrogen은 또한 홍조를 감소시켰지만, 한밤중에 생기는 안면홍조가 완화됨에 의해서 수면에 얼마나 좋은 영향을 주는지에 대한 평가는 제시되어 있지 않았다. 같은 연구에서 여성에 대한 정신과 심사를 실시했는데, 그들이 estrogen을 복용할 때는 “외부에 대한 공격성”은 줄어드는 반면 “내부로 향한 적개감”은 늘어난다고 보고하고 있었다. 이것이 타당한 결과라고 가정할 때, 이것이 좋은 효과인지는 심각하게 의문해 보아야 한다.

위약군과 미치로군을 포함해서 양측성 난소 절제술을 받은 43명의 여성을 대상으로 한 controlled crossover study의 결과를 보면, estrogen 단독요법만으로는 정서적 증상등에 영향을 미치지 않지만 testosterone과 병용했을 때 안녕감, 에너지 수준, 식욕의 변화가 관찰되었다. 실제적으로 testosterone 단독 투여만으로도 효과는 있다. 이 연구의 저자는 androgen이 동화작용과 에너지를 공급하는 성질이 있다고 가정하고 있었다. 그러나 그들은 testosterone이 안면홍조를 완화시키는데는 효과가 없다는 것을 지적하고, 난소절제술을 받은 여성에게 증상의 완화를 위해서는 estrogen-androgen 병용요법을 권하고 있다. 비록 자연 폐경을 겪는 여성에 대한 연구는 실시되지 않았지만, 수술에 의해서 유도된 폐경의 경우가 아니면 testosterone의 수준은 저하되지 않기 때문에 이 치료법이 효과가 있을 것 같지는 않다.

연구자들은 이미 있었던 심각한 정신과적 질환에 대하여 estrogen이 효과를 나타내지는 못할 것이라는 데에 동의한다. 재미있는 것은 우울증, 정서적 불안정, 성욕감퇴, 피로, 수면장애, 집중력 장애 등과 같은 정서적 증상들

이 외부에서 투여하는 estrogen의 사용과 관련이 있다는 것이다. 이것은 tryptophan 대사산물, 특히 xanthurenic acid 분비증가에 의해서 estrogen 사용자에게 vitamin B<sub>6</sub> 결핍증이 초래되기 때문이다. ERT를 할 때는 특히 장기간 사용할 때는 vitamin B<sub>6</sub> 보충이 필요하다.

폐경과 관련된 정서적 증상을 호소하는 여성에 있어서는 그것이 신체적 변화에 의해서 초래된 것이든지 삶의 형태, 사회, 문화에 의해 초래된 것이든지간에, 적극적이고 만족스러운 생활방식을 개발하고 유지시키는 것이 그들이 불구의 상태로 되는 것을 방지하는 가장 좋은 방법이다. 여성건강관리자는 정서적 지지를 해주고, 여성과 함께 정서적 문제에 대하여 의논할 기회를 제공하며, 가족들을 치료 기간에 초대하고(물론 환자의 허락하에), 필요하면 좀 더 전문적인 치료기관에 의뢰할 수 있다. 개별적 치료, 가족치료, 집단치료를 실시할 수 있다. 여성지지단체에의 참여는 귀중한 자가치료법이 될 수 있다. 임상가는 이러한 집단을 형성하는데 도움을 줄 수 있다.

\*성욕의 변화: 연구에 의하면 나이 든 여성들의 성반응주기의 변화를 볼 수 있다. 질의 윤활 속도가 느려져서 몇 분이나 걸린다. 음순의 팽창과 음핵의 발기가 감소되며 오르가슴이 짧고 사궁수축의 횟수가 줄어든다. 그러나 이러한 변화는 월경전후기를 통하여 성생활을 지속한 여성들에서는 적게 나타난다.

노화과정에서 따른 성욕의 감퇴는 양성에서 모두 나타난다. 질의 변화에 의해서 초래되는 성교곤란증과는 별개로 폐경과 함께 나타나는 성욕의 감퇴 현상 여부는 해결되지 않은 또 다른 문제이다. 적어도 하나 이상의 전향적 무작위 연구에서 ERT는(HRT는 아님) 난소절제술후에 성욕, 성교의 즐거움, 그리고 오르가슴의 횟수에 좋은 효과를 나타내는 것으로 밝혀졌다. 그러나 다른 연구에서는 자연폐경을 경험한 40명의 여성에서 ERT와 HRT가 모두 성행동과 각성에 영향을 미치지 않는 것으로

나타났다. Androgen을 병용한 경우에만 성생활에 영향을 미쳤는데, 이것은 자위의 횟수와 즐거움을 증가시켰다. 그러나 호르몬을 사용할 다른 이유가 없는 한 성욕감퇴를 교정하기 위해서 호르몬을 처방할만한 충분한 근거가 없다.

여성역할에 대한 고정관념과 사회적, 문화적 태도가 일생중에서 이 시기의 성욕을 감퇴시키거나 증진시키는데 중요한 요인이 될 수 있다. 아마도 호르몬보다 더 중요한 것은 여성의 성적 필요성과 욕구에 대해서 인정해 주고 민감하게 받아들이며, 배우자 사이에서 솔직한 의견교환을 하고, 전화와 성적흥분을 위하여 충분한 시간을 할애하고, 양쪽 배우자 모두 질병을 치료하는 것이라고 할 수 있다. 또한 비슷한 사람끼리의 지지집단이 치료에 도움이 된다.

#### (예방약으로서의 estrogen)

\*골다공증(Osteoporosis): 골다공증은 일정부피내의 골조직 속에 포함된 뼈의 무기질과 기질의 양이 감소되는 것으로 정의할 수 있으며 골절의 위험이 수반된다. 뼈에서 무기질이 빠져 나가는 정도는 폐경후에 극적으로 증가해서, 폐경후 약 5~10년 동안 매년 1.0%의 골손실이 있게 된다.

골다공증은 노년층의 발구와 사망의 중요한 원인이 된다. 65세 이상된 여성중 약 1/3이 골절로 고통을 받고 있다. 골반골절상을 입은 사람중의 12~20%가 골절후 4개월 이내에 사망하며, 생존자중의 반이 nursing home에서 치료를 받게 된다.

Estrogen수준 저하를 포함한 수많은 요인들이 골다공증의 진행을 촉진시킨다. 알려진 위험요인들에는 키가 작고 마르고 가족력이 있는 경우, 흡연, 조기폐경(수술로 유발된 폐경도 포함), 전생애를 통해서 칼슘 섭취가 적은 경우, 술, 카페인, 단백질의 섭취가 과다한 경우, 앉아있는 시간이 긴 생활방식, glucocorticoid와 항경련제등과 같은 약물의 복용, 특정한 질환(갑상성 기능항진증, Cushing's syndrome,

반신마비, 류마치스성 관절염, 만성 폐쇄성 폐질환등), 위절제술을 받은 경우등이 포함된다. 이 질병은 흑인 여성에서는 흔하지 않다.

Estrogen 감소와 골손실 사이의 관계는 명확하지 않다. 최근까지 골세포에는 estrogen receptor가 없는 것으로 알려져 있었다. 따라서 연구자들은 골대사에 대해서 estrogen의 간접효과를 가정하고 있는데, 아마도 parathyroid hormone과 calcitonin의 효과에 의한 것으로 추정된다. 그러나 좀 더 민감한 분석방법의 개발에 의해서 estrogen receptor가 쥐의 골세포와 인간의 osteosarcoma cell에서 발견되었는데, 이것은 정상 osteoblast cell과 유사하며 이것에 의해서 estrogen이 osteoblast에 대해서 직접 영향을 미치리라는 이론을 주장하게 되었다.

호르몬 요법은 골다공증을 효과적으로 예방해 준다. Case-control study뿐만 아니라 여성을 거의 10년간 연구한 수많은 전향적 무작위 대조군 이중차단 연구에 의해서 예방적 효과가 밝혀졌다. 용량과 관련된 반응에 대한 연구결과가 이러한 주장을 더욱 확고하게 해준다. Estrogen 단독 사용보다는 progesterone 제제를 추가하는 것이 효과가 같거나 효과를 증대시킨다. Progestin 역시 그 자체가 방어적이다.

골다공증에 대한 예방으로서의 ERT나 HRT의 가치는 위험요인에 따라서 달라지는데, 흡연을 약간 하는 사람에서 효과가 가장 크고 심한 흡연자나 흡연을 하지 않는 사람에게서는 효과가 거의 없다. 모든 연구는 백인 여성을 대상으로 한 것이다. 흑인 여성들은 골다공증 발생율이 상당히 낮다. 흑인에 대한 호르몬 요법의 효과는 확인할 수 없다.

몇몇 연구는 폐경 여성에 대한 estrogen과 칼슘 보충을 비교하고 있다. Estrogen이 골다공증 예방에 더 효과적이나 칼슘도 역시 효과가 있으며 estrogen의 효과를 상승시키는 것으로 보인다. 그러나 아토키부터 칼슘을 적절히 섭취하거나 지나친 음주와 흡연을 피하고 지속적인 운동을 하는 것과 같은 일생을 통한

위험요인 감소행위와 HRT를 비교하는 장기간의 연구는 실시된 것이 없다.

골다공증 예방을 위하여 estrogen이나 estrogen-progestin 요법을 사용하는데는 몇가지의 문점이 남아있다 :

1) 만약 뼈에서 급격히 무기질이 빠져 나가기 시작한 후에, 예를 들면 폐경이 되고 몇년이 지난 후에도 호르몬 요법이 효과적일 것인가?

2) 호르몬 요법을 중지하고 난 후에도 방어적인 효과는 지속될 것인가 아니면 폐경 직후에 볼 수 있는 것 만큼의 또는 그보다 더 상승적인 골손실 효과가 있을 것인가?

Aitken 등은 난소절제술후 3년후에 estrogen으로 치료한 경우에는 효과가 있었지만 난소절제술후 6년이상이 경과한 후에 치료를 시작한 여성에서는 효과가 없는 것을 발견하였다. Lindsay와 그의 동료들은 난소절제술을 받고 나서 3~6년이 지난 후에 치료를 시작했을 때 치료후 3년 동안에 뼈의 무기질이 증가하는 것을 발견하였으나, 이 여성들에서 치료 시작후 3년이 지난 뒤에는 더 이상의 무기질 증가를 볼 수 없었으며 위약 치료군에서와 같이 뼈가 손실되지 않았다. 이 연구들은 치료를 늦추었을 때의 장점을 입증해 주고 있다.

두번째 질문에 대해서는 답변들이 상충되고 있다. Lindsay와 그의 동료들은 estrogen 치료 중지후 직어도 1년 이내에 연평균 2.5% 정도의 비정상적인 골손실을 발견하였으나, Christiansen 등은 HRT 치료 중지후의 골손실이 위약 치료군의 골손실과 비슷하다는 결론을 내렸다. 단기간의 치료를 실시한 후자의 연구결과는 추적에 의한 좋은 효과를 입증해 주고 있다. 골다공증 예방을 위해서 ERT나 HRT를 얼마 동안이나 지속시켜야 할 것인가 하는 질문에 대해서는 확정적인 답이 없다. 폐경후 급작스러운 골손실이 초래되는 기간을 위해서 최소한 10년에서부터 평생 동안의 치료까지 권장되고 있다.

골다공증 예방을 위하여 식사나 영양제를 복용해서 칼슘을 보충하는 방법 외에 체중부

과 운동이나 인, 단백질, 염분 섭취를 절제하는 방법이 있다. Sodium fluoride를 예방 요법으로 연구해 왔으나, 치료를 중단해야 할만한 부작용이 흔하게 나타났으며, 칼슘을 같이 섭취하지 않는 한 fluoride는 골무기질화 과정을 파괴시킬 가능성도 있다. Vitamin D는 효과가 없으며 노년층이나 햇빛을 쬐지 못할 정도로 같아서 지내야 하는 불구자의 경우를 제외하고는 칼슘 보충시에 추가할 필요가 없다.

\*심맥관계 질환: 심맥관계 질환(Cardiovascular disease: CVD)은 남성보다 여성에서 발생율이 낮다. 그러나 50세가 넘은 경우에는 양성간의 차이가 좁혀진다는 사실은 CVD에 대한 estrogen의 방이 효과적 나타내 준다. CVD에 대한 ERT의 효과가 HRT의 효과보다 더 많이 연구되어졌다. 이것은 2가지 방법에 의하여 연구되었는데, 사용자와 비사용자 사이의 발생을 차이를 관찰하는 방법과 혈압, 응고인자, 지방과 탄수화물 대사같은 CVD 위험요인에 대한 호르몬의 효과를 관찰하는 방법이다. 자료들은 CVD 예방에 대한 ERT의 효과는 지지하고 있지만 HRT에 대해서는 결정적인 것이 없다. 또한 estrogen과 CVD에 대한 소수의 연구만이 전향적인 것이며, 결론을 내린 대부분의 근거들은 후향적인 case-control study에 의한 것이다. 3개의 전향적인 연구중에서 단지하나만이 무작위화를 실시하였다. 84명의 여성을 짝짓기하여 계속 관찰한 이 소규모의 연구는 치료군과 비치료군 사이의 myocardial infarction(MI) 발생비율이 비슷하다는 것을 발견하였다.

또 다른 전향적인 연구에 의하면 난소절제술을 받은 후 ERT를 하는 1,016명의 여성을 관찰한 결과, 주로 심장마비와 암으로 인한 사망율의 감소로 사망숫자가 예상했던 것보다 줄어들었음을 발견하였다. 이 연구는 무작위화도 실시하지 않았고 대조군도 없었으므로 결과는 주의해서 해석해야 한다.

1985년에 폐경후의 32,317명의 여성간호사를 대상으로 10년간의 전향적인 연구를 실시한 결과가 발표되었다. 무작위화를 실시하지

않고 비실험 연구인 이 연구는 흡연, 고혈압, 당뇨, cholesterol 수준증가, 가족력, 과거의 폐임의 사용경력등과 같은 또 다른 위험요인들을 조절하였다. 연구자들은 폐경후 호르몬을 사용한 경우와 사용하지 않은 경우에서 연령을 조절했을 때, 치명적 그리고 비치명적 MI의 상대적 비율이 0.5인 것을 발견하였다. 대부분의 여성들은 progestin을 뺀 conjugated estrogen을 사용했었다.

Framingham의 연구를 포함한 몇몇 다른 연구들은 이 결과를 지지하지 않았다. 예를 들면 Framingham의 연구는 estrogen 사용자에서 MI의 발생 비율이 높았다고 보고하고 있다.

몇가지의 후향적인 case-control study에서는 ERT를 실시한 여성에서 CVD나 심장질환에 의한 사망율이 감소한 것을 발견하였다. 그러나 Jick등은 흡연을 하는 estrogen 사용자에서 CVD의 발생위험이 높아진 것을 발견하였는데, 그들의 대상자수는 적었으며(107명의 여성), 그들중 9명만이 estrogen 사용자였다. 몇몇의 다른 case-control study에서는 estrogen 사용과 MI 사이에 어떠한 관계도 - 좋은 효과나 나쁜 효과 - 발견하지 못했다.

부현에 대한 상세한 고찰에서 Bush와 Barrett-Connor는 난소절제술을 한 여성에서 ERT의 사용은 CVD 방어에 명백히 좋은 효과가 있으며 그 효과는 lipid/lipoprotein에 대한 좋은 영향 때문일 것이라고 결론을 내렸다. 폐경후 치료에서 천연 estrogen의 사용은 high-density lipoprotein(HDL)의 수준을 높여주고 low density lipoprotein(LDL)의 수준을 낮춰주어서 lipid의 전반적인 상태를 양호하게 촉진시켜 준다.

혈압, 응고인자, 탄수화물대사등과 같은 앞서 언급한 위험요인들에 대한 연구는 일관되지 않은 결과를 보여주고 있어서 해석하기가 어렵다. 예를 들면 혈압에 대한 연구는 혈압에 대한 ERT의 유의한 효과를 발견하지 못했거나, ERT시에 혈압이 낮거나 높게 나타났다. 탄수화물대사에 대한 연구도 역시 상충되어서 관계가 없다거나 좋은 영향을 준다거나 나쁜

영향을 준다고 나와있다. 명백히 밝혀진 것은 아니지만 용량과 관련된 효과가 있었을 것으로 추정된다. 폐경후 호르몬의 사용과 응고인자와의 관계를 밝힌 연구는 극소수이다. 응고의 복잡성과 혈전형성에 영향을 미치는 수많은 요인들 때문에 이 분야의 연구는 난항이 예상된다. 비록 몇몇 연구가 응고에 대하여 나쁜 영향이 없다는 것을 밝히고는 있지만 응고에 대한 ERT나 HRT의 어떠한 효과에 대해서도 확정적인 결론을 내릴 수는 없다. 심부정맥 혈전증이나 뇌졸중의 병력은 폐경후 HRT의 금기로 고려될 수 있다.

CVD에 대한 estrogen의 좋은 영향은 대부분 그것이 LDL을 낮춰준다는데 있는 것같고, 자궁이 손상되지 않은 여성은 누구라도 자궁내막암 발생위험증가를 피하기 위하여 병용요법이 권장되고 있기 때문에 lipids/lipoproteins에 대한 HRT의 progestin의 효과는 어려운 문제이다. 이것은 현재까지는 해결되지 않고 있다.

표 1은 lipid 수준에 대한 progestin의 영향에 관한 문헌을 요약한 것이다. 다양한 종류의 progestin이 연구의 대상이 되었다. 연구자들은 HDL, LDL, HDL의 단편을 포함한 여러 가지 변수들에 관하여 연구를 실시하였다. 전체적인 cholesterol 수준만 제한해서 관찰한 연구들은 제외시켰는데, 그 이유는 그러한 것이 가치가 있을지가 의심스러웠기 때문이다. 또한 피임 목적으로 호르몬을 사용한 전체적 또는 부분적 연구들도 제외시켰다. 어떤 연구들은 부정적인 효과가 있다는 부분에도 나오고 아무런 효과도 없다는 부분에서도 나오는데, 그러한 것들은 한가지 이상의 progestin 또는 천연 progesterone을 사용했거나 결과가 다르게 나온 경우이다. 지방대사에 estrogen 단독요법보다 progestin이 더 효과가 있다고 한 연구는 없었다. 하나의 연구가 estrogen progestin, estrogen-progestin 사용자에서 lipid profile에 대한 좋은 효과를 밝히고 있었다. 그러나 이 연구의 대상자수는 적었고, progestin의 종류가 명시되어 있지 않았으며, progestin

과 estrogen의 상대적인 기여도를 분리해서 평가할 수 없도록 모든 호르몬 사용자들 한꺼번에 분석하고 있었다.

Lipid에 대한 progestin의 효과는 명백히 밝혀야 할 문제로 남아있다. 전향적이고 장기적이며 무작위로 실시한 연구가 없기 때문에 확실한 결론을 내릴 수가 없다. 사용된 progestin의 종류는 HDL에 대한 그 효과에 유의한 의미가 있는 것으로 추정된다. Androgen과 비슷한 성질을 가진 합성 19-norethisterone derivatives는 특히 혈청 lipid에 나쁜 영향을 미치고 있다. 천연 progesterone은 이러한 효과가 없는 것으로 가정된다. 천연 progesterone은 생체에서는 구하기가 힘들고 이러한 형태로 섭취되었을 때 분해속도가 너무 빠르기 때문에 구강용으로는 사용되지 않았었다. 미세화된 형태의 천연 progesterone을 사용한 연구에 의하면 이것이 합성제보다 구강으로 섭취가 더 잘 되고 부작용도 적다고 보고하고 있다. 이것도 추후의 연구가 필요한 부분이다.

모든 여성들은 CVD 위험요인을 감소시키는 활동에 대한 상담을 받아야 한다. 여기에는 체중감소, 흡연량을 줄이거나 금연하는 것, cholesterol과 지방이 적으며 섬유소가 많은 음식의 섭취, 지속적인 에어로빅 운동, 스트레스의 해소 등이 포함된다.

\*유방암: HRT가 방어해 줄 수 있는 질병 중의 하나로 유방암이 포함되는 이유는 이러한 결론을 내리고 있는 소수의 연구에서 찾아볼 수 있으며 특히 Georgia의 Medical College의 연구자인 Gambrell의 주장에서 찾아볼 수가 있다. 다른 연구들은 ERT나 HRT가 유방암에 영향이 없거나 나쁜 영향을 준다고 밝히고 있다. 좀 더 명확한 질문은 유방암의 증가된 위험율은 ERT, HRT 또는 병용요법에 영향을 받은 것인가이다.

표 2는 estrogen 또는 estrogen-progestin 병용요법과 유방암과의 관계를 연구한 결과들을 요약해 놓은 것이다. 이 표는 호르몬과 유방암이 관계가 없다는 것을 나타낸 결과, 질병 위험율에 대한 방어적인 효과의 가능성을 나

타낸 결과, 질병예후에 한 호르몬의 좋은 효과를 나타낸 결과, 질병위험율에 대한 호르몬의 나쁜 효과를 나타낸 결과등이 요약되어 있다. 이 연구들중 몇가지는 좀 더 자세히 고찰해 볼 필요가 있다.

Estrogen-progestin 병용요법이 유방암에 대한 방어효과에 있다는 Gambrell의 결론은 전향적인 연구와 후향적인 연구 양측에서 나온 것이기는 하지만 그의 연구에는 중대한 결함이 있다. 그의 전향적인 연구는 무작위화가 실시되지 않고 있다. 호르몬치료를 받은 여성들은 비치료군보다 젊었으며 따라서 호르몬을 쓰지 않은 여성들보다 유방암의 위험율이 낮을 수 있다. 또한 그가 수년에 걸친 많은 여성에 대한 결과를 보고하고 있지만, 그의 연구는 유방암이 발전될 잠재기를 경과하기에는 너무 짧다. 잠재기에 대한 의문은 Nachtigall 등의 10년간에 걸친 연구에도 적용될 수 있는데, 이 연구에서는 치료를 받은 여성보다 치료를 받지 않은 여성에서 유방암 발생율이 더 높았음을 보고하고 있다. HRT를 사용한 여성중 유방암에 걸린 경우 생존기간이 더 길었다는 Gambrell의 연구는, 관리를 받았거나 발견이 된 편차를 고려하지 않고 있다. 이것은 치료를 받은 여성들은 치료자들이 더 많이 돌보았으며 따라서 질병이 발전되는 초기에 진단을 받았을 가능성이 크다는 것을 의미한다. 이것은 Bergkvist와 그의 동료들이 예후에 관하여 실시한 연구의 경우에서도 마찬가지이다.

1984년 JAMA에 발견된 Kaufman등의 연구결과가 좀 더 일반적으로 받아들여지는데, 이것은 ERT와 유방암 사이에는 관련이 없다는 것이다. 실제로 JAMA의 같은 판에 실린 논설에서는 이 연구결과와 같이 서로 관련성이 없다는 축적된 증거들이 더 확증적이라고 하고 있다.

그러나 그 후의 논문들은 이러한 주장을 완전히 지지하고 있지는 않다. 1986년에 이탈리아에서 이 결과를 반박하는 논문이 발간되었다. 이 연구는 ERT를 하는 여성에서 유방암

발생율이 거의 2배이고 2년 이상 ERT를 할 경우에는 2배가 넘는다는 것을 보여주고 있다. 이 연구의 저자들은 이탈리아의 여성들은 미국 여성들보다 유방암발생율이 낮으며 외부에서 투여하는 estrogen보다 더 효과가 강한 내부에서 분비되는 estrogen 수준이 낮기 때문으로 가정할 수 있는 것 외에도 Kaufman 등의 연구와의 차이점을 설명할 수 없다고 밝히고 있다. 이것은 더 이상의 확인의 여지가 남아있다.

1989년에 스웨덴에서 실시된 대규모의 전향적 연구에 의하면 estradiol을 사용했을 경우 유방암 발생율이 약간 상승하고 있는 것을 보여주고 있다(그러나 이 나라에서 더 많이 사용되고 있는 conjugated estrogen에서는 그렇지 않다). 그러나 이 연구는 estrogen과 progestin 병용요법에서는 위험율이 증가한 것을 발견하였다. HRT를 한 여성은 그렇지 않은 여성과 4년후에 비교했을 때 4.4배의 위험율을 보였다. 이것은 심각한 문제점을 제기하는데, HRT 시에 progestin이 자궁내막암 발생을 방지하는 중요한 요인으로 고려되어 왔기 때문이다.

유방암과 HRT, ERT사이의 관계에 관한 일관성은 없지만 재미있는 결과로는 난소절제술을 한 후에 estrogen을 복용하는 여성에서의 유방암 발생위험율은 난소절제술은 했지만 ERT를 받지않은 여성보다 더 높은 것이다. 그러나 그들의 위험율은 난소절제술을 하지 않은 여성들보다 더 높지는 않다. 난소절제술이 유방암에 대한 방어요인으로 알려져 있기 때문에 이것은 외부에서 투여하는 estrogen이 그 방어적 효과를 없애는 것으로 설명할 수 있겠다.

모든 여성에게 유방암의 예방과 조기발견 방법에 관한 정보를 제공해 주어야 한다. 여기에는 동물성 지방이 적은 식이, 유방자가검진, 그리고 그들의 연령과 위험율에 맞는 mammography등이 포함된다.

## 기타 부작용과 금기증

Conjugated estrogen은 담낭질환의 발생증가와 관련이 있다. Estrogen을 사용하지 않는 여성들과 비교해 보았을 때 사용하는 여성들의 상대적 위험율은 2.5배였다. 따라서 담낭질환의 병력이 있는 경우에는 폐경후 estrogen 치료의 금기증이 된다. 생식기관암과 유방암에서 중앙발생 촉진자로서의 estrogen의 잠재성이 인정되기 때문에, 본인이나 또는 심지어는 가족중에서도 이러한 암의 병력이 있는 경우에는 estrogen 사용은 금기가 된다. 다른 금기증들은 문헌상에서 합의가 되어 있지 않다. 가능성이 있는 것으로서는 뇌졸중, 심장맥관계 질환, 심부정맥 혈전증, 표층 혈전성정맥염, 간질환, 심한 흡연자, 고혈압, 당뇨병, 자궁출혈이나 큰 섬유종, 고지질혈증, 전신적인 비만등이 있다.

## 결 론

폐경기 호르몬 보충요법에 대한 연구는 연구대상자를 치료군, 비치료군, 위약군에 무작위 할당된 전향적인 장기간의 연구 부족으로 결론을 얻기 힘들다. 따라서 치료의 효과에 대한 결론은 미약한데, 특히 연구결과가 상충되는 부분과 연구방법이 결점이 있는 경우에 그러하다. 다음과 같은 결론을 내릴 수가 있다:

1. ERT와 HRT의 적용은 환자의 요구, 필요성, 개별적인 증상, 위험요인들에 따라서 개별화되어야 한다. 자궁내막암, 골다공증, CVD, 유방암 등의 위험요인을 사정해야 한다.

2. 위약도 안면홍조에 약간의 좋은 효과를 나타내고는 있지만, ERT와 HRT는 둘 다 폐경전후기 안면홍조, 질과 요도의 위축성 변화에 효과적이다. 안면홍조를 완화시키기 위해서는 단기간의 치료가 일반적으로 효과적이며 점진적으로 용량을 줄일 것이 권장된다. 그리

나 비노생식기계의 문제점을 완화시키기 위해서는 장기간 또는 일생동안의 치료가 필요하기도 하다.

3. 위의 두가지 증상을 제외하고는 치료방법으로서의 ERT나 HRT의 사용은 지지받지 못하고 있다.

4. 자궁이 손상을 입지 않은 여성의 경우에는 자궁내막암을 예방하기 위하여 progesteron 제제가 추가되어야 한다.

5. ERT와 HRT는 둘 다 골다공증의 위험을 감소시킨다. 그러나 이 결과는 백인 여성에게만 제한된다. 마르고 흡연을 하는 백인 여성은 이 질병에 걸릴 위험이 제일 높으므로 난소절제술을 했을 경우 치료를 하기 전에 위험요인들에 대하여 사정을 해야한다. 비만한 여성에서의 유리한 점은 확정적인 결론을 내리기 어려우며 골다공증의 위험율은 흑인 여성에게서는 낮다. 골다공증의 예방을 위하여 적절한 기간이 얼마인지는 알려져 있지 않으나 적어도 10년 또는 평생이 될 수도 있다. 흡연, 음주, 카페인 섭취등 위험요인을 제한하고 체중부과운동을 실시하며 적절한 칼슘섭취를 유지하는 것등의 다른 생활양식을 취하는 것도 효과적이며, 일생동안 지속하도록 권장해야 한다.

6. ERT는 특히 난소절제술을 받은 여성에서 CVD를 예방해 줄 가능성이 있으나, 이것에 관하여 전향적으로 실시된 연구는 없다. HRT의 이점은 알려져 있지 않다. CVD 예방을 위한 호르몬 치료는 일생동안 지속된다. 여성이 체중감소나 유지, 영양섭취, 에어로빅 운동, 스트레스 감소, 금연등을 포함한 CVD 발병위험을 감소 행동들을 지속하도록 격려해 주어야 한다.

7. ERT는 두배까지는 아니더라도 유방암의 위험율을 증가시킬 수 있다. HRT는 아마 4배까지도 위험율을 증가시킬 것이다. 어느 정도까지 위험율이 증가되는가 하는 것은 추후의 연구가 필요하다.

<43페이지로 계속>