

폐경기 여성의 호르몬 대체요법

서울대학교 의과대학 산부인과학교실

이진용

Hormone Replacement Therapy in Postmenopausal Women

Jin Young Lee, M.D.

*Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine,
Seoul National University, Seoul, Korea*

서론

폐경기의 내분비학적 변화

폐경기(menopause)란 여성에 있어서 마지막 월경출현이 일어난 시기를 의미하나, 흔히 그 기간 전후의 갱년기(climacterum)까지를 포함하여 지칭되고 있다. 폐경은 50세 전후하여 발생하는데 이는 지역, 인종, 초경연령, 분만력 및 사회, 문화, 경제 상태 등에 의하여 약간의 차이는 있으나 대체로 이들과 무관하게 일정 연령에서 일어난다. 근래에 들어 의학 수준의 향상에 의하여 평균 수명이 늘어남에 따라 여성의 경우 일생의 1/3 이상의 기간을 폐경 상태로 지내게 되므로 폐경기 여성의 관리가 중요한 의학적 및 사회적 관심사로 등장하게 되었다. 과거 폐경기 여성에 있어 여성호르몬 투여는 안면홍조 등 estrogen의 저하에 의한 급성 증상의 치료시 단기간 소량투여를 원칙으로 행하여져 왔으나, 최근들어 폐경기 여성에 있어 주요한 이환 및 사망 질환인 골다공증 및 심혈관계 질환의 발생과 estrogen 결핍 상태의 연관 관계가 밝혀짐으로써 폐경기 여성에 있어 estrogen 투여에 의한 호르몬 대체요법(hormone replacement therapy)이 적극적으로 사용되고 있다.

폐경이란 여성에 있어 월경이 사라진다는 비교적 돌발적이고 순간적인 한 현상을 의미하지만 이 수년 전부터 난포의 소진으로 인한 일련의 육체적, 생리적, 정신적인 변화는 서서히 나타난다. 난포와 난자수의 감소 및 기능의 쇠퇴가 폐경기 전·후의 내분비학적 변화를 일으키는 주요한 인자로서 이에 의한 난포의 estrogen 및 inhibin 생산 감소에 대한 반응으로 혈중 성선자극호르몬 특히 난포자극호르몬(follicle-stimulating hormone: FSH)이 증가된다. 이러한 혈중 FSH의 증가가 갱년기에 있어 처음으로 나타나는 검사소견이다. 그리고 증가된 혈중 FSH에 의해 신속한 난포 성장이 유도되어 월경주기가 짧아지게 되며 이는 갱년기의 첫번째 임상증상이다. 이후 점차로 난포의 소실이 진행되어 혈중 estrogen 치가 점차로 감소됨에 따라 월경주기가 불규칙하게 되며 마침내는 폐경에 이르게 된다.

폐경후 여성에서 estrogen은 감소되어 있기는 하나 완전히 결여되어 있지는 않다. 폐경기 후 여성에 있어 주된 호르몬 생성 기관은 부신(adrenal gland)으로서 androstenedione과 testosterone 등을 생성하며 androstenedione의 경우 약 2/3가량이

부신에서 생성된다. 그리고 폐경기 후 난소는 난포가 결여되어 있으나 난포막 세포 (theca cell)로 이루어진 기질 (stroma) 및 문세포 (hilus cell)는 고농도의 황체자극호르몬에 자극받아 androstenedione과 testosterone 및 미량의 estradiol등을 계속적으로 생성분비 한다. 대부분의 혈중 estrogen은 난소에서 직접 분비되지 않고 부신 및 난소에서 생성된 androgen이 말초조직에서 estrogen으로 전환되어 만들어진다. 폐경기 후 혈중 estrogen의 대부분은 estrone으로 혈중농도는 20~60 pg/ml로서 혈중 estradiol의 2~4배에 이르며 estrone은 estradiol에 비해 효능이 떨어진다.

주요폐경기 증후

1. 안면 홍조 (Hot Flush)

안면 홍조는 상부 가슴과 목에서 갑자기 시작된 열감과 홍조가 얼굴로 퍼져 올라가고 양팔로 뻗혀 나가는 증상이며, 곧이어 많은 땀을 흘리게 된다. 하루 중 밤낮으로 불규칙하게 일어나게 되며 안면 홍조만으로도 불면증에 시달리게 될 수 있다. 폐경기 여성의 85%까지에서 안면 홍조를 경험한 사람들의 85%정도는 1년이 넘도록 증상을 경험하고 5년 이상 계속 증상을 느끼는 사람들도 25~50%이다. 증상의 지속기간은 30초에서 5분이나 평균 3분정도이다. 발현 빈도는 심하면 수분마다 한번씩 느끼는 경우에서부터 1주일에 한번 내지 두번 정도로 그 빈도의 변화가 크다. 어떤 주위의 자극이나 변화에 의해서 안면 홍조가 발현될 수도 있어 초인종, 전화벨소리, finger prick등에 의해 유발될 수도 있다. 안면 홍조보다는 빈도가 작지만 같이 동반될 수 있는 증상으로는 빈맥, 현기증, 위약감 그리고 기질 등이 있다.

2. 생식기 위축 (Atrophy of the Genital Tract)

질 점막은 estrogen의 변화에 극히 민감하여 estrogen이 저하되면 질 점막이 쇠퇴되어 혈관분포가 감소하여 열어지고 투명하게 된다. 이러한 변화

의 결과로 질 상피가 아주 얇아지고 염증 반응이 나타나며 궤양이나 출혈점이 있는 경우를 atrophic vaginitis라고 한다. 그리고 estrogen이 저하되면 자궁 경부도 위축과 쇠퇴가 일어나게 되며 질상부 1/3도 좁아지게 된다. 이들의 결과가 dyspareunia, 냉 및 질출혈 등이 나타나게 된다.

3. 비뇨기 위축 (Atrophy of the Urinary Tract)

1) 요실금 (Urinary Incontinence)

요도 점막도 estrogen의 변화에 매우 민감하다. Urinary continence를 유지하는데 매우 중요한 urethral closure pressure는 폐경기 여성에서는 약 30% 저하되는데 이는 요도 점막의 위축에 주로 기인하게 된다.

2) 작열감 (Burning Sensation)

요도 점막이 얇아지고 부스러지기 쉬운 상태로 되어 요도 저항 (urethral resistance)이 감소하고 배뇨 중 작열감을 느끼게 되며 dysuria가 생기게 된다. 이 작열감은 얇아진 요도 점막을 통해 소변이 요도 감각신경을 자극하기 때문에 생겨난다.

3) 급뇨 (Urgency), 빈뇨 (Frequency)

요도의 저항이 감소하여 요도가 이완됨으로 인해 요도에서 감각신경의 자극이 증가하여 이것이 방광의 근육에 전달하게 되어 급뇨 및 빈뇨가 일어난다. 한편 폐경기 여성에서는 central 혹은 peripheral neuropathy로 인해 방광의 운동성 신경의 활동이 저하되어 방광을 비우지 못하게 되고 배뇨속도도 떨어지며 잔뇨의 양도 증가하게 된다.

4. 정신적 증상 (Psychologic Symptoms)

폐경기 여성에서 일어날 수 있는 정신적 증상은 다음과 같다: 에너지 및 성취 욕구의 감소, 집중력 저하, 흥분, 공격성, 신경쇠약, 감정의 심한 기복, 긴장, 우울, Introversion, 자아의 황폐감, 고독감, 반사회적 행동, 불안, 두통, 불면.

5. 피부 증상

폐경기 여성에서는 메마른 피부가 되며 쉽게 출혈

이 된다. Estrogen은 dermis 및 epidermis를 두텁게 하며 섬유아세포에는 estrogen 수용체가 존재한다.

6. 골, 관절계 증상

요통, 어깨, 팔꿈치, 손관절 등의 통증이 있다. 폐경 이후 일어나는 인대 이완의 증가와 근력의 감퇴로 인해 일어나는 것으로 생각되고 있으나 실제로 이 나이에 있어서 흔한 퇴행성 관절염으로 인한 결과인지 호르몬 부족 때문인지 정확한 구분이 어려울 때가 많다.

7. 성적 증상 (Sexual Symptoms)

1) 성교통 (Dyspareunia)

Vaginal lubrication의 저하, 오르가즘 시 자궁 수축이 통증 유발, vaginal tone의 저하, 질의 탄력성 저하, 성적 흥분시 질 팽창 저하, 골반 구조물들의 지지 저하, 긴장성 요실금 등에 의한다.

2) 성욕 감퇴

폐경후의 신체적 변화가 성적 반응의 차이를 일으키는 것으로 알려져 있지만, 실제로 성적 반응이 없어지거나 성적 경험에 의한 정서적 보상이 줄어드는 것은 아니다. 여러 보고에 의하면, 폐경기 여자들도 성적 능력이나, 흥미, 만족감을 가지고 있다. 하지만 이 시기의 여러 가지의 생활상의 변화와 사회적 통념이 성적 흥분이나 행동에 영향을 끼치는 것 같다.

호르몬 대체요법 (Hormone Replacement Therapy)

1. 적응증

- 1) 열성홍조, 심리증상 그리고 비뇨생식기의 위축에 의한 폐경후 증상
- 2) 골다공증의 예방과 치료
- 3) 심혈관질환의 예방

2. 여성호르몬 치료의 금기증

- 1) 최근 발생한 심근경색증

- 2) 최근 발생한 뇌졸중 또는 일과성 허혈성 발작
- 3) 중증의 급성 간질환
- 4) 유방암
- 5) 자궁내막암
- 6) 재발성, 활동성 또는 자연적인 혈전색전증

3. 치료전 평가

1) 병력 성취

가족력상 악성종양, 고혈압, 심혈관질환 그리고 골다공증의 유무를 확인하고, 과거력상 유방, 자궁 그리고 중추신경계의 종양과 관상동맥질환, 뇌졸중 등의 병력을 청취한다. 또한 단백질과 칼슘섭취 등 식생활유형과 흡연, 음주 그리고 기타 약물복용 여부를 알아본다.

2) 신체 검사

혈압과 체중측정을 포함한 전신적 검사 뿐 아니라 유방진찰과 내진을 통하여 생식기의 질병 유무를 조사한다. 또한 자궁경부암검사와 질측벽에서 maturation index 검사를 실시한다.

3) 혈액 검사

폐경전 갱년기증상이 의심될 경우 혈중 FSH와 estradiol을 측정한다. 간질환여부를 확인하기 위하여 간기능검사를 시행하고, lipid battery (cholesterol, HDL, triglyceride)를 측정하여 치료전 기본치를 정립한다.

4) 유방암 유무를 mammography로 확인하고 치료전 기본치를 알아보기 위하여 골밀도검사(bone densitometry)를 시행한다.

호르몬 대체요법의 약제 및 투여법

1) Estrogen 투여

(1) Estrogen 종류

a. natural estrogen

- Micronized estrgoen (Estrace®): 1, 2 mg
- Piperazine estrogen sulfate (Ogen®): 0.625, 1.25, 2.5, 5 mg
- Estradiol valerate (Progynova®): 1, 2 mg

b. Equine estrogen

- Conjugated estrogen (Premarin®): 0.3, 0.625, 1.25, 2.5 mg

c. Synthetic estrogen

- Ethinyl estradiol (Estinyl®): 0.02, 0.05, 0.5 mg
- Diethylstilbestrol (DES®): 0.1, 0.5 mg

Synthetic estrogen의 경우 경구용 피임제로 많이 사용되지만 간 단백질에 대한 지나친 효과로 폐경후 호르몬 대체요법으로 사용되는 않는다.

(2) Estrogen 투여 경로

a. Oral

b. Parenteral

- Transdermal patch, Percutaneous cream or gel, Subcutaneous pellet
- Injection
- Vaginal cream, Vaginal solution and tablet, Vaginal ring

비경구투여의 경우 부족한 estradiol을 효과적으로 투여할 수 있다. 주사투여와 subcutaneous pellet은 투여의 불편함과 함께 부작용 발생시 해결 방법이 어려우므로 장기간 투여법으로는 적절치 않다. Vaginal cream과 경피적 cream과 gel은 사용이 번거롭고 흡수가 일정치 않아 널리 사용되지는 않는다. 그외 질식 투여법 역시 환자에게 쉽게 받아들여지지 않고 있다.

경구투여는 현재까지 가장 널리 사용되는 방법이나, 일시에 다량이 흡수되어 혈중농도가 일정하게 유지되지 않으며 매일 복용하는 번거로움이 있다. 또한 위장관을 통한 흡수시 60~90%가 대사되므로 다량이 투여되어야하며 상대적으로 estrone의 농도가 상승된다. 흡수된 뒤 간으로 이동하여 간대사에 영향을 미쳐(first-pass hepatic effect) 고위험 환자의 경우 드물게 고혈압, 혈전증 그리고 담석증의 빈도를 증가시킬 수 있다. 그러나 심혈관질환을 예방할 수 있는 지질대사의 변화는 간대사의 변화에 기인한다.

최근 개발된 transdermal patch는 경피적으로 일정량의 estradiol이 지속적으로 투여되므로 혈중 농도가 비교적 일정하게 유지되고 estrone농도가

상승되지 않으며, 또한 간대사를 거치기전에 target organ에 도달되므로 대사성 부작용을 줄일 수 있다. 그리고 소량의 estradiol이 투여되므로 부작용이 적고 일주일에 2번 교환하므로 환자의 compliance를 증대시킬 수 있다. Patch 부착에 따른 피부 부작용은 대부분 경미하며 일시적인 것으로 알려져 있다.

(3) Estrogen의 부작용(Side Effects)

Nausea, headache, Breakthrough bleeding, Depression

(4) Cyclic Unopposed Estrogen Therapy

Estrogen 만이 단독사용은 breakthrough bleeding의 빈도가 높고, 자궁내막증식증(endometrial hyperplasia) 및 자궁내막암의 위험을 증가시키므로 자궁이 있는 환자의 경우 현재는 거의 사용되지 않는다. 정상 폐경후 여성에서 증상이 없는 자궁내막증식증의 빈도는 2~3%이며 1%는 atypical 혹은 adenomatous form으로 알려져 있다. 호르몬 대체요법에 사용되는 estrogen은 자궁내막을 자극할 수 있는 충분한 용량이므로 주의를 요한다. 그리고 상기한 자극작용은 estrogen 용량과 사용기간에 비례한다. 따라서 estrogen 단독 사용인 경우에는 치료전뿐 아니라 치료중 매년 정기적인 자궁내막 생검을 요한다. 또한 투약중지후에도 상당기간 자궁내막암의 위험이 비사용자보다 높으므로 추적검사가 필요하다.

2) 황체호르몬(Progestogen) 추가요법

Progestogen은 자궁내막의 DNA 합성과 estrogen 수용체형성을 억제하여 자궁내막증식을 예방하며 자궁내막암의 빈도를 낮춘다. 또한 골다공증 예방에 대한 estrogen의 효과를 증대시키며, 일부 보고자에 의하면 유방암의 빈도를 낮출 수 있다. 따라서 자궁이 있는 환자의 경우 combined/sequential estrogen and progesterone therapy를 시행한다.

Progestogen은 iatrogenic premenstrual tension-like syndrome을 유발시킬 수 있다. 유방동통, 복부팽만감, 부종 그리고 복통 등의 신체적 증상뿐 아니라 불안, 초조, 우울증 등의 정신적 부작용을

나타낼 수 있다. 이와 같은 부작용은 progestogen의 용량에 비례하므로 가능한 한 최소량을 사용하여야 한다. 복합요법을 사용한 경우 80~90%에서 월경이 다시 돌아오므로 장기 사용 환자와 노령 여성에서 호르몬 대체요법의 compliance를 낮추는 중요 원인이 되고 있다. 또한 progestogen은 지질대사에 영향을 주어 estrogen의 cardioprotective effect를 상쇄시킬 수 있으므로 사용에 주의를 요한다.

(1) Forms of progestogen therapy

a. Oral:

① Synthetic

·C-19-nortestosterone:

norgestrel, norethindrone,
norethindrone acetate

·C-21 progestogen:

medroxyprogesterone acetate,
dydrogesterone, megestrol acetate

② Natural:

micronized progesterone

b. Transdermal

c. Vaginal

d. Rectal

(2) 자궁내막 보호

자궁내막증식증의 빈도는 estrogen만을 단독 사용할 경우 20~30%, progestogen을 7일 사용할 경우 4%, 10일의 경우 2% 그리고 12일 사용할 경우 0%로 알려져 있다. 따라서 progestogen을 추가할 경우 매달 최소한 10일 이상의 사용이 권장되고 있다.

Proliferative endometrium을 secretory endometrium으로 변환시키는데 필요한 progestogen 일일용량은 medroxyprogesterone acetate (MPA: Provera®)의 경우 5~10 mg, dydrogesterone (Duphaston®)은 5~10 mg, norethindrone과 norethindrone acetate는 0.7~1.0 mg, norgestrel은 150 µg, micronized oral progesterone은 300 mg으로 보고되어 있다.

3) 호르몬 대체요법으로 사용되는 투여 방법

(1) Cyclic Unopposed Estrogen Therapy

자궁이 없는 환자나 드물게 progestogen 부작용에 견디지 못하는 경우 사용된다.

(2) Combined/Sequential Estrogen and Progestogen Therapy

자궁이 있는 환자에서 사용되는 기본 투여법으로 본 교실에서는 conjugated equine estrogen (CEE: Premarin®) 0.625 mg을 달력날짜 1일부터 30~31일까지 매일 경구 투여하며 이와함께 MPA 5 mg, 혹은 dydrogesterone 10 mg을 달력날짜 1일부터 12일까지 12일간 매일 경구 투여한다.

또한 경구용 estrogen 투여 대신 transdermal estradiol patch를 동일 기간동안 부착하도록 한다.

(3) Continuous/Combined Estrogen and Progestogen Therapy

Progestogen의 부작용을 줄이고 월경을 없애기 위하여 최근 시도되고 있다. Estrogen과 progestogen을 매일 투여한다.

5. 열성 홍조의 치료

Estrogen은 열성홍조의 치료를 위한 가장 효과적인 약제이다. Estradiol (E2)의 치료혈중 농도는 50~150 pg/ml이며 이에 필요한 CEE의 일일용량은 0.625~2.5 mg이다. 최대 치료효과는 3~4주후에 나타나므로 성급한 CEE의 증량은 피해야 한다. 치료효과는 용량에 비례하고 투약중지후 재발의 가능성이 있으며, 자궁이 있는 경우 progestogen을 추가로 투여한다. 혈중 E2농도를 150~200 pg/ml로 유지하여도 열성 홍조가 조절이 안되는 경우 갑상선기능항진증, 알콜중독증, 당뇨 그리고 carcinoid syndrome 등을 배제하여야 한다.

Estrogen을 사용하지 못하는 경우 MPA를 매일 20 mg씩 경구투여하거나 lofexidine, clonidine 등의 α-adrenergic agonist나 belladonna alkaloid를 시도할 수 있다.

6. 폐경후 심리증상의 치료

1) Estrogen Therapy

열성 홍조와 같이 심리증상의 경우 placebo effect를 관찰할 수 있다. 특히 vaginal dryness, poor memory, urinary frequency, youthful skin appearance 그리고 overall satisfaction 등의 증상에서 이런 현상을 보이지만 전체적으로 보면 estrogen 치료가 훨씬 효과적이다. 열성 홍조를 동반할 경우 estrogen에 의하여 열성 홍조가 치유되어 이차적인 효과로 대부분의 심리증상이 호전되며 (domino effect), 열성 홍조가 없는 경우 estrogen의 mental tonic effect로 poor memory, anxiety, worry about age and self 등의 증상이 좋아지나 열성 홍조가 동반된 경우 보다는 효과가 적다. 치료 효과는 estrogen의 용량에 비례하며 투약중지후 재발의 가능성이 있다. 우울증의 경우 폐경후 심리증상의 일환으로 호소할 수 있지만 정신과적 치료가 필요한 중증의 경우가 폐경후 심리증상의 일환으로 호소할 수 있지만 정신과적 치료가 필요한 중증의 경우가 종종 있으므로 일단 estrogen 치료에 반응이 없는 경우 정신과 자문이 필요하다.

2) 추가된 Progestogen의 효과

자궁내막을 보호하기 위한 progestogen 투여는 estrogen의 치료효과를 감소시킨다. 이는 개인의 성격, progestogen의 용량과 종류에 따라 미치는 영향이 다른데 보통 여성의 경우 progestogen에 대한 반응은 좋으나 MPA는 일부환자에서 우울증을 악화시킬 수 있으며 micronized form의 경우는 심리적인 효과가 적은 것으로 알려져 있다. 특히 경구용 피임제 복용시 심리적 증상이 있었던 환자나 산후 우울증이나 월경전 증후군의 병력이 있는 경우 주의를 요한다.

3) Androgen의 추가

양측 난소절제술을 받은 환자중 일부는 estrogen 치료를 6개월이상 지속하여도 성욕의 감퇴 등 성기능 장애를 호소하는 경우가 있다. Methyltestosterone을 일일 5 mg까지 estrogen에 추가하여 사용할 수 있으나 다모증 등의 부작용과 함께 장기간 사

용시 지질대사에 미치는 영향을 고려하여야 한다.

7. 질위축의 치료

질의 estrogen 수용체는 estrogen 과의 친화력이 높으므로 질위축의 경우 열성홍조치료시보다 적은 용량으로 치료할 수 있으며, 일일 투여량은 CEE의 경우 0.3~0.625 mg, micronized estradiol의 경우 1.0~2.0 mg, estrone sulfate의 경우 0.3~1.25 mg이다, 2~12주간 치료후 증상이 호전되면 간헐적 투여도 가능하다. Vaginal cream의 경우 lubricant로서의 장점이 있으나 흡수되어 경구투여와 비슷한 전신적인 효과를 보이므로 장기간 사용시 주의를 요한다.

폐경후 여성에서 백대하를 호소하는 경우 단순히 노인성 질염으로만 간주해서는 안 되며 candida, trichomonas 등에 의한 질염 및 암과의 감별진단이 필요하다. Progestogen 단독요법은 질위축의 치료에 효과가 없으며 오히려 악화시킬 수 있다.

8. 비뇨기 위축의 치료

1) Stress Urinary Incontinence

CEE를 매일 1.25 mg씩 2~3개월간 투여한 후 0.625 mg으로 감량한다. 대상 환자의 50% 이상에서 치료에 반응한다. Estrogen 투여후 α -sympathomimetic drug를 사용하기도 한다.

2) Postmenopausal Urethral Syndrome

CEE를 매일 1.25 mg씩 2~3주간 투여한 후 0.625 mg으로 감량한다.

3) Postmenopausal Voiding Difficulty

CEE를 매일 0.625 mg씩 투여하거나 urethral dilation을 시행한다.

9. 골다공증의 예방

낙상과 골절한계치(fracture threshold)이하로의 골밀도 감소(골다공증: osteoporosis)는 폐경기 여성 골절의 중요한 병태생리이다. 골밀도가 감소함에 따라 골절의 빈도가 증가함은 널리 알려진 사실이다.

골밀도를 결정하는 중요한 인자는 최대 골밀도

(peak bone mass)와 향후 골손실(bone loss)이다. 최대 골밀도는 주로 유전적으로 결정되며 30대에 이르러서 이루게 되며 이런 골량이 잠깐동안 유지되다가 이후 골소실기에 접어들게 된다. 폐경후 골손실은 일차적으로 estrogen 결핍에 기인하며 연령 증가에 따른 골밀도 감소보다 가속된 양상을 보인다. 피질골(cortical bone)의 경우 매년 1~3%, 소주골(trabecular bone)의 경우 매년 5%까지 손실되어 폐경후 8~10년사이에 전체 골손실의 1/3~1/2이 소실된다. 골밀도의 감소는 개인차가 심하며 매년 3% 이상의 골밀도 감소를 보이는 fast bone loss(25~30%)의 경우 특히 골다공증의 위험이 높다. 골다공증의 major risk factor는 Table 1과 같다.

Table 1. Major Risk Factors for Osteoporosis

Female sex
Caucasian
Positive family history of osteoporosis
Leanness
Alimentary factors:
-low Ca intake
-high phosphate intake
-high protein intake
Poor physical activity
Abuse of cigarettes/alcohol/coffee
Nulliparity
Noxious endogenous or exogenous endocrine factors (e.g. hyperthyroidism, prednisone treatment)

미래의 골절 위험에 대한 평가는 현재의 골밀도에 대한 정보를 제공해주는 골밀도 측정과 향후 골손실 속도를 반영하는 bone turnover에 대한 생화학적 지표를 측정함으로써 가능하다.

골밀도측정은 골다공증의 병태생리에 대한 이해와 진단 및 치료효과 평가법으로 중요하다. 단순 X선 촬영은 30~50%의 골밀도 감소가 있어야 진단이 가능하므로 조기 진단의 가치는 없다. Radiogrammetry는 집단 검사시 사용될 수 있으며 초음파 골밀도측정기는 아직 연구단계이다. 현재 임상에서 많이 사용되는 골밀도 측정기는 ¹²⁵I를 이용한 single photon absorptiometry (SPA), ¹⁵³Gd을 이용한 dual photon absorptiometry (DPA), dual energy X-ray absorptiometry (DEXA) 그리고 quantitative computed tomography (QCT) 등이다. 각 측정기의 정확성, 재현성(precision), 검사시간 그리고 방사선 피폭량은 Table 2와 같다.

Bone turnover에 대한 생화학적 지표로서 여러 검사법이 알려져 있으나, 골형성에 대한 지표로서는 혈중 alkaline phosphatase와 osteocalcin 농도가 그리고 골흡수에 관한 지표로서는 공복요중 칼슘과 hydroxyproline 농도가 현재 임상에서 널리 사용된다. 골다공증의 예방책은 최대 골밀도의 극대화과 폐경후 골손실을 최소화하는데 있다. 성장기의 식생활 특히 칼슘섭취가 중요하며 weight-bearing exercise, 금연과 금주 그리고 약제사용의 금지는 최대 골밀도 달성에 중요한 요소이다. 초경이 지연된 경우나 과소월경이나 무월경 등 여성호르

Table 2. Comparison of Bone Mineral Measurement Systems

	SPA	DPA	DEXA	QCT
Radiation source	¹²⁵ I	¹⁵³ Gd	X-ray	X-ray
Examination site	Radius, heel	Spine, hip, TB	Spine, hip, TB	Spine, hip
Precision(%)	1-2	2-4	1-2	2-5
Accuracy(%)	2	4-10	4-10	5-10
Examination time(min)	10	30	10	10
Radiation(mRem)	5	5	3	100-300
Source renewal(month)	6	12-18	NA	NA

TB: total body, NA: not applicable

몬 결핍이 의심되는 여성에서는 특히 주의를 기울여야 한다.

칼슘섭취는 성년기의 최대 골밀도 달성과 성인기의 골밀도 유지에 중요한 역할을 하지만 칼슘섭취의 증대만으로 골손실을 예방할 수는 없다. 칼슘의 부족은 골손실을 악화시키므로 일일 칼슘 섭취량을 1,000~1,500 mg으로 유지하여야 한다.

Estrogen 치료는 폐경후 골손실을 거의 완전히 예방할 수 있으므로 가능한 한 조기에 치료를 시작하는 것이 최대 효과를 얻을 수 있다. 폐경 직후 시행할 경우 일시적인 골밀도의 상승을 관찰할 수 있다(catch-up phenomenon). Estrogen 투여를 중단할 경우 폐경후와 같은 정도의 골손실이 재발하므로 장기적인 투약이 필요하다. Estrogen 투여로 골손실이 예방된 결과 척추와 대퇴골의 골절빈도를 각각 90%와 50% 감소시킬 수 있다. 투여경로에 상관없이 혈중 E2 농도를 난포기 초기수준(50 pg/ml)으로 유지시키면 골손실을 예방할 수 있으며, 일일 최소용량은 CEE의 경우 0.625 mg, micronized estradiol은 2.0 mg, estrone sulfate는 0.625 mg, transdermal estradiol patch는 50 µg으로 알려져 있다. 여성호르몬의 골세포에 대한 작용기전은 아직 확실치 않지만 최근 조골세포(osteoblast)에 estrogen 수용체가 존재하는 것이 확인됨에 따라 estrogen의 골에 대한 직접적인 효과로 추측되고 있다. 즉, 조골세포로부터 신호가 파골세포(osteoclast)로 전달되어 골흡수가 감소될 것으로 추정된다. 첨가된 progesterone은 estrogen의 치료효과에 영향을 주지 않는다고 알려져 있으며, 최근에는 골형성에 대한 progesterone의 osteotrophic effect에 대한 연구가 진행되고 있다.

Calcitonin은 파골세포에 직접 작용하여 골흡수를 감소시킨다. 따라서 Calcitonin 치료는 호르몬 대체요법의 금기중에 사용되며 또한 골통증에 대한 진통작용으로 골다공증의 치료에도 효과가 있다. 최근 nasal spray form이 개발되어 주사형보다 부작용이 현저히 감소하였으며 일일 사용량은 50~100 IU이다.

10. 심혈관질환의 예방

심혈관질환의 위험은 40~44세까지는 남성이 여성에 비하여 더 높으나 perimenopause시기부터 그 위험은 남성과 비슷한 비율로 증가한다. 그리고 40세 이상의 여성에서 폐경을 경험한 경우 그렇지 않은 경우보다 심혈관질환의 빈도는 훨씬 더 높다. 따라서 estrogen 결핍이 위험을 증가시키는 중요한 원인으로 생각된다.

심혈관질환의 위험인자로서 고혈압, 당뇨 그리고 total cholesterol 농도 증가 등이 알려져 있다. 역학조사 결과 연령이 증가함에 따라 남녀간 혈압과 공복혈당치는 차이가 없었지만 혈중 total cholesterol 증가 양상은 남녀간 명확한 차이를 보였다. 여성의 경우 폐경전에는 남성에 비하여 cholesterol 농도가 낮지만 폐경이후에는 남성보다 더 많이 상승한다. 폐경후 total cholesterol 농도의 상승은 주로 LDL(low density lipoprotein) cholesterol의 변화에 기인하며 HDL(high density lipoprotein) cholesterol 농도는 큰 변화가 없는 것으로 알려져 있다.

최근 여러 연구자의 prospective study 결과에 의하면 estrogen 대체요법은 관상동맥질환의 빈도를 최소한 50% 감소시킨다. 그리고 estrogen 치료는 혈관조영술 검사상 중증의 관상동맥 폐쇄를 60% 감소시키며 치명적인 심근경색의 빈도를 50%로 낮춘다. 또한 뇌졸중에 의한 사망률도 50% 감소하는 것으로 보고되어 있다. Estrogen 치료는 전체사망율을 41% 낮출 수 있으며, 특히 양측 난소절제술을 받은 여성의 경우 비사용자에 비하여 사망율을 1/8로 감소시킨다고 알려져 있다.

Estrogen의 cardioprotective effect에 대한 기전은 아직 확실치 않지만 지질대사에 미치는 영향과 관상동맥에 대한 직접적인 효과가 알려져 있다. Estrogen은 LDL 수용체를 유도하여 관상동맥질환과 밀접한 관계가 있는 혈중 LDL cholesterol 농도를 감소시킨다. 또한 hepatic lipase를 분해시켜 심혈관질환 발생과 역상관 관계를 보이는 혈중 HDL cholesterol 특히 HDL₂ 농도를 상승시키며, 이는

경구 투여된 estrogen의 약리작용으로 알려져 있다. 비경구투여의 경우 pellet는 경구투여와 마찬가지로 3개월 투여후 지질대사의 변화를 관찰할 수 있지만 patch는 6개월이상 장기간 투여해야 원하는 변화를 보인다. 그리고 1990년 Williams 등은 원숭이를 대상으로 관상동맥내 혈관확장제인 acetylcholine을 주사한 결과 양측 난소절제술을 받은 경우 역설적으로 관상동맥 수축을 보였으며 이는 estrogen의 관상동맥 tone에 대한 직접적인 영향을 암시한다고 보고하였다. Estrogen의 수용체는 관상동맥을 포함해서 큰 혈관에 존재하며 estrogen은 국소의 prostacyclin 생산을 증가시켜 혈관을 확장시키며 혈소판 응집을 억제한다고 알려져 있다. 그리고 호르몬 대체요법에 사용되는 용량의 natural estrogen은 glucose tolerance, 혈압 그리고 혈액 응고에 영향을 주지 않는다. CEE를 복용하는 경우 5~7%에서 idiosyncratic reaction으로 혈압이 상승될 수 있다.

자궁내막을 보호하기 위하여 첨가된 progestogen은 estrogen의 cardioprotective effect를 상쇄시킬 수 있다고 보고되어 있다. 이는 hepatic lipase의 활성도를 증가시켜 HDL₂ cholesterol이 감소된 결과이며 특히 C-19-nortestosterone 계통의 progestogen에서 현저히 관찰된다. 최근 micronized progesterone을 사용할 경우 지질대사에 미치는 영향이 없다는 보고가 있다. 폐경후 여성에서 progestogen의 사용원칙은 유효한 최소용량을 투여해야 되며 androgenic activity가 적은 C-21 progesterone을 사용한다. 그리고 자궁이 없는 경우 progestogen을 사용하지 않는다.

11. 호르몬 대체요법의 위험성

Progestogen을 추가로 사용함으로써 자궁내막암의 발생 위험율은 비사용자와 비슷하며 일부 보고에서는 비사용자보다 자궁내막암 발생 위험율이 감소되었다고 한다.

유방암의 경우 estrogen 치료가 그 위험성을 높인다는 명확한 증거는 없다. 1989년 Henderson 등은 15년이상 estrogen을 투여할 경우 유방암 위험

이 75% 증가하며, 특히 유방암의 가족력이 있거나 estrogen 사용중 진단된 benign breast disease의 경우 특히 주의를 요한다고 발표하였다. 따라서 매월 자가 유방검사를 하도록 환자를 교육시키며 매년 의사의 유방진찰과 함께 mammography검사를 시행하여야 한다. 또한 자궁내막암의 경우와는 달리 첨가된 progestogen이 estrogen 단독요법보다 유방암의 위험을 증가시킨다는 보고도 있으므로 자궁이 없는 경우 progestogen은 사용하지 않는 것이 바람직하다.

12. 호르몬 대체요법시 환자의 Compliance

1979년 Hammond의 보고에 의하면 compliance rate는 30%에 불과하였다. 호르몬 대체요법을 중단하는 주요원인으로 암에 대한 공포, 월경이 되돌아옴 그리고 약제의 부작용을 들 수 있다. 그외 폐경후 호르몬 치료가 자연 순리를 거역한다. 임신이 될 수 있다. 증상이 있는 경우에만 사용한다. 체중을 증가시킨다 등등의 잘못된 인식이 크게 작용하고 있다.

Compliance를 높이기 위해서는 호르몬 대체요법의 목적, 가능한 위험성 그리고 부작용 등을 환자에게 자세히 교육하여야 하며 인쇄물을 함께 나누어 주면 더욱 효과적이다. Nachtigall 등(1990)은 교육을 철저히 시킨 뒤 이에 동의한 환자에게 호르몬 대체요법을 시행한 결과 중도 탈락율이 5~7%에 불과하였다고 보고하였다. 그리고 경구투여의 문제점을 극복하기 위하여 경피적 투여법을 사용하는 것이 compliance를 높일 수 있을 것으로 기대된다. 또한 불필요한 자궁생검을 피하여야 한다. 치료중 투약을 정확히 하였으며 최근 항생제를 사용하지 않았을 경우 발생한 breakthrough bleeding과 점차 월경량과 기간이 증가하는 경우에만 자궁내막생검을 시행한다. 이외의 경우 치료전과 치료후의 자궁내막 조직검사는 불필요하다.

최근 월경을 없애기 위하여 continuous/com-bined estrogen and progestogen 투여법이 시도되고 있으나 치료초기에 자궁출혈 빈도가 높으며 progestogen의 부작용이 있고, 정신적 증상에 대한

치료효과가 불량하고 장기간 상용시 지질대사에 미치는 영향이 아직 확실치 않으므로 임상에 널리 적용하기 위해서는 좀 더 진전된 연구가 필요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

1) Jones, et al: Novak's textbook of gynecology.

11th ed., Williams & Wilkins, 1988

2) Speroff, et al: Clinical gynecologic endocrinology and infertility, 4th ed., Williams & Wilkins, 1989

3) Mishell, Jr: Menopause: Physiology and pharmacology, Year Book Medical Publisher, 1987