

## 폐경기 증후군의 생물학적 접근\*

강병조\*\* · 이죽내\*\* · 임효덕\*\* · 강석헌\*\*

### Biological Approach to Menopausal Syndrome\*

Byung Jo Kang, M.D.,\*\* Zuk Nae Lee, M.D.,\*\*  
Hyo Deog Rim, M.D.,\*\* Suk Hun Kang, M.D.\*\*

— ABSTRACT ————— *Korean J Psychosomatic Medicine 4(1) : 109-119, 1996* —

**H**ormone replacement therapy in menopausal women has recently been a hot issue in medical fields.

The author reviewed the physiology of menopause and discussed the physiological mechanism and biological management of vascular flushing and menopausal depression. The above symptoms are hard to distinguish from those of psychiatric disorders.

**KEY WORDS** : Physiology of menopause · Vascular flushing · Menopausal depression.

## 서 론

1990년 현재 우리나라 여성 인구는 약 2천 1백만명이며, 이 중 45~59세까지의 갱년기 인구는 약 280만명, 50세 이후의 폐경기 여성은 약 50만명으로 추정된다(다립양행 1995).

몇 해 전까지만 해도 갱년기에 있는 우리나라 대부분의 여성들은 갱년기에 나타나는 여러 가지 증상들을 하나의 숙명으로 받아들였다. 그러나 최근 호르몬요법으로 이러한 증상들만 없어질 뿐 아니라 심장질환, 골다공증 등의 예방은 물론이고 젊음의 유지 및 삶의 질이 높아지자 산부인과 의사는 물론이고 정신과 의사들도 갱년기 증상에 대해서 다시 더 많은 관심을 갖게 되었다.

\*이 논문은 1996년 6월 1일 한국정신신체의학회 춘계학술대회에서 발표되었음.

\*\*경북대학교 의과대학 정신의학교실

Department of Psychiatry, Kyungpook National University College of Medicine, Taegu, Korea

그리하여 저자는 일반 정신과의사들이 갱년기 증상을 이해하는데 도움을 주기위하여, 갱년기 증상중 정신과와 관련이 있는 열성홍조와 갱년기 우울증을 중심으로 생물학적 측면에서 그 원인과 치료(호르몬요법 제외)를 문헌을 통하여 재고찰하여 보고자 한다.

## 갱년기 및 폐경의 정의

갱년기에 대한 세계보건기구(WHO)의 정의는 다음과 같다. 난소의 기능이 약화되기 시작하여 완전히 없어지는 시기, 즉 생식능력이 왕성했던 출산기에서 생식능력이 완전히 상실되어 난소에서 분비되는 여성 호르몬이 감소하고, 신체적 노화와 심리적 변화가 나타나는 시기, 다시말하면 성년기가 끝나고 노년기가 시작되는 과도기의 의미를 갖는다. 갱년기는 보통 38세 전후에 시작된다(Pearlstein 1995).

폐경기란 갱년기가 시작하여 1년이 지나도록 월경을

하지 않을 경우와, 卵胞자극 호르몬(follicle-stimulating hormone, FSH)치가 25 IU/L 이상일 때 폐경했다고 정의한다(Pearlstein 1995).

### 3. 갱년기의 생리

#### 1) 난소의 노화

폐경의 평균나이는 51세이다. 40세전에 폐경되는 사람도 약 4%나 된다(Walsh 1995)(Fig. 1). 폐경이 되는 연령은 시상하부 무월경(hypothalamic amenorrhea), 임신의 횟수, 또는 피임약의 사용여부에 영향을 받지 않는다. 인간의 수명은 20세기 동안 상당히 증가되었으나 폐경연령은 태고시부터 변화가 없다. 그리하여 선진국가에서는 오늘날 폐경후에도 인생의 흥을 더 산다.

난소의 노화과정은 태아시부터 시작한다. 비록 임신 20주에 700만개의 oogonia(난자)가 있다고 할지라도, 출생시에는 700,000개만 남는다. 출생후에도 난자의 수는 사춘기 전까지 계속 감소된다.

폐경 수년전부터 배란주기가 일어나는 동안에도 estradiol과 progesterone은 감소한다. 卵巢의 卵胞活動(ovarian follicular activity)이 감소하면 시상하부-뇌하수체系(hypothalamic-pituitary system)에 대한 estradiol의 음성 되먹이 억제가 감소되어 결과적으로 난포자극 호르몬이 서서히 증가된다. 남아있는 卵巢의 卵胞가 FSH에 대해서 덜 반응하게 된다: 남아있는 卵胞가 증가된 FSH 농도에 반응이 없을 때 폐경이 일어난다(Walsh 1995).

폐경후의 난소에 의한 estrogen생성은 미미하다(Fig.

2). 폐경후 estrogen의 대부분은 副腎의 androgen 특히 androstenedione으로부터 생성된다. 즉 androstenedione은 말초조직에서 방향족화(aromatization)되어 estrone이 된다. 전형적으로 androstenedione의 2.8%만이 estrone으로 전환되나, 비만한 여성에서는 더 많이 전환된다. 그 이유는 androgen을 방향족화시키는 지방조직(adipose tissue)이 더 많기 때문이다. 비만한 여성이 여원 여성에 비하여 갱년기 증상이 더 적은 이유도 여기에 있다. 폐경기후의 estrone의 평균 농도는(35pg/ml) estradiol의 평균 농도(13pg/ml)보다 높다. 이 estradiol은 estrone으로부터 전환되어 생산된다.

폐경후의 난소는 間質(stromal)세포와 肺門(hilar)세포로부터 testosterone과 androstenedione을 계속해서 생산한다(Fig. 3). 폐경후의 여자에서 testosterone의 평

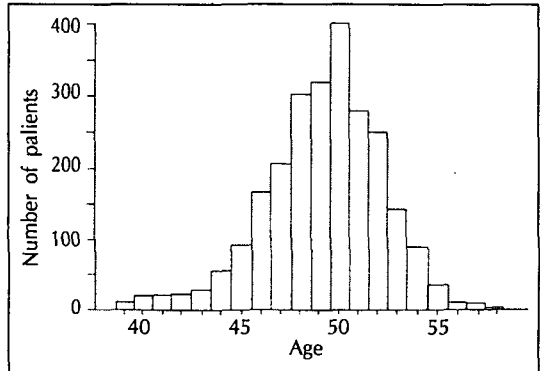


Fig. 1. Age of menopause in 2000 women during a natural menopause(From Gambrell RD Jr : The menopause : benefits and risks of estrogen-progesterone replacement therapy, Fertil Steril 32 : 457, 1982).

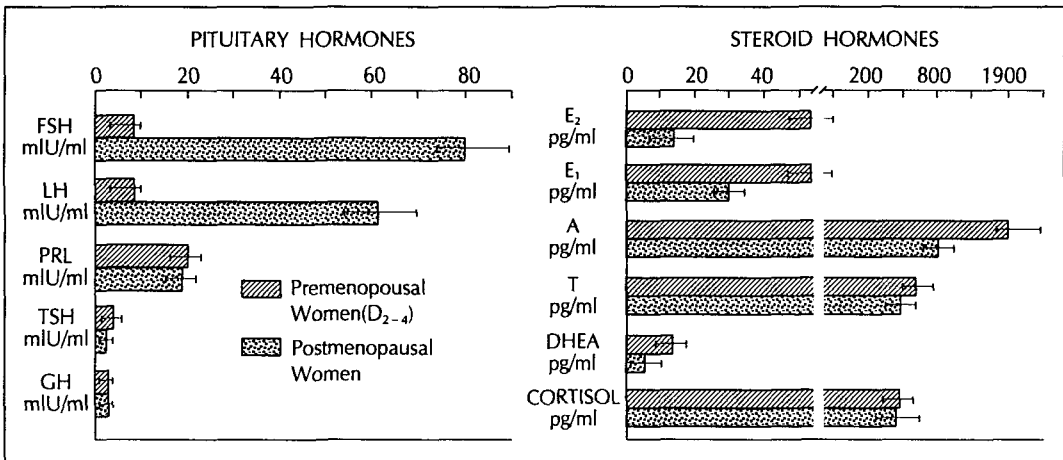


Fig. 2. Circulating concentrations of pituitary and steroid hormones in premenopausal(menstrual cycle day 2-4) and postmenopausal women(From Yen SSC : The biology of menopause, J Reprod Med 18 : 28, 1977).

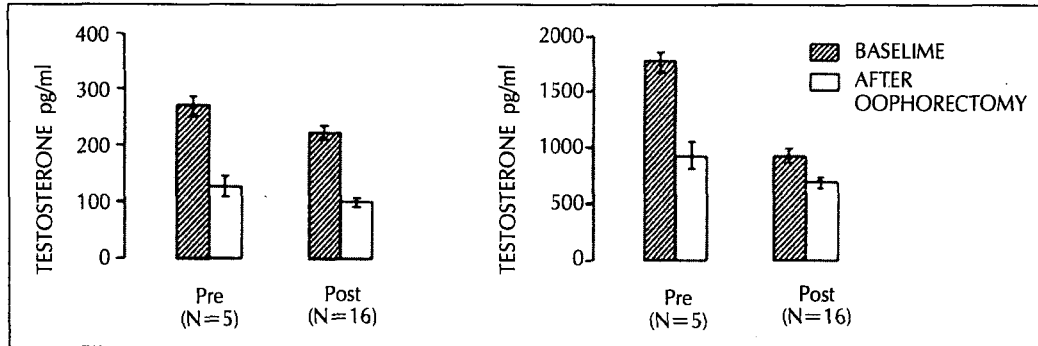


Fig. 3. Serum testosterone and androstenedione levels before and 6 to 8 weeks after bilateral oophorectomy. Five premenopausal(Pre) 116 postmenopausal(Post) women were studied(From Judd HL, Lucas WE, Yen SSC : Effect of oophorectomy on testosterone and androstenedione levels, Am J Obstet Gynecol 118 : 793, 1974).

균 농도(약 250pg/ml)는 폐경전 여자의 평균농도보다 약간 낮다. 대조적으로, 폐경후의 androstenedione의 평균농도(850pg/ml)는 폐경전 여성의 평균농도(1500pg/ml)의 약 절반밖에 안된다. 이 폐경후의 androgens은 estrogen에 의해서 더 이상 방해받지 않기 때문에, 윗 입술과 턱에 털이 더 많이 자라도록하고 목소리를 굵게 만든다(Walsh 1995).

## 2. 중추신경내분비기능의 변화

여자의 월경주기는 복잡하게 뒤얽힌 주기성(cyclic), 일중주기(circadian) 그리고 초일주기의(ultradian) 신경내분비계와 내분비계 리듬에 의존해서 유지되고 있다. 일중리듬을 유지하는 것은 neural pacemaker 즉 "생물학적 시계(biological clock)"에 의해서 된다. 주된 생물학적 시계 즉 circadian oscillator는 시상하부의 시상교차상부핵의 세포로서 구성되어 있다. 이 부위가 건전해야 다른 생리적 기능의 일중주기리듬은 말할 것도 없고, 규칙적인 성호르몬의 방출이 일어나며 규칙적인 배란이 된다.

초일주기 즉 호르몬과 신경전달물질들이 맥박과 같은 양상으로 분비된다. GnRH이 규칙적인 시간에 맥박처럼 분비되는 것은 "시상하부 맥박 발전기"에 의해서 조정되는 것이다. 이 pulse generator는 내배측시상하부(medial basal hypothalamus)에 있다. 시상교차전방 그리고 전방 시상하부영역에 있는 신경내분비기전도 또한 GnRH pulsatility에 관여한다(Walsh 1995).

### 1) Diurnal rhythms의 변화

NE이 GnRH의 방출에 있어서 중요한 신경전달물질이다(Rance등 1981). 배란일전 성선자극호르몬이 상승

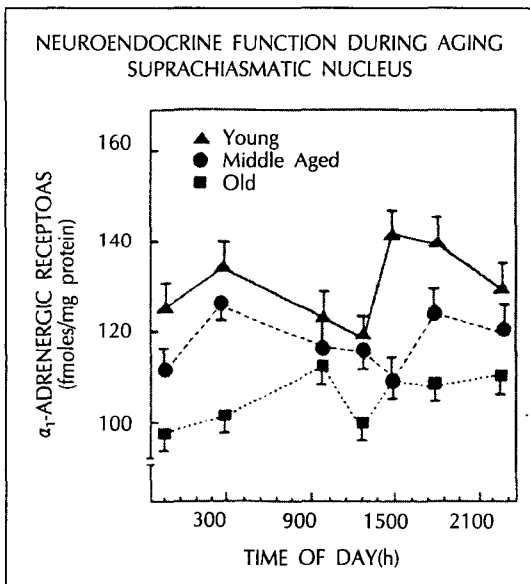


Fig. 4.  $\alpha_1$ -Adrenergic receptor densities in the medial preoptic nuclei of young, middle-aged, and old orariectomized rats. Receptor concentrations in young rats exhibit a diurnal rhythm. In middle-aged rats. No rhythm is detectable; however, mean densities are not different from those in young rats. In old animals. The rhythm is absent, and the average density of receptors is lower (Weiland and Wise, 1990).

하는 날에 시상하부핵의 특별한 부위에서 NE 회전을 증가시키는 독특한 일주기 양상이 생겨서 GnRH방출을 증가시킨다(Rance등 1981). 중년이된 쥐는 더 이상 시상하부의 이 부위에서 NE 회전의 이 양상(diurnal rhythm)을 나타내지 않는다(Wise 1982). 대부분의 연구자들은 GnRH 방출에 있어서 NE이 자극적 효과를 나타내는 것은  $\alpha_1$ -adrenergic 수용체에 의해서 중개되어

진다고 주장하고 있다(Drouva 등 1982). 중년이 된 쥐에서도 NE 수용체의 평균 밀도 density가 늙은 쥐가 될 때까지 감소된다(Wise 1994, Fig. 4).

## 2) Ultradian rhythms의 변화

GnRH은 맥박형태로 분비되며, 이 호르몬의 진폭과 빈도가 LH의 진폭과 빈도를 부분적으로 결정한다. 중년이 된 쥐에서는 LH분비의 진폭이 감소되었고, GnRH의 자극에 대한 뇌하수체의 반응도 감소되었다. 시상하부기능의 더 정확한 표지인 맥박 빈도가 불규칙적인 estrous cycle을 나타낸 쥐에서는 감소되었으나, 규칙적인 주기를 나타내었던 쥐에서는 감소되지 않았다(Scarborough와 Wise 1990). 이 결과는 시상하부 맥박발생기의 변화가 갱년기 변화에서 핵심적 역할을 한다는 것을 강하게 암시해 준다.

## 3) 시상하부교차산부핵의 일중주기리듬의 변화

일중주기, 매일의 그리고 24시간 이내 주기의 진동에 관여하는 여러 가지의 신경전달물질체계가 나이가 들어감에 따라 변화되고 이것이 갱년기 증상에 영향을 미친다(Wise 등 1991). 시상하부교차산부핵은 흔히 주말진기 즉 생물학적 시계라고 잘 알려져 있다. 나이가 들면 매일리듬의 timing의 정확성과 일치성(synchrony)이 감소되고, 여러 신경전달물질들의 활동이 감소되며 결과적으로 생식능력의 붕괴로 나아가게 된다(Wise 1994).

요약하면 갱년기가 되면 ①시상하부기능에 변화가 일어난다, ②생체시계의 보존과, 여러 신경전달물질의 운동적 활동을 나타내게 하는 능력 즉 시상하부 맥박 발진기에 변화가 생기며 결국 무순환성과 불임증으로 가게 된다.

## 갱년기 증상과 징후

갱년기에 나타나는 신체적 및 정신적 증상과 징후는 Table 1과 같다.

### 1. 혈관운동성 홍조(vasomotor flushes)

혈관운동성 홍조는 폐경기 여성의 가장 흔하고 피로운 증상중의 하나이다. 즉 여성의 약 80%가 갱년기 3개월 이내에 열성홍조(hot flash)를 경험하게 된다. 이러한 여성의 85%가 1년 이상 그리고 25~50% 정도는 5년 이상 이런 증상을 경험한다. 대부분의 여성들에서 열성홍조의 시작은 마지막 월경이 있기 전에 시작한다. 열성

**Table 1.** Sequelae of menopausal syndrome

Short-term sequelae :	
Vasomotor	hot flushers sweats palpitations headaches
Psychological	irritability lethargy emotional lability forgetfulness loss of libido
Urogenital	vaginal dryness dyspareunia urethral syndrome
Skin	dryness dry hair brittle nails
Long-term sequelae :	
Osteoporosis	
Cardiovascular disease	

홍조는 나이가 들면서 그 빈도와 강도가 적어지나 다른 갱년기 증상은 점점 더 심해진다(Walsh 1995).

### 1) 정의와 병태생리

열성홍조는 상체가 아주 더워지는 것을 느끼는 주관적 감각을 말하며, 30초에서 5분 정도 지속하나 전형적으로는 약 4분 정도 지속된다. 이 열성홍조는 흔히 머리속이 조이는 기분이나 심박증가후에 생기며 무력감, 실신 또는 현기증을 경험하게 된다. 그리고 마지막으로 찬 기분(cold sensation)을 느끼고 끝나게 된다.

열성홍조의 빈도는 일년에 몇 번 생기는 것부터 하루에도 여러 번 생기는 것까지 다양하다. 이것들은 밤에 더 흔하게 생겨서 잠을 깨게 만든다. 이와 같은 현상은 혈관운동성 홍조의 객관적 지표로서 손가락의 온도(finger temperature)와 피부저항(skin resistance)을 수면다원검사(sleep polygraph)와 동시에 검사했을 때 잘 나타난다. 자다가 깨는 것은 진실로 열성홍조의 발생과 시간적으로 연관되어 있다. 잠을 잘 못자게 되면 안절부절, 정신집중곤란 및 기억력 감퇴 등으로 특징되어지는 만성 피로로 가게 된다.

혈관운동성 홍조는 갱년기 증상의 객관적 현상이고, 가슴, 목 그리고 얼굴로 올라가는 눈에 보이는 홍조가 특징이다. 처음에는 말초혈류량 특히 손가락으로 가는 혈류량이 증가하고, 피부체온이 5분후에 최고치에 도달하게 된다. 이 혈류량의 증가는 표피혈관에 국한되어 있고, 근육

으로 가는 혈류량은 증가하지 않는다. 즉 혈압은 흥조동안에도 일정하다. 피부를 통한 체열의 소실때문에 체온이 떨어진다. 마지막으로 LH이 올라가는데, 흥조가 시작한 후 12분에 최고치에 도달하게 된다(Walsh 1995).

## 2) 원 인

흥조는 低여성호르몬(hypoestrogenism) 자체 때문에 생기는 것이 아니라 estrogen의 철수(withdrawal) 때문에 생긴다. 그러므로 이것은 자연스런 폐경, 외과적 및 약에 의한(즉 오랫동안 작용하는 GnRH 효현제 또는 danazol에 의한 hypoestrogenism) 폐경에서도 다 생긴다. estrogen 투약을 중단하면 흥조가 촉진된다. 예를들면 estrogen을 부족하게 만드는 Turner's syndrome을 가진 여자가 estrogen 투약을 받고 나중에 철수하지 않는다면 열성흥조가 생기지 않는다.

비만한 여성은 열성흥조가 적게 생긴다. 즉 폐경기때 증상이 경한 사람들은 심한 사람들에 비해서 체중이 더 많이 나간다. 비만한 여성은 다음과 같은 두가지 이유로 기능적으로 덜 hypoestrogenic 하기 때문에 열성흥조가 덜 생긴다. 즉 ①지방성이 많으면 부신 androgens을 estrogen으로 더 많이 전환시킨다. ②비만한 여성은 성호르몬결합 globulin치가 전형적으로 낮다. 그 결과로 그들의 estrogen의 더 많은 부분이 결합되어 있지 않으며 목표 조직에서 자유롭게 활동을 한다.

남자도 또한 열성흥조를 경험하는데 이것은 testosterone의 철수의 결과이다. long-acting GnRH 효현제로 치료받았던 남자의 77%에서 생긴다. 이와 비슷하게, 고환 부적당증(testicular insufficiency)을 나타낸 남자의 62%에서 열성흥조를 나타내었으며 이것은 testosterone 대치요법으로 상당히 제거되었다. 전립선암 때문에 고환제거술을 받은 남자의 약 76%에서 흥조를 가졌다. estrogen 투여로 흥조가 없어졌으며 estrogen을 중단하니 다시 증상이 생겼다. 흥조를 없애기 위해서 androgen이 estrogen으로 전환될 필요가 없다. 왜냐하면 비방향족성 androgen인 fluoxymesterone이 효과적으로 흥조를 없애주기 때문이다(Walsh 1995).

혈관운동성 흥조는 estrogen 철수 때문에 촉발되어지는 시상하부에 위치한 체온조절중추의 set point가 급격히 떨어지기 때문에 생긴다. GnRH을 분비하는 신경은 중격부위와 시신경교차 전방부에 주로 위치하고 있고, 이것은 주둥이 시상하부(rostral hypothalamic) 체온 조절

중추와 긴밀히 연관되어 있다. 이것은 시상하부-뇌하수체-난소계 내에 있는 신경내분비 되먹이가 체온조절 set point(Fig. 5)를 조절하는 신경구성요소에 영향을 미친다.

Estrogen이 시상하부 체온조절 중추를 안정화시키는 효과는 norepinephrine(NE)과 같은 신경전달물질들에 의해서 증대되어진다.

GnRH의 estrogen 되먹이 조절에 관여하는 신경전달물질들과 신경조정물질로는 다음과 같은 것들이 있다. 즉 catecholamines, GABA, glutamate, angiotensin II, neuropeptide Y, neurotensin, 5-hydroxytryptamine, 그리고 interleukins-1과 2이다 이들중 NE계가 가장 중요하다.

간뇌에 있는 NE 통로가 GnRH분비의 조절을 통하여 LH의 맥박모양의 분비를 조절한다. estradiol은 GnRH 분비신경에 직접적으로 영향을 미치는 것이 아니라 NE 통로를 억제시킴으로써 해서 간접적으로 GnRH분비를 억제시킨다(Bhattacharya등 1972). 난소의 기능이 떨어지면 이 loop의 NE성분이 탈억제 되어지고 과활동적으로 되어 순환하는 gonadotropins이 증가하게 된다. 이와같은 견해는 estradiol에 대한 결합부위가 뇌간에 있는 catecholaminergic 신경원들의 핵과 steroid 목표 신경원이 가까이 있는 catecholaminergic 신경말단에서 발견되어진다는 관찰에 의해서 지지되고 있다(Heritage등 1980).

동물실험 결과를 보면, estrogen은 NE신경에 여러 가지 효과를 나타낸다. estrogen은 tyrosine hydroxylase의 활동을 자극해서 NE합성을 증가시킨다(Beattie등 1972). 첨가해서, estrogen은 단가아민 산화효소 활동을 감소시켜 NE파괴를 늦게 만든다(Luine과 McEwen 1977). 이 두가지 작용의 결과로 신경내 NE치는 증가한다. estrogen은 또한 NE방출을 증가시키고(Paul등 1979) NE재흡수는 억제시킨다(Nixon등 1974). 그 결과 연결후 수용체에 대한 NE효과를 증가시키게 된다. 마지막으로 estrogen은 시상하부  $a_2$  postsynaptic 수용체의 수를 증가시킨다(Johnson등 1985). 이 모든 작용이  $a_2$  adrenergic 활동을 증가시키게 된다. 이 연구결과는 동물실험결과이므로 사람에게서 똑같은 효과가 일어난다고 단정적으로 이야기할 수는 없다. 그럼에도 불구하고, 이 연구결과는 estrogen이  $a_2$  adrenergic 활동을 증가시키며, estrogen 철수가  $a_2$  adrenergic 활동의 감소 때문에 혈관운동성 흥조가 생긴다는 것을 암시해 준다.

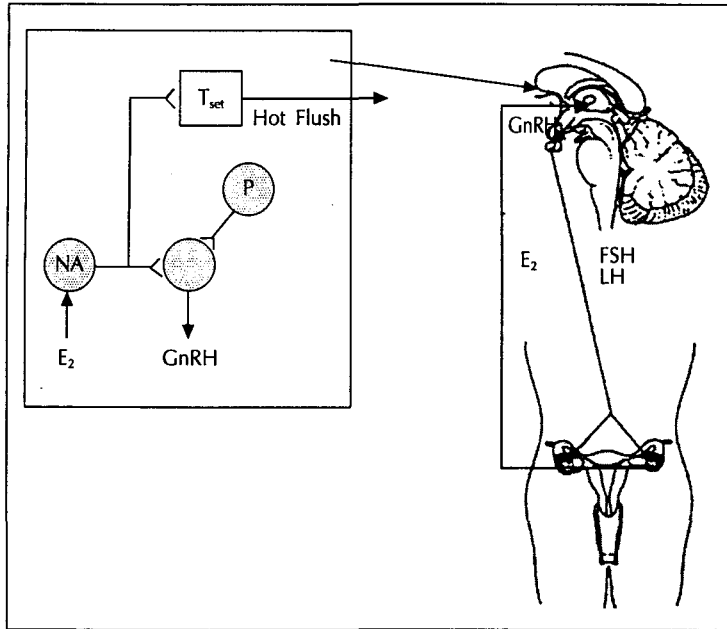


Fig. 5. Hypothetical model of neuronal events in the rostral hypothalamus which could underlie the occurrence of postmenopausal hot flushes. Gonadotropin releasing hormone(GrRH) from neurosecretory cells in the hypothalamus is transported by the hypothalamopituitary portal system to the adenohypophysis. This stimulates the release of follicle stimulating hormone(FSH) and luteinizing hormone(LH), which are transported to the ovaries resulting in the formation of estradiol(E<sub>2</sub>). E<sub>2</sub> feedback to the brain inhibits further GnRH secretion. NA (NA) neurons and pacemaker(P) neurons stimulate GnRH release. It is probable that the negative feedback action of E<sub>2</sub> on LH and FSH secretion is mediated by inhibition of these NA pathways, rather than by direct suppression of the GnRH neurosecretory cells. With ovarian failure the negative feedback of E<sub>2</sub> on the central NA pathways is abolished. The resulting disinhibition of NA drive leads to increased GnRH release and a consequent rise in blood gonadotropin titers, although the frequency of pulsatile release is unaltered as the pacemaker neurons are unaffected. Anatomically the neurosecretory cells are intimately related to the rostral hypothalamic thermoregulatory centers. It is postulated that the enhanced NA activity in the hypothalamus affects the thermoregulatory centers also, leading to a transient fall in the set point. It is this fall in T<sub>set</sub> which triggers the hot flush. Characteristically, in patients with severe flushes, the attacks coincide with the peaks in GnRH secretion reflecting the drive of the pacemaker cells.

이 가설은 clonidine, aldomet(활동적인 methylnorepinephrine으로 전환된 후), 그리고 lofexidine과 같은 α<sub>2</sub> 효현제들이 모두 열성홍조를 억제시킨다는 사실에 의해서 더욱더 지지를 받고 있다. 이 가설은 또한 presynaptic α<sub>2</sub> 수용체를 억제시키는 yohimbine이 열성홍조를 자극한다는 관찰과도 일치한다. 이것은 더욱더 estrogen이 직접적으로 작용해서 열성홍조를 없애기 때문에, 2~4주간 estrogen을 준후 열성홍조가 최고로 제거된다는 이유를 설명해 준다(Walsh 1995).

Estrogen은 시상하부 opioid 활동을 유지시킴으로써 해서도 체온조절중추를 안정화 시킨다. 폐경기에 estrogen이 소실되면 시상하부 "opioid withdrawal"이 일어나서 체온조절이 불안정하게 된다. 이 가설은 estrogen을 생리적 용량으로 투여하면 시상하부 opioid 활동이 유발되는

관찰을 함으로써 지지받고 있다.

GnRH의 방출은 opioid peptides와 interleukins에 의해서 조절될 수도 있다. 비록 endorphins과 같은 opioid가 GnRH의 기능을 조절할 수도 있다고 할지라도, endorphins이 hot flushes의 병태생리에 관여된다는 증거는 적다(Lomax 와 Schnbaum 1993).

Endogenous opioids는 interleukin-2가 T cell에 결합하는 것을 조절한다(Kavelaars등 1992). 단구로부터 interleukins의 방출이 폐경후에 증가한다. 그리고 estrogen 투여에 의해서 억제되어질 수 있다(Pacifici등 1989). Interleukin-1은 시상하부의 신경원에서 발견되어 지고 여기서 이것은 endogenous pyrogen이다(Breder등 1988). Interleukins과 다른 cytokines는 뼈에서 골형성과 골파괴 활동에 영향을 미친다(Jilka등 1992). 중추신

경, 내분비 그리고 면역계 사이의 상호작용은 더욱더 잘 알려지게 되었고, 이들이 외부 stress에 대한 항상성 유지 기전의 적응에 있어서 필수적 역할을 한다. 이와같은 기전 때문에 열성 홍조와 골다공증 사이의 연관을 설명할 수 있다. 말초 혈액에서의 interleukin activity가 갱년기 증후군의 하나의 생물학적 지표(biological marker)가 될 수도 있다(Lomax와 Schnbaum 1993).

### 3) 진 단

병력과 신체검사만으로도 충분히 감별진단 할 수 있다. 감별해야 할 질환들로는 갑상선종독증, carcinoid 암, 갈색세포종(pheochromocytoma), 불안, 당뇨병 인슐린 반응, 알콜금단 그리고 간뇌성 간질이 있다. histamine, vasoactive peptide(substance p) 또는 prostaglandin을 방출하는 약물도 홍조를 일으킬 수 있다. 이러한 약물로는 nitroglycerine, nifedipine, niacin, vancomycin, calcitonin, ethanol, monosodium glutamate, disulfiram 그리고 corticotropin-releasing hormone등이 있다. 폐경은 혈청 FSH가 증가되어 있음을 증명하여 확진할 수 있다. 그러나 혈청 estradiol치가 낮다고 해서 진단할 수는 없다. 왜냐하면 폐경기전 여성들도 흔히 월경기간 동안 이 수치가 낮기 때문이다(Walsh 1995).

### 4) 치 료

#### (1) estrogens

#### (2) progestins

#### (3) $\alpha$ -adrenergic 효현제

혈압강하제를 복용하고 있는 여성이 열성홍조가 적게 나타나는 것으로 알려져 있다. 이 혈압강하제들은 시상하부의 신경전달물질들을 변화시켜서 체온조절중추를 안정시킨다. 또한 이 약들은 말초혈관에 직접적으로 작용하여 피부혈관확장을 차단시킨다.  $\alpha$ -adrenergic 효현제인 clonidine 0.1mg과 0.2mg을 하루에 두 번 투여하면 열성홍조의 빈도가 30~40% 감소한다. 이 용량에서 환자들은 흔히 현기증과 입마름을 호소한다. 이 이유 때문에 처음에는 0.05mg을 하루에 두 번 투여하고 그 다음 열성홍조가 지속되고 부작용이 없다면 0.1mg을 하루에 두 번 투여한다. 이와 비슷하게, 다른  $\alpha$ -adrenergic 효현제인 lofexidine도 66% 정도 열성홍조를 감소시키는 발견되었다. lofexidine의 시작용량은 0.1mg씩 하루 두 번이며 홍조가 사라질때까지 매2주마다 0.1mg씩 증

량하되 최고 0.6mg까지 증량할 수 있다. 또는 입마름, 피로 그리고 두통 등의 부작용을 참을 수 없을 때까지 증량한다. methyldopa (250mg tid)도 20% 정도 열성홍조를 감소시킨다.  $\alpha$ -adrenergic 효현제는 그 부작용 때문에 사용하는데 제한이 있으므로, 고혈압 환자들이 이 치료에 가장 좋은 대상이 된다(Walsh 1995).

#### (4) Veralipride

항도파민 약물인 veralipride는 GnRH 효현제로 치료받고 있는 폐경기전 여성과, 그리고 폐경후 여성에서도 열성홍조빈도를 현저히 감소시키는 발견되었다. 하루 보통 용량은 100mg이다(Walsh 1995).

#### (5) Bellergal

Bellergal은 ergotamine tartrate, belladonna alkaloids 그리고 40mg phenobarbital의 합성제제로서 하루 1알씩 두 번만 주어도 50% 정도 효과가 있다. 이 약의 어느 성분이 효과를 나타내는지는 알려져 있지 않다. 그러나 이 약은 습관성이 있고 다른 더 안전한 약이 있으므로 거의 사용되지 않는다(Walsh 1995).

#### (6) 기 타

삼환계항우울제와 oxazepam과 같은 약들이 열성홍조를 치료하는데 쓰이고 있다. 이 약들은 위약(placebo)과 비교를 해보지 않았기 때문에 그 치료효과는 아직 증명되어 있지 않다. 위약으로도 열성홍조가 현저히 감소되므로 위약과 비교하는 것이 중요하다.

천천히 걸으며 호흡하는 것도 홍조를 없애는데 도움이 된다. 또한 한약차도 열성홍조를 감소시키는 것으로 알려져 있다. 이것은 아마 그 한약차 성분속에 인삼이 들어 있어서 효과가 있는 것 같다. 왜냐하면 인삼은 화학적으로나 기능적으로 estrogen과 비슷하기 때문이다(Walsh 1995).

## 2. 갱년기 우울증

### 1) 정 의

폐경의 신체적 후유증이 아닌 그 이상의 폐경과 관련된 기분장애가 있는지에 관해서는 아직까지 논란이 많다. 왜냐하면, 폐경과 우울증에 대한 정의 자체가 다양하기 때문이다.

Ballinger(1990)는 반드시 갱년기와만 관련된 어떤 강도의 정서장애가 존재하는지는 분명하지 않다고 결론

지었다. 그러나 Schmidt와 Rubinow(1991)는 비록 폐경기에 주요 우울증이 더 많이 발생한다는 증거는 없지만, 갱년기 동안 경한 정도의 더 많은 증상들을 갖긴 심리적 증후군이 있는 것 같다고 주장하고 있다. 이러한 폐경기 기분장애 증후군으로는 우울, 불안, 안절부절 못함, 피로감, 불면, 건망증, 감소된 자존심, 그리고 성욕의 감퇴 등이라고 말하고 있다. 성욕감퇴, 불면증 그리고 피로감은 혈관 운동성 증상 때문일 수도 있다.

Stewart와 Boydell(1993)은 갱년기 클리닉에 온 여자들중 Brief Symptom Inventory(Pearlstein 1995 재인용) 점수가 높은 44명의 여자들을 점수가 높지 않은 42명과 비교를 하였다. 심리적 증상이 많은 사람들은 정신과적 병력 특히 항우울제를 복용한 우울증, 월경전 증후군(premenstrual syndrome, PMS), 그리고 산후 증후군의 병력이 있었다고 하였다. Hay등(1994)도 비슷한 결과를 보고하였다. 그들은 호르몬 치료를 받고 있지 않은 78명의 갱년기 여성을 검사하였다. 이들중 45%가 Montgomery Asberg Scale(Pearlstein 1995 재인용)로서도 증명된 임상적 우울증 환자였다. 이들 임상적으로 우울증인 사람들의 83%가 전에 우울증을 앓았던 여자들이었고, 35%는 갱년기 시작 전후(perimenopausal)에 첫 우울증이 발병하였다고 하였다.

이와 같이 정서장애의 병력을 가지고 있는 여성들은 폐경기에 우울증이 나타날 수 있는 위험이 증가된다. 그러나 자발적으로 갱년기 클리닉을 찾지 않는 일반 사회인을 대상으로 한 연구에서는 갱년기에 주요 우울증이 증가된다는 증거가 없다. 만일 정도의 심리적인 증상의 기분장애가 존재한다면, 그것은 소위 perimenopausal years로 알려진 월경이 완전히 중단되기전 3~4년에 더 명확하게 나타나는 것 같다.

## 2) 원 인

이 우울증은 갱년기에 나타나는 여러 가지 질환으로 인해 마음이 우울해져 나타난다고 생각하기 쉽고, 인생의 황혼기에 접어드는 것을 느끼게 되어 우울해 진다고 생각하기 쉽다. 물론 갱년기질환 등으로 인한 심리상태가 우울증이 나타나는 원인이 될 수도 있으나 근본적인 우울증의 원인은 그것이 아니다.

갱년기에 우울증이 오는 원인은 주로 뇌에 신경전달물질인 serotonin이 감소되고, NE이 감소되며, 뇌하수체 전엽에서 분비되는  $\beta$ -endorphin등의 호르몬이 감소되

어 나타나는 것이다.

이들 호르몬이 감소되는 또다른 이유는 단가아민 산화효소가 증가되어 serotonin과 NE의 대사는 증가되는데 반해 합성은 감소되기 때문이다.

Estrogen은 serotonin을 조절하고 tritiated imipramine 혈소판 결합을 증가시킨다(Sherwin과 Suranyi-Cadotte 1990). estrogen은 serotonin 시냅전 재흡수를 증가시키는 것으로 생각되어진다. tritiated imipramine 결합은 우울증을 감소시킨다. 이것은 estrogen이 기분을 호전시키는 기전이다. estrogen은 NE치도 조절하고 단가아민 산화효소치도 감소시켜 NE파괴를 감소시킨다. 첨가해서, estrogen은 dopamine 회전에 영향을 주고, 뇌의 흥분성을 증가시키고, endorphin치에도 영향을 주며 GABA와도 상호작용한다. progesterone은 대량에서는 마취를 일으키고, chloride 통로를 열게 하는 GABA의 능력을 증가시킴으로 해서 뇌의 흥분성을 감소시키는 것으로 생각되어진다(Pearlstein 1995).

한 연구보고에 의하면, 연령에 따라 단가아민 활성도를 뇌와, 혈소판, 그리고 혈장에서 조사해 본 결과 40대부터 증가되기 시작하여 70대까지 계속 증가되는 것을 볼 수 있었으며, 뇌의 단가아민 활성도가 가장 높을뿐 아니라 연령에 따라 급속히 증가됨을 보고하였다. 이 단가아민 활성도가 높다는 것은 바로 serotonin과 NE의 대사가 증가된다는 것을 의미하며, 이들의 양이 상대적으로 감소되어 결국은 우울증이 가중되는 것이다(황수관 1994).

이유없이 가슴이 두근거리고 불안하며, 외로움을 느끼면서 서글퍼지며, 우울해지는 것을 볼 수 있는데, 이러한 증상은 여자가 남자보다 더 많은 것을 볼 수 있고, 가족력을 살펴보면 유전이 됨을 알 수 있다.

## 3) 치 료

- (1) 항우울제등 약물요법
- (2) 운동요법

운동은 우울증을 감소시킬 수 있다. 그 이유는 연령이 많아짐에 따라 감소되기 쉬운 NE과 serotonin이 운동으로 증가될 수 있기 때문이다.

Brown등(1979)의 연구결과가 뒷받침 해주고 있다. Brown등(1979)은 쥐실험을 통해서 이를 밝혔는데, 쥐를 4집단으로 구분하여 운동군과 비운동군으로 구분하고, 이들군을 각각 정상식이군과 지방식이군으로 구분하



였다.

운동군은 하루에 30분씩 일주일에 5일을 8주 동안 운동을 시켰으며, 정상식이군은 3대 영양소를 고루 섭취하게 하였고, 지방식이군은 지방성분을 많이 섭취하게 하였다. 실험 8주후에 뇌의 serotonin과 NE의 함량을 조사해본 결과 정상식이를 하면서 운동을 한 군에서 가장 높았고, 그 다음이 지방식이를 하면서 운동을 한 군이 높았다. 이에 비해 정상식이를 하는 지방식이를 하는 운동을 하지 않는 군에서는 이들 호르몬의 함량이 낮은 값을 보여주었다.

Moss등도 운동을 하면 NE이 증가한다고 보고하고 있다. Moss의 연구내용을 보면 catecholamine인 epinephrine과 NE은 스트레스에 의해서 증가되는데, 운동이란 스트레스를 주었을때는 NE이 무려 3배 이상 증가하였으며, 이에 반해 epinephrine은 약간 증가하였다. 한편, 불안, 공포, 초조같은 심리적인 스트레스를 주었을때는 NE보다 epinephrine이 3배 이상 증가하는 것을 볼 수 있었다(황수관 1994 재인용).

Carr등(1981)은 운동이  $\beta$ -endorphin과  $\beta$ -lipotrophin을 증가시키고, 장기간 운동을 했을 때는 이들 호르몬의 민감도가 증가됨을 발견하였다. 이 endorphin도 우울증과 직접 관계된다.

이상에서 본바와 같이 운동을 통한 이들 호르몬의 증가는 바로 우울증의 예방과 치료에 도움이 되는 것이다.

운동이 우울증의 예방과 치료에 효과적임이 밝혀진 이상, 무슨 운동을 어떻게 해야 하는지를 이해하는 것이 중요하다.

운동에는 운동의 원리 3가지가 있다.

첫째, 운동의 강도이다. 운동은 자기의 최대 운동능력의 50~80% 범위 내에 하는 것이 가장 이상적이며, 이를 맥박수로 환산하면 125~160회/분 범위가 적당한 운동강도가 되는 셈이다. 대체로 빠른 걸음으로 걸으면 자기능력의 40% 정도이고, 가볍게 달리면 자기능력의 60% 정도가 되며, 조깅은 자기능력의 70% 정도에 해당하는 운동강도가 되는 것이다.

자각증상으로는 숨이 조금 찰 정도, 땀이 날 정도의 운동이 자기능력의 약 60%에 해당되는 운동이 되는 것이다. 이 정도의 운동강도가 무리하지 않고 운동의 효과를 올릴 수 있는 강도라고 생각된다.

둘째, 운동의 원리에는 운동시간이 있다. 운동시간은 최소한 하루에 20분은 해야 하고, 30~60분이 바람직하

다. 젊고 건강한 사람은 운동강도는 높이고 운동시간은 짧게 해도 괜찮으나 나이가 40대 이상이거나, 노약자 병약자는 운동강도는 낮게 잡고 운동시간은 다소 길게 하는 것이 바람직하다.

세째, 운동의 원리에 운동의 빈도가 있다. 운동은 일주일에 최소한 3일 이상은 해야 비로서 효과를 나타내며, 더 큰 효과를 얻으려면 5일은 운동을 해야 한다.

그러면 운동은 무슨 운동을 하는 것이 좋은가?

가장 좋은 운동은 유산소 운동(aerobic exercise)이다. 다시 말하면 산소를 충분히 섭취하면서 하는 운동을 말한다. 먼저 심폐지구력을 기르고 혈액 순환이 원활하게 잘 되는 운동이 바람직하다. 조깅, 에어로빅, 수영, 테니스, 자전거 타기, 등산등이 이에 속하며, 이외에도 자기가 즐겨할 수 있는 운동을 무리없이 하면 모든 운동이 건강에 도움을 주는 것이다. 건강증진 측면에서나 성인병 예방의 측면에서는 심폐지구력운동을 80% 정도로 하고, 근력을 증강시키는 운동인 중량운동은 20% 정도로 하는 것이 이상적이다.

갱년기에서는 이상의 운동의 원리를 잘 지키는 것이 어느 때보다 더 중요함을 명심해야 한다. 갱년기에 접어들게 되면 게임을 위한 운동 즉, 경쟁이 수반되는 운동을 무리하게 하는 것은 삼가해야 한다.

특히, 갱년기 우울증을 극복하기 위해서는 이상의 운동원리에 따라 운동을 하되, 뜻을 같이하는 운동 동호인끼리 모여 즐기면서 운동을 하는 것이 큰 도움이 될 것이다(황수관 1994).

## 요 약

최근 호르몬 대체요법으로 갱년기 증상들만 없어질 뿐 아니라 심장질환, 골다공증 등의 예방은 물론이고 젊음의 유지 및 삶의 질이 높아지자 산부인과 의사는 물론이고 정신과 의사들도 갱년기 증상에 대해서 다시 더 많은 관심을 갖게 되었다.

그리하여 저자는 일반 정신과 의사들이 갱년기 증상을 이해하는데 도움을 주기 위하여 갱년기 증상중 정신과와 관련이 있는 열성홍조와 갱년기 우울증을 중심으로 다음과 같은 몇 가지 점을 문헌고찰을 통하여 재검토하였다.

갱년기 및 폐경기의 정의, 갱년기의 생리(난소의 노화, 주간 율동의 변화, 초일주기 율동의 변화, 시신경교차 상부핵의 일주기 율동의 변화), 혈관운동성 홍조(정의와 병

태생리, 원인, 진단, 치료), 갱년기 우울증(정의, 원인, 치료) 등을 재고찰하여 보았다.

## REFERENCES

- 다림양행(1995) : 갱년기 장애. 서울. 다림양행 3
- 황수관(1994) : 갱년기 우울증과 운동. 성인병과 갱년기 12월호 : 26-31
- Ballinger CB(1990) : Psychiatric aspects of the menopause. *Br J Psychiatry* 156 : 773-87
- Beattie CW, Rodgers CH, Soyka LF(1972) : Influence of ovariectomy and ovarian steroids on hypothalamic tyrosine hydroxylase activity in the rat, *Endocrinology* 91 : 276
- Bhattacharya AN, Dierschke DJ, Yamaji T, Knobil E (1972) : The pharmacologic blockade of the choroidal mode of LH secretion in the ovariectomized rhesus monkey. *Endocrinology* 90 : 778-786
- Breder CD, Dinarello CA, Saper CB(1988) : Interleukin-1 immunoreactive innervation of the human hypothalamus. *Science* 240 : 321-324
- Brown BS, Payne T, Kim C, Moore G, Krebs P, Martin W(1979) : Chronic response of rat brain norepinephrine and serotonin levels to endurance training. *J Appl Physiol Respirat Environ Exercise Physiol* 46 : 19-23
- Carr DB, Bullen BA, Skrinar GS, Arnold MA, Rosenblatt M, Beitins IZ, Martin JB, McArthur JW (1981) : Physical conditioning facilitates the exercise-induced secretion of  $\beta$ -endorphin and  $\beta$ -lipotropin in women 305 : 560-563
- Drouva SV, Laplante E, Kordon C(1982) : Alpha<sub>1</sub>-Adrenergic receptor involvement in the LH surge in ovariectomized estrogen-primed rats. *Eur J Pharmacol* 81 : 341-344
- Hay AG, Bancroft J, Johnstone EC(1994) : Affective symptoms in women attending a menopause clinic. *Br J Psychiatry* 164 : 513-6
- Heritage AS, Stumpf WE, Sar M, Grant LD(1980) : Brainstem catecholamine neurons are target sites for sex hormones. *Science* 207 : 1377-1379
- Jilka RL, Hangoc G, Firasole A, Passeri G, Williams DC, Abrams JS, Boyce B, Broxmeyer H, Manolagas SC(1992) : Increased osteoclast development after estrogen loss. medication by interleukin-6. *Science* 257 : 88-91
- Johnson AE(1985) : Estradiol modulation of noradrenergic receptors in the guinea pig brain assessed by tritium-sensitive film autoradiography. *Brain Res* 336 : 153
- Kavelaars A, Beetsma A, Von Frijtag Drabbe K Nzel J, Heijnen CJ(1992) :  $\beta$ -Endorphin-1-17 modulates high affinity IL-2 receptor expression on human T cells. *Ann NY Acad Sci* 650 : 234-238
- Lomax P, Schnbaum E(1993) : Postmenopausal hot flushes and their management. *Pharmac Ther* 57 : 347-358
- Luine VN, McEwen BS(1977) : Effect of estradiol on turnover of type A monamine oxidase in brain. *J Neurochem* 28 : 1221
- Nixon RL, Jamowsky DS, David JM(1974) : Effects of progesterone, estradiol, and testosterone in the uptake and metabolism of <sup>3</sup>H-norepinephrine, <sup>3</sup>H-dopamine, and <sup>3</sup>H-serotonin in rat synaptosomes. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 7 : 233
- Pacifici R, Rifas L, Mcracken R, Vered I, Mcmurtly C, Avioli LV, Peck WA(1989) : Ovarian steroid treatment blocks a postmenopausal increase in blood monocyte interleukin release. *Proc Natn Acad Sci* 86 : 2398-2402
- Paul SM(1979) : Estrogen-induced efflux of endogenous catecholamines from the hypothalamus in vitro. *Brain Res* 178 : 499
- Pearlstein TB(1995) : Hormones and depression : What are the facts about premenstrual syndrome, menopause, and hormone replacement therapy? *Am J Obstet Gynecol* 173 : 646-653
- Rance N, Wise PM, Selmanoff MK, Barraclough CA (1981) : Catecholamine turnover rates in discrete hypothalamic areas and associated changes in median eminence luteinizing hormone releasing hormone and serum gonadotropins on proestrus and diestrus day 1. *Endocrinology* 108 : 1795-1802
- Scarborough K, Wise PM(1990) : Age-related changes in the pulsatile pattern of LH release precede the transition to estrous acyclicity and depend upon estrous cycle history. *Endocrinology* 126 : 884-890
- Schmidt PJ, Rubinow DR(1991) : Menopause-related affective disorders : A justification for further study. *Am J Psychiatry* 148 : 844-882

- Sherwin BB, Suranyi-Cadotte BE(1990) : Up-regulatory effect of estrogen on platelet <sup>3</sup>H-imipramine binding sites in surgically menopausal women. *Biol Psychiatry* 28 : 339-348
- Stewart DE, Boydell KM(1993) : Psychologic distress during menopause : Associations across the reproductive life cycle. *Int J Psychiatry Med* 23 : 157-162
- Walsh BW(1995) : Menopause. In : Ryan KJ, Berkowitz RS, Barbieri RL(ed), *Kirstner's Gynecology*, 6th ed, St Louis, Mosby-Year Book Inc., pp437-460
- Wise PM(1982) : Norepinephrine and dopamine activity in microdissected brain areas of the middle-aged and young rat on proestrus. *Biol Reprod* 27 : 562-574
- Wise PM, Scarbrough K, Larson GH, Lloyk JM, Weiland NG, Chiu S(1991) : Neuroendocrine influences on aging of the female reproductive system. *Front Neuroendocrinol* 12 : 323-356
- Wise PM(1994) : Changing neuroendocrine function during aging : Impact on diurnal and pulsatile rhythms 29 : 13-19