

폐경기 여성에서 호르몬 대체요법의 지질대사 및 골밀도에 대한 효과: 지속적 요법과 순차적 요법의 비교

이창연 · 이숙향

숙명여자대학교 임상약학대학원

Efficacy of Hormone Replacement Therapy on Lipid Profile and Bone Mineral Density in Postmenopausal Women: Continuous vs. Sequential Treatment

Chang Yun Lee and Sukhyang Lee

Graduate School of Clinical Pharmacy, Sookmyung Women's University, Seoul, Korea

Menopausal women experience urogenitory and vasomotor symptoms with increased risk of osteoporosis and cardiovascular diseases, which can be reduced by hormone replacement therapy. However unopposed estrogen therapy has been associated with an increased risk of endometrial hyperplasia or cancer. The objectives of this study were to compare effects of continuous vs. sequential hormone replacement therapy (HRT) on lipid profile, bone mineral density and menopausal symptoms of postmenopausal women and to assess how they perceive the menopause and HRT culturally. In this retrospective study, women in menopause longer than 6 months, normal in the mammogram and Papanicolaou smear, cholesterol level lower than 190 mg/dL or triglyceride level lower than 500 mg/dL were treated with Srogen (conjugated equine estrogen 0.625 mg tablet) and Provera (medroxyprogesterone acetate 2.5 mg tablet) for continuous treatment(CT) or Cycloprognova (Estradiol valerate 2 mg and Norgestrel 0.5 mg complex tablet) for sequential treatment(ST). They were evaluated for lipid profile, bone mineral density, menopausal symptoms, side effects and their perception of menopause and HRT. As results, total sixty-seven patients out of ninety-four enrollees were included in final analysis (33 in continuous therapy, 34 in sequential therapy). There were significant decrease in total cholesterol (15.04 ± 3.17 , $p=0.0001$), LDL (19.72 ± 3.27 , $p=0.0001$), and increase in HDL (5.89 ± 1.63 , $p=0.0001$). Bone mineral density increased significantly with HRT (0.02 ± 0.11 , $p=0.0001$). But, there were no significant differences in change of lipid profile between continuous and sequential therapy: Total cholesterol, 13.12 ± 4.7 vs. 16.91 ± 4.3 ; LDL 20.53 ± 4.1 vs. 18.93 ± 5.12 ; HDL 7.15 ± 2.3 vs. 4.67 ± 2.2 , $p>0.05$. Incidences of flush reduced from 75% (CT) to 3.13% and 71.88% (ST) to 9.38%. The change of endometrium and breast were found 3 (CT) and 5 (ST) women, respectively. Most of women recognized that HRT is necessary (70%) for postmenopausal period but did not understand well the cardiovascular protective effect. In conclusion, hormone replacement therapy was effective in improving lipid profile, bone mineral density and menopausal symptoms in both continuous and sequential treatments with similar efficacy.

□ Key words—Menopause, HRT, Lipid profile, BMD

폐경기란 난소의 기능이 소실됨에 따라 월경이 영구히 중단되는 시기로, 난포세포와 주위 기질의 퇴화

로 인하여 난소로부터의 estradiol 분비가 감소되어 폐경 이후 농도는 약 10-20 pg/ml이며, 폐경기 이후 estrone은 지방조직 등에서 androstendione이 aromatization에 의해 생성된다.¹⁻³⁾ 폐경기의 생리학적, 내분비적, 정신적인 변화로서 홍조나 빈뇨 등의 증상은 물론 골절이나 심혈관계 질환과 같은 심각한 질환의 위험성이 증가된다. 폐경기 이전의 경우 남자가 여자보

교신저자: 이숙향 Pharm. D., M.S.
숙명여자대학교 임상약학대학원
서울특별시 용산구 청파동 2가, (우) 140-742
TEL: 02-710-9579, FAX: 02-710-9693
E-mail: slee@sdic.sookmyung.ac.kr

다 심혈관계 질환에 의한 사망률이 높으나 폐경 이후에는 남자와 여자가 심혈관계 질환 위험도가 유사하다.^{2,4-6)} 의학 기술의 급속한 발전, 사회 경제 환경의 호전 및 건강에 대한 인식의 증가 등으로 평균 수명이 점차 증가되어 폐경 후의 생이 길어지고 있으며, 일생의 약 1/3 이상을 폐경 상태로 생활하게 되므로 호르몬 대체요법이 강조되고 있다.^{1,2)} 호르몬 대체요법 시 estrogen 단일 요법은 자궁 내막의 증식을 유발하므로 자궁 절제술을 실시하지 않은 여성에게는 대부분 progestin과 병용하도록 하나 progestin을 추가시 질출혈이 일어나는 문제점이 예상된다. 이런 출혈을 감소시키기 위해 매일 estrogen과 progestin을 모두 복용하는 지속적인 요법이 시행된다.⁷⁻¹⁴⁾ 본 연구는 폐경기 여성에게 호르몬 대체요법 실시시 혈중 지질과 골밀도, 환자가 느끼는 임상적인 증상의 변화를 평가하고, 지속적 요법과, 순차적 요법의 효과와 부작용을 비교하며, 아울러 호르몬 대체요법을 받고 있는 여성의 폐경기와 호르몬 대체요법에 대한 인식을 알아보고자 한다.

연구방법

연구대상

1992년 1월부터 1998년 12월까지 성애병원 산부인과에 방문했던 외래 환자중 호르몬 대체요법을 시행한 환자로서, 적어도 6개월 동안 자연적으로, 혹은 수술에 의해 폐경이 된 여성으로, 적어도 1년 동안 호르몬 투여를 받지 않고, 유방조영술과 Papanicolaou smear 시 정상인 여성으로 심각한 질환이 있는 여성, 즉 약물투여 시작 전 6개월 이내에 심근 경색증이 있었거나, 울혈성 심부전, 뇌졸중, 간 질환, 신장 질환 등이 있는 여성, estrogen금기 여성, 유방암, 자궁내막암 환자, LDL cholesterol이 190 mg/dL 이상이고, Triglyceride가 500 mg/dL 이상인 여성은 제외하였다.

자료수집

환자의 의무기록을 통해 혈중 지질과 지단백의 변화와 골밀도 수치의 변화를 관찰하고, 환자의 임상적인 증상의 변화와 환자의 폐경과 호르몬 대체요법에 대한 인식도는 설문 조사하였다. 호르몬 대체요법의 부작용으로 알려진 유방암과 자궁내막암의 발생과 체중의 변화는 의무기록을 토대로 평가하였다.

환자에게 투여된 지속적 요법은 삼일제약의 Srogen® (0.625 mg 정제)과 파마시아 앤드 업존의 Provera® (2.5 mg 정제)를 1일 1회 투여하고, 순차적 요법은 한국 쉐링의 Cycloprognova® (Estradiol valerate 2 mg 백색정, Estradiol valerate 2 mg과 Norgestrel 0.5 mg 이 복합된 갈색정)로 주기의 11일을 백색정을, 12일부

터 21일까지 갈색정을 투여하고 7일간 휴약한 뒤 다시 반복하였다.

효능 평가

혈중 지질과 골밀도의 변화는 호르몬 제제 투여 이전과 1년간 투여이후 검사한 내용을 의무 기록상 확인하여 평가하였다. Total cholesterol, triglyceride, HDL cholesterol, LDL cholesterol을 측정하였고(CL-7000, Shimadzu, Kyoto, Japan), 골밀도 역시 호르몬 제제 투여 이전과 1년 투여 이후 검사하였다 (Lunar DPX, Lunar Radiation Co. Wisconsin, USA). 환자가 느끼는 임상적인 증세와 폐경 및 호르몬 대체요법에 대한 인식도는 설문 조사에 의해 평가하였다.

부작용 평가

호르몬 제제 투여 이전과 1년 투여 이후 유방 종양의 발생 및 유선의 확장, 섬유화등을 진단하였고(유방조영술, ACOMA, ACOMA X-ray Industry Co. Tokyo, Japan), 질 내벽에서 smear를 취해 Pap's stain 이후 병리 담당 의사에 의해 현미경 관찰하였다. 체중 증가의 부작용은 약물 투여 이전과 1년 이후의 체중과 BMI의 변화로 평가하였다.

통계분석

통계 프로그램은 SAS를 이용하였다. 환자의 지질 및 지단백과 골밀도는 t-test로, 환자의 임상 증세는 Fischer's exact test로, 환자의 폐경과 호르몬 대체요법에 대한 인식도는 Chi-square와 Fischer's exact test로 분석하였고, 모든 통계분석은 2-tailed test로서, $p < 0.05$ 일 때 통계학적 유의성이 있다고 판정하였다.

연구결과

환자의 선정 요건에 적합한 94명중 추적 검사에서 자료가 누락된 27명을 제외한 67명이 최종분석에 포함되었으며 33명(49.3%)은 지속적 요법군에, 34명(50.7%)은 순차적 요법군에 포함되었다. 자궁 절제술을 실시하지 않은 여성은 37명으로 전체의 55.2%이고, 실시한 여성은 30명으로 44.8%이다. 두 군간의 연령, 폐경 연령, 호르몬 대체요법 시작 연령, 폐경에서 치료까지의 기간, 체중 등에 통계학적 유의성이 없었다 (Table 1). 두 군의 환자중 lipid profile과 골밀도에 영향을 줄 수 있는 약물을 복용하는 환자는 없었다.

효능의 평가

Lipid profile의 경우 호르몬 요법 이전과 이후 비교 시 지속적 요법의 경우는 total cholesterol은 207 mg/

Table 1. Patients characteristics

	Continuous	Sequential
Number of Patients	33	34
Age (years)	51.87 ± 0.92	51.70 ± 0.93
Menopause Age (years)	46.48 ± 0.62	46.35 ± 0.54
HRT Age (years)	48.84 ± 0.91	48.23 ± 0.78
Menopause Interval (years)	2.36 ± 0.69	1.88 ± 0.43
Weight (kg)	55.51 ± 1.36	57.35 ± 1.52
Disease		
Diabetics (n)	1	0
Hypertension (n)	2	3
Cardiovascular Disease (n)	0	1
Thyroidism (n)	0	1

p-value: not significant

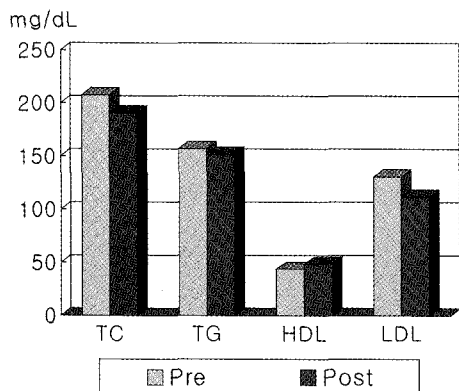


Fig. 1. Changes of lipid profile in the continuous group

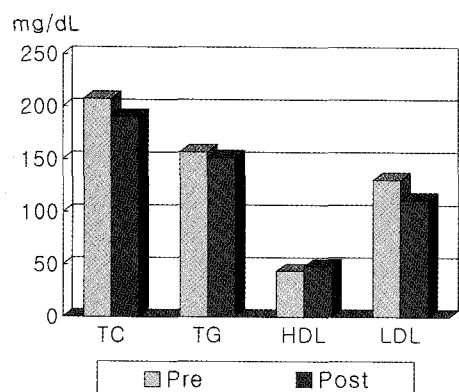


Fig. 2. Changes of lipid profile in the sequential group

dL에서 194 mg/dL로, triglyceride는 196 mg/dL에서 188 mg/dL로, LDL cholesterol은 127 mg/dL에서 107 mg/dL로 감소하였고, HDL cholesterol은 41 mg/dL에서 48 mg/dL로 증가하였다 (p<0.05, Fig. 1). 순차적

Table 2. Comparisons of lipid profile (mean ± SE): continuous vs. sequential

		Continuous	Sequential
Total Cholesterol (mg/dL)	Pre	207.18 ± 5.6	207.50 ± 6.10
	Post	194.06 ± 6.0	190.58 ± 5.5
	Difference	13.12 ± 4.7	16.91 ± 4.3
	% Change	5.85 ± 2.0	7.36 ± 1.9
Triglyceride (mg/dL)	Pre	196.54 ± 14.8	157.00 ± 11.7
	Post	188.48 ± 15.4	151.88 ± 10.8
	Difference	8.06 ± 16.4	5.11 ± 7.84
	% Change	3.12 ± 6.84	4.47 ± 7.1
HDL Cholesterol (mg/dL)	Pre	41.81 ± 2.11	43.88 ± 2.7
	Post	48.96 ± 1.7	48.55 ± 2.6
	Difference	7.15 ± 2.3	4.67 ± 2.2
	% Change	25.79 ± 6.9	15.69 ± 5.1
LDL Cholesterol (mg/dL)	Pre	127.83 ± 6.28	130.67 ± 5.62
	Post	107.29 ± 5.8	111.74 ± 4.96
	Difference	20.53 ± 4.1	18.93 ± 5.12
	% Change	25.79 ± 6.9	15.69 ± 5.1

p-value: not significant

Table 3. Changes in lipid profile (mean ± SE) in all patients

		Serum level (mean ± SD)
Total Cholesterol (mg/dL)	Difference	15.04 ± 3.17*
	% Change	6.62 ± 1.41*
Triglyceride (mg/dl)	Difference	6.56 ± 8.94
	% Change	3.80 ± 4.91
HDL Cholesterol (mg/dL)	Difference	5.89 ± 1.63*
	% Change	20.66 ± 4.30*
LDL Cholesterol (mg/dL)	Difference	19.72 ± 3.27*
	% Change	13.28 ± 2.39*

*p-value <0.0001

요법의 경우에는 total cholesterol은 207 mg/dL에서 190 mg/dL로, triglyceride는 157 mg/dL에서 151 mg/dL로, LDL cholesterol은 130 mg/dL에서 111 mg/dL로 감소하였고, HDL cholesterol은 43 mg/dL에서 48 mg/dL로 증가하였다 (p<0.05, Fig. 2). 그러나 지속적 요법과 순차적 요법간에는 모든 lipid profile의 변화에 두군간의 통계적인 차이는 보이지 않았다 (p>0.05)(Table 2). 전체 환자에서 약물 복용 이전과 이후를 비교시 치료전후의 total cholesterol과 LDL cholesterol의 차이는 유의성이 있었고, HDL cholesterol의 전후차이도 유의성이 있었다 (p=0.0001, Table 3). 1년의 치료 기간 이후 콜밀도의 변화에서

Table 4. Changes in bone mineral density (mean ± SD, g/cm³)

	Continuous	Sequential
Difference	0.02 ± 0.0006*	0.02 ± 0.0006*
% Change	2.42 ± 0.93*	2.29 ± 0.72*

*p-value < 0.05

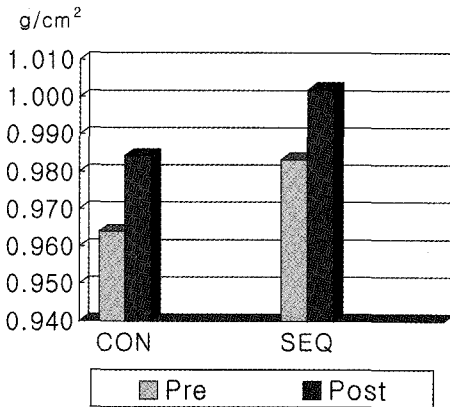


Fig. 3. Changes of bone mineral density in the continuous and the sequential group

Table 5. Clinical symptoms of postmenopause

		Continuous (%)	Sequential (%)
Flush	Pre	75	71.88
	Post	3.13	9.38
Urinary Frequency	Pre	62.5	65.63
	Post	3.13	9.38
Fracture	Pre	9.38	6.25
	Post	0	0

p-value; not significant

지속적 요법은 0.9640 g/cm²에서 0.9843 g/cm²으로, 순차적 요법은 0.9832 g/cm²에서 1.002 g/cm²으로 두 군 모두 증가하였지만 두군간의 통계적인 유의성은 없었다 (p>0.05, Fig. 3). 지속적 요법군과 순차적 요법군 모두 약물 복용 이후 골밀도의 전후 차이는 유의성이 있었다 (p<0.05, Table 4).

환자가 느끼는 증상의 경우 약물 요법 이전 지속적 요법군 환자의 75%, 순차적 요법군 환자의 71.88%에서 경험했던 홍조는 치료 1년 이후 지속적 요법군의 3.13%, 순차적 요법군의 9.38%로 감소하였고, 빈뇨 역시 지속적 요법군의 62.5%, 순차적 요법군의 65.63%에서 경험하였으나 치료 1년 이후에는 지속적 요법군에서 9.38%, 순차적 요법군에서 6.25%로 감소하였다. 홍조, 빈뇨 모두 두 군간의 차이는 보이지 않았다

Table 6. Changes with hormonal replacement therapy

		Continuous (n)	Sequential (n)
Pap Smear		1	2
	Mammograph	2	3
Weight (kg)	Pre	55.51 ± 1.36	57.35 ± 1.52
	Post	56.15 ± 1.25	57.11 ± 1.51
	Difference	0.63 ± 0.46	-0.23 ± 0.51
BMI	Pre	23.23 ± 0.46	23.63 ± 1.57
	Post	23.57 ± 0.48	23.57 ± 0.56
	Difference	0.34 ± 0.19	-0.05 ± 0.20

p-value; not significant

Table 7. Perception of menopause

	Continuous (%)	Sequential (%)	Total (%)
여성으로의 매력이 줄었다고 생각한다.	31.25	34.38	65.63
건강이 나빠졌다는 생각이 들어 불안했다.	28.13	17.19	45.32
자연적 현상으로 담당하다.	0	4.69	4.69
아무 느낌이 없다.	1.56	4.69	6.25
귀찮지 않아 홀가분하다.	1.56	3.13	4.69

p-value; not significant

(p>0.05, Table 5).

부작용의 평가

자궁내막암과 유방암은 거의 발생되지 않아 pap's smear와 유방조영술을 실시해서 변화가 보인 여성은 각각 지속적 요법군에서는 1명과 2명이고, 순차적 요법군에서는 2명과 3명이었다. 체중과 BMI는 지속적 요법군에서는 증가를, 순차적 요법군에서는 감소를 보였으나 통계적으로 유의성은 없었다 (Table 6).

환자의 인식도 조사

호르몬 대체요법을 실시하고 있는 여성에게 폐경과 호르몬 대체요법에 대한 인식도를 설문으로 조사한 결과 여성으로서의 매력이 줄었다고 답한 비율은 65.63%(지속적 요법군 31.25%, 순차적 요법군 34.38%)이고, 건강이 나빠졌다는 생각이 들어 불안하다고 답한 비율은 45.32%(지속적 요법 28.13%, 순차적 요법군 17.19%)이었다 (Table 7).

호르몬 대체요법에 대한 설문에서는 전체의 73.44%(지속적 요법군 42.19%, 순차적 요법군 31.25%)가 규칙적으로 실시해야 한다고 했고, 34.38%(지속적요법군 12.50%, 순차적 요법군 21.88%)는 증상이 있을 경우 실시해야 한다고 답했다(Table 8).

Table 8. Perception of hormone replacement therapy

	Continuous (%)	Sequential (%)	Total (%)
규칙적으로 대체요법을 실시해야 한다.	42.19*	31.25	73.44
증상이 있을 경우 실시해야 한다.	12.50	21.88	34.38
호르몬 대체요법을 실시하면 골다공증을 예방한다.	37.50	32.81	70.31
호르몬 대체요법을 실시하면 안면홍조를 줄일 수 있다.	34.38	26.56	60.94
호르몬 대체요법을 실시하면 심혈관계 질환을 예방할 수 있다.	7.81	12.50	20.31
호르몬 대체요법을 실시하면 월경이 다시 시작된다.	25.00	34.38	59.38
호르몬 대체요법을 실시하면 압박생의 부작용이 있다.	17.19	12.50	29.69

*p-value<0.05

고찰 및 결론

본 연구는 호르몬 대체요법의 폐경기 증상, 혈중지질 변화, 골밀도 변화에 대한 효과를 분석하고 투여기간 동안 나타나는 자궁내막 및 유방의 조직변화에 대한 영향을 분석하였다. 호르몬 대체요법 실시 전후 혈중지질의 변화는 통계적인 유의성이 입증된 기존의 연구로서 PEPI Trial group에 의한 연구, Clisham 등에 의한 연구와 유사하게 약 1년간의 호르몬 투여로서 통계적으로 유의하게 변화하였으며 총 콜레스테롤은 200 mg/dL 이하, LDL은 107 mg/dL, HDL은 48 mg/dL로서 장기적인 심혈관계 질환의 예방효과를 보일 것으로 예상된다. 호르몬 대체요법의 투여방법의 차이로서 지속적 요법과 순차적 요법 사이에는 유의한 차이가 보이지 않았으며 conjugated equine estrogen과 estradiol의 차이, 지속적인 medroxyprogesterone 2.5 mg의 투여와 norgestrel 0.5 mg의 10일간 투여 등의 차이는 지질 변화와 골밀도의 변화에 있어 두군 간에 차이에 영향이 없다고 평가된다.^{8,9)}

Eden 등에 의한 호르몬 대체요법과 유방암의 관계에 대한 연구에서는 호르몬을 사용한 군의 유방암 발생이 오히려 더 낮았다. 본 연구에서는 유방암 및 자궁내막암의 발생은 없었으며, 약간의 변화가 관찰된 수도 전체 8명으로 매우 적은 수였다. 장기적인 발병률에 대한 보고는 계속되어야 하며 단일기관 대상 환자가 아니라 한국 전체 대상 환자의 대규모 자료 수집 및 분석과 장기간의 분석이 필요하다고 본다.¹⁵⁾

환자가 느끼는 임상적 증상인 홍조와 빈뇨는 호르몬 대체요법 실시 이전 두군 모두 60% 이상의 환자

가 경험하고 있었으나 실시 이후 두군 모두 10%이하로 감소하였으며, 호르몬 대체요법의 효과를 명확히 보였으며 지속적 요법 및 순차적 요법 동일하게 효과를 보였으며 투여방법의 선택에 있어 차이가 없음을 나타내었다.

폐경과 호르몬 대체요법에 대한 설문 결과 대체적으로 여성은 폐경에 대해 자연적인 현상으로 담당하게 받아들이기 보다는 건강에 영향을 주거나 여성적인 면의 감소로서 인식하고 있었고 70% 이상이 규칙적인 호르몬 대체요법이 필요하다고 답했다.¹⁶⁾ 우리나라에서는 문화적인 차이로 인하여 폐경과 이로 인한 영향 등이 충분히 인식되지 않고 있다고 보나 이미 호르몬 대체요법을 받고 있는 환자의 경우는 인식 정도가 높은 편으로 보인다.

이상의 결과로 보아 효능 및 부작용의 측면에서 지속적 요법과 순차적 요법간의 큰 차이는 없는 것으로 사료되며, 따라서 환자의 약물에 대한 선호도, 복용 순응도 및 경제적 능력을 고려하여 약물을 선정해야 할 것으로 평가되며, 또한 폐경과 호르몬 대체요법에 대한 적극적인 교육과 홍보를 실시하여 폐경 이후 노령 여성인구의 삶의 질이 향상되도록 해야 할 것으로 사료된다.

감사의 말씀

본연구는 과학기술부/KISTEP 지원 숙명여자대학교 연구기반 확충사업 연구비에 의해 수행되었으므로 이에 감사드립니다.

문헌

1. 구병삼. 임상 부인과 내분비학. 고려의학. 1996
2. Moore AO, Mullins PM, Pugh MC. Hormonal replacement therapy. In; Dipiro JT, Talbert RL, Hayes PE, et al; Pharmacotherapy, A pathophysiological approach
3. Longscope C. The endocrinology of the menopause. In; Lobo RA, eds. Treatment of postmenopausal women; Basic and clinical aspects. New York; Raven Press, 1994; 47-53
4. Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, et al. The effect of postmenopausal estrogen therapy on bone density in elderly women. New Eng J Med 1993; 329: 1141-6
5. Schneider DL, Barrett-Connor EL, Morton DJ. Timing of postmenopausal estrogen for optimal bone mineral density. The Rancho Bernardo Study. JAMA 1997; 277: 543-547
6. 통계청 자료; 통계로 보는 여성의 삶. 1999
7. Ware RS. Estrogen therapy during menopause-practical treatment recommendations. Drugs. 1990; 39: 203-217
8. Clisham PR, Ziegler D, Lozano K. Comparison of continuous versus sequential estrogen and progestin

- therapy in postmenopausal women. *Obstetrics & Gynecology* 1991; 77: 241-246
9. Papi trial group. Effect of estrogen or estrogen/progestin regimen on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention (PEPI) Trial. *JAMA* 1995; 273: 199-208
 10. Kable WT, Gallagher JC, Nachtigal L, et al. Lipid change after hormone replacement therapy for menopause. *The Journal of Reproductive Medicine* 1990; 35: 512-51
 11. Archer DF, Pickar JH, Bottiglioni F. Bleeding patterns in postmenopausal women taking continuous combined or sequential regimens of conjugated estrogen with medroxyprogesterone acetate. *Obstetrics & Gynecology* 1994; 83: 686-92
 12. Obel EB, Munk-Jensen N, Svenstrup B, et al. A two-year double-blind controlled study of the clinical effect of combined and sequential postmenopausal replacement therapy and steroid metabolism during treatment. *Maturitas* 1993; 16: 13-21
 13. Luciano AA, Souza MJ, Roy MP, et al. Evaluation of low-dose estrogen and progestin therapy in postmenopausal women A double-blind, prospective study of sequential versus continuous therapy. *The Journal of Reproductive Medicine* 1993; 38: 207-214
 14. Lobo RA, Pickar JH, Wild RA, et al. Metabolic impact of adding medroxyprogesterone acetate to conjugated estrogen therapy in postmenopausal women. *Obstetric & Gynecology* 1994; 84: 987-95
 15. Eden JA, Bush T, Nand S, et al. A case-controlled study of combined continuous estrogen-progestin replacement therapy among women with a personal history of breast cancer. *Menopause* 1995; 2: 67-72
 16. 김정구, 김재원, 김석현, 등. 일반 폐경 여성을 대상으로 한 폐경과 호르몬 대체요법에 대한 인식도 조사. *대한폐경학회지* 1995; 1: 42-50