

난소적출술 환자에서 Estrogen 단독요법 및 Estrogen-androgen 병합요법에 관한 연구

서울대학교 의과대학 산부인과학교실

배 광 범

A Study of Estrogen only Therapy and Estrogen Plus Androgen Combination Therapy in Surgical Menopause Patients

Kwang Bum Bai

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

Objective: To evaluate the difference between estrogen only therapy and estrogen-androgen combination therapy in surgical menopause patients.

Materials and Method: Surgical menopause patients received 0.625 mg conjugated equine estrogens or 0.625 mg conjugated equine estrogens plus 1.25 mg methyltestosterone for 2 years. Bone mineral density, menopausal symptoms, lipoprotein profiles were measured.

Results: Both groups showed increased bone mineral density. In the combination group, total cholesterol, high density lipoprotein cholesterol and triglycerides decreased. In the estrogen only group, low density lipoprotein cholesterol decreased but high density lipoprotein cholesterol increased significantly. In both groups, menopausal symptoms were much improved. Side effects were easily tolerated in both groups.

Conclusions: Estrogen-androgen combination therapy had comparable benefits compared with estrogen only therapy.

Key Words: Estrogen-androgen therapy, Surgical menopause

폐경기가 되면 여성들은 난소기능이 급격히 저하되어 호르몬 부족 현상이 생기며 따라서 호르몬 대체요법을 시행하게 된다. 그러나 폐경에 이르러도 난소에서 내분비 기능은 어느 정도 유지되어 testosterone의 40%, androstenedione의 20%를 생산하고 있다.¹ 따라서 난소적출술이 시행될 경우에는 estrogen 결핍 뿐만 아니라 난소에서 생성되는 androgen 공급이 중단되어 androgen-estrogen 병합 대체요법 필요성의 근거를 제공하게 되었다. 외과적 폐경 후

은 자연 폐경에 의해서 골다공증의 위험도가 증가하지만 estrogen 요법에 의해서 이를 감소시킬 수 있다는 사실이 밝혀진 바 있다.²⁻⁷ 폐경 후 여성에서 호발하는 androgen치의 감소 역시 폐경 후의 척추 및 골반 골절이 증가하는 원인이기도 하다.⁸

폐경 후 난소 호르몬의 분비가 감소하면 여러 가지 신체적, 심신, 정신적 증상이 나타나며 이러한 신체적 증상은 estrogen 대체요법에 의해서 효과적으로 조절된다. Estrogen과 병합 투여된 androgen 요

법은 estrogen 단독요법의 신체적 증상을 완화시킬 뿐 아니라 무기력, 긴장감, 우울증 및 쓸데없는 걱정 같은 다른 폐경기 증상에도 효과가 있고 성욕 및 행복감을 개선시킨다는 연구 보고가 있다.⁹⁻¹¹

폐경과 관련하여 심혈관 질환의 위험도가 증가하는 사실은 잘 알려져 있고 그 위험성을 예측하는데 지표가 되는 cholesterol치의 증가, 고밀도 지단백질 cholesterol의 감소, 저밀도 지단백질 cholesterol의 증가가 estrogen 요법 사용시 개선되어 고밀도 지단백질 cholesterol의 증가, 총 cholesterol 및 저밀도 지단백질 cholesterol 감소의 결과를 보여준다.¹² 또한 estrogen은 혈관확장과 같은 직접 작용을 통하여 심혈관계에 이로운 역할을 하기도 한다.¹³

본 연구는 경구 estrogen에 첨가된 저용량 androgen 투여가 estrogen 단독요법에 비해서 골밀도 변화에 어떤 영향을 미치는지, 갱년기 증상의 완화 정도는 어떠한지, 지질 및 지단백질에 끼치는 estrogen 효과를 어떻게 변화시키는지를 규명하도록 고안되었다.

연구 대상 및 방법

모든 연구 대상들은 양측 난소적출술 및 자궁적출술을 시술받았으며, 수술 후 2년 이상 호르몬 치료를 지속하며 소정의 검사를 완수한 환자들 중 무작위로 60명씩을 각각 선정하였다. Estrogen 단독 투여군의 환자들은 conjugated equine estrogen 0.625 mg을 매일 복용하였으며 estrogen-androgen 병합 투여군의 환자들은 conjugated equine estrogen 0.625 mg과 methyl testosterone 1.25 mg을 복용하였다. 약물의 부작용이나 기타 이유로 중도에 약물 투여가 중단된 환자들은 연구 대상 선정에서 제외시켰다.

폐경기 증상, 체중, 부작용, 약물 복용의 순응도를 약물 투여 전 및 치료 개시 후 1, 12, 24개월째 기록하였다. 혈청 생화학적 검사와 질세포검사는 치료 개시 1개월 및 그 후 매 6개월마다 시행하였다. 혈액화학검사 및 요검사는 1년 단위로 실시하였고 골밀도는 요추 및 대퇴골 경부 부위를 치료 전 및 치료 후 1년마다 2중 에너지 X-ray 흡수법 (DEXA)으로 측정하였다.

폐경기 증상 기록지는 신체적, 심신, 정신적인 요

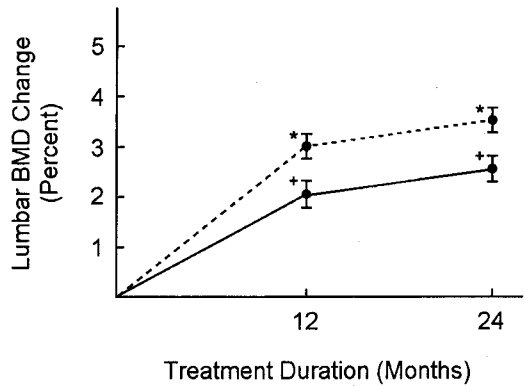


Figure 1. Mean percent changes from pre-treatment. Broken line = estrogen-androgen group; solid line = estrogen only group. * $p < 0.01$, * $p < 0.05$

인¹⁴들을 포함하였으며 Kupperman 등¹⁰의 방법을 참고로 하였다. 각 증상에 대해서 0점 (최소)에서 7점 (최대)까지의 점수를 부과하였고 신체적 증상에는 홍조, 질건조, 불면 정도를 포함시켰다.

총 cholesterol, triglyceride, 고밀도 지단백질 cholesterol을 치료 개시 전 및 치료 개시 후 매 6개월마다 측정하였고 저밀도 지단백질 cholesterol은 Friedewald formula¹⁵법에 의해서 계산하였다.

같은 군내에서의 치료 개시 후의 골밀도 및 지질 profile의 변화에는 student t test를 사용하여 통계 처리를 하였고 두 군 사이의 통계는 two-way analysis for variance에 의하여 산출하였으며 약물 부작용에 관한 통계는 Cochran-Mantel-Haenszel test¹⁶를 사용하였다.

결 과

두 연구 대상 치료군간의 인구학적 통계에는 유의한 차이가 없었다 (Table 1).

같은 치료군내에서의 치료 기간에 따른 요추부 골밀도의 변화는 estrogen-androgen 병합요법군에서 큰 증가를 보여 치료 1년 후 $3.0 \pm 1.0\%$ ($p < 0.01$), 2년 후 $3.5 \pm 1.3\%$ ($p < 0.01$)의 변화를 나타낸 반면 estrogen 단독군에서는 1년 후 $2.0 \pm 0.4\%$ ($p < 0.05$), 2년 후 $2.5 \pm 0.6\%$ ($p < 0.05$)를 보여 치료 전에 비해 골밀도가 증가하였으나 병합요법의 증가에는 미치지 못하였다 (Figure 1). 같은 치료 기간에 따른 두 군간의 차

Table 1. Demographic data

	Conjugated equine estrogen 0.625 mg	Methyltestosterone 1.25 mg + conjugated equine estrogen 0.625 mg
Total no. of patients	95	80
No. of evaluable patients	60	60
Age (year)	52.1±3.8	50.5±3.5 (mean±S.D.)
Time since oophorectomy (year)	3.5±1.7	4.1±1.5 (mean±S.D.)

Table 2. Hot flush reduction score during treatment period

Reduction score	Tx. period (months)				
	1	2	12	24	
Estrogen only	0	-2.5*	-3.1*	-3.2*	*p<0.05
Estrogen + Androgen	0	-3.0*	-3.2*	-3.5*	*p<0.05

No significant differences between groups

Table 3. Vaginal dryness reduction score during treatment period

Reduction score	Tx. period (months)				
	1	2	12	24	
Estrogen only	0	-2.3*	-2.5*	-2.6*	*p<0.05
Estrogen + Androgen	0	-2.1*	-2.2*	-2.1*	*p<0.05

No significant differences between groups

Table 4. Insomnia reduction score during treatment period

Reduction score	Tx. period (months)				
	1	2	12	24	
Estrogen only	0	-1.8*	-2.0*	-2.3*	*p<0.05
Estrogen + Androgen	0	-1.6*	-2.0*	-2.1*	*p<0.05

No significant differences between groups

이는 통계학적 유의성은 없었다. 두 군 모두에서 대퇴골 경부, Ward triangle, 대전자 부위에서의 치료 전에 대한 치료 후의 골밀도의 유의한 증가는 없었다.

치료 개시 1개월 후 측정된 흉조, 질건조, 불면 정도와 같은 신체적 증상에 관한 점수는 양 군 모두에서 현저히 감소하였고 2년간의 치료 기간 중에도 지속적인 점수를 유지한 반면 양 군간의 비교시에는 유의한 차이를 발견할 수는 없었다 (Table 2~4).

Table 5는 각 군에 있어서 치료 전 및 치료 후의 지질의 변화를 표시하고 있다. 치료 전 두 군간에 지질의 농도에 유의한 차이는 없었다. 총 cholesterol

치는 양 군 모두에서 치료 개시 후 전기간에 걸쳐 치료 개시 전에 비해서 현저히 감소하였다. 양 군간 비교시 estrogen-androgen 병합군에서 감소 폭이 컸으나 유의한 차이는 없었다. 고밀도 지단백질 cholesterol은 estrogen 단독군에서 치료 전에 비해서 치료 개시 6개월, 12개월 및 24개월에서 지속적으로 유의하게 증가하였다.

Triglyceride는 estrogen 단독 치료 후에 다소 증가하였으나 유의한 변화는 없었다. Estrogen-androgen 군에서의 고밀도 지단백질 cholesterol은 치료 개시 후 모든 기간에서 개시 전에 비해 현저한 감소를

Table 5. Lipid profiles between treatment groups

Index	Baseline (mg/dl)	Percent change from baseline		
		6 mo	12 mo	24 mo
HDL				
E	48.5±13.5	4.5±7.5*	3.3±8.5*	6.6±9.5*
E+A	45.3±12.2	-8.5±10.5 ⁺	-9.5±11.5 ⁺	-10.5±12.5 ⁺
P value	NS	<0.05	<0.05	<0.01
LDL				
E	141.1±35.4	-13.5±10.5 ⁺	11.5±9.5 ⁺	-10.5±11.5 ⁺
E+A	135.4±29.6	-5.5±9.5	-4.1±10.5	-1.5±8.5
P value	NS	<0.05	NS	NS
Total cholesterol				
E	217.5±36.5	-8.5±7.5 ⁺	-9.1±9.5 ⁺	-7.5±9.8 ⁺
E+A	209.4±31.4	-10.2±11.5 ⁺	-10.8±12.2 ⁺	-8.5±7.5 ⁺
P value	NS	NS	NS	NS
Triglycerides				
E	122.5±36.6	13.5±25.4	9.5±18.5	15.4±21.3
E+A	128.5±40.5	-15.6±22.5 ⁺	13.5±26.5	-20.3±28.5 ⁺
P value	NS	<0.01	NS	<0.01

HDL: high density lipoprotein; E=estrogen group; E+A=estrogen+androgen group; LDL: low density lipoprotein; NS=no significance. Data are presented as mean±standard deviation. *p<0.05, ⁺p<0.01

Table 6. Adverse effects during treatment

Adverse effect	Estrogen only (n=60)	Estrogen + androgen (n=60)	Odds ratio	P between groups
Headache	20 (33%)	9 (15%)	2.3	0.075
Hot flush	12 (20%)	6 (10%)	1.9	0.125
Edema	15 (25%)	14 (27%)	1.1	0.855
Breast pain	18 (30%)	21 (35%)	0.8	0.467

나타냈다. 병합군에 있어서의 저밀도 지질 cholesterol의 변화는 관찰되지 않았지만 triglyceride는 모든 치료 기간에서 치료 전에서 비해서 감소하였다. 고밀도 지단백질 cholesterol의 치료군간의 차이는 모든 치료 시기에서 현저한 변화가 관찰되었다. 저밀도 지단백질 cholesterol의 치료군간의 차이는 치료 6개월시에 관찰되었으나 그 밖의 시기에는 유의한 차이를 발견할 수 없었다. 총 cholesterol의 두 군간의 차이는 없었고 triglyceride의 경우 치료 후 6개월, 24개월에서 다른 양상을 보였으나, 12개월시에는 유의한 변화는 없었다.

치료 시작 후 나타나는 유해한 증상 중 estrogen 단독요법 환자가 주로 호소하는 부작용으로는 두통, 유방통, 부종 (체중 증가) 등이 많았고 estrogen-androgen 치료군에서는 유방통, 부종 (체중 증가) 등이 주종을 이루었으나 여드름이나 체모의 변화도 간혹 발생하였다. 하지만 대부분의 부작용은 치료 기간 중에 인내할 수 있는 정도였다 (Table 6).

고 찰

Estrogen이 골밀도를 증가시켜 골절의 예방 및 치

료에 도움이 된다는 사실이 본 연구에 의해서도 뒷받침되고 있으며 testosterone 추가 병합요법에 의해서는 그 효과가 더욱 더 뛰어난 점을 확인할 수 있었다. 특히 estrogen-androgen 병합요법의 경우 치료 개시 전에 호르몬 치료를 받은 적이 없는 대상자들의 경우에서 요추 골밀도의 증가가 두드러졌다. 연구 대상자들의 대부분이 골다공증이나 골밀도가 특별히 낮은 환자군이 아니었기에 상대적으로 골다공증의 정도가 심한 환자를 대상으로 실시한 연구에 비해서 개선 정도가 높지 않게 나타난 것으로 추정되며 특히 estrogen-androgen 병합요법은 폐경이 시작되지 한참 되고 호르몬 치료를 받아본 적이 없는 환자들에서 골밀도 증가가 두드러지는 바, 본 연구에서는 대상자들이 주로 폐경기 개시 직후에 몰려 있었기에 골밀도 개선 정도가 상대적으로 크지 않았으며, 이러한 결과는 nandrolone 및 stanozolol을 이용한 타 연구의 결과와 유사하였다.^{17,18}

경구용 접합 estrogen 투여에 따르는 지질의 변화는 고밀도 지질단백질 cholesterol의 증가 및 총 cholesterol과 저밀도 지단백질 cholesterol의 감소를 보여 에스테르화 estrogen에서의 연구와 유사한 양상을 보이는 바 이는 estrone sulfate와 equilin sulfate가 접합 estrogen과 에스테르화 estrogen의 주요한 성분이기 때문이라고 추정되었다.¹⁹

Estrogen-androgen 병합요법에서 나타난 지질의 변화는 저밀도 지단백질 cholesterol의 감소는 미약하였고 고밀도 지단백질 cholesterol, triglyceride 및 초저밀도 지단백질 cholesterol의 큰 감소를 보여 estrogen 단독군에 비해 상이한 결과가 표출되었다.

남성 호르몬성 progestin 제제는 고밀도 지단백질 cholesterol의 농도를 감소시킨다고 알려져 왔고²⁰ 따라서 androgen이나 남성 호르몬성 progestin 제제를 estrogen과 병합 투여시에는 estrogen 단독 투여시 유발되는 심혈관 보호효과를 기대할 수 없는 듯 하다. 하지만 estrogen-androgen 병합요법에서 triglyceride 농도가 감소하는 결과는 어느 정도의 심혈관 기능에 우호적으로 작용하는 듯 하며, triglyceride와 관상동맥 질환과의 연계성에 대해서 확립된 결론이 도출되어 있지는 않지만 환자들이 낮은 농도의 고밀도 지단백질 cholesterol치 및 고농도의 저밀도 지단백질 cholesterol를 동시에 지닌 경우 triglyceride의 중

요성을 간과해서는 안되며 특히 난소적출술을 시행한 여성에서 중성지방 농도가 높을 때는 심혈관 질환의 위험도가 증가하는 경향이 있으므로 적절한 대응책이 마련되어야 한다.²¹

Estrogen에 의한 심혈관 보호 작용에 관여하는 메카니즘으로는 지질 및 지단백질의 변화에 의한 것이 30% 정도 간여하며 죽상경화반의 감소 및 혈관 확장 작용에 의한 직접적인 역할이 70%를 차지하는데, androgen이 병합 투여된 경우 투여된 androgen 용량에 따라 지질 농도가 영향을 받게 된다.¹³

안면홍조, 야간성 발한, 질 건조 등과 같은 폐경기 증상은 estrogen 단독요법이나 estrogen-androgen 병합요법 모두에 있어서 즉각적인 효과를 보였으며 이는 0.625 mg의 접합 estrogen이 폐경기 증상을 완화시키는데 적절한 용량이며 1.25 mg의 methyltestosterone에 의해서 방해 받지 않는 결과를 의미하였다. 질세포검사상 estrogen 치료에 의한 효과가 관찰되었고 androgen 병합요법에 의해서도 별 차이가 없었고 자궁내막에 관한 유사한 연구에서도^{17,19} estrogen 단일군과 androgen 추가군에서 상이한 차이를 관찰할 수가 없었는데 이 역시 투여된 androgen의 양이 중요한 요소로 작용하는 듯 하였다.

혈관 운동성 증상과 연관성이 제시된 불면증의 경우에는 양측 치료군에서 유사한 개선효과를 관찰하여 Gonen 등²²의 연구와 유사한 결과를 얻었다.

양 군간에 혈관 운동성 증상 완화의 차이가 본 연구에서는 관찰되지 않아 Myers 등²³의 결과와 상이 하였는데 그들의 연구에서는 5 mg의 methyltestosterone을 사용하여 본 연구의 1.25 mg에 비해 많은 양을 사용하여 estrogen의 효과가 반감하였으리라 추측되었다.

전부터 methyltestosterone의 고용량 (50~500 mg/day) 요법이 남성 성기능부전증에 사용되어 왔으나 장기간에 걸친 고용량 치료는 간독성 등의 문제점이 제기되어 그 사용이 극히 제한적이었으나 본 연구에서는 남성들에 사용한 용량에 비해 극히 미량을 투여하여 methyltestosterone의 위험성이 초래하는 부작용은 거의 관찰할 수가 없었다. 남성 호르몬 병합 치료를 중도에 중단한 환자들의 경우 그 이유가 대부분에 있어서는 estrogen 자체의 부작용이 원인으로 작용하였으며 androgen에 기인한 경우는 거

의 존재하지 않았다.

외과적 폐경 여성에서 estrogen-androgen 병합요법은 estrogen 단독요법에 의해서 제어가 되지 않는 증상들이 있을 때 선택할 수 있는 치료 방법으로 권장할 만한 방법이라고 사료되었다.

참 고 문 헌

1. Adashi EY. The climacteric ovary as a functional gonadotropin-driven androgen-producing gland. *Fertil Steril* 1994; 62: 20-7.
2. Notelovitz M. Osteoporosis: Screening, prevention, and management. *Fertil Steril* 1993; 59: 707-27.
3. Adami S, Suppi R, Bertoldo F, et al. Transdermal estradiol in the treatment of postmenopausal bone loss. *Bone Miner* 1987; 7: 79-86.
4. Lufkin EG, Wahner HW, O'Fallon WM, et al. Treatment of postmenopausal osteoporosis with transdermal estrogen. *Ann Intern Med* 1994; 117: 1-9.
5. Quigley MET, Martin PL, Burnier AM, Brooks P. Estrogen therapy arrests bone loss in elderly women. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 1516-23.
6. Weiss NS, Ure CL, Ballard JH, Williams AR, Daling JR. Decreased risk of fractures of the hip and lower forearm with postmenopausal use of estrogen. *N Engl J Med* 1980; 303: 1995-8.
7. Harris ST, Genant HK, Baylink DJ, et al. The effects of estrone (Ogen) on spinal bone density of postmenopausal women. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1980-4.
8. Davidson BJ, Ross RK, Paganini-Hill A, Hammond GD, Siiteri PK, Judd HL. Total and free estrogens and androgens in postmenopausal women with hip fractures. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 115-20.
9. Greene JG, Cooke DJ. Life stress and symptoms at the climacterium. *Br J Psychiatry* 1980; 136: 486-91.
10. Kupperman HS, Wetchler BB, Blatt MHG. Contemporary therapy of the menopausal syndrome. *JAMA* 1959; 171: 1627-37.
11. Burger HG, Hailes J, Menelaus M, Nelson J, Hudson B, Balazs N. The management of persistent menopausal symptoms with oestradiol-testosterone implants: Clinical, lipid and hormonal results. *Maturitas* 1984; 6: 351-8.
12. Walsh BW, Schiff I, Rosner B, Greenberg L, Ravnikar V, Sacks FM. Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 1991; 325: 1196-204.
13. Sarrel PM. Ovarian hormones and the circulation. *Maturitas* 1990; 590: 287-98.
14. Sherwin BB, Gelfand MM. Transactions of the 40th annual meeting of the society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada: Differential symptom response to parenteral estrogen and/or androgen administration in the surgical menopause. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151: 153-60.
15. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18: 499-502.
16. Kuritz SJ, Landis JR, Koch GG. A general overview of Mantel-Haenszel methods: Applications and recent developments. *Annu Rev Public Health* 1988; 9: 123-60.
17. Chesnut CH III, Ivey JL, Gruber HE, et al. Stanozolol in postmenopausal osteoporosis: therapeutic efficacy and possible mechanisms of action. *Metabolism* 1983; 32: 571-80.
18. Erdtsieck RJ, Pols HAP, van Kuijk C, et al. Course of bone mass during and after hormone replacement therapy with and without addition of nandrolone decanoate. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 227-83.
19. Hickock LR, Toomey C, Speroff L. A comparison of esterified estrogens with and without methyltestosterone: Effects on endometrial histology and serum lipoproteins in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 919-24.
20. Miller VT, Muesing RA, LaRosa JC, Story DB, Philips EA, Stillman RJ. Effects of conjugated equ-

ine estrogen with and without three different progestogens on lipoproteins, high-density lipoprotein subfractions, and apolipoprotein A-I. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 235-40.

21. Johansson BW, Kaij L, Kullander S, Lenner H-C, Svanberg L, Astedt B. On some late effects of bilateral oophorectomy in the age range 15~30 years. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1975; 54: 449-61.
22. Gonen R, Sharf M, Lavie P. The association bet-

ween mid-sleep waking episodes and hot flushes in post-menopausal women. *J Psychosom Obstet Gynecol* 1986; 5: 113-7.

23. Myers LS, Dixen J, Morrissette D, Carmichael M, Davidson JM. Effects of estrogen, androgen, and progestin on sexual psychophysiology and behavior in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 1124-31.