

## 호르몬 대체 요법과 Phytoestrogen

김 동 진

지방공사 강남병원 산부인과

### Hormone Therapy and Phytoestrogen

Dong Jin Kim

Kangnam General Hospital Public Corporation, Seoul, Korea

인구의 노령화로 오늘날의 여성들은 일생의 후반 삼분의 일 정도를 폐경 상태로 보내게 된다. 폐경과 함께 여성의 생식 능력은 끝이 나지만, 이는 또 다른 문제에 직면하게 된다. 즉 난소에서 생성되는 여성호르몬(에스트로겐)이 감소하면서 가장 심각한 폐경기 증상인 골다공증이나 심혈관 질환을 포함하여 약 300여 가지의 신체적 기능 이상 및 증상들이 나타나게 된다. 과거엔 이와 같은 현상들은 단지 노화 현상으로 치부해 두었지만 경제 생활의 발전과 의학의 발달로 체내에서 감소된 호르몬을 보충해 주는 호르몬 대체요법(HRT)이 개발되어 폐경기의 증상들을 완화 시킬 수 있고 치명적인 증상 및 질환들을 예방할 수 있어 건강하고 풍요로운 폐경기를 보낼 수 있게 되었다.

#### 역 사

영국의 Charles는 1889년 고환 추출물 투여 시 젊어지는 것을 보고하였고 난소 추출물도 여성에 같은 작용을 할 것이라고 제시하였다. 이러한 노력들이 성공을 거두지 못하다가 1897년 난소 추출물이 안면 홍조에 효과가 있다는 것이 보고 되었다. 1923년과 1924년에 Allen과 Doisy는 돼지 난소로부터 난소 호르몬을 분리해 동물에 투여하였다. 1929년 미국에서 처음으로 Sevringhaus 등은 소의 양수로부터 유래한 물질로 폐경기 증상을 치료하려는 시도가 있었다. 1930년에는 난소 호르몬이 분리되었고 합성 에스트로겐이 폐경기 여성에게 투여되었다. 1930년대 미국의 와이어스 사는 임신한 여성의 소변에서 에스트로겐을 추출하였는데 낮은 활성도와 냄새, 맛이 문제가 되었고 1939년 말의 소변을 이용할 것을 제안하였다. 1941년 캐나다와 1942년 미국에서 프레마린(결합형 에스트로겐)이 폐경기 증상

의 치료로서 승인되었고 1972년이 되어서야 개스크로마토 그래피에 의해 처음 프레마린의 정량적 분석이 이루어졌다.

#### 폐경기 증상

일부여성에서는 폐경기 이후 심각한 증상을 호소하지만 아무 증상도 못 느끼거나 경미한 증상으로 경험하기도 한다. 안면 홍조를 폐경기 이후 대부분의 여성들이 어느 정도 경험하는 여성 갱년기 증상의 척도로 수초에서 수 분간 지속되며 밤에 심하게 되며 긴장하고 있을 때 심해진다. 대부분의 경우 1~2년 정도 지속되지만 5년 이상 지속되기도 한다. 비노 생식기 위축이 오며 질염, 소양증, 성교통, 요도염, 요실금, 빈뇨 등이 발생하게 된다. 폐경기 직후 피로, 두통, 불면, 우울, 흥분, 근육과 관절통, 현기증, 심계항진 등이 올 수 있고 숙면을 취하지 못해 정서적으로 불안할 수 있다. 골다공증이 올 수 있으며 심혈관계 질환의 발생을 높여주는 콜레스테롤의 상승이 올 수 있다.

#### 에스트로겐

에스트로겐은 폐경기 증상의 완화, 심혈관계 및 치매의 예방 뿐 아니라 골다공증을 예방하고 이미 진행된 골다공증의 치료에도 효과가 있다. 비노생식기 증상이 호전될 수 있으며 성생활도 향상 될 수 있다. 호르몬 대체 요법의 장점에도 불구하고 약물의 부작용이나 안정성 문제로 인해 지속성에서 순응도가 떨어진다. 호르몬 대체 요법 시작 후 3년 내 80%의 환자들이 치료를 중단한다는 보고가 있고 환자의 순응도를 높이기 위해 저용량의 호르몬 대체 요법이 등장하게 되었다. 저용량 호르몬 치료로서 환자의 걱정을

완화시키고 장기간의 치료에 도움을 줄 수 있는 장점이 있지만 아직 폐경기 증상의 완화, 자궁내막, 지질대사와 골밀도에 대한 영향 등에 대해 확실한 결론이 없는 상태이고 적정 용량에 대해서도 여러 가지의 의견이 있다.

## 프로게스테론

증식기 자궁내막에 분비기 변화를 초래하는 물질로 정의된다. 천연 프로게스테론과 합성 프로게스테론의 두 종류로 분류되는데 현재 약 100가지 이상이 보고 되어 있으며 각기 다른 성질을 가지고 있다. 프로게스테론을 투여하는 유일한 이유는 자궁내막의 보호이며 이러한 효과를 유지할 수 있는 최소한의 용량이 프로게스테론의 적절한 용량이다.

## 투여 방법

### 1. 주기적 요법(Cyclic)

매월 25일간을 에스트로젠을 주고 25일의 마지막 10~14일간을 프로게스테론을 같이 주며 3~6일간 휴약하는 방법으로 매월 주기적인 소퇴성 출혈이 있으며 에스트로젠 휴약 기간동안 안면홍조 등의 증상 호소가 있을 수 있다는 단점이 있다.

### 2. 지속적 주기적 요법(Continuous-cyclic)

에스트로젠을 매일 주면서 10~14일간 프로게스테론을 같이주는 용법으로 주기적 방법과 같이 약 80%에서 소퇴성 출혈을 보인다.

### 3. 지속적 병합 요법(Continuous-combined)

에스트로젠과 프로게스테론을 매일 주는 용법으로 질 출혈이 적은 방법이다.

### 4. 간헐적 병합 요법(Intermittent-combined)

새로 소개되는 방법으로 프로게스테론을 3일간 같이 쓰고 3일간 중단하는 방법을 병용하는 것이다. 질 출혈이 적은 방법이다.

## HERS(Heart and Estrogen/ Progestin Replacement Study)

HERS는 관상 동맥의 기왕력을 가진 폐경 여성에서 호르몬 대체 요법이 심혈관계 및 비 심혈관계 질환에 미치는 영향을 조사한 연구다. 2763명의 평균나이 67세 여성들이 에스트로젠(프레마린)과 프로게스테론(MPA)을 복용하였

다(6.8년). 결과를 보면 관상동맥 질환을 지닌 폐경 여성에서 장기간 호르몬을 사용하더라도 심혈관의 위험성을 줄이지 않고, 때문에 관상 동맥 질환의 위험을 줄이기 위한 목적으로 호르몬 치료를 해서는 안되며 관상 동맥 질환을 가진 고령여성에서 호르몬 치료는 정맥 혈전색전증 및 담도계 질환의 발생률을 높이고 그 외 암, 골절 사망률에 대해서는 통계학적으로 유의한 변화를 초래하지 않았다.

## 여성건강에 대한 주도적 연구 ; WHI(Women's Health Initiative)

미국 국립보건원(NIH)의 후원하에 시행된 미국 40개의 임상연구소가 참여하는 대규모의 연구로 폐경후 호르몬 대체 요법에 관한 연구 결과가 2002년 발표되었다. 연구의 목적은 자궁이 있는 건강한 폐경여성에서 에스트로젠과 프로게스테론 복합 요법이 관상동맥 질환의 감소와 유방암의 발생에 미치는 영향 및 호르몬 복합 요법에 의한 건강상의 주된 이익과 위험도를 평가하는 것이다. 연구 결과에 의하면 관상동맥 질환은 29% 증가하고 유방암은 26% 증가하며 기타 뇌졸중 41%, 폐전색증 113%가 증가했다. 한편 대장암은 37%, 자궁내막암 17%, 대퇴골절 34% 감소하였으며 전반적인 위험도를 보면 심혈관 질환은 22% 증가, 전체 암 3% 증가, 골절 24% 감소, 총사망률 2% 감소를 보였다. 상대적 위험도를 절대적 위험도로 환산하면(10,000인/년당) 주요 관상동맥 질환은 7명, 뇌졸중은 8명, 폐색전증은 8명, 침윤성 유방암은 8명이 증가한 반면 대장암은 6명, 대퇴골절은 5명이 감소하였다. 각 질환별 위험도의 시간별 추이를 보면 관상 동맥 질환은 투약 직후부터 증가하여 6년간 지속하였고 뇌졸중은 투약 첫해와 둘째 해 사이부터 증가하여 5년 이후까지 지속되었다. 폐전색증은 투약 직후 증가하여 연구기간동안 지속 증가하였으며 유방암은 호르몬 복용 4년째까지 위약군과 차이가 없었으나 그 이후 증가하였다. 대장암은 복용 3년 후부터 감소하였고 대퇴부 골절은 복용 첫해부터 감소하였다. HERS와 비교하여 관상 동맥 질환이나 정맥혈전 색전증에 대한 결과는 유사하였지만 유방암, 대장암, 골절에 대해서는 다른 결과를 보였다. 이들 연구의 한계점으로 여러가지가 있겠으나 무엇보다도 투여된 약제가 한 종류, 한 용량, 그리고 한 가지의 투여경로임으로 초래되는 결과도 이들 제제의 결과로서 국한되어야 하며 모든 호르몬 대체 요법 제제에 일반적으로 적용되어서는 안된다는 점이다.

WHI에서는 이번 연구결과와 별도로 자궁적출술을 받은

폐경여성을 대상으로한 에스트로겐 단독투여에 대한 연구에서는 어떠한 위험성이 아직 나타나지 않기 때문에 지속적으로 연구를 진행하기로 하였다.

### 대한폐경학회의 권고 사항

- 1) 호르몬 대체 요법을 시행하기 전 병력청취 및 신체검사, 선별검사를 시행하여 이득과 위험을 판단 후 환자와 상담하여 각 개인 특성에 따라 투여제제, 투여 용량, 투여경로 및 투여방법 등을 선택하는 맞춤형 호르몬대체 요법을 시행.
- 2) 폐경 증상의 완화와 골다공증의 예방 및 치료를 목적으로 한 맞춤형 호르몬 대체 요법 은장점이 단점보다 많다.
- 3) 유방암 발생 위험의 증가는 연구대상자 전체에 대한 상대적 빈도로서 환자 개인의 입장에서는 연간 0.1% 미만 이었는데 이는 미국의 통계이고 국내의 경우는 유방암의 발생 빈도가 서양의 1/4~1/6 정도이며 발생 양상 또한 서양에서는 2/3가 50대 이후에 발생하여 계속 증가하는 반면, 국내에서는 2/3가 50대 이전에 발생하여 50대 이후에는 감소하는 경향을 보이므로, 이러한 연구 결과를 국내에 그대로 적용하기에는 무리가 있다.
- 4) 심혈관 질환 만을 예방할 목적으로 호르몬 대체요법은 권장되지 않는다.
- 5) 자궁적출술을 받은 여성에게는 에스트로겐 단독 투여 하는 것이 표준치료이다.
- 6) 호르몬 대체 요법을 시행중에는 정기적인 유방암 검사 및 필요한 검사를 실시한다.

### 비스포스포네이트(Bisphosphonate)

Alendronate, Palmidronate, Residronate, Ibandronate 등이 있다.

파골세포에 의한 골흡수를 억제하고 파골세포의 파괴를 촉진하며 조혈 세포로부터 파골세포의 형성을 억제한다. 약제 사용시 연간 2~4% 정도의 골량증가 효과를 보이며 작용기간이 길어 매일투여나 주기적 투여에 관계없이 골다공증 예방효과를 갖는다. Alendronate (포사맥스)는 골다공증 치료제로서 확립된 약제로서 골밀도를 증가시킨다. 투여를 중단하여도 골밀도 소실이 가속화되지 않으며 일주일에 1회 투여가 가능하여 환자의 순응도가 높다. 부작용으로 위점막을 자극하며 흡수율이 낮기 때문에 공복에 물과 함께 복용해야 하는 불편감이 있으며 식도 역류를 예방하기 위하여 투여 후 30분 동안은 눕지 않도록 해야 한다.

### SERM(선택적 에스트로겐 수용체 조절제) : Selective Estrogen Receptor Modulator

조직에 따라 에스트로겐 항진 또는 길항 작용을 한다. Clo-miphene, tamoxifene, raloxifene 등이 있다. Raloxifene (에비스타)은 폐경여성에서 골다공증의 예방과 치료 목적으로 사용 중이며 97년 FDA 승인을 받았다. 골격계와 심혈관계에는 에스트로겐 항진 작용하며 유방과 자궁내막에는 에스트로겐 길항작용하여 골다공증과 심혈관계에는 이로운 작용을 하는 한편 유방암이나 자궁내막암의 위험없이 사용할 수 있는 약제이다. 경구 복용 후 체내에서 신속하게 흡수가 되며추천되는 용량은 하루 60 mg 경구 복용하는 것이다. 중추신경계나 비뇨 생식기계 증상들에는 효과가 없다. 부작용으로 안면 홍조가 가장 많이 보고 되고 있으며 그외 다리 통증, 정맥 혈전증, 폐색전증이 있다.

### 칼시토닌(Calcitonin)

갑상선 세포에서 생성 분비되는 호르몬으로 골흡수를 억제하는 효과가 있다. 연어, 뱀장어, 사람, 돼지 칼시토닌이 있으며 현재 국내에 연어 제제로 boncalmon (비강 분무), salcatonin (주사제) 등이 있으며 뱀장어 제제로 elcitonin (주사제) 등이 있다. 칼시토닌은 골다공증 뿐 아니라 진통 효과도 있어 골절로 인한 통증이동반된 환자에서 이중효과를 얻을 수 있다. 비교적 안전한 약제지만 투여방법이 불편하고 가격이 상대적으로 비싸다. 일부에서 안면 홍조, 오심, 구토 등의 부작용이 있으며 비강 내 장기간 투여시 비염, 코피, 비강 내 궤양 유발이 가능하다.

### 티볼론(리비알®)

합성 스테로이드로서 에스트로겐, 안드로겐, 프로게스테론의 생물학적 효과를 나타낸다. 티볼론(tibolone)은 아직까지 FDA의 공인을 받지 못하여 미국에서는 널리 사용되고 있지는 않으나 유럽에서는 거의 20년 전부터 폐경 후 골다공증의 예방이나 갱년기 증상의 치료제로 사용되어 왔다. 뼈와 골 조직에서는 에스트로겐 효과를 나타내고 자궁 내막 조직에서는 프로게스테론 효과를 보이며 간과 뇌 조직에서는 안드로겐 효과를 나타낸다. 실험실 연구에서 유방세포의 증식을 억제하지만 유방암 발생의 억제 효과가 있는지는 명확하지 않다. 그러나 유방통 발생율이 적고 여

성호르몬 대체 요법에서 흔히 보이는 유방촬영상 밀도가 증가하지 않는 장점이 있다. 안면홍조, 발한, 골다공증에 효과가 있고 약 20%에서 질 출혈이 발생할 수 있다. 질 출혈의 빈도를 줄이기 위해 폐경된지 최소한 1년 이상된 경우에 투여하는 것이 바람직하다.

### 식물성 여성 호르몬(Phytoestrogen)

식물내에 존재하는 여러 종류의 에스트로겐 화합물을 통칭하는 용어이며 어원은 식물을 지칭하는 그리스어 “phyto”와 여성 호르몬을 지칭하는 “estrogen”의 합성어로 체내에서 생성되는 에스트로겐에 비해 1/100~1/1000 정도로 약한 역가를가지고 있으나 체내 함유량이 1000~10000배 정도 많아 효과를 나타낸다. 최근에 대체의학이나 허브 등에 관심이 증대되면서 호르몬 대체요법의 부작용과 위험성, 금기증으로 인해 사용을 하기가 어려운 경우에 사용할 수 있다는 생각 아래 주목받고 있다. 식물성 에스트로겐은 인체내에 흡수되어 대사과정을 거치면 에스트로겐과 항에스트로겐 효과를 나타냄으로서 폐경후 호르몬 보충요법시 많은 관심의 대상이 되고 있고 자연 SERM 이라고도 불리운다. 식물성 에스트로겐의 섭취가 많은 아시아인에서는 서구인에 비해 열성홍조, 질 건조감 등 폐경기 증상과 호르몬 의존성암 즉 유방암, 자궁내막암, 난소암, 전립선암의 빈도가 훨씬 낮다는 역학적 연구결과와 심혈관 효과, 항암 효과, 골보호 효과가 동물 및 인간의 임상 실험 등으로 증명되고 있다. 식물성 에스트로겐의 이러한 잇점들을 얻기 위해 실제적으로 적정량과 성별에 따른 효과와 차이, 장기적인 효과 등에 관한 더 많은 연구가 이루어져야 한다.

대표적으로 콩에 있는 이소플라본(isoflavone)은 식물성 에스트로겐으로 안면 홍조 등의 폐경기증상을 감소시키고 콜레스테롤의 합성을 억제한다는 보고가 있지만 명확히 밝혀진 바가 없다. 골다공증과 유방암, 자궁내막암에 대한 연구도 아직 미흡한 실정이나 골흡수 억제와 유의한 골밀도 증가를 가져온다는 연구가 있고 역학적 연구에서 유방암을 예방한다는 보고들이 있으며 자궁내막암에 영향을 주지 않을까 생각되지만 아직 확실한 결과는 없으며 현재 사용되는 용량으로는 자궁내막암의 발병을 증가 시키지 않을 것으로 생각된다.

### 콩(Soybean)

콩은 단백질, 탄수화물, 지방으로 구성되어 있다. 대부분

Table 1. 식물성 에스트로겐 함유원

식물성 에스트로겐	함 유 원
이소플라본 (Isoflavone)	메주콩 (대두), 렌즈콩, 땅콩, 강낭콩, 병아리콩, 두부, 두유
리그난 (Lignan)	소맥, 보리, 호밀, 쌀, 땅콩, 귀리, 채러, 배, 사과, 당근, 양파, 마늘, 올리브오일, 맥주 (호프), 버본 (옥수수)
쿠메스텐 (Coumestan)	자주개자리, 토끼풀, 콩싹

Table 2.

품 목	공급량	단백질 (그램)	칼로리
건조콩	1/2컵	11	125
날콩	1컵	18	180
두부	1컵	27	210
콩우유	3컵	18	240
추출 콩단백질	1/3컵	24	125

의 이소플라본은 단백질 안에 함유되어 있다. 그러나 단백질은 칼로리가 높아 칼로리 섭취를 줄이면서 이소플라본의 섭취를 늘리는 콩 가공물을 개발중이다. 콩은 성장환경에 따라 이소플라본의 함유량이 다른데 가혹한 환경에서 기를수록 이소플라본의 농도가 높다. 콩에서 단백질을 제거 하면 이소플라본의 성분도 없어지는데 예를 들면 저지방 두부나 핫도그, 햄버거 등 패스트푸드에는 이소플라본이 거의 없다. 만일 30~40 g의 콩 단백을 섭취하면 약 200~250 칼로리를 추가적으로 섭취하게 된다. 다음의 표는 이소플라본 75 mg (권장량)을 얻을 수 있는 콩의 양이다.

### 생약제제

많은 나라에서 안면 홍조 감소 목적으로 사용해왔으나 학문적 뒷받침은 별로 없는 실정이다. 승마(black cohosh)는 아메리카 원주민에 의해 전통적으로 무월경의 치료로 사용되어 왔고 독일에서도 50년 넘게 사용해온 식물이다. 독일에서 1989년 폐경기 증상치료에 대한 인증을 받았으며 미국, 유럽 등지에서 널리 사용되고 있다. 그 외 당귀, 인삼, 감초뿌리, 생강뿌리, 석류, 영지버섯, 구기자 등이 있다. 아직은 미개척 분야이고 과학적으로 입증 필요하다.