

폐경후 여성호르몬 보충요법

박 형 무*

Postmenopausal Hormone Replacement Therapy

Hyung Moo Park, M.D.*

— ABSTRACT —

Korean J Psychosomatic Medicine 4(1) : 98-108, 1996 —

Korean women are now living almost 1/3 of their life after menopause. Sex-steroid hormone deficiency adversely affect various fields of physical & mental activity and quality of life during this period. Therefore, replacement of deficient hormone is thought to be natural therapeutic modality.

Postmenopausal syndrome is recently redefined as an endocrinopathy with both short-and long-term sequelae, as a result of cessation of ovarian function.

Hormone replacement therapy taken at or near time of menopause alleviates short-term acute menopausal symptoms such as vasomotor disturbances and psychological problems. HRT also beneficially affects some of intermediate symptoms such as urogenital atrophy and cutaneous problems.

The major benefits of long-term use were reductions in risk of long-term sequelae, that is, total fracture by 50 - 60%, cardiovascular disease by 50% and cerebrovascular disease by 30 - 40%, respectively.

In addition, HRT may also positively influence Alzheimer's disease, reduce the colorectal cancer risk and increase longevity of the life.

In conclusion, all postmenopausal women should consider preventive HRT when there are no contraindications.

KEY WORDS : Postmenopause · HRT · Benefits.

서 론

최근 폐경후의 호르몬 보충요법에 대한 당위성에 대해 점차적인 의견의 일치가 이루어지고 있다. 소위 폐경의

치료화란 개념은 폐경기 중후근이 난소부전과 이로인한 여성호르몬의 결핍에 의해 발생하는 일종의 내분비 질환이라는 인식과, 이에따라 부족한 여성호르몬을 보충해주는것이 당연한 자연적 치료법(natural therapeutic)이라는 생각에서부터 출발하고 있다.

현재 전 세계적으로 estrogen의 사용은 연간 약 25%씩 증가되며(LaRosa 1995, Wysowski 1995), 단일 품목으로는 처방율 1위를 차지하고 있다는 사실은 이를 잘

*중앙대학교 의과대학 산부인과학교실, 폐경기 클리닉
Menopause Clinic, Department of Obstetrics & Gynecology
College of Medicine, Chung-Ang University, Seoul, Korea

증명하고 있으며 1992년 미국의사협회(American College of Physicians)에서는 모든 폐경 여성은 인종에 관계없이 예방적 호르몬 요법을 고려해야 한다는 지침을 발표하기에 이르렀다(Grady 등 1992).

폐경후 호르몬 보충요법시 아직도 해결되지 않은 몇가지의 문제점들이 있기는 하나, 이를 감안하더라도 그 이득은 이와는 비교되지 않을 정도로 크다는 것이 일반적인 견해이다.

호르몬 보충요법은 폐경후 초기에 발생하는 혈관 운동성 증상을 소실 혹은 완화시키며 정신적, 심리적 증상에 좋은 효과를 보이고, 비노생식기의 위축을 예방하고, 골과 심혈관계에 대한 보호작용이 있음이 밝혀졌다. 또한 최근 보고에 의하면 치매, 대장암과 직장암에 대해 유익한 효과가 있음이 추가적으로 보고되고 있다.

폐경 증상

폐경기의 증상은 시기에 따라 급성, 아급성, 만성증상으로 나눌수 있다.

급성 증상은 1) 혈관운동장애와 2) 심리적/정신적 증상이 있으며 아급성 증상으로는 1) 비노생식기의 위축증상과 2) 결체조직으로부터 교원질 소실에 의한 증상을 들 수 있으며 말기의 만성증상으로는 골다공증과 심혈관 질환 및 뇌혈관질환을 들 수 있다(Fig. 1).

혈관운동성 증상에 대한 효과

1. 혈관운동장애에 미치는 영향

급성 증상으로서 가장 흔한 혈관운동성 증상으로는 열

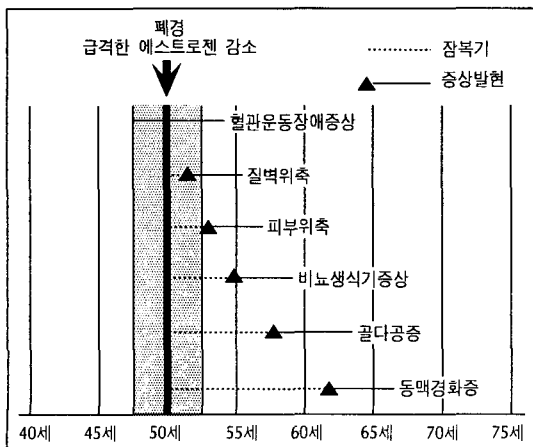


Fig. 1. 폐경기 증상의 발현.

성홍조와 야간 발한이 있다. 이러한 증상은 약 75%의 여성이 경험하며 25%의 여성은 5년정도, 그리고 5%는 지속적으로 이러한 증상을 경험하게되며 증상의 평균 지속시간은 약 3분정도이며 신체에 별로 해는 없으나 이로 인한 만성 수면장애나 피로등이 문제가 된다.

호르몬 보충요법을 사용시 극적인 치료효과를 보여, 수일 내지 수주내 증상의 소실을 보이게 된다.

정신적/심리적 기능에 대한 효과

1. 폐경시 정신적/심리적인 변화

폐경후 여성의 현저한 특징중의 하나는 행동의 변화이다. 이를 세분하여 보면, 1) 기분의 변화, 2) 기억력의 변화, 3) 성적 기능의 변화로 나누어서 생각하여 볼수 있다. 갱년기 여성의 25~50% 여성이 이러한 정신적/심리적 증상을 경험하게 된다.

폐경 여성에서 나타나는 기분의 변화중 가장 흔한 증상은 우울로서 65~89%가 경험하게 되고, 특히 수술적 폐경 여성에서 보다 흔히 나타난다. 그의 불안, 짜증, 긴장, 신경과민, 의욕상실, 자신감의 상실 등이 있다.

Estrogen의 변화와 인식기능(cognitive function)과는 매우 밀접한 관계가 있다는 것이 밝혀져 있다. 폐경후 여성은 기억력의 감퇴와 집중력의 소실 등을 경험하게 된다. 폐경후 여성의 1/2~1/3에서 성적기능에서의 장애를 경험하게 되는데, 이는 노화 그 자체라기 보다는 폐경과 관련이 있다고 보고되고 있다.

2. 호르몬 보충 요법이 기분의 변화에 미치는 영향

폐경후 estrogen결핍으로 인하여, 발생하는 정신적/심리적 증상의 유발은 소위 도미노 이론으로서 설명하고 있다. 이는 estrogen 결핍으로 나타나는 일련의 현상이 궁극적으로 정신적/심리적 증상을 유발하게 한다는 이론이다. 즉 estrogen 결핍은 혈관운동 장애 증상을 유발하여 지속적인 야간 발한과 이로인한 만성 수면 장애를 초래하게 되고 이로인해 나른함, 피로, 짜증 등이 나타나게 됨으로서, 이것이 정신적/심리적 증상을 유발하게 된다는 것이다. 따라서 호르몬 보충요법에 의해 혈관운동 장애 증상이 소실되면 정신적/심리적 증상도 소실되게 될 것이다.

그러나 혈관 운동 장애 증상을 보이지 않는 폐경 여성에서도 정신적/심리적 장애를 겪게되고, 또한 호르몬 보

중요범시 이러한 증상이 소실되는 것으로 보아 estrogen 자체가 중추신경계에 직접적인 영향, 즉 mental tonic effect가 있을 것으로 생각하고 있다. estrogen 투여에 의한 우울의 소실 혹은 well-being feeling의 증가는 estrogen 자체의 약리적 효과 즉 estrogen의 직접적인 psychotropic effect를 반영하는 것으로 생각된다. estrogen은 1) serotonin의 대사효소인 monoamine oxidase(MAO)의 파괴율을 증가시킴으로써 뇌에 serotonin의 양을 증가시키며 2) serotonin의 전구체인 tryptophan을 접합장소로부터 혈장 알부민으로 치환시킴으로써 뇌로 운반되는 tryptophan의 양을 증가시키게 되고, 3) tritiated imipramine binding sites를 증가시킴으로써 serotonin의 presynaptic uptake를 조절함으로써 우울을 방지할 수 있을 것으로 생각된다.

폐경기시 생리적인 양의 estrogen은 우울을 감소시키는 방향으로 기분을 조절하며, 약리적인 용량에서는 심한 우울에도 효과적인 치료제로 사용 될 수 있다.

3. 호르몬 보충요법이 인식기능에 미치는 영향

폐경기시 인식기능, 특히 기억력의 장애가 초래되며 이로인해 소위 "jotter syndrome"이 발생된다.

최근 연구(Phillips와 Sherwin 1992)에 의하면 estrogen은 단기적 기억을 유지하는데 매우 중요한 역할을 하는 반면, 장기적 기억은 대체로 호르몬의 영향을 받는 것처럼 보이지는 않는다고 한다.

인간에서 기억, 학습, 그리고 다른 여러 인식기능을 조절하는 부위는 basal forebrain의 cholinergic neurons이며 Alzheimer's disease 시 가장 초기에 그리고 가장 현저하게 퇴행변화를 보이는 부위도 이 cholinergic system이다.

Neurotrophic factors(NTF)는 신경세포의 생존과 신경전달물질의 생성 및 분비와 연관된 기능을 위하여 필수적인 물질로서, 이러한 NTF중의 하나인 nerve growth factor(NFG)는 인식기능에 관여하는 basal forebrain의 cholinergic neurons에서 생성되어 이 신경세포의 생존과 기능을 유지하는데 필수적인 역할을 하게 된다.

Estrogen을 투여하면 NGF를 자극함으로써 cholinergic neuronal atrophy의 호전 혹은 개선을시킴으로써 인식기능에 영향을 미치게 된다. 또한 estrogen은 choline acetyltransferase(CAT)를 유도하여(Luine

등 1975) acetylcholine을 증가시키게 된다.

4. Estrogen이 성기능에 미치는 영향

인간에서 성적행동은 2가지 관점에서 고려되어야 하는데, 그 하나는 성적 욕구, 성적 상상 등의 성적동기(sexual motivation)과 오르가즘에 의한 수축 등의 성적능력이다.

성적능력은 estrogen에 의존되는 반면 성적욕구와 동기는 androgen에 의존성을 보인다. 따라서 성적기능에 문제를 보일 때는 estrogen뿐만 아니라 androgen의 복합투여에 의해서 보다 좋은 효과를 기대할 수 있다.

치매에 대한 효과

치매는 노화현상 중 가장 심각한 문제이다. 치매는 60세 이상의 여성 약 5%가 이환되며 65세 이상이 되면 매 5년마다 두배 증가를 보여 85세가 되면 25~50%의 여성이 이를 겪게 된다. 미국의 경우 사망율의 3위를 차지하며 연간 약 300억불이 소요되는 것으로 보고되고 있다.

1. 호르몬 보충요법과 치매발생과의 연관성

최근 Alzheimer's disease가 estrogen결핍의 다른 한측면이며 폐경후 estrogen 결핍상태가 여성에게 높은 빈도를 보이게 되는 결정적인 요소라는점이 시사되고 있다. 또한 일련의 역학 조사(Henderson등 1994. Paganini-Hill과 Henderson 1994. Brenner 1994)에 의하면, 비록 결과에 일치를 보이고 있지는 않으나 상대위험도가 0.33~1.90으로서, 호르몬 보충요법시 Alzheimer's disease의 위험성이 감소함이 밝혀지고 있다.

호르몬 보충요법으로 인한 Alzheimer's disease의 위험도의 감소는 1) estrogen 용량의 증가 2) 사용 기간에 비례하여 감소된다고 보고되고 있다(Paganini-Hill과 Henderson 1994).

2. Alzheimer's disease의 치료로서 호르몬 보충요법의 효용성

현재로서는 Alzheimer's disease을 예방하거나 Alzheimer's disease 이환시 그 증상의 진행을 지연시킬 수 있는 방법은 명확히 규명되어있지 않다. FDA에서는 Alzheimer's disease 환자의 인식 결핍을 위해 cholinesterase inhibitor인 Tacrine의 사용을 공인하고

있으나, 그 효과는 중등정도 이며, 흔한 부작용이 문제점으로 지적되고 있다. 이러한 치료의 제한점 때문에 다른 치료방법을 모색중에 있으며, 최근 임상적 시도에 의해 Alzheimer's disease 여성에서 호르몬 보충요법이 치료제로서 사용 가능성이 제시되고 있다. 현재까지 보고된 호르몬 보충요법의 결과를 요약하면(Honjo 등 1993 Ohkura 등 1994), 1) 일부의 여성 환자에서는 매우 효과적이며 2) 특히 경증 혹은 중등도 정도의 환자에서는 memory, orientation 그리고 calculation에서 호전을 보이며 3) 호르몬 보충요법을 중단시 그 효과는 소실되며 4) progestogen의 병합사용시 estrogen의 유익한 효과가 감소된다고 보고되고 있다.

아급성 증상에 대한 효과

아급성증상들은 비뇨생식계의 위축증상, 즉 질건조감, 성교통, 반복적인 세균성 감염과 빈뇨, 배뇨곤란 등을 동반하는 요도후후군등이 있다. 급성 증상과는 달리 시간이 지남에 따라 그 빈도가 증가되어 폐경후 15~20년이 되면 적어도 한가지 이상의 증상을 경험하게 된다. 또한 교원질의 감소가 초래되는데 특히 피부의 경우 폐경후 첫 5년간 약 30%정도의 교원질 소실이 일어남으로서(Brincat 등 1987), 피부가 얇아지고 건조해지며 쉽게 상처를 받게되는 상태가 된다. 또한 그의 신체 각부위의 교원질 소실로인해 노실금과 배뇨장애를 초래하고 근 골격계의 통증이 유발된다.

Estrogen의 사용은 비뇨생식계의 위축증상을 완화시키며 교원질의 소실시 초기에는 치료적인 효과를 나타내며 나중에는 예방적인 효과를 보이게 된다(Brincat 등 1983, 1987).

골대사에 대한 효과

1. 골다공증에 대한 estrogen의 효과

Estrogen은 골다공증을 예방할 뿐 아니라 기존의 골다공증 치료에도 유효하다. 3차에 걸친 Consensus Development Conference(1987, 1991, 1993)를 통해 estrogen은 폐경후 혹은 난소기능이 소실된 여성에서 골소실을 예방하는 최선의 약제임이 확인되었다.

Estrogen은 일반적으로 골의 흡수를 억제하는 골 흡수제제로 분류되고 있으나 최근연구에 의해 골형성에도

유익한 효과를 미치는 것으로 밝혀졌다.

폐경기 여성에서 호르몬 보충요법을 시행함으로써 전체적으로 볼때 약 50~60%의 골절율을 감소시킬 수 있다. 적어도 5년간 호르몬 보충요법을 함으로써 대퇴부와 요골골절은 약 50%정도, 그리고 척추골절은 90%까지도 감소시킬 수가 있다고 보고되고 있다.

2. 골 소실을 예방하는 estrogen의 용량

Estrogen에 의한 골량감소는 그 투여경로나 formulation에 상관없이 그 투여량과 이로인한 혈중 estrogen의 농도에 의존된다.

골의 소실을 예방하는 혈중 estradiol의 농도는 50~70pg/ml이상이다(Ettinger 1988). 이러한 estrogen의 농도는 폐경전여성에서 월경주기 6일에서 8일의 초기 난포기에 해당하는 혈중 농도이다. conjugated equine estrogen(CEE) 0.625mg을 투여시 혈중 estradiol의 농도는 약 55pg/ml이며 1.25mg을 투여시는 100 pg/ml이 됨으로 골량을 보존하는 CEE의 1일 최소 유효용량은 0.625mg이 된다(Linsay 등 1984).

또한 CEE 0.625mg에 해당하는 다른 estrogen 제제로는 micronized estradiol 0.5~1mg, piperazine estrone sulfate 1.25mg, estradiol valerate 1~2mg, transdermal estrogen 50ug, ethinyl estradiol 5ug, estradiol implant 50mg이 된다.

현재 사용되고 있는 유효한 estrogen의 용량의 결정은 수장골(metacarpal bone) 혹은 손목등의 말초골에 대한 연구결과이므로 척추골과 대퇴골 등 중심성 골에서도 동일한 반응이 나타나는지는 확실치 않다.

실제로 CEE 0.625mg을 투여시 수술적폐경환자의 약 30%에서, 그리고 자연폐경환자의 약 25%에서 척추골량의 보존이 나타나지 않는다. 이러한 결핍의 원인은 명확하지 않으나, 수용성의 결핍 혹은 보다 고용량의 필요성 등이 제시되고 있다.

3. Estrogen 투여시기

폐경후 골소실은 폐경후 첫 5년간 가장 가속화된다. 따라서 골소실을 예방하기 위하여 호르몬 보충요법을 고려시 최대의 효과를 얻기위해서는 호르몬 보충요법은 후기 폐경기 주변기나 초기 폐경기에 시작해야 한다.

특히 폐경후 3년이내에 호르몬을 투여시 그 효과를 극대화 할수 있으며 6년이 경과한 후 투여하면 투여 시점으로부터의 골 소실은 예방할 수 있으나 폐경후부터 치

료시점까지의 골소실은 원상으로 회복시킬 수는 없다.

4. 지속기간

초기 연구(Ettinger등 1985)에 의하면 호르몬 보충요법은 골보존의 관점에서 볼때 폐경후 적어도 5년간 계속해야 하며 이렇게 함으로서 대퇴부 골절 위험성은 약 50% 감소되며 척추골절과 요골골절은 더욱 큰 감소를 보이게 된다고 하였다. 따라서 폐경을 약 50세로 간주시 55세까지 계속해야 하며, 조기 폐경의 경우 더욱 장기간의 투여가 필요하게 된다.

최근의 Framingham 연구(Felson등 1993)에 의하면 장기간 동안 골밀도의 보존을 위해서는 적어도 7년간의 에스트로젠 보충요법이 필요하다고 하였으며, 골에 대한 estrogen의 유효한 효과는 일반적으로 70세까지 증명되고 있다. 그러나 최근 폐경기 초기시 5~10년간의 호르몬 보충요법이 70세 이상 여성의 골밀도의 감소와 골절의 위험을 계속적으로 예방할수 있는지에 대한 의문이 제시되고 있다.

65세 이상 여성 9704명을 대상으로한 Cauley등(1994)의 보고에 의하면 current users에서 골절율은 30~40% 감소를 보였으나 past users의 경우는 비록 폐경후 곧 호르몬 보충요법을 시작하고 10년이상 장기간 사용하였을지라도 골절의 위험은 감소되지 않는다고 보고 함으로서 골절예방을 위한 호르몬 보충요법은 일생동안 계속해야함을 암시하였다.

Framingham 연구(Felson등 1993)에 의하면 비록 7년간의 estrogen 보충요법을 하더라도 75세 이상의 고령 여성에서는 골밀도에 잔여효과가 거의 없다고 보고하고 있다.

5. 투여 중단시 골량의 변화

Estrogen 투여에 의한 골소실의 예방은 가역적인 효과이다. 따라서 estrogen 투여를 중단하면 골소실은 재개된다. 이때 골소실이 가속화되는지의 여부는 현재 연구자에 따라 서로 다른 2가지 견해가 있다. 즉 Linsay (1978) 등은 수술적 폐경 환자를 대상으로 한 연구를 통해 호르몬 투여를 중단하면 골소실이 가속화 된다고 하였다. 그러나 Christiansen등(1981)은 자연폐경환자에서 호르몬투여를 중단하더라도 골소실은 위약군과 유사하다고 보고함으로서 골소실의 가속화는 없다고 하였다.

6. 고령 여성에서 골다공증 예방을 위한 호르몬 보충요법

최근의 여러 연구(Quigley등 1987, Linsay등 1990)에 의하면 폐경직후의 여성뿐만아니라, 고령의 여성에서도 estrogen의 골에대한 효과가 현저한 것으로 보고되고 있다. 폐경기간이 10년 이상된 여성에서 estrogen을 투여후 골밀도의 증가율은 5~10% 정도이다. 또한 70세 이상의 고령여성에서도 보다 젊은 여성과 마찬가지로 estrogen에 의한 골회전(bone turnover)이 억제되고 있음이 보고되었다(Prestwood등 1994).

이론적으로는 폐경후 호르몬보충요법을 전혀 받지 않는 여성에서는 85세까지 50세의 골량의 33%가 감소된다. 이에반해 계속적으로 호르몬 보충요법을 받은 여성에서는 16%가 감소되며, 호르몬 보충 요법을 받지 않은 여성에 비해 평균 골밀도는 22%가 높고, 골절의 위험성은 73% 감소된다.

폐경직후 호르몬 보충요법을 시작한 여성이 65세에 보충 요법을 중지한다면 85세가 되면 28%의 골량이 감소되며 일생 호르몬 보충요법을 받지 않은 여성의 골량의 감소와 비슷하게 된다.

그러나 65세부터 보충요법을 시작한 여성은 처음 1~2년동안 5~10%의 골량이 증가됨으로 85세가 되면 18~22%의 골소실을 보여 일생 호르몬 보충요법을 받은 여성에서의 골소실과 비슷하게 된다. 또한 보충요법을 받지않는 여성에 비해 14~19% 높은 골밀도를 보이며 골절의 위험성은 57~69% 감소된다.

따라서 65세의 고령에서 호르몬 보충요법을 시작하더라도 지속적으로 호르몬 투여가 되면 폐경기 직후에 보충요법을 시작한 경우와 거의 비슷한 정도로 골다공증에 의한 골절을 예방할수 있게 되며 장기간 호르몬 요법의 잠재적 위험성을 감소시킬수 있을 것으로 예측된다.

7. Estrogen과 연관된 중추신경계의 변화와 골절

Estrogen에 의해 조절되는 neurotrophic factors가 중추신경계의 노화에 중심적 역할을 하게 된다. 노화로 인한 신경퇴행과정(neurodegenerative process)은 필연적으로 몸의 균형조절을 상실하게 되어 넘어지는 빈도가 증가하게 되면 이로 인해 골절 특히 요골 골절, 대퇴부 골절이 증가하게 된다.

나이가 들에 따라 골밀도가 감소함으로서 골절이 증가하기는 하나 70세를 기점으로 요골골절은 감소하나, 대퇴

부 골절은 현저히 증가 추세를 보이는데 이는 단순한 골 밀도의 감소나 균형 소실의 측면으로서만 설명하기가 어렵다. 이는 나이가 들에 따라, 균형 조절의 소실 뿐만 아니라 central processing speed가 지연됨으로 균형의 소실에 대한 적절한 반응이 지연됨으로서 나타나는 현상으로 생각된다. 따라서 폐경 초기에는 넘어짐에 다른 중추 신경계의 적절한 반응에 의해 요골골절과 대퇴부골절이 증가하나 시간의 경과에 따라 적절한 반응, 즉 손을 뺀 반응이 나타나지 않게 됨으로서 요골골절은 감소하는 반면 대퇴부 골절은 상대적으로 더욱 증가하게 된다는 것이다. 따라서 estrogen의 투여는 골밀도 뿐 아니라 중추신경계에 영향을 미침으로서 골절을 감소시킬 수가 있다.

심혈관계에 대한 효과

1. Estrogen의 심혈관 보호효과

일반적으로 폐경전 여성에 있어서는 같은 연령군의 남성에 비해 심혈관 질환이 적다. 그러나 폐경의 시작과 더불어 심혈관 질환은 증가되어 70대가 되면 남성과 여성은 거의 비슷한 정도의 심혈관 질환의 위험도를 보이게 된다.

폐경전 여성이라도 관상동맥 질환을 가진 여성은 정상 대조군에 비해 혈중 estrogen농도(Hanke등 1995)와 estrogen 수용체(Losordo 등 1994)가 유의하게 낮다고 보고되고 있다. 특히 초기에 폐경된 여성은 같은 연령의 정상 여성에 비해 심혈관 질환의 위험도가 2~4배 증가되며, 40~55세 여성을 대상으로한 연구(Kannel등 1976)에서도 폐경이 된 여성은 폐경이 되지 않은 여성에 비해 관상동맥 질환을 포함한 심혈관 질환으로 인한 사망의 빈도가 유의하게 높다. 또한 폐경후 여성에서 호르몬 보충요법을 받을 경우 심혈관 질환의 위험도가 감소한다는 역학적 보고는 estrogen이 심혈관 질환을 예방한다는 증거라고 할 수 있다.

동물 실험(Adams등 1990)에서도 atherogenic diet로 관상동맥 질환을 유발시 난소를 제거한 동물에 비해 정상 난소를 가진 경우 plaque size가 1/2로, 임신시는 1/4로 감소하며, 난소를 제거한 후 성호르몬을 보충하였을 때 1/2로 감소된다는 사실이 증명됨으로써 내인성 혹은 외인성 여성 호르몬이 관상동맥 질환의 발생을 억제시킬 수 있음을 보여주고 있다.

2. 호르몬 보충요법의 심혈관 보호효과

역학적 연구 결과에 의하면 건강한 여성에서 폐경후

호르몬 보충요법을 시행하였을 때 심혈관 질환의 위험도를 50% 정도 감소시킬 수 있으며, 기존에 심혈관 질환을 가지고 있는 여성에게 폐경후 호르몬 보충요법을 시행하였을 때 그 효과는 더욱 커서 재발이나 사망의 위험도를 80% 정도 감소시킬 수 있다고 보고되고 있다.

그러나 폐경후 호르몬 보충요법이 심혈관 질환을 예방한다는 기존의 여러 역학적 연구는 많은 문제점을 안고 있었다. 최근 이러한 문제점을 어느 정도 배제할 수 있는 대규모 전향적 연구가 시도되고 있다. 현재 미국에서는 폐경후 호르몬 보충요법이 심혈관 질환의 예방 및 치료에 탁월한 효과가 있다는 사실을 증명하기 위한 대규모 연구가 진행되고 있다. 이중에서PEPI(Postmenopausal Estrogen Progestin Intervention)와 WHI(Women's Health Initiative)는 일차적 예방에, HERS(Heart & Estrogen-Progestin Replacement Study)와 Regression Study는 이차적 예방에 그 초점을 맞추고 있다.

PEPI trial(1995)은 3년간의 연구가 끝나고 그 연구 결과가 보고되고 있으며 WHI는 향후 9년간 25000명을 대상으로 호르몬 보충요법을 시행하여 심혈관 질환을 30% 감소시킬 수 있을 것으로 예측하면서 연구가 진행 중에 있다. HERS와 Regression Study는 기존에 심혈관 질환이 있는 환자를 대상으로 호르몬 보충요법을 시행하여 심혈관의 재발이나 퇴행을 추적하는 연구로서 약 4~5년의 기간이 소요될 것이다(Table 1).

3. 보호효과의 기전

1) 지질과 지단백에 미치는 영향

폐경후 여성 호르몬의 소실은 혈중 지질과 지단백에 영향을 미쳐 고밀도지단백-콜레스테롤(HDL-C)은 감소하

Table 1. 현재 미국에서 진행중인 대규모의 역학적 연구에 대한 개요

	PEPI	WHI	HERS	Regression
Center	7	55	15	3
Number of patient	875	25000 with CVD	2500 with CVD	568
End point	HDL-C systolic BP fibrinogen insulin	30% in CHD	Recurrent CVD & death	Regression
Follow up (yrs)	3	9-12	5	4

PEPI : Postmenopausal Estrogen Progestin Intervention
WHI : Women's Health Initiative
HERS : Heart and Estrogen Progestin Replacement Study

고 총콜레스테롤과 저밀도지단백-콜레스테롤(LDL-C), Lp(a)는 증가하여 보다 죽상동맥경화성 lipid profile의 양상을 보인다. 호르몬 보충요법은 폐경후 이러한 혈중 지질과 지단백의 양상을 호전시킨다.

최근 PEPI trial(1995)의 연구 결과에 의하면 HDL-C의 증가는 estrogen의 단독 혹은 estrogen과 micronized progesterone의 주기적인 병합시 가장 좋은 효과를 보이나 LDL-C의 감소는 호르몬 보충요법의 formulation과 관계없이 유의하게 감소한다고 하였다.

Lipid Research Clinics Study(Bush등 1987)에 의하면 혈중 지질과 지단백의 변화가 전체 심혈관 질환의 위험도 감소에 기여하는 정도는 약 30%라고 하였다. 그러므로 지질과 지단백의 변화 외의 기전이 보다 중요한 것으로 예측된다.

2) 동맥벽 내에서 작용

여성 호르몬은 혈중 지질에 영향을 미칠 뿐 아니라, 동맥벽내 LDL의 축적을 감소시키며 cholesterol ester의 유입과 분해를 감소시킴으로써 동맥경화를 예방할 수 있다(Wagner등 1991).

3) 항산화작용

항산화작용은 신체 각 부위의 대사에서 매우 중요한 작용임이 밝혀지고 있다. 최근 노화 자체가 산화작용시 발생하는 산소자유라디칼(oxygen radical)에 의한 산화적손상으로 설명하고자 하는 이론이 각광을 받고 있다. 따라서 이론적으로는 산화를 방지함으로써 세포기능 및 수명의 연장이 가능하다고 하겠다.

최근 여성호르몬의 항산화작용이 주목을 받고 있다. 여성호르몬, 즉 estrogen(Rafici와 Khachadurian 1992)과 progesterone(Tranquilli등 1995) 모두가 항산화작용을 가지고 있으며 estrogen은 equine estrogen이 estrone 혹은 17-beta estradiol보다 더 큰 항산화 작용 기능을 가진 것으로 밝혀졌다(Ravi Subbiah등 1993).

LDL의 산화로 발생하는 oxidized LDL은 세포에 독성을 보이며, 주화성 활성(chemotactic activity)를 가지며, 또한 scavenger receptor에 의해 uptake됨으로써 foam cell의 형성을 증가시키게 된다. 따라서 이러한 LDL의 산화를 억제함으로써 동맥경화를 예방할 수 있다.

또한 산소 래디칼은 혈관벽내 nitric oxide(NO)를 비활성화 시킴을 고려하여 볼 때 항산화 작용은 혈관 기능

에도 유익한 작용을 나타낼 것으로 생각된다.

4) 혈관긴장도(vascular tone)에 미치는 영향

여성호르몬 보충요법시 생식 및 비생식 장기내 혈류의 증가가 초래된다. 이러한 혈류의 증가는 여성호르몬에 의한 혈관 저항의 감소에 의한 것으로서 자궁동맥 뿐만 아니라 내경동맥, 중대뇌동맥, 대동맥 그리고 말초혈관에서도 관찰됨으로써 전 동맥에 대한 일반적인 효과임이 밝혀지고 있다(Bourne등 1990, Ganger등 1991).

현재 이 부분에서 해결되고 있지 않은 점은 progesterone이 estrogen의 혈관 확장 효과를 감소시키느냐 하는 문제이다. 어떤 연구(Hillard등 1992)에서는 progesterone이 비록 부분적이고 짧은 하지만 estrogen의 효과를 상쇄한다고 하는 반면 또다른 연구(de Zigler 1993)에서는 estrogen의 효과를 상쇄시키지 아니하며 오히려 상승적으로 작용한다고 보고함으로써 progesterone의 혈관긴장도에 대해 상반된 결론이 존재하며, 혹은 progesterone의 종류에 따라 다른 효과가 나타날 수 있음을 추측케 한다.

난소를 적출한 동물에서 estrogen의 투여는 acetylcholine에 의한 내피- 의존성 혈관 확장을 증가시킨다. 또한 관상동맥에 죽상동맥경화를 보인 동물이나 폐경여성에서 acetylcholine을 투여하였을 때 혈관의 수축이 야기되나 estrogen을 보충시킨 후 acetylcholine을 투여하면 오히려 혈관 확장이 야기된다. 이러한 혈관 확장은 혈중 지질, 혈압, 맥박 혹은 plaque size와는 상관 관계가 없다(Williams등 1990).

관상동맥의 죽상동맥경화시 estrogen에 의한 혈관 확장 효과는 여성에서만 나타나는 성-특이성 효과(gender-specific effect)임이 최근 증명(Collins등 1995) 되었다.

내피세포는 혈관 확장에 관여하는 NO와 혈관 수축에 관여하는 endothelin을 생성한다. Estrogen의 내피- 의존성 혈관 확장은 NO의 매개에 의해서 이루어진다고 생각되고 있다. 즉 NO synthase(NOS) 억제제에 의해 이러한 혈관 확장이 약화되며 arginine을 투여시 NOS 억제제에 의한 혈관 확장 억제력을 역전시킬 수 있다. 비혈관조직에서 estrogen은 칼슘 의존성 NOS 활성을 증가시키며 이러한 증가는 NOS m-RNA의 증가를 동반한다고 함으로써 estrogen이 궁극적으로는 NOS의 전사를 upregulation시킨다고 생각된다(Weiner등 1994). 동물

실험에 의하면 estrogen의 NOS활성도의 증가는 성별에 관계없이 나타나나 남성에서는 estrogen의 투여기간이 더 길어야만 NOS의 활성도의 증가가 나타난다고 보고되고 있다.

최근 내피세포 배양시 estrogen의 투여에 의해 단기간내 NO 생성이 증가됨이 밝혀졌고 호르몬 보충요법시 여성의 혈청내 nitrate와 nitrite의 농도가 높다는 것이 밝혀짐으로서 estrogen이 NO의 생성을 자극한다는 것이 더욱 명백히 증명되고 있다.

한편 estrogen은 endothelin의 생성을 억제하며 endothelin-1에 대한 혈관 수축반응을 억제한다(Polderman등 1993, Jiang등 1992).

결론적으로 estrogen은 혈관확장통로는 상승시키며 혈관수축통로는 억제하는 이중효과를 나타내게 된다 (Fig. 2).

5) 칼슘 길항효과(calcium antagonistic effect)

동물실험에 의해 약리적 용량의 estrogen에서는 혈관을 직접적으로 확장시키는 작용이 있음이 증명되었다. 이러한 혈관 확장 작용은 내피세포의 유무나 성별에 관계 없으며, NO 억제제인 L-NAME, reduced hemoglobin과 gluanylate cyclase에 의해 영향을 받지 않으며 또한 prostanoid 억제제에 의해 영향을 받지않음을 보아 NOS 혹은 prostacyclin과는 무관한 것으로 보인다. estrogen농도를 증가시키에 따라 칼슘의존성 수축은 감소를 보임으로서 estrogen이 칼슘길항제로 작용함이 증명되고 있다(Jiang등 1991).

Estrogen의 칼슘 길항작용은 전위매개성 칼슘통로(potential operated calcium channel)과 수용체매개성 칼슘통로(receptor operated calcium channel)의 활성화에 의한 기전으로 설명되고 있다.

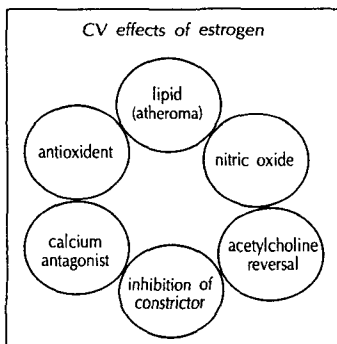


Fig. 2. Estrogen의 양과 사용기간에 따른 심혈관 효과.

6) 그외 혈관의 보호 작용

Estrogen은 혈관평활근 세포의 증식을 억제하며, 혈소판의 응집을 억제하고 collagen과 elastin 생성을 억제하고 prostacyclin의 생성을 증가시킨다.

그리고 내피세포의 증식 및 이동, 그리고 tubular network의 형성을 향상시킴으로서, 혈관 생성작용을 자극하여 측부순환(collateral circulation)의 생성을 증가시킬 것으로 추측된다(Morales등 1995).

7) 기존 심혈관 질환 환자에서 호르몬 보충요법의 유용성

관상 동맥 질환이 있는 폐경 여성 환자에서 estrogen을 복용시 운동시작으로부터 ST depression이 되는 시간이 증가되며 전체 운동시간이 증가된다(Rosano등 1993)고 함으로서 estrogen이 심근 허혈의 예방에 유익한 효과가 있음이 증명되어 있고 최근 Syndrome X 환자에서 호르몬 보충요법이 매우 좋은 효과가 있음이 증명되고 있다(Sarrel등 1992).

암의 발생에 대한 억제효과

1. 호르몬 보충요법과 대장/직장암

최근의 역학적 연구(Calle등 1995, Lointier등 1992)에 의하면 호르몬 보충요법을 받은 폐경여성은 대장/직장암의 발생위험도가 감소된다고 보고되고 있다. 이러한 위험도는 사용기간이 길수록 그리고 current users에서 더욱 감소된다. 이를 뒷받침하는 증거로서 대장/직장암과 그주위 정상 점막 대부분에서 estrogen 수용체가 발견되고, estrogen을 투여시 Lovo 대장암 세포의 성장이 억제된다는 보고가 제시되고 있다.

호르몬 보충요법시 1) 담즙산 생성과 구성성분의 변화와 2) 대장 점막에 대한 직접적 효과에 의해 대장/직장암의 발생이 감소될 것으로 추측된다.

현재로는 이와같은 상관관계를 좀더 구체적으로 규명하기 위해서는 좀 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

호르몬 보충요법의 손익

1. 호르몬 보충요법시 전체적인 손익률

50세된 여성에서 장기간 호르몬요법을 받았을 경우의 1) 수명의 변화와 2)상대적 위험도 및 사망율의 변화는

Table 2. 50세된 여성에서 장기간 호르몬 대체요법을 시행할 경우의 수명변화

	수명 변화	
	에스트로겐 단독요법	에스트로겐-프로게스테론 병합요법
질병의 위험성이 없는 여성	+0.9	+1.0
자궁적출술을 시행받은 여성	+1.1	
심혈관질환의 기왕력이 있는 여성	+2.1	+2.2
심혈관질환의 위험이 높은 여성	+1.5	+1.6
유방암의 위험이 높은 여성	+0.7	+0.8
대퇴골골절의 위험이 높은 여성	+1.0	+1.1

Table 3. 여성이 호르몬보충요법을 시행받을 경우 사망을 변화

상 태	상대적 위험도	사망율의 변화/100.000
골다공성골절	0.4	- 563
담낭 질환	1.5	+ 2
자궁 내막암	2.0	+ 63
유방암	1.1	+ 187
허혈성심질환	0.5	- 5250

Table 2, 3와 같다.

따라서 전체적인 estrogen 요법의 손익을 계산시 호르몬 보충 요법은 비록 작은 손 실은 있다고 하나 이와는 비교가 되지 않은 최대의 이점을 얻을수 있다고 하겠다.

따라서 우리는 환자와 이러한 점에 대해서 충분히 설명하고 또한 생길수 있는 부작용을 적극적으로 대처하여 이를 최소화 시킴으로서 환자의 수용성을 높일 수 있을 것으로 생각된다.

결 론

인구의 팽창과 더불어 평균수명의 급격한 연장은 고령 인구의 급속한 증가를 초래하고 있다. 우리나라의 경우 현재 전체여성의 1/5정도가 폐경여성으로 추정되며 여성 삶의 약 1/3은 폐경상태로 지내게 된다.

폐경후 발생하는 여러증상, 소위 폐경기 증후군으로 일컬어지는 일련의 고통스러운 증상은 단순한 노화 현상이라기 보다는 여성 호르몬 결핍으로 발생하는 일종의 내분비성 질환의 증상들이다. 이런점에서 폐경후 여성호르몬의 보충요법은 폐경여성의 건강을 좌우하는 최대의 인자로 간주되며, 특별한 금기증이 없는한 이의 사용이

권장되고 있는 추세이다.

호르몬의 보충요법은 폐경직후의 열성홍조와 정신적, 심리적 증상을 완화시키며 비노생식계의 위축, 교원질의 소실을 예방하며 장기간 투여시 골다공증, 심혈관/뇌혈관 질환의 예방 및 치료에 탁월한 효과를 보이며, 최근 치매 및 소화기계암의 예방등에도 그 효과가 입증되고 있다.

각 개인에 알맞는 호르몬 보충요법을 선택함으로써 폐경기후 여성의 사망을 및 이환율은 감소시킴으로서 보다 나은 생을 추구할 수 있을 것으로 사료된다.

REFERENCES

- Adams MR, Kaplan JR, Manuck SB, Koritnik DR, Parks JS, Wolfe MS, Clarkson TB(1990) : Inhibition of coronary artery atherosclerosis by 17-beta estradiol in ovariectomized monkeys, Lack of an effect of added progesterone. *Arteriosclerosis* 10 : 1051-1057
- Bourne T, Hillard TC, Whitehead M1, Crook D, Campbell S(1990) : Estrogens, arterial status and postmenopausal women. *Lancet* 335 : 1470-1471
- Brenner DE, Kukull WA, Stergachis A(1994) : Postmenopausal estrogen replacement therapy and risk of Alzheimer's disease : A population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 140 : 262-267
- Brincat M, Moniz CF, Studd JWW(1983) : Sex hormones and skin collagen content in postmenopausal women. *Br Med J* 283 : 1337
- Brincat M, Versi E, Moniz CF, Magos A, De Trafford J, Studd JWW(1987) : Skin collagen changes in postmenopausal women receiving different regimens of estrogen therapy. *Obstet Gynecol* 70 : 840-845
- Bush TL, Barrett-Connor E, Cowan LD, Criqui MH, Wallace RB, Suchindran CM, Tyroler HA, Rifkin BM(1987) : Cardiovascular mortality and noncontraceptive use of estrogen in women : results from the Lipid Research Clinics Program follow-up study. *Circulation* 75 : 1102-1109
- Calle EE, Miracle-McMahill HL, Thun MJ, Heath CW (1995) : Estrogen replacement therapy and risk of fatal colon cancer in a prospective cohort of postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 87 :

517-523

- Caughey JA, Seeley DG, Ensrud K, Ettinger B, Black D, Cummings SR, Study of Osteoporotic Fractures Research Group(1994) : Estrogen replacement therapy and fractures in older women. *Ann Intern Med* 122 : 9-16
- Christiansen C, Christensen MS, Transbol I(1918) : Bone mass in postmenopausal women after withdrawal of estrogen/gestagen replacement therapy. *Lancet* : 459-461
- Collins P, Rosano GMC, Sarrel PM, Ulrich L, Adamopoulos S, Beale CM, McNeil JG, Poole-Wilson PA(1995) : 17-beta Estradiol attenuates acetylcholine-induced coronary arterial constriction in women but not men with coronary heart disease. *Circulation* 92 : 24-30
- Consensus Development Conference(1987) : Diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Br Med J* 295 : 914-915
- Consensus Development Conference(1991) : Diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 90 : 107-110
- Consensus Development Conference(1993) : Diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 94 : 646-650
- de Ziegler D(1993) : Effects of progestins on vascular tone ? : *Fertil Steril* 60 : 590-591
- Ettinger B, Genant HK, Cann CE(1985) : Long-term estrogen replacement therapy prevents bone loss and fractures. *Ann Intern Med* 102 : 319-324
- Ettinger B(1988) : Prevention of osteoporosis : treatment of estradiol deficiency. *72* : 12S-7S
- Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, et al(1993) : The effect of postmenopausal estrogen therapy on bone density in elderly women. *N Engl J Med* 329 : 1141-1146
- Gangar KF, Vyas S, Whitehead M, Crook D, Meire H, Campbell S(1991) : Pulsatility index in internal carotid artery in relation to transdermal estradiol and time since menopause. *Lancet* 338 : 839-842
- Grady D, Rubin SM, Petitti DB, Fox CS, Black D, Ettinger B, Ernster VL, Cummings SR(1992) : Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Annals of Internal Medicine* 117 : 1016-1041
- Hanke H, Hanke S, Muck AO, Ickrath O, Voisard R, Both D, Haasis R, Hombach V(1995) : Estradiol levels are decreased in premenopausal women with coronary heart disease : NAMS Meeting, Abstract : p-3
- Henderson VW, Paganini-Hill, Emanuel CK, Dunn ME, Buckwalzer JG(1994) : Estrogen replacement therapy in older women : Comparisons between Alzheimer's disease cases and nondemented control subjects. *Arch Neurol* 51 : 896-900
- Hillard TC, Crayford TB, Bourne TH, Collins WP, Whitehead MI, Campbell S(1992) : Differential effects of transdermal estradiol and sequential progestogens on impedance to flow within uterine arteries of postmenopausal women. *Fertil Steril* 58 : 959-963
- Honjo H, Ogino Y, Tanaka K, et al(1993) : An effect of conjugated estrogen to cognitive impairment in women with senile dementia-Alzheimer's type : A placebo-controlled double blind study. *J Jpn Menopause Soc* 1 : 167-171
- Jiang C, Sarrel PM, Lindsay DC, Poole-Wilson PA, Collins P(1991) : Endothelium-independent relaxation of rabbit coronary artery by 17beta-estradiol in vitro. *Br J Pharmacol* 104 : 1033-1037
- Jiang C, Sarrel PM, Poole-Wilson PA, Collins P(1992) : Acute effects of 17-beta estradiol on rabbit coronary artery contractile responses to endothelin-1. *Am J Physiol* 263 : H271-H275
- Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM, Gordon T (1976) : Menopause and risk of cardiovascular disease : The Framingham Study. *Ann Intern Med* 85 : 447-452
- Larosa JC(1995) : Has HRT come of age. *Lancet* 345 : 76-77
- Lindsay R, Tohme JF(1990) : Estrogen treatment of patients with established postmenopausal osteoporosis. *Obstet Gynecol* 76 : 290-295
- Lindsay R, Hart DM, Clark DM(1984) : The minimum effective dose of estrogen for prevention of postmenopausal bone loss. *Obstet Gynecol* 63 : 759-763
- Lindsay R, Hart DM, Maclean A, Clark AC, Kraszewski A, Garwood J(1978) : Bone response to termination of estrogen treatment : 1325-1327
- Lointier P, Wildrick DM, Boman BM(1992) : The effects of steroid hormones on human colon cancer

- cell line in vitro. *Anticancer Research* 12 : 1327-1330
- Losordo DW, Kearney M, Kim E A, Jekanowski J, Isner JM(1994) : Variable expression of the estrogen receptor in normal and atherosclerotic coronary arteries of premenopausal women. *Circulation* 89 : 1501-1510
- Luine VN, Khychevskaya RI, McEwen BS(1975) : Effect of gonadal steroids on activities of monoamine oxidase and choline acetylase in rat brain. *Brain Res* 86 : 293-306
- Morales DE, McGowan KA, Grant DS, Maheshwari S, Bhartiya D, Cid MC, Kleinman HK, Schnaper HW(1995) : Estrogen promotes angiogenesis activity in human umbilical vein endothelial cells in vitro and in a murine model. *Circulation* 91 : 755-763
- Ohkura T, Isse K, Akazawa K, et al(1994) : Evaluation of estrogen treatment in female patient with dementia of the Alzheimer type. *Endocrine Journal* 41 : 361-371
- Paganini-Hill A, Henderson VW(1994) : Estrogen deficiency and risk of Alzheimer's disease in women. *Am J Epidemiol* 140 : 256-261
- Phillips S, Sherwin BB(1992) : Effects of estrogen of memory function in surgically menopausal women. *Psychoneuroendocrinology* 17 : 485-495
- Polderman KH, Stehouwer CDA, Van Kamp GJ, Dekker GA, Verheugt FWA, Gooren LJG(1993) : Influence of sex hormones on plasma endothelin levels. *Ann Intern Med* 118 : 429-432
- Prestwood KM, Pilbeam CC, Burleson JA, et al(1994) : The short term effects of conjugated estrogen in bone turnover in older women. *J Clin Endocrinol Metab* 79 : 366
- Quigley MET, Martin PL, Burnier AM, et al(1987) : Estrogen therapy arrests bone loss in elderly women. *Am J Obstet Gynecol* 156 : 1516-1523
- Rafici VA & Khachaturian AK(1992) : The inhibition of LDL oxidation by 17-beta estradiol. *Metabolism* 41 : 1110-1114
- Ravi Subbiah MT, Kessel B, Agrawal M, Rajan R, Abplanal PW, Rama Szewskiz(1993) : Antioxidant potential of specific estrogens on lipid peroxidation. *JCE & M* 77 : 1095-1097
- Rosano GMC, Sarrel PM, Poole-Wilson PA, Collins P (1993) : Beneficial effect of oestrogen on exercise-induced myocardial ischaemia in women with coronary artery disease. *Lancet* 342 : 133-6
- Sarrel PM, Lindsay D, Rosano GMC, Poole-Wilson PA (1992) : Angina and normal coronary arteries in women : Gynecologic findings. *Am J Obstet Gynecol* 167 : 467-472
- The Writing Group for the PEP1 Trial(1995) : Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. *JAMA* 273 : 199-208
- Tranquilli AL, Mazzanti L, Cugini AM, Cester N, Garzetti GG, Romanini C(1995) : Transdermal estradiol and medroxyprogesterone acetate in hormone replacement therapy are both antioxidants. *Gynecol Endocrinol* 9 : 137-141
- Wagner JD, Clarkson TB, St Clair RW(1991) : Estrogen and progesterone replacement therapy reduces LDL accumulation in coronary arteries of surgically postmenopausal cynomolgus monkeys. *J Clin Invest* 88 : 1995-2002
- Weiner CP, Lizasoain I, Baylis SA, Knowles RG, Charles IG, Moncada S(1994) : Induction of calcium-dependant nitric oxide synthases by sex hormones. *Proc Nat Acad Sci USA* 91 : 5212-5216
- Williams JK, Adams MR, Klopfenstein HS(1990) : Estrogen modulates responses of atherosclerotic coronary arteries. *Circulation* 81 : 1680-1687
- Wysowski DK, Golden I, Burke L(1995) : Use of menopausal estrogens and medroxyprogesterone in the US 1982-1992. *Obstet Gynecol* 85 : 6-10