

폐경후 호르몬대체요법에 대한 인터넷 웹사이트 자료 내용 및 학술 연구 경향 분석과 국내 한방병원 내원환자에 관한 연구

동국대학교 병원+한방병원 한방여성의학과

김동일

ABSTRACT

A Study about the News Searched on Web-site Related to HRT and Analysis of Perimenopausal and Postmenopausal Patients Who Visited Dept. of Ob&Gy Korean Medicine Hospital

Dong-il Kim, K.M.D, Ph. D.

Dept. of Korean Ob&Gy, Dongguk International Hospital,
College of Korean Medicine, Dongguk Univ.

Purpose : To investigate the medical information related to HRT online and the medical treatment of perimenopausal and postmenopausal women in the Dept. of Ob&Gy Korean Medicine Hospital, after the discontinuance of the WHI trial in U.S, July 2002.

Methods : With the key-words "HRT", "Hormone Replacement therapy", "호르몬 대체요법 (HRT)", "갱년기증후군(perimenopausal syndrome)", "폐경기후증후군(postmenopausal syndrome)", I searched for the information from July 2002 to 2005 on DAUM, the representative portal site in Korea, and I've got a grasp of the tendency of the informational propagation on HRT. Moreover, I investigated chief complaints and tendency of giving up HRT of the perimenopausal and postmenopausal women(aged between 47 and 60) who visited Dept. of Ob&Gy, Korean Medicine Hospital for 2 years and 6 months since July 2002.

Results : 1) Searching for the news on DAUM, I found; 2 articles on the methods of HRT: 4 on the positive effects of HRT: 4 on the general items including the positive effects of HRT: 19 on the side effects of HRT: 1 on the insignificant effect of HRT: 4 on the apprehensions about HRT: 3 on the strengthening of the criteria on medical fees review: 3 on the discontinuance of HRT: 8 on the alternative materials and medicines to HRT: 4 on the guidance for the phyto-estrogen.

2) I analyzed chief complaints of 120 women. The majority of chief complaints were vasomotor symptoms like hot flush and sweating. There were only 4 patients who wanted to give up HRT.

Conclusion : The side effects of HRT were objectively dealt with online but there was not enough effective and continuous guidance. In the case that a woman not on HRT, wishes to overcome perimenopausal period through KM therapy, this information may have affected her decision. However, not many women who were already on HRT terminated the therapy for fear of side effects and switched to KM therapy. Promotion of KM therapy in improving health during perimenopausal and postmenopausal period is desperately needed.

Key Words : HRT, internet, postmenopausal syndrome, CAM therapy, phyto-estrogen

I. 서론

갱년기장애 혹은 폐경 후의 임상적 문제들은 여성호르몬의 감소 등 생물학적 노화에 직접 기인하지만 estrogen 감소와 FSH 상승과 같은 생물학적 지표를 개선하는 것만으로 개선할 수 없는 복합적인 증후군이다. 그러나 의료현실적인 측면에서는 부작용에 대한 염려에도 불구하고 여성호르몬보충요법은 여전히 중요한 치료법으로 인식되고 있다. 그러므로 단순한 건강증진의 목적으로 활용하기에는 적합하지 않은 부작용 발현과 관련된 통계적 수치의 괴리를 실제적으로 납득하게 하는 교육이 의료현장에서 이루어져야 하며, 또한 실질적인 수요를 대체할 수 있는 치료법의 제공이 이루어지지 않으면 안되는 것이다.

2002년 미국 WHI의 HRT 관련 장기 임상연구¹⁾의 중단 이후 한국에서는 HRT와 관련된 다양한 입장의 관점이 대두되었고, 환자는 물론 의료인에게도 혼란을 가져왔다. 한의학 연구자의 관점에서 한국의 폐경 후 여성의 호르몬대체요법에 대한 정보 제공 상태와 이러한 정보의 활용과 의료 실천과의 상관성을 파악할 필요성이 대두되었다.

한국은 초고속 인터넷망이 널리 보급되어 있고, 새로운 지식과 정보의 흡수 수단으로 인터넷을 많이 활용하고 있다. 다음, 네이버 등 주요 포털사이트는 다양한 콘텐츠를 기반으로 다량의 각종 건강 관련 지식과 정보를 손쉽게 일반 대중에게 전달하고 있다. 그러나 이러한 정보들은 객관성과 책임성의 결여를 제어하기 어려운 면이 있고, 대중 영합적인 획일적 메시지를 양산할 수도 있다.

인터넷 매체의 온라인 정보를 위주로 한 이용자들이 오프라인 공간의 정보를 위주로 한 이용자들보다 연령적으로 더 젊기 때문에 최근 온라인에서 얻어진 여성호르몬 대체 요법과 관련된 정보들은 향후 이 이용자들이 갱년기에 접어들었을 때 취하는 의료서비스 구매 행태와 관련 임상 추세에 영향을 미치는 중요한 요소가 될 수 있다.

이 논문에서는 최근 3년간 세계의 학계에서 여성호르몬 대체요법과 관련된 연구 내용들을 분석하고, 이러한 정보들이 한국의 주요한 포털 사이트인 다음을 통해 어떻게 다루어지고 있는지와 그러한 결과가 한방부인과 진료 영역에서 어떻게 반영되었는지를 분석한 결과를 다루었다. 또한 미국 WHI의 HRT 관련 장기 임상연구의 중단과 관련된 온·오프라인의 정보들이 실제로 한방병원 갱년기클리닉 방문 환자들의 수신양상에 어떠한 영향을 미쳤는지 내원 환자 분석을 통해 조망해보고자 하였다.

이상과 같은 연구 과정을 통해 향후 갱년기 및 폐경 후 여성의 건강증진에 한의학계가 어떤 임상적 접근과 사회적 접근을 하여야 할 지 방향성을 모색하는데 기초 자료를 확보하였기에 이 논문을 통해 보고한다.

II. 본론

1. 2002년 미국 WHI의 HRT 관련 장기 임상연구의 중단 이후 관련 의료 정보의 인터넷 유포 상황

검색어 HRT, Hormone Replacement Therapy, 호르몬 대체요법, 갱년기증후군, 폐경기후증후군을 사용하여 2002년 7월부터 2005년까지 4월까지 한국의 가장

주요한 포털 웹사이트인 DAUM에서 검색되는 기사 내용을 분석하여 HRT와 관련된 정보 전파 경향을 파악하고자 하였다.

그 결과 DAUM에서 검색된 각종 자료 중 공인 기관이 기사 형식으로 제공한 자료만을 취합한 다음 광고성 내용이 현저한 기사를 제외한 사실 보도 형식을 모아 중복된 것을 제외하여 얻어진 52건의 기사를 분석하였을 때 그 주제와 내용의 분포는 다음과 같았다.

우선 HRT를 긍정적 입장에서 기술한 것으로서 HRT의 방법에 관한 기사 2건, HRT의 긍정적 효과에 관한 기사 4건, HRT의 긍정적 측면을 포함한 종합적 기사 4건이 있었다. 이러한 기사들은 비교적 오프라인의 주요 일간지에 속하는 곳에서 제공한 기사가 주류를 이루었다. 그리고 기사의 흐름은 HRT가 현실적으로 널리 사용되고 있는 현실을 고려한 기사로 볼 수 있었다.

그리고 HRT의 직접적인 부작용을 언급하거나 관련된 내용을 다루고 있는 것으로서 HRT의 부작용에 관한 기사 19건, HRT의 효과가 미미함을 밝힌 기사 1건, HRT에 대한 불안감에 관한 기사 4건, HRT 중단에 대한 기사 3건이 있었다. 또한 그와 연관된 내용으로서 HRT에 대한 의료보험 심사 기준 강화에 대한 기사 3건도 있었다.

그밖에 HRT를 대체하는 물질이나 약물에 관한 기사 8건과 식물성 에스트로젠에 관한 계도를 다룬 기사 4건이 있었다.

이를 통해 볼 때 단순히 HRT의 긍정적 효과를 다룬 기사 4건과 부작용을 다룬 기사 18건을 비교하더라도 인터넷상

에서 다루어진 내용은 절대적으로 부작용에 관한 것이 주류를 이루고 있다. 그러나 기사 제공처의 사회적 지명도와 자료의 열람 빈도 등에 대한 질적 평가를 확인 할 수 없어 단순히 기사 내용을 기준한 수량적 평가만으로 인터넷상의 정보 제공 상태와 그 결과를 예측할 수는 없었다.

또한 WHI 연구와 관련된 직접적인 기사 외에 그 이후 제공된 기사에서 다루고 있는 구체적인 HRT 관련 부작용은 치매의 위험, 심장병 위험, 유방암 위험, 난소암 위험, 천식 위험, 청각 손상 위험 등이 있었다.

그밖에 폐경 여성의 건강과 삶의 질에 큰 도움이 되지 않음을 밝힌 내용도 있었다. 그러나 이러한 문제점들은 주로 연합뉴스의 기사 제공에 의하였으며, 2004년 상반기 이후에는 부작용을 다룬 기사들이 검색되지 않았다.

표 1. DAUM에서 검색된 HRT관련 기사

내용(Contents)	건수 (N)	비율 (%)
HRT의 부작용에 관한 기사	19	36.5
HRT를 대체하는 물질이나 약물에 관한 기사	8	15.4
HRT에 대한 불안감에 관한 기사	4	7.7
HRT의 긍정적 효과에 관한 기사	4	7.7
HRT의 긍정적 측면을 포함한 종합적 기사	4	7.7
식물성 에스트로젠에 관한 계도를 다룬 기사	4	7.7
HRT에 대한 의료보험 심사 기준 강화에 대한 기사	3	5.8
HRT 중단에 대한 기사	3	5.8
HRT의 방법에 관한 기사	2	3.8
HRT의 효과가 미미함을 밝힌 기사	1	1.9

2. 동국대학교 강남한방병원 부인과 갱년기 및 폐경후 여성의 실제 진료 상황

2002년 7월 이후 2년 6개월간 부인과에 내원한 갱년기 및 폐경 후 여성(47세에서 60세)의 직접적인 내원 동기가 된 주소증과 HRT 중단 시도자의 경향을 파악하여 정보의 전달과 이의 진료 선택에 미친 경향성을 분석하였다. 이러한 분석을 통해 HRT를 대체하는 한의학적 임상의 사회적 기여 폭을 넓힐 수 있는 방법을 찾는 자료를 얻고자 하였다.

동국대학교 강남한방병원 부인과 갱년기클리닉에서 2002년 7월부터 2004년 12월까지 2년 6개월간 초진 방문한 여성 120명을 대상으로 클리닉 방문의 직접적인 계기가 된 주소증을 분석하였을 때 Hot flush와 sweating과 같은 혈관운동장애가 가장 주된 장애였으며, HRT를 중단하기 위해 내원한 사람은 4명에 불과하였다.

갱년기 관련 증상분석과 외래 진료 현황에 대한 대규모 연구 보고는 아직 국내에 없다. 다만 1997년 7. 8월에 대구 시내 거주하는 폐경기 전후 여성 147명을 대상으로 폐경 및 갱년기 증후군 양상에 관해 조사한 결과, 환자의 주소증과 관련하여 안면홍조 68%, 관절통·어깨걸림·요통·슬통 61.6%, 기억력장애·진망이 58.4%, 초조·불안·신경질 57.6%, 두통·현훈 48%, 우울 47.2%, 발한이 38.4%, 심계 36.8% 순으로 나타나서 안면홍조이 제일 높은 빈도를 나타냈다고 하는 연구²⁾가 있었다. 또한 일개 한방병원에 내원한 여

성의 갱년기증후군에 대한 치료 인식도 조사가 있었다.³⁾

한편 일본의 연구와 관련하여 慶應大學 산부인과를 외래 내원한 환자의 주소증을 복수 응답받았을 때, 요통 배부통 45%, 상기감 발한 25.8%, 빈뇨 요실금 8.3%, 건통 7.5%, 수족저림 6.7%, 어지럼증 6.7%, 질위화감 대하 5.8%, 두통 3.3%, 불면 2.5%, 권태감 1.7%, 기타 5%, 무증상 7.5% 등의 순서로 나타났다.⁴⁾

이러한 연구들은 대체로 환자의 증상을 복수로 나열하였으나 저자들은 한방병원에 내원하는 환자들이 대체로 노화나 연령증가와 관련된 다수의 증상을 호소하고 있어 실제적인 내원동기를 파악하기 어려운 면을 고려하여 내원의 직접 동기가 된 주소증만으로 환자의 비율을 분석하였다. 그 결과 전형적인 갱년기증상으로 널리 알려진 상기감과 발열이 가장 높은 비율을 나타내면 기타 근골격계의 통증과 월경 및 골반내 종괴 관련 증상들을 호소하는 경우가 높았다. 이것은 전체적으로 국내 및 일본의 연구에서 얻어진 결과와 유사한 양상으로 인식할 수 있으나 증상의 분류 체계와 항목에 있어서 차이가 있어 동등한 비교를 하기 어려운 면이 있다.

표 2. 동국대학교 강남한방병원 부인과 갱년기클리닉 방문 환자의 주소증

주소증	환자 수(N)	비율 (%)
열이 오른다 및 땀이 난다	30	25
허리가 아프다	12	10

주소증	환자 수(N)	비율 (%)
어깨 근육이 아프다	10	8.3
골반내 종괴(자궁근종)	7	5.8
머리가 아프다	6	5
월경이 불규칙하다 및 하혈한다	6	5
골반이 아프다	6	5
시리다	5	4.2
두근거린다	5	4.2
피곤하다	5	4.2
비만하다	5	4.2
어지럽다	4	3.3
손발이 저리다	4	3.3
냉이 늘었다	3	2.5
몸이 붓는다	2	1.7
소변이 불편하다 및 소변이 잦다	2	1.7
성관계가 불편하다 및 성욕이 없다	2	1.7
질이 건조하다	2	1.7
잠을 이루기 어렵다	2	1.7
젖가슴이 아프다	1	0.8
입이 마르고 입안에 열이 난다	1	0.8

이러한 120명의 환자 중 HRT를 중단하고자 내원한 환자가 단지 4명에 그친 것은 HRT에 대한 부작용 존재가 광범위하게 환자에게 인지되었다 하더라도 그 세세한 내용과 그것이 의미하는 문제점에 대한 인식이 충분하게 전파되지 않았다는 점과 HRT를 대체하는 한의학적 치료에 대한 체계적인 이론체계의 공인과의 전파가 부족하였다는 점으로 해석할 수 있을 것이다.

3. 최근 폐경 및 HRT 관련 국내 의학적 연구 내용

KISS를 이용하여 검색한 폐경 및 HRT 관련 주요 연구 자료를 검색하였을 때 국내 산부인과학회에서는 HRT의 이

익이 손해를 상회하며, 발암성을 비롯한 위해를 미국의 기준에 비해 경미한 것으로 인식하고 있었다. 네 편의 WHI 연구와 HRT 관련 종합 서술 논문이 있었는데, 각각 HRT 방법론 연구⁵⁾, 미국과 다른 평가 기준이 필요하다는 입장을 담은 HRT의 경향에 관한 연구⁶⁾, WHI 연구의 실상과 HRT의 효과⁷⁾⁸⁾를 다룬 연구들이 있었다.

산부인과 의사를 대상으로 한 연수 교육 자료에서도 HRT에 의한 유방암 발생은 장기간 사용할 때 약간 증가할 수 있으나 예후가 좋고 폐경 후에 발생이 적으며, 대장·직장암의 위험을 감소한다는 입장을 제시하고 있어 역시 HRT의 긍정적 측면을 부각하고 있었다.⁹⁾

HRT에 대한 유방암의 효과와 관련된 다른 논문에서는 HRT 제제에 따른 유방 치밀도 변화와 관계되는 자료들이 있었다.¹⁰⁾¹¹⁾ 이것은 HRT가 유방암의 진단에 영향을 미칠 수 있음에 대한 것이다.

골다공증에 대한 HRT의 긍정적인 효과를 다룬 논문으로서 폐경초기의 여성에게 HRT를 하였을 때 효과가 있으며, 이는 골밀도치와 체질량지수가 낮은 여성에서 현저하다고 하였다.¹²⁾

기존의 HRT를 대체하는 약물이나 치료법과 관련한 연구로서는 Tibolone¹³⁾, 아이소플라본¹⁴⁾, 성장호르몬을 활용한 연구¹⁵⁾ 등이 있었다. 이러한 연구 중 아이소플라본을 이용하여 수술에 의해 폐경이 유발된 여성에 대한 효과를 검증한 것은 한약의 효과에 전향적 사고의 필요성을 시사한다.

이상의 연구를 통해 볼 때 아직 국내 주류 의학계는 HRT의 부작용이 미국인보다 한국인에게 적을 것이라는 낙관적

전망에 근거하여 HRT의 실효적 효능에 대한 지지를 보내고 있다. 이러한 입장과 더불어 HRT를 대체하는 약물의 투여와 관련된 시도들이 이루어지고 있음을 알 수 있었다.

4. 최근 HRT 관련 국제 연구 경향

2002년 7월 WHI의 HRT 관련 연구 발표 이후 아직 엇갈리는 연구 결과들이 보고되고 있는 실정이다. 그러나 전체적인 주류는 HRT의 부작용에 대한 WHI 연구 결과를 지지하는 것이다.

이러한 가운데 국외에서 WHI의 연구 결과에 대한 일반인들의 인식을 분석한 연구가 있었는데, Levens와 Willams¹⁶⁾는 WHI의 7월 발표 이후 2개월이 지난 2002년 9월에 HRT에 대한 여성(45세-65세)의 인식에 대해 설문 조사를 하였다. 이 결과는 2004년 6월에 발간된 AMJ of Ob & Gy에 게재되었다. 그에 따르면 WHI의 발표는 HRT를 받고 있는 여성들에게 인식상의 영향을 미치지 못하였다고 한다. 또한 HRT의 소비자들에게 심장병, 뇌졸중, 정맥의 혈전증, 유방암이 매년 거의 1000명당 1명꼴로 발생하여 직장대장암과 골다공증에 의한 골절 위험성을 감소시키는 이익을 상회하는 심각한 부작용에 대한 교육이 시급하다고 결론 맺고 있다.

한편, 북미폐경학회는 hot flush를 나타내는 골다공증 여성의 치료를 위한 경우 호르몬 치료는 계속 고려되어야 하며, 호르몬 치료가 유방암 사망률을 증가시킨다는 확실한 근거는 없다고 밝혔다.¹⁷⁾ 또 유럽폐경학회는 폐경기 증상을 호소하는 초기 폐경 여성의 경우에는 WHI의 연구 결과를 그대로 적용할 수 없으며,

젊은 여성이나 폐경기 증상이 있는 경우 증상의 치료와 골다공증의 예방과 치료를 위해 HRT가 적극적으로 검토되어야 한다는 입장을 보이고 있다.¹⁸⁾

그러나 시간이 경과하고 후속연구가 나오면서 HRT의 부작용과 관련된 인식의 확산이 이루어지고 있는 것으로 보인다. 미국의 경우 Bestul 등¹⁹⁾은 자궁이 보존된 50-79세의 HRT를 시행 중인 98명의 여성에 대해 WHI 연구 발표 전(2001년 7월 9일-2002년 1월 9일)과 WHI 연구 발표 후(2002년 7월 9일-2003년 1월 9일)의 탈락율을 비교한 결과 발표 전 탈락율이 8%에서 발표 후에는 38%로 늘어났고 탈락한 대상의 80%는 사용 후 3개월 이내에 탈락함으로써 위해성에 대한 인식이 증가하였음을 알 수 있다.

또한 WHI의 최초 연구 결과 보도 이후 HRT와 관련된 정보 제공 경향과 HRT 사용자들에게 미친 영향을 분석한 논문²⁰⁾에 따르면, 설문에 응한 대상자들은 모두 WHI의 연구 결과를 인지하고 있었으며, 이들 중 52%는 자신들의 호르몬제 사용 여부에 영향을 받았다고 하였다. 또한 E 단독 요법 사용의 48%와 E+P 병합 요법자의 59%가 영향을 받은 것으로 응답하였다. 이러한 결과는 WHI의 연구 결과를 보도한 자료에 HRT 사용자들이 상당한 영향을 받았음을 알 수 있다. 홍콩의 처방 관리 데이터베이스(The central prescription database of the Hospital Authority)를 이용하여 2000년 7월에서 2003년 12월까지의 HRT 감소 양상을 분석한 결과 홍콩에서도 WHI 연구 결과 발표 이후 미국과 유사한 HRT 감소 양상을 보이고 있다.²¹⁾

HRT의 실효적 효과와 경제적 이득이

존재하는 한 이에 대한 긍정적 입장과 WHI의 연구를 뒷받침하는 HRT의 적용에 부정적 입장의 연구는 상당기간 지속될 것으로 보인다. 여기서는 이러한 선언적 입장보다는 주로 연구 논문을 통해 밝혀진 WHI 발표 이후의 연구 결과를 중심으로 각 관련 항목에 대한 HRT의 효과와 부작용에 대한 결과를 서술하였다.

유방암

WHI의 연구결과를 심화한 후속연구에 따르면, E+P를 이용한 HRT는 유방암의 발병률을 높일 뿐만 아니라 더욱 진행된 상태에서 진단되며, 유방조영술에서 이상을 나타내는 비율을 증가시켰다. 이것은 E+P를 이용한 HRT가 유방암의 발병률을 높이는 것을 물론 진단을 어렵게 하는 것으로 인식할 수 있게 한다.²²⁾

또한 영국에서 이루어진 백만인 연구(the Million Women Study)에서는 과거 HRT를 받지 않았던 여성의 유방암 발병률을 1로 하였을 때 HRT를 과거 시행하였다 중단한 여성의 경우 거의 유사한 발병률을 보여 추가적 발암 위험성이 더 증가하지는 않는 것으로 확인되었다. 이것은 HRT에 대한 WHI 연구 발표 이후 생길 수 있는 과거 HRT에 대한 염려를 해소시키는데 도움이 될 것이다. 그러나 현재 HRT를 시행하고 있는 여성의 경우 유방암의 발병률을 1.66배 증가시켰고, 치명적인 유방암의 발생 역시 1.22배 증가시킨 것으로 나타났다. 또한 HRT의 처방 형태에 따른 유방암 발병률 증가 효과는 E+P(2배), Tibolone(1.45배), E(1.3배) 등의 순으로 나타났다.²³⁾

노르웨이의 연구결과 현재 사용되는 estrogen-progestagen 제제는 45-64세 여

성의 유방암 발생률을 2배 증가시킨 것으로 나타났다. 따라서 HRT는 노르웨이 폐경 후 여성의 유방암 증가의 주요한 요인으로 인식할 수 있으며, HRT는 단기간에 증상이 심한 갱년기 및 폐경기 여성에게만 적용하여야 할 것이라 하였다.²⁴⁾

1993-1997년 사이에 29,875명의 여성을 대상으로 한 덴마크의 코호트 연구 결과에 따르면, HRT는 유방암 발생 위험성을 2.22배 증가시켰고, 이러한 위험 효과는 estrogen receptor positive breast carcinoma에 더 뚜렷하였다.²⁵⁾

우리와 신체적 특성이 유사한 일본의 HRT와 유방암의 관계를 규명한 연구 결과²⁶⁾는 estrogen-progestin HRT에 의한 유방암의 위험성이 5년 이상 장기 사용자의 경우 WHI의 연구 결과와 유사하게 나타남을 제시하고 있어 낙관적인 전망의 근거가 확실하지 않음을 보여주고 있다.

또한 유방암 치료 후의 여성이 HRT를 시행하는 것이 안전한 것인가를 평가하는 무작위 임상시험이 스칸디나비아에서 이루어졌는데, 434명의 여성 중 345명의 여성이 평가되었고, 이 가운데 HRT군에서는 26명, HRT를 적용하지 않은 대조군에서는 7명의 새로운 유방암 환자가 발생하여 HRT의 유방암 발생증가를 고려하여 임상시험이 중단되었다.²⁷⁾

부인암의 발생과 진단과정

WHI의 HRT 연구 결과의 후속 분석 연구 결과에 따르면, 난소암과 자궁내막암의 발생에 미치는 영향을 파악하기 위해 16,608명의 여성에 대한 이중맹검의 무작위 시험에 대한 결과를 분석하였다. 난소암의 발생은 HRT군이 1.58배 증가하

였으나 자궁내막암의 발생은 위약군과 유사하였다. 그러나 자궁내막생검을 하여야만 한 경우가 HRT군에서 현저히 늘어났다(33%:6%). 단순히 부인암의 발생률뿐만 아니라 그와 관련된 검사의 증가 문제도 고려되어야 할 것이다.

또한 영국에서 이루어진 HRT와 자궁내막암의 상관성에 대한 백만인 연구는 716,738명의 암의 앓은 적이 없고 자궁적출술을 받지 않은 여성들을 대상으로 1996년에서 2001년

까지 이루어졌다. 평균 3.4년 이후에 추후 관찰이 이루어졌고 1,320명이 자궁내막암의 진단을 받았다. 이 가운데 45%에 해당되는 320,953명의 여성이 HRT를 시행하였고, 이들 중 22%에 이르는 69,577명이 지속적 혼합요법(P+E 혼합제의 지속적 투여요법)을, 45%에 이르는 145,486명이 주기적 혼합요법(10-14일간 P를 투여하는 E+P의 주기적 혼합요법)을, 9%에 이르는 28,028명이 T(tibolone)을, 4%에 이르는 14,204 명이 E를 단독 투여하였다. 이들을 HRT를 받은 적이 없는 나머지 여성들과 비교하였을 때 지속적 혼합요법을 받은 여성들은 상대적 위험도가 0.71을 나타내어 자궁내막암의 발생 위험도가 감소하였고, T를 사용한 여성들은 1.79의 상대적 위험도를 나타내어 자궁내막암의 발생 위험도가 높아졌으며, E를 단독으로 사용한 여성은 1.45의 상대적 위험도를 나타내었다. 반면 주기적 혼합요법을 받은 여성들은 1.05의 상대적 위험도를 나타내어 HRT를 사용하지 않은 여성과 차이가 없었다.²⁸⁾

심혈관질환

심혈관 질환은 발병시의 높은 치사성

이나 심각한 후유장애로 인해 많은 관심의 대상이 되고 있다. 한국의 경우 높은 중풍 발병률을 감안할 때 관련 연구의 결과들을 신중하게 평가할 필요가 있다. HRT가 심혈관질환에 대해 부정적인 효과를 가짐을 최초로 시사한 대규모의 무작위 연구는 HERS 연구그룹의 결과²⁹⁾에서 제기되기 시작하였다. 이에 의하면 HRT를 심혈관질환의 이차적 예방을 위해 사용할 경우 사용 첫해에는 그 위험도가 증가하며 시간이 경과할수록 위험도가 감소하긴 해도 예방에 효과적이지 않다는 것이었다. 이러한 결과는 주지하는 바와 같이 2002년과 2004년에 각각 발표된 건강한 폐경 여성에 대한 estrogen/progestin 복합요법¹⁾과 자궁적출 폐경 여성에 대한 estrogen 요법에 대한 연구 결과³⁰⁾에 따라 더욱 지지 받게 되었다.

2003년 8월에 발표된 WHI 연구의 심장 관상동맥 질환(CHD)에 대한 최종 연구 결과는 E+P를 적용하고 5.2년이 지난 시점에서 상대적 위험성이 1.24로 증가되며, 이러한 증가 효과는 대부분 HRT를 시작한 1년에 나타났다고 하였다.³¹⁾

한편, Maas 등³²⁾은 여성에서 동맥경화증이 생기면 HRT의 시작으로 인해 동맥내 경화반(plaque)의 불안정성을 증가시키고 혈관의 염증과 죽종형성을 촉진하므로 HRT의 적용 시점이 결정적으로 중요하다고 하였다. 이것은 HRT를 동맥경화 이전에 적용할 것으로 주장하는 것으로 제안된 내용이지만 실제로 폐경 후 여성의 혈관노화나 동맥경화 상태를 고려한다면 오히려 HRT가 심장병과 혈관질환을 촉발하므로 그 위험성을 시사하는 논문으로 인식해야 할 것이다.³³⁾

Lowe³⁴⁾는 심혈관질환(cardiovascular disease)에 대한 HRT 연구를 review하면서 장기간의 HRT는 정맥의 혈전 형성을 2배 증가시키고 치명적인 뇌졸중 발생률을 50% 증가시키며, 심장 관상동맥 질환에 대한 예방 효과가 없는 것으로 밝혀졌다고 하였다. 또한 HRT에 의한 정맥의 혈전 형성의 위험이 높은 여성으로 고연령, 비만, 정맥류, 과거 정맥 혈전의 병력, 가족력, thrombophilias, 암, 하지골절, 수술, 입원 등을 경험한 경우를 제시하였다.

2003년 5월에 발표된 뇌졸중과 관련한 WHI의 최종 연구 결과는 2002년 7월에 발표된 시점보다 4개월 더 부가된 총 5.6년간의 무작위 임상시험결과를 정리한 것이다. 이 연구 결과에 따르면 HRT군의 1.8%와 위약 대조군의 1.3%에서 뇌졸중이 발생하였으며, 뇌졸중의 79.8%는 허혈성 뇌졸중이었다. 전체 뇌졸중의 상대적 위험도는 HRT군에서 1.31이었고, 허혈성 뇌졸중의 상대적 위험도는 1.44로 높았으며, 출혈성 뇌졸중의 상대적 위험성은 0.82로 낮았다. 뇌졸중의 발생은 전체 연령군에서 다 일어났다.³⁵⁾

일본의 연구자들³⁶⁾은 HRT 장기 사용자의 뇌혈관 색전증(cerebral embolism) 및 뇌혈관 혈전증(cerebral thrombosis)의 발생 증례를 보고하고 있다.

인지기능

WHI의 후속 심화연구에 따르면, Modified Mini-Mental State Examination (3MSE)를 이용하여 65세 이상의 HRT 대상 여성을 평가하였을 때, CEE는 전반적 인지 기능을 악화시켰으며, 이는 치료적용이 되는 낮은 인지기능의 여성에 더 현저

하였다.³⁷⁾ 또한 E+P 역시 65세 이상의 폐경 후 여성의 전반적 인지 기능을 향상시키지 못하였고, 약간의 임상적으로 의미 있는 인지기능의 저하를 나타내었다.³⁸⁾

그리고 CEE를 이용한 HRT는 치매를 예방하는 효과 역시 나타내지 않았고, 오히려 치매 발생을 더 증가시키는 것으로 나타났다.³⁹⁾ 그밖에 뇌졸중 환자에 대한 estrogen 요법은 환자의 인지 기능에 큰 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다.⁴⁰⁾

골다공증

2002년 7월 WHI의 연구 결과를 구체적으로 다룬 논문⁴¹⁾에 따르면 estrogen-progestin HRT는 건강한 폐경 여성의 골밀도를 증가시키고 골절의 위험성을 감소시키지만 다른 주요 질환의 위험성을 증가시키는 점을 고려할 때 골절의 위험성을 고려한 HRT의 순수한 이득은 없는 것으로 결론짓고 있다.

담낭질환

22,579명의 담석제거수술을 받은 적 없는 50-79세의 여성을 대상으로 하여 conjugated equine estrogen(CEE) 및 estrogen+progestin(E+P)의 HRT와 위약이 담낭 질환에 미치는 영향을 이중맹검으로 조사한 연구에 따르면 두 처방 모두 위약에 비해 담낭 질환의 발생률을 현저히 증가시키므로 HRT의 결정에 참고하여야 할 것으로 결론지었다.⁴²⁾

요실금

요실금의 치료나 예방을 위해 처방되었던 HRT가 실제로 폐경 후의 건강한 여성의 요실금에 어떠한 영향을 미치는지

확인하기 위한 무작위 대조 임상시험에서 CEE와 E+P를 적용한 1년 후의 요실금에 미치는 영향을 파악하였을 때 이 두 HRT 방법은 요실금의 발생을 심화시킬 뿐만 아니라 증상의 양상도 심화시키는 것으로 나타났다. 따라서 요실금의 치료나 예방을 위해 HRT를 처방해서는 안 되는 것으로 확인되었다.⁴³⁾

천식

HRT와 천식 및 만성폐색성 폐질환 발생의 상관성을 규명하기 위한 후향적 연구에 따르면 546,259명을 분석하였을 때 E를 사용하고 있는 여성은 사용하지 않았던 여성에 비해 2.29의 상대적 발생위험도를 나타내었다. 그러나 만성 폐색성 폐질환의 위험도를 높이지는 않았다.⁴⁴⁾

삶의 질과 일반 증상

삶의 질 개선에 대한 HRT의 효과에 대한 믿음은 컸는데, E+P의 건강과 관련된 삶의 질에 대한 개선 효과를 검증한 무작위 임상시험에서 일반건강, 활력, 정신건강, 우울증상, 성만족도 등에 임상적 의미가 있는 효과가 확인되지 못하였다. HRT 적용 1년 후에는 임상적 유의성은 없으나 통계적 유의성이 있는 결과가 있었는데, 수면장애의 경우 20점 점수 기준에서 0.4의 개선 효과가 관찰되었고, 신체기능의 경우 100점 기준에서 0.8점의 개선효과가 나타났으며, 통증의 경우 100점 기준에서 1.9점의 개선효과가 확인되었다. 그러나 HRT 3년 후에는 삶의 질과 관련된 어떠한 항목에서도 뚜렷한 효과가 관찰되지 못하였다.⁴⁵⁾

그밖에 HRT가 일반적인 증상에 미치는 효과를 검토한 결과⁴⁶⁾에 따르면, E+P

를 적용한 많은 여성들이 대조군보다 hot flushes의 개선(85.7% : 57.7%), 야간발한의 개선(77.6% : 57.4%), 외음 및 질의 건조감 개선(74.1% : 54.6%)에 비교적 뚜렷한 효과를 보였다. 그 외 관절통과 강직감, 전신통증 등에 극히 미미한 개선효과를 보였다. 그러나 유방통(9.3% : 2.4%), 대하(4.1% : 1%), 외음과 질의 불편감(4.2% : 2.8%), 두통(5.8% : 4.7%)이 대조군보다 더 발생하였고, 부정출혈이 현저히 많았으며(51% : 5%), 자궁적출술과 소파술의 경향도 약간 증가하였다(자궁적출술 3.1% : 2.5%).

대장-직장암

WHI에서도 긍정적 결과가 나왔던 HRT의 대장-직장암에 대한 예방 효과를 부연하는 연구들이 이루어지고 있다. 무작위로 모아진 55세-77세 연령의 HRT 중인 여성 및 HRT를 하지 않은 여성에게 flexible sigmoidoscopy를 이용하여 검사한 결과 HRT의 시행은 colorectal adenoma의 발생을 막는 효과가 있다고 하였다.⁴⁷⁾

III. 고찰

2002년 WHI의 연구 결과는 HRT에 대한 일반인의 기대와 믿음에 한계를 설정하게 된 계가 되었다고 할 수 있다. 이에 따르면 자궁이 보존된 건강한 여성에 대해 HRT의 가장 일반적인 처방 형태인 estrogen/progestin 복합요법을 적용하였을 때 유방암, 심혈관질환, 정맥혈전색전증, 뇌졸중 등의 위험성을 증가시켜 그 위험도가 골다공증과 대장·직장암의 위험성을 낮추는 이익을 능가한다. 또한 뒤이어 2004년 발표된 자궁적출 여성에 대한

conjugated equine estrogen 단독 요법의 연구 결과 역시 위해가 이익을 능가한다는 앞선 결과와 유사한 양상을 보였다. 당초 이 연구는 미국에서 가장 일반적으로 사용되는 HRT가 주요한 질환에 어떠한 영향을 보이는지 확인하기 위해 이루어졌다. 미국의 40개 임상 센터가 참가하여 1993년에 시작되었고, 자궁적출술을 시술받았던 10,739 명의 50-79세에 이르는 여성을 대상으로 연구되었다. 이 두 연구에서 HRT는 건강한 여성의 장기적 건강증진과 질병 예방을 목적으로 활용될 수 없는 치료법이라는 견해가 도출되었다. 이후 이어진 후속 연구들은 HRT를 옹호하거나 단기적 사용의 실효적 효능에 대한 긍정적 측면에 대한 입장을 무색하게 하고 있다. 현재 이 요법은 더 이상 폐경 여성에 대한 Panacea가 아닐 뿐만 아니라 오히려 일시적 삶의 질을 담보로 한 장기적 건강 위해 인자로 인식할 수 있게 되었다.

미국과 홍콩 등에서 HRT 연구 이후 HRT를 중단하는 여성들이 늘고 있음에도 불구하고 국내에서의 동향에 대한 구체적 분석 연구는 이루어지지 않고 있다. HRT는 단기적으로 일반적 건강을 증진시킬 수 있으나 3년이 지났을 때 건강과 관련된 지수들을 개선시키지 못하고 있고, 기존의 연구들이 지적하는 바와 같이 5년이 지났을 때는 부작용이 이점을 상회하여 건강위해 인자로 작용한다.

국내에서 HRT를 투여 받고 있는 여성은 대도시 거주자와 학력 및 경제적 여건이 우수한 사람이 더 많고, 건강행위에 대한 실천율이 높아 전반적인 건강여건이 좋다. 그러나 실제적인 갱년기증상의 평균점수는 HRT군과 비HRT군에서

유의한 차이가 없어⁴⁸⁾ HRT의 효용성에 대한 근본적인 의문을 갖게 한다.³³⁾

1995년 한국의 HRT를 적용 받고 있는 비율은 5.2%였고⁴⁹⁾, 2002년에는 24.3%가 HRT를 받은 경험이 있으며, 현재 사용율은 10.8%에 달하였다.⁵⁰⁾ 이 연구에서 연구 대상 여성의 53.6%는 HRT를 인지하고 있었고, 대졸 이상 학력 여성의 인지율과 대도시 거주자의 인지율은 각각 72.2%와 62.2%였다.

한편 배 등³⁾의 특정 한방병원에 내원한 여성의 HRT 경험비율은 대상의 47%에 달하였다. 이 연구의 높은 경험율은 연구 대상이 전체 여성인구를 대표하지 못하여 신뢰성에 문제가 있긴 하지만 연구대상자의 경제적 여건과 학력, 대도시 거주 상황과 함께 삶의 질을 추구하는 문화적 경향 등에 의한 상승 상태를 반영하고 있어 오히려 HRT의 경험율이 2002년 이후에도 지속적으로 증가하지 않나 하는 인식을 갖게 한다. 이러한 결과는 우리나라의 고령화 속에서 현재의 HRT가 과연 대상 여성들의 장기적인 건강과 삶의 질에 어떤 영향을 미칠까 하는 의구심을 갖게 한다.³³⁾

미국에서 제2차 세계대전, 한국전쟁, 월남전 등 전쟁을 치르면서 베이비붐을 타고 태어난 전후세대(1946-1964년 사이에 태어난 인구집단)가 평균수명이 길어져 한시적인 노령화사회를 만들고 또한 각종 만성질환과 골다공증 등과 같은 질환의 유병율이 높다는 미국의 인구통계청 자료⁵¹⁾는 2002년 이전에는 HRT의 장기적 사용의 이론적 근거가 되었으나 현재는 오히려 HRT의 사용에 신중을 기해야 한다는 역발상의 이론적 근거가 될 수 있다. 미국은 물론 다른 같은 시기에

전쟁을 겪은 다른 나라와 마찬가지로 한국에서도 동일한 인구분포와 질병의 양상을 보이고 있어 2002년 미국의 WHI 발표는 결코 간과할 수 없는 장기적 시사점을 가진다.³³⁾

HRT의 실효적 효능을 인정하더라도 장기간 사용은 문제가 되어 이를 지지하는 입장에서도 제한적 사용을 권고하고 있다. 호르몬대체요법의 사용기간은 5년 이내가 안전하며, 5년 이상 사용시 심혈관질환과 유방암의 위험요인을 재평가해야 하며, 호르몬대체요법을 중단할 경우 정형화된 방법은 없지만 사용하는 용량을 반으로 줄이거나 매일 사용하는 용량을 2-3일에 한번 사용하면 부작용을 감소시키면서 중단할 수 있다고 한다.⁵²⁾

이러한 입장은 국내에서 HRT를 투여하는 의사들 사이에도 받아들여지고 있어서 WHI 연구발표 이후 2003년 하반기 현재 우리나라의 대한폐경학회 게재 논문에서는 북미폐경학회(North American Menopause Society, NAMS), 국제폐경학회(International Menopause Society) 등의 입장을 수용하여 WHI의 연구에 여러 제한점이 있으며, 의사의 신중한 관찰하에 호르몬대체요법을 지속할 수 있다고 권고하고 있다.⁵³⁾⁵⁴⁾⁵⁵⁾

또한 윤⁶⁾은 미국여성의 유방암 평생 위험은 1/8이며, 심장병의 유병율은 45-64세의 경우 1/8-9 이고, 65세 이상의 경우 1/3로 두 질병의 중요성이 높아 HRT 초기에 나타나는 동맥혈전증의 절대적 위험은 비록 크지 않으나 임상적으로 중요하며, CEE/MPA의 장기투여에 따른 유방암 위험은 큰 우려를 촉발시켰다고 하였다. 또한 그는 통계청의 1999년 사망원인 통계 연보를 인용하여 그럼에

도 불구하고 한국여성에서 허혈성 심장병과 유방암 발생률은 각각 미국의 1/11과 1/7에 불과하므로 전체적인 호르몬치료의 위험이 미국여성보다 상당히 낮을 것으로 생각된다고 하였다. 그리고 덧붙여 한국의 경우 암사망률상 유방암보다 대장-직장암이 더 중요하다는 견해를 보였다.

이러한 지적은 2002년 암발생현황과 2003년 사망원인 통계⁵⁶⁾에 의거할 때 현재 지속적으로 늘고 있는 뇌혈관 질환(사인 2위) 및 심장병(3위)과 여성 암 중에서 가장 높은 유방암 발생률(16.8%)⁵⁷⁾을 고려하지 않은 과거의 통계에 의존한 것이며, 암의 발생에 따른 개인과 사회의 고통과 경제적 효과를 간과한 단순 사망률 비교를 통한 가치 평가라는 측면에서 문제가 있을 수 있다.

다음에 검색된 HRT 관련 정보들은 국제적인 부작용 관련 내용들을 두루 다루고 있으나 정보제공처의 사회적 영향력에 따른 정보 제공양상과 이의 파급효과에 대해서는 추가적인 연구가 필요하다.

2002년 7월 이후 동국대학교 강남한방병원 갱년기클리닉을 방문한 120명의 환자 중 부작용에 대한 문제점을 인지하고 HRT를 직접 중단하고자 내원한 환자는 4명에 불과한 것으로 보아 아직 국내 폐경 여성들에게 HRT의 부작용에 대한 정보 제공이 충분하지 않았고, 타당한 대안적 치료법으로서 한의학적 치료법이 인지되지 못한 결과에 기인하는 것으로 판단된다.

WHI의 연구 결과와 이후의 분석 연구들은 직접 HRT의 부정적 측면을 분석하고 있으나 HRT를 중단할 때 환자가 경험하는 고통과 비용에 대한 분석 연구

는 없는 실정이다. 경험적으로 HRT를 중단하는 여성들은 자연적인 갱년기 과정을 재현할 뿐만 아니라 심신의 고통을 더 강하게 경험하는 경향이 있으므로 이에 대한 후속 연구가 요망된다.

VI. 결 론

1. 인터넷에서 검색되는 각종 정보에서 HRT에 대한 부작용은 비교적 신속하고 객관적으로 다루어졌으나 영향력이 강한 오프라인 기반의 언론사에서 제공되는 정보의 내용과 인터넷 중심의 언론사에서 제공되는 정보 내용의 성향에 약간의 편차가 있었다. 또한 부작용에 대한 지속적인 계도와 대안 제시는 부족한 것으로 판단되었다.

2. HRT를 시작하지 않았던 여성이 갱년기를 한의학적 방법으로 극복하려는 경우에 이러한 기사들은 영향을 미쳤을 것으로 판단되지만 기존에 HRT를 받고 있던 여성이 부작용을 우려하여 이를 중단하고 한의학적 방법으로 치료를 희망한 경우는 많지 않음을 알 수 있었다. 이는 국내 폐경 여성들에게 HRT의 부작용에 대한 정보 제공이 충분하지 않았고, 타당한 대안적 치료법으로서 한의학적 치료법이 인지되지 못한 결과에 기인하는 것으로 판단된다.

3. 동국대학교 강남한방병원을 방문한 갱년기 환자 120명 중 4명만이 현재 적용 받는 HRT를 중단하고자 하였으며, 이들은 복용 중단 이후 초기에 강한 혈관 운동증상과 관절통증 및 피로감을 호소하였으나 비교적 양호한 경과로 복용을 중단할 수 있었다.

4. 2002년 WHI 연구 결과 발표 이후 국내 연구들은 주로 단기적인 사용의 안전

성에 관한 연구가 주류를 이루고 있으나, 유방암의 위험성 증가에 대해 다소 과소 평가하는 경향이 있으며, 뇌졸중(중풍)과의 관련성에 대해 언급하는 것은 찾기 어려웠다. 또한 단기간의 사용 이후의 중단에 대한 대책을 언급한 것 역시 찾기 어려웠다.

5. 2002년 WHI 연구 결과 발표 이후 진행된 국제적인 연구 경향은 WHI 연구의 결과를 최종분석하고 강화하는 것이 주로 이루어지고 있으며, HRT가 삶의 질에 대해서도 의학적인 의미를 가질 만큼 유효하지 않음을 보여주고 있다.

6. 고령화 시대에 대비한 여성 건강증진을 위해 HRT를 시작하지 않는 폐경 후 여성 및 HRT의 단기 혹은 장기적 사용 이후 이를 중단하고자 하는 여성들을 위한 한의학적 치료법의 임상지침과 이의 효과에 대한 후속적 연구와 홍보가 절실하다.

□ 투 고 일 : 2005년 10월 28일

□ 심 사 일 : 2005년 11월 01일

□ 심사완료일 : 2005년 11월 10일

參 考 文 獻

1. Women's Health Initiative Investigators. Risk and Benefits of Estrogen plus Progestin in healthy postmenopausal women. JAMA. 2002;288(3):321-333.
2. 김은하, 백승희, 김민아. 폐경 및 갱년기증후군 양상에 관한 설문조사. 경산대학교 제한동의학술원 논문집 1999;4; 1:48-60.
3. 배경연 등. 동인당 한방병원에 내원한 갱년기 여성의 폐경과 양·한방치료에

- 대한 인식도 조사. 대한한방부인과학회지 2004;17;3:116-132.
4. 대한한방부인과학회 교재편찬위원회. 한의부인과학(상). 서울: 도서출판 정담. 2002;235.
 5. 폐경 연구 소위원회. 임상 의사의 폐경 후 호르몬 대체 요법 처방에 대한 성향 조사. 대한폐경학회지 2003;9;2:177-182.
 6. 윤병구. 호르몬대체요법의 최신 동향. 대한폐경학회지 2003;9;2:121-124.
 7. 최훈. WHI 연구에 대한 소고. 대한폐경학회지 2003;9;1:3-7.
 8. 이병석. WHI 연구의 문제점. 대한폐경학회지 2003;9;1:8-11.
 9. 윤병구. HRT and Gynecologic Malignancies. 대한산부인과학회 연수강좌자료 2003;121-125.
 10. 이동윤 등. 한국 폐경 여성에서 호르몬 대체요법시 치료제제에 따른 유방 치밀도 변화. 대한폐경학회지 2003;9;3:245-253.
 11. 서상범. 폐경 여성에서 호르몬 대체요법과 유방 치밀도 변화에 대한 연구. 대한산부인과학회지 2005
 12. 정태흠 등. 지역사회 폐경 초기 여성에서 골밀도에 미치는 호르몬대체요법의 효과와 관련 요인. 대한가정의학회지 2004;25:233-243.
 13. 허준용 등. 자연 폐경 및 수술적 폐경 여성에서 티볼론이 지질대사에 미치는 영향. 대한폐경학회지 2003;9;4:318-323.
 14. 조현희 등. 수술 후 인공 폐경 여성에서 아이소플라본의 영향. 대한산부인과학회지 2004;47;6:1223-1227.
 15. 최홍준 등. 폐경 후 여성에서 저용량 성장 호르몬 요법이 골밀도, 인슐린양 성장인자, 악력 및 체지방과 혈중 지질 성분에 미치는 영향에 대한 연구. 대한산부인과학회지 2005.
 16. Levens E, Williams RS. Current opinions and understandings of menopausal women about hormone replacement therapy (HRT)-the University of Florida experience. Am J Obstet Gynecol. 2004 Aug;191(2):641-646.
 17. North American Menopause Society (NAMS) position statement : Recommendations for estrogen and progestogen use in peri-and postmenopausal women. Menopause 2004;11:589-600.
 18. Skouby SO et al. Climacteric medicine: European Menopause and Andropause Society(EMAS) statements on postmenopausal hormone therapy. Maturitas. 2004;48:19-25.
 19. Bestul et al. Impact of the women's health initiative trial results on hormone replacement therapy. Pharmacotherapy. 2004 Apr;24(4):495-499.
 20. McIntosh J, Blalock SJ. Effects of media coverage of Women's Health Initiative study on attitudes and behavior of women receiving hormone replacement therapy. Am J Health Syst Pharm. 2005 Jan 1; 62(1):69-74.
 21. Leung KY, Ling M, Tang GW. Use of hormone replacement therapy in the Hong Kong public health sector after the Women's Health Initiative

- trial. *Maturitas*. 2005 Jun 8.
22. Chlebowski RT et al. WHI Investigators. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003;289;24:3243-3253.
23. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362: 419-427.
24. Bakken K et al. Hormone replacement therapy and incidence of hormone-dependent cancers in the Norwegian Women and Cancer study. *Int J Cancer*. 2004 Oct 20;112(1):130-4.
25. Tjonneland A et al. Hormone replacement therapy in relation to breast carcinoma incidence rate ratios: a prospective Danish cohort study. *Cancer*. 2004;1;100(11):2328-37.
26. Nozaki M et al. Hormone replacement therapy and breast cancer risk in Kyushu University Hospital: supporting the Women's Health Initiative study. 2004;30;4:297-302.
27. HABITS steering and monitoring committees. HABIT(hormonal replacement therapy after breast cancer-is it safe?), a randomised comparison: trial stopped. *Lancet* 2004;363:453-455.
28. Million Women Study Collaborators. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2005;365:1543-1551.
29. Hulley S et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement study(HERS) Research Group. *JAMA* 1998;280: 605-613.
30. Anderson et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004 Apr 14;291(14):1769-1771.
31. Hodis HN et al. Women's Estrogen-Progestin Lipid-Lowering Hormone Atherosclerosis Regression Trial Research Group. Hormone therapy and the progression of coronary-artery atherosclerosis in postmenopausal women. *N ENGL J MED* 2003;349;6:535-545.
32. Maas AH et al. HRT and heart disease: problems and prospects. *Maturitas*. 2004 Apr 15;47(4):255-258.
33. 김동일. 폐경기여성의 호르몬대체요법(HRT)와 관련된 국제적 연구 경향과 한의학계의 대응에 관한 소고. *대한한의학회지* 2005;26;2:182-194.
34. Lowe GD. Hormone replacement therapy and cardiovascular disease: increased risks of venous thromboembolism and stroke, and no protection from coronary heart disease. *J Intern Med*. 2004 Nov;256(5):361-74.
35. Wassertheil-Smoller S et al. WHI Investigators. Effect of estrogen plus

- progesterin on stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative: a randomized trial. *JAMA* 2003;289;20:2673-2684.
36. Inoue N et al. Cerebral thrombosis in a postmenopausal woman on HRT. *J Clin Neurosci*. 2005 Jan;12(1):109-10.
 37. Espeland MA et al. Women's Health Initiative Memory Study. Conjugated equine estrogens and global cognitive function in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2004;23;291(24):3005-7.
 38. Rapp SR et al. WHIMS Investigators. Effect of estrogen plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;28;289(20):2717-9.
 39. Shumaker SA et al. Women's Health Initiative Memory Study. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2004;23;291(24):2947-58.
 40. Viscoli CM et al. Estrogen therapy and risk of cognitive decline: results from the Women's Estrogen for Stroke Trial(WEST). *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192(2):387-93.
 41. Cauley JA et al. Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003;1;290(13):1729-38.
 42. Cirillo DJ et al. Effect of estrogen therapy on gallbladder disease. *JAMA* 2005;19;293(3):330-9.
 43. Hendrix SL et al. Effects of estrogen with and without progestin on urinary incontinence. *JAMA* 2005;23;293(8):935-48.
 44. Barr RG et al. Prospective study of postmenopausal hormone use and newly diagnosed asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Jr. Arch Intern Med*. 2004;23;164(4):379-386.
 45. Hays Jet al. Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life. *N Engl J Med*. 2004;5;350(6):622.
 46. Barnabei VM et al. Women's Health Initiative Investigators. Menopausal symptoms and treatment-related effects of estrogen and progestin in the Women's Health Initiative.
 47. Purdue MP et al. Hormone Replacement Therapy, Reproductive History, and Colorectal Adenomas: Data from the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer

- Screening Trial (United States). *Cancer Causes Control*. 2005 Oct;16(8):965-73.
48. 임현자. 호르몬대체요법실시 갱년기 여성과 비실시 여성의 갱년기 증상과 건강행위 비교. *한국보건간호학회지* 제17권 제2호 2003;224-237.
49. 김정구 등. 폐경 후 여성에서 Ipriflavone의 골밀도 및 골대사에 미치는 영향에 관한 연구. *대한산부인과학회지* 제38권 제7호 1995;1244-1252.
50. 박형무, 최훈, 이홍균. 한국 폐경여성의 호르몬 대체 요법에 대한 인지도와 수용성에 대한 연구 : 폐경과 호르몬 대체 요법에 대한 한국 궤림 역학연구 조사 결과. *대한폐경학회지* 제8권 제1호 2002;3-18.
51. Dawn Misra. A Profile of Women's Health in the United States. *The Women's Health Data Book*. Washington, D.C. 2001;3-4.
52. Carlson Kj. Menopause Management after the Women's Health Initiative (WHI). *Pri-Med South Conference*, FT. Lauderdale, FL. February 14, 2003.
53. North American Menopause Society. Amended report from the NAMS Advisory Panel on Postmenopausal Hormone Therapy. *Menopause* 2003; 10:6-12.
54. Schneider HP. The view of the International Menopause Society on the Women's Health Initiative. *Climacteric* 2002;5:2:211-6.
55. 대한폐경학회. WHI 연구 이후 HRT에 대한 견해. <http://koreanmenopause.or.kr>
56. 통계청 2003년 사인통계자료. <http://www.nso.go.kr/>
57. 국립암센터 유방암 발병률 자료. <http://www.ncc.re.kr/>