

폐경기 관련 우울증의 평가와 치료*

양 수 진 · 김 재 민 †

Diagnosis and Treatment of Menopause-Related Depression*

Su-Jin Yang, M.D., Ph.D., Jae-Min Kim, M.D., Ph.D. †

ABSTRACT

Recent Korean statistics show that a Korean woman can now expect to live until her mid-80s, which implies living at least one-third of her life after menopause. The menopausal transition is typically marked by intense hormonal fluctuations, accompanied by sleep disturbance, vasomotor symptoms (e.g., hot flashes, night sweats), increased risk for osteoporosis, cardiovascular disease, and developing depression as well as mood disturbances. These symptoms can affect a woman's quality of life negatively. Therefore, a comprehensive understanding of the accurate detection and appropriate treatment of various menopause-related symptoms including depression in the menopausal transitions and postmenopause is mandatory. This review primarily focused on the current knowledge about the treatment of menopause-related depression.

KEY WORDS : Menopause · Depression · Diagnosis · Therapy.

서 론

폐경(menopause)이란 병적인 이유 없이 난소 기능이 중지된 후 12개월 이상 무월경이 지속되는 것을 말한다.¹⁾ 폐경은 정상적인 인생의 단계이나 여성들에게 큰 의미를 주는 사건으로 여겨지며 에스트로겐 감소와 관련되어 심리적, 신체적으로 다양한 변화가 일어나게 된다.

폐경기 증상은 그 발현 시기 및 양상에 따라 구분되어

기술된다.²⁾ 먼저 증상이 발현되는 시기에 따라서 급성기 증상으로 정신적 증상과 불규칙한 월경, 홍조, 발한 등의 혈관 운동 증상이 있고, 아급성 증상으로 생식기 위축, 비뇨기 위축, 피부 위축 등을 보이며, 그리고 만성 증상으로 골다공증, 심혈관 질환, 치매 등이 나타난다.²⁾ 한편 증상의 양상에 따라서는 심리 및 행동 증상으로 기분 변동, 불면증, 과민성, 긴장감, 에너지와 욕구 감소, 성욕 감퇴, 불쾌감 등이 있고, 신체 증상으로는 혈관 운동 증상과 근골격계 증상 등이 있는데, 이와 같은 심리 및 신체 증상이

*본 연구는 보건복지부 보건의료기술진흥사업의 지원에 의하여 이루어진 것임(과제번호 : A050047).

전남대학교 의과대학 정신과학교실 및 전남대학교병원 우울증 임상연구센터

Department of Psychiatry, Chonnam National University Medical School and Department Clinical Research Center, Chonnam National University Hospital, Gwangju, Korea

†교신저자 : 김재민, 501-746 광주광역시 동구 학1동 5번지

전화) (062) 220-6143, 전송) (062) 225-2351, E-mail) jmkim@chonnam.ac.kr

동시에 나타나는 경우가 많다.³⁾ 폐경기 증상들은 여성의 삶의 질과 안녕감(well-being)에 부정적 영향을 주는데⁴⁾ 여성의 평균 수명이 증가하여 폐경기 이후의 여명이 늘어나고 있으므로 임상가는 폐경기 증후군의 진단과 치료에 관심을 기울여야 한다.

본 종설은 폐경기 증후군 특히 우울증에 관한 문헌들을 고찰하고 요약하여, 이의 진단 및 치료에 대한 이해를 증진시키고자 하였다. 내용의 구성은 폐경기 증후군의 전반적 증상, 폐경기 우울증의 검사 및 진단, 치료, 그리고 향후 연구 방향이다.

폐경기 증후군의 개관

여성 생애 전반의 생식주기 및 내분비계 변화는 그림 1에 도식화되었다. 생식주기를 시기별로 보면, 월경이 처음 시작되는 초경(menarche)에서 폐경 이행기(menopausal transition)까지가 가임기(reproductive)인데 그 중 폐경이 임박하였지만 월경 주기가 규칙적인 기간을 후기 가임기 또는 폐경 전기(premenopause)라고 하고, 폐경기 직전 및 무월경이 있는 지 1년 동안의 시기를 폐경주변기(perimenopause), 폐경 이후의 시기를 폐경 후기(postmenopause)라고 한다. 흔히 사용되는 갱년기(climacteric)라는 용어는 난소 기능이 하강하는 기간을 일컫는 것이고, 폐경 이행기는 폐경 전에 호르몬이 변동되는 시기이다.⁵⁾ 폐경 이행이 시작되는 연령대는 다양하지만 대략 47.5세이며 대부분 4년 후인 51.4세경에 폐경기가 된다.⁶⁾ 흡연자와 미분만부(nullipara)의 경우 좀 더 일

찍 폐경 이행기가 시작된다.⁷⁾

폐경이 일어나는 기전에 대한 다양한 설명이 있는데 일반적으로 관찰할 수 있는 첫번째 변화는 인히빈(inhibin) 감소와 난포자극 호르몬(Follicle Stimulating Hormone, 이하 FSH) 농도 상승이다.⁸⁾ 폐경 이행기 초기에는 난소의 기질 부위에서 에스트로겐의 생산은 계속되고 난소-시상하부-뇌하수체 축도 유지된다. 그래서 난소 부전에 반응하여 뇌하수체는 난포를 자극하기 위해 좀 더 많은 FSH를 분비하게 되어 FSH는 상승하고, 난소에서 대부분 세포사에 따른 이차적 현상인 난소 난포의 결여가 생겨 난소가 더이상 뇌하수체 성선자극 호르몬인 FSH와 황체형성 호르몬(luteinizing hormone, 이하 LH)에 반응할 수 없게 되면 에스트로겐이나 프로게스테론의 생산이 멈추어지게 되면서 무배란의 주기의 빈도가 늘어난다.^{7,8)} 과거에는 호르몬 생성이 점진적으로 감소된다고 생각하였으나 연구에 의하면 폐경 이행기때는 성 호르몬의 변동이 심해지면서 간헐적으로 임상 증상이 발생한다.⁹⁾

폐경 이행기 동안 호르몬 변화는 혈관운동성 증상, 질 건조증, 유방통과 관련이 있었다. 폐경 이행기 후반기때 상대적으로 큰 에스트로겐의 감소와 FSH의 증가로 인해 홍조, 질 건조 증상, 야간 발한, 불면증은 증가하고 유방통은 감소하였다.¹⁰⁾ 증상이 발생하는 시기로 보면 생식기의 후반기(late reproductive phase)에 유방통, 홍조 및 혈관 운동증상, 불면, 편두통, 생리전 불쾌감(dysphoria) 등의 증상이 시작되고 폐경 이행기의 후반기(late menopausal transition phase)에 생식기 위축과 성기능 문제가 발생한다.⁵⁾ 특히 홍조는 폐경기 이행기 증상 중에서

Terminology	M	Reproductive			Menopausal transition		FMP		
	Early	Peak	Late	Early	Late		Early	Late	
	Premenopause			Perimenopause			Postmenopause		
Menstrual cycles	Variable to regular		Regular	Variable (>7days different from normal)	≥2 skipped cycles and an interval of amenorrhea	Amenorrhea	None		
Duration	Variable			Variable		1year	4years	Variable	
Endocrine	Normal FSH		↑ FSH	↑ FSH			↑ FSH		
	Normal estrogen			↑ Estrogen	↓ Estrogen		↓ Estrogen		
	Normal inhibin A & B		↓ Inhibin B	↓ Inhibin B	↓ Inhibin A		↓ Inhibin A & B		
Age (years)	10's	20's	30's	40's		50's	Over 50's		

Fig. 1. Reproductive life cycle. FMP : final menstrual period, FSH : Follicle Stimulating Hormone, M : menarche.

가장 피로움을 주는 신체 증상으로 알려져 있다.⁴⁾ 홍조는 폐경 이후 1~2년간 지속되는데 25% 가량은 5년 이상 지속된다. 35~55세 여성을 3년간 추적 관찰한 Seattle Midlife Women's Health Study에 의하면 혈관운동 증상은 시간이 지나면서 안정적이 되는데 증상의 정도는 에스트로겐의 감소를 반영한다.²⁾

폐경기 증상에 대한 국내 자료는 드문 편이다. 향후 국내에서도 많은 환자를 대상으로 한 보다 잘 고안된 체계적 연구가 시행될 필요가 있다.

폐경기 우울증

1. 폐경기 우울증의 유형별

정신과적 진단 기준에 맞는 폐경과 연관된 기분장애의 외국 유병률은 지역 사회에서 15% 미만, 병원에서는 30%를 넘는다.¹⁰⁾ 최근 여성의 주기에 따른 우울 증상 유형을 정리한 연구에 따르면 폐경 전기가 8~37%, 폐경 주변기 11~47%, 자연적 폐경기 8~47%, 수술적 폐경기 8~38%였다.¹¹⁾

단, 폐경기 우울 증상에 대한 연구에는 새로 생긴 기분 증상과 과거 기분 증상의 악화인지 구분하는 데 있어서 몇 가지 방법론적 제한이 있다. 즉, 연구 기간의 선택, 진단의 신뢰도와 민감도 등에서 한계점을 가지고 있으며 이상적인 연구를 위해 대규모 코호트 연구에 신뢰할 수 있는 측정도구로 자주 기분 증상과 호르몬 수치를 측정하는 장기적인 전향적 연구가 필요하다. 폐경 이행기가 우울 증상과 유의한 연관성이 있는 지에 대해서는 특화된 폐경 클리닉인지, 임상 상황인지, 일반 인구 대상인지 등의 연구 대상과 설문 조사 방법, 그리고 폐경 이행기의 정의에 따라 결론이 달랐다. 폐경 주변기의 우울증의 유병률은 어떤 우울 측정 방법을 사용하였느냐에 따라 다양하다.

2. 폐경기 우울증의 진단

폐경기 우울 증상에 대한 진단과 대부분의 연구는 한 달 전의 우울 증상을 평가하는 20문항의 Center for Epidemiologic Studies Depression Scale(이하 CES-D)¹²⁾을 사용하여 16점 이상일 때 우울장애의 가능성이 높은 것으로 보였다. 한 연구에 의하면 CES-D 16점 이상으로 했을 때 주요 우울장애 진단의 33% predictive value를 보였다.¹³⁾ CES-D로 측정된 우울 기분의 유병률이 폐경 후 보다 폐경 주변기때가 더 높았다.¹⁴⁾ 일반 인구를 대

으로 무작위로 선택한 군에서 CES-D 16점 이상이 폐경 전기 여성보다 폐경 주변기 여성에서 4배 이상, 우울장애로 진단되는 것은 2.5배였으며, CES-D가 16점 이상 여성에서 에스트로겐 농도의 변화가 더 다양하다는 연구가 있다.¹⁵⁾

최근에는 내분비계 변화에 대한 측정과 함께 표준화된 우울장애 진단 도구인 CES-D¹⁶⁾와 Hamilton Rating Scale for Depression(이하 HAM-D)¹⁷⁾을 사용한 전향적 역학 연구가 진행이 되어 우울 증상과 관련된 요인으로 과거 우울증의 과거력, 심한 생리전 증후군(premenstrual syndrome) 등을 보고하였으며¹⁶⁾ 우울 증상이 폐경 이행기에 증가하고 폐경 후에 감소되는 경향을 보인다고 하였다.¹⁷⁾ 대규모 역학 연구인 Study of Women's Health Across the Nation에 의하면 폐경 전기 여성보다 폐경 주변기 여성에서 기분 증상이 지속되는 비율이 높았다.¹⁸⁾ 이러한 기분 증상은 비관적인 기분(blue)이라기 보다는 주로 과민성(irritability), 긴장감(nervousness), 잦은 기분 변화 등이었다.¹⁹⁾

임상가는 폐경 주변기 여성에서 과민성, 긴장감, 잦은 기분 변화를 보일 때 폐경기 증후군과 연관된 우울장애의 가능성을 염두에 두어야 하는데 현재로서는 폐경기 우울증을 선별 진단하는 특정 도구가 개발되어 있지 않으므로 CES-D와 HAM-D 등의 일반적인 우울증 척도들을 사용하며, FSH와 estradiol의 농도가 진단에 반드시 포함되어야 하는 것은 아니므로 평가 과정에서 기분과 폐경 주변기의 시간적 경과, 우울 증후군의 식별, 홍조와 수면 평가를 통해 폐경기 증후군과 우울장애에 대한 진단을 해야 한다.²⁰⁾ 폐경기 증후군을 보이는 여성에 대한 체계적 평가법은 그림 2에 도식화되었다.

3. 폐경기 우울증 발병의 위험인자(표 1)

1) 호르몬 변화

여성에서 우울증의 위험이 가장 큰 시기가 초경과 폐경 사이라는 연구는 여성 가임기때 기분 장애에 호르몬 변화가 중요한 역할을 한다는 것을 알려준다.²¹⁾²²⁾ 가임기 변화 기간 중 특히 생리전 기간(premenstrual period), 산욕기(puerperium), 폐경 이행기가 우울증 발생의 위험기간이다. 특히 폐경 이행기는 수년간 지속되므로 여성들이 우울증 위험에 노출되는 시간도 길어진다.²³⁾²⁴⁾ 이행기가 27개월 이상 길어질 경우 우울장애의 위험도가 증

가하거나 좀 더 많은 신체 증상이 동반된다.¹⁴⁾ 규칙적인 생리 주기를 보이는 29명의 여성이 6개월 이상 무월경을 경험할 때까지 평균 5년간 추적 관찰한 연구에 따르면, 폐경 주변의 2년 기간이 규칙적인 생리 주기라기 보다는 우울증의 위험도가 14배 이상 증가하였다.²⁵⁾ 전향적 코호트 연구인 Harvard Study of Moods and Cycles에 의하면, 과거 우울증의 과거력이 없는 460명의 폐경 주변기 여성이 폐경 전기 여성에 비해 우울 증상 발생 위험이 2배 높았다.²⁶⁾ 이 연구에 따르면 폐경 이행기

는 과거 기분장애의 재발뿐만 아니라 새로운 기분장애 발생의 위험 시기이다.

2) 폐경 이행기 우울증에서 홍조의 역할

홍조는 폐경 이행기의 주요 증상이다. 홍조는 난소 부전과 에스트로겐 감소 상황에서 시상하부 온도조절 중추의 조절 곤란으로 생긴다.²⁷⁾ 야간 홍조와 열감은 수면 중에 짧지만 반복적인 각성과 관련이 있다.²⁸⁾ 그러나 수면 중단의 정도가 중요하지 않다는 연구도 있다.²⁹⁾ 홍조와 열

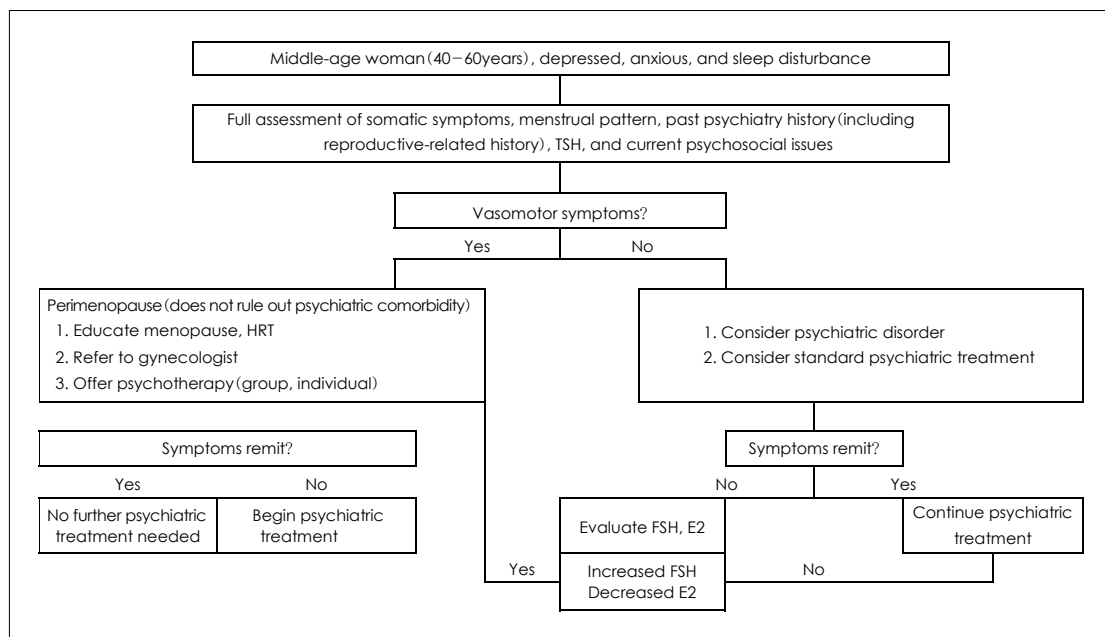


Fig. 2. Psychiatric evaluation for the middle-age woman. E2 : estradiol, FSH : Follicle Stimulating Hormone, HRT : Hormone-Replacement Therapy, TSH : thyroid-stimulating hormone.

Table 1. Summary of factors associated with dysphoric mood symptoms in studies

Factors	Study
Bad lifestyle (smoking, little exercise)	Freeman (2006), ¹⁵⁾ Dennerstein (2000) ⁶⁸⁾
Early natural menopause (before age 40years)	Harlow (1995) ⁶⁹⁾
Health problems	Kaufert (1992), ³⁶⁾ McKinlay (1992), ⁶⁾ Woods (1999) ¹⁸⁾
History of depressed mood or depression, including post-partum depression and premenstrual mood symptoms	Woods (2008) ⁷⁰⁾
Lower education level	Bromberger (2003) ¹⁹⁾
Lack of partner and single parenting	Walters (1993) ⁷¹⁾
Negative attitudes to aging and menopause	Woods (1996, 1997), ¹⁸⁾⁷²⁾ Avis (1991), ¹⁾ Matthews (1990) ⁷³⁾
Premenstrual symptoms (age 36-44years)	Harlow (1999) ¹³⁾
Stressors	Amick (1998) ⁷⁴⁾ , Cheung (2000) ⁷⁵⁾
Stressful life events	Schmidt (2004), ³⁴⁾ Hunter (1986, 1992), ⁷⁶⁾⁷⁷⁾ Avis (1994), ³⁸⁾ Kaufert (1992) ³⁶⁾ , Woods (2008) ⁷⁰⁾
Vasomotor and somatic symptoms	Dennerstein (1979, 1999), ¹⁴⁾⁷⁸⁾ Hunter (1992), ⁷⁷⁾ Bromberger (1996), ²⁴⁾ Baker (1997), ⁷⁹⁾ Freeman (2001) ⁸⁰⁾

같은 폐경 이행기 후반기와 폐경 후 초기에 가장 흔하게 발생하며³⁰⁾ 홍조와 우울증은 강한 연관성을 보인다.³¹⁾

연구자들은 폐경 이행기의 우울증이 홍조와 연관된 수면 중단과 간접적인 결과라고 제안하기도 하고 어떤 연구자는 뇌에서 에스트라디올 변화에 대한 민감도 때문이라고 제안하기도 한다.³²⁾

3) 폐경기 우울증에서 정신사회적 요인

폐경 이행기 동안 정서적 안녕감과 사회경제적 수준, 인종, 결혼 만족도, 가족 관계의 질이 관계가 있다.³³⁾ 수십 년간 폐경은 여성의 모성(maternity) 역할을 잃게 만드는 파괴적인 사건으로 여겨 왔으며, '빈 등지 증후군'은 폐경 이행기 동안 정신사회적 요인으로 인한 우울 증상을 표현하는 용어로 광범위하게 사용되었다. 그러나 '빈 등지 증후군'과 폐경 주변기 우울증과 관련이 없다는 연구와³⁴⁾ 최근 사회적으로 활동적인 여성이 증가하면서 아동이 돌아오는 것이 오히려 스트레스 요인이 된다는 연구도 있다.³⁵⁾ 한편, 우울증의 과거력은 폐경 이행기에서 우울증 재발의 강력한 예측인자라는 연구가 있다.³⁶⁾ 이 시기의 우울 증상 발생에 영향을 주는 다른 요인으로 건강, 사회적 지지, 일상적 스트레스 등이 있다.³⁷⁻³⁹⁾ 생리전 증

후군의 과거력도 역시 우울증의 예측인자이다.¹⁶⁾ 폐경 이행기의 우울증과 생리전 증후군은 이 두 질환이 호르몬 변화와 중추신경의 신경 조절 변화와 같은 효과에 대한 기저의 취약성을 반영하는 것이다.

폐경기 우울증의 치료

폐경기 우울증에 대한 치료는 항우울제 약물치료, 에스트로겐치료를 중심으로 한 생물학적 치료와 비 생물학적 치료로 나누어 생각해 볼 수 있다.⁴⁰⁾

1. 생물학적 치료

연구들에 의하면 폐경 주변기의 우울증에 에스트로겐 치료(estrogen therapy, 이하 ET)가 효과가 있었지만 나이가 많은 폐경 후 우울증에는 효과가 없었다.⁴¹⁾

1) 호르몬 치료(표 2)

ET는 폐경기 증후군에서 많이 사용되고 있으며 특히 홍조에 효과가 좋다.⁴²⁾ 폐경 주변기 우울증에 대한 이중 맹검 무작위 위약대조 시험(double-blind, randomized placebo-controlled trial)이 시도되었다.⁴³⁾⁴⁴⁾ 이들 연구

Table 2. Estrogen therapy for menopause-related depression

Study	Design	n	Population	Regimen	Main findings
Estrogen as monotherapy					
Schmidt et al. (2000) ⁴⁴⁾	Double-blind Placebo-controlled 6weeks	36	Perimenopausal women with depressive disorders	Transdermal estrogen 50mg/d	Partial and full response – 80% with estrogen, 22% with placebo No association with hot flashes
Soares et al. (2001) ⁴³⁾	Double-blind Placebo-controlled 12weeks	50	Perimenopausal women with depressive disorders	Transdermal estrogen 100mg/d	Remission–68% with estrogen, 20% with placebo : sustained antidepressant response despite recurrence of hot flashes
Cohen et al. (2003) ⁴⁵⁾	Open-label 4weeks	22	Mixed menopausal status with depressive disorders	Transdermal estrogen 100mg/d	Remission–66% in perimenopausal women, 18% in postmenopausal women
Morrison et al. (2004) ⁴¹⁾	Double-blind Placebo-controlled 8weeks	57	Postmenopausal women with depressive disorders	Transdermal estrogen 100mg/d	Response to estrogen was similar to placebo (40% vs. 44%)
Rasgon et al. (2001) ⁴²⁾	Open-label 4weeks	10	Perimenopausal women with major depression	Oral estrogen 0.3mg/d	Remission in 60% of patients treated with estrogen
Estrogen as augmentation agent to antidepressants					
Morgan (2005) ⁵⁶⁾	Double-blind Placebo-controlled 6weeks	17	Perimenopausal women with major depression	Oral estrogen 0.625mg/d	Women receiving estrogen had a larger decrease in depression scale than women receiving placebo

에 의하면 transdermal 17beta estradiol 50~100 µg/day를 4~12주 사용하였을 경우 60~75%에서 우울 증상의 부분 또는 완전 관해(remission)를 보였으며, 위약에서는 20~30%의 반응을 보였다. ET는 사용 한 달 안에 효과를 보였으나 임상가가 안정적인 항우울제 효과를 얻기 위해서 기간을 어느 정도 ET를 유지해야 하는지는 자료가 부족하다.⁴⁵⁾

프로게스틴(progestin)을 사용했을 경우 기분에 미치는 영향에 대한 연구는 부족한 편이다. 과민성과 피곤감이 증가한다는 임상적 소견과 주기적인 프로게스틴의 사용이 ET에 반응했던 우울증을 악화시킬 수 있다는 연구가 있다.⁴⁶⁾⁴⁷⁾

2002년도에 폐경기때 호르몬 대체 요법을 받은 군에서 관상동맥 질환, 유방암, 뇌졸중, 정맥 혈전 색전증의 위험도가 증가한다는 Women's Health Initiative(이하 WHI) 결과⁴⁸⁾가 발표된 후 에스트로겐 사용 기간에 대한 걱정과 함께 에스트로겐 사용을 하지 않는 것을 선호하는 여성이 있다.⁴⁹⁾ WHI 발표 이후 지속하였던 ET를 중단 하는 여성들도 있었는데, 심한 홍조, 수면 중단 등의 폐경기 증상이 빠르게 재출현하는 경우가 있었다.⁵⁰⁾⁵¹⁾ 많은 수에서 ET를 재시도하거나 세로토닌 계열의 새로운 대체치료를 고려하기도 한다.⁵²⁾

2) 항우울제 치료

폐경 주변기와 폐경 후 여성 우울증 치료에서 항우울제는 효과적이다.⁵³⁻⁵⁵⁾ 개방표지 시험(open-label trial)에서 citalopram과 escitalopram이 단독 요법으로 효과가 있었으며, citalopram과 mirtazapine이 ET에 반응하지 않는 우울증 치료에 보조적 치료로 효과가 있었다.⁵⁴⁾⁵⁵⁾ 한 이중맹검 위약 대조 시험에서 항우울제를 사용하여 부분 관해를 보였던 40~60세 주요우울장애 여성에게 0.625 g/d의 에스트로겐을 추가하였을 때 위약에 비해 우울 호전 정도가 의미 있게 컸다.⁵⁶⁾⁵⁷⁾ Escitalopram과 에스트로겐과 프로게스틴 병합 요법과의 차이를 비교한 무작위 9주 개방 연구에서 우울 증상 완전 관해가 escitalopram 75%, 병합 요법 25%였고, 폐경 관련 증상 관해가 escitalopram 56%, 병합 요법 31.2%였다.⁵⁵⁾ ET를 중단한 여성에서 paroxetine CR을 사용했을 때 위약에 비해 우울 증상의 개선과 함께 홍조 등의 혈관운동성 증상의 감소도 있었다.⁵²⁾ 일차 위약으로 반응하지 않았던 폐경 후 주요우울장애 여성을 대상으로 8주 duloxetine 개방표지

시험을 했을 때 우울 증상, 혈관운동 증상, 불안, 수면 질, 통증에 모두 유의한 호전을 보였다.⁵⁸⁾

폐경 상태가 항우울제 반응에 미치는 영향에 대한 연구가 있다.⁵⁹⁻⁶¹⁾ 대부분의 연구에서 연령군을 나이가 많은 군과 45세, 50세, 52세, 56세 등으로 폐경 후 상태에 근접한 군으로 나누었다. 연구에 따르면 나이가 많은 여성군에서 삼환계 항우울제에 좀 더 반응이 좋았다. 나이가 보다 젊은 여성군에서는 SSRIs군이 효과가 있었다는 연구⁶⁰⁾와 연령에 따른 반응 차이가 없었다는 연구 즉, 여성의 폐경 전기, 폐경 주변기, 폐경 후 상태와 항우울제의 치료 반응에 큰 차이가 없다는 연구가 있다.⁶¹⁾ 세로토닌 제제 항우울제는 부작용이 적은 편이지만 치료로 유발된 성기능 장애와 체중 증가가 제한점이 될 수 있다.⁶²⁾

3) 기 타

일반 인구에서는 우울증 치료에 효과적이지 않지만, 홍조로 인한 수면 중단으로 인해 우울증이 발생한다는 가설 하에 수면제 종류 중 하나인 zolpidem의 효과에 대한 연구가 있다.⁶³⁾ 콩류에서 추출한 식물성 에스트로겐인 isoflavone 60mg 효과에 대한 이중맹검 3개월 추적연구에서 57%에서 홍조, 43%에서 야간 발한이 감소하였다.⁶⁴⁾

2. 비 생물학적 치료

폐경 이행기 우울증에 대한 비 생물학적 치료 즉, 특정 정신치료가 체계적으로 연구된 것은 없다. 폐경 이행기와 폐경 후에 우울 증상을 완화시키거나 예방하는데 이완 반응 훈련(relaxation response training)과 운동이 효과적이라는 몇몇 보고가 있다.⁶⁵⁾⁶⁶⁾ 유산소 균형감 훈련(aerobic training on balance)과 에스트로겐과 프로게스틴 병합치료를 18개월 간 비교한 연구에서는 병합치료가 좀 더 나은 효과를 보였다.⁶⁷⁾

결론 및 향후 연구방향

폐경기 무렵에 여성은 급격한 호르몬 변화로 인한 수면 장애, 홍조, 야간 발한, 우울증 등 다양한 폐경기 증상을 경험하게 된다. 만약 폐경기 무렵의 여성의 변화가 간과된다면, 환자는 삶의 질 저하뿐 아니라 장기간 다양한 영역에서 고통을 겪게 된다. 따라서 폐경기와 관련된 증상들에 대한 조기 진단 및 조기치료가 절실하다. 선행 연구를 통해 진단 및 치료에 대한 필요성과 지식이 늘어나기는

하였지만, 통제된 임상시험 결과는 아직 부족하다. 폐경기 우울 증상과 혈관 운동성 증상에 효과적이었던 호르몬치료를 위한 우리가 대두되면서 항우울제나 다른 치료 방법에 대한 연구의 필요성도 커지고 있다. 폐경기 여성의 기분장애에 대한 국내의 연구가 매우 부진한 데, 국내에서는 먼저 증상학과 유병률과 같은 기초적인 연구부터 시행되어야 한다. 앞으로 폐경기 기분 증상의 진단 및 치료에 대한 국내 연구가 활성화되기를 기대한다.

중심 단어: 폐경 · 우울 · 진단 · 치료.

참고문헌

1. Avis NE, McKinlay SM. A longitudinal analysis of women's attitudes toward the menopause: results from the Massachusetts Women's Health Study. *Maturitas* 1991;13:65-79.
2. Mitchell ES, Woods NF. Symptom experiences of midlife women: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study. *Maturitas* 1996;25:1-10.
3. Steiner M, Yonkers K. Mood disorders associated with the menopause. In: *Depression in Women*. London: Martin Dunitz;1998. p.48-59.
4. Oldenhave A, Jaszmann LJ, Haspels AA, Everaerd WT. Impact of climacteric on well-being. A survey based on 5213 women 39 to 60 years old. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:772-780.
5. Soules MR, Sherman S, Parrott E, Rebar R, Santoro N, Utian W, et al. Executive summary: stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). *Climacteric* 2001;4:267-272.
6. McKinlay SM, Brambilla DJ, Posner JG. The normal menopause transition. *Maturitas* 1992;14:103-115.
7. Burger HG, Dudley EC, Hopper JL, Groome N, Guthrie JR, Green A, et al. Prospectively measured levels of serum follicle-stimulating hormone, estradiol, and the dimeric inhibins during the menopausal transition in a population-based cohort of women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4025-4030.
8. Burger H, Woods NF, Dennerstein L, Alexander JL, Kotz K, Richardson G. Nomenclature and endocrinology of menopause and perimenopause. *Expert Rev Neurother* 2007;7:S35-S43.
9. Metcalf MG, Donald RA, Livesey JH. Pituitary-ovarian function in normal women during the menopausal transition. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1981;14:234-255.
10. Schmidt PJ, Rubinow DR. Menopause-related affective disorders: a justification for further study. *Am J Psychiatry* 1991;148:844-852.
11. Nelson H, Haney E, Humphrey L, Miller J, Nedrow, Nicolaidis C, et al. Management of menopause-related symptoms. *Evid Rep Technol Asses (Summ)* 2005;120:1-6.
12. Roberts RE, Vernon SW. The Center for Epidemiologic Studies Depression Scale: its use in a community sample. *Am J Psychiatry* 1983;140:41-46.
13. Harlow BL, Cohen LS, Otto MW, Spiegelman D, Cramer DW. Prevalence and predictors of depressive symptoms in older premenopausal women: the Harvard Study of Moods and Cycles. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:418-424.
14. Dennerstein L, Lehert P, Burger H, Dudley E. Mood and the menopausal transition. *J Nerv Ment Dis* 1999;187:685-691.
15. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Nelson DB. Associations of hormones and menopausal status with depressed mood in women with no history of depression. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:375-382.
16. Freeman EW, Sammel MD, Liu L, Gracia CR, Nelson DB, Hollander L. Hormones and menopausal status as predictors of depression in women in transition to menopause. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:62-70.
17. Harlow BL, Wise LA, Otto MW, Soares CN, Cohen LS. Depression and its influence on reproductive endocrine and menstrual cycle markers associated with perimenopause: the Harvard Study of Moods and Cycles. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:29-36.
18. Woods NF, Mitchell ES. Pathways to depressed mood for midlife women: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study. *Res Nurs Health* 1997;20:119-129.
19. Bromberger JT, Assmann SF, Avis NE, Schocken M, Kravitz HM, Cordal A. Persistent mood symptoms in a multiethnic community cohort of pre- and perimenopausal women. *Am J Epidemiol* 2003;158:347-356.
20. Burt VK, Hendrick VC. Perimenopausal and menopause. In: *Concise Guide to Women's Mental Health*. Washington DC: American Psychiatric Press;1997. p.103-115.
21. Kessler RC, McGonagle KA, Swartz M, Blazer DG, Nelson CB. Sex and depression in the National Comorbidity Survey. I: lifetime prevalence, chronicity and recurrence. *J Affect Disord* 1993;29:85-96.
22. Joffe H, Cohen LS. Estrogen, serotonin, and mood disturbance: where is the therapeutic bridge? *Biol Psychiatry* 1998;44:798-811.
23. Richards M, Rubinow DR, Daly RC, Schmidt PJ. Premenstrual symptoms and perimenopausal depression. *Am J Psychiatry* 2006;163:133-137.
24. Bromberger JT, Matthews KA. A longitudinal study of the effects of pessimism, trait anxiety, and life stress on depressive symptoms in middle-aged women. *Psychol Aging* 1996;11:207-213.
25. Schmidt PJ, Haq N, Rubinow DR. A longitudinal evaluation of the relationship between reproductive status and mood in perimenopausal women. *Am J Psychiatry* 2004;161:2238-2244.
26. Cohen LS, Soares CN, Vitonis AF, Otto MW, Harlow BL. Risk for new onset of depression during the menopause.

- pausal transition: the Harvard Study of moods and cycles. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:385-390.
27. Stearns V, Loprinzi CL. New therapeutic approaches for hot flashes in women. *J Support Oncol* 2003;1:11-21;discussion 14-15, 19-21.
 28. Erlik Y, Tataryn IV, Meldrum DR, Lomax P, Bajorek JG, Judd HL. Association of waking episodes with menopausal hot flushes. *JAMA* 1981;245:1741-1744.
 29. Freedman RR, Roehrs TA. Lack of sleep disturbance from menopausal hot flashes. *Fertil Steril* 2004;82:138-144.
 30. Kronenberg F. Hot flashes: epidemiology and physiology. *Ann N Y Acad Sci* 1990;592:52-86; discussion 123-133.
 31. Joffe H, Hall JE, Soares CN, Hennen J, Reilly CJ, Carlson K, et al. Vasomotor symptoms are associated with depression in perimenopausal women seeking primary care. *Menopause* 2002;9:392-398.
 32. Rubinow DR, Schmidt PJ, Roca CA. Estrogen-serotonin interactions: implications for affective regulation. *Biol Psychiatry* 1998;44:839-850.
 33. Jaszmann L, Van Lith ND, Zaat JC. The age of menopause in the Netherlands. The statistical analysis of a survey. *Int J Fertil* 1969;14:106-117.
 34. Schmidt PJ, Murphy JH, Haq N, Rubinow DR, Danaceau MA. Stressful life events, personal losses, and perimenopause-related depression. *Arch Womens Ment Health* 2004;7:19-26.
 35. Dennerstein L, Dudley E, Guthrie J. Empty nest or revolving door? A prospective study of women's quality of life in midlife during the phase of children leaving and re-entering the home. *Psychol Med* 2002;32:545-550.
 36. Kaufert PA, Gilbert P, Tate R. The Manitoba Project: a re-examination of the link between menopause and depression. *Maturitas* 1992;14:143-155.
 37. Becker D, Lomranz J, Pines A, Shmotkin D, Nitza E, BennAmitay G, et al. Psychological distress around menopause. *Psychosomatics* 2001;42:252-257.
 38. Avis NE, Brambilla D, McKinlay SM, Vass K. A longitudinal analysis of the association between menopause and depression. Results from the Massachusetts Women's Health Study. *Ann Epidemiol* 1994;4:214-220.
 39. Woods NF, Mitchell ES. Anticipating menopause: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study. *Menopause* 1999;6:167-173.
 40. Joffe H, Soares CN, Cohen LS. Assessment and treatment of hot flushes and menopausal mood disturbance. *Psychiatr Clin North Am* 2003;26:563-580.
 41. Morrison MF, Kallan MJ, Ten Have T, Katz I, Tweedy K, Battistini M. Lack of efficacy of estradiol for depression in postmenopausal women: a randomized, controlled trial. *Biol Psychiatry* 2004;55:406-412.
 42. Rasgón NL, Altshuler LL, Fairbanks L. Estrogen-replacement therapy for depression. *Am J Psychiatry* 2001;158:1738.
 43. Soares CN, Almeida OP, Joffe H, Cohen LS. Efficacy of estradiol for the treatment of depressive disorders in perimenopausal women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:529-534.
 44. Schmidt PJ, Nieman L, Danaceau MA, Tobin MB, Roca CA, Murphy JH, et al. Estrogen replacement in perimenopause transition-related depression: a preliminary report. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:414-420.
 45. Cohen LS, Soares CN, Poitras JR, Prouty J, Alexander AB, Shifren JL. Short-term use of estradiol for depression in perimenopausal and postmenopausal women: a preliminary report. *Am J Psychiatry* 2003;160:1519-1522.
 46. Soares CN, Poitras JR, Prouty J. Effect of reproductive hormones and selective estrogen receptor modulators on mood during menopause. *Drugs Aging* 2003;20:85-100.
 47. Odmark IS, Bäckström T, Johnsson B, Bixo M. Well-being at onset of hormone replacement therapy: comparison between two continuous combined regimens. *Climacteric* 2004;7:92-102.
 48. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-333.
 49. Guay MP, Draqomir A, Pilon D, Moride Y, Perreault S. Changes in pattern of use, clinical characteristics and persistence rate of hormone replacement therapy among postmenopausal women after WHI publication. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007;16:17-27.
 50. Grady D, Ettinger B, Tosteson AN, Pressman A, Macer JL. Predictors of difficulty when discontinuing postmenopausal hormone therapy. *Obstet Gynecol* 2003;102:1233-1239.
 51. Ockene JK, Barad DH, Cochrane BB, Larson JC, Gass M, Wassertheil-Smoller S, et al. Symptom experience after discontinuing use of estrogen plus progestin. *JAMA* 2005;294:183-193.
 52. Soares CN, Joffe H, Viguera AC, Petrillo L, Rydzewski M, Yehezkel R, et al. Paroxetine versus placebo for women in midlife after hormone therapy discontinuation. *Am J Med* 2008;121:159-162. e1.
 53. Joffe H, Groninger H, Soares CN, Nonacs R, Cohen LS. An open trial of mirtazapine in menopausal women with depression unresponsive to estrogen replacement therapy. *J Womens Health Gend Based Med* 2001;10:999-1004.
 54. Soares CN, Poitras JR, Prouty J, Alexander AB, Shifren JL, Cohen LS. Efficacy of citalopram as a monotherapy or as an adjunctive treatment to estrogen therapy for perimenopausal and postmenopausal women with depression and vasomotor symptoms *J Clin Psychiatry* 2003;64:473-479.
 55. Soares CN, Arsenio H, Joffe H, Bankier B, Cassano P, Petrillo LF, et al. Escitalopram versus ethinyl estradiol and norethidrone acetate for symptomatic peri- and postmenopausal women: impact on depression, vasomotor

- symptoms, sleep, and quality of life. *Menopause* 2006;13:780-786.
56. Morgan ML, Cook IA, Rapkin AJ, Leuchter AF. Estrogen augmentation of antidepressants in perimenopausal depression: a pilot study. *J Clin Psychiatry* 2005;66:774-780.
 57. Dias RS, Kerr-Corréa F, Moreno RA, Trinca LA, Pontes A, Halbe HW, et al. Efficacy of hormone therapy with and without methyltestosterone augmentation of venlafaxine in the treatment of postmenopausal depression: a double-blind controlled pilot study. *Menopause* 2006;13:202-211.
 58. Joffe H, Soares CN, Petrillo LF, Viguera AC, Somley BL, Koch JK, et al. Treatment of depression and menopause-related symptoms with the serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor duloxetine. *J Clin Psychiatry* 2007;68:943-950.
 59. Kornstein SG, Schatzberg AF, Thase ME, Yonkers KA, McCullough JP, Keitner GI, et al. Gender differences in treatment response to sertraline versus imipramine in chronic depression. *Am J Psychiatry* 2000;157:1445-1452.
 60. Entsuah AR, Huang H, Thase ME. Response and remission rates in different subpopulations with major depressive disorder administered venlafaxine, selective serotonin reuptake inhibitors, or placebo. *J Clin Psychiatry* 2001;62:869-877.
 61. Cassano P, Soares CN, Cusin C, Mascarini A, Cohen LS, Fava M. Antidepressant response and well-being in pre-, peri- and postmenopausal women with major depressive disorder treated with fluoxetine. *Psychother Psychosom* 2005;74:362-365.
 62. Worthington JJ 3rd, Peters PM. Treatment of antidepressant-induced sexual dysfunction. *Drugs Today (Barc)* 2003;39:887-896.
 63. Dorsey CM, Lee KA, Scharf MB. Effect of zolpidem on sleep in women with perimenopausal and postmenopausal insomnia: a 4-week, randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther* 2004;26:1578-1586.
 64. Cheng G, Wilczek B, Warner M, Gustafsson JA, Landgren BM. Isoflavone treatment for acute menopausal symptoms. *Menopause* 2007;14:468-473.
 65. Irvin JH, Domar AD, Clark C, Zuttermeister PC, Friedman R. The effects of relaxation response training on menopausal symptoms. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 1996;17:202-207.
 66. Coope J. Hormonal and non-hormonal interventions for menopausal symptoms. *Maturitas* 1996;3:159-168.
 67. Bergström I, Landgren BM, Pykkö I. Training or EPT in perimenopause on balance and flushes. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007;86:467-472.
 68. Dennerstein L, Dudley EC, Hopper JL, Guthrie JR, Burger HG. A prospective population-based study of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol* 2000;96:351-358.
 69. Harlow BL, Cramer DW, Annis KM. Association of medically treated depression and age at natural menopause. *Am J Epidemiol* 1995;141:1170-1176.
 70. Woods NF, Smith-DiJulio K, Percival DB, Tao EY, Mariella A, Mitchell S. Depressed mood during the menopausal transition and early postmenopause: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study. *Menopause* 2008;15:223-232.
 71. Walters V. Stress, anxiety and depression: women's accounts of their health problems. *Soc Sci Med* 1993;36:393-402.
 72. Woods NF, Mitchell ES. Patterns of depressed mood in midlife women: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study. *Res Nurs Health* 1996;19:111-123.
 73. Matthews KA, Wing RR, Kuller LH, Meilahn EN, Kelsey SF, Costello EJ, et al. Influences of natural menopause on psychological characteristics and symptoms of middle-aged healthy women. *J Consult Clin Psychol* 1990;58:345-351.
 74. Amick BC 3rd, Kawachi I, Coakley EH, Lerner D, Levine S, Colditz GA. Relationship of job strain and isostrain to health status in a cohort of women in the United States. *Scand J Work Environ Health* 1998;24:54-61.
 75. Cheng Y, Kawachi I, Coakley EH, Schwartz J, Colditz G. Association between psychosocial work characteristics and health functioning in American women: prospective study. *BMJ* 2000;320:1432-1436.
 76. Hunter M, Battersby R, Whitehead M. Relationship between psychological symptoms, somatic complaints and menopausal status. *Matuitas* 1986;8:217-228.
 77. Hunter M. The south-east England longitudinal study of the climacteric and postmenopause. *Maturitas* 1992;14:117-126.
 78. Dennerstein L, Burrows GD, Hyman GJ, Sharpe K. Hormone therapy and affect. *Maturitas* 1979;1:247-259.
 79. Baker A, Simpson S, Dawson D. Sleep disruption and mood changes associated with menopause. *J Psychosom Res* 1997;43:359-369.
 80. Freeman EW, Sammel MD, Grisso JA, Battistini M, Garcia-España B, Hollander L. Hot flashes in the late reproductive years: risk factors for African American and Caucasian women. *J Womens Health Gend Based Med* 2001;10:67-76.