1. 혈관운동증상

가) 외국문헌 고찰

혈관운동증상의 유병률은 지역 및 인종에 따라 차이가 나며 홍콩에서는 10%, 호주 62%, 캐나다 68%, 영국은 83%까지 보고하고 있다. SWAN (Study of women's health across the nation) 연구에 따르면 미국 내에서도 흑인 45.6%, 백인 31.2%, 중국인 31.2%, 일본인 17.6%로 인종에 따라 다른 유병률을 보고하고 있다(Gold 등, 2000).

표준 용량 제제와 마찬가지로 저용량 호르몬 요법은 혈관운동증상 치료에 효과가 있는 것으로 보고되고 있다(Heikkinen 등, 2001; Gambacciani 등, 2001). Ettinger 등(2005)은 저용량 제제가 중등도 이상의 혈관 운동 증상의 빈도를 위약군에서의 35%~40%에 비해서 65% 감소시킨다고 하였다. 치료를 중단하면 약 50%에서 혈관 운동 증상이 재발한다. 또한 한 연구에 의하면 저용량 제제의 장기 투여는 효과적으로 혈관운동증상을 완화시키고 안전한 치료방법이라고 보고하였다(Van de Weijer 등, 2007).

저용량 에스트로겐 요법으로 1) 0.3 mg conjugated estrogen, 2) 0.25~0.5 mg micronized 17β-estradiol, 3) transdermal 0.025 mg 17β-estradiol 이 사용되고 있다.

나) 한국의 역학

2001년 대한폐경학회에서 우리나라 여성을 대상으로 시행한 갤럽 조사(최 훈 등, 2003) 에 의하면 50~59세 여성의 61%가 열성 홍조, 47%가 심계항진, 44%가 발한을 보인다고 한다. 국내에서도 저용량 제제인 1 mg estradiol valerate/2 mg drospirenone 치료시 혈관운동 증상의 빈도가 위약군의 48.1%에 비해 84.4%로 효과적으로 감소시킴을 보고하였다(Lee 등, 2007).

다) 잠정적 결론

에스트로겐은 미국 식약청(FDA)에서 혈관운동증상의 치료에 그 사용의 허가를 획득한 유일한 약제로서 현재까지 그 어떠한 대체 약제도 에스트로겐만큼 혈관운동증상의 경감에 효과적이지 못하다. 에스트로겐을 사용시 열성홍조는 수일-수주 내에 호전되기 시작하여 장기치료시 거의 모든 환자에서

열성 홍조는 소실된다. 치료효과는 에스트로겐 용량에 비례하며 치료를 중단시에는 대부분에서 재발하는 경향을 보인다.

호르몬 치료는 금기사항이 없는 폐경 여성에서 혈관운동증상의 최적의 치료로 권고한다.

라) 참고문헌

최 훈, 이홍균, 박형무. 한국폐경여성의 폐경에 관한 인식도 조사. 대한폐경학회지 2003;9:36-43.

Ettinger B. Vasomotor symptom relief versus unwanted effects: role of estrogen dosage. Am J Med 2005; 118: 74s-8s. (Level III)

Ettinger B, Pressman A, VanGessel A. Low-dosage esterified estrogen opposed by progestin at 6-month intervals. Obstet Gynecol 2001; 98: 205-11. (Level II-1)

Gambacciani M, Ciaponi M, Cappagli B, Genazzani AR. Effects of low dose continuous combined conjugated estrogens and medroxyprogesterone acetate on menopausal symptoms, body weight, bone density and metabolism in postmenopausal women, Am J Obstet Gynecol 2001; 185: 1180–1185. (Level I)

Gold EB, Sternfeld B, Kelsey JL, Brown C, Mouton C, Reame N et al. Relation of demographic and lifestyle factors to symptoms in a multi-racial/ethnic population of women 40-55 years of age. Am J Epidemiol 2000; 152: 463-73. (Level II-3)

Heikkinen JE, Vaheri RT, Ahomäki SM, Kainulainen PMT, Viitanen AT, Timonen UM. Optimizing continuous combined hormone replacement therapy for postmenopausal women: a comparison of six different treatment regimens, Am J Obstet Gynecol 2000; 182: 560–567. (Level I)

Lee BS, Kang BM, Yoon BK, Choi H, Park HM, Kim JG. Efficacy and tolerability of estradiol 1mg and drospirenone 2mg in postmenopausal korean women: A double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter study. Maturitas 2007; 57 : 361–369. (Level I)

Lobo RA, Bush T, Carr BR, Pickar JH, Effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate on plasma lipids and lipoproteins, coagulation factors, and carbohydrate metabolism, Fertil Steril 2001; 76: 13–24. (Level I)

Pickar JH, Yeh I, Wheeler JE, Cunnane MF, Speroff L. Endometrial effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate, Fertil Steril 2001; 76: 25–31. (Level I)

The Board of the International Menopause Society. IMS Updated Recommendations on postmenopausal hormone therapy. Climacteric 2007; 10: 181-194. (Level III)

The Board of Trustees of The North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in peri- and postmenopausal women: March 2007 position statement of The North American Menopause Society. Menopause 14 (2007) 168-182. (Level III)

van de Weijer PH, Mattsson LA, Ylikorkala O. Benefits and risks of long-term low-dose oral continuous combined hormone therapy. Maturitas 2007; 56: 231-48. (Level III)

2. 비뇨생식기계 위축 및 성기능장애

가) 외국문헌 고찰

폐경 후 나타나는 첫 번째 생식기 증상은 질건조증(vaginal dryness)이며 동반되는 증상으로는 질통증(soreness), 소양증(itching), 작열감(burning), 압통(pressure), 악취성 분비물(malodorous discharge), 성교통(dyspareunia), 성교후 출혈, 성욕감퇴(decline of libido) 등이 있다. 질위축 증상의 임상연구 결과를 표 1에 정리하였다.

표 1. Prevalence of genital problems after menopause

	Losif (1984) (n=902)	Stenberg (1996) (n=1280)	Barlow (1997) (n=3000)	Versi (2001) (n=285)
Burning, itching, pain, discharge	15%	10%	10.5%	
Dryness	38%	43%		
Dyspareunia	38%	41%	6.7%	40%

폐경과 연관이 있을 것으로 여겨지는 비뇨기 증상으로는 배뇨통(dysuria), 빈뇨, 절박뇨(urgency), 요실금, 재발성 비뇨기감염(recurrent urinary tract infection; RUTI), 배뇨시 악취 등이 있다. 개별 증상의 유병률은 표 2에 열거하였다. 폐경 후에는 폐경 전 여성과는 달리 소변 배양검사시 음성반응을 보이는 경우에도 상기의 증상이 나타나는 경우가 흔하다.

표 2. Prevalence of urinary problems after menopause

	Losif (1984) (n=902)	Diokno (1986) (n=1150)	Stenberg (1996) (n=1280)	Barlow (1997) (n=3000)
Frequency		12%	8%	12.7%
Nocturia		7%	13%	
Incontinence		38%	73%	7.4%
UTI	13%	17%		8.3%

성욕 감소 장애(hypoactive sexual desire)는 가장 많은 형태로 폐경 전에는 15～25%이나 폐경 후에는 40～50%에 달하고 성교통도 젊은 여성에서는 5% 미만이나 폐경 후에는 12～45%를 보고하고

있다. 이처럼 여성의 성기능 장애와 나이, 특히 폐경은 밀접한 관계가 있다.

배뇨장애와 같은 요로생식기 증상은 폐경 여성에서 에스트로겐이 결핍되면서 요로 생식기의 상피세포의 위축으로 많이 발생하는 증상이다. 요실금 증상은 나이가 들수록 더 많이 발생하며 20대에서는 3～5%, 30대에는 8～9%, 50대에는 12～15% 이상의 유병률을 보인다.

호르몬 투여는 비뇨생식기 상피세포와 방광 trigone의 위축을 없애주는데 최대의 효과는 호르몬 치료 후 1～3개월에 나타난다. 호르몬 투여 경로는 모든 방법이 비뇨생식기계 위축에 효과적이나 경질(vaginal route) 투여가 가장 좋은 것으로 평가되고 있다. 1개월의 에스트로겐 투여는 폐경 여성의 60%에서 유산균을 되살아나게 하고 질내 pH를 5.5에서 3.6으로 감소시킨다. 폐경기 질 위축증상은 호르몬 투여 1～3개월 후에 거의 소실된다.

세계폐경학회(2007) 및 북미 폐경학회(2007)에서는 질 위축을 주소로 할 때는 국소적인 저용량 에스트로겐 요법을 권장하고 있다. 국소적 저용량 에스트로겐 요법은 질 건조증을 호소하는 한 장기적으로 투여할 수 있으며 일반적으로 프로게스토겐의 병합투여는 필요없다.

무작위 임상 연구 결과가 제한되어 있으나 Gregersen 등(2006)의 메타분석에 따르면 일반적으로 ET 혹은 EPT 치료는 폐경 여성의 성 생활 빈도, 성에 대한 만족, 질 분비물의 개선 및 성교통 감소로 긍적적인 영향을 미치는 것으로 보고되고 있으며 티볼론 제제도 “androgenic effect”를 가지고 있어서 위약군 보다 성생활에 효과가 더 나은 것으로 보고되었다. 건강한 폐경 여성은 안드로겐 결핍을 보이지 않으며 또한 안드로겐 투여가 큰 효과가 없는 것으로 보고되어 현재로서는 권장되지 않는다. 2,129명을 대상으로 한 16개 연구를 분석한 Cochrane review (2003)에 따르면 국소적 에스트로겐 요법은 적용 방법(cream, pessary, tablet, ring 등)에 상관 없이 질 위축에 따른 질건조증과 성교통에 효과가 있었다.

요로생식기 위축 - 질 건조증, 성교통 및 위축성 질염의 경우 적은 용량의 국소적 에스트로겐의 사용만으로도 효과적인 치료가 가능한데, 국소적인 에스트로겐의 종류에 상관없이 비슷한 증상완화 효과를 보였다(Suckling 등, 2005). 이러한 에스트로겐의 효과는 질 상피세포의 변화로도 확인할 수가 있는데, 0.625 mg conjugated equine estradiol을 사용한 경우가 0.3 mg conjugated equine estradiol을 사용한 군보다 유의하게 superficial cells이 차지하는 비율(질세포 성숙지수)이 높았다. Conjugated equine estradiol 0.625 mg에 medroxyprogesterone acetate 2.5 mg을 추가한 경우에는 conjugated equine estradiol 0.625 mg을 단독 사용했을 때보다 질세포 성숙지수가 낮았다(Utian 등, 2001).

요로생식기에 해당하는 각 기관의 상피세포에는 에스트로겐 수용체가 존재하고, 에스트로겐 투여는 질 상피세포의 회복으로 정상 질내 세균총을 유지시켜 질염의 빈도를 낮추고, 재발성 요로감염증, 빈뇨, 배뇨장애 등의 폐경기 여성에서 나타나는 비뇨기 증상을 호전시키는 것으로 알려져 있다(Robinson 등, 2003; Rozenberg 등, 2004). 하지만, 긴장성 요실금의 경우, HERS(Heart and Estrogen-Progestin Replacement Study) 및 WHI (Women’s Health Initiative) 연구에서 기존에 알려져 있던 사실과 반대되는 결과를 보였다. WHI 연구에서 폐경 여성의 긴장성 요실금에 대한 효과를 비교하였는데, 대조군에 비해 긴장성 요실금의 빈도가 증가하며 기존에 긴장성 요실금 증상이 있던 폐경 여성에서도

그 정도를 악화시킨다는 결과를 얻었다(Hendrix 등, 2005). WHI 결과는 연구대상 선정과 요실금 판정에 있어서 문제가 있고 이러한 결과들은 일반적으로 비뇨기계 증상호전에 효과적이라고 알려진 국소투여가 아닌 경구투여의 결과이므로 앞으로 국소투여에 의한 대규모 연구가 필요할 것으로 생각된다.

나) 한국의 역학

2005년 PAM (Pan-Asia Menopause) 연구에 의하면 한국인의 경우 97명을 대상으로 하여 연구대상수가 적지만 질건조증 39.2% 및 성교통도 14.4%에서 호소하였다고 한다 (Haines 등, 2005). 국내 연구에서도 폐경 증상이 있는 여성을 대상으로 한 1 mg estradiol valerate/2 mg drospirenone의 치료 연구에서 연구 대상군의 약 40%에서 질건조증을 호소하였으며 치료후 질 건조증의 빈도가 위약군의 24.3%에 비해 2.9%로 저용량 제제에 의해 효과적으로 감소하였다(Lee 등, 2007). 한국 폐경여성 1303명을 대상으로 한 연구에서 41.2%에서 배뇨장애를 경험하였다고 보고하였다(Oh 등, 2003).

다) 잠정적 결론

질건조증 등 질 위축에 따른 증상에는 호르몬 요법이 효과적이다. 질 위축에 따른 증상만 있을 때에는 국소적인 저용량 에스트로겐 요법을 권장한다. 호르몬 치료는 폐경 후 성에 대한 만족, 질 분비물의 개선 및 성교통 감소로 성기능장애를 개선시킨다. 질 건조증이 지속되는 한 국소적 저용량 에스트로겐 요법은 장기적으로 투여할 수 있다. 국소적 저용량 에스트로겐 요법은 일반적으로 프로게스토겐의 병합투여가 필요 없다. 호르몬 요법이 재발성 요로감염증, 빈뇨, 배뇨장애 등의 비뇨기 증상을 호전시키며 긴장성 요실금에 미치는 영향에 대한 공통된 결론을 이루지 못하고 있어 좀더 많은 연구가 필요하다.

라) 참고문헌

Barlow DH, Samsioe G, van Geelen JM. A study of European womens' experience of the problems of urogenital ageing and its management. Maturitas 1997; 27: 239-47. (Level II-2)

Castelo-Branco C, Blumel JE, Araya H, Riquelme R, Castro G, Haya J et al. Prevalence of sexual dysfunction in a cohort of middle-aged women: influences of menopause and hormone replacement therapy. J Obstet Gynaecol 2003; 23: 426-30. (Level II-2)

Diokno AC, Brock BM, Brown MB, Herzog AR. Prevalence of urinary incontinence and other urological symptoms in the noninstitutionalized elderly. J Urol 1986; 136: 1022-5. (Level II-2)

Gregersen N, Jensen PY, Giraldi AGE. Sexual dysfunction in the peri- and postmenopause. Dan Med Bull 2006; 53: 349-53. (Level I)

Haines CJ, Xing SM, Park KH, Holinka CF, Ausmanas MK. Prevalence of menopausal symptoms in different ethnic groups of Asian women and responsiveness to therapy with three doses of conjugated estrogens/medroxyprogesterone acetate: The Pan-Asia menopause (PAM) study. Maturitas 2005; 52: 264-276. (Level I)

Hendrix SL, Cochrane BB, Nygaard IE, Handa VL, Barnabei VM, Iglesia C et al. Effects of estrogen with and without progestin on urinary incontinence. JAMA 2005; 293: 935-48. (Level I)

Iosif CS, Bekassy Z. Prevalence of genito-urinary symptoms in the late menopause. Acta Obstet Gynecol Scand 1984; 63: 257-60. (Level II-2)

Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. JAMA 1999; 281: 537-44. (Level II-2)

Lee BS, Kang BM, Yoon BK, Choi H, Park HM, Kim JG. Efficacy and tolerability of estradiol 1mg and drospirenone 2mg in postmenopausal korean women: A double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter study. Maturitas 2007; 57: 361−369. (Level I)

Oh SJ, Park WH, Park CH, Paick JS, Seo JT, Lee YS et al. Prevalence of Urinary Incontinence and Incontinence-related Quality of Life in Korean Women: A Population-based Study. J Korean Continence Soc 2003; 7: 73-80.

Robinson D, Cardozo L. The menopause and HRT. Urogenital effects of hormone therapy. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2003; 17: 91-104. (Level III)

Rozenberg S, Pastijn A, Gevers R, Murillo D. Estrogen therapy in older patients with recurrent urinary tract infections: a review. Int J Fertil Womens Med 2004; 49: 71-4. (Level III)

Stenberg A, Heimer G, Ulmsten U, Cnattingius S. Prevalence of genitourinary and other climacteric symptoms in 61-year-old women. Maturitas 1996; 24: 31-6. (Level II-2)

Suckling J, Lethaby A, Kennedy R. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev 2003;:CD001500. (Level III)

The Board of Trustees of The North American Menopause Society. The role of local vaginal estrogen for treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women: 2007 position statement of The North American Menopause Society. Menopause 2007; 14: 357-369. (Level III)

Utian WH, Shoupe D, Bachmann G, Pinkerton JV, Pickar JH. Relief of vasomotor symptoms and vaginal atrophy with lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate. Fertil Steril 2001; 75: 1065-79. (Level I)

Versi E, Harvey MA, Cardozo L, Brincat M, Studd JW. Urogenital prolapse and atrophy at menopause: a prevalence study. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct 2001; 12: 107-10. (Level II-2)

3. 골다공증

가) 외국문헌 고찰

2002년에 WHI (Women's Health Initiative) 연구가 발표되면서 호르몬 치료에 대한 많은 논란과 논의가 지금까지 지속되고 있다. 하지만, 골다공증에 관한 WHI의 연구 중 2002년 발표된 에스트로겐-프로게스토겐 병합요법에 관한 연구와 2003년 발표된 WHI 골절 위험과 골밀도에 관한 세부 연구, 그리고 2004년 발표된 에스트로겐 단독요법에 관한 연구에서 골절 방지와 골밀도를 증가시킨다는 결론에는 변함이 없다.

WHI 연구가 호르몬 요법에 대한 일부 위험성을 부각하였지만 또 한편으로 호르몬 요법이 골절 방지 및 골밀도를 증가시킨다는 결론을 얻는 수확이 있었다. 대부분의 연구에서는 골다공증이 있는 여성에서 골절 감소가 보고되었는데, WHI 연구에서는 골감소증이 있는 여성에서도 골절 감소 효과도 증명되었다.

RCT 연구와 관찰연구에서 ET/EPT를 표준용량을 사용하였을 때 폐경 여성에서 골절 위험이 감소되었다. WHI 연구의 ET/EPT 연구에서 척추 골절, 대퇴부 골절과 총 골절에서 위약군에 비하여 현저한 감소를 보였다. 5년간 표준용량(conjugated equine estrogen 0.625 mg+medroxyprogesterone acetate 2.5 mg) 투여했을 때 spine과 total hip 골밀도가 위약군에 비해 각각 4.5%, 3.7%가 통계학적으로 유의하게 증가하였다. RCT연구에서 표준용량보다 낮은 저용량(경구 conjugated equine estrogen 0.3 mg/day, 경구 micronized 17β-estradiol 0.25 mg/일, 경피 17β-estradiol 0.014 mg/일)으로 투여하였을 때 위약에 비하여 통계학적으로 유의하게 골밀도 증가가 관찰되었다. 또한 vaginal ring (Femring®)을 통한 전신적 에스트로겐 투여에서 위약에 비해 현저한 골밀도 증가를 관찰할 수 있었다.

2006년 북미폐경학회(NAMS)에서 골다공증에 대한 효과를 위하여 호르몬 치료의 위험과 이득뿐만 아니라 대체 치료방법의 위험과 이득을 따져서 ET/EPT 사용을 고려할 수 있다고 하였다. ET/EPT를 시작하는 적절한 시기와 치료의 적절한 기간은 아직 정해지지 않았다. 2007년 세계폐경학회(International Menopause Society; IMS)에서는 호르몬요법이 폐경과 관련된 골소실을 예방하며, 저위험군에서도 척추골, 대퇴골을 포함한 골다공증 관련 골절의 빈도를 감소시킨다고 하였다. 호르몬요법은 골절위험이 증가된, 특히 60세 이하의 폐경 여성에서 적절한 일차 치료제이며, 60세 이후의 폐경여성에서 골절 예방 목적으로만 위하여 표준용량의 호르몬요법을 시작하는 것은 권장되지 않는다고 하였다. 또한 조기폐경 여성에서 골손실을 방지한다고 하였다.

2004/2005년 유럽폐경학회(European Menopause and Andropause Society; EMAS)에서는 ET와

EPT 모두 척추골, 대퇴골 뿐 아니라 다른 골다공증성 골절의 위험성을 감소시킨다는 증거가 있다고 하였다.

나) 한국의 역학

40세 이상의 여성에서 골다공증의 유병률은 요추, 대퇴골 경부 및 총 대퇴골 골밀도에서 각각 19.4%, 10.8% 및 6.7%였으며, 50세 이상의 여성에서는 골다공증의 유병률이 요추, 대퇴골 경부 및 총 대퇴골 골밀도에서 각각 23.1%, 13% 그리고 7.6%이었다. 1995년 공무원-교원 의료보험자료 대퇴부 발생에 관한 분석을 보면 60∼69세 여성의 경우 대퇴부 골절 발생률은 0.85/1,000, 70∼74세 여성에서는 2.06/1,000, 75세 이상의 여성에서는 4.29/1,000으로 나타났다. 2007년 발표된 안성 지역사회 코호트에서 골다공증 및 척추 골절 유병률에 관한 연구에서 50세 이상 여성에서 골다공증 유병률은 29.6%이었으며 척추골절의 유병률은 11.6%였다. 2005년 지역사회 일반인구 대상의 전향적연구에서 여성에서 경골의 골다공증 유병률은 도시지역에서 20.8%, 농촌지역에서 15.1%의 분포를 보였고, 요골 골다공증은 도시지역 11.9%, 농촌지역 11.1%로 유사한 결과를 보였다.

2006년 경북의대 박일형 교수팀의 보고에 의하면 고관절골절로 인한 국가적 부담은 연간 3,200억원, 척추골절로 인한 부담은 연간 4,100억원 그리고 손목골절로 인한 부담이 연간 3,200억원에 달하는 것으로 추정되었다(박일형, 미출간자료). 이들 3가지 대표적인 골다공성 골절로 인한 우리나라의 사회적 비용이 연간 1조50조원에 달하고 있다고 하였다.

다) 잠정적 결론

호르몬 요법 즉, ET와 EPT 모두 척추골, 대퇴골 뿐 아니라 다른 부위의 골다공증성 골절의 위험성을 감소시킨다는 증거가 있다. 호르몬요법은 골절위험이 증가된 모든 연령의 여성에서 골절 예방에 효과적이다. 특히 60세 이하의 폐경 여성에서 적절한 일차 선택제이다. 60세 이후의 폐경 여성에서 골절 예방 목적만으로 위하여 과거 표준용량의 호르몬요법을 시작하는 것은 권장되지 않는다. 또한 조기폐경 여성에서 골손실을 방지한다.

라) 참고문헌

이우석, 박형무, 배도환. 한국 여성의 골다공증의 유병률. 대한폐경회지 2003; 9: 339-46. (Level II-2)

박일형. 한국에서 골다공증으로 인한 의료비용 분석. 2006년 대한골다공증학회 추계연수강좌: 2006 Dec 3; Seoul, Korea. (Level II-3)

조남한, 한인권, 김효민, 임승지. 한국 대퇴골절 발병률 현황 파악: 1995년 공무원-교원 의료보험 자료분석. 대한골대사학회지 1999; 6: 104-12. (Level II-2)

Al-Azzawi F, Lees B, Thomson J, Stevenson JC. Bone mineral density in postmenopausal women treated with a vaginal ring delivering systemic doses of estradiol acetate. Menopause 2005; 12: 331-9. (Level I)

Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, et al. for the Women's Health Initiative Steering Committee. Effect of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2004; 291: 2212-20. (Level I)

Cauley JA, Robbins J, Chen Z, for the 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;290:1729-38. (Level I)

Cho NH, Shin C, Park C, Kimm KC. Geographic difference in the prevalence of osteoporosis in Korea. 대한골다공증학회지 2005;3:98-109. (Level II-2)

Ettinger B, Ensrud KE, Wallace R, Johnson KC, Cummings SR, Yankov V, et al. Effect of ultralow-dose transdermal estradiol on bone mineral density: a randomized clinical trial. Obstet Gynecol 2004; 104: 443-51. (Level I)

Genazzani AR, Gambacciani M, Simoncini T. Position Statement. Menopause and aging, quality of life and sexuality. Climacteric 2007;10:88-96. (Level III)

Lindsay R, Gallagher JC, Kleerekoper M, Pickar JH. Effect of lower doses of conjugated equine estrogens with and without medroxyprogesterone acetate on bone in early postmenopausal women. JAMA 2002; 287: 2668-76. (Level I)

Prestwood KM, Kenny AM, Kleppinger A, Kulldorff M. Ultralow-dose micronized 17beta-estradiol and bone density and bone metabolism in older women: a randomized controlled trial. JAMA 2003; 290: 1042-8. (Level I)

Skouby SO, Al-Azzawi F, Barlow D, Ertungealp JCE, Graziottin A, Hudita D, et al. Climacteric medicine: European Menopause and Andropause Society (EMAS) 2004/2005 position statements on peri- and postmenopausal hormone replacement therapy. Maturitas 2005; 51: 8-14. (Level III)

The Board of Trustees of The North Menopause Society (NAMS). Position Statement. Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2006 position statement of The North American Menopause Society. Menopause 2006; 13: 340-67. (Level III)

Yates J, Barrett-Cornor E, Barlas S, Chen YT, Miller PD, Siris ES. Rapid loss of hip fracture protection after estrogen cessation: evidence from the National Osteoporosis Risk Assessment. Obstet Gynecol 2004; 103: 440-6. (Level II-2)

4. 대 장 암

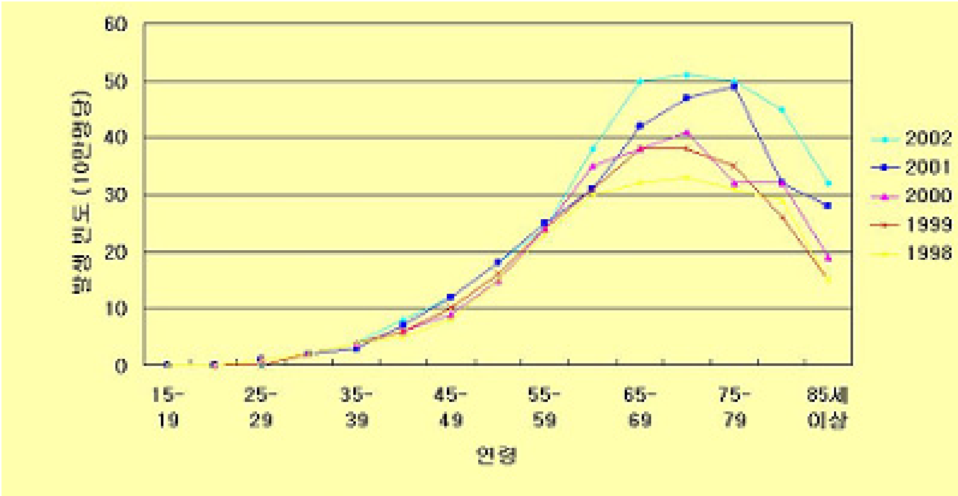
가) 외국문헌 고찰

1995년 Calle 등의 연구에 의하면 호르몬 요법을 받지 않는 군에 비해 호르몬 요법을 받은 군에서 대장암의 사망률이 29% 감소하였다고 보고하였고(RR=0.71, 95% CI, 0.61∼0.83) 1999년 Slattery 등도 같은 결과를 보고하였다. 1997년 Kampman 등의 연구에 의하면 기존에 호르몬요법을 받지 않았던 군에 비해서 호르몬 요법을 시행 받았던 군에서 대장암의 위험도가 18% 정도 감소하였다고 하여(RR=0.82, 95% CI, 0.67∼0.99) 호르몬 요법은 대장암의 발생을 감소시키는 것으로 알려져 왔다. 최근 발표된 대규모 무작위 임상연구인 HERS II (Heart and Estrogen-Progestin Replacement Study II) 연구에서도 호르몬 요법을 받은 군에서 상대위험도가 0.81 (95% CI, 0.46∼1.45)로 보고되었고 2002년 WHI (Women's Health Initiative) 연구에서도 EPT를 사용한 경우 상대 위험도가 0.63 (95% CI, 0.43∼0.92)으로 호르몬 요법이 대장암의 발생위험도를 감소시킨다는 기존의 연구결과를 뒷받침해 주고 있다. 하지만 WHI 연구의 에스트로겐 단독군(ET)에서는 대장암의 감소가 관찰되지 않았고(RR=1.08, 95% CI 0.75∼1.55) subgroup 분석에서 발생된 종양이 보다 진행된 상태를 나타내어 의외의 결과가 보고된 바도 있다(Chlebowski 등, 2004).

현재 호르몬을 사용하고 있는 여성에서 대장암의 발생률 감소가 현저한 것으로 알려져 있으며, 호르몬 치료가 중단되면 대장암의 발생률 감소 효과가 줄어드는 것으로 보고되고 있다(Newcomb 등, 1995).

나) 국내역학

우리나라 통계청 자료에 의한 장기별 암 발생률과 사망률을 보면 대장암은 과거에 남녀 모두 4위였으나, 점차 증가 추세로(그림 1) 2002년엔 여성암 중 유방암과 위암에 이어 3위로 상승하였으며 최근 10년 사이 대장암에 의한 사망률은 80%정도 증가하여 그 상승속도가 빨라지고 있는 추세이다. 여성의 경우 인구 10만 명당 약 8.7명이 사망하는 것으로 보고되고 있고 60세 이후에 증가하는 경향을 보인다.



• 보건복지부, 국립암센터 자료 (1998-2002)

그림 1. 한국 여성에서 연령별 직장대장암 발생률

다) 잠정적 결론

호르몬치료를 시행할 경우 ET는 대장암 발생에 영향을 주지 않으나 EPT에서는 대장암의 발생이 감소한다. 대장암 생존자에서도 폐경 후 호르몬 치료는 그 예후에 영향을 미치지는 않는다.

라) 참고문헌

보건복지부. 한국중앙암등록사업 연례 보고서 2002 (출판연도: 2003)

Bernstein H, Bernstein C, Payne CM, Dvorakova K, Garewal H. Bile acids as carcinogens in human gastrointestinal cancers. Mutation Research/Reviews in Mutation Research 2005 Jan;589(1):47-65. (Level III)

Calle EE, Miracle-McMahill HL, Thun MJ, Heath CW Jr. Estrogen replacement therapy and risk of fatal colon cancer in a prospective cohort of postmenopausal women. J Natl Cancer Inst 1995;87:517-23. (Level II-2)

Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, Ritenbaugh C, Hubbell FA, Ascensao J, Rodabough R, et al. Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women. N Engl J Med 2004; 350: 991-1004. (level I)

Fernandez E, Franceschi S, Vecchia CL. Colorectal cancer and hormone replacement therapy: a review of epidemiological studies. Journal of the British Menopause Society 2000;6:8-14. (Level III)

Gambacciani M, Monteleone P, Sacco A, Genazzani AR. Hormone replacement therapy and endometrial, ovarian and colorectal cancer. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, 2003 Mar;17:139-47. (Level II-2)

Kampman E, Potter JD, Slattery ML, Caan BJ, Edwards S. Hormone replacement therapy, reproductive history, and colon cancer: a multicenter, case-control study in the United States. Cancer Causes Control 1997;8:146-58. (Level II-2)
Newcomb PA, Storer BE. Post-menopausal hormone use and risk of large-bowel cancer. Journal of the National Cancer Institute 1995;87:1067–71. (Level II-2)
Slattery ML, Anderson K, Samowitz W, Edwards SL, Curtin K, Caan B, et al. Hormone replacement therapy and improved survival among postmenopausal women diagnosed with colon cancer (USA). Cancer Causes Control 1999;10:467-73. (Level II-2)

5. 인지기능 및 치매

가) 외국문헌 고찰

에스트로겐이 인지기능에 영향을 미치지 않는다는 WEST (Women's Estrogen for Stroke Trial)연구가 있지만(Viscoli 등, 2005) 대다수 연구에서는 폐경 초기에 호르몬 요법을 시작할 경우 인지기능 저하를 예방하는 효과가 있었고(Matthew, 1999; Maki 등, 2000; Bagger 등, 2005) 치료를 늦게 시작하면 인지기능에 아무런 영향이 없다고 보고하고 있다(Michael 등, 2005; MacLennan 등, 2006; Maki, 2007). Gaber(2003)는 인지 기능 향상을 위해 가장 적절한 호르몬 요법의 시작 시기는 난소기능이 쇠퇴하는 즉시 투여해야 최대의 효과라고 주장하며 critical window of HT 개념을 도입 하였다.

Zandi 등(2002)은 폐경이 시작되는 시기의 에스트로겐 쇠퇴가 뇌의 병리학적 과정의 예민도를 높여 호르몬 요법은 임상증상이 나타나기 전에 시작하면 치매의 위험성은 감소시키며 인지기능 저하에 방어 효과가 있음을 보고하였다. Henderson 등(2005)은 MIRAGE연구에서 호르몬 요법을 사용하는 군에서 치매의 위험은 50～63세(HR 0.35, 95% CI, 0.19～0.66), 64～71세(HR 0.86, 95% CI, 0.50～1.5), 72～89세(HR 0.97, 95% CI, 0.57～1.6,)라고 하였으며 나이가 많을수록 호르몬 요법은 치매에 좋은 영향을 줄 수 없다고 하였다. WHI 연구의 subgroup analysis인 WHIMS 결과에 따르면(Gibbs & Shumaker 등, 2003)호르몬 요법은 치매나 경증 인지기능 장애를 감소시키지 않는다고 하였으며, 또한 65세 이상의 여성에서 치매나 인지 능력의 감소 방지를 위하여 호르몬 요법은 권장되지 않는다고 하였다. 이렇게 연구결과들이 각각 다른 이유는 어느 특정한 인지 능력에 대한 차별효과, 기억력을 검증하는 방법도 연구마다 다르고, 통계방법, 대상 환자 선정, 호르몬제 투여 방법, 용량이 각각 다르기 때문이다.

북미폐경학회(NAMS, 2007)에서는 호르몬 요법이 폐경 이행기나 폐경 초기에 시작되었을 때 치매의 일차예방으로서의 유익성이나 위험에 대해서는 자료가 충분치 못하고 치매의 일차예방으로 65세 이후에 EPT를 시작하는 것은 권장될 수 없다고 하였다. 호르몬 요법은 알쯔하이머병에 의한 치매의 경우 이차예방에 직접적인 이득이나 위험성을 가져오지는 않는다고 하였다. 세계폐경학회(IMS, 2007)에서는 폐경 이행기 및 폐경 초기에 호르몬 요법을 시작하면 알쯔하이머 병 예방에 효과가 있다고 하였다. 캐나다 산부인과 학회와 골다공증 학회(2006)에서는 호르몬 요법은 인지기능 감소, 치매의 예방 및 치료의 적응증은 아니나 호르몬 요법은 기억에 영향을 주는 뇌에 긍정적으로 작용하여 건강한 폐경 여성에서 나이가 듦에 따라 기억 감소를 보호해 준다고 하였다.

호르몬 요법은 치매 발생을 감소시킬 수는 있지만 진행에는 아무 영향이 없고 호르몬 요법을 혈관 운동 증상 개선을 위해 일찍 사용할 경우 부가적으로 인지 기능 감소 보호효과가 있다.

나) 한국의 역학

우리나라의 알쯔하이머병 유병률에 대한 역학적 연구에 의하면 65세 이상의 노인 중 약 4.2%가 이 질병을 앓고 있는 것으로 알려져 있다(Suh 등, 2001). 그러나 한국에서는 호르몬 요법과 관련한 역학 연구는 전무한 실정이다. 우리나라 치매환자를 대상으로 호르몬 요법과 치매환자의 대표적인 치료제인 타크린(tacrin)의 치료효과를 비교한 결과 서로 동일한 효과가 있다고 보고하였다(윤병구 등, 2003). 앞으로 이에 대한 국내 연구가 있어야 하겠으며 현재로선 외국의 연구를 따를 수밖에 없을 것 같다.

다) 잠정적 결론

에스트로겐은 인지기능과 치매에 영향을 미치는 뇌에 여러 가지 효과가 있다는 것은 사실이다. 호르몬 요법을 일찍 시작하면 건강한 폐경 여성의 기억력 감소는 보호 하고 에스트로겐이 치매 증상의 진행 및 악화에는 영향을 미치지 않으나 치매 발생을 늦출 수 있다. 호르몬 요법을 인지기능 감소와 치매의 예방 및 치료 목적만을 위해서 처방해서는 안 되나 초기 폐경여성에서 다른 목적으로 일찍 사용한 경우 이차적으로 인지기능의 감소를 보호 해주는 효과를 기대할 수 있을 것이다.

라) 참고문헌

AACE Menopause Guidelines Revision Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of menopause. Endocr Pract. 2006; 12: 315-37. (Level III)

Belisle S, Blake J, Basson R, Desindes S, Graves G, Grigoriadis S, et al. Canadian consensus conference on menopause, 2006 update. J Obstet Gynaecol Can 2006; 28: S7-94. (Level III)

Board of the International Menopause Society, Pines A, Sturdee DW, Birkhauser MH, Schneider HP, Gambacciani M, Panay N. IMS updated recommendations on postmenopausal hormone therapy. Climacteric 2007; 10: 181-94. (Level III)

Gompel A, Barlow D, Rozenberg S, Skouby SO; The EMAS Executive Committee. Updating the EMAS 2004/2005 clinical recommendations on postmenopausal therapy following the recent publications: WHI and Nurses' Health Study. Maturitas 2006; 55: 1-4. (Level III)

Henderson VW, Guthrie JR, Dudley EC, Burger HG, Dennerstein L. Estrogen exposures and memory at midlife: a population-based study of women. Neurology 2003; 60: 1369-71. (Level II-3)

Henderson VW. The neurology of menopause. Neurologist 2006; 12: 149-59. (Level III)

Henderson VW, Benke KS, Green RC, Cupples LA, Farrer LA and for the MIRAGE Study Group. Postmenopausal hormone therapy and Alzheimer's disease risk: interaction with age. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2005; 76; 103-105. (Level II-3)

North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in peri- and postmenopausal women: March 2007 position statement of The North American Menopause Society. Menopause 2007; 14: 168-82. (Level III)

MacLennan AH, Henderson VW, Paine BJ, Mathias J, Ramsay EN, Ryan P, et al. Hormone therapy, timing of initiation, and cognition in women aged older than 60 years: the REMEMBER pilot study. Menopause. 2006; 13: 28-36. (Level II-3)

Shaywitz SE, Naftolin F, Zelterman D, Marchione KE, Holohan JM, Palter SF, et al. Better oral reading and short-term memory in midlife, postmenopausal women taking estrogen. Menopause. 2003; 10: 420-6. (Level I)

Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, Thal L, Wallace RB, Ockene JK, et al. Estrogen plus progestion and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women. The Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. JAMA 2003; 289: 2651-62. (Level I)

The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Estrogen and progestogen therapy in postmenopausal women. Fertil Steril 2006; 86: S75-88. (Level III)

Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI. Estrogen therapy and risk of cognitive decline: results from the Women's Estrogen for Stroke Trial (WEST). Am J Obstet Gynecol 2005; 192: 387-93 (Level I)

Zandi PP, Carlson MC, Plassman BL, Welsh-Bohmer KA, Mayer LS, Steffens DC, et al. Hormone replacement therapy and incidence of Alzheimer disease in older women: the Cache county study. JAMA 2002; 288: 2123-9. (Level II-2)

6. 관상동맥질환

가) 외국문헌 고찰

관찰연구에 대한 메타분석 결과 호르몬 요법은 현재 사용자에서 관상동맥질환의 발생과 사망을 각각 20%와 38% 유의하게 감소시킨다(Humphrey 등, 2002).

HERS (Heart and Estrogen-Progestin Replacement study) (평균 연령: 66.7세, N=2,763, 평균 치료 기간: 4.1년) 결과 예상과 달리 conjugated equine estrogen/medroxyprogesterone acetate는 전체적으로 영향이 없었으나, 재발 위험을 유의하게 감소시키는 시간 경향을 보였다(Hulley 등, 1998). 치료 첫해에는 위험이 유의하게 52% 증가하나 4년째는 40% 감소하였다(Grady 등, 2002). 규모가 HERS보다 작은 영국에서 시행된 이차 예방에 대한 임상시험인 ESPRIT (oEStrogen in the Prevention of ReInfarction Trial estradiol valerate 2 mg/일, 2년 사용 평균 연령: 62.6세)에 의하면 ET는 관상동맥질환의 재발에 영향이 없었고 HERS 연구의 EPT 결과와 달리 첫해의 위험 증가는 관찰되지 않았다(RR: 0.54, 95% CI, 0.28～1.05)(The ESPRIT team, 2002).

WHI (Women's Health initiative) 중 conjugated equine estrogen/medroxyprogeste-rone acetate 치료는 전체적으로 관상동맥질환의 예방에 대하여 영향이 없었으나(상대 위험도: 1.23, 95% CI, 0.99～1.53) 첫해에 위험이 81% 유의하게 증가하다가 이후 감소하는 유의한 시간 경향을 보였다(Manson 등, 2003). Conjugated equine estrogen 연구에서도 관상동맥질환의 예방에 대하여 영향이 없으며(상대 위험도: 0.95, 95% CI, 0.79～1.16), 초기 위험 증가는 없었다(Hsia 등, 2006). WHI 연구 대상은 고령이고 체질량 지수가 높은 등, 대상자 선정에 문제가 있어 일차 예방을 위한 연구로서 결함이 있다.

관찰 연구와 달리 호르몬요법이 관상동맥질환을 예방하지 못한 이유는 현재까지 확실치 않은 상태이다.

최근 WHI 연구를 종합 분석한 결과(Rossouw 등, 2007), 전체적으로 관상동맥질환의 위험은 호르몬 시작 시기에 따라 유의한 시간 경향을 보였는데 즉, 호르몬요법은 폐경 후 10년 이내의 여성에서는 24% 위험을 감소시키는 경향을 보이나 폐경 후 20년 이상인 경우 유의하게 28% 증가시켰다. 또한 호르몬 투여기간이 길수록 위험이 유의하게 감소하였다. 호르몬요법에 대한 23개의 임상시험에 대한 메타 분석 결과(Salpeter 등, 2006), 초기 폐경(연령 60세 혹은 폐경 후 기간 10년 미만) 여성에서 관상동맥질환 위험이 32% 유의하게 감소하였다. 후기 폐경의 경우 전체적으로 변화가 없으나 시간에 따른 유의한 감소경향을 보여 첫 해에는 47% 유의하게 증가하나 이후 21% 유의하게 감소하였다.

그리고 WHI 연구에서 관상동맥질환에 대한 호르몬 영향이 전체 피험자와 50대에서 ET와 EPT간에 유의한 차이를 보여(Rossouw 등, 2007), MPA의 악영향을 시사하고 있다. Conjugated equine estradiol 군 중 50~59세 여성에서 관상동맥질환 위험에 대한 최신 지표인 관상동맥의 칼슘 점수를 측정한 결과(Manson 등, 2007), 유의하게 감소하였다. 이는 50대 여성에서 ET가 관상동맥질환을 예방할 수 있음을 강력히 시사한다. 현재 호르몬요법의 시작 시기에 따라 관상동맥질환의 위험이 다른지를 밝히기 위한 임상시험이 진행중이다.

북미폐경학회에서는 2007년 권고안에서 호르몬 요법의 시작 시점이 심혈관 질환의 위험과 관련이 있을 수 있으며 폐경 근처에 시작하였을 경우 심혈관 질환을 감소시킬 수 있는지 여부는 확실치 않다고 하였다. 따라서 심혈관 질환의 일차예방을 위한 호르몬 요법에 대해서는 추후 연구가 더 필요하며 이차예방을 위해서 투여하는 것은 추천하지 않는다고 하였다.

한편 세계폐경학회에서는 호르몬 요법을 폐경 이행기에 시작하여 장기간 지속하면 심혈관 보호 효과가 있을 수 있으며 더불어 당뇨병 위험을 감소시키며 심혈관 질환의 위험인자인 지질대사와 대사성 증후군에 긍정적 효과가 있다고 하였다. 특히 60세 이하이거나, 최근에 폐경이 되었거나 심혈관 질환이 없는 여성에게 호르몬 요법을 시작하면 심혈관 질환의 유병률과 이로 인한 사망률을 감소시킬 수 있으나 60세 이상 여성에게 호르몬 요법을 지속하는 것은 전반적인 득과 실에 대한 분석에 의해 결정해야 한다고 하였다.

나) 한국의 역학

최근 생활 습관의 서구화에 따라 한국인에서 심혈관질환 발생이 증가하는 추세이다. 허혈성 심장질환의 사망률(인구 10만명당)은 한국 여성의 경우 26.3명으로(통계청, 2006) 미국의 133.6명에 비하여(CDC, 2002) 1/5 수준이다.

다) 잠정적 결론

호르몬요법의 관상동맥질환에 대한 효과는 치료 시작 시기와 프로게스토겐의 종류에 따라 다르다. 폐경 후 10년 이내의 초기 폐경 여성에서는 예방 효과가 기대되나 연구가 더 필요한 상태이다. 후기 폐경 여성에서는 초기에 위험이 증가할 수 있으나, 시간이 지남에 따라 위험이 감소한다. 심혈관계에 대한 ET 작용에 악영향을 주지 않을 프로게스토겐의 개발이 필요하다. 현재 관상동맥질환의 예방만을 위하여 호르몬요법이 권장되지는 않는다.

라) 참고문헌

Grady D, Herrington D, Bittner V, et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). JAMA 2002; 288: 49-57. (Level I)

Hsia J, Langer RD, Manson JE, et al. Conjugated equine estrogens and coronary heart disease. Arch Intern Med 2006; 166: 357-65. (Level I)

Humphrey LL, Chan BKS, Sox HC. Postmenopausal hormone replacement therapy and the primary prevention of cardiovascular disease. Ann Intern Med 2002; 137: 273-84. (Level III)

Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. JAMA 1998; 280: 605-13. (Level I)

Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. N Engl J Med 2003; 349: 523-34. (Level I)

Manson JE, Allison MA, Rossouw JE, et al. Estrogen therapy and coronary-artery calcification. N Engl J Med 2007; 356: 2591-602. (Level I)

Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. JAMA 2007; 297: 1465-77. (Level I)

Salpeter SR, Walsh JME, Greyber E, et al. Coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women. J Gen Intern Med 2006; 21: 363-6. (Level III)

The Board of the International Menopause Society. IMS Updated Recommendations on postmenopausal hormone therapy Climacteric 2007; 10: 181-194. (Level III)

The Board of Trustees of The North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in peri- and postmenopausal women: March 2007 position statement of The North American Menopause Society. Menopause 2007 14:168-182. (Level III)

The ESPRIT team. Oestrogen therapy for prevention of reinfarction in postmenopausal women: a randomized placebo controlled trial. Lancet 2002; 360: 2001-8. (Level I)

7. 뇌 졸 중

가) 외국문헌 고찰

HERS (Heart and Estrogen Replacement Study, 1998)와 WHI (Women's Health Initiative, 2002) 연구 이전의 폐경기 호르몬요법과 심혈관계 질환과의 연구는 EPT가 지질대사에 좋은 영향을 미쳐 심혈관계 질환의 위험도를 감소시킨다고 하였다. 그러나 HERS (1998)에서는 EPT가 non fatal stroke (relative hazard [RH], 1.18; 95% CI, 0.83 to 1.66), fatal stroke (RH 1.61; 95% CI, 0.73 to 3.55) 혹은 일과성허혈성발작(transient ischemic attack; TIA)(RH 0.90; 95% CI, 0.57 to 1.42)의 위험도를 감소시키지 못한다고 보고하였고 WHI연구 (2002)에서 역시 EPT가 fatal stroke (HR, 1.20: 95% CI, 0.58 to 2.50) 그리고 non fatal stroke (HR, 1.50: 95% CI, 1.08 to 2.08)의 위험도를 증가시킨다고 보고하였다. 에스트로겐 단독 투여에 관한 WHI연구 (2004)에서도 WHI연구 (2002)와 유사한 결과를 보였는데 뇌졸중의 위험도가 HR 1.39 (95% CI, 1.10 to 1.77)로 통계적으로 의미 있는 증가를 보였다.

최근 WHI 연구의 연령에 따른 분석에 의하면 50-59세 여성에서 뇌졸중 빈도 증가가 없었고 60~69세 여성에서 ET를 시행한 경우에만 빈도가 증가하였으며 EPT를 시행한 경우에는 증가하지 않았다. 또한 호르몬 투여 방법, 폐경 후 기간에 따라 영향을 받지 않았다(Rossouw 등, 2007).

북미폐경학회 권고안(2007)에서는 폐경 여성에서 ET와 EPT는 모두 허혈성 뇌졸중의 빈도를 증가시켜서, 뇌졸중의 일차적 혹은 이차적인 예방을 위해서 추천될 수 있는 호르몬요법은 없으며, 특히 뇌졸중의 위험요인을 가진 여성에게는 호르몬 요법을 시행하지 말라고 하였으며, 세계폐경학회 권고안(2007) 역시 뇌졸중의 위험도는 연령과 관계 있으며 호르몬요법은 60세 이후의 고령여성에서 뇌졸중의 위험도를 증가시키는 것으로 보고하였다. 특히 고혈압이 있는 여성에서는 뇌졸중의 위험도가 유의하게 증가되는 것으로 보고되고 있다.

나) 한국의 역학

국내 통계청자료(2005)에 따르면 뇌혈관질환은 암 다음으로 많은 사망원인으로 보고되어 있으며 단일 질환으로는 국내에서 첫 번째로 많은 사망원인으로 밝혀져 있다. 서양여성의 경우 호르몬요법과 관련된 허혈성 뇌졸중(뇌경색)의 빈도가 80% 이상으로 출혈성 뇌졸중(뇌출혈)에 비해 그 빈도가 월등히 높다.

한국인의 경우에도 최근 허혈성 뇌졸중의 빈도가 증가하는 추세를 보이고 있다. 2002년11월부터

2004년 6월까지 1년 7개월 동안 전국17개 의과대학의 29개 대형병원에서 전향적으로 수집한 남자와 여자 환자 12,072명이 한국뇌졸중 자료은행에 등록되었는데, 전체 뇌졸중 환자는 허혈성 뇌졸중이 10,811명(89.6%), 출혈성 뇌졸중이 667명(5.5%), 그리고 일과성 허혈성발작이 594명(4.9%)이었다.

다) 잠정적 결론

뇌혈관질환(뇌졸중)의 일차적 및 이차적 예방을 위한 호르몬요법은 권하지 않는다.

뇌졸중은 파괴적인 질환임을 고려 할 때, 뇌졸중의 위험도를 확인하고 다양한 위험 요인(고령, 흡연, 당뇨, 고혈압, 비만, 심실세동 등)의 평가 및 고위험군 여성에서의 대체 전략을 고려해야 한다.

라) 참고문헌

유경호, 배희준, 권순억, 강동화, 홍근식, 이용석, 등. 한국뇌졸중 자료은행에 등록된 10,811명의 급성기 허혈성 뇌졸중 환자 분석: 병원기반 다의료기관 전향적 자료등록 연구. J Korean Neurol Assoc 2006; 24:535-43. (Level II-2)

통계청. 2005년 사망원인통계결과. (www.nso.go.kr)

Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, et al. Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. N Engl J Med 1996;355:453-61. (Level II-2)

Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. JAMA 1998; 280:605-13. (Level I)

Pines A, Sturdee DW, Birkhauser MH, Schneider HPG, Gambacciani M, and Panay N. IMS Updated Recommendations on postmenopausal hormone therapy. Climacteric 2007;10:181-94. (Level III)

Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, Wu LL, Barad D, Barnabei VM, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and yearssince menopause. JAMA 2007; 297: 1465-77. (Level I)

The Board of Trustees of The North American Menopause Society (NAMS). Estrogen and progestogen use in peri- and postmenopausal women: March 2007 position statement of The North American Menopause Society. Menopause: The Journal of The North American Menopause Society 2007;14:168-82. (Level III)

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;288:321-33. (Level I)

8. 정맥혈전증

가) 외국문헌 고찰

정맥 혈전증은 흔하지 않은 질환으로 미국과 유럽의 성인 인구 10,000명당 매년 5.4명의 발병 빈도를 보이며, 그 빈도는 남녀의 차이가 없는 것으로 보고하고 있다(Fowkes 등, 2003). 최근 무작위 전향적인 연구인 HERS (Heart and Estrogen-Progestin Replacement Study) 연구(Grady 등, 2002)와 WHI (Women's Health Initiative) 연구 그리고 문헌을 취합하여 메타분석한 USPSTF (U.S. Preventive Services Task Force) 연구(Miller 등, 2002)에서 호르몬 요법으로 인한 정맥 혈전증의 위험도는 약 2배 증가하며, 이러한 위험도는 호르몬을 복용한 첫 해에 위험도가 가장 높은 것으로 보고되고 있다 (Table 1). 호르몬 병합요법의 경우 정맥혈전증의 위험도는 단독요법보다 높다고 알려지고 있으며 (WHI, 2002), Women's international study of long duration oestrogen after menopause (WISDOM) 연구에 의하면 호르몬 병합요법 시행 시 에스트로겐 단독요법에 비해 정맥혈전증의 위험도(HR)가 2.39 (0.62～9.24)였다.

표 1. Relative risk of venous thromboembolism (VTE) in HT users (RR or HR with 95% CI)

Outcome	USPSTF	WHI	HERS
VTE overall	2.14 (1.64～2.81)	2.11 (1.26～3.55)	2.06 (1.26～3.36)
VTE first year	3.49 (2.33～5.59)	3.60 (no CI)	3.28 (1.07～10.1)

WHI 연구에서 호르몬 요법 시 심부 정맥혈전증(deep vein thrombosis, DVT)과 폐색전증(pulmonary embolism, PE)을 합한 정맥 혈전증(venous thromboembolism, VTE)의 상대적 위험도는 2.11이며, 이는 65～74세 폐경여성 10,000명당 호르몬 요법으로 인해 발생하는 절대 위험도는 18명으로 가장 발병 빈도가 높다(Writing group for the Women's Health Initiative Investigators, 2002). 복용기간에 따른 위험도를 살펴보면 복용을 시작한 첫 해에 위험도가 3.6으로 가장 높으며, 그 후 그 위험도가 시간이 흐를수록 감소하는 것을 보여주고 있다(표 2).

표 2. WHI selected clinical outcomes by follow-up year (relative risk/annualized percentage)

Outcome	Year 1	Year 2	Year 3	Year 4	Year 5	Year 6
VTE	3.60	2.26	1.67	1.84	2.49	0.90
E+P	.58	.31	.25	.34	.27	.23

연령이 증가함에 따라 일부 응고인자와 응고활성이 증가하여 혈전증의 위험도가 증가한다. 폐경으로 인해 AT (antithrombin)와 protein C가 소량 증가하고 APC (activated protein C)에 대한 저항성의 빈도도 증가하는 것으로 보고하고 있다. 호르몬 요법은 이러한 폐경이 된 50세 이상의 여성에게 투여하는 것으로 혈전증의 위험도가 예상보다 높은 요인이 될 수 있다. 최근 WHI 연구의 연령에 따른 분석에 의하면 정맥혈전증의 빈도는 증가하나 50~59세 여성에서 ET를 사용한 경우 통계적으로 유의한 증가가 없었다(Curb 등, 2006).

호르몬 요법과 factor V Leiden 돌연변이에 따른 혈전증의 위험도는 대략 factor V Leiden 돌연변이가 있는 경우 없는 여성에 비해 호르몬 요법을 하는 경우 혈전증의 위험도가 5배 증가하는 것으로 보고하고 있다(Rosendaal 등, 2002)(표 3).

표 3. Factor V Leiden, exogenous hormones, and the risk of venous thrombosis

Factor V Leiden	Hormone replacement	Relative risk	95% CI
−	−	1	
−	+	3.2	1.7~6.0
+	−	3.9	1.3~11.2
+	+	15.5	3.1~76.7

호르몬 요법의 투여경로, 용량 및 제제에 따른 정맥 혈전증의 위험도를 살펴보면, 이를 구분하여 살펴본 논문이 제한적인 관계로 명확한 결론을 내리기는 어려우나, 경피 투여 시 경구 투여보다 혈전증의 위험도가 낮아 경피 투여가 안전하다는 연구도 있다(ESTHER Study, 2007). 저용량과 고용량의 에스트로겐 제제의 혈전증의 위험도는 각각 3.7, 6.6으로 보고되어 저용량의 에스트로겐 제제가 고용량에 비해 안전할 것으로 생각되나 여전히 위험도가 높아 안전성에 주의해야 한다(Daly 등, 1996).

한 다기관 환자대조군 연구에서 혈전증의 위험은 경피 에스트로겐제제(OR, 0.8; 95% CI, 0.4~1.6)보다 경구투여 에스트로겐제제(OR, 3.6; 95% CI, 1.5~8.8)와 관련이 있으며, 추가되는 프로게스토겐 제제에 따라 혈전증의 위험도에 관여하였다. Nomegestrol acetate과 프로메게스톤과 같은 norpregnane 유도체(OR, 3.8; 95% CI, 1.6~8.7)에서는 혈전증의 위험도를 증가시키며, pregnane 유도체(dydrogesterone, medrogestone, chlomadinone acetate, cyproterone acetate) 혹은 micronized progesterone에서의 위험도가 각각 0.98 (95% CI; 0.4~2.3), 0.7 (95% CI; 0.3~1.9)로 정맥혈전증 위험을 높이지 않았다(ESTHER Study, 2007). 혈전증의 위험도는 프로게스토겐 제제의 종류, 용량, 투여 방법 및 투여기간에 의해 영향을 받을 것으로 보이나 더 많은 연구가 필요하다.

EPT시 연령에 따른 정맥혈전증의 발생률을 보면 50~59세 위험도는 2.27 (95% CI, 1.2~4.3), 60~69세 위험도는 4.28 (95% CI; 2.4~7.7)로 나이에 따라 위험도가 증가하는 양상이 있었다. 체질량지수가 25 이상인 여성에서 EPT를 시행하였을 경우 정맥혈전증의 위험성이 유의하게 증가한다(HR, 3.8; 95% CI, 2.1~6.9)(Cushman 등, 2004).

2007년 북미폐경학회 권고안에 따르면 전신적 호르몬요법을 사용하는 폐경 여성에서 정맥혈전증의 위험성이 유의하게 증가한다고 하였고, 위험성은 EPT와 ET 둘 다 증가한다고 하였다. 또한 정맥혈전증의 위험성은 치료 시작 첫 1~2년 동안 나타나며, 시간이 경과함에 따라 감소하며, 경피적 에스트라디올과 경구 치료는 위험성이 다를 것으로 생각되고. 저용량 경구 에스트로겐은 고용량보다 안전한 것으로 생각된다고 하였다.

2007년 세계폐경학회 권고안에 따르면 호르몬과 관련된 심각한 정맥혈전증의 위험성은 비록 60세까지는 미미하지만, 나이에 따라 증가한다고 하였다. 또한 비만 및 혈전성향증(thrombophilia) 과 양성 상관관계에 있다고 하였다. 경피 에스트로겐은 간에서 통하여 대사되는 것을 피함으로써 경구 호르몬요법과 관련된 위험을 막는 것으로 생각되며, 혈전색전증의 위험성은 프로게스토겐의 종류에 영향을 받는 것으로 생각된다.

나) 한국의 역학

일반적으로 서양인보다는 동양인에서 정맥 혈전증 빈도가 낮은 것으로 되어 있다. 국내의 구체적인 성인 인구의 발병 빈도가 정확히 보고되어 있지 않으나, 국내의 정맥 혈전증의 빈도도 드문 것으로 여겨지고 있다.

특히 factor V Leiden 돌연변이는 혈전증의 선천성 위험인자 중 가장 흔한 원인이며. 호르몬 요법 시 factor V Leiden 돌연변이로 인한 정맥 혈전증의 위험도는 잘 알려져 있는데, 그 빈도를 보면 백인 성인 인구의 5% 내외로 보고되고 있다. 그러나 아시아에서는 그 빈도가 0.45%로 백인과 비교하여 1/10정도로 낮을 뿐 만 아니라, 혈전증 환자에서도 그 빈도가 낮은 것으로 알려져 있어 인종적 차이가 있는 것으로 보고되었다(Ridker 등, 1997).

국내 문헌에서 정상 대조군과 선천성 혈전증, 정맥 및 동맥 혈전증이 의심되는 환자에서 factor V Leiden 돌연변이가 보고된 예가 없었다. 국내에서 호르몬 요법 시 발생한 정맥 혈전증이 1예가 보고되었는데, 이 예에서도 factor V Leiden 돌연변이는 없었다(서 등, 2000).

다) 잠정적 결론

정맥혈전증 환자에서 호르몬 요법은 권장되지 않는다. 폐경 여성에서 호르몬 요법 시 정맥 혈전증의 위험도가 증가하지만, 50~59세 여성에서 ET를 사용한 경우 유의한 증가가 없다. 에스트로겐 용량에 따라 위험도가 더 증가하며, 투여경로나 프로게스토겐의 종류에 따라 위험도는 달라질 수 있다. 또한 체질량지수가 25 이상인 여성에서 정맥 혈전증의 위험도가 증가한다. 정맥 혈전증의 위험도는 호르몬 요법을 시작한 초기에 증가하여 이후에는 감소하는 추세를 보이며 factor V Leiden 돌연변이가 있는 경우 위험도는 증가한다. 우리나라에서는 정맥 혈전증의 빈도가 아주 드물고 factor V Leiden

돌연변이가 보고된 바 없다. 그러므로 호르몬 요법으로 인한 정맥 혈전증의 위험도는 상대적으로 더 낮을 것으로 추론된다.

라) 참고문헌

서지현, 유은희, 유민영 등. 폐경 후 호르몬 대체요법 중 발생한 심부 정맥 혈전 색 전증 및 폐 색전증 1 례. 대한폐경학회잡지 2000; 2: 162-7. (Level Ⅲ)

Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G, for the Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group: Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women; Impact of the route of estrogen administration and progestogens: The ESTHER Study. Circulation 2007: 115: 840-5. (Level II-2)

Cushman M, Kuller LH, Prentice R, Rodabough RJ, Psaty BM, for the Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. JAMA; 292: 1573-80. (Level I)

Curb JD, Prentice RL, Bray PF, Langer RD, Horn LV, Barnabei VM, et al. Venous thrombosis and conjugated equine estrogen in women without a uterus. Arch Intern Med 2006; 166: 772-80. (Level I)

Daly E, Cessey MP, Hawkins MH, et al. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. Lancet 1996;348: 977-80. (Level II-3)

Grady D, Herrington D, Bittner V, et al. Cardiovascular disease outcome during 6.8 years of hormone replacement therapy: heart and estrogen-progestin replacement study follow-up (HERSII). JAMA 2002; 288: 49-57. (Level II-2)

Fowkes FJ, Price JF, Fowkes FG. Incidence of diagnosed deep vein thrombosis in the general population: systematic review. Eur J Vasc Endovasc Surg 2003; 25: 1-5. (Level II-3)

Miller J, Chan KS, Nelson HD. Postmrnopausal estrogen replacement and risk for venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis for the U.S. preventive services task force. Ann Intern Med 2002; 136: 608-90. (Level II-2)

Ridker PM, Miletich JP, Heenekens CH, et al. Ethnic distribution of factor V Leiden in 4047 men and women. Implications for venous thromboembolism screening. JAMA 1997; 277: 1305-7. (Level II-3)

Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP. Female hormones and thrombosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2002; 22: 201-10. (Level Ⅲ)

Vicker MR, MacLennan AH, Lawton B, Ford D, Martin J, Meredith SK, et al. Main morbidities recorded in the women's international study of long duration oestrogen after menopause(WISDOM): a randomised controlled trial of hormone replacement therapy in postmenopausal women. BMJ 2007; 335; 239-250. (Level I)

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: 321-33. (Level I)

9. 담낭질환

가) 외국문헌 고찰

담낭 질환에서 여성호르몬의 역할은 잘 밝혀져 있다. 임신, 경구피임제, 폐경 여성에서의 호르몬 요법, 전립선 암 환자에서의 에스트로겐 치료들은 콜레스테롤 담석의 위험을 높인다. 54,845명의 폐경여성을 대상으로 한 NHS (Nurses' health study)에서는 최근에 호르몬 요법을 하는 경우 담낭절제술의 상대위험도를 1.8 (95% CI, 1.60~2.00)로 보고하였다(Grodstein 등, 1994).

HERS I (TheHeart and Estrogen/progestin Replacement Study)의 결과에 의하면 EPT 를 받은 경우 상대 위험도가 1.38 (95% CI, 1.00~1.93)이며(p=0.05) 절대적 위험도의 차이는 호르몬 치료를 받는 여성 185명당 1명 더 많은 담낭수술의 위험이 있다. 담도수술의 위험도는 statin을 연구시작 시기에 사용하고 있었거나 연구기간 중 사용한 경우 연관관계가 약해졌다고 보고하였다. 연구 개시 전 담석이 있으나 담낭수술을 받지 않은 여성에서 호르몬 요법을 한 경우 상대 위험도 1.48 (95% CI, 0.68~3.23)로 나타나 호르몬 요법 시행 전에 담낭질환의 과거력이 없는 경우 호르몬 요법에 의한 상대 위험도 1.38에 비해 높지 않았다고 보고하였다(Simon 등, 2001).

담낭염 발생에 관한 호르몬 치료의 역할을 알아본 meta-analysis (HERS와 WHI 연구를 포함함)에서는 5년 미만의 사용자에서는 상대위험도 1.8 (1.6~2.0, 95% CI)로 증가하였고, 5년 이상 사용한 여성에서는2.5 (2.0~2.9, 95% CI)로 증가한다는 보고가 있다(Nelson 등, 2002). 담낭암에 대한 위험도는 Gallus 등이 2002년에 보고한 바에 따르면 45세 이상 폐경 여성에서 호르몬 치료를 한 경우 위험도는 3.2 (1.1~9.3, 95% CI)로, 오랜 기간 호르몬 치료를 할수록 그 위험도는 높아진다는 역학적 사실을 확인하였다(Gallus 등, 2002).

나) 한국의 역학

폐경 여성에서의 담낭염 유병률에 대한 연구는 현재까지 없는 상태이다. 담석의 빈도는 구미의 경우 전 인구의 20% 이상이 이환되며 한국의 경우 전 인구의 2~4%에서 이환되는 것으로 보고되고 있다. 우리나라의 담석은 위치, 화학적 성분, 담도내 기생충, 담도계 감염 등이 서구와 달라서 서구에 비해 기생충 감염과 고탄수화물 식이로 인하여 색소성 담석과 간외담관 담석, 간내 담관담석이 많다. 그러나 최근 고지방식을 함으로써 콜레스테롤 담석과 담낭담석이 증가하여 1960년대에 50~60%의 담낭담석의 빈도가 1990년 이후 85% 이상으로 증가하는 추세라고 보고되었다. 담석은 남성에 비해 여성에서 많은데 미국의 경우 여성은 20% 정도 이환되어 있고 한국에서는 여성이 1.17~1.25배 정도

많이 발생한다고 보고되고 있어 여성에서 더 높은 발생을 보인다. 남녀 모두 40~50세 이상에서 그 빈도가 증가되어 60대에 peak를 보인다(강진경 등, 1999).

다) 잠정적 결론

경구 호르몬 요법은 담낭 질환의 위험을 증가시키며 사용기간이 길수록, 에스트로겐 용량이 높을수록 담낭 질환의 위험이 증가한다. 따라서 경구로 에스트로겐과 프로게스토겐을 복용하는 경우 담낭 질환의 발생 여부에 대한 세심한 주의가 필요하며 담낭 질환이 있는 여성에서는 비경구적 호르몬 요법을 사용하는 것이 좋다.

라) 참고문헌

강진경, 민병철. 담석증. 제 1판. 서울: 군자출판사, 1999. (Level III)

Cirillo DJ, Wallace RB, Rodabough RJ, Greenland P, LaCroix AZ, Limacher MC, et al. Effect of estrogen therapy on gallbladder disease. JAMA 2005; 293: 330-9.(Level I)

Dhiman RK, Sarkar PK, Sharma A, Vasishta K, Kohli KK, Gupta S, et al. Alterations in gallbladder emptying and bile retention in the absence of changes in bile lithogenicity in postmenopausal women on hormone replacement therapy. Dig Dis Sci 2004; 49: 1335-41. (Level II-3)

Gallus S, Negri E, Chatenoud L, Bosetti C, Franceschi S, La Vecchia C. Post-menopausal hormonal therapy and gallbladder cancer risk. Int J Cancer 2002; 99: 762-3. (Level II-3)

Grodstein F, Colditz GA, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone use and cholecystectomy in a large prospective study. Obstet Gynecol 1994; 83: 5-11. (Level II-1)

Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, Teutsch SM, Allan JD. Postmenopausal hormone replacement therapy: scientific review. JAMA 2002; 288: 872-81. (Level III)

10. 유 방 암

가) 외국문헌 고찰

폐경 후 호르몬 치료와 유방암과의 연관성은 예전부터 많은 논란이 있어 왔으며 연구 결과도 연구 대상, 방법, 연구 지역 등에 따라 다양한 결과를 보여주고 있다. ET를 사용한 관찰연구 45개와 EPT를 사용한 관찰연구 20개를 분석한 결과를 보면 모두 일관성 있게 유방암과의 연관성을 보여주고 있지 못하였다(그림 1). 그러나 최근 호르몬 요법과 유방암발생에 관한 RCT의 메타 분석을 보면 ET를 사용한 4개의 RCT를 이용한 메타분석에서는 상대위험도가 0.79 (95% 신뢰구간: 0.61～1.02)로 유방암이 오히려 감소하는 경향을 보이고 있고 EPT를 사용한 5개의 RCT를 이용한 메타 분석에서는 상대위험도가 1.24로 의미있게 증가하는 경향을 보이고 있다(그림 2).

이렇게 현재까지의 근거중심(evidence-based)에 의거한 결론은 ET는 유방암이 오히려 감소하는 경향을 보이고 있는 반면에 EPT는 유방암의 위험도가 다소 증가하는 경향을 보이고 있다.

WHI 연구에서는 5.2년 동안 관찰한 연구 결과 복합 호르몬 제제를 복용한 군에서 침윤성 유방암 발생 위험도가 약 1.24배 정도(절대위험도: 연간 1만명 당 8명 증가) 증가하였으나 에스트로겐 단독 제제에서는 6.8년간 관찰한 결과 감소하는 경향이 있다고 보고하였다. 최근 WHI 연구의 연장 관찰 연구에 의하면 호르몬 요법을 처음 시작한 EPT군에서 7년까지 유방암 위험이 증가하지 않았고(그림 3), 호르몬 요법을 처음 시작한 ET군에서는 유방암 위험도가 유의하게 감소하였다(그림 4)(Stefanick 등, 2006). 또한 NHS에 의하면 ET군에서 15년까지 유방암 위험도의 유의한 증가는 없었다(Chen 등, 2006).

저용량의 에스트로겐-프로게스토겐 병합요법이 유방암의 위험을 증가시키는지에 대해서는 아직 확실한 연구 결과가 없다.

프로게스토겐을 장기간 사용한 경우에는 유방암의 발생빈도를 증가시킬 가능성이 있는 것으로 보고된 바 있지만 프랑스에서 발표된 E3N-EPIC 코호트 연구에 의하면 천연 프로게스테론을 사용할 경우 유방암의 발생 위험이 오히려 예방된다는 보고도 있어서 프로게스토겐 제제에 따라 유방암의 발생 위험도가 달라질 수 있다(Fournier 등, 2004).

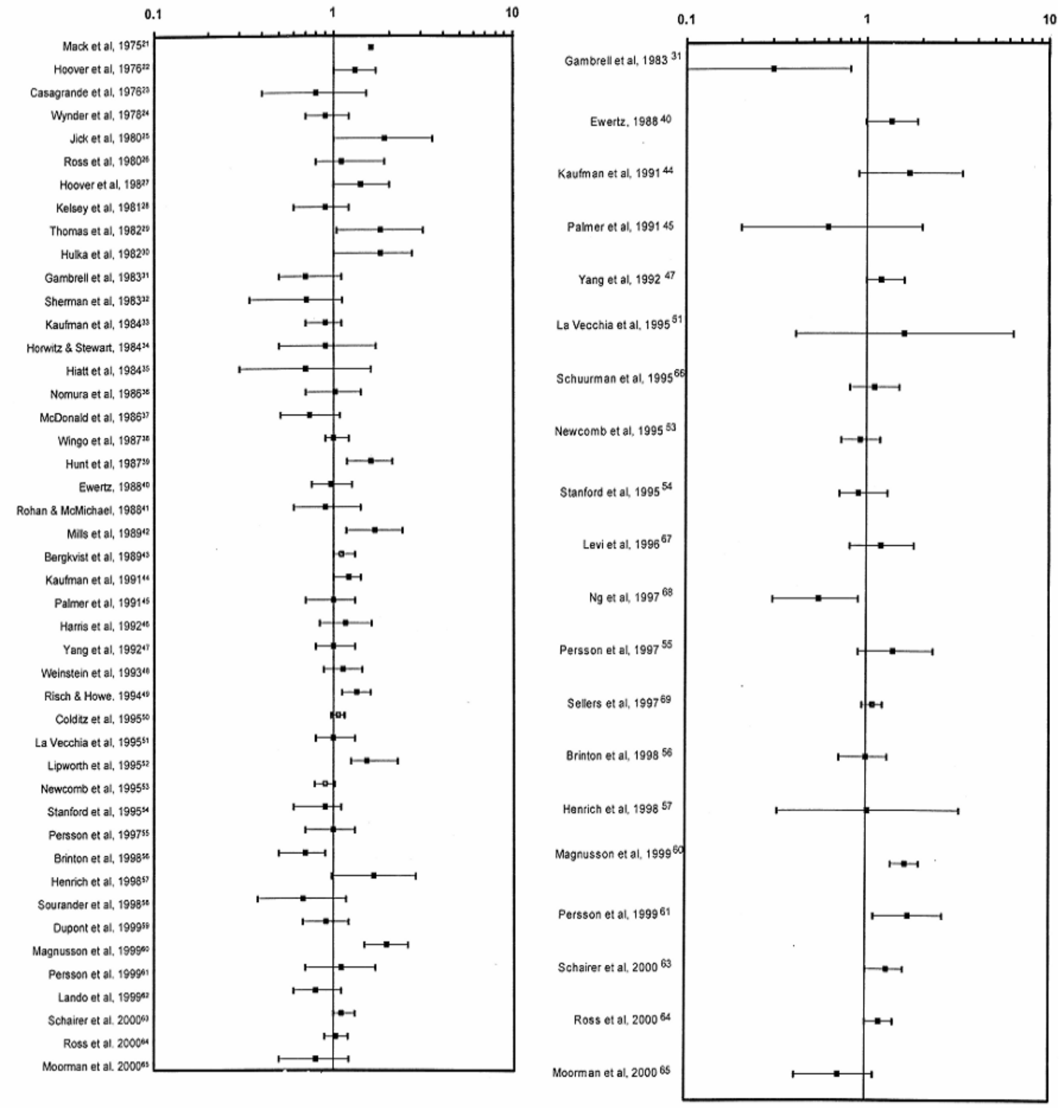


그림 1. 폐경 후 호르몬 치료자에서 유방암의 연관성
(A) 에스트로겐 단독요법을 사용한 관찰연구 45개
(B) 에스트로겐과 프로게스테론 복합요법을 사용한 관찰연구 20개

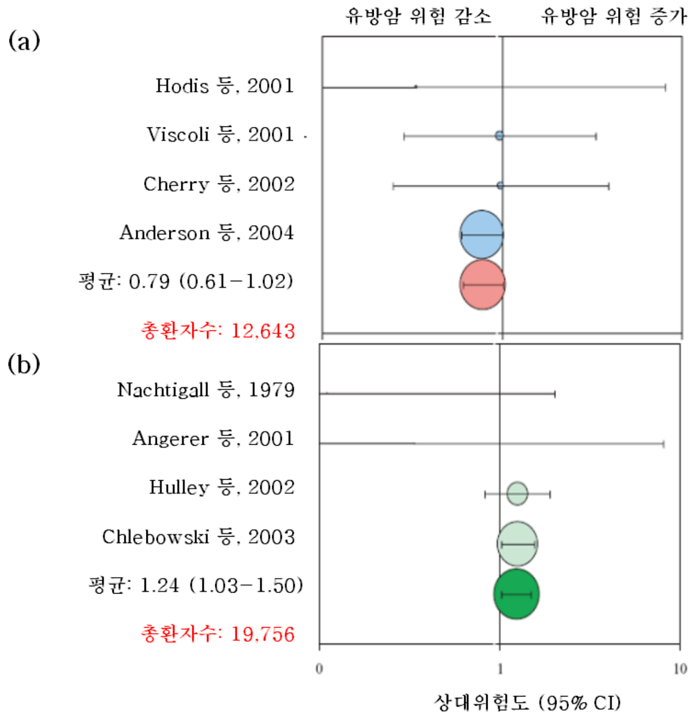


그림 2. 호르몬 요법과 유방암발생에 관한 무작위대조시험(randomized controlled trial: RCT)의 메타 분석

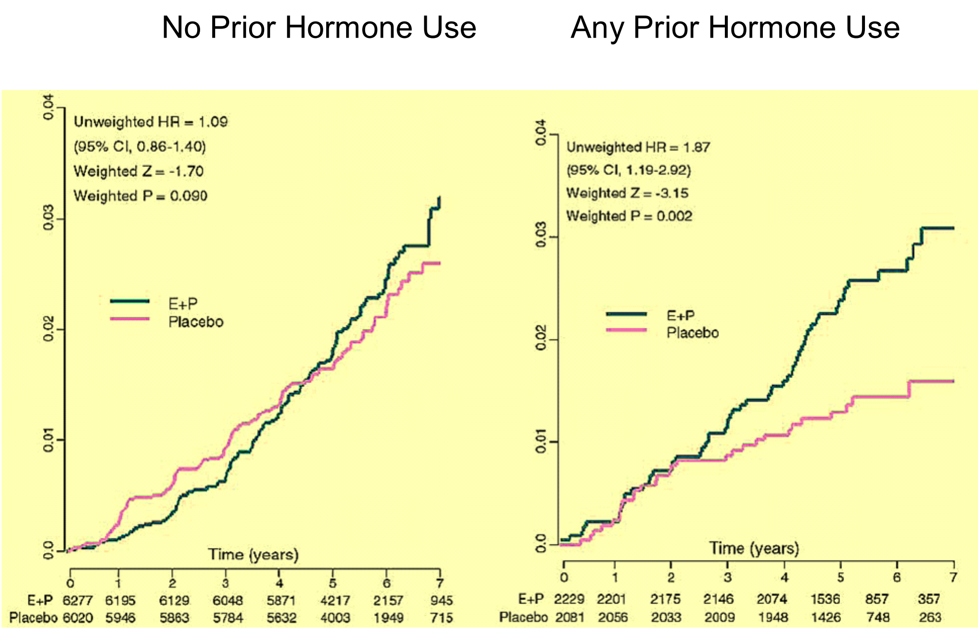


그림 3. 호르몬 사용 과거력 유무에 따른 EPT 군에서의 유방암 위험도

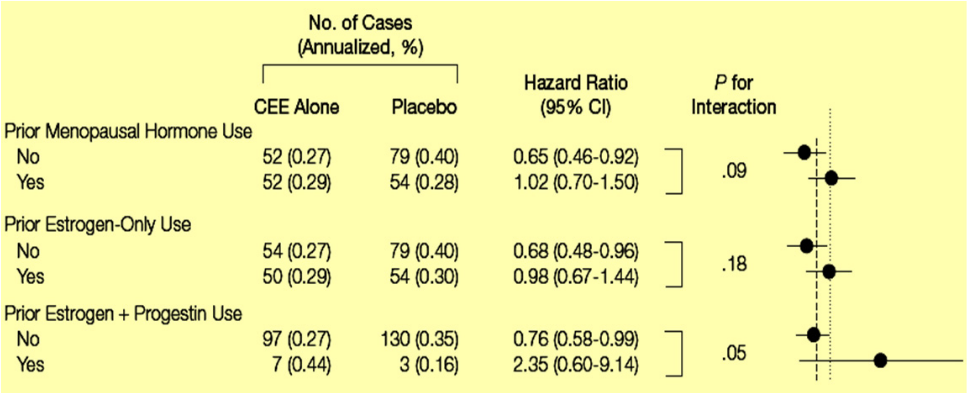


그림 4. 호르몬 사용 과거력 유무에 따른 ET 군에서의 유방암 위험도

나) 한국의 역학

미국 여성의 유방암 발생양상은 15세부터 발생이 시작되어 35~39세부터 발생이 증가하기 시작하여 75~79세에 가장 높은 발생률을 보이고 그 이후 서서히 감소하는데, 우리나라의 경우에는 20세 이전에는 극히 드물고 20세 이후부터 증가하기 시작하여 40대 이후부터 급격히 증가하는 양상을 보이면서 45~49세에 가장 높은 발생률을 보이다가 이후 서서히 감소하는 경향을 보이고 있다(그림 5). 발생률에서도 미국 백인여성의 경우 10만명당 141명이며 유방암으로 인한 사망률이 10만명당 25.9명인데 반해서 우리나라에서는 발생률이 30.4명이고 사망률은 5.6명으로 미국에 비해 월등히 낮은 발생율과 사망률을 보이고 있어 역학적인 면에 있어서 상당히 다른 양상을 보이고 있다. 가족성 유방암의 경우도 미국은 14~15%를 차지하나 우리나라의 경우는 2% 정도로 유전자의 구조적인 차이도 있다.

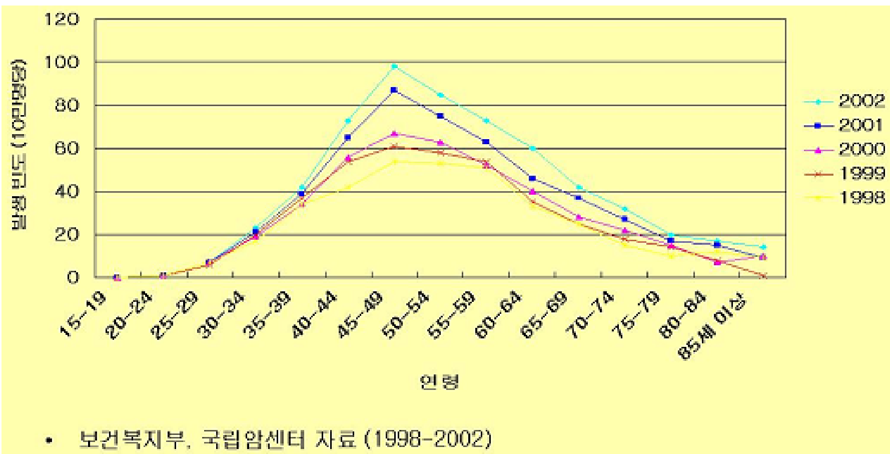


그림 5. 한국 여성에서 연령별 유방암 발생률

다) 잠정적 결론

ET는 유방암이 감소되는 경향을 보이는데, 처음 ET를 사용하는 경우에는 유방암의 발생위험이 유의하게 감소한다. EPT는 처음 사용하는 경우 7년까지 유방암 위험도는 증가하지 않는다. 프로게스테론의 유형에 따라서 유방암의 위험이 달라질 수 있다. 국내의 유방암 발생빈도 및 발생양상이 미국의 통계와는 차이가 많아, 미국의 연구결과를 국내에 그대로 적용하기에는 무리가 있다.

라) 참고문헌

보건복지부. 한국중앙암등록사업 연례 보고서 2002

Agnes Fournier, Franco Berrino, Elio Riboli, Valerie Avenel, Francoise Clavel-Chapelon. Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. Int J cancer 2004; 114: 448-454 (Level II-2)

Beral V. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. Lancet 2002; 362: 419-27. (Level II-2)

Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 10 8,411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Lancet 1997; 350: 1047-59. (Level II-2)

Bush TL, Whiteman M, Flaws JA. Hormone replacement therapy and breast cancer: a qualitative review. Obstet Gynecol 2001; 98: 498-508. (Level II-3)

Chen WY, Manson JE, Hankinson SE, Rosner B, Holmes MD, Willett WC, Colditz GA. Unopposed Estrogen Therapy and the Risk of Invasive Breast Cancer. Arch Intern Med 2006; 166: 1027-1032. (Level II-2)

Herrington DM, Fong J, Sempos CT, Black DM, Schrott HG, Rautaharju P, et al. Comparison of the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) cohort with women with coronary disease from the National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES III). American Heart Journal 1998; 136: 115-24. (Level I)

Holmberg L, Anderson H; HABITS steering and data monitoring committees. HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer—is it safe?), a randomised comparison: trial stopped. Lancet 2004; 363: 453–5. (Level I)

Stahlberg C, Pedersen AT, Andersen ZJ, Keiding N, Hundrup YA. Breast cancer with different prognostic characteristics developing in Danish women using hormone replacement therapy. Br J Cancer 2004; 91: 644-50. (Level II-2)

Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL, Hendrix SL, Rodabough RJ, Paskett ED, Lane DS, Hubbell FA, Assaf AR, Sarto GE, Schenken RS, Yasmeen S, Lessin L, Chlebowski RT. Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. JAMA 2006; 295: 1647-1657. (Level I)

Terry MB, Zhang FF, Kabat G, Britton JA, Teitelbaum SL, Neugut AI, et al. Lifetime Alcohol Intake and Breast Cancer Risk. Annals of Epidemiology 2006; 16: 230-40. (Level II-2)

The Women's Health Initiative steering committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. ACC Currect Journal 2004; 13: 19. (Level II-3)

Trinh XB, Peeters F, Tjalma WA. The thoughts of breast cancer survivors regarding the need for starting hormone replacement therapy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2006; 124: 250-3. (Level II-2)

11. 여성생식기암

가) 외국문헌 고찰

1) 난소암

폐경 후 여성을 대상으로 한 여러 역학 연구들의 메타분석에서는 호르몬 치료가 난소암의 위험을 높이지 않거나(상대위험도: 1.1, 95% 신뢰구간: 0.9～1.3), 약간의 위험을 높일 뿐인 것으로 나타났으며(상대위험도: 1.15, 95%신뢰구간: 1.05～1.27), 최근의 WHI 연구 결과도 폐경기 호르몬 치료가 난소암의 위험을 높이지는 않는 것으로 나타났다(표 1). 생체외 연구(in vitro study)에서 에스트로겐의 난소종양세포의 성장에 대한 효과도 연구마다 결과가 다르며, 자연 주기 때 난소 내 에스트로겐의 농도는 혈중 농도의 100배 이상으로 측정되는 것을 감안하면 에스트로겐 자체가 난소 상피 세포의 발암기전에 작용한다고 생각하기는 어려우며 현재로서는 폐경기 여성에서의 호르몬 치료가 난소암의 위험성을 증가시킨다는 뚜렷한 증거를 찾을 수 없고 난소암의 위험성을 문제로 호르몬 치료가 금기되지는 않는다.

표 1. 호르몬 치료와 난소암과의 관련성에 대한 연구

	연구 방법	증례군 수/대조군 수	호르몬 치료유형	에스트로겐 지속 이용 위험도	에스트로겐 5～10년 사용 위험도	에스트로겐 10년 이상 사용 위험도
Whittemore 등	통합 분석	1232/5115	ET	0.9 (0.7～1.3)	1.0 (0.6～1.8)	0.9 (0.4～1.9)
			EPT	1.1 (0.9～1.4)	0.9 (0.6～1.4)	1.4 (0.7～2.5)
Garg 등	메타 분석			1.2 (1.1～1.3)	1.0 (0.8～1.3)	1.3 (1.0～1.6)
Negri 등	통합 분석	1470/3271		1.7 (1.3～2.2)	-	-
Fernandez 등	통합 분석	1614/6976		1.0 (0.8～1.3)	-	-
Riman 등	환자-대조군	655/3899	ET	1.4 (1.0～2.0)	1.8 (0.9～3.8)	2.1 (1.0～4.5)
			EPT sq	1.5 (1.2～2.0)	1.1 (0.5～2.3)	2.1 (1.0～4.5)
			EPT cont	1.0 (0.7～1.4)	0.9 (0.4～2.0)	1.8 (0.4～8.8)
Persson 등	코호트	22,579		0.9 (0.8～1.1)	-	-
Rodriguez 등	코호트	211,581		1.2 (1.1～1.4)	-	2.2 (1.5～3.2)
Lacey 등	코호트	44,241	ET	1.6 (1.2～2.0)	1.6 (1.0～2.6)	1.8 (1.1～3.0)
			EPT	1.1 (0.6～1.7)	-	-
Folsom 등	코호트	31,381		1.7 (1.1～2.8)	2.5 (1.4～4.5)	-

2) 자궁내막암

현재까지 보고된 관찰연구나 증례-대조군 연구를 종합한 메타분석에서(Nelson 등, 2002) ET는 비사용군에 비해 자궁내막암의 발병율을 유의하게 증가시키고(RR: 2.3, 95% CI, 2.1∼2.5) 이러한 위험은 ET의 용량이 증가할수록 사용기간이 길어짐에 따라 증가하고 투여 중단 후에도 5년 이상 증가된 상태를 보였다. 그러나 자궁내막암의 사망률은 비사용군과 비교하여 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(RR: 2.7, 95% CI, 0.9∼8.0). EPT의 경우 주기적(cyclic)이든, 지속적(continuous)이든 자궁내막암의 위험을 높이지 않으며 주기적 병합요법의 경우 프로게스토겐을 매 주기당 12∼14일 이상 투여할 경우 자궁내막암의 위험을 막을 수 있다. HERS나 WHI연구에서도 자궁이 있는 여성에서 프로게스토겐을 병합하여 사용할 경우 자궁내막암의 위험이 증가하지 않았다.

저용량 ET (0.3 mg conjugated equine estrogen)의 경우 8년 이상 장기간 사용시 자궁내막암의 위험이 증가하며(Weiderpass 등, 1999) 초저용량 ET인 경피 패취 14μg/일 사용시 2년까지 자궁내막증식을 일으키지 않았다(Johnson 등, 2005).

Tibolone의 경우 THEBES (Tibolone Histology of the Endometrium and Breast Endpoint Study) 연구에 의하면 티볼론이 자궁내막증식증이나 자궁내막암의 위험을 증가시키지 않았다(Archer 등, 2007). 티볼론의 자궁내막에 대한 영향은 무작위 연구 결과로는 지속적 에스트로겐-프로게스토겐 병합요법과 유사하다 평가하였다.

자궁내막암 I, II기 환자에서 호르몬 요법은 암의 경과에 대한 영향이 없는 것으로 나타났다(Barakat 등, 2006; Ayhan 등, 2006).

International Menopause Society (IMS, Feb. 2007)와 NAMS (2007)의 경우도 자궁이 있는 여성에서 EPT는 자궁내막암의 위험을 높이지 않으며 지속적 EPT는 치료받지 않는 경우에 비해 자궁내막암의 위험을 더 낮춘다 하였다.

3) 자궁경부암

호르몬 요법이 자궁경부암의 발병에 영향을 미친다는 증거는 없다. 그리고 자궁경부암으로 진단받은 환자에서도 호르몬 요법이 생존율이나 재발률에 영향을 주지 않는 것으로 되어 있다(Ploch, 1997).

나) 한국의 역학

한국에서 호르몬 요법과 자궁내막암, 난소암, 자궁경부암과의 관계를 연구한 보고는 없다.

한국에서의 난소암 발생 환자 수는 1991년에 461건, 1999년에 1055건이었으며 2000년에는 1480건, 2002년에는 1496건으로 점차 증가하는 추세다. 자궁경부암은 2000년 3803건, 2002년 3979건이었

으며, 자궁체부암은 2000년 640건, 2002년 825건이었다.

자궁체부암의 경우 점차 식생활과 문화양식의 서구화로 그 증가양상이 뚜렷한 양상이며 50세~54세에 가장 호발한다(그림 2).

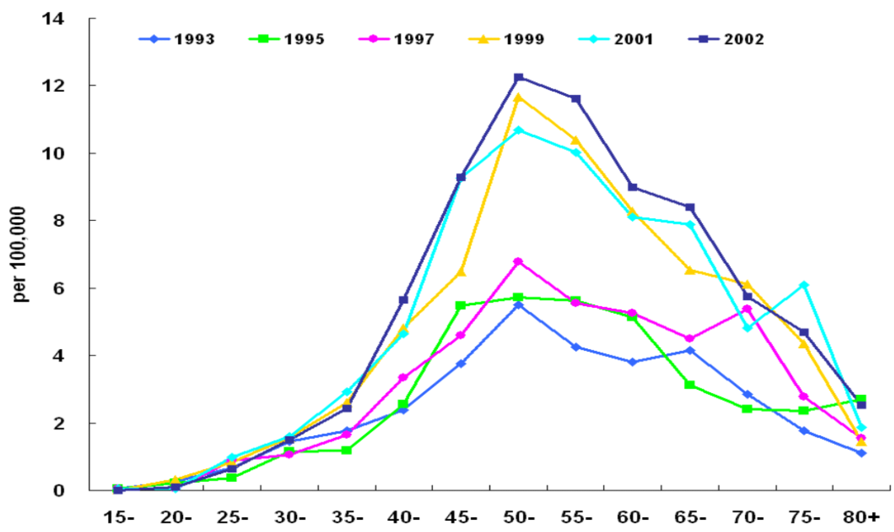


그림 2. 한국 여성에서 연령별 자궁내막암 발생빈도 (1993-2002년)

다) 잠정적 결론

현재로서는 폐경기 여성에서의 호르몬 치료가 난소암의 위험성을 증가시킨다는 뚜렷한 증거를 찾을 수 없으며, 난소암의 위험성을 문제로 호르몬 치료가 금기되지는 않는다. 자궁이 있는 여성에서 에스트로겐 단독요법은 자궁내막암의 위험을 증가시킬 수 있으므로 프로게스토겐을 적어도 12~14일 이상 병합하여 사용해야 한다.

호르몬 치료는 자궁경부암의 발병과 관련없으며 이전 자궁경부암을 진단 받은 환자에서도 암의 경과에 영향을 주지 않는다.

라) 참고문헌

보건복지부. 한국중앙암등록사업 연례보고서 2002

Archer DF, Hendrix S, Ferenczy A, Felix J, Chris Gallgher J, Rymer J, et al. Tibolone Hisotology of the Endometrium and Breast Endpoints Study; design of the trial and endometrial histology at baseline in postmenopausal women. Fertil Steril 2007; 88: 866-78. (Level I)

Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial. JAMA 2003; 290: 1739-48. (Level I)

Auranen A, Hietanen S, Salmi T, Grenman S. Hormonal treatment and epithelial ovarian cancer risk. Int J Gynecol Cancer 2005; 15: 692-700. (Level III)

Ayhan A, Taskiran C, Simsek S, Sever A. Does immediate hormone therapy affect the oncologic outcome in endometrial cancer survivors? Int J Gynecol Cancer 2006; 16:805-8. (Level III)

Barakat RR, Bundy BN, Spirtos NM, Bell J, Mannel RS; Gynecologic Oncology Group Study. Randomized double-blind trial of estrogen replacement therapy versus placebo in stage I or II endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol 2006; 24: 587-92. (Level I)

Bernstein L. The risk of breast, endometrial and ovarian cancer in users of hormonal preparations. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2006; 98: 288-96. (Level III)

Biglia N, Gadducci A, Ponzone R, Roagna R, Sismondi P. Hormone replacement therapy in cancer survivors. Maturitas 2004; 48: 333-46. (Level III)

Board of the International Menopause Society, Pines A, Sturdee DW, Birkhauser MH, Schneider HP, Gambacciani M, Panay N. IMS updated recommendations on postmenopausal hormone therapy. Climacteric 2007; 10: 181-94. (Level III)

Brinton LA, Lamb EJ, Moghissi KS, Scoccia B, Althuis MD, Mabie JE, et al. Ovarian cancer risk after use of ovulation-stimulating drugs. Obstet Gynecol 2004; 103: 1194-203. (Level II-2)

Eeles RA, Tan S, Wiltshaw E, Fryatt I, A'Hern RP, shepherd JH. Hormone replacement therapy and survival after surgery for ovarian cancer. BMJ 1991; 302: 259-62. (Level II-2)

Garg PP, Kerlikowscke K, Subac L, Grady D. Hormone replacement therapy and the risk of epithelial ovarian carcinoma: a meta-analysis. Obst Gynecol 1998; 92: 472-9. (Level III)

Guidozzi F, Daponte A. Estrogen replacement therapy for ovarian carcinoma survivors: A randomized controlled trial. Cancer 1999; 86: 1013-8. (Level I)

Lacey JV Jr, Brinton LA, Lubin JH, Sherman ME, Schatzkin A, Schairer C. Endometrial carcinoma risks among menopausal estrogen plus progestin and unopposed estrogen users in a cohort of postmenopausal women. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005; 14: 1724-31. (Level II-2)

Lacey JV, Mink PJ, Lubin JH, Sherman ME, Troisi R, Hartge P. Menopausal hormone replacement therapy and risk of ovarian cancer. JAMA 2002; 288: 334-41. (Level II-2)

La Vecchia C. oral contraceptives and ovarian cancer: an update, 1998-2004. Eur J Can Prev 2006; 15: 117-24. (Level III)

Loizzi V, Cormio G, Vicino M, Fattizzi N, Bettocchi S, Selvaggi L. Hormone replacement therapy on ovarian and uterine cancer risk and cancer survivors: how shall we do no harm? Int J Gynecol Cancer 2005; 15: 420-5. (Level III)

Mahdavi A, Pejovic T, Nezhat F. Induction of ovulation and ovarian cancer: a critical review of the literature. Fertil Steril 2006; 85: 819-26. (Level III)

Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P. Postmenopausal hormone replacement therapy. JAMA 2002; 288: 872-81. (Level III)

Ploch E. Hormonal replacment therapy in patients after cervical cancer treatment. Gynecol Oncol 1987; 26: 169-77. (Level II-2)

Purdie DM, Bain CJ, Siskind V, Russell P, Hacker NF, Ward BG, et al. Hormone replacement therapy and risk of epithelial ovarian cancer. Br J Cancer 1999; 81: 559-63. (Level III)

Riman T, Dickman PW, Nilsson S. Hormone replacement therapy and the risk of invasive epithelial ovarian cancer in Swedish women. J Natl Cancer Inst 2002; 94: 497-504. (Level II-2)
Rodriguez C, Patel AV, Calle EE, Jacob EJ, Thun ML. Estrogen replacement therapy and ovarian cancer mortality in a large prospective study of US women. JAMA 2001; 285: 1460-5. (Level II-2)
Rossing MA, Daling JR, Weiss NS, Moore DE, Self SG. Ovarian tumors in a cohort of infertile women. N Engl J Med 1994; 331: 771-6. (Level II-2)
Ursic-VrscajM, Bebar S, Zakelj MP. Hormone replacement therapy after invasive ovarian serous cystadenocarcinoma treatment: the effect on survival. Menopause 2001; 8: 70-5.(Level II-2)
Weiderpass E, Baron JA, Adami HO, Magnusson C, Lindgren A, Bergstrom R et al. Low-potency oestrogen and risk of endometrial cancer: a case-control study. Lancet 1999; 353: 1824-8. (Level II-2)

대한폐경학회의 호르몬 요법에 대한 임상적 지침

A. 일반적 지침

호르몬 제제도 약제라는 사실을 결코 잊어서는 안된다. 따라서 호르몬도 타 약제와 마찬가지로 명확한 적응증 하에 투여되어야 한다.

의사는 호르몬 투여시 그 위험성과 유익성에 대해 환자에게 충분한 정보를 제공하여야 하며 의사와 상의함으로써 환자가 호르몬 사용의 결정 과정에 참여할 수 있도록 하여야 한다.

호르몬은 그 종류, 용량, 투여 경로 및 투여 방법에 따라 차이를 보이므로 한 호르몬의 사용 결과를 모든 호르몬의 사용에 확장하여 적용할 수 없다.

치료 시행 전 병력청취 및 신체검사, 선별 검사를 시행 후 호르몬 요법을 개별화해야 한다.

호르몬 사용에 따른 위험성과 유익성은 투여 기간과 환자의 상태에 따라 변할 수 있으므로 주기적인 손익 평가가 반드시 따라야 한다.

B. 적응증

호르몬 요법은 폐경 증상들(혈관 운동 증상과 이와 연관된 증상들, 수면 장애, 비뇨 생식기 위축 증상)에 대한 가장 효과적인 일차적인 치료법이다.

비뇨 생식기의 위축 증상만을 위한 치료로써 호르몬 요법이 고려된다면, 일차적으로 국소적 요법이 고려되어야 한다.

호르몬요법은 폐경 후 골소실을 예방하고 골다공증 골절을 감소시킨다. 골절위험이 증가된 특히 60세 이하의 폐경 여성이나 조기폐경 여성에서 적절한 1차 선택제이다.

호르몬 요법은 폐경 증상들을 완화시킴으로 전반적인 삶의 질을 향상시킬 수 있다.

C. 사용방법

에스트로겐 치료는 용량과 사용 기간에 비례하여 자궁내막 증식증 및 내막암의 위험성을 증가시킨다. 에스트로겐 자극으로부터 자궁 내막의 보호를 위해 프로게스토겐을 사용한다.

일반적으로 자궁이 없는 폐경 후 여성은 프로게스토겐을 사용하지 않는다.

프로게스토겐은 매달 12일 이상 투여하는 것이 원칙이며 3~6개월마다 주기적으로 프로게스토겐을 투여하는 장주기 요법(long cycle regimen)의 안정성은 충분히 확립되어 있지 않다.

프로게스틴을 함유한 자궁 내 삽입 장치와 초저용량의 에스트로겐 치료의 장기간 안정성을 뒷받침할 만한 자료가 충분하지 않다.

D. 치료기간

호르몬 요법의 치료기간을 제한할 필요가 없다.

호르몬 요법의 이점이 위험을 상회하는 한 계속 사용하며, 이점과 위험을 주기적으로 평가해야 한다.

호르몬 요법은 폐경 여성이나 폐경 이행기에 시작할 때 가장 큰 이점을 얻을 수 있다.

조기폐경 여성은 적어도 평균 폐경 연령(약 50세)까지 사용한다.

E. 권장용량

치료 목표에 부합되는 최소의 유효 용량이 사용되어야 한다.

F. 질위축증과 호르몬 요법

질건조증 등 질 위축에 따른 증상에는 호르몬 요법이 효과적이다. 질 위축에 따른 증상만 있을 때에는 국소적인 저용량 에스트로겐 요법을 권장한다.

호르몬 치료는 폐경 후 성에 대한 만족, 질 분비물의 개선 및 성교통 감소로 성기능장애를 개선시킨다.

국소적 저용량 에스트로겐 요법은 일반적으로 프로게스토겐의 병합투여가 필요 없다.

G. 호르몬 요법과 골다공증

에스트로겐 결핍은 골다공증의 가장 중요한 원인이다.

호르몬요법은 폐경 후 골소실을 예방하고 골량의 감소에 의한 골절을 감소시킨다.

골절위험이 증가된 특히 60세 이하의 폐경 여성이나 조기폐경 여성에서 적절한 1차 선택제이다.

60세 이후의 폐경 여성에서 골절 예방만을 위하여 기존 표준용량의 호르몬요법을 시작하는 것은 권장되지 않는다.

H. 호르몬 요법과 대장암

EPT에서는 대장암의 발생이 감소한다.
ET는 대장암 발생에 영향을 주지 않는다.
대장암 예방만을 목적으로 하는 호르몬 요법은 권장되지 않는다.

I. 호르몬 요법과 알쯔하이머 병

호르몬 요법을 인지기능 감소와 치매의 예방 및 치료 목적만을 위해서 처방해서는 안 된다.
폐경 초기 여성에서 호르몬 요법을 사용한 경우 이차적으로 인지기능의 감소 및 알쯔하이머 병의 예방 효과를 기대할 수 있다.
65세 이상의 폐경 여성에서 호르몬 요법을 시작할 경우 오히려 인지 기능을 악화시키고 치매의 위험을 증가시킬 수 있다.

J. 호르몬 요법과 심혈관 질환

호르몬 요법은 60세 이하의 건강한 폐경 여성에서 심혈관 질환의 위험도를 감소시키나, 고령 폐경 여성 또는 심혈관 질환이 있는 폐경 여성에서 호르몬 요법 초기에 심혈관 질환의 위험을 증가시킬 수 있다.
호르몬 요법은 일차적 또는 이차적 심혈관 질환의 예방을 위해서 권장되지는 않는다.
호르몬 요법은 폐경 여성에서 허혈성 뇌졸중의 위험이 증가하며 뇌졸중의 과거력이 있는 환자에게는 사용하지 말아야 한다.

K. 호르몬 요법과 정맥 혈전증

호르몬 요법은 정맥 혈전증의 위험도를 초기에 증가시키며 연령과 비만도에 비례한다.
ET를 50∼59세 여성에서 사용한 경우 유의한 증가가 없다.
정맥 혈전증의 과거력이 있거나 현재 정맥 혈전증이 있는 폐경 여성에서는 사용하지 않는다.
우리나라에서는 정맥 혈전증의 빈도가 아주 드물고 factor V Leiden 돌연변이가 보고된 바가 없어 호르몬 요법으로 인한 정맥 혈전증의 위험도는 상대적으로 더 낮을 것으로 추론된다.

L. 호르몬 요법과 담낭질환

경구 호르몬 요법은 담낭 질환의 위험을 증가시키며 사용기간과 용량에 비례하여 그 위험이 증가한다.

경구 호르몬 요법시 담낭 질환의 발생여부에 대한 세심한 주의가 필요하며 담낭 질환이 있는 여성에서는 비경구적 호르몬 요법을 사용하는 것이 좋다.

M. 호르몬 요법과 유방암

ET를 처음 사용하는 경우에는 유방암의 발생위험이 유의하게 감소하며 EPT는 7년까지 유방암 위험도는 증가하지 않는다.

프로게스토겐의 유형에 따라서 유방암의 위험이 달라질 수 있다.

국내의 유방암 발생빈도 및 양상이 서구의 통계와는 차이가 많아, 그 연구결과를 국내에 그대로 적용하기에는 무리가 있다.

N. 호르몬 요법과 난소암

현재까지 호르몬 요법과 난소암과의 관련성에 대한 뚜렷한 증거는 없는 상태이다. 상피성난소암 환자에서 에스트로겐 요법은 무병생존 기간이나 생존율에 영향을 주지 않는다.

O. 호르몬 요법과 자궁내막암

ET는 자궁내막암의 발병을 증가시키며 이는 사용 기간 및 용량에 비례하여 증가한다.

지속적 EPT는 자궁내막암의 빈도를 유의하게 감소시키고 주기적 EPT는 증가시키지 않는다.

주기적 EPT의 경우 매주기당 12～14일의 프로게스토겐 투여가 필요하다.

건강보험심사평가원의 호르몬 요법 심사기준안에 관한 대한폐경학회의 입장

건강보험심사평가원에서는 2003년 4월 1일부터 호르몬 대체요법에 대한 새로운 심사기준안을 마련하여, 이를 호르몬 대체요법의 인정 기준으로 하였으며 이 과정에서 대한폐경학회는 2003년 심사기준안에 대한 검토 후 학회의 입장을 정리하고 표명한 바 있습니다.

2007년 7월 건강보험심사평가원에서는 호르몬 대체요법의 재평가기간 및 근거, 적정 투여기간, 5년 이상 연장사용 필요성의 평가방법에 대해 재검토를 요청한바 본 학회에서는 새로 마련된 2007년 호르몬치료 권고안에 따라 학회 의견을 다시 정리하여 심사평가원에 전달하였으며 현재 이에 대한 평가원의 답변을 기다리고 있는 중입니다.

1. 심평원 심사 기준안 (2003년 4월 1일 시행)

	현 호르몬 대체요법 요양급여기준
가. 적응증	폐경기증후군의 증상완화와 골다공증으로 인한 골절 예방 및 치료시 인정. 다만, 심혈관계 질환의 예방 및 치료에는 인정하지 아니함.
나. 재평가기간	호르몬대체요법은 환자의 전반적인 상태 및 필요성 여부를 일정기간마다 재평가하여야 하며, 재평가기간은 폐경기 증후군의 증상완화에는 매 6개월마다, 골다공증으로 인한 골절 예방 및 치료에는 매 12개월마다로 함
다. 적정투여기간	5년 이내로 투여함을 원칙으로 하되, 그 이상 투여하여야 하는 경우는 환자의 전반적인 상태 및 연장사용의 필요성 등을 재평가 하여 사례별로 결정토록 함.

2. 심평원 질의안

1) 나.항의 재평가 기간 및 근거에 대한 의견

학회 의견: 재평가는 적어도 1년마다 반복 시행되어야 한다고 판단됩니다.

(1) 호르몬 요법을 이용하는 여성은 적어도 1년마다 한번은 상담이 필요합니다.
(2) 상담시 이학적 검사, 최근 병력, 연관된 검사실 검사, 생활습관에 관한 상담 등이 포함됩니다.
(3) 호르몬 요법의 지속 유무는 "호르몬 요법의 목적 및 득과 실을 저울질하여 이용자와 담당의사 간의 사려 깊은 판단에 의한다." 고 명시되어 있습니다.

2) 다.항의 적정투여기간 및 5년 이상 연장사용 필요성의 평가방법에 대한 의견

학회 의견: 적정투여 기간은 적어도 60세까지는 안전하며, 이후에도 호르몬치료의 득실을 고려하여 연장 여부를 결정하는 것이 좋다고 판단됩니다.

(1) 이에 대한 확실한 명기는 없습니다.
(2) 과거 제시된 최소 용량, 최단 기간(5년 이내) 치료 원칙은 2007년 가이드라인에서는 삭제되었습니다.
(3) 대신 "60세까지 호르몬 요법을 이용하는 것은 심혈관 질환의 위험이 없으며, 골다공증 치료 및 예방으로 적절하다고 하였으며, 60세 이후까지 지속할 경우 호르몬요법의 전반적인 득과 실을 분석하여 지속유무를 판단하기로 한다."고 명시하고 있습니다.
(4) 45세(특히 40세) 이전에 폐경이 된 여성은 "심혈관 질환과 골다공증의 위험성이 높으므로 정상적인 여성의 폐경연령까지 호르몬 요법을 이용하는 것이 득이 된다."고 적극적인 치료를 권하고 있습니다.

3) 호르몬 요법의 비용, 효과성을 고려한 요양급여 범위에 대한 의견

가. 현재 호르몬대체요법제의 요양 급여 범위는 다음과 같습니다.
N95: 폐경 증상 및 기타 폐경 전후 장애,
N81.0: 폐경 후 골다공증,
N81.1: 난소 절제술 후 골다공증

(1) 에스트로겐 결핍에 의한 혈관운동성 장애와 연관된 N95(폐경기 및 기타 폐경기 전후 장애)의 경우에는 아직 호르몬 요법 제제 이외의 적절한 대체 제제가 없는 상황입니다. 현재 식물성 호르몬 제제들이 일부 사용되고 있으나 비보험이며 그 유효율도 40%에 지나지 않아 위약 효과와 비슷한

실정입니다.

따라서 N95(폐경 증상 및 기타 폐경에 따른 장애)의 경우
: 기타 폐경으로 인한 혈관운동성 장애에 적절한 유효율이 나타나는 약제가 개발되기 이전 까지는 폐경 증상을 나타내는 환자에게 보험지급이 필요하다고 판단됩니다.

(2) 폐경 혹은 난소 절제술 후 여성호르몬 결핍에 의한 골다공증

2007년 세계폐경학회 가이드라인에 의하면 "호르몬 요법은 효능, 안정성, 그리고 가격 면에서 조기 폐경여성에서 골 손실의 예방을 목적으로 또한 골절의 위험도가 높은 폐경여성 특히 60세 이하의 폐경여성에게 첫 번째로 투여할 수 있는 적절한 치료약이다."고 제시하고 있으며, "60세 이하의 폐경 여성에서는 골다공증의 1차 치료제이며 60세 이후는 다른 골다공증약제와 득과 실을 비교하여 투여 하여야 한다."고 제시 하였습니다.

나. 호르몬요법 제제(에스트로겐 단독 제제, 에스트로겐-프로게스토겐 복합제제, 티볼론 제제)는 2006년도 약 380만 주기(1주기=28일) 분이 판매 되었으며 금액으로는 312억원 이었습니다. 이를 근거로 할 때 호르몬요법 제제의 1주기 평균 가격은 8,250원 으로 추정됩니다. 이에 비해 골다공증 치료제로 허가된 제제들인 에비스타(38,864원/28일), 포사맥스 (39,788원/28일), 악토넬(38,052원/28일) 등은 상대적으로 고가입니다. 참고로 2002년도 미국 WHI (여성건강연구: Women's Health Initiative) 연구에 의하면 호르몬제제인 에스트로겐, 프로게스토겐 복합제제는 골반골절을 33% 감소 시키고 척추 골절을 34% 감소 시켰으며, 에스트로겐 단일 제제의 경우 골반골절을 39%, 척추 골절을 38% 감소시켰다고 보고하였습니다.

따라서 호르몬 요법 제제는 비용-효과 대비 매우 우수한 약제로 판단됩니다.

4) 기타 요양급여시 참고해야 할 사항과 건의사항

가. 2007년 세계폐경학회 가이드라인에 의하면 "45세(특히 40세) 이전에 폐경이 된 여성은 심혈관 질환과 골다공증의 위험성이 높으므로 정상적인 여성의 폐경연령까지 호르몬 요법을 이용하는 것이 득이 된다."고 하여 조기 폐경여성은 적어도 일반 폐경 여성의 나이(평균 50세)까지 호르몬 요법을 이용하는 것이 좋으며, 앞에서도 설명한 바와 같이 "60세까지 호르몬 요법을 이용하는 것은 심혈관 질환의 위험이 없으며, 골다공증치료 및 예방으로 적절하다고 하였다. 60세 이후까지 지속할 경우 호르몬요법의 전반적인 득과 실을 분석하여 지속유무를 판단하는 것이 필요하다."고 건의합니다.

나. 용어의 문제

- 현재 세계적으로 호르몬대체요법 (HRT: hormone replacement therapy) 이라는 용어 대신 호르몬치료(HT: hormone therapy)라는 용어를 더 많이 사용하고 있습니다.