

## 에스트로젠 예방요법

아주대학교 의과대학 가정의학과

박 셋 별

### 요 약

폐경은 여성이면 누구나 노화의 과정으로 겪게 되는 자연스러운 현상이지만 여성호르몬의 결핍으로 초래되는 폐경기증후군으로 인해 여러 증상이 나타나게 된다. 이러한 폐경기증후군의 예방 및 치료를 위해 호르몬 보충요법이 시행되고 있는데 만성 후유증을 예방하기 위한 에스트로젠 보충요법에는 논란의 여지가 있다.

본 강좌에서는 최근 논란이 되고 있는 에스트로젠 예방요법에 있어 특히 만성 후유증에 대한 일차 예방의 이득과 손해에 대해 자세히 검토하여 일차진료의들에게 유용한 지침을 제시하고자 한다.

### 들어가는 말

여성이면 누구나 필연적으로 노화의 과정에서 나타나는 폐경이라는 생리적인 현상을 겪게 된다. 폐경은 자연스러운 현상이지만 여성호르몬의 결핍으로 초래되는 여러 질환군인 폐경기증후군(postmenopausal syndrome)이 나타난다. 폐경기증후군은 급성 증상으로 열성 홍조와 심리적, 정신적 증상이 있으며, 아급성 증상으로 비노생식기계의 위축, 교원질 감소 등이 있다. 만성 후유증으로는 골다공증과 심혈관, 뇌혈관 질환이 있으며 최근 노인성 치매도 관계가 있다. 폐경은 대개 48-52세에 일어나며, 폐경 연령에 관여하는 요인으로는 유전, 흡연, 항암치료, 난소 혈액에 대한 외과적 손상 등이 있다.

1992년 호르몬 보충에 대한 European-Canadian Conference에서는 폐경기 증후군을 내분비 질환의 개념으로 접근하고자 하였으며 이러한 관점에서 우리나라에서도 폐경기 증후군의 예방 및 치료를 위한 일차적 요법으로 호르몬 보충요법이 시행되고 있다. 하지만 만성 후유증을 예방하기 위한 에스트로젠 보충요법은 논란의 여지가 있다. 따라서, 호르몬 대체요

법에서의 일차 예방 효과와 해가 되는 결과를 알아보고, 특히 심혈관 질환, 혈전색전증, 유방암, 골다공증, 치매 등에 있어 에스트로젠 예방요법에 대한 검토가 필요하다.

### 역 학

에스트로젠 단독 또는 에스트로젠과 프로제스틴을 병합하여 사용하는 호르몬 대체요법은 전 세계적으로 폐경기 증상을 치료하고 골다공증과 같은 만성적인 후유증을 예방하기 위해 시행되고 있다. 2000년 우리나라 통계청에서 보고한 인구주택 총조사의 연령별 인구자료<sup>1)</sup>에 의하면 우리나라 총 여성 인구는 22,917,108명으로 전체 인구 45,985,289명 중 49.8%를 차지하였으며, 49세 이후인 가임기 후 인구는 5,210,596명으로 전체 여성 인구 중 22.7%를 차지하여 1995년 20.2%보다 증가하였다. 우리나라 관상동맥질환의 유병률은 1998년 보건사회연구원 자료<sup>2)</sup>에 따르면 45세 이상 여성에서 1,000명당 16.8명이며 45세에서 65세 여성에서 15.7명, 65세 이상에서 19.3명으로 나타나고 있다. 국내 사망률<sup>3)</sup>은 2000년 10만명 당 21.5명으로 보고되었다. 미국내의 주요 사망의

원인이 되는 심혈관 질환의 1997년 미국내 사망률은 10만 명당 194명으로 1년에 50만 명 이상이 사망한다.<sup>4)</sup> 한편, 우리나라 골다공증의 유병률<sup>2)</sup>은 45세 이상 여성에서 1,000명당 29.1명이며 45~64세 이상에서 26.5명, 65세 이상에서 36.2명으로 보고하고 있다. 미국내의 보고에 의하면 폐경기 여성의 반정도가 골다공증과 연관된 골절을 경험하며 25% 정도에서 척추 골절이<sup>5)</sup>, 15% 정도에서 고관절 골절<sup>6)</sup>이 일어나며, 이로 인해 1.5%가 사망하게 된다.

우리나라의 폐경기 여성 중 지속적인 호르몬 대체요법을 받고 있는 경우는 5.2%, 사용한 경험이 있는 여성까지 포함할 경우 20.8%로 한국 여성의 호르몬 대체요법에 대한 순응도는 25% 정도인 것으로 알려져 있다.<sup>7)</sup> 1995년 미국의 한 연구에 의하면 50세 이상 75세 이하의 폐경기 여성 중 약 38%에서 호르몬 대체요법을 하고 있는 것으로 보고되었다.<sup>8)</sup> 그러나 최근 보고된 연구들에 의하면 호르몬 대체요법을 예방 목적으로 사용하는 것이 과연 적절한지에 대한 논란이 제기되고 있으며, 잠재적인 위험성에 대해 고려해 보아야 한다.

## 화학적 예방요법의 효과

호르몬 대체요법은 폐경기 증상에 대한 치료 효과가 근거를 통해 인정되고 있으며, 건강한 폐경 여성을 대상으로 일차예방을 위한 에스트로젠 단독 또는 프로제스틴과의 병합요법의 이득과 손해에 대한 우리나라의 연구결과는 아직 미흡한 실정이다.

### 1. 심혈관 질환

호르몬 대체요법에서 심혈관 질환의 일차예방에 대한 국내보고는 아직 없으며, 윤병구 등<sup>9)</sup>에 의하면 연령과 체질량 지수의 증가뿐 아니라 폐경에 따른 내인성 여성호르몬 결핍은 지질대사의 악화로 심혈관 질환의 위험을 높인다고 하였다. 외국의 경우 호르몬 대체요법에 따른 심혈관 질환의 일차예방에 대해 다양한 결과가 나타났다.

전체 심혈관 질환의 사망률에 관한 관찰연구<sup>10,11)</sup>를 종합해 보면 전체적인 상대위험도는 0.64 (95% CI, 0.44~0.93)로 감소하였다. 심혈관 질환의 발병

률에 관한 코호트 연구<sup>10)</sup>와 환자-대조군 연구<sup>12)</sup>에서 한번이라도 호르몬제제를 사용했던 경우 상대위험도는 1.28(95% CI, 0.86~2.00)이었다(표 1).

1) 관상동맥질환: 관상동맥질환의 사망률에 관한 연구<sup>10,11)</sup>에선, 에스트로젠 대체요법을 하는 군에서 유의하게 사망률이 감소하였다(RR 0.62; 95% CI, 0.40~0.90)(표 1). 에스트로젠 대체요법과 관상동맥질환의 발병률에 관한 코호트연구<sup>10,14)</sup>와 환자-대조군 연구<sup>15)</sup>에선 호르몬제제를 사용하는 군에서 상대위험도가 감소하였지만(RR 0.80; 95% CI, 0.68~0.95), 이전에 호르몬제제를 사용했던 군에서는 차이가 없었다(표 1).

최근에 시행된 연구 중 16,608명의 건강한 폐경기 여성을 대상으로 에스트로젠 병합요법에 대하여 5.2년간 추적 조사한 Women's Health Initiative(WHI)의 연구<sup>16)</sup>에 의하면 호르몬제제 사용군에서 관상동맥질환에 대한 위험요인(hazard ratio[HR] 1.29; 95% CI, 1.02~1.63) -nonfatal MI(HR 1.32; 95% CI, 1.02~1.72)-이 증가하였다.<sup>10)</sup> 그러나, 관상동맥질환의 사망률과 관상동맥 수술 건수는 증가하지 않았다. Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study Followup (HERS II)에선<sup>17)</sup> 기존에 관상동맥질환이 있던 2,321명의 폐경기 여성들을 6.8년간 추적조사하였는데, 호르몬제제 사용군에서 일차 또는 이차예방의 효과가 없었다.

2) 뇌졸중: 호르몬 대체요법과 뇌졸중의 사망률에 관한 연구<sup>10,11,18)</sup>를 종합해 보면 뇌졸중의 사망률에 대한 상대위험도는 호르몬제제 사용군에서 0.81 (95% CI, 0.71~0.92)이었다(표 1). 그러나 고안된 연구들의 대부분은 에스트로젠 단독요법인지 병합요법인지를 구분하지 않았다. 뇌졸중의 발병률에 관한 연구를 종합한 결과 상대 위험도는 1.12 (95% CI, 1.01~1.23)이었다(표 1).<sup>10,12,14,18,19)</sup>

코호트연구와 환자-대조군 연구에서 에스트로젠을 5년 이상 장기간 사용하였을 때 뇌졸중의 위험성은 증가하지 않았다.<sup>14,19)</sup> Nurses Health Study<sup>14)</sup>에선 호르몬제제 사용시 용량에 따라 뇌졸중이 유의하게 증가한다고 보고하였는데, 에스트로젠 용량이 0.3 mg, 0.625 mg, 1.25 mg일 때 각각의 위험성은 0.54 (95% CI, 0.28~1.06), 1.35 (95% CI, 1.08~1.68).

**Table 1.** Summary of cardiovascular disease meta-analyses.

		Relative risk according to use of hormone replacement therapy (95% CI)*			
		Current	Past	Ever	Any
	Total cardiovascular disease	0.64 (0.44~0.93)	0.79 (0.52~1.09)	0.81 (0.58~1.13)	0.75 (0.42~1.23)
Mortality	Coronary heart disease	0.62 (0.40~0.90)	0.76 (0.53~1.02)	0.81 (0.37~1.60)	0.74 (0.36~1.45)
	Stroke			0.81 (0.71~0.92)	
	Total cardiovascular disease	0.27 (0.80~2.00)	1.26 (0.79~2.08)	1.35 (0.92~2.00)	1.28 (0.86~2.00)
	Coronary heart disease	0.80 (0.68~0.95)	0.89 (0.75~1.05)	0.91 (0.67~1.33)	0.88 (0.64~1.21)
	Coronary heart disease adjusted for socioeconomic status	0.97 (0.82~1.16)	1.07 (0.90~1.27)	1.11 (0.84~1.53)	1.04 (0.79~1.44)
Incidence	Overall stroke			1.12 (1.01~1.23)	
	Thromboembolic stroke			1.20 (1.01~1.40)	
	Subarachnoid stroke			0.80 (0.57~1.04)	
	Intracerebral stroke			0.71 (0.25~1.29)	

\*Current users: using estrogen at the time of assessment.

Past users: used estrogen previously but not at the time of assessment.

Ever users: current and past users.

Any users: used estrogen at any time.

1.63 (95% CI, 1.18~2.26)이었다. 또한, 호르몬제제를 전혀 사용하지 않았던 군에 비해 병합요법을 받았던 여성에서 45% 정도 뇌졸중에 대한 위험성이 높았다(RR 1.45; 95% CI, 1.10~1.92). 뇌졸중과 에스트로젠 단독요법 사이에서도 통계적으로 유의하지는 않았지만 위험도가 증가하였다(RR, 1.18; 95% CI, 0.95~1.46). WHI에선 비치명적인 뇌졸중의 위험성이 증가한 반면(HR, 1.50; 95% CI 0.83~2.70)<sup>16)</sup>, HERS II에선 뇌졸중이나 일과성 허혈발작의 위험성은 증가하지 않았다.<sup>17)</sup>

**3) 혈전색전증:** 관련 연구<sup>20-22)</sup>들을 메타 분석하였을 때 호르몬제제를 사용한 군에서 혈전색전증에 대한 위험도가 증가하였다(RR 2.14; 95% CI, 1.64~2.81). 이런 결과는 연구 방법이나 관상동맥질환 유

무에 따라 유의한 차이가 없었다. 특히 호르몬제제 사용 첫 1~2년 내에 위험도가 가장 높았다(첫해의 상대위험도가 3.49; 95% CI, 2.33~5.59).<sup>20-22)</sup> 대상 수는 작지만 호르몬제제의 용량과 용법에 따른 차이에 대하여 보고한 것을 보면, 에스트로젠의 용량이 저용량에 비해 >0.625 mg일 때 위험성이 증가하였다.<sup>21)</sup> 에스트로젠 단독 사용보다 병합요법시 위험성이 높았으며(OR, 2.2~5.3)<sup>22)</sup> 경구 투여(OR, 4.6; 95% CI, 2.1~10.1)와 경피적 요법(OR, 2.0; 95% CI, 0.5~7.6)에 따른 차이가 있었다.<sup>23)</sup> WHI와 HERS II 모두 통계적으로 유의하게 혈전색전증의 발생이 에스트로젠 사용군에서 2배 높았으며 사용 초기에 더 높게 나타나는 경향을 보였다.<sup>16,17)</sup>

## 2. 유방암

WHI의 결과를 보면 5.2년간 에스트로젠과 프로제스틴과의 병합요법시 유방암의 위험성이 증가하였다(HR, 1.26; 95% CI, 1.00~1.59).<sup>16)</sup> 메타분석을 포함하여 최근 발표된 연구에 의하면 에스트로젠 사용군에서 유방암의 위험성이 높았으며(RR, 1.21~1.40), 사용기간이 길수록 위험성은 증가하였다(RR 1.23~1.35).<sup>24)</sup> 에스트로젠 단독사용시 유방암의 위험성이 높아진 연구<sup>25)</sup>에 비해 상반되는 연구도 있었다.<sup>26)</sup> 최근까지 호르몬제제를 사용한 사람들과는 달리 이전에 사용했던 사람들에서 유방암에 대한 위험성은 증가하지 않았다(RR, 0.85~1.14).<sup>13,24)</sup>

코호트연구로 유방암의 사망률을 조사하였는데, 호르몬제제를 사용했던 사람들 또는 5년 이내 단기간 동안 사용했던 사람들에서는 사망률에 영향이 없거나 감소하였다(RR, 0.5~1.0).<sup>25)</sup> 유방암의 상태와 가족력 등을 고려한 후 다른 방법으로 사용 기간에 따른 사망률을 조사하였는데, 두 연구에서 호르몬제제를 5년 이상 사용했을 때 상반된 결과가 나타났다.<sup>25,26)</sup>

## 3. 대장암

메타분석에 의하면 호르몬 대체요법을 전혀 하지 않은 사람에 비해 호르몬 대체요법을 했던 사람들에서는 대장암에 대한 위험도가 20% 감소하였으며(RR, 0.80; 95% CI, 0.74~0.86), 연구 당시 호르몬 대체요법을 하던 사람들에서는 위험도가 34% 감소하였다(RR, 0.66; 95% CI, 0.59~0.74).<sup>27)</sup> 호르몬 대체요법의 기간은 위험도에 영향을 미치지 않았다. 이런 결과는 직장암에서도 유사하였다. 하지만 시행된 대부분의 연구가 관찰연구를 근거로 하였으며, 에스트로젠 보충요법을 하는 사람들은 하지 않는 사람들에 비해 대체로 더 건강하고 비만하지 않으며 활동량이 더 많고 건강에 이로운 식사를 하는 사람들이므로 이런 요인들을 감안하여 보면 아마도 대장암 발생에 있어 위험요인이 더 낮은 사람들일지도 모른다. WHI는 보정 분석을 하였을 때 유의하지는 않았지만 비슷한 결과를 보여주는 첫 무작위 대조연구이며<sup>16)</sup>, HERS II에선 호르몬제제 사용군에서 대장암에 대한

위험도가 감소하지 않았다.<sup>17)</sup>

## 4. 자궁내막암

관찰연구를 메타분석하면 에스트로젠 단독요법군에서 비사용군에 비해 자궁내막암의 상대위험도가 유의하게 높았다(RR, 2.3; 95% CI, 2.1~2.5)<sup>28)</sup> 위험도는 사용기간에 따라 증가하였고, 에스트로젠 단독요법시 이를 중단한 후 5년 이상 지난 경우에도 위험도가 높게 나타났다. 접합에스트로젠을 단독으로 사용한 군에서 합성에스트로젠 사용군보다 위험도가 증가하였다. 자궁내막암의 사망률은 유의하게 증가하지 않았다(RR, 2.7; 95% CI, 0.9~8.0).

자궁내막암의 발병률에 대한 병합요법의 영향을 알아보기 위해 메타분석을 조사하였는데 상대위험도가 0.8 (95% CI, 0.6~1.2)이었으며<sup>28)</sup>, 코호트 연구에선 자궁내막암의 위험도가 감소하였다(RR, 0.4; 95% CI, 0.2~0.6).<sup>29)</sup> 그러나, 환자-대조군 연구에선 위험도가 증가하였다(RR, 1.8; 95% CI, 1.1~3.1).<sup>30)</sup> WHI나 HERS II 모두 병합요법을 하였을 때 자궁내막암의 위험도는 증가하지 않았다.<sup>16,17)</sup>

## 5. 골다공증

국내의 경우 김지영 등<sup>31)</sup>이 2년간 시행한 전향적 연구에 의하면, 호르몬 대체요법으로 척추와 고관절 부위의 골량이 유의하게 증가되었으며, 에스트로젠 단독요법과 병합요법간 차이는 없었다.

골밀도에 대한 무작위 대조연구에서 에스트로젠 사용에 따라 골밀도는 일관성 있게 증가하였다. Cochrane systematic review에서 무작위 대조연구를 검토하였는데 위약군이나 calcium/ vitamin D 사용군에 비해 1년 이상 호르몬제제를 사용한 군에서 서로 다른 결과가 나타났다.<sup>32)</sup> 예방과 치료적인 측면, 단독요법과 병합요법, 에스트로젠의 경구투여와 경피적 투여, 프로제스틴의 형태 등에 있어서는 결과가 유사하였지만, 에스트로젠의 사용 기간과 용량에 대해선 다른 결과가 나타났다. 상용량(접합에스트로젠 0.625 mg)은 요추, 대퇴 경부, 상원부위에서 저용량(0.3 mg)에 비해 골밀도가 증가하였으며, 1년보다는 2년 간 투여한 경우 골밀도가 더 증가하였다. 골절에 대한 메타분석을 보면 비척추골절에서 27%의 골절

감소를 보고하였다(RR, 0.73; 95% CI, 0.56~0.94).<sup>33)</sup>

골다공증의 일차예방에 대한 연구로 핀란드에서 시행한 대규모 전향적인 연구<sup>34)</sup>를 살펴보면, 골다공증이 없는 조기 폐경된 여성들을 무작위로 네 그룹으로 나눈 후 평균 4.3년간 비척추골절에 대하여 추적 조사 하였다. 위약군에 비해 에스트로젠/프로게스테틴 단독 사용군에서 골절의 위험성이 유의하게 낮았다(RR, 0.29; 95% CI, 0.10~0.90). 에스트로젠/프로게스테틴과 vitamin D를 사용한 그룹 또는 vitamin D만 단독으로 사용한 그룹에서는 기저 골밀도와 골절에 있어 차이가 없었다. 일차예방에 대한 또 다른 연구가 덴마크에서 시행되었는데, 5년 후 모든 형태의 골절에 대한 상대 위험도는 0.82 (95% CI, 0.53~1.29) 이었고 상완부위의 골절은 0.40 (95% CI, 0.16~1.01)이었다.<sup>35)</sup> WHI는 에스트로젠 사용에 대한 고관절 골절의 위험도 감소를 증명한 첫 무작위 대조연구로,<sup>16)</sup> 다른 부위의 골절 위험도도 유의하게 감소하였다(HR, 0.77; 95% CI, 0.63~0.94). 고관절 골절이나 다른 부위의 골절에 대한 위험도 감소가 HERS<sup>36)</sup>나 HERS II<sup>20)</sup>에선 증명되지 않았다.

코호트 연구는 지역사회를 기반으로 대규모의 여성들을 등록시킨 후 무작위 대조연구보다 더 오랜 기간 추적 조사하였는데, 이전에 호르몬 대체요법을 했던 군에서 보정 후 고관절 골절에 대한 상대 위험도가 20% 감소하였다(combined RR, 0.76; 95% CI, 0.56~1.01).<sup>37)</sup> 또 다른 연구에서도 손목 부위의 위험도(RR, 0.44; 95% CI, 0.23~0.84)<sup>37,38)</sup>가 감소하였으며, 척추골절(RR, 0.60; 95% CI, 0.74~0.86)<sup>37)</sup>과, 비척추 골절<sup>38)</sup>에서도 위험도가 감소하였다.

## 6. 인지기능과 치매

국내의 경우 유영옥<sup>39)</sup>등이 시행한 연구에서 단기간의 호르몬 대체요법은 인지력의 변화를 가져오지 않았다고 보고하였다. 치매의 병력이 없는 여성에서 인지기능에 대한 에스트로젠의 효과를 알아보기 위한 연구들은 매우 다양하며, 서로 다른 검사방법과 비표준화된 방법으로 시행되었고 각각의 대상군도 달랐다. 폐경기 증상을 경험한 여성에서 호르몬 대체요법으로 언어 암기능력, 각성, 사고, 운동 속도에 대한 기능은 좋아졌지만 다른 인지기능은 좋아지지 않

았다는 보고도 있다. 일반적으로 무증상 여성에서는 이득이 관찰되지 않았다.

치매에 대한 관찰연구를 메타분석<sup>40,41)</sup>하면, 호르몬 대체요법이 치매의 위험도를 감소시키는 것으로 보고되었다(OR, 0.66; 95% CI, 0.53~0.82). 하지만 이런 연구들은 대부분 자기보고 형식으로 이루어졌고 면담자가 결과를 미리 알고 교육 정도를 통제할 수 없었으며 에스트로젠만을 사용한 군도 포함되었다. 따라서, 혼란 요인을 통제하는 것이 어렵기 때문에 이런 연구들의 해석에는 제한점이 있다. 프로게스테틴 사용의 효과, 다양한 에스트로젠 제제 또는 용량, 치료 기간의 차이로 정확한 평가를 내리기에는 불충분하다. 또한, 무작위 대조연구의 증거가 부족하고 연구의 제한점 및 관찰연구의 지속성이 없으므로 호르몬 대체요법과 치매의 연관성에 있어 이득은 불명확하다.

## 7. 담낭염

코호트 연구인 Nurses Health Study<sup>42)</sup>에서 호르몬 대체요법을 단기간에 받은 사람들이 전혀 받지 않은 사람들에 비해 나이 보정 후 담낭염에 대한 상대위험도가 1.8 (95% CI, 1.6~2.0)로 높았다. 호르몬제제를 5년 이상 사용하였을 때 위험도는 증가하였으며, 10년 이상 사용한 경우 더 높게 나타났다. 이전에 호르몬 대체요법을 받았던 사람은 전혀 받지 않은 사람에 비해 담낭염에 대한 상대위험도가 1.4에서 1.7사이로 유의하게 높았다. 하지만 이와는 일치하지 않는 결과를 보여주는 연구<sup>43)</sup>도 있다. HERS II Trial에서 6.8년간의 추적 기간동안 위약군에 비해 호르몬 대체요법을 받은 사람들에서 담도 수술이 증가하였다(RR, 1.44; 95% CI, 1.10~1.90).<sup>44)</sup> 캐나다에서 80만 명의 여성으로부터 얻은 데이터를 근거로 담낭질환과 다른 질환에 있어 여러 약물치료와의 관련성을 알아보았는데<sup>45)</sup>, 에스트로젠 사용군이 다른 치료를 받은 사람보다 담낭절제술과 충수돌기절제술을 더 많이 받았다.

## 이득과 손해

최근의 WHI 결과뿐만 아니라 메타분석에 근거한

표 2. 호르몬 대체요법에 따른 이득과 손해.

		Review RR 또는 OR (95% CI)	WHI HR (95% CI)	중재효과	근거의 평가
이득(예방)	고관절 골절	0.76 (0.56~1.01)	0.66(0.33~1.33)	I, II-2	Fair-good
	손목 골절	0.44 (0.23~0.84)	-	I, II-2	Fair-good
	척추 골절	0.60 (0.36~0.99)	0.66(0.32~1.34)	I, II-2	Fair-good
	대장암	0.80 (0.74~0.86)	0.63(0.32~1.24)	I, II-2	Poor-good
	골밀도 저하	-	-	I	Good
불명확한 이득	치매	0.66 (0.53~0.82)	-	II-2	Fair-good
	인지 기능의 저하	-	-	I, II-2	Fair-good
손해(원인)	관상동맥질환	0.91 (0.67~1.33)	1.29(1.02~1.63)	I, II-2	Fair-good
	뇌졸중	1.12 (1.01~1.23)	1.41(0.66~2.31)	I, II-2	Fair-good
	혈전색전증(<1년)	3.49 (2.33~5.59)	-	I, II-2	Poor-good
	혈전색전증(전 기간)	2.14 (1.64~2.81)	2.11(1.26~3.55)	I, II-2	Poor-good
	유방암(<5년)	1.0~1.14	-	I, II-2	Poor-good
	유방암(≥5년)	1.23~1.35	1.26(1.00~1.59)	I, II-2	Poor-good
	담낭염(<5년)	1.8 (1.6~2.0)	-	I, II-2	Poor-good
	담낭염(≥5년)	2.5 (2.0~2.9)	-	I, II-2	Poor-good
	자궁내막암	-	-	II-2	Poor-good

호르몬 대체요법의 이득과 손해에 대하여 표 2에 요약하였다. 호르몬 대체요법은 골절과 대장암의 상대 위험도를 감소시키지만, 치매에 대한 이득은 불명확하다. 한편, 관상동맥질환과 심혈관 질환을 예방하지 못하며, 뇌졸중과 유방암으로 인한 사망을 줄이지 못한다. 담낭염과 혈전색전증은 호르몬 대체요법을 받고 있는 군에서 위험성이 증가하는데, 특히 혈전색전증은 호르몬 제제 사용 첫 해에 위험성이 더 높다. 담낭염과 유방암 같은 질환은 호르몬 제제의 사용기간이 길수록 위험도가 증가한다. 호르몬 대체요법을 하는 사람들은 만성질환을 예방하기 위하여 오랜 기간동안 투여하는 경향을 보이는데, 일반적인 이득과 손해는 젊은 여성에서는 적고 나이가 들수록 많아진다.

## 토 론

1996년 USPSTF는 폐경전후의 모든 여성들에게 호르몬 대체요법에 대한 득과 실에 대하여 상담 받을 것을 권고하였다. 호르몬 대체요법에 대한 명확한 증

거가 불충분하지만 위험요인과 가능한 이득(심근경색의 예방 또는 골절)과 손해(에스트로젠 단독투여에 의한 자궁내막암 또는 유방암)를 고려하여 개인의 선호도에 따라 자신이 결정하여야 한다고 하였다.

지금까지의 연구결과를 종합하여 보면 호르몬 대체요법은 관상동맥질환과 심혈관 질환을 예방하지 못하지만 관상동맥질환과 심혈관 질환의 사망률은 증가하지 않았다. 또한, 호르몬 대체요법으로 혈전에 의한 뇌졸중의 유병률이 증가하였다. 대장암에 대해선 예방의 효과가 있었다. 그리고 골절과 골밀도에 관한 관찰연구와 무작위 대조연구에 의하면 골다공증에 의한 골절의 위험성을 예방하였다. 치매의 예방은 방법론적인 면에서 한계를 지닌 몇몇의 관찰연구에서만 가능하였다.

메타분석과 WHI, HERS II에 의하면 호르몬 대체요법으로 혈전증이 두 배정도 증가하였다. 특히 위험도는 호르몬 대체요법 첫 해에 가장 높았다. 또한 보고된 관찰연구들에 의하면 호르몬 대체요법을 5년 혹은 그 이상 받았을 때 유방암의 발병률이 증가하였다. 그러나 과거에 에스트로젠을 사용하였거나 단지

간동안 사용한 여성에서는 유방암의 위험도가 증가하지 않았으며, 사망률 또한 어느 군에서도 증가하지 않았다. 자궁내막암의 위험도는 단독 에스트로젠 사용시 증가하였으나 병합요법의 경우에는 증가하지 않았다. 또한 연구당시 호르몬 대체요법을 하고 있는 군에서 담낭염의 위험성이 증가된다는 보고는 일치하였다. 호르몬 대체요법의 사용과 난소암 사이의 상관관계에 대한 새로운 연구<sup>46)</sup>는 최근에 보고되었는데, 오랜 기간동안 단독 에스트로젠을 사용한 여성들에 있어 난소암의 위험도가 증가하였다.

이런 연구 결과를 근거로 볼 때 폐경기 여성을 대상으로 호르몬 대체요법에 따르는 득과 실에 대하여 개별적인 상담을 하는 것이 중요하다.

### 다른 단체의 추천

최근의 호르몬 대체요법에 대한 대한폐경학회<sup>47)</sup>의 입장은 폐경기 증상 완화를 목적으로 한 호르몬 대체요법은 계속 사용하는 것이 타당하고, 유방암 발생에 있어 국내의 경우를 외국의 연구결과에 그대로 적용하기에는 무리가 있으며, 심혈관 질환만을 예방할 목적으로 접합에스트로젠과 메드록시프로게스테론 아세테이트 병합요법을 사용하는 것은 가능한 피할 것을 권하고 있다. 또 에스트로젠과 또 다른 프로게스테론 병합요법, 저용량 호르몬 대체요법, 경피투여법 등은 지속적으로 사용할 수 있고 자궁적출술을 받은 여성에게는 에스트로젠 단독 요법을 할 수 있으므로 담당 주치의와 상담할 것을 권하고 있으며, 대한산부인과학회의 입장도 같다.

2002년 USPSTF<sup>48)</sup>는 골다공증으로 인한 골절을 예방하기 위한 호르몬 대체요법에 대해 상담할 것을 권하고 있다.

2002년 미국산부인과학회<sup>49)</sup>에서는 에스트로젠/프로게스틴 병합요법을 받고 있는 여성에게 담당 의사와 상담하여 각 개인의 위험요인에 따라 사용여부를 결정해야 한다고 권고하였으며 폐경기 증상을 완화하기 위한 단기간의 호르몬 대체요법은 계속 권장하고 있다.

2002년 북미폐경학회<sup>50)</sup>에서는 심혈관 질환을 예방하기 위한 에스트로젠/프로게스틴 병합요법은 권

장되지 않으며, 자궁이 없는 여성에게 시행하는 에스트로젠 단독 요법은 계속 권장하고 있다. 1993년 Canadian Task Force<sup>51)</sup>는 에스트로젠 보충요법이 골소실을 줄여주고 골절 예방에 도움이 되는 좋은 근거가 있으며, 유방암의 위험성이 약간 증가하기는 하지만 심혈관 질환의 사망률을 줄여준다고 하였다. 따라서 모든 여성에서 호르몬 대체요법에 대하여 상담받을 것을 권고하였다.

### 권 고

폐경기 이후 모든 여성에 통상적인 에스트로젠 예방요법은 추천되지 않지만 골다공증의 위험요인이 있고 금기증이 없는 무증상의 여성에게 고려되어야 하며 이에 대한 적절한 상담이 이루어져야 한다. 호르몬 대체요법에 대한 명확한 증거가 불충분하지만 가능한 이득과 손해를 고려하여 개인의 선호도에 따라 자신이 결정하는 것이 바람직하다.

### 참 고 문 헌

1. 인구주택 총조사, 대한민국 통계청, 1995~2000.
2. 주요성인질환 유병률, 보건사회연구원, 1998
3. 사망원인별 사망자수, 대한민국 통계청, 2000.
4. Hoyert D, Kochanek K, Murphy SL. Deaths: Final Data for 1997. National Vital Statistics Reports. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 1999.
5. Melton LJ, 3rd, Kan SH, Frye MA, Wahner HW, O'Fallon WM, Riggs BL. Epidemiology of vertebral fractures in women. Am J Epidemiol 1989;129(5): 1000-11.
6. Barrett JA, Baron JA, Karagas MR, Beach ML. Fracture risk in the U.S. Medicare population. J Clin Epidemiol 1999;52(3):243-9.
7. 고명희, 박태진, 김병성 등. 개원의들의 폐경후 호르몬 대체요법 실시현황. 가정의학회지 1995;16:824-32.
8. Keating NL, Cleary PD, Rossi AS, et al. Use of hormone replacement therapy by postmenopausal women in the united states. Ann Intern Med 1999; 130(7):545-53.
9. 윤병구, 김지영, 신경자, 신명희, 최두석, 이재호. 한국여성에서 심혈관계 위험인자에 대한 연구-연령, 체질량지

- 수 및 폐경의 영향. 대한폐경학회지 1999;5:48-54.
10. Sourander L, Rajala T, Raiha I, et al. Cardiovascular and cancer morbidity and mortality and sudden cardiac death in postmenopausal women on estrogen replacement therapy(ERT). *Lancet* 1998;352:1965-9.
  11. Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N Engl J Med* 1997;336(25):1769-75.
  12. Thompson SG, Meade TW, Greenberg G. The use of hormonal replacement therapy and the risk of stroke and myocardial infarction in women. *J Epidemiol Community Health* 1989;43(2):173-8.
  13. Hemminki E, McPherson K. Impact of postmenopausal hormone therapy on cardiovascular events and cancer: pooled data from clinical trials. *BMJ* 1997;315(7101):149-53.
  14. Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, et al. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2000;133(12):933-41.
  15. Varas-Lorenzo C, Garcia-Rodriguez LA, Perez-Gutthann S, et al. Hormone replacement therapy and incidence of acute myocardial infarction: a population-based nested case-control study. *Circulation* 2000;101(22):2572-8.
  16. Writing group for the women's health initiative investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002;288:321-33.
  17. Grady D, Herrington D, Bittner V, et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. *JAMA* 2002;288:49-57.
  18. Fung MM, Barrett-connor E, Bettencourt RR. Hormone replacement therapy and stroke risk in older women. *J Womens Health* 1999;8(3):359-64.
  19. Petitti DB, Sidney S, Quesenberry CP Jr, et al. Ischemic stroke and use of estrogen and estrogen/progestogen as hormone replacement therapy. *Stroke* 1998;29(1):23-8.
  20. Hulley S, Grady D, Bush T, 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(7):605-13.
  21. Perez gutthann S, Garcia Rodriguez LA, Castellsague J, et al. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: population based case-control study. *BMJ* 1997;314(7083):796-800.
  22. Varas-Lorenzo C, Garcia-Rodriguez LA, Cattaruzzi C, et al. Hormone replacement therapy and the risk of hospitalization for venous thromboembolism: a population-based study in southern europe. *Am J Epidemiol* 1998;147(4):387-90.
  23. Daly E, Vessey MP, Hawkins MM, et al. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet* 1996;348(9033):977-80.
  24. World health organization. Acute myocardial infarction and combined oral contraceptives: results of an international multicentre case-control study. WHO Collaborative study of cardiovascular disease and steroid hormone contraception. *Lancet* 1997;349(9060):1202-9.
  25. Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ, et al. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1995;332(24):1589-93.
  26. Willis DB, Calle EE, Miracle-McMahill HL, et al. Estrogen replacement therapy and risk of fatal breast cancer in a prospective cohort of postmenopausal women in the united states. *Cancer Causes & Control* 1996;7(4):449-57.
  27. Grodstein F, Newcomb PA, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone therapy and the risk of colorectal cancer: a review and meta-analysis. *Am J Med* 1999;106(5):574-82.
  28. Grady D, Gebretsadik T, Ernster VL, et al. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1995;85:304-13.
  29. Person I, Adami HO, Bergkvist L, et al. Risk of endometrial cancer after treatment with oestrogens alone or in conjunction with progestogens: results of prospective study. *BMJ* 1989;298:147-51.
  30. Voigt L, Weiss N, Chu J, Daling J, Mcknight B, van Belle G. Progestogen supplementation of exogenous oestrogens and risk of endometrial cancer. *Lancet* 1991;338:274-7.
  31. 김지영, 신경자, 김주한, 민용기, 최두석, 이재호 등. 한국 폐경 여성에서 호르몬 대체요법이 골밀도에 미치는 영향. 대한폐경학회지 1999;5(2):150-8.
  32. Wells G, Tugwell P, Shea B, et al. Meta-analysis

- of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endo Reviews* 2002;23(4):529-39.
33. Torgerson D, Bell-Syer S. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2001;285(22):2891-7.
34. Komulainen MH, Kroger H, Tuppurainen MT, et al. HRT and vit D in prevention of non-vertebral fractures in postmenopausal women: a 5 year randomized trial. *Maturitas* 1998;31(1):45-54.
35. Mosekilde L, Beck-Nielsen H, Sorensen OH, et al. Hormonal replacement therapy reduces forearm fracture incidence in recent postmenopausal women: results of the danish osteoporosis prevention study. *Maturitas* 2000;36:181-93.
36. Cauley JA, Black DM, Barrett-Connor E, et al. Effects of hormone replacement therapy on clinical fractures and height loss: The heart and estrogen/progestin replacement study (HERS) *Am J Med* 2001;110(6):442-50.
37. Maxim P, Ettinger B, Spitalny GM. Fracture protection provided by long-term estrogen treatment. *Osteoporos Int* 1995;5(1):23-9.
38. Cauley JA, Seeley DG, Ensrud K, et al. Estrogen replacement therapy and fractures in older women. Study of osteoporotic fractures research group. *Ann Intern Med* 1995;122(1):9-16.
39. 유영욱, 이형근, 박동준, 정대영, 김제훈, 김대훈 등. 난소적출술로 인한 여성에서 호르몬 대체요법이 인지력의 변화에 미치는 효과. *대한폐경학회지* 1998;4(2):185-92.
40. Kawas C, Resnick S, Morrison A, et al. A prospective study of estrogen replacement therapy and the risk of developing alzheimer's disease: the baltimore longitudinal study of aging [published erratum appears in *neurology* 1998;51(2):654]. *Neurology* 1997;48(6):1517-21.
41. Waring SC, Rocca WA, Petersen RC, et al. Postmenopausal estrogen replacement therapy and risk of AD: a population-based study. *Neurology* 1999;52(5):965-70.
42. Grodstein F, Colditz GA, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone use and cholecystectomy in a large prospective study. *Obstet Gynecol* 1994;83(1):5-11.
43. Scragg R, McMichael A, Seamark R. Oral contraceptives, pregnancy and endogenous oestrogen in gall stone disease-a case-control study. *BMJ* 1984;288:1795-9.
44. Hulley S, Furberg C, Barrett-connor E, et al. Non-cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. *JAMA* 2002;288:58-66.
45. Mamdani MM, Tu K, van Walraven C, et al. Postmenopausal estrogen replacement therapy and increased rates of cholecystectomy and appendectomy. *Can Med Assoc J* 2000;162(10):1421-4.
46. Lacey JJ, Mink P, Lubin JH, et al. Menopausal hormone replacement therapy and risk of ovarian cancer. *JAMA* 2002;288(3):334-41
47. 대한폐경학회. 호르몬 대체요법에 대한 대한 폐경학회의 견해. Jul 13, 2002.
48. Heidi D. Nelson, Linda L. Humphrey, Erin LeBlanc, Jill Miller, Lina Takano, Benjamin K. S. Cahn, et al. Postmenopausal Hormone Replacement Therapy for Primary Prevention of Chronic Conditions. USPSTF. 2002.
49. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Statement on the Estrogen Plus Progestin Trial of The Women's Health Initiative. Jul 9, 2002.
50. The North American Menopause Society. Use of Hormone Replacement Therapy Questioned for Some Women: A Preliminary Response from The North American Menopause Society. Jul 9, 2002.
51. Denies S. Feig. Canadian Task Force on Preventive Health Care. 1993.