

[연수강좌]

여성호르몬 보충요법에 관하여

오 한 진

관동대학교 의과대학 제일병원 가정의학과

서 론

호르몬 요법은 십 수년간 폐경 여성의 삶의 질 향상을 위한 최선의 요법, 또 노화방지의 중요한 보충요법으로 사용되어 왔다.

폐경은 난소부전에 의해 여성호르몬이 결핍되어 나타나는 증상으로, 이에 따라 결핍된 여성호르몬을 보충함으로써 폐경 후의 불편한 증상과 질환들을 소실 및 완화시키는 것은 매우 당연한 과정으로 생각되었다. 따라서 모든 폐경 여성은 특별한 금기증이 없는 한, 호르몬 보충요법의 사용을 권고 받았으며, 호르몬 요법은 소위 보편적인 처방으로 인식되었다.

호르몬 보충요법은 폐경 초기의 혈관 운동성 증상과 정신적·심리적 증상을 소실 또는 완화시키며 비노생식기 및 피부의 위축을 예방하고, 골과 심혈관계를 보호하는 것으로 밝혀졌다. 또한 치매, 대장·직장암, 구강건강, 골 관절염 및 안 질환 등에 대해 유익한 효과가 있음이 차례로 밝혀졌다. 따라서 호르몬 보충요법은 폐경 여성의 건강을 좌우하는 최고의 의학적 처방으로 인식되어 왔다.

그러나 호르몬 보충요법을 장기간 사용한 경우의 부작용과 위험성에 대한 우려와 논란이 지속적으로 있어왔다. 얼마 전 미국에서 발표된 호르몬 보충요법에 대한 연구결과는 호르몬 보충요법에 대한 과거 수십 년간의 인식을 근본적으로 뒤엎는 커다란 일로 보고 직후부터 심각한 사회적 파장을 불러왔으며, 아직까지도 그 결과에 대한 해석과 이에 대한 대처방안에 대해 명확한 결론에 이르지 못하고 있다.

여성 건강에 대한 주도적 연구(WHI study)

1. 에스트로겐-프로게스테겐 복합 요법과 에스트로겐 단독요법의 조기 종결

‘여성건강에 대한 주도적 연구(WHI study: Women’s

Health Initiative)’는 미국 국립보건원(NIH)의 후원 하에 미국 40개의 임상연구소가 참여한 대규모 연구이다. 이는 세가지의 연구로 구성되어 있다. 즉 1) 저지방복용, 2) 칼슘과 vitamin D의 부가적 투여, 3) 호르몬 투여에 대한 연구이다.

호르몬 요법에 대한 연구는 약 37만 3천명의 폐경 여성을 검토하여 이중 16608명의 자궁이 있는 폐경 여성은 에스트로겐-프로게스테겐 복합 요법을, 10739명의 자궁 적출 여성은 에스트로겐 단독 보충요법을 시행하여 2005년 3월까지 8.5년간 추적 관찰을 하도록 예정 되어 있었다.

이 연구의 목적은 폐경 여성에게 여성 호르몬제제를 사용할 경우 발생하는 위험성과 유익성의 평가에 있으며, 그 일차적 유효성 평가는 관상동맥질환의 위험성에 대해, 일차적 안정성 평가는 침윤성 유방암의 위험도 평가에 있으며 이차적 유효성 평가는 대퇴골절을 포함한 골절의 위험성을 확인 하는데 있다.

2002년 7월에 조기 종결된 에스트로겐-프로게스테겐 복합 투여 연구(EPT)는 5.2년간의 복합 투여기간에 걸쳐 유방암의 위험성이 증가하고, 또한 관상동맥질환, 뇌졸중, 혈전의 위험성이 증가 하여, 복합 제제의 투여에 따른 골절 감소와 직장 대장암의 감소와 같은 유익성이 위험성을 극복하기 어려워 연구가 조기 종결되었다.

연구결과에 의하면 주요질환의 상대 위험도는 관상동맥 질환 : 1.29, 유방암 : 1.26, 뇌졸중 : 1.41, 폐색전증 : 2.13, 대장암 : 0.63, 자궁내막암 : 0.83, 대퇴골절 : 0.66, 다른 원인에 의한 사망 : 0.92이었다. 전반적인 위험도를 보면 심혈관 질환은 1.22, 전체 암은 1.03, 골절은 0.76, 총 사망률 0.98 그리고 global index는 1.15로 나타났다.

에스트로겐과 프로게스테겐 호르몬 보충요법을 시행한 군에서의 상대적 위험도를 절대적 위험도로 환산하면 (/10,000인/년당) 주요관상동맥 질환은 7명, 뇌졸중은 8명, 폐색전증은 8명, 침윤성 유방암은 8명이 증가한 반면 대장암은 6명, 대퇴골절은 5명이 감소하였다.

이후 보고된 세부 그룹 연구 결과에서는 에스트로겐과 프로게스테온 호르몬 보충요법이 삶의 질을 향상시키지 못하며, WHI Memory study 결과에서는 인지기능의 향상효과가 없으며, 또한 경증인지장애(MCI)의 예방효과도 없고 치매발생은 2배 증가된 것으로 나타나, 호르몬 요법에 대한 유익성을 재고하는 계기가 되었다.

또한 조기 종결된 에스트로겐 단독 요법 연구에서는 약 6.8년간 추적 관찰하는 동안 심장병의 위험성은 에스트로겐과 프로게스테온 호르몬 보충요법의 증가된 연구결과와 달리 증가나 감소가 없었으며 뇌졸중의 위험성은 비슷하게 증가하였다. 유방암의 위험성은 증가하지 않았으나 대퇴골절의 위험성은 39%의 유의한 감소를 보여 연간 10,000명이 에스트로겐을 사용시 6명에서 대퇴골절의 감소가 나타났다. WHI의 세부그룹 연구로 진행되었던 WHIMS의 연구결과는 여성호르몬 단독 투여군에서 에스트로겐과 프로게스테온 호르몬 보충요법과 마찬가지로 치매와 경증 인지기능 손상(MCI)의 위험성이 증가하는 경향을 보였다.

WHI 연구결과는 호르몬 요법의 시행에 커다란 영향을 주었으며, 2003년 미국에서의 호르몬 사용은 전년도에 비해 38% 감소하였고, 이로 인해 1995년의 호르몬 사용 수준을 유지하고 있다.

호르몬요법의 효과에 대한 논쟁

1. 심혈관질환의 치료 및 예방

폐경 후 여성에게 여성호르몬 투여는 심혈관 보호 작용을 나타내는 것으로 알려져 있었다. 그러나 HERS 연구(Heart & Estrogen/Progestin Replacement Study)를 시작으로 호르몬 요법에 의한 심혈관질환의 예방효과를 확인하고자 시도한 대부분의 무작위 대조연구에서는 그 예방효과를 증명하지 못하였다. 호르몬요법의 심혈관질환에 대한 이차적 예방 효과에 대해서는 대부분의 학자들이 부정적인 견해에 동의하고 있는 것으로 보인다.

일차적 예방효과를 관찰한 대표적 연구인 WHI 연구에서도 심혈관질환의 예방효과를 증명하지 못하였고, 여성호르몬-황체호르몬 복합요법에서 오히려 관상동맥질환의 발생이 29% 유의한 증가를 보였다. 그러나 5.6년간 추적 후 개정된 연구결과와 에스트로겐 단독요법 시에는 유의한 증가를 보이지 않음으로써 호르몬요법의 심혈관 질환에 대한 결론이 결정적이지 않다는 의견이 개진되고 있다.

또한 이 연구가 가진 여러 제한 점으로 인해 결과에 대해

논란이 제기되고 있다. 우선 대상자들이 이미 심혈관질환의 위험 인자를 가진 무증상 고령 여성이며, 둘째로 높은 탈락율과 비맹검율로 인한 선택 오류, 마지막으로 단일제제의 사용이라는 점이 문제시되고 있다.

이러한 많은 문제점에도 불구하고 미국식약청은 이 연구를 근거로 하여 여성호르몬 단독 혹은 황체호르몬과의 복합요법을 심혈관질환의 예방을 위해서는 사용하지 않도록 권장하고 있다.

비록 대규모로 시행된 무작위 연구 결과가 현재로서는 없으나, 동물 실험 연구와 관찰적 연구, 그리고 WHI 연구의 아군(subgroup) 분석 연구결과에 따르면 여성호르몬 투여는 폐경 초기의 여성에서 심혈관 질환에 대한 예방효과를 기대할 수 있을 것으로 추정된다. WHI 연구 결과를 대상군의 나이와 폐경 기간에 따라 세부 분석하여 보면 복합호르몬요법을 시행한 군에서는 폐경 후 20년 이상 군에서 관상동맥질환의 위험성이 유의하게 증가하였으며, 초기 폐경 여성에서는 위약군과 차이를 보이지 않았다.

이는 바로 호르몬 요법에 의한 심혈관질환의 위험성 감소는 투여 시점과 밀접한 연관성을 보이며, 따라서 치료 효과가 기대되는 시기가 존재한다는 "window of therapeutic opportunity" 가설이 제시되고 있다. 즉 폐경 초기에 여성호르몬을 투여하면 유의한 효과를 보이나, 폐경 수년 후부터 호르몬 요법을 사용하기 시작하면 이러한 효과는 나타나지 않고 오히려 나쁜 효과를 나타낼 수 있다는 것이다. 이는 현재 진행 중인 전향적 연구에서 밝혀질 것이다.

2. 인지기능과 치매에 대한 효과

많은 관찰들은 호르몬요법이 인지 기능을 향상시키며 따라서 치매를 예방하거나, 지연시킬 수 있다고 보고하였다. 따라서 WHI Memory Study (WHIMS)는 치매가 없는 65세 이상의 여성을 대상으로 여성호르몬-황체호르몬 복합요법 혹은 여성호르몬 단독요법이 인지기능과 치매 및 경증인지기능장애의 위험성에 미치는 영향을 평가하고자 하였다.

평균 4.2년간의 추적기간 동안 인지기능의 향상과 경증인지장애의 예방 효과는 관찰되지 않았으며 치매의 위험성은 두배로 나타났다.

그러나 폐경 초기의 호르몬 요법이 인지 기능에 대해 보호 효과를 나타낼 수 있음을 명백히 증명하고 있는 연구 결과도 있다. 바로 Cache County Study와 PERF Study 연구 결과다. 이렇게 서로 다른 연구결과가 나타나는 이유로 호르몬 사용을 언제 하느냐 하는 시작 시점이 매우 중요한 인자라는 "critical window hypothesis"가 강력한 지지를 받고 있다.

따라서 WHI 연구 결과는 나이에 따른 효과 (age effect) 연구에

서 제한점을 보이므로 연구 결과를 폐경 초기의 여성에게 일률적으로 적용하기 어려울 것으로 생각된다. 인지 기능에 대한 호르몬의 효과는 향후 WHIMS의 부속 연구인 WISCA (Women's Health Initiative Study에 Cognitive aging)의 6년간의 연구 결과에 의해 좀 더 명확히 밝혀 질 것으로 기대된다.

3. 유방암에 대한 효과

유방암의 주된 위험인자는 장기간 에스트로겐에 대한 노출로, 예를 들면 빠른 초경이나 늦은 폐경, 비만 등을 말한다. 호르몬 투여에 따른 유방암의 발생위험성은 폐경여성의 가장 큰 관심사이다. 그러나 아직도 호르몬 투여와 유방암의 위험성 증가에 대해서는 지금까지의 많은 연구들에도 불구하고 명확한 결론을 얻지 못하고 있다.

많은 관찰적 연구와 두 무작위 대조연구, 그리고 메타분석의 연구결과 여성호르몬의 단독 사용은 유방암의 위험성을 증가시키지 않았다. WHI 연구결과 에스트로겐 단독 투여로는 위험성은 증가하지 않았으며, 오히려 유의하진 않았지만 감소를 보였다. 그러나 복합요법을 시행한 경우에는 유방암의 위험성이 24% 유의하게 증가하였다. 이러한 결과는 "estrogen augmented by progesterone" 가설을 지지하는 소견이다.

황체호르몬을 복합 투여하면 유방암 위험성이 더욱 증가한다는 견해가 일반적이나, 최근 의 두 연구에서는 천연 프로그스테론을 사용함으로써 유방암 위험성의 증가를 예방할 수 있다는 연구 결과가 있었다. 따라서, 호르몬의 종류, 용량, 투여경로를 적절히 선택함으로써 유방암의 위험성을 변화시킬 수 있을 가능성이 있다. 또한 유방암 환자에서 여성호르몬 보충요법은 매우 주의를 요하며, 그 위험성에 대한 더 많은 연구가 필요하다.

미국 식약청(US FDA) 견해

1. 새로운 경고문

2003년 1월 8일 미국 식약청(FDA)은 폐경여성에서 사용되는 여성호르몬과 여성호르몬-황체호르몬 복합제에 대한 새로운 홍보문구의 사용을 권하였다. 경고문구는 2002에 발표된 WHI의 자료에 기초를 두고 있다. 식약청(FDA)이 허락한 새로운 경고문구는 수정된 적응증 및 금기증과 함께 새로운 사각 테두리 경고문 (boxed warning)이 삽입되어, 가장 높은 수준의 경고를 포함하고 있다. 즉, 호르몬을 사용할 경우 심근경색, 뇌졸중 그리고 유방암의 위험성이 증가된다는 사실

을 강조하고 있으며, 또한 여성호르몬 제제들이 심혈관 질환의 예방을 위해서는 허가되지 않았음을 표현하고 있다.

2. 개정된 적응증

1) 폐경과 관련된 중등증, 중증의 혈관운동성 증상들의 치료.

2) 폐경과 관련된 중등증-중증의 외음부와 질 위축(건조감과 자극)의 치료

이러한 제제들이 외음부와 질 위축증상의 치료만을 목적으로 처방될 때 국소적인 질제제를 고려해야 한다.

3) 폐경 후 골다공증의 예방

이러한 제제들이 폐경후 골다공증의 예방만을 목적으로 처방될 때 이미 허가된 비-에스트로겐 치료가 조심스럽게 고려되어야 한다. 그리고 에스트로겐이나 에스트로겐-프로게스테겐 복합제제는 골다공증에 의한 위험성이 이 약의 사용으로 인한 위험성을 상회하는 폐경 여성에 한해 고려되어야 한다.

3. 개정된 금기증

1) 임신 혹은 임신이 의심되는 경우

2) 진단되지 않는 비정상 질출혈

3) 유방암 혹은 유방암이 의심되거나, 유방암의 병력

4) 에스트로겐 의존성 종양 혹은 에스트로겐 의존성 종양이 의심되는 경우

5) 활동성 심부정맥혈전, 폐색전 혹은 이러한 병력

6) 활동성 혹은 최근의 혈전 색전증(중풍 혹은 심근경색)

7) 약에 대한 과민성

폐경과 저용량 여성호르몬

WHI 연구 이후 여성호르몬요법에 대한 새로운 지침이 발표되고 있다. 이들 내용 중에서 가장 중요한 것이 바로 여성호르몬 용량을 가능한 적게, 또한 가능한 최단기간의 사용이라 하겠다.

여성호르몬 용량을 가능한 적게 사용해야 하는 이론적 근거는 3가지로 요약된다.

1) 장기간의 호르몬 요법의 순응도(adherence)는 매우 낮고,

2) 호르몬 투여 용량의 증가에 따라 위험성과 부작용이 증가하며

3) 골밀도 감소의 예방효과를 위한 최소용량이 명확히 밝혀져 있지 않다.

이미 여러 연구에서 여성호르몬의 용량을 적게 사용한 경우에도 폐경 증상 및 증후에 효과가 있으며 부작용은 더 적게 나타났다고 보고되어있다. 따라서 “저용량 여성호르몬 요법”이 폐경 또는 골다공증 치료의 새로운 요법으로 제시되고 있다. 뿐만 아니라 저용량보다 더 적은 “초저용량”을 사용한 ULTRA와 CHOICE 두 연구 결과 효과가 있음이 보고되어 향후의 여성호르몬 요법은 초저용량 호르몬 사용을 권장한다.

결 론

여성호르몬 결핍에 따른 여러 증상들이 폐경 후 여성에서 나

타나며, 이에 따라 감소된 여성호르몬을 보충하는 것이 갱년기 호르몬 투여의 근본 개념이다. 최근의 연구 결과는 호르몬 투여에 따른 부작용 증가를 나타내어 여성호르몬 투여 및 사용이 제한되어 있다. 따라서 호르몬요법은 개인에 맞춰서 잇점과 위험성을 고려하여 치료(individualized therapy)를 하여야 한다. 최근의 개념으로는 이미 밝혀진 최저용량의 사용을 고려해야 할 뿐만 아니라, 가능한 단기간의 사용이 권고된다.

그러나 WHI 연구결과에 대한 새로운 방법으로서의 재해석이 이루어지고 있으며, 따라서 폐경 초기의 여성호르몬 보충 요법은 새롭게 조명되고 중요한 이슈가 될 수 있다.