

여성갱년기 치료의 진단 및 치료

박 셋 별
아주대병원

연수강좌

들어가는 말

폐경(menopause)은 나이가 들면서 자연적으로 또는 수술이나 방사선치료, 화학치료에 의해 영구히 생리주기가 끝나는 것으로, 마지막 생리 이후 12개월 동안 월경이 없는 경우 자연폐경으로 진단한다. 폐경주변기(perimenopause)는 폐경이 행기부터 마지막 월경 후 12개월이 될 때 까지의 기간으로 보통 47세경에 폐경이행기가 시작되고 51세경에 폐경이 되므로 폐경주변기는 4년 정도이다.

폐경주변기에는 난포기가 짧아져 평균 3일 정도 생리주기가 짧아지고, 난포 예비력이 떨어지면서 인히빈(inhibin) 분비가 감소하기 때문에 난포자극호르몬(FSH) 분비가 증가한다. 최종적으로 모든 난포가 소실되면 혈중 에스트로젠 농도가 급격히 떨어지면서 폐경이 된다. 폐경 후 에스트로젠 작용은 에스트론(estrone)에 의한 것으로, 부신이나 난소의 안드로스테네디온(androstenedione)이 말초조직에서 전환되어 생성된다. 폐경 후 난포자극호르몬은 황체호르몬(LH)보다 더 높은 증가를 보이는데, 이는 인히빈 감소와 더불어 에스트로젠에 의한 피드백이 없어지기 때문이다.

본론

1) 기전

폐경기 증상의 기전으로는 호르몬의 변화와 중추신경계에 대한 작용 등이 제시되고 있다. 즉, 폐경주변기에 estradiol, FSH, progesterone, inhibin의 농도에 변화가 오며 생식선 스테로이드 (gonadal steroids)는 기분을 조절하는 신경전달 물질을 조절하거나, 감수성에 변화를 일으키고 또한 스테로이드 수용체는 봉선핵, 편도 및 해마에서 작용함으로써 중추신경 계 활성화에 영향을 미친다. 즉, 폐경주변기에 난소의 난포는 빠른 속도로 상실되며 이는 FSH의 증가와 inhibin의 감소와 상관되고, FSH와 inhibin의 역상관성은 inhibin이 난소의 난포 능력의 예민한 지표이며, FSH 측정은 inhibin에 대한 임상적 평가와 같다. 생식선 스테로이드의 형성과정을 살펴보면, 콜레스테롤에서 테스토스테론, 테스토스테론에서 estradiol이 형성되어 여성호르몬과 남성호르몬 사이에 밀접한 관계가 있음을 알 수 있다. 또한 생식선스테로이드는 시상하부-뇌하수체-부신축의 조절에도 관여한다. 즉, 생식선 스테로이드는 glucocorticoid 수용체, 뇌 CRH (corticotropin-releasing hormone)계, 또는 CRH에 대한 뇌하수체 반응성에 영향을 미침으로써 시상하부 - 뇌하수체 - 부신 (hypothalamic-pituitary -adrenal, 이하 HPA) 축 되먹이 기전에 관여한다.

에스트로겐의 중추신경계에 대한 영향은 다음과 같다. 첫째, 에스트로겐 수용체는 후구 (olfactory bulb), 편도, 해마, 피질, 배측방선 (dorsal raphe), 중뇌 (midbrain), 중심회백질 (central gray matter) 및 소뇌에 분포한다. 에스트로겐 치료는 언어적 정보의 저장시에 하두 정소엽 (inferior parietal lobule)의 활성을 증가시키고, 비언어적 정보의 저장시에 감소시키며, 회상 (retrieval) 과제시에 우측상전두회 (right superior frontal gyrus)의 활성을 증가시키므로, 폐경후 여성에서 치료용량의 에스트로겐은 기억기능의 수행에 관계된 뇌부위의 활성을 변화시킨다. 둘째, 에스트로겐은 아세틸콜린, 세로토닌, 노르아드레날린, gamma-aminobutyric acid(GABA), 내재적 아편, 도파민, glutamate, 단가아민산화효소 등 신경전달물질의 생성과 조절에 관여한다. 폐경주변기 우울증은 에스트로겐에 의한 세로토닌 기능의 조절과 연관된다. 만성적인 에스트로겐 투여는 혈액내 prolactin 농도를 증가시키고, 이는 선조체 도파민 수용체의 밀도를 증가시킨다. 폐경후 여성에서 노르에피네프린 농도는 유의하게 증가하며, 폐경후 여성의 기분과 행동변화는 증가된 imidazoline과 $\alpha 2$ adrenergic receptor 결합 부위에 연관된다. 내재적인 아편양 (endogenous opioid) 활성은 혈중 생식선 스테로이드의 농도와 관계되며, 폐경후 여성에서 없어진 내재적 아편양 활성은 에스트로겐 또는 에스트로겐과 progestin을 같이 투여함으로써 복구될 수 있다.

Progesterone 대사물은 benzodiazepine과 유사한 생리 및 행동 효과를 나타내는 대뇌피질의 주요 억제적 신경전달물질인 GABA의 작용을 증진시키고, estradiol은 glutamate계를 통해서 신경흥분 효과를 나타낸다. 셋째, 에스트로겐은 항산화효과, apoptosis의 조절, 뇌혈류의 증가 및 항염증효과로 신경보호 (neuroprotective) 효과를 지닌다. 에스트로겐은 치매가 있는 폐경후 여성에서 인지퇴행에 대한 보호효과가 있다. 배양된 해마 신경단위는 에스트로겐과 프로세스테론으로 전처리시 glutamate 독성, 당결핍, FeSO₄독성, amyloid- β -peptide 독성에 대해 보호되었으며, 따라서 에스트로겐과 프로세스테론과 같은 스테로이드는 항산화작용이 있고, 테스토스테론과는 달리 흥분독성, 대사성, 산화성 손상에 대한 신경단위의 취약성에 직접적인 영향을 미친다. 마지막으로 에스트로겐은 신경세포의 재생과 성장에 관여한다. 에스트로겐은 신경보호 작용이 있으며, 에스트로겐과 프로세스테론의 주기적 변동은 스트레스에 대한 반응을 항진시킨다.

2) 임상소견

폐경 증상은 폐경주변기부터 나타날 수 있으며 특히 폐경 직후 심하다. 안면 홍조, 수면 중 발한, 불규칙한 자궁출혈, 질 건조 등은 확실히 폐경과 연관이 있고, 일부 여성에서 나타나는 수면장애도 폐경과 연관이 있는 것으로 알려져 있다. 폐경 증상은 내분비 변화뿐 아니라 노화, 역할의 과부하, 스트레스, 건강 상태나 정서 변화, 문화적 요인에 의해서도 영향을 받으며, 증상의 심한 정도, 빈도, 기간, 삶의 질에 미치는 영향도 개인에 따라 다양한 차이를 보인다.

폐경과 동반하여 나타나는 비교적 흔한 증상에는 기분 변화, 과민성, 우울, 관절이나 근육통증, 무력감, 그리고 자신감, 의욕, 기억력, 집중력 저하 등이 있다. 폐경 이후 기분 저하에 영향을 줄 수 있는 요인에는 우울증, 월경전 증후군의 과거병력, 자궁절제, 정신사회적 스트레스 요인, 폐경에 대한 부정적인 생각, 운동을 하지 않거나 흡연을 하는 것과 같이 건강하지 못한 생활습관이 있다.

인체가 신체적 또는 정신적 스트레스를 받으면 내분비기관인 부신에서 코티졸 호르몬을 분비해 이를 극복하도록 돕는데, 지속적인 스트레스에 대한 스트레스 반응이 신체의 적응력을 초과하게 되면 부신포로몬의 분비가 감소하게 되고 이로 인해 생기는 여러가지 증상군을 부신포로라고 한다. 부신포로는 오랜 기간 육체적 노동이나 정신적 스트레스에 강하게 시달린 사람에게 잘 나타나기 때문에 여성호르몬의 분비가 급격하게 저하되는 폐경기 여성들에서 흔히 나타난다. 스트레스를 받게 되면 일단 우리 몸은 생존하기 위해 부신에서 코티졸 합성 위주의 pathway 과정이 활성화되어 상대적으로 DHEA 및 다른 성호르몬들의 합성 과정이 줄어들게 된다

3) 검사

기본적으로 전체혈구계산(CBC)과 소변검사, 지질검사를 포함한 생화학 검사를 하며, 필요한 경우 갑상선 자극호르몬을 포함하여 검사한다. 평균 폐경 나이 이전에 생리가 없어졌거나 자궁절제를 하여 폐경 여부를 확인할 수 없는 경우는 혈중 난포 자극호르몬과 에스트라디올 농도를 측정하여 확인할 수 있다. 40세 전에 갑자기 월경이 중단되고 임신이 아니라면 난포자극호르몬과 프로락틴, 갑상선 자극호르몬을 함께 측정하여 조기 난소부전, 프로락틴분비 선종, 갑상선기능장애에 대한 평가를 한다. 영상검사로는 유방 X-선 검사를 하고 골다공증 위험 요인이 있다면 골밀도 검사를 한다. 원인을 모르는 부정출혈이 있거나, 부인과 진찰에서 질환이 의심되는 경우는 질 초음파 검사를 한다.

4) 치료

치료에 앞서 호소하는 증상이 폐경과 관련된 것인지 정확하게 평가할 필요가 있다. 폐경이 되더라도 개인에 따라 증상이나 심한 정도가 매우 다양하므로 치료도 개인의 선호도와 독특한 요구에 맞추어 개별화할 필요가 있다. 약물 처방을 할 때에는 효과와 더불어 부작용과 안전성을 고려하는 것이 필수이다.

호르몬치료에 사용하는 에스트로젠은 경구, 경피, 경질로 투여할 수 있으며, 경구제를 가장 많이 사용하고 있다. 에스트로젠 표준 용량은 1일 CEE 0.625 mg, 이스트라디올 1-2 mg, 경피 에스트라디올 50 µg이다. 표준 용량보다 적은 양을 사용하는 저용량 치료는 유방 통증이나 질 출혈의 위험이 낮다. 저용량 치료에 해당하는 에스트로젠 용량은 상용량의 1/2, 초저용량 치료는 상용량의 1/4이다. 자궁이 있는 여성은 자궁내막증식증이나 자궁내막암 예방을 위하여 반드시 프로게스테론과 함께 병합투여를 해야 한다. 프로게스테론은 한 달 중 10-14일간만 투여(병합주기요법)하거나 매일 투여(병합지속요법)하며, 저용량을 사용할 때는 병합지속요법으로 한다. 병합주기요법을 하면 대부분 여성에서 주기적으로 쇠퇴성출혈이 있으며, 병합지속요법을 하면 무월경 상태가 된다. 투여 용량은 증상을 완화하는데 필요한 최소용량을 사용한다. 호르몬치료를 하는 동안은 매년 정기적으로 치료 효과와 발생 가능한 부작용을 평가하고 환자와 상의하여 치료의 지속 여부를 결정한다.

티볼론은 합성 스테로이드로 조직에 따라 대사나 효소 조절, 수용체에 대한 결합이나 활성이 다르기 때문에 선택적 조직 에스트로젠 활성조절제 (selective tissue estrogenic activity regulator, STEAR)로 분류된다. 티볼론은 경구로 복용하면 에스트로젠 대사물인 3α-OH 티볼론과 3β-OH 티볼론, 프로게스테론과 안드로젠 대사물인 δ4-이성질체로 전환된다. 이러한 대사 물질은 각 수용체를 통해 뼈와 질에서는 에스트로젠 효과를, 자궁내막에서는 프로게스테론 효과를, 간과 뇌에서는 안드로젠 효과를 나타내어 자궁내막을 자극하지 않으면서도 폐경 증상을 완화하고 뼈 소실을 예방하며, 특히 기분장애와 성기능장애에 긍정적인 효과를 나타낸다.

선택적 에스트로젠 수용체 조절제 (selective estrogen receptor modulator, SERM)은 합성 화합물로 다양한 목표 조직에서 에스트로젠 수용체를 자극하거나 억제하는 작용을 한다. 유방암 치료와 예방에 사용하는 tamoxifen, 골다공증 치료에 사용하는 bazedoxifene, 폐경 여성의 유방암 예방과 골다공증 치료 및 예방에 사용하는 raloxifene은 모두 SERM에 속하는 약물들이다. 이들 약물은 각각 고유의 작용을 가지며 혈관운동 증상이나 비뇨생식기 위축 증상에는 효과가 없다. 2013년 성교통증 치료제로 FDA 승인을 받은 ospemifene (osphena®)은 자궁내막을 자극하지 않으면서 질 위축증상에 효과적인 SERM 제제로 무작위 대조군 연구에서 1일 60 mg을 투여하였을 때 질 위축 증상과 이로 인한 중등도 이상의 성교통증을 현저히 개선시킨 것으로 나타났다. 바제독시펜은 유럽과 일본에서 골절 위험이 높은 폐경 후 골다공증 치료에 사용할 수 있도록 승인된 약물이지만, 자궁내막에 대한 안전성이 매우 뛰어나 CEE과 함께 tissue

selective estrogen complex (TSEC)으로도 사용하고 있다. 바제독시펜/CEE (20mg/0.45mg)은 혈관운동장애를 포함한 폐경 증상을 완화하고 골밀도와 골표지자를 개선시키는 효과를 보여 2013년 골다공증 예방과 폐경 증상 치료제로 FDA 승인을 받았고 국내에서도 Duavive®가 판매되고 있다.

생물학적 동등 호르몬 (bioidentical hormone)은 에스트라디올, 에스트론, 에스트리올과 화학적으로 유사하거나 구조적으로 동일하며, 식물로부터 합성한다고 하여 천연 호르몬 (natural hormone)으로 부르기도 한다. 생물학적 동등 호르몬은 프로제스테론이나 테스토스테론, DHEA, 치록신, 성장호르몬, 멜라토닌과 복합 조제하여 생물학적 동등 혼합물 (bioidentical compounds)로 만들기도 한다.

비호르몬 치료(non-hormonal treatment)로 사용되는 약제로는 Gabapentin (300mg/day, 600mg/night), venlafaxine, desvenlafaxine, fluoxetine, paroxetine, citalopram은 안면홍조를 감소시키는 효과를 보였다. 비호르몬 약물의 안면홍조 개선 효과는 약 50-60%로 에스트로젠에 비해서는 떨어지지만 호르몬치료를 기피하는 여성 중 상당수는 받아들일 수 있는 수준이라고 할 수 있다.

안면홍조 완화를 위해 사용하는 비처방 치료 (Non-prescribe therapies)로 에스트라디올과 구조적으로 비슷한 phytoestrogen은 에스트로젠 수용체에 결합하여 약한 에스트로젠 작용을 하는 물질로 식물에서 추출하며, 콩이나 콩 제품, 레드클로바에 풍부한 isoflavone, genistein, diadzein 등이 여기에 속한다.

승마(black cohosh, Cimicifuga racemosa)는 독일에서 폐경 증상의 치료에 대해 인준받았으며 국내의 단기간 임상연구에서도 열성홍조의 유의한 감소효과를 보였다. 실험적으로는 승마가 자궁과 뇌하수체의 에스트로젠 수용체에는 결합하지만 유방세포의 에스트로젠 수용체에는 작용하지 않아 유방암 환자에서도 안전하게 사용될 수 있을 것이다.

태반제제는 여성갱년기 장애와 피로 개선에 효과가 있는 것으로 연구 보고되어 피로증상을 호소하는 여성갱년기 환자에서 효과적인 대체요법이 될 수 있다. 당귀, 인삼, 감초 등은 한약재에서 흔히 쓰이는 약제로서 폐경 증상을 치료하는 데에 처방되고 있다. 달맞이꽃 종자유도 폐경 증상을 호전시킨다고 알려져 있다. 비타민 E를 일일 용량 800IU로 복용하는 것도 또 다른 열성 홍조의 치료방법일 수 있으나 아직까지 임상적 연구 결과는 정립되어 있지 않다. 은행잎 엑기스 추출물과 마그네슘, 아연 등의 미네랄 및 산화스트레스를 줄여줄 수 있는 영양보조요법 등도 도움이 될 수 있다.

COX-2 억제제와 항염증 기능을 가진 제제들 가운데에는 오메가 3 지방산, curcumin, hops, beswellia, rosemary 등이 있다. Curcumin은 glutathione을 증가시키고 Glutathione-S-transferase (GST)를 유도한다. Vitex agnus-castus는 폐경 전 여성에서 에스트로젠/프로제스테론 균형에 도움이 될 수 있다. Silymarin은 간해독 과정을 향상시킨다. Green tea extract와 quercetin은 Catechol-O-methyltransferase (COMT)결핍된 환자에서 피해야 하지만 그렇지 않으면 도움이 될 수 있다. Amino acid supplements는 특히 단백질 섭취나 흡수가 부족한 환자에서 phase II 해독과정, 항산화 과정 그리고 뇌기능을 향상시킨다. Activated folic acid, B6 그리고 B12는 메틸군의 이용을 향상시킨다. S-adenosyl-methionine (S-AdoMet)는 COMT의 기질을 제공한다.

옷을 겹쳐 입어 체온을 낮추거나 선풍기를 이용하는 방법, 차가운 음식이나 음료를 마시는 방법, 카페인과 알코올 피하기, 운동, 체중 감량, 금연 등 생활양식이나 습관을 바꾸거나, 명상, 호흡요법, 바이오피드백, 마사지, 반사요법과 같은 이완요법은 치료에 따른 해 없이 폐경 증상 및 피로 증상을 완화하는데, 일부 도움이 될 수 있다.

끝맺는 말

치료에 앞서 호소하는 증상이 폐경과 관련된 것인지 정확하게 평가할 필요가 있다. 폐경이 되더라도 개인에 따라 증상이나 심한 정도가 매우 다양하므로 치료도 개인의 선호도와 독특한 요구에 맞추어 개별화할 필요가 있다. 약물 처방을 할 때에는 효과와 더불어 부작용과 안전성을 고려하는 것이 필수이다.

폐경은 모든 여성이 경험하는 정상적인 과정이지만 이와 더불어 경험하는 증상이나 정도는 개인에 따라 매우 다를 수 있다. 또한 폐경은 혈관운동 증상과 비노생식기위축 증상뿐 아니라 피로 증상, 심혈관 질환, 골다공증, 인지기능 저하의 발생 위험이 증가하는 것과도 관련이 있다.

폐경 증상을 치료하는데 있어 호르몬치료가 탁월한 효과가 있다는 것에는 이의가 없으나 장기간 지속하기 어렵고 치료에 따르는 위험이 이득보다 높을 수 있다는 단점이 있다. 따라서 호르몬치료를 할 때에는 환자에게 이득과 위험에 대한 정보를 주고 치료에 대한 동의를 받아야 하며, 증상의 심한 정도와 나이를 고려하여 처방의 종류와 용량을 개별화해야 한다.

참고문헌

1. Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P
2. Rebar RW, Sherman S, Sluss PM, de Villiers TJ; STRAW + 10 Collaborative Group. J Clin Endocrinol Metab. 2012; Apr, 97(4):1159-68.
3. 대한가정의학회. 가정의학 제4판 개정증보판. 의학출판사. 2015.
4. 전진숙. 생식정신의학: 폐경주변기 및 폐경기. 신경정신의학 2003; 42(1): 46-53.
5. Morris TR. Adrenal Fatigue & Adrenal Insufficiency.
<https://trmmorrisnd.com/2017/03/15/adrenal-fatigue/>
6. 안영우. 만성적인 스트레스로 인한 부신고갈과 피로현상. 대한의사협회지. 2011; 54(1): 81-87.
7. 한국보건의료연구원. 태반주사의 유효성 및 안전성에 관한 의료기술평가. 2009.
8. 대한기능의학회. 기능의학. 범문에듀케이션. 2017.