

한국 폐경 여성에서 경피 에스트로겐 겔 치료의 효과

최동석 · 이동윤 · 윤병구

성균관대학교 의과대학 산부인과학교실

Effects of Transdermal Estrogen Gel in Postmenopausal Korean Women

Dong-Seok Choi, M.D., Dong-Yun Lee, M.D., Byung-Koo Yoon, M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Objectives: To evaluate the effects of transdermal estrogen gel on postmenopausal Korean women.

Methods: In this retrospective study, 49 healthy postmenopausal women were treated with transdermal gel (0.1%, 1.5 mg/day +/- progestogen) for 1 year. After 3 months of transdermal hormone therapy (HT), deviations from baseline of the global index for menopausal symptoms and the frequency of side effects were evaluated. Anthropometric factors including weight, body mass index, waist circumference, and metabolic parameters (such as serum cholesterol, lipoprotein(a), fasting glucose, fibrinogen, C-reactive protein, and deoxypyridinoline levels) were measured at baseline and after three, six, and twelve months of HT. In addition, bone mineral density was also measured at the lumbar spine and femoral neck at baseline and after six and twelve months of HT. Differences between baseline values and subsequent post-HT measurements were compared.

Results: After 3 months of transdermal HT, the global index for menopausal symptoms decreased significantly ($P < 0.001$). Side effects within 3 months included problems related to the breast, which were most common (32.1%), followed by headache (17.8%) and skin irritation (14.3%). Anthropometric factors did not change after HT, however, metabolic parameters creased significantly. There was a notable increase in bone mineral density at the lumbar spinebut not at the femoral neck.

Conclusion: Transdermal gel HT improves menopausal symptoms and metabolic parameters in postmenopausal Korean women and increases bone mineral density at the lumbar spine.

Key Words: Administration cutaneous, Hormone replacement therapy, Menopause

폐경 여성은 난소의 여성 호르몬 생성이 감소하여 다양한 증상이 발생하는데, 초기 증상으로 열성홍조, 발한, 수면장애 및 관절통 등이 있으며, 시간이 경과하면서 비노생식기의 위축에 의한 증상인 요실금, 배뇨장애 및 성교통이 나타나고, 장기적으로 골다공증, 심혈관계 질환 및 치매 등의 발생 위험이 증가한다. 호르몬 치료 시 이러한 증상 완화 및 질환 발생 위험 감소 등의 효과가 잘 알려져 있음에도 불구하고, 부작용 발생에 대한 우려로 인해 많은 여성들이 호르

몬 치료를 기피하고 있는 상황이다.

이에 따라 부작용을 줄일 수 있는 호르몬 치료 방법에 대한 관심이 증대되고 있으며, 현재 패치 및 겔 형태의 비경구 에스트로겐이 이러한 목적으로 사용되고 있다. 경구로 투여된 에스트로겐은 위장관에서 흡수된 후 간에서 대사되어 혈액 내로 이동하여 작용하는데, 위장관 흡수 및 간에서의 대사 과정 중 생체이용률 (bioavailability)이 감소한다. 이를 보완하기 위해 투여 용량을 증가시키게 되면 간에서의 대사를

Received: January 17, 2012 Revised: January 20, 2012 Accepted: January 20, 2012

Address for Correspondence: Byung-Koo Yoon, Department of Obstetrics and Gynecology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 50 Irwon-dong, Gangnam-gu, Seoul 135-710, Korea
Tel: +82-2-3410-3519, Fax: +82-2-3410-0630, E-mail: bkyoon@skku.edu

Copyright © 2012 by The Korean Society of Menopause

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>).

통해 생성되는 부산물의 양이 증가하므로 부작용의 발생 위험이 증가할 위험성이 있다. 반면, 경피로 투여된 에스트로겐은 피부를 통한 단순 확산 과정을 통해 바로 혈류로 유입되므로 간에 대한 작용을 피하고 치료 효과를 높일 수 있는 것으로 생각되는데,^{1,2} 기존 연구들에서도 경구 에스트로겐 제제와 비교하여 심혈관 질환 및 정맥 혈전증의 위험이 낮다는 결과가 보고된 바 있다.^{3~7}

하지만, 이와 같은 장점에도 불구하고 우리 나라에서의 경피 에스트로겐 사용은 여전히 제한적이며, 경피 에스트로겐 사용과 관련된 국내 연구 결과 역시 매우 부족한 상황이다. 이에 우리는 한국 폐경 여성에서 경피 에스트로겐인 겔을 이용한 호르몬 치료의 효과를 평가하기 위해 본 연구를 시행하였다.

연구대상 및 방법

본 연구는 후향적 연구로서 삼성서울병원 산부인과 폐경 클리닉에서 호르몬 치료를 받은 건강한 폐경 여성 49명을 연구 대상으로 포함하였다. 폐경은 무월경 기간이 1년 이상이거나 혈중 난포자극호르몬 수치가 40 IU/L 이상인 경우로 정의하였다. 호르몬 치료를 위해 에스트로겐 치료로 0.1% 겔 (Estreva, Theramax, Monaco)을 사용하였으며, 표준 용량인 1.5 mg을 하루 1번, 1년 동안 전완부에 도포하였다. 자궁이 있는 여성 (n = 33)의 경우 황체호르몬을 함께 사용하였다. 경피 호르몬 치료를 시작하는 시점에 이미 다른 호르몬을 사용 중인 경우 및 호르몬 치료를 중단한 후 6개월 이상 경과하지 않은 경우, 연구 기간 중 투여 경로를 변경한 경우, 골밀도 또는 다른 대사 지표에 영향을 줄 수 있는 질

환을 가지고 있거나 약물을 복용하고 있는 경우는 연구 대상에서 제외하였다.

증상 호전 효과를 판단하기 위해 치료 전 및 치료 3개월 후 폐경 증상의 변화를 평가하여 비교하였다. 평가에 포함된 증상은 안면홍조, 불면, 신경과민, 야간발한, 우울감, 건망증, 집중력부족, 쇠약, 두통, 성교통, 심계항진, 요통, 그리고 관절통으로 정도에 따라 0-4까지 5단계로 중등도 (severity)를 평가하여 Balt-Kupperman 지표⁸를 참고하여 산출한 환산 지수 (conversion factor)를 곱하여 더한 값으로 global score를 산출하여 paired t-test를 이용하여 비교하였다. 또한 치료 중 발생한 부작용의 종류 및 빈도를 조사하였다. 이와 함께 치료 시작 전과 치료 시작 3, 6, 12개월 후 체중, 체질량지수, 복부 둘레, 수축기 및 이완기 혈압과 혈중 콜레스테롤, lipoprotein(a), fibrinogen, 공복혈당, C-반응성 단백질 및 deoxypyridinoline 농도를 측정하였고, 이중 에너지 방사선 흡수법 (Delphi W, Hologic, USA)을 사용하여 요추 및 대퇴 경부의 골밀도를 치료 시작 전과 치료 시작 6, 12개월 후 측정하였다. 측정된 결과는 repeated measure analysis of variance를 이용하여 각 시점에서 통계적 차이가 있는지 분석하였다.

결 과

연구에 포함된 환자들의 특성은 Table 1과 같다. 대상군 연령은 평균 53.4세였고, 평균 폐경 연령은 49.1세로, 평균 폐경 후 기간은 4.5년이였다. 자연 폐경인 경우가 67.3%, 수술적 폐경인 경우가 32.7%였다.

Table 1. Baseline characteristics of the study subjects

	n = 49
Age (yr)	53.4 ± 3.9
Age at menopause (yr)	49.1 ± 3.7
Years since menopause (yr)	4.5 ± 4.6
Age at menarche (yr)	15.4 ± 1.5
Body mass index (kg/m ²)	22.6 ± 3.0
Type of menopause	
Natural	67.3%
Surgical	32.7%

Data are presented as mean ± SD or %

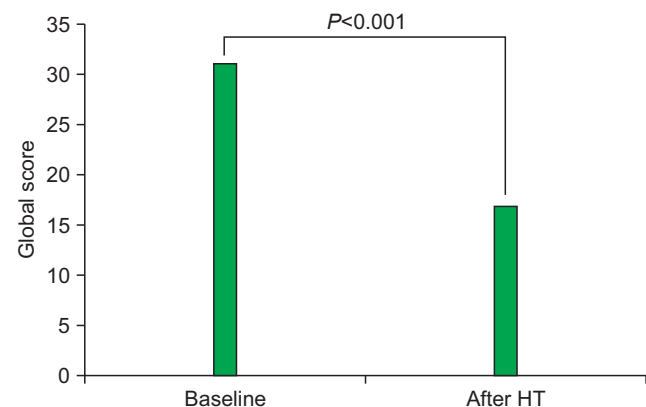


Fig. 1. Change of global score after 3 months of transdermal hormone therapy (HT). Paired t-test shows that global score decreases significantly after HT.

경피 호르몬 치료를 3개월 동안 시행한 후 global score로 평가한 폐경 증상은 치료 전과 비교하여 유의하게 감소하였다 (31.1 ± 11.8 vs. 16.9 ± 10.7 ; $P < 0.001$, Fig. 1). 한편, 치료 시작 후 3개월 동안 발생한 부작용을 살펴보았을 때, 크기 증가, 자극, 또는 통증과 같이 유방과 관련된 증상의 발생 빈도가 가장 높았으며 (32.1%), 두통 (17.8%) 및 도포로 인한 피부 자극을 경험한 경우 (14.3%) 등이 비교적 흔하게 나타났다. 이 밖에 탈모, 체중증가, 소화불량, 흉부의 불편감, 현기증, 구역, 질 분비물 증가 등의 부작용이 낮은 빈도로 관찰되었다. 조사된 부작용들은 기존에 호르몬 치료와의 연관성이 잘 알려진 것들로서, 대부분 특별한 조치 없이 소실되었다.

1년의 치료 기간 동안 신체 계측, 대사 지표, 그리고 골밀도의 변화를 분석하였을 때, 체중, 허리둘레, 체질량 지수

및 혈압은 모두 치료 기간 중 변화가 없었다. 반면, 혈중 총 콜레스테롤 농도는 치료 전에 비해 치료 12개월 후 유의하게 감소하였으며 ($P = 0.024$, Fig. 2A), 저밀도 지단백 역시 치료 3개월 이후 유의한 감소가 있었다 (Fig. 2B). 반면, 중성 지방, 고밀도 지단백, lipoprotein(a), fibrinogen, 그리고 C-반응성 단백질은 호르몬 치료에 의한 변화가 없었다. 공복 혈당은 치료 전과 비교하여 치료 3개월 ($P = 0.007$), 6개월 ($P = 0.001$), 그리고 12개월 ($P = 0.014$) 후 모두 유의하게 감소하였으며 (Fig. 2C), 골흡수 표지자인 deoxypyridinoline도 역시 치료 전과 비교하여 6개월 후 유의한 감소가 나타났다 ($P = 0.001$, Fig. 2D). 한편, 요추 골밀도는 치료 전에 비해 6개월 ($P = 0.042$) 및 12개월 ($P = 0.01$) 후 유의하게 증가하였으나, 대퇴 경부 골밀도는 호르몬 치료에 따른 변화가 없었다 (Fig. 3).

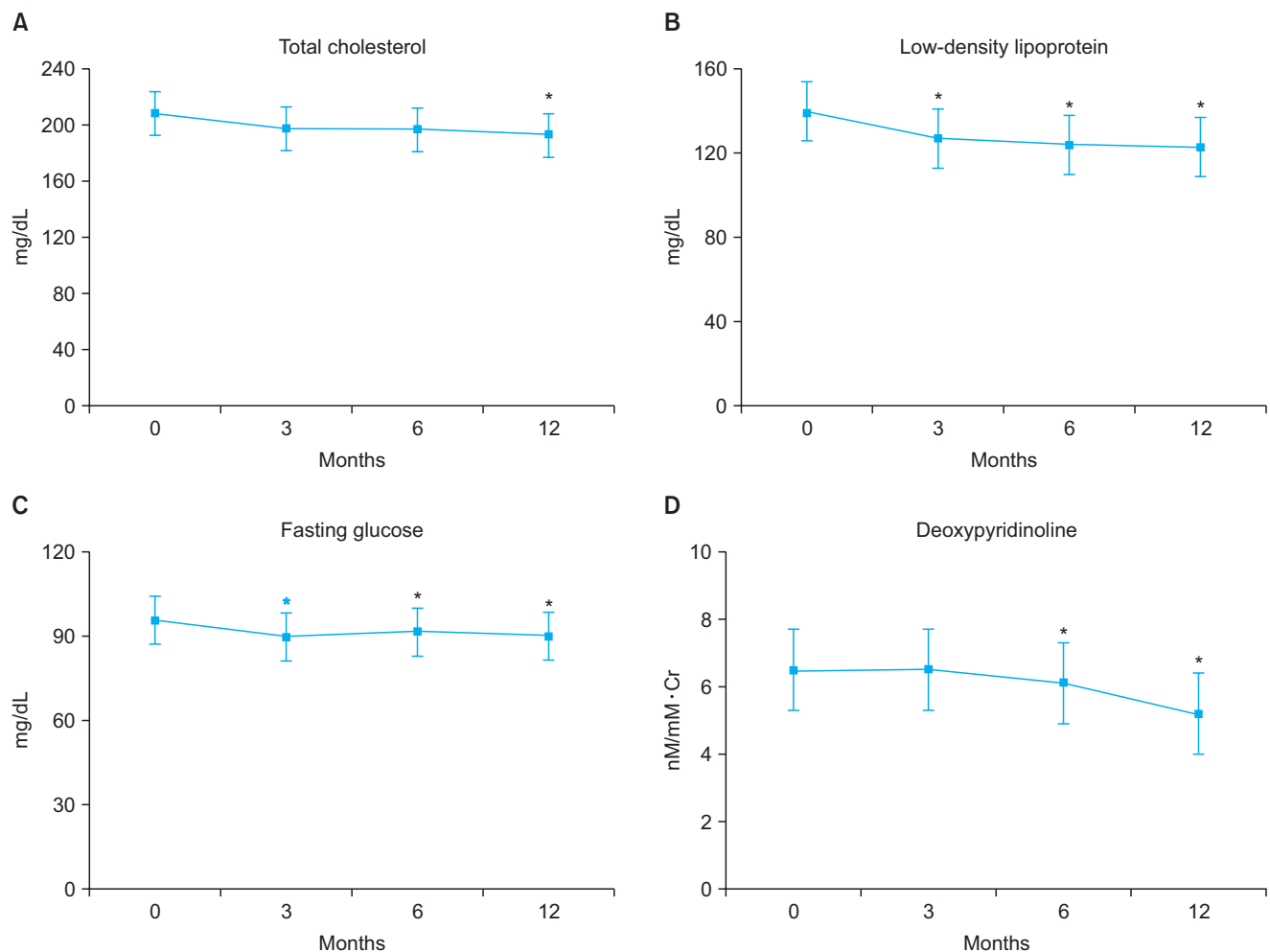


Fig. 2. Changes of metabolic parameters after transdermal hormone therapy. (A) total cholesterol, (B) low-density lipoprotein, (C) fasting glucose, (D) deoxypyridinoline. * $P < 0.05$ by repeated measures analysis of variance compared with the baseline value.

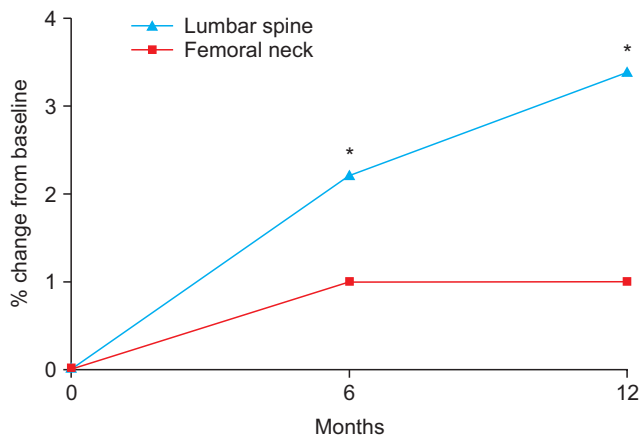


Fig. 3. Percent changes of bone mineral density from baseline after transdermal hormone therapy. * $P < 0.05$ by repeated measures analysis of variance compared with the baseline value.

고찰

평균 수명이 지속적으로 증가하면서 여성은 인생의 1/3 이상을 폐경 상태로 지내게 되었다. 이에 따라 건강한 노년을 위한 노력의 일환으로 호르몬 치료의 중요성이 증가하고 있는 상황이다. 경구 에스트로겐 제제는 현재 가장 흔하게 사용되고 있는 제형이나, 위장관 흡수 및 간에서의 대사 과정에서 부작용 발생 가능성, 생체이용률의 감소, 그리고 부산물들의 생성 등으로 사용자에게 부작용을 일으킬 수 있다.¹ 반면 경피 에스트로겐은 투여 후 피부를 통한 수동 확산을 통해 혈액으로 유입되므로 상대적으로 낮은 용량으로 효과적인 치료가 가능하여 경구에 비해 부작용의 발생 가능성이 적다.² 본 연구에서는 경피 에스트로겐인 패치와 겔 중 특히 겔을 사용하였는데, 일반적으로 패치 형태가 흔하게 사용되고 있지만,^{9,10} 지속적인 기술 향상에도 불구하고 국소적인 피부 자극, 부작과 관련된 여러 문제 등으로 일부 환자에서는 여전히 사용에 제한이 있다. 겔은 지속적인 부작이 없이 간단하게 도포가 가능하다는 장점이 있는 반면, 증상의 개선 및 골밀도 증가와 같은 효과 측면에서는 패치와 차이가 없다고 알려져 있으므로,⁹ 순응도의 향상이 가능한 치료 방법으로 기대된다.¹¹

본 연구에서 관찰된 경피 에스트로겐의 폐경 증상 완화 효과는 Archer¹²이 200여 명의 폐경 여성을 대상으로 겔의 혈관 운동성 증상 조절 효과를 위약과 비교한 무작위 연구 결과와 일치하는데, 기존 연구들에서 경피 에스트로겐은 경구 에스트로겐과 유사한 정도로 증상을 호전시키는 것으로

보고되었으며, 이러한 효과는 다양한 종류의 프로게스테론 제제를 병합하여 사용하는 경우에도 잘 유지된다.¹³

일반적으로 경구 에스트로겐 투여는 고밀도 지단백을 증가시키고, 저밀도 지단백을 감소시켜 지질 대사에 유익한 영향을 주는 것으로 알려져 있으나, 중성 지방의 혈중 농도를 상승시킬 수 있다. 이와는 대조적으로 경피 에스트로겐은 중성 지방에는 영향을 미치지 않거나 오히려 농도를 감소시키는 반면, 고밀도 및 저밀도 지단백에 대한 영향은 상대적으로 적다.^{9,14} 본 연구에서 경피 에스트로겐 치료시 중성 지방 농도에는 변화가 없었던 반면 저밀도 지단백의 농도는 치료 초기부터 유의하게 감소하였으며, 이러한 결과는 기존의 국내 연구 결과와 일치하는 소견이다.^{15,16} 비록 중성 지방의 농도가 감소하지는 않았으나, 농도 감소 이외에도 산화에 저항성이 있는 보다 큰 입자의 저밀도 지단백을 생성하여 항산화 효과를 나타내는 점과 혈당 및 인슐린 등에 대한 부정적인 효과가 없다는 점을 고려할 때,¹⁷⁻¹⁹ 심혈관계에 대한 보다 안전한 치료 제형으로서의 역할이 기대된다.

본 연구에서는 경피 에스트로겐 투여가 골에 대한 유익한 효과를 나타내었는데, 골흡수 표지자인 deoxypyridinoline이 감소하고, 골재형성 상태를 반영하는 척추 골밀도가 증가하였다. 기존 연구 역시 경피 에스트로겐 치료가 경구와 마찬가지로 deoxypyridinoline 농도를 감소시키고,¹⁶ 골밀도를 증가시키는 효과가 있음을 보고하였는데,^{15,20} 특히 흡연자에서는 경구에 비해 보다 높은 효과를 기대해 볼 수 있다.²¹

본 연구는 경피 에스트로겐의 사용이 활발하지 않은 한국 폐경 여성에 대한 경피 에스트로겐 투여의 효과를 분석하였다는 장점이 있으나, 후향적 연구로서 대상자 수가 적은 점, 그리고 경구 에스트로겐과 효과를 비교하지 못하였다는 제한점이 있다. 향후 이를 보완한 보다 큰 규모의 전향적 연구를 통해 한국 여성에서의 사용 효과에 대한 보다 명확한 정보를 얻을 수 있을 것으로 기대된다.

요약하면, 경피 에스트로겐을 이용한 호르몬 치료는 한국 폐경 여성에서 폐경 증상을 호전시키고, 지질 및 당 대사, 그리고 골에 대해 유익한 영향을 준다. Womens' Health Initiative (WHI) 연구 이후 호르몬 치료가 급격하게 감소한 미국에서도 경피 호르몬 치료를 시행하는 여성의 숫자는 감소하지 않았다는 점²²은 경피 에스트로겐이 기존의 경구 에스트로겐 투여의 대안으로 고려될 수 있음을 시사하는 소견이다. 우리 나라의 경우 경피 에스트로겐의 사용이 매우 미미한 상황으로, 여러 장점을 고려할 때 향후 보다 적극적인 사용이 필요할 것으로 사료된다.

감사의 글

본 연구는 삼성서울병원 임상연구비 (PH01095291 & PH01095581)의 지원으로 시행되었음.

참고문헌

- Karjalainen A, Heikkinen J, Savolainen MJ, Bäckström AC, Salinto M, Kesaniemi YA. Metabolic changes induced by peroral oestrogen and transdermal oestradiol gel therapy. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104 Suppl 16: 38–43.
- Järvinen A, Bäckström A, Elfström C, Viitanen A. Comparative absorption and variability in absorption of estradiol from a transdermal gel and a novel matrix-type transdermal patch. *Maturitas* 2001; 38: 189–96.
- Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet* 2003; 362: 428–32.
- Kroon UB, Tengborn L, Rita H, Bäckström AC. The effects of transdermal oestradiol and oral progestogens on haemostasis variables. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104 Suppl 16: 32–7.
- Crook D. The metabolic consequences of treating postmenopausal women with non-oral hormone replacement therapy. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104 Suppl 16: 4–13.
- Vehkavaara S, Hakala-Ala-Pietilä T, Virkamäki A, Bergholm R, Ehnholm C, Hovatta O, et al. Differential effects of oral and transdermal estrogen replacement therapy on endothelial function in postmenopausal women. *Circulation* 2000; 102: 2687–93.
- Haines CJ, Chung TK, Masarei JR, Tomlinson B, Lau JT. The effect of percutaneous oestrogen replacement therapy on Lp(a) and other lipoproteins. *Maturitas* 1995; 22: 219–25.
- Blatt MH, Wiesbader H, Kupperman HS. Vitamin E and climacteric syndrome: failure of effective control as measured by menopausal index. *AMA Arch Intern Med* 1953; 91: 792–9.
- Samsioe G. Transdermal hormone therapy: gels and patches. *Climacteric* 2004; 7: 347–56.
- Hirvonen E, Cacciatore B, Wahlström T, Rita H, Wilén-Rosenqvist G. Effects of transdermal oestrogen therapy in postmenopausal women: a comparative study of an oestradiol gel and an oestradiol delivering patch. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104 Suppl 16: 26–31.
- Sentrakul P, Chompootaweep S, Sintupak S, Tasanapradit P, Tunsaringkarn K, Dusitsin N. Adverse skin reactions to transdermal oestradiol in tropical climate. A comparative study of skin tolerance after using oestradiol patch and gel in Thai postmenopausal women. *Maturitas* 1991; 13: 151–4.
- Archer DF. Percutaneous 17beta-estradiol gel for the treatment of vasomotor symptoms in postmenopausal women. *Menopause* 2003; 10: 516–21.
- Suvanto-Luukkonen E, Sundström H, Penttinen J, Läärä E, Pramila S, Kauppila A. Percutaneous estradiol gel with an intrauterine levonorgestrel releasing device or natural progesterone in hormone replacement therapy. *Maturitas* 1997; 26: 211–7.
- Kopper NW, Gudeman J, Thompson DJ. Transdermal hormone therapy in postmenopausal women: a review of metabolic effects and drug delivery technologies. *Drug Des Devel Ther* 2009; 2: 193–202.
- Chung HY, Choi KH, Lee CU, Kim HS, Yim CH, Han KO, et al. Effect of transdermal estrogen gel combined with oral progestogen replacement therapy in Korean postmenopausal women. *J Korean Soc Menopause* 2001; 7: 47–53.
- Choi YM, Park SY, Koo SY, Lee HS, Suh CS, Kim SH, et al. The clinical efficacy of transdermal estrogen[estradiol] in the treatment of postmenopausal symptoms. *Korean J Obstet Gynecol* 1999; 42: 745–51.
- Wakatsuki A, Okatani Y, Ikenoue N, Fukaya T. Different effects of oral conjugated equine estrogen and transdermal estrogen replacement therapy on size and oxidative susceptibility of low-density lipoprotein particles in postmenopausal women. *Circulation* 2002; 106: 1771–6.
- Karjalainen A, Paassilta M, Heikkinen J, Bäckström AC, Savolainen M, Kesaniemi YA. Effects of peroral and transdermal oestrogen replacement therapy on glucose and insulin metabolism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 54: 165–73.
- O'Sullivan AJ, Ho KK. A comparison of the effects of oral and transdermal estrogen replacement on insulin sensitivity in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1783–8.
- Palacios S, Menéndez C, Jurado AR, Vargas JC. Effects of percutaneous oestradiol versus oral oestrogens on bone density. *Maturitas* 1994; 20: 209–13.
- Jensen J, Christiansen C. Effects of smoking on serum lipoproteins and bone mineral content during postmenopausal hormone replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 820–5.
- Tsai SA, Stefanick ML, Stafford RS. Trends in menopausal hormone therapy use of US office-based physicians, 2000–2009. *Menopause* 2011; 18: 385–92.

국문초록

연구목적: 한국 폐경 여성에서 경피 에스트로겐 겔 투여 효과를 조사하였다.

연구재료 및 방법: 49명의 폐경 여성에서 경피 에스트로겐 제형인 겔 (0.1%, 매일 1.5 mg 투여) 1년간 호르몬 치료를 시행하였다. 치료 3개월 뒤 폐경 증상의 호전 정도를 치료 전과 비교하였고, 부작용의 발생을 평가하였다. 체중, 체질량지수, 허리 둘레와 같은 신체측정 및 콜레스테롤, lipoprotein(a), 공복혈당, fibrinogen, C-반응성 단백질 및 deoxypyridinoline과 같은 대사 인자들을 치료 시작 3, 6, 12개월 후에 측정하여 치료 전 수치와 비교하였다. 이와 함께 치료 6개월 및 12개월 후 요추 및 대퇴 경부에서 골밀도를 측정하여 치료 시작 전과 비교하였다.

결과: 치료 3개월 후 폐경 증상이 유의하게 감소하였으며, 이 기간 동안 가장 흔한 부작용은 유방과 관련된 증상들이었고 (32.1%), 다음으로는 두통 (17.8%) 및 피부 자극 (14.3%)이 흔하였다. 1년 간의 호르몬 치료 기간 중 신체측정 결과에는 변화가 없었던 반면, 혈중 총 콜레스테롤, 저밀도 지단백, 공복 혈당 및 deoxypyridinoline 농도는 유의하게 감소하였다. 아울러, 요추 부위의 골밀도 역시 유의하게 증가하였다.

결론: 한국 폐경 여성에서 경피 에스트로겐인 겔을 이용한 호르몬 치료는 폐경 증상을 호전시키고, 대사 및 골에 유익한 영향이 있다.

중심단어: 경피 투여, 호르몬 요법, 폐경