

열성 홍조와 기타 폐경 증상 및 폐경기 만성 질환과의 연관성

전성욱

인제대학교 해운대백병원 산부인과학교실

The Relationship of Hot Flush to Other Menopausal Symptoms and Chronic Disease Related to Menopause

Sungwook Chun, M.D., Ph.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, Inje University Haeundae Paik Hospital, Busan, Korea

Hot flush is one of the most commonly reported symptoms during menopause and it is referred to as vasomotor symptoms along with night sweats. I have summarized the current available knowledge on the relationships between hot flush to other menopausal symptoms and the related chronic diseases to menopause in this article. (**J Korean Soc Menopause 2013;19:54-63**)

Key Words: Chronic disease, Hot flush, Menopausal symptoms

서론

1. 열성 홍조란?

열성 홍조 (hot flush, or hot flash)는 가장 흔한 갱년기 급성 증상으로, 야간 발한 (night sweat)과 함께 대표적인 폐경기 혈관운동성증상 (vasomotor symptom, VMS)이며,¹ 폐경기 여성의 삶에 있어 가장 영향을 미치는 증상으로 알려져 있다.² 열성 홍조는 대부분 얼굴과 목, 가슴 상부로부터 불쾌한 발열감이 시작되어 빠르게 전신으로 전파되며, 특히 안면의 적색 피부 변화가 특징적으로 나타난다. 또한 발한과 맥박상승을 동반하여 수분 가량 지속되다가 오히려 이 어지기도 하는데, 심계항진, 현기증을 거쳐 심할 경우 실신까지 동반될 수 있다. 증상이 있는 동안에는 말단부 혈관 확장에 의해 피부 온도가 상승하고, 심박수 및 대사율 역시 상

승하는데, 피부 온도는 보통 30분 정도가 지나면 회복되는 것으로 알려져 있다.^{3,4} 지속시간은 개인에 따라 수 초에서 길게는 한 시간에 이르기까지 다양하게 나타나며, 일반적으로는 1-5분간 지속된다. 열성 홍조의 빈도는 개인차가 커서 한 시간에 수 회에서부터 수 일에 1회 정도에 이르기까지 매우 다양하게 나타난다. 주로 이른 저녁 시간에 많이 발생하며, 불안, 흥분, 더운 날씨, 매운 음식이나 뜨거운 음료 섭취, 그리고 스트레스를 많이 받는 상황에서 자주 나타난다. Kronenberg⁵에 따르면 열성홍조의 증상이 있는 여성 중 매일 증상을 경험하는 여성의 빈도는 87%에 달하며, 이 중 1/3은 하루에 10번 이상 증상을 보인다고 하였다.

열성 홍조와 발한은 크롬친화세포종 (pheochromocytoma), 갑상샘기능항진증 (hyperthyroidism), 췌장종양, 카르시노이드증후군, 결핵, 백혈병과 같은 질환이나 선택적 에스트로젠 수용체 조절제 (selective estrogen receptor

Received: July 5, 2013 Accepted: July 9, 2013

Address for Correspondence: Sungwook Chun, Department of Obstetrics and Gynecology, Inje University Haeundae Paik Hospital, 875 Haeun-daero, Haeundae-gu, Busan 612-896, Korea

Tel: +82-51-797-2020, Fax: +82-51-797-2030, E-mail: wooki1974@empal.com

Copyright © 2013 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/>).

modulator, SERM), 방향화요소억제제 (aromatase inhibitor) 와 같은 약제 사용, 또는 스트레스나 정신신체장애 (psychosomatic disorder) 등에서도 나타날 수 있으므로 이러한 질환에 대한 감별이 필요하다.⁴

열성 홍조의 위험인자와 관련하여 Huang 등⁶은 낮은 교육 수준, 최근 폐경력, 이전에 에스트로겐 복용력이 있는 경우, 높은 신체질량지수 (body mass index, BMI), 높은 난포자극 호르몬 (follicle stimulating hormone, FSH) 농도, 낮은 고밀도지단백 (high-density lipoprotein, HDL) 농도가 열성 홍조와 유의하게 관련이 있다고 보고하였다. 이러한 열성 홍조 증상은 수술 또는 방사선 치료 등 의인성 원인에 의하여 폐경된 여성의 경우 자연 폐경 여성에 비해 증상이 보다 자주, 그리고 보다 심하게 나타나는 것으로 알려져 있다.^{4,5}

2005년 National Institutes of Health (NIH)⁷에 보고에 따르면 폐경 전 14-51%, 폐경 이행기 35-51%, 폐경 후 30-80%의 여성이 열성 홍조를 경험한다고 알려졌으며, 지역에 따라 유럽의 경우 74%, 북미 36-50%, 아시아의 경우 22-63%의 폐경 후 여성이 증상을 경험한다고 보고되었다.² 2003년 대한폐경학회⁸ 보고에 따르면 자연 폐경을 경험한 797명 국내 여성에 대한 조사 결과 적어도 한 가지 이상 폐경 증상을 경험한 여성은 89%였는데 그 중 안면 홍조가 제일 흔하였고 하였고 (61%), 전체 참가자 중 대부분 (79.8%)이 폐경 증상의 완화가 필요하다고 답변하였다.

2. 열성 홍조의 기전

폐경 후 여성에서 에스트로겐의 감소는 열성 홍조를 일으키는 데 있어 키 역할을 담당하며, 낮은 혈중 에스트로겐 농도를 보인 폐경 이행기 여성에서 보다 심한 열성 홍조 증상을 보인다고 알려져 있다.^{9,10} 그러나 이러한 열성 홍조 증상이 혈중 에스트로겐 농도와는 연관성이 없다는 연구 결과도 보고된 바 있으며,⁶ 터너 증후군 여성의 경우 선천적으로 에스트로겐 농도가 낮음에도 열성 홍조 증상을 호소하지 않지만 이러한 여성에서 호르몬 투여 후 중단하였을 때는 열성 홍조가 발생하는 것으로 볼 때, 열성 홍조의 발생에 있어서 단순히 혈중 에스트로겐 농도의 절대적인 결핍 (deficiency) 보다는 에스트로겐 소퇴 (withdrawal)가 더 중요한 것으로 생각된다.¹¹

현재까지는 폐경 이행기 또는 폐경기의 에스트로겐 소퇴로부터 유도되는 시상하부의 체온조절중추의 장애 (dysfunction of thermoregulatory zone)가 열성 홍조의 원인이라는 가설이 가장 널리 받아들여지고 있다.¹²⁻¹⁴ 즉 열성 홍조를 경험하는 여성의 경우 열성 홍조 증상이 없는 여성에 비해 온도평형구역 (thermoregulatory zone)이 좁아지게

되어 결과적으로 열성 홍조가 호발될 수 있는 상태로 바뀐다는 것이다. 체온조절 기능과 관련된 중요 인자로는 심부 체온의 역치 및 기저치 변화, 뇌의 신경전달물질 조절 변화와 말초 혈관 반응 변화의 세 가지를 들 수 있다.¹⁵ 사람의 심부 체온이 증상이 일어나지 않는 온열중성대 (thermoneutral zone)의 위쪽 역치를 넘어가게 되면 땀을 흘리게 되고, 아래쪽 역치 밑으로 떨어지게 되면 오한이 나타나게 되는데, 폐경 후 여성에서는 이러한 중립 지역의 경계치의 범위가 좁아져 쉽게 발한과 오한을 느끼게 된다. 이러한 시상하부의 체온조절중추의 기능 수행에는 뇌의 신경전달물질인 노르에피네프린 (norepinephrine)과 세로토닌 (serotonin)이 관여하는 것으로 알려져 있다.^{13,14,16}

3. 열성 홍조의 기간

열성 홍조는 일반적으로 마지막 생리 1년 후에 가장 정점 (peak)에 도달하는 것으로 알려져 있다. 열성 홍조를 보이는 여성 중 80%는 1년 이상 증상을 호소하며, 대부분은 수년이 지나면 자연적으로 증상이 사라지지만, 일부에서는 60대, 심지어는 70대까지 증상을 호소하기도 한다.⁶ 일반적으로 폐경기 여성의 50%에서 4-5년까지 증상이 지속되는 것으로 보고되고 있으나, 25% 여성은 5년 이상 증상을 경험하며, 심지어 10%의 여성에서는 15년까지도 증상이 지속되기도 한다. 호주 여성을 대상으로 한 코호트 연구 결과 대상자들의 평균 열성홍조 기간은 호르몬 치료를 받지 않은 사람들의 경우 5.2년, 호르몬 치료를 받는 사람들은 5.5년으로 보고되었다.¹⁷

열성 홍조 증상이 없어지기 위해서는 당면한 저에스트로겐 상태에 대해서 뇌가 정상 체온조절 기능을 회복하기 위하여 “적응 (adapt)” 또는 “재조정 (reset)” 되는 과정이 필요한데, 이러한 “뇌 적응 (brain adaptation)”의 차이에 따라 열성 홍조의 기간 및 정도의 개별적 차이가 발생할 것으로 생각된다.¹⁵

본 론

1. 열성 홍조와 다른 폐경 증상과의 연관성

1) 정동 장애 (mood disorder)

기존의 관찰 연구 결과 불안, 우울증과 같은 부정정동 (negative affect) 증세가 열성 홍조와 야간 발한으로 대표되는 VMS와 연관성이 높은 것으로 보고되었다.^{18,19} Study of Women's Health Across the Nation (SWAN)은 폐경 이행

기 여성을 대상으로 한 대규모 다인종 단면적 연구로서,²⁰ 3,302명의 대상자에 대한 연구 결과 6년간 VMS를 호소한 여성에서 불안, 우울증, 인지 장애 발생이 상대적으로 높았는데, 특히 가장 연관성이 높은 것은 불안 증상이었고 우울 증상 역시 유의한 연관성을 나타내었다.²¹ 625명의 Daily Hormone Study 대상자들에 대한 분석 결과에서도 부정정동 증세가 VMS와 연관성이 높은 것으로 나타났다.²²

임상적으로 의미 있는 우울증 역시 열성 홍조를 가장 많이 호소하는 폐경 이행기 및 초기 폐경기 여성에서 가장 흔하게 나타난다고 알려져 있다.²³⁻²⁶ Cohen 등²⁷은 이전에 우울증의 병력이 없었던 460명의 보스턴 지역 여성을 대상으로 전향적 추적 관찰 연구를 시행한 결과 폐경 이행기에 진입한 여성에서 새로운 우울증이 발생할 수 있는 위험도가 그렇지 않은 여성에 비해 대략 2배에 달한다고 보고하였다.

요약하면 열성 홍조를 포함한 VMS와 정동 장애는 연관성을 가지며, VMS에 기인한 정동 장애는 폐경기 여성의 “삶의 질 (quality of life, QOL)”에 지대한 영향을 미칠 수 있는 것으로 여겨진다. 하지만 VMS는 우울증보다 시간적으로 선행하거나 후발, 또는 동시 발생할 수 있으며, 많은 여성들이 우울증세의 동반 없이 열성 홍조를 경험하는 반면, 반대로 중년의 폐경 이행기 여성에서 열성 홍조의 동반 없이도 우울증이 발생할 수 있다는 점에서 현재까지는 서로간의 인과 관계를 명확히 규명하기 어렵다.

2) 인지 장애 (cognitive impairment)

기억력 감퇴 (impaired memory)는 폐경 이행기 여성에서 발생이 증가하는 것으로 알려져 있다.^{28,29} Oppermann 등²⁶은 브라질 여성을 대상으로 한 단면적 연구에서 기억력 감퇴를 호소하는 빈도가 폐경 이행기 (78.9%) 및 폐경 후 여성 (76.0%)에서 폐경 전 여성 (54.9%)에 비해 높다고 보고하였는데, 이 시기는 열성 홍조가 주로 발생하는 시기와 겹쳐진다. 또한 Balabanovic 등³⁰은 그룹인지행동치료 (cognitive behavior therapy, CBT)가 유방암 치료 후 발생한 열성 홍조와 야간 발한 증상을 경감시켰다고 보고하였는데, 이로 미루어도 열성 홍조와 인지 기능간에 연관성이 존재할 가능성이 높은 것으로 보인다.

그러나 실제로 열성 홍조와 폐경기 인지 기능 변화와의 연관성에 대해서는 연구자별로 다른 결과들을 보고하고 있다. Joffe 등³¹은 에스트로겐 경피요법을 시행 받은 여성과 위약군 각 26명에 대한 혈중산소농도-의존성 기능성 blood oxygenation level-dependent functional magnetic resonance imaging (MRI) 결과를 비교한 결과 에스트로겐 치료군에서 선별적으로 실행 기능 향상을 보이는 것을 확인하였으며,

이러한 에스트로겐 치료의 효과는 열성 홍조와 관련이 있었다고 보고하였다. 반면, LeBlanc 등¹⁹은 초기 폐경 여성에서 열성 홍조 증상이 인지기능에 장애를 초래하지 않았으며, 또한 에스트로겐 치료가 인지기능 향상을 가져오지 않았다는 상반된 결과를 보고하였다. Maki 등³²은 환자의 주관적인 기억에 의존한 열성 홍조 빈도와 언어 기억 (verbal memory) 간에 연관성을 발견할 수 없었으나, 반면 이동식 모니터링을 통하여 객관적으로 측정된 열성 홍조의 빈도와는 연관성을 확인하였다고 발표하여 열성 홍조와 잠재적으로 연관되어 있는 생리적 변화가 폐경 초기 여성의 인지 기능에 영향을 줄 수 있을 것이라는 가능성을 제기하였다.

Greendale 등³³은 1,903명의 SWAN 참가자에 대하여 언어 기억 (verbal memory), 작업 기억 (working memory) 및 작업 속도 (processing speed)의 세 가지 측면에서 6년간 폐경 증상과 인지 기능간의 연관성을 분석하였는데, 그 결과 일부 폐경 이행기 여성에서 일시적인 작업속도의 장애가 발견되기는 하였지만 대부분 폐경 이후 저절로 회복되었으며, 이러한 일시적인 장애와 열성 홍조 및 기타 폐경기 증상간에 연관성을 입증할 수는 없었다고 보고하였다.

요약하면 폐경 이행기 여성에서 기억력 장애의 발생이 높은 것은 사실이나, 실제로 열성 홍조와 인지 장애간의 연관성이 있는지 여부에 대해서는 연구자별로 결과의 차이를 보이고 있어 아직까지 논란의 여지가 있는 것으로 보인다. 이러한 차이는 객관적으로 입증된 열성 홍조와 환자의 주관적인 기억에 의존한 열성 홍조 발생간의 차이에 기인하였을 가능성이 높다. 현재까지 연구 결과를 볼 때 아마도 환자의 주관적인 증상이 아닌 객관적으로 측정된 열성 홍조의 경우가 인지 장애와 보다 연관성이 있을 것으로 생각된다.

3) 수면 장애 (sleep disturbance)

다수의 관찰 연구 결과에서 폐경 이행기 및 폐경기 초기에 수면 장애가 증가한다고 보고하고 있다.³⁴⁻³⁸ NIH⁷에서는 폐경 전 여성 중 16-42%, 폐경 이행기 여성 중 39-47%, 그리고 폐경 후 여성 중 35-60%가 수면 장애를 호소한다고 발표하였다. 40-55세의 SWAN 대상자에 대한 연구 결과 38% 여성이 수면 장애를 호소하였고 이 결과에 “age effect”는 관여하지 않은 것으로 나타났는데,³⁹ 이로 미루어 수면 장애 발생에 있어서 생리적 연령보다는 “난소 연령 (ovarian aging)”이 더 중요한 것으로 보인다.

하지만 폐경 이행기에 증가하는 수면 장애가 열성 홍조와 연관성을 가지는 지 여부는 아직까지 논란이 있다. 3,045명의 다인종 여성을 대상으로 한 SWAN 연구 결과 열성 홍조를 포함한 VMS가 수면 개시 (falling asleep), 수면 유지

(staying asleep), 조조 각성 (early morning awakening) 등 수면의 연속성 및 수면의 질과 관련된 여러 지표들과 음의 상관관계 (negative correlation)를 보였으며,⁴⁰ 또한 3,167명의 MORE 연구 참가자를 대상으로 시행한 연구 결과에서도 열성 홍조는 수면 불량 (troublesome sleeping)과 odds ratio 2.48로 유의한 연관성을 보였다.⁶ 반면 위스콘신 수면 코호트 연구에서는 589명의 여성을 대상으로 수면다원검사 (polysomnography)를 이용하여 객관적으로 수면 지표를 평가하였는데, 그 결과 무증상의 여성에 비해 VMS 증상이 있었던 여성에서 수면의 질 저하를 보이지 않았다고 보고하였다.⁴¹ Freedman과 Roehrs⁴² 역시 열성 홍조의 증상이 있는 여성에 대해 수면뇌파도 (sleep electroencephalogram)를 사용하여 분석한 연구에서 열성홍조가 수면장애를 유발한다는 근거가 부족하다고 보고하였으며, 또한 102명의 여성을 대상으로 수면장애를 분석한 연구에서도 중년 여성에서 수면 장애는 흔한 장애이지만 이러한 수면 장애에 있어서 열성 홍조를 치료하는 것이 항상 기저 수면 장애를 줄이지는 못했다고 보고하였다.⁴³

SWAN 수면연구 (SWAN Sleep Study)는 SWAN 참가자 중 시카고, 디트로이트, 오클랜드 및 피츠버그의 4개 지역 370명을 대상으로 열성 홍조를 포함한 VMS와 수면다원검사를 이용하여 객관적으로 측정 평가된 수면 지표와의 연관성을 분석한 연구로서, Thurston 등⁴⁴은 이 중 피츠버그 지역 52명 여성에 대한 소그룹 결과를 보고하였다. VMS와 수면 장애와의 연관성에 대하여 주관적, 객관적 지표를 모두 수집하여 분석하였는데, VMS 발생을 주관적인 기억에 의존하여 VMS diary로 수집하는 외에도 객관적인 평가를 위해 24시간 흉골피부전도 (sternal skin conductance) 모니터를 이용하여 VMS 발생을 측정하였다. 마찬가지로 수면 평가 역시 주관적인 sleep diary 외에도 객관적인 평가를 위해 수면 각성활동량검사 (sleep actigraphy)를 함께 사용하였다. 연구 결과를 살펴보면 수면에서 깬 때 회상 (recall)에 의한 VMS의 경우는 수면 각성 (sleep wakefulness) 빈도의 증가 및 수면 잠재기 (sleep latency) 연장과 연관성을 보였으나, 객관적 모니터링으로 측정된 VMS의 경우는 수면 장애와의 연관성이 관찰되지 않았다.

요약하면 수면 장애와 열성 홍조 간의 연관성에 대해서는 연구자 별로 다른 결과들을 보고하고 있으며, 이러한 연구 결과들의 차이는 환자의 주관적 기억에 의존한 열성 홍조 증상과 객관적으로 평가된 열성 홍조 발생간의 차이에 기인하였을 것으로 생각된다. 현재까지 연구 결과로부터 추정할 때 주관적으로 인지된 열성 홍조 증상이 아닌 객관적으로 측정된 열성 홍조 발생의 경우에는 수면 장애 증가와는 직

접적인 연관성이 존재하지 않을 가능성이 높다.

2. 열성 홍조와 폐경기 만성 질환과의 연관성

1) 심혈관계 질환 (cardiovascular disease, CVD)

열성 홍조가 CVD의 위험성 증가와 연관성이 있는지 여부는 폐경 여성의 호르몬 치료에 있어서 지속적으로 대두되는 중요한 관심사 중 하나이다. 폐경기 여성과 관련한 대표적인 연구인 Women's Health Initiative (WHI) Study와 Heart and Estrogen Replacement Study (HERS) 모두 열성 홍조를 포함한 VMS와 CVD와의 연관성을 보고하고 있다.^{45,46}

열성 홍조는 CVD의 위험요소로 알려진 비만, 흡연 등과 연관성이 있으며,^{20,47} 죽상경화증 (atherosclerosis) 및 CVD 발생 위험도와 연관된 다른 생화학적 지표 변화 및 혈관계의 산화적 스트레스 증가와도 연관성이 있는 것으로 알려져 있다.^{48~51} Sassarini 등⁵¹은 최소 주 20회 이상 빈도의 열성 홍조 증상을 경험한 32명과 열성 홍조 증상이 없었던 14명 여성을 대상으로 혈관 기능과 CVD의 위험인자를 비교한 결과 열성 홍조군에서 HDL, ApoA1이 유의하게 낮은 반면 non-HDL-c/HDL-c 비율과 ICAM-1의 수치가 높았다고 보고하였다. 5,523명의 여성을 대상으로 한 대규모 코호트 연구인 Eindhoven Perimenopausal Osteoporosis Study에서도 열성 홍조를 호소하는 여성의 경우 증상이 없는 여성에 비해 콜레스테롤은 0.27 mmol/L, BMI는 0.60 kg/m², 수축기 혈압은 1.59 mmHg, 이완기혈압은 1.09 mmHg 각각 유의한 상승을 보였으며 고콜레스테롤혈증 및 고혈압의 빈도 역시 증가하는 것을 확인하였다.⁵² 5,857명의 50-64세 스웨덴 여성을 대상으로 열성홍조/야간발한을 호소하는 여성과 그렇지 않은 여성을 비교 분석한 결과 역시 증상이 있는 여성에서 혈중 에스트라디올 농도가 유의하게 낮았으며, 이 중 발한 (sweating)만 호소한 여성의 경우에 BMI, 허리-둔부 둘레비 (waist-hip ratio), 총 콜레스테롤, 저밀도지단백 (low-density lipoprotein, LDL), 중성지방, 공복 혈당, 수축기와 이완기 혈압 모두 의미 있는 상승을 보이는 것을 확인함으로써 VMS가 CVD 위험인자들과 연관성이 있음을 보고하였는데, 이러한 결과는 에스트로겐 교정 이후에도 달라지지 않았다.⁵³

반면 핀란드 그룹의 연구 결과에서는 대상 여성을 열성 홍조의 정도에 따라 열성 홍조가 없거나 (no), 경도 (mild), 중등도 (moderate), 중증 (severe)으로 분류한 후 24시간 동안 혈압과 심박동수를 측정하여 비교한 결과, 정상 혈압이었던 폐경 후 여성에서는 열성 홍조가 혈압, 심박동수와 연관성이 없었으며, 단지 중증 야간열성홍조 (severe night

time hot flush)를 보인 여성에 국한할 경우에만 혈압과 심박 동수가 유의하게 증가하였다고 보고하였으며, 또한 CVD의 생화학적 지표 역시 VMS 증상 정도에 따른 차이를 보이지 않았다고 하였는데 이는 기존의 다른 연구들과 상반되는 결과였다.^{54,55}

CVD의 위험 인자로서 임상적, 생화학적 지표 외의 혈관 기능 평가지표로는 상완동맥의 혈류매개혈관확장반응 (flow mediated dilation, FMD), 관상동맥 및 대동맥궁의 칼슘 침착 (coronary artery & aortic arch calcification, CAC & AC), 그리고 경동맥의 내막중막두께 (intima media thickness, IMT) 등이 알려져 있다.⁵⁶⁻⁵⁸ Thurston 등⁵⁹은 432명의 SWAN Heart Study 참가자를 대상으로 혈관기능 평가지표와 열성 홍조와의 연관성을 분석한 결과 열성 홍조를 호소한 여성에서 경동맥의 IMT가 증가하는 양상을 보였으며, 이러한 양상은 에스트라디올 보정 이후에도 마찬가지로 보였다고 보고하였다. Bechlioulis 등⁶⁰은 폐경 후 3년 이내인 폐경 초기 여성과 폐경 전 여성을 비교한 횡단면적 연구에서 중등도/ 중증/ 심한 중증 열성 홍조를 호소한 여성의 경우에 경한 열성 홍조를 보인 여성 및 무증상 여성에 비해 상완동맥 FMD가 낮은 것을 확인하였으며, 이 결과로부터 열성홍조의 정도가 FMD의 독립적인 예측인자라고 주장하였다. SWAN 참가자들에 대한 또 다른 연구 결과 역시 열성 홍조를 호소한 여성의 경우 보다 낮은 FMD를 보였다고 보고하였다.⁶¹

Allison 등⁶²은 WHI 연구에 참여하였던 여성 중 자궁절제술 시행 후 에스트로겐 단독요법을 시행 받았던 평균 연령 64.8세의 918명 여성을 대상으로 시행한 WHI Coronary Artery Calcium Study (WHI-CACS)에서 흉부 CT scan을 이용하여 측정한 CAC score가 이전 VMS를 경험한 환자에서 유의하게 낮았다고 보고하였다. 반면 Thurston 등⁶¹은 열성 홍조를 경험한 평균 연령 50.7세의 여성에서 CAC 및 AC가 유의하게 증가하였다는 상반되는 결과를 보고하였는데, 이러한 두 연구 결과의 차이는 CAC score가 열성 홍조 증상의 유무 외에도 환자의 연령 및 증상의 기간, 호르몬 치료 여부 및 기간, 시작 시점 등에 따라 다른 양상을 보일 수 있음을 시사한다.

열성 홍조와 CVD 위험도와의 연관성과 관련해서는 대상군의 연령에 따라 다른 결과들이 보고되고 있다. WHI 연구 결과 VMS가 심한 여성 중 폐경 이후 10년 이내의 경우나 60세 이전인 경우 증상이 없던 그룹과 비교하였을 때 호르몬 치료군과 위약군 간에 전체 CVD 및 뇌졸중의 발생에 차이가 없었다. 반면 폐경 후 20년 이상 지난 여성이나 70세 이상 고령 여성의 경우 임상적으로 심한 VMS를 경험한 여성에서는 호르몬 치료와 연관된 CVD나 뇌졸중의 발생이 유의

하게 증가한 반면, VMS를 경험하지 않았던 여성에서는 이러한 경향이 뚜렷하게 나타나지 않았다.⁴⁵ 또 Huang 등⁴⁶은 HERS 소그룹 분석 결과에서 심각한 VMS를 호소하는 평균 63.0세의 고령 폐경 여성의 경우 에스트로겐-프로게스테론 치료 첫 해의 관상동맥질환 (coronary heart disease, CHD) 발생 위험도는 hazard ratio 9.01로 유의한 증가를 보였으며, 반면 기저 VMS를 호소하지 않은 여성의 경우에는 위약군과 비교하여 통계적으로 유의한 차이가 없었다고 보고하였다. 반면 Lobo⁶³는 두 개의 대규모 코호트 연구로부터 4,000명 이상의 상대적으로 젊은 연령의 건강한 폐경 여성의 경우 VMS를 호소한 그룹에서 호르몬 치료 첫째 CHD와 다른 혈관질환 빈도가 오히려 낮았다고 보고하였는데, 이 결과 역시 연령에 따라 VMS와 CVD 위험도와의 연관성의 차이가 나타난다는 사실을 뒷받침하고 있다.

최근 평균 연령 63세, 평균 폐경 기간 14년인 60,027명의 WHI 관찰연구 (WHI Observational Study, WHI-OS) 대상자들에 대하여 VMS와 CVD 위험도와의 연관성을 분석한 연구가 보고되었는데 이는 본 이슈와 관련하여 가장 최근의 대규모 연구 결과이다. 결과를 살펴보면 폐경 초기 VMS를 보였으나 WHI 연구 참여 당시에는 증상이 없었던 조기 VMS (early VMS) 그룹에서는 증상이 없었던 그룹에 비해 심혈관계 질환의 위험성을 증가시키지 않았고 오히려 뇌졸중, 전체 CVD 및 전체 사망률이 감소한 반면, 폐경 발생 후 늦게 VMS가 발생한 후기 VMS (late VMS) 그룹에서는 증상이 없었던 군에 비해 주요 CHD 발생 위험도와 전체 사망률이 높은 것으로 나타났다. 한편 지속적으로 VMS를 호소한 군 (persistent VMS)에서는 증상이 없었던 군과 비교하여 CVD 위험도의 차이를 보이지 않았다.⁶⁴ 이러한 결과로부터 폐경 이후 VMS의 발생 시점에 따라서 CVD 발생 위험도의 차이가 존재한다는 것을 알 수 있다.

열성 홍조 증상과 사망률과의 연관성과 관련하여 알려진 연구인 Rancho Bernardo Study는 열성 홍조 증상과 모든 원인의 사망률 및 CVD와 CHD에 기인한 사망률간 연관성을 규명하고자 한 연구로서 867명의 고령의 폐경 후 여성을 대상으로 평균 11.5년간 추적 관찰하였다. 그 결과 열성 홍조만 단독으로 호소한 여성의 경우 통계적으로 유의한 사망률의 차이를 보이지 않은 반면 열성 홍조와 야간 발한을 동시에 호소한 여성의 경우 전체 사망률이 오히려 유의하게 감소하는 것을 확인하였다.⁶⁵ 열성 홍조와 사망률과의 연관성에 대한 위 연구 결과는 VMS와 CVD간 연관성에 대한 기존의 연구 결과들과는 다소 일치하지 않는 결과로서 향후 이에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 보인다.

요약하면 VMS는 CVD, 특히 CHD 위험인자들과 연관성

을 가지는 것으로 생각되며, 열성 홍조는 폐경기 여성에서 CVD 발생의 위험인자로 알려진 혈관계 변화의 증상적 발현 지표일 가능성이 있다. 그러나 열성 홍조를 포함한 VMS와 CHD 발생간에는 대상자의 연령에 따라 다른 연관 관계를 보인다.^{64,66} 발생 시점에 있어서 early VMS의 경우 CVD의 위험도를 감소시키는 반면, late VMS의 경우 특히 주요 CHD의 위험도를 증가시키는 데, 이러한 결과로 미루어 VMS가 폐경 시점에서 늦게 발생하면 할수록 CVD, 특히 CHD의 위험도가 증가하는 것으로 생각된다. 따라서 폐경 여성에서 호르몬 치료를 고려함에 있어서는 연령에 따른 VMS와 CVD와의 연관성에 대한 고려가 필요하며, 그 위험도에 대한 정확한 평가가 선행되어야 한다. 그러나 현재로서는 본 이슈의 임상적 중요성에 비해 상대적으로 연구 결과들의 일관성이 부족한 실정이며, 따라서 계속적으로 대규모 추가 연구가 필요할 것으로 보인다.

2) 골다공증 (osteoporosis)

Receptor activator for nuclear factor κ B (RANK) ligand (RANKL)는 파골세포의 분화와 활성화를 유도하고 조절하는 기능을 가지는 시토카인으로서 이에 대한 길항작용을 수행하는 osteoprotegerin (OPG)과 함께 골재형성 (bone remodeling)에 작용하여 골다공증 발생에 관여하는 것으로 알려져 있다.⁶⁷

이러한 RANKL/RANK가 동물실험에서 체온을 조절하는 뇌의 부분을 활성화한다는 것이 알려졌다. Hanada 등⁶⁸은 동물 실험에서 재조합 RANKL을 쥐 (rat)와 마우스의 외측 뇌실 (lateral ventricle)에 주입한 결과 대상 동물의 고열 반응을 유발한다는 사실을 밝혀냈으며, 이러한 RANKL의 뇌 체온조절중추 활성화를 통한 발열 유도 작용에 있어 COX2-PGE(2)/EP3R pathway가 관여한다고 보고하였다. 만약 이러한 동물 실험 결과를 연장하여 인간의 뇌에서도 RANKL/RANK 계가 체온조절중추 이상에 관여할 수 있다면 에스트로겐 소실에 기인한 체온조절중추의 변화로 인해 발생하는 열성 홍조와도 연관성이 있을 수 있으므로, 따라서 열성 홍조와 폐경 후 여성 호르몬 감소에 따른 골밀도 감소간의 연관성에 대한 연구가 필요하다.

Gast 등⁶⁹은 Eindhoven Perimenopausal Osteoporosis Study에 참여한 46-57세의 여성 5,600명을 대상으로 시행한 횡단면적 연구에서 열성 홍조나 발한의 빈도 증가에 따라 평균 골밀도가 유의하게 감소하는 것을 확인하였으며, 이러한 결과는 연령, BMI, 호르몬 사용 여부 등과 같은 인자들을 보정한 이후에도 달라지지 않았다고 보고하였다. 2009년 Tural 등⁷⁰도 열성 홍조가 있는 여성에서의 요추의 평균 골밀도가

열성 홍조가 없던 군에 비해 유의하게 낮았으며, 또한 VMS를 보인 여성에서 골감소증, 골다공증의 빈도가 높았다고 보고하였다.

SWAN 대상자들에 대한 연구 결과 역시 VMS를 보인 여성에서 보다 낮은 골밀도를 보이는 것을 관찰할 수 있었으며,⁷¹ 골흡수지표인 urinary N-telopeptide 수치 역시 VMS 여성에서 보다 높게 측정되었다.⁷²

물론 Rancho Bernado Study 같이 폐경 후 여성에서 열성 홍조를 포함한 VMS와 골밀도 간에 연관성을 확인할 수 없었다는 연구 결과도 있으나,⁷³ 이러한 결과의 차이는 Rancho Bernado Study의 경우 대상군의 평균 연령이 73세이고 평균 호르몬 치료 기간이 12년으로 다른 연구들에 비해 장기간 호르몬 치료를 받은 고령층이었다는 점에 기인하였을 가능성이 높은 것으로 생각된다.

요약하면 VMS의 존재는 폐경 후 여성의 골밀도 감소 및 골흡수 증가와 연관이 있는 것으로 보이며, VMS가 월경 주기 변화나 여성호르몬 변화만으로는 확인할 수 없는 난소 기능 저하를 나타내는 지표일 가능성을 제시한다.²⁰ 하지만 이러한 연관성에 있어 시상하부-뇌하수체-부신축의 영향과 같은 다른 호르몬적 영향이나 교감신경계의 작용에 대한 영향을 평가하는 것이 요구되며, 이와 관련한 추가적인 연구가 필요할 것으로 보인다.

3) 유방암 (breast cancer)

열성 홍조와 유방암 발생간의 연관성에 대한 연구는 현재까지 단 한 개만이 보고되었다. 2011년 Huang 등⁷⁴은 폐경 증상과 유방암 발생간의 연관성에 대한 환자-대조군 연구 결과를 발표하였는데, 위 연구에 따르면 열성 홍조, 발한, 불면증 등 폐경 증상을 경험한 폐경 후 여성에서 침윤성 관암종 (invasive ductal carcinoma, IDC) 및 침윤성 소엽암종 (invasive lobular carcinoma, ILC) 모두 대조군에 비해 odds ratio 0.5로 유의하게 낮은 위험도를 보였으며, 또한 열성 홍조의 증증도가 높을수록 유방암의 위험도가 감소된다고 하였다. 이러한 유방암 발생 위험도 감소는 호르몬을 복용 중인 여성에서도 관찰되었는데, 특히 놀라운 사실은 중증 VMS를 호소한 여성에서 관찰되는 낮은 유방암 발생 위험도가 호르몬 치료 사용 중에도 변하지 않았다는 것으로, 이는 호르몬 치료가 심한 열성 홍조를 호소하는 여성에서는 유방암의 위험성을 증가시키지 않을 가능성을 시사하는 것이다.

열성 홍조 증상과 유방암 위험도와와의 음의 상관관계는 상대적으로 낮은 혈중 에스트로겐 농도를 보이는 여성일수록 보다 심한 열성 홍조 증상을 보인다는 기존의 연구 결과들

과 상관성이 있을 것으로 보인다.^{9,10,75~77} Cuzick 등⁷⁸은 보다 심한 VMS를 호소한 유방암 환자의 경우에 아로마테이스 길항제에 대한 치료 효과가 유의하게 높았다고 보고하였는데, 이 연구 결과 역시 기존의 연구 결과와 부합된다.

현재로서는 열성 홍조와 유방암 위험도 간의 연관성에 대한 알려진 연구가 부족한 데다가 보고된 연구 역시 환자-대조군 연구로서 기억편견 (recall bias)에 의한 오류의 영향을 배제하기 어렵다는 연구 자체의 한계점을 가지고 있다. 따라서 향후 이에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 보인다.

결론

열성 홍조는 가장 흔한 VMS의 하나로서, 폐경 이행기 및 폐경기 여성의 삶에 있어 가장 영향을 미치는 증상으로 알려져 있다.

열성 홍조는 불안증, 우울증 등 정동 장애와 연관성을 가진다. 열성 홍조와 폐경기 여성에서 증가하는 인지기능 장애와의 연관성에 대해서는 개별 연구에 따라 서로 다른 결과를 보고하고 있고, 수면 장애와의 연관성 역시 연구자에 따라 다른 결과를 보고하고 있는데, 이는 객관적으로 측정된 열성 홍조와 주관적인 기억에 의존한 열성 홍조간의 차이에 기인하였을 가능성이 크다. 정리하자면 인지 장애의 경우 객관적으로 평가된 열성 홍조와 연관이 있을 것으로 보이는 반면, 수면 장애의 경우 반대로 주관적인 열성 홍조 증상과 연관이 있을 것으로 보인다.

열성 홍조는 CVD의 임상적, 생화학적 위험 인자들과 연관성이 있으나, 실제 CVD 위험도에 있어서는 대상자의 연령 및 발생 시점에 따라 서로 다른 연관성을 보이는 것으로 보고되고 있으며, 열성 홍조의 발생 시점이 늦을수록 CVD의 위험도가 증가하는 것으로 생각된다.

열성 홍조는 그 자체로 낮은 골밀도와 관련이 있는 것으로 보이지만, 호르몬 등 다른 인자들의 영향을 배제하기 위한 추가적인 연구들이 필요할 것으로 보인다.

유방암 위험도와와의 연관성에 대해서는 한 관찰 연구에서 열성 홍조의 증중도가 높을수록 유방암의 위험도가 감소된다는 연구 결과를 보고하였으나 현재로서는 다른 추가적인 연구가 보고된 바가 없어 결론을 내리기는 어렵다.

열성 홍조와 여러 질환 및 증상들과의 연관성에 대한 연구 결과들이 균일하지 않은 이유로는 열성 홍조의 발생 자체가 호르몬을 비롯한 다른 변수들의 영향을 크게 받으며 연구수행과정에서 이러한 변수들에 대한 통제가 쉽지 않다는 점과, 주관적인 증상과 객관적으로 측정된 열성 홍조의

발생 빈도간에 차이가 있을 수 있다는 점, 그리고 무엇보다도 열성 홍조의 시작 시점 및 증상 발현 기간 등 대상 환자의 개별적인 차이에 따라 다른 연관 양상을 보일 수 있다는 점에 기인하는 것으로 생각된다. 이와 관련해서는 현재 진행 중이거나 앞으로 시행될 연구들의 성과를 기대해 봐야 할 것으로 생각된다.

References

1. The North American Menopause Society. Treatment of menopause-associated vasomotor symptoms: position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2004; 11: 11-33.
2. Palacios S, Henderson VW, Siseles N, Tan D, Villaseca P. Age of menopause and impact of climacteric symptoms by geographical region. *Climacteric* 2010; 13: 419-28.
3. Stearns V, Ullmer L, López JF, Smith Y, Isaacs C, Hayes D. Hot flushes. *Lancet* 2002; 360: 1851-61.
4. Fritz MA, Speroff L. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 8th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
5. Kronenberg F. Hot flashes: epidemiology and physiology. *Ann N Y Acad Sci* 1990; 592: 52-86; discussion 123-33.
6. Huang AJ, Grady D, Jacoby VL, Blackwell TL, Bauer DC, Sawaya GF. Persistent hot flushes in older postmenopausal women. *Arch Intern Med* 2008; 168: 840-6.
7. National Institutes of Health. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference statement: management of menopause-related symptoms. *Ann Intern Med* 2005; 142: 1003-13.
8. Choi H, Lee HK, Park HM. The Korean menopausal women's attitudes and awareness on menopause: results of Korean Gallup epidemiologic survey on menopause and HRT. *J Korean Soc Menopause* 2003; 9: 36-43.
9. Avis NE, Crawford S, Stellato R, Longcope C. Longitudinal study of hormone levels and depression among women transitioning through menopause. *Climacteric* 2001; 4: 243-9.
10. Dennerstein L, Dudley EC, Hopper JL, Guthrie JR, Burger HG. A prospective population-based study of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 351-8.
11. Kim H, Choi YM. Non-hormonal management of vasomotor symptoms. *J Korean Soc Menopause* 2007; 13: 157-63.
12. Rossmanith WG, Ruebberdt W. What causes hot flushes? The neuroendocrine origin of vasomotor symptoms in the menopause. *Gynecol Endocrinol* 2009; 25: 303-14.

13. Rapkin AJ. Vasomotor symptoms in menopause: physiologic condition and central nervous system approaches to treatment. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196: 97–106.
14. Freedman RR. Pathophysiology and treatment of menopausal hot flashes. *Semin Reprod Med* 2005; 23: 117–25.
15. Deecher DC, Dorries K. Understanding the pathophysiology of vasomotor symptoms (hot flushes and night sweats) that occur in perimenopause, menopause, and postmenopause life stages. *Arch Womens Ment Health* 2007; 10: 247–57.
16. Sassarini J, Lumsden MA. Hot flushes: are there effective alternatives to estrogen? *Menopause Int* 2010; 16: 81–8.
17. Col NF, Guthrie JR, Politi M, Dennerstein L. Duration of vasomotor symptoms in middle-aged women: a longitudinal study. *Menopause* 2009; 16: 453–7.
18. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Gracia CR, Kapoor S, Ferdousi T. The role of anxiety and hormonal changes in menopausal hot flashes. *Menopause* 2005; 12: 258–66.
19. LeBlanc ES, Neiss MB, Carello PE, Samuels MH, Janowsky JS. Hot flashes and estrogen therapy do not influence cognition in early menopausal women. *Menopause* 2007; 14: 191–202.
20. Thurston RC, Joffe H. Vasomotor symptoms and menopause: findings from the Study of Women's Health across the Nation. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2011; 38: 489–501.
21. Gold EB, Colvin A, Avis N, Bromberger J, Greendale GA, Powell L, et al. Longitudinal analysis of the association between vasomotor symptoms and race/ethnicity across the menopausal transition: study of Women's health across the nation. *Am J Public Health* 2006; 96: 1226–35.
22. Gibson CJ, Thurston RC, Bromberger JT, Kamarck T, Matthews KA. Negative affect and vasomotor symptoms in the Study of Women's Health Across the Nation Daily Hormone Study. *Menopause* 2011; 18: 1270–7.
23. Bromberger JT, Kravitz HM. Mood and menopause: findings from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) over 10 years. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2011; 38: 609–25.
24. Bromberger JT, Matthews KA, Schott LL, Brockwell S, Avis NE, Kravitz HM, et al. Depressive symptoms during the menopausal transition: the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *J Affect Disord* 2007; 103: 267–72.
25. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Nelson DB. Associations of hormones and menopausal status with depressed mood in women with no history of depression. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 375–82.
26. Oppermann K, Fuchs SC, Donato G, Bastos CA, Spritzer PM. Physical, psychological, and menopause-related symptoms and minor psychiatric disorders in a community-based sample of Brazilian premenopausal, perimenopausal, and postmenopausal women. *Menopause* 2012; 19: 355–60.
27. Cohen LS, Soares CN, Vitonis AF, Otto MW, Harlow BL. Risk for new onset of depression during the menopausal transition: the Harvard study of moods and cycles. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 385–90.
28. Fuh JL, Wang SJ, Lee SJ, Lu SR, Juang KD. A longitudinal study of cognition change during early menopausal transition in a rural community. *Maturitas* 2006; 53: 447–53.
29. Sullivan Mitchell E, Fugate Woods N. Midlife Women's attributions about perceived memory changes: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study. *J Womens Health Gend Based Med* 2001; 10: 351–62.
30. Balabanovic J, Ayers B, Hunter MS. Women's experiences of Group Cognitive Behaviour Therapy for hot flushes and night sweats following breast cancer treatment: an interpretative phenomenological analysis. *Maturitas* 2012; 72: 236–42.
31. Joffe H, Hall JE, Gruber S, Sarmiento IA, Cohen LS, Yurgelun-Todd D, et al. Estrogen therapy selectively enhances prefrontal cognitive processes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with functional magnetic resonance imaging in perimenopausal and recently postmenopausal women. *Menopause* 2006; 13: 411–22.
32. Maki PM, Drogos LL, Rubin LH, Banuvar S, Shulman LP, Geller SE. Objective hot flashes are negatively related to verbal memory performance in midlife women. *Menopause* 2008; 15: 848–56.
33. Greendale GA, Wight RG, Huang MH, Avis N, Gold EB, Joffe H, et al. Menopause-associated symptoms and cognitive performance: results from the study of Women's health across the nation. *Am J Epidemiol* 2010; 171: 1214–24.
34. Holte A. Influences of natural menopause on health complaints: a prospective study of healthy Norwegian women. *Maturitas* 1992; 14: 127–41.
35. Hunter M. The south-east England longitudinal study of the climacteric and postmenopause. *Maturitas* 1992; 14: 117–26.
36. Avis NE, Brambilla D, McKinlay SM, Vass K. A longitudinal analysis of the association between menopause and depression. Results from the Massachusetts Women's Health Study. *Ann Epidemiol* 1994; 4: 214–20.
37. Baker A, Simpson S, Dawson D. Sleep disruption and mood changes associated with menopause. *J Psychosom Res* 1997; 43: 359–69.
38. Kuh DL, Wadsworth M, Hardy R. Women's health in

- midlife: the influence of the menopause, social factors and health in earlier life. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 923-33.
39. Kravitz HM, Ganz PA, Bromberger J, Powell LH, Sutton-Tyrrell K, Meyer PM. Sleep difficulty in women at midlife: a community survey of sleep and the menopausal transition. *Menopause* 2003; 10: 19-28.
40. Kravitz HM, Zhao X, Bromberger JT, Gold EB, Hall MH, Matthews KA, et al. Sleep disturbance during the menopausal transition in a multi-ethnic community sample of women. *Sleep* 2008; 31: 979-90.
41. Young T, Rabago D, Zgierska A, Austin D, Laurel F. Objective and subjective sleep quality in premenopausal, perimenopausal, and postmenopausal women in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Sleep* 2003; 26: 667-72.
42. Freedman RR, Roehrs TA. Lack of sleep disturbance from menopausal hot flashes. *Fertil Steril* 2004; 82: 138-44.
43. Freedman RR, Roehrs TA. Sleep disturbance in menopause. *Menopause* 2007; 14: 826-9.
44. Thurston RC, Santoro N, Matthews KA. Are vasomotor symptoms associated with sleep characteristics among symptomatic midlife women? Comparisons of self-report and objective measures. *Menopause* 2012; 19: 742-8.
45. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, Wu L, Barad D, Barnabei VM, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007; 297: 1465-77.
46. Huang AJ, Sawaya GF, Vittinghoff E, Lin F, Grady D. Hot flashes, coronary heart disease, and hormone therapy in postmenopausal women. *Menopause* 2009; 16: 639-43.
47. Whiteman MK, Staropoli CA, Langenberg PW, McCarter RJ, Kjerulff KH, Flaws JA. Smoking, body mass, and hot flashes in midlife women. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 264-72.
48. Cagnacci A, Cannoletta M, Palma F, Zanin R, Xholli A, Volpe A. Menopausal symptoms and risk factors for cardiovascular disease in postmenopause. *Climacteric* 2012; 15: 157-62.
49. van der Schouw YT, Grobbee DE. Menopausal complaints, oestrogens, and heart disease risk: an explanation for discrepant findings on the benefits of post-menopausal hormone therapy. *Eur Heart J* 2005; 26: 1358-61.
50. Leal M, Díaz J, Serrano E, Abellan J, Carbonell LF. Hormone replacement therapy for oxidative stress in postmenopausal women with hot flashes. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 804-9.
51. Sassarini J, Fox H, Ferrell W, Sattar N, Lumsden MA. Vascular function and cardiovascular risk factors in women with severe flushing. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; 74: 97-103.
52. Gast GC, Grobbee DE, Pop VJ, Keyzer JJ, Wijnands-van Gent CJ, Samsioe GN, et al. Menopausal complaints are associated with cardiovascular risk factors. *Hypertension* 2008; 51: 1492-8.
53. Gast GC, Samsioe GN, Grobbee DE, Nilsson PM, van der Schouw YT. Vasomotor symptoms, estradiol levels and cardiovascular risk profile in women. *Maturitas* 2010; 66: 285-90.
54. Tuomikoski P, Ylikorkala O, Mikkola TS. Menopausal hot flushes and vascular health. *Ann Med* 2011; 43: 283-91.
55. Tuomikoski P, Mikkola TS, Hämäläinen E, Tikkanen MJ, Turpeinen U, Ylikorkala O. Biochemical markers for cardiovascular disease in recently postmenopausal women with or without hot flashes. *Menopause* 2010; 17: 145-51.
56. Yeboah J, Crouse JR, Hsu FC, Burke GL, Herrington DM. Brachial flow-mediated dilation predicts incident cardiovascular events in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Circulation* 2007; 115: 2390-7.
57. Iribarren C, Sidney S, Sternfeld B, Browner WS. Calcification of the aortic arch: risk factors and association with coronary heart disease, stroke, and peripheral vascular disease. *JAMA* 2000; 283: 2810-5.
58. Rumberger JA, Brundage BH, Rader DJ, Kondos G. Electron beam computed tomographic coronary calcium scanning: a review and guidelines for use in asymptomatic persons. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 243-52.
59. Thurston RC, Sutton-Tyrrell K, Everson-Rose SA, Hess R, Powell LH, Matthews KA. Hot flashes and carotid intima media thickness among midlife women. *Menopause* 2011; 18: 352-8.
60. Bechlioulis A, Kalantaridou SN, Naka KK, Chatzikyriakidou A, Calis KA, Makrigiannakis A, et al. Endothelial function, but not carotid intima-media thickness, is affected early in menopause and is associated with severity of hot flashes. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 1199-206.
61. Thurston RC, Sutton-Tyrrell K, Everson-Rose SA, Hess R, Matthews KA. Hot flashes and subclinical cardiovascular disease: findings from the Study of Women's Health Across the Nation Heart Study. *Circulation* 2008; 118: 1234-40.
62. Allison MA, Manson JE, Aragaki A, Langer RD, Rossouw J, Curb D, et al. Vasomotor symptoms and coronary artery calcium in postmenopausal women. *Menopause* 2010; 17: 1136-45.
63. Lobo RA. Evaluation of cardiovascular event rates with hormone therapy in healthy, early postmenopausal women: results from 2 large clinical trials. *Arch Intern Med* 2004; 164: 482-4.
64. Szmulowicz ED, Manson JE, Rossouw JE, Howard BV,

- Margolis KL, Greep NC, et al. Vasomotor symptoms and cardiovascular events in postmenopausal women. *Menopause* 2011; 18: 603–10.
65. Svartberg J, von Muhlen D, Kritz-Silverstein D, Barrett-Connor E. Vasomotor symptoms and mortality: the Rancho Bernardo Study. *Menopause* 2009; 16: 888–91.
66. Pines A. Vasomotor symptoms and cardiovascular disease risk. *Climacteric* 2011; 14: 535–6.
67. Rogers A, Eastell R. Circulating osteoprotegerin and receptor activator for nuclear factor kappaB ligand: clinical utility in metabolic bone disease assessment. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 6323–31.
68. Hanada R, Leibbrandt A, Hanada T, Kitaoka S, Furuyashiki T, Fujihara H, et al. Central control of fever and female body temperature by RANKL/RANK. *Nature* 2009; 462: 505–9.
69. Gast GC, Grobbee DE, Pop VJ, Keyzer JJ, Wijnands-van Gent CJ, Samsioe GN, et al. Vasomotor symptoms are associated with a lower bone mineral density. *Menopause* 2009; 16: 231–8.
70. Tural A, Yoldemir T, Erenus M. Assessment of bone mineral density should be considered earlier in perimenopausal women with vasomotor symptoms. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 107: 114–6.
71. Crandall CJ, Zheng Y, Crawford SL, Thurston RC, Gold EB, Johnston JM, et al. Presence of vasomotor symptoms is associated with lower bone mineral density: a longitudinal analysis. *Menopause* 2009; 16: 239–46.
72. Crandall CJ, Tseng CH, Crawford SL, Thurston RC, Gold EB, Johnston JM, et al. Association of menopausal vasomotor symptoms with increased bone turnover during the menopausal transition. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 840–9.
73. von Mühlen DG, Soroko S, Kritz-Silverstein D, Barrett-Connor E. Vasomotor symptoms are not associated with reduced bone mass in postmenopausal women: the Rancho Bernardo Study. *J Womens Health Gend Based Med* 2000; 9: 505–11.
74. Huang Y, Malone KE, Cushing-Haugen KL, Daling JR, Li CI. Relationship between menopausal symptoms and risk of postmenopausal breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011; 20: 379–88.
75. Schilling C, Gallicchio L, Miller SR, Langenberg P, Zacur H, Flaws JA. Genetic polymorphisms, hormone levels, and hot flashes in midlife women. *Maturitas* 2007; 57: 120–31.
76. Guthrie JR, Dennerstein L, Hopper JL, Burger HG. Hot flushes, menstrual status, and hormone levels in a population-based sample of midlife women. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 437–42.
77. Erlik Y, Meldrum DR, Judd HL. Estrogen levels in postmenopausal women with hot flashes. *Obstet Gynecol* 1982; 59: 403–7.
78. Cuzick J, Sestak I, Cella D, Fallowfield L. Treatment-emergent endocrine symptoms and the risk of breast cancer recurrence: a retrospective analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2008; 9: 1143–8.

국문초록

열성 홍조는 폐경기 여성에서 가장 흔하게 호소하는 증상 중 하나이며, 야간 발한과 함께 혈관운동성증상으로 불려진다. 저자는 본 논문에서 열성 홍조와 다른 폐경 증상 및 폐경기 연관 만성 질환간의 연관성에 대하여 현재까지 알려진 결과들을 요약 정리하였다.

중심단어: 만성 질환, 열성 홍조, 폐경 증상