

# 폐경기 여성에서 나이관련황반변성과 여성 호르몬 요인과의 관계: 제5기 국민건강영양조사 자료

## Female Hormone Factors Associated with Age-related Macular Degeneration in Menopausal Korean Women: KNHANES V

백승국<sup>1</sup> · 이영훈<sup>2</sup>

Seung Kook Baek, MD<sup>1</sup>, Young Hoon Lee, MD<sup>2</sup>

화순군 보건소<sup>1</sup>, 건양대학교 의과대학 안과학교실<sup>2</sup>

Hwasun Country Public Health Center<sup>1</sup>, Hwasun, Korea

Department of Ophthalmology, Konyang University College of Medicine<sup>2</sup>, Daejeon, Korea

**Purpose:** To investigate whether endogenous and exogenous female hormone exposures were associated with risks for age-related macular degeneration (AMD) in postmenopausal women.

**Methods:** This study included 4,479 postmenopausal females aged 45 years and older who completed the Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) V. The participants were divided into 4 groups: subjects with AMD, subjects without AMD, subjects with early AMD, and subjects with late AMD. Variables associated with endogenous and exogenous female hormone exposures were analyzed.

**Results:** Among the 4,479 participants, 516 were found to have AMD and 3,963 were normal. There was no significant difference between the AMD and normal groups except for age in the risk analysis. Of the total 516 AMD participants, 488 had early AMD and 28 had late AMD. Women with AMD who had used oral contraceptives longer in the past had significantly higher odds of late AMD than early AMD (odds ratio [OR] = 1.013, 95% confidence interval [CI]: 1.002-1.024). Increasing number of children was also associated with decreased odds of late AMD (OR = 0.672, 95% CI: 0.506-0.893).

**Conclusions:** These findings suggest that exposure to endogenous and exogenous female hormones may influence the risk of AMD progression.

J Korean Ophthalmol Soc 2017;58(9):1066-1073

**Keywords:** Age-related macular degeneration, Female hormones, KNHANES V

나이관련황반변성은 서구에서 노인의 실명을 유발하는 대표적인 원인으로 알려져 있다.<sup>1,2</sup> 최근 우리나라에서도 식

생활 등 생활형태가 서구화되고, 인구의 노령화로 인해 유병률이 과거에 비해 증가하는 추세이며,<sup>3</sup> 인구의 노령화가 진행될수록 나이관련황반변성의 발생과 진행에 관련된 요소의 중요성은 부각되고 있고, 치료 및 예방방법도 나날이 발전해가고 있다.

나이관련황반변성에서 여성은 같은 연령대의 남성보다도 유병률이 높은 것으로 알려져 있다.<sup>2,4</sup> 또한 심혈관계 질환과의 관련성이 대두되면서, 에스트로겐이 산화 스트레스와 염증반응에 관련하여 나이관련황반변성에 영향을 미치는 요인 중 하나일 것이라고 예측하고 있으며,<sup>4,7</sup> 국외의 다

■ Received: 2017. 7. 13.      ■ Revised: 2017. 8. 16.

■ Accepted: 2017. 9. 4.

■ Address reprint requests to **Young Hoon Lee, MD**  
Department of Ophthalmology, Konyang University Hospital,  
#158 Gwanjeodong-ro, Seo-gu, Daejeon 35365, Korea  
Tel: 82-42-600-9258, Fax: 82-42-600-9251  
E-mail: astrix001@gmail.com

\* Conflicts of Interest: The authors have no conflicts to disclose.

© 2017 The Korean Ophthalmological Society

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/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

수의 연구에서 내인성호르몬인 에스트로겐, 경구피임약 또는 폐경 후 사용하는 외인성 에스트로겐, 프로게스테론 호르몬 노출과 나이관련황반변성의 관련성을 발표하였다.<sup>4,7-16</sup> 그러나 내인성 및 외인성 여성 호르몬의 노출이 나이관련황반변성의 초기나 후기, 건성이나 습성 유형에 따른 위험도 분석에 있어 위험도를 감소시키거나 아무런 영향을 미치지 않는다는 의견이 분분한 실정이다.<sup>4,7-16</sup> 국내에서는 Rim et al<sup>17</sup>이 호르몬 대체요법과 안질환에 대한 연구에서 폐경기 여성에서 외인성 호르몬 대체요법이 초기 나이관련황반변성과 관련성을 보이지 않는다고 하였으며, 이를 뒷받침할 국내의 내인성 및 외인성 여성호르몬 요인과 나이관련황반변성과의 관계에 대한 보고가 없어 본 연구는 국가통계를 구축하고자 진행된 2010년부터 2012년까지 실시된 제5기 국민건강영양조사(the Korean National Health and Nutrition Examination Survey, KNHANES V) 자료를 바탕으로 내인성 및 외인성 여성호르몬 요인과 나이관련황반변성과의 관련성을 알아보하고자 한다.

## 대상과 방법

### 대상

본 연구는 이미 공개된 제5기 국민건강영양조사 자료를 이용하여 분석하였다. 국민건강영양조사는 국민건강증진법에 의거하여 국민의 건강과 영양에 관한 기초통계를 산출하기 위한 목적으로 시행된 법정조사이며, 질병관리본부 연구윤리심의위원회 승인을 받아 제1기(1998)부터 제3기(2005)까지 3년 주기로 실시하였고, 제4기(2007-2009)부터는 연중조사체제로 개편하여 조사를 실시하였으며 제6기(2013-2015) 조사까지 공개되었다. 국민건강영양조사는 조사 부문별로 건강설문조사, 영양조사, 검진조사로 구분할 수 있는데, 본 연구는 건강설문조사 및 검진조사를 완료한 만 45세 이상 여성만을 분석에 포함시켰다. 제5기 국민건강영양 조사 중 본 연구에 해당하는 변수에 대한 검사를 모두 완료한 4,479명을 대상으로 분석하였다. 본 연구는 헬싱키 선언을 준수하였고 건양대학교병원 윤리위원회의 승인을 받아(2017-05-015) 진행하였다.

### 방법

국민건강영양 조사의 자세한 진행 방법과 진단기준은 출판된 논문<sup>18</sup>과 국민건강영양조사에서 제공하는 자료들을 참조할 수 있다(<http://knhanes.cdc.go.kr>). 종속변수는 안 검진조사 부분의 무산동 안저촬영 검사를 토대로 초기 나이관련황반변성은 습성 나이관련황반변성의 변화가 없이 경계가 명확하지 않은 연성드루젠이나 경성드루젠 또는 경계

가 명확한 연성드루젠과 동반된 색소이상(과색소침착 또는 망막색소상피의 저색소침착)의 소견을 충족시킬 때, 후기 나이관련황반변성은 습성 나이관련황반변성(망막색소상피 박리 또는 장액성 망막박리, 망막하 또는 망막색소상피하 출혈, 망막하 섬유성 흉터)이 있거나 지도양 망막색소상피 위축의 소견을 충족시킬 때를 기준으로 정의<sup>19</sup>하였고, 정상군과 구분 가능하였다. 위험도 분석을 위한 독립변수는 사회인구통계학적 요인 및 건강행태 요인으로 나이, 흡연, 고위험 음주, 비만을 고려하였다. 동반질환은 건강설문 이환 조사 중 고혈압, 당뇨, 이상지질혈증의 의사진단 과거력을 사용하였다. 나이는 45세 이상 여성만을 포함시켰으며, 흡연은 평생 흡연자로 세계보건기구의 정의를 따라 평생 5갑(100개피) 이상의 흡연을 한 사람으로서 현재 매일 흡연하거나 가끔 흡연하는 사람으로 정의하였다.<sup>20</sup> 음주는 한 번의 술자리에서 5잔(또는 맥주 3캔 정도) 이상을 마시는 횟수가 한 달에 1회 이상인 경우를 고위험 음주군으로 정의하였다. 비만 기준은 국내외 널리 통용되는 기준으로 body mass index (BMI) 25 kg/m<sup>2</sup> 이상과 미만인 군으로 나눠 분석하였다. 여성호르몬 관련 요인은 건강설문조사 항목의 18번 여성건강 부분 결과를 사용하였다. 33번 문항의 월경여부 “③ 아니오”, 33-1번 문항의 무월경사유 “③ 자연 폐경”이라고 답한 검사자의 33-1 ③, ④번 문항의 폐경연령, 34번 문항의 초경연령 결과를 산출하였고, 폐경연령과 초경연령의 차이를 임신가능기간(reproductive years)으로 계산하였다. 또한 37번 문항의 출산경험 “예/아니오”와 37-2 ①번 문항(15세 이상) 자연분만 횟수, 37-2 ②번 문항(15세 이상) 제왕절개분만 횟수를 합하여 출산력(parity)을 계산하였다. 경구피임약은 39번 문항(성인) 경구피임약 복용여부 “예/아니오”와 39-1번 문항 복용한 경우 총 복용기간을 개월로 산출한 결과를 사용하였으며, 여성호르몬제는 40번 문항(성인) 여성호르몬제 복용여부 “예/아니오”와 40-1번 문항 복용한 경우 총 복용기간을 개월로 산출한 결과를 사용하였다.

### 통계

조사대상에 대한 기술 통계 분석 결과를 제시하였다. 데이터는 연속형 변수의 경우 평균과 표준편차, 범주형 변수의 경우 빈도와 군별 백분율(%)로 표기하였다. 군별 기본 특성 및 임상적 특성의 통계적 차이를 검정하기 위하여 연속형 변수의 경우 정규성 검정을 통해 Shapiro-Wilk test가  $p>0.05$ 인 경우 독립표본  $t$ -검정(Independent samples  $t$ -test),  $p<0.05$ 인 경우 맨 휘트니  $U$ -검정(Mann Whitney  $U$ -test)을 사용하였고, 범주형 변수의 경우 모수적 검정인 경우 카이 제곱검정(Chi-square test), 비모수적 검정인 경우 피셔의 정

확한 검정(Fisher's exact test)을 사용하였다.

나이관련황반변성과의 관련된 독립적 연관인자들의 분석에는 이분형 로지스틱 회귀분석(logistic regression analysis)을 이용하여 대응비를 95% 신뢰구간,  $p$ -value와 함께 제시하였다. 유의수준은  $p < 0.05$ 로 정의하였으며, 모든 분석은 SPSS 18.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA)을 이용하여 수행하였다.

## 결 과

### 나이관련황반변성군과 정상군의 임상적 특성

전체 연구 대상자는 4,479명으로 나이관련황반변성군(516명, 11.52%)의 평균 연령은  $68.60 \pm 8.26$ 세로 정상군(3,963명, 88.48%)의  $62.70 \pm 9.03$ 세보다 높았다( $p < 0.001$ ). 외인성 호르몬 요인인 피임약과 여성호르몬제는 두 군 간의 차이를 보이지 않았다. 그러나 내인성 호르몬 요인인 정상군에서의 초경연령( $16.06 \pm 2.02$ 세)이 나이관련황반변성군( $16.39 \pm 1.84$ 세)보다 통계적으로 유의하게 빨랐고( $p < 0.001$ ), 임신가능기간도 정상군( $32.93 \pm 5.43$ 세)에서 나이관련황반변성군( $32.35 \pm 5.58$ 세)보다 길었으며( $p = 0.02$ ), 출산경력은 나이관련황반변성군( $3.76 \pm 1.68$ 명)에서 정상군( $3.18 \pm 1.54$ 명)보다 많았다( $p < 0.001$ ). 건강행태 요인에 해당하는 고혈압은 나이관련황반변성군(46.32%:38.41%)에서 더 흔히 관찰되었으나( $p = 0.001$ ), 고위험음주군은 정상군(5.81%:8.96%)에서 더 빈도가 높았다( $p = 0.017$ ) (Table 1).

### 초기 나이관련황반변성군과 후기 나이관련황반변성군의 임상적 특성

전체 나이관련황반변성은 516명으로 초기 나이관련황반변성군(488명, 94.57%)의 평균연령은  $68.59 \pm 8.23$ 세로 후기 나이관련황반변성군(28명, 5.43%)의  $68.79 \pm 8.95$ 와 통계적으로 유의한 차이가 없었다( $p = 0.822$ ). 정상군과의 비교와는 달리 나이관련황반변성군 간의 비교에서는 외인성 호르몬 요인인 피임약의 복용기간이 초기 나이관련황반변성군( $5.94 \pm 18.46$ 개월)보다 후기 나이관련황반변성군( $16.79 \pm 46.93$ 개월)이 길었지만 통계적으로 유의한 결과는 보이지 않았다( $p = 0.205$ ). 내인성 호르몬 요인에 해당하는 초경연령, 임신가능기간 등은 나이관련황반변성군 간에서 차이를 보이지 않았으나, 출산경력에서는 초기 나이관련황반변성군( $3.73 \pm 1.76$ 명)이 후기 나이관련황반변성군( $2.96 \pm 1.26$ 명)보다 통계적으로 유의하게 많았다( $p = 0.023$ ). 다른 독립변수인 건강행태 요인에 해당하는 비만, 당뇨, 고혈압, 고지혈증, 평생흡연군, 고위험음주군은 두 군 간 차이를 보이지 않았다(Table 2).

### 나이관련황반변성군과 정상군의 위험도 분석

나이관련황반변성의 유무에 따른 두 군 간의 단변량 분석을 시행했을 때, 나이, 초경연령, 임신가능기간, 출산력, 고혈압, 고위험음주군이 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 나이를 보정하여 다변량분석을 시행하였을 때, 단변량 분석에서 통계적으로 의미를 보였던 초경연령, 임신가능기간, 출산력, 고혈압, 고위험음주군이 다변량 분석에서는 통계적 의미를 보이지 않고, 나이관련황반변성의 위험인자는 나이

Table 1. Characteristics and comparison between with AMD and without AMD

Variables	Total AMD (n = 516)	Normal (n = 3,963)	p-value
Age (years)	$68.60 \pm 8.26$	$62.70 \pm 9.03$	$<0.001^{\ddagger}$
OC use	125 (24.22)	875 (22.08)	0.271 <sup>§</sup>
Duration of OC use (months)	$26.96 \pm 35.88$	$24.39 \pm 34.63$	0.441 <sup>‡</sup>
PMH use	72 (13.95)	670 (16.91)	0.090 <sup>§</sup>
Duration of PMH use (months)	$40.38 \pm 54.08$	$34.90 \pm 43.49$	0.409 <sup>‡</sup>
Age at menopause (years)	$48.74 \pm 5.01$	$48.99 \pm 5.12$	0.284 <sup>‡</sup>
Age at menarche (years)	$16.39 \pm 1.84$	$16.06 \pm 2.02$	$<0.001^{\ddagger}$
Reproductive years*	$32.35 \pm 5.58$	$32.93 \pm 5.43$	0.020 <sup>‡</sup>
Parous	506 (98.06)	3,860 (97.40)	0.368 <sup>§</sup>
Parity	$3.76 \pm 1.68$	$3.18 \pm 1.54$	$<0.001^{\ddagger}$
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	$24.02 \pm 3.43$	$24.30 \pm 3.28$	0.079 <sup>‡</sup>
DM	67 (12.98)	484 (12.21)	0.616 <sup>§</sup>
Hypertension	239 (46.32)	1,522 (38.41)	0.001 <sup>§</sup>
Hyperlipidemia	72 (13.95)	639 (16.12)	0.204 <sup>§</sup>
Life time smoker <sup>†</sup>	21 (4.07)	143 (3.61)	0.600 <sup>§</sup>
Binge alcohol user	30 (5.81)	355 (8.96)	0.017 <sup>§</sup>

Values are presented as mean  $\pm$  standard deviation or n (%).

AMD = age-related macular degeneration; OC = oral contraceptives; PMH = post menopausal hormones; BMI = body mass index; DM = diabetes mellitus.

\*Reproductive years equal the years between menarche and menopause; <sup>†</sup>Life time smoker included respondents who reported that they smoked at least 100 cigarettes in their lifetime and now smoker; <sup>‡</sup>Independent samples  $t$ -test; <sup>§</sup>Chi-square test.

**Table 2.** Characteristics and comparison between early AMD and late AMD

Variables	Early AMD (n = 488)	Late AMD (n = 28)	p-value
Age (years)	68.59 ± 8.23	68.79 ± 8.95	0.822 <sup>‡</sup>
OC use	116 (23.77)	9 (32.14)	0.315 <sup>§</sup>
Duration of OC use (months)	5.94 ± 18.46	16.79 ± 46.93	0.205 <sup>‡</sup>
PMH use	67 (13.73)	5 (17.86)	0.540 <sup>§</sup>
Duration of PMH use (months)	5.70 ± 24.88	4.39 ± 16.38	0.595 <sup>‡</sup>
Age at menopause (years)	48.75 ± 5.13	48.43 ± 4.53	0.612 <sup>‡</sup>
Age at menarche (years)	16.40 ± 1.85	16.25 ± 1.65	0.681 <sup>‡</sup>
Reproductive years <sup>*</sup>	32.36 ± 5.65	32.18 ± 4.48	0.576 <sup>‡</sup>
Parous	479 (98.16)	27 (96.43)	0.519 <sup>§</sup>
Parity	3.73 ± 1.76	2.96 ± 1.26	0.023 <sup>‡</sup>
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.00 ± 3.44	24.44 ± 3.43	0.375 <sup>‡</sup>
DM	64 (13.11)	3 (10.71)	0.713 <sup>§</sup>
Hypertension	227 (46.52)	12 (42.86)	0.706 <sup>§</sup>
Hyperlipidemia	67 (13.73)	5 (17.86)	0.540 <sup>§</sup>
Life time smoker <sup>†</sup>	20 (4.10)	1 (3.57)	0.891 <sup>§</sup>
Binge alcohol user	27 (5.53)	3 (10.71)	0.255 <sup>§</sup>

Values are presented as mean ± standard deviation or n (%).

AMD = age-related macular degeneration; OC = oral contraceptives; PMH = post menopausal hormones; BMI = body mass index; DM = diabetes mellitus.

<sup>\*</sup>Reproductive years equal the years between menarche and menopause; <sup>†</sup>Life time smoker included respondents who reported that they smoked at least 100 cigarettes in their lifetime and now smoker; <sup>‡</sup>Mann-Whitney U-test; <sup>§</sup>Fisher's exact test.

**Table 3.** Risk factors and life time female hormone exposures of women without AMD versus women with AMD

Variables	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	OR (95% CI)	p-value	Multivariate OR	p-value
Age (years)	1.073 (1.062-1.084)	<0.001	1.077 (1.063-1.091)	<0.001
OC use	0.605 (0.273-1.341)	0.216		
Duration of OC use (months)	1.003 (0.999-1.007)	0.210		
PMH use	0.913 (0.346-2.409)	0.854		
Duration of PMH use (months)	0.999 (0.995-1.004)	0.799		
Age at menopause (years)	0.990 (0.973-1.008)	0.284		
Age at menarche (years)	1.084 (1.036-1.134)	<0.001	1.006 (0.958-1.057)	0.801
Reproductive years <sup>*</sup>	0.981 (0.965-0.997)	0.002	0.992 (0.945-1.042)	0.757
Parous	1.350 (0.701-2.601)	0.369		
Parity	1.223 (1.161-1.289)	<0.001	0.977 (0.917-1.042)	0.480
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0.975 (0.947-1.003)	0.079		
DM	1.073 (0.816-1.410)	0.616		
Hypertension	1.384 (1.151-1.664)	0.001	0.993 (0.806-1.223)	0.946
Hyperlipidemia	0.844 (0.648-1.097)	0.205		
Life time smoker <sup>†</sup>	1.133 (0.710-1.809)	0.600		
Binge alcohol user	0.627 (0.427-0.922)	0.017	1.017 (0.682-1.518)	0.934

AMD = age-related macular degeneration; OR = odds ratio; CI = confidence interval; OC = oral contraceptives; PMH = post menopausal hormones; BMI = body mass index; DM = diabetes mellitus.

<sup>\*</sup>Reproductive years equal the years between menarche and menopause; <sup>†</sup>Life time smoker included respondents who reported that they smoked at least 100 cigarettes in their lifetime and now smoker.

임을 알 수 있었다(Table 3).

초기 나이관련황반변성군과 후기 나이관련황반변성군의 위험도 분석

나이관련황반변성이 발생한 후 초기/후기의 진행에 따른

두 군 간의 단변량 분석을 시행한 차이를 보였다. 나이를 보정한 다변량분석을 시행하였을 때, 피임약 사용기간이 길어질수록 후기 나이관련황반변성의 위험도가 초기 나이관련황반변성보다 1.013배 높았다(odds ratio [OR]=1.013; 95% confidence interval [CI]: 1.002-1.024) ( $p=0.024$ ). 또한 출산

**Table 4.** Risk factors and life time female hormone exposures of women with early AMD versus women with late AMD

Variables	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	OR (95% CI)	p-value	Multivariate OR	p-value
Age (years)	1.003 (0.958-1.050)	0.901	1.058 (1.000-1.119)	0.051
OC use	0.658 (0.290-1.495)	0.318		
Duration of OC use (months)	1.012 (1.002-1.022)	0.024	1.013 (1.002-1.024)	0.024
PMH use	0.732 (0.269-1.992)	0.541		
Duration of PMH use (months)	0.997 (0.979-1.017)	0.783		
Age at menopause (years)	0.988 (0.918-1.063)	0.742		
Age at menarche (years)	0.957 (0.778-1.178)	0.679		
Reproductive years*	0.994 (0.929-1.064)	0.870		
Parous	0.507 (0.062-4.151)	0.527		
Parity	0.744 (0.575-0.962)	0.024	0.672 (0.506-0.893)	0.006
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	1.036 (0.932-1.152)	0.513		
DM	0.795 (0.233-2.709)	0.714		
Hypertension	0.862 (0.400-1.861)	0.706		
Hyperlipidemia	1.366 (0.502-3.716)	0.541		
Life time smoker <sup>†</sup>	0.867 (0.112-6.702)	0.891		
Binge alcohol user	2.049 (0.582-7.215)	0.264		

AMD = age-related macular degeneration; OR = odds ratio; CI = confidence interval; OC = oral contraceptives; PMH = post menopausal hormones; BMI = body mass index; DM = diabetes mellitus.

\*Reproductive years equal the years between menarche and menopause; <sup>†</sup>Life time smoker included respondents who reported that they smoked at least 100 cigarettes in their lifetime and now smoker.

력이 많을수록 후기 나이관련황반변성의 위험도가 초기 나이관련황반변성보다 0.672배로 낮았다(OR=0.672; 95% CI: 0.506-0.893) ( $p=0.006$ ) (Table 4).

## 고 찰

나이관련황반변성은 미국에서 백인들의 실명을 유발하는 가장 큰 원인<sup>21</sup>으로 최근 국내에서도 나이관련황반변성 환자가 크게 증가하여 서구와 비슷한 양상을 보이는 것으로 알려져 있으며,<sup>19</sup> 이환된 사람들의 시력을 보존하는 치료방법이 부재한 상황에서 잠재적인 실명상태에 대한 진행을 늦추거나 위험요인을 방지하는 것이 강조되고 있다.<sup>14</sup>

여성은 남성과 비교하여 나이관련황반변성을 포함하여 다양한 연령과 관련된 시각질환의 유병률이 높다.<sup>2,4,22</sup> 여러 생식관련인자들(출산력, 여성호르몬 및 피임약의 사용, 산과수술력 등)이 나이관련황반변성의 진행 위험성과 관련을 가지고 있으며,<sup>4,7-16</sup> 본 연구도 한국인에 있어서 여성의 생식관련 인자들이 나이관련황반변성과 어떠한 관련성이 있는지 확인하기 위해 시작되었다.

에스트로젠은 특정한 핵 수용체를 통하여 발현되며, 에스트로젠 수용체  $\alpha$  (estrogen receptor  $\alpha$ , ER  $\alpha$ )와 에스트로젠 수용체  $\beta$  (estrogen receptor  $\beta$ , ER  $\beta$ )는 망막과 망막색소상피(retinal pigment epithelium, RPE)에서 발견된다.<sup>23,24</sup> 특히 에스트로젠 수용체  $\alpha$ 는 젊은 여성의 망막색소상피에서 발견되며, 남성과 폐경 후 여성에게서 해부된 눈 조직에서

는 발견되지 않으므로 에스트로젠이 나이관련황반변성의 병인에 영향을 미칠 것으로 추측하고 있다.<sup>23</sup> 또한 나이관련황반변성은 산화 스트레스(oxidative stress), 만성적인 염증(inflammation) 반응, 망막색소상피의 지방갈색소(lipofuscin) 축적, 드루젠(drusen)의 망막색소상피의 바닥막(basal lamina)과 브루크막의 내측 아교질층(inner collagenous layer of Bruch's membrane) 사이 형성으로 생기며,<sup>7</sup> 에스트로젠은 망막의 노화작용(aging process)인 산화 스트레스(oxidative stress)에 보호작용을 할 것이고, 지질과산화(lipid peroxidation)에 있어서 항산화제(antioxidant) 역할을 할 것으로 추측하고 있다.<sup>25</sup>

에스트로젠은 에스트론(estrone, E1), 에스트라디올(estradiol, E2), 에스트리올(estriol, E3)의 세 가지 형태로 존재하는데, 폐경기가 되면 이들의 혈중 농도가 유의하게 감소한다.<sup>7</sup> 또한 폐경의 시기가 오면, 혈중 지질농도(blood lipids), 섬유소원(fibrinogen), 플라스미노겐활성화인자(plasminogen activator, PAI-1), 지방단백질(lipoprotein)에 악영향을 끼치게 되며, 여성의 심혈관계 질환<sup>26,27</sup>과 노화와 관련된 안과질환의 이환 가능성을 높여준다.<sup>5,6</sup> 폐경 여성에서 호르몬 대체요법은 심혈관계 질환의 위험성을 낮추고, 혈중 지질농도, 섬유소원, 플라스미노겐활성화인자 농도의 변화를 가져오며,<sup>27</sup> 항산화제 역할을 한다.<sup>5,27</sup>

본 연구에서 단변량 분석에 따른 나이관련황반변성군과 정상군의 차이에서 나이관련황반변성군에서 나이, 초경연령, 임신가능기간, 출산력, 고혈압, 고위험음주군에서 통

계적으로 유의한 차이를 보였으나 이분형 로지스틱 회귀분석을 통한 다변량 분석에서는 나이만 유의한 의미를 가지는 인자로 확인하였고( $p < 0.001$ ), 이전 연구<sup>4,7-16</sup>에서 위험인자 여부에 대해 논의되었던 여성관련 생식인자는 위험인자가 되지 않았다. Smith et al<sup>4</sup>은 폐경나리와 초경나리의 차이인 임신가능기간이 길수록 에스트로겐의 노출기간이 길어져서 초기 나이관련황반변성의 발생의 위험을 억제하는 경향( $OR=0.98$ )이 있다고 발표한 바 있는데, 다변량 분석에서 통계적으로 유의하지는 않았지만 본 연구의 승산비(odds ratio)도 0.992로 억제하는 경향이 나왔다. 그러나 초기 나이관련황반변성군과 후기 나이관련황반변성군과의 다변량분석에서는 피임약의 복용기간이 길수록 후기황반변성과 유의하게 관련이 있는 것으로 확인되었고( $p=0.024$ ), 출산력이 많을수록 후기 나이관련황반변성의 위험도가 낮아지는 경향을 보였다( $p=0.006$ ). 초경연령, 임신가능기간, 폐경 후 여성호르몬제 사용 등 다른 여성생식인자들은 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. Klein et al<sup>8</sup>은 임신횟수가 증가할수록 연성드루젠의 발생률을 낮춰 지도상 위축이나 맥락막신생혈관으로 이환되는 후기 나이관련황반변성의 위험률을 낮춘다고 발표하였다. 임신기간에는 에스트로겐의 아형인 에스트라디올(E2)의 농도가 제태연령(gestational age) 10주에서 4 ng/mL이다가 40주에 28 ng/mL까지 극적으로 증가하여 에스트로겐의 노출이 증가<sup>28</sup>하는데 이는 이번 연구 결과에서 출산력이 증가할수록 에스트로겐의 노출이 많아져서 후기 나이관련황반변성으로 진행의 위험도가 감소하는 것이라 여겨진다.

외인성 여성호르몬 요인인 폐경 후 호르몬 대체 요법과 경구 피임약은 에스트로겐과 프로제스틴으로 특히 경구 피임제 내의 호르몬은 폐경 후 여성에서 사용하는 것보다 용량이 높기 때문에 부작용 발생에 대한 주의가 필요하며, 폐경 후 호르몬 대체 요법 시 고려해야 하는 여러 질환에 대한 똑같은 고민이 필요하다.<sup>29</sup> 특히, C 반응성 단백(C-reactive protein, CRP)은 전신적인 염증반응(systemic inflammation)의 생리학적인 지표(physiological marker)로서 진행된 나이관련황반변성과 연관이 있는데,<sup>30</sup> Seddon et al<sup>31</sup>은 C 반응성 단백질과 나이관련황반변성의 진행과의 연구에서 높은 농도의 C 반응성 단백질은 나이관련황반변성 진행의 위험도를 높인다고 발표하였다(relative risk [RR]=0.210; 95% CI: 1.06-4.18) ( $p=0.046$ ). 폐경 후 호르몬 대체 요법 중 에스트로겐 단독 사용은 C 반응성 단백질의 혈중 농도를 증가<sup>32,33</sup>시키는 반면, 에스트로겐과 프로제스틴 복합제제의 사용은 에스트로겐을 단독 사용할 때보다 C 반응성 단백질의 혈중 농도 상승이 낮아 프로제스틴은 염증인자를 감소시키는 역할을 할 것이라 추측하고 있다.<sup>33</sup> 또한 Vessey et al<sup>34</sup>은 최

근까지 경구 피임약을 사용한 군에서 망막혈관질환(망막혈관폐쇄, 망막출혈, 유리체출혈, 중심장액맥락망막병증 등)의 발생률이 높아지나, 다른 안과질환의 경우 관련이 없다고 보고하였다. 본 연구에서 후기 나이관련황반변성과 초기 나이관련황반변성의 비교에서 경구피임약 사용기간이 길수록 후기 나이관련황반변성의 위험도가 증가하는 것은 경구피임약의 외인성 에스트로겐이 내인성 에스트로겐과 함께 혈중에 고농도로 존재하여 전신적인 염증반응에 영향이 있을 것이라 추측해 볼 수 있다. 하지만, 나이관련황반변성에 있어서 피임약의 사용은 관련성이 없거나<sup>11,12,14</sup> 위험률을 낮춘다고<sup>13,16</sup> 생각하는 경향으로 본 연구의 결과는 추후 논의가 필요할 것으로 사료된다.

본 연구는 나이관련황반변성과 내인성 및 외인성 여성호르몬과의 관계에 대한 국내 첫 보고로서 의의가 있다. 그러나 제한점으로는 첫 번째, 후기 나이관련황반변성군이 초기 나이관련황반변성군에 비해 절대적으로 적은 수임으로 충분한 검증력을 갖지 못해 정확한 결론을 지을 수 없고, 여러 연구와 마찬가지로 논쟁이 있을 수 있다. 두 번째, 본 연구는 중단연구로 인과관계는 알 수는 없으며, 독립변수인 내인성 및 외인성 여성 호르몬 요인에 대한 질문을 대상자가 정확히 이해하지 못하거나 답을 회상하지 못하여 생기는 오류가 있을 수 있다. 세 번째, 설문조사와 건강조사를 모두 완료한 검진자들만 대상으로 포함되었기 때문에 조사항목을 완료하지 못한 검진자들은 제외된 선택 치우침도 존재한다. 특히 이 연구의 결과를 해석할 때 주의해야 할 점은 진단받은 나이관련황반변성환자가 빛간섭단층촬영이나 형광안저촬영 등 다른 안과적 검사는 배제한 무산동 디지털 안저사진기로 판독한 결과이며, 환자의 안과적 치료력은 배제하였다는 점이다. 하지만 국가 통계산출을 위해 전 국민을 대상으로 조사한 최초의 여성호르몬 요인과 나이관련황반변성과의 관계에 대한 연구라는 데 의의가 있고, 추후 코호트 연구를 통해 여성호르몬 요인과 나이관련황반변성에 관한 역학을 연구할 수 있는 기초자료가 될 것이라 생각한다.

결론적으로 피임약 사용기간이 길어질수록 후기 나이관련황반변성의 위험도가 높아졌으며, 출산력은 이와 반대로 많아질수록 후기 나이관련황반변성의 위험도가 낮아지는 경향을 보였다. 추후 나이관련황반변성의 위험요인으로 작용할 수 있는 요인들에 대해 미리 예방하고 공중보건학적 접근을 통해 유병률을 줄이기 위한 노력이 필요하다.

## REFERENCES

- 1) Mangione CM, Gutierrez PR, Lowe G, et al. Influence of age-related maculopathy on visual functioning and health-related quality

- of life. *Am J Ophthalmol* 1999;128:45-53.
- 2) Klein R, Klein BE, Linton KL. Prevalence of age-related maculopathy: The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992;99:933-43.
- 3) Park KH, Song SJ, Lee WK, et al. The results of nation-wide registry of age-related macular degeneration on Korea. *J Korean Ophthalmol Soc* 2010;51:516-23.
- 4) Smith W, Mitchell P, Wang JJ. Gender, oestrogen, hormone replacement and age-related macular degeneration: results from the Blue Mountains Eye Study. *Aust N Z J Ophthalmol* 1997;25 Suppl 1:S13-5.
- 5) Snow KK, Seddon JM. Do age-related macular degeneration and cardiovascular disease share common antecedents? *Ophthalmic Epidemiol* 1996;6:125-43.
- 6) Friedman E. The role of the atherosclerotic process in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2000;130:658-63.
- 7) Kaarniranta K, Machalińska A, Veréb Z, et al. Estrogen signalling in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Curr Eye Res* 2015;40:226-33.
- 8) Klein BE, Klein R, Jensen SC, Ritter LL. Are sex hormones associated with age-related maculopathy in women? The Beaver Dam Eye Study. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1994;92:289-95; discussion 295-7.
- 9) Age-Related Eye Disease Study Research Group. Risk factors associated with age-related macular degeneration: A case-control study in the age-related eye disease study: age-related eye disease study report number 3. *Ophthalmology* 2000;107:2224-32.
- 10) Klein BE, Klein R, Lee KE. Reproductive exposures, incident age-related cataracts, and age-related maculopathy in women: the beaver dam eye study. *Am J Ophthalmol* 2000;130:322-6.
- 11) Snow KK, Cote J, Yang W, et al. Association between reproductive and hormonal factors and age-related maculopathy in postmenopausal women. *Am J Ophthalmol* 2002;134:842-8.
- 12) Abramov Y, Borik S, Yahalom C, et al. The effect of hormone therapy on the risk for age-related maculopathy in postmenopausal women. *Menopause* 2004;11:62-8.
- 13) Edwards DR, Gallins P, Polk M, et al. Inverse association of female hormone replacement therapy with age-related macular degeneration and interactions with ARMS2 polymorphisms. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:1873-9.
- 14) Freeman EE, Muñoz B, Bressler SB, West SK. Hormone replacement therapy, reproductive factors, and age-related macular degeneration: the Salisbury Eye Evaluation Project. *Ophthalmic Epidemiol* 2005;12:37-45.
- 15) Haan MN, Klein R, Klein BE, et al. Hormone therapy and age-related macular degeneration: the Women's Health Initiative Sight Exam Study. *Arch Ophthalmol* 2006;124:988-92.
- 16) Feskanich D, Cho EY, Schaumberg DA, et al. Menopausal and reproductive factors and risk of age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2008;126:519-24.
- 17) Rim HT, Park SY, Yoon JS. Hormone replacement therapy and eye disease: KNHANES IV. *J Korean Ophthalmol Soc* 2012;53:1445-50.
- 18) Yoon KC, Mun GH, Kim SD, et al. Prevalence of eye diseases in South Korea: data from the Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2008-2009. *Korean J Ophthalmol* 2011;25:421-33.
- 19) Park SJ, Lee JH, Woo SJ, et al. Age-related macular degeneration: prevalence and risk factors from Korean National Health and Nutrition Examination Survey, 2008 through 2011. *Ophthalmology* 2014;121:1756-65.
- 20) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Cigarette smoking among adults--United States, 1992, and changes in the definition of current cigarette smoking. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1994;43:342-6.
- 21) Muñoz B1, West SK, Rubin GS, et al. Causes of blindness and visual impairment in a population of older Americans: The Salisbury Eye Evaluation Study. *Arch Ophthalmol* 2000;118:819-25.
- 22) Klein BE, Klein R, Lee KE. Incidence of age-related cataract: The Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol* 1998;116:219-25.
- 23) Ogueta SB, Schwartz SD, Yamashita CK, Farber DB. Estrogen receptor in the human eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:1906-11.
- 24) Munaut C, Lambert V, Noël A, et al. Presence of oestrogen receptor type beta in human retina. *Br J Ophthalmol* 2001;85:877-82.
- 25) Subbiah MT, Kessel B, Agrawal M, et al. Antioxidant potential of specific estrogens on lipid peroxidation. *J Clin endocrinol Metab* 1993;77:1095-7.
- 26) Calaf i Alsina J. Benefits of hormone replacement therapy--overview and update. *Int J Fertil Womens Med* 1997;42 Suppl 2:329-46.
- 27) Subbiah MT. Mechanisms of cardioprotection by estrogens. *Proc Soc Exp Biol Med* 1998;217:23-9.
- 28) Kovacs WJ, Ojeda SR. Textbook of endocrine physiology, 6th ed. Oxford: Oxford University Press, 2012; 264-91.
- 29) Cho HH. Use of hormonal contraception: In the case of coexisting medical disease. *Korean J Obstet Gynecol* 2007;50:1455-67.
- 30) Seddon JM, Gensler G, Milton RC, et al. Association between C-reactive protein and age-related macular degeneration. *JAMA* 2004;291:704-10.
- 31) Seddon JM, George S, Rosner B, Rifai N. Progression of age-related macular degeneration: prospective assessment of C-reactive protein, interleukin 6, and other cardiovascular biomarkers. *Arch Ophthalmol* 2005;123:774-82.
- 32) Cushman M, Legault C, Barrett-Conner E, et al. Effect of postmenopausal hormones on inflammation-sensitive proteins: the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Study. *Circulation* 1999;100:717-22.
- 33) Kwok S, Selby PL, McElduff P, et al. Progestogens of varying androgenicity and cardiovascular risk factors in postmenopausal women receiving oestrogen replacement therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;61:760-7.
- 34) Vessey MP, Hannaford P, Mant J, et al. Oral Contraception and eye disease: findings in two large cohort studies. *Br J Ophthalmol* 1998;82:538-42.

---

= 국문초록 =

## 폐경기 여성에서 나이관련황반변성과 여성 호르몬 요인과의 관계: 제5기 국민건강영양조사 자료

**목적:** 폐경기 여성에서 나이관련황반변성과 여성 호르몬 요인과의 관계를 밝히고자 한다.

**대상과 방법:** 4,479명의 제5기 국민건강영양조사를 완료한 45세 이상의 폐경기 여성을 대상으로 나이관련황반변성 환자와 건강한 사람, 초기와 후기 나이관련황반변성 환자군을 구분하여 내인성 및 외인성 여성호르몬 인자와 나이관련황반변성의 관계에 대해 알아 보았다.

**결과:** 전체 연구 대상자는 4,479명 중 나이관련황반변성군은 516명이었고, 정상군은 3,963명이었다. 두 군 간의 위험도 분석에서 나이를 제외한 다른 요인은 통계적 의미를 보이지 않았다. 전체 나이관련황반변성 516명 중 초기 나이관련황반변성군은 488명이었고, 후기 나이관련황반변성군은 28명이었으며, 피임약 사용기간이 길어질수록 후기 나이관련황반변성의 위험도가 초기 나이관련황반변성보다 1.013배 높았고( $p=0.024$ , 95% confidence interval [CI]: 1.002–1.024), 출산력이 많을수록 후기 나이관련황반변성의 위험도가 초기 나이관련황반변성보다 0.672배로 낮았다( $p=0.006$ , 95% CI: 0.506–0.893).

**결론:** 내인성 및 외인성 여성 호르몬 요인은 나이관련황반변성의 경과에 영향을 미칠 수 있다.

〈대한안과학회지 2017;58(9):1066–1073〉

---