

갱년기 증상과 여성 호르몬 치료

Climacteric Symptoms & Hormone Therapy

박 형 무

중앙의대 부속병원 산부인과

서울 용산구 한강로3가 65-207

Hyoung Moo Park, M.D.

Department Of Obstetrics and Gynecology

Chung-Ang University College of Medicine & Hospital

E-mail : hmpark@hananet.net

Abstract

After menopause, estrogen deficiency from the loss of ovarian function results in various symptoms and metabolic changes, which lead to an increased risk of chronic diseases. Troublesome menopausal symptoms, vasomotor and/or psychological, are the first to develop, and various kinds of disorders related to estrogen deficiency such as genitourinary atrophy, involutional osteoporosis, cardiovascular, and Alzheimer's diseases follow. Among these, two major long-term consequences of ovarian failure are osteoporosis and cardiovascular disease, which are also the major causes of morbidity, mortality and financial costs. Hormone therapy by using estrogen with or without progesterone, is most consistently effective for the treatment of acute and some intermediate menopause-related symptoms such as vasomotor symptoms and vaginal dryness, and therefore has been recommended as the first-line measure to prevent and treat the acute symptoms of estrogen deficiency. It also has been reported that hormone therapy reduces the risks of some long-term sequelae, suggesting both therapeutic and preventive roles in postmenopausal women. However, it is clear that hormone therapy is not a panacea and is not suitable for all postmenopausal women because of side effects and some concerns about cancer risks. The rate of long-term compliance is also low at present. Recent RCTs showed that hormone therapy does not seem to be effective in improving cognition and preventing CHD and dementia. However, there is a growing consensus that the early initiation of hormone therapy provides protection from CVS and CNS, the two most important areas, whereas RCTs have disagreed with observational data. This means that in young women at early menopause, "a window of therapeutic opportunity" exists for hormone therapy, since treatment during this period may provide cardio- and neuroprotection. More studies are urgently needed on this controversy. Current recommendations suggest treatment with the lowest effective dose for the shortest period of time and individualized treatment based on patient's risk and benefit ratio.

Keywords : Menopause; Symptom; Sormone; Benefit; Risk; Early initiation

핵심용어 : 폐경; 증상; 호르몬; 이득; 손실; 초기개시

서론

폐경은 모든 여성에서 나타나는 필연적 현상이기는 하나, 그로 인한 여성호르몬의 결핍은 장기간에 걸쳐 신체적, 정신적 질환을 유발하는 중요한 인자로 작용하게 된다. 소위 “폐경기 증후군(postmenopausal syndrome)”은 다양한 증상과 질환을 포함하는데, 발현 시기에 따라 초기의 급성 증상, 중기 증상 및 말기의 장기적 후유증으로 나누어 볼 수 있다(표 1).

갱년기 초기의 급성 증상으로는 열성 홍조와 야간발한 등 혈관운동성 증상과 정신적, 심리적 증상이 있으며, 폐경 기간이 경과함에 따라 소실되는 제한적인 특성을 보인다.

중기 증상으로는 비노생식기 위축 증상과 신체 각 부위의 결체조직으로부터 교원질이 감소됨으로써 나타나는 증상 등을 들 수 있다. 이 중기 증상은 제한적 특성을 보이는 급성 초기 증상과는 달리 폐경 기간이 경과함에 따라 더욱 악화하는 과정을 취한다.

다단계 층화 무작위 추출법(multi-level stratified random sampling)에 의해 한국 여성 분포 특성을 대표할 수 있도록 추출된 50~59세 여성 1,201명 중 자연 폐경된 797명을 대상으로 직접적인 면담을 통해 폐경 증상을 조사한 갤럽연구조사(1)에 의하면 자연폐경 여성의 89%가 폐경 증상이 있었거나 경험하였으며 11%에서만 어떠한 증상도 경험하지 않았다. 폐경 증상으로는 안면홍조가 61%로 가장 많았으며, 다음이 건망증 48%, 근육통 및 관절통 46% 등의 순이었다(표 2).

폐경 기간이 매우 경과함에 따라 나타나는 말기의 장기적 후유증으로는 골다공증, 심혈관질환과 뇌혈관질환이 대표적 질환이며, 노인성 치매 등이 이 범주에 속한다. 이러한 질환은 여성호르몬의 결핍과 관련성을 보이기는 하나 난소부전 후 수년이 지나서야만 발현되며 발현기간까지는

표 1. Short- & long-term consequences of menopause

시기(년)	폐경 증상	발생비율(%)
-2	혈관 운동성 장애	60~70
1	심리적/정신적 증상	
5	비노생식기위축 증상	20~30
7	골다공증	25~35
10	동맥경화증	나이와 함께 증가
20	알츠하이머성 치매	나이와 함께 증가

표 2. Incidence of climacteric symptoms in Korean women

폐경 증상	빈도(%)
열성홍조	61
건망증	48
심계항진	47
근육통/관절통	46
발한	44
우울감	39
피부 건조감	35
빈뇨	28
수면장애	28
성교통/불편감	22
요실금	16
의주감	12

임상적으로 전혀 증상을 나타내지 않는 특징을 보인다.

후기 증상은 초기 증상의 발현 유무 혹은 그 심한 정도와 상관관계가 없으며 모든 폐경여성은 잠재적으로 이러한 위험성을 가지게 된다. 이들은 단지 일상생활에 불편을 초래하는 초기와 중기 증상과는 달리 매우 심각한 건강 문제를 야기하며 직접적인 사망 및 이환의 주된 원인이 된다. 따라서 모든 여성은 폐경 후에 따른 장기적 후유증에 대해 잘 알아야 하며 특히 조기 폐경 등 고위험군 여성은 골다공증, 심혈관질환의 위험성이 더욱 크므로 예방적 대책을 철저히 강구해야 한다.

폐경 말기의 증상/질환은 막대한 의료비 지출이 요구됨으로써 사회 전체가 관심을 기울여야 할 최대의 공공보건학적 문제들인 것으로 사료되며 향후 사회가 고령화됨에

따라 그 중요성 및 심각성이 더욱 심화될 것으로 추측된다.

통계청(2003)에서 보고한 사망원인의 통계 결과(2)에 의하면 순환기 질환은 우리나라 여성에 있어서도 10만명당 131.3명으로서 사망률 1위를 차지하고 있으며 허혈성 심질환의 사망이 급격히 증가한다고 보고되고 있다. 암으로 인한 사망은 10만명당 97.0명이다.

골다공증의 경우 우리나라는 아주 명확한 통계가 없으나 현재 미국의 경우 50세 이상의 54%가 골감소증이고 30%가 골다공증이며 이 중 51%가 골절을 동반한 심한 골다공증으로 추정되고 있다. 또한 80세가 되면 정상 골밀도를 갖는 여성은 겨우 3%에 불과하며 70%에서 골다공증을 보이며 이 중 약 60%가 심한 골다공증이 된다고 보고되고 있다.

노인성 치매는 최근 크게 관심이 집중되고 있는 질환이다. 60세 이상의 여성은 5%가 치매이며 65세 이후가 되면 매 4~5년마다 2배씩 증가하여 85세가 되면 약 40%의 여성이 이 질환에 이환된다고 보고되고 있다.

이러한 만성 질환의 병태생리에 여성호르몬 결핍이 직접적 혹은 간접적으로 작용함이 밝혀짐에 따라 폐경 후 여성호르몬의 역할의 중요성은 아무리 강조해도 지나침이 없다고 하겠다. 역학적 조사의 결과에서 볼 때 호르몬 보충의 예방적 중요성은 매우 중요하며, 여성 호르몬은 적어도 여성의 혈관, 피부, 골, 비뇨생식계, 뇌 등 모든 신체기관의 정상기능을 유지하는 데 필수불가결한 물질인 것으로 생각된다. 따라서 에스트로겐의 감소는 이러한 기관의 기능 저하 및 소실을 야기하게 되며, 이로 인해 폐경기 증상이 나타나게 된다.

혈관운동성 증상

가장 흔한 혈관운동성 증상은 열성홍조와 야간발한이

다. 열성홍조는 안면, 목, 두부, 혹은 가슴에서 불쾌한 열감이 시작되어, 여러 방향으로 혹은 가끔은 전신으로 전파되며, 흔히 얼굴이 붉어지고 발한이 안면, 목, 그리고 몸통 부위에 나타나게 된다. 일부 여성은 이와 함께 가슴의 두근거림(심계항진), 어지러움증, 혹은 실신을 동반하기도 한다.

발한은 반드시 동반되는 증상은 아니며, 발한의 정도도 개인간에 차이를 보인다. 일부 여성은 열성홍조 없이 발한만을 호소하기도 한다. 야간발한은 주간의 열성홍조에 대응하는 야간의 증상이라고 말할 수 있다.

열성홍조와 특히 야간발한은 일부 여성에서는 매우 고통스러운 증상이다. 이로 인해 밤중에 몇 번씩이나 잠에서 깨어나게 되고, 열감과 발한으로 인해 창문을 열어 시원하게 해야 되고 샤워를 하던지 침구나 옷을 갈아 입어야 하는 불편을 겪게 된다. 이러한 증상이 수 주, 수개월 밤마다 반복됨으로써 정상적인 수면리듬이 깨어져 심각한 수면장애를 초래하게 된다.

갱년기와 초기 폐경 여성의 약 75%가 이 증상을 경험하게 된다. 증상을 보이는 여성의 70%에서는 2년간 증상의 지속을 보이며, 25%에서는 5년, 5%는 지속적으로 이 증상을 겪게 된다(3).

수술이나 방사선 요법에 의한 유발 폐경시 혈관운동증상의 빈도와 정도는 증가되어 수술적 폐경시에는 그 빈도가 약 90%로 증가를 보인다. 자연 폐경시는 갱년기의 변화에 대하여 장기간에 걸쳐 점차적으로 적응이 가능하나, 수술 등으로 인한 급속한 폐경시에는 이러한 점진적인 적응기간이 없으므로 그 증상 또한 급작스럽게, 그리고 매우 심하게 발현되고 더욱 장기간 동안 지속되는 것으로 추측된다. 이 증상은 초기 갱년기시 아직 정상 월경을 보이는 여성에서 나타날 수 있으며, 이 경우 월경전 증후군과 감별해야 한다. 대부분은 폐경기 주변으로 나타나나,

폐경 후가 되어야 나타나기도 한다.

열성 홍조의 지속기간은 평균 약 3분 정도(빈도: 5~10 회/1일)이다. 대부분의 열성홍조는 특별한 원인 없이 발생 되나, 더운 날씨나 환경, 뜨겁고 자극적인 음식이나 음료, 음주나 심리적 불안 등이 발생의 동기가 될 수 있다.

1. 신체의 변화

안면홍조시에는 여러 생리적 변화가 동반되는데, 즉 체온조절 변화와 심혈관 변화가 시간에 따라 순서적으로 발현된다. 열성홍조와 동반되는 체온조절계와 심혈관계의 변화는 잘 증명되어 있다.

많은 여성에서는 열성홍조가 압박감을 예견케 하는 전조(prodrome)가 나타나며, 이런 전구 증상의 느낌은 불안, 육신거림, 지끈거림, 혹은 머리에 압박감 등으로 표현되며 약 4분 정도까지 지속될 수 있다.

열성홍조의 발현 전 5~60초 내 심박동수, 피부혈류와 피부온도가 증가하기 시작한다. 열성홍조 전 중심부 체온은 약 0.1℃ 증가한다. 열성홍조시 대부분의 여성은 몸 전체로 퍼져가는 급작스러운 열감을 경험한다. 전형적인 열성홍조는 안면과 목에서 시작되며, 몸통과 사지로 전파되어 결국에는 신체 전체가 관여된다.

열성홍조의 다음 단계로 발한이 급격히 시작되며 일차적으로는 상체에서 시작하며, 그리고 몸 전체에서 관찰된다. 이것은 피부저항의 급속한 감소, 혹은 피부 전도의 증가에 의해 증명되며, 피부전도의 증가 시점과 거의 일치한다. 발한은 열성홍조의 90%에서 관찰된다.

열성홍조의 주된 느낌은 강한 열감이기는 하나 결코 체온이 정상 이상으로 증가되지는 않는다. 심박동수는 분당 7~15회로 완만한 증가를 보이는데, 말초혈관확장과 그리고 발한과 거의 동시에 나타난다. 심박동수와 피부혈류는 안면홍조 발현 3분 내 최고에 달한다. 피부혈류의

표 3. Clinical manifestation of hot flush

증상	양상
느낌(sensation)	급작스러운 열감과 때때로 불안감
심박(heart rate)	증가 : 분당 5~35회 때때로 심계항진으로 느낌
피부 혈류	증가 : 홍조로 관찰
피부 온도	급속히 증가(1~7℃) 열성 홍조가 끝난 후 서서히 감소
발한	급속히 시작되며 흔히 심함
중심부 체온	열성 홍조 전 증가 열성 홍조 시작 후 수분 내 감소(0.1~0.9℃) 때때로 열성 홍조의 마지막에 오한으로 느낌
수면 장애	야간에 잠을 깬

증가는 열성홍조로 느끼며 심박동수의 증가는 심계항진으로 느끼게 된다.

발한과 말초혈관 확장과 동시에 유의한 신체대사율의 증가가 나타난다. 그러나 대사율의 증가와 말초혈관 수축의 증가가 중심부 체온의 증가를 선행하지는 않으므로 이들 증가로 중심부 체온 증가를 설명하지는 못한다.

땀의 증발로 인해 젖은 피부의 온도가 감소되는데, 특히 발한이 심한 가슴과 이마의 피부온도가 감소된다. 열성홍조의 불편을 덜기 위해, 열을 흩어버리는 여러 행동 조치를 시작하게 된다. 말초혈관의 확장과 발한으로 인한 열 손실로 인해 중심부 체온이 감소된다. 중심부 체온은 열성홍조 시작 후 약 5~9분에 0.1~0.9℃ 감소하여 최저 온도에 도달한다. 만약 유의한 열손실이 있고, 중심부 체온이 감소되면 열성홍조가 소실되면서 오한감, 심지어는 약간은 떨림까지 나타난다. 따뜻함을 증진시키기 위한 기전으로 혈관 수축과 떨림으로 인한 대사율의 증가로 인해 체온은 정상으로 되돌아오게 된다. 피부체온은 점차적으로 감소하여 열성홍조 이전의 수준으로 되돌아오는데 약 30분 이상 소요된다. 열성홍조 동안 혈압과 심전도 양상의 변화는 없다.

건강의 관점에서 볼 때 열성홍조에 의한 직접적인 악영향은 없다. 그러나 열성홍조의 급격한 발현으로 인해 초래되는 당혹스러움으로 인하여 사회적 접촉을 피하게 되고 일상생활에 영향을 미칠 수가 있으며 이로 인해 자신감의 결여가 초래될 수 있다. 또한 수면 장애로 인한 정신적, 심리적 증상이 초래될 수 있다. 혈관운동 증상의 심한 정도에 따라 골의 소실도 더 심해진다는 일부 보고가 있기는 하나, 일반적으로 혈관운동성 증상의 심한 정도는 다른 폐경 증상의 심한 정도와는 서로 상관관계를 보이지는 않는다.

스트레스, 심신적(psychosomatic)원인, pheochromocytoma, 갑상선 기능 항진증, carcinoid 증후군, 백혈병과 악성 종양 등에서도 홍조와 발한이 나타나기 때문에 이들과의 감별이 필요하다.

2. 치료법

모든 위약-대조 연구에서 위약 그룹의 15~20%에서 홍조의 감소를 보인다. 또 다른 치료의 효과를 평가하고자 할 때는 반드시 위약반응 효과를 고려해야 한다.

1) 호르몬 요법

폐경 후 호르몬 요법을 사용하는 가장 흔한 적응증의 하나는 열성홍조의 발현이다. 에스트로겐요법시 열성홍조는 완화되는데 열성홍조의 빈도와 심한 정도의 완화는 용량에 의존된다.

에스트로겐은 열성홍조의 치료로 미국식약청(FDA)이 승인한 유일한 약제로서 현재로서 에스트로겐과 동등한 효과를 가진 효과적인 대체제는 없다. 열성홍조의 완화를 위해 경구 혹은 경피의 전신적 에스트로겐 요법이 승인되고 사용되거나 위축성 질염에 사용되는 경질 에스트로겐 제제(크립 혹은 링)는 열성홍조를 경감시키기에 충분한 양의 에스트로겐을 순환계 내로 전달하지 못하므로 열성홍

표 4. Management of hot flushes

1. 생활 태도의 변화
 - 1) 중심부 체온의 감소
주변/실내 온도의 감소
자극성 음식이나 음료섭취 금지
 - 2) 운동 / 체중의 감소
 - 3) 체질량 지수의 감소
 - 4) 금연
 - 5) 이완 치료 : paced respiration
2. 처방 요법
 - 1) 호르몬요법 : 에스트로겐 단독 혹은 복합요법
 - 2) 비호르몬요법 : 항우울제 / 가바펜틴 등
3. 비처방 요법
이소플라본 / 승마 / 비타민 E 등

조의 치료에는 승인되지 않고 있다. 프로게스테론 추가시 에스트로겐의 효과는 상쇄되지 않으며 오히려 저용량 에스트로겐 요법시 효과를 상승시킨다(4).

치료에 대한 반응은 매우 극적으로 수 일 내지 수 주 내 열성홍조의 소실이 관찰될 수 있다. 그러나 일반적으로는 보다 점차적인 반응을 보이며 치료 첫 3개월 동안 계속적인 향상을 보이므로 이 기간 동안 반응이 없다고 해서 증량을 해서는 안된다. 일단 호르몬 요법에 의해 열성홍조가 소실되면 보통은 치료기간 동안 증상의 소실은 지속된다. 그러나 에스트로겐 요법의 효과는 영구적이지 않기 때문에 치료 중단시 다시 발현된다.

열성홍조의 감소는 용량의존성 반응을 보여 상용량의 호르몬 사용시 80~90%가 감소하며 상용량의 반인 저용량 사용시 60~70%의 감소를 보인다(5). 따라서 저용량군의 효과는 위약군의 약 2배가 된다. 장기간 상용량의 사용에서 저용량으로 바꾸었을 때 약 6.5%의 여성은 혈관운동성 증상의 재발로 인해 다시 상용량을 사용하게 된다(6).

WHI 연구(7)에서 복합호르몬 요법시 열성홍조는

85.7%, 야간발한은 77.6%, 질건조감은 74.6%, 관절경직(stiffness)은 47.1%, 전신통증은 49.3% 유의하게 감소를 보임으로써 호르몬 요법은 혈관운동성 증상과 질 건조감의 치료를 위한 가장 효과적인 치료법임이 증명되었다. 또한 관절통과 요통의 완화에도 상당한 유의성을 보였다. 최근 폐경 증상의 처치에 대한 NHI Conference의 draft statement(8)에서도 이를 재확인 하였다.

반면 Women's Health Initiative(WHI)의 후속 연구에 의하면 5.6년간의 장기간 복합 호르몬 요법을 사용하더라도 중단시에는 약 1/5의 여성에서 중등증/중증 혈관운동성 증상이 다시 나타나며, 특히 치료 전 폐경 증상을 가졌던 여성에서는 약 1/2에서 증상이 재현됨을 보였다(9).

에스트로겐 요법은 폐경 증상의 완화를 포함한 폐경 후 건강상의 중요한 유의성에도 불구하고 사용빈도와 장기간 수용성은 비교적 낮아 3~13%에 머물고 있다. 에스트로겐 요법시 유방통, 질출혈, 팽만감 등의 부작용이 발생할 수 있으며, 특히 유방암, 자궁내막암 발생의 두려움은 낮은 사용 빈도와 낮은 수용성의 가장 주된 원인이다.

에스트로겐 요법의 금기증이나 사용을 원하지 않는 여성에서 가장 효과적인 대체제는 프로게스테론 단일요법 혹은 티볼론이다. Megestrol acetate는 미국 식약청에서 유방암 치료로 승인하였는데, 열성홍조의 치료로는 경구로 1일 20mg씩 2회 투여되며, medroxy progesterone acetate(MPA)는 경구로 10~20mg가 투여된다. MPA는 근주로 1달에 50~150mg, Depo-provera는 3달에 150mg 근주로 사용되며, 경구 미립자화된 프로게스테론(micronized progesterone)이 사용될 수 있다. 프로게스테론 제제 사용시 열성홍조는 80~90% 감소된다.

합성스테로이드 제제인 티볼론이 에스트로겐의 효과적인 대체제로 사용될 수 있으며, 그 효능은 에스트로겐과 유사하다.

2. 비호르몬 요법

현재로서 호르몬 요법 다음으로 가장 효과적인 선택제는 SSRI/SNRI이다. 이러한 항우울제로서는 venlafaxin (Effexor®) 1일 37.5~150mg, fluoxetine(Prozac®) 20mg, paraxetin(Paxil®) 12.5~25mg, sertraline (Zoloft®) mitrazapine(Romerone®) 등이 있으며 약 60%의 효능을 보인다. 이 제제 사용시에는 10~20%에서 발생하는 중추신경계와 위장관계 증상, 그리고 약 15%에서 성욕의 감퇴, 오가슴의 소실 등 성적 기능장애가 문제점으로 제기되고 있다.

최근 항경련제나 신경증통증(neuropathic pain)에 사용되는 GABA 유사체인 gabapentin은 1일 300~900mg 이 중등증-중증 열성홍조의 이차적 치료제로서 고려되고 있으며, 약 50%의 열성홍조의 경감이 관찰된다(10).

Clonidine은 중추에서 작용하는 α -adrenergic agonist로서 오래동안 열성홍조에 사용되어 왔는데 경구 1일 0.1mg 혹은 경피 주당 100 μ g 사용시 열성홍조는 약 40% 정도 감소된다. 단기간의 부작용이 타 제제보다 심하며 10~15%에서 졸립, 어지러움, 구강건조, 변비 등의 부작용을 보인다.

비타민 E 1일 800mg를 4주간 투여시 열성홍조는 약 25% 감소하며 위약보다 거의 더 효과적이지는 않다. 그 외 bellegal, methyldopa propanolol, bromocriptine 등이 사용된 적이 있으나 오늘날에는 거의 사용되고 있지 않다.

뇌 기능에 대한 효과

1. 정신적/심리적 증상과 호르몬 요법의 효과

갱년기와 폐경 후 여성은 행동에 유의한 변화가 관찰되는데 이러한 행동 변화는 ① 기분의 변화에 의한 정신적, 심리적 증상, ② 성적 기능의 변화, ③ 인지의 변화로 대

별해 볼 수 있다. 폐경이 난소의 성 호르몬 결핍이라는 점을 고려하여 볼 때 이들 난소 호르몬의 변화가 폐경기의 행동 변화에 중대한 영향을 미칠 것으로 추정되며, 실제적으로 최근 많은 연구들에 의해 이들의 관련성이 증명되고 있다.

열성홍조와 발한, 자신감의 결여, 우유부단함 등은 갱년기와 매우 밀접한 관련성이 있으며, 혈관운동성 증상, 성적 문제 그리고 수면장애는 폐경 전으로부터 폐경 주변기, 폐경 후로 이행됨에 따라 유의하게 증가한다. 또한 많은 폐경 여성들이 우울감, 불안, 짜증, 기억력의 상실, 집중력의 저하 등의 정신적-심리적 증상을 흔히 호소하며, 이러한 증상들이 소위 “갱년기 증후군”의 특징적인 초기 증상을 형성하게 된다. 이러한 증상들은 폐경 바로 직전에 가장 빈발하며, 우울감은 정상 월경을 보이는 여성에 비해 폐경 주변기, 그리고 폐경 후 여성에서 유의하게 증가한다. 우울은 갱년기 증상 중 가장 논란이 많은 증상이다. 폐경으로 인해 흔히 우울감이 야기되나, 폐경 여성에서 관찰되는 대부분의 우울은 그 정도가 약하고, 지속적이지 않으며, 기복을 보이므로 폐경 여성에서 관찰되는 우울은 전형적인 내인성 우울과는 차이가 있어서 진정한 의미의 정동 장애의 일부는 아니다.

폐경과 우울과의 관련성은 오래 전부터 논란이 되어 왔으나, 이들의 관련성은 아직도 명확히 규명되어 있지 못하며 일생의 다른 시기와 비교하여 폐경기 동안 정동장애로서 우울이 발생할 위험성이 유의하게 증가되지는 않는다는 것이 일반적 견해이다(11~13). 따라서 폐경이 정신 건강에 나쁜 영향을 미친다는 사실은 증명되지 않고 있으며, 또한 폐경과 관련되어 특이하게 발생하는 정신적 질환, 소위 “갱년기 우울(involutional melancholia)”은 실제로는 다른 우울증과 특별히 다른 바가 없다는 것이 밝혀짐으로써 이 진단 또한 현재는 사용되지 않고 있다. 그

러나 명확한 정신 질환의 빈도가 증가하지는 않더라도 주된 장애의 기준에는 부합되지 않는 정신적/심리적 증상은 더욱 흔히 호소하며 폐경기 클리닉을 방문한 여성의 65~89%가 어느 정도의 우울을 보인다고 보고되고 있다.

에스트로겐의 보충요법이 기분 변화에 미치는 연구 결과는 일정하지는 않으나 대부분 연구에서 호전을 보이며 수술로 인한 폐경여성에서 우울 정도와 에스트로겐의 혈중 농도는 반비례하며, 에스트로겐을 위약으로 교체시 우울의 정도는 상승한다는 연구 보고는 에스트로겐이 심리적-정신적 증상을 야기하는 데 중요한 역할을 한다는 것을 증명하는 증거이다.

에스트로겐의 결핍이 심리적-정신적 증상을 야기하는 기전은 2가지로 설명된다. 첫째는 소위 도미노 이론으로 설명하고 있다. 즉, 반복적인 야간 발한으로 인해 만성적인 수면 장애가 초래되고, 그 결과로 피로와 짜증 등의 심리적 증상이 유발된다는 것이다. 따라서 호르몬 보충요법에 의해 야간발한이 소실되면 수면장애가 교정되고, 이로 인해서 심리적-정신적 증상도 완화 혹은 소실된다는 이론이다. 둘째는 에스트로겐 결핍 그 자체가 직접적으로 중추신경계에 영향을 미친다는 것이다. 따라서 심리적·정신적 증상은 이러한 중추신경계의 기능 변화를 반영하는 것이다. 인간의 뇌에는 에스트로겐 수용체가 존재하며, 특히 감정과 연관된다고 생각되는 뇌 부위에 에스트로겐 수용체가 밀집되어 있음이 밝혀져 있다. 따라서 에스트로겐은 이들 작용을 통해 소위 “mental tonic effect”를 나타내게 된다.

인간의 정신적 증상, 특히 우울은 중추신경계에 특정 연결 장소에 신경전달물질의 결핍으로 설명하는 biogenic amine theory를 들 수 있다. 이 기전에 의하면 에스트로겐은 ① monoamine oxidase(MAO)의 파괴를 증가시킴으로써 그 결과 serotonin의 대사를 감소시켜 뇌

조직 내 serotonin의 농도를 높이며, ② serotonin의 전구체인 tryptophan이 혈중 알부민에 결합됨을 방해함으로써 tryptophan이 뇌로 많이 전달되어 serotonin으로 대사가 일어나게 하며, ③ imipramine binding site의 밀도를 증가시켜 serotonin의 연접전 흡수를 조절함으로써 serotonin의 이용이 증가되어 기분을 증가시키는 것으로 보고되고 있다. 그 외에도 에스트로젠은 흥분성 아미노산 신경전달물질의 반응을 강화시킴으로써 NMDA 결합의 증가, 뇌세포의 2차성 전달체계의 변화 등을 통해서 이들 작용이 나타날 수 있다. 반면 프로게스토젠은 에스트로젠의 이러한 작용을 억제하며 프로게스토젠의 단독 투여시 기분 변화에 나쁜 영향을 미친다. 이러한 현상은 프로게스토젠의 대사물인 allopregnone이 억제작용을 가진 GABA_A 수용체를 활성화시킴으로써 나타나게 된다.

정신/심리적 증상에는 내분비적 변화 이외에도 사회문화적인 인자, 성격과 폐경에 대한 태도 등의 심리적 인자가 관여하게 되는데, 내분비의 상태보다는 심리적 혹은 사회화적인 인자와 더욱 명확히 관련되어 있다는 보고도 있다. 폐경에 대한 부정적 태도나 힘들 것이라는 기대를 가진 여성, 신경증적 성격이나 스트레스에 대한 적응이 어려운 여성, 자긍심이 낮은 갱년기 여성은 정신적 증상을 더 흔히 겪게 된다.

정신 질환의 과거력을 가진 여성은 폐경기시 혈관운동성 증상과 심리적 증상을 더욱 많이 호소한다. 그러나 폐경기시 정신적 질환의 위험성이 증가하거나 정신적 질환으로 병원에 입원하는 위험성이 증가하는지에 대해서는 명확치 않다.

갱년기시 이러한 정신적-심리적 증상이 모두 폐경 상태로 인한 에스트로젠의 결핍과 연관되는 것은 아니므로 그 원인이 모호한 경우는 3개월간의 호르몬 요법으로 소

위 “치료적 시도(therapeutic trial)”을 하여 그 반응을 보는 것이 좋으며, 이 때 만약 증상의 호전이 있으면 에스트로젠의 결핍에 의한 증상으로 생각할 수 있다.

2. 수면장애에 대한 효과

중년여성의 1/3~1/2에서는 수면장애가 보고되고 있다. National Sleep Foundation의 보고(14)에 의하면 폐경 전 여성에 비해, 주폐경 그리고 폐경 여성은 불면 증상이 더욱 흔하며 수면제의 사용이 두 배나 많은 것으로 보고하였다.

수면장애는 신체 그리고 기분 / 인지 증상에 기여하여 피로, 집중력의 저하, 동기결핍, 작업 수행의 어려움, 긴장과 흥분성의 증가, 불쾌감과 연관된다. 또한 만성 질환, 특히 심장 질환과 우울과 같은 기분장애와 연결된다.

호르몬 요법이 불면증을 위한 치료제로서 허가되어 있지는 않다. 그러나 호르몬 요법은 수면장애에 좋은 효과를 보이며 6주 이내 대부분에서 반응이 나타난다. 호르몬 요법시 수면의 양과 질이 향상되며, 잠에서 깨는 에피소드가 감소된다. 프로게스테론은 경한 최면 효과를 보므로 프로게스틴보다는 프로게스테론을 사용함으로써 수면을 향상시킬 수 있다. 또한 호르몬요법은 sleep disordered breathing(SDB)을 경감시킬 수 있다. 수면장애의 향상은 삶의 질의 향상으로 간주될 수 있다.

비뇨생식계의 위축

폐경 기간이 경과함에 따라 급성 초기증상은 서서히 약화되거나 소실되는데 반해, 새로운 중기 아급성 증상이 발현된다. 여성호르몬 수용체는 여성 신체 여러 부위의 조직에서 관찰되며, 생식계는 물론 근육격계, 신경계, 심혈관계, 비뇨계, 소화기계, 피부와 대부분의 결합조직 등

에 분포되어 있다. 따라서 여성호르몬의 변화는 이러한 중요하고 다양한 장기에 영향을 미칠 것은 명확하다.

에스트로겐 결핍은 많은 에스트로겐 의존성 조직, 즉 유방, 자궁, 나팔관, 난소, 질과 외음부 요도 등에 위축성 변화를 보임으로써 해부학적, 기능학적 변화를 초래하고, 이로 인해 다양한 증상이 야기된다.

대표적인 중기 아급성 증상은 크게 두 군으로 나누어 생각해 볼 수 있는데, 즉 ① 하부 비뇨생식계의 위축으로 발현되는 증상과 ② 신체 각부의 결합조직으로부터 교원질의 소실로 인해 발생하는 증상들로 구분하여 볼 수 있다. 중기 증상은 초기의 급성 증상과는 달리 제한적(self-limiting)이지 않고 폐경 기간이 경과함에 따라 그 빈도는 오히려 증가된다. 하부생식계의 위축 증상은 폐경 후 3년 이내의 여성에서는 10~20%에서 관찰되나, 5~8년이 되면 40~50%로 그 빈도가 증가되며, 15~20년이 되면 대다수의 폐경여성이 적어도 한 가지 이상의 위축 증상을 경험하게 된다.

1. 생식계 위축과 호르몬 요법

폐경으로 인한 에스트로겐의 소실은 외생식기의 해부학적, 세포학적, 세균학적 그리고 생리학적 변화를 초래하게 되어 고령 여성의 외음/질 기능 장애(vulvovaginal dysfunction)의 주요 원인이 된다. 일반적으로 에스트로겐의 결핍으로 인한 외생식기의 기능 장애는 폐경 후에 시작되는 것으로 알려져 있으나, 최근 보고에 의하면 폐경주변기시 이미 시작된다고 밝혀져 있으며, 폐경 전 여성에서도 수유나 일시적인 에스트로겐의 감소로 인한 성기 위축시에도 폐경 후와 동일한 외음질 증상들이 관찰될 수 있다. 여성호르몬의 결핍으로 인한 외음부 위축시 교원질, 지방의 소실과 조직의 수분유지능력이 소실되며, 상피층의 위축으로 외음부는 얇고 평편하게 된다. 음핵은

표피가 귀두보다 더 위축되어 보호조직이 소실됨으로써 어떤 접촉에도 매우 쉽게 자극을 받게 된다.

질은 짧고 좁아진다, 질벽은 더욱 얇고 탄력성이 감소되며 특징적인 질내 주름이 상실됨으로써 점차로 평탄하게 되고, 옅은 색깔을 띠게 된다. 위축된 질은 분비물이 적어지고, 적절한 수분을 유지할 수 없으며, 성적 자극시에도 분비물의 분비 시작이 늦어지고, 적절한 윤활 작용을 유지할 수 없게 된다. 질벽은 상처를 받기 쉽게 되고, 점상출혈, 궤양 그리고 가벼운 손상에도 출혈이 흔히 나타난다.

질상피는 체내에서 가장 고농도의 에스트로겐 수용체를 함유하고 있다. 조직학적 소견을 보면, 질상피는 위축되어 얇아지며 질상피세포의 성숙은 장애를 받아 성숙표피세포는 거의 없으며 미성숙 중간 그리고 부기세포(para-basal cell)의 분포가 증가된다. 질 분비물의 양과 구성성분도 또한 변화한다.

폐경 전 질내 균총은 대부분 락트산간균이나 에스트로겐의 결핍시는 락트산간균 수는 감소되고 상피세포 내 글리코겐 양의 감소와 질내 산성도의 증가로 인해 락트산간균의 성장에 좋지 못한 환경이 유지된다. 이로 인해 다른 오염된 균주들이 성장하게 되어 대장균, 포도산구균, 연쇄상구균, 디프테로이드 등이 락트산간균을 대체한다. 이러한 질내 변화로 반복적 세균감염이 쉽게 초래될 수 있다.

산성도의 상승과 질내 균총의 변화로 인한 만성적인 분비물로 작열감과 자극감이 나타나고, 외음과 질상피세포층의 위축과 염증으로 인해 소양감을 호소하게 된다. 외음부의 위축과 이에 동반된 자궁하수, 직장탈 혹은 방광탈 등으로 인해 질에 중압감이 나타날 수 있고, 질 건조감 등으로 인한 성교통이 초래될 수 있다.

폐경 초기에는 감염성 질염으로 인해 외음/질 증상이 나타나나 시간이 지남에 따라 여성호르몬의 결핍으로 인

한 증상이 초래되고, 이런 질 증상군을 합쳐서 “위축성 질염(atrophic vaginitis)”이라고 하게 된다.

에스트로겐을 보충시 질 상피세포는 대부분의 부기세포로부터 표피세포로 변환되며 질 산성도는 낮아져서 산성을 유지하며 질 혈류량과 질내 수분량은 증가한다.

위약대조연구 10개를 메타분석한 결과(15)에 의하면 여러 형태의 에스트로겐, 즉 에스트라디올, 에스트리올 그리고 복합 마에스트로겐(CEE)은 경구, 경피, 그리고 경질 투여시 비뇨생식계의 위축과 성교통의 치료에 모두 효과적이었다. 최근 연구(16)에 의하면 상용량 뿐만 아니라 저용량, 초저용량의 호르몬 사용시에도 질 위축에 효과적이었다.

2. 성적 장애와 호르몬 요법

인간에서 성적 행동은 2가지 관점에서 고려되어야 하는데, 그 하나는 성적 욕구, 성적 상상 등의 성적 동기와 오르가즘에 의한 수축 등의 성적 능력이다.

에스트로겐 요법은 질 건강을 향상시키고 질 윤활작용의 복원과 질 건조감의 경감으로 성교통을 감소시킴으로써 성적 기능을 향상시킨다. 반면 프로게스테론은 질의 혈류량을 감소시켜 윤활효과에 나쁜 영향을 주며 기분을 우울하게 하여 성욕의 저하를 초래할 수 있다. 에스트로겐의 성욕에 대한 효과는 확실치 않은데, 아직까지 어떠한 연구도 에스트로겐 요법이 성적 욕구에 유의한 효과를 증명하지 못하였다. 에스트로겐 투여시 안면홍조와 우울감의 감소로 전신적인 안녕감이 증진되며, 이차적으로 성적 욕구가 증가될 수 있는 가능성이 있는 반면 오히려 고용량의 에스트로겐은 성적 욕구를 방해하거나 감소시킬 수도 있다. 이는 에스트로겐이 성호르몬결합단백을 증가시켜 테스토스테론과의 결합을 증가시킴으로써 테스토스테론의 생물학적 이용도를 감

소시키기 때문이다.

성적 능력은 에스트로겐에 의존되는 반면 성적 욕구와 동기는 안드로겐의 의존성을 보인다. 따라서 성기능 장애 시에는 에스트로겐 뿐만 아니라 안드로겐의 적절한 복합 투여에 의해서 보다 좋은 효과를 기대할 수 있다.

3. 비뇨계 위축과 호르몬 요법

에스트로겐의 결핍은 생식계 뿐만 아니라 비뇨계의 위축을 초래하는데, 이는 특히 하부 비뇨생식계가 태생기 시 비뇨생식동(urogenital sinus)에서 유래됨으로써 그 발생학적 기원이 동일하기 때문이다.

여성의 요도는 에스트로겐에 특히 민감하게 반응한다. 요도와 방광 그리고 골반저(pelvic floor)에 에스트로겐 수용체의 존재가 밝혀져 있고, 에스트로겐의 변화에 따라 하부요로의 증상과 요역학적 변화가 초래되는 것으로 보아 비뇨계가 에스트로겐 의존성을 나타냄을 알 수 있다.

폐경으로 인한 에스트로겐의 결핍은 비뇨계의 위축을 초래하며, 이로 인해 여러 요로 증상이 발현된다. 갱년기 증상으로 폐경기 클리닉을 방문한 여성에서 요로 증상은 매우 흔해 30~50%의 여성에서 요실금, 빈뇨, 야뇨, 급뇨 등의 증상이 관찰된다.

폐경 여성의 요도에서는 생식계의 위축성 노인성 질염에 비견할만한 위축성 노인성 요도염이 관찰될 수 있다. 하부 요도의 위축은 소위 요도 증후군(urethral syndrome)을 초래하여 요도의 감염이 없이도 반복적인 빈뇨와 급뇨 그리고 배뇨곤란 등의 증상이 유발된다. 하부 요도의 상피세포는 특히 민감하게 에스트로겐 의존성을 보이므로 요도 증후군의 증상과 요도의 세포 변화와는 상관관계를 보인다. 에스트로겐 보충요법시 증상과 세포성상에 좋은 효과를 보인다.

에스트로겐은 요도상피층의 표피세포의 수를 증가시킴

으로써 상피세포의 성숙을 초래하며, 상피세포 하방에 존재하는 점막하 혈관층의 혈류량을 증가시킨다. 여성요도의 결체조직층은 교원질이 그 주된 조직단백으로써 이루어져 있으며, 요도 근육량의 약 2배를 차지한다. 교원질의 생성은 에스트로겐 수용체를 가진 섬유모세포에서 이루어지고 있다. 에스트로겐은 요도 내 교원질의 생성을 증가시킴으로써 요도 내압의 증가를 야기시킬 뿐 아니라, 또한 요도와 방광경부 주위 결체조직의 교원질 양도 증가시킴으로써 긴장성 근위요도로 복강내압의 전달을 유의하게 증가시킨다. 또한 에스트로겐은 요도 주위 근육의 수축을 향상시킨다.

폐경 후 세균성 요로감염은 폐경여성의 중요한 보건학적 문제로서 60세 이상 여성의 약 10~15%가 빈번한 요로감염에 이환되는 것으로 보고되고 있다. 폐경시 호르몬 변화에 의해 질 균총의 변화가 야기되며, 이것이 폐경여성의 요로 감염의 병인에 중요한 역할을 할 것으로 생각되고 있다. 즉 폐경 전 여성은 에스트로겐에 의해 락트산균이 질균총(vaginal colonization)을 형성하고 이로 인해 글리코겐으로부터 락틱산이 형성됨으로써 낮은 질내 산성도를 유지하게 되어 요로감염을 일으키는 병인균의 성장이 억제된다.

반면 폐경 후에는 질균총으로부터 락트산균이 사라지고 장내 세균, 특히 대장균에 의한 질균총이 주로 나타나게 되어 요로 감염의 감수성을 증가시키는 원인이 된다. 따라서 미생물의 질내 변화가 요로 감염에 대한 폐경기 후 여성의 감수성을 변화시키는 데 결정적 역할을 하게 된다.

결론적으로 폐경 후 여성에서 에스트로겐의 결핍은 반복적인 요로감염의 주요 인자이며 이러한 여성은 에스트로겐 보충요법이 요로감염에 효과적인 예방책이 될 수 있고, 장기간의 항생제 사용에 대한 대체제로서 사용될 수 있다.

4. 요실금과 호르몬 요법

폐경여성에서 요실금의 발생 및 악화는 특히 큰 문제인데, 요실금의 발생빈도는 60세 이상 여성에서 약 29% 정도로 보고되어 있다. 폐경 후 요실금의 증가가 폐경 그 자체로 인한 것인지, 혹은 노화의 일부로서 나타나는지는 아직도 명확하지가 않다. 그러나 요의 실금을 방지하기 위한 양성 뇨도폐쇄압의 생성에 관여하는 요도의 기능적 4층, 즉 상피세포, 결체조직, 혈관 조직, 근육의 모든 층이 에스트로겐의 상태에 영향을 받는다는 점을 고려하여 볼 때 폐경으로 인한 에스트로겐의 결핍이 필연적으로 이들의 발생빈도에 영향을 미칠 것으로 생각된다.

비뇨계는 에스트로겐 수용체가 존재함으로써 에스트로겐이 요의 조절기전에 생리적 효과를 가질 것으로 추정된다. 에스트로겐은 비뇨생식계의 세포성숙을 향상시키고, 요도 혈류량의 증가, α -아드레너직 수용체 민감도의 증가, 요도폐쇄압을 증가시킴으로써 요실금 증상을 호전시킬 것으로 추정되어 왔으며 실제로 임상에서 이러한 적응증으로 널리 사용되어 왔다. 그러나 두 무작위 대조연구(17, 18)에서는 폐경 후 에스트로겐 요법이 요실금에 대해 유익한 효과가 있음을 증명하지 못하였다. Nurses Health Study(19)에서는 호르몬 요법은 에스트로겐 단독 혹은 프로게스테온과의 복합에 관계없이 요실금의 발생 위험성을 증가시키며 일단 호르몬 사용을 중지하면 그 위험성은 감소하였다. Heart & Estrogen/Progestin Replacement Study(HERS)(20)에서도 호르몬 사용군에서는 치료 초기부터 긴장성 그리고 절박성 요실금의 위험성이 유의하게 증가하며, 전 투여기간 동안 위험성의 증가가 지속되었다.

WHI의 1년간의 연구 결과(21)에서는 폐경 후 호르몬 사용은 비증상 여성에서는 긴장성 그리고 절박성 요실금의 위험성을 증가시키며, 요실금의 증상을 가진 폐경여성에

서는 기존 요실금 증상을 악화시켰다.

따라서 비록 Cochrane Review에서는 에스트로겐이 요실금에 효과적인 치료제라는 결론이 있기는 하나 현재로서는 적어도 다른 에스트로겐의 형태나 투여 경로에 의해 다른 효과가 밝혀지기 전까지는 폐경여성에서 요실금의 예방과 치료를 위해 에스트로겐의 사용이 권고되지 않는다. 다만 초저용량 에스트로겐을 경피로 단독 사용한 ULTRA(22)의 연구 결과에서는 요실금의 발생과 요실금 증상의 악화에 영향을 미치지 않았다.

호르몬 요법에서의 최근 논쟁점들

1. 심혈관질환에 대한 유의성

에스트로겐은 생식호르몬일뿐 아니라 강력한 심혈관작용물질이라는 사실이 증명됨으로써 에스트로겐의 심혈관계에 대한 역할이 크게 주목을 받고 있다. 즉, 폐경 전 난소 기능의 존재에 의한 내인성 에스트로겐과 폐경후 외인성 에스트로겐이 심혈관질환의 예방에 중요한 역할을 함이 입증되어 왔다.

일반적으로 젊은 여성은 같은 연령의 남성에 비해 심혈관질환이 적다. 그러나 폐경의 시작과 더불어 심혈관질환의 발생 위험성은 증가되며, 내인성 에스트로겐에 보다는 오래 노출될수록 심혈관 보호효과는 더욱 커진다.

폐경 후 에스트로겐 요법은 관상동맥질환의 위험성을 30~50% 감소시켰다. 에스트로겐의 이러한 심혈관 보호작용은 관상동맥질환을 가진 여성에서 더욱 강하게 나타나며 에스트로겐에 프로게스테론을 병합시에도 동일하게 유의한 심혈관 효과가 나타났다.

그러나 Heart & Estrogen/Progestin Replacement Study(HERS)(23)를 시작으로 호르몬 요법에 의한 심혈관질환의 예방효과를 관찰한 대부분의 무작위 대조연

구에서는 그 예방효과를 증명하는 데 실패하였다. 기존의 관상동맥질환을 가진 여성에서 호르몬 요법은 관상동맥질환의 위험성을 감소시키지 못하며, 관상동맥질환의 진행을 지연시키지 못하였다. 호르몬 요법의 심혈관질환에 대한 이차적 예방 효과에 대해서는 대부분의 학자들이 부정적인 견해에 동의하고 있는 듯 하다.

그러나 일차적 예방의 관점에 대해서는 아직도 논란이 계속되고 있다. 일차적 예방효과를 관찰한 대표적 무작위 연구인 WHI(24)에서도 예방효과를 증명하지 못하였고, 에스트로겐-프로게스테론 복합요법시에는 오히려 관상동맥질환의 위험성은 29% 유의한 증가를 보였다. 그러나 5.6년간 추적 후 개정된 연구 결과(25)와 에스트로겐 단독요법(26)시에는 유의한 증가를 보이지 않음으로써 호르몬 요법의 심혈관질환에 대한 WHI 초기의 결론은 도전을 받고 있는 듯 하다.

더욱이 이 연구는 대상군이 높은 빈도의 심혈관 위험인자를 가진 무증상 고령 여성이며, 연구 진행시 높은 탈락률과 비맹검률로 인한 선택편견(selection bias), 단일제제의 사용 등으로 인해 많은 제한점을 보였다. 특히 심혈관 질환의 관점에서 볼 때 WHI는 일차적 예방 효과라기보다는 이차적 예방효과에 대한 연구에 가까운, 혹은 적어도 일·이차적 예방효과가 혼합된 연구 결과라는 의견이 제시되고 있다.

이러한 많은 문제점에도 불구하고 미국 식약청은 이 연구를 근거로 하여 에스트로겐 단독 혹은 프로게스테론과의 복합요법을 심혈관질환의 예방을 위해서는 사용하지 않도록 권고하고 있다.

비록 에스트로겐이 심혈관 질환의 이차적 예방을 위한 유의한 효과는 기대할 수는 없으나 주 폐경 혹은 초기 폐경여성에서는 심혈관질환에 대한 예방효과를 기대할 수 있을 것으로 추정되고 있다. 이 시기의 여성을 대상으로

한 무작위 연구 결과가 현재로서는 없으나 동물실험 연구, 관찰적 연구, 그리고 WHI의 아군(subgroup) 분석 연구에서 이러한 결론을 추정할 수 있다.

원숭이를 이용한 연구에 의하면 수술적 폐경을 유발한 후 즉시 호르몬 요법을 시작하여 34개월간 투여시—이는 인간의 9년에 해당하는 치료기간인데, 관동맥 죽상경화의 진행이 70% 억제되었으며(27, 28) 이러한 죽상동맥의 억제효과의 1/4은 지질과 지단백의 유익한 효과에 의해, 그리고 3/4은 관동맥에 대한 직접적 효과에 기인하였다(29).

인간의 연구에서도 초기 호르몬의 사용시 동물 연구에서와 유사한 결과가 관찰되었다. 즉 주폐경여성에게 2년간 에스트로젠을 사용시 내피—중막 두께의 진행이 억제되는 경향을 보였다(30). EPAT의 연구(31)에서는 심혈관 질환이 없는 폐경여성에서 2년간의 에스트로젠 요법시 죽상동맥경화의 진행이 보다 서서히 진행되었다. 또한 폐경에 가까운 시점에서 호르몬 사용을 시작하고 평균 9년을 사용한 폐경여성에서 관동맥 석회화의 감소는 호르몬의 사용기간과 유의한 상관관계를 보였다(32). 이러한 소견들은 관동맥 죽상경화가 호르몬 요법에 의해 예방될 수 있음을 보여주는 소견들이며, 에스트로젠의 심혈관에 대한 유익한 효과가 죽상동맥경화의 초기 시기에 나타날 수 있음을 추정케 한다.

WHI 연구 결과를 대상군의 나이와 폐경기간에 따라 분석하여 보면 복합 호르몬 요법에서는 폐경 후 20년 이상 군에서만 관동맥질환의 위험성이 유의하게 증가하였으며, 초기 폐경여성에서는 위약군과 차이를 보이지 않았다(25). 또한 에스트로젠 단독 투여군에서는 관동맥질환의 위험도가 50~59세에서는 0.56(95% 유의수준 0.30~1.03)으로 비록 유의성은 없으나 감소를 보였으며 60~69세에서는 0.92, 70~79세에서는 1.04로 나이의

증가에 따라 그 위험도가 증가하는 경향을 보였다(26). 즉 초기 폐경여성에서는 유익한 효과를 보이거나 폐경 수년 후 호르몬 요법을 사용하기 시작하면 이러한 유익성은 소실되며 오히려 나쁜 효과를 나타낼 수 있다는 것이다. 이는 호르몬 요법에 의한 심혈관질환의 위험성의 감소는 투여 시점과 연관성을 보여, 소위 치료효과가 기대되는 시기가 존재한다는 “window of therapeutic opportunity” 가설이 제시되고 있다.

동물실험에서 밝혀진 바로는 에스트로젠은 죽상동맥경화의 초기과정, 즉 단핵구의 모집, LDL의 결합, 축적 그리고 산화, 혈관 평활근 증식의 억제 등에는 유익한 효과를 보이거나 죽상동맥경화판이 형성된 다음에는 오히려 심혈관 형성, 경화판의 출혈, 괴사와 석회화 그리고 염증성 반응과 내피기능의 소실 및 혈관 경축을 야기함으로써 죽상동맥경화의 후기과정에서는 오히려 해로운 효과를 보여 임상적 이벤트를 초래하게 된다. 따라서 폐경 초기 여성에서는 심혈관에 대한 장기간의 유익한 효과가 기대되나 폐경이 진행된 보다 고령의 여성에서는 심혈관의 유익성을 기대할 수 없을 것이다.

금년에 40~55세의 건강한 폐경여성 900명을 대상으로 Kornos Early Estrogen Preventions Study(KEEPS)가 시작되어 향후 5년간에 걸쳐 연구가 진행됨으로써 폐경 초기시 호르몬 요법이 심혈관에 유익성을 보일 것이라는 가설의 진실성 여부는 증명될 것이다(33).

2. 중추신경계에 대한 유익성 : 인지기능 및 알츠하이머성 치매

많은 관찰적 연구에 의하면 호르몬 요법은 인지기능을 향상시키며, 따라서 치매를 예방하거나 지연시킬 수 있다고 보고하였다. 이에 반해 WHI Memory Study(WHIMS)에서는 고령의 여성에서 호르몬 요법을 사용

표 5. Risk of cognitive impairment & dementia in WHI memory study

	에스트로겐 단독요법		에스트로겐-프로게스토겐 복합요법	
	위험도	95%CI	위험도	95%CI
경증인지장애	1.34	0.95~1.89	1.07	0.74~1.55
치매	1.49	0.83~2.66	2.05	1.21~3.84

시 치매의 위험성이 증가하는 경향을 보였다(34, 35).

WHI의 부속적 연구인 WHI Memory Study(WHIMS)는 치매가 없는 65세 이상의 여성 총 7,479명을 대상으로 에스트로겐-프로게스토겐 복합요법 혹은 자궁적출 여성에는 에스트로겐 단독요법을 시행하여 인지기능, 치매와 경증 인지기능장애의 위험성에 미치는 영향을 평가하고자 하였다.

이 연구는 WHI 연구가 조기 종결됨에 따라 자동적으로 조기 종결되었는데 에스트로겐-프로게스토겐 복합요법은 평균 4.2년간의 추적기간 동안 인지기능의 향상과 경증인지장애의 예방이 관찰되지 않았으며(34, 35) 치매의 위험성은 두배의 유의한 증가를 보였다(표 5)(35).

WHIMS의 에스트로겐 단독요법 연구에서도 5.4년간의 추적시 인지기능의 향상이 관찰되지 않았고(36), 경증 인지장애와 치매의 위험성이 증가하는 경향은 보였으나, 유의하지는 않았다(37). 따라서 65세 이상의 고령여성에서는 치매나 인지기능의 저하를 예방하기 위해 호르몬 요법을 사용하는 것은 권고되지 않고 있다.

이와 같이 관찰적 연구와 무작위 대조연구는 중추신경계에 대한 호르몬의 효능에 대해 서로 매우 상이한 연구 결과를 보고하고 있다. 이러한 이유의 하나로서 호르몬 사용의 시작 시점이 중요한 인자라는 “critical window hypothesis”의 견해가 강력한 지지를 받고 있다. 즉 폐경 초기에 호르몬 요법 시작시 보호효과를 기대할 수 있으나, 이 시기를 지난 폐경 후기에는 호르몬 요법을 하더라도

보호 효과가 없으며 실제로는 오히려 그 위험성 유의하게 증가시킬 수 있다는 견해이다.

이러한 증거들로서는 Cache County Study(38)에서 고령의 여성을 대상으로 치매의 위험성 관찰

시 과거 호르몬 사용자에서는 그 위험성이 호르몬 사용기간에 비례하여 유의하게 감소하나, 현 사용자에서는 10년 이상 장기간을 사용하지 않으면 그 위험성의 감소가 관찰되지 않음으로써 호르몬 치료의 시작 시점의 중요성이 관찰되었다.

최근 PERF Study(39)에서도 폐경 초기 2~3년간의 단기간의 호르몬 투여시에도 5~15년 후의 인지 기능 손상의 위험성을 64% 유의하게 감소시켰으므로써 장기간·현 사용자와 비슷한 유의성을 보였다. 이는 폐경 초기의 단기간 호르몬 요법이 인지기능에 대해 장기간 보호효과를 나타낼 수 있음을 처음으로 명백히 증명하고 있다.

WHI 연구는 이러한 관점에서 볼 때 나이에 따른 효과(age effect)를 연구하기에는 미흡한 제한점을 가지고 있으므로 WHI의 연구 결과를 젊은 폐경여성에게 일률적으로 적용할 수는 없을 것으로 사료된다. 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 밝혀질 것으로 기대된다.

3. 유방암 위험성에 대한 쟁점들

유방암의 위험성은 폐경여성의 건강의 관점에서 가장 큰 관심사이다. 유방암의 주된 위험인자는 장기간 내인성 에스트로겐에 대한 노출, 즉 이른 초경이나 늦은 폐경, 비만 등이다.

호르몬 요법시 유방암의 위험성에 대해서는 지금까지의 많은 연구들에도 불구하고 명확한 결론을 얻지 못하고 있다. 최대 규모의 메타분석(40)에 의하면 폐경 후 호르몬 요법시 유방암의 위험성은 증가하였다. 사용기간의 증가에 따라 위험도도 증가하여 5년 이상의 현 사용자에서는 상대적 위험도가 1.35였다. 그러나 과거 사용자에서는 위험성의 증가가 없었다. 저체중을 가진 여성에서 위험도가 높았던 반면 유방암 가족력이 미치는 영향은 없었다.

최근의 많은 관찰적 연구와 두 무작위 대조연구(26, 41), 그리고 메타분석의 연구 결과(42) 에스트로겐 단독 사용시 유방암의 위험성은 증가하지 않았다. WHI의 에스트로겐 단독요법시 위험성은 증가하지 않았으며, 오히려 비유의한 감소를 보였다. 그러나 에스트로겐 단독요법은 대부분 자궁적출여성에 국한되어 사용되는데, 상당수의 여성은 지궁적출시 난소도 함께 적출하게 되므로 이로 인한 유방암 위험성의 감소효과를 고려해야 할지도 모른다. 또한 많은 대상군이 과체중·비만인 점 등도 고려해야 할 사항이다.

반면 에스트로겐과 프로게스테론의 복합투여에 관한 대부분의 관찰적 연구에서는 유방암의 위험성이 2~4배가 증가하였다. 두 무작위 대조연구(43, 44)와 메타분석의 결과(42)에서도 유방암의 위험성이 증가하였다. WHI의 복합요법시 유방암의 위험성은 24% 유의하게 증가하였으며 유방의 조직학적 소견과 등급에서는 위약군과 차이가 없으나 종양의 크기가 유의하게 크며 보다 진행된 암소견을 보였다. 비정상적 유방소견 또한 치료 첫 해부터 유의한 증가를 보여 연구기간 동안 지속적으로 관찰되었다. 따라서 현재의 추정적 결론에 의하면 에스트로겐 단독요법시에는 유방암의 위험성이 증가하지 않거나 증가하더라도 매우 미약한 증가로 보이는 것으로 추정되는 반면, 복합요법시에는 유의한 증가를 보이는 것으로 추정

표 6. Risk of invasive breast cancer in WHI

호르몬 요법	기간	위험도	95%유의수준
프로게스테론 복합요법	5.6년	1.24	1.01~1.54
에스트로겐 단독요법	6.8년	0.77	0.59~1.01

되고 있다. 이러한 연구 결과는 “estrogen augmented by progesterone” 가설을 지지하는 소견이다.

복합요법시 일부 연구를 제외하면 일반적으로 지속적 복합요법이 주기적 요법에 비해 그 위험성이 보다 큰 것으로 보고되었다. 또한 복합요법시 소엽성 유방암의 위험성 증가와 강한 관련성을 보였다.

프로게스테론을 복합시 유방암 위험성이 더욱 증가한다는 견해가 일반적이나 최근 프랑스에서 행하여진 두 연구-프랑스 코호트 연구(45)와 E3N-EPIC 코호트 연구(46)-에서는 천연 프로게스테론을 사용함으로써 유방암의 위험성의 증가를 예방할 수 있음을 보고하였다. 따라서 호르몬의 종류, 용량, 투여경로를 적절히 선택함으로써 유방암의 위험성을 변화시킬 수 있을 가능성이 있다.

호르몬 사용시 유방암 발생의 위험성은 증가하나 이는 새로운 암의 발생을 유발시키기 보다는 기존의 유방암에 영향을 미칠 것으로 추정하고 있다. 이러한 이유로는 호르몬 요법시 유방암의 위험성이 단기간 내 증가하는 반면, 중단시에는 그 위험성이 빠르게 감소하며, 비침윤성 유방암의 위험성은 차이를 보이지 않고, 호르몬 요법시 발견되는 유방암은 병기와 등급이 낮아 보다 나은 생존율을 보인다는 점이 제시되고 있다.

호르몬 요법시 비록 유방암의 위험성이 증가하더라도 이러한 증가는 지금까지 잘 알려진 유방암의 위험성, 즉 유방암 가족력, 폐경 후 비만, 알코올 섭취 등을 상회하지는 않는 것으로 밝혀져 있다.

호르몬 요법 중 유방암이 발생한 경우 이로 인한 사망

의 위험성은 감소되는데 아마도 이는 2가지의 인자, 즉 ① 감시의 증가와 초기발견 ② 기존의 종양에 대한 효과로 인해 발생한 종양은 보다 분화도가 좋고, 악성도가 낮으며, 크기가 작고, 병기가 낮기 때문으로 추정된다.

많은 관찰적 그리고 증례 대조 연구결과에 의하면 유방암의 과거 병력을 가진 여성에서 호르몬을 사용하더라도 국소적인 재발이나 전이, 혹은 반대쪽 유방에 새로운 암의 발생 위험성이 증가하지 않는다고 추정되었다.

폐경 증상을 가진 유방암 생존자에서 호르몬 사용의 안전성을 조사한 최근의 스톡홀름 무작위 연구(47)에서도 새로운 유방암 발생의 위험성이 증가하지 않았으나 또 다른 연구인 스웨덴의 HABITS 연구(48)에서는 새로운 유방암의 위험성이 단기간에 유의하게 증가함으로써(상대적 위험도 3.3, 신뢰구간 1.5~7.4) 조기 종결되고, 대상군은 호르몬의 사용을 중단하도록 권고되었다. 이 무작위 연구가 비록 이중맹검 위약대조가 아닌 제한점과 단기간 내 새로운 유방암이 급속히 발생됨으로써 기존의 암에 대한 영향을 반영하는 결과라고 추정되기는 하나 유방암 환자에서 호르몬 요법을 권고하는데 주의를 요하며, 그 위험성을 수용하기에는 어려움이 있어 향후 이에 대한 좀 더 많은 연구가 요구된다.

결 론

폐경 후 시간의 경과에 따라 에스트로젠 결핍과 연관된 여러 증상들이 발현하게 된다. 이에 따라 감소된 에스트로젠을 보충하는 것이 자연스러운 현상이며 이를 통해 갱년기 증상을 치료, 예방하고자 함이 호르몬 요법의 기본 개념이다. 그러나 호르몬을 투여함으로써 심각한 부작용이 초래될 수 있으므로 현재로서 호르몬 요법은 각 개인의 위험성과 유익성을 고려하여 개별화된 치료

(individualized therapy)를 하여야 한다. 효과적인 최저용량을 사용하여야 하며, 치료의 목적과 일치하는 최단기간 사용이 권고된다. 또한 치료의 목적과 위험성은 시간의 경과에 따라 변화하므로 주기적인 재평가가 필요하다. ㉞

참 고 문 헌

1. 최 훈, 이홍균, 박형무. 한국 폐경여성의 폐경에 대한 인식도 조사. 대한폐경학회지 2003; 9: 36 - 43
2. 통계청. 2003년 사망원인 통계결과 2004. 9
3. Whitehead M, Godfree AV. Hormone replacement therapy. Your Questions Answered. London: Churchill Livingstone, 1992: 13 - 23
4. Utian WH, Shoupe D, Bachmann G, Punkerton JV, Pickar JH. Relief of vasomotor symptoms and vaginal atrophy with lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate. Fertil Steril 2001; 75: 1065 - 79
5. Crandall C. Low-dose estrogen therapy for menopausal women : A review of efficacy and safety. J Womens Health 2003; 12: 723 - 47
6. Ettinger B, Pressman A, VanGessel A. Low-dosage esterified estrogen opposed by progestin at 6-month intervals. Obstet Gynecol 2001; 98: 205 - 11
7. Barnabei VM, Cochrane BB, Aragaki AK, Nygaard I, Williams S, McGovern PG, et al. Menopausal symptoms and treatment related effects of estrogen and progestin in the Women's Health Initiative. Obstet Gynecol 2005; 105: 1063 - 73
8. National Institutes of Health state-of-the-science conference statement. Management of menopause symptoms focus of NIH conference statement. <http://consensus.nih.gov/>

- ta/025/025MenopauseINTROpostconf.htm.
9. Ockene JK, Barad DH, Cochrane BB. Recurrent vasomotor symptoms common for EPT users in WHI after study was discontinued. *JAMA* 2005; 294: 183 - 93
 10. Pandya KJ, Morrow GR, Roscoe JA. Gabapentin for hot flashes in 420 women with breast cancer: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 818 - 24
 11. 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
 12. Kessler RC, McGonagle KA, Swartz M, Blazer DG, Nelson CB. Sex and depression in the National Comorbidity Survey I : life-time prevalence, chronicity and recurrence, *J Affective Disorders* 1993; 29: 85
 13. Busch CM, Zonderman AB, Costa PT Jr. Menopausal transition and psychological distress in a nationally representative sample: is menopause associated with psychological distress? *J Aging Health* 1994; 6: 209
 14. 2002 Sleep in America Poll. Washington, DC: National Sleep foundation; 1998. Accessible at <http://www.sleepfoundation.org/2002poll.html>
 15. Cardozo L, Bachmann G, McClish D, Fonda D, Birgerson L. Meta-analysis of estrogen therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal women: second report of the Hormones and Urogenital therapy committee. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 722 - 7
 16. Johnson SR, Ettinger B, Macer JL, Ensrud KE, Quan J, Grady D. Uterine and vaginal effects of unopposed Ultralow-dose transdermal estradiol. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 779 - 87
 17. Fantl JA, Bump RC, Robinson D, McClish DK, Wyman JF. Efficacy of estrogen supplementation in the treatment of urinary incontinence. The continence program for women research group. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 745 - 9
 18. Jackson S, Shepherd A, Brookes S, Abrams P. The effect of estrogen supplementation in the treatment of urinary incontinence. ; a double-blind placebo-controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106: 711 - 8
 19. Grodstein F, Lifford K, Resnick NM, Curhan GC. Postmenopausal hormone therapy and risk of developing urinary incontinence. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 254 - 60
 20. Stenmauer JE, Waetgen LE, Vittinghoff E, Subak LL, Hulley SB, Grady D. Postmenopausal Hormone therapy. Dose it cause incontinence? *Obstet Gynecol* 2005; 106: 940 - 5
 21. Hendrix SL, Cochrane BB, Nygaard IE, Handa VL, Barnabei VM, Iglesia C, et al. Effects of estrogen with and without progesterin on urinary incontinence. *JAMA* 2005; 293: 935 - 48
 22. Waetjen LE, Brown JS, Vittinghoff E, Ensrud KE, Pinkerton J, Wallace R, et al. The effect on Ultralow-dose transdermal estradiol on urinary incontinence in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 946 - 52
 23. Hulley S, Grady D, Bush T. Randomized trial of estrogen plus progesterin for secondary prevention on coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progesterin Replacement Study (HERS) Research Group. *J Am Med Assoc* 1998; 280: 605 - 13
 24. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progesterin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321 - 33
 25. Manson JE, Hsia J, Johnson KC. Estrogen plus progesterin and

- the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003; 349: 523 - 34
26. Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701 - 12
 27. Clarkson TB, Anthony MS, Klein KP. Hormone replacement therapy and coronary artery atherosclerosis: the monkey model. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103(Suppl 13): 53 - 7
 28. Clarkson TB, Anthony MS, Morgan TM. Inhibition of postmenopausal atherosclerosis progression : a comparison of the effects of conjugated equine estrogens and soy phytoestrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 41 - 7
 29. Admans MR, Kaplan JR, Manuck SB. Inhibition of coronary artery atherosclerosis by 17—beta estradiol in ovariectomized monkeys. Lack of an effect of added progesterone. *Arteriosclerosis* 1990; 10: 1051 - 7
 30. DeKleijn MJJ, Bots ML, BakAAA. Hormone replacement therapy in perimenopausal women and 2—year change of carotid intima—media thickness. *Maturitas* 1999; 32: 195 - 204
 31. Hodis HN, Mack WJ, Lobo RA. Estrogen in the prevention of atherosclerosis : a randomized double—blind, placebo—controlled trial. *Ann Int Med* 2001; 135: 939 - 53
 32. Akhrass F, Evnas AT, Wang Y. Hormone replacement therapy is associated with less coronary atherosclerosis in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5611 - 4
 33. Harman SM, Brinton EA, Cedars M, Lobo R, Manson JE, Merriam GR. KEEPS: The Kronos early estrogen prevention study. *Climacteric* 2005; 8: 3 - 12
 34. Rapp SR, Espeland MA, Shumaker SA, Henderson VW, Brunner RL, Manson JE, et al. for the WHIMS Investigators. Effect of estrogen plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289: 2663 - 72
 35. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, Thal L, Wallace RB, Ochene JK, et al. for the WHIMS Investigators. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289: 2651 - 62
 35. Espeland MA, Rapp SR, Shumaker SA, Brunner R, Manson JE, Sherwin BB. Conjugated equine estrogens and global cognitive function in postmenopausal women. Women's health initiative memory study. *JAMA* 2004; 291: 2959 - 68
 37. Shumaker SA, Legault C, Kuller L, Rapp SR, Thal L, Lane DS, et al. for the Women's Health Initiative Memory Study Investigators. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2004; 291: 2947 - 58
 38. Zandi PP, Carlson MC, Plassman BL, Welsh—Bohmer KA, Mayer LS, Steffens DC. Hormone replacement therapy and incidence of Alzheimer disease in older women. The Cache County Study. *JAMA* 2002; 288: 2123 - 9
 39. Bagger YZ, Tanko LB, Alexandersen P, Qin G, Christiansen C. (for the PERF Study Group) Early postmenopausal hormone therapy may prevent cognitive impairment later in life. *Menopause* 2005; 12: 12 - 7
 40. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy : collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52

- 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer. *Lancet* 1997; 350: 1047 - 59
41. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI. A clinical trial of estrogen replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001; 345: 1243 - 49
42. Beral V, Reeves G, Banks E. Current evidence about the effect of hormone replacement therapy on the incidence of major conditions in postmenopausal women. *BJOG* 2005; 112: 692 - 5
43. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Lane GD, Rodabough RJ, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women : the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003; 289; 3243 - 53
44. Hulley S, Furberg C, Barrett—connor E, Cauley J, Grady D, Haskell W, et al. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and estrogen/progestin replacement study follow—up (HERS II), *JAMA* 2002; 288; 58 - 66
45. de Lignieres B, de Vathaire F, Fournier S, Urbinelli R, Allaert F, Le MG. Combined hormone replacement therapy and risk of breast cancer in a French cohort study of 3175 women. *Climacteric* 2002; 5: 332 - 40
46. Fournier A, Berrino F, Riboli E, Avenel V, Clavel—Chapelon F. Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N—EPIC cohort. *Int J Cancer* 2005; 114: 448 - 54
47. Von Schoultz E, Rutqvist LE. Menopausal hormone therapy after breast cancer: the Stockholm randomized Trial. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 533 - 5
48. Holmberg L, Anderson G. HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer— is it safe?) a randomized comparison stopped. *Lancet* 2004; 363: 453 - 5



Peer Reviewer Commentary

박 기 현 (연세의대 산부인과)

평균수명 연장에 의한 폐경 후 여성인구는 급속도로 증가하고 있으며, 따라서 폐경여성 건강관리는 노인여성의 삶의 질과 매우 밀접한 관계가 있다. 본 논문은 폐경 도래시 전신적으로 초래되는 여성호르몬결핍 증상을 구체적으로 설명하였으며, 폐경증후군 처치에도 부족한 여성호르몬을 투여하는 것이 가장 이상적인 것으로 생각했으나, 최근 2002년 WHI 연구결과에 의해 여성호르몬의 종래의 만병통치 개념에 변화가 불가피하게 되었다. 대표적으로 WHI 이전에는 여성호르몬 치료가 심혈관질환을 30~50% 감소시키는 것으로 약 반세기 동안 믿어 왔으나, 오히려 29% 증가시키는 것으로 보고되었으며, 또한 에스트로겐은 유방암의 carcinogen으로 믿어 왔으나, WHI 연구에서는 오히려 감소시키는 경향으로 나타났다. 본 논문에서는 WHI 및 WHI 이후의 후속연구와 앞으로의 여성호르몬 치료의 방향을 잘 제시해 주었다. 그러나 폐경 증상은 인종간에 크게 차이가 있음이 보고되고 있는데, 이러한 점을 지적해 주었으면 더욱 좋은 논문이 되었을 것으로 사료된다.