

폐경 후 여성의 호르몬요법에 대한 최신 치료가이드라인

권 대 휘 · 신 정 호 | 고려대학교 의과대학 구로병원 산부인과

Updated treatment guideline for hormone therapy in postmenopausal women

Dae-Hui Kwon, MD · Jung-Ho Shin, MD

Department of Obstetrics and Gynecology, Guro Hospital, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

Since menopause hormone therapy was first introduced, it has been widely used worldwide as the most effective treatment for vasomotor symptoms in menopausal women and for genitourinary syndrome of menopause. Menopause hormone therapy has been shown to prevent bone loss and fracture, but it may additionally offer various benefits for numerous other symptoms. The benefit-to-risk ratio of menopause hormone therapy is most favorable for women aged younger than 60 years or who are within 10 years of menopause onset and have no contraindications. Longer durations of therapy should be limited to patients with documented indications, such as persistent vasomotor symptoms or bone loss. For genitourinary syndrome of menopause, low-dose vaginal estrogen therapy or other therapies are recommended. Tibolone is a synthetic steroid that provides a therapeutic effect in the treatment of menopausal symptoms.

Key Words: Menopause; Estrogens; Vasomotor system; Urogenital system; Osteoporosis

서론

처음 폐경호르몬치료가 소개된 이후 이는 폐경 여성의 혈관운동계 증상과 비뇨생식기증후군을 치료하는데 가장 효과적인 치료로 사용되고있다. 한편 이러한 효과 이외에도 폐경 호르몬치료는 여러 가지 증상에 대하여 다양한 효과를 줄 수 있는 것으로 알려져 있다. 본 종설에서는 실제적으로 국내에

서 사용되는 폐경호르몬치료의 소개와 실제 임상적 사용에 대하여 살펴보고자 한다.

폐경호르몬요법의 선택 시 고려사항

폐경호르몬요법은 혈관운동계 증상과 폐경의 비뇨생식기증후군을 위한 효과적인 치료이며 골 손실과 골절을 예방한다 [1,2]. 특히 60세 이하이거나 폐경이 발생한지 10년 이내의 갱년기 증상이 있는 환자에서 폐경호르몬요법을 시작할 때 최대한의 효과와 안전성을 볼 수 있다.

폐경호르몬요법은 환자 개인의 적응증과 치료의 목표, 나이와 발생시기 등을 고려하여 시작하여야 하며 기타 건강상태 등을 통해 득실관계를 고려해야 한다. 특히 환자의 문진 시에

Received: March 6, 2019 Accepted: March 8, 2019

Corresponding author: Jung-Ho Shin
E-mail: shinhj@korea.ac.kr

© Korean Medical Association

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.

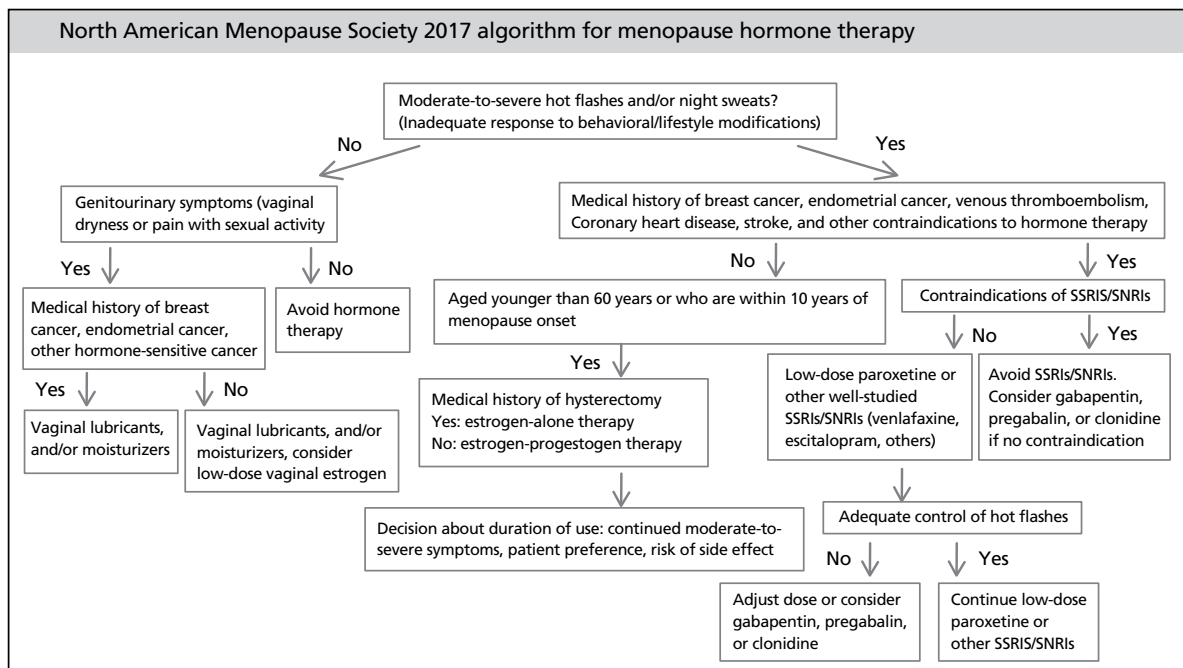


Figure 1. Algorithm for menopausal symptom management and hormonal/non-hormonal therapy decision-making. SSRI, selective serotonin reuptake inhibitors; SNRI, serotonin norepinephrine reuptake inhibitors.

에스트로겐 감수성이 높은 암과 골 손실, 순환기질환, 뇌졸중, 정맥혈전색전증의 발생 여부에 대한 확인이 필수적이다. 이를 바탕으로 치료를 시작하여야 하며 치료 시작 전에 적절한 호르몬제의 종류와 용량, 약의 구성 등을 고려해야 한다[2].

미국 식품의약국 인증 적응증

특별한 금기에 해당되는 환자군이 아닌 경우라면 폐경과 관련된 혈관운동계 증상 발생 시 가장 우선적인 치료로 폐경호르몬요법을 고려할 수 있다[3]. 또한 폐경 이후 여성의 골밀도 감소와 골절에 대하여 첫 번째 치료로 폐경호르몬요법을 고려할 수 있으며 60세 이전이나 폐경 발생 후 10년 이내의 환자군에서 효과적이다[4]. 그 외 금기에 해당되지 않는 성선기능저하증, 원발성난소부전, 수술로 인한 조기난소부전 등으로 발생한 저에스트로겐증 경우는 일반적인 여성의 폐경 발생 나이 이전에 치료를 고려할 수 있다[5]. 하지만 단일적인 비뇨생식기 관련 증상 및 외음부위축증이 발생했을 경우는 전신적 호르몬제의 치료보다는 낮은

용량의 에스트로겐 질정 등의 치료가 권유된다[6].

약제의 선택

자궁이 있는 여성에서의 호르몬치료의 경우 적절한 용량 및 기간의 프로게스테론의 추가적 사용이나 에스트로겐과 바제독시펜(bazedoxifene)의 혼합사용 등이 요구된다[7]. 프로게스테론 용법은 낮은 용량의 에스트로겐 질정을 사용하는 환자의 경우에는 권유되지 않으나 질 출혈 등의 증상이 보일 경우 자궁내막에 대한 적절한 검사 후에 제한적으로 사용될 수 있다(Figure 1).

자궁절제술을 시행받아 자궁내막의 보호가 필요 없는 여성의 경우 에스트로겐 단독요법이 권장된다. 그러나 자궁내막증의 과거력이 있거나 자궁내막증식증의 과거력이 있는 경우에는 자궁절제술 시행 이후라도 에스트로겐-프로게스테론 병합요법이 권장되기도 한다[8].

고중성지질혈증과 같은 대사증후군이 있거나 췌장염, 지방간의 위험성이 있는 여성의 경우에는 호르몬 제제의 감

Table 1. Formulations and doses of estrogen for treatment of menopausal symptoms

	Low dose (mg)	Standard dose (mg)	High dose (mg)
Oral conjugated equine estrogen	0.3, 0.45	0.625	0.9, 1.25
Oral estradiol valerate	0.3	0.625	1.25, 2.5
Oral estradiol acetate	0.45	0.9	1.8
Topical 17β-estradiol patch	0.025/day	0.0375, 0.05/day	0.06, 0.075, 0.1/day

량이나 경피적 투여로의 전환 등이 적절 할 수 있다.

생체동등호르몬의 경우 용량의 불안정성이나 현재 관련 연구 등의 부재 등의 이유로 치료로 권유되지 않는다[9].

치료기간

호르몬 치료는 환자 개인의 선호도와 치료의 이익과 위험성의 상관성, 치료의 목적성에 부합하여 치료 기간을 결정해야 한다. 원발성난소부전과 45세 이전 자연적으로 발생한 조기 폐경, 수술로 인한 조기난소부전이 발생한 여성의 경우에는 최소한 평균 폐경 연령인 52세까지의 치료가 권유된다. 이는 조기 에스트로겐 감소로 인하여 발생률이 증가할 수 있는 심혈관질환, 골다공증, 정동장애, 성기능 감소, 비뇨생식기증후군, 인지기능저하의 방지를 위해서이다[10–12].

에스트로겐-프로게스테론 혼합제제(conjugated equine estrogen+medroxyprogesterone acetate)의 경우에서 치료기간의 결정에서는 잠재적인 유방암 발생 위험도의 고려가 필요하다. Women's Health Initiative 연구에서 해당약제의 3년간 투약의 결과에서 1,000명당 1건 미만의 위험이 보고되었다. 하지만 기타 다른 연구에서의 연구결과가 일관되지 않은 상태로 투여 시 주기적 검사 및 주의를 요한다.

에스트로겐 단독요법의 경우 일부 연구에서는 장기간 사용할 때 유방암 위험도 증가가 보고되었으나 Women's Health Initiative 등의 연구에서는 유방암의 발생빈도를 낮추는 것으로 확인되어 치료기간의 증가가 가능할 것으로 보인다[13].

메타분석결과, 60세 이전까지는 호르몬치료를 받는 군의 사망률이 낮게 나오는 만큼, 60세 이전에는 적극적으로 호르몬치료를 시작하고, 유지하는 것을 권유할 수 있다. 60세 이

후에는 개별화가 필요하며, 혈관운동계 증상 등이 사라진 경우 등에는 폐경호르몬치료를 중단할 수 있다. 그러나 70세가 되어도 2–3%에는 심한 안면홍조 등의 혈관운동계 증상이 동반되는 여성들이 있는 만큼, 각각의 경우 환자와의 충

분한 상의가 필요하며, 각 개인의 위험과 이득, 증상의 정도 등을 따져 개별화하여 치료기간과 중단시기를 결정하는 것이 중요하다[14].

증상 및 질환별 치료

1. 혈관운동계 증상

대부분의 여성들은 표준 용량 제제와 마찬가지로 저용량 호르몬요법 만으로도 혈관운동증상을 효과적으로 완화시킬 수 있다. 그러나 저용량 호르몬요법으로는 부족하다고 느끼는 여성들이 있으며, 이런 경우 표준용량의 치료가 필요하다(Table 1).

2. 비뇨생식기증후군

질위축은 폐경 후 시간이 경과하면서 악화되는 경향을 보여 증상이 있는 경우 빠른 치료를 필요로 한다. 전신 치료로 관련 증상이 호전될 수 있으나 외음부 단일 증상만 발생했을 경우 국소적인 에스트로겐 용법이 권장되며 일반적으로 프로게스테론 병합투여는 필요 없다. 만약 국소적 에스트로겐 용법 사용 시에 보통은 자궁내막의 검사 등이 필요 없으나 질 출혈 발생 시는 검사가 필요할 수 있다[15]. 과운동성 방광증 등 비뇨기증상 발생 시에는 호르몬 투여 후 4–6주가량 이후에 효과가 나타날 수 있으나 우선적으로 방광훈련법과 생활습관 교정, 국소 에스트로겐요법과 항무스카린 약물 사용을 권하고 있다[16].

3. 우울증

폐경호르몬요법은 제한적이지만 기분장애와 행동에 긍정적인 영향을 보일 수 있다. 하지만 현재까지 우울증을 치료

할 목적으로 폐경호르몬요법을 사용할 만한 임상적 근거는 부족하다[17,18]. 하지만 호르몬치료를 우울증의 증상이 호전을 보였던 여성의 경우 호르몬요법을 중단하게 되면 증상의 악화를 경험하기 쉬우므로 이전 호르몬치료의 사용 결과 기분장애 및 행동에 긍정적인 효과가 있던 환자에서 치료를 중단 시에는 주의를 요한다[19].

4. 골다공증

호르몬요법은 폐경과 관련된 골소실을 예방하며, 저위험군에서도 척추골, 대퇴골을 포함한 골다공증 관련 골절의 빈도를 감소시킨다. 호르몬요법은 골절위험이 증가된, 특히 60세 이하의 폐경여성에서 적절한 일차 치료제이지만 60세 이후의 여성에서는 골절 예방목적만으로 호르몬요법을 시작하는 것은 권장하지 않으며 조기난소부전 여성의 경우에는 호르몬요법은 골손실을 방지한다[20,21].

현재 보건복지부 고시 급여심사지침상 골다공증 관련 호르몬치료의 경우 칼슘제의 병합치료는 인정되나 그 외 비호르몬요법(bisphosphonate, elcatonin, vitamin D3, raloxifene 및 bazedoxifene)과의 병용투여는 인정되지 않는다.

티볼론

티볼론은 합성 스테로이드로 19-nortetosterone 유도체이며 에스트로겐, 안드로겐, 프로게스테론의 특성을 지니고 있다. 에스트로겐 수용체를 통해 에스트로겐 유사 역할을 하며 효소 활성화의 변화에 의해 조직 선택성을 나타내 유방과 자궁내막 조직은 자극하지 않으면서 폐경 증상을 완화하고 폐경 후 골소실을 예방한다[22].

현재 혈관운동증상에 티볼론의 최적 일일 용량은 2.5 mg으로, 치료 4주 내에 유의한 이득과 12주 치료 시 최대 효과를 나타낸다. 또한 척추골절을 감소시켰으며(1.25 mg) 비척추골절의 위험을 감소시켰고 티볼론 치료를 받은 여성들에게서 위축증 및 비뇨생식기 증상을 개선했으며 질건조, 성교 불쾌증, 비뇨기증상들이 유의하게 개선되었다.

그외에 안드로겐 효과와 성호르몬결합글로블린을 감소시

켜 테스토스테론의 이용을 높여 성욕을 증가시킨다는 장점이 있다[23].

현재 유방암 환자를 대상으로 진행된 연구에서는 티볼론군은 위약군에 비해 정맥혈전색전증, 관상동맥질환, 뇌졸중의 발생 증가가 없는 것으로 나타났으며 이러한 장점 등으로 점차 사용이 증가하고 있다.

결론

2014년 북미 폐경학회는 단독요법은 7년 이상 복합요법은 5년 이상 사용을 피할 것을 권하는 소극적인 태도를 보였지만 2017년 새로운 연구결과에서 60세 이전이나 폐경 발생 후 10년 이내의 환자군에서 치료를 권장하며 이전보다 적극적인 치료를 권장하였다. 현재 혈관운동계 증상과 비뇨생식기 증상, 골다공증에 효과적임이 확인된 만큼 환자의 증상, 개인적 상황, 위험도, 치료 목적에 따라 개별화되어 치료가 시행된다면 폐경호르몬요법은 폐경으로 발생할 수 있는 질환의 치료 및 여성의 삶의 질 향상에 좋은 치료로서 사용될 수 있을 것이다.

찾아보기말: 폐경; 에스트로겐; 혈관운동계; 비뇨생식기; 골다공증

ORCID

Dae-Hui Kwon, <https://orcid.org/0000-0002-6010-0965>

Jung-Ho Shin, <https://orcid.org/0000-0001-7559-5457>

REFERENCES

1. US Preventive Services Task Force, Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, Barry MJ, Davidson KW, Doubeni CA, Epling JW Jr, Kemper AR, Krist AH, Kurth AE, Landefeld CS, Mangione CM, Phipps MG, Silverstein M, Simon MA, Tseng CW. Hormone therapy for the primary prevention of chronic conditions in postmenopausal women: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA 2017;318:2224-2233.
2. Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, Lumsden MA, Murad MH, Pinkerton JV, Santen RJ. Treatment of symptoms of the

- menopause: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:3975-4011.
3. MacLennan AH, Broadbent JL, Lester S, Moore V. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(4):CD002978.
 4. Torgerson DJ, Bell-Syer SE. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2001;285:2891-2897.
 5. Sullivan SD, Sarrel PM, Nelson LM. Hormone replacement therapy in young women with primary ovarian insufficiency and early menopause. *Fertil Steril* 2016;106:1588-1599.
 6. Lethaby A, Ayeleke RO, Roberts H. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;(8):CD001500.
 7. Pinkerton JV, Abraham L, Bushmakina AG, Cappelleri JC, Racketa J, Shi H, Chines AA, Mirkin S. Evaluation of the efficacy and safety of bazedoxifene/conjugated estrogens for secondary outcomes including vasomotor symptoms in postmenopausal women by years since menopause in the Selective Estrogens, Menopause and Response to Therapy (SMART) trials. *J Womens Health (Larchmt)* 2014;23:18-28.
 8. Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, Barad DH, Beresford SA, Pettinger M, Liu J, McNeeley SG, Lopez AM; Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003;290:1739-1748.
 9. Boothby LA, Doering PL, Kipersztok S. Bioidentical hormone therapy: a review. *Menopause* 2004;11:356-367.
 10. Atsma F, Bartelink ML, Grobbee DE, van der Schouw YT. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis. *Menopause* 2006;13:265-279.
 11. Sarrel PM, Sullivan SD, Nelson LM. Hormone replacement therapy in young women with surgical primary ovarian insufficiency. *Fertil Steril* 2016;106:1580-1587.
 12. Hong JS, Yi SW, Kang HC, Jee SH, Kang HG, Bayasgalan G, Ohrr H. Age at menopause and cause-specific mortality in South Korean women: Kangwha Cohort Study. *Maturitas* 2007;56:411-419.
 13. Heiss G, Wallace R, Anderson GL, Aragaki A, Beresford SA, Brzyski R, Chlebowski RT, Gass M, LaCroix A, Manson JE, Prentice RL, Rossouw J, Stefanick ML; WHI Investigators. Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. *JAMA* 2008;299:1036-1045.
 14. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A, Lee J. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;1:CD004143.
 15. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2013;20:888-902.
 16. Cody JD, Jacobs ML, Richardson K, Moehrer B, Hextall A. Oestrogen therapy for urinary incontinence in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;10:CD001405.
 17. Joffe H, Petrillo LF, Koukopoulos A, Viguera AC, Hirschberg A, Nonacs R, Somley B, Pasciullo E, White DP, Hall JE, Cohen LS. Increased estradiol and improved sleep, but not hot flashes, predict enhanced mood during the menopausal transition. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:E1044-E1054.
 18. Yalamanchili V, Gallagher JC. Treatment with hormone therapy and calcitriol did not affect depression in older postmenopausal women: no interaction with estrogen and vitamin D receptor genotype polymorphisms. *Menopause* 2012;19:697-703.
 19. Schmidt PJ, Nieman L, Danaceau MA, Tobin MB, Roca CA, Murphy JH, Rubinow DR. Estrogen replacement in perimenopause-related depression: a preliminary report. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:414-420.
 20. Barrett-Connor E, Wehren LE, Siris ES, Miller P, Chen YT, Abbott TA 3rd, Berger ML, Santora AC, Sherwood LM. Recency and duration of postmenopausal hormone therapy: effects on bone mineral density and fracture risk in the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA) study. *Menopause* 2003;10:412-419.
 21. Min YK, Lee DY, Choi SJ, Kim JH, Choi D, Yoon BK. Effects of adding alendronate to ongoing hormone therapy on bone mineral density in postmenopausal Korean women: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Menopause* 2013;20:761-766.
 22. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, Kenemans P, Stathopoulos V, Verweij P, Mol-Arts M, Kloosterboer L, Mosca L, Christiansen C, Bilezikian J, Kerzberg EM, Johnson S, Zanchetta J, Grobbee DE, Seifert W, Eastell R; LIFT Trial Investigators. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med* 2008;359:697-708.
 23. de Villiers TJ, Pines A, Panay N, Gambacciani M, Archer DF, Baber RJ, Davis SR, Gompel AA, Henderson VW, Langer R, Lobo RA, Plu-Bureau G, Sturdee DW; International Menopause Society. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric* 2013;16:316-337.

Peer Reviewers' Commentary

이 논문은 주요 폐경 관련 학회와 단체에서 최근 발표한 폐경 호르몬 요법 가이드라인들을 정리하여 소개해 주고 있다. 폐경 호르몬 요법은 60세 이하이거나 폐경이 발생하지 10년 이내의 급성 폐경기 증상이 있는 환자에서 효과적인 치료이며, 생식기 위축과 빈뇨 등 폐경기 비노생식 증후군과 골다공증을 예방하는데 중요한 것임을 설명해 주고 있다. 호르몬 치료 기간은 환자 개인의 선호도, 치료의 이익과 위험성의 상관성, 치료의 목적성에 부합하여 결정해야 함도 제시해 주고 있다. 이 논문은 국내에서 많이 사용되는 폐경 호르몬요법들에 대해 주요 증상과 질환별로 잘 구분하여 요약함으로써 임상에서 활용할 수 있는 유용한 지침이 될 것으로 기대된다.

[정리: 편집위원회]