

폐경기증후 치료 트렌드 2015

단국대학교 의과대학 제일병원 내분비내과

박 소 영

폐경이란 마지막 월경이 중단되면서 난소의 기능이 소실된 상태로, 대부분의 여성은 자연적으로 40대 후반에서 50대 초반에 폐경에 이른다. 전형적인 폐경 증상은 혈관운동 장애(안면홍조, 밤의 발한) 및 질 건조증이다. 폐경 증상에 대한 가장 효과적인 치료는 폐경호르몬요법(menopausal hormone therapy, MHT)이지만, 폐경호르몬요법은 여러 가지 부작용을 동반한다.

본문에서는 폐경기 증후군에 대한 전반적인 내용과 폐경 호르몬요법에 대한 최근의 외국 지침을 소개하고자 한다.

폐경 영역의 용어 정리

- Spontaneous menopause: 특별한 원인없이 자연적으로 진행된 폐경. 한국인의 경우 평균 나이는 49.7세이다.
- Induced menopause: 양측 난소절제술, 항암 치료, 또는 방사선치료에 의한 폐경
- Menopause transition (perimenopause): 월경 주기가 불규칙해지는 시점에서부터 월경이 완전히 중단되기까지의 기간으로, 여성호르몬의 불균형이 진행되는 시기이다.
- Premature ovarian insufficiency (premature menopause): 40세 이전에 발생한 폐경
- Early menopause: 40-45세 사이의 폐경

폐경기증후군의 진단과 관리

폐경은 12개월동안 무월경인 경우에 진단한다. 하지만, 혈관운동 증상을 호소하는 여성이 자궁절제술만 시행하고 양측 난소절제술은 시행하지 않은 경우나, 아직 월경 주기가 불규칙한 상태라면, 폐경의 진단을 위해서 반복적으로 FSH와 E2를 측정하는 것이 도움이 된다.

2015년에 영국에서 발표한 National Institute for Health and

Care Excellence (NICE) 가이드라인에서는 45세 이상의 여성이 12개월 간의 무월경을 보이거나 혈관운동증상을 호소한다면 폐경의 진단 기준에 해당한다고 하였다. FSH를 측정하는 경우는, 45세 이전 여성에게 폐경 관련한 증상이 있거나, 40세 이전 여성에게 무월경이 있을 때로 제한하였다.

폐경이 진단된 여성은 전반적인 생활 관리가 필요하며, 폐경기 증상이나 동반질환에 대한 약물 치료를 고려한다. 건강한 생활 관리를 위하여 금연, 운동, 식이 관리에 대한 교육이 필요하고, 유방암과 자궁경부암에 대한 주기적인 스크리닝 검사가 필요하다. 폐경 관련한 증상을 호소하는 경우에는 폐경호르몬요법과 비호르몬적 치료법에 대한 상담을 통하여 적절한 방법을 모색한다. 폐경 이후에 위험도가 증가하는 만성질환들, 특히 골다공증과 심혈관질환에 대한 관리와 치료가 필요할 수 있다.

폐경호르몬요법의 대상과 치료중 모니터링

폐경호르몬요법의 대상은 중등도-중증의 혈관운동증상을 호소하는 폐경기 여성이다. 폐경호르몬요법이 필요할 경우, 시작 시기는 60세 이전 또는 폐경후 10년 이내이다. 호르몬제의 선택은, 자궁이 있는 여성의 경우 에스트로겐과 프로게스테론 복합치료이고, 자궁이 없는 여성에게는 에스트로겐 단독요법을 사용한다.

폐경호르몬요법을 하는 동안에 불규칙한 질출혈이 있는지 확인해야 한다. 만약 3-6개월 이상 지속되는 질출혈이라면, 자궁내막질환에 대한 검사를 시행한다. 그리고, 호르몬 치료 기간 동안 환자에게 주기적으로 유방암의 위험성에 대한 정보를 알려주어야 한다.

환자가 폐경호르몬요법을 중단하고자 한다면, 서서히 용량을 줄여나가는 방법과 한 번에 약을 중단하는 방법 중에서 선택할 수 있다. 서서히 용량을 줄이다가 중단하는 방법은

단기적으로 증상의 재발을 줄일 수 있으나, 장기적으로는 증상의 재발에 대하여 차이가 없다.

폐경호르몬요법의 득과 실

1. 폐경호르몬요법의 효과

폐경호르몬요법은 혈관운동증상, 근골격계 증상, 기분 장애, 성적인 불편감 등과 같은 폐경 증상들을 완화시키는데 효과적이다. 또한, 폐경에 의한 비뇨기 계통 증상이나 질 건조증과 관련된 증상들도 호르몬요법을 통하여 호전시킬 수 있다. 여성호르몬제를 장기 복용할 경우 골다공증의 예방 및 골질 감소 효과를 얻을 수 있으나, 이는 약제를 중단하면 사라진다.

2. 폐경호르몬요법과 관련한 위험들

여성호르몬제의 장기 복용과 관련된 대표적인 위험성은 유방암, 심혈관질환, 정맥혈전색전증(venous thromboembolism), 뇌졸중의 증가이다.

Women's Health Initiative (WHI) 연구 결과에 의하면, 에스트로겐-프로게스테론 병합요법을 5년 이상 지속시에 유방암의 위험이 증가하였다. 반면에, 에스트로겐 단독 요법은 7년까지의 연구 기간 동안 유방암이 증가하지 않았다. 2015년에 발표된 미국내분비학회 지침에서는, 폐경호르몬요법을 고려하는 여성에게 유방암에 대한 기본 위험도를 평가하고, 유방암에 대한 위험도가 중등도 또는 고위험군인 경우에는 비호르몬요법의 사용을 제안하였다.

WHI 연구에서 심혈관질환의 발생을 확인한 결과, 에스트로겐-프로게스테론 치료군에서 24% 증가하였으나, 에스트로겐 치료군에서는 증가하지 않았다. 폐경호르몬요법의 시작 시기에 따라서 재분석한 결과에서는, 폐경 후 10년 이내에 에스트로겐-프로게스테론 치료를 시작하면 심혈관질환의 위험도가 증가하지 않지만, 폐경 후 20년이 지났을 때 시작한 경우 심혈관질환의 위험도가 증가하였다. 에스트로겐 단독 치료군의 경우, 60세 이전에 호르몬요법을 시작하거나 또는 폐경 후 10년 이내에 시작하면 오히려 심혈관질환을 낮추는 양상을 보여주었다. 2015 미국내분비학회 지침에서는, 폐경 증상이 있는 60세 미만의 여성 또는 폐경 후 10년 이내의 여성이 폐경호르몬요법을 고려한다면, 심혈관질환의 위험도에 대하여 평가할 것을 제안하였다. 심혈관질환 고위험군에게는 비호르몬 치료법을, 중등도 위험군에게는 경피용 에스트

로겐 제제의 사용을 제안하였다.

뇌졸중과 정맥혈전색전증은 에스트로겐-프로게스테론 병합요법군과 에스트로겐 단독요법군 모두에서 증가하였다. 경구용 제제와 달리, 경피용 에스트로겐 제제는 간에서의 first pass 효과가 없어서 응고인자들에 영향을 미치지 않는다. 따라서 정맥혈전색전증에 대한 위험이 있는 여성에게 폐경호르몬요법을 고려할 경우, 경피용 에스트로겐 제제의 사용을 권고한다. 그리고 자궁이 있는 여성에게 프로게스테론을 사용할 경우에는, 정맥혈전색전증에 대한 위험성을 높이지 않는다고 알려진 micronized progesterone이나 dydrogesterone의 사용을 권고한다.

3. 폐경호르몬요법의 기간

폐경호르몬요법과 관련한 부작용들은 장기간의 사용과 관련한 경우들이 많지만, 폐경호르몬요법의 기간을 명확하게 제시한 지침은 없다.

2015년에 발표된 미국내분비학회의 지침에서 폐경호르몬요법의 기간에 대하여 '치료 목적에 합당한 상태에서 최단 기간'으로 명시하였다. 또한, 폐경호르몬요법 기간 동안 치료를 지속할지 또는 중단할지에 대하여 적어도 매년마다 상의할 것을 제안하였다.

이전에는 폐경 증상의 지속 기간이 6개월-2년 정도로 알려져 있었지만, 최근에 발표된 연구들은 폐경 증상이 상당히 오랫동안 지속된다고 보고하고 있다. 관찰 연구인 SWAN 연구에서 50% 정도의 여성은 약 7년 동안 혈관운동증상을 갖고 있다고 하였으며, 완전히 월경이 중단된 뒤에도 4.5년간 혈관운동증상이 지속되었다고 보고하였다. 호주에서 진행된 폐경 증상에 대한 유병률을 조사한 연구에서도, 55세 이상 여성의 20-50%가 폐경 증상을 갖고 있다고 하였으며, 55-59세 여성의 15%, 60대 여성의 6%는 중등도 이상의 폐경 증상이 유지된다고 호소하였다.

북미폐경학회는 2014년에 발표한 지침에서 '폐경호르몬요법은 최저용량으로 최단기간 사용한다'라고 제안하였다. 하지만, 2015년에 나온 연구 결과들을 바탕으로 발표된 새로운 position statement에서, 폐경호르몬요법의 사용 기간은 나이 기준이 아니고 개별화해야 하며, 지속적이고 불편한 증상을 갖는 경우 65세 이후에도 최저용량의 폐경호르몬요법을 연장할 수 있다고 제시하였다.

폐경호르몬요법의 기간에 대하여, 미국내분비학회에서는 최단기간을 고수하였지만, 북미폐경학회, 국제폐경학회 등

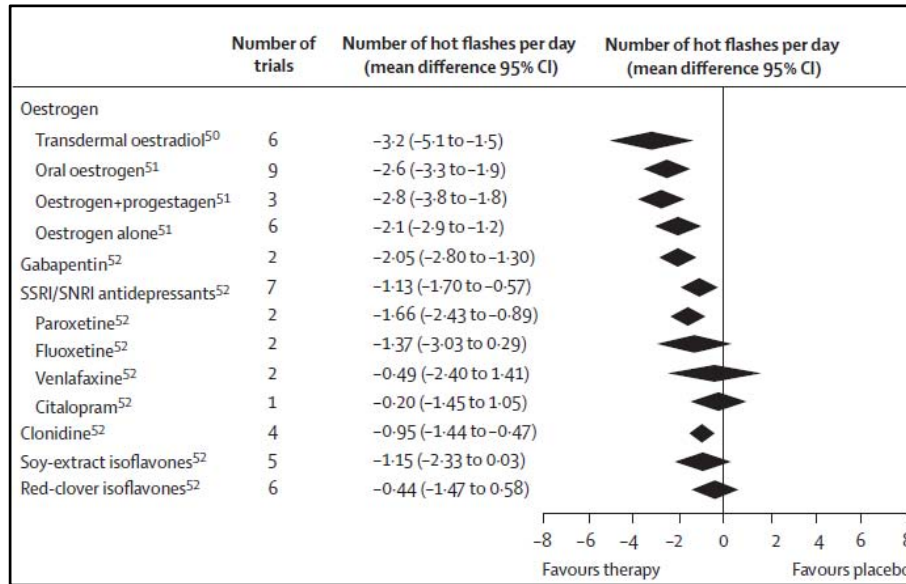


Figure 1. 여성호르몬치료 및 비호르몬 치료가 열성홍조에 미치는 효과(Lancet 2008;371: 760-70).

산부인과 관련 학회와 국내 폐경학회에서는 치료 기간을 제한할 필요가 없다고 주장한다.

폐경기증후군에 대한 비호르몬 치료법

폐경 증상이 심하지 않은 여성에게는, 생활 관리 방법으로 시원한 옷 종류를 입거나, 실내의 온도를 낮추거나, 찜질방과 같은 뜨거운 장소를 피하고, 자극이 되는 음식들(술, 매운 음식, 뜨거운 음식)을 피하는 것을 시행해 볼 수 있다. 체중 감량도 도움이 되는데, 일부 연구에서는 체중을 10% 정도 감량했을 때, 중등도 이상의 심한 폐경 증상이 20% 가량 감소했다고 보고되었다.

폐경 증상의 관리를 위하여 over-the-count (OTC) 약제나 대체약물을 사용하기도 한다. 현재 많이 복용되는 약제들은 승마 추출액, 이소플라본, red clover, 비타민 E, 당귀 등의 성분들을 단독 또는 복합적으로 포함하고 있다. 대부분의 성분들은 임상 연구에서 폐경 증상에 대한 효과가 보이지 않았다. 일부의 연구에서 이소플라본, 승마, 비타민 E 치료가 폐경 증상을 완화시키는 것으로 나타났으나, 결과의 일관성은 부족하다. 따라서, 폐경 증상의 완화를 위하여 대체약물을 고려하는 여성에게, 효과에 대한 근거가 불충분함을 알려주어야 한다.

중등도-중증의 폐경 증상을 갖는 여성이 폐경호르몬요법

을 할 수 없거나, 또는 하기를 거부할 때 처방할 수 있는 약제는 selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI), serotonin-norepinephrine uptake inhibitors (SNRI), gabapentin, pregabalin 등이다. 이중에서 paroxetine 7.5 mg은 FDA에서 폐경 증상 완화 약제로 승인되었다. Paroxetine은 tamoxifen의 대사를 방해하여 약제의 효과를 떨어뜨리므로, tamoxifen을 사용중인 유방암환자에게는 paroxetin 외의 다른 약제를 사용해야 한다. 비호르몬 치료법은 열성홍조를 30-60% 정도 완화시킬 수 있다. 폐경 증상에 대한 효과는 약제에 따라서 다양하게 나타난다(Fig. 1).

결론

폐경호르몬요법은 가장 효과적으로 폐경 증상을 완화시키는 방법이다. 폐경 증상이 있는 60세 이하 또는 폐경 후 10년 이내의 여성에게 폐경호르몬요법을 시행한다면, 치료의 이득을 얻을 수 있다. 폐경호르몬요법은 환자의 증상, 개인적 상황, 위험도, 치료 목적에 따라 개별화되어 진행해야 한다. 폐경 증상의 완화를 위한 대체 치료방법은 아직까지 근거가 불충분하다. 중등도 이상의 심한 폐경 증상을 호소하는 환자에게 비호르몬 약제를 처방할 필요가 있을 때에는 SSRI, SNRI, gabapentin, pregabalin의 사용이 도움이 된다.

REFERENCES

1. Treatment of symptoms of the menopause: An endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2015;100:3975-4011.
2. Diagnosis and management of menopause: summary of NICE guidance. BMJ 2015;351:h5746.
3. The North American Menopause Society statement on continuing use of systemic hormone therapy after age 65. Menopause 2015;22:693.
4. Nonhormonal management of menopause-associated vasomotor symptoms: 2015 position statement of The North American Menopause Society. Menopause 2015;22:1155-1172.
5. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. JAMA 2013; 310:1353-1368.
6. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. JAMA Intern Med 2015;175:531-539.