

여성 갱년기와 식물성 에스트로겐 요법(1)

저자 **김성철**

약학박사, 영남대 임상약학대학원 겸임교수
약학정보원 학술자문위원

개요

현재 우리나라도 식생활의 개선과 생활의 질이 높아지고, 특히 여성의 평균 수명이 81.2세(2012년 인구 통계보고서)로 폐경 후 30여년에 대한 삶의 질이 크게 대두되고 있다. 전 세계적으로 여성의 폐경 후 삶의 질과 관련된 많은 임상 시험이 시행되고 있지만 2005년에 발표된 WHI연구 보고서 때문에 대부분의 여성들이 호르몬대체요법(HRT)에 대하여 부정적인 시각을 나타내고 있음은 주지의 사실이다. 물론 의료에서는 문제가 없다고 하지만 불안감을 불식시키기에는 좀 부족한 듯하다. 이에 폐경 후 약 30여 년간의 여성의 삶의 질을 향상시키는 방법 중에 식물성에스트로겐(phytoestrogen therapy)치료에 관심을 기울일 때가 되었다. 갱년기와 관련된 의학적 신체적 변화와 갱년기 장애의 치료법에 대하여 고찰을 해보고 특히 식물성에스트로겐 요법을 중심으로 살펴보고자한다.

키워드

갱년기, 호르몬 대체요법, WHI 연구, 식물성 에스트로겐 요법

1. 갱년기란?

여성의 폐경(menopause)이란 태어난 후 약 50년에 이르는 유전적으로 이미 결정된 난소의 기능이 수명을 다함으로써 나타나는 월경의 중단 현상으로 생식능력의 소실을 의미하며 병적 현상이 아닌 생리적인 변화이다. 현재 우리나라 여성의 평균 수명은 81.2세(2011년: 통계청)로 대한산부인과학회에서 규정한 한국 여성의 평균 폐경 연령을 50세로 가정한다면 여성 일생의 약 1/3 이상을 여성호르몬이 고갈된 상태로 산다는 것을 의미한다.

여성 갱년기(climacteric periods)란 폐경을 전후하여 여성의 생식능력이 감소되고 소실되는 전환시기로 신체적 및 정신적으로 매우 불안정한 시기이다. 그 기간은 대개 폐경 3~5년 전, 후 약 10년 동안을 갱년기라고 부르는데 46~55세 정도이다. 그리고 월경이 완전히 정지된 후 1년이 지난 시기부터 폐경(menopause)이라고 정의한다. 이와 관련하여 여성은 폐경전기 - 폐경기 이행기 - 폐경 - 폐경 후기로 나누어서 신체적, 정신적 변화가 달라진다.

폐경은 여성이라면 누구나 겪게 되는 변화이지만, 폐경을 맞이하는 여성들의 반응은 다양하게 나타난다. 그

러나 대부분의 여성에게 폐경이란 단순히 월경을 더 이상하지 않는 것만을 의미하는 것이 아닌, 여성 인생의 전반부에서 후반부로 넘어가는 시기이며, 이제까지 여성으로 누려온 익숙한 것들과 이별을 하고 몸 전체에 나타나는 정신적, 신체적인 변화와 더불어 전혀 다른 새로운 세계로 들어서는 생활 전반의 변화가 시작되는 것을 의미한다.

폐경은 에스트로겐의 분비 감소 때문이 야기되며, 이 시기에는 양쪽 난소에서 생산할 수 있는 난자 수가 감소하고, 난소기능이 저하된다. 이런 생리적 변화로 얼굴이 화끈거리는 등의 여러 가지 신체적, 정신적 증상이 나타나게 된다. 이때에 뇌하수체는 감소된 에스트로겐을 보충하기 위해 난포 자극 호르몬의 분비를 증가시킨다. 이렇게 해서 난포 자극 호르몬이 과잉분비가 되면 난자의 발육이 빨라지기 때문에 월경주기가 짧아지고 때로는 배란이 되지 않는다. 배란이 되지 않으면 프로게스테론 분비가 멈추게 된다. 프로게스테론이 없는 상황에서 에스트로겐이 소량이나마 계속 분비되어 자궁내막의 증식을 촉진한다. 그러나 이를 지속시키지 못해 조금씩 부서져 나오면서 불규칙적인 출혈을 보이게 된다. 결국에는 난소기능이 정지되고 에스트로겐도 분비되지 않으면 폐경이 되는 것이며, 어떤 원인으로 양쪽 난소를 절제한 경우에도 심한 에스트로겐 결핍증상이 나타나서 폐경이 되는 것도 똑같은 현상이다.

2. 갱년기 장애의 주요 증상

갱년기에 이르면 난소 기능이 조금씩 떨어져 에스트로겐 분비가 줄어들지만, 뇌하수체에서 분비하여 난소를 자극하고, 난포 발육이나 배란기능 등을 높이는 성선 자극호르몬 분비는 더욱 늘어나게 된다. 에스트로겐이 감소하여 중추에 작용하는 호르몬 억제기능이 활발하지 않기 때문에 결국 성선 자극호르몬이 더욱 늘어나 호르몬 불균형이 일어나고 갱년기와 관련된 여러 증상을 야기하게 된다. 호르몬 중추 활동에 이상이 생겨 균형이 깨지면 바로 옆에 있는 자율신경 중추에도 영향을 미쳐 자율신경기능이 서로 어긋나 여러 증세가 나타나는데 갱년기에 나타나는 많은 증상이 여기에 속한다고 할 수 있다. 자율신경은 온몸에 둘러쳐져 있어 호흡, 순환, 배설, 체온, 호르몬 조절 등 삶에 중요한 역할을 하고 있는 신경계인데, 교감신경과 부교감신경 중 어느 한쪽 신경의 긴장이 항진하거나 두 쪽 모두 긴장해 신경이 불안정해지면 '자율신경실조' 상태에 이르게 된다. 이때 나타나는 대표적 증상은 다음과 같다.

- 1) 안면홍조는 폐경기 여성의 85% 에서 나타나며, 가장 특징적인 증상이다. 즉, 체강 내에 강한 열감과 함께 두부, 경부 그리고 흉부의 피부에 발적이 나타난다. 수초에서 수분 동안 지속되며 밤이나 스트레스 시 더 자주 나타난다. 대부분 1년 이상 증상을 경험하며, 5년 이상 증상이 지속되는 경우도 25~50% 가량 된다.
- 2) 식은 땀, 피로감, 신경예민, 두통, 수면장애(불면증, 조기기상), 불면증, 불안감, 냉담, 의기소침, 우울증, 근육관절통, 현기증, 동계(palpitation) 등의 증상이 나타날 수 있다.
- 3) 시간이 경과함에 따라 점막표면의 위축으로 질염, 질건조증, 질소양감, 성교통, 요실금, 성교불쾌감, 위축성 질염, 방광염, 빈뇨, 요도염, 그리고 성감 이상 증 등의 비뇨 생식기 위축 증상 및 피부의 탄력성 감소, 건조, 주름살, 기미, 주근깨 발생, 유방의 축소 및 탄력상실, 머리카락이 얇아지고 쉽게 빠지며, 탈모 증상이 나타날 수 있다.
- 4) 노인성 골다공증(senile osteoporosis) 은 폐경기의 가장 심각한 합병증 중의 하나이다. 매년 1,000명 중

50~70 예에서 심각한 골절이 발생한다. 특히 고관절부 골절은 높은 이병률과 사망률을 나타낸다. 그 외 추체(vertebral body)의 압박골절, 원심 전완의 colles 골절, 그리고 상완골과 늑골의 골절이 있을 수 있다. 원인으로서는 에스트로겐 결핍으로 인한 골 재흡수(bone resorption)의 역제를 감소시키는 것 외에 영양결핍에 의한 칼슘과 인 대사 장애, 그리고 골성숙 결여(bone maturation defect) 등을 들 수 있다.

5) 동맥경화성 심혈관질환은 여성의 경우, 폐경기 이후에 증가한다. 에스트로겐의 혈중 지질에 대한 효과, 즉 HDL cholesterol은 상승시키고 LDL cholesterol은 감소시키는 효과가 소실됨에 따라 혈전전색증과 고혈압이 발생된다고 생각된다.

Table 1. 기간에 따른 갱년기 이상 증상

기 간	신체기관	증 상 / 질환
급 성 (수개월)	신경내분비	안면홍조 / 얼굴 달아오름 / 발한 불면증 / 기분변화 / 불안 / 초조 / 기억력과 집중력 감퇴
월경정지 (수개월 - 수년)	비노생식기	질위축 / 성교 불쾌증 / 성교 통증 / 성욕 감퇴 / 요도 증후군
만 성 (수년)	혈관(동맥) 골격	관상동맥 / 심장 질환 / 혈전증 골다공증

3. 갱년기 장애의 치료법



갱년기 장애의 치료법으로는 여성호르몬을 대체 투여하는 적극적인 방법과 생활 습관의 개선 및 식물성 에스트로겐을 투여하거나 기타 보조 요법으로 대별 할 수 있습니다.

(1) 호르몬 대체요법(hormone replace therapy, HRT)

1) 호르몬 대체요법의 목적

호르몬 대체요법의 목적은 감소 또는 소멸된 여성호르몬의 정상적인 생리효과를 회복시켜 삶의 질을 유지, 회복시키는 것이다. 즉, 일상생활을 영위하는데 장애가 되는 폐경 증상을 완화하고 심혈관 질환 및 골다공증을 예방, 치료한다. 여성호르몬의 결핍 증상들은 자연히 발생하는 생리적 현상 이라기보다는 폐경 여성 건강에 심각한 영향을 미치는 유해 요소이므로, 여성호르몬 결핍 증상은 반드시 해결해야 할 과제이다.

2) 호르몬 대체요법의 대상 환자

50세 이후의 여성에서 12개월 이상 월경이 없거나, 안면 홍조, 진찰 상 생식기의 위축 증상이 있는 경우에 해당된다. 50세 미만의 여성이라면 에스트라디올 수치가 30 pg/mL 미만 또는 FSH 수치가 40 mIU/mL 이상인 경우에 해당된다.

3) 호르몬 대체요법에 사용하는 여성호르몬 제제

처방되어지는 에스트로겐 제제는 크게 천연 에스트로겐과 합성 에스트로겐으로 대별된다. 천연 에스트로겐은 천연원료를 그대로 사용하는 것(CEE)과 천연의 재료에 화학적 처리를 한 것(17-베타 에스트라디올 등)이 있으며, 합성 에스트로겐은 대표적인 것이 EE(ethynyl estradiol)과 DES(diethylstilbesterol)가 있다. DES는 간독성 때문에 호르몬 대체요법으로는 사용되지 않는다. 프로게스테론 제제는 합성 프로게스테론 제제와 천연 프로게스테론 제제가 있다. (Ref. 한림대학교 의료원)

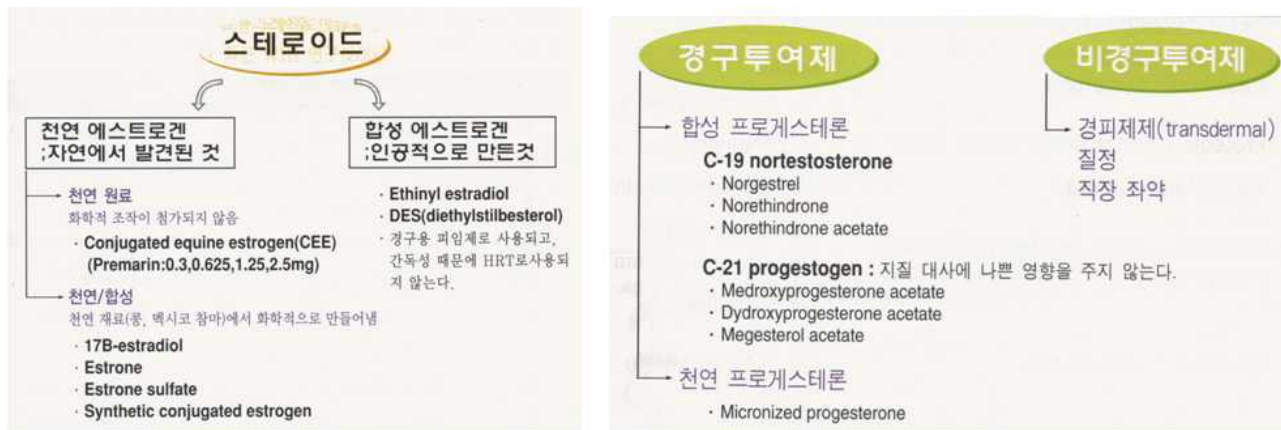


Fig 1. 처방에 사용되는 에스트로겐과 프로게스테론 제제

4) 호르몬 대체요법의 장단점

현재까지도 호르몬 대체요법에 대해서는 그 장단점에 대하여 의학계에서 정립이 되어있지 않은 상태이다.

① 호르몬 대체요법의 장점

: 호르몬 대체요법의 최대 장점은 여성의 삶의 질(QOL)이 매우 향상된다는 점이다.

- 관상동맥 질환의 위험이 50% 감소한다.
- 골다공증을 예방한다.
- 평균 수명이 보다 길어진다.
- 성생활을 즐길 수 있다.
- 심리적으로 매우 안정된다.
- 폐경기로 인한 불편이 완화된다.

② 호르몬 대체요법의 단점

- 평생 약을 먹어야 한다.
- 주기적으로 검진을 받아야 한다.
- 호르몬 대체요법을 시작하고 5~10년이 지나면 유방암의 위험이 다소 증가한다.
- 남편이 갱년기 치료를 하지 않는 한 남편은 늙어 가고 여성만 젊어지면 남녀 간의 성적 문제 및 기타 문제가 생길 수 있다.
- 호르몬 대체요법 초기에는 출혈이 올 수 있다.

③ WHI(Women's Health Initiative) 연구 결과 및 북미 폐경학회의 권고

1999년 American college of physician의 발표에 의하면 폐경이 되면 인종에 관계없이 반드시 예방적

호르몬 치료를 고려해야 한다는 것이 호르몬 치료지침의 기본이었으나, 최근 호르몬 치료법에 대한 부정적인 여러 연구가 발표되면서 호르몬 치료의 유효성 여부에 많은 도전을 받고 있다. 그 중 대표적인 것이 미국 국립 위생 연구소(NIH)의 후원으로 2002년에 발표된 WHI 연구이다. 1993년부터 원발성 관상동맥질환, 유방암과 직장암, 속발성 골절에 호르몬 치료법이 어떤 영향을 미치는지에 대하여 연구를 진행하였다. WHI 연구는 8.5년간 진행될 계획이었는데 5.2년 투여 후 호르몬 치료군에서 유방암의 위험이 유의하게 높아지고, 심혈관계 질환의 발생이 호르몬 투여 군에서 유의하게 증가되는 것이 발견되어 조기 중단되었다.

연구 결과를 보면, 관상동맥 심장질환, 뇌졸중, 폐색전증, 유방암은 증가되고, 직장암, 고관절 골절은 감소하는 경향을 보였다. WHI 연구는 잘 설계되고 많은 폐경 여성이 대상에 포함되었지만 여러 가지 한계점이 제기되었다. 우선 호르몬 치료군의 42%, 위약군의 38%가 도중 탈락했고, 약 절반에서 본인이 호르몬 치료를 받고 있다는 것을 알게 되었기 때문에 이중맹검 방식이 유지되지 못했다는 문제점이 제기되었다. 또한 건강한 폐경 여성을 대상으로 했다고 하지만 고혈압 환자가 36%, 비만이 34%, 흡연자가 49%, 심혈관 질환의 과거력을 지닌 사람이 7.6%로 과연 이러한 대상자가 건강한 폐경여성인지 의문점이 제기되기도 했다. 연구 결과와 논쟁 하에 북미 폐경학회에서는 다음의 권고안을 내놓았다.

- 호르몬 요법의 일차 적응증은 혈관운동성 증상(안면홍조)과 비노생식기계 위축의 치료이며, 프로게스테론 투여의 유일한 적응증은 에스트로겐으로부터 자궁내막을 보호하는 것이다.
- 관상동맥 심장질환의 일차 및 이차 예방 목적으로 호르몬 요법(에스트로겐 + 프로게스테론 혹은 에스트로겐 단독요법)을 사용해서는 안 된다.
- 골다공증 예방에는 폐경 증상이 있는 여성에서 단기간의 호르몬 요법을 사용하며, 표준 용량보다는 저용량을 사용하도록 권장한다.
- 장기간 사용에 따른 위험성 때문에 대체요법(비 호르몬 요법)을 고려해야 한다.

미국 FDA에서 추천하는 여성 호르몬에 대한 적응증은 다음과 같다.

- 폐경 증상(운동 혈관 증상)을 치료한다.
- 비노생식기 위축에 사용하며, 증상의 치료는 가능한 국소적으로 사용한다.
- 폐경 후 골다공증의 예방은 가능한 비호르몬제를 사용한다.
- 심혈관계 질환의 예방을 위해서는 사용하지 않는다.
- 가능한 적은 용량을 짧은 기간 동안 사용한다.

대한 폐경학회의 권고안은 다음과 같다.

- 시행하기 전 병력 청취 및 신체검사, 선별검사를 시행하여 이득과 위험을 판단한 후 환자와 상담하여 각 개인 특성에 따라 투여 제재, 투여용량, 투여경로 및 투여 방법 등 맞춤 호르몬 대체요법을 시행하도록 한다.
- 폐경 증상의 완화와 골다공증의 예방 및 치료를 목적으로 한 맞춤 호르몬 대체요법은 장점이 단점보다 많다.
- 유방암 발생 위험의 증가는 연구대상자 전체에 대한 상대적 빈도로서, 환자 개개인의 입장에서는 연간 0.1% 미만이었었는데 이는 미국의 통계이고 국내의 경우는 유방암의 발생 빈도가 서양의 1/4~1/6정도

이다. 발생 양상 또한 서양에서는 2/3가 50대 이후에 발생하여 계속 증가하는 반면, 국내에서는 2/3가 50대 이전에 발생하여 50대 이후에는 감소하는 경향을 보이므로, 이러한 연구 결과를 국내에 그대로 적용하기에는 무리가 있다.

- 심혈관 질환만을 예방할 목적으로 호르몬 대체요법은 권장되지 않는다.
- 호르몬 대체요법을 시행 중에는 정기적인 유방암 검사 및 필요한 검사를 실시하여야 한다.

약사 Point

1. 여성의 약 30%에서 정도의 차이는 있으나 갱년기 장애 증상을 경험한다.
2. 갱년기 여성의 삶의 질 향상은 매우 중요하다.
3. WHI 연구 결과 때문에 호르몬 대체요법은 많은 여성들이 유방암 등의 부작용에 불안해하고 있다. 이에 대한 대체 방법이 식물성에스트로겐 요법 즉, 식물성에스트로겐을 투여하는 것이다.

■ 참고문헌 ■

1. The Korean Journal of Pathology 2006; 40: 46-51 : 경북대학교 의과대학 병리학 교실
2. Maturitas : 2011 Dec;70(4):333-8
3. Adlercreutz H. Phyto-oestrogens and cancer. Lancet Oncol 2002; 3: 364-73.
4. Reinli K, Block G. Phytoestrogen content of foods -- a compendium of literature values. Nutr Cancer 1996; 26: 123-48.
5. Duncan AM, Phipps WR, Kurzer MS. Phyto-estrogens. Best Practi Res Clin Endocrinol Metab 2003; 17: 253-71.
6. Setchell KD, Cassidy A. Dietary Isoflavones: biological effects and relevance to human health. J Nutr 1999; 129: 758S -67S.
7. Adlercreutz H. Phytoestrogens and breast cancer. J Steroid Biochem Mol Biol 2002; 83: 113-8.
8. Sharma OP, Adlercreutz H, Strandberg JD, Zirkin BR, Coffey DS, Ewing LL. Soy of dietary source plays a preventive role against the pathogenesis of prostatitis in rats. J Steroid Biochem Mol Biol 1992;43: 557-64.
9. Onozawa M, Kawamori T, Baba M, et al. Effects of a soybean isoflavone mixture on carcinogenesis in prostate and seminal vesicles of F344 rats. Jpn J Cancer Res 1999; 90: 393-8.
10. 한림대학교 성심의료원 산부인과
11. 갱년기 장애의 합리적 접근 : 김성철 강의 내용