

연구보고서

2018-20-031

# 한국 폐경기 여성에서 호르몬 대체 요법 후 유방암 발생과 기타 부작용에 관한 연구

김의혁 · 서석교 · 김연경 · 이수정  
김서라 · 강민진 · 배세진



국민건강보험 일산병원 연구소

[저 자]

책임 연구자: 국민건강보험 일산병원 산부인과 김의혁  
공동 연구원: 연세대학교 의과대학 산부인과 서석교  
국민건강보험 일산병원 연구분석팀 강민진  
국민건강보험공단 빅데이터운영실 배세진  
보조 연구원: 국민건강보험 일산병원 산부인과 김연경, 김서라  
국민건강보험 일산병원 임상연구지원팀 이수정

연구관리번호	IRB 번호
NHIS-2019-1-150	NHIMC-2018-07-036

본 연구보고서에 실린 내용은 국민건강보험공단 일산병원의 공식적인 견해와 다를 수 있음을 밝혀드립니다.

## 머리말

최근 경제수준의 발전으로 인한 국민들의 영양 상태의 향상과 의료 기술의 발달로 평균 수명과 고령 인구의 비율이 빠른 속도로 증가하고 있습니다. 1970년 한국 여성의 기대 수명은 65.6세였으나 2017년 현재 여성의 평균 수명은 85.7세로 세계적으로도 매우 높은 수준입니다. 결국 과거에는 폐경 후의 기대 수명이 평균 15년 정도 밖에 되지 않았던 것이 이제는 평균 35년 이상으로 길어지게 되었습니다.

폐경 후 여성들은 에스트로겐의 부족으로 인한 호르몬 변화로 인해 다양한 증상들이 발생되며 안면 홍조 같은 단순 증상만 있는 경우도 있지만 호르몬 부족으로 인한 골다공증 같은 치명적이고 중요한 병들도 있습니다. 폐경은 다양한 증상과 몸의 변화로 여성의 삶의 질에 큰 영향을 미치게 됩니다.

이렇게 폐경 말기의 증상과 질환들은 삶의 질을 떨어뜨릴 뿐 아니라 여러 가지 병의 원인이 되어 사회적으로 막대한 의료비 지출이 요구 될 수 있습니다. 따라서 사회 전체가 관심을 기울여야 할 최대의 공공보건학적 문제들 가운데 하나로 사료되며 향후 사회가 고령화 됨에 따라 그 중요성 및 심각성이 더욱 심화될 것으로 생각됩니다.

폐경 후 호르몬 치료는 1960년대에 이미 시작되었으며 실제 효과에 대해서는 여러 가지 논란이 있습니다.

한 때는 기적의 명약이라고 불렸으나 현재는 안전성과 관련한 논란으로 인해 많은 폐경 여성들이 보험 적용도 되지 않고 효과도 불분명한 대체 의약품을 사용하고 있습니다. 많은 여성들이 폐경 후 호르몬 치료를 잘 알고 있고 시도는 하지만 호르몬 치료를 중지하는 가장 큰 이유는 호르몬 치료로 인한 유방암의 위험입니다.

본 연구는 국민건강보험 자료를 이용하여 폐경 후 호르몬 치료를 하는 여성과 그렇지 않은 여성들을 대상으로 유방암의 위험을 비롯하여 대장암, 골다공증, 심혈관 계통의 질환과 뇌졸중의 위험에 대해 비교해 보려고 합니다.

특히 비록 최근 유방암의 발생률이 증가하고 있지만 기존의 자료가 있는 서양과 국내의 유방암은 인종의 차이, 유방암의 아형의 차이, 환자들이 복용하는 호르몬의 종류의 차이 등이 뚜렷합니다. 따라서 본 연구는 기존의 서구 연구와 다를 것이라고 생각이 되며 국내 사정에 맞는 결과가 나올 것으로 기대됩니다.

현재까지 국내에서 호르몬 치료를 받는 폐경 여성을 대상으로 한 전수자료 분석은 없었습니다. 본 연구가 폐경 여성의 건강증진과 삶의 질 향상에 기여 할 수 있는 기초 자료로 이용 되어 폐경 여성들의 건강 증진에 기여하고 국가적으로도 국민 의료비 절감에도 도움이 되기를 바랍니다.

끝으로 본 보고서에서 저술한 내용은 저자들의 의견이며, 보고서 내용상의 하자가 있는 경우 저자들의 책임으로, 국민건강보험 일산병원 연구소의 공식적인 견해가 아님을 밝혀둡니다.

2019년 5월

국민건강보험공단 일산병원장

김성우

일산병원 연구소 소장

최운정

# 목차

요약 .....	1
제1장 서론 .....	13
제1절 연구의 배경 및 필요성 .....	15
제2절 연구의 목적 .....	24
제2장 연구 자료 및 분석 방법 .....	27
제1절 연구 자료 및 정의 .....	29
제2절 분석 방법 .....	30
제3장 연구 결과 .....	31
제4장 고찰 .....	49
제1절 연구의 결론 .....	51
제2절 연구의 장점과 한계점 .....	54
제3절 앞으로의 과제 .....	55
참고문헌 .....	57
부록 .....	65

## 표목차

<표 3-1> 연구 대상자의 일반적 특징 .....	34
<표 3-2> 호르몬 치료에 따른 유방암 발생의 빈도와 위험도 .....	36
<표 3-3> 호르몬 사용기간에 따른 유방암 발생 빈도와 위험도 .....	38
<표 3-4> 호르몬 치료에 따른 직장 대장암 발생 빈도와 위험도 .....	38
<표 3-5> 호르몬 치료에 따른 자궁내막암 발생 빈도와 위험도 .....	39
<표 3-6> 호르몬 치료에 따른 심근경색증 발생 빈도와 위험도 .....	40
<표 3-7> 호르몬 사용 기간에 따른 심근경색증 발생 빈도와 위험도 .....	41
<표 3-8> 호르몬 치료에 따른 뇌졸중 발생 빈도와 위험도 .....	41
<표 3-9> 호르몬 사용 기간에 따른 뇌졸중 발생 빈도와 위험도 .....	43
<표 3-10> 호르몬 치료에 따른 정맥혈전증 발생 빈도와 위험도 .....	44
<표 3-11> 호르몬 치료에 따른 수면장애 발생 빈도와 위험도 .....	44
<표 3-12> 호르몬 치료에 따른 척추 골절 발생 빈도와 위험도 .....	46
<표 3-13> 호르몬 치료에 따른 요골 골절 발생 빈도와 위험도 .....	47
<표 3-14> 호르몬 치료에 따른 경골 골절 발생 빈도와 위험도 .....	48

## 그림목차

[그림 1-1]. 65세 이상의 건강 보험 진료비 비중 .....	16
[그림 3-1]. Flow chart for study design .....	33
[그림 3-2]. Study design .....	34
[그림 3-3] Forest plot for breast cancer according to type of medication and age .....	37
[그림 3-4] Forest plot for stroke according to type of medication and age .....	43





요 약





## 요약

### 1. 서론 (연구의 배경 및 필요성)

최근 경제수준의 발전으로 인한 국민들의 영양 상태의 향상과 의료 기술의 발달로 평균 수명과 고령 인구의 비율이 빠른 속도로 증가하고 있다. 특히 국내 여성 평균 수명의 경우 1970년에는 65.6세였으나 2017년 현재 한국 여성의 평균 수명은 85.7세로 일본 스페인 프랑스에 이어 세계 4위로 세계적으로도 매우 높은 수준이다.

의학 수준의 발달로 초경 연령이 빨라 진 것과 비교하여 폐경 연령은 거의 변화가 없음을 고려할 때 과거 50년 전에는 폐경 후의 여성의 기대 수명이 평균 15년 정도 밖에 되지 않았던 것이 이제는 평균 35년 이상으로 길어지게 되었다.

참고로 우리나라 여성의 평균 폐경 연령은 49세로 25%는 45세 이전에 50%는 45세와 50세 사이에 그리고 나머지 25%는 50세와 55세 사이에 폐경이 온다

과거 폐경 후의 기대 수명이 10년 전후로 그리 길지 않았을 때는 의학적으로 크게 문제가 되지 않았던 문제점들이 폐경 후 사망할 때까지의 기간의 증가로 인하여 의학적 사회적 문제가 되고 있다.

실제로 건강보험 진료비 중 노인 진료비의 비중이 2010년 32.4%에서 2016년 38.7%로 증가하고 있으며 2020년에는 45.6%로 기하 급수적으로 증가할 것으로 전망하고 있어 폐경 후 여성의 건강 문제는 큰 사회적 문제가 될 것으로 예상하고 있다.

호르몬 요법은 과거 십 수년 간 폐경 여성의 건강과 삶의 질 향상을 위한 최선의 치료로 인식되어 왔다. 결핍된 여성호르몬을 보충함으로써 폐경 후의 불편한 증상과 질환들을 소실, 완화시키는 것이 자연스럽게 당연한 과정으로 생각되었으며, 모든 폐경 여성은 특별한 금기증이 없는 한 예방적 호르몬 요법의 사용을 권고 받았다. 호르몬 요법은 폐경 초기의 혈관 운동성 증상과 정신적 심리적 증상을 소실, 완화시키며 비노생식기 및 피부의 위축을 예방하고, 뼈와 심혈관계를 보호하는 것으로 알려졌다. 또한 치매, 대장직장암, 구강건강, 골 관절염 및 안질환 등에 대해 유익한 효과가 있음이 차례로 보고되었으며, 호르몬 요법의 여부가 폐경 여성의 건강을 좌우하는 최대 영향인자로

인식되어 왔다.

그러나 동시에 호르몬, 아직까지도 그 결과에 대한 해석과 이에 대한 대처방안에 대해 명확한 결론에 이르지 못한 상태이다 요법의 장기간 사용 시 부작용과 위험성에 대한 우려와 논란이 있어왔다.

많은 여성들이 폐경 후 호르몬 치료를 잘 알고 있고 효과에 대해서도 잘 알고 있지만 여러 부작용에 대한 우려 때문에 호르몬 치료를 꺼려한다. 많은 연구에서 폐경 후 호르몬 치료를 중지하는 가장 큰 이유로 꼽히는 것이 호르몬 치료로 인한 유방암의 발생 증가에 관한 우려 때문이다. 하지만 최근 보고에 따르면 에스트로겐-프로게스테론 복합 제제의 경우 호르몬 치료제를 5년 이상 사용해야 유방암의 위험도가 증가한다고 보고되고 있으며 특히 폐경 직후의 여성에서는 유방암의 위험도가 더욱 낮을 것으로 예상되고 있다. 특히 자궁 적출술을 받은 여성에서 처방 받는 에스트로겐 단독 사용의 경우에는 오히려 유방암의 발생 빈도가 감소된다고 보고되고 있다. 그리고 서구 여성에 대한 연구 결과, 호르몬 치료 중 발견된 유방암은 크기가 더 작고 잘 분화된 형태이며 예후도 양호한 것으로 알려져 있다. 반면 한국에서의 유방암은 전체 여성암의 15% 정도를 차지할 정도로 흔한 여성암으로, 최근 발생 빈도가 빠르게 증가하고는 있으나 서구와 비교해서는 아직까지 발생률이 낮고 전체 유방암의 약 65%가 50세 이전에 발병하는 양상으로 나이가 들어 감에 따라 발생이 증가하는 양상을 보이는 서구의 그것과는 현격한 차이를 보인다.

이렇게 한국에서의 유방암의 특징은 서구와 많이 다르므로 폐경 후 호르몬 치료와의 관계도 서구의 연구와는 다를 것으로 생각되고 있고 또한 서구의 호르몬 치료 시 유방암의 위험을 적용하더라도 30세 이상에서의 임신이나 비만 그리고 포화 지방산을 먹는 위험 보다 호르몬 치료로 인한 유방암의 위험성이 낮다. 한국에서의 호르몬 치료로 인한 유방암의 위험도 증가는 사회적으로 과장된 측면이 있어 보이고 특히 호르몬 치료의 장점을 퇴색시키고 있어 실제로 호르몬 치료가 필요한 사람도 호르몬 치료를 기피하게 하고 있다. 오히려 폐경의 증상으로 고통받는 환자에서 단지 유방암의 위험이 없다는 이유만으로 많은 여성들이 효과도 불분명하고 보험도 적용되지 않는 대체 의학품을 사용하게 하는 부작용을 야기하고 있다.

폐경 말기의 이런 여성들의 증상과 질환들은 막대한 의료비 지출이 요구됨으로써 사회 전체가 관심을 기울여야 할 최대의 공공보건학적 문제들인 것으로 사료되며 향후 사회가 고령화 됨에 따라 그 중요성 및 심각성이 더욱 심화될 것으로 생각된다.

본 연구에서는 한국 여성에서의 폐경 후 호르몬 치료와 유방암 발생과의 관련성에

대해 알아보고 만일 유방암과 연관이 있다면 사용기간이나 약제에 따라 어떤 영향이 있는 지 알아보려고 한다. 또한 폐경 후 호르몬 치료가 대장암 등 다른 암의 발생에도 어떤 영향을 일으키는 지 알아보고 그 밖의 호르몬 치료제의 부작용인 관상동맥 질환, 뇌졸중, 정맥 혈전증에도 어떤 영향이 있는지 알아보려고 한다.

## 2. 연구 대상 및 연구 방법

50세 이상의 여성 중 2004년부터 2007년까지 폐경 진단을 받은 여성을 대상으로 하였다. 폐경 진단을 받은 여성들 중 폐경 진단 전에 환자의 체질량지수를 포함한 신체적 상태, 경제적 상태 그리고 폐경 진단 전 기준에 가지고 있던 질환을 확인하기 위하여 2002년부터 2005년 사이에 건강 검진을 시행한 환자만을 대상으로 하였다. 비교 변수의 정확성을 높이기 위하여 2002년부터 2005년 기간 동안 암 진단을 받았거나 뇌졸중, 색전증 그리고 심혈관 질환이 있는 경우 표본에서 제외하였다. 또 기존의 호르몬 치료를 시행하고 있는 환자들을 제외하였고 기준에 이미 폐경 호르몬을 치료 받고 있는 환자들을 제외하기 위하여 폐경 진단을 받고 호르몬 치료를 시작한 환자만을 대상으로 하기 위하여 2002년 1월부터 2003년까지 12월 까지 폐경 후 호르몬 치료를 받은 환자 역시 제외하였다. 그 밖에 건강검진 설문 정보가 누락된 사람과 건강 검진에서 암 진단이 된 환자와 암진단명이 있는 환자 역시 제외하였다.

폐경 후 호르몬 치료의 정확한 효과를 판단하기 위해 1년 이하로 단기적으로 호르몬 치료를 받아 호르몬제의 부작용에 대한 평가가 어렵거나 에스트로겐과 프로게스테론이 같이 포함된 복합 호르몬 제제와 에스트로겐 단독 요법을 혼합하여 부작용의 원인이 어떤 호르몬제 인지 규명하기 어려운 환자는 본 연구에서 제외하였다.

폐경 후 호르몬 치료를 시행하지 않은 군을 대조군으로 하여 에스트로겐 프로게스테론이 포함된 복합 호르몬 제제 (E+P)를 사용한 군 그리고 에스트로겐만 단독으로 사용한 군 그리고 리비알만 사용한 군을 실험군으로 하여 비교 분석하였다. 결과 변수로는 유방암 및 대장암, 자궁 내막암, 수면 장애 그리고 뇌졸중과 관상동맥 질환 정맥혈전증 그리고 골절의 발생 빈도의 차이를 약제 별로 비교하였고 약물의 부작용을 고려하여 환자의 나이를 50대 60대 70대로 나누어 비교하였다. 오랜 기간 사용으로 인한 부작용을 살펴보기 위하여 약제 사용 기간 별로 1년 /1-3년/5년 이상으로 비교 분석하였다.

연속적 및 범주 형 변수는 각각 ‘평균 ± 표준편차’ 및 ‘백분율’로 표시하였다. 모든

검사는 양측 검정을 시행하였고  $P < 0.05$ 의 값에서 통계적으로 유의하다고 정의하였다. 모든 통계 분석은 SAS 버전 9.2 (SAS institute, Inc., Cary, NC, USA)를 사용하였다.

### 3. 연구 결과

50세 이상이면서 2004년부터 2007년 까지 폐경 진단을 받은 여성은 총 1,479,070명이었다. 그 중 국가 건강 검진을 받은 환자는 총 1,031,574 명이었다. 이 중 건강 검진 데이터가 정확하지 않은 환자 33,320명을 제외한 총 998,254명 중 암 진단을 받았거나 뇌졸중, 심근경색증의 진단명을 가진 49,360명과 2002년 1월 부터 2003년 12월 까지 호르몬 치료 받은 환자는 325,235 명을 제외하고 관찰 기간 동안 1년 이하로 호르몬 치료를 받은 환자는 191,214명과 관찰 시작 시점에서 1년 이내에 질병 발생 환자 42,856 명 그리고 에스트로젠+프로게스테론 복합요법 (E+P)과 에스트로젠 단독 요법을 병용한 33,429명을 을 제외한 총 356,160명이 본 연구에 포함되었다.

이 중 2004년부터 2017년 까지 호르몬 치료를 받지 않은 대조군은 총 319,714명이었고 2004년부터 2007년 까지 1년 이상 호르몬 치료를 받은 환자는 36,446명으로 그 가운데 에스트로젠+프로게스테론 복합 요법 (E+P)이나 리비알을 함께 사용한 군은 13,087명 에스트로젠 단독으로 사용한 군(E) 은 9,109명 그리고 리비알 만을 사용한 군은 14,250명이었다.

호르몬 치료를 하지 않은 대조군과 호르몬 치료군과 비교하기 위해 나이와 소득 수준, Charlson Comorbidity Index (CCI)를 변수로 1:1로 propensity score matching을 진행하였다.

최종적으로 호르몬 치료를 하지 않은 군 36,446명 E+P군 13,087명, E군 9,109명, 리비알군 14,250명이 되어 서로 비교 분석하였다.

호르몬 치료와 유방암 발생의 경우, 모든 호르몬제를 포함하는 약 전체를 비교해 볼 때 대조군에 비해 호르몬 대체 요법을 사용한 군에서 위험 확률이 유의하게 낮았다 (HR 0.886; 95% CI 0.793-0.989,  $p=0.0308$ ). 호르몬제 별로 비교해 보면 리비알군에서만 통계학적으로 유의하게 낮았다 (HR = 0.771; 95% CI 0.659-0.904,  $p=0.0024$ ).

연령대를 나누어서 분석하였을 때, 50세에서 59세 사이에서 발병한 유방암의 경우, 호르몬 대체요법 중 E+P군에서 (HR = 0.838; 95% CI 0.715-0.982,  $p=0.0288$ )과 리비알 군 (HR = 0.717; 95% CI 0.601-0.856,  $p=0.0002$ )이 대조군보다 유의하게 유방암의

위험확률이 낮은 것으로 확인되었다. 60대 이상의 연령대 군에서는 호르몬 대체 요법을 사용한 군과 대조군 사이에서는 위험 확률은 통계학적으로 의미 있는 유의한 차이를 보이지 않았다.

직장 대장암의 경우, 대조군에 비해 호르몬 대체 요법을 사용한 군에서 위험확률이 유의하게 낮았다 (HR = 0.788; 95% CI 0.682-0.933, p=0.0048). 전체적으로 호르몬제 중 E+P 군 (HR = 0.718; 95% CI 0.560-0.919, p=0.0086)과 리비알군 (HR = 0.788; 95% CI 0.639-0.971, p=0.0251)에서 위험 확률이 통계학적으로 유의하게 발생률이 낮았다. 연령대를 나누어서 분석하였을 때 50세에서 59세 사이에서 발병한 대장암의 경우 호르몬 대체요법 중 E+P 군 (HR = 0.724; 95% CI 0.550-0.953, p=0.0213) 이 대조군보다 유의하게 위험확률이 낮은 것으로 확인되었고, 60세에서 69세 사이에서 발병한 대장암의 경우 리비알군 (HR = 0.646; 95% CI 0.445-0.939, p=0.0220)이 대조군보다 유의하게 위험확률이 낮은 것으로 확인되었다. 70대 이상의 연령대 군에서는 호르몬 대체 요법을 사용한 군과 대조군 사이에서 위험 확률이 유의한 차이를 보이지 않았다.

자궁내막암의 경우, 호르몬 대체 요법을 사용한 군과 대조군 사이에서 위험확률이 유의한 차이를 보이지 않았다 (HR = 0.802; 95% CI 0.576-1.119, p=0.1942). 호르몬제 중 에스트로겐 단독으로 사용한 군 (HR = 0.290; 95% CI 0.127-0.666, p=0.0035)의 위험 확률이 낮아진 것으로 확인되었는데, 이는 호르몬 대체 요법의 가이드라인 상, 이미 자궁절제를 하였을 시, 에스트로겐 단독으로 사용하는 경우가 많기 때문으로 생각 된다.

심근 경색의 경우, 대조군에 비해 호르몬 대체 요법을 사용한 군에서 위험확률이 유의하게 낮았다 (HR=0.833; 95% CI = 0.725-0.957, p=0.0096). 호르몬 대체 요법의 약물을 각각 분석하였을 시에도 E+P 군 (HR = 0.789; 95% CI 0.714-0.872, p<0.0001), E 군 (HR = 0.823; 95% CI 0.742-0.913, p=.0002), 리비알군 (HR = 0.835; 95% CI 0.766-0.909, p<.0001)에서 전부 위험 확률이 유의하게 낮아짐을 확인하였다. 연령대를 나누어서 분석하였을 때도 50세에서 59세 사이에서 발병한 심근 경색의 위험의 경우, 비슷한 결과가 확인되었다 (E+P군: HR = 0.799; 95% CI 0.717-0.889, p<0.0001, E 군: HR = 0.827; 95% CI 0.732-0.934, p=0.0023, 리비알 군: HR = 0.803; 95% CI 0.722-0.894, p<0.0001).

60-69세의 경우에는 E+P 군에서만 통계학적으로 의미 있게 심근경색증이 감소되었다 (HR = 0.713; 95% CI 0.527-0.964, p=0.0280). 70대 이상의 연령대 군에서는 호르몬

대체 요법을 사용한 군과 대조군 사이에서 위험 확률이 유의한 차이를 보이지 않았다. 심근경색증의 경우 대부분 비교적 젊은 50대 폐경 여성에서만 효과가 좋은 것으로 평가된다.

뇌졸중의 경우에도, 대조군에 비해 호르몬 대체 요법을 사용한 군에서 위험확률이 유의하게 낮았다 (HR= 0.754, 95% CI 0.691-0.823,  $p < 0.0001$ ). 호르몬 대체 요법의 약물을 각각 분석하였을 시에도 E+P군 (HR = 0.639; 95% CI 0.552-0.739,  $p < .0001$ ), E군 (HR = 0.722; 95% CI 0.626-0.832,  $p < .0001$ ), 리비알군 (HR = 0.846; 95% CI 0.759-0.944,  $p = .0028$ ) 모두에서 위험 확률이 유의하게 낮아짐을 확인하였다. 연령대를 나누어서 분석하였을 때 50대의 폐경 환자에서는 호르몬 대체요법 중 E+P 군(HR = 0.670; 95% CI 0.570-0.786,  $p < 0.0001$ )과 E 군(HR = 0.624; 95% CI 0.515-0.757,  $p < 0.0001$ )이 대조군 보다 유의하게 위험확률이 낮은 것으로 확인되었고, 60세에서 69세 사이에서 발병한 뇌졸중의 경우 E+P 군(HR = 0.595; 95% CI 0.404-0.876,  $p = 0.0086$ )만 대조군 보다 유의하게 위험확률이 낮은 것으로 확인되었다. 70대 이상의 연령대 군에서 발생한 뇌졸중의 경우에도 E+P 군(HR = 0.237; 95% CI 0.058-0.966,  $p = 0.0446$ )과 리비알 군(HR = 0.697; 95% CI 0.490-0.990,  $p = 0.0439$ )이 대조군보다 유의하게 위험확률이 낮은 것으로 확인되었다. 이는 위험 확률을 분석한 질환 중에서 70대 이상의 연령대에서 위험 확률이 낮아진 몇 안되는 질환 중 하나임에 의미가 있다.

혈전색전증의 경우, 호르몬 대체 요법을 사용한 군과 대조군 사이에서 위험확률이 유의한 차이를 보이지 않았다 (HR =0.980; 95% CI 0.741-1.297,  $p = 0.8901$ ).

혈관운동증상 (vasomotor symptom)과 관련이 있다고 생각되어 지는 수면 질환의 경우, 대조군에 비해 호르몬 대체 요법을 사용한 군에서 위험확률이 유의하게 낮았다 (HR= 0.665; 95% CI 0.524-0.842,  $p = 0.0007$ ). 전체적으로 보면 호르몬제 중 E=P 군 (HR = 0.609; 95% CI 0.424-0.875,  $p = 0.0073$ )과 리비알군 (HR = 0.672, 95% CI 0.488-0.927,  $p = 0.0153$ )에서 위험 확률이 유의하게 낮아짐을 확인하였다. 연령대를 나누어서 분석하였을 때 50세에서 59세 사이에서 발병한 수면 질환의 경우에도, 전체 결과와 비슷하게, 호르몬 대체요법 중 E+P 군 (HR = 0.619; 95% CI 0.424-0.905,  $p = 0.0132$ )과 리비알군 (HR = 0.572; 95% CI 0.379-0.861,  $p = 0.0075$ )이 대조군보다 유의하게 위험 확률이 낮은 것으로 확인되었으며, 60대 이상의 연령대 군에서는 호르몬 대체 요법을 사용한 군과 대조군 사이에서 위험 확률이 유의한 차이를 보이지 않았다.

척추 골절의 경우, 대조군에 비해 호르몬 대체 요법을 사용한 군에서 위험확률이 유의



하게 낮았다 (HR = 0.320; 95% CI 0.262-0.391,  $p < 0.0001$ ). 호르몬 대체 요법의 약물을 각각 분석하였을 시에도 E+P 군(HR = 0.330; 95% CI 0.234-0.464,  $p < 0.0001$ ), 에스트로겐 단독으로 사용한 군(HR= 0.326; 95% CI 0.228-0.465,  $p < 0.0001$ ), 리비알군 (HR = 0.310; 95% CI 0.235-0.410,  $p < 0.0001$ )에서 전부 위험 확률이 유의하게 낮아짐을 확인하였다. 연령대를 나누어서 분석하였을 때 50세에서 59세 사이에서 발병한 척추 골절의 경우, 비슷한 결과가 확인되었다 (E+P 군: HR = 0.339; 95% CI 0.232-0.495,  $p < .0001$ ), E 군: HR = 0.323; 95% CI 0.200-0.523,  $p < 0.0001$ ), 리비알군: HR with = 0.267; 95% CI 0.172-0.414,  $p < .0001$ ). 60세에서 69세 사이에서 발병한 척추 골절의 경우에도 비슷하게 위험 확률이 전부 낮아짐을 확인하였으며 E+P 군 (HR = 0.320; 95% CI 0.141-0.728,  $p = 0.0065$ ), E 군 (HR = 0.245, 95% CI 0.120-0.501,  $p = 0.0001$ ), 리비알군 (HR = 0.332; 95% CI 0.214-0.513,  $p < 0.0001$ ), 70대 이상의 연령대에서도 리비알군 (HR = 0.433; 95% CI 0.222-0.844,  $p = 0.0141$ )이 대조군 보다 유의하게 위험확률이 낮은 것으로 확인되었다.

요골 골절의 경우에도, 대조군에 비해 호르몬 대체 요법을 사용한 군에서 위험확률이 유의하게 낮았다 (HR = 0.291; 95% CI 0.196-0.432,  $p < 0.0001$ ). 호르몬 대체 요법의 약물을 각각 분석하였을 시에도 E+P 군(HR = 0.185; 95% CI 0.086-0.400,  $p < 0.0001$ ), E 군(HR = 0.389; 95% CI 0.209-0.725,  $p = 0.0029$ ), 리비알군 (HR with = 0.316; 95% CI 0.181-0.553,  $p < 0.0001$ )에서 전부 위험 확률이 유의하게 낮아짐을 확인하였다. 연령대를 나누어서 분석하였을 때 50세에서 59세 사이에서 발병한 요골 골절의 경우, 비슷한 결과가 확인되었다. (E+P 군: HR = 0.213; 95% CI 0.098-0.462,  $p < 0.0001$ ), E 군 (HR = 0.336; 95% CI 0.155-0.729,  $p = 0.0057$ ), 리비알군 (HR= 0.390; 95% CI 0.207-0.733,  $p = 0.0035$ ) 60세에서 69세 사이에서 발병한 요골 골절의 경우 리비알군 (HR = 0.076; 95% CI 0.010-0.563,  $p = 0.0117$ )만 대조군보다 유의하게 위험확률이 낮은 것으로 확인되었다. 70대 이상의 연령대 군에서는 호르몬 대체 요법을 사용한 군과 대조군 사이에서 위험 확률이 유의한 차이를 보이지 않았다.

그 밖에 골반 골절이나 대퇴부 골절 그리고 경골 골절은 수가 너무 적어서 통계학적으로 의미가 없었다.

## 4. 결론 및 제언

폐경 후 호르몬 치료 중단이 가장 큰 원인으로 생각되는 유방암의 경우 호르몬 치료는 유방암의 위험을 높이지 않았다. 특히 리비알의 경우는 유방암의 위험을 낮추었으며 특히 폐경 된 지 얼마 안 되는 50대의 폐경 환자에서는 E+P군과 리비알 군 모두에서 유방암의 위험이 통계학적으로 의미 있게 감소하였다. 60 대 이상의 폐경 환자에서는 유방암 발생 빈도를 낮추지는 않았으나 발생이 증가하지도 않았다.

호르몬 치료제와 유방암의 관계가 기존의 서구 연구와 다른 이유로는 호르몬 치료제의 종류가 conjugated equine estrogen과 medroxyprogesterone (CEE+MPA)을 주로 사용하는 서구와는 다르게 클리벤과 클리안 혹은 안젤릭을 사용한다는 점도 차이가 될 수 있을 것으로 생각된다. 여러 실험 결과 MPA가 유방 세포의 증식 (breast proliferation) 과 관련이 있고 대사 위험 (metabolic risk)을 증가 시킨다는 결과가 있다. WHI 연구의 단점 중 하나가 MPA를 한 가지 사용했다는 점이고 최근 호르몬제가 대부분 이런 MPA를 사용하지 안호 MPA 보다 유방에 안전한 프로제스테론을 사용하기 때문에 유방암의 발생 빈도가 감소된 것으로 생각된다.

호르몬 치료를 하는 여성에서 유방암의 위험 때문에 유방암 검사를 더 자주 한다는 점을 생각해 보면 조기 진단의 가능성이 높음에도 불구하고 이렇게 호르몬 치료 시 유방암의 발생률이 감소된다는 점은 시사하는 바가 크다고 하겠다.

많은 보고에서 호르몬 치료 시 발생률이 감소한다고 알려져 있으나, 국내 연구 결과가 미흡한 직장암과 대장암의 경우, 에스트로겐 단독 요법과 리비알 사용 시 그 발생빈도가 통계학적으로 의미 있게 감소하였다. 직장암과 대장암의 경우는 나이 그룹 별로 큰 차이는 없었는데 아마 유방암 보다는 호르몬 치료에 덜 민감해서 그런 것으로 생각된다. 50 대에서는 E+P 군에서 60대에서는 리비알 군에서 약 복용 시 직장 대장암의 발생률이 통계학적으로 의미있게 감소하였다. 기존의 연구에서 에스트로겐 단독에서는 대장암 감소의 효과가 없었던 점을 고려하면 본 연구는 기존 연구의 결과와 일치한다.

자궁내막암의 경우는 에스트로겐 단독군에서만 통계학적으로 의미있게 발생률이 낮았는데 에스트로겐 단독 요법은 대부분 자궁적출술을 받은 환자에서 사용한다는 점을 고려해 보면 이는 처음에 환자들을 선별할 때 자궁적출한 환자들을 미리 선별하지 못하여 이런 결과가 나온 것으로 생각된다. 하지만 E+P 군이나 리비알 군 모두에서

호르몬 치료 시 자궁 내막암의 위험은 높지 않았음을 생각하면 호르몬 치료와 자궁내막암은 큰 관계가 없을 것으로 생각된다.

폐경 후 사망의 가장 큰 원인 중 하나인 심근경색증의 경우 50대 폐경 환자에서는 모든 호르몬 치료 군에서 의미 있게 발생률이 낮았다. 60대의 경우 E+P 군에서도 통계학적으로 의미 있게 심근경색증의 위험이 낮아졌다. 70대 이상에서는 큰 차이가 없었으나 심근 경색증이 증가하지도 않았다. 결국 심근경색증의 경우 기존의 연구 결과와 일치하게 폐경 후 호르몬 치료는 나이가 젊을 수록 더욱 효과적이라고 생각되며 기존 외국의 연구와 일치하게 폐경 직후 사용하는 것이 효과적이라고 사료된다.

사용 기간에 따른 위험도를 보면 리비알의 경우 사용 기간에 상관없이 심근경색증의 위험이 낮았다. 결국 장기간 5년 이상 사용을 하여도 심근 경색증의 위험이 증가하지 않고 감소한다는 의미이다. 기존 WHI 연구에서 호르몬 치료가 심근경색증의 위험이 될 수 있다고 지적한 것과는 일치하지 않는다.

뇌졸중의 경우도 전 연령대와 모든 호르몬 치료제에서 위험률이 1보다 작아 통계학적으로 의미는 없지만 그 유병률이 감소되는 소견을 보였다. 뇌졸중의 경우도 심근경색증과 마찬가지로 대체로 폐경 여성의 나이가 젊을수록 질병의 유병률이 감소하는 경향이 컸다.

뇌졸중은 다른 질병군과는 달리 호르몬제를 5년 이상 사용한 군에서 발병률이 낮았다. E+P, 에스트로젠 그리고 리비알 모든 호르몬 군에서 5년 이상 사용하는 경우 뇌졸중의 위험이 감소하였다.

이렇게 본 국내 연구가 기존 연구와 다른 결과를 보인 것은 WHI 연구 이후에는 뇌졸중의 위험이 높은 60세 이상에서 호르몬 치료를 시작하는 경우가 거의 없고 폐경 후 10년 이내에 시작하기 때문에 동맥경화증(atherosclerosis)의 진행을 억제 시키는 효과로 인해 이런 결과가 보인 것으로 생각된다. 또한 medroxyprogesterone acetate (MPA)보다 대사 위험(metabolic risk)이 낮은 프로제스테론을 사용하기 때문이라 생각된다.

정맥혈전증의 경우는 심근경색증이나 뇌졸중과는 달리 의미 있는 결과가 나오지 않았다. 다만 대체적으로 비슷한 질병인 심근경색증이나 뇌졸중에서 비록 통계학적으로 의미가 없는 경우라도 위험률 (hazard ratio)이 1보다 적었지만 정맥혈전증의 경우 리비알에서 1보다 커서 리비알의 경우 정맥혈전증의 위험도가 증가 될 수도 있음을 보여주었다.

혈관운동증상과 관련이 있다고 생각되는 수면 장애의 경우 역시 E+P 군과 리비알 군에서 의미있는 감소 효과를 보였다. 이 역시 혈관운동증상이 심해지는 젊은 50대 폐경

환자에서 의미 있는 소견을 보였다.

기존에 호르몬제의 효과 중 가장 잘 알려진 골절의 경우 기존의 연구와 같은 정도의 효과를 보였다. 특히 척추 골절의 경우 60대에서도 모든 호르몬제에서 효과를 보여 척추 골절 예방을 위해서는 호르몬제 사용이 효과적임을 보여주었다.

요골 골절의 경우도 척추 골절과 비슷한 정도의 결과를 보여주었다. 비록 60대 이상에서는 리비알을 제외하고 효과가 없었으나 그 위험도가 1 미만으로 대체적으로 감소하는 소견을 보여주었다.

이상의 결과로 종합해 볼 때 폐경 후 골절에 있어서는 폐경 후 호르몬 치료가 매우 효과적임을 보여주었다.

전반적으로 폐경 후 호르몬 치료를 살펴보면 가장 우려가 되었던 유방암의 경우 적어도 그 빈도가 증가하지 않고 오히려 리비알의 경우 50대 환자에서 감소하며 직장암과 대장암의 경우도 E 요법을 제외하고 감소하며 심근경색증과 뇌졸중의 경우도 50대 폐경 환자에서 감소하는 소견을 보였다. 수면 장애의 경우에도 50대에서는 감소하는 소견을 보였고 골절의 경우 60대까지 감소되는 소견을 보였다.

일반적으로 알려진 것과 다르게 호르몬 치료는 다양한 질병을 예방할 수 있고 삶의 질을 높인다고 볼 수 있으며 특히 폐경 된 직후인 50대에서 더욱 효과적이라고 볼 수 있고 적어도 본 연구에서는 폐경 후 호르몬 약물 사용으로 인해 더 위험해지는 질병은 발견할 수 없었다.

폐경 후 호르몬 치료는 특히 50대의 폐경 환자에서 유방암 발생을 비롯한 큰 부작용 없이 안심하고 사용할 수 있으며 호르몬 약물을 복용함으로써 심근경색증, 뇌졸중, 골절 등의 발생률을 낮출 수 있을 것으로 생각된다.

# 제 1 장

## 서 론

제 1 절 연구의 배경 및 필요성	15
제 2 절 연구의 목적	24

---



# 제1장 서론

## 제1절 연구의 배경 및 필요성

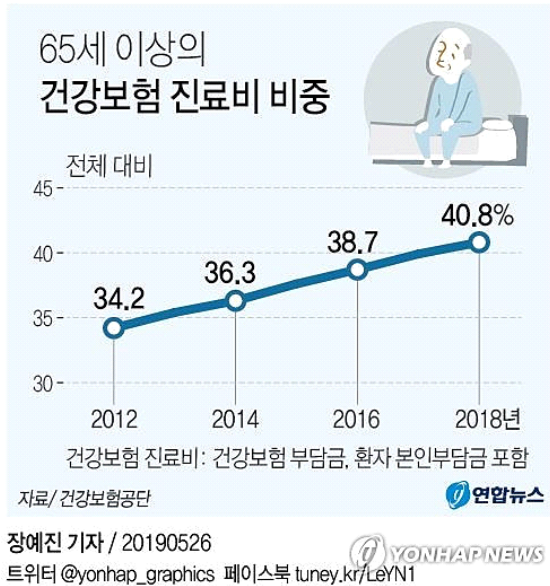
최근 경제수준의 발전으로 인한 국민들의 영양 상태의 향상과 의료 기술의 발달로 평균 수명과 고령 인구의 비율이 빠른 속도로 증가하고 있다. 특히 국내 여성 평균 수명의 경우 1970년에는 65.6세였으나 2017년 현재 한국 여성의 평균 수명은 85.7세로 일본 스페인 프랑스에 이어 세계 4위로 세계적으로도 매우 높은 수준이다.

의학 수준의 발달로 초경 연령이 빨라 진 것과 비교하여 폐경 연령은 거의 변화가 없음을 고려할 때 과거 50년 전에는 폐경 후의 여성의 기대 수명이 평균15년 정도 밖에 되지 않았던 것이 이제는 평균35년 이상으로 길어지게 되었다.

참고로 우리나라 여성의 평균 폐경 연령은 49세로 25%는 45세 이전에 50%는 45세와 50세 사이에 그리고 나머지 25%는 50세와 55세 사이에 폐경이 온다고 알려져 있다<sup>1</sup>.

과거 폐경 후의 기대 수명이 10년 전후로 그리 길지 않았을 때는 의학적으로 크게 문제가 되지 않았던 문제점들이 폐경 후 사망할 때까지의 기간의 증가로 인하여 의학적 사회적 문제가 되고 있다.

실제로 건강보험 진료비 중 노인 진료비의 비중이 2010년 32.4%에서 2016년 38.7%로 증가되고 있으며 2020년에는 45.6%로 기하 급수적으로 증가될 것으로 전망되고 있어 폐경 후 여성의 건강 문제는 큰 사회적 문제가 될 것으로 예상되고 있다<sup>2</sup>.



[그림 1-1]. 65세 이상의 건강 보험 진료비 비중 <sup>2</sup>

폐경 (menopause)이란 평균 28일 마다 일어나는 월경이 난소기능이 떨어짐에 따라 12개월 이상 무월경이 지속되는 것을 의미한다. 폐경은 난소에서 에스트로겐을 생성하는 기능이 정지되어 영구히 월경을 마감하는 현상으로 질병이 아닌 자연적인 생물학적 변화의 결과로 일어나는 에스트로겐 결핍증의 결과이다.

폐경은 여성에 있어서 정상적인 인생의 단계이나 여성들에게 큰 의미를 주는 사건으로 여겨지며 에스트로겐 감소와 관련되어 심리적, 신체적으로 다양한 변화가 일어나게 된다. 폐경기 증상은 그 발현 시기 및 양상에 따라 구분되어 기술된다. 증상이 발현되는 시기에 따라서 급성기 증상으로 정신적 증상과 불규칙한 월경, 홍조, 발한 등의 혈관 운동 증상이 있고, 아급성 증상으로 생식기 위축, 비뇨기 위축, 피부 위축 등을 보이며, 그리고 만성 증상으로 골다공증, 심혈관 질환, 치매 등이 나타난다.

호르몬 요법은 과거 십 수년 간 폐경 여성의 건강과 삶의 질 향상을 위한 최선의 치료로 인식되어 왔다. 결핍된 여성호르몬을 보충함으로써 폐경 후의 불편한 증상과 질환들을 소실, 완화시키는 것이 자연스럽게 당연한 과정으로 생각되었으며, 모든 폐경 여성은 특별한 금기증이 없는 한 예방적 호르몬 요법의 사용을 권고 받았다. 호르몬 요법은 폐경 초기의 혈관 운동성 증상과 정신적 심리적 증상을 소실, 완화시키며 비뇨생식기 및 피부의 위축을 예방하고, 뼈와 심혈관계를 보호하는 것으로 알려졌다. 또한



치매, 대장-직장암, 구강건강, 골 관절염 및 안질환 등에 대해 유익한 효과가 있음이 차례로 보고되었으며, 호르몬 요법의 여부가 폐경 여성의 건강을 좌우하는 최대 영향인자로 인식되어 왔다.

그러나 동시에 호르몬 요법의 장기간 사용 시 부작용과 위험성에 대한 우려와 논란이 있어왔다. 최근 미국에서 발표된 WHI 연구결과는 호르몬 요법에 대한 과거 수십 년간의 인식을 근본적으로 뒤엎는 커다란 사건으로, 아직까지도 그 결과에 대한 해석과 이에 대한 대처방안에 대해 명확한 결론에 이르지 못한 상태이다. 따라서 앞으로의 호르몬 치료는 각 개인의 건강상태를 평가하고 개개인에 따른 맞춤형 치료를 제시하는 방향으로 변화하지 않을 수 없다.

## 1. 폐경 후 일어나는 변화들

폐경기 증상은 그 발현 시기 및 양상에 따라 구분되어 기술된다. 증상이 발현되는 시기에 따라서 급성기 증상으로 정신적 증상과 불규칙한 월경, 홍조, 발한 등의 혈관 운동 증상이 있고, 아급성 증상으로 생식기 위축, 비뇨기 위축, 피부 위축 등을 보이며, 그리고 만성 증상으로 골다공증, 심혈관 질환, 치매 등이 나타난다.

2001년 STRAW (Stages of Reproductive Aging Workshop)에서는 여성생식의 노화 단계를 월경 주기와 난포자극호르몬 (follicular stimulating hormone, FSH)을 주로 고려하여 7단계로 구분하였다<sup>3</sup>. STRAW 분류는 가임기, 폐경주위기, 폐경후기와 같이 시기를 비교적 객관적인 기준으로 제시하였다는 장점이 있으나 모든 여성이 이러한 이행주기를 정확히 따르지는 않는다.

Early menopausal transition (stage -2)은 월경주기가 불규칙해져 7일 이상 변화가 있는 경우이며 Late menopausal transition (stage -1)은 두 주기 이상 월경이 없거나 60일 이상의 월경주기가 있는 경우로 FSH의 농도가 상승하는 시기이다. 폐경주위기가 시작되는 연령대는 다양하지만 대략 47.5세이며 대부분 4년 후인 51.4세경에 폐경기가 된다. 흡연자와 미분만부 (nullipara)의 경우 좀 더 일찍 폐경이행기가 시작되며, 흡연자와 폐경이행기에 늦게 접어든 여성은 폐경이행기에 소요되는 시간이 짧은 경향이 있다.

폐경이 일어나는 기전에 대한 다양한 설명이 있는데 일반적으로 관찰할 수 있는 첫 번째 변화는 인히빈 (inhibin) 감소와 FSH 농도의 상승이다. 폐경이행기 초기에는 난소의 기질 부위에서 에스트로겐의 생산은 계속되고 난소-시상하부-뇌하수체 축도 유지된다. 그래서 난소 부전에 반응하여 뇌하수체는 난포를 자극하기 위해 좀 더 많은 FSH를 분비하게 되어 FSH는 상승하고, 난소에서 대부분 세포사에 따른 이차적 현상인 난소

난포의 결여가 생겨 난소가 더 이상 뇌하수체 성선자극 호르몬인 FSH와 황체 형성 호르몬 (luteinizing hormone, LH)에 반응할 수 없게 되면 에스트로겐이나 프로게스테론의 생산이 멈추어지게 되면서 무배란의 주기의 빈도가 늘어난다. Anti-mullerian hormone (AMH)은 이차난포 (secondary follicle), 전동난포 (preantral follicle)와 동난포 (antral follicle)의 과립막세포에서 분비되지만 난소-시상하부-뇌하수체 축에 관여하지 않는다. AMH 농도는 월경주기동안 비교적 일정하고 FSH나 inhibin B농도보다 초기 동난포수에 대한 예측도가 더 좋으며 월경주기와 독립적으로 난소 내 난포의 양과 질을 대표한다. 혈중 AMH 농도는 30세 경부터 감소하기 시작하여 폐경이행기에 현저하게 감소한다.

폐경이행기 동안 호르몬 변화는 혈관운동성 증상, 질 건조증, 유방통과 관련이 있었다. 폐경이행기 후반기 때 상대적으로 큰 에스트로겐의 감소로 인해 홍조, 질 건조 증상, 야간 발한, 불면증은 증가하고 유방통은 감소한다. 증상이 발생하는 시기로 보면 생식기의 후반기 (late reproductive phase)에 유방통, 홍조 및 혈관 운동증상, 불면, 편두통, 생리전 불편감 (dysphoria) 등의 증상이 시작되고 폐경이행기의 후반기 (late menopausal transition phase)에 생식기 위축과 성기능 문제가 발생한다. 특히 홍조와 혈관운동 증상 (vasomotor symptom) 은 폐경기 이행기 증상 중에서 가장 괴로움을 주는 신체 증상으로 알려져 있다. 홍조는 폐경 이후 1~2년간 지속되는데 25%가량은 5년 이상 지속된다. 혈관운동증상은 수면의 질을 감소시키고 집중력을 방해하며 생활의 질 (quality of life, QOL)을 떨어뜨리고<sup>4</sup> 결국에는 건강을 악화시킨다<sup>5</sup>. 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 환자들의 폐경 증상을 연구한 갤럽연구조사에 의하면 자연 폐경 여성의 89%가 폐경 증상이 있었거나 경험하였으며 그 증상으로는 안면홍조가 61%로 가장 많았으며 다음이 건망증, 근육통, 관절통 등의 순이었다<sup>6</sup>.

## 2. WHI 연구 결과와 논란

미 보건 의료원의 주도하에 실시되었던 Women's Health Initiative (WHI) 연구는 건강한 폐경 여성에서 호르몬 치료가 허혈성 심장 질환과 유방암 위험에 미치는 영향을 평가하기 위한 8.5년 예정의 대규모 임상시험이었다<sup>7</sup>. 에스트로겐-프로게스테론 복합 투여군 (estrogen-progestogen combination therapy, EPT)은 5.2년간의 투여 기간 동안 유방암의 위험성이 증가하고, 관상동맥질환, 뇌졸중, 혈전의 발생이 증가하여, 골절과 대장-직장암의 발생률을 감소시키는 유익성에 비해 위험성이 상회한다고 하여 2002년

7월에 조기 종결되었다. 각 질환에 있어 위험도는 관상동맥질환은 1.29, 유방암은 1.26, 뇌졸중은 1.41, 폐색전증은 2.13, 결장직장암은 0.63, 자궁내막암은 0.83, 대퇴골절은 0.66이었다.

그러나 WHI연구는 많은 문제점들이 제기되고 있다. 연구에 참여한 여성들의 나이의 평균이 보통 호르몬 요법을 시작 나이라고 할 수 있는 폐경기 증상을 일으키는 여성보다 10~30세 정도 고령이었고 이들의 평균 체질량지수는 28로서 정상인 25 미만보다 높았으며 과체중과 비만에 속하는 여성의 비율이 69%를 차지하였다, 또한 1/3은 고혈압, 1/2은 흡연의 과거력을 가진 사람들로 "건강한 폐경 여성"이라는 전체에 맞지 않는다는 것이다. 또한 호르몬 요법 제제 중에 단 한 가지 종류 (CEE/MPA)와 용량 (각각 0.625 mg/day, 2.5 mg/day)만 갖고 시행한 연구로서 다른 종류의 약제와 투여경로, 용량 등을 모두 대표할 수는 없다는 단점을 갖고 있다.

Manson 등은 관상동맥질환에 대한 WHI 연구결과의 보고에서 환자군을 구분하여 분석한 결과, 폐경 후 10년 이내의 환자에서 심혈관 질환의 상대적 위험도는 0.89 (95% 신뢰구간, 0.50~1.50), 안면홍조가 있었던 여성에서는 상대적 위험도가 0.95 (95% 신뢰구간, 0.50~1.80)로 폐경 증상이 있는 젊은 여성에서 EPT는 심혈관 질환을 증가시키지 않는 것으로 보고하였다<sup>8</sup>.

2004년 4월 발표된 자궁적출술을 시행한 여성 10,739명을 대상으로 한 에스트로겐 단독 요법의 결과<sup>9</sup> 에스트로겐 단독 요법 (estrogen therapy, ET)이 심장병의 위험성을 증가시키지 않았고 (상대적 위험도 0.91), 침윤성 유방암의 위험성도 증가시키지 않았다. EPT의 결과에서와 같이 대퇴 골절을 감소시켰고 (상대적 위험도 0.61), 뇌졸중 발생은 증가시켰다 (상대적 위험도 1.39). 이 결과는 EPT에 비해서 에스트로겐 단독 요법의 긍정적인 결과였다고 할 수 있다. 그러나 미 보건 의료원의 입장은 위험성과 유익성의 전체적인 관점에서는 중립적이 영향으로서 에스트로겐 단독의 호르몬 요법도 만성적 질환을 예방하기 위해 권장되지는 않는 것으로 발표하였다

### 3. 폐경 후 호르몬 치료의 효과와 부작용

호르몬 치료는 자연적으로 폐경이 된 여성이나 부인과 수술이나 항암 치료, 환경적인 요인 등 여러 가지 원인에 의해 폐경이 된 여성의 열성 홍조, 비뇨생식기의 건조증과 그로 인한 염증, 전신통이나 감정 변화 등의 폐경 증상의 가장 효과적 치료이며 이에 대한 특별한 급성기 부작용은 없다<sup>10</sup>.

폐경 후 호르몬 치료의 여러 장점들에도 불구하고, 유방암 발생 위험은 호르몬 치료의

가장 중요한 장애물이다. 유방암은 한국 여성에서 갑상선암 다음으로 흔하게 발생하는 암으로 내인성 또는 외인성 에스트로겐에 의한 장기간 노출이 가장 주요한 위험인자의 하나로 알려져 있다. 외인성 에스트로겐의 장기간 노출의 가장 큰 원인은 폐경 후 호르몬 치료이며 실제로 호르몬 치료는 이전 연구들에서 유방 촬영 결과에서 유방의 밀도를 증가시키고<sup>11</sup> 증가된 유방의 밀도는 유방암의 발생 증가와 관련이 있다고 보고되고 있다<sup>12-14</sup>.

호르몬 요법 시 유방암의 위험성에 대해서는 지금까지의 많은 연구들에 불구하고 명확한 결론을 얻지 못하고 있다. 최대 규모의 메타분석에 의하면 폐경 후 호르몬 요법 시 유방암의 위험성은 증가하였다. 사용기간의 증가에 따라 위험도도 증가하여 5년 이상의 현 사용자에서는 상대적 위험도가 1.35였다. 그러나 과거 사용자에서는 위험성의 증가가 없었고 저체중을 가진 여성에서 위험도가 높았던 반면 유방암 가족력이 미치는 영향은 없었다.<sup>15</sup>

관찰 연구 결과 5년 이상의 에스트로겐-프로게스테론 병합 요법 시 유방암 발생 위험이 증가하며 지속적 요법과 주기적 요법에 따른 차이는 없는 반면 에스트로겐 단독요법은 사용 후 20년까지 위험이 증가되지 않았다<sup>15-19</sup>. 그러나 에스트로겐 단독요법은 대부분 자궁적출여성에 국한되어 사용되는 데 상당수의 여성은 자궁적출시 난소도 함께 적출하게 되므로 이로 인한 유방암 위험성의 감소효과를 고려해야 할 지도 모른다.

티볼론(리비알)의 경우 유방의 밀도를 증가시키지 않고 유방통이 에스트로겐 요법보다 낮은 것으로 알려져 있다<sup>20</sup> Livial intervention following breast cancer: efficacy, recurrence, and tolerability endpoints (LIBERATE) trial 에서는 예전에 유방암을 치료 받아 혈관운동성 증상 등의 폐경기 증상에 대해 호르몬 치료를 하지 못하는 여성들에게 있어 티볼론이 비교적 안전하게 사용할 수 있다는 보고를 하였다<sup>21</sup>. LIBERATE 연구에서는 티볼론을 사용한 유방암 환자의 경우 타목시펜으로 치료받는 군보다 아로마타제 억제제(aromatase inhibitor)로 치료받는 군에서 치료율이 현저하게 떨어지는 결과도 보고하였는데, 이는 티볼론이 유방암의 에스트로겐 환경에 영향을 주어 유방암과의 관련성을 완전 배제할 수는 없음을 시사하기도 하였다<sup>20</sup>. 또한 총 3098명의 참여자를 대상으로 한 최근 연구에서, 티볼론을 투여 받지 않은 그룹에서는 10.7%에서 유방암이 재발한 반면 티볼론을 투여 받은 그룹에선 15.2%에서 유방암이 재발하여 티볼론의 유방암 재발 유발 현상이 뚜렷하다고 보고하기도 하였다.<sup>22</sup>

서구 여성에 대한 연구 결과, 호르몬 치료 중 발견된 유방암은 크기가 더 작고 잘 분화된 형태이며<sup>23</sup> 조직학적으로 소엽암종(lobular carcinoma)이 많고<sup>24</sup> 예후가 양호

하였다<sup>25</sup>. 한국에서 유방암은 전체 여성암의 15% 정도를 차지하는 흔한 여성암으로 최근 발생 빈도가 빠르게 증가하고 있으나 미국과 비교하여 아직까지 발생률이 낮고 (10만명당 연령표준화 발생률: 35.5명 vs. 117.7명), 전체 유방암의 약 65%가 50세 이전에 발병하는 양상으로 나이가 들어감에 따라 발생이 증가하는 서구와는 차이가 보인다.<sup>26</sup> 따라서 유방암 발생 양상에 차이가 있음을 고려해 볼 때 호르몬 치료 중 발생하는 유방암 역시 임상적 특성이 서구와 다를 수 있을 것으로 추정된다. 그러나 한국 여성에서 호르몬 치료 시 발견된 유방암의 특성에 대한 연구는 제한적인 상태이고<sup>27-29</sup> 이전 연구에 따르면 유방암의 위험 인자의 존재 여부는 호르몬 치료에 따른 유방암 위험에 영향을 주지 않는다<sup>17,30</sup>. 다만 지금까지 보고된 바에 따르면 한국 여성에서 호르몬 치료 중 발견된 유방암은 대부분 초기에 진단되며 악성도가 낮아 좋은 예후를 기대할 수 있을 것으로 생각된다<sup>31</sup>.

폐경 후 여성의 가장 흔한 사망의 원인은 심혈관계 질환의 합병증이며, 그 중에서도 급사가 가장 심각한 합병증으로 되어 있다. 통계청에서 보고한 사망원인의 통계 결과에 의하면 순환기 질환은 우리나라 여성에 있어서도 10만명당 131 명으로 사망률 1위를 차지하고 있으며 허혈성 심질환의 사망이 급격히 증가한다고 보고되고 있다. 암으로 인한 사망은 10만명당 97명이다.

Framingham Heart Study에 따르면 심혈관 질환으로 인한 급사 여성의 2/3가 이전에 무증상이었던 것으로 알려져 있다<sup>32</sup>. 이러한 사실은 의학적으로 여성의 심혈관 질환에 대한 일차, 이차예방에 더 관심이 필요하다는 것을 나타낸다고 하겠다<sup>33</sup>. 그러나 여성에 있어 심혈관 질환에 대한 예방적 조치들은 지연되고 있는데 이는 임상적으로 여성이 남성보다 10년 이상 심혈관질환과 관련된 변화들이 늦게 나타나기 때문이다. 또 다른 문제는 Women's Health Initiative study (WHI) 와 Heart Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS)의 결과들로부터 나왔는데, 많은 경우 복합 호르몬 요법과 관련되어 심혈관질환의 증가 또는 예방효과가 없다는 결과로, 이전의 연구들과 상반된 결과를 보임으로써 혼동을 초래하고 있다<sup>7</sup>. 폐경기 호르몬 치료와 심혈관계 질환과의 연관성에 대한 연구는 1998년 HERS 연구와 2002년 WHI 연구가 발표되기 전에는 일관되게 심혈관계 질환의 위험성을 감소시킨다고 보고되어 왔다.

여러 폐경 유관 학회에서 권고하고 있듯, 폐경 후 단순히 관상동맥질환만을 예방하기 위한 목적으로 또는 심혈관계 질환이 있던 여성에서 이차예방을 위한 목적으로 에스트로겐을 사용하는 것은 바람직하지 않다. 그러나 관찰 연구의 결과들은 에스트로겐 치료가

관상동맥질환에 이로운 효과가 있다는 것을 시사하고 있으며, 대규모의 전향적 무작위 연구들에서 관찰되는 에스트로겐 치료의 장점은 폐경 직후의 젊은 여성에게 사용되는 에스트로겐 치료는 관상동맥질환에 대해 유익한 효과를 보여 일차 예방효과를 기대할 수 있을 것으로 사료된다.

골다공증의 경우 자연적으로 에스트로겐 생성이 줄어들게 되는 폐경기 여성은 매년 1-2%의 속도로 골소실이 발생한다. 뼈의 미네랄 밀도는 에스트로겐 농도와 연관이 있고 특히 40세 미만에서는 낮은 농도일수록 뼈의 손실이 많다. 호르몬 치료는 건강한 폐경 여성에서 뼈의 소실을 보호하고 골다공증과 골절을 효과적으로 예방한다. 폐경 후에 낮은 레벨로 유지되는 에스트로겐 레벨은 골밀도를 유지하는 데 중요한 역할을 하고 파골세포의 활동을 억제하고 파골세포의 세포 사멸에 기여한다<sup>34,35</sup>.

표준 용량의 에스트로겐 치료나 호르몬 치료는 폐경 여성에서 파골세포 (osteoclast)로 인한 뼈의 재흡수 (bone resorption) 억제와 뼈의 재건설 (bone remodeling)의 비율을 감소시켜 결국 뼈의 손실 (bone loss)을 감소 시킨다. 실제로 무작위 대조군 관찰 연구에서 표준 용량의 호르몬 치료는 심지어 골다공증이 없는 여성에서 조차 골반 뼈 및 척추 및 모든 척추 골절을 감소시킨다고 보고되고 있다<sup>36-40</sup>.

WHI 연구에서도 CEE 만 사용한 군과 CEE+MPA 를 사용한 군에서 골반 골절률이 33%나 감소하였고 10만명 당 6명 정도 감소하였다<sup>38,40</sup>.

#### 4. 호르몬 치료의 종류들

여성호르몬 대체요법에서 투여되는 호르몬은 크게 에스트로겐과 프로게스테론 호르몬으로 두 가지가 있다. 각각의 호르몬제는 다시 그 합성방법이나 원료, 분자 구조가 다른 여러 가지 종류로 나뉘는 데 같은 에스트로겐 제제라 할 지라도 종류에 따라 약효, 생물학적 효과 부작용 등에서 차이가 있을 수 있으며 같은 성분명을 가진 약제들 중에도 제조된 제약 회사에 따라 여러 가지 다른 상품명으로 불릴 수 있다. 현재 사용되는 대표적인 호르몬 대체 요법은 에스트로겐 단독 요법 (estrogen therapy, ET) 와 에스트로겐-프로게스테론 병합요법 (estrogen-progesterone combined therapy, EPT) 그리고 리비알 제제로 나눌 수 있다

##### (1) 에스트로겐 제제

에스트로겐은 난포에서 분비되는 호르몬으로, 폐경 후 나타나는 대부분의 폐경기 증상과 골다공증도 이 호르몬의 결핍으로 생기게 된다. 폐경 여성에서 에스트로겐을 투여하면 골다공증 및 골절을 예방할 수 있으며, 최근 보고에 따르면 대장 및 직장암

에도 효과가 있는 것으로 보고되고 있다. 폐경 여성에서 나타나는 호르몬 치료의 효과는 주로 에스트로겐에 의하여 이루어 지고, 후에 언급할 프로게스테론은 주로 에스트로겐에 의한 자궁내막암 발생을 억제하기 위해 투여되는 호르몬제이다.

#### (2) 프로게스테론 제제

프로게스테론은 배란된 난소의 황체에서 분비되는 호르몬이다. 프로게스테론은 폐경기 환자에서 에스트로겐 투여로 증식된 자궁내막을 탈락시켜서 자궁내막암의 발생 위험을 감소시키는 역할을 한다. 최근의WHI 연구에서는 프로게스테론을 사용하지 않고 에스트로겐만 사용하였을 때 유방암의 빈도가 증가하지 않았다고 보고하여 프로게스테론 자체가 유방암 발생 기전에 어떤 역할을 하는 지 관심이 집중되고 있다.

프로게스테론 자체는 에스트로젠 만큼 효과적이지는 않지만 골다공증에 대한 예방효과가 있다고 알려져 있으며 그래서 자궁 내막암이나 유방암 혹은 혈전 색전증을 앓고 있는 즉 에스트로겐을 사용할 수 없는 폐경 된 여성에게서 프로게스테론 단독으로 사용할 수 있다.

#### (3) 에스트로겐 프로게스테론 복합 요법

비교적 최근에 개발된 투여 방법으로 에스트로겐과 프로게스테론을 스케줄을 사용하면 대부분 여성에서 월경이 나타나게 되고 이중 상당 수가 불편을 호소하게 되며 투약을 중지하는 원인이 되기도 한다. 하루 기준 용량보다 적은 양의 프로게스테론을 기준 용량의 에스트로젠 정제와 함께 휴약 기간 없이 지속적으로 투여한다. 프로게스테론의 하루 용량이 줄어들고 주기적 질출혈이 없기 때문에 출혈이 이론적으로는 없어야 하지만 투여 시작 후 첫 6개월 동안 부정기 출혈이 나타나기도 한다. 대부분의 경우는 투약 6개월 이후에는 출혈이 멈춘다.

#### (4) 리비알 (티볼론)

리비알은 자체적으로 생물학적 활성이 없으나 대사물질이 인체의 조직에 따라 특정한 약리 효과를 보이기 때문에 선택적 조직 에스트로겐 활성 조직체 (Selective Tissue Estrogen Activity Regulator, STEAR)로 분류되고 있다. 에스트로겐 수용체를 통하여 에스트로겐 유사체의 역할을 하며, 호소 활성화의 변화에 의해 조직 선택성을 나타내어, 유방과 자궁 내막 조직은 자극하지 않으면서 폐경 증상의 완화 및 폐경 후 골소실을 예방할 수 있다.

## 제2절 연구의 목적

폐경 후 불편을 호소하고 있는 많은 여성들이 호르몬 치료를 잘 알고 있고 그 중 많은 환자들이 호르몬 치료를 시도하기도 하지만 많은 여성에서 여러 가지 이유로 호르몬 치료를 중단하게 된다. 호르몬 치료를 중단하는 가장 큰 이유 중 하나가 호르몬 치료로 인한 유방암의 발생 증가에 관한 걱정이다. 하지만 적어도 호르몬 치료제를 5년 이상 사용해야 유방암의 위험도가 증가하고 한국에서의 유방암의 특징은 서구와 많이 다르므로 폐경 후 호르몬 치료와의 관계도 서구의 연구와는 다를 것으로 생각되지만 그 위험도가 과장된 면이 있어 호르몬 치료가 필요한 사람도 사용하지 않고 있다. 오히려 폐경 후 증상이 있을 때 단지 유방암의 위험이 없다는 이유만으로 많은 여성들이 효과도 불분명하고 보험도 적용되지 않는 대체 의약품을 사용하고 있다.

물론 유방암이나 뇌졸중이나 심근경색증을 진단받게 되면 사망에 이를 수도 있고 그 이외에도 진단 후 치료와 관리 비용도 만만치 않고 치료에 많은 시간이 투입되어야 한다.

만일 호르몬 치료로 인하여 이러한 질병들이 발생한다면 치료와 진단 그리고 관리에 값비싼 의료비용으로 경제적으로도 큰 부담이 될 수 있고 이는 나라 전체의 보건 의료비의 상승을 의미하기도 한다. 하지만 현재까지 WHI 연구 결과에 대한 해석이 부분적이고 이런 위험의 걱정 때문에 호르몬 치료를 하지 않는다면, 호르몬 치료의 가장 큰 장점으로 알려진 골다공증이나 골절의 예방 효과를 볼 수 없어 노년기에 골절 위험에 노출되고 또 혈관운동 증상을 계속 감내함으로써 폐경 후 여성의 삶의 질 감소로 이어지게 된다. 그리고 막연한 호르몬 대체요법에 대한 불안감으로 효과가 입증되지 않는 대체 의약품에 무분별하게 노출됨으로써 의도하지 않은 의료비 상승을 초래할 수밖에 없다.

따라서 본 연구는 한국 여성의 폐경 후 호르몬 치료에 대한 상태를 확인하고 대처 방안에 대해 알아보기 위해 본 연구를 시행하였다. 본 연구에서는 한국 여성에서의 폐경 후 호르몬 치료와 유방암 발생과의 관련성에 대해 알아보고 만일 유방암과 연관이 있다면 사용 시점이나 사용기간이나 약제에 따라 어떤 영향이 있는 지 알아보려고 한다. 또한 폐경 후 호르몬 치료가 유방암의 발생 이외에도 대장암과 또 다른 중요 쟁점이면서 폐경 후 사망률과 삶의 질에 큰 영향을 줄 수 있는 관상동맥 질환, 뇌졸중, 정맥 혈전증에도 어떤 영향이 있는 지 알아보려고 한다. 그 밖에 호르몬 치료의 효과 중 가장 잘



알려진 폐경 후 골절 발생률에 대해 확인해 보고 혈관운동증상과 밀접한 연관이 있다고 알려진 폐경 후 수면 장애에 대해서도 알아보고자 한다.

본 연구를 통하여 폐경 후 발생할 수 있는 각종 질환에 가장 효과적이라고 알려진 호르몬 치료에 대한 부작용과 위험성에 대해서 알아보고 실제 임상에 있어서 호르몬 치료의 진료 지침을 제시하여 폐경 여성의 삶의 질을 증진시키고 호르몬 치료로 인한 각종 중증 질환으로의 진행에 대해 조사하고자 한다. 본 연구 결과를 통해 여성의 급격한 고령화에 맞서 적극적으로 대처할 수 있는 근거를 제시할 수 있을 것으로 기대한다.



# 제2장

## 연구 자료 및 분석 방법

제 1 절 연구 자료 및 정의	29
제 2 절 분석방법	30

---



# 제2장

## 연구 자료 및 분석 방법

### 제1절 연구 자료 및 정의

#### 1. 연구대상

이 연구에서는 국민 건강 보험 청구 데이터베이스 (Korea National Health Insurance (KNHI) Claims Database)를 이용하여 2004년 1월 1일 부터 2007년 12월 31일까지 의료기관에서 50세 이상의 여성을 대상으로 하였다. 국제 질병 분류 제 10차 코드 (International Classification of Disease, 10th revision; ICD-10)를 이용하여 폐경을 진단 (코드; N 951/952/958/959) 받은 여성을 대상으로 하였다. 이들 산모 중 기존 질환과 환자의 특성을 확인하기 위해서 2002년부터 2005년까지 1 차례 이상 국민건강보험 건강검진 (National Health Screening Examination; NHSE)을 받은 환자로 제한하였다. 이들 중 건강 검진 설문 정보를 누락 했거나, 건강 검진에서 암 진단을 받은 환자 그리고 결과 변수에 영향을 미치는 관상 동맥 질환 뇌졸중과 정맥혈전증 진단을 받은 환자는 대상자에서 제외하였다.

대조군으로는 상기 대상자 중 2004년부터 2017년까지 폐경 후 호르몬제 (부록 1)를 상용하지 않은 군으로 하였고 실험군으로는 1년 이상 폐경 후 호르몬제를 사용한 환자로 하였다. 폐경 후 호르몬 치료의 정확한 효과를 판단하기 위해 1년 이하의 단기적으로 호르몬 사용이나 관찰 기간 중 에스트로젠과 프로게스테론이 같이 포함된 복합 호르몬 제제(E+P)와 에스트로젠 단독 요법을 병합하여 사용하여 질환의 원인을 알기 어려운 환자는 본 연구에서 제외하였다.

독립 변수로는 나이, 체질량지수, 음주, 흡연, 운동량으로 하였다.

결과 변수로는 유방암 발병률 (진단명; C50+수술 처치+입원) 직장 대장암 (진단명; C18-20 + 입원) 심근경색증 및 심혈관 질환 (진단명; I20-I25, I 50 + 입원 + enzyme lab (troponi I)), 뇌졸중 (진단명; I60 -63 + 입원 + CT or MRI), 수면 장애 (진단명; G47 or F51 + 할시온 or 스틸록스 처방)으로 하였다. (부록 1-3)

고혈압의 정의는 'I10-I15' 진단명 2회이상 당뇨의 정의는 'E10-E14' 진단명 2회 이상으로 하였다.

## 제2절 분석 방법

50세 이상의 여성 중 2004년부터 2007년까지 폐경 진단을 받은 여성을 대상으로 하였다. 폐경 진단을 받은 여성들 중 폐경 진단 전에 환자의 체질량지수를 포함한 신체적 상태, 경제적 상태 그리고 폐경 진단 전 기준에 가지고 있던 질환을 확인하기 위하여 2002년부터 2005년 사이에 건강 검진을 시행한 환자 만을 대상으로 하였다. 비교 변수의 정확성을 높이기 위하여 2002년부터 2005년 기간 동안 건강 검진에서 암 진단을 받았거나 뇌졸중, 색전증 그리고 심혈관 질환이 있는 경우 표본에서 제외하였다. 또 기존의 호르몬 치료를 시행하고 있는 환자들을 제외하고 폐경 진단을 받고 호르몬 치료를 시작한 환자만을 대상으로 하기 위하여 2002년부터 2003년까지 폐경 후 호르몬 치료를 받은 환자 역시 제외하였다. 그 밖에 건강검진 설문 정보가 누락된 사람과 건강 검진에서 암 진단이 된 환자와 암진단 명이 있는 환자 역시 제외하였다.

폐경 후 호르몬 치료의 정확한 효과를 판단하기 위해 1년 이하로 단기적으로 호르몬 치료를 받았거나 관찰 기간 중 에스트로겐과 프로게스테론이 같이 포함된 복합 호르몬 제제와 에스트로겐 단독 요법을 병합하여 사용한 군은 제외하였다. 폐경 후 호르몬 치료를 시행하지 않은 군을 대조군으로 하여 에스트로겐 프로게스테론 이 포함된 호르몬 제제를 사용한 군 그리고 에스트로겐만 단독으로 사용한 군 그리고 리비알만 사용한 군을 실험군으로 하여 비교 분석하였다. 결과 변수로는 유방암 및 대장암, 자궁 내막암, 수면 장애, 뇌졸중, 관상동맥 질환, 정맥혈전증 그리고 골절의 발생 빈도의 차이를 약제 별로 비교하였고 약물의 부작용을 고려하여 환자의 나이를 50대, 60대, 70대로 나누어 비교 하였다. 오랜 기간 사용으로 인한 부작용을 살펴보기 위하여 약제 사용 기간 별로 1년 /1-3년/5년 이상으로 비교 분석하였다.

연속적 및 범주 형 변수는 각각 '평균 ± 표준편차' 및 '백분율'로 표시하였다. 모든 검사는 양측 검정을 시행하였고  $P < 0.05$ 의 값에서 통계적으로 유의한 것으로 정의하였다. 모든 통계 분석은 SAS 버전 9.2 (SAS institute, Inc., Cary, NC, USA)를 사용하였다.

# 제3장

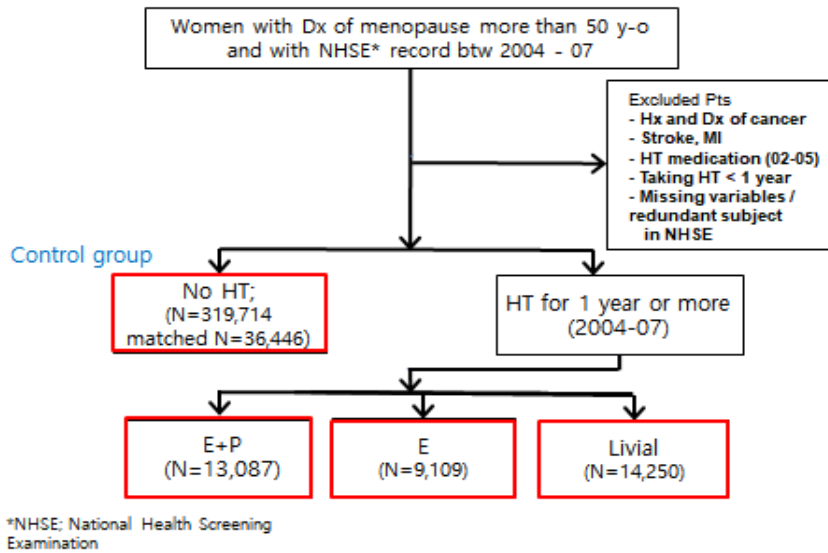
## 연구 결과





# 제3장 연구 결과

## 1. 대상자의 일반적 특성



[그림 3-1] Flow chart for study design

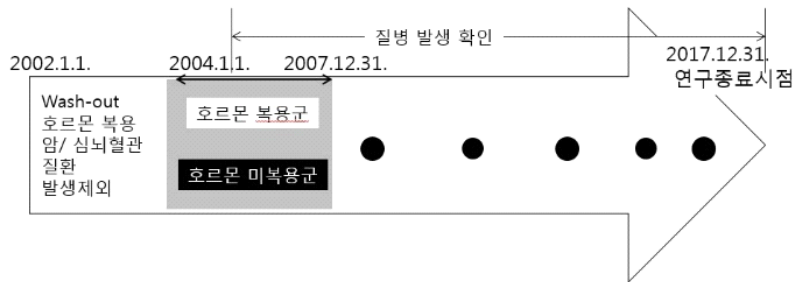
Hx; history, Dx; diagnosis, HT; hormone therapy, E+P; estrogen+progesterone, E;estrogen

50세 이상이면서 2004년부터 2007년 까지 폐경 진단을 받은 여성은 총 1,479,070명이었다. 그 중 국가 건강 검진을 받은 환자는 총 1,031,574 명이였다. 이 중 건강 검진 데이터가 정확하지 않은 환자 33,320명을 제외한 총 998,254명 중 암 진단을 받았거나 뇌졸중, 심근경색증의 진단명을 가진 49,360명과 2002년 1월 부터 2003년 12월 까지 호르몬 치료 받은 환자는 325,235 명을 제외하고 관찰 기간 동안 1년 이하로 호르몬 치료를 받은 환자는 191,214명과 관찰 시작 시점에서 1년 이내에 질병 발생 환자 42,856 명 그리고 에스트로젠+프로제스테론 복합요법 (E+P)과 에스트로젠 단독 요법을 병용한 33,429명을 을 제외한 총 356,160명이 본 연구에 포함되었다.

이 중 2004년부터 2017년 까지 호르몬 치료를 받지 않은 대조군은 총 319,714명이었고 2004년부터 2007년 까지 1년 이상 호르몬 치료를 받은 환자는 36,446명으로 그 가운데 에스트로겐+프로게스테론 복합 요법 (E+P)이나 리비알을 함께 사용한 군은 13,087명 에스트로겐 단독으로 사용한 군(E) 은 9,109명 그리고 리비알 만을 사용한 군은 14,250명이었다.

호르몬 치료를 하지 않은 대조군과 호르몬 치료군과 비교하기 위해 나이와 소득 수준을 변수로 1:1 Propensity score매치를 하였다.

전반적인 환자의 특징은 다음과 같다 (표 3-1)



[그림 3-2] Study design

추적 관찰 시작일은 (index date, baseline date) 는 호르몬 복용군은 약제 복용 시작 시점이며 비복용군은 복용군과 matching 하여 관찰 시작 시점을 맞추었으며 종료일 (End Point)은 복용군/비복용군 모두 질병 발생 시점인 사망 시점 혹은 연구 종료 시점으로 하였다. 최소 관찰 기간은 index date 이후 1년으로 하였다.

<표 3-1> 연구 대상자의 일반적 특징

	E+P	E	Livial	None	Total
Total N	13,087	9,109	14,250	319,714	356,160
Matched N	13,087	9,109	14,250	36,446	73,644
Average age (yr)	53.2 ± 3.5 (50 ~ 77)	55.2 ± 5.2 (50 ~ 92)	56.3 ± 5.6 (50 ~ 97)	56.5 ± 4.8 (50 ~ 93)	
Average f/u	11.9 ± 1.8	12.0±1.3	12.1±1.5	11.9±1.4	12.0±1.6
Average f/u	12.4±1.8	12.9±1.3	12.3±1.8	12.7±1.7	12.6±1.7
Media IQR					
<b>Age at screening</b>					
50 ~ 59 years old	12,283	7,526	10,863	30,672	61,344
60 ~ 69 years old	758	1,390	2,960	5,108	10,216
Over than 70 years	46	193	427	666	1,332

	E+P	E	Livial	None	Total
<b>Duration of medication</b>					
None	-	-	-	36,446	36,446
1 ~ 3 years	6,297	5,104	7,005	-	18,406
3~ 5 years	2,883	1,750	3,038	-	7,671
Over than 5 years	3,907	2,255	4,207	-	10,369
<b>Economic status</b>					
Low (0~7)	4,385	2,740	4,446	11,571	23,142
Mid (8~14)	3,906	2,881	4,412	11,199	22,398
High (15~20)	4,796	3,488	5,392	13,676	27,352
<b>BMI</b>					
Less than 18.5	555	236	129	255	1,175
18.5 ~ 23	12,571	6,188	3,598	5,598	27,955
23 ~ 25	10,123	3,548	2,572	3,960	20,203
25 ~ 30	11,895	2,920	2,581	4,049	21,445
Over than 30	1,302	195	229	388	2,114
<b>CCI_group</b>					
0	4,932	3,784	4,433	13,149	26,298
1 ~2	7,668	4,917	8,806	21,391	42,782
Over than 3	487	408	1,011	1,906	3,812
<b>Number of exercise per week</b>					
None	6,730	4,784	7,457	20,731	39,702
1~4 times	4,793	3,203	4,977	11,497	24,470
More than 5 times	1,564	1,122	1,816	4,218	8,720
<b>Diet</b>					
Vegetarian	3,723	2,760	4,216	11,272	21,971
Omnivorous	9,030	6,177	9,733	24,540	49,480
Carnivore	334	172	301	634	1,441
<b>Number of drinks</b>					
None	9,439	7,252	11,256	30,938	58,885
2~3 times a month	1,909	1,024	1,635	3,280	7,848
1~2 times a week	1,282	657	996	1,690	4,625
3~4 times a week	318	112	225	321	976
Daily	139	64	138	217	558
<b>The amount to drink at one time</b>					
None	9,439	7,252	11,256	30,938	58,885
half a bottle	2,570	1,340	2,165	4,305	10,380
One bottle	907	432	700	1,012	3,051
One and half a bottle	122	62	90	144	418
More than two bottles	49	23	39	47	158

	E+P	E	Livial	None	Total
<b>Smoking</b>					
Non-smoking	12,306	8,685	13,514	35,435	69,940
Quit smoking before	196	115	199	314	824
Smoking	585	309	537	697	2,128
<b>Hypertension</b>					
No	9,848	6,020	9,075	24,229	49,172
Yes	3,239	3,089	5,175	12,217	23,720
<b>Diabetes Mellitus</b>					
No	12,774	8,786	13,498	34,711	69,769
Yes	313	323	752	1,735	3,123

HT; hormone replacement therapy; E+P, Estrogen + Progesterone use; E, only Estrogen use

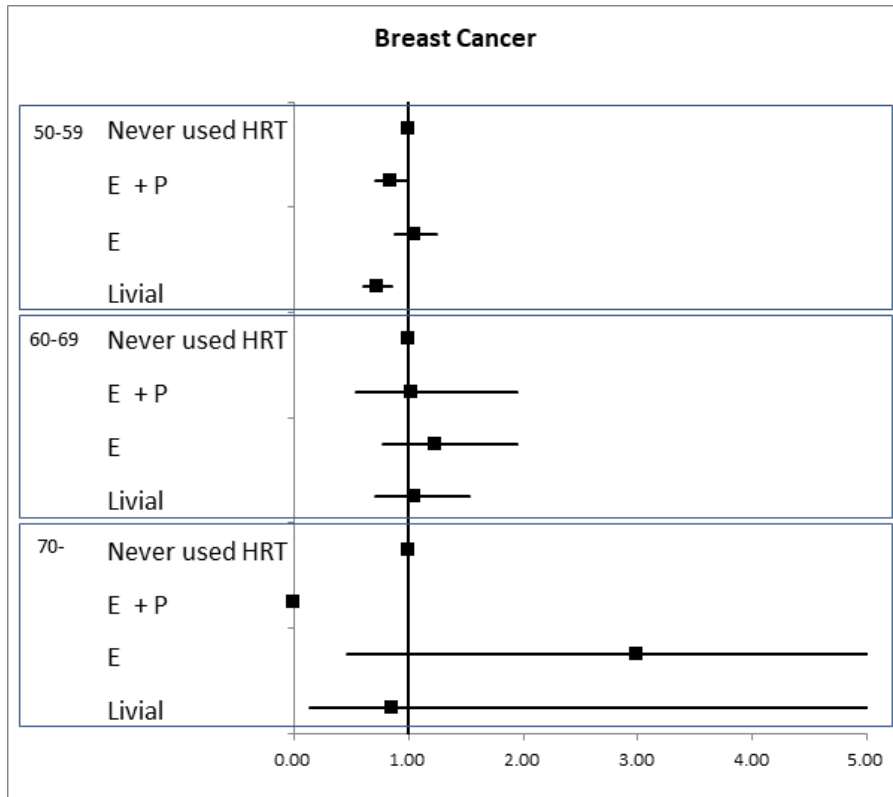
<표 3-2> 호르몬 치료에 따른 유방암 발생의 빈도와 위험도

	N of Pts	N (%)	HR <sup>†</sup> (95% CI)	p-value
No HT	36,446		1.00	
HT	36,446		0.886 (0.793-0.989)	0.0308*
Type of HT	N of Pt	N (%)	HR <sup>†</sup> (95% CI)	p-value
No HT	36,446	683 (1.87%)	1.00	
E+P	13,087	225 (1.72%)	0.862 (0.739-1.005)	0.1697
E	9,109	195 (2.14%)	1.084 (0.924-1.272)	0.0883
Livial	14,250	202 (1.42%)	0.771 (0.659-0.904)	0.0024*
age group in 50-59				
No HT	30,672	612 (2%)	1.00	
E+P	12,283	214 (1.74%)	0.838 (0.715-0.982)	0.0288
E	7,526	167 (2.22%)	1.048 (0.882-1.244)	0.5952
Livial	10,863	157 (1.45%)	0.717 (0.601-0.856)	0.0002*
age group in 60-69				
No HT	5,108	68 (1.33%)	1.00	
E+P	758	11 (1.45%)	1.024 (0.538-1.946)	0.9435
E	1,390	26 (1.87%)	1.231 (0.78-1.943)	0.3719
Livial	2,960	43 (1.45%)	1.042 (0.709-1.532)	0.8340
age group in 70				
No HT	666	3 (0.45%)	1.00	
E+P	46	0 (0%)		0.0000
E	193	2 (1.04%)	2.984 (0.467-19.049)	0.2478
Livial	427	2 (0.47%)	0.85 (0.137-5.271)	0.8619

Pts: patients, HT; hormone replacement therapy; E+P, Estrogen + Progesterone use; E, only Estrogen use, \* statistical significance, <sup>†</sup>adjusted BMI, Economic status, Diet, CCI, Exercise, Smoking, Drinking habits, HT, DM

호르몬 치료와 유방암 발생의 경우, 모든 호르몬제를 포함하는 약 전체를 비교해 볼 때 대조군에 비해 호르몬 대체 요법을 사용한 군에서 위험 확률이 유의하게 낮았다 (HR 0.886; 95% CI 0.793-0.989, p=0.0308). 호르몬제 별로 비교해 보면 리비알군에서만 통계학적으로 유의하게 낮았다 (HR = 0.771; 95% CI 0.659-0.904, p=0.0024).

연령대를 나누어서 분석하였을 때, 50세에서 59세 사이에서 발병한 유방암의 경우, 호르몬 대체요법 중 E+P 군 (HR = 0.838; 95% CI 0.715-0.982, p=0.0288)과 리비알군 (HR = 0.717; 95% CI 0.601-0.856, p=0.0002)이 대조군보다 유의하게 유방암의 위험확률이 낮은 것으로 확인되었다. 60대 이상의 연령대 군에서는 호르몬 대체 요법을 사용한 군과 대조군 사이에서는 위험 확률은 통계학적으로 의미 있는 유의한 차이를 보이지 않았다.



[그림 3-3] Forest plot for breast cancer according to type of medication and age

<표 3-3> 호르몬 사용기간에 따른 유방암 발생 빈도와 위험도

	1-3 years <sup>+</sup>	p-value	3-5 years <sup>+</sup>	p-value	5 years or more <sup>+</sup>	p-value
No HT	1.000		1.000		1.000	
E+P	0.333 (0.121-0.915)	0.0329*	0.545 (0.171-1.738)	0.3047	0.271 (0.066-1.113)	0.0702
E	0.293 (0.092-0.929)	0.0371*	0.288 (0.04-2.072)	0.2161	0.666 (0.209-2.124)	0.4924
Livial	0.431 (0.187-0.993)	0.0481*	0.656 (0.526-0.817)	0.4082	0.593 (0.239-1.474)	0.261

\* statistical significance, <sup>+</sup>adjusted BMI, Economic status, Diet, CCI, Exercise, Smoking, Drinking habits, HT, DM

사용 기간에 따른 유방암의 발생률을 보면 폐경 후 호르몬제를 사용한 지 첫 3년은 모든 호르몬제에서 유방암 발생이 오히려 감소하였다. 그러나 호르몬 치료제 사용 3년 후부터는 유방암 발생이 감소하지도 않았고 증가하지도 않았으나 상대 위험률은 1 미만으로 대조군과 비교하여 유방암 발생이 감소되는 경향을 보였다<표 3-3>.

<표 3-4> 호르몬 치료에 따른 직장 대장암 발생 빈도와 위험도

Type of HT	N of Pts	N (%)	HR <sup>+</sup> (95% CI)	P-value
No HT	36,446	366 (1%)	1.000	
HT	36,446	282 (0.77%)	0.798 (0.682-0.933)	0.0048*
Total				
No HT	36,446	366 (1%)	1.000	
E+P	13,087	79 (0.6%)	0.718 (0.56-0.919)	0.0086*
E	9,109	84 (0.92%)	0.907 (0.714-1.15)	0.4195
Livial	14,250	119 (0.84%)	0.788 (0.639-0.971)	0.0251*
age group in 50-59				
No HT	30,672	243 (0.79%)	1.000	
E+P	12,283	67 (0.55%)	0.724 (0.55-0.953)	0.0213*
E	7,526	62 (0.82%)	1.045 (0.789-1.382)	0.7607
Livial	10,863	72 (0.66%)	0.858 (0.658-1.118)	0.2562
age group in 60-69				
No HT	5,108	107 (2.09%)	1.000	
E+P	758	12 (1.58%)	0.808 (0.443-1.472)	0.4857
E	1,390	20 (1.44%)	0.694 (0.429-1.122)	0.1362
Livial	2,960	38 (1.28%)	0.646 (0.445-0.939)	0.0220*
age group in 70-79				
No HT	666	16 (2.4%)	1.000	
E+P	46	0 (0%)	0 (0-)	0.9951
E	193	2 (1.04%)	0.441 (0.1-1.947)	0.2798
Livial	427	9 (2.11%)	0.898 (0.384-2.1)	0.8046

Pts: patients, HT; hormone replacement therapy; E+P, Estrogen + Progesterone use; E, only Estrogen use, <sup>+</sup>adjusted BMI, Economic status, Diet, CCI, Exercise, Smoking, Drinking habits, HT, DM

\* statistical significance

직장 대장암 (colorectal cancer)의 경우, 대조군에 비해 호르몬 대체 요법을 사용한 군에서 위험확률이 유의하게 낮았다 (HR = 0.788; 95% CI 0.682-0.933, p=.0048). 전체적으로 호르몬제 중 E+P 군 (HR = 0.718; 95% CI 0.560-0.919, p=0.0086)과 리비알군 (HR = 0.788; 95% CI 0.639-0.971, p=0.0251)에서 위험 확률이 통계학적으로 유의하게 발생률이 낮았다. 연령대를 나누어서 분석하였을 때 50세에서 59세 사이에서 발병한 대장암의 경우 호르몬 대체요법 중 E+P 군(HR = 0.724; 95% CI 0.550-0.953, p=0.0213)이 대조군보다 유의하게 위험확률이 낮은 것으로 확인되었고, 60세에서 69세 사이에서 발병한 대장암의 경우 리비알을 쓴 군(HR = 0.646; 95% CI 0.445-0.939, p=0.0220)이 대조군보다 유의하게 위험확률이 낮은 것으로 확인되었다. 70대 이상의 연령대 군에서는 호르몬 대체 요법을 사용한 군과 대조군 사이에서 위험 확률이 유의한 차이를 보이지 않았다.

<표 3-5> 호르몬 치료에 따른 자궁내막암 발생 빈도와 위험도

Type of HT	No of Pts	N (%)	HR* (95% CI)	P-value
No HT	36,446	81 (0.22%)	1.000	
HT	36,446	64 (0.18%)	0.802 (0.576-1.119)	0.1942
Total				
No HT	36,446	81 (0.22%)	1.000	
E+P	13,087	25 (0.19%)	0.863 (0.547-1.363)	0.5282
E	9,109	6 (0.07%)	0.29 (0.127-0.666)	0.0035*
Livial	14,250	33 (0.23%)	1.1 (0.731-1.657)	0.6471
age group in 50-59				
No HT	30,672	68 (0.22%)	1.000	
E+P	12,283	24 (0.2%)	0.895 (0.558-1.438)	0.6477
E	7,526	5 (0.07%)	0.292 (0.118-0.725)	0.008
Livial	10,863	27 (0.25%)	1.188 (0.758-1.863)	0.4524
age group in 60-69				
No HT	5,108	12 (0.23%)	1.000	
E+P	758	1 (0.13%)	0.535 (0.069-4.154)	0.5501
E	1,390	1 (0.07%)	0.303 (0.039-2.345)	0.2527
Livial	2,960	6 (0.2%)	0.85 (0.316-2.287)	0.7479
age group in 70-79				
No HT	666	1 (0.15%)	1.000	
E+P	46	0 (0%)		1
E	193	0 (0%)		1
Livial	427	0 (0%)		1

HT; hormone replacement therapy; E+P, Estrogen + Progesterone use; E, only Estrogen use

\*adjusted BMI, Economic status, Diet, CCI, Exercise, Smoking, Drinking habits, hypertension, diabetic mellitus

\* statistical significance

자궁내막암의 경우, 호르몬 대체 요법을 사용한 군과 대조군 사이에서 위험확률이 유의한 차이를 보이지 않았다 (HR = 0.802; 95% CI 0.576-1.119, p=0.1942). 호르몬제 중 에스트로젠 단독으로 사용한 군 (HR = 0.290; 95% CI 0.127-0.666, p=0.0035)의 위험 확률이 낮아진 것으로 확인되었는데, 이는 호르몬 대체 요법의 가이드라인 상, 이미 자궁절제를 하였을 시, 에스트로젠 단독으로 사용하는 경우가 많기 때문으로 생각된다.

<표 3-6> 호르몬 치료에 따른 심근경색증 발생 빈도와 위험도

Type of HT	No of Pts	N (%)	HR* (95% CI)	P-value
No HT	36,446	2077 (5.7%)	1	
HT	36,446	1657 (4.55%)	(HT-36446)	0.0096*
Total				
No HT	36,446	2077 (5.7%)	1	
E+P	13,087	493 (3.77%)	0.789 (0.714-0.872)	<.0001*
E	9,109	440 (4.83%)	0.823 (0.742-0.913)	0.0002*
Livial	14,250	724 (5.08%)	0.835 (0.766-0.909)	<.0001*
age group in 50-59				
No HT	30,672	1538 (5.01%)	1	
E+P	12,283	439 (3.57%)	0.799 (0.717-0.889)	<.0001*
E	7,526	311 (4.13%)	0.827 (0.732-0.934)	0.0023*
Livial	10,863	433 (3.99%)	0.803 (0.722-0.894)	<.0001*
age group in 60-69				
No HT	5,108	447 (8.75%)	1	
E+P	758	47 (6.2%)	0.713 (0.527-0.964)	0.028*
E	1,390	103 (7.41%)	0.809 (0.652-1.004)	0.0545
Livial	2,960	230 (7.77%)	0.874 (0.744-1.027)	0.1014
age group in 70-79				
No HT	666	92 (13.81%)	1	
E+P	46	7 (15.22%)	1.056 (0.488-2.286)	0.8898
E	193	26 (13.47%)	0.922 (0.592-1.435)	0.7192
Livial	427	61 (14.29%)	0.98 (0.707-1.359)	0.9034

HT; hormone replacement therapy; E+P, Estrogen + Progesterone use; E, only Estrogen use,

\*adjusted BMI, Economic status, Diet, CCI, Exercise, Smoking, Drinking habits, HT, DM

\* statistical significance

심근 경색의 경우, 대조군에 비해 호르몬 대체 요법을 사용한 군에서 위험확률이 유의하게 낮았다 (HR=0.833; 95% CI = 0.725-0.957, p=0.0096). 호르몬 대체 요법의 약물을 각각 분석하였을 시에도 E+P 군 (HR = 0.789; 95% CI 0.714-0.872, p<.0001), E 군(HR = 0.823; 95% CI 0.742-0.913, p=.0002), 리비알군 (HR = 0.835; 95% CI 0.766-0.909, p<.0001)에서 전부 위험 확률이 유의하게 낮아짐을 확인하였다. 연령대를



나누어서 분석하였을 때도 50세에서 59세 사이에서 발병한 심근 경색의 위험의 경우, 비슷한 결과가 확인되었다 (E+P 군: HR = 0.799; 95% CI 0.717-0.889,  $p < 0.0001$ , E 군: HR = 0.827; 95% CI 0.732-0.934,  $p = 0.0023$ , 리비알 군: HR = 0.803; 95% CI 0.722-0.894,  $p < 0.0001$ ).

60-69세의 경우에는 E+P 군에서만 통계학적으로 의미 있게 심근경색증이 감소되었다 (HR = 0.713; 95% CI 0.527-0.964,  $p = 0.0280$ ). 70대 이상의 연령대 군에서는 호르몬 대체 요법을 사용한 군과 대조군 사이에서 위험 확률이 유의한 차이를 보이지 않았다. 심근경색 증의 경우 대부분 비교적 젊은 50대 폐경 여성에서만 효과가 좋은 것으로 평가된다.

<표 3-7> 호르몬 사용 기간에 따른 심근경색증 발생 빈도와 위험도

	1-3 years <sup>+</sup>	P-value	3-5 years <sup>+</sup>	P-value	5 years or more <sup>+</sup>	P-value
No HT						
E+P	0.833 (0.733-0.947)	0.0052*	0.906 (0.798-1.028)	0.1247	0.938 (0.841-1.046)	0.2518
E	0.783 (0.647-0.948)	0.0123*	0.838 (0.673-1.043)	0.113	0.847 (0.717-1)	0.0506
Livial	0.572 (0.472-0.693)	<.0001*	0.656 (0.526-0.817)	0.0002*	0.8 (0.689-0.929)	0.0034*

<sup>+</sup>adjusted BMI, Economic status, Diet, CCI, Exercise, Smoking, Drinking habits, HT, DM, \* statistically significant

호르몬 사용 기간에 따른 심근경색증의 유병률을 보면 약을 사용한 지 첫 3년 동안은 모든 폐경 후 호르몬제에서 심근경색증의 발생률이 감소한다. 특이하게도 리비알의 경우 5년 이상을 사용해도 심근경색증의 위험률이 감소한다. 다른 E+P 나 E 의 경우는 비록 통계학적으로 의미 있는 감소율은 아니지만 위험도는 모두 1이하로 폐경 후 호르몬제를 사용하는 군에서 감소되는 경향을 보였다.

<표 3-8> 호르몬 치료에 따른 뇌졸중 발생 빈도와 위험도

Type of HT	N of Pts	N (%)	HR <sup>+</sup> (95% CI)	P-value
No HT	36,446	1215 (3.33%)	1	
HT	36,446	897 (2.46%)	0.754 (0.691-0.823)	<.0001*
Total				
No HT	36,446	1215 (3.33%)	1	
E+P	13,087	221 (1.69%)	0.639 (0.552-0.739)	<.0001*
E	9,109	227 (2.49%)	0.722 (0.626-0.832)	<.0001*
Livial	14,250	449 (3.15%)	0.846 (0.759-0.944)	0.0028*

Type of HT	N of Pts	N (%)	HR* (95% CI)	P-value
age group in 50-59				
No HT	30,672	787 (2.57%)	1	
E+P	12,283	300 (1.98%)	0.67 (0.57-0.786)	<.0001*
E	7,526	119 (1.83%)	0.624 (0.515-0.757)	<.0001*
Livial	10,863	138 (1.53%)	0.894 (0.774-1.033)	0.1277
age group in 60-69				
No HT	5,108	329 (6.44%)		
E+P	758	28 (3.69%)	0.595 (0.404-0.876)	0.0086*
E	1,390	85 (6.12%)	0.941 (0.739-1.197)	0.6179
Livial	2,960	156 (5.27%)	0.829 (0.684-1.005)	0.0568
age group in 70-79				
No HT	666	99 (14.86%)	1	
E+P	46	2 (4.35%)	0.237 (0.058-0.966)	0.0446*
E	193	22 (11.4%)	0.694 (0.433-1.112)	0.1285
Livial	427	47 (11.01%)	0.697 (0.49-0.99)	0.0439*

Pts; patients, HT; hormone replacement therapy; E+P, Estrogen + Progesterone use; E, only Estrogen use, \*adjusted BMI, Economic status, Diet, CCI, Exercise, Smoking, Drinking habits, HT, DM, \* statistically significant

\* statistical significance

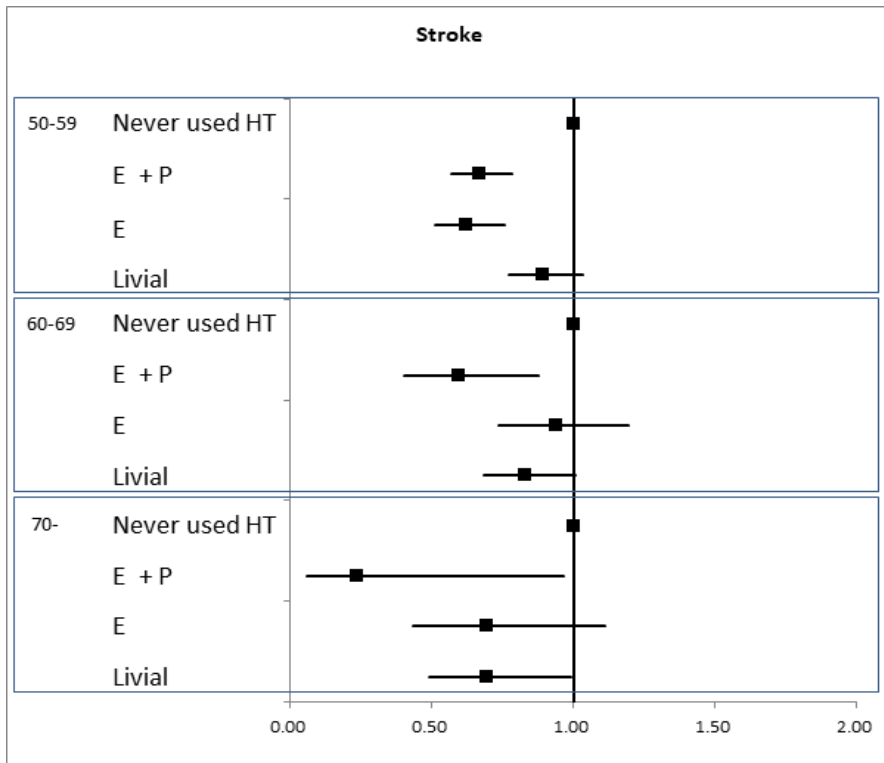
뇌졸중의 경우에도, 대조군에 비해 호르몬 대체 요법을 사용한 군에서 위험확률이 유의하게 낮았다 (HR= 0.754, 95% CI 0.691-0.823,  $p < 0.0001$ ). 호르몬 대체 요법의 약물을 각각 분석하였을 시에도 E+P군 (HR = 0.639; 95% CI 0.552-0.739,  $p < .0001$ ), E군(HR = 0.722; 95% CI 0.626-0.832,  $p < .0001$ ), 리비알군(HR = 0.846; 95% CI 0.759-0.944,  $p = .0028$ )에서 모두에서 위험 확률이 유의하게 낮아짐을 확인하였다. 연령대를 나누어서 분석하였을 때 50대의 폐경 환자에서는 호르몬 대체요법 중 E+P 군(HR = 0.670; 95% CI 0.570-0.786,  $p < 0.0001$ )과 E 군(HR = 0.624; 95% CI 0.515-0.757,  $p < 0.0001$ )이 대조군보다 유의하게 위험확률이 낮은 것으로 확인되었고, 60세에서 69세 사이에서 발병한 뇌졸중의 경우 E+P 군(HR = 0.595; 95% CI 0.404-0.876,  $p = 0.0086$ )만 대조군보다 유의하게 위험확률이 낮은 것으로 확인되었다. 70대 이상의 연령대 군에서 발생한 뇌졸중의 경우에도 E+P 군(HR with = 0.237; 95% CI 0.058-0.966,  $p = 0.0446$ )과 리비알 군(HR = 0.697; 95% CI 0.490-0.990,  $p = 0.0439$ )이 대조군보다 유의하게 위험확률이 낮은 것으로 확인되었다. 이는 위험 확률을 분석한 질환 중에서 70대 이상의 연령대에서 위험 확률이 낮아진 몇 안되는 질환 중 하나임에 의미가 있다.

<표 3-9> 호르몬 사용 기간에 따른 뇌졸중 발생 빈도와 위험도

	1-3 years <sup>+</sup>	P-value	3-5 years <sup>+</sup>	P-value	5 years or more <sup>+</sup>	P-value
No HT						
E+P	0.551 (0.45-0.675)	<.0001*	0.634 (0.48-0.838)	0.0014*	0.583 (0.454-0.749)	<.0001*
E	0.837 (0.705-0.995)	0.0437*	0.836 (0.626-1.115)	0.2229	0.472 (0.335-0.664)	<.0001*
Livial	1.016 (0.885-1.167)	0.8182	0.896 (0.724-1.108)	0.3095	0.809 (0.667-0.982)	0.0316

\*statistically significance, <sup>+</sup>adjusted BMI, Economic status, Diet, CCI, Exercise, Smoking, Drinking habits, HT, DM, \* statistically significant

뇌졸중은 다른 질병군과는 달리 오래 사용할수록 발병률이 낮았다. 5년 이상 사용하는 경우 모든 약물에서 뇌졸중의 위험이 감소하였으며 E+P 군에서는 모든 사용기간에서 뇌졸중의 위험률이 감소하였다.



[그림 3-4] Forest plot for stroke according to type of medication and age  
HT; hormone therapy, E+P; estrogen+progesterone, E; estrogen

<표 3-10> 호르몬 치료에 따른 정맥혈전증 발생 빈도와 위험도

Type of HT	N of Pts	N (%)	HR <sup>+</sup> (95% CI)	P-value
No HT	36,446	102 (0.28%)	1	
HT	36,446	100 (0.27%)	0.98 (0.741-1.297)	0.8901
Total				
No HT	36,446	102 (0.28%)		
E+P	13,087	25 (0.19%)	0.767 (0.491-1.198)	0.2435
E	9,109	24 (0.26%)	0.886 (0.566-1.384)	0.594
Livial	14,250	51 (0.36%)	1.199 (0.853-1.686)	0.296
age group in 50-59				
No HT	30,672	71 (0.23%)	1	
E+P	12,283	22 (0.18%)	0.781 (0.48-1.27)	0.3184
E	7,526	17 (0.23%)	0.925 (0.543-1.574)	0.7738
Livial	10,863	34 (0.31%)	1.345 (0.89-2.032)	0.1591
age group in 60-69				
No HT	5,108	29 (0.57%)	1	
E+P	758	3 (0.4%)	0.716 (0.216-2.372)	0.5846
E	1,390	7 (0.5%)	0.899 (0.391-2.066)	0.8027
Livial	2,960	14 (0.47%)	0.888 (0.467-1.689)	0.7168
age group in 70-79				
No HT	666	2 (0.3%)	1	
E+P	46	0 (0%)	0 (0-)	0.9997
E	193	0 (0%)	0 (0-)	0.9987
Livial	427	3 (0.7%)	1.459 (0.162-13.114)	0.7361

Pts; patients, HT; hormone replacement therapy; E+P, Estrogen + Progesterone use; E, only Estrogen use, \* statistical significance, <sup>+</sup>adjusted BMI, Economic status, Diet, CCI, Exercise, Smoking, Drinking habits, HT, DM

혈전색전증의 경우, 호르몬 대체 요법을 사용한 군과 대조군 사이에서 위험확률이 유의한 차이를 보이지 않았다 (HR =0.980; 95% CI 0.741-1.297, p=0.8901).

<표 3-11> 호르몬 치료에 따른 수면장애 발생 빈도와 위험도

Type of HT	N of Pts	N (%)	HR <sup>+</sup> (95% CI)	P-value
No HT	36,446	171 (0.47%)	1.000	
HT	36,446	119 (0.33%)	0.665 (0.524-0.842)	0.0007
Total				
No HT	36,446	171 (0.47%)	1.000	
E+P	13,087	37 (0.28%)	0.609 (0.424-0.875)	0.0073
E	9,109	33 (0.36%)	0.724 (0.498-1.053)	0.0909
Livial	14,250	49 (0.34%)	0.672 (0.488-0.927)	0.0153

Type of HT	N of Pts	N (%)	HR <sup>†</sup> (95% CI)	P-value
age group in 50-59				
No HT	30,672	133 (0.43%)	1.000	
E+P	12,283	35 (0.28%)	0.619 (0.424-0.905)	0.0132
E	7,526	25 (0.33%)	0.73 (0.475-1.121)	0.1499
Livial	10,863	28 (0.26%)	0.572 (0.379-0.861)	0.0075
age group in 60-69				
No HT	5,108	33 (0.65%)	1.000	
E+P	758	2 (0.26%)	0.393 (0.094-1.645)	0.201
E	1,390	5 (0.36%)	0.473 (0.183-1.224)	0.1227
Livial	2,960	19 (0.64%)	0.933 (0.527-1.65)	0.811
age group in 70-79				
No HT	666	5 (0.75%)	1.000	
E+P	46	0 (0%)	0 (0-)	0.9974
E	193	3 (1.55%)	1.617 (0.364-7.187)	0.5276
Livial	427	2 (0.47%)	0.517 (0.097-2.77)	0.4413

Pts; patients, HT; hormone replacement therapy; E+P, Estrogen + Progesterone use; E, only Estrogen use, \* statistical significance, <sup>†</sup>adjusted BMI, Economic status, Diet, CCI, Exercise, Smoking, Drinking habits, HT, DM

혈관운동증상과 관련이 있다고 생각되어 지는 수면 질환의 경우, 대조군에 비해 호르몬 대체 요법을 사용한 군에서 위험확률이 유의하게 낮았다 (HR= 0.665; 95% CI 0.524-0.842, p=.0007). 전체적으로 보면 호르몬제 중E+P 군(HR = 0.609; 95% CI 0.424-0.875, p=0.0073)과 리비알군(HR = 0.672, 95% CI 0.488-0.927, p=0.0153)에서 위험 확률이 유의하게 낮아짐을 확인하였다. 연령대를 나누어서 분석하였을 때 50세에서 59세 사이에서 발병한 수면 질환의 경우에도, 전체 결과와 비슷하게, 호르몬 대체요법 중 E+P 군(HR = 0.619; 95% CI 0.424-0.905, p=0.0132)과 리비알군(HR = 0.572; 95% CI 0.379-0.861, p=.0075)이 대조군보다 유의하게 위험 확률이 낮은 것으로 확인되었으며, 60대 이상의 연령대 군에서는 호르몬 대체 요법을 사용한 군과 대조군 사이에서 위험 확률이 유의한 차이를 보이지 않았다.

<표 3-12> 호르몬 치료에 따른 척추 골절 발생 빈도와 위험도

Type of HT	N of Pts	N (%)	HR <sup>†</sup> (95% CI)	P-value
No HT	36,446	410 (1.12%)		
HT	36,446	127 (0.35%)	0.32 (0.262-0.391)	<.0001
Total				
No HT	36,446	410 (1.12%)		
E+P	13,087	37 (0.28%)	0.33 (0.234-0.464)	<.0001
E	9,109	33 (0.36%)	0.326 (0.228-0.465)	<.0001
Livial	14,250	57 (0.4%)	0.31 (0.235-0.41)	<.0001
age group in 50-59				
No HT	30,672	230 (0.75%)		
E+P	12,283	31 (0.25%)	0.339 (0.232-0.495)	<.0001
E	7,526	18 (0.24%)	0.323 (0.2-0.523)	<.0001
Livial	10,863	22 (0.2%)	0.267 (0.172-0.414)	<.0001
age group in 60-69				
No HT	5,108	137 (2.68%)		
E+P	758	6 (0.79%)	0.32 (0.141-0.728)	0.0065
E	1,390	8 (0.58%)	0.245 (0.12-0.501)	0.0001
Livial	2,960	24 (0.81%)	0.332 (0.214-0.513)	<.0001
age group in 70-79				
No HT	666	43 (6.46%)		
E+P	46	0 (0%)	0 (0-)	0.9903
E	193	7 (3.63%)	0.684 (0.303-1.544)	0.3605
Livial	427	11 (2.58%)	0.433 (0.222-0.844)	0.0141

Pts; patients, HT; hormone replacement therapy; E+P, Estrogen + Progesterone use; E, only Estrogen use, \* statistical significance, †adjusted BMI, Economic status, Diet, CCI, Exercise, Smoking, Drinking habits, HT, DM

척추 골절의 경우, 대조군에 비해 호르몬 대체 요법을 사용한 군에서 위험확률이 유의하게 낮았다 (HR = 0.320; 95% CI 0.262-0.391, p<0.0001). 호르몬 대체 요법의 약물을 각각 분석하였을 시에도 E+P 군(HR = 0.330; 95% CI 0.234-0.464, p<0.0001), 에스트로겐 단독으로 사용한 군(HR= 0.326; 95% CI 0.228-0.465, p<0.0001), 리비알군(HR = 0.310; 95% CI 0.235-0.410, p<0.0001)에서 모두 위험 확률이 유의하게 낮아짐을 확인하였다. 연령대를 나누어서 분석하였을 때 50세에서 59세 사이에서 발병한 척추 골절의 경우에도 비슷한 결과가 확인되었다 (E+P 군: HR = 0.339; 95% CI 0.232-0.495, p<.0001), E 군: HR = 0.323; 95% CI 0.200-0.523, p<0.0001), 리비알군: HR with = 0.267; 95% CI 0.172-0.414, p<.0001). 60세에서 69세 사이에서 발병한 척추 골절의 경우에도 비슷하게 위험 확률이 전부 낮아짐을 확인하였으며 (E+P 군: HR = 0.320; 95% CI 0.141-0.728, p=.0065), E 군(HR = 0.245, 95% CI 0.120-0.501, p=.0001),

리비알군: HR = 0.332; 95% CI 0.214-0.513,  $p < .0001$ ), 70대 이상의 연령대에서도 리비알군 (HR = 0.433; 95% CI 0.222-0.844,  $p = 0.0141$ )이 대조군보다 유의하게 위험 확률이 낮은 것으로 확인되었다.

<표 3-13> 호르몬 치료에 따른 요골 골절 발생 빈도와 위험도

Type of HT	N of Pts	N (%)	HR*(95% CI)	P-value
No HT	36,446	112 (0.31%)		
HT	36,446	32 (0.09%)	0.291 (0.196-0.432)	<.0001*
Total				
No HT	36,446	112 (0.31%)		
E+P	13,087	7 (0.05%)	0.185 (0.086-0.4)	<.0001*
E	9,109	11 (0.12%)	0.389 (0.209-0.725)	0.0029*
Livial	14,250	14 (0.1%)	0.316 (0.181-0.553)	<.0001*
age group in 50-59				
No HT	30,672	84 (0.27%)		
E+P	12,283	11 (0.07%)	0.213 (0.098-0.462)	<.0001*
E	7,526	3 (0.05%)	0.336 (0.155-0.729)	0.0057*
Livial	10,863	11 (0.12%)	0.39 (0.207-0.733)	0.0035*
age group in 60-69				
No HT	5,108	24 (0.47%)		
E+P	758	0 (0%)	0 (0-.)	0.9912
E	1,390	3 (0.22%)	0.529 (0.158-1.777)	0.303
Livial	2,960	1 (0.03%)	0.076 (0.01-0.563)	0.0117
age group in 70-79				
No HT	666	4 (0.6%)		
E+P	46	0 (0%)	0 (0-.)	0.9987
E	193	1 (0.52%)	1.202 (0.119-12.153)	0.8764
Livial	427	2 (0.47%)	0.844 (0.148-4.829)	0.849

Pts: patients, HT; hormone replacement therapy; E+P, Estrogen + Progesterone use; E, only Estrogen use, \* statistical significance, \*adjusted BMI, Economic status, Diet, CCI, Exercise, Smoking, Drinking habits, HT, DM

요골 골절의 경우에도, 대조군에 비해 호르몬 대체 요법을 사용한 군에서 위험확률이 유의하게 낮았다 (HR = 0.291; 95% CI 0.196-0.432,  $p < 0.0001$ ). 호르몬 대체 요법의 약물을 각각 분석하였을 시에도 E+P 군(HR = 0.185; 95% CI 0.086-0.400,  $p < 0.0001$ ), E 군(HR = 0.389; 95% CI 0.209-0.725,  $p = 0.0029$ ), 리비알군 (HR with = 0.316; 95% CI 0.181-0.553,  $p < 0.0001$ )에서 모두 위험 확률이 유의하게 낮아짐을 확인하였다. 연령대를 나누어서 분석하였을 때 50세에서 59세 사이에서 발병한 요골 골절의 경우에서도 비슷한 결과가 확인되었다 (E+P 군: HR = 0.213; 95% CI 0.098-0.462,  $p < 0.0001$ , E

군(HR = 0.336; 95% CI 0.155-0.729, p=0.0057, 리비알군 HR= 0.390; 95% CI 0.207-0.733, p=0.0035). 60세에서 69세 사이에서 발병한 요골 골절의 경우 리비알군 (HR = 0.076; 95% CI 0.010-0.563, p=0.0117)만 대조군보다 유의하게 위험확률이 낮은 것으로 확인되었다. 70대 이상의 연령대 군에서는 호르몬 대체 요법을 사용한 군과 대조군 사이에서 위험 확률에 유의한 차이가 관찰되지 않았다.

<표 3-14> 호르몬 치료에 따른 경골 골절 발생 빈도와 위험도

Type of HT	N of Pts	N (%)	HR* (95% CI)	P-value
No HT	36,446	74 (0.2%)	1	
HT	36,446	31 (0.0%)	0.427 (0.279-0.652)	<.0001
Total				
No HT	36,446	74 (0.2%)	1	
E+P	13,087	9 (0.07%)	0.344 (0.171-0.694)	0.0029
E	9,109	7 (0.08%)	0.38 (0.175-0.827)	0.0147
Livial	14,250	15 (0.11%)	0.532 (0.304-0.931)	0.0271

Pts: patients, HT; hormone replacement therapy; E+P, Estrogen + Progesterone use; E, only Estrogen use, \* statistical significance, †adjusted Age, BMI, Economic status, Diet, CCI, Exercise, Smoking, Drinking habits, HT, DM

경골 골절의 경우에도, 대조군에 비해 호르몬 대체 요법을 사용한 군에서 위험확률이 유의하게 낮았다 (HR = 0.427; 95% CI 0.279-0.652, p<0.0001).

모든 폐경 후 호르몬제에서 통계학적으로 의미있게 경골의 골절 빈도가 낮았다.



# 제4장

## 고찰

제 1 절 연구의 결론	51
.....	.....
제 2 절 연구의 장점과 한계점	54
.....	.....
제 3 절 앞으로의 과제	55
.....	.....



# 제4장 고찰

## 제1절 연구의 결론

난소는 사람 자체보다 그 수명이 짧아서 정상적으로 배란을 할 수 있는 능력을 갖는 기간은 약 30-35년 정도이며 연령이 증가함에 따라 그 능력이 약화되고 50세 전후가 되면 그 기능이 소실되어 폐경이 된다.

폐경이 되었다고 에스트로겐의 생산이 완전히 중단되는 것은 아니다. 난소 외에도 소량의 에스트로겐을 분비하는 기관이 있는 데 지방 및 근육과 같은 말초조직으로 난소의 기질 세포 및 난문 세포 (hilus cell) 등에서 남성 호르몬인 안드로스텐디온 (androstenedione) 및 테스토스테론(testosterone)을 합성하는 데 이들은 피하 지방 및 근육 등에서 방향족화(aromatization)에 의하여 에스트로겐의 일종인 에스트론(estrone)으로 전환된다. 또한 부신은 폐경이 되더라도 지속적으로 ADD를 합성하는 데 이 또한 피하 지방 및 근육 조직에서 방향족화에 의하여 에스트론으로 전환된다. 에스트론은 에스트라디올과 같이 에스트로겐의 일종이지만 에스트라디올의 부족으로 생기는 폐경기 증상을 경감시키지는 못한다.

폐경 후 호르몬 치료 중단 of 가장 큰 원인으로 생각되는 유방암의 경우 이번 연구에서는 호르몬 치료는 유방암의 위험을 높이지 않았다. 특히 리비알의 경우는 유방암의 위험을 오히려 낮추었으며 폐경 된 지 얼마 안 되는 50대의 폐경 환자에서는 E+P군과 리비알군 모두에서 유방암의 위험이 통계학적으로 의미 있게 감소하였다. 60 대 이상의 폐경 환자에서는 유방암 발생 빈도를 낮추지는 않았으나 유방암의 발생이 증가하지도 않았다. 원인으로는 우리나라 여성들의 유방암의 경우 최근 빠르게는 증가하고 있으나 아직까지 서구와 비교하여 그 발생률이 낮으며 유방암의 약 65%가 50세 이전에 발병하는 양상으로 나이가 들어감에 따라 발생이 증가하는 서구와 차이가 보이는 점과 사용되는 호르몬 치료제의 종류가 conjugated equine estrogen과 medroxyprogesterone (CEE+MPA)을 주로 사용하는 서구와는 다르게 클리멘과 클리안 혹은 안젤릭을 사용한다는 점도 차이가 될 수 있을 것으로 생각된다. 여러 실험 결과 MPA가 유방 세포의 증식 (breast

proliferation) 과 관련이 있고 대사 위험 (metabolic risk)을 증가 시킨다는 결과가 있다. WHI 연구의 단점 중 하나가 MPA를 한 가지 사용했다는 점이고 최근 호르몬제가 대부분 이런 MPA 를 사용하지 안호 MPA 보다 유방에 안전한 프로제스테론을 사용하기 때문에 유방암의 발생 빈도가 감소된 것으로 생각된다.

호르몬 치료를 하는 여성에서 유방암의 위험 때문에 유방암 검사를 더 자주 한다는 점을 생각해 보면 조기 진단의 가능성이 높음에도 불구하고 이렇게 호르몬 치료 시 유방암의 발생률이 감소된다는 점은 시사하는 바가 크다고 하겠다.

많은 보고에서 호르몬 치료 시 발생률이 감소한다고 알려져 있고 실제로 호르몬제의 가장 큰 장점이지만 잘 알려지지 않은 직장암과 대장암의 경우 에스트로젠 단독 요법과 리비알 사용 시 통계학적으로 의미 있게 감소하였다. 직장암과 대장암의 경우는 나이 그룹 별로 큰 차이는 없었는데 아마 직장암과 대장암이 유방암 보다는 호르몬 치료에 덜 민감해서 그런 것으로 생각된다. 50 대에서는 E+P 군에서 60대에서는 리비알 군에서 약 복용 시 직장 대장암의 발생률이 통계학적으로 의미 있게 감소하였다. 기존의 연구에서 에스트로젠 단독에서는 대장암 감소의 효과가 없었던 점을 고려하면 본 연구는 기존 연구의 결과와 일치한다고 볼 수 있다.

자궁내막암의 경우는 에스트로젠 단독군에서만 통계학적으로 의미 있게 발생률이 낮았는 데 자궁이 없는 경우 에스트로젠 단독으로 사용한 다는 점을 고려해 보면 이는 처음에 환자들을 선별을 할 때 자궁 적출한 환자들을 미리 선별하지 못하여 이런 결과가 나온 것으로 생각된다. 하지만 E+P 군이나 리비알 군 모두에서 호르몬 치료 시 자궁 내막암의 위험은 높지 않았음을 생각하면 호르몬 치료와 자궁내막암은 큰 관계가 없을 것으로 생각된다.

폐경 후 사망의 가장 큰 원인 중 하나인 심근경색증의 경우 50대 폐경 환자에서는 모든 호르몬 치료 군에서 의미 있게 발생률이 낮았다. 60대의 경우 E+P 군에서도 통계학적으로 의미 있게 심근경색증의 위험이 낮아졌다. 70대 이상에서는 큰 차이가 없었으나 심근 경색증이 증가하지도 않았다. 결국 심근경색증의 경우 기존의 연구 결과와 일치하게 폐경 후 호르몬 치료는 나이가 젊을 수록 더욱 효과적이라고 생각되며 기존 외국의 연구와 일치하게 폐경 직후 사용하는 것이 효과적이라고 사료된다.

사용 기간에 따른 위험도를 보면 리비알의 경우 사용 기간에 상관없이 심근경색증의 위험이 낮았다. 결국 장기간 5년 이상 사용을 하여도 심근 경색증의 위험이 증가하지 않고 감소한다는 의미이다. 기존 WHI 연구에서 호르몬 치료가 심근경색증의 위험이

될 수 있다고 지적한 것과는 일치하지 않는다. 지난 외국의 연구의 경우 폐경 후 호르몬 치료를 60대 이상에서 시작하는 경우도 많고 환자 중 심근 경색의 위험이 높은 비만 환자의 비율이 높아 본 연구 결과와 다른 결과가 나오지 않았을까 생각된다.

또 다른 폐경 후 환자 사망 원인과 삶의 질에 큰 영향을 미치는 뇌졸중의 경우에도 모든 호르몬 치료 군에서 의미 있게 발생률이 낮았다. E+P 군은 모든 연령에서 뇌졸중의 위험이 감소하였다. 뇌졸중의 경우도 전 연령대와 모든 호르몬 치료제에서 위험률이 1보다 작아 통계학적으로 의미는 없지만 그 유병률이 감소되는 소견을 보였다. 뇌졸중의 경우도 심근경색증과 마찬가지로 대체로 폐경 여성의 나이가 젊을수록 질병의 유병률이 감소하는 경향이 컸다.

뇌졸중은 다른 질병군과는 달리 호르몬제를 5년 이상 사용한 군에서 발생률이 낮았다. E+P, 에스트로젠 그리고 리비알 모든 호르몬 군에서 5년 이상 사용하는 경우 뇌졸중의 위험이 감소하였다.

이렇게 본 국내 연구가 기존 연구와 다른 결과를 보인 것은 WHI 연구 이후에는 뇌졸중의 위험이 높은 60세 이상에서 호르몬 치료를 시작하는 경우가 거의 없고 폐경 후 10년 이내에 시작하기 때문에 동맥경화증(atherosclerosis)의 진행을 억제 시키는 효과로 인해 이런 결과가 보인 것으로 생각된다 또한 medroxyprogesterone acetate (MPA)보다 대사 위험(metabolic risk)이 낮은 프로게스테론을 사용하기 때문이라 생각된다.

정맥혈전증의 경우는 심근경색증이나 뇌졸중과는 달리 의미 있는 결과가 나오지 않았다. 다만 대체적으로 비슷한 질병인 심근경색증이나 뇌졸중에서 비록 통계학적으로 의미가 없는 경우라도 위험률 (hazard ratio)이 1보다 적었지만 정맥혈전증의 경우 리비알에서 1보다 커서 리비알의 경우 정맥혈전증의 위험도가 증가될 수도 있음을 보여주었다.

혈관운동증상 (vasomotor symptom)과 관련이 있다고 생각되는 수면 장애의 경우 역시 E+P 군과 리비알 군에서 의미 있는 감소 효과를 보였다. 이 역시 혈관운동증상이 심해지는 젊은 50대 폐경 환자에서 의미 있는 소견을 보였다.

기존에 호르몬제의 효과 중 가장 잘 알려진 골절의 경우 기존의 연구와 같은 정도의 효과를 보였다. 특히 척추 골절의 경우 60대에서도 모든 호르몬제에서 효과를 보여 척추 골절 예방을 위해서는 호르몬제 사용이 효과적임을 보여 주었다. 요골 골절의 경우도 척추 골절과 비슷한 정도의 결과를 보여주었다. 비록 60대 이상에서는 리비알을 제외하고 효과가 없었으나 그 위험도가 1 미만으로 대체적으로 감소하는 소견을 보여주었다.

이상의 결과로 종합해 볼 때 폐경 후 골절에 있어서는 폐경 후 호르몬 치료가 매우

효과적임을 보여 주었다.

전반적으로 폐경 후 호르몬 치료를 살펴보면 가장 우려가 되었던 유방암의 경우 적어도 그 빈도가 증가하지 않고 오히려 리비알의 경우 50대 환자에서 감소하며 직장암과 대장암의 경우도 E 요법을 제외하고 감소하며 심근경색증과 뇌졸중의 경우도 50대 폐경 환자에서 감소하는 소견을 보였다. 수면 장애의 경우에도 50대에서는 감소하는 소견을 보였고 골절의 경우 60대까지 감소되는 소견을 보였다.

일반적으로 알려진 것과 다르게 호르몬 치료는 다양한 질병을 예방할 수 있고 삶의 질을 높인다고 볼 수 있으며 특히 폐경 된 직후인 50대에서 더욱 효과적이라고 보여진다. 적어도 본 연구에서는 폐경 후 호르몬 약물 사용으로 인해 더 위험해 지는 질병은 발견 할 수 없었다.

폐경 후 호르몬 제는 특히 50대의 폐경 환자에서 큰 부작용 없이 안심하고 사용할 수 있으며 심근경색증, 뇌졸중, 골절에 효과적인 치료제라고 할 수 있다.

## 제2절 연구의 장점과 한계점

이 연구의 강점은 첫째 인구 기반성 코호트 연구(population-based cohort)로 폐경이 진단된 40만 명이 넘는 대단위의 피험자 수를 대상으로 하였고 모든 환자의 추적 관찰이 가능하였다. 50세가 넘는 폐경이 진단된 환자를 대상으로 에스트로겐 단독, 에스트로겐 프로게스테론 복합 그리고 리비알로 나누어 각 약종 별로 약물을 사용한 기간 별로 세분화하여 폐경 후 호르몬 치료를 받은 환자를 10년이 넘는 기간 동안 추적 관찰을 할 수 있었다. 당연하게도 이렇게 많은 수의 대상자 집단은 이번 우리의 연구의 신뢰성을 높이고 결과를 일반화 할 수 있게 한다. 둘째, 본 연구에서 폐경 후 호르몬 치료의 가장 큰 원인이 되는 유방암 발생의 경우 호르몬 치료 외의 인자로 음식과 BMI 그리고 운동량을 변수로 잡아서 보정하였다. 셋째 단점으로 지적 될 수 있는 공단 자료의 진단명에 대한 진단의 정확성의 한계를 보완하기 위해서, 유방암과 대장암 진단의 경우 진단명과 입원 여부 그리고 수술 여부를 포함 시켜 진단명의 정확성을 더욱 더 높였다. 특히 다른 질환과는 달리 암 진단의 경우 임상에서 2005년 이후 전체 진료비의 5%만 환자가 부담하는 산정특례 암 등록 사업이 시작되었다. 암 환자의 경우에는 외래나 입원 시 산정특례를 신청하는 절차가 있어, 적어도 암의 진단은 다른 진단에 비해서 정확 할 수 있어 이 연구의 결과의 신뢰도를 높여 줄 수 있었다. 뇌졸중과 색전증 그리고 심근경색증의 경우

도 진단명과 입원 여부를 함께 하여 그 신뢰성을 높이려고 노력하였다. 우리가 아는 한, 이번 연구는 폐경 후 호르몬 치료가 한국의 여성에 미치는 영향을 보고한 첫 번째 연구이다.

물론 본 연구에서 몇 가지 제한점이 있다. 첫째, 본 연구에서 폐경 후 호르몬 치료와 부작용에 관하여 연구 목적이 아닌 비용 청구를 위해 설계된 국민건강보험 비용 청구 데이터를 기반으로 하였다. 따라서 정확도를 높이지는 하였으나 수면 장애나 기타 진단명에 있어서 실제 진단과는 다를 수 있다. 둘째, 이용 가능한 국민건강보험 비용 청구 자료에는 암의 병기에 대한 정보가 없었기 때문에 본 연구에서는 암과 연관된 데이터는 암 병기에 대한 변수를 고려하지 못했다. 따라서 우리는 TNM 병기 또는 SEER 요약 병기 (SEER summary staging; Surveillance, Epidemiology, and End Results)와 같은 암 병기를 사용하여 상세하게 암의 중증도 및 병의 중증도에 대해서 알기가 어려웠다. 세번째로 정확한 폐경 나이를 모르기 때문에 개인별로 다른 결과가 나올 수 있었다. 마지막으로, 호르몬 치료를 받는 환자들은 의사의 권고 및 주변 여건에 의해 의료 이용이 증가하게 되고 그에 따라 암의 진단률이 높아져 암의 발생률이 더 증가했을 가능성이 있다. 그럼에도 불구하고 암 발생률이 낮은 경우는 더욱 더 가치가 있을 것으로 생각된다.

한편, 폐경 후 호르몬 치료를 시행 받은 여성들은 정기적인 유방암 촬영을 시행한다는 측면에서 시행 받지 않는 여성들과 비교해 볼 때 유방 선별검사의 접근성이 높아 정기검사를 받는 비율도 높은 것과 진단이 빠른 점도 간과할 수 없는 부분이다. 모든 암에서와 마찬가지로 조기에 진단하는 것이 좋은 예후와 가장 밀접하다는 원칙에서 보면 유방암 또한 조기 진단이 가장 중요하기 때문이다.

### 제3절 앞으로의 과제

폐경 후 호르몬 치료를 중지하는 가장 큰 원인인 유방암에 대한 좀 더 상세한 분석이 필요할 것으로 생각된다. 본 연구에서는 분리하지 못했지만 에스트로겐 프로게스테론 복합 제제 중 리비알을 제외하고 E+P 복합 제제의 경우만 분리하여 분석해 보고 E+P 제제 중에서 에스트로겐 용량이 높은 크리멘이나 클리안과 에스트로겐 용량이 낮은 안젤릭과의 비교도 필요할 것으로 생각된다. 리비알을 제외한 단독 E+P 제제의 경우로 다른 심혈관 질환 뇌졸중 그리고 대장암에 대한 연구도 필요할 것으로 생각된다.

유방암의 경우에는 폐경 후 호르몬 치료를 하였을 경우 어떤 타입의 암이 발생하였는

지와 이들의 예후에 대한 조사가 추가로 필요할 것으로 생각된다. 만일 호르몬 치료를 하였을 때와 그렇지 않았을 때 유방암의 종류가 다르다면 아마 예후나 사망률 그 후 재발률도 다를 수 있을 것으로 생각된다. 이 때 유방암 조기 진단을 위한 관리나 추후 치료 방침이 달라질 수 있다.

본 연구에서 호르몬 치료와 자궁내막암의 관계에서 자궁적출한 환자를 제외하지 못하여 에스트로겐 사용 시 자궁내막암의 유병률이 감소하였다. 추후 자궁 적출한 환자를 제외한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

그리고 본 연구에서는 폐경 후 가장 큰 문제점으로 호소하고 있는 혈관운동 증상에 대한 평가가 없었다. 잘 알려져 있다시피 호르몬 치료는 혈관운동 증상에 가장 효과적인 처방이다. 혈관운동 증상은 비록 생명에는 지장이 없으나 삶의 질에는 지대한 영향을 미치고 실제로 이 때문에 호르몬 치료를 시작하는 여성이 많다. 그 밖에 관절통이나 신경통 같이 호르몬 치료제에 효과적으로 알려진 병들도 조사가 필요할 것으로 생각된다

또한 보다 긴 조사 기간 동안 호르몬 치료와 유방암과 자궁 내막암 그리고 심혈관 질환과 뇌졸중 그리고 정맥 혈관 질환에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다.



참고문헌



## 참고문헌

1. 송찬호. 생식 내분비, 불임학 . 칼빈서적 (2005).
2. 노인진료비, 건보진료비 총액 40% 첫 돌파...급속한 고령화 여파.
3. Soules MR, Sherman S, Parrott E et al. Executive summary: stages of reproductive aging workshop (STRAW). *Fertility and Sterility*. 76(5), 874-878 (2001).
4. Nelson HD. Menopause . *Lancet* (2008).
5. Whiteley J, Wagner J, Bushmakina A, Kopenhafer L, DiBonaventura M, Racketa J. Impact of the severity of vasomotor symptoms on health status, resource use, and productivity. *Menopause*. 20(5), 518-524 (2013).
6. 최훈, Hoon Choi, 이홍균, Hong Kyoony Lee, 박형무, Hyoung Moo Park. 원저 : 한국 폐경여성의 폐경에 대한 인식도 조사. *대한폐경학회지*. 9(1), 36 (2003).
7. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women: Principal Results From the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 288(3), 321-333 (2002).
8. Manson JE, Hsia J, Johnson KC et al. Estrogen plus Progestin and the Risk of Coronary Heart Disease. *The New England Journal of Medicine*. 349(6), 523-534 (2003).
9. Garnet L Anderson, Marian Limacher, Annlouise R Assaf, Tamsen Bassford. Effects of Conjugated Equine Estrogen in Postmenopausal Women With Hysterectomy: The Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 291(14), 1701-1712 (2004).
10. Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA et al. Postmenopausal Hormone Therapy and Mortality. *The New England Journal of Medicine*. 336(25), 1769-1776 (1997).
11. Anne McTiernan, Christopher F. Martin, Jennifer D. Peck et al. Estrogen-Plus-Progestin Use and Mammographic Density in Postmenopausal Women: Women's Health Initiative Randomized Trial. *Journal of the National Cancer Institute*. 97(18), 1366-1376 (2005).

12. Celia Byrne, Catherine Schairer, Louise A. Brinton et al. Effects of Mammographic Density and Benign Breast Disease on Breast Cancer Risk (United States). *Cancer Causes Control*. 12(2), 103-110 (2001).
13. Elad Ziv, Jeffrey Tice, Rebecca Smith-Bindman, John Shepherd, Steven Cummings, Karla Kerlikowske. Mammographic Density and Estrogen Receptor Status of Breast Cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 13(12), 2090-2095 (2004).
14. Byrne C, Schairer C, Wolfe J et al. Mammographic Features and Breast Cancer Risk: Effects With Time, Age, and Menopause Status. *Journal of the National Cancer Institute*. 87(21), 1622-1629 (1995).
15. V Beral, D Bull, R Doll, T Key. 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. *The Lancet*. 350(9084), 1047-1059 (1997).
16. Chen WY, Manson JE, Hankinson SE et al. Unopposed Estrogen Therapy and the Risk of Invasive Breast Cancer. *Archives of Internal Medicine*. 166(9), 1027-1032 (2006).
17. Emily Banks, Valerie Beral, Diana Bull, Gillian Reeves. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *The Lancet*. 362(9382), 419-427 (2003).
18. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women: Principal Results From the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 288(3), 321-333 (2002).
19. Beral V, Reeves GK, Banks E. Current evidence about the effect of hormone replacement therapy on the incidence of major conditions in postmenopausal women. (2005).
20. M Hammar, S Christau, J Nathorst-Böös, T Rud, K Garre. A double-blind, randomised trial comparing the effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy in postmenopausal women with menopausal symptoms. *British journal of obstetrics and gynaecology*. 105(8), 904-911 (1998).

21. Kubista, E.|Kenemans, P.|Foidart, J.M.|Yip, C.H.|von Schoultz, B.|Sismondi, P.|Vassilopoulou-Sellin, R.|Beckmann, M.W.|Bundred, N.J. Safety of tibolone in the treatment of vasomotor symptoms in breast cancer patients—Design and baseline data ‘LIBERATE’ trial. *Breast, The*. 16, 182-189 (2007).
22. Kenemans, Peter, Prof|Bundred, Nigel J, Prof|Foidart, Jean-Michel, Prof|Kubista, Ernst, Prof|von Schoultz, Bo, Prof|Sismondi, Piero, Prof|Vassilopoulou-Sellin, Rena, Prof|Yip, Cheng Har, Prof|Egberts, Jan, MSc|Mol-Arts, Mirjam, MD|Mulder, Roel|van Os, Steve, MD|Beckmann, Matthias W, Prof. Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncology*. 10(2), 135-146 (2009).
23. Cheek J, Lacy J, Toth-Fejel S, Morris K, Calhoun K, Pommier RF. The Impact of Hormone Replacement Therapy on the Detection and Stage of Breast Cancer. *Archives of Surgery*. 137(9), 1015-1021 (2002).
24. Reeves GK, Beral V, Green J, Gathani T, Bull D. Hormonal therapy for menopause and breast-cancer risk by histological type: a cohort study and meta-analysis. *Lancet Oncology*. 7(11), 910-918 (2006).
25. Nanda K, Bastian LA, Schulz K. Hormone replacement therapy and the risk of death from breast cancer: A systematic review. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 186(2), 325-334 (2002).
26. Nationwide Korean Breast Cancer Data of 2004 Using Breast Cancer Registration Program. *Journal of Breast Cancer*. 9(2), 151 (2006).
27. Hur MH, Lee HK, Kang SS et al. Characteristics of Breast Cancer in Women Undergoing Hormone Replacement Therapy. *Journal of Korean Breast Cancer Society*. 5(1), 7 (2002).
28. Jae Eun Chung, Jeong Min Moon, Hyun Hee Cho et al. Original Articles : Development of breast cancer during postmenopausal hormone therapy in Korea. *Journal of Womens Medicine*. 2(2), 63 (2009).
29. Son JB, Jeong JE, Joo JK, Kim KH, Lee KS. Clinical Characteristics of Breast Cancer Detected during Hormone Therapy in Korean Women. *The Journal of Korean Society of Menopause*. 18(1), 52-59 (2012).

30. Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat.* 107(1), 103-111 (2008).
31. 이동윤, 윤병구, 김미란 et al. 한국 여성에서 호르몬 치료 중 진단된 유방암의 임상적 특성. *대한폐경학회지.* 15(3), 172 (2009).
32. Fox CS, Evans JC, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Temporal Trends in Coronary Heart Disease Mortality and Sudden Cardiac Death From 1950 to 1999: The Framingham Heart Study. *Circulation.* 110(5), 522-527 (2004).
33. Mosca L, Manson JE, Sutherland SE, Langer RD, Manolio T, Barrett-Connor E. Cardiovascular disease in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Writing Group. *Circulation.* 96(7), 2468 (1997).
34. Effects of Hormone Therapy on Bone Mineral Density: Results From the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA.* 276(17), 1389-1396 (1996).
35. Greenwald MW, Gluck OS, Lang E, Rakov V. Oral hormone therapy with 17beta-estradiol and 17beta-estradiol in combination with norethindrone acetate in the prevention of bone loss in early postmenopausal women: dose-dependent effects. *Menopause (New York, N.Y.).* 12(6), 741 (2005).
36. Francine Grodstein, Meir J. Stampfer, Margareta Falkeborn, Tord Naessen, Ingemar Persson. Postmenopausal Hormone Therapy and Risk of Cardiovascular Disease and Hip Fracture in a Cohort of Swedish Women. *Epidemiology.* 10(5), 476-480 (1999).
37. Cauley JA, Seeley DG, Ensrud K, Ettinger B, Black D, Cummings SR. Estrogen replacement therapy and fractures in older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Annals of internal medicine.* 122(1), 9 (1995).
38. Garnet L Anderson, Marian Limacher, Annlouise R Assaf, Tamsen Bassford. Effects of Conjugated Equine Estrogen in Postmenopausal Women With Hysterectomy: The Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 291(14), 1701-1712 (2004).

39. Torgerson DJ, Bell-Syer SEM. Hormone Replacement Therapy and Prevention of Nonvertebral Fractures: A Meta-analysis of Randomized Trials. *JAMA*. 285(22), 2891-2897 (2001).
40. Cauley JA, Robbins J, Chen Z et al. Effects of Estrogen Plus Progestin on Risk of Fracture and Bone Mineral Density: The Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA*. 290(13), 1729-1738 (2003).
41. Prince M, Comas-Herrera A, Knapp M, Guerchet M, Karagiannidou M. World Alzheimer report 2016: improving healthcare for people living with dementia: coverage, quality and costs now and in the future. (2016).
42. 2016 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 12(4), 459-509 (2016).
43. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 24(7), 728-753 (2017).





# 부 록





# 부록

## <부록 1> 폐경 후 호르몬 제제/ 수면제

영문명	한글명& 약제분류번호	원내수가코드	보험 EDI
TIBOLONE 2.5MG/TAB	리비알정 [247]	XMTBOL	655501550
ESTRADIOL VALERATE 1MG/TAB	프로기노바28정1mg [247]	XMEST1	641100890
ESTRADIOL VALERATE 2MG/TAB	프로기노바28정2mg [247]	XMEST	641100900
Estrogen(conjugated equine) 0.3mg/tab	프레미나정0.3mg [247]	XMCEE3	664601060
Estrogen(conjugated equine) 0.625mg/tab	프레미나정0.625mg [247]	XMCEE	664601070
17B-ESTRADIOL 2MG+NORETHISTERONE ACETATE 1MG, 28T/KIT	크리안정 [247]	XMCLI	641100840
CLIMEN 28 TAB/PKG	크리멘28정 [247]	XMCLIM	641100820
Estrogen(conjugated equine)/bazedoxifene 0.45mg/20mg/tab	듀아비브정 0.45/20mg [247]	XMESBZ	648902830
ESTRADIOL HEMIHYDRATE/DROSPIRENONE 1/2MG/TAB	안젤릭정 [247]	XMAGLQ	641100700
페모스톤	페모스톤정1/10		644904150
페모스톤	페모스톤정1/10_(28정)		644904150
페모스톤	페모스톤정2/10		644904160
페모스톤	페모스톤정2/10_(28정)		644904160
페모스톤	페모스톤콘티정		644904170
페모스톤	페모스톤콘티정_(28정)		644904170
할시온 0.25 mg			648901240
할시온 0.125 mg			648901230
스틸록스 6.25 mg			652100660
스틸록스 12.5 mg			652100650

<부록 2> 유방암 수술 코드

보험코드	수가코드	처방코드	한글처방명		
N7135	30222	8370301	유방 전절제술, 우측 및 액와 전초림프절 생검		
		8370302	유방 전절제술 및 액와 전초림프절 생검, 좌측		
		8370303	유방 전절제술 및 액와 전초림프절 생검, 양측		
		8318901	액와 림프절 박리술을 동반한 부분적 유방절제술, 우측		
		8318902	액와 림프절 박리술을 동반한 부분적 유방절제술, 좌측		
		8318903	액와 림프절 박리술을 동반한 부분적 유방절제술, 양측		
		8319801	변형된 근치적 유방절제술, 우측		
		8319802	변형된 근치적 유방절제술, 좌측		
		8319803	변형된 근치적 유방절제술, 양측		
		8319901	근치적 유방절제술, 우측		
		8319902	근치적 유방절제술, 좌측		
		8319903	근치적 유방절제술, 양측		
		8320001	근치적 전체 유방절제술, 우측		
		8320002	근치적 전체 유방절제술, 좌측		
		8356401	유방 전절제술, 우측 및 액와 전초림프절 생검		
		8356402	유방 전절제술 및 액와 전초림프절 생검, 좌측		
		8356403	유방 전절제술 및 액와 전초림프절 생검, 양측		
		8363601	부분적 유방절제술, 우측(전초림프절생검 포함)		
		8363602	부분적 유방절제술, 좌측(전초림프절생검 포함)		
		8363603	부분적 유방절제술, 양측(전초림프절생검 포함)		
		8363701	변형근치 유방절제술(Auchincloss), 우측		
		8363702	변형근치 유방절제술(Auchincloss), 좌측		
		8363801	확대 근치적 유방절제술, 우측		
		8363802	확대 근치적 유방절제술, 좌측		
		8363803	확대 근치적 유방절제술, 양측		
		N7133	37133	8363502	부분적 유방절제술, 좌측
				8318801	유방 사분부의 절제, 우하사분부
				8318802	유방 사분부의 절제, 좌하사분부
8318811	유방 사분부의 절제, 우상사분부				
8318812	유방 사분부의 절제, 좌상사분부				
8363501	부분적 유방절제술, 우측				
8363503	부분적 유방절제술, 양측				
8451500	부분유방절제술				
N7131	30221	8351502	유방 전절제술, 좌측		
		8351501	유방 전절제술, 우측		
		8351503/ 8451400	유방 전 절제술, 양측/ 단순유방절제술		

<부록 3> 진단 코드

진단명	코드	세부
Breast cancer	C50	Malignant neoplasm of breast
Endometrial cancer	C54	Malignant neoplasm of corpus uteri
Colorectal Cancer	C18-C20	Malignant neoplasm of colon
Myocardial Infarction	I2	
Stroke	I6	
Thromboembolism	I7	
Sleep disorder	G47/ F51	

연구보고서 2018-20-031

**한국 폐경기 여성에서 호르몬 대체 요법 후  
유방암 발생과 기타 부작용에 관한 연구**

---

발행일	2019년 8월 12일
발행인	김성우
편집인	최윤정
발행처	국민건강보험공단 일산병원 연구소
주소	경기도 고양시 일산동구 일산로 100
전화	031) 900-6982~6987
팩스	031) 900-6999
인쇄처	백석기획(031-903-9979)

---