

WHI연구 이후 외래 폐경환자의 변화

폐경연구 소위원회

= Abstract =

Changes of Postmenopausal Women in Outpatient Clinic after WHI(Women's Health Initiative) Study

The Study Group for Menopause

Objectives: To describe compare the changes of the number of postmenopausal women visiting outpatient clinic and prescriptions before and after WHI study.

Methods: In a cross-sectional study in members of Korean Society of Menopause were asked to complete and return enclosed postal questionnaires.

Results: The number of postmenopausal women visiting outpatient clinic and hormone therapy prescriptions are significantly decreased after WHI study. The case where below 10 patients or 11-31 patients per week visiting outpatient clinic was decreased and the cases where 31 patients per week was decreased significantly in all hospitals. We are able to know that the frequency of prescribing HRT for the menopause patients was decreased in outpatient clinic.

Conclusions: The recent sharp and continuing decline in the number of patients visiting outpatient department and hormone therapy prescriptions appears to be an appropriate response to evidence substantiating cardiovascular disease harms and breast cancer risk associated with estrogen/progestin. The physician should play an important role to determine postmenopausal hormone replacement therapy.

● Key words : menopause, WHI study, hormone replacement therapy, number

그동안 호르몬치료는 폐경기 증상의 호전을 위해서 뿐 아니라 폐경기 여성에게 골다공증 예방, 협성 심장질환을 예방할 수 있다고 믿어왔다. 이런 의견은 여러 가지 동물 실험과 수백, 수천 여성을 대상으로 수년간 추적 관찰한 여러 연구들에 의해 지지되었고 또 다른 이점은 보여주는 다른 연구들로 보강되었다. 특히 최근에 발표된 HERS (Heart and Estrogen/Progestin Replacement study) WHI(Women's Health Initiative) study의 주도적 역할을 한 Grady 등은 1992년 meta-analysis를 통해 estrogen의 사용으로 관상동맥질환의 위험이 35% 감소한다고 결론지었다.¹ 그 밖에 최근에 많은 observational study를 종합한 연

구에서도 호르몬치료를 받으면 심혈관계 질환을 감소시킨다고 확신하였다.²

그러나 전향적인(prospective) 무작위 실험인 HERS study 결과에서 이미 관상동맥질환이 있는 여성에서 호르몬치료는 이차적 예방효과가 없음을 발표한 바 있다.

HERS의 연구자들은 호르몬요법이 관상동맥 질환에 대한 이득이 없으며 투여 초반에 발병 위험도를 높인다는 사실에 근거하여 관상동맥 질환의 이차적 예방을 목적으로 호르몬요법을 시작하는 것을 추천 할 수 없으나 호르몬요법 시작 후에는 유리한 효과가 나타나기 때문에 이미 호르몬요법을 시작한 여성

본 연구는 Shering Korea Co. 의 지원으로 이루어졌다.

은 치료를 계속해야 한다고 이야기한다.

그러나 WHI study가 발표된 후 미국에서 호르몬 치료의 처방 건수가 급속히 감소하였고 우리나라에서도 호르몬치료를 원하는 폐경 여성은 점점 감소 추세를 보이고 있다.

2002년 7월 9일 HERS II의 결과가 발표된 지 채 1주일도 안되어 미국의 NIH(National Institutes of Health) 산하 NHLBI (National Heart Lung and Blood Institute)에서 estrogen-progestin 요법과 위약 연구를 중단한다고 발표하였다. 유방암의 위험이 증가하고 이득보다 해가 많다는 결론을 얻은 것이다.

DSMB(Data and Safety Monitoring Board)의 발표에서 평균 5.2년 동안의 추적관찰과 그 동안 시행한 10회에 걸친 통계 분석을 바탕으로 투약군에서 유방암 (위험도 1.26:95% 신뢰구간 1.00-1.59)의 위험이 증가하였고 전반적으로 이득보다 위험이 증가하였기 때문에 (global index 1.15:1.03-1.28) 2002년 5월 31일을 기해 연구를 중단한다고 하였다. 뿐만 아니라 주요 관상동맥질환 (위험도 1.29:1.02-1.63), 뇌졸중 (1.41:1.07-1.85) 그리고 폐색전증 (2.13:1.39-3.29) 등의 위험도 또한 증가하였다.

이러한 WHI 연구의 결과를 바탕으로 현재 시점에서 호르몬치료에 대한 정확한 치료지침을 줄 수도 없으며 또한 환자에게 호르몬치료에 의한 위험성을 정확하게 얘기해 줄 수도 없음에도 불구하고 환자들의 호르몬치료에 대한 견해는 매우 부정적이라고 볼 수 있다 따라서 본 폐경소위원회에서는 WHI 연구 결과 이후 우리나라 산부인과 외래에서 폐경환자의 변화추이를 알아보고자 하였다.

연구대상 및 방법

2002년 7월 가정의학과, 산부인과와 일반의로 구성된 폐경학회 정회원에게 폐경 후 호르몬치료에 관한 인식과 처방 형태에 관한 질문 21 문항으로 구성된 설문지를 우편으로 우송하였고 2002년 8월 말까지 1012명의 설문지를 회수하였다.

총 응답자는 1012명이었으며 응답자의 69.4%인 702명은 남자 의사였고 여의사는 310명(30.6%)이었다.

평균 연령은 45.1 ± 10.6 세였으며 남자 의사 45.9 ± 10.1 세, 여의사 43.2 ± 11.4 세였다. 응답자의 균무처는 대학병원 133명(13%), 일반 종합병원 118명(11.5%), 개인병원 163명(15.9%), 개인의원 599명(58.4%)였다. 각 항목마다 응답자 수는 각각 달랐다. 회수된 설문지 중 각 질문에 관한 응답자 수는

각각 달랐다. 회수된 설문지 중 각 질문에 관한 응답 수를 도수화하여 성향을 분석하였다. SPSS 11.0을 이용하여 k-square로 분석 하였으며 $p < 0.05$ 이하를 통계적으로 유의한 차이를 보이는 것으로 하였다.

결과

1. 내원하는 폐경환자수의 변화

WHI 연구 이후 치료여부에 상관없이 주당 10명 이하 또는 11-30명의 폐경 환자가 내원하는 경우는 통계적으로 유의하게 증가하였으며 특히 주당 10명 이하로 적은 폐경환자가 내원하는 경우는 16.4%에서 30.6%로 큰 폭으로 증가하였다. 반면 31명 이상의 많은 폐경 환자가 내원하는 경우는 통계적으로 유의하게 감소하였다. 특히 100명 이상의 많은 폐경환자가 내원하는 경우는 WHI 연구 이후 응답자의 11.7%에서 4.6%로 감소하였다.

근무처별로 치료여부에 상관없이 주당 10명 이하의 폐경환자가 내원하는 비율을 살펴보면 개인의원, 개인병원, 종합병원, 대학병원 모두 통계적으로 유의하지는 않으나 증가하는 경향을 보이고 있어 WHI 연구 이후 내원하는 폐경환자수가 병원규모에 상관없이 감소함을 보여주고 있다.(Table 1,2)

Table 1. WHI 연구 이후 치료여부에 관계없이 주당 내원하는 폐경환자 수의 변화

	WHI 연구 이전	WHI 연구 이후	p value
10명 이하	16.4%	30.6%	<0.05
11-30명	34.2%	37.6%	<0.05
31-50명	21.3%	18.0%	<0.05
51-99명	16.4%	9.2%	<0.05
100명 이상	11.7%	4.6%	<0.05

Table 2. WHI 연구 이후 근무처별로 치료여부에 관계없이 주당 내원하는 폐경환자 수의 변화

10명 이하	WHI 연구 이전	WHI 연구 이후	p value
개인 병원	16.7%	33.9%	NS
개인 병원	16.6%	39.2%	NS
종합병원	15.3%	20.2%	NS
대학병원	10.5%	14.0%	NS

2. HRT를 처방하고 있는 환자수의 변화

WHI 연구 이후 외래에서 주당 10명 이하의 폐경 환자에게 HRT를 처방하고 있는 경우는 37.1%에서 49.3%로 통계적으로 유의하게 증가하였으나 주당 11

명 이상의 폐경 환자에게 HRT를 처방하는 경우는 각 군에서 모두 통계적으로 유의하게 감소하는 경향을 보여 WHI 연구 이후 전반적으로 외래에서 폐경 환자에게 HRT를 처방하는 건수가 감소하고 있음을 알 수 있었고 근무처별로 주당 10명 이하의 폐경환자에게 HRT를 처방하고 있는 경우를 살펴보면 개인의 원, 개인병원, 종합병원, 대학병원 모두 통계적으로 유의하지는 않으나 증가하는 경향을 보이고 있어 WHI연구 이후 내원하는 폐경환자에게 HRT를 처방하는 경우가 병원규모에 상관없이 감소함을 보여주고 있다.(Table 3,4)

Table 3. WHI 연구이후 주당 HRT를 처방하고 있는 환자수의 변화

WHI연구 이전	WHI연구 이후	p value
10명 이하	37.1%	<0.05
11-30명	43.2%	<0.05
31-50명	12.3%	<0.05
51-99명	5.3%	<0.05
100명 이상	2.1%	<0.05

Table 4. WHI 연구이후 근무처별 주당 HRT를 처방하고 있는 환자수의 변화

10명 이하	WHI연구 이전	WHI연구 이후	p value
개인 병원	42.9%	53.9%	NS
개인 병원	27.0%	54.4%	NS
종합병원	32.2%	37.0%	NS
대학병원	18.0%	34.3%	NS

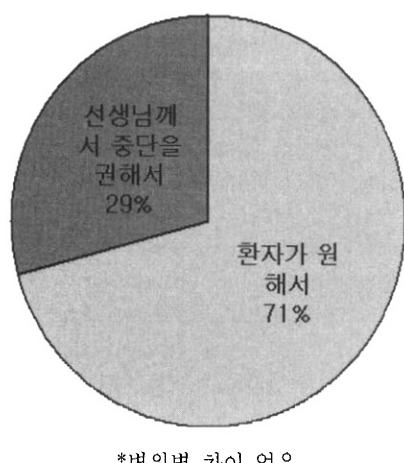


Fig.1 WHI 연구이후 HRT를 중단한 이유

3. WHI연구 이후 HRT를 중단한 이유

WHI연구 이후 HRT를 중단했던 이유를 살펴보면 의사의 권유에 의해 HRT를 중단했던 경우보다 환자 스스로 원해서 HRT를 중단했던 경우가 더 많음을 알 수 있었다.(Fig. 1)

고찰

1998년 HERS 와 2002년 HERS II , WHI study 연구 결과가 발표되기 이전에는 폐경여성에서 호르몬요법이 심각한 폐경기 증상을 감소시켜 주며 심혈관계 질환의 예방에 효과가 있다는 여러 보고들에 힘입어 폐경여성에서 호르몬요법의 사용이 증가되고 있었다. 그러나 에스트로겐과 프로제스테론 병합요법이 자궁이 있는 여성에서 심혈관계 질환을 예방하지 못한다는 WHI의 주장은 심혈관계 질환이 있는 여성에서의 HERS I과 HERS II 연구결과와 일치하며 비 심혈관계 질환에서는 정맥 혈전증과 유방암, 그리고 담도계 수술의 비율이 증가하며 골절의 위험도 또한 감소하지 않음이 보고된 이후 폐경후 호르몬치료를 원하는 여성의 감소하고 있는 것이 사실이다.^{3,4,5} 이러한 결과는 임상적 그리고 과학적 견지에서 볼 때 새롭고 실망스러운 것이었는데 그 이유는 이전의 임상 실험, 사람을 제외한 영장류의 실험, 그리고 에스트로겐 단독 혹은 프로제스테론과의 병합요법을 받고 있는 여성에서 혈중 지질수준에 대한 대규모 연구에서 일치되어 나타난 결과에 근거해 볼 때 호르몬요법이 심혈관계 보호 작용이 있다는 인식이 지배적이었기 때문일 것이다.

본 연구결과 2002년 7월 WHI연구가 발표된 이후 외래에 내원하는 폐경환자의 수와 HRT를 처방하는 환자의 수가 감소 되었음을 보여주고 있다. 이는 2004년 1월 Hersh등이 JAMA(The Journal of American Medical Association)에 발표한 내용과 유사하다.⁶ 그들은 1995년 1월부터 2003년 7월까지 미국내의 National Prescription and Audit(NPA) database와 National Disease and Therapeutic Index(NDTI) database를 이용하여 호르몬요법의 경향의 변화에 대해 보고하였는데 에스트로겐/프로제스테론 병합요법을 위해 외래를 방문하는 폐경환자의 경우 1995년 5%에서 2002년 7월 전에는 29%까지 증가 하였으나 WHI 보고 이후 2003년 7월까지 21%로 감소하였음을 보여주고 있다. 또한 에스트로겐/프로제스테론 병합요법을 처방하는 건수도 WHI보고 이전에는 증가하는 양상을 보이다가 2003년 7월에는 WHI보고 직전과 비교하여 처방 건수가 38% 감소하는 결과를 보였다.

이러한 일련의 결과들은 새롭게 연구된 임상실험의 결과나 임상지침이 환자나 의사에게 빠르게 파급되고 그 결과 실제 임상에서 호르몬요법을 위해 내원하는 환자의 수가 줄고 의사들이 호르몬요법을 처방하는 건수가 감소하는 결과를 보인다고 할 수 있겠다.

본 연구에서는 호르몬요법의 제재나 투여방법에 따른 처방 건수의 변화에 대해서는 조사하지 않았다.

Hersh⁶등의 보고에 의하면 WHI보고 이후에도 경피적 또는 경질적 호르몬 요법의 처방건수는 줄지않고 약간 늘거나 유지가 되었다고 보고하고 있다. 이는 아마도 경구적 에스트로겐/프로제스테론 병합요법에 대한 WHI 연구와 같은 대규모 연구결과가 아직까지 없는 상태이고, 기존에 경구적 에스트로겐/프로제스테론 병합요법을 사용하던 환자들이 WHI연구이후 경피적 또는 경질적 호르몬요법으로 전환한 경우가 있었기 때문일 것이다.

본 연구에서 WHI 연구이후 호르몬요법을 중단한 이유를 살펴보면 의사의 권유에 의한 경우보다 환자 스스로 원해서 중단한 경우가 많은 부분을 차지하였다. 폐경후 호르몬요법의 사용에 대한 적절한 정보와 부작용에 대한 교육 및 인지가 중요하다고 할 수 있는데 WHI연구 보고가 있기 전에는 호르몬요법에 대한 정보를 주로 주치의에게서 얻었으나⁷ WHI보고 이후 호르몬요법에 대한 부작용 및 해로운 측면을 잡지나 텔레비전 같은 대중매체를 통해 얻는 환자들이 많아지게 되고 이러한 영향으로 환자 스스로 치료를 중단하는 경우가 많아진 것 또한 사실이다. 대중매체를 통해 환자들은 호르몬요법이 시작해서도 안되며 이미 시작하였다면 당장 중지해야 되는 것으로 알고 있는 경우도 많다. 아직까지 호르몬요법을 시작하는 시기와 기간에 대해 합의가 이루어진 결론은 없으나 개개인에게서 예상되어지는 득과 실을 조사하여 호르몬요법이나 다른 대체요법을 선택할 수 있게 보장해 주어야 하며 또한 최근 발표된 WHI 에스트로겐 only arm⁸이 발표되어 관상동맥 질환이나 유방암의 위험도를 증가시키지 않는다는 결과를 보여줌으로서 현재 진행중인 여러가지 호르몬치료에 대한 결과가 축적이 되어 충분한 data에 기초해 결론을 내릴 수 있을 때 까지 기다려야 하므로 폐경여성을 진료하는 의사의 지식과 역량이 중요한 역할을 해야 할 것이다.

결론적으로 WHI연구 보고 이후 폐경후 호르몬요법의 처방이 급격히 감소하고 외래를 방문하는 폐경 환자가 감소하는 것은 에스트로겐/프로제스테론 병합요법이 심혈관계 질환과 유방암등의 위험성을 증가시킨다는 결과에 대한 환자나 의사의 당연한 반응이며 미래의 호르몬요법의 경향은 확실하지는 않으나 호르몬요법이 갖고있는 이익과 해악이 의사나 환자에 미치는 영향에 따라 결정될 것이다. 또한 현재 진행되고 있는 대규모 연구들의 결과에 따라서 영향을 받을 것이다.

● ● ● 참고문헌 ● ● ●

- Grady D, Rubin SM, Petitti DB, Fox CS, Black D, Ettinger B et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. Ann Intern Med 1992; 117:1016-37.
- Mendelsohn ME, Karas R. The protective effect of estrogen on the cardiovascular system. N Engl J Med 1999;340:1801-11.
- Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. JAMA 1998;280:605-13.
- Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davison M, Hlatky M et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8years of hormone therapy. JAMA 2002;288 :49-57.
- Writing group for the Women's Health Initiative Investigators. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal result from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002;288:321-33.
- Hersh AL, Stefanick ML, Staford RS. National use of postmenopausal hormone therapy: annual trends and response to recent evidence. JAMA 2004;291:47-53.
- Stadberg E, Mattsson L-A, Milsom I. Womens attitudes and knowledge about the climacteric period and its treatment. A Swedish population-based study. Maturitas 1997;27:109-16.
- The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine Estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. JAMA 2004;291:1701.

= 국문초록 =

목적 : WHI연구 이후 외래를 방문하는 폐경환자의 수와 처방건수의 변화를 알아보고자 하였다.

방법 : 대한 폐경학회 정회원에게 폐경후 호르몬치료에 관한 인식과 처방 형태에 관한 질문 21문항으로 구성된 설문지를 우편으로 우송하여 1012명의 설문지를 회수하여 통계처리 하였다.

결과 : WHI 연구 이후 주당 10명 이하 또는 11-30명의 폐경 환자가 내원하는 경우는 통계적으로 유의하게 증가 하였으며 31명 이상의 많은 폐경 환자가 내원하는 경우는 통계적으로 유의하게 감소 하였다. 또한 내원하는 폐경 환자수는 병원규모에 상관없이 감소함을 보여주고 있다. WHI 연구 이후 전반적으로 외래에서 폐경 환자에게 HRT를 처방하는 건수가 감소하고 있음을 알 수 있었고 내원하는 폐경환자에게 HRT를 처방하는 경우가 병원규모에 상관없이 감소함을 보여주고 있다.

결론 : WHI연구 보고 이후 폐경후 호르몬요법의 처방이 급격히 감소하고 외래를 방문하는 폐경환자가 감소하는 것은 에스트로겐/프로제스테론 병합요법이 심혈관 질환과 유방암 등의 위험성을 증가시킨다는 결과에 대한 환자나 의사의 당연한 반응이며 향후 폐경여성의 호르몬요법에서 폐경여성을 진료하는 의사의 지식과 역량이 중요한 역할을 해야할 것이다.

● 중심단어 : WHI연구, 폐경, 호르몬요법, 처방건수

폐경연구 소위원회 : 정혜원¹, 윤병구², 이병석³, 강병문⁴, 최훈⁵, 조수현⁶, 박형무⁷, 김정구⁸

- | | |
|----------------------|---------------------|
| 1. 이화여자대학교 의과대학 산부인과 | 2. 성균관대학교 의과대학 산부인과 |
| 3. 연세대학교 의과대학 산부인과 | 4. 울산대학교 의과대학 산부인과 |
| 5. 인제대학교 의과대학 산부인과 | 6. 한양대학교 의과대학 산부인과 |
| 7. 중앙대학교 의과대학 산부인과 | 8. 서울대학교 의과대학 산부인과 |