

갱년기 증상의 완화를 위한 호르몬 요법의 역할은 2002년의 Women's Health Initiative (WHI) 의 대규모 연구 발표 후 많은 공격을 받아왔다.¹ 주로 연구가 진행될 당시 가장 많이 사용되던 호르몬 요법인 conjugated equine estrogens (CEE 0.625 mg/day)과 medroxyprogesterone acetate (MPA 2.5 mg/day)의 병합요법이 관상동맥질환과 유방암의 위험성 증가와 연관성이 있다는 것이 었다. 보다 최근의 병합요법과 estrogen 단독요법에 대한 연구 결과들은 WHI의 기존 연구결과에 대한 의문점을 제기하기도 하였지만,²⁻⁷ 역시 혈전 질환, 특히 젊은 폐경 여성에서의 venous thromboembolism (VTE) 위험성을 강조하고 있기도 하다.^{2,3} 최초의 WHI 연구결과가 보고된 이후 전세계적인 폐경 여성을 위한 경구 호르몬제의 사용은 급격히 감소했고, 최근까지도 정도의 차이는 있지만 감소추세인 것으로 보고되고 있다.⁸ 그러나, 이러한 경향은 다양한 경피 호르몬 요법 (Transdermal estradiol)의 상대적인 급격한 사용증가를 유도하였다.⁸ 최근 North American Menopause Society (NAMS) 및 European Menopause and Andropause Society (EMAS), International Menopause Society (IMS) 등에서는 이러한 Transdermal estradiol 및 micronized progesterone 사용에 대한 의견들을 발표하고 있다. 이에 지금까지 보고된 연구들을 정리하여 중심으로 기존의 전통적 호르몬 요법의 새로운 대안으로서의 Transdermal estradiol 및 micronized progesterone 사용의 의미를 살펴보고자 한다.

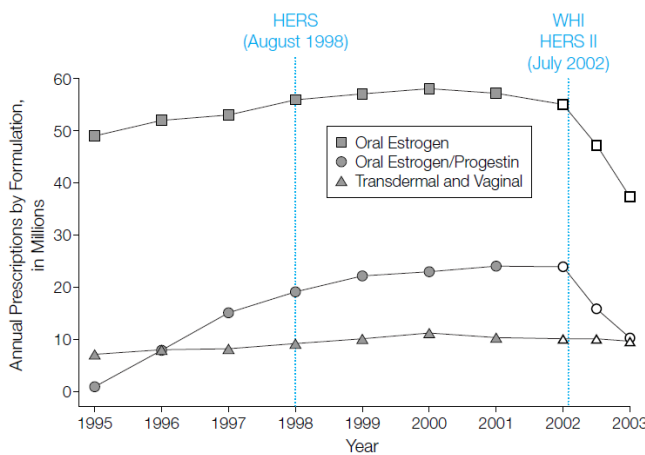


Figure1. Annual number of US prescriptions for all forms of HT (1995-2003)⁸

Route of HRT

에스트로겐 투여 경로는 metabolic 혹은 hemostatic effect에 영향을 줄 수 있다. 따라서 호르몬 요법의 투여경로는 호르몬 투여에 따른 이득 자체만큼 중요한 요소로 작용할 수 있으며, 경우에 따라서는 이득보다 더 중요한 요소로 고려해야 할 수 있다. 대부분의 경우 개인의 취향이나 선호

도에 따라 사용 방법이 결정될 수 있겠으나, 특수한 경우의 임상상황에 놓여있는 폐경여성의 경우는 매우 중요한 요소가 될 수 있다. 에스트로겐은 그 투여방법과 관계없이 LDL 콜레스테롤 농도의 감소를 통한 총 콜레스테롤의 감소를 가져올 수 있지만 분포에서 차이를 보인다. 경구요법의 경우는 더 atherogenic한 small, dense LDL particle을 증가시키지만 순환계에서의 clearance도 증가시키는 반면,⁹ 경피요법의 경우 이러한 LDL 입자 크기의 변화나 clearance의 변화를 유발하지 않는다.¹⁰ 그 외에도 triglycerides, HDL 등의 대사에도 차이가 있다고 알려져 있다.¹¹ 이는 주로 1st-pass hepatic effect의 유무에 따른 차이로 해석되고 있다.¹² 간대사를 by-pass하게되는 경피호르몬 요법의 경우 간에서의 호르몬 농도의 supra-physiologic 상태없이 안정적인 혈청 에스트라디올 수치를 유도할 수 있다. 따라서 경피적 호르몬 요법의 경우 inflammatory markers, coagulation 및 fibrinolysis 인자, steroid binding proteins, C-reactive protein, fibrinolytic markers 등의 변화를 최소화하는 유리함을 기대할 수 있다.¹³ 그러나 이렇듯 호르몬의 bioavailability 및 metabolism의 일부 차이들이 임상적 효능, 잠재적인 부작용 및 위험도의 차이를 증명하는 진정한 전향적 연구는 전무한 실정이다.

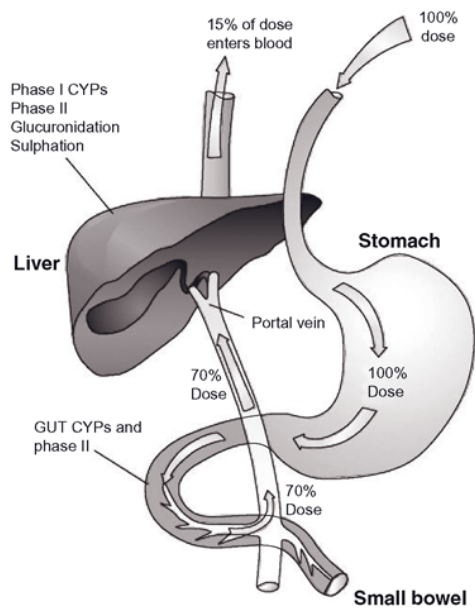


Figure2. the 1st-pass hepatic effect

Evidences of low VTE risk

혈전 색전증 (Venous thromboembolism, VTE)은 폐경 전에는 드문 질환이나 50세 전후에 발병률은 약 0.1%에 이를 정도로 연령이 증가함에 따라 급격히 증가하는 경향을 보인다. VTE는 주로 심부 정맥 혈전 (deep vein thrombosis)의 형태로 발생하지만 약 30% 정도에서는 폐색전증 (pulmonary embolism)으로 발생하여 매우 위험할 수 있다.¹⁴ VTE의 위험인자는 유전적 및 환경적인 요소들을 포함하고 있지만 경구피임제와 함께 경구 호르몬 요법또한 그 위험성을 높이는 인자로 알려져 있다.^{15,16} WHI 보고에 의하면 50-60대 여성의 호르몬 요법에 의한 추가적인 중증 VTE

발생 위험도는 매우 증가하며, 약 60%의 폐색전증이 호르몬요법의 영향으로 예측할 수 있다고 한다.¹⁷ 이에 비하면 50대 여성에서의 유방암 발병률에 미치는 호르몬 치료의 영향은 그 중요성이 상대적으로 낮다고 볼 수 있으며, 호르몬 치료의 이익과 위험성을 논할 때 가장 중요한 요소라고 할 수 있겠다.

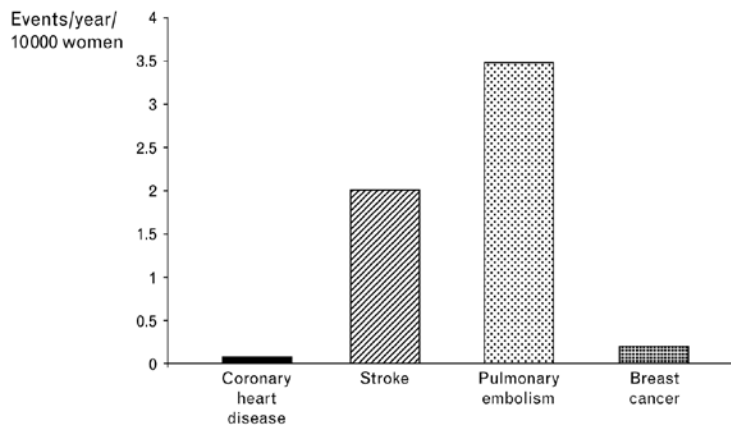


Figure3. the excess incidence of potentially fatal events attributable to oral estrogen therapy use among women aged 50-60 years¹⁸

최근에 발표되고 있는 Transdermal estradiol and micronized progesterone 사용에 대한 연구결과들은 기존의 경구사용 호르몬 요법에 대한 대안으로서의 가능성을 뒷받침하고 있다.¹⁹⁻²³ Canonico 등은 45-70세의 폐경여성을 상대로한 270명의 idiopathic VTE 환자와 610명의 대조군을 포함한 case-control study에서 경구호르몬 복용시 VTE odds ratio가 4.2 (95% CI, 1.5-11.6)인 반면 경피호르몬 사용자의 경우 0.9 (95% CI, 0.4 to 2.1)로 낮아짐을 보고하였다.²¹ 최근에 발표된 메타분석들도 폐경여성에서 사용된 transdermal estrogen이 VTE event에대한 추가적인 위험성을 증가시키지 않는다고 보고하였다. Olie' 등은 그들의 메타분석에서 경구 estrogens의 사용에 대한 VTE의 pooled risk ratios가 1.9 (95% CI: 1.3-2.3)인 반면 경피적 사용시 1.0 (95% CI 0.9-1.1)으로 보고하였다.¹⁸ Canonico 등도 메타분석을 통해 호르몬치료를 하지 않은 여성에 비해 경구호르몬 복용자는 VTE 발생의 odds ratio가 2.5 (95% CI: 1.9-3.4), 경피호르몬 요법에서는 1.2 (95% CI: 0.9-1.7)로 경피사용의 유리함을 보고하였다.²⁴

Conclusions

최근 유리한 연구결과들의 발표와 더불어²⁵⁻²⁸ Transdermal estradiol 및 micronized progesterone 사용이 폐경 여성의 호르몬 치료로서의 새로운 대안으로 관심이 증가하고 있다. 각 학술단체에서도 아직은 유보적이거나 대체로 긍정적인 입장을 보이고 있다. 더불어 새로운 drug 전달체계에 대한 연구는 이러한 대안으로서의 가능성을 더욱 높이고 있다. Nanoparticle을 이용한 경피 호르몬 요법 연구는 그 대표적인 예라고 할 수 있다.²⁹ Lotion 타입의 Micellar nanoparticle estradiol

emulsion (MNPEE)를 이용한 대안적인 경피 호르몬 제제에 대한 최근 연구는 폐경증상의 완화에 유의한 효과가 있는 것으로 보고하고 있기도 하다.³⁰ 그러나, 이러한 가능성의 임상적인 입증은 향후 더 많은 대규모 연구를 통해 이루어 질 것으로 기대된다.

References

1. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288(3):321-333
2. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, et al. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA* 2004;292(13):1573-1580
3. Curb JD, Prentice RL, Bray PF, et al. Venous thrombosis and conjugated equine estrogen in women without a uterus. *Arch Intern Med* 2006;166(7):772-780
4. Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M, et al. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative: a randomized trial. *JAMA* 2003;289(20):2673-2684
5. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003;289(24):3243-3253
6. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003;349(6):523-534
7. Hsia J, Langer RD, Manson JE, et al. Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 2006;166(3):357-365
8. Hersh AL, Stefanick ML, Stafford RS. National use of postmenopausal hormone therapy: annual trends and response to recent evidence. *JAMA* 2004;291(1):47-53
9. Godsland IF. Effects of postmenopausal hormone replacement therapy on lipid, lipoprotein, and apolipoprotein (a) concentrations: analysis of studies published from 1974-2000. *Fertil Steril* 2001;75(5):898-915
10. Stevenson JC, Oladipo A, Manassiev N, et al. Randomized trial of effect of transdermal continuous combined hormone replacement therapy on cardiovascular risk markers. *Br J Haematol* 2004;124(6):802-808
11. Stevenson JC. Type and route of estrogen administration. *Climacteric* 2009;12 Suppl 1:86-90
12. L'Hermite M, Simoncini T, Fuller S, Genazzani AR. Could transdermal estradiol + progesterone be a safer postmenopausal HRT? A review. *Maturitas* 2008;60(3-4):185-201
13. Goodman MP. Are all estrogens created equal? A review of oral vs. transdermal therapy. *J Womens Health (Larchmt)* 2012;21(2):161-169
14. Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western

- France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *Thromb Haemost* 2000;83(5):657-660
15. Straczek C, Oger E, Yon de Jonage-Canonico MB, et al. Prothrombotic mutations, hormone therapy, and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration. *Circulation* 2005;112(22):3495-3500
 16. Canonico M, Oger E, Conard J, et al. Obesity and risk of venous thromboembolism among postmenopausal women: differential impact of hormone therapy by route of estrogen administration. The ESTHER Study. *J Thromb Haemost* 2006;4(6):1259-1265
 17. Pitteri SJ, Hanash SM, Aragaki A, et al. Postmenopausal estrogen and progestin effects on the serum proteome. *Genome Med* 2009;1(12):121
 18. Olie V, Canonico M, Scarabin PY. Risk of venous thrombosis with oral versus transdermal estrogen therapy among postmenopausal women. *Curr Opin Hematol* 2010;17(5):457-463
 19. Perez Gutthann S, Garcia Rodriguez LA, Castellsague J, Duque Oliart A. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: population based case-control study. *BMJ* 1997;314(7083):796-800
 20. Douketis JD, Julian JA, Kearon C, et al. Does the type of hormone replacement therapy influence the risk of deep vein thrombosis? A prospective case-control study. *J Thromb Haemost* 2005;3(5):943-948
 21. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation* 2007;115(7):840-845
 22. Canonico M, Fournier A, Carcaillon L, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of idiopathic venous thromboembolism: results from the E3N cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30(2):340-345
 23. Renoux C, Dell'Aniello S, Suissa S. Hormone replacement therapy and the risk of venous thromboembolism: a population-based study. *J Thromb Haemost* 2010;8(5):979-986
 24. Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GD, Scarabin PY. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008;336(7655):1227-1231
 25. Santen RJ, Allred DC, Ardoin SP, et al. Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(7 Suppl 1):s1-s66
 26. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2010;17(2):242-255
 27. Sturdee DW, Pines A, Archer DF, et al. Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric* 2011;14(3):302-320
 28. Tremollieres F, Brincat M, Erel CT, et al. EMAS position statement: Managing menopausal women with a personal or family history of VTE. *Maturitas* 2011;69(2):195-198
 29. Valenzuela P, Simon JA. Nanoparticle delivery for transdermal HRT. *Nanomedicine* 2012;8

Suppl 1:S83-89

30. Simon JA. Estradiol in micellar nanoparticles: the efficacy and safety of a novel transdermal drug-delivery technology in the management of moderate to severe vasomotor symptoms. *Menopause* 2006;13(2):222-231