

여성의 갱년기 치료요법

고신대학교 의학부 산부인과학교실
김 홍 열

Menopausal Management of a Woman

Heung-Yeol Kim

*Department of Obstetrics and Gynecology,
Kosin Medical College, Pusan 602-702, Korea*

= Abstract =

Menopause is an event common to all women. For some women, it is not difficult, but for many it arrives with complication, both physiological and psychological.

Although there is perhaps no gynecologic disorder in which the indication for hormone therapy is more rational than in the treatment of typical climacteric symptoms, especially the vasomotor group, it must be remembered that many symptoms frequently observed in menopausal women are not directly due to the endocrine readjustments of this period but are more logically explained as due to environmental and psychogenic factors.

Estrogen therapy is indicated for the control of acute symptoms of the hot flush and insomnia. If treated soon after onset with adequate dosage, the symptoms can usually be controlled rapidly. As the menopausal woman is not totally estrogen deficient, but only relatively deficient in respect to reproductive capacity, some women will not need constant low-dose estrogen replacement therapy as indicated in the premature menopausal patient.

Prophylactic estrogen therapy for the prevention of arteriosclerotic cardiovascular disease may be needed. For the patient at risk for osteoporosis, low-dose prophylactic estrogen therapy may be needed. The action of estrogen on bone is to prevent calcium resorption, and there is little evidence that it will stimulate new bone formation.

The two cardinal principles of hormone therapy are most important in such long-term treatment, as little "as necessary to control symptoms over as short as possible a duration"

Consequently, today a healthy fifty-year-old women can reasonably expect

to live for another thirty to forty years.

Key words : Menopause, Treatment, Prevention.

서 론

나이의 함께 늙어가는 것은 인간의 어쩔수 없는 숙명이다. 그러나 최근 여성 인구의 평균수명 증가와 생활의 질이 향상됨에 따라 인생의 1/3동안을 폐경이후에 살게 되어 이 시기에 나타나는 노인성 질환인 갱년기 증상에 대한 문제가 중요관심사로 대두되기 시작했다. 1990년 현재 우리나라 여성 인구는 약 2천 1백만명이며, 이중 45~59세까지의 갱년기 인구는 약 280만명, 50세 이후의 폐경기 여성은 약 50만명으로 추정된다¹⁾. 흔히 갱년기는 난소의 노화로 시작되는데 빠르면 35세에서 노화현상이 시작되어 평균 50세에 폐경이 일어나고 폐경후 6~8년에 이르기까지 갱년기는 계속된다고 볼 수 있다. 또한 여성의 노화는 남성의 노화에 비해 뚜렷하고 빠르게 진행되는데 이차이는 여성의 성선기능이 임신, 출산이라는 매우 복잡한 작용을 지닌 탓으로 여겨진다²⁾.

폐경 전후시기에 나타나는 안면홍조, 불안, 우울증등의 급성증상과 성교통, 골다공증등의 만성질환이 일생동안 수반되며 아울러 여성으로서의 역할(여자로서, 부인으로서, 부모로서) 상실에서 오는 심리적 증상들이 나타나기 시작한다.

이러한 폐경기 증상을 극복하기 위해서는 젊었을 때 식이요법과 운동성을 충실히 이행하며 폐경이후 여성 호르몬제인 에스트로젠 요법등으로 예방하면 여유있고 건강한 중·노년의 생활을 영위할 수 있을 것이다^{3, 4)}. 그러기 위해서는 갱년기를 바르게 이해하고 훌륭하게 극복하는 방법에 대한 논의가 우선되어야 한다.

갱년기

1. 갱년기의 정의

세계보건기구(WHO)에서 내린 갱년기의

정의는 난소의 기능이 약화되기 시작하여 완전히 없어지는 시기 즉 생식능력이 왕성했던 출산기에서 생식능력이 완전히 상실되어 난소에서 분비되는 여성 호르몬이 아주 미미해지는 시기-성년기가 끝나고 노년기가 시작되는 과도기-의 의미를 갖는다.

또한 폐경기 전후기간에 걸쳐 증상이 발생하는 시기, 폐경전에 시작하여 통상 폐경후 10년까지의 기간을 갱년기라고 한다.

2. 폐경기의 정의

제1회 국제 폐경학회에서 합의한 정의는 여성에 있어서 마지막 월경을 뜻하며 초경의 반대어라고 할 수 있다. 의미는 단지 월경의 종료를 뜻할 뿐으로 갱년기 증상의 하나일 뿐이다. 난소기능을 완전히 잃어버리기 수 개월 또는 수년전에 이미 폐경이 되는 것이 보통이다. 이 시기는 여자의 일생중에서 불규칙한 출혈등 생리적 현상뿐만 아니라 가정적, 사회적으로도 변화가 가장 많은 전환기이다.

3. 월경주기

뇌하수체에서 분비된 성선자극 호르몬이 생식기관에 신호를 보내며 생식기관에서는 여러가지 작용이 일어나게 된다. 뇌하수체 호르몬 중에 월경주기를 조절하고 임신을 가능케 하는 호르몬인 난포자극호르몬(FSH)과 황체형성호르몬(LH)이 난소(난자를 저장하는 곳)에 신호를 보내면 난소는 에스트로젠과 프로게스테론을 분비한다. 월경주기의 전반부에는 난소에서 분비된 에스트로젠이 자궁내막을 자극해 난자가 착상할 수 있도록 자궁내막이 두꺼워지게 되며, 혈액공급량이 증가하게 된다. 월경주기 후반부에서는 프로게스테론이 분비되어 자궁내막의 착상을 좀 더 좋은 상태로 만든다. 그러나 난자가 정자를 만나 수정이 되지 않

으면 프로게스테론 분비는 감소하고 이에 따라 자궁내막이 떨어져 나오면서 월경이 시작된다.

4. 갱년기와 호르몬

폐경에 이르면 양쪽 난소와 난자수가 감소하고 난소 기능이 저하되어 에스트로젠 분비도 크게 감소하게 되므로 안면홍조 등 여러가지 신체적 증상이 나타난다. 한편 뇌하수체는 감소된 에스트로젠을 보충하기 위해 난포자극호르몬의 분비를 증가시킨다. 이렇게 해서 난포자극호르몬이 과잉 분비되면 난자의 발육이 빨라지게 되므로 월경주기가 짧아지고 때로는 배란이 되지 않는다. 배란이 되지 않으면 프로게스테론 분비가 멈추게 된다. 프로게스테론이 없는 상황에서 에스트로젠은 소량이지만 계속 분비되어 자궁내막의 증식을 촉진하지만 이를 지속시키지 못해 조금씩 부서져 나오면서 불규칙한 출혈을 보이게 된다. 결국에는 난소 기능이 정지되고 에스트로젠도 분비되지 않으면 폐경이 된다. 양쪽 난소를 절제한 경우에는 심한 에스트로젠 결핍증상이 나타나는 수가 많다²⁾.

난소 기능이 정상일 때 주로 분비되는 에스트로젠은 에스트라디올(Estradiol)인데 폐경전 혈액내 평균치는 120pg/ml에서 폐경후 30pg/ml로 에스트라디올의 분비가 현저히 감소한다. 난포자극호르몬의 혈중농도가 40mIU/ml 이상이면 난소기능소실을 의미하는데 폐경후 농도는 보통 100mIU/ml 전후이다.

폐경후 나타나는 변화

1. 폐경 직후부터 나타나는 증상

(1) 혈관운동장애

갱년기에 나타나는 가장 특징적인 증상-에스트로젠이 감소될 때 가장 흔히 나타나는 초기증상-이 열성 홍조이다. 이는 전신성 혈관 이완 작용 때문에 발생한다. 약 85%의 여성이 폐경후 1년 이내에 열성 홍

조를 호소하기 시작하는데 1년이상 홍조현상을 경험하는 여성이 대부분이며 그중 25~85%의 여성에서 5년이상 지속된다고 보고되고 있으며, 심하면 하루에 40회나 이런 증세를 겪는다. 홍조현상은 주로 얼굴, 목부분, 가슴부분에서 호소되는데 열성 홍조가 나타날 때 흔히 발한과 가슴 두근거리는 증상이 동반된다. 홍조현상은 혈관확장현상과 관계가 있는데 그후 혈관수축현상이 잇따라 나타나 한기를 느끼기도 한다. 심한 야간홍조로 인하여 수면 방해도 오며 두통, 현기증 등 여러가지 증상이 함께 호소되기도 한다. 수면 방해가 심해지면 정상 사회 활동에 지장을 주어 생활력을 감소시키고 더 나아가서 불안정한 대인관계를 초래하기도 하며 정서장애, 우울증의 원인이 되기도 한다. 그외 흥분, 식은땀, 빈맥, 냉증, 피부의 가려움증 등이 일어난다.

(2) 비뇨생식계 위축

에스트로젠 결핍 이후 시간이 경과함에 따라 피부와 상피세포에도 영향을 미칠뿐 아니라 비뇨생식계 조직의 위축이 심해지는데 흔히 호소되는 첫 증상이 성교통이다. 에스트로젠 결핍으로 질과 요로계 상피세포가 얇아지고 건조해지며 탄력성을 잃는다. 요도상피세포가 얇아지면 방광조절력이 떨어지므로 긴장성 요실금(기침이나 재채기를 할 때 자신도 모르게 실금을 하게 되는 것)의 원인이 될 수 있다. 또한 질이 바삭바삭하게 마르는 질건조증으로 인해 심하면 성관계시 통증이 생기고 손상을 받거나 감염되기 쉽다. 또한 노화에 따른 골반 근육의 이완과 탄력성 감소로 방광탈, 자궁탈, 직장탈 등도 나타날 수 있다.

(3) 소화기 증상

식욕이 증가하거나 감소되며, 여러가지 형태의 소화장애 특히 복부팽만, 변비등을 많이 호소하게 된다.

(4) 급성 정신, 정서적 문제

정신적인 변화는 육체적인 변화와 달리

개인차가 심하고 여성의 결혼상태나 자녀의 유무 또는 본인의 행복도 등과 관계있음은 더 말할 나위도 없다.

갱년기에 들어서면 피로, 현기증, 두통, 불면증, 가슴두근거림, 호흡곤란, 불안, 공포 등 여러가지 증상들 때문에 시달리게 되고 수시로 감정이 변하고 대수롭지 않은 자극에도 과민 반응을 보이고 집중력과 기억력이 감퇴되고 매사에 의욕상실로 성취도가 떨어지며 성욕이 감퇴되는 등 다양한 정신 정서적 문제들이 폐경기 여성을 괴롭힐 수 있다. 이런 변화는 폐경 직후 더욱 심해질 수 있는데 에스트로젠 분비감소로 인한 신체적 변화와 관계있지만 갱년기에 대처하는 심리적 동요에 의하여 크게 좌우된다.

2. 폐경 후기에 나타나는 증상 증후

(1) 골 다공증(osteoporosis)

골 다공증은 폐경후 여성 인구 20%에 나타나는 질병이다. 골 다공증이란 용어자체가 의미하는 것 처럼 뼈에 구멍이 많이 생긴 것 즉 뼈에서 칼슘만이 빠져나간 상태가 아닌 뼈의 소실이 일어나면서 뼈의 양이 감소되어 쉽게 골절되기가 쉽다. 여성은 일생중 30세를 전후하여 골 밀도가 최고치에 달하며 그 이후에는 골 형성보다 골 손실이 커 서서히 골 밀도가 감소하나 폐경전까지는 그리 심하지 않다. 그러나 에스트로젠 생산이 급격히 감소하는 폐경기부터 약 5~7년에 걸쳐 골 손실의 약 50%는 이 시기에 온다. 골 밀도의 급격한 감소로 골격이 약화되며 결국 골절이 일어난다. 골절 환자중 대부분 골절 환자의 20~30%는 6개월 이내에 사망하게 되며 60대 노인여성의 20~30%, 70대 노인여성의 50%에서 척추골절이 동반된다. 처음 3~5년간은 급속히 골 밀도가 감소하는 시기로서 매년 5~15%의 골 밀도 소실이 일어난다. 에스트로젠이 골대사에 미치는 영향은 다음과 같다. 폐경후 칼슘과 하이드록시프로라인(Hydroxyproline)배설이 증가하는데 이는 골손실이 증가한다는 증거이다.

골손실은 골 재흡수의 증가를 뜻하는데 에스트로젠에 의한 흡수억제작용이 폐경후 약화되어 오는 결과가 골다공증이다.

에스트로젠의 재흡수 억제작용은 칼시토닌(calcitonin)을 자극하는 간접적인 기전에 의한 것으로 알려져 있다^{21, 25}). 칼시토닌은 골 재흡수 억제 작용이 있는데 연령이 증가함에 따라 억제 활동이 감소된다. 또한 에스트로젠은 1.25-디하이드록시 비타민 D(dehydroxyvitamin D)의 활동성을 항진시켜 칼슘흡수를 촉진시킨다. 즉 에스트로젠의 골흡수억제작용은 칼시토닌과 비타민 D 작용을 활성화 시키는데 있는 것으로 알려져 있다.

(2) 심장병

여성의 폐경후 심장병 발병률은 폐경전보다 약 2.4배 높은 것으로 알려져 있다. 폐경이 되면 저밀도 콜레스테롤(LDL)이 증가되고 고밀도 콜레스테롤(HDL)이 감소하는 현상이 나타나는데 저밀도 콜레스테롤이 높으면 심장병이 걸릴 위험도 커진다. 특히 난소를 수술로써 절제해 버린 여성은 여성 호르몬 분비가 줄어들어 협심증이나 심근 경색 같은 병에 잘 걸린다. 폐경후 질병으로 발생빈도가 가장 높은 것은 골 다공증이지만 사실상 사망으로까지 치달는 빈도가 가장 높은 것은 심장병이다.

(3) 고혈압

외국의 경우에는 80%의 갱년기 여성이 고혈압이며 이웃 일본에서도 45%란 보고가 있다. 갱년기가 되면 자율신경의 균형이 무너짐과 동시에 지방의 대사가 나빠져서 콜레스테롤이 많아지고 혈관을 굳게하여 혈압이 높아지는 경과를 거친다. 고혈압의 합병증의 하나인 동맥경화도 갱년기 이후에 일어나기 쉽다.

(4) 갱년기 관절염

이것은 난소 호르몬의 결핍 때문에 일어난다고도 하는데 난소기능과 직접 관련이 있는지 그것은 아직 미지수이다.

(5) 자궁암

갱년기의 연령은 성인병 연령이라는 말도 있으며 암의 발생이 증가하는 연령이기도 하다. 자궁암이 발생하기 쉬운 연령은 호르몬과의 관련이 비교적 뚜렷한 40~60세에 그 발생빈도가 매우 높다.

(6) 난소암과 유방암

난소암과 유방암은 구미의 여성에 비해 동양 여성에게는 매우 드문 병으로 되어 있으나 생활양식의 구미화에 따라 40~50세 갱년기 여성에게서 가장 많이 발생한다.

(7) 성욕감퇴와 성교통

갱년기 이후 여성에게 있어서는 성욕 감퇴와 성교통을 호소하는 사람이 많다. 갱년기 특히 폐경이후는 여성호르몬(에스트로젠)의 저하에 따라 성교시 통증이 따르는 경우가 있다. 질염이 일어나기 쉬운 것도 성교통의 원인이 된다. 또 성적인 흥분시 리브리케이션(점착성 액체가 질 주위에 퍼져 성교를 쉽게 하는 작용)이 일어나는데 폐경이후는 이 작용이 더더 무리한 성교가 성교통을 유발케 하는 것이다. 그러나 성교통을 일으키는 원인이 없어져도 통증이 동반되어 급기야는 남편과의 성적인 접촉을 거절하는 경우도 생긴다. 성의 커뮤니케이션 목적은 생식에만 있는 것이 아니고 남편과의 사이에 친밀한 관계를 유지하고 원만한 결혼생활을 보내기 위한 매우 중요한 일인 것이다.

갱년기 장애의 치료

1. 호르몬 보충요법의 목적

안면홍조, 비뇨생식기 위축을 치료할 뿐만 아니라 골다공증 심혈관질환을 예방 또는 치료할 수 있기 때문에 시행하여야 한다³⁵⁾. 골다공증의 치료제로서 현재 FDA에서 인정하고 있는 제제는 에스트로젠과 칼시토닌이다. 에스트로젠 뿐만 아니라 프로게스테도 골다공증에 치료 효과가 있다. 에스트로젠은 골다공증을 예방할 뿐만 아니라 골다공증에

이환된 환자에게 치료 효과도 인정되고 있다. 호르몬 요법은 골다공증 뿐만 아니라 심혈관질환의 예방 효과가 있기 때문에 폐경기 여성의 골다공증의 예방 및 치료로는 호르몬 요법이 가장 바람직하며 만약 에스트로젠에 금기증이 있으면 프로게스틴 단독 요법 또는 칼시토닌을 투여한다. 우리나라에서도 혈관질환이 가장 흔한 사망 원인으로 보고되었으며 그중 뇌졸중은 약 20~30%라고 하였다. 그러나 뇌졸중과의 관련성은 아직 확실하지 않다^{24 30)}. 그러나 호르몬 요법은 손실 보다는 이득이 많아 결과적으로 사망률을 감소시킨다¹⁵⁾.

2. 호르몬 보충요법의 대상

모든 여성이 골다공증에 이환되지 않기 때문에 골다공증의 위험이 높은 여성에만 투여하자는 의견이 있고 골다공증 뿐만 아니라 심혈관질환을 예방하기 때문에 모든 폐경기 여성이 호르몬 요법의 대상이 된다고 주장하고 있다. NIH(National Institute for Health)에서 제시하는 지침은 에스트로젠에 대한 금기증이 없으면서 50세 전에 양쪽 난소를 절제한 여성과 자연적인 폐경을 경험한 여성으로서 에스트로젠에 대한 금기증이 없고 이 치료의 이득과 위험성을 인식하고 규칙적인 추적 검사가 가능한 여성이 호르몬 요법의 대상이라고 하였다. 1990년 Consensus Development Conference⁷⁾에서 제시한 지침은 환자가 에스트로젠 투여의 이득과 손실을 잘 판단하여 결정하도록 하는 것으로 구체적인 내용은 다음과 같다. 1) 환자의 주된 문제점이 안면홍조라면 일단 에스트로젠을 투여하고 다음번 방문시에 장기간 투여에 대한 이득과 손실에 대한 설명을 하고 결정한다. 2) 만약 환자의 주된 관심이 심장질환의 예방과 질적으로 좋은 노년기를 보내고자 함이면 장기간 투여를 시행한다. 3) 만약 환자가 주로 골다공증에만 관심이 있다면 골밀도를 측정 후 투여 여부를 결정한다. 4) 환자가 에스트로젠 투여 후 발

생할 수 있는 유방암이나 다른 문제점에 대하여 걱정을 많이 하면 투여하지 않는다.

5) 충분한 설명에도 불구하고 환자가 투여 여부를 결정하지 못한다면 일단 수개월간 투여한 후 환자와 다시 상의한다.

3. 호르몬 보충요법의 시기

폐경이 되면(자연적 또는 인위적) 바로 호르몬 요법을 시행하여야 한다. 폐경이 되기 전인 여성이라도 안면 홍조의 증상이 있거나 불규칙한 출혈이 있으면 호르몬 보충 요법을 시작한다. 그러나 폐경 된지 오래된 여성(65세)인 여성에게 호르몬 보충 요법을 실시하면 골밀도 소실을 예방할 수 있고 콜레스테롤이 이미 증가된 여성에서도 효과가 있기 때문에 늦게라고 투여하는 것이 바람직하다.

4. 갱년기 장애치료

1) 에스트로겐의 작용기전

가. 골다공증

에스트로젠은 칼시토닌의 분비를 증가시키고 증가된 칼시토닌이 파골세포에 작용하여 골흡수를 억제한다. 그외에도 에스트로젠은 파골세포를 억제하는 insuline-like growth factor-1, transforming growth factor- β 의 분비를 촉진한다¹⁴⁾. 또한 최근 에스트로젠이 골흡수를 억제할 뿐만 아니라 해면골, 치밀골의 형성도 촉진한다고 보고되었다. 프로게스테론도 골형성²⁷⁾ 특히 치밀골의 형성¹²⁾을 촉진한다.

나. 심혈관 질환

에스트로젠은 간의 저밀도 콜레스테롤 수용체를 증가시켜 혈청내 저밀도 콜레스테롤을 감소시키고 초저밀도 콜레스테롤 생성을 촉진시키기 때문에 결과적으로 저밀도 콜레스테롤을 감소시키고 고밀도 콜레스테롤을 증가시킨다³⁰⁾. 그러나 에스트로젠이 지질 대사에 미치는 영향은 심혈관질환에 의한 사망을 감소를 절반밖에 설명하지 못하며 기타 혈관에 직접 작용하여 동맥을

확장시키고 혈류를 증가시킨다고 보고되었다.^{13) 25)}

2) 프로게스테인의 역할

이미 언급한 바와 같이 폐경후 발생하는 여러가지 증상, 증후, 질환 등을 예방 또는 치료함에 있어 에스트로겐의 효과는 오래전에 확인되었지만 자궁내막암 등 여러가지 위험한 부작용 때문에 에스트로젠 단독 사용의 안정성에 논란이 많았으나 프로게스테인 추가 투여로 이처럼 어려운 문제들이 해결되어 최근에는 대치요법하면 에스트로젠-프로게스테인 투여법을 의미하게 되었다^{23) 28)}.

3) 치료제의 종류

가. 호르몬 제제

아직도 많은 의사들이 에스트로젠 투여를 여러가지 부작용을 염려하여 주저하고 있지만 이로 인한 부작용이 있다 하더라도 그 가능성이 희박한데 비하여 이를 기피한 경우에 오는 장애는 거의 100%에 가깝고 보면 이해득실면에서 에스트로젠 투여가 정당화되는 것이다. 에스트로젠 중에는 합성 에스트로젠, 결합에퀴인 에스트로젠(conjugated equine estrogen), 자연 에스트로젠(natural estrogen)등 여러 종류가 임상에서 사용되는데 보고자에 따라서 에스트라디올은 가장 활동적인 생물학적 호르몬이나 자연 결합 에스트로젠보다 소화기에서의 빠른 대사 때문에 자연 결합 에스트로젠을 주장하고 반면에 천연호르몬이며, 임신한 말의 오줌으로부터 추출한 자연 에스트로젠 호르몬은 에스트론 설페이드(Estrone sulphate)가 65%이며 나머지 35%는 여러종류의 에퀴인 에스트로젠(equine estrogen)의 혼합물에 불과하여 에스트라디올의 사용을 주장하는 이도 있다.

현재 가장 많이 사용되고 있는 경구용 제제의 종류 용량은 다음 표와 같다.

	속명	상품명	용량(mg)
	에스트로젠		
미국	conjugated equine estrogen	premarin	0.625, 1.25
유럽	micronized estradiol	estrace	1.2
	estradiol valerate	progynova	1.2
	프로게스틴		
미국	medroxyprogesterone acetate	provera	2.5, 5, 10
유럽	Norethindrone	norlutin	0.35, 5
	norgestrel	ovrette	0.75

(ㄱ) 호르몬 정제

호르몬 대체 요법시 가장 일반적으로 사용하고 있는 것으로 담당의사의 지시에 따라 거의 매일 복용하게 된다. 한가지 단점은 대부분 간에서 흡수되는 까닭에 좀더 많은 용량을 복용해야만 원하는 효과를 기대할 수 있다.

(ㄴ) 피부 접촉형 패취

하복부 또는 둔부에 접촉 시킴으로써 간을 경유하지 않고 에스트로젠이 곧바로 혈류에 침투되도록 한 것이다. 따라서 패취제는 정제 호르몬 보다 낮은 용량을 투여할 수 있으며, 매주 2회씩 피부에 접촉시킨다. 그러나 피부 접촉형인 관계로 피부 발적이 나타날 수도 있다.

(ㄷ) 질 크림제

매주 2회 이상 질내에 도포하는 질 크림제로 질 또는 비뇨기 증상의 치료에 효과적인 방법 중의 한가지이다. 질 크림제는 비록 최소의 용량을 도포하지만 일부는 혈류내로 흡수되기 때문에 에스트로젠의 좋은 효과도 볼 수 있는 반면에 다른 위험에 노출되기도 한다.

나. 자율신경 조정제

갱년기 증상이 자율신경 밸런스 파기에 의한 것이므로 교감 신경과 부교감 신경의 양쪽으로 작용하여 그 과잉반응을 조정하는 자율신경 조정제를 사용하기도 한다.

다. 항 정신안정제

갱년기의 주된 증상이 우울증, 정신분열

증세의 치료를 위해 항 정신안정제가 치료제로 사용되기도 한다.

라. 비타민제

비타민 C는 혈액의 응고를 촉진하는 혈관벽을 튼튼히 하여 몸의 조직과 뼈의 생성에도 관여하며, 에스트로젠과 프로게스테론의 생합성에도 관여한다. 비타민 E의 중요한 작용은 혈액순환의 개선이다.

갱년기 증상에는 이들 비타민 C와 E를 비롯한 비타민류가 잘 듣는다는 경험적 처방의 경우가 있다. 또한 비타민 D는 칼슘흡수를 촉진시킨다⁵⁾.

마. 칼시토닌

칼시토닌은 갑상선의 C세포에서 생성되는 32개 아미노산으로 구성된 펩티드로서 사람에서의 생리작용은 확실하지 않으나 약리작용으로는 파골세포내 직접 작용하여 골흡수를 감소시킨다. 또 다른 효과는 동통의 해소이다. 칼시토닌 제재로는 연어, 돼지, 뱀장어, 사람 칼시토닌이 있으며 이중 연어 칼시토닌이 널리 이용되고 있다.

바. 비포스포네이트(Biphosphonate) 제제

체내에서 오래 작용하며 골흡수를 억제하는 작용을 이용하며 골다공증의 치료에 쓰인다. 여러 제제가 있으나 Disodium etidronate만이 FDA 공인된 약물이다. 이 약물은 장기간 지속적으로 사용할 경우 골연화증이 초래되기 쉬우므로 간헐적인 투여가 바람직하다.

사. 칼슘(Calcium)

골다공증에 사용되며 골흡수를 감소시킨다^{6, 10)}.

아. 불소제재

조골세포의 활성을 촉진시켜 골형성을 증가시킨다.

4) 투여용량과 투여기간

프레마린은 하루 0.625mg을 투여하고 프로게스테론은 지속적, 주기적에 따라 다르다. 골밀도를 예방하는 프레마린 최소 용량은 0.625mg이며 콜레스테롤에 미치는 영향은 0.625mg과 1.25mg간에 차이가 없다. 투여 기간은 최소한 10년을 권장하고 있다.

5) 투여방법

가. 종류

(1) 생리주기 재현방법

이 방법은 에스트로젠과 프로게스테론을 복용하는 방법으로서 프로게스테론 복용을 중단하면 정상 생리와 마찬가지로 자궁내막이 탈락하여 자궁내막암 발생 위험을 감소시켜 준다.

(2) 프로게스테론 병용투여 방법

이 방법은 자궁내막암 위험을 감소시키기 위해 프로게스테론을 함께 투여하는 방법으로서 두가지 호르몬을 동시에 5일 내지 9일간 휴약하는 기간이 있다. 그럼으로써 자궁의 자극을 경감시키며 따라서 자궁내막암을 예방할 수 있다.

(3) 최신 투여방법

이 방법 역시 자궁내막 세포의 증식을 억제함으로써 자궁내막암을 예방할 수 있는 방법으로 적은 용량의 프로게스테론을 에스트로젠과 함께 지속적으로 복용하는 방법이다. 다른 방법을 사용할 때 나타나는 생리중후군은 거의 발생하지 않는다.

(4) 무자궁 여성용 권장투여법

이 방법은 에스트로젠만 단독 투여하는 방법으로 주로 난소 및 자궁적출 여성에게 권장된다. 만일 자궁을 적출하지 않은 여성

에게 사용할 경우 해마다 자궁내막암 검사 방법인 자궁생검이 필요하다. 그 이유는 자궁내막 세포가 이상 증식을 할 수도 있기 때문이다.

(1)

에스트로젠(0.625-1.25g/일)투여(30일간)	
프로게스테론(10g/일)투여(12-14일간)	
신경과민	출혈
발현가능 증상	피곤, 두통
유방통	월경통
하복부팽만감	

(2)

에스트로젠 투여(21-25일간)	휴약기간
프로게스테론 투여(7-12일간)	(5-9일)
신경과민	출혈
발현가능 증상	피곤
유방통	월경통
하복부팽만감	에스트로젠
두통	결핍증상

(3)

에스트로젠(0.625mg/일)투여(30일간)
프로게스테론(2.5 또는 5g) 투여
발현가능증상 거의 없다

(4)

에스트로젠 투여(25 또는 30일간)
발현가능증상 질분비물 증가

나. 경구와 경피적 투여의 효과의 차이
에스트로젠의 경피적 투여는 장간내 순환(enterohepatic circulation)을 경유한다는 특징이 있다. 그러나 아직 사용 경험이 많지 않기 때문에 경구적 투여와 어떤 차이점이 있는지 확실하지 않다. 지금까지 보고된 바에 의하면 에스트라딘 저밀도 콜레스테롤(est-raderm TTS 50')과 프레마린(premarin 0.625mg)을 비교한 결과 골밀도에 미치는 영향은 같다고 하였다^{3, 32)}. 한편 혈청 콜레스테롤에 미치는 영향은 약간 차이가 있어 프레마린 경구 투여가 경피투여보다 고밀도

콜레스테롤(HDL cholesterol)과 트리글라세라이드(triglyceride)을 더 증가시키고 에스트라덤 저밀도 콜레스테롤(LDL cholesterol)은 더 감소시킨다고 하였다^{28, 36)}.

다. 지속적 투여와 주기적 투여의 차이점
주기적 투여란 (가)항에서 서술한 것처럼 25일간 에스트로젠을 투여하고 프로게스틴을 12~14일간 투여하는 방법이고 지속적이란 에스트로젠과 적은 양의 프로게스틴을 30일간 계속 투여하는 방법이다. 지속적 투여는 6~12개월간 불규칙한 정상 출혈을 경험하게 되나 대부분 1년 이후부터는 무월경이 된다. 호르몬 보충 요법은 장기간 투여하게 되기 때문에 환자들이 얼마나 치료에 따라 주느냐가 가장 중요하다. 출혈은 어떤 환자들은 생리가 새로 나온다고 좋아하지만 대개는 복용을 중단하는 가장 큰 요인이다. 따라서 지속적 투여의 경우 출혈의 빈도가 낮다는 장점이 있으나 에스트로젠의 심혈관 질환 예방 효과를 경감시킬 가능성도 제시되고 있으며 프로베라 2.5mg을 지속적으로 투여한 결과 콜레스테롤에 미치는 영향은 주기적 투여와 차이가 없다는 보고도 있다. 그러나 대부분의 보고가 단기간 관찰한 결과이기 때문에 향후 장기간 투여가 미치는 영향에 대한 연구가 시행되어야 한다.

V. 치료전, 치료중 검사와 추후 관찰방법

호르몬 요법을 시행하기 전에 실시하여야 하는 검사는 (1) 골밀도 검사, (2) 혈청 콜레스테롤 측정, (3) 자궁암 검사, (4) 유방 X선 조영술(mammography), (5) 자궁내막생검(불규칙출혈, 자궁내막암의 고위험요인이 있는 여성), (6) 기타 : 흉부 X-선, 골반 초음파, (7) 당뇨병, 당뇨병 등의 증상이 의심되면 이 질환에 대한 검사들을 하여야 한다.

또한 호르몬 보충요법중 필요한 정기적 검사는 다음과 같다.

(1) 고밀도 측정 : 호르몬 보충요법을 실시 받는 환자의 약 5~20%에서는 골밀도 소

실이 지속된다. 그 이유는 에스트로젠에 저항성이 있거나 다른 위험인자(칼슘 결핍, 흡연등)에 의한 방해 또는 환자가 치료에 잘 따르지 않기 때문으로 사료된다. 따라서 치료의 효과를 판정하기 위하여 반드시 1년에 1회씩 실시하여야 한다⁵⁾.

(2) 유방 X-선 조영술 : 과연 호르몬 보충요법이 유방암 발생의 위험 요인인자는 아직 확실하지 않다. 그러나 위험도가 1.3이라는 보고가 있기 때문에 1년에 1회씩 시행하여야 한다.

(3) 혈압 측정 : 호르몬 보충요법은 혈압을 상승시키지 않으며 기왕의 고혈압 환자가 호르몬 보충요법의 금기증이 되지 않는다. 그러나 드물게 호르몬 보충요법중 특발성으로 혈압이 상승되는 경우가 있기 때문에 자주 혈압을 측정하여야 한다.

(4) 자궁내막생검 : 정기적인 생검은 불필요하다. 그러나 만약 투여일정에 따라 복용하는 데도 불구하고 출혈이 있다면 생검을 해야 한다.

VI. 호르몬 보충요법 시행중의 문제점과 그 처치

호르몬 보충요법은 장기간 실시된다. 따라서 환자의 순응이 가장 중요하다. 폐경기 여성이 호르몬 보충요법을 중단하면 가장 큰 원인은 출혈과 암에 대한 불안감 때문이다. 따라서 모든 의사들이 이 문제점을 잘 해결하여 환자의 순응도를 높이는 것이 가장 중요한 문제이다.

1. 출혈

주기적 투여시에는 대부분 규칙적인 월경이 있게 된다. 그러나 지속적 투여는 투여 3개월에 약 50%가 무월경을 경험하고 1년이 되면 91%(77~91%)가 무월경이 된다. 처음 1년간은 불규칙적인 출혈이 있을 수 있으나 이후부터는 출혈이 없어진다. 출혈을 감소시키는 방법은 다음과 같으며 치료를 시작하기 전에 출혈이 있을 수 있다고 충분한

설명을 하고 환자에게 안심시키는 것이 가장 중요하다고 사료된다.

주로 주기적 호르몬 투여시 복용 안하는 기간중 자궁출혈이 호소되는데 이를 소퇴성 자궁출혈이라 한다. 이 출혈은 주기적으로 발생하며 60세 이후에도 발현되는데 대부분 규칙적 양상으로 나타난다. 소퇴성 출혈에 대한 사용자의 반응을 보면 어떤 사용자는 생리가 다시 나온다고 좋아하는 사람도 있지만 약 20%정도에서 불만을 표시한다. 그래서 투여 방법을 지속적 요법으로 바꾼다. 불규칙 출혈이 있을 경우 1~2년간 주기적인 치료로 바꾸어 규칙적 출혈이 있게 한 후 다시 지속적 요법으로 바꾼다. 또 예방적 목적으로 처음에는 적은양의 에스트로젠과 많은 양의 프로게스틴을 투여하면(premarine 0.3mg+provera 5mg/day) 빨리 무월경이 되고 일단 무월경이 되면 에스트로젠 용량을 증가시키고 프로게스틴 양을 감소시킨다. 다른 방법으로는 노르에티스테론(Norethisterone acetate)는 하이드록시 프로게스트론(Hydroxyprogesterone) 반감기 보다 10배나 짧기 때문에 출혈의 빈도가 낮아진다²²⁾. 혹은 레보노르게스트렐(Levonorgestrel)을 유리하는 자궁내 장치를 삽입하거나⁴⁾ 수술적 방법으로 자궁내막을 제거하면 효과 있는 경우도 있다.

2. 자궁내막암과 자궁내막증식증

에스트로젠만 단독으로 투여하면 자궁내막암의 발생 빈도는 투여용량과 투여기간에 비례하여 증가하며 프로게스틴을 함께 투여하면 발생빈도는 호르몬 보충요법을 받지 않은 여성과 같다. 한달에 7일간 프로게스테론을 투여하면 자궁내막비후의 발생빈도는 3~4%이며 12~13일간 투여하면 0%다. 또한 프레마린을 0.625mg이하로 투여한 경우에는 프로베라를 2.5mg만 투여하여도 에스트로젠의 수용체농도가 감소하나 만약 프레마린을 1.25mg 투여하면 프로베라를 5~10mg을 투여하여야 에스트로젠 수용체

농도가 감소한다고 하였다. 그러나 자궁내막암의 예방에 가장 좋은 프로게스틴의 종류, 용량, 투여 기간에 대하여는 아직 연구 중이며 자궁이 있는 여성은 프로게스틴을 함께 투여하여야 하고 자궁이 없으면 투여할 필요가 없다.

3. 유방암

에스트로젠과 자궁내막암의 발생 빈도의 상관 관계는 확실하나 유방암과의 관계는 확정지을 수 없으며 보고자에 따라 매우 다르다^{16, 17, 18)}. 5년 미만동안 투여하거나 프레마린 0.625mg은 관계가 없다고 보고되었다. 그러나 15년 이상 투여하면 위험도가 30% 증가한다는 보고³¹⁾가 있는 반면 오히려 10% 감소한다는 보고도 있다.

따라서 호르몬 보충요법을 투여받고 있는 여성은 반드시 1년에 한번씩 유방 X선 조영술을 실시하여야 하며 유방암에 이환되어도 조기에 발견할 수 있기 때문에 그 예후는 좋다²⁹⁾. 그리고 환자에게 유방암의 가능성 뿐만 아니라 심혈관질환을 예방하여 사망률이 낮아지는 것이 유방암에 의한 사망률보다 더 비중이 크다는 사실을 설명하여야 한다.

4. 간장에 주는 영향

투여된 에스트로젠은 간을 통과하면서 대사되는데 간기능에 관여하는 단백 합성을 증가시켜 고혈압, 혈전색전증, 담질환 등 부작용 발생 가능성이 우려되나 이는 대부분 먹는 피임약 사용시의 경우이고 폐경치료시에는 에스트로젠 투여량이 적고 주로 사용되는 결합 에스트로젠은 간기능에 크게 영향을 주지 않기 때문에 문제될 바 없는 것으로 알려져 있다^{2, 8, 9)}.

5. 월경전 긴장증후군, 유방통

에스트로젠 투여시보다 프로게스틴을 추가로 투여할 경우 부종, 복부 불편감, 우울증, 불안감, 유방통 등 월경전 긴장 증후군과 비슷한 증상이 호소될 수 있는데 증상이

심하게 호소될 경우 특히 프로게스테젠 투여량을 감소하면 호전된다. 부종이 호소될 경우 단기간의 이노제를 처방할 수 있고 복통 등에는 아스피린 등 항 프로스타그란딘제를 처방하면 호전된다. 기타 오저, 편두통 등도 호소될 수 있는데 계속 사용할 경우 대개 이런 증상들이 소실된다. 그러나 과연 이와 같은 증상들이 프로게스테론 때문에 발생되는지 확실하지 않다.

즉, 에스트로젠과 함께 프로베라 10mg을 14일간 주기적으로 투여할 결과 위약을 투여한 군에 비하여 육체적 정신적 영향에는 차이가 없다는 보고¹⁹⁾가 있다. 그러나 이 문제는 출혈과 함께 장기간의 호르몬 요법에 환자가 적응하지 못하는 원인이기 때문에 이에 관한 연구도 많이 진행되어야 한다

33

VII. 호르몬 보충요법중 담당의사를 방문하여야 하는 경우

- (1) 예기치 않은 출혈, 지속출혈, 과다 출혈일 경우
- (2) 유방에 단단한 덩어리가 감지되거나 유방이 긴장되어 통증이 완화되지 않는 경우
- (3) 예기치 않은 질 분비물이 나타날 경우
- (4) 심한 두통이나 허리 또는 다리 근육통이 나타날 경우

VIII. 결 론

갱년기는 여성으로서 반드시 한번은 통과하여야 하는 관문이라 할 수 있으며 인생을 총 결산하는 시기이므로 되도록 매끄럽게 가능하면 쾌적하게 통과하는 것이 모든 중년여성의 바램일 것이다.

폐경이 비록 자연적으로 발생되지만 하나의 호르몬 결핍현상 즉 내분비 질환으로 간주되어야 한다. 신부전증 환자에게 혈액 투석을 해 주듯이 폐경기 여성에게도 호르몬을 보충해 주어야 한다. 그러나 모든 질병의 치료에서와 마찬가지로 호르몬 보충요

법이야 말로 환자에 따라 각각 달라져야 하며 어떤 일정한 치료법이 확립적으로 적용될 수는 없다. 하지만 적용만 잘하면 50대, 60대 여성이 30대, 40대 여성의 삶의 질을 누릴 수 있을 것으로 생각되어진다. 현재 우리나라의 실정은 알 수 없으나 우선 환자에게 폐경후 발생하는 여러가지 문제점에 대한 교육이 중요하다고 생각된다. 폐경후 여성에서의 호르몬대치요법은 위험성보다는 이로 인한 이득이 더욱 많은 것으로 알려져 있으며, 실제로 많은 연구에서 여성호르몬으로 치료받았던 여성들이 그렇지 않았던 여성들에 비하여 약 30~40%의 사망률 감소와 생활의 질적 향상을 보고하고 있다. 실제로 임상에서 호르몬대치요법을 시행하는 의사는 이의 이점과 위험성에 대하여 잘 이해하도록 하며, 이를 환자에게 자세한 상담을 통하여 충분히 이해시켜 환자의 적극적인 동의를 구하며, 환자의 순응을 높일 수 있도록 하는 자세가 필요하리라 사료된다.

IX. 현재 시중에서 시판중인 갱년기 호르몬 보충요법의 종류

1. DEPO-ECP(데포여성 주) Estrodiol cypionate, 한국업존 1 ㉞ 2890원
2. DEPOFENIN(데포페민 주) Estrodiol cypionate, 한독약품 1 ㉞ 1451.48원
3. DIVINA(디비나정) Estradiol valerate 2mg Medroxyprogesterone acetate 10mg 현대약품 21 ㉞ 7400원
4. LUTENYL(루테닐정) Norgestrol acetate 한화제약 1 ㉞ 344원
5. LIVIAL(리비알정) Tibolone 한화제약 1 ㉞ 577원
6. β -ESTRO(베타에스토로페취) 17 β Estradiol 대하신약 1PG 1465원
7. CYCLOPROGINOVA(사이크로프로지노바정) 한국웨링 Estradiol valerate 2mg Norgestrel 0.5mg
8. SROGEN(스로젠정) Conjugated estrogen 삼일제약 1 ㉞ 57원

9. ESTO/EST(에스토정) Ethinylestradiol 0.02mg 삼일제약 1 ㉠ 330원
10. ESTRADERMTIS(에스트라덤 TTS) 17 β Estradiol 한국설시바가이제약
11. UTROGESTAN(유티로게스탄연질 캡셀) progesterone(micronized) 한화제약
12. PROVERA(프로베라) Medroxy progesterone acetate 10mg 업존
13. PREMARINE(푸레마린) conjugated estrogen 0.625mg, 1.25mg, 건풍제약 21 ㉠ 3000원
14. PROGINOVA(프로지노바정) Estrodiol valerate 한국쉐랑 1 ㉠ 108원
15. METHARMON(메탈몬정) Prognenolone 1mg, Androstenedion 1mg, Androstenediol 0.5mg Testosterone 0.1mg, Estrone 5mg, dried thyroid 7.5mg 장우제약 1 ㉠ 181원
16. PRIMODIAN DEPOTC(프리모디안템보주) Testosterone enanthate 90.3mg, Estradiol valerate 4mg 한국쉐랑 1 ㉠ 674원

REFERENCE

1. 민부기, 구병삼 : 한국 여성 폐경에 관한 연구(I), (II), 대한산부회지 28 : 966-972, 1985. 29 : 1209-1212, 1986
2. 황경원, 이방원, 유한기, 우복희 : 폐경 여성에서 난포호르몬과 황체호르몬의 연속투여후 자궁출혈 및 혈청 지질단백치의 변화에 관한 연구 대한산부회지 32 : 1689-1692, 1989
3. Adami S, Suppi R, Bertoldo F, et al. : Transdermal estradiol in the treatment of postmenopausal bone loss : Bone Miner 7 : 79-86, 1989
4. Andersson K, Mattson LA, Rybo G, et al. : Intrauterine release of levonorgestrel - A new way of adding progestogen in hormone replacement therapy : Obstet Gynecol 79 : 976-967, 1992
5. Christiansen C, Christensen S, McNair P, Hagen C. : Prevention of early postmenopausal bone loss : Controlled 2-year study in 315 normal females : Eur J Clin Invest 10 : 273-91, 1980
6. Civitelli R, Agnusdei D, Nardi P, Zaccchi F, Avili LV, Gennari C. : Effects of one-year treatment with estrogens on bone mass, intestinal calcium absorption, and 25-hydroxyvitamin D-1 α -hydroxylase reserve in postmenopausal osteoporosis : Calcif Tissue Int 42 : 77-86, 1988
7. Cummings SR. : Evaluating the benefits and risks of postmenopausal hormone therapy : Am J Med, 91(supple 5B) : 14S-18S, 1991
8. Draper J, martin R. : Perimenopausal women's views on taking hormone replacement therapy to prevent osteoporosis : Br Med J 300 : 786-788, 1990
9. Ernst M, Heath JK, Rodan G. : Estradiol effects on proliferative messenger ribonucleic acid for collagen and insulin-like growth factor I, and parathyroid hormone-stimulated adenylate cyclase activity in osteoblastic cells for calvariae and long bones : Endocrinology 125 : 825-338, 1989
10. Ettinger B, Genant HK, Cann CE. : Post-menopausal bone loss is preven-

- ted by treatment with low-dosage estrogen with calcium : *Ann Intern Med* 106 : 40-5, 1987
11. Ferguson KJ, Hoegh C, Hohnson S. : Estrogen replacement therapy. A survey of women's knowledge and attitudes : *Arch Intern Med* 149 : 133-136, 1989
12. Gallagher JC, Kable WT, Goldger D. : Effect of progestin therapy on cortical and trabecular bone, Comparison with estrogen : *Am J Med*, 90 : 171-178, 1991
13. Ganger KF, Vyas S, Whitehead M, et al. : Pulsatility index in internal carotid artery in relation to transdermal oestradiol and time since menopause : *Lancet* 338 : 839-842, 1991
14. Girasole G, Skagami Y, Hustmyer FG, et al. : 17-Estradiol inhibited cytokine induced IL-6 production by bone marrow stromal cells and osteoblasts (abstract) : *J Bone Miner Res* 5(2 suppl) : 795, 1990
15. Henderson BE, Ross RK, Lobo RA, et al. : Re-evaluating the role of progestin therapy after the menopause : *Fertil Steril* 49(supple) : 9S-15S, 1988
16. Hulka BS. : Hormone replacement therapy and risk of breast cancer. : *Cancer* 40 : 289-296, 1990
17. Huppert LC : Hormonal replacement therapy. : Benefits, risks : *Medical Clin North Am* 71 : 23-39, 1987
18. Kaufman DW, Palmer JR, Mouzon JD, et al. : Estrogen replacement therapy and the risk of breast cancer : results from the case-control surveillance study : *Am J Epidemiol* 134 : 1376-1385, 1991
19. Kirkham C, Hann PM, Van Vugt DA, et al. : A randomized, double-blinded, placebo controlled, crossover trial to assess the side effects of medroxy-progesterone acetate in hormone replacement therapy : *Obstet Gynecol* 78 : 93-97, 1991
20. Kristi J, et al. : Estrogen Replacement therapy : A Survey of Women's Knowledge and Attitude : *Arch Intern Med* 149 : 133-136, 1989
21. Lindsay R, Hart DM, Aitken JM, MacDonald EB, Anderson JB, Clark AC. : Longterm prevention of postmenopausal osteoporosis by oestrogen : *Lancet* 1 : 1038-1039, 1976
22. Marselew Y, Riis BJ, Christiansen C. : Bleeding patterns during combined estrogen-progestin therapy : *Am J Obstet Gynecol* 164 : 1163-1168, 1991
23. Munk-Jensen N, Nielsen SP, Obel EB, Eriksen PB : Reversal of postmenopausal vertebral bone loss by oestrogen and progestogen : A double-blinded placebo controlled study : *Br Med J* 296 : 1150-1152, 1988
24. Paganini-Hill A, Ross RK, Henderson BE. : Postmenopausal oestrogen treatment and stroke : a prospective study : *BMJ* 297 : 19-22, 1988
25. Parfitt AM, Mathews CHE, Villanueva AR, Kleerekoper B, Rao DS : Relationships between surface, volume and thickness of iliac trabecular bone in

- aging and in osteoporosis : J Clin Invest 72 : 1396-409, 1983
26. Pines A, Fisman EZ, Levo Y, et al. : The effects of hormone replacement therapy in normal postmenopausal women : Measurements of Doppler-derived parameters of aortic flow : Am J Obstet Gynecol 164 : 806-812, 1991
27. Prior JC. : Progesterones as a bone-trophic hormone : Endocr rev 11 : 386-398, 1990
28. Riis BJ, Theisen K, Stom V, Christensen C. : The effect of percutaneous estradiol and natural progesterone on postmenopausal bone loss : Am J Obstet Gynecol 156 : 61-65, 1987
29. Staffa JA, Newschaffer CJ, Jones JK, et al. : Progestins and breast cancer : an epidemiologic review Fertil Steril 57 : 473-479, 1992
30. Stamper MJ, Colditz GA, Willett WC, et al. : Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease : Ten Year follow-up from the nurses health study : N Engl J Med 325 : 756-762, 1991
31. Steinberg KK, Thacker SB, Smith J, et al. : A metaanalysis of the effect of estrogen replacement therapy on the risk of breast cancer : JAMA 265 : 1985-1990, 1991
32. Stevenson JC, Cust MP, Ganger KF, Hillard TC, Lees B, Whitehead MI. : Effects of transdermal versus oral hormone replacement therapy on bone density in spine and proximal femur in postmenopausal women : Lancet 336 : 265-269, 1990
33. Studd JWW, Magos AL. : Hormone pellet implantation for the menopause and premenstrual syndrome : Obstet Gynecol Clin North Am 14 : 229-248, 1987
34. Thom M, Studd JWW. : Practical procedures : Hormone implantation : Br med J 280-648-650, 1980
35. Upton GV. : Goals and methods of hormone replacement after menopause : Conntemporary Ob/Gyn Jan, 71-85, 1985
36. Walsh BW, Schiff I, Rosner B, et al. : Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolisms of plasma lipoproteins : N Engl J Med 325 : 1196-1204, 1991