

선택적 에스트로겐 수용체의 임상적 응용

인제대학교 의과대학 상계백병원 산부인과

최 훈

Clinical Application of Selective Estrogen Receptor Modulator

Hoon Choi, M.D., Ph.D.

*Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, Inje University,
Sanggye Paik Hospital, Seoul, Korea*

I. 머리말

선택적 에스트로겐 수용체(selective estrogen receptor modulator: SERM)는 순수 에스트로겐이나 호르몬이 아니면서 에스트로겐 수용체와 결합하여 일부 조직에서는 친 에스트로겐 효과를 나타내며, 또 다른 일부 조직에서는 에스트로겐 효과를 차단하는 물질을 총칭한다. 즉 에스트로겐 수용체와 결합하여 조직특성 작용을 나타내면서 골 대사와 지방과 지질에는 친 에스트로겐 작용을 나타내며 유방이나 자궁내막에는 에스트로겐 길항제 역할을 한다.

SERM의 종류에는 이전에 항에스트로겐으로 알려진 16-epiestriol, ethamoxytriphetol, clomiphene, tamoxifen 등과, 19-nortestosterone 계열인 tibolone, raloxifene과 그 유사체인 LY 117018, 그리고 새로운 triphenylethylene 유사체인 droloxifene, toremifene, idoxifene, levormeloxifene 등이 있다¹⁾. 에스트로겐 수용체는 α , β 수용체가 있는 것으로 알려져 있으며, 각 에스트로겐 수용체는 에스트로겐과 결합하여 유전자의 estrogen response element (ERE)

또는 다른 hormone response element (HRE)와 결합하여 genomic effect를 나타내거나, 조직의 다른 부위 에스트로겐 수용체와 결합하여 nongenomic effect를 나타내기도 한다¹⁾. SERM은 이러한 에스트로겐 수용체와 결합하여 이들을 변형시켜 조직에 따라 그 작용이 달라지게 된다. 현재 폐경 여성에게 이용되고 있는 SERM 제제로는 raloxifene이 알려져 있다. Raloxifene은 기본적인 구조로 인하여 자궁과 유방조직에는 에스트로겐 길항제로 작용하며 구조중 benzothiophene 성질에 의해 골조직과 지질 대사에는 친 에스트로겐 작용을 한다.

II. SERM이 골에 미치는 영향

Raloxifene은 폐경여성에서 골 다공증 예방과 치료 목적으로 FDA 공인을 받은 약제이다.

이에 대한 연구로는 multiple outcomes of raloxifene evaluation (MORE) 연구가 있는데 이 연구는 multicenter, double-blind, placebo-controlled trial로서 4년간 진행 되었다. 대상은

골 다공증이 있는 7705명의 폐경 여성이었으며 이들의 평균 연령은 66.5세였다. 모든 환자에게 일일 칼슘 500 mg과 비타민 D 400-600 IU를 투여하였으며 연구 군에게는 raloxifene을 60 mg, 120 mg을 각각 매일 투여하였다. 연구의 첫째 목적은 방사선 검사에서 척추골절의 유무와 골 밀도의 추이를 관찰하는 것이었으며, 두 번째 목적은 모든 골 다공증 골절, 안전성, 심혈관 질환 발생, 유방암 발생, 인지 능력 등을 관찰하는 것이었다^{2, 3)}. Raloxifene을 투여한 3년 후 새로운 척추 골절의 발생은 이전에 척추 골절이 있는 환자에서는 위약 군에 비해 30% 감소하였으며, 척추골절이 없는 환자에서는 55% 감소하였다고 한다. 4년간 관찰 후에는 위약 군에 비해 새로운 척추 골절 발생은 각각 38%와 50% 감소하였다고 한다^{2, 4, 5)}. 그러나 척추 이외 부위의 골절의 발생은 위약 군과 별 차이가 없었다²⁾. 특히 대퇴골골절의 예방 율은 bisphosphonate 제제에 비해 낮았으며 위약군과 별 차이가 없었다^{2, 6-10)}. 매일 raloxifene 60 mg을 4년간 복용한 환자에서 척추 및 대퇴부 골 밀도는 위약 군에 비해 투약 첫해부터 증가하여 4년간 유의 있게 증가하였다¹¹⁾. 골 대사 지표인 c-telopeptide와 creatinine 비는 투약 1년 만에 폐경 전 수준이하로 저하하였는데 이는 골 교체율이 감소하였다는 것을 의미한다¹²⁻¹⁵⁾.

III. SERM이 골이외에 미치는 영향

상기 기술한 바와 같이 raloxifen은 선택적으로 에스트로겐 수용체에 영향을 미치므로 골에 미치는 영향 외에 다른 조직에도 영향을 미친다. 이에 대해 또 다른 SERM인 tamoxifen 및 호르몬 대체요법이 미치는 영향과 상호 비교하는 바이다.

1. 혈관운동 증상

Raloxifene은 호르몬 대체 요법과 달리 안면

홍조를 예방하지 못하고 오히려 증가시키는 경향이 있다. Raloxifene 60 mg/day로 사용할 경우 폐경 직후 여성이나 폐경이 훨씬 지난 여성에서 위약 군에 비해 안면 홍조의 빈도는 훨씬 높다. Tamoxifen도 이와 비슷한 작용을 보인다^{16, 17)}.

2. 질 증상

Tamoxifen을 복용한 여성에서는 위약 군에 비해 질 건조감을 2배 이상(29% vs 13%) 호소하였으나 raloxifene을 복용한 여성에서는 위약 군과 차이가 없었다.

3. 질 출혈

한 연구에서 복합 호르몬 대체요법 (2mg estradiol과 1mg NETA)을 받고있는 여성에서는 55.1%가 질 출혈을 호소하였으나 raloxifene을 복용한 여성에서는 6.8%만이 질 출혈을 호소하였다. 또한 다른 연구에서는 raloxifene을 복용한 경우 위약 군에 비해 질 출혈의 발생 빈도는 차이가 없었으나, 에스트로겐 단독 요법이나 지속적인 복합 호르몬 대체 요법을 받은 여성에 비해 질 출혈의 빈도는 현저하게 낮았다¹⁶⁾.

4. 자궁내막 증식증과 자궁 내막암

질 초음파를 통해 자궁내막 두께를 측정할 때 위약 군이나 raloxifene을 투여 받은 여성에서는 자궁내막 두께의 증가는 없었으나, 접합마 에스트로겐(conjugated equine estrogen : CEE)을 투여 받은 여성에서는 투여 후 3개월부터 자궁내막 두께가 현저하게 증가하였으며 투여기간이 지속될수록 두께가 증가하는 경향을 보였다¹⁸⁾. Tamoxifen 투여 4년 후 자궁 내막암 발생의 상대적 위험도는 2.53(95% 신뢰범위 = 1.35-4.97)이며, 절대적인 위험도는 1000명당 2.3명으로 위약군의 0.9명에 비해 훨씬 높았

다. 나이에 따라 위험도는 달라지는 데 50세 미만에서는 위험도가 증가하지 않지만 50세 이상에서는 상대적 위험도는 4.01 (95% 신뢰범위=1.70-10.90)이다. 자궁육종의 빈도는 매우 드물지만 tamoxifen을 투여 받은 여성에서 그 발생 빈도는 100명당 0.17명으로 그렇지 않은 여성의 1000 명당 0.015 명에 비해 현저히 높다. 자궁내막암의 발생빈도는 raloxifene을 4년간 투여 받은 여성에서 연간 1000 명당 0.68 명으로 위약군의 0.77 명과 비슷하다. 즉 raloxifene을 4년간 투여한 경우 자궁내막 증식증이나 자궁내막암의 발생 빈도는 위약 군과 차이가 없었다^{17, 19)}.

5. 뇨로 증상

복합 호르몬 대체 요법을 투여 받은 여성에서 뇨로 증상인 뇨 감염과 뇨 실금은 위약 군에 비해 별 차이가 없으며²⁰⁾ raloxifene을 투여 받은 여성에서 위약 군에 비해 질 벽 및 자궁탈출증에 대한 수술의 빈도가 의의 있게 낮았다고 한다²¹⁾. 뇨 실금의 빈도와 심한 정도에 의한 연구에 의하면 Raloxifene과 CEE를 3년간 투여 받은 여성에서 raloxifene을 투여 받은 여성과 위약 군에서는 차이가 없었으나 CEE를 투여받은 여성에서는 뇨 실금의 발생 빈도 및 심한 정도가 의의있게 높았다고 한다²²⁾.

6. 유방암 위험도

유방동통의 빈도는 raloxifene을 투여 받은 여성에서 에스트로겐 단독 요법이나 복합 호르몬 대체요법을 받은 여성에 비해 현저하게 낮았다¹⁶⁾. 유방 촬영술에서 유방조직의 밀도 증가는 유방암의 발생 위험을 증가시키는데²³⁻²⁵⁾ 이를 비교한 연구²⁶⁾에서 CEE 단독요법에서는 유방조직의 밀도는 현저하게 증가한 반면 raloxifene 투여 군이나 위약 군에서는 감소하였다. Womens health initiatives (WHI) 연구에 의하면 5년 이상 복합호르몬 대체요법을 받은 여성에서 유방

암의 상대적 위험도는 2.13이었다고 한다²⁷⁾. 그에 반해 4년간 raloxifene을 투여받은 여성에서 유방암의 상대적 위험도는 0.38로 보고되고 있다. 즉 에스트로겐 수용체가 양성인 유방암의 발생 위험도는 0.16 인 반면 수용체가 음성인 경우 위험도는 1.13이었다¹⁷⁾. Tamoxifen의 경우 55개월 투여받은 경우 유방암 발생의 상대적 위험도는 0.51인 반면 70개월을 투여받은 경우 1.1이었다.

7. 정맥 혈전증

WHI 연구에서 복합 호르몬 대체요법을 받은 여성에서 폐전색증의 상대적 위험도는 2.13으로 보고되고 있으며²⁷⁾ 정맥 혈전증 발생의 상대적 위험도는 복합 호르몬 대체 요법이나 raloxifene, tamoxifen의 경우 모두 증가하였다^{17, 28, 29)}.

8. 심 혈관에 미치는 효과

WHI 연구에 의하면 복합 호르몬 대체요법의 경우 관상동맥 질환 발생의 상대적 위험도는 1.29라고 보고하고 있다²⁷⁾. Heart and estrogen/progestin replacement study (HERS)에 의하면 복합 호르몬 대체요법을 할 경우 심 혈관질환의 발생 위험도는 첫 해에 1.52로 증가하지만 둘째 해에는 1.00으로 별 차이가 없으며 그 이후로는 위험도가 감소한다고 하였다³⁰⁾. 복합 호르몬 대체요법을 할 경우 지질 대사 및 심 혈관 위험지표가 호전되지만 염증 지표인 c-reactive protein (CRP)가 증가한다. 이에 반해 raloxifene을 투여할 경우 지질 대사 및 심 혈관 위험지표에 미치는 영향은 복합호르몬 대체요법과 유사하지만 CRP는 증가하지 않는다³¹⁻³³⁾. 심혈관질환의 위험이 높은 여성에게 raloxifene을 4년간 투여하였더니 심 혈관질환의 발생이 감소하였다고 한다²⁾. Tamoxifen의 경우 50세 이상의 여성에서 뇌졸중의 위험도는 증가하나 관상동맥 질환에 미치는 영향은 없다고 알려져 있다.

9. 인지능력에 미치는 효과

에스트로젠은 인지능력을 증가시킨다는 보고가 있으나 무작위 연구에서는 그 효과가 뚜렷하지 않다고 하였다. Raloxifene의 경우 별다른 차이가 없다고 하였다³⁴⁾.

IV. 맺 음 말

Raloxifene은 폐경직후 폐경증상이 있는 여성보다는 폐경증상이 없는 여성에서 골다공증을 예방하거나 치료할 목적으로 처방될 수 있다. 또한 유방암의 발생 위험이 높거나 자궁내막암의 발생 위험이 높은 환자에게 이용될 수 있다. 그러나 척추골절의 예방에는 효과가 있으나 대퇴골 골절의 예방에는 그 효과가 미지수이다. 그러므로 일반적으로 폐경 5년 후부터 65세 전후까지 골다공증의 예방 및 치료 목적으로 raloxifene을 이용할 수 있는 적절한 시기로 생각된다. Raloxifene 투여에 따른 장기적인 효과는 현재 진행중인 study of tamoxifene and raloxifene (STAR) 및 raloxifene use for the heart (RUTH) 연구의 결과가 나와야지 알 수 있을 것 같다.

참 고 문 헌

1. Brzozowski AM, Pike AC, Dauter Z, Hubbard RE, Bonn T, Engstrom O, Ohman L, Greene GL, Gustafsson JA, Carlquist M : *Molecular basis of agonism and antagonism in the oestrogen receptor. Nature. 1997;389:753-8.*
2. Ettinger B, Black DM, Mitalk BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, Christiansen C, Delmas PD, Zanchetta JR, Stakkestad J, Gluer CC, Krueger K, Cohen FJ, Eckert S, Ensrud KE, Avioli LV, Lips P, Cummings SR. : *Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. JAMA. 1999;282:637-45.*
3. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, Grady D, Powles TJ, Cauley JA, Norton L, Nickelsen T, Bjarnason NH, Morrow M, Lippman ME, Black D, Glusman JE, Costa A, Jordan VC. : *The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. JAMA. 1999;281:2189-97.*
4. Maricic M, Adachi JD, Sarkar S, Wu W, Wong M, Harper KD. : *Early effects of raloxifene on clinical vertebral fractures at 12 months in postmenopausal women with osteoporosis. Arch. Intern. Med. 2002 ;162(10):1140-3.*
5. Lufkin EG, Wong M, Deal C. : *The role of selective estrogen receptor modulators in the prevention and treatment of osteoporosis. Rheum. Dis. Clin. North Am. 2001;27:163-185.*
6. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, Bauer DC, Genant HK, Haskell WL, Marcus R, Ott SM, Torner JC, Quandt SA, Reiss TF, Ensrud KE. : *Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. Lancet. 1996;348:1535-1541.*
7. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, Palermo L, Prineas R,

- Rubin SM, Scott JC, Vogt T, Wallace R, Yates AJ, LaCroix AZ. : *Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. JAMA. 1998;280:2077-82.*
8. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, Chesnut CH 3rd, Brown J, Eriksen EF, Hoseney MS, Axelrod DW, Miller PD. : *Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. JAMA. 1999;282:1344-52.*
9. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, Lund B, Ethgen D, Pack S, Roumagnac I, Eastell R : *Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. Osteoporos Int. 2000;11(1):83-91.*
10. McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, Adami S, Fogelman I, Diamond T, Eastell R, Meunier PJ, Reginster JY ; *Hip Intervention Program Study Group., Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. N. Engl. J. Med. 2001;344:333-40.*
11. Delmas PD, et al. : *J. Bone Miner Res. 2000;15(suppl 1):s556.*
12. Garnero P, Hausherr E, Chapuy MC, Marcelli C, Grandjean H, Muller C, Cormier C, Breart G, Meunier PJ, Delmas PD. : *Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS Prospective Study. J. Bone Miner Res. 1996;11:1531-8.*
13. Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, Ravoux AC, Shah AS, Huster WJ, Draper M, Christiansen C. : *Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. N. Engl. J. Med. 1997;337:1641-7.*
14. Johnston CC Jr, Bjarnason NH, Cohen FJ, Shah A, Lindsay R, Mitlak BH, Huster W, Draper MW, Harper KD, Heath H 3rd, Gennari C, Christiansen C, Arnaud CD, Delmas PD. : *Long-term effects of raloxifene on bone mineral density, bone turnover, and serum lipid levels in early postmenopausal women: three-year data from 2 double-blind, randomized, placebo-controlled trials. Arch. Int. Med. 2000;160:3444-50.*
15. Johnell O, Scheele WH, Lu Y, Reginster JY, Need AG, Seeman E. : *Additive effects of raloxifene and alendronate on bone density and biochemical markers of bone remodeling in postmenopausal women with osteoporosis. J. Clin. Endocrinol Metab. 2002;87(3): 985-92.*
16. Davis GC, Huster WJ, Lu Y, Plouffe L Jr, Lakshmanan M : *Adverse events reported by postmenopausal women in controlled trials with raloxifene. Obstet. Gynecol. 1999; 93:558-65.*
17. Cauley JA, Norton L, Lippman ME, Eckert S, Krueger KA, Purdie DW, Farrerons J, Karasik A, Mellstrom D, Ng KW, Stepan JJ, Powles TJ, Morrow M, Costa A, Silfen SL, Walls EL, Schmitt H, Muchmore DB, Jordan VC, Ste-Marie LG. : *Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-year results*

- from the MORE trial. Multiple outcomes of raloxifene evaluation. *Breast Cancer Res. Treat.* 2001;65:125-34.
18. Goldstein SR, Scheele WH, Rajagopalan SK, Wilkie JL, Walsh BW, Parsons AK. : A 12-month comparative study of raloxifene, estrogen and placebo on the postmenopausal endometrium. *Obstet. Gynecol.* 2000;95:95-103.
19. Johnson S, et al. : *Menopause.* 2001; 8:460(p-22).
20. Grady D, Brown JS, Vittinghoff E, Applegate W, Varner E, Snyder T : *The HERS Research Group. Postmenopausal hormones and incontinence: the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study.* *Obstet. Gynecol.* 2001;97:116-20.
21. Goldstein SR, Neven P, Zhou L, Taylor YL, Ciaccia AV, Plouffe L. : *Raloxifene effect on frequency of surgery for pelvic floor relaxation.* *Obstet. Gynecol.* 2001;98: 91-96.
22. Goldstein SR, et al. : *Menopause.* 2001;8: 460(p-24).
23. Byng JW, Yaffe MJ, Jong RA, Shumak RS, Lockwood GA, Trichler DL, Boyd NF. : *Analysis of mammographic density and breast cancer risk from digitized mammograms.* *Radiographics.* 1998;18: 1587-98
24. Mandelson MT, Oestreicher N, Porter PL, White D, Finder CA, Taplin SH, White E. : *Breast density as a predictor of mammographic detection: comparison of interval- and screen-detected cancers.* *J. Natl. Cancer Inst.* 2000;92:1081-7.
25. Boyd NF, Byng JW, Jong RA, Fishell EK, Little LE, Miller AB, Lockwood GA, Trichler DL, Yaffe MJ. : *Quantitative classification of mammographic densities and breast cancer risk: results from the Canadian National Breast Screening Study.* *J. Natl. Cancer Inst.* 1995;87(9): 670-75.
26. Freedman M, San Martin J, O'Gorman J, Eckert S, Lippman ME, Lo SC, Walls EL, Zeng J. : *Digitized mammography: a clinical trial of postmenopausal women randomly assigned to receive raloxifene, estrogen, or placebo.* *J. Natl. Cancer Inst.* 2001;93(1):51-6.
27. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women : *Principal Results From the Womens Health Inintiative Randomizaed Controlled Trial.* *JAMA.* 2002;288(3):321-333.
28. Grady D, Wenger NK, Herrington D, Khan S, Furberg C, Hunninghake D, Vittinghoff E, Hulley S. : *Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease. The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study.* *Ann. Intern. Med.* 2000;132: 689-96.
29. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, Vogel V, Robidoux A, Dimitrov N, Atkins J, Daly M, Wieand S, Tan-Chiu E, Ford L, Wolmark N. : *Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study.* *J. Natl. Cancer Inst.* 1998;90:1371-88.
30. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. : *Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group.* *JAMA.* 1998;280:605-13.
31. Walsh BW, Kuller LH, Wild RA, Paul S,

- Farmer M, Lawrence JB, Shah AS, Anderson PW. : *Effects of raloxifene on serum lipids and coagulation factors in healthy postmenopausal women. JAMA. 1998;279:1445-51.*
32. Walsh BW, Paul S, Wild RA, Dean RA, Tracy RP, Cox DA, Anderson PW. : *The effects of hormone replacement therapy and raloxifene on C-reactive protein and homocysteine in healthy postmenopausal women: a randomized, controlled trial. J. Clin. Endocrinol Metab. 2000;85:214-18.*
33. Walsh BW, Cox DA, Sashegyi A, Dean RA, Tracy RP, Anderson PW. : *Role of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in the effects of hormone replacement therapy and raloxifene on C-reactive protein in postmenopausal women. Am J. Cardiol. 2001;88:825-8.*
34. Yaffe K, Krueger K, Sarkar S, Grady D, Barrett-Connor E, Cox DA, Nickelsen T : *Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Investigators., Cognitive function in postmenopausal women treated with raloxifene. N. Engl. J. Med. 2001;344:1207-13.*
-