

Estrogens, cartilage, and osteoarthritis

연세대학교 의과대학 산부인과학교실 / 서석교

골 관절염 (osteoarthritis)은 가장 흔한 관절염 중의 하나로, 국민건강영양조사를 기초로 한 보고에 따르면 2008년 현재 한국 성인 중 10.7%가 골 관절염을 앓고 있으며 연령에 따라 비율이 증가하여 80대에서는 34.5%에 이르는 것으로 추정된다. 가장 강력한 위험인자는 연령이며, 남녀의 성별 차이도 주요 위험인자로 알려져 있다. 직업에 따른 특정 관절의 과도한 사용과 반복적인 외상, 비만, 유전적 요인도 중요하게 관여한다. 방사선 사진에 골 관절염의 특징적인 변화를 보이는 여성이 45세 이하에서는 2%인데 비해서 45~64세에 해당하는 인구의 30%로 증가하고 65세 이상 인구의 68%라는 보고가 있다. 남녀의 성별차이가 골 관절염의 주요 위험인자라는 사실은 골 관절염의 발생률 및 유병률이 나이에 따라 증가할 뿐만 아니라 50세 이전에는 남성의 유병률이 높게 나타나다가, 폐경 전후인 50세 이후에는 골 관절염의 유병률이 여성에서 더 높게 나타나는 것이 이에 대한 간접적인 증거라 할 수 있다 (Fig. 1).

이러한 골 관절염 발생률과 유병률의 남녀 성별차이는 여러 가지 요소가 영향을 미칠 수 있는데 직업, 운동, 취미활동 등이 영향을 줄 수 있다. 50세 이후에는 골 관절염의 유병률이 여성에서 더 높게 나타나기 때문에 에스트로겐의 감소도 골 관절염의 발생에 영향을 줄 것으로 생각되고 있다. 대부분의 연구에서 에스트로겐의 영향을 받는 기간과 연관성이 있는 초경 나이와 폐경 나이 등은 골 관절염의 발생과 연관성이 없었지만 이탈리아에서 시행된 대규모 역학연구에서는 폐경 (surgical or natural menopause)을 경험한 여성이 폐경 전 여성에 비하여 골 관절염의 위험성이 높은 것으로 보고되었다 (OR: 1.13; 95% CI: 1.07~1.21, OR: 1.18; 95% CI: 1.08~1.28) (Table 1). 또한 이 연구에서 호르몬 치료가 골 관절염의 위험성을 낮추는 것으로 보고되기도 하였다. 자궁적출술과 골 관절염의 관련성에 관한 연구들의 경우에는 연구 결과가 일치하지 않으며 상반된 보고를 하고 있다.

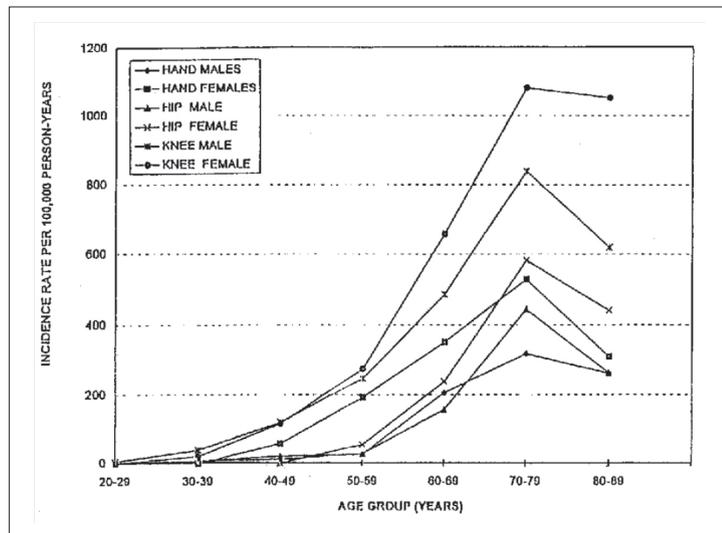


Fig. 1. Incidence of osteoarthritis of the hand, hip, and knee (Arthritis Rheum 1998)

Session III : Estrogen and arthritis

Table 1. Distribution of study subjects according to self reported physician-diagnosis of OA and selected factors (Maturitas 2003)

	Osteoarthritis		OR 95% CI
	Yes	No	
Menopausal status			
Premenopause	1915 (15.3)	6156 (20.6)	1
Surgical menopause	1417 (11.3)	3154 (10.6)	1.13 (1.07-1.21)
Spontaneous menopause	9210 (73.4)	20573 (68.9)	1.18 (1.08-1.28)
Use of ERT			
No	10789 (86.0)	24542 (82.1)	1
Yes	1753 (14.0)	5341 (17.9)	0.73 (0.69-0.78)

폐경 전후기 (perimenopause) 여성들을 대상으로 혈청 에스트로겐의 농도와 골 관절염과의 관계를 보고한 연구에서는 17β-estradiol 농도와 골 관절염의 발생은 관련성이 없었으며 골 관절염이 있는 여성에서 스테로이드 결합 단백질 (steroid binding protein)의 농도만 유의하게 낮았다. 폐경 여성을 대상으로 시행한 연구에서도 17β-estradiol 농도와 골 관절염의 중증도는 연관성이 없었다. 하지만 폐경 전 여성을 대상으로 시행한 연구에서는 17β-estradiol 농도와 무릎 골 관절염의 중증도와 유의한 연관성이 있음이 보고되었다. 현재까지의 연구 결과를 종합하여 볼 때 혈청 에스트로겐 농도와 골 관절염과의 관계는 명확하지 않은 것으로 생각된다.

과거의 동물실험 연구에서 에스트로겐을 투여하면 퇴행성 관절염이 증가한다는 연구 결과가 있었으나 이때의 에스트로겐 양을 생리적 용량으로 조절할 경우에는 오히려 연골의 생화학적 기능이 보존된다는 보고도 있었다. 사람을 대상으로 시행한 연구에서는 호르몬 치료가 골 관절염의 유병률과 관계가 없다는 결과도 있었으나 대부분 호르몬 치료를 받은 여성에서 치료를 받지 않은 여성에 비해 고관절 골 관절염의 유병률이 유의하게 낮거나 장기간의 호르몬 치료가 골 관절염의 유병률을 낮춘다고 보고되고 있어 호르몬 치료가 골 관절염의 발생을 억제하는 효과가 있다는 것이 지배적인 견해이다. 65세 이상 4,366명의 여성을 대상으로 한 단면연구 (cross-sectional

Table 2. Current and past estrogen use, duration of use, and ORs for osteoarthritis of the Hip

ERT Status (n)	No. (%) With OA	ORs (95% CI)† Adjusted for	
		Age and Clinic	Age, Clinic, and Confounders‡
OA of the hip, grade 2-4			
Never used (2583)	332 (12.9)	1.00	1.00
Current user (722)	64 (8.9)	0.65 (0.48-0.88)	0.62 (0.46-0.86)
<10 y (213)	21 (9.8)	0.77 (0.48-1.23)	0.75 (0.47-1.24)
≥10 y (509)	43 (8.4)	0.60 (0.42-0.85)	0.57 (0.40-0.82)
Past user (1061)	143 (13.5)	1.07 (0.86-1.44)	1.07 (0.85-1.34)
<10 y (756)	109 (14.4)	1.19 (0.93-1.52)	1.19 (0.92-1.52)
≥10 y (305)	34 (11.1)	0.80 (0.54-1.18)	0.79 (0.53-1.18)
OA of the hip, grade 3-4			
Never used (2583)	136 (5.3)	1.00	1.00
Current user (722)	25 (3.5)	0.57 (0.35-0.91)	0.54 (0.33-0.88)
<10 y (213)	7 (3.3)	0.61 (0.27-1.35)	0.59 (0.26-1.32)
≥10 y (509)	18 (3.5)	0.55 (0.32-0.94)	0.51 (0.29-0.90)
Past user (1061)	53 (5.0)	0.93 (0.66-1.31)	0.93 (0.65-1.33)
<10 y (756)	40 (5.3)	1.01 (0.69-1.48)	1.01 (0.68-1.49)
≥10 y (305)	13 (4.3)	0.76 (0.42-1.37)	0.76 (0.41-1.40)

study)에서 호르몬 치료는 고관절 골 관절염을 유의하게 감소시켰으며 (OR: 0.62; 95% CI: 0.49~0.86), 감소효과는 중등도 (moderate to severe) 이상의 고관절 골 관절염에서 더욱 뚜렷하였다 (OR, 0.54; 95%CI, 0.33, 0.88). 또한 10년 이상 호르몬 치료를 받은 여성이 (OR: 0.57; 95% CI: 0.40~0.82) 짧게 받은 여성에 (OR: 0.75; 95% CI: 0.47~1.24) 비하여 고관절 골 관절염의 예방효과가 뚜렷하였다 (Table 2).

에스트로겐은 주변 조직 또는 혈관을 통해 표적세포에 도달하여 표적세포 핵에 존재하는 에스트로겐 수용체 (estrogen receptor, ER)를 통하여 표적유전자의 전사 활성도에 영향을 주게 되는데, 에스트로겐 수용체에는 $ER\alpha$ 와 $ER\beta$ 가 있다. 이 두 수용체가 사람의 관절과 성장판 연골에서 발견되었는데, 이는 연골이 에스트로겐에 반응한다는 강력한 증거이다. 몇몇 연구에서 사람의 관절과 성장판 연골에서 $ER\alpha$ 의 발현을 증명하였으며, 비대성장판 연골세포 (chondrocyte)에서 $ER\beta$ 의 발현이 보고되었다. 난소 적출술을 시행한 쥐와 폐경 여성에서 연골파괴의 지표인 소변 내 CTX-II의 농도가 상승되며, 호르몬 치료를 시행할 경우 CTX-II의 농도가 감소하는 것은 연골이 에스트로겐에 반응한다는 또 다른 증거이며, 호르몬 치료가 골 관절염의 발생을 억제할 수 있다는 증거이기도 하다. 본 저자도 호르몬 치료 후 혈청 내 연골표지인자 (cartilage oligomeric matrix protein)가 감소되고 연골표지인자의 변화가 골표지인자의 변화와 연관성이 있음을 보고하여 호르몬 치료가 연골파괴를 억제할 수 있음을 증명하기도 하였다.

에스트로겐의 감소가 골 관절염의 원인인지 확실하지는 않으나 많은 연구에서 연골이 에스트로겐에 반응하는 것으로 보고되고 있으며, 호르몬 치료가 골 관절염의 발생을 낮출 수 있는 것으로 보고되고 있다. 따라서 에스트로겐이 관절과 연골에 미치는 영향에 대한 추가적인 연구가 필요해 보이며, 관절통을 호소하는 폐경 여성의 경우 중등도 이상의 혈관운동증상이 동반되어 있다면 호르몬 치료를 시도해 볼 수 있겠다.

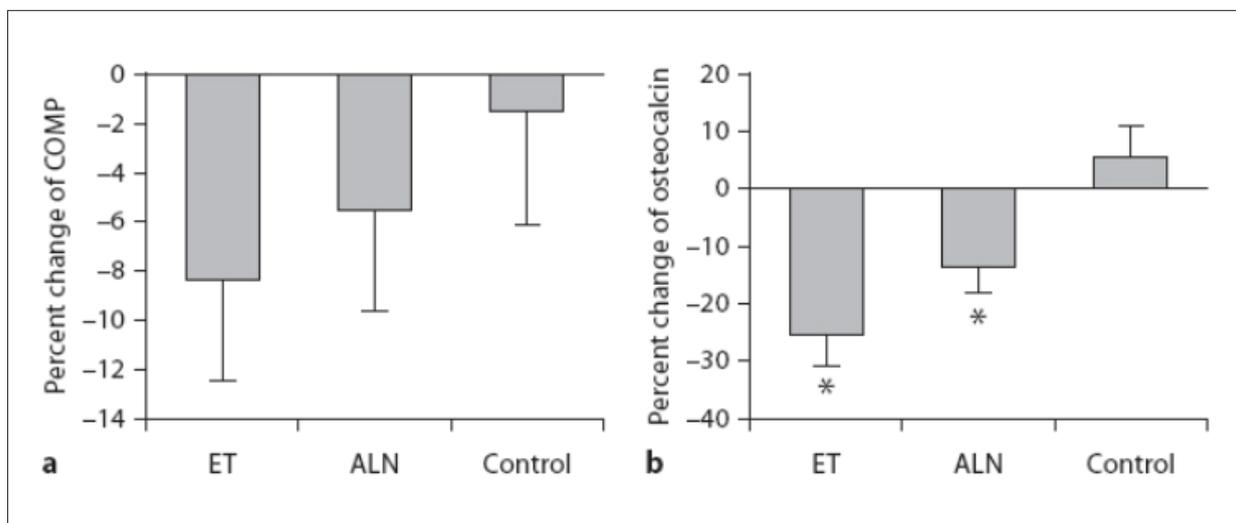


Fig. 2. Average changes in serum COMP (a) and osteocalcin levels (b) after 6 months in the groups treated with estrogen and alendronate, and control (Gynecol Obstet Invest 2012)

References

1. Felson DT, Zhang Y. An update on the epidemiology of knee and hip osteoarthritis with a view to prevention. *Arthritis Rheum* 1998;41:1343-55.
2. Parazzini F; Progretto Menopausa Italia Study Group. Menopausal status, hormone replacement therapy use and risk of self-reported physician-diagnosed osteoarthritis in women attending menopause clinics in Italy. *Maturitas*. 2003;46:207-12.

Session III : Estrogen and arthritis

3. Nevitt MC, Cummings SR, Lane NE, Hochberg MC, Scott JC, Pressman AR, Genant HK, Cauley JA. Association of estrogen replacement therapy with the risk of osteoarthritis of the hip in elderly white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arch Intern Med* 1996;156:2073-80.
4. Seo SK, Yang HI, Lim KJ, Jeon YE, Choi YS, Cho S, Lee BS. Changes in Serum Levels of Cartilage Oligomeric Matrix Protein after Estrogen and Alendronate Therapy in Postmenopausal Women. *Gynecol Obstet Invest* 2012;74:143-50.
5. Linn S, Murtaugh B, Casey E. Role of sex hormones in the development of osteoarthritis. *PM R* 2012;4(5 Suppl):S169-73.
6. Tanamas SK, Wijethilake P, Wluka AE, Davies-Tuck ML, Urquhart DM, Wang Y, Cicuttini FM. Sex hormones and structural changes in osteoarthritis: a systematic review. *Maturitas*. 2011;69:141-56.
7. Magliano M. Menopausal arthralgia: Fact or fiction. *Maturitas*. 2010;67:29-33.
8. Roman-Blas JA, Castañeda S, Largo R, Herrero-Baumont G. Osteoarthritis associated with estrogen deficiency. *Arthritis Res Ther* 2009;11:241.
9. Tankó LB, Søndergaard BC, Oestergaard S, Karsdal MA, Christiansen C. An update review of cellular mechanisms conferring the indirect and direct effects of estrogen on articular cartilage. *Climacteric*. 2008;11:4-16.
10. Hanna FS, Wluka AE, Bell RJ, Davis SR, Cicuttini FM. Osteoarthritis and the postmenopausal woman: Epidemiological, magnetic resonance imaging, and radiological findings. *Semin Arthritis Rheum*. 2004;34:631-6.
11. Richette P, Corvol M, Bardin T. Estrogens, cartilage, and osteoarthritis. *Joint Bone Spine*. 2003;70:257-62.