

SERM: present status and future aspects

이화여대 의학전문대학원 산부인과학 교실 / 이 사 라

SERM(selective estrogen receptor modulator)는 에스트로겐 수용체에 결합하여 조직에 따라 co-repressors 또는 co-activators의 발현 및 작용에 따라 에스트로겐 항진작용 또는 길항작용을 나타내는 물질로서, 체내에서 에스트로겐 수용체가 존재하는 여러 장기에서 작용하여 생물학적 특성을 보인다. 조직에 따라 다른 생물학적 작용을 하기 때문에 에스트로겐이 이로운 효과를 나타내는 조직에서는 긍정적 효과, 에스트로겐에 의해 부작용이 나타날 수 있는 조직에서는 부작용의 발생을 최소화할 수 있는 특징이 있다. 제 1세대 SERM은 Tamoxifen, 즉 현재 유방암의 재발방지 요법, 고위험군에서의 유방암 발생 예방효과는 있으나, 자궁내막을 자극하여 자궁내막에서 폴립, 증식증, 암의 발생을 증가시켰다. 2세대 SERM은 Raloxifene으로 골다공증의 예방 및 치료제이면서 lipid에 대한 이로운 작용 및 유방암 예방 효과도 있지만 자궁내막에는 악영향이 없는 것으로 알려져 있다. 그런데 척추골절에 대해서는 예방효과가 있지만, 비척추골절에는 이러한 효과를 볼 수 없고, 안면홍조, 4%에서는 leg clamp의 유발 및 혈전색전증의 relative risk 3.1로 증가 등의 단점이 있다. 최근 3세대 SERM인 Bazedoxifene, Lasofoxifene, 그리고 SERM과 한 개 혹은 그 이상의 Estrogen을 병합하는 tissue selective estrogen complex (TSEC)의 역할이 기대되고 있다. 한편, 현재 많이 알려져 있는 SERM의 작용은 골다공증에 대한 역할이지만, 이외에도 estrogen과 연관되어 있는 여러 질환들, myoma나 hepatitis C 에서의 SERM의 작용도 밝혀지고 있고 Adrenocortical cancer(ACC) cell growth도 감소시킨다는 보고(Sirianni et al, 2012)도 있어 SERM이 갖고 있는 새로운 작용들이 향후 추가적으로 밝혀질 수도 있을 것이라 기대되고 있다.

Raloxifene

미국과 유럽에서 폐경 후 골다공증의 예방 및 치료로 허가되었으며, 골과 심혈관계에는 에스트로겐 항진작용을 보이며 자궁과 유방에는 길항작용을 보이므로 골절예방 및 치료에 널리 사용되고 있는 SERM이다. 임상적 효과는 여러 대규모연구들(MORE, CORE, RUTH 연구 등)을 통해 입증되고 있다. 골흡수와 골전환(turnover)를 유의하게 감소시키며 hip과 spine BMD를 약 2-3% 증가시키고 척추골절의 위험을 30-60% 감소시킨다(MORE 연구). 반면 비-척추골절에 대한 예방효과는 제한점을 보인다. CORE 연구에서는 위약군에 비해 raloxifene군에서 유방암 빈도가 59% 감소하였으며, MORE와 CORE 두 연구를 분석했을 경우 위약군에 비해 66%의 감소효과를 보였다. 미국 FDA에서는 폐경여성에서 침윤성유방암의 위험이 높은 경우 예방목적으로도 사용을 승인하였다. 유방암 예방효과에 대해 raloxifene과 tamoxifen을 비교한 연구(STAR)에서는, 두 약물투약군에서 유방암 빈도는 유사했으며 심각한 부작용은 raloxifene군에서 적은 것으로 보고하였다. Raloxifene

의 흔한 부작용으로는 열성홍조가 비교적 빈번하게 나타나는데, Cohen 등의 연구에서는 사용 초기 6개월 내에 가장 흔하다고 보고하였다. 안정성에 대한 조사로는 8년 동안 심혈관질환(심근경색, 뇌졸중), 자궁암, 자궁내막증식증, 난소암 등에 있어 위약군에 비해 위험도의 증가는 보이지 않았다. 반면, 앞서 언급한 대규모 임상연구에서 정맥혈전증 (1.7배 증가, MORE/CORE) 및 뇌졸중의 빈도(RUTH)는 위약군에 비해 증가하는 결과를 보였다.

Bazedoxifene

Bazedoxifene 역시 척추 골절은 42% 정도 감소시킬 수 있으나, 비척추골절은 감소시키지 못하였다. 그러나 대퇴골 골밀도 T score -3.0이하, 중등도 이상의 척추골절이 있거나 다발성 척추골절이 있는 고위험군 환자를 대상으로 한 경우 Bazedoxifene 20mg은 위약군에 비하여 50% 정도 감소시켰다. 이러한 효과는 5년간의 RCT 결과에서도 척추골절은 40%, 고위험군에서의 비척추골절은 34% 감소하는 것으로 나타났다. 자궁내막이나 유방에 대한 효과는 위약군과 차이가 없었다. 그러나 다른 SERM 제제와 마찬가지로 안면홍조나 혈전색전은 증가하였다.

Lasofoxifene

T score -2.5 이하의 골다공증을 가진 8556명을 대상으로 시행한 5년간의 RCT에 의하면 Lasofoxifene 0.5mg은 척추골절은 42% 줄일 뿐 아니라, 비척추골절 역시 24% 감소시키는 효과를 보였다. 또한 유방암이나 협심증, stroke의 감소효과를 보였다. 그러나 자궁에 대한 자극효과가 있어 자궁내막용종, 자궁근종, 질 출혈의 발병이 증가하였다. 다행히 자궁내막증식증이나 자궁내막암은 증가하지 않았다.

TSEC (tissue selective estrogen complex)

SERM과 한 개 혹은 그 이상의 Estrogen을 병합하는 tissue selective estrogen complex 는Bazedoxifene+CEE가 비척추골절 위험감소 및 안면홍조 등 갱년기 증상을 감소효과가 보고되었다. 이는 기존의 HT에서 progesterone 대신 SERM 제제로서 자궁내막 및 유방에 대한 길항작용을 얻고자 하는 것이다. 척추 및 골반의 골밀도는 Bazedoxifene 용량이 적을수록, CE 용량이 많을수록 증가하는 양상을 보였다. Bazedoxifene 10mg/CE 0.625 or 0.45mg, Bazedoxifene 20mg/CE

Study designs for Phase III clinical trials of BZA/CE

	SMART-124-27	SMART-228	SMART-329
Duration	2 years	12 weeks	12 weeks
Design		Randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase III study	
Treatments	BZA 10, 20, or 40 mg/CE 0.45 or 0.625 mg RLX 60 mg Placebo	BZA 20 mg/CE 0.45 or 0.625 mg Placebo	BZA 20 mg/CE 0.45 or 0.625 mg BZA 20 mg Placebo
Enrolled	Aged 40-75 years	Healthy, postmenopausal women with an intact uterus Aged 40-65 years ≥7 moderate-to-severe hot flushes per day (or ≥50 per week)	
Primary endpoints	Incidence of endometrial hyperplasia	Frequency/severity of hot flushes	Four coprimary measures of VV A (proportion of vaginal superficial cells, proportion of parabasal cells, vaginal pH, most bothersome symptom)
Secondary endpoints	BMD, BTM, frequency/severity of hot flushes, measures of VV A, sleep, QoL	Sleep, QoL	Sexual function, satisfaction with treatment, QoL

Abbreviations: BZA, bazedoxifene; CE, conjugated estrogens; SMART, Selective estrogens, Menopause, And Response to Therapy; RLX, raloxifene; VV A, vulvar vaginal atrophy; BMD, bone mineral density; BTM, bone turnover markers; QoL, quality of life.

Session V : Recent Trends in Osteoporosis Treatment

0.625mg 에서 위약군 뿐 아니라 Raloxifene과 비교시에도 골밀도의 유의한 증가를 보였다. 또한 안면 홍조의 빈도 및 중증도를 감소시킨다. 그러나 long-term safety에 대한 연구가 필요하다.

SERM과 uterine myoma

이에 대한 Cochrane review(2012)에서는 SERM과 uterine fibroid에 대한 총 3개의 RCT에서 총 215명의 자궁근종이 진단된 18-45세 여성에서 SERM(Raloxifene)과 placebo 혹은 no treatment를 비교한 연구결과들을 리뷰하였다. 2개의 RCT에서는 raloxifene이 유의한 자궁근종 크기와 증상의 감소가 있다고 보고한 반면, 한 RCT에서는 추적관찰 3, 6개월에서 모두 두 군간의 유의한 차이가 없다고 하였다. 즉 23명의 대상군에서 no treatment 군과 raloxifene 60mg을 3개월 투여 후 비교한 것에서는 no treatment 군은 자궁근종이 13.1%증가한 반면, raloxifene군은 9.1% 감소하였다고 하였고 (Jirecek et al, 2004) 다른 한 연구에서는 GnRH agonist군과 GnRH agonist + Raloxifene 60mg군에서의 차이를 58명의 여성에서 효과를 비교하였는데 raloxifene을 추가한 군이 자궁근종의 크기가 31% 더 감소하였다고 하였다.(Palomba et al, 2002)

SERM과 Hepatitis C

기존에 Tamoxifen 20mg을 8주간 사용시 hepatitis C 감염을 억제한다는 것은 알려져 있었으나 clomifene, raloxifene도 마찬가지로 같은 효과가 있음이 최근 밝혀졌다.(Murakami et al, 2012) 이에 대한 정확한 기전은 알려지지 않았으나 Watashi등이 HCV replication에서 ER α 가 관여하는 것과 SERM의 분자구조가 HCV 감염치료제와 유사한 것이 연관이 있을 것으로 생각되며 추후 SERM의 hepatitis C의 치료제로써의 역할도 기대되고 있다.