

김광민*

아주대학교 의과대학 가정의학교실

Late-Onset Hypogonadism

Kwang-Min Kim*

Department of Family Practice and Community Health, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

The diagnosis of androgen deficiency should be made only in men with consistent symptoms and unequivocally low serum testosterone levels. Low libido, erectile dysfunction and hot flushes, as well as less specific symptoms such as fatigue and loss of vigor, irritability and depressed mood, poor concentration, reduced physical performance and sleep disturbance were associated with low testosterone levels. For most symptoms, the average testosterone threshold corresponded to the lower limit of the normal range for young men, i.e., approximately 300 ng/dL (10.4 nmol/L), with a greater likelihood of having symptoms below this threshold than above it. Testosterone therapy for men with symptomatic androgen deficiency induces and maintains secondary sex characteristics, and improves their sexual function, sense of well-being, muscle mass and strength, and bone mineral density. When testosterone therapy is instituted, we suggest maintaining testosterone levels during treatment in the mid-to-normal range with any of the approved formulations, chosen on the basis of the patient's preference, and with consideration of pharmacokinetics, treatment burden, and cost. Men receiving testosterone therapy should be monitored using a standardized plan.

Keywords: Androgen Deficiency; Testosterone; Hypogonadism; Anopause

서론

남성은 여성과 달리 노화가 진행됨에 따라 혈중 테스토스테론이 서서히 감소한다. 즉 다시 말해서, 여성은 40대 후반에서 50대 초반에 폐경이라는 호르몬의 급격한 변화를 일으키는 시기가 있는데 반하여, 남성은 급격한 호르몬 변화를 가져오는 시기는 없지만 40세 이후에 혈중 테스토스테론이 점차로 감소하는 추세를 보인다. 남성에서 성선의 기능은 노화과정의 일부로서 점진적으로 감소하며, 이는 혈중의 테스토스

테론 수치의 감소와 관련이 있다.

2002년에 후기 발현 저성선증(late-onset hypogonadism, LOH)의 진단 및 치료와 추적조사에 대한 권고안이 국제남성갱년기학회(International society for the study of the aging male, ISSAM)에 의해 발표된 후, 2005년에 국제남성과학회(International society of andrology, ISA), 유럽비뇨기과학회(European association of urology, EAU)에서도 LOH의 진단 및 치료, 추적조사에 대한 권고를 하였다. 또한 2008년도에는 EAU, ISSAM, 유럽비뇨기과학회, 유럽남성과학회, 미국남성과학회에서 각각 선출된 전문가들이 모임을 갖고 여기서 도출된 의견을 바탕으로 권고안을 수정보완하여 발표하였다.¹⁾ 그리고 최근 2010년에 미국내분비학회(Endocrine Society)에서 LOH 혹은 노화남성에서 남성호르몬 결핍증후군(testosterone deficiency syndrome in aging male)에 대한 실제 임상지침이 발표되었다.²⁾

저성선증을 임상적인 증상만으로 진단하는 것은 대단히

Received: August 5, 2013, Accepted: September 12, 2013

*Corresponding Author: Kwang-Min Kim

Tel: 031-219-5959, Fax: 031-219-7109

E-mail: gaksi@ajou.ac.kr

Korean Journal of Family Practice
Copyright © 2013 by The Korean Academy of Family Medicine

어렵다. 왜냐하면 남성은 변화가 서서히 일어나며 개인차가 커서 본인 스스로 갱년기증상을 알지 못하는 경우가 많기 때문이다. 저성선증의 가능성이 크거나 의심되는 경우에는 대표적인 혈액학적 검사로 오전 7-11시에 혈중 테스토스테론을 측정할 수 있다.

남성호르몬 보충은 남성호르몬 수치가 떨어져 있으면서 저성선증의 임상적 증상이 있는 경우에 이루어져야 한다. 그러나 남성호르몬 수치가 아주 많이 떨어져 있다면 증상에 관계없이도 남성호르몬 보충치료가 필요할 수 있으며, 역으로 저성선증의 증상, 징후가 있다면 남성호르몬이 거의 정상이거나 정도의 감소만 보이더라도 남성호르몬 보충치료를 고려해 볼 수 있다.

테스토스테론의 조절과 생리

1. 시상하부-뇌하수체-성선축

인체에서 남성호르몬의 분비조절은 시상하부 이상의 중추신경계, 시상하부, 뇌하수체, 고환, 그리고 성선호르몬에 반응하는 말단 장기로 구성되는 큰 축을 통해 이루어진다(Figure 1). 뇌하수체에서 분비된 황체호르몬(luteinizing hormone)은 레이다히세포(Leydig cell)로부터 남성호르몬의 분비를 자극하고 여포자극호르몬(follicular stimulating hormone)은 세정관에서 정자 생성을 촉진한다.

2. 남성호르몬 생리

남성에서 가장 중요하고 풍부한 테스토스테론은 황체호르몬의 작용에 의하여 고환의 레이다히세포에서 생성된다. 정상 성인 남자에서는 고환과 부신을 통하여 하루에 약 5 mg

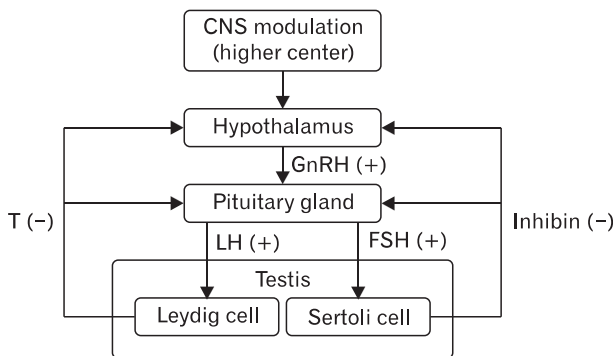


Figure 1. Hypothalamic-pituitary-gonadal axis. CNS: central nervous system, GnRH: gonadotropin-releasing hormone, LH: luteinizing hormone, FSH: follicular-stimulating hormone, T: testosterone.

의 테스토스테론이 분비된다. 뇌하수체에서 성선자극호르몬은 맥박성으로 분비되고 혈중에는 24시간 주기로 밤 22시경 최저 농도(약 15 nmol/L)를 보이며, 아침 8시경 최고의 농도(약 25 nmol/L)를 보인다. 이 호르몬은 표적기관에 있는 남성호르몬 수용체에 직접 작용하거나 5-알파-디하이드로테스토스테론(5-alpha-dehydrotestosterone, DHT)이나 에스트라디올(estradiol)로 전환되어 효과를 나타낸다. 근육, 뼈, 고환에서는 남성호르몬이 수용체에 직접 작용하지만 음경과 같은 외부생식기, 전립선과 같은 부속생식기, 피부 등에서는 테스토스테론이 직접 DHT로 전환되어 작용하게 된다. 지방세포와 일부 뇌세포에서는 테스토스테론이 에스트라디올로 방향화되어 에스트로겐수용체를 통해 그 효과를 나타낸다.

남성에서의 나이에 따른 테스토스테론 분비의 변화

1. 성호르몬의 분비와 성호르몬의 생물학적 효능의 감소

15년에 걸쳐 호르몬의 변화를 살핀 한 연구에서는 혈중의 테스토스테론이 노화에 따라 감소한다는 결과를 보였다(Figure 2).³⁾ 구체적으로 살펴보자면 75세에 이르면 아침 총 테스토스테론(total testosterone) 수치가 20-30세의 평균 수치의 약 2/3 정도로 떨어진다. 또한 유리 테스토스테론(free testosterone)과 생화학적 활성이 있는 테스토스테론(유리 테스토스테론+알부민 결합 테스토스테론[albumin-conjugated testosterone])은 젊은이의 40% 정도까지 감소한다. 더군다나 노인에서는 저녁보다 아침에 높은 테스토스테론의 24시간 주

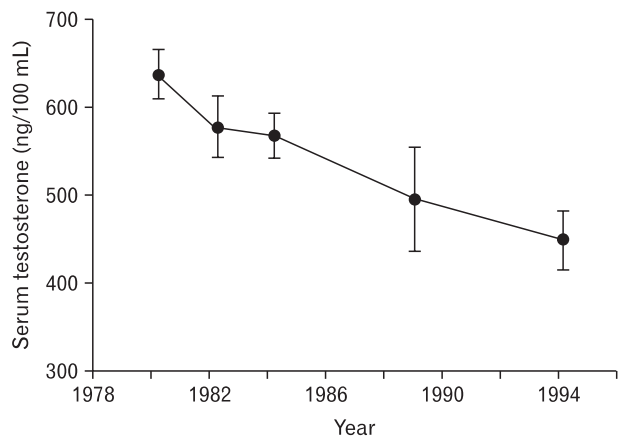


Figure 2. Longitudinal changes in testosterone in healthy older men. From Araujo AB, et al. J Clin Endocrinol Metab 2011;96: 3007-19, with permission from the Endocrine Society.¹⁰⁾

기 변화마저 없어지는 경우가 많다. 하지만 이러한 고형화에 따른 남성의 테스토스테론 변화는 유전적 요소, 체질량지수, 흡연, 음주 등의 사회적 습관, 그리고 스트레스 등에 따라서 차이가 있으며, 70세 이상에서도 약 20% 정도는 20-40세의 상위 2/3 정도의 테스토스테론 수치를 가지고 있는 경우도 있다.

2. 메사추세츠 남성고령화 연구(Massachusetts Male Aging Study, 1991)

미국 메사추세츠주에서 1991년도에 39세에서 70세까지 1,706명을 대상으로 하여 정상인과 한가지 이상의 이상소견(비만, 알코올 중독자, 전립선질환자, 약물사용자 및 만성질환자: 고혈압, 당뇨, 암, 관상동맥 등)을 가진 두 그룹으로 나누어 수행한 연구에 의하면, 유리형 테스토스테론은 매년 1.2%, 알부민 결합 테스토스테론은 매년 1.0%씩 감소하고, 성호르몬 결합 단백질(sex-hormone binding globulin, SHBG)은 매년 1.3%씩 증가되어 결과적으로 총 테스토스테론은 매년 0.4%씩 감소하는 것으로 나타났다. 그러나 여포자극호르몬은 매년 1.9%, 황체화 호르몬은 매년 1.3%씩 증가했고, 프로락틴은 매년 0.4%씩 감소하였으나 두 그룹 간에는 통계학적 차이가 없었다. 그리고 노화에 따라 혈중의 남성호르몬의 감소는 유리형 테스토스테론 기준으로 하면 그 감소가 뚜렷하며 많은 개인차가 있다고 보고되었다.⁴⁾

남성호르몬의 수용체(androgen receptor)는 남성생식기의 기능과 관계되는 ligand-activated transcription factor이다. 노화는 성호르몬이 작용하는 여러 조직의 목표세포에서 남성호르몬의 수용체에 변화를 야기시켜 궁극적으로 남성호르몬에 대한 예민도를 떨어뜨린다. 그리하여 남성호르몬이 제대로 작용하지 못하여 남성호르몬의 효과를 감소시키는 결과를 초래할 수 있다.

남성갱년기의 임상소견과 진단

1. 테스토스테론 결핍의 임상소견

노화에 따른 남성호르몬의 감소는 여성에서의 경우와는 달리 성기능의 급격한 감소나 소실은 나타나지 않고 수년에 걸쳐 점진적으로 기능이 감소되는 양상을 보이는 경우가 많다. 즉 성욕감퇴, 성행위장애, 행동변화, 감정불안정, 자극과민성, 의욕상실, 피로, 집중력감퇴 및 빈맥증, 안면홍조, 발한 및 전신동통 등의 혈관 운동실조증상을 나타낸다. 안드로겐 결핍이 경미하거나 최근에 발생된 경우에는 안면 모발과 체모의 성장장애가 뚜렷하게 나타나지 않으나, 장기간 지속된 경우에는 안면 모발과 체모가 감소되고 면도회수도 줄어들며,

고환의 크기도 감소된다. 또 입과 눈가에 잔주름이 나타나고 수염도 줄어들어 전형적인 성선기능저하 얼굴 모양을 나타내게 된다.

2. 대사증후군, 제2형 당뇨병, 인슐린저항성과 남성호르몬 결핍과의 관련성

낮은 남성호르몬은 대사증후군의 위험인자로 여겨지고 있다. 남성에서 총 테스토스테론과 생체이용 가능한(bioavailable) 테스토스테론의 낮은 수치는 대사증후군요소들과 관련이 있을 뿐만 아니라, 체질량지수와 무관하게 또한 대사증후군과 관련이 있다. 저성선증에서는 복부지방조직의 침착이 증가되어서, 테스토스테론으로부터 17 β-oestradiol을 형성하게 하는 전환효소(aromatase) 활성도를 증가시키게 된다. 결과적으로 이는 혈중과 조직 내 테스토스테론의 농도를 더 감소시키게 되며, 복부지방 침착과 점진적인 저성선증의 증가를 일으키게 된다. 복부 혹은 중심성 비만은 총 테스토스테론과 유리 테스토스테론 농도와 역의 상관관계가 있다.

인슐린저항성, 비만과 테스토스테론은 서로 연결되어 있으며, 비만과 인슐린저항성에 대해 테스토스테론요법이 이점이 있다는 점에 대해서는 많은 증거들이 제시되고 있다.^{5,6)} 한 단면연구에서는 남성에서 총 테스토스테론과 생체이용 가능한 테스토스테론이 저하되어 있을 경우에 제2형 당뇨병, 내장비만, 인슐린저항성, 고인슐린혈증, 지질이상과 관련이 있었다. 메사추세츠 남성고령화 연구의 전향적 분석에서 나중에 당뇨로 진행된 사람들에서 총 남성호르몬과 유리 남성호르몬

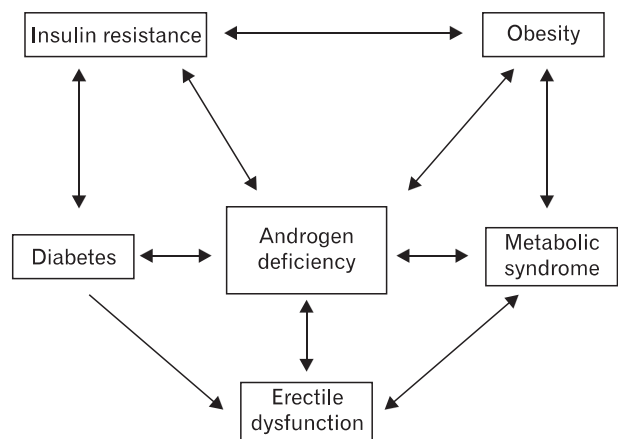


Figure 3. Postulated relationship among androgen deficiency, diabetes, insulin resistance, metabolic syndrome, and erectile dysfunction. From Fernandez-Balsells MM, et al. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:2560-75, with permission from the Endocrine Society.¹¹⁾

이 유의하게 낮았다. 또한 다인자 위험요소 조절연구(Multiple Risk Factor Intervention Trial)에서는 5년 동안의 추적연구하는 동안 나중에 당뇨병으로 진단된 남성은 기저치에서 생체이용 가능한 남성호르몬이 유의하게 낮았다.

실제 임상에서 전립선암 환자에게 치료과정 중에 수술적 혹은 내과적 거세를 하게 된다면 인슐린저항성과 당조절이 악화되는 것을 보게 되는데, 이를 토대로 남성호르몬 결핍과 당뇨병 및 인슐린저항성이 관련이 있다는 것을 유추할 수 있다. 따라서 역으로 저성선증 남성에서 남성호르몬 치료가 인슐린민감성, 공복혈당, 당화혈색소를 호전시킬 수 있다. 구체적으로 살펴보면 남성호르몬 결핍은 인슐린저항성, 제2형 당뇨병, 대사증후군과 관련이 있으며, 이는 내장지방의 증가를 일으켜, 염증인자 분비를 증가시키며, 결국 혈관내피 부전 및 혈관질환 발생을 촉진한다(Figure 3).⁷⁾

3. 남성갱년기가 의심되는 남성에서 진단과 평가

남성에서 저성선증은 시상하부-뇌하수체-정소 축의 이상으로 인하여 정소가 남성호르몬을 생리적 수준까지 만들어내지 못하고(남성갱년기, late onset hypogonadism 혹은 testosterone deficiency syndrome), 정상 숫자의 정자를 만들어내지 못하는 정소부전으로부터 기인하는 임상적 증후군이다.

1) 저성선증의 분류

정소 수준에서 시상하부-뇌하수체-정소 축의 이상은 일차성 정소부전을 일으키며, 시상하부 혹은 뇌하수체의 중추성 결손은 이차성 정소부전을 일으킨다. 저성선증은 정소와 뇌하수체 모두를 반영하는 양측 결손으로부터 생길 수 있다. 일차성 정소부전은 낮은 남성호르몬, 정자 생성 손상, 성선자극 호르몬 상승을 일으킨다. 이차성 정소부전은 낮은 남성호르몬, 정자 생성 손상, 그리고 낮거나 혹은 낮은 정상의 성선자극 호르몬 수치를 일으킨다. 혼합성 일차 및 이차 정소부전은 낮은 남성호르몬, 정자 생성 손상 그리고 일차성 혹은 일차성 정소부전 어느 쪽이 더 크냐에 따라서 성선자극호르몬 수치의 다양성을 일으킨다.

여러 단면적 혹은 종적 연구에서 증명된, 노화와 관련된 남성호르몬의 감소는 정소와 시상하부-뇌하수체 기능 모두의 결손으로부터 기인한다. 남성에서 노화에 따른 혈중 남성호르몬의 감소는 일년에 1-2% 정도이다. 실제로 중년 이후 남성에서 일정 수 이상은 건강한 젊은 남성의 정상 테스토스테론 수치 아래로 떨어져 있는 것을 보게 된다.

일차성(정소) 저성선증과 이차성(시상하부-뇌하수체) 저성선증을 구별하기 위하여 혈중 황체호르몬과 여포자극호

몬의 측정을 권고한다. 이차성 저성선증에서는 뇌하수체 혹은 시상하부의 원인을 찾기위한 검사로서 혈중 프로락틴, 철분 포화도, 뇌하수체 기능검사와 터기안장 자기공명영상(sella turcica magnetic resonance imaging) 등을 더 진행해야 할 수도 있다. 미상의 원인으로 일차성 정소부전증이 있는 경우에는 특히 정소 부피가 6 mL보다 작은 경우에는 클라이네펠터증후군을 배제하기 위하여 핵형(karyotype)검사를 권고한다. 심한 남성호르몬 결핍 혹은 저손상 골절이 있는 경우에는 dual-energy X-ray absorptiometry를 이용한 골밀도 측정을 권고한다. 남성호르몬 수치가 150 ng/dL 이하이면서 뇌하수체 기능저하증, 지속적 고프로락틴혈증, 종양 종괴효과에 의한 증상(두통, 시력저하, 시야 손상) 등이 있는 경우에는 뇌하수체 혹은 시상하부 종양을 배제하기 위한 뇌하수체 영상검사를 하는 것이 좋다.

2) 남성갱년기의 진단

남성갱년기의 진단은 혈중 남성호르몬이 정상 이하로 감소되어 있으면서 일치하는 증상과 징후가 있는 경우에 한다. 초기 진단검사로 신뢰성 있는 검사방법으로 아침에 총 남성호르몬을 측정해야 하며, 확진하기 위해서는 총 남성호르몬을 반복 측정해야 한다.

총 남성호르몬이 정상 범위의 낮은 하한치에 있으면서 SHBG의 이상이 의심되는 경우에는 유리 남성호르몬 혹은 생체이용 가능한 남성호르몬의 측정을 고려한다. 급성 혹은 아 급성 질환이 있는 경우에는 남성호르몬 결핍을 평가하지 않도록 한다. 남성갱년기를 확진하는 데 있어서 일반적으로 인정되는 혈중 테스토스테론의 명확한 절단점 수치(cut-off value)는 없지만, 대한남성갱년기학회 지침으로는 총 남성호르몬 수치가 350 ng/dL 이하인 경우로 하고 있다.

ISSAM에서는 일반적으로 총 테스토스테론이 12 nmol/L (346 ng/dL) 이상이거나 유리남성호르몬이 250 pmol/L (72 pg/mL) 이상인 경우 남성호르몬 치료를 권장하지 않는다. 또한 총 테스토스테론이 8 nmol/L (231 ng/dL) 이하거나, 유리남성호르몬이 180 pmol/L (52 pg/mL) 이하인 경우 치료가 필요하다고 권고하고 있으며, 총 테스토스테론이 8-12 nmol/L사이인 경우는 호르몬 결핍에 의한 증상이 확연하다면 치료를 고려해 볼 수 있다고 제시하고 있다.

3) 남성갱년기 증상

지역사회에 기반을 둔 중년 이후의 남성을 대상으로 한 연구들에서, 성욕감소, 안면홍조, 피로 혹은 활력감소, 안절부절 혹은 우울감, 집중력저하, 신체기능저하, 수면장애 등이 낮은

남성호르몬과 연관이 있다고 보고하고 있다. 또한 증상이 있는 남성갱년기의 유병률은 중년 이상의 남성에서 6% 정도로 보고되고 있으며, 연령, 허리둘레, 좋지 않은 건강상태에 대한 자기보고 등에 따라서 증가하지만, 인종 혹은 민족 간 차이가 없는 것으로 보인다. 증상에 관계없이 낮은 남성호르몬만으로 유병률조사에서는 연령, 비만, 당뇨, 동반질환 혹은 건강상태와 관련이 있는 것으로 보인다.

하지만 일반 인구집단에서 증상의 발현과 향후의 부정적인 건강상태와 함께 남성호르몬 투여로 결과가 호전될 수 있는 남성호르몬 수치에 대한 역치값에 대해서는 아직 밝혀져 있지 않다. 실제로 남성호르몬 결핍의 증상과 목표기관, 개인에 따라서 남성호르몬의 역치는 다양하게 나타난다. 일반적으로 대부분의 증상, 젊은 사람의 정상 범위 아래로 떨어지는 남성호르몬 역치, 대략 300 ng/dL 이하에서 나타나는 경우가 많다.

4) 남성호르몬 측정

혈중 남성호르몬 수치는 일중 변동과 연중 변동, 일회성 분비, 그리고 측정방법에 따라서 다양하게 차이가 난다. 남성호르몬 농도는 질환, 약물(예: opioid, glucocorticoid 등)에 의해 영향을 받을 수도 있다. 총 남성호르몬 농도는 또한 SHBG의 변화에 의해 또한 영향을 받는다.

혈중 남성호르몬은 아침에 최고조에 도달하는 일중 변동을 나타낸다. 남성호르몬의 일중 변동과 혈중 남성호르몬에 대한 정상 범위가 아침에 측정한 수치를 기준으로 했기 때문에 남성호르몬 결핍 진단을 위한 남성호르몬 측정은 아침에 해야 한다. 노인에서는 일중 변동이 손상되었기 때문에 아침에 남성호르몬 측정이 필요치 않다는 의견이 있을 수 있다. 실제로 65세 이상의 노인에서는 오후에 낮은 남성호르몬 수치를 나타내지만 아침에는 정상 호르몬 수치를 나타내는 경우가 많다.

경미하게 저성선증 범위로 초기 남성호르몬 수치가 떨어져있는 경우에 약 30% 정도에서 재측정에서 정상 범위로 나오기 때문에 확진을 위해서는 재측정이 필요하다. 또한 중년 이상의 남성에서 일간 변동(day-to-day variation)이 충분히 크게 나타나기 때문에 남성호르몬 한 번의 측정만으로 개인의 수치를 특징짓기는 어렵기 때문에 적어도 두 번의 측정이 남성호르몬 결핍 진단의 신뢰성을 높이기 위해 필요하다. 총남성호르몬은 혈액에서 유리형과 단백질 결합 테스토스테론의 합을 나타낸다. 대부분의 혈중 남성호르몬은 SHBG와 알부민에 결합되어 있으며, 단지 0.5-3%만이 유리형이다. 생체이용 가능한 테스토스테론은 유리형 테스토스테론과 알부민에 느슨

하게 결합되어 있는 테스토스테론을 합한 것이다.

총 남성호르몬 수치가 정상 범위의 하한 경계에 있으면서, SHBG 수치가 높을 것으로 의심되는 경우들, 예를 들어 노인, 비만, 당뇨병, 만성질환 혹은 갑상선질환 등이 있는 경우에는 유리형 혹은 생체이용 가능한 테스토스테론 농도검사를 시행해야 한다. 유리 남성호르몬은 평형투석법(equilibrium dialysis)으로 정확하게 측정하거나, 총 남성호르몬, SHBG, 그리고 알부민으로부터 계산될 수 있다. 또한 생체이용 가능한 남성호르몬은 암모니아황산 침전법으로 측정하거나, 총 남성호르몬과 SHBG로부터 계산될 수 있다.

5) 선별검사

일반 인구 집단에서 남성호르몬 결핍에 대한 선별검사를 권하지 않는다. 최근의 역학 연구들에서 낮은 남성호르몬이 모든 원인에 의한 사망률과 관련이 있으며, 특히 심혈관질환에 의한 사망률과 관련이 있다는 것이 보고되고 있지만, 증상이 없는 남성갱년기가 의심되는 집단에서 중요 결과에 대한 장기간 치료효과가 이득이 되는지 나쁜 결과가 되는지는 아직까지는 연구결과 자료가 빈약하다. 그러므로 남성갱년기에 대한 선별검사는 아직까지 권고되고 있지는 않다. Androgen deficiency in aging males 질문서, Aging Males' Symptoms Rating Scale, 그리고 Massachusetts Male Aging Study questionnaire 등을 이용하여 남성호르몬을 측정하는 경우에 비용 효율적인지는 아직까지 알려져 있지 않으며, 특이도가 낮아서 선별검사로 권고되지 않는다.

6) 남성갱년기 유병률이 높은 조건들

남성호르몬이 낮을 가능성이 높은 질환이거나 치료를 통해서 이점을 얻을 수 있는 경우로서 이 질환들이 있는 남성에서 남성호르몬의 측정을 하도록 하는 것을 권고한다. 낮은 남성호르몬 가능성이 높은 만성질환에는 면역결핍바이러스 관련 체중감소, 투석 중인 만성신장질환, 만성폐쇄성폐질환, 골다공증 혹은 젊은 나이에 경미한 손상에도 골절이 발생한 경우, 당뇨병, 만성적으로 글루코코티코이드 혹은 마약성진통제(opioid)를 복용하는 남자 등이다. 그리고 스스로 건강하지 못하다고 인지하는 경우, 스트레스가 많거나, 흡연, 음주 등의 나쁜 생활습관이 있거나 복부비만이 있는 경우도 남성갱년기 일 가능성이 높아진다.

남성호르몬 보충요법

1. 남성호르몬의 보충을 고려할 수 있는 경우와 이에 대한 이론적 배경

1) 정상 혈중 테스토스테론 농도를 보이면서 갱년기증상이 있는 경우

갱년기증상, 즉 성기능장애나 골밀도감소, 근육약화, 복부비만, 집중력감소, 우울, 초조감 등이 있는 경우에 테스토스테론을 보충하면 증상의 개선과 함께 well-being sense를 느끼는 경우가 임상에서 흔히 볼 수 있다. 이에 대한 가능성이 있는 설명은 호르몬수용체, 조직 내의 호르몬 농도의 차이, 조직의 예민도 변화, 호르몬 자체의 변성 등으로 설명한다.

2) 혈중의 테스토스테론 농도가 완전히 감소되지 않은 경우
혈중 남성호르몬의 농도 자체가 바로 인체에 작용하는 호르몬의 양을 말하는 것은 아니다. 실제로 혈중 남성호르몬의 수치는 정상이나 그 작용에 문제가 있어 증상이 나타났을 가능성도 있다. 이 점은 혈중 테스토스테론의 농도가 심하게 감소하지 않는 경우에도 남성호르몬 보충요법은 도움이 될 수 있다는 임상적 근거가 될 수 있다.

(1) 노화에 따라 성호르몬 결합글로불린이 증가한다. 따라서 어떤 의미에서는 정확하게 중노년기의 호르몬상태를 나타내지 못한다. 그러므로 생물학적 활성화된 테스토스테론의 부분을 측정해야 한다.

(2) 전체 테스토스테론 농도는 노화에 따른 남성호르몬의 작용 감소를 대변하지 못한다. 남성호르몬의 수용체의 발현이 감소한다든가 목표세포에서의 호르몬의 예민도가 노화에 의하여 일어날 수가 있기 때문에 남성호르몬의 효과가 떨어진다고 할 수 있다. 이런 경우에는 혈중의 남성호르몬 수치는 절대치는 높더라도 실제로 세포 내의 호르몬 작용은 미미하게 그칠 수 있다.

2. 남성호르몬 보충요법의 효과

호르몬 결핍을 제시하는 임상적 증상이 있으면서 호르몬 수치가 떨어져 있는 경우에만 호르몬 보충요법을 시작하여야 한다. 그리고 호르몬 수치를 떨어뜨리는 일차적 원인들은 호르몬 치료 시작 전에 적절하게 치료되어야 한다.⁸⁾

치료의 목표는 젊은 사람의 정상 수치까지 호르몬 수치를 회복시키는 것이며, 더 중요한 것은 호르몬 결핍의 증상들을 해소하는 것이다. 그러나 가장 중요한 것은 높은 삶의 질을 유지하거나 회복하는 것과 불구를 감소시키며, 질환에 걸리

지 않도록 하며, 수명을 연장하는 것이다. 중노년기에서도 테스토스테론의 보충요법이 성욕과 성기능에 유익하며, 골절을 방지하는 골밀도의 증가, 근육의 증가와 강도 향상, 적혈구의 숫자, 컨디션과 기분을 좋게 하며, 에너지(energy level)를 증진시킬 수 있다는 것이 공통된 의견이다. 중노년기 남성에서의 호르몬 결핍은 부분적 현상이다. 그러므로 보충은 많은 양이 아닌 부분적으로 적게 시행되어야 하며, 이에 대한 이유는 인체 내에 유지되고 있는 시상하부-뇌하수체-성선 축을 억압하지 않고 자체 내의 성선기능을 유지하는 것이 중요하다.

노화과정에 있는 남성에서 테스토스테론을 공급하는 실질적인 목표는 노화에 따른 여러 과정을 환원하거나 방지하는 것이다. 이를 위하여 혈중의 테스토스테론 농도가 정상(400-700)이 되어야 하며, 테스토스테론이 인체에서 완전히 작용하는 데 필요한 생리적인 DHT와 estradiol의 농도가 유지되어야 한다.

1) 기분 및 인지기능에 대한 효과

낮은 테스토스테론 수치는 우울과 관련이 있으나, 대부분의 연구에서 테스토스테론 보충이 우울을 개선시켜주지는 않는다. 45세 이후에 시작된 우울증에서 6주간의 테스토스테론 보충요법이 효과가 있었다는 보고가 있다. 생체이용 가능한 테스토스테론 수치가 높을 경우 인지기능에서 수행능이 높았다는 보고가 있으며, 최근 연구에서 6주 정도 테스토스테론 치료한 경우 언어기억 및 공간기억에서 향상이 있었다는 보고가 있다.

2) 근육과 뼈에 대한 효과

테스토스테론은 젊은 사람과 중년 남성에서 동화효과가 있으나, 노인에서 테스토스테론 보충요법이 동화효과가 있다는 것을 보여주는 것은 힘들었다. 근육강화효과에 대해서는 논란의 여지가 많으나, 저성선증 환자를 대상으로 한 연구에서 고용량의 장기간 투여에서는 효과가 있었다. 골밀도를 증가시키는 데 있어서 테스토스테론의 농도가 중요하다. 적정 용량의 테스토스테론 투여가 골밀도를 증가시키기는 하지만, 골절예방의 효과에 대한 연구는 거의 없다.

3) 심장에 대한 효과

테스토스테론이 심장보호효과가 있다는 증거들이 나타나고 있다. 혈중 테스토스테론 수치가 낮은 사람들에서 심근경색증 발병이 높았다는 연구가 있으며, 저성선증 남성에서 테스토스테론 보충요법이 운동능력을 향상시키며, 테스토스테론이 저하되어 있거나, 약간 낮은 남성에서 테스토스테론 보충요법이 운동과 관련된 허혈을 향상시켰다.⁹⁾ 이러한 보호

효과는 혈관확장효과 및 통증 역치가 높아지는 것에 기인하는 것으로 보인다. 또한 테스토스테론 보충요법이 염증인자인 tumor necrosis factor- α , interleukin-1 β 를 감소시키는 것도 관련이 있는 것으로 보인다. 지질에 대한 효과는 연구자마다 조금씩 다르게 보고하고 있으나, 메타분석에 의하면 high density lipoprotein, low density lipoprotein 콜레스테롤을 약간 감소시키는 것으로 보인다.¹⁰⁾

4) 성기능

테스토스테론의 발기(erection)에 대한 효과는 기저치의 남성호르몬 수치에 따라 달리 나타나고 있는데, 테스토스테론이 정상 이하로 감소되어 있는 발기부전 환자에서는 도움이 되지만, 테스토스테론이 정상인 남성에서는 발기능에 대한 효과가 없었다. 건강한 남성을 대상으로 한 연구에서 피로 개선, 성활동의 빈도증가 등의 효과가 있었다.

5) 체구성에 대한 효과

남성호르몬 저하가 있는 건강한 남성은 상대적으로 체지방이 적고, 체지방이 많았으며, 테스토스테론 보충요법에 의해 체지방이 증가하고, 체지방이 감소하였다.

3. 남성호르몬 보충요법 부작용

테스토스테론 보충요법을 시행할 때 정기적으로 추적하여 합병증이 생기는 것을 살피는 것이 중요하다. 남성호르몬 보충요법의 가장 큰 위험인자는 전립선과 헤마토크릿(hematocrit)에 미칠 수 있는 나쁜 영향이며, 그 외의 주의사항은 수분의 체내 축적, 혈액량의 증가, 수면 중 무호흡 악화, 여성형 유방이 생기는 것과 같은 여성화 현상이다. 또한 임상 의사들은 이러한 남성호르몬 보충요법의 금기증에 대해서는 정확히 알아둘 필요가 있다(Table 1).¹¹⁾

2010년도에 발표된 미국내분비학회 임상지침서(Endocrine

Society clinical practice guideline)에서는 전립선 특이항원이 정상보다 높으면 보충요법을 하지 말아야 하며, 치료 도중 1.4 ng/mL/y 증가하거나 2년 동안에 0.4 ng/mL/y의 상승이 있거나, 전립선 수치검사에서 이상소견이 있거나, 국제전립선증상지수(International Prostate Symptom Score, IPSS) 수치가 19 이상인 경우 치료를 중단해야 한다는 권고안을 제시하였다. 치료 동안에 부작용 발생 가능성에 대한 조사시행을 위해 6개월마다 전립선 직장수지검사, 전립선 특이항원(prostate-specific antigen, PSA), 적혈구용적률, 혈중지질을 검사하여야 한다.

4. 남성호르몬제제 종류

치료의 목표는 정상 생리적 남성호르몬 수치를 유지하며, 남성호르몬 결핍에 따른 증상들을 호전시켜 주는 것이다. 테스토스테론의 24시간 주기의 패턴(diurnal pattern)유지나 테스토스테론 박동성(pulses)을 따라가는 것이 필요하다고 하는 지침은 없다.

1) 경구 투여

Testosterone undecanoate (TU)는 테스토스테론의 불포화 지방산으로서, 지방친화성 때문에 장의 임파계를 통해 흡수된다. 최대 혈중 농도는 2-3시간 내에 이루어지며, 6-8시간 이후에는 투여 전 수준으로 감소한다. 그러므로 TU는 하루 2-3차례, 음식과 함께 투여되어야 한다. 흡수율은 사람에 따라, 또 약제에 따라 다소의 변이가 있으므로 용량은 혈중 수치와 임상효과에 준하여 조절되어야 한다.

2) 근육주사

2주에 200-250 mg 용량으로 T-enanthate 혹은 cypionate를 투여하는 제제의 경우 투여 후 처음 2-3일간은 생리적 수준 이상으로 호르몬 상승이 있게 되며, 다음 주사치료 전까지 일정하게 생리적 수준 이하까지 감소하게 된다. 그러나 최근 T-enanthate제제로서 1,000 mg을 처음, 1.5개월 주사 후 3개월마다 주사하는 제제가 나와서 사용상 편리함을 제공하고 있다.

3) 피하매몰법

3개월 주기의 주사제제가 나오면서 이 방법의 사용이 많이 줄어들었다. 테스토스테론 압착결정(pellet)과 테스토스테론 에스터를 사용하는 것으로 국소마취하에 트로카(trochar)나 캐놀라(cannula)를 이용한 소수술적 술기로 봉합하지 않고서 하부 복벽에 삽입(implant)할 수 있다. 삽입 후에 약 5%에서 압착결정이 빠져나오는 것이 결점이며 이러한 이유로 널리 쓰이고 있지 않다.

Table 1. Contraindications of testosterone replacement

Absolute	
Prostatic cancer	
Breast cancer	
Relative	
polycythemia	
Obstructive benign prostatic hyperplasia	
Untreated sleep apnea	
Uncontrolled congestive heart failure	

4) 설하투여

생체분해성(bio-degradable)의 T-microspheres 혹은 cyclodextrin 혼합 설하제제가 개발되어 있다. 하지만 이 제제는 장기간 환자에게 투여시에는 적합하지 않다.

5) 경피 흡수

피부에 붙임으로써 피부를 통하여 체내로 테스토스테론을 투여하는 방법이 개발되었다. 그러나 피부에 자극증상을 나타내는 단점이 있어서 최근에는 거의 사용되고 있지 못하다.

6) Gel제제

(1) DHT gel: DHT gel은 하루 125-250 mg의 용량(25-50 mg DHT/g)으로 사용될 수 있는데, 생리적 혈중 테스토스테론 수치에 해당되는 DHT 수준에 도달한다.

(2) 1% hydro-alcoholic T gel: 피부의 reservoir에서 테스토스테론이 혈액으로 수 시간에 걸쳐 천천히 분비되며, steady state에 도달하게 된다. 처음 적용 후 최고치는 18-24시간 후에 일어나며, 7-14일 정도 gel 적용 후에 안드로겐의 steady state가 이루어지게 된다. 투여된 테스토스테론의 9-14%에서 생물학적 활성이 있으며, 10 g의 gel 투여 시 100 mg의 테스토스테론 함량이 포함되어 있으며, 혈중 테스토스테론은 상위 1/4 정도의 정상수준에 있게 된다. DHT 수치는 단지 약간 상승한다. 적용 부위에 따라서는 혈중 테스토스테론의 호전이 경미할 수 있으므로 연고를 도포하는 부위에도 세심한 배려가 필요하다. Gel형은 개인의 필요 용량에 쉽게 맞출 수 있게 되어 있다는 장점을 가지고 있다.

5. 추적검사지침

남성호르몬 치료의 목표는 혈중 남성호르몬 수치를 건강한 젊은 사람의 중간-정상 범위까지 올리는 것이다. 테스토스테론 에난체이트 혹은 싸이피오네이트 근주 치료하는 경우에는 400-700 ng/dL 정도 유지하는 것을 권고한다. 40세 이상에서 PSA(전립선암 표지자)가 0.6 ng/mL 이상일 경우 치료 시작 전, 시작 후 3-6개월에 수치 전립선 진찰 및 전립선암 표지자검사를 시행하며, 그 이후에는 환자의 연령에 따라 전립선암 선별검사에 대한 증거에 바탕을 둔 지침에 따라 시행하면 된다.

남성호르몬 치료를 시작한 후 3-6개월에 관련 증상들의 호전 정도, 환자의 순응도, 치료 관련 부작용 등을 파악하는 것이 중요하며 더불어 테스토스테론 수치, 헤마토크릿 등을 추적검사한다. 헤마토크릿이 54% 이상인 경우에는 헤마토크릿이 안전한 수치까지 떨어질 때까지 치료를 중단하며, 저산소증, 수면무호흡증 등을 평가하며, 감소된 용량으로 치료를 다

시 시작한다. 골다공증 혹은 저손상골절이 있었던 저성선증남자에서 남성호르몬 치료 후 1-2년 후 골밀도검사를 권유한다.

6. 비뇨기과 의뢰가 필요한 경우

일차의료에서 남성호르몬 치료 도중 비뇨기과 의뢰를 해야하는 경우는 흔하지 않지만 다음에 경우에는 의뢰를 고려해야 한다.

- 1) 혈중 전립선암 표지자(PSA)가 테스토스테론 치료 1년 이내에 1.4 ng/mL 초과해서 증가한 경우
- 2) 전립선암 표지자 속도가 2년 이상 측정된 경우에 0.4 ng/mL/y 증가한 경우
- 3) 전립선 수치진찰(digital prostate examination, DPE)에서 전립선 이상소견이 있는 경우
- 4) 국제전립선 증상지수(International Prostate Symptom Score, IPSS)가 19점 이상인 경우

7. 실제 적용 사례

1) 증례

56세 남자가 약 2년 동안의 피로감, 집중력 및 기억력감소, 의욕 및 성욕감소를 주소로 내원하였다. 1년 전 종합병원의 종합검진(위내시경, 복부초음파, 빈혈, 간기능, 갑상선기능 검사, 흉부 X선 촬영, 소변검사, 전해질, 혈액화학검사 등)에서 위염, 경도의 지방간 이외의 특이소견은 없었다. 환자는 주변에서 일 처리를 잘한다고 평가받았으나, 2년 전부터 social performance가 떨어졌으며, 머리가 맑지 못하고, 전신쇠약감이 있었다. 과거력상 특이 질병력은 없었으며, 10년 전 담배를 끊었다고 하며, 술은 한 달에 1-2회 정도로 잘 안 마신다고 하였다. 내원 당시 혈압은 130/80 mm Hg, 맥박은 64회/분, 신장은 176 cm, 체중은 75 kg이었다. 신체진찰에서 특이소견은 없었다. 검사소견에서 테스토스테론 2.2 ng/mL, 유리 테스토스테론 5.6 pg/mL, 황체호르몬 3 U/L, 헤모글로빈 13.5 g/dL, 헤마토크릿 46.3%, PSA 0.65 ng/mL이었다.

2) 처방예시와 경과

- (1) 처방: Nebido 100 mg sig intramuscular injection (IM)
- (2) 경과: 6주 후 추적관찰에서 머리가 맑지 않은 느낌이 없어졌으며, 의욕 및 성욕이 호전되었으며, 전신쇠약감 및 피로감이 약간 호전되었다. 4개월 후에는 업무사회 능력(social performance) 및 집중력, 피로감, 전신쇠약감도 많이 호전되었다.

3) 해설

남성갱년기는 피로, 무기력, 근력저하, 안면홍조 등의 육체적 증상, 집중력저하, 우울, 기억력저하, 자신감저하 등의 정신 심리적 증상, 성욕감소의 성적인 증상 등이 나타나면서 남성호르몬 수치가 낮은 정상 이하로 떨어져 있을 때 치료를 시도한다. 남성호르몬 보충에 의해 의욕의 개선, 성욕증가 등의 증상은 투여 1-2주 이내에 차이를 보이지만, 근육량 증가 및 근력강화효과는 약 4개월 이상 지나야 확연한 차이가 나타나기 때문에, 실제로 피로와 전신쇠약감은 남성호르몬 보충요법 후 점진적으로 좋아지다가 약 4개월 정도 지나야 확연한 차이를 느낄 수 있다.

결론

2010년도에 미국내분비학회에서 발표한 주요 지침을 정리하면 다음과 같다. 확실하게 낮은 남성호르몬과 그에 일치하는 증상, 징후가 있는 경우에 남성갱년기라 정의하며, 초기 진단검사로 가장 신뢰도가 높은 검사방법으로는 아침에 총 남성호르몬 측정을 권고한다. 총 남성호르몬을 반복 측정하기를 권고하며, 총 남성호르몬이 정상 수치의 하한에 있거나, SHBG 비정상에 의심될 때는 신뢰성 있는 검사방법으로 생체 이용 가능한 남성호르몬 측정을 권고한다. 이차 성징을 유도하고 유지하기 위하고, 성기능, 건강함(sense of well-being), 근육량 및 근력, 그리고 골밀도를 개선시키기 위하여 증상이 있는 남성갱년기 환자에서 남성호르몬 치료를 권고한다. 하지만 환자가 1) 유방암 혹은 전립선암의 과거력, 2) 직장수지검사에서 촉진되는 전립선 결절 혹은 종괴를 가진 경우, 3) PSA가 4 ng/mL 이상, 4) 아프리카계 미국인인 경우, 5) 전립선암 고위험군(직계가족의 전립선암 병력)에서 정밀한 비뇨기과적 진찰없이 PSA가 3 ng/mL 이상인 경우, 6) 헤마토크릿이 50% 이상, 7) 치료받지 않은 심한 폐쇄성 수면 무호흡증, 8) IPSS가 19 이상인 경우, 9) 비대상성 심부전증인 경우에는 남성호르몬 치료를 하지 않기를 권고하고 있다. 또한 남성호르몬 치료를 시작한 경우에는 호르몬 수치가 중간 정도의 정상 범위에 도달하는 것을 목표로 하며, 환자의 선호도나 치료부담과 비용을 고려하여 공인된 약제선택을 할 필요가 있다. 이러한 남성호르몬 치료를 받고 있는 환자의 경우에는 표준화된 계획에 따라서 추적관리되어야 할 것이다.

요약

남성갱년기는 관련 증상과 혈중 테스토스테론의 감소를

종합하여 진단이 내려질 수 있다. 이러한 남성갱년기와 관련된 증상으로는 성욕감퇴, 발기부진, 안면홍조 등의 성선 관련 증상들도 대표적이나 만성피로, 집중력감퇴, 불안감, 우울증, 신체활동저하, 수면불균형 등의 비특이적 증상도 있을 수 있다. 남성갱년기 관련 증상들은 남성호르몬 수치가 정상 참고 범위의 하한치(대략 300 ng/dL [10.4 nmol/L])보다 높은 경우보다 낮은 경우에 주로 발생한다. 남성갱년기가 진단된 환자에게 있어서 테스토스테론 호르몬 치료는 증상의 호전을 가져올 수 있는데, 대개의 경우 치료의 목표는 증상의 호전과 더불어 테스토스테론의 수치는 정상 참고범위의 중간 정도를 유지하는 것을 목표로 한다. 이때 치료에 사용되는 테스토스테론 보충요법의 종류로는 주사, 경구투여약제, 설하투여약제, 연고, 패치 등 다양한 제제들이 있는데 이러한 제제의 사용은 환자의 상황과 선호도, 비용, 효과, 약물학적 작용 등을 고려하여 결정할 필요가 있으며, 치료를 시작한 환자들은 반드시 적절한 계획에 따라 치료가 진행되며 향후의 발생할 수 있는 부작용에 대해서 적절히 감시관찰이 이루어져야 할 것이다.

중심단어: 안드로겐 결핍; 테스토스테론; 저성선증; 남성갱년기

REFERENCES

1. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff RS, Behre H, Hellstrom WJ, Gooren LJ, et al. ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations: investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. *Aging Male* 2009;12:5-12.
2. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2536-59.
3. Morley JE, Kaiser FE, Perry HM 3rd, Patrick P, Morley PM, Stauber PM, et al. Longitudinal changes in testosterone, luteinizing hormone, and follicle-stimulating hormone in healthy older men. *Metabolism* 1997;46:410-3.
4. Laughlin GA, Barrett-Connor E, Bergstrom J. Low serum testosterone and mortality in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:68-75.
5. Traish AM, Saad F, Guay A. The dark side of testosterone deficiency: II. type 2 diabetes and insulin resistance. *J Androl* 2009;30:23-32.
6. Grossmann M. Low testosterone in men with type 2 diabetes: significance and treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:

- 2341-53.
7. Hu GX, Hu LF, Yang DZ, Li JW, Chen GR, Chen BB, et al. Adjudin targeting rabbit germ cell adhesion as a male contraceptive: a pharmacokinetics study. *J Androl* 2009;30:87-93.
 8. Saad F, Aversa A, Isidori AM, Gooren LJ. Testosterone as potential effective therapy in treatment of obesity in men with testosterone deficiency: a review. *Curr Diabetes Rev* 2012;8:131-43.
 9. Traish AM, Saad F, Feeley RJ, Guay A. The dark side of testosterone deficiency: III. cardiovascular disease. *J Androl* 2009;30:477-94.
 10. Araujo AB, Dixon JM, Suarez EA, Murad MH, Guey LT, Wittert GA. Clinical review: endogenous testosterone and mortality in men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:3007-19.
 11. Fernandez-Balsells MM, Murad MH, Lane M, Lampropulos JF, Albuquerque F, Mullan RJ, et al. Clinical review 1: adverse effects of testosterone therapy in adult men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2560-75.