

여성 성기능장애의 호르몬 보충치료

이화여자대학교 의학전문대학원 비뇨기과학교실

윤 하 나

Hormone Replacement Therapy in Female Sexual Dysfunction

Hana Yoon

Department of Urology, School of Medicine, Ewha Womans University, Seoul, Korea

= Abstract =

Female sexual function is highly complex and deeply influenced by hormonal and non-hormonal factors. As sexual dysfunction becomes a common and important problem for women of all ages with related quality of life issues, we need to understand more about the effect of sex steroid hormones in female sexual function. However, there are limited data about the correlation between the value of sex steroid hormones- testosterone, in particular-and female sexual function. In a certain type of female sexual dysfunction (FSD), hypoactive sexual desire disorder, for example, there is evidence that treatment with androgens or with estrogens is effective. To widen the therapeutic options of hormone replacement therapy in FSD, further research is needed as to the benefits and risks of hormonal treatments in both pre- and post-menopausal women. Although important unanswered questions still exist in hormonal treatment of FSD, new therapeutic strategies are being studied and many ongoing clinical trials are expecting favorable results leading to more successful treatment of FSD.

Key Words: Testosterone, Estrogens, Sexual function

서 론

1990년대 후반 여성 성기능장애에 대한 국제적 공감대가 형성된 이후 여성 성반응의 생리적, 병리적 연구를 비롯한 성기능장애에 대한 연구는 활발히 지속되어 왔다. 그 결과 여성에서 성기능의 생리학적인 의문이 점차 제한적이거나 해결되어 가고 있고, 그에 따라 여성의 정상적인 성기능 유지에 에스트로겐 (estrogen)과 테스토스테론 (testosterone)의 역

할이 재조명되고 있다.

여성에서 성호르몬의 혈중 농도는 나이가 들에 따라 감소하게 되며, 이런 변화가 성기능에 영향을 미친다. 특히 성호르몬의 변화는 외부 생식기의 외형적 위축뿐 아니라 혈관, 신경, 정신심리학적 면에서도 영향을 미칠 수 있다.

그러나, 여성의 성반응이 절대적으로 호르몬의 농도가 적정한 것만으로 만족스럽게 정상적으로 유지되는 것은 아니기 때문에, 남성에 비해 치료가 쉽지 않고, 대부분의 경우 단순한 치료법이 효과적이지 않다는 문제가 있다. 최근 수 년간 성욕장애, 성각성 장애의 약물 치료를 위해 다수의 후보약물이 개발, 연구되고 있다.¹⁻⁷ 그 중 일부는 비교적 좋은 치료 효과를 기대하게 하고 있으나 아직 실제 임상에서 여성 성기능장애의 치료 약물로 공식적

접수일자: 2012년 4월 6일, 게재일자: 2012년 4월 25일
교신저자: 윤하나, 이화여자대학교 이대목동병원 비뇨기과,
서울시 양천구 안양천로 1071 ☎ 158-710
Tel: 02-2650-5157, Fax: 02-2654-3682,
E-mail: wowhana@ewha.ac.kr

으로 인정되어 적용할 수 있는 약물은 없다.

폐경기 여성의 호르몬 보충 치료로 이미 오랫동안 사용되어 왔던 에스트로겐 보충요법의 여성 성 기능장애에 대한 효과는 비교적 많은 연구가 되어 있는 반면, 여성에서 남성호르몬, 특히 테스토스테론의 보충은 아직도 논란이 있으며, 많은 경우에 비 공식적으로 치료에 이용하고 있다.

여기에서는 여성 성기능장애의 호르몬 치료의 배경과 근거를 고찰해보고 특히 안드로겐 보충 요법의 효과와 안전성에 대한 임상적인 의미를 정리하여 보고자 한다.

폐경과 성호르몬

여성의 체내에서 에스트로겐은 17-베타 에스트라디올 (17- β estradiol)이 가장 활동적인 형태이다. 에스트리올과 에스트론은 적은 양으로 존재하며, 에스트라디올에 비해 에스트로겐 수용체에 대한 역할이 적다.⁸

건강한 폐경 전 성인 여성의 난소에서 대부분의 에스트로겐이 분비되며, 부신에서 일부의 에스트로겐 전구체인 dehydroepiandrosterone (DHEA)이 생성되어 말초 조직에서 에스트로겐으로 전환된다.^{9,10} 폐경 후 난소에서는 에스트로겐의 생성이 중단되므로 폐경 후 여성의 에스트로겐은 대부분 부신의 DHEA에서 기원한 것이다. 또한, 폐경 후 난소에서는 에스트로겐과 테스토스테론의 전구체인 안드로스테네디온 (androstenedione)의 생성도 감소된다.

한편 안드로겐은 체내의 테스토스테론, DHEA, DHEA sulfate (DHEAS), 안드로스테네디온, 5 alpha

dehydrotestosterone (5 α -DHT)으로 존재하며, 인체 내에서 테스토스테론과 5 α -DHT가 가장 강력한 작용을 한다. DHEA, DHEAS, 안드로스테네디온은 말초 조직에서 전환효소에 의해 테스토스테론, DHT, 에스트로겐으로 전환되므로 이들의 전구체 역할을 한다고 볼 수 있다 (Fig. 1).¹¹⁻¹⁴ 안드로겐과 에스트로겐은 체내에서 알부민, sex hormone binding globulin (SHBG), cortisol-binding globulin, alpha2-glycoprotein 등 단백질과 결합하여 결합형으로 대부분 존재하며, 결합하지 않은 소량의 유리형 (free form)이 장기의 호르몬 수용체와 결합하여 그 효과를 나타낸다.

에스트로겐과 마찬가지로 안드로겐도 나이에 따라 감소하는데 그 감소 양상은 조금 다르다. 여성의 안드로겐 수치는 20대에 최고치에 달하며, 서서히 감소하기 시작하여 40대에 도달하면 혈중 총 테스토스테론의 수치는 20대의 절반정도로 떨어진다.^{15,16} 그러나, 이런 감소 양상이 폐경 후까지 지속되는 것은 아니다.

중추신경계에서 에스트라디올은 시상하부 (hypothalamus)와 시각교차앞구역 (preoptic area)에 가장 고농도로 존재하며, 방향화 (aromatization)에 의해 테스토스테론으로 전환된다.¹⁷ 따라서 중추신경계의 높은 에스트라디올 농도는 성행동을 조절할 수 있다. 또한 중추신경계에는 에스트로겐 수용체가 다량으로 존재하여 catecholaminergic, serotonergic, cholinergic, gamma-aminobutyric acidergic system에 상호작용하는 역할을 하여 신경 전달체의 활성을 조절하는 데 기여한다. 또한 에스트라디올은 프로게스테론 (progesterone) 수용체 발현을 증진시켜 신경망의 활성을 조절한다. 신경계뿐만 아니라 호르몬부족으로 인한 전신증상, 질환경의 변화 등이 여성 성기능장애를 더욱 악화시키는 데 기여하므로 적절한 호르몬 환경을 유지시키는 것은 여성 성기능장애의 치료에서 매우 중요하다.

더욱이 에스트로겐의 상태는 외음부 피부의 성적 민감도 (sexual sensitivity)에 중요하며, 전신적인 폐경관련 증상 (혈관운동증상 [vasomotor symptom], 수면 장애, 피로, 권태감, 인지기능 저하 등)은 2차적으로 성적 능력에 영향을 미칠 수 있기 때문에 여성에서 호르몬의 적절한 유지는 중요하다.¹⁷

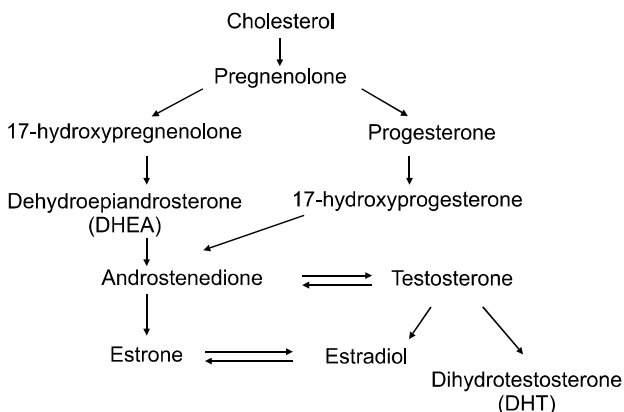


Fig. 1. Schematic diagram of sex steroidogenesis from cholesterol.

호르몬 수치의 측정

임상적으로 흔히 사용되고 있는 에스트로겐과

테스토스테론의 측정법은 면역분석법 (immunoassay)의 방법을 사용하고 있으나, 이들은 민감도가 떨어지기 때문에 측정된 총 에스트로겐 또는 테스토스테론의 수치가 정확하다고 볼 수는 없다. 또한, 이들의 유리형의 수치는 총 에스트로겐 또는 총 테스토스테론의 수치로부터 계산하여 얻어지므로 면역분석법의 부정확함을 해결하기 위해 tandem spectrometry with gas-chromatography, 또는 liquid chromatography의 방법을 권장하기도 한다.^{18,19} 특히 테스토스테론의 경우 여성에게서 매우 적은 양을 정확하게 측정하기 위해서는 이와 같은 방법이 더 효과적일 수 있으나, 현실적으로 실험실에서는 가능하나 경제적인 면을 고려해야 하는 임상 진료 상황이나 많은 환자를 검사해야 하는 역학 연구에서는 아직까지 적절한 방법이 될 수는 없다는 문제가 있다.

호르몬 보충 치료

1. 호르몬 보충 치료의 근거

1) 에스트로겐

여성의 폐경 유무에 따른 에스트로겐의 변화와 그에 따른 성기능의 변화에 대한 많은 연구가 있어 왔다. 우리가 염두에 두어야 할 것은 자연적으로 폐경이 되는 여성과 수술로 난소절제한 여성의 호르몬 변화는 다르다는 것이다. 자연적인 폐경은 서서히 에스트로겐이 감소되지만, 난소절제수술은 호르몬 생성기관이 갑자기 없어지므로 에스트로겐의 변화도 급격하고, 술 전에 비해 50% 이상 감소하게 된다.²⁰ 이와 같은 차이는 테스토스테론의 생성 감소에도 영향을 미칠 것이다. 호르몬 수치의 변화와 성기능의 상관관계에 대한 연구 결과는 일관되지 않다. 폐경 후 에스트로겐의 보충은 가토에서 음핵해면체의 혈류를 개선시키는 효과가 있으나,²¹ 아직 사람에서 연구된 결과는 보고되지 않았다.

Freeman 등²²은 코호트 연구 (Penn Ovarian Aging Study)에서 난소의 노화에 따른 호르몬의 변화와 함께 호르몬과 성욕의 상관관계를 분석하여 보았다. 이 연구에서는 폐경 후 여성의 35%, 갱년기 여성의 22%가 성욕감퇴를 보여 에스트로겐 수치가 낮은 것과 성욕이 양의 상관관계를 보였다. Melbourne Women's Health Project²³에서는 336명의 45~55세 여성의 에스트로겐 수치 변화와 성기능의 변화를 전향적으로 조사하였다. 이 연구에서는 에스트로겐 농도가 낮아질수록 성적 반응이 감소하였으나 성

교통, 성행위의 빈도에는 영향이 없었다. 이들의 관련 인자 연구에서는 에스트로겐이 성욕, 성적 반응, 성각성은 나이, 폐경과 상관이 있었다. 더불어 이런 변화보다 폐경 전 성기능 정도, 파트너와의 관계 문제 등이 성기능 변화에 더 중요한 관련성을 가지고 있는 것을 볼 수 있었다. British Women's Longitudinal Study²⁴에서는 1,525명의 47~54세 여성에서 성기능과 폐경, 나이가 상관이 있음을 보였다.²⁴

폐경 후 에스트로겐이 감소하는 것은 성기능에 영향을 준다는 근거는 분명하다. 그런데, 자연적으로 폐경 된 여성은 수술로 인한 폐경 여성에 비해 그 관련성 연구 결과가 균일하지는 않다. 200명의 51~61세 여성을 대상으로 연구한 Massachusetts Women's Health Study^{25,26}에서는 자연 폐경 된 여성이 에스트로겐의 감소와 통증의 발생은 비례하였던 것에 비해 2,961명 폐경 전후의 여성을 분석한 Santoro 등²⁷의 대규모 연구에서는 에스트로겐 수치의 변화와 성욕, 성각성은 상관관계를 증명할 수 없었다. 국내에서는 Kim 등²⁸이 폐경 여성에서 호르몬 보충 치료를 한 군과 하지 않은 군의 삶의 질 만족도를 조사하였는데, 결과적으로 성기능을 제외한 삶의 질은 호르몬 보충군이 그렇지 않은 군에 비해 향상되었다.

이와 같은 차이는 호르몬수치 감소에 따른 신체의 변화 속도가 다르다는 것과 대상군의 폐경 전 성기능의 정도, 난소 적출 수술을 하게 되는 의학적인 이유, 개인 건강 상태, 심리 상태, 파트너와의 관계 등 다양한 관련 인자의 영향 때문일 것이다. 따라서 이런 영향 인자들을 고려한 장기적인 비교 연구가 보완될 필요가 있다.

2) 테스토스테론

여성이 테스토스테론이 낮아지는 이유는 노화, 수술적 폐경, 난소기능부전, 뇌하수체저하증 (hypopituitarism), 안드로겐 부족 증후군 등이다. 수술적 폐경과는 달리 자연적으로 폐경이 되면 안드로겐 수치는 급격히 감소하지는 않는다. 그러나, 젊은 여성에 비해 폐경 여성은 노화의 결과로 테스토스테론이 낮아진다.²⁹ Jun과 Yoon³⁰은 폐경 전후 여성의 질에서 안드로겐 수용체의 발현 변화를 관찰하였는데, 폐경 전에 비해 폐경 후 여성이 질 원위부 1/3에서 안드로겐 수용체 발현이 감소되었고, 이는 성기능의 변화와도 상관관계가 있었다.

테스토스테론이 없을 때의 영향을 정확히 비교하기 위해서는 자궁적출술과 양측 난소적출술을

받은 여성이 에스트로겐 보충 치료를 받는 경우와 자궁 적출술만 받고 난소를 남긴 여성의 성기능 차이를 비교하여 보아야 한다. 그러나 이는 쉽지 않다. 흥미로운 것은 1,000명 이상의 여성을 대상으로 한 Marlyand Women's Health Study에서는 44%의 여성이 양측 난소적출 수술 후에도 성기능은 오히려 상승되었다고 한 것이다.³¹ 그러나, 이들의 연구에서 12개월 추적 관찰 시 양측 난소적출군이 극치감 장애의 발생위험도가 2.7배 더 높았던 것은 장기적으로는 호르몬 부족이 성기능에 악영향을 줄 수 있다는 것을 시사한다.

호르몬 보충 치료를 하지 않은 양측 난소 적출군은 수술하지 않은 군에 비해 수술 후 성기능이 악화되거나 성기능의 호전 정도가 낮다.³²

안드로겐이 성기능에 얼마나 직접적인 영향을 주는가에 대한 연구는 많지 않으며, 일부에서는 총 테스토스테론, 유리 테스토스테론, DHEAS, 안드로스테네디온이 성기능과 직접적인 상관이 없다고 보고 있다.^{33,34} 그러나 안드로겐을 측정하여 성기능과의 연관성을 조사한 이들 연구의 단점은 안드로겐 측정법이 정확하지 않다는 것이다. 따라서 결과의 해석이 절대적일 수 없다. 다른 연구에서는 안드로겐 수치와 성기능이 어느 정도 상관관계를 보인다. 18~75세 오스트리아 여성 1,423명의 분석에서는 총 테스토스테론, 유리테스토스테론, 안드로스테네디온의 수치가 낮은 것과 성기능 도메인의 점수 간에 상관관계를 찾을 수는 없었으나, 성기능 도메인 점수가 낮은 것과 10퍼센타일 이하의 DHEA 수치가 상관관계를 보였다.³⁵

폐경이나 노화의 결과로 안드로겐 수치에 변화가 생길 경우 성기능에 영향을 미칠 것인지에 대한 연구는 주로 성욕 장애의 발생과 연관되어 이루어지고 있다. Leiblum 등³⁶은 952명의 미국 여성을 대상으로 성욕저하장애 (hypoactive sexual desire disorder, HSDD)의 발생 빈도를 조사하였는데, 20~49세의 수술로 인한 폐경 여성군이 같은 연령대의 폐경 전 여성에 비해 성욕장애의 발생 빈도가 더 높았다. 그러나 50대 이상의 연령대에서는 수술로 인한 폐경이나 자연 폐경 모두 성욕 장애 발생 빈도는 차이가 없었다.³⁶

아직까지는 여러 전향적 관찰연구에서 안드로겐이 성기능에 미치는 영향에 대해 일관된 결과를 보이지는 않고 있다. 이는 안드로겐 농도측정법이 균일화되지 않은 점, 조사 대상의 성적 활동에 대한

만족 수준의 차이 등 결과 해석에 영향을 미칠 수 있는 교란 변수의 존재 등의 영향일 것이다.

향후 좀 더 정확하고 민감도가 높은 혈중 농도 측정을 기반으로 하여, 성기능에 대한 다양한 기여 인자를 보정한 연구가 필요하다.

2. 폐경 여부에 따른 호르몬 보충치료

1) 에스트로겐과 프로게스테론 (progesterone) 치료

(1) 폐경 전 여성의 치료: 정상적으로 배란을 하고 생리주기가 규칙적인 여성의 성기능장애에 에스트로겐이나 프로게스테론이 효과적인가에 대해서는 근거가 없다. 반면, 생리주기가 불규칙적이거나 자궁 내막증 등 다른 병인이 있어서 치료가 필요하여 정상적인 주기로 배란을 하지 못하는 경우, 무월경, 과다 월경 등은 폐경 전이라도 호르몬 치료가 필요한 경우이다.

그러나 에스트로겐, 프로게스테론의 외부 주입, 가장 흔하게 이용되는 경구용 피임제제를 이용한 호르몬 치료 등은 SHBG와 안드로겐의 체내 농도 변화를 불러와 결국에는 성기능에 영향을 줄 수 있다.³⁷ 따라서 폐경 전 여성에서 호르몬치료가 필요한 경우에는 치료 전 기본적인 호르몬 상태의 점검과 주기적으로 SHBG와 안드로겐 수치를 모니터링할 필요가 있다.

(2) 폐경 후 여성의 치료: 에스트로겐은 여성의 생식기 조직과 기능 유지에 필수적이다. 따라서 성기능장애를 호소하는 폐경 후 여성은 적절한 에스트로겐 수치가 유지될 수 있도록 보충해 주는 것이 우선적으로 필요하다.

폐경으로 에스트로겐이 감소되어 흔히 생기는 위축성 질염, 에스트로겐 감소로 질 산도가 변화의 결과로 병원성 세균총 증가로 인한 빈번한 세균성 질염, 외음부 피부의 위축 등은 호르몬 보충 치료로 개선될 수 있다.³⁸

폐경 후 여성의 호르몬 보충치료는 특히 60세 이하, 폐경 후 기간이 10년 이내인 건강한 여성에서 더욱 효과가 좋다.³⁹ 에스트로겐 보충 치료는 안면 홍조 등의 혈관 운동 증상뿐 아니라, 불면, 우울, 골다공증의 치료에도 도움이 되는 것으로 보고되고 있으며, 최근의 보고들은 관상동맥 질환과 뇌졸중 등 심혈관질환을 예방하기도 하여, 심혈관질환을 50%까지 예방하며, 심혈관질환이 있는 경우에도 에스트로겐을 투여해 생명을 연장시키는 것으로 알려져 있다.³⁸⁻⁴⁰

일반적인 전신 투여 방법은 경구 투여가 보편적이며, 그 밖에 피부에 붙이는 패치 제제, 피하 주사가 사용된다. 자궁 절제로 자궁이 없는 경우에는 에스트로겐 제제만, 자궁이 있는 경우에는 자궁 내막암의 예방을 위해 프로게스테론이 함유되어 있는 제제를 사용하는 것이 일반적이다.³⁸

국소 투여법으로 질 점막에 도포하는 연고, 질정, 질 내 삽입하는 에스트로겐이 함유된 링 등이 있으며, 국내에서는 연고제가 사용 가능하다.⁴⁰ 유방암, 자궁암 등 전신적인 부작용을 피하고 에스트로겐 보충 효과를 얻기 위한 방법으로 많이 사용된다. 그러나 호르몬보충요법을 장기간 지속하는 것에 대해서는 논란이 있는데, 복용한 에스트로겐이 기왕의 유방암 조직을 다시 증식시킬 수 있고, 자궁이 남아 있는 경우 프로게스테론을 함께 복용하지 않고 에스트로겐만을 단독 복용할 경우 자궁내막암을 유발할 수도 있기 때문이다.^{38,39}

에스트로겐의 투여만으로는 유리 테스토스테론이 감소하여 성욕감소, 성적 반응 감퇴 등이 병발할 수 있으므로 에스트로겐 투여를 결정할 때 이를 고려하여 소량의 남성 호르몬을 병용할 수 있다. Laan 등⁴¹은 폐경기 여성에서 합성 에스트로겐으로 약한 남성 호르몬의 효과가 있는 티볼론(tibolone) 제제를 투여하여 다른 에스트로겐 투여 군보다 여성 성기능 지수가 유의하게 증가하였음을 보고한 바 있다.

티볼론은 합성 스테로이드로 체내에서 3α , 3β -로 대사되며, 혈중에는 황화(sulfated)된 비활성형태로 순환하다가 표적 조직에서 황화효소(sulfatase)에 의해 탈황화(desulfate)되어 작용한다.^{42,43} 티볼론의 3β -대사물이 $\Delta 4$ -이성체($\Delta 4$ -isomer)로 전환되어 프로게스테론, 안드로겐 수용체를 활성화시킨다.

또한, SHBG를 감소시키고 순환하는 유리 테스토스테론을 증가시키는 효과로 인해 티볼론의 남성 호르몬효과가 더욱 증가된다.⁴⁴ 다수의 연구에서 티볼론이 혈관운동증상, 비뇨생식기관의 위축, 폐경 후 성기능장애에 효과적이라는 보고가 있다.^{41,42,45}

티볼론이 성욕, 성격, 성적 만족도 등을 포함하여 성적 참살이(sexual well-being)를 증가시킬 수는 있으나,^{41,42,45} 60세 이상의 여성은 허혈성 뇌경색의 위험도가 높아질 수 있음을 주지하여야 한다.⁴³

2) 테스토스테론

(1) 폐경 전 여성의 치료: 폐경 전에도 나이가 들수록 테스토스테론의 수치는 서서히 감소하며, 가입

연령의 후반으로 갈수록 생리 주기 중 유리 테스토스테론 수치가 상승하는 변화도 둔화된다.²⁹ 그러나 이런 서서한 변화 외에 병적으로 테스토스테론 수치가 낮아 성기능장애의 원인이 되는 경우에는 보충이 필요하다.

261명의 35~46세 폐경 전 여성을 대상으로 테스토스테론 스프레이를 이용 16주간 보충치료 한 결과 성기능이 의미 있게 향상되었다.⁴⁶

그러나, 여성에서 테스토스테론의 사용에 대한 근거는 제한적이고, 장기 사용 시 부작용의 문제가 있어 주의를 요한다.

안드로겐 부족 증후군(androgen insufficiency syndrome)은 에스트로겐의 저하 없이 혈중 테스토스테론 및 유리 테스토스테론이 감소되는 경우 성욕 저하, 성적 각성 감퇴 등의 성기능장애가 발생하는 경우로 정의되는데, 남성 호르몬을 보충함으로써 성욕감퇴, 외성기 감각 저하, 성교통 등의 치료에 효과를 볼 수 있다. 또한 테스토스테론 보충으로 안드로겐 생성의 감소로 발생한 골 소실, 근력 감퇴, 기억력 감퇴, 인지 기능의 변화와 함께 성기능장애 증상도 개선시킬 수 있다.^{46,47}

혈중의 테스토스테론과 DHT는 조직이나 난소에서 생산되어 glucuronide 유사체에 의해 비활성화되어 혈중으로 분산된다. 이들은 혈중에서 안드로겐 대사물로 측정되는데, 이들의 정확한 측정이 실제 안드로겐 부족을 판단할 수 있을 것이며, 향후 치료에 반응 정도를 예측할 수 있게 할 수 있다.¹⁹

안드로겐 보충 치료로 폐경 전 여성에게 생길 수 있는 문제점 중 하나가 임신 시 태아에 미치는 영향인데, 인체에서는 안전하다는 근거는 아직 없는 실정이다.

결론적으로 폐경 전 여성의 경우 안드로겐 치료는 안드로겐 부족 증후군으로 한정되며, 안드로겐 부족으로 치료가 필요하다고 하더라도 장기적인 안전성에 대한 데이터가 아직 없으므로 치료 중 주의 깊은 모니터링이 필요하다.

(2) 폐경 후 여성의 치료: 폐경 여성에 테스토스테론을 투여하여 비교한 다수의 연구에서 성기능이 향상되는 것을 볼 수 있다. 외과적 절제로 폐경이 된 여성을 대상으로 테스토스테론을 패치 제형으로 12주간 투여한 결과, 위약 대비 효과적으로 혈중 총 테스토스테론, 유리 테스토스테론, 생체이용가능(bioavailable) 테스토스테론이 증가되며, 성기능의 지표가 향상된다.⁴⁸⁻⁵⁰ 테스토스테론 상승으로 인

한 혈액검사 소견의 변화나 여드름, 다모 등의 부작용은 없었다.⁴⁸⁻⁵⁰

테스토스테론 패치의 여성 성기능장애 치료의 효과에 대한 메타분석의 최근 결과는 자연적으로 폐경이 되었거나 수술로 인한 폐경 여성의 성욕장애 치료에 효과적이라는 것이다.⁵¹ 테스토스테론 패치의 효과는 폐경 여성이 에스트로겐 또는 에스트로겐/프로게스테론 보충 치료의 여부와는 무관하였다.⁵¹

(3) **남성호르몬 투여의 부작용:** 전신적인 또는 국소적인 남성 호르몬 투여의 단점은 체중증가, 음핵비대, 안면 다모 또는 수염, 고지혈증, 혈관계 질환 빈도 증가, 여드름, 저음, 남성형 탈모 등의 부작용이 생길 수 있다는 것이다. 또한 장기적으로는 생체이용가능 테스토스테론이 높아질수록 대사증후군의 발병 위험도가 높아질 수 있다.⁵² 안드로겐 지수 (androgen index)의 상승은 고지혈증 위험도를 상승시키고, 아울러 심혈관계 질환의 위험도를 높일 수 있다.⁵³ 그러나, Bell 등⁵⁴은 심혈관계 질환의 위험도와 직접적인 상관관계는 SHBG와 있으며, 유리 테스토스테론과는 관계가 적다고 주장한다. 아직까지는 심혈관계 질환에 대한 테스토스테론의 영향을 분석하기 위한 목적의 무작위 대조군 비교 연구나 구체적인 결론을 내릴 정도의 장기적인 연구는 부족하다. 따라서 성호르몬 의존성 종양의 기왕력이 있거나 심한 혈관 질환자 또는 심혈관 질환 고 위험군은 남성호르몬 보충을 금하여야 한다. 남성호르몬 과다 투여 후 정상으로 환원되는 기간은 수개월 이상이 소요된다.

여드름이나 다모증, 음핵비대, 탈모 등은 테스토스테론에 용량 의존적으로 발생한다. 따라서 생리적인 범위 안에서 테스토스테론 수치가 유지되도록 조절할 경우 그 발생 가능성은 낮다.

테스토스테론 치료로 생길 수 있는 흔한 부작용 중 간독성은 경구 투여 시 발생하는 1st pass hepatic

effect 때문이므로, 이런 경우 경구 투여보다 경피제를 더 권장하고 있다.⁵⁵

테스토스테론은 경구복용용이나 주사제뿐 아니라 젤, 패치, 스프레이 등 다양한 제제가 있으며, 국내에서도 일부는 사용 가능하다 (Table 1). 그러나 국내에서는 여성에서 테스토스테론 사용에 대한 공식적인 승인은 되어 있지 않다. 미국 식품의약기구 (Food and Drug Administration, FDA)에서는 경피용 테스토스테론 제제를 허가하지 않았지만, 유럽에서는 Intrinsa testosterone patch (300 mg)가 2006년 승인을 받아 사용 중이며, 그 적응증은 외과적 절제로 인한 폐경 여성에서 여성호르몬 치료를 받고 있으면서 성욕장애가 있는 경우이다. 테스토스테론의 사용은 유럽에서도 이견이 있어 2009년 영국에서는 테스토스테론 패치 제제의 사용을 반대하고 있다. 현재 미국과 유럽에서는 성욕장애 여성의 치료약으로 테스토스테론 함유 제제를 임상 시험 중에 있으며 그 결과가 주목되고 있다.⁷

여성에서 테스토스테론 보충 치료는 일부에서는 비교적 안전한 데이터를 보여주고 있으나, 혈중 농도가 생리적 범위를 넘어서거나 대사증후군이나 심혈관 질환의 위험군에서는 부작용 발생의 위험도가 높아진다. 또한, 아직까지는 잘 계획된 무작위 이중 맹검 연구 등 효과를 뒷받침할 만한 연구가 부족하고 장기 사용 시 안전성의 문제가 입증되지 않았으므로 치료 효과를 얻기 위한 최소한의 기간 동안, 필요한 최소의 용량으로 치료하여야 하며, 주기적인 검사가 필요하다.

따라서 여성에서 남성호르몬 보충 치료의 결정은 환자 각각의 상태에 따라 개별화 되어야 하며, 치료 시작 시 주기적인 간기능 검사, 유방암 검사, 자궁 및 난소의 이상 여부를 확인하기 위한 골반 내진, 혈액 응고 검사 등을 하여야 한다. 환자를 검사할 때, 피부와 모발의 상태도 반드시 함께 확인하여 지루성 피부염, 남성형 탈모, 여드름, 남성화 등

Table 1. Testosterone currently available in Korea*

Type of	Testosterone dose	Method
Testosterone undecanoate	40 mg	PO
Testosterone undecanoate	250 mg/ml	Intramuscular injection
Testosterone gel	1 or 2%	Apply on skin
Testosterone patch	1.2~2.4 mg/24 hr	Apply on skin
Testosterone enanthate	250 mg/ml	Intramuscular injection

*From KIMS database.

매우 천천히 발현하는 부작용을 주의 깊게 확인하여야 한다. 혈중 테스토스테론의 목표치는 폐경 전 여성의 정상 테스토스테론치이며, 혈액 검사는 반드시 총 테스토스테론, SHBG를 측정하고 이로부터 유리 테스토스테론의 수치를 계산하여 이 범위 안으로 유지되도록 하여야 한다. 단기간의 테스토스테론 보충은 지질대사에 큰 영향을 주지 않는 것으로 알려져 있으나, 주기적인 혈액 검사에 지질 검사와 대사증후군의 관련 인자 검사를 고려하는 것이 안전하다.

6개월 이상의 치료는 테스토스테론 보충 치료로 뚜렷한 성기능 개선 효과가 있고 환자가 만족하며, 부작용이 없는 경우로 제한하여야 한다.

3) Dehydroepiandrosterone (DHEA)

DHEA는 3β , 17β hydroxysteroid dehydrogenase에 의해 Δ -5-androstenediol, Δ -4-androstenedione, 테스토스테론으로 전환되는 안드로겐의 전구체이다. 이들은 종국에는 아로마테이스 (aromatase)에 의해 에스트라디올로, 5α -환원효소 (5α -reductase)에 의해 DHT로 전환된다.⁵⁶ DHEA의 수용체가 혈관 내피에 존재하므로 혈관 평활근의 이완에도 DHEA가 직접적으로 관여한다.^{57,58}

DHEA는 DHEA 자체로서뿐 아니라 성호르몬의 전구체로서도 성기능에 중요한 역할을 하기 때문에 여성 성기능장애의 치료제로서 초기부터 관심을 받아왔다.

DHEA 투여로 혈중 테스토스테론이 증가하므로 남성 호르몬 결핍 증상의 치료뿐만 아니라 골량의 증가, 지질 대사의 개선, 전신 증상의 개선, 유방암의 억제 효과 등도 기대할 수 있다.⁵⁶ Genazzani 등⁵⁸은 폐경 후 여성에서 매일 10 mg의 저용량 DHEA를 복용하였을 때나 에스트로겐 또는 티볼론 보충 치료를 했을 때나 모두 유사하게 비타민 D 복용에 비해 성기능이 호전됨을 보고하였다. 그러나 DHEA의 성기능 개선에 대한 효과에 대해 잘 구성된 대조군 비교 연구나 장기 효과 또는 안전성에 대한 연구는 아직 미흡하며, 국내에서 DHEA제제는 시판되지 않고 있다.

결론

여성 성기능장애에서 호르몬 보충 치료는 적절히 선택하였을 경우 개선 효과를 볼 수 있다. 상대적으로 장기간의 연구가 축적되어 있는 에스트로

겐에 비해 남성 호르몬 제제는 아직 그 치료 효과나 안전성을 확신할 만한 연구가 부족하다.

남성호르몬의 사용은 가능하면 효과를 볼 수 있는 최대한 짧은 기간 동안, 가장 낮은 용량으로 사용하는 것이 안전하며, 사용 전 반드시 환자에게 호르몬제 사용으로 얻어지는 이점과 가능한 부작용, 장기 사용에 대한 데이터는 아직 없다는 점 등을 사전에 충분히 숙지시킨 후 사용하는 것이 좋다.

REFERENCES

- 1) Woodis CB, McLendon AN, Muzyk AJ. Testosterone supplementation for hypoactive sexual desire disorder in women. *Pharmacotherapy* 2012;32:38-53
- 2) White WB, Grady D, Giudice LC, Berry SM, Zborowski J, Snabes MC. A cardiovascular safety study of LibiGel (testosterone gel) in postmenopausal women with elevated cardiovascular risk and hypoactive sexual desire disorder. *Am Heart J* 2012; 163:27-32
- 3) Derogatis LR, Komer L, Katz M, Moreau M, Kimura T, Garcia Jr M, et al; on behalf of the VIOLET trial investigators. Treatment of hypoactive sexual desire disorder in premenopausal women: efficacy of flibanserin in the VIOLET study. *J Sex Med* 2012;9:1074-85
- 4) Thorp J, Simon J, Dattani D, Taylor L, Kimura T, Garcia M Jr, et al; DAISY trial investigators. Treatment of hypoactive sexual desire disorder in premenopausal women: efficacy of flibanserin in the DAISY study. *J Sex Med* 2012;9:793-804
- 5) Trocóniz IF, Boland K, Staab A. Population pharmacokinetic/pharmacodynamic model for the sedative effects of flibanserin in healthy volunteers. *Pharm Res* 2012 [Epub ahead of print]
- 6) van der Made F, Bloemers J, Yassem WE, Kleiverda G, Everaerd W, van Ham D, et al. The influence of testosterone combined with a PDE5-inhibitor on cognitive, affective, and physiological sexual functioning in women suffering from sexual dysfunction. *J Sex Med* 2009; 6:777-90
- 7) A double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-finding study to investigate the safety and efficacy of Lybrido in the domestic setting in healthy female subjects with hypoactive sexual desire disorder and low sensitivity for sexual cues [Internet]. Available from:

- http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01432665?spons=emotional+ brain&rank=1
- 8) Gruber CJ, Tschugguel W, Schneeberger C, Huber JC. Production and actions of estrogens. *N Engl J Med* 2002;346:340-52
- 9) Nathan SG. When do we say a woman's sexuality is dysfunctional? In: Levine SB, Risen CB, Althof SE, eds. *Handbook of clinical sexuality for mental health professionals*. New York: Brunner-Routledge; 2003:95-110
- 10) Chivers ML, Seto MC, Lalumière ML, Laan E, Grimbos T. Agreement of self-reported and genital measures of sexual arousal in men and women: a meta-analysis. *Arch Sex Behav* 2010;39:5-56
- 11) van Thiel SW, Romijn JA, Pereira AM, Biermasz NR, Roelfsema F, van Hemert A, et al. Effects of dehydroepiandrosterone, superimposed on growth hormone substitution, on quality of life and insulin-like growth factor I in patients with secondary adrenal insufficiency: a randomized, placebo-controlled, cross-over trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3295-303
- 12) Wisniewski AB, Migeon CJ, Meyer-Bahlburg HF, Gearhart JP, Berkovitz GD, Brown TR, et al. Complete androgen insensitivity syndrome: long-term medical, surgical, and psychosexual outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2664-9
- 13) Minto CL, Liao KL, Conway GS, Creighton SM. Sexual function in women with complete androgen insensitivity syndrome. *Fertil Steril* 2003;80:157-64
- 14) Carmina E, Rosato F, Jannì A, Rizzo M, Longo RA. Extensive clinical experience: relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2-6
- 15) Himelein MJ, Thatcher SS. Polycystic ovary syndrome and mental health: A review. *Obstet Gynecol Surv* 2006;61:723-32
- 16) Janssen OE, Hahn S, Tan S, Benson S, Elsenbruch S. Mood and sexual function in polycystic ovary syndrome. *Semin Reprod Med* 2008;26:45-52
- 17) Wierman ME, Nappi RE, Avis N, Davis SR, Labrie F, Rosner W, et al. Endocrine aspects of women's sexual function. *J Sex Med* 2010;7:561-85
- 18) Battaglia C, Nappi RE, Mancini F, Cianciosi A, Persico N, Busacchi P, et al. PCOS, sexuality, and clitoral vascularisation: a pilot study. *J Sex Med* 2008;5:2886-94
- 19) Conaglen HM, Conaglen JV. Sexual desire in women presenting for antiandrogen therapy. *J Sex Marital Ther* 2003;29:255-67
- 20) Al-Azzawi F, Palacios S. Hormonal changes during menopause. *Maturitas* 2009;63:135-7
- 21) Park K, Kim MK, Kim KW, Ahn KY, Lee SE, Ryu SB. Effect of delayed estrogen replacement on clitoral corpus cavernosal blood flow and histologic composition in rabbit. *Korean J Urol* 2004;45:268-73
- 22) Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Gracia CR, Pien GW, Nelson DB, et al. Symptoms associated with menopausal transition and reproductive hormones in midlife women. *Obstet Gynecol* 2007;110:230-40
- 23) Dennerstein L, Dudley E, Burger H. Are changes in sexual functioning during midlife due to aging or menopause? *Fertil Steril* 2001;76:456-60
- 24) Mishra G, Kuh D. Sexual functioning throughout menopause: the perceptions of women in a British cohort. *Menopause* 2006;13:880-90
- 25) Gallicchio L, Schilling C, Tomic D, Miller SR, Zacur H, Flaws JA. Correlates of sexual functioning among mid-life women. *Climacteric* 2007;10:132-42
- 26) Avis NE, Stellato R, Crawford S, Johannes C, Longcope C. Is there an association between menopause status and sexual functioning? *Menopause* 2000;7:297-309
- 27) Santoro N, Torrens J, Crawford S, Allsworth JE, Finkelstein JS, Gold EB, et al. Correlates of circulating androgens in mid-life women: the study of women's health across the nation. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4836-45
- 28) Kim JY, Cho JC, Lim SH, Jeong SM, Rhyu CH, Kim JD. Assessment about quality of life in menopausal women with hormone replacement therapy. *Korean J Obstet Gynecol* 1998;41:2429-35
- 29) Burger HG, Dudley EC, Cui J, Dennerstein L, Hopper JL. A prospective longitudinal study of serum testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, and sex hormone-binding globulin levels through the menopause transition. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2832-8
- 30) Jun JH, Yoon H. Effect of menopause on the expression of androgen receptors in human vagina. *Korean J Androl* 2004;22:24-30
- 31) Nathorst-Böös J, von Schoultz B. Psychological reactions and sexual life after hysterectomy with and

- without oophorectomy. *Gynecol Obstet Invest* 1992; 34:97-101
- 32) Shifren JL, Avis NE. Surgical menopause: effects on psychological well-being and sexuality. *Menopause* 2007;14:586-91
- 33) Farquhar CM, Harvey SA, Yu Y, Sadler L, Stewart AW. A prospective study of 3 years of outcomes after hysterectomy with and without oophorectomy. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:711-7
- 34) Teplin V, Vittinghoff E, Lin F, Learman LA, Richter HE, Kuppermann M. Oophorectomy in premenopausal women: health-related quality of life and sexual functioning. *Obstet Gynecol* 2007;109:347-54
- 35) Adashi EY. The climacteric ovary as a functional gonadotropin-driven androgen-producing gland. *Fertil Steril* 1994;62:20-7
- 36) Leiblum SR, Koochaki PE, Rodenberg CA, Barton IP, Rosen RC. Hypoactive sexual desire disorder in postmenopausal women: US results from the Women's International Study of Health and Sexuality (WISHeS). *Menopause* 2006;13:46-56
- 37) Stuckey BG. Female sexual function and dysfunction in the reproductive years: the influence of endogenous and exogenous sex hormones. *J Sex Med* 2008;5:2282-90
- 38) Woodis CB. Hormone therapy for the management of menopausal symptoms: pharmacotherapy update. *J Pharm Pract* 2010;23:540-7
- 39) Taylor HS, Manson JE. Update in hormone therapy use in menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96: 255-64
- 40) Ewies AA, Alfhaily F. Topical vaginal estrogen therapy in managing postmenopausal urinary symptoms: a reality or a gimmick? *Climacteric* 2010;13:405-18
- 41) Laan E, van Lunsen RH, Everaerd W. The effects of tibolone on vaginal blood flow, sexual desire and arousability in postmenopausal women. *Climacteric* 2001;4:28-41
- 42) Rymer J, Chapman MG, Fogelman I, Wilson PO. A study of the effect of tibolone on the vagina in postmenopausal women. *Maturitas* 1994;18:127-33
- 43) Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, Kenemans P, Stathopoulos V, Verweij P, et al; LIFT Trial Investigators. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med* 2008;359:697-708
- 44) Dören M, Rübig A, Coelingh Bennink HJ, Holzgreve W. Differential effects on the androgen status of postmenopausal women treated with tibolone and continuous combined estradiol and norethindrone acetate replacement therapy. *Fertil Steril* 2001;75: 554-9
- 45) Nappi RE, Ferdeghini F, Sampaolo P, Vaccaro P, De Leonardis C, Albani F, et al. Clitoral circulation in postmenopausal women with sexual dysfunction: a pilot randomized study with hormone therapy. *Maturitas* 2006;55:288-95
- 46) Davis S, Papalia MA, Norman RJ, O'Neill S, Redelman M, Williamson M, et al. Safety and efficacy of a testosterone metered-dose transdermal spray for treating decreased sexual satisfaction in premenopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008;148:569-77
- 47) Johnson CE, Berman JR. The role of androgens in hormone replacement therapy. *Expert Opin Pharmacother* 2005;6:1815-31
- 48) Buster JE, Kingsberg SA, Aguirre O, Brown C, Breaux JG, Buch A, et al. Testosterone patch for low sexual desire in surgically menopausal women: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2005;105:944-52
- 49) Braunstein GD, Sundwall DA, Katz M, Shifren JL, Buster JE, Simon JA, et al. Safety and efficacy of a testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in surgically menopausal women: a randomized, placebo-controlled trial. *Arch Intern Med* 2005;165:1582-9
- 50) Simon J, Braunstein G, Nachtigall L, Utian W, Katz M, Miller S, et al. Testosterone patch increases sexual activity and desire in surgically menopausal women with hypoactive sexual desire disorder. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5226-33
- 51) Davis SR, Braunstein GD. Efficacy and safety of testosterone in the management of hypoactive sexual desire disorder in postmenopausal women. *J Sex Med* 2012;9:1134-48
- 52) Janssen I, Powell LH, Crawford S, Lasley B, Sutton-Tyrrell K. Menopause and the metabolic syndrome: the study of women's health across the nation. *Arch Intern Med* 2008;168:1568-75
- 53) Page-Wilson G, Goulart AC, Rexrode KM. Interrelation between sex hormones and plasma sex hormone-binding globulin and hemoglobin A1c in healthy postmenopausal women. *Metab Syndr Relat Disord* 2009;7:249-54
- 54) Bell RJ, Donath S, Davison SL, Davis SR. Endogen-

- ous androgen levels and well-being: differences between premenopausal and postmenopausal women. *Menopause* 2006;13:65-71
- 55) North American Menopause Society. The role of testosterone therapy in postmenopausal women: position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2005;12:496-511
- 56) Traish AM, Kang HP, Saad F, Guay AT. Dehydroepiandrosterone (DHEA)--a precursor steroid or an active hormone in human physiology. *J Sex Med* 2011;8:2960-82
- 57) Baulieu EE, Thomas G, Legrain S, Lahlou N, Roger M, Debuire B, et al. Dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulfate, and aging: contribution of the DHEAge study to a sociobiomedical issue. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:4279-84
- 58) Genazzani AR, Stomati M, Valentino V, Pluchino N, Pot E, Casarosa E, et al. Effect of 1-year, low-dose DHEA therapy on climacteric symptoms and female sexuality. *Climacteric* 2011;14:661-8