

남성 갱년기장애의 관리

Management of Late-onset Hypogonadism

서 주 태

성균관의대 삼성제일병원 비뇨기과

서울 중구 목정동 1-19

Ju Tae Seo, M.D.

Department of Urology

Sungkyunkwan University School of Medicine

Samsung Cheil Hospital

E-mail : jtandro@skku.edu

서 론

현재 세계 여러 나라는 노인 인구의 증가를 예의주시하고 있다. 우리나라는 1995년 65세 이상의 노인인구 비율이 6%에 불과하였으나 2000년에 10%에 도달하여, UN이 정한 총 인구 대비 65세 이상 인구가 7% 이상인 노령화 국가에 이미 접어들었다. 이대로 급속한 노령화 사회가 되면 노인인구 비율은 2030년엔 29.8%에 달해, 비노령층인 노동 인구 10명이 비노동인구인 3명의 노인생계를 부담하게 될 것으로 보이고, 이 수치는 미국의 예상 노인인구 비율을 20.2% 상회하게 되어 노령화 국가에 대한 대책이 절실하다.

여성은 폐경기가 오면서 여성호르몬의 급격한 감소를 보이며, 남성에서도 노화에 따라 유사한 내분비 변화가 일어나며 다양한 증상들이 동반될 수 있음이 제시되어 이를 남성갱년기장애(andropause), ADAM(androgen decline of aging male), PADAM(partial androgen deficiency of the aging male) 등으로 다양하게 불려졌고, 현재는 후기 발현 남성 성선기능저하증(late-onset hypogonadism, LOH)이라는 용어로, 연령의 증가와 관련된 임상적 및 생화학적 증후군으로 전형적인 증상 및 혈청 테스토스테론 수준의 결핍으로 정의한다(1).

Abstract

There has been a great deal of recent interests in the topic of low testosterone in elderly men, a condition referred to as andropause, ADAM (androgen decline of aging male), or PADAM (partial androgen deficiency of the aging male), or LOH (late onset hypogonadism). Age-related decreases in androgen levels occur gradually and vary considerably among individuals. A low level of testosterone has been implicated as a cause of changes in sexual, physical and behavioral capacity in aging men. Although several observational and interventional studies have demonstrated that androgens have important beneficial functions in the body composition, muscle mass and strength, fat distribution, erythropoiesis, cognition, mood and bone density, and play a key role in male sexual function, a considerable controversy exists regarding the indications of testosterone supplementation in aging male. The objective of this article is to discuss what is known and not known regarding the benefits and risks of testosterone-replacement therapy and the monitoring of men receiving testosterone treatment.

Keywords : Hypogonadism; Testosterone; Aging

핵심용어 : 남성호르몬; 남성 갱년기

테스토스테론은 1931년 처음으로 합성되었고, 초기에는 일차성 저성선증을 보이는 젊은 남성에게만 국한되어 호르몬 보충요법의 수단으로 사용되었다. 그러나 1992년 노인 남성에서 테스토스테론 보충요법에 관한 연구가 보고된 이래, 남성 갱년기에 동반되는 제반 증상들과 테스토스테론과의 관계에 많은 연구 결과들이 알려지면서 남성 갱년기장애는 테스토스테론을 이용한 호르몬 치료의 새로운 적응증으로 관심을 끌고 있다.

남성호르몬 보충요법으로 기대되는 효과

1. 당 뇨

제2형 당뇨병은 고령 남성의 빈번한 질환이다. 현재 혈당 및 인슐린 민감성에 대한 테스토스테론의 영향이 어떤 것인지 명확하지는 않다. 따라서 혈당 조절에 대한 테스토스테론의 긍정적인 영향이 명백하게 입증될 때까지, 테스토스테론 대체요법을 실시하기 전 또는 이와 동시에 당뇨병을 평가 및 치료해야 한다(1).

2. 골에 대한 효과

남성에게도 골다공증으로 인한 골절이 흔하며, 60세 남자의 경우 비외상성 골절의 발생 위험도가 약 25%에 이른다(2, 3). 남성들의 골밀도를 여성의 골밀도와 절대 비교시 동일하게 낮은 골밀도에서의 골절 위험도는 같다고 한다(4).

골다공증의 골밀도와 테스토스테론은 두가지 측면에서 관련이 있는데 첫째, 노령화 남성에서 골밀도의 점진적인 감소에 의한 노인성 골다공증이 있다. 여기에는 활성형 비타민 D의 생성 및 효과의 저하, 소장에서 칼슘 흡수 감소 등에 의해서도 오지만 연령 증가에 따른 뇌하수체 및 고환 질환에 의한 혈중 테스토스테론의 감소에도 기인한

다. 다른 하나는 젊은 남성에서 저성선증에 의한 이차성 골다공증이 있다. 특히 저성선증 환자에서 테스토스테론 보충은 척추의 골밀도를 증가시켜 준다(5). 노령에서 테스토스테론의 감소가 골다공증의 원인으로 작용될 수 있고, 테스토스테론 치료가 골 분해 속도를 늦추고 골 무기질 밀도를 증가시킨다는 보고는 많다(6). 골밀도는 테스토스테론 대체요법을 받는 동안 증가하며, 골절률이 감소할 수도 있다. 따라서 2년 간격으로 골밀도의 평가를 권장할 수 있다(1).

3. 체지방 및 근육에 대한 효과

남성호르몬 보충 결과 체지방이 감소하고 체지방체중(lean body mass)이 증가한다는 연구 결과가 있지만 좀 더 연구가 필요하다.

4. 심혈관계에 미치는 효과

남성호르몬 치료에 따른 심혈관 위험도 변화에 대하여는 노인에서 혈중 total 및 low density lipoprotein-cholesterol이 감소하고 체지방 비율이 감소하므로 위험도를 감소시키는 효과를 기대할 수 있으나 이에 대한 직접적인 연구가 없는 실정이다.

5. 성기능 및 기분에 대한 효과

일반인들에게 알려진 것과 다르게 남성호르몬 치료가 성욕 증가 효과 이외의 성기능을 향상시킨다는 보고는 없다. 테스토스테론은 정상적으로 기분 및 행복을 개선시킨다. 투여기간 동안 부정적인 행동 형태가 나타나는 경우 용량을 변경하거나 투여를 중단한다(1).

6. 인지 능력에 대한 효과

인지 능력에 대한 남성호르몬의 효과는 인지 능력의 중

류에 따라 다르나 일반적으로 spatial cognition, verbal fluency 및 verbal memory domain에서 기능의 향상을 보인다는 보고가 있다.

7. Viagra non-responder

테스토스테론은 정상 성기능 유지를 위해서는 필수적이다. 테스토스테론 보충요법이 젊은 남성의 저성선증에서 성기능을 호전시킬 수 있다는 점은 분명하나, 노인 남성에서 호르몬의 보충만으로는 성기능 장애가 잘 치료되지 않는다. 발기부전 및 낮은 혈청 테스토스테론 수준을 나타내는 일부 남성들은 테스토스테론 단독 투여로 적절히 반응하지 않을 수도 있다. 이러한 경우, PDE-5 inhibitor를 추가하는 것이 필요할 수도 있고, phosphodiesterase 5-저해제에 반응하지 않는 발기부전 환자들은 낮은 혈청 테스토스테론을 나타낼 수 있으며, 테스토스테론 대체요법을 필요로 할 수 있다(1, 7).

남성호르몬 보충요법의 부작용

1. 전립선비대증

남성호르몬 보충요법이 전립선 비대증의 발현을 높이지 않는 것으로 보고되고 있다(8).

2. 전립선암

전립선암이 임상적으로 의심되는 환자에서 테스토스테론 보충요법은 절대금기증이다. 그러나 테스토스테론 보충요법이 이미 존재하는 잠재 질환을 발전시킬 수 있는지는 확실히 알려져 있지 않다. 또한 수 십년간의 연구에서 테스토스테론이 전립선암의 유발인자라는 명백한 증거는 없다. 전립선암이 성공적으로 치료되고, 증상이 있는 성선기능저하증을 나타내는 남성들은 잔류암의 증거

가 없다면, 합리적인 기간이 지난 후 테스토스테론 대체요법의 후보가 될 수 있다. 위험성 및 유익성은 이러한 환자에 의해 명백하게 이해되어야 하며, 특히 추적 관찰을 주의해야 한다(1).

3. 수면중 무호흡증, 적혈구 증가증

치료되지 않은 수면 무호흡, 유의한 적혈구 증가증이 있는 남성들은 테스토스테론을 투여하면 안된다. 테스토스테론을 투여하는 동안 적혈구 증가증이 나타날 수 있어 투여 전, 1년간 3개월마다, 이후 매년 정기적인 혈액학적 평가가 필요하다(1).

4. Cardiovascular and Lipid Profile

남성은 여성에 비해 심혈관계 질환의 빈도도 높고 테스토스테론치도 높기 때문에 테스토스테론이 심장 질환의 위험인자일 것으로 생각되어 왔으나, 이같은 관계를 입증하는 결과는 아직 없다. 일부 역학조사에서는 혈중 테스토스테론이 높을수록 심혈관계 질환의 발생빈도가 오히려 낮다는 보고도 있다(9). 혈중 지질단백에 대해서는 총 콜레스테롤치와 LDL 콜레스테롤은 감소시키고, HDL 콜레스테롤은 변화가 없거나 약간 감소시킨다고 한다(10). 발기부전의 주요한 증상을 호소하는 고령의 남성에 있어서 지질과 심혈관계 상태를 평가해야 한다(1).

치료 도중의 모니터링 해야 할 것

남성 갱년기장애 환자에서 테스토스테론 보충요법은 평생 지속되어야 하므로 치료중 모니터링은 필수불가결하다. 성기능 장애에 관련된 환자인 경우는 문진을 통해 환자의 상태와 치료 효과를 알 수 있을 것이고 이 외에 간, 지질단백 수치, 심혈관계 질환, 적혈구 생성(혈색소

치 평가), 전립선의 상태, 수면장애(수면무호흡증의 정도), 그리고 사회적 행동양식 및 감정 상태를 지속적 그리고 주기적으로 평가한다. 전립선에 대해서는 투여 전 설문지 등을 이용한 배뇨 증상의 평가, 직장수지 검사, 전립선특이항원치를 검사하고 필요 시 전립선 생검을 시행한다. 전립선 생검은 직장수지검사나 혈청 전립선특이항원치가 비정상인 경우에만 적용된다(1, 11, 12).

결론

노화에 따라 테스토스테론 뿐만 아니라 여러 호르몬에 변화가 오고, 그 기전과 변화는 다양하고 개인마다 차이가 있다. 또한 남성 갱년기에 동반되는 다양한 증상과 테스토스테론 사이의 명확한 규명은 현재 진행형이다. 그러나 합리적인 비용으로 적극적인 검사와 치료로써 남성 갱년기 여부를 평가하고, 증상을 호전시키며 지속적인 모니터링을 시행한다면 고령화 사회에서 임상의들이 사회적 역할의 한 부분을 차지할 수도 있을 것이다. 그러나 아직 남성갱년기는 새롭게 진행중인 학문이므로 남성갱년기의 정의, 진단, 치료, 추적관찰에 관하여 더 많은 임상 경험 이 축적되어야 되겠고 합의의 도출이 있어야 할 것이다. 🌐

참고 문헌

1. Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Gooren LJ, Kaufman JM, Legros JJ, et al. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males ISA, ISSAM, and EAU recommendations. *Eur Urol* 2005; 48: 1 - 4
2. Karlsson MK, Hasserijs R, Obrant KJ. Individuals who sustain nonosteoporotic fractures continue to also sustain fragility frac-

- tures. *Calcif Tissue Int* 1993; 53: 229 - 31
3. Orwoll ES, Bevan L, Phipps KR. Determinants of bone mineral density in older men. *Osteoporos Int* 2000; 11: 815 - 21
4. Orwoll ES. Osteoporosis in men. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 5th ed. American society for Bone and Mineral Research, 2003: 360 - 4
5. Orwoll ES, Klein RF. Osteoporosis in men: epidemiology, pathophysiology, and clinical characterization. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J ed. *Osteoporosis*, 2nd ed. San Diego: Academic Press, 2001: 103 - 49
6. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, Miller P, Kendler D, Lombardi A, et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2000; 343: 604 - 10
7. Shabsigh R, Kaufman JM, Steidle C, Padma—Nathan H. Randomized study of testosterone gel as adjunctive therapy to sildenafil in hypogonadal men with erectile dysfunction who do not respond to sildenafil alone. *J Urol* 2004; 172: 658 - 63
8. Holmang S, Marin P, Linstedt G, Hedelin H. Effect of long-term oral testosterone undecanoate treatment on prostate volume and serum prostate-specific antigen concentration in eugonadal middle aged men. *Prostate* 1993; 23: 99 - 106
9. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, Pearson J, Blackman MR. Baltimore Longitudinal Study of Aging. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. *Baltimore Longitudinal Study of Aging. J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 724 - 31
10. Lichtenstein MJ, Yarnell JW, Elwood PC, Beswick AD, Sweetnam PM, Riad—Fahmy D, et al. Sex hormones, insulin, lipids, and prevalent ischemic heart disease. *Am J Epidemiol* 1987; 126: 647 - 57
11. Bhasin S, Singh AB, Mac RP, Carter B, Lee MI, Cunningham

GR. Managing the risks of prostate disease during testosterone replacement therapy in older men: recommendations for a standardized monitoring plan. J Androl 2003; 24: 299 - 311

12. Morgentaler A, Bruning CO 3rd, DeWolf WC. Occult prostate cancer in men with low serum testosterone levels. JAMA 1996; 276: 1904 - 6



Peer Reviewer Commentary

박 남 철 (부산의대 비뇨기과)

본 논문은 남성 갱년기장애에 관한 서론적 소개와 남성호르몬 보충요법의 효과, 부작용 및 추적관찰지침에 대하여 기술하고 있다. 노령 남성에 동반되는 임상증상의 완화와 삶의 질 개선 측면에서 남성호르몬 보충요법은 남성 갱년기장애를 극복하기 위한 가장 효율적인 의학적 대처방법 중 하나이다. 이를 위해서는 필자가 기술한 바와 같이 임상증상의 존재와 혈중 테스토스테론 저하의 확인이 반드시 선행되어야 한다. 나이가 호르몬 보충 후 치료 효과를 극대화하고 부작용을 극소화하기 위해서는 이상적인 호르몬 제제의 선택, 투여 용량 및 기간의 결정 그리고 표준 추적관찰 지침의 적용이 필요할 것으로 생각된다.

자율학습 12월호 (어깨 관절과 연관된 통증의 치료) 정답

1. ④

2. ①

3. ②

4. ②

5. ④

6. ③

7. ①

8. ③

9. ②

10. ④