

남성갱년기증후군에 대한 임상적 진단과 치료

허정식, 김영주, 김성대

제주대학교 의학전문대학원 비뇨기과학교실

(Received December 7, 2012; Revised December 14, 2012; Accepted December 21, 2012)

Abstract

Clinical diagnosis and treatment of late-onset hypogonadism

Jung-Sik Huh, Young-Joo Kim, Sung Dae Kim

Department of Urology, Jeju National University Graduate School of Medicine, Jeju, Korea

Testosterone is the principal androgen in the human male. The decline of testosterone with aging was recognized to be associated with a number of symptoms and signs that reduce the quality of life and that may even have severe, debilitating consequences. So testosterone deficiency in the aging male has become a topic of increasing interest and debate throughout the world. Clinically, late-onset hypogonadism (LOH) is diagnosed by the presence of symptoms or signs and persistent low serum testosterone levels. The benefits and risks of testosterone therapy must be clearly discussed with the patient and assessment of prostate and other risk factors considered before commencing testosterone treatment. Response to testosterone treatment should be assessed. If there is no improvement of symptoms and signs, treatment should be withdrawn and the patient investigated for other possible causes of the clinical presentations. Overall, the problem of LOH in debilitating the quality of life and well-being is real, and by following proper guidelines with attentiveness to the results of treatment trials, testosterone replacement therapy presents a safe and effective treatment option. (J Med Life Sci 2012;9(2):117-122)

Key Words : late-onset, hypogonadism, diagnosis, treatment

서론

고환기능의 감소와 노화의 연관성에 관한 연구는 19세기말 서구에서 개와 돼지의 고환추출물을 자가 주사한 후 근력과 지적능력의 향상을 경험했다는 보고가 발표되면서 관심을 끌게 된 이후, 1940년경 Werner¹⁾가 50대 남성에서 신경과민, 우울증, 기억력 및 집중력감퇴, 만성피로, 불면증, 현기증, 안면홍조, 성욕감퇴 등의 증상 증후군이 나타난다고 하여 이러한 현상을 남성갱년기(male climacteric)이라고 명명하였다. 2차 세계대전 후 테스토스테론의 감소와 관련된 임상증후군에 대한 본격적인 남성갱년기증후군이라는 개념이 도입되기 시작하여 테스토스테론 대체요법이 시작되고 아울러 적절한 사용과 그 남용에 대한 의학적 논의가 시작되었다. 초기에는 여성의 폐경기(menopause)와 대칭적 의미에서 andropause, male menopause라는 용어가 사용된 적이 있으나 남성은 여성처럼 폐경을 계기로 생식력이 중단되지

않고 증상의 발현도 개인에 따른 차이가 많기 때문에 거의 사용되지 못하고, 이후 Partial Androgen Decline in Aging Male (PADAM), Androgen Decline in Aging Male (ADAM) 등의 용어가 널리 사용되었다. 1990년대 후반 국제남성갱년기학회(International Society for the Study of the Aging Male, ISSAM)이 설립되어 후기발현 성선기능저하증(Late-Onset Hypogonadism, LOH)이라고 명명하여 남성갱년기증후군을 의미하는 용어 중 현재 가장 광범위하게 사용되고 있다. 최근에는 후기라는 용어의 개념이 모호하고 다른 원인의 성선기능저하증과 구분이 모호하다는 이유로 보다 간단하고 의미 전달이 명확한 남성호르몬 결핍증후군(Testosterone Deficiency Syndrome, TDS)을 사용할 것을 제안하고 있으나 아직 공식용어로 채택되지 않은 상태이다. 따라서, 넓은 의미에서 이 모든 용어들이 남성갱년기증후군을 의미한다고 볼 수 있다.

최근 전세계적인 노령인구의 증가로 인하여 남성갱년기와 남성호르몬 보충요법에 대한 관심과 논쟁이 날로 증가하고 있다. 우리나라 남성의 평균 수명도 75세에 이르고, 최근에는 남성호르몬 보충요법이 적극 시행되고 있으나 아직 남성갱년기증후군의 진단기준, 적응증과 금기증 등 객관적으로 확립된 기준이 부족한 상태였으나, 2008년 국제남성갱년기학회에서 발표한 진료 권고

Address for correspondence : Sung Dae Kim
Department of Urology, Jeju National University Graduate School of Medicine, #102, Jejudaehakno, 690-716, Jeju, Korea
E-mail : mecksd@jejunu.ac.kr

안을 다행히 최근 대한남성갱년기학회에서 우리나라 실정에 맞게 수정하여 이를 진료지침으로 발표하였다. 저자는 이를 기초로 최근 시행되고 있는 남성갱년기증후군에 대한 임상적 진단과 치료에 대한 소개하고자 한다^{2,3)}.

본 론

1. 남성갱년기증후군의 정의

남성갱년기증후군은 남성에서 연령이 증가하면서 경험하게 되는 전형적인 증상들과 혈청 테스토스테론 결핍을 동반하는 임상적, 생화학적 증후군이다. 이로 인하여 삶의 질을 저하시키고, 여러 신체기관의 기능에 부정적인 영향을 초래할 수 있게 된다.

2. 남성갱년기증후군에서 테스토스테론의 영향

1) 테스토스테론이 성기능에 미치는 영향

성인에서는 테스토스테론이 성기능과 성행동에 중요한 역할을 한다. 지금까지 이루어진 위약대조 연구결과에 따르면, 성욕구, 성각성, 수면 중 발기, 성행위 빈도 등은 테스토스테론과 밀접한 연관되어 있으며, 심인성발기, 사정, 성극치감 등은 부분적으로 연관되어 있다. 남성갱년기증후군 환자에서 테스토스테론은 보충은 어느 수준까지는 용량 의존적으로 반응하나 Kelleher 등⁴⁾에 의하면 개인에 따른 역치 수준이 1-4 ng/ml로 차이가 많이 나고, 어느 수준 이상에서는 추가적인 보충의 의미가 없었다고 한다.

2) 테스토스테론이 발기능에 미치는 영향

테스토스테론은 이미 잘 알려진 대로 성기능과 관련된 뇌의 중심인 시상하부의 시각로앞핵(preoptic nucleus)와 궁상핵(arcuate nucleus)에서의 역할 외에도 말초에서도 발기능 조절에

중요한 역할을 할 것으로 추정된다. 발기의 시작과 유지에 핵심적인 역할을 하는 내피성 및 신경성 산화질소 합성효소 생성능력이 테스토스테론에 의해 조절된다. 동물실험에서 경구용 발기부전치료제인 phosphodiesterase 5 (PDE-5)차단제의 적절한 기능을 위해서는 정상적인 테스토스테론치의 유지가 필요하다. 아직 사람에서는 보다 더 많은 연구가 필요하지만, PDE-5차단제에 충분히 반응하지 않는 발기부전 환자는 혈중 테스토스테론치의 검토와 보충이 필요하다⁵⁾.

3. 남성갱년기증후군의 임상증상

남성갱년기증후군은 주로 다음의 증상들을 특징으로 하는 증후군이다.

- 1) 성욕감소, 발기부전(빈도, 질), 특히 야간 발기 장애
- 2) 지적 활동, 인지기능, 공간 지남력의 감소, 피로, 우울, 성급함을 수반하는 기분의 변화
- 3) 수면장애
- 4) 근육양과 근력의 감소와 관련된 체지방량의 감소
- 5) 내장지방의 증가
- 6) 체모의 감소 및 피부의 변화
- 7) 골밀도의 감소

치료 가능한 남성갱년기증후군의 진단을 위해서는 먼저 테스토스테론 결핍을 시사하는 증상과 징후의 확인이 필요한데, 이와 연관된 가장 특징적인 증상은 성욕감소로 나타난다. 또한, 위에서 언급한 한 개 이상의 증상들과 함께 낮은 혈청 테스토스테론치의 확인이 반드시 필요하다. 위험인자로는 당뇨, 만성 폐쇄성 폐질환, 만성 신부전, 염증성 관절염, 비만, 대사증후군 등이 있으며, 이를 사전에 문진하여 잘 평가되어야 한다. 남성갱년기증후군의 진단을 위한 알고리즘은 다음과 같다 (Fig. 1)

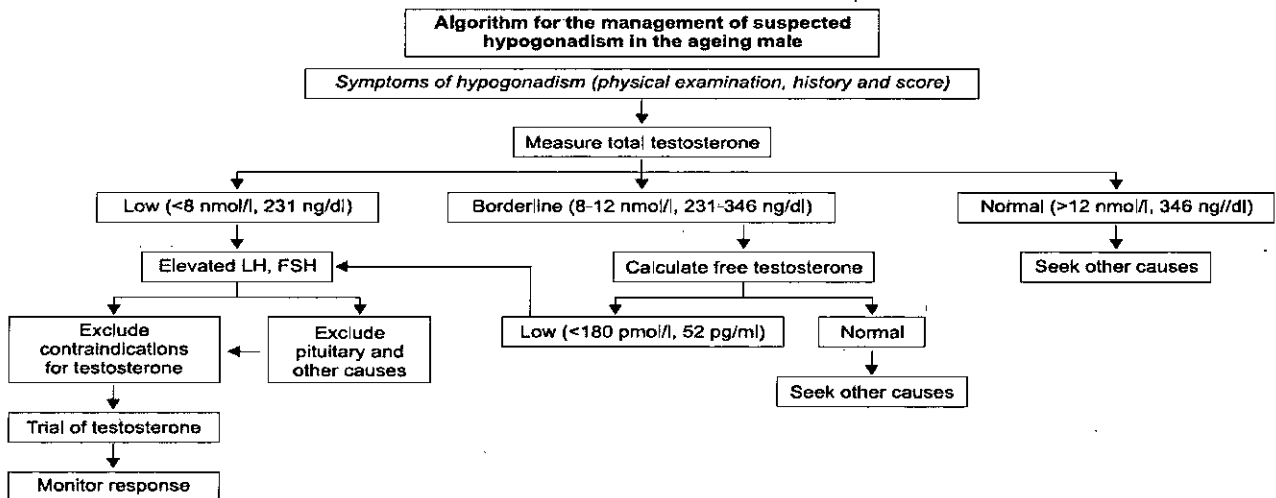


Figure 1. Diagnostic algorithm for late-onset hypogonadism.

Recommendation by the ISSAM suggested a serum sample for total testosterone, taken between 700 and 1,100 hours, for patients who are at risk or suspected of hypogonadism.

LH:luteinizing hormone, FSH:follicle stimulating hormone.

3. 남성갱년기증후군의 생화학적 검사

남성갱년기증후군의 임상적 진단을 위해 다음의 생화학적 검사가 필요하다.

1) 생화학적 진단을 위해 오전 7~11시 사이에 채혈된 혈액에서 측정된 혈청 총 테스토스테론(serum total testosterone)과 필요한 경우 성호르몬 결합 글로불린(Sex Hormone Binding Globulin, SHBG)을 측정하고 이를 이용한 계산에 의한 유리형 테스토스테론(calculated free testosterone), 또는 투석법으로 측정한 유리형 테스토스테론(free testosterone by dialysis method)을 이용한다.

2) 혈청 테스토스테론치가 정상 성인치의 하한선이거나 그 이하이고, 남성갱년기증후군이 의심되는 임상적 증상과 징후가 관찰되면, 황체형성호르몬(Luteinizing Hormone; LH)과 프로락틴(prolactin)을 포함한 2차적 검사의 수행이 권고된다.

남성갱년기증후군의 생화학적 진단을 위해 가장 흔히 이용되는 지표는 혈청 총 테스토스테론치이다. 국내외 학회에서는 호르몬 대체요법이 필요하지 않는 정상 하한치를 총 테스토스테론치 12 nmol/L (3.5 ng/ml) 혹은 유리 테스토스테론치 250 pmol/L (72 pg/mL)로 제시한 바 있다^{69,70}. 만약 테스토스테론치가 정상하한치 전후로 애매할 경우 재검사나 LH, prolactin 검사가 필요할 수 있다.

4. 남성갱년기증후군의 추가 검사

남성갱년기증후군의 생화학적 검사에서 진단이 불분명할 경우, 다음과 같은 추가 검사를 고려해 볼 수 있다.

1) 후기 발현 남성 성선기능저하증을 평가함에 있어 동반되는 노화 관련 다른 내분비계 변화의 의의는 분명하지 않다. 따라서 갑상선 호르몬, 콜티졸, DHEA(S), 멜라토닌(melatonin), 성장호르몬(GH), Insulin like growth factor-1 (IGF-1) 등에 대한 통상적인 측정은 적응증이 되지 않지만, 이들 내분비 질환이 의심되는 상황이라면 이에 대한 평가가 권유된다⁶⁹.

2) 제2형 당뇨병은 중, 노년 남성에서 흔한 질환이고, 현재까지 테스토스테론의 혈당과 인슐린 감수성에 미치는 영향이 분명하

지 않으므로, 그 긍정적 효과가 증명될 때까지 당뇨는 호르몬 보충요법 시행 전 혹은 시행과 동시에 평가되고 치료되어야 한다.

3) 주 증상으로 발기부전을 호소하는 중, 노년 남성에서는 혈청 지질과 심혈관 상태가 평가되어야 한다.

5. 남성갱년기증후군의 적응증

다른 만성질환들과 마찬가지로 남성갱년기증후군의 치료 역시 교정 가능한 생활습관의 개선부터 시작해야한다. 과도한 음주와 흡연을 금하고, 식습관의 개선 및 운동을 통해 내장지방을 감소시키고, 근력강화를 향상시키고, 필요할 경우 골다공증의 방지를 위해 biphosphonate나 항우울제의 사용을 시도해 볼 수 있다. 그러나, 이런 방법들 만으로는 중도탈락률이 매우 높기 때문에 생화학적으로 테스토스테론치가 저하되어 있고 뚜렷한 임상증상이 있다면 남성호르몬 보충요법의 대상이 된다.

1) 남성호르몬 보충요법을 시행하기 위해서는 저테스토스테론 혈증이라는 생화학적 증거와 더불어 특징적 임상양상에 근거한 분명한 적응증이 필요하다.

2) 혈청 총 테스토스테론 12 nmol/L (346 ng/dl), 혹은 유리형 테스토스테론 250 pmol/L (72 pg/ml) 이상에서는 테스토스테론 보충요법이 필요하지 않으며, 마찬가지로 청년층에서의 자료를 근거로 총 테스토스테론 8 nmol/L (231 ng/dl), 혹은 유리형 테스토스테론 180 pmol/L (52 pg/ml) 이하에서는 보충요법이 필요하다. 또한 테스토스테론 결핍에 따른 증상은 총 테스토스테론 8~12 nmol/L에서 나타나므로, 이들 증상에 대한 다른 원인들이 배제된 환자들에서 보충요법의 치료적 시도가 고려될 수 있다.

5. 남성호르몬 보충요법에서 이용가능한 약물들

테스토스테론은 물에 잘 녹지 않고, 흡수에 제약이 많으며, 간에서 빠르게 대사되어 경구용 약제는 생체 이용률에서 한계가 있어 주로 비경구용 약제가 먼저 개발되었으며, 최상의 남성호르몬 보충요법은 생리적 상태와 가장 근접하게 보충하여 주는 것이 목표이다. 현재 남성호르몬 보충요법으로 이용가능한 약물은 다음과 같다 (Table 1).

Table 1. current available regimens for testosterone replacement therapy

Route	Formulation	Drug	Dose	Advantage	Disadvantage
Oral	Capsule	Testosterone undecanoate	40 mg, 4/d	Convenience of oral administration	Variable serum levels, high DHT ^a :T ^b ratio
Buccal	Bioadhesive tablet	Testosterone	30 mg, 2/d		
Intramuscular	Oily suspension	Testosterone enanthate	250 mg, 1/2-3 wk	Infrequent administration	Wide variation of serum T
		Testosterone cypionate	200 mg, 1/2 wk		
Subcutaneous	Pellets/rods	Testosterone undecanoate	1,000 mg, every 2-3 mo	Infrequent administration	Large volume (4 ml)
		Testosterone	3-6 (200 mg each) every 6 mo		
Transdermal	Scrotal patch	Testosterone	10-15 mg, 1/d	Ease to stop treatment	High DHT:T ratio, scrotal shaving
	Non scrotal patch		2.5-5 mg, 1/d	Ease to stop treatment, ease of application	Skin irritation
	Gel		1%, 10 g/d	Ease of application, good skin tolerability	Potential transfer by contact

^a: dihydrotestosterone, ^b: testosterone

1) 현재 사용 가능한 경구, 경피, 근육 내 주사제 모두 안전하고 효과적이며, 제제의 선택은 환자와 의사의 협의에 의한 결정이 중요하다. 치료기간 동안 금기증의 발생 가능성으로 인해 단기작용 제제가 선호된다.

2) DHT (dihydrotestosterone)를 비롯한 DHEA(S), androstenediol, androstenedione과 같은 다른 안드로겐 제제의 보충요법을 추천하는 충분한 증거는 없으며, 레이디그세포(Leydig cell)에서 테스토스테론의 생성을 촉진하는 hCG (human chorionic gonadotropin) 역시 효능과 부작용에 관한 충분한 증거가 없으므로 남성갱년기증후군의 치료에 추천되지 않는다.

6. 남성호르몬 보충요법의 부작용 및 금기증

현재까지 이루어진 남성호르몬 보충요법에 대한 임상연구가 제한적이어서 아직 명확하지는 않다. 모든 근거가 명확해질 때까지 기다리기보다는 적응증이 분명한 환자에게는 치료에 임하되, 부작용이 의심되는 환자는 금기하여야 한다. 현재까지 자료를 종합하면, 전립선암과 유방암환자는 남성호르몬 보충요법의 절대적 금기이다. 그리고, 전립선암의 발생 위험이 높은 사람도 상대적 금기에 속한다. 국소적이고 저등급이 낮은 (Gleason 등급 <7) 초기 국소 전립선암을 가진 환자에서 테스토스테론 치료가 절대적 금기인지 상대적 금기인지는 아직 확실하지 않다⁹⁻¹².

1) 전립선암 혹은 유방암이 있거나 의심되는 환자에서 보충요법은 절대적 금기증이다.

2) 심각한 적혈구증가증(polycythemia), 치료되지 않은 수면 무호흡증, 중증의 심부전, 높은 점수의 국제전립선증상점수(international prostate symptom score)에 근거한 중증의 하부 요로폐쇄 증상, 혹은 양성 전립선비대증으로 인한 방광출구폐쇄의 임상적 소견을 가진 경우 역시 금기증이다. 중증도의 폐쇄증상은 부분적 금기증이며, 폐쇄증상의 성공적인 치료 후에는 금기증에서 제외된다¹³⁻¹⁵.

3) 분명한 금기증이 없는 경우, 나이는 보충요법의 금기증이 되지 않는다.

6. 남성갱년기증후군의 추적관찰

치료 효과 판정을 위해서는 테스토스테론 결핍에 의한 증상과 징후의 개선여부가 먼저 조사되어야 한다. 성욕, 성기능, 근육기능 및 체지방 개선에는 3~6개월, 골밀도 향상에는 좀 더 긴 치료기간이 요한다. 국내외 학회에서 권유한 추적관찰 지침은 다음과 같다.

1) 테스토스테론 결핍의 증상과 징후의 개선에 대한 추적관찰이 필수적이며, 호전이 없으면 보충요법의 중단과 다른 원인에 대한 조사가 이루어져야 한다.

2) 보충요법의 효능과 안전성에 근거한 적정 혈청 테스토스테론에 대한 자료의 불충분으로 인해, 현재까지는 청년층의 중간 이하 수준(mid to lower)이 적정치로 여겨지며 이것이 치료 목표치이다.

3) 생리적 적정수준 이상의 치료 목표치는 피해야 하며, 생리적 일주기 리듬을 유지하는 것이 이상적일 것으로 여겨지지만 그 필요성에 대한 찬반의 증거는 없다.

4) 보충요법은 정상적으로 기분(mood)과 안녕감(well-being)의 개선시키지만, 부정적 행동양상이 나타나면 용량의 조절이나 중단이 필요하다.

5) 45세 이상에서 직장수지검사와 전립선특이항원(PSA) 검사 가 보충요법 시행 전에 기초검사로 시행되어야 하며, 첫 12개월 동안은 3개월마다 1회, 그 이후에는 1년마다 1회 시행한다. 경직장초음파를 이용한 전립선 조직생검은 직장수지검사 혹은 전립선특이항원이 비정상일 경우에만 적용된다.

6) 보충요법에 의한 적혈구증가증이 드물게 보고되므로, 동일한 방법으로 검사한다.

7) 골밀도의 증가와 골절률의 감소가 기대되며, 가능하다면 매 2년 마다 골밀도 검사를 고려할 수 있다.

8) 발기부전을 동반하는 저테스토스테론혈증 환자에서는 남성 호르몬 보충요법 단독으로는 반응하지 않을 수 있으며, 이 경우 PDE-5차단제의 추가적 사용이 도움이 된다. 마찬가지로 PDE-5 차단제에 반응하지 않는 발기부전 환자들은 저테스토스테론혈증을 동반하지 모르며, 이 경우 보충요법이 도움이 된다.

9) 전립선암에 대한 치료를 마치고, 일정한 기간 동안 잔류암(residual cancer)의 증거가 없는 유증상의 남성갱년기증후군 환자들은 보충요법의 대상이 된다. 이 경우 장점과 위험성에 대한 충분한 환자의 이해와 특히 조심스러운 추적관찰이 요구된다.

결론

남성갱년기증후군은 나타나는 증상 혹은 징후 그리고 지속적으로 낮은 혈청 테스토스테론치를 근거로 진단을 내리게 된다. 사용 가능한 혈액학적 척도로서 테스토스테론 특히, 생물학적 활성 테스토스테론이 가장 중요한 의미를 갖는다. 테스토스테론 치료의 장점과 위험은 치료를 시작하기 전에 환자와 명확하게 논의되어야 하고 특히 전립선과 다른 위험요인에 대한 완전한 평가가 이루어져야 한다. 테스토스테론 치료 후 효과 평가에서 만약 증상과 징후의 호전이 없다면 치료를 중단하고, 환자의 증상을 유발하는 다른 가능한 원인에 대하여 평가되어야 한다.

References

1) 1. Werner AA. The male climateric. Report of two hundred and seventy-three cases. JAMA 1939;112:1441-3

2) Kim MJ, Rhee YM, Seo JT, Yang DY, Moon DG, Park NC, et al. 2006 KOSAR Recommendations for Investigation, Treatment and Monitoring of LOH in Males. Kor J Androl 2008;26:8-10

3) Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Hellstrom WJ, Gooren LJ, et al. ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations: investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. Int J Impot Res 2009;21:1-8

4) Kelleher S, Conway AJ, Handelsman DJ. Blood testosterone threshold for androgen deficiency symptoms. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:3813-7

5) Greco EA, Spera G, Aversa A. Combining testosterone and PDE5 inhibitors in erectile dysfunction: basic rationale and clinical evidences. Eur Urol 2006;50:940-7

6) Vermeulen A. Hormonal cut-offs of partial androgen deficiency: a survey of androgen assays. J Endocrinol Invest 2005;28(Suppl 3):28-31

7) Rosner W, Auchus RJ, Azziz R, Sluss PM, Raff H. Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an endocrine society position statement. J Clin Endocrinol Metab 2007;92:405-13

8) Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:3666-72

9) Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, et al. Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:1995-2010

10) Calof OM, Singh AB, Lee ML, Kenny AM, Urban RJ, Tenover JL, et al. Adverse events associated with testosterone replacement in middle-aged and older men: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2005;60:1451-7

11) Malkin CJ, Pugh PJ, West JN, van Beek EJ, Jones TH, Channer KS. Testosterone therapy in men with moderate

- severity heart failure: a double-blind randomized placebo controlled trial. *Eur Heart J* 2006;27:57-64
- 12) Hanafy HM. Testosterone therapy and obstructive sleep apnea: is there a real connection? *J Sex Med* 2007;4:1241-6
- 13) Nieschlag E. Testosterone treatment comes of age: new options for hypogonadal men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65:275-81
- 14) Drinka PJ, Jochen AL, Cuisinier M, Bloom R, Rudman I, Rudman D. Polycythemia as a complication of testosterone replacement therapy in nursing home men with low testosterone levels. *J Am Geriatr Soc* 1995;43:899-901
- 15) Hanafy HM. Testosterone therapy and obstructive sleep apnea: is there a real connection? *J Sex Med* 2007;4:1241-6