

항노화 치료: 임상적 근거와 효과는?

서울대학교 의과대학 내과학교실

장 학 철

전 세계적으로 평균수명이 증가하면서 노인인구가 증가하고 있으며, 한국은 출산율의 감소와 맞물려 급속한 인구노령화를 경험하고 있다. 따라서 노인 의료비용의 급증을 포함한 사회-경제적인 노인문제가 대두되고 있다. 한편 건강한 노화, 성공적인 노화에 대한 관심도 높아지고 있다.

최근 과학기술 및 의학의 발전과 함께 노화기전에 대한 연구결과가 밝혀지고 이에 따라 노화를 지연하고 더 나아가 역전시키고자 하는 노력이 진행되고 있다. 이러한 관심의 집약으로 노인의학을 연구하는 학자 및 의사를 중심으로 항노화 또는 노화방지의학(antiaging medicine)이 탄생하게 되었고, 이 분야에 대해 관심이 고조되고 있다. 또 시중에서는 각종 미디어, 인터넷 등의 상업적인 분야로 확산되어 여러 건강보조식품, 첨가제, 호르몬 등이 거대한 시장을 형성하고 있다. 국내에서도 최근 약 10년 사이에 임상 의사들이 항노화 치료에 대한 관심을 가지고 모임을 하고 있으며, 일부 개원가에서는 항노화 치료를 시행하는 경우가 있다.

하지만 항노화 치료에 대한 관심과 거대한 시장에 비하면 아직 과학적이고 의학적인 연구가 부족하고, 근거중심의학의 측면에서 보았을 때 임상적 적용에 대한 효과 및 안전성, 또 임상 적용기준에 대한 연구결과가 미미하여 확립된 치료 기준이 없어 법적, 윤리적으로도 논란의 소지가 있다.

노화를 어떻게 정의할 수 있나?

일반적으로 노화는 성숙의 다음 단계를 이야기하며 시간이 갈수록 비가역적으로 나빠져 사망으로 이어지는 과정을 말한다. 결국 노화는 나이에 따른 변화로 외부 자극에 대한 반응이 저하되고, 항상성을 유지할 수 있는 능력이 감퇴되는 것으로 외부 스트레스에 취약해지고 질병에 대한 감수성이 증가되어 만성 질환이 발생할 가능성이 높아지는 과정으로

이야기할 수 있다. 노화의 결과로 개체는 기능이 저하되어 독립적 생활을 유지할 수 있는 능력이 저하되고 생존의 가능성이 줄어드는 특성을 보이게 된다.

노화를 일반노화(usual aging), 병적노화(pathological aging), 그리고 성공노화(successful aging)로 구별하기도 한다. 일반노화는 시간에 따른 보편적인 변화를 말하며 질병 및 환경적 영향이 포함되지 않는다. 병적노화는 일반 노화과정에 노화 관련 질환이 같이 있는 경우를 말하고 있다. 성공노화는 일반노화에 대응하는 개념으로 노인에서 신체 및 인지 기능이 정상이고, 장애 및 질환이 없는 상태를 말하며 Rowe와 Kahn은 여기에 활발한 사회 활동을 추가하여 정의하였다.

노화의 원인은?

일반적으로 노화에 관여하는 인자는 크게 유전, 생활습관, 그리고 환경으로 생각된다. 노화의 기전을 설명하기 위한 많은 이론과 학설이 제시되고 있으나 노화를 하나로 설명할 수 있는 단일 이론은 없다.

노화 과정이 유전자에 의해서 철저하게 조절된다고 하는 이론(gene regulation theory of aging)은 노화의 다양성, 복잡성 그리고 예측 불가능 등의 특성을 설명하기에는 무리가 있다. 그러나 지난 100년간 평균수명은 지속적으로 증가되었으나 인간의 최대 수명은 큰 변화가 없다는 사실은 인간의 수명이 환경적인 요인보다는 유전적 요인에 보다 많이 의존한다는 것을 시사한다. 또 단일 유전자의 형질전환 동물 모델에서 수명이 연장될 수 있으며, 백세인 등 장수를 누리는 가계의 후손에서 평균수명이 일반인에 비해 길고, 노인성 질환의 발생이 유의하게 적다는 것과 함께 ApoE, CETP, PON, IGF-1, IL-6 등의 유전자 다형성의 차이가 관찰된다는 점은 유전적 요인의 중요성을 잘 나타내 주는 증거라고 할

수 있다. 한편 노화를 DNA의 손상이 축적되어 나타나는 현상으로 설명하기도 한다. DNA의 안정성을 유지하는 것이 노화의 진행을 막고 수명을 연장하는 데 중요하다는 것이다. 그러나 핵과 미토콘드리아의 DNA는 산화 스트레스 등의 외부 자극에 지속적인 손상위험에 노출되어 있어, DNA 손상으로부터 효과적으로 복구할 수 있는 시스템이 중요하다고 할 수 있다. 실제로 DNA 손상에 대한 복구 과정에 장애가 있는 동물모델에서 수명이 감소한다는 것이 알려져 있어 DNA의 안정성과 복구 시스템의 중요성을 나타내고 있다.

생식세포, 종양세포를 제외한 거의 모든 세포는 무한정 분열하지 못한다. 일정 횟수를 분열하면 더 이상 증식하지 못하는 세포 수명의 한계를 보이고 있다. 이는 염색체 말단부에 위치하여 특정 염기서열이 반복되는 single strand DNA, 텔로미어(telomere)가 있기 때문이다. 대부분의 체세포에서는 DNA polymerase가 염색체 말단의 텔로미어를 복제하지 못하기 때문에 세포 분열이 계속되면서 텔로미어의 길이가 짧아지게 되며 일정 길이 이하로 짧아진 경우 더 이상의 세포 분열이 일어나지 않는 상태로 유지되거나 세포고사(apoptosis)가 일어난다.

내분비 기관도 나이가 들면서 변화가 일어나 환경의 변화에 따른 적응력이 감소하게 된다. 일부 호르몬은 증가하는 것도 있지만 여성호르몬, 남성호르몬, 성장호르몬, dehydroepiandrosterone (DHEA), 멜라토닌, 알도스테론 등이 대표적으로 감소하는 호르몬이다. 이러한 호르몬의 변화가 노화의 원인인지 아니면 노화에 따른 결과인지에 관해서는 불명확하다. 최근 30년간 호르몬 보충요법이 노화의 진행을 늦출 수 있는가에 대해서 여러 연구가 진행이 되었고, 일부는 실제 임상에서 사용되기도 하였다. 그러나 대부분의 임상연구 결과는 득보다는 해가 많다는 사실이 관찰된 바 있다.

산화 스트레스 이론은 노화를 설명하는 중요 기전의 하나로 생각되고 있다. 여러 원인에 의해서 산화 스트레스의 생성이 증가하거나 방어기전에 장애가 발생한 경우 지속적으로 산화 스트레스가 가해지면 세포가 손상되어 세포가 사멸하게 되어 개체의 수명이 줄어들게 된다. 따라서 산소를 이용한 에너지 대사과정을 사용하는 개체에서는 필연적으로 생성되는 산소 라디칼을 효과적으로 제거하는 것이 중요하다. 결국 산화 스트레스에 대한 효율적인 방어 시스템이 노화를 지연하는 데 중요한 역할을 할 것으로 생각되어 방어 기전에 관여하는 인자에 대하여 많은 연구가 진행되고 있다.

미토콘드리아는 ATP를 생성하는 세포 소기관으로 산화 스트레스가 많이 생성되는 곳이다. 또 DNA 손상에 대한 복구 시스템이 핵 내 DNA에 비해 불완전하여 산화스트레스에 취약하다. 따라서 미토콘드리아 DNA 돌연변이가 노화 과정을 촉진하고 개체의 수명을 단축시키는 역할을 할 것으로 생각하고 있다. 생쥐에서 미토콘드리아 DNA의 돌연변이를 유발하면 노화의 여러 표현형이 관찰되고, 미토콘드리아 DNA polymerase 결손이 있는 경우 노화 과정이 촉진되며 수명이 단축됨이 알려져 있다. 또 노화에 따라 세포의 미토콘드리아의 형태가 변화되고, 미토콘드리아의 수 및 기능이 감소되어 ATP 생성능력이 저하되면서 산화 스트레스가 증가된다는 사실도 알려져 있다.

노화를 어떻게 평가할 것인가?

노화의 진행 속도는 개인마다 다르며 연령이 증가할수록 개인 간의 차이가 크다. 또 신체 기관에 따라 노화의 속도가 다르다. 한편 성공노화와 일반노화 또는 병적노화를 구별하기 위해서도 어떤 척도가 필요할 것이다. 노화를 평가하는 방법은 노인의 기능을 평가하는 방법과 생물학적 연령을 산출하는 방법으로 나눌 수 있다. 노인의 기능을 평가하는 방법은 일상생활활동(Activities of Daily Living, ADL)과 도구적 일상생활활동(Instrumental Activities of Daily Living, IADL)의 평가 및 인지기능을 평가하기 위한 간이정신상태검사(Mini-Mental Status Examination, MMSE)가 대표적인 지표이다. 두 번째는 생물학적 나이(biological age)를 산출하고자 하는 시도이다. 이는 노화가 어떤 요인에 의해 일어나는지를 임상적 지표를 통해 확인하고 이를 계량화하는 개념으로 미국 국립노화연구소(NIA)에서 이에 대한 논의가 열리면서 활발해졌다.

Miller는 노화의 생물학적 지표가 유용하게 사용되기 위해서 다음의 기준을 충족해야 한다고 하였다. 다양한 생리적, 인지 영역과 신체 기능에서 연대적 연령보다 노화와 관련된 변화 정도를 일관성 있게 반영할 수 있어야 한다. 또 남아 있는 기능적인 수명을 예측할 수 있어야 하며 각 개인에게 쉬운 방법으로 시행 가능하여야 한다. 다양한 연구 결과에 의해서 임상적으로 활용되고 있는 생물학적 지표는 폐활량(FEV1), 혈압, 근력과 같은 신체계측 지표, 콜레스테롤, 생화학적 지표, DHEA, IGF-1, 성 호르몬과 같은 호르몬 지표 등이 알려져 있다.

Kyoto Biological Age Score는 건강검진 환자들을 7년 동안 추적 검사한 결과를 바탕으로 산출한 생물학적 나이 산출법이다. 노화에 영향을 미치는 3가지 일반적인 요인(pulmonary function factor, hematology factor, protein metabolic factor)으로 구별하고, 각 요인은 9개의 변수로 세분화였다. 9개의 변수는 FVC, FEV1, SBP, RBC, HB, HCT, ALBU, A/G (ratio of albumin to globulin), BUN 등으로 이 변수를 이용하여 생물학적 나이를 추정하였다. 또 Hochschild가 개발한 H-scan은 임상적 적용을 목적으로 노인에서의 삶의 기능과 질에 더 초점을 맞추어 나이에 따라 변한다고 알려진 12가지 요소를 측정하여 생물학적 나이를 산출한다. 이외에도 다양한 생물학적 지표를 검사하여 생물학적 나이를 추정하여 임상에 적용할 수 있도록 하는 측정 시스템 제품이 최근 여러 나라에서 개발되고 있다.

항노화 호르몬 요법의 실제

항노화요법 중 현재 많이 시도되고 있는 것은 호르몬 보충요법이다. 노화 과정에 여러 호르몬이 감소하는데 이를 보충하여 노화 과정을 역전시키거나 지연시키겠다는 가정 하에서 시작된 치료법이다. 지난 수십 년간 폐경기 여성에서 여성호르몬 보충요법이 시행되어 왔고 최근에는 남성에서도 남성갱년기라는 개념과 함께 남성호르몬인 테스토스테론 보충요법이 시행되어 왔다. 또 남녀 모두에서 성장호르몬 및 DHEA치료가 시행되고 있다. 이 밖에도 스테로이드 호르몬의 전구체인 pregnenolone, 골대사 관련하여 프로호르몬으로 작용하는 비타민 D, 국내에서 시행되고 있는 태반호르몬 요법 등이 있다.

여성호르몬은 골다공증의 치료로 사용되어 왔고 골절의 위험을 감소시키는 것은 잘 알려져 있다. 그러나 부가효과, 인지기능을 향상시키고, 심혈관 질환을 예방하는 등의 효과들에 대해서는 아직 의문점이 많이 남아있다. 여성호르몬의 심혈관계질환 예방효과에 대해서는 2002년 미국 WHI 연구 결과에서 큰 효과가 없을 뿐 아니라 유방암의 위험이 증가된다는 것이 발표된 이후로 더 이상 폐경기 여성에서 여성호르몬을 광범위하게 처방하지 말 것을 권고하였다. 이 밖에도 최근 연구에서 여성호르몬 보충요법이 피부주름 개선효과와 같은 미용효과를 볼 수 있다는 연구 결과들이 제시되고 있지만 노화현상의 일시적인 개선일 뿐 궁극적으로 노화

기전을 지연하고 건강을 증진하는 목적에는 부합되지 않는다.

남성에서도 개인적 차이가 크긴 하지만 중년 이후에 남성호르몬 농도가 지속적으로 감소한다. 남성호르몬이 감소하면 피로감이나 활력저하, 성기능 감퇴, 지적 기능 저하 등과 같은 각종 남성갱년기 증상이 나타나며 증상의 완화를 위해서 남성호르몬 보충요법이 시도되고 있다. 노쇠한 초고령 노인에서 남성호르몬을 단기간 사용하면 일상생활 기능을 호전시킬 수 있다는 보고가 있으나, 남성호르몬 보충 시에 나타날 수 있는 전립선비대 증상의 악화, 전립선 암의 증가, 심혈관 질환의 증가 등의 연구 결과들이 보고되고 있다. 그러나 장기간의 남성호르몬 보충요법에 대한 연구결과가 아직은 부족한 실정이다. 이 밖에도 HDL 감소와 같은 지질대사이상, 뇌졸중 위험도를 증가시킨다는 보고가 있으므로 주의해야 한다.

나이가 들면서 성장호르몬 분비가 감소하는데, 부족한 성장호르몬을 보충하면 노화에 의한 효과를 역전시킬 수 있다는 가정하에 성장호르몬 보충요법도 시도되었다. 성장호르몬이 인체에 미치는 효과는 매우 다양하게 나타난다. 성장호르몬의 결핍은 총 콜레스테롤, 중성지방, 저밀도 콜레스테롤, 그리고 아포리포프로테인 B가 증가되고 고밀도 콜레스테롤은 감소하는데, 평균 6개월의 성장호르몬을 치료한 후에는 총 콜레스테롤, 저밀도 콜레스테롤, 아포리포테인 B 등이 감소한다는 결과가 보고되었다. 또한 골 형성이 증가되어 골밀도가 증가된다. 성장호르몬 치료가 근육과 운동능력에 미치는 영향도 보고되었다. 노화에 따라 발생하는 근육량의 감소, 최대운동능력과 최대산소섭취량 등의 감소가 성장호르몬 치료 후에 회복되는 것으로 보고되었다. 또한 삶의 질(Quality of Life, QOL)에 대한 평가결과에서는 성장호르몬의 보충요법이 활력 저하, 정서 불안, 이성교제 어려움, 사회적 고립과 같은 삶의 질에 대한 점수가 향상되는 것으로 보고되었다. 하지만 성장호르몬 치료에 따른 부작용도 많이 보고되고 있다. 염분 저류에 의한 부종, 근육통이나 관절통, 수근터널 증후군(carpal tunnel syndrome)이 비교적 빈번하게 발생한다. 또한 혈당 조절의 이상으로 내당능 이상이나 당뇨병이 쉽게 발생한다. 암 발생에 대한 우려가 있으나 아직 논란이 되고 있다.

실제로 성장호르몬 치료를 주장하는 연구자들은 성인에서 성장호르몬 결핍이 일어나면 동맥경화증에 의한 심혈관계의 사망률이 2배 증가하고 성장호르몬의 보충요법으로 사

망물을 감소시킬 수 있다고 주장한다. 그러나 한편으로는 고농도 성장호르몬에 노출된 쥐의 경우에 오히려 수명이 감소한다는 보고가 있으며, 말단비대증 환자의 예를 보면 성장호르몬의 투여가 장기적으로 수명에 끼치는 영향에 대해서는 신중해야 할 것으로 보인다. 또 최근에 발표된 연구를 보면 성장호르몬과 성호르몬을 건강한 노인에서 복합 투여 시 제지방체중(lean body mass) 증가와 지방 감소는 남녀 공히 일어났으나 근육강도와 최대산소섭취량에 있어서는 남자에서만 효과가 있었고 여성에서는 효과가 없는 것으로 나타났다. 2007년에 발표된 메타분석에 따르면 건강한 노인에서 성장호르몬 치료는 알려진 기대효과는 유의하지 않은 반면 부작용이 많아 더 이상 건강한 노인에서 항노화 치료 목적으로 권장되지 않는다고 하였다.

DHEA는 항노화 치료에 널리 사용되는 호르몬의 하나이다. DHEA는 신체에서 가장 풍부한 스테로이드의 하나이며 성 호르몬의 전구물질로서 부신에서 만들어지고 20-30세에 피크에 도달하고 이후 70세까지 점차적으로 감소한다. 알려진 효과로는 인지기능 향상, 피부, 뼈, 노화 호전, 성기능 호전, 알츠하이머, 당뇨병, 심혈관계 질환의 예방효과 등이 있다. 이러한 효과는 아마도 성호르몬 합성증가와 관련이 있을 것으로 추정되고 DHEA의 효과와 관련하여 많은 연구가 이루어졌으나 그 효과가 미미하여 통계적으로 유의한 결과를 보여주지 못하고 있다. 장기간의 효과에 대하여 입증된 바는 없고 미국에서는 건강보조식품으로 시판되고 있으나 국내에서는 아직 허가되지 않았다.

항노화 요법의 쟁점은 무엇인가?

최근까지도 항노화 의학 연관 분야에서 동물실험, 임상실험 등 많은 연구들이 진행되고 있지만 현재까지 어떤 항노화 요법도 장기간의 무작위 위약대조연구를 통해 인간에게서 임상적으로 확고한 효과와 안전성이 입증된 것은 거의 없다. 아직도 비교적 소수의 연구에서 일부 효과가 보고되고 있으며 위험성과 안전성에 대해 보고가 되고 있다. 그러나 현재 검증되지 않은 첨가제나 건강보조식품들에 대한 부적절한 사용이 급증하고 있는데, 이들이 주장하는 효능에 관련한 연구들의 문제점은 대부분 투여기간이 너무 짧고 연구대상이 소수라서 나타날 수 있는 부작용을 예측할 수가 없으며 치료를 권장하기에 충분한 자료를 갖추지 못했다는 것이

며, 그럼에도 불구하고 각종 과대광고나 이메일을 통해 자료가 유포되어 음성적으로 시장이 형성되고 있는 형편이며, 이로 인해 항노화 의학이라 하면 마치 사이비로 취급되고 있다.

그러므로 이렇게 아직 근거자료가 부족하고 입증되지 않은 치료를 시작할 때는 반드시 잠재적인 효과뿐 아니라 잠재적인 위험에 대한 경고가 이루어져야 한다. 또 치료를 시작할 때뿐 아니라 치료과정에도 안전성을 위한 추적검사와 감시가 반드시 시행되어야 한다. 또한 아직은 항노화 요법의 표준지침, 방법이 확립되어 있지 않았을 뿐만 아니라 아직 임상적 적응증을 인정받지 못한 약물, 첨가물을 사용하는 경우가 많으므로 치료자와 환자 간의 분쟁 및 잘못된 치료의 가능성을 염두에 두고 각별히 주의하여야 한다.

참고문헌

1. Cutler RG, Mattson MP. The adversities of aging. *Aging Res Rev* 2006;5:221-238.
2. Kirkwood TB. Evolution of ageing. *Mech Ageing Dev* 2002;123:737-745.
3. Troen BR. The biology of aging. *Mt Sinai J Med* 2003;70:3-21.
4. Rowe JW, Kahn RL. Successful Aging. *Gerontologist* 1997;37:433-440.
5. Weinert BT, Timiras PS. Invited Review: Theories of aging. *J Appl Physiol* 2003;95:1706-1716.
6. Wong JM, Collins K. Telomere maintenance and disease. *Lancet* 2003;362:983-988.
7. Tatar M, Bartke A, Antebi A. The endocrine regulation of aging by insulin-like signals. *Science* 2003;299:1346-1351.
8. Nair KS, Rizza RA, O'Brien P, et al. DHEA in elderly women and DHEA or testosterone in elderly men. *N Engl J Med* 2006;355:1647-1659.
9. Sohal RS, Mockett RJ, Orr WC. Mechanisms of aging: an appraisal of the oxidative stress hypothesis. *Free Radic Biol Med* 2002;33:575-586.
10. Baker GT 3rd, Sprott RL. Biomarkers of aging. *Exp Gerontol* 1988;23:223-239.
11. Miller RA. When will the biology of aging become useful? Future landmarks in biomedical gerontology. *J Am Geriatr Soc* 1997;45:1258-1267.
12. Nakamura E, Miyao K. Further evaluation of the basic nature of the human biological aging process based on a factor analysis of age-related physiological variables. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003;58:196-204.
13. Butler RN, Fossel M, Harman SM, et al. Is there an antiaging medicine? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002;57:B333-338.

14. Fisher AL, Hill R. Ethical and legal issues in antiaging medicine. *Clin Geriatr Med* 2004;20:361-382.
15. Drazen JM. Inappropriate advertising of dietary supplements. *N Engl J Med* 2003;348:777-778.
16. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, et al. WHIMS Investigators. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289:2651-2662.
17. Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, Teutsch SM, Allan JD. Postmenopausal hormone replacement therapy: scientific review. *JAMA* 2002;288:872-881.
18. Calof OM, Singh AB, Lee ML, 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;60:1451-1457.
19. Blackman MR, Sorkin JD, Munzer T, et al. Growth hormone and sex steroid administration in healthy aged women and men: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:2282-2292.
20. Perls TT, Reisman NR, Olshansky SJ. Provision or distribution of growth hormone for "antiaging": clinical and legal issues. *JAMA* 2005;294:2086-2090.
21. Liu H, Bravata DM, Olkin I, et al. Systematic review: the safety and efficacy of growth hormone in the healthy elderly. *Ann Intern Med* 2007;146:104-115.
22. Wilkins CH, Sheline YI, Roe CM, Birge SJ, Morris JC. Vitamin D deficiency is associated with low mood and worse cognitive performance in older adults. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14:1032-1040.