

남성갱년기 증후군 -후기 발현 남성 성선기능저하증-

가톨릭대학교 의과대학 성가병원 내분비내과

유 순 집

Male climacteric syndrome -Late Onset Hypogonadism (LOH) in males-

Soon Jib Yoo, M.D., Ph.D.

*Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine,
The Catholic University Holy Family Hospital, Bucheon, Korea*

Male climacteric syndrome is a clinical and biochemical syndrome characterized by the decline in serum concentration of biologically active forms of testosterone with aging in men which may result in detrimental effect on the quality of life(QOL) and adversely affect the function of multiple organ systems. Androgen replacement therapy may have favorable effect in QOL, body composition, cardiovascular disease, sexual dysfunction and osteoporosis. Controversy in defining the clinical syndrome and in long-term effect of androgen replacement therapy continues.

An international consensus document was recently published and provides guidance on the diagnosis, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism (LOH) in males. The diagnosis of LOH requires biochemical and clinical components. Any clinical intervention testosterone treatment should be judged on a balance of risk versus benefit. There have been potential concerns regarding the effects of testosterone on prostate disease and polycythemia. The available treatment methods have increased in recent years with the availability of a number of testosterone preparations which can reliably produce physiological serum concentrations. Periodic physician's evaluations is required to assess the clinical response and to avoid potential adverse events and must be tailored individually. (Korean J Med 75:262-266, 2008)

Key Words: Male climacteric syndrome; Late-onset hypogonadism; Testosterone; Hormone replacement therapy

서 론

의학의 급격한 발달은 인간의 평균 수명을 증가시켜 노인 인구의 급속한 증가를 보이며 향후 노령화사회가 초래 될 것으로 예상되고 있다. 사회적으로 가령에 따른 건강에 대한 기본적인 욕구뿐 아니라 중-장년 이후의 활력과 건강을 유지하여 삶의 질을 높이며 노화를 방지 혹은 지연하여 건강한 삶을 지속하고자 하는 욕구가 증가되고 있다. 연령의 증가로 인해 남성에서 여성의 갱년기와 같은 내분비계

의 변화가 초래된다¹⁾.

성선기능저하증은 성적 본능, 활력의 저하와 발기 장애, 근육량과 골밀도 감소, 우울증 및 빈혈 등의 특징적인 증상과 징후에 동반되며, 혈중 테스토스테론 농도가 저하되어 있는 임상 양상을 보인다²⁾. 고령화에 따라 60세 이상 남성의 상당한 수가 젊은 연령층(20~30대)의 하한선 이하의 혈중 테스토스테론 농도로 저하되어 있다는 연구 결과들은 중노년기 성선기능저하증 남성에서 호르몬 보충요법이 삶의 질 향상에 기여할 수 있는 가능성을 제시한다^{3,4)}. 하지

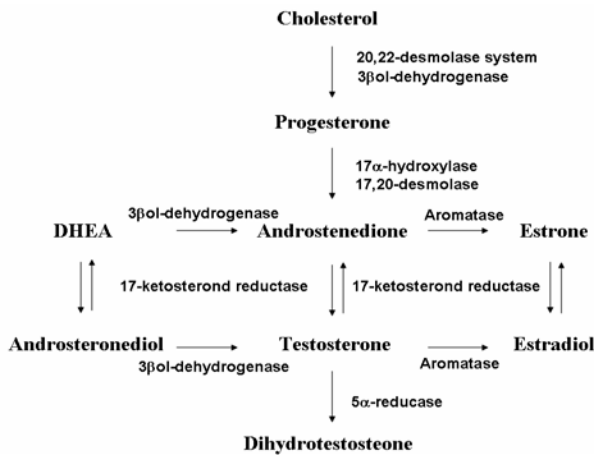


Figure 1. Biosynthesis and metabolism of testosterone.

만 지난 십여년의 호르몬 보충요법의 유용성에 대한 연구들에도 불구하고 장기적인 효과와 안정성, 그리고 노약(frailty)을 지연시키는 기능적 잇점에 대한 논란이 있다⁵⁻⁷⁾. 본 난에서는 남성 갱년기에 적절한 남성호르몬 보충요법(ART) 가이드라인을 소개하고자 한다.

남성 호르몬

1. 성호르몬의 생합성과 대사

남성에서 테스토스테론, 디하이드로테스토스테론(dihydrotestosterone: DHT) 및 에스트라디올(estradiol)은 중요한 순환 스테로이드로 테스토스테론은 주로 고환에서 생성되며 Dihydroepiandrosterone (DHEA)과 Dihydroepiandrosterone-S (DHEA-S)는 주로 부신에서 생성된다. 고환과 부신에서 안드로스테네디온(androstenedione)을 생성한다(그림 1). 남성호르몬과 여성호르몬은 유리된 형태(테스토스테론의 1~2%)로 존재하거나 혈중 단백질, 알부민(테스토스테론의 40~80%와 결합) 및 성호르몬결합글로블린(sex hormone binding globulin: SHBG, 테스토스테론의 40~80%와 결합하며 생물학적으로 불활성 형태)과 결합되어 있다¹⁾.

테스토스테론은 생명을 유지하는데 필수적인 호르몬은 아니지만 남성 표현형으로의 성적분화와 남성화, 성 기능 유지에 중요하다. 또한 근육, 피부, 뼈, 신장, 골수, 간, 골단, 중추신경계 등 전신에 걸쳐 다양한 작용을 한다(그림 2).

2. 뇌하수체-고환 축(Pituitary-testicular axis)

뇌하수체-고환 축은 스트레스에 대한 제한된 범위 내에서 반응한다. 일반적으로 급성 스트레스는 생식샘자극호르몬의

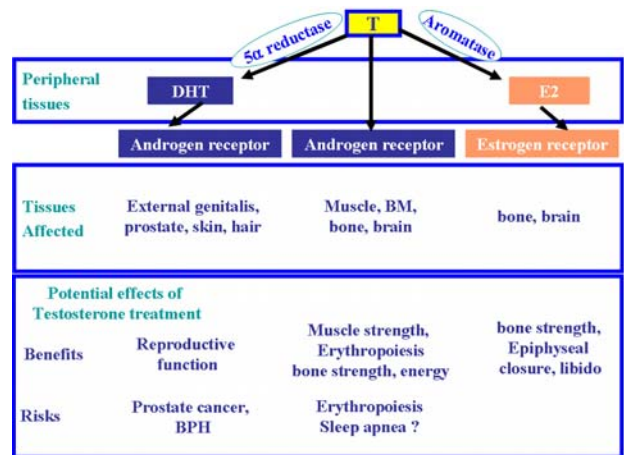


Figure 2. Biological effects of testosterone.

T; testosterone, DHT; dihydrotestosterone, E2; estradiol, BM; bone marrow, BPH; benign prostatic hyperplasia.

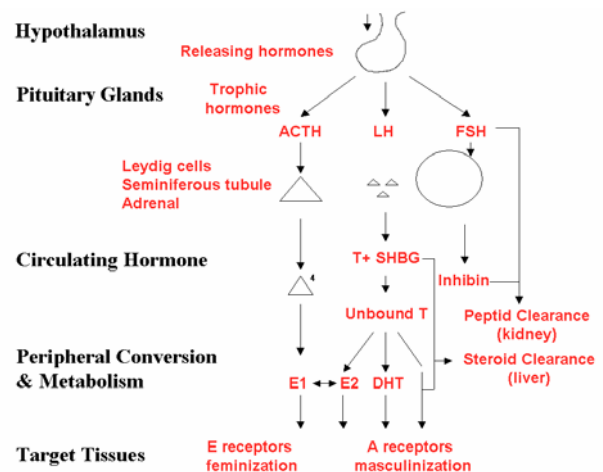


Figure 3. Pituitary-testicular axis.

SHBG; sex hormone binding globulin, E1; estrone, E2; estradiol, T; testosterone, DHT; dihydrotestosterone.

억제와 이차적 고환기능부전이 연관되고 만성 스트레스는 원발성 고환기능부전과 생식샘자극호르몬의 증가와 관련있는데 이들 이들 고환기능의 이상은 가역적이다(그림 3)¹⁾.

남성갱년기 진료지침

지난 2005년 ISA (International Society of Andrology), ISSAM(International Society for Study of Aging Male) 및 EAU(European Association of Urology)가 공동으로 제안한 후기 발현 남성 성선기능저하증(Late Onset Hypogonadism in Males)의 진단, 치료 및 추적관찰의 권고안⁸⁻¹²⁾을 근간으로 2006년 대한남성갱년기학회(Korean Society for Aging

Male Research, KOSAR) 추계학술대회에서 논의된 내용들을 대한남성갱년기학회 학술위원회 위원(김문중, 이유미, 서주태, 양대열, 문두진, 박남철, 김제중) 등이 취합하여 우리나라 실정에 맞추어 아래의 권고안을 제안하였다. 본 난에서는 자구 일부만 수정하여 소개하고자 한다.

권고 1 : 정의

후기 발현 남성 성선기능저하증 혹은 남성갱년기 증후군은 남성에서 연령이 증가하면서 경험하게 되는 전형적인 증상들과 혈청 테스토스테론 결핍을 동반하는 임상적, 생화학적 증후군이다. 이 증후군은 삶의 질을 저하시키고, 여러 신체기관의 기능에 부정적인 영향을 초래할 수 있다.

권고 2 : 임상양상

후기 발현 남성 성선기능저하증은 주로 다음 증상들을 특징으로 하는 증후군이다

- 1) 성욕감소, 발기부전(빈도, 질), 특히 야간 발기 장애
- 2) 지적 활동, 인지기능, 공간 지남력 감소, 피로, 우울, 성급함을 수반하는 기분의 변화
- 3) 수면장애
- 4) 근육양 및 근력 감소와 관련된 제지방체중 감소
- 5) 내장지방 증가
- 6) 체모 감소 및 피부 변화
- 7) 골밀도 감소와 이에 따른 골다공증, 골절 위험성 증가

권고 3 : 호르몬 및 생화학적 검사

1) 오전 7~11시 사이에 채취된 혈액에서 측정된 혈청 총 테스토스테론, 성호르몬결합글로블린(SHBG), 알부민을 측정하여 인터넷 웹 사이트(<http://www.issam.ch/freetesto.htm>)에서 유리테스토스테론을 계산한 값(calculated free testosterone)을 사용하거나 혹은 투석 방법(dialysis method)을 이용하여 유리테스토스테론을 측정한다.

2) 혈청 테스토스테론치가 성인 참고치의 하한선에 해당되거나 혹은 그 이하이고, 원발성 혹은 이차성 성선기능저하증이 의심되는 임상적 증상과 징후가 관찰되면, LH와 prolactin을 포함한 2차적 검사의 수행이 권고된다.

권고 4 : 추가적 검사

1) LOH를 평가함에 있어 동반되는 노화관련 다른 내분비계 변화의 의의는 분명하지 않다. 따라서 갑상선 호르몬, 코르티솔, DHEA (S), 멜라토닌, 성장호르몬, 인슐린양 성장

인자-1 등에 대한 통상적인 측정은 적응증이 되지 않지만, 이들 내분비 질환이 의심되는 상황이라면 이에 대한 평가가 권고된다.

2) 제2형 당뇨병은 중노년 남성에서 흔한 질환이지만, 현재까지 테스토스테론의 혈당과 인슐린 감수성에 미치는 영향이 분명하지 않으므로, 그 긍정적 효과가 증명될 때까지는 호르몬 보충요법 시행 전 혹은 시행과 동시에 당뇨병에 대한 검사와 치료가 반드시 이루어져야 한다.

3) 발기부전을 주 증상으로 하는 중노년 남성들에서 혈청 지질과 심혈관 상태가 반드시 평가되어야 한다.

권고 5 : 호르몬 보충요법의 적응증

- 호르몬 보충요법을 시행하기 위해서는 저테스토스테론 혈증이라는 생화학적 증거와 더불어 특징적 임상양상에 근거한 분명한 적응증을 필요로 한다.

- 총테스토스테론 농도 12 nmol/L (346 ng/dL), 혹은 유리테스토스테론 농도 250 pmol/L (72 pg/mL) 이상에서는 테스토스테론 보충요법이 필요하지 않다. 마찬가지로 청년층에서의 자료를 근거로 총테스토스테론 농도 8 nmol/L (231 ng/dL), 혹은 유리테스토스테론 농도 180 pmol/L (52 pg/mL) 이하에서는 보충요법이 필요하다. 또한 총테스토스테론 농도가 8~12 nmol/L 사이에 있으면서 테스토스테론 결핍에 따른 증상을 보일 경우에는 이들 증상에 대한 다른 원인들을 배제한 환자들에서 남성호르몬 보충요법의 치료적 시도가 고려되어질 수 있다.

권고 6 : 호르몬 보충요법의 금기증

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

2) 심각한 적혈구증가증(polycythemia), 치료되지 않은 수면 무호흡증, 중증 심부전, 중증 간기능저하, 중증 신부전, 높은 점수의 IPSS (International prostate symptom score)에 근거한 중증의 하부요로폐쇄 증상, 혹은 양성 전립선 비대증으로 인한 방광출구폐쇄의 임상적 소견을 가진 경우 역시 금기증이다. 중등도의 폐쇄증상은 부분적 금기증이며, 폐쇄증상이 치료된 후에는 금기증에서 제외된다.

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

권고 7 : 이용 가능한 제제들

- 현재 사용가능한 경구, 경피, 근육내 주사제 모두 안전

하고 효과적이며, 제제의 선택은 환자와 의사의 협의에 의한 결정이 중요하다. 치료기간 동안 금기증의 발생 가능성으로 인해 단기작용 제제가 선호된다.

- DHT를 비롯한 DHEA (S), androstenediol, androstenedione과 같은 다른 안드로겐 제제의 보충요법을 추천하는 충분한 증거는 없으며, Leydig cell에서 테스토스테론의 생성을 촉진하는 hCG 역시 효능과 부작용에 관한 충분한 증거가 없으므로 LOH의 치료에 추천되지 않는다.

권고 8 : 추적관찰(1)

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

- 보충요법의 효능과 안전성에 근거한 적정 혈청 테스토스테론에 대한 자료의 불충분으로 인해, 현재까지는 청년층의 중간이하 수준이(mid to lower) 적정치로 여겨지며 이것이 치료 목표치이다.

- 생리적 적정수준 이상의 치료 목표치는 피해야하며, 생리적 일주기 리듬을 유지하는 것이 이상적일 것으로 여겨지지만 그 필요성에 대한 찬반의 증거는 없다.

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

권고 10 : 추적관찰(2)

- 45세 이상에서 직장수지검사(DRE)와 전립선 특이항원(PSA) 검사를 보충요법 시행 전에 기초검사로 시행해야 하며, 첫 12개월 동안은 3개월마다 1회, 그 이후에는 1년마다 1회 시행한다. 경직장 초음파와 전립선 조직생검은 직장수지검사 혹은 전립선 특이항원이 비정상일 경우에만 적응증이다.

- 적혈구 증가증이 동반될 수 있으므로, 동일한 주기로 점검한다.

- 골밀도의 증가와 골절률의 감소가 기대되며, 가능하다면 매 2년 마다 골밀도검사를 고려할 수 있다.

권고 11 : 추적관찰(3)

발기부전을 동반하는 저테스토스테론 혈증 환자에서는 호르몬 보충요법 단독으로는 반응하지 않을 수 있으며, 이 경우 phosphodiesterase 5 inhibitor의 추가적 사용이 도움이 된다. 마찬가지로 phosphodiesterase 5 inhibitor에 반응하지 않는 발기부전 환자들은 저테스토스테론 혈증을 동반할 수

있으며, 이 경우 호르몬 보충요법이 도움이 된다.

전립선암에 대한 치료를 마치고, 명백한 기간 동안 잔류암(residual cancer) 증거가 없는 유증상의 성선기능저하증 환자들은 보충요법의 대상이 된다. 이 경우 잇점과 위험에 대한 충분한 환자의 이해와 특히 조심스러운 추적관찰이 요구된다.

결 론

가령에 따른 남성 호르몬 농도의 저하는 성기능, 정서, 인지기능, 신체구성, 근력, 뼈 등 정신과 신체 전반에 걸쳐 많은 영향을 미친다. 임상적으로 남성갱년기 증상은 비전형적이며 노령에서 보편적으로 나타난다는 점과 치료를 요하는 남성호르몬 농도의 기준 설정 및 남성호르몬 검사 방법에 대한 이견 등으로 남성갱년기 진단과 치료에 논란에 여지가 있어왔다. 최근 국제적으로 진단과 치료에 대한 지침이 마련되어 올바른 임상 진료의 기틀이 마련되었다. 남성호르몬요법의 과용을 막고 적절한 치료를 하기 위해서는 의료인들이 적극적인 관심과 지침에 대해 깊은 이해 및 임상에 올바른 적용이 필요하다. 향후 남성갱년기 증후군의 진단 기준, 치료법, 추적 관찰에 대해서 장기적이며 대단위 임상 연구가 마련되어 더욱 적절하며 안전한 치료를 할 수 있는 기반이 조성될 수 있기를 기대해 본다.

중심 단어: 남성갱년기 증후군; 후기 발현 남성 성선기능저하증; 남성호르몬; 호르몬 보충요법

REFERENCES

- 1) Becker HWG: Testicular dysfunction in systemic disease. In Backer KL ed. *Principles and practice of endocrinology and metabolism*. 3th ed. pp1150-1156, Philadelphia, Lippincott co, 2000
- 2) Schubert M, Jockenhövel F. Late-onset hypogonadism in the aging male (LOH): definition, diagnostic and clinical aspects. *J Endocrinol Invest* 28(3 Suppl):23-27, 2005
- 3) Morley JE. Andropause, testosterone therapy, and quality of life in aging men. *Cleve Clin J Med* 67: 880-882, 2000
- 4) Lunenfeld B, Nieschlag E. Testosterone therapy in the aging male. *Aging Male* 10:139-153, 2007
- 5) Gruenewald DA, Matsumoto AM. Testosterone supplementation therapy for older men: potential benefits and risks. *J Am Geriatr Soc* 51:101-115, 2003
- 6) Rhoden EL, Morgentaler A. Risks of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring. *N Engl J Med*

- 350:482-492, 2004
- 7) Muller M, van der Schouw YT, Thijssen JH, Grobbee DE. Endogenous sex hormones and cardiovascular disease in men. *J Clin Endocrinol Metab.* 88:5076-5086, 2003
- 8) Morales A, Lunenfeld B. International society for the study of the aging male: investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. Official recommendations of ISSAM. *Aging Male* 5:74-86, 2002
- 9) Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Gooren LJ, Kaufman JM, Legros JJ, Lunenfeld B, Morley JE, Schulman C, Wang C, Weidner W, Wu FC. Investigation, treatment, and monitoring of Late-onset Hypogonadism in Males: ISA, ISSAM, and EAU recommendations. *J Androl* 27:135-137, 2006
- 10) Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Gooren LJ, Kaufman JM, Legros JJ, Lunenfeld B, Morley JE, Schulman C, Wang C, Weidner W, Wu FC; International Society of Andrology (ISA); International Society for the Study of the Aging Male (ISSAM); European Association of Urology (EAU). Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. ISA, ISSAM, and EAU recommendations. *Eur Urol* 48:1-4, 2005
- 11) Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Gooren LJ, Kaufman JM, Legros JJ, Lunenfeld B, Morley JE, Schulman C, Wang C, Weidner W, Wu FC. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, and EAU recommendations. *Int J Androl* 28:125-127, 2005
- 12) Lunenfeld B, Saad F, Hoesl CE. ISA, ISSAM and EAU recommendations for the investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: scientific background and rationale. *Aging Male* 8:59-74, 2005
- 13) Mikio Namiki, Hideyuki Akaza, Toru Shimazui, Naoki Ito, Teruaki Iwamoto, Katsuyuki Baba, Hiroaki Kumano, Eitetsu Koh, Akira Tsujimura, Kiyomi Matsumiya, Shigeo Horie, Osamu Maruyama, Ken Marumo, Toshihiko Yanase and Yoshiaki Kumamoto. Clinical practice manual for late-onset hypogonadism syndrome. *Int J Urol* 15:377-388, 2008