

## 남성호르몬과 노화

서 주 태

성균관대의대, 삼성제일병원 비뇨기과

### I. 서론

현재 우리나라를 비롯하여 세계 여러 나라는 사회적 관심사로서 노인 인구의 증가를 예의주시하고 있다. 우리나라의 경우에 1995년 65세 이상의 노인인구비율이 6%에 불과하였으나 2000년에 이미 10%에 도달하여, UN이 정한 총 인구 대비 65세 이상 인구가 7% 이상인 노령화 국가에 접어들어 오 래이다. 이대로라면 급속한 노령화 사회가 전개되어 노인 인구비율은 2030년엔 29.8%에 달해, 비 노령층인 노동 인구 10명이 비 노동인구인 3명의 노인생계를 부담하게 될 것으로 보인다. 또한 이 수치는 미국의 예상 노인인구비율을 20.2%를 상회하는 것으로 노령화 국가에 대한 대책이 절실하다. 이미 경제협력 개발기구(OECD)는 최근 한국이 전체 회원국 중 노령화 속도가 가장 빠르다는 점을 지적하면서 이에 대한 대비를 촉구하였다. 이러한 노령화 사회는 사회 복지 차원에서 볼 때 국가의 재정 부담이 가중될 수 밖에 없다. 그러나 앞으로의 노인 계층의 특성은 이전 사회와는 차이가 있을 것이다. 교육 수준이 높은 지식 계층으로서 건강 관리에 힘쓰며, 퇴직 연금의 혜택을 받는 다소 경제력이 있는 노년층이 많아질 것이다. 그로 인해 집안에서 아이들을 돌보다가 사회 봉사 활동을 원할 것이며 사회 생활의 재적응을 위한 평생 교육 프로그램에 참여하게 될 것이다. 이는 곧 사회적으로 노령 인구 층의 삶의 질을 개선시켜 육체적 적응력은 물론 이에 따르는 사회적 적응 능력의 향상이 필요함을 뜻한다. 현대 의학의 목표가 아직은 생명 연장에 치중되어 있지만 점차 노인 인구 증가에 따르는 여러 가지 만성 질환들과 이들의 삶의 질을 개선시켜주는 약제의 개발에 관심과 초점이 옮겨가고 있다. 이들 중 대표적인 것인 폐경 이후 여성에서 여성호르몬의 보충요법이였다. 여성이 노화에 따른 변화로 폐경을 맞 으면 여성호르몬의 급격한 감소를 보이는데 이런 유사한 내분비 변화가 노인 남성에서도 일어나며 이 에 따른 다양한 증상들이 동반될 수 있음이 제시되었고 이를 남성갱년기(andropause), ADAM(androgen decline of aging male), PADAM (partial androgen deficiency of the aging male) 등으로 다양하게 부르고 있다. 테스토스테론은 1931년 처음으로 합성되어 상품화되기까지 많은 시간이 소요되었고, 초 창기에는 분명한 정성선증을 보이는 젊은 남성에게만 국한되어 호르몬 보충요법의 수단으로 사용되었 다 그러나 1992년 노인 남성에서 테스토스테론 보충요법에 관한 연구가 보고된 이래, 남성갱년기의 제반 증상들과 테스토스테론과의 관계에 많은 연구 결과들이 알려지면서 남성갱년기는 테스토스테론 을 이용한 호르몬의 치료의 새로운 적응증으로 관심을 끌고 있다.

### II. 남성호르몬보충요법의 기대되는 효과

노인에게서 남성호르몬 치료를 시행할 때 알려진 득과 실은 Table 1과 같으나 긍정적인 치료 효과도 아직 일반화시켜 적용하기에는 많은 문제점이 있다.

Table 1. Potential benefits and risks of testosterone therapy in older men

Benefits	Risk
Preserve or improve bone mass and prevent fracture	Fluid retention
Increased muscle mass	Precipitate or worsen sleep apnea
Increased strength and stamina	Develop gynecomastia
Improve physical function	Produce polycythemia
Improve libido	Hasten development of benign or malignant prostate disease
Improve well-being and mood	Increased cardiovascular disease risk
Decreased cardiovascular risk	

### 1) 골에 대한 효과

노령화 과정에서 체형 변화에 따르는 만성질환과의 관계는 대표적인 것이 앞에서 언급한 당뇨병과 골다공증이다. 여성뿐 아니라 남성에게도 골다공증으로 인한 골절이 흔하며, 60세 남자의 경우 남은 여생 동안 비외상성 골절의 발생 위험도가 약 25%에 이르며, 전체 고관절 골절의 20~25%가 남성에서 발생된다고 알려져 있다. 특히 노인 남성에서 골절 발생 후 6개월 이내에 사망 가능성이 20%, 심한 불구가 될 가능성은 50%에 이른다고 한다. 골다공증은 폐경 후 여성에서만 중요한 질환으로 인식되었고, 남성 골다공증의 발생 빈도가 여성보다 낮다는 이유로 많은 연구가 이루어지지 않은 상태이다 그러나 남성이 여성보다 최대 골형성치가 높고 뼈의 크기 또한 크기 때문에 골밀도 상 높게 나오기 때문이나 남성에서도 고령화될수록 소주골의 두께가 얇아지고, 피질골이 많은 대퇴경부의 골밀도의 저하 속도도 여성과 비슷하다. 실제로 남성들의 골밀도를 여성의 골밀도와 절대 비교 시 동일하게 낮은 골밀도에서의 골절위험도는 같다고 한다.

골다공증의 골밀도와 테스토스테론은 두 가지 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 기인한다 다른 하나는 젊은 남성에서 저성선증에 의한 이차성 골다공증이 있다. 특히 저성선증 환자에서 테스토스테론 보충은 골밀도를 증가시켜준다. 이러한 사실들이 테스토스테론과 골밀도간에 매우 밀접한 관계가 있다는 사실을 반증한다. 따라서 노령에서 테스토스테론의 감소가 골다공증의 원인으로 작용될 수 있고, 테스토스테론 치료가 골 분해 속도를 늦추고 골 무기질 밀도를 증가시킨다는 보고는 매우 많다. 그러나 테스토스테론 요법이 골다공증성 골절의 발생에 미치는 영향에 대해서는 아직 알려지지 않고 있다.

### 2) 체지방 및 근력에 대한 효과

남성호르몬 보충 결과 체지방이 감소하고 체지방체중 (lean body mass)이 증가한다는 연구 결과가 있지만 이러한 치료 기간이 1개월에서 18개월 내로 짧고 대상이 비교적 건강한 노인을 대상으로 하여 문제점이 있다. 실제로 임상적으로 문제가 되는 만성 질환을 갖고 있거나 매우 약해 거동이 불편한 환자를 대상으로 한 연구는 없다.

근력의 변화에 대한 효과에서 대부분의 연구가 악력(grip strength)을 측정하여 비교하였고 실제 거동과 연관되는 하지의 근력 비교는 거의 없다. 또한 기능적 수행능력(functional performance)의 변화에 대한 연구는 전무하다.

### 3) 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. 그러나 생리적 수치보다 높게 보충할 경우는 혈중 지질의 분포가 심혈관 질환을 증가시키는 방향으로 변하게 된다. 성기능 및 기분에 대한 효과 일반인들에게 알려진 것과 다르게 남성호르몬 치료가 성욕 증가 효과 이외의 성기능을 향상시킨다는 보고는 없다. 일부 연구에서 대조군에 비해 남성호르몬 치료 시 'sense of well-being'이 증가한다는 보고가 있다.

### 4) 인지능력에 대한 효과

인지 능력에 대한 남성호르몬의 효과는 인지 능력의 종류에 따라 다르나 일반적으로 spatial cognition, verbal fluency 및 verbal memory domain에서 기능의 향상을 보인다는 보고가 있다. 이에 대한 많은 연구들의 결과가 일치하지 못하는 것은 연구 방법의 문제점, 다시 말하면 sample size 문제점, 통일되지 못한 neuropsychological tests 사용 및 psychometric validation의 미흡 등에 기인한다.

### 5) Viagra-Non Responder

테스토스테론은 정상 성기능 유지를 위해서는 필수적이다. 그러나 성기능을 유지하기 위한 적절한 테

스트로스테론의 양에는 개인차가 있고 명확하지 않다. 테스토스테론 보충요법이 젊은 남성의 저성선증에서 성기능을 호전시킬 수 있다는 점은 분명하나, 노인 남성에서 호르몬의 보충만으로는 성기능 장애가 잘 치료되지 않는다. 즉 성욕은 개선되지만 발기부전이 호전되는 경우는 드물다 다만, 행복감 (sense of well-being) 및 기분 (mood)은 위약투여군에 비해 개선된다는 결과를 보인다. 최근에 혈중 테스토스테론이 낮은 경우에 기존의 PDE5 억제제에 잘 반응하지 않는다는 사실이 밝혀졌고, 이런 경우에 테스토스테론을 기존 PDE5 억제제와 병용 투여하면 치료효과를 높인다는 보고가 있다. 즉 PDE5 억제제의 작용이 충분히 나타나려면 최소한의 혈중 테스토스테론치가 유지되어야 하기 때문에 성선기능 저하증에 대한 선별검사가 필요함을 뜻하기도 한다. Kalinchenko 등은 최소 3회 이상 PDE5 억제제의 복용 후 반응이 없는 당뇨병 환자를 대상으로 2주 이상 테스토스테론 경구제제를 복용시킨 후 PDE5 억제제를 재복용시켰을 때 70%에서 만족스러운 정도의 발기능, IIEF 점수의 증가, 성접촉 횟수의 증가를 보고하였다. 이는 병용치료가 성기능을 향상시킬 수 있음을 말해주고 있다.

### III. 남성호르몬 보충요법의 부작용

#### 1) 전립선비대증

Behre 등은 남성호르몬의 투여에 의한 전립선에 대한 변화에 대한 연구로 성선저하증 환자에서 호르몬 보충요법을 6개월 이상 시행한 군과 보충을 하지 않은 군 그리고 정상 대조군에서 전립선 크기를 포함한 PSA 수치 그리고 요속검사 결과를 비교하였다. 전립선의 크기는 호르몬을 보충 받은 성선저하증 환자에서 호르몬을 투여하지 않은 성선저하증 환자에 비해 의미 있게 증가하지만 정상 대조군과의 의미 있는 차이를 보이지 않았다. 혈중 PSA 수치도 호르몬을 보충받은 성선저하증 환자군과 정상 대조군 사이에 차이를 보이지 않았고 호르몬을 투여하지 않은 성선저하증 환자에서는 의미있게 낮았고 요속은 세 군 사이에 차이를 보이지 않았다고 보고하였다.

Holmang 등은 남성호르몬 치료 후에 정상인에게 약간의 전립선 크기의 증가를 보이나 배뇨 습관, PSA 수치 및 요속에는 변화가 없다고 발표하였고 Hajar 등도 70세 전후의 환자를 대상으로 2년 이상 남성호르몬 치료한 후에도 전립선 비대증의 발현이 도리어 대조군에서 높은 것으로 보고하여 남성호르몬 보충요법이 전립선 비대증의 발현을 높이지 않는 것으로 판단되나 이 부분에 대하여 좀더 다양한 남성호르몬 보충 농도 및 장기간의 전향적인 연구가 필요로 된다.

#### 2) 전립선암

전립선암이 임상적으로 의심되는 환자에서 테스토스테론 보충요법은 절대금지증이다. 또한 근치적 전립선절제술이나 방사선치료를 받은 전립선암환자에서 정상적인 직경수지검사 소견이나 전립선특이항원치를 보이더라도 절대적 금기에 속한다. 그러나 테스토스테론 보충요법이 이미 존재하는 잠재 질환을 발전시킬 수 있는지는 확실히 알려져 있지 않다. 또한 수십 년간의 연구에서 테스토스테론이 전립선암의 유발 인자라는 명백한 증거는 없다. 이를 반영하는 단적인 예로 7~25년이 지나서 발견된 전립선암환자의 과거 냉동 보관된 혈장 혈에서 측정된 테스토스테론 수치는 일반인들과 유의한 차이가 없었다고 한다. 테스토스테론 요법 후 혈중 전립선특이항원치의 변화를 조사한 연구 중 대부분에서 전립선특이항원치의 변화가 없었다. 변화가 있었던 소수 연구에서도 전립선특이항원치의 평균 증가치는 0.48ng/ml에 불과하였고, 평균 증가 속도도 0.52ng/ml/year이었다. 또한 전향적 추적 관찰 연구에서도 전립선암의 발견율은 1% 대로 일반인과 차이가 없었다. 이런 결과를 토대로 3년 이내의 테스토스테론 보충요법은 전립선에 거의 영향을 미치지 않을 것으로 생각된다. 그러나 저성선증 환자에서는 전립선암이 더 위험할 수도 있다는 보고도 있어 적응증과 금기증을 숙지하고 추적 검사의 지침을 따른다면 안전하게 사용할 수 있을 것으로 생각한다.

PSA 수치가 정상보다 높을 경우는 치료를 시작하면 안되며 치료 도중에 PSA 수치가 2ng/mL 이상 증가하거나 1년 사이에 0.75ng/mL씩 증가가 2년 이상 계속될 경우는 치료를 중단해야 한다.

#### 3) 수면중 무호흡증

흔히 나타나는 현상은 아니며 남성호르몬 치료할 때 나타나는 빈도에 대해서는 알려지지 않았지만 치

료 전에 이에 대한 주의가 필요하다.

#### 4) 적혈구증가증

노인에서 남성호르몬 치료 시 나타나는 적혈구 증가증은 젊은 성선기능저하증 환자에서 남성호르몬 치료 시 나타나는 정도에 비해 심하므로 주의가 필요하다. 따라서 치료 중에 이에 대한 정기적 검사가 필요하다. Hematocrit의 증가는 혈관에서의 thromboembolic 질환 발생의 위험도를 증가시키므로 특히 노인 환자에서는 문제가 된다. Hct가 51%에 이르면 남성호르몬의 양을 줄이거나 phlebotomy가 필요하며 54%이상 되면 치료를 중단해야 한다.

#### 5) Cardiovascular and Lipid Profile

남성은 여성에 비해 심혈관계질환의 빈도도 높고 테스토스테론치도 높기 때문에 테스토스테론이 심장 질환의 위험인자일 것으로 생각되어 왔으나, 이 같은 관계를 입증하는 결과는 아직 없다. 일부 역학조사에서는 혈중 테스토스테론이 높을수록 심혈관계 질환의 발생빈도가 오히려 낮다는 보고도 있다. 노인에서 테스토스테론 보충이 심혈관계 위험요소인 혈관의 긴장도, 혈소판 및 적혈구, 혈관 죽상 경화반 형성 과정 등에 미치는 영향에 대해서는 아직 보고된 자료가 없지만 혈관확장작용, 죽상 경화반의 발생 및 성장의 억제 작용, 죽상 경화반 내의 염증을 증가시키는 시토키인에 대한 억제 작용, 심혈관계 염증반응의 완화작용 등의 실험적 연구에 기반한 이론적인 배경을 가지고 있고 협심증에 있어서는 긍정적인 효과가 있는 것으로 평가할 수 있으나 기존 협심증 치료와 비교해서 우월하거나 차별화된 특성이 있다고 할 수 없다. 혈중 지질단백에 대해서는 총 콜레스테롤치와 LDL 콜레스테롤은 감소시키고, HDL콜레스테롤은 변화가 없거나 약간 감소시킨다고 한다

#### IV. 치료 도중의 모니터링해야 할 것

테스토스테론 보충요법은 실제로 평생 지속되어야 하므로 치료 중 모니터링은 필수불가결하다 성기능 장애에 관련된 환자인 경우는 문진을 통해 환자의 상태와 치료 효과를 알 수 있을 것이고 이외에 간, 지질단백 수치, 심혈관계 질환, 적혈구 생성 (혈색소치 평가), 전립선의 상태 수면장애 (수면무호흡증의 정도), 그리고 사회적 행동 양식 및 감정 상태를 지속적 그리고 주기적으로 평가한다 전립선에 대해서는 투여 전 설문지 등을 이용한 배뇨증상의 평가, 직장수지 검사, 전립선특이항원치를 검사하고 필요 시 전립선생검을 시행한다. 투여 전 전립선특이항원치가 정상이었던 환자에서 조직검사 시행에 대해서는 여러 의견이 있으나 대체로 테스토스테론 투여 후 대개 4ng/ml 이상으로 증가하거나, 1년에 1.0~1.5ng/ml 이상 증가하는 경우에 시행한다. 최근에는 4ng/ml라는 기준도 낮춰야 하고 1.0ng/ml/year 미만의 증가 속도를 보이더라도 6개월 이내에 조직검사를 시행하자는 의견도 대두되고 있다.

Guidelines for monitoring of adverse experiences during testosterone replacement of older men

##### ■A. Baseline evaluation

1. Digital rectal examination, PSA, and AUA or IPSS symptom scores for benign prostatic hypertrophy.
2. Hemoglobin and hamatocrit.
3. Evaluate symptoms of sleep apnea.
4. General health evaluation, as dictated by local practice.

##### ■B. Follow-up evaluation

- 1 Measure PSA, perform a digital rectal examination, and evaluate symptoms of benign prostatic hypertrophy using IPSS or AUA questionnaire at 3, 6, and 12 months and annually thereafter.
2. Measure hemoglobin and hematocrit at 3,6, and 12 months and annually thereafter.
3. Inquire about symptoms of sleep apnea at 3, 6, and 12 months, and annually thereafter.

---

4. General health evaluation as dictated by local practices.

■C. Interpretation of changes in PSA levels

1. A change in serum PSA level of >1.5 ng/mL between two measurements 3 to 6 months apart should be verified by re-testing. A persistent increase of 1.5 ng/mL or greater warrants a urologic evaluation to exclude prostate cancer.
2. In men in whom sequential PSA levels are available over a period of > 2 years, calculate PSA velocity as the change from baseline in PSA levels divided by the elapsed time in years, and expressed as ng/mL per year. A PSA velocity of greater than 0.75 ng/mL per year warrants a urologic evaluation to exclude prostate cancer.

■D. Suggested action plan if hematocrit rises above 54%

1. Discontinue testosterone treatment temporarily if hematocrit rises above 54% during testosterone treatment.
  - a. Reinitiate therapy at a lower dose, preferably with a transdermal system, once hematocrit has fallen to a safe level.
  - b. Intermittent phlebotomy is also a reasonable option in men in whom hematocrit rises to an unsafe level during testosterone supplementation.

---

Adapted in part from the First Annual Andropause Consensus 2000 Meeting. PSA indicates prostate-specific androgen, IPSS, International Prostate Symptom Score; AUA, American Urological Association

V. 결론

노화에 따라 테스토스테론뿐만 아니라 여러 호르몬에 변화가 오고, 그 기전과 변화는 다양하고 개인마다 차이가 있다. 또한 남성갱년기의 증상과 테스토스테론 사이의 명확한 규명은 현재 진행형이다. 그러나 합리적인 비용으로 적극적인 검사와 치료로써 남성갱년기 여부를 평가하고, 증상을 호전시키며 지속적인 모니터링을 시행한다면 고령화 사회에서 임상의들이 사회적 역할의 한 부분을 차지할 수도 있을 것이다. 그러나 아직 남성갱년기는 새롭게 진행 중인 학문이므로 남성갱년기의 정의, 진단, 치료, 추적관찰에 관하여 더 많은 임상 경험이 축적되어야 되겠고 합의의 도출이 있어야 할 것이다. 현재까지의 PADAM에서 호르몬보충요법은 적절하게 시행될 때 실보다는 득이 많은 긍정적인 효과가 많은 것으로 정리가 되며 의사의 적절한 조절과 감독 하에 치료를 하는 것이 좋다.

REFERENCES

1. Bardin CW, Swerdloff RS, Santen RJ. Androgens: risks and benefits. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73(1):4-7.
2. Basaria S, Dobs AS. Risk versus benefits of testosterone therapy in elderly men. *Drugs & Aging* 1999;15:131-42.
3. 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(3):299-311.
4. Grould DC, Petty R, Jacobs HS, For and against: The male menopause—does it exist? *BMJ* 2000;320(7738):858-61.
5. Hak AE, Wittman JC, de Jong FH, Geerlings MI, Hofman A, Pols HA. Low levels of endogenous androgens increase the risk of atherosclerosis in elderly men: the Rotterdam study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(8):3632-9.
6. 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. 1993; Prostate 23:99-106.
7. Kalinchenko SY, Kozlov GI, Gontcharov NP, Katsiya GV. Oral testosterone undecanoate reverses erectile dysfunction associated with diabetes mellitus in patients failing on sildenafil citrate therapy alone. *Aging Male*. 2003;6(2):94-9.
  8. Rhoden EL, Morgentaler A. Risks of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring. *N Engl J Med*. 2004 29;350(5):482-92.
  9. 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(2):658-63.
  10. Tenover JS. Effects of testosterone supplementation in the aging male. *J Clin Endocrinol Meta* 1992;75:1092-98.
  11. Tenover JL. Testosterone replacement therapy in older adult men. *Int J Imp Res* 1999; 11(6):343-52.
  12. Vermeulen A, Kaufman JM. In: *Androgens and the Aging Male* (Eds B. Oddens, A. Vermeulen), p202, 1996. Parthenon Publishing, New York.