

남성호르몬 보충요법 가이드라인의 발달사 및 최신 경향

고려대학교 구로병원 비뇨의학과
문두건

남성호르몬 보충요법 가이드라인의 발달사 및 최신 경향

남성호르몬은 남성으로 태어나면서 거치게 되는 분화, 발달 및 성장을 거쳐 일평생동안 남성으로 살아기위해서 꼭 필요한 호르몬이다. 과거 남성호르몬에 대한 연구나 치료는 이러한 남성의 분화 및 발달과정에 문제가 되는 일차성 성선기능저하증에 관한 것이 대부분이었다. 근래에 들어서 남성의 평균수명이 증가하면서 남성갱년기를 비롯한 남성건강에 관한 관심이 증가하게 되었고, 제약산업적 측면에서는 과거에 비해 보다 안전하고 효과적인 남성호르몬제가 지속적으로 개발되었다. 우리나라에서도 지난 20여년간 남성의 평균수명은 급격히 증가하였고 90년대에 남성성기능장애환자의 치료를 위해 안드로일, 테스토겔과 에나스테론이 도입되었고 2000년대 중반 네비도의 도입과 함께 대한남성갱년기학회가 활성화 된 이후 토스트렉스겔, 악세론겔에 이어 최근에는 나테스토겔이 도입되었다. 미국의 경우, 2001년부터 2011년까지 테스토스테론 사용량이 뚜렷한 이유없이 3배나 증가하였다고 한다. 그러나, 2013년과 2014년 테스토스테론이 심근경색과 뇌경색의 위험성을 증가시킨다는 논문이 발표된 이후 2013년부터 2016년까지 미국내의 테스토스테론 사용량이 줄었다고 한다.

이와 같은 테스토스테론 보충요법의 문제점이나 득실에

관한 논란과 상관없이 테스토스테론 보충요법은 혈중 테스토스테론치의 저하와 함께 테스토스테론 부족증상이 있는 환자에게 시행되어야 하며 그 효과와 부작용에 관한 추적검사를 시행하여야 한다. 이를 위해서 실제 임상진료에서는 권위있는 학회의 가이드라인을 준수하는 것이 부작용을 피하면서 효과적인 치료를 제공할 수 있는 좋은 방법이다. 이에 본란에서는 그동안 발표되어왔던 각종학회의 공식권고안과 가이드라인을 소개하면서 최근까지의 개정안에서 달라진 점과 학회별 차이점을 소개하고자 한다. 이를 통해 실제 임상환자의 특성에 따라 적절한 권고안을 사용할 수 있을 것으로 기대한다.

테스토스테론 보충요법의 권고안의 종류

일차성 성선기능저하증과 달리 남성갱년기 즉, 후기발현 성선기능저하증의 경우 진단 및 치료에 관해 아직까지 확립된 정설은 없다. 테스토스테론보충요법에 관한 최초의 임상진료지침은 90년대 후반 Dr. Morales 가 발표한 발기부전환자의 치료를 위한 전문가적 견해(Expert Opinion)로 시작되었다. 90년대후반부터 2000년대에 걸쳐 간독성이 없는 안전하고 효과적인 새로운 테스토스테론제제들이 개발되었고 전세계적인 남성의 수명증가로 인해 후기발현 성선기능저하증환자에 대한 테스토스테론 보충요법이라는 개념이 도입되었다. 이러한 새로

운 환경에서 테스토스테론보충요법의 진료지침이 필요하게 되었으며 현재까지 발표된 국제학회의 공식 진료지침은 크게 4가지이다. 2002년 국제갱년기학회 (ISSAM; International Society for the Study of the Aging Male)는 후기발현성선기능저하증환자의 진단과 치료 및 추적에 관한 최초의 국제학회차원의 공식권고안을 발표하였고 이후 2015년까지 3회의 개정안을 발표하였다. 특히, 남성갱년기는 질환의 특성상 다양한 분야의 전문가들의 의견이 필요하므로 ISSAM은 국제학회의 전문가들과 개정과정을 함께하면서 다양한 학회의 공식학술지에도 출간하여 가능한 많은 사람들에게 전파하고자 하였다. 2006년 미국내분비학회 (Endocrine Society)는 성선기능저하증환자에서 테스토스테론보충요법에 관한 진료지침을 발표하였고 2018년까지 2회의 개정안을 발표하였다. 미국

내분비학회는 ISSAM과 달리 처음부터 남성갱년기라는 개념보다는 남성호르몬(androgen) 결핍증후군으로 정의하고 혈중 테스토스테론의 진단기준치도 성선기능저하증에 준하는 엄격하고 보수적인 내분비학적 입장을 유지하고 있다. 2015년 국제성의학회는 테스토스테론 결핍환자의 진단 및 치료에 관한 성학회 입장의 국제자문회의의 권고안을 출간하였는데 이는 국제갱년기학회의 권고안과 유사한 점이 많다. 가장 최근 미국비뇨기과학회도 테스토스테론 결핍환자의 진단 및 치료에 관한 가이드라인을 제시하였는데 기존의 권고안들과 달리 최근의 주요 관심사에 관해서는 환자와의 상담요령에 관해 기술이 되어있다. 우리나라에서도 ISSAM 2005년판을 우리 실정에 맞게 번역한 한글 가이드라인을 제정하였으며 2008년 개정판까지 소개하였다.

발표기관	제목	출간 및 개정 연도
Expert opinion	Clinical practice guidelines for screening and monitoring male patients receiving testosterone supplementation therapy.	1996
ISSAM	Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. Official recommendations of ISSAM.	2002, 2005, 2008, 2015
Endocrine Society	Testosterone therapy in men with hypogonadism.	2006, 2010, 2018
ISSM	Diagnosis and treatment of testosterone deficiency: Recommendations from the fourth international consultation for sexual medicine (ICSM 2015)	2015
AUA	Evaluation and management of testosterone deficiency.	2018
KOSAR	후기발현 남성성선기능저하증에 대한 2006 대한남성갱년기학회 호르몬치료 권고안	2006, 2008

ISSAM: International Society for the Study of the Aging Male;

ISSM: International Society for Sexual Medicine;

ICSM: International Consultation for Sexual Medicine; AUA: American Urological Association.

KOSAR: Korean Society for Aging Male Research (Later, Korean Society for Men's Health & Aging)

용어와 정의

지난 60여년간 테스토스테론결핍을 표현하는 용어나 정의는 다양하게 변해왔는데 ADAM(androgen deficiency in the aging male)이나 PADAM(partial androgen deficiency in the aging male)은 일부 환자들에게서 나타나는 이차성 성선기능저하증으로 테스토스테론치의 감소로만 정의하는 생화학적 증후군이었다. 이후 남성의 수명이 점차 증가하면서 2002년 ISSAM은 후기발현 성선기능저하증 (LOH; late-onset hypogonadism)은 연령이 증

가하면서 나타나는 테스토스테론치의 감소와 함께 연관된 증상이 함께 동반된 임상적 생화학적 증후군으로 정의하였다. 2007년 Dr. Morales가 LOH보다 정확한 용어인 TDS의 사용을 주장한 이후 2008년 ISSAM 권고안에서 후기발현성선기능저하증(LOH)과 함께 테스토스테론결핍증후군(TDS)을 혼용하였으나 2015년 개정안부터 LOH는 더 이상 사용하지 않고 있다. 이는 이후 발표된 2015 ICSM와 2018 AUA에서도 TDS를 사용하고 있다. 반면에 내분비학회는 특이적인 테스토스테론보다는 일반적인 안드로젠을 선호하여 Androgen deficiency syndrome을 사용하여 오던 중 2018년부터 성선기능저하증으로 변경하였다.

발표기관	제목	출간 및 개정 연도
Expert opinion	Andropause, Male climacteric, Male menopause Androgen decline in the aging male (ADAM) Partial androgen decline in the aging male (PADAM)	Before official guideline
ISSAM	Late onset hypogonadism (LOH)	2002, 2005, 2008, 2015
	Testosterone deficiency syndrome (TDS)	2008, 2015
	Hypogonadism or TDS in adult men	2015
Endocrine Society	Androgen deficiency syndrome	2006, 2010
	Hypogonadism in adult men	2018
ISSM	Testosterone deficiency syndrome (TDS)	2015
AUA	Testosterone deficiency syndrome (TDS)	2018

ISSAM: International Society for the Study of the Aging Male;

ISSM: International Society for Sexual Medicine;

ICSM: International Consultation for Sexual Medicine; AUA: American Urological Association.

테스토스테론 결핍 증후군의 진단

ISSAM은 2002년 권고안 발표시에는 7가지 대표적 증상을 제시하였다가 2005년 개정안에서는 ADAM이나

AMS설문지를 소개하였다. 그러나, 2008년 개정안에서부터 이러한 설문지는 테스토스테론결핍에 특이적이지 않으므로 더 이상 사용을 권하지 않고 있다. 2015 ISSAM은 성적 증상 및 증후와 성적인 것이 아닌 경우로 나누고 있고 2015 ISSM은 AMS 설문지에서와 같이 여전히 성적,

육체적, 정신적 증상군의 세가지 영역에 인지적 증상군을 추가하여 증상별로 분류하고 있다. 내분비학회 권고안은 2006년부터 더 특이적인 증상 및 증후가 있는 경우에는 테스토스테론치를 측정하여야 하고 덜 특이적인 증상 및 증후에서는 측정을 고려할 것을 권하고 있다. 최근 발표된 2018 AUA 권고안에서도 저 테스토스테론치와 연관된 증상 및 증후가 있는 경우에 테스토스테론치를 측정할 것을

권하고 있다.

이러한 변화는 테스토스테론과 연관된 증상 설문지의 개발이 어려울 뿐 만 아니라 남성갱년기 증상 전체로 접근하는 것보다는 테스토스테론치의 저하와 연관이 있는 개별 증상으로 접근하는 것이 더 효율적이기 때문인 것으로 여겨진다.

발표기관	임상증상 진단법 및 설문지	출간 및 개정 연도
ISSAM	Saint Luis ADAM questionnaire Aging Male Symptom (AMS) Questionnaire; sexual, somatovegetative, psychological	2002, 2005
	AMS & ADAM are not specific	2008, 2015
	Sexual symptoms, nonsexual symptoms, & signs	2015
Endocrine Society	Measure testosterone in more specific symptom & sign Consider measuring testosterone in less specific symptoms & signs	2006, 2010, 2018
ISSM	Sexual, physical, psychological, cognitive symptoms	2015
AUA	Symptoms associated with low testosterone Signs associated with low testosterone	2018

ISSAM: International Society for the Study of the Aging Male; ADAM: androgen deficiency in aging male;

ISSM: International Society for Sexual Medicine; AUA: American Urological Association.

테스토스테론의 대사 및 분포를 고려할때 생체이용가능성이 가장 높은 유리 테스토스테론과 알부민과 결합된 테스토스테론을 사용하는 것이 이상적이지만 이를 정확히 측정하는 것이 어렵다. 이에 오전에 2회이상 반복 측정한 총 테스토스테론을 사용하고 있지만 SHBG가 증가되어 있는 경우에는 총테스테론치도 부정확하므로 유리 테스토스테론치를 계산하여 사용하여야 한다. 다. 이와 같이 테스토스테론치의 측정상의 문제점이외에도 테스토스테론결

핍증후군의 진단기준치도 학회에 따라 다른데 ISSAM과 ISSM은 Total Testosterone 350ng/dL을 기준으로 하고 보다 보수적인 내분비학회와 AUA는 Total Testosterone 300ng/dL 을 기준으로 하고 있다. 이러한 진단기준의 불확실성에 대한 이해와 함께 검사실이나 방법에 따른 차이도 있으므로 동일한 검사실에서 동일한 방법으로 시행하고 애매한 경우에는 반복 시행하는 것이 좋다.

발표기관	진단 기준치	출간 및 개정 연도
Expert opinion	Total T (TT) or free T below the lower limits of normal	Before official guideline
ISSAM	TT < 231 ng/dL (8 nmol/L) TT: 231-346 ng/dL (8-12 nmol/L) or free T < 52 pg/mL	2002, 2005
	TT < 230 ng/dL (8 nmol/L) TT: 230-350 ng/dL (8-12 nmol/L) or free T < 52 pg/mL, SHBG	2008
	TT < 350 ng/dL (12 nmol/L) or free T < 65 pg/mL	2015
Endocrine Society	TT < 300 ng/dL or free T < 5 ng/dL	2006
	TT < 280-300 ng/dL or free T < 5-9 ng/dL	2010
	TT < 300 ng/dL or free T < 5 ng/dL	2018
ISSM	TT < 350 ng/dL (12 nmol/L)	2015
AUA	TT < 300 ng/dL	2018

테스토스테론 보충요법의 평가

TRT의 목표는 저하된 테스토스테론치를 정상화시켜서 동반된 증상과 징후를 향상시키는 것이다. 현재 사용가능한 테스토스테론제제는 간독성이 없어 안전하다고 하지만 초기에는 부작용 발현시 즉시 중단할수 있는 단기작용제를 사용하는 것이 바람직하다. 단기작용제중에서도 최근에는 경피전파의 우려가 없는 비강점막 분무형 겔도 출시되었다. 사용제형에 따라 TRT개시 2-4주이내에 측정된 혈중 테스토스테론치는 450-600ng/dL 정도를 유지하는 것이 좋다. 보충요법후 3-6개월 째와 이후 매년 효과 및 부작용에 대한 평가를 하여야 하며 보충요법 시작 전후로 Hct와 PSA는 주기적으로 평가하여야 한다. 보충요법 3-6개월후, 테스토스테론치는 정상화되었는데도 증상 호전이 없으면 보충요법의 중단을 고려하여야 한다. 테스토스테론을 보충하면 성기능, 성욕, 골밀도 제지방 질량, 우울증 등이 호전되는데 장기나 기능에 따라 다르지만 성

욕, 성기능, 근육기능과 전신지방 등은 보충요법 3-6개월 후 효과가 나타나고 골밀도의 향상에는 2년정도가 필요하다. 최근 수명의 증가와 함께 테스토스테론 특이적 성적 증상에서 테스토스테론 비특이적 일반적 증상에 대해서도 TRT를 많이 시행하고 있는데 인지기능, 당뇨, 기력 및 피로감, 지질과 삶의 질에 대한 효과에 대해서는 아직 충분한 근거는 없다.

TRT의 안전성

이전의 권고안들과 달리 최근 권고안에서는 가임능에 대한 우려가 기술되어 있는데 외인성 테스토스테론은 정상적인 정자생성과정을 방해하여 심한 감정자중이나 무정자증까지 야기할 수 있기 때문에 임신계획이 있는 남성에서는 사용하지 않아야 한다. 특히, 젊은 가임기 남성에서는 테스토스테론을 직접 보충하는 것보다 간접적으로 내

인성 테스토스테론의 생산을 증가시키는 것이 좋다. 또한, 테스토스테론 보충요법을 중단하여도 조정기능이 정상적으로 회복되는지에 대해서는 아직 정확히 알려진 바가 없다. 최근 TRT가 심근경색의 위험을 높인다는 논문 때문에 TRT의 심혈관계 위험성에 대한 논쟁이 있었으나 발표된 논문의 문제점으로 인해 TRT가 심근경색의 위험을 증가시키지는 않는 것으로 정리되었다. 오히려 테스토스테론치가 낮은 경우 심근경색, 뇌경색, 등 중대한 심혈관계 합병증이 증가하는 것으로 알려져 있으며 체질량지수가 높고 테스토스테론치가 낮은 경우 심혈관계 합병증의 위험성이 높아지므로 비만환자는 TRT시 체중감소를 같이 하는 것이 좋다. 또한 TRT가 정맥색전증을 야기한다는 근거는 아직 부족한 것으로 알려져 있다. TRT가 전립선비대증 환자의 하부요로증상을 악화시키거나 전립선암을 유발할 수 있다는 위험성은 최근의 연구결과에서 그렇지 않은 것으로 밝혀지고 있다. 전립선암수술로 완치된 환자에서 잔존 암의 증거가 없고 술후 PSA가 검출되지 않는 경우에는 TRT를 고려할 수 있다.

결론

지난 20여년간 남성호르몬 보충요법에 관한 사용경험을 통해 축적된 자료와 연구결과를 바탕으로 남성호르몬 보충요법에 관한 진료지침과 가이드라인도 최신 자료와 함께 지속적으로 개정되어 왔다. 테스토스테론 결핍증후군으로 진단하기 위해서는 혈중 테스토스테론치의 저하와 함께 연관된 임상증상이 동반되어야 한다. 현재 활발하게 진행되는 보충요법에 비해 테스토스테론치를 정확히 측정할 수 있는 방법이 없을 뿐 만 아니라 임상증상을 정확하게 진단할 수 있는 방법도 없다. TRT의 효과중에서는 성기능이 가장 우선적이고 TRT의 다양한 부작용중에

전립선 안전도가 가장 중요한 관심사중의 하나이기 때문에 TRT에서 비뇨기과 의사의 역할이 매우 중요하다. 지난 15년간 TRT가 활발히 진행되어 왔으나 TRT의 장기부작용을 말하기에는 아직도 더 많은 기간의 경험이 필요하다. 이와 같이 테스토스테론보충요법에 대한 가이드라인이나 권고안은 계속되는 사용 경험과 축적된 자료를 통해 지속적으로 개정되어 나갈 것이다. 테스토스테론 보충요법에 관심이 있는 의사들은 누구나 기존에 발표된 권고안이나 가이드라인을 잘 이해하고 준수하는 것이 의사와 환자 모두를 위한 길이다. 또한, 새로운 개정안에도 항상 주시하고 임상진료시에는 이런 권고안을 참고로 환자에게 충분히 설명하고 동의한 후 시행하고 철저한 추적관찰을 하여야 한다.

REFERENCES

- Baillargeon J, Urban RJ, Ottenbacher KJ, Pierson KS, Goodwin JS. Trends in androgen prescribing in the United States, 2001 to 2011. JAMA Intern Med. 2013; 173: 1465-6.
- Vigen R, O'Donnell CI, Baron AE, Grunwald GK, Maddox TM, Bradley SM, et al. Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels. JAMA 2013; 310: 1829-36.
- Morales A, Bain J, Ruijs A, Chapdelaine A, Tremblay RR. Clinical practice guidelines for screening and monitoring male patients receiving testosterone supplementation therapy. Int J Impot Res 1996; 8: 95-7.
- Lunenfeld B, Mskhalaya G, Zitzmann M, Arver S, Kalinchenko S, Tishova Y. Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of hypogonadism in

men. *Aging Male* 2015; 18: 5–15.

5. Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, Hayes FJ, Hodis HN, Matsumoto AM, et al. Testosterone therapy in men with hypogonadism: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018; 103: 1715–44.

6. Khera M, Adaikan G, Buvat J, Carrier S, El-Meliegy A, Hatzimouratidis K, et al. Diagnosis and treatment of testosterone deficiency: Recommendations from the fourth international consultation for sexual medicine (ICSM 2015). *J Sex Med.* 2016; 13: 1787–804.

7. Mulhall JP, Trost LW, Brannigan RE, Kurtz EG, Redmon JB, Chiles KA, et al. Evaluation and management of testosterone deficiency: AUA guideline. *J Urol* 2018; 200: 423–32.

8. Moon DG, Kim JW, Kim JJ, Park KS, Park JK, Park NC, et al. Prevalence of symptoms and associated comorbidities of testosterone deficiency syndrome in the Korean general population. *J Sex Med* 2014; 11: 583–94.

9. Patel AS, Leong JY, Ramos L, Ramasamy R. Testosterone is a contraceptive and should not be used in men who desire fertility. *World J Mens Health* 2019; 37: 45–54.

10. Corona G, Maseroli E, Rastrelli G, Isidori AM, Sforza A, Mannucci E, et al. Cardiovascular risk associated with testosterone-boosting medications: A systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf.* 2014; 13: 1327–51.

