

여성 성기능장애 치료의 최신 경향

윤하나*

이화여자대학교 의과대학 비뇨의학교실

*Corresponding author: wowhana@ewha.ac.kr

1. 서론

최근 수십여 년 간 여성성기능 장애의 진단과 치료는 꾸준히 연구는 되어 오고 있었으나 아직까지는 남성 발기부전 치료제인 비아그라와 같은 치료 방법에 새로운 패러다임을 제시할 수 있는 획기적인 약물이 개발되거나 표준화된 진단 기준을 확립하지는 못했다. 다만, 비뇨의학과, 산부인과, 정신과 및 임상심리학자 등이 참여하는 다학제적 학술단체인 세계여성성건강연구학회(International society for study of women's sexual health, ISSWSH)에서 권장하는 진단 기준과 치료안은 임상에서 보편적으로 받아들여 지고 있다.

우리나라에서도 여성 성기능 장애에서 아직까지 표준화된 진단적 기준 또는 검사실 검사의 기준치가 확립되어 있지 않다. 이에 비해 임상에서는 실로 다양한 치료 기법이 적용되고 있으나 다른 어떤 치료에 비하여 월등하게 좋은 효과나 장기적인 유지 효과에 대한 근거 연구가 부족하다. 외국에서는 여성성욕저항장애(hypoactive sexual desire disorder, HSDD)의 치료제로 플리반세린(flibanserin), 바이리시(Vyleesi™ (Bremelanotide)), 여성 외음부통증 치료제로 오스페미펜(ospemifene) 등이 미식품의약안전청(FDA)의 승인을 받아 치료에 이용되고 있다 [1-5]. 플리반세린은 아직 국내에 도입되지 않았으며, 바이리시, 오스페미펜이 국내 도입을 위한 임상 연구 과정에 있다.

여기에서는 여성 성기능장애 치료제의 임상적 효능과 기대 효과에 대하여 최근의 치료 경향을 포함하여 간략히 고찰하여 보고자 한다.

2. 본론

2.1. 여성성기능 장애 치료의 기본 원칙

다양한 형태의 성적 자극에 대한 여성의 성 반응은 호르몬 상태,

정서적 상태, 환경, 신체적 상태 등을 비롯해 개인의 감정적 경험, 성에 대한 태도, 문화적 배경 등 여러 가지 요소들이 복합적으로 관여하여 나타나는 결과이다. 그러므로 비뇨의학과 임상 진료에서 여성 성기능장애를 진단하고 치료하고자 할 때 에도 임상증상 발현의 기저에 있는 다른 원인을 고려하여야 하며 치료 또한 다학제적 접근이 권장된다.

우리나라의 진료 현실에서 진정한 다학제적 접근이 용이하지는 않다. 그러나 진료를 찾는 대부분의 성기능장애 여성 환자들은 비뇨의학과만의 단독 치료만으로 완전한 치료나 빠른 호전을 기대하기 어려운 경우들이 많다. 또한, 의학적으로 확인되는 기질적 원인을 가지고 있는 성기능장애 환자라 하더라도 상당수에서 정신 심리적 배경이 증상의 발현이나 악화에 영향을 미치는 것을 볼 수 있어, 기질적 원인의 성기능장애 환자를 치료할 때 임상적인 증상 뿐만 아니라 증상발현에 영향을 미치는 인자의 개선에도 관심을 가져야 한다.

2.2. 병력 및 과거력 청취

성기능장애의 진단에서 매우 중요한 것은 과거력 청취(history taking)이다. 여기에는 단순한 내/외과적 병력 및 정신과적 병력 뿐 아니라, 성생활에 대한 자세한 과거력, 생리 주기의 규칙성 등 호르몬 상태에 대한 대략적인 확인도 포함된다.

여성성기능 장애의 원인에 따른 진단이 이루어지고 치료를 시작하게 되면서 기본적으로 이루어져야 할 것은 상담을 통한 적절한 성 지식의 제공과 성 상대자와의 성 생활에 대한 충분한 이해, 환자와 성 상대자 간의 잘못된 성 지식이나 습관은 없는 지 등을 파악하는 것이다. 또한, 성기능장애를 치료하기 위한 세부적인 처치를 시작하기 전에 환자의 전신상태와 심리적상태를 정확히 파악하여 필요하다면 정신 심리적인 치료를 선행하거나 병행하는



This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

것도 권장되고 있다. 이러한 경우 부부가 동반하여 상담을 받고 성 상대자가 치료에 동참하는 것을 권장하고 있다.

2.3. 가역적 원인의 교정

가역적으로 교정할 수 있는 것은 가능한 교정하고 본격적인 치료를 시작하도록 한다. 다이어트 약, 만성적인 스트레스, 만성 피로, 우울증은 성기능에 부정적 영향을 주는 잘 알려진 원인들이다. 흡연, 음주, 습관성 약물복용, 과격한 운동, 식이요법 등도 성 기능에 영향을 미칠 수 있으므로 적절히 조절하도록 하여야 한다 [6]. 대다수의 환자들은 본인의 생활습관이나 식습관, 육체적 또는 정신적 건강 상태와 성기능과의 관련성에 대해 인지하지 못한다. 따라서, 환자가 이와 같은 문제요인을 가지고 있지 않은 지를 상세히 찾아보고 교육해주는 것에 소홀히 하지 않아야 한다.

항우울제 중 선택적 세로토닌수용체 억제제(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI)는 성욕감소, 성 흥분, 극치감 지연의 부작용이 발생하는 것으로 알려져 있다. 성기능장애가 이런 약물의 복용과 관련이 있는 것으로 의심된다면 가능하면 성기능 부작용이 적은 다른 SSRI나 부프로피온(bupropion hydrochloride)같은 약물로 바꾸도록 한다. 부프로피온의 경우 대뇌에서 도파민 수용체를 자극하여 성욕을 증진시키는 효과를 기대할 수 있어 호르몬 수치가 정상인 성욕저하 환자에게 사용하면 도움이 된다 [7-9]. 고혈압 약제 중 성기능장애를 유발 할 수 있는 베타차단제나 이뇨제는 외성기 혈류량을 증가시켜 성기능에 긍정적인 효과를 보이는 안지오텐신 전환 효소 억제제(angiotensin converting enzyme inhibitor)나 칼슘 차단제로 바꾸도록 한다. 흔히 사용하는 위장관계 약 중 시메티딘(cimetidine), 라니티딘(ranitidine) 등의 H2 수용체억제제는 성욕 감퇴 효과가 있으며, 파모티딘(famotidine)은 성욕에 영향을 미치지 않는다 [6]. 장기간 경구 피임약을 복용하고 있는 여성이 성기능장애를 호소한다면, 피임약 복용을 중단하고 비경구용 피임방법을 이용하게 하는 것이 좋다 [7-9].

2.4. 호르몬 보충요법(Hormone supplementation)

2.4.1. 여성호르몬 보충 요법

성호르몬의 감소는 성기능에 영향을 미친다. 특히 성호르몬의 변화는 여성 외부 생식기의 위축을 유발할 뿐만 아니라 혈관, 신경, 정신심리적 면에서도 영향을 미칠 수 있다. 적절한 호르몬 환경을 유지시키는 것은 여성성기능장애의 치료에서 매우 중요하다 [10].

에스트로겐의 상태는 직접적으로는 외음부 피부의 성적 민감도 (sexual sensitivity)에 유지에 중요하다. 또한 전신적인 폐경 관련 증상(혈관운동증상(vasomotor symptom), 수면 장애, 피로, 권태감, 인지기능 저하 등)이 있는 경우 간접적으로도 성적능력에 영향을 미칠 수 있다. 에스트로겐 보충요법은 폐경기 여성의 호르몬 보충 치료로 이미 오랫동안 사용되고 있으며, 성욕구 저하, 성각성 장애, 성교통증 장애 환자가 여성호르몬이 낮은 경우 우선적으로 보충하는 것이 좋다 [10]. 남성호르몬, 특히 테스토스테론 보충요법은 아직 논란이 있으나, 경험적으로 치료에 이용되고 있다. 성욕과 성각성에 영향을 미치는 약물중 테스토스테론요법을 병합한 다수의 후보약물이 개발되고 있으나 아직 임상적 안전성과 유효성을 확인하기위한 임상 연구 중이다.

호르몬치료를 결정함에 있어서 고려하여야 할 점은 성기능장애가 있는 여성이 어느 정도까지 치료 효과를 기대하고 있는가, 발생 가능한 부작용에 대해 이해하고 있는가, 그리고 호르몬치료의 적응증에 해당이 되는지, 아니면 호르몬치료의 위험군인지 등을 고려하여 환자에게 충분히 이해시킨 후 시작해야 한다.

폐경 전 여성과 폐경 후 여성의 호르몬 치료는 다르게 고려하여야 한다. 에스트로겐과 프로제스테론 모두 부족 시 성 반응을 비롯하여 성적 만족감 등이 저하되기 때문에 이를 보충하여 정상치를 유지하는 것은 중요하다 [10-15]. 그러나, 부작용으로 SHBG (sex hormone binding globulin)가 상승하면 안드로겐의 체내 농도 변화가 생길 수 있다 [11,12]. 이는 결과적으로 성기능에 영향을 줄 수 있다. 따라서 폐경 전 여성에서 호르몬치료가 필요한 경우에는 치료 전 기본적인 호르몬 상태를 점검하고 주기적으로 SHBG와 안드로겐수치를 모니터 할 필요가 있다. 뿐만 아니라, 유방암, 자궁암, 지질대사 변화 등 호르몬 보충 치료로 유발될 수 있는 전신적인 부작용에 대한 면밀한 관찰도 반드시 필요하다. 특히 심혈관질환, 호르몬 의존성 종양의 가족력이나 과거력이 있는 경우는 전신적인 보충치료를 하기 전에 국소치료나 호르몬치료 외의 다른 방법이 효과적일 지 고려하여 보아야 한다. 폐경여성에서도 성기능장애를 호소할 경우 환자의 증상과 치료 요구도에 따라 호르몬치료의 방법을 선택하되 주기적인 검사를 함께 하는 것이 안전하다.

위축성질염, 재발성 세균성질염, 외음부위축 등 폐경 후 에스트로겐 감소로 생기는 국소 질환은 호르몬 보충 치료로 개선될 수 있다. 외음부의 국소적인 증상은 전신투여보다는 연고, 크림 등 국소도포 치료가 효과적이며 유방암, 자궁암 등 전 투여 시 발생할 수 있는 부작용을 줄 일 수 있다.

일반적인 전신투여 방법은 경구투여가 보편적이며, 그 밖에 피부에 붙이는 패취제제, 피하주사가 사용된다. 자궁절제로 자궁이 없는 경우에는 에스트로겐제제만 투여한다. 자궁이 있는 경우에는 자궁내막암의 예방을 위해 프로게스테론이 함유되어 있는 제제를 사용한다 [15].

티볼론(tibolone)은 합성에스트로겐으로 약한 남성호르몬 효과가 있다. 에스트로겐만 투여하는 경우 발생할 수 있는 유리 테스토스테론 감소로 인한 성욕감소, 성적반응 감퇴 등을 예방할 수 있다 [16].

2.4.2. 테스토스테론(Testosterone) 보충 요법

자연적으로 폐경되는 여성은 안드로겐이 급격히 감소하지 않는다. 여성에서 폐경 외에도 테스토스테론이 낮아지는 경우는 수술적 폐경, 난소기능부전, 뇌하수체저하증(hypopituitarism), 안드로겐부족증후군 등이 있다.

안드로겐 부족증후군(androgen insufficiency syndrome)과 같은 경우 테스토스테론 보충치료가 도움이 될 수 있다. 테스토스테론 보충요법은 골 소실, 근력 감퇴, 기억력 감퇴, 인지기능의 변화를 개선시킬 수 있으며, 함께 성기능장애 증상도 개선시킬 수 있다 [17,18].

여성에 있어서 남성호르몬보충에 대해서는 아직까지도 논란이 있다. 테스토스테론을 이용한 치료는 아직까지는 안전성과 효과를 뒷받침할 만한 잘 계획된 연구가 부족하고 장기 사용 시 안전성의 문제가 있으므로 꼭 필요한 환자에게 주기적인 검사를 시행하며 신중히 사용하여야 한다. 전신적인 또는 국소적인 남성호르몬 투여 시 심혈관계에서는 고지혈증, 혈관계 질환 빈도 증가, 체중증가 등이 있을 수 있다. 또한 안면 다모 또는 수염, 여드름, 저음, 남성형 탈모 등의 부작용이 생길 수 있다. 발생학적으로 남성의 음경과 유사기관인 음핵은 음핵비대가 생기기도 한다. 따라서, 성호르몬 의존성 종양의 기왕력이 있거나 심한 혈관질환자 또는 심혈관 질환 고 위험군은 안드로겐 보충 치료를 피하는 것이 좋다. 남성호르몬 과다투여 후 정상으로 회복되는 기간은 약제에 따라 달라 수개월 이상이 소요될 수 있다 [17,18].

2.4.3. 오스페미펜(Ospemifene, selective estrogen receptor modulator)

오스페미펜(Ospemifene)은 선택적에스트로겐 수용체 조절제

(selective estrogen receptor modulator, SERM)로 중등도-중증의 성교통 치료제로 미국에서는 2013년 FDA의 승인을 받아 사용되고 있다. SERM이란 에스트로겐 수용체에 결합할 수 있는 비호르몬성 물질로서 표적 장기에 따라 에스트로겐 혹은 항에스트로겐처럼 다르게 작용하는 양면성을 가지고 있다. 오스페미펜은 질 조직을 좀 더 두텁고 덜 취약하게 만들어 성교통을 감소시키는 효과가 있는 것으로 알려져 있다 [1,2].

호르몬은 아니지만 호르몬수용체를 조절하는 기능으로 인해 저용량 에스트로겐 치료요법처럼 혈전형성 위험도가 높아지고, 일부 여성에서는 자궁내막을 자극하여 자궁내막증식증 또는 자궁암의 발병 위험이 있을 수 있어 위험군에서는 사용을 권장하지 않으며, 장기 치료 시 주의할 필요가 있다.

2.5. 플리반세린(Flibanserin)

플리반세린은 2015년 8월에 미국 FDA의 승인을 받아 폐경 전 여성의 후천적, 전반적인 성욕구 저하 장애(acquired, generalized hypoactive sexual desire disorder, HSDD)의 치료제로 사용되고 있다. 플리반세린은 중추에 작용하며 5HT1A 항진효과와 5HT2 길항 효과를 동시에 가지고 있는 약물이다. 전두엽피질(prefrontal cortex)의 피라미드 뉴론(pyramidal neuron)에서 글루타메이트(glutamate)를 억제한다 [3-5]. 성욕구장애가 있는 폐경 전 여성을 대상으로 한 3상(phase III) 임상 연구에서 위약 대비 플리반세린 100 mg 취침 전 매일복용이 성기능 설문지(Female sexual function index, FSFI)의 욕구, 전반적인 성기능(FSFI 총점)이 통계적으로 의미 있게 향상되었고, 52주 장기 복용에도 플리반세린의 효과는 유지되고 심각한 부작용은 없었다 [3-5]. 플리반세린 복용과 관련하여 위중한 부작용은 1% 미만이었으며, 흔한 부작용은 졸리움, 메스꺼움, 어지러움, 피로감 등으로 전체적으로 10% 이하로 보고되었다 [3-5].

그러나, 플리반세린의 성욕장애 치료효과는 임상 연구에서는 통계적으로 의미 있는 차이는 있으나 경계선상의 호전(marginal benefit)에 있는 정도로 위약에 비해 확연하게 차이가 나지 않는 점과 매일 복용해야 한다는 단점이 지적되고 있다.

2.6. 멜라노코르틴 수용체 항진제(Melanocortin receptor agonist)

브리멜라노타이드(bremelanotide, P-141)은 알파-멜라노사이트(alpha-melanocyte) 자극 호르몬의 합성 유사체이다. 이는 대

뇌의 멜라노코르틴 수용체(MC3R, MC4R)에 작용, 비교적 자연스러운 성반응을 일으키는 약물로 위약과 대비하여 성욕, 성각성, 성적 자극 신호에 대한 외부생식기의 반응이 의미 있게 증가되는 효과를 보인다. 이 약은 바이리시(Vyleesi™)라는 상품명으로 2019년 6월 FDA의 시판 승인을 받아 처방되고 있으며, 성관계 전 필요시 피하 주사 한다. 지금까지 보고된 부작용으로는 구역(nausea)이 가장 흔하며(12.5%), 그 외에 구토, 홍조, 두통, 코막힘, 졸림, 일시적인 수축기 혈압 상승 등이 있었다. 부작용의 정도는 대부분 경미하다 [19,20].

2.7. 도파민 길항제

부프로피온(bupropion)은 도파민과 노르에피네프린 재흡수 억제제(reuptake inhibitor)이다. 항우울제로 쓰이지만 직접적인 세로토닌 증진 효과는 없다. HSDD 치료제로 공식적으로 인가받지는 않았으나 의사의 판단에 따라 사용되고 있다.

2.8. 복합제

성욕저하/성흥분장애는 성적 자극에 반응이 무뎌져서 생기는 경우와 성적 자극에 대한 반응이 지나치게 억제되어 생기는 경우로 구분할 수 있다 [21]. 복합제는 i) 병합하는 약물을 성적 자극에 대해 더더진 반응을 활성화시키는데 도움을 주는 약(PDE5 억제제, sildenafil 50 mg)으로 병합하거나, ii) 지나치게 반응을 억제하는 기전을 조절하여 성반응을 증진시키는 약(5-HT1A 수용체 부분 길항제, buspirone 10 mg)을 병합하는 것이다 [21,22]. 또한, 테스토스테론 설하정과 발데나필(vardenafil) 10 mg을 필요에 따라 복용하여 생식기의 성적 반응을 증진시키는 병합 약제도 임상 연구가 시도되고 있다 [21,22].

복합제제는 아직 임상 연구 중으로 그 안전성과 유효성이 입증된다면 또 다른 여성 성기능장애 치료제로서 유용할 것으로 기대하고 있다.

3. 결론

여성성기능 장애의 치료는 개개인의 상태와 상황을 종합적으로 판단하여 치료하여야 한다. 폐경 전후가 급격히 다른 여성의 생리적 특성 상 우선 정상적으로 성호르몬환경이 유지되고 있는 지를 먼저 살펴야 한다. 적절한 성호르몬 수치가 유지되고 있지 않을 경

우 부족한 호르몬을 보충하는 것이 도움이 된다. 호르몬 치료는 부작용을 반드시 주의하여야 한다.

플리반세린, 바이리시, 오스페미펜 등 새로운 약물요법의 등장은 뚜렷한 치료제가 없었던 여성 성기능장애 분야에서 기질적 원인의 성기능장애 치료에 새로운 기회를 제공할 것으로 기대한다.

그러나 여성 성기능 장애 환자에서 최적의 치료 효과를 얻기 위해서는 성반응에 관여하는 인자들이 매우 복잡한 여성 성반응의 특성을 이해하고 보다 다각적으로 전인적인 접근을 하여야 만족스런 치료 효과를 얻을 수 있을 것임을 유념하여야 한다.

References

1. Portman D et al., Ospemifene, a nonoestrogen selective oestrogen receptor modulator for the treatment of vaginal dryness associated with postmenopausal vulvar and vaginal atrophy: a randomised, placebo-controlled, phase III trial, *Maturitas*, 2014
2. Goldstein SR et al., Ospemifene Study Group. Ospemifene 12-month safety and efficacy in postmenopausal women with vulvar and vaginal atrophy, *Climacteric*, 2014
3. Reviriego C. Flibanserin for female sexual dysfunction, *Drugs Today*, 2014
4. DeRogatis LR et al., VIOLET Trial Investigators. Treatment of hypoactive sexual desire disorder in premenopausal women: efficacy of flibanserin in the VIOLET study, *J Sex Med*, 2012
5. Jayne C et al., SUNFLOWER study investigators. Open-label extension study of flibanserin in women with hypoactive sexual desire disorder, *J Sex Med*, 2012
6. Yoon H. Management of female sexual dysfunction. In: *Textbook of andrology 2nd ed.* Korean Andrology Society, Koonja Publishing company, 2010
7. Segraves RT et al., Bupropion sustained release for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in premenopausal women, *J Clin Psychopharm*, 2004
8. Segraves RT et al., Bupropion sustained release for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in nondepressed women, *J Sex Marital Ther*, 2001
9. Davis AR et al., Oral contraceptive and sexuality. In: *Women's sexual function and dysfunction: study, diagnosis and treatment.* Goldstein I, Meston CM, Davis SR, Traish AM, Taylor & Francis, 2005
10. Park K et al., Effect of delayed estrogen replacement on clitoral corpus cavernosal blood flow and histologic composition, *Korean J Urol*, 2004

11. Wierman ME, Sex steroid effects at target tissues: mechanisms of action, *Adv Physiol Educ*, 2007
12. Wierman ME et al., Endocrine aspects of women's sexual function, *J Sex Med*, 2010
13. Freeman EW et al., Symptoms associated with menopausal transition and reproductive hormones in midlife women, *Obstet Gynecol*, 2007
14. Dennerstein L et al., Are changes in sexual functioning during midlife due to aging or menopause?, *Fertil Steril*, 2001
15. Ziegler DD et al., Progesterone and progestins: applications in gynecology, *Steroids*, 2000
16. Laan E et al., The effects of tibolone on vaginal blood flow, sexual desire and arousability in postmenopausal women, *Climacteric*, 2001
17. Shifren JL et al., Surgical menopause: Effects on psychological well-being and sexuality, *Menopause*, 2007
18. White WB et al., A cardiovascular safety study of LibiGel (testosterone gel) in postmenopausal women with elevated cardiovascular risk and hypoactive sexual desire disorder, *Am Heart J*, 2012
19. Safarinejad MR. Evaluation of the safety and efficacy of bremelanotide, a melanocortin receptor agonist, in female subjects with arousal disorder: a double-blind placebo-controlled, fixed dose, randomized study, *J Sex Med*, 2008
20. Dhillon S et al., Bremelanotide: First Approval, *Drugs*, 2019
21. van Rooij K et al., Toward personalized sexual medicine (part 3): testosterone combined with a Serotonin1A receptor agonist increases sexual satisfaction in women with HSDD and FSAD, and dysfunctional activation of sexual inhibitory mechanisms, *J Sex Med*, 2013
22. van der Made F et al., The influence of testosterone combined with a PDE5-inhibitor on cognitive, affective, and physiological sexual functioning in women suffering from sexual dysfunction, *J Sex Med*, 2009