

# 남성호르몬 보충요법의 안정성에 대한 고찰

이동섭\*

가톨릭대학교 성빈센트병원 비뇨의학과

\*Corresponding author: LDS@catholic.ac.kr

## 1. 서론

남성갱년기는 혈중 남성호르몬이 350 ng/dL 이하이면서 갱년기 관련증상이 있을 때 진단할 수 있다. 현재 건강보험심사평가원에서 인정하는 남성갱년기의 증상은 체모감소(수염감소), 근육량의 감소, 성욕감소, 발기력감소 등이 있는데, 이러한 증상을 호소할 때, 남성호르몬의 측정을 시행할 수 있다. 그러나 미국 비뇨의학과 학회에서는 상기 증상뿐만 아니라 업무능률의 저하, 운동능력의 저하, 피로, 비만, 인지력저하, 집중력저하, 기억력저하, 우울감 등의 고령에서 보일 수 있는 전반적인 사회적, 신체적, 정신신경학적 퇴행 증상들을 갱년기 증상으로 인정하고 있다. 따라서, 미국, 유럽, 국제 성의학회등 대다수의 학회에서는 성기능감소, 비만, 당뇨, 근육량 감소(sarcopenia), 골밀도감소(또는 골다공증), 원인불명의 빈혈, 만성 스테로이드 사용자, 우울증 등에서는 남성호르몬을 측정하는 것을 권고하고 있다 [1].

남성갱년기로 진단이 된다면, 남성호르몬 보충요법을 시도하기 전에 환자와의 긴밀한 면담이 필요하다. 일반적으로 남성호르몬 수치가 매우 낮은 수준(200 ng/dL)이 아닌 경우, 남성호르몬 보충요법은 보험적용이 되지 않는다. 게다가 제형별로 가격이 천차만별이고 복약 순응도도 달라질 수 있으며, 증상 조절에 차이를 보일 수 있다. 예를 들어, testosterone enanthate는 근육주사제로 반감기가 5일 정도이고 약 2주 내외로 남성호르몬 혈중 치료농도를 유지시킨다. Testosterone undecanoate 역시 근육주사제이나 반감기는 90일 정도이고 10주~12주 동안 혈중 치료농도를 유지한다. 상기 두 주사제의 가격은 20배 내외의 차이가 난다. 그러나 병원에 방문하는 횟수나, 혈중농도변화의 폭이 차이가 나므로, 어느 쪽을 선택하는지는 상담을 통해 이루어져야 하겠다.

남성갱년기의 유병율은 연구에 따른 차이가 있지만 보통 50대 10~15%이고 10년마다 10%의 유병율 상승이 관찰된다 [2]. 따라서 중년기나 노년기 남성의 갱년기환자에서 호르몬 보충요법은 호르몬 보충요법이 잠재적으로 가져다 줄 수 있는 위험요인이 없는 한 주저할 이유가 없다 [3]. 그러므로 본 글에서는 어떤 요인들이 호르몬 보충요법과 관련하여 위험요소들로 인식되어 왔는지, 그리고 그 요인들은 정말 위험요소가 맞는지 그 근거를 확인해야 하겠다. 이를 통해 정확한 사실을 인지하고 진료에 활용해야 한다.

## 2. 본론

남성갱년기에서 호르몬 보충요법을 시작할 때 가장 논쟁거리가 되었던 핵심적인 사항은 1) 심혈관계에 대한 영향, 2) 전립선에 대한 영향, 3) 임신에 대한 영향이다.



The Association of Korean Urologist  
1(4):69-72, 2020  
URL: www.urodigest.com

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.

Copyright © 2020 by The Association of Korean Urologist. All Rights Reserved.

## 2.1. 심혈관계에 대한 남성호르몬 보충요법의 안정성 고찰

남성호르몬 보충요법이 심혈관계에 대한 심각한 부작용을 줄 수 있다는 근거는 2013년 Vigen 등이 JAMA에 논문을 발표하면서 부터이다 [4]. 이 논문이 발표되고 미국 식품의약국은 즉각적으로 남성호르몬 보충요법의 심혈관계에 대한 경고문을 발표하였고, 이후 모든 남성호르몬 제제에 심혈관계에 대한 부작용이 있을 수 있음을 명시하도록 하였다. 이 문헌은 후향적 차트리뷰에 의거한 것으로, 2005년부터 2011년까지 관상동맥조영술과 남성호르몬 농도를 검사한 모든 재향 군인 23173명을 대상으로 시행되었고, 이중 8709명이 최종 등록되었다. 결과적으로 남성호르몬 보충요법을 받은 사람(치료군)은 1223명, 그렇지 않은 사람(대조군)은 7486명이었는데, 다른 인자를 고려하지 않았을 때, 치료군의 부작용 발생율은 10.1% (123명), 대조군의 부작용 발생율은 21.2% (1587명)으로 나왔지만 50여가지의 다른 인자들을 고려하고 난 후 Kaplan-Meier 분석에 따른 부작용의 누적발생율을 계산한 결과 치료군의 부작용 발생율이 25.7%, 대조군은 19.9%로 역전되었다. 이에 많은 학자들은 다음과 같은 이유로, 이 논문의 오류들을 지적 하였다. 첫째, 아무리 50 종류의 교란인자가 있다고 하더라도 어떻게 치료군에서 부작용 발생율이 통계적 처리 후 2.5배 이상 높아질 수 있는가?, 그렇다면 치료군에서 부작용이 발생하지 않은 1100명(1223명 - 123명)중 다수의 환자들이 50여 종류의 다른 교란인자로 인해 통계적으로 제거되었다는(즉, 부작용이 발생하지 않은 사람이 훨씬 적어졌다.) 말이다. 그러나 저자들은 이에 대해 납득할 만한 주장을 제시하지 못했다. 둘째, 제외기준(exclusion criteria)에서 심혈관 부작용이 있는 후 남성호르몬을 투여 받은 환자를 제외했다고 하였지만, 실제로는 이 환자들의 경우, 남성호르몬 보충을 하지 않은 상태에서 부작용이 발생한 것이므로, 대조군의 부작용 발생율이 증가하여야 한다. 셋째, 63%의 환자에서 패치를 처방받았는데, 한번만이라도 처방받았다고 하더라도 남성호르몬 치료군에 포함되었다(단 몇 회의 패치 처방으로 남성호르몬의 혈중농도를 의미 있게 높이고 이로써 부작용이 발생했다는 사실을 믿기는 어렵다.). 치료군의 17.6%는 한번만 처방받은 환자이다. 넷째, 치료군의 평균 치료 후 남성호르몬의 혈중농도가 332.2 ng/dL 였다. 이는 European Urology Guideline, International Society for Sexual Medicine Guideline, Endocrine Society Guideline에서 제시하는 목표농도에 훨씬 못 미치고 오히려 갱년기 진단기준에 포함될 정도의 저조한 수치이므로, 불충분한 치료였다. 다섯째, Endocrine Society Guideline에서는 남성호르몬 혈중농도가 150 ng/dL 이하의 경우 뇌하수체에 대한 검사가 필요하다고 권고되어 있는데, 이 환자들에 대한 조사(work-up)이 없다. 여섯째, 재향군인을 대상으로 한 후향적 연구이므로 선택오류가 발생했을 소지가 매우 높다. 일곱째, 헤마토크리트(Hematocrit)의 변화에 대한 데이터가 없다. 여기에 포함된 많은 환자들이 이미 심혈관질환의 위험성을 가지고 있는 경우가 많은데(예, 흡연, 고령, 당뇨, 고혈압, 고지혈증, 수면무호흡증 등), 이런 환자들에서 헤마토크리트가 상승할 소지는 충분히 있으나, 이에 대한 고찰이 없었다. 즉 헤마토크리트가 높았던 군에서 남성호르몬 보충요법을 시행하지 않았더라면 심혈관질환의 위험성은 매우 감소했을 것이다. 여덟째, 평균적으로 호르몬 보충요법이 치료군에서 1년간 이루어졌었다. 이는 비교적 단기간 치료이므로, 치료군에서의 심혈관 합병증의 신뢰성이 떨어진다. 아홉째, 치료군에서 남성호르몬의 기저치가 175.5 ng/dL 였고 대조군에서 206.5 ng/dL 였는데, 남성호르몬의 기저치는 사망률과 역의 상관관계를 가진다고 알려져 있으므로 이를 고려해야 한다. 즉, 애당초 치료군의 morbidity와 mortality가 더 높은 것이었다.

Shores 등은 약 4년간의 관찰연구에서, 남성갱년기 환자에서 남성호르몬 보충요법을 시행한 398명과 남성호르몬 보충요법을 시행하지 않은(대조군) 633명을 관찰하였을 때, 연간 100명당 치료군에서 3.4명의 사망률을 보인 반면, 대조군에서는 5.7명의 사망률을 보였다고 보고하였다 [5]. Muraleedharan 등은 당뇨가 합병된 남성갱년기 환자 581명을 대상으로 5.8년간의 관찰연구를 시행하였는데, 남성호르몬 보충요법을 시행하지 않았을 때 2배 이상의 사망률 증가를 확인하였다 [6]. 현재, 대부분의 메타분석이나 가이드라인에 의하면, 남성호르몬 보충요법은 심혈관계에 영향

이 없다는 것이 지배적이며, 오히려 남성호르몬의 혈중농도가 낮은 경우 심혈관 합병증이 더 높다고 알려져 있다. 그럼에도 불구하고 최근 6개월 이내에 협심증을 앓았다면 남성호르몬 보충요법은 유보되어야 한다는 것이 전문가들의 의견이다. 심혈관질환과 관련하여 진료시 주의를 요할 점이 있다면, 반드시 혈중 헤마토크리트를 최소 6개월마다 모니터링하여 50%를 넘지 않도록 해야 한다는 것이다.

## 2.2. 전립선에 대한 남성호르몬 보충요법의 안정성 고찰

1941년도에 찰스 허긴스(Charles Huggins)는 남성호르몬 보충요법이 전립선암을 활성화시킨다고 보고하여 1966년도 노벨상을 탔다 [7]. 그의 명언, “불에 기름 붓기(pour gasoline on the fire)”는 50년 이상 명언으로 남아 있었다. 그의 연구는 전이성 전립선암을 앓고 있는 8명의 환자를 대상으로 시행되었고, 대상자 모두 고환을 적출하였다. 이 상태에서 남성호르몬 보충요법을 했을 때, 고환 적출 후 감소된 혈중 포스파타제(phosphatase)가 급격한 증가를 보였다. 이 연구는 현시점에서 볼 때, 거세수준의 남성호르몬 수치(castration level)가 전립선암의 증식을 억제할 수 있다는 점에서 매우 중요한 업적임에 틀림없다. 이로 인해, 현재에도 전립선암에서 남성호르몬 억제요법(androgen deprivation therapy)은 많은 환자들의 생존을 향상에 기여하고 있다. 그러나, 이로 인해 50년 이상동안, ① 남성호르몬이 전립선암을 유발할 수 있다거나, ② 남성호르몬의 감소가 전립선암으로부터 보호하는 역할을 한다거나, 또는 ③ 남성호르몬 보충요법이 전립선비대증을 유발 및 악화시킨다는 미신을 사람들로 하여금 믿게 했다. 전립선에 존재하는 남성호르몬 수용체는, 거세수준의 남성호르몬 혈중농도에서는 남성호르몬의 투여에 민감하게 반응하더라도, 남성호르몬 혈중농도가 일정수준(150~240 ng/dL)이 되면 모두 포화되어 이후 투여되는 남성호르몬에 대해 전립선의 반응이 거의 없다. 따라서 혈청전립선항원(PSA: prostate specific antigen)의 증가는 미미하거나 없고, 전립선의 크기는 거의 증가하지 않는다. 이를 전립선의 포화 이론(Saturation theory)라고 한다 [8]. 이 가설은 최근 10년간 수많은 무작위 대조군 시험을 통해 입증되었고, 이제는 전립선암 발생이나 전립선비대증 등에 대해 대부분의 가이드라인에서 남성호르몬 보충요법을 안전하게 사용할 수 있다고 명시하고 있다 [1]. 다만, 전립선암 수술을 받은 환자에서는 현재 전립선암의 증거가 없어야 하고(PSA 증가가 없고 변연부 양성기 없을 때, 수술 전 병기가 T1~2이면서 Gleason score가 7점 이하일 때), 수술 1년 이후에 남성호르몬 보충요법을 받도록 권고하고 있다. 결론적으로 남성호르몬은 전립선암의 발생과는 무관하고, 남성호르몬이 아주 낮은 수준이 아니라면 전립선암의 성장이나 전립선비대증의 악화와는 무관하다.

재미있는 사실은, 남성호르몬은 바소프레신에 대한 신장의 반응을 최대화 하고, 방광의 유순도를 증가시켜 방광의 저장증상을 감소시킨다는 증거가 있다 [9]. 그러므로 하부요로증상, 특히 저장증상에 대한 치료에서 남성갱년기 여부를 확인할 필요가 있다. 흔히, 남성갱년기가 배뇨장애와 성기능장애와 동반되어 보이는 경우가 있는데, 혹시라도 전립선과 관련된 폐색증상이 있고, 전립선비대증이 심한 경우, 5알파환원효소억제제(5ARI: 5 alpha-reductase inhibitor)와 남성호르몬 보충요법을 함께 병용해 볼 수 있다. Page 등은 전립선 크기가 30g 이상인 남성갱년기 환자를 대상으로 5ARI를 남성호르몬 보충요법과 함께 시도했는데, 결과적으로 전립선 크기의 의미있는 감소와 동시에 하부요로증상의 의미있는 감소를 확인하였다 [10]. 그러므로, 남성갱년기 치료가 전립선비대증 환자에서 유보되어야 할 근거는 없다.

## 2.3. 임신에 대한 남성호르몬 보충요법의 안정성 고찰

가족계획이 있는 환자 또는 비교적 젊은 환자에서는 남성호르몬 보충요법을 시행할 때 매우 조심스러운 접근이 필요하다. 남성호르몬 보충요법을 시행하면, 네거티브 피드백으로 인해 뇌하수체의 성선자극호르몬(LH, FSH)의 분비가 감소된다. 따라서 고환내의 Leydig 세포로의 LH자극의 감소가 발생하고, Sertoli 세포로의 FSH자극의 감소가 발생한다.

다. 이는 곧 고환 내의 남성호르몬 감소 및 정자형성과정 감소로 이어지고, 고환의 위축이 진행된다. 그러나 이러한 과정은 남성호르몬 주입이 중단된다면 1년 이내에 90%가 회복된다 [11]. 최근에는 고령의 남성이 가임여성과 결혼하거나, 재혼하는 사례가 드물지 않으므로, 진료할 때 반드시 이러한 부분에 대해 설명과 기록이 필요하다. 겔이나 크림제제는 접촉이나 사물을 통해 전파가 쉽게 일어나므로, 처방을 자제하는 것이 좋다. 되도록 패치, 주사제, 경구제를 사용하는 것을 권장한다. 만약, 가족계획이 있는 환자가 갱년기증상에 대한 치료가 필요하다면, hCG 피하자가주사 요법을 주 3회 시행 할 것을 권장한다. 이때 남성호르몬이 치료수준(450~600 ng/dL)에 도달하지 않는다면, 긴 반감기를 가지는 Testosterone undecanoate을 병용투여 하는 것이 좋겠다. 주기적으로 FSH와 testosterone을 포함하여 정액검사를 하면, hCG 용량선택에 도움을 줄 수 있다. Clomiphen (50 mg 또는 그 이상)을 hCG 피하자가주사 대신에 복용해 볼 수도 있지만, 여기에 대해서는 더 많은 결과가 필요하겠다.

### 3. 결론

심혈관계합병증과 전립선비대증, 전립선암의 발생 등은 갱년기환자에서의 호르몬 보충요법과 관련성이 있다고 보기 어렵다. 단, 갱년기환자에서 남성호르몬 보충요법을 시작하기 전에는 반드시 헤마토크리트가 높지 않은지, 최근 심혈관계 증상악화가 없는지 확인해야 하겠다. 전립선암의 위험요소(PSA의 상승, 전립선암의 가족력)가 있다면 충분한 설명과 기록을 한 후 남성호르몬 보충요법을 시작하는 것이 좋겠다. 아울러, 남성호르몬 보충요법을 시작하기 전에는 반드시 가족계획이 있는지를 환자에게 확인해야 하겠다.

### References

1. Salter et al., Guideline of guidelines: testosterone therapy for testosterone deficiency, BJU int, 2019
2. Harman et al., Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men, Baltimore Longitudinal Study of Aging, J Clin Endocrinol Metab, 2001
3. Lee et al., Efficacy and Safety of Testosterone Therapy Based on Guideline Recommendations; Re: Clinical Practice Guideline by the American College of Physicians, WJMH, 2020
4. Vigen et al., Association of Testosterone Therapy With Mortality, Myocardial Infarction, and Stroke in Men With Low Testosterone Levels, JAMA, 2013
5. Shores et al., Testosterone Treatment and Mortality in Men with Low Testosterone Levels, J Clin Endocrinol Metab, 2012
6. Muraleedharan et al., Testosterone deficiency is associated with increased risk of mortality and testosterone replacement improves survival in men with type 2 diabetes, Eur J Endocrinol, 2013
7. Huggins et al., The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate, J Urol, 1940
8. Morgentaler et al., Shifting the paradigm of testosterone and prostate cancer: the saturation model and the limits of androgen-dependent growth, Eur Urol, 2009
9. Karazindiyanoglu et al., The effect of testosterone therapy on lower urinary tract symptoms/bladder and sexual functions in men with symptomatic late-onset hypogonadism, Aging Male, 2008
10. Page et al., Dutasteride reduces prostate size and prostate specific antigen in older hypogonadal men with benign prostatic hyperplasia undergoing testosterone replacement therapy, J Urol, 2011
11. Samplaski et al., Testosterone use in the male infertility population: prescribing patterns and effects on semen and hormonal parameters, Fertil Steril, 2014