

# 남성갱년기

김 광 민

아주대학교 의과대학 가정의학교실

## Testosterone Deficiency in Aging Male

Kwang-Min Kim, M.D.

Department of Family Medicine, Ajou University School of Medicine, Suwon 16499, Korea

### Abstract

Since the elderly population has been increasing recently in our country, old male patients with testosterone deficiency with a significantly decreasing quality of life are becoming increasingly common. Andropause is caused by the reduction of hormones testosterone and dehydroepiandrosterone in middle-aged men. Testosterone assists the male body in building protein and it also contributes to several metabolic functions including bone formation, and liver function. In this article, we review the sign and symptoms of testosterone deficiency and how to diagnose it. We also review the supplements or treatment of testosterone deficiency.

### Key Words

Geriatric, Testosterone, Deficiency, Male

접수일 : 2015년 7월 29일  
 게재 승인일 : 2015년 8월 15일  
 교신저자 : 김광민  
 주소 : 경기도 수원시 영통구 월드컵로 164  
 아주대병원 가정의학과  
 Tel : 82 31 219 5309  
 Fax : 82 31 219 5218  
 e-mail : gaksi@ajou.ac.kr

## 서론

성인 남성에서 안드로젠 결핍은 세계적으로 관심의 대상이 되고 있다. 나이가 들어감에 따라서 남성호르몬이 점차적으로 감소하고, 60세 이상 많은 노인 남성의 경우 20-30세 젊은 남성에게 비해 남성호르몬 수치가 절반 이하로 떨어져 있음을 보고하고 있다. 남성도 노화에 따라 시상하부-뇌하수체-고환 축의 활성이 저하되며, 남성호르몬이 감소하여 관련기관의 변화에 의한 다양한 신체 증상이 서서히 일어나게 된다.

성인 남성에서 남성호르몬 결핍을 Late onset hypogonadism (LOH) 혹은 Testosterone deficiency in aging male 용어로 통일하여 사용하고 있다.

## 본론

### 1) 테스토스테론의 조절과 생리

#### (1) 시상하부-뇌하수체-성선축

인체에서 남성호르몬의 분비조절은 시상하부 이상의 중추 신경계, 시상하부, 뇌하수체, 고환, 그리고 성선호르몬에 반응하는 말단 장기로 구성되는 큰 축으로 이루어진다(Fig. 1).

뇌하수체에서 분비된 LH는 Leydig cell로부터 남성호르몬(Testosterone)의 분비를 자극하고 FSH는 세정관에서 Spermatogenesis를 촉진한다.

#### (2) 안드로겐의 생리

남성에서 테스토스테론은 황체화호르몬(LH)의 작용에 의하

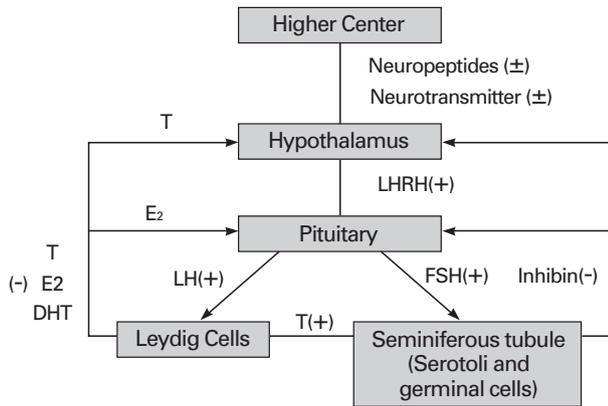


Fig. 1. Hypothalamic-pituitary-gonadal axis.

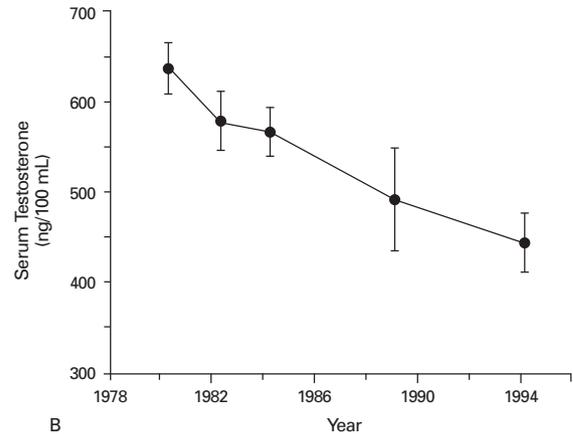


Fig. 2. 15 year longitudinal change of total testosterone in healthy elderly person (Adopted from Metabolism 1997;46:410).

여 고환의 레이디히 세포(Leydig cell)에서 생성된다. 정상 성인 남자에서는 고환과 부신을 통하여 하루에 약 5 mg의 테스토스테론이 분비된다. 뇌하수체에서 성선 자극 호르몬은 맥박성으로 분비되고 혈중에는 24시간 주기로 밤 22시경 최저 농도(15nmol/l)를 보이며, 아침 8시경 최고의 농도(25nmol/l)를 보인다. 이 호르몬은 표적 기관에 있는 안드로겐 수용체에 직접 작용하거나 디하이드로테스토스테론(DHT)이나 에스트라디올로 전환되어 효과를 나타낸다. 근육, 뼈, 고환에서는 테스토스테론이 수용체에 직접 작용하지만 외부 생식기, 전립선과 같은 부속 생식기, 피부 등에서는 테스토스테론이 DHT로 전환되어 작용한다. 지방세포와 일부 뇌세포에서는 테스토스테론이 에스트라디올로 방향화되어 에스트로겐 수용체를 통해 그 효과를 나타낸다.

2) 남성에서의 나이에 따른 테스토스테론 분비의 변화

(1) 성호르몬의 분비와 성호르몬의 생물학적 효능의 감소

10년에 걸쳐 호르몬의 변화를 살핀 전향적 연구에서 혈중의 테스토스테론이 노화에 따라 감소한다는 결과를 보였다(Fig. 2).

75세경이면, 아침 총테스토스테론 수치가 20-30세의 평균 수치의 2/3 정도로 떨어지며, 반면에 유리 테스토스테론과 생화학적 활성이 있는 테스토스페론(유리 테스토스테론 + 알부민 결합 테스토스테론)은 단지 젊은이의 40% 정도로 감소한다. 더군다나 노인에서는 저녁보다 아침에 높은 24시간 주기

변화가 없어진다. 하지만 유전적 요소, 체질량지수, 흡연, 음주 등의 사회적 습관, 그리고 스트레스 등에 따라서 차이가 있으며, 70세 이상에서도 20% 정도는 20-40세의 상위 2/3 정도의 테스토스테론 수치를 가지고 있다.

가) 1991 Massachusetts Male Aging Study

39세에서 70세까지 1,706명을 대상으로 하여 정상인과 한 가지 이상의 이상 소견(비만, 알코올 중독자, 전립선 질환자, 약물 사용자 및 만성 질환자: 고혈압, 당뇨, 암, 관상동맥 등)을 가진 두 그룹으로 나누어 수행한 연구에 의하면, 유리형 테스토스테론은 매년 1.2%, 알부민 결합 테스토스테론은 매년 1.0%씩 감소하고, 성호르몬 결합 단백질은 매년 1.3%씩 증가되어 결과적으로 총테스토스테론은 매년 0.4%씩 감소하는 것으로 나타났다. 그러나 난포 자극 호르몬은 매년 1.9%, 황체화 호르몬은 매년 1.3%씩 증가했고, 프로락틴은 매년 0.4%씩 감소하였으나 두 그룹 간에는 차이가 없었다.

그리고 노화에 따라 혈중의 남성 호르몬의 감소는 유리형 테스토스테론 기준으로 하면 그 감소가 뚜렷하며 개인에 따라 차이가 크다고 보고되었다.

(2) 남성호르몬이 작용하는 조직에서 남성호르몬의 반응 감소

남성호르몬의 수용체(Androgen receptor: AR)는 남성의 생식기 기능과 관계되는 Ligand-activated transcription factor이다. 노화는 성호르몬이 작용하는 여러 조직의 목표 세

포에서 남성호르몬의 수용체에 변화를 야기시켜 궁극적으로 남성호르몬에 대한 예민도를 떨어뜨린다. 그리하여 남성호르몬이 제대로 작용하지 못하여 남성 호르몬의 효과를 감소시키는 결과를 초래할 수 있다.

### 3) 테스토스테론 결핍의 임상 소견과 진단

남성갱년기 즉 노화 남성에서 테스토스테론 결핍은 노화 과정과 관련이 있으며, 특징적인 증상과 혈중 남성호르몬 결핍(젊은 건강한 성인 남성의 참고치 이하로)으로 특징 지워지는 임상적, 생화학적 증후군으로 삶의 질에 중대한 변화를 일으키며, 골, 지방조직, 근육, 조혈, 뇌, 피부 등 다중 기관의 기능에 안 좋은 영향을 미친다.

#### (1) 테스토스테론 결핍의 임상소견

노화에 따른 남성호르몬의 감소는 여성에서의 경우와는 달리 성기능의 급격한 감소나 소실은 나타나지 않고 수년에 걸쳐 점진적으로 기능이 감소되는 양상을 보이는 경우가 많다. 즉 성욕 감퇴, 성기능 장애, 감정 불안정, 자극과민성, 우울감, 활력 감소, 피로, 집중력 감퇴 및 빈맥증, 안면홍조, 발한 및 전신동통 등의 증상이 나타난다. 남성호르몬 결핍이 경미하거나 최근에 발생된 경우에는 안면 모발과 체모의 성장장애가 뚜렷하게 나타나지 않으나, 장기간 지속된 경우에는 안면 모발과 체모가 감소되고, 고환의 크기도 감소된다. 또 입과 눈가에 잔주름이 나타나고 수염도 줄어들어 전형적인 저성선증 얼굴 모양을 나타내게 된다. 저성선증의 징후로는 빈혈, 골감소증 및 골다공증, 근육 감소, 복부 비만과 대사 증후군 등이 있다.

#### 가) 남성호르몬 검사를 권장하는 증상 및 징후들

낮은 성욕, 아침 발기, 발기 부전, 우울한 기분, 피로, 활력 감소, 인지 장애, 인슐린 저항성, 비만, 복부 비만, 대사 증후군, 고혈압, 제2형 당뇨병, 근육량 및 근육강도 감소, 골밀도 감소 및 골다공증, 글루코코티코이드/ 아편 유사제/ 항정신병 약물의 사용

남성갱년기의 위험인자로는 제2형 당뇨병, 만성질환, 손상된 갑상선 기능, 고프로락틴혈증, 만성 폐쇄성 폐 질환 등이 있다. 급성 질병의 경우에는 남성호르몬 검사를 권장하지 않는다.

#### (2) 테스토스테론 결핍의 진단

임상증상과 검사실 소견으로 진단한다. 남성호르몬 결핍을 확진하는 데 있어서 일반적으로 인정되는 혈중 테스토스테론

cut off 수치가 없지만, 대한남성갱년기학회 지침으로는 총 남성호르몬 수치가 350 ng/dL 이하인 경우로 하고 있다.

국제노화남성연구학회(ISSAM)에서는 아래의 내용을 기준으로 하고 있다. 일반적으로 총테스토스테론이 12.1 nmol/L (350 g/dL) 이하를 정상 하한치로 보고 있으며, 증상이 있는 경우 치료를 권장한다. 하지만 총테스토스테론이 12.1 nmol/L (350 g/dL) 이상이더라도 개인적 남성호르몬 민감도 차이가 있을 수 있기 때문에 증상이 전형적인 경우에는 치료를 시도해 볼 수 있다. 유리 남성호르몬이 243 pmol/L (70 pg/mL) 이하를 정상 하한치로 여겨 남성호르몬 결핍이 있는 경우에는 치료를 권장하고 있다. 여러 임상적 연구에 의하면 유리 남성호르몬 347 pmol/L (100 pg/mL or 10.0 ng/dL) 이하이면서 증상이 있는 경우에도 치료를 시도할 수 있다.

#### 가) 총테스토스테론 측정

정상 성인 남자에서 테스토스테론은 빈번하게 박동성으로 분비되면서 일중 리듬(diurnal rhythm)을 나타낸다. 일반적으로 오전 6시에서 9시경에 가장 높은 농도에 도달하고, 특히 수면 시작 후 수시간 동안 최저 농도에 도달한다. 일중 최고 농도와 최저 농도와의 차이는 약 30%이며, 고령이나 저성선증에서는 이러한 특징적인 일중 리듬이 둔화되는 것으로 알려져 있다. 따라서 심한 성선기능저하증이 있는 경우에는 테스토스테론 1회 측정으로 진단이 가능하지만 테스토스테론 생성 결함이 경미한 경우에는 1회 측정만으로는 진단이 용이하지 않다. 따라서 정확한 테스토스테론 측정을 위해서는 오전 7시에서 11시 사이에 혈액을 채취해야 하고, 테스토스테론 측정한 한 번 더 하여 평균값을 가지고 기준으로 한다.

#### 나) 유리 테스토스테론 또는 생체 이용가능 테스토스테론 측정

정상 성인 남자에서 혈액 내로 순환하는 테스토스테론 중 55%는 성호르몬 결합 글로불린, 42%는 알부민과 결합된 상태로 존재하며 나머지 2-3%만이 유리형 테스토스테론의 형태로 존재한다. 이 중 생물학적 활성을 나타내는 것은 유리형 테스토스테론이다. 성호르몬 결합글로불린 농도의 변화에 따른 총테스토스테론의 농도를 보정하기 위한 또 다른 방법으로 유리형 테스토스테론 지수(free testosterone index)를 이용하기도 한다.

유리 테스토스테론 지수 = 총테스토스테론 농도 / 성호르몬 결합 글로불린 농도

알부민과 결합된 테스토스테론의 약 50%가 조직에서 직접 이

용 가능한 것으로 확인되어 총 테스토스테론 농도에서 성호르몬 결합 글로불린과 유리 호르몬 농도를 합한 값을 제하여 생이용가능한 테스토스테론(Bioavailable testosterone)이라 정의하고 이를 이용하여 혈중 테스토스테론 농도를 평가하기도 한다.

#### 4) 테스토스테론의 보충 요법

치료의 목표는 젊은 사람의 정상 수치까지 호르몬 수치를 회복시키는 것이며, 더 중요한 것은 남성호르몬 결핍의 증상들을 해소하는 것이다. 중노년기에서도 남성호르몬 보충 요법이 성욕과 성기능에 유익하며, 골절을 방지하는 골밀도의 증가, 근육량 증가와 강도 향상, 적혈구 숫자, 활력과 기분을 좋게 하며, 에너지(energy level)를 증진시킬 수 있다는 것이 공통된 의견이다.

중노년기 남성에서의 호르몬 결핍은 부분적 현상이다. 그러므로 보충은 많은 양이 아닌 부분적으로 적게 시행되어야 하며, 이에 대한 이유는 인체 내에 유지되고 있는 시상하부-뇌하수체-성선축을 억압하지 않고 자체 내의 성선 기능을 유지하는 것이 중요하다.

노화과정에 있는 남성에서 테스토스테론을 공급하는 실질적인 목표는 노화에 따른 여러 과정을 환원하거나 방지하는 것이다. 이를 위하여 혈중의 테스토스테론 농도가 정상(500-900 nmol/L)이 되어야 하며, 테스토스테론이 인체에서 완전히 작용하는데 필요한 생리적인 DHT와 Estradiol의 농도가 유지되어야 한다.

##### (1) 테스토스테론 보충 요법의 필요성

가) 남성호르몬 보충 요법이 필요한 경우:

저성선증의 범위를 정하는 문제 ---

Massachusetts Male Aging Study에서는 혈중의 남성호르몬이 하위 1/5을 보이면서, 성선자극호르몬이 상위 1/5에 해당하는 경우를 저성선증이라고 한다면, 40세에서 70세까지 약 4%가 저성선증에 해당된다.

55세 이상의 남성 중에서 젊은 사람의 정상적인 혈중 농도보다 낮은 경우를 저성선증이라고 한다면, 약 20%의 남성이 해당하게 된다. 여기서 전체 테스토스테론이 아닌 생물학적으로 활성화된 부분의 테스토스테론을 기준으로 하면 그 빈도는 약 50%에 달하게 된다.

이렇게 남성호르몬이 저하를 보이는 경우는 호르몬 보충요법을 고려할 수 있으며, 이러한 환자에서 나타나는 갱년기 증

상을 호전시키는 데 도움이 될 수 있다.

나) 기타 남성호르몬의 보충을 고려할 수 있는 경우와 이에 대한 이론적 배경

(가) 정상 혈중의 테스토스테론 농도를 보이는 사람 중에서 갱년기 증상이 있는 경우: 갱년기 증상 - 즉 성기능장애나 골밀도 감소, 근력 약화, 복부 비만, 집중력 감소, 우울, 초조감 등이 있는 경우에 테스토스테론을 보충하면 증상의 개선과 함께 well being sensation을 느끼는 경우가 임상에서 흔히 볼 수 있다.

이에 대한 가능성이 있는 설명은 호르몬 수용체, 조직 내의 호르몬 농도의 차이, 조직의 예민도 변화, 호르몬 자체의 변성 등으로 설명한다.

(나) 남성에서는 혈중의 테스토스테론 농도가 완전히 감소되지 않은 경우: 혈중 남성 호르몬의 농도 자체가 바로 인체에 작용하는 호르몬의 양을 말하는 것은 아니며, 실제 그 효과는 떨어져 남성호르몬의 작용이 충분히 나타나지 않을 수 있다는 가능성이 테스토스테론 농도가 완전히 감소하지 않은 경우에도 호르몬 보충 요법이 유익할 수 있다는 근거가 될 수 있다.

① 노화에 따라 성호르몬 결합 글로불린이 증가한다. 따라서 어떤 의미에서는 정확하게 중노년기의 호르몬 상태를 나타내지 못한다. 그러므로 생물학적 활성화된 테스토스테론의 부분을 측정해야 한다.

② 전체 테스토스테론 농도는 노화에 따른 남성호르몬의 작용 감소를 대변하지 못한다.

남성호르몬의 수용체의 발현이 감소한다든가 목표 세포에서의 호르몬의 예민도가 노화에 의하여 일어날 수가 있기 때문에 남성호르몬의 효과가 떨어진다고 할 수 있다.

이런 경우에는 혈중의 남성호르몬 수치는 절대치는 높더라도 실제로 세포 내의 호르몬 작용은 미미하게 그칠 수 있다.

##### (2) 호르몬 보충 요법 부작용

테스토스테론 보충 요법을 시행할 때 정서적으로 추적하여 합병증이 생기는 것을 살피는 것이 중요하다. 남성 호르몬 보충 요법의 가장 큰 위험인자는 전립선과 심폐기능에 미칠 수 있는 나쁜 영향이며, 그 외의 주의 사항은 수분의 체내 축적, 혈액량의 증가, 수면 중의 무호흡 악화, 여성형 유방이 생기는 것과 같은 여성화 현상이다.

노인에서 호르몬 보충 요법은 전립선 부피를 미미하게 증가시키며, 전립선암 특이 항원(PSA)를 약간 상승시킬 수 있으므로 증상이 없는 전립선 비대증은 치료 금기증이 아니며, 폐쇄

성 전립선 비대증의 경우 금기증이다.

적혈구 생성(erythropoiesis)에 대한 테스토스테론이 자극 효과는 노인에서 적혈구 용적률(hematocrit)을 중등도로 증가 시키는데 이는 이점으로 작용한다. 적혈구 용적률이 51% 이상 증가하는 polycythemia는 호르몬 보충 요법 노인의 25%에서 나타난다는 보고가 있으나, 정상 범위 내의 총테스토스테론 수치를 만드는 경피 투여의 경우 polycythemia 발생이 떨어지는 것으로 보아서 이러한 부작용은 생리적 용량 이상의 투여에 의한 것으로 보인다. Polycythemia가 나타나는 경우 일시적으로 치료를 중단하며 phlebotomy를 시행할 수도 있다.

호르몬 보충 요법을 하는 노인에서 수면 무호흡증의 발생을 보고하는 연구는 없으나, 과체중의 폐쇄성 폐질환, 심한 흡연가는 상대적 금기증이다.

수분과 염분 체류가 일반적으로 문제를 만들지 않으나, 심부전, 조절되지 않는 고혈압, 신장 기능 부전에서는 주의를 요한다.

여성형 유방이 양성 합병증으로 생길 수 있으며, 이는 말초 지방과 근육 조직에서 테스토스테론의 에스트라디올로 방향 축화되면서 생기는 것이다.

생리적 용량 이상의 고용량 투여에서 spermatogenesis가 억제될 수 있으므로 가임기 남성에서는 사용하지 않는 것을 권장한다.

### 가) 호르몬 보충 요법 금기증

절대적

전립선 암

유방암

상대적

polycythemia

폐쇄성 전립선 비대증

치료 받지 않은 수면 무호흡증

심한 심부전증

치료 동안에 부작용 발생 가능성에 대한 조사 시행을 위해 치료 시작 3-6개월 후와 12개월 후, 그 이후에는 매년 전립선 직경 수치 검사, PSA, 적혈구 용적률(Hct) 그리고 혈중 지질을 검사하여야 한다.

### (3) 테스토스테론 제제의 종류

치료의 목표는 정상 생리적 안드로젠 수치를 유지하며, 안드

로겐 결핍에 따른 증상들을 없애주는 것이다. 테스토스테론의 24시간 주기의 패턴(diurnal pattern) 유지나 테스토스테론 박동성(pulses)을 따라가는 것이 필요하다고 하는 지침은 없다.

#### 가) 경구 투여

Testosterone undecanoate (TU)는 테스토스테론의 불포화 지방산으로서, 지방 친화성 때문에 장의 임파계를 통해 흡수된다. 최대 혈중 농도는 2-3시간 내에 이루어지며, 6-8시간 이후에는 투여 전 수준으로 감소한다. 그러므로 TU는 하루 2-3차례, 음식과 함께 투여되어야 한다. 흡수율이 다소 변이가 있으므로 용량은 혈중 수치와 임상효과에 준하여 조절되어야 한다.

#### 나) 근육 주사

테스토스테론 에스터는 depot release 제제를 만들기 위하여 유제화(oil vehicle)된 형태로 대개 근육 주사된다. 2주에 200-250 mg 용량으로 T enanthate 혹은 cypionate를 투여하는 제제의 경우 투여 후 처음 2-3일간은 생리적 수준 이상으로 호르몬 상승이 있게 되며, 다음 주사치료 전까지 일정하게 생리적 수준 이하까지 감소하게 된다. 이러한 변동은 일부 환자들에서 에너지, libido, 그리고 기분 등이 변화가 있어서 즐겁지 않게 되며, 일시적인 생리적 수준 이상의 호르몬 상승은 부작용의 가능성을 높일 수 있다.

T enanthate 제제로서 1,000 mg을 처음, 6주 후, 그리고 3개월마다 주사하는 제제가 나와서 사용상 편리함을 제공하고 있다.

#### 다) 피하 매몰법

3개월 주기의 주사제제가 나오면서 이 방법의 사용이 많이 줄어들었다. 테스토스테론 압착결정(pellet)과 테스토스테론 에스터를 사용하는 것으로 국소마취하에 트로카(Trochar)나 캐놀라(Cannula)를 이용한 소수술적 술기로 봉합하지 않고서 하부 복벽에 삽입(Implant)할 수 있다. 압착결정은 일정한 피부 미란 기전(uniform skin-erosion mechanism)을 통해 흡수되며, 트로카(Trochar)를 사용해야 한다는 것과 삽입 후에 약 5%에서 압착결정이 빠져나오는 것이 결점이며 이러한 이유로 거의 쓰이고 있지 않다.

#### 라) 설하 투여

bio-degradable T microspheres 혹은 cyclodextrin 혼합 설하 제제가 개발되었다. 장기간 환자에게 투여 시 적합하지 않다. 우리나라에서 사용되고 있지는 않다.

#### 마) 경피 흡수

피부에 붙임으로써 피부를 통하여 체내로 테스토스테론을

투여하는 방법이 개발되었다. 그러나 피부에 자극 증상을 나타내는 단점이 있어서 최근에는 거의 사용되지 않는다.

사) Gel 제제

최근에 1% hydro-alcoholic T gel이 개발되어 사용되고 있다. Gel 형의 테스토스테론이 hydroalcoholic gel 형태로 피부에 적용될 때, gel이 빠르게 마르면서 스테로이드가 피부의 stratum corneum에 흡수가 되며 이것이 reservoir로 작용하게 된다. 피부의 reservoir에서 테스토스테론이 혈액으로 수시간에 걸쳐 천천히 분비되며, steady state에 도달하게 된다. 처음 적용 후 최고치는 18-24시간 후에 일어나며, 7-14일 정도 gel 적용 후에 안드로겐의 steady state가 이루어지게 된다. 투여된 테스토스테론의 9-14%에서 생물학적 활성이 있으며, 10 g의 gel 투여시 100 mg의 테스토스테론 함량이 포함되어 있으며, 혈중 테스토스테론은 상위 1/4 정도의 정상 수준에 있게 된다. 적용 부위에 따라서 혈중 테스토스테론이 약간 차이가 있을 뿐이며, 개인의 필요 용량에 쉽게 맞출 수 있게 되어 있다.

5) 치료 결과와 지속적 치료의 평가

남성갱년기 치료에 따른 증상 및 징후의 개선은 다른 기관계에 대한 효과가 기간 경과를 달리하여 나타난다. 지방 감소 및 근육량과 근력 증가는 남성호르몬 치료 후 12-16주 내에서 나타나며, 6-12개월에 안정화된다. 성욕 증가는 남성호르몬 치료 3-6주 안에 나타나며, 발기 및 사정 기능은 호전되

는데 있어서 12개월이 걸릴 수도 있다. 삶의 질의 유의한 효과는 치료 3-4주 내에 나타나며 최대 삶의 질 개선을 위해서는 장기간의 치료가 필요할 수 있다. 우울감 호전은 치료 시작 후 3-6 주 내에 나타나며, 최대 효과는 18-30주 후에 나타난다. 뼈에 대한 개선은 치료 6개월 후에 나타나며, 전체 유의한 효과는 2-3년, 혹은 6년까지 걸릴 수도 있다. 지질에 대한 효과는 4주 후에 나타나며, 최대 효과는 치료 6-12개월 후에 확인된다. 인슐린 민감성은 치료 시작 후 며칠 내에 나타나며, 혈당 조절에 대한 효과는 치료 후 3-12개월이 필요하다. 치료 후 합리적인 기간 내에 증상 호전이 나타나지 않는다면 남성호르몬 용량, 호응도, 남성호르몬 수치 등을 재평가해야 하며, 증상의 다른 원인들에 대한 검사를 진행해야 한다. 정기적인 혈액학적 평가는 3-4개월 후, 12개월 후, 그 이후에는 1년에 한 번 하는 것을 권고한다.

(1) 테스토스테론과 대사증후군, 제2형 당뇨병

비만, 고혈압, 고지혈증, 내당능 장애와 인슐린 저항성 등의 대사증후군 인자들은 남성갱년기 환자들에서 또한 나타난다. 대사 증후군과 제2형 당뇨병은 낮은 총남성호르몬 수치와 관련이 있어서 제2형 당뇨병과 복부 비만이 있는 경우 총남성호르몬 검사를 권고한다. 남성호르몬 치료를 통해 공복 혈당, HOMA 지표(인슐린 저항성), 중성지방, 허리 둘레가 호전된다. 또한 당화혈색소 호전, 인슐린 수치 및 민감도 호전, C 반응성 단백 수치를 향상시켰다.

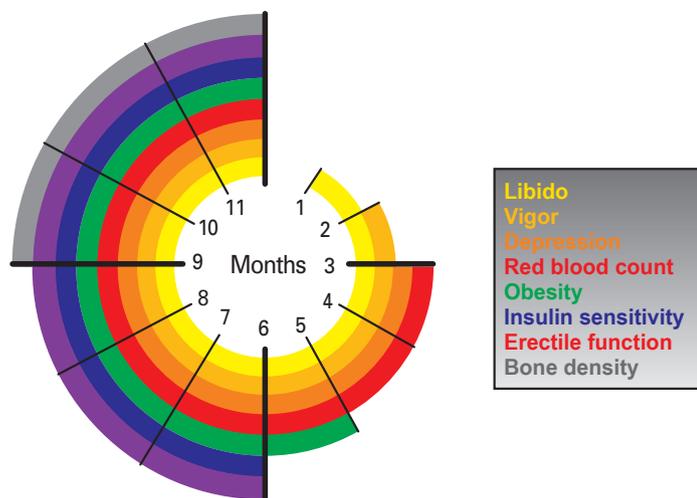


Fig. 3. Time-dependent onset of effects of testosterone substitution therapy (Adopted from Aging Male 2015;18:5-15).

## (2) 테스토스테론과 심혈관 질환

많은 연구들에서 혈중 남성호르몬 수치와 동맥경화 지표는 유의한 역의 상관관계를 보여줬다. 단면적 연구들에서 낮은 총남성호르몬이 다른 심혈관 질환 위험인자와 독립적으로 혈관내피세포 기능부전, 경동맥 내피층 두께와 관련을 보였으며, 전향적 연구들에서 관상동맥 질환이 있는 환자에서 남성호르몬 치료를 통해 혈관내피세포 기능을 호전시키며, 경동맥 내피층 두께를 감소시켰다. 낮은 남성호르몬 수치와 낮은 수준의 전신 염증인자와 관련성이 있으며, 남성호르몬 치료를 통해 심혈관 위험 인자의 호전이 나타난다는 연구 결과 등이 있다. 내인성 총남성호르몬 저하는 모든 사망과 심혈관 질환에 의한 사망을 증가시킨다는 강력한 연구 결과가 있으며, 남성호르몬 치료를 통해 사망률이 줄어든다는 보고가 연구들이 있지만, 추후 광범위한 전향적 연구가 필요하다.

## (3) 양성 전립선비대증과 하부요로증상

전립선비대증 환자의 약 1/5이 낮은 총남성호르몬 수치를 가진다. 전립선비대증/하부요로증상과 체질량지수 증가, 낮은 총남성호르몬과는 관련성이 있다는 연구 결과들이 있다. 현재까지 연구에서 남성호르몬 치료가 전립선비대증의 위험 증가 또는 하부요로증상의 악화에 기여한다는 증거는 없으며, 오히려 최근 5년 이상 치료한 연구들에서 하부요로증상 호전 및 방광 내 잔류 용적이 감소한다는 보고들이 있다.

## (4) 전립선암

남성호르몬 보충 요법이 전립선암의 위험을 증가시키거나, 잠재적 암의 빠른 성장을 일으킨다는 연구 결과는 없으며, 메타 분석에서도 남성호르몬 보충 요법과 전립선암과의 상관성은 없었다. 국소적 전립선암의 확실한 치료 후 혹은 적극적 감시를 하고 있는 치료 받지 않은 전립선암 환자에서 남성호르몬 보충요법 시 전립선암 진행 혹은 재발률이 낮다는 연구들이 있다. 남성호르몬 보충 요법이 임상적으로 유의하지 않은 전립선암을 임상적으로 진단되는 전립선암으로의 진행을 유도한다는 증거는 없다. 그럼에도 불구하고 대규모 장기간의 잘 짜여진 연구들이 없기 때문에, 전립선암에 대한 남성호르몬의 안정성을 확인하기는 어렵다. 그러므로 남성호르몬 치료를 시작하기 전에 전립선암에 대한 환자의 위험을 확인하기 위해 전립선 특이 항원(PSA) 검사를 해야 한다. 남성호르몬 보충 요법 후에 3-6개월과 12개월경에 PSA 추적 검사를 시행하며, 그 이후에는 1년에 한 번 검사를 시행한다.

일반적으로 저성선증 환자에서 남성호르몬 치료를 시작 후 6개월 정도가 지나야 기저치의 PSA에 도달하기 때문에 남성호르몬 치료 시 PSA 기준은 치료 후 6개월 이후의 값으로 한다. PSA가 기저치에서 1.0 ng/ml 이상 증가하거나, 증가 속도가 일 년에 0.35 ng/ml 이상 증가하는 경우 전립선 평가를 위해 비뇨기과 의사에게 의뢰가 필요하다.

## 결론

남성갱년기는 아직까지도 진단이 덜 되고 있으며, 과소평가되고 있다. 남성갱년기는 흔한 질환으로 노화, 증상 및 징후, 관련 질환 등을 고려할 경우 진단 가능성이 높아지며, 특히 비만, 제2형 당뇨병이 있는 경우 남성호르몬 선별검사가 필요하다. 적극적인 치료를 통해 혈당, 당화혈색소, 수축기 혈압, 이완기 혈압, 지질 호전, 체질량 호전(근육량 증가 및 체지방 감소), 골밀도 증가, 성기능 호전, 우울감 호전, 활력 증가, 삶의 질 호전 등의 이점을 얻을 수 있다. 추후 수명 연장, 심혈관 질환 호전, 전립선암 치료, 자가면역성 질환 호전 등에 대한 연구들이 필요하다.

## REFERENCES

1. Bruno Lunenfeld, George Mskhalaya, Michael Zitzmann, Stefan Arver, Svetlana Kalinchenko, Yuliya Tishova, et al. Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of hypogonadism in men. *Aging Male* 2015;18:5-15
2. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, et al. Task Force, Endocrine Society. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2536-2559
3. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff RS, et al. ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations: investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. *Aging Male* 2009;12:5-12
4. Lunenfeld B, Mskhalaya G, Kalinchenko S, Tishova

- Y. Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in men—a suggested update. *Aging Male* 2013;16:143-150
5. Wu FC, Tajar A, Beynon JM, et al. EMAS Group. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med* 2010;363:123-135
  6. Zitzmann M, Faber S, Nieschlag E. Association of specific symptoms and metabolic risks with serum testosterone in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4335-4343
  7. Araujo AB, O'Donnell A, Brambilla DJ, et al. Prevalence and incidence of androgen deficiency in middle-aged and older men: estimates from the Massachusetts male aging study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5920-5926
  8. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3666-3672
  9. Berglund LH, Prytz HS, Perski A, Svartberg J. Testosterone levels and psychological health status in men from a general population: the Tromsø study. *Aging Male* 2011;14:37-41
  10. Kacker R, Hornstein A, Morgentaler A. Free testosterone by direct and calculated measurement versus equilibrium dialysis in a clinical population. *Aging Male* 2013;16:164-168
  11. Corona G, Rastrelli G, Vignozzi L, et al. Testosterone, cardiovascular disease and the metabolic syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25:337-353
  12. Corona G, Rastrelli G, Morelli A, et al. Hypogonadism and metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest* 2011;34:557-567
  13. Cattabiani C, Basaria S, Ceda GP, et al. Relationship between testosterone deficiency and cardiovascular risk and mortality in adult men. *J Endocrinol Invest*
  14. Saad F, Aversa A, Isidori AM, et al. Testosterone as potential effective therapy in treatment of obesity in men with testosterone deficiency: a review. *Curr Diabetes Rev* 2012;8:131-143
  15. Herring MJ, Mesbah Oskui P, Hale SL, Kloner RA. Testosterone and the cardiovascular system: a comprehensive review of the basic science literature. *J Am Heart Assoc* 2013;2:e000271
  16. Kelly DM, Jones TH. Testosterone: a metabolic hormone in health and disease. *J Endocrinol* 2013;217:R25-45
  17. Hyde Z, Norman PE, Flicker L, et al. Low free testosterone predicts mortality from cardiovascular disease, but not other causes. The Health in Men Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:179-189
  18. Shores MM, Smith NL, Forsberg CW, et al. Testosterone treatment and mortality in men with low testosterone levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2050-2058
  19. Araujo AB, Dixon JM, Suarez EA, et al. Endogenous testosterone and mortality in men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:3007-3019
  20. Morgentaler A, Khera M, Maggi M, Zitzmann M. Commentary: who is a candidate for testosterone therapy? A synthesis of international expert opinions. *J Sex Med* 2014;11:1636-1645
  21. Saad F, Aversa A, Isidori AM, et al. Onset of effects of testosterone treatment and time span until maximum effects are achieved. *Eur J Endocrinol* 2011;165:675-
  22. Kalinchenko SY, Tishova YA, Mskhalaya GJ, et al. Effects of testosterone supplementation on markers of the metabolic syndrome and inflammation in hypogonadal men with the metabolic syndrome: the double-blinded placebo-controlled Moscow study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;73:602-612
  23. Isidori AM, Giannetta E, Greco EA, et al. Effects of testosterone on body composition, bone metabolism and serum lipid profile in middle-aged men a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;63:280-293
  24. Pastuszak AW, Pearlman AM, Lai WS, et al. Testosterone replacement therapy in patients with prostate cancer after radical prostatectomy. *J Urol* 2013;190:639-
  25. Morgentaler A, Traish AM. Shifting the paradigm of testosterone and prostate cancer: the saturation model and the limits of androgen-dependent growth. *Eur Urol* 2009;55:310-320