

Non-Androgenic Hormone Replacement Therapy in Aging Male



울산의대 서울아산병원 비뇨기과

홍준혁

최근 노년인구의 증가와 삶의 질에 대한 관심증가 등으로 비뇨기과를 찾는 남성갱년기(PADAM 또는 LOH=late onset hypogonadism) 환자가 증가하고 있다. 이 같은 남성갱년기 증상의 많은 부분이 남성호르몬 감소와 연관이 있지만, 남성노화에 따르는 다른 내분비계의 이상이 이와 관련이 있다는 것도 알려져 있다. 그 하나는 adrenopause로서 부신의 cortisol과 DHEA 감소에 따른 것이고, 또 하나는 somatopause로서 성장호르몬의 감소 및 그로 인한 IGF-1 생산감소이다. 그러나 아직까지도 남성갱년기의 치료는 대부분 남성호르몬을 위주로 하여 이루어지고 있다. 본 장에서는 이처럼 남성호르몬 외의 다른 내분비계에 대한 치료에 대하여 알아보기로 한다.

1. 성장호르몬 (Growth Hormone)

1) 성장호르몬

성장호르몬은 사춘기 이후 매년 약 1.4% 정도씩 감소되어, 60세 이후의 노인에서는 20대의 50% 이하로 감소한다. 이 같은 성장호르몬의 감소는 근육량과 근력의 감소, 피부의 위축, 비만, 골다공증, 탈모, 수면장애, 기분저하, 성생활만족도 저하, 기억력 감퇴 등의 원인이 되며, 이러한 증상은 성장호르몬 농도에 의해 조절되는 IGF-1에 의해서도 유사한 소견이 관찰된다.

성장호르몬은 뇌하수체 전엽에서 분비되는 호르몬으로 뇌하수체가 워낙 작아서 치료에 이용하기는 어려움이 있었다. 최근 유전공학적 방법으로 대량 생산이 가능하게 됨으로써 왜소증 소아뿐 아니라 성

인에서의 효과에 대한 연구도 활발해졌다.

2) 성장호르몬의 효과

성인에서 성장호르몬이 결핍된 경우 대조군에 비해 체내 지방의 양이 7% 정도 증가되어 있고, 특히 복부지방이 증가한다. 이 같은 군에게 성장호르몬 보충요법 0.25IU/kg/week (12.5 μ g/kg/day)을 6개월 간 시행한 결과 지방이 4-6kg 감소하였고, total cholesterol, LDL-cholesterol, apolipoprotein-B 등이 감소하였다.

성장호르몬 결핍환자는 골 부식의 증가, 칼슘침착시간의 증가, 칼슘화 지연 등이 나타나며, 성장호르몬 보충요법을 시행한 경우 6개월 정도 지나면 골형성이 의미있게 증가한다.

성장호르몬을 adult-onset GH deficiency 환자에게 5년간 투여한 연구에서 (평균투여량 처음 0.88mg/d - 5년후 0.46mg/d) 근력을 정상화시켰다는 보고 등 많은 연구에서 근력이 강화되었다고 보고하였다. 그러나 성장호르몬이 근육량은 증가시키지만 근력은 변화가 없다는 보고도 있다.

성장호르몬은 심혈관계에도 영향을 미치는데, 3개월간 성장호르몬 보충요법을 한 결과 심근벽두께가 증가하고 ejection fraction, cardiac output이 증가하는 등 심장기능을 회복시킨다.

이 외에도 전반적인 활력의 증가, 불면증이나 우울증의 개선, 성욕의 증가, 기억력 개선 등 삶의 질과 관련된 여러 가지 지표가 개선되는 결과가 보고된 바 있다.

남성갱년기 환자 중 혈중 IGF-1치가 낮은 군은 높은 군보다 일찍 사망한다는 보고가 있다. 그러나 혈중 성장호르몬 농도가 높은 군이 낮은 군보다 오래 살지 않는다는 보고도 있는 만큼, 성장호르몬의 효과에 대해서는 아직도 많은 연구가 진행되어야 할 것이다.

3) 반박하는 결과들

1990년 Rudman 등이 New England Journal of Medicine지에 성장호르몬이 남성갱년기 환자의 체형을 변화시켰다고 보고함으로써 이후 더욱 많은 연구자들이 성장호르몬에 관심을 가지게 되었다. 그러나 그들의 연구에서 투여된 성장호르몬 양은, 성인형 성장호르몬결핍증 환자에게 통상 투여하는 양의 2배가 넘었다. 또한 이중맹검연구도 아니었으며 근력의 측정이나 삶의 질 척도 등 객관적인 지표가 부족하였다. 최근 Blackman 등은 68-88세의 남자 34명과 여자 27명에게 6.5개월간 성장호르몬을 투여한 결과, 위약군에 비해서 근력이나 최대산소섭취량에 차이를 발견할 수 없었다.

또하나 고려해야할 점은 성장호르몬을 장기간 투여할 경우 우려되는 암 발생 문제이다. 특히 노화와 함께 암의 발생빈도가 증가하기 때문에 더욱 우려된다. 건강한 남성 152명에서 IGF-1치가 상위 1/4에

속하는 군은 하위 1/4 군에 비해 전립선암의 향후 발생가능성이 4.3배 높았다는 보고도 있다.

4) 부작용

노년기 환자에게 성장호르몬을 투여할 경우 젊은 사람에서보다 부작용이 더 잘 나타날 수 있는데, 이는 젊은 사람에서보다 적은 양의 성장호르몬으로도 같은 정도의 IGF-1 반응이 유발되기 때문이며, 따라서 노년기 환자에서 성장호르몬을 투여할 때에는 IGF-1 치를 관찰하면서 성장호르몬 투여량을 주의깊게 titration할 필요가 있다. 가장 흔한 부작용은 말초 부종이며, 과량을 투여할 경우 1/3 정도에서 나타날 수 있지만, 용량을 줄이면 대개 소실된다. 근육통, 관절통, 수근터널증후군 등이 발생할 수도 있다. 암의 발생에 관하여는, 가능성은 있지만 아직 논란이 많다.

2. 멜라토닌 (Melatonin)

송과체(pineal gland)에서 분비되는 멜라토닌은 수면의 조절과 관련이 있으며, 저혈당이나 어두움에 반응하여 분비된다. 멜라토닌이 노화과정에 관여한다는 근거로는, 혈중 멜라토닌 농도가 노화에 따라 감소하고, 멜라토닌이 강력한 free radical scavenger이며, 멜라토닌이 결핍된 경우 면역능력이 저하된다는 점 등이다. 또한 동물실험에서도 쥐에게 생후 8개월째부터 멜라토닌(100 μ g/day inj.)을 투여한 결과 대조군에 비해 수명을 연장시켰다. 다른 연구에서도 멜라토닌 투여군이 생후 2년까지 생존할 확률은 대조군의 4.5배에 달했다. 그러나 이 같은 연구 대부분이 동물실험결과이므로 남성갱년기에서도 같은 효과를 나타낼지는 아직 확실하지 않다.

한편 멜라토닌이 신경계의 손상을 지연 또는 감소시키므로 알츠하이머병 환자 같은 경우 도움이 될 것으로 추정하고 있으며, 노화에 따라 나타나는 수면장애를 개선시킬 수 있다는 보고들도 있다. 하지만, 최근에는 이를 반박하는 결과들도 나오고 있어 이에 대한 연구가 더욱 진행되어야 할 것이다.

3. Thyroxin

노화에 따라 시상하부-뇌하수체-갑상샘 축에 변화가 일어난다고 알려져 있다. 즉 뇌하수체의 갑상샘 자극호르몬(thyrotropin), 갑상샘자극호르몬분비호르몬의 감소, 갑상샘의 TSH에 대한 반응 감소, 혈중 total 또는 free T₃, T₄의 감소 등이 나타난다. 이 같은 변화는 노령층의 약 20%에서 나타나는 갑상샘 저하증의 한 원인이 된다. 그러나 아직 남성갱년기에서 갑상샘호르몬을 투여한 결과는 보고되어 있지

않다.

4. Leptin

렙틴은 지방세포에서 분비되어 시상하부를 통하여 음식 섭취를 줄이고 에너지 소비를 늘림으로써 비만을 억제하는 역할을 하는 호르몬인데, 남성노화의 경우 증가되어 있어서 남성갱년기 환자의 지방 분포 변화의 한 원인으로 추정되고 있다. 한편 테스토스테론 보충요법을 할 경우 증가된 렙틴의 혈중 농도가 감소되므로, 렙틴은 테스토스테론 보충요법의 지표가 될 수도 있다. 비만에 대한 동물실험에서는 렙틴의 유전자치료가 보고된 바도 있으나, 아직 남성노화에 대한 결과는 없는 편이다.

5. 멧음말

남성갱년기에서 남성호르몬 투여만으로는 효과를 보지 못하는 환자들이 상당수 있는 만큼 성장호르몬이나 멜라트론 등 다른 호르몬에 관심을 갖고 연구하는 것이 필요하다. 아직은 객관적으로 입증된 효과가 부족하고 부작용에 대한 우려도 있으며 또한 노화방지 효과에 대한 연구는 상당히 장기간의 연구기간을 요한다. 그러나 보다 적극적으로 연구한다면 노화방지를 위한 좋은 치료방법이 개발될 것으로 사료된다.

참고문헌

성장호르몬

김성운. 남성호르몬과 growth hormone. 제8차 대한남성과학회 개원의를 위한 연수강좌 초록집. 2002;1-7.

정윤석. 성장호르몬의 유용성. 2004 대한남성갱년기학회 학술대회 초록집. 2004;95-109.

Blackman MR, Sorkin JD, Munzer T, Bellantoni MF, Busby-Whitehead J, Stevens TE, et al. Growth hormone and sex steroid administration in healthy aged women and men: a randomized controlled trial. JAMA 2002;288(18):2282-92.

- Hull KL, Harvey S. Growth hormone therapy and Quality of Life: possibilities, pitfalls and mechanisms. *J Endocrinol* 2003;179(3):311-33.
- Kann PH. Growth hormone in anti-aging medicine: a critical review. *Aging Male* 2003;6(4):257-63.
- Morales A, Morley JE, Heaton JPW. Practical approach to andropause (ADAM) and androgen therapy. AUA Postgraduate course #23. 2004.
- Morley JE. Hormones and the aging process. *J Am Geriatr Soc* 2003;51(7 Suppl):S333-7.
- Svensson J, Stibrant Sunnerhagen K, Johannsson G. Five years of growth hormone replacement therapy in adults: age- and gender-related changes in isometric and isokinetic muscle strength. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(5):2061-9.
- Vance ML. Can growth hormone prevent aging? *N Engl J Med* 2003;348(9):779-80.

멜라토닌

- Karasek M, Reiter RJ. Melatonin and aging. *Neuroendocrinol Lett* 2002;23 Suppl 1:14-6.
- Reiter RJ, Tan DX, Mayo JC, Sainz RM, Lopez-Burillo S. Melatonin, longevity and health in the aged: an assessment. *Free Radic Res* 2002;36(12):1323-9.
- Tozawa T, Mishima K, Satoh K, Echizenya M, Shimizu T, Hishikawa Y. Stability of sleep timing against the melatonin secretion rhythm with advancing age: clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(10):4689-95.

렙틴

- Oettel M, Hubler D, Patchev V. Selected aspects of endocrine pharmacology of the aging male. *Exp Gerontol* 2003;38(1-2):189-98.