

남성호르몬 보충요법과 심혈관계 질환 발생의 위험성

양희조*

순천향의대 / 순천향대학교 부속 천안병원 비뇨의학과

*Corresponding author: c78154@schmc.ac.kr

1. 서론

전 세계 어느 나라에서든 남성은 여성보다 평균 수명이 짧다. 이를 여성에서는 여성호르몬인 에스트로젠이 많고, 남성에서는 남성호르몬인 테스토스테론(testosterone, T)이 많기 때문으로 원인을 찾는 연구도 있다. 테스토스테론은 인간의 신체에서 매우 많은 곳에 영향을 주고 있다. 특히 성기능과 관련된 역할이 무척 중요하다. 남성 성선기능저하증은 테스토스테론의 결핍을 특징으로 하는 선천적 또는 후천적 상태로 성기능 장애, 피로, 근육 손실 및 우울증 같은 증상을 나타낸다. 테스토스테론 대체 요법(Testosterone replacement therapy, TRT)은 성선기능저하증이 있는 남성에서 특징적인 치료 옵션이다. 오랫동안 TRT가 안전하고 효과적이라고 알려져 있었으나 2010년 초 보고된 몇몇 연구로 인해 TRT와 관련된 심혈관질환(Cardiovascular accident, CVA) 발생의 위험성이 제시되었다. 그 시기에는 비슷한 결과의 연구가 소수 보고되기도 하였으나 그 이후로는 그와 반대된 의견이 더 많은 것도 사실이다. 그렇다보니 이에 대한 결론을 내리기에 충분한 근거는 아직 부족하다. 최근 TRT의 CVA에 대한 위험성에 대한 대규모 연구결과가 보고되었는데, 이를 포함하여 현재까지 보고된 testosterone과 CVA 발생의 연관성에 관한 증거들을 간단히 정리해 보았다.

2. 테스토스테론의 사용과 심혈관질환

1849년 Arnold Adolph Berthold는 수탉에서 고환을 제거한 후 재이식을 해 봄으로써 수컷성의 유지에 고환이 중요함을 처음으로 발견하였다. 1889년 Brown-Sequard는 자신이 기르던 동물의 고환 추출물을 자신에게 주사한 후 스스로 활력 증진을 확인하였고 이때부터 고환에서 무엇인가 중요한 물질이 나올 것이라는 믿음을 갖게 되었다. 1935년에 이르러서야 실제 T의 존재를 확인하게 되었고 1958년 환자에게 T를 투여하게 되었다. 삶의 질에 대한 관심이 늘어나고 TRT의 효과에 대한 인식이 개선되면서 TRT를 받는 환자들은 점차 늘어나게 되었고 미국의 경우 2001년과 2011년 사이에 TRT처방이 약 3배 증가하였다.

TRT가 시작된 이후 CVA 발생의 위험에 대한 우려가 제기되었지만 이는 낮은 T 수치가 CVA 발생 위험 증가를 입증하는 연구에 의해 찾아들었다. 그러나 2010년과 2014년 사이에 발표된 몇 건의 연구는 CVA 발생 위험에 대한 우려를 다시 불러일으켰다. 2010년 발표된 TOM (Testosterone in Older Men) 연구에서는 위약으로 치료받은 남성보다 T로 치료받은 남성



The Association of Korean Urologist
5(1):16-19, 2024
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 © 2024 by The Association of Korean Urologist. All Rights Reserved.

에서 더 많은 CVA가 발생하여 연구가 조기에 중단되었다. 그러나 이 연구에 대한 종료 후 분석에서, 보고된 CVA에는 심장 질환과 관련되지 않은 비특이적 질환이 포함되어 있으며, 치료군에게 과도한 용량의 T가 투약된 경우가 포함되어 있는 오류가 확인되었다. 2013년 Vigen 등은 Veterans Administration 시스템에 있는 8,507명의 환자를 후향적으로 조사하였다. 이들의 연구에서 TRT로 치료받은 남성이 뇌졸중, 심근경색 및 사망의 발생 위험이 더 높다는 것을 제시하였지만, 이 연구 역시 발표 후 분석에서 여러 오류가 포함되었음이 확인되었다. 대상자에 여자가 포함되어 있으며, 데이터 해석에도 문제가 있었던 것이다. 2014년 발표된 Finkle 등의 연구에서는 TRT 시작 90일 이내에 심근경색 발생이 증가하였다. 그러나 이 연구에는 대조군이 없었으며 대상자에 대한 치료 전 혈중 T 수치에 대한 확인 없이 T를 처방하였던 제한점이 있었다. 결국 2015년 미국 FDA (U.S. Food and Drug Administration)는 TRT후 CVA의 발생 위험 증가에 대한 확실한 증거가 없었음에도, 시판중인 모든 T 제품에 대해 CVA 발생의 위험성을 설명하는 새로운 경고 문구 표기를 요구하였다. 그와 반대로 2018년 유럽내분비학회 (European Society of Endocrinology)와 미국 비뇨기과학회 (AUA, American Urological Association)는 현재까지의 증거를 바탕으로 TRT 후 CVA 발생의 위험 증가를 확인할 수 없었지만 TRT의 안정성에 대해 결론을 내리기에는 데이터가 불충분하다고 결론지었다. 이러한 제한적인 근거로 인해 미국 FDA는 T 제조 회사들에게 TRT후 CVA의 발생 위험을 확인하기 위한 대규모 전향적 연구를 시행할 것을 권고하였고, 그 결과가 최근 발표되었다.

3. 테스토스테론의 심혈관계 작용 기전

죽상동맥경화증(atherosclerosis)은 심혈관 질환의 근본적인 원인 중 하나이다. 거세된 토끼에서 고콜레스테롤 식이를 먹인 후 T를 투여하면 대동맥 죽상경화증이 역전되는 것으로 나타났다. 또, 안드로젠 수용체를 암호화하는 안드로젠 수용체 녹아웃 유전자를 가진 쥐는 죽상동맥경화증이 점차 악화되었다. 그러나 인간에서 죽상동맥경화증에 대한 T의 효과는 동물실험만큼 확실하지 않았다. 308명의 남성을 대상으로 실시한 TEAAM (A Testosterone's Effects on Atherosclerosis Progression in Aging Men) 연구에서 TRT로 치료받은 남성의 경동맥 내막-중막 두께에 변화가 없었고, 석회화 또한 개선되지 않았다.

고지혈증은 심혈관 질환의 위험인자이다. 그러나 인간의 혈중 지질 수치에 대한 T의 효과는 명확하지 않다. T는 혈관에 악영향을 주는 총 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤 및 트리글리세리드를 감소시키는 동시에 좋은 콜레스테롤로 불리는 HDL 콜레스테롤도 감소시키는 것으로 나타났다.

TRT에서 가장 흔한 부작용인 적혈구증가증은 적혈구 수치가 높아지면서 혈액소가가 증가하여 혈액응고가 증가하고, 혈액의 점성이 증가할 수 있다. 이로 인해 혈전색전증 발생에도 영향을 미칠 수 있다. T는 또한 심장 수축력과 심근세포의 전기생리에 영향을 미칠 수 있다. 고환절제술 뒤에서 T 투약시 심장 수축력 감소가 개선되었다. 또 쥐의 심실 심근세포는 T 노출 후 심근세포 이완이 더 빨라졌다. 인간 연구에서 성선기능저하증은 QT 간격 증가와 관련이 있으며, 이는 노화에 따른 T 수치 감소가 QT 간격 연장에 기여한다고 추정된다. TRT는 심부전이 있는 남성의 심박출량과 전반적인 유산소 능력을 향상시켰다.

4. 내인성 테스토스테론과 심혈관질환

많은 연구에서 혈중 T 수치가 낮을수록 심혈관 건강이 악화되는 것으로 나타났으며 혈중 T 수치가 높을수록 심장 보호 효과가 나타났다. 2010년 시행된 Malkin 등의 연구에서는 심혈관조형술을 위해 내원했던 환자들을 관찰한 결과 bioavailable T 수치가 낮은 경우에서 전체 사망률 및 CVA 관련 사망률이 증가함을 확인하였다. 22,000명 이상의 남성

에 대한 2011년 메타 분석에서도 T 수치가 낮은 남성에서 전체 사망률과 CVA 관련 사망률이 증가한 것으로 확인되었다. 스웨덴에서 시행된 골절 환자의 경과관찰 연구에서는 혈중 T 수치가 높은 경우 CVA 발생 위험 감소가 확인되었는데 이는 높은 혈중 T 수치의 이점을 강조했다. 최근 데이터는 이러한 결과를 더욱 뒷받침한다. 2018년의 메타 분석에서는 6년간의 추적관찰 기간 동안 낮은 T 수치와 CVA 관련 부작용 및 CVA 관련 사망의 위험 증가 사이의 연관성을 확인하였다. 전반적으로 낮은 혈중 T 수치는 CVA 및 CVA 관련 사망률의 강력한 예측 인자로 생각할 수 있을 것이다.

5. 남성호르몬 차단요법과 심혈관질환

남성호르몬 차단요법(androgen deprivation therapy, ADT)은 진행성 전립선암의 치료에 사용된다. 전립선암은 전 세계적으로 남성에서 두번째로 흔한 악성 종양이다. ADT에 의한 T수치의 인위적인 저하가 개인의 건강에 미치는 영향도 광범위하게 연구되었다. SEER-medicare 데이터를 이용한 후향적 연구에서는 ADT를 받지 않은 환자에 비해 1년 이상 ADT를 받은 전립선 암 환자에서 심각한 CVA의 위험이 20% 증가했다. D'Amico 등은 ADT를 시행한 3개의 무작위 대조연구(Randomized controlled trial, RCT)에서 데이터를 종합하여 ADT를 받은 노인에서(누적 발생률에는 차이를 보이지 않았지만) 치명적인 심근경색에 걸리는 시간이 더 짧은 것을 확인하였다. 이러한 연구는 "ADT와 CVA 발생의 위험 사이에 관계가 있을 수 있다"라는 여러 학회의 공동 성명을 만들게 되었다.

그러나 이러한 연구결과는 RCT결과와 관찰연구 결과 간에 상당한 차이가 나타났고, 잘 디자인된 추가 연구가 필요함을 보여준다. GnRH 길항제와 GnRH 작용제의 심혈관 안정성을 조사하는 PRONOUNCE 시험(A Trial Comparing Cardiovascular Safety of Degarelix Versus Leuprolide in Patients With Advanced Prostate Cancer and Cardiovascular Disease)은 참가자 수 및 사건 발생수가 적어 조기 종료되었다. 이는 ADT의 심혈관계 질환에 미치는 영향에 대해서는 확실한 결론을 내리기 어렵게 하였다.

6. 남성호르몬 보충요법과 심혈관질환

FDA의 경고 이후 TRT의 CVA 발생 위험에 관한 다양한 연구가 발표되었다. 2015년 Sharma 등의 연구에서 TRT 후 정상적으로 목표하였던 T의 농도에 도달하지 못한 남성은, 목표 농도에 도달한 남성에 비해 심근 경색, 뇌졸중 및 사망의 발생 비율이 더 높았다. 혈중 농도가 낮은 남성의 경우 심근 경색 및 뇌졸중의 위험은 TRT를 투여하지 않은 남성과 유사했다. 2017년 연구에서도 Veterans Administration 시스템에서 12,000명 이상의 재향군인의 혈중 T 수치를 분석한 결과 TRT를 사용한 경우 심근 경색 및 사망 위험이 낮다는 것을 발견했다. 2016년 연구에서는 TRT 치료 기간이 긴 남성이 TRT를 단기간 시행한 남성에 비해 심혈관 부작용 발생률이 감소한 것으로 나타났다. 그러나 인구 분석 결과는 인과 관계를 증명하지 못한다.

7. 남성호르몬 보충요법_무작위 대조연구

위에서 설명한 인구역학 연구와 다르게 전향적인 RCT는 교란요인을 조절할 수 있는 장점이 있다. 그러나 지금까지 보고된 많은 연구들은 TRT와 CVA의 연관성을 목표로 디자인된 것이 아니었다. 최근 시행된 TRT 관련 2건의 RCT 역시 심혈관 건강의 주요 결과 평가가 목표가 아니라 성기능 저하 남성의 사정 기능 및 통증 인식에 대한 TRT의 영향을 확인하기 위한 연구로, 동반된 심혈관계 합병증 발생을 확인하였다. 두 연구 모두 심혈관 부작용 발생에는 의미 있는 차이가 확인되지 못했다.

8. 남성호르몬과 심혈관질환에 대한 최신 연구

TRVERSE 연구(Testosterone Replacement Therapy for Assessment of Long-term Vascular Events and Efficacy Response in Hypogonadal Men)는 T 제품이 심혈관 사건의 위험 증가와 관련이 있는지 평가하기 위해 제조회사에서 나서서 임상 시험을 수행해야 한다는 FDA 요구 사항에 의해 시작되었다. 이 연구는 이중 맹검 방식으로 45세에서 80세 사이의 5,200명 이상의 남성을 매일 경피 1.62% T 겔 또는 그에 상응하는 위약 겔에 무작위 배정한 비열등성 안전성 시험으로 설계되었다. 무작위 배정된 5,204명의 환자 중 평균 치료 기간은 21.7개월이었고 평균 추적 기간은 33.0개월이었다.

1차 종료점인 CVA 관련 사망률, 비치명적 심근경색 또는 비치명적 뇌졸중의 발생은 T 그룹에서 182명(7.0%)와 위약 그룹에서 190명(7.3%)에서 발생했다(hazard ratio = 0.96; 95% CI, 0.78-1.17; $P < 0.001$ for noninferiority). 약물 또는 위약 중단 후 다양한 시점에서 사건을 검열한 민감도 분석도 비슷하게 유지되었다. 보고된 부작용 중 다음의 세 가지가 위약에 비해 TRT군에서 유의하게 더 많이 발생했다: 심방 세동(T: 3.5% vs. placebo: 2.4%), 급성 신장 손상(T: 2.3% vs. placebo: 1.5%) 및 폐색전증(T: 0.9% vs. placebo: 0.5%). 결과적으로 TRT가 필요한 T 결핍 남성에서 TRT는 심혈관 관점에서 안전한 것으로 확인되었다

9. 결론

TRT의 심혈관계 합병증 발생이라는 주제에 대한 수십 년간의 연구에도 불구하고 혈중 T 수치 및 TRT의 효과에 대한 임상 및 전임상 데이터는 모순되거나 결정적이지 않은 결과를 보였다. 지금까지 이에 대한 분명한 해답 없이 많은 남성들은 TRT 또는 ADT를 시행 받았거나 받고 있다.

테스토스테론의 영향에 대한 대부분의 데이터는 역학 연구에서 파생되었다. 역학 연구의 대부분은 전체 사망률, 심혈관 사망, 심근 경색, 뇌졸중, 심부전 및 심방 세동을 포함한 주요 심혈관 결과에 대한 T의 혈중 농도 사이에 연관성이 없음을 보여주었다. 특히 최근 보고된 TRVERSE 연구는 현재까지의 증거를 더욱 뒷받침해 주었다. 이 연구는 임상적으로 TRT가 필요한 T 결핍 남성에서 TRT는 부작용이 없는 것은 아니지만 심혈관 관점에서 안전한 것으로 확인되었다. TRVERSE 연구는 TRT가 필요한, 증상이 있는 성선기능저하증 환자에서 CVA 합병증 발생에 대한 걱정을 조금이나마 줄이는데 도움이 될 수 있을 것이다.

References

1. Auerbach JM et al., Testosterone replacement therapy and cardiovascular disease, *Int J Impot Res*, 2022
2. Thirumalai A et al., Relationships between endogenous and exogenous testosterone and cardiovascular disease in men, *Rev Endocr Metab Disord*, 2022
3. Kaur H et al., The Effect of Testosterone on Cardiovascular Disease and Cardiovascular Risk Factors in Men: A Review of Clinical and Preclinical Data, *CJC Open*, 2021
4. Khera M et al., Testosterone Therapy and Cardiovascular Risk: A Critical Analysis of Studies Reporting Increased Risk, *J Sex Med*, 2021
5. Lincoff AM et al., TRVERSE Study Investigators. Cardiovascular Safety of Testosterone-Replacement Therapy, *N Engl J Med*, 2023