

성조숙증의 진단과 최신 치료 경향

연세대학교 의과대학 영동세브란스병원 소아과학교실

김 호 성

Update of Precocious Puberty

Ho-Seong Kim

Department of Pediatrics, College of Medicine, Yonsei University

서 론

최근 생활수준이 향상됨에 따라 사춘기가 빨리 시작되는 경향을 보이고 있으며, 성조숙증이 있는 소아의 수도 증가하는 추세에 있다. 소아과 외래에서도 이러한 질환에 대해 많은 질문과 문의를 받고 있는 실정이다. 이 글에서는 소아과 외래에서 흔히 접하는 소아내분비 질환인 성조숙증을 진료하는데 도움이 될 수 있도록 기본적인 사항과 자주 질문을 받는 사항 중심으로 설명하려고 한다.

성조숙증은 2차 성징이 평균치의 2표준편차보다 빨리 나타날 때로 정의되며, 일반적으로 여자에게는 8세 이전(또는 유방발달이 8세 이전, 음모발달이 9세 이전, 초경이 9.5세 이전), 남자에게는 9세 이전에 2차 성징이 나타나는 경우를 의미한다[1,2]. 최근 전 세계적으로 사춘기 시작이 빨라지는 경향을 보이고 있으며, 미국의 Pediatric Research in Office Setting 보고에서는 백인 여아의 경우 7세 이전, 흑인 여아의 경우 6세 이전에 2차 성징이 시작되는 경우를 성조숙증으로 진단하자고 제안한 바 있다[3]. 그러나 이러한 연구 결과가 비판으로 인한 효과일 가능성과 8세 이전에 2차 성징이 시작된 환자 중 기질적인 원인 질환이 있는 경우를 놓칠 위험성이 있으므로 대부분의 나라에서는 기존의 진단 기준을 따르고 있다.

성조숙증은 여아에게 보다 흔하며, 여아의 경우 약 80~95%가 특발성으로 발생하고 나머지가 기질적 이상으로 발생하는데 반해, 남아의 경우에는 기질적 이상으로 발생하는 경우가 여아에 비해 많다. 성조숙증이 갖는 임상적인 중요성은 저신장증을 초래하므로 이에 대한 치료가 필요하다는 점과 기질적 이상으로 발생한 경우 그 원인 질환에 대한 치료가 필요하다는 점이다.

본 론

1. 정상 사춘기의 발달

사춘기는 소아에서 성인으로 이행하는 시기로 성적 성숙 및 수정 능력을 갖추기 위해 성선 및 시상하부-뇌하수체-성선 축의 기능이 활성화되는 시기이다. 이 기간을 통해 2차 성징이 발현되고, 신체의 급성장이 이루어지며, 수정 능력이 완성되고 사회 심리적으로도 많은 변화를 겪게 된다. 사춘기가 시작되기 전에는 음성 되먹이 기전이 과도하게 작용하여 낮은 혈청 성호르몬 농도에도 불구하고 성선자극호르몬이 증가하지 않으며, 중추신경계 자체의 내인적인 요인에 의해 시상하부의 성선자극호르몬 유리호르몬(gonadotropin-releasing hormone, GnRH)을 생산하는 신경세포(neuron)가 억제된 상태로 유지된다. 사춘기가 시작되는 기전은 아직 정확히 알려져 있지 않지만 유전적인 요인과 환경적인 요인에 의해 시상하부의 신경세포가 활성화되어 GnRH가 박동성으로 분비되면서 시작된다[4]. 여기에는 자극성 신경매개물질이 작용하며, 최근에는 Kiss 유전자에서 생산된 Kisspeptin과 GnRH 신경세포에 존재하는 Kisspeptin의 수용체인 GPR54가 중요한 역할을 담당하는 것으로 알려져 있다[5].

2차 성징의 발달 정도를 평가하는 것은 신체적 성장뿐만 아니라 사춘기 시기와 관련된 질병을 확인할 때도 필요하다. 2차 성징의 성 성숙도(sexual maturity rating)는 여자에게는 유방 발달과 음모 발달이, 남자에게는 음경과 고환의 변화와 음모 발달이 평가의 기준으로 사용되며, Tanner 단계가 가장 널리 사용되고 있다[1,2]. 여자는 사춘기 시작이 유방 발달부터 시작되며, 남자는 고환 크기가 3 mL 이상이면 사춘기가 시작되었다고 간주된다.

2. 정상 소아에게서 관찰되는 성조숙 증상

임상 현장에서 흔히 접하는 성조숙 증상으로는 정상 성적 성숙과 사춘기 발달의 정상변이에 의한 증상이 더 흔하므로,

성조숙증의 정확한 진단을 위해서는 이들을 먼저 감별 진단하는 것이 필요하다[2].

1) 태아와 신생아 시기의 Minipuberty

정상 신생아의 약 1/3에서 젖꼭울(breast bud)이 만져지며, 과증식된 소음순이 관찰되기도 한다. 이것은 태아와 태반 사이의 소통에 의해 태아와 신생아의 혈액 내 여성호르몬 농도가 상대적으로 높게 유지되기 때문이며, estradiol의 경우 약 4개월 이후에야 사춘기 전 수준으로 감소하며, 젖꼭울은 첫 2년에 걸쳐 서서히 감소한다. 신생아에게서 드물게 질출혈이나 초유(colostrum) 분비가 관찰되기도 하는데, 이것은 여성호르몬의 급격한 감소(withdrawal)의 결과로 나타나는 현상이다.

2) 사춘기 발달의 정상변이

(Normal Variations in Pubertal Development)

(1) 조기 유방발육증(Premature Thelarche)

가장 흔히 관찰되는 성조숙 증상으로 한쪽 또는 양쪽 유방 발육이 있으면서 다른 2차 성징은 보이지 않는 경우를 말하며, 원인을 알 수 없는 미세한 뇌하수체-난소 축의 기능 항진의 결과로 발생한다. 보통 2세 전후에 잘 발생하며, 유방 발육은 보통 수개월 내에 정상화되지만 일부에서는 수년간 지속되기도 하며, 건강이나 성장에는 지장이 없으면서 자연적으로 좋아지는 양성 질환이다.

병력 청취에서 크립, 알약, 식품 형태의 스테로이드호르몬에 대한 노출 여부를 확인하여 이에 의한 발생 가능성을 배제하여야 하며, 신체검사서 nevi, 흑색극세포증(acanthosis nigricans)의 유무, 두개강 내 질환 및 복강 내 질환을 시사하는 소견 유무, 신장과 체중을 확인한다. 조기 유방발육증의 경우 병력과 신체검사서 정상소견을 보이며, 성장과 골연령도 정상범위에 속한다. 진단을 확인하기 위해 외래에서 내분비검사를 흔히 시행하며, 혈청 여성호르몬과 남성호르몬의 농도는 낮은 상태를 보이며(에스트라디올 < 10 pg/mL, 테스토스테론 < 25 ng/dL), 황체형성호르몬(luteinizing hormone, LH)은 0.6 IU/L 이하, 난포자극호르몬(follicle-stimulating hormone, FSH)은 약간 높은 농도를 보일 수도 있다(FSH < 2 IU/L). 성장장애나 유즙 분비가 동반되는 경우에는 free T₄와 프로락틴 농도를 확인한다. 성선자극호르몬유리호르몬(luteinizing hormone releasing hormone, LHRH) 자극검사는 흔히 시행하지는 않으나, 시행할 경우에는 사춘기 전 상태의 반응을 보인다. 일부의 조기 유방발육증 환자에서는 지속적이지는 않지만 일시적으로 반복되는 신경내분비축의 활성으로 인하여 다양한 정도의 성장과 골연령의 축진이 관찰되기도 하는데, 이것은 경우에 따라서는 환자의 상태가 일반적인 의미의 조기 유방발육증과 진성 성조숙증의 연장선상에 놓일 수도 있기 때문이다.

모든 진찰 소견과 신체검사가 정상이라 할지라도 조기 유방발육증의 확진을 위해서는 6개월 간격으로 추적 관찰하는 것이 필요하며, 이것은 조기 유방발육이 성조숙증이나 자동적으로 기능하는 난소낭(autonomously functioning ovarian cyst), 다낭난소증후군의 초기 증상으로 나타날 수도 있기 때문이다. 따라서 진단 시 또는 추적 관찰 기간 중이라도 1개 이상의 성조숙증의 증상이 나타나거나, 급성장이 관찰되거나, 골연령의 축진이 나타나거나, 과다한 성호르몬의 분비를 나타내는 증상이나 검사소견이 보이거나, 추가적인 2차 성징이 관찰되거나, 비만이나 흑색극세포증의 소견이 나타날 경우에는 보다 정밀한 조사가 필요하다.

(2) 조기 음모발생증(Premature Pubarche or Adrenarche)

음모나 액모 또는 두 가지 모두가 9세 이전에 나타나면서 다른 2차 성징은 보이지 않는 경우를 말하며, 부신에서 남성호르몬이 초기에 분비되기 때문에 발생한다. 남자보다 여자에서 흔하며, 일반적으로 서서히 진행되며 급성장이나 골연령의 축진은 관찰되지 않는다. 다른 2차 성징은 정상 사춘기의 적절한 시기에 시작되며, 최종신장에는 영향을 주지 않는 경우가 많다.

대부분의 경우 디하이드로에피안드로스테론 황화염(dehydroepiandrosterone sulfate, DHEAS)의 혈액 내 농도와 부신피질자극호르몬(adrenocorticotropin, ACTH)에 대한 반응은 사춘기 형태를 보이며, 테스토스테론과 안드로스테네디온의 농도는 사춘기 전 형태의 상한에 가까운 수치를 보인다. 진단 당시에는 조기 음모발생증인지 남성호르몬과 다증으로 진행할 지를 결정할 수 없는 경우가 많으므로 추적 관찰이 필요하다. 특히 자궁 내 성장지연의 과거력, 제2형 당뇨병의 가족력이 있는 경우와 비만, 흑색극세포증이 있는 경우는 남성호르몬과다증이나 인슐린 저항성이 발생할 위험이 높으므로 더욱 조심스러운 관찰이 필요하다.

(3) 조기 초경발생증(Premature Menarche)

주기적인 질출혈이 1세에서 9세 사이에 나타나면서 다른 2차 성징은 나타나지 않는 경우를 말한다. 질출혈은 1년에서 6년간 반복되다가 그 이후 멈춘다. 사춘기 시작 시기가 되면 2차 성징과 월경이 나타나며, 그 이후 정상 형태를 보인다. 원인은 잘 알려져 있지 않다. 단독 질출혈은 McCune-Albright 증후군이나 갑상선 기능저하증과 동반된 성조숙증의 초기 증상으로 발현할 수도 있다.

조기 초경발생증의 진단을 내리기에 앞서 질출혈의 다른 원인, 즉 종양, 육아종, 감염, 외상, 이물질, 의원성 성조숙증 등의 가능성을 감별하여 제외시켜야 한다.

(4) 청소년기 여성형 유방(Adolescent Gynecomastia)

사춘기에 다다른 남아의 약 40%에서 일시적인 유방 선조

직의 증가가 관찰되며, 특히 비만한 경우에 더 잘 발생한다. 대개 2년 이내에 소실되나, 수년간 지속되는 경우도 있다. 혈청 테스토스테론과 에스트로겐 농도는 정상이며, 에스트라디올/테스토스테론의 비는 증가된 경우가 많다. 연구에 따라서는 프로락틴의 증가, 에스트로겐의 반복적인 증가, 에스트로겐 수용체의 민감도 상승, 부신 남성호르몬 합성의 감소, 부신 남성호르몬에서 에스트로겐으로의 전환 증가, 유리 테스토스테론 농도의 감소 등이 보고 되기도 하나, 정확한 발생 원인은 보다 많은 연구가 필요하다.

여성형 유방은 Klinefelter 증후군, 무고환증이나 2차적인 고환 손상(testicular failure), 남성호르몬 합성의 장애, 남성호르몬 수용체의 장애, 남성호르몬을 여성호르몬으로 전환하는 효소인 아로마타제(aromatase) 활성증가 시에 동반될 수 있으며, 시메티딘, 스피로놀락톤, 디기탈리스, 페노싸이아진, 마리화나 복용 후에 나타나기도 한다. 에스트로겐을 먹인 동물의 유투 섭취 후와 에스트로겐에 오염된 약물 투여 후 발생한 경우도 보고된 바가 있다.

치료는 증상의 원인과 지속기간에 따라 결정한다. 단순한 여성형 유방인 경우에는 환자와 보호자에 대해 병의 경과를 알려주고 안심하도록 조언하고, 심리사회적으로 도움을 준다. 원인질환이 있는 경우는 질환에 대한 치료가 선행되어야 한다. 만약 증상이 2년 이상 지속될 경우는 여성형 유방 자체에 대한 치료를 고려해 볼 수 있으며, 외과적인 절제술이 가장 보편적으로 시행된다. 지방흡입술이나 여러 약제(clomiphene citrate, tamoxifen, danazol, testosterone, dihydrotestosterone heptanoate, aromatase inhibitor)를 이용한 내과적 치료도 시도되고 있으나, 보다 많은 연구결과가 필요하다[6].

3. 성조숙증의 원인

상기에서 서술한 정상변이 성조숙증이 아닌 경우 즉, 두 가지 이상의 성조숙 증상이 있거나, 성장과 발육의 촉진, 골연령의 촉진, 성호르몬의 증가를 시사하는 증상이나 검사소견, 성조숙증을 유발하는 질환에 합당한 증상이나 소견이 있을 경우에는 보다 정밀한 진단이 필요하다.

가장 먼저 진성 성조숙증과 가성 성조숙증을 구별하는 것이 필요하다. 시상하부-뇌하수체-성선 축이 활성화되어 발생하는 경우를 진성(또는 완전, 중심성, 성선자극호르몬 방출호르몬 의존성) 성조숙증이라 하며, 그렇지 않은 경우를 가성(또는 불완전, 성선자극호르몬 방출호르몬 비의존성) 성조숙증이라 한다. 또한 같은 성으로 조숙되는 경우를 동성 성조숙증, 다른 성의 성조숙증이 나타나는 경우를 이성 성조숙증이라 하며, 진성 성조숙증은 항상 동성 성조숙증으로, 가성 성조숙증에서는 동성이나 이성 성조숙증으로 나타날 수 있다. 성조숙증의 원인은 Table 1과 같다[2,4,6].

1) 진성 또는 완전 성조숙증

(True or Complete Precocious Puberty)

여아에서 남아에 비해 5배 이상 흔하게 발생하며, 여아의 경우 원인을 찾을 수 없는 특발성이 약 80%~95%를 차지하며, 남아의 경우 특발성과 기질적 원인이 약 절반씩을 차지한다. 따라서 원인 질환을 찾는 노력이 필요하며, 특히 남아에서 이 점이 강조된다.

(1) 특발성 진성 성조숙증(Idiopathic True Precocious Puberty)

기질적인 원인을 배제한 후 내릴 수 있는 진단으로 정상 사춘기 때 보이는 모든 내분비적 소견(혈중 성선 스테로이드, 성선자극호르몬의 증가, 성선자극호르몬 방출호르몬에 대한 반응)을 보인다. 약 반수의 환자가 6~8세 사이에 발생하며, 드물게 가족력이 있는 경우도 있다. 남아는 고환이 4 mL 이상 커지는 것이 가장 먼저 보이는 증상이며, 여아는 유방 발달, 소음순의 발달, 질 점막의 변화가 나타난다. 2차 성징의 성숙 속도는 정상보다 빠르며, 임상소견의 진행이 기복을 보이기도 한다. 성선 스테로이드의 자극으로 성장호르몬과 인슐린유사성장인자-I(insulin-like growth factor I, IGF-I)이 증가하여 성장이 촉진되며, 심리 사회적인 성숙은 역연령에 따라 진행된다.

(2) 기질적 원인

진성 성조숙증 환자에서는 반드시 중추신경계 종양을 감별 진단하여야 한다. 신경교종(glioma), 성상세포종(astrocytoma), 상의세포종(ependymoma), 두개인두종(craniopharyngioma), 파오종(harmatoma), 기형종(teratoma) 등이 원인이 될 수 있으며, 두통이나 시력 장애, 웃는 모양의 경련(gelastc seizure), 소발작, 대발작, 정신 지체, 행동 이상, 수두증과 같은 신경학적 증상이 있는지를 확인하는 것이 중요하다. 신경학적 증상이 없는 경우에도 진성 성조숙증이 확진된 경우에는 중추신경계 종양의 가능성을 고려하여 뇌 전산화 단층촬영이나 자기공명 영상을 시행하는 것이 추천되며, 자기공명 영상 촬영이 회백용기의 파오종과 같은 작은 종양을 진단하는데 더 효과적이다.

중추신경계 종양 이외에도 진성 성조숙증을 일으키는 중추신경계 이상으로는 선천성 기형, 수두증, 뇌성 마비, 거미막낭(arachnoid cyst), 제1형 신경 섬유종증, 외상, 방사선 조사, 뇌염, 뇌농양, 결핵에 의한 육아종, 결핵성 뇌막염, 사르코이드증(sarcoidosis) 등을 들 수 있다.

중추신경계의 이상 외에도 남성화 또는 여성화를 일으키는 질환이 오래 지속되는 경우 진성 성조숙증을 유발할 수 있다. 이것은 골연령이 촉진되어 10~12세까지 진행되면 시상하부-뇌하수체-성선 축이 활성화되어 진성 성조숙증을 일으키기 때문이며, 선천성 부신과증식증이나 남성호르몬을

Table 1. Classification of sexual precocity

<p>1. 진성 성조숙증 또는 완전 동성 성조숙증(성선자극호르몬 유리호르몬 의존성)</p> <p>1) 특발성</p> <p>2) 중추신경계 중앙: 시상하부 과오증, 시신경교종, 성상세포종, 상의세포종 등</p> <p>3) 기타 중추신경계 이상: 선천성 이상, 거미막낭, 수두증, 감염, 혈관이상, 외상, 방사선 조사</p> <p>4) 선천성 부신피질 과증식증 치료 후기 또는 성호르몬의 장기 투여 후</p> <p>2. 불완전 동성 성조숙증(성선자극호르몬 유리호르몬 비의존성)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 남자 1) 성선자극호르몬 분비 중앙: 중추신경계 용모성 성선자극호르몬 분비 중앙(배아종, 용모상피종, 기형종) 중추신경계 외의 용모성 성선자극호르몬 분비 중앙(간암, 기형종, choriocarcinoma) 2) 부신이나 고환에서의 남성호르몬 분비 증가: 부신피질 과증식증, 남성화 부신중앙 Leydig세포 중앙, 가족성 테스토스테론 중독증, 당질코르티코이드 저항증후군(glucocorticoid resistance syndrome) • 여자 1) 에스트로겐 분비 난소중앙 또는 부신중앙 2) 난소낭 3) Peutz-Jeghers syndrome • 남녀 모두 1) McCune-Albright syndrome 2) 갑상선 기능저하증 3) 의원성 성조숙증 <p>3. 이성 성조숙증</p> <ul style="list-style-type: none"> • 남자의 여성화 1) 부신중앙 2) 용모상피종 3) CYP11B1 결핍증 4) late-onset 부신 과증식증 5) 고환중앙(Peutz-Jeghers syndrome) 6) 부신 남성호르몬에서 여성호르몬으로의 전환 증가 7) 의원성 • 여자의 남성화 1) 선천성 부신 과증식증: CYP21결핍증, CYP11B 결핍증, 3b-HSD 결핍 2) 남성화 부신중앙 3) 의원성 <p>4. 사춘기 발달의 정상변이</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 조기 유방발육증 2) 조기 음모발생증 3) 조기 초경발생증 4) 청소년기 여성형 유방
--

장기간 투여한 경우에도 관찰된다.

2) 불완전 동성 성조숙증

(Incomplete form of Isosexual Precocious

Puberty: LHRH-independent Sexual Precocity)

남자는 테스토스테론이, 여자는 에스트로겐이 시상하부의 LHRH 분비 축과는 관계없이 성선과 부신에서 과다하게 분비되거나, 의원성으로 성호르몬에 노출되거나, 남아에게는 용모성 성선자극호르몬 또는 LH를 분비하는 중앙에 의해 발생한다.

▶ 남자에게 발생하는 불완전 동성 성조숙증

- (1) 용모성 성선자극호르몬(Human Chorionic Gonadotropin, hCG) 분비 중앙

여러 종류의 배아세포 중앙(germ cell tumor)에서 LH 또

는 hCG의 생물학적 활성을 갖는 당화단백질을 분비하여 성조숙증을 유발한다. 이때 고환의 크기가 커져 있는 경우도 있어 진성 성조숙증과 구별이 힘들 때도 있다. 이외에도 간암, 간모세포종, 시상하부나 종격, 성선, 후복막에 위치하는 기형종이나 용모상피종, 송과선 중앙(흔히 배아종, 드물게 용모상피종)의 경우에도 hCG를 분비하여 성조숙증이 발생할 수 있다. hCG를 분비하는 배아세포 중앙-특히 종격에 위치하는 배아세포 중앙은 47,XXY Klinefelter 증후군 남자에서 호발한다. 두개강 내의 배아세포 중앙은 여자에서는 드물게 발생하며, 발생하더라도 여자의 난소가 hCG에는 약한 반응을 보이므로 성조숙증을 잘 일으키지 않는다. 진단을 위해서 혈중 hCG의 농도 측정과 방사선과적 검사가 필요하며, 배아세포 중앙의 경우에는 알파-태아단백(α -fetoprotein)을 중앙표식자로 이용할 수 있다.

(2) 선천성 부신과증식증, 남성화 부신 종양, 간질세포 (Leydig Cell) 종양에 의한 남성호르몬 분비

21-수산화효소(21-hydroxylase) 결핍에 의한 선천성 부신 과증식증이 남자에게서 가장 동성 성조숙증의 가장 흔한 원인이 되며, 고혈압이 동반되는 11 β -hydroxylase 결핍증에서도 드물게 성조숙증을 일으킬 수 있다. 그러나 선천성 부신 과증식증이 더욱 진행되어 부신 남성호르몬의 분비가 증가되면 골연령이 진행되면서 시상하부-뇌하수체-성선축이 활성화되어 진성 성조숙증으로 진행된다.

이외에도 부신의 남성화 암종이나 선종, 드물게 남자에게 간질세포 종양이 성조숙증을 일으킬 수 있다.

(3) 가족성 테스토스테론 중독증(Familial Testotoxicosis)

가족성 테스토스테론 중독증 또는 가족성 남성 성조숙증은 상염색체 우성으로 남자에게만 유전되는 성선자극호르몬-비의존성 질환이다. 해당 남자 환이는 대개 4세 경부터 사춘기의 증후가 나타난다. LH는 사춘기 전 수준이지만, LH 수용체의 돌연변이로 수용체가 활성화되기 때문이며 테스토스테론의 합성이 증가하며, 간질세포의 증식이 관찰된다. 환자에서는 2차 성징의 발현과 함께 음경과 양측 고환의 크기가 커지며, 음경의 크기에 비해서 고환의 크기는 약간 작은 편이다.

▶ 여자에게 발생하는 불완전 동성 성조숙증

(1) 자율성 난포낭(Autonomous Ovarian Follicular Cysts)

소아기에서 가장 흔한 에스트로겐 분비 난소종양으로서, 사춘기 전의 여자에게 직경 8 mm까지의 난포는 정상적으로 관찰되며, 태아 후반이나 신생아에서 관찰되기도 한다. 난포낭은 자연적으로 발생과 퇴화가 반복되기도 하며, 이에 따라 성조숙증과 비주기적인 질출혈이 반복된다. 커다란 전정 난포나 난포낭은 조기 유방발육증이나 진성 성조숙증, 일시적 또는 불완전 성조숙증에서 관찰되는 경우도 있다. 자율성 난포낭에서 에스트라디올의 농도는 기복이 심한 변화를 보이며, 일반적으로 난포낭의 크기와 상관관계를 이룬다. LH 분비는 증가되어 있지 않으며, LHRH 자극검사상 사춘기 전 형태를 보인다. 골반 초음파가 난소낭의 확인과 기능 정도를 평가하는데 유용하며, 드물게 난소종양이나 난소낭의 파열을 확인하기 위해 시험개복술이나 복강경이 필요한 경우도 있다. 치료는 수술적인 방법은 잘 사용하지 않으며, 보통 메드록시프로게스테론에 잘 반응한다.

(2) 난소의 과립막세포 종양(Granulosa Cell Tumor)

소아에게 과립막세포 종양이나 난포막세포 종양(theca cell tumor)은 매우 드물게 발생하며 성인의 종양과는 많은 점에서 차이점을 보인다. 크기는 2.5 cm에서 25 cm로 다양하며, 평균 직경은 12 cm 정도이다. 예후는 매우 양호하여

5% 미만에서 양측성이나 악성을 보이며, 3%만이 이 질환으로 사망한다. 양손을 이용한 진찰에서 80%에서 종양이 만져진다. 혈청 에스트라디올은 매우 높게 증가되어 있고, 성선자극호르몬은 억제되어 있으며, 난소에 대한 초음파검사가 진단에 도움이 된다. 치료는 수술적으로 종양을 제거하며, 수술 후 혈청 에스트라디올 측정이 재발 또는 전이의 유무를 판정하는데 도움이 된다.

(3) Peutz-Jehger 증후군

상염색체 우성으로 유전되며, 점막세포의 착색과 위장관의 용종(polyposis)이 특징인 Peutz-Jehger 증후군은 드문 종양인 성삭 종양(sex cord tumor)과 동반된다. 종양에 의해 에스트로겐이 분비되면 여성화와 불완전 성조숙증을 유발한다. 보다 드물게 난소의 상피성 종양(epithelial tumor), 미분화세포종(dysgerminoma), Sertoli-Leydig 세포 종양이 동반되기도 한다. 따라서 이 증후군을 가지고 있는 환자는 성선종양 유무를 확인하기 위해 정기적으로 골반 초음파를 시행하여야 한다.

(4) 부신 종양

부신피질 종양은 소아에게 매우 드문 종양이기는 하지만, 대부분의 종양이 성인과 달리 스테로이드를 분비한다. 평균 발생 연령은 4세이며, 대부분의 종양이 남성화와 쿠싱증후군으로 나타나지만, 남성호르몬과 함께 여성호르몬의 분비도 증가되는 경우가 있어, 여자에게서 동성 성조숙증을, 남자에게서 여성형 유방을 보이기도 한다.

▶ 남자와 여자 모두에게서 보이는 불완전 동성 성조숙증

(1) McCune-Albright 증후군

이 증후군은 guanosine triphosphate (GTP) binding protein의 α subunit를 만드는 유전자의 변이로 발생하며, 불규칙한 경계를 가지는 착색된 반점(cafe-au-lait spots), 골화과잉증(hyperostosis)의 양상을 보이는 다골성 섬유이형성(polyostotic fibrous dysplasia), LHRH 비의존성 성조숙증을 특징으로 하며, 여자에서 더 흔하게 발생한다.

자율성 기능항진은 난소에서 가장 흔하게 발생하지만, 갑상선(갑상선종독증을 보이는 결절성 증식), 부신(쿠싱 증후군을 보이는 다발성 증식성 결절), 뇌하수체(거인증, 말단비대증, 고프로락틴혈증을 보이는 선종 또는 과증식), 부갑상선(부갑상선 기능항진증을 보이는 선종 또는 과증식)에서도 발생할 수 있다. 이러한 임상적, 병리학적 소견들은 이 질환이 다발성 내분비 선종의 한 종류임을 시사한다. 또한 저인산성 비타민 D 저항성 구루병 또는 골연화증이 동반되기도 한다. 이 질환을 진단하는 데는 이러한 특징 중 적어도 2개 이상이 존재하여야 한다.

피부 병변의 특징은 유아기에는 뚜렷하지 않다. cafe-au-lait

반점은 보통 중심선을 넘지 않으며, 주 골병변과 같은 쪽에 분절성 분포를 보인다. 골병변은 방사선 검사상 희박화된 낭성 병변(cystic area of rarefaction)으로 보이며, 병적 골절이나 변형을 초래한다. 골병변이 두개골에 있을 경우에는 시신 경공이나 청신경공을 압박하여 실명, 난청, 안면부 비대칭, 안검하수를 초래할 수 있다. 성조숙증은 자율성 난포낭에 의해 발생하며, 난소의 비대칭적인 크기 증가를 보인다. 이 질환의 초기에는 LH의 분비형태와 LHRH 자극검사에서의 반응이 사춘기 전 형태를 보이지만, 성조숙증이 진행되면 골연령이 함께 진행되어 진성 성조숙증으로 이행된다. LHRH 효능 약제는 치료에 효과가 없으며, 메드루시프로게스테론과 아로마타제 억제제인 테스토라톤이 사용된다. 남자 환자의 경우에는 성조숙증이 매우 드물게 발생하며, 고환의 비대칭적인 증대와 세정관과 간질세포의 증식, 정자 형성이 관찰되기도 한다.

(2) 갑상선 기능저하증

오랜 기간동안 치료를 받지 않은 일차성 갑상선 기능저하증(흔히 하시모토 갑상선염과 관련)에서 드물게 불완전 성조숙증이 발생할 수 있으며, 성장장애와 골발육의 지연이 동반된다. 혈청 프로락틴이 증가된 경우에는 유즙 분비가 나타나며, 특히 여아에게 흔히 발생한다. 성조숙증이 있어도 사춘기 급성장이 동반되지 않으며, 성장장애를 보이는 것이 특징이다.

여자에게는 조기 유방발육과 소음순의 발달, 질점막의 변화가 오며, 음모발생은 동반되지 않는 경우가 많다. 일부에서는 불규칙적인 질출혈과 난소낭이 관찰되기도 한다. 남자에게는 세정관의 발달로 고환의 크기가 증가하지만, 남성화 현상이나 간질세포의 성숙은 보이지 않는다. 방사선 검사에서 터어키안과 뇌하수체의 크기가 증가하므로 뇌하수체 종양과 감별진단이 필요하다. 갑상선호르몬으로 치료하면 수개월 내에 성조숙 증상과 유즙분비, 증가된 뇌하수체의 크기가 정상으로 회복된다.

이러한 현상은 만성적인 갑상선 기능저하증으로 인한 음성 되먹이기 기전으로 갑상선자극호르몬, 프로락틴, 성선자극호르몬이 중복적으로 증가하기 때문이다(Van Wyk-Grumbach 증후군). 따라서 검사소견에서 혈청 갑상선자극호르몬, 프로락틴의 농도가 증가한다. 성선자극호르몬의 경우 FSH의 농도는 증가하나, LH의 농도는 정상인 경우가 많으며, FSH/LH의 비가 증가함으로써 여성호르몬의 분비가 증가한다. 테스토스테론은 사춘기 전 수준을 유지하는 경우가 많다.

(3) 의원성 성조숙증

사춘기 전 소아는 외부의 성선 스테로이드에 대단히 민감하므로 흔히 지나치게 쉬운 남성호르몬이나 여성호르몬 함유물질, 예를 들면 피임약, 로손, 크림 등을 먹거나 바를 때, 또는 에스트로겐에 오염된 고기를 먹을 때 성조숙증이 나타

날 수 있다.

3) 불완전 이성 성조숙증

(Feminization in Boys and Virilization in Girls)

▶남자에게 보이는 여성화 성조숙증

남자에게 보이는 여성화 성조숙증은 매우 드물며, 에스트로겐을 분비하는 부신선종이나 용모상피종, 11-hydroxylase 결핍증, late-onset 선천성 부신과증식증 등에서 여성형 유방을 보일 수 있다. 또한 aromatase excess syndrome에서도 여성형 유방이 관찰되는데, 이것은 아로마타제를 만드는 유전자인 CYP19의 변이에 의해 안드로스테네디온과 같은 부신 스테로이드가 여성호르몬으로 전환되는 율이 증가하기 때문에 발생한다(aromatization의 증가). Peutz-Jegher 증후군이 있는 6세 미만의 남아에서 여성화 고환 증양이 있을 경우에도 여성형 유방이 발생할 수 있다. 양측 고환이 커져 있는 경우가 많으며, 보통 정삭이나 sertoli cell 증양에 의해 발생한다. 석회화가 동반되는 경우도 있으며, 혈청 에스트라디올의 농도와 hCG 자극 후 농도가 증가되어 있다.

▶여자에게 보이는 남성화 성조숙증

여자의 남성화 현상은 기질적인 원인에 의해 발생한다. 21-hydroxylase, 11 β -hydroxylase, 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase/ $\Delta^{4,5}$ -isomerase 결핍증 시 남성화가 나타날 수 있으며, 남성호르몬저항 증후군이 있는 46, XY 반응양, 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase type3 결핍증 환자에게서도 관찰된다. 그 외에도 남성화 부신종양(쿠싱 증후군), 남성화 난소 종양(arrhenoblastoma, gonadoblastoma), 의원성으로도 발생할 수 있다.

성조숙증의 원인은 매우 다양하지만 실제 외래를 방문하는 환자의 대부분은 몇 가지의 가장 흔한 형태가 차지하고 있다. 서울 시내 4개 병원에서 성조숙증을 주소로 내원한 환자 948명을 대상으로 조사한 연구에서는 전체 환자의 39%가 조기 사춘기(early puberty or advanced puberty; 여자에게서 2차 성징이 8-9세 사이에 시작하는 경우, 남자에게서 9-10.5세 사이에 시작하는 경우), 31%가 조기 유방발육증, 27%가 진성 성조숙증, 1%가 가성 성조숙증의 분포를 보였[7].

4. 성조숙증의 진단

환자를 평가하는 첫 단계는 정상 소아에게서 관찰되며 자연적으로 호전되는 양성 질환과, 보다 심각하고 진행되는 성조숙증을 감별하는 것이며, 감별진단 방법은 전술한 바와 같다. 병력 청취는 발병 시기, 진행 속도, 주산기 장애나 손상, 과거의 감염, 성선 스테로이드 노출 유무 및 투여 여부, 가족력, 성장 속도나 성장이 급속도로 증가된 시절 등을 자세하게 파악하여야 한다. 신체검사서 키와 체중을 측정하고,

Tanner 단계에 의한 성 성숙도, 이차 성징의 출현 정도, 근육 발달 정도, 유즙분비 유무, 외부 생식기의 상태 등을 평가하고, 시야 검사, 시신경 유두 검사, 뇌압 증가 소견 유무 등의 신경학적 검사와 McCune-Albright 증후군이나 신경섬유종 때 보이는 피부 병변의 유무를 확인한다.

외래에서는 에스트라디올 또는 테스토스테론, 성선자극호르몬(LH, FSH), 골연령을 평가하기 위한 왼쪽 손목 단층방사선촬영, 유리 T₄, 프로락틴 농도를 시행하여 성조숙증 유무를 진단한다. 에스트라디올 농도가 10 pg/mL 이상, 테스토스테론 농도가 25 ng/dL 이상이면서, 골연령이 자기 나이보다 앞서었다면 성조숙증으로 진단할 수 있다.

성조숙증으로 진단된 경우에는 다음 단계로 진성과 가성 성조숙증을 감별 진단한다. 진성 성조숙증의 진단은 명확한 기준이 확립되어 있지는 않지만, LH의 기저치가 0.6 IU/L 이상, LHRH 자극검사상 LH의 최대치가 6.9 IU/L 이상이면 진단할 수 있다[2]. 우리나라 의료보험 적용기준에서는 LHRH 자극검사상 LH의 최대치가 5 IU/L 이상인 경우 성조숙증으로 인정된다.

성조숙증으로 진단이 내린 경우 기질적 원인을 찾기 위한 방사선 검사가 필요하다. 특히 진성 성조숙증에서는 뇌하수체 자기공명영상 검사가, 가성 성조숙증의 경우에는 복부와 골반 초음파검사가 필요하다.

5. 성조숙증의 치료

성조숙증 치료의 목적은 기질적인 원인이 있는 경우 그 원인 질환에 대한 치료와 성조숙증으로 인해 초래될 수 있는 저신장과 심리적인 장애의 개선이다[8].

1) 완전 성조숙증의 치료

완전 성조숙증 치료의 선택약제는 LHRH 작용제(agonist)이다. LHRH 작용제는 인체에 존재하는 LHRH 분자보다 20~150배 증가된 역가를 가지도록 합성된 약제로서 LHRH를 지속적으로 투여한 것과 같은 효과를 나타낸다. LHRH 작용제의 치료는 혈액 내 성호르몬이 사춘기 수준을

유지하는 완전 성조숙증 환자에서 최종 성인신장치의 감소가 우려되거나, 심리사회적인 문제가 있는 경우에 적용한다. 현재 여러 종류의 LHRH 작용제가 완전 성조숙증 치료에 쓰이고 있다(Table 2). 치료에 사용하는 용량은 지역에 따라 다르게 쓰이고 있다. 가장 많이 사용되는 leuprolide acetate의 경우 미국에서는 300 µg/kg, 유럽에서는 90~140 µg/kg을 4주에 한번 근육주사 또는 피하주사하는 것을 권장하고 있다[9]. 우리나라의 경우 유럽의 기준에 따라 치료하는 경우가 많으며, 일반적으로 체중 20 kg 이상인 경우 leuprolide 3.75 mg, 20 kg 미만인 경우 1.875 mg을 4주에 한번 피하주사한다. 보통 치료를 시작한 후 6주가 지나면 혈중 성선스테로이드의 농도가 사춘기 전 수준으로 떨어지며, 이어서 성조숙 증상과 키의 급성장이 멈추며, 성장판의 융합이 지연되면서 최종 성인 신장치가 증가된다. 치료 과정에서 적절한 용량을 사용하여 시상하부-뇌하수체-성선 축이 잘 억제되고 있는지 여부는 키의 급성장의 억제, 2차 성징 진행의 억제, 골연령의 급속한 진행의 억제, 혈청 성호르몬 농도, 혈청 LH 농도를 측정함으로써 평가할 수 있다. 가장 정확한 평가 방법은 LHRH 자극검사 후 LH 최고농도가 2 또는 3 IU/L 미만으로 떨어지는 것을 확인하는 것이며, LHRH 효능약제 투여 후 40~120분 사이에 혈청 LH 농도를 측정하여 같은 기준으로 억제되어 있는지를 확인하는 것도 간편하게 사용할 수 있는 방법이다[10]. 치료는 어린 나이에 시작할수록 효과적이며, 정상적인 사춘기 시작 연령(여자의 경우 골연령이 12~12.5세, 남자의 경우 골연령이 13세)이 되면 치료를 중단한다. 일반적으로 치료기간 1년당 최종 성인키가 1.4 cm 더 커지는 성장촉진 효과를 가진다[11]. 성장호르몬 결핍이 동반된 경우에는 성장호르몬 치료를 병행하여야 한다. 성장호르몬 결핍증은 없지만 상대적으로 늦게 치료를 시작한 경우나, 치료 후에 성장 속도가 사춘기 이전의 정상 수준보다 떨어질 경우 성장호르몬 병행치료를 고려할 수 있으며, 병행 치료 시 치료기간 1년당 최종 성인키가 2 cm 더 커지는 성장촉진 효과를 보고한 바 있다[12]. depot 형태의 LHRH 효능약제를 사용한 경우 약 5%에서 무균농양(sterile abscess)이

Table 2. Luteinizing hormone-releasing hormone agonists: pharmacologic treatment of true precocious puberty

drug	relative potency	administration method	dose
LHRH	1		
Deslorelin	150	subcutaneous injection depot-intramuscular inj.	4~8 µg/kg/day
Nafarelin	150	subcutaneous injection nasal spray	4 µg/kg/day 800~1,600 µg/kg/day
Leuprolide	20	subcutaneous injection depot-intramuscular inj.	20~50 µg/kg/day 140~300 µg/kg/day
Buserelin	20	subcutaneous injection nasal spray	20~40 µg/kg/day 1,200~1,800 µg/kg/day
Tryptorelin	35	subcutaneous injection depot-intramuscular inj.	20~40 µg/kg/day 60 µg/kg/day
Histerelin	150	subcutaneous injection	8~10 µg/kg/day

발생할 수 있으며, 과민반응은 비교적 드물게 발생한다. 이외에 주사 부위의 과립종(granuloma), 대퇴골두 분리, dermatitis-herpetiformis, adnexal torsion 등이 드물게 발생하는 것으로 보고되어 있다. 일부에서는 골밀도가 감소한다는 보고도 있으나 논란의 여지가 있으며, 골밀도 감소가 확인된 경우 골격의 demineralization의 위험성을 감소시키기 위해 하루에 1 g의 칼슘 보충이 권장되기도 한다[11].

진성 성조숙증이 아닌 정상 사춘기를 가지는 환아에게 사춘기를 연장시킬 목적으로 사용되는 LHRH 효능약제는 권장되지 않는다. 이러한 경우 LHRH 효능약제가 키를 키워준다는 증거가 부족하며, 약제 사용에 따른 부작용의 가능성이 있기 때문이다.

2) 불완전 성조숙증의 치료

성선자극호르몬-비의존성 성조숙증의 치료에는 여러 가지 약제들이 사용되어 왔는데 아직 그 효과와 안전성에 대한 연구가 충분하지 않다. Testolactone은 aromatase 억제제로서 보고에 따라 치료 효과에는 차이가 있지만 성선자극호르몬-비의존성 McCune-Albright 증후군 치료에 이용되어 왔다. 새로 개발된 letrozole은 더 강력한 aromatase 억제 효과를 가지고 있어 더 좋은 치료 성적이 기대된다. 항에스트로겐 효과가 있는 tamoxifen도 질환에 따라 효과가 있다는 보고가 있다. Ketoconazole은 17~20 lyase 활성도와 다른 스테로이드 합성 효소를 억제하는 항진균제로서 남아에서 McCune-Albright 증후군이나 가족성 테스토스테론중독증과 같은 성선자극호르몬-비의존성 성조숙증 치료에 시도되고 있다. McCune-Albright 증후군에서 보이는 다골성 섬유이형성의 치료에는 biphosphonate가 시도되기도 한다. 성선자극호르몬-비의존성 환자에서 골연령이 사춘기 연령에 도달하여 완전 성조숙증이 병발한 경우에는 LHRH 효능약제 치료가 필요하다.

성조숙증의 경우 신체적인 변화를 치료하는 것과 함께 환아와 가족에게 일어나는 사회심리적인 문제를 도와주는 것이 중요하다. 빠른 육체적 성장과 성적 성숙에 비해 정신 발달이나 사회적 발달은 늦으므로 환자와 그 가족을 대상으로 적절한 상담과 성교육을 실시하는 것이 도움이 된다. 이때는 성적 학대나 여자에서 임신의 위험성에 대해서도 논의 되어져야 한다. 성적 행동장애를 보이는 경우에는 정신과적 치료가 필요할 때도 있다.

결 론

최근 사회경제 수준의 향상과 함께 성조숙증을 주 소로 내원하는 환아의 수가 증가하고 있다. 성조숙증의 증상이 있는 환아의 경우 우선 사춘기 발달의 정상변이와 성조숙증을 감별하는 것이 필요하다. 성장이 또래에 비해 빠르거나, 골연

령이 자기 나이보다 앞서 있는 경우라면 성조숙증의 가능성이 높으며, 성호르몬, 성선자극호르몬, 성선자극호르몬방출 호르몬 자극검사를 통해 성조숙증 유무와 종류를 진단할 수 있다. 성조숙증으로 진단받은 경우 원인을 찾기 위해 뇌 자기공명영상 검사나 복부, 골반 초음파검사가 필요하다. 진성 성조숙증의 경우 저신장증을 예방하기 위해 성선자극호르몬 방출호르몬 효능약제 치료 또는 성장호르몬 병합치료를 시도할 수 있다.

참 고 문 헌

1. Korean Society of Pediatric Endocrinology: Pediatric endocrinology. 2nd ed. pp176-93, Seoul, Kwangmoon Press, 2004
2. Rosenfield RL: Puberty in the female and its disorders. In: Sperling MA ed. Pediatric Endocrinology. 2nd ed. pp455-518, Philadelphia, WB Saunders Co, 2002
3. Kaplowitz PB, Oberfield SE: Reexamination of the age limit for defining when puberty is precocious in girls in the United States: implications for evaluation and treatment. Pediatrics 104:936-941, 1999
4. Grumbach MM, Styne DM: Puberty: Ontogeny, neuroendocrinology, physiology, and disorders. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, and Polonsky KS eds. 10th ed. pp1115-1286, Philadelphia, WB Saunders Co, 2003
5. Muir A: Precocious puberty. Pediatr Rev 27:373-380, 2006
6. Styne DM: The testes. Disorders of sexual differentiation and puberty in the male. In: Sperling MA ed. Pediatric Endocrinology. 2nd ed. pp595-628, Philadelphia, WB Saunders Co, 2002
7. Kim TH, Coe HJ, Kim S, Lee SW, Chae HW, Kim YS, Park MJ, Chung SC, Yu EK, Kim DH, Kim HS: Clinical and endocrinologic characteristics of children referred for precocious puberty. J Kor Soc Pediatr Endocrinol 12:119-126, 2007
8. Lebrethon MC. Bourguignon JP: Management of central isosexual precocity: diagnosis, treatment, outcome. Curr Opin Pediatr 12:394-399, 2000
9. Klein KO: Precocious puberty: Who has it? Who should be treated? J Clin Endocrinol Metab 84:411-414, 1999
10. Lawson ML, Cohen N: A single subcutaneous luteinizing hormone-releasing hormone stimulation test for monitoring LH suppression in children with central

- precocious puberty receiving LHRH agonists. J Clin Endocrinol Metab 84:4536-4540, 1999
11. Lee PA: Central precocious puberty: an overview of diagnosis, treatment, and outcome. Endocrinol Metab Clin North Am 28:901-918, 1999
 12. Pasquino AM, Pucarelli I, Segni M, Matruncola M, Cerroni F: Adult height in girls with central precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone analogues and growth hormone. J Clin Endocrinol Metab 84:449-452, 1999