

조기 사춘기 여아에서 성선자극호르몬 분비호르몬 유도체가 성장과 성호르몬에 미치는 효과

연세대학교 의과대학 소아과학교실, 세브란스 어린이병원, 내분비연구소
채현욱 · 고 흥 · 이영준 · 김호성 · 김덕희

Effect of Gonadotropin Releasing Hormone Agonist on Growth and Sex Hormone in Girls with Early Puberty

Hyun-Wook Chae, M.D., Hong Koh, M.D., Young-Jun Rhie, M.D., Ho-Seong Kim, M.D. and Duk-Hee Kim, M.D.

*Department of Pediatrics, Severance Children's Hospital, Institute of Endocrinology
College of Medicine, Yonsei University, Seoul, Korea*

Purpose : Gonadotropin releasing hormone agonist (GnRHa) treatment is widely used in precocious puberty to delay rapid pubertal growth and increase final height. But, girls who enter puberty 8 to 9 years also have same course with precocious puberty in many cases. Therefore GnRHa treatment is used in girls with early puberty, but the effects are controversial. We analyzed growth velocity and sex hormone concentrations in early puberty during and after GnRHa treatment.

Methods : The subjects were included 77 girls who had sexual development during 8 to 9 years, and they were treated with GnRHa over 6 months. We analyzed chronologic age (CA), bone age (BA), predicted adult height (PAH), breast development and serum LH, FSH, E2 levels during and after treatment. Additionally we analyzed height and growth velocity of 17 subjects who were treated with GnRHa plus GH.

Results : CA was 8.7 ± 1.1 yrs and BA was 10.3 ± 1.7 yrs at diagnosis. Growth velocity was decreased from 7.4 ± 2.0 cm/yr to 4.9 ± 1.1 cm/yr during treatment, but they were increased to 7.9 ± 1.7 cm/yr in 6 months off treatment. PAH SDS was increased from -1.9 ± 1.6 to -1.5 ± 1.5 during treatment. Serum E2 levels were decreased from 16.1 ± 8.7 ng/dL to 9.4 ± 2.4 ng/dL in 3 months after treatment and maintained in low level during treatment. But they began to increase at 3 months off treatment ($P=0.059$). Breast development was decreased in 3 months after treatment, however it began to increase in 3 months off treatment. Growth velocities were increased from 4.7 cm/yr to 6.6 cm/yr in 3months after combination treatment of GnRHa plus GH. PAH SDS was significantly increased in GnRHa plus GH treatment compared to GnRHa treatment only.

Conclusion : GnRHa treatment suppressed rapid progress of early puberty effectively from start of treatment. It could be useful to relieve psychosocial problems in early puberty. PAH SDS was increased during GnRHa treatment, but it was increased more in GnRHa plus GH treatment. GH combination treatment should be considered if growth velocity was decreased seriously.

Key Words : Gonadotropin releasing hormone agonist, Early puberty, Precocious puberty, Growth hormone, Sex hormone

서 론

책임저자 : 김덕희, 서울시 서대문구 신촌동 134
연세대학교 의과대학 소아과학교실
Tel : 02)2228-2055, Fax : 02)393-9118
E-mail : dhkim@yumc.yonsei.ac.kr

성조숙증은 2차 성징이 여아의 경우 8세 이전에 유방 발달이 시작될 경우, 남아의 경우 9세 이전에 2차 성징이

시작되는 경우로 정의된다¹⁾. 성조숙증은 조기에 2차 성징이 발생하고 성장속도가 가속화되어 같은 연령의 정상 소아에 비해 키가 커 보이거나 성호르몬의 영향으로 골성숙이 촉진되고 조기에 골단 융합이 일어나게 된다. 이로 인해 빠른 사춘기 시작으로 인한 키 손실을 급속성장(growth spurt) 시기에 따라잡지 못하게 되어 결과적으로 최종성인신장이 작아지게 된다²⁾. 또한 정신적 감정적으로 미숙한 상태에서 생리가 시작할 가능성, 동일 연령에 비해 맞지 않는 신체적 변화로 인해 정서 장애, 행동 장애 등의 정신적 문제 발생의 가능성도 있어 이에 대한 치료가 필요하다.

성조숙증의 치료로 선택되고 있는 성선자극호르몬 분비호르몬 유도체(gonadotropin-releasing hormone agonist, GnRHa)는 뇌하수체의 성선자극호르몬 분비호르몬(gonadotropin-releasing hormone, GnRH) 수용체를 지속적으로 감각시켜 뇌하수체에서 황체호르몬(leuteinizing hormone, LH)과 난포자극호르몬(follicle stimulating hormone, FSH) 분비가 억제되고 2차적으로 성 호르몬 분비를 억제시키게 된다³⁾. 따라서 사춘기 진행과 빠른 골성숙을 억제시켜 성장이 가능한 사춘기 기간을 늘림으로써 최종 신장의 감소를 막거나 회복시키게 된다⁴⁾.

조기 성 성숙을 주소로 내원한 환아들 중 성조숙증의 연령 기준인 8세를 지나 9세 사이에 성적 발달이 시작되었고 골연령이 역연령에 비해 현저히 증가되어 있어 예측성인신장이 부모 키를 통한 표적키에 미치지 못하는 환아들이 다수를 차지한다. 8-9세 사이에 Tanner stage 2 이상의 성 성숙을 보이고, 최근 1.3년간 빠른 성장과 골성숙 증가가 동반되고, 9.5세 이전에 GnRH 자극 검사에 대해 LH > 7 mU/L, E2 증가를 보이거나 골반초음파 검사 상 자궁과 난소 크기 증가를 보이는 경우를 조기 사춘기라 정의하며⁵⁾ 이러한 환아들은 정상적인 사춘기보다 확실히 빠른 사춘기 발달을 보이며 후에 성조숙증과 같은 상태를 보이는 경우가 많다. 성조숙증에 대한 GnRHa 치료 효과에 관한 연구는 많이 보고되고 있으나 이러한 조기 사춘기에 대한 보고는 아직 많지 않다.

본 논문에서는 8세 이후 9세 이전에 조기 성 성숙을 주소로 내원하여 골성숙과 성 성숙이 빠르게 진행되어 GnRHa를 투여받은 여아를 대상으로, 치료 전과 후에 신장, 성장속도, 체중, 유방 발달 단계, 골연령 및 여성호르몬(estradiol, E2) 농도를 측정하여 조기 사춘기 여아들의 성장과 성호르몬에 미치는 효과를 분석하였다. 또한, GnRHa와 성장 호르몬(growth hormone, GH)을 병합 치료한 다른 여아 17명에 대하여 신장과 성장속도를 분석

하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2001년부터 2004년까지 연세대학교 세브란스 어린이병원 소아과에 8-9세 사이 Tanner stage 2 이상의 조기 성 성숙을 주소로 내원하여 골연령이 역연령에 비해 1년 이상 진행되어 예측성인신장(predicted adult height, PAH)이 표적키에 비해 현저히 낮아 6개월 이상 GnRHa를 투여받은 여아 77명을 대상으로 하였다. 이들에 대한 GnRHa 치료는 골연령 13-13.5세에는 중지하였다. 갑상선 기능 이상, 당뇨병 등의 의학적 문제가 있는 환아들은 연구에서 제외하였다. 또한 GnRHa와 성장 호르몬을 병합 치료한 다른 여아 17명에 대하여 분석하였다.

2. 방법

대상 환아들은 GnRHa로서 4주 간격으로 Decaptyl-Depot(Triptorelin acetate, 한국페링제약, 60-75 ug/kg)을 근육 주사 하였거나 또는 Leuplin (Leuprolide acetate, CJ, 30-90 ug/kg)을 피하 주사하였다. 성장호르몬(Growth hormone)은 주당 1 IU/kg을 6-7회로 분할하여 피하 주사하였다. 모든 대상아들은 진단 당시와 치료 시작 후 3, 6, 12개월에 신장, 체중, 성장속도(growth velocity, GV), 유방 발달 단계(Tanner 단계)를 측정하였고, 역연령(chronologic age, CA), 골연령(bone age, BA)과 LH, FSH, 및 E2 농도를 측정하여 비교하였다. 치료 종료 시점과 종료 이후 3, 6, 12개월에 마찬가지로 신장, 체중, 성장속도, 유방 발달 단계, 골연령과 LH, FSH 및 E2 농도를 측정하여 추적 관찰하면서 치료 전후를 비교하였다.

중간부모키(mid-parental height, MPH)는 부모키의 평균에서 6.5 cm를 감한 값으로 하였으며 이를 표적키(target height)로 삼았다. 예측성인신장은 Bayley-Pinneau 방법⁶⁾에 의해 산출하였으며 골연령(bone age, BA)은 Greulich-Pyle 방법⁷⁾으로 측정하였다. 유방 발달 단계는 Marshall-Tanner 방법으로 구분하였다⁸⁾. 유방 발달 단계(Tanner 단계)는 내원 당시 3단계 미만의 군(제 1군) 35명과 3단계 이상의 군(제 2군) 41명으로 구분하여 비교 분석하였다. 키는 Holtain 사의 신장 계측기를 사용하여 측정하였다.

대상아들은 치료 전과 후에 신장, 체중, 성장속도, 유방 발달 단계, 골연령과 LH, FSH 및 E2 농도 값을 측정하여 변화 양상을 비교하였다. 또한, GnRHa와 성장 호르몬

을 병합 치료한 다른 여아 17명을 대상으로 신장과 성장 속도를 분석하였다.

3. 통계

통계 자료는 PC-SPSS (ver 13.0) 프로그램을 이용하여 분석하였다. 각 측정 시점에서 paired t-test를 시행하였고 결과는 평균값±표준편차 또는 표준편차치(standard deviation score, SDS)로 표시하였으며 P값이 0.05 미만인 경우에만 통계적으로 의미있는 것으로 해석하였다.

결 과

1. 대상 환자의 특성

치료 시작 시 대상아들의 평균 역연령과 골연령은 각각 8.7 ± 1.1 세, 10.3 ± 1.7 세이었으며 골연령은 역연령에 비해 평균 1.6 ± 1.5 년 앞서 있었다. 평균 신장은 135.8 ± 7.7 cm (0.7 SDS), 표적키는 157.9 ± 3.8 cm (-0.6 SDS)이었다. 예측성인신장은 150.6 ± 6.2 cm (-1.9 SDS), 표적키와 예측성인신장과의 차는 평균 7.3 ± 4.0 cm이었다. E2은 16.1 ± 8.7 ng/dL로 증가되어 있었으며 LH, FSH는 각각 3.1 ± 2.1 mIU/mL, 3.7 ± 2.5 mIU/mL로 상승된 소견을 보였다. 유방 발달 단계는 제 1군과 제 2군에서 각각 2.1 ± 0.3 , 3.0 ± 0.2 소견을 보였다.

2. 치료 기간 동안의 변화

평균 치료 기간은 16.8 ± 6.9 개월이었으며 치료 종료 시 평균 신장은 142.2 ± 8.0 cm (0.4 SDS)로 치료 시작 시와 비교하여 평균 6.3 ± 2.7 cm 증가하였다. 성장 속도는 치료 3개월 째 7.4 ± 2.0 cm/yr였으나 치료 기간 동안 지속적으로 의미있게 감소하여 치료 6개월 째 6.4 ± 1.9 cm/yr, 치료 12개월 째 5.4 ± 1.3 cm/yr로 감소하는 양상을 보였고, 종료 시점에서 4.9 ± 1.3 cm/yr을 보였다(Fig. 1). 이는 GnRH가 치료 초기에서부터 사춘기의 진행을 막아 지속적으로 성장 속도를 억제함을 보여준다.

치료 기간 동안 골연령은 치료 3개월 째, 치료 6개월 째, 치료 1년을 경과하면서 각각 10.4 ± 1.7 세, 10.9 ± 1.7 세, 11.3 ± 1.8 세로 측정되어 GnRH의 골성숙 억제 효과가 뚜렷하게 관찰되지는 않았다. 치료 1년이 경과한 시점에서 골연령은 역연령보다 1.6 ± 1.3 년 앞서 치료 시작 시점에서의 차이와 비슷한 정도를 보였다. 치료 종료 시 역연령과 골연령은 각각 10.1 ± 1.3 , 11.6 ± 1.7 년으로, 골연령이 역연령에 비해 1.5 ± 1.3 년 앞서 있는 것으로 나타나 치료

시작 시와 비교하여 더 이상의 진행은 억제됨을 보였다. 치료 1년을 경과하면서 예측성인신장 표준편차점수(PAH standard deviation score, PAH SDS)는 치료 시작 시 -1.9 ± 1.6 에서 -1.5 ± 1.5 로 의미있게 증가하였다(Table 1).

치료 3개월 째 E2는 9.4 ± 2.4 ng/dL로 치료 초기에서부터 의미있게 감소하였고, 이후 치료 기간 내내 증가하지 않고 낮은 수준에서 유지되었다. 유방 발달 단계는 치료 3개월 째 제 1군과 제 2군에서 각각 35명 중 8명(23%), 41명 중 8명(20%)이 감소하는 양상을 보였고 치료 6개월 째 각각 35명 중 9명(26%), 41명 중 10명(24%)

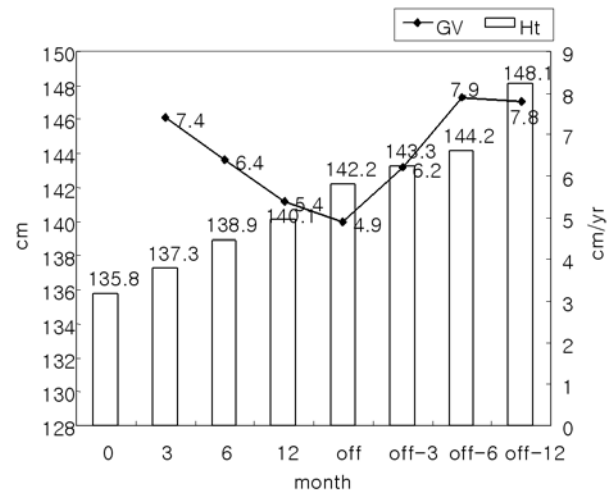


Fig. 1. Height (Ht) and growth velocity (GV) during and after off GnRH treatment.

Table 1. Growth Parameters During GnRH treatment

Treatment	0 month (n=77)	3 months (n=77)	6 months (n=77)	12 months (n=50)
CA (yr)	8.7 ± 1.1	9.0 ± 1.2	9.4 ± 1.1	9.7 ± 1.1
BA (yr)	10.3 ± 1.7	10.4 ± 1.7	10.9 ± 1.7	11.3 ± 1.8
BA-CA (yr)	1.6 ± 1.5	1.4 ± 1.5	1.5 ± 1.4	1.6 ± 1.5
Ht (cm)	135.8 ± 7.7	137.3 ± 7.5	138.9 ± 7.8	140.1 ± 8.0
Ht SDS	0.7 ± 0.9	0.6 ± 1.2	0.5 ± 1.0	0.4 ± 1.1
TH (cm)	157.9 ± 3.8			
TH SDS	-0.6 ± 1.4			
PAH (cm)	150.6 ± 6.2	150.9 ± 5.9	151.4 ± 6.5	152.3 ± 6.7
PAH SDS	-1.9 ± 1.6	-1.8 ± 1.5	-1.7 ± 1.4	$-1.5 \pm 1.5^*$
LH (mIU/mL)	3.1 ± 2.1	$2.1 \pm 1.7^*$	$2.2 \pm 1.5^*$	$2.3 \pm 1.8^*$
FSH (mIU/mL)	3.7 ± 2.5	$1.3 \pm 0.6^*$	$1.7 \pm 0.8^*$	$1.8 \pm 0.9^*$
E2 (ng/dL)	16.1 ± 8.7	$9.4 \pm 2.4^*$	$9.4 \pm 3.0^*$	$10.3 \pm 6.0^*$

Data are expressed as mean \pm SD

Abbreviations: CA, chronologic age; BA, bone age; BA-CA, difference between bone age and chronologic age; Ht, height; TH, target height; PAH, predicted adult height; E2, estradiol; LH, leuteinizing hormone; FSH, follicle stimulating hormone; SDS, standard deviation score

*P<0.05 compared with 0 month treatment

에서 감소하였다. 그러나, 제 2군에서 4단계의 발달을 보인 8명의 대상아는 유방 크기의 변화가 없었다.

3. 치료 종료 이후의 변화

치료 종료 3개월째, 6개월째 평균 신장은 각각 143.3 ± 7.7 cm (0.4 SDS), 144.2 ± 7.8 cm (0.4 SDS)로 측정되

Table 2. Growth Parameters after Off GnRHa Treatment

Off treatment	0 month (n=47)	3 months (n=36)	6 months (n=21)	12 months (n=14)
CA (yr)	10.1 ± 1.3	10.4 ± 1.3	10.6 ± 1.4	11.1 ± 1.3
BA (yr)	11.6 ± 1.7	11.8 ± 1.6	11.9 ± 1.8	12.6 ± 2.2
BA-CA (yr)	1.5 ± 1.6	1.4 ± 1.4	1.4 ± 1.5	1.5 ± 1.9
Ht (cm)	142.2 ± 8.0	143.3 ± 7.7	144.2 ± 7.8	148.1 ± 10.2
Ht SDS	0.4 ± 1.1	0.4 ± 1.2	0.4 ± 1.0	0.5 ± 1.4
PAH (cm)	152.9 ± 6.8	153.0 ± 6.9	153.4 ± 7.1	155.2 ± 8.4*
PAH SDS	-1.4 ± 1.3	-1.4 ± 1.4	-1.3 ± 1.6	-1.1 ± 1.2*
LH (mIU/mL)	2.7 ± 1.4	2.9 ± 1.7	3.3 ± 1.8*	4.6 ± 2.3* [†]
FSH (mIU/mL)	2.3 ± 1.6	4.0 ± 1.9*	3.8 ± 2.1*	5.1 ± 1.8* [†]
E2 (ng/dL)	12.3 ± 7.8	16.3 ± 7.5**	16.8 ± 8.8*	22.5 ± 11.3* [†]

Data are expressed as mean ± SD
 Abbreviations: CA, chronologic age; BA, bone age; BA-CA, difference between bone age and chronologic age; Ht, height; PAH, predicted adult height; E2, estradiol; LH, leuteinizing hormone; FSH, follicle stimulating hormone; SDS, standard deviation score
 *P<0.05 compared with 0 month treatment, **P=0.059 compared with 0 month treatment, [†]P<0.05 compared with 6 months treatment

었으며, 성장 속도는 각각 6.2 ± 2.9 cm/yr, 7.9 ± 1.7 cm/yr로 증가하여 성장 속도의 뚜렷한 증가 양상을 보였다. 또한 치료 종료 6개월째 역연령과 골연령은 각각 10.6 ± 1.4년, 11.9 ± 1.8년으로 나타났으며 골연령과 역연령의 차이는 1.3 ± 1.5년으로 치료 기간 동안과 비교하여 골연령이 의미있게 증가하지는 않았다. PAH SDS는 종료 시점에 -1.4 ± 1.3에서 종료 12개월째 -1.1 ± 1.2로 의미있게 증가하였다(Table 2).

치료 종료 3개월째 E2는 종료시 12.3 ± 7.8 ng/dL에서 16.3 ± 7.5 ng/dL로 증가하기 시작하였으나(P=0.059) 치료 종료 6개월째 16.8 ± 8.8 ng/dL로 의미있게 증가하였다(P<0.05). 또한 유방 발달 단계는 치료 종료 후 3개월째 제 1군과 제 2군에서 각각 17명 중 5명(29%), 19명 중 2명(11%)에서 증가하기 시작하였으며 종료 6개월째 각각 9명 중 3명(33%), 13명 중 2명(15%)에서 증가하여 치료 종료 이후 제 1군에서 유방 크기가 증가되는 양상이 더 뚜렷하였다. 상대적으로 제 2군에서는 1군에 비해 유방 발달 상태의 변화가 적었다(Fig. 2).

4. GnRHa와 성장 호르몬 병합치료 효과

병합 치료 시작 시 대상아들의 평균 역연령과 골연령은 각각 9.7 ± 1.0세, 11.4 ± 1.8세 이었으며 골연령은 역연령에 비해 평균 1.7 ± 1.2년 앞서 있었다. 평균 신장은 140.8 ± 7.7 cm (0.8 SDS), 표적키는 156.3 ± 3.3 cm (-0.7

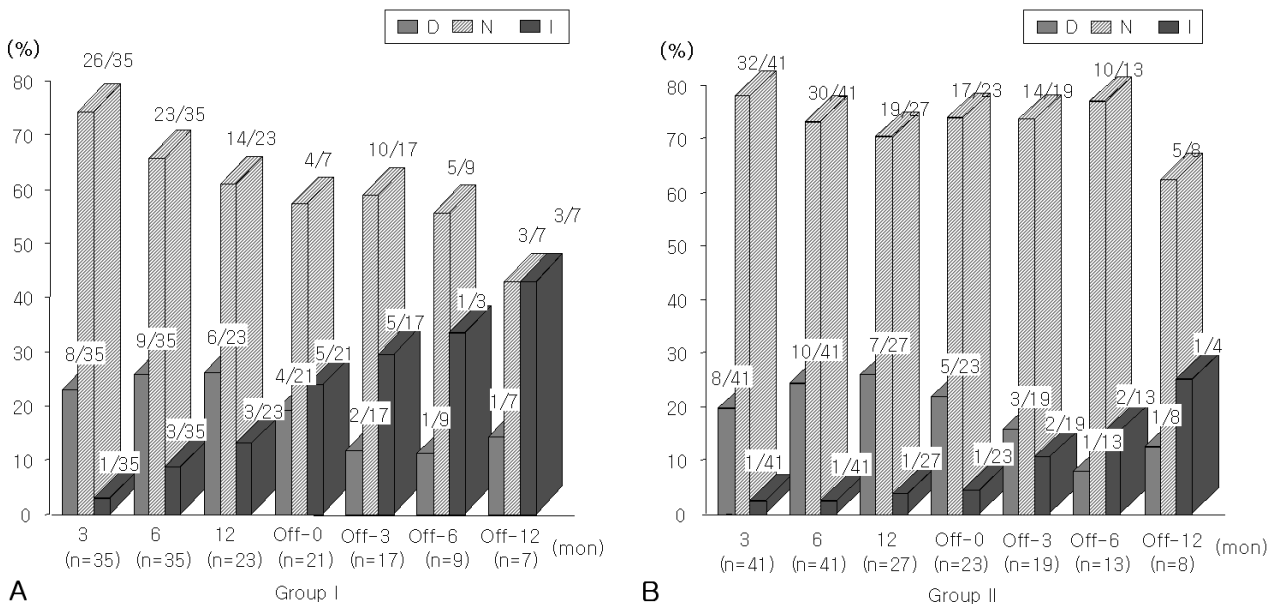


Fig. 2. The change of breast development between group 1(A) and group 2(B) during and off GnRHa treatment, showing the breast developmental stage was decreased on therapy and started to increase off therapy in group 1, but no change in group 2. Abbreviations: D, decrease in breast size; N, no interval change in breast size; I, increase in breast size.

Table 3. Growth Parameters after Combination Treatment of GnRH_a plus GH

Combination Tx	0 month (n=17)	3 months (n=17)	6 months (n=14)	12 months (n=7)
CA(yr)	9.7±1.0	10.0±1.1	10.2±0.9	10.6±1.1
BA(yr)	11.4±1.8	12.1±1.7	12.3±1.5	12.6±1.2
BA-CA (yr)	1.7±1.2	2.0±1.4	2.0±1.2	2.1±0.9
Ht (cm)	140.8±7.7	142.7±7.9	144.5±6.5	146.6±10.2
Ht SDS	0.8±1.1	1.0±1.3	1.0±1.2	1.1±1.4*
GV (cm/yr)	4.7±1.4	6.6±2.5*	6.8±2.3*	6.8±2.8*
PAH (cm)	151.6±6.3	152.2±5.9	154.2±5.2*	155.1±7.2*
PAH SDS	-1.5±1.9	-1.4±1.7	-1.2±1.6*	-1.0±1.7*

Data are expressed as mean±SD
 Abbreviations: GH, growth hormone; Tx, treatment; CA, chronologic age; BA, bone age; BA-CA, difference between bone age and chronologic age; Ht, height; GV, growth velocity; PAH, predicted adult height; SDS, standard deviation score
 *P<0.05 compared with 0 month treatment

SDS)이었으며 예측성인신장은 151.6±6.3 cm (-1.5 SDS)로 작았다. 년 성장 속도는 4.7±1.4 cm/yr로 떨어져 있었으며 치료 3개월, 6개월, 12개월 쯤 6.6±2.5 cm/yr, 6.8±2.3 cm/yr, 6.8±2.8 cm/yr로 증가되었다. 치료 6개월 쯤 PAH SDS는 시작 시 -1.5±1.9에서 -1.2±1.6으로 의미있게 증가하였고, 12개월 쯤 -1.0±1.7로 더 증가하였다 (Table 3).

고 찰

성조숙증은 성선자극호르몬-의존성 성조숙증과 성선자극호르몬-비의존성 성조숙증으로 구별한다. 시상하부-뇌하수체-성선 축이 초기에 활성화되어 성조숙증이 초래되는 경우를 성선자극호르몬-의존성(진성, 중심성, 완전) 성조숙증이라 하고, 그렇지 않은 경우를 성선자극호르몬-비의존성(가성, 불완전) 성조숙증이라 한다⁹⁾. 성조숙증은 남아보다 여아에서 흔하며 여아에서 진성 성조숙증의 약 95%는 특발성으로 발생하는 것으로 알려져 있다. 성조숙증이 있는 환아는 증가된 성선스테로이드로 인해 키와 몸무게의 증가가 나타나며, 골연령이 역연령에 비해 빨리 증가한다^{2, 4)}. 적절한 치료를 하지 않을 경우 골단이 빨리 닫혀 최종성인신장이 감소할 가능성이 많으므로 조기 진단과 치료가 필요하다. 성조숙증의 치료는 GnRH_a가 선택 약제로 되어 있다. GnRH_a는 인체에 존재하는 성선자극호르몬방출호르몬보다 약 20-150배 증가된 역가를 가지도록 합성된 약제로서, 반감기의 연장, 성선자극호르몬 방출호르몬 수용체에 대한 결합력의 증가, 수용체에 대한 결합 지속시간의 증가 등에 의하여 GnRH을 지속적으로

투여한 것과 같은 효과를 나타낸다⁹⁾. 초기에는 일시적으로 뇌하수체의 성선자극호르몬 분비를 자극하지만, 이 시기가 지나면 뇌하수체의 GnRH 수용체 발현을 하향 조절하여 성선자극호르몬 분비를 억제한다.

GnRH_a 치료의 대상은 진성 성조숙증을 가진 모든 남아와 여아 가운데 성장과 골성숙이 급속하게 진행되는 경우(Rapid progressive type)가 주요 치료 적응 대상에 포함된다. 구체적으로 성조숙증의 임상 양상을 보이면서 GnRH 자극 검사에서 사춘기 수준의 검사 결과를 보이는 역연령 8세 이하의 여아 또는 9세 이하의 남아, 골연령이 역연령에 비해 2SD 이상 증가되어 있는 경우, 예측성인신장이 표적 신장보다 의미있게 낮거나 3백분위수 미만일 경우, 정신적 사회적 측면의 문제가 있을 경우, 정신적 감정적으로 미숙한 상태에서 생리 시작이 예측되는 경우 등이 적응증에 포함된다¹⁰⁾. 그러나 GnRH_a 치료의 적응 대상은 민족, 사회, 시대에 따라서 차이가 있다.

한편 실제 임상에서 성조숙증의 기준 연령인 8세보다 지나고 정상적으로 성발달이 시작되는 것으로 간주되는 10세보다 빠른 8-9세에 유방 발달이 생기면서 정상적인 사춘기보다 확연히 빠른 사춘기 발달을 보이며, 후에 성조숙증과 같은 생태를 보이는 경우가 많다. Lazar 등⁵⁾은 8-9세 사이에 Tanner 단계 2 이상의 성 성숙을 보이고, 최근 1.3년간 빠른 성장과 골성숙 증가가 동반되고, 9.5세 이전에 GnRH 자극 검사에 대해 LH>7 mU/L, E2 증가를 보이거나 골반초음파 검사 상 자궁과 난소 크기 증가를 보이는 경우를 진단 기준으로 삼아 조기 사춘기로 정의한 바 있다. 성조숙증에 대한 GnRH_a 치료 효과에 관한 연구는 많이 보고되고 있으나 이러한 조기 사춘기 환아에서 GnRH_a 치료 보고는 아직 많지 않다.

조기 사춘기는 병적인 성조숙증의 조항에 포함되지 않아 보험급여도 되지 못하지만 성 성숙의 발달이 빠르고, 골성숙도 빨라 예측성인신장치가 작은 경우가 많다. Hayward 등¹¹⁾은 초기에 생리가 시작된 여아들의 경우, 그렇지 않은 여아들에 비해 사춘기 시기에 가정과 학교 생활의 부적응, 이성과의 성적인 접촉 등 더 많은 문제를 일으킨다고 보고한 바 있다. 이러한 조기 사춘기 환아들은 최종성인신장 저하, 동일 연령에 비해 맞지 않는 신체적 변화로 인해 정서 장애, 행동 장애 등의 정신적 문제 발생의 가능성도 있어 이에 대한 치료가 필요하다. 현재 실제 임상에서는 이러한 환아들에 대해 GnRH_a 치료가 많이 시행되고 있으나 최종성인신장치에 대한 효과에 대해서는 아직 논란의 여지가 많다¹²⁻¹⁴⁾.

중추성 성조숙증에서 GnRH_a 치료는 결과적으로 예측

성인신장이 치료 전에 비해 증가함이 알려져 있으나¹⁵⁻¹⁸⁾ Cassio 등¹³⁾은 사춘기의 징후가 명확히 나타나는 7.5-8.5 세 이상의 여아에서 GnRHa 치료의 성인 신장치에 대한 효과가 불분명하다는 보고를 한 바 있다. 그러나, Pasquino 등¹⁹⁾에 따르면 GnRHa 치료가 조기 사춘기 여아 뿐만 아니라 정상적인 저신장 여아에서도 최종 성인 신장치를 증가시켰다는 보고를 한 바 있다.

본 연구에서 대상아들의 평균 역연령은 8.7 ± 1.1 세로 성조숙증의 진단 기준보다 나이가 많으며 유방 발달 단계가 2.6 ± 0.6 로 정상인보다 빠른 소견을 보이고 골연령이 10.3 ± 1.7 세로 역연령에 비해 평균 1.6 ± 1.5 년 앞서 있었다. 이에 따라 예측 성인 신장은 150.6 ± 6.2 cm (-1.9 SDS)로 낮게 예측되었고, 표적키와 예측성인신장과의 차이 또한 7.3 ± 4.0 cm로 벌어져 있었다. 본 연구에서 대상아들에 대해 GnRHa 치료를 시작하면서 E2는 치료 3개월부터 의미있게 감소하여 치료 기간 내내 낮은 수준에서 유지되었다. Kappy 등²⁰⁾에 따르면, 성조숙증에서 GnRHa 치료 1개월 째부터 혈중 E2 농도가 감소한다고 보고 하였으며 본 연구에서도 측정 시점이 빨랐다면 혈중 E2 농도 감소를 조기에 관찰할 수 있었으리라 생각된다. GnRHa 치료 후 효과 판정을 위해서 원칙적으로 GnRH 투여 후 LH 반응 억제를 확인해야 하나 여건상 본 연구에서 시행하지는 않았다. 치료 종료 후에는 3개월 째 혈중 E2 농도가 증가하기 시작하였으나($P=0.059$) 치료 종료 6개월 째 통계적으로 의미있게 증가하였다($P<0.05$). 유방 발달 단계 역시 치료 3개월 째 의미있게 감소하였고 이후 치료 기간 내내 증가하지 않고 효과적으로 억제되었으며 치료 종료 3개월 째부터 다시 증가하였다. 대상아들의 내원 당시 유방 발달 단계를 3단계 미만의 군(제 1군)과 3단계 이상의 군(제 2군)으로 구분하여 비교 분석한 결과, 두 군 모두에서 GnRHa 치료는 유방 발달의 진행을 막거나 감소됨을 알 수 있었다. 유방 크기가 감소됨에 따라 조기 사춘기 환아들의 정신 심리적 안정 측면에도 도움이 되리라 생각된다. 치료 종료 이후 제 1군에서는 유방 크기가 커지기 시작하였으나 제 2군에서는 1군과 비교하여 상대적으로 크기 변화가 없는 경우가 많았다. 단, 제 2군에서 4단계의 유방 발달을 보인 8명의 대상아는 유방 크기의 변화가 없었다.

성장 속도는 치료 3개월 째부터 감소하여 치료 기간 동안 의미있게 감소하였는데^{6, 11, 21)} 특히 종료 시점에서는 4.9 ± 1.3 cm/yr까지 감소하는 양상을 보였다. 그러나 치료 종료 3개월 째, 6개월 째 측정된 성장 속도는 각각 6.2 ± 2.9 cm/yr, 7.9 ± 1.7 cm/yr로 증가하여 GnRHa 치료를 종

료한 이후에 다시 성장 속도의 뚜렷한 증가 양상을 보였다. 이를 통해 조기 사춘기 여아에서 GnRHa가 치료 초기에서부터 사춘기의 진행을 효과적으로 억제하고, 치료 이후 급속 성장기를 효과적으로 보존함을 알 수 있다. 한편, 성조숙증에서 GnRHa 치료 도중 성장 속도의 현저한 감소를 가져온 경우가 있으며 결국 최종성인신장의 저하로 이어질 수 있다^{11, 21)}. 최종성인신장의 저하는 GnRHa 치료 후 성장호르몬-Insulin like growth factor-1 (IGF-1) 축이 억제되어 발생하는 것으로 알려져 있다²²⁻²⁵⁾. 따라서 이러한 환아들에 대해 성장호르몬 병합 투여로 최종성인신장의 증가 효과를 기대할 수 있으며²⁶⁾ Saggese 등²⁷⁾은 GnRHa 단독 투여군에 비해 GnRHa와 성장호르몬 병합 투여군이 최종성인신장의 증가 효과가 크다는 것을 보고한 바 있다. 본 연구에서도 GnRHa 치료가 사춘기 진행을 억제함에 따라 치료가 종료될 때의 성장 속도가 4.9 ± 1.3 cm/yr까지 감소하는 양상을 관찰하였다. GnRHa와 성장호르몬 병합 치료를 시행받은 환아들에 대한 연구에서 치료 시작 시점에 성장 속도가 4.7 ± 1.4 cm/yr로 작았으나 성장호르몬 병합 치료 3, 6, 12개월 째 6.6 ± 2.5 cm/yr, 6.8 ± 2.3 cm/yr, 6.8 ± 2.8 cm/yr로 증가되었다. GnRHa와 성장호르몬 병합 치료를 시행받은 환아들이 GnRHa 단독 치료를 받은 환아군과 비교하였을 때 성장속도와 PAH SDS에서 통계적으로 의미있게 증가함을 알 수 있었다(Table 4). 그러나 대상 환아 수가 작고 최종 성인신장치까지 관찰하지 못하여 향후 지속적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

결론적으로 8세 이상 9세 이전에 유방 발달이 생겨 조기 사춘기로 진단된 환아들에 대한 GnRHa 치료는 투여

Table 4. Comparisons of Growth Parameters after 12 Months Treatment between GnRHa and GnRHa Plus GH

	GnRHa (n=50)	GnRHa plus GH (n=7)	P value
CA (yr)	9.7 ± 1.1	10.6 ± 1.1	
BA (yr)	11.3 ± 1.8	12.6 ± 1.2	
BA-CA (yr)	1.6 ± 1.5	2.1 ± 0.9	0.054
Ht SDS	0.4 ± 1.1	1.1 ± 1.4	0.027
GV (cm/yr)	5.4 ± 2.1	6.8 ± 2.8	0.038
PAH (cm)	152.3 ± 6.7	155.1 ± 7.2	0.062
PAH SDS	-1.5 ± 1.5	-1.0 ± 1.7	0.046

Data are expressed as mean \pm SD

P values were analysed between GnRHa treatment and GnRHa plus GH

Abbreviations: GH, growth hormone; CA, chronologic age; BA, bone age; BA-CA, difference between bone age and chronologic age; Ht, height; GV, growth velocity; PAH, predicted adult height; SDS, standard deviation score

초기에서부터 사춘기 진행을 효과적으로 억제하여 정신 심리적 안정에 기여할 수 있고, 사춘기의 급속성장기를 보존하여 최종성인신장을 증가시키는 데에 기여한다. 그러나 치료 과정 중 성장 속도가 확연히 떨어지는 환아에 대해서는 성장호르몬 병합 치료를 고려하여야 할 것이다.

요 약

목적 : 성조숙증은 여아에서 8세 이전에 2차 성징이 발생하고 골연령이 빠르게 증가하여 최종성인신장이 작아지게 된다. 성조숙증에서 성선자극호르몬 분비호르몬 유도체가 치료 약제로 되어있으나 8-9세 사이 성 성숙과 골성숙을 보이며 정상보다 빠른 사춘기 발달을 보이는 초기 사춘기에서의 효과는 논란이 되고 있다. 본 연구에서는 GnRHa가 초기 사춘기 여아들의 성장과 성호르몬에 미치는 효과를 분석하였다.

방법 : 초기 성 성숙을 주소로 내원하여 6개월 이상 성선자극호르몬 분비호르몬 유도체를 투여 받은 8세 이상 9세 이전의 여아 77명을 대상으로 하였다. 치료 전과 후 각 3, 6, 12개월에 신장, 성장속도, 체중, 유방 발달 단계, 골연령, 여성호르몬을 측정하여 비교하였다. 유방 발달 단계는 내원 당시 Tanner 3단계 미만의 군(제 1군)과 3단계 이상의 군(제 2군)으로 구분하여 비교 분석하였다. 또한, GnRHa와 성장호르몬 병합 투여를 받은 17명의 환아를 대상으로 신장과 성장속도를 분석하였다.

결과 : 치료 시작 시 평균 연령과 골연령은 각각 8.7±1.1, 10.3±1.7년이었으며 평균 신장은 135.8±7.7 cm (0.7 SDS), 표적키는 157.9±3.8 cm (-0.6 SDS)이었다. 성장 속도는 치료 3개월 쯤 7.4±2.0 cm/yr에서 종료 시점에 4.9±1.3 cm/yr로 감소하였으나 종료 3, 6개월 쯤 각각 6.2±2.9 cm/yr, 7.9±1.7 cm/yr로 증가하였다. 치료 종료 시 역연령과 골연령은 각각 10.1±1.3, 11.6±1.7년으로 골 성숙 억제 효과가 뚜렷하지는 않았다. 치료 12개월 쯤 PAH SDS는 치료 시작 시 -1.9±1.6에서 -1.5±1.5로 증가하였다. 치료 3개월 쯤 E2는 16.1±8.7 ng/dL에서 9.4±2.4 ng/dL로 의미있게 감소하여 유지되었고, 치료 종료 3개월 쯤 증가하기 시작하였으나(P=0.059) 종료 6개월 쯤 16.8±8.8 ng/dL로 의미있게 증가하였다. 유방 발달 단계는 두 군 모두에서 진행을 막거나 감소됨을 알 수 있었다. 치료 종료 이후 제 1군에서 유방 크기의 증가 양상에 비해 제 2군에서는 유방 크기의 변화가 작았다. GnRHa와 성장호르몬 병합치료를 한 환아들에서 치료 시작 시 성장 속도는 4.7±1.4 cm/yr로 떨어져 있었으나 치료 3,

6, 12개월 쯤 각각 6.6±2.5 cm/yr, 6.8±2.3 cm/yr, 6.8±2.8 cm/yr로 증가되었다. 치료 6개월 쯤 PAH SDS는 시작 시 -1.5±1.9에서 -1.2±1.6으로 의미있게 증가하였고, 12개월 쯤 -1.0±1.7로 더 증가하였다.

결론 : 성선자극호르몬 분비호르몬 유도체는 초기 사춘기 여아에서 골성숙 억제 효과가 뚜렷하지는 않으나 투여 초기에서부터 성호르몬을 효과적으로 억제한다. 치료 기간 동안 성장 속도의 감소가 뚜렷한 환아에 대해서는 성장호르몬 병합 투여로 예측성인신장을 증가시킬 수 있다.

참 고 문 헌

- 1) Martin R. Early puberty: what is normal and when is treatment indicated? *Horm Res* 2003;60(suppl 3): 31-4.
- 2) Bertelloni S, Baroncelli GI, Sorrentino MC, Perri G, Saggese G. Effect of central precocious puberty and gonadotropin-releasing hormone analogue treatment on peak bone mass and final height in female. *Eur J Pediatr* 1998;157:363-7.
- 3) Crowley WF Jr, Comite F, Vale W, Rivier J, Loriaux DL, Cutler GB Jr. Therapeutic use of pituitary desensitization with a long-acting LHRH agonist: a potential new treatment for idiopathic precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;52:370-2.
- 4) Paul D, Conte FA, Grumbach MM, Kaplan SL. Long term effect of gonadotropin-releasing hormone agonists on final height in luteinizing hormone-releasing hormone-dependent precocious puberty. *Acta Paediatr Suppl* 1993;388:62-8.
- 5) Lazar L, Kauli R, Pertzalan A, Phillip M. Gonadotropin-suppressive therapy in girls with early and fast puberty affects the pace of puberty but not total pubertal growth or final height. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2090-4.
- 6) Bayley N, Pinneau SR. Tables for predicting adult height from skeletal age: revised for use with the Greulich-Pyle hand standards. *J Pediatr* 1952;40: 423-41.
- 7) Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. 2nd ed. Stanford. California: Stanford univ. press, 1993.
- 8) Marshall WA, Tanner JM. Growth and physiological development during adolescence. *Annu Rev Med* 1968;19:283-300.
- 9) Antoniazzi F, Zamboni G. Central precocious puberty: current treatment options. *Paediatr Drugs* 2004;6: 211-31.
- 10) Oostdijk W, Rikken B, Schreuder S, Otten B, Odink

- R, Rouwe C, et al. Final height in central precocious puberty after long term treatment with a slow release GnRH agonist. *Arch Dis Child* 1996;75:292-7.
- 11) Hayward C, Killen JD, Wilson DM, Hammer LD, Litt IF, Kraemer HC et al. Psychiatric risk associated with early puberty in adolescent girls. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:255-62.
 - 12) Carel JC, Roger M, Ispas S, Tondou F, Lahlou N, Blomberg J, et al. Final height after long-term treatment with triptorelin slow release for central precocious puberty: importance of statural growth after interruption of treatment. French study group of Decapeptyl in Precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1973-8.
 - 13) Cassio A, Cacciari E, Balsamo A, Bal M, Tassinari D. Randomised trial of LHRH analogue treatment on final height in girls with onset of puberty aged 7.5-8.5 years. *Arch Dis Child* 1999;81:329-32.
 - 14) Bouvattier C, Coste J, Rodrigue D, Teinturier C, Carel JC, Chaussain JL, et al. Lack of effect of GnRH agonists in final height in girls with advanced puberty: a randomized long-term pilot study. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3375-8.
 - 15) Antoniazzi F, Arrigo T, Cisternino M, Galluzzi F, Bertelloni S, Pasquino AM, et al. End results in central precocious puberty with GnRH analog treatment: the data of the Italian Study Group for Physiopathology of Puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13 Suppl 1:773-80.
 - 16) Heger S, Partsch CJ, Sippell WG. Long-term outcome after depot gonadotropin-releasing hormone agonist treatment of central precocious puberty: final height, body proportions, body composition, bone mineral density, and reproductive function. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4583-90.
 - 17) Mul D, Oostdijk W, Otten BJ, Rouwe C, Jansen M, Delemarre-van de Waal HA, et al. Final height after gonadotropin releasing hormone agonist treatment for central precocious puberty: the Dutch experience. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13 Suppl 1:765-72.
 - 18) Klein KO, Barnes KM, Jones JV, Feuillan PP, Cutler GB Jr. Increased final height in precocious puberty after long-term treatment with LHRH agonists: the National Institutes of Health experience. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86: 4711-6.
 - 19) Pasquino AM, Pucarelli I, Roggini M, Segni M. Adult height in short normal girls treated with gonadotropin-releasing hormone analogs and growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85: 619-22.
 - 20) Kappy M, Stuart T, Perelman A, Clemons R. Suppression of gonadotropin secretion by a long-acting gonadotropin-releasing hormone analog (leuprolide acetate, Lupron Depot) in children with precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69: 1087-9.
 - 21) Oerter KE, Manasco PK, Barnes KM, Jones J, Hill S, Cutler GB Jr. Effects of luteinizing hormone-releasing hormone agonists on final height in luteinizing hormone-releasing hormone-dependent precocious puberty. *Acta Paediatr Suppl* 1993;388:62-8.
 - 22) Saenger P, Rincon M. Precocious puberty: McCune-Albright syndrome and beyond. *J Pediatr* 2003;143: 9-10.
 - 23) Harris DA, Van Vliet G, Egli CA, Grumbach MM, Kaplan SL, Styne DM, et al. Somatomedin-C in normal puberty and in true precocious puberty before and after treatment with a potent luteinizing hormone-releasing hormone agonist. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61:152-9.
 - 24) Juul A, Scheike T, Nielsen CT, Krabbe S, Muller J, Skakkebaek NE. Serum insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein 3 levels are increased in central precocious puberty: effects of two different treatment regimens with gonadotropin-releasing hormone agonists, without or in combination with an antiandrogen(cyproterone acetate). *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3059-67.
 - 25) Kamp GA, Manasco PK, Barnes KM, Jones J, Rose SR, Hill SC, et al. Low growth hormone levels are related to increased body mass index and do not reflect impaired growth in luteinizing hormone-releasing hormone agonist-treated children with precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72: 301-7.
 - 26) DiMartino-Nardi J, Wu R, Varner R, Wong WL, Saenger P. The effect of luteinizing hormone-releasing hormone analog for central precocious puberty on growth hormone (GH) and GH-binding protein. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:664-8.
 - 27) Saggese G, Pasquino AM, Bertelloni S, Baroncelli GI, Battini R, Pucarelli I, et al. Effect of combined treatment with gonadotropin releasing hormone analogue and growth hormone in patients with central precocious puberty who had subnormal growth velocity and impaired height prognosis. *Acta Paediatr* 1995;84:299-304.