

## 성조숙증 아동의 임상 및 내분비 검사의 특징

연세대학교 의과대학 소아과학교실, 인제대학교 의과대학 상계백병원 소아청소년과  
건국대학교 의과대학 소아과학교실<sup>†</sup>, 포천중문대학교 의과대학 소아과학교실<sup>‡</sup>

김태형 · 고희정 · 김 승 · 이선우 · 채현욱 · 김유석\* · 박미정\* · 정소정<sup>†</sup> · 유은경<sup>‡</sup> · 김덕희 · 김호성

### Clinical and Endocrinologic Characteristics of Children Referred for Precocious Puberty

Tae Hyoung Kim, M.D., Hee Jung Coe, M.D., Seung Kim, M.D., Sun Woo Lee, M.D.  
Hyun-Wook Chae, M.D., You Suk Kim, M.D.\*, Mi Jung Park, M.D.\*, So Chung Chung, M.D.<sup>†</sup>  
Eun Kyung Yu, M.D.<sup>‡</sup>, Duk Hee Kim, M.D. and Ho-Seong Kim, M.D.

*Department of Pediatrics, College of Medicine, Yonsei University*

*Department of Pediatrics\*, College of Medicine, Sanggye Paik Hospital, Inje University*

*Department of Pediatrics<sup>†</sup>, College of Medicine, Konkuk University, Seoul, Korea*

*Department of Pediatrics<sup>‡</sup>, College of Medicine, Pochon Jungmun University, Seongnam, Korea*

**Purpose :** Precocious puberty is defined as the onset of secondary sexual characteristics before 8 year of age in girls and 9 year in boys. The purpose of this study is to analyze the spectrum of diagnoses made in a consecutive group of children referred for signs of precocious puberty and evaluate the clinical and endocrinologic characteristics of patients with precocious puberty.

**Methods :** The charts of all 948 children referred for evaluation of signs of precocious puberty between January 2003 and June 2007 in several referral centers were reviewed. Clinical features including age of onset, presenting symptoms, yearly growth rate, bone age advancement, weight, height, and body mass index were analysed and endocrine investigations included basal and gonadotropin releasing hormone (GnRH)-stimulated levels of luteinizing hormone (LH) and follicle stimulating hormone (FSH) as well as sex hormones.

**Results :** Of the 948 children referred for signs of precocious puberty, 915 (96.5%) were female and 33 (3.5%) were male. The final diagnoses made were early puberty (39%), premature thelarche (31%), true precocious puberty (27%) and precocious pseudopuberty (1%). The increases in yearly growth rate and bone age advancement were significant in true precocious puberty group ( $P < 0.05$ ). The height and weight standard deviation score were significantly increased in true precocious puberty and premature thelarche group compared to the average level according to gender and age ( $P < 0.05$ ). Endocrinologic studies showed that the level of basal LH, basal estradiol and GnRH-stimulated peak LH, peak FSH, peak LH/basal LH, peak FSH/basal FSH, peak LH/peak FSH ratio was all significantly higher in true precocious puberty group and early puberty group when compared to premature thelarche group ( $P < 0.05$ ). Neurogenic true precocious puberty among true precocious puberty was more common in boys (3 out of 7, 42.8%) than in girls (27 out of 253, 10.7%). Endocrinologic studies did not show any difference between idiopathic precocious puberty and neurogenic precocious puberty.

**Conclusion :** The result of this study showed the proportion of true precocious puberty among the children referred for early pubertal signs was rather high. Collectively assessing all available data including detailed history, growth records, physical findings, laboratory studies and radiological imaging is important in the evaluation of a child with concerns of early pubertal maturation. Foregoing extensive studies regarding incidence and causes of true precocious puberty should be needed.

**Key Words :** Precocious puberty, Clinical characteristics, Endocrine profile, Premature thelarche, Early puberty

## 서 론

성조숙증은 여아에서 8세 미만, 남아에서 9세 미만에 2차 성징이 나타나는 것으로 정의하며<sup>1, 2)</sup>, 시상하부-뇌하수체-성선축(hypothalamic-pituitary-gonadal axis)이 초기에 활성화되어 성조숙증이 초래되는 경우를 성선자극호르몬-의존성(진성, 중심성, 완전) 성조숙증, 활성화되지 않은 경우를 성선자극호르몬-비의존성(가성, 불완전) 성조숙증이라 분류한다<sup>3)</sup>. 진성 성조숙증은 다시 중추신경계의 이상이 발견되는 경우인 중추신경성 진성 성조숙증과 원인을 발견할 수 없는 경우인 특발성 진성 성조숙증으로 분류된다. 원인을 발견할 수 없는 특발성 진성 성조숙증은 성별에 따라 발생 빈도에 차이를 보이며 진성 성조숙증 여아의 80-95%, 남아의 30-40% 정도를 차지한다. 반면 가성 성조숙증은 특발성 보다는 성선 혹은 부신 등의 중앙성 질환, 갑상샘기능저하증, McCune-Albright 증후군, 선천성 부신과형성증 등의 다양한 원인에 의해 발생한다. 따라서 성조숙증의 정확한 진단과 치료 방침을 정하기 위해서 환아에 대한 체계적인 평가가 필요하다.

최근 미국에서는 지난 30-40년 전보다 2차 성징이 시작되는 연령이 빨라지고 있으며 상당수의 환아가 8세 이전에 유방 발육과 음모 발생이 시작되는 것으로 보고되었다<sup>4, 5)</sup>. 외래에서 17,000명을 대상으로 시행한 연구인 Pediatric Research in Office Settings(PROs) 보고에서 백인 여아의 경우 7세 이전, 흑인 여아의 경우 6세 이전에 2차 성징이 시작되는 경우를 성조숙증으로 진단하자고 제안하였다<sup>6)</sup>. 그러나 PROs의 연구 결과가 비만으로 인한 효과일 가능성과 8세 이전에 2차 성징이 시작된 환자 중 기질적인 원인 질환이 있는 경우를 놓칠 위험성이 있다고 경고하였다<sup>7)</sup>.<sup>8)</sup> 최근 Midwestern pediatric endocrine clinic 연구에서도 7-8세 사이의 백인 성조숙증 여아와 6-8세 사이의 흑인 성조숙증 여아 223명을 분석한 결과 전체 환자의 47%가 진성 성조숙증으로 진단되었으며, 그 중 12%가 기질적 원인이 있었던 경우로 보고하여 이러한 문제점이 다시 제기된 바 있다<sup>8)</sup>.

성조숙증의 발생빈도는 과거에 5,000-10,000명 중 1명 정도로 알려져 있으나<sup>9)</sup>, 최근 국내의 성조숙증의 빈도가 급격히 증가하고 있으며, 사회적 문제로 대두되고 있으나 아직 국내 소아를 대상으로 한 임상분석연구가 없는 실정이다. 본 연구에서는 성조숙증 증상을 주소로 내원한 환아들의 임상적 특징과 내분비적 검사를 분석하여 이를 토대로 성조숙증을 분류하였으며, 각 진단별 분포 및 진단에 따

른 임상적, 내분비적 검사 상의 특징을 비교하였고 기질적 원인의 빈도를 확인하고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

2003년 1월부터 2007년 6월까지 연세의료원, 상계백병원, 건국대의병원, 분당 차병원에 성조숙증 증상을 주소로 내원한 환아를 대상으로 하였다. 대상 환아는 진성 성조숙증, 가성 성조숙증, 조기 사춘기(early puberty), 유방 조기 발육증(premature thelarche)으로 분류하였으며, 총 대상 환아는 948명이었다. 성조숙증은 2차 성징이 여아의 경우 만 8세 이전, 남아의 경우 만 9세 이전에 시작되었으며, 사춘기의 성장속도를 보이면서, 골연령(bone age, BA)이 역연령(chronologic age, CA)보다 1년 이상 증가되어 있으며, 성호르몬이 사춘기 수준에 도달한 경우로 진단하였다. 진성 성조숙증은 성조숙증의 임상 양상을 보이면서 성선자극호르몬방출호르몬 효능약제(gonadotropin releasing hormone analogue, GnRHa) 자극검사에서 황체화호르몬(luteinizing hormone, LH) 최고치 농도가 5 IU/L 이상 증가하는 경우로 진단하였으며, 그 미만인 경우 가성 성조숙증으로 진단하였다. 조기 사춘기는 여아에서 8-10세, 남아에서 9-11세 사이에 2차 성징이 시작되면서 진성 성조숙증의 진단기준을 만족하는 경우로 정의하였다<sup>10)</sup>. 유방 조기발육증은 8세 이전에 Tanner stage 2 이상의 유방 발육을 보이지만 성장속도, 골연령, 호르몬 농도가 정상 범위인 경우로 진단하였다.

### 2. 방법

후향적 의무기록 분석을 통하여 진단 당시의 증상, 가족력, 과거력, 성별, 신장, 체중, 역연령, 골연령, 체질량지수 등을 조사하였다. 기저 및 GnRHa 자극 후 성호르몬, LH, 난포자극호르몬(follicle stimulating hormone, FSH) 농도를 측정하였다. 원인질환을 확인하기 위해 진성 성조숙증으로 진단된 경우에는 터키안 자기공명영상, 가성 성조숙증으로 진단된 경우에는 복부 및 골반 초음파 검사를 시행하였다. 각각 진단별 분포 비율, 남녀 비율, 증상발현 연령의 차이, 증상별 차이를 분석하였고, 성장 및 체격상태를 분석하기 위해 연성장속도, 골연령과 역연령의 차이, 체중 표준편차점수(weight standard deviation score, Wt SDS) 및 신장 표준편차점수(height standard deviation score, Ht SDS), 체질량지수(body mass index, BMI) 백분위수를 분

석하였다. 골연령은 Greulich-Pyle 방법<sup>1)</sup>으로 측정하였으며, 체중 및 신장의 표준편차점수는 신장 및 체중의 평균값을 뺀 값을 표준편차로 나누어 계산하였다.

### 3. 통계

모든 분석은 SAS version 8.2(SAS Institute, Cary, NC) 프로그램을 이용하여 분석하였다. 각 진단별 임상 특징 및 내분비 검사를 비교하기 위해서 one way ANOVA 방법을 이용하였고, 의미 있는 값의 사후검정을 위해서 Bonferroni t test를 시행했다. 체중 표준편차점수(Wt SDS) 및 신장 표준편차점수(Ht SDS)는 one-sample t test를 이용하여 0과의 유의한 차이를 분석하였으며, 특발성 성조숙증과 중추신경성 성조숙증을 비교하기 위해서 two-sample t test를 이용하였다. 결과는 평균값±표준편차로 표시하였으며, P값이 0.05 미만인 경우 통계적으로 의미 있는 것으로 해석하였다

## 결 과

### 1. 진단 및 증상 분포

대상자는 총 948명이었고, 여자는 915명(96.5%), 남자는 33명(3.5%)으로 남녀의 비는 1:28이었다. 진단별 분포는 조기 사춘기(39%), 유방 조기발육증(31%), 진성 성조숙증(27%), 가상 성조숙증(1%)의 순서를 보였다. 대상아 중 가장 많은 부분을 차지한 조기 사춘기의 경우 환자의 95%는 여아였고, 증상발현 시기는 평균 9.0세였다. 여아의 경우 대부분(94%)에서 유방발달을 주소로 방문하였으며, 음모 발달(11%), 질 출혈(3%), 남아의 경우 음낭발달(93%), 음경발달(87%), 음모발달(81%)등의 증상을 보였다. 두 번째로 많은 부분을 차지한 유방 조기발육증은 증상발현이 가장 이른 시기(평균 5.8세)에 나타났고, 모두 환아가 유방 발달을 주소로 방문하였다. 진성 성조숙증은 전체 환자의

27%를 차지하였으며, 증상발현 시기는 평균 7.3세였다. 증상은 여아의 경우 유방발달(96%), 음모발달(12%), 질 출혈(5%), 남아의 경우 음낭발달(94%), 음경발달(90%), 음모의 발달(85%)의 순서를 보였다. 가상 성조숙증은 전체 진단 환자의 1%로 모든 환아가 여아였으며, 증상발현 시기는 평균 6.4세였다. 모든 환아가 유방발달의 증상을 보였고, 12%의 환아에서 음모발달을 보였다(Table 1).

### 2. 성장 및 체격 상태

#### 1) 연성장속도(yearly growth rate, YGR)

진성 성조숙증에서 연성장속도는 7.2±2.2 cm/yr로 조기 유방발육증군에 비해 빠른 성장속도를 보였다(P<0.05). 유방 조기발육증(7.0±1.6 cm/yr), 조기 사춘기(6.9±2.0 cm/yr), 가상 성조숙증(6.4±1.8 cm/yr)의 경우에도 연성장속도는 증가되었으나 세 군간에 통계학적 차이는 보이지 않았다.

#### 2) 골연령과 역연령 차이(BA-CA)

진성 성조숙증군은 유방 조기발육증군에 비해서 골연령과 역연령의 차이가 유의한 차이로 증가되었다(P<0.05). 조기 사춘기(0.7±1.0 yr), 가상 성조숙증(0.5±0.8 yr), 유방 조기발육증(0.5±1.0 yr)군에서도 골연령과 역연령의 차이가 증가되었으나 통계학적 차이는 없었다.

#### 3) 체중 표준편차점수(Wt SDS)

체중 표준편차점수는 유방 조기발육증과 진성 성조숙증에서 성별 나이별 표준체중보다 유의한 차이로 증가되어 있었다(P<0.05). 가상 성조숙증과 조기 사춘기 환아는 표준체중과 유의한 차이를 보이지 않았다.

#### 4) 신장 표준편차점수(Ht SDS)

진성 성조숙증과 유방 조기발육증에서 성별 나이별 표준 신장보다 유의한 차이로 증가되어 있었다(P<0.05). 가상 성조숙증과 조기 사춘기 환아에서는 유의한 차이를 보이지 않았다.

Table 1. Distribution of Diagnoses in 948 Patients Referred for Precocious Puberty and Reasons for Referral

Diagnosis	N (%)	M/F	Mean age (yr)	% Sx (M/F)				
				Breast budding	Pubichair	vaginal bleeding	Scrotum swelling	Penile enlargemet
Early puberty	375 (39)	26/359	9.0±1.1	0/94	81/11	0/3	93/0	87/0
Premature thelarche	300 (31)	0/300	5.8±1.9*	0/100	-	-	-	-
True PP	260 (27)	7/253	7.3±2.0 <sup>†</sup>	0/96	85/12	0/5	94/0	90/0
Pseudo PP	13 ( 1)	0/13	6.4±2.9*	0/100	0/12	-	-	-
Total patients	948	33/915	7.4±2.1					

\*P<0.05 vs early puberty; <sup>†</sup>P<0.05 vs early puberty & premature thelarche. Abbreviation : PP, precocious puberty

### 5) 체질량지수 백분위수(BMI percentile)

모든 군에서 체질량지수 백분위수가 60백분위수 이상으로 증가되었으나 각 군간에 통계학적 차이는 보이지 않았다(Table 2).

### 3. 내분비 검사

LH 기저치는 조기 사춘기와 진성 성조숙증군이 유방 조기발육증과 가성 성조숙증군에 비해서 의미있게 높았다( $P<0.05$ ). FSH 기저치와 estradiol 기저치는 조기 사춘기와 진성 성조숙증군에서 유방 조기발육증에 비해서 의미있게 높았다( $P<0.05$ ). GnRH 자극후 LH 최고치는 조기 사춘기군이 다른 군에 비해 의미있게 높았으며( $P<0.05$ ), 진성 성조숙증군은 유방 조기발육증군에 비해 의미있게 높았다( $P<0.05$ ). GnRH 자극 후 FSH 최고치는 진성 성조숙증군이 조기 사춘기와 유방 조기발육증군보다 의미있게 높았다

( $P<0.05$ ). GnRH 자극 후 LH 최고치/LH 기저치의 비는 조기 사춘기와 진성 성조숙증군에서 유방 조기발육증군에 비해 의미있게 높았으며( $P<0.05$ ), GnRH 자극 후 FSH 최고치/FSH 기저치의 비는 진성 성조숙증군이 조기 사춘기와 유방 조기발육증군에 비해 의미있게 높았다( $P<0.05$ ). GnRH 자극 후 LH 최고치/FSH 최고치의 비는 조기 사춘기군에서 가장 높았으며( $P<0.05$ ), 진성 성조숙증군도 유방 조기발육증군보다 높게 측정되었다( $P<0.05$ )(Table 3).

### 4. 출생력

모든 군에서 평균 출생주수는 38주 이상 이었고, 평균 출생체중은 3.1 kg 이상이였다. 진단별 출생주수 및 출생체중에 유의한 차이는 없었다(Table 4).

**Table 2. Growth Parameters in Different Subgroups of Children Referred for Precocious Puberty**

Diagnosis	N (%)	YGR (cm/yr)	BA-CA (yr)	Wt SDS	Ht SDS	BMI percentile
Early puberty	375 (39)	6.9±2.0	0.7±1.0	0.5±1.1	0.2±1.5	62.4±29.8
Premature thelarche	300 (31)	7.0±1.6	0.5±1.0	1.6±1.5 <sup>†</sup>	1.2±1.4 <sup>†</sup>	68.8±30.7
True PP	260 (27)	7.2±2.2 <sup>†</sup>	0.9±0.9 <sup>†</sup>	1.2±1.3 <sup>†</sup>	1.2±1.3 <sup>†</sup>	65.4±30.8
Pseudo PP	13 (1)	6.4±1.8	0.5±0.8	1.0±0.9	0.7±1.4	68.4±33.2

<sup>\*</sup> $P<0.05$  vs premature thelarche; <sup>†</sup> $P<0.05$  vs population mean (Ht SDS 0.0, Wt SDS 0.0). Abbreviations: YGR, yearly growth rate; BA, bone age; CA, chronologic age; PP, precocious puberty

**Table 3. Endocrinologic Laboratory Features in Different Subgroups of Children Referred for Precocious Puberty**

	Early puberty	Premature thelarche	True PP	Pseudo PP
N (%)	375 (39)	300 (31)	260 (27)	13 (1)
B-LH (IU/L)	1.9±2.0 <sup>*</sup>	0.3±0.3	1.8±1.7 <sup>*</sup>	0.3±0.2
B-FSH (IU/L)	3.3±2.2 <sup>†</sup>	2.4±1.5	3.2±3.6 <sup>†</sup>	2.6±5.8
Estradiol (pg/mL)	17.0±19.0 <sup>†</sup>	5.6±5.7	16.0±15.1 <sup>†</sup>	11.1±6.5
Testosterone (pg/mL)	75.3±144.9	-	161.0±207.6	-
P-LH (IU/L)	21.3±17.4 <sup>†</sup>	0.4±0.2	12.8±13.9 <sup>†</sup>	0.4±0.1
P-FSH (IU/L)	12.9±5.6 <sup>†</sup>	3.0±1.9	19.6±21.4 <sup>§</sup>	7.0±0.1
P-LH/B-LH	36.0±48.7 <sup>†</sup>	1.1±0.6	25.8±36.7 <sup>†</sup>	1.2±0.6
P-FSH/B-FSH	4.2±2.9	1.3±1.0	13.4±29.3 <sup>§</sup>	1.2±0.2
LH/FSH peaks ratio	1.7±1.4 <sup>†</sup>	0.2±0.2	1.0±1.0 <sup>†</sup>	0.1±0.1

<sup>\*</sup> $P<0.05$  vs premature thelarche & vs pseudo PP; <sup>†</sup> $P<0.05$  vs premature thelarche; <sup>‡</sup> $P<0.05$  vs premature thelarche & vs true PP & vs pseudo PP; <sup>§</sup> $P<0.05$  vs early puberty & vs premature thelarche. Abbreviations: B-LH, basal LH; B-FSH, basal FSH; P-LH, peak LH after GnRH stimulation test; P-FSH, peak FSH after GnRH stimulation test

**Table 4. Birth History in Different Subgroups of Children Referred for Precocious Puberty**

	Early puberty	Premature thelarche	True PP	Pseudo PP
GA (weeks)	38.9±1.7	39.3±1.2	39.1±1.5	38.9±1.4
Birth Wt (kg)	3.1±0.4	3.1±0.3	3.1±0.4	3.1±0.3

Abbreviation: GA, gestational age

## 5. 진성 성조숙증의 분류 및 임상적, 내분비적 특징

진성 성조숙증에서 특발성 성조숙증과 중추신경성 성조숙증 환아는 각각 230명과 30명으로 진성 성조숙증 환아의 11%에서 중추신경계의 구조적 이상이 발견되었다. 진성 성조숙증에서 중추신경성 성조숙증이 차지하는 비율은 남자에서 42.8%, 여자에서 10.7%로 남자에서 월등히 높았다. 특발성 성조숙증과 중추신경성 성조숙증에서 증상발현 시기는 각각  $7.3 \pm 2.0$ 세와  $7.4 \pm 2.4$ 세였고, 골연령과 역연령차이는 각각  $0.9 \pm 0.9$ 세와  $1.0 \pm 0.9$ 세, 연성장속도는 각각  $7.1 \pm 1.8$  cm/yr과  $7.6 \pm 4.1$  cm/yr로 두 군간에 차이가 없었다. 체중 및 신장 표준편차점수에서 두 군 모두에서 성별 나이별 표준 체중 및 표준 신장보다 유의한 차이로 증가해 있으며( $P < 0.05$ ), BMI는 60백분위수 이상이었으나 두 군 간에 통계학적 차이는 없었다. 두 군에서 성호르몬 및 LH, FSH 기저치와 GnRH 자극 후 LH, FSH 최고치 및 GnRH 자극 후 LH 최고치/기저치, FSH 최고치/기저치에는 차이가 없었다. GnRH 자극 후 LH 최고치/FSH 최고치 비율은 중추신경성 성조숙증에서 특발성 성조숙증보다 증가되었다( $P < 0.05$ )(Table 5).

## 6. 중추신경성 성조숙증과 가성 성조숙증의 원인

중추신경성 성조숙증의 원인 질환은 Rathke's cleft cyst

**Table 5. Clinical and Laboratory Features in Subgroup of True Precocious Puberty**

	Idiopathic true PP	Neurogenic true PP
N (%)	230 (88)	30 (11)
M/F	4/226	3/27
Mean age (yr)	$7.3 \pm 2.0$	$7.4 \pm 2.4$
BA-CA (yr)	$0.9 \pm 0.9$	$1.0 \pm 0.9$
YGR (cm/yr)	$7.1 \pm 1.8$	$7.6 \pm 4.1$
Wt SDS	$1.2 \pm 1.3$	$1.1 \pm 1.1$
Ht SDS	$1.2 \pm 1.3$	$1.1 \pm 1.2$
BMI percentile	$65.8 \pm 30.7$	$62.6 \pm 31.7$
B-LH	$1.7 \pm 1.7$	$2.2 \pm 1.5$
B-FSH	$3.2 \pm 3.6$	$3.6 \pm 3.8$
Estradiol (girl) (pg/mL)	$16.1 \pm 15.5$	$15.4 \pm 11.9$
Testosterone (boy) (pg/mL)	$80.8 \pm 103.9$	$321.3 \pm 295.9$
P-LH (IU/L)	$8.3 \pm 13.6$	$10.2 \pm 15.8$
P-FSH (IU/L)	$10.4 \pm 21.6$	$14.9 \pm 20.5$
P-LH/B-LH	$6.7 \pm 5.4$	$7.1 \pm 5.4$
P-FSH/B-FSH	$13.2 \pm 28.7$	$14.1 \pm 33.3$
LH/FSH peaks ratio*	$0.8 \pm 0.8$	$1.0 \pm 1.8$

\* $P < 0.05$ . Abbreviations: B-LH, basal LH; B-FSH, basal FSH; P-LH, peak LH after GnRH stimulation test; P-FSH, peak FSH after GnRH stimulation test

16명(53%), 수두증 6명(20%), 거미막낭(arachnoid cyst) 3명(10%), 뇌하수체 과증식 3명(10%), 기형종 1명(3%), 송과선 종양 1명(3%)의 분포를 보였다(Table 6). 가성 조숙증의 원인 질환은 McCune-Albright 증후군 7명(54%), 난소낭 3명(23%), 부신 피질 선종 2명(15%), 선천성 부신과형성증 1명(7%)의 분포를 보였다(Table 7).

## 고 찰

최근 성조숙증의 발생 빈도가 높아짐에 따라 성조숙증 증상을 주소로 병원을 방문하는 환아 중 확실한 치료 대상이 되는 진성 성조숙증 및 가성 성조숙증 환아가 차지하는 비율 및 전체 질환의 분포에 대한 관심이 높아지고 있다. 본 연구에서는 전체 환아 948명 중 진성 성조숙증이 260명, 가성 성조숙증이 13명으로 병원을 방문한 환아의 28.8%가 성조숙증, 39%가 조기 사춘기, 31%가 유방 조기발육증이 차지하여 최근 성조숙증 환아의 급증이 사춘기 시작 시기가 빨라지는 연소화에 따른 현상이기보다는 실제 치료가 필요한 성조숙증이 증가하고 있음을 시사한다. Bridges 등<sup>12)</sup>은 1975년에서 1990년까지 영국의 Middlesex 병원을 방문한 213명의 성조숙증 환아 중 95명(44.6%)이 진성 성조숙증, 25%가 유방 조기발육증, 14%가 thelarche variant라고 보고하였다. Midyett 등<sup>8)</sup>도 1996년부터 2001년까지 미국의 미주리주의 Kansas 병원을 방문한 성조숙증 환아 223명 중 105명(47.1%)이 진성 성조숙증으로 진단되었다고 보고하여 본 연구보다 높은 비율의 성조숙증 빈도를 보였

**Table 6. Distribution of the Aetiologies of Neurogenic True Precocious Puberty**

Diagnosis	N (%)
Rathke's cleft cyst	16 ( 53)
Hydrocephalus	6 ( 20)
Arachnoid cyst	3 ( 10)
Pituitary hyperplasia	3 ( 10)
Brain teratoma	1 ( 3)
Pineal gland tumor	1 ( 3)
Total patients	30 (100)

**Table 7. Distribution of the Aetiologies of Precocious Pseudopuberty**

Diagnosis	N (%)
McCune Albright syndrome	7 (54)
Ovarian cyst	3 (23)
Adrenal cortical adenoma	2 (15)
Congenital adrenal hyperplasia	1 (7)
Total patients	13 (100)

다. 반면 Kaplowitz<sup>3)</sup>는 1999년부터 2002년까지 미국 버지니아의 Virginia Commonwealth University 병원을 방문한 성조숙증 환자 104명 중 9명(9%)이 진성 성조숙증, 48명(46%)이 음모 조기발생증(premature adrenarcho), 19명(18%)이 유방 조기발육증, 5명(5%)이 초경 조기발생증(premature menarcho)이었다고 보고하여 상대적으로 치료가 필요한 성조숙증 환자의 비율을 낮게 보고하였다. 질병 분포 면에서도 차이를 보여 본 연구에서는 외국의 보고에 비해 음모 조기발생증이나 초경 조기발생증이 전혀 없었으며, 상대적으로 조기 사춘기에 해당하는 환자의 방문이 많음을 보여주고 있다. 본 연구에서도 다른 연구에서 고려 대상에 포함시키지 않은 조기 사춘기 환자를 제외하면 전체 환자 중 진성 성조숙증이 차지하는 비율(45%, 573명 중 260명)이 증가하므로 외국의 보고와 비슷한 정도의 빈도를 보였다<sup>8)</sup>. 연구자마다의 다른 결과는 진단 기준에 따른 차이 뿐만 아니라 국가, 인종, 지역, 시기, 환경 및 진료하는 병원의 역할에 따른 차이의 가능성을 고려해야 할 것으로 생각된다.

본 연구에서 각 질환군별 성장상태에서는 이미 보고된 바와 같이 진성 성조숙증 환자에서 정상 환자의 평균값에 비해 가장 뚜렷하게 신장표준편차점수와 체중표준편차점수가 증가되어 있었으며, 연성장속도 증가 및 골연령과 역연령의 차이도 뚜렷하였다. 본 연구에서 주목할 사항은 유방 조기발육증군에서도 신장표준편차점수와 체중표준편차점수가 유의하게 증가하였으며, 증상 발현 시기도 평균 5.8세로 기존 외국보고에 비해 늦게 나타났다는 점이다<sup>13-15)</sup>. 이와 같은 결과는 본 연구에서는 다른 연구에서 분류한 유방 조기발육증의 진단기준인 3세 미만이면서 2차 성징으로 유방 발육만 있었던 경우로 국한하지 않고 나이에 제한을 두지 않은 결과로 보인다<sup>3)</sup>. 또한 유방 조기발육증군에 실제로는 진성 성조숙증의 초기 상태에 있는 경우도 포함되어 있을 가능성이 있다. 진성 성조숙증의 경우에도 초기에는 골연령의 증가나 여성호르몬, LH, FSH의 증가가 뚜렷하지 않은 상태로 유지되다가 시간이 경과하면서 진성 성조숙증의 임상 양상을 보이는 경우도 많으므로 주의가 필요하며, 유방 조기발육증이 의심되는 경우에도 6개월 간격으로 추적 관찰하는 것이 필수적이라고 생각된다.

본 연구에서 진성 성조숙증과 유방 조기발육증군에서는 체중 표준편차점수가 정상아에 비해 증가되어 있었으며, 조기 사춘기군과 가성 성조숙증군에서도 통계적으로 유의한 수준은 아니지만 증가되어 있었다. 또한 모든 군에서 체질량지수가 60백분위수 이상이었다. 이러한 결과는 성조숙증 증상이 있는 환자의 체중이 정상 평균보다는 증가되

어 있으나 비만과의 직접적인 연관이 있음을 보여주지는 못하는 소견이다. Kaplowitz 등<sup>16)</sup>은 여아에서 체질량지수와 성 성숙도와의 관련성을 보고한 바가 있으며, 최근 연구에서도 성조숙증 백인 여아의 경우 2차 성징 발현시기에 과체중을 나타낸다고 보고하였다<sup>17, 18)</sup>. 반면 흑인 여아에서는 체질량지수와 성조숙증 사이에 관련성이 뚜렷하지 않다는 보고, 남아의 경우에는 체질량지수와 성조숙증과 연관성이 없으며 오히려 성조숙증 남아에서 정상아에 비해서 비만증이나 과체중으로 발전될 위험성이 떨어진다는 보고도 있어 비만이 성조숙증을 유발시키는 한 요소가 될 수는 있으나 전체를 설명하는 요소로 작용하기는 어려운 것으로 보인다<sup>9, 20)</sup>.

진성 성조숙증을 진단하기 위한 방법으로 GnRH 자극 후 LH 최고치가 기저치에 비해 2-3배 이상 증가 또는 일정 수준 이상(5-10 IU/L 이상) 증가하는 것이 진단적 가치가 있으며, 우리나라의 경우 LH 최고치가 5 IU/L 이상일 때 치료 시 보험적용을 받을 수 있다. GnRH 자극 후 LH 최고치/FSH 최고치 비율도 진단을 내리는데 도움이 되는 것으로 보고 되어 왔다<sup>21-25)</sup>. 그러나 여아의 경우 진성 성조숙증의 경우에도 breast stage II에서 stage III 초기 사이에서는 LH 최고치/FSH 최고치 비율이 떨어져 있는 경우도 많으므로 절대적인 진단 기준이 되지는 못한다<sup>24)</sup>. 본 연구에서도 진성 성조숙증과 조기 사춘기군에서 성호르몬, LH 및 FSH 기저치, GnRH 자극 후 LH 및 FSH 최고치, LH 및 FSH 최고치와 기저치의 차이, LH 최고치/FSH 최고치 비율이 유의하게 증가하여 과거의 보고와 비슷한 형태를 보였다.

본 연구에서 여아가 차지하는 비율은 전체의 96.5%로 남아에 비해서 월등히 높았으며, 남녀의 비는 1:28로 다른 보고와 비슷한 분포를 보였다. 진성 성조숙증에서 중추신경성 성조숙증이 차지하는 비율은 남자에서 42.8%로(7명 중 3명) 여자에서 10.7%에(253명 중 27명) 비해 월등히 높았다. 성조숙증 소견을 보이는 빈도는 여아에서 증가해 있지만 중추신경계 종양이나 중추신경계 이상처럼 기질적 원인이 동반된 경우는 남아에서 더 증가해 있다는 다른 보고들과 비슷한 결과를 보였다<sup>2, 26, 27)</sup>.

진성 성조숙증 환자 중 중추신경성 성조숙증과 특발성 성조숙증을 감별하기 위한 방법으로 방사선학적 소견 이외 내분비적 검사를 통한 차이점이 있는 지 확인하려는 시도가 있었다. Ng 등<sup>17)</sup>은 두 군 사이에 LH, FSH 기저치와 GnRH 자극 후 LH, FSH 최고치, GnRH 자극 후 LH 최고치/LH 기저치, FSH 최고치/FSH 기저치, LH 최고치/FSH 최고치 비율에는 차이가 없었다고 보고하여 내분비적 검사

만으로는 두 군을 감별 할 수 없다고 보고하였으며, Chemaitilly 등<sup>28)</sup>도 같은 결과를 보고하였다. 본 연구에서도 중추신경성 성조숙증과 특발성 성조숙증군 사이에 내분비적 검사 상 차이가 없었으며, GnRH 자극 후 LH 최고치/FSH 최고치 비율이 유의하게 차이가 있었으나 검사의 성격 상 임상에 적용하기는 어려우리라 생각한다. 따라서 중추신경성 성조숙증과 특발성 성조숙증을 감별하기 위해서는 뇌 자기공명영상 검사가 반드시 필요하다고 생각한다.

본 연구에서 중추신경성 진성 성조숙증의 원인질환으로는 Rathke's cleft cyst가 53%, 수두증이 20%, 거머막낭이 10%, 뇌하수체 과증식이 10%, 그 외에 기형종과 송과선 종양이 각각 1례를 차지하였다. Rathke's cleft cyst는 Rathke's pouch remanant에서 유래하며 정상인에서 흔하게 발견되면서 증상을 일으키지 않는 경우가 많으나 최근 보고에서는 두통, 고프로락틴혈증, 2차성 또는 3차성 갑상샘 기능저하증, 요붕증, 성장호르몬결핍증, 성선기능저하증, 성조숙증, 시력장애 등과 동반되는 경우가 많아 주의가 필요하며, 약 10%의 환자에서는 수술적인 치료가 필요하다고 보고하고 있다<sup>9, 30)</sup>. 본 연구에서 가성 성조숙증의 원인질환으로는 McCune-Albright 증후군, 난소낭, 부신 피질 선종, 선천성 부신과형성증이 차지하여 다른 보고와 비슷한 분포를 보였다.

결론적으로 성조숙증 증상을 주소로 병원을 방문한 948명의 환아를 대상으로 다기관 조사를 한 결과 치료가 필요한 진성 성조숙증과 가성 성조숙증 환아가 차지하는 비율이 전체 환아의 28%로 높은 수준을 보이므로 성조숙증 진단 시에 보다 자세한 진찰, 성장 기록, 내분비적 검사 및 방사선학적 검사가 필요하며, 이러한 기록들을 보다 체계적으로 확인하고 수집하는 것이 필요하다. 이를 위해서 국내에서도 성조숙증의 발생 빈도와 원인에 대한 광범위한 다기관 임상연구가 필요하리라 사료된다.

## 요 약

**목적 :** 성조숙증은 여아에서 8세 미만, 남아에서 9세 미만 에 2차 성징이 나타나는 경우로 정의하며, 진성 및 가성 성조숙증으로 구분한다. 성조숙증의 발생빈도는 최근 급격히 증가하고 있어 사회적 문제로 대두되고 있다. 본 연구에서는 성조숙증 증상을 주소로 내원한 환아 들을 대상으로 진단별 분포, 진단명에 따른 임상적 특징을 살펴보고자 하였다.

**방법 :** 2003년 1월부터 2007년 6월까지 연세의료원, 상계백병원, 건국대의병원, 분당 차병원 에 성조숙증 증상을

주소로 내원한 환아를 진성 성조숙증, 가성 성조숙증, 유방 조기발육증, 조기 사춘기로 분류하였고, 진성 성조숙증은 특발성 성조숙증과 중추신경성 성조숙증으로 분류하였다. 진단 당시의 증상, 가족력, 과거력, 성별, 신장, 체중, 역연령, 골연령, 체질량지수 등을 조사하였다. 기저 및 성선자극호르몬방출호르몬(GnRH) 자극 후 성호르몬, 황체화호르몬(LH), 난포자극호르몬(FSH) 농도를 측정하였다. 원인질환을 확인하기위해 진성 성조숙증으로 진단된 경우에는 터키안 자기공명영상 검사, 가성 성조숙증으로 진단된 경우에는 복부 및 골반 초음파 검사를 시행하였다. 임상적 특징 및 내분비 검사 소견은 각 진단명별로 비교분석하였다.

**결과 :** 대상자는 총 948명이었고, 여자는 915명(96.5%), 남자는 33명(3.5%)이었다. 진단별 분포는 조기 사춘기(39%), 유방 조기발육증(31%), 진성 성조숙증(27%), 가성 성조숙증(1%)의 순서를 보였다. 연성장속도와 골연령의 증가는 진성 성조숙증에서 가장 뚜렷하였다( $P<0.05$ ). 진성 성조숙증과 유방 조기발육증군에서 신장 표준편차점수, 체중 표준편차점수가 성별, 나이별 평균보다 유의한 수준으로 증가 되어 있었으며( $P<0.05$ ), 모든 군에서 체질량지수는 60 백분위수 이상이였다. 내분비 검사 상 진성 성조숙증과 조기 사춘기의 LH 및 estradiol 기저치와 GnRH 자극 후 LH 최고치, LH 최고치/LH 기저치의 비는 각각 유방 조기 발육증보다 높았다( $P<0.05$ ). 진성 성조숙증에서 중추신경성 조숙증이 차지하는 비율은 남자에서 42.8%, 여자에서 10.7%로 남자에서 월등히 높았다. 특발성 성조숙증과 중추신경성 성조숙증간에 성호르몬 및 LH, FSH 기저치와 GnRH 자극 후 최고치는 차이가 없었다.

**결론 :** 성조숙증 증상을 주소로 내원한 환아 중 진성 성조숙증이 차지하는 비율이 높으므로 보다 자세한 진찰과 검사가 필요하며, 추후 진성 성조숙증의 발생 빈도와 원인에 대한 보다 광범위한 연구가 필요하리라 사료된다.

## 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) Dattani MT, Hindmarsh PC. Normal and abnormal puberty. In: Brook CGD, Clyton PE, Brown RS, Savage MO, editors. *Brook's clinical pediatric endocrinology*. 5th ed. Oxford : Blackwell Publishing, 2005:183-201.
- 3) Antoniazzi F, Zamboni G. Central precocious puberty: current treatment options. *Paediatr Drugs* 2004;6:211-31.
- 4) Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC,

- Bourdony CJ, Bhapkar MV, Koch GG et al. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the Pediatrics Research in Office Settings network. *Pediatrics* 1997;99:505-12.
- 5) Wu T, Mendola P, Buck GM. Ethnic differences in the presence of secondary sex characteristics and menarche among US girls: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Pediatrics* 2002;110:752-7.
  - 6) 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* 1999;104:936-41.
  - 7) Rosenfield RL, Bachrach LK, Chernauek SD, Gertner JM, Gottschalk M, Hardin DS et al. Current age of onset of puberty. *Pediatrics* 2000;105:115-6.
  - 8) Midyett LK, Moore WV, Jacobson JD. Are pubertal changes in girls before age 8 benign? *Pediatrics* 2003;111:47-51.
  - 9) Kaplowitz P. Precocious puberty: update on secular trends, definitions, diagnosis, and treatment. *Adv Pediatr* 2004;51:37-62.
  - 10) 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.
  - 11) Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. 2nd ed. Stanford, California: Stanford univ. press 1993.
  - 12) Bridges NA, Christopher JA, Hindmarsh PC, Brook CG. Sexual precocity: sex incidence and aetiology. *Arch Dis Child* 1994;7:118-20.
  - 13) Kaplowitz P. Clinical characteristics of 104 children referred for evaluation of precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3644-50.
  - 14) Van Winter JT, Noller KL, Zimmerman D, Melton LJ. Natural history of premature thelarche in Olmsted County, Minnesota, 1940 to 1984. *J Pediatr* 1990;116:278-80.
  - 15) Volta C, Bernasconi S, Cisternino M, Buzi F, Ferzetti A, Street ME, et al. Isolated premature thelarche and thelarche variant: clinical and auxological follow-up of 119 girls. *J Endocrinol Invest* 1998;21:180-3.
  - 16) Kaplowitz PB, Slora EJ, Wasserman RC, Pedlow SE, Herman-Giddens ME. Earlier onset of puberty in girls: relation to increased body mass index and race. *Pediatrics* 2001;108:347-53.
  - 17) Ng SM, Kumar Y, Cody D, Smith C, Didi M. The gonadotrophins response to GnRH test is not a predictor of neurological lesion in girls with central precocious puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005; 18:849-52.
  - 18) Fontoura M, Brauner R, Prevot C, Rappaport R. Precocious puberty in girls: early diagnosis of a slowly progressive variant. *Arch Dis Child* 1989;64:1170-6.
  - 19) Teilmann G, Pedersen CB, Jensen TK, Skakkebaek NE, Juul A. Prevalence and incidence of precocious pubertal development in Denmark: An epidemiologic study based on national registries. *Pediatrics* 2005; 116:1323-8.
  - 20) Wang Y. Is obesity associated with early sexual maturation? A comparison of the association in American boys versus girls. *Pediatrics* 2002;110:903-10.
  - 21) Rosenfield RL. Puberty in the female and its disorders. In: Sperling MA, editor. *Pediatric endocrinology*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2002:483-90.
  - 22) Eckert KL, Wilson DM, Bachrach LK, Anhalt H, Habiby RL, Olney RC, et al. A single-sample, subcutaneous gonadotropin-releasing hormone test for central precocious puberty. *Pediatrics* 1996;97:517-9.
  - 23) Ibanez L, Potau N, Zampolli M, Viridis R, Gussinye M, Carrascosa A, et al. Use of leuprolide acetate response patterns in the early diagnosis of pubertal disorders: comparison with the gonadotropin-releasing hormone test. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:30-5.
  - 24) Garibaldi L. Disorders of pubertal development. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, editors. *Nelson textbook of pediatrics*. 18th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2007:2309-16.
  - 25) Lee PA. Central precocious puberty. An overview of diagnosis, treatment, and outcome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;28:901-18, xi.
  - 26) Pescovitz OH, Comite F, Hench K, Barnes K, McNemar A, Foster C, et al. The NIH experience with precocious puberty: diagnostic subgroups and response to short-term luteinizing hormone releasing hormone analogue therapy. *J Pediatr* 1986;108:47-54.
  - 27) Cisternino M, Arrigo T, Pasquino AM, Tinelli C, Antoniazzi F, Beduschi L, et al. Etiology and age incidence of precocious puberty in girls: a multicentric study. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13(suppl 1): 695-701.
  - 28) Chemaitilly W, Trivin C, Adan L, Gall V, Sainte-Rose C, Brauner R. Central precocious puberty: clinical and laboratory features. *Clin Endocrinol* 2001;54: 289-94.
  - 29) Isono M, Kamida T, Kobayashi H, Shimomura T, Matsuyama J. Clinical features of symptomatic Rathke's cleft cyst. *Clin Neurol Neurosurg* 2001;103: 96-100.
  - 30) Cohan P, Foulad A, Esposito F, Martin NA, Kelly DF. Symptomatic Rathke's cleft cysts: a report of 24 cases. *J Endocrinol Invest* 2004;27:943-8.