



청소년기의 내분비 질환

Endocrine Diseases in Adolescence

서 병 규 | 가톨릭의대 소아청소년과 | Byung-Kyu Suh, MD

Department of Pediatric Endocrinology, Catholic University of Korea, College of Medicine

E-mail : suhbk@catholic.ac.kr

J Korean Med Assoc 2009; 52(8): 758 - 767

Abstract

Adolescence marks the transition from childhood to adult life and is characterized by a myriad of physical and emotional changes. The peak height velocity occurs during this period, secondary sexual characteristics emerge to accomplish sexual maturity, and the development of abstract thinking gives the child a fully independent person. Puberty begins with the activation of the hypothalamus-pituitary-gonadal axis, resulting in the release of gonadotropin-releasing hormone from the hypothalamus, and the subsequent production of the gonadotropins, luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone, from the pituitary, and the sex hormones from the testes and ovaries. Increased levels of the sex hormones stimulate the production of growth hormone and insulin-like growth factor-I, leading to the growth spurt. As a result, an endocrine problem during puberty with a single hormone may lead to abnormalities of other hormones that are inextricably linked, culminating in disorders of growth and pubertal development. Common endocrine problems of childhood and adolescence, including thyroid disorders, precocious puberty, premature thelarche, which may be classified as a variant of precocious puberty, and gynecomastia, have been explained in some detail. Delayed treatment of thyroid disorders may lead to emotional disability and growth retardation. Possible causes of precocious puberty should be explored and treated in order to minimize endocrine complications. Potential cases of normal physiologic development such as premature thelarche and gynecomastia should be diagnosed accurately to avert a series of unnecessary diagnostic tests and attempts at treatment.

Keywords: Adolescent; Thyroid Diseases; Puberty; Precocious; Gynecomastia

핵심용어: 청소년기; 갑상샘 질환; 성조숙증; 여성형 유방

서론

청소년기란 소아에서 성인으로 이행되는 시기로 신체적으로나 정신적으로 많은 변화가 나타난다. 신체적으로 키의 급성장이 나타나고 2차 성징이 진행되어 성적 성숙이 완성되며 정신적으로는 추상적 인지발달이 완성된다. 사춘기 변화는 시상하부-뇌하수체-성선 축의 기능이 활성화

화되면서 시상하부에서 성선자극호르몬 방출호르몬, 뇌하수체에서 성선자극호르몬인 황체호르몬과 난포자극호르몬, 고환에서 남성호르몬, 난소에서 여성호르몬 분비가 증가하므로 일어난다. 이러한 성호르몬의 증가는 혈중 성장호르몬과 인슐린양 성장인자-I (insulin-like growth factor-I)의 증가를 자극하여 키의 성장을 유발하게 된다. 사춘기 진행 중 내분비적 문제가 생긴다면 한가지 호르몬의 문제뿐 아니

라 다른 내분비적 작용도 같이 문제가 될 수 있으며 성장과 사춘기 발달에 장애가 초래될 수 있다. 이 장에서는 사춘기에 비교적 흔하게 접할 수 있는 내분비적 질환으로 갑상샘 질환과 사춘기 성숙에 문제가 되는 몇 가지 질환에 대해 알아보하고자 한다.

갑상샘 질환

갑상샘 질환은 소아 및 청소년에서 비교적 흔한 내분비 질환이다. 환자는 갑상샘 호르몬의 과다 및 과소분비에 따라 나타나는 임상증상과 갑상샘의 형태적 변화에 동반되어 나타나는 갑상샘 종대로 병원에 오게 된다. 갑상샘의 주된 기능은 음식을 통해 섭취한 요오드를 이용해 thyroxine (T4)과 triiodothyronine (T3)을 합성하고 이들 갑상샘 호르몬은 산화대사의 유지, 열 생산, 심혈관 기능의 유지, 정상 성장과 발달 및 조절 기능 등의 작용을 한다(1). 청소년기 갑상샘 질환으로는 단순 갑상선 종대, 만성 림프구성 갑상샘염, 그레이브스병, 화농성 갑상선염, 결절 및 종양 등이 있으나 본 장에서는 상기 질환 중 비교적 흔한 만성 림프구성 갑상샘염, 그레이브스병에 대해서 소개하고자 한다.

1. 만성 림프구성 갑상샘염

만성 림프구성 갑상샘염은 하시모토 갑상샘염 또는 자가 면역 갑상샘염이라고도 하며 소아와 청소년기에 발생하는 가장 흔한 갑상샘 질환이며 6세 이후 소아에서 보는 갑상샘 저하증 원인 중 가장 많은 질환이다. 이 질환은 1912년에 Hashimoto에 의해 갑상선 종대와 함께 조직검사상 갑상선 조직에 형질세포와 림프구의 광범위한 침윤, 섬유질화, 실질의 위축 및 호산구성 변성 등을 보이는 환자들을 보고하면서 처음 알려졌다. 여자에서 더 잘생기고, 30~40%에서 갑상샘 질환의 가족력을 가지고 있다(2~4). 증상이 나타나는 가장 흔한 연령은 사춘기이지만 태아기에도 발생할 수 있다. 발병기전은 아직 불확실 하나 유전적, 내인성, 환경적 요인의 상호작용에 의해 갑상샘 항원에 대한 자가항체가 생성되어 발생하는 것으로 생각된다. 주로 adaptive immunity와 관련된 T와 B 림프구의 상호작용으로, 먼저 T 림

프구의 세포 매개성 면역기전에 의해 2차적으로 B 림프구로부터 면역 글로불린의 생성과 같은 체액성 면역기전이 작용하는 것으로 알려져 있다. 최근 innate immunity와 관련된 NK-cell killer cell immunoglobulin-like receptors (KIRs)의 역할에 대한 연구들도 보고되고 있다. 보고된 관련 유전자로 human leukocyte antigen (HLA) class II의 DR, DQ 유전자 및 cytotoxic T lymphocyte antigen-4 (CTLA-4), CD40, protein tyrosine phosphatase-22 (PTPN22), thyroglobulin 등이 보고되었다(5~9). 병리학적으로 T와 B 림프구의 침윤이 보이며 림프구의 배중심 형성, 갑상샘 여포세포의 파괴와 드물게 섬유화 및 여포세포의 증식도 관찰할 수 있다. 소아 및 청소년에서 자가면역성 기전으로 발생하는 갑상샘 질환은 정상 갑상샘 기능의 갑상샘종, 갑상샘 저하기능의 갑상샘종, 그레이브스 병, Hashimoto's, 산후 갑상샘염, 산발성 갑상샘염 및 자가 면역성 다선성 증후군(autoimmune polyglandular syndrome 2a, 2b) 등이 있다. 1형 당뇨병, 자가면역성 다선성 증후군 1형(autoimmune polyendocrinopathy, candidiasis, ectodermal dystrophy)과 2형, 다운 증후군, 터너 증후군, 클라인펠터 증후군 환자에서도 이 질환의 발생률의 증가를 보이며 면역 복합체 사구체 신염과 연관성을 가지기도 한다(2, 3, 10~12).

만성 림프구성 갑상샘염의 장기간의 추적관찰에서 갑상샘 기능저하가 있는 소아의 대부분이 계속 갑상샘 기능저하인 상태로 남아있지만 일부에서는 갑상샘 기능의 자연적인 회복이 일어날 수 있다. 청소년에서 하시모토 갑상샘염의 자연 완해지는 경우는 보고에 따라 차이가 있으나 약 30% 정도이다(13~15). 한편 초기에 정상 갑상샘 기능을 가진 환자의 일부에서 시간 경과에 따라 갑상선 기능저하로 될 수 있다. 따라서 치료 유무에 관계없이 갑상샘 기능의 추적관찰이 필요하다.

만성 림프구성 갑상샘염의 임상경과는 매우 서서히 나타난다. 가장 흔한 증상은 미만성으로 커진 갑상선종과 저신장이다. 갑상샘종은 대부분 압통이 없지만 드물게 압박증상이나 통증을 느낄 수도 있다. 환자의 일부 특히 청소년에서는 빈맥, 정서불안, 신경과민 등의 갑상샘 중독 증세를 보이

기도 한다. 그러나 대부분의 경우 갑상샘종과 함께 정상 갑상샘 기능을 보이거나 저하증을 보인다. 신장의 증가가 체중보다 더 영향을 받기 때문에 키에 비해 상대적 인 과체중을 보인다. 특별한 증상이 없는 경우도 종종 있으며 기면, 추위 느낌, 변비, 피부 혹은 모발 건조, 학교 성적 하락, 눈 주위의 부종 등이 생길 수 있다. 중추신경계발달은 정상이다.

만성 림프구성 갑상샘염의 진단은 갑상샘종, 갑상샘 자가항체의 존재, 갑상샘 스캔시 불규칙한 흡수성, 과염소산 방출검사의 이상, 혈청 갑상샘 자극호르몬(thyroid stimulating hormone, 이하 TSH)의 상승 등 5가지 소견 중 3가지 이상이 만족되면 진단하게 되며(16) 항갑상샘글로불린 항체(antithyroglobulin antibody, 이하 anti-TG Ab)나 항과산화효소 항체(antiperoxidase antibody, 이하 anti-TPO Ab)의 존재를 필수조건으로 한다(17~19). 대부분의 환자에서 anti-TPO Ab가 양성이고 anti-TG Ab는 약 50% 정도에서 발견되는데 두 가지 모두를 검사할 경우 95% 정도에서 발견된다. 그러나 이들 항체가 있다고 항상 병적인 상태로는 볼 수 없다. 항체가 양성이어도 약 15%의 경우 갑상샘염 소견을 보이지 않는 경우도 있다. 이런 경우 갑상샘 질환의 가족력이 있거나 아직 갑상샘염이 진행되지 않은 경우로 볼 수도 있다. 상기 두 가지 항체는 그레이브스 병에서도 양성으로 나타날 수 있다.

갑상샘 저하증의 원인이 시상하부성인지 또는 뇌하수체성인지는 갑상샘 자극호르몬 방출호르몬(thyrotropin-releasing hormone, 이하 TRH) 자극검사로 구별할 수 있다. TRH 투여 후 시상하부성 갑상샘 저하증에서는 TSH 분비가 최고치에 이르는 시간이 지연되어 있으며 뇌하수체성 저하증에서는 TSH 분비가 거의 없거나 무반응을 보인다. 초음파나 스캔은 항상 필요한 것은 아니다. 그러나 갑상샘 항체검사가 음성이거나, 결절이 의심되거나, 국소성 림프선종대, 갑상샘호르몬 대체요법 중에도 계속 갑상샘이 커지면 악성 종양과의 감별을 위하여 시행하게 된다.

갑상샘 기능 검사에서 저하증이 있으면 갑상샘 호르몬제(Na-L-thyroxine)를 투약한다. 소아에서 추천되는 시작 용량은 체표면적(m^2) 당 $100 \mu g$ 을 시작한다. 만약 오랜 기간 치료없이 지내온 갑상샘 저하증에서는 심장 기능에 무리가

가지 않도록 점차적으로 용량을 증가하기도 한다(20~22). 조절 치료는 TSH가 정상인 될 때까지 4~6주 간격으로 TSH 혈중 농도를 관찰하고 그 이후로는 매 3~6개월마다 평가한다. 보상성 갑상샘 저하증의 경우 치료자의 경험에 따라 치료하기도 하고 치료 없이 3~6개월 뒤에 갑상샘 기능을 재평가하기도 한다. 치료 후 갑상샘 저하증 소아들은 성장속도가 증가하면서 따라잡기 성장(catch-up growth)을 보이거나 오랜 기간(2년 이상) 저하증에 노출되었을 때는 따라잡기 성장이 안될 수 있다(1). 갑상샘 저하로 오래동안 있던 환자에서 치료하면서 갑상샘 호르몬 농도를 갑자기 정상화시키면 학습장애, 과다행동 등의 부작용이 나타날 수 있다. 심한 갑상샘 저하증 환자의 치료초기에 드물지만 가성 뇌종양으로 인한 두통을 호소할 수 있다. 또한 과량의 thyroxine 투여는 심계항진, 불안, 수면장애 등 갑상샘 항진증 증상을 보일 수 있으며 골성숙을 촉진에 의한 두개골 조기 봉합이나 저신장을 야기시킬 수 있다. 갑상샘 호르몬 보충요법을 하고 있는 모든 소아들은 정기적으로 임상증상, 성장 및 골성숙도, 갑상샘 검사, 정신운동 및 지능검사를 해야 한다.

2. Graves병

Graves병은 TSH 수용체에 대한 자가항체가 생성되어 TSH 대신 지속적으로 갑상샘 세포를 자극함으로써 갑상샘 항진을 일으키면서 여러 시스템을 침습하는 자가면역 질환이다. 증세로 갑상샘 항진증, 안구병증, 피부병증 등을 동반한다(23). 소아에서는 안구병증이나 피부병증은 성인보다 빈도가 낮다. 기관 특이성 자가면역성 병인을 가지는 Graves병은 만성 림프구성 갑상샘염과 비슷하게 가족 중에 갑상샘 질환을 가지는 비율이 매우 높다. 연구에 따라 약 15%에서 가족력을 보고한 경우도 있으며 가족 중 50%는 갑상샘 자가항체가 양성이며 특정 HLA 항원빈도가 높은 유전적 소인을 보인다. Graves 병에서 HLA는 인종에 따라 다른 연관성을 보이는데 한국인에서 HLA-B13, DR이 연관이 있다는 보고가 있으며 백인에서는 HLA-B8, DR3 유전자형에서 발생빈도가 높다고 하였다(23, 24). 일란성 쌍둥이에서 발생률은 30~60%이며 이란성인 경우 3~9%로 감소한다. Graves병에서는 anti-TG Ab, anti-TPO Ab 및 TSH 수용체자극항

체(TSH receptor-stimulating Ab, 이하 TSA)가 만들어지며 이 중 TSA가 병인에 주된 작용을 한다. 유전적 소인을 보이는 환아에서 바이러스 감염, 스트레스 등의 환경적 요인이 작용하면 세포 매개성 면역기전이 작용하여 억제 T 림프구의 양적 및 질적 감소와 갑상선 특이 보조 T 림프구의 기능 이상이 오고 2차적으로 B 림프구에서 갑상샘 세포막내 TSH 수용체에 대한 TSA가 생성되어 TSH 대신 갑상샘 세포의 성장과 기능을 자극함으로써 갑상샘 항진증과 갑상샘 종을 일으키는 것으로 알려져 있다. 소아 Graves병은 전 갑상샘 항진증 환자의 약 5%를 차지하며 소아 갑상샘 질환의 10~15%에 해당한다. 여아에서 남아보다 6~8배 잘 생기며 연령이 증가할수록 발생빈도도 증가한다(1).

소아 Graves병의 증상은 서서히 나타나다가 수 주 혹은 수 개월 후에 급성 증상이 나타나는데 갑상샘종, 신경과민, 정서 불안, 행동 과다, 피곤함, 식욕증가, 심계항진, 안구돌출, 진전 및 체중감소 등이 나타난다(25~27). 식욕은 현저히 증가하면서도 체중 감소를 보이는 경우가 흔히 있으며, 드물게 특히 청소년에서, 병의 시작과 함께 체중이 증가하는 경우도 있다. 심혈관계 증상도 흔하게 나타난다. 빈맥과 함께 운동 능력이 현저히 감소하고 심장 잡음이 들리기도 한다. 청소년의 경우 약 60~70%에서 피곤함을 느끼고 근육이 약해지는 것을 관찰할 수 있다. 또 주기성 마비가 오는 경우도 있다. 가장 흔한 소견은 갑상샘종으로 약 95%의 환자에서 관찰되며 미만성으로 대칭적으로 커지며 부드럽게 촉진되는 종대를 관찰할 수 있다. 사춘기 이전 소아에서는 성장의 가속과 골 연령의 증가가 있어 또래의 친구들보다 키가 큰 편에 해당될 수 있다. 또 체중감소와 잦은 설사 중에도 동시에 성장이 가속화되고 있어 사춘기 이전의 성장이 갑상선 호르몬과 성장 호르몬에 의해 영향을 받는 것으로 보인다.

갑상샘 항진증의 임상적 진단은 병력과 갑상샘 비대, 증가된 대사 활동상태로 의심하고 증가된 갑상샘 호르몬의 농도로 확진한다. 혈청 T_3 , T_4 혹은 유리 T_4 가 상승하고 함께 낮은 TSH를 보인다. 이 중 T_4 에 비하여 T_3 의 상승이 현저하며 초기에도 나타나므로 T_3 가 특히 진단에 도움이 되며 TSH의 감소는 갑상샘 항진증이 뇌하수체-갑상선 축 기능

이상과 관련이 없음을 나타낸다. 특히 TSH는 예민한 3세대 방법으로 검사할 경우 0.04 mU/L 이하로 측정된다. 만약 TSH가 1.0 mU/L 이상이면 뇌하수체 종양과 같은 TSH-의존성 갑상샘 항진증에 대해서도 검사해야 한다(1). TSH 수용체 자가항체인 TSA 혹은 TSH binding-inhibiting immunoglobulin (TBII)를 측정하면 확진이 된다.

Graves병의 원인 물질로 생각되는 TSA 혹은 TBII는 항갑상샘제 투여 1년 후부터는 현저히 감소 또는 소실되어 관해의 지표나 재발 예측의 지표가 된다. Graves병 환자들은 하나 이상의 자가항체를 가지며 anti-TG Ab는 40~50%, anti-TPO Ab는 70~90%에서 검출되며 anti-TG Ab가 양성인 경우 anti-TPO Ab도 양성인 경우가 많다.

소아 Graves병의 치료는 항갑상샘제 투여, 수술요법, 방사성 요오드 요법 등 세가지로 구분한다. 소아에서는 질병의 관해, 재발의 빈도, 부작용 등의 관점에서 각각의 치료방법에 따라서 장단점이 있기 때문에 아직까지 어떤 치료가 가장 좋은지 논란의 여지가 있으나 대부분 소아내분비 전문의들은 1차적으로 항갑상샘제 투여를 선호하고 있다. 갑상샘 항진증이 아주 심하여 중독증 증세가 있는 경우 β -차단제인 propranolol을 사용할 수 있다.

(1) 항갑상샘제

Graves병의 약물치료는 보통 2~5년 정도의 오랜 기간이 필요하고 그 이후에도 수 년간 의사의 적극적인 추적 관찰이 필요로 한다. 약물치료만으로 치료가 잘 되어 관해가 된다 해도 영구적인 관해는 60~70% 정도이다. 특히 체중감소 및 BMI 감소가 심하거나 갑상샘종의 크기가 클 경우 약물치료를 잘 반응을 안할 수 있다. 소아에서 사용되는 약제는 propylthiouracil (PTU), methimazole, carbimazole 등이다. 이들 약물은 갑상샘 세포 내에서 요오드의 산화 및 유기화 억제, 요오드 티로신의 연결억제, 티로글로불린(thyroglobulin, 이하 Tg)과의 결합으로 Tg의 구조를 변화시키거나 Tg의 생성 억제 등의 작용을 하고, 갑상샘 세포 내에서 면역억제작용의 기능이 있으며, PTU는 갑상샘의 세포 밖에서 T_4 가 T_3 로 전환되는 것을 억제하는 효과도 있다. 1일 초기 투여량은 PTU는 5~10 mg/kg, methimazole은 0.5~1.0 mg/kg이다(28). 1일 유지용량은 PTU는 1~3

mg/kg, methimazole은 0.1~0.3 mg/kg이다. PTU는 반감기가 4~6시간이며 methimazole은 12~16시간으로 methimazole이 반감기가 길고 10배 정도 약효가 더 강하기 때문에 저용량으로 하루 한번 투여가 가능하며 약물투여의 순응도를 높일 수 있는 장점이 있다(28~30). PTU는 고용량을 하루 여러번 복용해야 하는 번거로움이 있으나 혈중 단백질과 결합력이 높아서 태반을 잘 통과하지 않고 모유로도 적게 분비되어 임신부나 수유부에게 보다 안전하게 투여할 수 있다는 장점이 있다. 약물을 투여하면서 언제 중단할 것인가는 아직 확실한 결론은 없으나 성인에서는 일정기간 약물을 투여 후 중단하는 것과 같이 소아에게 일률적으로 적용하기는 어렵다. 투여방법으로는 최소량의 항갑상샘 제제를 투여하는 방법과 상대적으로 고용량의 항갑상샘 제제와 합성 갑상샘 호르몬을 같이 투여하여 치료하는 방법 등이 사용되고 있다. 항갑상샘제의 치료 후 관해율에 대해서는 다수의 연구 결과에도 논란의 여지가 많은데 예후가 좋은 경우는 갑상샘종이 작은 경우, 갑상샘 항진증이 경미할 때, 치료중에 갑상샘종이 줄어들 때, 증상의 발현기간이 짧은 경우, 치료기간이 긴 경우, 체질량 지수가 큰 경우, 사춘기 이후 연령일 때 등이다. 항갑상샘제의 부작용은 성인보다는 소아에서 더 흔하게 관찰되는데 환자의 20~30%에서 간기능 상승, 일시적 백혈구 감소증, 발진, 두드러기, 무과립증, 관절통, 오심 등이 나타날 수 있으며 가장 심한 부작용은 무과립증으로 치료 시작 4~8주에 나타나는데 이 경우 즉시 투약을 중지하고 환자의 격리와 항생제 투여가 필요하다.

(2) 방사성 요오드법

경제성, 효율성 및 단기간의 안전성 등으로 볼 때는 매우 효과적인 치료법이다. 그러나 치료 후 갑상샘 저하증, 백혈병, 갑상샘 종양의 발생 가능성 및 유전적 영향을 고려할 때 아직 논란이 많다. 최근 소아 및 청소년을 대상으로 한 많은 연구에서 약물치료로 관해되는 경우가 20~30% 정도 밖에 되지 않으므로 청소년에서도 선택적으로 방사성 요오드 요법을 사용하는 것이 효과적이라는 보고가 많이 되고 있다(29~31). 방사성 요오드 투여는 보통 약물치료가 실패했거나 심한 독성반응이 있거나 약을 잘 먹지 않는 환자에게 추천되나 일부에서는 처음 치료방법으로 방사성 요오드를 사

용하기도 한다. 이 치료의 장점은 투약이 쉽고 추적관찰을 줄일 수 있으며 연구에 따라 장기적인 부작용이 없다는 보고도 있다. 보통은 갑상샘 조직 그램당 50~200 μCi 의 ^{131}I 을 사용하는데 어린 소아에서는 더 많은 양을 사용한다. 그 이유는 갑상샘 조직을 파괴하여 미래의 종양 발생의 위험성을 감소시키자는 것이다. 10세 이하의 어린이들, 특히 5세 이하에서는 갑상샘이 이온화된 방사능의 증식 효과에 민감하므로 주의하여 사용해야 한다. Graves병에 대하여 방사성 요오드 투여로 치료한 후 양성 갑상샘 결절의 위험도도 10세 이하에서 가장 크다. 갑상샘 항진증이 아주 심하지 않다면 방사성 요오드 투여 전에 항갑상샘제로 치료하는 것이 필요하지는 않다. 방사성 요오드 투여 후 4~10일 뒤 갑상샘이 파괴되면서 미리 만들어진 갑상선 호르몬이 분비되면서 호르몬의 농도가 일시적으로 올라갈 수 있다. 이 때 β -차단제가 유용하다. 방사선에 의한 갑상샘염으로부터 오는 통증에는 진통제가 필요할 수도 있다. 드물게 방사성 요오드 치료의 합병증으로 구토 및 심한 경부 종창이 있다(32). 방사성 요오드의 치료 효과는 6주에서 3개월 사이에 볼 수 있다. 방사성 요오드 투여 후 갑상샘 조직의 괴사로 인하여 갑상샘의 기능저하가 올 수 있으므로 정기적인 갑상샘 기능 검사가 필요하다. 성인에서 보고되는 방사성 요오드 치료 후의 안병증의 악화는 소아에서는 흔하지 않다. 그러나 만일 심각한 안병증이 있으면 방사성 요오드의 치료는 조심스럽게 하고 방사성 요오드 투여 후 6~8주간 스테로이드로 치료하는 것이 좋다. 방사성 요오드로 치료받은 약 1,000명의 환아들을 5~20년간 추적한 결과 그 자손들에서 선천성 기형의 빈도나 갑상샘암의 발생빈도가 증가한다는 보고는 없으나 아직 추적 관찰중인 환자의 수가 적다는 지적도 있다.

(3) 수술요법

수술은 과거보다는 적게 시행되고 있다. 수술요법의 가장 큰 장점은 갑상샘 항진증을 빠르면서 만족스럽게 관해를 유도할 수 있다는 것이다. 그러나 수술 요법의 성공 유무는 얼마나 숙련된 의사가 수술하는가에 따라 영향을 받기도 한다. 외과치료의 목적이 재발의 위험성을 줄이느냐 혹은 정상 갑상샘 기능으로 하느냐에 따라 갑상샘 전절제술 혹은 아전절제술을 시행한다. 약물요법에 실패하였거나 갑상샘

이 아주 큰 경우, 방사성 요오드를 거부하거나 방사성 요오드법이 금기가 되는 안병증이 있는 경우에 수술요법이 적절하다. 갑상샘 아전절제술의 경우 수술 후 약 10~15%에서 재발하며, 60%에서 영구적인 갑상샘 저하증이 발생한다(33, 34). 갑상샘 전절제술의 경우에는 재발률은 3% 미만으로 줄어들지만 거의 전 경우에서 갑상샘 저하증이 발생한다. 그 이외 수술 후 합병증으로 일시적인 저칼슘혈증, 되돌이 후두신경 마비, 영구적 부갑상샘 저하증, 갑상샘종독증의 재발 그리고 드물게 사망도 보고되고 있다(35).

성조숙증(Sexual Precocity)

성조숙증이란 제2차 성징의 발현이 여아에서 8세, 남아에서 9세 이전에 나타나는 경우를 말한다(36). 그러나 최근 외국의 여러 보고에 따르면 여자의 경우 유방 발달과 초경의 시기가 예전보다 빨라지고 인종에 따라서도 차이가 있어 이 연령 기준으로 성조숙증을 정의하기 어렵다고 한다(37). 최근 Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society에서는 7세 이후의 백인 여아나 6세 이후의 미국 흑인 여아에서 가슴이 발달하거나 음모가 발달되어도 정상의 범주로 볼 수 있다고 하였으나(38) 여전히 많은 내분비 전문의들은 8세를 기준으로 이용하고 있다. 6세에서 8세 사이에서 사춘기가 시작되면서 천천히 진행되는 경우도 있으나 한편으로 빠르게 진행되어 적절한 치료를 못하고 예상 성인키의 감소를 보는 수 있다. 성조숙증은 발생 기전에 따라 시상하부-뇌하수체-성선 축이 조기 성숙되어 오는 경우를 진성 혹은 성선 자극호르몬-의존성 성조숙증, 그렇지 않은 경우를 가성 혹은 성선자극호르몬-비의존성 성조숙증이라고 구분한다. 남녀의 발생빈도에서 보면 여아에서 훨씬 많다. 진성 성조숙증은 항상 동성 형태로 나타나며 가성 성조숙증은 동성이나 이성 형태 모두 나타날 수 있다. 성조숙증의 원인은 매우 다양하다. 진성 성조숙증의 대표적인 원인으로는 특발성 성조숙증, 중추신경계의 종양이나 기질성 병변이 흔하고, 가성 성조숙증의 대표적인 원인으로는 여아에서 난소낭, 난소종양, 부신피질 종양 등과 남아에서는 부신피질과형성증, 부신피질 종양 등이 있다. 성조숙증에는 상기 질환 이외에

사춘기의 변이 형태로 유방 조기발육증, 음모 조기발생증, 초경 조기발생증 등이 있다. 이 장에서는 사춘기에 비교적 흔하게 볼 수 있거나 중요하다고 생각되는 몇 가지 질환에 대해서 알아보려고 한다.

1. 특발성 성조숙증

진성 성조숙증 중에 가장 흔하다. 질환을 일으키는 기질적 병변 없이 제2차 성징이 나타나는 경우로 대부분 산발적으로 발생하며 여아에서 더 흔하다. 증상으로 여아는 유방 비대, 음모출현, 질출혈, 남이는 고환크기의 증가, 음경의 비대, 음모출현 등의 정상 사춘기 발달형태를 보이며 배란 및 정자 형성이 가능하여 임신할 수도 있다. 신장과 체중의 증가와 골 성숙이 촉진된다. 조기에 골단 융합이 일어나서 최종 성인 신장은 저신장을 보인다. 정신 발육은 실제 연령에 맞게 발달되며 정서적 장애를 보일 수 있으나 심각한 정신적 문제는 드물다.

검사소견으로 혈중 성선자극호르몬 및 성호르몬 농도가 높고 GnRH 자극검사에서 사춘기 혹은 성인 반응으로 나타나면 확진이 된다. 여아에서 3세대 단세포항체를 이용한 면역측정법으로 낮 기간 동안 기저 및 GnRH 자극검사 후의 최고 LH 농도가 0.6 및 6.9 U/L 이상이면 진성 성조숙증의 진단은 각 70% 및 92%의 감수성을 보인다 한다(39). 최근 GnRH 유사체를 피하 투여 후 40분 후에 한번 측정한 LH 농도는 정맥으로 GnRH 자극검사를 한 후 최고 LH 농도와 연관성이 있다는 보고도 있어 실제 여러 병원에서 임상적으로 사용하기도 한다(40). 골연령은 역연령보다 빠르다. 여아의 경우, 골반 초음파 검사에서 난소와 자궁이 점차적으로 커져 사춘기 상태로 되는 것을 볼 수 있다. 초음파검사에서 자궁의 길이가 3.5 cm 이상이거나 폭이 1.5 cm 이상이면 여성호르몬 작용이 있다는 것을 의미한다. 감별진단으로 중추 신경계의 기질적 병변에 의한 성조숙증, 가성 성조숙증 등과 감별해야 한다. 특히 6세 이하의 어린 연령에서는 뇌 CT나 MRI 스캔으로 확인하는 것이 좋다.

치료로 GnRH agonist를 사용한다. GnRH agonist를 투여하여 뇌하수체의 GnRH 수용체를 지속적으로 감작시켜 수용체 감도를 감소시키고 뇌하수체에서 LH, FSH 분비

가 억제되면서 2차적으로 성호르몬 분비를 억제시킨다. leuprolide acetate [Lupron Depot Ped], 0.25~0.3 mg/kg (최소용량 7.5 mg)을 4주마다 근육 주사한다. 지속형인 D-Trp6-GnRH [Decapeptyl]이나 goserelin acetate [Zoladex]도 사용하며 수용성 analogue인 Leuprolide나 Synarel 등도 사용한다. 치료의 효과로 성장 속도가 감소되고 골 성숙이 저지되며 제2차 성징도 정지 혹은 쇠퇴가 일어난다. 치료가 효과적이면 혈중 성호르몬 농도가 사춘기 이전 수준[남아, testosterone (20 ng/dL, 여아 estradiol (10 pg/mL)]으로 되고 LH의 농도도 1 IU/L 이하가 된다. 적당한 시기에 치료를 중단하면 사춘기가 다시 진행된다. 사춘기 시작하면서 조기에 치료할 경우 가장 예후가 좋으며 평균 1년 치료에 약 1.4 cm의 최종 성인키 획득을 증가시킨다는 보고도 있다(41, 42). 골 연령이 12~12.5세 이후의 치료는 최종 성인키 증가에 도움이 안되는 것으로 본다. GnRH 치료중 성장이 사춘기 이전 수준보다 감소할 경우 성장호르몬을 추가 투여해서 효과가 있다는 연구도 있다(43).

2. 뇌의 기질적 병변에 의한 성 조숙증

진성 성조숙증의 다른 원인으로 남아에서 더 흔하다. 대부분의 경우 중추신경계 종양에 의해 일어나는데 그 중에서도 시상하부 과오종(hamartoma)이 가장 흔하다. 대부분 3세 이전에 사춘기 발달을 보이며 진단된다. 임상중세로 성조숙증 이외에 특별한 증세가 없는 경우도 있다. 시상하부에 병변이 있는 증세로 요붕증, 무갈증, 이상고열, 웃는 모양의 경련, 비만, 악액질 등이 나타날 수 있다(44). 성조숙증은 항상 동성 형태로 나타난다. 치료로 GnRH 유사체가 효과적이다. 시상하부 과오종은 경련조절이 되지 않는 경우를 제외하고는 외과적 처치는 잘 하지 않는다. 그 이외 뇌염후의 반흔, 결핵성 뇌막염, 뇌수종, 결절성 경화증 및 심한 두부외상 등에 의해서도 진성 성조숙증이 생길 수 있다. 성상세포종, 상의세포종, 1형 신경섬유종증(neurofibromatosis type 1) 과 동반되는 시신경교종 등도 성조숙증을 일으킨다.

3. 진성 성조숙증을 일으키는 기타 질환

백혈병 혹은 뇌종양에 대한 고용량(25~47 Gy) 방사선조

사는 성조숙증을 일으킬 수 있다. 그 이외 장기간 치료받지 않은 심한 갑상샘 저하증에서도 성선자극호르몬과 동일한 α -chain을 가진 TSH의 분비가 증가하고 FSH, LH의 분해 장애로 성조숙증이 생긴다. 두부 X-선 소견이나 MRI 상 sella가 커져 있으며 혈중 TSH가 현저히 증가되어 있다.

4. 가성 성조숙증

McCune-Albright 증후군은 여아에 가끔 볼 수 있는 성조숙증이다. 불규칙한 경계를 가진 착색된 피부 반점(cafe-au-lait spot), 다골성 섬유성 이형성(polyostotic fibrous dysplasia) 및 성조숙증이 함께 나타내는 특징적 질환이다. 갑상샘 항진증, 쿠싱 증후군, 양측성 결절성 부신 피질 과다형성, 거인증, 말단비대증, 자율성 난포낭(follicular cyst) 등이 흔히 동반될 수 있다. 원인기전은 cAMP 생성을 자극하는 G 단백질의 α -subunit 결정 유전자에 돌연변이가 생겨 G 단백질이 비정상적으로 활성화된다.

난소낭(follicular cyst)도 여성호르몬 분비로 유방비대, 질 출혈 등이 나타난다. 성선 자극 호르몬의 농도는 낮으며 GnRH에 대한 반응도 사춘기 이전의 수준을 보인다. 진단에는 초음파검사가 가장 좋다. 난포낭은 자연 소실될 수 있으므로 일정 기간 관찰하는 것이 추천되며, 메드록시프로게스테론을 투여할 수도 있다. 악성 종양과 감별해야 한다.

남아에서 흔히 보는 가성 성조숙증에는 선천성 부신 과형성증이 가장 흔하다. 기타 부신 피질 종양, Leydig 세포종, hCG 분비종, 외인성 안드로젠 등도 원인이 된다.

5. 유방 조기발육증(Premature thelarche)

한쪽 혹은 양쪽 유방 발육이 생기면서 다른 제2차 성징은 진행되지 않는 일시적 상태이다. 원인기전은 잘 모르나 여성호르몬에 대한 조직 민감도가 증가하여 생긴다는 보고도 있다(45). 영아와 소아에서 흔하며 보통 1세에서 4세 사이에 잘 생긴다. 성장 및 성숙 정도도 더 빨라지지 않는다. 유방 발육은 보통 18개월 내에 정상으로 되지만 일부에서는 수년간 계속되며 사춘기까지 지속되는 경우도 있다. 혈중 LH와 여성호르몬의 증가는 없고 GnRH에 대한 반응은 정상보다 약간 높을 수 있다. 초음파 검사상 정상 크기의 난소

를 보인다. 같은 연령의 일부 여아에서는 유방 발육과 함께 성장 촉진 및 골연령 촉진과 같은 여성호르몬의 전신적 효과가 있고 초음파 검사상 난소와 자궁이 커져 있는 경우가 있다. 이를 비전형적(atypical or variant) 유방 조기발육증이라 하며 보통 저절로 퇴화한다. 유방 조기 발육증은 치료할 필요가 없으나 진성 혹은 가성 성조숙증의 초기상태와 감별을 요하며 계속 관찰할 필요가 있다. 한 보고에 따르면 유방 조기발육증의 약 18%에서 진성 성조숙증으로 진행된다고 하였다(46). 최근 들어 8~9세 사이의 조기 사춘기 여아에서 유방 조기 발달로 병원을 찾는 경우가 많아졌다. 이들의 경우 골연령이 너무 앞서 있거나 성조숙증의 다른 원인이 의심되는 경우가 아니면 성장속도와 성성속도를 관찰하면서 추적하는 것이 바람직하다.

여성형 유방(Gynecomastia)

남자에서 유선조직이 생기는 것이다. 보고에 따라 차이는 있지만 사춘기 진행과 함께 남아의 약 50% 내지 70%에서 여성형 유방을 보인다고 한다(47). 사춘기 시작과 함께 생기는 생리적 여성형 유방은 대부분 Tanner 성성숙도 II-III 단계에서 나타나며 14세 전후에 흔하다. 여성호르몬에 대한 남성호르몬의 비율이 감소하여 호르몬 균형이 깨어질 때 나타나는 것으로 생각한다. 대개 수 개월 내에 자연 소실되나 드물게는 2년 이상 지속될 때도 있다. 양측성 혹은 일측성, 대칭 또는 비대칭으로 나타나고 만지면 통증이 있다. 혈중 FSH, LH, 성호르몬 등은 정상 남아와 같다.

병적인 경우로 가족성 여성형 유방, 선천성 남성화 부신 과형성증, 클라이네펠트 증후군, Reifenstein 증후군, 남성 가성반음양, 갑상샘 항진증, 종양, 외인성 여성호르몬에 노출되거나 약물복용(ketoconazole, spironolactone, methyldopa, digitalis 등) 등으로 나타날 수 있다(47).

여성형 유방의 치료는 다른 질환의 감별과 함께 환자나 가족을 안심시키고, 심한 경우에는 항에스트로젠 효과가 있는 약제인 danazole, 아로마타제 억제제인 testolactone, anastrozole 등을 사용할 수 있다. 외과적 수술은 특별한 경우에만 추천된다.

결론

소아 및 청소년 연령에서 비교적 흔한 내분비 질환으로 갑상샘 질환, 사춘기가 빠르게 나타나는 성조숙증, 성조숙증의 변이된 형태인 유방 조기발육증 그리고 사춘기 남자에서 흔히 보는 여성형 유방 등에 대해 설명하였다. 상기 질환 이외에도 사춘기에 볼 수 있는 내분비 문제로 최근 사회문제가 되고 있는 비만, 당뇨, 대사성 증후군 그리고 여자에서 흔히 호소하는 월경장애 등이 있으나 이 질환들에 대해서는 다른 장에서 더 자세하게 논의될 것으로 본다. 갑상샘 질환은 조기에 진단하여 적절한 치료를 하지 않으면 정서적인 장애를 보이고 진단이 늦으면 성장에 문제를 일으킬 수 있다. 아울러 사춘기가 빨리 나타나는 성조숙증의 경우에도 원인 질환이 있으면 조기에 진단하고 치료하여 내분비학적인 후유증을 최소화 하는 것이 바람직하다. 유방 조기발육증이나 여성형 유방과 같은 정상 생리적인 반응에 대해서는 정확히 진단하고 관찰하여 불필요한 검사나 치료를 최소화 하는 것이 바람직하다고 본다.

참고문헌

1. Rosenfeld RL, Cooke DW, Radovick S. Puberty and its disorders in the female. In: Sperling MA, ed. *Pediatr Endocrinology* 3rd ed, Philadelphia: WB sauners, 2008: 530-609.
2. Weetman A. Chronic autoimmune thyroiditis. In: Braverman LE, Utiger RD, ed. *Werner & Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text*, 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 701-713.
3. Amino N, Hidaka Y. Chronic(Hashimoto's)thyroiditis. In: DeGroot LJ, Jameson JL, ed. *Endocrinology*. Fifth ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2006: 2055-2067.
4. Braverman LE, Farwell AP, Pearce EN. Thyroiditis. *New Engl J Med* 2004; 348: 2646-2655.
5. Simmonds MJ, Gough SC. Genetic insights into disease mechanisms of autoimmunity. *Br Med Bul* 2004; 71: 93-113.
6. Kontiainen S, Koskimies S, Nyberg M, Lautenschlager I, Menp J. Thyroid-infiltrating lymphocytes, thyroid function, and HLA-DR in juvenile autoimmune thyroiditis. *Acta endocrinol* 1989; 121: 573-577.
7. Badenhoop K, Pasquino AM, Pani MA, Segni M. Familial clustering of juvenile thyroid autoimmunity: higher risk is conferred by human leukocyte antigen DR3-DQ2 and thyroid

- peroxidase antibody status in fathers. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3779-3782.
8. Solcia E, Iannone AM, Cisternino M, De Silvestri A, Negrini R, Martinetti M, Calcaterra V, Larizza D. Helicobacter pylori infection and autoimmune thyroid disease in young patients: the disadvantage of carrying the human leukocyte antigen-DRB1*0301 allele. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 176-179.
9. Turakulov RI, Chistiakov DA. CTLA-4 and its role in autoimmune thyroid disease. *J Mol Endocrinol* 2003; 31: 21-36.
10. Olson D, Sakai R, Buckingham B, Jordan SC. Studies of immune-complex glomerulonephritis mediated by human thyroglobulin. *N Engl J Med* 1981; 304: 1212-1215.
11. Karpatsin S, Lackner H, Blum M, Hymes K. Easy bruising, thrombocytopenia, and elevated platelet immunoglobulin G in Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis. *Ann Intern Med* 1981; 94: 27-30.
12. Troncone R, Lombardi G, Petrone E, Paparo F, Micillo M, Gigante M, Scarpitta MT, Dorato M, Tommaselli AP, Savastano S, Valentino R. Prevalence of coeliac disease in patients with thyroid autoimmunity. *Horm Res* 1999; 51: 124-127.
13. Tyler FH, Rall JE, Keating FR, Dobyns BM, Rallison ML. Occurrence and natural history of chronic lymphocytic thyroiditis in childhood. *J Pediatr* 1975; 86: 675-682.
14. Hayashi Y, Tamai H, Fukata S, Hirota Y, Katayama S, Kuma K, Kumagai LF, Nagataki S. A long term clinical, immunological, and histological follow-up study of patients with goitrous chronic lymphocytic thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61: 1172-1178.
15. Roth C, Scorteia M, Stubbe P, Ruschenburg M, Zappel H, Becker W, Lakomek M. Autoimmune thyroiditis in childhood-epidemiology, clinical and laboratory findings in 61 patients. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1997; 105 (Suppl 4): 66-69.
16. Nelson JC, Johnson DE, Oddie TH, Fisher DA. The diagnosis of Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 1975; 40: 795-801.
17. Nakajima H, Sato T, Taketani N, Inoue M. High incidence of chronic lymphocytic thyroiditis in apparently healthy school children: epidemiological and clinical study. *Endocrinol Jpn* 1975; 22: 483-488.
18. Lamberg BA, Gordin A. Spontaneous hypothyroidism in symptomless autoimmune thyroiditis. A long-term follow-up study. *Clin Endocrinol* 1981; 15: 537-543.
19. Clarke WL, Kaiser DL, Blizzard RM, Bright GM. Organ-specific autoantibodies in children with common endocrine diseases. *J Pediatr* 1982; 100: 8-14.
20. Aldige C, Abbassi V. Evaluation of sodium L-thyroxine (T4) requirement in replacement therapy of hypothyroidism. *J Pediatr* 1977; 90: 298-301.
21. DiGeorge AM, Rezvani I. Reassessment of the daily dose of oral thyroxine for replacement therapy in hypothyroid children. *J Pediatr* 1977; 90: 291-297.
22. Nakajima H, Inomata H, Sasaki N, Niimi H. Evaluation of L-thyroxine requirement in treatment of congenital hypothyroidism. *Endocrinol Jpn* 1980; 27: 733-738.
23. Davies TS. Pathogenesis of Graves' disease. In: Braverman LE, Utiger RD, ed. *Werner & Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text*, 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 457-473.
24. Pearce SHS, Kendell-Taylor P. Genetic factors in thyroid disease. In: Braverman LE, Utiger RD, ed. *Werner & Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text*, 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 407-421.
25. Zimmerman D, Hayles AB. Hyperthyroidism in children. In: Delange F, Fisher DA, Malvaux P. *Pediatric thyroidology*. Basel; New York: Karger, 1985: 223.
26. Pasquino AM, Pucarelli I, Mazzoncin B, Leonardi E, Segni M. Special features of Graves' disease in early childhood. *Thyroid* 1999; 9: 871-877.
27. Perrild H, Grütters-Kieslich A, Feldt-Rasmussen U, Grant D, Martino E, Kayser L, Delange F. Diagnosis and treatment of thyro-toxicosis in childhood. A European questionnaire study. *Euro J Endocrinol* 1994; 131: 467-473.
28. Dallas JS, Foley TP Jr. Hyperthyroidism. In: Lifshitz F, ed. *Pediatric endocrinology*. New York: M. Dekker, 1996:401-414.
29. Kunita H, Mizumoto H, Ikota A, Beniko M, Mashio Y. Treatment of hyperthyroidism with a small single daily dose of methimazole. *Acta endocrinol Suppl (Copenh)* 1988; 119: 139-144.
30. Mashio Y, Beniko M, Matsuda A, Koizumi S, Matsuya K, Mizumoto H, Ikota A, Kunita H. Treatment of hyperthyroidism with a small single daily dose of methimazole: a prospective long-term follow-up study. *Endocr J* 1997; 44: 553-558.
31. Oettinger L, Jaffe HL, Starr P. Later results of 131-I treatment of hyperthyroidism in 73 children and adolescents: 1967 followup. *J Nucl Med* 1969; 10: 586-590.
32. Munro AJ, Fitzpatrick ML, Kam KC, Goolden AW. Oedema of the neck after ablation of the thyroid with radioactive iodine. *Br J Radiol* 1986; 59: 583-586.
33. Chin E, Gourin CG, Terris DJ. Minimally invasive thyroidectomy: basic and advanced techniques. *Laryngoscope* 2006; 116: 350-356.
34. Kogut MD, Weitzman JJ, Roe TF, Costin G, Buckingham BA. Hyperthyroidism in children. A reevaluation of treatment. *Am J Dis Child* 1981; 135: 112-117.
35. Clark OH, Duh Q, Siperstein A, Kebebew E, Ituarte P, Lal G. Should total thyroidectomy become the preferred procedure for surgical management of Graves' disease. *Thyroid* 2005; 15: 569-574.

36. Tanner JM, Marshall WA. Variations in pattern of pubertal changes in girls. Arch Dis Child 1969; 44: 291-303.
37. Hasemeier CM, Koch GG, Bhapkar MV, Bourdony CJ, Wasserman RC, Slora EJ, et al. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the Pediatric Research in Office Settings network. Pediatrics 1997; 99: 505-512.
38. Oberfield SE, Kaplowitz PB. Reexamination of the age limit for defining when puberty is precocious in girls in the United States: implications for evaluation and treatment. Drug and Therapeutics and Executive Committees of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Pediatrics 1999; 104: 936-941.
39. Borges MF, Pereira GA, Ferreira BP, Reis JD, Lara BH, Resende EA. Assessment of basal and gonadotropin-releasing hormone-stimulated gonadotropins by immunochemiluminometric and immunofluorometric assays in normal children. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 1424-1429.
40. Neely EK, Hintz RL, Olney RC, Habiby RL, Anhalt H, Bachrach LK, et al. A single-sample, subcutaneous gonadotropin-releasing hormone test for central precocious puberty. Pediatrics 1996; 97: 517-519.
41. Cutler GB, Feuillan PP, Jones JV, Barnes KM, Klein KO. 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: 4711-4716.
42. Phillip M, Padoa A, Lazar L. Growth pattern and final height after cessation of gonadotropin-suppressive therapy in girls with central sexual precocity. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 3483-3489.
43. Cerrone F, Cerroni F, Matrunola M, Segni M, Pucarelli I, Pasquino AM. Adult height in girls with central precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone analogues and growth hormone. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 449-452.
44. Grumbach MM, Kaplan SL, Mahachoklertwattana P. The luteinizing hormone-releasing hormone-secreting hypothalamic hamartoma is a congenital malformation: natural history. J Clin Endocrinol Metab 1993; 77: 118-124.
45. Grmbach MM, Kaplan SL, Kelch RP, Jenner MR. Hormonal changes in puberty. IV. Plasma estradiol, LH, and FSH in prepubertal children, pubertal females, and in precocious puberty, premature thelarche, hypogonadism, and in a child with a feminizing ovarian tumor. J Clin Endocrinol Metab 1972; 34: 521-530.
46. Cutler GB, Loriaux DL, Barnes KM, Hench KD, Pescovitz OH. Premature thelarche and central precocious puberty: the relationship between clinical presentation and the gonadotropin response to luteinizing hormone-releasing hormone. J Clin Endocrinol Metab 1988; 67: 474-479.
47. Carlson HE, Narula HS. Gynecomastia. Endocrinol Metab Clin N Am 2007; 36: 497-519.



Peer Reviewers' Commentary

사춘기 시기는 급성장이 일어나고 2차 성징이 발현되어 생식 능력을 완성하는 내분비적으로 매우 중요한 시기이다. 본 논문은 사춘기 시기의 대표적 내분비 질환인 하시모토갑상선염과 그레이브스병의 병인과 진단 및 치료에 대하여 상세히 설명하고 있으며 또한 요사이 급증하는 환자들로 인하여 새롭게 관심을 끌고 있는 성소속종의 원인과 각각의 특징 등 감별진단에 초점을 맞추어 기술하고 있다. 특히 최근 키에 대한 관심이 증가하고 있는데 사춘기 때 발생하는 갑상선 질환과 성소속종은 청소년들의 키에 중요한 영향을 미치므로 조기 진단과 치료가 중요하다. 필자가 강조한 대로 사춘기 시기의 내분비 질환들은 제대로 치료를 받지 못하면 결국 성장장애와 정서적인 문제들을 초래할 수 있으므로 조기에 적절한 치료가 매우 중요하다. 이러한 관점에서 본 논문은 일차 진료 임상의학에게 사춘기에 대한 전반적인 이해와 함께 비전문가에 의해 불필요하게 시행될 수 있는 치료를 예방과 각 질환들의 특성을 숙지하도록 하는 데 많은 도움을 줄 수 있을 것이다.

[정리: 편집위원회]