

소아청소년기 특발성 성조숙증의 치료

심 계 식^{1*} · 김 정 태² | 경희대학교 ¹의과대학 소아과학교실, ²약학대학 강동경희대학교병원 약제부

Therapy for idiopathic precocious puberty in children

Kye Shik Shim, MD^{1*} · Jung Tae Kim, PhD²

¹Department of Pediatrics, Kyung Hee University School of Medicine, ²Department of Pharmacy, Kyung Hee University Hospital at Gangdong, Kyung Hee University School of Pharmacy, Seoul, Korea

*Corresponding author: Kye Shik Shim, E-mail: 64sks@khnmc.or.kr

Received June 27, 2011 · Accepted July 10, 2011

The incidence of idiopathic precocious puberty is rapidly increasing in Korea. The most common medication used for treatment is a gonadotropin releasing hormone agonist. However, there is some debate regarding the indication and timing of treatment, and the dosage of the medication, because there are many factors that can affect growth in children after delaying puberty. Also, there are new medications that can potentially delay the puberty with children, for example, gonadotropin releasing hormone antagonists and aromatase inhibitors which require extensive further study.

Keywords: Precocious puberty; Gonadotropin-releasing hormone; Agonist

서 론

성조숙증(precocious puberty)이란 평균치보다 2표준편차 이상 2차 성징의 출현이 빠른 경우인데, 일반적으로 여아에서 8세 이전 유방 발달, 9세 이전 음모 발달, 9.5세 이전 초경이 생기는 경우를 말하며, 남아에서는 9세 이전에 고환의 용적이 4 mL 이상 또는 직경이 2.5 cm 이상으로 증가하는 경우를 말한다[1]. 시상하부-뇌하수체-생식샘 축 활성화의 유무에 따라서 중추성 또는 진성 성조숙증(central or true precocious puberty)과 말초성 또는 가성 성조숙증(peripheral or pseudoprecocious puberty)으로 나눌 수 있다.

중추성 성조숙증이란 성조숙증의 원인이 시상하부나 뇌하수체 등의 중추성에서 유래하는 경우이며, 사춘기 발달이 시상하부-뇌하수체-생식샘 축의 활성화에 의하여 발생하기 때문에 생식샘자극호르몬에 의존적이고, 조기에 완전히 같은 성별로 발달하는 양상을 보인다. 이 중에서 여아의 90-95%, 남아의 50% 정도에서 특별한 기질적 원인을 찾을 수 없는데 이러한 경우를 특발성 성조숙증(idiopathic precocious puberty)이라고 한다[1,2].

최근 서구 선진국에서도 같이 우리나라에서도 소아청소년기 성조숙증이 급격히 증가하는 추세인데 건강보험심사평가원의 2006년부터 2010까지 최근 5년간 통계에 따르면 진료 인원은 약 6천 4백 명에서 2만 8천 명으로 5년간 4.4배

증가하여, 연 평균 증가율 44.9%, 총 진료비는 약 23억 원에서 179억 원으로 5년간 7.8배 증가하여 연평균 증가율 67.7%를 나타내었다(Figure 1) [3].

이와 같이 성조숙증의 발생과 이로 인한 진료의 빈도가 급격히 증가하는 원인은 아직 확실히 알 수는 없으나 서구화된 식습관으로 인한 소아비만의 증가, TV와 인터넷 등을 통한 성적 자극에의 노출 기회 증가, 환경오염으로 인한 환경호르몬 증가와 내분비계의 교란, 사회적 영향으로 자녀성장에 대한 부모의 관심증가로 인한 의료시설의 이용 빈도 증가 등이 가능한 원인으로 추정되고 있다[3].

결국 특발성 성조숙증의 발생 기전은 아직 확실히 모르지만 유전적 인자 또는 앞에서 열거되었던 여러 가지 환경적 인자에 의해 생식샘(gonad)에서의 음성 되먹이기 기전과 중추성 억제 기전에 의한 시상하부의 생식샘자극호르몬 분비호르몬(gonadotropin releasing hormone, GnRH) 과동 발생기의 억제가 풀리게 되면 생기는 것으로 추정되어 이러한 억제를 지속시키는 치료가 결국 사춘기의 진행을 제어할 수 있는 것으로 알려져 있다[1,2]. 사춘기 진행의 억제를 위한 약물 치료제로서 현재 가장 많이 쓰이는 제제는 GnRH 작용제(GnRH agonist)이며, 치료 가능성으로 인하여 그 외에 연구되어진 약제로 GnRH 길항제(GnRH antagonist)와 아로마타제 억제제(aromatase inhibitor) 등이 있다.

생식샘자극호르몬 분비호르몬 작용제

GnRH 작용제는 뇌하수체 전엽에 존재하는 생식샘자극호르몬 분비 세포(gonadotrope)의 GnRH 수용체에 결합하여 세포를 탈감작시켜서 GnRH의 박동성 분비를 억제하여 생식샘자극호르몬 및 성호르몬의 분비를 억제한다. 성조숙증 중 이러한 성호르몬 억제 치료를 해야 하는 기준에는 다소 논란이 있지만 대체로 골연령이 역연령에 비해 2표준편차 이상 앞서며, 예측성인신장이 유전적 목표 신장 보다 2표준편차 이상 감소되는 경우, 사춘기의 빠른 진행으로 예측성인신장의 지속적 감소가 있는 경우 또는 정서적, 행동적 문제가 있는 경우 등이다[1,2]. 치료 시기에도 적지 않은 논란이 있으나 역연령으로 여아에서 8세 이전, 남아에서 9세 이전

에 치료를 시작하여 각각 12세 이전, 13세 이전까지 치료 시 보험에서 급여가 된다.

제형으로는 매일 피하주사 하는 제제, 비강 내 스프레이 제제, 장기간 효과가 지속되는 데포(depot) 주사형이 있는데, 편리함과 순응도 때문에 주로 데포 형태의 제제가 사용된다. 이러한 데포 주사도 4주마다 투여하는 제제, 12주마다 투여하는 제제, 피하에 이식하여 12개월간 작용이 지속되는 histrelin 제제 등이 있으나 국내에서는 보편적으로 4주간 효과가 지속되는 제제를 주로 사용하고 있으며, 이에는 leuprolide acetate와 약간 역가가 더 높다고 알려진 triptorelin acetate가 있다[4,5].

약제의 사용 용량에는 국가와 지역별로 다소 차이가 있는데 일본에서는 30-90 $\mu\text{g/kg}$, 유럽에서는 90-140 $\mu\text{g/kg}$, 미국에서는 300 $\mu\text{g/kg}$ 등으로 다른 것을 볼 수 있다. 국내에서의 사용 용량은 대체로 leuprolide acetate 30-90 $\mu\text{g/kg}$, triptorelin 60-75 $\mu\text{g/kg}$ 의 범위에 있으며 간편하게 계산하여 실제 임상에서는 체중 20 kg 미만에서는 1.875 mg (0.5 ample), 그 이상에서는 3.75 mg (1.0 ample)으로 사용되는 경우도 있다[4].

이렇게 성조숙증의 약물 치료에서 기간과 용량이 불확실한 것은 치료의 주된 목적이 사춘기의 진행을 억제하고 성장판의 폐쇄를 지연시켜 최종 성인 신장의 증가를 도모하는 것인데, 치료의 예후에는 부모 신장에 의한 유전적인 목표신장, 치료 중과 치료 전후의 성장 속도, 치료 전후의 골연령과 예측성인신장의 변화 등 많은 변수가 관여하기 때문이다 [4,5].

부작용으로는 주사부위에 국소적인 경우로 통증, 염증, 경결, 혈종, 무균 농양 등이 있을 수 있으며, 전신적인 경우로 드물게 과민반응, 발열, 기침, 간질성 폐렴, 황달, 간기능장애, 당뇨병의 발생 또는 악화, 우울감, 안면 홍조, 두통, 불면, 어지러움, 발한, 정서 불안, 근육통, 관절통, 골밀도의 감소, 체중 증가, 여드름, 피부 건조, 탈모 또는 다모, 졸음, 초조감, 기억력 저하, 주의력 저하, 감각 이상, 구역, 구토, 식욕 부진, 복통, 복부 팽만감, 설사, 변비, 구내염, 심계항진, 혈압 상승, 적혈구 증가 또는 빈혈, 백혈구 감소, 혈소판 감소, 빈뇨 또는 배뇨 곤란, 피로, 권태감, 무력감, 콜레스테롤 증

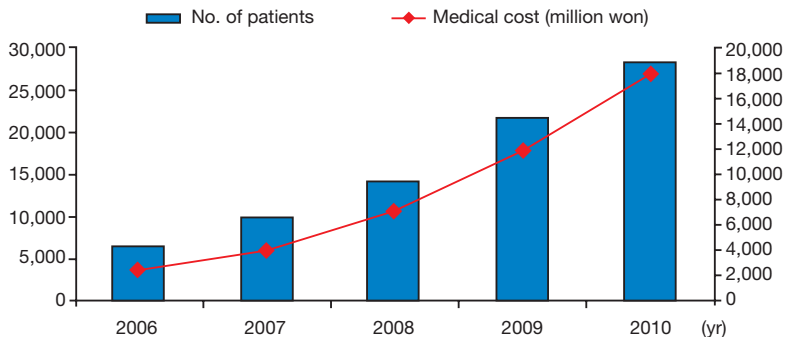


Figure 1. The total number and medical cost of patients with precocious puberty from 2006 through 2010 in Korea (From The early detection of precocious puberty [Internet]. Seoul: Health Insurance Review & Assessment Service; 2011) [3].

가, 중성 지방 증가, 고칼륨 혈증, 미각 이상, 갑상선 기능 이상 등이 나타날 수 있다. 그러나 비가역적인 장기간의 부작용은 드문 것으로 되어 있어서, 특히 골밀도의 감소, 체중의 증가, 성호르몬의 변화 등은 약제를 끊은 후에 다시 정상화 되는 것으로 되어 있고, 장기간의 연구에서 생식과 임신에 있어서의 나쁜 영향은 아직 보고된 바가 없다[1,2].

생식샘자극호르몬 분비호르몬 길항제

GnRH 작용제 보다 투여 시에 빠르고 즉각적인 효과를 보이며, 투여 초기에 생식샘자극호르몬 분비의 촉진 효과가 없다는 장점이 있으나 생식샘자극호르몬 분비의 가역적인 억제제가 24-72 시간 정도 밖에 지속되지 않아서 현재는 주로 체외 수정 시술 시에 사용되고 있다. Cetrorelix와 ganirelix 등의 두 가지 제제가 국내에 수입되어 사용되고 있는데 부작용은 GnRH 작용제와 비슷하여 안면 홍조, 기분 변화, 두통, 골밀도 감소 등을 보일 수 있다. 작용 시간이 보다 더 긴 제제가 개발된다면 소아청소년기 성조숙증에서 사춘기의 진행을 억제하여 최종 성인 신장을 증가시키기 위한 목적으로도 사용이 가능할 수 있으리라 여겨진다[2].

아로마타제 억제제

아로마타제는 cytochrome P450 계통의 효소로 인체의 여러 조직에 분포하여 남성호르몬인 안드로스테네디온

(androstenedione)과 테스토스테론 (testosterone)을 여성호르몬인 에스트론(estrone)과 에스트라디올(estradiol)로 방향화하는 것을 촉매한다. 아로마타제 억제제는 이러한 반응을 억제하여 여성호르몬의 조직 내 농도를 낮추는 것이며 따라서 성인에서는 유방암의 치료에 보조적으로 쓰이는 약제이다.

소아에서는 여성호르몬의 작용에 의한 성장판 폐쇄를 지연시켜 예측성인 신장을 증가시키기 위한 치료제로 연구가 되었으나, 아직 안전성과 유효성의 입증에 미치지 못하여 실험적으로만 사용되었으며, 사용 경험이 있는 약제는 테스토스테론, anastrozole, letrozole 등이다. 부작용으로는 골밀도의 감소에 의한 척추의 변형, 고밀도 지단백 콜레스테롤 (high density lipoprotein cholesterol)의 감소, 정자의 생산 또는 운동성의 감소, 기억력의 감소 가능성 등이 있다[2].

결론

특발성 성조숙증의 치료제로 현재까지 가장 많이 쓰이는 제제는 GnRH 작용제이며 사춘기 억제 이후 성장과 관련하여서는 많은 인자가 관여하므로 치료 대상, 치료 시기, 치료 용량에는 아직 약간의 논란이 있다. 그 외에 보다 연구가 이루어진다면 새로운 치료제로서 사용이 고려될 수도 있는 약제로 GnRH 길항제와 아로마타제 억제제 등이 있다.

핵심용어: 성조숙증; 생식샘자극호르몬 분비호르몬; 작용제

REFERENCES

1. Rosenfield RL, Cooke DW, Radovick S. Puberty and its disorders in the female. In: Sperling MA, editor. Pediatric endocrinology. 3rd ed. Philadelphia: Saunders Co; 2008. p. 530-609.
2. Styne D, Grumbach M. Puberty: ontogeny, neuroendocrinology, physiology, and disorders. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, editors. Williams textbook of endocrinology. 11th ed. Philadelphia: Saunders Co; 2008. p. 969-1166.

3. The early detection of precocious puberty [Internet]. Seoul: Health Insurance Review & Assessment Service; 2011 [cited 2011 Aug 10]. Available from: http://www.hira.or.kr/cms/rc/rce_news/1205871_10816.html.
4. Shim KS, Bae CW, Yang YJ. A comparative study of the puberty suppression effect of gonadotropin-releasing hormone agonist in precocious or early puberty girls. Korean J Pediatr 2008;51:634-639.
5. Jin HY, Choi JH, Yoo HW. Evaluation of efficacy of GnRH agonist on predicted adult height (PAH) in patients with central precocious puberty using two different dosages. J Korean Soc Pediatr Endocrinol 2010;15:120-125.



Peer Reviewers' Commentary

본 논문은 최근 급증하고 있는 소아 특발성 성조숙증의 치료 적응증과 현재 사용되고 있는 대표적인 약제인 생식샘자극호르몬 분비호르몬 작용제의 기전, 효능, 실제적인 사용방법과 발생할 수 있는 부작용에 대해서 객관적으로 기술하고 있다. 즉 안전하게 효과적으로 치료하기 위해서는 약제의 특성뿐만 아니라, 정상 소아의 성장과 비정상적인 성장에 대한 이해가 반드시 필요하다는 것을 강조하고 있다. 생식샘자극호르몬 분비호르몬 작용제에 대해 일반인에게 알려진 것과는 달리 아직까지는 장기적으로 안전하다고 알려져 있어, 부적절한 정보에 근거하여 치료를 받지 않는 아이들이 적어졌으면 한다. 다만, 성조숙증 치료제가 성장촉진 보조제로 잘못 인식되어 적응증에 해당되지 않는 경우에도 단순히 키를 키울 목적으로 시행되는 무분별한 사용은 엄격히 지양해야 할 것이다. 또한 향후 대규모 무작위 대조군 연구를 통하여 치료효과, 중단 시기, 효과를 보이는 환자군, 장기적 안전성에 대한 더 많은 근거가 마련될 필요는 있다.

[정리:편집위원회]