

# 성조숙증의 개요와 치료

이 영 준 · 이 기 형 | 고려대학교 의과대학 소아과학교실

## Overview and treatment of precocious puberty

Young-Jun Rhie, MD · Kee-Hyoung Lee, MD

Department of Pediatrics, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

Puberty is a complex and coordinated biologic process of sexual development that leads to complete gonadal maturation and function, and attainment of reproductive capacity. The pubertal activation of pulsatile gonadotropin-releasing hormone (GnRH) secretion requires coordinated changes in excitatory and inhibitory neurotransmitters, growth factors, and a group of transcriptional regulators. Kisspeptin and its putative receptor, G protein-54 signaling complex, have recently emerged as essential gatekeepers of GnRH activation. Precocious puberty is defined as the onset of secondary sexual characteristics before the age of 8 years for girls and 9 years for boys. The prevalence of precocious puberty is rapidly increasing in Korea. Factors affecting early puberty include genetic traits, nutrition, and exposure to endocrine disrupting chemicals. Precocious puberty may cause psychosocial problems with inappropriate early biological maturation and significant impairment of final height due to accelerated bone maturation. In rapidly progressing central precocious puberty, GnRH agonists appear to increase final height without significant side effects, if administered in the early stages. Further large-scale randomized controlled studies of the long-term safety and efficacy of GnRH agonist treatment are needed.

**Key Words:** Puberty; Gonadotropin-releasing hormone; Endocrine disruptors; Precocious puberty; Gonadotropin-releasing hormone agonist

### 서론

최근 생활수준이 높아짐에 따라 서구와 같이 우리나라에서도 사춘기가 빨리 시작되는 경향을 보이고 있다. 또한, 성조숙증으로 진단되어 치료를 받고 있는 소아의 숫자도 폭발적으로 증가하는 추세에 있어 이에 대한 사회적 관심이 높아지고 있다. 건강보험심사평가원의 2006년부터 2010년까지 5년간 통계에 의하면 성조숙증 진료 인원은 약 6천4백 명

에서 2만8천 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. 같은 기관에서 2014년 발표된 자료에서도 2009년부터 2013년까지의 최근 5년간 성조숙증 진료인원은 약 2만1천 7백 명에서 6만6천 3백 명으로 3배 이상 증가하였다. 성조숙증의 발생과 이로 인한 진료의 빈도가 급격히 증가하는 원인은 서구화된 식습관으로 인한 소아비만의 증가, TV와 인터넷 등을 통한 성적 자극에의 노출기회 증가, 환경오염으로 인한 환경호르몬 증가와 내분비계의 교란, 사회적 영향으로 자녀성장에 대한 부모의 관심증가로 인한 의료시설의 이용빈도 증가 등이 가능한 원인으로 추정되고 있다. 본 원고에서는 최근 이슈가 되고 있는 성조숙증에 대해서 정상 사춘기 발달, 성조숙증의 원인과 진단, 성조숙증의 치료로 구분하여 최근 연구결과들을 중심으로 정리해 보고자 한다.

**Received:** November 1, 2015 **Accepted:** November 16, 2015

**Corresponding author:** Kee-Hyoung Lee  
E-mail: khlee218@kumc.or.kr

© Korean Medical Association

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

## 정상 사춘기 발달

사춘기는 소아에서 성인으로 이행하는 시기로서, 성적 성숙 및 수정능력을 갖추기 위해 성선 및 시상하부-뇌하수체-성선 축의 기능이 활성화되는 시기이다. 이 기간 동안 2차 성징이 발현되고, 신체의 급성장이 이루어지며, 수정 능력이 완성되고 사회 심리적으로도 많은 변화를 겪게 된다. 사춘기가 시작되기 전에는 음성되먹이 기전이 과도하게 작용하여 낮은 혈청성호르몬 농도에도 불구하고 성선자극호르몬이 증가하지 않으며, 중추신경계 자체의 내인적인 요인에 의해 시상하부의 성선자극호르몬방출호르몬(gonadotropin-releasing hormone, GnRH)을 생산하는 신경세포가 억제된 상태로 유지된다. 억제성 신경전달물질인 opioids, GABA, melatonin 등이 여기에 관여하는 것으로 알려져 있다. 사춘기가 시작되는 기전은 아직 정확히 알려져 있지 않지만 유전적인 요인과 환경적인 요인에 의해 시상하부의 신경세포가 활성화되어 GnRH가 박동성으로 분비되면서 시작된다[1]. 여기에는 자극성 신경전달물질인 glutamate, epinephrine, neuropeptide Y, nitrous oxide 등이 역할을 한다.

1996년 처음 발견된 kisspeptin은 처음에는 종양의 전이를 억제하는 역할을 하는 것으로 알려졌으나 kisspeptin 수용체 유전자의 결실이나 돌연변이가 있는 환자에서 저성선자극호르몬성 성선저하증이 있는 것을 보고 kisspeptin이 사춘기 발현에 관여한다고 추측하게 되었다[2]. 일련의 연구를 통해 현재에는 *KISS1* 유전자에서 만들어지는 kisspeptin과 GnRH 신경세포에 존재하는 kisspeptin의 수용체인 GPR54가 사춘기 발현에 가장 중요한 gate keeper 역할을 하는 것으로 알려져 있다[3,4]. 그리고 최근 연구에 의하면 kisspeptin은 neurokinin B와 dinorphin A의 상호작용에 의해 조절된다[5].

사춘기의 시작 시기는 인종이나 가족력 등의 유전적 요인과 영양상태, 스트레스, 만성질환, 부당경량아, 내분비 교란 물질 등의 환경적 요인에 의해 영향을 받는다[6]. 여아의 초경 연령은 서구 유럽이나 미국의 경우 19세기 17세에서 1960년 13세로 빨라졌고 최근에는 12.4세에서 12.8세로 보고되고 있다. 우리나라의 경우도 1920년대 출생한 여

자의 경우 16.5세였으나 1980년대 출생은 13.1세, 1990년 출생은 12.6세로 계속 빨라지는 경향을 보이고 있다[7]. 이와 같이 초경 연령이 계속 빨라지는 것은 환경적 요인의 변화 때문인 것으로 생각된다. 사춘기 시작에 영양적인 요인이나 신체구성이 중요한 역할을 하는 것은 잘 알려져 있다. 비만한 여자에서 초경이 빨리 시작되는데 반해, 영양결핍이나 만성질환, 운동선수나 발레를 하는 무용수, 신경성 식욕부진 환자에서는 초경이 늦게 시작된다. 미국 백인과 흑인 여아에서 사춘기가 빨라지는 것은 비만과 밀접한 관계가 있다는 연구결과도 있었다[8]. 또한 소아 시기의 지방량 축적 변화도 사춘기 시작 시기와 관련이 있다. 따라서 급격하게 증가하는 소아비만이 사춘기 시작 연령이 빨라지는 것과 관련이 있다고 생각된다. 더불어 플라스틱 제제에 들어 있는 phthalates, polychlorinated biphenyls, bisphenol A 등과 같은 내분비 교란 물질은 성호르몬과 유사한 작용을 하는 것으로 알려져 있어서 이러한 내분비 교란 물질에 대한 노출 증가가 사춘기 시작에 영향을 미치는 것으로 생각된다. 저자들의 연구에 의하면 젖병수유를 하는 영아에서 모유수유를 하는 영아보다 혈중 bisphenol A 농도가 높게 측정되었다[9].

## 성조숙증의 원인과 진단

### 1. 성조숙증의 정의

성조숙증은 2차 성징이 평균치의 2표준편차보다 빨리 나타날 때로 정의되며, 일반적으로 여자는 유방발달이 8세 이전, 남자에서는 9세 이전에 고환발달이 나타나는 경우를 말한다[6]. 전세계적으로 사춘기 시작이 빨라지는 경향이 있고 인종적으로 차이가 있어서, 미국에서 백인 여아의 경우 7세 이전, 흑인 여아는 6세 이전에 2차 성징이 시작되는 경우를 성조숙증으로 진단하자고 제안된 연구도 있다[10]. 그러나 이러한 연구결과가 비만으로 인한 효과일 가능성과 8세 이전에 2차 성징이 시작된 환자 중 기질적인 원인질환이 있는 경우를 놓칠 위험성이 있으므로 대부분의 나라에서는 아직 기존의 진단 기준을 따르고 있다. 조기사춘기는 여아에

서는 8-9세 사이, 남아에서는 9-10세 사이에 사춘기가 일찍 시작된 정상변이를 말한다.

## 2. 성조숙증의 원인과 분류

시상하부-뇌하수체-생식샘 축 활성화의 유무에 따라서 중추성 성조숙증과 가성 성조숙증으로 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, 초기에 완전히 같은 성별로 발달하는 양상을 보인다. 최근에는 중추성 성조숙증을 급속히 진행되는 rapidly progressive precocious puberty와 서서히 진행되는 slowly progressive precocious puberty로 나눈다.

중추성 성조숙증은 여아에서 남아에 비해 5-10배 정도 흔하게 발생한다고 알려져 있다. 이는 여아에서 남아보다 시상하부-뇌하수체-성선축이 쉽게 활성화되기 때문이다. 중추성 성조숙증 여아의 90-95%, 남아의 50% 정도에서 특별한 기질적 원인을 찾을 수 없는데 이러한 경우를 특발성 성조숙증이라고 한다[6,11]. 특발성 성조숙증의 발생기전은 확실히 모르지만 유전적 인자 또는 환경적 인자에 의해 생식샘에서 음성 되먹이기 기전과 중추성 억제 기전에 의한 시상하부의 GnRH 파동 발생기의 억제가 풀리게 되면 생기는 것으로 추정된다[1,11].

중추성 성조숙증 환자에서는 중추신경계 종양을 감별 진단하여야 한다. 중추성 성조숙증의 기질적 원인으로서 과오종, 시신경 교종, 성상세포종, 상의세포종, 두개인두종, 기형종 등의 원인이 있다. 이들 종양은 성선자극호르몬 방출 호르몬 분비를 억제하는 신경로에 장애를 유발하여 GnRH의 분비가 증가되어 성조숙증을 일으킬 수 있고 배아종은 종양에서 분비되는 hCG로 인하여 성조숙증을 일으킬 수 있다. 이외에도 제1형 신경섬유종증, 외상, 뇌 방사선 조사, 뇌염, 뇌농양, 결핵에 의한 육아종, 결핵성 뇌막염, 선천성 기형, 뇌성 마비, 거미막낭 등도 가능한 원인이다.

시상하부-뇌하수체-생식샘 축이 활성화 되지 않은 가성 성조숙증에서 가장 흔한 조기 유방발육증은 한쪽 또는 양쪽 유방발육이 있으면서 다른 2차 성징은 보이지 않는 경우를

말한다. 신생아와 영아시기에 활성화된 뇌하수체-난소 축이 사춘기 전 수준으로의 억제과정이 지연되는 것과 관련이 있을 것으로 추정하고 있다. 보통 2세 전후에 잘 발생하며, 유방발육은 보통 수개월 내에 정상화되지만 일부에서는 수년간 지속되기도 한다. 호르몬 검사, 골연령 및 복부 초음파 등은 정상이다. 조기 유방발육이 성조숙증이나 난소에 발생하는 질환의 초기 증상으로 나타날 수도 있기 때문에 모든 검사가 정상이라 할지라도 6개월 간격으로 일정 기간 추적관찰해야 한다.

McCune-Albright 증후군은 cAMP 생성을 자극하는 G단백의  $\alpha$ -subunit을 암호화하는 유전자(GNAS1)에 돌연변이가 생겨 G 단백질이 비정상적으로 활성화되어 생기며 불규칙한 경계를 가진 착색된 반점, 다골성 섬유성 이형성, 성조숙증을 유발한다. 이외에도 선천성 부신과형성증, 자율성 난포낭, 난소과립막세포 종양, 부신 선종 등이 가성 성조숙증의 원인이 될 수 있다. 치료받지 않은 일차성 갑상선기능저하증에서 시상하부에서 thyrotropin releasing hormone이 증가되어 thyroid stimulating hormone (TSH)의 분비를 자극할 때 TSH와 동일한  $\alpha$ -chain을 가진 luteinizing hormone (LH) 및 follicle stimulating hormone (FSH) 분비가 함께 자극되어 증가하여 성조숙증이 생길 수 있다.

## 3. 성조숙증의 진단

환자를 평가하는 첫 단계는 정상 소아에게서 관찰되며 자연적으로 호전되는 양성질환과 보다 심각하며 진행되는 성조숙증을 감별하는 것이다. 먼저 발병시기, 진행속도, 주산기장애, 성선스테로이드 노출유무, 가족력, 성장속도 등의 병력청취를 한 후 키와 체중을 측정하고 성성속도를 Tanner stage로 평가한다. 혈중 FSH, LH, estradiol, testosterone 농도 등을 이른 아침에 측정하며 성선종양 의심 시 hCG,  $\alpha$ FP 등도 측정한다. 또한, 왼쪽 손목 엑스레이 검사로 골연령을 측정하여 실제 연령과 비교한다. 중추성 성조숙증에서 여아에서 기저 estradiol 농도는 일반적으로 10 pg/mL 이상, 기저 LH 농도는 0.6 mIU/mL(평균 1.6 mIU/mL) 이상된다. 중추성 성조숙증의 확진을 위해서는 GnRH 자극 검사를 시행한다. GnRH를 투여한 후 LH 농도를 검사하는 것은

매우 유용한 자극검사방법으로서 자극 후 기저치에 비해 LH 농도가 2-3배 증가하거나 LH 최고농도가 일반적으로 남아에서는 9.6 mIU/mL, 여아에서는 6.9 mIU/mL 이상이 된다[1,11]. 우리나라 의료보험 적용기준에서는 GnRH 자극검사 에서 LH의 최대치가 5.0 IU/L 이상인 경우에 성조숙증으로 인정된다. 중추성 성조숙증 남아나 여아도 6세 이전에 이차 성징이 시작된 경우에는 중추신경계 종양 등을 확인하기 위해 뇌 자기공명영상촬영을 시행해야 한다.

## 성조숙증의 치료

성조숙증으로 초경이 너무 일찍 시작된 여아는 청소년기에 조기임신, 성적 학대, 알코올이나 약물중독, 행동장애 등의 사회심리적 문제를 가져올 위험성이 높다[12]. 또한 성 호르몬의 증가로 조기에 골단이 융합되어 저신장을 초래하게 된다. 이외에도 최근 연구에 의하면 사춘기가 빨리 시작되면 성인이 되었을 때 고혈압, 비만, 2형 당뇨병 등의 심혈관계질환의 위험도가 증가하며[13-15], 또한 유방암의 발생 위험도가 높아 진다는 보고도 있다[16]. 성조숙증 치료의 목적은 기질적인 원인이 있는 경우 그 원인질환에 대한 치료와 성조숙증으로 인해 초래될 수 있는 저신장과 심리적인 장애의 개선이다[17].

### 1. 중추성 성조숙증 치료약제와 적응증

중추성 성조숙증 치료의 선택약제는 GnRH agonist (GnRHa)이다. GnRHa는 인체에 존재하는 GnRH보다 20-150배 증가된 역가를 가지도록 합성된 약제로서 GnRH를 지속적으로 투여한 것과 같은 효과를 나타낸다. 뇌하수체에서 정상적으로 성선자극호르몬이 분비되려면 시상하부에서 GnRH 분비가 파동적으로 있어야 하며 GnRHa로 GnRH 수용체를 지속적으로 감작시키면 수용체 감도의 감소, 수용체 발현을 하향 조절하여 성선자극호르몬 분비를 억제한다. GnRHa는 성조숙증 치료에 1981년 처음 사용된 이후 현재 널리 이용되고 있다[18]. GnRHa 치료는 혈액 내 성호르몬이 사춘기 수준을 유지하는 중추성 성조숙증 환자에서 최

종 성인신장치의 감소가 우려되거나, 심리사회적인 문제가 있는 경우에 적용한다. 국내 보험급여기준은 Tanner stage 2 이상이면서 골연령이 해당 역연령보다 증가되고, GnRH 자극검사서 LH가 기저치의 2-3배 증가되면서 최고 농도는 5 IU/L 이상이어야 한다. 투여시작은 여아는 역연령 9세(8세 365일), 남아는 10세(9세 365일) 미만에 시작해야 보험이 적용되며 역연령이 여아 11세(11세 364일), 남아는 12세(12세 364일)까지만 보험이 인정된다.

국내에서는 leuprolide acetate 제제와 triptorelin 제제가 중추성 성조숙증 치료에 쓰이고 있다. 4주마다 피하주사하는 데포형태의 long acting GnRHa가 가장 많이 사용되고 있는데, 미국에서는 4주마다 leuprolide acetate 300 µg/kg을, 유럽에서는 4주마다 leuprolide acetate 90-140 µg/kg, triptorelin 60-120 µg/kg의 서로 다른 용량을 추천하고 있다. 우리나라는 유럽의 기준에 따라 치료하는 경우가 많은데, 일반적으로 체중 20 kg 이상은 leuprolide acetate 3.75 mg, 체중 20 kg 미만은 leuprolide acetate 1.875 mg의 용량으로 치료한다. 최근에는 약효가 3개월간 지속되는 저장제형도 사용되기 시작하였다[19]. 미국에서는 피하에 삽입하여 1년간 LH를 억제하는 효과를 나타내는 histrelin acetate 제제가 2007년부터 사용 허가되었으나, 국내에서는 아직 사용되지 않고 있다[20].

### 2. GnRHa 치료의 효과

치료를 시작한 후 1개월이 지나면 혈중 성선스테로이드의 농도가 사춘기 전 수준으로 감소한다. 여아는 Tanner 2-3 상태에서는 유방크기가 감소되나 Tanner 3-4 상태에서는 큰 변화가 없을 수도 있다. 만일 이미 월경이 있었던 경우는 월경이 소실된다. 남아는 고환크기 감소, 성장속도 및 골성숙 속도감소 및 음경발기나 자위행위, 공격적인 행동이 줄어든다. 치료가 효과적이면 남아는 testosterone <20 ng/dL, 여아는 estradiol <10 pg/mL로 감소되며 기저 LH와 FSH 농도가 1 IU/L 미만으로 감소하고 GnRH 자극 후 LH와 FSH 증가분 1-2 IU/L 미만으로 감소한다. 불충분한 용량이 투여되면 시상하부-뇌하수체-성선 축이 오히려 자극되어 골성숙이 진행되면서 성조숙증이 악화될 수



**Table 1.** Height outcomes in girls with central precocious puberty who received gonadotropin-releasing hormone agonist therapy

Source	No.	Onset of treatment (yr)	Treatment duration (yr)	PAH at the start of treatment (cm)	Target height (cm)	Adult height (cm)	Height gain ( $\Delta$ FH-PAH) (cm)
Carel et al. [25] (1999)	58	7.5 $\pm$ 1.3	3.7 $\pm$ 1.5	156.4 $\pm$ 6.3	160.1 $\pm$ 4.4	161.1 $\pm$ 5.9	4.8 $\pm$ 5.8
Klein et al. [23] (2001)	80	5.4 $\pm$ 1.9	5.7 $\pm$ 2.1	149.3 $\pm$ 9.6	163.7 $\pm$ 5.6	159.8 $\pm$ 7.6	9.8 $\pm$ 9.0
Pasquino et al. [26] (2008)	87 (Treated)	8.4 $\pm$ 1.5	4.2 $\pm$ 1.6	154.2 $\pm$ 5.2 <sup>a)</sup> 150.0 $\pm$ 5.1 <sup>b)</sup>	157.6 $\pm$ 4.7	159.8 $\pm$ 5.3	5.1 $\pm$ 4.5 9.5 $\pm$ 4.6
	32 (Untreated)	8.3 $\pm$ 1.2		155.1 $\pm$ 4.3 <sup>a)</sup> 151.0 $\pm$ 3.9 <sup>b)</sup>	158.5 $\pm$ 4.8	154.4 $\pm$ 5.9	0.6 $\pm$ 4.5 3.0 $\pm$ 6.0
Magiakou et al. [27] (2010)	33 (Treated)	7.9 (6.4-10.8)	2.8 (1-5.2)	158.1 <sup>a)</sup> (144.8-169.7) 151.5 <sup>b)</sup> (140.3-163.0)		158.5 (145-168.5)	-1.7 (-10.1 to 11.9) 7.0 (-3.0 to 15.8)
	14 (Untreated)	8.0 (6.8-10.0)		160.3 <sup>a)</sup> (147.4-176.8) 154.3 <sup>b)</sup> (144.7-169.4)		161.5 (142.5-170)	-1.2 (-6.8 to 10.4) 3.3 (-2.8 to 15.6)

From Kim EY. Korean J Pediatr 2015;58:1-7, according to the Creative Commons license [24]. Values are presented as mean $\pm$ standard deviations or median (range). PAH, predicted adult height calculated according to the method of Bayley and Pinneau; FH, final adult height.

<sup>a)</sup>PAH calculated using the accelerated tables from the Bayley-Pinneau method; <sup>b)</sup>PAH calculated using the average tables from the Bayley-Pinneau method.

**Table 2.** Time of menarche and duration of treatment

Variable	Mean $\pm$ standard deviation
Duration of treatment (mo)	27.9 $\pm$ 9.0
CA at the end of treatment (yr)	10.8 $\pm$ 0.5
BA at the end of treatment (yr)	11.8 $\pm$ 0.4
CA at menarche (yr)	11.9 $\pm$ 0.7
BA at menarche (yr)	12.8 $\pm$ 0.4
Menarche after GnRHa <sup>a)</sup> (mo)	14.0 $\pm$ 5.6

From Baek JW, et al. Ann Pediatr Endocrinol Metab 2014;19:27-31, according to the Creative Commons license [28].

CA, chronological age; BA, bone age; GnRHa, gonadotropin-releasing hormone agonist.

<sup>a)</sup>Time interval from the end of the treatment to menarche.

있고, 시상하부-뇌하수체-성선 축이 너무 억제되면 에스트라다이올과 테스토스테론의 감소로 인해 성장호르몬 및 IGF-1의 생성이 감소되어 성장속도가 감소할 수 있다. 따라서 GnRHa 치료 중에는 2차 성징의 진행 여부, 성장속도, 골연령, GnRH 자극검사 등의 호르몬검사를 정기적으로 시행하여 치료효과를 잘 관찰하여야 한다. 치료종료는 정상적인 아동의 사춘기발달과 비교하고, 초경 시기, 최종 성인신장 등을 고려해야 하는데 일반적으로 여자의 경우는 골연령이 12-12.5세, 남자는 골연령이 13세경이 되면 치료를 중단한다[21]. 이 시기 이후에 치료를 지속하면 성호르몬에 의한 성장급증이 일어나지 않고 성장속도가 감소하여 최종 신장을 증가시키는데 도움이 되지 않을 수 있으므로 치료종료 시기에 신중을 기해야 한다. 골연령이 심하게 증가되어 있고, 치료도중 성장속도가 1년에 4 cm 이하로 저하되는 경우, 예측 성인키가 매우 작을 때 GnRHa에 성장호르몬을 병합하여

치료하기도 한다[22].

성인신장에 대한 효과는 치료 시작 연령이 어릴수록, 치료기간이 길수록 좋다[23]. 치료기간이나 시작연령 등에 따라 차이가 있지만 8세 이전에 치료를 시작했을 경우 약 5-10 cm 정도의 신장획득이 된다고 보고된다[23-27] (Table 1).

### 3. GnRHa 치료의 안전성

GnRHa의 부작용으로는 경미한 두통, 오심, 안면홍조 등이 2-5%에서 보고되었고 국소적 과민반응, 주사 부위 무균 농양 등이 5-10%에서 보고되었으나 최근 주사바늘의 굵기가 작아지면서 이러한 부작용은 낮아지고 있다. 이외에 주사 부위의 과립종, 대퇴골두 분리 등이 드물게 발생하는 것으로 보고되어 있다. 비만은 사춘기 조숙증 시작 시기에 이미 존재하고 있고 GnRHa 투여로 인해 악화되지는 않는 것으로 보고 있다. 여성호르몬 억제에 의한 골밀도 감소 등에 대해서도 뚜렷한 증거가 없다고 보나 치료기간 동안 충분한 칼슘을 섭취할 것을 권장한다. 치료를 종료하면 대부분 6개월 후에 다시 사춘기에 따른 신체변화가 진행된다. GnRHa 치료종료 후 대개 6-18개월 이내에 생리가 시작된다. 저자들의 연구에서도 골연령 11.8세에 GnRHa 치료를 종료하여 약 14개월이 지난 후 초경이 시작 하는 것으로 나타났다[28] (Table 2). GnRHa 치료를 받은 환자가 성인이 되어 불임이 될 위험도는 증가하지 않으며, 오히려 치료를 받지 않은 성조숙증 여아가 정상 대조군에 비해 불임의 위험도가 증가하는 것으로 최근 보고되었다[29].

## 결론

성조숙증으로 진단되어 치료받는 소아들이 최근 급격하게 증가하는 것에는 유전적 요인, 식생활의 서구화에 따른 소아비만 증가, 환경호르몬 노출 증가 등이 가능한 원인으로 생각되고 있다. 중추성 성조숙증의 치료에 사용되고 있는 GnRHa는 조기에 치료를 시작하였을 경우 최종 성인신장을 증가시키고 부작용이 적은 비교적 안전한 것으로 보이나, 장기적 안전성과 유효성 평가를 위한 대규모 무작위대조군연구가 필요할 것으로 생각된다.

**찾아보기말:** 사춘기; 성선자극호르몬방출호르몬;  
내분비 교란 물질; 성조숙증;  
성선자극호르몬방출호르몬 작용제

## ORCID

Young-Jun Rhie, <http://orcid.org/0000-0002-1250-6469>  
Kee-Hyoung Lee, <http://orcid.org/0000-0002-4319-9019>

## REFERENCES

- Grumbach MM, Styne DM. Puberty: ontogeny, neuroendocrinology, physiology, and disorders. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, editors. Williams textbook of endocrinology. 12th ed. Philadelphia: Saunders; 2011. p. 1054-1108.
- Semple RK, Achermann JC, Ellery J, Farooqi IS, Karet FE, Stanhope RG, O'rahilly S, Aparicio SA. Two novel missense mutations in g protein-coupled receptor 54 in a patient with hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1849-1855.
- Seminara SB, Messager S, Chatzidaki EE, Thresher RR, Acierno JS Jr, Shagoury JK, Bo-Abbas Y, Kuohung W, Schwinof KM, Hendrick AG, Zahn D, Dixon J, Kaiser UB, Slaugenhaupt SA, Gusella JF, O'Rahilly S, Carlton MB, Crowley WF Jr, Aparicio SA, Colledge WH. The GPR54 gene as a regulator of puberty. *N Engl J Med* 2003;349:1614-1627.
- Shahab M, Mastronardi C, Seminara SB, Crowley WF, Ojeda SR, Plant TM. Increased hypothalamic GPR54 signaling: a potential mechanism for initiation of puberty in primates. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:2129-2134.
- Tena-Sempere M. Keeping puberty on time: novel signals and mechanisms involved. *Curr Top Dev Biol* 2013;105:299-329.
- Korean Society of Pediatric Endocrinology. Pediatric endocrinology. 3rd ed. Seoul: Koonja; 2014.
- Ahn JH, Lim SW, Song BS, Seo J, Lee JA, Kim DH, Lim JS. Age at menarche in the Korean female: secular trends and relationship to adulthood body mass index. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2013;18:60-64.
- 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;108:347-353.
- Rhie YJ, Nam HK, Oh YJ, Kim HS, Lee KH. Influence of bottle-feeding on serum bisphenol A levels in infants. *J Korean Med Sci* 2014;29:261-264.
- 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: Drug and Therapeutics and Executive Committees of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. *Pediatrics* 1999;104(4 Pt 1): 936-941.
- Rosenfield RL, Cooke DW, Radovick S. Puberty and its disorder in the female. In: Sperling MA, editor. Pediatric endocrinology. 4th ed. Philadelphia: Saunders; 2014. p. 569-663.
- Johansson T, Ritzen EM. Very long-term follow-up of girls with early and late menarche. *Endocr Dev* 2005;8:126-136.
- Lakshman R, Forouhi NG, Sharp SJ, Luben R, Bingham SA, Khaw KT, Wareham NJ, Ong KK. Early age at menarche associated with cardiovascular disease and mortality. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:4953-4960.
- van Lenthe FJ, Kemper CG, van Mechelen W. Rapid maturation in adolescence results in greater obesity in adulthood: the Amsterdam Growth and Health Study. *Am J Clin Nutr* 1996; 64:18-24.
- Lakshman R, Forouhi N, Luben R, Bingham S, Khaw K, Wareham N, Ong KK. Association between age at menarche and risk of diabetes in adults: results from the EPIC-Norfolk cohort study. *Diabetologia* 2008;51:781-786.
- Shin A, Song YM, Yoo KY, Sung J. Menstrual factors and cancer risk among Korean women. *Int J Epidemiol* 2011;40:1261-1268.
- Lebrethon MC, Bourguignon JP. Management of central iso-sexual precocity: diagnosis, treatment, outcome. *Curr Opin Pediatr* 2000;12:394-399.
- 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;52:370-372.
- Carel JC, Lahlou N, Jaramillo O, Montauban V, Teinturier C, Colle M, Lucas C, Chaussain JL. Treatment of central precocious puberty by subcutaneous injections of leuporelin 3-month depot (11.25 mg). *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87: 4111-4116.
- Eugster EA, Clarke W, Kletter GB, Lee PA, Neely EK, Reiter EO, Saenger P, Shulman D, Silverman L, Flood L, Gray W, Tierney D. Efficacy and safety of histrelin subdermal implant in children with central precocious puberty: a multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1697-1704.
- Carel JC, Eugster EA, Rogol A, Ghizzoni L, Palmert MR; ESPE-LWPES GnRH Analogs Consensus Conference Group, Antoniazzi F, Berenbaum S, Bourguignon JP, Chrousos GP,

- Coste J, Deal S, de Vries L, Foster C, Heger S, Holland J, Jahnukainen K, Juul A, Kaplowitz P, Lahlou N, Lee MM, Lee P, Merke DP, Neely EK, Oostdijk W, Phillip M, Rosenfield RL, Shulman D, Styne D, Tauber M, Wit JM. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics* 2009;123:e752-e762.
22. Pasquino AM, Pucarelli I, Segni M, Matrunola M, Cerroni F. 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.
23. 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;86:4711-4716.
24. Kim EY. Long-term effects of gonadotropin-releasing hormone analogs in girls with central precocious puberty. *Korean J Pediatr* 2015;58:1-7.
25. Carel JC, Roger M, Ispas S, Tondou F, Lahlou N, Blumberg J, Chaussain JL. 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;84:1973-1978.
26. Pasquino AM, Pucarelli I, Accardo F, Demiraj V, Segni M, Di Nardo R. Long-term observation of 87 girls with idiopathic central precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone analogs: impact on adult height, body mass index, bone mineral content, and reproductive function. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:190-195.
27. Magiakou MA, Manousaki D, Papadaki M, Hadjidakis D, Levidou G, Vakaki M, papaefstathiou A, Lalioti N, Kanak-Gantenbein C, Piaditis G, Chrousos GP, Dacou-Voutetakis C. The efficacy and safety of gonadotropin-releasing hormone analog treatment in childhood and adolescence: a single center, long-term follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:109-117.
28. Baek JW, Nam HK, Jin D, Oh YJ, Rhie YJ, Lee KH. Age of menarche and near adult height after long-term gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in girls with central precocious puberty. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2014;19:27-31.
29. Lazar L, Meyerovitch J, de Vries L, Phillip M, Lebenthal Y. Treated and untreated women with idiopathic precocious puberty: long-term follow-up and reproductive outcome between the third and fifth decades. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014;80:570-576.

## Peer Reviewers' Commentary

본 논문은 성조숙증의 원인인 진단 및 치료에 대해서 기술한 논문이다. 성조숙증 환자는 최근 급격하게 증가하는 추세이며 이로 인한 진료비 증가도 사회적인 이슈가 되고 있다. 특히 최근의 경향인 사춘기의 조기 시작은 국내 식생활의 서구화에 따른 비만의 증가, 환경호르몬의 노출 등 - 환경적 변화에 의한 영향에 대한 기술을 하였고 외국과는 다른 국내 치료의 현황에 대해 정리하였다. 성조숙증의 국내의 자료를 외국의 자료와 비교하여 국내 성조숙증의 전반적인 상황을 기술하여서 성조숙증의 진료의 방향을 제시하였고, 치료에 대한 단기 효과와 장기효과 및 부작용에 대해 서술하여 객관적인 시각으로 질환을 볼 수 있게 도움을 주는 점에서 의의가 있는 논문이라 판단된다.

[정리: 편집위원회]