

진성 성조숙증 여아에서 Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist 치료 중 성장속도에 따른 임상 인자들의 비교

남효경 · 신정연 · 오연정¹ · 이영준 · 유 영 · 박상희 · 이기형

고려대학교 의과대학 소아과학교실, 삼육서울병원 소아청소년과¹

The Comparison of Clinical Factors according to Growth Velocity during Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Treatment in Central Precocious Puberty Girls

Hyo Kyoung Nam, Jung Yeon Shin, Yeon Joung Oh¹, Young Jun Rhie, Young Yoo, Sang Hee Park, Kee-Hyoung Lee

Department of Pediatrics, Korea University College of Medicine, Seoul; Department of Pediatrics¹, Sahm Yook Medical Center, Seoul, Korea

Background: The aim of this study was to investigate the favorable factors for gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist treatment with regard to the growth velocity and the predicted adult height (PAH) in central precocious puberty (CPP) girls.

Methods: We reviewed the clinical and auxological parameters in 46 CPP girls who were treated with GnRH agonist at the pediatric endocrinology clinic of Korea University Hospital from January 2001 to August 2007. We divided the two groups according to the growth velocity of 5 cm/yr and we assessed the related factors associated with growth velocity. We also assessed the changes in PAH for two years.

Results: The pretreatment chronological age and bone age were significantly younger in the high growth velocity group (> 5 cm/yr) compared to that of the low growth velocity group (7.8 ± 0.9 year vs. 8.4 ± 0.5 year, 9.4 ± 1.2 year vs. 10.1 ± 0.9 year, respectively) ($P < 0.05$). The PAH after treatment was significantly greater in the high growth velocity group (> 5 cm/yr) ($P < 0.05$). Growth velocity during treatment had negative correlation with the pretreatment chronological age and positive correlation with the PAH after one and two years of treatment ($r = -0.45$, $P < 0.05$ and $r = 0.51$, $P < 0.01$). PAH had positive correlation with the treatment duration ($r = 0.31$, $P < 0.05$).

Conclusion: In our study, the growth velocity during GnRH agonist treatment was negatively related to age at the initiation of treatment. Therefore, earlier treatment is important to improve the outcomes and to maintain appropriate growth velocity in CPP girls. (*Endocrinol Metab* 25:206-212, 2010)

Key Words: Gonadotropin releasing hormone agonist, Growth velocity, Precocious puberty, Predicted adult height

서 론

정상 발달 과정에서 시상하부-뇌하수체-성선 축은 3-6개월 사이의 영아기에 처음 활성화되고 이후 감소하였다가 사춘기 시기에 다시 활성화된다[1]. 시상하부-뇌하수체-성선 축의 활성화로 시상하부

에서 성선자극호르몬방출호르몬(gonadotropin releasing hormone, GnRH)의 합성과 분비가 증가되어 뇌하수체의 황체형성호르몬(luteinizing hormone, LH)과 난포자극호르몬(follicular stimulating hormone, FSH)의 합성 및 분비가 증가되고 이에 따라 성선의 성장과 발달이 촉진되며 성호르몬의 합성과 분비도 증가하게 된다[2].

성조숙증은 2차 성징의 징후가 여아는 만 8세 이전에 시작되는 경우로 정의된다[3]. 진성 성조숙증은 시상하부-뇌하수체-성선 축이 조기에 활성화되어 사춘기 진행과 골연령 증가가 가속화되는 질환으로 초기에는 같은 연령의 소아에 비해 키가 크지만 조기에 골단

Received: 27 October 2009, Accepted: 29 May 2010

Corresponding author: Kee-Hyoung Lee

Department of Pediatrics, Korea University College of Medicine, Anam-dong 5ga, Sungbuk-gu, Seoul 136-705, Korea

Tel: +82-2-920-5090, Fax: +82-2-922-7476, E-mail: khlee218@kumc.or.kr

융합이 일어나 최종성인신장의 감소가 초래될 수 있고[4], 빠른 신체적 변화에 의한 정신심리적 문제나 조기 임신 등의 사회적 문제가 발생할 수 있으므로 이에 대한 적절한 치료가 필요하다[5]. 성선자극호르몬방출호르몬 효능약제(gonadotropin-releasing hormone agonist, GnRH agonist)는 뇌하수체의 성선자극호르몬방출호르몬 수용체에 지속적으로 결합하여 시상하부-뇌하수체-성선 축을 억제시키는 기전이며 효과적이고 안전한 방법으로 1981년 이후 현재까지 널리 이용되고 있다. 이후 여러 연구에서 GnRH agonist 치료가 사춘기 진행을 억제하여 최종성인신장이 증가된다고 보고되고 있으나 [6,7], 그 효과는 매우 다양하며 일부에서는 성장속도가 심하게 둔화되어 최종성인신장이 뚜렷하게 증가하지 않은 경우도 있다[8]. 성조숙증 치료 중 성장속도는 성호르몬 억제로 인하여 치료 전보다 저하되는데 환자 개개인마다 정도의 차이가 있으며 이는 결국 최종성인신장에 대한 치료 효과에 영향을 미치게 된다. 성조숙증 환자들에서 GnRH agonist의 효과에 관한 연구는 많이 보고되어 왔지만 치료 중 성장속도의 차이에 따른 결과를 비교한 연구는 아직 많지 않기에 본 연구는 진성 성조숙증으로 진단된 여아 46명을 대상으로 GnRH agonist를 1년 이상 치료한 후 성장속도 및 성장속도와의 연관 인자, 예측성인신장에 미치는 영향에 대해 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2001년부터 2007년까지 조기 2차 성징의 출현을 주소로 고려대학교병원 소아내분비클리닉을 내원하여 진성 성조숙증이 진단되고 GnRH agonist (leuprolide acetate) 투여를 1년 이상 받은 여아 46명을 대상으로 하였다. 치료 시작 시 연령 분포는 6-7세 6명, 7-8세 12명, 8-9세는 28명이었었다. 진성 성조숙증의 진단 기준은 1) 만 8세 이전에 2차 성징이 출현하고, 2) 골연령이 역연령 보다 촉진되어 있으며, 3) GnRH 자극 검사상 LH가 기저치의 2-3배 이상 증가되면서 최고농도는 5 IU/L 이상인 경우로 하였다[9]. 뇌 자기공명촬영에서 뇌의 기질적 원인이 있거나, 갑상선 이상 및 당뇨병 등의 의학적 문제가 있는 환아들은 제외하였다. 대상 환아들은 GnRH agonist (leuprolide acetate 75-100 µg/kg)를 4주 간격으로 피하 주사하였다. 본 연구에서 정한 GnRH agonist의 용량에 미달되거나 초과하여 투여한 환자 및 성장속도가 저하되어 성장호르몬 치료를 병합한 환아들 역시 제외하였다.

2. 방법

체중과 신장을 측정하였으며 신장표준편차점수는 같은 연령 여아의 평균 키와 표준편차를 이용하였다. 골연령 측정은 왼손을 촬영하여, 숙련된 소아내분비 전문의에 의해 Greulich-Pyle 방법[10]으로 평가하였다. LH, FSH, Estradiol (E2) 농도는 방사선 면역 측정법을

이용하여 측정하였다. 예측성인신장은 Bayley-Pinneau 방법[11]으로 치료 시작 시점과 치료 1년 후 및 2년 후(36명)에 각각 평가하고, 예측성인신장 표준편차점수는 대상아의 예측성인신장에서 20세 기준 평균 키인 160.4 cm를 뺀 값을 20세 기준 키 표준편차인 5로 나누어 계산하였다. 의무기록을 후향적으로 조사하여 대상 환자의 성별, 역연령, 골연령, 체중, 신장, 치료 시작 연령, 성장속도 등을 조사하였다. 중간부모 키(mid-parental height)는 부모 키의 평균에서 6.5 cm를 감한 값으로 하였으며 이를 표적성인신장(target adult height)으로 삼았고, 유방 발달 단계는 Marshall-Tanner 방법[12]으로 구분하였다. 골연령 진행정도(BA-CA)는 골연령과 역연령의 차이값으로 하였으며, 골연령 진행정도 변화(ΔBA-CA), 신장 변화, 신장표준편차 변화 및 예측성인신장 변화는 치료 후와 치료 전 값의 차이로 하였다.

성선자극호르몬방출호르몬 효능약제로 약물 치료를 시작한 시점에서 관찰 시점까지의 성장속도를 구하여 치료 중 평균 성장속도 5 cm/년을 기준으로 5 cm/년 미만군 16명과 5 cm/년 이상군 30명으로 나누어 각 군의 임상적 특성 및 성장속도와 관련된 인자들을 비교 분석 하였다. 또한 2년간 치료한 환자 36명의 치료기간에 따른 예측성인신장을 치료 시작 전, 치료 1년 후, 치료 2년 후로 비교하였다.

3. 통계

SPSS (12.0 version, SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) 통계 프로그램을 사용하여 통계처리 및 자료 분석을 하였다. 성장속도 5 cm 미만 군과 5 cm 이상 군에서 역연령, 골연령, 치료에 따른 신장, 신장표준편차, 체질량지수, 예측성인신장 등의 차이는 Mann-Whitney rank sum test를 사용하여 통계수치의 유의성을 비교하였다. 성장속도와 역연령, 골연령, 신장, 신장표준편차, 예측성인신장, 표적성인신장 등의 관계에는 Pearson's correlation coefficient와 simple linear regression, multiple linear regression을 이용하였다. 2년 이상 치료한 36명의 예측성인신장 비교 분석에는 Paired t-test를 이용하였다. 모든 통계치는 평균 ± 표준편차로 표시하였으며, P값이 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의하다고 정의하였다.

결 과

1. 대상 아동의 특성

전체 46명의 평균 역연령은 8.0 ± 0.8 세, 평균 골연령은 9.6 ± 1.1 세로 골연령은 역연령에 비해 평균 1.6 ± 0.7 년 앞서 있었다. 평균 신장은 130.8 ± 6.7 cm였고 평균 신장표준편차는 1.3 ± 0.9 이었으며, 부모 키로 예측한 표적성인신장은 159.3 ± 1.8 cm, 진단 당시의 신장과 연령으로 구한 예측성인신장은 157.6 ± 5.1 cm이었다(Table 1).

2. 성장속도에 따른 대상 아동의 특성

치료 시작 시의 역연령은 성장속도 5 cm/년 이상군 7.8 ± 0.9 세, 5

cm/년 미만군 8.4 ± 0.5 세로 성장속도 5 cm/년 이상 군이 유의하게 낮았으며, 치료 시작 시의 골연령도 성장속도 5 cm/년 이상 군 9.4 ± 1.2 세, 5 cm/년 미만 군 10.1 ± 0.9 세로 성장속도 5 cm/년 이상 군이 유의하게 낮았다($P < 0.05$)(Table 2). 부모 키로 예측한 표적성인신장은 5 cm/년 이상 군이 159.3 ± 2.0 cm, 5 cm/년 미만 군이 159.2 ± 1.2 cm로 유의한 차이가 없었고, 두 군 간에 체질량지수, 치료 시작 시 골연령과 역연령의 차와 신장표준편차, 혈중 LH, FSH, E2 역시 유의한 차이를 보이지 않았다.

3. 성장속도의 구분에 따른 신체 성장의 변화

1) 성장속도의 비교

1 년째 성장속도는 5 cm/년 이상 군이 6.5 ± 1.0 cm, 5 cm/년 미만 군이 4.9 ± 1.0 cm이었으며($P < 0.01$), 2 년째 성장속도도 5 cm/년 이상 군이 5.5 ± 1.2 cm, 5 cm/년 미만 군이 4.5 ± 1.0 cm로 각각 의미 있게 차이가 있었다($P < 0.05$)(Table 3).

Table 1. Clinical and auxological characteristics of subjects before GnRH agonist treatment

	Patients (n = 46)
CA (year)	8.0 ± 0.8
BA (year)	9.6 ± 1.1
BA-CA (year)	1.6 ± 0.7
Height (cm)	130.8 ± 6.7
Height SDS	1.3 ± 0.9
BMI (kg/m^2)	18.0 ± 2.0
TAH (cm)	159.3 ± 1.8
PAH (cm)	157.6 ± 5.1

Data are presented as mean \pm SD.

BA, bone age; BMI, body mass index; CA, chronological age; PAH, predicted adult height; SDS, standard deviation score; TAH, target adult height.

5 cm/년 이상 군과 5 cm/년 미만 군 사이에 치료 시작 시, 치료 1 년 후, 치료 2년 후의 신장과 신장표준편차 사이에는 통계적으로 유의한 차이가 없었으나, 신장표준편차 변화는 5 cm/년 이상 군이 통계적으로 유의하게 컸다($P < 0.05$)(Table 3).

2) 예측성인신장의 비교

치료 시작 시의 예측성인신장은 5 cm/년 이상 군이 157.7 ± 4.9 cm, 5 cm/년 미만 군이 157.4 ± 5.6 cm로 유의한 차이가 없었으나, 치료 1년 후의 예측성인신장은 성장속도 5 cm/년 이상 군이 161.1 ± 5.6 cm로 5 cm/년 미만 군의 157.9 ± 4.4 cm에 비해 유의하게 증가되었고($P < 0.05$), 치료 2년 후의 예측성인신장도 5 cm/년 이

Table 2. Clinical and auxological characteristics of subjects according to growth velocity: before treatment

	≥ 5 cm/yr (n = 30)	< 5 cm/yr (n = 16)	P-value
CA (year)	7.8 ± 0.9	8.4 ± 0.5	< 0.05
BA (year)	9.4 ± 1.2	10.1 ± 0.9	< 0.05
BA-CA (year)	1.6 ± 0.7	1.7 ± 0.6	0.23
Height (cm)	129.3 ± 6.5	133.6 ± 6.4	0.06
Height SDS	1.2 ± 0.9	1.5 ± 1.0	0.41
BMI (kg/m^2)	17.6 ± 2.0	18.6 ± 2.0	0.06
TAH (cm)	159.3 ± 2.0	159.2 ± 1.2	0.84
PAH (cm)	157.7 ± 4.9	157.4 ± 5.6	0.80
TAH-PAH (cm)	1.7 ± 4.7	1.9 ± 6.4	0.99
LH (mIU/mL)	1.5 ± 1.2	2.2 ± 1.9	0.30
FSH (mIU/mL)	3.1 ± 1.8	3.4 ± 1.2	0.54
Estradiol (pg/mL)	18.7 ± 11.6	18.8 ± 12.6	0.83

Data are presented as mean \pm SD.

BA, bone age; BMI, body mass index; CA, chronological age; FSH, follicular stimulating hormone; LH, luteinizing hormone; PAH, predicted adult height; SDS, standard deviation score; TAH, target adult height.

Table 3. Clinical and auxological data according to growth velocity: after treatment

	After one year treatment			After two year treatment		
	≥ 5 cm/yr (n = 30)	< 5 cm/yr (n = 16)	P-value	≥ 5 cm/yr (n = 26)	< 5 cm/yr (n = 10)	P-value
Growth velocity (cm/yr)	6.5 ± 1.0	4.9 ± 1.0	< 0.01	5.5 ± 1.2	4.5 ± 1.0	< 0.05
Height (cm)	135.9 ± 6.6	138.5 ± 6.8	0.19	141.3 ± 6.6	145.4 ± 5.9	0.06
Height SDS	1.2 ± 1.0	1.3 ± 0.9	0.94	1.1 ± 0.9	1.3 ± 0.7	0.46
Δ Height SDS	0.0 ± 0.2	-0.2 ± 0.2	< 0.01	0.0 ± 0.2	-0.5 ± 0.2	< 0.01
PAH (cm)	161.1 ± 5.6	157.9 ± 4.4	< 0.05	162.9 ± 5.2	159.3 ± 4.2	< 0.05
Δ PAH SDS	0.7 ± 0.6	0.1 ± 0.5	< 0.05	1.1 ± 0.6	0.1 ± 0.8	< 0.01
BA (year)	10.0 ± 1.2	10.8 ± 1.0	0.09	10.8 ± 1.1	11.9 ± 0.7	< 0.05
BA-CA (year)	1.2 ± 0.7	1.4 ± 0.8	0.56	1.0 ± 0.7	1.5 ± 0.5	< 0.05
Δ BA-CA (year)	-0.3 ± 0.3	-0.4 ± 0.4	0.74	-0.6 ± 0.5	-0.4 ± 0.5	0.18

Δ Height SDS, height after treatment-height before treatment.

Δ PAH SDS, PAH after treatment-PAH before treatment.

Δ BA-CA, bone age advancement after treatment-bone age advancement before treatment.

Data are presented as mean \pm SD.

BA, bone age; CA, chronological age; PAH, predicted adult height; SDS, standard deviation score.

상 군이 162.9 ± 5.2 cm로 5 cm/년 미만 군의 159.3 ± 4.2 cm에 비해 유의하게 증가되었다($P < 0.05$)(Table 3). 치료 전과 후의 예측성인신장 표준편차 변화 역시 5 cm/년 이상 군에서 유의하게 컸다($P < 0.05$)(Table 3).

3) 골연령의 비교

치료 시작 시 골연령은 5 cm/년 이상 군이 9.4 ± 1.2 세로 5 cm/년 미만 군의 10.1 ± 0.9 세에 비해 적었고($P < 0.05$)(Table 2), 치료 1년 후 골연령은 5 cm/년 이상 군이 10.0 ± 1.2 세, 5 cm/년 미만 군이 10.8 ± 1.0 세로 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았으나, 치료 2년 후 골연령은 5 cm/년 이상 군이 10.8 ± 1.1 세로 나타나 5 cm/년 미만 군의 11.9 ± 0.7 세에 비해 유의하게 적었다($P < 0.05$)(Table 3). 5 cm/년 이상 군과 5 cm/년 미만 군 사이에 치료 전후 골연령 진행 정도의 변화는 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

4. 성장속도와 다른 인자들 간의 상관관계

성장속도는 치료 시작 시 역연령($r = -0.45$, $P < 0.01$), 치료 시작 시와 치료 2년 후 골연령(각각 $r = -0.30$, $P < 0.05$, $r = -0.52$, $P < 0.01$)과는 음의 상관관계를 보였고, 치료 1년 후와 2년 후의 예측성인신장(각각 $r = 0.48$, $P < 0.01$, $r = 0.51$, $P < 0.01$)과는 유의한 양의 상관관계가 있었다(Table 4)(Figs. 1, 2). 치료 전 역연령, 골연령 및 치료 후 예측성인신장을 고려한 다중회귀분석에서 치료 전 역연령과 치료 후 예측성인신장만이 성장속도와 가장 관련이 있었다($P < 0.01$). 치료 1년 후의 골연령 및 치료 시작 시, 치료 1년 후, 2년 후의 신장 등과는 유의한 상관관계가 없었다.

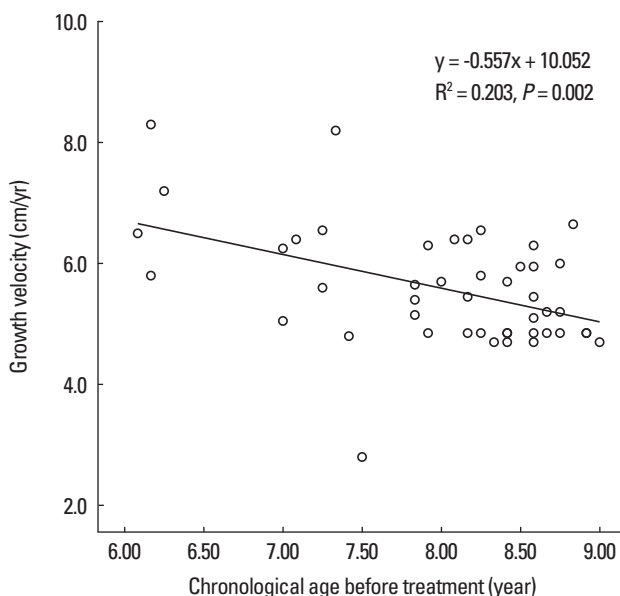


Fig. 1. Relationship between growth velocity and chronological age before treatment.

5. 치료기간에 따른 예측성인신장의 비교 및 예측성인신장과 다른 인자들 간의 상관관계

2년 이상 치료한 환자 36명에서 치료 시작 시의 예측성인신장은 157.8 ± 5.0 cm였고, 치료 1년 후 160.3 ± 5.4 cm ($P < 0.01$), 치료 2년 후 161.9 ± 5.1 cm ($P < 0.01$)로 예측성인신장이 치료 시작 시에 비해 유의하게 증가하였으며 표적성인신장과 예측성인신장의 차도 치료 시작 시 1.39 ± 5.1 cm, 치료 1년 후 -1.18 ± 5.4 cm ($P < 0.01$), 치료 2년 후 -2.77 ± 5.1 cm ($P < 0.01$)로 치료 시작 시보다 그 차가 증가하였고 통계적으로 유의하였다. 예측성인신장은 치료 시작 시 표적성인신장 159.1 ± 1.6 cm 보다 작았으나 치료 1년, 2년 후에는 표적성인신장보다 점점 증가하였다(Fig. 3). 예측성인신장은 치료 시작 시 역

Table 4. Correlation coefficients of growth velocity with other parameter

	Coefficient (r)	P-value
CA before treatment (year)	-0.45	< 0.05
BA before treatment (year)	-0.30	< 0.05
BA after one year treatment (year)	-0.24	0.11
BA after two year treatment (year)	-0.52	< 0.01
PAH before treatment (cm)	0.24	0.10
PAH after one year treatment (cm)	0.48	< 0.01
PAH after two year treatment (cm)	0.51	< 0.01
TAH (cm)	0.14	0.36
Height before treatment (cm)	-0.16	0.27
Height after one year treatment (cm)	-0.02	0.91
Height after two year treatment (cm)	-0.17	0.31

BA, bone age; CA, chronological age; PAH, predicted adult height; TAH, target adult height.

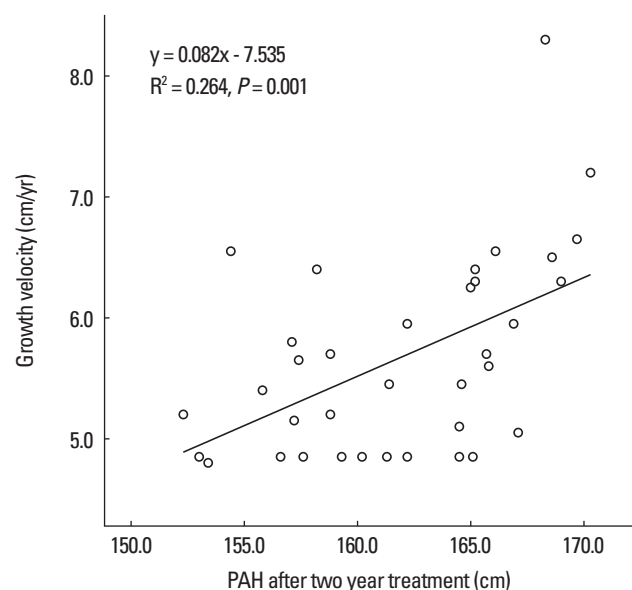


Fig. 2. Relationship between growth velocity and predicted adult height after two year treatment.

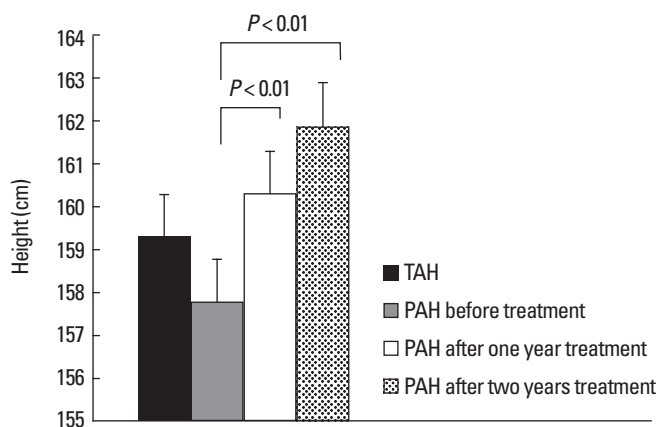


Fig. 3. Comparisons of between target adult height and predicted adult height during two year treatment.

PAH, predicted adult height; TAH, target adult height.

연령($r = -0.37$, $P < 0.05$)과는 음의 상관관계를 보였고, 치료 기간($r = 0.35$, $P < 0.05$)과는 유의한 양의 상관관계가 있었다(Table 5).

고 찰

본 연구에서 진성 성조숙증 여아들의 GnRH agonist 치료 중 성장속도가 5 cm/년 이상 군이 5 cm/년 미만 군에 비하여 치료 후 예측성인신장 치가 컸으며 전체 환자의 성장속도는 치료 시작 시 역연령, 치료 2년 후의 골연령과 유의한 음의 상관관계가 있었다. 또한, 치료 기간이 길어질수록 치료 후 예측성인신장이 유의하게 증가하고 치료 시작 시 표적성인신장에 비해 커졌다.

성조숙증은 시상하부-뇌하수체-성선축이 조기에 활성화되어 나타나는 경우인 진성 성조숙증과 활성화되어 있지 않은 가성 성조숙증으로 나뉜다. 진성 성조숙증은 여아가 남아에 비해 5-10배 더 많이 발생하는 것으로 보고되고 있으며, 대부분은 원인을 밝히지 못하는 특발성이고, 특히 여아에서는 약 90%가 특발성으로 발생한다[13,14].

사춘기를 억제시키지 않은 경우 진성 성조숙증 여아에서는 최종성인신장은 150-156 cm 정도 되고, 여아에서 성장 장애가 더 심한 것으로 알려져 있다[15,16]. 그리고, Oerter 등[17]은 최종신장의 예측에 쓰이는 Bayley-Pinneau 측정법이 과대평가할 수 있는 단점이 있다고 지적하였다. 본 연구에서 부모 키로 예측한 표적성인신장은 159.3 cm이고, 치료 시작 당시 예측성인신장은 157.6 cm로 표적성인신장에 비해 작았다. 또한, Bayley-Pinneau 측정법의 과대평가 가능성을 고려하여 최종성인신장이 치료 시작 시 예측성인신장 보다 작을 수 있기 때문에 치료를 시작했다.

진성 성조숙증의 치료로는 GnRH agonist가 1981년 이후 널리 쓰이고 있다. 장기간 치료가 필요한 경우 순응도를 위해 4주마다 주사하는 데포 형태로 된 long-acting GnRH agonist가 선호되며, 본 연

Table 5. Correlation coefficients of predicted adult height with other parameter

	Coefficient (r)	P-value
CA before treatment (year)	-0.37	< 0.05
Treatment duration (year)	0.31	< 0.05

CA, chronological age.

구에서 사용된 leuprolide acetate가 주로 쓰인다[6]. GnRH agonist는 뇌하수체 전엽의 성선자극호르몬 분비세포의 GnRH 수용체에 지속적으로 결합해서 지속적으로 투여한 것과 같은 효과를 나타낸다[18]. 초기에는 일시적으로 분비를 자극하지만, 이후 성선자극호르몬 분비 세포를 탈감작시켜 GnRH 수용체의 하향 조절(down-regulation)함으로써 성선자극호르몬 분비를 억제한다[19]. 이는 임상적으로는 성적 성숙을 억제하고 골 성숙의 속도를 감소시킨다.

Gonadotropin-releasing hormone agonist 치료 효과에 대해서는 많은 연구가 진행되어 있으나, 주로 최종성인신장이나 예측성인신장을 통해 치료 효과를 논하고 있다[20]. 또한, 기존의 연구는 치료 기간이 짧거나 대상 환자 수가 적었고, 일부 연구는 치료 기간이 비교적 길거나 대상 수가 많았으나 성장호르몬 병합 투여 및 조기 사춘기 여아 등이 포함되어 있어[21], 본 연구에서는 1년 이상 치료한 46명의 진성 성조숙증 여아만을 대상으로 GnRH agonist 치료 효과를 치료 중 성장속도의 차이를 통해 살펴보고 성장속도에 영향을 미치는 연관 인자에 대해 알아보려고 하였다.

‘2007년 한국 소아·청소년 신체 발육 표준치’에 나온 만 8세 한국 여아의 평균 성장속도 5.4 cm/년을 참고하여 본 연구에서는 성장속도 5 cm/년을 기준으로 두 그룹을 비교하였다[22]. 대상 환자의 성장속도는 치료 1년째 6.1 ± 1.2 cm/yr에 비해 치료 2년째 5.2 ± 1.2 cm/yr로 감소하여 GnRH agonist 치료에 따라 성장속도가 억제되었다($P < 0.01$). GnRH agonist 치료에 따른 성장속도 감소는 다른 연구 결과에서도 확인할 수 있었으며, 치료 1-2년 내에 정상 성장속도로 감소하고 치료 기간이 길어질수록 계속 저하되는 것으로 알려져 있다[16, 23]. 이는 뼈의 성장은 성호르몬의 영향을 받으며, 에스트로젠은 낮은 농도에서 성장을 촉진시키나 고농도에서는 성장판 조기 성숙을 유발하기 때문으로[24-26], Weise 등[21]이 치료 후 성장속도 감소는 일부 성장판 조기 성숙과 관련된 것이라 보고하였듯, 5 cm/년 미만 군에서 성장판 조기 성숙으로 성장속도가 더 낮았던 것으로 생각된다.

성장속도 차이에 따른 두 군의 비교에서, 성장속도 5 cm/년 이상 군이 치료 시작 시 역연령과 치료 시작 시 골연령 및 치료 2년 후 골연령이 어렸다. 예측성인신장은 치료 시작 시에는 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았으나, 5 cm/년 이상 군에서 치료 1년 후와 2년 후에는 치료 전 예측성인신장에 비해 유의하게 커졌다. 치료 2년 후 성장속도 5 cm/년 이상 군의 골연령 진행 정도(BA-CA)가 5 cm/년 미만 군에 비해 통계적으로 유의하게 작았지만, 골연령

진행 정도의 변화(Δ BA-CA)는 통계적으로 의미 있는 차이는 보이지 않았다. 따라서, 성장속도 5 cm/년 이상 군에서 치료 기간에 따른 예측성인신장의 증가가 더 컸던 것은 5 cm/년 미만 군에 비해 치료 후 골연령이 낮았던 것이 더욱 큰 원인으로 생각된다.

성장속도와 골연령과의 연관인자에서, 치료 시작 시 역연령과 골연령 및 치료 2년 후의 골연령과는 음의 상관관계를 보였고(각각 $r = -0.45, P < 0.01$, $r = -0.30, P < 0.05$, $r = -0.52, P < 0.01$), 치료 1년 후 및 2년 후의 예측성인신장과는 유의한 양의 상관관계를 보였다(각각 $r = 0.48, P < 0.01$, $r = 0.51, P < 0.01$). 다중회귀분석에서 성장속도는 치료 전 역연령과 가장 관련이 있었으며, 치료 전 역연령이 어린 경우에 성장속도가 컸던 것은 역연령과 골연령이 빠른 환자에서 성장판 조기 성숙으로 성장속도가 저하되어 상대적으로 이와 같은 결과를 보인 것으로 추측된다. 다중회귀분석을 통해 치료 시작 시 역연령이 어릴수록 치료에 따른 성장속도가 클 것을 기대해 볼 수 있으며, 성장속도가 컸던 군이 예측성인신장도 커져 치료 효과가 더 높은 것으로 생각된다. 또한, 예측성인신장은 측정 키와 골연령으로 계산된 것이므로 치료 시작 전 역연령과의 상관관계가 갖는 의미가 실제 임상에서는 더욱 중요할 것으로 생각된다. 따라서, 조기 치료가 최종성인신장 개선에 중요할 것이다.

다른 연구에서도 발병 초기에 GnRH agonist 치료를 시작하고, 치료 기간이 길수록, 치료 시작 시 역연령과 골연령이 어릴수록 최종신장이 더 커졌고, 치료 종료 시점에서 골연령/역연령 비가 낮은 경우에도 최종신장이 더 증가하였다고 보고하였다[20,27,28].

본 연구의 2년간 치료한 36명에서 치료 시작 시의 예측성인신장은 157.8 ± 5.0 cm였고, 치료 1년 후 160.3 ± 5.4 cm, 2년 후 161.9 ± 5.1 cm로 예측성인신장이 치료 시작 시에 비해 유의하게 증가하였고, 예측성인신장은 치료 시작 시 표적성인신장 보다 작았으나 치료 1년 후, 치료 2년 후에는 표적성인신장 보다 점점 증가하여 GnRH agonist 치료 기간이 길어질수록 예측성인신장이 증가하였다. 예측성인신장과 치료 기간은 통계적으로 유의한 상관관계를 보였다.

Lazar 등[29]도 진성 성조숙증 여아를 대상으로 치료 전 예측성인신장은 표적성인신장보다 작았으나 GnRH agonist 치료 후 표적성인신장보다 커졌다고 보고하였다. Oostdijk 등[30]에 의하면 치료를 2.2 ± 0.5 년 받은 여아에서는 예측성인신장의 개선이 보이지 않았으나 3년간 치료한 여아에서는 예측성인신장이 증가되었음을 보고하면서 가능한 장기간 치료를 지속할 것을 권유하였다.

본 연구의 한계점으로 혈중 인슐린량 성장인자-I (IGF-I)를 측정하지 못했는데 IGF-I은 성장 이외에 영양상태에 의해서도 영향을 받으며, 나이별 정상치가 달라 치료 기간에 따른 비교가 어려운 문제점 등이 있으나 치료 전과 치료 중 IGF-I의 변화는 성조숙증 환자의 성장속도를 비교함에 있어 중요하고 의미 있는 인자라고 생각된다. 또한 연구 기간이 짧아 최종성인신장까지 추적하지 못하였기에 예측성인신장이 증가한 것과 같이 실제로 신장 획득도 증가할 지에 대해

서는 향후 더욱 장기적인 연구가 필요할 것으로 생각한다.

결론적으로 GnRH agonist로 치료 받은 진성 성조숙증 환자에서 치료 중 성장속도의 차이는 성인신장에 대한 치료효과에 영향을 미치게 되므로 치료 중 적절한 성장속도를 유지하는 것이 필요하며, 성장속도는 치료 시작 연령과 밀접한 관계가 있어 최종성인신장을 개선하기 위해서는 결국 조기 치료가 중요할 것으로 생각된다. 또한, 치료 전 예측성인신장은 표적성인신장보다 작았으나, 치료 기간이 길어질수록 커져 장기간의 지속적인 치료가 필요할 것이다.

요 약

배경: 진성 성조숙증은 최종성인신장의 감소가 초래될 수 있어 Gonadotropin releasing hormone (GnRH) agonist에 의한 적절한 치료가 필요하다. 본 연구에서는 진성 성조숙증 여아들에서 GnRH agonist를 치료하는 동안 성장속도에 따른 치료 효과에 대하여 알아보고자 하였다.

방법: 2001년부터 2007년까지 고려대학교병원 소아내분비클리닉에서 GnRH 자극검사로써 성조숙증이 진단되고 GnRH agonist 투여를 1년 이상 받은 46명을 대상으로 하였다. 성장속도를 5 cm/년 미만 군과 5 cm/년 이상 군으로 구분하여 각 군의 임상적 특성 및 성장속도와 관련된 인자들을 비교 분석 하였으며, 2년 간의 예측성인신장 변화를 관찰하였다.

결과: 성장속도 5 cm/년 이상 군이 5 cm/년 미만 군에 비하여 치료 시작 시의 역연령과 골연령이 낮았다(7.8 ± 0.9 year vs. 8.4 ± 0.5 year, 9.4 ± 1.2 year vs. 10.1 ± 0.9 year, respectively) ($P < 0.05$). 예측성인신장은 치료 시작 시에는 비슷하였으나, 치료 후에 5 cm/년 이상 군에서 유의하게 증가되었다($P < 0.05$). 전체 환자의 성장속도는 치료 시작 시 역연령과 유의한 음의 상관관계가 있었고($r = -0.45, P < 0.05$), 치료 후의 예측성인신장과는 유의한 양의 상관관계가 있었다($r = 0.51, P < 0.01$). 치료 후의 예측성인신장은 치료기간과는 유의한 양의 상관관계가 있었다($r = 0.31, P < 0.05$).

결론: 진성 성조숙증 환자에서 GnRH agonist 치료 중 최종성인신장을 크게 하기 위해서 적절한 성장속도를 유지하는 것이 필요하며 치료 중 성장속도는 치료 시작 연령과 밀접한 역상관 관계가 있어 조기 치료가 중요할 것으로 생각된다.

참고문헌

- Papadimitriou A, Beri D, Tsiaila A, Fretzayas A, Psychou F, Nicolaidou P: Early growth acceleration in girls with idiopathic precocious puberty. *J Pediatr* 149:43-46, 2006
- Yoo SY, Yoo HW: Effects of treatment with long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist on somatic growth in patients with central precocious puberty. *J Korean Soc Pediatr Endocrinol* 3:59-67, 1998

3. Traggiai C, Stanhope R: Disorders of pubertal development. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 17:41-56, 2003
4. Kakarla N, Bradshaw KD: Disorders of pubertal development: precocious puberty. *Semin Reprod Med* 21:339-351, 2003
5. Mrug S, Elliott M, Gilliland MJ, Grunbaum JA, Tortolero SR, Cuccaro P, Schuster M: Positive parenting and early puberty in girls: protective effects against aggressive behavior. *Arch Pediatr Adolesc Med* 162:781-786, 2008
6. Mul D, de Muinck Keizer-Schrama SM, Oostdijk W, Drop SL: Auxological and biochemical evaluation of pubertal suppression with the GnRH agonist leuprolide acetate in early and precocious puberty. *Horm Res* 51: 270-276, 1999
7. Mansfield MJ, Beardsworth DE, Loughlin JS, Crawford JD, Bode HH, Rivier J, Vale W, Kushner DC, Crigler JF Jr, Crowley WF Jr: Long-term treatment of central precocious puberty with a long-acting analogue of luteinizing hormone-releasing hormone. Effects on somatic growth and skeletal maturation. *N Engl J Med* 309:1286-1290, 1983
8. Carel JC, Lahlou N, Roger M, Chaussain JL: Precocious puberty and staturnal growth. *Hum Reprod Update* 10:135-147, 2004
9. Sperling M: *Pediatric endocrinology*. 3rd ed. pp565-573, Philadelphia, WB Saunders Co, 2008
10. Greulich WW, Pyle SI: *Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist*. 2nd ed. California, Stanford University Press, 1959
11. Bayley N, Pinneau SR: Tables for predicting adult height from skeletal age: revised for use with the Greulich-Pyle hand standards. *J Pediatr* 40: 423-441, 1952
12. Marshall WA, Tanner JM: Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 44:291-303, 1969
13. Garibaldi L: Disorders of pubertal development. In: Kliegman R, Nelson WE, eds. *Nelson textbook of pediatrics*. 18th ed. pp2309-2311, Philadelphia, Saunders Co, 2007
14. Phillip M, Lazar L: Precocious puberty: growth and genetics. *Horm Res* 64:56-61, 2005
15. Paik KH, Jin DK: Etiology and age incidence of precocious puberty. *J Korean Soc Pediatr Endocrinol* 7:199-205, 2002
16. Shin CH, Hwang JS, Lim JS, Kim SY, Shim KS, Yang SW, Yu JS: Growth and growth-determining factors in girls with idiopathic central precocious puberty treated with long-acting luteinizing hormone-releasing hormone analogue. *J Korean Soc Pediatr Endocrinol* 2:217-225, 1997
17. Oerter KE, Manasco P, Barnes KM, Jones J, Hill S, Cutler GB Jr: Adult height in precocious puberty after long-term treatment with deslorelin. *J Clin Endocrinol Metab* 73:1235-1240, 1991
18. Antoniazzi F, Zamboni G: Central precocious puberty: current treatment options. *Paediatr Drugs* 6:211-231, 2004
19. Choi JH: Proper dosage and duration of GnRH agonist treatment in central precocious puberty. *J Korean Soc Pediatr Endocrinol* 11:8-14, 2006
20. Mul D, Hughes IA: The use of GnRH agonists in precocious puberty. *Eur J Endocrinol* 159:S3-S8, 2008
21. Weise M, Flor A, Barnes KM, Cutler GB Jr, Baron J: Determinants of growth during gonadotropin-releasing hormone analog therapy for precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 89:103-107, 2004
22. Moon JS, Lee SY, Nam CM, Choi JM, Choe BK, Seo JW, Oh K, Jang MJ, Hwang SS, Yoo MH, Kim YT, Lee CG: 2007 Korean National Growth Charts: review of developmental process and an outlook. *Korean J Pediatr* 51:1-25, 2008
23. Boepple PA, Mansfield MJ, Wierman ME, Rudlin CR, Bode HH, Crigler JF Jr, Crawford JD, Crowley WF Jr: Use of a potent, long acting agonist of gonadotropin-releasing hormone in the treatment of precocious puberty. *Endocr Rev* 7:24-33, 1986
24. Perry RJ, Farquharson C, Ahmed SF: The role of sex steroids in controlling pubertal growth. *Clin Endocrinol (Oxf)* 68:4-15, 2008
25. Attie KM, Ramirez NR, Conte FA, Kaplan SL, Grumbach MM: The pubertal growth spurt in eight patients with true precocious puberty and growth hormone deficiency: evidence for a direct role of sex steroids. *J Clin Endocrinol Metab* 71:975-983, 1990
26. Rodd C, Jourdain N, Alini M: Action of estradiol on epiphyseal growth plate chondrocytes. *Calcif Tissue Int* 75:214-224, 2004
27. Arrigo T, Cisternino M, Galluzzi F, Bertelloni S, Pasquino AM, Antoniazzi F, Borrelli P, Crisafulli G, Wasniewska M, De Luca F: Analysis of the factors affecting auxological response to GnRH agonist treatment and final height outcome in girls with idiopathic central precocious puberty. *Eur J Endocrinol* 141:140-144, 1999
28. 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* 86:4711-4716, 2001
29. Lazar L, Padoa A, Phillip M: Growth pattern and final height after cessation of gonadotropin-suppressive therapy in girls with central sexual precocity. *J Clin Endocrinol Metab* 92:3483-3489, 2007
30. Oostdijk W, Drop SL, Odink RJ, Hummelink R, Partsch CJ, Sippell WG: Long-term results with a slow-release gonadotrophin-releasing hormone agonist in central precocious puberty. Dutch-German Precocious Puberty Study Group. *Acta Paediatr Scand Suppl* 372:39-45, 1991