

빨라지는 사춘기 언제 치료하나?

Observed Trends for an Earlier Onset of Puberty: When is the Need for Treatment Indicated?

김 재 현 · 신 충 호 | 서울의대 소아과 | Jae Hyun Kim, MD · Choong Ho Shin, MD

Department of Pediatrics, Seoul National University College of Medicine

E-mail : chshinpd@snu.ac.kr

이 성 용 | 보라매병원 소아청소년과 | Seong Yong Lee, MD

Department of Pediatrics, Boramae Medical Center

J Korean Med Assoc 2009; 52(12): 1189 - 1200

Abstract

Globally, there is a secular trend toward earlier puberty and an increased final height at adulthood. In Korea, there is a trend toward an earlier menarche in girls but insufficient data to evaluate secular trends in boys. A significant increase in height was observed in Koreans aged 0~20 years during 1965~2005. This trend has diminished, but growth maturation has accelerated in infants and young children. Genetic and environmental factors including nutritional status (e.g., obesity) contribute to these changes. Central precocious puberty results from the accelerated activation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. Although the cut-off age is controversial, clinical evaluations should be conducted on girls with pubertal onset occurring younger than 8 years, and on boys younger than 9 years at least until further prospective studies define the norms for Korea. Management of precocious puberty depends on the underlying etiology, as accelerated puberty can lead to a reduced final adult height. Depot forms of GnRH agonists (GnRHAs) are the standard treatment for some patients with central precocious puberty. These agents can help restore the normal adult height in both girls and boys when it might be compromised by rapidly progressive precocious puberty. However, in girls with slowly progressive precocious puberty or with the onset of puberty at 8~9.9 years of age (early normal puberty), GnRHa treatment might offer no benefit for attaining normal height. There is little evidence on whether psychosocial problems are associated with precocious puberty or are improved by GnRHa treatment.

Keywords: Puberty; Secular trend; Precocity

핵심용어: 사춘기; 추세변동; 조숙

서론

사춘기 시작 전에는 시상하부의 생식샘자극호르몬방출호르몬(gonadotropin releasing hormone, GnRH)을 분비하는 신경세포가 억제되어 있다. 이 억제가 풀리면 시상하부에서 생식샘자극호르몬방출호르몬(GnRH)이 파

동적으로 분비되기 시작하는데, 이 시점을 사춘기 시작으로 볼 수 있다. 파동적으로 분비되는 GnRH에 의해 뇌하수체 생식샘자극세포(gonadotrope)가 자극을 받으면 황체형성호르몬(luteinizing hormone, LH), 난포자극호르몬(follicle stimulating hormone, FSH)의 분비가 증가되고, 증가된 LH, FSH에 의해 성선에서 성호르몬이 분비된다. 이와

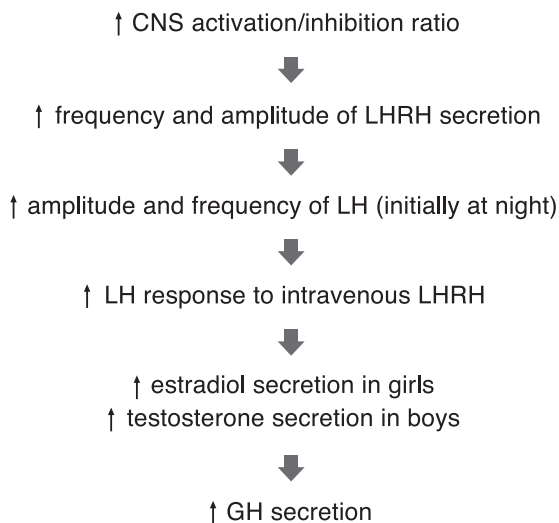


Figure 1. Hormonal changes during puberty.
Abbreviations: CNS, central nervous system; LH, luteinizing hormone; LHRH, LH releasing hormone; GH, growth hormone

같은 과정을 통해 고환이 커지거나, 유방이 발달하게 되어 임상적으로 정상인 아이들에서 고환이 4 mL 이상, 유방 성숙도 II기(breast sexual maturation rate II, BII)가 되면 사춘기가 시작된 것으로 판단한다(Figure 1).

사춘기 시작에 관여하는 시상하부의 신호 체계는 유전 요인에 의해 가장 큰 영향을 받는다(1). 렙틴, 인슐린양 성장인자-I, 인슐린, 성호르몬 등의 말초 신호도 시상하부에 영향을 미치며, 또한 영양상태, 자궁내 상태, 내분비교란물질(endocrine disruptors), 가정환경, 스트레스, 빛 등의 환경 요인들도 간접적으로 말초 신호의 변화를 통하거나 직접적으로 시상하부에 영향을 미쳐 사춘기 시작 시기와 템포(tempo)를 변화시킬 수 있다(1).

시상하부-말초 신호-환경 요인의 상호관계에 의해 사춘기 시작, 템포, 생리 시기가 영향을 받게 되면서 사춘기 관련 현상의 개시 시기가 일부 또는 전체 소아 인구집단에서 변화하면서 사춘기의 추세변동(secular trend)을 형성하게 된다(Figure 2). 이와 같은 사춘기 변화는 성장곡선의 변화와도 연관이 있다(2). 이와 같은 사춘기의 추세변동으로 인하여, 성조숙증의 진단 기준 연령의 변화가 필요한가에 대한 논의가 촉발되었다(3~5).

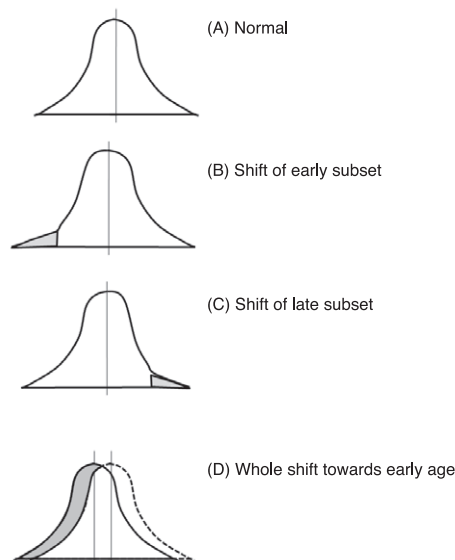


Figure 2. Distribution of timing of puberty in different condition.

본 논문에서는 사춘기 주요 요소의 시대적 변화를 살펴보고, 사춘기 진행 속도의 변화가 있다면 사춘기 이상 질환의 진단 기준의 변화가 필요한지, 그리고 기존의 치료가 효과적인지에 대해 고찰하였다.

성조숙증의 원인과 진단

2차 성징이 여자에서 만 8세 이전, 남자에서 만 9세 이전에 나타나면 성조숙증이라 한다. 또한 일반적으로 사춘기가 여자에서 8.0~9.9세, 남자에서 9.0~10.9세 사이에 시작되면 조기 사춘기라 칭한다(6). 성조숙증은 시상하부-뇌하수체-성선축이 활성화되면서 생기는 진성 성조숙증과 시상하부-뇌하수체-성선축의 활성화 없이 생기는 가성 성조숙증으로 구분한다. 진성 성조숙증 여자에서는 유방이 처음에 발달하며, 남자에서는 LH에 의해 고환이 4 mL 이상으로 커지는 것이 첫 증상이며, 남녀 모두 성별에 합당한 이차성징이 연속해서 나타나서 결국 수정 능력을 획득하게 된다. 가성 성조숙증은 부신 또는 성선(난소, 고환)에서 과잉 분비되는 성호르몬에 따라 이차 성징이 다양하게 나타난다. 여자에서 남성화 현상(음모, 여드름, 턱수염 등 발생), 남자에서

여성화 현상(여성형 유방 발달)으로 나타나기도 하지만 여자에서 유방이 먼저 나타나거나 남자에서 고환이 커져 진성 2차 성징 성조숙증 구분이 어려운 경우도 있다.

남녀 모두에서 진성 성조숙증이 뇌병변에 의해 유발될 수 있다. 시상하부 과오종(hamartoma)이 가장 흔하며, 뇌염 후의 반흔, 뇌수종, 심한 두부외상, 피부섬유종(neurofibromatosis), 성상세포종, 상의세포종 등에서도 발생할 수 있다(7). 기질적 병변의 빈도는 성별, 연령에 따라 다르다. 남자의 40%에서(8), 여자의 10~30%에서 뇌병변이 발견된다. 사춘기 시작 연령이 6세 미만인 여아(9)와 모든 남자에서 뇌 자기공명영상을 시행하여야 한다. 또한 남아에서 사람융모성 생식샘자극호르몬(human chorionic gonadotropin, hCG) 분비 종양의 경우, 시상하부-뇌하수체-성선축의 활성화 없이 고환이 사춘기 크기로 커지기 때문에 고환이 커져 있으면 추가로 hCG 분비 종양을 찾는 데 집중하여야 한다.

고환 혹은 난소 성호르몬 분비의 증가와 함께 GnRH 자극검사를 이용하여 역제가 풀린 시상하부에서 과도적으로 분비되는 GnRH에 의해 gonadotrope에서 LH 분비가 증가되는 것을 확인하면 진성 성조숙증의 진단이 가능하다. 연구자, LH 측정 방법에 따라 다르지만 일반적으로 GnRH 투여 후 최고 LH 농도가 5 IU/L 이상(10)이면 사춘기가 시작된 것으로 판단한다. 그러나 일부 여아에서 진성 성조숙증이 있더라도, BII-BIII 초기에는 LH 최고농도가 5 IU/L 미만으로 나오기도 하므로 의심이 되는 경우에는 추적 관찰이 꼭 필요하다. 시상하부의 역제가 풀렸더라도 시상하부-뇌하수체-성선축이 활성화된 것을 확인하여야 하는데, 보통 골성숙도, 성장속도, 유방 발달(여자), 고환 크기의 증가(남자)를 평가지표로 이용한다.

선별검사로 여자에서 에스트라디올(estradiol)이 이용되기도 하지만, 사춘기 유무를 판단하기에는 민감도가 낮다. 또한 남자에서 테스토스테론도 이용이 가능하며, 여아에서의 에스트라디올보다 이용가치가 높다. 3세대 immunochemiluminometric 검사에서 기저 LH가 0.3~0.4 IU/L 이상이면 사춘기가 시작되었을 가능성이 매우 높지만(11), 농도가 아주 높지 않으면 GnRH 자극검사로 확인하는 것이 바람직하며(10), 국내에서는 대부분 면역방사측정(im-

munoradiometric assay)로 측정하기 때문에 선별검사로 이용하기에는 무리가 있다.

한국에서 성조숙증 환자가 많아지고 있는가?

한국내 발병 빈도나 시대적 변화를 알 수 있는 정확한 자료는 없으며, 서양도 자료는 거의 없다. 덴마크에서 국가기관에 등록된 1993년부터 2001년에 진단된 사춘기 이상 환자의 발생률 연구에서는 여자 10,000명당 2세 미만에서는 0.5명 발생하고, 이후 감소하여 2.0~4.9세에서는 0.05명이었으나, 5세 이후 증가하여 5.0~8.9세에서는 8명까지 증가하였다(12). 그러나 남자에서는 발생률이 매우 낮아 8세 미만에서는 1명 미만이며, 8.0~9.9세까지 1~2명이었다. 사춘기 이상의 원인으로 조기음모발육증, 조기유방발육증, 조기사춘기가 포함되어 있으며, 진성 성조숙증은 46%였다.

2003년부터 2007년도까지 사춘기 이상으로 호남지역의 3차 의료기관을 방문한 소아들의 연합보고에 의하면 2003년 25명, 2005년 51명, 2006년 97명, 2007년 121명으로 방문하는 소아의 수가 증가하고 있으며, 이 중 진성 성조숙증 30.4%, 조기사춘기 36.3%였다(13). 서울과 분당지역에 위치한 4개 병원의 연합보고에서는 2003년부터 2007년까지 사춘기 이상으로 병원을 방문한 948명 중에서 조기사춘기가 39%, 조기유방발육증이 31%, 진성 성조숙증이 27%이었다(14). 또한 특발성은 진성 성조숙증의 88.5%였으며, 남녀비는 1:56.5로 여자에서 많았으며, 뇌의 기질적 병변은 진성 성조숙증 남자의 42.9%에서 발견되어 여자의 10.7%에 비해 더 흔하였다.

한국 일부 지역의 자료지만 진성 성조숙증의 빈도가 증가하고 있어 보인다. 그러나 이와 같은 증가 추세가 일부 어린 연령에 국한되어 사춘기 시작이 빨라져서 나타나는 것인지, 아니면 전체 소아연령에서 사춘기가 빨라지면서 나타나는 생리적 현상인지는 아직까지 확인할 수 있는 자료가 부족하다.

사춘기 발현시기가 빨라지는가?

세계적으로 사춘기 시작 시기가 특히 여아에서 빨라지고


Table 1. Korean data about menarcheal and breast development mean age (year)

	BII	Menarche	GII	Pub_year	Inv_year	Case No.	Subjects	Method
Hong, et al (18)	11.0	12.8	12.7	1994	1992~1994*	6,586	ES Gr 4-HS Gr 2	Dr's palpation recall
Kim, et al (19)		12.4		1997	1993~1995	4,768	MS Gr 1~3	recall
Park, et al (20)	11.3	12.0	12.1	2006	2002	982	ES Gr 4-HS Gr 1	self report recall
		12.4				119	Un Gr 1~4	recall
KNHNES III (21)		11.7		2006	2005	59	Age 7~12	recall
		13.2				375	Age 13~19	
		13.9				558	Age 20~29	
		14.7				1,647	Age 30~49	
		16.2				781	Age 50~64	
		16.8				597	Age 65~	

*Investigation year was assumed: supported by research fund in 1992, and published in 1994

Abbreviations: Pub_year, publication year; Inv_year, year of investigation; ES, elementary school; MS, middle school; HS, high school; Un, university; BII, breast sexual maturation rate II; GII, genital sexual maturation rate II; Dr, doctor; KNHNES III, The third Korea national health and nutrition examination survey, 2005

있다(1). 덴마크 코펜하겐의 코호트 분석에 의하면 1991~1993년 자료에 비하여 2006~2008년 자료는 9.86세로 1.02세 빨라졌으며, 생리는 13.13세로 0.29세 빨라졌다(15). 1997년 미국에서 17,000명 정도의 소아청소년을 대상으로 이차성징을 시진(inspection)하여 발표한 Pediatric Research in Office Setting (PROS) 보고(3)에서는 백인 여아에서 BII는 9.96세, 초경은 평균 12.88세에 있었다. 특히 흑인 여아에서는 BII는 8.87세, 초경은 12.16세로, 미국 내에서도 과거에 비해 BII와 초경 시기가 빨라졌다(16). 그러나 남자에서는 사춘기 발현 시기의 시대적 변화에 대한 자료가 부족하며, 보고된 자료들도 촉진보다는 시진에 의하여 사춘기 시작을 판단한 연구이기 때문에 추세를 판단하기 어렵다(1, 16). 네덜란드에서의 1965, 1980, 1997년 분석에 의하면 생식기 성성숙도 II기(genital sexual maturation rate II, GII) 시작시기의 중간 연령은 11.0, 11.33, 11.45세로 약간 늦추어졌으나, 스웨덴 보고에서는 1970년(12.2세)에 비해 1980년에 중간 연령 11.6세로 약간 빨라져, 지역에 따른 차이가 있다(17).

국내 초경 연령과 유방 발달을 포함한 사춘기 지표에 대한 자료는 매우 적다(18~21). 1994년도 보고에서는 12.8세였으나(18), 2002년도 조사에서는 12.0세로 약간 빨라졌다(Table 1)(20). 2005년 보고된 3기 국내 국민건강영양조사에서도 7~12세는 평균 11.7세에 초경이 있었는데, 이는 과

거에 비해 빨라진 것이다(21). 그러나 박 등(20)의 자료와 3기 국민건강영양조사(21)간에는 초경 시작 연령에 차이가 있으며, 이는 연구 방법과 대상 선정에 의해 발생한 것으로 추정된다. 소아에서 유방 발달 시기에 대한 자료는 홍 등(18)은 의사들이 직접 시진과 촉진을 통해 이차성징을 조사하여 발표하였는데, 당시에는 BII가 11.0세, GII가 12.7세였다. 그후 12년 뒤에 소아청소년들이 직접 자신의 성성숙도를 평가한 자료가 보고되었는데, BII가 11.3세, GII가 12.1세로 여자는 늦어지고, 남자는 빨라졌다(20). 그러나 박 등(20)의 연구에서는 전문 지식이 부족한 소아청소년이 성성숙도를 평가한 방법에 의한 차이를 보정하지는 못했다. 전반적으로 한국도 초경연령이 빨라지는 추세로 보아 여자에서 사춘기가 빨라지는 경향이 있을 것으로 추정되나, 그 시작시기와 템포는 파악할 수 없으며, 남자에서는 자료가 거의 없어 추세 변화를 판단하기가 불가능하다.

사춘기가 빨라지는 원인은 무엇인가?

사춘기와 생리 시작 시기는 유전 요인과 환경 요인에 의해 결정된다. 사춘기 시작에 영향을 미치는 요소로 유전 요인이 70~80% 정도 차지하며, 유전 요인의 역할은 선진국일수록 크다(1). 환경 요인으로 영양상태, 환경호르몬, 자궁내 상태, 가정환경과 스트레스 등이 제시되고 있다.

Table 2. Secular trend of final height and puberty in Korea and Netherlands

	Female				Male			
Korea (34)								
Year	1965	1984	1997	2005	1965	1984	1997	2005
Mean final height (cm)	155.9	157.1	160.4	161.3	168.7	170.2	173.4	174.2
Mean height (cm) at 2 years of age	81.5	84.6	87.0	89.0	82.7	85.5	87.9	90.4
Netherlands (2, 17)								
Year	1965	1980	1997		1965	1980	1997	
Mean final height (cm)	166.3	168.3	170.6		178.0	182.0	184.0	
BII or GII age (yr)	11.0	10.54	10.72		11.0	11.33	11.45	
BV-BII or GV-GII (yr)	4.2	3.7	3.6		4.9	4.0	3.8	
Menarcheal age (yr)	13.40	13.28	13.15					

Abbreviations: BII, breast sexual maturation rate II; GII, genital sexual maturation rate II; BV, breast sexual maturation rate V; GV, genital sexual maturation rate V

비만 여자에서 사춘기가 이른 나이에 시작되고 초경도 빠르지만, 영양결핍이 있는 경우에는 초경이 늦은 것으로 보아, 어느 정도 이상의 체내 지방 축적이 사춘기 시작에 중요하다(22). PROS 자료의 추가 분석에 의하면 미국 백인과 흑인 여아에서 사춘기가 빨라지는 것은 비만과 밀접한 관계가 있었다(23). 또한 소아 시기의 지방량 축적 변화도 사춘기 시작 시기, 템포, 신장 획득과 관련이 있다. 스웨덴 소아를 대상으로 출생시부터 성인까지의 연속적인 키와 체중 기록을 분석한 자료에 의하면 2~8세 사이에 체질량지수가 1이 증가할 때마다 신장의 획득이 남아에서 0.23 cm, 여아에서 0.29 cm 더 증가하였으나, 사춘기 시작 연령이 여아에서 0.6년, 남아에서 0.7년 빨라지고, 또한 사춘기 동안의 신장 획득이 남아에서 0.88 cm, 여아에서 0.51 cm 작아지기 때문에 결국 비만에 의한 일시적인 신장 획득 효과가 성인 키까지 이어지지 않았다(24).

내분비교란물질 중에 dichlorodiphenyl dichloroethylene (DDE), polychlorinated biphenyls (PCB), polybrominated biphenyls (PBB) 및 phthalate 등은 성호르몬과 유사한 작용을 할 수 있는 것으로 알려져 있으며, 식물계에 존재하는 식물성 에스트로젠에 의한 사춘기 변화도 제시되고 있다(25).

자궁내 환경은 출생 후 생리적 현상을 변화시키고, 병리적 현상을 일으킨다. 일반적으로 출생시 키가 작고 체중이

가벼울수록 사춘기가 빨리 오고 사춘기 동안 키 획득이 작으며(26) 초경도 빠르다(27). 또한 부당경량아에서 사춘기가 일찍 시작하는가에 대해서는 일치된 의견이 없지만(28, 29), 조기음모발생과 다낭성 난소증후군의 발생 빈도가 높고(30), 사춘기 진행 속도가 빠르다(31).

사춘기에 영향을 미칠 수 있는 환경 요인은 빠른 시간 안에 해결될 수 없는 상태이다. 또한 소아, 특히 여아에서 사춘기의 시작과 진행에 얼마나 큰 영향을 미치고, 그 한계가 어디까지인지를 예측할 수 없는 현 상태에서는 전향적 추적 조사가 필요하다.

진단기준을 낮추어야 하는가?

미국에서는 PROS 결과(3)를 바탕으로 1999년 미국소아내분학회에서 성조숙증의 진단기준을 백인 여아에서 7세 미만, 흑인 여아에서 6세 미만으로 연령기준을 낮출 것을 제안하였다(4). 그러나 PROS의 결과가 비만에 의하여 발생하였을 가능성이 높고(23), 제안된 기준에 의해 진료하였을 때 8세 이전에 2차 성징이 시작된 소아 중에서 기질적 원인을 놓칠 위험성이 높으며(5), 성조숙증과 조기사춘기가 신장 획득과 사회심리적 발달에 미치는 장기적 영향에 대한 자료가 부족한 상태이기 때문에 최근까지도 많은 임상 의사들이 여자에서 8세 미만, 남자에서 9세 미만을 진단기준으

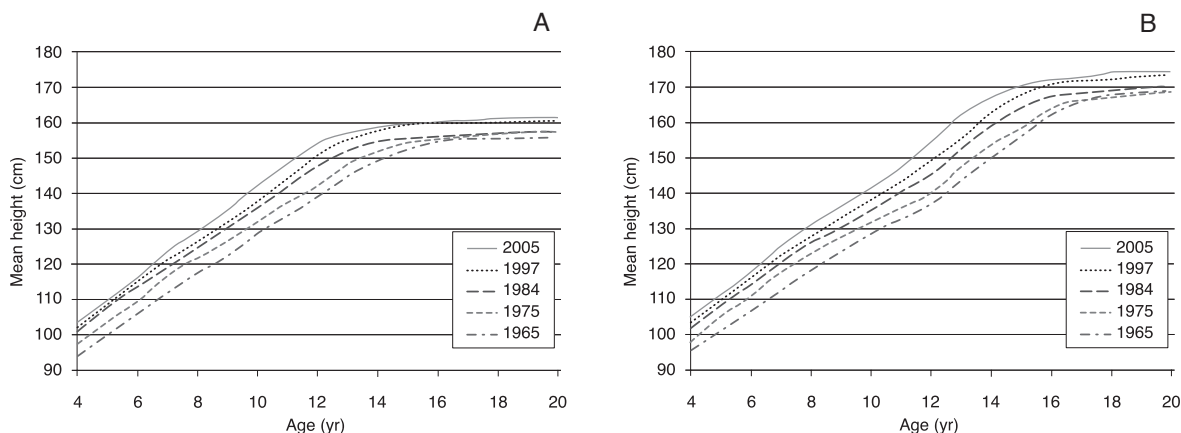


Figure 3. Secular trend in mean height from 1965 to 2005 in Korean girls (A) and boys (B).

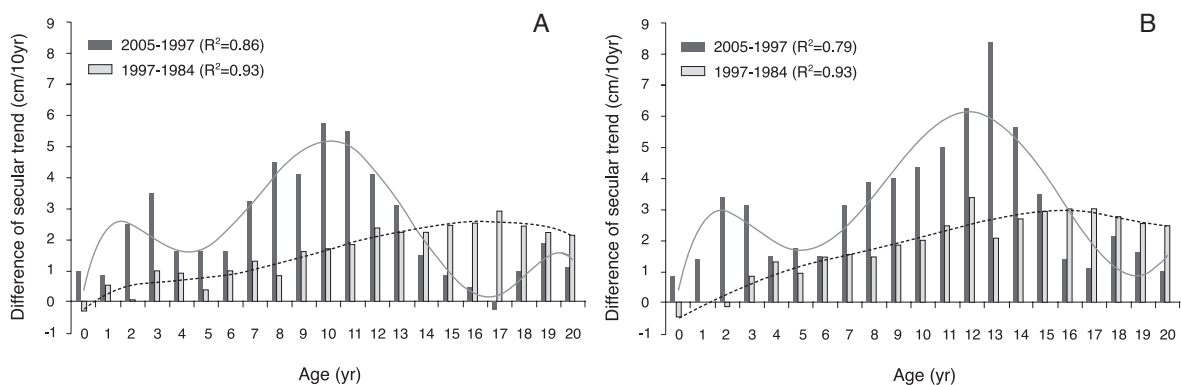


Figure 4. Secular differences corrected by investigation interval in mean height between 2005 and 1997 (shaded bar, solid line), and between 1997 and 1984 (open bar, dotted line) in Korean girls (A) and boys (B).

로 사용하고 있다(10, 32). 그러나 성조숙증 기준이 변할 가능성은 열려있다.

사춘기가 빨라지면 성인키는 작아지는가?

국내외적으로 수 십년 동안 사춘기가 빨라지는 추세 속에서도 성인키의 증가가 남녀 모두에서 관찰되고 있다. 유럽에서는 10년마다 평균 2cm 정도씩 최종성인키가 커지다가 20세기 중반부터 1cm 이하로 감소하고 있다(33). 네덜란드에서 1965년, 1980년, 1997년에 사춘기 진행과 신

장/체중 변화에 대한 대규모 코호트 조사를 실시하였다. 이 기간 동안 최종성인키의 증가와 함께 여자에서 사춘기 시작 연령은 빨라지다가 어느 정도 멈추는 형태를 보이고 초경은 조금 빨라지는 형태를 보이고 있으나, 남자에서는 최근에 성인키의 증가폭이 작아지면서 사춘기 시작 연령도 조금씩 늦어지는 경향을 보이고 있다(Table 2)(2, 17). 유럽의 경우 사춘기 진행 속도는 남녀 모두에서 빨라지면서 사춘기 기간이 짧아지는 현상(acceleration of puberty tempo)이 나타나고 있으며, 특히 여자에서 더 뚜렷하다(17).

한국에서의 국가적 신체계측사업은 1965년부터 2005년

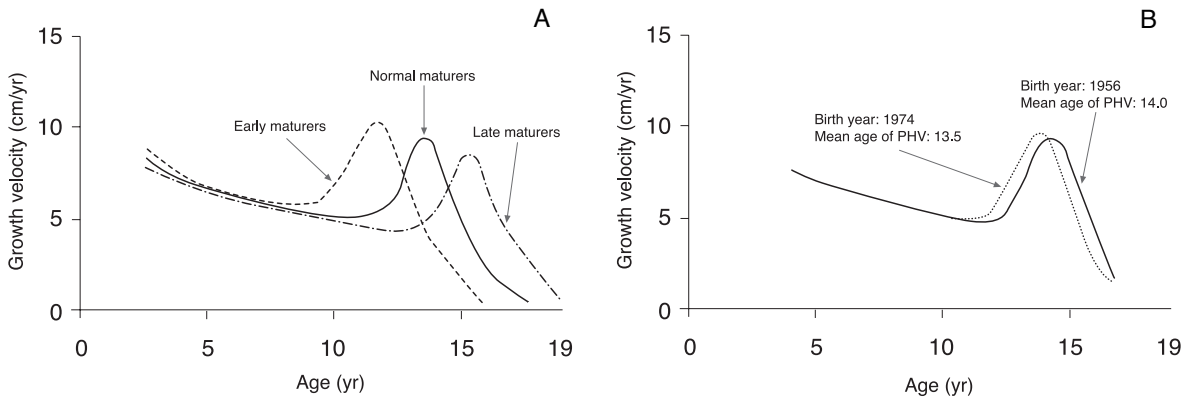


Figure 5. (A) Height velocity for American boys. Dash line, 50th centile for boys 2 SD of tempo early; chain line, 50th centile for boys 2 SD of tempo late, respectively (36). (B) Secular trend in the mean peak height velocity for boys based on the Swedish longitudinal studies (2).

까지 총 4회가 시행되었다. 최종성인키는 1997년 이후에 증가폭이 둔화되어 2005년 측정에서는 여아에서 161.3cm, 남아에서 174.2 cm이다(Table 2, Figure 3)(34). 4~20세까지의 신장을 분석하면 여아에서 1997년도에는 1984년 자료에 비해 6세 이상의 연령대에서 1 cm/10yr 이상 증가하지만 2005년도에는 1997년도에 비해 4~13세에서만 증가폭이 1 cm/10yr 이상이며, 과거 13년 변화에 비해 4~15세에서 큰 폭의 증가를 보이고 있어 성장이 빨라지는 형태를 보이고 있다(Figure 4). 또한 남아에서도 성장이 빨라지는 비슷한 형태를 보이고 있다. 신장 추세변화에 대한 다른 연구들에서 성인키의 증가는 첫 2년 동안 획득한 신장 변화와 관련이 높은 것으로 알려져 있으며(2, 35), 국내 자료에서도 만 2세까지의 신장 증가가 지금까지 수 십년 동안 지속되었음을 알 수 있다(Table 2).

개인에서 사춘기가 평균연령보다 일찍 시작하면 성장패턴 자체도 변화하는 것으로 알려져 있다. 평균보다 2 표준편차 이상 사춘기가 빨리 시작되면, 최고 성장속도가 이른 시기에 나타나지만 속도 자체가 크고, 사춘기가 2 표준편차보다 늦게 시작하면 최고 성장속도가 늦게 나타나고 속도 크기도 적다(Figure 5A)(36). 이와 같은 보상기전 때문에 역연령 대비 골성숙 정도에 따라 예측성인키 계산을 달리 한다.

스웨덴 조사에서 최고성장속도를 보이는 나이가 1974년

도 출생한 소아에서 1956년에 출생한 소아에 비해 남자에서 0.5년, 여자에서 0.4년 빨라졌으나, 이 기간 동안 최종성인키는 2 cm 정도 커졌다(Figure 5B)(2). 이제까지의 자료들을 보면 사춘기가 빨라져 성장 템포가 빨라지더라도 전체 인구 내에서의 최종성인키의 추세변동은 아직까지는 유지되고 있는 것으로 판단된다.

그러나 사춘기가 여자에서 8세 이전, 남자에서 9세 이전에 시작되는 성조숙증 환자의 일부는 키가 작다(37, 38). 1990년대 중반까지 발표된 연구들 이외에는 치료받지 않은 성조숙증 환자에서의 최종성인키 보고는 드물다. 이스라엘의 Kauli 등(38)의 보고에 의하면 치료받지 않은 성조숙증 여아의 50%는 부모키로 추정된 목표키(남아, 부모평균키 +6.5 cm; 여아, 부모평균키 -6.5 cm)의 0.5 표준편차 범위 안에 도달하였으나, 50%는 사춘기 진행이 계속 빨라지면서 목표키(159.2±5.9 cm)에 비해 매우 작은 성인키(150.8±4.3 cm)를 획득하였다. 일반적으로 사춘기 시작 연령이 어릴수록, 치료 시작시 사춘기가 많이 진행되었을수록, 진행속도가 급진적일수록 치료받지 않으면 최종성인키가 작은 것으로 알려져 있다(37). 그러나 사춘기 진행 속도가 급격하지 않은 성조숙증 아동에서 최종성인키는 생식샘자극호르몬분비호르몬 작용제(GnRH agonist, GnRHa) 치료 없이도 목표신장 범위 안에 도달할 가능성이 크다(37, 39, 40). 또한 조기사춘기 아동에서도 GnRHa 치료를 하지 않

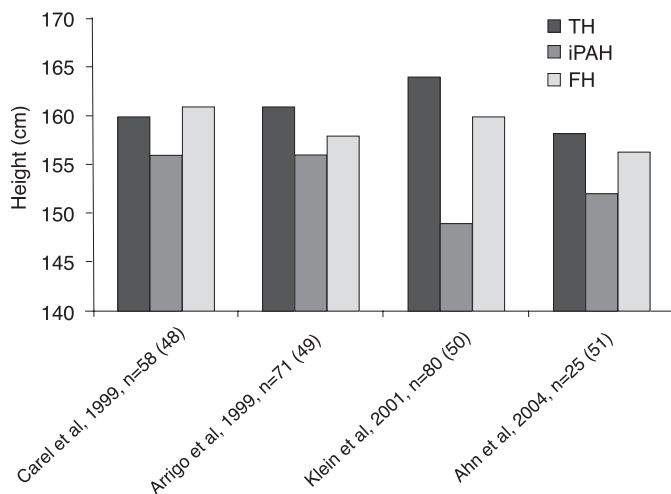


Figure 6. Adult height of in girls treated with GnRH agonist for progressive central precocious puberty.
Abbreviations: TH; target height, iPAH; initial predicted adult height before treatment, FH; final adult height

더라도 성인키가 목표키 범위 안에 들어가는 경우가 많다 (37, 41).

사춘기가 빨리 시작되면 심리사회적 문제가 발생하는가?

성조숙증 아동의 장기적인 심리사회적 변화 또는 GnRHa 치료에 따른 심리사회적 변화에 대한 추적연구는 거의 없다 (42, 43). 또한 조기사춘기, 사춘기 지연아에서의 장기 추적 조사도 매우 드물다(44, 45). 그럼에도 불구하고 이러한 심리사회적 문제는 GnRHa의 치료 적응증으로 권고되어 왔다. 1955년 스웨덴에서 출생한 466명 여아의 43세까지의 심리사회적 발달을 평가한 장기간 추적 연구에서 11세 이전에 생리를 시작한 여아들은 청소년기(15~16세)에 부모와 선생과의 갈등이 더 심하고, 약물과 알코올 섭취가 많으며, 첫 성관계 시기도 빨랐으며, 범죄 행위도 많았다(44). 그러나 27세와 43세경에는 심리사회적 문제(범죄, 알코올 섭취 등)는 초경이 늦었던 여아들과 차이가 없어져 심리사회적 문제는 주로 청소년기에 국한되어 나타났다. 그러나 학력은 43세까지도 조기 초경군에서 가장 낮았는데, 대개는 자기보

다 연령이 많은 남자와의 조기 만남에 기인하였다. 43세 삶의 질은 초경연령과는 관계가 없었다. 그러나 1955년 출생한 여자와 최근 출생한 여아들은 분명히 스트레스, 사회환경, 정보 접촉, 친구와의 관계 유지, 기대되는 역할, 심리사회적 발달 등이 다르기 때문에 과거의 자료를 가지고 현재 아이들의 미래를 예측하기가 쉽지 않다.

불안과 사회 또는 가정내 갈등은 초경 시기를 앞당길 뿐만 아니라 사춘기 동안에도 심리사회적 적응에 문제를 일으킬 수 있으며(46), 특히 과체중 이상의 체형을 가지는 경우에 그 정도가 심했다(45). 청소년기 심리사회적 문제는 단순히 사춘기 유무와 시작 시기로만 평가하기가 쉽지 않다.

성조숙증 환자에서의 장기 관찰 연구는 더 드물다. 일부에서는 성조숙증 여아들이 친구들과는 다른 체형(가슴 발달) 때문에 고민하는 경우가 많으며, 고독감, 우울함, 과격함 등이 관찰되는 아동도 있으며, 이런 감정들은 GnRHa 치료중 없어지는 아이들도 있으나 더 심해지는 아이들도 있었다(43). 그러나 이런 현상이 사춘기 시작에 의한 변화인지, 가족·사회 환경에 의한 것인지, 치료 행위에 의한 것인지, 아니면 아이의 내재된 심리사회적 발달에 관련된 것인지 잘 알려져 있지 않다.

결국 이제까지의 연구 결과들을 보면, 빨라지는 사춘기가 아동들의 심리사회적 발달에 나쁜 영향을 미치는지, 사춘기를 늦추는 것이 심리사회적 발달에 긍정적 영향을 미칠지는 알 수가 없어 심리적 영향에 따른 GnRHa 치료 유무는 의사-보호자-환자가 결정할 수밖에 없다.

치료를 한다면, 치료는 효과적이고 안전한가?

진성 성조숙증의 치료에 사용되는 GnRHa는 인간 GnRH에서 일부 아미노산이 치환된 유사체로서 GnRH 수용체의 하향 조절(down regulation)을 유도하여 LH 분비를 억제시켜 사춘기 진행을 억제한다.

진성 성조숙증의 치료 효과는 최종성인키를 목표키 또는

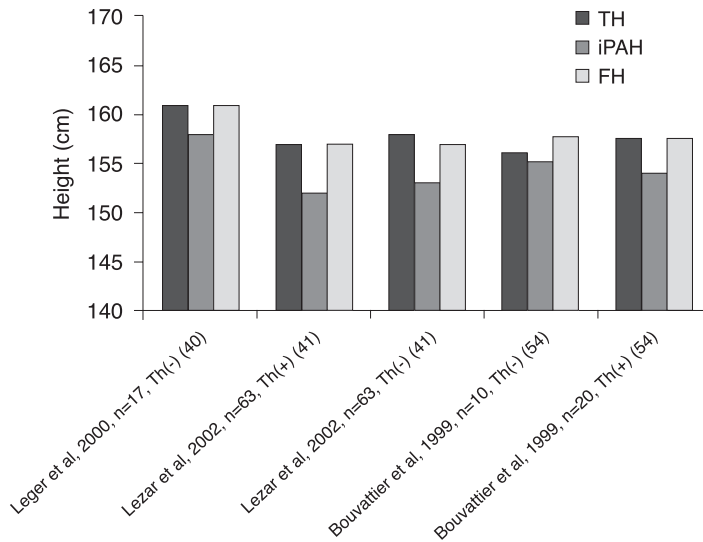


Figure 7. Adult height of in girls with early puberty. Abbreviations: TH, target height; iPAH, initial predicted adult height before treatment; FH, final adult height; Th(+), treated with GnRH agonist; Th(-), without treatment

치료 시작 및 종료시 계산된 예측성인키와 비교하거나 치료하지 않은 대조군 환자의 최종성인키와의 비교한다. 또한 간접적으로 치료 시작시와 종료시 계산된 예측성인키를 비교하기도 한다. 이 때 지표로 이용되는 예측성인키는 사춘기가 빠른 아이들에서 부정확하다. 치료받지 않은 진성 성조숙증 환자에서 최종성인키는 Bayley-Pinneau 방법에 의한 첫 예측성인키에 비해 일반적으로 평균 3.7~5.2cm 정도 작다(37). 또한 일부에서는 예측성인키에 비해서 훨씬 큰 경우도 있다(47). Bayley-Pinneau 방법으로 성인키를 예측할 때 'advanced table'이 아니라 'average table'을 사용하면 오차를 줄일 수 있다는 보고도 있으나(38), 정확성을 높이는지는 불확실하다. 이와 같은 예측성인키의 과대계산은 치료 종료 시점에 계산되는 예측성인키에서도 나타난다. 이와 같은 현상에 관해서는 남아에서 잘 알려져 있지 않다. 결국 치료 유무와 종료 시기를 결정하는 데 있어 예측성인키를 과신하면 낭패를 당할 수 있어 지속적인 키, 체중, 사춘기 진행, 골성숙도 변화의 관찰이 가장 중요하다.

진성 성조숙증 여아 중에서 진행이 빠른 경우에는 치료 시작시 계산된 예측성인키보다 최종성인키가 큰 것으로 알

려져 있으며, 대부분 목표키 범위에 도달하였다(Figure 6) (48~51). 이런 효과는 사춘기가 6.0~7.9세 사이에 발생한 진성 성조숙증 여아들에서도 관찰되며(48), 역연령 8세 이후에 치료를 시작하는 경우에는 효과가 있을지라도 6세 이전에 시작하는 것보다 치료 효과가 적다(52).

그러나 진행이 빠르지 않은 성조숙증 여아에서는 치료를 하지 않아도 목표키에 비해 성인키의 손실이 있는 경우가 드물어(37, 39, 40) 일반적으로 GnRHa 치료를 권하지는 않는다. 그러나 이런 여아들도 최소 9세까지는 추적관찰을 하여야 하며, 이 때 예측성인키의 감소가 나타나면 GnRHa 치료가 필요하다(40). 일반적으로 조기사춘기 여아에서는 GnRHa 치료가 권장할 수 있을 만큼의 효과는 보이지 않는다(Figure 7)(37, 41, 53, 54). 남자에 관한 자

료는 워낙 적어 결론을 내리기가 어렵다.

2009년도에 발표된 소아에서의 GnRHa 치료 가이드라인(55)에 의하면 GnRHa의 투여 후 주사 부위의 통증, 발적, 염증 반응, 무균성 농양이 10~15%의 환자에서 발생하며, 일부 소아에서는 폐경후 증후군에서 보이는 증상이 나타나기도 한다. 또한 성조숙증 환자의 치료 중에 골밀도가 감소할 수 있지만, 이 경우에도 치료 종료 후에는 골밀도가 회복되는 것으로 알려져 있다. GnRHa 치료가 끝난 후 11~16개월 후에 생리를 시작하며 난소 기능 장애는 발생하지 않았다. 치료 후 체질량지수가 증가하는 현상은 없으나, 다낭성 난소 증후군이 30%까지 발견되는데, 이것이 치료 또는 성조숙증 자체와 관련이 있는지는 뚜렷하지 않다.

결론

전 세계적으로 영양 상태 호전 또는 과잉, 환경호르몬, 스트레스 등 환경 요인에 의해 사춘기 진행과 키 성장 속도가 빨라지고 있다. 한국에서도 소아 청소년의 키는 1965년 국가조사가 이루어진 이후 최종성인키의 증가와 함께 키 성장



도 빨라지고 있다. 또한 이 시기 동안 남자는 불확실하지만 여자에서 조경 시작 연령이 빨라지는 등 사춘기 시작이 어려워지는 현상이 나타난다. 국내에서 사춘기가 빨라지는 동시에 성조숙증의 발생 빈도가 여아에서 증가하고 있다. 키, 외모, 사춘기 신체 변화에 예민한 국내 사정상, 성인기가 작을 수도 있고 심리적 문제가 발생할 수도 있다고 생각하는 부모들이 GnRHa 치료를 요구하는 경우가 점점 많아지고 있다. 그러나 성조숙증을 가진 일부 소아 청소년에서만 GnRHa 치료 효과가 제한적으로 있다. 성장 장애를 동반할 가능성이 적음, 서서히 진행되는 성조숙증과 조기사춘기 소아 청소년은 치료 효과가 미미하다. 과도한 근심과 무분별한 치료를 줄이기 위해서는 국내 소아에서의 성장(키와 체중), 사춘기 변화에 대한 코호트 연구가 선행적으로 이루어져 치료가 필요한 소아 청소년의 기준을 확보하여야 할 것이다.

참고문헌

- Parent AS, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J, Bourguignon JP. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocr Rev* 2003; 24: 668-693.
- Karlberg J. Secular trends in pubertal development. *Horm Res* 2002; 57(Suppl 2): 19-30.
- Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, Bourdony CJ, Bhapkar MV, Koch GG, Hasemeier CM. 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.
- 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: 936-941.
- Midyett LK, Moore WV, Jacobson JD. Are pubertal changes in girls before age 8 benign? *Pediatrics* 2003; 111: 47-51.
- Mul D, Hughes IA. The use of GnRH agonists in precocious puberty. *Eur J Endocrinol* 2008; 159(Suppl 1): 3-8.
- Suh BK. Endocrine diseases in adolescence. *J Korean Med Assoc* 2009; 52: 758-767.
- De Sanctis V, Corrias A, Rizzo V, Bertelloni S, Urso L, Galluzzi F, Pasquino AM, Pozzan G, Guarneri MP, Cisternino M, De Luca F, Gargantini L, Pilotta A, Sposito M, Tonini G. Etiology of central precocious puberty in males: the results of the Italian Study Group for Physiopathology of Puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13(Suppl 1): 687-693.
- Chalumeau M, Chemaitilly W, Trivin C, Adan L, Bréart G, Brauner R. Central precocious puberty in girls: an evidence-based diagnosis tree to predict central nervous system abnormalities. *Pediatrics* 2002; 109: 61-67.
- Carel JC, Léger J. Clinical practice. Precocious puberty. *N Engl J Med* 2008; 358: 2366-2377.
- Neely EK, Wilson DM, Lee PA, Stene M, Hintz RL. Spontaneous serum gonadotropin concentrations in the evaluation of precocious puberty. *J Pediatr* 1995; 127: 47-52.
- 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: 1323-1328.
- Na JM, Lee YJ, Kim MS, Lee DY, Yeo CY, Kim CJ, Kim JD, Kim EY. Causes of precocious puberty: multicenter study in honam area. *J Korean Soc Pediatr Endocrinol* 2009; 14: 30-37.
- Kim TH, Coe HJ, Kim S, Lee SW, Chae HW, Kim YS, Park MJ, Chung SC, Yu EK, Kim DH, Kim HS. Clinical and endocrinologic characteristics of children referred for precocious puberty. *J Korean Soc Pediatr Endocrinol* 2007; 12: 119-126.
- Aksglaede L, Sørensen K, Petersen JH, Skakkebaek NE, Juul A. Recent decline in age at breast development: the Copenhagen Puberty Study. *Pediatrics*. 2009; 123: e932-939.
- Euling SY, Herman-Giddens ME, Lee PA, Selevan SG, Juul A, Sørensen TI, Dunkel L, Himes JH, Teilmann G, Swan SH. Examination of US puberty-timing data from 1940 to 1994 for secular trends: panel findings. *Pediatrics* 2008; 121(Suppl 3): 172-191.
- de Muinich Keizer SM, Mul D. Trends in pubertal development in Europe. *Hum Reprod Update* 2001; 7: 287-291.
- Hong CH, Rho HO, Song SH. The sexual maturity rating of adolescent boys and girls in Korea. *J Korean Pediatr Soc* 1994; 37: 193-198.
- Kim HS, Kim JY, Shin YK, Park SH, Tockgo YC. A Study on menarche age and monthly incidence of school girls in Ansan. *J Korean Pediatr Soc* 1997; 40: 458-463.
- Park MJ, Lee IS, Shin EK, Joung H, Cho SI. The timing of sexual maturation and secular trends of menarcheal age in Korean adolescents. *Korean J Pediatr* 2006; 49: 610-616.
- The Third Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES III). Available from <http://knhanes.cdc.go.kr/>
- Frisch RE, Revelle R, Cook S. Components of weight at menarche and the initiation of the adolescent growth spurt in girls: estimated total water, lean body weight and fat. *Hum Biol* 1973; 45: 469-483.
- 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.
24. He Q, Karlberg J. BMI in childhood and its association with height gain, timing of puberty, and final height. *Pediatr Res* 2001; 49: 244-251.
 25. Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, Zoeller RT, Gore AC. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev* 2009; 30: 293-342.
 26. Luo ZC, Cheung YB, He Q, Albertsson-Wikland K, Karlberg J. Growth in early life and its relation to pubertal growth. *Epidemiology* 2003; 14: 65-73.
 27. Cooper C, Kuh D, Egger P, Wadsworth M, Barker D. Childhood growth and age at menarche. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103: 814-817.
 28. Ibáñez L, Ferrer A, Marcos MV, Hierro FR, de Zegher F. Early puberty: rapid progression and reduced final height in girls with low birth weight. *Pediatrics* 2000; 106: e72.
 29. Lienhardt A, Carel JC, Preux PM, Coutant R, Chaussain JL. Amplitude of pubertal growth in short stature children with intrauterine growth retardation. *Horm Res* 2002; 57(Suppl 2): 88-94.
 30. Ibáñez L, Potau N, Francois I, de Zegher F. Precocious pubarche, hyperinsulinism, and ovarian hyperandrogenism in girls: relation to reduced fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3558-3562.
 31. Hernández MI, Mericq V. Impact of being born small for gestational age on onset and progression of puberty. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008; 22: 463-476.
 32. Nield LS, Cakan N, Kamat D. A practical approach to precocious puberty. *Clin Pediatr (Phila)* 2007; 46: 299-306.
 33. Gohlke B, Woelfle J. Growth and puberty in German children: is there still a positive secular trend? *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106: 377-382.
 34. Kim JY, Oh IH, Lee EY, Choi KS, Choe BK, Yoon TY, Lee CG, Moon JS, Shin SH, Choi JM. Anthropometric changes in children and adolescents from 1965 to 2005 in Korea. *Am J Phys Anthropol* 2008; 136: 230-236.
 35. Cole TJ. Secular trends in growth. *Proc Nutr Soc* 2000; 59: 317-324.
 36. Tanner JM, Davies PS. Clinical longitudinal standards for height and height velocity for North American children. *J Pediatr* 1985; 107: 317-329.
 37. Carel JC, Lahlou N, Roger M, Chaussain JL. Precocious puberty and statural growth. *Hum Reprod Update* 2004; 10: 135-147.
 38. Kauli R, Galatzer A, Kornreich L, Lazar L, Pertzalan A, Laron Z. Final height of girls with central precocious puberty, untreated versus treated with cyproterone acetate or GnRH analogue. A comparative study with re-evaluation of predictions by the Bayley-Pinneau method. *Horm Res* 1997; 47: 54-61.
 39. Palmert MR, Malin HV, Boepple PA. Unsustained or slowly progressive puberty in young girls: initial presentation and long-term follow-up of 20 untreated patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 415-423.
 40. Léger J, Reynaud R, Czernichow P. Do all girls with apparent idiopathic precocious puberty require gonadotropin-releasing hormone agonist treatment? *J Pediatr* 2000; 137: 819-825.
 41. 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: 2090-2094.
 42. Ritzén EM. Early puberty: what is normal and when is treatment indicated? *Horm Res* 2003; 60(Suppl 3): 31-34.
 43. Xhrouet-Heinrichs D, Lagrou K, Heinrichs C, Craen M, Doms L, Malvaux P, Kanen F, Bourguignon JP. Longitudinal study of behavioral and affective patterns in girls with central precocious puberty during long-acting triptorelin therapy. *Acta Paediatr* 1997; 86: 808-815.
 44. Johansson T, Ritzén EM. Very long-term follow-up of girls with early and late menarche. *Endocr Dev* 2005; 8: 126-136.
 45. Tremblay L, Frigon JY. The interaction role of obesity and pubertal timing on the psychosocial adjustment of adolescent girls: longitudinal data. *Int J Obes (Lond)* 2005; 29: 1204-1211.
 46. Tremblay L, Frigon JY. Precocious puberty in adolescent girls: a biomarker of later psychosocial adjustment problems. *Child Psychiatry Hum Dev* 2005; 36: 73-94.
 47. Bar A, Linder B, Sobel EH, Saenger P, DiMartino-Nardi J. Bayley-Pinneau method of height prediction in girls with central precocious puberty: correlation with adult height. *J Pediatr* 1995; 126: 955-958.
 48. 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.
 49. 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* 1999; 141: 140-144.
 50. 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.
 51. Ahn SY, Yoo JH, Shin CH, Yang SW. The effects of gonadotropin-releasing hormone agonists on final height and its related factors in patients with true precocious puberty. *Korean J Pediatr* 2004; 47: 647-655.
 52. Mul D, Oostdijk W, Otten BJ, Rouwé C, Jansen M, Dele-



marre-van de Waal HA, Waelkens JJ, Drop SL. Final height after gonadotrophin releasing hormone agonist treatment for central precocious puberty: the Dutch experience. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13(Suppl 1): 765-772.

53. Massart F, Federico G, Harrell JC, Saggese G. Growth outcome during GnRH agonist treatments for slowly progressive central precocious puberty. *Neuroendocrinology* 2009; 90: 307-314.
54. Bouvattier C, Coste J, Rodrigue D, Teinturier C, Carel JC, Chaussain JL, Bougnères PF. Lack of effect of GnRH agonists on final height in girls with advanced puberty: a randomized

long-term pilot study. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3575-3578.

55. 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: e752-762.



Peer Reviewers' Commentary

본 논문은 최근 전 세계적으로 소아의 사춘기 발달이 빨라지고 있는 추세와 국내에서도 특히 여아에서 유병률이 증가하고 있어 그 중요성이 재조명되고 있는 성조숙증의 현황과 발생원인, 진료시 유의해야 할 접근 방법, 치료, 문제점에 관해 기술하고 있다. 성조숙증 환자를 진료할 때 필요한 기본적인 지식과 고려 사항에 대한 기술은 실제 해당 소아를 진료할 때 꼭 필요한 사항이므로 임상에서의 진료와 근거 없이 무분별하게 행해지는 과잉진료를 막는 데에도 도움이 될 것으로 생각된다. 성조숙증에 대해 아직 알려지지 않은 부분이 많고, 연구 결과나 통계자료도 적은 현 상황에서 현재까지 알려진 사실이 잘 기술되어 있다. 이 병은 적절한 치료를 받지 못하면 조기에 성장판이 닫히게 되어 결국 저신장을 초래하므로 될수록 어린 나이에 성선자극호르몬 분비를 억제하는 GnRH 효능약제(analogue)의 치료가 필요하다. 그러나 치료 시작의 나이, 성조숙증의 성장패턴 등에 따라 최종성인신장에 대한 예후가 달라지므로 필자가 강조한 대로 단순히 키를 더 크게 하기 위한 무분별한 치료는 지양해야 하며 각 환자의 조건에 맞는 신중한 결정이 요구된다. 추후 보다 일반적이고 구체적인 지침에 대한 연구가 보완되어야 할 것으로 기대된다.

[정리: 편집위원회]