

성조숙증 여아에서 성선자극호르몬방출호르몬유도체 단독 치료와 성장호르몬 병합 치료가 예측성인신장에 미치는 영향

아주대학교 의과대학 소아과학교실
김은진 · 임윤주 · 이호성 · 황진순

The Effect of Gonadotropin Releasing Hormone Agonist and Growth Hormone on Predicted Adult Height in Girls with Precocious Puberty

Eun-Jin Kim, M.D., Yun-Ju Lim, M.D., Hyo-Sung Lee, M.D. and Jin Soon Hwang, M.D.

Department of Pediatrics, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Purpose : Gonadotropin releasing hormone agonist (GnRH agonist) and growth hormone (GH) treatment is widely used in precocious puberty to delay rapid pubertal growth. We studied the effect of these agents on the predicted adult height in girls with precocious puberty.

Methods : 41 girls were selected who had precocious sexual development, with onset from 5 to 8 years of age. They were divided into two groups. Twenty four girls treated only with GnRH agonist were compared with 17 girls treated with GnRH agonist and GH. We analyzed chronologic age (CA), bone age (BA) and predicted adult height (PAH) during and after treatment.

Results : Before treatment, there were no differences for CA, BA, body mass index (BMI), PAH and Tanner stage between two groups. After treatment, the PAH [153.7 ± 6.85 cm (-1.31 ± 1.25 SDS) vs 158.8 ± 5.82 cm (-0.30 ± 1.24 SDS)] for both age groups were significantly increased. The difference between initial PAH and follow up PAH was significantly increased when the initial PAH was low ($P=0.015$), and the duration of treatment was long ($P=0.009$).

Conclusion : In girls with precocious puberty, GnRH agonist delayed bone maturation and increased PAH. PAH increased more when GnRH agonist and GH treatment was used as opposed to GnRH agonist treatment alone. GH combination therapy should be considered if the initial PAH was very low.

Key Words : Gonadotropin releasing hormone agonist, Growth hormone, Precocious puberty

서 론

성조숙증은 2차 성징의 출현이 여아에서는 8세 이전, 남아에서는 9세 이전에 나타나는 경우로 정의되며 시상하부, 뇌하수체 및 성선축의 활성화가 일찍 발현되어 발생하는 경우를 진성 성조숙증이라고 한다¹⁻⁴. 성조숙증인 소아에서는 성장 속도가 가속화되어 같은 연령의 정상 소아에 비해 키가 커 보이거나 성호르몬의 영향으로 골성숙이 촉진되고 초기에 골단 융합이 일어나게 된다. 이로 인해 빠른 사춘기 시작

으로 인한 키 손실을 급속성장(growth spurt) 시기에 따라 잡지 못하게 되어 결과적으로 최종 성인 신장이 작아지게 된다^{5, 6}. 이러한 경우 1981년부터 성선자극호르몬방출호르몬유도체(gonadotropin releasing hormone agonist, GnRH agonist)가 효과적이고 안전한 방법으로 널리 이용되고 있다. 이는 뇌하수체의 성선자극호르몬분비호르몬(gonadotropin releasing hormone) 수용체를 지속적으로 감각시켜 뇌하수체에서 황체호르몬(luteinizing hormone, LH)과 난포자극호르몬(follicle-stimulating hormone, FSH)의 과동성분비를 억제시키고 결과적으로 성호르몬의 분비를 억제함으로써 빠른 사춘기의 진행과 골성숙을 억제시켜 성장이 가능한 사춘기 기간을 늘려주게 된다⁷⁻¹⁰.

최근 성조숙증으로 정의되는 여아의 연령이 낮아지는

책임저자: 황진순, 수원시 영통구 원천동 산 5번지
아주대학교 의과대학 소아과학교실
Tel : 031)219-5166, Fax : 031)219-5617
E-mail : pedhwang@ajou.ac.kr

경향을 보이면서 연령을 기준으로 할 때 성조숙증으로 판정하기는 어렵지만 본 논문에서는 5세 이상 8세 이전의 조기 성성숙을 주소로 내원하여 골연령이 역연령보다 빠르게 진행되어 GnRH agonist를 투여받은 성조숙증을 가진 여아 41명을 대상으로 키, 골연령, 예측성인키 및 성장 속도의 변화를 측정하였고 이들 중 17명은 성장호르몬(growth hormone)을 병합 투여하여 치료 후 예측성인키 증가에 미치는 영향에 대해 알아보려고 한다.

대상 및 방법

1. 대상

2003년 3월부터 2006년 11월까지 아주대학교 소아과에 만 5세부터 만 8세 전에 발생한 Tanner stage II 이상의 조기 성성숙을 주소로 내원하여 골연령이 역연령에 비해 1년 이상 진행되어 예측 성인 신장(predicted adult height, PAH)이 표적키에 비해 현저히 작고 GnRH 자극 검사를 시행하여 양성으로 증명되었으며(LH가 기저치의 2-3배 증가되고 최고 농도는 5 IU/L 이상인 경우) 6개월 이상 GnRH agonist를 투여받은 여아 41명을 대상으로 하였다. 자궁내 성장지연, 당뇨병, McCune-Albright syndrome, 선천성부신피질과형성증, 갑상선 기능 이상, 만성신부전 등의 의학적 문제가 있는 환아들은 본 연구에서 제외하였다. 이들 중 GnRH agonist와 성장호르몬을 병합 치료한 여아는 17명이었다.

2. 방법

모든 대상아들은 내원 시 역연령, 골연령, 키, 몸무게, 유방 발달 단계를 측정하고 GnRH 자극 검사를 시행하였다.

키는 Holtain 사의 Harpenden 신장 계측기를 사용하여 매 4주마다 0.1 cm까지 측정하였고 예측 성인 신장은 현재 키와 골연령을 바탕으로 Bayley-Pinneau 방법¹¹⁾에 의해 산출하였으며 예측 성인 신장의 표준편차점수(standard deviation score, SDS)는 대상아의 PAH에서 20세 기준 평균키인 160.4 cm를 빼 값을 20세 기준 키 표준편차인 5로 나누어 계산하였고 이는 1998년 소아과 학회에서 발표한 자료를 참고하였다. 표적키(target height, TH)는 중간부모 키(mid-parental height, MPH)로 하였으며 MPH는 부모 키의 평균에서 6.5 cm 감한 값으로 하였다. 골연령은 좌측 손과 손목의 단순 방사선사진을 촬영하여 Greulich-Pyle 방법¹²⁾으로 측정하였으며 유방 발달 단계는 Marshall-Tanner 방법¹³⁾으로 구분하였다.

대상아들은 GnRH agonist로서 4주 간격으로 lucrin depot 3.75 mg(leuprolide acetate, 한국에보트)을 90-140 µg/kg 용량으로 피하 주사하였고 성장호르몬은 Eutropin (엘지생명과학), Genotropin[한국화이자(주)], 또는 Growthropin [동아제약(주)]을 0.7 IU/kg으로 일주일에 6일간 분할하여 피하 주사하였으며 GnRH agonist 투여 후 모두 6개월 이내에 투여하였고 3개월마다 합병증 검사(갑상선 기능 및 혈당을 포함한 혈액 검사)를 시행하였으나 이상 소견은 관찰되지 않았다. GnRH agonist 투여기간은 평균 21개월, 성장호르몬 투여기간은 평균 19개월이었다.

이후 4주 간격으로 키, 몸무게를 측정하였고 6개월마다 골연령과 성장 속도를 측정하였다.

3. 통계

통계 자료는 PC-SPSS(ver 12.0) 프로그램을 이용하여 분석하였다. 치료 시작 전 GnRH agonist 단독 치료 군과 성장호르몬을 병합 투여한 군에서 대상아들의 역연령, 키, 골연령, 몸무게, 체질량지수, 표적키, Tanner stage의 평균과 차이는 independent t-test를 이용하여 분석하였고 각 군에서 예측성인키, 골연령, 그리고 성장 속도 변화는 paired samples t-test 및 ANOVA를 이용하였으며 치료 종료 후 예측성인키 증가에 영향을 준 요인에 대한 분석은 multiple linear regression을 이용하였다. 모든 통계치는 평균값, 표준편차, 또는 표준편차치로 표시하였으며 P값이 0.05 미만인 경우에만 통계적으로 의미있는 것으로 간주하였다.

결 과

1. 치료 시작 전 두 군의 측정치

대상아들의 치료 시작 전 평균 역연령은 8.0 ± 0.79 세이고 평균 골연령은 10.1 ± 1.06 세로 골연령이 역연령보다 2.1 ± 0.98 개월 앞서있었고 Tanner stage는 $B2.2 \pm 0.57$, 평균 몸무게는 29.4 ± 4.8 kg, 그리고 체질량지수는 17.4 ± 2.15 이었다. 표적키는 GnRH agonist 단독 투여 군에서 158.3 ± 4.46 cm, 성장호르몬 병합 투여 군에서 155.3 ± 3.01 cm로 성장호르몬 병합 투여 군에서 더 작았다($P=0.037$). 성장호르몬을 병합 투여한 군의 경우 치료 시작 전 평균키가 128.6 ± 5.35 cm로 GnRH agonist 단독 투여 군의 130.2 ± 6.65 cm보다 1.6 cm 작았지만 통계적으로 유의한 차이는 없었고 성장호르몬 병합 투여 군의 예측성인키는 151.3 ± 4.77 cm로 GnRH agonist 단독 투여 군의 155.5 ± 7.63 cm로

다 4.2 cm 더 작았지만 유의한 차이를 보이지 않았다($P=0.052$). 또한 두 군 간의 역연령, 골연령, 몸무게, 체질량지수, Tanner stage 모두 유의한 차이가 없었다(Table 1).

2. 치료 종료 후 두 군의 측정치

치료 종료 시 전체 대상아들의 평균 역연령은 9.7 ± 1.17 세이고 키는 139.5 ± 6.71 cm로 평균 치료 기간 20개월 동안 9.9 cm의 키 성장이 있었다. 예측성인키는 치료 시작 전 153.7 ± 6.85 cm에서 치료 종료 후 158.8 ± 5.82 cm로 증가했으며($P=0.0001$) 예측성인키 SDS(PAH SDS)도 -1.31 ± 1.25 에서 -0.30 ± 1.24 로 증가하였다($P=0.001$).

GnRH agonist 단독 투여 군의 치료 시작 시 예측성인키는 155.5 ± 7.63 cm로 표적키 158.3 ± 4.46 cm보다 작았으나 치료 종료 시 예측성인키가 159.3 ± 7.03 cm로 표적키보다 증가하였다.

GnRH agonist와 성장호르몬 병합 투여 군의 경우 치료 시작 시 예측성인키는 151.3 ± 4.77 cm로 표적키 155.3 ± 3.01 cm보다 작았고($P=0.002$) 치료 종료 시 예측성인키는 158.2 ± 3.57 cm으로 표적키보다 유의하게 컸다($P=0.013$).

치료 종료 후 두 군간의 역연령, 신장, PAH에는 차이가

없었으나 골연령은 성장호르몬을 병합 투여한 군에서 더 작았다(Table 1).

3. 성장 속도와 골연령 변화

6개월 마다 성장 속도를 측정하여 분석하였고 치료 기간 동안 전체 대상아들의 평균 성장 속도는 5.0 ± 1.02 cm/year였다. 성장호르몬을 병합 투여한 경우 치료 시작 6개월 후부터 1년째까지 성장 속도가 5.76 ± 0.70 cm/year로 GnRH agonist 단독 투여한 경우의 4.0 ± 0.82 cm/year보다 유의하게 증가하였고($P=0.001$) 치료 1년 이후에는 성장 속도에 차이가 없었다.

또한 20개월간의 치료 후 전체 대상아들의 골연령은 10.1 ± 1.06 세에서 10.9 ± 1.06 세, 골연령 SDS(BA SDS)는 2.42 ± 0.98 에서 1.29 ± 1.12 , 골연령과 역연령의 차이는 치료 시작 전 2.1 ± 0.98 에서 치료 종료 후 1.13 ± 1.64 로 감소하여($P=0.001$) 골연령은 치료 기간동안 잘 억제되고 있었다. 치료 시작 시 성장호르몬을 병합 투여한 군의 경우 골연령이 10.1 ± 1.06 세이고 GnRH agonist 단독 투여 군의 경우 골연령이 10.0 ± 1.13 세로 유의한 차이가 없었으나 치료 종료 시 성장호르몬을 병합 투여한 군의 골연령은 10.4 ± 1.04 세로

Table 1. Clinical Characteristics of Patients with Precocious Puberty before and after Treatment

Before treatment	Total (n=41)	GnRH agonist (n=24)	GnRH agonist+GH (n=17)	P-value
CA (year)	8.0 ± 0.79	7.9 ± 0.90	8.1 ± 0.60	0.432
BA (year)	10.1 ± 1.06	10.0 ± 1.13	10.1 ± 1.06	0.407
BA SDS	2.42 ± 0.98	2.50 ± 0.98	2.31 ± 0.99	0.549
BA-CA (year)	2.1 ± 0.98	2.1 ± 1.13	2.1 ± 0.79	0.849
Ht. (cm)	129.6 ± 6.13	130.2 ± 6.65	128.6 ± 5.35	0.406
Ht. SDS	0.91 ± 0.98	0.92 ± 0.57	0.88 ± 0.91	0.853
BW. (kg)	29.4 ± 4.80	28.6 ± 4.01	30.6 ± 5.69	0.215
TH (cm)	157.1 ± 4.17	158.3 ± 4.46	155.3 ± 3.01	0.037
PAH (cm)	153.7 ± 6.85	155.5 ± 7.63	151.3 ± 4.77	0.052
PAH SDS	-1.31 ± 1.25	-1.62 ± 1.20	-0.89 ± 1.21	0.066
BMI (kg/m^2)	17.4 ± 2.15	16.9 ± 1.66	18.1 ± 2.61	0.089
Tanner stage	2.2 ± 0.57	2.2 ± 0.66	2.2 ± 0.44	0.884
After treatment				
CA (year)	9.7 ± 1.17	9.7 ± 1.17	9.7 ± 1.22	0.883
BA (year)	10.9 ± 1.06	11.3 ± 0.92	10.4 ± 1.04	0.006
BA SDS	1.29 ± 1.12	1.27 ± 1.27	1.33 ± 0.91	0.855
BA-CA	1.13 ± 1.64	1.56 ± 1.62	0.52 ± 1.52	0.044
Ht. (cm)	139.5 ± 6.71	139.5 ± 7.12	139.6 ± 6.33	0.968
Ht. SDS	0.81 ± 0.87	0.70 ± 0.83	0.95 ± 0.93	0.373
TH	157.1 ± 4.17	158.3 ± 4.46	155.3 ± 3.01	0.037
PAH (cm)	158.8 ± 5.82	159.3 ± 7.03	158.2 ± 3.57	0.496
PAH (SDS)	-0.30 ± 1.24	-0.58 ± 1.20	0.09 ± 1.23	0.089

Data are expressed as mean \pm SD. Abbreviations : CA, chronologic age; BA, bone age; BA-CA, difference between bone age and chronologic age; H, height; BW, body weight; TH, target height; PAH, predicted adult height; SDS, standard deviation score; BMI, body mass index

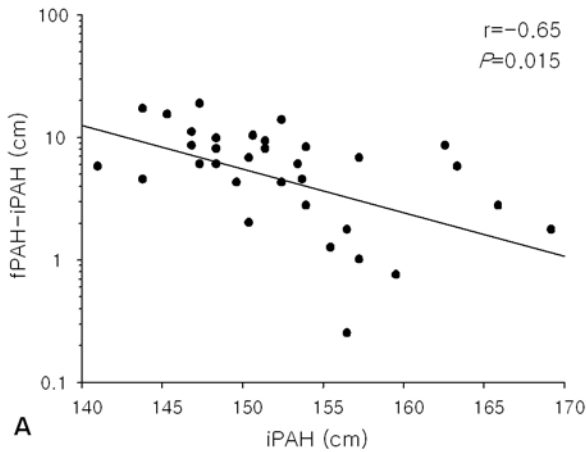


Fig. 1A. The correlation of PAH gain and initial PAH in the girls treated with GnRH agonist ($r=-0.65$, $P=0.015$).

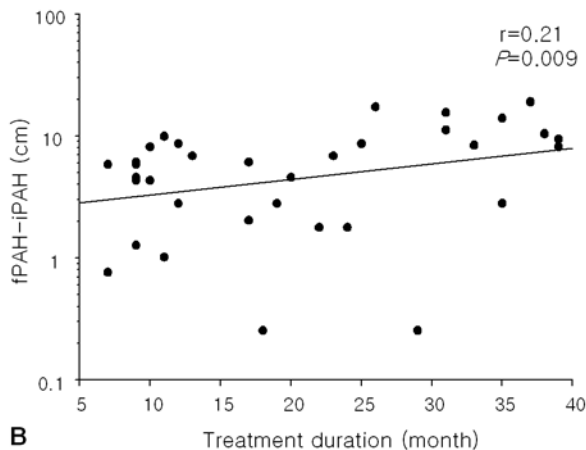


Fig. 1B. The correlation of PAH gain and treatment duration in the girls treated with GnRH agonist ($r=0.21$, $P=0.009$). Abbreviations: fPAH, predicted adult height at the end of treatment; iPAH, predicted adult height at the start of treatment.

GnRH agonist 단독 투여 군의 골연령 11.3 ± 0.92 세보다 작았고($P=0.006$) 골연령과 역연령의 차이도 성장호르몬을 병합 투여한 군의 경우 0.52 ± 1.52 세로 GnRH agonist 단독 투여 군의 1.56 ± 1.62 세보다 작았다($P=0.044$).

4. 예측성인키를 증가시키는데 영향을 준 요인들

치료 후 예측성인키와 치료 전 예측성인키의 차이를 비교해 보았을 때 치료 시작 시 예측성인키가 작을수록($r=-0.65$, $P=0.015$), 치료기간이 길수록($r=0.21$, $P=0.009$) 유의한 상관관계를 보였다($P<0.05$)(Fig. 1).

고찰

사춘기 전 소아는 급속한 성장을 보이는 제 1 발육급진

기인 유아기 이후 비교적 일정한 속도로 성장하다가 성선 자극호르몬방출호르몬 과동 발생기(LHRH pulse generator)와 성선자극호르몬의 분비가 재활성화됨으로써 사춘기가 발생하며 제 2 발육급진을 맞이하게 되고 이 시기에 성인 키의 15-20%가 자라게 된다. 사춘기 지연이 있을 경우 소아에게서 성장 속도가 생리적으로 느리며 반대로 성선축의 조기 활성화로 인해 사춘기가 일찍 온 소아는 사춘기 전 성장 기간이 정상 소아들에 비해 상대적으로 짧고 사춘기도 정상 청소년들보다 빨리 진행되어 골연령이 역연령에 비해 빨리 증가하며 적절한 치료를 하지 않을 경우 골단이 빨리 닫혀 최종 성인 신장에서 손해를 보게 된다. 성조숙증의 또 다른 부작용은 동일 연령의 소아들에 비해 빠른 성발달로 인한 환아 자신과 부모들의 불안감, 조기 초경으로 인한 임신 위험성, 조기 유방 발육으로 인한 유방암의 발달 가능성 등이 있는데 이러한 것들을 방지하기 위한 목적으로 조기 진단과 치료가 필요하다^{9, 14-16}).

GnRH agonist는 1981년 진성 성조숙증의 치료에 처음 사용된 이후 효과적이고 안전한 방법으로 널리 이용되고 있다⁷). 이는 뇌하수체에서 성선자극호르몬을 분비하는 뇌하수체 전엽의 성선자극호르몬 분비세포(gonadotropic cell)의 GnRH 수용체에 지속적으로 결합하여 황체화호르몬과 난포자극호르몬을 초기에 일시적으로 방출 후 성선자극호르몬 분비 세포를 탈감작시켜 GnRH 수용체의 하향조절을 야기하고 뇌하수체에서 내인성 황체화호르몬과 난포자극호르몬의 과도적 분비를 억제시켜^{18, 19}) 사춘기의 진행과 골성숙의 속도를 감소시키고 최종 성인 신장의 증가에 효과적이다. 그러나 GnRH agonist 치료가 성장 속도를 감소시키지만 최종 성인 신장 증가에는 뚜렷한 효과가 없다는 연구 결과가 보고되고^{18, 19}), 뿐만 아니라 GnRH agonist 치료 중에 성장 속도가 과도하게 감소되어 오히려 최종 성인 신장에 부정적인 영향을 줄 수도 있다는 보고²⁰⁻²²)가 있으며 이는 GnRH agonist가 성장호르몬의 분비 진폭을 감소시키거나 활성도를 가진 유리 IGF-1의 농도를 감소시키기 때문이라는 연구 결과²³)가 있다. 이후 1991년 Oostdijk 등²⁴)이 처음으로 GnRH agonist와 성장호르몬의 병합 투여를 시도한 이래로 많은 연구에서 GnRH agonist와 성장호르몬을 병합 투여한 경우 성장 속도가 증가하고 예측성인키가 향상된다고 보고하고 있다^{25, 26}).

GnRH agonist의 투여 용량에 대해서는 여러 연구에서 차이를 보이고 있는데 미국에서는 4주마다 leuprolide acetate 300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 을, 유럽에서는 leuprolide acetate 90-140 $\mu\text{g}/\text{kg}$, triptorelin 60-120 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 서로 다른 용량을 추천하고 있지만²⁷⁻²⁹) 시상하부-뇌하수체-성선 축을 충분히 억

제하면서 최종 성인 신장을 증가시키는데 차이가 없어 현재 유럽에서 제시하는 용량이 대부분의 환자들에게 사용되고 있다.

일반적으로 사춘기가 정상적으로 진행될 정도의 적절한 연령에 도달하였을 때, 예측성인키가 치료를 중단하여도 될 만큼 성장했을 때, 그리고 환자가 정신적으로 초경에 대한 준비가 되었을 때 GnRH agonist 치료를 중단하게 되는데³⁰⁾ 그 이후에도 계속 투여하게 될 경우 성호르몬에 의한 성장급증이 일어나지 않아 성장 속도의 저하가 일어나고 최종 성인 신장이 작아질 수 있으며 또한 골연령이 사춘기에 도달하기 전에 일찍 치료를 중단하는 경우 사춘기 수준의 성호르몬이 분비되지 않게 되면 치료 후 성장급증이 일어나지 않아 최종 성인 신장이 작아지게 되므로 많은 연구에서 GnRH agonist 치료를 역연령 11세까지, 골연령 12.5세까지는 종료하는 것을 추천하고 있다³¹⁾. 그리고 성장호르몬은 용량 의존성으로(dose-dependent) 저용량을 사용할 경우 키 성장에 미치는 영향이 적고³²⁻³⁴⁾ 반면에 과용량을 사용할 경우에는 성장 속도를 가속화시키고 사춘기를 빨리 진행시켜 최종성인키를 크게 하는데 제한이 있다³⁴⁾.

본 연구에서는 성조숙증 여아 41명을 대상으로 24명은 GnRH agonist를 단독 투여하였고 17명은 GnRH agonist 및 성장호르몬을 병합 투여하였는데 전체 대상아의 예측성인키는 치료 시작 전 153.7±6.85 cm에서 치료 종료 후 158.8±5.82 cm로 증가하였고($P=0.0001$) 예측성인키 SDS (PAH SDS)도 -1.31±1.25에서 -0.30±1.24로 증가하였다($P=0.001$).

치료 종료 후 GnRH agonist 단독 투여 군의 경우 3.8±6.0 cm의 예측성인키 획득이 있었으나($P=0.005$) 치료 시작 시 예측성인키와 표적키, 그리고 치료 종료 후 예측성인키와 표적키 사이에 유의한 차이가 없었고 반면 GnRH agonist와 성장호르몬 병합 투여 군의 경우 치료 종료 후 6.9±4.81 cm의 예측성인키 획득이 있었고($P=0.0001$) 치료 시작 시 표적키에 비해 작았던 예측성인키는 치료 후 표적키에 비해 유의하게($P=0.013$) 커져 GnRH agonist와 성장호르몬을 병합 투여하는 경우 예측성인키 증가의 폭이 두드러졌다.

치료 시작 전 두 군 간의 골연령, 골연령과 역연령의 차이는 차이가 없었다. 치료 종료 후 성장호르몬을 병합 투여한 군의 경우 골연령이 10.4±1.04세로 GnRH agonist 단독 투여 군의 골연령 11.3±0.92세보다 작았고($P=0.006$) 골연령과 역연령의 차이도 성장호르몬을 병합 투여한 군에서는 0.52±1.52세로 GnRH agonist 단독 투여 군의 1.56±1.62세

보다 작았다($P=0.044$). 2006년 Seo 등³⁵⁾의 연구에서도 GnRH agonist 단독 치료 및 성장호르몬 병합 치료를 비교했을 때 성장호르몬 병합 치료가 골연령의 증가 없이 예측성인키를 향상시킨다고 보고하였다. 본 연구에서는 성장호르몬 병합 투여 군에서 골연령이 더 잘 억제되고 있는 것을 관찰할 수 있었고 이러한 결과는 더 많은 환자들을 대상으로 하여 연구가 필요할 것으로 사료된다. 치료 종료 후 두 군간의 역연령, 신장, 예측성인키에는 차이가 없었다.

대상아들에서 치료 시작 전 성장 속도는 알 수 없었으나 치료 기간 동안 평균 성장 속도는 5.0±1.03 cm/year이었고 치료 중 성장 속도는 감소하지 않았으며 성장호르몬을 병합 투여할 경우 치료 시작 6개월부터 1년까지의 성장 속도가 5.80±0.70 cm/year으로 GnRH agonist 단독 투여 군의 4.0±0.82 cm/year보다 증가하였다($P=0.001$). 2006년 Chae 등³⁶⁾의 연구에서는 GnRH agonist 투여 시 성장 속도가 치료 3개월 쯤 7.4±2.0 cm/year, 치료 6개월 쯤 6.4±1.9 cm/year, 치료 1년 쯤 4.9±1.3 cm/year로 치료 기간 동안 지속적으로 의미 있게 감소하여 본 연구와 차이가 있었다. 2007년 Seo 등³⁷⁾의 연구에서는 성장호르몬만 투여한 군에서 GnRH agonist와 성장호르몬을 병합 투여한 군에 비해 성장 속도가 의미 있게 컸다.

치료 후 예측성인키와 치료 전 예측성인키의 차이를 비교해 보았을 때 치료 전 예측성인키가 작을수록($P=0.015$), 치료 기간이 길수록($P=0.009$) 통계적으로 의미 있는 차이가 있었다. Klein 등³⁸⁾은 치료기간이 길수록, 표적키가 클수록, 치료 전 예측성인키가 클수록, 치료 첫 1년 동안의 성장 속도가 클수록 최종 성인 신장에 효과가 있다고 하여 본 연구와는 차이가 있는데 이는 대상아의 연령과, 치료 기간 및 환자군 수에 차이가 있어 통계적 오류를 배제할 수 없다. 본 연구에서는 GnRH agonist를 단독 투여한 경우보다 성장호르몬을 병합 투여한 경우 처음 1년간 성장 속도가 의미 있게 증가하고 예측성인키 획득이 크므로 예측성인키가 작은 성조숙증 여아에서는 GnRH agonist와 성장 호르몬을 병합 투여하는 것이 더 좋을 것으로 사료된다.

요 약

목적: 예측성인키가 작을 것으로 예상되는 성조숙증 여아에서 GnRH agonist 단독 치료 또는 성장 호르몬과의 병합 치료가 사춘기를 억제하고 최종 성인키에 기여하는지에 대한 여부와 이에 영향을 미치는 인자들에 대해 알아보 고자 하였다.

방법 : 2003년 3월부터 2006년 11월까지 만 5세부터 만 8세까지 Tanner stage II 이상의 사춘기 발달을 주소로 내원한 여아들 중 골연령이 역연령에 비해 1년 이상 진행되었고 예측성인키(predicted adult height, PAH)가 표적키에 비해 현저히 작으며 GnRH 자극 검사 양성을 보여 6개월 이상 GnRH agonist를 투여 받은 여아 41명을 대상으로 하였다. 이들 중 17명은 성장호르몬을 병합투여 하였다. 치료 시작 전 역연령, 키, 골연령 및 성장호르몬 병합 투여 등이 치료 후 예측성인키에 미치는 영향에 대해 independent t-test, paired t-test, ANOVA, multiple linear regression의 통계를 이용해 분석하였다.

결과 : 전체 대상아 41명을 GnRH agonist만 투여 받은 24명과 성장호르몬을 병합투여 받은 17명의 두 군으로 나누었다. 이 두 군의 치료 시작 전 역연령, 골연령, 키, 몸무게, 체질량지수, Tanner stage는 통계학적으로 유의한 차이가 없었으나 성장호르몬을 병합 투여한 군에서 표적키가 155.3 ± 3.01 cm로 GnRH agonist 단독 투여 군의 표적키 158.3 ± 4.46 cm보다 작았다($P=0.037$). 성장호르몬을 병합 투여한 군의 경우 성장 속도가 6개월 후부터 1년까지 5.8 ± 0.70 cm/year($P=0.001$)로 GnRH agonist 단독 투여한 군의 4.0 ± 0.82 cm/year보다 증가하였고($P=0.001$) 두 군 모두에서 치료 기간동안 골연령은 잘 억제되고 있었다. 전체 대상아 41명에서 치료 전 예측성인키는 153.8 ± 6.90 cm/year로 표적키 157.1 ± 4.17 cm/year보다 작았으나($P=0.007$) 치료 후 예측성인키는 158.8 ± 5.82 cm/year로 표적키와 차이를 보이지 않았고 치료 후 예측성인키와 치료 전 예측성인키의 차이를 치료 효과로 보았을 때 치료 전 예측성인키가 작을수록($P=0.015$) 그리고 치료 기간이 길수록($P=0.009$) 통계적으로 의미 있었고 예측성인키 증가에 기여하였다.

결론 : 성조숙증 여아에서 GnRH agonist 치료는 골연령을 억제하여 예측성인키 증가에 효과가 있으며 그 효과는 치료 시작 시 예측성인키가 작고, 치료 기간이 길수록 더 컸다. 그리고 성장 호르몬을 병합 투여할 경우, GnRH agonist를 단독 투여할 경우보다 처음 1년간 성장 속도가 의미 있게 증가하고 예측성인키 획득이 크므로 예측성인키가 작은 성조숙증 여아에서는 GnRH agonist와 성장호르몬을 병합 투여하는 것이 더 좋을 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1) Ritzen EM. Early puberty: what is normal and when is treatment indicated? *Horm Res* 2003;60 Suppl 3: 31-4.

2) Ojeda SR, Roth C, Mungenast A, Heger S, Mastroianni C, Parent AS, et al. Neuroendocrine mechanism controlling female puberty: new approaches, new concepts. *Int J Androl* 2006;29:256-63.

3) Fontoura M, Brauner R, Prevot C, Rappaport R. Precocious puberty in girls: early diagnosis of a slowly progressing variant. *Arch Dis Child* 1989;64: 1170-6.

4) Ojeda SR, Heger S. New thoughts on female precocious puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001;14: 245-56.

5) Bertelloni S, Baroncelli GI, Sorrentino MC, Perri G, Saggese G. Effect of central precocious puberty and gonadotropin-releasing hormone analogue treatment on peak bone mass and final height in female. *Eur J Pediatr* 1998;157:363-7.

6) Shankar RR, Pescovitz OH. Precocious puberty. *Adv Endocrinol Metab* 1995;6:55-89.

7) 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;52:370-2.

8) Kappy MS, Ganong CS. Advances in the treatment of precocious puberty. *Adv Pediatr* 1994;41:223-61.

9) Oerker KE, Manasco PK, Barnes KM, Jones J, Hill S, Cutler GB Jr. Long term effect of luteinizing hormone-releasing hormone agonists on final height in luteinizing hormone-releasing hormone-dependent precocious puberty. *Acta Paediatr Suppl* 1993;388: 62-8.

10) Conn PM, Crowley WF Jr. Gonadotropin-releasing hormone and its analogs. *Annu Rev Med* 1994;45: 391-405.

11) Bayley N, Pinneau SR. Tables for predicting adult height from skeletal age: revised for use with the Greulich-Pyle hand standards. *J Pediatr* 1952;40:423-41.

12) Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. 2nd ed. Stanford, California: Stanford univ. press, 1993.

13) Marshall WA, Tanner JM. Growth and physiological development during adolescence. *Annu Rev Med* 1968;19:283-300.

14) Carel JC, Lahlou N, Roger M, Chaussain JL. Precocious puberty and statural growth. *Human Reprod Update* 2004;10:135-47.

15) Ge X, Conger RD, Elder GH Jr. Coming of age too early: pubertal influences on girls' vulnerability to psychological distress. *Child Dev* 1996;67:3386-400.

16) Sonis WA, Comite F, Blue J, Pescovitz OH, Rahn CW, Hench KD, et al. Behavior problems and social competence in girls with true precocious puberty. *J*

- Pediatr 1985;106:156-60.
- 17) Merke DP, Cutler GB. Evaluation and management of precocious puberty. *Arch Dis Child* 1996;75:269-71.
 - 18) Bouvattier C, Coste J, Rodrigue D, Teinturier C, Carel JC, Chaussain JL, et al. 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;84:3575-8.
 - 19) Mul D, Oostdijk W, Otten BJ, Rouwe C, Jansen M, Delemarre-van de Waal HA, et al. Final height after gonadotrophin releasing hormone agonist treatment for central precocious puberty: the Dutch experience. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13 Suppl 1:765-72.
 - 20) Harris DA, Van Vliet G, Egli CA, Grumbach MM, Kaplan SL, Styne DM, et al. Somatomedin-C in normal puberty and in true precocious puberty before and after treatment with a potent luteinizing hormone-releasing hormone agonist. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61:152-9.
 - 21) Sklar CA, Rothenberg S, Blumberg D, Oberfield SE, Levine LS, David R. Suppression of the pituitary-gonadal axis in children with central precocious puberty: effects on growth, growth hormone, insulin-like growth factor-I, and prolactin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:734-8.
 - 22) Kamp GA, Manasco PK, Barnes KM, Jones J, Rose SR, Hill SC, et al. Low growth hormone levels are related to increased body mass index and do not reflect impaired growth in luteinizing hormone-releasing hormone agonist-treated children with precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:301-7.
 - 23) Juul A, Scheike T, Nielsen CT, Krabbe S, Muller J, Skakkebaek NE. Serum insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein 3 levels are increased in central precocious puberty: effects of two different treatment regimens with gonadotropin-releasing hormone agonists, without or in combination with an antiandrogen (cyproterone acetate). *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3059-67.
 - 24) 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* 1991;372:39-45.
 - 25) Tato L, Saggese G, Cavallo L, Antoniazzi F, Corrias A, Pasquino AM, et al. Use of combined Gn-RH agonist and hGH therapy for better attaining the goals in precocious puberty treatment. *Horm Res* 1995;44 Suppl 3:49-54.
 - 26) Saggese G, Pasquino AM, Bertelloni S, Baroncelli GI, Battini R, Pucarelli I, et al. Effect of combined treatment with gonadotropin releasing hormone analogue and growth hormone in patient with central precocious puberty who had subnormal growth velocity and impaired height prognosis. *Acta Paediatr* 1995;84:299-304.
 - 27) Parker KL, Baens-Bailon RG, Lee PA. Depot leuprolide acetate dosage for sexual precocity. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:50-2.
 - 28) Neely EK, Hintz RL, Parker B, Bachrach LK, Cohen P, Olney R, Wilson DM. Two-year results of treatment with depot leuprolide acetate for central precocious puberty. *J Pediatr* 1992;121:634-40.
 - 29) Clemons RD, Kappy MS, Stuart TE, Perelman AH, Hoekstra FT. Long-term effectiveness of depot gonadotropin-releasing hormone analogue in the treatment of children with central precocious puberty. *Am J Dis Child* 1993;147:653-7.
 - 30) Rosenfiel RL. Abnormal puberty. In Sperling MA, editor. *Pediatric endocrinology*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 2002:483-90.
 - 31) Oostdijk W, Rikken B, Schreuder S, Otten B, Odink R, Rouwe C, et al. Final height in central precocious puberty after long term treatment with a slow release GnRH agonist. *Arch Dis Child* 1996;75:292-7.
 - 32) Wit JM, Rekers-Mombarg LT. 2002 Final height gain by GH therapy in children with idiopathic short stature is dose dependent. *J Clin Endocrinol Metab* 87:604-11.
 - 33) Wit JM, Rekers-Mombarg LT, Cutler GB, Crowe B, Beck TJ, Roberts K, Gill A, Chaussain JL, Frisch H, Yturriaga R, Attanasio AF. 2005 Growth hormone (GH) treatment to final height in children with idiopathic short stature: evidence for a dose effect. *J Pediatr* 146:45-53.
 - 34) Kamp GA, Waelkens JJ, de Muinck Keizer-Schrama SM, Delemarre-Van de Waal HA, Verhoeven-Wind L, Zwinderman AH, Wit JM. 2002 High dose growth hormone treatment induces acceleration of skeletal maturation and an earlier onset of puberty in children with idiopathic short stature. *Arch Dis Child* 87:215-20.
 - 35) Seo JY, Yoon IS, Shin CH, Yang SW. The comparison of predicted adult height change and height gain after gonadotropin-releasing hormone agonist and combined growth hormone treatment in girls with idiopathic central precocious puberty. *Korean J Pediatr* 2006;49:305-11.
 - 36) Chae HW, Koh H, Rhie YJ, Kim HS, Kim DH. Effect of gonadotropin releasing hormone agonist on growth and sex hormone in girls with early puberty. *Korean J Pediatr Endocrinol* 2006;11:162-70.
 - 37) Seo JY, Jung HL, Shin CH, Yang SW. The effect of Gonadotropin releasing hormone analogue and growth

hormone on final height in children with advanced puberty. Korean J Pediatr Endocrinol 2007;12:26-34.

38) Klein KO, Barnes KM, Jones JV, Feuillean PP, Cutler GB Jr. Increased final height in precocious puberty

after long-term treatment with LHRH agonist: the National Institutes of Health experience. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:4711-6.