

진성 성조숙증으로 진단 받은 여아에서 gonadotropin-releasing hormone agonist 단독치료 및 growth hormone의 병합치료 시 예측 성인키의 변화 및 성장 획득의 비교

서울대학교 의과대학 소아과학교실

서지영 · 윤인석 · 신충호 · 양세원

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

Ji-Young Seo, M.D., In-Suk Yoon, M.D., Choong-Ho Shin, M.D. and Sei-Won Yang, M.D.

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

Purpose : GnRH analogues(GnRHa) are used to treat central precocious puberty(CPP). However, in some patients, the GV decrease is so remarkable that it impairs predicted adult height(PAH); and therefore, the addition of growth hormone(GH) is suggested. We analysed the growth changes during two years and final adult height(FAH) in girls with idiopathic CPP treated with combined therapy, compared with those of girls treated with GnRHa alone.

Methods : For the analysis, we classified the patients, who was treated for longer than two years, into three groups depending on the initial PAH and combination of GH: PAH_L, treated with GnRHa and PAH less than midparental height(MPH) - 5 cm. PAH_H, treated with GnRHa and PAH greater than MPH - 5 cm. GnRHa+GH, combined GH treatment, regardless of PAH before treatment. We analysed the GV and PAH change during the first two years and FAH.

Results : In PAH_L, the PAH(SDS) at first year of therapy was significantly increased to 153.5 ± 6.5 cm(-1.4 ± 1.3) from 149.7 ± 6.4 cm(-2.1 ± 1.3) before treatment($P=0.004$). In PAH_H, there was no significant increase in PAH during the two years of treatment. During the first year of combination of GH and GnRHa, GV and PAH increased significantly. We observed significant increases in FAH, comparing to the initial PAH in the PAH_L and GnRHa+GH groups. The height gains(FAH - initial PAH) were significantly higher in the PAH_L and GnRHa+GH groups than that in the PAH_H group.

Conclusion : This study suggests the FAH and height gains are improved in patients, whose predicted adult height before treatment was shorter than those with higher predicted adult height, with the treatment of GnRHa alone or in combination with GH. GH could not improve the final adult height, but compensated the growth in patients whose growth velocity was decelerated by GnRHa alone. (Korean J Pediatr 2006;49:305-311)

Key Words : Precocious puberty, Gonadotropin-Releasing hormone, Growth hormone

서 론

접수 : 2005년 9월 15일, 승인 : 2005년 10월 25일
책임저자 : 신충호, 서울대학교 의과대학 소아과학교실
Correspondence : Choong-Ho Shin, M.D.
Tel : 02)2072-3357 Fax : 02)743-3455
E-mail : chshinpd@snu.ac.kr

진성 성조숙증은 시상하부-뇌하수체-성선축이 일찍 활성화 되어 사춘기가 남아에서 9세 이전에 여아에서 8세 이전에 나타나

는 현상으로, 원인을 알 수 없는 경우를 특발성이라고 한다.^{1,2)} 진성 성조숙증이 나타나면, 역연령에 상관없이 키의 성장속도가 빨라져 같은 성 및 연령의 정상 소아에 비해 키가 커 보이나, 성장호르몬의 영향으로 골성속도가 빠르게 진행되면서 성장판이 이른 나이에 닫혀버리는데, 이 과정 중에 빠른 사춘기 시작으로 인한 키 손실을 사춘기 급성장기 동안에 따라잡지를 못함으로 인해 최종성인키 역시 작아진다^{3,4)}. 이러한 성조숙증 환자의 치료로 선택되고 있는 성선자극호르몬방출호르몬 효능약제(gonadotropin-releasing hormone agonist, GnRHa)는 뇌하수체-성선축의 억제를 통하여, 사춘기 진행과 빠른 골성속을 억제시켜 성장이 가능한 사춘기 기간을 늘려 키의 소실을 감소 또는 회복시킨다. GnRHa 치료를 받은 성조숙증 환자들이 치료 전에 비해 예측성인키가 향상된 것은 사실이나 최종성인키는 부모로부터 물려받은 표적키(target height)에 미치지 못하는 경우가 많았으며, 그 이유는 GnRHa 치료 중 과도하게 성장속도의 감소하기 때문이다⁵⁻⁷⁾. 1999년도에 Pasquino 등⁸⁾이 GnRHa 치료 도중에 성장속도가 감소하는 환자에서 성장호르몬을 병합하여 사용하였더니, 최종성인키가 치료 전 예측성인키에 비하여 더 증가했다고 보고를 하였으나, 그 이후에 성장호르몬 병합치료가 최종성인키 회복에 미치는 영향에 대한 체계적인 보고가 많지 않아 임상적으로 이용하기에는 한계가 많다.

본 연구에서는 특발성 진성 성조숙증으로 진단 받은 여아들에게 GnRHa 단독 또는 성장호르몬 병합 투여가 단기간의 성장속도, 예측성인키 변화 및 최종성인키에 미치는 영향을 비교 분석하고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대상

1989년부터 2003년까지 서울대학교병원 소아과에서 특발성 진성 성조숙증의 치료를 위해 2년 이상 성선자극호르몬방출호르몬 유사체(gonadotropin releasing hormone agonist, GnRHa; Decapeptyl, Ferring GmbH, Kiel, Germany or Lucrine, TAP Pharmaceuticals, Deerfield, IL)를 투여 받았거나(n=21), 성장호르몬(growth hormone, GH; Eutropin, LG life science, Daejeon, Korea)을 병합 투여받은(n=9) 여아에 대하여 후향적으로 치료 경과를 조사하였으며, 첫 2년간의 키 및 골성속도를 알 수 없는 경우는 제외하였다. 2년 이상 GnRHa 단독투여받은 환자 수는 21명이었고 이 중 10명이 최종성인키에 도달하였다. 2년 이상 GnRH와 성장호르몬 병합투여받은 환자 수는 9명이었고 이 중 최종성인키에 도달한 환자는 6명이었다. 최종성인키에 도달한 환자 중 GnRHa만 투여받은 환자는 15명, 성장호르몬을 병합투여 받은 환자는 6명이었다.

여아에서 이차 성징이 역연령(chronologic age, CA) 8세 이전에 나타나고, 골연령이 역연령보다 2년 이상 증가되어 있으면서, GnRHa 자극 검사에서 최고 황체화 호르몬(luteinizing hor-

mon, LH) 농도가 10 IU/L 이상 증가되며, 성조숙증을 일으킬 만한 기질적 병변이 없는 경우에 특발성 진성 성조숙증으로 진단하였다. 골성속 또는 이차 성징 발현에 영향을 미칠 수 있는 부신 또는 성선 질환이 있었던 환자는 제외하였으며, 치료 첫 2년 동안에 매년 키 또는 골연령 기록이 없는 환자들도 제외하였다.

진성 성조숙증의 치료를 위하여 피하로 Leuprorelin acetate (30-90 $\mu\text{g}/\text{kg}$, Lucrine, TAP Pharmaceuticals, Deerfield, IL) 또는 근주로 Triptorelin(60-75 $\mu\text{g}/\text{kg}$, Decapeptyl, Ferring GmbH, Kiel, Germany)을 4주 간격으로 투여하였다. 성장호르몬은 GnRHa 치료 중 성장속도가 4.0 cm/년으로 감소되거나, 치료 중 예측성인키가 너무 작은 환자를 대상으로 투여를 허용한 환자에 한하여 주당 0.3 mg/kg를 매일 피하로 주사하였다.

2. 방법

키는 매 3-6개월 간격으로 Harpenden 신장기를 이용하여 0.1 cm까지 측정하였으며, 골연령(bone age, BA)은 Greulich-Pyle 방법으로 매 6-12개월마다 측정하였다. 키 표준편차점수(standard deviation score, SDS)는 환자의 키 측정값에서 같은 연령 및 성별의 키 평균값을 뺀 값을 키 표준편차로 나누어 계산하는데, 이때 골연령과 역연령을 기준으로 각각 골연령대비 키 표준편차점수(height SDS for bone age)와 역연령대비 키 표준편차점수(height SDS for chronologic age)를 계산하였다. 성장속도는 Marshall-Tanner 방법으로 구분하였다. 중간부모키(mid-parental height, MPH)는 부모키의 평균에서 6.5 cm 감한 키로 정의하였으며, 목표키(target height)는 중간부모키 \pm 5 cm(20세 여성 키의 1 표준편차)로 규정하였다. 예측성인키(predicted adult height, PAH)는 Bayley-Pinneau 방법에 의해 계산하였다. 골연령이 15세이면서 성장속도가 2 cm/yr 미만인 경우를 최종성인키에 도달한 것으로 정의하였다. 중간부모키 표준편차점수, 예측성인키 표준편차점수, 최종성인키 표준편차점수는 20세 성인 여성의 평균 키와 표준편차를 이용하여 계산하였다.

GnRHa 투여에 의한 키 변화를 분석하기 위하여 치료 시작 시 예측성인키가 중간부모키에 비하여 5 cm(20세 여성 키의 1 표준편차) 이상 작은 군(PAH_L)과 그 차가 5 cm 미만이거나 중간부모키보다 큰 군(PAH_H)으로 구분하여 분석하였다. 각 표준편차점수는 1998년 소아과학회에서 발표한 자료를 기준으로 계산하였다.

3. 통계

PC-SPSS(ver. 13.0) 프로그램을 이용하여 분석하였다. 한 군에서의 연간 골연령 증가, 성장속도, 예측성인키의 변화는 Paired t-test를 이용하여 분석하였으며, 두 군간의 평균값은 Mann-Whitney rank sum test를 이용하였다. 예측성인키와 최종성인키를 포함한 모든 측정치의 세 군간의 차이는 One-Way ANOVA를 이용하여 분석하였다. 모든 통계치는 평균 \pm 표준편차(SD)로 표시하였으며, P값이 0.05 미만인 경우에만 통계적 유의성이 있는 것으로 판단하였다.

결 과

1. 2년간의 성장 변화

GnRHa만 투여한 21명과 성장호르몬 병합치료를 한 9명의 치료 전 역연령, 골연령, 키의 SDS, 예측성인키는 차이가 없었다. 그러나 두 군에서 모두 2년간의 치료 후 치료 전에 비해 예측성인키가 유의하게 증가하였다(GnRHa, 155.1±7.5 cm vs 157.7±7.1 cm; combined GH, 149.4±7.8 cm vs 159.9±5.7; $P<0.05$). 통계적 차이는 없었으나 성장호르몬 병합치료를 시행한 군이 치료 전 예측성인키와 중간부모키가 더 작아서 GnRHa만 투여한 군을 예측성인키의 예후에 따라 두 군으로 나누어 비교하였다.

1) 예측성인키가 중간부모키 - 5 cm 보다 작은 군(PAH_L) (n=10)

GnRHa 치료 시작 시 골연령은 역연령에 비해 3.6세 증가되어 있었으며($P<0.05$), 골연령대비 키 SDS는 치료 전과 치료 1년째에는 통계적 차이가 없었고, 치료 2년째에는 치료 전에 비해 컸다($P=0.047$). 예측성인키(키 SDS)는 149.7±6.4 cm(-2.1±1.3)로 중간부모키 160.9±4.4 cm(0.09±0.9)에 비하여 적었다($P<0.05$). 치료 1년 동안에 과도한 골연령의 증가없이 성장속도가 6.2±0.7 cm/yr로 유지되면서, 첫 1년째의 예측성인키(키 SDS)는 153.5±6.5 cm(-1.4±1.3)로 치료 전에 비하여 유의하게 증가하였으나($P=0.004$), 2년째는 성장속도가 4.3±1.6 cm/yr로 1년 동안에 비하여 감소하였고($P=0.008$), 과도한 골연령의 증가가 없어 결국 2년째의 예측성인키는 155.8±8.0 cm(-0.9±1.6)로 1년째 예측성인키와 비슷하였으며 치료 전의 예측성인키와 비교하였을 경우 증가한 상태로 있었다.

2) 예측성인키가 중간부모키 - 5 cm 보다 큰 군(PAH_H) (n=11)

GnRHa 치료 시작 시 골연령은 역연령에 비해 2.2세 증가되어 있었으며($P<0.05$), 골연령대비 키 SDS는 치료 전에 비해 차이가 없었다. 예측성인키(키 SDS)는 160.0±4.4 cm(-0.1±0.9)로 중간부모키 156.8±3.8 cm(-0.6±0.8)와 비슷하였고, 치료 1년 동안에 과도한 골연령의 증가없이 성장속도가 5.8±1.4 cm/yr로 유지되면서, 첫 1년째의 예측성인키는 158.2±6.2 cm(-0.4±1.3)로 치료 전과 차이가 없었으며, 2년째는 성장속도가 5.2±1.0 cm/yr로 첫 1년에 비하여 감소하였으나($P=0.037$), 과도한 골연령의 증가가 없어 2년째의 예측성인키는 159.5±6.0 cm(-0.2±1.2)로 1년째 예측성인키와 비슷하여, 결국 2년간의 치료로 치료 시작시의 예측성인키를 지속적으로 유지할 수 있었다.

3) GnRHa와 성장호르몬의 병합치료군(GnRHa+GH)(n=9)

GnRHa 치료 시작 시의 골연령은 역연령에 비하여 3.3세 증가되어 있었으며($P<0.05$), 중간부모키는 PAH_H군과 비슷하였고, 치료 전 예측성인키(키 SDS)는 149.4±7.8 cm(-1.8±2.0)로 PAH_L군과 비슷하였다. 평균 2.3±1.9년 동안 GnRHa로 치료 받았으며, 이 기간 동안의 성장속도는 4.7±1.2 cm/년으로 예측성인키(키 SDS)는 154.0±5.6 cm(-1.7±0.9)로 증가하였으나 치료 전과 비교하여 통계적 차이는 없었으며($P=0.065$), GnRHa 단독치료군의 2년째 예측성인키인 155.8 cm, 159.5 cm와 통계적 차이가 없었다.

그러나 성장호르몬을 투여한 첫해에, 골연령의 과도한 증가없이 성장속도가 8.0±2.8 cm/년으로 치료 전 성장속도 4.7±1.2 cm/년에 비하여 유의하게 증가하여($P=0.013$), 결국 1년째 예측성인키(키 SDS)가 159.6±4.4 cm(-0.4±0.6)로 병합치료 전에 비하여 유의하게 증가하였다($P=0.01$). 그러나 병합치료 2년째에

Table 1. Changes of Auxological Data after GnRHa Treatment and Combined GH Treatment for 2 Years

	At start of Tx				After 1year of Tx			After 2year of Tx		
	GnRHa		GnRH+GH(N=9)		GnRHa		GnRH+GH	GnRHa		GnRH+GH
	PAH_L (N=10)	PAH_H (N=11)	At start of GH (N=9)	At start of GnRHa	PAH_L	PAH_H		PAH_L	PAH_H	
CA(yr)	7.2±1.6	7.5±1.0	9.9±0.6 ^{*, †}	7.6±2.1	8.1±1.6	8.3±1.3	10.9±0.6	9.2±1.5	9.2±1.3	11.7±0.5
BA(yr)	10.8±1.9	9.8±1.4	11.8±1.1 [†]	10.9±1.1	11.5±1.7	10.9±1.2	12.3±0.9 [†]	11.9±1.3	11.6±1.1	13.3±1.0 ^{*, †}
BA advance(yr)	3.6±1.1	2.2±1.0 [‡]	1.9±0.9 ^{*, †}	3.3±1.5	3.3±1.1	2.3±0.9	1.5±0.8 [*]	2.7±1.3	2.1±1.0	1.5±0.7
GV(cm/yr)			4.7±1.2		6.2±0.7	5.8±1.4	8.0±2.8 [†]	4.3±1.6	5.2±1.0	6.5±2.7
Height SDS for BA	-1.9±0.8	-0.9±1.1	-1.3±1.0	-1.8±1.3	-1.5±0.9	-0.8±0.9	-0.7±0.6	-1.0±1.3	-0.9±1.0	-0.5±0.6
PAH(cm)	149.7±6.4	160.0±4.4 [‡]	154.0±5.6	149.4±7.8 [†]	153.5±6.5	158.2±6.2	159.6±4.4	155.8±8.0	159.5±6.0	160.7±5.6
PAH SDS	-2.1±1.3	-0.1±0.9 [‡]	-1.7±0.9 [†]	-1.8±2.0 [†]	-1.4±1.3	-0.4±1.3	-0.4±0.6	-0.9±1.6	-0.2±1.2	-0.1±1.1
MPH(cm)	160.9±4.4	156.8±3.8	155.4±4.5 [*]							
MPH SDS	0.1±0.9	-0.6±0.8	-0.8±0.5 [*]							
PAH-MPH(cm)	-11.1±4.0	3.1±5.2 [‡]	-1.3±5.8 [*]	-3.4±4.3 ^{*, †}	-7.3±3.6	1.4±6.6 [‡]	4.2±5.4 [*]	-5.0±5.8	2.7±5.9 [‡]	5.6±5.7 [‡]
PAH-MPH(SDS)	-2.2±0.8	0.5±1.1 [‡]	-0.9±1.0 [*]	-1.0±2.0 ^{*, †}	-1.5±0.7	0.2±1.3 [‡]	0.4±0.8 [*]	-1.0±1.2	0.4±1.2 [‡]	0.8±1.3 [‡]

Data are expressed as mean±SD

GnRHa, treated with GnRHa; GnRH+GH, treated with GnRHa and G; PAH_L, predicted adult heith is <(target height-5) cm; PAH_H, predicted adult heith is ≥(target height-5) cm; BA, bone age; CA, chronological age; GH, growth gormone; GnRHa, gonadotropin-releasing hormone agonist; GV, growth velocity; MPH, midparental height; PAH, predicted adult height; SDS, standard deviation score

^{*} $P<0.05$ between two groups(PAH_L vs. GnRHa+GH), [†] $P<0.05$ between two groups(PAH_H vs. GnRHa+GH), [‡] $P<0.05$ between two groups (PAH_L vs. PAH_H)

는 성장속도가 감소하여 6.5 ± 2.7 cm/년을 유지하였으나, 예측성 인키(키 SDS)는 GnRHa 단독치료군들처럼 첫 1년째와 차이가 없었다. 골연령대비 키 SDS는 병합치료 전에 비해 차이가 없었다(Table 1, Fig. 1).

2. 최종성인키

GnRHa를 1년 이상 투여 후 최종성인키에 도달한 환자는 15명이었고, 성장호르몬과 병합치료 후 최종성인키에 도달한 환자는 6명이었다. GnRHa 단독치료군에서는 치료 전 예측성인키와 최종성인키는 차이가 없었으나(FAH - PAH, 3.5 ± 7.0 cm), 성장호르몬 병합치료군에서는 유의하게 증가하였다(FAH - PAH, 11.8 ± 6.9 cm)($P < 0.01$). 병합치료군의 치료 전 예측성인키가 단독치료군에 비해 유의하게 작았고, 중간부모기도 작아서 2년 치료군과 마찬가지로 GnRHa 단독치료군을 예측성인키의 예후에 따라 나누어서 비교하였다.

1) 예측성인키가 중간부모키 - 5 cm 보다 작은 군(PAH_L)(n=8)

8명의 GnRHa 치료 시작 시, 역연령에 비하여 골연령은 증가되어 있었으며, 골연령대비 키 SDS는 -1.9 ± 0.7 이었다. 최종성인키(키 SDS)는 159.8 ± 5.2 cm(-0.1 ± 1.0)로 치료 전 예측성인키(키 SDS) 151.2 ± 3.7 cm(-1.8 ± 0.7)에 비해 8.5 ± 2.2 cm(1.8 ± 0.5) 커졌으며($P < 0.001$), 또한 중간부모키와 비슷하였고, 치료 전 골연령대비 키 SDS에 비해 유의하게 증가하였다($P = 0.00$).

2) 예측성인키가 중간부모키 - 5 cm 보다 큰 군(PAH_H)(n=7)

7명의 치료 시작 시, 역연령에 비하여 골연령은 증가되어 있었으며($P < 0.01$), 골연령대비 키 SDS는 PAH_L군에 비하여 컸

다($P < 0.05$). 최종성인키(키 SDS)는 156.5 ± 5.1 cm(-0.8 ± 1)으로 치료 전 예측성인키(키 SDS) 158.6 ± 3.8 cm(-0.4 ± 0.8), 중간부모키(키 SDS) 157.9 ± 5.1 cm(-0.4 ± 0.9), 치료 전 골연령대비 키 SDS와 모두 비슷하였다.

3) GnRHa와 성장호르몬의 병합치료군(GnRHa+GH)(n=6)

6명의 GnRHa 치료 시작 시, 역연령, 골연령, 중간부모키는 GnRHa 단독치료군들과 차이가 없었으나, 골연령대비 키 SDS와 예측성인키는 PAH_L군처럼 PAH_H군에 비하여 저하되어 있었다($P < 0.05$). 평균 2.3년간 GnRHa 사용 후 역연령 10.0 ± 0.8 세, 골연령 12.2 ± 1.2 세에 성장호르몬을 추가하였으며, 이때 예측성인키(키 SDS)는 152.5 ± 5.6 cm(-1.6 ± 1.1)로서 PAH_L군과 비슷하였다. 최종성인키(키 SDS)는 158.7 ± 3.7 cm(-0.3 ± 0.7)로 PAH_L군이나 PAH_H군과 비슷하였고, GnRHa 치료 전 및 병합치료 전 예측성인키(키 SDS)에 비하여 유의하게 각각 평균 11.8 cm(2.1 ± 1.0), 6.2 cm(1.2 ± 0.5) 증가하였으며($P < 0.05$), 최종성인키 SDS는 GnRHa 치료 전 및 병합치료 전 골연령대비 키 SDS보다 유의하게 증가하였다($P < 0.01$). 중간부모키(키 SDS)에 비하여 3.0 cm(0.6 ± 1.0) 더 컸으나 통계적 유의성은 없었다(Table 2).

고 찰

진성 성조숙증은 시상하부-뇌하수체-성선축이 일찍 활성화되어 동성 사춘기 현상이 남아에서 9세 이전에, 여아에서 8세 이전에 나타나는 질환으로 성호르몬의 조기 증가로 인한 성장 장애가 초래되는데, 일반적으로 치료받지 않는 경우에 성인키가 성장 잠재력보다 작아진다. 이러한 성조숙증 환자들의 성인키의 개선을 위해 1980년대 초부터 GnRHa를 투여하기 시작하였고, 그 결과 2차 성징이 억제되고 성장속도와 함께 골성숙이 지연되어 예측성인키가 향상되었다는 보고들이 있었다. 그러나 대부분의 연구에서 최종성인키는 목표키에 미치지 못하는 경우가 많았다⁵⁻⁷.

일반적으로 GnRHa 치료 후 최종성인키와 치료 중 얻는 신장 획득 정도는 중간부모키가 클수록, 치료 첫 1년 동안의 성장속도가 클수록, 치료 전 예측성인키가 클수록 최종성인키가 큰 것으로 알려져 있으며⁹⁻¹², 본 연구에서도 GnRHa 치료에 대한 반응이 좋았던 PAH_L군에서는 중간부모키, 치료 전 예측성인키, 골연령대비 키 SDS가 최종성인키에 양의 상관관계를 보였으나, PAH_H군에서는 상관관계를 찾을 수 없었고, 병합치료군에서는 치료 전 예측성인키만 양의 상관관계를 보였고 중간부모키나 골연령대비 키 SDS는 상관관계가 없었다.

본 연구에서 첫 1년 동안 충분한 성장속도가 유지되면서 골연령의 증가가 없어, 평균 예측성인키는 1년째에 PAH_L군에서 치료 전 149.7 cm에서 153.5 cm로, 성장호르몬 병합치료군에서 병합치료 전 154 cm에서 159.6 cm로 증가되었다. 그러나 GnRHa 단독 또는 성장호르몬 병합치료군 모두에서 성장속도는 첫 1년 이후에 감소하면서 예측성인키의 증가는 없었다. GnRHa

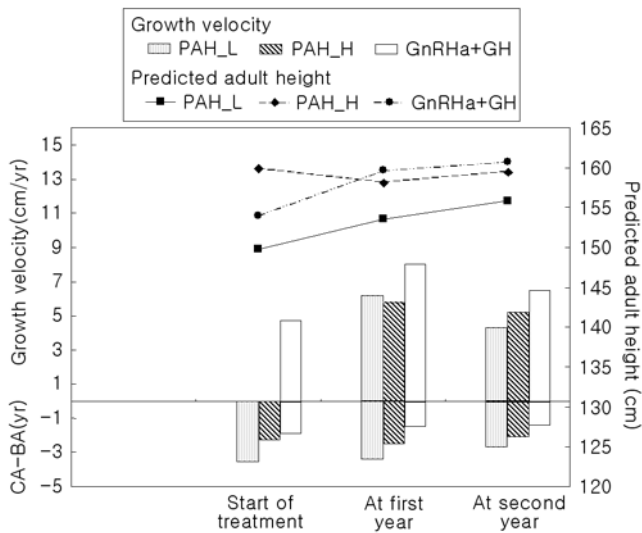


Fig. 1. Changes of growth velocity, difference between chronological age bone age and predicted adult height after treatment with GnRHa and GnRHa combined with GH in idiopathic central precocious puberty.

Table 2. Auxological Data of Patients Who Reached Final Adult Height

	GnRHa		GnRHa+GH(N=6)	
	PAH_L(N=8)	PAH_H(N=7)	At start of GnRHa	At start of GH
At the start of treatment				
CA	6.1±2.4	7.8±1.2	7.1±2.4	10±0.8* [†]
BA	10.8±2.3	9.8±1.5	10.8±1.4	12.2±1.2
Height(cm)	126.3±16.5	130.3±8.4	125.6±11.4	139.7±7.5
Ht SDS for BA	-1.9±0.7	-0.9±0.3 [†]	-2.4±1.1 [†]	-1.7±0.9
Ht SDS for CA	2.5±1.4	1.6±0.7 [†]	0.25±0.7*	
MPH(cm)	161.2±4.3	157.9±5.1	155.7±2.3	
MPH SDS	0.2±0.9	-0.4±0.9	-0.9±0.5*	152.5±5.6
iPAH(cm)	151.2±3.7	158.6±3.8 [†]	146.9±7.7 [†]	-1.6±1.1
iPAH SDS	-1.8±0.7	-0.4±0.8 [†]	-2.7±1.6 [†]	
At the final adult height attainment				
FAH (cm)	159.8±5.2	156.5±5.1	158.7±3.7	
FAH SDS	-0.1±1	-0.8±1	-0.3±0.7	
FAH - iPAH(cm)	8.5±2.2	-2.1±6.3 [†]	11.8±6.9 [†]	6.2±2.7 [†]
FAH - iPAH(SDS)	1.8±0.5	0.1±1.1 [†]	2.1±1.0 [†]	1.2±0.5 [†]
FAH - MPH(cm)	-1.4±3.7	-1.4±7.1	3.0±4.9	
FAH - MPH(SDS)	-0.3±0.7	-0.4±1.3	0.6±1.0	

Data are expressed as mean±SD

GnRHa, treated with GnRHa; GnRH+GH, treated with GnRHa and GH; PAH_L, predicted adult height is <(target height-5) cm; PAH_H, predicted adult height is ≥(target height-5) cm; BA, bone age; CA, chronological age; FAH, final adult height; GH, growth hormone; GnRHa, gonadotropin-releasing hormone agonist; GV, growth velocity; iPAH, initial predicted adult height; MPH, midparental height; SDS, standard deviation score

*P<0.05 between two groups(PAH_L vs. GnRHa+GH), [†]P<0.05 between two groups(PAH_H vs. GnRHa+GH), [‡]P<0.05 between two groups(PAH_L vs. PAH_H)

치료 중 성장속도가 과도하게 감소되는 환자들 이 있으며, 이러한 성장속도의 감소가 최종성인키와 신장획득(최종성인키-치료 전 예측성인키)에 부정적인 영향을 미치는 한 요인으로 작용하며, 이와 같은 성장속도의 감소는 GnRHa 치료가 성장호르몬과 인슐린 양 성장인자(insulin-like growth factor, IGF) 등에 영향을 미치기 때문이라고 사료된다¹³⁻¹⁷⁾. 연구 결과들을 정리하여보면, GnRHa 투여 후 성장호르몬 분비횟수는 유지되나 분비 진폭이 현저하게 감소되거나¹³⁾, 총 IGF-I의 변화없이 IGFBP-3 농도가 증가하여 결국 생물학적 활성도를 가진 유리 IGF-I의 농도가 감소하거나¹⁶⁾, 골세포에 작용하여 인슐린양 성장인자(IGF-I)를 생성하거나 말초 조직에서 성장호르몬에 대한 반응을 증진시키는 성호르몬의 역할이 GnRHa를 사용함으로써 없어지기 때문이다¹⁷⁾.

이렇게 성장속도의 감소가 성장호르몬-IGF-1 축의 이상과 관련이 있으므로, 성장호르몬 병합 투여로 최종성인키의 증가를 얻을 수 있을 가능성이 있는데, 본 연구에서는 성장호르몬을 병합 투여한 후 성장속도가 GnRHa만 투여하는 동안 평균 성장속도 4.7 cm/년에 비하여 첫 1년 동안 8.0 cm로 증가하였으며, 이 기간 동안 예측성인키도 154 cm에서 159.6 cm로 유의하게 증가하였다. 1991년에 처음으로 deslorelin으로 치료받던 중 성장속도가 역연령의 25 백분위수 이하로 감소한 3명의 진성 성조숙증 여아에게 18개월간 성장호르몬을 병합투여하였더니, 모두 예측성인키가 향상되었다¹⁸⁾. 그러나 환자수가 너무 작아 통계학적

인 수치를 제시하지는 못하였다. 이후 1995년에 GnRHa 치료 중 성장속도의 증가가 별로 없었던 12명의 진성 성조숙증 환자들에게 1년 동안 성장호르몬을 같이 투여하였더니, 성장속도가 치료 전 평균 3 cm/년에서 12개월 후 평균 6 cm/년으로 증가하였으며, 예측성인키도 152 cm에서 155.9 cm로 증가하였다고 보고하였다¹⁹⁾. 그러나 이 연구에서는 1년 이후의 성장 변화, 최종성인키, GnRHa만 치료한 군과의 대조 결과 등이 제시되지 못하였다. 같은 해에 GnRHa 투여 중 성장속도가 25 백분위수 이하로 감소한 30명의 진성 성조숙증 여아들 중에서 12개월 후 15명에게 GH를 투여한 결과 1년 후 병합치료를 시행한 15명의 성장속도가 8.6 cm/년으로 증가하였으며, 이와 같은 성장속도의 증가는 성장호르몬과 IGF-I 증가에 기인한다는 보고가 있다²⁰⁾.

본 연구에서 PAH_L군과 PAH_H군의 최종성인키는 각각 159.8 cm, 156.5 cm로 모두 중간부모키보다 1.4 cm 작았으나, 실제 치료에 따른 신장획득은 PAH_L군(8.5 cm)이 PAH_H군(-2.1 cm)에 비해 유의하게 컸다. 이는 치료 전 예측성인키가 작을수록 GnRHa 단독 또는 성장호르몬 병합치료에 대한 키의 획득이 많다는 의미이며 PAH_L군과는 달리 PAH_H군에서 최종성인키가 치료 전 예측성인키에 비하여 증가하지 않은 것으로 보아서, 실제 이 군에서의 치료가 효과가 없을 가능성도 배제할 수는 없다. Brauner 등²¹⁾은 진단 시 예측성인키가 중간부모키와 차이가 없는 군에서는 즉각적인 치료가 필요하지 않을 수 있다

고 하였으며, Bassi 등²²⁾도 진단 시 예측성인키가 -1 표준편차 점수 보다 큰 경우에 치료 효과가 없었다고 보고하였다. 만약 중간부모키가 작은 군에서 예측성인키까지 작다면 신장획득과는 달리 최종성인키에 대한 예후는 불량할 것으로 생각되어지나, 중간부모키와 예측성인키가 낮은 환자수가 많지 않아 통계적으로 확인 할 수는 없었다.

1999년에 Pasquino 등⁸⁾은 성장호르몬 병합 투여 후 치료 전 예측성인키에 비하여 7.9 cm 증가하여 치료가 효과 있었다고 보고하였는데, 실제 대조군과의 직접적인 비교 통계는 아니었으며, GnRHa 단독 투여군의 치료 효과도 다른 논문에 비해 그리 좋은 대조군이 아니었고, 또한 치료 전의 예측성인키의 예후에 따른 구분은 없었다. 본 연구에서는 GnRHa 단독치료군들과 역연령, 골연령, 중간부모키가 비슷하나, 예측성인키는 작은 환자들에게 성장호르몬을 병합 투여하였을 때 최종성인키가 158.7 cm로 성장호르몬 치료 전 예측성인키에 비하여 유의하게 증가하였고, 통계적 의미는 없었으나, 중간부모키에 비하여 3.0 cm 더 큰 효과를 보였다. 이는 실제 PAH_L군의 효과와 유사한 것으로서, 중간부모키가 작고 예측성인키도 상대적으로 작은 환자들에서 성장호르몬 치료가 충분한 최종성인키와 신장획득을 얻는데 도움이 된다는 것을 의미한다. 그러나 성장호르몬이 모든 환자에서 의미가 있는지, 어떤 환자군에서 의미가 있는지 확인하기 위해서, 추후 병합치료군에서 예측키의 예후에 따라 군을 나누어 성장호르몬 효과를 비교해 볼 필요가 있다.

본 연구에서 환자군의 수가 충분치 않아 발생할 수 있는 통계적 오류를 배제할 수 없으며 이는 앞으로 더 많은 환자를 대상으로 시행하여 본 연구의 결과와 비교하여 오류발생 유무를 판단할 수 있으리라 사료된다.

결론적으로 GnRHa 투여의 효과는 첫 1년째에 중간부모키에 비하여 치료 전 예측성인키가 작은 환자에서 뚜렷하게 나타나고, 중간부모키와 예측성인키가 비슷한 경우에는 GnRHa 투여 효과가 적었으며, 성장호르몬은 성장 촉진 효과는 없으나 성장속도가 떨어진 환자들의 성장속도를 향상시키는 효과가 있었다. 또, 성장호르몬의 병합 투여로 일부 환자군에서 특히 예측성인키가 작은 경우에 골연령의 증가없이 예측성인키를 향상시켜 중간부모키에 근접한 최종성인키와 함께 비용 대비 신장획득 효과를 얻을 수 있을 것으로 사료된다. 그러나 아직까지는 GnRHa 단독 투여만으로는 효과가 없으면서 성장호르몬 치료에 반응을 잘 하는 환자들을 검색할 수 있는 방법이 개발되기 전까지는 성장호르몬 병합 투여를 진성 성조숙증 환자에서 일반적인 치료 방법으로 사용하기에는 무리가 있을 것으로 생각된다.

요 약

목 적 : 성조숙증은 사춘기가 일찍 발생함으로써 최종성인키의 저하가 초래되는 질환으로 사춘기 발현을 억제하여 최종성인키를 향상시키기 위하여 사용되는 성선자극호르몬방출호르몬유도체

체(gonadotropin releasing hormone agonist, GnRHa)와 일부 환자에서 병합치료로 이용되는 성장호르몬(GH)의 치료 효과를 알아보고자 하였다.

방 법 : 1989-2003년까지 서울대학교병원 소아과에서 특발성 진성 성조숙증으로 진단 받고 2년 이상 GnRHa를 투여한 21명과 성장호르몬의 병합치료를 시행한 9명에 대하여 2년간의 성장속도, 예측성인키(predicted adult height, PAH)를 조사하였으며, GnRHa만 투여받은 15명과 성장호르몬을 병합투여받은 6명에서 최종성인키 차이를 후향적으로 비교 분석하였다. 모든 분석은 GnRHa 치료 전 예측성인키가 중간부모키-5 cm(성인여성의 키 1 표준편차)보다 작은 군(PAH_L)과 큰 군(PAH_H), 성장호르몬 병합치료군(GnRHa+GH)으로 구분하여 시행하였다.

결 과 : GnRHa 치료에 따른 PAH의 증가는 PAH_L군에서 첫 1년 동안에 관찰되어, PAH(키 SDS)는 치료 시작 시 149.7±6.4 cm(-2.1±1.3)에서 1년 후에는 153.5±6.5 cm(-1.4±1.3)로 유의하게 증가하고(P=0.004), 2년째에는 155.8±8.0 cm(-0.9±1.6)이었다. 이 시기 동안에 성장속도는 6.2±0.7 cm/년이었으며, 골연령 증가(골연령-역연령) 정도는 변화가 없었다. PAH_H군에서는 치료 전 PAH(키 SDS) 160.0±4.4 cm(-0.1±0.9)에서 변화가 없어 2년째 159.5±6.0 cm(-0.2±1.2)였다. GnRHa+GH 군은 첫 GnRHa 치료시의 PAH는 149.4±7.8 cm로 PAH_L군과 비슷하며, 평균 2.3년 동안 GnRHa로 치료받은 후 PAH(키 SDS)는 154.0±5.6 cm(-1.7±0.9)로 증가하였으나(P=0.065), GnRHa 투여군들과는 차이가 없었다. 성장호르몬을 병합 투여한 후에 첫 1년 동안 성장속도가 8.0±2.8 cm/yr로 치료 전 성장속도 4.7±1.2 cm/yr에 비하여 유의하게 증가하여(P=0.013), 결국 1년째 PAH(키 SDS)가 159.6±4.4 cm(-0.4±0.6)로 병합치료 전에 비하여 유의하게 증가하였으며, 2년째는 증가보다는 유지되는 정도였다. PAH_L군(N=8)의 최종성인키(키 SDS)는 159.8±5.2 cm(-0.1±1)로 치료 전에 비하여 8.5±2.2 cm 커졌으며(P<0.001), PAH_H군(N=7)의 최종성인키(키 SDS)는 156.5±5.1 cm(-0.8±1)로 치료 전 예측성인키(SDS) 158.6±3.8 cm(-0.4±0.8), 중간부모키 157.9±5.1 cm(-0.4±0.9)와 차이가 없었다. GnRHa+GH군(N=6)의 최종성인키(키 SDS)는 158.7±3.7 cm(-0.3±0.7)로 GnRHa 치료 전 및 성장호르몬 병합치료 전 예측성인키(키 SDS)에 비하여 각각 평균 11.8 cm, 6.2 cm 증가하였으며(P<0.05), 중간부모키와 비슷하였다.

결 론 : GnRHa 투여의 효과는 첫 1년째에 중간부모키에 비하여 치료 전 예측성인키가 작은 환자에서 뚜렷하게 나타나며, GnRHa 투여 중 성장속도가 저하되면서 예측성인키와 중간부모키가 작은 환자에서 성장호르몬을 병합 투여하면 중간부모키와 비슷한 최종성인키를 얻을 수 있을 것으로 사료된다.

References

1) Grumbach M, Styne D. Puberty : ontogeny, neuroendocrinol-

- logy, physiology, and disorders. In : Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, editors. Williams textbook of endocrinology. 10th ed. Philadelphia : WB Saunders Co, 2003:1202-40.
- 2) Rice A, Rivkees SA. Receptor transduction of hormone action. In : Sperling MA, editor. Pediatric endocrinology. 2nd ed. Philadelphia : WB Saunders Co, 2002:33-63.
 - 3) 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 females. *Eur J Pediatr* 1998;157:363-7.
 - 4) Shankar RR, Pescovitz OH. Precocious puberty. *Adv Endocrinol Metab* 1995;6:55-89.
 - 5) 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.
 - 6) Oerter KE, Manasco PK, Barnes KM, Jones J, Hill S, Cutler GB Jr. Effects of luteinizing hormone-releasing hormone agonists on final height in luteinizing hormone-releasing hormone-dependent precocious puberty. *Acta Paediatr Suppl* 1993;388:62-8.
 - 7) Paul D, Conte FA, Grumbach MM, Kaplan SL. Long term effect of gonadotropin-releasing hormone agonist therapy on final and nearfinal height in 26 children with true precocious puberty treated at a median age of less than 5 years. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:546-51.
 - 8) 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;84:449-52.
 - 9) 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* 2000;86:4711-6.
 - 10) Heger S, Partsch CJ, Sippell WG. Long-term outcome after depot gonadotropin-releasing hormone agonist treatment of central precocious puberty : final height, body proportions, body composition, bone mineral density, and reproductive function. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4583-90.
 - 11) Antoniazzi F, Arrigo T, Cisternino M, Galluzzi F, Bertelloni S, Pasquino AM, et al. End results in central precocious puberty with GnRH analog treatment : the data of the Italian Study Group for Physiopathology of Puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13 Suppl 1:773-80.
 - 12) 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.
 - 13) DiMartino-Nardi J, Wu R, Varner R, Wong WL, Saenger P. The effect of luteinizing hormone-releasing hormone analog for central precocious puberty on growth hormone (GH) and GH-binding protein. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:664-8.
 - 14) 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.
 - 15) 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.
 - 16) 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.
 - 17) 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.
 - 18) 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. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1991;372:39-45.
 - 19) 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 patients with central precocious puberty who had subnormal growth velocity and impaired height prognosis. *Acta Paediatr* 1995;84:299-304.
 - 20) 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.
 - 21) Brauner R, Adan L, Malandry F, Zantleifer D. Adult height in girls with idiopathic true precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:415-20.
 - 22) Bassi F, Bartolini O, Neri AS, Gheri RG, Bucciattini S, Cheli D, et al. Precocious puberty : auxological criteria discriminating different forms. *J Endocrinol Invest* 1994;17:793-7.