

조기사춘기 여아에서 성선자극호르몬 방출호르몬 효능약제가 예측성인신장에 미치는 효과

충북대학교 의과대학 소아과학교실

안 병 훈 · 한 현 석

Effect of GnRH analogue on predicted adult height in girls with early puberty

Byung-Hoon Ahn, M.D. and Heon-Seok Han, M.D.

*Department of Pediatrics, College of Medicine and Medical Research Institute,
Chungbuk National University, Cheongju, Korea*

Purpose : The recent results observed in precocious puberty and the hope that interrupting puberty might increase adult height have led to an attempt to use GnRH agonist(GnRHa) in children with premature puberty and a poor growth prognosis. We aimed to analyze the growth promoting effect of GnRHa in girls with early puberty and low predicted adult height(PAH).

Methods : Thirty six girls were recruited. They were grouped according to the GnRHa treatment period(group 1>6 mo, n=18; group 2<6 mo, n=18). The following variables were analyzed before and after GnRHa treatment: chronological age(CA), bone age(BA), Δ age(CA-BA), height, target height (TH), PAH, serum IGF-1, IGFBP-3.

Results : Duration of the GnRHa treatment was 0.89 ± 0.81 yr (1.37 ± 0.92 yr in group 1, and 0.41 ± 0.08 yr in group 2). Before treatment, none of the variables were different between the two groups. There were no differences in the following variables between two groups at the end of treatment: CA, BA, Δ age, PAH, serum IGF-1, IGFBP-3. But, growth velocity(GV) and PAH increment during treatment were significantly reduced in group 1. Compared with initial PAH, PAH at the end of treatment was significantly increased (3.7 ± 3.2 cm). The last serum levels of IGF-1 and IGFBP-3 were lower than those before treatment.

Conclusion : Even though last PAH didn't approach TH, short term GnRHa administration in early puberty with low predicted PAH was somewhat effective. But, GnRHa administration suppressed the growth hormone-IGF-1 axis. Therefore, it is recommended that growth hormone(GH) should be used in combination with GnRHa. (*Korean J Pediatr* 2006;49:552-557)

Key Words : Gonadotropin releasing hormone analogue, Early puberty, Growth hormone, Precocious puberty, Bone age, Predicted adult height

서 론

성선자극호르몬 방출호르몬 효능약제(gonadotropin releasing hormone analogue, GnRHa)는 Crowley 등¹⁾에 의하여 1980년대 초반 이후 성조숙증에 쓰여 왔다. 사춘기 시기의 시상하부에

이 논문은 2005년도 충북대학교 학술연구지원사업의 연구비지원에 의하여 연구되었음.

접수 : 2005년 12월 29일, 승인 : 2006년 2월 27일

책임저자 : 한현석, 충북대학교 의과대학 소아과학교실

Correspondence : Heon-Seok Han, M.D.

Tel : 043)269-6046 Fax : 043)264-6620

E-mail : hshan@chungbuk.ac.kr

서 성선자극호르몬 방출호르몬(gonadotropin releasing hormone, GnRH)의 적절한 파동적 분비는 성호르몬과 성장호르몬의 분비를 촉진하게 되고, 이로 인해 2차 성장과 함께 신장과 체중이 증가되고 골 성숙이 촉진되게 된다. 그러나 이른 시기에 어떠한 이유에서든지 GnRH의 분비가 일어날 경우, 당시에 성장속도가 증가되어 보일지라도 조기에 골단 융합이 일어나므로 결국 최종성인신장은 저신장을 보이게 된다²⁾. 성조숙증은 여아에 있어서 8세 이전, 남아에 있어서 9세 이전에 2차 성정이 발생하고 성장속도가 가속화되면서 골연령이 빠르게 증가하여 사춘기 이전 시기의 성장을 충분히 못하게 되어 결과적으로 성인신장이 저신장을 보이는 것이 특징 가운데 하나라 할 수 있겠다. GnRHa

의 사용은 GnRH의 과도적 분비를 막고 뇌하수체의 GnRH 수용체를 탈감작시켜 결과적으로 성호르몬의 분비를 억제하여 골단의 조기 융합을 막아 사춘기 이전 시기의 성장이 이루어질 수 있는 시간을 벌 수 있다는데 의미를 둔다^{1,3)}.

성조숙증의 증상을 보이는 아이들은 연령에 맞지 않는 신체 변화와 이로 인한 정신, 행동장애의 발생 가능성과 향후 성인신장의 저하를 초래하므로 치료가 필요하다⁴⁾. 실제로 임상에서 조기 성 성숙이나 저신장을 주소로 오는 10세 전후의 환아들 중 연령기준이 맞지 않아 성조숙증으로 진단을 내릴 수는 없지만 이미 골연령이 역연령에 비하여 1-2년 이상 증가되어 있어서 예측성인신장이 부모의 신장에서 계산한 표적키에 미치지 못하는 환아들이 대다수이다. 본 논문에서는 나이에 상관없이 조기 성성숙을 보이면서 골연령이 역연령에 비하여 증가되어 있는 환아들을 GnRHa 치료기간에 따라 두 군으로 나누어 역연령, 골연령, 신장, 예측성인신장(predicted adult height, PAH), 표적키, 혈청 insulin-like growth factor-1(IGF-1)치 및 insulin-like growth factor binding protein-3(IGFBP-3)치와 그 변화를 비교하여, 이러한 치료가 신장의 증가에 미치는 영향을 연구하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2001년 8월부터 2005년 3월까지 충북대학교병원에 Tanner stage 2 이상의 조기 성성숙을 보이면서 역연령에 비하여 골연령이 앞서, Bayley-Pinnau 방법⁵⁾으로 계산한 예측성인신장이 표적키에 비하여 낮은 36명의 여아를 대상으로 하였다. 인슐린 의존성 당뇨병, 영양결핍 등의 문제가 있는 환아들은 연구에서 제외되었다.

2. 방법

모든 대상아들은 GnRHa로 decapeptyl 또는 leuplin을 4주간격으로 주사하였으며, decapeptyl은 체중 20 kg 미만은 1.875 μ g, 20 kg 이상 30 kg 미만은 2.5 μ g, 30 kg 이상은 3.75 μ g을 근육주사 하였으며, leuplin은 30-90 μ g/kg을 피하주사 하였다. 그리고 모든 대상아들은 6개월 간격으로 키와 몸무게를 측정하고 골연령, 혈청 IGF-1, IGFBP-3, 갑상선기능검사, 황체호르몬(luteinizing hormone, LH), 난포자극호르몬(follicle stimulating hormone, FSH), 여성호르몬(estradiol, E2)을 검사하며 추적 관찰하였다. 골연령은 좌측 손과 손목의 단순 방사선 사진을 촬영하여 Greulich-Pyle의 표준⁶⁾과 비교하여 산출하였다. 표적키는 부모 신장의 평균에서 -6.5 cm한 값을 채택하였다. 예측성인신장은 Bayley-Pinnau 방법으로 산출해내었다. 키는 Holtain사의 신장 계측기를 사용하여 측정하였다.

대상아들은 GnRHa를 6개월 이상 사용한 18명의 환아(제 1군)와 6개월 미만 사용한 18명의 환아(제 2군)의 두 군으로 나

누어 치료 시작시와 마지막추적시의 역연령, 골연령, 신장, 예측성인신장, 표적키, 혈청 IGF-1, IGFBP-3 치를 비교하였다. 전체 대상아에서 표적키와 치료 시작시의 예측성인신장과의 차이, 표적키와 마지막 추적시의 예측성인신장과의 차이, 치료 시작시와 마지막 추적시의 혈청 IGF-1, IGFBP-3치를 비교하였다.

3. 통계

통계자료의 분석은 SAS 통계 program을 이용하여 paired t-test를 시행하였고 결과는 평균값 \pm 표준편차 혹은 표준편차치(standard deviation score, sds)로 표시하였다. P값이 0.05 이하이면 통계학적으로 의미 있는 것으로 정의하였다.

결 과

1. 치료 시작시의 두 군간의 여러 변수들의 비교(Table 1)

역연령은 평균 8.62 \pm 1.80세였고, 이들의 골연령은 평균 11.13 \pm 1.34세로 두 군간에 유의한 차이는 없었다. 골연령과 역연령의 차이도 평균 2.50 \pm 1.19세로 역시 두 군 사이에 유의한 차이는 없었다. 신장은 평균 130.3 \pm 9.0 cm(0.15 sds)이며, 표적키는 157.3 \pm 3.1 cm(-0.62 sds), 그리고 예측성인신장은 148.5 \pm 5.8 cm(-2.39 sds)이었으며, 역시 두 군간에는 유의한 차이가 없었다. 표적키와 예측성인신장과의 차이는 평균 8.8 \pm 6.0 cm으로 역시 두 군 사이에는 유의한 차이가 없었다. 혈청 IGF-1과 IGFBP-3는 평균 455.1 \pm 211.0 ng/mL 및 4,321.4 \pm 1,367.8 ng/mL로 두 군간의 차이는 없었다.

2. GnRHa 투여 후의 두 군간의 여러 변수들의 차이 (Table 2)

GnRHa의 평균 투여기간은 0.89 \pm 0.81년이며 1군의 평균 치료기간은 1.37 \pm 0.92년, 2군은 0.41 \pm 0.08년으로 유의한 차이가 있었다. 마지막 GnRHa 투여시의 역연령은 평균 9.58 \pm 1.66세, 골연령은 11.40 \pm 1.24세로 두 군간의 차이는 없었다. 골연령과 역연령의 차이는 평균 1.82 \pm 1.24세로 두 군간의 차이는 없었으나, 치료기간 중의 골연령의 변화는 1군에서 통계적 차이는 없으나 다소 변화가 컸다. 신장은 평균 136.6 \pm 8.3 cm(0.18 sds)이며 두 군간의 차이는 없었으나, 성장속도는 1군이 2군에 비하여 현저히 낮았다(6.1 \pm 0.8 cm/yr vs 7.6 \pm 2.8 cm/yr, $P < 0.05$). 이는 2군이 치료기간이 짧아 사춘기의 성장속도가 충분히 억제되지 않은 결과로 보인다. 예측성인신장의 평균은 152.2 \pm 5.9 cm(-1.66 sds)이며 두 군간의 유의한 차이는 없었다. 예측성인신장과 표적키와의 차이는 평균 5.1 \pm 6.1 cm로 역시 두 군간의 차이는 없었으나, 치료기간 중의 예측성인신장의 변화는 1군에 비하여 2군이 의미 있게 컸다(3.0 \pm 3.2 cm/yr vs 8.5 \pm 5.8 cm/yr). 이것 역시 2군의 치료기간이 짧은 관계로 아직 사춘기의 성장속도가 충분히 억제되지 않아 일어난 것으로 보인다. 혈청 IGF-1 및 IGFBP-3는 평균 367.8 \pm 114.2 ng/mL 및 3,290.9 \pm 404.3 ng/mL로 역시 두 군간의 차이는 없었다.

Table 1. Growth Parameters before GnRH Treatment

	Group 1(n=18)	Group 2(n=18)	Total(n=36)	P-value
CA(yr)	8.28±1.89	8.96±1.69	8.62±1.80	0.2647
BA(yr)	10.81±1.48	11.44±1.14	11.13±1.34	0.1549
BA-CA	2.52±1.16	2.48±1.26	2.50±1.19	0.9228
HT(cm)	129.8±10.4	130.9±7.5	130.3±9.0	0.7135
HT sds	0.35±1.01	-0.06±0.88	0.15±0.96	0.2086
TH(cm)	158.0±3.5	156.5±2.5	157.3±3.1	0.1455
TH sds	-0.47±0.71	-0.77±0.50	-0.62±0.62	0.1476
PAH(cm)	149.7±6.1	147.2±5.3	148.5±5.8	0.2019
PAH sds	-2.14±1.23	-2.63±1.05	-2.39±1.16	0.2019
TH-PAH	8.3±7.2	9.3±4.7	8.8±6.0	0.6397
IGF-1(ng/mL)	540.2±203.6	404.1±205.1	455.1±211.0	0.1287
IGFBP-3(ng/mL)	3,960.8±1,038.6	4,537.7±1,524.3	4,321.4±1,367.8	0.3280

Data expressed as mean±standard deviation

P-values were between group 1 and group 2

Abbreviations : CA, chronologic age; BA, bone age; BA-CA, difference between bone age and chronologic age; HT, height; TH, target height; PAH, predicted adult height; TH-PAH, difference between target height and predicted adult height; IGF-1, insulin-like growth factor-1; IGFBP-3, insulin-like growth factor binding protein-3; sds, standard deviation score

Table 2. Growth Parameters after GnRH Treatment

	Group 1(n=18)	Group 2(n=18)	Total(n=36)	P-value
dTx(yr)	1.37±0.92	0.41±0.08	0.89±0.81	0.0004
CA(yr)	9.71±1.68	9.45±1.69	9.58±1.66	0.6479
BA(yr)	11.33±1.35	11.47±1.16	11.40±1.24	0.7424
BA-CA	1.62±1.29	2.02±1.19	1.82±1.24	0.3444
dBA/dCA	0.30±0.53	0.05±0.23	0.18±0.42	0.0843
HT(cm)	138.5±8.8	134.6±7.4	136.6±8.3	0.1520
HT sds	0.33±0.92	0.02±0.92	0.18±0.92	0.3210
GV(cm/yr)	6.1±0.8	7.6±2.8	6.8±2.2	0.0394
PAH(cm)	153.8±6.6	150.6±4.7	152.2±5.9	0.1056
PAH sds	-1.35±1.30	-1.97±0.95	-1.66±1.16	0.1160
dPAH	4.0±4.2	3.3±1.8	3.7±3.2	0.5155
TH(cm)	158.0±3.5	156.5±2.5	157.3±3.1	0.1455
TH-PAH	4.3±7.6	6.0±4.1	5.1±6.1	0.4193
dPAH/dTx(cm/yr)	3.0±3.2	8.5±5.8	5.8±5.4	0.0014
IGF-1(ng/mL)	366.5±110.3	369.3±123.0	367.8±114.2	0.9491
IGFBP-3(ng/mL)	3,377.7±345.5	3,191.6±454.9	3,290.9±404.3	0.2143

Data expressed as mean±standard deviation

P-values were between group 1 and group 2

Abbreviations : dTx, treatment duration; dBA/dCA, BA increment/CA increment; GV, growth velocity; dPAH, PAH increment between before and after GnRH; sds, standard deviation score

3. GnRH 치료기간 동안의 여러 변수들의 변화

예측성인신장은 치료시작 전 148.5±5.8 cm에서 마지막 치료 시 152.2±5.9 cm으로 유의한 차이(P<0.001)를 보이게 증가하여 단기간의 치료에도 예측성인신장에 대하여 어느 정도의 효과(3.7±3.2 cm)는 있었다. 그러나 마지막 치료시의 예측성인신장은 여전히 표적키 157.3±3.1 cm에 비하여 유의한 차이(P<0.001)를 보였다(Fig. 1). 검사 조건에서 혈청 IGF-1치는 치료시작 전에 비하여 마지막 치료시에 유의한 차이(P=0.0014)를 보였으며, 혈청 IGFBP-3치도 마찬가지로 유의한 차이(P=0.022)를

보였다(Table 3). 이는 GnRH의 사용으로 성장호르몬-IGF-1 축이 다소간 억제되는 것으로 보인다.

고 찰

일반적으로 정상적인 사춘기의 징후가 보이기 시작하는 시기는 여아에서는 8.5세에서 13세 사이⁷⁾이고 남아는 9.5세에서 13.5세 사이⁸⁾이다. 성조숙증은 여아에 있어서 8세 이전, 남아에 있어서 9세 이전에 2차 성징이 발현하고 성장속도가 가속화되어 골연령이 빠르게 증가하여 결과적으로 성인신장이 저신장을 보이

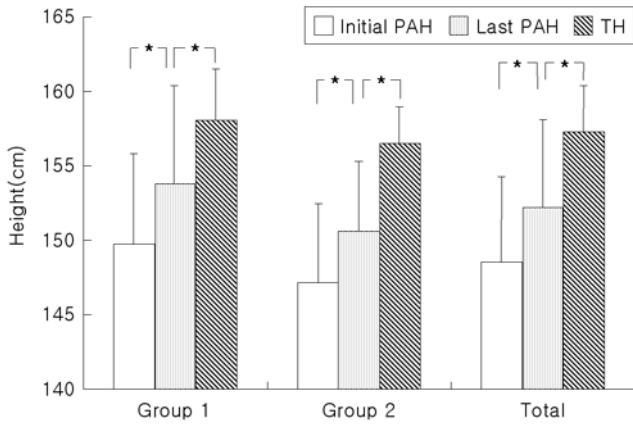


Fig. 1. Changes of PAH during GnRHa treatment. Initial PAH: predicted adult height at the start of treatment, lastPAH: predicted adult height at last treatment, TH: target height. **P*<0.05.

Table 3. Changes of Growth Parameters during GnRHa Treatment

	Before Tx	After Tx	<i>P</i> -value
IGF-1(ng/mL)	455.1±211.0	367.8±114.2	0.0222
IGFBP-3(ng/mL)	4,321.4±1,367.8	3,290.9±404.3	0.0014

Data expressed as mean±standard deviation
Abbreviations: Tx, GnRHa treatment; IGF-1, insulin-like growth factor-1; IGFBP-3, insulin-like growth factor binding protein-3

는 질환이다. 진성성조숙증의 빈도는 인구 5,000-10,000명 당 1명이고 여아에서의 빈도가 남아보다 3-23배 더 높다^{9, 10}. 8세 이전의 여아나 9세 이전의 남아가 사춘기의 징후가 보이면 반드시 치료해야 하는지 가능한 빠른 시일 안에 평가되어야 하고, 치료가 필요하다고 판단되면 가능한 조기에 치료를 시작해야 한다.

성조숙증의 증상을 보일 수 있는 경우는 중추성(GnRH의존성) 성조숙증과, 말초성(GnRH비의존성) 성조숙증, 그리고 정상변이형(조기유방발달, 조기음모발달 등)으로 나눌 수 있다^{2, 11}. 중추성 성조숙증은 특발성 진성성조숙증을 포함하여 중추신경계의 종양(시상하부과오종, 신경섬유종증, 성상세포종, 두개인두종 등)이나 장애(선천성 기형, 뇌압증가, 방사선 조사 후 등)로 인해 중추신경계에서 유래되는 GnRH에 의해 성조숙증을 나타내는 것이며, 말초성 성조숙증은 중추신경계 이외의 장소의 종양(유방암, 미분화세포종, 기형종 등)에서 GnRH나 성호르몬이 분비되는 경우, 유전적인 원인(선천성 부신과형성증, McCune-Albright 증후군 등)으로 이차적으로 발생하는 경우와 외부 성호르몬에 의한 경우 등이 이에 속한다. 성조숙증의 원인으로 뇌종양이나 난소종양 등의 신생물과 관련되어 있는 경우가 있으므로 남아에서 또는 4세 이전에 사춘기의 징후가 나타난 경우에는 반드시 뇌자기공명영상 및 골반 초음파가 시행되어야 한다¹².

Midyett 등¹³에 의하면 사춘기의 징후로 방문한 1,570명의

6-8세 여아 중에서 47.1%가 진성성조숙증이었으며, 12.3%에서 선천성부신과형성증, 성장호르몬결핍증, 갑상선기능저하증, 과인슐린증, 뇌하수체선종, 신경섬유종증 등으로 진단되어 치료가 필요한 상태였다고 보고하였다.

성조숙증의 징후를 보이는 모든 아이들이 GnRHa 치료를 받아야 하는 것은 아니다. 중추성 성조숙증에 있어서 치료가 필요한 적응증으로는 성조숙증의 임상적 증상을 보이고 GnRH 자극 검사에서 사춘기 수준으로 양성 결과를 보이는 환아에서 역연령이 7세 이하의 여아나 8세 이하의 남아, 골연령이 역연령의 2SD 이상으로 성숙된 경우, 예측성인신장이 표적신장보다 2SD (10 cm) 이하이거나 150 cm 이하인 경우, 사춘기의 징후가 빠르게 진행되는 경우(특히 초경이 9세 이전으로 예측되는 경우) 또는 심각한 정신적인 또는 행동적 문제가 있을 때이다².

성조숙증 치료의 선택 약제는 GnRHa이다. 성호르몬이 골성숙을 가속화시키고, 에스트로젠(estrogen)이 골단의 용합에 필요하다고 믿어지기 때문에 GnRHa의 투여는 시상하부에서 GnRH의 파동적 분비를 막아 에스트로젠을 포함한 성호르몬의 분비를 막을 수 있다¹⁴. 그러므로 GnRHa의 사용은 성조숙증의 징후를 해소함과 더불어 골단의 용합을 지연시킴으로 최종성인신장을 개선할 수 있다¹⁵. 그 외의 치료로는 최종성인신장의 개선을 명백하게 하기 위하여 성장호르몬(growth hormone) 병합 요법을 사용할 수도 있고 일부에서는 GnRHa 처음 투여시 GnRHa가 성호르몬 분비를 자극하는 부작용을 줄이기 위하여 Cyproterone 과 같은 프로게스테론 유사약제를 같이 사용하기도 한다^{10, 16}.

치료의 중단시기는 아직 정립된 것은 없지만, 여아에 있어서는 역연령이 11세이거나¹⁷, 골연령이 12-12.5세^{18, 19}, 남아에 있어서 골연령이 13세 전후²⁰에서 GnRHa 투여를 중단하여야 치료 후 Growth spurt를 보존할 수 있다고 한다.

중추성 성조숙증에서의 GnRHa 치료는 치료하지 않은 경우보다 최종성인신장의 증가를 보이고^{21, 22}, 치료 후의 성인예측신장이 치료 시작 전의 성인 예측신장보다 증가된 결과를 보인다^{17, 23}. 본 논문에서는 GnRHa의 평균 0.89년 정도의 단기간 사용으로도 성인예측신장에서 3.69±3.18 cm 정도의 효과를 볼 수가 있었다. 그러나, 이는 최종성인신장의 측정이 되어야 확인이 가능하겠다.

GnRHa의 사용은 사춘기의 징후가 보이자마자, 골연령의 진행이 최소일 때 시작할수록, 그리고 여아에 있어서 역연령이 11세일 때¹⁷, 골연령이 12.0-12.5세 때 치료를 중단하는 것이 최종성인신장에서 가장 좋은 결과를 보였다고 한다^{18, 24}. 하지만, 7.5-8.5세²⁵, 8.4-10세^{26, 27}경에 사춘기의 징후가 있는 여아에 있어서 GnRHa의 치료효과는 명백하지 않다는 연구 결과도 있다. 본 논문에서는 GnRHa를 단기간 사용한 이유도 관련 있겠지만, GnRHa 사용 후 예측성인신장이 표적키에는 미치지 못한 것을 알 수 있었다.

실제로 앞서 말했듯이, 사춘기의 징후가 보이자마자, 골성숙이 최소한으로 진행되었을 때 시작하는 것이 가장 좋은 결과를 보

이지만, 성조숙증의 징후를 주스로 내원하는 환아들이 항상 사춘기 징후가 보이자마자 오는 것은 아니다. 8-10세 사이로 나이가 맞지 않아 성조숙증으로 진단 할 수는 없지만 골연령이 역연령보다 증가되어 있어서 성조숙증이었을 것으로 의심되고 예측성인신장이 표적키에 미치지 못할 것으로 예상되는 환아를 치료할 경우 최종신장이 더 좋은 결과를 보이려면 GnRH와 더불어 성장호르몬의 사용이 필요할 것으로 보인다²⁸⁻³²⁾. 본 논문의 결과에서도 GnRH의 사용 후 성장호르몬-IGF축의 억제제가 동반되는 점을 미루어 볼 때 예측성인신장이 표적키에 이르기 위해서는 GnRH와 함께 성장호르몬의 사용이 필요함을 알 수 있다.

성장호르몬의 사용을 GnRH와 함께 전 기간에 걸쳐서 같이 사용하면 더욱 좋은 결과를 얻을 수 있겠지만, 경제적인 문제를 고려하여 GnRH 치료시 성장호르몬의 6개월에서 12개월 정도의 단기간 투여에 대한 연구도 필요할 것으로 보인다. 향후 GnRH 치료시 어느 골연령 시기에 성장호르몬의 투여가 가장 효과적인지에 대한 연구도 필요 할 것으로 보인다.

요 약

목적 : 최근 성조숙증에서 사춘기를 중단시킴으로써 성인신장을 증가시킬 수 있으리라는 기대로 조기 사춘기로 인하여 신장에 대한 예후가 불량한 소아에서 성선자극호르몬 방출호르몬 효능약제의 시도가 이루어졌다. 이에 저자들은 조기 사춘기로 예측성인신장이 저하된 여아에서 이 약제의 신장 증가효과를 분석하고자 하였다.

방법 : 소아과 외래에 조기 사춘기와 예측성인신장이 저신장으로 예측되는 36명의 여아를 대상으로 GnRH를 6개월 이상 사용한 제 1군과 6개월 미만 사용한 제 2군으로 나누어 치료 시작시와 치료 후의 역연령, 골연령, 신장 및 표준편차치, 예측성인신장 및 표준편차치, 표적키 및 표준편차치, 혈청 IGF-1, IGFBP-3 치를 비교하였다.

결과 : 1군의 평균 치료기간은 1.37 ± 0.92 년, 2군은 0.41 ± 0.08 년이었고, 전체적으로는 0.89 ± 0.81 년이였다. 치료 시작시 두 군 간에 역연령, 골연령, 신장, 표적키, 예측성인신장, 혈청 IGF-1 및 IGFBP-3 치의 차이는 없었고, 마지막 추적시 두 군간에 역연령, 골연령, 신장, 예측성인신장, 혈청 IGF-1 및 IGFBP-3 치의 차이도 없었다. 두 군 사이에 성장속도와 치료기간에 따른 예측성인신장의 증가분은 2군이 의미 있게 높았다. 이는 2군이 치료기간이 짧아 사춘기의 성장속도가 충분히 억제되지 않은 결과로 보인다. 치료 시작시에 비하여 마지막 추적시의 예측성인신장은 의미 있게 증가하여 단기간의 치료에도 어느 정도의 효과 (3.7 ± 3.2 cm)는 있었다. 전체 대상아에서 표적키(157.3 ± 3.1 cm)와 치료 시작시 예측성인신장(148.5 ± 5.8 cm) 사이에는 의미 있는 차이가 있었으며, 마지막 추적시의 예측성인신장(152.2 ± 5.9 cm) 사이에도 의미 있는 차이가 있었다. 검사 소견에서 혈청 IGF-1과 IGFBP-3는 치료 시작시에 비하여 마지막 추적시에는

의미 있게 감소하여 GnRH의 사용으로 성장호르몬-IGF 축이 다소간 억제되는 것으로 보인다.

결론 : 사춘기가 조기에 시작하여 골연령이 역연령에 비하여 증가되어 예측성인신장이 표적키에 못 미치는 경우에 단기간의 GnRH의 사용으로 예측성인신장은 다소 증가하였으나 표적키에는 미치지 못함을 알 수 있었으며, 성장호르몬-IGF 축의 억제가 동반되는 점에서 GnRH 치료시 예측성인신장이 표적키에 이르기 위해서는 성장호르몬의 동시 사용이 필요하겠다.

References

- 1) 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.
- 2) Antoniazzi F, Zamboni G. Central precocious puberty: current treatment options. *Paediatr Drugs* 2004;6:211-31.
- 3) Saenger P, Rincon M. Precocious puberty: McCune-Albright syndrome and beyond. *J Pediatr* 2003;143:9-10.
- 4) Tuvemo T, Proos LA. Girls adopted from developing countries: a group at risk of early pubertal development and short final height. Implications for health surveillance and treatment. *Ann Med* 1993;25:217-9.
- 5) Bayley N, Pimenan SR. Tables for predicting adult height from skeletal age: revised for use with the Greulich-Pyle hand standards. *J Pediatr* 1952;40:423-41.
- 6) Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. 2nd ed. Stanford, California: Stanford univ. press, 1993
- 7) Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969;44:291-303.
- 8) Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child* 1970;45:13-23.
- 9) Partsch CJ, Heger S, Sippell WG. Management and outcome of central precocious puberty. *Clin Endocrinol* 2002; 56:129-48.
- 10) Bath LE, Brown DC, Kelnar CJH. Precocious puberty. *Current Paediatr* 1999;9:242-6.
- 11) Stanhope R, Brook CC. Thelarche variant: a new syndrome of precocious sexual maturation? *Acta Endocrinol* 1990;123: 481-6.
- 12) Cisternino M, Arrigo T, Pasquino AM, Tinelli C, Antoniazzi F, Beduschi L, et al. Etiology and age incidence of precocious puberty in girls: a multicentric study. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13 Suppl 1:695-701.
- 13) Midyett LK, Moore WV, Jacobson JD. Are pubertal changes in girls before age 8 benign? *Pediatrics* 2003;111:47-51.
- 14) Gunther DF, Calikoglu AS, Underwood LE. The effects of the estrogen receptor blocker, Faslodex(ICI 182,780), on estrogen-accelerated bone maturation in mice. *Pediatr Res* 1999;46:269-73.
- 15) Roger M, Chaussain JL, Berlier P, Bost M, Canlorbe P, Colle M, et al. Long term treatment of male and female precocious puberty by periodic administration of a long-

- acting preparation of D-Trp6-luteinizing hormone-releasing hormone microcapsules. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;62:670-7.
- 16) Laron Z, Kauli R. Experience with cyproterone acetate in the treatment of precocious puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13 Suppl 1:805-10.
 - 17) Carel JC, Roger M, Ispas S, Tondou F, Lahlou N, Blumberg J, et al. 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;84:1973-8.
 - 18) Antoniazzi F, Cisternino M, Nizzoli G, Bozzola M, Corrias A, De Luca F, et al. Final height in girls with central precocious puberty: comparison of two different luteinizing hormone-releasing hormone agonist treatments. *Acta Paediatr* 1994;83:1052-6.
 - 19) Arrigo T, Cisternino M, Galluzzi F, Bertelloni S, Pasquino AM, Antoniazzi F, et al. 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;141:140-4.
 - 20) 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.
 - 21) Kauli R, Galatzer A, Kornreich L, Lazar L, Pertzlan 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.
 - 22) Mul D, Bertelloni S, Carel JC, Saggese G, Chaussain JL. Effect of gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in boys with central precocious puberty: final height results. *Horm Res* 2002;58:1-7.
 - 23) Adan L, Chemaitilly W, Trivin C, Brauner R. Factors predicting adult height in girls with idiopathic central precocious puberty: implications for treatment. *Clin Endocrinol* 2002;56:297-302.
 - 24) Ohyama K, Tanaka T, Tachibana K, Niimi H, Fujieda K, Matsuo N, et al. Timing for discontinuation of treatment with a long-acting gonadotropin-releasing hormone analog in girls with central precocious puberty. TAP-144SR CPP Study Group. *Endocr J* 1998;45:351-6.
 - 25) Cassio A, Cacciari E, Balsamo A, Bal M, Tassinari D. Randomised trial of LHRH analogue treatment on final height in girls with onset of puberty aged 7.5-8.5 years. *Arch Dis Child* 1999;81:329-32.
 - 26) 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.
 - 27) Couto-Silva AC, Adan L, Trivin C, Brauner R. Adult height in advanced puberty with or without gonadotropin hormone releasing hormone analog treatment. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002;15:297-305.
 - 28) 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.
 - 29) Pasquino AM, Municchi G, Pucarelli I, Segni M, Mancini MA, Troiani S. Combined treatment with gonadotropin-releasing hormone analog and growth hormone in central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:948-51.
 - 30) 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.
 - 31) Tuvemo T, Gustafsson J, Proos LA. Growth hormone treatment during suppression of early puberty in adopted girls. Swedish Growth Hormone Advisory Group. *Acta Paediatr* 1999;88:928-32.
 - 32) Mul D, Oostdijk W, Waelkens JJ, Schulpen TW, Drop SL. Gonadotrophin releasing hormone agonist treatment with or without recombinant human GH in adopted children with early puberty. *Clin Endocrinol* 2001;55:121-9.