

사춘기 조숙증의 기전 및 치료의 최신 지견

박 미 정[†]

인제대학교 의과대학 상계백병원 소아과학교실

Recent Advance in Pathogenesis and Treatment of Precocious Puberty

Mi-Jung Park[†]

Department of Pediatrics, Sanggye Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Seoul, Korea

ABSTRACT : Precocious puberty is defined as the appearance of secondary sex characteristics before age 8 years in girls (or menarche before age 9 years) and before 9 years in boys. The age of onset of puberty is progressing to younger age. The pubertal activation of gonadotrophin releasing hormone(GnRH) release requires coordinated changes in excitatory or inhibitory amino acids, growth factors, and a group of transcriptional regulators. A number of factors affecting precocious puberty were explored, including the role of genetic factors, nutrition(body fat) and exposure to endocrine disrupting chemicals. In addition to the psychosocial disturbances associated with precocious puberty, the premature pubertal growth spurt and the accelerated bone maturation result in reduced adult height. Precocious puberty may be gonadotrophin-dependent premature activation of the GnRH pulse generator or gonadotrophin-independent. In rapidly progressing central precocious puberty, GnRH agonists appear to increase final height. However more data on the effect and long-term safety of GnRH are needed.

Key words : Precocious puberty, Gonadotrophin releasing hormone agonists(GnRH).

요 약 : 사춘기 조숙증은 여아에서 8세 이전에 유방 발육이 있거나 남아에서 9세 이전에 고환이 4 mL 이상 커지는 것으로 정의되는데 최근 사춘기 발현 연령이 점차 낮아지고 있다. 사춘기를 시작하는 gonadotrophin releasing hormone(GnRH)의 활성화에는 흥분성 및 억제성 아미노산, 성장인자, 전사조절인자, 아디포카인 등 많은 인자들이 복합적으로 작용한다. 특발성 사춘기 조숙증의 원인으로 유전인자, 영양상태(특히 체지방 증가), 환경호르몬 노출 등 여러 가지 원인이 추정되고 있다. 사춘기 조숙증은 정서적 스트레스뿐 아니라 성장판의 조기폐쇄로 인한 저신장을 초래할 수 있다. 사춘기 조숙증은 진성 성조숙증과 가성 성조숙증으로 분류할 수 있으며 gonadotrophin이 활성화되는 진성 성조숙증에서는 적절한 시기에 GnRH 길항제를 치료하였을 때 사춘기 지연 및 최종 성인 신장을 호전시키는 것으로 보고되고 있으나 그 효과 및 장기적 부작용에 대해서는 좀더 연구가 필요하리라 사료된다.

서 론

최근, 병적인 사춘기 조숙증(precocious puberty, PP)뿐 아니라 병적인 원인은 없지만 사춘기가 매우 빠른 속도로 진행되는 사춘기 조발증(early puberty) 아동이 급증하고 있다. 사춘기 발달이 빠르게 진행되는 경우, 또래와의 다른 체형에 대한 스트레스, 정신적 성숙과 육체적 성숙 시기와의 불일치로 인한 정신적 혼란, 조기 성장판 폐쇄로 인한 저신장증 등 많은 문제점을 초래하므로 최근 사춘기 조숙증에 대한 사회적 관심이 고조되고 있다. 본 원고에서는 사춘기 발현의 신

경내분비계적 조절기전, 비만 및 환경호르몬과 사춘기 조숙증과의 연관성, 사춘기 지연제의 치료 효과 등을 중심으로 한 최신 연구 결과들을 정리해 보고자 한다.

사춘기 발현의 기전

정상적인 사춘기의 시작은 영양상태, 빛, 스트레스, 신경계 교란 물질 등과 같은 환경적 신호(environmental signal)와 더불어 성선호르몬, 렙틴, ghrelin, IGF-I, insulin 등의 말초성 신호(peripheral signal)가 시상하부로 보내져 시상하부상에서 neurotransmitter나 neuropeptide를 통해 GnRH 분비를 자극하여 사춘기가 시작되는데, 최근 사춘기 발현 연령이 점차 앞당겨지고 있다(Parent *et al.*, 2003; Fig. 1). 사춘기는

[†] 교신저자: 서울특별시 노원구 상계7동, 인제의대 상계백병원 소아과.
(우) 139-707, (전) 02-950-1075, (팩) 02-951-1246, E-mail: PMJ@sanggyepaik.ac.kr

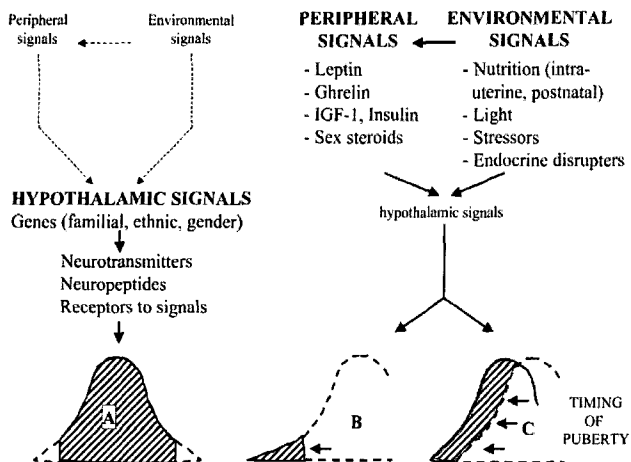


Fig. 1. The relative influences of hypothalamic, peripheral, and environmental signaling on the physiological variability in timing of puberty (A) or the occurrence of a subset with sexual precocity (B) or the shift of the whole study population toward early pubertal timing (C).

시상하부에서 GnRH 분비가 맥동적으로 증가하면서 시작되는데, GnRH 분비의 맥동적 증가에는 뉴런과 신경아교세포 (glial cell)의 통합적 조직망(neuronal-glia network)이 중요하며 이러한 조직망은 크게 3개의 영역으로 분류된다(Ebling, 2005). 제 1영역은 억제성 시냅스계로서 GABA(gamma amino-butyric acid)와 opiate계가 이에 속한다. 제 2영역은 흥분성 신경계로서 glutamate와 kisspeptin 생성 뉴런이 중요한 역할을 한다. Glutamate는 GABA의 전구체이기도 하지만 직접적으로도 GnRH 뉴런에 작용해 GnRH 분비를 증가시킨다. Kisspeptin은 GPR54 수용체를 통해 GnRH 분비를 강력하게 자극하는 물질이다. Kisspeptin을 생쥐의 제 3뇌실로 투여하면 사춘기 조숙증이 유발되며 특발성 성선 기능 저하증 환자에서 Kisspeptin의 돌연변이가 발견되므로, kisspeptin/GPR54는 사춘기 발현에 매우 중요한 물질임이 증명되었다(Seminara et al., 2003; Shahab et al., 2005). 제 3영역은 astroglial cell과 ependymoglia cells로 구성되어 있다. 신경아교세포는 성장인자 의존성 세포간 신호전달(growth factor-dependent cell-cell signaling)을 통해 GnRH 분비를 자극한다. 성상세포(astrocyte)는 칼슘, glutamate 및 다양한 성장인자들을 생산하며, 신경아교세포와 뉴런간의 신호전달과정에는 TGF(transforming growth factor), IGF, neuregulins 등의 다양한 성장인자가 관여한다(Ojeda et al., 2005; Fig. 2). 과오종(hypothalamic hamartoma)의 경우에는 GnRH를 분비할 수 있는 뉴런 및 TGF α 를 분비하는 신경아교세포 등이 과증식되어 사춘기 조숙증이 발현된다(Ojeda et al., 2005).

사춘기 발현시기 및 사춘기 성장

세계적으로 사춘기의 시작시기-특히 여아-가 과거에 비해 빨라진 추세이다(Sun et al., 2002). 최근 저자 등은 한국 청소년 및 청장년을 대상으로 한 대단위 연구 결과에서 여학생은 11.3세, 남자는 12.1세에 사춘기가 시작되고 여학생의 평균 초경연령은 12세이며, 지난 80여 년간의 국내 여성의 초경 연령이 2년 이상 빨라졌음을 보고한 바 있다(Park et al., 2006). 사춘기 조숙증은 2차 성징이 평균치의 2표준편차보다 빨리 나타나는 경우를 말하는데, 현재까지는 여아의 경우 만 8세 이전에 유방 발달 혹은 9세 이전에 초경이 시작되고, 남아는 만 9세 이전에 고환이 커지는 것(고환의 세로 길이가 2.5 cm 이상이거나 고환 용적이 4 mL 이상)으로 정의되고 있다. 그러나 전반적 사춘기 연령이 빨라지면서 최근 미국 소아내분비학회에서는 성조숙증의 진단기준을 백인에서 7세 이전, 흑인에서 6세 이전으로 수정할 것을 고려하고 있다(Kaplowitz & Oberfield, 1999). 또, 최근에는 여아의 경우 8~9세 사이에, 남자는 9~10.5세 사이에 사춘기가 출현하고 진행되는 경우를 “early puberty or advanced puberty”라 명명하고 이들에게 조기관리의 중요성이 보고되고 있다.

사춘기 2~3년 동안 성호르몬 및 성장호르몬의 분비가 많아지면서 여자는 약 20 cm, 남자는 25 cm 정도의 급성장이 있다. 즉, 사춘기의 급성장에는 성호르몬과 성장호르몬 축의 상호작용이 매우 중요하다. 테스토스테론 및 에스트라디올 모두 성장호르몬의 분비의 burst mass를 증가시키며 테스토스테론은 성장호르몬의 기저분비를 증가시키고 인슐린양 성장인자(insulin like growth factor-I, IGF-I)의 농도를 증가시키며 에스트라디올은 IGF-I의 농도를 감소시킨다(Veldhuis et al., 2006). 한편 과도한 에스트라디올의 영향은 급격한 골성숙을 일으키나 성장판의 조기폐쇄를 초래하게 된다.

사춘기 조숙증의 분류

여아에서는 80~95%에서 특별한 원인 없이 발생하며 남아에서는 20% 정도에서 기질적 원인이 발견된다. 진성 성조숙증은 5,000~10,000당 1명 빈도로 발생하며, 남:녀 비는 3~23:1로 여아에서 많이 발생하는데, 이는 여아에서 남아보다 시상하부-뇌하수체-성선(hypothalamo-pituitary-gonad, H-P-G)축이 쉽게 활성화되기 때문이다. H-P-G축이 조기 성숙되어 생기는 경우를 성선자극호르몬-의존성 또는 진성, 중심성, 완전(gonadotropin-dependent or true, central, complete) 성조숙증이라고 하며, 그렇지 않은 경우를 성선자극호르몬-

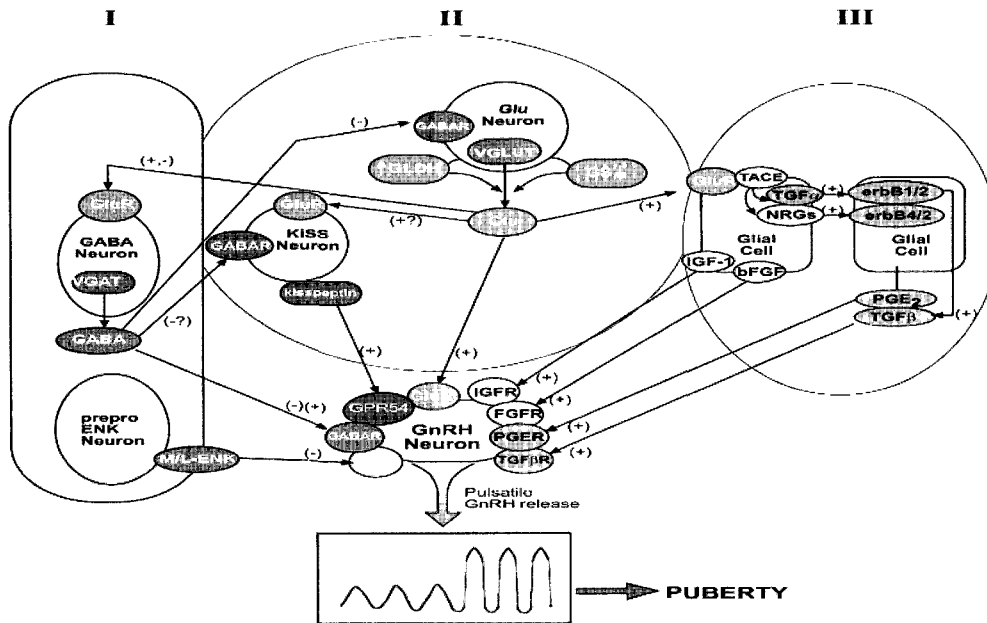


Fig. 2. Genes involved in the transsynaptic and glial control of GnRH neurons at the time of female puberty. These genes are postulated to function within a cellular network organized into three interacting domains. Domain I contains the transsynaptic inhibitory components of the system, i.e., GABAergic and opiateergic(preproenkephalergic) neurons; domain II contains the excitatory neuronal subsets(represented by glutamatergic and kisspeptin-producing neurons); domain III is composed of astroglial and ependymoglial cells. VGLUT=vesicular glutamate transporters; VGAT=vesicular GABA transporter 1; GLDH=glutamate dehydrogenase; GS=glutamine synthase; Glu=glutamate; GluR=ionotropic and/or metabotropic glutamate receptors; GABAR=GABA receptor(A or B); M/L-ENK=met or Leu-enkephalin; OPR=opioid receptors; TACE=tumor necrosis factor alpha converting enzyme; TGF β=transforming growth factor alpha; NRGs=neuregulins; erbB1, 2 and 4=receptors for TGF β(erbB1/2) and NRGs (erbB4/2); TGF β=transforming growth factor beta; TGF β R=TGF β receptors(I and III); IGF-I=insulin-like growth factor I; bFGF=basic fibroblast growth factor; IGFR= IGF-I receptor; FGFR=FGF receptor; PGE2=prostaglandin E2; PGER=prostaglandin receptors; (+)=stimulation; (-)=inhibition ?=not known.

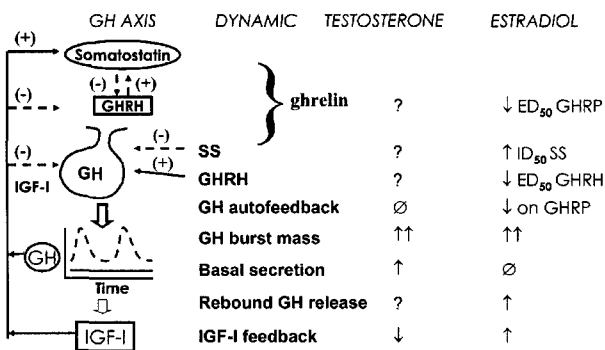


Fig. 3. Comparison of the effects of exogenous estradiol and testosterone on the human GH/IGF-I axis. Both sex steroids amplify GH secretory-burst mass and reduce the orderliness of the GH secretory process. Neither sex hormone affects GH half life, GH pulse frequency, or IGFBP-3 concentrations. Testosterone elevates and(exogenous) estrogen lowers total IGF- I concentrations. GH: growth hormone, IGF-I; insulin like growth factor-I, SS: somatostatin, GHRP: growth hormone releasing peptide.

비의존성 또는 가성, 불완전(gonadotropin-independent or pseudo-, incomplete) 성조숙증이라고 크게 분류한다(Partsch & Sippell, 2001). 최근에는 중추성 성조숙증을 진성, 즉 급속히 진행되는 형(true or rapidly precocious puberty)과 서서히 진행되는 형(slowly precocious puberty)로 나누기도 한다. 진성 성조숙증은 한 사춘기 단계에서 다음 단계로의 이행이 6개월 이내이며 성장이 가속되고, 키에 대한 예후가 목표신장에 도달하지 못하고 H-P-G축이 활성화되어 GnRH에 대한 반응에서 LH가 우세한 경우를 말한다. 반면 서서히 진행되는 성조숙증은 사춘기 증세의 진행이 빠르지 않고 성장속도가 연령에 비해 정상이며 H-P-G축의 활성화 소견이 없는 경우이다. Pescovitz 등은 단독 유방 발달(isolated premature thelarche)에서부터 진성 성조숙증에 이르기까지는 일련의 연속된 반응이며 GnRH 자극 후 FSH가 우세하다고 해도 중추성 성조숙증을 배제하지 못하므로 신중한 추적관찰이 필요하다고 하였다(Pescovitz et al., 1988).

진성 성조숙증의 기질적 원인으로서 과오종(hamarto-

ma), 시신경 교종(optic glioma), 성상세포종(astrocytoma), 상의세포종(ependymoma), 두개인두종(craniopharyngioma), 기형종(teratoma) 등이 있다. 이들 종양은 성선자극호르몬 방출호르몬 분비를 억제하는 신경로에 장애를 유발하여 성선자극호르몬 방출호르몬의 분비가 증가되어 성조숙증을 일으킬 수 있고, 배아종(germinoma)은 종양에서 분비되는 hCG로 인하여 성조숙증을 일으킬 수 있다. 이외에도 제 1형 신경 섬유종증, 외상, 뇌 방사선 조사 (18 Gy 이상), 뇌염, 뇌농양, 결핵에 의한 육아종, 결핵성 뇌막염, 선천성 기형, 뇌성 마비, 거미막낭(arachnoid cyst) 등도 가능한 원인이다. 여성 성조숙증의 기질적인 원인 중 하나인 McCune-Albright 증후군은 cAMP 생성을 자극하는 G 단백질의 α -subunit을 암호화하는 유전자(GNAS1)에 돌연변이가 생겨 G 단백질이 비정상적으로 활성화 되어 생기며 불규칙한 경계를 가진 착색된

반점(Cafe-au-lait spot), 다골성 섬유성 이형성(polyostotic fibrous dysplasia), 성조숙증을 유발한다. 이외에도 자율성 난포낭(autonomous ovarian follicular cyst), 난소 과립막세포 종양(granulosa-theca cell tumor), 부신 선종(adrenal adenoma) 등의 원인이 있고, 치료받지 않은 일차성 갑상선 기능저하증에서 시상하부에서 TRH가 증가되어 TSH의 분비를 자극할 때 TSH와 동일한 α -chain을 가진 LH 및 FSH 분비가 함께 자극되어 증가하여 성조숙증이 생길 수 있다.

특발성 사춘기 조숙증의 추정 원인

1. 영양상태 및 비만

사춘기의 시작에 영양적인 요인이나 신체 구성(body composition)이 중요하게 작용한다. 비만 여자에서 초경이 빨리

Table 1. Etiology of precocious puberty

Category	Underlying disease
CENTRAL	
Permanent PP	Sporadic
Idiopathic	Familial Hypothalamic hamaroma
CNS abnormalities	Tumor: astrocytoma, craniopharyngioma, ependymoma, glioma LH-secreting adenoma, pinealoma Congenital malformations: arachnoid cyst, suprasellar cyst Acquired: inflammatory CNS disease, abscess, radiation, chemotherapy, trauma
CNS maturation secondary to prolonged sex steroid exposure	Congenital adrenal hyperplasia Sex steroid producing tumor Male limited precocious puberty(constitutively activated LH receptor)
Transient PP	Idiopathic sporadic Arachnoid cyst Hydrocephalus
Incomplete PP	Premature thelarche Premature pubarche Premature menarche
PERIPHERAL	
Ovarian disorders	Granulosa cell tumor, theca cell tumor, estrogen secreting tumor(teratoma, dysgerminoma, luteoma, mixed cell tumor) McCune Albright syndrome(ovarian cyst)
Testicular disorders	Leydig cell adenoma, male-limited PP(testotoxicosis)
Adrenal disorders	Adrenal adenoma, adrenal carcinoma Congenital adrenal hyperplasia(21-hydroxylase, or 11 β hydroxylase deficiency)
HCG secreting tumors	Dysgerminal, teratoma, chorioepithelium, choriocarcinoma, hepatoblastoma, pinealoma
Exogenous	Sex steroid exposure: pills(estrogen), food additives, cosmetics, creams
Transient	Autonomous isolated ovarian cyst(self-limiting) Exogenous(interruption of exposure)

시작하며 영양결핍이나 운동선수, 신경성 식욕부진 환자에서는 초경이 늦는 등, 일정한 체내의 지방조성이 사춘기의 시작을 유도한다고 생각한다(Dunger *et al.*, 2005). 그러나 남아는 비만일수록 사춘기 발현이 늦다는 보고도 있다(Wang, 2002). 지방세포에서 분비되는 렙틴은 사춘기 발현에 매우 중요한 인자(permissive factor)이며 비만인 경우 혈중 렙틴 농도가 높다(Shalitin & Phillip, 2003). 렙틴은 시상하부에 직접적으로 작용하여 GnRH 파동발생기(pulse generator)를 성숙시키고 활성화시킬 뿐만 아니라 뇌하수체에 직접 작용하여 gonadotrophin 분비를 증가시키며 부신에서 안드로겐 합성에 필요한 효소(17- α -hydroxylase와 17-20 lyase)를 자극하여 성호르몬 분비도 증가시킨다(Shalitin & Phillip, 2003). 한편, 체지방세포의 aromatase 활성 증가에 따른 에스트로겐 합성 증가로 인해 특히 비만 여아의 경우 가슴 발달이나 사춘기 진행이 빠른 경우가 많다. 최근에는 렙틴 뿐 아니라 식욕 및 에너지 대사에 관여하는 ghrelin, insulin, PYY 등이 적절한 영양저장상태의 정보를 중추신경계에 보

내면서 사춘기를 시작하고 유지하며 생식기능을 조절하는 것으로 연구되고 있다(Budak *et al.*, 2006).

2. 속칭 환경호르몬 또는 내분비 교란물질(Environmental Endocrine Disrupters or Endocrine Disrupting Chemicals)

최근 “자연계에 배출된 화학물질이 체내로 유입되어 마치 호르몬처럼 작용한다”고 해서 환경호르몬으로 불리어지고 있으며 성호르몬 유사작용을 하는 물질들에 관심이 집중되고 있다. 사춘기 조숙증을 보인 아동에서 Dichlorodiphenyl dichloroethylene(DDE), PCB(Polychlorinated biphenyls), polybrominated biphenyls(PBB) 및 phthalate의 혈중 농도가 정상아에 비해 높다는 여러 연구들이 있다(Hond & Schoeters, 2006; Colon *et al.*, 2000; Krstevska-Konstantinova *et al.*, 2001; Vasiliu *et al.*, 2004). 유기염소계의 살충제인 dichlorodiphenyl trichloroethane(DDT)나 DDT의 대사물질인 DDE 및 열 교환매체, 접착제, 내염제, 절연용액으로 사용되는 PCB는 에스트라디올의 1/42 ~ 1/90 정도의 활성도를 가진다. 다

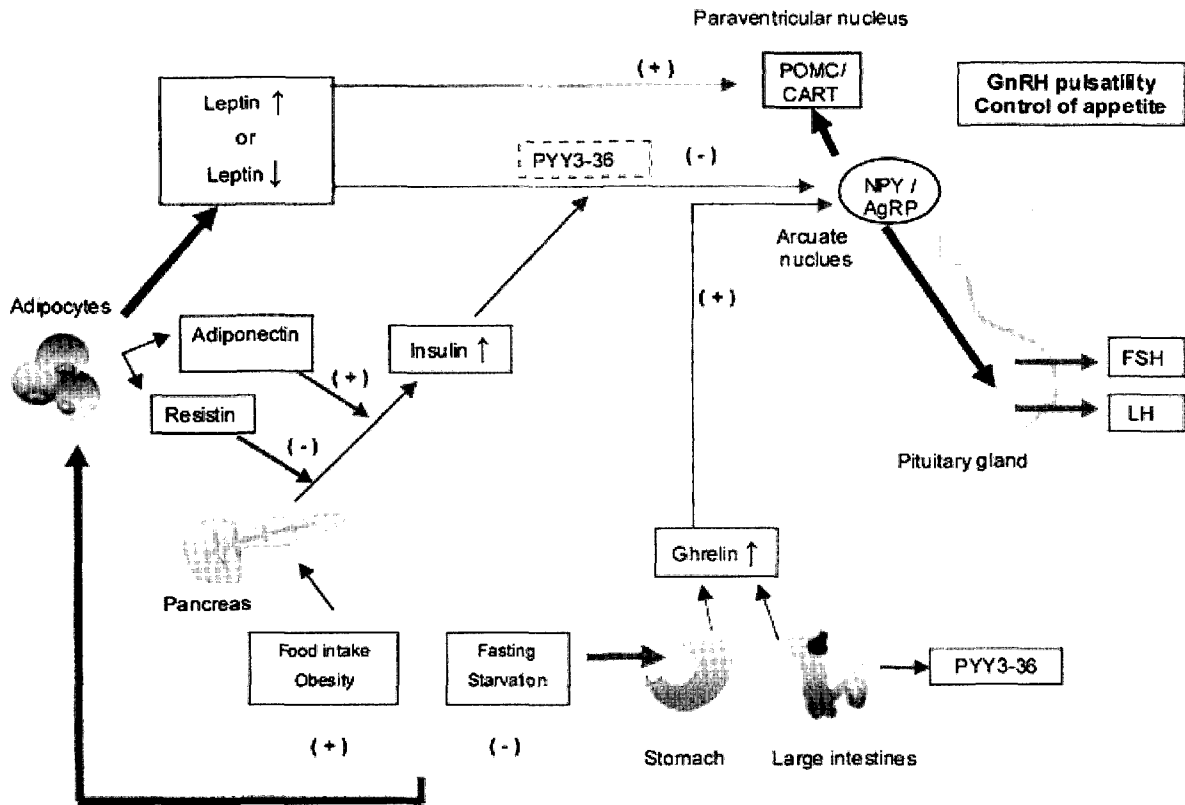


Fig. 4. As a marker of adequate nutritional stores, leptin, insulin, ghrelin, and PYY3-36 cross the BBB and exert various effects on the appetite system. These hormones also reach the GnRH-secreting neurons within the PVN and ARC, which are in close proximity to the appetite-controlling areas to modulate GnRH pulsatility, consequently affecting FSH and LH production and secretion from the anterior pituitary gland. BBB; blood-brain barrier he. NPY; neuropeptide Y; AgRP; agouti-related peptide; CART; cocaine and amphetamine-regulated transcript peptide; POMC; Pro-opiomelanocortin.

Table 2. Epidemiological studies investigating the relation between potential endocrine disrupting agents and onset of puberty in girls

References	Study area	Pollutant	Exposure	Subject	Findings
Blanck et al	Michigan	PBB PCB	Prenatal +lactational	327 girls	High PBB with earlier menarche & earlier pubarche
Colon et al	Puert Rico	Phthalate	Pubertal	41 Pt. & 35 control	High Phthalate in thelarche Patients.
Krstevska-Konstantinova et al	Belgium	DDE	Pubertal	26 immigrant & 15 Belgian girls	Higher DDE in immigrant children with precocious puberty
Vasiliu et al	Michigan	DDE	Prenatal	151 girls	DDE was associated with earlier menarche

PBBs, polybrominated biphenyls; PCBs, polychlorinated biphenyls; DDE, dichlorodiphenyldichloroethylene(=metabolite of DDT).

이옥신(dioxins)은 합성제제, 도료, 제초제, 살충제 그리고 화장품에 이르기까지 널리 사용되며 수질환경에 방출된다. 알킬페놀류(alkylphenols)인 octhylphenol은 계면활성제나 농약, 지용성 페놀수지 등의 원료이며 플라스틱의 성형에 사용하는 산화방지제로서 에스트라디올의 1/1,000 정도의 활성을 가진다. 우유병 등으로 사용되고 있는 폴리카보네이트계의 플라스틱 제품에서 용출되는 bisphenol A도 여성호르몬과 유사한 작용을 나타낸다. 한편, 푸에르토리코에서는 집단으로 조기 유방 발육증이 발생하였는데, 이들 중 60%가 2세 미만이었으며 정확한 원인이 규명되지 않았으나 그 지역에서 생산되는 소고기, 닭고기, 우유를 섭취하지 않자 2~6개월 이내에 유방조직이 소멸되었다. 미국 FDA에서는 사춘기 전 아동에서 체내 하루 생성되는 에스트로겐의 1% 이상을 추가로 섭취하지 않도록, 즉 여아는 3.2 ng/day, 남아는 0.43 ng/day 미만 섭취를 권고하고 있다. 한편, 자연계에 존재하는 식물성 에스트로겐(phytoestrogens)의 활성성분인 isoflavone(genistein과 daidzein)에 대해서도 주의를 기울여야 한다. 두유 속에 함유된 식물성 에스트로겐의 농도는 갓난아이들의 혈중 에스트로겐 농도보다 매우 높으므로 두유를 먹고 자라는 갓난아이들에게 생물학적 변화가 있을 수 있다는 우려가 최근 미국에서 제기되기도 했으나 두유 섭취가 아동의 여성호르몬 농도에 큰 영향이 없다는 연구결과도 있다(Maskarinec et al., 2005).

3. 유전적 요소

사춘기 시작 시기에 대한 영향은 유전적 요소가 70~80%이며, 선진국일수록 환경적 요소에 비해 유전적 요소의 역할이 크다. CYP17 유전자 A2 polymorphism, CYP3 유전자의 A4 polymorphism, 사춘기를 시작하는 GPR54/KISS-1계의 유전자 이상, TTF-1, EAP(enhanced at puberty) 1의 유전자 이상 등이 연구되고 있다(Ojeda et al., 2005).

4. 가정환경과 스트레스

환경적으로 가정내 스트레스가 많은 경우 사춘기 시작이 빠르고, 격심한 운동은 사춘기 발달을 지연시킨다. 부신피질 자극호르몬 방출 호르몬(corticotropin releasing hormone, CRH)과 interleukin-1(IL-1)이 역할을 할 것으로 추정한다.

5. 개발도상국으로부터의 입양 혹은 이민

개발도상국인 본국에서 계속 노출되던 환경호르몬 등은 시상하부에 음성 되먹임 기전(negative feedback)에 의해 LH 및 FSH 분비에 자물쇠 역할을 하여 성호르몬 분비가 적게 되다가 이민을 통해 환경호르몬의 노출이 없으면 LH, FSH 및 성호르몬 분비가 증가되어 사춘기 조속증이 나타난다는 흥미로운 가설도 있다(Parent et al., 2005; Fig. 5).

6. 사춘기 발달의 정상 변이

유방 조기 발육증은 한쪽 또는 양쪽 유방 발육이 있으면서 다른 2차 성징은 보이지 않는 경우를 말하며, 발생기전은 확실하지 않지만 신생아와 영아시기에 활성화된 뇌하수체-난소 축이 사춘기 전 수준으로의 억제과정이 지연되는 것과 관련이 있을 것으로 추정하고 있다. 보통 2세 전후에 잘 발생하며, 유방 발육은 보통 수개월 내에 정상화되지만 일부에서는 수년간 지속되기도 하며, 건강이나 성장에는 지장이 없으면서 자연적으로 좋아진다. 검사소견상 혈중 에스트라디올<10 pg/mL, LH<0.6 IU/L, FSH<2 IU/dL이다. GnRH 자극 검사는 일반적으로 시행하지는 않으나 시행할 경우 FSH 반응이 정상보다 약간 높을 수 있으나 LH는 무반응이다. 골 연령 및 복부 초음파 등은 정상이다. 조기 유방 발육이 성조숙증이나 난소에 발생하는 질환의 초기 증상으로 나타날 수도 있기 때문에 모든 검사가 정상이라 할지라도 6개월 간격으로 추적 관찰해야 하며, 특히 1개 이상의 성조숙증의 증상이 나타나거나, 성장의 급발진이 관찰되거나, 골 연령의 축진이 나타나거나, 추가적인 2차 성징이 관찰되거나, 비만이나 피부의 병변(흑극세포종 등)이 나타날 경우에는 보다 정밀한 조

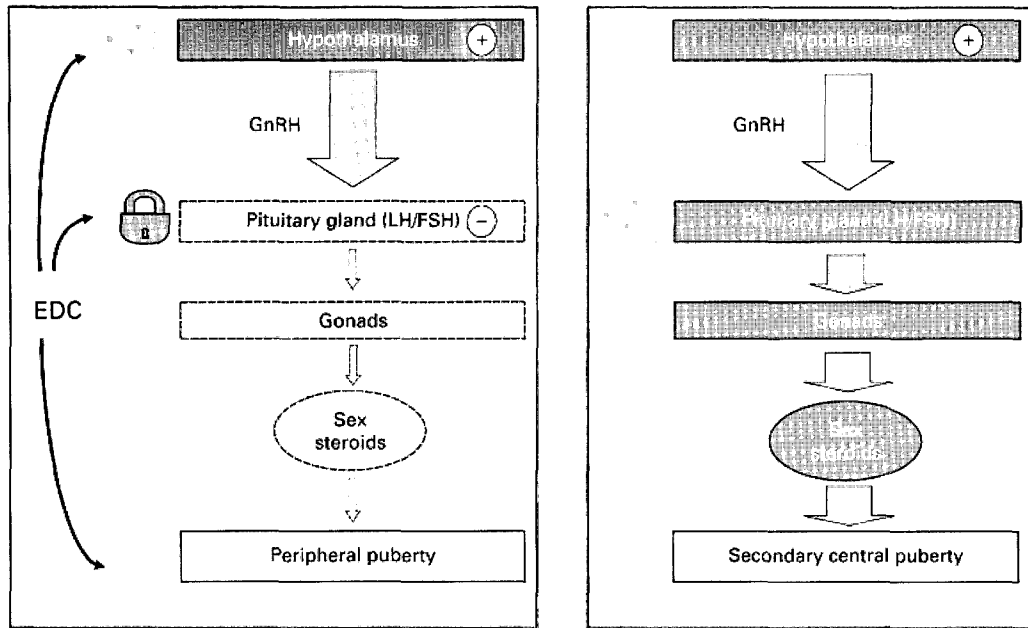


Fig. 5. Pathophysiological relevance of endocrine disrupting chemicals in precocious puberty observed in migrating children.

사가 필요하다. 조기 음모 발생증은 음모나 액모 또는 두 가지 모두가 여아에서 8세 전, 남아에서 9세 전에 나타나면서 다른 2차 성징은 보이지 않는 경우를 말하며, 부신에서 안드로겐 생성이 조기 성숙되어 생기며, 혈중 DHEA, DHEA-S, androstenedione, 소변 ketosteroid 농도가 증가된다. 남성호르몬이 조기에 분비되기 때문에 발생한다. 남자보다 여자에서 흔하며, 일반적으로 서서히 진행되며 급성장은 관찰되지 않고 다른 2차 성징은 정상 사춘기의 적합한 시기에 시작되며, 최종신장에는 영향을 주지 않는다. 대부분 양성질환이지만 일부에서 안드로겐의 전신효과(음핵이나 음경 크기 증가, 남성 여드름, 골 연령 증가 등)가 있다면 비전형적 부신과질 과형성증(congenital adrenal hyperplasia, CAH)와 감별하기 위해 ACTH 자극후 17-hydroxyprogesterone 측정을 해 보아야 한다. 진단 당시에는 조기 음모발생증인지 남성호르몬 과다증으로 진행할 지를 결정할 수 없는 경우가 많으므로 추적 관찰이 필요하다.

초경 조기 발생증은 주기적인 질 출혈이 나타나면서 다른 2차 성징은 나타나지 않는 경우를 말한다. 질 출혈은 1년에서 6년간 반복되다가 이후 멈추는 경우가 많으며, 사춘기 시작 시기가 되면 2차 성징과 월경이 나타나며 이후 정상 형태를 보인다. 단독 질 출혈은 다른 성조숙증의 초기 증상으로 발현할 수도 있으므로 추적 관찰이 필요하며, 질 출혈이 올 수 있는 다른 원인(예, 감염, 이물질, 육아종 등)을 감별하여야 한다.

사춘기 조숙증의 진단

발병시기, 진행속도, 주산기 장애, 성선 스테로이드 노출 유무, 가족력, 성장속도 등의 병력 청취를 한 후 키와 체중을 측정하고 Tanner stage에 의한 성성숙도를 평가한다. 혈중 FSH, LH, 에스트라디올, 테스토스테론 농도 등을 이른 아침에 측정한다. 성선 종양 의심시 hCG, α FP 등도 측정한다. 진성 사춘기 조숙증의 확진을 위해서는 GnRH를 주사한 후 LH와 FSH의 반응을 본다. 한편, 골 연령을 측정하여 실제 연령과 비교하며, 난소낭이나 난소종양의 감별진단을 위해 복부 초음파를, 중추신경계 종양 등을 확인하기 위해 뇌 MRI를 시행하는 경우도 있다. 사춘기가 서서히 진행되는 경우 (slowly progressive puberty) 또는 지속적으로 사춘기가 진행하지 않는 경우(unsustained puberty)는 보통 성호르몬이나 IGF-I의 증가가 뚜렷하지 않다. 진성 성조숙증에서는 해당 사춘기에 합당한 농도를 보인다. 진성 성조숙증에서 여아에서 기저 에스트라디올 농도는 일반적으로 10 pg/mL 이상, 기저 LH 농도는 0.6 mIU/mL(평균 1.6 mIU/mL) 이상 된다. 정맥 내로 GnRH를 투여한 후 LH 농도를 검사하는 것은 매우 유용한 자극검사방법으로서, 자극 후 기저치에 비해 LH 농도가 2~3배 증가하거나 LH 최고농도가 일반적으로 남아에서는 9.6 mIU/mL, 여아에서는 6.9 mIU/mL 이상이 된다. FSH에 비해 특히 LH가 증가하는 것이 진성 성조숙증을 시사하는 의미가 있다.

진성 성 조숙증에서 GnRHa 치료

성선자극호르몬 방출호르몬 효능약제(GnRH agonist, GnRHa)는 인체에 존재하는 GnRH보다 20~150배 증가된 역가를 가지도록 합성된 약제이다. 뇌하수체에서 정상적으로 성선자극호르몬이 분비되려면 시상하부에서 GnRH 분비가 맥동적으로 있어야 하는데, GnRH agonist로 GnRH 수용체를 지속적으로 감작시키면 수용체 감도가 감소하고 수용체 발현이 하향 조절되어 성선자극호르몬 분비가 억제된다. GnRHa는 성조숙증 치료에 1981년 처음 사용²²⁾된 이후 현재 널리 이용되고 있다(Crowley *et al.*, 1981).

1. GnRHa 치료적응증

사춘기 지연 치료는 GnRH 자극검사에서 사춘기 수준으로 양성 결과를 보이는 경우, 골 연령이 실제 연령보다 2 표준편차 이상(약 2세 이상) 성숙된 경우, 예측 성인신장이 유전적 목표신장보다 2 표준편차(약 10 cm) 이상 작은 경우, 사춘기의 징후가 빠르게 진행되는 경우(예, 초경이 9세 이전)이거나 조기 사춘기로 인한 심각한 정신적인 문제가 있는 경우, 예측 성인 키가 150 cm 이하로 의미 있게 낮은 경우, 정신적, 감정적으로 미숙한 상태에서 생리가 시작한 경우에 치료를 고려하게 된다. 국내 보험급여기준(2005.9.1 이후 개정)은 Tanner stage II 이상이면서 골 연령이 해당 역연령보다 증가되고, GnRH 자극검사에서 LH가 기저치의 2~3배 증가되면서 최고 농도는 5 IU/L 이상이어야 하며 LH/FSH ≥ 1.0 인 경우여야 한다. 투여시작은 여아는 역연령 9세(8세 365일), 남아는 10세(9세 365일) 미만에 시작해야 보험이 적용되며 역연령이 여아 11세(11세 364일), 남아는 12세(12세 364일)까지만 보험이 인정된다. 국내에는 leuprolide acetate 제제로서 Lucrin[®](한국 애보트), Lupron[®](제일제당), Lorelin[®](동국제약), Luphere[®](대웅제약) 등과 Triptorelin 제제로서 Decapeptyl[®](주식회사 페링), Goserelin acetate 제제로서 Zoladex[®](아스트라-제네카) 등의 주사제가 있다. 4주마다 피하 주사하는 데포 형태의 long-acting GnRHa가 가장 많이 사용되고 있는데, 미국에서는 4주마다 leuprolide acetate 300 ug/kg을, 유럽에서는 주마다 leuprolide acetate 90~140 ug/kg, triptorelin 60~120 ug/kg의 서로 다른 용량을 추천하고 있다. 현재 국내에서는 체중 20 kg 이상은 leuprolide acetate 3.75 mg(1 amp), 체중 20 kg 미만은 leuprolide acetate 1.875 mg(0.5 amp)로 치료하는 경우가 많다. 최근 약효가 3개월간 지속되는 데포 제제도 효과적인 것으로 연구되고 있으며(Tanaka *et al.*, 2005; Carel *et al.*, 2002), 투

여량은 체중 20 kg 이상은 leuprolide acetate 11.25 mg, 체중 20 kg 미만은 5.5 mg(0.5 amp)으로 3개월마다 근육주사한다.

2. GnRHa의 효과

치료를 시작한 후 1개월이 지나면 혈중 성선 스테로이드의 농도가 사춘기 전 수준으로 감소한다. 여아에서 Tanner II-III 상태에서는 유방 크기가 감소되고 월경이 소실되나 Tanner III-IV 상태에서는 큰 변화가 없을 수도 있다. 남아는 고환 크기 감소, 성장속도 및 골 성숙 속도 감소 소견 및 음경 발기나 자위 행위, 공격적인 행동이 줄어든다. GnRHa의 적정용량은 성호르몬의 농도가 치료시작 1개월 후에 사춘기 전 수준으로 감소하면 시상하부-뇌하수체-성선 축이 충분히 억제되어 적절한 용량이 투여된 것으로 간주한다. 치료가 효과적이면 남아는 혈중 테스토스테론 <20 ng/dL, 여아는 에스트라디올 <10 pg/mL로 감소되며 기저 LH와 FSH 농도가 1 IU/L 미만으로 감소하고 GnRH 자극 후 LH와 FSH 증가분 1~2 IU/L 미만으로 감소한다(Rosenfiel, 2002). 불충분한 용량이 투여되면 시상하부-뇌하수체-성선 축이 오히려 자극되어 골성숙이 진행되면서 성조숙증이 악화될 수 있고, 시상하부-뇌하수체-성선 축이 너무 억제되면 감소된 혈중 에스트라디올과 테스토스테론 농도로 인해 성장호르몬 및 인슐린양 성장인자(IGF-I)의 생성이 감소되어 성장속도가 낮게 될 수 있다. 따라서 GnRHa 치료 중에는 2차 성징의 진행 여부, 성장속도, 골 연령, GnRH 자극검사 등의 호르몬 검사를 정기적으로 시행하여 치료 효과를 잘 관찰하여야 한다. 치료기간은 정상적인 사춘기 시작 연령까지 즉 여아의 경우 골 연령 12~12.5세, 남아는 13세 경에는 치료를 종료해야 하며, 이 시기 이후에 치료를 지속하면 성호르몬에 의한 성장급증(growth spurt)이 일어나지 않고 성장속도가 감소하여 최종 신장을 증가시키는데 도움이 되지 않을 수 있으므로 치료종료 시기에 신중을 기해야 한다. 약을 끊으면 다시 사춘기에 따른 신체 변화가 진행되고 치료종료 6~18개월 이내에 생리가 재개된다. 골 연령이 심하게 증가되어 있고, 치료 도중 성장속도가 1년에 4 cm 이하로 저하되는 경우, 예상 성인 키가 매우 작을 때 GnRHa에 성장호르몬을 추가하여 치료하기도 한다(Walvoord & Pescovitz, 1999). 남아와 급속히 진행되는 성조숙증에서는 최종 성인 키를 호전시킨다고 하나 서서히 진행되는 여아의 성조숙증에서는 최종 성인 키에 대한 효과가 불확실하다. 사춘기를 지연시킴으로 인한 최종 성인 키에 대한 효과는 진성사춘기 조숙증에서 8세 이전에 치료를 시작했을 때 평균 5 cm(3~12 cm)정도의 신장획득이 된다고 보고된다(Brown & Warne, 2006; Carel

et al., 2004; Heger *et al.*, 1999; Arrigo *et al.*, 1999; Adan *et al.*, 2002; Klein *et al.*, 2001; Ahn *et al.*, 2004).

GnRHa의 부작용으로는 경미한 두통, 오심, 안면홍조 등이 2~5%에서 보고되었고 국소적 과민반응, 주사 부위 무균 농양 등이 5~10%에서 보고되었으나, 최근 주사바늘의 굵기가 작아지면서 이러한 부작용은 낮아지고 있다. 비만은 사춘기 조숙증 시작시기에 이미 존재하고 있고 GnRHa 투여로 인해 악화되지는 않는 것으로 보고있다. 여성호르몬 억제에 의한 골밀도 감소 등에 대해서도 뚜렷한 부작용이 없다고 보나 치료기간동안 충분한 칼슘을 섭취할 것을 권장한다.

불완전 성조숙증의 치료

불완전 성조숙증에 사용되는 치료 약제들에 대해서는 아직 효과와 안전성에 대한 연구가 충분하지 않다. 테스토스테론 합성 억제제인 ketoconazole은 과거에 가축성 테스토스테론 중독증이나 McCune Albright 증후군의 치료에 시도되었다. 테스토스테론을 에스트로겐으로 변환시키는 중요한 효소인 P450 Aromatase를 억제하는 Anastrozole(Arimidex[®]), letrozole(Femara[®]) 등이 McCune-Albright 증후군 등의 치료에 이용되고 있다. 이러한 약제는 에스트로겐에 의한 골성숙을 억제하나 테스토스테론에 의한 효과는 막을 수 없다. 에스트로겐 억제제로서 tamoxifen 등이 있다.

요약 및 결론

사춘기는 시상하부에서 GnRH 분비가 맥동적으로 증가하면서 시작되며, GnRH 분비의 활성화에는 많은 흥분성 혹은 억제성 아미노산들, 성장인자, 발현조절인자들이 통합적 네트워크를 이루어 작용한다. 오늘날 사춘기 발현시기가 점점 낮아지고 있으며 그 가능한 기전으로서 유전자적 요인, 영양상태 호전(체지방증가), 환경호르몬 등의 역할이 대두되고 있다. 한편 빠르게 진행되는 중추성 성조숙증에서 사용되고 있는 GnRH agonist는 조기에 치료를 시작했을 때 최종신장을 증가시키는 것으로 보이나, 장기적인 국내의 대단위 연구 관찰이 필요하리라 사료된다.

참고문헌

Ahn SY, Yoo JH, Shin CH, Yang SW (2004) The effects of gonadotropin releasing hormone agonist on final height and its related factors in patients with true precocious

puberty. *Kor J Pediatr* 47:647-655.

Arrigo T, Cisternino M, Galluzzi F, Bertelloni S, Pasquino AM, Antoniazzi F (1999) Analysis of the factors affecting auxological response to GnRH agonist treatment and final height outcome in girls with idiopathic central precocious puberty. *Eur J Endocrinol* 141:140-144.

Adan L, Chemaitilly W, Trivin C, Brauner R (2002) Factors predicting adult height in girls with idiopathic central precocious puberty: implications for treatment. *Clin Endocrinol* 56:297-302.

Brown JJ, Warne GL (2006) Growth in precocious puberty. *Indian J Pediatr* 73:81-88.

Budak E, Fernandez Sanchez M, Bellver J, Cervero A, Simon C, Pellicer A (2006) Interactions of the hormones leptin, ghrelin, adiponectin, resistin, and PYY3-36 with the reproductive system. *Fert Steril* 85:1563-1581.

Carel JC, Lahlou N, Roger M, Chaussain JL (2004) Precocious puberty and statural growth. *Hum Reprod Update* 10:135-147.

Carel JC, Lahlou N, Jaramillo O, Montauban V, Teinturier C, Colle M, Lucas C, Chaussain JL (2002) Treatment of central precocious puberty by subcutaneous injections of leuporelin 3-month depot (11.25mg). *J Clin Endocrinol Metab* 87:4111-4116.

Colon I, Caro D, Bourdony CJ, Rosario O (2000) Identification of phthalate esters in the serum of young Puerto Rican girls with premature breast development. *Environ Health Perspect* 108:895-900.

Crowley WF, Comite F, Vale W, Rivier J, Loriaux DL, Cutler GB (1981) Therapeutic use of pituitary desensitization with a long-acting 1 hr agonist: a potential new treatment for idiopathic precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 52:370-372.

Dunger DB, Ahmed ML, Ong KK (2005) Effects of obesity on growth and puberty. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 19:375-390.

Ebling FJ (2005) The neuroendocrine timing of puberty. *Reproduction* 129:675-683.

Heger S, Partsch CJ, Sippell WG (1999) Long-term outcome after depot gonadotropin-releasing hormone agonist treatment of central precocious puberty: final height, body proportions, body composition, bone mineral den-

- sity, and reproductive function. *J Clin Endocrinol Metab* 84:4583-4590.
- Hond ED, Schoeters G (2006) Endocrine disrupters and human puberty. *Int J Androl* 29:264-271.
- Kaplowitz PB, Oberfield SE (1999) 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* 104:936-941.
- Klein KO, Barnes KM, Jones JV, Feuillan PP, Cutler GB (2001) Increased final height in precocious puberty after long-term treatment with LHRH agonists: the National Institutes of Health experience. *J Clin Endocrinol Metab* 86:4711-4716.
- Krstevska-Konstantinova M, Charlier C, Craen M., Du Caju M, Heinrichs C, de Beaufort C, Plomteux G, Bourguignon JP (2001) Sexual precocity after immigration from developing countries to Belgium: evidence of previous exposure to organochlorine pesticides. *Hum Reprod* 16:1020-1026.
- Maskarinec G, Morimoto Y, Franke AA, Novotny R, Nordt FJ, Stanczyk FZ (2005) Urinary sex steroid excretion levels during a soy intervention among young girls: A pilot study. *Nutr Cancer* 52:22-28.
- Ojeda SR, Lomniczi A, Mastronardi C, Heger S, Roth C, Parent AS, Matagne V, Mungenast AE (2006) The neuroendocrine regulation of puberty: Is the time ripe for a systems biology approach? *Endocrinology* 147:1166-1174.
- Parent AS, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J, Bourguignon JP (2003) The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocr Rev* 24:668-693.
- Parent AS, Raiser G, Gerard A, Heger S, Roth C, Mastronardi C (2005) Early onset of puberty: tracking genetic and environmental factors. *Horm Res* 64:41-47.
- Park MJ, Lee IS, Shin EK, Joung HJ, Cho SI (2006) The timing of sexual maturation and secular trends of menarchial age in Korean adolescents. *Kor J Pediatr* 49: 610-616.
- Partsch CJ, Sippell WG (2001) Pathogenesis and epidemiology of precocious puberty. Effects of exogenous oestrogens. *Hum Reprod Update* 7:292-302.
- Pescovitz OH, Hench KD, Barnes KM, Loriaux DL, Cutler GB (1988) Premature thelarche and central precocious puberty: the relationship between clinical presentation and the gonadotropin response to luteinizing hormone-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 67:474-479.
- Rosenfiel RL (2002) Abnormal puberty. In: Sperling MA (ed), *Pediatric endocrinology*. 2nd ed. Saunders, Philadelphia, pp 483-490.
- Seminara SB, Messager S, Chatzidaki EE, Thresher RR, Acierno JS, Shagoury JK, Bo-Abbas Y, Kuohung W, Schwino KM, Hendrick AG, Zahn D, Dixon J, Kaiser UB, Slaugenhaupt SA, Gusella JF, O'Rahilly S, Carlton MB, Crowley WF Jr, Aparicio SA, Colledge WH (2003) The GPR54 gene as a regulator of puberty. *New Engl J Med* 349:1614-1627.
- Shahab M, Mastronardi C, Seminara SB, Crowley WF, Ojeda SR, Plant TM (2005) Increased hypothalamic GPR 54 signaling: a potential mechanism for initiation of puberty in primates. *Pro Natl Acad Sci USA* 102:2129-2134.
- Shalitin S, Phillip M (2003) Role of obesity and leptin in the pubertal process and pubertal growth. *Int J Obes Relat Metab Disord* 27:869-874.
- Sun SS, Schubert CM, Chumlea WC, Roche AF, Kulin HE, Lee PA, Himes JH, Ryan AS (2002) National estimates of the timing of sexual maturation and racial differences among US children. *Pediatrics* 110:911-919.
- Tanaka T, Niimi H, Matsuo N, Fujieda K, Tachibana K, Ohyama K, Satoh M, Kugu K (2005) Results of long-term follow-up after treatment of central precocious puberty with leuporelin acetate: evaluation of effectiveness of treatment and recovery of gonadal function. The TAP-144-SR Japanese Study Group on Central Precocious Puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 90:1371-1376.
- Vasiliu O, Muttineni J, Karmaus W (2004) In utero exposure to organochlorines and age at menarche. *Hum Reprod* 19:1506-1512.
- Veldhuis JD, Roemmich JN, Richmond EJ, Bowers CY (2006) Somatotropic and gonadotropic axes linkages in

- infancy, childhood, and the puberty-adult transition. *Endocr Rev* 27:101-140.
- Walvoord EC, Pescovitz OH (1999) Combined use of growth hormone and gonadotropin-releasing hormone analogues in precocious puberty: theoretic and practical considerations. *Pediatrics* 104:1010-1014.
- Wang Y (2002) Is obesity associated with early sexual maturation? A comparison of the association in American boys and girls. *Pediatrics* 110:903-909.
- Wasniewska M, De Luca F (1999) Analysis of the factors affecting auxological response to GnRH agonist treatment and final height outcome in girls with idiopathic central precocious puberty. *Eur J Endocrinol* 141:140-144.