

## 조기 사춘기 여아에서 단기간 성선자극호르몬 방출호르몬 효능약제와 성장호르몬 병합투여의 성장촉진 효과

충북대학교 의과대학 소아과학교실

이 은 주 · 한 현 석

### Growth promoting effect of short-term gonadotropin releasing hormone agonist with or without growth hormone in girls with early puberty

Eun-Ju Lee, 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 hope that arresting pubertal development might increase final adult height has led to an attempt to use GnRH agonist (GnRHa) in children with early puberty and poor growth prognosis. We investigated the growth-promoting effect of GnRH agonists with or without growth hormone (GH) in girls with early puberty and decreased predicted adult height (PAH).

**Methods :** Thirty five girls with advanced bone age and early pubertal signs were randomized for treatment for about 1 year with monthly GnRHa in group 1 (n=18), or with a combination of GH and GnRHa in group 2 (n=17). The following growth parameters were compared between groups, and the difference ( $\Delta$ ) before and after treatment: chronological age (CA), bone age (BA),  $\Delta$ (BA-CA), height (HT), target height (TH), predicted adult height (PAH),  $\Delta$  (TH-PAH), serum insulin-like growth factor (IGF-1) and insulin-like growth factor binding protein (IGFBP-3).

**Results :** Before treatment, BA, TH, PAH Standard deviation scores (SDS),  $\Delta$ (TH-PAH) were not different between the two groups, but CA was higher in group 2 and  $\Delta$ (BA-CA) were higher in group 1 ( $P<0.05$ ). After  $1.06\pm 0.93$  year of treatment,  $\Delta$  (BA-CA) decreased and there were significant changes in PAH and  $\Delta$  (TH-PAH), especially in group 2 ( $P<0.05$  in group 1, and  $P<0.001$  in group 2). In both groups, IGF-1 and IGFBP-3 were not different before and after treatment, but after treatment, IGF-1 level in group 2 was marginally higher than IGF-1 in group 1 ( $P<0.1$ ).

**Conclusion :** Compromised predicted adult height in girls with early puberty and advanced bone age was significantly improved with GnRH with/without GH treatment in the short-term period. The addition of GH to GnRHa results in a significant increase in PAH compared to GnRHa alone because GnRHa suppressed growth hormone-IGF-1 axis. For comparison of final adult height, further longitudinal follow-up will be needed. (Korean J Pediatr 2007;50:198-204)

**Key Words :** Growth hormone, Gonadotropin releasing hormone agonist, Puberty, Bone age, Predicted adult height

### 서 론

성조숙증은 사춘기가 일찍 시작되어 여아에 있어서 8세 이전,

접수: 2006년 9월 5일, 승인: 2006년 12월 15일

이 논문은 2006년도 충북대학교 학술연구지원사업의 연구비에 의하여 연구되었음.

책임저자: 한현석, 충북대학교 의과대학 소아과학교실

Correspondence: Heon-Seok Han, M.D.

Tel: 043)269-6046 Fax: 043)262-6620

E-mail: hshan@chungbuk.ac.kr

남아에 있어서 9세 이전에 2차 성징이 발현되는 것으로, 성장속도가 가속화되면서 골연령이 빠르게 증가하여 골성숙의 기간이 짧아지고 결국 최종성인신장의 감소를 보이며 이로 인한 정서적인 혼란이 초래되기도 한다<sup>1,2)</sup>.

사춘기로 인해 시상하부-뇌하수체-성선축이 재활성화되고, 성선자극호르몬 방출호르몬(gonadotropin releasing hormone, GnRH)이 조기에 분비되어 성호르몬과 성장호르몬의 분비를 촉진시키게 되며 이에 따른 2차 성징의 발현과 함께 골성숙의 속도가 빨라져 급성장을 일으킬 수 있다. 따라서 성조숙증의 경우

성장이 끝나기 전의 적절한 시기에 GnRHa를 사용함으로써 내인성 자극에 대한 탈감작을 유지시켜 성호르몬의 분비를 억제하고 결과적으로 사춘기의 진행과 골성숙을 지연시킬 수 있게 된다<sup>3)</sup>.

그러나 성장의 기간을 연장시킬수 있는 반면 GnRHa로 인해 성장호르몬-IGF-1축이 억제되므로 치료 전보다 예측성인신장의 증가를 보이더라도 부모 중간키로 산출된 표적키에 도달하거나 초과한 경우는 보고된 바가 없다. 이러한 한계를 극복하기 위하여 GnRHa와 성장호르몬을 병합투여함으로써 보다 나은 성장촉진 효과를 기대할 수 있으며 최근에는 이러한 효과를 여러 논문에서 보고하기도 하였다<sup>4,5)</sup>.

본 논문에서는 조기 성숙을 보이면서 골연령이 역연령에 비하여 증가되어 있는 환아들을 대상으로 GnRHa를 단독으로 사용한 군과 GnRHa와 성장호르몬을 같이 사용한 군으로 나누었으며 치료 전후의 역연령, 골연령, 예측성인신장(predicted adult height, PAH), 표적키, 혈청 IGF-1 및 IGFBP-3 값과 그 변화를 비교하여 이러한 치료가 성장촉진에 도움이 되는지를 알고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

2001년 8월부터 2005년 2월까지 충북대학교병원에서 역연령에 비하여 골연령이 증가되어 있으며 예측성인신장이 표적키에 비하여 낮고 동시에 성조숙의 임상양상을 나타내는 여아를 대상으로 하였다.

### 2. 방법

총 35명의 환아를 대상으로 치료 시작 전 신장, 체중 및 성성

숙의 상태를 평가하고 골연령, 역연령, 예측성인신장, 혈청 IGF-1, IGFBP-3를 검사하며 추적 관찰하였다. 신체계측은 매 3개월마다 시행하였으며 골연령 및 이외 검사들은 매 6개월마다 시행하였다. 성장에 대한 평가로 골연령은 좌측 손과 손목의 단순 방사선 사진을 촬영하여 Greulich-Pyle의 방법<sup>6)</sup>으로 측정하였고, 표적키는 부모 신장의 평균에서 6.5 cm을 뺀 값으로 정하였으며 예측성인신장은 Bayley-Pinnau 방법<sup>7)</sup>으로 구한 다음, 치료 전후의 예측성인신장을 표적키와 비교하였다. 키는 Harpenden 신장 계측기(Holtain Co., UK)를 사용하여 측정하였다.

대상아들은 GnRHa를 단독으로 사용한 18명의 환아(제 1군)와 GnRHa와 성장호르몬을 병합하여 사용한 17명의 환아(제 2군)의 두 군으로 나누어 비교하였다. GnRHa로 triptorelin(Decapeptyl<sup>®</sup>)을 4주 간격으로 근육주사하였으며 성장호르몬은 0.5-1.0 IU/kg/주의 용량으로 피하주사하였다. 두 군간의 치료 시작 시의 역연령, 골연령, 신장, 예측성인신장, 표적키, 혈청 IGF-1 및 IGFBP-3치를 비교하였고, 치료 후의 골연령과 예측성인신장, 표적키와 예측성인신장과의 차이, 혈청 IGF-1 및 IGFBP-3치를 비교하였으며 두 군의 치료기간은 약 1년이었다.

### 3. 통계

자료의 분석은 paired t-test를 이용하여 시행하였고 결과는 평균값±표준편차로 표시하였으며, group 간의 비교는 표준편차치(standard deviation score, SDS)를 이용하여 비교하였다. P 값이 0.05 미만이면 통계학적 유의성이 있는 것으로 정의하였다.

## 결 과

### 1. 치료 시작시의 두 군 간의 여러 변수들의 비교

골연령은 평균 10.8±1.7세로 두 군 간에 유의한 차이는 없었

Table 1. Growth Parameters before GnRH Treatment

	Group 1 (n=18)	Group 2 (n=17)	Total (n=35)	P-value
CA (yr)	7.93±1.85	9.75±1.98	8.81±2.10	<0.05
BA (yr)	10.44±1.62	11.29±1.86	10.86±1.77	NS
BA-CA	2.52±1.45	1.54±1.02	2.05±1.34	<0.05
HT SDS	0.26±1.07	-0.73±1.07	-0.22±1.7	<0.05
TH (cm)	157.7±3.6	155.0±4.2	156.4±4.1	<0.1
TH SDS	-0.54±0.72	-1.08±0.84	-0.80±0.81	<0.1
PAH (cm)	149±6.6	147.6±5.2	148.3±5.9	NS
PAH SDS	-2.29±1.33	-2.57±1.04	-2.42±1.19	NS
TH-PAH	8.71±6.90	7.46±5.21	8.10±6.08	NS
IGF-1 (ng/mL)	498.2±183.8	491.1±199.9	494.0±188.7	NS
IGFBP-3 (ng/mL)	4,049.9±1,135.7	3,830.2±1,948.2	3,918.1±1,638.6	NS

Data expressed as mean±standard deviation

P-values were between group 1 and group 2.

Abbreviations : CA, chronological age; BA, bone age; HT, height; TH, target height; PAH, 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 GnRHa with (Group 1) or without Growth Hormone Treatment (Group 2)

	Group 1 (n=18)	Group 2 (n=17)	Total (n=35)	P-value
CA (yr)	8.93±1.86	11.1±1.79	9.98±2.11	<0.05
BA (yr)	11.14±1.37	12.15±1.36	11.63±1.44	<0.05
BA-CA	2.21±1.39	1.04±1.01	1.65±1.34	<0.05
dBA	0.69±1.10	0.85±1.11	0.77±1.09	NS
PAH (cm)	152.4±6.7	153.4±6.6	152.9±6.6	NS
PAH SDS	-1.61±1.33	-1.39±1.32	-1.50±1.31	NS
TH-PAH	5.33±7.11	1.59±5.41	3.51±6.53	<0.1
dPAH	3.38±3.91	5.87±4.68	4.59±4.421	<0.1
IGF-1 (ng/mL)	437.5±213.7	623.6±258.3	550.8±254.3	<0.1
IGFBP-3 (ng/mL)	3,744.1±1,261.6	4,243.3±1,444.4	4,048.0±1,368.8	NS

Data expressed as mean±standard deviation

P-values were between group 1 and group 2

Abbreviations: CA, chronological age; BA, bone age; dBA, BA increment; PAH, predicted adult height; dPAH, PAH difference between before and after treatment; IGF-1, insulin-like growth factor-1; IGFBP-3, insulin-like growth factor binding protein-3; SDS, standard deviation score

으나, 역연령은 1군에서 평균 7.9±1.8세, 2군에서 9.7±1.9세로 유의한 차이(P<0.05)를 보였다. 골연령과 역연령의 차이는 1군에서 2.5±1.4세, 2군에서 1.5±1.0세로 통계적으로 유의한 차이(P<0.05)를 보였고, 1군의 신장은 0.26±1.07 SDS, 2군의 신장은 -0.73±1.07 SDS로 1군이 신장에서 우위를(P<0.05) 보였다. 표적키는 평균 -0.80±0.81 SDS, 예측성인신장은 -2.42±1.19 SDS로 두 군 간에는 유의한 차이가 없었고, 표적키와 예측성인신장과의 차이는 평균 8.10±6.08 cm으로 역시 두 군간의 차이는 없었다. 혈청 IGF-1과 IGFBP-3는 각각 평균 494.0±188.7 ng/mL과 3,918.1±1,638.6 ng/mL로 그 차이는 통계적으로 유의하지 않았다(Table 1).

**2. GnRHa 단독치료와 성장호르몬 병합 치료 후의 두 군 간의 여러 변수 비교**

평균 치료기간은 1.06±0.93년이며 치료 후 골연령과 역연령은 각각 11.6±1.4세, 9.9±2.1세로 치료 전과 비교했을 때 모두 증가하였으며 골연령과 역연령의 차이는 치료 전과 후에서 모두 두 군간의 유의한 차이를 보였다(P<0.05, Table 2, 3). 치료 전후의 예측성인신장의 차이는 4.59±4.42 cm로 치료 전에 비하여 증가하였으나 두 군 간의 유의한 차이는 없었다(P<0.1). 전체 대상아에서 치료 후의 예측성인신장은 -1.50±1.31 SDS로 치료 전과 비교했을 때 통계적으로 의미 있는 차이(P<0.001)를 보였으며, 두 군 모두에서도 유의하였으나 특히 성장호르몬 병합투여를 한 2군이 GnRHa만 단독으로 사용한 1군(P<0.05)에 비해 치료 전후 비교시 더욱 의미있는 증가(P<0.001)를 보였다(-1.39±1.32 SDS vs -1.61±1.33 SDS, Table 3, Fig. 1). 표적키와 예측성인신장의 차이는 전체 대상아에서 평균 3.51±6.53 cm로 치료 전과 비교했을 때 의미있게 감소하였으며(P<0.05) 1, 2군에서 모두 유의한 값을 보였으나, 특히 성장호르몬 병합투여를 한 2군에서 더욱 성장의 차이(P<0.001)을 보였다.

혈청 IGF-1 및 IGFBP-3는 1군에서 GnRHa의 단독사용으로

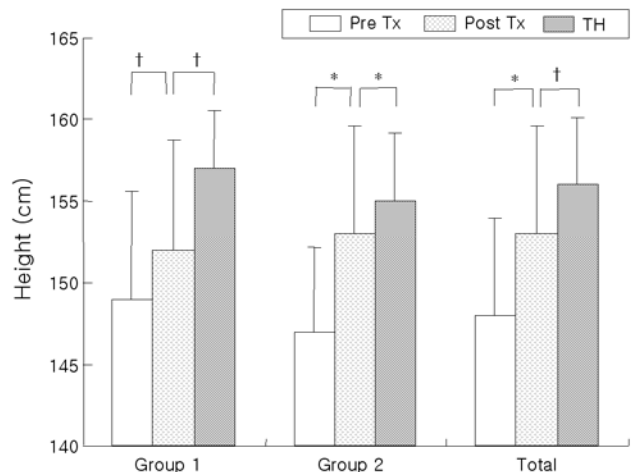
**Table 3.** Growth Parameters after GnRHa with(Group 1) or without Growth Hormone Treatment (Group 2)

		pre Tx	post Tx	P-value
PAH SDS	Group 1	-2.29±1.33	-1.61±1.33	<0.05
	Group 2	-2.57±1.04	-1.39±1.32	<0.001
	Total	-2.42±1.19	-1.50±1.31	<0.001
TH-PAH (cm)	Group 1	8.71±6.90	5.33±7.11	<0.05
	Group 2	7.46±5.21	1.59±5.41	<0.001
	Total	8.10±6.08	3.51±6.53	<0.05

Data expressed as mean±standard deviation

P-values were between pretreatment and posttreatment

Abbreviations: PAH, predicted adult height; SDS, standard deviation score



**Fig. 1.** Changes of Predicted Adult Height after GnRHa with or without Growth Hormone Treatment. Abbreviations: pre Tx PAH, predicted adult height at the start of treatment; post Tx PAH, predicted adult height at last treatment; TH, target height. \*P<0.001, †P<0.05.

성장호르몬-IGF-1축이 억제되면서 각각  $437.5 \pm 213.7$  ng/mL,  $3,744.1 \pm 1,261.6$  ng/mL의 값을 가지며, 치료 전의  $498.2 \pm 183.8$  ng/mL,  $4049.9 \pm 1135.7$  ng/mL에 비해 모두 낮은 값을 보이거나 서로간의 유의한 차이는 없었다. 2군을 비교했을 때 혈청 IGF-1은  $623.6 \pm 258.3$  ng/mL로 성장호르몬을 병합하여 사용함으로써 더 이상 억제되지 않고 치료 전의  $491.1 \pm 199.9$  ng/mL에 비해 높은 값을 가지며, 1군과 비교했을 때 통계적으로 유의하지 않았다( $P < 0.1$ ). IGFBP-3 역시 성장호르몬을 병합하여 사용한 2군에서  $4,243.3 \pm 1,444.4$  ng/mL로 치료 전  $3,830.2 \pm 1948.4$  ng/mL에 비해 높은 값을 가지나 1군과의 차이는 통계적으로 유의하지 않았다.

## 고 찰

사춘기는 여아에서 유방의 발달, 남아에서 고환의 발달이 첫 변화로 나타나며 수면시 황체화 호르몬의 분비 증가로부터 시작되어 시상하부-뇌하수체-성선축이 재활성화되는 시기이다<sup>8,9</sup>. 성선자극호르몬방출호르몬이 시상하부-뇌하수체-문맥혈관에 분비되면 뇌하수체의 성선자극호르몬 분비세포에서 황체화호르몬과 난포자극호르몬의 파동적 분비를 유발하고, 이는 다시 성선호르몬과 인히빈(inhibin) 분비를 자극하며 사춘기 중반부터는 에스트로겐의 양성 되먹이기 기전에 의해 황체화호르몬 분비의 급증을 유발시켜 배란을 일으킴으로써 초경이 시작된다<sup>9</sup>. 또한 사춘기 동안 성선자극호르몬의 증가와 이로 인한 에스트로겐의 증가, 성장호르몬의 분비 자극과 IGF-1의 증가가 골성숙 인자로서 사춘기의 급성장에 관여하게 된다<sup>10,11</sup>.

사춘기의 정상적인 시작시기는 일반적으로 여아에서는 8.5세에서 13세 사이, 남아에서는 9.5세에서 13.5세 사이이다<sup>12,13</sup>. 사춘기가 일찍 시작되어 여아에서 8세 이전, 남아에서 9세 이전에 이차성징이 발현되는 것을 성조숙증으로 정의하며<sup>1,2</sup>, 이는 일반적으로 보고된 사춘기 개시연령의 2.5 표준편차 이하 연령에 기준을 두고 있다<sup>2,8,14</sup>. 최근에는 사회경제적인 발전 및 식습관의 변화, 어린이의 성장과 발달이 과거보다 향상되어 사춘기 시작연령이 낮아짐으로써 성조숙증의 연령 기준에 대한 다양한 보고가 되고 있다<sup>9,15-17</sup>.

성조숙증의 병태생리는 성선자극호르몬 의존성과 비의존성으로 크게 구별되며, 각각은 진성 혹은 중추성 성조숙증과 불완전 혹은 말초성 성조숙증으로도 일컫는다<sup>1,18</sup>. 진성 성조숙증은 시상하부-뇌하수체-성선축이 활성화되어 성선자극호르몬의 매개로 성선의 크기와 활동성이 증가하고 성성숙이 진행되는 것으로 정상 사춘기와 비슷한 임상양상을 보여 조기에 사춘기 변화 및 성장 속도의 증가를 보이고 골 성숙이 빠르게 진행하여 결국 최종 신장의 감소를 초래한다<sup>1,2</sup>. 최근 우리나라 소아의 성인 신장이 과거에 비하여 많이 증가하였으나 성조숙의 경우에는 사춘기 발육이 빠른 당시에는 신장이 커 보일지라도 결국 최종성인신장은 감소하기 때문에 심리적 부담을 갖게 된다<sup>10</sup>. 일반적으로 진성

성조숙증의 발생률은 5,000-10,000명당 1명으로 남녀 비율은 3:1-23:1로 다양하게 보고되며 여아에서 더욱 흔하다<sup>19</sup>. 말초성 성조숙증은 중추신경계 이외의 종양에서 성선자극호르몬이 분비되는 경우나 외부 성호르몬에 의한 경우 등이 속한다<sup>8</sup>. 따라서 성조숙증의 진단을 위해서는 정확한 가족과 개인의 병력, 신체계측치의 평가, 사춘기 성숙단계의 결정 및 뇌자기공명영상 및 골반 초음파 등이 필요하다<sup>14,19,20</sup>.

성조숙증이 나타나게 되면 신체적 및 정신적인 변화를 갖게 되는데 발병연령에 따라 키의 성장과 골격의 성숙에도 불구하고 사춘기 직전의 정상적인 급성장이 부족하여 최종 목표 신장에 도달할수 없게 되기도 하며, 성적 행동이 보다 일찍 나타나 여아의 경우 성적인 학대나 조기 임신의 위험이 증가할 수 있다. 또한 정신적으로 우울하고 사회적으로 고립되며 공격적인 성향을 띄기도 하여 조기 성숙으로 인한 정서적 혼란을 겪기도 한다<sup>21,22</sup>.

진성 성조숙증의 치료는 성호르몬의 분비를 억제하여 골발달이 더 이상 진행되는 것을 막아 성장기간을 연장하고 이미 나타난 이차성징을 되돌리며 조기에 유발요인을 발견하여 치료하고 역연령에 맞게 정신사회적인 발달이 이루어지도록 하기 위함이다<sup>11,14</sup>. 그러나 사춘기의 소견이 조기에 나타난다고 해서 모든 아이들이 치료를 필요로 하는 것은 아니다. 중추성 성조숙증에서 빠른 성 성숙으로 급격한 골격의 성숙이 일어나 골연령이 역연령보다 2 SD 이상 앞서며 예측 신장이 유전적 목표 신장보다 2 SD(10 cm) 이하이거나, 예측 신장이 150 cm 이상 작을 것으로 추측되는 경우, 새로운 중추신경계와 관련된 소견이 발견된 경우, 사춘기의 빠른 진행으로 정서적인 상태가 정신적 또는 행동의 문제를 야기할 경우 등에서 치료의 대상이 될 수 있다<sup>11,14,15</sup>.

이와 같은 경우에는 사춘기의 진행을 억제하고 예측성인신장을 개선시키기 위하여 1980년대 초부터 진성 성조숙증의 치료제로 성선자극호르몬 방출호르몬 효능약제(GnRHa)를 사용하고 있다<sup>1,3,11,23</sup>. 널리 사용되는 약제로는 호르몬의 억제가 지속적이고 효과가 좋은 triptorelin과 leuprolide가 있다<sup>24,25</sup>. GnRHa를 투여하면 뇌하수체에서 성선자극호르몬을 억제하게 되는데 GnRH 수용체를 대신 차지하여 내인성 GnRH의 간헐적인 자극에 대한 탈감작 상태를 유지하게 되고 에스트로겐의 분비가 감소되며, 성장호르몬과 IGF-1의 생성, 분비도 직간접적으로 영향을 받아 성장 속도의 감소를 초래하게 된다<sup>3,26</sup>. 4주 간격으로 GnRHa를 투여해서 억제가 불완전할 경우에는 치료용량의 조절이나 치료간격의 수정이 요구되기도 한다. DiMartino-Nardi 등<sup>27</sup>은 GnRHa 사용 후에 성장호르몬의 분비진폭이 감소되고 성장호르몬 자극검사에서도 더 낮은 반응을 보인다고 보고하였고, Juul 등<sup>28</sup>은 GnRHa 사용 후에 유리 IGF-1의 농도 감소를 초래하여 치료기간 동안 성장속도의 감소를 보일 수 있다고 하였으나, 반대로 GnRHa의 사용이 성장호르몬의 분비 변화를 일으키지 않는다는 보고도 되어 있다<sup>29,30</sup>. 본 논문에서는 GnRHa

단독으로 치료한 군에서는 IGF-1과 IGFBP-3가 통계적으로 유의하지 않지만 치료전보다 감소하여 GnRH가 성장호르몬-IGF-1축을 억제함을 알 수 있었다.

GnRH의 사용은 사춘기의 빠른 진행을 억제함으로써 골성숙의 기간을 연장시킬 수 있다는 이점이 있으나<sup>23)</sup> 최종성인신장이 표적기에 도달하거나 초과한 경우는 현재까지 보고된 바가 없으며, Klein 등<sup>31)</sup>의 발표에 의하면 치료 후에 예측신장보다 나은 신장의 증가를 보였으나 표적기에는 도달하지 못하였다. 따라서 표적기에 도달하기 위해서는 GnRH가 성장호르몬-IGF-1축을 억제하므로 GnRH와 함께 성장호르몬의 병합투여를 생각해 볼 수 있다. Mul 등<sup>32)</sup>은 30명의 환아들을 대상으로 3년간 치료하여 발표한 결과 성장호르몬을 병합한 경우에 성장속도와 예측성인신장의 의미있는 증가를 보였고, Saggese 등<sup>4)</sup>과 Pucarelli 등<sup>5)</sup>이 각각 1년, 2-4년간 성장호르몬 병합투여를 하여 예측성인신장 및 성장속도의 증가를 보고하였다. Tuvemo 등<sup>33)</sup> 역시 46명의 환아를 대상으로 2-4년간의 치료 및 추적관찰후 성장호르몬을 병행한 경우에 성장속도가 증가하고 표적기가 향상되었음을 보고하였다. Tato 등<sup>34)</sup>에 의하면 1년간 GnRH로 치료한후 성장속도가 25 백분위수 이하로 감소한 환자를 대상으로 하여 절반의 환아들은 그대로 GnRH 단독요법을 사용하고 나머지 절반의 환아들은 GnRH와 성장호르몬을 병합하여 1년간 치료하였을 때 GnRH 단독요법시에는 성장속도와 IGF-1 값의 감소를 보이는 반면, 성장호르몬을 병합한 군에서는 성장속도와 IGF-1 값이 모두 증가하여 표적기에 도달하는 데는 병합요법이 더 효과적임을 보고하였다. 본 논문에서는 치료기간이 평균  $1.06 \pm 0.93$ 년으로 길지는 않지만 전체적으로는 치료를 하지 않은 경우보다는 치료를 한 경우에 예측성인신장의 증가를 보였고, 특히 표적기와 예측성인신장의 차이는 치료 전에 비해 치료 후에 의미있게 감소하였으며 성장호르몬을 병합하여 치료한 군에서 통계적으로 더욱 유의하였다. 또한 혈청 IGF-1과 IGFBP-3는 GnRH 단독치료군에서는 감소하였으나 성장호르몬을 병행한 군에서는 증가하여 성장호르몬 병합치료가 최종성인신장을 개선 시키는데 효과적임을 알 수 있었다.

GnRH를 사용할 경우 치료의 시기는 성장시기를 확보하기 위해 사춘기의 징후가 보이자마자, 골성숙이 최소한으로 진행되었을 때 시작할수록 좋은 결과를 보이거나 치료기간에 대한 명확한 기준은 확립되지 않은 상태이다. 그러므로 치료의 중단시기에 대해서도 신중해야 하며 동시에 장기간 사용 시 가능한 부작용의 발생에도 유의해야 한다<sup>35, 36)</sup>. 또한 앞서 언급한 바와 같이 GnRH의 사용과 함께 억제된 골성숙을 증가시키기 위하여 사용하는 성장호르몬의 병합투여 역시 구체적인 시기와 방법이 아직 확실하게 정립된 바가 없으므로 사용하는데 있어 주의를 요한다. 동시에 경제적인 측면을 고려하여 처음부터 같이 사용하기 보다는 성장속도의 감소를 추적관찰하면서 사용 시기를 결정해야 할 것으로 사료된다.

## 요 약

**목적**: 성조숙증에서 관찰된 최근의 연구 결과를 보면 사춘기 발육이 빠른 당시에는 신장이 커보일 수 있으나 결국 최종성인신장은 감소하게 된다. 이에 사춘기를 중단시킴으로써 최종성인신장을 증가시킬 수 있을 것이라는 기대로 성선자극호르몬 방출호르몬 효능약제를 사용하여 골성숙의 기간을 연장하고자 하였다. 또한 조기 사춘기로 인하여 최종성인신장의 예후가 불량한 소아에서 성선자극호르몬 방출호르몬 효능약제 및 성장호르몬의 병합요법 효과를 성선자극호르몬 방출호르몬 효능약제 단독 사용 시의 효과와 비교하여 각각의 성장 촉진 효과를 알아보려고 하였다.

**방법**: 역연령에 비하여 골연령이 증가되어 있으며 조기 사춘기를 보이는 여아를 대상으로 GnRH 및 성장호르몬을 단기간 투여하였다. 제 1군은 triptorelin을 단독으로 4주에 한 번씩 근육주사하였고, 제 2군은 성장호르몬을 병합하여 치료하였다. 치료 기간은 약 1년이었으며 치료 시작시와 치료 후의 두 군간의 역연령, 골연령, 역연령과 골연령의 차이, 예측성인신장, 표적기, 표적기와 예측성인신장과의 차이, 혈청 IGF-1 및 IGFBP-3치를 비교하였다.

**결과**: 치료 시작시 두 군 간의 골연령, 표적기, 예측성인신장, 예측성인신장과 표적기의 차이는 없었으나 골연령과 역연령의 차이 및 역연령은 유의한 차이를 보였다. 혈청 IGF-1 및 IGFBP-3값의 차이는 없었고 평균 치료기간은  $1.06 \pm 0.93$ 년이었다. 치료 후의 골연령과 역연령의 차이는 전체적으로 감소하였으며 두 군간에도 유의한 차이를 보였다. 치료 후의 예측성인신장은 치료전과 비교했을 때 모두 증가하여 단기간의 치료에도 효과가 있었으며 두 군 모두 의미 있는 값을 가지나 특히 성장호르몬을 같이 사용한 2군에서 더욱 큰 차이를 보여 병합요법의 성장촉진효과를 알 수 있었다. 표적기와 예측성인신장의 차이는 전체적으로 치료전보다 의미 있는 감소를 보였으며 두 군을 비교했을때 역시 2군에서 더욱 의미 있게 감소하였다. 혈청 IGF-1과 IGFBP-3는 GnRH 사용 후에 성장호르몬-IGF 축이 억제되어 1군에서 모두 감소하였으나 성장호르몬을 병합한 2군에서는 모두 증가하였고 이때 통계적인 의미는 없었다.

**결론**: 조기 사춘기로 인하여 역연령에 비해 골연령이 증가함으로써 성인신장에 나쁜 영향을 끼치는 경우에는 단기간의 GnRH의 사용으로 사춘기의 빠른 진행을 억제하고 골성숙의 기간을 연장시킴으로써 예측성인신장을 증가시킬 수 있다. 또한 성장호르몬 병합요법으로 예측성인신장이 표적기에 도달하는데 있어 GnRH만으로 성장호르몬-IGF 축이 억제된 경우보다 성장촉진 효과를 나타낸다. 그러나 이는 단기간 사용 시의 치료효과이므로 최종성인신장의 비교를 위해서는 향후 장기적인 추적관찰이 필요하다.

## References

- 1) Kaplan SL, Grumbach MM. Clinical review 14: Pathophysiology and treatment of sexual precocity. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:785-9.
- 2) Bath LE, Brown DC, Kelnar CJH. Precocious puberty. *Current Paediatr* 1999;9:242-6.
- 3) Rosenfield RL. Selection of children with precocious puberty for treatment with gonadotropin releasing hormone analogs. *J Pediatr* 1994;124:989-91.
- 4) Saggese G, Pasquino AM, Bertelloni S, Baroncelli GI, Battini R, Pucarelli I, et al. Effects 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.
- 5) Pucarelli I, Segni M, Ortore M, Moretti A, Iannaccone R, Pasquino AM. Combined therapy with GnRH analog plus growth hormone in central precocious puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13:811-20.
- 6) Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. 2nd ed. Stanford. California: Stanford univ. press 1993.
- 7) 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.
- 8) Garibaldi L. Disorders of pubertal development. In: Behrman R, Kliegman R, Jenson H. editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 17th ed. Philadelphia: Saunders, 2004:1863-70.
- 9) Parent AS, Teilmann G, Juul A, Niels E, Skakkebaek, Toppari J, et al. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: Variation around the world, secular trend and changes after migration. *Endocr Rev* 2003;24:668-93.
- 10) Kreiter M, Burstein S, Rosenfield RL, Moll GW Jr, Cara JF, Yousefzadeh DK, et al. Preserving adult height potential in girls with idiopathic true precocious puberty. *J Pediatr* 1990;117:364-70.
- 11) Lazar L, Pertzalan A, Weintrob N, Phillip M, Kauli R. Sexual precocity in boys: accelerated versus slowly progressive puberty gonadotropin-suppressive therapy and final height. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4127-32.
- 12) Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969;44:291-303.
- 13) Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child* 1970;45:13-23.
- 14) Antoniazzi F, Zamboni G. Central precocious puberty: current treatment options. *Paediatr Drugs* 2004;6:211-31.
- 15) Kaplowitz PB, Overfield SE. Reexamination of the age limit for defining when puberty is precocious in girls in the United States: implications for evaluation and treatment. *pediatrics* 1999;104:936-41.
- 16) Fredriks AM, van Buuren S, Burgmeijer RJ, Meulmeester JF, Beuker RJ, Brugman E, et al. Continuing positive secular growth change in the Netherlands 1955-1997. *Pediatr Res* 2000;47:316-23.
- 17) de Muinich Keizer SM, Mul D. Trends in pubertal development in Europe. *Hum Reprod Update* 2001;7:287-91.
- 18) Iughetti L, Predieri B, Ferrari M, Gallo C, Livio L, Milioli S, et al. Diagnosis of central precocious puberty: Endocrine assessment. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13:709-15.
- 19) Partsch CJ, Heger S, Sippell WG. Management and outcome of central precocious puberty. *Clin Endocrinol* 2002;56:129-48.
- 20) Haber HP, Wollmann HA, Ranke MB. Pelvic ultrasonography: early differentiation between isolated premature thelarche and central precocious puberty. *Eur J Pediatr* 1995;154:182-6.
- 21) Sonis WA, Comite F, Blue J, Prescovitz OH, Rahn CW, Hench KD, et al. Behavior problems and social competence in girls with true precocious puberty. *J Pediatr* 1985;106:156-60.
- 22) Schoevaart CE, Drop SL, Otten BJ, Slijper FM, Degenhart HJ. Growth analysis up to final height and psychosocial adjustment of treated and untreated patients with precocious puberty. *Horm Res* 1990;34:197-203.
- 23) 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.
- 24) 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.
- 25) 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.
- 26) 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.
- 27) DiMartino-Nardi J, Richard WU, Fishman, Saenger K. The effect of long-acting analog of luteinizing hormone-releasing hormone on growth hormone secretory dynamics in children with precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:902-6.
- 28) Juul A, Scheike T, Nielsen CT, Krabbe S, Muller J, Skakkeba NE. Serum insulin-like growth factor I(IGF-1) and IGF-binding protein 3 levels are increased in central precocious puberty: Effects of two different treatment regimens with gonadotropin releasing hormone agonist, without or in combination with an antiandrogen. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3059-67.
- 29) Galluzzi F, Salti R, Bindi G, Pasquini E, La Cauza C. Adult height comparison between boys and girls with precocious puberty after long-term gonadotropin releasing hormone analogue therapy. *Acta Paediatr* 1998;87:521-7.
- 30) Sklar CA, Rothenberg S, Bumberg 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-1, and prolactin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:734-8.
- 31) Klein KO, Klein O, Barnes KM, Jones JV, Feuillan PP, Cutler GB. Increased final height in precocious puberty after long-term treatment with LHRH agonists: The national institutes of health experience. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4711-6.
- 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. *J Clin Endocrinol* 2001;55:121-9.
- 33) Tuvemo T, Jonsson B, Gustafsson J, Albertsson-Wikland K, Aronson AS, Hager A, et al. Final height after combined growth hormone and GnRH analogue treatment in adopted girls with early puberty. *Acta Paediatr* 2004;93:1456-62.
- 34) Tato L, Saggese G, Cavallo L, Antoniazzi F, Corrias A, Pasquino AM, et al. Use of combined GnRH agonist and hGH therapy for better attaining the goals in precocious puberty treatment. *Horm Res* 1995;44 Suppl 3:49-54.
- 35) Antoniazzi F, Bertoldo F, Lauriola S, Sirpresi S, Gasperi E, Zamboni G, et al. Prevention of bone demineralization by calcium supplementation in precocious puberty during gonadotropin-releasing hormone agonist treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1992-6.
- 36) 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.