

## 중추성 성조숙증 및 조기 사춘기 여아에서 성선자극호르몬 방출호르몬 작용제의 용량에 따른 사춘기 억제 효과 비교

경희대학교 의과대학 소아과학교실, 핵의학교실\*

심계식 · 배종우 · 양유정\*

= Abstract =

### A comparative study of the puberty suppression effect of gonadotropin-releasing hormone agonist in precocious or early puberty girls

Kye-Shik Shim, M.D., Chong-Woo Bae, M.D., and You-Jung Yang, M.D.\*

Departments of Pediatrics and Nuclear Medicine\*, College of Medicine, Kyunghee University, Seoul, Korea

**Purpose :** There has been considerable disagreement regarding the most appropriate dosage of gonadotropin-releasing hormone agonist in cases of central precocious puberty. The aim of this study was to determine the appropriate dosage for suppression of the puberty in girls with central precocious or early puberty.

**Methods :** Twenty-two girls with early puberty were randomly subjected to 3 types of dosages of leuprolide acetate for at least 6 months. The number of cases in groups 1, 2, and 3 were 7, 7, and 8, and dosages were 70, 90, and 110 µg/kg/-month, respectively. Height, weight, bone age, Tanner stage of breast development, and serum levels of LH, FSH, estradiol, and progesterone were measured before treatment and after 6 months of treatment. The number of cases of puberty suppression was compared using a modified puberty suppression score with a nonparametric chi-square test.

**Results :** There were no significant differences of chronologic and bone ages among the groups. There was a significant decrease in height SDS gain after 6 months in group 3 ( $P<0.05$ ) compared with groups 1 and 2. Serum levels of LH, FSH, estradiol and progesterone were all significantly decreased after treatment in all 3 groups ( $P<0.05$ ). The number of cases of puberty suppression in each group were 4 (57%), 5 (71%), and 8 (100%). There was a significantly increased proportion of suppression of puberty in group 3 ( $P<0.05$ ).

**Conclusion :** It was necessary to use a higher dose of gonadotropin-releasing hormone agonist to suppress early puberty in girls; however further longitudinal study will be needed for their prognosis of final adult height. (Korean J Pediatr 2008;51:635-639)

**Key Words :** Gonadotropin-releasing hormone agonist, Puberty suppression, Precocious puberty, Early puberty

## 서 론

중추성 또는 진성 성조숙증(central or true precocious puberty)이란 성조숙증의 원인이 중추성이며 성선 자극 호르몬(gonadotropin)에 의존적이고, 사춘기의 발달이 완전하여 같은 성별로 발달하는 경우이다. 평균치보다 2표준편차 이상 2차 성징의 출현이 빠르며 x여아에서 8세 이전, 남아에서 9세 이전에 2차 성징이 나타나는 경우로 정의한다<sup>1,2)</sup>.

Received : 11 December 2007, Accepted : 18 March 2008

Address for correspondence : Kye-Shik Shim, M.D.

Departments of Pediatrics, College of Medicine, Kyunghee University, 149, Sangji-dong, Gangdon-gu, Seoul 134-890, Korea

Tel : +82.2-440-7000, Fax : +82.2-440-6295

Email : 64skks@dhmc.or.kr

반면, 조기 사춘기(early or advanced puberty)란 여아에서 8-9세, 남아에서 9-10.5세 사이에 2차 성징이 나타나는 경우로 진행이 빠르지 않다면 별문제가 없을 수 있겠으나 진행 속도가 빠르다면 진성 성조숙증과 같이 성장의 예후에 영향을 줄 수 있으므로 주의 깊은 관찰과 치료가 필요한 경우도 있다<sup>1,3)</sup>.

진성 성조숙증 및 조기 사춘기의 발생 기전은 아직 확실히는 모르지만 성선에서의 음성 되먹이기 기전과 중추성 억제 기전에 의한 시상하부의 성선자극호르몬방출호르몬(gonadotropin releasing hormone, GnRH) 파동 발생기의 억제가 유전적 또는 환경적 인자에 의해 풀리게 되면 생기는 것으로 추정되어 이러한 억제를 지속시키는 치료가 사춘기의 진행을 억제 할 수 있다<sup>1)</sup>.

성선자극호르몬방출호르몬의 파동적 분비를 억제하는 치료로서 현재 가장 많이 쓰이는 제제는 성선자극호르몬방출호르몬작용제(GnRH agonist or analogue)로서 1980년대부터 사용되어

지고 있으나 아직까지 성장의 예후 및 사춘기 억제에 가장 적당한 치료 용량에 대하여 논란이 많은 상태이다<sup>4-6)</sup>. 따라서 조기 사춘기 여아에서 GnRH agonist의 용량을 일본<sup>4)</sup>에서의 30-90  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 과 유럽<sup>6)</sup>에서 정한 90-150  $\mu\text{g}/\text{kg}$  치료 용량의 범위 내에서 저용량, 중간용량, 고용량으로 치료하여 사춘기 억제를 위한 가장 적당한 치료 용량을 추정해 보고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

2006년 6월부터 2007년 5월까지 경희대학교 동서신의학병원 소아청소년과에서 성조숙증 및 조기 사춘기의 임상 양상을 보이고 역연령에 비해 골연령이 증가되어 있으며 예측성인 신장이 표적키에 이르지 못하여 GnRH 자극 검사를 시행하고 조기 사춘기 혹은 성조숙증으로 진단받고 GnRH agonist를 투여하기로 한 여아를 대상으로 하였다. 치료 시작 시점을 기준으로 하여 최소한 6개월 이상 치료와 외래 추적 관찰이 이루어진 경우로 하였다.

### 2. 방법

총 22명의 여아를 임의로 3군으로 나눠서 1군은 leuprolide acetate 70  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 2군은 90  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 3군은 110  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 을 투여하였다. 치료 시작 전, 치료 후 3개월 또는 6개월에 채혈하여 황체화호르몬(luteinizing hormone, LH), 난포자극호르몬(follicular stimulating hormone, FSH), 에스트라디올(estradiol)과 프로게스테론(progesterone)을 검사하였고, 신장, 체중, 골연령, 유방의 성장속도의 변화를 평가하여 modified puberty suppression score (에스트라디올  $\geq 1.99$  ng/dL, 2점; 프로게스테론  $\geq 31.7$  ng/dL, 2점; 황체화호르몬  $\geq 2.0$  IU/L, 1점; 골연령/역연령 변화  $> 1$ , 1점; 신장표준편차점수 변화  $\geq 0.25$ , 1점)를 구하여 사춘기가 억제된 경우는 2점 이하인 경우로 하였다<sup>7)</sup>(Table 1).

채혈은 GnRH agonist 투여 직전에 1회 시행하였고, 황체화호르몬과 난포자극호르몬의 혈청농도는 면역방사계측법(immunoradiometric assay, IRMA, DiaSorin S.P.A., Italy)으로 측정하였으며, 에스트라디올과 프로게스테론은 방사면역법(radioimmunoassay, RIA, Diagnostic products corporation, USA)으로

Table 1. Modified Puberty Suppression Score

Parameter	Cut-off	Score
Estradiol	$\geq 1.99$ ng/dL	2
Progesterone	$\geq 31.7$ ng/dL	2
LH	$\geq 2.0$ IU/L	1
BA/CA	$> 1$	1
$\Delta$ HtSDS	$\geq 0.25$	1
Total		7

Adapted from Ref. 7.

측정하였다.

신장측정은 Harpenden 신장 계측기(Holtain Co., UK)를 사용하였고, 골연령은 좌측 손과 손목의 단순 방사선 촬영을 시행하여 Greulich-Pyle의 방법<sup>8)</sup>으로 측정하였고 예측성인 신장은 Bayley-Pinneau방법<sup>9)</sup>을 사용하여 추정하였다.

각각의 군에서 역연령, 골연령, 치료 시작 전 키, 치료 시작 전 신장표준편차점수, 유전적 목표키, 유전적 목표키의 표준 편차 점수, 예측 성인키, 예측 성인키의 신장표준편차점수 등을 비교하였으며, 치료 전과 치료 6개월 후의 키 성장과 신장표준편차점수의 변화, 혈중 에스트라디올, 프로게스테론, 황체화호르몬, 난포자극호르몬 수치, 사춘기가 억제된 경우의 수 등을 비교하였다.

### 3. 통계

각각의 군에서 임상 양상의 비교와 치료 전후의 검사 소견의 비교는 SPSS (version 12.0)의 Kruskal-Wallis test를 이용하였고, 사춘기가 억제된 경우의 수의 비교는 two-by-K 교차분석과 비모수적 카이제곱 검정을 이용하였다.

## 결 과

### 1. 치료 시작 전 세 군 간의 임상 양상 비교

1군, 2군, 3군의 역연령은 각각  $8.7 \pm 0.9$ ,  $8.8 \pm 1.0$ ,  $8.7 \pm 0.8$ 세, 골연령은 각각  $11 \pm 0.8$ ,  $11 \pm 0.9$ ,  $11 \pm 0.8$ 세로 의미 있는 차이는 없었다(Table 2). 키는 각각  $134.7 \pm 5.7$ ,  $133.7 \pm 5.1$ ,  $135.4 \pm 6.0$  cm, 신장표준편차점수는  $1.1 \pm 0.9$ ,  $1.1 \pm 0.9$ ,  $1.2 \pm 0.9$ , 예측 성인키는  $153.1 \pm 3.4$ ,  $152.9 \pm 3.4$ ,  $153.2 \pm 3.0$  cm, 예측 성인키의 신장표준편차점수는  $-1.4 \pm 0.8$ ,  $-1.4 \pm 1.1$ ,  $-1.4 \pm 0.6$  으로 의미 있는 차이는 없었다. 다만 유전적 목표키는 각각  $157.9 \pm 4.5$ ,  $159.6 \pm 5.9$ ,  $156.7 \pm 3.0$  cm, 유전적 목표키의 신장표준편차점수는  $-0.5 \pm 0.9$ ,  $-0.2 \pm 1.2$ ,  $-0.8 \pm 0.6$ 으로 의미 있는 차이가 있었다( $P < 0.05$ ).

Table 2. Baseline Clinical Datas

	Group 1 (n=7)	Group 2 (n=7)	Group 3 (n=8)	Significance
Dosage ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )	70.0	90.0	110.0	
CA (years)	$8.7 \pm 0.9$	$8.8 \pm 1.0$	$8.7 \pm 0.8$	NS
BA (years)	$11 \pm 0.8$	$11 \pm 0.9$	$11 \pm 0.8$	NS
Height (cm)	$134.7 \pm 5.7$	$133.7 \pm 5.1$	$135.4 \pm 6.0$	NS
Height SDS	$1.1 \pm 0.9$	$1.1 \pm 1.0$	$1.2 \pm 1.0$	NS
Target Height (cm)	$157.9 \pm 4.5$	$159.6 \pm 5.9$	$156.7 \pm 3.0$	$P < 0.05$
Target Height SDS	$-0.5 \pm 0.9$	$-0.2 \pm 1.2$	$-0.75 \pm 0.6$	$P < 0.05$
PAH (cm)	$153.1 \pm 3.4$	$152.9 \pm 3.4$	$153.2 \pm 3.0$	NS
PAH SDS	$-1.4 \pm 0.8$	$-1.4 \pm 1.1$	$-1.4 \pm 0.6$	NS

Abbreviations: CA, chronologic age; BA, bone age; PAH, predicted adult height; NS, not significant  
Group 1, leuprolide acetate 70  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ; Group 2, leuprolide acetate 90  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ; Group 3, leuprolide acetate 110  $\mu\text{g}/\text{kg}$

**2. 치료 시작 전 세 군 간의 혈액 검사 소견 비교**

1군, 2군, 3군의 황체화호르몬은 각각  $3.0 \pm 2.9$ ,  $3.0 \pm 2.3$ ,  $3.0 \pm 3.4$  IU/L, 에스트라디올은 각각  $1.5 \pm 1.0$ ,  $1.4 \pm 0.9$ ,  $1.6 \pm 1.0$  ng/dL로 의미 있는 차이는 없었으며, 난포자극호르몬은 각각  $4.1 \pm 2.6$ ,  $6.3 \pm 0.3$ ,  $3.1 \pm 2.5$  IU/L, 프로게스테론은  $33.9 \pm 17.1$ ,  $30.6 \pm 14.7$ ,  $35.8 \pm 14.8$  ng/dL로 의미 있는 차이가 있었다( $P < 0.05$ , Table 3).

**3. 치료 전후 세 군 간의 키 및 신장표준편차점수의 변화 비교**

1군, 2군, 3군의 각각의 키의 성장은  $1.2 \pm 1.1$ ,  $1.1 \pm 1.0$ ,  $1.0 \pm 0.8$  cm 이었으며, 신장표준편차점수의 변화는  $0.3 \pm 0.4$ ,  $0.2 \pm 0.3$ ,  $0.1 \pm 0.1$ 로서 1군과 2군 간에는 의미 있는 차이가 없었으나 3군과는 의미 있는 차이가 있었다( $P < 0.05$ , Fig 1).

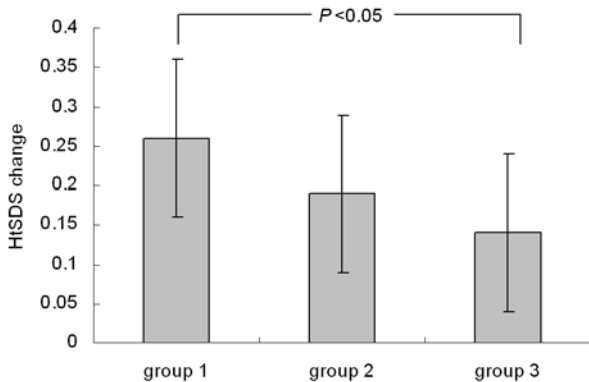
**4. 치료 후 각 군에서의 혈액 검사 소견 변화의 비교**

1군, 2군, 3군의 각각의 황체화호르몬은  $0.5 \pm 0.3$ ,  $0.4 \pm 0.3$ ,  $0.3 \pm 0.3$  IU/L, 난포자극호르몬은  $2.4 \pm 1.8$ ,  $1.9 \pm 1.6$ ,  $1.3 \pm 0.9$  IU/L, 에스트라디올은  $0.9 \pm 0.8$ ,  $0.9 \pm 0.8$ ,  $0.9 \pm 0.9$  ng/dL, 프로게스테론은  $19.5 \pm 8.7$ ,  $18 \pm 7.7$ ,  $16.9 \pm 7.3$  ng/dL 로서 치료 전과 비교하여 세 군에서 모두 의미 있게 감소하였으며 특히 난포자극호르몬과 프로게스테론은 다른 군에 비하여 3군에서 더욱 의미 있게 감소하였다( $P < 0.05$ ).

**Table 3.** Baseline Laboratory Datas

	Group 1 (n=7)	Group 2 (n=7)	Group 3 (n=8)	Significance
LH (IU/L)	$2.99 \pm 2.87$	$2.97 \pm 2.31$	$3.01 \pm 3.38$	NS
FSH (IU/L)	$4.13 \pm 2.55$	$6.28 \pm 0.29$	$3.05 \pm 2.46$	$P < 0.05$
Estradiol (ng/dL)	$1.5 \pm 0.97$	$1.35 \pm 0.93$	$1.58 \pm 1.04$	NS
Progesterone (ng/dL)	$33.9 \pm 17.1$	$30.6 \pm 14.7$	$35.8 \pm 14.8$	$P < 0.05$

Abbreviation : NS, Not significant



**Fig. 1.** Changes in height standard deviation score after 6 months of treatment.

**5. 치료 후 각 군에서의 사춘기 억제 여부 비교**

사춘기 억제가 된 경우는 1군 7명중 4명, 2군 7명중 5명, 3군 8명중 8명이었고, 억제가 안 된 경우는 1군과 2군에서 각각 2명씩으로 3군에서 의미 있게 억제되는 경우가 많았다( $P < 0.05$ , Fig. 2).

**6. 부작용 여부**

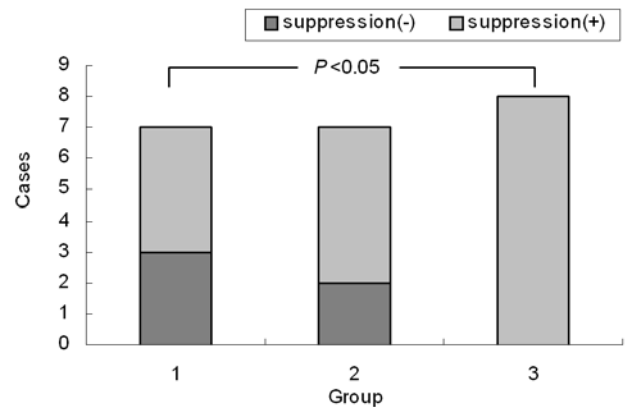
3군의 2명에서 치료 초기 주사 부위의 경미한 동통 외에 특이한 부작용은 없었다.

**고찰**

성조숙증이란 평균치보다 2표준편차 이상 2차 성징의 출현이 빠른 경우인데, 여아에서 8세 이전 유방 발달, 9세 이전 음모 발달, 9.5세 이전 초경이 생기는 경우를 말하며, 남아에서는 9세 이전에 고환의 용적이 4 mL 이상 또는 직경이 2.5 cm 이상인 경우를 말한다<sup>1, 2)</sup>.

조기 사춘기란 진성 성조숙증보다는 약간 늦게 사춘기 발달이 시작되어 여아에서 8-9세, 남아에서 9-10.5세 사이에 2차 성징이 나타나는 경우인데 진행 속도가 빠르다면 진성 성조숙증과 같이 성장의 예후에 영향을 줄 수 있으므로 치료가 필요할 수 있겠다<sup>1, 3)</sup>.

사춘기의 발생 기전은 아직 확실히는 모르지만 유전적 또는 환경적 인자에 의하여 성선에서의 음성 되먹이기 기전과 중추성 억제 기전에 의한 시상하부의 성선 자극 호르몬 방출 호르몬 과동 발생기의 억제가 풀리게 되면 생기는 것으로 추정되고 있다. 다수의 후보 유전자가 연구되었지만 아직까지 가장 중요한 유전자는 밝혀지지 않았고, 환경적 인자 중에서 중추신경계의 신경 전달 물질에 의한 중추성 억제 기전이 많이 연구가 되어 억제 물질로  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA), endogenous opioid pep-



**Fig. 2.** Comparison of the number of puberty-suppression cases among the 3 groups.

tide 등이 보고되었고, 활성화 물질로 자극성 아미노산, 노에피네프린, 도파민, neuropeptide Y, nitric Oxide, 프로스타글란딘 E2 등이 보고되었다<sup>1)</sup>.

결국 사춘기의 발달이 시상하부에서의 성선자극호르몬방출호르몬의 과동성 분비와 관계가 깊으므로 이를 억제하여 조기 사춘기를 치료하기 위해서는 성선자극호르몬방출호르몬 작용제를 사용하게 된다<sup>1, 2)</sup>.

이러한 약제의 치료 적응 대상으로는 논란이 좀 있지만 대체로 골연령이 역연령에 비해 2표준편차 이상 앞서며, 예측성인신장이 유전적 목표 신장 보다 2표준편차 (10 cm) 이상 감소되는 경우, 예측성인신장이 150 cm 이하인 경우, 새로운 중추 신경계와 관련된 소견이 발견된 경우, 사춘기의 빠른 진행으로 예측성인신장의 지속적 감소 또는 정서적, 행동적 문제가 있는 경우 등이다<sup>10, 11)</sup>.

치료 시작 시기에 대해서도 논란이 많은데 그 이유는 근래에 사춘기 연령이 차츰 감소하는 추세이므로 성조숙증의 진단 기준 연령 자체가 낮아져야 한다는 보고가 있고<sup>11)</sup>, 역연령 6세 이전에 치료를 시작하면 확실하게 성장에 좋은 영향을 준다고 보고되고 있지만<sup>12)</sup>, 6-8세 사이인 경우에는 효과에 논란이 있고<sup>13)</sup>, 9-10세 사이에 치료를 시작 할 때에는 효과가 없을 가능성이 높다는 보고가 많기 때문이다<sup>14, 15)</sup>.

치료 종결 시기도 역시 문제인데 치료에 대한 반응을 볼 수 있는 정확한 사춘기 억제 소견 판별 인자가 부족하고, 성장 증진 효과를 보기 위한 최종 성인신장 예측 프로그램들이 부정확하기 때문이며 또한 장기간의 최종 성인신장에 대한 대조군 연구가 부족한 실정이다. 지금까지 많은 연구에서 역연령으로 여자에서 10.6-11.3세, 남자에서 11.7-13.8세, 골 연령으로 여자에서 11.8-12.8세, 남자에서 13.3-14.4세 사이에 대부분 치료를 종결하였다. 하지만 아직까지 확실한 결론은 없으며 대개 여아에서는 골 연령 12.5세, 남아에서는 14세 이전에는 치료를 종결하는 것이 좋은 것으로 사료 된다<sup>16-22)</sup>.

또한 약제의 용량에 대하여도 연구자별로 차이가 많은데 1991년 Tanaka 등<sup>4)</sup>이 일본에서 36명의 소아에게 leuprolide acetate를 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 30  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 90  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 3가지 용량으로 3개월간 투여하고 시상하부-뇌하수체-성선 축을 억제하는데 최소한 30  $\mu\text{g}/\text{kg}$  이상의 용량이 필요하다고 하였고, Parker 등<sup>5)</sup>은 미국 소아 성조숙증환자의 99%에서 300  $\mu\text{g}/\text{kg}$  으로 시상하부-뇌하수체-성선 축을 억제할 수 있었다고 하였다. 그러나 유럽의 연구에서 Carel 등<sup>6)</sup>은 20 kg 미만의 소아에서는 월 평균 117  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 20 kg 이상에서는 월 평균 134  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 용량으로 시상하부-뇌하수체-성선 축을 억제할 수 있었다고 하여 90% 이상의 환자에서 미국에서의 용량의 55%로도 충분하다고 하였다.

따라서 일본에서의 30-90  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 유럽에서의 90-140  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 미국에서의 300  $\mu\text{g}/\text{kg}$  등으로 용량의 차이가 많은 것을 볼 수 있다.

국내 논문에서의 사용 용량은 대체로 leuprolide acetate 30-

90  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , Triptorelin 60-75  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 범위에 있었으며 간편하게 계산하여 실제 임상에서는 체중 20kg 미만에서는 1.875 mg (0.5 ample), 그 이상에서는 3.75 mg (1.0 ample) 으로 사용된 경우가 많았으나 용량과 사춘기 억제 또는 예측 성인신장과의 연관성에 대한 연구는 없는 상태이다<sup>16-19, 21)</sup>.

결국 치료 기간과 용량이 불확실하므로 예민한 사춘기 억제 판별 인자와 성장 속도 및 골 연령의 면밀한 관찰을 통한 예측성인신장 증진이 치료의 관건이라 생각 된다<sup>16-22)</sup>.

치료의 반응 예측 인자로 임상적인 양상의 변화와 혈액의 호르몬 수치 변화가 중요한데, 1999년 Mul 등<sup>23)</sup>은 성성속도의 1단계 이상의 변화, 6개월간의 성장 속도 즉 키 표준 편차 점수의 0.25 이상의 변화, 역연령에 비한 골 연령의 1이상 비율의 변화 등이 사춘기 억제의 실패 징후라고 하였고, 2005년 Lee 등<sup>7)</sup>은 Mul 등<sup>23)</sup>의 연구에 다른 인자를 첨가하여 modified puberty suppression score (에스트라디올  $\geq 1.99$  ng/dL, 2점; 프로게스테론  $\geq 31.7$  ng/dL, 2점; 황체화 호르몬  $\geq 2.0$  IU/L, 1점; 골연령/역연령 변화  $>1$ , 1점; 신장표준편차점수 변화  $\geq 0.25$ , 1점)를 제안하였다.

본 연구에서도 사춘기 억제의 반응 예측 지표로 위 점수 체계를 이용하였는데, 비록 연구 대상 수가 적긴 하였으나 민감도 100%, 특이도 92.8%, 양성 예측도 90.9%, 음성 예측도 100%이면서 6개월에 한번 신체계측, X-선 검사, 혈액검사 등에 의해 비교적 쉽게 점수 산정이 가능하여 환자의 순응도가 좋기 때문이었다. 다만, 성선자극호르몬방출호르몬 자극검사와의 상관성에 대한 연구가 부족한 것이 단점이라고 여겨진다<sup>7)</sup>.

그 외에도 혈액 검사에 의한 사춘기 억제 반응의 예측 인자로 다수의 검사 소견이 제안되었는데 1991년 Parker 등<sup>5)</sup>은 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 GnRH 투여 후 LH 최고치 $<1.75$  IU/L를, 1992년 Cook 등<sup>24)</sup>은 야간 중 LH 치  $<3.0$  IU/L, 1996년 Witchel 등<sup>25)</sup>은 24시간 소변 중 gonadotropin의 무검출, 1998년 Klein 등<sup>26)</sup>은 bio-assay에 의한 estradiol  $<0.07-6.3$  pmol/L을 사춘기가 억제된 것으로 정의하였다. 또한 Lawson 등<sup>27)</sup>은 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 GnRH 투여 후 LH 최고치 $<2.0$  IU/L, 같은 해에 Mul 등<sup>23)</sup>은 치료 6개월 후 estradiol  $<50$  pmol/L, testosterone $<1.0$  nmol/L을 주장하였고, Brito 등<sup>28)</sup>은 leuprolide acetate 3.75mg 투여 후 120분 후 LH  $<6.6$  IU/L, 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 GnRH 투여 후 LH 최고치 $<2.3$  IU/L, 2006년 Badaru 등<sup>29)</sup>은 leuprolide acetate 7.5 mg 투여 후 40분 후 LH  $<4.0$  IU/L 일 때에 사춘기가 억제된 것이라고 정의하였다. 그러나 이러한 검사들은 임상양상의 변화에 대한 고려 없이 단편적인 혈액이나 소변 검사에만 의존하여 검사의 재현성에 대한 문제와 함께 진료 및 검사 시간이 길어져 순응도가 떨어지는 단점이 있다고 여겨진다.

치료 후 예후는 최종 성인키가 증가하는지와 성적 정체감에 대한 정서적인 안정 여부 등이 중요하겠으나 골연령을 측정하는 방법인 Greulich & Pyle 법과 Tanner-Whitehouse법, 예측성인신장을 계산하는 Bayley-Pinneau법과 Tanner-Whitehouse

법 등이 모두 외국의 자료이고 골 연령과 역연령의 차이가 없는 정상적인 소아를 대상으로 한 표준이기 때문에 우리나라 성조숙증 소아에서의 예측 성인신장 추정은 그 정확성이 떨어질 수밖에 없다<sup>30)</sup>.

그리고 1985년 Sonis 등<sup>31)</sup>과 1990년 Schoevaart 등<sup>32)</sup>은 성조숙증이 있는 아동에서 성적 행동이 일찍 나타나 성적 학대나 조기 임신의 위험이 증가할 수 있다고 하였고, 우울감, 사회적 고립감, 공격적 성향이 증가할 수도 있다고 하였지만 대조군을 포함한 대단위 연구는 부족한 상태이다. 따라서 아직은 중추성 성조숙증과 조기 사춘기의 예측성인신장과 정서적인 문제에 대한 예후에 대하여 논란이 있는 상태이다.

본 연구에서는 치료 기간이 짧고 대상 환자 수가 적어서 모수적 통계법에 의한 검증을 하지 못해 아쉽지만 110 µg/kg 정도의 고용량의 leuprolide acetate의 투여가 사춘기 억제에 보다 효과적이라고 여겨지며, 중추성 성조숙증과 조기 사춘기에서 GnRH agonist의 치료에 있어서 가장 적당한 적응대상, 치료 용량, 치료 기간, 치료의 반응 예측 인자, 최종 성인키에 미치는 영향, 부작용 여부, 치료 전 후의 심리적 및 행동적 문제 등에 대하여 대조군을 포함한 장기간의 연구가 보다 더 필요하리라 사료된다.

**요 약**

**목적 :** 중추성 성조숙증 또는 조기 사춘기 소아에서 사춘기 진행의 억제를 위하여 사용하는 GnRH agonist의 적절한 용량에 대하여 논란이 많다. 따라서 치료의 표준화가 힘들고 치료에 대한 반응도 다양할 수밖에 없다. 본 연구는 중추성 성조숙증 또는 조기 사춘기 여아에서 GnRH agonist의 용량에 따른 사춘기 억제 효과를 비교하여 적당한 용량을 추정해보고자 하였다.

**방법 :** 2006년 6월부터 2007년 5월까지 경희대학교 동서신의 학병원 소아청소년과에서 조기 사춘기 혹은 성조숙증으로 진단 받고 GnRH agonist를 투여하기로 한 여아 22명을 임의로 3군으로 나눠서 1군은 leuprolide acetate 70 µg/kg, 2군은 90 µg/kg, 3군은 110 µg/kg을 투여하였다. 치료 전, 치료 후 6개월에 채혈하여 황체화 호르몬, 난포자극호르몬, 에스트라디올, 프로게스테론을 검사하였고, 신장, 체중, 골 연령, 성성숙도의 변화를 평가하여 modified puberty suppression score를 구하여 억제된 경우는 2점 이하인 경우로 하였다. 각각의 군에서 역연령과 골연령의 평균은 Kruskal-Wallis test로 차이의 유무를 검정하였고, 억제가 된 경우와 되지 않은 경우의 수를 비교하여 two-by-K 교차분석(카이제곱 검정)을 시행하였다.

**결과 :** 1군, 2군, 3군의 치료 전 역연령은 각각 8.7±0.9, 8.8±1.0, 8.7±0.8세, 골 연령은 11±0.8, 11±0.9, 11±0.8세, 신장표준편차점수는 1.1±0.9, 1.1±0.9, 1.2±0.9, 예측 성인키의 신장표준편차점수는 -1.4±0.8, -1.4±1.1, -1.4±0.6으로 의미 있는 차이는 없었다.

1군, 2군, 3군의 치료 전 혈중 황체화 호르몬은 각각 3.0±2.9,

3.0±2.3, 3.0±3.4 IU/L, 에스트라디올은 각각 1.5±1.0, 1.4±0.9, 1.6±1.0 ng/dL로 의미 있는 차이는 없었으며, 난포자극호르몬은 각각 4.1±2.6, 6.3±0.3, 3.1±2.5 IU/L, 프로게스테론은 33.9±17.1, 30.6±14.7, 35.8±14.8 mg/dL로 의미 있는 차이가 있었다 ( $P<0.05$ ).

1군, 2군, 3군 각각의 6개월 치료 후 신장표준편차점수의 변화는 0.3±0.4, 0.2±0.3, 0.1±0.1로서 1군과 2군 간에는 의미 있는 차이가 없었으나 3군과는 의미 있는 차이가 있었다( $P<0.05$ ).

1군, 2군, 3군의 치료 후 각각의 황체화 호르몬은 0.5±0.3, 0.4±0.3, 0.3±0.3 IU/L, 난포자극호르몬은 2.4±1.8, 1.9±1.6, 1.3±0.9 IU/L, 에스트라디올은 0.9±0.8, 0.9±0.8, 0.9±0.9 ng/dL, 프로게스테론은 19.5±8.7, 18.0±7.7, 16.9±7.2 ng/dL 로서 치료 전과 비교하여 세 군에서 모두 의미 있게 감소하였으며 특히 난포자극호르몬과 프로게스테론은 다른 군에 비하여 3군에서 더욱 의미 있게 감소하였다( $P<0.05$ ).

사춘기 억제가 된 경우는 1군 7명중 4명, 2군 7명중 5명, 3군 8명중 8명이었고, 억제가 안 된 경우는 1군과 2군에서 각각 2명씩으로 3군에서 의미 있게 억제되는 경우가 많았다( $P<0.05$ ).

3군의 2명에서 치료 초기 주사 부위의 경미한 동통 외에 특이한 부작용은 없었다.

**결론 :** 조기 사춘기 여아에서 사춘기의 진행을 막기 위해서는 성선 자극 호르몬이 보다 억제 될 수 있도록 고용량의 GnRH agonist의 투여가 필요하며, 적절한 용량에 대한 보다 많은 수의 연구가 필요하다고 사료된다.

**References**

- 1) Grumbach MM, Styne DM. Puberty: Ontogeny, neuroendocrinology, physiology, and disorders. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, editors. Williams Textbook of Endocrinology, 10th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2003:1115-286.
- 2) Rosenfield RL. Puberty in the female and its disorders. In: Sperling MA, editor. Pediatric endocrinology. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2002:455-518.
- 3) Rosenfield RL. Selection of children with precocious puberty for treatment with gonadotropin releasing hormone analogs. J Pediatr 1994;124:989-91.
- 4) Tanaka T, Hibi I, Kato K, Saito S, Shimizu N, Suwa S, et al. A dose finding study of a super long-acting luteinizing hormone-releasing hormone analog (leuprolide acetate depot, TAP-144-SR) in the treatment of central precocious puberty. The TAP-144-SR CPP Study Group. Endocrinol Jpn 1991;38:369-76.
- 5) Parker KL, Baens-Bailon RG, Lee PA. Depot leuprolide acetate dosage for sexual precocity. J Clin Endocrinol Metab 1991;73:50-2.
- 6) Carel JC, Lahlou N, Guazzarotti L, Joubert-Collin M, Roger M, Colle M, et al. Treatment of central precocious puberty with depot leuprorelin. French Leuprorelin Trial Group. Eur J Endocrinol 1995;132:699-704.

- 7) Lee SG, Choi WJ, Kim MJ, Kim YH, Jung JA, Hwang IT, et al. The efficacy of modified puberty suppression score by single blood sample for evaluation of GnRH agonist treatment in central precocious puberty. *J Korean Soc Pediatr Endocrinol* 2005;10:181-7.
- 8) Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. 2nd ed. Stanford, California: Stanford university press, 1959.
- 9) Bayley N, Pinneau SR. Tables for predicting adult height from skeletal age: revised for use with the Greulich-Pyle hand standards. *J Pediatr* 1952;40:423-41.
- 10) Antoniazzi F, Zamboni G. Central precocious puberty: current treatment options. *Paediatr Drugs* 2004;6:211-31.
- 11) Kaplowitz PB, Oberfield SE. 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* 1999;104:936-41.
- 12) 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.
- 13) Paul D, Conte FA, Grumbach MM, Kaplan SL. Long-term effect of gonadotropin-releasing hormone agonist therapy on final and near-final 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.
- 14) 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.
- 15) 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.
- 16) Lee EJ, Han HS. Growth promoting effect of short-term gonadotropin releasing hormone agonist with or without growth hormone in girls with early puberty. *Korean J Pediatr* 2007;50:198-204.
- 17) Choi JH. Proper Dosage and Duration of GnRH Agonist Treatment in Central Precocious Puberty. *J Korean Soc Pediatr Endocrinol* 2006;11:8-14.
- 18) Ahn BH, Han HS. Effect of GnRH analogue on predicted adult height in girls with early puberty. *Korean J Pediatr* 2006;49:552-7.
- 19) Seo JY, Yoon IS, Shin CH, Yang SW. The comparison of predicted adult height change and height gain after gonadotropin-releasing hormone agonist and combined growth hormone treatment in girls with idiopathic central precocious puberty. *Korean J Pediatr* 2006;49:305-11.
- 20) Yi KH. Indication of Combined Treatment of GnRH Agonist and GH. *J Korean Soc Pediatr Endocrinol* 2005;10:24-9.
- 21) Ahn SY, Yoo JH, Shin CH, Yang SW. The effects of gonadotropin-releasing hormone agonists on final height and its related factors in patients with true precocious puberty. *Korean J Pediatr* 2004;47:647-55.
- 22) Yoo SY, Yoo HW. Effects of treatment with long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist on somatic growth in patients with central precocious puberty. *J Korean Soc Pediatr Endocrinol* 1998;3:59-67.
- 23) Mul D, de Muinck Keizer-Schrama SM, Oostdijk W, Drop SL. Auxological and biochemical evaluation of pubertal suppression with the GnRH agonist leuprolide acetate in early and precocious puberty. *Horm Res* 1999;51:270-6.
- 24) Cook JS, Doty KL, Conn PM, Hansen JR. Assessment of depot leuprolide acetate dose-adequacy for central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:1206-9.
- 25) Witchel SF, Baens-Bailon RG, Lee PA. Treatment of central precocious puberty: comparison of urinary gonadotropin excretion and gonadotropin-releasing hormone (GnRH) stimulation tests in monitoring GnRH analog therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1353-6.
- 26) Klein KO, Baron J, Barnes KM, Pescovitz OH, Cutler GB Jr. Use of an ultrasensitive recombinant cell bioassay to determine estrogen levels in girls with precocious puberty treated with a luteinizing hormone-releasing hormone agonist. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2387-9.
- 27) Lawson ML, Cohen NA. Single sample subcutaneous luteinizing hormone (LH)-releasing hormone (LHRH) stimulation test for monitoring LH suppression in children with central precocious puberty receiving LHRH agonists. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4536-40.
- 28) Brito VN, Latronico AC, Arnhold IJ, Mendonca BB. A single luteinizing hormone determination 2 hours after depot leuprolide is useful for therapy monitoring of gonadotropin-dependent precocious puberty in girls. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4338-42.
- 29) Badaru A, Wilson DM, Bachrach LK, Fechner P, Gandrud LM, Durham E, et al. Sequential comparisons of one-month and three-month depot leuprolide regimens in central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1862-7.
- 30) Korean Society of Pediatric Endocrinology. Growth. *Pediatric Endocrinology*. 2nd ed. Seoul: Kwangmoom, 2004:36-56.
- 31) Sonis WA, Comite F, Blue J, Pescovitz OH, Rahn CW, Hench KD, et al. Behavior problems and social competence in girls with true precocious puberty. *J Pediatr* 1985;106:156-60.
- 32) 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.