

특발성 진성 성조숙증으로 진단된 소아의 원인 및 임상적 분석

김기훈 · 신동길 · 김대현*

서초함소아한의원
*지에이치의원

Abstract

Estimated Factors and Clinical Characteristics of Children Diagnosed with Idiopathic Precocious Puberty

Kim Ki Hoon · Shin Dong Gil · Kim Dae Hyun*

Secho Hamsoa Clinic

*GH Clinic

Objectives

The purpose of this study is to estimate genetic and environmental factors, which can affect Idiopathic true Precocious puberty, and to evaluate the clinical and endocrinologic characteristics.

Methods

Retrospective and Comparative analysis of 76 children (72 girls and 4 boys) has been diagnosed with idiopathic true precocious puberty, and treated with GnRHa from December 2008 to July 2011.

Results

1. The Average chronological age (CA, yr) of children diagnosed with idiopathic true precocious puberty was 8.40 ± 0.81 (girls), 9.93 ± 0.12 (boys).
2. The Average height & weight percentile (%ile) of the girls diagnosed with idiopathic true precocious puberty was 67.38 ± 22.04 , 67.69 ± 23.20 .
3. The girls' mothers have diagnosed with idiopathic true precocious puberty, and they were shorter than the average. This shows that mother's small height and idiopathic true precocious puberty are closely related to each other.
4. BMI percentile (%ile) of girls diagnosed with idiopathic true precocious puberty was 63.26 ± 24.86 . 23.6% of children were diagnosed with overweight or obesity. This result shows that obesity and idiopathic true precocious puberty are proportionally related.
5. Birth weights (kg) of the children diagnosed with idiopathic true precocious puberty were 3.16 ± 0.43 (girls), 3.15 ± 0.38 (boys). 8.3% of children were diagnosed with Intrauterine growth retardation.
6. The Average bone ages (BA, yr) of the children diagnosed with idiopathic true precocious puberty were 10.51 ± 0.99 (girls), 12.10 ± 0.97 (boys). The Average BA-CA was 2.11 ± 0.81 (girls), 2.00 ± 0.87 (boys).
7. The Average predicted adults' height (PAH, cm) of the children diagnosed with idiopathic true precocious puberty was 151.61 ± 4.00 (girls), 163.50 ± 2.15 (boys). The Average MPH-PAH was 6.84 ± 4.91 (girls), 6.00 ± 5.35 (boys).
8. 23.6% of the children treated with GnRHa were co-treated with Growth Hormone.

Conclusions

Estimated factors which cause Idiopathic true precocious puberty are mother's small height, obesity, and Intrauterine growth retardation. However, the studies of Oriental Medicine for Idiopathic true precocious puberty were lacking. Further clinical and experimental researches are needed.

Key words : Precocious puberty, Idiopathic true precocious puberty

I. 緒論

성조숙증(precocious puberty)은 2차 성징이 평균치의 2 표준편차보다 빨리 나타날 때로 정의되며, 일반적으로 여아에서 8세 이전에 유방발달이, 남아에서는 9세 이전에 고환발달(고환의 세로길이가 2.5cm 이상이거나 용적 4mL 이상)이 시작되는 경우를 의미한다¹⁻³⁾.

이런 성숙속도는 최근 더 빨라지는 양상을 보여서 1997년에 미국에서 발표한 3-12세 사이의 건강한 여아 17,000명을 대상으로 한 *Pediatric Research in Office Setting (PROS)* 보고에서는 백인 여아의 경우는 7세 이전, 흑인 여아의 경우는 6세 이전에 2차 성징이 시작되는 경우를 성조숙증으로 분류하자는 제안이 나왔다⁴⁾.

우리나라에서도 2006년 6438명이던 성조숙증 환자가 2010년 28181명으로 5년간 4.4배 증가하였으며 약물치료를 실시하는 인원도 587명에서 2770명으로 4.7배 증가하여 총진료비도 23여억원에서 179여억원으로 7.8배 늘어난 것으로 조사되었다⁵⁾.

성조숙증 중에서 시상하부-뇌하수체-성선(hypothalamo-pituitary-gonad, H-P-G)축이 조기 성숙되어 생기는 경우를 진성 성조숙증이라고 하며, 그렇지 않은 경우를 가성 성조숙증이라고 하는데 이러한 진성 성조숙증 중에서 H-P-G축을 자극하는 중추신경계의 이상이 없이 특정한 이유없이 발생하는 성조숙증을 특발성 진성 성조숙증이라고 한다¹⁾.

이런 특발성 진성 성조숙증은 여아의 성조숙증의 80-95%를 차지하고 남아의 경우 30-40% 정도를 차지해서 여아가 전체의 86.4-96.5%를 차지하는 성조숙증의 분포상 가장 중요한 분류를 차지한다⁶⁻⁸⁾.

특발성 진성 성조숙증의 원인은 유전적인 요소 외에도, 영양상태 및 비만, 환경호르몬, 스트레스 등이 관여한다고 알려져 있는데⁹⁻¹¹⁾ 그 중 최근에는 생활수준의 향상으로 영양상태가 좋아지면서 비만(체지방 증가)에 따른 leptin 증가와 큰 관련이 있을 것으로 생각되고 있지만¹²⁾ 아직까지 특발성 진성 성조숙증과 관련 인자와의 경향성에 대해서 구체적으로 밝혀진 국내 논문은 없는 실정이다.

서양의학에서는 이런 특발성 진성 성조숙증의 치료로 인체에 존재하는 LHRH보다 20-150배 증가된 역가를 가지도록 합성된 약제인 성선자극호르몬 방출호르몬 효능약제 (gonadotrophin releasing hormone agonists, 이하 GnRHa)를 사용하여 GnRH 수용체를 지속적으로

감작시켜 수용체 감도의 감소, 수용체 발현을 하향 조절하여 성선자극호르몬 분비를 억제한다¹⁾.

하지만 이런 GnRHa의 치료는 어린 나이에 호르몬 치료를 시작하게 되는 것에 대한 거부감과 4주마다 피하 또는 피부로 주사를 맞아야하는 불편함, 그리고 최종성인신장의 개선효과가 크지 않은 등의 문제로 한의학적 치료를 선택하는 경우가 많은데 비해 그동안 한의학에서 성조숙증에 대한 연구는 이¹³⁾ 등이 중의잡지를 중심으로 성조숙에 관한 연구의 최근 동향을 문헌적으로 정리한 것 외에 국내논문은 미비한 실정이다.

이에 저자들은 본 병원에 성조숙증 증상을 주소로 내원한 환자 중 특발성 진성 성조숙증으로 진단되어 치료받고 있는 환아들을 대상으로 임상, 성장 자료, 내분비 검사 및 치료내용을 토대로 특발성 진성 성조숙증 환자의 임상양상을 통해 특발성 진성 성조숙증의 원인으로 그동안 유추되었던 요인들과의 경향성에 대해서 분석하고 특발성 진성 성조숙증 환자의 임상적, 내분비학적인 특징을 분석해보고자 한다.

II. 對象 및 方法

1. 대상

2008년 12월부터 2011년 7월까지 000 성장클리닉에 성조숙증 증상을 주소로 내원한 환자 647명 중 GnRH 자극검사를 시행한 환자 186명 중에서 양성으로 진단되어 특발성 진성 성조숙증으로 진단된 125명 중 GnRHa 호르몬 주사를 투여하고 있는 76명을 대상으로 하여 의무기록을 후향 검토하였다.

2. 방법

000 성장클리닉에 성조숙증을 주소로 내원한 환아들을 대상으로 성별, 진단 당시의 나이, 키, 체중, 부모의 키, 출산체중, 골연령, 예측성인키 등을 조사하였다. 외래에서 혈액을 채취해서 기저난포자극호르몬(follicle stimulating hormone, FSH), 황체화 호르몬(luteinizing hormone, LH), estradiol, testosterone 치를 측정하였고, 진성 성조숙증으로 의심되는 환자의 경우 성선자극호르몬방출호르몬(gonadotropin releasing hormone, GnRH) 자극검사를 시행하여 30분 단위로 채혈해서 FSH, LH의 최고치를 측정하였다. 골연령은 환자의 왼손의 수근골을 X선 검사하여 영상의학과 의사가 Tanner

Whitehouse 3 (이하 TW3) 방법으로 측정하였고 이에 따라서 측정된 RUS score에 따라서 예측성인기를 추정하였다.

특발성 진성 성조숙증은 다음과 같이 정의하였다. 2차성징이 여아의 경우 만 8세 이전, 남아의 경우 만 9세 이전에 시작되고, 골연령이 역연령보다 1년 이상 증가되고, GnRH 자극 검사 (렐레팍트 LH-RH, 한독약품, 0.1mg/mL를 정맥주사)에서 LH 최고치가 5 mIU/mL 이상인 경우를 진성 성조숙증으로 분류하였으며 뇌하수체 MRI 촬영을 통하여 기질적인 원인을 발견할 수 없는 경우를 특발성 진성 성조숙증으로 정의하였다. 여아의 경우 추가로 복부 및 골반 초음파를 시행하여 부신, 난소, 자궁의 상태를 조사하였다.

또한 여아의 경우 이미 만 10세 이전에 초경이 발생하여 성선자극 자극검사의 의미는 없는 아이의 경우 뇌하수체 MRI 촬영상 기질적인 원인이 없는 경우에도 특발성 진성 성조숙증으로 진단하였다.

검사를 통해 특발성 진성 성조숙증으로 진단된 환자의 성별, 진단 당시의 나이, 키 백분위수(height percentile), 체중 백분위수(weight percentile), 체질량지수(body mass index, BMI), 체질량지수 백분위수(BMI percentile), 부모의 키, 유전적인 키(Middle Parents Height), 출산체중, 골연령, 골연령과 역연령의 차이, 예측성인기, 기저

FSH, LH, Estradiol, Testosterone의 평균치를 구하고 GnRH 자극검사 후 FSH, LH 최고치, LH 최고치/FSH 최고치의 비(LH/FSH peak ratio)를 추가로 구하였다.

3. 통계

모든 분석은 SPSS for windows (version 12.0 SPSS Inc., Chicago, IL, USA) 프로그램을 사용하여 분석하였다. 결과는 평균값±표준편차로 표시(소수점 세자리 이하는 반올림)하였고, 남아의 경우에는 모집단의 크기가 적어 비율을 분석하지 않았다.

III. 結果

1. 성별 분포

특발성 진성 성조숙증으로 치료받고 있는 환자 총 76명의 대상자 중, 여아는 72명(94.7%), 남아는 4명(5.3%)으로 여아가 대부분을 차지하였다(Table 1).

2. 진단 당시의 나이

진단 당시의 평균 나이는 여아는 8.40±0.81세, 남아는 9.93±0.12세였으며(Table 1) 남아의 경우에는 만 9세가 1명, 만 10세가 3명이었던 데 비해 여아의 경우에는 만 6세 6개월 미만인 2명(2.8%), 만 7세 이전이 3명

Table 1. Clinical and Endocrinologic Features of Child Referred for Idiopathic True Precocious Puberty
Abbreviations : CA, chronologic age; B-FSH, basal FSH; B-LH, basal LH; B-Estradiol, basal estradiol; B-Testosterone, basal testosterone; P-FSH, peak FSH after GnRH stimulation test; P-LH, peak LH after GnRH stimulation test

	Girls	Boys
Number (%)	72 (94.7)	4 (5.3)
Age of diagnosis (yr)	8.40±0.81	10.10±0.35
Height percentile (%ile)	67.38±22.04	53.75±33.32
Weight percentile (%ile)	67.69±23.20	67.00±26.09
BMI (kg/m ²)	17.72±1.96	20.37±3.67
BMI percentile (%ile)	63.26±24.86	66.75±31.19
Bone Age (BA, yr)	10.51±0.99	12.10±0.97
BA-CA (yr)	2.11±0.81	2.00±0.87
Predicted Adult Height (PAH, cm)	151.61±4.00	163.50±2.15
Father's Height (cm)	172.77±5.38	168.25±5.32
Mother's Height (cm)	157.14±5.46	157.75±5.91
Middle Parent Height (MPH, cm)	158.45±4.15	169.50±3.49
MPH-PAH (cm)	6.84±4.91	6.00±5.35
Birth Weight (kg)	3.16±0.43	3.15±0.38
B-FSH (mIU/mL)	2.79±1.60	2.59±0.82
B-LH (mIU/mL)	0.46±0.87	1.48±1.11
B-Estradiol (pg/mL)	17.39±12.06	
B-Testosterone (ng/mL)		0.87±1.24
P-FSH (mIU/mL)	16.96±6.49	6.98±1.11
P-LH (mIU/mL)	14.84±11.36	15.11±8.07
LH/FSH peak ratio	0.97±0.76	2.31±1.42
Growth Hormone with GnRHα (%)	32 (44.4)	1 (25)

(4.2%), 만 7세 6개월 미만 3명(4.2%), 만 8세 미만 11명(15.3%), 만 8세 6개월 미만 30명(41.6%), 만 9세 미만 14명(19.4%), 만 9세 이상이 9명(12.5%)으로 주로 만 8세 0개월에서 8세 6개월 사이의 환아가 가장 많은 것으로 조사되었다(Fig. 1).

3. 진단 당시의 키, 체중 백분위수

진단 당시의 평균 키 백분위수는 여아가 67.38±22.04%ile, 남아는 53.75±33.32%ile 이었으며(Table 1) 남아의 경우에는 75-100%ile이 2명, 0-24%ile이 1명, 25-49%ile이 1명이었던 데 비해 여아의 경우에는 75-100%ile가 32명(44.5%), 50-74%ile이 23명(31.9%), 25-49%ile이 14명(19.4%), 0-24%ile이 3명(4.2%)으로 조사되어 키 백분위수가 75-100%ile의 환아가 가장 많은 것으로 조사되었다(Fig. 2).

진단 당시의 평균 체중 백분위수는 여아가 67.69±23.20%ile, 남아는 67.00±26.09%ile 이었으며(Table 1) 남아의 경우에는 75-100%ile이 2명, 25-49%ile이 2명이었던 데 비해 여아의 경우에는 75-100%ile가 33명(45.8%), 50-74%ile이 25명(34.8%), 25-49%ile이 9명(12.5%), 0-24%ile이 5명(6.9%)으로 조사되어 체중 백분위수가 75-100%ile의 환아가 가장 많은 것으로 조사되었다(Fig. 3).

4. 부모의 키

특발성 진성 성조숙증 여아의 부모키를 조사한 결과

아빠 평균키는 172.77±5.38cm, 엄마 평균키는 157.14±5.46cm 로 측정되었다(Table 1). 2007년 대한소아과학회에 발표한 발육곡선을 기준으로 했을 때 아빠의 키 백분위수가 75-100%ile가 9명(12.5%), 50-74%ile이 29명(40.3%), 25-49%ile이 18명(25.0%), 0-24%ile이 16명(22.2%)이었던 데 비해 엄마의 키 백분위수는 75-100%ile 이상이 5명(6.9%), 50-74%ile이 13명(18.1%), 25-49%ile이 20명(27.8%), 0-24%ile이 34명(47.2%)으로 조사되어 엄마의 키가 25 백분위수인 157cm 미만의 경우가 가장 많은 것으로 조사되었다(Fig. 4).

특발성 진성 성조숙증 남아의 부모키를 조사한 결과 아빠 평균키는 168.25±5.32cm, 엄마 평균키는 157.75±5.91cm 로 측정되었으며(Table 1) 2007년 대한소아과학회에 발표한 발육곡선을 기준으로 했을 때 아빠의 키 백분위수가 50-74%ile이 1명, 0-24%ile이 3명이었고 엄마의 키 백분위수는 50-74%ile이 1명, 25-49%ile이 1명, 0-24%ile이 2명으로 조사되었다.

5. 비만

체중에 키의 제곱을 나눈 체질량지수는 여아에서 평균 17.72±1.96, 남아에서 평균 20.37±3.67로 측정되었으며 소아비만의 판단을 위해 검사한 체질량지수 백분위수는 여아에서 평균 63.26±24.86%ile, 남아에게서 평균 66.75±31.19%ile으로 측정되었다(Table 1).

이중 소아비만의 기준이 되는 과체중(체질량지수

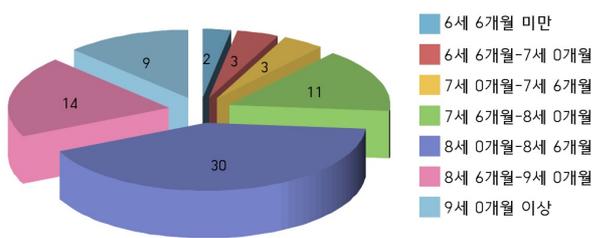


Fig. 1. Age of girls diagnosed with idiopathic true precocious puberty

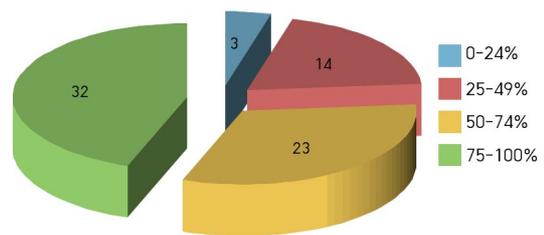


Fig. 2. Height percentile of girls diagnosed with idiopathic true precocious puberty

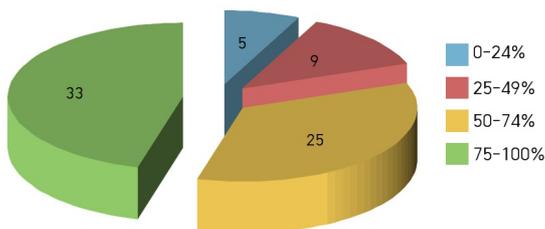


Fig 3. Weight percentile of girls diagnosed with idiopathic true precocious puberty

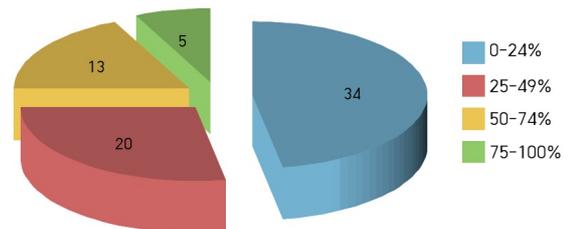


Fig 4. Mother's height percentile of girls diagnosed with idiopathic true precocious puberty

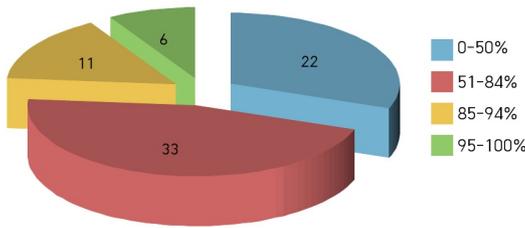


Fig 5. Body mass index percentile of girls diagnosed with idiopathic true precocious puberty

85-94백분위수에 해당하는 환아는 여아는 11명(15.3%), 남아는 1명이었으며 비만(95백분위수 이상)은 여아 6명(8.3%), 남아 1명으로 조사되었다(Fig. 5).

6. 출생체중

출생 체중은 여아는 평균 3.16±0.43kg 였으며 남아는 평균 3.15±0.38kg 으로 조사되었다(Table 1). 재태기간을 채우고 태어났음에도 불구하고 출생체중이 2.5kg 미만인 자궁내 발육지연(Intrauterine growth retardation)이 있었던 환아는 6명(8.3%)이었다(Fig. 6).

7. 내분비조건

특발성 진성 성조숙증 여아의 기저 FSH 2.79±1.60 mIU/mL, LH 0.46±0.87 mIU/mL, Estradiol 17.39±12.06 pg/mL 이었으며 GnRH 자극 검사시 FSH의 최고치는 16.96±6.49 mIU/mL, LH의 최고치는 14.84±11.36 mIU/mL 로 증가되었고, LH/FSH peak ratio도 0.97±0.76로 증가되었다.

특발성 진성 성조숙증 남아의 기저 FSH 2.59±0.82 mIU/mL, LH 1.48±1.11 mIU/mL, Testosterone 0.87±1.24 ng/mL 이었으며 GnRH 자극 검사시 FSH의 최고치는 6.98±1.11 mIU/mL, LH의 최고치는 15.11±8.07 mIU/mL 로 증가되었고, LH/FSH peak ratio도 2.31±1.42로 증가되었다(Table 1).

8. 골연령의 증가

진단 당시의 평균 골연령은 여아는 10.51±0.99세, 남아는 12.10±0.97세로 실제 역연령에 비해서 각각 2.11±0.81세, 2.00±0.87세 앞서가는 것으로 측정되었다(Table 1).

9. 최종 성인 신장의 감소

특발성 진성 성조숙증 여아의 유전적인 키의 평균은 158.45±4.15cm 이었으며 남아는 169.50±3.49cm 로 측

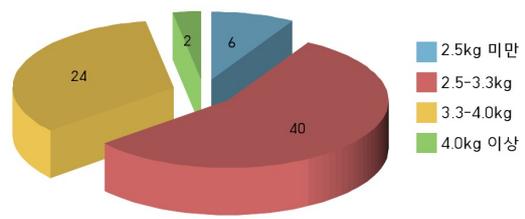


Fig 6. Birth weight of girls diagnosed with idiopathic true precocious puberty

정되었다. 하지만 TW3 방법으로 측정된 골연령에 따른 최종성인예측키는 여아는 151.61±4.00cm, 남아는 163.50±2.15cm 으로 유전적인 키에 비해서 각각 6.84±4.91cm, 6.00±5.35cm 정도 작게 자랄 것으로 예측되었다(Table 1).

10. 성장호르몬 치료 병행여부

특발성 진성 성조숙증의 치료를 위해서 GnRHa 치료를 하는 76명 중에서 여아 32명, 남아 1명, 총 33명(43.4%)이 GnRHa 치료와 함께 성장호르몬 치료를 병행하고 있는 것으로 조사되었다(Table 1).

IV. 考 察

최근 들어 영양상태의 개선으로 인한 소아비만, 환경호르몬, 스트레스, 성적인 환경에 일찍 노출되는 것으로 이른 사춘기 발달을 보이는 소아가 증가되고 부모님들의 성조숙증에 대한 관심이 높아지면서, 빠른 성 발달을 주소로 내원하여 성조숙증으로 진단되는 경우가 증가 추세에 있다¹⁴⁾.

2011년 건강보험심사평가원에 따르면 우리나라에서도 2006년 6438명이던 성조숙증 환자가 2010년 28181명으로 5년간 4.4배 증가하였으며 약물치료를 실시하는 인원도 587명에서 2770명으로 4.7배의 증가되어 총진료비도 23여억원에서 179여억원으로 7.8배 늘어난 것으로 조사되었다⁵⁾.

사춘기의 발현시기에 대하여 최초로 조사한 것은 1969년과 1970년에 Marshall과 Tanner로 여아는 평균 11.5세, 남아는 11.6세에 사춘기가 시작하며, 이전에 비해 10년에 3-4개월의 사춘기의 조기화를 볼 수 있었다고 하였다^{15,16)}. 최근의 국외 보고에서는 여아는 대개 10세경에 사춘기를 시작하고, 12세경에 초경을 하는 것으로 되어있으며, 남아는 여아보다 6-9개월 정도 늦

게 사춘기를 시작하는 것으로 보고되고 있다¹⁷⁾.

국내의 연구결과는 홍¹⁸⁾ 등은 여아는 평균적으로 11세에 사춘기가 시작되고, 남아는 12.7세에 사춘기가 시작된다고 하였고 김¹⁹⁾ 등은 1960년에 여아의 초경연령이 14.5세였으나 1998년에는 12.5세로 빨라졌다고 하였다. 박²⁰⁾ 등은 여아의 사춘기 발현 시기가 평균 11.3세였으며, 남아에서는 평균 12.1세였다고 하였다.

성조숙증은 여아에서 8세 미만, 남아에서 9세 미만에 2차 성징이 나타나는 것으로 정의하며 시상하부-뇌하수체-성선(hypothalamo-pituitary-gonad, H-P-G)축이 조기에 활성화되어서 성조숙증이 초래되는 경우를 성선자극호르몬 의존성(진성, 중심성, 완전) 성조숙증(true precocious puberty), 축이 활성화되어 있지 않은 경우를 성선자극호르몬 비의존성(가성, 말초성, 불완전) 성조숙증(pseudo-precocious puberty)이라고 분류한다. 진성 성조숙증의 경우 다시 중앙 등의 중추신경계 병변이 있는 중추신경성 진성 성조숙증과 뚜렷한 기질적인 원인을 발견할 수 없는 특발성 진성 성조숙증으로 나누며, 가성 성조숙증은 난소나 고환의 성선이나 부신의 종양, 선천성 부신 과형성, 갑상샘저하증, McCune-Albright 증후군 등에 의해 발생한다. 그 외에도 사춘기 발달의 변이형태인 조기 유방발육증(premature thelarche), 조기 음모발생증(premature pubarche), 조기 초경발생증(premature menarche), 여성형 유방(gynecomastia) 등이 있다¹⁾.

진성 성조숙증은 여아에서 남아에 비해 5배 정도 더 많이 발생하며 특발성 성조숙증은 여아에서 남아에 비해 8배 정도 더 흔하다. 이 중추신경계 병변이 없는 특발성 진성 성조숙증이 여아에서는 80-95%를 차지하나, 남아는 중추신경계 이상을 보이는 경우가 상대적으로 많아 25-50%를 차지한다¹⁾.

그동안 특발성 진성 성조숙증의 원인으로 추정되었던 인자는 유전적 요인, 호르몬의 영향, 영양적인 측면, 환경적 요인, 사회경제학적 측면 등의 많은 보고가 있지만, 현재는 유전적 요인과 환경적 요인이 주로 작용하는 것으로 여기고 있다⁹⁾.

그 중에 유전적 요인이 사춘기 시작 시기에 70-80% 정도로 우월하게 작용하는 것으로 알려져 있으며, 선진국일수록 유전적인 요인이 크다고 알려져 있다. 현재까지 CYP17 유전자의 A2 polymorphism, CYP3 유전자의 A4 polymorphism, 사춘기를 시작하는 GPR54/KiSS-1계의 유전자 이상, TTF-1, enhanced at puberty(EAP) 1의 유전자 이상 등이 연구되고 있다²¹⁾.

환경적 요인으로는 영양적인 요인이나 신체구성이 중요하게 작용해서 일정한 체내의 지방조성이 사춘기의 시작을 유도한다고 생각한다. 지방세포에서 분비되는 렙틴이 시상하부에 직접적으로 작용하여 성선자극호르몬 방출호르몬 파동발생기를 성숙시키고 활성화시킬 뿐만 아니라 뇌하수체에 직접 작용하여 성선자극호르몬 분비를 증가시키며 부신에서 안드로젠 성호르몬 분비도 증가시킨다^{9,22)}. 또한 부신피질자극호르몬 방출 호르몬과 Interleukin-1이 작용을 해서 가정내 스트레스가 많은 경우 사춘기 시작이 빠르고 격심한 운동은 사춘기 발달을 지연시키고⁹⁾ 영아기에 갑작스런 지방의 축적(저체중 출생아 등)이 있는 경우에도 사춘기가 빨라진다고 하였다²³⁾. 또한 사춘기 조숙증을 보인 아동에서 환경호르몬의 농도가 정상아에 비해 높다는 여러 연구들이 있다^{24,25)}.

특발성 진성 성조숙증의 치료는 GnRH 수용체를 지속적으로 감작시켜 수용체 감도를 감소시켜 수용체 발현을 하향 조절하여 성선자극호르몬 분비를 억제하는 성선자극호르몬 방출호르몬 효능약제(GnRHa)를 투여하는데 불충분한 용량이 투여되면 시상하부-뇌하수체-성선 축이 오히려 자극되어 골성숙이 진행되면서 성조숙증이 악화될 수 있고, 시상하부-뇌하수체-성선 축이 너무 억제되면 Estradiol과 Testosterone의 농도가 너무 감소해서 성장호르몬 및 인슐린양 성장인자(Insulin-like Growth Factor-I)의 생성이 감소되어 성장속도가 낮아질 수 있으므로 치료도중 성장속도가 1년에 4cm 이하로 저하되는 경우에는 GnRHa에 성장호르몬을 추가하여 치료하기도 한다⁹⁾.

성조숙증이 있는 환아는 증가된 성선스테로이드로 인해 키와 몸무게의 증가가 나타나며, 골연령이 역연령에 비해 빨리 증가한다. 적절한 치료를 하지 않을 경우 골단이 빨리 닫혀 최종성인키가 감소할 가능성이 많으므로 조기진단과 체계적인 평가, 치료가 필요하다.

특발성 진성 성조숙증은 성조숙증 중 가장 높은 비율을 차지할뿐더러 다른 기질적인 질환이 없으므로 한의학적 진단 및 치료가 장점을 보일 수 있는 분야이며 어린 나이에 인위적인 호르몬치료를 시작하게 되는 것에 대한 거부감과 부작용에 대한 두려움, 4주마다 피하 또는 피부로 주사를 맞아야하는 불편함, 그리고 최종성인신장의 개선효과가 크지 않은 등의 문제로 한의학적 치료를 선택하는 경우가 많다. 하지만 그에 비해 일반 아동 대상이 아닌 특발성 진성 성조숙증을 가

진 환자의 유전적인 요인과 환경적인 요인을 분석한 논문이 부족하며 그동안 한의학에서 성조숙증에 대한 연구는 이¹³⁾ 등의 문헌연구 외에 국내논문은 미비한 실정이었다.

이에 저자들은 2년 8개월간 성조숙증 증상을 주소로 내원한 환자 647명 중에서 진찰상 성조숙증으로 의심되어 GnRH 자극검사를 시행한 환자 186명 중에서 양성으로 진단되어 특발성 진성 성조숙증으로 진단된 125명 중 이후 Follow-Up이 용이한 GnRHa 호르몬 주사를 투여하고 있는 76명을 대상으로 하여 특발성 진성 성조숙증 환아들의 이학적, 내분비학적 소견을 조사해 성조숙증으로 인해 생기는 키와 몸무게의 증가, 골연령의 빠른 증가, 골단 조기 폐쇄로 인한 최종성인 키의 감소 등의 영향을 분석하고 그동안 특발성 성조숙증의 원인으로 예상되었던 비만, 출생체중 등과의 경향성을 분석하고자 했다. 또한 성조숙증의 치료인 GnRHa 치료를 받는 환자 중 성장호르몬 치료를 병행하는 빈도를 파악해 이후의 한방 치료의 가능성에 대해서 고찰하고자 했다.

특발성 진성 성조숙증으로 치료받고 있는 환자 총 76명의 성별은 여아 72명(94.7%), 남아 4명(5.3%)으로 여아가 전체의 86.4-96.5%를 차지한다는 기존의 연구와 비슷한 결과를 보였다.

진단 당시의 평균 나이는 여아가 8.40±0.81세, 남아는 9.93±0.12세였으며 여아의 경우에는 만 8세 미만이 11명(15.3%), 만 8세 6개월 미만이 30명(41.6%), 만 9세 미만이 14명(19.4%)으로 여아의 성조숙증의 진단기준인 만 8세 전후에 가슴발육이 있어서 내원하거나 GnRHa 보합기준연령인 만 9세 이전에 내원해서 치료하는 환자가 많은 것으로 조사되었다.

키와 체중은 연령에 따라서 차이가 있기 때문에 연령에 따른 키와 체중의 백분위수를 조사하였는데 환자의 평균 키 백분위수는 여아가 67.38±22.04%ile, 남아는 53.75±33.32%ile이었으며 평균 체중 백분위수는 여아가 67.69±23.20%ile, 남아는 67.00±26.09%ile이었다. 여아의 경우에는 키%ile이 75-100%ile가 32명(44.5%), 50-74%ile이 23명(31.9%), 체중%ile은 75-100%ile가 33명(45.8%), 50-74%ile이 25명(34.8%)으로 성조숙으로 인해 증가된 성선스테로이드에 의해 키와 몸무게의 증가가 나타나 평균 이상의 키, 체중%ile을 갖게 되는 것으로 분석되었다.

진단된 여아의 부모키를 조사한 결과 아빠 평균키는 172.77±5.38cm, 엄마 평균키는 157.14±5.46cm 로 측정

되었다. 2007년 대한소아과학회에 발표한 발육곡선을 기준으로 했을 때 아빠의 키 백분위수는 50-100%ile가 38명(52.8%), 0-49%ile이 34명(47.2%)으로 비슷했던 것에 비해 엄마의 키 백분위수는 50-100%ile 이상이 18명(25.0%), 0-49%ile이 54명(75.0%)으로 평균 이하의 키를 가진 경우가 3배 많았으며, 특히 0-24%ile이 절반 가량인 34명(47.2%)으로 조사되어 특발성 진성 성조숙증과 엄마의 저신장이 연관성이 높은 것으로 유추할 수 있었다.

평균 체질량지수는 여아에서 17.72±1.96, 남아에서 20.37±3.67으로 측정되었으며, 평균 체질량지수 백분위수는 여아에서 63.26±24.86%ile, 남아에게서 66.75±31.19%ile으로 측정되었다. 이 중 소아비만의 기준이 되는 과체중(체질량지수 85-94백분위수), 비만(95백분위수 이상)에 해당하는 여아는 17명(23.6%)으로 조사되어 그동안 특발성 진성 성조숙증의 강력한 요인으로 추정되었던 비만과의 연관성은 엄마의 저신장에 비해서 낮은 것으로 분석되었다. 오히려 체질량지수 백분위수가 50%ile 미만인 여아가 22명(30.6%)으로 조사되어 특발성 진성 성조숙증을 가진 아이들 중에서 오히려 체형이 마른 여아가 3명 중 1명 정도의 비율을 차지하는 것으로 분석되었다.

진단 환자의 평균 출생 체중은 여아는 3.16±0.43kg였으며 남아는 3.15±0.38kg 으로 조사되었으며 특발성 진성 성조숙증의 강력한 요인으로 추정되는 자궁내 발육지연(Intrauterine growth retardation)이 있었던 환아는 6명(8.3%)으로 특발성 진성 성조숙증을 유발하는 다른 요인에 비해서 연관성이 낮은 것으로 분석되었다.

내분비 소견상 특발성 진성 성조숙증 여아의 기저 FSH 농도는 2.0 mIU/mL 이상, 기저 LH 농도는 0.6 mIU/mL(평균 1.6 mIU/mL) 이상, 기저 Estradiol 농도는 일반적으로 10 pg/mL 이상이며 자극검사 후 기저치에 비해 LH 농도가 2-3배 증가하거나 LH 최고농도가 일반적으로 여아에서는 6.9 mIU/mL 이상이 되고 LH/FSH ≥1.0가 된다. 보합 적용기준은 GnRH 자극검사에서 LH 최고치가 5 mIU/mL 이상이어야 한다. 본 연구의 환아들의 기저 FSH 2.79±1.60mIU/mL, LH 0.46±0.87 mIU/mL, Estradiol 17.39±12.06 pg/mL 이었으며 GnRH 자극 검사시 FSH의 최고치는 16.96±6.49 mIU/mL, LH의 최고치는 14.84±11.36 mIU/mL 로 증가되었고, LH/FSH peak ratio도 0.97±0.76으로 증가되었다.

진단 당시의 평균 골연령은 여아는 10.51±0.99세, 남아는 12.10±0.97세로 실제 역연령에 비해서 각각

2.11±0.81세, 2.00±0.87세 앞서가는 것으로 측정되었으며 측정된 골연령에 따른 최종성인예측키도 여아는 151.61±4.00cm, 남아는 163.50±2.15cm 으로 유전적인 키에 비해서 각각 6.84±4.91cm, 6.00±5.35cm 정도 작게 자랄 것으로 예측되어 본 연구의 환아들도 골연령이 역연령에 비해 빨리 증가해 골단의 조기 폐쇄로 인해 유전적으로 물려받은 키에 비해 최종성인키가 감소할 것으로 예측되었다.

특발성 진성 성조숙증의 치료를 위해서 GnRHa 치료를 하는 환아 중에서 GnRHa 치료로 시상하부-뇌하수체-성선 축의 지나친 억제로 인한 성장속도의 감소를 위해 성장호르몬 치료를 병행하고 있는 환아는 총 33명(43.4%)으로 조사되었다. GnRHa 치료의 경우 사춘기를 지연시킴으로 인한 최종성인키에 대한 효과를 상승시킬 수 있다고 하지만 성장급증(growth spurt)이 일어나지 않고 성장속도가 감소하여 최종신장을 증가시키는데 도움이 되지 않을 수 있으므로 성장호르몬 치료를 병행하는데 이 경우 치료비용의 급증으로 연간 치료비용이 300~3000만원 내외로 소요되게 된다.

특발성 진성 성조숙증은 다른 성조숙증과 달리 먼저 진단 및 치료해야 할 다른 원인질환이 없으므로 한방적인 진단 및 관리가 대안이 될 수 있으며 서양의학적인 치료와는 달리 한방치료는 성숙과 성장을 같이 관리할 수 있으므로 치료의 좋은 대안이 될 수 있다.

최근 중국에서도 특발성 진성 성조숙증 환자를 대상으로 임상연구 및 비교연구를 진행한 결과 자음강화법을 이용한 생지황, 지모, 황백 등의 약재와 加減知柏地黃湯, 內消乳癰散, 滋陰瀉火中藥 등의 처방이 성조숙증에 효과가 있는 것으로 연구되었으며 서양의학 단독 치료보다는 中藥과 함께 치료하는 것이 더 효과가 좋다는 연구결과도 발표되었다²⁶⁻³⁰⁾.

특발성 진성 성조숙증에서 모든 아이들에게 호르몬치료가 필요한 것은 아닌 만큼 한방치료도 동일한 선상에서 치료를 시도해 볼 수 있고 아울러 진성 성조숙증의 분류에 속하지 않는 조기 사춘기 아이들의 관리와 치료에도 한방에서 연구하고 치료하는 것이 필요하다.

우리 나라에서도 갈수록 性早熟證 환아가 늘어가고 있으며 이에 대한 한의학적인 관리와 치료가 많이 요구되고 있음에도 불구하고 그동안의 연구는 부족한 실정이다. 이에 향후 성조숙에 대한 한의학의 이론적 접근과 임상에 근거를 제시할 수 있는 실험적인 연구와 정확한 진단기준을 가지고 치료효과를 분석하는 임상적인 연구, 서양의학 치료와의 비교나 병행을 파악할

수 있는 대조군 연구가 추가적으로 필요할 것으로 사료된다.

V. 結 論

2008년 12월부터 2011년 7월까지 000 성장클리닉에 성조숙증 증상을 주소로 내원한 환아 647명 중 GnRH 자극검사를 시행한 환아 186명 중에서 양성으로 진단되어 특발성 진성 성조숙증으로 진단된 125명 중 GnRHa 호르몬 주사를 투여하고 있는 76명을 대상으로 이학적, 내분비적 검사를 진행한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 특발성 진성 성조숙증으로 치료받고 있는 환아의 대부분은 여아였으며(94.7%). 진단 당시의 평균 나이는 여아가 8.40±0.81세, 남아는 9.93±0.12세였으며 만 8세 0-6개월의 여아가 가장 많았다.
2. 환아의 평균 키 백분위수와 체중 백분위수를 조사한 결과 여아는 67.38±22.04%ile, 남아는 53.75±33.32%ile이었으며 평균 체중%ile은 여아는 67.69±23.20%ile, 남아는 67.00±26.09%ile로 남녀 모두 평균 이상의 키, 체중 백분위수를 갖고 있었다.
3. 여아의 부모키를 조사한 결과 아빠의 키 백분위수는 50-100%ile가 38명(52.8%), 0-49%ile이 34명(47.2%)으로 비슷했던 것에 비해 엄마의 키 백분위수는 50-100%ile 이상이 18명(25.0%), 0-49%ile이 54명(75.0%)으로 평균 이하의 키를 가진 경우가 3배 많았으며, 특히 0-24%ile이 절반 가량인 34명(47.2%)으로 조사되어 특발성 진성 성조숙증과 엄마의 저신장이 연관성이 높은 것으로 유추할 수 있었다.
4. 환아의 평균 체질량지수는 여아에서 17.72±1.96, 남아에서 20.37±3.67으로 측정되었으며, 평균 체질량지수 백분위수는 여아에서 63.26±24.86%ile, 남아에게서 66.75±31.19%ile으로 측정되었다. 과체중(체질량지수 85-94백분위수), 비만(95백분위수 이상)에 해당하는 여아는 17명(23.6%)으로 조사되어 그동안 특발성 진성 성조숙증의 강력한 요인으로 추정되었던 비만과의 연관성은 엄마의 저신장에 비해서 낮은 것으로 분석되었다.
5. 진단 환아의 평균 출생 체중은 여아는 3.16±0.43kg였으며 남아는 3.15±0.38kg으로 조사되었으며 자궁내 발육지연이 있었던 환아는 6명(8.3%)으로 특

발성 진성 성조숙증을 유발하는 다른 요인에 비해서 연관성이 낮은 것으로 분석되었다.

6. 진단 당시의 평균 골연령은 여아는 10.51±0.99세, 남아는 12.10±0.97세로 실제 역연령에 비해서 각각 2.11±0.81세, 2.00±0.87세 앞서가는 것으로 측정되었으며 측정된 골연령에 따른 최종성인예측키도 여아는 151.61±4.00cm, 남아는 163.50±2.15cm 으로 유전적인 키에 비해서 각각 6.84±4.91cm, 6.00±5.35cm 정도 작게 자랄 것으로 예측되었다.
7. 특발성 진성 성조숙증의 치료를 위해서 GnRHα 치료를 하는 환자 중에서 성장호르몬 치료를 병행하고 있는 환아는 총 33명(43.4%)으로 조사되었다.

VI. 參考文獻

1. 대한소아내분비학회. 소아내분비학. 서울:광문출판사. 2004:242-79.
2. Dattani MT, Hindmarsh PC. Normal and abnormal puberty. In: Brook CGD, Clyton PE, Brown RS, Savage MO, editors. Brook's clinical pediatric endocrinology. 5th ed. Oxford:Blackwell Publishing. 2005:183-210.
3. Rosenfield RL, Cooke DW, Radovick S. Puberty and its disorders in the female. In: Sperling MA. Pediatric Endocrinology. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Co. 2008:530-609.
4. 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. Pediatrics. 1999;104:936-41.
5. 건강보험심사평가원 심사평가연구소 연구조정실. 조기발견 중요한 성조숙증, 혹시 내 아이도?. 건강보험심사평가원 보도자료. 2011.
6. 김태형. 고희정. 김승. 이선우. 채현욱. 김유석. 박미정. 정소정. 유은경. 김덕희. 김호성. 성조숙증 아동의 임상 및 내분비 검사의 특징. 대한소아내분비학회지. 2007; 12(2):119-26.
7. Bridges NA, Christopher JA, Hindmarsh PC, Brook CGD. Sexual precocity: sex incidence and aetiology. Arch Dis Child. 1994;70:116-8.
8. Kaplowitz P. Clinical characteristics of 104 children referred for evaluation of precocious puberty. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89:3644-50.
9. 박미정. 사춘기 조숙증의 원인 및 치료의 최신지견. 대한소아과학회지. 2006;49(7):718-25.
10. Anshu S, Jorn O, Cecilia HRH, Bodil HB, Ellen AN. Obesity and age at menarche. Fertility and Sterility. 2011;12(2):1-3.
11. Sandra K. Cesario, Lisa A. Hugbes. Precocious Puberty:A Comprehensive Review of Literature. the Association of Women's Health, Obstetric and Neonatal Nurses. 2007;36(3):263-74.
12. Shalitin S, Phillip M. Role of obesity and leptin in the pubertal process and pubertal growth. Int J Obes Relat Metab Disord. 2003;27:869-74.
13. 이민정, 장규태, 한윤정. 性早熟證에 관한 연구의 최근 동향 - 최근 中醫 잡지를 중심으로 대한한방소아과학회지. 2008;22(1):163-87.
14. 헬스조선 편집부. 우리 아이 키 정상적으로 크고 있다. 서울:헬스조선. 2008:50-7.
15. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. Arch Dis Child. 1969;44: 291-303.
16. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. Arch Dis Child. 1970;45: 13-23.
17. Rubin C, Maisonet M, Kieszak S, Monteilh C, Holmes A, Flanders D, et al. Timing of maturation and predictors of menarche in girls enrolled in a contemporary British cohort. Paediatr Perinat Epidemiol. 2009;23:492-504.
18. 홍창호, 조형래, 박계숙. 한국 여성에 있어 초경의 조기화 현상. 대한소아과학회지. 1993;36(2):239-43.
19. 김형석, 김재용, 신영규, 박상희, 독고영창. 안산지역 여학생의 초경연령 및 월별 발생빈도에 관한 연구. 대한소아과학회지. 1997;40(4):458-63.
20. 박미정, 이인숙, 신은경, 정효지, 조성일. 한국 청소년의 성성숙 시기 및 장기간의 초경연령 추세분석. 대한소아과학회지. 2006;49(6):610-6.
21. Ojeda SR, Lomniczi A, Mastronardi C, Heger S, Roth C, Parent AS, et al. The neuroendocrine regulation of puberty is the time ripe for a systems biology approach?. Endocrinology. 2006;147:1166-74.
22. Kaplowitz PB, Slora EJ, Wasserman RC, Pedlow SE, Herman-Giddens ME. Earlier onset of puberty in girls: relation to increased body mass index and race. Pediatrics.

- 2001;108:347-53.
23. Ibanez L, Ferrer A, Marcos MV, Hierro FR, de Zegher F. Early puberty: rapid progression and reduced final height in girls with low birth weight. *Pediatrics*. 2000; 106:e72.
 24. Colon I, Caro D, Bourdony CJ, Rosario O. Identification of phthalate esters in the serum of young Puerto Rican girls with premature breast development. *Environ Health Perspect*. 2000;108:895-900.
 25. Krstevska-Konstantinova M, Charlier C, Craen M, Du Caju M, Heinrichs C, de Beaufort C, et al. Sexual precocity after immigration from developing countries to Belgium : evidence of previous exposure to organochlorine pesticides. *Hum Reprod*. 2001;16:1020-6.
 26. 陳小平, 李海浪, 鄭意楠. 滋陰瀉火中藥爲主治療女特發性性早熟的臨床分析. *中國當代兒科雜誌*. 2007;9(3): 249-50.
 27. 徐雯, 邱志文. 加減知柏地黃湯對特發性中樞性性早熟激素水平的影響. *中醫雜誌*. 2007;48(4):335-6.
 28. 陳祺. 中藥治療性早熟治療效觀察. *現代中西醫結合雜誌*. 2003;12(16):1762-3.
 29. 沈鳴, 郁小龍. 中藥內服外敷治療兒童乳房發育臨床觀察. *西川中醫*. 2006;24(7):77-9.
 30. 蔡德培, 李志英, 時毓民. 滋陰瀉火中藥及甲地孕酮治療女性特發性性早熟的臨床研究. *中國中西醫結合雜誌*. 2001;21(10):732-5.