

성조숙 증상을 보이는 여아들의 HRV의 특성 연구

동신대학교 한의과대학 한방부인과학교실
양승정, 박경미, 조성희

ABSTRACT

A Study of the Characteristics of the HRV of the Girl Showing a Precocious Puberty

Seung-Jeong Yang, Kyung-Mi Park, Seong-Hee Cho
Dept. of Oriental Gynecology, College of Oriental Medicine, Dong-Shin University

Objectives: The aim of the study was to investigate the characteristics of the autonomic innervation of the heart in Precocious Puberty (PP) Girls.

Methods: We studied 87 girls visiting Dongshin University Suncheon Oriental Medicine hospital from first January 2013 to 31th December 2015. Among the 87 girls who were selected 14 people under the age of 8. The subjects were categorized in two groups, 2 PP girls and 12 healthy controls. We studied the difference of Heart rate variability (HRV) between two groups by Independent samples T-test using SPSS for windows (version 22.0).

Results: The Standard deviation of all normal R-R intervals (SDNN), The square root of the sum of the square of difference between adjacent normal R-R intervals (RMS-SD) of PP group was non-significantly lower than non-PP group.

Total power (TP), Very low frequency power (VLF), High frequency power (HF), Low frequency power (LF) of PP group was non-significantly lower than non-PP group. LF/HF ratio of PP group was significantly higher than non-PP group.

Normalized high frequency power (HF norm) of PP group was non-significantly lower than non-PP group. Normalized low frequency power (LF norm) of PP was non-significantly higher than non-PP group.

Conclusion: The results suggest that imbalance of sympathetic and parasympathetic nervous system from girls of precocious puberty can be seen.

Key Words: Precocious Puberty, Heart Rate Variability, Autonomic Nervous System

“이 논문은 동신대학교 학술연구비에 의하여 연구되었음.”

“This research was supported by the Dongshin University research grants.”

Corresponding author(Seung-Jeong Yang) : Oriental Hospital of Dong-Shin University, 331, Isuro,
Suncheon, Junnam, Korea

Tel : 061-729-7199 E-mail : cigipus@hanmail.net

I. 서 론

여아에서 8세 미만에 2차 성징이 나타나는 것을 성조숙증(precocious puberty)이라고 하며, 2차 성징의 조기 발현, 빠른 골 성숙, 최종 신장의 감소, 부적절한 체형과 정신 행동 이상 등이 관찰된다¹⁾. 현재의 성조숙증 연령의 기준은 1969년 Marshall과 Tanner가 제시한 것으로²⁾, 전 세계적으로 여아에서 초경연령이 빨라지는 추세로 사춘기가 빨라지는 경향이 있을 것으로 추정되고 있다³⁾. 성조숙증은 진성, 가성, 혼합형, 불완전형으로 구분되며, 여아의 90% 정도가 진성 성조숙증의 하나인 특발성 성조숙증이다. 성조숙증이 의심되는 경우, 2차 성징의 시작시기가 여아는 8세 미만인지를 확인하고 병력, 진찰, 골연령 검사 및 성호르몬 검사 등을 시행한다³⁾.

사춘기가 시작되는 연령은 유전적 요인과 비만, 사회경제적 상태, 환경호르몬, 스트레스 등 내분비 조절계를 교란시키는 다양한 요인들이 영향을 주는 것으로 추정되며, 성조숙증은 여아에서 특히 발생빈도가 높다³⁾. 국내에서도 성조숙증의 발생빈도가 급격히 증가하는데 건강보험심사평가원이 2006년부터 2010년까지 5년간 '성조숙증'에 대한 심사결정자료를 분석한 결과를 보면 2006년 6,400명에서 2010년 28,000명으로 5년간 4.4배 증가하였다⁴⁾.

한방에서는 성조숙증을 《素問·上古天真論篇》에서 언급한 天癸가 陰陽의 균형이 깨져서 일찍 이르게 된 것으로 설명하고 있으며, 陰虛火旺, 肝鬱化火, 脾虛濕蘊의 3가지의 주요 병인병기로 분류하여 주로 地黃과 知母, 黃柏, 夏枯草 등의 약물을 이용하여 치료하고 있다⁵⁾.

성조숙증과 관련된 임상 연구를 살펴보면 국내에서는 성조숙증의 한방 치험례^{6,7)}, 동물실험을 통한 한약의 효능 관련 연구⁸⁾와 후향적 연구를 통한 성조숙증의 양방치료와 한방치료의 효능비교 연구⁹⁾가 발표되었다.

성조숙증 진단과 관련된 연구가 없어서 이번 연구에서는 한방병원에 내원한 성조숙증 여아를 대상으로 자율신경계 기능 상태를 수치화하여 확인할 수 있는 심박변이도(Heart Rate Variability, HRV) 검사를 시행하여 HRV의 특성을 분석하고 한의학 적 진단 활용성에 관해 알아보려고 한다.

II. 방 법

1. 연구대상

본 연구는 동신대학교 순천한방병원 임상시험연구윤리위원회 승인(IRB No.: 2016-01)을 받아 2013년 1월 1일부터 2015년 12월 31일 사이에 동신대학교 순천한방병원 성장클리닉에 성조숙증 검진을 위해 내원한 여아 87명 중 만 8세 미만 14명을 대상으로 차트리뷰하였다. 성성속도 판정에서 2단계에 해당하면서 여성호르몬의 측정 상 에스트라디올의 농도가 10 pg/mL 이상을 보이며, LH가 0.3 IU/L 이상인 경우를 성조숙증으로 진단하고 성조숙군으로 하였으며, 성성속도 판정에서 1단계에 해당하거나 2단계에 해당하지만 여성호르몬의 수치가 각각 낮은 경우를 비성조숙군으로 하였다.

2. 연구방법

1) 신장, 체중 측정

신장과 체중은 골연령 측정시점에 숙련

된 간호조무사에 의해 측정되었으며 측정 대상 모두 가벼운 옷차림을 한 상태에서 신장측정기(BSM330, 한국) 위에 신발을 벗고 직립한 상태에서 시선은 전방을 보도록 하였다. 발바닥 면에서 머리 끝까지 수직거리를 측정하였으며 0.1 cm 단위까지 기록하였다. 체중은 0.1 kg 단위까지 기록하였다.

2) 골연령 검사¹⁰⁾

완관절 초음파 통과속도를 이용한 골연령 측정법을 사용하였는데, Sunlight 사의 BonAge를 이용하여 측정하였다. 환자의 왼손을 측정장치의 탐촉자 사이에 있는 팔지지대에 얹어 고정시키고, 왼쪽 손목의 양측에 위치한 초음파 탐촉자를 통해 초음파를 통과시킨다. 손목 부위의 탐촉자 위치를 전후좌우로 조금씩 이동하면서 약 5분여간 11회의 반복측정을 통해 초음파 통과 속도의 평균값을 측정하였으며, 장치에 입력된 민족별, 성별 알고리즘에 의하여 골연령이 계산되고, 예측키(Adult Height Prediction, AHP)가 산출되었다.

3) 성성숙도 판정²⁾

부모와 여아의 동의를 얻어 한방부인과 전문의가 유방의 상태를 확인하여 Tanner's criteria에 근거하여 성성숙도를 판정하였다. 유방발달이 전혀 없는 경우를 1단계, 유방과 유두가 붙어 나온 경우를 2단계, 유방과 유륜이 더 커지나 2중 융기를 만들지 않은 경우를 3단계, 유륜과 유두가 튀어나와 2중 융기를 만든 경우를 4단계, 유방이 더 커지며, 융기됐던 유륜과 유방이 동일선상으로 후퇴하며 단일융기를 이루며, 유두만이 튀어나온 경우를 5단계로 구분하였다.

4) 여성호르몬의 측정

황체호르몬(Luteinizing hormone, LH),

난포자극호르몬(Follicle stimulating hormone, FSH)와 에스트라디올(Estradiol, E2)에 대한 결과를 조사하였다. 호르몬 측정 결과는 성조숙증 여아의 경우 에스트라디올 농도가 10 pg/mL 이상을 보이는 경우¹⁷⁾를 참고하고, 무작위로 측정된 LH가 0.3 IU/L 이상일 때, 자극검사상 최대치가 5 IU/L 이상과 일치하여¹⁸⁾ 성조숙군 분류 기준으로 하였다.

5) HRV 측정

HRV의 측정은 심박변이 측정용 맥파계인 SA-200E(Medicore Co., Ltd, Korea)를 사용하였으며 5분 내외의 단기분석(Short-term analysis)을 시행하였다. 환자를 침대에 양와위로 누운 상태로 안정시킨 후 각각 좌우 손목의 요골동맥과 발목의 종아리동맥 박동처 부위에 전극을 부착한 채로 5분간 측정하였으며, 이 때 외부 환경이 자율신경계에 미치는 영향을 최소화하기 위해 검사실의 온도는 20~25°C로 맞추었으며, 밝고 조용한 환경으로 일정하게 유지하고자 하였다.

(1) 시간영역 분석

The standard deviation of NN intervals (SDNN), the square root of the mean squared difference of successive NNs (RMSSD) 및 평균 심박수를 측정하여 성조숙군과 비성조숙군의 차이를 비교하였다.

(2) 주파수범위의 분석

Total power(TP), low frequency(LF), high frequency(HF), very low frequency(VLF)를 측정하였다. 이 측정값을 이용하여 LF/HF ratio를 구하고, normalized LF, normalized HF를 이용하여 성조숙군과 비성조숙군의 차이를 비교하였다.

6) 통계처리

통계분석용 패키지 SPSS ver 22.0 for

windows를 이용하였으며, 측정치는 평균과 표준편차로 표시한다. 성조숙군과 비성조숙군 사이의 비교는 Independent samples T-test로 분석하여 p-value가 0.05보다 낮은 경우를 통계적으로 유의한 것으로 판단하였다.

Ⅲ. 결 과

1. 대상자들의 일반적인 특성

1) 신체계측

연구에 참여한 대상자는 14명이었고 성조숙군과 비성조숙군의 역연령, 몸무게, 몸무게 백분위수, BMI, 키, 키 백분위수, 골연령, 초음파 예측 키는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 1).

2) 여성호르몬 검사

연구에 참여한 대상자는 14명이었고, 성조숙 군과 비성조숙 군의 estradiol, LH, FSH의 결과는 다음과 같다(Table 2).

Table 1. Clinical Feature of Precocious Puberty Group and Non-Precocious Puberty Group

(n = 14)	Precocious	non-Precocious	p-value
Chronological age (years)	7.11±0.01	7.26±0.25	0.415
Weight (kg)	29.05±0.21	36.68±7.85	0.436
Weight percentage (%)	77.00±1.41	84.25±14.51	0.508
Body mass index (kg/m ²)	16.50±0.71	19.92±4.23	0.292
Height (cm)	131.15±3.32	129.85±5.79	0.768
Height percentage (%)	78.50±14.85	71.92±25.55	0.735
Bone age (years)	9.95±0.64	9.33±1.09	0.456
Adult height prediction (cm)	166.25±1.91	166.64±5.33	0.922

Table 2. The Comparison of Estradiol, LH and FSH of Precocious Puberty Group and Non-Precocious Puberty Group

	Precocious	non-Precocious	Total	
Estradiol	<10 (pg/mL)	5	7	12
	≥10 (pg/mL)	2	0	2
LH	<0.3 (IU/L)	5	7	12
	≥0.3 (IU/L)	2	0	2
FSH	<2 (IU/L)	4	5	9
	≥2 (IU/L)	3	2	5

2. 성조숙 군과 비성조숙 군의 HRV 비교

1) 시간영역 분석

성조숙 군과 비성조숙 군의 시간 영역 분석 결과 SDNN의 경우 성조숙 군의 평균값은 36.20±7.85로 비성조숙 군의 평균값은 47.74±16.00에 비해 낮았으나 통계적으로 유의하지 않았다. RMSSD의 평

균값은 성조숙 군의 평균값이 18.81±0.19로 비성조숙 군의 평균값인 36.66±18.70보다 통계적으로 유의하지 않았다. 평균 심박수는 성조숙 군 97.00±4.24, 비성조숙 군 96.83±12.63로 성조숙 군이 더 높았으나 통계적으로 유의하지 않았다(Table 3).

Table 3. The Comparison of SDNN, RMSSD and Mean PR between Precocious Puberty and Non-Precocious Puberty Group

(n = 14)	Precocious	non-Precocious	p-value
SDNN (ms)	36.20±7.85	47.74±16.00	0.349
RMSSD (ms)	18.81±0.19	36.66±18.70	0.216
Mean PR (number)	97.00±4.24	96.83±12.63	0.986

2) 주파수영역 분석

성조숙 군과 비성조숙 군의 TP, VLF, LF, HF, LF norm, HF norm, LF/HF ratio 를 분석한 결과는 다음과 같다(Table 4). TP는 성조숙 군의 평균값이 1193.93±360.98로 비성조숙 군의 평균값은 1700.69±1329.99에 비해 낮았으나 통계적으로 유의하지 않았다. VLF는 성조숙 군의 평균값이 472.21±54.58로 비성조숙 군의 평균값은 734.76±526.72에 비해 낮았으나 통계적으로 유의하지 않았다. LF는 성조숙 군의 평균값이 543.72±255.49로 비성조숙 군의 평균값은 749.70±511.24에 비해 낮았으나 통계적으로 유의하지 않았다. HF는 성조숙 군의

평균값이 178.00±50.92로 비성조숙 군의 평균값은 651.21±562.50에 비해 낮았으나 통계적으로 유의하지 않았다. LF norm은 성조숙 군의 평균값이 74.54±3.75로 비성조숙 군의 평균값은 54.07±15.00에 비해 높았으나 통계적으로 유의하지 않았다. HF norm은 성조숙 군의 평균값이 25.46±3.75로 비성조숙 군의 평균값은 45.93±15.00에 비해 낮았으나 통계적으로 유의하지 않았다. LF/HF ratio은 성조숙 군의 평균값이 2.97±0.56으로 비성조숙 군의 평균값은 1.42±0.86에 비해 통계적으로 유의하게 높았다 (p=0.03).

Table 4. The Comparison of TP, VLF, LF, HF, LF norm, HF norm, LF/HF ratio between Precocious Puberty and Non-Precocious Puberty Group

(n = 14)	Precocious	non-Precocious	p-value
TP	1193.93±360.98	1700.69±1329.99	0.61
VLF	472.21±54.58	734.76±526.72	0.51
LF	543.72±255.49	749.70±511.24	0.60
HF	178.00±50.92	651.21±562.50	0.27
LF norm	74.54±3.75	54.07±15.00	0.08
HF norm	25.46±3.75	45.93±15.00	0.08
LF/HF ratio	2.97±0.56	1.42±0.86	0.03*

* Statistically significant by independent samples T-test (p<0.05)

TP : total power

VLF : very low frequency power

LF : low frequency power

HF : high frequency power

LF norm : normalized low frequency power

HF norm : normalized high frequency power

IV. 고 찰

성조숙증은 2차 성징이 여아인 경우 8세 이전에, 남아인 경우 9세 이전에 시작되는 경우로 정의되며, 증상으로는 2차 성징의 조기 발현, 빠른 골 성숙, 최종 신장의 감소, 부적절한 체형과 정신 행동 이상 등이 관찰될 수 있다¹⁾. 또한, 성조숙증 여아는 유방 발달, 음모 출현, 질 출혈 등의 증상을 보이고 증가된 성호르몬에 의해 키의 성장이 빨라지고 결과적으로 최종 성인키에 결손이 초래될 수 있다³⁾.

이상하부-뇌하수체-성선 축이 조기에 활성화되어 성조숙증이 초래되는 경우를 성선자극호르몬-의존성(진성, 중심성, 완전) 성조숙증이라 한다. 그 중 진성 성조숙증의 약 95%는 특발성으로 발생한다. 특발성 성조숙증은 기질적인 원인을 발견할 수 없는 경우로, 정상적인 사춘기 유발 기전이 너무 이르게 발현됨으로써 발생하는 것으로 추정된다¹²⁾. 국내의 연구결과에서도 여아 성조숙증의 약 80%는 진성 성조숙증이며 대부분은 특발성 성조숙증으로 나왔다¹³⁾.

성조숙증이 의심되는 환자를 평가하는 첫 단계는 반드시 문진과 진찰을 통하여 2차 성징의 시작시기가 여아는 8세 미만 인지를 확인한다. 신체검사상에서 키와 체중을 측정하고 비만도, 성 성숙도, 근육 및 지방 등의 신체조성의 발달 정도, 유즙분비 유무, 외부 생식기의 상태 등을 평가한다¹⁴⁾. 성 성숙도는 여아의 경우 유방과 음모의 발달에 따라 Tanner 단계에 의해 기술되어야 한다. 이때, 유방의 발달은 시진 뿐만 아니라 반드시 촉진에 의해 기술되어야 한다²⁾.

성조숙증의 검진은 키와 체중의 연령 별 백분율을 기록하고 유방 및 음모의 Tanner 등급을 구분한다. 골연령은 손의 X-선 촬영을 통한 뼈 나이 측정을 한다. 기본 혈액 검사로 황체화호르몬, 난포자극호르몬, 난포호르몬 등을 측정하는데 황체화호르몬과 난포호르몬이 모두 증가한 경우는 진성 성조숙증을 의심할 수 있다¹⁹⁾.

골연령(Bone age)은 좌측 수부 및 수근골 X선 사진을 촬영하여 골성숙도를 평가하는 방법이다. 이때, 골연령의 판단은 Greulich-Pyle atlas 또는 Tanner-White 법을 이용한다¹⁶⁾. 성호르몬의 측정은 가능한 한 아침에 이루어져야 하며 국내 소아 표준치를 참고로 한다. 성조숙증 환자의 경우, 혈중 생식샘자극호르몬(LH, FSH), 에스트라디올 또는 테스토스테론은 사춘기 수준의 농도를 보인다. 보통 에스트라디올 농도가 10 pg/mL 이상 또는 테스토스테론 농도가 25 ng/dL 이상을 보이는 것으로 알려져 있다¹⁷⁾. 한 연구에서 무작위 위도 측정된 LH가 0.3 IU/L 이상일 때 자극검사상 최대치가 5 IU/L 이상과 일치한다고 하였다^{18,19)}.

진성 성조숙증 치료의 주요 목적은 사춘기 발달을 또래와 맞추고, 최종키의 손실을 최소화하고, 정신사회적인 문제를 줄이는 것이다²⁰⁾. 진성 성조숙증을 치료하지 않은 경우 발생하는 최종 키의 손실은 여아와 남아에서 각각 12, 20 cm 전후로 알려져 있다. GnRHa 치료를 통해 예측 최종키는 확실히 증가하지만, 실제로 성인이 되어 도달하는 최종키는 중간 부모키보다 약 1표준편차 정도 작은 수준이다²¹⁾. 여아의 경우 예측 최종키보다 더 획득한 키는 3-10 cm로 보고되었는데, 실제적인 키 이득은 적절히 치료한 경우

4-6 cm 정도로 추정된다²²⁾. 최종기에 영향을 주는 것으로 알려진 인자로는 치료 시작 시 역연령, 치료 기간, 발생부터 치료까지 지연 기간, 역연령에 대한 골연령 진행 정도 등이 있다²³⁾.

진성 성조숙증에 대한 GnRHa 치료가 시행된 지 20년 이상 지나면서 생식 능력, 체질량지수, 골밀도에 미치는 영향에 대해 평가할 수 있는 자료가 많이 축적되었다. 대부분은 심각한 유해 반응을 일으키지 않지만 장기적인 연구 결과는 아직 없다³⁾. 알려진 부작용으로는 흥분, 고지혈증, 중심성 비만, 부정자궁출혈, 골밀도 감소 등이 보고되었다²⁴⁾.

한의학에서는 “性早熟”에 해당되는 病名은 찾을 수 없다. 단, 인체의 생식 발육 문제에 관한 것을 天癸로 설명하는데, 天癸는 腎氣의 소산물이며, 腎의 기능과 작용을 가지고 있으며, 현대의학의 시상하부, 뇌하수체에서 분비되는 각종의 호르몬과 관련이 있는 것으로 생각하고 있다²⁵⁾. 性早熟證의 主要 病因病機로는 陰虛火旺, 肝鬱化火, 脾虛濕蘊을 언급하였다. 劉慧麗 등²⁶⁾은 “소아는 純陽之體에서 陽常有餘하고 陰常不足하다. 小兒 腎의 陰陽 균형이 깨어져서 腎陰不足하여 相火偏亢하게 되면 초경을 비정상적으로 일찍 하게 되거나 2차 性徵이 일찍 출현하게 되는 것은 腎의 생식 기능조절장애가 표현된 것이다.”라고 언급하였다. 또 高華²⁷⁾, 王曄 등²⁸⁾은 “소아는 肝常有餘하여 정신적인 스트레스나 질병으로 인하여 肝氣鬱結, 鬱而化火하거나 肝腎同源으로 腎陰不足하여 水不涵木하면 肝失疏泄之證이 일어나 肝經이 流注하는 곳인 유방과 생식기에 표현된다. 또 소아는 脾常不足한데 평소 肥甘厚味를 즐기고 氣

機升降이 저해되어 脾失運化하고 濕이 모여 痰을 이루어 그것이 오래되어 熱이 되어, 痰熱이 互結하여 陰이 陽을 제어하지 못하여 陰陽失調가 되어 相火가 妄動하여 天癸가 일찍 이르게 된다.”라고 하였다.

실제 임상에서 후향적 연구를 한 결과 특발성 성조숙증으로 온 102명의 여아들 중 모두에게서 陰虛火旺의 증상이 나타났고, 肝鬱化火의 증상이 함께 나타난 경우가 43.81%, 脾虛濕蘊의 증상이 함께 나타난 경우가 10.48%로 조사되어 陰虛火旺의 기본병기에 肝鬱化火와 脾虛濕蘊의 병기가 섞여 있는 것으로 나타났다²⁹⁾. 약물은 地黃(生地黃+熟地黃)이 가장 많이 사용되었고 知母, 黃柏, 夏枯草, 牡丹皮, 澤瀉, 龜板, 白芍藥, 柴胡, 龍膽草 등으로 나왔다⁵⁾.

동물실험 연구에서는 인위적으로 性早熟證을 유도한 쥐를 대상으로 中藥을 일정기간 투약하여 혈액, 자궁, 난소의 크기, 골밀도 등을 검사하였으며, 中藥이 시상하부-뇌하수체-성선축의 비정상적인 기능항진을 억제하고 골단 융합을 억제하여 性早熟證의 치료에 효과를 나타낼 수 있다는 것을 보여주었다⁸⁾.

中藥 두 가지를 비교하거나 서양의학의 약물을 대조군으로 설정하여 연구를 진행하였는데, 中藥과 서양의학과 효과 비교한 결과, 효과는 비슷하지만 中藥이 부작용이 적고, 서양의학 단독 치료보다는 中藥과 함께 치료하는 것이 더 효과가 좋다고 나왔다⁵⁾.

그 외에 한국에서는 김⁶⁾이 調胃升清湯을 투여하여 효과를 거둔 한방치험 2례, 임⁷⁾이 성조숙증으로 진단된 여아의 호르몬 수치 개선 치험 1례 등이 있다.

사춘기의 시작은 영양상태, 빛, 스트레스, 신경계 교란 물질 등과 같은 환경적 신호와 더불어 성신호르몬, leptin, ghrelin, IGF-I, insulin 등의 말초성 신호가 시상하부로 보내져 시상하부상에서 neurotransmitter 나 neuropeptide를 통해 GnRH 분비를 자극하여 사춘기가 시작되는데, 최근 사춘기 발현 연령이 점차 앞당겨지고 있다. 사춘기는 시상하부에서 GnRH 분비가 맥동적으로 증가하면서 시작되는데, GnRH 분비의 맥동적 증가에는 뉴런과 신경아교세포의 통합적 조직장이 중요하며 이러한 조직망은 크게 3개의 영역으로 분류된다. 제 1영역은 억제성 시냅스계로서 GABA와 opiate계가 이에 속한다. 제 2영역은 흥분성 신경계로서 glutamate와 kisspeptin 생성 뉴런이 중요한 역할을 한다. Kisspeptin을 생쥐의 제 3뇌실로 투여하면 사춘기 조숙증이 유발되며 특발성 성선 기능 저하증 환자에서 Kisspeptin의 돌연변이가 발견되므로, kisspeptin/GPR54는 사춘기 발현에 매우 중요한 물질임이 증명되었다²⁹⁾. 스트레스는 개인에게 의미 있는 외적 내적 자극으로, 이것이 부정적인 감정을 일으켜 건강과 생존을 위협하는 생리적 변화까지 야기할 수 있으며, 특히 소아 청소년은 성인에 비해 스트레스에 대한 이해와 효과적인 대처능력이 미흡하여 그대로 방치될 경우 문제가 더욱 악화될 수 있다³⁰⁾. 인체의 스트레스 및 이완 상태와 자율신경계통은 밀접한 관계를 가지고 있으며, 이는 심장박동에 영향을 미치게 된다. 이러한 심장 박동 사이의 미세한 시간의 변화를 정량적으로 측정하는 것을 심박변이도라 한다. 이러한 시간상의 차이가 나타나는 이유는 교감신경과 부교감신경의

상호작용 때문이며 HRV 검사를 시행하여 자율신경의 기능과 균형 상태를 알 수 있다³¹⁾.

HRV는 크게 두 가지 영역으로 분석하게 되는데 먼저 시간 영역분석에서 SDNN과 RMSSD를 측정한다. SDNN은 전체 RR 간격의 표준편차 값으로 '복잡도'에 해당하며, 장 단기간의 심박수 변동을 결정하는 인자를 반영한다³²⁾. RMSSD는 심장의 부교감 신경성 조절을 측정하는 지표로서 '안정도'에 해당하며, 단기간의 심박동수 변동을 반영하게 된다³³⁾. RMSSD은 분노, 근심, 스트레스 상태에서는 그 값이 낮아지게 된다.

주파수 영역의 분석은 시간에 따라 변하는 신호의 주파수 특성을 보여주며, 스펙트럼 분석을 통하여 TP, LF, HF, VLF, LF/HF 등의 여러 가지 항목으로 측정되어 교감 및 부교감 신경의 균형 상태에 대한 정보를 제공한다. TP는 주파수 영역의 지표인 LF, HF, VLF의 합이며, 전체 심박수변동성을 알 수 있는 지표로서 자율신경계의 전체적인 활동성과 조절능력을 반영한다. LF는 주로 교감신경계 활동을 나타낸다. HF는 부교감신경계의 활동을 반영하는 지표이며 스트레스, 공포, 불안 등에 노출되었을 때 HF가 감소될 수 있다. VLF는 동발결절에 대한 교감신경 조절을 반영한다고 볼 수 있다³⁴⁾. LF/HF ratio는 자율신경계의 균형을 나타내는 지표이며, 그 값은 교감신경의 활성화도에 비례, 부교감신경의 활성화도에 반비례하는 성질을 갖게 되어, 교감신경이 부교감신경보다 약간 더 활성화 된 것을 자율신경계의 조화로운 상태로 보고 있다³⁵⁾. 이 값을 통해서 교감신경과 부교감 신경 중 어느 한

가지가 비정상적으로 항진이나 저하될 경우 급, 만성 심장질환이나 스트레스 상태임을 유추할 수 있다. 또한 대부분의 HRV 측정에서 5분간의 단기 측정을 이용하는데 LF/HF ratio는 이러한 시간적 한계를 보정하는 지표로서도 생각할 수 있다³²⁾. LF/HF 비율은 교감과 부교감 신경의 상대적 균형상태를 나타내는 지표로 상승하면 교감신경활성도가 증가하거나 부교감 신경활성도가 저하되는 것을 나타내며 하강되면 교감신경의 활성도의 저하와 부교감 신경활성도의 증가를 뜻한다³⁶⁾.

본 논문에서는 시간영역 분석에서 SDNN과 RMSSD를 분석하여 성조숙군과 비성조숙군의 차이를 비교하였으며, 주파수 영역 분석에서는 TP, LF, HF, LF/HF ratio를 이용하여 두 군 간의 차이를 비교하였다. 그 결과, SDNN과 RMSSD 모두 성조숙군이 비성조숙군에 비해 낮은 경향성을 보였으나, 통계적으로 유의하지는 않았다. 주파수 영역 분석에서는 TP, LF, HF, LF/HF ratio를 이용하여 두 군 간의 차이를 비교하였다. TP는 낮은 경향을 보이고, 교감신경의 활성 증가와 부교감신경 활성 감소를 나타내는 LF norm의 증가, HF, HF norm의 감소를 보이고, 교감신경과 부교감신경의 불균형을 의미하는 LF/HF ratio 증가가 관찰되어 부정적인 정서나 스트레스 수준이 정상군에 비해 성조숙군이 높을 것으로 예상해 볼 수 있다. SDNN값과 RMSSD값의 저하는 자율신경계의 활성도가 낮기는 하지만 유의성 있는 결과는 아니었고, 교감, 부교감신경의 균형을 살펴보는 LF/HF ratio의 지표에서 유의성 있는 차이를 나타내는 것으로 보아 성조숙군

이 비성조숙군에 비해 자율신경계 활성 저하가 뚜렷하지는 않으나 교감, 부교감 신경의 불균형은 특징적으로 나타남을 알 수 있다.

본 연구의 결과를 종합해보면 성조숙군이 비성조숙군에 비해 교감, 부교감신경의 불균형이 떨어져 있으며, 이는 사춘기기가 시상하부상에서 GnRH 분비를 자극으로 인한 것으로 성조숙증을 일으킬 수 있는 다양한 요인 중 스트레스와 다양한 환경적 요인으로 인한 성호르몬 분비 이상을 연관지어 생각해 볼 수 있다. 기존 연구에 의하면 소아 중 심계허약아의 경우에 정상군보다 LF/HF 비율이 유의하게 높았는데, 이는 소아의 스트레스 요인과의 연관성을 말하였고, 부인과 질환으로는 섬유선종 군이 비섬유선종 군보다 LF/HF 비율이 유의하게 높았고³²⁾, PCOS 여성군이 비 PCOS 여성군보다 LF/HF 비율이 유의하게 높았으며³⁷⁾, 그 외에 시상하부-뇌하수체-난소의 축의 이상으로 인한 무월경의 경우에서도 LF/HF 비율이 유의하게 높게 나와³⁸⁾ 여성호르몬의 변화와의 관련이 있음을 알 수 있다. 교감, 부교감신경의 불균형으로 인한 자율신경계의 이상은 소아의 심계허약아와 뇌하수체-시상하부-난소 축에 의한 여성호르몬 불균형과 관련된 여성의 질환과도 관련이 있음을 알 수 있다.

정리하면 성조숙증은 자율신경계의 불균형과 관련이 있음을 알 수 있고, 이러한 자율신경계의 불균형을 분석하는 HRV를 성조숙증 진단에 유용하게 이용할 수 있을 것으로 사료된다.

본 연구는 HRV 분석을 통해 성조숙증 환자의 특성을 파악하고자 하였으나 몇 가지 한계점을 가지고 있다. 성조숙

증 호르몬 검사 후 3개월 후 예후를 본 후 GnRH 자극검사로 확진된 성조숙증 여아들의 HRV 분석을 시행하지 못하였다. 또한 임상에서 8세 이후에도 성조숙증과 관련하여 내원한 여아들은 많았으나 실제 본 연구에서는 8세 미만인 연구 대상자의 수는 14명으로 제한되어 통계적으로 유의한 결과를 도출해 내는 데에 제약이 있었다.

향후 연구에서는 성조숙증 여아들을 치료하면서 치료의 경과시에 지속적으로 HRV를 측정하여 치료예후와 HRV와의 관계를 알아본다면 더욱 더 의미가 있을 것으로 사료된다. 본 연구에서는 성조숙증군과 비성조숙증군의 자율신경계의 특성에 대해서 살펴보았으나 향후에 성조숙증 증상이 있었던 여아들이 양방, 양방과 한방, 한방, 치료받지 않은 여아들을 비교분석한다면 성조숙증의 치료가 미치는 영향을 분석한다면 사춘기를 일찍 경험함으로써 발생하는 성조숙증 여아들을 이해하고 치료하는데 보다 도움이 될 것으로 사료된다.

V. 결 론

2013년 1월 1일부터 2015년 12월 31일 사이에 동신대학교 순천한방병원 성장클리닉에 성조숙증 검진을 위해 내원한 87명 중 만 8세 미만 14명을 대상으로 하여 HRV 검사결과를 비교하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. HRV의 시간영역 분석에서 SDNN과 RMSS 모두 성조숙군이 비성조숙군에 비해 낮았으나, 통계적으로 유의하

지는 않았다.

2. 주파수 영역 분석에서는 성조숙군이 비성조숙군에 비해 TP, VLF, LF, HF는 낮은 경향을 보이고, LF norm의 증가, HF norm의 감소를 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았다. LF/HF ratio 비율은 성조숙군이 비성조숙군에 비해 증가되었으며, 통계적으로 유의미한 수치를 나타내었다.

Received : July 23, 2016

Revised : July 28, 2016

Accepted : August 05, 2016

Reference

1. Berberoğlu M. Precocious puberty and normal variant puberty: definition, etiology, diagnosis and current management. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*. 2009;1:164-74.
2. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in girls. *Archives of Disease Childhood*. 1969;44:291-303.
3. The Korean Society of Pediatric Endocrinology. The Korean Society of Pediatric Endocrinology's Clinical Guidelines. Seoul:UihakMunhwasa. 2011:1-23.
4. Health Insurance Review & Assessment Service. Precocious puberty(cited July 14, 2016), Available from:http://www.hira.or.kr/dummy.do?pgmid=HIRAA020041000000&cmsurl=/cms/inform/02/1205871_27116.html.
5. Lee MJ, et al. The Study for Precocious

- Puberty in Recent Journals of Traditional Chinese Medicine. The Journal of Korean Oriental Pediatrics. 2008;22(1):163-87.
6. Kim JY, et al. A Report on the Effect of Jowisengchung-tang in 2 Cases of Precocious Puberty. The Journal of Oriental Obstetrics and Gynecology. 2013;26(2):178-87.
 7. Lim YK, et al. A Case Report of Precocious Puberty in a Female Patient : Significant Improvement in Controlling the Sex Hormone Levels. The Journal of Pediatric Korean Medicine. 2014; 28(4):64-70.
 8. Sun Y, et al. Effect of nourishing "Yin" -removing "Fire" Chinese herbal mixture on hypothalamic kisspeptin expression in female precocious rats. J Ethnopharmacol. 2010;127(2):274-9.
 9. Yu CH, et al. Traditional Chinese medicine for idiopathicprecocious puberty: A hospital-basedretrospective observational study. Complementary Therapies in Medicine. 2014;22:258-65.
 10. Naoto SM, et al. Assessment of Measurement of Children's Bone Age Ultrasonically with Sunlight BonAge. Clinical Pediatric Endocrinology. 2005;14:17-20.
 11. Hong CH, et al. The sexual maturity rating of adolescent boys and girls in Korea. Korean Journal of Pediatrics. 1994;37:193-8.
 12. The Korean Society of Gynecologic Endocrinology. Gynecologic Endocrinology. Seoul:Koonja publisher. 2012:211-25.
 13. Kim SL, et al. Clinical and Laboratory Characteristics of Precocious Puberty in Girls. Journal of reproductive endocrinology. 2009;1:31-40.
 14. Tremblay L, Frigon JY. Precocious puberty in adolescent girls: a biomarker of later psychosocial adjustment problems. Child Psychiatry and Human Development. 2005;36(1):73-94.
 15. Textbook compilation committee of The Korean Association of Obstetricians and Gynecologists. Gynecology. 5th. ed. Seoul:Korea medical book publisher. 2015:1050-63.
 16. Bar A, et al. Bayley-Pinneau method of height prediction in girls with central precocious puberty: correlation with adult height. The Journal of Pediatrics. 1995;126:955-8.
 17. Carel JC, Léger JL. Precocious puberty. The New England journal of medicine. 2008;358(22):2366-77.
 18. Ranke MB, et al. Diagnostics of endocrine function in children and adolescents. Kager:Basel. 2003:356-71.
 19. Xhrouet-Heinrichs D, et al. Longitudinal study of behavioral and affective patterns in girls with central precocious puberty during long-acting triptorelin therapy. Acta Paediatrica Nurturing The Child. 1997;86:808-15.
 20. Carel JC, et al. Consensus statement on the use of gonadotropinreleasing hormone analogs in children. Pediatrics. 2009;123:752-62.
 21. Carel JC, et al. Precocious puberty and statural growth. Human Reproduction Update. 2004;10:135-47.
 22. Mul D, Hughes IA. The use of GnRH

- agonists in precocious puberty. *European Journal of Endocrinology*. 2008;159:3-8.
23. Klein KO, et al. Increased final height in precocious puberty after long-term treatment with LHRH agonists: the National Institutes of Health experience. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2001;86:4711-6.
 24. Tonini G, Lazzarini M. Side Effects of GnRH Analogue Treatment in Childhood. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2000;13:795-803.
 25. *Oriental obstetrics & Gynecology*. Korean obstetrics & Gynecology(Ha). Seoul: EuiSeongDang publishing company. 2015:162.
 26. Liu HL, Liu J. From the Liver and Kidney girls precocious puberty. *Beijing Traditional Chinese Medicine*. 2006; 25(2):90-1.
 27. Gao H, Liu YP. Yunpeng treatment of idiopathic precocious puberty girls experience. *Hubei Journal of Traditional Chinese Medicine*. 2004;26(12):13-4.
 28. Wang Y, Sheng KS, Chen Q. Advances in medical treatment of precocious puberty. *Jilin Journal of Traditional Chinese Medicine*. 2007;27(6):64-5.
 29. Lin YY, et al. A quantification model of Traditional Chinese Medicine syndromes in children with idiopathic precocious puberty and early puberty. *J Tradit Chin Med*. 2013;15:33(5):630-6.
 29. Park MJ, et al. The timing of sexual maturation and secular trends of menarchial age in Korean adolescents. *Korean Journal of Pediatrics*. 2006; 49:610-6.
 30. Lee HL, Kyung HJ, Kim YH. The Characters of Autonomic Nervous System in Heart Weak Children through Analysis of Heart Rate Variability. *Journal Pediatrics Korean Medicine*. 2013;27(3):1-11.
 31. Yoo ES, et al. A Study on HRV (Heart Rate Variability) Characteristics of Women Visited to Herbal Treatment after Missed Abortion. *The Journal of Oriental Obstetrics and Gynecology*. 2015;28(3):30-9.
 32. Ahn JY, et al. A Study on Heart Rate Variability(HRV) of Women with Fibroadenoma. *The Journal of Oriental Obstetrics and Gynecology*. 2012;25(4):56-65.
 33. Hwang JH, Yoon YJ. Basic Studies on Correlations between Postpartum Edema and Heart Rate Variability. *The Journal of Oriental Obstetrics and Gynecology*. 2011;24(4):186-93.
 34. Park JK, et al. A Study on the Relation between Qi Deficiency Condition and CBC, HRV in Some Postpartum Women. *The Journal of Oriental Obstetrics and Gynecology*. 2008;21(1):231-41.
 35. Kim MY, et al. Analysis of DITI, HRV about the Effect of Far Infrared Radiation Applied to Whole Body ('On-tong Therapy'). *The Journal of Oriental Obstetrics and Gynecology*. 2013;26(4):94-106.
 36. Rollin M, Alan W. Autonomic assessment report: a comprehensive heart rate

- variability analysis - interpretation guide and instructions. Institute of HeartMath. 1996:1-42.
37. Aylin YD, et al. Heart Rate Variability in Young Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 2006;11(4):306-12.
38. Monica BB, et al. Heart rate variability in adolescents with functional hypothalamic amenorrhea and anorexia nervosa. *Psychiatry Research*. 2014;215(2):406-9.