

Changes in the Predicted Adult Height after Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Treatment in Girls with Idiopathic True Precocious Puberty

Eun Byul Kwon, M.D.,
Seung Joon Lee, M.D.,
Minah Cha, M.D.
and Se Young Kim, M.D.

Department of Pediatrics, Bundang
Jesaeng General Hospital, Daejin
Medical Center, Seongnam, Korea

Purpose: We evaluated the effects of the timing of treatment initiation with gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRHa) on the change in predicted adult height (PAH) in girls with idiopathic true precocious puberty (TPP).

Methods: Data for this retrospective study were collected on 104 girls with TPP who were treated with GnRHa for 36 months, between January 2002 and March 2012.

Results: The PAH SDS differed before and after treatment in all patients (-1.91 ± 1.47 vs. -1.37 ± 1.17 after 1 year of treatment, -1.96 ± 1.58 vs. -0.48 ± 1.11 after 3 years of treatment) as well as in Group 1 (-2.15 ± 1.54 vs. -1.51 ± 1.20 after 1 year of treatment, -2.09 ± 1.59 vs. -0.55 ± 1.19 after 3 years of treatment) and Group 2 (-1.57 ± 1.34 vs. -1.17 ± 1.12 after 1 year of treatment, -1.50 ± 1.55 vs. -0.21 ± 0.74 after 3 years of treatment). This result could be due to improvement in bone age advancement during the treatment. The difference between mid-parental height SDS and PAH SDS was decreased after GnRHa treatment. However, the means of PAH SDS did not surpass the mid-parental height SDS.

Conclusion: GnRHa treatment can preserve growth potential by slowing bone age progression, resulting in short adult height, but it cannot alter the genetic growth potential.

Key Words: Puberty, precocious; Gonadotropin-releasing hormone; height

Introduction

여아에서 특발성 진성 성조숙증(idiopathic true precocious puberty, TPP)은 시상하부-뇌하수체-성선 축의 조기 활성화로 인한 2차 성징이, 8세 이전에 나타나는 것으로 정의된다. 특발성 진성 성조숙증은 대개의 여아에서 특발성으로 나타나며, 때때로 조기 유방발육증과 구분하여야 한다. 조기 유방발육증(premature thelarche)은 보통 만 1-2세 전후 여아에서 흔하고, 키와 몸무게, 뼈 나이가 모두 정상 범위에 속하며, 호르몬 농도도 정상을 유지하고 있다¹⁾.

특발성 진성 성조숙증은 황체호르몬 자극호르몬(luteinizing hormone-releasing hormone, LHRH) 조기 분비로 유발된 황체 호르몬(luteinizing hormone, LH)-여포 자극 호르몬(follicle stimulating hormone, FSH)의 과도적 분비로 인하여 난소의 에스타디올 분비가 증가되어 발생한다²⁾. 이는 IGF-1의 분비를 증가시켜 성장속도를 증가시키며^{3, 4)}, 이와 함께 뼈 성숙을 가속화한다. 이로써 환자가 성장할 수 있는 기간을 줄이고, 결과적으로는 작은 최종 성인 키(final height)를 유발한다. 성선자극호르몬 방출호

Received: 10 August, 2012
Revised: 18 September, 2012
Accepted: 21 September, 2012

Address for correspondence:

Se Young Kim, M.D., Ph.D.
Department of Pediatrics, Bundang
Jesaeng General Hospital, 20,
Seohyeon-ro 180beon-gil,
Bundang-gu, Seongnam 463-774,
Korea
Tel: +82.31-779-0114
Fax: +82.31-779-0929
E-mail: odajulia@dmc.or.kr

르몬 효능약제(gonadotropin-releasing hormone analog, GnRHa)를 이용한 치료는 뇌하수체-성선 축을 차단하여 난소의 에스트라디올 생성을 감소시킨다¹⁾. 이러한 치료는 골연령의 진행을 막고 성장 가능성을 보존할 수 있게 한다. 그러나 특발성 진성 성조숙증의 진행 양상이 다양하기 때문에 이러한 치료가 최종 성인 키에 미치는 효과 역시 다양하게 나타난다.

특발성 진성 성조숙증은 진행에 따라 천천히 진행되는 양식, 급속히 진행되는 양식으로 나뉘며, 두가지 양식으로 구분하기 어려운 경우도 있다^{5, 6)}. Partsch 등에 따르면, 특발성 진성 성조숙증은 임상적인 양상과 진행 속도에 따라 조기 유방 발육증의 정상적인 변이에서부터 천천히 진행되는 양식, 급속히 진행되는 양식 등의 구분에 이르기까지 연속적이고, 포괄적인 방향에서 이해되어야 한다고 한다. 이것들은 시상하부의 GnRH 뉴런 활성화와 밀접하게 관련되어 다양한 위치를 반영하고 있다고 생각된다⁷⁾.

기존의 연구 결과들을 보면, GnRHa로 치료 받은 특발성 진성 성조숙증 환자들에서 최종 성인키는 치료 시작 당시의 예측 키보다는 3.4 cm에서 5.5 cm 정도 증가하며, 환자의 중간 부모키(mid-parental height)와 유사한 값을 나타내다고 보고되었다^{8, 9)}.

특발성 진성 성조숙증이 있는 여아에서 치료여부를 결정하는 기준은 논란이 있다. 이에 2009년 미국 Consensus Conference Group은 GnRHa 치료를 시작하기 3-6개월 전부터 추적검사를 하여 성선 자극호르몬 방출호르몬 자극검사와 에스트라디올 검사에서 사춘기 진행을 보이는 경우에 치료할 것을 추천하고 있다¹⁰⁾. 첫 검사 최종 성인 키의 예측 값이 5백분위수 미만인 경우, LH/FSH peak ratio > 1인 경우, LH 최고치가 5 IU/L인 경우 성조숙증을 진단하여 치료를 하며, 치료 시작 시 역연령이 어릴 수록, 발병과 치료 시작 사이의 간격이 짧을수록, 첫 검사 당시 키가 클수록, 치료 시작 전 목표 키와 예측 최종 성인 키가 클수록, 치료 기간이 길수록 GnRHa 치료에 좋은 반응을 보이는 것으로 알려져 있다¹⁾. 특히 역연령의 경우 6세 이전 진단과 치료를 시작한 여아의 경우에 6세 이후에 치료를 시작한 여아에 비해 뼈 성숙을 최소화하여 성인 키의 손실이 보상될 수 있는 것으로 연구되었다^{10, 11)}.

치료 시작 연령에 따른 예측 성인키의 변화와 차이에 대해 연구하고자, 저자들은 본원에서 특발성 진성 성조숙증으로 치료 받은 104명의 환자들의 차트자료를 바탕으로 8세 이전의 치료를 시작한 환자군과 8세 이후 치료 시작한 환자군으로 환자를 분류하였다. 그리하여 그들의 예측 성인키의 변화 양상과 이에 영향을 미치는 인자들에 대해 후향적 연구를 진행하였다.

Materials and Methods

1. 대상

이 후향적 연구는 2002년 1월 1일부터 2012년 3월 12일까지 분당제생병원 소아청소년과에서 성조숙증으로 진단 받은 환자들 중 36개월 이상 외래에서 추적관찰이 가능했던 172명의 환자들 가운데 8세 11개월 이전에 치료를 시작한 104명의 여아들을 대상으로 진행하였다. 특발성 진성 성조숙증은 환자들이 8세 전에 유방의 발달을 보이거나, 성장속도의 급격한 증가와 골연령 진행을 보이는 경우, 성선자극호르몬 방출호르몬($100 \mu\text{g}/\text{m}^2$) 자극검사를 실시하여 황체형성 호르몬이 기저치의 2-3배 이상 증가되고 최고농도는 5 IU/L 이상인 경우로 하였다. 뇌 자기공명영상 촬영을 통해 뇌의 기질적인 문제가 있는 경우를 배제하였다. 또한 난소나 부신의 질환이 있는 경우도 대상에서 제외하였다. 또한 사춘기의 첫 증상으로 음모의 발달이 보인 경우 혈청 17-hydroxyprogesterone, delta4-dehydroepiandrosterone sulfate 농도를 측정하여 androgen의 이상 분비나 선정성 부신 과형성증을 배제하였다. 또한 모든 환자에서 티록신과 갑상선 자극 호르몬 농도를 측정하여 갑상선 기능 항진증을 배제하였다.

2. 방법

모든 환자는 초진에서 키, 몸무게, 사춘기 발달 정도, 골연령을 측정하였으며, 4주마다 내원하여 Harpenden Stadiometer를 사용하여 0.1 cm까지 신장을 측정하였다. 골연령은 좌측 수부 X선 촬영 사진을 사용하여 Greulich-Pyle 법을 이용하여 측정하였다. 중간부모키(mid-parental height, MPH)는 부모신장의 평균에서 남자는 6.5 cm 더하고 여자는 6.5 cm 감하여 계산하였으며, 예측 성인키(predicted adult height, PAH)는 환자의 나이, 키, 골연령을 이용하여 Bayley-Pinneau 방법으로 산출하였다. 유방 발달은 Tanner 단계로 구분하였고, 모든 환자에 대해 기저 FSH, 기저 LH를 측정하고, GnRH 자극($100 \mu\text{g}/\text{m}^2$ 을 정맥 주사) 후 FSH 최고치, LH 최고치, LH 최고치/FSH 최고치의 비를 측정하였다. 이후 4주 간격으로 GnRHa를 60-100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 용량으로 피하 주사로 투여 하였다. 치료 시작 후 6개월 후, GnRH 자극 검사를 다시 시행하여 성선자극호르몬 억제 정도를 평가하였고, 1년 후부터 매년 골연령, 골연령과 역연령의 차이, 키, BMI, 역연령에 대한 키와 BMI의 표준편차 점수, 성장속도, 예측 성인키, 예측 성인키의 표준편차 점수(standard deviation score, SDS)를 측정하였다. 유방 발달은 Tanner 성성속도로 구분하였고 GnRHa 치

료 전과 후의 골연령, 골연령과 역연령의 차이(bone age-chronological age, BA-CA), 신장, 체중, 체질량 지수(body mass index, BMI)를 구하였다.

저자들은 이들을 8세 이전 치료를 시작한 군(Group 1)과 8세 이후에 치료를 시작한 군(Group 2)으로 나누어 이후 임상적인 결과들을 비교하였다. 모든 자료 수집은 의무기록을 통하여 후향적으로 이루어졌다

3. 통계

모든 분석은 SPSS for Windows (version 15.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 사용하였다. 결과는 평균값 ± 표준편차로 표시하였고, 각 군간의 임상 자료 비교 분석은 independent *t*-test를 이용하였고 *P* 값이 0.05 미만인 경우에 통계적 유의성이 있다고 해석하였다. 연속적인 변수들의 관련성을 알아보기 위해 반복측정 ANOVA를 이용하였다. GnRHa 치료 후 예측성인키의 증가에 미치는 인자들은 Pearson 상관계수 분석을 이용하였다.

Results

1. GnRHa 치료시작 전 환자들의 특성

연구대상에 포함된 전체 104명의 여아들 중 8세 이전 진단군(Group 1, n=60)의 이차성징 첫 발현 나이는 7.17 ± 0.78세, 진단 및 치료 시작 나이는 7.66 ± 0.66세로 0.48 ± 0.58년 정도 치료가 지연되고 있었다. 8세 이후 진단군(Group 2, n=44)에서는 이차성징 첫 발현 나이는 8.23 ± 0.55세, 진단 및 치료 시작 나이는 8.60 ± 0.24세로 0.60 ± 0.76년 정도 치료가 지연되고 있었으며, 치료 지연 기간은 두 군간에 통계적인 의미가 있는 차이는 없었다. 치료 전 골연령은 8세 이전 진단군에서 10.03 ± 1.07세로 나타났으며, 이는 역연령보다 2.37 ± 1.05년 앞선 것으로 보여졌다. 8세 이후 진단군에서는 골연령은 10.08 ± 1.10세, 역연령과의 차이는 1.49 ± 1.10년의 통계값을 보였으며 이는 두 군간에 통계적 의미가 있는 차이가 있었다(*P* < 0.001). 치료 시작 전 신장의 평균과 표준편차점수는 Group 1에서 각각 127.30 ± 7.08 cm, 1.37 ± 1.22으로, Group 2에서 131.67 ± 5.09

Table 1. Auxological data and sexual maturity index in idiopathic true precocious puberty girls grouping according to diagnosis-age

	Dx age < 8 (n = 60)		8 ≤ Dx age < 9 (n = 44)		P value
	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	
Age at onset, yr	7.17 ± 0.78	8.22 ± 0.55			< 0.001*
Age at evaluation, yr	7.15 ± 0.74	8.37 ± 0.25			< 0.001*
Interval from onset, yr	0.48 ± 0.58	0.37 ± 0.60			0.75
Age at start, yr	7.66 ± 0.65	8.60 ± 0.24			< 0.001*
Treatment duration	2.67 ± 0.12	2.23 ± 0.10			0.012
Follow-up duration	3.6 ± 9.24	3.16 ± 0.71			0.011
Bone age at treatment start, yr	10.03 ± 1.06	10.08 ± 1.10			0.80
Bone age advance, yr	2.37 ± 1.04	1.48 ± 1.10			< 0.001*
Height at start, cm	127.30 ± 7.08	131.66 ± 5.09			< 0.001*
Height at start, SDS	1.36 ± 1.22	0.75 ± 0.84			0.003*
Weight at start, kg	29.29 ± 4.75	32.26 ± 4.50			0.002*
Weight at start, SDS	0.41 ± 0.79	0.56 ± 0.66			0.30
BMI at start, SDS	0.31 ± 0.85	0.56 ± 0.71			0.10
Predicted adult height, cm	151.29 ± 8.97	153.03 ± 7.08			0.27
Predicted adult height, SDS	-2.14 ± 1.15	-1.61 ± 1.32			.055
Target height, cm	158.16 ± 3.36	158.77 ± 3.32			0.36
Target height, SDS	-0.45 ± 0.68	-0.36 ± 0.66			0.54
Basal LH, IU/L	0.28 ± 0.64	0.34 ± 0.77			0.69
Basal FSH, IU/L	2.40 ± 1.20	2.30 ± 1.21			0.68
LH peak, IU/L	11.02 ± 8.91	10.93 ± 10.81			0.96
FSH peak, IU/L	18.40 ± 7.31	14.64 ± 5.19			0.002*
LH/FSH peak ratio	0.66 ± 0.53	0.80 ± 0.80			0.31
Breast (Tanner)	2.35 ± 0.65	2.40 ± 0.65			0.65
Pubic hair (Tanner)	1.31 ± 0.53	1.47 ± 0.69			0.18

Abbreviations: Dx age, age at diagnosis; SDS, standard deviation score; BMI, body mass index; LH, leutenizing hormone; FSH, follicle stimulating hormone.

cm, 0.75 ± 0.84 이었다.

그밖에 기저 FSH, 기저 LH, GnRH 자극후 FSH 최고치, LH 최고치, LH 최고치/ FSH 최고치의 비, 진단 당시 Tanner 단계, 중간 부모 신장, PAH 등은 두 군간의 통계적인 차이가 없었다(Table 1).

2. GnRHa 치료시작 시기에 따른 환자들의 예측성인키의 변화

1) GnRHa 치료 후 환자들의 예측 성인키의 변화

치료 1년 후 PAH는 전체 환자에서는 152.10 ± 8.30 cm에서 154.02 ± 5.71 cm으로 증가하였으며, Group 1에서는 151.30 ± 8.97 cm에서 153.23 ± 5.79 cm으로, Group 2에서는 153.25 ± 7.18 cm에서 155.16 ± 5.45 cm으로 증가하였다($P=0.37$). 표준편차 점수의 변화는 전체 환자에서는 -1.91 ± 1.47 에서 -1.37 ± 1.17 으로, Group 1에서는 -2.15 ± 1.54 에서 -1.51 ± 1.20 으로, Group 2에서는 -1.57 ± 1.34 에서 -1.17 ± 1.12 로 나타났다($P < 0.001$, Fig. 1).

이와 같은 변화는 치료 기간이 연장될수록 뚜렷해져 치료를 3년동안 지속한 환자들에서는 151.57 ± 9.13 cm에서 157.94 ± 5.81 cm으로 증가하였으며, Group 1에서는 151.0 ± 9.78 cm에서 157.94 ± 5.81 cm으로, Group 2에서는 153.33 ± 6.84 cm에서 159.90 ± 3.64 cm으로 증가하였다($P < 0.001$). 전체 환자에서 표준편차 점수의 변화는 -1.96 ± 1.58 에서 -0.48 ± 1.11 으로, Group 1에서는

-2.09 ± 1.59 에서 -0.55 ± 1.19 로, Group 2에서는 -1.50 ± 1.55 에서 -0.21 ± 0.74 로 나타났다($P < 0.001$, Fig. 2).

2) GnRHa 치료 후 예측성인키 표준편차 점수와 중간부모 키 표준편차 점수의 차이 변화

PAH의 표준편차점수와 MPH의 표준편차 점수의 차이 (PAH SDS-MPH SDS)는 치료 1년 후 전체 환자에서는 -1.49 ± 1.44 에서 -0.96 ± 1.10 으로 변화하였으며, Group 1에서는 -1.72 ± 1.45 에서 -1.08 ± 1.09 로 Group 2에서는 -1.18 ± 1.37 에서 -0.78 ± 1.10 으로 변화하였다($P=0.20$, Fig. 3). 치료 2년 후에는 전체 환자에서는 -1.51 ± 1.40 에서 -0.44 ± 0.98 으로 변화하였고, Group 1에서는 -1.66 ± 1.51 에서 -0.57 ± 1.03 으로, Group 2에서는 -1.27 ± 1.22 에서 -0.26 ± 0.87 로 변화하였다($P < 0.001$, Fig. 4).

3. GnRHa 치료 시작 시기에 따른 환자들의 골연령의 변화

치료를 받은 환자들의 골연령 변화를 살펴보면 골연령과 역연령의 차이가 치료 1년 후 전체 환자에서 1.99±1.16세에서 1.5±0.75세로 감소하였으며, Group 1에서는 2.37±1.04세에서 1.70±0.71세로, Group 2에서는 1.46±1.11세에서 1.28±0.84세로 감소하였다($P < 0.001$). 치료 3년 후에는 전체 환자에서는 2.03±1.19세에서 0.62±0.67세로, Group 1과 Group 2에서는 각각, 2.31±1.07세에서 0.76±0.67세로, 1.10±1.14세에서 0.178±0.45세로 변화를 보였다($P < 0.001$, Fig. 5).

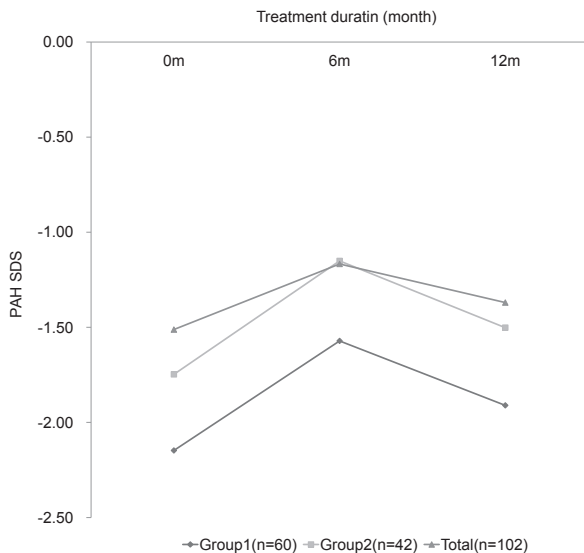


Fig. 1. Predicted adult height standard deviation score (PAH SDS) change after 1 year of gonadotropin-releasing hormone agonist treatment.

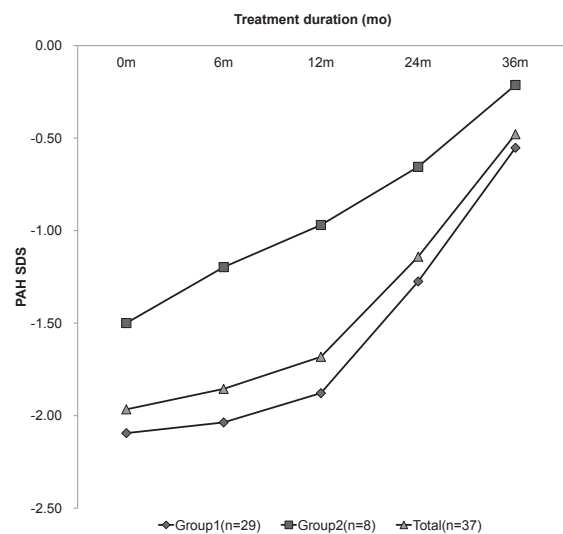


Fig. 2. Predicted adult height standard deviation score (PAH SDS) change after 3 years of gonadotropin-releasing hormone agonist treatment.

4. 치료 후 예측성인키 증가에 영향을 미치는 요인들

치료 1년 후, Group 1이나 Group 2 모두에서 예측 성인키의 획득은 진단 당시의 키와 양의 상관관계를 보였으며(Group 1: $r=0.64, P<0.001$, Group 2 : $r=0.36, P=0.02$), 중간 부모키 값과도 양의 상관관계(Group 1: $r=0.40, P<0.001$, Group 2 : $r=0.34, P=0.02$)를 보였다(Fig. 6). 이는 치료 3년 후에도 예측 성인키와의 관계에서 진단 당시의 키(Group 1: $r=0.71, P<0.001$, Group 2: $r=0.72, P=0.03$)와 중간 부모키 값(Group 1: $r=0.38, P=0.04$, Group 2: $r=0.73, P=0.03$) 모두 같은 양상으로 나타났다.

진단 당시의 골연령, 역연령, 골연령과 역연령의 차이, Tanner 성성숙도 등은 예측 성인키와의 연관성이 통계적으로 유의하지 않았으며, 여포자극호르몬(follicle stimulating hormone)의 경우 Group 1에서 예측성인키와 음의 상관관계가 있는 것으로 나타났으나($r=-0.35, P=0.01$ after 1 year treatment, $r=-0.52, P<0.001$ after 3 years treatment), Group 2에서는 치료 1년 후에는 음의 상관관계, 치료 3년 후에는 양의 상관관계를 가지며, 통계적으로 유의하지 않은 것으로 나타났다($r=-0.14, P=0.45$ after 1 year treatment, $r=0.29, P=0.45$ after 3 years treatment) (Table 2).

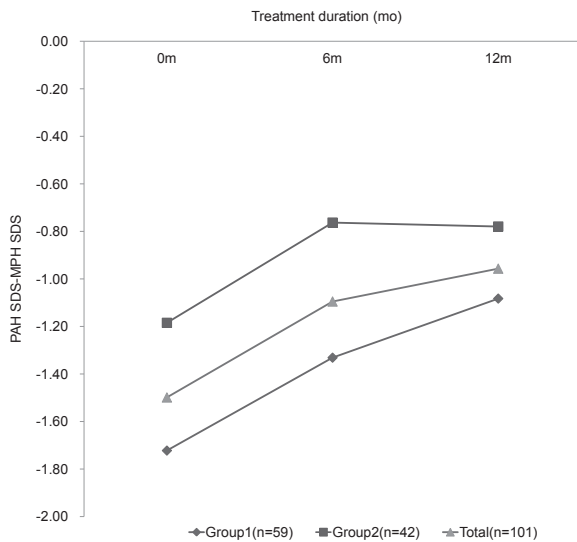


Fig. 3. Change in difference of predicted adult height standard deviation score (PAH SDS) and mid-parental height standard deviation score (MPH SDS) after 1 year of gonadotropin-releasing hormone agonist treatment.

5. GnRHa 치료 시작 시기에 따른 환자들의 BMI의 변화

치료 시작 1년 후, 체질량지수 표준편차점수가 더 증가하는 경향을 보이거나, 이는 통계적으로 유의하지 않았으며, 치료 시작 3년 후가 되면 다시 감소하는 추세를 보였다.

Discussion

진성 성조숙증은 환자들에게 골성숙 촉진에 따른 성인 최종 키의 손실을 유발할 수 있으며, 이때 GnRHa 치료가 최종

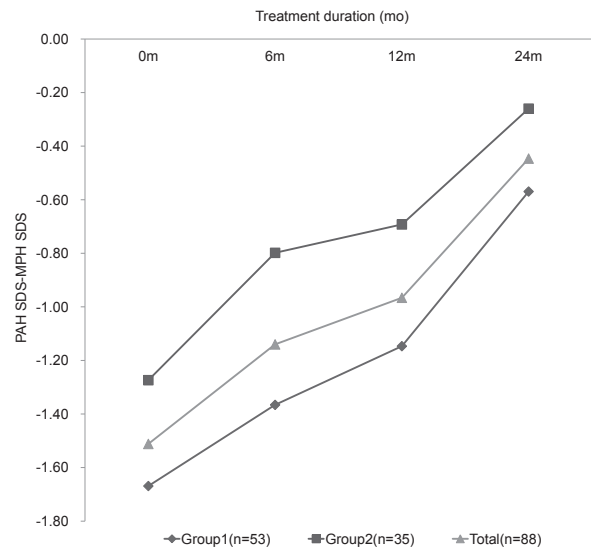


Fig. 4. Change of difference of predicted adult height standard deviation score (PAH SDS) and mid-parental height standard deviation score (MPH SDS) after 2 years of gonadotropin-releasing hormone agonist treatment.

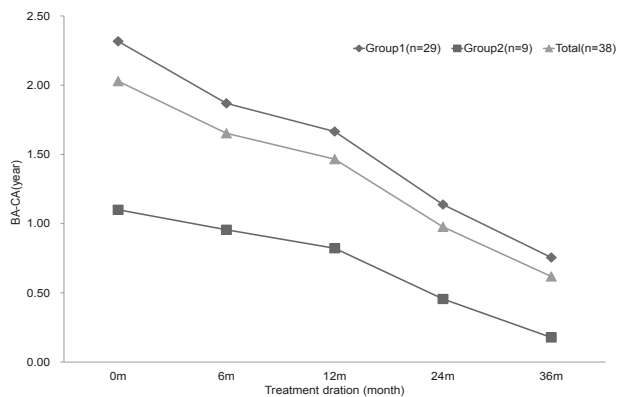


Fig. 5. Change of difference of bone age and chronologic age after 3 years of gonadotropin-releasing hormone agonist treatment. Abbreviation : BA, bone age; CA, chronologic age.

성인키 개선에 미치는 영향에 대해서는 여러 논란의 여지가 있어왔다¹¹⁾. 이에 치료를 받는 환자들에게서 치료에 대한 효과는 신장 획득과 최종 성인키로 하게 되는 데, 여기에는 여러 가지 요인들의 영향으로 최종 키가 결정되게 된다. 따라서 최종 성인키를 결정하는 요인에 대해 알아보하고자 하는 여러 연구가 국내외에서 있어왔다.

기존의 연구를 보면 Silmane 등은 최종 성인키가 치료 후 예측 성인키와 유사한 값을 가지며, 치료 전 키와 예측 성인키, 치료 시작 후 1년 동안의 성장속도 등이 최종 성인키와 양의 상관 관계를 가지고 있음을 보고하였다¹⁾. 또한 역연령에 비해 골연령의 진행이 심할수록, 치료 기간이 길수록, 치료 종료 시 키가 커질수록 최종 성인키가 커지는 것으로 보고 되어 왔다¹²⁾.

역연령의 경우 음의 상관관계를 보여, 진단 및 치료 나이

가 많을수록 신장획득은 감소한다고 하였다. Lazar 등의 연구에 따르면 6세 이전에 성조숙증으로 치료를 시작한 특발성 진성 성조숙증 여아들이 역연령 11세에 도달하거나 골연령 12-12.5세에 도달했을 때 GnRHa 치료를 중단했을 경우, 치료 중단 시 성인키의 증가가 있었고, 또한 최종 키가 중간 부모키와 유사하거나 증가할 수 있음을 보고하였다¹³⁾. 6세 이후부터 8세 이전에 치료를 시작한 경우는 중간 부모키와 유사하였고 최초의 예측키보다는 평균 5 cm 정도 최종 성인키가 커질 수 있으며, 8세 이후에 치료를 시작한 경우는 중간 부모키보다 최종키의 손실이 있음을 보고하였다¹²⁻¹⁵⁾.

국내의 보고로는 Kim 등이 호남지역 환자들을 대상으로 GnRHa로 1년간 치료한 후 성장변화에 대해 관찰한 연구에서 중간 부모키와 치료 시작 당시 예측 성인키가 5cm이상 차이가 나는 환자들에서 예측 성인키의 획득이 있음을 보고

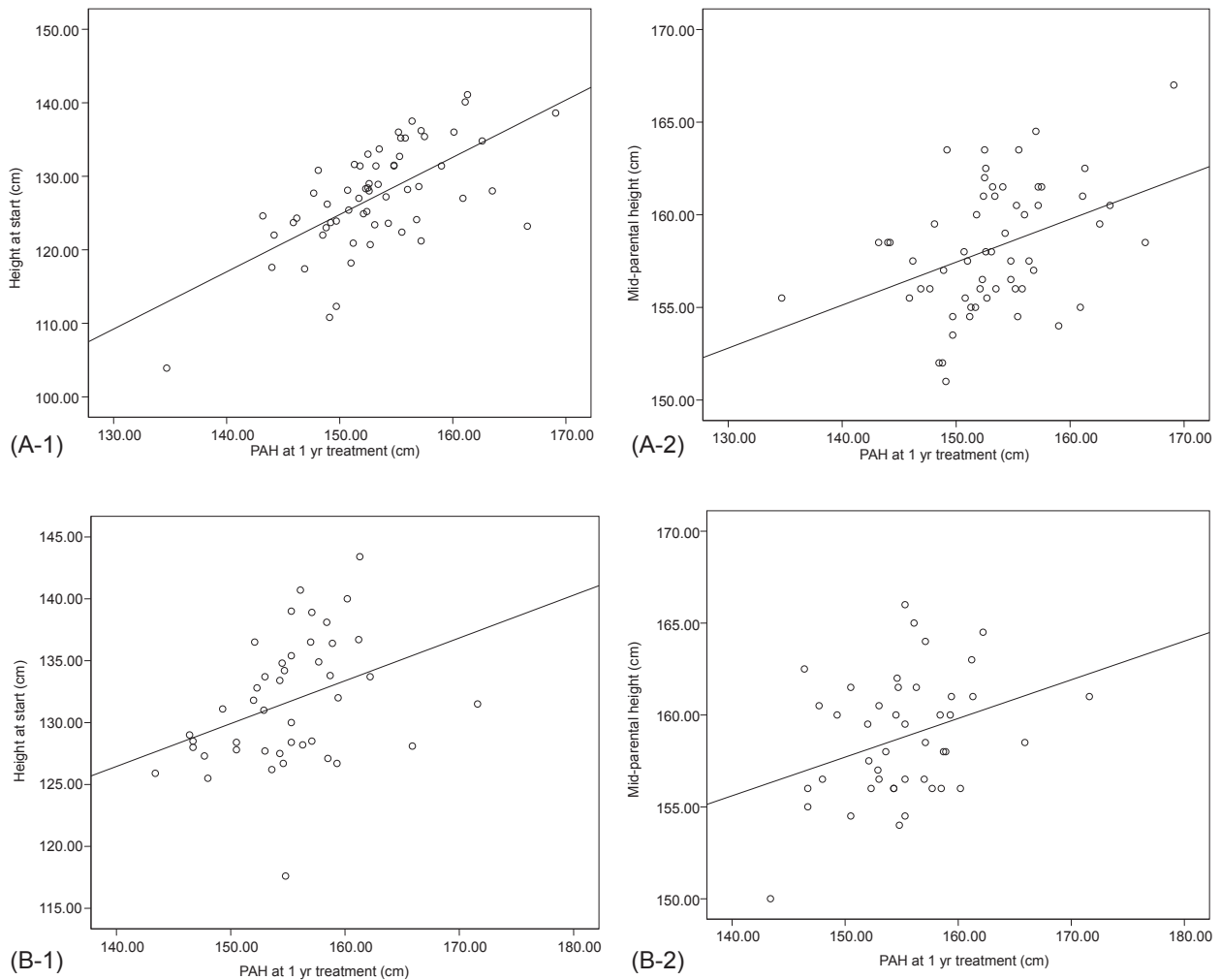


Fig 6. Relationship between height at start, midparental height and predicted adult height (PAH) after 1 year treatment. (A-1) Relationship between PAH after 1 year treatment and height at start in Group 1 ($r = 0.64, P < 0.001$). (A-2) Relationship between PAH after 1 year treatment and mid-parental height in Group 1 ($r = 0.40, P < 0.001$). (B-1) Relationship between PAH after 1 year treatment and height at start in Group 2 ($r = 0.36, P = 0.02$). (B-2) Relationship between PAH after 1 year treatment and mid-parental height in Group 2 ($r = 0.34, P = 0.02$).

Table 2. Correlation coefficients of the correlation between predicted adult height (PAH) after treatment and multiple factors

	PAH after treatment of	Group1		Group2	
		Coefficient	P value	Coefficient	P value
Age at onset, yr	1 yr	0.07	0.59	0.02	0.89
	3 yr	0.13	0.50	-0.46	0.21
Bone age at start, yr	1 yr	0.11	0.39	-0.19	0.22
	3 yr	-0.45	0.228	-0.10	0.95
Bone age advance, yr	1 yr	-0.05	0.72	-0.12	0.42
	3 yr	-0.28	0.14	-0.32	0.40
LH peak, IU/L	1 yr	-0.06	0.65	0.01	0.95
	3 yr	0.08	0.69	-0.19	0.63
FSH peak, IU/L	1 yr	-0.35	0.01	-0.14	0.36
	3 yr	-0.52	0.00	0.29	0.45
LH/FSH peak ratio	1 yr	0.04	0.79	-0.01	0.94
	3 yr	0.13	0.51	-0.44	0.24
Breast (Tanner)	1 yr	-0.19	0.15	0.05	0.77
	3 yr	0.20	0.29	0.09	0.82

Abbreviations: LH, leutenizing hormone; FSH, follicle stimulating hormone.

하였다¹⁶⁾. 다른 연구에서는 평균 21개월의 GnRHa의 투여 후, GnRHa 단독 투여군에서는 PAH가 5 cm 정도 증가하였고, 이 값이 중간 부모키 보다 증가할 수 있다고 보고하였으며, 성장호르몬과 병합 투여할 경우에는 7 cm 정도의 PAH 증가가 있다고 보고하였다¹⁷⁾. 또 다른 연구에서는 GnRHa로 치료 하는 동안 골연령에 따른 신장 표준편차점수는 의미 있게 증가하였다는 보고가 있다¹⁸⁾. 2년 이상 치료기간이 길어지면 골연령의 억제가 뚜렷해지면서 신장획득이 확실해지는 것으로 보고되고 있으나⁹⁾, 아직까지는 국내에서 2년 이상의 치료 기간을 가지고 연구한 논문은 없다.

본 연구에서는 평균 2.49±0.08년 동안 치료하였으며, 평균 3.41±0.08년 동안 추적 관찰한 환자들의 자료를 토대로 GnRHa 치료 후, 8세 이전 치료를 시작한 군과 8세에서 9세 사이에 치료를 시작한 그룹에서 모두 약 2 cm 정도의 예측 성인키의 증가가 있었으며, 치료 2년 후 약 5 cm, 치료 3년 후 약 6-7 cm의 예측 성인키의 증가가 있었다는 점을 관찰할 수 있었다. 또한 중간 부모키 표준편차점수와 예측 성인키 표준편차점수 사이의 차이도 치료 기간이 길어질수록 감소하는 것으로 보여졌다. 치료 기간이 길어질수록 골연령과 역연령의 차이가 점차 감소하고 것으로 보아, 이는 기존의 연구대로 GnRHa가 골연령의 성숙을 지연시킴으로써 얻어지는 이득이라 해석할 수 있다.

본 연구의 환자들의 경우, 치료 시작 당시 골연령과 역연령의 차가 8세 이전에 치료를 시작한 환자군에서 더 높게 나타났다. 그러나 치료 시작 전 예측 성인키와 중간 부모키는 두 군간에 통계적인 차가 없는 것으로 보여졌다(Table 1).

치료 시작 후 1년 동안의 성장속도는 두 군간에 차이가 없 이 나타났으며, 3년 이상 치료한 환자들의 경우 예측 성인키

의 증가가 치료 후반이 될수록 가속화되며, 이러한 변화는 8세 이전에 치료를 시작한 환자들에게서 더 뚜렷이 나타났다 (Fig. 2).

치료 1년 후 예측 성인키의 증가와 관련이 있는 요인으로는 치료 시작 당시의 키와 중간 부모키로 나타났으며, 양의 상관관계를 가졌다(Fig. 6). 모든 환자들에게서 치료 시작 후 뚜렷한 성성숙의 억제가 관찰되었으며, 치료 시작 당시의 골연령의 경우 성성숙의 억제에 따라 함께 성숙이 억제되어 본 연구의 환자들의 성인 예측키에 영향을 주지 않은 것으로 생각된다. 때문에 치료 시작 시의 골연령이 최종 성인키에 주는 영향에 대해서는 치료 받지 않은 대조군과의 비교 연구가 필요할 것으로 판단된다.

연구 결과에서 얻어진 예측 성인키의 획득은 치료 기간이 길수록 증가하는 것으로 보여졌으나 중간 부모키보다 커지는 못하는 것으로 보여진다(Fig 6). 이는 특발성 진성 성조숙증 환자에서의 GnRHa 치료가 성장가능 기간의 조기 중단을 막아 환자들이 성장할 수 있는 가능성을 유예할 뿐 유전적으로 가지고 있는 성장 가능성을 변화시키지 못한 다는 것을 의미한다고 볼 수 있다.

또한 본 연구에서 얻어진 예측 성인키 값이 최종적으로 환자들의 성인키와 일치하는 지 여부에 대해서는 본 환자들을 추적 관찰하여 새로운 연구를 해보아야 할 것으로 생각된다.

References

- 1) Allali S, Lemaire P, Silva A-C, Prete G, Trivin C, Brauner R. Predicting the adult height of girls with true precocious puberty. *Med Sci Monit* 2011;17:PH41-48.
- 2) Partsch C-J, Sippell WG. Pathogenesis and eepidemiology of precocious puberty. Effects of exogenous oestrogens.

- Hum Reprod 2001;7:292-302.
- 3) Korean society of Pediatric Endocrinology. *Pediatric endocrinology*. 2nd ed. Seoul: Kwangmoon Publishing Co, 2004:242-79.
 - 4) Su PH, Wang SL, Chen JY, Chen SJ, Ke JC, A study of anthropometric and biochemical characteristics in girls with true precocious puberty and thelarche variant. *J pediatr Endocrinol Metab* 2008;21:213-20.
 - 5) Palmert MR, Malin HV, Boepple PA. Unsustained or slowly progressive puberty in young girls: initial presentation and long-term follow-up of 20 untreated patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:415-23.
 - 6) Fontoura M, Brauner R, Prevot C, Rappaport R. Precocious puberty in girls. Early diagnosis of a slowly progressing variant. *Arch Dis Child*, 1989;64:1170-76.
 - 7) Partsch C-J, Heger S, Sippell WG. Management and outcome of true precocious puberty. *Clin Endocrinol* 2002;56:129-48.
 - 8) Neely EK, Hintz RL, Paker B, Bachrach LK, Cohen P, Olney R, Wilson DM. Two-year results of treatment with depot leuprolide acetate for true precocious puberty. *J pediatr* 1992;121:634-40.
 - 9) Clemons RD, Kappy MS, Stuart TE, Perelman AH, Hoekstra FT. Long-term effectiveness of depot gonadotropin-releasing hormone analogue in the treatment of children with true precocious puberty. *Am J Dis Child* 1993;147:653-57.
 - 10) Carel J-C, Eugster EA, Rogol A, Ghizzoni L, Palmert M, Members of the ESPE-LWPES GnRH Analog Consensus Conference Group. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics* 2009;123:e752-62.
 - 11) Lazar L, Padoa A, Phillip M. Growth pattern and final height after cessation of gonadotropin-suppressive therapy in girls with true precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3483-89.
 - 12) Mul D, Oostdijk W, Otten BJ, Rouwe C, Jansen M, Belemarre-van de Waal HA, et al. Final Height after gonadotropin releasing hormone agonist treatment for true precocious puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13:765-62.
 - 13) 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.
 - 14) Klein KO, Barnes KM, Jones JV, Feuillan PP, Gutler Jr. Increased final height in precocious puberty after long term treatment with LHRH agonist: The National Institutes of Health experience. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4711-6.
 - 15) Partsch CJ, Heger S, Sippell WG. Treatment of True precocious puberty: lesson from a 15 years prospective trial. German Decapeptyl study Group. *J pediatr Endocrinol Metab* 2000;13:747-58.
 - 16) Kim ES, Jung SN, Kim MS, Lee DY, Kim CJ, Kim JD et al. Growth changes after one year of gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in idiopathic true precocious puberty girls: multicenter study in Honam area. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2010;15:33-43.
 - 17) Kim EJ, Lim YJ, Lee HS, Hwang JS. The effect of gonadotropin releasing hormone agonist and growth hormone on predicted adult height in girls with precocious puberty. *J Korean Soc Pediatr Endocrinol* 2007;12:111-18.
 - 18) Kim TY, Ahn J, Kim HS. Auxological effects of gonadotropin-releasing hormone agonist treatment for central precocious puberty. *J Korean Soc Pediatr Endocrinol* 2009;14:132-37.

특발성 진성 성조숙증 여아에서 성선자극호르몬 방출호르몬 효능약제 치료 후 예측 성인키의 변화

권은별 · 이승준 · 차민아 · 김세영

분당제생병원 소아청소년과

목적: 특발성 진성 성조숙증 환자에서 최종 성인키의 감소는 문제가 되어왔다. 이에 본 연구에서는 성선자극호르몬 방출호르몬 효능약제 치료 시작 시기가 예측 성인키의 변화에 미치는 영향에 대해 연구하고자 하였다.

대상 및 방법: 환자들이 8세 전에 유방의 발달을 보이거나, 성장속도의 급격한 증가와 골연령 진행을 보이는 경우, 성선자극호르몬 방출호르몬 자극검사를 실시하여 황체형성 호르몬이 기저치의 2~3배 이상 증가되고 최고농도는 5 IU/L 이상인 경우를 기준으로 104명의 환자를 성조숙증으로 진단하였다. 이 환자들을 8세 이전에 GnRHa로 치료를 시작한 60명의 환자 군(Group 1)과 8세에서 9세 사이에 치료를 시작한 44명의 환자 군(Group 2)으로 분류하였다. 이들을 36개월간 추적 관찰하여 나이, 골연령, 키를 기준으로한 Bayley-Pinneau 방법 예측 성인키를 계산하였으며, 두 군간의 차이를 후향적으로 연구하였다.

결과: 치료 1년 후 PAH는 전체 환자에서는 $152,10 \pm 8,30$ cm에서 $154,02 \pm 5,71$ cm으로 증가하였으며, Group 1에서는 $151,30 \pm 8,97$ cm에서 $153,23 \pm 5,79$ cm으로, Group 2에서는 $153,25 \pm 7,18$ cm에서 $155,16 \pm 5,45$ cm으로 증가하였다.

이와 같은 변화는 치료 기간이 연장될수록 뚜렷해져 치료를 3년동안 지속한 환자들에서는 $151,57 \pm 9,13$ cm에서 $157,94 \pm 5,81$ cm으로 증가하였으며, Group 1에서는 $151,0 \pm 9,78$ cm에서 $157,94 \pm 5,81$ cm으로, Group 2에서는 $153,33 \pm 6,84$ cm에서 $159,90 \pm 3,64$ cm으로 증가하였다.

치료 기간 동안 골연령과 역연령의 차이는 치료 1년 후 전체 환자에서 $1,99 \pm 1,16$ 세에서 $1,5 \pm 0,75$ 세로 감소하였으며, Group 1에서는 $2,37 \pm 1,04$ 세에서 $1,70 \pm 0,71$ 세로, Group 2에서는 $1,46 \pm 1,11$ 세에서 $1,28 \pm 0,84$ 세로 감소하였다. 치료 3년 후에는 전체 환자에서는 $2,03 \pm 1,19$ 세에서 $0,62 \pm 0,67$ 세로, Group 1과 Group 2에서는 각각, $2,31 \pm 1,07$ 세에서 $0,76 \pm 0,67$ 세로, $1,10 \pm 1,14$ 세에서 $0,178 \pm 0,45$ 세로 변화를 보였다.

PAH의 표준편차점수와 MPH의 표준편차 점수의 차이(PAH SDS-MPH SDS)는 치료 1년 후 전체 환자에서는 $-1,49 \pm 1,44$ 에서 $-0,96 \pm 1,10$ 으로 변화하였으며, Group 1에서는 $-1,72 \pm 1,45$ 에서 $-1,08 \pm 1,09$ 로 Group 2에서는 $-1,18 \pm 1,37$ 에서 $-0,78 \pm 1,10$ 으로 변화하였다($P=0,20$, Fig 5). 치료 2년 후에는 전체 환자에서는 $-1,51 \pm 1,40$ 에서 $-0,44 \pm 0,98$ 으로 변화하였고, Group 1에서는 $-1,66 \pm 1,51$ 에서 $-0,57 \pm 1,03$ 으로, Group 2에서는 $-1,27 \pm 1,22$ 에서 $-0,26 \pm 0,87$ 로 변화하였다. 하지만 PAH SDS의 평균은 MPH SDS의 평균을 넘지 못했다.

결론: 성선자극호르몬 방출호르몬 효능약제 치료는 골 성숙을 지연시킴으로써 성조숙증 환자들의 성장 가능성을 보존하지만, 환자들이 가진 유전적인 성장 가능성은 변화시키지 못한다. 또한 PAH의 획득은 환자들의 치료 시작시기보다는 진단 당시의 키와 MPH와 관련성을 가지는 것으로 보인다.