

특발성 진성 성조숙증 여아에서 1년간의 성선자극호르몬 방출호르몬 효능약제 치료 전후 비만도의 관계

서울대학교 의과대학 소아과학교실¹, 분당제생병원 소아청소년과²,
노원을지병원 소아청소년과³, 분당 서울대학교병원 소아청소년과⁴
윤주영¹ · 이지은¹ · 강민재¹ · 김세영² · 서지영³ · 양세원¹ · 이영아¹ · 정혜림⁴ · 신충호¹

The Relationship between Initial Body Mass Index and Body Mass Index after One Year of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Therapy in Idiopathic True Precocious Puberty Girls

Ju Young Yoon, M.D.¹, Min Jae Kang, M.D.¹, Se Young Kim, M.D.², Ji Young Seo, M.D.³, Sei Won Yang, M.D.¹,
Young Ah Lee, M.D.¹, Ji Eun Lee, M.D.¹, Hye Rim Chung, M.D.⁴ and Choong Ho Shin, M.D.¹

Department of Pediatrics¹, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Department of Pediatrics²,
Bundang Jesaeng General Hospital, Seongnam, Department of Pediatrics³, Eulji University School of Medicine, Seoul,
Department of Pediatrics⁴, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, Korea

Purpose: The aim of this study is to evaluate the relationship between initial body mass index (BMI) and BMI after gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRHa) treatment in idiopathic true precocious puberty girls.

Methods: The subjects were 99 idiopathic true precocious puberty girls treated with GnRHa for more than 1 year. The patients were categorized into two groups according to initial BMI; normal weight group (BMI < 85 percentile) and overweight/obesity group (BMI ≥ 85 percentile). We investigated chronologic age (CA), bone age (BA), BA advancement (BA-CA), height (Ht), Ht-standard deviation score (Ht_zs), BMI, BMI_zs, predicted adult height (PAH), and PAH_zs before initiation of GnRHa treatment and 1 year later.

Results: Baseline CA, BA, BA-CA, Ht_zs, and PAH showed no differences between normal weight group and overweight/obesity group. BMI_zs increased only in normal weight group, and Δ BMI_zs was negatively correlated with initial BMI_zs ($r = -0.501$, $P < 0.001$). PAH_zs increased less in normal weight group (Δ PAH_zs = 0.30) than in overweight/obesity group (Δ PAH_zs = 0.66) ($P = 0.02$), but there was no correlation between initial BMI_zs and Δ PAH_zs. Δ BA-CA and Δ Ht_zs were not different between two groups either. Comparing patients with increased BMI_zs with those whose BMI_zs decreased or remained the same, there were no differences in Δ BA-CA, Δ Ht_zs, and Δ PAH_zs. On multiple regression analysis, Δ BMI_zs was negatively correlated with initial BMI_zs, and it showed no correlation with CA, BA, BA-CA, height, and dose of GnRHa.

Conclusion: BMI_zs increased after 1yr of GnRHa treatment in idiopathic true precocious puberty girls whose initial BMI_zs was normal, and its increment was negatively correlated with initial BMI_zs.

Key Words: Puberty, precocious; Gonadotropin-releasing hormone agonist; Body mass index; Obesity

서 론

Received: 22 August, 2011, Revised: 4 October, 2011
Accepted: 12 October, 2011
Address for correspondence: Choong Ho Shin, M.D.,
Division of Pediatric Endocrinology and Metabolism, Department of Pediatrics,
Seoul National University College of Medicine, Yeongeon-dong, Jongno-gu,
Seoul 110-744, Korea
Tel: +82-2-2072-3357, Fax: +82-2-743-3455
E-mail: chshinpd@snu.ac.kr

성조숙증(precocious puberty)은 일반적으로 여아에서 8세 이전에 유방 발달이 있는 경우, 남아에서는 9세 이전에 고환 발달이 있는 경우를 의미한다. 성조숙증은 시상하부-뇌하수체-성선 축이 조기에 활성화되어 성조숙증이 초래되는 진성 성조숙증과 시상하부-뇌하수체-성선 축이 활성화되어 있

지 않은 가성 성조숙증으로 나뉘며, 진성 성조숙증 중 기질적 병변 없이 발생하는 경우를 특발성 진성 성조숙증이라고 한다.

성조숙증 여아들은 성선자극호르몬 방출호르몬 효능 약제(gonadotropin-releasing hormone agonist, GnRHa) 치료 전에는 역연령 대비 평균 이상의 비만도를 가진 경우가 대부분이며(체질량지수 표준점수 [BMI_zs] 평균 0.39-2.0)¹⁻³⁾, Carel 등⁴⁾이 기존 연구들을 분석한 결과에서도 남아의 경우 상반되는 결과가 있지만 성조숙증 여아들에서는 GnRHa 치료 전 평균 이상의 비만도를 가진다고 보고하였다. 그러나 진성 성조숙증에서 GnRHa 치료가 비만도에 미치는 영향에 대해서는 논란이 있다. 진성 성조숙증 환아들이 GnRHa 치료 중 치료 시작 시점보다 비만해지는 경향이 있다는 연구도 있으나⁵⁾, GnRHa 치료 중⁶⁾이나 종료 후⁷⁾ 비만도가 변화 없거나 반대로 감소했다는 연구도 있다. 이와 같이 기존 연구결과들이 상반적이며, 소아 비만의 유병률이 점차 증가하고 성인 비만과의 연관성 및 합병증이 문제되고 있는 현실에서 진성 성조숙증 환아들에서 GnRHa 치료가 비만도에 미치는 영향을 파악하는 것은 매우 중요하다.

이에 본 연구에서는 특발성 진성 성조숙증으로 진단받고 GnRHa를 투여 받았던 여아들을 대상으로 1년 동안의 GnRHa 투여가 비만도에 미치는 영향과 비만도의 변화에 따른 치료 효과의 차이에 대해 분석하였다. BMI_zs의 변화에 따른 골연령과 역연령의 차이의 변화량(Δ BA-CA), 키 표준점수의 변화량(Δ Ht_zs), BMI 표준점수의 변화량(Δ BMI_zs), 예측성인키 표준점수의 변화량(Δ PAH_zs)을 분석하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

2000년 5월부터 2010년 4월까지 10년간 서울대병원에서 특발성 진성 성조숙증으로 1년 이상 치료를 받은 여아 중, 치료 시작 역연령(chronologic age, CA)이 7.0-8.9세였던 99명을 분석하였다. 8세 미만에 가슴이 발달하고, GnRH (100 μ g/ m^2 , Gonadorelin, Handok Pharmaceuticals, Seoul, Korea) 투여 후 최고 LH가 5 mIU/mL 이상으로 증가하고, 사춘기를 유발할 수 있는 다른 질환이 없으면 특발성 진성 성조숙증으로 진단하였다. 이 중 비만도에 영향을 미칠 수 있는 다른 기저 질환을 가지고 있는 경우(성장호르몬결핍, 선천성 부신피질 과형성, 갑상샘저하증 등), GnRHa 치료 시작 1년 이내에 성장호르몬 치료를 함께 받은 경우는 제외하였다. 모든 환자는 GnRHa인 leuprorelin (n=72) 또는 triptorelin (n=27)을 4주 간격으로 투여 받았으며 초기 투여 용량은 체중 기준으로 계산하여 30-140 μ g/kg의 용량으로(최대 용량 3.75 mg) 투여하였

다.

2. 방 법

본 연구는 서울대학교병원 임상시험심사위원회의 승인(IRB No. H-1007-212-325)을 받았다. 후향적으로 GnRHa 치료 시작 직전과 치료 1년 후의 키(height, Ht), 체중(weight, Wt), 골연령(bone age, BA)을 조사하였다. 키는 Harpenden Stadiometer (Holtain, Ltd., Crosswell, UK)로 측정하였고, 체중은 전자식 저울(DS-102, DongSahn JENIX Co. Ltd., Seoul, Korea)로 측정하였다. 골연령은 왼손과 손목의 X-ray를 촬영하여 2명의 소아내분비 전문의가 독립적으로 Greulich-Pyle 방법⁸⁾으로 측정된 값의 평균을 사용하였다. 예측성인키(predicted adult height, PAH)는 골연령과 역연령의 차이에 따른 Bayley-Pinneau 표⁹⁾를 이용하여 계산하였다. 중간부모키(midparental height, MPH)는 부모 키의 평균에서 6.5 cm를 감하여 계산하였다. 2007년 한국 소아청소년 성장곡선을 기준으로 하여 역연령 대비 키, 체질량지수(body mass index, BMI), PAH, MPH의 표준점수(z-score, zs)를 구하였다¹⁰⁾.

3. 통 계

통계는 SPSS for windows (version 17.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) 프로그램을 이용하였다. 결과는 평균 \pm 표준편차로 표시하였다. GnRHa 치료 전과 후의 골연령, 골연령과 역연령의 차이(BA-CA), 키 표준점수(Ht_zs), BMI, BMI 표준점수(BMI_zs), PAH, PAH 표준점수(PAH_zs)를 paired *t* test를 시행하여 비교하였다. 치료 전 비만도에 따라 BMI 백분위수 85 미만의 정상 체중군과 BMI 백분위수 85 이상의 과체중/비만군으로 나누어 각 군별로 위 항목들의 치료 전후의 차이를 비교하고, 변화량을 Student's *t* test로 비교하였다. 정상 체중군과 과체중/비만군에서 BMI_zs가 증가한 비율에 차이가 있는지를 카이제곱 검정을 통해 분석하였고, BMI_zs가 감소한 군과 변화가 없거나 증가한 군으로 나누어, 두 군의 차이에 대해 Student's *t* test를 시행하였다. GnRHa 치료 1년 후 비만도의 증가에 영향을 미치는 인자들은 Pearson 상관 계수를 이용하여 분석하였고, 교호인자의 영향을 배제하기 위해 다중회귀분석을 시행하였다. *P* 값이 0.05 미만일 때, 통계적으로 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

1. 전체 환아에서 GnRHa 치료 전후의 성장 변화

전체 대상 아동의 GnRHa 치료 시작시의 역연령은 7.9 \pm 0.4

세(범위, 7.0-8.6세), 골연령은 10.2 ± 0.6 세, BA-CA는 2.4 ± 0.7 년이었다. BMI는 $17.1 \pm 2.4 \text{ kg/m}^2$, BMI_{zs}는 0.26 ± 1.03 이었다(Table 1). 키는 $129.5 \pm 4.8 \text{ cm}$, Ht_{zs}는 0.94 ± 0.90 이었다. PAH는 $154.1 \pm 5.0 \text{ cm}$, PAH_{zs}는 -1.38 ± 1.05 , MPH는 $159.5 \pm 3.5 \text{ cm}$, MPH_{zs}는 -0.45 ± 0.72 이었다.

GnRHa로 1년간 치료 후 BA-CA는 1.9 ± 0.6 으로 치료 전에 비해 0.5년 감소하였다. BMI_{zs}는 0.42 ± 0.89 로 치료 전에 비해 0.16 증가하였다. Ht_{zs}는 0.93 ± 0.86 로 치료 전과 유의한 차이가 없었으나, PAH는 $155.9 \pm 5.0 \text{ cm}$, PAH_{zs}는 -1.00 ± 1.04 로 두 항목 모두 치료 전에 비해 유의하게 증가하였다.

2. 치료 1년 후 BMI_{zs}의 변화에 영향을 미치는 요인들

ΔBMI_{zs}는 치료 전 BMI_{zs}와 유의한 역상관관계를 보였

Table 1. Auxologic data during 1-year of gonadotropin releasing hormone agonist treatment in 99 idiopathic true precocious puberty girls

	Before treatment	After treatment	P value
CA (yr)	7.9 ± 0.4	8.9 ± 0.4	< 0.001
BA (yr)	10.2 ± 0.6	10.8 ± 0.6	< 0.001
BA-CA (yr)	2.4 ± 0.7	1.9 ± 0.6	< 0.001
BMI _{zs}	0.26 ± 1.03	0.42 ± 0.89	0.001
Ht _{zs}	0.94 ± 0.90	0.93 ± 0.86	0.76
PAH _{zs}	-1.38 ± 1.05	-1.00 ± 1.04	< 0.001
MPH (cm)	159.5 ± 3.5		
MPH _{zs}	-0.45 ± 0.72		
ΔBMI _{zs}		0.16 ± 0.47	
GV (cm/yr)		6.0 ± 1.5	

Values are presented as mean ± SD.

Abbreviations: CA, chronological age; BA, bone age; BMI_{zs}, body mass index z-score; Ht_{zs}, height z-score; PAH_{zs}, predicted adult height z-score; MPH_{zs}, midparental height z-score; GV, growth velocity.

고($r = -0.501$, $P < 0.001$; Fig. 1A), 이 외에 치료 전 BA-CA, Ht_{zs}, PAH_{zs}, MPH_{zs}, 약 용량(Fig. 1B)과 연관성이 없었다. ΔBMI_{zs}는 치료기간 동안의 ΔBA-CA, ΔHt_{zs}, ΔPAH_{zs}와도 유의한 상관관계가 없었다(Fig. 2).

또한 ΔBMI_{zs}는 BA-CA, Ht_{zs}, 약용량을 포함하여 시행한 다중선형회귀분석에서도 치료 전 BMI_{zs}와만 유의한 음의 상관관계가 있었다($P < 0.001$).

3. 치료 전 비만도에 따른 비만도의 변화

대상 환자 99명중 22명(12.1%)이 과체중/비만군이었고 77명(87.9%)이 정상 체중군이였다(Table 2). 과체중/비만군은 정상 체중군에 비해 치료 전 BA-CA가 컸고 Ht_{zs}가 유의하게 높았으며, 체중당 약용량, PAH_{zs}, MPH_{zs}는 두 군간 차이가 없었다. GnRHa로 1년간 치료 후 BMI_{zs}는 정상 체중군에서만 유의하게 증가하였다(정상 체중군, -0.15 - 0.08 , $P < 0.001$; 과체중/비만군, 1.69 - 1.60 , $P = 0.186$). 정상 체중군에서 과체중/비만군에 비해 1년 간 ΔBMI_{zs}가 유의하게 컸고($P = 0.004$) ΔPAH_{zs}가 유의하게 작았으며($P = 0.02$), ΔHt_{zs}, ΔBA-CA값은 두 군 사이 유의한 차이가 없었다.

4. 치료 1년 후 BMI_{zs}가 증가한 군과 감소한 군의 비교

전체 대상 환자 99명 중 64명(64.6%)에서 BMI_{zs}가 증가하였다(Table 3). 정상 체중군 중 56명(72.7%), 과체중/비만군 중 8명(36.4%)에서 BMI_{zs}가 증가하여, 정상 체중군에서 BMI_{zs}가 증가한 비율이 더 높았다($\chi^2 = 9.9$, $P = 0.002$). BMI_{zs}가 증가한 군이 감소한 군에 비하여 치료 전 BMI_{zs}가 낮았으며($P < 0.001$), 1년 치료 후 두 군 모두 치료 전에 비하여 BA-CA의 감소($P < 0.001$ for both group), PAH_{zs}의 증가($P < 0.001$ for both group)가 관찰되었다. BMI_{zs}가 증가한 군과

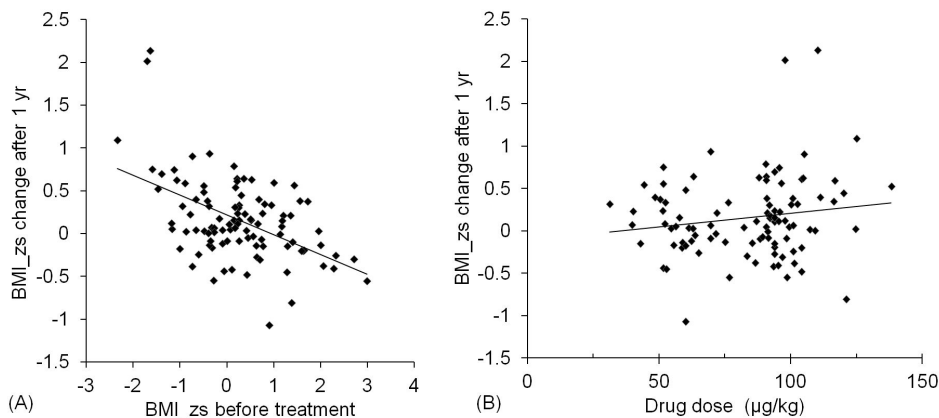


Fig. 1. (A) Body mass index z-score (BMI_{zs}) change during treatment correlates with initial body mass index z-score ($r = -0.50$, $P < 0.001$). (B) BMI_{zs} is not related with drug dose.

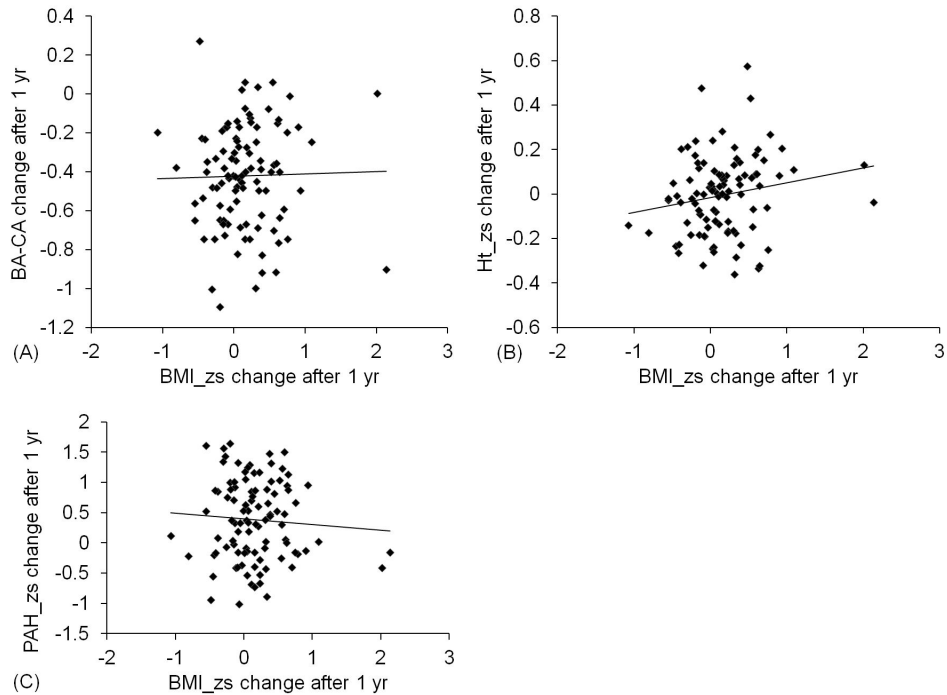


Fig. 2. Body mass index z-score (BMI_zs) change during treatment is not related with the change of bone age advance (BA-CA, A), the change of height z-score (Ht_zs, B), and the change of predicted adult height z-score (PAH_zs, C).

Table 2. Auxologic data during 1-year of gonadotropin releasing hormone agonist treatment in two groups classified according to the baseline BMI percentile

	All patients (n = 99)		Normal weight (n = 77)		Overweight/Obesity (n = 22)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
BA-CA (yr)	2.4 ± 0.7	1.9 ± 0.6 [†]	2.2 ± 0.6	1.8 ± 0.6 [†]	2.8 ± 0.6*	2.3 ± 0.6* [†]
BMI_zs	0.26 ± 1.03	0.42 ± 0.89 [†]	-0.15 ± 0.72	0.08 ± 0.66 [†]	1.69 ± 0.51*	1.60 ± 0.48*
Ht_zs	0.94 ± 0.90	0.93 ± 0.86	0.79 ± 0.86	0.78 ± 0.81	1.46 ± 0.86*	1.47 ± 0.79*
PAH_zs	-1.38 ± 1.05	-1.00 ± 1.04 [†]	-1.40 ± 1.08	-1.09 ± 1.05 [†]	-1.32 ± 0.96	-0.66 ± 0.92 [†]
MPH_zs	-0.45 ± 0.72		-0.51 ± 0.72		-0.26 ± 0.68	
Dose (μg/kg)	83.5 ± 22.7		84.8 ± 23.1		78.9 ± 20.9	
ΔBA-CA (yr)	-0.4 ± 0.3		-0.4 ± 0.3		-0.4 ± 0.2	
ΔBMI_zs	0.16 ± 0.47		0.23 ± 0.49		-0.10 ± 0.33*	
ΔHt_zs	-0.01 ± 0.17		-0.01 ± 0.18		0.01 ± 0.17	
ΔPAH_zs	0.38 ± 0.66		0.30 ± 0.63		0.66 ± 0.69*	

Values are presented as mean ± SD.

Abbreviations: BA-CA, bone age advance; BMI_zs, body mass index z-score; Ht_zs, height z-score; PAH_zs, predicted adult height z-score; MPH_zs, midparental height z-score; Δ, difference after 1 year treatment.

*P < 0.05 vs. normal (BMI < 85 percentile).

[†]P < 0.05 vs. before treatment.

감소한 군에서 ΔBA-CA, ΔHt_zs, ΔPAH_zs는 유의한 차이가 없었다.

고찰

특발성 진성 성조숙증 여아들에서 GnRHa 치료가 비만도

에 미치는 영향을 조사한 본 연구에서, GnRHa 투여 후 1년 동안 BMI_zs는 체중이 정상인 경우에 의미 있게 증가하였으며, 치료 전 BMI_zs가 낮을수록 더 많이 증가하였다. 1년간 치료 후의 BMI_zs의 증가량을 결정하는 가장 중요한 인자는 치료 시작 전 BMI_zs였으며 치료 시작 전 역연령대비 골연령의 증가량, 신장 표준점수, GnRHa 용량과는 관련이 없었다.

Table 3. Auxologic data during 1-year of gonadotropin releasing hormone agonist treatment in two groups divided by BMI z-score gain during treatment

	ΔBMI _{zs} > 0 (n = 64)		ΔBMI _{zs} ≤ 0 (n = 35)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
BA-CA (yr)	2,3 ± 0,6	1,9 ± 0,6 [†]	2,5 ± 0,7	2,0 ± 0,7 [†]
BMI _{zs}	-0,04 ± 0,91	0,36 ± 0,82 [†]	0,80 ± 1,02*	0,53 ± 1,01 [†]
Ht _{zs}	0,88 ± 0,84	0,89 ± 0,79	1,04 ± 1,01	1,01 ± 0,97
PAH _{zs}	-1,37 ± 1,05	-0,99 ± 1,02 [†]	-1,41 ± 1,06	-1,00 ± 1,08 [†]
ΔBA-CA (yr)		-0,4 ± 0,27		-0,46 ± 0,26
ΔBMI _{zs}		0,39 ± 0,4		-0,27 ± 0,23*
ΔHt _{zs}		0,01 ± 0,18		-0,03 ± 0,17
ΔPAH _{zs}		0,37 ± 0,63		0,4 ± 0,72

Values are presented as mean ± SD

Abbreviations: BA-CA, bone age advance; BMI_{zs}, body mass index z-score; Ht_{zs}, height z-score; PAH_{zs}, predicted adult height z-score; Δ, difference after 1 year treatment.

*P < 0,05 vs. ΔBMI_{zs} > 0.

[†]P < 0,05 vs. before treatment.

GnRHa는 특발성 진성 성조숙증 여아에서 사춘기 진행과 골성숙을 늦추기 위한 목적으로 1981년 처음 사용하였다¹¹⁾. GnRHa 투여 방법은 leuporelin 또는 triptorelin을 4주마다 피하 또는 근육 주사하는 방법이 주로 사용된다. GnRHa 치료 시작 연령과 치료 효과의 연관성에 대한 연구 결과를 보면, 빠르게 진행되는 성조숙증의 경우 역연령 8세 이후에 치료를 시작하는 경우에는 6세 이전에 시작하는 것보다 치료 효과가 적었다¹²⁾. 이와 같은 연령별 치료 효과의 차이를 배제하기 위해 본 연구에서는 치료 시작시 연령이 6세 미만이거나 9세 이상인 경우 대상에서 제외하였다. 이전 연구들에서 GnRHa의 용량은 치료자마다 조금씩 다르지만 사춘기 진행을 억제하는 용량을 유지하고 있다. 본 연구에서는 30-140 μg/kg (최대 용량 3.75 mg)을 투여하였으며, 약물 용량과 비만도 변화와의 유의한 연관성은 없었다.

진성 성조숙증에서 GnRHa의 신장에 대한 효과의 경우 예측성인키의 변화로 평가하거나, 최종성인키와 치료 전 예측성인키의 차이(FH-PAH)로 계산한 신장획득으로 평가한다. 일부 연구들은 예측성인키의 호전이 뚜렷하지는 않다고 보고하였으나¹³⁻¹⁵⁾, 대부분의 연구들에서는 신장획득이 있거나 예측성인키를 증가시키는 것으로 보고하고 있다^{1, 3)}. 본 연구에서도 GnRHa 1년 치료 후 정상 체중군과 과체중/비만군 모두에서 예측성인키가 증가하였다.

GnRHa 투여 후 비만도 증가의 기전으로는 과체중 환아에서 렙틴과 인슐린이 상승되어 있는 것, 지방조직 aromatase의 활성화에 의해 부신 안드로젠이 에스트로젠으로 전환되는 것 등이 연관된 것으로 생각된다¹⁶⁾. 진성 성조숙증 환아들에서 GnRHa 투여에 따른 비만도의 변화에 대한 기존 연구결과들은 일관적이지는 않다. 진성 성조숙증 환아에서 2년 동

안 GnRHa 치료를 하는 중에 체지방률 표준점수가 증가하였고¹⁷⁾, 1년 동안 조사한 국내 연구에서도 BMI 백분위수가 증가하였다¹⁸⁾. 또한 Aguiar 등¹⁹⁾이 176명의 진성 성조숙증 여아들을 대상으로 치료 시작 2년 후까지 추적관찰을 시행한 결과에서도 BMI_{zs}가 GnRHa 치료 전에 비해 치료 시작 2년 후에 유의하게 증가하였고, 본 연구 결과와 동일하게 치료 시작 전 체중이 정상이었던 여아에서 비만군에 비해 BMI_{zs} 증가량이 더 많았다. 그러나 국내 아동을 대상으로 한 Kim 등⁶⁾의 연구에서는 34명의 진성 성조숙증 여아를 GnRHa 치료 시작 2년 후까지 추적 관찰한 결과 과체중군과 정상 체중군간 BMI_{zs} 변화의 유의한 차이는 없다고 보고하였다.

치료 종료까지 추적 관찰한 연구들의 결과들을 보면 Palmert 등⁷⁾이 110명(96명의 여아와 14명의 남아)의 진성 성조숙증 환아를 GnRHa 투여 전부터 투여 종료 2년까지 추적 관찰한 결과 BMI_{zs}의 차이가 없었다. 치료가 끝나고 나서는 BMI_{zs}가 감소한다는 연구들도 있다. Poomthavom 등²⁰⁾에 의하면 GnRHa 치료를 받은 47명의 성조숙증 여아들과 치료 받지 않은 11명의 여아들을 장기간 추적 관찰한 결과 GnRHa 치료를 받은 군에서는 BMI_{zs}가 진단 시 1.26에서 성인키 도달 시 0.16으로 오히려 감소하였고 GnRHa 치료를 받지 않은 군에서는 유의한 변화가 없었다. 또한 Arrigo 등²¹⁾은 2년 이상 GnRHa 치료를 받은 101명의 진성 성조숙증 여아를 치료 종료 1-2년까지 추적 관찰한 결과 비만한 환아의 비율이 GnRHa 치료 시작시점에 비해 치료 종료 시, 치료 종료 1-2년 후 추적 관찰 시 점차로 감소하였음을 보고하였다(23.2% vs. 4% vs. 0%).

GnRHa를 1년 동안 치료하였을 때, BMI_{zs}가 증가한 군과 감소한 군 모두에서 BA-CA의 감소와 함께 예측성인키의 증

가가 관찰되었으며, 두 군간에 정도의 차이는 없었다. 결국 교육 등을 통해 BMI의 감소가 있더라도 GnRHa 치료 효과가 적지 않기 때문에, 체중을 유지하는 데 적극적인 개입이 키 성장에 나쁜 영향을 주지는 않는 것으로 판단된다.

본 연구는 GnRHa를 투여하지 않은 대조군을 설정하지 못하였다는 제한점이 있다. 그리고 추적 관찰기간이 1년으로 짧아서 GnRHa의 장기적인 영향을 보기 위해서는 치료 종료 이후까지 보다 장기간의 추적 관찰이 필요하다. 또한 비만군에서는 식이요법이나 운동 등 비만 조절을 위한 노력이 행해지는 비율이 높고 이로 인해 비만군에서는 유의한 비만도 증가가 없었을 가능성이 있다. 본 연구에서는 모든 환아에게 아이스크림, 이온음료, 탄산음료 섭취를 자제하도록 교육하였고, 과체중/비만군에게는 운동 및 식이조절의 필요성을 주시시켰으며 과체중/비만군 중 3명(13.6%)에게는 영양상담을 실시하였다. 정확한 비만도의 평가는 BMI만으로는 힘들며 dual energy x-ray absorptiometry (DEXA)나 컴퓨터 단층촬영을 통해 평가한 지방 분포의 변화에 대해서도 추후 연구가 필요하다. 마지막으로 부모의 비만도, GnRHa 치료 시작시의 연령과 사춘기 단계 등도 환아들의 비만도와 연관성을 가질 수 있을 것으로 생각되며 이에 대해서도 추후 연구가 필요하다.

본 연구는 단일 연구기관에서 기저질환을 배제한 특발성 진성 성조숙증만을 대상으로 하였고 정상 체중군의 경우 이전 연구들에 비해 많은 수의 환자들을 대상으로 하였다는 점에서 의미가 있다. 통계분석 결과에서 치료 시작 시 비만도와 비만도의 변화는 P value <0.001 로 강한 상관관계를 보였고 기존 연구결과들에서도 비슷한 결과들이 있었음을 고려해 볼 때, 정상 비만도였던 성조숙증 여아에서 GnRHa 치료 후 비만도가 증가하는 것으로 생각된다.

따라서 정상 체중인 성조숙증 환아들도 추후 비만이 발생하지 않도록 비만도를 정기적으로 측정하고 환아와 보호자를 교육하는 것이 필요하다고 생각된다.

요 약

목적: 특발성 진성 성조숙증으로 성선자극호르몬 방출호르몬 효능약제 치료를 받는 여아에서 치료 전후의 비만도 사이의 연관성을 알아보려고 하였다.

방법: 2000년부터 2010년까지 서울대병원에서 특발성 성조숙증으로 진단받고 1년 이상 성선자극호르몬 방출호르몬 효능약제 치료를 받은 99명의 여아를 대상으로 하였다. 치료 시작 시와 1년 후의 신장, 체중, 골연령, 체질량지수를 측정하고 Bayley-Pinneau method로 예측성인기를 구하였으며, 치료

전후의 체질량지수 표준점수 사이의 연관성을 분석하였다

결과: 1년간 GnRHa 투여 후 BMI_{zs}는 정상 체중군에서만 증가하였고 과체중/비만군에서는 유의한 변화를 보이지 않았다. 치료 시작시의 BMI_{zs}와 Δ BMI_{zs}는 음의 상관관계를 보였다($r=-0.501$, $P<0.001$). PAH_{zs}는 정상 체중군(Δ PAH_{zs}=0.30)에서 과체중/비만군(Δ PAH_{zs}=0.66)에 비해 증가량이 작았으나($P=0.02$), 치료 시작 당시의 BMI_{zs}와 Δ PAH_{zs}가 상관관계를 보이지는 않았다. Δ BA-CA, Δ Ht_{zs}는 정상 체중군과 과체중/비만군 사이 유의한 차이가 없었다. BMI_{zs}가 증가한 군과 변화 없거나 감소한 군을 비교했을 때 두 군 사이 Δ BA-CA, Δ Ht_{zs}, Δ PAH_{zs}의 유의한 차이는 없었다. 다중회귀분석 결과에서도 Δ BMI_{zs}는 치료 시작시의 BMI_{zs}와 음의 상관관계를 보였고, 이 외에 치료 시작 시 연령, 골연령, 골연령-역연령값, 키, 약용량과는 유의한 연관성을 보이지 않았다.

결론: 정상 체중이었던 환아들에서 1년간 GnRH agonist 치료 후 비만도가 증가하였으며, 치료 전 비만도가 낮을수록 치료 후 비만도는 더 많이 증가하였다.

References

- 1) Heger S, Partsch CJ, Sippell WG. Long-term outcome after depot gonadotropin-releasing hormone agonist treatment of central precocious puberty: final height, body proportions, body composition, bone mineral density, and reproductive function. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4583-90.
- 2) Paterson WF, McNeill E, Young D, Donaldson MD. Auxological outcome and time to menarche following long-acting goserelin therapy in girls with central precocious or early puberty. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;61:626-34.
- 3) Pasquino AM, Pucarelli I, Accardo F, Demiraj V, Segni M, Di Nardo R. Long-term observation of 87 girls with idiopathic central precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone analogs: impact on adult height, body mass index, bone mineral content, and reproductive function. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:190-5.
- 4) Carel JC, Eugster EA, Rogol A, Ghizzoni L, Palmert MR, Antoniazzi F, et al. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics* 2009; 123:e752-62.
- 5) Feuillan PP, Jones JV, Barnes K, Oerter-Klein K, Cutler GB Jr. Reproductive axis after discontinuation of gonadotropin-releasing hormone analog treatment of girls with precocious puberty: long term follow-up comparing girls with hypothalamic hamartoma to those with idiopathic precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:44-9.
- 6) Kim TY, Ahn J, Kim HS. Auxological effects of gonadotropin-releasing hormone agonist treatment for central preco-

- cious puberty. *J Korean Soc Pediatr Endocrinol* 2009;14:132-7.
- 7) Palmert MR, Mansfield MJ, Crowley WF Jr, Crigler JF Jr, Crawford JD, Boepple PA. Is obesity an outcome of gonadotropin-releasing hormone agonist administration? Analysis of growth and body composition in 110 patients with central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4480-8.
 - 8) Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist, 2nd ed. Stanford, CA: 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) Korea Centers for Disease Control and Prevention. CDC: The Korean Pediatric Society, The Committee for the Development of Growth Standard for Korean Children and Adolescents, 2007 Korean children and adolescents growth standard (commentary for the development of 2007 growth charts) [Internet], Seoul: Division of Chronic Disease Surveillance; 2007 [cited 2011 Nov 20]. Available from: <http://www.cdc.go.kr>.
 - 11) Comite F, Cutler GB Jr, Rivier J, Vale WW, Loriaux DL, Crowley WF Jr. Short-term treatment of idiopathic precocious puberty with a long-acting analogue of luteinizing hormone-releasing hormone. A preliminary report. *N Engl J Med* 1981; 305:1546-50.
 - 12) Mul D, Oostdijk W, Otten BJ, Rouwé C, Jansen M, Delemarrevan de Waal HA, et al. Final height after gonadotrophin releasing hormone agonist treatment for central precocious puberty: the Dutch experience. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13 Suppl 1:765-72.
 - 13) Yang SW, Moon HR. The effect of long-acting gonadotropin-releasing hormone(GnRH) Analog on the growth velocity and final adult height in the children with true precocious puberty. *J Korean Pediatr Soc* 1994;37:309-16.
 - 14) Neely EK, Hintz RL, Parker B, Bachrach LK, Cohen P, Olney R, et al. Two-year results of treatment with depot leuprolide acetate for central precocious puberty. *J Pediatr* 1992;121: 634-40.
 - 15) Parker KL, Baens-Bailon RG, Lee PA. Depot leuprolide acetate dosage for sexual precocity. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:50-2.
 - 16) Klein KO, Larmore KA, de Lancey E, Brown JM, Considine RV, Hassink SG. Effect of obesity on estradiol level, and its relationship to leptin, bone maturation, and bone mineral density in children. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3469-75.
 - 17) Boot AM, De Muinck Keizer-Schrama S, Pols HA, Krenning EP, Drop SL. Bone mineral density and body composition before and during treatment with gonadotropin-releasing hormone agonist in children with central precocious and early puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:370-3.
 - 18) 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. *J Korean Soc Pediatr Endocrinol* 2010;15:33-43.
 - 19) Aguiar AL, Couto-Silva AC, Vicente EJ, Freitas IC, Cruz T, Adan L. Weight evolution in girls treated for idiopathic central precocious puberty with GnRH analogues. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006;19:1327-34.
 - 20) Poomthavorn P, Suphasit R, Mahachoklertwattana P. Adult height, body mass index and time of menarche of girls with idiopathic central precocious puberty after gonadotropin-releasing hormone analogue treatment. *Gynecol Endocrinol* 2011;27:524-8.
 - 21) Arrigo T, De Luca F, Antoniazzi F, Galluzzi F, Segni M, Rossano M, et al. Reduction of baseline body mass index under gonadotropin-suppressive therapy in girls with idiopathic precocious puberty. *Eur J Endocrinol* 2004;150:533-7.