

# 예측성인신장이 작은 조기사춘기 여아에서 성선자극호르몬 방출호르몬 효능약제와 성장호르몬 병합치료의 성장획득 효과

충북대학교 의과대학 소아과학교실

홍 은 정 · 한 현 석

## Growth promoting effect of combined gonadotropin releasing hormone analogue and growth hormone therapy in early pubertal girls with predicted low adult heights

Eun-Jeong Hong, M.D. and Heon-Seok Han, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine and Medical Research Institute  
Chungbuk National University, Cheongju, Korea

**Purpose :** Recent reports pointed out that gonadotropin releasing hormone analogue (GnRHa) therapy alone is not so promising for improving adult height in precocious puberty. So, that we studied the growth promoting effect of combined therapy with GnRHa and growth hormone (GH) in early pubertal girls.

**Methods :** Twenty three early pubertal girls ( $9.73 \pm 1.59$  yr) with predicted adult heights (PAH) below -2 standard deviation score (SDS) were included. They were divided into two groups as follows: Group I before menarche (n=19) and Group II after menarche (n=4). After combined therapy, various growth parameters were compared between two groups and between the before and after therapy.

**Results :** Between the two groups before therapy, chronologic age (CA), growth velocity (GV), body mass index (BMI), target height (TH), PAH and serum insulin-like growth factor binding protein-3 were not different, but BA, height and difference between bone age (BA) and CA were significantly higher and insulin-like growth factor-1 (IGF-1) was marginally higher in group II. After therapy, BA still remained higher in group II, but other parameters were not different. In both groups, after therapy, the difference between BA and CA, the ratio of BA over CA, and GV were significantly decreased, but PAH, height SDS and BMI were significantly increased. Regarding IGF-1 level, a significant increase was noted in group I, but not in group II.

**Conclusion :** With combined therapy of GnRHa and GH, PAH in early pubertal girls might be improved significantly and even approach TH. Among them, those who were before menarche might have greater potential for the height gain than those after menarche in view of IGF-1 changes during therapy. (Korean J Pediatr 2007;50:678-685)

**Key Words :** Gonadotropin releasing hormone, Growth hormone, Precocious puberty

### 서 론

성조숙증은 2차 성징의 출현이 여아에서 8세 이전, 남아에서

9세 이전에 나타나는 경우로 정의되며 시상하부, 뇌하수체 및 성선축의 활성화가 일찍 발현되어 발생하는 경우를 진성 성조숙증으로 분류한다<sup>1-3)</sup>. 진성 성조숙증은 여아에서 더 흔하게 발생하는데 원인을 알 수 없는 경우가 대부분이다<sup>4)</sup>. 성조숙증인 소아에서는 증가된 성선 호르몬이 골격계의 성숙을 촉진시켜 같은 연령의 소아에 비해 키가 큰 경향이 있으나 골 성숙도가 빠르게 진행하면서 성장판이 일찍 닫혀버리기 때문에 어린 나이에 성장이 멈추게 되어 최종적인 성인 키는 작게 된다<sup>5,6)</sup>. 이러한 경우에는 사춘기의 진행을 억제하기 위해서 성선자극호르몬 방출호르몬 효능약제(gonadotropin releasing hormone analogue,

접수 : 2007년 7월 2일, 승인 : 2007년 7월 10일

이 논문은 2007년도 충북대학교 학술연구지원사업의 연구비지원에 의하여 연구되었음.

책임저자 : 한현석, 충북대학교 의과대학 소아과학교실

Correspondence : Heon-Seok Han, M.D.

Tel : 043)269-6046 Fax : 043)264-6620

E-mail : hshan@chungbuk.ac.kr

GnRHa)를 사용하여 치료하게 된다<sup>7)</sup>. GnRHa의 사용은 성선자극호르몬의 파동적 분비를 막고 뇌하수체의 GnRH 수용체를 탈감작시켜 결과적으로 성호르몬의 분비를 억제함으로써 빠른 골성숙을 억제하여 성장이 가능한 사춘기 기간을 늘려주게 된다<sup>8)</sup>. 그러나 GnRHa를 사용하면서 성장속도가 과도하게 감소하여 최종 성인키와 신장획득에 부정적인 영향을 미치게 되는 경우도 있다. 이러한 이유로 1991년도에 Oostdijk 등<sup>9)</sup>이 GnRHa 치료 중에 성장속도가 감소하는 환자에게 성장호르몬(growth hormone, GH)을 병합하여 사용하기 시작하였고, 이후에도 성조숙증 환아에게 GnRHa와 성장호르몬을 병합하여 치료한 예가 있었다<sup>10-14)</sup>. 그러나 병합치료를 대한 성장 효과가 경제적인 면이나 신체적인 어려움에 비해 크다고 일방적으로 말할 수 없기 때문에 현재까지도 치료의 결정에 대해 논란의 여지가 많고<sup>15)</sup>, 체계적인 보고가 많지 않아 임상적인 치료에 이용하기에도 한계가 있다.

최근 연구에서는 성조숙증으로 정의되는 여아의 연령이 낮아지는 경향을 보이면서 상대적으로 이차 성징이 발현하여 완전한 사춘기가 시작되는 연령 사이의 기간이 길어짐에 따라 이른바 'early puberty'를 'advanced puberty'와 같은 개념으로 정리하였다. 따라서 조기사춘기란 연령을 기준으로 할 때 성조숙증으로 판정하기는 어렵지만 남아는 9세에서 10세 사이, 여아는 8세에서 9세 사이에 사춘기가 조기 출현하는 경우로 정의하였다<sup>16)</sup>.

이에 저자들은 조기사춘기를 보이는 10세 전후의 여아들에게 GnRHa와 성장호르몬을 병합투여한 후, 치료 전과 치료 종료 시의 성장속도, 예측성인신장(predicted adult height, PAH), 골연령과 역연령의 차이, 체질량 지수(body mass index, BMI), 혈청 인슐린양 성장인자-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)과 인슐린양 성장인자 결합단백-3(insulin-like growth factor binding protein-3, IGFBP-3)를 비교함으로써 치료에 대한 효과와 이에 영향을 끼치는 요인들에 대해 알아보하고자 본 연구를 시행하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대 상

2001년 1월부터 2004년 1월까지 조기사춘기를 주소로 충북대학교병원 소아과 외래를 방문한 여아들 중에서 Tanner stage 2 이상의 조기 성 성숙을 보이면서 역연령에 비하여 골연령이 앞서 있으며 예측성인신장이 표적키에 비하여 낮은 23명의 여아를 대상으로 하였다. 대상 환자 23명의 평균 역연령은 9.73±1.59세, 골연령은 11.72±1.43세였다. 아직 초경을 시작 하지 않은 여아들(n=19)을 Group 1, 초경을 시작한 여아들(n=4)을 Group 2로 정하였으며 초경을 시작한 여아들의 초경 시작 시 평균 나이는 9.91±1.32세였다.

### 2. 방 법

키는 매 3-6개월마다 Harpenden 신장기를 이용하여 0.1 cm 까지 측정하였으며, 골연령은 좌측 손과 손목의 단순 방사선 사진을 촬영하여 Greulich-Pyle의 표준<sup>17)</sup>과 비교하여 산출하였다. 키 표준편차점수(standard deviation score, SDS)는 환아의 키 측정값에서 같은 성별 및 연령대의 키 평균값을 뺀 값을 키 표준편차로 나누어 계산하였으며, 각 표준편차점수는 1998년 소아과학회에서 발표한 자료를 기준으로 계산하였다. 표적키(target height, TH)는 중간부모키(mid-parental height, MPH)로 하였으며, MPH는 부모키의 평균에서 6.5 cm를 감한 키로 정의하였으며, 예측성인신장은 Bayley-Pinneau 방법<sup>18)</sup>에 의하여 계산하였다.

모든 대상아들에게 성선자극호르몬 방출호르몬 효능약제를 매 4주마다 투여하였으며 피하주사로 leuprolide acetate (Leuprin<sup>®</sup>, 30-90 µg/kg) 혹은 근육주사로 triptorelin (Decapeptyl<sup>®</sup>, ½ ample for <20 kg, ⅓ ample for 20-30 kg, 1 ample for >30 kg)를 사용하였다. 성장호르몬(human growth hormone, hGH)은 0.6-0.7 U/kg/wk의 용량을 사용하였다. GnRHa의 투여기간은 평균 1.40±0.53년, GH의 투여기간은 평균 1.33±0.76년이었다.

대상아들은 매 6개월마다 골연령, 혈청 IGF-1, IGFBP-3, 갑상선호르몬, 황체호르몬(luteinizing hormone, LH), 난포자극호르몬(follicle stimulating hormone, FSH), 여성호르몬(estradiol, E<sub>2</sub>)을 측정하였다. GnRHa와 GH의 병합치료를 의한 변화를 분석하기 위하여 치료 시작 시와 마지막 추적시의 역연령, 골연령, 성장속도, 신장, 예측성인신장, 혈청 IGF-1, IGFBP-3, 표적키와 치료 시작시의 예측성인신장과의 차이, 표적키와 마지막 추적시의 예측성인신장과의 차이를 비교하였다.

### 3. 통 계

전체 환아들을 대상으로 치료 시작 시와 치료 종료 시의 역연령과 골연령의 차이, 성장속도의 변화, 표적키와 예측성인신장의 차이, BMI, IGF-1과 IGFBP-3의 변화는 paired *t*-test로 비교하였으며, 초경 시작 유무로 나눈 두 군 간의 비교는 Wilcoxon rank sum test로 비교하였다. 모든 통계치는 평균값±표준편차 또는 표준편차점수(Standard deviation score, SDS)로 표시하였으며, *P*값이 0.05 미만인 경우에만 통계적 유의성이 있는 것으로 하였다.

## 결 과

### 1. 치료 시작 시의 두 군의 생장학적 변수 비교

대상 전체의 역연령은 평균 9.73±1.59세로 두 군 간에 유의한 차이는 없었으나 이들의 골연령은 평균 11.72±1.43세, 초경

을 아직 시작하지 않은 Group 1의 골연령은 평균 11.35±1.26세, 초경을 시작한 Group 2의 골연령은 평균 13.50±0.71세로 Group 2에서 유의하게 증가되어 있었다. 골연령과 역연령의 차이도 Group 2에서 유의하게 컸으며 성장속도, BMI는 두 군 사이에 유의한 차이가 없었다.

신장은 Group 1의 평균이 130.7±7.4 cm이며, Group 2의 평균은 140.7±6.0 cm으로 유의하게 차이가 있었다. Group 1의 표적키는 평균 154.9±3.2 cm(-1.11±0.64 SDS), 예측성인신장은 평균 146.6±3.4 cm(-2.77±0.68 SDS)이었으며, Group 2의 표적키는 평균 156.3±3.2 cm(-0.83±0.64 SDS), 예측성인신장

**Table 1.** Auxological Data of the Patients before Treatment

	Total (n=23)	Group 1 (n=19)	Group 2 (n=4)	P-value
CA (yr)	9.73±1.59	9.59±1.62	10.38±1.44	NS
BA (yr)	11.72±1.43	11.35±1.26	13.50±0.71	<0.05
BA-CA (yr)	2.00±1.16	1.76±1.06	3.12±1.04	<0.05
GV (cm/yr)	7.46±2.44	7.77±2.47	5.98±1.90	NS
TH (cm)	155.1±3.20	154.9±3.20	156.3±3.20	NS
TH SDS	-0.15±0.63	-1.11±0.64	-0.83±0.64	NS
PAH (cm)	146.6±3.50	146.6±3.40	146.7±4.50	NS
PAH SDS	-2.76±0.70	-2.77±0.68	-2.73±0.90	NS
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	18.80±2.35	18.80±2.52	18.79±1.54	NS
HT (cm)	132.4±8.00	130.7±7.40	140.7±6.00	<0.05
HT SDS	-0.66±1.02	-0.82±0.91	0.07±1.35	NS
WT (kg)	33.3±6.60	32.4±6.51	37.4±6.12	NS
IGF-1 (ng/mL)	434.1±192.3	396.9±176.8	601.1±190.4	<0.1
IGFBP-3 (ng/mL)	4204.7±1755.9	3906.6±690.0	5549.0±2417.3	NS

The values are expressed as mean±standard deviation  
P-values were between group 1 and group 2

Abbreviations: CA, chronologic age; BA, bone age; BA-CA, difference between bone age and chronologic age; GV, growth velocity; TH, target height; PAH, predicted adult height; BMI, body mass index; HT, height; WT, weight; IGF-1, insulin-like growth factor-1; IGFBP-3, insulin-like growth factor binding protein-3; SDS, standard deviation score; NS, non significant

**Table 2.** Auxological Data of the Patients after Treatment

	Total (n=23)	Group 1 (n=19)	Group 2 (n=4)	P-value
CA (yr)	11.33±1.43	11.25±1.45	11.67±1.48	NS
BA (yr)	12.42±1.11	12.18±1.02	13.56±0.83	<0.05
BA-CA (yr)	1.10±0.97	0.93±0.90	1.89±1.05	NS
dBA/dCA	0.31±0.37	0.37±0.38	0.04±0.09	NS
GV (cm/yr)	5.65±2.08	5.80±2.11	4.96±2.09	NS
PAH (cm)	153.8±4.70	154.0±4.70	153.2±5.20	NS
PAH SDS	-1.31±0.92	-1.28±0.92	-1.44±1.05	NS
dPAH	7.30±4.33	7.42±4.65	6.47±2.63	NS
dPAH SDS	1.45±0.86	1.49±0.92	1.29±0.53	NS
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	20.4±2.53	20.48±2.69	19.99±1.75	NS
HT (cm)	143.5±6.10	142.6±6.10	147.4±5.10	NS
HT SDS	-0.34±1.04	-0.39±0.95	-0.09±1.56	NS
WT (kg)	42.2±6.98	41.9±7.22	43.6±6.42	NS
IGF-1 (ng/mL)	552.8±169.1	551.0±184.8	561.5±68.8	NS
IGFBP-3 (ng/mL)	3695.1±627.4	3680.6±690.0	3763.8±151.4	NS
Duration of GnRH <sub>a</sub>	1.40±0.53	1.42±0.57	1.34±0.83	NS
Duration of hGH	1.33±0.76	1.31±0.34	1.29±0.34	NS

The values are expressed as mean±standard deviation  
P-values were between group 1 and group 2

Abbreviations: CA, chronologic age; BA, bone age; BA-CA, difference between bone age and chronologic age; dBA/dCA, BA increment/CA increment; GV, growth velocity; PAH, predicted adult height; dPAH, PAH increment between before and after treatment; BMI, body mass index; HT, height; WT, weight; IGF-1, insulin-like growth factor-1; IGFBP-3, insulin-like growth factor binding protein-3; GnRH<sub>a</sub>, gonadotropin releasing hormone analogue; hGH, human growth hormone; SDS, standard deviation score; NS, non significant

은 평균 146.7±4.5 cm(-2.73±0.9 SDS)로 두 군 간에는 유의한 차이가 없었다.

혈청 IGF-1과 IGFBP-3는 평균 434.1±192.3 ng/mL 및 4,204.7±1,755.9 ng/mL로 두 군 간의 유의한 차이는 없었으나 혈청 IGF-1은 Group 1이 평균 396.9±176.8 ng/mL, Group 2가 평균 601.1±190.4 ng/mL로 Group 2에서 더 증가한 소견을 보였으나 통계적 의미는 없었다(Table 1).

**2. 치료 종료 시의 두 군의 성장학적 변수 비교**

치료 종료 시의 Group 1의 골연령은 평균 12.18±1.02세, Group 2의 골연령은 평균 13.56±0.83세로 치료 시작 전과 마찬가지로 초경을 시작한 군에서 유의하게 높았다. 그 외에 역연령, 골연령과 역연령의 차이, 성장속도, 표적키, 예측성인신장, BMI,

혈청 IGF-1, IGBP-3는 두 군 간에 유의한 차이가 없었다(Table 2).

**3. 치료 시작 시와 치료 종료 시의 전체군과 각 군에서의 변화 비교**

전체군에서 골연령과 역연령의 차이가 치료 시작 전에 평균 2.00±1.16세, 치료 종료 후에 평균 1.10±0.97세로 유의하게 감소되었고, 역연령에 대한 골연령의 비도 치료 시작 전에 평균 1.22±0.16, 치료 종료 후에 평균 1.10±0.10로 유의하게 감소되어서 결국 골연령의 증가는 현저히 감소하였다. 성장속도 역시 평균 7.46±2.44 cm/년에서 5.65±2.08 cm/년으로 감소하였다.

예측성인신장은 치료 시작 전에 146.6±3.50 cm(-2.76±0.70 SDS), 치료 종료 후에 153.8±4.7 cm(-1.31±0.92 SDS)로 현저히 증가하였으며 신장의 표준편차점수도 -0.66±1.02 SDS에서 -0.34±1.04 SDS로 유의하게 증가하였다.

BMI는 치료 시작 전에 평균 18.80±2.35 kg/m<sup>2</sup>, 치료 종료 후에 평균 20.4±2.53 kg/m<sup>2</sup>로 유의하게 증가하였고 혈청 IGF-1은 치료 종료 후에 유의하게 증가하였으나 IGFBP-3는 유의한 변화가 없었다.

치료 전과 치료 종료 후에 Group 1, Group 2의 각각의 변화를 볼 때, 전체군에서의 변화와 마찬가지로 골연령과 역연령의 차이는 유의하게 감소하였고 예측성인신장, BMI는 유의하게 증가하였다. 특히 예측성인신장의 경우 Group 1, Group 2, 전체군에서 모두 치료 시작 전에는 표적키에 비하여 유의하게 작았으나 치료 종료 후에는 표적키에 가까워져서 유의한 차이가 없었다. 그러나 성장속도의 변화를 보면, Group 1에서는 치료 후에 유의하게 감소하였으나 Group 2에서는 치료 후에 감소하였지만 유의한 차이가 없었다.

혈청 IGF-1의 경우, 전체군과 Group 1에서는 치료 후에 현저히 증가하였으나 Group 2에서는 통계적으로 유의한 변화는 없었다. 혈청 IGFBP-3는 전체군, Group 1, Group 2에서 모두 유의한 차이가 없었다(Table 3, Fig. 1).

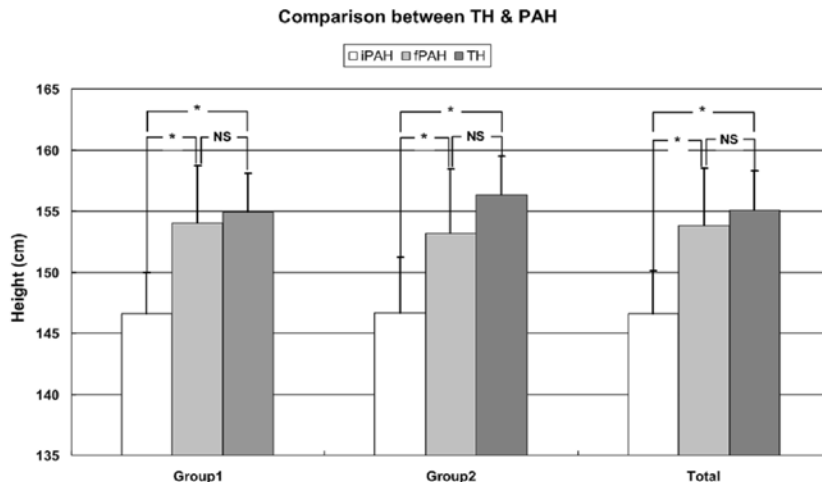
**Table 3.** Comparison of Growth Parameters before and after Treatment

	Start of Tx	End of Tx	P-value
BA-CA (yr)			
Total (n=23)	2.00±1.16	1.10±0.97	<0.0001
Group 1 (n=19)	1.76±1.06	0.93±0.90	<0.0001
Group 2 (n=4)	3.12±1.04	1.89±1.05	<0.01
BA/CA			
Total (n=23)	1.22±0.16	1.10±0.10	<0.0001
GV (cm/yr)			
Total (n=23)	7.46±2.44	5.65±2.08	<0.01
Group 1 (n=19)	7.77±2.47	5.80±2.11	<0.01
Group 2 (n=4)	5.98±1.90	4.96±2.09	NS
PAH (cm)			
Total (n=23)	146.6±3.50	153.8±4.70	<0.0001
Group 1 (n=19)	146.6±3.40	154.0±4.70	<0.001
Group 2 (n=4)	146.7±4.50	153.2±5.20	<0.05
PAH SDS			
Total (n=23)	-2.76±0.70	-1.31±0.92	<0.0001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )			
Total (n=23)	18.80±2.35	20.4±2.53	<0.001
Group 1 (n=19)	18.80±2.52	20.48±2.69	<0.001
Group 2 (n=4)	18.79±1.54	19.99±1.75	<0.05
IGF-1 (ng/mL)			
Total (n=23)	434.1±192.3	552.8±169.1	<0.05
Group 1 (n=19)	396.9±176.8	551.0±184.8	<0.05
Group 2 (n=4)	601.1±190.4	561.5±68.8	NS
IGFBP-3 (ng/mL)			
Total (n=23)	4204.7±1755.9	3695.1±627.4	NS
Group 1 (n=19)	3906.6±690.0	3680.6±690.0	NS
Group 2 (n=4)	5549.0±2417.3	3763.8±151.4	NS

The values are expressed as mean±standard deviation P-values were between start of treatment and end of treatment. Abbreviations: Tx., GnRHa and hGH combined treatment; BA-CA, difference between bone age and chronologic age; BA/CA, ratio of BA over CA; GV, growth velocity; PAH, predicted adult height; PAH SDS, PAH standard deviation score; BMI, body mass index; IGF-1, insulin-like growth factor-1; IGFBP-3, insulin-like growth factor binding protein-3; NS, non significant

**고 찰**

성조숙증의 환아들은 사춘기의 징후가 정상보다 일찍 보이기 시작하기 때문에 나이에 비하여 2차 성징의 발현이 일찍 나타나고, 골연령이 빠르게 증가하여 키가 더 큰 경향이 있으나 결과적으로 최종성인신장은 작게 된다<sup>5, 6</sup>. 본 연구에서도 조기사춘기의 환아들의 골연령이 증가되어 있는 것을 볼 수 있었고, 표적키에 비해 예측성인신장이 평균 8.6 cm 작은 것을 볼 수 있었다. 이로 인해 신체적으로, 사회·정신적으로 문제를 일으킬 수 있는데 특히 조기에 초경이 올 경우에는 정신적인 문제가 더 클 수 있다<sup>19, 20</sup>. 따라서 사춘기의 징후가 일찍 시작되면 성조숙증의 진단과 함께 반드시 치료해야 하는지가 평가되어야 하며 치료가 필요하다고 판단되면 가능한 한 조기에 치료를 시작해야



**Fig. 1.** This graph shows comparison between TH and PAH at start and end of treatment. TH and PAH are statistically significant at start of treatment, but TH and PAH are non significant at end of treatment due to PAH increasement (\* $P < 0.05$ ). Abbreviations: iPAH, predicted adult height at the start of treatment; TH, target height; fPAH, predicted adult height at the end of treatment; NS, non significant.

한다.

사춘기 형태의 성선자극호르몬의 분비가 있는 진성 성조숙증 환아에서는 성선자극호르몬의 생성을 GnRHa를 사용해서 중단시킬 수 있는데, 이 치료의 근거는 LH, FSH를 분비시키는 뇌하수체 세포막에 존재하는 수용체에 GnRHa가 오랜 기간 동안 결합하여 시상하부에서 실제로 분비되는 GnRH에 반응을 못하게 함으로써 LH, FSH의 분비가 감소되고, 따라서 성선호르몬의 생성 및 분비를 감소시키는 것이다<sup>21)</sup>. 그러므로 GnRHa의 사용은 만일 사춘기의 신체적인 발달이 빠른 경우에는 나이에 적절한 시기까지 사춘기의 변화를 늦춰줄 수 있고, 초경을 시작한 경우에는 생리를 멈추게 할 수 있으며, 골 성숙의 속도를 감소시켜 최종성인신장을 변화시킬 수 있다. 1980년대 초부터 GnRHa가 성조숙증의 환아들에게 사용되어 왔는데<sup>22)</sup> 사춘기의 진행과 골 성숙의 속도를 감소시켜 성인신장의 증가에 효과적이라는 보고<sup>23-25)</sup>가 있는 반면에 조기사춘기 환아에서 성장속도를 감소시키지만 성인신장의 증가에는 뚜렷한 효과가 없다는 보고<sup>26, 27)</sup>도 있었다. 예측성인신장을 증가시키지만 최종성인신장은 표적키(중간부모키)에 비하여 작았다는 연구 결과<sup>28)</sup>도 있었다. 또한 GnRHa 치료 중에 성장속도가 과도하게 감소하여 오히려 최종성인신장에 부정적인 영향을 줄 수 있다는 보고<sup>29-31)</sup>도 있는데, 이는 GnRHa가 성장호르몬의 분비 진폭을 감소시키거나<sup>32)</sup> 활성도를 가진 유리 IGF-1의 농도를 감소시키기 때문<sup>33)</sup>이라는 연구 결과가 있다. 그러므로 성조숙증 환아에게서 GnRHa 사용에 따른 성인신장의 증가는 일률적인 반응을 보이고 있지 않을 뿐만 아니라 GnRHa 사용에 대한 체계적인 치료방법이나 적용대상도 정해져 있지 않다. 여러 연구 결과들을 정리해 보면, Leger 등<sup>34)</sup>은 천천히 진행되는 성조숙증의 경우에도 주의 깊은 관찰이 필요하

며 예측신장의 악화를 보이는 경우에는 GnRHa 치료가 필요하다고 하였고, Klein 등<sup>35)</sup>은 치료기간이 길수록, 중간부모신장이 클수록, 치료 전 예측신장이 클수록, 치료 첫 1년 동안의 성장속도가 클수록 최종성인신장에 효과가 있다고 하였다.

GnRHa 투여 후의 성장속도의 감소가 성장호르몬과 IGF-1의 이상과 관련이 있다면, GnRHa만 투여했을 때는 성인신장획득에 손해를 볼 수 있지만 여기에 성장호르몬을 함께 투여한다면 성인 신장획득에 대한 효과를 증대시킬 수 있다고 할 수 있다. 1991년 Oostdijk 등<sup>9)</sup>이 처음으로 병합치료를 시도한 이래로 1995년에 Saggese 등<sup>36)</sup>이 GnRHa와 GH의 병합 투여 후에 성장속도와 예측성인신장이 증가하였다고 보고하였다. 또한 1995년에 Tato 등<sup>37)</sup>이 GnRHa 투여 중 성장속도가 감소한 성조숙증 여아들에게 GH를 병합하여 투여한 결과 성장속도가 증가하였으며 이는 성장호르몬과 IGF-1의 증가에 기인한다고 보고하였다. 또한 1999년에 Pasquino 등<sup>38)</sup>이 GnRHa와 GH의 병합 투여 후 예측성인신장이 증가하였다고 보고하였고, 2006년에는 Seo 등<sup>39)</sup>이 GnRH 단독치료 및 GH 병합치료 시를 비교하여 연구한 결과 성장호르몬 병합 투여로 일부 환자군에서 특히 예측성인키가 작은 경우에 골연령의 증가 없이 예측성인키를 향상시킨다고 하였다. 2007년에 Lee와 Han<sup>40)</sup>은 조기사춘기 여아에게 GnRHa를 단독으로 사용한 경우와 GH 병합투여를 시행한 경우를 비교하여 예측성인신장이 표적키에 도달하는데 있어 병합요법이 성장 촉진 효과가 크다고 보고하였다.

본 연구에서는 조기사춘기로 보이는 여아 23명에 대해 GnRHa와 GH의 병합치료를 시행하였는데 전체군에서 골연령과 역연령의 차이가 유의하게 감소되었고, 역연령에 대한 골연령 증가의 비도 감소되었으며 이는 골연령의 증가 속도가 현저히 감소되었

음을 의미한다. 성장속도 역시 평균  $7.46 \pm 2.44$  cm/년에서  $5.65 \pm 2.08$  cm/년으로 감소하였는데 이는 앞에서 말한 GnRHa에 의한 효과라고 볼 수 있으며, 한편으로는 성장호르몬의 증량이 필요할 수도 있다는 것을 보여주고 있다. 예측성인신장과 신장의 표준편차점수가 치료 종료 후에 현저히 증가하여 병합치료에 의한 신장확대에 대한 효과를 알 수 있었고, 이는 혈청 IGF-1 역시 치료 종료 시에 증가한 것으로 보아 신장확대에 대한 효과가 혈청 IGF-1의 증가와 관련이 있다는 것을 보여주고 있다. 그러나 BMI는 치료 시작 전에 비하여 치료 종료 후에 유의하게 증가하였는데, 이것은 병합치료가 BMI의 증가라는 부작용을 가져올 가능성도 있으나, 1999년 대한 소아과학회 영양 위원회에서 발표한 한국여아의 체질량 지수 백분위수 곡선에서 비교해 볼 때 골연령이 사춘기 시기에 해당하는 만큼 증가함에 따라 사춘기에 정상적으로 BMI가 증가하는 정도라고도 볼 수 있었다.

본 연구에서는 대상 환아를 아직 초경을 시작하지 않은 군과 초경을 시작한 군으로 나누어 GnRHa와 GH의 병합치료를 시행한 후 효과를 비교해 보았다. 이렇게 두 군으로 나누어 본 이유는, 일반적으로 여아의 신장의 증가는 사춘기 이후 초경이 시작하기 직전에 가장 크기 때문에 이미 초경을 시작한 군의 예측성인신장이 현저히 작을 것으로 생각했기 때문이다. 앞서 보여준 결과에 의하면 치료 전과 치료 종료 후에 두 군의 각각의 변화는 전체군에서의 변화와 마찬가지로 골연령의 증가 속도, 골연령과 역연령의 차이는 유의하게 감소하였고 신장, 예측성인신장, BMI는 유의하게 증가하였다. 그러나 혈청 IGF-1의 경우에 차이를 보여주고 있는데 초경을 시작하지 않은 군에서는 치료 후에 현저히 증가하였으나 초경을 시작한 군에서는 통계적으로 유의하지 않은 결과가 나왔다. 이러한 결과는 두 군에서의 신장과 예측성인신장이 증가한 것으로 보아 병합치료에 대한 효과가 두 군에서 모두 있다고 할 수 있지만, 신장확대에 대한 효과가 혈청 IGF-1의 증가와 관련이 있다고 한다면 아직 초경을 시작하지 않은 군에서 더 효과적이라고 볼 수도 있다. 실제로 연구 결과를 비교해 보면 초경을 시작하지 않은 군에서는 치료 전 평균 신장  $130.7 \pm 7.4$  cm에서 치료 후 평균 신장  $142.6 \pm 6.1$  cm으로 약 12 cm의 신장확대가 있었고 초경을 시작한 군에서는 치료 전 평균 신장  $140.7 \pm 6.0$  cm에서 치료 후 평균 신장  $147.4 \pm 5.1$  cm으로 약 7 cm의 신장확대가 있었다. 예측성인신장을 비교해 보면 초경을 시작하지 않은 군에서는  $146.6 \pm 3.4$  cm에서  $154.0 \pm 4.7$  cm으로 평균  $7.42 \pm 4.65$  cm 상승했고, 초경을 시작한 군에서는  $146.7 \pm 4.5$  cm에서  $153.2 \pm 5.2$  cm으로 평균  $6.47 \pm 2.63$  cm 상승하여 통계적 의미는 없으나 초경을 시작하지 않은 군의 예측성인신장이 더 커진 것으로 보였다. 그러나 본 연구에서는 환자군의 수가 충분하지 않아 통계적으로 오류를 배제할 수 없고, 두 군 간의 신장확대에 대한 효과 면에서 유의하게 차이점을 보이는지는 알 수 없다.

성장호르몬의 병합치료는 경제적인 면에서 상당히 부담스럽고 주사를 매일 사용한다는 점에서 신체적으로나 정신적으로도 어

려움이 있기 때문에 어떤 환자군에서 더 효과적이지를 감별하는 것이 중요하고, 성장호르몬의 병합치료에 영향을 주는 인자에 대한 연구와 병합치료의 적응기준 등에 대한 연구가 더욱 필요하다. 이런 면에서 이번 연구가 비슷한 역연령이라도 골연령이 훨씬 빠른 초경을 시작한 군보다는 아직 초경을 하지 않은 환자에게 혈중 IGF-1이 좀 더 높게 유지되기 때문에 더 효과적일 수 있다는 점이 의미가 있겠다.

결론적으로 조기사춘기 여아에게 GnRHa와 GH의 병합치료를 시행했을 때, 골연령의 증가 속도와 성장속도는 감소하나 성장 기간이 늘어났으며 혈청 IGF-1이 증가함으로써 결국 표적기에 가깝게 예측성인신장이 증가하게 되었다. 또한 GnRHa와 GH의 병합치료 후에 BMI가 증가한 것은 정상적인 사춘기의 변화라고 생각할 수 있다. 두 군의 비교 분석을 통해 아직 초경을 하지 않은 환아가 초경을 시작한 환자 보다 신장확대에 대한 효과가 더 클 수 있다는 것을 알 수 있었고, 그러므로 비록 초경을 시작했더라도 조기사춘기 여아들에게 가능한 한 빨리 치료를 시작해야 한다고 생각된다.

## 요 약

**목적 :** 조기사춘기 여아에게 성선자극호르몬 방출호르몬 효능약제(gonadotropin releasing hormone analogue, GnRHa)와 성장호르몬(growth hormone, GH)의 병합치료를 시행하여 성인신장확대에 대한 효과를 알아보려고 하였다.

**방법 :** 2001년 1월부터 2004년 1월까지 조기사춘기로 소아과 외래를 내원한 여아 중 예측성인신장이 -2 표준편차점수 이하로 표적기보다 훨씬 작은 23명( $9.73 \pm 1.59$ 세)을 대상으로 초경을 시작하지 않은 군(Group 1, n=19,  $9.59 \pm 1.59$ 세)과 초경을 시작한 군(Group 2, n=4,  $10.38 \pm 1.44$ 세)으로 나누어 GnRHa와 GH의 병합치료를 시행하고, 치료 시작 전후 및 두 군 간의 역연령, 골연령, 성장속도, 신장, 예측성인신장, 혈청 IGF-1, IGFBP-3 치, BMI를 비교 분석하였다.

**결과 :** 치료 시작 시의 두 군의 역연령, 성장속도, BMI는 유의한 차이는 없었으나 골연령 및 골연령과 역연령의 차이는 Group 2에서 Group 1보다 유의하게 증가되어 있었다. 신장은 Group 1의 평균이  $130.7 \pm 7.4$  cm, Group 2의 평균이  $140.7 \pm 6.0$  cm으로 유의하게 차이가 있었으나 표적기, 예측성인신장, 혈청 IGF-1과 IGFBP-3은 유의한 차이가 없었다. 치료 종료 시의 Group 1의 골연령은 평균  $12.18 \pm 1.02$ 세, Group 2의 골연령은 평균  $13.56 \pm 0.83$ 세로 치료 시작 전과 마찬가지로 Group 2에서 유의하게 높았으나, 골연령과 역연령의 차이, 신장, 그리고 IGF-1은 차이가 없었다. 전체에서 골연령과 역연령의 차이가 치료 시작 전에 평균  $2.50 \pm 2.46$ 세, 치료 종료 후에 평균  $1.10 \pm 0.97$ 세로 감소되었고, 역연령에 대한 골연령의 비도  $1.22 \pm 0.16$ 에서  $1.10 \pm 0.10$ 으로 감소되어서 결국 골연령의 증가는 현저히 감소하였다. 성장 속도 역시 평균  $7.46 \pm 2.44$  cm/년에서  $5.65 \pm 2.08$

cm/년으로 감소하였다. 예측성인신장은 치료 전에 평균 146.6 ± 3.50 cm, 치료 후에 평균 153.8 ± 4.7 cm으로 현저히 증가하였으며 신장의 표준편차점수도 -0.66 ± 1.02 SDS에서 -0.34 ± 1.04 SDS로 유의하게 증가하였다. BMI는 치료 전 평균 18.80 ± 2.35 kg/m<sup>2</sup>, 치료 후에 평균 20.4 ± 2.53 kg/m<sup>2</sup>로 유의하게 증가하였고, 혈청 IGF-1은 치료 후에 유의하게 증가하였으나 IGFBP-3는 유의한 변화가 없었다. 치료 전후에 두 군에서 각 성장 변수의 변화를 보면 골연령과 역연령의 차이는 유의하게 감소하였고 신장, 예측성인신장, BMI는 유의하게 증가하였다. 그러나 혈청 IGF-1의 경우, Group 1에서는 치료 후에 현저히 증가하였으나 Group 2에서는 별 차이가 없었다. 혈청 IGFBP-3는 모두에서 유의한 차이가 없었다.

**결론:** 조기사춘기 여아에게 GnRH와 GH의 병합치료를 시행했을 때, 골연령의 증가 속도와 성장속도가 감소하고, 혈청 IGF-1이 증가함으로써 예측성인신장이 의미 있게 증가하며 표적키에 가깝게 증가한다. 또한 IGF-1의 변화를 보면 초경을 시작하지 않은 조기사춘기 여아가 초경을 시작한 경우보다 성장획득에 대한 가능성이 더 클 것으로 생각된다.

## References

- 1) Ojeda SR, Roth C, Mungenast A, Heger S, Mastronardi C, Parent AS, et al. Neuroendocrine mechanisms controlling female puberty: new approaches, new concepts. *Int J Androl* 2006;29:256-63.
- 2) Ojeda SR, Heger S. New thoughts on female precocious puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001;14:245-56.
- 3) Fontoura M, Brauner R, Prevot C, Rappaport R. Precocious puberty in girls: early diagnosis of a slowly progressing variant. *Arch Dis Child* 1989;64:1170-6.
- 4) Bassi F, Bartolini O, Neri AS, Gheri RG, Bucciantini S, Cheli D, et al. Precocious puberty: auxological criteria discriminating different forms. *J Endocrinol Invest* 1994;17:793-7.
- 5) Bertelloni S, Baroncelli GI, Sorrentino MC, Perri G, Saggese G. Effect of central precocious puberty and gonadotropin-releasing hormone analogue treatment on peak bone mass and final height in females. *Eur J Pediatr* 1998;157:363-7.
- 6) Shankar RR, Pescovitz OH. Precocious puberty. *Adv Endocrinol Metab* 1995;6:55-89.
- 7) Kappy MS, Ganong CS. Advances in the treatment of precocious puberty. *Adv Pediatr* 1994;41:223-61.
- 8) Conn PM, Crowley WF Jr. Gonadotropin-releasing hormone and its analogs. *Annu Rev Med* 1994;45:391-405.
- 9) Oostdijk W, Drop SL, Odink RJ, Hummelink R, Partsch CJ, Sippell WG. Long-term results with a slow-release gonadotrophin-releasing hormone agonist in central precocious puberty. Dutch-German Precocious Puberty Study Group. *Acta Paediatr Scand* 1991;372 Suppl:39-45.
- 10) 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.
- 11) Pasquino AM, Pucarelli I, Segni M, Matruncola M, Cerroni F. Adult height in girls with central precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone analogues and growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:449-52.
- 12) Tuvemo T, Jonsson B, Gustafsson J, Albertsson-Wikland K, Aronson AS, Hager A, et al. Final height after combined growth hormone and GnRH analogue treatment in adopted girls with early puberty. *Acta Paediatr* 2004;93:1456-62.
- 13) Volta C, Regazzi C, Ndaka J, Vitale R, Bernasconi S. Combined therapy with luteinizing hormone releasing hormone agonist (LHRHa) and growth hormone (GH) in central precocious puberty. *Acta Biomed* 2005;76:73-8.
- 14) Mul D, Oostdijk W, Waelkens JJ, Drop SL. Final height after treatment of early puberty in short adopted girls with gonadotrophin releasing hormone agonist with or without growth hormone. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;63:185-90.
- 15) Carel JC. Management of short stature with GnRH agonist and co-treatment with growth hormone: a controversial issue. *Mol Cell Endocrinol* 2006;25:226-33.
- 16) Kaplowitz P. Clinical characteristics of 104 children referred for evaluation of precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3644-50.
- 17) Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. 2nd ed. Stanford. California: Stanford univ. press 1993.
- 18) Bayley N, Pimenan SR. Tables for predicting adult height from skeletal age: revised for use with the Greulich-Pyle hand standards. *J Pediatr* 1952;40:423-41.
- 19) Ge X, Conger RD, Elder GH Jr. Coming of age too early: pubertal influences on girls' vulnerability to psychological distress. *Child Dev* 1996;67:3386-400.
- 20) 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.
- 21) Chillik C, Acosta A. The role of LHRH agonists and antagonists. *Reprod Biomed Online* 2001;2:120-8.
- 22) 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.
- 23) Bertelloni S, Baroncelli GI, Sorrentino MC, Perri G, Saggese G. Effect of central precocious puberty and gonadotropin-releasing hormone analogue treatment on peak bone mass and final height in females. *Eur J Pediatr* 1998;157:363-7.
- 24) Carel JC, Roger M, Ispas S, Tondou F, Lahlou N, Blumberg J, et al. Final height after long-term treatment with triptorelin slow release for central precocious puberty: importance of statural growth after interruption of treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1973-8.
- 25) Oostdijk W, Rikken B, Schreuder S, Otten B, Odink R, Rouwe C, et al. Final height in central precocious puberty after long term treatment with a slow release GnRH agonist. *Arch Dis Child* 1996;75:292-7.
- 26) Couto-Silva AC, Adan L, Trivin C, Brauner R. Adult height in advanced puberty with or without gonadotropin hormone

- releasing hormone analog treatment. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002;15:297-305.
- 27) 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.
  - 28) Ahn BH, Han HS. Effect of GnRH analogue on predicted adult height in girls with early puberty. *Korean J Pediatr* 2006;49:552-7.
  - 29) Harris DA, Van Vliet G, Egli CA, Grumbach MM, Kaplan SL, Styne DM, et al. Somatomedin-C in normal puberty and in true precocious puberty before and after treatment with a potent luteinizing hormone-releasing hormone agonist. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61:152-9.
  - 30) Kamp GA, Manasco PK, Barnes KM, Jones J, Rose SR, Hill SC, et al. Low growth hormone levels are related to increased body mass index and do not reflect impaired growth in luteinizing hormone-releasing hormone agonist-treated children with precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:301-7.
  - 31) Sklar CA, Rothenberg S, Blumberg D, Oberfield SE, Levine LS, David R. Suppression of the pituitary-gonadal axis in children with central precocious puberty: effects on growth, growth hormone, insulin-like growth factor-I, and prolactin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:734-8.
  - 32) DiMartino-Nardi J, Wu R, Varner R, Wong WL, Saenger P. The effect of luteinizing hormone-releasing hormone analog for central precocious puberty on growth hormone (GH) and GH-binding protein. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:664-8.
  - 33) Juul A, Scheike T, Nielsen CT, Krabbe S, Muller J, Skakkebaek NE. Serum insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein 3 levels are increased in central precocious puberty: effects of two different treatment regimens with gonadotropin-releasing hormone agonists, without or in combination with an antiandrogen (cyproterone acetate). *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3059-67.
  - 34) Leger J, Reynaud R, Czernichow P. Do all girls with apparent idiopathic precocious puberty require gonadotropin-releasing hormone agonist treatment? *J Pediatr* 2000;137:819-25.
  - 35) Klein KO, Barnes KM, Jones JV, Feuillan PP, Cutler GB Jr. Increased final height in precocious puberty after long-term treatment with LHRH agonists: the National Institutes of Health experience. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4711-6.
  - 36) Saggese G, Pasquino AM, Bertelloni S, Baroncelli GI, Battini R, Pucarelli I, et al. Effect of combined treatment with gonadotropin releasing hormone analogue and growth hormone in patients with central precocious puberty who had subnormal growth velocity and impaired height prognosis. *Acta Paediatr* 1995;84:299-304.
  - 37) Tato L, Saggese G, Cavallo L, Antoniazzi F, Corrias A, Pasquino AM, et al. Use of combined Gn-RH agonist and hGH therapy for better attaining the goals in precocious puberty treatment. *Horm Res* 1995;44 Suppl 3:49-54.
  - 38) Pasquino AM, Municchi G, Pucarelli I, Segni M, Mancini MA, Troiani S. Combined treatment with gonadotropin-releasing hormone analog and growth hormone in central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:948-51.
  - 39) 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.
  - 40) 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.