

성조숙증 혹은 조기 사춘기가 있는 여아에서 단기간의 성선자극호르몬 방출호르몬 효능약제 사용이 골밀도에 미치는 영향

충북대학교 의과대학 소아과학교실

임 정 숙 · 한 현 석

= Abstract =

Effect of GnRH analogue on the bone mineral density of precocious or early pubertal girls

Jeong Sook Lim, M.D. and Heon-Seok Han, M.D.

Department of Pediatrics, Chungbuk National University, College of Medicine, Cheongju, Korea

Purpose: Treatment of precocity with gonadotropin releasing hormone analogue (GnRHa) might theoretically exert a detrimental effect on the bone mass during pubertal development. We investigated the short-term changes in bone mineral density (BMD) during GnRHa treatment and the enhancement in the changes with the co-administration of GnRHa and human growth hormone (hGH).

Methods: Forty girls with precocious or early puberty who were using GnRHa for more than 1 year were enrolled. Of them, 14 concurrently received hGH. Lumbar bone mineral density was measured before and after the treatment, and bone mineral density-standard deviation scores (BMD-SDSs) were compared according to chronologic age (CA) and bone age (BA), as well as according to the administration of GnRHa alone (Group I) or the co-administration of hGH and GnRHa (Group II).

Results: BMDs before and after treatment were in the normal range according to CA but were significantly lower according to BA ($P < 0.05$). During treatment, BMD-SDSs did not change according to CA but significantly increased according to BA ($P < 0.05$). BMD-SDSs in group I did not change during treatment according to CA or BA, while those in group II increased significantly according to BA ($P < 0.05$), but not according to CA.

Conclusion: Lumbar BMD was adequate according to CA at initial manifestation of precocity but was lower if compared to BA, that is, BMD did not increase with BA. Because co-treatment with hGH significantly increased BMD-SDSs according to BA, hGH co-treatment could be considered during GnRHa therapy. (Korean J Pediatr 2009;52:1370-1376)

Key Words: Precocious puberty, Bone density, Gonadotropin releasing hormone, Human growth hormone

서 론

역연령(chronologic age, CA)에 비하여 골연령(bone age, BA)이 앞서는 성조숙증 혹은 조기사춘기의 경우 골단의 조기 폐쇄로 인한 최종 성인 신장의 감소를 막고 이차 성징의 급격한 발달로 인한 심리적 문제를 해결하기 위하여 성성숙 및 골단 폐쇄의 지연이 필요하다. 이러한 경우에 1980년대 초반 이후 Crowley

등에 의하여 성선자극호르몬 방출호르몬 효능약제(gonadotropin-releasing hormone analogue, GnRHa)를 사용해 왔다¹⁾. 이 약제의 사용은 GnRH의 과도적 분비를 막고 뇌하수체의 GnRH 수용체를 탈 감작시켜, 결과적으로 성호르몬의 분비를 억제하여 골단의 조기 융합을 막아 사춘기 이전 시기의 성장이 이루어질 수 있는 시간을 벌 수 있다는데 의미를 둔다^{4, 2)}.

성장호르몬과 인슐린양 성장인자-1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1)는 골격계의 성장과 발육 및 골량과 골밀도의 유지에 필수적이다³⁾. 그러나 GnRHa를 사용하면 저에스트로겐 상태가 되어 사춘기 골량의 발달에 나쁜 영향을 미칠 것으로 여겨지며 실제로 GnRHa로 성조숙증을 치료하는 동안에 성선자극호르몬이 억제되고 성선 스테로이드가 감소되면 사춘기 발달동안의 골량에 좋지 않은 영향을 미친다는 보고가 있었다^{4, 5)}. 물론 운동량과 영양 요소같은 비 호르몬적인 요소들이 골대사와 골량을

Received : 14 July 2009, Revised : 1 October 2009

Accepted : 3 November 2009

Address for correspondence : Heon-Seok Han, M.D.

Department of Pediatrics, Chungbuk National University, College of Medicine, 12 Gaeshin-dong, Heungduk-gu, Cheongju 361-711, Korea

Tel : +82.43-269-6370, Fax : +82.43-264-6620

E-mail : hshan@chungbuk.ac.kr

This work was supported by the research grant of the Chungbuk National University in 2009

결정하는데 중요한 역할을 하므로 GnRHa를 투여받은 환자들이 최종 신장에 도달 시 정상적인 최대 골량 획득했다는 보고도 있었다⁶⁾. 성인 여자에서 에스트로겐의 감소는 골재편성(bone turnover)의 증가와 뼈의 손실(bone loss)과 연관이 있는데, 소아에서는 골 재편성이 감소하기 때문에 뼈의 손실은 아마도 골 재흡수와 골 생성 사이의 연결 분리로 설명이 될 수 있으며, 골 생성의 감소는 GnRHa 치료의 결과로 성장호르몬 분비의 감소와 관련이 될 것이다⁶⁾. 이렇듯 성조숙증 혹은 조기 성성숙이 있는 여아에서 GnRHa로 치료할 경우 골량의 변화에 대한 연구들이 있으나 아직 그 상관성에 있어서는 명확하게 입증되지 못하고 있는 실정이다. 따라서 본 연구에서는 성조숙증 혹은 조기 성성숙이 있는 여아에서 GnRHa 단독 혹은 성장호르몬과 같이 사용하여 단기간 치료하는 경우에 골밀도(bone mineral density, BMD)의 변화가 어떠한지를 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

2004년 9월부터 2006년 11월 사이에 충북대학교병원 소아 청소년과의 성장클리닉을 방문한 여아들 중 특발성 성조숙증(이차성징이 8세 이전에 발현한 경우) 혹은 조기 성성숙(이차성징이 8-10세에 발현한 경우)을 보이며 역연령에 비하여 골연령이 증가되어 있는 여아들 중 1년 이상 GnRHa를 사용한 40명을 대상으로 하였다. 성조숙증의 경우는 성선자극호르몬 분비호르몬(gonadotropin releasing hormone, GnRH) 자극 검사에서 황체형 성호르몬(leuteinizing hormone, LH) 최대치가 5 mIU/mL 이상을 보이는 경우로 하였다. 이들 중 성장호르몬 결핍증이 있거나 기질성 성조숙증인 경우는 제외하였다. 대상 환아들 중 26명은 GnRHa 단독으로 치료하였고(Group I), 14명은 성장호르몬과 병합요법(Group II)으로 치료하였다. GnRHa로는 Decapeptyl (Depot-triptorelin acetate[®])을 매 4주마다 한 번씩 근육 주사하였다. 용량은 체중이 30kg 이상인 경우는 1 ample, 20-30 kg 인 경우는 2/3 ample, 20 kg 이하인 경우는 1/2 ample 을 주사하였다. 성장호르몬은 0.6 IU/kg/wk의 용량으로 투여하였다. 약제를 투여하기 전에 갑상선 기능검사 및 인슐린양 성장인자-1 (insulin like growth factor-1, IGF-1), 인슐린양성장인자 결합단백-3 (insulin like growth factor binding protein-3, IGFBP-3)를 측정하여 이상이 없는지를 확인하였다. 성선자극호르몬 방출호르몬(leuteinizing hormone releasing hormone, LHRH) 자극검사는 Relefact (gonadorelin[®]) 100 µg을 정맥으로 주사 전과 주사 후 30분, 그리고 60분에 채혈을 하여 황체형성호르몬, 난포자극호르몬(follicle stimulating hormone, FSH) 및 여성호르몬(estradiol, E2)를 측정하였다. 신체 계측은 최소 3개월에 한 번씩 측정하였고, 신장은 Harpenden stadiometer (Holtain Ltd, Crosswell, UK)를 이용하며 소수점 1자리까지, 체중은 전자저울을 이용하여 소수점 1자리까지 측정하였다. 이때 성성숙의 정도는 Tanner가 이차성징의 모양에 의하여

분류한 것을 사용하며, 골연령은 좌측 손목 방사선 사진을 이용하여 치료시작 전과 치료 후 매 6개월마다 검사하여 Gleulich와 Pyle의 방법⁷⁾으로 판독하였다.

골밀도는 이중 에너지 X선 흡수법(Dual energy X-ray absorptiometry, DEXA)을 이용한 방법으로 Lunar Prodigy Advance (GE Health care, Wisconsin, USA)를 사용하여 치료 시작 시에 측정하고 이후 매년 한 번씩 측정하였다. 자료의 정리는 마지막 골밀도 측정된 시점을 기준으로 하였다. 혼란된 기사에 의하여 제1요추골에서 제4요추골까지를 주사(scan)하여, 각각의 요추골에 대해서는 골밀도(g/cm²)와 골함유량(bone mineral content, g) 및 면적(cm²)을 측정한 후 그 평균값을 구하였다.

통계는 SPSS for Windows (version 12.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 사용하였다. 정상 소아의 골밀도 곡선의 다항식을 이용하여 ±2 표준편차 이내를 정상 범위로 하고, 치료 전후에 골밀도의 분포가 정상범위에 있는지는 이상적인 집단을 95%로 간주하여 chi-square 방법으로 처리하였고, 치료전후에 골밀도의 분포의 변화가 있었는지를 McNemar chi-square 방법으로 처리하였다. 치료 전후의 골밀도 표준편차점수의 변화는 paired t-test 또는 Wilcoxon signed-rank test를 사용하였다.

결 과

1. 소아청소년 골밀도의 정상치

한국 소아 청소년의 골밀도 정상치를 구할 수 없어 사용한 기

Table 1. Female Lumbar (L1-L4) Bone Mineral Density (BMD), Standard Deviation and Regression Fits⁸⁾

Age	Female L1-L4 (g/cm ²)			
	N	BMD	SD	Fits
5	16	0.646	0.07	0.07
6	23	0.664	0.07	0.07
7	39	0.657	0.09	0.08
8	41	0.662	0.09	0.09
9	43	0.711	0.09	0.10
10	37	0.756	0.10	0.11
11	45	0.769	0.10	0.11
12	38	0.929	0.12	0.12
13	36	0.970	0.15	0.12
14	35	1.033	0.11	0.12
15	35	1.139	0.14	0.12
16	26	1.136	0.11	0.12
17	32	1.160	0.13	0.12
18	24	1.107	0.11	0.12
19	21	1.153	0.10	0.12
Total	496		0.11	0.11

Abbreviations : BMD, bone mineral density; SD, standard deviation

기회사(GE Health care, Wisconsin, USA)에서 발표한 정상 소아청소년의 자료(Table 1)를 준용하였다⁸⁾. 이들의 자료에서 골밀도의 표준편차는 나이에 따라 상당히 변화하여, 연령에 따른 골밀도의 표준편차에 대하여 회귀방정식을 이용하여 가변 표준편차를 구하여 연령에 따른 적합도(fit)로 하였다. 그 결과에 의하면 여아의 요추골 골밀도의 표준편차는 점차 증가하여 사춘기인 12-15세에 최대치에 이른 다음 10대 말기에 점차 감소하였다. 연령에 따른 골밀도의 평균치의 분포가 3차 다항식에 적합하여 이를 적용하고, 평균과 가변 표준편차를 이용하여 정상 곡선을 만들었다(Fig. 1).

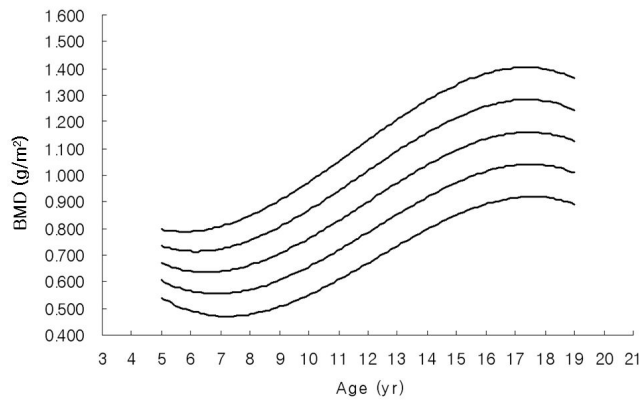


Fig. 1. Normal range of female lumbar bone mineral density (BMD) represented as mean, $\pm 1SD$, and $\pm 2SD$ according to chronologic age.

Table 2. Changes in Lumbar Bone Mineral Density-Standard Deviation Scores (BMD-SDS) before and after Treatment

	Total (N=40)	Group I GnRHa (N=26)	Group II GnRHa+hGH (N=14)
Before treatment			
CA (yr)	9.0 \pm 1.5	8.6 \pm 1.2	9.9 \pm 1.5
BA (yr)	11.6 \pm 1.3	11.2 \pm 1.3	12.4 \pm 1.0
BMD-SDS (CA)	0.06 \pm 1.05	0.20 \pm 0.95	-0.20 \pm 1.20
BMD-SDS (BA)	-1.36 \pm 0.93*	-1.19 \pm 1.01	-1.67 \pm 0.68*
After treatment			
CA (yr)	10.2 \pm 1.5	9.7 \pm 1.1	11.1 \pm 1.5
BA (yr)	12.2 \pm 1.2	11.8 \pm 1.1	12.8 \pm 0.9
BMD-SDS (CA)	0.04 \pm 0.99	0.13 \pm 0.91	-0.13 \pm 1.15
BMD-SDS (BA)	-1.12 \pm 0.95*	-1.08 \pm 1.04	-1.19 \pm 0.81*
Duration of treatment	1.62 \pm 0.7	1.6 \pm 0.9	1.7 \pm 0.6

* $P < 0.05$ changes of BMD-SDS during treatment by paired t-test and Wilcoxon signed-rank test
 Abbreviations : CA, chronologic age; BA, bone age; BMD, bone mineral density; SDS, standard deviation score; GnRHa, gonadotropin releasing hormone analogue; hGH, human growth hormone

2. 대상 환아들의 특성

대상 환아 40명의 역연령은 평균 9.0 \pm 1.5세였으며, 골연령은 11.6 \pm 1.3세로 증가되어 있었으며, 이들은 평균 1.6 \pm 0.7년간 치료를 받았다. 성선자극호르몬 효능약제 단독군은 26명으로 역연령은 평균 8.6 \pm 1.2세, 골연령은 평균 11.2 \pm 1.3세였으며, 성장호르몬과의 병합요법군의 역연령은 평균 9.9 \pm 1.5세 골연령은 평균 12.4 \pm 1.0세였다(Table 2).

3. 전체 집단에서 치료 전후의 골밀도의 분포 및 변화

1) 전체 집단에서 치료 전 역연령에 대한 골밀도의 분포(Fig. 2)는 95% 범위를 정상으로 보는 이상적인 분포를 가정한 것과 비교하면 통계적으로 의미 없이 나와 정상범위에 속하였다($\chi^2 = 0.526 < 3.84$, Table 3). 그러나 치료 전 골연령에 대한 골밀도의 분포(Fig. 2)는 이상적인 분포와 비교해보면 정상범위를 의미 있게 벗어나 낮아 있었다($P < 0.05$, $\chi^2 = 75.78 > 3.84$, Table 4).

2) 전체 집단에서 치료 후 역연령에 대한 골밀도의 분포(Fig. 3)는 95% 범위를 정상으로 보는 이상적인 분포를 가정한 것과 비교하면 통계적으로 의미 없이 나와 정상범위에 속하였다($\chi^2 = 0.526 < 3.84$, Table 3). 그러나 골연령에 대한 골밀도의 분포

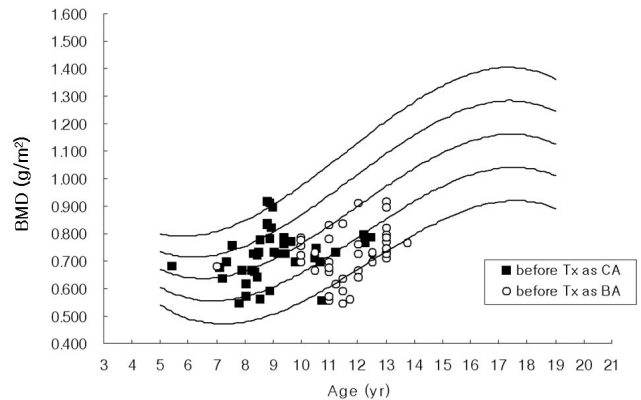


Fig. 2. Lumbar bone mineral densities (BMDs) before treatment in precocious girls were in the normal range according to chronologic age, but were significantly lower according to bone age.

Table 3. The Distribution of Subjects before and after Treatment Compared to Normal Range According to Chronologic Age

After Tx	Before Tx					
	Total (n=40)		Group I (n=26)		Group II (n=14)	
	N	Abn	N	Abn	N	Abn
N	39	1	26	0	13	1
Abn	0	0	0	0	0	0

Abbreviations : Tx, treatment; N, -2SD < normal range > +2SD; Abn, -2SD > abnormal range; SD, standard deviation

Table 4. The Distribution of Subjects before and after Treatment Compared to Normal Range According to Bone Age

After Tx	Before Tx					
	Total (n=40)		Group I (n=26)		Group II (n=14)	
	N	Abn	N	Abn	N	Abn
N	24	5	14	3	10	2
Abn	2	9	2	7	0	2

Abbreviations : Tx, treatment; N, $-2SD < \text{normal range} > +2SD$; Abn, $-2SD > \text{abnormal range}$; SD, standard deviation

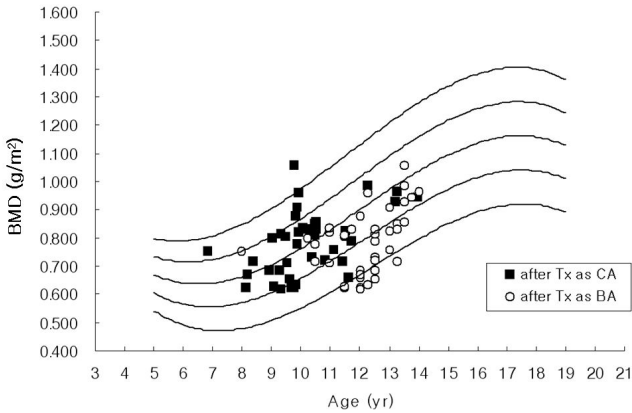


Fig. 3. Lumbar bone mineral densities (BMDs) after treatment in precocious girls were in the normal range according to chronological age, but were significantly lower according to bone age.

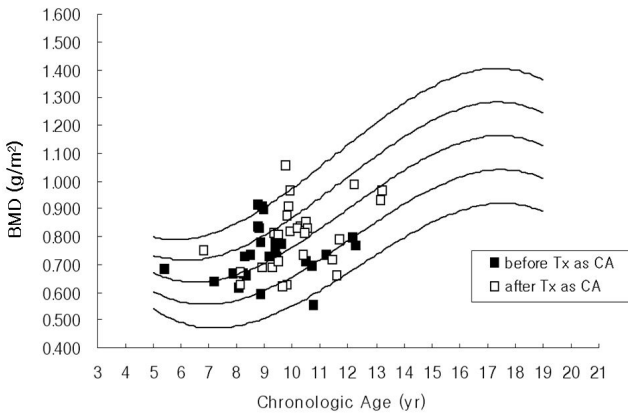


Fig. 4. Lumbar bone mineral density (BMD) changes in precocious girls were not different between before and after treatment according to chronological age.

(Fig. 3)는 이상적인 분포와 비교해보면 의미 있게 낮은 범위에 있었다($P < 0.05$, $\chi^2 = 42.63 > 3.84$, Table 4).

3) 전체 집단에서 치료기간 동안의 골밀도 분포의 변화는 역연령 기준으로 보았을 때 (McNemar $\chi^2 = 2 < 3.84$, Table 3, Fig. 4) 통계적으로 의미 있는 변화가 없었고, 골연령 기준으로 보았

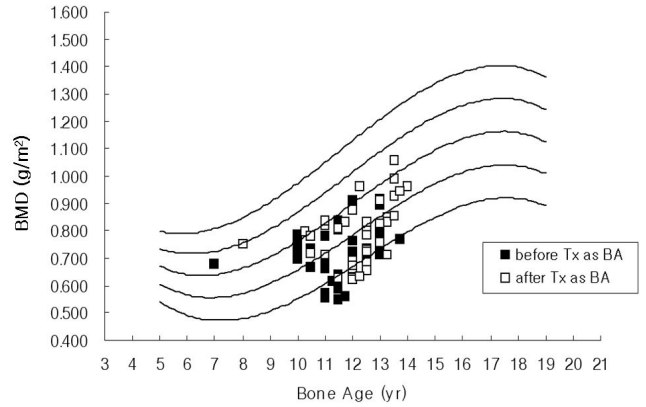


Fig. 5. Lumbar bone mineral density (BMD) changes in precocious girls were significantly different between before and after treatment according to bone age.

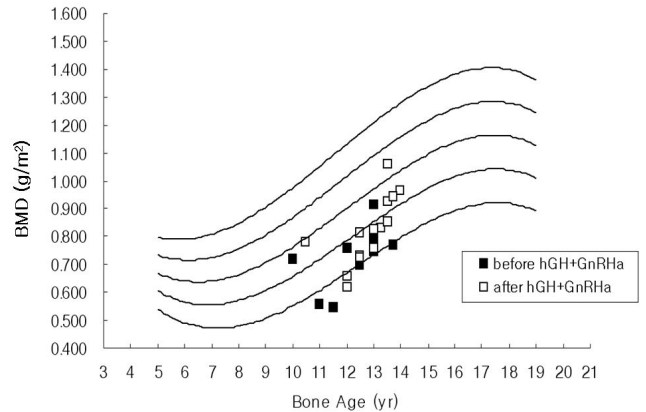


Fig. 6. Significant increase in lumbar bone mineral densities (BMDs) was observed during treatment in group II girls according to bone age.

을 때도 (McNemar $\chi^2 = 1.2857 < 3.84$, Table 4, Fig. 5) 의미 있는 변화가 없었다. 그러나 골밀도의 표준편차점수의 변화는 역연령으로 보았을 때는 유의한 차이가 없었으나 골연령으로 보았을 때 유의한 차이가 있었다 (paired t-test, $P < 0.05$, Table 2).

4. 각 군별 치료 전후의 골밀도의 분포 및 변화

1) GnRHa군은 치료 전후의 골밀도의 표준편차점수는 역연령으로 보았을 때 유의한 변화가 없었고, 골연령으로 보았을 때도 유의한 차이가 없었다 (paired T-test, Table 2).

2) GnRHa+hGH군은 치료 전후의 골밀도의 표준편차점수를 역연령으로 보면 유의한 변화가 없었으나, 골연령으로 보았을 때는 유의한 차이가 있었다 (Wilcoxon signed-rank test, $P < 0.05$, Table 2, Fig. 6).

고찰

본 연구의 가장 큰 한계는 한국 소아청소년의 정상 골밀도 자료가 없어 기기 회사와 관련된 외국의 자료를 이용했다는 점이다. 그러나 임 등이 한국 소아 청소년의 정상 골밀도를 저자와 같은 기기를 사용하여 연구한 결과에 의하면 본 논문에서 인용한 Lunar 사의 자료와 근사하다고 하였다⁹⁾.

일반적으로 소아기 동안에 뼈의 무기질 함유량은 사춘기 동안의 무기질의 축적과 더불어 점차 증가한다. 사춘기 동안의 성장은 여자에서는 최대 골량(peak bone mass)의 50%에 해당하며, 남자에서는 15%에 불과하다¹⁰⁾. 또한 최대의 골밀도는 여자에선 15.8세, 남자에서는 17.5세에 이미 도달하는 것으로 되어있다¹¹⁾. 한편, 체질적 사춘기 지연이 있는 경우에 요골과 척추의 골밀도는 20대 동안에 감소한다는 보고가 있고¹²⁾, 여자 운동선수에서 늦은 사춘기는 격렬한 운동에도 불구하고 적절한 최대 골량에 도달하지 못한다는 보고도 있어¹³⁾ 사춘기 말에 일찍 최대 골량에 도달하며 사춘기 시작 시기가 최대 골량에 도달하는데 중요하다

는 점을 알 수 있다. 골 축적의 유전적 잠재력은 불충분한 칼슘 섭취, 부적절한 운동량, 그리고 사춘기 시작의 와해에 의하여 한정된다¹⁴⁾. 최근 성조숙증의 치료로 GnRHa의 사용은 성선자극호르몬의 분비를 억제하고 이어 성호르몬 수준을 감소시킴으로서 사춘기 동안의 골량에 이롭지 못한 영향을 미칠 수 있다는 보고가 있다^{4, 15)}. 반면에 건강한 소아에서 칼슘의 섭취는 골밀도와 상관관계가 있으며¹⁶⁾, 권장량 이상의 칼슘의 보충은 소아에서 골밀도를 증가시킨다는 보고도 있다¹⁷⁾. Antoniazzi 등¹⁸⁾은 성조숙증이 있는 여아에서 GnRHa를 칼슘 보충을 한 군과 하지 않은 군을 비교한 결과, 칼슘 보충 여부에 관계없이 골밀도 인자들이 나이와 성별에 따른 정상범위에 있었으나, 칼슘 보충을 한 군이 골량 획득이 더 잘 보존된다고 하였다.

골밀도의 측정은 요추에서 하는 것이 둔부보다 정확성이 뛰어난 장점이 있는데, 환자의 자세를 재현하는 것이 더 용이하기 때문이다. 또한 요추는 많은 해면조직의 뼈로 이루어져 있어 나이에 따른 골밀도의 변화와 치료에 대한 반응을 더 민감하게 알 수 있어 경과에 따른 관찰이 용이한 장점이 있다.

본 연구의 결과는 비록 치료기간이 단기간이고 최종 성인 신장에 도달하기전의 자료이기는 하다. 전체적으로 약제를 사용하기 전에는 역연령으로 보아서는 요추골의 골밀도가 정상과 차이가 없었으나, 골연령으로 보았을 때는 골밀도가 낮았다. 즉, 성조숙 혹은 조기 사춘기로 증상이 처음 발생되기 시작한 때에는 골연령의 증가에 비하여 골밀도는 충분히 따라 잡기가 안 된 상태라는 것을 알 수 있다. 한편, GnRHa 만 사용한 군에서는 치료 전후에 골밀도의 표준편차점수가 역연령 혹은 골연령에 비하여 유의한 차이가 없었으나, 성장호르몬을 같이 사용한 군에서는 골밀도의 표준편차점수가 역연령에 비하여는 유의한 차이가 없었으나 골연

령에 비하여는 유의한 차이가 있게 증가하여 전체 집단에서도 이러한 변화를 보이는 원인으로 보인다.

최근 보고된 32명의 치료하지 않은 대조군을 가지고 87명의 성조숙증을 가진 여아를 성선자극호르몬 방출호르몬 효능약제만으로 평균 4.2±1.6년 치료한 후 9.9±2.0년간 장기 추적 관찰한 바에 의하면 치료군의 평균 생리 시기는 13.6±1.1세였고, 생리 형태도 정상이었으며, 그중 6명은 임신하여 정상 분만을 하였다. 치료 종료 시의 골밀도는 의미 있게 낮았으나, 성선의 기능이 정상으로 돌아온 후 골밀도는 정상치로 회복 되었다¹⁹⁾. 이 보고와 관련하여 저자의 자료를 비교해 본다면 치료 종료 후 성선의 기능이 정상으로 회복된 후의 골밀도의 측정이 중요할 것으로 생각 된다.

특발성 성장호르몬 결핍 혹은 키가 작은 정상 아이들에서 성장호르몬과 성선자극호르몬 효능약제의 병용요법의 경우에 최종 성인 신장에 긍정적인 효과를 보인다고 되어있다^{20, 21)}. 이에 관련하여 성장호르몬결핍증이 있는 소아의 경우 골밀도가 감소되어 있으며 성장호르몬 치료가 골형성 인자들의 증가와 더불어 골밀도를 증가시킨다고 하며, 특발성 저신장증의 경우에도 같은 신장과 골연령을 보이는 대조군에 비하여 골밀도가 감소되어 있고 마찬가지로 성장호르몬 치료로 골밀도가 증가한다고 한다^{22, 23)}. 본 연구에서 성장호르몬과 병용요법을 한 군에서 골밀도의 증가가 의미 있게 나타나는 것은 성장호르몬이 골형성 인자들을 증가시키는 효과에 의한 것으로 보인다.

남아의 성조숙증을 최종 신장까지 추적하여 여러 가지 기능 검사를 한 보고는 많지 않은데, 그중 Bertelloni 등²⁴⁾에 의하면, 9명의 중추성 성조숙증 남아에서 평균 6.0±1.8세부터 평균 5.6±2.4년간 성선자극호르몬 효능약제를 치료한 후 최종 신장에 이를 때까지 추적한 후의 결과를 보면 고환의 정상적인 내분비 및 외분비 기능을 보였고, 후기 사춘기까지도 골밀도를 저하시키지는 않았다고 한다.

결론적으로 조숙으로 사춘기로 증상이 처음 발생되기 시작한 때에는 골연령의 증가에 비하여 골밀도는 충분히 따라 잡기가 안 된 상태라는 것을 알 수 있었고, 성선자극호르몬 방출호르몬 효능약제를 사용하는 동안 역연령에 따른 골밀도의 저하는 관찰되지 않았으나, 골연령에 따른 골밀도의 저하는 관찰되어 투약 중단 후 성선 기능이 회복되면 골밀도가 정상화되는지에 대한 추적 관찰이 필요하겠다. 한편으로는 성장호르몬을 같이 치료한 경우에는 치료 경과 중 골연령에 따른 골밀도의 의미 있는 증가를 볼 수 있어 성선자극호르몬 효능약제를 사용할 때 성장호르몬의 사용을 고려할 수도 있겠다.

요약

목적: 성선자극호르몬 효능약제로 성조숙증을 치료하는 동안에 성선자극호르몬이 억제되고 성선 스테로이드가 감소되면 사춘기 발달동안의 골량에 좋지 않은 영향을 미칠 수가 있어, 성조숙

증 혹은 조기 성성숙이 있는 여아에서 성선자극호르몬 효능약제 단독 혹은 성장호르몬과 같이 사용하여 치료하는 경우에 단기간 동안의 골밀도의 변화가 어떠한지를 알아보려고 하였다.

방법: 성장클리닉을 방문한 여아들 중 특발성 성조숙증 혹은 조기 성성숙을 보이며 역연령에 비하여 골연령이 증가되어 있는 여아 40명(역연령 9.0±1.5세, 골연령 11.6±1.3년)을 대상으로, 26명은 성선자극호르몬 효능약제 단독으로 치료하였고(Group I), 14명은 성장호르몬과 병합요법(Group II)으로 치료하였다. 치료 전후에 골연령과 골밀도를 구하고, 역연령과 골연령에 대한 골밀도를 비교하였다.

결과: 전체 환아에서 치료 전후에 역연령으로 비교한 골밀도는 정상범위에 있었으나, 골연령으로 비교해 보면 정상범위에 비하여 감소되어 있었다($P<0.05$). 치료기간 동안의 골밀도의 표준편차점수는 역연령 기준으로는 변화가 없었으나, 골연령 기준으로는 의미 있는 증가를 보였다($P<0.05$). 치료 전후에 성선자극호르몬 효능약제 단독 치료군의 골밀도 표준편차점수는 역연령 혹은 골연령 기준으로 변화가 없었으나, 성장호르몬 병합 치료군의 골밀도 표준편차점수는 역연령 기준에는 변화가 없었으나 골연령 기준으로는 의미 있는 증가를 보였다($P<0.05$).

결론: 성선자극호르몬 방출호르몬 효능약제를 사용하는 동안 역연령에 따른 골밀도의 저하는 관찰되지 않았으나, 골연령에 따른 골밀도의 저하는 관찰되어, 투약 중단 후 성선 기능이 회복되면 골밀도의 정상화의 가능성에 대한 추적 관찰이 필요하겠다. 한편으로는 성장호르몬을 같이 치료한 경우에는 치료 경과 중 골밀도의 의미 있는 증가를 볼 수 있어 성선자극호르몬 효능약제를 사용할 때 고려해야 할 사항으로 보인다.

References

- Crowley WF Jr, Comite F, Vale W, Rivier J, Loriaux DL, Cutler GB Jr. Therapeutic use of pituitary desensitization with a long-acting LHRH agonist : a potential new treatment for idiopathic precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 52:370-2.
- Conn PM, Crowley WF Jr. Gonadotropin-releasing hormone and its analogs. *Annu Rev Med* 1994;45:391-405.
- Carrel AL, Allen DB. Effects of growth hormone on body composition and bone metabolism. *Endocrine* 2000;12:163-72.
- Saggese G, Bertelloni S, Baroncelli GI, Battini R, Franchi G. Reduction of bone mineral density: an effect of gonadotropin releasing hormone analogue treatment in central precocious puberty. *Eur J Pediatr* 1993;152:712-20.
- 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.
- Antoniazzi F, Zamboni G, Bertoldo F, Lauriola S, Tato L. Bone development during GH and GnRH analog treatment. *Eur J Endocrinol* 2004;151:S47-S54.
- Gleulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. 2nd ed. California : Stanford University Press, 1971.
- Barden HS, Wacker WK, Faulkner KG, GE Healthcare. Pediatric DXA enhancements: variable standard deviations, total body skull exclusion. Annual meeting of International Society for Clinical Densitometry; 2005 Feb; New Orleans. Available from: URL://http://www.iscd.org/Visitors/conferences/index05.cfm
- Lim JS, Hwang JS, Park KD, Lee JA, Kim DH, Cheon GJ, et al. Bone mineral density according to age, bone age, and pubertal stages in Korean children and adolescents. *J Clin Densitom* 2009; in press
- Gordon CL, Holton JM, Atkinson SA, Webber CE. The contributions of growth and puberty to peak bone mass. *Growth Dev Aging* 1991;55:257-62.
- Lu PW, Briody JN, Ogle GD, Morley K, Humphries IR, Allen J, et al. Bone mineral density of total body, spine and femoral neck in children and young adults: a cross sectional and longitudinal study. *J Bone Miner Res* 1994;9:1451-8.
- Finkelstein JS, Neer RM, Biller BM, Crawford JD, Klibanski A. Osteopenia in men with a history of delayed puberty. *N Engl J Med* 1992;326:600-4.
- Constantini NW, Warren MP. Special problems of the female athlete. *Baillieres Clin Rheumatol* 1994;8:199-19.
- Parfitt AM. The two faces of growth: benefits and risks to bone integrity. *Osteoporos Int* 1994;4:382-98.
- Antoniazzi F, Bertoldo F, Zamboni G, Valentini R, Sirpresi S, Cavallo L, et al. Bone mineral metabolism in girls with precocious puberty during gonadotropin releasing hormone agonist treatment. *Eur J Endocrinol* 1995;133:412-7.
- Ruiz JC, Mandel C, Garabedian M. Influence of spontaneous calcium intake and physical exercise on the vertebral and femoral bone mineral density of children and adolescents. *J Bone Miner Res* 1995;10:675-82.
- Johnston CC Jr, Miller JZ, Siemenda CW, Rester TK, Hui S, Christian JC, Peacock M. Calcium supplementation and increase in bone mineral density in children. *N Engl J Med* 1992;327:82-7.
- Antoniazzi F, Zamboni G, Bertoldo F, Lauriola S, Mengarda F, Pietrobelli A, et al. Bone mass at final height in precocious puberty after gonadotropin-releasing hormone agonist with and without calcium supplementation. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1096-101.
- 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.
- Saggese G, Federico G, Barsanti S, Cerri S. Is there a place for combined therapy with GnRH agonist plus growth hormone in improving final height in short statured children? *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13 Suppl 1:821-6.
- Saggese G, Federico G, Barsanti S, Fiore L. The effect of administering gonadotropin-releasing hormone agonist with recombinant-human growth hormone (GH) on the final height of girls with isolated GH deficiency: results from a controlled

- study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1900-4.
- 22) Lanes R. Growth velocity, final height and bone mineral metabolism of short children treated long term with growth hormone. *Curr Pharm Biotechnol* 2000;1:33-46.
- 23) Lanes R, Gunczler P, Esaa S, Weisinger JR. The effect of short- and long-term growth hormone treatment on bone mineral density and bone metabolism of prepubertal children with idiopathic short stature: a 3-year study. *Clin Endocrinol* 2002;57:725-30.
- 24) Bertelloni S, Baroncelli GI, Ferdeghini M, Menchini-Fabris F, Saggese G. Final height, gonadal function and bone mineral density of adolescent males with central precocious puberty after therapy with gonadotropin-releasing hormone analogues. *Eur J Pediatr* 2000;159:369-74.