

성조숙증 치료에 대한 임상 연구 동향 -최근 중의학 저널을 중심으로-

권지현 · 이승연 · 유선애

동의대학교 한의과대학 소아과학교실

Abstract

The Trend of Clinical Research on Treatment for Precocious Puberty - Focusing on Recent Studies in the Chinese Medical Journal CAJ -

Kweon Ji Hyeon · Lee Seung Yeon · Yu Sun Ae

Department of Pediatrics, College of Oriental Medicine, Dongeui University

Objectives

The purpose of this study is to analyze recent clinical studies on treatment for precocious puberty.

Methods

28 clinical studies from January 2009 to December 2016 about precocious puberty from the China Academic Journal (CAJ), China National Knowledge Infrastructure (CNKI), were selected and reviewed: 22 case control studies and 6 case series.

Results

The main traditional Chinese medicine (TCM) treatment was the herbal decoctions and granules. The frequently used herbs were root of *Bupleurum falcatum* (柴胡), fruit of *Prunella vulgaris* var. *aleutica* (夏枯草), root stem of *Anemarrhena asphodeloides* (知母), dried fungus nucleus of *Poria cocos* (茯苓), *Rehmannia glutinosa* var. *purpurea* (生地黃), peony *Paeonia suffruticosa* Andrews (牡丹皮), bark of *Phellodendron amurense* (黃柏), roots of a plant *Paeoniae lactiflora* (白芍藥). On the other hand, the main western medicine (WM) for precocious puberty was Gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRHa).

Total effective rate of the TCM group was 62.96-100%, that of the WM group was 36.6-93.3% and that of the TCM-WM group was 77.8-93.75%.

Conclusions

Traditional Chinese medicine has been shown as an effective treatment for precocious puberty. These research results can be utilized in other clinical studies and in treatment of precocious puberty.

Key words: Precocious puberty, Trend of clinical research, Traditional chinese medicine, Chinese medical journal

I. Introduction

건강보험심사평가원의 자료에 따르면 성조숙증 환자는 최근 10년 사이에 급증하면서 (2006년 6,438명, 2009년 21,653명, 2012년 55,333명, 2015년 75,945명) 심각한 사회적인 문제로 대두되고 있다¹⁻²⁾.

성조숙증은 성선 및 시상하부-뇌하수체-성선(hypothalamo-pituitary-gonad, H-P-G)축의 활성화에 의해 발생하는 진성 혹은 중추성 성조숙증과 H-P-G축의 활성화 없이 발생한 가성 혹은 말초성 성조숙증으로 구분된다. 진성 성조숙증 중 기질적 원인을 찾을 수 없는 특발성 중추성 성조숙증 (idiopathic central precocious puberty, ICPP)은 남아보다 여아에서 압도적으로 많이 발생한다³⁾.

서양의학에서 진성 성조숙증 치료에 쓰이는 표준 약제는 1980년대부터 널리 쓰이고 있는 생식샘자극호르몬 방출호르몬 작용제 (gonadotropin-releasing hormone agonist, GnRHa)로, 자연 GnRH에 비해 훨씬 강력하고 작용 시간이 길기 때문에 내인성 GnRH 자극에 대하여 뇌하수체의 생식샘자극호르몬 세포를 탈감작시키는 효과가 있다⁴⁾.

사춘기를 지연시키고 골 성숙의 진행을 늦춤으로써 보정 효과가 있지만 실제 얻어진 키 증가는 아주 만족스러운 것은 아니었다⁵⁾. 성 성숙을 차단시킨 동안 일부 환아에서는 성장 속도가 과도하게 감소하여 사춘기 전 성장속도에도 미치지 못하는 경우가 보고되고 예측 성인키도 치료를 시작하기 전 수준으로 불량하여 치료의 효과를 기대할 수 없었다⁵⁾.

최근 임상 현장에서 성조숙증을 한방으로 치료 및 관리하고자 내원하는 사례가 늘어나고 있으나, 국내 성조숙증에 관한 한의학 연구로는 이 등⁶⁾이 2008년에

중의잡지를 중심으로 성조숙증에 관한 연구 동향을 분석한 것과 김 등⁷⁾, 임 등⁸⁾의 성조숙증 한방치료 증례보고, 최 등⁹⁾의 국내 성조숙증 진료현황 분석 등이 있어, 국내 임상연구가 다소 부족하며 시기적으로 추가적인 문헌연구가 필요한 실정으로 생각된다. 이에 최근의 한의학적 치료 현황을 파악하고 치료 근거 마련을 위해 중의잡지를 중심으로 성조숙증에 관한 최근 연구 동향을 분석해보고자 한다.

II. Materials and methods

본 연구의 논문검색은 Tsinghua Tongfang (CNKI-The China National Knowledge Infrastructure)에서 제공하는 CAJ (China Academic Journals)를 이용하였다. 'precocious puberty' and 'traditional Chinese medicine'을 검색어로 검색하여 나온 결과 중 medicine & public health 부문에 해당하는 2009년부터 2016년까지 발표된 연구로 한정하였다. 검색된 논문 총 98편 중 임상연구가 아닌 논문, 동물실험연구논문을 제외한 case control study 22편, case series 6편을 대상으로 연구대상, 치료내용, 치료과정, 치료효과의 평가방법 및 결과 등을 조사, 분석하였다.

III. Results

CAJ를 통해 성조숙증 치료에 관한 비교임상연구 22편¹⁰⁻³¹⁾, 단일임상연구 6편³²⁻⁷⁾에 대한 연구의 저자, 발표년도, 치료방법, 치료기간, 평가지표, 치료결과 등은 Table 1과 같다.

Table 1. Key Data of Studies about Treatment for Precocious Puberty

Reference No.	First author (year)	Sample size	Group	Intervention	Period of treatment	Outcome measure	Result (Effective rate %)
10	Zhao Jun (2016)	140	A: 70	Zaoshu granule (早熟方)	12weeks	-diameter of nodule in breast -serum levels of FSH, LH, E2	-A: 96% B: 100% (p>0.05) -no significant effect on intrauterine volume and ovarian volume in both A and B
			B: 70	Kangzao No2 granules (抗早2號方)		-ALT, BUN and Cr -intrauterine volume -ovarian volume	-decrease of FSH in only A group but not statistically significant -take effect in the rest outcome measures in both A and B

Reference No.	First author (year)	Sample size	Group	Intervention	Period of treatment	Outcome measure	Result (Effective rate %)
11	Qi Hui-ju (2016)	72	A: 36	Dabuyin Wan based square to add and subtract (大補陰丸加減) + GnRH α	1.5years	-intrauterine volume -ovarian volume -diameter of follicle -FSH, LH, E2 - Δ BA/ Δ CA -medical care cost	-A: 77.8% B: 80.56% (p>0.05) -economic burden : A<B -take effect in the rest outcome measures in both A and B
			B: 36	GnRH α			
12	Zeng Ke (2016)	95	A: 50	Acupoint application with Zhibai Dihuang prescription	3months	-breast development stage (Tanner) -intrauterine volume -ovarian volume	-A: 90% B: 62.96% (p<0.05)
			B: 45	Chinese herbal medicine of nourishing Yin for lowering fire			
13	Huang Junlei (2015)	80	A: 40	Kangzao granules (抗早顆粒)	6months	-clinical symptoms in TCM -diameter of nodule in breast -intrauterine volume -ovarian volume - Δ BA/ Δ CA -BMI	-A: 70.0% B: 73.3% (p<0.05) -decrease of BMI in only A -take effect in the rest outcome measures in both A and B
			B: 40	GnRH α (普瑞林)			
14	Bi Meifen (2015)	120	A: 80	Zaoshu Heji (早熟合劑)	6months	-clinical symptoms in TCM -intrauterine volume -ovarian volume -FSH, LH, E2 -bone age -height	-A: 95.0% B: 73.3% (p<0.05) -decrease of ovarian volume, FSH, LH in both A and B but statistically significant in only A -decrease of intrauterine volume in both A and B but not statistically significant -take effect in the rest outcome measures in both A and B
			B: 40	Dabuyin Wan (大補陰丸)			
15	Ye Jin (2015)	80	A: 40	Kangzao granules (抗早顆粒劑)	6months	-intrauterine volume -ovarian volume -FSH, LH, E2 -bone age -BMI	-A: 77.5% B: 73.5% (p>0.05) -decrease of BMI in only A -take effect in the rest outcome measures in both A and B
			B: 40	Diphereline (GnRH α)			
16	Yang Yun (2015)	62	A: 32	Chinese medicine dialectical treatment + megestrol acetate tablets (GnRH α)	6months	-intrauterine volume -ovarian volume -diameter of follicle -FSH, LH, E2 - Δ BA/ Δ CA	-A: 93.75% B: 73.33% (p<0.05) -decrease of Δ BA/ Δ CA in only A -take effect in the rest outcome measures in both A and B
			B: 30	megestrol acetate tablets (GnRH α)			
17	Liu Xiu-jun (2014)	96	A: 62	Zhibaidihuang (加減知柏地黃丸)	avg. 3.58years	-height -weight -menarche age -CBCL	-height A>B -weight A=B -menarche age A>B -CBCL A>B
			B: 34	no treatment			
18	Zhang Xiaojing (2014)	60	A: 40	Zhizao particles (柎早顆粒)	6months	-clinical symptoms in TCM -FSH, LH, E2 -Leptin, Ghrelin	-A: 87.50% B: 85.00% (p>0.05) -decrease of FSH, LH, E2, Leptin in both A and B -increase Ghrelin in A, B -Leptin be positively correlated with LH, BMI -Ghrelin be negatively correlated with LH after that excitation by GnRH
			B: 20	GnRH α (leuporelin acetate)			
19	Xiao Yunbin	90	A: 60	Zaoshu No2 Granule (早熟二號顆粒劑)	6months	-clinical symptoms in TCM -intrauterine volume	-A: 80.0% B: 93.3% (p>0.05)

Reference No.	First author (year)	Sample size	Group	Intervention	Period of treatment	Outcome measure	Result (Effective rate %)
	(2013)		B: 30	GnRHa (diphereline)		-ovarian volume - Δ BA/ Δ CA -IGF-1, BP3	-decrease of IGF-1, BP3 in both A and B but statistically significant in only B -reduce of intrauterine volume, ovarian volume in only B -take effect in the rest outcome measures in both A and B
20	Gwak Yeom (2013)	60	A: 35 B: 25	Zhizao particles (梔早顆粒) GnRHa (抑那通) : leuprorelin acetate	6months	-clinical symptoms in TCM -FSH, LH, E2 -kisspeptin	-A: 88.57% B: 88.00% (p>0.05) -decrease in all outcome measures in both A and B
21	Zhang Wei (2013)	60	A: 40 B: 20	ZhiZao Keli (梔早顆粒) no treatment	6months	-intrauterine volume -ovarian volume -LH/FSH, E2	-decrease in all outcome measures in A
22	Mo Shan (2012)	95	A: 45 B: 40	Sona based square to add and subtract (消癆丸加減) no treatment	6months	-clinical symptoms in TCM -ovarian volume -predicted adult height -CBCL (hyperactivity, attack, discipline)	-increase of CBCL scores of hyperactivity in A -decrease in the rest outcome measures in A
23	Mo Shan (2012)	52	A: 32 B: 20	Yukmijihwang add Sona decoction (六味地黃丸和消癆丸) no treatment	6months	-clinical symptoms in TCM -predicted adult height -height -bone age -CBCL	-decrease of CBCL scores of depression and attack, clinical symptoms in TCM, predicted adult height in A -increase in the rest outcome measures in A
24	Hou Guannan (2012)	60	A: 35 B: 25	Zhizao Keli (梔早顆粒) Xiaoyao Keli (加味逍遙顆粒)	3months	-clinical symptoms in TCM -intrauterine volume -ovarian volume -FSH, LH, E2 -BMI	-A: 94.29% B: 72.00% (p<0.05) -decrease of TCM clinical symptoms in both A and B -decrease of LH, E2, BMI in both A and B but statistically significant in only A -decrease of intrauterine volume, ovarian volume, FSH in A
25	Chen Qi (2011)	140	A: 110 B: 30	Zaoshu No2 granule (早熟2號顆粒) GnRHa (抑那通)	12months	-clinical symptoms in TCM -intrauterine volume -ovarian volume -diameter of follicle -FSH, LH, E2 - Δ BA/ Δ CA	-A: 81.8% B: 90.0% (p>0.05) -reduce of FSH, LH in both A and B but statistically significant in only B -reduce of ovarian, intrauterine volume, diameter of follicle in only B -take effect in the rest outcome measures in both A and B
26	Chen Qi (2011)	292	A: 144 B: 148	Zaoshu No3 granule (早熟3號顆粒)	12months	-clinical symptoms in TCM -intrauterine volume -ovarian volume -bone age -BA-CA	-A: 91.7% B: 97.3% (p>0.05) -reduce of clinical symptoms in TCM in both A and B -decrease of bone age in both A and B but statistically significant in only A -decrease of BA-CA in both A and B but not statistically significant -reduce of intrauterine volume, ovarian volume in no group

Reference No.	First author (year)	Sample size	Group	Intervention	Period of treatment	Outcome measure	Result (Effective rate %)
27	Mo Shan (2011)	58	A: 38	Shugan Jieyu (疏肝解鬱) prescription	12months	-clinical symptoms in TCM -CBCL -bone age -chronological age -height -predicted adult height	-decrease of clinical symptoms, CBCL in A -increase of bone age, chronological age, height, predicted adult height in A
			B: 30	no treatment			
28	Ye Jin (2011)	90	A: 60	Kangzao granules (抗早顆粒劑)	6months	-clinical symptoms in TCM -diameter of nodule in breast -intrauterine volume -ovarian volume -FSH, LH, E2 -ΔBA/ΔCA -IGF-1	-A: 91.7% B: 97.3% (p>0.05) -decrease of IGF-1 in both A and B but not statistically significant -take effect in the rest outcome measures in both A and B
			B: 30	Horemon therapy (抗早顆粒劑聯合醋酸甲羥孕酮)			
29	Zhang Min-qing (2010)	60	A: 30	add-subtract Zhibaidihuang decoction (加減知柏地黃湯)	3months	-diameter of nodule in breast -intrauterine volume -ovarian volume -FSH, LH, E2 -GH, IGF-1, Leptin	-A: 80% B: 36.6% (p<0.05) -decrease of ovarian volume in both A and B but statistically significant in only A -decrease of intrauterine volume in A -decrease of GH in B but not statistically significant -increase of LH in both A and B -take effect in the rest outcome measures in both A and B
			B: 30	Rujieping capsule (乳結平膠囊) : asparagus, bromelain			
30	Chen Qi (2010)	100	A: 60	Zaoshu granule 3 (早熟3號顆粒)	6months	-clinical symptoms in TCM -intrauterine volume -ovarian volume -FSH, LH, E2 -bone age -BA-CA	-A: 82.0% B: 88.0% (p>0.05) -reduce of clinical symptoms in TCM, E2, bone age, BA-CA in both A and B -reduce of intrauterine volume, ovarian volume, FSH, LH in both A and B but statistically significant in only A
			B: 30	Horemon therapy (抑那通: Enantone)			
31	Ye Jin (2009)	60	A: 30	Zhibaidihuang add Leejin decoction (知柏地黃湯合二陳湯)	12weeks	-clinical symptoms in TCM -intrauterine volume -ovarian volume -FSH, LH, E2 -ΔBA/ΔCA	-A: 80.00% B: 76.67% (p>0.05) -reduce of clinical symptoms in TCM except for 五心煩熱, intrauterine volume, ovarian volume, FSH, LH, E2, ΔBA/ΔCA in both A and B
			B: 30	GnRHa (達菲林)			
32	Che Yanling (2015)	60		Zhizao Keli (柎早顆粒)	3months	-diameter of nodule in breast -intrauterine volume -endometrial thickening -ovarian volume -diameter of follicle -number of follicle	-decrease in all outcome measures
33	Wang Liqun (2014)	45		Soganhaeul medicine (疏肝解鬱中藥)	12months	-clinical symptoms in TCM -diameter of nodule in breast -size of nodule in breast -breast pain -vaginal secretions	-decrease in all outcome measures
34	Chen Yong-hui (2013)	82		Zaoshu medicine (早熟中藥方)	6months	-breast size -intrauterine volume -ovarian volume -diameter of follicle -FSH, LH, E2	-decrease in all outcome measures

Reference No.	First author (year)	Sample size	Group	Intervention	Period of treatment	Outcome measure	Result (Effective rate %)
35	Li Weiyuan (2012)	52		Sogangeonbi yeongyeonsangyeol medicine (疏肝健脾軟堅散結中藥)	6months	-breast size	-67.3%
36	Chou Yan (2012)	52		Jaemganghwa decoction (滋陰降火湯)	6months	-ovarian volume	-reduce of ovarian volume
37	Liu Huili (2009)	60		prescription (複幼合劑)	3months	-clinical symptoms in TCM -size of nodule in breast -intrauterine volume -ovarian volume -E2 -ΔBA/ΔCA	-no effect on the intrauterine, ovarian volume -take effect in the rest outcome measures in both A and B

IV. Discussion

국내 청소년 (0-18세) 인구는 2010년 10,763,000명에서 2015년 9,538,000명으로 감소하는 추세를 보이고, 총 인구수 대비 청소년 인구의 비율 또한 2010년 21.8%에서 2015년 18.8%로 줄어들었는데 반해, 한국표준질병사인분류표 상 E301 (조발사춘기)로 의료기관에서 진료받은 환자는 2010년 28,251명에서 2015년 75,945명으로 약 2.7배 증가하였으며, 특히 여자 환자가 전체 환자의 90% 이상을 차지하였다⁹⁾.

시상하부의 생식샘자극호르몬방출호르몬 (gonadotropin-releasing hormone, GnRH) 과동발생기가 비정상적으로 일찍 활성화되어 발생하는 진성 성조숙증은 여아에서 8세 이전에, 남아에서 9세 이전에 이차성징이 발현하는 질환으로³⁸⁾ 음모 발달, 빠른 골 성숙, 최종 신장의 감소 등이 나타나며, 여아에서는 유방이 발달하고, 남아에서는 고환의 용적이 4 mL 이상으로 커지는 것을 의미한다⁴⁾.

CYP17 유전자의 A2 polymorphism, CYP3 유전자의 A4 polymorphism, GPR54/KiSS-1계 유전자 이상, TTF-1, EAP (enhanced at puberty) 1의 유전자 이상과 같은 유전적 요소, 체지방 증가에 의한 혈중 렙틴 농도 상승으로 인한 시상하부와 뇌하수체에 작용 증가로 성선자극호르몬이 증가하는 영양학적 요소, 부신피질자극호르몬 방출 호르몬과 interleukin (IL-1) 작용에 영향을 미치는 스트레스 환경적 요소, 환경호르몬과 같은 내분비 교란물질 등이 복합적으로 작용하여 사춘기 시작을 빠르게 하는 것으로 추정되고 있다³⁹⁾.

조기 성 성숙은 심리사회적으로도 영향을 미치는데, 이른 성숙을 보이는 남아들이 자기의 신체에 대한 높은 만족도와 긍정적 신체상을 보이며 동성 친구들과의 관계가 더 좋고 학업 성취도가 더 우수한데 비해, 이른 성숙을 보인 여아들은 체형에 대한 불만족이 또래보다 높았고 낮은 자존감을 보였으며 또래에 비해 우울함을 보일 확률이 약 1.9배에 달하였다⁴⁰⁾.

서양의학에서는 GnRHa가 뇌하수체전엽의 성선자극호르몬 분비세포의 GnRH수용체에 작용하여 성선자극호르몬 분비세포를 탈감작시킴으로써 수용체의 하향조절을 야기하고, 성선자극호르몬의 박동성분비를 억제하여 성호르몬의 분비를 감소시켜, 사춘기의 진행과 골성숙을 억제시키고 최종 성인키를 향상시키는 것을 치료의 표준으로 한다^{4,41-3)}. 현재 사용되고 있는 GnRHa 중에는 매일 피하주사하는 제제, 비강 내 스프레이 제제와 데포 (Depot injection) 형태의 세 가지 제형이 있으며 이중 데포형태의 제제가 주로 이용된다^{41,44)}. 보통 치료를 시작한 후 6주가 지나면 혈중 성선스테로이드의 농도가 사춘기 전 수준으로 떨어지며, 이어서 성조숙 증상과 키의 성장이 멈추며, 성장의 융합이 지연 되면서 최종 성인 신장치가 증가된다^{42,45)}.

그러나 일부 환아들은 GnRHa 치료 후 성장 속도가 정상 범위보다 더 낮아져⁴⁶⁾ GnRHa에 성장호르몬을 병합 치료해 최종키를 향상시키기도 하지만⁴⁷⁻⁸⁾ 이에 대한 연구가 충분하지 않아 성장호르몬 보조 치료를 일상적으로 추천하는 것은 바람직하지 않다는 견해도 있다⁴⁶⁾. 또한 성조숙증 여아들 중 중간부모키 (mid-parental height, MPH)와 예측 성인키 (predicted adult height, PAH)의 차가 5 cm 이상인 경우는 GnRHa 1년 치료

후 4.5 cm의 의미 있는 예측 성인키 획득을 보이지만, MPH와 PAH의 차가 5 cm 미만인 경우는 신장획득이 없어 MPH와 PAH의 차가 커질수록, 1년 치료 후 예측 성인키 획득이 증가된다는 보고도 있다⁴²⁾. 이처럼 GnRHa의 투여효과는 성조숙증으로 진단된 환아들의 발병나이, 진단시 골 성숙정도, 치료 지연기간, 유전적 잠재 신장, 사춘기 진행속도 등의 서로 다른 다양한 임상적 특징들에 의해 치료 효과가 일관된 반응을 보이지 않는다⁴²⁾.

한의학에서는 《黃帝內經 上古天真論》에 “女子七世腎氣盛, 齒更髮長, 二七天癸止, 任脈通, 太衝脈盛, 月事以時夏, 故有子…<중략>…七七 任脈虛, 太衝脈衰, 天癸竭, 地道不通, 故形壞而無子”라 하여 여자의 월경이 14세에 시작하고, 49세에 끝남을 표현하고 있으며⁴⁹⁾, 성조숙증의 원인을 腎陰不足 相火偏亢, 肝經濕熱 肝氣鬱結, 脾虛膽結 濕熱下注로 보고 滋補腎陰 清瀉相火하는 知柏地黃丸加減, 清利濕熱 疏肝利氣하는 丹梴逍遙散加減, 健脾化痰利濕하는 加味二陳二仙湯과 完帶湯 등이 사용된다⁵⁰⁾.

본 연구는 CAJ 검색에서 얻어진 성조숙증 비교임상 연구 22편, 단일임상연구 6편 총 28편의 논문을 분석하였다.

선정된 비교임상연구 논문은 실험군, 대조군 모두 중의학 치료를 한 5편, 중의치료와 서양의학 치료를 비교한 10편, 중서의학 결합치료와 서양의학 치료를 비교한 2편, 중의학 치료와 무처치를 비교한 5편으로 구성되며, 단일임상연구 논문은 모두 중의학 치료가 시행되었다.

연구 대상 환자 수는 45~292명까지 다양했으며, 성별은 모두 여자, 첫 내원 연령은 3.5~12.8세의 분포를 보였다. 치료기간은 평균 12주에서 3.58년으로 다양했으나 6개월 치료 연구가 15편으로 가장 많았다.

성조숙증에 대한 변증은 痰熱互結型 6회, 陰虛火旺型 4회, 肝鬱痰結型 4회, 肝鬱化火證 3회, 脾虛痰結型 1회, 陰虛火旺兼胃火熾盛 1회, 陰虛火旺夾食積型 1회, 陰虛火旺夾痰濕型 1회, 肝鬱氣滯 陰虛火旺型 1회의 분포를 보여, 痰熱, 陰虛火旺, 肝熱이 주된 변증으로 기존 이 등⁶⁾의 연구와 유사함을 알 수 있다.

사용된 처방은 梴早顆粒 5회 (瓜蒌 2 g, 柴胡, 梴子, 白芍, 浙貝母, 鬱金 각 1 g, 夏枯草, 煨牡蠣, 蒸枝核 각 0.5 g), 二陳湯合知柏地黃湯 4회, 早熟方 3회 (生地黃, 龜板, 白芍, 皂角刺 각 10 g, 知母, 柴胡, 鬱金, 橘核, 白僵蠶, 牡丹皮 각 6 g), 加減知柏地黃湯 1회, 加減知

柏地黃丸 1회, 大補陰丸加減 2회, 補陰丸加減保和丸 1회, 二陳湯加減 1회, 滋陰降火湯 1회, 六味地黃丸合消瘰丸 1회, 消瘰丸加減 1회, 加味逍遙散 1회, 그 외 滋陰降火 中醫藥 (生地, 夏枯草, 柴胡, 鬱金, 荔枝核, 炙龜板 각 10 g, 玄參, 知母, 澤瀉, 黃柏 9 g, 牡丹皮 6 g, 甘草 3 g), 疎肝解鬱 滋陰降火 中醫藥 (生地黃, 龜板, 白芍, 皂角刺 각 10 g, 橘核, 白僵蠶, 牡丹皮, 知母, 柴胡, 鬱金 각 6 g), 疎肝健脾 軟堅散結 中醫藥 (茯苓, 生牡蠣 각 15 g, 柴胡, 浙貝母, 皂角刺, 夏枯草 각 10 g, 白芍, 枳殼 각 5 g), 健脾化痰 清熱散結 中醫藥 (茯苓, 生地, 知母, 牡丹皮, 生山楂, 炒枳殼, 夏枯草 각 10 g, 陳皮, 制半夏, 黃柏 각 6 g) 등의 분포를 보였다.

복용법은 대부분의 연구에서 하루에 두 번씩 매일 복용했으나, 5개의 연구에서는 전체 치료 기간의 첫 반은 하루에 두 번씩 매일 복용, 나머지 반은 하루에 두 번씩 격일로 복용했으며, 1개의 연구는 혈위에 침부하는 방식으로 치료 했고, 제제는 탕약보다 과립을 사용한 연구가 더 많았다.

다용된 본초로는 19회 사용된 柴胡, 18회 사용된 夏枯草, 知母, 茯苓, 17회 사용된 生地黃, 牡丹皮, 16회 사용된 黃柏, 白芍藥, 13회 사용된 甘草, 12회 사용된 浙貝母, 鬱金 등이 있었다 (Table 2).

다용된 본초 분류를 살펴보면 清熱瀉火藥 44회, 清熱涼血藥 42회, 清化熱痰藥 28회, 發散風熱藥 23회, 清熱燥濕藥 23회, 利水退腫藥 23회, 活血祛瘀藥 22회, 補血藥 20회 등의 사용 분포를 보이며, 清熱하는 본초를 기본으로 하여 利水, 活血, 補血 하는 본초를 가감하는 경향을 보였다.

연구에 사용된 평가지표로는 난소용적, 난포직경 및 개수, 자궁용적, 혈청 FSH, LH, E2 농도, 유핵 직경, 유방 크기 및 발달 단계, 골연령 (bone age, BA)과 역연령 (chronological age, CA) 차이 (BA-CA) 및 변화 비율 ($\Delta BA/\Delta CA$), 중의학 변증 증후 등이 있었다. 치료 효과 판정 기준을 治癒, 顯效, 無效 세 가지로 나누어, 치료 후 평가 지표에서 사춘기 이전 수준으로 감소할 때, 즉 유방 Tanner I기, 난소용적 ≤ 1 mL, 난포직경 ≤ 4 mm, 자궁용적 ≤ 2 mL, FSH ≤ 3.0 IU/L, LH ≤ 5.0 IU/L, $\Delta BA/\Delta CA < 1$ 을 보일 때 治癒, 사춘기 이전 수준에는 미치지 못하나 통계적으로 유의한 감소가 있을 때 顯效, 통계적으로 유의한 감소가 없을 때 無效로 판정하는 경우가 가장 일반적이었다.

치료 전후 평가지표에서 통계적으로 유의미한 긍정적 변화가 있음을 임상적 유효의 기준으로 하여 (治癒

Table 2. Frequency of Herbs in Prescription

Frequency	Herbal name
19	Root of <i>Bupleurum falcatum</i> (柴胡)
18	Fruit of <i>Prunella vulgaris</i> var. <i>aleutica</i> (夏枯草), Root stem of <i>Anemarrhena asphodeloides</i> (知母), Dried fungus nucleus of <i>Poria cocos</i> (茯苓)
17	<i>Rehmannia glutinosa</i> var. <i>purpurea</i> (生地黃), Peony <i>Paeonia suffruticosa</i> Andrews (牡丹皮)
16	Bark of <i>Phellodendron amurense</i> (黃柏), Roots of a plant <i>Paeoniae lactiflora</i> (白芍藥).
13	Root and root stem of <i>Glycyrrhiza uralensis</i> (甘草)
12	Stem of <i>Fritillaria thunbergii</i> (浙貝母), Bulb root of <i>Curcuma longa</i> (鬱金)
8	Roots of <i>Scrophularia</i> (玄蔘), Ash tree, <i>Fraxinus rhynchophylla</i> Hance (秦皮), Lump root of <i>Pinellia pedatisecta</i> (半夏)
7	Whole things of <i>Sargassum fusiforme</i> (海藻), Bone of <i>Japonica</i> var. <i>koraensis</i> (皂角刺), <i>Litchi chinensis</i> 's seed (荔枝核), Carapace of <i>Trionyx sinensis</i> Wiegmann (鱉甲), Husk of <i>Crassostrea gigas</i> (牡蠣)
6	Fruit of <i>Gardenia jasminoides</i> var. <i>grandiflora</i> (梔子), Upripe fruit of the <i>Citrus aurantium</i> (枳殼)
5	Roots of <i>Scutellaria baicalensis</i> (黃芩), Lump branch of <i>Alisma canaliculatum</i> (澤瀉), Skin of <i>Chinemys reevesii</i> (龜板), Leaves of <i>Laminaria japonica</i> (昆布), <i>Trichosanthes bracteata</i> · <i>cucumeroides</i> (瓜蒌)
4	Fruit of <i>Cornus officinalis</i> (山茱萸), Rhizomes of <i>atractylodis macrocephala</i> (白朮), Fermented barlet seed of <i>Hordeum vulgare</i> var. <i>hexastichon</i> (麥芽)
3	Roots of <i>Achyranthes japonica</i> (牛膝), Fruit of <i>Crataegus pinnatifida</i> (山楂), Root of <i>Angelica gigas</i> (當歸)
2	Roots of <i>Astragalus membranaceus</i> (黃芪), Root stem of <i>Cyperus rotundus</i> (香附子), Roots of <i>Trichosanthes kirilowii</i> var. <i>japonica</i> (天花粉), Peral layer of shellfish shell of <i>Pteria martensii</i> (珍珠母), Peel of root of <i>Lycium chinense</i> (地骨皮), Root and stem of <i>Gentiana axillariflora</i> var. <i>coreana</i> (龍膽草), Stem of <i>Cremastra variabilis</i> (山慈姑), Seed of <i>Citrus unshiu</i> (橘核), Flower bud of <i>Chrysanthemum morifolium</i> (菊花)
1	Bark of <i>Albizia julibrissin</i> (合歡皮), Whole things of <i>Eclipta prostrata</i> (旱蓮草), Root tuber of <i>Pseudostellaria angustifolia</i> (太子參), Whole things of <i>Artemisia apiacea</i> (青蒿), Seed of <i>Plantago asiatica</i> (車前子), <i>Ourouparia rhynchophylla</i> and <i>sinensis</i> (釣鈎藤), Mineral of Magnetite (磁石), Bone fossil of <i>Elephas</i> species (龍骨), Green embryo bud in seed of <i>Nelumbo nucifera</i> (蓮子心), Matured fruit of <i>Ligustrum japonicum</i> (女貞子), <i>Massa Medicata Fermentata</i> (神麩), Root stem of <i>Rehmannia glutinosa</i> for <i>hueichingensis</i> (熟地黃), Skin of <i>Cryptotympana pustulata</i> (蟬蛻), Lump stem of <i>Dioscorea batatas</i> (山藥), Whole dry dead body of <i>Bombyx mori</i> caused by infection of <i>Beauveria bassiana</i> (白僵蠶), Stem or leaf of <i>Mentha haplocalyx</i> (薄荷), <i>Ranunculus ternatus</i> (貓爪草), Seeds of <i>Raphanus sativus</i> var. <i>acanthiformis</i> (蘿蔔子), Fruit skin of <i>Citrus reticulata</i> (橘紅), Leaves of <i>Citrus tangerine</i> (橘葉)

또는 顯效) 중의학 치료 시 62.96~100% (32개 연구), 서양의학 치료 시 36.6~93.3% (12개 연구), 중서의학 결합치료 시 77.8~93.75% (2개 연구)의 임상 효율을 보이고 있다. 이는 한의학적 치료를 시도할 수 있는 근거와 가능성을 보여준 것으로 생각되며, 서양의학 치료 유효율 분포가 넓는데 비해 중의학 치료 시 더 일관성 있는 효과를 보이고 있음을 알 수 있다. 또한 중서의학 결합치료와 서양의학치료 비교 연구 중 유효율은 각 77.8%, 80.56% ($p>0.05$)로 통계적으로 유의한 차이가 없었으나 경제적 비용 부담이 중서의학 결합치료가 더 적음을 보인 논문도 있었다¹¹⁾.

그러나 각 연구에 사용된 여러 평가지표 중 모든 지표가 아닌 일부 지표에서만 통계적으로 유의한 변화가 있을 경우에도 치료 효과가 있는 것으로 판단한 유효율임을 감안해야 할 것으로 보이며, raw data가 없는 논문이나 치료 효과에 대한 평가 지표가 결여된 논문도 있어, 이런 점을 개선하여 더 신뢰도 높은 연구가 필요할 것으로 생각된다. 앞으로 국내에서도 성조숙증에

관한 다양한 임상연구가 진행되어 치료의 근거를 마련하고 한의학적 진료 지침을 만들어 한, 양방 동시 치료로 그 효율을 높이는 방향으로 나아가야 할 것으로 사료된다.

V. Conclusion

CAJ (China Academic Journals) medicine & public health 부문에서 'precocious puberty' and 'traditional Chinese medicine'을 검색어로 검색하여 나온 2009년부터 2016년까지 발표된 case control study 22편, case series 6편에 대한 분석을 통하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 연구 대상은 첫 내원 연령이 3.5~12.8세인 성조숙증 여아였다.
2. 주요 치료 평가지표는 유방 발달정도, 자궁 용적,

- 난소 용적, FSH, LH, E2, ΔBA/ΔCA, 중의학 변증 증후 등이었다.
3. 주요 변증은 痰熱互結, 陰虛火旺, 肝鬱痰結, 肝鬱化火 등이었다.
 4. 다용된 본초로는 柴胡, 夏枯草, 知母, 茯苓, 生地黃, 牡丹皮, 黃柏, 白芍藥 등이 있었다.
 5. 성조숙증에 대해 중의학적 치료를 시행 했을 때 유의한 호전이 있었다.

Acknowledgement

이 연구는 2016년 동의대학교 교내연구비로 연구되었음 (201601080001).

Reference

1. Health Insurance Review and Evaluation Center. Early discovery important ganglia, maybe even my child. http://www.hira.or.kr/dummy.do?pgmid=HIRAA020041000000&cmsurl=/cms/inform/02/1205871_27116.html&subject.
2. Health Insurance Review and Evaluation Center. Do you have any children? Diagnosis and Prevention Childhood Precocious Puberty. http://blog.naver.com/ok_hira/220737267168.
3. Lee SY. The influence of body mass index on luteinizing hormone levels after gonadotropin-releasing hormone stimulation in girls with precocious and advanced puberty. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2012;17:230-6.
4. Lee KH, Kim CJ, Kim HS, Shin CH, Yang S, Lym JS, Jung MH, Jung SJ, Hwang IT, Hwang JS. The Korean society of pediatric endocrinology's precocious puberty clinical guidelines. 2011.
5. Lee KH. Indication of combined treatment of GnRH agonist and GH. *J Korean Soc Pediatr Endocrinol.* 2005;10(1):24-9.
6. Lee MJ, Chang GT, Han YJ. The study for precocious puberty in recent journals of traditional Chinese medicine. *J Korean Orient Pediatr.* 2008;22(1):163-87.
7. Kim JE, Yang SJ, Cho SH, Park KM. A report on the effect of Jowisengchung-tang in 2 cases of precocious puberty. *J Korean Obstet Gynecol.* 2013;26(2):178-87.
8. Lim YK, Hur KW, Park SY, Suh KS, Chun SY, Lee SJ, Lee H, Kim HC. A case report of precocious puberty in a female patient: significant improvement in controlling the sex hormone levels. *J Pediatr Korean Med.* 2014;28(4):64-70.
9. Choi KH, Park SC. An increase of patients diagnosed as precocious puberty among Korean children from 2010 to 2015. *J Pediatr Korean Med.* 2016;30(4):60-5.
10. Zhao J, Chen W, Lin J, Shen J, Zhu M, Yuan Y. A hundred and forty cases of clinical study on "Zaoshu Granule" for sexually precocious girls of phlegm-heat pattern. *World Chin Med.* 2016;11(1):65-70.
11. Qi H, Zhang X, Xiang R. Clinical analysis of 36 cases of idiopathic central precocious puberty treated by traditional Chinese medicine and western medicine. *J Tianjin Univ Tradit Chin Med.* 2016;35(2):88-91.
12. Zeng K, Yang D, Pan M, Deng W, Li L, Zeng W, Lin Z, Xu J. Clinical effect of acupoint application with Zhibai Dihuang prescription in the treatment of female children with simple premature thelarche. *Chin Med Herald.* 2016;13(22):89-92.
13. Huang J, Ye J, Kong F, Li H. Forty patients with idiopathic central precocious puberty treated by clinical observation. *J Tradit Chin Med Pharm.* 2015;21(24):49-51.
14. Bi M, Zhang X, Sheng L. Clinical efficacy observation of the impact of tonifying the kidney and dredging the liver-qi method on precocious puberty girls' secondary sex characteristics and growth. *J Pediatr Tradit Chin Med.* 2015;11(6):23-7.
15. Ye J, Huang J, Kong F, Li HY. Clinical research on the treating of idiopathic true precocious puberty from the perspective of supplement between spleen and kidney. *J Nanjing Univ Tradit Chin Med.* 2015;31(6):514-6.
16. Yang Y, Ru J. Research on the effectiveness of TCM combined with western medicine treatment of girls idiopathic precocious puberty. *J Liaoning Tradit Chin Med.* 2015;42(6):1278-80.
17. Liu XJ. Clinical research of the impact of Zaoshuyifang on the ICPP girls long-term psychological and behavioral. Master dissertation of Guangzhou university. 2014.

18. Jang SJ. The impact of Zhi Zao particle on leptin and ghrelin in serum in girls with liver depression and stagnation type idiopathic central precocious puberty. Master dissertation of Heilongjiang university. 2014.
19. Xiao Y, Dong Q. Prematurity second granules in treatment of girls with dyspepsia. *J Tradit Chin Med.* 2013;31(11):2577-80.
20. Gwak Y. Effect of Zhi Zao particle to kisspeptin level in serum in girls with depression and stagnation type idiopathic central precocious puberty. Master dissertation of Heilongjiang university. 2013.
21. Jang W. The study of morphological changes of the ICPP girl uterine and ovarian of Zhi Zao Ke Li. Master dissertation of Heilongjiang university. 2013.
22. Mo S, Li W, Deng L. Analysis of psychological behavior of idiopathic central precocious puberty girls with phlegm-fire type and efficacy of Chinese medicine. *J New Chin Med.* 2012;44(9):42-4.
23. Mo S, Li W, Deng L. Observation of psycho-behavioral status of idiopathic central precocious puberty girls with Yin-deficiency type and therapeutic effect of Chinese herbal medicine. *J New Chin Med.* 2012;44(5):63-5.
24. Hou GN. Clinical observation of Ziazao Keli in the therapy of the girls idiopathic central precocious puberty with liver depression sputum junction. Master dissertation of Heilongjiang university. 2012.
25. Chen Q, Wang Li. Treatment of drug granules of the second Matutitas Praecox on girls' phlegm - heat-type idiopathic precocious puberty clinical research. *J Tradit Chin Med.* 2011;29(1):91-4.
26. Chen Q, Qi LL. Treatment of drug granules of the third Matutitas Praecox on Yin deficiency and fire superfluousness with the phlegm. *J Tradit Chin Med.* 2011;29(7):1565-8.
27. Mo S, Deng LS, Li YS, Li WY, Zhang Q. Clinical observation on treatment of liver-depression type idiopathic precocious puberty with. *J New Chin Med.* 2011;43(2):84-5.
28. Ye J, Han XM, Wu YM, Yang LL. Observation on the curative effect of anti-early granule in treating idiopathic central precocious puberty with phlegm-heat syndrome. *J Shandong Med Pharm.* 2011;51(17):66-8.
29. Zhang MQ. Influence of nursing Yin and soothing liver method on hormone, insulin-like growth factor and leptin in simple premature thelarche. Master dissertation of Guangzhou university. 2010.
30. Chen Q, Wang Y. Clinical study on hyperactivity of fire due to Yin deficiency type sexual precocity of female children treated with Zao Shu granule³. *J Tradit Chin Med Pharm.* 2010;17(6):479-82.
31. Ye J, Wu YM, Hao HY. Clinical study on 30 cases of idiopathic precocious puberty treated by Huatan Xiehuo. *J Tradit Chin Med.* 2009;41(4):26-8.
32. Car YL, Li J, Ma YC, Sun YH, Yang LZ, Zhang XS, Ma BZ, Shi GY. Three-dimensional ultrasonographic observation of Zhizao granule in treating girl's idiopathic precocious puberty. *J Acta Chin Med Pharm.* 2015;43(4):110-1.
33. Wang L, Xin N. The curative effect of Shugan Jieyu medicine on liver Qi type ICPP in female children. *J China Foreign Med Treat.* 2014;24:1-2.
34. Chen Y, Lin K, Gao X, Wang X, Ma J. To observe early clinical research of prescription in treatment of idiopathic precocious puberty girls. *J Chin Exp Tradit Med.* 2013;19(17):324-7.
35. Li WY, Deng LS, Mo S. Observation on the effect of external treatment of traditional Chinese medicine on simple breast early development. *J New Chin Med.* 2012;44(5):68-70.
36. Chou Y, Zheng J. Changes of ovarian volume in girls with idiopathic precocious puberty treated with. *J Jilin Univ.* 2012:4.
37. Liu HL, Liu J, Liu GQ. Clinical study on treatment of 60 cases of true precocious puberty in girls with Fu-yang mixture. *Beijing J Tradit Chin Med.* 2009;28(8):588-9, 611.
38. Kang HJ, Nam JS, Cho WK, Cho KS, Park SH, Jung MH, Lim GY, Suh BK, Lee B. Pelvic ultrasonography findings in girls with precocious puberty. *J Korean Soc Pediatr Endocrinol.* 2010;15(2):126-32.
39. Park MJ. Recent advance in pathogenesis and treatment of precocious precocity. *J Dev Reprod.* 2006;10(4):215-25.
40. Chung KM, Shin SH, Lee SA. Psychological characteristics of girls with precocious puberty. *Korean J Psychol.* 2012;17(2):461-77.
41. Jin HY, Choi JH, Yoo HW. Evaluation of efficacy

- of GnRH agonist on predicted adult height (PAH) in patients with central precocious puberty using two different dosages. *J Korean Soc Pediatr Endocrinol.* 2010;15(2): 120-5.
42. Kim ES, Jung SN, Kim MS, Lee DY, Kim CJ, Kim JD, Kim EY. 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(1):33-43.
43. Weiss JM, Diedrich K, Ludwig M. Gonadotropin-releasing hormone antagonists: pharmacology and clinical use in women. *Treat Endocrinol.* 2002;1:281-91.
44. Choi JH. Proper dosage and duration of GnRH agonist treatment in central precocious puberty. *J Korean Soc Pediatr Endocrinol.* 2006;11:8-14.
45. Kim HS. Update of precocious puberty. *J Korean Soc Endocrinol.* 2008;28(3):165-73.
46. Cho MS, Suh WS, Park SY, Choi YJ, Lee MH, Cho WK, Cho KS, Park SH, Hahn SH, Jung MH, Suh BK, Lee BC. Factors affecting growth velocity during gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in girls with idiopathic central precocious puberty. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2012;17:106-13.
47. 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(2):111-8.
48. 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. *J Korean Pediatr Soc.* 2006;49(3): 305-11.
49. Wang B. Hwangjenaegyeongsomun. Seoul: Daeseong Publishing co. 1989:22.
50. Kim GB, Kim DG, Kim YH, Kim JH, Min SY, Park EJ, Baek JH, Yu SA, Lee SY, Lee JY, Lee HJ, Chang GT, Chae JW, Hanm YJ, Han JG. Textbook of pediatrics of oriental medicine. Seoul: Uiseongdang Publishing co. 2010:849-53.