

성장호르몬 결핍증과 특발성 저신장증 환아에서 성장호르몬의 치료 효과

연세대학교 의과대학 소아과학교실

강정철 · 최윤석 · 최인경 · 김호성 · 김덕희

The Effect of Growth Hormone on Patients with Growth Hormone Deficiency and Idiopathic Short Stature

Jeong Cheol Kang, M.D., Yoon Suk Choi, M.D., In Kyong Choi, M.D.
Ho Sung Kim, M.D. and Duk Hee Kim, M.D.

Department of Pediatrics, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose : This study was designed to evaluate the effect of growth hormones on children with growth hormone deficiency(GHD) or idiopathic short stature(ISS).

Methods : Between January 1988 to July 2003, 45 patients(M26, F19) with GHD and 24 patients (M13, F11) with ISS were enrolled in this study. Height standard deviation score(Ht SDS) for chronological age(CA) and Ht SDS for bone age(BA) were obtained for each patient upon diagnosis and after growth hormone(0.1-0.15 IU/kg) was injected subcutaneously daily.

Results : Ht SDS for CA was -2.06 ± 0.23 before treatment, -1.60 ± 0.21 at one year, -1.52 ± 0.23 at two years, -1.61 ± 0.28 at three years, -1.60 ± 0.31 at four years, and -1.54 ± 0.32 at five years, showing a statistically significant increase for five years($P < 0.05$). Meanwhile, the values were -2.03 ± 0.55 before treatment, -1.44 ± 0.66 at one year, -0.14 ± 1.06 at two years, -0.68 ± 1.27 at three years, -1.16 ± 0.96 at four years, and -1.37 ± 0.94 at five years, in ISS, showing a statistically significant increase for the first three years($P < 0.05$) only. Ht SDS for BA in GHD was -0.53 ± 0.19 before treatment, -0.39 ± 0.18 at one year, -0.32 ± 0.20 at two years, -0.43 ± 0.22 at three years, -0.39 ± 0.19 at four years, and -0.32 ± 0.22 at five years, not showing a decrease, and the decrease in ISS was statistically not significant($P \geq 0.05$).

Conclusion : Both groups exhibited significant increase in Ht SDS through growth hormone treatment, proving its efficacy. As for the evaluation of growth-related factors, the 1st year increase of Ht SDS was the most important factor in evaluation of growth effect in both groups. However, further study is required to investigate the effect of GH therapy on ISS. (**Korean J Pediatr 2004;47: 310-318**)

Key Words : Growth hormone treatment, Growth hormone deficiency, Idiopathic short stature, Recombinant growth hormones, Body height, Hormone replacement therapy

서 론

1985년 유전자 재조합 성장호르몬(growth hormone, GH)이 개발되기 전 GH는 심한 성장호르몬 결핍증(growth hormone deficiency, GHD) 환자에게만 사용되어져 왔다. GHD란 2가지

이상의 성장호르몬 유발검사(GH provocation test)상 최고 GH 농도가 10 ng/mL 미만인 경우를 지칭한다. GHD는 뇌하수체 발육부전 등으로 인한 선천성 GHD, 뇌종양, 감염, 방사선 치료 등에 의한 기질성 GHD와 원인을 알 수 없는 특발성 GHD로 분류할 수 있다. 이 중 뇌종양 환자에서는 종양 자체 외에도 수술, 항암제 및 방사선 치료에 의해 GHD가 유발된다. 이러한 환자들에서의 GH 치료는 앞으로 지속될 최종 신장의 감소를 막고 더 나아가 따라잡기 성장에도 도움을 주어 널리 사용되어지고 있다^{1,2)}. 특발성 저신장증(Idiopathic short stature, ISS)은 저신장(Short stature)을 보이거나 GH provocation test에서 최고 성

접수 : 2003년 9월 15일, 승인 : 2003년 11월 4일
책임저자 : 김덕희, 연세대학교 의과대학 소아과학교실
Correspondence : Duk Hee Kim, M.D.
Tel : 02)361-5520 Fax : 02)393-9118
E-mail : dhkim3@yumc.yonsei.ac.kr

장 호르몬 농도가 10 ng/mL 이상이고, 유전적 요인이나 다른 신체상의 문제(자궁내 성장 지연, 선천성 대사 이상, 염색체 이상, 골격 형성 장애, 만성질환, 내분비 질환 등)가 없는 경우를 말하며 저신장 환자의 많은 경우가 이에 해당된다. 최근 유전자 재조합 성장호르몬이 도입되어 특발성 성장 지연(ISS) 환아들에서도 GH 치료를 시작하여 그 결과 첫 해의 성장을 촉진시킨다는 여러 보고가 있었으나, 최종 신장에 대한 효과는 아직 논란이 많은 상태이다³⁻⁷⁾.

이에 저자들은 GHD로 진단받은 환아들과 ISS로 진단받은 환아들에서 성장호르몬을 투여하여, 투여 전후의 성장 상태 평가와 이에 영향을 주는 인자들을 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

1988년 1월부터 2003년 7월까지 연세의료원에서 성장호르몬 결핍증으로 진단받은 45명의 환아와 1996년 2월부터 2003년 7월까지 동일 기관에서 특발성 저신장증으로 진단받은 24명의 환아들을 대상으로 하였다. 성장호르몬 결핍증으로 진단받은 환아들 중 43명은 뇌종양이었고 뇌종양의 분류는 병리학적 소견을 기준으로 하였다. 성장호르몬 결핍증은 2가지 이상의 성장호르몬 유발검사상 최고 성장호르몬 농도가 10 ng/mL 미만인 경우로 하였고⁸⁾, 특발성 저신장증은 치료 전, 연 성장속도가 정상 범위, 역 연령별 신장 표준편차 점수가 -1.5 미만, 사춘기 이전(Tanner stage I), 정상 재태연령, 정상 갑상선 기능 검사(serum T₃, T₄, TSH), 뇌의 구조적 이상이나 자궁 내 성장 지연을 보이지 않는 환아들로 정의하였다. 두 군 모두 1년 이상 성장호르몬 치

료를 시행하였고, 성장호르몬 치료를 불규칙하게 받거나 추적기간 중 성호르몬을 투여한 경우는 제외하였다.

2. 방 법

대상 환자들을 진단 당시와 성장호르몬 치료 이후 신장 및 체중을 포함한 신체지수의 변화를 6개월마다 계측하였다. 신장 및 체중, 체질량지수, 골연령을 계측하고, 인슐린양 성장인자(insulin like growth factor-1, IGF-1), 인슐린양 성장인자 결합단백-3(insulin like growth factor binding protein-3, IGFBP-3) 농도를 검사하고 갑상선 기능 검사를 시행하였다. 중간 부모 키(mid-parental height, MPH)는 환아 부모 평균 키에서 남자의 경우는 6.5 cm을 더하고 여자인 경우에는 6.5 cm을 빼서 계산하였으며 신장 표준편차점수(Standard deviation score, SDS)는 환자의 신장 측정값에서 같은 연령 및 성별에 대비한 신장의 평균값을 뺀 값을 표준편차로 나누어 계산하였다. 예상 성인 키(predicted adult height)를 Bayley and Pinneau method⁹⁾를 이용하여 치료의 효과를 보는데 이용하였으며 1년마다 분석하였다.

통계학적 처리는 SAS package 통계프로그램을 이용하였고, paired t-test, pearson correlation analysis, repeated measure of ANOVA 등이 시행되었다. 모든 통계는 P-value가 0.05 미만일 경우를 통계학적으로 유의성이 있다고 판정하였다.

결 과

1. 진단 당시 대상 환자들의 특성

전체 환아는 모두 69명으로 남아는 39명, 여아는 30명이었고,

Table 1. Patient Characteristics at Initiation of the Growth Hormone Therapy

	GHD group(n=45)	ISS group(n=24)	P-value
Chronological age at start of GH(yr)	10.7±0.5	9.5±0.3	NS
Bone age at start of GH(yr)	8.8±0.5	8.1±2.2	NS
Bone age delay(yr)	1.8±0.3	1.5±1.0	NS
Gestational age(week)	39.8±1.0	39.8±0.6	NS
Birth weight(kg)	2.93±0.50	3.11±0.30	NS
MPH(cm)	165.17±5.1	161.6±4.5	<0.05
MPH(SDS)	-0.38±0.98	-1.04±0.81	<0.05
IH(cm)	128.2±2.3	122.6±15.0	NS
IH(SDS)	-2.06±0.23	-2.03±0.55	NS
MPH-IH(SDS)	1.60±1.90	0.99±1.14	NS
PAH(SDS)	-1.11±1.43	-1.63±1.33	NS
Height velocity before GH(cm/yr)	2.5±1.2	3.9±0.9	<0.001
Body mass index(kg/m ²)	20.06±0.69	17.17±2.99	<0.01
IGF-1(ng/mL)	91.10±55.19	222.04±143.32	<0.01
IGFBP-3(mg/L)	2.75±0.21	3.70±0.92	<0.01
IGF-1/IGFBP-3	46.66±30.60	58.77±38.09	NS

P<0.05: statistically significant, NS: statistically not significant
 Abbreviations: GH, growth hormone; GHD, growth hormone deficiency; ISS, idiopathic short stature; MPH, mid-parental height; SDS, standard deviation score; IH, initial height at start of GH therapy; PAH, predicted adult height

GHD 군은 모두 45명으로 남자는 26명, 여자는 19명이었고 ISS 군은 모두 24명으로 남자는 13명, 여자는 11명이고 평균연령은 GHD 군은 10.7±0.5세, 연령분포는 7세에서 16.1세까지 분포하였고 ISS 군은 평균연령은 9.5±0.3세, 연령분포는 6세에서 13.3세까지 분포하였다. 두 군간에 성장호르몬 치료 전에 신장, 체중, 역연령, 골연령, 골연령지체, 신장 표준편차점수(SDS), 재태연령, 출생체중에는 별 차이가 없었으나, 중간부모신장 SDS는 GHD 군은 -0.53±1.07로 ISS 군의 -1.04±0.81보다 의미있게 더 컸으며($P<0.05$) 성장호르몬 치료 전의 연간 성장속도는 ISS 군이 3.9±0.9 cm/yr로 2.5±0.2 cm/yr인 GHD 군보다 의미있게 더 빨랐고($P<0.001$), IGF-1 농도는 ISS 군이 222.04±143.32 ng/mL로 91.10±55.19 ng/mL인 GHD 군보다 유의하게 높았고($P<0.01$), IGFBP-3 농도도 ISS 군이 3.70±0.92 mg/L로 2.75±0.21 mg/L인 GHD 군보다 유의하게 더 높았다($P<0.01$) (Table 1).

2. 성장호르몬 투여 후의 두 군간의 역연령에 대한 신장 표준편차점수(SDS) 변화 비교

성장호르몬을 1년 이상 투여하였던 GHD 군(N=45)에서 신장 SDS는 치료 전 -2.06±0.23(45), 1년에 -1.60±0.21(45), 2년에 -1.52±0.23(35), 3년에 -1.61±0.28(24), 4년에 -1.60±0.31(18), 5년에 -1.54±0.32(15)로 유의하게 증가하였으나 ISS 군(N=24)에서는 치료 전 -2.03±0.55(24), 1년에 -1.44±0.66(24), 2년에

Table 2. Etiological Classification of Growth Hormone Deficiency

	N(%)
Craniopharyngioma	16(37)
Medulloblastoma	10(23)
Germinoma	9(20)
Langerhans cell histiocytosis	4(8)
Ependymoma	2(4)
Teratoma	1(2)
Septo-optic dysplasia	1(2)
Arnold-Chiari malformation	1(2)
Hamartoma	1(2)
Total	45(100)

Table 3. Height SDS for Chronological Age and Cumulative Height SDS Increment During the Growth Hormone Therapy

	Initial	1 year	2 year	3 year	4 year	5 year
Height SDS for CA						
GHD group(n)	-2.06±0.23(45)	-1.60±0.21(45)	-1.52±0.23(35)	-1.61±0.28(24)	-1.60±0.31(18)	-1.54±0.32(15)
ISS group(n)	-2.03±0.55(24)	-1.44±0.66(24)	-0.14±1.06(11)	-0.68±1.27(5)	-1.16±0.96(4)	-1.37±0.94(3)
Cumulative increment in height SDS for CA						
GHD group(n)		0.46±0.08(45)	0.83±0.83(35)	1.09±1.19(24)	1.22±1.47(18)	1.23±1.56(15)
ISS group(n)		0.59±0.45(24)	0.73±0.58(11)	0.83±0.51(5)	0.87±0.66(4)	0.46±0.54(3)

Abbreviations : SDS, standard deviation score; BA, bone age; CA, chronologic age; GHD, growth hormone deficiency; ISS, idiopathic short stature

-0.14±1.06(11), 3년에 -0.68±1.27(5), 4년에 -1.16±0.96(4), 5년에 -1.37±0.94(3)으로 3년째까지는 유의하게 증가하였다($P<0.05$). 두 군을 비교해 보면, SDS는 치료 전, 1, 2, 3, 4, 5년째

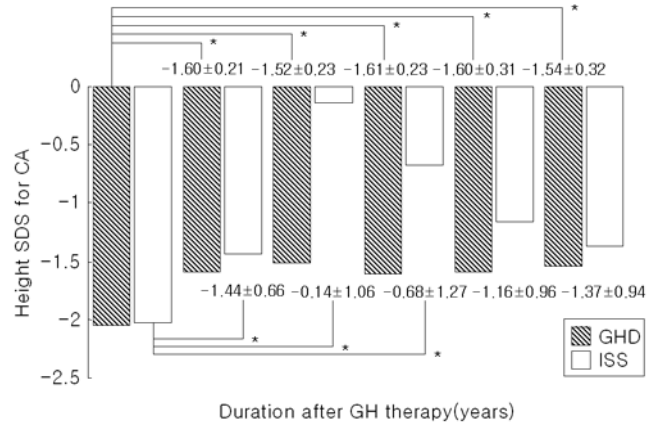


Fig. 1. Change of mean height SDS for chronological age during growth hormone therapy. * $P<0.05$: statistically significant. Abbreviations : SDS, standard deviation score; GH, growth hormone; CA, chronological age; GHD, growth hormone deficiency; ISS, idiopathic short stature.

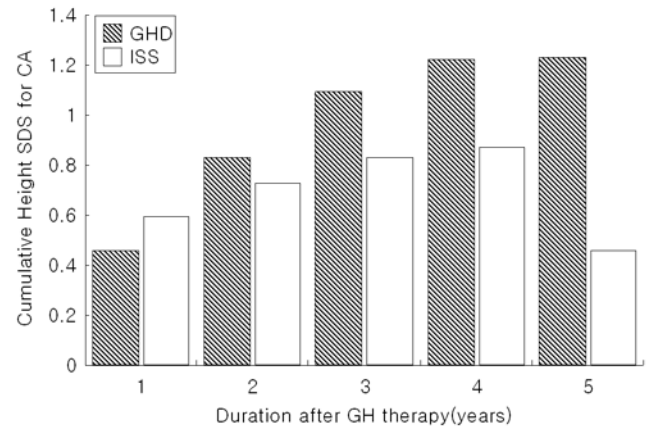


Fig. 2. Cumulative height SDS for chronological age during growth hormone therapy. Abbreviations : GH, growth hormone; BA, bone age; GHD, growth hormone deficiency; ISS, idiopathic short stature.

Table 4. Height SDS for Bone Age and Cumulative Height SDS Increase During the Growth Hormone Therapy

	Initial	1 year	2 year	3 year	4 year	5 year
Height SDS for BA						
GHD group(n)	-0.53±0.19(42)	-0.39±0.18(42)	-0.32±0.20(32)	-0.43±0.22(21)	-0.39±0.19(15)	-0.32±0.22(12)
ISS group(n)	-0.43±1.16(24)	-0.36±1.33(24)	-1.04±1.23(11)	-0.63±1.36(5)	-1.36±0.92(4)	-1.74±1.12(3)
Cumulative increment in height SDS for BA						
GHD group(n)		0.14±0.73(45)	0.22±1.01(35)	0.03±1.23(24)	0.02±1.29(18)	-0.07±1.34(15)
ISS group(n)		0.06±1.00(24)	-0.25±1.13(11)	0.006±0.99(5)	-0.66±0.79(4)	-1.22±1.53(3)

Abbreviations : SDS, standard deviation score; BA, bone age; CA, chronologic age; GHD, growth hormone deficiency; ISS, idiopathic short stature

모두 차이가 없었고 신장 SDS의 증가에서도 차이가 없었다($P \geq 0.05$)(Table 3, Fig. 1, 2).

3. 성장호르몬 투여 후의 두 군간의 골연령에 대한 신장 표준편차점수(SDS) 변화 비교

성장호르몬을 1년 이상 투여하였던 GHD 군(N=45)에서 골연령에 대한 신장 SDS는 치료 전 $-0.53 \pm 0.19(42)$, 1년에 $-0.39 \pm 0.18(42)$, 2년에 $-0.32 \pm 0.20(32)$, 3년에 $-0.43 \pm 0.22(21)$, 4년에 $-0.39 \pm 0.19(15)$, 5년에 $-0.32 \pm 0.22(12)$ 로 증가하지 않았고 ISS 군(N=24)에서는 치료 전 $-0.43 \pm 1.16(24)$, 1년에 $-0.36 \pm 1.33(24)$, 2년에 $-1.04 \pm 1.23(11)$, 3년에 $-0.63 \pm 1.36(5)$, 4년에 $-1.36 \pm 0.92(4)$, 5년에 $-1.74 \pm 1.12(3)$ 으로 감소하는 소견을 보이거나 통계학적으로 유의하지는 않았다($P \geq 0.05$). 두 군을 비교해 보면, 신장 SDS는 치료 전, 1, 2, 3, 4, 5년째 모두 차이가 없었고 신장 SDS의 증가에서도 차이가 없었다(Table 4, Fig 3).

4. 성장호르몬 투여 후의 두 군간의 성장 속도 비교

성장호르몬을 1년 이상 투여하였던 GHD 군(N=45)에서 성장 속도는 치료 전 2.5 ± 1.2 cm(45), 1년에 7.1 ± 2.7 cm(45), 2년에 6.3 ± 2.1 cm(35), 3년에 5.9 ± 1.6 cm(24), 4년 후 4.7 ± 1.7 cm(18), 5년 후 4.8 ± 2.2 cm(15)로 성장호르몬을 쓰고 첫 해에 가장 증가하고 다음 해부터는 둔화된 소견을 보였으나 치료 전보다 유의하게 증가하였다($P < 0.05$). ISS 군(N=24)에서는 치료 전 3.9 ± 0.9 cm(24), 1년에 9.0 ± 2.0 cm(24), 2년에 6.3 ± 2.3 cm(11), 3년에 6.9 ± 2.1 cm(5), 4년에 7.4 ± 1.5 cm(4), 5년에 3.4 ± 2.4 cm(3)으로 GHD 군과 비슷하게 첫 해에 가장 증가하고 다음 해부터는 둔화된 소견을 보였으나 4년째까지는 유의하게 증가소견을 보였다($P < 0.05$). 그리고 두 치료 군간의 통계학적인 차이는 없었다($P \geq 0.05$)(Fig. 4).

5. 성장호르몬 투여 후의 두 군간의 예측 성인 신장(predicted adult height, PAH)의 변화 비교

성장호르몬을 1년 이상 투여하였던 GHD 군(N=45)에서 예측 성인 신장(predicted adult height, PAH)은 치료 전 162.0 ± 11.2 cm(33), 1년에 163.3 ± 10.8 cm(33), 2년에 166.2 ± 9.7 cm(22), 3년에 165.3 ± 9.4 cm(18), 4년에 165.5 ± 10.2 cm(8), 5년에

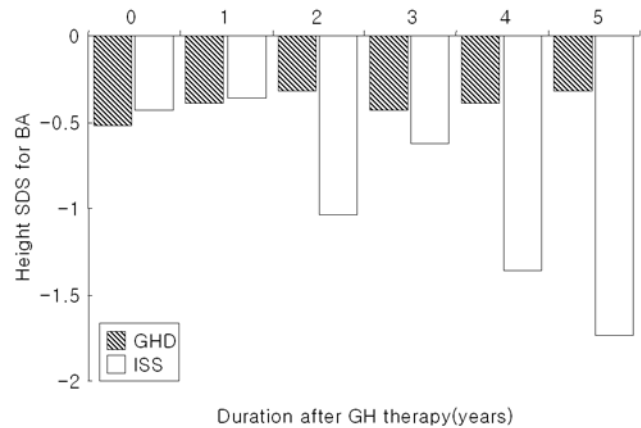


Fig. 3. Change of mean height SDS for bone age during growth hormone therapy. Abbreviations : SDS, standard deviation score; GH, growth hormone; BA, bone age; GHD, growth hormone deficiency; ISS, idiopathic short stature.

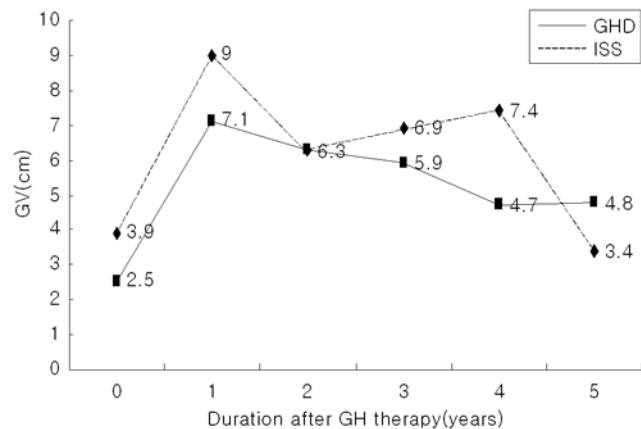


Fig. 4. Change of mean growth velocity during growth hormone therapy. Abbreviations : GH, growth hormone; GV, growth velocity; GHD, growth hormone deficiency; ISS, idiopathic short stature.

165.6 ± 12.1 cm(8)로 5년간 약 3.6 cm 정도의 증가를 보였으며 치료 전과 비교하여 1, 2, 3, 4년째까지는 유의하게 증가하였다($P < 0.05$). ISS 군(N=20)에서는 치료 전 157.2 ± 11.4 cm(20), 1

Table 5. Change of Predicted Adult Height During Growth Hormone Therapy

	Initial	1 year	2 year	3 year	4 year	5 year
Predicted adult height(cm)						
GHD group	162.0±11.2	163.3±10.8	166.2±9.7	165.3±9.4	165.5±10.2	165.6±12.1
(n)	(n=33)	(n=33)	(n=23)	(n=13)	(n=8)	(n=8)
ISS group	157.2±11.4	160.53±12.3	158.0±12.1	163.4±12.1	159.9±11.4	163.1±12.1
(n)	(n=20)	(n=20)	(n=11)	(n=5)	(n=3)	(n=3)

Abbreviations : SDS, standard deviation score; GHD, growth hormone deficiency; ISS, idiopathic short stature

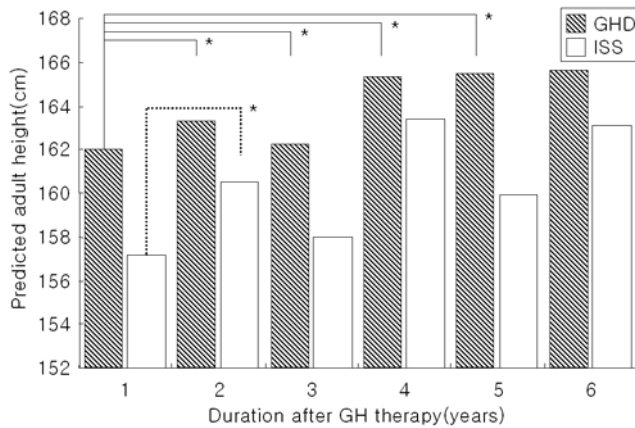


Fig. 5. Change of the predicted adult height during growth hormone therapy. * $P < 0.05$ statistically significant. Abbreviations : GH, growth hormone; GV, growth velocity; GHD, growth hormone deficiency; ISS, idiopathic short stature.

년에 160.5±12.3 cm(20), 2년에 158.0±12.1 cm(11), 3년에 163.4±12.1 cm(4), 4년에 159.9±11.4 cm(4), 5년에 163.1±12.1 cm(3)으로 치료 5년 후 약 6 cm 정도의 증가가 있었으나 치료 첫 해를 제외하고는 유의하지 않았다($P \geq 0.05$). 두 군간의 치료 전후의 PAH의 통계학적인 차이는 없었다(Table 5, Fig. 5).

6. 성장호르몬의 치료에 대한 신장 표준편차점수(SDS) 증가에 영향을 미치는 인자

GHD 군에서 성장호르몬 치료 후 1, 2, 3, 4, 5년째의 신장 SDS 증가에 영향을 미치는 인자를 살펴보면 시작에서 1년째에는 출생시 체중이 클수록($r=0.33, P < 0.05$), 성장호르몬 치료 전 키가 작을 수록($r=-0.34, P < 0.05$), 치료 전 신장 SDS가 작을 수록($r=-0.65, P < 0.01$), 골연령이 어릴수록($r=-0.36, P < 0.05$), 성장호르몬 치료 전 신장 SDS가 중간부모신장 SDS에 비하여 작을수록(MPH-IH SDS, $r=0.39, P < 0.05$) 증가 속도는 빨랐다. 2, 3, 4, 5년째에는 치료 첫해의 신장 SDS 증가가 클수록, 치료 전 신장 SDS가 작을 수록 통계학적으로 유의하게 증가 속도는 빨랐다($P < 0.05$)(Table 6). ISS 군에서는 치료 첫해의 신장 SDS의 증가에 미치는 인자는 없었고 2, 3년째에는 치료 첫해의 신장 SDS의 증가가 클수록 통계학적으로 유의하게 양의 상관관계를 보였다($P < 0.05$)(Table 7).

7. 성장호르몬 결핍증 환아들에서 치료 후 1년 동안의 IGF-1, IGFBP-3 증가율(%)과 1년 동안의 성장속도 증가율(%)과의 상관관계

GHD 군에서는 치료 전에 비해 1년 동안의 IGF-1 농도의 증가율과 성장속도의 증가율은 상관관계를 보였으나($r=0.603, P < 0.05$), IGFBP-3의 증가율과 성장속도와는 무관하였다($P \geq 0.05$)(Fig. 6).

고 찰

유전자 재조합 성장호르몬이 개발되면서 여러 분야에 걸쳐 널리 사용되어졌다. 특히 GHD 환아들에게는 성장 따라잡기에 많은 도움을 주었고, ISS 환아에게도 많이 시도되어 지고 있다.

뇌 종양은 소아에서 백혈병에 이어 두 번째로 흔한 종양이자 가장 흔한 고형 종양으로 빈도가 많은 질환이다. 근래에 들어 수술, 항암치료, 방사선치료를 같이하는 복합 치료 용법으로 생존율이 과거에 비해 월등히 높아지면서 후기 합병증은 점점 더 많아졌다. 그 중 GHD를 비롯한 내분비 기능 이상이 가장 흔하여 약 40%의 환아에서 동반되는 것으로 보고된다^{10, 11}. 많은 요인에 따른 변수가 있겠지만 이렇듯 기질적 GHD 환아에서 성장호르몬 투여는 성장 속도를 현저히 증가시켜 신장 SDS를 의미 있게 증가시키면서 종양의 재발이나 이차적 종양의 발생도 증가시키지 않는 것으로 보고되어 성장호르몬의 사용이 증가되고 있다^{12, 13}. ISS 환아들에서 성장호르몬 치료는 첫 해의 성장속도를 증가시킨다는 사실에 대해서는 여러 사람들에게 받아들여지는 사실이나, 최종신장에 대한 효과에 대해서는 상반된 결과들이 보고되어지고 있다.

본 연구에서 역연령에 대한 신장 SDS의 변화를 보면, GHD 군에서는 치료 전에 비교하여 5년 동안 지속적으로 증가하였다. 치료 첫 해에 가장 큰 증가가 있었고 치료 후 3년 이후로는 큰 변화는 없었다. ISS 군에서도 치료 첫 해에 가장 큰 증가가 있었다. 이는 저신장에서 성장호르몬 치료에 있어서 치료 1, 2년까지의 성장이 가장 중요하고 최종신장에 미치는 가장 중요한 치료 기간임을 알 수 있다^{1, 8, 14}. 본 연구에서 ISS 군에서 3년째 이후로는 유의하지는 않았지만 오히려 감소 소견을 보였는데, 그 이유는 성장 속도가 정상이 된 환아들은 조기에 치료를 중단하고 성장이 느린 환아들만 지속적으로 치료를 했을 가능성이 있

Table 6. Correlations with Gain in Height SDS from Start to 1, 2, 3, 4, 5 Years of Growth Hormone Therapy in Growth Hormone Deficient Children

Variable	P-value				
	1 year(n=45)	2 year(n=35)	3 year(n=24)	4 year(n=18)	5 year(n=15)
Sex	NS	NS	NS	NS	NS
Chronological age at start of GH(year)	NS	NS	NS	NS	NS
Puberty	NS	NS	NS	NS	-
Duration from diagnosis to GH(year)	NS	NS	NS	NS	NS
Bone age at start of GH(year)	<0.05	NS	NS	NS	NS
Initial bone age delay(year)	NS	NS	NS	NS	NS
Gestational age(wks)	NS	NS	NS	NS	NS
Birth weight(kg)	<0.05	NS	NS	NS	NS
MPH(cm)	NS	NS	NS	NS	NS
MPH(SDS)	NS	NS	NS	NS	NS
IH(cm)	<0.05	NS	NS	NS	NS
IH(SDS)	<0.01	<0.05	<0.01	<0.01	<0.01
MPH-IH(SDS)	<0.05	<0.01	<0.05	NS	NS
PAH(SDS)	NS	<0.01	NS	NS	NS
Body mass index(kg/m ²)	NS	NS	NS	NS	NS
Height velocity before GH(year)	NS	NS	NS	NS	NS
Growth velocity in first year(cm/yr)	-	NS	NS	NS	NS
Growth velocity in second year(cm/yr)	-	-	NS	NS	<0.05
Gain Height SDS in first year(SDS)	-	<0.0001	<0.001	<0.01	<0.01
Gain Height SDS in second year(SDS)	-	-	<0.05	NS	NS
Peak GH level in test	NS	NS	NS	NS	NS
IGF-1(ng/mL)	NS	NS	NS	NS	NS
IGFBP-3(mg/L)	NS	NS	NS	NS	NS
Mean dose of GH(IU/kg · wk)	NS	NS	NS	NS	NS

$P < 0.05$: statistically significant, NS: statistically not significant

Abbreviations: GH, growth hormone; SDS, standard deviation score; MPH, mid-parental height; IH, initial height at start of GH therapy; IGF-1, Insulin like growth factor-1; IGFBP-3, Insulin like growth factor binding protein-3

고 또 하나는 3년 이상 치료받은 대상 환자 수의 부족에서 통계 처리에 어려움이 초래되지 않았나 생각된다. 이는 여러 가지 조건들이 통제되는 상황에서 대조군과 치료군을 비교한다면 이상적일겠지만 이는 경제적, 윤리적인 측면에서 많은 어려움이 있다. 앞으로 더욱 더 많은 환자들에서의 계획적이고 지속적인 치료, 관찰이 필요하다고 생각한다.

골연령에 대한 신장 SDS의 변화를 보면, GHD 군에서 별다른 변화가 없었으나 ISS 군에서는 유의하지는 않았지만 오히려 감소하는 경향을 보였다. 이는 다른 문헌에 보고되어진 바와 유사하였다¹⁵⁾.

이전부터 ISS 환자에서 성장 호르몬을 사용하면 최종 신장의 증가에 영향을 준다고 보고되어지고 있다. 1997년 이전에는 uncontrolled 연구에서 최종 신장이 3-5 cm의 증가가 있다고 보고되어왔으나¹⁶⁻¹⁸⁾, 1997년 이후, 4개의 대조군 연구를 통하여 약 7 cm의 최종 신장의 증가를 보고하였다¹⁹⁻²¹⁾.

또한 성장 호르몬의 사용 용량에 따른 효과의 차이가 있는데 저용량(14-18 IU/m² · wk, 0.50-0.64 IU/kg · wk)으로 사용하였을 때는 3 cm의 최종신장의 증가가 있고¹⁴⁾, 고용량(27-28 IU/m² · wk, 0.96-1.0 IU/kg · wk)으로 사용하였을 때는 약 7 cm

의 증가를 보인다^{14, 20-22)}. Buchlis 등²¹⁾의 보고에서는 고용량으로 사용하였으나 다소 7 cm에는 못 미치는 결과(남자 3 cm, 여자 6.8 cm)를 보인 것은 아마도 치료 시작 연령이 높았기 때문(11.9세)이라고 생각되어진다. 그리고 성장호르몬을 사용할 때, 첫 해에 저용량으로 사용하고 둘째 해부터 고용량으로 사용했을 때와 계속 저용량으로 사용했을 때를 비교하면 두 군간의 차이는 없었다. 이는 치료 첫 해의 성장이 최종 신장의 성장에 중요한 작용을 한다고 볼 수 있다^{8, 14)}. 본 연구에서는 성장호르몬 결핍증 환자에서 사용되어진 성장호르몬 용량은 0.62±0.17 IU/kg · wk이고 특발성 저신장증 환자에서는 0.67±0.14 IU/kg · wk인 저용량으로 사용하였고 두 군간의 용량의 차이는 없었다. 만약 앞에서 보고되어진 바^{14, 20-22)}와 같이 고용량(0.96-1.0 IU/kg · wk)으로 사용하였다면 보다 나은 성적을 기대할 수 있지 않을까 생각되어지고, 이에 따른 연구가 뒤따라야 될 것으로 생각된다.

본 연구에서는 최종신장에 대한 관찰이 이루어지지 않아 신장 SDS의 변화뿐 아니라 예측 성인 신장(predicted adult height, PAH)의 변화를 살펴보았는데, GHD 군에서는 5년간 약 3.6 cm의 유의한 증가가 있었고, ISS 군에서는 약 6 cm의 증가가 있었으나 유의하지 않았다. 그러나 PAH가 증가했다고 최종 신장

이 더 증가한다고 단정하기는 힘들다. 그 이유는 본 연구에서 3년 이상 치료한 대상 환아의 수가 적어서 통계 처리에 어려움이

Table 7. Correlations with Gain in Height SDS from Start to 1, 2, 3 Years of Growth Hormone Therapy in Idiopathic Short Stature Children

Variable	P-value		
	1 year (n=24)	2 year (n=11)	3 year (n=5)
Sex	NS	NS	NS
Chronological age at start of GH(year)	NS	NS	NS
Bone age at start of GH(year)	NS	NS	NS
Initial bone age delay(year)	NS	NS	NS
Gestational age(wk)	NS	NS	<0.05
Birth weight(kg)	NS	NS	NS
MPH(cm)	NS	NS	NS
MPH(SDS)	NS	NS	NS
IH(cm)	NS	NS	NS
IH(SDS)	NS	<0.05	NS
MPH-IH(SDS)	NS	NS	NS
PAH(SDS)	NS	NS	<0.05
Body mass index(kg/m ²)	NS	NS	NS
Height velocity before GH(cm/yr)	NS	NS	NS
Growth velocity in first year(cm/yr)	-	NS	NS
Growth velocity in second year(cm/yr)	-	-	NS
Gain Height SDS in first year(SDS)	-	<0.05	<0.05
Gain Height SDS in second year(SDS)	-	-	NS
IGF-1(ng/mL)	NS	NS	-
IGFBP-3(mg/L)	NS	NS	-
Mean dose of GH(IU/kg * wk)	NS	NS	NS

P<0.05: statistically significant, NS: statistically not significant

Abbreviations: GH, growth hormone; SDS, standard deviation score; MPH, mid-parental height; IH, initial height at start of GH therapy; IGF-1, Insulin like growth factor-1; IGFBP-3, Insulin like growth factor binding protein-3

있었고 PAH를 구하는 데 이용한 Bayley and Pinneau method가 국내 자료가 아니라 외국 자료여서 국내에 적용을 하는 데는 적지 않은 무리가 있으리라고 생각되어지며 성장호르몬이 골 성숙을 증가시킴으로써 PAH가 보다 더 높게 평가되어졌을 가능성도 있을 수 있기 때문이다⁹⁾.

GHD 환아들에서 성장호르몬의 치료에 대한 최종신장 증가에 영향을 미치는 인자에 대한 보고를 살펴보면 치료 시작시 연령이 어릴수록, 치료 시작시 신장 SDS가 클수록, 중간 부모 신장 SDS가 클수록, PAH가 클수록, 치료 첫째 동안의 성장속도가 클수록, 사춘기가 빨리 시작할수록 최종 성인신장이 큰 것으로 알려져 왔고^{1, 23, 24)}, 신장 SDS 증가는 치료 전 신장 SDS가 작을수록, 치료 첫째 성장 속도가 빠를수록, 치료 첫째 신장 SDS의 증가가 클수록, 골연령이 어릴수록 크다고 알려져 왔다^{1, 17)}. 본 연구에서 GHD 군에서 5년 동안의 신장 SDS의 증가에 미치는 인자를 알아보았다. 치료 전 신장 SDS가 작을수록, 치료 전 신장 SDS가 중간부모신장 SDS에 비하여 작을수록, 치료 첫째 신장 SDS 증가가 클수록 신장 SDS의 증가가 더 많았다. 혈청 자유 IGF-1 농도는 일반 사람들에게 있어 골 형성에 작용을 하여 골 성장을 촉발시킨다는 보고가 많이 있다^{25, 26)}. 그리고 GHD 환아에서 성장호르몬을 사용하였을 때 치료 첫째의 성장 속도와 IGF-1의 증가와는 양의 상관관계가 있다는 보고²⁷⁾와 ISS 환아에서 치료 전 IGF-1 농도가 치료 첫째의 성장속도와 음의 상관성이 있다는 보고¹⁷⁾도 있다. 본 연구에서는 두 군 모두에서 IGF-1과 IGFBP-3의 치료 전 농도와 신장 SDS의 증가와는 관계가 없었다. GHD 군에서 치료 전에 비해 1년 동안의 IGF-1 농도의 증가율과 성장속도의 증가율은 상관관계를 보였으나($r=0.603, P<0.05$), IGFBP-3의 증가율과는 무관하였다.

본 연구에서는 GHD와 ISS로 진단된 환아들을 대상으로 한 후향적 연구로 ISS의 진단에 있어 성장호르몬 유발검사를 못하였고, 역연령별 신장 SDS는 -1.5 미만이었으며, 성장호르몬 치료

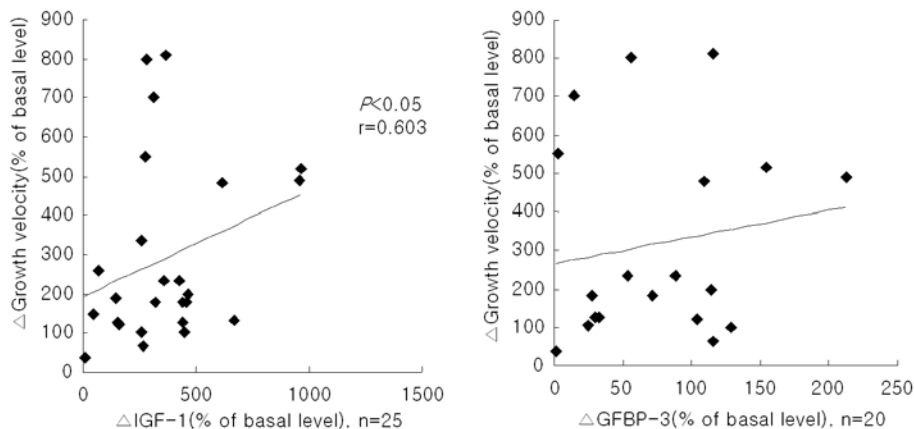


Fig. 6. Correlation between the increase(% of basal level) in serum IGF-1 and IGFBP-3 after 1 year of growth hormone therapy and that in the growth velocity during 1 year of growth hormone therapy in Growth hormone deficient children. P<0.05 statistically significant. Abbreviations: IGF-1, Insulin like growth factor-1; IGFBP-3, Insulin like growth binding protein-3.

가 계속적으로 필요하였으나 조기에 중단한 경우도 있었고, 일부에서는 정상 성장 속도를 보여 성장호르몬 치료를 받지 않고 추적한 환자들도 있었고 최종 신장에 이미 접어들어 치료의 필요성이 떨어지거나 치료를 계속 한 환자들도 있었다. 이와 같은 조건들이 통제된 상황에서 대조군과 치료군을 비교한다면 이상적인 결과를 알 수 있겠지만 경제적, 윤리적인 문제들을 생각한다면 사실 어려운 문제이다. 현재까지도 ISS 환자에서의 성장호르몬 사용에 관해서는 논란이 많다.

결론적으로, GHD와 ISS 환아에 있어서의 성장호르몬의 사용은 신장 SDS의 증가를 가져왔고 신장 SDS 증가와의 관련 요인에는 두 군 모두 치료 첫 해의 신장 SDS의 증가가 가장 중요하였다. 따라서 치료 초기에 적절한 용량(고용량, 1.0 IU/kg.wk)이 사용이 중요하다고 생각된다. 신장 SDS와 PAH의 증가가 있었지만 ISS 환아들에게 있어서의 성장호르몬의 사용에는 아직도 생화학적, 사회적, 윤리적, 경제적인 문제가 많이 남아 있다. 그러나 최근에 발표되어진 대조군 실험에서의 성적을 본다면 국내에서도 앞으로는 다기관 공동의 발전된 연구가 필요하지 않나 사료된다.

요 약

목적 : 1985년 이후 유전자 재조합 성장호르몬(rh-GH) 제제는 성장호르몬 결핍증(GHD) 이외에 비결핍성 저신장증(non-GHD)에서도 사용되어져 왔다. 이에 저자들은 GHD와 특발성 저신장증(ISH)으로 진단된 환아들에게 GH를 투여하여, 전후의 성장 상태 평가와 성장에 영향을 주는 인자를 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

방법 : 1988년 1월부터 2003년 7월까지 연세의료원에서 GHD 45명(M26, F19), ISS 24명(M13, F11)을 대상으로 진단 시와 GH 치료(0.1-0.15 IU/kg/day) 후 역연령에 대한 신장 SDS 와 골연령에 대한 신장 SDS를 측정하고, 인슐린양 성장인자(IGF-1), 인슐린양 성장인자 결합단백-3(IGFBP-3) 농도를 측정하고 분석하였다. 예측 성인 신장치는 Bayley and Pinneau method를 이용하였다.

결과 :

1) 역연령에 대한 신장 SDS 의 변화를 보면 GHD에서 치료 전 -2.06 ± 0.23 , 1년에 -1.60 ± 0.21 , 2년에 -1.52 ± 0.23 , 3년에 -1.61 ± 0.28 , 4년에 -1.60 ± 0.31 , 5년에 -1.54 ± 0.32 로 통계학적으로 유의하게 증가하였으나($P < 0.05$) ISS에서는 치료 전 -2.03 ± 0.55 , 1년에 -1.44 ± 0.66 , 2년에 -0.14 ± 1.06 , 3년에 -0.68 ± 1.27 , 4년에 -1.16 ± 0.96 , 5년에 -1.37 ± 0.94 으로 3년째까지는 통계학적으로 유의하게 증가하였으나($P < 0.05$) 4, 5년째는 유의하게 증가하지는 않았다.

2) 골연령에 대한 신장 SDS의 변화를 보면 GHD에서 치료 전 -0.53 ± 0.19 , 1년에 -0.39 ± 0.18 , 2년에 -0.32 ± 0.20 , 3년에 -0.43 ± 0.22 , 4년에 -0.39 ± 0.19 , 5년에 -0.32 ± 0.22 로 감소하지

않았고 ISS에서는 치료 전 -0.43 ± 1.16 , 1년에 -0.36 ± 1.33 , 2년에 -1.04 ± 1.23 , 3년에 -0.63 ± 1.36 , 4년에 -1.36 ± 0.92 , 5년에 -1.74 ± 1.12 로 감소하는 소견을 보이나 유의하지는 않았다($P \geq 0.05$).

3) PAH의 변화를 보면 GHD에서 5년 후에 3.6 cm의 유의한 증가를 관찰할 수 있었고 ISS에서는 6 cm 정도의 증가가 있었으나 유의하지는 않았다($P \geq 0.05$).

결론 : GH 치료에 있어 두 군 모두 신장 SDS의 증가를 관찰할 수 있어 치료의 효과를 증명할 수 있었고, 성장 요인 분석에 있어 두 군 모두 치료 첫 해의 Ht SDS의 증가가 가장 중요한 요인이었다. 그러나 본 연구에서는 ISS에서 GH 치료 후 성장 효과 및 최종 신장치에 미치는 요인에서는 많은 연구 검토가 필요하다고 생각한다.

References

- 1) Michael B. Ranke, Patrick Wilton. Growth hormone therapy in KIGS-10 years' experience. In: David Anthony. Growth Hormones Treatment in Children with Craniopharyngioma in KIGS. Heidelberg; Leipzig: Barth, 1999:189-98.
- 2) De Luca F, Maghnie M, Arrigo T, Lombardo F, Messina MF, Bernasconi S. Final height outcome of growth hormone-deficient treated since less than five years of age. Acta Paediatr 1996;85:1167-71.
- 3) Ranke MB. Towards a consensus on the definition of idiopathic short stature. Summary. Horm Res 1996;45(Suppl 2):64-6.
- 4) Wit JM, Kamp GA, Rikken B. Spontaneous growth and response to growth hormone treatment in children with growth hormone deficiency and idiopathic short stature. Pediatr Res 1996;39:295-302.
- 5) Guyda HJ. Growth hormone treatment of non-growth hormone deficient subjects. The International Task Force report. Clin Pediatr Endocrinol 1996;5(Suppl 7):11-8.
- 6) Hintz RL. Growth hormone treatment of idiopathic short stature. Horm Res 1996;46:208-14.
- 7) Kamp GA, Wit JM. High-dose growth hormone therapy in idiopathic short stature. Horm Res 1998;49(Suppl 2):67-72.
- 8) Growth hormone search society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone deficiency in childhood and adolescence. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:3990-3.
- 9) Bayley NB, Pinneau SR. Tables for predicting adult height from skeletal age. J Pediatr 1952;40:423-41.
- 10) Sklar CA. Overview of the effects of cancer therapies: the nature, scale and breadth of the problem. Acta Paediatr 1999;433(suppl):1S-4S.
- 11) Murray RD, Brennan BMD, Rahim A, Shalet SM. Survivors of childhood cancer: long term endocrine and metabolic problems dwarf the growth disturbance. Acta Paediatr 1999;433(Suppl)5S-12S.
- 12) Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone(GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society.

- GH Research Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3990-3.
- 13) Wetterau L, Cohen P. New paradigms for growth hormone therapy in children. *Horm Res* 2000;53(Suppl 3):31-6.
 - 14) Wit JM, Rekers-Mombarg LTM. Final height gain by GH therapy in children with idiopathic short stature is dose dependent. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:604-11.
 - 15) Zadik Z, Chalew S, Zung A, Landau H, Leiberman E, Koren P, et al. Effect of long-term growth hormone therapy on bone age and pubertal maturation in boys with and without classic growth hormone deficiency. 1994;125:189-95.
 - 16) Bierich JR, Nolte K, Drews K, Brugmann G. Constitutional delay of growth and adolescence. Results of short term and long term treatment with GH. *Acta Endocrinol(Copenh)* 1992;127:392-6.
 - 17) Hopewood NJ, Hintz RL, Gertner JM, Attie KM, Johanson AJ, Baptista J, et al. Growth response of children with non-growth-hormone deficiency and marked short stature during three years of growth hormone therapy *J Pediatr* 1993;123:215-22.
 - 18) Loche S, Campbiano P, Setzu S, Carta D, Marini R, Borrelli P, et al. Final height after growth hormone therapy in non-growth-hormone-deficient children with short stature. *J Pediatr* 1994;125:196-200.
 - 19) Hindmarsh PC, Brook CG. Final height of short normal children treated with growth hormone. *Lancet* 1996;348:13-6.
 - 20) McCaughey ES, Mulligan J, Boss LD, Betts PR. Randomised trial of growth hormone in short normal girls. *Lancet* 1998;351:940-4.
 - 21) Buchlis JG, Irizarry L, Crotzer BC, Shine BJ, Allen L, MacGillivray MH. Comparison of final heights of growth hormone treated vs. untreated children with idiopathic growth failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1075-9.
 - 22) Hinz RL, Attie KM, Baptista J, Roche A. Effect of growth hormone treatment on adult height of children with idiopathic short stature. Genentech Collaborative Group. *N Engl J Med* 1999;340:502-7.
 - 23) Rikken B, Massa GG, Wit JM. Final height in a large cohort of Dutch patients with growth hormone deficiency treated with growth hormone. Dutch Growth Hormone Working Group. *Horm Res* 1995;43:135-7.
 - 24) Karavanaki K, Kontaxaki C, Maniati-Christidi M, Petrou V, Dacou-Voutetakis C. Growth response, pubertal growth and final height in Greek children with growth hormone(GH) deficiency on long-term GH therapy and factor affecting outcome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001;14:397-405.
 - 25) Blum WF, Albertsson-Wikland K, Rosberg S, Ranke MB. Serum levels of insulin-like growth factor I(IGF-I) and IGF binding protein 3 reflect spontaneous growth hormone secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:1910-6.
 - 26) Baker J, Liu JP, Robertson EF, Efstratiadis A. Role of insulin-like growth factors in embryonic and postnatal growth. *Cell* 1993;75:73-82.
 - 27) Kawai N, Kanzaki S, Takano-Watou S, Tada C, Yamanka, Mmiyata T, et al. Serum free insulin-like growth factor I(IFG-I), total IGF-I, and IGF-Binding protein-3 concentrations in normal children and children with growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;84:82-9.