

사람 성장호르몬의 放射免疫測定에 관한 연구

제 II 편 각종 발열성질환에 있어서의 사람 성장호르몬의 혈중농도

서울대학교 의과대학 내과학교실

李玲雨 · 李弘揆 · 李昌舜 · 高文鎬

=Abstract=

Studies on the Radioimmunoassay of Human Growth Hormone

2. The plasma GHG concentrations in the various febrile diseases

Young Woo Lee, M.D., Hong Kyu Lee, M.D., Chang-Soon Koh, M.D. and Munho Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Seoul National University

Seoul, Korea

The plasma GHG concentrations were assayed in total 138 cases by the radioimmunoassay. The groups of control, typhoid fever, epidemic hemorrhagic fever, tuberculous meningitis and other febrile diseases were studied, also were the groups of hyperthyroidism, acromegaly and hypopituitarism. Insulin stimulation test was performed in control, typhoid fever and hypopituitarism.

In the control group, the plasma GHG concentration in fasting (early morning) was $2.06 \pm 1.183 \mu\text{g/ml}$ and its upper limit was $4.5 \mu\text{g/ml}$. No sexual difference was observed. By the insulin stimulation, plasma GHG concentration had risen to the peak level of $24.1 \pm 15.71 \mu\text{g/ml}$, 60 min. after the intravenous insulin injection, then decreased to the normal level progressively.

In typhoid fever, fasting GHG concentrations in febrile state and in defeverence were $2.5 \pm 1.35 \mu\text{g/ml}$ and $2.2 \pm 3.32 \mu\text{g/ml}$ respectively, showing no significant difference with the control group. However, the levels of individual cases ranged widely, compared with the control group. The response to the insulin stimulation test was similar to the control group.

In epidemic hemorrhagic fever, the GHG concentrations in oliguric phase, in diuretic phase and in convalescence were $4.2 \pm 3.71 \mu\text{g/ml}$, $2.2 \pm 1.30 \mu\text{g/ml}$ and $3.4 \pm 3.01 \mu\text{g/ml}$ respectively. No significant differences were observed when compared to the control, but they showed wide range of plasma GHG levels.

In tuberculous meningitis, the fasting GHG concentration was $2.9 \pm 1.42 \mu\text{g/ml}$.

In the other febrile diseases, the value was $2.5 \pm 2.23 \mu\text{g/ml}$.

In 4 cases of hypopituitarism, the fasting GHG concentration was $2.3 \pm 0.42 \mu\text{g/ml}$ and ranged normally. However, the response to the insulin stimulation test was not observed. Very high plasma GHG concentrations were observed in acromegalic patients.

I. 緒 論

성장호르몬(Human growth hormone, GHG)는 성장을

促進하는 동시에 糖, 脂質, 蛋白 및 無機質의 代謝에 많은 影響을 미치고, 이 외에도 그 作用에 對해 알려지지 않은 바가 많은 蛋白호르몬의 하나이다. 이에 對한

研究는 放射免疫測定法이 開發되기 前까지는 主로 腦下垂體 抽出物을 利用하여 各 組織에 對한 影響을 觀察하거나, 腦下垂體 切除動物에서의 ホルモン缺乏狀態를 觀察하는 정도이었으며, 나아가서는 부정확한 生物學的 活性 測定法을 利用하여 各 條件에서의 成長ホルモン 變動을 관찰하였다.¹⁾ 그러나 放射免疫測定法이 成長ホル몬의 測定에 利用되기 始作하면서 成長ホル몬의 血中 濃度の 測定은 아주 精確하게 되어 이 分野에 대한 많은 새로운 지식들을 얻게 되었고, 오늘날에는 그 分泌轉送의 흥미로운 學術的인 面 외에 臨床的으로 많은 關心과 進展을 보이고 있는 實情이다.^{1,14)}

成長ホル몬이 各種 狀態에서 그 分泌樣狀이 달라지는 것은 放射免疫測定法 開發되는 初期부터 關心의 對象이 되었으며,²⁾ 이 技法이 광범위하게 使用되면서 末端肥大症 및 腦下垂體 機能低下症들을 中心으로 한 당 연히 成長ホル몬의 分泌에 異常이 생기리라 믿어지는 疾患群이 외에 各種 內分泌 代謝疾患에 關하여도 많은 研究 業績이 있어왔다.^{3,6,24,25)} 한편 傳染性 發熱疾患에서 의 內分泌系의 變調가 일어난은 잘 알려져 있으나³⁾ 血中 成長ホル몬의 變化에 關한 研究業績은 稀小하며²⁾ 우리나라에 특히 많은 장티프스 結核 及 流行性 出血熱 등에 있어서의 血中成長ホル몬의 變動에 關한 체계적 研究는 아직 없는 것³⁾ 같다.

著者는 放射免疫測定法을 利用한 成長ホル몬의 測定은 장티프스, 流行性 出血熱, 結核性 腦膜炎 및 몇가지 發熱性 疾患과 末端肥大症, 腦下垂體 機能低下症 및 甲狀腺 機能亢進症에서 시행하고, 특히 장티프스 및 腦下垂體 機能低下症에 있어서는 最近 腦下垂體 機能檢査法의 하나로 흔히 이용되는 insulin 刺戟試驗에 依한 血中成長ホル몬의 反應을 觀察하여 몇가지 成績을 얻었기 이에 報告하는 바이다.

II. 對象 및 方法

1. 對 象

對象으로는 건강한 韓國人 成人 男女 30例를 正常對照群으로 하였고, 發熱性 疾患群 및 他疾患群으로는 서울大學附屬病院 內科에 入院한 患者中 장티프스 29例, 結核性 腦膜炎 6例, 流行性 出血熱 7例, 기타 상기도감염증, 肺炎, 心우염등의 發熱性 疾患등 11例를 對照群으로 하였다. 장티프스에서는 有熱期와 治療後를, 流行性 出血熱에서는 乏尿期, 利尿期 及 恢復期에서 계속적으로 血中成長ホル몬의 變化를 관찰하였다.

한편 甲狀腺 機能亢進症 7例와 臨床的으로 確診된 末端肥大症 3例 및 腦下垂體 機能低下症 4例(Sheehan

증후군 2例, 뇌하수체종양 1例, 미확인된 視床下部病變에 의한 腦下垂體機能低下 1例)에서도 成長ホル몬의 血中 濃度を 觀察하였으며, 1例의 末端肥大症에서는 X-ray深部 治療後 그 經過를 血中 成長ホル몬의 測定으로 觀察하였다.

또 한편 正常人 9例, 腦下垂體 機能低下症 4例 및 熱性 疾患으로 장티프스 8例(有熱期)에서 insulin으로 低血糖狀態를 일으켜 成長ホル몬의 血中濃度の 變化를 관찰하였다.

2. 方 法

各 狀態에서의 血中 成長ホル몬의 測定은 12시간 空腹을 시키고 아침 7時 내지 8시의 安靜狀態에서 靑라린 이 든 주사기에 前膊靜脈에서 末梢血液에 채취하고 迅速히 침하여 血漿을 얻어 保管한 試料를 使用하였다. 이 試料의 보관은 -16°C 에서 1個月간 지나지 않게 하였다.

血中 成長ホル몬의 測定은 前編에서 記述한 바와 같이 二重抗體法을 사용하여 各 試料를 각각 두개씩으로 하여 측정하였으며, 標準曲線은 測定時 다다 다시 作成하였다.

한편 insulin으로 低血糖狀態를 일으키기 위하여는 早朝 空腹時 0.1unit/kg의 regular insulin을 靜脈注射하였고 注射前 및 注射後 30分, 60分, 90分 및 120分에 前膊靜脈에서 血漿을 채취하여 血糖은 Somogyi-Nelson法으로, 成長ホル몬은 第1編에서 사용한 것과 同一하게 Utiger등의 二重抗體法에 따라 각각 측정하였다.

3. 材 料

여기에 사용된 成長ホル몬의 測定材料中 標準ホル몬은 英國 National Institute for Biologic Standards, Mill Hill, London에서 공급된 Wilhelmi Lot, NIH-GH-HS 1147이었고, ^{125}I -HGH, Anti HGH guinea-pig serum 및 Anti guinea-pig γ globulin rabbit serum 등은 日本 D-aniahot社에서 Kit를 공급받아 사용하였다.

III. 成 績

가. 正常對照群의 空腹時 血中 成長ホル몬值

正常對照群 및 各 狀態에서의 血中 成長ホル몬值은 Table 1에 表示된 것과 같다. 30例의 正常人에서의 早朝空腹, 安靜時의 血中 成長ホル몬值은 $2.1 \pm 1.183 \mu\text{g}/\text{ml}$ 이었고 標準編差의 2배를 上限으로 할때, 그 上限은 $4.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ 이 되었으나 1例에서는 $7.0 \mu\text{g}/\text{ml}$ 으로 높은 値를 보였다.

한편 男女의 性別差異를 보면 男子에서 $2.3 \pm 1.4.3 \mu\text{g}/\text{ml}$, 女子에서 $1.8 \pm 0.68 \mu\text{g}/\text{ml}$ 으로 有意한 差

Table 1. Mean values of fasting plasma GHG levels($\mu\text{g}/\text{ml}$) in various states

Groups	Case No.	Age	H.G. H($\mu\text{g}/\text{ml}$) \pm S.D.	Case over the 4.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (%)	
Control	As whole	30	16 ~ 74	2.1 \pm 1.18	3.4
	Male	17	21 ~ 59	2.3 \pm 1.43	—
	Female	13	16 ~ 74	1.8 \pm 0.68	—
Typhoid fever	Febrile	29	16 ~ 52	2.5 \pm 1.35	20.6
	Convalescence	24	16 ~ 55	2.2 \pm 3.32	16.7
Epidemic hemorrhagic fever	Oliguric	7	21 ~ 32	4.2 \pm 3.71	42.9
	Diuretic	7	21 ~ 32	2.2 \pm 1.30	16.7
	Convalescence	10	21 ~ 32	3.4 \pm 3.01	20.0
Tbc. Meningitis	6	1 ~ 23	2.9 \pm 1.42	25.0	
Other febrile diseases	11	16 ~ 48	2.5 \pm 2.23	25.0	
Thyrotoxicosis	7	23 ~ 55	3.4 \pm 2.01	14.3	
Hypopituitarism	4	18 ~ 35	2.3 \pm 0.42	—	
Acromegaly	C.M. Kim	29	49, 54, 42, 24*, 29*		
	B.H. Chung	48	38		
	T.H. Song	17	100 \uparrow		

*: After radiation therapy for 2 wks

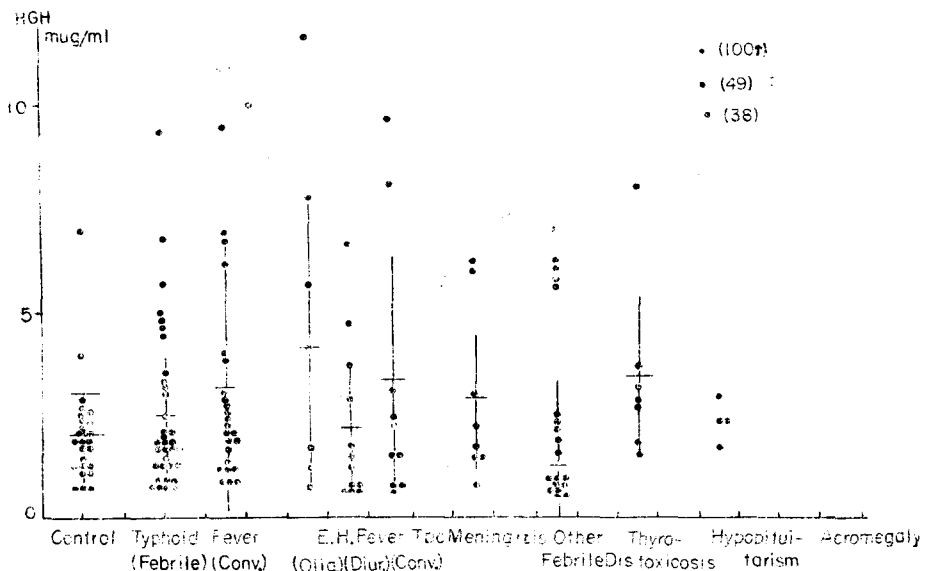


Fig. 1. Fasting plasma GHG levels in various states.

異는 없었다.

나. 發熱性 疾患群 및 各 疾患群에서의 血中 成長 激素值

各 疾患에서의 早朝 空腹時 (安靜狀態에서의 血中 成長 激素值는 表 1 및 圖 1에서 보는 바와 같다. 이 중 發熱性 疾患中 장티프스의 有熱期에서는 2.5 \pm 1.35 μg

/ml, 治療後 解熱期에서 2.2 \pm 3.32 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 이었고, 流行性 出血熱의 경우 乏尿期에서 4.2 \pm 3.71 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 利尿期에서 2.2 \pm 1.30 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 및 恢復期에서 3.4 \pm 3.01 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 를 보였으며, 結核性 腦膜炎 2.9 \pm 1.42 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 및 其他 發熱性 疾患들에서는 2.5 \pm 2.23 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 값을 나타내었다.

Table 2. HGH response to the insulin* induced hypoglycemia in 9 cases of control and 8 cases of typhoid fever

Group	Fasting	30 min	60 min	90 min	120 min
HGH±S.D. (μg/ml)					
Control	1.5± 0.69	4.2± 3.52	24.1±15.71	17.8±14.65	6.0± 4.91
Typhoid fever	4.5± 2.76	5.7± 3.89	27.3±15.11	17.4±13.39	9.4± 7.48
Glucose±S.D. (mg/dl)					
Control	92.0±32.01	37.6±15.18	63.0±14.18	81.2±13.53	83.0±14.82
Typhoid fever	92.2±18.77	39.2±13.15	59.5± 8.79	79.6± 6.04	87.4± 5.86

*: regular insulin 0.1 unit/kg, I.V.

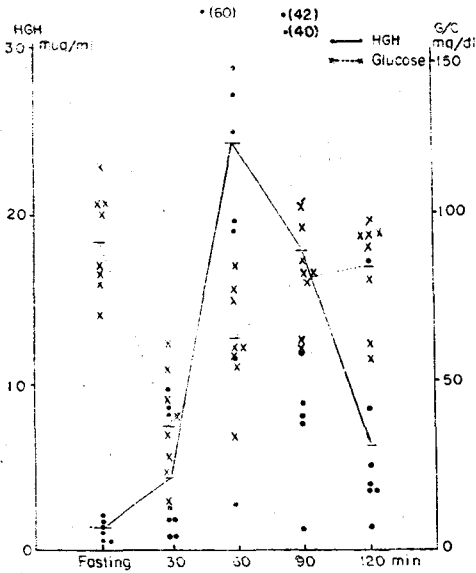


Fig. 2. Plasma HGH response to the insulin induced hypoglycemia in control subjects.

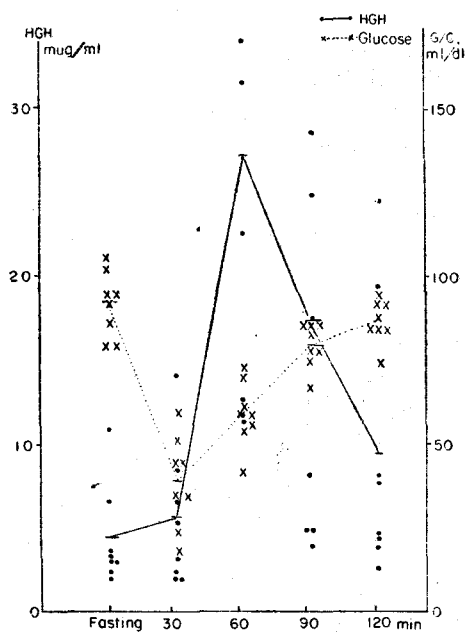


Fig. 3. Plasma HGH response to the insulin induced hypoglycemia in typhoid fever.

즉 圖 1에서 보는 바와 같이 正常對照群과 發熱性疾患을 比較하면 統計的 有意한 差異는 없으나 後者에서 그 變動의 幅이 넓었다. 또한 正常의 上限을 4.5 mμg/ml로 잡을 경우 正常對照群에서 이 上限을 넘는 例는 30例中 1例로 3.4%인데 比해 장티프스 有熱期에서는 29例에 對한 34回의 測定中 4回로 20.6%, 治療後 解熱期에서는 24例中 4例로 16.7%를 나타내었고, 流行性 出血熱의 乏尿期에서는 7例中 3例로 42.9%, 利尿期에서 7例에 對한 12回의 測定中 2回로서 16.7% 恢復期에서 10例中 2例로 20.0%, 結核性 腦膜炎 6例에 對한 8回의 測定中 2回로 25.0%, 其他 發熱性 疾患도 有熱期의 11例에 對한 20回의 측정중 5例로 25.0%를 나타내어 正常對照群에 比해 上昇된 空腹時 血中 成長홀몬值를 보이는 경우 훨씬 많은 것을 보여주었다.

甲狀腺 機能亢進症 7例에서 空腹時 血中 成長홀몬值는 3.4±2.01 mμg/ml이었으며, 正常對照群에 比해 有

意한 差를 볼 수 없었고, 4.5 mμg/ml 以上의 값을 보인 例도 1例 뿐이었다.

한편 腦下垂體 機能低下症에서는 예상과 달리 2.3±0.42 mμg/ml로 정상범위에 속하였으나 末端肥大症에서는 3例 모두 38 mμg/ml 以上의 높은 值를 나타내었고, 2,000 rads의 X-ray 治療後 經過를 觀察한 1例에서는 治療前의 42~54 mμg/ml에서 24~29 mμg/ml의 값을 나타내어 反應이 있는 것을 알 수 있었다.

다. Insulin 자극시험에 對한 血中 成長홀몬의 變動

正常 對照群 9例와 發熱性 疾患으로 장티프스 8例의 有熱期에서 실시한 本 試驗에 對한 血中 成長홀몬의 變動은 表 2와 圖 2에서 보는 바와 같다. 正常對照群에서의 그것은 insulin 0.1 unit/kg 주사후 30분에 平均

4.2±3.52 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 로 上昇되고 60分後에는 平均 24.1±15.71 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 로 最高值에 도달하여 以後 90分에는 17.8±14.65, 120分에는 6.0±4.91 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 로 거의 정상범위로 회복되었다. 血糖値는 이 때 成長 ฮอร์โมน值가 最高值에 이르기 前인 insulin 注射後 30分에 最低值를 나타내었으며, 이것은 血糖의 低下가 成長 ฮอร์โมน의 分泌를 促進함을 의미하고 있었다.

한편 장티프스의 경우도 圖 3에서 보는 바와 같이 正常對照群과 同一한 傾向을 나타내어 血中 成長 ฮอร์โมน은 注射後 60分에 27.3±15.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 로 最高值에 도달하였고, 이후 120分에는 9.37±7.48 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 로 低下하였다. 血糖值도 正常對照群에서와 同一하게 30分에 最低值를 나타내었다.

Table 3. Plasma HGH responses to the insulin induced hypoglycemia in hypopituitarisms

Case No.		Fasting	30	60	90	120 min
1	HGH	1.7	1.2	1.3	0.8	2.3
	Glucose	82	24	32	52	60
2	HGH	2.3	1.7	1.05	1.5	1.0
	Glucose	78	40	60	70	70
3	HGH	2.3	1.7	1.5	1.5	0.7
	Glucose	140	50	59	77	93
4	HGH	2.9	2.5	2.3	1.3	—
	Glucose	130	59	35	60	—

(Glucose: mg/dl, HGH: $\mu\text{g}/\text{ml}$)

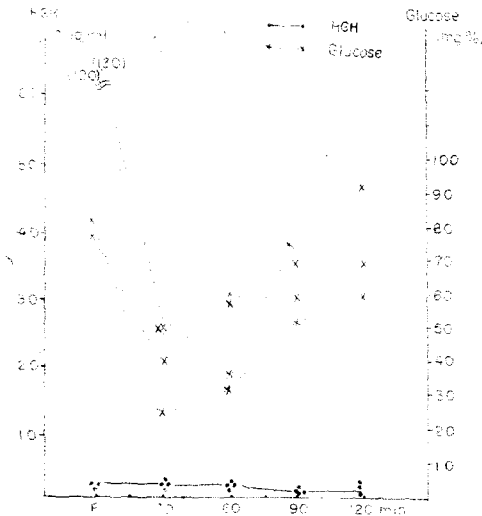


Fig. 4. HGH response curve after insulin induced Hypoglycemia in Hypopituitarism.

그러나 腦下垂體 機能低下症 4例에서는 同一한 試驗에 對하여 그 空腹時 血中 成長 ฮอร์โมน值가 정상범위에 속하고 있음에도 分明한 低血糖狀態에 對한 血中 成長 ฮอร์โมน의 上昇을 認定할 수 없었으며, 평균 曲線을 나타내었다(表 3 및 圖 4).

Ⅶ. 考 按

成長 ฮอร์โมน의 放射 免疫 測定法이 Hunter 등¹⁰⁾에 의하여 1960年 초반에 開發된 以來 各種의 變法을 포함한 여러 가지의 技法으로 血中 성장 ฮอร์โมน 濃도의 測定이 쉽게 實施되기 始作하였으리 이러한 方法의 開發이 여러 가지 生理學的 및 臨牀的 研究에 寄與한 바는 尙 尙히 크며, 특히 臨牀的 利用은 이제 그 測定 kit의 市販化와 함께 거의 一般化되고 있는 段階에 있다.¹¹⁾

韓國人에서의 成長 ฮอร์โมน의 測定은 이제껏 어떠한 方法으로도 시도된 바 없는 것 같으며 外國에서의 報告는 年令에 對한 差異를 認定하여 小兒에서는 높은 值를 나타내나 成人에서는 一律적으로 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下의 값을 보이는 것으로 받아들여지고 있다.^{1,6,7)}

그러나 Roth¹⁴⁾ 등의 의하여 처음 기술된 바와같이 成長 ฮอร์โมน의 分泌樣式이 不連續의이며, 또 不規則적이기 때문에 비록 基礎狀態로 볼수 있는 早晨 空腹時에서 血中 濃度를 測定한다 하더라도 그 測定值에 많은 變化를 보이게 되어 著者의 成績도 1例를 除하면 표준值 2배를 상한선으로 한 4.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下의 值를 보여 일반적으로 받아들여지고 있는 上限線인 5.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 와 유사하나 7.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 에 까지 이르는 例가 있어서 變動의 폭이 큰 것을 알 수 있었다.

이러한 급작스러운 成長 ฮอร์โมน의 分泌는 運動後, 깊은 睡眠後 또는 食後에 흔히 나타나며, 때로 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 에 이를 수 있다고 하며,^{1,6)} 이러한 不規則的인 成長 ฮอร์โมน의 上昇은 때로 腦下垂體 機能의 檢査에 障害를 줄 때도 있으나, 보통은 포도당의 투여로 억제되기 때문에 鑑別될 수 있다. 한편 著者의 成績에서 血中 成長 ฮอร์โมน值의 間斷的 上昇은 인정되지 않았는데 이런 사실은 다른 學者^{15,16)}들에 의해서도 인정되어온 사실이다.

成長 ฮอร์โมน의 分泌는 여러 가지 條件에 依하여 影響을 받으며, Catt¹⁷⁾에 依하면 이중 가장 중요한 것은 前記한 運動 食後 및 깊은 수면등의 非特異的인 現象의에 ① insulin으로 일으킨 低血糖狀態를 포함한 各種 stress, ② 絶食, ③ 아미노산의 投與 및 ④ 신경정신系의 자극등의 成長 ฮอร์โมน의 分泌를 增加시킨다고 한다. 또한 甲狀腺 ฮอร์โมน, 性 ฮอร์โมน, 부신피질 ฮอร์โมน 및 catecholamine 등

의 홀몬도 자극 또는 억제효과가 있으며, 藥物中에는 chloropromazine제의 약물이 억제효과가 있음이 알려지고 있고¹⁵⁾ 近來에는 L-Dopa의 자극작용이 보고되고 있다.¹⁶⁾

이러한 各種의 要因들이 어떠한 機轉에 의하여 成長홀몬의 分泌를 管理하는지는 아직 이상한 점이 많으나 成長홀몬은 視床下部의 median eminence와 ventromedial nucleus에서 나오는 成長홀몬分泌因子(Growth hormone releasing factor)의 영향을 받거나 직접적으로 뇌하수체에서 분비되는 것으로 알려져 있을 뿐이다.^{17,18)}

成人에서의 여러 가지 成長홀몬 代謝作用中에서 最近에는 脂肪酸 遊離機轉(fatty acid mobilization)이 그 中心的 機能으로 이해되고 있어서^{19,20)} 糖, 아미노酸 등 여러가지 作用은 이러한 脂質代謝에 수반되거나 또는 이에 따른 다른 홀몬의 영향으로 이해하려는 경향이다.

各種 疾患에서의 成長홀몬의 研究는 成長홀몬의 放射免疫測定法이 시작된 이래 주목되어 왔으며, 특히 末端肥大症 및 腦下垂體 機能低下症에서의 그것은 이제 거의 診斷면에서 거의 必須의인 것으로 되어가고 있다.^{4,6,11)} 傳染性 疾患에 대하여는 Beisel 등²¹⁾이 sandfly fever를 人工的으로 유발하여 계속적인 空腹時 血中 成長홀몬을 測定하여 유의한 上昇을 觀察하였으나, 이들은 이러한 成長홀몬의 增大된 分泌가 일어나는 원인을 규명하지는 못하였다. 한편 抗生劑를 使用하고있는 肺結核에서 成長홀몬의 變化는 인정할 수 없고²²⁾ Etiocolanolone fever에서 계속적인 高熱을 維持함에도 불구하고 成長홀몬의 分泌增加가 없는 것으로 보아²³⁾ Pyrogen 들을 투여 때 급격한 成長홀몬의 分泌亢進이 일어나는 사실을 일종의 非特異的 stress 상태로 생각하면,^{18,23)} 熱性疾患에서의 成長홀몬의 變化를 體溫의 上昇과 關聯시킬 수는 없을 것 같다. 또한 Beisel 등은 前記한 成長홀몬의 上昇이 sandfly fever의 잠복기에 가장 유의하게 일어나고 有熱期에는 變化가 없는 사실과 더불어 傳染性 疾患에서 수반되는 단락동화作用의 增加에 의한 것으로 보려하고 있다.²¹⁾

著者の 成績은 장티프스患者를 위시한 諸 傳染性 疾患을 그 急性期에서 觀察하여, Beisel 등²¹⁾의 sandfly fever와 같이 輕한 경우와 비교하기는 힘들다, 一般적으로 正常群에 비해 空腹時 血中 成長홀몬 농도가 높아있는 例가 훨씬 많은 경향을 관찰할 수 있었다. 즉 有熱期 또는 恢復期를 막론하고 공복시 혈중 成長홀몬值는 大部分에 있어서 正常範圍에 속하는 결과를 얻었으나 成長홀몬의 分泌가 增大되어 있을 가능성이 많다. 8例의 장티프스환자의 有熱期에서 insulin으로 일으킨 低

血糖狀態時 成長홀몬의 分泌反應이 正常인 점이나 일반상태에 있어서 成長홀몬의 分泌가 지속적이지 아니며 불규칙한 점등을 감안할 때, 또한 成長홀몬의 成人에서의 역할이 주로 脂肪의 動員에 있음을 감안하면 Biessel 등의 시사한바와 같이 各種 熱性疾患에서의 成長홀몬은 特殊한 作用을 가지고 있는 것 같지는 않다. 특히 공복시에 成長홀몬值가 높은 경우가 많은 것을 고려할 때, 疾患과 必須的으로 同伴되는 스트레스 및 여러가지 代謝의 變化²⁴⁾에 부수적으로 일어나는 현상으로 보는 것이 타당할 것 같다.

한편 流行性 出血熱에서 腦下垂體의 괴사가 일어나는 사실이 報告⁵⁾되었으나, 著者들의 成績으로는 이를 관련지을 수는 없었다.

甲狀腺 機能과 成長홀몬의 代謝 사이에는 밀접한 關聯이 있어서, 甲狀腺 機能低下症의 경우, 成長 홀몬의 合成機能, 分泌機能의 저하등 여러 가지 要因으로 成長홀몬의 血中值는 低下되며, 刺戟에 對한 反應도 낮으며 機能亢進症에서는 이와 反對로 正常보다 높은 値를 보인다.^{1,24)} 著者の 成績은 그 偏差가 심하나 增加된 空腹時 濃度를 보여 이와 附合되는 所見으로 생각한다.

成長홀몬의 分泌가 直接的으로 病因과 關係되는 末端肥大症과 腦下垂體機能低下症에서 成長홀몬의 放射免疫測定이 가지는 診斷的 意義는 더 強調할 必要가 없으며, 成長홀몬의 放射免疫測定이 지나는 臨床的 重要性은 여기에서 비롯되고 있다. 末端肥大症에서의 血中 成長홀몬은 正常과 달리 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の 값을 보이며 흔히 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の 値를 나타낸다고 한다.⁴⁾ 血中 成長홀몬值가 中等程度의 上昇을 보일 때, 診斷을 더욱 確實히 하기 위하여 繼續的으로 成長홀몬을 測定하여 높은 値가 계속 나타남을 確認하거나 100 gm의 포도당을 경구투여하여 成長홀몬의 抑制가 되지 않음을 觀察하거나 또는 上昇되는 것을 觀察할 必要가 있다.²⁵⁾ 著者の 경우는 모두 연속적으로 30~50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の 値를 나타내어 臨床的 診斷과 잘 附合되었다.

腦下垂體 機能低下症에서의 成長홀몬의 血中농도는 正常 또는 그 以下이며,^{1,9,26)} 著者들의 成績은 臨床的으로 確診된 4例의 腦下垂體 機能低下症에서도 空腹時 血中 成長홀몬의 測定은 가능하였고 2.9 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 에 달하는 例까지 있었다. 그러나 Catt¹⁷⁾는 이러한 높은 空腹時 血中 濃도가 腦下垂體 機能低下症에서 나타날 수 있음을 보고하고, 49例의 腦下垂體 機能低下症 例中 19例에서 1.5~3.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 血中 成長홀몬值가 나타날

을 들고 있어서, 4예에 불과한 著者の 成績을 空腹時 血中 농도만으로 평가하기는 이른 것 같다.

이와 같이 腦下垂體 機能低下症에서 成長호르몬의 空腹時 血中농도가 비록 낮기는 하나 정상범위에 드는 예가 많으므로 成長호르몬의 測定을 空腹時에 한 두번 測定하여 이 疾患의 診斷을 하는 것은 불가능하며, insulin에 의한 低血糖狀態^{9, 27)} arginine 注入,²⁸⁾ pyrogen 주사²⁹⁾ 및 glucagon²⁹⁾ 등으로 成長호르몬의 分泌를 促進시키는 檢査法에 의하여 그 分泌가 促進되지 않음을 確認하여야 할 필요가 있다. 이중 가장 많이 사용되는 것은 비록 위험할 때가 있으나 insulin으로 일으킨 低血糖狀態에서의 血中成長호르몬의 관찰이며, arginine은 그 反應이 나타나날 때가 많고 미리 女性호르몬제로 前처치를 할 필요가 있기 때문에, pyrogen은 심한 熱을 同伴하기 때문에, glucagon은 그 反應시간이 길고 경미하며 아직 藥品이 高價이기 때문에 잘 쓰이지 않고 있다. insulin 자극시험은 대개 0.1~0.15 unit/kg의 regular insulin을 정맥주사하여 15~30分 간격으로 채혈하여 5 m μ g/ml 이상으로 成長호르몬의 上昇을 보이면 正常反應으로 보는 것이 通常이며,^{1, 6)} 대개 30~90分後에 最高値를 보인다. 著者들이 얻은 正常人에서의 成績은 60~90分에서 最高値에 이르러, 60分에 平均 24.1 \pm 15.71 m μ g/ml의 값을 보여 다른 著者들의 成績^{8, 9)}과 一致하고 있다.

著者の 腦下垂體 機能低下症 4예에서 空腹時 成長호르몬值로서는 正常人과의 區別이 안되었으나, insulin으로 일으킨 低血糖狀態에서 成長호르몬의 上昇이 없음을 이러한 刺戟試驗이 腦下垂體 機能低下症의 診斷에 꼭 필요함을 보여주고 있다.

V. 結 論

著者は 正常人, 장티프스, 流行性出血熱, 結核性 腦膜炎 및 몇 가지 發熱性 疾患들과 甲狀腺機能亢進症, 腦下垂體 機能低下症 및 末端肥大症 등 총 138例를 對象으로, 二重抗體法에 의한 成長호르몬의 放射免疫測定法으로 血中 成長호르몬 농도를 測定하고, 특히 장티프스 및 腦下垂體 機能低下症에서는 insulin 자극시험을 실시하여 血中 成長호르몬 濃度の 變動을 觀察하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 正常對照群의 早朝 空腹時 安靜狀態에서 血中 成長호르몬의 濃도는 2.06 \pm 1.183 m μ g/ml이었고, 上限値는 4.5 m μ g/ml이었으며, 男女의 差는 없었다. insulin 자극시험에 대한 血中 成長호르몬의 反應은 注射後 그 平均値가 60分에서 最高値에 이르러, 24.1 \pm 15.71 m μ g/

ml의 값을 나타내고, 이후 점차 감소하여 정상치로 되었다.

2. 장티프스환자에 있어서는 그 有熱期에 空腹時 血中 成長호르몬의 濃도가 2.5 \pm 1.35 m μ g/ml, 解熱期에는 2.2 \pm 3.32 m μ g/ml로 正常對照群에 비해 有意한 差異를 보이지 않았으나, 넓은 變動幅을 보여, 正常對照群의 上限値 以上の 값을 보인 예가 많았다. 한편 insulin 자극시험에 대한 血中 成長호르몬의 反應은 正常對照群과 같은 경향이였다.

3. 流行性 出血熱에 있어서 空腹時 血中 成長호르몬值는 乏尿期에서 4.2 \pm 3.71 m μ g/ml, 利尿期에서 2.2 \pm 1.30 m μ g/ml 및 恢復期에서 3.4 \pm 3.01 m μ g/ml로서, 正常對照群에 비해 有意한 差異를 인정할 수 없었으나 正常對照群의 上限値 以上の 값을 보인 예가 많았으며 各期 사이에서는 利尿期에서 가장 낮은 경향을 보여주었다.

4. 結核性 腦膜炎에서의 空腹時 血中 成長호르몬值는 平均 2.9 \pm 1.42 m μ g/ml이었다.

5. 肺炎, 신우염, 上氣道感染症 등의 發熱性 疾患들은 그 平均値가 2.5 \pm 2.23 m μ g/ml로 특이한 경향을 보이지 않았다.

6. 腦下垂體 機能低下症에서의 空腹時 血中 成長호르몬值는 2.3 \pm 0.42 m μ g/ml로 정상범위에 속하였으나, insulin 자극 시험에 대한 反應을 全例에서 인정할 수 없었다. 또한 末端肥大症에서는 空腹時 血中 농도가 모두 높은 値를 나타내었다.

(끝으로 이 논문을 作成하는데 도움을 주신 서울대학 부속병원 동위원소실의 서일택, 김일섭, 신승훈씨에게 감사의 드리며, 지도해주신 내과학교실의 이훈호 교수님, 고창순 조교수님과 이홍규선생님께 감사드립니다.)

REFERENCES

- 1) Catt, K.J.: *The Growth hormone. Lancet* 1:933, 1970.
- 2) Glick, S.M., Roth, J., Yalow, R.S. and S.A. Berson: *Immunoassay of human growth hormone in plasma. Nature (London)* 199:784, 1963.
- 3) Beisel, W.R. and M.I. Rapoport: *Interrelations between adrenocortical functions and infectious illness. New Engl. J. Med.* 280:541, 1969.
- 4) Christy, N.P.: *Assessment of anterior pituitary function. Textbook of Medicine. (ed. Beeson, P. B. and W. McDermott)* p. 1735. W.B. Saunders Co. Phil. 1971.

- 5) Lukes, R.J.: *The pathology of thirty-nine fatal cases of epidemic hemorrhagic fever. Amer. J. Med.* 16:639, 1954.
- 6) Ontjes, D.A. and R.L. Ney: *Tests of anterior pituitary function, Metabolism* 21:159, 1972.
- 7) Irie, M. and M. Sakuma: *Radioimmunoassay of human growth hormone. Folia Endocr. Jap.* 42: 475, 1966.
- 8) Lanon, J., Greenwood, F.C., Stamp, T.C.B. and V. Wynn.: *Hormonal and metabolic responses to insulin induced hypoglycemia J. Clin. Invest.* 45:437, 1966.
- 9) Glick, S.M.: *Hypoglycemic threshold for human growth hormone release. J. Clin. Endocr.* 30: 619, 1970.
- 10) Hunter, W.M. and F.C. Greenwood: *A radio-immunoelectrophoretic assay for human growth hormone. Biochem. J.* 91:43, 1964.
- 11) *The radioimmunoassay of growth hormone. Lancet* 1:327, 1972.
- 12) Glick, S.M., Roth, J., Yalow, R.S. and S.A. Berson: *The regulation of growth hormone secretion. Rec. Prog. Horm. Res.* 21:24, 1965.
- 13) Greenwood, F.C.: *Immunological properties of protein hormones. (P.G. Crosignoni and Polvani, F., eds). p.124. Acad. Press. N.Y. and London* 1966.
- 14) Roth, J., Glick, S.M., Yalow, R.S. and S.A. Berson: *Secretion of human growth hormone: physiologic and experimental modification. Metabolism* 12:577, 1963.
- 15) Sherman, L., Kim, S., Benjamin, F., et al.: *Effect of chlorpromazine on serum growth hormone in man. New Engl. J. Med.* 248:72, 1971.
- 16) Boyd, A.E. III., Lobovitz, H.E. and J.B. Pfeiffer: *Stimulation of human growth hormone secretion by L-Dopa. New Engl. J. Med.* 283:1425, 1970.
- 17) Abrams, R.L., Parker, M.L., Blanco, S., et al.: *Hypothalamic regulation of growth hormone secretion. Endocrinology* 78:605, 1968.
- 18) Frohman, L.A. and L.L. Bernadis: *Growth hormone and insulin levels in weaning rats with ventromedial hypothalamic lesions. Endocrinology* 82:1125, 1963.
- 19) Raben, M.S. and C.H. Hollenberg: *Effect of growth hormone on plasma fatty acids: J. Clin. Invest.* 38:484, 1959.
- 20) Rabinowitz, D., Klassen, G.A. and K.L. Earler: *Effect of human growth hormone on muscle and adipose tissue metabolism in forearm of man. J. Clin. Invest.* 44:51, 1965.
- 21) Beisel, W.R., Woeber, K.A., Bartelloni, P.J. and S.H. Ingbar: *Growth hormone response during sandfly fever. J. Clin. Endocr.* 23:1220, 1968.
- 22) Zimmerman, W., Kaiser, E. and P. Bruhl: *Untersuchungen über den Hypophysenhormon spiegel im Blut bei Patienten mit Pulmonaler Tuberkulose. Z. Immun. Allergietorsch.* 128:305, 1965.
- 23) Kohler, P.O., O'Malley, B.W., Rayford, P.L., Lipsett, M.B. and W.D. Odell: *Effect of pyrogen on blood levels of pituitary trophic hormones. Observations on the usefulness of the growth hormone response in the detection of pituitary diseases. J. Clin. Endocr.* 27:219, 1967.
- 24) Iwatsubo, H., Omori, K., Okada, Y., Fukuchi, M., Miyai, K., Abe, H. and Y. Kumahara: *Human growth hormone secretion in primary hypothyroidism before and after treatment. J. Clin. Endocr.* 27:1751, 1967.
- 25) Lawrence, A.M., Goldjine, I.D. and L. Kristens: *Growth hormone dynamics in acromegaly. J. Clin. Endocr.* 31:239, 1970.
- 26) Rabkin, M.T. and A.G. Frantz: *Hypopituitarism, study of growth hormone and other endocrine function. Ann. Int. Med.* 64:1197, 1966.
- 27) Roth, J., Glick, S.M., Yalow, R.S. and S.A. Berson: *Hypoglycemia: a potent stimulus to secretion of growth hormone. Science.* 140:987, 1963.
- 28) Merimee, J.J., Burgess, J.A. and D. Rabinowitz: *Arginine infusion in maturity onset diabetes mellitus, Defective output of insulin and of growth hormone. Lancet* 1:1300, 1966.
- 29) Mitchell, M.L., Byrne, M.J., Sanchez, Y. and C.T. Sawin: *Detection of growth hormone deficiency: the glucagon stimulation test. New Engl. J. Med.* 282:539, 1970.