

## 특발성 저신장증 소아에서 성장호르몬의 치료효과

충북대학교 의과대학 소아과학교실, 의학연구소

이 경 아 · 한 현 석

### Effects of Growth Hormone Therapy in Children with Idiopathic Short Stature

Kyong A Lee, M.D. and Heon Seok Han, M.D.

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

**Purpose :** The use of growth hormone(GH) to promote growth in normal short children without classical GH deficiency is controversial. Numerous foreign studies have shown the effects of GH therapy in children with idiopathic short stature(ISS) whereas few has been interested in Korea. Therefore, this study is designed to investigate the effects of GH therapy on ISS by observing correlations and changes among various growth parameters such as, insulin-like growth factor-I(IGF-I) and insulin-like growth factor binding protein-3(IGFBP-3).

**Methods :** This study was conducted retrospectively with 15 children with ISS in Chungbuk National University Hospital in Korea. Mean age was  $11.44 \pm 2.81$  and the children were treated with 0.66 IU/kg/wk dosage of GH for 1 or 2 years. Also, the growth parameters before and after the GH therapy were observed.

**Results :** Height standard deviation score(HT-SDS) was increased from  $-1.85 \pm 0.70$  to  $-1.58 \pm 0.56$  at 1 year and to  $-1.21 \pm 0.37$  at 2 years after GH therapy. Predicted adult height standard deviation score(PAH-SDS) was also increased from  $-2.10 \pm 0.52$  to  $-1.67 \pm 0.59$  at 1 year, and to  $-0.96 \pm 0.60$  at 2 years. Serum IGF-I and IGFBP-3 levels were significantly increased after 1 year and marginally increased after 2 years of GH therapy.

**Conclusion :** It is concluded that GH therapy has growth promoting effect. The significant increase in IGF-I and IGFBP-3 levels during the GH therapy suggests that IGF-I and IGFBP-3 are useful predictors of response to the use of GH therapy. It is expected that larger patient samples would provide more reliable information about the effect of GH therapy. (*Korean J Pediatr* 2005;48:865-870)

**Key Words :** Idiopathic short stature, Growth hormone, Growth, Body height, Child

### 서 론

성인 신장은 자궁 내 태아기부터 시작되어 사춘기 이후 골단이 닫힐 때까지 기간 동안의 성장 결과이다. 성장은 유전적, 영양적, 그리고 호르몬 등의 상호작용에 의하여 조절된다. 성장호르몬은 성장 조절에 중추적인 역할을 하는 것으로 정상적인 인

간의 성장은 적절한 성장호르몬의 생성과 표적 기관의 적절한 반응을 필요로 한다.

성장호르몬의 결핍과 과다는 극단적으로 작거나 큰 키를 만들 수 있으며, 좀 덜 극단적인 경우의 작은 키나 큰 키에서도 성장호르몬이 성장 조절에 중추적인 역할을 할 것이라고 가정할 수 있다. 또한 성장의 변이는 다양한 성장호르몬의 분비와 민감도의 복합 작용으로 이루어진다고 할 수 있다. 저신장을 가진 많은 소아들이 혈중 성장호르몬 농도가 성장호르몬 결핍증을 진단하는 기준치 이상을 보이는데도 불구하고 성장 호르몬 결핍으로 진단되는 소아와 같은 정도의 저신장을 보이는 경우가 있다<sup>1)</sup>. 이러한 특발성 저신장증(idiopathic short stature)은 불충분한 성장호르몬의 분비, 성장호르몬에 대한 감수성의 감소, 혹은 이

이 논문은 2004년도 충북대학교 학술연구지원사업의 연구비 지원에 의하여 연구되었음.

접수 : 2005년 3월 22일, 승인 : 2005년 5월 10일  
책임저자 : 한현석, 충북대학교 의과대학 소아과학교실  
Correspondence : Heon Seok Han, M.D.

Tel : 043)269-6370 Fax : 043)264-6620  
E-mail : hshan@chungbuk.ac.kr

경우들의 복합 작용으로 구성된 여러 집단의 혼합체라고 볼 수 있겠다. 이러한 가정 하에 매일 생리적 용량 이상의 성장호르몬을 투여하면, 인체가 성장호르몬에 불충분하게 노출된 것을 완전히 교정할 수 있을 뿐 아니라, 성장호르몬에 대한 민감도의 내재적인 결함을 보충할 수도 있어 결과적으로 소아기에 성장을 촉진시켜 성인 신장의 증가를 가져올 수 있을 것이라고 기대된다.

몇몇 외국의 연구자들은 전통적인 성장호르몬 결핍을 가지고 있지 않은 저신장 소아, 즉 특발성 저신장증 소아를 대상으로 성장호르몬 치료를 하여 다양한 결과를 보고한 바가 있다<sup>2-6)</sup>. 그러나 국내에서는 아직까지 특발성 저신장증 소아에서의 성장 호르몬의 성장 촉진에 관한 연구는 극히 미진한 상태이다. 따라서 본 연구에서는 국내 특발성 저신장증 소아들을 대상으로 성장호르몬을 투여하여 성장 촉진 효과에 대하여 알아보고자 하였다.

### 대상 및 방법

충북대학교병원 소아과에 저신장을 주소로 내원하여 신장이 성별과 나이에 비하여 3 백분위수 미만에 해당하는 소아들 중, 염색체 이상이나 자궁 내 성장지연(intrauterine growth retardation, IUGR)의 병력이 없으면서 성장호르몬 결핍이 없는 특발성 저신장증 환아를 대상으로 하였다. 대상아들은 최소 1년 이상 성장호르몬을 투여 받은 경우만 포함하였다. 대상아들의 평균 연령은 11.44±2.81세(4.6-12.73세)이며 성별은 각각 남아 7명, 여아 8명으로 총 15명이었다. 이들에게 투여한 성장호르몬 용량은 평균 0.66 IU/kg/wk이며 이중 9명은 1년간 투여하였고 6명(남아 5명)은 2년 동안 계속 성장호르몬을 투여하였다. 따라서 1년 치료 군은 2년간 치료한 군을 포함하여 치료 전후의 상태를 비교하였고, 2년간 치료한 군도 따로 2년 치료 전후의 상태의 변화를 비교하였다.

키는 Harpenden stadiometer를 이용하여 매 방문 시 측정하였다. 신장은 한국 소아의 표준 발육표<sup>7)</sup>에 의한 성별과 나이에 따른 신장 표준 편차치(Height Standard Deviation Score, HT-SDS)로 표시하였고 표적 키(Target Height, TH)는 부모의 평균 키에서 남아의 경우 +6.5 cm, 여아의 경우는 -6.5 cm으로 계산하였다. 이들에게서 치료 시작 전에 신체 계측과 인슐린 양 성장 인자-I(insulin-like growth factor-I, IGF-I), 인슐린 양 성장 인자 결합 단백질-3(insulin-like growth factor binding protein-3, IGFBP-3), 갑상선기능검사(thyroid function test, TFT), 그리고 골 연령(bone age, BA)을 측정하고 필요한 경우 성장호르몬 자극검사를 시행하였다. 성장 속도의 변화를 보려고 하였으나, 치료 시작 전 관찰 기간이 충분치 않아 생략하였다. 이들에게 인체 성장호르몬(human Growth hormone, hGH)을 0.5-1.0 U/kg/wk의 용량을 분할하여 매일 저녁 피하 주사로 주었다. 치료 중 1년에 최소 한번 이상의 골 연령과 혈중 IGF-I, IGFBP-3를 검사하면서 추적 관찰하였다. 신장의 비교는 예측 성인 키(predicted adult height, PAH), 예측 성인

키 표준 편차치(predicted adult height-standard deviation score, PAH-SDS)의 변화로 판정하였다. 예측 성인 키는 컴퓨터 프로그램(KES version 3.0, Seoul, Korea)을 이용하여 Bayley-Pinneau 방법을 이용하였다<sup>8)</sup>. 이 방법으로 계산이 되지 않는 경우에는 Tanner-Whitehouse 2 방법을 이용하였다<sup>9-11)</sup>. 골 연령은 Glulich-Pyle의 방법으로 판독하였다<sup>12)</sup>.

통계 처리는 SAS 프로그램을 이용하였다. 1년 치료군과 2년 치료군 사이의 치료 전 상태와 1년 치료 후의 상태는 t-test를 이용하였으며, 각 군에서 치료 전후의 비교는 univariate procedure를 이용하여 위치 수 검증으로 비교하였다.

## 결 과

### 1. 1년 치료군과 2년 치료군의 성장호르몬 사용 전 상태의 비교

성장호르몬을 사용하기 전에 역 연령, 골 연령, 신장 표준 편차치, 예측 성인 신장의 표준 편차치, 표적 신장의 표준 편차치, IGF-I, 그리고 IGFBP-3의 차이는 없었다(Table 1).

### 2. 성장호르몬 투여 1년 후의 1년 치료군과 2년 치료군의 각종 변수들의 비교

1년간의 치료 후 1년 치료군과 2년 치료군 사이의 역 연령, 골 연령, 신장 표준 편차치, 예측 성인 신장의 표준 편차치, IGF-I, 그리고 IGFBP-3 등 각종 성장 관련변수의 차이는 없었다(Table 2).

### 3. 1년 치료군에서 성장호르몬 투여 1년 후의 변화

치료 후의 BA/CA의 변화가 없으므로 비정상적인 골 연령

**Table 1.** Comparison of Growth Parameters between 1 Year Treated Group and 2 Years Treated Group before Growth Hormone Therapy

| Growth parameters | 1 yr Tx group (N=15, M=7, F=8) | 2 yrs Tx group (N=6, M=5, F=1) | P-value |
|-------------------|--------------------------------|--------------------------------|---------|
| CA(year)          | 10.56( 2.95)                   | 9.64( 4.26)                    | 0.5974  |
| BA(year)          | 10.10( 3.50)                   | 9.10( 4.40)                    | 0.5471  |
| BA/CA             | 0.94( 0.13)                    | 0.92( 0.11)                    | 0.6856  |
| HT(cm)            | 121.00( 16.40)                 | 124.00( 21.50)                 | 0.5952  |
| HT-SDS            | -1.85( 0.70)                   | -2.06( 0.67)                   | 0.9923  |
| PAH(cm)           | 155.30( 7.20)                  | 160.10( 6.30)                  | 0.1984  |
| PAH-SDS           | -2.10( 0.52)                   | -2.00( 0.47)                   | 0.6656  |
| TH(cm)            | 160.80( 8.20)                  | 164.50( 7.50)                  | 0.7802  |
| TH-SDS            | -1.05( 0.65)                   | -1.14( 0.64)                   | 0.5214  |
| IGF-I(ng/mL)      | 381.90(262.70)                 | 347.20(237.20)                 | 0.4198  |
| IGFBP-3(ng/mL)    | 2,254.50(877.60)               | 2,993.70(804.80)               | 0.2171  |

CA : chronologic age, BA : bone age, HT : height, HT-SDS : height-standard deviation score, PAH : predicted adult height, PAH-SDS : predicted adult height-standard deviation score, TH : target height, TH-SDS : target height-standard deviation score, IGF-I : insulin-like growth factor-I, IGFBP-3 : insulin-like growth factor binding protein-3

의 진행은 없다고 볼 수 있다. 신장의 표준 편차치는 -1.85에서 -1.58로 의미 있게 증가하였고, 예측 성인 신장의 표준 편차치도 -2.10에서 -1.67로 의미 있게 증가하였다. 예측 성인 신장의 변화를 단위로 표시하면 2.24 cm 증가한 셈이 된다. 이 기간 동안에 IGF-I과 IGFBP-3도 의미 있는 증가를 보였다(Table 3).

4. 2년 치료군에서 성장호르몬 투여 2년 후의 변화

치료 전후에 BA/CA의 변화가 0.92에서 0.95로 증가하는 것처럼 보이나 통계적인 의미는 없어 성장호르몬 투여로 인한 비정상적인 골 연령의 변화는 없었다. 신장의 표준 편차 치의 변화는 -2.06에서 -1.21로 의미 있게 증가하였으며, 예측 성인 신장의 표준 편차 치도 -2.00에서 -0.96으로 의미 있게 증가하였다. 이 기간 중에 예측되는 성인 신장의 변화는 5.78 cm로 의미

있는 변화가 있었다. 한편, IGF-I과 IGFBP-3의 변화는 두 가지 모두 P-value 0.0625로 통계적인 유의성이 미미한 정도였는데 이는 자료의 수가 너무 적어 만족할 만한 결과를 나타내지 못한 것으로 보인다. 한편 대상 소아들의 성장 속도는 의미 있는 증가가 있었으나, 이 시기에 사춘기에 진입하는 대상아들이 있기 때문에 엄밀한 의미의 판단은 어려울 것으로 보인다(Table 3).

고 찰

성장호르몬 제제는 1958년 Raben<sup>13)</sup>이 처음으로 성장호르몬 결핍증(growth hormone deficiency, GHD) 환아에게 사체의 뇌하수체에서 추출한 인간 성장호르몬을 투여하여 그 치료 효과를 보고한 이후부터 최근에 이르기까지 40년 이상 사용되고 있다. 초기에는 소아에서 성장호르몬 결핍증으로 인한 저신장증에만 사용되었으나, 그 사용 영역이 확대되어 터너후군(Turner syndrome), 만성 신부전으로 인한 저신장증 및 성인 성장호르몬 결핍증에까지 확대되었으며, 최근에는 FDA에 의하여 부당 경량아(small for gestational age, SGA) 및 Prader-Willi 증후군, 그리고 신장이 -2.25 SD 이하인 특발성 저신장증에 이르기까지 키에 있어서 따라잡기 성장이 어려울 것 같은 소아에게 그 적응증이 확대되게 되었다<sup>14)</sup>.

일반적으로 신장이 5 백분위수 미만인 소아이면서 통상적인 성장호르몬 자극 반응이 10 ng/mL 이상을 보이는 경우를 특발성 저신장증이라고 한다. 이것은 여러 가지의 질병군이 복합된 것으로 부분적인 성장호르몬 불감증(partial GH insensitivity), 정도의 성장호르몬 결핍증, 그리고 최근에 밝혀진 SHOX 유전자(short stature homeobox containing gene)의 변이 등이 포함된 것이다<sup>15, 16)</sup>. 성장호르몬이 확실히 결핍된 아이들에게 성장호르몬의 치료가 필수적이라는 것을 인식한 이후, 자극 검사에서 성장호르몬 결핍증이 없는 특발성 저신장증 소아에게 무엇을 해 줄 수 있느냐 하는 문제가 대두되었다. 또한 현실적으로 성장호르몬 결핍증 진단에 사용되는 자극 검사와 12시간 혹은 24시간 연속 검사 사이에 불일치라는 문제가 밝혀졌는데, 특히 각종 약

Table 2. Comparison of Growth Parameters after 1 Year Administration of Growth Hormone between 1 Year Treated Group and 2 Years Treated Group

| Growth parameters  | 1 yr Tx group (N=15, M=7, F=8) | 2 yrs Tx group (N=6, M=5, F=1) | P-value |
|--------------------|--------------------------------|--------------------------------|---------|
| CA(year)           | 11.44( 2.81)                   | 10.60( 4.13)                   | 0.5974  |
| BA(year)           | 11.10( 3.50)                   | 10.00( 4.30)                   | 0.5471  |
| BA/CA              | 0.88( 0.27)                    | 0.93( 0.08)                    | 0.6856  |
| HT(cm)             | 136.20( 14.40)                 | 123.00( 20.00)                 | 0.5952  |
| HT-SDS             | -1.58( 0.56)                   | -1.58( 0.54)                   | 0.9923  |
| PAH(cm)            | 157.70( 8.00)                  | 162.70( 7.10)                  | 0.1984  |
| PAH-SDS            | -1.67( 0.59)                   | -1.54( 0.66)                   | 0.6656  |
| Gain in PAH(cm)    | 2.24( 1.55)                    | 2.55( 1.68)                    | 0.7802  |
| IGF-I(ng/mL)       | 575.90(323.70)                 | 441.80(94.80)                  | 0.5214  |
| IGFBP-3(ng/mL)     | 3,446.10(922.10)               | 2,941.90(718.60)               | 0.4198  |
| HV(cm/yr)          | 6.96( 2.21)                    | 8.34( 2.01)                    | 0.2171  |
| GH dose (IU/kg/wk) | 0.66( 0.10)                    | 0.65( 0.11)                    | 0.9429  |

CA : chronologic age, BA : bone age, HT : height, HT-SDS : height-standard deviation score, PAH : predicted adult height, PAH-SDS : predicted adult height-standard deviation score, IGF-I : insulin-like growth factor-I, IGFBP-3 : insulin-like growth factor binding protein-3, HV : height velocity

Table 3. Changes of Growth Parameters before and after Human Growth Hormone Administration in 1 Year Treated Group and 2 Years Treated Group

| Growth parameters | 1 yr Tx group(N=15, M=7, F=8) |                  | P-value | 2 yrs Tx group(N=6, M=5, F=1) |                 |                  | P-value |
|-------------------|-------------------------------|------------------|---------|-------------------------------|-----------------|------------------|---------|
|                   | Before                        | After 1 yr       |         | Before                        | After 1 yr      | After 2 yrs      |         |
| BA/CA             | 0.94( 0.13)                   | 0.88( 0.27)      | 0.8361  | 0.92( 0.11)                   | 0.93( 0.08)     | 0.95( 0.08)      | 0.8438  |
| HT-SDS            | -1.85( 0.70)                  | -1.58( 0.56)     | 0.0173  | -2.06( 0.67)                  | -1.58( 0.54)    | -1.21( 0.37)     | 0.0223  |
| PAH-SDS           | -2.10( 0.52)                  | -1.67( 0.59)     | 0.0001  | -2.00( 0.47)                  | -1.54( 0.66)    | -0.96( 0.60)     | 0.0223  |
| Gain in PAH(cm)   | 0                             | 2.24( 1.55)      | 0.0001  | 0                             | 2.55( 1.68)     | 5.78( 1.10)      | 0.0223  |
| IGF-I(ng/mL)      | 381.90(262.70)                | 575.90(323.70)   | 0.0223  | 347.20(237.20)                | 441.80( 94.80)  | 543.8( 290.2)    | 0.0625  |
| IGFBP-3(ng/mL)    | 2,254.50(877.60)              | 3,446.10(922.10) | 0.0156  | 2,993.70(804.80)              | 2941.90(718.60) | 3,309.0(1,013.6) | 0.0625  |
| GH dose(IU/kg/wk) | 0                             | 0.66( 0.10)      |         | 0                             | 0.65( 0.11)     | 0.72( 0.07)      | 0.1875  |

BA : bone age, CA : chronologic age, HT-SDS : height-standard deviation score, PAH-SDS : predicted adult height-standard deviation score, PAH : predicted adult height, IGF-I : insulin-like growth factor-I, IGFBP-3 : insulin-like growth factor binding protein-3

성 종양의 치료로 두개 방사선 조사를 받은 경우 자극 검사는 정상이면서 연속 검사는 비정상인 신경분비 기능장애(neurosecretory dysfunction)라는 용어가 생겨났다. 최근 연구 중 Rose 등<sup>17)</sup>과 Saenger<sup>18)</sup>는 정상 신장을 보이는 소아들 및 특발성 저신장증을 가진 소아들도 방사선 조사를 받아 시상하부-뇌하수체의 장애가 생긴 소아들처럼 24시간 성장호르몬 분비 양상의 이상을 보이는 것을 발견하였고 정도의 성장호르몬 결핍증을 찾아내는데 연속 검사가 자극 검사에 비하여 더 이상 민감하지 않다고 하였다. 또한 최근 특발성 저신장증(-2.8 SD) 환아와 특발성 성장호르몬 결핍증(-2.7 SD) 환아에서 성장 호르몬 치료 후 최종 성인 키(-1.6 SD vs -1.4 SD)의 차이가 없는 것으로 미루어 최대 자극 성장호르몬 치를 성장호르몬 치료의 기준으로 사용해서는 안 된다는 보고도 있다<sup>19)</sup>. 따라서 특발성 저신장은 뇌하수체가 성장호르몬 분비를 조절하는 양상의 무질서 및 기능적 부조화의 문제로 인하여 발생하는 것으로 보이며, 성장호르몬 치료 시 성장호르몬 분비 양상으로 그 반응을 예측할 수 없다<sup>20)</sup>.

현재까지 성장호르몬 분비에 대한 검사가 제대로 정립되어 있지 않는 실정으로 GH IGF-I 축의 기능적으로 경미한 이상 및 의미 있는 이상을 확인하기 위한 진단 방법의 변형이 필요하다고 하겠다<sup>21)</sup>.

1990년대에 들어서면서 특발성 저신장증 소아의 성장호르몬 치료에 대한 연구 결과들이 발표되기 시작하였는데 그 결과는 매우 다양하다. Kawai 등<sup>22)</sup>과 Loche 등<sup>23)</sup>은 성장호르몬 치료로 성장이 빨라지는 반면 사춘기와 뼈의 성숙도 또한 빨라지면서 궁극적으로는 별 도움이 되지 못한다는 보고를 하였고, Hindmarsh 등<sup>24)</sup>은 남아에서 +2.8 cm, 여아에서 +2.5 cm의 신장 증가를 보였으나 그 변화는 치료를 하지 않은 대조군 소아들에 비하여 크지 않다고 하였다. 이와 반대로 0.9-1.0 IU/kg/wk의 용량으로 사춘기나 골 연령의 증가 없이 5-6 cm의 평균 성인 신장의 증가를 얻을 수 있다는 연구 결과들도 있다<sup>1, 25-28)</sup>. 이것은 특발성 저신장증이 있는 환아의 상당수가 고용량의 성장호르몬으로 치료 반응을 보일 수 있는 부분적인 성장호르몬 불감증이 있다는 것을 의미한다. 이러한 보고들은 대부분 예측 성인 신장을 중심으로 한 보고들이었고 2000년대에 들어서면서 실제 성인 키에 도달한 것으로 그 효과를 보고하는 논문들이 발표되는데<sup>28, 29)</sup>, Bryant 등<sup>30)</sup>은 적어도 6개월 이상 성장호르몬을 투여하여 최종 신장에 대한 randomized control trial을 한 9개의 보고를 분석하여 여아에서 치료군이 대조군에 비하여 최종 신장이 7.5 cm 더 큰 것과, 단기 성적으로 1년에 걸쳐 0-0.7 SD의 증가를 보여주어, 성장호르몬 치료가 단기 성장을 증가시켜 최종 신장을 증가시킬 수 있다고 하였다.

성장호르몬의 용량과 치료 효과와의 관계에 대하여 고용량군에서 첫째 성장 속도의 증가가 크다는 보고가 있으며<sup>29)</sup>, 치료 시작 시 나이가 많을수록 HT-SDS 증가가 적었으며, 용량의 증가로 감쇠 효과(waning effect)를 일부 보정할 수 있다는 보고도 있다<sup>31)</sup>.

최근 FDA에서 특발성 저신장증을 성장호르몬 치료의 적응증으로 지정한 근거는 randomized placebo controlled study 및 dose-response study의 결과 성인 신장 혹은 예측 성인 신장이 3.81-7.62 cm 증가하였음을 증명한 논문에 기인한다<sup>18, 32)</sup>. 그러나 특발성 저신장증에서 성장호르몬 치료를 고려할 때는 소아내분비 의사에 의한 정확한 진단과 성장 속도 및 최종 신장에 대한 주의 깊은 추적 관찰이 항상 요구된다고 하겠다.

결론적으로 저자의 연구 결과는 비록 성인 키에 도달한 자료는 아니지만 특발성 저신장증에서 1-2년간 성장호르몬을 평균 0.66 IU/kg/wk로 투여한 결과 비정상적인 골 연령의 증가 없이 예측 성인 신장이 1년간 치료한 경우는 평균 2.24 cm, 2년간 치료한 경우는 평균 5.78 cm의 증가를 보여 특발성 저신장의 치료에 성장호르몬이 효과가 있으며, 치료의 지표로서 IGF-I과 IGFBP-3를 사용할 수 있다는 것을 보여주고 있다. 향후 더 많은 자료를 보완한다면 더욱 객관적인 자료가 될 수 있을 것으로 기대된다.

## 요 약

**목적 :** 최근까지 성장호르몬 결핍증으로 진단 받은 소아에서의 성장호르몬 치료는 그 효과를 인정받아 왔으나 성장호르몬 자극 유발 검사에서 유의한 결과를 보이지 않는 특발성 저신장증은 그 원인이 성장호르몬의 부분적 결핍 또는 감수성의 부족 때문이므로 성장호르몬의 치료 효과가 기대되나 성장호르몬 투여가 인정되어 오지 못한 현실이다. 특발성 저신장 소아에서의 성장호르몬의 효과에 대하여 몇몇 국외 연구 논문들이 발표되어 왔으나 국내에서는 거의 없는 실정으로 이에 저자들은 국내 소아를 대상으로 국내에서 생산된 성장호르몬을 투여하기 전과 후의 여러 성장 관련인자들 및 신장을 비교 분석하여 특발성 저신장증에서의 성장호르몬 치료효과에 대하여 검증하고자 하였다.

**방법 :** 충북대학교병원에서 최소 1년 이상 성장호르몬 투여를 받은 특발성 저신장증 환아 15명을 대상으로 하여 1년 치료군과 2년 치료군으로 나누어 투여 전 및 후의 여러 성장 관련 변수들 및 신장의 변화를 검토하여 성장호르몬의 효과를 비교 분석하였다.

**결과 :** 15명의 소아 중 남아가 7명, 여아가 8명이었고 평균 연령은 11.44±2.81세(4.6-12.73세)이었다. 성장호르몬을 사용하기 전에 1년 치료군과 2년 치료군 사이의 역 연령, 골 연령, 신장 표준 편차치, 예측 성인 신장의 표준 편차치, 표적 신장의 표준 편차치, IGF-I, 그리고 IGFBP-3의 차이는 없었다. 또한 성장호르몬 투여 1년 후의 각종 성장 관련 변수들의 비교 결과 1년 치료군과 2년 치료군 사이의 유의한 차이는 없었다. 그러나 성장호르몬 투여 전후의 신장의 변화를 비교하였을 때 1년 치료군과 2년 치료군 모두에서 의미 있는 증가를 보였다. 또한 각종 성장 관련 변수들도 두 군 모두에서 증가를 보였으나 2년 치료

군에서는 IGF-I과 IGFBP-3가 통계학적으로 관련성이 미미한 것처럼 보였는데 이는 환자의 수가 적기 때문으로 보인다.

**결론**: 통상적으로 최대 자극 성장호르몬 치를 성장호르몬 치료의 기준으로 사용하여 왔다. 그러나 이 연구에서는 성장호르몬 자극 검사상 성장호르몬 결핍증의 범위에서 벗어나는 특발성 저신장의 치료에도 성장호르몬이 효과가 있으며 또한 치료의 지표로서 IGF-I과 IGFBP-3를 사용할 수 있다는 것을 보여주고 있다.

## References

- Hintz 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.
- Van Vliet G, Styne DM, Kaplan SL, Grumbach MM. Growth hormone treatment for short stature. *N Engl J Med* 1983;309:1016-22.
- Plotnick LP, Van Meter QL, Kowarski AA. Human growth hormone treatment of children with growth failure and normal growth hormone levels by immunoassay: lack of correlation with somatomedine generation. *Pediatrics* 1983;71:324-7.
- Gertner JM, Genel M, Gianfredi SP, Hintz RL, Rosenfeld RG, Tamborlane WV, et al. Prospective clinical trial of human growth hormone in short children without growth hormone deficiency. *J Pediatr* 1984;104:172-6.
- Hindmarsh PC, Pringle PJ, Di Silvio L, Brook CG. Effects of 3 years of growth hormone therapy in short normal children. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1990;366:6-12.
- Takano K, Hizuka N, Asakawa K, Sukegawa I, Horikawa R, Shizume K. Effects of short-term growth hormone therapy in short children without growth hormone deficiency. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1990;366:14-22.
- The Korean Pediatric Society. Tables for age structure and growth pattern of Korean children and adolescence in 1998. Seoul: Kwangmoon Co, 1999:52-3.
- Bayley N, Pinneau SR. Tables for predicting adult height from skeletal age: revised for use with the Greulich-Pyle hand standards. *J Pediatr* 1952;40:423-41.
- Tanner JM, Whitehouse RH, Marshall WA, Carter BS. Prediction of adult height from height, bone age, and occurrence of menarche, at ages 4 to 16 with allowance for midparent height. *Arch Dis Child* 1975;50:14-26.
- Tanner JM, Whitehouse RH, Marshall WA, Hearnly MJR, Goldstein H. Assessment of skeletal maturity and prediction of adult height. London: Academic Press, 1975.
- Tanner JM, Landt KW, Cameron N, Carter BS, Patel J. Prediction of adult height from height and bone age in childhood: a new system of equations (TW Mark II) based on a sample including very tall and very short children. *Arch Dis Child* 1983;58:767-76.
- Roche AF, Johnson JM. A comparison between methods of calculating skeletal age (Greulich-Pyle). *Am J Phys Anthropol* 1969;30:221-9.
- Raben MS. Treatment of a pituitary dwarf with human growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1958;18:901-3.
- Geffner ME. Growth hormone: uses and abuses. *Serono Symposia International, a Current Review of Pediatric Endocrinology*; 2003 Apr 29-May 2; Seattle. Seattle: Serono Symposia International, Inc. and The Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, 2003:97-106.
- Blair JC, Camacho-Hubner C, Miraki Moud F, Rosberg S, Burren C, Lim S, et al. Standard and low dose IGF-I generation tests and spontaneous growth hormone secretion in children with idiopathic short stature. *Clin Endocrinol* 2004; 60:163-8.
- Marchini A, Marttila T, Winter A, Caldeira S, Malanchi I, Blaschke RJ, et al. The short stature homeodomain protein SHOX induces cellular growth arrest and apoptosis and is expressed in human growth plate chondrocytes. *J Biol Chem* 2004;279:37103-14.
- Rose SR, Municchi G, Barnes KM, Cutler GB Jr. Overnight growth hormone concentrations are usually normal in pubertal children with idiopathic short stature: a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1063-8.
- Saenger P. Growth hormone and idiopathic short stature - it is too soon to call it a mistrial. *Eur J Endocrinol* 1998; 138:258-61.
- Frindik JP, Kemp SF, Hunold JJ. Near adult heights after growth hormone treatment in patients with idiopathic short stature or idiopathic growth hormone deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003;16:607-12.
- Rogol AD, Blethen SL, Sy JP, Veldhuis JD. Do growth hormone (GH) serial sampling, insulin-like growth factor-I (IGF-I) or auxological measurements have an advantage over GH stimulation testing in predicting the linear growth response to GH therapy? *Clin Endocrinol* 2003;58:229-37.
- Blair JC, Savage MO. The GH-IGF-I axis in children with idiopathic short stature. *Trends Endocrinol Metab* 2002;13: 325-30.
- Kawai M, Momoi T, Yorifuji T, Yamanaka C, Sasaki H, Furusho K. Unfavorable effects of growth hormone therapy on the final height of boys with short stature not caused by growth hormone deficiency. *J Pediatr* 1997;130:205-9.
- Loche S, Cambiaso 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.
- Hindmarsh PC, Brook CG. Final height of short normal children treated with growth hormone. *Lancet* 1996;348:13-6.
- Kamp GA, Wit JM. High-dose growth hormone therapy in idiopathic short stature. *Horm Res* 1998;49 Suppl 2:67-72.
- Hintz RL. Growth hormone treatment of idiopathic short stature. *Horm Res* 1996;46:208-14.
- Zadik Z, Chalew S, Zung A, Landau H, Leiberman E, Koren R, et al. Effect of long-term growth hormone therapy on bone age and pubertal maturation boys with and without classic growth hormone deficiency. *J Pediatr* 1994;125: 189-95.
- Finkelstein BS, Imperiale TF, Speroff T, Marrero U, Radcliffe DJ, Cuttler L. Effect of growth hormone therapy on

- height in children with idiopathic short stature:a meta-analysis. Arch Pediatr Adolesc Med 2002;156:230-40.
- 29) Wit JM, Rekers-Mombarg LT. Final height gain by GH therapy in children with idiopathic short stature is dose dependent. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:604-11.
- 30) Bryant J, Cave C, Milne R. Recombinant growth hormone for idiopathic short stature in children and adolescents. Cochrane Database Syst Rev 2003;(4):CD004440.
- 31) Rekers-Mombarg LT, Massa GG, Wit JM, Matranga AM, Buckler JM, Butenandt O, et al. Growth hormone therapy with three dosage regimens in children with idiopathic short stature. J Pediatr 1998;132:455-60.
- 32) Wilson TA, Rose SR, Cohen P, Rogol AD, Backeljauw P, Brown R, et al. Update of guidelines for the use of growth hormone in children:the Lawson Wilkins Pediatric Endocrinology society drug and therapeutics committee. J Pediatr 2003;143:415-21.
-