

## 성장호르몬 치료의 최신 지견

서울대학교 의과대학 소아과학교실

신 충 호

### Current use of growth hormone in children

Choong Ho Shin, M.D.

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

Since the advent of growth hormone(GH), children with a wide variety of growth disorders have received GH treatment. In GH deficiency(GHD), Turner syndrome, chronic renal failure, children born small for gestational age, Prader-Willi syndrome, and idiopathic short stature, the therapeutic effects and safety profile of GH are reviewed. GH therapy has been clearly shown to improve height velocity and final adult height in a variety of pediatric conditions in which growth is compromised irrespective of GHD. Early initiation and individualization of GH treatment has the potential to normalize childhood growth. The supra-physiological doses of GH have been shown to increase height velocity during childhood and final height in non-GHD conditions. Adverse events during GH therapy are uncommon and often not drug related. However continued surveillance into adult life is crucial, especially in children receiving supra-physiological doses or whose underlying condition increases their risk of adverse effects. (Korean J Pediatr 2006;49:703-709)

**Key Words :** Human growth hormone, Complication, Growth hormone deficiency, Turner syndrome, Small for gestational age

### 서 론

성장호르몬은 1950년대 후반부터 사체에서 얻어 사용하기 시작하였으나, 그 공급량이 많지 않아 지금에 비해 소량을 성장호르몬 결핍증 소아한테 제한적으로 사용할 수밖에 없었다. 그러나 1985년부터 유전자재조합법에 의해 다량으로 만들어짐에 따라, 성장호르몬은 다양한 질환을 가진 더 많은 소아 뿐만 아니라 성인에서까지 사용되게 되었으며, 각 해당 영역에서 사용되는 용량도 효과를 극대화하기 위해 증량하여 사용할 수 있게 되었다.

지금까지 많은 질환의 소아들이 성장호르몬에 의한 신장 증가 효과, 대사 조절 효과, 심폐 기능의 회복 등 많은 혜택을 받고 있다. 이러한 효과는 발달하는 대증 매체에 의해 많은 일반 사람들에게 알려지게 되었고, 이로 인해 너무나 많은 사람들이 신장 증가의 욕구를 성장호르몬을 통하여 쉽게 해소하고자 하고 있는 실정이다. 그러나 성장호르몬 자체에 의한 부작용이나, 소아 시기에 성장호르몬 치료를 받은 후 성인시기에 대사 및 신체

변화 등이 어떻게 나타나는지에 대해서는 아직까지 충분한 자료가 없는 실정이다.

각 나라마다 의학적 사실과 경제적 규모에 따라 성장호르몬을 보험으로 인정해주는 범위는 약간씩 차이가 있으며<sup>1,2)</sup>, 또한 허가된 제제도 적응 질환에 따라 차이가 있어 사용에 주의를 요한다<sup>2)</sup>. 한국 또는 미국에서 허가된 영역을 중심으로 성장호르몬의 효과와 부작용을 살펴보고자 한다(Table 1).

### 성장호르몬 치료 효과

#### 1. 성장호르몬 결핍증

성장호르몬 결핍증은 두 가지 종류의 약물을 각각 투여한 후 측정된 최고 성장호르몬 농도값(두개의 각각의 농도 수치)을 기준으로 판정하게 되는데, 과거에는 최고 농도값이 5 ng/mL 미만을 기준으로 사용하였다. 그러나 성장호르몬의 공급량이 많아지고, 지금으로서는 가장 합리적인 진단 방법인 성장호르몬 자극 검사의 한계(비생리적인 방법, 재현성 문제, 실제 성장장애나 대사장애를 일으킬 수 있는 성장호르몬 최저 농도의 불명확성 등)에 의하여 최근에는 기준이 10 ng/mL 미만까지 올라갔다.

성장호르몬 치료 효과는 치료 전에 대한 최종성인키 표준편차

접수 : 2006년 6월 10일, 승인 : 2006년 6월 15일  
 책임저자 : 신충호, 서울대학교 의과대학 소아과학교실  
 Correspondence : Choong Ho Shin, M.D.  
 Tel : 02)2072-3357 Fax : 02)2072-3917  
 E-mail : chshinpd@snu.ac.kr

**Table 1.** The Indication of Growth Hormone Treatment and Recommendation Dosage in Korea and USA

	United states (dosage, $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ )	Korea <sup>†</sup> (dosage, $\text{IU}^{\dagger}/\text{kg}/\text{week}$ )
Growth hormone deficiency		
Child	25-50	0.5-0.71
Adolescent	25-100	
Chronic renal insufficiency(in USA, pretransplantation)	50	0.9-1.5
Turner syndrome	50	1.0
Prader-Willi syndrome	35-50	0.035 mg/kg/day (maximum 2.7 mg/day)
Children with a history of intrauterine growth restriction(small for gestational age) who have not reached a normal height range by age 2 years	50-70	
Children with idiopathic short stature who are >2.25 SD below the mean in height and who are unlikely to catch up in height	50 (0.37 mg/kg/week)	
Growth hormone deficiency		
Adult	6-25	0.018-0.036 IU/kg/day
Adults with AIDS	4-6 mg/day(kg based)	

<sup>†</sup>Growth hormone 1 mg=3 IU

<sup>†</sup>Recommended dosages in Korea are described in the KFDA guideline([www.hira.or.kr/branch/daejun/rb/rbc\\_stdinfo/01/1173411\\_2624.html](http://www.hira.or.kr/branch/daejun/rb/rbc_stdinfo/01/1173411_2624.html))

점수[(환자 신장-같은 나이와 성을 가진 정상아의 평균 신장)/같은 나이와 성을 가진 정상아의 표준편차 값] 또는 치료 후 신장표준편차점수 차이, 최종성인키 값, 치료 전 예측성인키 대비 최종성인키, 목표신장 대비 최종성인키의 차이로 판정할 수 있으며, 각각의 지표가 나타내는 의미는 차이가 있다.

일반적으로 성장호르몬 0.5 IU/kg/week 용량을 일주일에 6-7회에 나누어 자기 전에 피하주사를 한다. 최종성인키는 목표신장과 깊은 연관이 있어, 부모 신장이 클수록 성장호르몬 치료를 받은 성장호르몬 결핍증 아이의 최종성인키도 크다<sup>3)</sup>.

기질성 성장호르몬 결핍증은 원발 병인과 치료 방법에 따라 성장호르몬에 대한 치료 효과에 차이가 있다. 두개인두종 또는 septo-optic dysplasia 같은 경우에는 성장호르몬 치료에 따른 신장 증가 효과가 좋다. 그러나 두부종양 또는 백혈병 등으로 방사선 치료를 받는 경우에는 신장 증가 효과가 좋지 않을 수 있는데, 그 이유는 조기 사춘기 발현, 척수 방사선 조사에 의한 척추 손상, 항암 및 방사선 치료 시기의 영양 결핍, 코르티코스테로이드 사용 등에 의해 성장 장애가 더 심화되기 때문이다<sup>4)</sup>.

특발성 성장호르몬 결핍증은 어린 나이에 치료할 수록 신장 증가 효과가 크며<sup>5)</sup>, 국내에서는 2세부터 보험이 적용되고 있다. 기질성 성장호르몬 결핍증의 경우에는 1년 정도 중량의 성장 또는 재발이 없는 것을 확인한 후 사용하여야 한다<sup>2)</sup>. 두개인두종 자체는 원래 재발을 잘 하기 때문에, 충분히 조절 또는 안정화된 후 사용하여야 한다<sup>1)</sup>.

성장호르몬 사용 시 처음 1년 동안에 키가 가장 많이 자라며, 그 후에는 성장 속도가 서서히 감소하는데, 이런 현상은 성장호르몬결핍증 이외의 모든 성장호르몬을 사용하는 아이들에서 나타난다. 치료 효과는 일반적으로 나이가 어릴수록, 목표키에 비하여 예측성인키가 작을수록, 치료 전 성장속도가 작은 경우, 살이 쪼는 경우, 사춘기 시작 당시의 키가 클수록 치료 효과가 크다

(각각 다른 지표 사용). 치료의 목표가 최종성인키가 환자의 가족에서 기대되는 범위 이내가 되도록 가능한 키를 키우는데 있으므로, 치료는 성장이 거의 끝날 때까지 지속되는 것이 바람직하다. 성장호르몬 결핍증의 경우에는 골연령이 여자 14-16세, 남자 15-16세 이상이며 1년 성장속도가 2-3 cm 이하가 되면 성장호르몬 치료를 중단한다. 그러나 최근에는 운동능력, 근육량, 골밀도, 정서상태, 지질대사 이상 등을 개선하기 위해 성장이 끝난 성장호르몬 결핍증이 증명된 성인에서도 용량을 줄여서 성장호르몬을 지속적으로 사용한다<sup>2)</sup>. 특발성 성장호르몬 결핍증 특히 성장호르몬만 단독으로 결핍된 경우, 소아기 최고 성장호르몬 농도가 5-10 ng/mL 사이인 부분결핍 환자에서 성인 시기에 성장호르몬 자극검사를 다시 시행하였을 때 정상적으로 성장호르몬이 분비되는 경우가 많으므로 주의가 필요하다<sup>1,2)</sup>.

## 2. 터너 증후군

터너 증후군은 저신장, 골격계 기형과 성선기능저하증을 특징으로 한다. 여아에서 저신장의 흔한 원인으로서는, 성장호르몬 치료를 받지 못한 한국 터너 증후군 환자의 평균 성인 신장은 139.6 cm 정도이다<sup>6)</sup>. 저신장은 성장호르몬에 대한 골격계의 저항성으로 인하여 발생하므로 성장호르몬 결핍증 보다 고용량(1 IU/kg/week)의 성장호르몬을 투여한다. 성장호르몬을 사용하면 일반적으로 첫 1년 동안 성장속도가 가장 많이 증가하고 이후에도 4 cm 이상을 유지하면서, 최종성인키가 커지게 되는데, 일반적으로 최소 150 cm를 목표로 치료한다. 일반적으로 체형 이상 정도나 염색체 이상 종류에 따른 성장호르몬 반응의 차이는 없는 것으로 알려져 있다<sup>7)</sup>.

성장호르몬은 일찍 사용하기 시작하여, 충분한 키에 도달하거나, 골연령 14세 이후에 성장 속도가 2 cm/yr 미만이 될 때까지 사용하는 것이 바람직하다<sup>8)</sup>. 옥산드롤론 사용에 대해서는 의

견이 많으나, 성장호르몬을 만 9-12세 이후에 처음 사용하게 되는 경우에 신장 증가 효과를 크게 하기 위하여 일부 환자에서 사용하기도 한다<sup>8)</sup>.

에스트로겐은 성장판 성숙을 촉진시켜 닫히게 만들 수 있으므로, 충분한 성장이 이루어지지 않았다면 역연령 12세 이전에 사용하는 것은 피한다. 그러나 만 15세 이전에는 사용하여야 한다<sup>8)</sup>. 최근에는 소량의 에스트로겐을 투여하면 골성숙의 촉진에 따른 신장 소실 없이 가슴을 발달시킬 수 있다는 견해도 있다<sup>9)</sup>.

성장호르몬 치료를 받는 터너 증후군 환자에서는 다른 질환군에 비하여 뇌압 상승과 혈당 상승이 잘 발생한다<sup>5)</sup>.

### 3. 만성 신부전

만성 신부전 환자의 40-60%에서 최종성인키는 -2 표준편차점수 미만이다<sup>10)</sup>. 성장 장애는 신사구체여과율이 정상의 50% 미만이면 나타나기 시작하며, 영양 결핍, 전해질 불균형, 요독증, 신성 골이양증, 만성 빈혈 등의 대사 장애와 성장호르몬-인슐린양 성장인자-I(IGF-I)-인슐린양 성장인자 결합단백 3(IGFBP-3) 축의 이상<sup>11)</sup> 등이 성장에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다. 그러나 이러한 대사장애를 최소화시켜도 따라잡기성장이 되는 경우는 많지 않아 투석을 시행받더라도 성장 속도의 호전은 크게 없으며, 신 이식술 후 신장 기능이 호전되더라도 30% 환자에서는 성장 장애는 지속된다<sup>12)</sup>.

성장호르몬을 사용하는 경우 고식적인 치료군이나 투석 중인 환자에서 모두 성장 속도가 증가한다. 성장 호르몬 효과가 지속되는 기간은 보고자에 따라 차이가 있다. 성장호르몬을 투여 후 성장 속도의 증가는 일반적으로 첫 1-3년 이내에 잘 나타나며, 이후에는 성장 속도의 증가보다는 성장 유지에 더 관련한다<sup>13, 14)</sup>. 성장호르몬 사용하더라도 최종성인키는 기대치에 못 미쳐 일반적으로 평균 신장보다 작은 -1.6 표준편차점수를 유지하게 된다<sup>15)</sup>.

신이식 후 성장호르몬을 중지하는 경우에는 더 이상의 따라잡기성장은 잘 나타나지 않는다. 일부에서는 신이식 전 성장 상태를 지속적으로 유지한다고도 하나<sup>14)</sup>, 대규모 연구에서는 신장표준편차점수가 신이식 전에 비하여 나빠진다고 보고하였다<sup>16)</sup>. 일반적으로 6-8세 사이에 이식을 받는 경우에는 신장표준편차점수가 0.67 정도 상승하였으나, 8세 이상에서는 최대 0.2까지 소실되었다. 결국 최종성인신장의 소실을 극대화하기 위해서는 어린 나이에 신이식을 시행하며, 신이식 전의 성장 소실을 최소화 하며, 신이식 후 스테로이드호르몬 용량을 최소로 유지하고, 신기능을 정상화에 가깝게 유지하는 것이 중요하다<sup>17)</sup>.

성장호르몬이 급성 거부나 만성 거부 환자에서 이식신의 기능장애를 가속화시킬지도 모른다는 우려 때문에 미국 등에서는 신이식후 성장호르몬 사용이 허가되어 있지 않다. 그러나 1990년도 초부터 신이식 환자에서의 보고에서는 신이식 후 성장호르몬 사용으로 성장 속도의 증가나 신장표준편차점수의 증가를 유도할 수 있었고, 신기능의 이상, 신이식 거부 또는 신종양을 증가시킨다는 증거는 뚜렷하지 않았다<sup>1, 18, 19)</sup>.

### 4. 부당경량아

출생 시 체중 또는/과 신장이 -2 표준편차점수 미만인 부당경량아(SGA) 중 15-20%는 만 2세까지도 따라잡기성장을 하지 못하며 이중 50%는 성인신장도 작다<sup>20, 21)</sup>. 부당경량아의 원인이 워낙 다양하고, 따라잡기성장의 실패 원인에 대해서도 잘 알려져 있지 않으나, 일부 부당경량아에서는 성장호르몬-인슐린양 인자 축의 이상이 관찰되기도 한다.

부당경량아의 성장에는 몇 가지 특수한 점이 있다. 작은 SGA 아동에서 6-8세 이후에 골성숙이 급작스럽게 진행되기도 하여<sup>22)</sup>, 실제 성인키는 예측성인키에 비하여 작은 경우가 많다. 사춘기는 정당 체중아(AGA)에 비하여 조금 이른 정상 범위 나이에 발생한다<sup>23)</sup>. 그러나 사춘기 지속 기간(성성숙도 2기에서 5기까지의 진행), 사춘기 동안의 성장 정도, 패턴 등에 대해서는 의견이 매우 다르기 때문에 SGA 아동의 성장을 평가하는데 매우 조심하여야 한다. 일부 키가 작은 SGA 아동에서는 사춘기 급성장이 사춘기 초기에 급작스럽게 과도하게 일어나며, 이후 골성숙이 촉진되면서 성장판이 성성숙도에 비하여 일찍 닫혀 최종성인키가 작아지게 된다<sup>24)</sup>.

SGA 아동에서 성장호르몬 결핍증이 의심되지 않으면 성장호르몬을 사용하기 전에 정규적으로 성장호르몬 상태를 점검할 필요는 없다<sup>1)</sup>.

원칙적으로 SGA 아동 중 만 2세까지 따라잡기성장을 하지 못한 경우에 성장호르몬을 투여한다. 세부적인 사항에 대해서 일치된 의견은 없지만, 성장호르몬 치료 시작 당시에 신장이 -2.5 표준편차점수 미만이고, 역연령이 2-4세면 성장호르몬 50-70  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ (1-1.45 IU/kg/week; 유럽서는 35  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ <sup>25)</sup>을 투여하기 시작한다. 혈압, IGF-I, IGFBP-3, 공복 지질, 인슐린, 혈장 혈당을 치료 전과 치료 중간에 정규적으로 검사하여야 한다. 가장 중요한 것은 SGA 자체가 태생 후 성장, 지능발달, 골 발달, 성발달, 대사 질환과 깊은 연관이 있으며, 성장호르몬 치료가 이 과정을 영향을 미칠 수 있기 때문에 성장호르몬 치료와 SGA에 아동에 대한 풍부한 경험이 있는 의사가 치료를 하는 것이 바람직하다<sup>25)</sup>.

유럽에서는 미국보다 저용량을 사용하는데, 일반적으로 고용량을 사용 시 초기 따라잡기의 폭이 크지만 IGF-I의 과도한 상승을 유도할 가능성이 있으며<sup>26)</sup>, 유럽 인정 용량인 35  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 에서도 최종성인키가 70  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$  사용군과 차이가 없는 것으로 알려져 있어<sup>27)</sup>, 단기간의 급성장을 유도할 필요가 있는 경우에는 50  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 을 2년 정도 사용 후 저용량을 바꾸는 방법을 주로 사용한다<sup>25, 28)</sup>.

실제 성장호르몬 사용에 따른 최종성인키의 변화는 부모 신장이 큰 경우, 치료 시작 시의 신장이 크거나, 골연령이 많이 지연되어 있을수록<sup>27)</sup>, 장기간 사용할수록<sup>29)</sup> 큰 것으로 되어 있고, 장기간 사용 시 최종성인키를 7-12 cm 정도 키울 수 있으며<sup>28)</sup>, 치료받는 환자의 상태와 치료 프로토콜에 따라 다르지만 최종성

인키는 평균 -2.7에서 -0.9 신장표준편차점수 정도 된다<sup>25)</sup>. 또한 키가 작은 SAG 아동에서 집중력 저하와 자기존중감 감소가 관찰되는데, 성장호르몬 사용 후 좋아졌다는 보고도 있다<sup>25)</sup>.

성장호르몬 치료로 인해 사춘기가 일찍 오거나 사춘기 기간이 짧아지거나, 사춘기 급성장기 동안의 신장 획득이 줄지는 않는다<sup>30)</sup>. 성장호르몬 사용 중 혈압 상승, 지질 대사 이상 등은 좋아지나, 인슐린 저항성과 공복 혈당 등은 올라가는 것으로 알려져 있으며 일부에서는 성장호르몬을 중단하더라도 좋아지지 않았다는 보고도 있어 장기적인 추적 관찰이 필요하다<sup>25, 28)</sup>.

### 5. 특발성 저신장증

2003년도에 미국식품약품청에서 신장표준편차점수가 -2.25 미만 이면서 최종성인키가 작을 것으로 예상되는 아동에 대한 성장호르몬 Humatrope<sup>®</sup> 사용이 공인된 후, 특발성 저신장증 아동에서의 성장호르몬 치료에 대한 관심이 높아졌다. 일반적으로 특발성 저신장증이란 신장이 평균에 비하여 -2 표준편차점수 미만이면서, 저신장을 유발할만한 원인이 없고, 출생 시 정상체중을 가지고 태어났으며, 사지와 체간(척추) 체형이 정상이고, 충분한 영양을 섭취하며, 정신사회적 문제가 없으면서, 성장호르몬 분비가 정상인 아동을 지칭하는 일반적인 기술이라 할 수 있다<sup>31)</sup>. 여기에는 가족성 저신장증과 체질성 성장 지연 아동도 포함된다. FDA의 공인에서와 마찬가지로 정의 또는 치료 기준에 예측성인키를 넣는 것이 합당한지, 가족적으로 작은 아이를 포함시키는 것이 올바른 것인지, 모든 아이들에서 성장호르몬 농도가 정상인 것을 확인할 것인지, 과연 지금 사용되는 예측성인키의 계산법이 정확한지 등 아직까지도 그리고 앞으로도 쉽게 결정되기 어려운 애매모호한 기준들이 포함되어 있는 경계가 모호한 질환군이라 할 수 있다.

특발성 저신장증의 많은 아이들은 1-2년 동안 성장호르몬 사용 후 신장 증가가 관찰된다<sup>32)</sup>. 그러나 최종성인키의 증가 유무에 대해서는 불명확하다. 성장호르몬 치료 효과에 대한 이제까지의 발표들을 종합한 Cochrane 보고<sup>33)</sup>에 의하면 첫 해에는 성장속도가 사용하지 않은 아이에 비하여 2.86 cm 정도 증가하고, 평균 5.3년간 성장호르몬을 사용하였더니 최종성인키가 4-6 cm 커졌다. 최종성인키의 증가 효과는 성장호르몬 용량이 높을수록, 최종성인키에 도달할 때까지 써야 나타난다<sup>34)</sup>. 저신장증 아동이 성장호르몬 치료 후에 심리적 이득을 얻을 것이냐에 대해서도 일관된 결론은 없다.

그러나 고용량을 사용하여야 하며, 윤리적으로 질병이 없는 아이에게 치료 약제를 쓰는 것이고, 일반인이 성장호르몬 쓰기에 비싸 최종성인키가 2.5 cm 커지는데 35,000달러 들어가며<sup>33)</sup>, 치료 기간이 길어질수록 성장 효과가 떨어져 용량을 더 올려야 하며, 성장호르몬을 끊으면 일시적으로 성장 속도가 더 줄어들며, 개인마다 치료 효과가 매우 다른데 누가 잘 반응할 것인지를 예측 할 수 있는 지표가 없으며, 지금 신장이 3, 4번째인 아이는 어떻게 할 것이며, 고용량의 성장호르몬을 장기간 사용 시

향후 발생할 문제점들에 대한 장기간의 관찰 결과가 없는 상태에서 성장호르몬 사용을 결정하기란 쉽지 않다<sup>35)</sup>.

일반적으로 성장호르몬을 투여 받는 아동의 3%는 약물 부작용을 경험하는 것으로 알려져 있다<sup>1)</sup>. 이제까지 알려진 모든 합병증은 다 생길 수 있으나, 그 빈도가 성장호르몬 결핍증 아동의 경우보다 증가하는 것 같지는 않다<sup>36)</sup>. 특발성 저신장증에서의 성장호르몬 치료 경험의 역사가 짧기 때문에 장기간의 합병증 유무는 추후 더 관찰이 필요하다. 또한 IGF-I 증가 또는 IGF-I/IGFBP-3 비의 증가가 유방암, 전립선암, 대장암과 관련이 있다는 보고가 발표되고 있으므로 IGF-I과 IGFBP-3을 정상 범위내로 유지하는 노력이 필요하다.

특발성 저신장증이 워낙 다양한 원인의 저신장을 포함하고 있기 때문에 성장호르몬 이외에 다양한 치료법들이 개발되고 있는데, 그 중에 하나가 성선자극호르몬방출호르몬 유사체를 사용하여 사춘기를 억제하면서 필요하다면 성장호르몬을 동반 투여하는 방법이 있다. 정상적인 시기에 사춘기가 온 특발성 저신장증 아동을 대상으로 성장호르몬 투여는 하지 않고, 단지 유사체를 사용하여 사춘기를 3.5년 연기시켰더니 신장이 0.6 표준편차 상승 하였으나, 유사체를 투여 받은 아이들의 골밀도가 저하되는 현상이 같이 발생하여 정상적인 시기에 사춘기가 온 아이들에서 권유하기가 쉽지 않으며<sup>37)</sup>, 최종성인키에 미치는 영향에 대해서도 아직까지 체계적인 결과가 발표되지 않고 있다.

### 6. Prader-Willi 증후군

Prader-Willi 증후군은 저신장증과 과도한 지방 축적을 동반한 비만을 특징으로 하며, 흔히 성장호르몬 결핍, IGF-I 및 IGFBP-3의 감소가 관찰된다. 성장호르몬 0.14-0.49 mg/kg/week를 1년간 투여하면 신장표준편차점수가 치료 전에 비하여 0.5-1.5 정도 증가하며, 성장호르몬을 계속 투여하면 증가된 성장을 유지할 수 있는 것으로 알려져 있다. 그러나 아직까지는 소수 환자를 대상으로 최종 성인이 증가하였다는 보고는 있으나 체계적인 최종 성인시장에 도달한 Prader-Willi 증후군 환자에서의 성장호르몬 치료 효과에 대한 보고는 없다<sup>5)</sup>. 또한 자기 신장에 대한 인식이 부족한 환자들에게 신장 축진을 위해서 성장호르몬을 사용하는 것이 윤리적인 것인지에 대해서도 생각해 보아야 한다.

이 환자군에서 성장호르몬을 사용하는 또 하나의 이유는 체지방을 줄이기 위해서이다. 성장호르몬을 투여하면 체지방도 감소하는데, 성장호르몬 0.033 mg/kg/day를 1년간 투여한 결과 체질량지수가 3.0 표준편차점수에서 1.5 표준편차점수로 감소하였으며, 성장호르몬 중단 6개월에는 다시 체중이 증가하였으나, 다시 0.033 mg/kg/day를 투여하였더니 체중이 줄어들어 체질량지수가 1.7 표준편차점수 정도로 유지되었다<sup>38)</sup>. 일반적으로 성장호르몬을 투여 받으면 투여 받기 전에 비하여 체지방은 줄어들고 체지방량(lean body mass)은 증가하는 것으로 알려져 있으며, 저용량보다는 최소 7 mg/m<sup>2</sup>/week를 투여 받아야 이런 효과가

유지되나, 여전히 4년 뒤에도 일반인에 비해서는 체지방량이 높게 유지되어 성장호르몬 사용의 제한적 효과를 시사하고 있다<sup>39)</sup>. 실제 24개월간은 근육힘과 능력이 좋아지며, 그 후에도 성장호르몬을 사용한 추가 2년 동안 계속 유지되었다<sup>39)</sup>. 결국 고용량의 성장호르몬을 사용하는 동안에는 체지방 감소 및 유지에 도움이 되나, 중단하였을 때 체지방이 다시 증가하기 때문에 결국 성장호르몬 사용은 이득과 손해에 대해 보호자와 충분히 상의한 후에 결정하여야 한다.

Prader-Willi 증후군 환자들은 비만, 호흡근 약화 및 척추측만증 등에 의해 제한성 폐질환의 발생 위험이 높으며, 또한 폐쇄성 수면 무호흡과 저산소증/고이산화탄소증에 대한 중추성 반응 저하 등이 잘 관찰된다<sup>40)</sup>. 성장호르몬이 Prader-Willi 증후군 환자들에서 기초대사량과 산모소모량이 증가시켜 성장호르몬 치료 전에 비하여 호흡계 기관의 과도한 활동을 요구하게 되지만, 성장호르몬 자체가 호흡근의 능력을 증가시키는 것으로 알려져 있어 대부분의 환자에서는 큰 문제가 생기지 않는다. 그러나 일부 특히 심한 비만이 있는 환자군에서 성장호르몬 사용에 의한 증가된 호흡 요구량을 다 채우지 못하면서 사용 초기에 급사하는 경우가 보고되고 있는데, 급사한 환자들은 성장호르몬을 사용하기 전에 이미 호흡기 이상이 90%에서 있었으며, 야간 무호흡 또는 코골음이 70%에서 있었다<sup>41)</sup>.

Prader-Willi 증후군에서는 비만으로 인한 2형 당뇨병이 25%에서 관찰되는데, 소아 Prader-Willi 증후군 환자에서 단기간의 성장호르몬 사용이 2형 당뇨병의 발생을 촉발시킨다는 증거는 아직까지는 없다<sup>39)</sup>. 그러나 성장호르몬을 투여 받은 환자들이 아직 충분히 성인이 되지 않았으며, 치료받은 환자들의 수가 많지 않기 때문에, 당뇨병의 잠재적인 위험이 있는 Prader-Willi 증후군 환자에서의 혈당 및 인슐린 관련에 관해서는 향후 더 연구가 필요한 실정이다.

### 안 전 성

관절통, 근육통 등이 생길 수 있으나, 성인보다는 빈도가 낮다. 또한 주사 부위에 지방위축이 생길 수 있으며, 일시적으로 여성형유방이 생길 수 있다. 갑상선호르몬을 포함한 호르몬과 대사물질의 변화가 발생 할 수 있어 3-6개월 간격으로 갑상선기능검사를 시행한다. 또한 부당경량아 중 일부에서는 얼굴 비대칭이 더 심화되기도 한다.

성장호르몬 사용 중 수분이 축적되는 경우가 있으나, 일반적으로 임상적으로 문제를 일으키지는 않는다. 두개강내압상승(pseudotumor cerebri)은 소아에서 잘 발생하며, 특히 터너 증후군, 만성신부전 및 기질성 성장호르몬결핍증 환자에서 잘 발생한다. 성장호르몬을 끊으면 호전되며, 나중에 성장호르몬을 다시 썼을 때, 일부에서는 재발할 수 있다.

대퇴골두 골단 분리증(slipped capital femoral epiphysis)은 성장호르몬 사용에 따른 급성장 때문인지, 성장호르몬 결핍증 자

체 때문인지는 불확실하나, 성장호르몬을 사용하면 발생 빈도가 높아지므로, 무릎, 고관절 동통을 자주 확인하여야 한다. Perthes 병은 성장호르몬 사용과 연관이 없어 보인다. 척추측만증은 터너 증후군과 Prader-Willi 증후군에서 자주 관찰되며, 성장호르몬 또는 성장호르몬 사용에 따른 급성장과 관련이 있을 수 있다.

성장호르몬이 만성신부전 환자에서 크레아티닌을 증가시키기도 하는데, 신이식 환자에서 잘 관찰되며, 이식거부의 위험을 높일 수 있는 것으로 알려져 있어, 미국에서는 신이식 환자에서의 시용이 허가되어 있지 않다.

성장호르몬은 일반적으로 인슐린에 대한 저항성을 일으키고 공복 혈당을 상승시킬 수 있다. 대규모 연구 자료들(NCGS, KIGS)의 결과를 보면 일반적으로 2형 당뇨병의 발생 위험을 더 증가시키지는 않지만 2형 당뇨병의 발병 위험이 있는 터너 증후군, Prader-Willi 증후군 또는 부당경량아에서는 당뇨병의 발생을 촉진시킬 수 있기 때문에<sup>5)</sup> 임상적으로 3-6개월 간격으로 당화혈색소를 측정한다. 드물게 췌장염에 대한 보고가 있다.

일본에서 성장호르몬을 사용한 소아에서 백혈병이 잘 생긴다는 첫 보고가 있었으나, 이후에 조사에 의하면 백혈병과 연관은 없는 것으로 밝혀졌다. 그러나 방사선 조사와 같이 백혈병의 발생 위험을 높이는 경우에는 성장호르몬 사용에 주의가 필요하다. 백혈병의 빈도가 높은 다운 증후군, 염색체 파손 증후군(Fanconi 증후군, Bloom 증후군) 환자에서는 성장호르몬을 사용하지 않는 것이 바람직하다<sup>2)</sup>. 뇌종양 치료 환자에서의 성장호르몬 사용이 뇌종양의 재발을 증가시키지는 않으나, 종양 특히 백혈병 치료를 받은 환자들에서 골육종을 포함한 2차성 종양의 발생을 증가시킬 가능성은 있다<sup>42)</sup>. 결국 아직까지 종양의 발생과 재발에 관해서는 더 충분한 자료가 모아져야 결론이 나겠지만, 현재로서는 종양의 발생에 관해서 항상 주의하여 관찰하고, 성장을 유도할 수 있는 최저한도의 IGF-I을 유지하는 것이 바람직하다.

급성시기의 중환자에서 성장호르몬을 단기간 사용하는 경우에는 사망률이 더 높아진다<sup>2)</sup>.

활동성 종양, 두개강내압상승, 당뇨병성 망막증, 급성 중병 등이 있으면 성장호르몬을 사용하지 말아야 한다. 가임기 여성이 성장호르몬을 중단할 필요는 없으나, 임신이 확인되면 끊는다.

### References

- 1) Wilson TA, Rose SR, Cohen P, Rogol AD, Backeljauw P, Brown R, et al. The Lawson Wilkins Pediatric Endocrinology Society Drug and Therapeutics Committee. 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.
- 2) Gharib H, Cook DM, Saenger PH, Bengtsson BA, Feld S, Nippoldt TB, et al. American Association of Clinical Endocrinologists Growth Hormone Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for growth hormone use in adults and chil-

- dren--2003 update. *Endocr Pract* 2003;9:64-76.
- 3) Cutfield W, Lindberg A, Albertsson-Wikland K, Chatelain P, Ranke MB, Wilton P. Final height in idiopathic growth hormone deficiency: the KIGS experience. KIGS International Board. *Acta Paediatr Suppl* 1999;88:72-5.
  - 4) Gleeson HK, Shalet SM. The impact of cancer therapy on the endocrine system in survivors of childhood brain tumours. *Endocr Relat Cancer* 2004;11:589-602.
  - 5) Harris M, Hofman PL, Cutfield WS. Growth hormone treatment in children: review of safety and efficacy. *Paediatr Drugs* 2004;6:93-106.
  - 6) Shin JH, Ko CW, Kim DH, Kim JD, Kim HS, Kim HS, et al. Spontaneous growth in Korean patients with Turner syndrome. *J Korean Soc Pediatr Endocrinol* 1998;3:1-6.
  - 7) Haeusler G, Schmitt K, Blumel P, Plochl E, Waldhor T, Frisch H. Growth hormone in combination with anabolic steroids in patients with Turner syndrome: effect on bone maturation and final height. *Acta Paediatr* 1996;85:1408-14.
  - 8) Saenger P, Wikland KA, Conway GS, Davenport M, Gravholt CH, Hintz R, et al. Fifth International Symposium on Turner Syndrome. Recommendations for the diagnosis and management of Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3061-9.
  - 9) Rosenfield RL, Devine N, Hunold JJ, Mauras N, Moshang T Jr, Root AW. Salutary effects of combining early very low-dose systemic estradiol with growth hormone therapy in girls with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6424-30.
  - 10) Rizzoni G, Broyer M, Brunner FP, Brynger H, Challah S, Kramer P, et al. Combined report on regular dialysis and transplantation of children in Europe, XIII, 1983. *Proc Eur Dial Transplant Assoc Eur Ren Assoc* 1985;21:66-95.
  - 11) Rabkin R, Sun DF, Chen Y, Tan J, Schaefer F. Growth hormone resistance in uremia, a role for impaired JAK/STAT signaling. *Pediatr Nephrol* 2005;20:313-8.
  - 12) van Diemen-Steenvoorde R, Donckerwolcke RA, Brackel H, Wolff ED, de Jong MC. Growth and sexual maturation in children after kidney transplantation. *J Pediatr* 1987;110:351-6.
  - 13) Vimalachandra D, Craig JC, Cowell CT, Knight JF. Growth hormone treatment in children with chronic renal failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pediatr* 2001;139:560-7.
  - 14) Kari JA, Rees L. Growth hormone for children with chronic renal failure and on dialysis. *Pediatr Nephrol* 2005;20:618-21.
  - 15) Haffner D, Schaefer F, Nissel R, Wuhl E, Tonshoff B, Mehls O. Effect of growth hormone treatment on the adult height of children with chronic renal failure. German Study Group for Growth Hormone Treatment in Chronic Renal Failure. *N Engl J Med* 2000;343:923-30.
  - 16) Fine RN. Growth post renal-transplantation in children: lessons from the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study(NAPRTCS). *Pediatr Transplant* 1997;1:85-9.
  - 17) Fine RN, Ho M, Tejani A. North American Pediatric Renal Trasplant Cooperative Study(NAPRTCS). The contribution of renal transplantation to final adult height: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study(NAPRTCS). *Pediatr Nephrol* 2001;16:951-6.
  - 18) Fine RN, Sullivan EK, Kuntze J, Blethen S, Kohaut E. The impact of recombinant human growth hormone treatment during chronic renal insufficiency on renal transplant recipients. *J Pediatr* 2000;136:376-82.
  - 19) Mehls O, Wilton P, Lilien M, Berg U, Broyer M, Rizzoni G, et al. Does growth hormone treatment affect the risk of post-transplant renal cancer? *Pediatr Nephrol* 2002;17:984-9.
  - 20) Albertsson-Wikland K, Karlberg J. Natural growth in children born small for gestational age with and without catch-up growth. *Acta Paediatr Suppl* 1994;399:64-70.
  - 21) Lee PA, Chernausek SD, Hokken-Koelega AC, Czernichow P. International Small for Gestational Age Advisory Board. International Small for Gestational Age Advisory Board consensus development conference statement: management of short children born small for gestational age, April 24-October 1, 2001. *Pediatrics* 2003;111:1253-61.
  - 22) Tanner JM, Lejarraga H, Cameron N. The natural history of the Silver-Russell syndrome: a longitudinal study of thirty-nine cases. *Pediatr Res* 1975;9:611-23.
  - 23) Hokken-Koelega AC. Timing of puberty and fetal growth. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002;16:65-71.
  - 24) Lazar L, Pollak U, Kalter-Leibovici O, Pertzalan A, Phillip M. Pubertal course of persistently short children born small for gestational age(SGA) compared with idiopathic short children born appropriate for gestational age(AGA). *Eur J Endocrinol* 2003;149:425-32.
  - 25) Johnston LB, Savage MO. Should recombinant human growth hormone therapy be used in short small for gestational age children? *Arch Dis Child* 2004;89:740-4.
  - 26) Van Dijk M, Mulder P, Houdijk M, Mulder J, Noordam K, Odink RJ, et al. High serum levels of growth hormone(GH) and insulin-like growth factor-I(IGF-I) during high-dose GH treatment in short children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1390-6.
  - 27) Van Pareren Y, Mulder P, Houdijk M, Jansen M, Reeser M, Hokken-Koelega A. Adult height after long-term, continuous growth hormone(GH) treatment in short children born small for gestational age: results of a randomized, double-blind, dose-response GH trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3584-90.
  - 28) Ong K, Beardsall K, de Zegher F. Growth hormone therapy in short children born small for gestational age. *Early Hum Dev* 2005;81:973-80.
  - 29) de Zegher F, Hokken-Koelega A. Growth hormone therapy for children born small for gestational age: height gain is less dose dependent over the long term than over the short term. *Pediatrics* 2005;115:e458-62.
  - 30) Boonstra V, van Pareren Y, Mulder P, Hokken-Koelega A. Puberty in growth hormone-treated children born small for gestational age(SGA). *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5753-8.
  - 31) Gubitosi-Klug RA, Cuttler L. Idiopathic short stature. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005;34:565-80.
  - 32) Kemp SF, Kuntze J, Attie KM, Maneatis T, Butler S, Frane J, et al. Efficacy and safety results of long-term growth hormone treatment of idiopathic short stature. *J*

- Clin Endocrinol Metab 2005;90:5247-53.
- 33) 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.
  - 34) Wit JM, Rekers-Mombarg LT, Cutler GB, Crowe B, Beck TJ, Roberts K, et al. Growth hormone(GH) treatment to final height in children with idiopathic short stature: evidence for a dose effect. J Pediatr 2005;146:45-53.
  - 35) Freemark M. Editorial: Growth hormone treatment of "idiopathic short stature": not so fast. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:3138-9.
  - 36) Kemp SF, Kuntze J, Attie KM, Maneatis T, Butler S, Frane J, et al. Efficacy and safety results of long-term growth hormone treatment of idiopathic short stature. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:5247-53.
  - 37) Yanovski JA, Rose SR, Municchi G, Pescovitz OH, Hill SC, Cassorla FG, et al. Treatment with a luteinizing hormone-releasing hormone agonist in adolescents with short stature. N Engl J Med 2003;348:908-17.
  - 38) Lindgren AC, Ritzen EM. Five years of growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome. Swedish National Growth Hormone Advisory Group. Acta Paediatr Suppl 1999;88:109-11.
  - 39) Carrel AL, Myers SE, Whitman BY, Allen DB. Benefits of long-term GH therapy in Prader-Willi syndrome: a 4-year study. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:1581-5.
  - 40) Wilson SS, Cotterill AM, Harris MA. Growth hormone and respiratory compromise in Prader-Willi syndrome. Arch Dis Child 2006;91:349-50.
  - 41) Eiholzer U. Deaths in children with Prader-Willi syndrome. A contribution to the debate about the safety of growth hormone treatment in children with PWS. Horm Res 2005; 63:33-9.
  - 42) Sklar CA, Mertens AC, Mitby P, Occhiogrosso G, Qin J, Heller G, et al. Risk of disease recurrence and second neoplasms in survivors of childhood cancer treated with growth hormone: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:3136-41.