

소아 종양 환자의 혈중 Ghrelin과 Leptin의 농도: 정상 소아와 비교

가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실

박소현 · 정민호 · 정낙균 · 서병규 · 이병철

Serum ghrelin and leptin concentrations in children with cancer : comparisons with normal children

So Hyun Park, M.D., Min Ho Jung, M.D., Nac Gyun Chung, M.D.
Byung-Kyu Suh, M.D. and Byung Churl Lee, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Purpose : Ghrelin, being secreted from the stomach, stimulates growth hormone secretion and controls energy homeostasis by increasing appetite. Leptin, being secreted from the adipocytes, controls weight and energy homeostasis by decreasing appetite. Leptin concentration is reported to increase after childhood cancer therapy. This study was aimed to compare ghrelin and leptin concentrations in normal children and children who received cancer therapy.

Methods : We enrolled forty-three patients who were diagnosed with cancer and received radiotherapy or chemotherapy during Dec. 2004 through Dec. 2005 in St. Marys hospital and Kangnam St. Marys hospital. Forty-five healthy children were selected as a control group whose age, gender, weight and height were similar to those of cancer group. The serum leptin and ghrelin concentrations were also measured by radioimmunoassay.

Results : The cancer group showed higher BMI and leptin concentrations. The control group showed higher concentrations of ghrelin. Both control and cancer groups revealed positive correlations between leptin concentrations and BMI. Ghrelin concentrations in the control group showed negative correlations with age, height, weight and BMI but no significant correlation was found in the cancer group. All the parameters in the group treated with chemotherapy only were not different from those in the group treated with chemotherapy and irradiation. But the level of ghrelin in the acute myeloid leukemia group was much higher than those in the acute lymphoblastic leukemia group.

Conclusion : Patients with pediatric cancer treatment have presented higher BMI and leptin concentrations but lower ghrelin concentrations than those in healthy children. Because of the relatively short duration and cross sectional method of the study, however, further long term and prospective study will be required in the future. (Korean J Pediatr 2007;50:905-911)

Key Words : Cancer, Ghrelin, Leptin, Acute myeloid leukemia, Acute lymphoblastic leukemia

서 론

지난 수십 년간 소아 종양 환자에 대한 치료법의 발달로 장기 생존율이 급격히 향상되었다. 1974년부터 1976년까지 조사한 5년 생존율은 56%였지만 1992년부터 1998년까지 조사한 생존

율은 77%로 상승하였다¹⁾. 이렇게 소아 종양 환자들의 장기 생존율이 점차 증가함에 따라 치료로 야기된 건강상의 문제들, 예를 들면, 2차 종양의 발병이나 심혈관계 질환, 호흡기 합병증 등과 더불어 성장 지연과 비만 등의 합병증도 더욱 증가하였다²⁾.

최근 비만에 대한 사회적 관심이 높아지면서 항암 치료를 받았던 소아 종양 환자에서 비만의 발생률이 높다는 여러 보고들이 있었는데, 특히 소아 종양 중 가장 많은 급성 백혈병으로 치료 받은 환자에서 성인이 되었을 때 체지방이 증가했다는 보고가 있었으며³⁾, 항암 화학 치료를 받은 후에 대사증후군이 생길 위험이 높다고 한 연구도 있었다⁴⁾. 비만은 대사증후군의 한

접수 : 2007년 6월 22일, 승인 : 2007년 8월 3일

책임저자 : 서병규, 강남성모병원 소아과

Correspondence : Byung-Kyu Suh, M.D.

Tel : 02)590-2752, Fax : 02) 537-4544

E-mail : suhbk@catholic.ac.kr

부분이며, 이런 비만에 관여하는 인자들은 여러 가지가 있는데 그 중 최근에 관심이 증폭되어 연구가 활발히 이루어지고 있는 인자가 ghrelin과 leptin이다.

Ghrelin은 28개의 아미노산으로 이루어진 펩타이드로서 주로 위에서 분비되며⁵⁾, 성장호르몬 분비 촉진제 수용체(growth hormone secretagogues receptor)에 결합하여 성장호르몬 분비를 자극하고, 그 외에 식욕을 유발하는 작용을 가지고 있는 것으로 알려져 있다⁶⁾.

비만하거나 체중이 급격히 증가한 경우에는 혈중 ghrelin 농도가 감소하고, 장기간의 금식상태나 체중이 감소한 경우에는 ghrelin 농도가 증가한다고 한다^{7, 8)}.

한편, leptin은 주로 지방세포에서 분비되는 호르몬으로 식욕을 억제시키는 작용을 통해 에너지 대사에 관여한다고 알려져 있으며, 비만할 경우 혈중 농도가 증가된다⁹⁾. 중양과 leptin과의 연관관계에 대해서 많은 연구가 활발히 진행되고 있는데, 재발한 급성 골수성 백혈병과 골수형성이상 증후군 환자에서 leptin 수용체의 발현이 새로이 진단된 환자에서보다 증가되어 있다는 보고가 있다¹⁰⁾. 또한 급성 림프구성 백혈병에 이환되어 항암 화학요법을 받은 후 체지방이 증가하고 leptin농도가 증가하였다는 연구도 있었으며¹¹⁾, Brennan 등¹²⁾은 급성 림프구성 백혈병으로 두개 내 방사선 조사를 받은 적이 있는 젊은 성인에게서 혈중 leptin농도가 증가되어 있었다고 하였다. 그러나 중양 환자에서의 ghrelin 농도에 대한 연구는 일부 호르몬 분비 중양에 국한되어 있고^{13, 14)}, 소아에서 흔한 급성 백혈병이나 고형암에 대한 연구는 없는 실정이다.

이에 저자들은 급성 백혈병이나 고형암에 이환되어 항암치료를 받고 있는 소아 중양 환자의 혈중 ghrelin 및 leptin 농도를 측정하여 정상 소아와 어떤 차이가 있는지 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

2003년 12월부터 2004년 12월까지 가톨릭대학교 성모병원과 강남성모병원에서 뇌종양을 제외한 소아 중양으로 진단받고 항암치료를 받고 있는 환아들 중 본 연구를 위한 채혈 시점으로부터 적어도 1년 이내에 방사선 조사나 항암치료를 받은 적이 있는 환아들을 선별하였으며, 재발하여 치료받은 환아가 아닌 첫 진단 후 치료받은 43명(남아 31명, 여아 12명)을 환아군으로 하였다. 대조군으로는 같은 기간 성장평가를 위해 성모병원과 강남성모병원을 내원한 소아들 중 질병이 없으면서 신장이 평균신장의 2 표준편차 이내에 해당되고, 성별, 나이, 체중 및 신장이 환아군과 비슷한 소아 45명(남아 26명, 여아 19명)을 선정하였다. 보호자와 환자에게 연구의 취지를 설명한 후 동의를 얻었으며, 가톨릭대학교 성모병원과 강남성모병원 임상연구 심의 위원회의

허가를 받았다.

2. 방 법

대상 소아의 신장은 Harpenden 신장기(Holtain Ltd., Crymych, United Kingdom)를 이용하였고, 체중은 전자저울로 측정하였으며, 이를 바탕으로 체질량지수(body mass index, BMI)를 계산하였다. 방사선 치료를 받은 환아의 경우 총 방사선 조사량은 급성 림프구성 백혈병에서는 1,800 cGy, 그 외 기타 중양에서는 1,200 cGy였다. 고용량의 스테로이드는 급성 림프구성 백혈병 환아와 임파종에서 사용되었으며, 텍사메타손으로 8 mg/m²의 용량으로 4주 이상 투여하였다. Insulin-like growth factor-1(IGF-1)은 정맥 채혈 직후 상온에서 2,500 RPM의 속도로 15분간 원심분리하여 혈청을 분리한 후 -70℃에서 냉동 보관하였다가 radioimmunoassay(Biosource Technologies, Inc., Nivelles, Belgium)으로 측정하였고, Insulin-like growth factor binding protein-3(IGFBP-3) 역시 같은 방법으로 원심 분리하여 보관했다가 immunoradiometric assay(Immunotech/Beckman Coulter, Inc., Ville-pinte, France)로 농도를 측정하였다.

Ghrelin과 leptin 농도 역시 같은 방법으로 혈청을 분리하여 보관하였다가 radioimmunoassay(LINCO Research, Inc., MO, USA)로 측정하였다.

3. 통계학적 분석

통계 분석은 SPSS(Ver. 13.0) 프로그램을 이용하였으며, 모든 측정값들은 평균±표준편차로 기록하였다. 두 군의 신체계측치와 ghrelin, leptin, IGF-I 및 IGFBP-3 평균 농도를 비교하기 위해 Student t-test를 시행하였고, 각 항목간의 관계는 Pearson 상관계수를 구하여 상관분석을 시행하였다. 환아군을 급성 림프구성 백혈병 환아군과 급성 골수성 백혈병 환아군으로 나누어 평균 신체 계측치 및 혈중 ghrelin, leptin, IGF-I 및 IGFBP-3 비교하는 데에는 Mann-Whitney U test를 이용하였다. 환아군을 항암 화학요법만 시행한 군과, 화학요법과 함께 방사선 조사를 병행한 군으로 나누어 평균 체질량지수와 ghrelin, leptin농도를 비교하는 데에도 역시 Mann-Whitney U test를 시행하였으며, P<0.05일 때 통계학적으로 유의한 것으로 판단하였다.

결 과

1. 대상 소아들의 연령 및 신체 계측치

대조군은 전체 45명으로 남아가 26명, 여아가 19명으로 평균 연령은 9.8±2.8세였으며, 환아군은 43명으로 남아 31명, 여아 12명으로 평균연령은 9.4±2.8세였다. 두 군의 평균 신장, 신장표준편차지수, 체중 및 체질량지수는 Table 1과 같았으며, 체질량지수만이 각각 대조군이 17.3±2.5, 환아군이 19.2±3.9로 환아군이 다소 높았다(P<0.05, Table 1).

2. 환아군과 대조군의 혈중 ghrelin과 leptin 농도

혈중 ghrelin 농도는 대조군이 523.2 ± 265.2 pg/mL, 환아군이 426.7 ± 165.4 pg/mL로 대조군이 환아군에 비해 더 높은 농도를

Table 1. Comparison of Clinical Characteristics of the Cancer and the Control Group

	Control	Cancer	P-value
No (M:F)	45 (26:19)	43 (31:12)	
Mean age (yr)	9.8 ± 2.8	9.4 ± 2.8	NS
Height (cm)	131.2 ± 16.8	133.7 ± 18.0	NS
HT SDS	-0.6 ± 0.7	-0.2 ± 2.2	NS
Weight (kg)	31.2 ± 12.0	35.3 ± 13.2	NS
BMI (kg/m^2)	17.3 ± 2.5	19.2 ± 3.9	<0.05
Ghrelin (pg/mL)	523.2 ± 265.2	426.7 ± 165.4	<0.05
Leptin (ng/mL)	4.3 ± 3.3	8.0 ± 6.3	<0.05

Abbreviations : NS, not significant; HT SDS, height standard deviation score

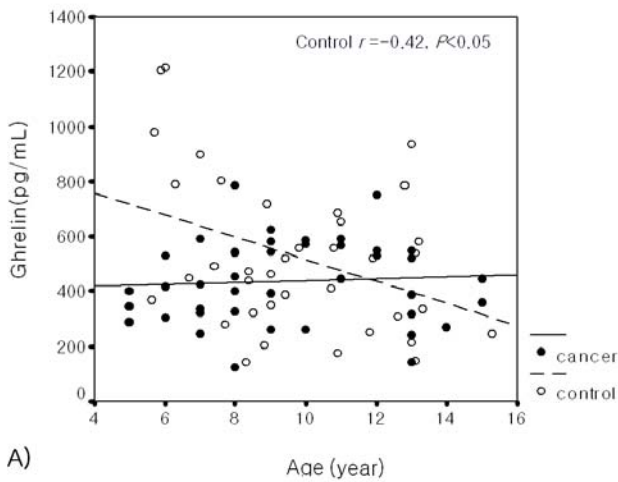
보였다($P < 0.05$, Table 1). 그러나 leptin 농도는 대조군이 4.3 ± 3.3 ng/mL로 환아군의 농도 8.0 ± 6.3 ng/mL에 비해 낮았다($P < 0.05$, Table 1).

3. 나이와 체질량지수에 따른 혈중 ghrelin 농도

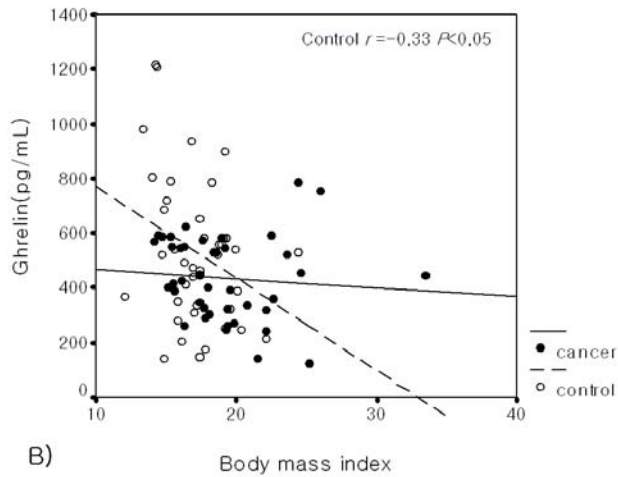
Ghrelin 농도는 대조군에서는 나이가 증가함에 따라 감소하는 음의 상관관계를 보였으나($r = -0.42$, $P < 0.05$, Fig. 1A), 환아군에서는 유의한 상관관계를 보이지 않았다($r = 0.15$, $P = 0.33$, Fig. 1A). 또한 대조군에서는 체질량지수가 증가함에 따라 ghrelin 농도가 감소하는 음의 상관관계를 보였으나($r = -0.33$, $P < 0.05$, Fig. 1B), 환아군에서는 유의한 상관관계를 보이지 않았다($r = -0.09$, $P = 0.55$, Fig. 1B).

4. 나이와 체질량지수에 따른 혈중 leptin 농도

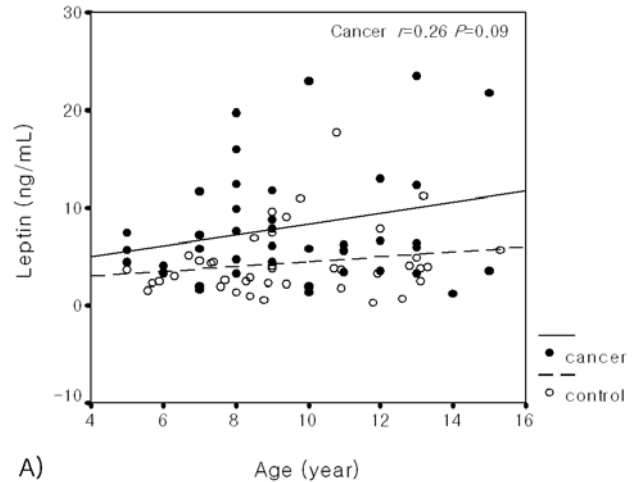
Leptin 농도는 나이가 증가함에 따라 증가하는 양상을 보였으나 대조군에서는 의미있는 상관관계는 없었으며($r = 0.12$, $P = 0.42$, Fig. 2A), 환아군에서는 약한 양의 상관관계를 보였다($r = 0.26$,



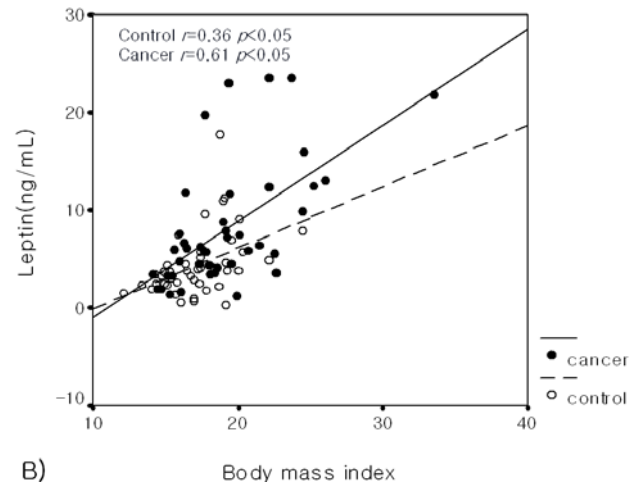
A)



B)



A)



B)

Fig. 1. Correlation of serum ghrelin with (A) age and (B) body mass index in the cancer group and the control group.

Fig. 2. Correlations of serum leptin with (A) age and (B) body mass index in the cancer group and the control group.

$P < 0.05$, Fig. 2A). 그러나 체질량지수에 따른 혈중 leptin 농도는 두 군 모두에서 뚜렷한 양의 상관관계를 보였다(대조군: $r = 0.36$, $P < 0.05$, Fig. 2B vs 환자군: $r = 0.61$, $P < 0.05$, Fig. 2B).

5. 암의 종류에 따른 비교

암의 종류에 따라 ghrelin과 leptin 농도에 차이가 있는지 알아보기 위하여 환자군을 급성 림프구성 백혈병군과 급성 골수성 백혈병군, 그리고 나머지 기타 종양군으로 나누어 비교해 보았다. 급성 림프구성 백혈병군은 전체 환자군 43명 중 21명이었으며, 급성 골수성 백혈병군은 11명, 고형암군은 11명이었다(Table 2). 이들 중 급성 림프구성 백혈병군과 급성 골수성 백혈병군을 비교했을 때, 평균 신장은 급성 골수성 백혈병군에서 141.6 ± 13.8 cm으로, 급성 림프구성 백혈병군의 평균신장 128.6 ± 18.5 cm 보다 컸으나 신장표준편차지수는 차이가 없었으며, 그 외의 신체계측치는 두 군간에 의미있는 차이는 없었다($P < 0.05$, Table 3). 혈중 ghrelin 농도는 급성 림프구성 백혈병군에서 376.1 ± 138.4 pg/mL, 급성 골수성 백혈병군에서 521.8 ± 132.5 pg/mL로 급성 골수성 백혈병군에서 더 높은 농도를 보였으나, leptin 농도는 두 군간에 의미있는 차이는 없었다($P < 0.05$, Table 3).

Table 3. Comparison of Clinical Characteristics and Serum IGF-1, IGFBP-3, Ghrelin, and Leptin Concentrations of the Acute Lymphoblastic Leukemia Group and the Acute Myeloid Leukemia Group

	ALL (n=21)	AML (n=11)	P-Value
Mean age (yr)	8.8 ± 2.7	10.7 ± 2.2	NS
Height (cm)	128.6 ± 18.5	141.6 ± 13.8	< 0.05
HT SDS	-0.5 ± 1.1	-0.1 ± 1.0	NS
Weight (kg)	32.4 ± 11.6	38.7 ± 15.6	NS
BMI	19.0 ± 2.9	18.5 ± 3.9	NS
Ghrelin (pg/mL)	376.1 ± 138.4	521.8 ± 132.5	< 0.05
Leptin (ng/mL)	9.1 ± 6.5	7.1 ± 6.8	NS

Abbreviations: NS, not significant; HT SDS, height standard deviation score

Table 2. Pathologic Diagnosis of the Cancer Group

Disease	Number
ALL	21
AML	11
Others	
Lymphoma	2
Neuroblastoma	2
HLH	2
Germ cell tumor	1
Wilms tumor	2
Rhabdomyosarcoma	2
Total	43

Abbreviations: ALL, acute lymphoblastic leukemia; AML, acute myeloid leukemia; HLH, hemophagocytic lymphohistiocytosis

6. 치료방법에 따른 비교

항암 화학 요법만 받은 군과, 화학 요법과 함께 방사선 조사를 병행한 군으로 나누어 체질량지수와 ghrelin 및 leptin 농도를 비교하여 보았다. 화학요법만 받은 군은 전체 환자군 43명 중 26명이었고, 방사선 조사를 병행한 군은 17명이었다(Table 4). 화학요법만 받은 군 중에서 급성 림프구성 백혈병 환아는 6명, 급성 골수성 백혈병 환아가 11명, 그 외의 기타 종양 환아는 9명이었다. 방사선 조사를 병행한 군 중에서는 급성 림프구성 백혈병 환아가 15명, 기타 종양 환아는 2명이었다. 두 군의 평균 연령은 화학요법만 받은 군은 10.72.6세, 방사선 조사를 함께 받은 군은 7.7 ± 2.2 세로 화학요법만 받은 군에서 더 많았으나, 체질량지수와 ghrelin 및 leptin 농도는 항암 화학 요법만 시행받은 군에서 더 높았으나 통계학적으로 의미있는 차이는 없었다($P < 0.05$, Table 4).

고 찰

의학의 발달로 소아 종양에 이환되었다가 생존한 환자의 수가 증가하고 장기 생존율 또한 높아지면서¹⁾, 종양 자체로 인한 문제 뿐만 아니라 치료로 인한 장기적인 후유증이 문제가 되고 그에 대한 진단 및 치료 또한 중요하게 제시되고 있다. 그렇게 살아남은 아이들이 사춘기를 맞이하게 되고, 성인이 되면서 여러 가지 문제에 부딪히는데, 최근 관심이 높아지고 있는 것 중의 하나가 바로 비만과 성장지연이다. 특히 비만은 동서양을 막론하고 사회적인 문제로 대두되고 있으며, 이에 대한 연구도 활발하게 이루어지고 있다.

Jarfelt 등³⁾은 소아기에 급성 림프구성 백혈병에 이환되어 항암 치료 후 완치된 성인들을 대상으로 하여 체성분분석을 시행하였는데, 체질량지수 30 이상의 비만인 사람은 없었던 반면, 체간을 중심으로 한 체지방이 의미있게 증가되어 있었는데, 이는 성장호르몬의 농도와 반비례의 관계에 있는 것으로 보아 항암 치료 과정 중의 두개내 방사선 치료로 인해 성장호르몬 분비가 감소된 것과 관련이 있다고 하였다.

한편, Kourtis 등⁴⁾은 두개내 방사선 치료를 받지 않은 급성 림프구성 백혈병 완치 환아들을 대상으로 대사증후군의 동반 유무

Table 4. Comparison of BMI, Ghrelin, and Leptin Concentrations of the Chemotherapy Group, and the Chemotherapy plus Radiotherapy Group

	Chemotherapy (n=26)	Chemotherapy+ radiation (n=17)	P-Value
Age	10.7 ± 2.6	7.7 ± 2.2	< 0.05
BMI	19.8 ± 4.2	18.1 ± 3.2	NS
Ghrelin (pg/mL)	469.6 ± 156.0	380.6 ± 134.5	NS
Leptin (ng/mL)	8.7 ± 6.9	6.9 ± 5.5	NS

Abbreviation: NS, not significant

를 조사하였는데, 대상아 52명 중 대사증후군의 진단 항목 중 3개 이상을 만족하는 환아는 3명으로 5.76%였으며, 29명(55.7%)의 환아가 적어도 1개의 진단항목을 만족하는 등 대사증후군의 위험이 높다고 발표하였다. 그들은 이 환아들에게서 대사증후군의 위험을 야기한 것은 고용량의 스테로이드를 장기간 사용한 화학 치료 때문이라고 추측하였으며, 항암 화학 치료 후 완치된 급성 림프구성 백혈병 환아들의 추적 관찰 시에 비만과 더불어 대사증후군의 발병 유무를 면밀히 관찰해야 한다고 하였다⁴⁾.

본 연구에서는 대상 환아들의 평균 체질량지수가 19.2 ± 3.9 로 대조군에 비해 다소 높았으나 비만에 해당하는 환아는 없었으며, 아쉽게도 체성분분석은 시행하지 못하였다. 그리고, 종양의 종류에 관계없이 두개내 방사선 치료를 받은 군과 그렇지 않은 군을 비교했을 때 오히려 항암 화학 치료만 받은 군에서 체질량지수가 더 높았지만 이는 통계적으로 의미는 없었다. 그러나 이런 결과들은 항암 치료 후가 아닌, 항암 치료 도중에 시행한 단면적 연구인데다 대상 군수가 많지 않아 환아들 각각의 차이도 변수로 작용하였을 것이라고 생각된다.

Ghrelin은 성장호르몬 분비를 촉진시킬 뿐만 아니라^{5,8)}, 식욕을 증가시키는 작용을 하는데¹⁵⁾, 장기간에 걸친 공복 상태나 체중이 감소한 경우, 예를 들면 신경성 식욕부진증 환자에서 ghrelin 농도가 증가하는 것으로 알려져 있다⁷⁾. 반면에 정상 체중인 사람보다 비만한 사람에서 더 낮고, 비만아에서는 비만도가 증가할수록 ghrelin 농도가 낮아지는 경향을 보인다고 한다^{6,16)}. 반면, 여러 질병에서의 ghrelin의 역할에 관한 연구는 미미한 실정이며^{17,18)}, 특히 종양에서의 연구는 일부 소화기성 분비 종양에 한정되어 있다^{13,14,19)}. 소아 종양에서의 ghrelin의 연구는 지금까지 발표된 바가 없으며, 본 연구가 비록 단면적인 연구이기는 하나, 소아 종양에서의 ghrelin의 첫 임상 연구라는 점에서 주목할 만 하다.

본 연구에서 ghrelin농도가 대조군에 비해 환아군에서 낮은 농도를 보였다. 체질량지수는 대조군보다는 환아군이 다소 높았는데, 체질량지수가 비만의 한 지표인 것으로 생각해 볼 때 위와 같은 결과는 비록 비만에 해당되는 체질량지수를 가진 환아가 없지만 환아군의 상대적으로 높은 체질량지수와 상관이 있다고 생각된다. 즉, 항암 화학 치료에 고용량의 장기간 스테로이드를 사용하면서 식욕이 증가하여 체중이 증가하고, 체질량지수와 체지방이 증가하면서 ghrelin의 농도가 감소한 것으로 생각된다. 그러나 ghrelin이 종양 자체와 어떤 연관이 있는지에 대해서는 잘 알려져 있지 않고 몇 가지 실험적인 결과가 나와 있는데 아직 연구가 더 필요하다^{20,21)}. 그리고 체질량지수가 증가함에 따라 대조군에서는 ghrelin농도가 감소하였으나 환아군에서는 유의한 상관관계가 없었다. 이 또한 종양 환아에서의 ghrelin에 대한 연구 결과가 없어 어떤 의미인지 알기는 어렵고, 여러가지 변수를 고려한 연구가 필요하다고 생각한다.

Whatmore 등²²⁾은 정상 소아와 청소년을 대상으로 ghrelin의 농도를 측정하여 나이가 많을수록 ghrelin 농도가 감소한다고

발표하였으며, 본 연구에서도 대조군에서는 Whatmore 등²²⁾의 결과와 마찬가지로 나이가 증가함에 따라 ghrelin 농도가 감소하는 경향을 보였다. 그러나 환아군에서는 유의한 상관관계를 보이지 않았는데, 이는 아마도 환아들의 체혈 시기가 각각 조금씩 다르고, 종양의 중증도나 치료 기간, 혹은 종양 자체가 ghrelin 농도와 어떤 관계가 있는지 아직 알려진 바가 없으므로 이에 대한 좀 더 연구해 보아야 하겠다.

본 연구에서 leptin 농도는 대조군에 비해 환아군이 월등히 높았는데, 이는 역시 환아에서 증가된 체질량지수 및 항암 화학 치료 중의 고용량 스테로이드와 연관이 있다고 생각된다. Davies 등¹¹⁾도 소아기 급성 림프구성 백혈병 환아의 2년간 항암 화학 치료 후 leptin 농도가 증가되었다고 보고하였으며, 고용량 스테로이드와 연관되어 있을 것이라고 추측하였다.

또한 이번 연구에서는 대조군과 환아군 모두 leptin 농도가 나이가 증가함에 따라 증가하는 양상을 나타냈고, 체질량지수가 증가할수록 증가하였는데, 이는 정상인을 대상으로 한 다른 연구와 유사한 결과였다^{11,23)}.

저자들은 암의 종류에 따라 ghrelin 및 leptin 농도가 차이가 있는지를 비교하였는데, 급성 림프구성 백혈병과 급성 골수성 백혈병 이외의 종양들은 각각의 종양의 수가 1명 혹은 2명으로 수가 적어서 비교하기 어려웠다. 단일 질환으로 소아 영역에서 가장 대표적인 두 질환인 급성 림프구성 백혈병과 급성 골수성 백혈병을 비교했을 때 급성 림프구성 백혈병 환아에서 고용량의 스테로이드가 장기간 사용되었고 급성 골수성 백혈병에서는 스테로이드가 사용되지 않았으나 두 군간의 체질량지수와 leptin 농도에는 의미있는 차이가 없었으며, ghrelin 농도가 급성 골수성 백혈병에서 크게 높아진 것을 확인하였다. 급성 림프구성 백혈병군의 평균 연령보다 급성 골수성 백혈병군의 평균 연령이 더 높았고, 평균 신장도 급성 골수성 백혈병군이 더 컸다는 것을 감안할 때, 정상 소아에서 나이가 증가하고 키가 커짐에 따라 ghrelin 농도가 감소하는 경향을 보이는데도 불구하고 급성 골수성 백혈병군에서 ghrelin 농도가 더 높은 것은 질병 자체의 요인도 기여하는 바가 크다고 생각되나 Ghrelin과 소아 백혈병과의 연관성에 대한 연구가 거의 없기 때문에 본 결과에 어떤 의미가 있는지는 정확히 알기는 어렵다^{22,24)}. 그러나 한 실험 연구에서 ghrelin 및 ghrelin receptor m-RNA가 정상적인 인간의 T 세포, B 세포 뿐 아니라 골수성 백혈병 세포에도 있으며, 각각 개별적인 다양성을 갖고 있다고 발표하였는데²¹⁾, 이 다양성이 골수성 백혈병에서 ghrelin이 증가된 본 결과와 어떤 관련성이 있을지도 모르나, 단면적이고 소규모인 본 연구의 제한점으로 알 수는 없고 앞으로 후향적이면서 변수를 제한한 임상 연구와 함께 실험 연구를 더 해보아야 할 것이다.

항암 치료가 아닌 종양 그 자체와 leptin과의 관련성에 대한 몇가지 연구들을 살펴보면, Konopleva 등²⁵⁾은 급성 골수성 백혈병이 재발된 환자에서 처음 진단된 환자에서보다 leptin 수용체의 표현이 증가되어 있고, 급성 골수성 백혈병 환아에게서 추출

한 백혈병 세포군에 leptin을 투여하였더니 급성 골수성 백혈병의 전구세포의 수를 증가시키는 것을 발견하였다. 그 사실로부터 Konopleva 등²⁵⁾은 leptin이 급성 골수성 백혈병에서 성장인자로 작용하는 것이 아닐까 하고 생각하였지만 이에 대한 연구가 더 필요하다고 사료된다.

마지막으로 두개내 방사선 조사를 받은 군과 그렇지 않은 군으로 비교했을 때에는 본 연구에서는 항암 화학 치료만 받은 군에서 체질량지수와 ghrelin, leptin 농도가 더 높았으나 두 군간의 의미있는 차이는 없었다. Ghrelin 농도를 비교한 연구는 없었으나 Muszynska-Roslan 등²⁶⁾의 연구에서도 체질량지수와 leptin 농도는 두개내 방사선 조사를 시행한 군과 항암 화학치료만 시행한 군에서 차이가 없었다고 하였다.

결론적으로 본 연구에서 중앙 환아는 정상 소아에 비해 ghrelin 농도는 더 낮았으며 leptin 농도는 더 높았다. 이는 항암 치료에 포함된 고용량의 스테로이드와 두개내 방사선 조사의 영향으로 체중이 증가하고 체지방이 증가했기 때문으로 생각되나, 중앙 자체와의 연관성에 대해 아직 밝혀져 있지 않기 때문에 더 연구가 필요하다고 생각된다.

요 약

목적 : Ghrelin은 위에서 주로 분비되는 펩타이드로, 성장호르몬의 분비를 촉진시키고, 식욕을 증가시켜 에너지 균형을 조절한다고 알려져 있으며, leptin은 지방세포에서 분비되어 식욕을 억제시키는 작용을 통해 체중 및 에너지 대사에 관여한다. 저자들은 소아 중앙으로 진단받고 항암 요법중인 환아의 ghrelin과 leptin 농도를 정상아와 비교해 보았다.

방법 : 2003년 12월부터 2004년 12월까지 강남 성모병원과 성모병원에서 소아 중앙을 진단 받고 방사선 조사나 항암 화학요법을 받은 환아들 중 43명(남아 31명, 여아 12명)을 대상으로 하였으며, 환아군과 성별, 나이, 체중 및 신장이 비슷한 건강한 소아 45명(남아 26명, 여아 19명)을 대조군으로 하였다. 대상아들의 혈중 leptin과 ghrelin 농도를 방사면역측정법으로 측정하였다.

결과 : 환아군과 대조군에서 BMI와 leptin 농도는 환아군에서 더 높았으며, ghrelin은 대조군에서 더 높았다. 또한 leptin 농도는 환아군($r=0.61, P<0.05$)과 대조군($r=0.40, P<0.05$) 모두에서 BMI와 양의 상관관계가 있었다. ghrelin 농도는 정상군에서는 연령, 신장, 체중 및 BMI와 음의 상관관계를 보였으나 환아군에서는 의미있는 상관관계는 없었다. 한편, 방사선요법을 받은 군과 화학요법만을 받은 군으로 나누어 비교했을 때에는 두 군간의 의미있는 차이는 없었으며, 급성 골수성 백혈병군과 급성 림프구성 백혈병군으로 나누었을 때 ghrelin의 농도가 골수성 백혈병군에서 훨씬 높았다.

결론 : 소아 중앙으로 항암 요법을 받고 있는 환아는 정상아에 비해 BMI가 더 높고, leptin 농도도 더 높았으나, ghrelin 농도는 더 낮았다. 그러나 본 연구가 한 시점에서의 단기적이고

단편적인 연구이므로 추후 오랜 기간에 걸친 전향적인 연구가 더 필요하다고 생각된다.

References

- 1) Jemal A, Murray T, Samuels A, Ghafoor A, Ward E, Thun MJ. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2003;53:5-26.
- 2) Bhatia S, Landier W, Robison LL. Late effects of childhood cancer therapy. In DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Progress in oncology* 2002. Boston: Jones and Bartlett Publishers 2002:171-201.
- 3) Jarfelt M, Lannering B, Bosaeus I, Johannsson G, Bjarnason R. Body composition in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Eur J Endocrinol* 2005;153:81-9.
- 4) Kourti M, Tragiannidis A, Makedou A, Papageorgiou T, Rouso I, Athanassiadou F. Metabolic syndrome in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia after the completion of chemotherapy. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005;27:499-501.
- 5) Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999;402:656-60.
- 6) Tschop M, Weyer C, Tataranni PA, Devanarayan V, Ravussin E, Heiman ML. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes* 2001;50:707-9.
- 7) Otto B, Cuntz U, Fruehauf E, Wawarta R, Folwaczny C, Riepl RL, et al. Weight gain decreases elevated plasma ghrelin concentrations of patients with anorexia nervosa. *Eur J Endocrinol* 2001;145:669-73.
- 8) Takaya K, Ariyasu H, Kanamoto N, Iwakura H, Yoshimoto A, Harada M, et al. Ghrelin strongly stimulates growth hormone release in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4908-11.
- 9) Flier JS. Clinical review 94: Whats in a name? In search of leptins physiologic role. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1407-13.
- 10) Tsiotra PC, Pappa V, Koukourava A, Economopoulos T, Tsigos C, Raptis SA. Expression of leptin receptors in mononuclear cells from myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemias. *Acta Haematol* 2005;114:71-7.
- 11) Davies JH, Evans BA, Jones E, Evans WD, Jenney ME, Gregory JW. Osteopenia, excess adiposity and hyperleptinaemia during 2 years of treatment for childhood acute lymphoblastic leukaemia without cranial irradiation. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;60:358-65.
- 12) Brennan BM, Rahim A, Blum WF, Adams JA, Eden OB, Shalet SM. Hyperleptinaemia in young adults following cranial irradiation in childhood: growth hormone deficiency or leptin insensitivity? *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;50:163-9.
- 13) Corbetta S, Peracchi M, Cappiello V, Lania A, Lauri E, Vago L, et al. Circulating ghrelin levels in patients with pancreatic and gastrointestinal neuroendocrine tumors: identification of one pancreatic ghrelinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3117-20.
- 14) Martinez-Fuentes AJ, Moreno-Fernandez J, Vazquez-Martinez R, Duran-Prado M, de la Riva A, Tena-Sempere M,

- et al. Ghrelin is produced by and directly activates corticotrope cells from adrenocorticotropin-secreting adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2225-31.
- 15) Camurdan MO, Bideci A, Demirel F, Cinaz P. Serum ghrelin, IGF-1 and IGFBP-3 levels in children with normal variant short stature. *Endocr J* 2006;53:479-84.
 - 16) Jo DS, Lee JU, Kim SY, Kim SJ, Kang CW, Hwang PH, et al. *J Korean Soc Pediatr Endocrinol* 2004;9:179-85.
 - 17) Nishi Y, Isomoto H, Ueno H, Ohnita K, Wen CY, Takeshima F, et al. Plasma leptin and ghrelin concentrations in patients with Crohns disease. *World J Gastroenterol* 2005;11:7314-7.
 - 18) Otero M, Nogueiras R, Lago F, Dieguez C, Gomez-Reino JJ, Gualillo O. Chronic inflammation modulates ghrelin levels in humans and rats. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:306-10.
 - 19) Volante M, Allia E, Gugliotta P, Funaro A, Broglio F, Deghenghi R, et al. Expression of ghrelin and of the GH secretagogue receptor by pancreatic islet cells and related endocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1300-8.
 - 20) De Vriese C, Gregoire F, De Neef P, Robberecht P, Delporte C. Ghrelin is produced by the human erythroleukemic HEL cell line and involved in an autocrine pathway leading to cell proliferation. *Endocrinology* 2005;146:1514-22.
 - 21) Hattori N, Saito T, Yagyu T, Jiang BH, Kitagawa K, Inagaki C. GH, GH receptor, GH secretagogue receptor, and ghrelin expression in human T cells, B cells, and neutrophils. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4284-91.
 - 22) Whatmore AJ, Hall CM, Jones J, Westwood M, Clayton PE. Ghrelin concentrations in healthy children and adolescents. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;59:649-54.
 - 23) Mann DR, Johnson AO, Gimpel T, Castracane VD. Changes in circulating leptin, leptin receptor, and gonadal hormones from infancy until advanced age in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3339-45.
 - 24) Bunt JC, Salbe AD, Tschop MH, DelParigi A, Daychild P, Tataranni PA. Cross-sectional and prospective relationships of fasting plasma ghrelin concentrations with anthropometric measures in Pima Indian children. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3756-61.
 - 25) Konopleva M, Mikhail A, Estrov Z, Zhao S, Harris D, Sanchez-Williams G, et al. Expression and function of leptin receptor isoforms in myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes: proliferative and anti-apoptotic activities. *Blood* 1999;93:1668-76.
 - 26) Muszynska-Roslan K, Krawczuk-Rybak M, Topczewska M, Sawicka-Zukowska M. Relationship between body mass index and leptin levels in children treated for acute lymphoblastic leukemia during and after maintenance therapy. *Endokrynol Diabetol Chor Przemiany Materii Wieku Rozw.* 2006;12:91-5.