

# 성장호르몬 결핍증 진단에 있어서 혈중 insulin-like growth factor-I 및 insulin-like growth factor binding protein-3 농도의 진단적 유용성에 대한 연구

인제대학교 의과대학 소아과학교실, 진단검사의학교실\*

지근하 · 이정녀\* · 정우영

= Abstract =

## Study on the diagnostic utility of serum levels of insulin-like growth Factor-I and insulin-like growth factor binding protein-3 in growth hormone deficiency

Geun Ha Chi, M.D., Jeong Nyeo Lee, M.D.\* and Woo Yeong Chung, M.D.

Department of Pediatrics, Clinical Laboratory Medicine\*, College of Medicine, Inje University, Busan, Korea

**Purpose :** This study aimed to determine the best cutoff line for insulin-like growth factor (IGF)-I and insulin-like growth factor binding protein (IGFBP)-3 to discriminate between growth hormone deficiency (GHD) patients and the control group.

**Methods :** Two hundred thirty subjects with normal controls (129 boys and 101 girls, aged 7-15 years), 14 patients with complete GHD (12 boys and 2 girls), and 17 patients with partial GHD (9 boys and 8 girls) were studied. IGF-I serum concentrations were measured by radioimmunoassay (RI), and IGFBP-3 concentrations were measured by immunoradiometric assay (IRMA).

**Results :** The receiver operating characteristic (ROC) plot analysis showed that the best IGF-I and IGFBP-3 cutoff line was at -1 standard deviation (SD). By comparing IGF-I serum levels of GHD children within 1 SD of normal control, we determined the sensitivity (S) (87.5-100%) and specificity (Sp) (80-84.6%) according to the age group. For IGFBP-3, we determined the following values: S (58.7-85.7%) and Sp (79.2-85.5%). Eleven of 14 patients with complete GHD (78.5%) and 16 of 17 patients with partial GHD (94.1%) had IGF-I concentrations equal to or below -1 SD of the control group mean. Ten of 12 complete GHD children (83.3%) and 13 of 17 partial GHD children (76.5%) had IGFBP-3 concentrations equal or below -1 SD of the control group mean.

**Conclusion :** We conclude that the measurement of IGF-I and IGFBP-3 concentrations might provide essential supplementary data in the diagnostic evaluation of patients with GHD. Our results support the need to use cutoff lines based on below -1 SD of the control. (*Korean J Pediatr* 2008 51:1329-1335)

**Key Words :** Insulin-like growth factor-I, Insulin-like growth factor binding protein-3, Growth hormone deficiency

### 서 론

소아에서 성장호르몬 결핍증의 진단이 어렵다는 것은 이미 잘 알려진 사실이다. 전통적으로 성장 호르몬 결핍증의 진단은 신체 성장에 대한 평가와 함께 다양한 약물을 이용한 성장호르몬 자극 검사를 이용하는 방법이 가장 널리 이용되고 있다<sup>1)</sup>. 그러나 성장

호르몬 자극검사 자체가 생리적인 검사가 아니며, 사용된 약물에 따른 정상적인 범위가 확립되어 있지 않았고, 재검을 실시했을 때 결과가 달라지는 경우가 빈번하기 때문에 성장호르몬 자극검사의 진단적 가치에 대한 논란이 여전히 존재하고 있다. 또한 성장호르몬 농도를 측정하는데 있어서 표준화된 방법이 확립되어 있지 않으므로 측정 방법에 따른 변수도 고려해야 한다. 뿐만 아니라 성장호르몬 자극 검사 자체에 의한 위험성이 존재하고 있으며, 시간이 많이 걸리고, 고통스럽고, 많은 양의 혈액을 단기간에 걸쳐 채취해야하며, 고 비용이 든다는 단점들을 내포하고 있다. 그래서 좀 더 간편하게 단일검사를 이용하여 성장호르몬 결핍증을 진단하려는 시도가 지속되어 왔다<sup>2-4)</sup>. I형 인슐린 양 성장인자 (insulin-like growth factor-I, IGF-I)와 인슐린 양 성장인자 결

Received : 14 April 2008, Revised : 2 September 2008,

Accepted : 17 October 2008

Address for correspondence : Woo Yeong Chung, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Inje University 633-135,

Gaegum 2-dong, Busanjin-gu, Busan 614-735, Korea

Tel : +82.51-890-6280, Fax : +82.51-895-7785

Email : chungwy@chollian.net

합단백-3 (insulin-like growth factor binding protein-3, IGFBP-3)는 비교적 안정적인 물질이며 하루 중 변동이 적고 다른 외부 인자에 의한 영향을 덜 받으면서 내인성 성장호르몬 분비를 잘 반영하고 있으므로 선별검사를 위한 적절한 생화학적 지표로 알려져 있다<sup>5)</sup>.

그러나 IGF-I과 IGFBP-3는 나이, 성별, 사춘기의 상태에 따라 혈중 농도에 차이가 있으므로 이들 생화학적 지표를 이용한 검사치의 결과를 해석함에 있어서 기준치나 cut-off치를 설정하는 것이 검사의 진단적 가치를 높이는 데 필수적이다<sup>6-8)</sup>. 이미 알려진 것과 같이 정상 소아 및 청소년의 혈중 IGF-I 및 IGFBP-3 농도를 이용하였을 때 이들 생화학적 지표를 이용한 성장호르몬 결핍증의 진단적 정확성은 많이 감소한다. Boquete 등<sup>9)</sup>은 ROC polt 분석방법을 이용하였을 때 정상 소아 및 청소년 혈중 IGF-I 농도를 이용한 단순 혈중 농도의 비교보다는 이들 혈중 IGF-I 농도의 평균에 대한 표준편차값(SDS)을 이용하였을 때 보다 정확한 진단이 가능하였음을 보고하였다.

이에 저자들은 한국 소아발육 표준치를 이용하여 25-50백분위수에 속하는 정상대조군의 혈중 IGF-I 및 IGFBP-3 농도의 SDS치를 이용하여 성장호르몬 결핍증을 진단하는데 있어서 검색검사로서의 진단적 유용성에 대한 분석을 시도하였다.

**대상 및 방법**

**1. 대상**

2000년 1월부터 2007년 8월까지 인제외대 부산백병원 소아과에 성장에 관한 평가를 받기 위하여 내원한 환아를 대상으로 하였다. 성장호르몬 결핍증의 진단은 인슐린과 L-도파를 이용한 성장호르몬 자극 검사 상에서 성장호르몬의 최고치가 모두 5 ng/mL 미만인 경우를 성장호르몬 완전 결핍증으로, 10 ng/mL 미만인 경우를 성장호르몬 부분 결핍증으로 진단후 특발성인 경우만 대상으로 하였다. 대조군은 한국소아발육 표준치상 25-50 백분위에 속한 소아로 잡았다. 연구에 포함된 인원은 성장호르몬 결핍군은 31명 이었는데, 성장호르몬 완전 결핍군은 14명(남아 12명, 여아 2명), 성장호르몬 부분 결핍군은 17명(남아 9명, 여아 8명)이었다. 25-50백분위수 군은 230명(남아129명, 여아 101명)이었다. 연령분포는 7세에서 15세 사이였다.

**2. 방법**

신장의 계측은 Harpenden 신장기(Holtain Ltd., Britain)를 이용하여 측정하였다. 혈청을 분리하여 IGF-I은 radioimmunoassay (RIA) (KIP 1588 BioSource IGF-I-D-RIA-CT Kit, Nivelles, Belgium) 방법으로, IGFBP-3는 immunoradiometric assay (IRMA) (ISO9001 IMMUNOTECH IRMA IGFBP-3 Kit, Marseille, France)방법으로 측정하였다. 연구 대상자로부터 채취된 혈액은 혈청을 분리한 후 -70°C 온도하에 저장하여(IIshin

Co., Korea) RIA 방법을 이용하여 매뉴얼에 따라 통상적인 방법으로 혈중 IGF-I 및 IGFBP-3의 농도를 각각 측정하였다. 이 검사의 coefficient of variation in the intra-assay는 3.3-10.3%, coefficient of variation in the inter-assay는 7.7-10.7%이다.

**3. 통계학적 분석**

혈중 IGF-I 및 IGFBP-3의 농도는 평균치±표준 편차의 형태로 표기하였다. 성장호르몬 결핍증 환아군과 대조군의 혈중 IGF-I 및 IGFBP-3 농도의 비교는 Student's t-test와 ANOVA를 이용하였다. 혈중 IGF-I 및 IGFBP-3 농도의 상관성은 Pearson 상관분석을 사용하였고, 각각의 가장 적합한 절단치를 얻기 위해서 receiver operating characteristic (ROC) plot 분석을 사용하였다. 통계처리는 Medicalc (Medicalc®, Mariakerke, Belgium)를 사용하였다. 유의수준은 P<0.05로 하였다.

**결 과**

**1. 성장호르몬 결핍증 환아의 혈중 IGF-I 및 IGFBP-3 농도**

혈중 IGF-I 농도는 31명 모두에서 혈중 IGFBP-3 농도는 29명에서 측정하였다. 연령별로 분류한 성장호르몬 결핍증 환아의 혈중 평균 IGF-I 및 IGFBP-3 농도는 Table 1과 같다. 평균 혈중 IGF-I 농도는 7-9세군 181.0±93.7 ng/mL, 10-12세군 220.7±112.7 ng/mL, 13-14세군 284.0±159.8 ng/mL이었다. 평균 혈중 IGFBP-3 농도는 7-9세군 2203.5±769.7 ng/mL, 10-12세군 2682.9±1052.2 ng/mL, 13-14세군 2869.7±779.2 ng/mL이었다. 남아 모두에서 나이가 증가함에 따라 혈중 IGF-I 및 IGFBP-3 농도는 증가하였다.

**2. 대조군의 혈중 IGF-I 및 IGFBP-3 농도**

정상대조군의 혈중 IGF-I 농도와 IGFBP-3 농도는 230명에서 측정하였다. 성별과 연령에 따라 분류한 대조군의 혈중 평균 IGF-I 및 IGFBP-3 농도는 Table 2와 같다. 남아의 경우 나이가 증가함에 따라 혈중 IGF-I 농도는 15세까지 증가하였으나, 여아의 경우는 14세 까지는 나이가 증가함에 따라 혈중 IGF-I 농도도 증가하였으나 15세에 이르면 약간 감소하였다. 혈중 IGFBP-3

**Table 1.** Mean Serum Levels of IGF-I and IGFBP-3 in Children with Growth Hormone Deficiency

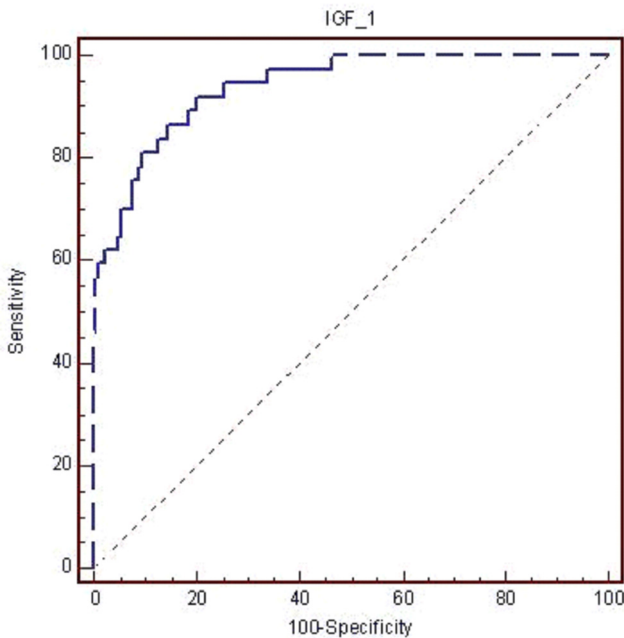
Age (yr)	IGF-I (ng/mL) (N)	IGFBP-3 (ng/mL) (N)
7-9	181.0±93.7 ( 8)	2203.5±769.7 ( 7)
10-12	220.7±112.7 (16)	2682.9±1052.2 (15)
13-14	284.0±159.8 ( 7)	2869.7±779.2 ( 7)

Abbreviations : IGF-I, insulin-like growth factor-I; IGFBP-3, insulin-like growth factor binding protein-3; N, number

농도는 남아 모두에서 15세까지 지속적으로 증가하였다.

**3. 성장호르몬 결핍증 환자의 진단을 위한 혈중 IGF-I 농도의 분석**

25-50백분위수의 키를 가진 대조군에서 얻어진 혈중 IGF-I 농도를 이용하여서 ROC 분석을 실시하였다. 가장 가능성이 높은 절단치는 346 ng/mL였고 이때 AUC는 0.940 민감도는 86.49%, 특이도는 85.71%, 양성 예측도는 49.2%, 음성예측도는 97.5%였다(Fig. 1). 이를 토대로 대조군의 IGF-I 농도의 -1 표준편차값을 기준 절단치로 각각 연령대별로 민감도, 특이도, 양성 예측도, 음성 예측도를 측정하였다. 7-9세군에서는 민감도 87.5%, 특이도

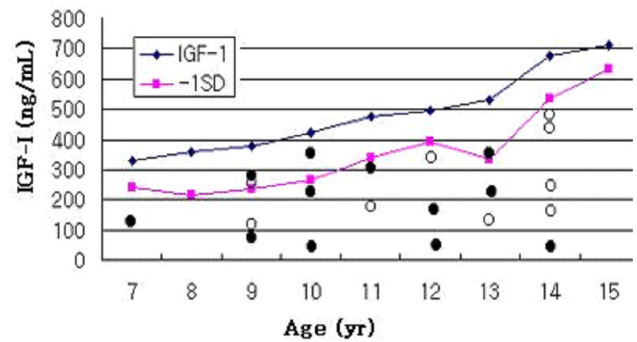


**Fig. 1.** ROC plot analysis showed that the best cut off value for serum IGF-I level was 346 ng/mL to discriminate between growth hormone deficiency patients and the control group, with an area under the curve of 0.940, a sensitivity of 86.49%, a specificity of 85.71%, a positive predictive value 49.2% and a negative predictive value of 97.5%.

80%, 양성예측도는 38.9%, 음성예측도는 97.8%였다. 10-12세군에서는 민감도 87.5%, 특이도 84.6%, 양성예측도는 42.4%, 음성예측도는 98.1%였다. 13-14세군에서는 민감도 100%, 특이도 83%, 양성예측도는 43.8%, 음성예측도는 100%였다. 성장호르몬 결핍증 환자들의 개개인의 성별과 나이를 일치시켜 대조군으로부터 얻어진 혈중 평균 IGF-I 농도치의 -1 표준편차값 이하로 나온 빈도를 조사하였을 때 성장호르몬 완전 결핍증 환자군에서는 78.5% (11/14), 성장호르몬 불완전 결핍증에서는 94.1% (16/17)를 나타내었다(Fig. 2, 3).

**4. 성장호르몬 결핍증 환자의 진단을 위한 혈중 IGFBP-3 농도의 분석**

정상키를 가진 대조군에서 얻어진 혈중 IGFBP-3 농도를 이용하여서도 ROC 분석을 실시하였다. 가장 가능성이 높은 절단치는 3,196 ng/mL였고 이때 AUC는 0.889 민감도는 81.82%, 특이도는 81.66%, 양성 예측도는 39.1%, 음성예측도는 96.9%였다. 역시 이를 토대로 정상대조군의 IGFBP-3 농도의 -1 표준편차값을 기준 절단치로 각각 연령대별로 민감도, 특이도, 양성 예측도, 음성 예측도를 측정하였다. 7-9세군에서는 민감도 58.7%, 특이도 85.5%, 양성예측도는 42.9%, 음성예측도는 97.9%였다. 10-



**Fig. 2.** Rates of complete growth hormone complete deficiency (●) and partial growth hormone deficiency (○) by using a criterion of below -1 standard deviation of serum IGF-I level in boys within the control group<sup>23</sup>.

**Table 2.** Mean Serum Levels of insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor-3 in the Control.

Age	IGF-I (ng/mL)		IGFBP-3 (ng/mL)	
	Male (N)	Female (N)	Male (N)	Female (N)
7	326.8±85.9 ( 4)	412.7±57.6 ( 4)	3234±379 ( 4)	3418±559 ( 7)
8	356.5±142.0 ( 6)	464.0±70.4 (11)	3361±762 ( 6)	3480±777 (11)
9	378.5±144.7 (15)	482.1±139.5 (14)	3561±707 (15)	3644±765 (18)
10	420.8±155.7 (16)	486.9±133.7 (15)	3616±885 (16)	3977±945 (15)
11	476.3±137.5 (41)	623.2±114.3 (17)	3898±901 (41)	4437±729 (17)
12	493.9±102.5 (16)	711.2±170.6 (18)	3994±929 (16)	4810±857 ( 9)
13	528.7±194.9 (13)	749.0±155.7 (10)	4254±930 (13)	4933±773 (10)
14	675.6±141.8 (11)	785.1±166.1 ( 7)	5094±844 (11)	5502±822 (10)
15	711.9±76.8 ( 7)	629.6±84.8 ( 5)	5556±936 ( 7)	6097±573 ( 4)

고찰

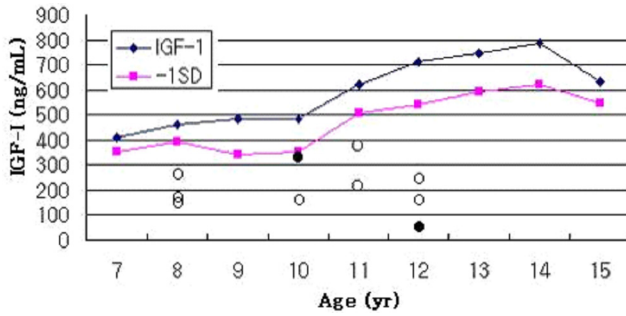


Fig. 3. Rates of complete growth hormone complete deficiency (●) and partial growth hormone deficiency (○) by using a criterion of below -1 standard deviation of serum IGF-I level in girls within the control group<sup>24</sup>.

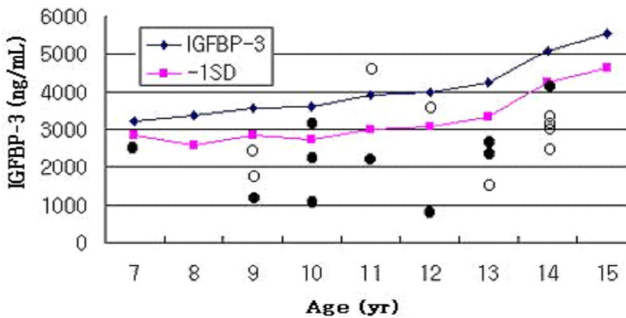


Fig. 4. Rates of complete growth hormone complete deficiency (●) and partial growth hormone deficiency (○) by using a criterion of below -1 standard deviation of serum IGFBP-3 level in boys within the control group<sup>25</sup>.

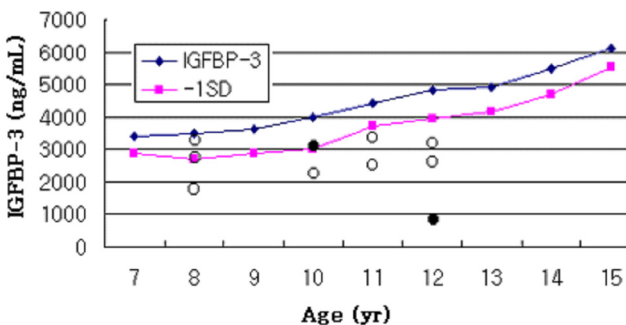


Fig. 5. Rates of complete growth hormone complete deficiency (●) and partial growth hormone partial deficiency (○) by using a criterion of below -1 standard deviation of serum IGFBP-3 level in girls within the control group<sup>26</sup>.

12세군에서는 민감도 66.7%, 특이도 84.2%, 양성예측도는 34.4%, 음성예측도는 95.3%였다. 13-14세군에서는 민감도 85.7%, 특이도 79.2%, 양성예측도는 35.3%, 음성예측도는 97.6%였다. 역시 이를 성장호르몬 결핍증 환자들의 개개인의 성별과 나이를 일치시켜 대조군으로부터 얻어진 혈중 평균 IGFBP-3 농도치의 -1 표준편차값 이하로 나온 빈도를 조사하였을 때 성장호르몬 완전결핍증 환자 군에서는 83.3% (10/12), 성장호르몬 불완전 결핍증에서는 76.5% (13/17)를 나타내었다(Fig. 4, 5).

전통적으로 성장호르몬 결핍증의 진단에는 신체 성장에 대한 평가(auxology)와 함께 약물의 자극에 의한 성장호르몬 유발검사를 가장 널리 사용해왔다. 그러나 성장호르몬 유발검사는 이미 언급한 바와 같이 많은 문제점을 가지고 있다<sup>1-4</sup>. 이런 문제점을 보완하기 위해서 12시간 혹은 24시간 동안의 자연적인 성장호르몬의 분비를 측정하거나 소변내로의 배설량을 측정하려는 시도가 있었으나 이 또한 실제적인 임상에 적용하기에는 여러 가지 문제점과 한계를 가진다. 이러한 면에서 IGF 연관 펩티드의 측정은 임상적으로 성장호르몬 결핍증이 의심되는 환자의 진단을 위한 의미 있는 부가적 검사법으로 간주되어 왔다<sup>5-7</sup>. 이들 펩티드는 성장과 영양 장애를 평가하는데 유용한 정보를 제공하며 성장 호르몬에 의존성을 보이고 짧은 반감기를 가진 성장호르몬에 비해 비교적 긴 12시간의 반감기를 가지면서 하루 종일 일정한 농도로 유지되므로 한번만 측정하면 되고 입원 없이 외래에서 검사가 가능하다. 이러한 IGF 연관 펩티드중 가장 널리 사용되어 지는 것은 IGF-I과 IGFBP-3이다.

IGF-I은 다양한 인자에 의해 혈액내 측정치가 영향을 받는다. 대부분 IGF-I은 IGFBP와 결합한 형태로 존재하므로 정확한 IGF-I 측정을 위해서는 IGFBP의 간섭을 배제해야 한다<sup>8</sup>. 또 IGF-I은 연령과 성별에 따른 차이가 있으며 측정시 영양상태에도 영향을 받는다. IGF-I은 같은 사람에서 다른 날 측정하면 32%의 농도차를 보인다는 연구도 있고<sup>9</sup> 유전적인 요소가 혈중 IGF-I 농도를 40%까지 차이를 보이게 한다는 보고도 있다<sup>10</sup>.

IGFBP-3는 IGF의 중요한 혈액내 운반체이며 IGF, 펩티드, acid labile subunit (ALS)와 함께 삼중 복합체를 형성하여 순환한다<sup>11</sup>. IGFBP-3의 측정은 IGF-I 측정에 비해 몇 가지 중요한 잇점이 있다. 첫째 측정 전 추출단계가 필요하지 않고, 둘째 IGFBP-3는 정상적으로 혈장내 고농도로 존재하고 있으며, 셋째 혈장농도는 나이에 의존적이지만 IGF-I과 달리 나이와 성숙도에 따른 정상치의 변화가 적고 넷째 영양상태에 따른 변화가 IGF-I에 비해 적으며, 다섯째 IGFBP-3의 몰 농도는 대략 IGF-I과 IGF-II를 합한 농도와 같아 총 IGF 양을 측정할 수 있게 해준다.

혈중 IGF-I 및 IGFBP-3 농도를 이용한 성장호르몬 결핍증의 진단에 있어서 가장 중요한 요인 중의 하나는 그 결과를 해석하는 데 있어서 인구집단에 따른 고유의 기준치를 확립하고 이를 기준으로 한 절단치를 산출하는 일이다. 일반적으로 5백분위수, 10백분위수 또는 평균치에 대한 표준 편차 등을 척도로 사용하였다. 이러한 척도를 사용하였을 때 혈중 IGF-I을 이용한 성장호르몬 결핍증 아동의 진단적 민감도는 47-100% 그리고 특이도는 50-98%로 보고되었고<sup>6, 12, 13</sup>, IGFBP-3의 민감도는 31-97% 그리고 특이도는 57-98%로 나타났다<sup>13-16</sup>. 연구자들에 따라 민감도와 특이도가 이렇듯 차이가 많은 이유는 진단적 기준이 되는 절

단치의 산정 방법에 기인한다. ROC plot 분석은 환자가 아닌 일반집단에 집단 검진을 하거나 확진을 내릴 수 없는 상황에서 사용하는 검사법의 기준치를 결정하려고 할 때 널리 사용되며, 진단적인 유의성을 높이는 데 있어서 유용하게 사용될 수 있다. 혈중 IGF-I 및 IGFBP-3 농도를 연구하는데 있어서 이런 방법을 이용한 진단적 유용성에 대한 조사는 아직 소수에 불과하다<sup>17, 18)</sup>.

본 연구에서는 ROC 분석을 먼저 실시한 후 이를 토대로 하여 진단적 유용성이 가장 높을 것으로 판단되는 혈중 IGF-I과 IGFBP-3의 절단치를 조사하였다. ROC 분석을 통해 얻어진 가장 가능성이 높은 절단치는 정상기를 가진 대조군에서 얻어진 혈중 농도의 -1 표준 편차에 해당하는 값과 유사하였다. 이를 토대로 하여 정상기를 가진 대조군의 혈중 IGF-I 농도의 -1 표준 편차 값을 기준 절단치로 나이군에 따른 성장호르몬 결핍증의 민감도와 특이도를 계산하였을 때는 민감도는 87.5-100%였고 특이도는 80-84.6%로 나타났다. 혈중 IGFBP-3는 민감도는 58.7-85.7%로 다소 차이가 많았고 특이도는 79.2-85.5%로 유사하였다.

국내에서는 Park 등<sup>19)</sup>이 성장호르몬 결핍증을 가진 환자중 다수에서 정상 범위의 혈청 IGF-I 치를 나타냈다고 보고하면서 이를 진단보다는 성장호르몬 치료 반응의 추적 지표의 하나로 사용할 수 있을 것으로 판단하였다. 또 다른 연구자들은 혈청 IGF-I은 Tanner stage I의 성장호르몬 완전 결핍증의 경우에는 선별검사로서 유용하게 사용할 수 있다고 보고하였다<sup>20)</sup>. 10 백분위수 이하의 신장을 가진 정상적인 성장호르몬 분비를 보인 아동을 대조군으로 한 연구에서 -2 표준편차 치를 기준으로 하였을 때 성장호르몬 완전 결핍증의 진단적 민감도는 44.4%, 특이도는 98.8%였으나, 부분 결핍증을 포함하였을 때는 민감도 17.2%, 특이도 98.8%로 많이 감소하였다는 보고도 있다<sup>21)</sup>. 성장호르몬 결핍증으로 진단된 환자 18명 중에서 5명(28%)에서 혈청 IGF-I 치가 낮았는데 이들은 모두 정상범위보다 낮은 혈청 IGF-I 치를 보였다고 하면서 혈청 IGF-I 치의 감소는 비록 진단 비율이 높지는 않더라도 검색검사로서는 가치가 있다는 연구 결과도 있다<sup>22)</sup>.

Rosenfeld 등<sup>23)</sup>은 5백분위수와 95백분위수 사이에 있는 197명의 아동을 대상으로 혈청 IGF-I 치를 측정 후 이를 기준으로 하여 비교 조사하였을 때, 성장호르몬 결핍증의 경우 82%, 5백분위수 이하의 신장을 가지면서 정상적인 성장호르몬 분비를 보인 경우에는 32%에서 혈청 IGF-I 치가 낮았다고 하였다. 이는 성장호르몬 결핍증을 가진 환자와 정상적인 성장호르몬 분비를 가진 환자에서 혈청 IGF-I 치가 비교적 넓게 중복되어 있음을 보여주고 있다. Cianfarani 등<sup>24)</sup>은 혈중 IGF-I 치가 정상인 경우라도 30% 정도는 성장호르몬 결핍증의 가능성을 배제할 수 없으나 11세 이전의 경우 혈중 IGF-I의 의미있는 감소는 성장호르몬 결핍증의 가능성을 강력히 암시한다고 주장하였다. 혈중 IGFBP-3의 검색검사로서의 진단적 유용성에 대한 평가는 많지 않으며 보고자에 따라 논란이 있어 왔다. 그러나 최근 성장호르몬 결핍증의 진단시 IGFBP-3의 측정은 IGF-II의 낮은 성장호르몬 의존성, IGFBP-3 proteolytic activity가 18-kDa 절편의

생성을 야기시켜 IGFBP-3분석의 민감도를 저하시키므로 해서 성장호르몬 결핍증 진단의 검색검사로서는 부적절하다는 결과가 보고 되었다<sup>24)</sup>. 그러나 IGFBP-3의 진단적 가치가 IGF-I 보다 더 높다는 보고도 있으며<sup>25)</sup> IGFBP-3치가 낮을 경우 성장호르몬 유발검사에서 이상이 있을 가능성이 많다는 주장도 있다<sup>26)</sup>. 본 연구에서는 혈중 IGFBP-3를 이용한 전체적인 진단적 비율은 혈중 IGF-I의 결과와 비슷하였다. 연구자들에 따라 이렇듯 결과에 많은 차이를 보이는 요인들로는 혈중 IGF-I 및 IGFBP-3 농도를 측정하는 방법적인 문제, 유전적 혹은 민족간에 존재하는 혈중 농도의 차이, 연구자마다 사용한 절단치의 선정 기준과 방법의 불일치, 연구대상군의 범위와 대조군의 다양성, 성장호르몬 결핍증의 진단적 기준의 차이 등과 같은 복합적인 요소들이 존재하기 때문이다<sup>27)</sup>.

본 연구의 결과들도 이미 다른 연구들에서 언급된 바와 같이 성장호르몬 결핍증 환자에서도 혈중 IGF-I 및 IGFBP-3 농도는 비교적 넓은 범위를 나타내고 있다. 특히 불완전 결핍증 환자의 경우는 완전 결핍증의 경우와 비교해 볼 때 대조군의 혈중 IGF-I 및 IGFBP-3 농도와 중복되는 경우가 더 많았으며 범위도 넓었다. 이는 성장호르몬 결핍증의 진단 자체에 문제가 있을 뿐만 아니라 혈중 IGF-I 및 IGFBP-3 치만으로는 성장호르몬 결핍증을 진단하는 데 문제가 있음을 보여주고 있다. 비록 전체적인 환자의 수가 충분하지 못해서 통계적인 유의성을 부여하기에는 어려움이 있고 각각의 연령군에 따른 환자의 분포도 일정하지 못해서 유의성 검증에 한계를 보이고 있지만 혈중 IGF-I 및 IGFBP-3 농도가 성장호르몬 분비가 정상인 동일한 연령과 성을 가진 어린이에서 얻어진 평균치의 -1 표준편차 값 미만으로 나올 경우 성장호르몬 결핍증의 가능성은 높다고 판단된다. 따라서 혈중 IGF-I 및 IGFBP-3 농도의 측정은 성장호르몬 검색검사로서 유용하게 사용될 수 있다고 생각한다.

혈중 IGF-I 및 IGFBP-3를 검색검사로서 보다 유용하게 사용하기 위해서는 대규모의 코호트 연구가 필요하다고 생각한다. 이런 연구를 통해서 각각의 연령, 성별에 따른 보다 의미있는 절단치의 확립이 가능할 것이며 이는 더 나아가서 저신장증 어린이에게 의료경비의 절감과 함께 성장호르몬 자극검사와 같은 고통을 수반하는 진단적 검사의 적용 대상을 구체화하는데도 도움을 줄 수 있을 것으로 생각한다.

## 요 약

**목 적 :** 저자들은 한국 소아발육 표준치를 이용하여 25-50백분위수에 속하는 정상대조군 환자들의 혈중 I형 인슐린 양 성장인자(IGF-I)와 인슐린 양 성장인자 결합단백-3 (IGFBP-3) 농도의 SD치를 이용하여, 성장호르몬 결핍증을 진단하는데 있어서 검색검사로서의 진단적 유용성에 대한 분석을 시도하였다.

**방 법 :** 성장호르몬 결핍증 환자 31명, 정상대조군 230명(남아 129명, 여아 101명)을 대상으로 하였다. 성장호르몬 결핍증 환자

는 완전 결핍증 14명(남아 12명, 여아 2명), 부분 결핍증 17명(남아 9명, 여아 8명) 이었다. 연령분포는 7세에서 15세 사이였다. IGF-I은 RIA 방법으로, IGFBP-3는 IRMA 방법으로 측정하였다.

**결 과 :** ROC 분석을 통해 얻어진 가장 가능성이 높은 절단치는 정상대조군에서 얻어진 혈중 농도의 -1 표준 편차에 해당하는 값과 유사하였다. 이를 토대로 하여 정상치를 가진 대조군의 혈중 IGF-I 농도의 -1 표준편차 값을 기준 절단치로 잡아 7-9세군, 10-12세군, 13-14세군 각각에서의 성장호르몬 결핍증의 민감도와 특이도를 계산하였을 때 민감도는 87.5-100%였고 특이도는 80-84.6%로 비슷하게 나타났다. 혈중 IGFBP-3는 민감도는 58.7-85.7%로 다소 차이가 많았고 특이도는 79.2-85.5%로 유사하였다. 전체 연령군을 대상으로 한 혈중 IGF-I의 진단적 정확도는 완전결핍 군에서 78.5%, 불완전결핍 군에서는 94.1%였다. 혈중 IGFBP-3의 진단적 정확도는 완전결핍 군에서 83.3%, 불완전결핍 군에서는 76.5%였다.

**결 론 :** 성장호르몬 결핍증을 진단하기 위해서 외래에서 시행하는 일회성 검색검사로 혈중 IGF-I 및 IGFBP-3농도의 측정은 신체계측, 방사선학적 검사법등과 함께 유용하게 사용될 수 있을 것으로 판단되며, 본 연구에서는 절단치를 대조군으로부터 얻어진 혈중 평균농도치의 -1 표준 편차 값으로 잡았을 때 비교적 만족할 만한 결과를 얻었다고 생각한다.

## References

- Growth Hormone Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:3990-3.
- Fideleff HL, Bouquete HR, Saskyn N, Pagano SM, Holland M. Variability of growth hormone response to repeated stimulation tests in children of normal height. *Medicina (B Aires)* 1994;54:630-4.
- Shalet SM, Toogood A, Rahim A, Brennan BM. The diagnosis of growth hormone deficiency in children and adults. *Endocr Rev* 1998;19:203-23.
- Rosenfeld RG, Albertsson-Wikland K, Cassorla F, Frasier SD, Hasegawa Y, Hintz RL, et al. Diagnostic controversy: the diagnosis of childhood growth hormone deficiency revisited. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1532-40.
- Smith WJ, Nam TJ, Underwood LE, Busby WH, Celnicker A, Clemmons DR. Use of insulin-like growth factor-binding protein-2 (IGFBP-2), IGFBP-3, and IGF-I for assessing growth hormone status in short children. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:1294-9.
- Juul A. Determination of insulin-like growth factor I in children: normal values and clinical use. *Horm Res* 2001;55 suppl 2:94-9.
- Strasburger CJ, Bidlingmaier M, Wu Z, Morrison KM. Normal values of insulin-like growth factor I and their clinical utility in adults. *Horm Res* 2001;55 Suppl 2:S100-5.
- Pozo J, Martos-Moreno GA, Barrios V, Argente J. The IGF system in childhood: physiology and clinical implications. *J Endocrinol Invest* 2005;28:38-42.
- Milani D, Carmichael JD, Welkowitz J, Ferris S, Reitz RE, Danoff A, et al. Variability and reliability of single serum IGF-I measurements: impact on determining predictability of risk ratios in disease development. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2271-4.
- Harrela M, Koistinen H, Kaprio J, Lehtovirta M, Tuomilehto J, Eriksson J, et al. Genetic and environmental components of interindividual variation in circulating levels of IGF-I, IGF-II, IGFBP-1, and IGFBP-3. *J Clin Invest* 1996;98:2612-5.
- Baxter RC. Circulating binding proteins for the insulinlike growth factors. *Trends Endocrinol Metab* 1993;4:91-6.
- Tillmann V, Buckler JM, Kibirige MS, Price DA, Shalet SM, Wales JK, et al. Biochemical tests in the diagnosis of childhood growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:531-5.
- Cianfarani S, Boemi S, Spagnoli A, Cappa M, Argiro G, Vaccaro F, et al. Is IGF binding protein-3 assessment helpful for the diagnosis of GH deficiency? *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;43:43-7.
- Nunez SB, Municchi G, Barnes KM, Rose SR. Insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein-3 concentrations compared to stimulated and night growth hormone in the evaluation of short children--a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1927-32.
- Blum WF, Ranke MB, Kietzmann K, Gauggel E, Zeisel HJ, Bierich JR. A specific radioimmunoassay for the growth hormone (GH)-dependent somatomedin-binding protein: its use for diagnosis of GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:1292-8.
- Smith WJ, Nam TJ, Underwood LE, Busby WH, Celnicker A, Clemmons DR. Use of insulin-like growth factor-binding protein-2(IGFBP-2), IGFBP-3 and IGF-I for assessing growth hormone status in short children. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:1294-9.
- Boquete HR, Sobrado PG, Fideleff HL, Sequera AM, Giaccio AV, Suarez MG, et al. Evaluation of diagnostic accuracy of insulin-like growth factor(IGF)-I and IGF-binding protein-3 in growth hormone-deficient children and adults using ROC plot analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4702-8.
- Biller BM, Samuels MH, Zagar A, Cook DM, Arafah BM, Bonert V, et al. Sensitivity and specificity of six tests for the diagnosis of adult GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2067-79.
- Park MS, Kim DH. Diagnostic value of insulin-like growth factor-I in short stature. *Yonsei Med J* 1989;30:367-75.
- Oh PS, Kim KJ, Yu YI, Shin JH. Relationship of insulin-like growth factor with pharmacologically stimulated growth hormone secretion in growth hormone deficient children. *Korean J Pediatr* 1995;38:1394-403.
- Son BH, Chung WY. Diagnostic significance of serum IGF-I level in growth hormone deficiency. *J Korean Soc Pediatr Endocrinol* 1998;3:13-22.
- Lee PD, Rosenfeld RG. Clinical utility of insulin-like growth factor assays. *Pediatrician* 1987;14:154-61.

- 23) Rosenfeld RG, Wilson DM, Lee PD, Hintz RL. Insulin-like growth factors I and II in evaluation of growth retardation. *J pediatr* 1986;109:428-33.
- 24) Cianfarani S, Liguori A, Boemi S, Maghnie M, Iughetti L, Wasniewska M, et al. Inaccuracy of insulin like growth factor (IGF) binding protein (IGFBP)-3 assessment in the diagnosis of growth hormone (GH) deficiency from childhood to young adulthood: association to low GH dependency of IGF-II and presence of circulating IGFBP-3 18-kilodalton fragment. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6028-34.
- 25) Hasegawa Y, Hasegawa T, Aso T, Kotoh S, Tsuchiya Y, Nose O, et al. Comparison between insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF binding protein-3 (IGFBP-3) measurement in the diagnosis of growth hormone deficiency. *Endocr J* 1993;40:185-90.
- 26) Juul A, Skakkebaek NE. Prediction of the outcome of growth hormone provocative testing in short children by measurement of serum levels of insulin-like growth factor I and insulin-like growth factor binding protein 3. *J Pediatr* 1997; 130:197-204.
- 27) Ranke MB, Schweizer R, Elmlinger MW, Weber K, Binder G, Schwarze CP, et al. Significance of basal IGF-1, IGFBP-3 and IGFBP-2 measurements in the diagnostics of short stature in children. *Horm Res* 2000;54:60-8.