

한국 소아 및 청소년에서 혈중 유리 insulin-like growth factor-I 농도치와 임상적 의의

인제대학교 의과대학 소아과학교실

정 영 희 · 정 우 영

Serum levels of free insulin-like growth factor-I and clinical value in healthy children

Young Hee Chung, M.D. and Woo Yeong Chung, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Inje University, Busan, Korea

Purpose : The serum levels of total insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF binding protein (IGFBP)-3 reflect endogenous growth hormone (GH) secretion in healthy children. Free form of IGF-I which is suggested to have more potent biological action than complex form of IGF-I. The aim of this study is to investigate the serum levels of free IGF-I and its clinical value in healthy children.

Methods : Serum levels of total IGF-I and IGFBP-3 were determined in 494 healthy children (248 boys and 246 girls) by RIA and IRMA. Serum level of free IGF-I was determined in 206 healthy children (103 boys and 103 girls) by IRMA.

Results : The free IGF-I level increased with age in both sex. The free IGF-I level increased continuously between 7 and 15 years of age in boys, but decrement was noted after 14 years of age in girls. Serum total IGF-I level also increased with age in similar pattern of that of free IGF-I. There were no significant differences of mean values of the ratio of free IGF-I/total IGF-I in relation to age in both sex. And there were significant correlations between the level of free IGF-I and total IGF-I and the ratio of total IGF-I/IGFBP-3, respectively.

Conclusion : In healthy children, serum free IGF-I increased with age in both sex and high free IGF-I level may play an important role in pubertal growth spurt. Our results suggest that the increased serum free IGF-I level in puberty may reflect changes in total IGF-I rather than IGFBP-3. But free IGF-I does not have more clinical value than total IGF-I because of no significant differences of mean values of the ratio of free IGF-I/total IGF-I in relation to age. (**Korean J Pediatr** 2008;51:47-53)

Key Words : Free insulin-like growth factor-I, Total insulin-like growth factor-I, Insulin-like growth factor binding protein-3, Pubertal growth, Clinical value

서 론

I형 인슐린양 성장인자(insulin-like growth factor-I, IGF-I)는 간세포에서 합성되는 7 kD의 펩타이드 호르몬으로 인슐린 전구체와 아미노산 배열의 48%가 일치한다. IGF-I은 혈액 내에서 특수한 IGF 결합단백(IGF binding proteins, IGFBPs)과 결합된 형태로 존재하는데 현재까지 6종류의 결합단백이 알려져 있다¹⁾. 혈중 IGF-I의 대부분(80%)은 IGFBP-3와 acid labile subunit

(ALS)와 결합한 150 kD 분자량의 삼분체(ternary)를 이루고 있으며, 나머지는 다른 종류의 IGFBPs와 결합한 이분체(binary)를 이루고 있다. IGFBPs는 표적세포에 대한 IGF-I의 작용을 억제하기도 하고 자극하기도 하면서 실제적인 조절 기능을 갖는다. 이와 같은 결합된 형태 이외에 비록 매우 적은 부분을 차지하지만 결합단백과 붙어 있지 않는 형태로 존재하는 유리(free) IGF-I이 있다. 유리 IGF-I은 활성형 IGF-I으로서 결합된 형태의 IGF-I보다 더 강력한 생물학적인 작용을 가진다고 알려져 있다²⁾. 유리 IGF-I의 측정 방법은 방법적인 측면에서 매우 복잡하고 불안정하여 임상에서의 실제적인 사용이 제한적이었으나, 근래에는 쉽게 측정할 수 있는 상용화된 immunoradiometric assay(IRMA)^{3,4)}의 개발로 인해 측정이 용이해졌다.

임상적으로 저신장을 주소로 환아가 내원할 경우 대개 성장호

접수 : 2007년 11월 1일, 승인 : 2007년 12월 10일
 책임저자 : 정우영, 인제대 부산백병원 소아청소년과
 Correspondence : Woo Yeong Chung, M.D.
 Tel : 051)890-6280 Fax : 051)895-7785
 E-mail : chungwy@chollian.net

르몬결핍 및 기타 기질적 원인에 의한 저신장증의 유발 가능성을 알아내기 위해 여러가지 검사를 시행하게 되는데, 그 중 혈중 총 IGF-I과 IGFBP-3가 혈중내에서 비교적 안정적이며 다른 인자에 의해 영향을 덜 받아 선별검사로 널리 이용되고 있으나^{5,6}, 유리 IGF-I의 혈중농도분포 및 그 진단적 의의에 대해서는 국내에서 연구된 예가 거의 없다. 이에 저자는 한국의 소아 및 청소년을 대상으로 유리 IGF-I의 나이에 따른 변화를 살펴보고, 총 IGF-I 및 IGFBP-3 농도와의 상관관계를 규명하여, 유리 IGF-I의 임상적 유용성을 알아보려고 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2003년 2월부터 2005년 2월까지 인제대 부산백병원 소아청소년과에 성장에 관한 평가를 받기 위하여 내원한 환자를 대상으로 하였다. 이들 중 성장호르몬 결핍증을 포함하여 기타 내분비 질환을 동반한 경우, 터너증후군과 같은 염색체 이상, 만성 소모성 질환, 출생당시 저출생체중아인 경우, 기타 기질적 병변을 가진 환아는 제외하였다. 또한 신장 계측에 의해 1998년에 제작된 한국소아 표준 신장표에 의거하여 나이에 따른 평균 신장 2 표준편차 안에 속하는 소아 및 청소년만을 선별하였다. 연구에 포함된 인원은 총 IGF-I과 IGFBP-3의 혈중 농도는 494명(남아 248명, 여아 246명)을 대상으로 하였으며, 이중 무작위로 206명(남아 103명, 여아 103명)을 선택하여 유리 IGF-I의 혈중농도를 측정하였다. 연령분포는 7세에서 15세까지 분석하기로 하였다.

2. 방법

신장의 계측은 Harpenden 신장기(Holtain Ltd., Britain)를 이용하여 측정하였다.

대상 환자에서 채취한 전혈은 즉시 원심 분리하여 검사를 시행할 때까지 -70℃ 이하에서 냉동보관하였다. 혈청 IGF-I 농도는 방

사면역방법으로 IGF-I-D-RIA-CT kit(Biosource, Nivelles, Belgium)를 사용하여 측정하였다. 혈청 유리 IGF-I과 IGFBP-3는 역시 방사면역방법의 일종인 immunoradiometric assay로 측정하였는데 각각 Active Free IGF-I kit (DSL, Texas, USA)와 Immunotech IRMA IGFBP-3 kit(Immunotech, Marseille, France)를 사용하였고 모두 Cobra II autogamma counter (Packard Bioscience Co., USA)를 이용하여 측정하였다.

3. 통계

통계자료의 수치는 평균±표준편차로 표시하였고, 통계처리는 SAS 8.2 프로그램을 이용하였으며 각 수치사이의 상관성은 로그 변환을 거쳐 정규분포로 만든 후 피어슨 상관분석을 실시하였다. 통계학적 유의성은 P<0.05 이하로 정의하였다.

결 과

1. 나이에 따른 혈중 유리 IGF-I, 총 IGF-I, IGFBP-3 농도의 변화

혈중 유리 IGF-I 농도의 변화는 남아의 경우 7세부터 15세까지 지속적으로 증가하는 경향을 보였으며, 여아에서는 14세 이전까지는 증가하다가 이후 감소하는 양상을 나타냈다(Table 1, Fig. 1). 혈중 총 IGF-I치도 유리 IGF-I치의 변화와 유사한 양상을 나타내었다(Table 1, Fig. 2). 혈중 IGFBP-3치는 각각의 연령구간에 따라 약간의 차이가 있기는 하였지만 대체적으로 나이가 증가함에 따라 증가하는 양상을 나타내었다(Table 1, Fig. 3). 유리 IGF-I과 총 IGF-I은 절대적 수치는 연령이 어릴수록 여아에서 높았으나, 사춘기 이후로 갈수록 남아에서 더 높아지는 경향을 보였다.

2. 혈중 유리 IGF-I/총 IGF-I 농도비, 유리 IGF-I/IGFBP-3 농도비의 변화

혈중 유리 IGF-I/총 IGF-I 농도비는 성별에 관계없이 각 연령

Table 1. Mean Values of Serum Free IGF-I, Total IGF-I and IGFBP-3 Levels in Relation to Age in Healthy Children

Age (yr)	Boys					Girls				
	fIGF (ng/mL)		tIGF-I (ng/mL)		IGFBP-3 (ng/mL)	fIGF (ng/mL)		tIGF-I (ng/mL)		IGFBP-3 (ng/mL)
	N	Mean ± SD	N	Mean ± SD	Mean ± SD	N	Mean ± SD	N	Mean ± SD	Mean ± SD
7	6	0.379±0.122	15	331.5±114.5	3122±890	8	0.735±0.466	8	419.0±168.2	3340±644
8	9	0.564±0.293	14	430.3±142.3	3204±855	8	1.148±0.381	33	463.6±144.5	3490±824
9	16	0.708±0.413	32	399.5±119.1	3550±921	20	1.556±1.340	41	489.8±172.4	3728±925
10	14	1.027±0.580	41	414.7±124.9	3435±768	16	1.743±1.362	41	531.1±183.6	3789±887
11	11	1.167±0.483	59	504.6±173.6	4064±1153	13	1.818±1.198	52	683.9±296.8	4301±1450
12	16	1.234±0.670	36	533.6±237.2	4231±1027	10	2.032±0.846	27	774.3±251.9	4190±1503
13	10	1.774±1.024	15	568.7±204.9	3741±1514	12	2.181±1.393	17	749.3±169.1	4844±1294
14	13	1.948±1.304	18	672.0±129.9	3936±1088	13	2.466±2.249	18	819.5±278.9	4811±1253
15	8	2.756±1.970	18	694.0±211.0	3183±1109	3	1.556±0.847	9	667.0±245.9	3888±745

Abbreviations : fIGF, free insulin-like growth factor (IGF)-I; tIGF-I, total IGF-I; IGFBP-3, IGF binding protein-3

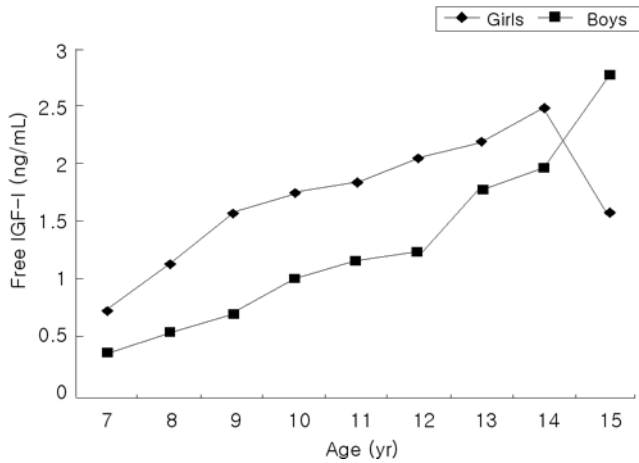


Fig. 1. Age-related differences in mean serum free IGF-I levels in healthy boys (■; n=103) and girls (◆; n=103) ranging from 7 to 15 years of age.

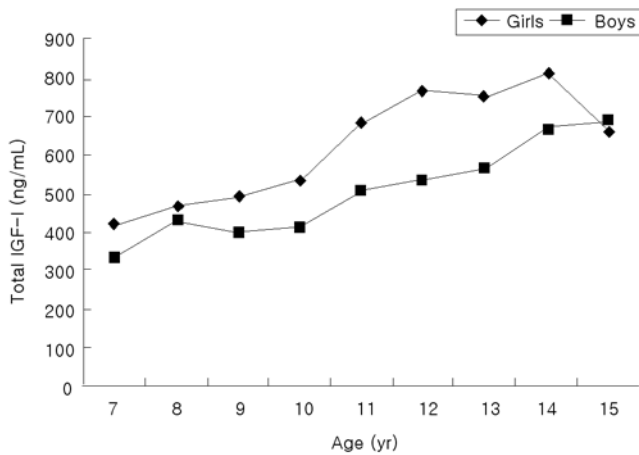


Fig. 2. Age-related differences in mean serum total IGF-I levels in healthy boys (■; n=248) and girls (◆; n=246) ranging from 7 to 15 years of age.

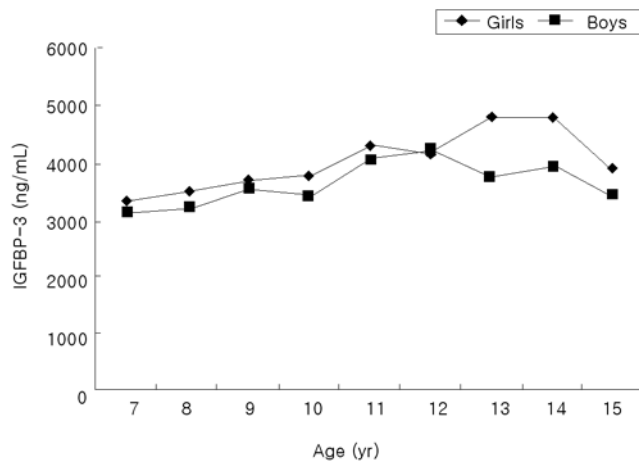


Fig. 3. Age-related differences in mean serum IGFBP-3 levels in healthy boys (■; n=248) and girls (◆; n=246) ranging from 7 to 15 years of age.

군 간에 유의한 차이는 관찰되지 않았다. 유리 IGF-I/IGFBP-3 농도비도 역시 남녀 모두 연령군별 차이는 보이지 않았다(Table 2).

3. 혈중 총 IGF-I/IGFBP-3 농도비의 변화

혈중 총 IGF-I/IGFBP-3 농도비는 나이가 증가함에 따라 성별에 관계없이 증가하는 양상을 나타내었다(Fig. 4). 남아의 경우에는 7세에서 15세까지 지속적으로 증가하였으나, 여아에서는 14세 이전까지는 나이가 증가함에 따라 증가하다가 그 이후부터는 감소하는 경향을 보였다.

4. 혈중 유리 IGF-I과 총 IGF-I, IGFBP-3 사이의 연관성

혈중 유리 IGF-I과 총 IGF-I 사이에는 매우 유의한 상관관계

Table 2. Mean Values of the Ratio of Free IGF-I to Total IGF-I and the Ratio of Free IGF-I to IGFBP-3 in Relation to Age in Healthy Children

Age (yr)	Boys		Girls			
	fIGF-I/ tIGF-I	fIGF-I/ IGFBP-3	fIGF-I/ tIGF-I	fIGF-I/ IGFBP-3		
	N	Mean ± SD (%)	N	Mean ± SD (%)		
7	6	0.144 ± 0.04	0.011 ± 0.00	8	0.215 ± 0.14	0.025 ± 0.01
8	9	0.199 ± 0.13	0.021 ± 0.01	8	0.311 ± 0.13	0.034 ± 0.01
9	16	0.199 ± 0.12	0.023 ± 0.01	20	0.377 ± 0.36	0.047 ± 0.04
10	14	0.480 ± 0.50	0.056 ± 0.06	16	0.321 ± 0.25	0.049 ± 0.04
11	11	0.233 ± 0.07	0.031 ± 0.01	13	0.329 ± 0.17	0.061 ± 0.03
12	16	0.326 ± 0.23	0.032 ± 0.01	10	0.309 ± 0.15	0.058 ± 0.02
13	10	0.362 ± 0.23	0.061 ± 0.05	12	0.287 ± 0.18	0.050 ± 0.03
14	13	0.304 ± 0.26	0.056 ± 0.04	13	0.274 ± 0.23	0.066 ± 0.07
15	8	0.408 ± 0.29	0.091 ± 0.06	3	0.263 ± 0.09	0.050 ± 0.02

Abbreviations: fIGF, free insulin-like growth factor (IGF)-I; tIGF-I, total IGF-I; IGFBP-3, IGF binding protein-3

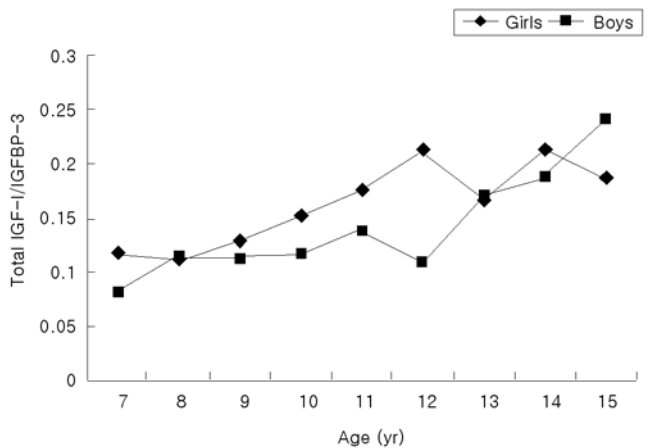


Fig. 4. The ratio of serum levels of total IGF-I/IGFBP-3 in 103 healthy boys (■) and 103 girls (◆).

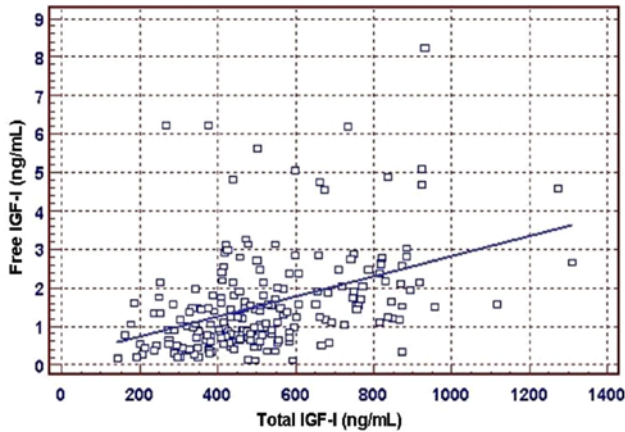


Fig. 5. Correlation between serum free IGF-I and total IGF-I. Free IGF-I level was significantly correlated with total IGF-I ($r=0.46$, $P<0.001$).

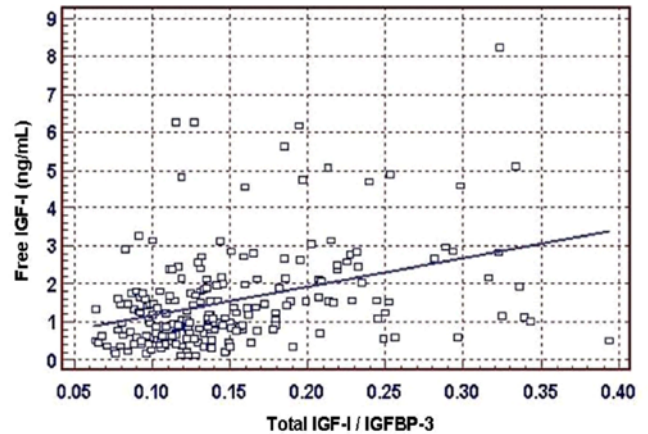


Fig. 7. Correlation between serum free IGF-I and the ratio of serum levels of total IGF-I to those of IGFBP-3. Free IGF-I level was significantly correlated with the ratio of serum levels of total IGF-I to those of IGFBP-3 ($r=0.40$, $P<0.001$).

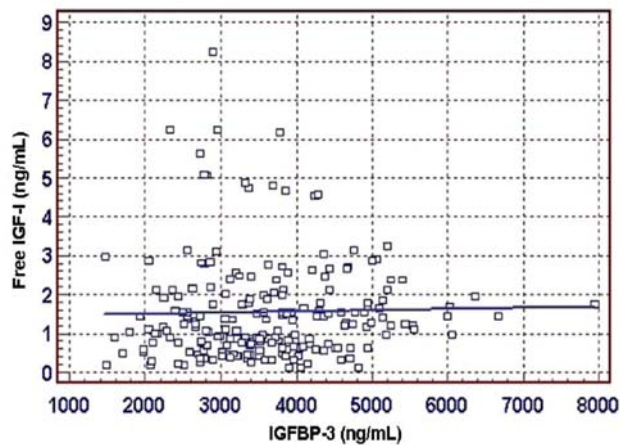


Fig. 6. Correlation between serum free IGF-I and IGFBP-3. Free IGF-I level was not significantly correlated with IGFBP-3 ($r=0.11$, $P=0.102$).

가 관찰되었다($r=0.46$, $P<0.001$, Fig. 5). 그러나 유리 IGF-I과 IGFBP-3 사이에는 유의한 상관관계가 관찰되지 않았다($r=0.11$, $P=0.102$, Fig. 6). 혈중 유리 IGF-I과 총 IGF-I/IGFBP-3 농도비 사이에는 유의한 상관관계를 보였다($r=0.40$, $P<0.001$, Fig. 7). 이러한 상관관계는 성별에 관계없이 남아와 여아 모두에서 유사한 양상을 나타내었다.

고 찰

유리 IGF-I의 측정은 방법적인 측면에서 매우 복잡하고 불안정하여 임상에서의 실제적인 사용이 제한적이었으나, 근래 IRMA^{3,4)}의 개발로 인해 측정이 용이해졌다. 총 IGF-I에 대한 유리 IGF-I의 비율은 보고마다 다양하며, 대체적으로 1-2% 정도를 차지한다고 알려져 있다^{4,7-11)}. IRMA를 이용하여 측정된 본 연구에서 유리 IGF-I의 경우 나이가 증가함에 따라 남아, 여아 모두에서 대체적

으로 증가하였다. 남아에서는 15세에서 최고치를 보였으나 소아과 외래를 방문한 환아를 대상으로 하였으므로 그 분석연령이 15세로 한정되어 그 이후에서의 증가 여부는 확실치 않으며, 여아에서는 14세에서 최고치를 보이다가 그 이후로는 감소하는 양상을 나타내었다. 총 IGF-I의 경우도 유리 IGF-I의 변화와 유사한 양상을 나타내었다. IGFBP-3의 경우는 남아에서는 12세와 14세에서 최고치를 나타냈고, 여아에서는 13세에서 최고치를 보였다. 유리 IGF-I과 총 IGF-I은 절대적 수치는 나이가 적은 경우는 여아가 남아보다 높았으나, 나이가 증가할수록 남아가 더 높아지는 경향을 보였는데, 이런 양상은 초기 성장은 여아가 빠르지만 나이가 증가함에 따라 남아의 성장속도가 더 빨라지는 생리적 현상을 반영하는 것이라고 생각한다. Nimura 등¹²⁾은 일본 정상 어린이 257명을 대상으로 한 연구에서, 유리 IGF-I은 남아에서 12세, 여아에서는 10세와 13세에서 최고치를 보이고, 총 IGF-I과 IGFBP-3는 남아 12세, 여아 11세에 최고치를 나타내었다. Kawai 등¹³⁾은 354명의 정상 일본아를 대상으로 한 연구에서, 유리 IGF-I은 남아는 13세, 여아는 11세에서 최고치를 보였으며, 총 IGF-I도 유리 IGF-I과 비슷한 분포를 나타내었고, IGFBP-3는 영아에 비해 사춘기 때 전반적으로 증가하는 양상을 보였지만 유리 IGF-I 및 총 IGF-I의 양상과 일치하지는 않았다고 하였다. 그러나 Song 등¹⁴⁾이 한국 정상아 919명을 대상으로 시행한 연구에서는 총 IGF-I의 경우 남아에서는 15세 이후까지 계속 증가하였고, 여아의 경우 14세까지 증가하다가 15세 이후부터 감소하였다고 하였다. Juul 등¹⁵⁾은 유리 IGF-I의 최고치가 남아는 15-16세, 여아는 13-14세에 나타났다고 보고하였다.

연구자들에 따라 약간의 차이는 존재하지만 총 IGF-I과 유리 IGF-I의 연령별 변화는 대체적으로 유사한 양상을 보이고 있다. 반면 IGFBP-3의 변화는 많은 편차를 보인다. 이런 연구결과와의 차이점은 IGFBP-3가 사춘기 시기에는 GH-IGF-I 축에 비의존적인 방식으로 증가하며¹⁶⁾, IGFBP-3를 측정함에 있어서 검사 방법

및 사용한 kit 종류에 따라 값이 달라질 수 있다. 또, 연구대상의 이질성이 존재하는데, 민족에 따른 사춘기의 시작과 진행 양상의 차이도 중요한 요인 중의 하나로 고려할 수 있다. 또, IGF-I의 분포가 여아는 14세 이후 감소하는 반면에, 남아는 15세 이후에도 증가하는 것에 대해서는 실제로 IGF-I이 사춘기연령 이전에는 신장증가정도(height velocity)와 비례하나, 사춘기부터는 비례하지 않기 때문이다¹⁷⁻¹⁹. 즉, IGF-I 수치가 최대신장증가정도(peak height velocity) 이후 수년동안 증가된 상태로 유지되므로, 총 IGF-I 농도와 신장증가정도와는 비례하지 않으며²⁰ 그 이유는 IGF-I의 생물학적 활성을 조절하는 IGFBPs의 작용 때문이다¹⁰.

유리 IGF-I과 총 IGF-I 농도는 각각 나이가 들에 따라 증가하는 양상을 보였지만, 유리 IGF-I/총 IGF-I 농도비는 남녀 모두 연령에 따라 별다른 차이가 없었다. 유리 IGF-I/IGFBP-3 농도비도 역시 연령에 따른 차이점은 관찰되지 않았다. 이에 대해 Yamada 등²¹과 Kawai 등¹³도 유리 IGF-I/총 IGF-I 농도비의 사춘기적 증가의 유의성을 관찰할 수 없다고 보고하였다. 특히, Hasegawa 등^{9, 11}은 유리 IGF-I/총 IGF-I 농도비는 오히려 영아기 때 가장 높으며 이후로는 감소한다고 하면서, 이런 결과는 영아기 때 유리 IGF-I과 총 IGF-I의 실질적인 증가는 없으며, 혈중 총 IGF-I의 유리 IGF-I으로의 전환이 증가하여 영아기 시기의 성장이 이루어지기 때문이라고 주장하였다. 우리의 연구결과에서 유리 IGF-I과 총 IGF-I이 나이가 증가함에 따라 특히 사춘기에 이르면서 증가하는 것에 반해, 유리 IGF-I/총 IGF-I 농도비가 사춘기 전에 비해 사춘기에 다소 증가하기는 하지만 연령에 따른 분포에 큰 일관된 차이가 없다는 것은 총 IGF-I에 비해 유리 IGF-I의 증가정도가 뚜렷하지 않다는 것을 의미한다. 유리 IGF-I/총 IGF-I의 농도비 또한 보고마다 달라서 0-19%로 다양하지만 Kawai 등¹³이나 Juul 등¹⁵은 1%, Musolino 등²²은 0.6% 정도로 보고하고 있으며 우리는 0.3% 정도로 다소 낮은 수치를 보인 것에 대해서는 유리 IGF-I 및 총 IGF-I의 검사방법에 따른 배양시간의 차이와 각 연구 대상의 사춘기적 성장에 따른 농도치의 차이 때문으로 볼 수 있다^{4, 7-11}.

또한 총 IGF-I/IGFBP-3 농도비의 경우, 나이가 증가함에 따라 성별에 관계없이 증가하는 양상을 나타내었고, 남아의 경우 15세까지 지속적으로 증가하였으나, 여아에서는 14세 이전까지는 나이가 증가함에 따라 증가하다가 이후부터는 감소하는 경향을 보여 총 IGF-I 및 유리 IGF-I의 대체적 분포와 일치하였다. 이는 Kawai 등¹³, Song 등¹⁴ 및 Juul 등¹⁵ 대부분의 연구자들의 보고와 일치한다. 그 이유는 사춘기 때 자발적인 성장 호르몬 분비량과 박동적 분비량의 폭이 현저하게 증가하며²³, IGFBP-3의 증가보다 총 IGF-I의 증가가 더 뚜렷하기 때문이다. 이러한 현상은 이 두 물질이 합성되는 곳이 IGF-I은 간세포, IGFBP-3는 쿠퍼세포 등 간세포 이외의 장소이므로, 장소에 따른 성장 호르몬 증가에 대한 감수성의 차이에 기인한다고 볼 수 있다⁹.

따라서 앞의 연구결과를 종합적으로 보면, IGFBP-3에 비해서는 총 IGF-I이 사춘기의 증가가 뚜렷하며 성장의 정도를 나타내

는데 더 우수하며, 유리 IGF-I의 경우 사춘기적 증가는 총 IGF-I과 유사하게 연령에 따른 증가양상을 보이지만 유리 IGF-I/총 IGF-I의 증가가 뚜렷하지 않는 점으로 보아 사춘기적 급속 성장의 반영에 유리 IGF-I이 총 IGF-I에 비해 더 좋은 지표라고 볼 수 없다.

그리고, 이들 세 수치 사이에 나이에 따른 혈중농도 사이의 연관성을 살펴 봤을 때, 유리 IGF-I과 총 IGF-I 사이에는 남아, 여아 모두에서 양의 상관관계를 가지고 있었지만, 유리 IGF-I과 IGFBP-3 사이에는 상관관계가 다소 떨어지는 결과가 나왔다. 이는 앞에서 언급한 바와 같이 유리 IGF-I과 총 IGF-I의 연령별 변화는 유사하지만, IGFBP-3는 다른 양상을 보이기 때문으로 생각한다. 그러나 유리 IGF-I과 총 IGF-I/IGFBP-3 농도비 사이에는 성별 관계없이 유의한 상관관계를 나타내었다. 총 IGF-I/IGFBP-3의 농도비와 유리 IGF-I의 연령에 따른 분포의 유사성, 그리고 양 군 사이에 유의한 상관관계가 존재한다는 것은 총 IGF-I/IGFBP-3 농도비의 증가가 사춘기적 성장에 활성 형태인 유리 IGF-I의 증가를 반영한다고 볼 수 있다.

유리 IGF-I의 임상적 의의에 대해서는 학자마다 여러 가지 다른 주장을 보이고 있다. Juul 등¹⁵은 어른의 성장호르몬 결핍의 경우, 유리 IGF-I의 검사적 민감도가 70.9%로 총 IGF-I(민감도 75.9%)이나 IGFBP-3(민감도 68.4%)에 비해 진단적 효용성이 크지 않다고 주장하였고, 또한 정상이하의 유리 IGF-I의 농도는 성장호르몬 결핍이 의심되는 경우 성장호르몬 유발검사에 대한 결과 예측에 도움이 되지만, 유리 IGF-I이 정상이라고 해서 성장호르몬 결핍을 배제할 수는 없다고 하였다. 또, Musolino 등²²은 어른의 성장호르몬 결핍의 진단에 총 IGF-I의 민감도와 특이도가 유리 IGF-I보다 오히려 더 우수하다고 주장하였다. 반면, Hasegawa 등⁹은 성장호르몬 결핍증 환자에서 유리 IGF-I과 총 IGF-I의 임상적 유용성은 유사하지만, 성장호르몬 결핍증 환자를 대상으로 성장호르몬 치료를 한 경우, 유리 IGF-I의 증가가 총 IGF-I이나 IGFBP-3보다 훨씬 높았으며 1년 동안의 성장정도의 증가와 유리 IGF-I의 증가 분포가 일치하므로, 유리 IGF-I이 성장호르몬 상태를 가장 민감하게 나타낸다고 하였다¹³. 그리고 Sneppen 등²은 임상적으로 비활성적인 말단비대증을 평가하는데 유리 IGF-I이 총 IGF-I보다 더 유용하게 쓰이나, 총 IGF-I이 임상적인 질병의 활성도를 평가하는 음성예측도는 더 높다고 하며, 또한 이전에 보고된 총 IGF-I의 악성종양과의 관련성에 대해서^{24, 25}, 유방암을 가진 여성에서는 오히려 유리 IGF-I은 증가하였으나 총 IGF-I은 증가하지 않았다고 반박하면서 이 두 수치사이의 임상적 가치에 대한 우수성에 대해서 판단하기는 힘들다고 주장했다. 본 연구에서는 유리 IGF-I이 사춘기적 성장과 더불어 증가하는 양상을 나타냈으며 총 IGF-I과 상관성을 나타내긴 했지만 임상적으로 더 유용하다는 증거는 찾지 못했고 이에 대해서는 성장호르몬 결핍환자나 기타 다른 기질적 병변을 가지고 있는 환아들을 대상으로 하여 좀 더 많은 연구가 필요하다고 생각한다.

결론적으로, 나이에 따른 혈중 유리 IGF-I 농도의 변화는 총

IGF-I과 유사한 양상을 보였다. 또한 혈중 유리 IGF-I과 총 IGF-I 및 총 IGF-I/IGFBP-3 농도비 사이에는 유의한 상관관계가 나타났다. 이런 결과는 사춘기 성장을 평가하는데 있어서 생물학적 활성을 가진 유리 IGF-I의 측정이 임상적으로 유용하게 사용될 수 있다는 사실을 암시하지만, 유리 IGF-I/총 IGF-I 농도비의 연령별 분포차이를 보이지 않는 점으로 볼때, 유리 IGF-I이 총 IGF-I에 비해 사춘기적 성장을 평가하는데 더 유용하다고 보기는 힘들며 유리 IGF-I의 임상적 의의에 대해서는 앞으로 좀 더 많은 연구가 필요하다고 생각한다.

요 약

목적 : 소아의 성장을 평가하는데 혈중 Insulin like growth factor(IGF)-I과 IGF binding protein(IGFBP)-3가 성장호르몬에 의존적이라는 사실이 확인되면서 선별검사로 널리 이용되고 있다. 그러나 실질적인 생물학적 활성을 가진 유리 IGF-I의 임상적인 유용성과 진단적 의의에 대해서는 국내에서 보고된 예가 거의 없다. 이에 저자들은 한국의 소아 및 청소년을 대상으로 유리 IGF-I의 혈중농도분포 및 총 IGF-I, IGFBP-3 농도와의 상관성을 규명하여 유리 IGF-I의 임상적 의의를 알아보려 한다.

방법 : 총 IGF-I과 IGFBP-3의 혈중 농도는 494명(남아 248명, 여아 246명)을 대상으로 하였으며, 이중 무작위로 206명(남아 103명, 여아 103명)을 선택하여 유리 IGF-I의 혈중농도를 측정하였다. 혈중 총 IGF-I는 RIA 방법으로, IGFBP-3와 유리 IGF-I은 IRMA 방법으로 측정하였다.

결과 : 나이에 따른 혈중 유리 IGF-I 농도는 남아의 경우 7세부터 15세까지 지속적으로 증가하는 경향을 보였으며, 여아에서는 14세 이전까지는 증가하다가 이후 감소하는 양상을 나타냈다. 이는 총 IGF-I 및 IGFBP-3치의 변화와 유사한 양상을 보였다. 혈중 유리 IGF-I/총 IGF-I 농도비, 유리 IGF-I/IGFBP-3 농도비의 변화는 남녀에서 모두 나이에 따른 연령별 차이점은 보이지 않았다. 혈중 유리 IGF-I과 총 IGF-I, IGFBP-3 사이의 상관성 분석에서는 성별에 관계없이 유리 IGF-I과 총 IGF-I 사이에는 매우 유의하였고($r=0.46, P<0.001$), 유리 IGF-I과 총 IGF-I/IGFBP-3 농도비 사이에도 유의한 상관관계($r=0.40, P<0.001$)를 보였다.

결론 : 소아 및 청소년에서 혈중 유리 IGF-I 농도는 나이에 따라 증가하였으며, 총 IGF-I과 유사한 양상을 보였고, 혈중 유리 IGF-I과 총 IGF-I 및 총 IGF-I/IGFBP-3 농도비 사이에도 유의한 상관관계가 관찰되어 생물학적 활성을 가진 유리 IGF-I의 측정이 임상적으로 유용하게 사용될 수 있다. 그러나, 유리 IGF-I/총 IGF-I 농도비는 연령별 분포차이를 보이지 않았으며 이는 유리 IGF-I이 총 IGF-I에 비해 사춘기적 성장을 평가하는데 더 유용하다고 보기는 힘들다.

References

- 1) Shimasaki S, Ling N. Identification and molecular characterization of insulin-like growth factor binding proteins (IGFBP-1, -2, -3, -4, -5, and -6). *Prog Growth Factor Res* 1991;3:243-66.
- 2) Sneppen SB, Lange M, Pedersen LM, Kristensen LØ, Main KM, Juul A, et al. Total and free insulin-like growth factor I, insulin-like growth factor binding protein 3 and acid-labile subunit reflect clinical activity in acromegaly. *Growth Horm IGF Res* 2001;11:384-91.
- 3) Lee PDK, Powell D, Baker B, Liu F, Mathew G, Levitsky I, et al. Characterization of a direct, non-extraction immunoradiometric assay for free IGF-I. Program and abstracts, the 76th annual meeting of the Endocrine Society; 1994 June 15-18, Anaheim, Calif, USA: Endocrine Society
- 4) Takada M, Nakanome H, Kishida M, Hirose S, Hasegawa T, Hasegawa Y. Measurement of free insulin-like growth factor-I using immunoradiometric assay. *J Immunoassay* 1994; 15:263-76.
- 5) Juul A, Dalgaard P, Blum WF, Bang P, Hall K, Michaelsen KF, et al. Serum levels of insulin-like growth factor (IGF)-binding protein-3 (IGFBP-3) in healthy infants, children, and adolescents: the relation to IGF-I, IGF-II, IGFBP-1, IGFBP-2, age, sex, body mass index, and pubertal maturation. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2534-42.
- 6) Jorgensen JO, Blum WF, Moller N, Ranke MB, Christiansen JS. Circadian patterns of serum insulin-like growth factor (IGF) II and IGF binding protein 3 in growth hormone-deficient patients and age- and sex-matched normal subjects. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1990;123:257-62.
- 7) Hizuka N, Takano K, Asakawa K, Sukegawa I, Fukuda I, Demura H, et al. Measurement of free form of Insulin-like growth factor I in human plasma. *Growth Regul* 1991;1:51-5.
- 8) Frystyk J, Skjærbaek C, Dinesen B, Ørskov H. Free insulin-like growth factors (IGF-I and IGF-II) in human serum. *FEBS Lett* 1994;348:185-91.
- 9) Hasegawa Y, Hasegawa T, Takada M, Tsuchiya Y. Plasma free insulin-like growth factor I concentrations in growth hormone deficiency in children and adolescents. *Eur J Endocrinol* 1996;134:184-9.
- 10) Juul A, Flyvbjerg A, Frystyk J, Muller J, Skakkebaek NE. Serum concentrations of free and total insulin-like growth factor-I, IGF binding proteins-1 and -3 and IGFBP-3 protease activity in boys with normal or precocious puberty. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;44:515-23.
- 11) Hasegawa Y, Hasegawa T, Fujii K, Konii H, Anzo M, Aso T, et al. High ratios of free to total insulin-like growth factor-I in early infancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82: 156-8.
- 12) Nimura A, Katsumata N, Tanaka T. Serum levels of free insulin-like growth factor (IGF)-I in normal children. *Clin Pediatr Endocrinol* 2004;13:71-8.
- 13) Kawai N, Kanzaki S, Takano-Watou S, Tada C, Yamanaka Y, Miyata T, et al. Serum free insulin-like growth factor I (IGF-I), total IGF-I, and IGF-binding protein-3 concentra-

- tions in normal children and children with growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:82-9.
- 14) Song AK, Kim HJ, Suk HJ, Hwang JS, Hong CH. Serum IGF-I and IGFBP-3 in 919 healthy Korean children and adolescents: normal values and correlations with age, sex, height, body mass index and bone age. *J Korean Soc Pediatr Endocrinol* 2005;10:35-41.
 - 15) Juul A, Holm K, Kastrup KW, Pedersen SA, Michaelsen KF, Scheike T, et al. Free insulin-like growth factor I serum levels in 1430 healthy children and adults, and its diagnostic value in patients suspected of growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2497-502.
 - 16) Hasegawa Y, Hasegawa T, Aso T, Kotoh S, Tsuchiya Y, Nose O, et al. Usefulness and limitation of measurement of insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3) for diagnosis of growth hormone deficiency. *Endocrinol Jpn* 1992;39:585-91.
 - 17) Rosenfield RI, Furlanetto R, Bock D. Relationship of somatomedin-C concentrations to pubertal changes. *J Pediatr* 1983;103:723-8.
 - 18) Cara JF, Rosenfield RL, Furlanetto RW. A longitudinal study of the relationship of plasma somatomedin-C concentration to the pubertal growth spurt. *Am J Dis Child* 1987;141:562-4.
 - 19) Juul A, Bang P, Hertel NT, Main K, Dalgaard P, Jørgensen K, et al. Serum insulin-like growth factor-I in 1030 healthy children, adolescents and adults; relation to age, sex, stage of puberty, testicular size, and body mass index. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:744-52.
 - 20) Rosenfeld RG, Kemp SF, Hintz RL. Constancy of somatomedin response to growth hormone treatment of hypopituitary dwarfism, and lack of correlation with growth rate. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;53:611-7.
 - 21) Yamada M, Hasegawa T, Hasegawa Y. Increase in free insulin-like growth factor-I levels in precocious and normal puberty. *Endocr J* 1998;45:407-12.
 - 22) Musolino NR, Da Cunha Neto MB, Marino Junior R, Giannella-Neto D, Bronstein MD. Evaluation of free insulin-like growth factor-I measurement on the diagnosis and follow-up treatment of growth hormone-deficient adult patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;50:441-9.
 - 23) Rose SR, Municchi G, Barnes KM, Kamp GA, Uriarte M, Ross JL. Spontaneous growth hormone secretion increases during puberty in normal girls and boys. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:428-35.
 - 24) Chan JM, Stampfer MJ, Giovannucci E, Gann PH, Ma J, Wilkinson P. Plasma insulin-like growth factor-I and prostate cancer risk: a prospective study. *Science* 1998;279:563-6.
 - 25) Manousos O, Souglakos J, Bosetti C, Tzonou A, Chatzidakis V, Trichopoulos D, et al. IGF-I and IGF-II in relation to colorectal cancer. *Int J Cancer* 1999;83:15-7.