

소아청소년기 성장호르몬결핍증의 성인기 지속에 영향을 미치는 요인

서울대학교 의과대학 소아과학교실, 한양대학교 의과대학 소아과학교실*

이영아 · 정혜림 · 이세민* · 김재현 · 김지현 · 이선희 · 신충호 · 양세원

= Abstract =

Factors for persistent growth hormone deficiency in young adults with childhood onset growth hormone deficiency

Young Ah Lee, M.D., Hye Rim Chung, M.D., Se Min Lee, M.D.*, Jae Hyun Kim, M.D.
Ji Hyun Kim, M.D., Sun Hee Lee, M.D., Choong Ho Shin, M.D., and Sei Won Yang, M.D.

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

Department of Pediatrics*, College of Medicine, Hanyang University, Seoul, Korea

Purpose : Growth hormone (GH) replacement after retesting is necessary because impairment of body composition and cardiovascular health has been more severe in adult patients with persistent GH deficiency (GHD) from childhood to adulthood. This study aimed to investigate the factors for persistent GHD and define a highly probable group of persistent GHD in young adults with childhood-onset GHD.

Methods : GHD was reassessed by insulin tolerance test (ITT) in 55 adult patients (39 males, 16 females) with childhood-onset GHD. Twelve patients presented with idiopathic GHD and 43 patients presented with organic GHD caused by tumors involving the hypothalamus-pituitary (H-P) region (n=33), other brain tumors (n=3), meningitis (n=3), leukemia (n=2) and others (n=2).

Results : Forty-nine (89.1%) of 55 patients had persistent GHD. IGF-I was positively correlated with log of peak GH ($r=0.57$, $P<0.001$). There was no difference in the proportion of persistent GHD between idiopathic and organic GHD. The percentage of patients with persistent GHD was 40%, 80%, and 95.6% for patients with zero, one, two or more additional pituitary hormone deficiencies (PHDs), respectively ($P=0.002$). The probability of persistent GHD was higher in patients with diseases involving the H-P region ($P=0.003$). GHD persisted in 15 of 18 patients treated with cranial irradiation.

Conclusion : We suggest that the probability of persistent GHD in adulthood was high in patients with 2 or more additional PHDs, and diseases involving the H-P region. (Korean J Pediatr 2009;52:227-233)

Key Words : Growth hormone deficiency, Insulin tolerance test, Adult, Child

서 론

성장호르몬은 소아청소년기의 성장이 종료된 후 성인기에는 분비량이 감소하기 때문에 성인기 성장호르몬 결핍증(growth hormone deficiency, GHD)을 진단할 때, 성장호르몬자극검사의 최대 성장호르몬 농도 기준(cutoff)은 소아청소년기 GHD 진단 기준에 비해 낮다¹⁾.

성인기에도 성장호르몬은 대사조절에 중요한 역할을 한다. 성

인기에 GHD가 있으면 체지방량의 증가, 근육량과 골량의 감소와 근육력의 감소가 발생하고^{2,3)}, 체성분의 변화가 지질 대사의 이상, 고혈압, 혈관 내피 기능의 장애를 일으켜 심혈관계 질환의 이환 및 사망 위험을 증가시킨다⁴⁾. 또한 소아청소년기에 진단 받은 GHD 성인 환자는 성인기에 처음 진단된 환자보다 체성분과 심혈관계의 변화가 더 심하기 때문에⁵⁾ 성인기 재평가를 통해 GHD가 지속되면 성장호르몬 치료를 받아야 한다⁶⁾.

성장이 종료된 후 성장호르몬 투여를 1-3개월 중단하고 재평가를 시행하여 성인기 GHD로 판명되면 성장호르몬 투여를 재개하는데, 성인기에도 GHD가 지속될 가능성에 대해 임상적으로 판단하여 재평가 방법을 결정한다. 성장호르몬 외에 3개 이상의 뇌하수체호르몬의 결핍이 동반되거나, 선천적인 뇌의 구조적인 이상이 시상하부-뇌하수체를 포함하거나, 성장호르몬의 합성에 관여하는 전사인자의 돌연변이가 있는 경우에는 성인기에도 GHD

Received : 13 January 2008, Revised : 23 January 2008,

Accepted : 27 January 2008

Address for correspondence : Choong Ho Shin, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Seoul National University
28 Yongon-dong, Chongno-gu, Seoul 110-744, Korea

Tel : +82.2-760-3357, Fax : +82.2-743-3455

E-mail : chshinpd@snu.ac.kr

가 지속될 가능성이 높다^{4, 7-9)}. Radovick 등⁷⁾과 유럽소아내분비학회⁸⁾는 성인기 GHD 가능성이 높은 군과 낮은 군으로 나누어 지침을 발표하였다. 성인기 GHD 가능성이 높은 군은 먼저 기저 인슐린양 성장인자-I (insulin-like growth factor-I, IGF-I) 농도를 측정하여 -2 표준편차 이하이면 성장호르몬자극검사 없이 성인기에도 GHD가 지속되는 것으로 진단하고, IGF-I 농도가 정상 범위이면 성장호르몬자극검사를 시행하는데, 가능성이 낮은 군은 모두 성장호르몬자극검사로 재평가하도록 권고하고 있다.

본 연구에서는 소아청소년기에 GHD로 진단 받은 성인 환자들을 대상으로 성인기 재평가의 절대 표준(gold standard)인 인슐린에 의한 저혈당 유발 검사(insulin tolerance test, ITT)를 시행하여 성인기에도 GHD가 지속되는 데 영향을 미치는 요인을 살펴보고, 성인기에도 GHD가 지속될 가능성이 높은 대상을 알아보고자 한다.

대상 및 방법

1. 대상

소아 청소년기에 GHD로 진단 받은 후 성인기에 도달한 환자들 중에서 2006년 2월부터 2008년 8월까지 서울대병원에서 인슐린에 의한 저혈당 유발 검사로 재평가를 받은 55명(남자 39명, 여자 16명)을 대상으로 하였다. 골연령이 남아에서 17세 이상, 여아에서 15세 이상이면서, 성장 속도가 연간 1 cm 미만이면 최종 성인기에 도달한 것으로 정의하였다.

소아청소년기에 기질적인 원인에 의한 GHD (organic GHD)는 총 43명, 특발성 GHD (idiopathic GHD)는 총 12명이었다. 기질성 GHD는 시상하부-뇌하수체를 침범하는 뇌종양(33명), 기타 부위 뇌종양(3명), 뇌수막염(3명), 두개 내 백혈병(2명), 지주막낭종(1명)과 뇌하수체염(hypophysitis, 1명)이었으며, 이들 중 18명은 두개 내 방사선 치료를 받았다. 특발성 GHD는 둔위분만(9명), 조산 분만 및 주산기 가사(1명), septum pellucidum agenesis (1명), 원인을 모르는 뇌하수체경비대(1명)이었다. 소아청소년기 GHD 진단 당시의 연령은 11.5±3.6세였다(Table 1).

2. 방법

대상 환자들의 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 두 가지 이상의 성장호르몬자극검사에서 최대 성장호르몬 값이 10 µg/L 미만이면 소아청소년기 GHD로 진단하였으며, 이 중에서 5 µg/L 미만이면 완전(complete) GHD, 5-10 µg/L이면 부분(partial) GHD로 정의하였다. 소아청소년기 GHD로 진단 받은 환자들의 기저질환과 치료 방법에 대해 조사하였고, 방사선 치료를 받은 경우에는 두개 내 조사한 방사선 총량을 계산하였다. 성인기 재평가는 ITT를 시행하여 최대 성장호르몬 값이 3 µg/L 미만인 경우에 성인기 GHD로 판정하였다¹⁰⁾. 최종 성인기와 체중을 조사하고, 체질량지수를 계산하였다. ITT는 최소한 6시간 이상 금식한 상태에서 공복 혈당 및 기저 IGF-I 농도를 측정하고, 속효성 인슐린을 주사하여 혈당이 45 mg/dL 또는 공복 혈당의 50% 이하로 떨어지거나, 증상을 동반하는 저혈당이 관찰되면 검사를 진행하여 최대 성장호르몬 값을 구하였다. 성장호르몬과 IGF-I

Table 1. Comparison of Variables according to whether Growth Hormone Deficiency persisted in Young Adults with Childhood-onset Growth Hormone Deficiency

	Persistent GHD on ITT		P-value
	Yes	No	
Number of patients (M:F)	49 (34:15)	6 (5:1)	
Age at diagnosis (yr)	11.2±3.7	13.5±2.5	NS
Complete/Partial GHD* (n)	47/2	4/2	0.05
Organic/Idiopathic GHD (n)	38/11	5/1	NS [†]
Organic GHD (n=43)			
Disease involving H-P region			0.003 [‡]
H-P tumor (n=33)	32	1	
Arachnoid cyst (n=1)	1	0	
Hypophysitis (n=1)	1	0	
Disease not involving H-P region			
Non H-P tumor (n=3)	2	1	
Meningitis (n=3)	2	1	
ALL (n=2)	0	2	
Idiopathic GHD (n=12)	11	1	

Values are expressed as mean±SD

Abbreviations: GHD, growth hormone deficiency; ITT, insulin tolerance test; H-P, hypothalamus-pituitary; ALL, acute lymphoblastic leukemia

*Cutoff level of peak GH to distinguish whether complete GHD or partial GHD in childhood was 5 µg/L

[†]Comparison between organic and idiopathic GHD patients

[‡]Comparison between disease involving H-P region and not involving H-P region in patients with organic GHD

농도는 각각 GH IRMA kit (TFB, Tokyo, Japan), IGF-I NEXT IRMA CT BC 1110 kit (Biocode-Hycel, Liege, Belgium)를 이용하여 검사하였다. 성인기 GHD 재평가 전에 난포자극호르몬(FSH) 또는 황체형성호르몬(LH), 갑상샘자극호르몬(TSH), 부신결절자극호르몬(ACTH), arginine vasopressin (AVP)의 결핍 여부를 확인하여 성장호르몬 이외의 동반된 뇌하수체호르몬 결핍 개수를 조사하였으며, 모든 환자들은 결핍이 있는 호르몬을 적절히 보충하도록 하였다.

3. 통계

모든 통계치는 평균±표준편차로 표시하였고, SPSS for Windows (version 12.0, SPSS, Chicago, IL, USA)를 이용하여 분석하여 $P < 0.05$ 일 때, 통계적으로 유의한 것으로 판단하였다. ITT 결과 성인기 GHD가 아닌 것으로 판명된 환자의 수가 적었기 때문에 두 군 간의 평균값 비교는 비모수적인 검정인 Mann-Whitney U test를 사용하였다. 최대 성장호르몬 값의 log값과 IGF-I 농도 간의 관계를 보기 위해 Pearson 상관계수를 계산하였다. 요인들이 성인기 GHD 지속 유무에 미치는 영향을 보기 위해 Fisher's exact test를 사용하였으며, 동반된 뇌하수체호르몬 결핍 개수가 성인기 GHD 지속 유무에 미치는 영향은 chi-square test for trend (linear by linear association)을 사용하였다.

결 과

1. 인슐린에 의한 저혈당 유발 검사 결과

55명의 대상 중에서 성인기 GHD로 판명된 경우는 49명(89.1%), 아닌 경우는 6명(10.9%)이었다(Table 1). ITT를 시행한 연령은 22.4 ± 4.7 세, 체질량지수는 24.9 ± 5.7 이었고, 최종 성인키는 남자 173.7 ± 8.4 cm, 여자 159.1 ± 6.6 cm였다. 두 군 간의 ITT 시행 당시 연령이나 체질량지수의 차이는 없었다. 성인기 GHD

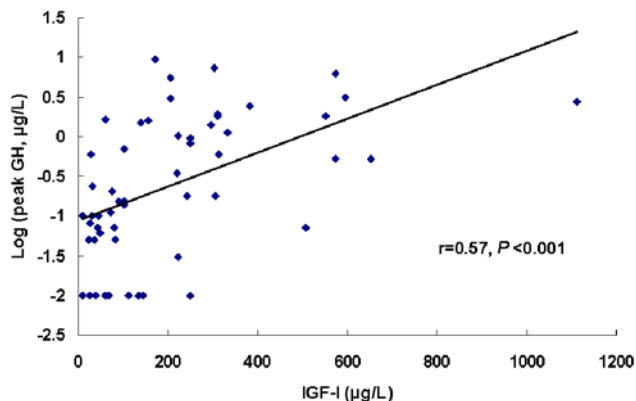


Fig. 1. Correlation between log of peak GH and basal IGF-I. Log of peak GH was positively correlated with the level of basal IGF-I.

인 군은 성인기 GHD가 아닌 군에 비해 기저 IGF-I 농도가 낮았다($194.6 \pm 207.1 \mu\text{g/L}$ vs. $342.8 \pm 192.8 \mu\text{g/L}$, $P=0.05$). 최대 성장호르몬 값의 log값은 기저 IGF-I 농도와 양의 상관관계를 보였다($r=0.57$, $P < 0.001$, Fig 1). 최대 성장호르몬 값과 체질량지수 간에는 유의한 상관관계가 없었다.

2. 성인기 GHD 지속에 영향을 미치는 요인

1) 동반된 뇌하수체호르몬 결핍 개수와의 관계

성인기 재평가 전에 단독 GHD였던 5명 중에서 2명(40%), 성장호르몬 외에 1개의 뇌하수체호르몬 결핍이 동반된 5명 중에서 4명(80%), 2개 이상의 결핍이 동반된 45명 중에서 43명(95.6%)이 성인기 GHD로 판명되어, 동반된 뇌하수체호르몬 결핍 개수가 많을수록 성인기에도 GHD가 지속될 가능성이 높았다($P=0.002$, Fig 2).

2) 기저 질환과의 관계

기질성 GHD 43명 중에서 38명(88.4%)과 특발성 GHD 12명 중에서 11명(91.7%)이 성인기에도 GHD가 지속되었다. 성인기 GHD 여부는 소아청소년기 특발성, 기질성 GHD 여부에 따라 차이를 보이지 않았다. 기질성 GHD 환자 중에서 병변이 시상하부-뇌하수체를 일차적으로 침범하는 경우에는 성인기 GHD로 판정되는 경우가 의미 있게 많았다($P=0.003$, Table 1). 특발성 GHD 환자 중에서 뇌 MRI 촬영에서 시상하부-뇌하수체를 포함하는 구조적인 이상이 있었던 2명(septum pellucidum agenesis, 뇌하수체경비대)은 동반된 뇌하수체호르몬 결핍이 2개 이하였으나 성인기에도 GHD로 판명되었다.

3) 소아청소년기 완전, 부분 GHD 여부와의 관계

소아청소년기에 완전 GHD였던 51명 중에서 47명(92.2%), 부분 GHD였던 4명 중에서 2명(50%)이 성인기 GHD에 해당하여,

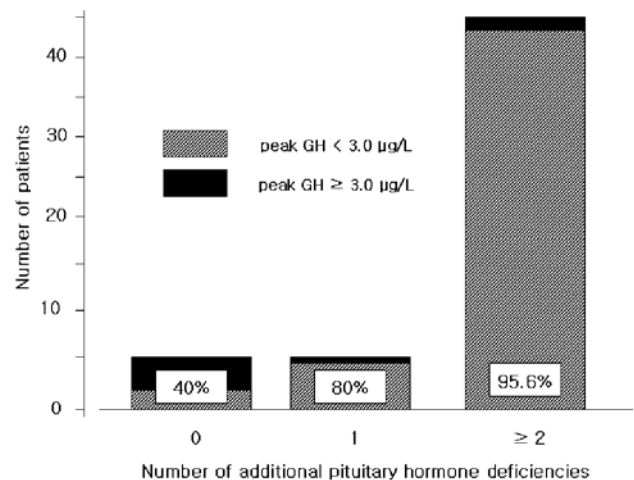


Fig. 2. The number of patients within each subgroup and number of additional pituitary hormone deficiencies (PHDs), divided by whether the peak GH concentration was less than $3 \mu\text{g/L}$ or $3 \mu\text{g/L}$ or greater on insulin tolerance test. The percentage of patients within subgroup with a peak GH level less than $3 \mu\text{g/L}$ is shown.

Table 2. Comparison of Variables according to whether Growth Hormone Deficiency persisted in Young Adults who had a History of Previous Cranial Irradiation

	Persistent GHD on ITT		P-value
	Yes	No	
Number of patients (M:F)	15 (9/6)	3 (3/0)	
Age at irradiation (yr)	10.7±4.3	5.2±2.8	
Dose of cranial irradiation (Gy)	66.2±17.9	31.7±19.5	
Complete/Partial GHD* (n)	15/0	1/2	0.005
Underlying disease			0.005 [†]
H-P tumor (n, dose)	14 (9-91.2 Gy)	0	
Non H-P tumor			
MBL (n, dose)	1 (54 Gy)	1 (54 Gy)	
ALL (n, dose)	0	2 (18 Gy, 23 Gy)	
Number of additional PHDs			0.005 [†]
0 (isolated GHD)	1	3	
2	14	0	

Values are expressed as mean±SD

*Comparison between H-P tumor and non H-P tumor

[†]Comparison between isolated GHD and multiple PHDs

Abbreviations: ITT, insulin tolerance test; H-P, Hypothalamus-pituitary; MBL, medulloblastoma; ALL, acute lymphoblastic leukemia; PHDs, pituitary hormone deficiencies

Table 3. Profiles of 6 Patients who were not diagnosed as Growth Hormone Deficiency on Insulin Tolerance Test

Underlying disease	Idiopathic	Meningitis	MBL	ALL	ALL	Craniopharyngioma
Age at diagnosis (yr)	11.2	16.4	14.2	14.8	14.5	9.7
Complete or Partial GHD	Complete	Complete	Partial	Complete	Partial	Complete
Number of additional PHDs	3	1	0	0	0	4
History of cranial irradiation	No	No	Yes	Yes	Yes	No
Peak GH on ITT (µg/L)	9.33	3.06	6.17	3.1	7.31	5.53

Abbreviations: ITT, insulin tolerance test; MBL, medulloblastoma; ALL, acute lymphoblastic leukemia; PHDs, pituitary hormone deficiencies

소아청소년기 완전 GHD 환자에서 성인기 GHD로 진단되는 경우가 많았다($P=0.05$, Table 1).

3. 두개 내 방사선 치료를 받은 환자들의 결과

18명이 두개 내 방사선 치료를 받았다. 시상하부-뇌하수체를 직접적으로 침범한 종양이 있어 수술 및 방사선 치료를 받은 환자 14명은 모두 방사선조사량(9-91.2 Gy)에 관계없이 성인기 GHD로 판명되었다. 시상하부-뇌하수체가 아닌 부위의 종양으로 방사선 치료를 받은 4명 중 1명에서 GHD가 지속되었다.

두개 내 방사선 치료를 받은 환자들에서 동반된 뇌하수체호르몬 결핍이 있는 경우($P=0.005$), 소아청소년기에 완전 GHD였던 경우($P=0.005$)에 성인기에도 GHD가 지속되는 경우가 많았다 (Table 2).

4. 성인기 재평가에서 성인기 GHD가 아닌 환자들

성인기에는 GHD가 아니었던 환자들은 기질성 GHD가 5명(뇌수막암, 1명; 속질모세포종, 1명; 백혈병, 2명; 두개인두종, 1명), 특발성 GHD가 1명이었다(Table 3). 이 중에서 두개 내 방사선

치료를 받은 환자는 백혈병 2명(18 Gy, 23 Gy), 속질모세포종 1명(54 Gy)으로 모두 소아청소년기에 단독 GHD였다(Table 2).

고 찰

소아청소년기부터 성인이 되어서도 성장호르몬을 매일 자가 주사하는 것은 환자에게 매우 힘든 일이라 순응도가 떨어지며, 소아청소년기 GHD 환자 중 일부는 성인기 대사 작용에 필요한 정도의 성장호르몬이 분비되어 성인기 GHD가 아니다. 그러므로 성인기 재평가를 통해 적절한 대상을 찾아내어 성인기 성장호르몬의 중요성을 충분히 설명하고 치료할 필요가 있다. 키 성장이 끝난 후에도 체지방, 근육량 및 골량을 포함하는 체성분의 성장이 지속되어 20대 중반까지 완성¹¹⁾되기 때문에, 키 성장이 끝난 후 성장호르몬을 1-3개월 중단하고, 성인기 재평가를 시행한다.

성인기 재평가 결과, 본 연구에서는 소아청소년기 GHD 환자들 대부분(89.1%)이 성인기 GHD로 판명되었다. 이 중 특발성 GHD 환자에서도 성인기 GHD 지속 비율이 91.7%로 높아서 소아청소년기 기질성, 특발성 GHD 여부에 따른 성인기 GHD 지속

비율의 차이는 없었다. 기질성 GHD 환자들 중에서 시상하부-뇌하수체에 일차적인 병변이 있는 경우에 성인기 GHD 지속 가능성이 높았고, 특발성 GHD 환자들 중에서 시상하부-뇌하수체에 구조적인 병변이 있는 2명은 모두 성인기 GHD로 판명되었다. 외국 보고에 의하면 약 13-80%에서 성인기에도 GHD가 지속되는데, 이와 같은 지속율의 차이는 연구에 포함된 대상 환자들의 기저질환, 재평가에 사용된 자극검사 방법 및 성장호르몬 측정법의 다양성 때문이다¹⁾. 외국에서는 특발성, 단독 GHD 환자들이 연구 대상에 많이 포함될수록 성인기 GHD 지속율이 낮았으며¹²⁻¹⁵⁾, 소아청소년기에 특발성 GHD였던 환자들 중 일부는 위양성의 가능성이 있다^{13, 16, 17)}. 그리고 뇌 MRI 촬영에서 시상하부-뇌하수체를 침범하는 구조적인 이상(pituitary stalk agenesis 또는 ectopic posterior pituitary lobe)이 있으면 동반된 뇌하수체 호르몬 결핍 개수에 관계없이 성인기에도 GHD일 가능성이 높다^{13, 18)}. 본 연구에서 성인기에도 GHD가 지속되는 환자가 많은 이유는 연구 대상에 기질성 GHD 환자들이 특발성 GHD 환자들보다 3-4배 많이 포함되어 있기 때문이기도 하지만, 외국과 달리 특발성 GHD 환자들 대부분이 성인기에도 GHD로 판명되었기 때문이다. 본 연구에 포함된 특발성 GHD 환자 중에서 뇌 MRI 촬영에서 뇌하수체의 구조적 이상이 있었던 2명 이외의 환자들은 모두 출생 당시 둔위 분만 또는 가사의 병력이 있었다. 과거 1970-80년대 국내 특발성 GHD 환자들은 대부분 둔위 분만, 가사의 병력을 가지고 있어서, 당시 뇌 MRI를 시행 못했지만 분만 당시 물리적 손상, 저산소증, 허혈로 인해 시상하부-뇌하수체의 손상이 있었을 것으로 생각된다. 기존에 국내의 소아청소년기에 진단 받은 GHD 환자 29명을 대상으로 한 성인기 재평가에서도¹⁹⁾ 11명의 특발성 GHD 환자를 포함한 모두가 성인기 GHD로 판명되었다. 하지만 병원에서의 출산이 늘면서 국내에서도 주산기적 문제가 있는 특발성 GHD 환자가 감소하여, 뇌하수체의 구조적 이상이 없는 특발성 GHD 환자들의 성인기 GHD 지속 비율이 외국에서와 같이 낮아질 것으로 예상된다.

동반된 뇌하수체호르몬 결핍 개수가 많을수록 성인기에도 GHD가 지속될 가능성이 높았다. 일반적으로 동반된 뇌하수체호르몬 결핍 개수가 많을수록 최대 성장호르몬 값이 감소하며^{16, 20)}, 성인기 GHD로 판명되는 환자의 비율이 높다²¹⁾. 일반적으로 완전 GHD에서 성인 GHD가 지속되는 경우가 많다¹⁵⁾. 본 연구에서는 소아청소년기의 완전 GHD 환자가 부분 GHD 환자에 비해 성인기 GHD 지속 가능성이 높았으나, 통계적으로 유의하지는 않았다. 이는 부분 GHD 환자의 수가 적은 것과 관련이 있어 보인다. 시상하부-뇌하수체 축의 손상이 심할수록, 여러 개의 뇌하수체호르몬 결핍이 동반되고 소아청소년기 평가에서 완전 GHD일 것이다. 이런 경우 성장 호르몬 분비 세포가 고갈되어 성인기에 필요한 정도의 성장호르몬도 분비하지 못할 것이므로 성인기에도 GHD가 지속될 것이다.

두개 내 방사선 치료를 받은 환자들 중에서 시상하부-뇌하수체 종양을 가진 환자들은 모두 성인기 GHD였다. 또한 동반된

뇌하수체호르몬 결핍이 있거나 소아청소년기 완전 GHD였던 경우에도 성인기 GHD 지속 가능성이 높았다. 뇌종양 또는 중추신경계를 침범한 백혈병 치료를 위해 두개 내 방사선 치료를 받은 환자들의 경우, 방사선에 의해 시상하부나 뇌하수체가 직접적으로 손상되어 시간이 경과할수록 GHD가 발생하는데, 일반적으로 방사선 조사량이 많을수록 일찍 발생하는 것으로 알려져 있다^{22, 23)}. 시상하부-뇌하수체 종양 환자들의 경우 종양 자체와 수술에 의해서 성장호르몬 축이 손상되고, 방사선이 9 Gy로 조사량이 적어도 종양이 위치한 뇌하수체 부위에 투여되어 손상이 가중되므로 모두 성인기에도 GHD가 지속된 것으로 보인다. 본 연구에서 방사선 용량이 성인기 GHD 지속에 미치는 영향은 시상하부-뇌하수체 부위를 침범하지 않는 종양 환자 수가 적어서 분석할 수 없었다.

성인기 재평가에서 GHD가 아닌 환자들을 살펴보면, 특발성 GHD는 1명이었고, 기질성 GHD 환자들 중에서 두개인두종 환자를 제외하고 4명은 모두 시상하부-뇌하수체를 일차적으로 침범하지 않은 종양이나 질환을 가지고 있었는데, 이들 중 3명이 단독 GHD였다. 일반적으로 단독 GHD 환자의 경우 성인기 재평가에서 GHD가 아닐 가능성이 높는데^{12, 13, 18, 20)}, 본 연구에서 단독 GHD 3명은 모두 시상하부 뇌하수체 부위의 종양이 아닌 백혈병, 속질모세포종 치료를 위해 두개 내 방사선 치료를 받은 환자들이었다. 두개 내 방사선 치료를 받은 환자들은 성장 종료 후 처음 시행한 성인기 재평가에서 GHD가 아니더라도 18 Gy 이상을 투여 받으면 시간이 경과할수록 GHD가 발생하며, 30 Gy 이상이면 다른 뇌하수체호르몬의 결핍이 동반될 수 있기 때문에²⁴⁾ 지속적인 추적 관찰이 필요하다.

본 연구에서 성인기 GHD 재평가 방법으로서 ITT를 시행하였는데, ITT는 저혈당의 위험과 체중성^{25, 26)}의 문제가 있지만, 현재까지는 절대 표준 진단법이다^{9, 10)}. 1998년 GH IGF-I Research Society 지침¹⁰⁾에서 처음으로 Aimaretti 등²⁷⁾의 연구를 토대로 최대 성장호르몬 값이 3 $\mu\text{g/L}$ 미만이면 성인 GHD라고 정의한 이후 2008년 지침⁹⁾까지 변함이 없다. 비만 환자에서는 성장호르몬의 분비가 신경 내분비적, 대사적인 요인에 의해 감소하므로²⁸⁾, 성장호르몬자극검사를 해석할 때 GHD 진단의 위양성 가능성이 있어 주의를 요한다. 본 연구에서 성인기 GHD 지속 여부에 따른 체질량지수의 차이는 없었으며, 체질량지수와 최대 성장호르몬 값의 상관관계도 유의하지 않았다. ITT의 경우 체질량지수에 따라 기준을 다르게 적용하고 있지 않지만, Biller 등²⁹⁾의 연구에 의하면 비만 대조군을 포함한 상태에서 5.1 $\mu\text{g/L}$ 을 기준으로 하여도 민감도 96%, 특이도 92%로 높았다.

국내에서는 IGF-I 농도의 연령별 평균 및 표준편차가 아직 확립되어 있지 않다. 성인기 GHD 가능성이 높은 군에 대해서는 기저 IGF-I 농도가 낮은 것만으로도 양성 예측율(positive predictive value)이 90% 가량 되므로 성장호르몬자극검사 없이 GHD의 진단적인 가치가 있어^{20, 21)} Radovick 등⁷⁾과 유럽소아내분비학회⁸⁾의 지침은 이를 반영하고 있다. 본 연구에서 기저 IGF-

I 농도가 ITT 최대 성장호르몬 값과 유의한 양의 상관관계를 보이는 것을 확인할 수 있었는데, 앞으로 한국인의 연령별 IGF-I 농도의 -2 표준편차 값이 확립되면 성인기 GHD 진단의 양성 예측율을 구할 수 있고, 임상적으로도 이용할 수 있을 것으로 기대된다. IGF-I 농도는 성장호르몬 외에 연령, 비만도, 간이나 신장 질환, 갑상선 및 스테로이드 호르몬이나 인슐린양 성장인자 결합 단백질-3 (IGF binding protein-3)의 결합력 등과 같은 여러 요인들의 영향을 받기 때문에³⁰⁾, 추후에 성인기 GHD 가능성이 높은 환자에서 IGF-I 농도를 진단 검사로 이용하고자 한다면 영양 결핍, 간이나 신장 질환, 당뇨병, 갑상선 기능 저하 등을 배제한 상태에서 해석해야 한다. ITT는 성인 GHD 진단의 절대 표준 진단법이지만, 위험 부담이 높은 검사법이다. 그러므로 앞으로 국내에서도 본 연구를 토대로 소아청소년기 GHD 환자들 중 성인기 GHD 지속 가능성이 높은 대상을 선별하여 IGF-I 농도를 바탕으로 한 성인기 GHD 진단이 현실화되도록 노력할 필요가 있다.

결론적으로 소아청소년기에 GHD로 진단 받은 환자들 중에서 동반 뇌하수체호르몬 결핍이 2개 이상이거나, 기저 질환의 병변이 시상하부-뇌하수체를 포함하면 성인기에도 GHD가 지속될 가능성이 높다.

요 약

목적 : 소아청소년기 GHD 환자들은 성인기에 진단된 환자보다 체성분과 심혈관계의 변화가 심한 것으로 알려져 있어 성인기에도 GHD가 지속되면 성장호르몬 치료를 꼭 받아야 한다. 본 연구에서는 소아청소년기에 GHD로 진단 받은 성인 환자들을 대상으로 ITT를 시행하여 성인기에도 GHD가 지속되는 요인을 살펴보고, 성인기에도 GHD가 지속될 가능성이 높은 대상을 알아보려고 한다.

방법 : 성인기에 도달한 55명(남 39명, 여 16명)을 대상으로 ITT의 최대 성장호르몬 값이 3 $\mu\text{g/L}$ 미만이면 성인기 GHD로 진단하였다. 특발성 GHD 환자(n=12)는 뇌하수체 구조적인 이상이 있는 2명과 둔위 분만 또는 가사의 병력이 있는 10명이었으며, 기질성 GHD 환자(n=43)는 시상하부-뇌하수체를 침범하는 뇌종양(n=33), 그 외의 뇌종양(n=3), 뇌수막염(n=3), 백혈병(n=2), 지주막낭종(n=1), 뇌하수체염(n=1)에 해당하였다.

결과 : 성인기에도 GHD가 지속된 환자는 49명(89.1%)이었다. 최대 성장호르몬 값의 log값은 기저 IGF-I 농도와 양의 상관관계를 보였다($r=0.57, P<0.001$). 특발성 GHD 환자의 91.7%가 성인기에도 GHD가 지속되어, 성인기 GHD 여부는 소아청소년기 특발성, 기질성 GHD 여부에 따른 차이가 없었다. 동반된 뇌하수체호르몬 결핍 개수가 많을수록(단독 GHD 40%, 1개의 결핍 동반 80%, 2개 이상 동반 95.6%, $P=0.002$), 기질성 GHD 환자 중에서 병변이 시상하부-뇌하수체를 일차적으로 침범하는 경우($P=0.003$)에 성인기에도 GHD가 지속될 가능성이 높았다. 두

개 내 방사선 치료를 받은 18명 중에서 15명이 성인기에도 GHD가 지속되었는데, 시상하부-뇌하수체를 침범하는 종양으로 방사선 치료를 받은 환자들 14명은 모두 방사선조사량에 관계없이 성인기에도 GHD가 지속되었다. 동반된 뇌하수체호르몬 결핍이 있는 경우($P=0.005$), 소아청소년기 완전 GHD인 경우($P=0.005$)에 성인기에도 GHD가 지속되는 비율이 높았다.

결론 : 소아청소년기에 GHD로 진단 받은 환자들 중에서 동반 뇌하수체호르몬 결핍이 2개 이상이거나, 기저 질환의 병변이 시상하부-뇌하수체를 포함하면 성인기에도 GHD가 지속될 가능성이 높다.

References

- 1) Attanasio AF, Shalet SM. Growth hormone and the transition from puberty into adulthood. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007;36:187-201.
- 2) Johannsson G, Albertsson-Wikland K, Bengtsson BA. Discontinuation of growth hormone (GH) treatment: metabolic effects in GH-deficient and GH-sufficient adolescent patients compared with control subjects. Swedish Study Group for Growth Hormone Treatment in Children. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4516-24.
- 3) Hoffman DM, O'Sullivan AJ, Freund J, Ho KK. Adults with growth hormone deficiency have abnormal body composition but normal energy metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:72-7.
- 4) Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Shalet SM, Vance ML, et al. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1621-34.
- 5) Attanasio AF, Lamberts SW, Matranga AM, Birkett MA, Bates PC, Valk NK, et al. Adult growth hormone (GH)-deficient patients demonstrate heterogeneity between childhood onset and adult onset before and during human GH treatment. Adult Growth Hormone Deficiency Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:82-8.
- 6) Nilsson AG, Svensson J, Johannsson G. Management of growth hormone deficiency in adults. *Growth Horm IGF Res* 2007;17:441-62.
- 7) Radovick S, DiVall S. Approach to the growth hormone-deficient child during transition to adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1195-200.
- 8) Clayton PE, Cuneo RC, Juul A, Monson JP, Shalet SM, Tauber M. Consensus statement on the management of the GH-treated adolescent in the transition to adult care. *Eur J Endocrinol* 2005;152:165-70.
- 9) Ghigo E, Aimaretti G, Corneli G. Diagnosis of adult GH deficiency. *Growth Horm IGF Res* 2008;18:1-16.
- 10) Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with growth hormone deficiency: summary statement of the Growth Hormone Research Society Workshop on Adult Growth Hormone Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:379-81.

- 11) Guo SS, Chumlea WC, Roche AF, Siervogel RM. Age- and maturity-related changes in body composition during adolescence into adulthood: the Fels Longitudinal Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997;21:1167-75.
- 12) Attanasio AF, Howell S, Bates PC, Blum WF, Frewer P, Quigley C, et al. Confirmation of severe GH deficiency after final height in patients diagnosed as GH deficient during childhood. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;56:503-7.
- 13) Maghnie M, Strigazzi C, Tinelli C, Autelli M, Cisternino M, Loche S, et al. Growth hormone (GH) deficiency (GHD) of childhood onset: reassessment of GH status and evaluation of the predictive criteria for permanent GHD in young adults. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1324-8.
- 14) Wacharasindhu S, Cotterill AM, Camacho-Hubner C, Besser GM, Savage MO. Normal growth hormone secretion in growth hormone insufficient children retested after completion of linear growth. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;45:553-6.
- 15) Tauber M, Moulin P, Pienkowski C, Jouret B, Rochiccioli P. Growth hormone (GH) retesting and auxological data in 131 GH-deficient patients after completion of treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:352-6.
- 16) Clayton PE, Price DA, Shalet SM. Growth hormone state after completion of treatment with growth hormone. *Arch Dis Child* 1987;62:222-6.
- 17) Cacciari E, Tassoni P, Parisi G, Pirazzoli P, Zucchini S, Mandini M, et al. Pitfalls in diagnosing impaired growth hormone (GH) secretion: retesting after replacement therapy of 63 patients defined as GH deficient. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:1284-9.
- 18) Maghnie M, Moretta A, Valtorta A, Larizza D, Sayegh M, Greco AM, et al. Growth hormone response to growth hormone-releasing hormone varies with the hypothalamic-pituitary abnormalities. *Eur J Endocrinol* 1996;135:198-204.
- 19) DH Kim, EG Yoo. Reassessment of growth hormone status and metabolic disturbance in young adults with childhood-onset GH deficiency. *Korean J Pediatr* 2002;7:190-8.
- 20) Juul A, Kastrop KW, Pedersen SA, Skakkebaek NE. Growth hormone (GH) provocative retesting of 108 young adults with childhood-onset GH deficiency and the diagnostic value of insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein-3. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1195-201.
- 21) Hartman ML, Crowe BJ, Biller BM, Ho KK, Clemmons DR, Chipman JJ. Which patients do not require a GH stimulation test for the diagnosis of adult GH deficiency? *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:477-85.
- 22) Clayton PE, Shalet SM. Dose dependency of time of onset of radiation-induced growth hormone deficiency. *J Pediatr* 1991;118:226-8.
- 23) Brennan BM, Rahim A, Mackie EM, Eden OB, Shalet SM. Growth hormone status in adults treated for acute lymphoblastic leukaemia in childhood. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;48:777-83.
- 24) Nandagopal R, Laverdiere C, Mulrooney D, Hudson MM, Meacham L. Endocrine late effects of childhood cancer therapy: a report from the Children's Oncology Group. *Horm Res* 2008;69:65-74.
- 25) Hoeck HC, Jakobsen PE, Vestergaard P, Falhof J, Laurberg P. Differences in reproducibility and peak growth hormone responses to repeated testing with various stimulators in healthy adults. *Growth Horm IGF Res* 1999;9:18-24.
- 26) Vestergaard P, Hoeck HC, Jakobsen PE, Laurberg P. Reproducibility of growth hormone and cortisol responses to the insulin tolerance test and the short ACTH test in normal adults. *Horm Metab Res* 1997;29:106-10.
- 27) Aimaretti G, Baffoni C, DiVito L, Bellone S, Grottoli S, Maccario M, et al. Comparisons among old and new provocative tests of GH secretion in 178 normal adults. *Eur J Endocrinol* 2000;142:347-52.
- 28) Maccario M, Grottoli S, Procopio M, Oleandri SE, Rossetto R, Gauna C, et al. The GH/IGF-I axis in obesity: influence of neuro-endocrine and metabolic factors. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000 ;24 Suppl 2:S96-9.
- 29) 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.
- 30) Jorgensen JO, Vahl N, Hansen TB, Skjaerbaek C, Fisker S, Orskov H, et al. Determinants of serum insulin-like growth factor I in growth hormone deficient adults as compared to healthy subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;48:479-86.