

성장호르몬 자극검사가 정상인 성장 장애 소아 환자에게서 성장호르몬 투여에 따른 성장속도의 변화

서울대학교 의과대학 소아과학교실, 분당서울대학교병원 소아청소년과*

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

= Abstract =

Growth responses to growth hormone therapy in children with attenuated growth who showed normal growth hormone response to stimulation tests

Jae Hyun Kim, M.D., Hye Rim Chung, M.D.*, Young Ah Lee, M.D., Sun Hee Lee, M.D.
Ji Hyun Kim, 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*, Seoul National University Bundang Hospital, Seong-Nam, Korea

Purpose : The aim was to investigate the clinical characteristics and responses to growth hormone (GH) therapy in children with attenuated growth who showed normal GH responses to GH stimulation tests (GHST).

Methods : The study included 39 patients with height velocity (HV) of less than 4 cm/yr and normal GHST results. Clinical characteristics of patients were analyzed retrospectively.

Results : Eleven were born as small for gestational age (SGA) and 28 as appropriate for age (AGA). In the SGA group, the standard deviation score (SDS) of age and height measured at their first visit was significantly low. Sixteen patients were treated with GH and six of 23 without GH therapy were followed for 1 year after GHST. The mean (range) of HV was 7.7 (4.9 to 11.1) cm/yr in patients with GH therapy and 3.7 (2.7 to 4.5) cm/yr in those without GH therapy, which was statistically significant ($P < 0.001$). In the GH-treated group, HV and difference in height SDS during the treatment increased significantly ($P < 0.001$; $P < 0.001$, respectively). HV increased after 1 year of GH therapy in the SGA and AGA groups (SGA, $P = 0.043$; AGA, $P = 0.003$). The level of Insulin-like growth factor-I was significantly lower in GH-treated patients with height SDS < -3 than those with ≥ 3 ($P = 0.023$).

Conclusion : In children with growth failure and normal GHST, HV increases significantly by short-term GH therapy. The assessment of long-term effects of GH therapy is necessary. Moreover, further studies should be considered to evaluate the GH-IGF-I axis due to the possibility of GH insensitivity syndrome. (Korean J Pediatr 2009;52:922-929)

Key Words : Growth disorders, Growth hormone, Growth hormone insensitivity syndrome

서 론

성장기의 소아는 정상적으로 영아기의 급성장기 후와 사춘기에 들어서기 전 까지 연간 최소 4-5 cm 이상 신장이 성장하며, 이에 미치지 못하는 경우에는 성장 장애(growth failure)가 있는 것으로 판단하게 된다¹⁾. 성장 장애는 일반적인 용어로 성장 속도가

가 같은 인구 집단에서 성별, 연령에 비해 감소된 경우를 말하며, 저신장은 신장이 같은 연령, 같은 성별의 평균 신장보다 3 백분위수 미만일 경우 또는 2 표준 편차 점수(standard deviation score, SDS)보다 작은 경우를 지칭한다^{2, 3)}.

성장 장애와 저신장을 보이는 원인으로는 성장호르몬(growth hormone, GH) 결핍증을 포함한 여러 가지 내분비 질환, 터너 증후군 등의 염색체 이상 질환, 만성 신부전이나 염증성 장질환 등의 만성 질환, 특발성 저신장 등이 있으며, 특히 성장호르몬에 대한 부분적 저항성 증후군이 포함될 수 있다⁴⁾.

성장 장애가 있을 경우 감별 진단을 위하여 성장호르몬 자극 검사(growth hormone stimulation test) 및 갑상선기능검사를 포함한 내분비계 평가 및 염색체 검사, 경우에 따라 성장호르몬 수용체를 포함한 분자유전학적 원인 규명을 위한 검사를 시행하

Received : 23 May, 2009, Revised : 16 June, 2009, Accepted : 17 July, 2009
Address for correspondence : Sei Won Yang, M.D.

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

Tel : +82.2-2072-3570, Fax : +82.2-743-3455

E-mail : growth@snu.ac.kr

*This study was presented at the 58th annual fall meeting of the Korean Pediatric Society, 2008.

게 된다⁵⁾. 성장호르몬 저항성 증후군의 경우를 제외하면, 성장호르몬 결핍증이나 터너증후군, 특발성 저신장 등의 질환에서 성장호르몬의 투여는 최종 성인키를 증가시키는 효과를 보인다^{6, 7)}. 부분적 성장호르몬 저항성의 경우, 단독으로 시행된 연구는 없으나 특발성 저신장의 일부가 부분적 성장호르몬 저항성 증후군에 포함된다고 알려져 있기 때문에 성장호르몬 치료에 반응을 보일 것으로 판단된다⁵⁾.

본 연구는 저신장을 주소로 내원한 환자들을 대상으로 추적 관찰 중 연간 성장 속도가 4 cm 미만으로 감소하여 성장 장애를 보여 향후 원인분석이 필요할 것으로 생각되는 환자들 중, 성장호르몬 자극검사서 정상 소견을 보인 환자들의 임상적 특징을 알아보고, 성장호르몬 투여가 성장에 어떠한 영향을 미치는지 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2000년 1월부터 2008년 6월까지 저신장을 주소로 서울대학교병원 소아청소년과를 방문한 어린이들 중에서 6개월 이상 추적 관찰하던 중 성장 속도가 4 cm/yr 미만으로 감소하여 성장호르몬 자극검사를 시행한 환자들을 대상으로 하였다. 성장호르몬 자극검사서 성장호르몬 결핍이 증명되었거나, 염색체 이상 질환이나 성장 장애를 일으킬 수 있는 다른 전신 질환이나 증후군을 가진 환자들은 대상에서 제외하였으며, 영양 결핍이나 정서 장애를 보일 경우도 제외하였다. 총 39명의 환자가 포함되었으며 이 중 남자는 25명, 여자는 14명이었다.

2. 방법

후향적으로 의무기록을 검토하였으며, 처음 방문 당시의 신장 및 신장의 SDS, 체중, 역연령(chronological age), 골연령(bone age), 부당경량아(small for gestational age, SGA)로 출생 여부, 체질량지수(body mass index), 성 성숙도, 중간부모키(mid-parental height)와 중간부모키의 SDS, 성장호르몬 자극검사 시의 신장 및 신장의 SDS, 체중, 역연령, 골연령, 체질량지수 및 체질량지수의 SDS, 성 성숙도, 성장호르몬 자극검사 시에 사용된 성장호르몬 분비촉진제(growth hormone secretagogue)의 종류, 최고 성장호르몬 농도 및 I형 인슐린양 성장 인자(insulin-like growth factor-I, IGF-I)의 농도를 조사하였다. 성장호르몬을 사용하였을 경우 성장호르몬의 용량, 사용 후 매년의 신장 및 신장의 SDS를 조사하였다. 또한 성장호르몬으로 치료받지 않았을 경우에도 추적 관찰이 이루어진 경우 매년의 신장과 신장의 SDS를 구하였다.

연구에 포함된 환자들의 신장은 Harpenden Stadiometer (Holtain Ltd, Crosswell, UK)로 측정하였고, 체중은 전자식 저울(DS-102, Dong Sahn Jenix Co. Ltd., Seoul, Korea)로 측정

하였고, 이를 근거로 하여 체질량지수를 구하였다. 2007년 질병관리본부와 대한소아과학회에서 발표한 소아·청소년 표준 성장도표를 이용하여 신장 및 체질량지수의 SDS를 구하였다⁸⁾.

골연령은 Greulich-Pyle 법에 의해 측정하였으며⁹⁾, 성 성숙도는 Tanner의 사춘기 단계(Tanner stage)에 따라 남자의 경우 Prader orchidometer로 측정된 고환 용적이 4 mL 이상일 경우 Tanner stage 2 이상으로 정의하였고, 여자의 경우는 시진 및 촉진으로 유방 발달을 평가하여 성 성숙도를 구분하였다^{10, 11)}.

성장호르몬 자극검사는 서울대학교병원 어린이병원에 입원하여 2일에 걸쳐 시행하였다. 입원하기 전 갑상선기능검사를 시행하여 정상인 경우에 검사를 진행하였다. 검사를 위한 성장호르몬 분비촉진제로는, levodopa (체중 15 kg 미만일 경우 125 mg, 체중 15-35 kg일 경우 250 mg, 체중 35 kg일 경우 이상 500 mg 경구 투여), clonidine (0.125 mg/m² 경구 투여, 최대 0.25 mg), insulin (0.1 IU/kg 경정맥 투여), glucagon (30 µg/kg 근육, 최대 용량 1 mg) 중 2가지가 사용되었다¹²⁾. 검사를 위하여 적어도 8시간 이상 물을 제외하고 금식하게 하였다. 또한, 성장호르몬 분비촉진제 투여 최소 30분 전에 정맥 내 도관을 거치시키고, 검사가 진행되는 동안 수평으로 누워있게 하였다. 성장호르몬 분비촉진제를 투여한 시점을 기준으로 0분, 30분, 60분, 90분, 120분에 혈액을 채취하여 성장호르몬 농도를 검사하였으며, 0분 검체로 IGF-I 농도도 측정하였다. 성장호르몬 농도는 면역방사측정법(immunoradiometric assay, IRMA)으로 측정하였으며(Diasorin S.p.A., Saluggia, Vercelli, Italy), IGF-I 농도는 IRMA로 측정하였다(IDS Ltd., Boldon Tyne and Wear, UK). 성장호르몬 결핍증은 최고 성장호르몬 농도가 10 ng/mL 미만일 때로 정의하였으며, 최고 성장호르몬 농도가 10 ng/mL 이상일 경우에는 정상으로 정의하였다¹³⁾.

3. 자료 처리 및 분석

본 연구는 SPSS for windows (version 12.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하여 통계 분석을 하였다. SGA군과 적정 체중아(appropriate for gestational age, AGA)군으로 나누어 Mann-Whitney U test로 분석하였으며, 이분형 변수의 경우에는 Fisher's exact test를 이용하여 분석하였다. 성장호르몬 자극검사서 성장호르몬 분비촉진제에 따른 최고 성장호르몬 농도 및 IGF-I의 농도는 Kruskal-Wallis test로 분석한 후, Dunn procedure로 사후 검정을 하였다. 성장호르몬 최고 농도와 IGF-I 농도의 관계, 성장호르몬 자극검사 전 연간 성장 속도, SGA 여부, 성장호르몬 치료 후 1년 간 성장 속도 및 신장 SDS의 차이, 성장호르몬 자극검사 시의 역연령, 골연령과의 연관성을 보기 위해서 Pearson 상관분석을 시행하였으며, 의미 있게 나온 변수에 대하여 단순회귀분석을 시행하였다. 또한, 성장호르몬 치료군과 성장호르몬 치료를 받지 않은 군을 비교하기 위해서 Mann-Whitney U test를 사용하여 분석하였다. 성장호르몬 치료군은 SGA군과 AGA군, 성장호르몬 치료시의 신장 SDS가 ≥

-3인 군과 <-3인 군으로 나누어 각 지표들에 대한 평균 및 표준편차를 구하였고, Mann-Whitney U test 및 Fisher's exact test를 이용하여 분석하였다. 또한 각 군별로 성장호르몬 투여 후 1년 후의 신장의 SDS 및 신장의 SDS 변화에 대해서 Wilcoxon signed-rank test를 실시하였다. 각 변수간의 상관관계를 보기 위하여 Pearson 상관분석을 시행하였다.

양측 검정을 시행하였으며, P 값이 0.05 미만인 경우 통계학적으로 유의한 것으로 판단하였으며, 각 측정값은 중앙값(최소값, 최대값)으로 표기하였다.

결 과

1. 연구에 포함된 환자의 임상적인 특성

총 39명의 환자 중에서 SGA군은 11명(28%), AGA군은 28명(72%)이었고, 남자는 25명(64.1%), 여자는 14명(36%)이었으며, 성장호르몬 투여군 16명(41%), 비 투여군 23명(59%)이었다. 성장호르몬 자극검사를 시행한 나이는 SGA군에서 8.8(2.4, 13.0)세와 AGA군에서 10.7(4.2, 14.1)세로 SGA군에서 유의하게 작았다($P=0.026$; Table 1). 또한 성장호르몬 자극검사 시의 신장의 SDS도 SGA군에서 -4.4 (-9.6, -1.6), AGA군에서 -2.5 (-6.2, -1.4)으로 SGA군에서 유의하게 작았다($P=0.015$). 체질량지수의 SDS

는 성장호르몬 자극검사 시에 SGA군에서 유의하게 작았다($P=0.004$). 중간부모키의 SDS도 두 군간 차이가 없었다. 성장호르몬 자극검사 시 최고 성장호르몬 농도와 IGF-I의 농도도 두 군간에 유의한 차이가 없었다. 각 군에서 중간부모키와 성장호르몬 자극검사 시의 신장 SDS는 Pearson 상관분석을 시행하였을 때 유의한 상관관계를 보이지 않았다.

2. 성장호르몬 자극검사

성장호르몬 자극검사에 사용된 성장호르몬 분비촉진제는 levodopa, clonidine, insulin, glucagon의 총 4가지 약제였으며, clonidine이 가장 많이 사용되었다. 성장호르몬 자극검사 후 최고 성장호르몬 농도는 모든 환자에서 10 ng/mL 이상으로 측정되었고, clonidine을 분비촉진제로 사용하였을 때 30.4 (6.2, 92.0) ng/mL로 가장 높게 측정되었으며, 다른 분비촉진제보다 유의하게 높았다($P=0.03$). 하지만 IGF-I의 농도는 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 2).

또한, 각 환자들의 성장호르몬 자극검사 후 최고 성장호르몬 농도와 IGF-I 농도, 성장호르몬 자극검사 전 연간 성장 속도, SGA 여부, 성장호르몬 치료 후 1년 간 성장 속도 및 신장 SDS의 차이, 성장호르몬 자극검사 시의 역연령, 골연령과의 연관성을 보기 위해서 Pearson 상관분석을 시행하였을 때, 성장호르몬 자극검사 시의 역연령과 골연령이 최고 성장호르몬 농도와 관련

Table 1. Characteristics of Patients Born Small for Gestational Age and Appropriate for Gestational Age

	SGA (n=11)	AGA (n=28)	P value
Sex (male:female)	7:4	18:10	>0.999
Age at GHST (yr)	8.8 (2.4, 13.0)	10.7 (4.2, 14.1)	0.026
Height SDS at GHST	-4.4 (-9.6, -1.6)	-2.5 (-6.2, -1.4)	0.015
BMI SDS at GHST	-2.2 (-4.4, 0.6)	-1.2 (-4.7, 0.4)	0.004
BA delay* at GHST (yr)	1.8 (0.1, 3.8)	2.6 (0, 4.6)	0.399
HV at GHST (cm/yr)	3.1 (1.9, 3.8)	3.4 (2.4, 3.9)	0.432
MPH SDS	0.6 (-1.4, 1.8)	-0.6 (-1.4, 0.7)	0.988
Peak GH (ng/mL)	31.3 (18.8, 69.0)	29.2 (10.8, 109.0)	0.160
IGF-I (ng/mL)	247.0 (59.0, 667.0)	210.5 (9.0, 581.0)	0.268
Puberty at GHST	0	3	0.545
GH treatment	5	11	0.734

*BA delay is a difference between chronological age and bone age.

Abbreviations: SGA, small for gestational age; AGA, appropriate for gestational age; SDS, standard deviation score; BMI, body mass index; BA, bone age; GHST, growth hormone stimulation test; MPH, midparental height; GH, growth hormone; HV, height velocity; IGF-I, insulin-like growth factor-I

Table 2. Peak Growth Hormone and Insulin-like Growth Factor-I Concentrations after Growth Hormone Stimulation Tests by Growth Hormone Secretagogues

	GH secretagogues				P value
	Levodopa	Clonidine	Insulin	Glucagon	
Peak GH* (ng/mL)	18.3 ^a (2.5, 68.8) (n=25)	30.4 ^b (6.2, 92.0) (n=38)	11.0 ^a (2.8, 109.0) (n=14)	17.3 (n=1)	0.03
IGF-I (ng/mL)	186.0 (77.0, 454.0) (n=21)	201.0 (9.0, 667.0) (n=31)	274.0 (49.0, 489.0) (n=12)		0.182

*The same superscript letters indicate insignificant difference on Kruskal-Wallis test and Dunn procedure steps
Abbreviations: GH, growth hormone; IGF-I, insulin-like growth factor-I

Table 3. Comparison between Patients Received Growth Hormone Therapy and Those Followed without Growth Hormone Therapy*

	GH treated (n=16)	GH untreated (n=6)	P value
HV at GHST (cm/yr)	3.3 (2.3, 3.9)	3.4 (2.9, 3.6)	0.629
HV after 1 year of follow-up (cm/yr)	7.7 (4.9, 11.1)	3.7 (2.7, 4.5)	<0.001
HV difference (cm/yr)	4.8 (2.1, 7.7)	0.4 (-0.9, 1.1)	<0.001
Height SDS at the start	-3.0 (-9.6, -1.4)	-3.2 (-8.0, -2.0)	>0.999
Height SDS after 1 year of follow-up	-2.7 (-9.1, -1.1)	-2.8 (-9.5, -2.2)	0.461
Height SDS difference	0.3 (-0.1, 0.9)	-0.2 (-0.8, 0.1)	0.002

*In GH-treated patients, height and height SDS are measured at the start of GH treatment and 1 year after GH treatment, whereas in patients without GH treatment, height and height SDS are measured at the time of GHST and 1 year after follow-up
Abbreviations : GH, growth hormone; GHST, growth hormone stimulation test; HV, height velocity; SDS, standard deviation score

Table 4. Comparison between Growth Hormone Treated Patients Born Small for Gestational Age and Those Appropriate for Gestational Age

	SGA (n=5)	AGA (n=11)	P value
Sex (male:female)	4:1	5:6	0.231
MPH SDS	-1.0 (-1.4, -0.4)	-0.6 (-1.0, 0.7)	0.089
Peak GH at GHST (ng/mL)	31.4 (25.5, 69.0)	17.9 (10.8, 109.0)	0.047
IGF-I at GHST (ng/mL)	242.0 (116.0, 667.0)	232.0 (9.0, 581.0)	0.692
Age at GH treatment (yr)	5.7 (3.3, 14.7)	11.3 (4.6, 15.7)	0.079
Height SDS at GH treatment	-5.0 (-9.3, -2.4)	-3.1 (-4.9, -1.4)	0.126
Puberty at GH treatment	1	1	0.542
GH dose (IU/kg/d)	0.14 (0.13, 0.17)	0.14 (0.08, 0.16)	0.640
HV at GHST (cm/yr)	3.0 (2.3, 3.6)	3.3 (2.4, 3.9)	0.460
HV after one year of GH treatment (cm/yr)	7.1 (5.1, 8.5)	8.2 (4.9, 11.1)	0.157
HV difference during GH treatment (cm/yr)	4.1 (2.1, 6.2)	5.3 (2.1, 7.7)	0.282
Height SDS after one year of GH treatment	-4.1 (-9.1, -1.9)	-2.7 (-5.1, -1.1)	0.234
Height SDS difference during GH treatment	0.2 (0, 0.9)	0.3 (-0.1, 0.9)	0.692

Abbreviations : SGA, small for gestational age; SDS, standard deviation score; BA, bone age; MPH, midparental height; GH, growth hormone; IGF-I, insulin-like growth factor-I; GHST, growth hormone stimulation test; HV, height velocity

이 있었다(역연령, $P=0.001$; 골연령, $P=0.002$). 이 두 변수에 각각에 대하여 단순회귀분석을 시행한 결과 최고 성장호르몬 농도는 역연령 및 골연령과 음의 상관관계가 있었다(역연령, $r=-0.53$, $P=0.001$; 골연령, $r=-0.49$, $P=0.002$).

3. 성장호르몬 치료군

총 16명의 환자들이 성장호르몬으로 치료를 받았으며, 이 중 SGA군은 5명, AGA군은 11명이었다. 이 중 남자는 9명, 여자는 7명이었다. 치료기간은 1년 10명, 2년 3명, 3년 2명, 4년 1명이었으며, 치료기간의 평균은 1.6년이였다. 성장호르몬으로 치료받은 환자 중에서 2년 이상 성장호르몬 투여한 환자의 수가 많지 않아 통계에서 제외하였고, 성장호르몬 사용 후 1년 간의 결과를 통계 분석에 사용하였다.

성장호르몬으로 치료를 받지 않은 환자들 중 추적관찰이 되어 성장호르몬 자극검사를 시행하고 난 후 1년 후의 성장 자료를 구할 수 있는 환자는 총 6명이였다. 이 두 군에서 1년 간의 성장 속도를 비교하였을 때, 성장호르몬을 사용한 군에서 7.7 (4.9, 11.1) cm/yr로 치료 전 보다 유의하게 성장 속도가 증가하였으며($P<0.001$), 성장호르몬을 사용하지 않은 군의 3.7 (2.7, 4.5) cm/yr에

비하여도 유의하게 높았다($P<0.001$). 또한, 1년간 신장 SDS의 변화는 성장호르몬 치료군에서 0.3 (-0.1, 0.9)로 성장호르몬으로 치료받지 않은 군의 -0.2 (-0.8, 0.1)보다 유의하게 컸다($P=0.002$; Table 3).

성장호르몬을 사용한 환자군에서 Pearson 상관분석을 시행하였을 때, 성장호르몬 치료 후 1년간 성장 속도는 성장호르몬 사용 전의 성장 속도, 치료 시작 시의 역연령, 골연령, 부모중간기의 SDS, 최고 성장호르몬 농도나 IGF-I 농도와 유의한 상관관계를 보이지 않았다. 또한, 성장호르몬 사용한 환자군에서 치료 후 1년 간 신장 SDS의 차이도 동일한 변수로 Pearson 상관분석을 시행하였을 때, 의미있는 상관관계를 보이지 않았다.

성장호르몬으로 치료를 받은 군에서 SGA군과 AGA군으로 나누어 비교하였을 때, 성장호르몬 용량은 두 군에서 각각 0.14 (0.13, 0.17) IU/kg/day와 0.14 (0.08, 0.16) IU/kg/day로 차이가 없었고, 평균 치료기간도 두 군 간에 차이가 없었다(Table 4). 성장호르몬 사용 전의 성장 속도는 SGA군에서 3.0 (2.3, 3.6) cm/yr, AGA군에서 3.3 (2.4, 3.9) cm/yr로 유의한 차이가 없었으며, 성장호르몬 치료 후 1년 동안의 성장 속도는 SGA군에서 7.1 (5.1, 8.5) cm/yr, AGA군에서 8.2 (4.9, 11.1) cm/yr로 유의한

Table 5. Comparison between Growth Hormone Treated Patients with Height Standard Deviation Score <-3 and ≥-3

	Height SDS ≥-3 (n≥7)	Height SDS <-3 (n≥9)	P value
Sex (male:female)	2:5	7:2	0.126
MPH SDS	-0.8 (-1.4, 0.7)	-0.5 (-1.0, -0.3)	0.560
Peak GH at GHST (ng/mL)	25.5 (14.5, 52.5)	28.2 (10.8, 109.0)	0.916
IGF-I at GHST (ng/mL)	316.0 (206.0, 667.0)	129.0 (9.0, 372.0)	0.023
Age at GH treatment (yr)	10.0 (6.7, 14.7)	10.8 (3.3, 15.7)	0.711
Height SDS at GH treatment	-2.4 (-2.7, -1.4)	-3.3 (-9.3, -3.1)	0.001
Puberty at GH treatment	1	1	>0.999
GH dose (IU/kg/d)	0.14 (0.13, 0.15)	0.14 (0.08, 0.17)	0.785
HV at GHST (cm/yr)	3.6 (2.4, 3.8)	3.0 (2.3, 3.9)	0.312
HV after one year of GH treatment (cm/yr)	7.7 (4.9, 9.3)	7.5 (5.1, 11.1)	0.791
HV difference during GH treatment (cm/yr)	5.3 (2.1, 6.0)	4.6 (2.1, 7.7)	0.791
Height SDS after one year of GH treatment	-2.0 (-2.3, -1.1)	-3.3 (-9.3, -3.1)	0.001
Height SDS difference during GH treatment	0.3 (-0.1, 0.6)	0.2 (-0.1, 0.9)	0.918

Abbreviations : SGA, small for gestational age; SDS, standard deviation score; BA, bone age, MPH, midparental height; GH, growth hormone; IGF-I, insulin-like growth factor-I; GHST, growth hormone stimulation test; HV, height velocity

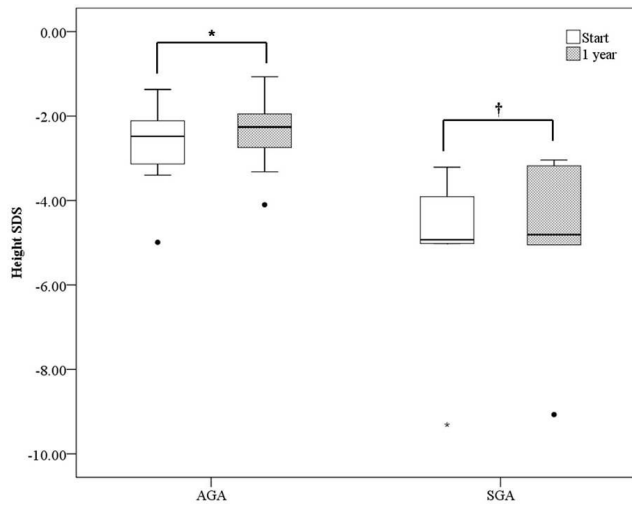


Fig. 1. Comparison of height SDS between SGA and AGA groups according to GH treatment duration (* $P=0.043$, † $P=0.01$).

차이를 보이지 않았으나, 두 군 모두에서 성장호르몬 사용 전 1년 간의 성장 속도보다는 유의하게 증가하였다(SGA군 $P=0.043$; AGA군 $P=0.003$). 성장호르몬 투여 1년 동안 SGA군에서 4.1 (2.1, 6.2) cm, AGA군에서 5.3 (2.1, 7.7) cm의 신장이 추가로 획득되었으나 유의한 차이는 보이지 않았다. 두 군에서 치료 1년 후 유의하게 신장 SDS가 증가하였으나(SGA군 $P=0.043$; AGA군 $P=0.01$; Fig. 1), 치료 1년 후와 치료 전의 SDS의 차이는 SGA군에서 0.2 (0, 0.9), AGA군에서 0.3 (-0.1, 0.9)로 유의하지 않았다.

또한, 성장호르몬 치료를 시작할 때의 신장의 SDS가 -3 이상인 군과 -3 미만인 군으로 나누어 분석해 보았을 때, 성장호르몬 자극검사 시의 IGF-I 농도가 신장 SDS가 -3 미만인 군에서 유의하게 낮게 측정되었다($P=0.023$; Table 5). 또한, 성장호르몬

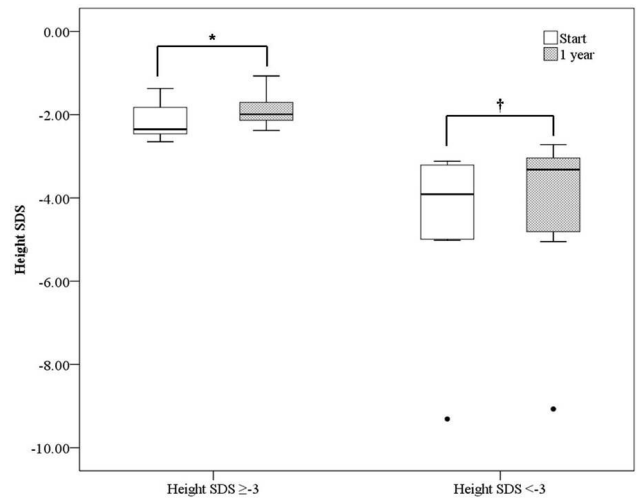


Fig. 2. Comparison between height SDS <-3 and the height SDS ≥-3 groups according to GH treatment duration.

치료 전 및 치료 1년 간의 성장 속도는 두 군 간에 차이가 없었으나, 두 군 모두 성장호르몬 치료 후 성장 속도가 유의하게 증가하였다(SDS ≥-3인 군 $P=0.018$, SDS <-3인 군 $P=0.043$). 두 군에서 신장의 SDS는 치료 전에 비하여, 치료 후에 유의하게 증가되었다(SDS ≥-3인 군, $P=0.008$; SDS <-3인 군, $P=0.008$) (Fig. 2).

성장호르몬 투여 후 1년 간의 성장 속도가 투여 전보다 3 cm 이상 증가하였을 경우 성장호르몬에 대한 반응이 좋다고 판단하였는데, 16명의 환자 중 14명이 반응이 좋은 군에 해당되었고, 2명이 반응이 좋지 않은 군에 포함되었다. 통계학적으로 이 두 군 간에 유의한 차이를 보이는 인자는 없었다.

성장호르몬 자극검사 후 최고 성장호르몬 농도가 30 ng/mL 이상인 군과 30 ng/mL 미만인 군으로 나누어 보았을 때 최고

성장호르몬 농도가 30 ng/mL 이상인 군은 6명, 30 ng/mL 미만인 군은 10명이었고, 통계학적으로 두 군 간에 유의한 차이를 보이는 인자는 없었다.

고 찰

이번 연구는 저신장으로 외래에서 추적 관찰하던 중 연간 성장 속도가 4 cm 미만으로 감소하여 성장 장애를 보이는 환자들 가운데, 성장호르몬 자극검사가 정상인 환자들을 대상으로 하였다. 이러한 결과를 나타내는 질환군으로는 특발성 저신장, 부분적 또는 완전 성장호르몬 저항성 증후군(GH insensitivity syndrome, GHIS) 등이 있다.

성장호르몬 저항증(GH insensitivity)은 임상적, 생화학적으로 IGF-I 결핍증을 보이며, 외부에서 투여하는 성장호르몬에 반응을 보이지 않으나, 성장호르몬의 분비가 정상 또는 증가된 상태를 말한다. 성장호르몬 저항성 증후군은 성장호르몬 저항증에 Laron 등에 의해 기술된 특징적인 외모를 보일 경우를 지칭하며, 부분적 성장호르몬 저항성 증후군(partial GHIS)은 성장호르몬 저항증을 보이지만 외견상 특이 소견이 없는 경우를 일컫는다^{14, 15}. 성장호르몬 저항성 증후군을 진단하기 위해서 여러 가지 임상적, 생화학적 소견을 종합하여 점수화하는 방법이 사용되며, 여기에는 신장의 SDS, 기저 GH 농도, 기저 IGF-I, IGFBP-3 농도, IGF-I 생성 검사(IGF-I generation test) 후의 IGF-I 변화값 및 IGFBP-3 변화값, GH 결합 단백질(GH binding protein)에 각각 1점씩을 부여하여 총 7점 중 5점 이상일 경우 성장호르몬 저항성 증후군으로 진단하였다¹⁶. 하지만, 최근 들어 성장호르몬 저항성 증후군의 분자생화학적 기전이 밝혀지기 시작하면서 GH-IGF-I축에 대한 여러 가지 유전자 검사가 가능하게 되었다. Laron 등에 의해 보고되었던 성장호르몬 저항성 증후군이 성장호르몬 수용체의 유전자 이상으로 성장호르몬 수용체의 세포외 부분에 구조적 변화를 일으켜 성장호르몬에 대한 저항성을 일으키게 된다는 것이 알려지게 되었고, 이후에 GH 수용체 이후의 신호 전달 체계, acid labile subunit (ALS) 유전자의 이상, IGF-I 유전자의 이상, IGF-I 생성 과정의 이상 등이 보고되었다¹⁷. 하지만, 이러한 질환들의 경우 Laron 등이 보고했던 전형적인 표현형을 보이는 경우부터 그렇지 않은 경우까지 질환의 스펙트럼이 다양한 것으로 알려져 있다¹⁶.

성장호르몬 저항성 증후군에서 원인 감별을 위한 검사 방법으로 IGF-I 생성 검사가 사용된다. 이 검사법은 성장호르몬을 수일간 투여한 후 성장호르몬 투여 전과 후의 IGF-I과 IGFBP-3 농도의 차이를 비교하여 IGF-I의 경우 15 ng/mL 이상일 증가할 때, IGFBP-3의 경우 400 ng/mL 이상 증가할 때 정상으로 판단한다^{18, 19}. 이 검사를 통하여 성장호르몬 수용체 및 성장호르몬 수용체 후 신호전달 과정, IGF-I 생성 단계 등의 이상을 구별할 수 있게 되었으나, 아직까지 표준화된 검사 방법이 없으며, 연구자에 따라 투여하는 성장호르몬 농도와 IGF-I, IGFBP-3의 농

도를 측정하기 위한 검사 시기가 다르다는 문제점이 있다.

이번 연구에 포함된 환자들에서 첫 외래 방문 시의 나이와 성장호르몬 자극검사를 시행한 나이는 SGA군에서 유의하게 작았는데, 그 이유는 따라잡기 성장을 못하여 일찍 외래에 방문했기 때문으로 생각된다. 부모중간키의 SDS와 초진 시 신장의 SDS는 Pearson 상관분석을 시행하였을 때, 유의한 상관관계가 없어 유전적인 문제는 아닐 것을 시사한다.

성장호르몬 자극검사에서 clonidine을 사용하였을 경우 성장호르몬 최고 농도가 가장 높게 측정되었으며, 다른 약제와 비교하였을 때 통계적으로 유의한 차이를 보였다. Zadik 등²⁰에 의하면, 정상 신장인 어린이에게서 성장호르몬 분비촉진제로 clonidine, insulin, arginine을 사용한 다른 연구에서도 clonidine을 사용하였을 때, 최고 성장호르몬 농도가 21.0±10.7 ng/mL로 가장 높으며, insulin이나 arginine을 사용하였을 때보다 통계적으로 유의한 결과를 보였다. 하지만 Ghigo 등²¹에 의한 다른 연구에서는 성장호르몬 분비 호르몬(GH releasing hormone, GHRH)을 사용하였을 때를 제외하고, 다른 약제들 사이에는 유의한 차이가 없었다. 이번 연구에서는 성장호르몬 자극검사에 clonidine이 가장 많이 사용되었기 때문에 선택 오차(selection bias) 등의 통계적인 오류가 있을 가능성이 있다. 성장호르몬 자극검사 후 최고 성장호르몬 농도는 검사 당시의 역연령과 골연령에 대하여 유의한 상관관계가 있었다. 정상 신장인 어린이를 대상으로 시행한 다른 연구에서는 성 성숙도가 증가할수록 성장호르몬 자극검사를 시행하였을 때 최고 성장호르몬 농도가 증가하는 것으로 보고되어 이번 연구와 상반된 결과를 보였다^{20, 22}. 그 이유로는 이번 연구에 포함된 집단이 정상 어린이와는 다른 성장 양상을 보이는 다양한 질환군의 환자가 포함되어 있기 때문으로 판단된다.

이번 연구에서는 총 16명의 환자들이 성장호르몬으로 치료를 받았는데, 성장호르몬치료 1년 간의 결과를 비교하였다. SGA군과 AGA군을 비교해 보았을 때, 두 군에서 치료 1년 후 유의하게 신장 SDS가 증가하였으나, 두 군간 SDS의 차이는 유의하지 않았다. 성장호르몬을 사용한 후 첫 1년 동안의 성장속도는 SGA군에서 7.1 (5.1, 8.5) cm/yr, AGA군에서 8.2 (4.9, 11.1) cm/yr으로 통계적으로 의미있는 차이를 보이지 않았으며, 신장 SDS의 변화도 두 군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다. 또한, 성장호르몬 치료를 시작할 때의 신장 SDS가 -3 보다 작은 군과 -3 이상인 군으로 나누어 비교해 보았을 때, 신장 SDS가 -3보다 작은 군에서 IGF-I 농도가 유의하게 낮게 측정되었다. 이것은 신장 SDS가 더 작은 군에서 GH-IGF-I 축의 문제가 있음을 시사한다. 즉 정상적으로 성장호르몬을 분비하지만 IGF-I를 생성하는 과정의 이상으로 상대적으로 낮은 수준의 IGF-I를 생성하는 것으로 추측해 볼 수 있다.

SGA로 태어나서 따라잡기 성장을 못해 신장이 작은 경우, 성장호르몬으로 치료하였을 때 신장의 증가를 가져오며, 최종 성인키의 증가를 가져오는 것으로 보고되고 있다^{23, 24}. 이 연구에서도 비록 짧은 기간이지만, 성장 속도가 증가하고, 신장 SDS가

증가하는 결과를 보였다. 또한, AGA군에서도 성장호르몬을 투여하였을 때 성장 속도가 증가하고 신장 SDS가 증가하는 것을 관찰할 수 있었다. AGA군에서 특발성 저신장에 해당하지 않는 성장 장애 어린이들도 성장호르몬에 좋은 반응을 보였다. 또한, 이번 연구에서 신장의 SDS가 작은 군에서도 성장호르몬 치료에 반응이 좋았다.

특발성 저신장 환자의 일부에서 성장호르몬 수용체의 유전자 돌연변이가 관찰되고 있으며, 이러한 현상이 부분적 성장호르몬 저항성을 나타내는 원인이 될 수 있다는 보고가 있는 이후로 많은 연구가 진행되었으나, 최근에는 성장호르몬 수용체의 돌연변이는 종류에 따라 유전자의 다형성(polymorphism)의 가능성도 많은 것으로 보고되고 있다^{25, 26)}. 또한, 최종 성인키에 도달한 특발성 저신장 환자에서 인슐린을 사용한 성장호르몬 자극검사를 시행하였을 때 최고 성장호르몬 농도가 40 mU/L 이상인 경우 성장호르몬에 대한 저항성이 있음을 시사하였다²⁷⁾.

이번 연구에 포함된 환자군에서 성장호르몬 저항성 증후군의 특징적인 임상적 또는 생화학적 양상을 찾아내지는 못하였다. 하지만, 이번 연구에 포함된 환자군은 다양한 정도의 저신장을 보이고, 성장호르몬 자극검사 시 최고 성장호르몬 농도가 높은 환자들이 포함되어 있으며, 특히 신장의 SDS가 -3 미만인 군에서 IGF-I 농도가 상대적으로 낮고, 성장호르몬을 사용하였을 때 성장호르몬에 대하여 반응을 보이는 것으로 미루어 성장호르몬에 대한 부분적인 저항성이 있을 가능성이 있다. 따라서 이러한 환자들을 대상으로 저신장의 원인을 밝히기 위하여 추후 GH-IGF-I 축의 이상에 관한 유전자 검사가 필요하며, 이상이 발견될 경우 이에 대한 기능적 검사도 필요할 것으로 생각된다. 또한, 성장 장애가 있는 환자들에게 IGF-I, IGFBP-3 뿐만 아니라 acid labile subunit (ALS)과 성장호르몬 결합 단백질에 대한 측정이 필요하며, 성장호르몬 분비가 정상이지만 IGF-I 농도가 비정상인 경우에 IGF-I 생성검사를 시행하여 원인을 규명하는데 도움을 받을 수 있을 것이다.

또한 이러한 성장 장애를 보이는 환자들을 대상으로 최종 성인키에 도달할 때 까지 추적 관찰을 하여, 성장호르몬을 사용한 군과 사용하지 않은 군 사이의 최종 성인키를 비교해 보고, 특히 성장호르몬을 사용하지 않은 환자군에서 성장의 자연경과가 어떠한지를 관찰해 보는 것이 필요할 것이다.

요 약

목적 : 성장 장애는 영아 및 소아에서 성장 속도가 같은 성별, 연령 보다 현저히 작은 경우를 지칭하며 여러 가지 원인에 의해서 발생할 수 있다. 저신장을 주소로 내원한 환자 중 성장 장애를 보이지만 성장호르몬 자극검사가 정상인 환자들의 임상적 특성 및 성장호르몬 치료에 대한 반응을 알아보고자 하였다.

방법 : 1990년 1월부터 2008년 6월까지 서울대학교 어린이병원 소아청소년과에 내원한 어린이 중에서 성장속도가 연간 4 cm

미만인면서, 2가지 서로 다른 약제로 성장호르몬 자극검사를 시행하였을 때 정상 소견을 보이는 환자를 대상으로 하였다. SGA군과 AGA군으로 나누어 임상적인 특성을 비교하였으며, 성장호르몬 투여군에 대한 분석을 시행하였다.

결과 : 총 39명의 환자가 연구에 포함되었으며, 남자가 25명(64%), 여자 14명(36%)이었고, SGA군 11명(28%), AGA군 28명(72%), 성장호르몬 투여군 16명(41%), 비 투여군 23명(59%)이었다. SGA군과 AGA군 모두에서 골연령이 역연령에 비하여 지연되어 있었으나($P=0.028$), 두 군간의 차이는 없었다. 모든 환자에서 성장호르몬 자극검사 후 성장호르몬의 최고 농도는 10 ng/mL 이상이었고, clonidine을 사용하였을 때 성장호르몬의 최고농도가 30.4 (6.2, 92.0) ng/mL로 다른 약제에 비하여 유의하게 높았다($P=0.03$). 성장호르몬 치료받은 환자 16명의 1년간 성장 속도는 7.7 (4.9, 11.1) cm/yr, 치료 받지 않고 추적관찰 된 6명은 3.7 (2.7, 4.5) cm/yr으로 유의한 차이가 있었다($P<0.001$). 또한 성장호르몬 투여군에서 치료 1년 동안 신장 SDS는 0.3 (-0.1, 0.9) 증가하였고($P<0.001$), 성장 속도의 변화는 4.8 (2.1, 7.7) cm/yr로 의미있게 증가하였다($P<0.001$). 성장호르몬으로 치료받은 환자 중, 치료 후 1년간 성장속도는 SGA군에서 7.1 (5.1, 8.5) cm/yr, AGA군에서 8.2 (4.9, 11.1) cm/yr로 두 군 모두에서 성장호르몬 사용 전 1년 간의 성장 속도보다는 유의하게 증가하였다. 성장호르몬 치료를 시작할 때의 신장의 SDS가 -3 이상인 군과 -3 미만인 군으로 나누어 분석해 보았을 때, 성장호르몬 자극검사의 IGF-I 농도가 SDS가 -3 미만인 군에서 유의하게 낮게 측정되었다($P=0.023$).

결론 : 성장 속도가 연간 4 cm 미만으로 감소하였으나 성장호르몬 자극검사가 정상인 환자들이 단기간의 성장호르몬 투여로 성장 속도의 증가가 있었으나 이들에서의 장기적인 성장호르몬 효과에 대하여는 향후 더 추적관찰이 필요하다. 또한 이들에게서 부분적인 성장호르몬 저항성 증후군의 가능성이 있으므로, 추후 이러한 환자들을 대상으로 IGF-I 생성 검사를 포함한, GH-IGF-I 축에 대한 검사를 시행하여 성장 장애의 원인을 밝혀야 할 것이다.

References

- 1) Mahoney CP. Evaluating the child with short stature. *Pediatr Clin North Am* 1987;34:825-49.
- 2) Lee KH. Growth assessment and diagnosis of growth disorders in childhood. *Korean J Pediatr* 2003;46:1171-7.
- 3) Consensus statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature: a summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. Cohen P, Rogol AD, Deal CL, Saenger P, Reiter EO, Ross JL, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4210-7.
- 4) Saenger P. Partial growth hormone insensitivity-idiopathic

- short stature is not always idiopathic. *Acta Paediatr* 1999;88 suppl 428:S194–8.
- 5) Walenkamp MJ, Wit JM. Genetic disorders in the growth hormone–insulin–like growth factor–I axis. *Horm Res* 2006; 66:221–30.
 - 6) Baxter L, Bryant J, Cave CB, Milne R. Recombinant growth hormone for children and adolescents with Turner syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(1):CD003887.
 - 7) Bryant J, Baxter L, Cave CB, Milne R. Recombinant growth hormone for idiopathic short stature in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(3):CD004440.
 - 8) Korea Center for Disease Control and Prevention, The Korean Pediatric Society, The Committee for the Development of Growth Standard for Korean Children and Adolescents. 2007 Korean Children and Adolescents Growth Standard (commentary for the development of 2007 growth charts). [Government report online]. Seoul: Division of Chronic Disease Surveillance; 2007 Nov. Available from: URL://www.cdc.go.kr/webcdc/
 - 9) Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. 2nd ed. California : Stanford University Press, 1959:61–183.
 - 10) Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969;44:291–303.
 - 11) Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child* 1970;45:13–23.
 - 12) Ranke MB. Diagnosis of growth hormone deficiency and growth hormone stimulation tests. In: Ranke MB, editor. *Diagnostics of endocrine function in children and adolescents*. 3rd ed. Basel: Karger, 2003:107–28.
 - 13) GH 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.
 - 14) Savage MO, Rosenfeld R. Growth hormone insensitivity: a proposed revised classification. *Acta Paediatr* 1999;88 suppl 428:S182–4.
 - 15) Laron Z, Pertzelan A, Mannheimer S. Genetic pituitary dwarfism with high serum concentration of growth hormone: a new inborn error of metabolism? *Isr J Med Sci* 1966;2:152–5.
 - 16) Woods KA, Dastot F, Preece MA, Clark AJ, Postel–Vinay MC, Chatelain PG, et al. Phenotype:genotype relationships in growth hormone insensitivity syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3529–35.
 - 17) Rosenfeld RG. Molecular mechanisms of IGF–I deficiency. *Horm Res* 2006;65 suppl 1:S15–20.
 - 18) Blum WF, Cotterill AM, Postel–Vinay MC, Ranke MB, Savage MO, Wilton P. Improvement of diagnostic criteria in growth hormone insensitivity syndrome: solutions and pitfalls. *Acta Paediatr* 1994;83 suppl 399:S117–24.
 - 19) Rosenfeld RG, Buckway C, Selva K, Pratt KL, Guevara–Aguirre J. Insulin–like growth factor (IGF) parameters and tools for efficacy: the IGF–I generation test in children. *Horm Res* 2004;62 suppl 1:S37–43.
 - 20) Zadik Z, Chalew SA, Kowarski A. Assessment of growth hormone secretion in normal stature children using 24–hour integrated concentration of GH and pharmacological stimulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:932–6.
 - 21) Ghigo E, Bellone J, Aimaretti G, Bellone S, Loche S, Cappa M, et al. Reliability of provocative tests to assess growth hormone secretory status. Study in 472 normally growing children. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3323–7.
 - 22) Marin G, Domenichini HM, Barnes KM, Blackwell BJ, Cassorla FG, Cutler GB Jr. The effects of estrogen priming and puberty on the growth hormone response to standardized treadmill exercise and arginine–insulin in normal girls and boys. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:537–41.
 - 23) Saenger P, Czernichow P, Hughes I, Reiter EO. Small for gestational age: short stature and beyond. *Endocr Rev* 2007; 28:219–51.
 - 24) Chatelain P, Carrascosa A, Bona G, Ferrandez–Longas A, Sippell W. Growth hormone therapy for short children born small for gestational age. *Horm Res* 2007;68:300–9.
 - 25) Goddard AD, Covello R, Luoh SM, Clackson T, Attie KM, Gesundheit N, et al. Mutations of the growth hormone receptor in children with idiopathic short stature. the growth hormone insensitivity study group. *N Engl J Med* 1995;333: 1093–8.
 - 26) Hujeriat Y, Hess O, Shalev S, Tenenbaum–Rakover Y. Growth hormone receptor sequence changes do not play a role in determining height in children with idiopathic short stature. *Horm Res* 2006;65:210–6.
 - 27) Martinelli CE, Sader Milani S, Previato JK, Figueira M, Rangel Montenegro AP, Miraki–Moud F, et al. Final height in patients with idiopathic short stature and high growth hormone responses to stimulation tests. *Horm Res* 2007;67: 224–30.