

## 특별성과 기질성 성장호르몬 결핍증 환아에서 성장호르몬 치료 후 최종 성인신장과 신장 증가에 영향을 미치는 인자

서울대학교 의과대학 소아과학교실, 아주대학교 의과대학 소아과학교실\*

최임정 · 황진순\* · 신충호 · 양세원

### Factors Affecting on Final Adult Height and Total Height Gain in Children with Idiopathic and Organic Growth Hormone Deficiency after Growth Hormone Treatment

Im Jeong Choi, M.D., Jin Soon Hwang, M.D.\*  
Choong Ho Shin, M.D. and Sei Won Yang, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Seoul National University, Seoul,  
Department of Pediatrics, Ajou University School of Medicine\*, Suwon, Korea

**Purpose :** The purpose of this study was to evaluate the factors affecting the final adult height and total height gain in idiopathic and organic growth hormone deficient(GHD) children after growth hormone(GH) treatment.

**Methods :** Thirteen patients with idiopathic GHD and 22 patients with organic GHD who had been treated with GH and attained adult final height were included in this study. Factors which could affect the final adult height(FAH) and total height gain, were evaluated.

**Results :** Height SDS(standard deviation score) at initial GH treatment in idiopathic GHD was significantly shorter than that in organic GHD( $-4.13 \pm 1.28$  vs  $-1.66 \pm 1.06$ ,  $P < 0.001$ ). Growth velocity during the first year of GH treatment was  $9.69 \pm 3.19$  cm(idiopathic GHD) and  $7.87 \pm 3.65$  cm(organic GHD). Height(SDS) at puberty in organic GHD was significantly greater than in idiopathic GHD ( $-0.55 \pm 1.25$  vs  $-2.28 \pm 0.95$ ,  $P < 0.001$ ). Final adult height(SDS) was significantly greater in organic GHD than in idiopathic GHD( $0.22 \pm 1.06$  vs  $-1.44 \pm 0.84$ ,  $P < 0.001$ ). In idiopathic GHD, total height gain (SDS) was most significantly correlated with midparental height minus initial height(MPH-IH)(SDS) ( $r=0.886$ ,  $P < 0.001$ ). Total height gain(SDS) was more significantly correlated with MPH-IH(SDS) and prepubertal height gain(SDS) in idiopathic GHD( $r=0.640$ ,  $P=0.01$ ,  $r=0.801$ ,  $P < 0.001$ ).

**Conclusion :** Final adult height was greater in organic GHD than in idiopathic GHD patients. While total height gain(SDS) was more pronounced in children with lower initial height compared to MPH, absolute final adult height was influenced by height at puberty. To improve the final adult height in children with GHD, height at onset of puberty must be increased by early diagnosis and continuous treatment with optimal doses of GH. These results should be evaluated with more patients. (*J Korean Pediatr Soc* 2003;46:803-810)

**Key Words :** Growth hormone deficiency, Growth hormone treatment, Final adult height

## 서 론

저신장이란 신장이 표준치보다 2 표준편차(standard deviation, SD) 혹은 3 백분위수 이하인 경우를 말하며 이를 초래하

는 원인은 염색체질환, 자궁내 성장지연증, 골질환, 만성질환, 내분비질환, 체질성 성장지연 등 다양하게 알려져 있다. 저신장을 보이는 환아 중 성장호르몬 결핍증(growth hormone deficiency, GHD)이 있는 경우는 드물어 전체 저신장 환아의 10% 이내로 알려져 있다<sup>1)</sup>. GHD는 선천적으로 뇌하수체 발육부전 등으로 인해 발생하는 선천성 GHD, 뇌종양, 감염, 방사선 치료 등의 후천적 또는 기질적 원인에 의해 발생하는 기질성 GHD와 원인을 알 수 없는 특별성 GHD로 구분할 수 있다. 이 중 특별

접수 : 2003년 3월 12일, 승인 : 2003년 6월 2일

책임저자 : 신충호, 서울대학교병원 소아과

Tel : 02)760-3570 Fax : 02)743-3455

E-mail : chshinpd@snu.ac.kr

성 GHD는 주로 둔위 분만이나 겸자 분만, 분만시 출혈 등과 관련이 있어 출생시 손상이나 저산소증과 관련된 것으로 생각되고 있으며, 최근 그 빈도가 줄어들고 있다<sup>2)</sup>.

그러나 의료기술의 발달 등으로 인해 뇌종양 뿐 아니라 기질성 GHD를 일으킬 수 있는 다른 질환에 대한 치료 성적이 향상되면서 장기 생존하는 환자들이 증가하였고, 이로 인해 기질성 GHD 환자의 성장에 대한 관심도 증가하게 되었다. 뇌종양 환자에서는 종양 자체 또는 27 Gy 이상의 방사선 조사로 인한 시상하부-뇌하수체의 파괴 또는 기능 이상과 척추 방사선 조사, 부적절한 영양섭취, 약물치료 등으로 인하여 성장 장애가 발생할 수 있다<sup>3, 4)</sup>.

과거 성장호르몬(growth hormone, GH)이 사용되기 전 GHD 환자들의 최종 성인신장은 평균 성인신장보다 3-4 표준편차 이상 작았다<sup>5, 6)</sup>. 그러나 1958년에서 1985년 사이 뇌하수체에서 추출한 성장호르몬이 GHD 환자들에게 사용되었는데, 당시에는 현재 용량보다 적은 용량으로 매주 3회 근주 되었으며<sup>7, 8)</sup>, 비록 이러한 치료로 최종 성인신장의 호전을 보였지만 대다수의 치료받은 환자의 신장은 정상 범주에 도달하지 못했다<sup>7-10)</sup>. 이후 1986년부터 유전자 재조합 성장호르몬이 개발되면서 더 많은 환자들이 현재와 비슷한 용량(0.025-0.05 mg/kg/day)으로 매일 피하 주사할 수 있게 되었다. 이 후 치료 후 최종 성인신장이 과거보다 더 증가하여, 목표 신장에 근접하게 되었으며<sup>11-13)</sup>, 성장호르몬 사용 기간과 투여 횟수, 성장호르몬 사용시 역연령과 골연령, 첫 1년간 성장속도, 사춘기 시작시 역연령과 신장, 예측 성인신장 등에 따라 치료 효과에 차이가 있는 것이 알려졌다<sup>14-19)</sup>.

국내에는 성장호르몬 결핍증 환자의 최종 성인신장에 대한 보고가 거의 없는 실정이며, 이에 저자들은 특발성 GHD 및 기질적 GHD 환자에서 성장호르몬을 투여하였을 경우 두 군간에 최종 성인신장에 차이가 있는지를 관찰하였으며, 이들 환자들에서 성장호르몬 치료로 좀 더 나은 최종 성인신장에 달성하기 위하여 최종 성인신장과 신장증가에 영향을 미치는 인자에 관하여 조사를 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대 상

1990년부터 2000년까지 서울대학교병원 소아과에서 성장호르몬 결핍증으로 진단되어 성장호르몬 치료를 받은 환아 중 최종 성인신장에 도달한 35명의 환자를 대상으로 이들의 의무기록을 통해 후향적 연구를 시행하였다. 특발성 성장호르몬 결핍증은 연간 성장이 4 cm 미만이며, 두 종류의 성장호르몬 자극검사에서 최고성장호르몬 농도가 5 ng/mL 미만이며, 중앙 및 기형 등 그 원인을 알 수 없는 경우로 정의하였으며, 모두 13명(남아 11명, 여아 2명)으로 이들 중 11명(84.6%)이 범발성 뇌하수체 기능저하증이었으며 11명(84.6%)이 둔위 분만으로 출생하였고 3명에서는 분만시 가사의 병력이 있었다. 기질성 성장호르몬 결핍증은

종양 혹은 방사선 조사에 의해 시상하부-뇌하수체 기능 이상이 초래되어 두 종류의 성장호르몬 자극검사에서 최고성장호르몬 농도가 5 ng/mL 미만인 경우로 정의하였으며, 모두 22명(남아 12명, 여아 10명)이었고, 원인질환은 두개인두관종(11명), 배아세포종(6명), 조직구 증식증(2명), 수모세포종(1명), 결핵성 뇌막염(1명), 뇌하수체 선종(1명)이었다(Table 1). 21명(95.4%)이 범발성 뇌하수체 기능저하증이었으며, 둔위 분만한 환자는 없었다.

### 2. 신체 계측 및 골연령

신장은 매 3-6개월 간격으로 Harpenden 신장기를 이용하여 0.1 cm까지 측정하였으며, 골연령은 Greulich-Pyle 방법으로 매 6-12개월마다 측정하였다. 중간부모신장(midparental height, MPH)은 부모신장의 평균에서 남자는 6.5 cm 더하고 여자는 6.5 cm 감하여 계산하였으며, 목표신장은 중간부모신장±5 cm으로 규정하였다. 신장의 표준편차점수(standard deviation score, SDS)는 환자의 신장 측정값에서 같은 연령 및 성별에 대비한 신장의 평균값을 뺀 값을 표준편차로 나누어 계산하였다. 모든 자료는 1998년 소아과 학회에서 발표한 자료를 기준으로 계산하였다. 성적 성숙도는 Marshall-Tanner 방법으로 구분하였으며, 사춘기의 시작은 여아에서 유방발육이 있으면서 골연령이 10세 이상인 경우, 남아에서 고환의 용적이 4 mL 이상이면서 골연령이 12세 이상인 경우로 정의하였다. 골연령이 남아에서 17세, 여아에서 15세이면서 성장속도가 2 cm/yr 미만인 경우를 최종 성인신장에 도달한 것으로 정의하였다. 성장호르몬 치료에 의한 성장 효과는 총신장(SDS) 증가(FH-IH SDS, 최종 성인신장 표준편차 점수-성장호르몬 치료 시작시 신장 표준편차 점수)와 목표신장차(FH-MPH SDS, 최종 성인신장 표준편차 점수-중간부모신장 표준편차점수)를 기준으로 판단하였다.

### 3. 호르몬 자극검사

성장호르몬 결핍을 진단하기 위한 성장호르몬 자극검사는 L-dopa 10 mg/kg 또는 clonidine 150 µg/m<sup>2</sup>를 경구 투여하거나 속효성 인슐린(regular insulin) 0.1 U/kg를 생리식염수 10 mL에 섞은 후 1분간 정맥 주사한 뒤 투여 전과 투여 30분, 60분, 90분, 120분 후에 성장호르몬 농도를 측정하여 두 종류의 검사 모두에서 최고 성장호르몬 농도가 5 ng/mL 미만인 경우에

**Table 1.** Etiology of Idiopathic and Organic Growth Hormone Deficiency

Diagnosis	No. of patients
Idiopathic	13
Organic	22
Craniopharyngioma	11
Germ cell tumor	6
Langerhans cell histiocytosis	2
Medulloblastoma	1
Pituitary adenoma	1
Tuberculous meningitis	1

성장호르몬 결핍증이 있는 것으로 정의하였다. 갑상선자극호르몬 분비호르몬(TRH, 200 µg/m<sup>2</sup>)을 정맥 투여한 후 TSH의 반응이 TRH 투여 30분내에 기저치보다 4 µIU/mL 미만으로 증가하거나 최고치를 보인 후 60분 이내에 최고치의 50% 미만으로 감소하면 TSH 분비 장애가 있는 것으로 정의하였으며, T4가 감소되어 있으면 갑상선 호르몬을 복용시켰다. 역연령이 10세 이상이 되면 성선자극호르몬 분비호르몬(GnRH, 100 µg)을 정맥 투여한 뒤 황체화호르몬과 난포자극호르몬을 측정하였으며 최고 자극 농도가 10 mIU/mL 미만인 경우에는 성선자극호르몬 분비 장애로 정의하였다. 부신피질자극호르몬의 분비 이상은 속효성 인슐린(0.1 U/kg)을 정맥 투여하여 저혈당을 유발시킨 후 코티솔의 최고 농도가 기저농도보다 7 µg/dL 미만으로 상승하는 경우로 정의하였다. 다음, 당뇨, 야뇨의 증상이 있으면서 항이뇨호르몬 치료에 반응하는 경우에 요붕증이 있는 것으로 정의하였으며, 진단이 모호한 경우에는 수분제한 검사를 실시하였다.

**4. 호르몬 치료**

성장호르몬은 잠자기 전에 0.5 U/kg/wk 용량을 주당 3-7회 피하로 주사하였으며, 최종 성인신장에 도달한 것으로 판단되면 중단하였다. 갑상선 기능저하증, 요붕증, 부신피질 기능저하증이 있는 경우에는 L-thyroxine, 항이뇨호르몬, 하이드로코티손을 투여하여 정상 기능을 유지하도록 하였다. 자연적으로 사춘기가 오지 않는 환자에서는 성장 상태, 골연령, 역연령, 환자의 심리적 상태를 고려하여 테스토스테론 또는 에스트로젠/프로제스테론 제제를 투여하였다.

**5. 통계처리**

모든 통계치는 평균±표준편차(SD)로 표시하였으며, PC-SPSS(ver. 10.0)와 GraphPad InStat(ver. 3.05) 프로그램을 이용하여 분석하였으며, P값이 0.05 미만인 경우에만 통계적 유의성이 있는 것으로 판단하였다. 두 군 사이의 평균분석은 Mann-Whitney 비모수 검정을 이용하였으며, 연속적인 두 변수의 관련성은 pearson(모수) 또는 spearman(비모수) 상관분석을 시행하였다. 총신장(SDS) 증가에 영향을 미치는 인자들은 다중회귀 분석(multiple stepwise linear regression)으로 상호연관성을 분석하였다. 치료 시점에 따른 각 개인의 신장표준편차점수 변화는 repeated measures one-way ANOVA with Tukey's 검사를 시행하였다.

**결 과**

**1. 치료 시작시 임상 특징**

특발성 GHD와 기질성 GHD 두 군 사이에 출생 체중, 재태 기간은 차이가 없었으나, 둔위 분만력은 특발성 GHD 군에서 흔하게 관찰되었다. 성장호르몬 치료시 역연령, 골연령, 중간부모신장 표준편차점수는 두 군 사이에 차이가 없었으나, 특발성 GHD

군에서 신장 SDS는 -4.13±1.28로 기질성 GHD의 -1.66±1.06에 비하여 의미 있게 더 작았으며(P<0.001), 골연령 또한 역연령에 비해 5.2±2.9년 정도로 기질성 GHD 보다 더 지연되어 있었다(P<0.001)(Table 2).

**2. 성장호르몬 치료와 성장 속도**

성장호르몬 용량은 특발성 GHD 군에서는 0.62±0.15 IU/kg/wk로 기질성 GHD 군의 0.52±0.11 IU/kg/wk보다 많이 사용하였으나, 사용 기간, 총 사용 용량은 두 군 사이에 차이가 없었다

**Table 2.** Demographic Characteristics, at Start of Growth Hormone Therapy, in Children with Idiopathic and Organic Growth Hormone Deficiency

	Idiopathic GHD	Organic GHD
CA(yr)	14.8±4.4	12.3±3.2
BA(yr)	9.6±4.0	9.3±3.7
CA-BA(yr)*	5.2±2.9	3.1±1.7
Sex ratio(M:F)*	11:2	12:10
Birth weight(kg)	3.17±0.57	3.25±0.43
Gestational age(wk)	39.0±1.5	38.2±0.7
Breech delivery*	11(84.6)	0
Peak GH response(ng/mL)	1.13±0.68	1.23±1.27
Multiple hormone deficiency(%)	11(84.6)	21(95.4)
Spontaneous puberty(%)*	4(30.7)	2( 9.0)
IH(SDS) <sup>†</sup>	-4.31±1.28	-1.66±1.06
MPH(SDS)	-0.48±0.61	-0.41±0.64
MPH-IH(SDS) <sup>†</sup>	3.67±1.63	1.25±1.13

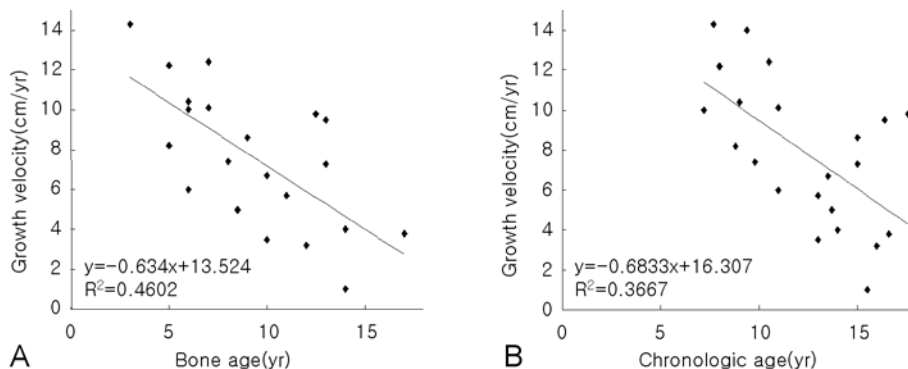
\*P value <0.05; <sup>†</sup>P value <0.001  
GHD: growth hormone deficiency, GH: growth hormone, CA: chronologic age, BA: bone age, SDS: standard deviation score, IH: initial height at start of GH therapy, MPH: midparental height

**Table 3.** Final Height and Pubertal Height after Growth Hormone Therapy in Children with Idiopathic and Organic Growth Hormone Deficiency

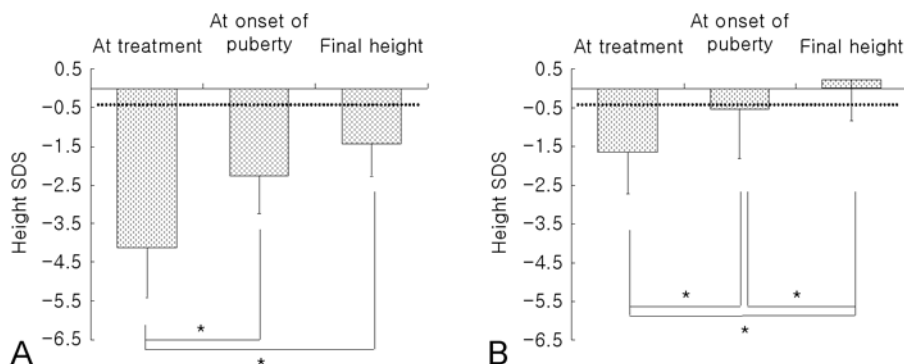
	Idiopathic GHD	Organic GHD
GH dose(IU/kg/wk)*	0.62±0.15	0.52±0.11
GH duration(yr)	4.2±3.3	3.2±2.4
Total GH dose(IU/kg/wk×yr)	2.94±2.71	1.72±1.37
IH(SDS) <sup>†</sup>	-4.13±1.28	-1.66±1.06
MPH-IH(SDS) <sup>†</sup>	3.67±1.63	1.25±1.13
Height at pubertal onset(SDS) <sup>†</sup>	-2.28±0.95	-0.55±1.25
Final height(SDS) <sup>†</sup>	-1.44±0.84	0.22±1.06
First year growth response(cm)	9.69±3.19	7.87±3.65
Final height-MPH(SDS) <sup>†</sup>	-1.09±0.89	0.63±0.97
Prepubertal height gain(SDS)	1.85±1.17	1.11±0.97
Pubertal height gain(SDS)	0.84±0.79	0.77±0.70
Final height-IH(SDS)	2.69±1.36	1.88±1.16

\*P value <0.05; <sup>†</sup>P value <0.001  
GHD: growth hormone deficiency, GH: growth hormone, SDS: standard deviation score, IH: initial height at start of GH therapy, MPH: midparental height

최임정 외 3인 : 특발성과 기질성 성장호르몬 결핍증 환아에서 성장호르몬 치료 후 최종 성인신장과 신장 증가에 영향을 미치는 인자



**Fig. 1.** Relationship between growth velocity of 1st year after growth hormone treatment and bone(A) and chronologic age(B) at growth hormone treatment.



**Fig. 2.** Mean( $\pm$ SD) height SD score for age in children with idiopathic GHD(A) and organic GHD(B). Midparental height SD score are expressed as dotted line.

(Table 3). 성장호르몬 치료 후 첫 1년 동안 특발성 GHD 군은  $9.69 \pm 3.19$  cm, 기질성 GHD 군에서는  $7.87 \pm 3.65$  cm 성장하였으며, 두 군 사이에 차이는 없었다. 기질성 GHD 군에서는 특발성 GHD 군과는 달리 치료 첫 해 성장속도는 치료 시작시 역연령이 어릴수록( $r = -0.61$ ,  $P < 0.01$ ), 골연령이 어릴수록( $r = -0.68$ ,  $P < 0.001$ ) 성장속도가 컸다(Fig. 1).

### 3. 최종 성인신장

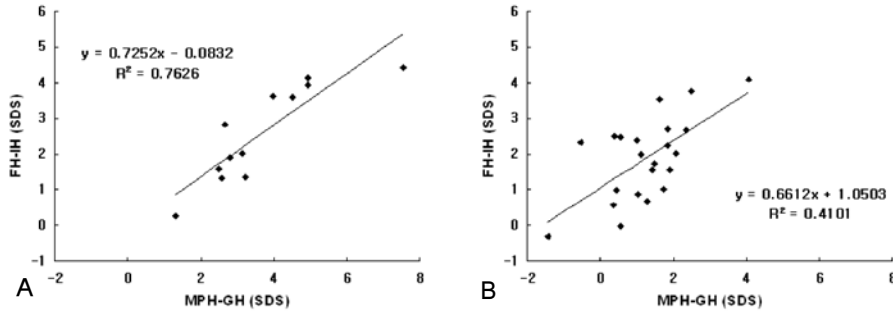
기질성 GHD 군에서 최종 성인신장 SDS가  $0.22 \pm 1.06$ 으로 특발성 GHD 군의  $-1.44 \pm 0.84$ 에 비하여 의미 있게 더 컸다( $P < 0.001$ ). 특발성 GHD 군에서는 최종 성인신장 SDS가 중간부모신장 SDS( $-0.48 \pm 0.61$ )보다 유의하게 작았지만( $P < 0.001$ ), 기질성 GHD 군에서는 최종 성인신장 SDS가 중간부모신장 SDS( $-0.41 \pm 0.64$ )보다 증가되었으나, 통계적 유의성은 없었다. 최종 성인신장 SDS가 목표신장 범위 내에 도달한 경우는 특발성 GHD 군에서 6례(46.1%), 기질성 GHD 군에서 22례(100%)였다. 총신장(SDS) 증가는 기질성 GHD 군( $1.88 \pm 1.16$  SDS)보다 특발성 GHD 군( $2.69 \pm 1.36$  SDS)에서 더 증가되어 있었으나 통계적 유의성은 없었다(Table 3). 특발성 및 기질성 GHD군 모두에서 사춘기 시작시의 신장 SDS가 클수록 최종 성인신장(SDS)이 컸다( $r = 0.616$ ,  $P < 0.05$ ;  $r = 0.830$ ,  $P < 0.001$ ).

### 4. 사춘기

기질성 GHD 군(2명)에 비하여 특발성 GHD 군(4명)에서 자발적으로 사춘기가 더 빈번하게 발현되었다(Table 2). 사춘기 시작시 신장 SDS는 특발성 GHD 군에서  $-2.28 \pm 0.95$ 로 기질성 GHD 군의  $-0.55 \pm 1.25$ 보다 의미 있게 작았다( $P < 0.001$ ). 성장호르몬 사용 후부터 사춘기 발현까지 특발성 GHD 군에서 기질성 GHD 군에 비하여 더 높은 신장증가가 관찰되었으나, 통계적인 차이는 없었다(Fig. 2).

### 5. 특발성 GHD 환자에서 총신장(SDS) 증가에 영향을 미치는 인자

성장호르몬 사용 기간이 길수록( $r = 0.564$ ,  $P = 0.045$ ), 성장호르몬 처음 사용시 신장 SDS가 작을수록( $r = -0.830$ ,  $P < 0.001$ ), 성장호르몬 처음 사용시 신장 SDS가 중간부모신장 SDS에 비하여 작을수록(MPH-IH SDS,  $r = 0.886$ ,  $P < 0.001$ ), 사춘기 시작전의 신장(SDS) 증가가 클수록( $r = 0.863$ ,  $P < 0.001$ ) 총신장(SDS) 증가가 더 많았다. 다중회귀분석 결과 성장호르몬 처음 사용시 신장 SDS와 중간부모신장 SDS의 차이가 가장 중요한 인자였다(Fig. 3A).



**Fig. 3.** Relationship between height gain(FH-IH, final height SDS minus initial height SDS) and midparental height SDS minus initial height SDS in children with idiopathic GHD(A) and organic GHD(B).

**6. 기질성 GHD 환자에서 총신장(SDS) 증가에 영향을 미치는 인자**

성장호르몬 처음 사용시 역연령에 비하여 골연령이 어릴수록 ( $r=0.741, P<0.001$ ), 신장이 작을수록( $r=-0.553, P=0.008$ ), 중간 부모신장 SDS에 비하여 신장이 작을수록(MPH-IH SDS,  $r=0.640, P=0.001$ ), 성장호르몬 사용 기간 및 용량이 클수록( $r=0.430, P=0.046$ ;  $r=0.741, P<0.001$ ), 성장호르몬 사용 후 첫 1년 동안 성장속도가 클수록( $r=0.680, P=0.001$ ), 사춘기 시작 전 및 후의 신장(SDS) 증가가 클수록( $r=0.801, P<0.001$ ;  $r=0.560, P=0.007$ ), 총신장(SDS) 증가가 더 컸다. 다중회귀분석 결과 성장호르몬 치료 시작시 역연령에 대한 골연령의 지연 정도와 신장 SDS와 중간부모신장 SDS의 차이 및 사춘기 신장 SDS가 가장 중요한 인자였다(Fig. 3B).

**고 찰**

성장호르몬 결핍증 소아 환자에서 성장호르몬을 사용 후 최종 성인신장에 대한 체계적인 대규모 보고는 드물다. 그 이유는 과거에는 충분한 성장호르몬 공급이 불가능했으나, 유전자재조합 성장호르몬의 개발로 인하여 성장호르몬 공급량이 충분해지면서 성장호르몬 사용량과 주사 방법이 계속 변화하여 일정한 성장호르몬 사용 방법이 없으며, 또한 성장호르몬 측정방법이 점점 개선되면서 과거에 사용되었던 성장호르몬 결핍증의 진단 기준이 서서히 변화되었기 때문이다. 본 연구에 포함된 성장호르몬 결핍증 환자들은 대부분 다른 뇌하수체 호르몬 결핍이 동반되어 있으며, 성장호르몬 최고 농도 또한 5 ng/mL 미만인 완전 성장호르몬 결핍증으로서 성인시기에 재검사를 하여도 성장호르몬 결핍증이 나올 가능성이 높은 환자군으로 구성되었다.

13명의 특발성 GHD 환자와 22명의 기질성 GHD 환자에서 성장호르몬 치료를 시행 후 최종 성인신장을 관찰한 연구에서 저자들은 최종 성인신장이 각각  $-1.44 \pm 0.84$  SDS,  $0.22 \pm 1.06$  SDS이었다.

특발성 GHD 환자의 최종 성인신장 SDS는  $-1.44 \pm 0.84$ 로서,

최근의 연구인 Luca 등<sup>13)</sup>( $-0.9$  SDS), Thomas 등<sup>20)</sup>( $-0.7$  SDS), Blethen 등<sup>21)</sup>( $-0.7$  SDS)이나 이<sup>22)</sup>( $-0.4$  SDS)의 연구보다 최종 성인신장 SDS가 작았는데, 이는 본 연구에서 성장호르몬 치료를 시작한 평균 연령이 14.8세로 다른 연구들에 비해 높았고 경제적 이유로 성장호르몬을 간헐적으로 중단하거나 사용되는 주당 용량이 적은 환자들이 많았던 것이 원인으로 생각되어진다.

기질성 GHD의 주원인 질환은 뇌종양으로 알려져 있는데 최근 뇌종양의 치료 성적이 향상되면서 장기간 생존하는 환자들이 증가하고 과거 보고와는 달리 뇌종양에 의한 GHD 환자에서 성장호르몬 치료가 뚜렷한 성장 촉진효과를 보이며 중양의 재발이나 이차적 백혈병의 발생도 증가시키지 않는 것으로 보고되어 성장호르몬의 사용이 증가되고 있다<sup>14, 23, 24</sup>. 하지만 기질성 GHD 환자에서 성장호르몬 사용에 따른 최종 성인신장에 관한 보고는 많지 않은데 Frisch 등<sup>14)</sup>에 의하면 성장호르몬을 사용한 기질성 GHD 환자의 22%만이 목표신장 범위 안에 도달하였다고 보고하였고, 척추 방사선 조사를 할 경우 척추골 성장이 저해되며, 화학요법을 함께 시행한 경우 방사선 치료에 의한 성장장애가 더욱 심화되는 것으로 알려져 있다<sup>25, 26</sup>. 하지만 저자들의 연구에서는, 기질성 GHD 군에서 최종 성인신장 SDS가 중간부모신장 SDS보다 더 컸으며, 100% 모두 목표신장 범위 안에 도달하였다. 이러한 결과는 첫째, 저자들의 연구에 포함된 환자에서 척추 방사선치료와 화학요법을 모두 시행한 환자 수가 적었던 것이 원인이 되며 둘째, 다른 뇌하수체호르몬 결핍이 동반된 경우가 단독 GHD보다 최종 성인신장이 더 큰 것으로 알려져 있는데<sup>14)</sup>, 본 연구에서 기질성 GHD 군의 모든 환자에서 성장호르몬 단독 결핍 이외의 뇌하수체호르몬 결핍이 있었던 것 또한 이러한 결과를 초래한 것으로 생각된다.

Karavanaki 등<sup>27)</sup>은 특발성과 기질성 GHD 환자에서 최종 성인신장에는 차이가 없었다고 보고하였으나, Rikken 등<sup>15)</sup>은 특발성 GHD 환자에 비하여 기질성 GHD 환자의 최종 성인신장이 더 크다고 보고하였다. 본 연구에서는 최종 성인신장이 중간부모신장 기준으로 5 cm 범위 안에 드는 경우는 기질성 GHD 군에서 100%, 특발성 GHD 군에서 46.1%로 대부분, 특히 기질성 GHD 환자들의 최종신장이 목표신장에 도달하였으며, 특발성

GHD 군에 비하여 기질성 GHD 군의 최종 성인신장이 더 컸으며, 기질성 GHD 군에서는 중간부모신장보다 최종 성인신장이 더 컸다. 최종 성인신장은 기질성 GHD 군이 더 컸으나 성장호르몬 사용 후의 총신장(SDS) 증가는 특발성 GHD 군이 더 컸다. 이처럼 특발성 GHD 군에서 주당 용량과 총 사용량이 많고, 총신장(SDS) 증가도 많았음에도 불구하고, 절대적 최종 성인신장 SDS와 중간부모신장에 대한 최종 성인신장 SDS는 기질성 GHD 군에 비하여 작았다. 이러한 이유는 첫째, 성장호르몬 치료를 늦은 나이에 시작하여 신장 소실이 이미 치료 전에 많을 뿐만 아니라, 둘째, 성장호르몬을 사용하면서 사춘기가 될 때까지의 따라잡기 기간이 충분하지 못하여 결국 사춘기 시작시 신장이 중간부모신장과 큰 차이를 보이며 셋째, Ranke 등<sup>28)</sup>과 Birnbacher 등<sup>29)</sup>이 보고한 바와 같이 자발성 사춘기를 보이는 환자에서 사춘기를 유도한 환자보다 최종 성인신장이 더 작는데, 본 연구에서도 특발성 GHD 군에서 자발적으로 사춘기가 생긴 환자가 더 많았기 때문에 최종 성인신장이 기질성 GHD 군에 비하여 작은 것으로 생각된다.

최종 성인신장 SDS에 영향을 미치는 인자에 대한 보고들을 보면 치료 시작시 연령이 어릴수록, 치료 시작시 신장 SDS가 클수록, 사춘기 시작시 신장이 클수록, 예측 성인신장이 클수록, 치료 첫해동안의 성장속도가 클수록, 출생시 신장이 클수록 최종 성인신장이 큰 것으로 알려져 있다<sup>9, 10, 15, 27, 30-32)</sup>. 본 연구에서는 기질성 GHD 환자에서는 최종 성인신장은 성장호르몬 사용시 역연령과 골연령이 어릴수록, 성장호르몬 사용 기간과 사용량이 많을수록, 첫 1년 동안 성장속도가 클수록, 중간부모신장이 클수록, 사춘기시 신장 SDS가 클수록, 사춘기까지의 신장 SDS 증가가 클수록 최종 성인신장 SDS가 컸으며 이 중에서도 사춘기 시작시 신장 SDS와 가장 큰 상관관계를 보였다. 그러나 특발성 GHD 환자에서는 사춘기 시작시 신장만이 최종 성인신장과 관련이 있었는데 이는 아마도 환자수가 적고 치료 시작 연령이 늦었기 때문으로 생각된다.

최종 성인신장 SDS가 아닌 치료 시작시 신장에 대한 최종 성인신장의 차이, 즉 총신장(SDS) 증가는 각 개인의 성장호르몬 효과를 반영한다. 총신장(SDS) 증가에 대하여 보고한 Blethen 등<sup>17)</sup>은 특발성 GHD 환자에서 기질성 GHD 환자보다 성장호르몬 사용시 신장증가가 더 크다고 보고하였다. 본 연구에서도 이와 유사한 결과를 보였는데, 통계적 유의성은 없으나, 성장호르몬 사용 후 기질성 GHD 군에 비하여 특발성 GHD 군에서 총신장(SDS) 증가가 더 컸다. 총신장(SDS) 증가를 살펴보면 두 군 모두에서 성장호르몬 시작시의 신장 SDS가 작을수록 특히 중간부모신장 SDS에 비하여 작을수록, 성장호르몬 사용 기간이 길수록, 사춘기가 시작되기까지 성장증가가 클수록 총신장(SDS) 증가가 더 컸다. 특발성 GHD와는 달리 기질성 GHD 환자에서는 추가로 성장호르몬 사용시 골연령이 어릴수록 골연령과 역연령의 차이가 클수록, 성장호르몬 사용 첫 1년 동안 성장속도가 클수록, 사춘기동안 신장증가가 클수록 총신장(SDS) 증가가 더

컸다. 또한 다중회귀분석에 의하면 성장호르몬 치료 시작시 신장 SDS가 중간부모신장 SDS에 비하여 작을수록 그리고 사춘기 신장 SDS가 클수록 총신장(SDS) 증가가 컸는데, 이와 같은 연구 결과는 Audi 등<sup>33)</sup>이 보고한 결과와 일치한다. 이러한 결과로 본 연구에서는 성장호르몬 치료시 신장이 중간부모신장과 차이가 많은 환자에서 최대의 성장효과를 볼 수 있었으며, 이밖에 최대의 성장효과를 얻기 위해서는 사춘기 발현을 가능하면 늦추어, 사춘기가 될 때까지 되도록 신장을 많이 키우는 것이 중요하다는 것을 알 수 있었다. 그리고 성장증가가 충분할지라도 치료 시작시 신장이 작은 경우에는 최종 성인신장에 대한 성장호르몬 효과는 감소되는 것 또한 알 수 있었다.

결론적으로 최종 성인신장은 특발성 GHD 환자에서 기질성 GHD 환자에 비하여 더 작았다. 성장호르몬 치료에 의한 신장증가 효과는 GHD 원인에 따라 차이가 있지만, 성장호르몬 처음 사용시 신장 SDS가 중간부모신장 SDS에 비하여 많이 작을수록, 골연령의 지연이 많을수록, 사춘기 시작시까지 많이 자랄수록 총신장증가가 더 많았으나, 절대적 최종 성인신장은 사춘기 시작시의 신장에 의하여 주로 결정되어, 치료 시작시의 신장 소실을 사춘기 될 때까지 따라잡지 못하는 경우에는 중간부모신장으로 추정된 목표신장에 못 미치는 것으로 사료된다. 결국 GHD 환자에서 최종 성인신장의 개선을 위해 조기 진단이 필요하며 진단 후에는 적절한 용량의 성장호르몬으로 꾸준히 치료하여 사춘기가 나타나기 전까지 충분한 신장의 증가를 유도하여야만 만족할만한 최종 성인신장을 얻을 수 있을 것으로 생각된다.

## 요 약

**목적 :** 특발성과 기질성 성장호르몬 결핍증 환자에서 성장호르몬 치료 후 최종 성인신장과 총신장(SDS) 증가 그리고 이에 영향을 미치는 인자에 대해 알아보려고 하였다.

**방법 :** 1990년부터 2000년까지 서울대학병원 소아과에 내원하여 성장호르몬 결핍증으로 진단되어 성장호르몬 치료를 받은 후 최종 성인신장에 도달한 환자를 대상으로 하였다. 특발성 GHD 13명(남:여, 11:2)과 기질성 GHD 22명(남:여, 12:10)에게 성장호르몬을 각각  $0.62 \pm 0.15$  IU/kg/wk,  $0.52 \pm 0.11$  IU/kg/wk 용량으로  $3.2 \pm 2.4$ 년 동안 일주일에 3-7회 피하주사하였다.

### 결과 :

- 1) 치료 시작 전 신장표준편차점수는 특발성 GHD 군에서는  $-4.13 \pm 1.28$ , 기질성 GHD 군에서는  $-1.66 \pm 1.06$ 으로 특발성 GHD 군이 의미 있게 작았으며, 특발성 GHD 군에서 골연령 또한 역연령에 비해  $5.2 \pm 2.9$ 년 정도로 지연되어 있었다.
- 2) 치료 첫해 성장속도는 특발성 GHD 군에서  $9.69 \pm 3.19$  cm, 기질성 GHD 군에서는  $7.87 \pm 3.65$  cm이었다.
- 3) 사춘기 시작시 신장은 특발성 GHD 군에서  $-2.28 \pm 0.95$  SDS, 기질성 GHD 군에서는  $-0.55 \pm 1.25$  SDS이었다.
- 4) 최종 성인신장은 특발성 GHD 군에서  $-1.44 \pm 0.84$  SDS,

기질성 GHD 군에서는  $0.22 \pm 1.06$  SDS로 두 군 모두에서 치료 시작시 신장 SDS에 비하여 유의하게 증가되었다. 기질성 GHD 군에서 최종 성인신장이 더 컸으며, 두 군 모두에서 최종 성인신장은 사춘기 시작시의 신장과 깊은 연관 관계가 있었다(특발성,  $r=0.616$ ,  $P<0.05$ ; 기질성  $r=0.830$ ,  $P<0.001$ ).

5) 총신장(SDS) 증가는 특발성 GHD 군에서  $2.69 \pm 1.36$ 으로 기질성 GHD 군( $1.88 \pm 1.16$ )보다 컸으나, 통계적 유의성은 없었다. 총신장(SDS) 증가는 두군 모두에서 성장호르몬 치료 시작시 신장 SDS가 중간부모신장 SDS에 비하여 작을수록 더 컸으며, 특히 기질성 GHD군에서는 치료 시작시 역연령에 비하여 골연령이 어릴수록, 사춘기전 신장(SDS) 증가가 클수록 더 컸다.

**결론**: 특발성 GHD 환자에서 기질성 GHD 환자보다 최종 성인신장이 작았다. 성장호르몬에 의한 신장증가 효과는 치료 전 신장이 중간부모신장에 비하여 작을수록 컸으나, 절대적 최종 성인신장은 사춘기 시작 시 신장과 가장 깊은 관련이 있어, 조기 진단 후에 적절한 용량의 성장호르몬으로 꾸준히 치료하여 사춘기가 나타나기 전까지 충분한 신장의 증가를 유도하여야만 만족할만한 최종 성인신장을 얻을 수 있을 것으로 생각된다.

**참 고 문 헌**

- 1) Lifshitz F. Short stature. In: Lifshitz F, editor. Pediatric Endocrinology: a clinical guide. 3rd ed. New York: Marcell Dekker Inc, 1996:1-18.
- 2) Rosenfeld RG, Cohen P. Disorders of growth hormone, insulin-like growth factor secretion and action. In: Sperling MA, editor. Pediatric Endocrinology. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2000:211-88.
- 3) Shalet SM, Beardwell CG, Aarons BM, Pearson D, Jones PH. Growth impairment in children treated for brain tumours. Arch Dis Child 1978;53:491-4.
- 4) Brown IH, Lee TJ, Eden OB, Bullimore JA, Savage DC. Growth and endocrine function after treatment for medulloblastoma. Arch Dis Child 1983;58:722-7.
- 5) van der Werff ten Bosch JJ, Bot A. Growth of males with idiopathic hypopituitarism without growth hormone treatment. Clin Endocrinol(Oxf) 1990;32:707-17.
- 6) Ranke MB. A note on adults with growth hormone deficiency. Acta Paediatr Scand Suppl 1987;331:80-2.
- 7) Burns EC, Tanner JM, Preece MA, Cameron N. Growth hormone treatment in children with craniopharyngioma: final growth status. Clin Endocrinol(Oxf) 1981;14:587-95.
- 8) Libber SM, Plotnick LP, Johanson AJ, Blizzard RM, Kwitterovich PO, Migeon CJ. Long-term follow-up of hypopituitary patients treated with human growth hormone. Medicine(Baltimore) 1990;69:46-55.
- 9) Burns EC, Tanner JM, Preece MA, Cameron N. Final height and pubertal development in 55 children with idiopathic growth hormone deficiency, treated for between 2 and 15 years with human growth hormone. Eur J Pediatr 1981;137:155-64.
- 10) Bourguignon JP, Vandeweghe M, Vanderschueren-Lodeveckx M, Malvaux P, Wolter R, Du Caju M, et al. Pu-

- bertal growth and final height in hypopituitary boys: a minor role of bone age at onset of puberty. J Clin Endocrinol Metab 1986;63:376-82.
- 11) Cutfield W, Lindberg A, Albertsson Wikland K, Chatelain P, Ranke MB, Wilton P. Final height in idiopathic growth hormone deficiency: the KIGS experience. KIGS International Board. Acta Paediatr 1999;88 Suppl:72-5.
- 12) Bramswig JH, Schlosser H, Kiese K. Final height in children with growth hormone deficiency. Horm Res 1995;43:126-8.
- 13) De Luca F, Maghnie M, Arrigo T, Lombardo F, Messina MF, Bernasconi S. Final height outcome of growth hormone-deficient patients treated since less than five years of age. Acta Paediatr 1996;85:1167-71.
- 14) Frisch H, Birnbacher R. Final height and pubertal development in children with growth hormone deficiency after long-term treatment. Horm Res 1995;43:132-4.
- 15) Rikken B, Massa GG, Wit JM. Final height in a large cohort of Dutch patients with growth hormone deficiency treated with growth hormone. Dutch Growth Hormone Working Group. Horm Res 1995;43:135-7.
- 16) Grumbach MM, Bin-Abbas BS, Kaplan SL. The growth hormone cascade: progress and long-term results of growth hormone treatment in growth hormone deficiency. Horm Res 1998;49(Suppl 2):41-57.
- 17) Blethen SL, Compton P, Lippe BM, Rosenfeld RG, August GP, Johanson A. Factors predicting the response to growth hormone(GH) therapy in prepubertal children with GH deficiency. J Clin Endocrinol Metab 1993;76:574-9.
- 18) Job JC. Early diagnosis and early treatment of growth hormone deficiency. Horm Res 1989;31:149-52.
- 19) Josefsberg Z, Bauman B, Pertzalan A, Laron Z. Greater efficiency of human growth hormone therapy in children below five years of age with growth hormone deficiency. A 5-year follow-up study. Horm Res 1987;27:126-33.
- 20) Thomas M, Massa G, Bourguignon JP, Craen M, De Schepper J, de Zegher F, et al. Final height in children with idiopathic growth hormone deficiency treated with recombinant human growth hormone: the Belgian experience. Horm Res 2001;55:88-94.
- 21) Blethen SL, Baptista J, Kuntze J, Foley T, LaFranchi S, Johanson A. Adult height in growth hormone(GH)-deficient children treated with biosynthetic GH. The Genentech Growth Study Group. J Clin Endocrinol Metab 1997;82:418-20.
- 22) 이병철. 성장호르몬 치료를 받은 특발성 성장호르몬 결핍증 환자에서 최종 성인신장. 소아과 1999;42:852-7.
- 23) Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone(GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. GH Research Society. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:3990-3.
- 24) Wetterau L, Cohen P. New paradigms for growth hormone therapy in children. Horm Res 2000;53(Suppl 3):31-6.
- 25) Ogilvy-Stuart AL, Shalet SM. Growth and puberty after growth hormone treatment after irradiation for brain tumours. Arch Dis Child 1995;73:141-6.
- 26) Sulmont V, Brauner R, Fontoura M, Rappaport R. Response to growth hormone treatment and final height after cranial or craniospinal irradiation. Acta Paediatr Scand

- 1990;79:542-9.
- 27) Karavanaki K, Kontaxaki C, Maniati-Christidi M, Petrou V, Dacou-Voutetakis C. Growth response, pubertal growth and final height in Greek children with growth hormone(GH) deficiency on long-term GH therapy and factors affecting outcome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001;14:397-405.
- 28) Ranke MB, Price DA, Albertsson-Wikland K, Maes M, Lindberg A. Factors determining pubertal growth and final height in growth hormone treatment of idiopathic growth hormone deficiency. Analysis of 195 Patients of the Kabi Pharmacia International Growth Study. *Horm Res* 1997;48:62-71.
- 29) Birnbacher R, Riedl S, Frisch H. Long-term treatment in children with hypopituitarism : pubertal development and final height. *Horm Res* 1998;49:80-5.
- 30) Soyka LF, Bode HH, Crawford JD, Flynn FJ Jr. Effectiveness of long-term human growth hormone therapy for short stature in children with growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1970;30:1-14.
- 31) Smith PJ, Hindmarsh PC, Brook CG. Contribution of dose and frequency of administration to the therapeutic effect of growth hormone. *Arch Dis Child* 1988;63:491-4.
- 32) Albertsson-Wikland K, Westphal O, Westgren U. Daily subcutaneous administration of human growth hormone in growth hormone deficient children. *Acta Paediatr Scand* 1986;75:89-97.
- 33) Audi L, Gilabert A, Lloveras G, Marti-Henneberg C, Rodriguez-Hierro F, Vilardell E, et al. Long-Term GH therapy : epidemiology and auxologic outcome. *Horm Res* 2002;57:113-9.
-