

# 장기간의 스테로이드 치료를 받고 있는 신병증 환자에서 Recombinant Human Growth Hormone의 효과

경희대학교 의과대학 동서신장병연구소\*, 소아과학교실†

김세진† · 김선경† · 김성도\*† · 조병수\*†

= Abstract =

## The Effect of Recombinant Human Growth Hormone on Growth in Children with Nephropathy Receiving Long-term Steroid Therapy

Se-Jin Kim, M.D.†, Sun-Kyoung Kim, M.D.†  
Sung-Do Kim, M.D.\*† and Byoung-Soo Cho, M.D.\*†

East-West Kidney Disease Research Institute\*, Department of Pediatrics†  
College of Medicine, Kyung-Hee University, Seoul, Korea

**Purpose :** Growth retardation is one of the serious problems in children with nephropathy requiring long-term steroid therapy. We observed the efficacy and safety of recombinant human growth hormone(rhGH) on the growth in children with long-term steroid therapy.

**Methods :** We studied 60 children(male 47, female 13) with nephropathy who received rhGH (1 U/kg/week) for more than 0.5 years(1.39±1.12). Their mean age was 11.0 years (11.17±2.62). They received steroid therapy from January 1987 through July 2005, and the mean duration of steroid therapy was 4.32±2.97 years. Among the patients, there were 32 nephrotic syndrome, 9 IgA nephropathy, 4 mesangial proliferative glomerulonephritis, 4 focal segmental glomerulosclerosis, 2 Henoch Schönlein nephritis, 2 Alport syndrome and 7 other cases. Data were gathered on the growth parameters, such as growth velocity, height standard deviation score(SDS), IGF-1, IGFBP-3, bone mass density(BMD) and general chemistry changes.

**Results :** Height velocity increased significantly with rhGH therapy from 3.29±1.95 to 8.66±3.75(cm/yr) and height SDS decreased from -0.72±0.93 to -1.04±0.86 at one year after steroid therapy but increased to -0.55±0.96 at one year after rhGH administration( $P<0.05$ ). BMD improved from 0.71±0.14 to 0.79±0.15 g/cm<sup>2</sup>( $P<0.05$ ). IGF-1 increased from 445.09±138.01 to 506.62±181.31 ng/mL( $P<0.05$ ). IGFBP-3 decreased from 4073.75±700.78 to 3933.61±789.25 ug/L numerically, but there was no statistically significant difference( $P=0.533$ ).

**Conclusion :** The administration of rhGH in the short stature patients who received long-term steroid therapy showed improvement in growth parameters such as SDS, growth velocity, and BMD without significant side-effects or changes in the biochemical parameters.

(J Korean Soc Pediatr Nephrol 2006;10:142-151)

**Key Words :** rhGH, Growth retardation, Nephrotic syndrome

접수 : 2006년 7월 13일, 승인 : 2006년 9월 12일  
책임저자 : 조병수 서울시 동대문구 회기동 1번지  
경희대학교 의과대학 소아과학교실  
Tel : 02)958-8295 Fax : 02)967-1382  
E-mail : bscho@dreamwiz.com

서 론

소아에서 스테로이드는 다양한 종류의 만성 염증성 질환, 자가 면역 질환, 종양성 질환에 사용

되고 있으며, 그 중에서도 신증후군을 포함한 여러 사구체 질환의 장기적인 치료에 많이 사용되고 있다. 그로 인하여 성장 장애 및 골량 감소 등의 필연적인 부작용들이 초래되는데, 기존의 만성적인 신장질환으로 인한 영양 부족, 단백질 및 전해질의 소실, 골대사 이상, 대사성 산증, 빈혈 등의 여러 요인이 성장 장애를 더 악화시킬 수 있다. 장기적인 스테로이드 치료에 의한 성장 장애의 기전은 스테로이드에 의한 성장호르몬(GH)-인슐린양 성장인자-1(IGF-1) 축의 억제[1-3], 골 형성의 억제[4], 골 흡수의 자극[5], 교원질 대사의 변화[6], 신장에서 음성적인 칼슘 균형 및 장관 내 칼슘흡수의 억제[7] 등이 있다. 또한 Zhou 등[8]에 따르면 신증후군 환자에서 지속적인 소변 내 IGF 결합 단백질(IGFBP)의 소실 및 스테로이드 치료에 의한 IGF-1 저항성이 성장 장애의 원인이 된다고 하였다. 따라서 스테로이드 치료로 인한 성장호르몬 분비 억제와 성장호르몬 활성의 저하를 극복하기 위해 생리적 용량 이상의 유전자 재조합 인체 성장호르몬(rhGH)을 투여하여 성장 장애를 치료하고자 하는 연구들이 시도되었다. 특히 Loke 등[9]은 스테로이드 치료를 받고 있는 8명의 스테로이드 의존성 신증후군(steroid dependent nephrotic syndrome) 환자에서 1년간 성장 호르몬을 투여하였을 때 키와 골의 무기질화에 의미 있는 증가가 있었다고 보고하였으며, Allen 등[10]에 의하면 장기적인 스테로이드 치료중인 83명의 심대 환자들에서 성장 호르몬을 투여하였을 때 적어도 2년 동안 성장률의 의미 있는 증가를 보였고 부작용을 거의 없었다고 보고하였다. rhGH은 1985년 처음으로 성장호르몬 부족에 의한 성장 장애 치료에 대해 FDA 승인을 받은 이래, 만성 신부전, 터너 증후군, 프레더 윌리 증후군, 부당 경량아, 특발성 저신장증 등에 의한 성장 장애에서 다양하게 사용되고 있으나 정상 신기능을 가진 신병증 환자에서 스테로이드 유발성 저신장증의 치료에 rhGH이 쓰인 예가 많지 않았다. 이에 본

저자들은 장기간의 스테로이드 치료를 받고 있는 신병증 환자에서 rhGH치료가 성장저하와 골대사에 있어서 어떤 효과를 보이는지 알아보기 위하여 이 연구를 계획하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대 상

대상은 1987년 1월에서 2005년 7월 사이에 경희대학교 부속병원 소아과에서 장기간 스테로이드 치료를 받고 있는 소아 중 임상적으로 또는 조직검사 상 신병증을 진단 받은 60명의 환아를 대상으로 하였고, 연구는 차트 리뷰를 통해 후향적으로 시행되었다. 이들은 모두 스테로이드를 1년 이상 사용하고 있었으며, 매일 또는 격일로 methylprednisolone 또는 deflazacort를 복용하고 있었다. 기존 신질환 및 스테로이드 치료 외에는 성장 장애의 원인을 찾을 수 없었고 많은 수에서 신장 표준면적점수나 성장 속도가 정상에 비해 감소되어 있거나 앞으로 감소될 것으로 생각되는 환아들을 성장 호르몬 치료 대상으로 하였다. 질병별로 신증후군이 32명으로 가장 많았고, IgA 신병증이 9명, 메산지움 증식성 사구체 신염이 4명의 순이었다(Table 1). 이중 4명은 보존적인 치료를 받고 있던 만성신부전(GFR<30 mL/min/1.73m<sup>2</sup>) 환자로 정상 신기능을 가진 신병증 환아들과의 비교를 위한 대조군으로 본 연구에 포함하였다.

### 2. 방 법

**Table 1.** Underlying Renal Disease

Renal disease	n(%)
Nephrotic syndrome	32(53)
IgA nephropathy	9(15)
Mesangial proliferative glomerulonephritis	4( 7)
Focal segmental glomerulosclerosis	4( 7)
Henoch Schonlein purpura nephritis	2( 3)
Alport syndrome	2( 3)
Others	7(12)

이들 환아들을 대상으로 rhGH을 1 U/kg/wk의 용량으로 7회 나누어 매일 피하주사 하였고 성장속도(growth velocity), 신장의 표준편차점수(height standard deviation score, SDS), 골밀도(bone mineral density, BMD), IGF-1, IGFBP-3, 생화학 검사 등을 rhGH 투여 전과 투여 후 일정한 간격을 두고 반복하여 측정하였다. 기저성장률(baseline growth rate)은 성장호르몬 투여 전 1년간의 기간 동안 관찰하여 측정하였다. 신장 표준 편차 점수는 1998년 대한 소아과 학회에서 발표한 소아 신체 발육 표준치를 토대로 측정된 성별, 연령별 표준 신장치를 참고하여 구하였다. 신질환 및 스테로이드 치료와 연령간의 연관성을 알아보기 위하여 남아에서 12세 이상과 여아에서 10세 이상을 고연령군, 남아에서 12세 미만과 여아에서 10세 미만을 저연령군으로 나누어 비교하였다. 또한 신질환 자체의 차이가 성장 억제에 미치는 영향을 알아보기 위해 신증후군군과 사구체 신염 군으로 나누어 성장 지표의 변화를 분석하였다. 골연령은 Greulich- Pyle법을 이용하여 구하였고, 골밀도는 이중 에너지 X-선 흡수법(dual energy X-ray absorption: DEXA, Lunar Radiation Expert, USA)을 이용하여 측정하였다. 총 IGF-1치 및 IGFBP-3 농도는 방사면역 측정(radioimmunoassay, RIA) 방법으로 측정하였고 반드시 공복시 혈청으로 검사하진 않았다. 측정된 값은 Student t-test와 Mann-Whitney test를 이용하여 분석하였으며 유의수준은 0.05 미만으로 하였다. 스테로이드 치료 기간 및 용량에 따른 성장 속도의 차이는 단순 회귀 분석 방법을 이용하였고 성장 호르몬 치료 시작시 역연령 및 골연령과 성장 지표와의 상관관계는 상관 회귀 분석법을 이용하여 알아보았다 (SPSS version 12.0 for windows, SPSS inc.).

결 과

1. 환자군의 특징

환자군의 성비는 약 3:1(남아 47명, 여아 13명)로 남아가 많았고, 발병당시 평균 연령은 6.91+3.53세였고 성장 호르몬 치료 당시 평균 나이는 11.17+2.62세, 골연령은 9.43+3.86세였고 종료당시 나이는 12.47+2.78세였다. 평균 스테로이드 치료기간은 4.32+2.97년이었고 성장 호르몬 치료기간은 1.39+1.12년이었다. 환자들의 평균 24시간 소변 크레아티닌 제거율은 92.11+35.57 mL/day/1.73m<sup>2</sup>이었고 만성신부전 환자들에서는 20.70+11.76 mL/day/1.73m<sup>2</sup>이었다. 환자들의 rhGH 치료전 특징은 Table 2에 기재되어 있다. 성장 호르몬 치료 1년전 전체 환아들의 평균 신장 SDS는 -0.72+0.93으로 저신장증 정도가 매우 심한 편은 아니었으며 평균 성장 속도는 3.29+1.95 cm/yr로 많이 감소되어 있었다. 대상 환아 60명중 5명이 신장의 SDS가 -2.0이하, 28명이 최근 1년간 성장 속도가 3 cm이하였다. 성장 호르몬 치료를 시작하기전 1년간 평균 체질량 지수(body mass index, BMI)는 19.96+4.46 kg/m<sup>2</sup>에서 21.30+4.21 kg/m<sup>2</sup>으로 증가하였으며 이는 11세 한국 소아의 체질량 지수 백분위수에 따르면 90%에 해당하였다. 비교를 용이하게 하기

Table 2. Patient Characteristics

Characteristics	n=60
Males:n(%)	47(77)
Females:n(%)	13(23)
NS:GN:CRF patients(%)	32(53):24(40):4(7)
Younger:Older patients(M/F)	26(21/5):34(26/8)
Age of disease onset(r)	6.91±3.53
24 hrs urine Ccr(mL/day/1.73m <sup>2</sup> )	92.11±35.57
Duration of steroid therapy(yr)	4.32±2.97
Duration of rhGH therapy(yr)	1.39±1.12
Age rhGH started(yr)	11.17±2.62
Age rhGH completed(yr)	12.47±2.78
Bone age(yr)	9.43±3.86

위해 스테로이드 용량은 프레드니손(PDN) 용량으로 환산하여 계산하였고 평균 0.52+0.80 mg/kg/day의 고용량으로 복용하고 있었다. 환아들의 누적 프레드니손 용량(cumulative PDN dose)은 688.58+915.29 mg/kg였다.

2. 성장 호르몬 치료 반응

성장호르몬 투여 전 1년간 성장속도는 3.28+1.92 cm/yr에서 투여 후 1년간 성장속도가 8.66+3.75 cm/yr으로 두 배 이상 증가하는 양상을 보였다( $P<0.05$ ). 또한 성장호르몬 투여 시작 전 1년간 신장 SDS가 -0.72+0.93에서 -1.04+0.86으로 악화되는 모습 보이다가 투여 시작 1년 후 -0.55+0.96로 통계적으로 의미 있게 증가되는 양상을 보였다( $P<0.05$ ). 성장호르몬 치료가 성장

속도 및 신장 SDS 등의 성장 지표에 미치는 영향은 Fig. 1, 2에 나타나 있다. 신증후군군과 사구체 신염군에서 성장속도는 성장 호르몬 투여전 각각 3.67+1.94 cm/yr에서 8.17+2.78 cm/yr, 2.87+1.89 cm/yr에서 9.30+4.77 cm/yr으로 비슷하게 증가한 반면 만성 신부전증군에서는 3.25+2.13 cm/yr에서 5.70+4.02 cm/yr으로 증가율이 다소 낮았다. 신장 SDS는 신증후군군에서 성장호르몬 투여 전 -0.88+0.91에서 -1.16+0.93으로 감소하였다가 투여 후 -0.77+0.85로 증가하였다. 사구체 신염군에서 마찬가지로 -0.58+0.89에서 -0.93+0.73으로 감소하였다가 -0.33+1.04로 회복되는 양상을 보였다. 반면에 만성 신부전증군에서는 -1.50+0.61에서 -1.91+0.92로 감소한 이후 -1.93+1.16으로 더욱 감소하는 모습을 보였다.

저연령군과 고연령군의 성장 호르몬 치료전 성장속도는 각각 3.65+1.76 cm/yr과 2.99+2.07 cm/yr에서 치료 후 8.22+2.61 cm/yr, 9.03+4.48 cm/yr의 성장 속도 증가를 보였으며, 신장 SDS는 치료전 1년간 -0.70+0.80에서 -0.92+0.78, -0.74+1.03에서 -1.13+0.92로 비슷하게 감소하는 양상을 보이다가 치료 후 -0.80+0.83,

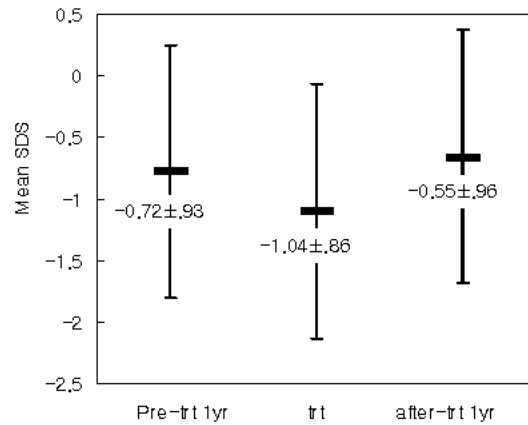
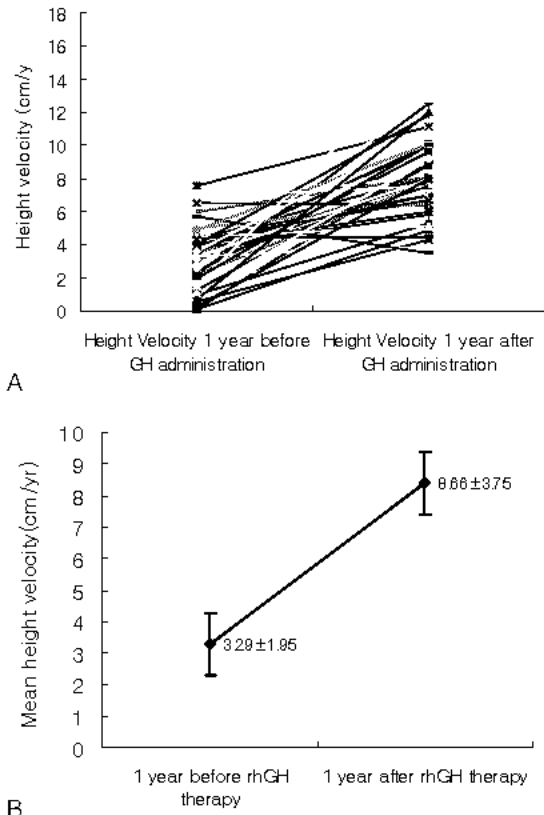


Fig. 1. A) Change of height velocity during rhGH therapy B) Change of mean height velocity during rhGH therapy.

Fig. 2. Effect of rhGH therapy on height SDS, A) 1 year pre treatment, B) start of treatment, C) 1 year after treatment( $P<0.05$ )(trt refers to the rhGH therapy).

-0.79+1.15의 신장 SDS 증가를 보였으며 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다 ( $P>0.05$ ). 또한 성장 호르몬 치료 시작당시 환아들의 역연령 및 골연령과 성장 속도 및 신장 SDS의 변화 등과는 상관관계를 보이지 않았다 ( $P>0.05$ ). 골연령은 9.43+3.86세에서 10.85+2.64세로 증가( $P<0.05$ )하였고 평균 BMI는 22.06+4.70 kg/m<sup>2</sup>에서 21.22+4.12 kg/m<sup>2</sup>로 0.84 kg/m<sup>2</sup>의 감소를 보였다( $P=0.002$ ).

3. 골밀도의 변화

성장호르몬 투여 1년전 BMD는 0.71+0.14 g/cm<sup>2</sup>에서 투여시작 1년후 BMD 0.79+0.15 g/cm<sup>2</sup>으로 증가되는 모습을 보이며 또한  $P<0.05$ 로 통계적으로 의미 있게 증가하는 모습을 보였다 (Fig. 3).

4. IGF-1, IGFBP-3의 변화

치료 전후에 IGF-1은 의미 있는 증가(445.09+138.01 to 506.62+181.31 ng/mL,  $P<0.05$ )를 보였으나 IGFBP-3는 큰 차이가 없는 것(4073.75+700.78 to 3933.61+789.25 ug/L)을 알 수 있었다( $P=0.533$ , Fig. 4).

5. 스테로이드 치료 용량 및 기간과 성장호르몬 치료 반응간에 상관관계

통계 처리 결과 스테로이드 치료 용량과 성장

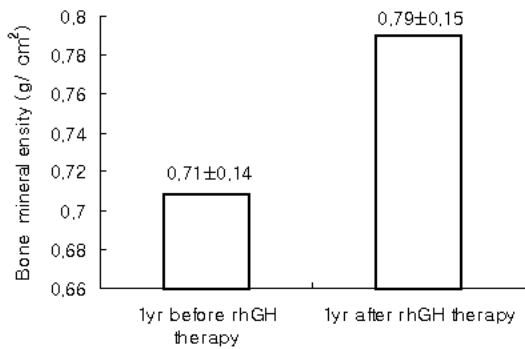


Fig. 3. Change of bone mineral density(BMD) 1 year after rhGH therapy( $P<0.05$ ).

호르몬 치료이후 성장 속도 간에는 강한 역상관계가 존재함을 알 수 있었으나(r square=0.344;  $P<0.005$ , Fig. 5) 스테로이드 치료 기간과 성장호르몬 치료이후 성장 속도 간에는 상관관계가 존재하지 않았다( $r=0.086$ ,  $P=0.508$ ). 또한 누적 프레드니손 용량과 성장 호르몬 치료전 신장 SDS값의 변화간에는 상관관계가 있었으나( $P=0.035$ ) 치료 후 성장 속도의 변화 및 신장 SDS값의 변화간에는 상관관계를 보이지 않았다( $P>0.05$ ).

6. 부작용 및 기타

신장기능 및 일반화학 검사는 성장호르몬 치료 중 유의한 차이가 없었으며 혈당치의 변화, 고혈압 등의 특별한 부작용을 나타내는 환자 역시 없었다. 또한 대퇴골두 골단 분리증과 같은 골 질 환이나 종양 발생도 보이지 않았다.

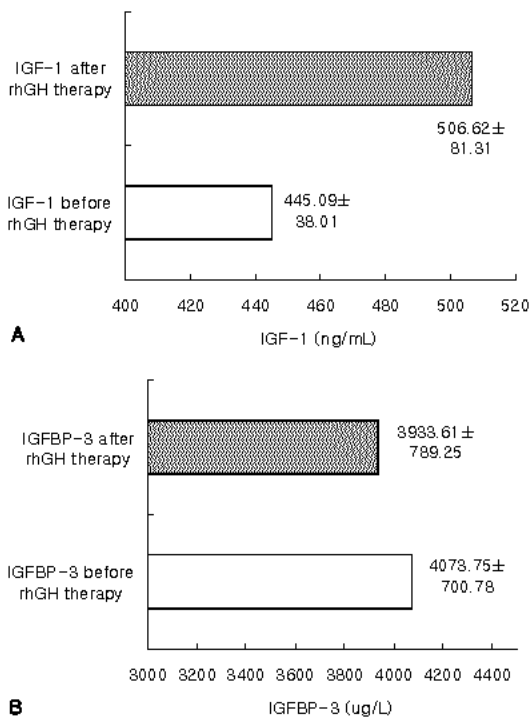
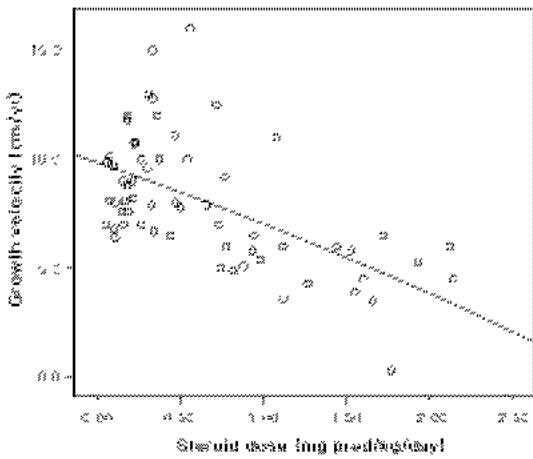


Fig. 4. A) Change of IGF 1 before and after rhGH therapy( $P<0.05$ ), B) Change of IGFBP 3 before and after rhGH therapy ( $P=0.087$ ).



**Fig. 5.** Relationship of steroid dose and growth velocity after 1 yr of rhGH treatment( $r$  square=0.344,  $P<0.005$ ).

고 찰

스테로이드에 의한 성장 장애의 기전은 매우 복잡하고 다양한 인자에 의해 영향을 받고 특히 기질적인 질환의 유무와 활성 정도에 대해서도 관련이 있다. 스테로이드는 질소 및 무기질의 저류를 방해하고 조골세포의 생성 억제 및 파골 세포에 의한 골 흡수 증가로 골생성을 억제하며[4, 5] 직접적으로 성장판에 작용하여 성장을 억제하기도 한다[11, 12]. 또한 연골세포의 증식, 콜라겐 생성과 무기질화를 방해하고[6], GH-IGF-1 축에 작용하여 GH와 IGF-1의 생성, 분비 및 활성에 영향을 미친다[1-3]. 뿐만 아니라 신장과 장관에서 칼슘흡수를 저하시키고[7] 성선과 부신에 작용하여 성호르몬의 생성과 분비를 감소시킴으로써 성장 저하에 관여하기도 한다[13-15]. 스테로이드 치료로 인한 성장장애는 장기 이식후, 만성 염증성 질환, 자가 면역성 질환 그리고 알레르기 질환 등에서 다양하게 존재하고 이는 성장호르몬 치료에 의해 따라잡기 성장함으로써 호전될 수 있음이 이전 연구로부터 밝혀져 있다.

Touati 등[16]은 장기간 스테로이드 치료를 받고 있는 14명의 전신형 연소형 류마치스 관절염 환자에서 성장 호르몬을 1년간 썼을 때 1.9-4.5 cm/yr의 평균 성장 속도의 증가를 가져왔고, 더 이상의 신장 SDS의 악화를 막았다고 보고하였다. Tonshoff 등[17]도 만성 신부전증으로 가진 소아에서 단기간의 성장 호르몬을 투여하였을 때 성장 속도의 증가를 가져 왔다고 하였고 Yang [18] 및 Koh 등[19]의 국내의 연구에서도 같은 결과를 보고한 바 있다. Loke 등[9]의 연구에 따르면 프레드니솔론 치료를 받고 있는 8명의 스테로이드 의존성 신증후군 환자에서 성장 호르몬의 투여는 성장과 골 무기질화, 체성분의 호전에 의미있는 효과를 가져왔다고 보고하고 있다. 본 논문은 장기간의 스테로이드 치료를 받고 있는 성장이 둔화된 60명의 만성 신 질환 환아들을 대상으로 단기간 성장호르몬을 투여했을 때 성장과 골에 미치는 효과와 부작용에 대해 알아본 연구이다. 연구 결과 스테로이드 치료로 인한 성장 저하는 단기간의 고용량(1 IU/kg/week)의 성장 호르몬 치료로 호전될 수 있었다. 성장호르몬 투여 1년 후에는 투여 전에 비해 성장속도가 2배 이상 괄목할 만큼 증가하였고 신장 표준편차 점수 또한 호전됨을 알 수 있었다. 그러나 대조군인 만성 신부전증 환자에서는 성장속도가 다른 신 질환 군에 비해 뚜렷이 증가하지 않았는데 이는 성장 억제의 원인이 스테로이드 치료 이외에도 신부전증의 악화나 전신 상태, 알킬화제 또는 세포독성 약물 등의 동반 치료, 식이 섭취 등의 다양한 요소와 관련이 있을 것으로 생각된다.

장기간 사용되는 스테로이드 치료는 골다골증과 골의 무기질 소실을 초래하여 골량 감소를 일으킨다고 알려져 있다[20-24]. 본 논문에서 골량 감소의 정도를 알기 위해 DEXA검사를 이용하여 요추 골 밀도를 측정하였고, 성장 호르몬 치료를 통해 BMD 수치가 의미 있게 증가함을 알 수 있었다. 또한 쿠싱양 현상과 비만을 보이던 환아들에서 BMI는 감소하여 성장 호르몬이 골 및 신체

대사에 미치는 이로운 효과를 볼 수 있었다.

Allen 등[10]에 따르면 사춘기 환아와 사춘기 전 환아의 성장 호르몬 치료 전 성장 속도의 차이는 없었고(3.0 vs 2.8 cm/yr; *P*-NS) 사춘기 상태나 변화가 성장 호르몬 치료 반응에 미치는 영향은 없었다고 보고하고 있다. 본 연구에서는 성 성숙도에 대한 자료가 충분치 않아 Tanner stage에 따른 사춘기의 구분을 할 수 없었으며 대신 나이에 따른 성장 호르몬의 치료 효과를 비교하고자 하였다. 저연령군과 고연령군 환아들 간에 성장호르몬 치료 전 성장 속도는 차이가 없었고, 치료 후의 성장 속도의 증가 또한 비슷하여 연령의 차이가 의미 있는 인자로 보이지 않았다. Yang[18] 및 Wuhl 등[25]은 성장 호르몬 치료 시작시 역연령과 성장 속도의 변화간에 역상관계가 있음을 보고한 바 있다. 그러나 본 연구에서는 역연령과 골연령 모두에서 성장 지표와의 상관관계를 보이지 않았다.

스테로이드의 성장 억제 정도는 스테로이드의 용량과 타입, 각각에 따른 역가와 반감기에 따라 다르다[26, 27]. 40년 전부터 1.5 mg/kg/day의 코티손 농도로 소아에서 성장이 억제됨이 보고된 이래 4-6 mg/m<sup>2</sup> 이상의 프레드니손 용량에서 점진적인 성장 장애를 초래할 수 있으며, 프레드니솔론 0.16 mg/kg/day의 치료로도 골감소증이 일어날 수 있다고 보고되었다[28, 29]. Rivkees 등[30]은 다양한 질환의 치료에 사용되었던 스테로이드에 의해 초래된 성장 장애를 치료하기 위해 기존 용량(0.3 mg/kg/wk)으로 성장 호르몬을 투여하였을 때, 환자들이 복용하고 있는 프레드니손 용량이 0.35 mg/kg/day 이상이었을 때에는 성장 호르몬 반응이 없었다고 하면서 스테로이드 용량과 성장 속도의 반응 간에 관련성이 있음을 보고하였다. 또한 Allen 등[10]과 Touati 등[16]의 연구에서도 스테로이드 용량과 성장 속도 즉 성장 호르몬 반응 간에는 역비례 관계에 있음이 증명되어 왔다. 본 연구에서 마찬가지로 스테로이드 사용 농도가 큰 환아 일수록 기존 성장속도

가 더 많이 둔화되고 성장호르몬에 대한 반응 정도 또한 적었다는 것을 알 수 있었다. 스테로이드 사용 용량은 신증후군군, 사구체 신염군, 만성 신부전증 군에서 각각 큰 차이가 없었으나 (*P*-0.84) 상대적으로 성장 속도의 증가는 만성 신부전증군에서 작았는데 이는 질환 자체의 심각성과 환자 상태의 차이에 기인하는 것으로 생각된다. 여러 연구에 따르면 1년 중 약 6개월 이상의 스테로이드 치료를 받는 환아에서는 성장 억제를 경험할 위험이 높아지며 투약을 중지하더라도 따라잡기 성장의 속도가 매우 느려 오랜 시간이 필요하다[26, 27]. 따라서 스테로이드 치료의 종결이 늦으면 늦을수록 그만큼 성장을 만회할 기회를 놓치게 되는데 성장호르몬 치료는 빠른 시일 내에 따라잡기 성장을 가능하게 할 수 있다고 한다.

이전 연구에서 장기간 스테로이드 치료를 받고 있는 환아에서 혈중 IGF-1 농도는 보통 낮은 수치를 보였다[31-33]. 반면 다른 연구에서는 성장 호르몬 분비 정도에 따라 그 수치가 다양할 수 있다고도 보고되었다[1, 34]. Zhou 등[8]은 완해 상태의 스테로이드 의존성 신증후군 환아에서 지속적인 성장 부전의 원인으로 소변내 소실되는 IGFBP과 스테로이드 치료로 인한 IGF-1 저항성을 제시하였다. 이 연구에서는 성장 호르몬 치료 전 총 IGF-1 및 유리 IGF-1농도, IGF-1/IGFBP-3 비율이 의미 있게 상승되어 있었는데 이를 스테로이드 치료로 인한 IGF-1 저항성이 생겼기 때문이라고 보고 고농도의 성장 호르몬 치료의 필요성을 주장하였다. 본 연구에서도 마찬가지로 환자들의 성장호르몬 치료전 IGF-1 농도가 나이에 따른 정상치에 비해 약간 상승해 있었는데 같은 맥락에서 이해할 수 있었고 IGF-1 수치 또한 치료 후 통계적으로 의미있는 증가를 보였다. 반면 IGFBP-3는 치료 전후에 큰 변화가 없는 것을 알 수 있었다. 또한 BUN/Cr, AST/ALT, Ca/P/ALP등의 일반화학 검사는 성장호르몬 치료 중 정상 범위를 유지하고 있었으며 특별

한 부작용을 나타내는 환자 또한 없었다. 본 연구에 포함된 4명의 만성 신부전 환자에서 성장호르몬 투여에 따른 신장 기능의 약화는 보이지 않았고 이는 이전에 시행된 만성 신부전 환아들을 대상으로 한 연구에서의 결과와 같았다[35-37].

스테로이드, 성장호르몬 병합 치료시 나타날 수 있는 부작용으로 인슐린 저항성에 의한 탄수화물 불내증과 고혈당증 발생의 가능성, 사구체 여과율의 증가 및 사구체 경화의 약화로 인한 신기능의 저하, 고용량의 GH의 장기 투여에 의한 말단 비대증의 발생 가능성 등이 있다[38, 39]. 본 연구에 포함된 환자들에서 부작용은 거의 찾아볼 수 없었으며 몇몇 환자 들에서 고혈당증과 고혈압, 안압의 상승, 백내장 등의 부작용을 보였는데 이는 치료 시작 이전부터 있었으며 이후 증상의 약화는 보이지 않아 성장호르몬 치료로 인한 부작용으로는 볼 수 없었다.

결론적으로 여러 신병증 환자에서 장기간의 스테로이드 치료는 성장 속도 및 신장 표준 편차 점수등의 성장 지표의 약화를 초래하였고 성장호르몬의 단기간 투여는 스테로이드에 의해 유발된 성장 저하와 골대사 변화를 상쇄 또는 호전시킬 수 있을 것으로 생각된다. 다만 좀더 장기적인 성장 호르몬의 투여를 통한 성장 효과의 지속성 및 부작용 등에 대한 연구가 필요할 것으로 생각되며 스테로이드 용량에 따른 성장 호르몬 치료 용량의 적절성 및 좀 더 많은 균일한 환자군을 통한 전향적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

### 한 글 요약

**목 적:** 성장 저하는 장기간 스테로이드 치료를 받고 있는 신 질환 환자에서 보이는 심각한 문제 가운데 하나이다. 본 저자들은 이들 환아에게 투여된 rhGH의 효과와 안정성을 알아보하고자 본 연구를 계획하였다.

**방 법:** 총 60명(남아 47, 여아 13)의 신 질환

환아들을 대상으로 rhGH(1 IU/kg/wk)을 1.39+1.12년간 투여하였고 환자들의 평균 나이는 11.17±2.62세였다. 환아들은 장기간 스테로이드 치료를 받고 있는 상태로 평균 스테로이드 투여 기간은 4.32±2.97년이었다. 신증후군 환아들이 32명으로 가장 많았고, IgA 신병증이 9명, 메산지움 증식성 사구체 신염이 4명의 순이었다. rhGH 투여를 전후로 성장 속도, 신장 SDS 등의 성장 지표를 구하였고 BMD 검사와 IGF-1, IGFBP-3, 일반 화학 검사들을 시행하였다.

**결 과:** rhGH투여 후 성장 속도는 3.29±1.95 cm/yr에서 8.66±3.75 cm/yr으로 증가였고 신장 SDS는 rhGH 투여 전 1년간 -0.72±0.93에서 -1.04±0.86으로 약화되는 모습 보이다가 투여 시작 1년후 -0.55±0.96으로 통계적으로 의미 있게 증가되는 양상을 보였다( $P<0.05$ ). BMD는 0.71±0.14 g/cm<sup>2</sup>에서 0.79±0.16 g/cm<sup>2</sup>으로 증가하였다( $P<0.05$ ). IGF-1은 의미 있는 증가(445.09±138.01 to 506.62±181.31 ng/mL) ( $P<0.05$ )를 보였으나 IGFBP-3는 큰 차이가 없었다(4073.75±700.78 to 3933.61±789.25 ug/L,  $P=0.533$ ).

**결 론:** 장기간 스테로이드 치료를 받고 있는 신 질환 환자에서 rhGH의 투여는 특별한 부작용 없이 성장 속도, 신장 SDS, BMD 등의 성장 지표에 호전을 보였고 추후 보다 장기적인 rhGH의 효과와 안정성에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

### 참 고 문 헌

- 1) Mehls O, Tonshoff B, Kovacs G, Mayer C, Schmekel J, Oh J. Interaction between glucocorticoids and growth hormone. *Acta Paediatr* 1993;388:77-82.
- 2) Martul P, Pineda J, Dieguez C, Casanueva FF. Corticoid-induced growth-hormone(GH) secretion in GH-deficient and normal children. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:536-9.
- 3) Giustina A, Wehrenberg WB. The role of glucocorticoids in the regulation of growth



- hormone secretion—mechanisms and clinical significance. *Trends Endocrinol Metab* 1992; 3:306-11.
- 4) Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM, Manolagas SC. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. Potential mechanisms of their deleterious effects on bone. *J Clin Invest* 1998;102:274-82.
  - 5) Hofbauer LC, Gori F, Riggs BL, Lacey DL, Dunstan CR, Spelsberg TC, et al. Stimulation of osteoprotegerin ligand and inhibition of osteoprotegerin production by glucocorticoids in human osteoblastic lineage cells: potential paracrine mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocrinology* 1999;140:4382-9.
  - 6) Silberman M, Maor G. Mechanism of glucocorticoid induced growth retardation: impairment of cartilage mineralization. *Acta Anat* 1978;101:140-9.
  - 7) Hahn TJ, Halstead LR, Teitelbaum SL, Hahn BH. Altered mineral metabolism in glucocorticoid-induced osteopenia. Effect of 25-hydroxyvitamin D administration. *J Clin Invest* 1979;64:655-65.
  - 8) Zhou X, Loke KY, Pillai CC, How HK, Yap HK, Lee KO. IGFs and IGF-binding proteins in short children with steroid-dependent nephrotic syndrome on chronic glucocorticoids: changes with 1 year exogenous GH. *Eur J Endocrinol* 2001;144:237-43.
  - 9) Loke KY, Yap HK, Zhou X, Tan SP, Chao SM, Lee KO. Efficacy and safety of one year of growth hormone therapy in steroid-dependent nephrotic syndrome. *J Pediatr* 1997;130:793-9.
  - 10) Allen DB, Julius JR, Breen TJ. Treatment of glucocorticoid-induced growth suppression with growth hormone. On behalf of the National Cooperative Growth Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2824-9.
  - 11) Bar-On E, Beckwith JB, Odom LF, Eilert RE. Effect of chemotherapy on human growth plate. *J Pediatr Orthop* 1993;13:220-4.
  - 12) Baron J, Huang Z, Oerter KE, Bacher JD, Cutler GB Jr. Dexamethasone acts locally to inhibit longitudinal bone growth in rabbits. *Am J Physiol* 1992;263:E489-92.
  - 13) Kamischke A, Kemper DE, Castel MA, Luthke M, Rolf C, Behre HM. Testosterone levels in men with chronic obstructive pulmonary disease with or without glucocorticoid therapy. *Eur Respir J* 1998;11:41-5.
  - 14) Sakakura M, Takebe K, Nakagawa S. Inhibition of luteinizing hormone secretion induced by synthetic LRH by long-term treatment with glucocorticoids in human subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1975;40:774-9.
  - 15) Crilly R, Cawood M, Marshall DH, Nordin BE. Hormonal status in normal, osteoporotic and corticosteroid-treated postmenopausal women. *J R Soc Med* 1978;71:733-6.
  - 16) Touati G, Prieur AM, Ruiz JC, Noel M, Czernichow P. Beneficial effects of one-year growth hormone administration to children with juvenile chronic arthritis on chronic steroid therapy, I: effects on growth velocity and body composition. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:403-9.
  - 17) Tonshoff B, Dietz M, Haffner D, Tonshoff C, Stover B, Mehls O. Effects of two years of growth hormone treatment in short children with renal disease. The German Study Group for Growth Hormone Treatment in Chronic Renal Failure. *Acta Paediatr Scand* 1991;379(Suppl):33-41.
  - 18) Yang SW, Choi Y. The effect of recombinant human growth hormone on the growth in the children with chronic renal failure. *J Korean Pediatr Soc* 1996;39:997-1004.
  - 19) Koh SW, Jin DK. Short term effect of recombinant human growth hormone therapy in children with chronic renal failure. *J Korean Pediatr Soc* 1998;41:1256-61.
  - 20) Chesney RW, Mazess RB, Hamstra AJ, DeLuca HF, O'Reagan S. Reduction of serum-1,25-dihydroxyvitamin(D3) in children receiving glucocorticosteroids. *Lancet* 1978;25:1123-5.
  - 21) Lettgen B, Jeken C, Reiners C. Influence of

- steroid medication on bone mineral density in children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1994;8:667-70.
- 22) Chesney RW, Mazess RB, Rose PG, Jax DK. Effect of prednisone on growth and bone mineral content in childhood glomerular disease. *Am J Dis Child* 1978;132:768-72.
  - 23) Steendijk R. Remarkable catch-up growth in a boy with steroid-responsive nephrotic syndrome. *Acta Endocrinol* 1986;279(Suppl): 8-12.
  - 24) Gibson AT, Pearse RG, Wales JK. Growth retardation after dexamethasone administration. *Arch Dis Child* 1993;69:505-9.
  - 25) Wuhl E, Haffner D, Tonshoff B, Mehls O. Predictors of growth response to rhGH in short children before and after renal transplantation. German Study Group for Growth Hormone Treatment in Chronic Renal Failure. *Kidney International* 1993;43(Suppl): S76-82.
  - 26) Crofton PM, Ahmed SF, Wade JC, Stephen R, Elmlinger MW, Ranke MB, et al. Effects of intensive chemotherapy on bone and collagen turnover and the growth hormone axis in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83: 3121-9.
  - 27) Ahmed SF, Wallace WH, Crofton PM, Wardhaugh B, Magowan R, Kelnar CJ. Short-term changes in lower leg length in children treated for acute lymphoblastic leukaemia. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1999; 12:75-80.
  - 28) Blodgett FM, Burgin L, Iezzoni D, Gribertz D, Talbot NB. Effects of prolonged cortisone therapy on the statural growth, skeletal maturation and metabolic status of children. *N Engl J Med* 1956;254:636-41.
  - 29) Avioli LV. Glucocorticoid effects on statural growth. *Br J Rheumatol* 1993;32(suppl 2): 27-30.
  - 30) Rivkees SA, Danon M, Herrin J. Prednisolone dose limitation of growth hormone treatment of steroid-induced growth failure. *J Pediatr* 1994;125:322-5.
  - 31) Binz K, Schmid C, Bouillon R, Froesch ER, Jurgensen K, Hunziker EB. Interactions of insulin-like growth factor I with dexamethasone on trabecular bone density and mineral metabolism in rats. *Eur J Endocrinol* 1994;130:387-93.
  - 32) Lee DY, Park SK, Kim JS. Insulin-like growth factor-I(IGF-I) and IGF-binding proteins in children with nephrotic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81: 1856-60.
  - 33) Haffner D, Tonshoff B, Blum WF, Vickers M, Siebler T, Cronin MJ, et al. Insulin-like growth factors(IGFs) and IGF binding proteins serum acid-labile subunit and growth hormone binding protein in nephrotic children. *Kidney Int* 1997;52:802-10.
  - 34) Hokken-Koelega AC, Stijnen T, de Muinck Keizer-Schrama SM, Blum WF, Drop SL. Levels of growth hormone, insulin-like growth factor-I(IGF-I) and -II, IGF-binding protein-1 and -3, and cortisol in prednisolone-treated children with growth retardation after renal transplantation. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:932-8.
  - 35) Maxwell H, Rees L. Recombinant human growth hormone treatment in infants with chronic renal failure. *Arch Dis Child* 1996; 74:40-3.
  - 36) Mehls O, Broyer M. Growth response to recombinant human growth hormone in short prepubertal children with chronic renal failure with or without dialysis. *Acta Paediatr* 1994;399(Suppl):81-7.
  - 37) Heather M, Devati RN, Neil RD, Susan PAR, Lesley R. Differential effects of recombinant human growth hormone on glomerular filtration rate and renal plasma flow in chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* 1995;9:458-63.
  - 38) Olefsky JM, Kimmerling A. Effect of glucocorticoids on carbohydrate metabolism. *Am J Med Sci* 1976;271:202-10.
  - 39) Czernikow P. Growth hormone administra-

김세진 외 3인 : 장기간의 스테로이드 치료중인 신병증 환자에서 성장호르몬 효과

tion and carbohydrate metabolism. Horm  
Res 1993;39:102-3.