

부당 경량아로 출생한 소아들에서 교정성장곡선을 이용한 따라잡기 성장에 대한 연구

한림대학교 의과대학 소아과학교실

정명기 · 송지은 · 양 승 · 황일태 · 이해란

= Abstract =

Catch up growth in children born small for gestational age by corrected growth curve

Myung Ki Jung, M.D., Ji Eun Song, M.D., Seung Yang, M.D., Il Tae Hwang, M.D. and Hae Ran Lee, M.D.

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

Purpose : Being small for gestational age (SGA) is a risk factor of short stature in children. Genetic background such as mid-parental height (MPH) is known to influence growth of children born SGA. We studied the relationship between growth of children born SGA and MPH and studied the effects of insulin-like growth factor (IGF-I) and insulin-like growth factor binding protein 3 (IGFBP-3) on postnatal growth in children born SGA according to MPH.

Methods : Forty-nine neonates born SGA were included in this study. We defined corrected height standard deviation score (cHtSDS) by modified height SDS (HtSDS) based on their MPH. We categorized subjects into group 1 consisting of children with cHtSDS ≥ 0 (n=35) and group 2 consisting of children with cHtSDS < 0 (n=14), and compared IGF-I and IGFBP-3 between the two groups.

Results : The HtSDSs and cHtSDSs in groups 1 and 2 were 0.06 ± 1.05 vs. -0.95 ± 0.85 ($P=0.000$) and 0.78 ± 0.93 vs. -0.46 ± 0.67 ($P=0.000$), respectively. IGF-I SDS was higher in group 1 than in group 2 (2.82 ± 3.69 vs. 0.23 ± 2.42 , $P=0.012$). Total cHtSDS (0.42 ± 1.03) was significantly higher than HtSDS (-0.22 ± 1.10) ($P=0.000$).

Conclusion : Our results show that cHtSDS differs significantly from HtSDS. Growth assessment by standardized growth curve does not uniformly show effects of genetic factors. A more accurate assessment of growth uses a personalized corrected growth curve that considers the genetic factor measured by MPH. (Korean J Pediatr 2009;52:984-990)

Key Words : Small for gestational age, Insulin-like growth factor, Insulin-like growth factor binding protein 3, Catch up growth

서 론

부당경량아는 소아기 저신장의 주요한 원인 중의 하나이고, 다양한 요소들에 의해서 영향을 받는다고 알려져 있다. 이 요소들에는 유전성 질환, 산전 감염, 환경적 요소, 영양, 호르몬 문제 등이 포함된다. 그러나, 부당경량아의 원인은 모르는 경우가 대부분이다¹⁻⁴. 부당경량아는 태아의 성장보다는 출생시 영아의 크기와 관련된 용어이다. 부당경량아는 일반적으로 출생신장 또는 체중이 제태연령의 평균치보다 2 SD 이하, 혹은 10 백분율 이하일 때로 정의 되고, 원인은 유전적 요소와 태아성장부전 때문일 수 있

다고 알려져 있다^{5, 6}.

일반적으로 부당경량아는 출생후 따라잡기 성장을 한다는 것이 널리 알려져 있다¹⁻⁵. Karlberg 등¹은 생후 첫 6개월에 대다수의 따라잡기 성장이 일어나고, 생후 2세가 되었을 때 따라잡기 성장에 실패한 경우는 약 13%에 불과하다고 발표하였다. 부모의 키와 출생 후 성장이 관계있다고 알려져 있지만, 부모중간키와 따라잡기 성장이 유의한 관계가 있다는 보고는 Luo 등⁷이 유일하다. Smith 등⁸은 평균적인 신장을 가진 부모를 둔 거대체중아는 부모중간키범위로 "lag-down growth"한다고 발표하였다. Völkl 등⁹은 저신장 부모를 가진 아이들을 대상으로 적정체중아와 부당경량아로 구분하여 4세까지의 성장을 평가하였는데, 부당경량아군은 4세까지 따라잡기 성장에 실패하였고, 적정체중아군은 출생 시 체중은 정상이나 1세때 성장곡선의 하위 1/3로 떨어지고 4세때 신장은 -2 SD 이하로 떨어진 결과를 보고하고 부모의 저신장이 따라잡기 성장의 실패와 상관관계가 있고 이를

Received : 8 April 2009, Revised : 21 July 2009, Accepted : 14 August 2009

Address for correspondence : Seung Yang, M.D.

Department of Pediatrics, Hallym University Kangdong Sacred Heart Hospital, 445, Gil 1-dong, Gangdong-gu, Seoul, 134-701, Korea

Tel : +82.2-2224-2256, Fax : +82.2-482-8334

E-mail : drsyang@hallym.or.kr

"catch-down growth"한다고 발표하였다.

유전적 요소가 자녀의 성장에서 차지하는 비중은 논문에 따라 차이가 있으나 30-46% 정도로 높다고 보고되었다¹⁰⁾. 부모중간키는 유전적 요소 중 가장 쉽게 구할 수 있으며, 부모중간키가 성장과 유의한 관계가 있다는 것은 Tanner 등이 보고한 바 있다^{11, 12)}. 하지만 현재까지의 연구는 따라잡기 성장을 평가할 때 전체 소아를 대상으로 한 표준성장곡선을 기준으로 삼고 있어 부모중간키 같은 유전학적 요인에 의해 개인별로 다를 수 있는 성장잠재력을 제대로 반영하지 못하고 있다고 생각한다.

본 연구에서는 부모중간키가 작은 소아에서 유전적 영향으로 상대적으로 또래에 비해 작게 성장할 것이 예상되는 경우 표준성장곡선을 통해 따라잡기 성장이 실패했다고 평가하기보다는 부모중간키를 고려한 새로운 개인별 교정성장곡선을 통해 유전적 영향이 반영된 따라잡기 성장을 평가하여 그 임상적 의의를 알아보고, 또한 출생 후 성장에 영향을 주는 IGF-I 및 IGFBP-3를 측정하여 상관관계가 있는지 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

1989년에서 2002년까지 한림의대 강동성심병원에서 부당경량아로 출생한 신생아 가운데, 총 49명이 연구대상자로 선발되었다. 성별은 20명(40%)이 남아였고, 29명(60%)이 여아였다. 주요 선천성 기형, 선천성 감염, 혹은 유전적 증후군이 있는 경우는 연구대상에서 제외되었다. 부당경량아의 정의는 정상 신생아 참고치와 비교하여 제태 연령을 기준으로 출생체중이 10백분율 이하인 경우로 정하였다⁵⁾. 제태연령은 무월경 이후의 총주수로 정의하였다. 산모의 산전력에 대한 질문을 통해 알코올, 흡연, 임신성 당뇨와 만성 질환들의 유무를 확인하였고, 모든 경우에서 특이 병력은 없었다. 모든 환아들의 신장을 측정하였고, 부모중간키는 다음의 공식을 사용하여 계산하였다¹²⁾.

$$\text{부모중간키} = (\text{아버지 신장} + \text{어머니 신장}) / 2 \pm 6.5 \text{ cm}$$

(+: 남아, -: 여아)

2. 방 법

1) 개인별 교정성장곡선(Personalized corrected growth curve)

개인별 교정성장곡선을 구하기 위해 우선 각 대상별로 계산한 부모중간키를 교정 평균값(50백분율)로 정의하였고 그 값을 표준성장곡선의 최종 신장의 평균값(50백분율)로 나누어 그 비만큼 표준성장곡선의 각 구간을 이동시킨 새로운 성장곡선을 만들었고, 이를 개인별 교정성장곡선으로 정의하였다(Fig. 1). 표준성장곡선은 대한 소아과학회에서 발행한 소아·청소년 표준성장도표(2007)을 참고하였다¹³⁾.

2) 교정신장표준편차점수(cHtSDS)

cHtSDS는 개인별 교정성장곡선을 통해 연구대상의 신장 표준편차점수를 나타낸 것이다. cHtSDS를 구하기 위해 다음의 공식을 사용하였다.

$$\text{cHtSDS} = (\text{현재의 신장} - \text{개인별 교정성장곡선에 따른 교정평균신장}) / (\text{표준성장곡선에 따른 현재 신장의 표준편차})$$

3) 집단

본 연구에서는 전체 연구대상집단을 cHtSDS ≥ 0 (n=35)인 1군, cHtSDS < 0 (n=14)인 2군으로 나누어 두 군을 비교하였다.

4) 사춘기

본 연구에서는 사춘기를 정의하기 위해 남아에서는 고환의 용적이 4 mL가 넘는 경우(gonadarche), 여아에서는 유방의 돌출(thelarche)이 일어난 시기를 기준으로 사춘기 전과 후를 구분하였다.

5) 제 1형 인슐린양 성장인자(Insulin like growth factor-1, IGF-1)과 제 3형 인슐린양 성장인자 결합단백(Insulin like growth factor binding protein-3, IGFBP-3)

혈청 IGF-1과 IGFBP-3농도를 측정하기 위해 대상 환아를 전날 자정부터 금식시키고 난 후에 다음날 오전 8시에서 9시 사이에 혈액을 채취하였다. 채취된 혈액은 즉시 원심분리하였고, 분석 때까지 -20°C에 보관하였다. IGF-1과 IGFBP-3의 혈청농도는 면역방사계수측정법(immunoradiometric assay, IRMA) (Diagnostic Systems Laboratories, Webster, USA)을 이용하여 측

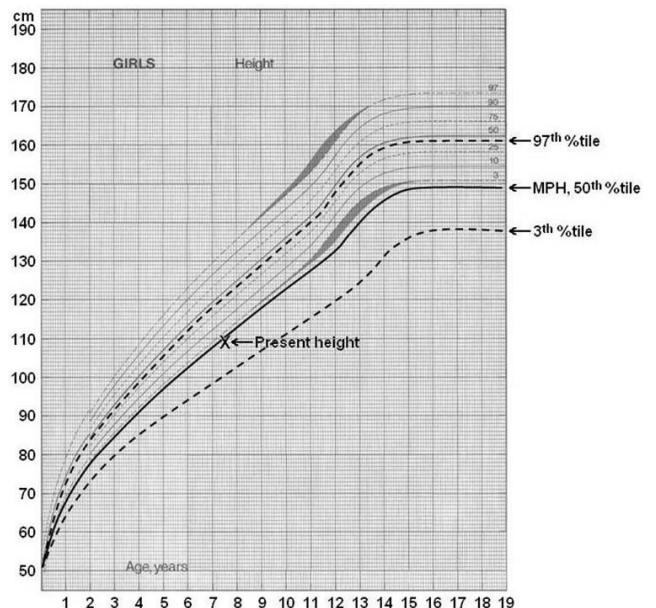


Fig. 1. An example of how we calculate the corrected height SDS (cHtSDS). Height SDS (HtSDS) of a girl involved in this study (7.49 years, 109.6 cm) is -2.77. Parental and maternal heights are 160 cm and 150 cm respectively and her mid-parental height (MPH) is 148.5 cm. Expected height by MPH at present age is 110 cm, and cHtSDS is -0.09.

정하였다. IGF-I과 IGFBP-3의 혈청농도값은 각 연령별 정상치 (Diagnostic Systems Laboratories)을 참고하여 구하였고, 연령을 고려한 상대값을 알기 위해 표준편차점수로 변환하였다. 현재의 체중과 신장도 연령과 성별을 고려한 상대값을 구하기 위해 각 연령과 성별 표준편차점수로 변환하였다.

3. 통계

두 군사이의 비교는 Mann-Whitney U test를 사용하였고 성별과 사춘기가 양 군에서 차이가 있는지는 Fisher's exact test를 사용하여 분석하였다. 모든 분석은 $P < 0.05$ 인 경우에 통계적 유의성이 있다고 판단하였다. IGF-I SDS, IGFBP-3 SDS와 HtSDS, cHtSDS사이의 상관관계는 Pearson 상관분석을 사용하여 분석하였고, 마찬가지로 $P < 0.05$ 인 경우에 통계적 유의성이 있다고 판단하였다. 모든 통계적 분석은 SPSS for windows (version 12.0, SPSS, Chicago, IL, USA)를 이용하여 수행하였다.

결 과

1. 두 대상군의 임상적 특징 및 비교

1군과 2군의 평균 출생체중은 $2,229 \pm 261$ g과 $2,216 \pm 279$ g 이었고 통계적으로 유의한 차이는 없었다($P=0.973$). 또한, 1군과

Table 1. Clinical Characteristics of the Study Groups

	Group I (n=35)	Group II (n=14)	P value
Birth weight (g)	$2,229 \pm 261$	$2,216 \pm 279$	0.973
IUP (weeks)	38.94 ± 1.34	38.77 ± 1.00	0.417
sex (M:F)	16:19	4:10	0.344*
Puberty (No/Yes)	8:6	14:21	0.348*
Age (years)	10.64 ± 3.25	10.44 ± 4.01	0.947
Height (cm)	140.86 ± 19.44	133.18 ± 21.33	0.241
HtSDS	0.06 ± 1.05	-0.95 ± 0.85	0.000
cHtSDS	0.78 ± 0.93	-0.46 ± 0.67	0.000
MPH (cm)	162.75 ± 7.42	162.07 ± 8.20	0.912
Weight (kg)	36.54 ± 13.22	31.29 ± 14.88	0.241
WtSDS	0.02 ± 0.76	-0.76 ± 0.57	0.002
BMI (kg/m ²)	17.65 ± 2.49	16.63 ± 3.52	0.177
IGF-I (ng/mL)	566.49 ± 419.02	370.89 ± 269.41	0.066
IGF-I SDS	2.82 ± 3.69	0.23 ± 2.42	0.012
IGF-BP3 (ng/mL)	$4,345.34 \pm 527.42$	$4,285.28 \pm 696.00$	0.903
IGF-BP3 SDS	2.35 ± 1.47	2.20 ± 1.99	0.791

Statistical significance test was done by Mann-Whitney U test

*Fisher's exact test

Values are the mean \pm standard deviations

Abbreviations : IUP, intrauterine periods; HtSDS, height standard deviation score; cHtSDS, corrected height standard deviation score; MPH, mid-parental height; WtSDS, weight standard deviation score; BMI, body mass index; IGF-I, insulin-like growth factor-I; IGFBP-3, insulin-like growth factor binding protein-3

2군의 평균 연령은 10.64 ± 3.25 년과 10.44 ± 4.01 년으로 유의한 차이는 없었다($P=0.947$). 성별($P=0.344$)과 사춘기 전후기($P=0.348$)의 분포는 양 군에서 유의한 차이는 없었다. 신장 SDS (height SDS, HtSDS)는 1군(0.06 ± 1.05)에서 2군(-0.95 ± 0.85)보다 유의하게 더 높았다($P=0.000$) (Table 1). 체중 SDS (weight SDS, WtSDS) 또한 1군(0.02 ± 0.76)에서 2군(-0.76 ± 0.57)보다 유의하게 더 높았다($P=0.002$). 부모중간키는 1군

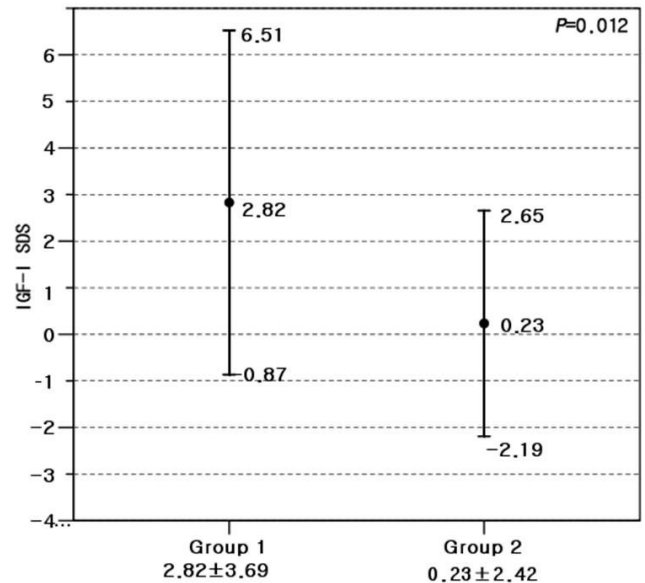


Fig. 2. The mean HtSDS and cHtSDS of subjects were -0.22 ± 1.10 and 0.42 ± 1.03 , respectively. There was a significant difference between HtSDS and cHtSDS ($P=0.000$).

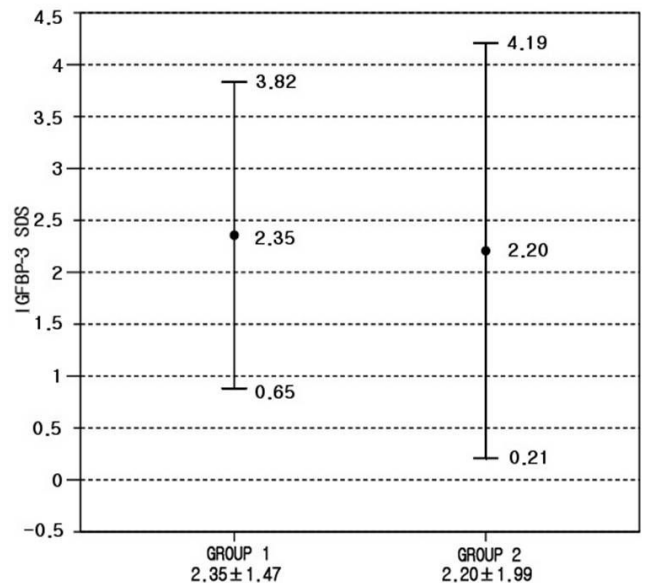


Fig. 3. IGF-I SDS was significantly lower in group 2 than in group 1 (0.23 ± 2.42 and 2.82 ± 3.69 , respectively; $P=0.012$).

(162.75 ± 7.42 cm)에서 2군(162.07 ± 8.20 cm)보다 더 높았으나 유의한 차이는 없었다($P=0.912$). IGF-I SDS는 1군(2.82 ± 3.69)에서 2군(0.23 ± 2.42)보다 유의하게 더 높았다($P=0.012$) (Fig. 2). IGFBP-3 SDS는 1군과 2군 사이에 유의한 차이를 보이지 않았다(Fig. 3).

2. 전체 대상군에서 IGF-I SDS, IGFBP-3 SDS와 HtSDS, cHtSDS와의 상관관계

IGF-I SDS는 cHtSDS ($P=0.016$, Fig. 4)와는 유의한 상관관계를 보였으나 HtSDS ($P=0.154$, Fig. 5)와는 유의한 상관관계를 보이지 않았다. 또한 IGFBP-3 SDS는 cHtSDS (Fig. 6)와 HtSDS (Fig. 7) 모두에서 유의한 상관관계를 보이지 않았다. cHtSDS (0.42 ± 1.03)는 HtSDS (-0.22 ± 1.10)보다 유의하게

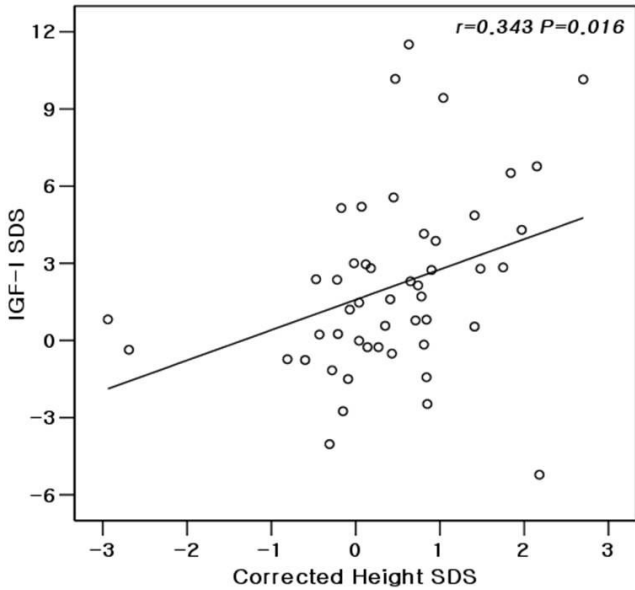


Fig. 4. IGFBP-3 SDS did not differ significantly between group 1 and group 2.

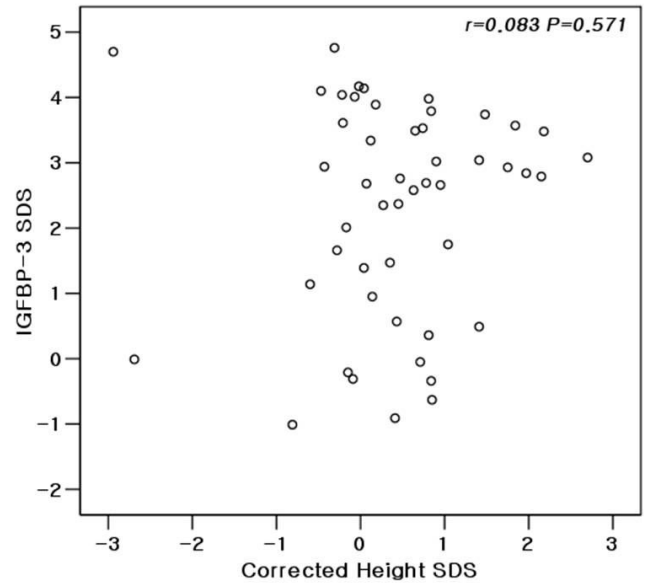


Fig. 6. IGF-I SDS was not correlated with the height standard deviation score (HtSDS) ($P=0.154$).

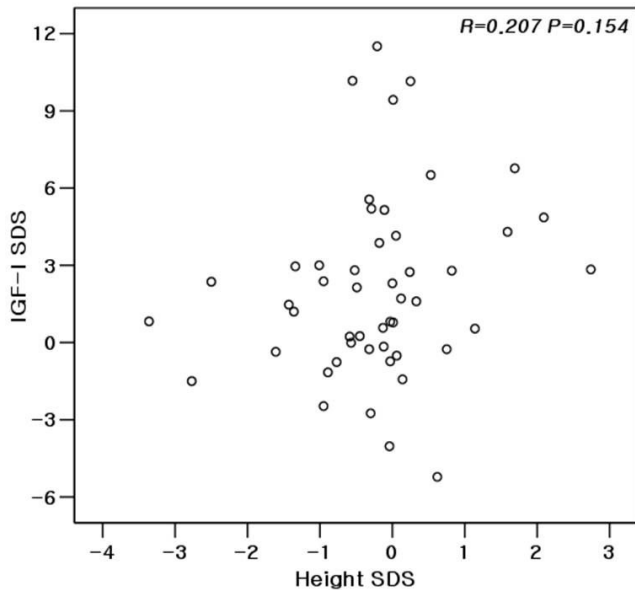


Fig. 5. A statistically significant correlation was identified between IGF-I SDS and the corrected height standard deviation score (cHtSDS) ($P=0.016$).

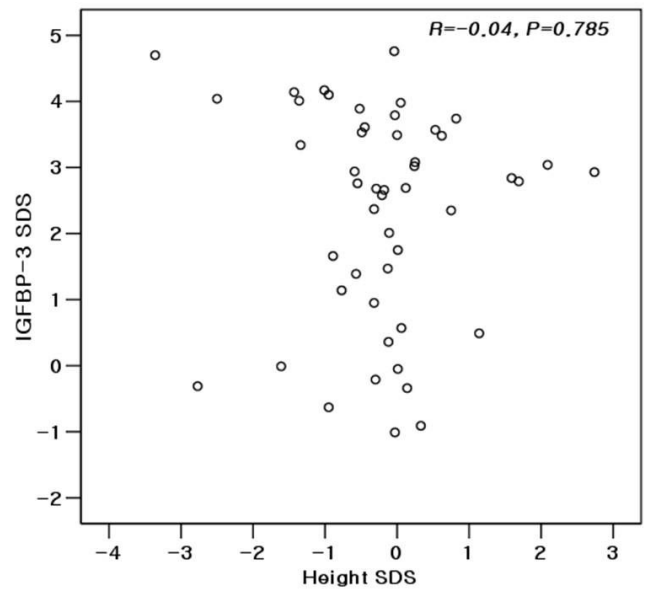


Fig. 7. IGFBP-3 SDS was not correlated with the corrected height-standard deviation score (cHtSDS) ($P=0.571$).

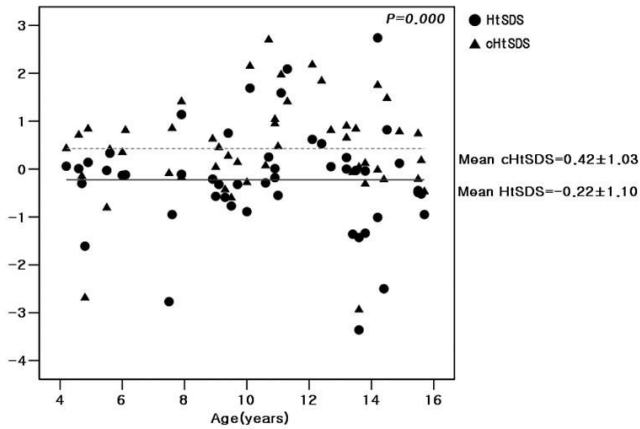


Fig. 8. IGFBP-3 SDS was not correlated with the height standard deviation score (HtSDS) ($P=0.785$).

더 높았다($P=0.000$, Fig. 8).

고찰

본 연구에서는 유전적 영향을 반영한 성장 잠재력을 평가하기 위한 방법으로 부모중간기를 새로운 최종평균기로 대체하고 두 값의 비를 구하여 이 비만큼 각 나이별 평균치를 이동시킨 개인별 교정성장곡선을 만들고, 이에 따라 기존의 HtSDS를 대체하는 cHtSDS를 새롭게 정의하였다. 다만, cHtSDS ≥ 0 과 < 0 의 두 군으로 나눈 것은 -2 SD 미만에서 -2 SD 이상으로의 성장을 의미하는 따라잡기 성장의 정의를 기준으로 한 구분과는 맞지 않으나 본 연구에서는 cHtSDS를 기준으로 2명을 제외하고는 모든 대상아에서 따라잡기 성장이 일어났기에 이 기준을 사용한 비교를 할 수 없어 cHtSDS의 평균에 도달한 군과 그렇지 않은 군으로 나누어 비교하였다.

두군은 HtSDS와 cHtSDS에서 유의한 차이를 보였고, 두군 모두에서 cHtSDS가 HtSDS보다 더 높은 값을 보였다. 전체군의 cHtSDS도 HtSDS보다 유의하게 더 높았고, 상관분석에서 cHtSDS와 HtSDS가 유의한 상관관계($P=0.000$)가 있었다. 이것은 부당경량아의 성장을 평가할 때 유전적 요소를 고려한 개별적인 성장평가가 필요함을 시사한다고 할 수 있다. Karlberg 등¹⁴⁾과 Toumba 등¹⁵⁾은 따라잡기 성장이 일어난 군과 그렇지 않은 군을 비교하였을 때 따라잡기 성장이 일어난 군이 그렇지 않은 군보다 부모중간기가 유의하게 더 높았고, 부모중간기가 작을 때 따라잡기 성장이 실패하는 확률이 더 높았다고 보고하였다. 이것은 환아의 최종 신장에 유전적 성장 잠재력이 중요한 역할을 한다는 것을 나타낸다¹⁴⁾. 본 연구에서는 두 대상군에서 부모중간기에 유의한 상관관계가 없었다. 이것은 두군을 구분하는 기준의 차이에 기인할 수 있고, 또한 부모중간기를 보정한 본 연구결과에서 따라잡기 성장의 가능성은 두군에서 동일하다고 할 수 있다.

태아 성장은 유전, 영양, 내분비, 환경적 요인에 의해 영향을 받으며, 이 중 내분비적 요인으로는 IGF-I과 IGF-II, IGFBP, 인슐린이 태아의 성장과 발달의 조절에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다^{16, 17)}. 그 중 IGF-I은 성장 호르몬(growth hormone, GH)의 영향을 받아 인슐린의 표적조직에서 당원질, 지질, 단백질의 합성을 자극하여 인슐린과 비슷한 작용, 즉 세포의 증식과 분화에 관여함으로써 성장에 영향을 미치는 물질로 간에서 주로 합성된다¹⁸⁾. 그리고 IGF와 결합하여 IGF의 작용을 조절하는 6개의 IGFBP가 있다. 그 중 IGFBP-3가 95% 이상의 IGF와 결합하는데 IGFBP-3의 기능은 IGF-I과 직접 결합하여 일시적인 저장소를 제공함으로써 유리IGF-I이 수용체에 단독으로 붙어 효과를 나타내는 것을 억제하여 IGF의 작용을 직접적으로 조절하며, IGFBP-3 단독으로 각 세포들에 IGF와 별개의 작용을 가진다고 알려져 있다¹⁹⁻²⁵⁾. IGF-I과 IGFBP-3는 태아 말기부터 출생 후의 성장에 중요한 영향을 미치고 있는데, 부당경량아로 출생한 신생아에서 정상 대조군과 비교하여 IGF-I과 IGFBP-3의 혈중 농도가 명백하게 떨어져있다는 보고가 있고, 출생 후 성장과 IGF-I, IGFBP-3의 혈중농도의 관계는 정상성장을 하는 집단과 비교하여 저신장을 보이는 집단에서 IGF-I과 IGFBP-3의 혈중농도가 유의하게 감소되었다는 보고가 있다²⁶⁻²⁸⁾. 현재, 일반적으로 IGF-I은 부당경량아로 태어난 소아에서 출생 후 성장의 중요한 조절자로 인정된다. 부당경량아로 태어난 소아에서 출생 후 성장을 조절하는 작용기전은 완전히 밝혀져 있지 않다. 이들 중 많은 수에서 GH 분비장애, IGF 혈중농도 감소, 또는 소변 GH 분비 감소가 보이지만 이런 GH/IGF 축의 장애는 성장장애를 단지 부분적으로만 설명할 수 있다²⁹⁾. De Waal 등과 Albertsson-Wikland 등은 부당경량아로 출생한 저신장 소아들에서 공통적으로 GH의 작용방해, GH 반응성의 이상 그리고 유의하게 감소된 IGF-I의 혈중 농도가 관찰된다고 보고하였다^{29, 30)}. GH은 출생 후 IGF-I의 중요한 조절인자이기 때문에, 부당경량아로 출생한 소아들에서 GH 분비의 방해는 IGF-I의 혈중 농도를 낮출 수 있다^{19, 20, 30-32)}. 본 연구에서 IGF-I SDS는 1군에서 2군보다 유의하게 더 높았으나($P=0.012$), IGF-I SDS는 HtSDS와 유의한 상관관계를 보이지 않았다($P=0.154$, Fig. 5). 이는 IGF-I이 출생 후 성장에 중요한 역할을 한다는 기존의 보고와 차이를 보인다²⁶⁻²⁸⁾. IGFBP-3 SDS는 1군과 2군 사이에 유의한 차이를 보이지 않았고($P=0.791$), cHtSDS ($P=0.571$) (Fig. 6) 및 HtSDS ($P=0.785$, Fig. 7)와 유의한 상관관계를 보이지 않았다. IGF-I SDS 및 IGFBP-3 SDS가 HtSDS와 유의한 상관관계를 보이지 않는 것은 IGF-I 및 IGFBP-3 혈중수치와 출생 후 성장이 유의한 상관관계가 있다는 기존보고와 차이를 보인다²⁶⁻²⁸⁾. IGF-I SDS는 cHtSDS와 유의한 양의 상관관계를 보여 IGF-I SDS가 부당경량아의 유전적 영향을 반영한 출생 후 성장의 평가에서 의미를 가진다는 해석이 가능하다.

본 연구의 제한점은 첫째, 전체 대상군에서 평균 HtSDS는 0.06 ± 1.05 로써 3명을 제외하고는 모든 소아들에서 따라잡기 성

장이 일어났고 cHtSDS를 기준으로 보더라도 2명을 제외하고는 모든 소아들에서 따라잡기 성장이 일어났기 때문에, 따라잡기 성장이 일어난 군과 그렇지 않은 군을 비교하여 평가하지 못하고 평균을 기준으로 두 군을 분리하여 비교할 수밖에 없었고, 결과적으로 기존의 따라잡기 성장이 일어난 군과 그렇지 않은 군을 비교한 다른 논문들과 동일한 기준으로 비교할 수 없어 개인별 교정성장곡선을 통한 따라잡기 성장평가는 새로운 시도를 기존 결과와 비교분석하여 통계적 유의성을 확보하는데 한계가 있었다. 둘째, 연구 대상수에서 cHtSDS <0군이 30명 이하(n=14)로 모집단을 대표할 수 없어 비모수통계를 사용하여 통계분석을 시행하였기에 본 연구로 모집단을 대표하는 가설을 검정하기에는 한계가 있었다. 셋째, 부당경량아의 따라잡기 성장은 6-12개월에 전체의 86%에서 완성이 되므로 이 시기의 신장을 측정하여 따라잡기 성장이 일어났는지를 평가해야 한다. 하지만 횡단적 연구(cross-sectional research)의 한계로 이 시기 전후의 대상아들의 신장을 알 수 없어 현재의 최종신장을 통해 따라잡기 성장이 일어났는지를 평가하였으므로 따라잡기 성장이 언제 일어났는가를 평가할 수 없었다. 넷째, 유전적인 요인을 반영하기 위한 방법으로 개인별 교정성장곡선을 구하여 이 곡선을 기준으로 해당소아가 잘 성장하고 있는지를 평가하였는데, 이 곡선을 구하기 위해 표준성장곡선에서 최종성인키의 평균값을 해당 소아의 부모 중간기로 나누어 이 값만큼 표준성장곡선의 각 나이별 평균키를 이동시킨 단순 계산법에 의했기 때문에 부모중간기 이외에 성장에 영향을 미치는 유전학적 요소가 반영되지 못하였다. 또한, 부모중간기가 평균에서 너무 크거나 작을 경우에는 해당소아의 키는 상대적으로 덜 크고 덜 작다는 평균으로의 회귀(regression to the mean) 현상도 성장곡선에 반영하지 못하였다³³⁾. 다섯째, 대상아의 키는 실제측정이 가능했으나 부모키는 설문문을 통해 조사하였기 때문에 키를 실제보다 크게 얘기하고, 몸무게를 실제보다 적게 얘기할 수 있는 잠재적 오류 가능성을 배제할 수 없었다.

본 연구에서는 부당경량아의 따라잡기 성장평가를 함에 있어서 유전적 영향이 반영된 성장평가를 시도하고자 하였고 단순화된 연구를 위해 널리 쓰이는 부모중간기라는 단일 항목을 이용해 새로운 개인별 교정성장곡선을 정의하여 이를 통한 따라잡기 성장평가를 하였고 의미있는 cHtSDS수치를 제시하였다. 하지만 본 연구에서 사용된 개인별 교정성장곡선을 일반적으로 적용하기에는 아직 무리가 있다. 향후 연구에서는 더 많은 소아를 대상으로 하여 따라잡기 성장이 일어난 군과 그렇지 않은 군을 비교함으로써 기존 결과들과 비교분석함으로써 통계적 유의성을 확보하고, 전향적 연구를 통해 지속적인 추적관찰을 함으로써 시기별로 분석이 가능하게 하고, 부모중간기 이외에 성장에 영향을 미칠 수 있는 유전적 요소를 반영한 좀 더 개량된 방법을 개발함으로써 cHtSDS의 유용성을 지속적으로 평가할 수 있을 것이다. 또한 자료조사를 할 때는 설문대신 직접적인 평가를 함으로써 통계의 잠재적 오류 가능성을 줄일 수 있을 것이다.

결론적으로 저자들은 한 개체의 성장의 의미를 일률적으로 생

각할 것이 아니며 모든 변수를 다 고려할 수는 없으나 부모의 신장과 같이 쉽게 구할 수 있는 유전적인 영향에 대해서 만이라도 부당경량아의 따라잡기 성장을 비롯한 성장발달평가에 반영해야 될 것으로 생각한다.

요 약

목적: 부당경량아는 소아기 저신장의 주요한 이유 중의 하나이다. 유전적 요소는 부당경량아의 성장에 중요한 영향을 끼친다고 알려져 있다. 일반 소아와 유전적 요소사이의 관계에 대한 몇몇 보고가 있다. 하지만 부당경량아와 유전적 요소사이의 관계에 대한 보고는 많지 않다. 그래서 본 논문에서는 부당경량아의 성장과 부모중간기의 측정에 의한 유전적 요소 사이의 관계에 대해 연구하였다. 그리고 IGF-I, IGFBP-3 그리고 유전적 요소가 반영된 출생 후 성장과의 관계에 대해 연구하였다.

방법: 1989년부터 2002년까지 한림의대 강동성심병원에서 태어난 신생아로 출생체중이 10백분위수 미만인 부당 경량아 300명 중 추적 관찰이 가능했던 49명을 대상으로 하였다. 대상아의 부모중간기를 최종 평균값으로 하는 새로운 개인별 교정성장곡선을 구해 해당 연령의 표준편차를 적용하여 cHtSDS를 계산하였다. cHtSDS \geq 0 (n=35)인 1군, cHtSDS<0 (n=14)인 2군으로 나누고 두 군 간에 IGF-I과 IGFBP-3를 비교하였다.

결과: 1군과 2군의 HtSDS와 cHtSDS는 0.28 ± 1.05 , -0.95 ± 0.85 ($P=0.000$), 0.78 ± 0.93 , -0.46 ± 0.67 ($P=0.000$)이었다. 또한 IGF-I SDS는 각각 2.82 ± 3.69 , 0.23 ± 2.42 로 1군이 2군에 비하여 유의하게 더 높았다($P=0.012$). 전체 cHtSDS (0.42 ± 1.03)는 HtSDS (-0.22 ± 1.10)보다 더 높았고($P=0.000$), cHtSDS는 IGF-I SDS와 유의한 양의 상관관계를 가졌다($P=0.016$).

결론: 본 연구 결과로 볼 때 cHtSDS는 HtSDS와 유의하게 차이가 났다. 현재의 일률적인 표준성장곡선에 의한 성장평가는 유전적 요소를 제대로 반영하지 못할 수 있다. 진정한 성장상태의 평가는 부모중간기 같은 유전적 요소를 반영한 개인별 교정성장곡선의 사용에 의해 가능할 것이다. 비록 cHtSDS를 계산하는 방법론상의 문제가 아직 있지만, cHtSDS는 부당경량아의 성장평가에 유용한 방법이 될 수 있다.

References

- 1) Karlberg J, Albertsson-Wikland K. Growth in full-term small-for-gestational-age infants: from birth to final height. *Pediatr Res* 1995;38:733-9.
- 2) Hokken-Koelega AC, De Ridder MA, Lemmen RJ, Den Hartog H, De Muinck Keizer-Schrama SM, Drop SL. Children born small for gestational age: do they catch up? *Pediatr Res* 1995;38:267-71.
- 3) Pollack RN, Divon MY. Intrauterine growth retardation: de-

- inition, classification, and etiology. *Clin Obstet Gynecol* 1992;35:99-107.
- 4) Wollmann HA. Intrauterine growth restriction: definition and etiology. *Horm Res* 1998;49 Suppl 2:1-6.
 - 5) Lee PA, Chernausk SD, Hokken-Koelega AC, Czernichow P; International Small for Gestational Age Advisory Board. International Small for Gestational Age Advisory Board consensus development conference statement: management of short children born small for gestational age, April 24- October 1, 2001. *Pediatrics* 2003;111:1253-61.
 - 6) Kramer MS. Determinants of low birth weight: methodological assessment and meta-analysis. *Bull World Health Organ* 1987;65:663-737.
 - 7) Luo ZC, Albertsson-Wikland K, Karlberg J. Length and body mass index at birth and target height influences on patterns of postnatal growth in children born small for gestational age. *Pediatrics* 1998;102:E72.
 - 8) Smith DW, Truog W, Rogers JE, Greitzer LZ, Skinner AI, McCann JJ, et al. Shifting linear growth during infancy: illustration of genetic factors in growth from fetal life through infancy. *J Pediatr* 1976;89:225-30.
 - 9) Völkl TM, Haas B, Beier C, Simm D, Dörr HG. Catch-down growth during infancy of children born small (SGA) or appropriate (AGA) for gestational age with short-statured parents. *J Pediatr* 2006;148:747-52.
 - 10) Sorva R, Tolppanen EM, Lankinen S, Perheentupa J. Growth evaluation: parent and child specific height standards. *Arch Dis Child* 1989;64:1483-7.
 - 11) Tanner JM. Use and abuse of growth standards. In: Falkner F, Tanner JM, editors. *Human growth*, 2nd ed. New York: Plenum Press, 1986;95-109.
 - 12) Tanner JM, Goldstein H, Whitehouse RH. Standards for children's height at ages 2-9 years allowing for heights of parents. *Arch Dis Child* 1970;45:755-62.
 - 13) Korean pediatric society. The standard growth curve of the Korean children and adolescents. Seoul: Kwangmoon Co, 2007:1-46.
 - 14) Karlberg J, Albertsson-Wikland K, Kwan CW, Chan FY. Early spontaneous catch-up growth. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002;15 Suppl 5:1243-55.
 - 15) Toumba M, Hadjimetriou A, Topouzi M, Savva SC, Demetriadou R, Kanaris C, et al. Evaluation of the auxological and metabolic status in prepubertal children born small for gestational age. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005;18:677-88.
 - 16) D'Ercole AJ. The insulin-like growth factors and in utero growth. *Growth Genet Horm* 1992;8:1-5.
 - 17) Bang P, Giudice LC, Rosenfeld RG. Insulin-like growth factors and IGF binding proteins as endocrine growth factors in the human fetus and neonate. In: *Frontiers in endocrinology*. Geneva: Ayers-Serono Symposia 1994;6:197-212.
 - 18) Cohen P, Rosenfeld RG. Growth Regulation. In: Griffin JE, Ojeda SR, editors. *Textbook of endocrine physiology*, 3rd ed. New York: Oxford University Press, 1996:244-59.
 - 19) Randhawa R, Cohen P. The role of the insulin-like growth factor system in prenatal growth. *Mol Genet Metab* 2005;86:84-90.
 - 20) Le Roith D. The insulin-like growth factor system. *Exp Diabetes Res* 2003;4:205-12.
 - 21) Hardouin S, Gourmelen M, Noguez P, Seurin D, Roghani M, Le Bouc Y, et al. Molecular forms of serum insulin-like growth factor (IGF)-binding proteins in man: relationships with growth hormone and IGFs and physiological significance. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69:1291-301.
 - 22) Binoux M, Hossenlopp P. Insulin-like growth factor (IGF) and IGF-binding proteins: comparison of human serum and lymph. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:509-14.
 - 23) Garcia H, Henriquez C, Ugarte F, Fernandez E, Beas F, Iniguez G, et al. GH-IGF axis during catch up growth in small for gestational age (SGA) infants. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1996;9:561-7.
 - 24) Hwang IT, Park EA, Kim GH, Kim HS. Serum IGF-I, free IGF-I, IGFBP-1, IGFBP-3 levels in children with intrauterine growth retardation. *J Korean Soc Pediatr Endocrinol* 1999;4:186-94.
 - 25) Thieriot-Prevost G, Boccara JF, Francoual C, Badoual J, Job JC. Serum insulin-like growth factor 1 and serum growth-promoting activity during the first postnatal year in infants with intrauterine growth retardation. *Pediatr Res* 1988;24:380-3.
 - 26) Lassarre C, Hardouin S, Daffos F, Forestier F, Frankenne F, Binoux M. Serum insulin-like growth factors and insulin-like growth factor binding proteins in the human fetus. Relationships with growth in normal subjects and in subjects with intrauterine growth retardation. *Pediatr Res* 1991;29:219-25.
 - 27) Gluckman PD. Clinical review 68: The endocrine regulation of fetal growth in late gestation: the role of insulin-like growth factors. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1047-50.
 - 28) Giudice LC, de Zegher F, Gargosky SE, Dsupin BA, de las Fuentes L, Crystal RA, et al. Insulin-like growth factors and their binding proteins in the term and preterm human fetus and neonate with normal and extremes of intrauterine growth. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1548-55.
 - 29) De Waal WJ, Hokken-Koelega AC, Stijnen T, de Muinck Keizer-Schrama SM, Drop SL. Endogenous and stimulated GH secretion, urinary GH excretion, and plasma IGF-I and IGF-II levels in prepubertal children with short stature after intrauterine growth retardation. The Dutch Working Group on Growth Hormone. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;41:621-30.
 - 30) Albertsson-Wikland K, Boguszewski M, Karlberg J. Children born small-for-gestational age: postnatal growth and hormonal status. *Horm Res* 1998;49:7-13.
 - 31) Le Roith D, Bondy C, Yakar S, Liu JL, Butler A. The somatomedin hypothesis: 2001. *Endocr Rev* 2001;22:53-74.
 - 32) Daughaday WH. Growth hormone axis overview--somatomedin hypothesis. *Pediatr Nephrol* 2000;14:537-40.
 - 33) Wright CM, Cheetham TD. The strengths and limitations of parental heights as a predictor of attained height. *Arch Dis Child* 1999;81:257-60.