

저신장 소아를 위한 성장호르몬 치료

박 용 훈

영남대학교 의과대학 소아과학교실

Short Stature and Growth Hormone Therapy

Yong Hoon Park

*Department of Pediatrics,
College of Medicine, Yeungnam University, Daegu, Korea*

—Abstract—

Normal growth and development is of prime concern during childhood. The treatment of children with growth hormone deficiency has been revolutionized by growth hormone therapy. An improved height outcome with a final height within the target height range has been achieved. However, close follow-up with regular clinical and laboratory monitoring is essential for achieving the desirable height outcome. The theoretical unlimited supply of growth hormone has led to its wide spread use in a variety of disorders other than a growth hormone deficiency. Initially used in children with Turner syndrome, growth hormone is now used to treat chronic renal failure, an idiopathic short stature and intrauterine growth restrictions in addition to a wide array of newly emerging indications. This review summarizes the basics for a proper growth assessment, the differentiation of normal and abnormal growth causes of a short stature, and the indications for growth hormone treatment.

Key Words: Growth hormone, Short stature

서 론

‘저신장’은 질병이 아니라 통계적인 기준 이하의 신장을 말한다. 이들 어린이들은 대부분

건강하지만, 과거부터 작은 키를 가진 사람들에게는 여러 가지 육체적, 심적 압박을 받는 경우가 많았다. 현대사회에서는 이런 점들이 더욱 가중되며 이로 인하여 아이 뿐만 아니라

부모들도 많은 스트레스를 받고 있다. 부모들은 아이가 어떤 질병을 가지고 있지 않은지? 차별을 받지 않을지에 대한 고민을 많이 하게 된다. 이런 경우에 우리는 '저신장'의 정확한 정의를 알려주며 그 원인을 우선 규명하여 설명하여 주는 것이 매우 중요하다. '저신장'이란 신장이 같은 연령 및 성별 어린이들의 표준 평균치에서 -2 SD 이하이거나 3 백분위수 이하인 경우를 말하며, 대다수의 작은 키의 어린이는 정상적인 변형으로서 질환이라고는 할 수 없다.

성장호르몬은 체내에서 성장 뿐만 아니라 골대사, 근육이나 adipocyte 조직 등에서 여러 가지 작용을 한다(Fig. 1). 성장호르몬 제제는 성장호르몬 결핍증의 치료를 위하여 1958년에 처음 사용되기 시작하였다. 성장호르몬 결핍증

및 기타 저신장증을 일으키는 몇몇 질환(성장호르몬이나 IGF-1 insensitivity를 가지고 있는)에서는 성장호르몬의 치료로 상당한 효과를 볼 수 있게 되었다. 1985년 이전에는 사체의 뇌하수체에서 추출된 성장호르몬으로 25년 이상 성공적으로 사용되어 왔으나 그 공급이 한정되어 있어 널리 사용하기가 쉽지 않았을 뿐만 아니라, 더욱이 일명 광우병으로 알려진 Creutzfeldt-Jakob병이 발생하는 경우가 보고된 후로 상용이 중단되었다. 최근 재조합(recombinant) 성장호르몬의 생산이 가능하게 된 이후 성장호르몬 결핍증 뿐만 아니라 여러 종류의 이상으로 인한 저신장증에 보다 널리 사용되게 되었다.¹⁾ 현재 미국 FDA에서 성장호르몬의 치료 적응증으로는 어린이 성장호르몬 결핍증(1985년), 이식 이전의 만성신부전증

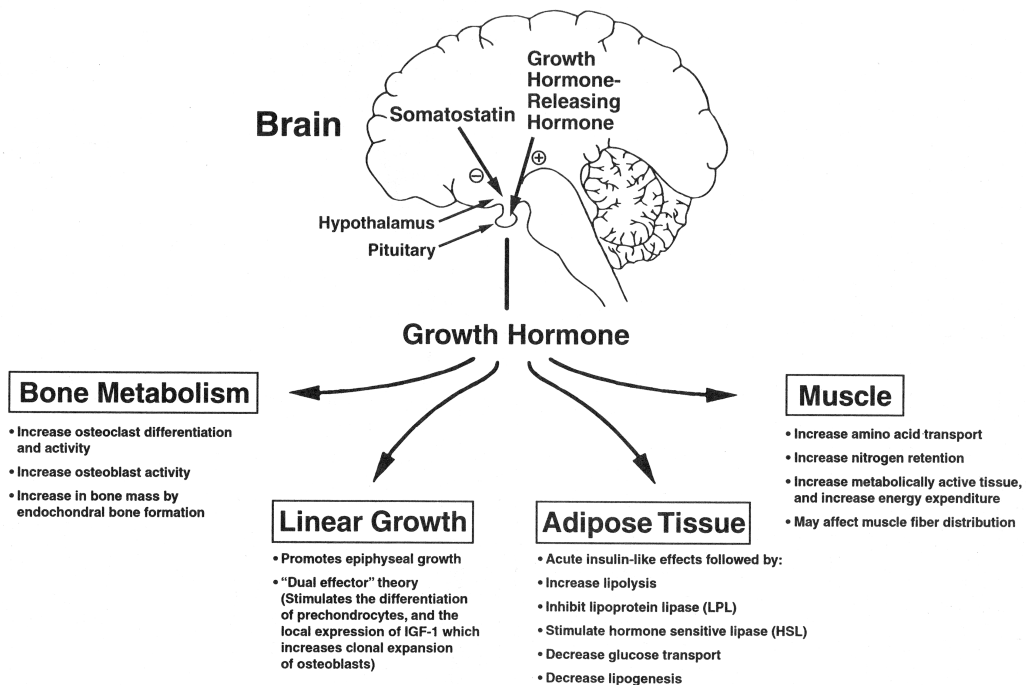


Fig. 1. Multiple sites of growth hormone action.

으로 인한 성장부전(1993년), HIV 감염으로 인한 소모증후군(1996년), Turner 증후군(1997년), 성인 성장호르몬 결핍증(1997년), Prader-Willi 증후군(2000년), 2세까지 딸아잡기 성장이 되지 않는 자궁내 성장부전(2001년) 그리고 예상 성인신장이 남자 160 cm, 여자 150 cm 이하인 특발성 저신장(2004년)을 인정하였다.

성장호르몬의 투여 경로

치료제로 사용되기 시작한 초기에는 피하 주사의 면역학적인 영향이 우려되어 근육주사가 추천되어 사용되었다. 그 이후 피하주사의 효과, 약물동태학적 효과와 면역학적 안정 등이 근육주사와 유사함이 밝혀진 후 최근에는 피하주사를 사용하고 있다. 물론 질병에 따라서는 복강내 투여 또는 혈관내 투여 등이 이용될 수도 있다. 그리고 비강내 투여 방법도 최근 연구 중이다.²⁾

성장호르몬의 투여 시간

초창기에는 뇌하수체에 분리된 성장호르몬을 주 2-3회에 투여하였다. 그러나 주당 투여량이 같아도 매일 투여하는 것이 성장, IGF 반응 그리고 성장호르몬의 혈중 농도에서도 우월하다는 연구 결과가 나왔다.³⁾ 그리고 저녁에 투여하는 것이 아침이나 오후에 투여하는 것보다 비하여 성장호르몬 혈중 농도, IGF와 여러 대사 반응들이 더 좋아서 매일 저녁에 투여하는 방법이 추천되고 있다.

성장호르몬 제제와 형태

냉동 건조 형태가 가장 일반적으로 사용된다. 액체 상태의 제제도 있는데 사용하기에 간

편한 장점이 있다. 이들은 전통적인 방법인 주사기를 사용하지만, Pen 형태의 장치를 사용하면 투여량을 보다 정확하게 하며 불편함도 적다는 이점이 있다.⁴⁾ 최근에는 지속성 성장호르몬이 개발되고 있어 아마 2-3주에 1회 주사를 맞게되어 매일 맞는 주사에서 상당한 해방을 할 수 있는 기회가 올 것으로 생각된다.⁵⁾ 우리나라의 한 제약회사에서도 이와 같은 제제가 현재 개발 중이다.

성장호르몬의 투여량

성장호르몬의 용량은 전통적으로 unit/kg/day로 나타내지만, 최근에는 mg/kg/day 또는 mg/m²/week 등으로 표시되는 경향도 있다. 이것은 체표면적으로 표현하는 것이 소아에서의 나이에 따른 변수가 적고, 비만 아동들에서 더 생리적인 수치를 나타내기 때문이다. WHO 기준에 의하면 재조합형 성장호르몬 1 mg은 3 IU와 동등한 생체활성도를 가지고 있다고 한다. 투여량은 원인 질환에 따라 다른데, 성장호르몬 결핍증에서는 0.33 mg/kg/week, 0.14 IU/kg/day를 투여하며, Intrauterine growth retardation 경우에는 0.48 mg/kg/week, 0.2 IU/kg/day로 많은 양이 필요하다.⁶⁾

성장호르몬의 투여 기간

성장호르몬의 투여 기간에 대하여서는 아직도 논란이 있다. 치료의 목표는 최종 키가 기대치에 가깝도록 교정하도록 하는데 있으므로, 성장이 끝날 때까지 지속하도록 한다. 일반적으로 골연령이 여아에서 14-16세, 남아는 16-17세에 이를 때까지 혹은 평균 성장 속도가 1년에 2-3 cm 이하가 될 때까지 치료한다. 그러나 현실적으로 고비용의 치료비 부담으로 이

를 제대로 하기는 쉽지는 않다.

각 질병의 성장호르몬 치료

1. 성장호르몬 결핍증

A. 진단

성장 상태와 검사실 소견에 기초하여 진단한다. 성장 호르몬 결핍증의 발생 빈도는 대략 소아 4,000명에서 1만명 당 1명 꼴로 발생한다. 특발성 성장호르몬 결핍증 소아는 정상적인 골격의 비율을 가지며 신장에 비하여 다소 체중이 무겁다. 복부의 피하조직내에 지방 침착이 많으며 남아에서는 출생 전에 발현할 때는 미소음경(micropenis), 미소고환 및 미발달된 음낭 등을 보인다. 지속적인 신생아 황달이 나타날 수 있으며, 저혈당이 같이 동반될 때에는 뇌하수체 기능저하증을 의심하여야 한다. 치아의 발육이 일반적으로 늦으며 역시 골격계의 발달도 지연된다. 생후 첫 2-3년내에 약 10%에서 저혈당성 경련을 경험하며 다른 10%에서는 증상이 없는 공복 시 저혈당이 생길 수 있으며 이는 부신피질 호르몬과 성장 호르몬의 복합된 결핍이 될 때에는 더 심하게 나타나며, 단독으로 성장 호르몬 결핍이 있으면 저혈당의 증상이 나타나지 않거나 가볍게 나타난다. 저혈당 또는 과빌리루빈혈증이 존재하지 않을 경우 이 질환에 대하여 인식을 어려워서 생후 초기부터 정확한 예측을 하지 못하며 이미 현저히 작아졌을 때에 비로소 발견을 하는 수가 많다. 늦게 진단이 될 경우 성장 호르몬의 투여에 대한 성공률이 좋지 않아 상당한 임상적인 문제가 될 수 있다. 후천성 결핍은 어느 정도 정상 성장이 이미 이루어진 나이에 발생되기

때문에 소아기 후기에 발생한 성장 호르몬 결핍을 가진 소아가 일반적으로 선천적 성장 호르몬 결핍을 가진 소아보다 더 크게 자란다.

현재까지 알려진 바에 의하면 정확한 성장 호르몬의 분비 양상을 판단하기에는 아직 무리이다. 성장 호르몬의 유전자 결핍이 있는 소아가 드물게 있으며 이들은 전혀 성장 호르몬을 생성하지 못한다. 그러나 기왕에 진단된 소아들은 정상적인 생리학적 자극 및 유발 검사에 대하여 다양한 성장 호르몬의 분비 양상을 보인다. 일부 소아에서는 생리학적, 약리학적 자극에 중등도로 반응하며, 이들을 전에는 부분적 성장 호르몬 결핍증이라고 진단되었다.⁷⁾ 그러나 서로 다른 정도의 성장 호르몬 결핍을 가진 소아와, 전에 신장은 적지만 정상적이라고 생각되었던 소아에서의 성장 호르몬의 분비 양상은 뚜렷한 차이점이 없다. 또한 전형적인 성장 호르몬 결핍증을 가진 소아 이외에도 성장 호르몬 치료에 반응을 하는 소아도 있으며 이러한 것으로 미루어 성장 호르몬 결핍의 정의는 상대적인 것 같다. 만일 전형적인 성장 호르몬 결핍의 특징이 없는 환자에서의 진단은 성장 속도를 정확하게 측정하여 기록하는 것이며 성장 속도의 감소가 있을 때에는 원인을 찾아야 한다.

저신장증을 가진 소아를 발견해야 하고, 3백분위수 미만으로 성장한다는 것이 확인되면 성장호르몬의 유발 검사를 시행하여야 하나 이 결과가 정상적인 결과를 보였다고 이상이 없다고 할 수는 없다. 이 환자들 중 일부에서 신경분비성 기능장애를 갖는 수가 있으며 따라서 이들도 성장 호르몬 치료에 반응을 할 수 있다.

뇌하수체 기능저하증의 진단은 일단 자세한 병력 청취와 이학적 검사 소견에 의하여 의심

할 수 있으며 과거 성장 속도의 고찰이 도움이 된다. 성장 속도의 측정은 성장 호르몬의 치료로 혜택 받을 소아의 적절한 치료를 위하여 필수적이다. 저신장증을 예방하는 것도 중요하지만 이미 작아진 소아들을 발견하여 치료하는 것도 중요하다. 따라서 일차 진료의사는 소아의 성장을 측정하고 성장 속도를 측정하여야 한다. 최근에는 생화학적 측정보다 신장 측정이 훨씬 신빙성이 높다는 것이 주장되고 있다.⁸⁾

골연령은 연월연령에 비하여 평균치에서 2 표준편차 이상 지연되어, 일반적으로 2년 이상 지연되어 있으며, 또한 골연령은 신장 연령과 비슷하다. 이 경우 혈청 IGF-I 농도의 측정은 유용한 선별 검사로 사용될 수 있다.

또한 갑상선 기능저하증, 만성질환 및 여아에서 Turner 증후군 등 다른 저신장증의 다른 원인들을 제외시켜야 한다. 심한 성장호르몬 결핍증은 임상양상과 유발검사를 통하여 간단히 진단할 수 있다. 그러나 부분 결핍이 있는 경우에는 특발성 저신장과 감별이 쉽지 않다.

성장 호르몬의 유발 검사에는 생리학적 검사와 약리학적 검사가 있다. 생리학적 검사는 수면 후의 성장 호르몬 농도 측정, 운동 후의 성장 호르몬 농도 측정과 24시간 동안의 성장 호르몬의 농도 측정법 등이 있다. 그러나 GH의 무작위 측량은 GH분비의 주간 변동 그리고 pulsatility 때문에 도움이 되지 않는다.⁹⁾

성장 호르몬의 분비를 유발시키는 가장 강력한 검사는 인슐린을 정맥 투여하여 저혈당을 유발시키는 것이다. 혈당은 기저치보다 50% 이상 감소하여야만 하거나 또는 혈당의 절대농도가 40 mg/dL 미만으로 떨어져야만 효과적으로

성장 호르몬 분비를 자극할 수 있다. 이외 클로니딘(clonidine) 자극 검사, L-dopa 자극검사, glucagon 자극검사 등이 시행되고 있다.

B. 범뇌하수체기능저하증이 있는 환자의 치료

Cortisol 투여가 먼저 필요하다. Glucocorticoids 8-12 mg/m²/day로서 adrenal insufficiency와 비교하여서는 적은 용량이다. Mineralocorticoid 투여는 필요하지 않다. 그러나 갑상선제제는 적절한 골격계 성숙과 신장이 커는 것을 위하여 free thyroxine을 유지하기 위하여 투여하여야 한다. 성선호르몬은 영아는 12세, 남이는 14세가 될 때까지 보류하여야 한다. 성장호르몬의 치료는 다른 뇌하수체 호르몬 결핍증이 확인된 이후에 시작하여야 한다. 그리고 부모에게는 치료 비용과 치료 기간에 대한 설명이 반드시 필요하다. 적어도 2년 이상의 치료가 필요하며 환자의 나이, 골격계의 성숙도와 사춘기 발달 상태에 따라 투여 용량을 고려하여야 한다. 예로 4세 경에는 작은 용량을 투여하여도 되지만 사춘기 가까운 나이에 높은 용량이 필요하다. 실제로 초기 용량은 0.17-0.33 mg/kg/week (0.07-0.14 IU/kg/day or 4.6-9.2 mg/m²/week)로 사용되고 있다. 여러 연구들에 의하면 고용량 투여가 치료비용이 많이 들지만 신장을 키우는 데는 더 도움이 된다고 한다.¹⁾

C. 경과 추적

3-4개월 한번씩은 경과 관찰이 필요하다. 이때 신장, 체중, 성장 속도와 사춘기 발달 정도 등을 확인하여야 한다. IGF-1과 IGFBP-3 농도는 매년 1회씩 측정하여야 하며 정상 상한치로 유지되는 것이 바람직하다. 혈당치와 free

Table 1. Follow-up of patients on growth hormone therapy

| Parameter | Frequency |
|---------------------------------|--|
| <i>Clinical</i> | |
| Height SDS | 3 months |
| Growth velocity SDS | 3 months |
| Complications of therapy | 3 months |
| Injection technique, compliance | 3 months |
| <i>Laboratory</i> | |
| Free thyroxine (FT4) | At 3,6 and 12 mo of therapy Annually thereafter |
| Blood sugar | Annually |
| IGF-1, IGFBP-3 | Annually |

thyroxine 농도의 변화도 관찰하여야 한다. 투약 순응도와 치료로 인한 합병증 유무도 확인하여야 한다. 그리고 초기의 두개내 종양은 imaging study에서 발견되지 않는 경우도 있기 때문에 임상 증상의 발현을 유의하여 살펴 보아야 한다(Table 1).¹⁰⁾

D. 치료에 대한 반응

성장 속도는 치료 첫 2년 동안은 치료전의 3-4 cm/yr에서 치료 후 10-12 cm/yr로 매우 향상된다.¹¹⁾ 그러나 2년이 지나면 7-8 cm/yr로 감소하게 된다. 치료 효과가 충분하지 않을 경

우에는 주사의 순응도, 주사 방법, 갑상선 기능 저하증이나 진단에 잘못이 없는지를 살펴 보아야 한다(Table 2). 투여 용량은 성장 속도, 사춘기 변화와 IGF-1과 IGFBP-3 농도에 따라 맞추어 나가야 한다(Table 3).¹²⁾

E. 사춘기 동안의 치료

사춘기 시기에 성장호르몬을 사용하는 경우에는 여러 가지 영향을 미치는 요소들이 있어 그 효과에 대한 변수가 있을 수 있다. 최근 성장호르몬 치료의 효과를 극대화하기 위한 2가지 방법들이 연구되었다. 첫째, 0.7 mg/kg/week,

Table 2. Reasons for poor response to growth hormone therapy

| | |
|-----------------------------|---|
| <i>Drug related</i> | Lower dose Poor compliance Improper technique Excessive glucocorticoid therapy |
| <i>Disease related</i> | Wrong diagnosis GHD with anti-GH antibodies |
| <i>Patient related</i> | Poor nutrition Malabsorption |
| <i>Complication related</i> | Hypothyroidism |

Table 3. Benefits of growth hormone therapy for estimated indications

| Disorder | Indication | Initial dose | Benefit |
|---------------------------------|------------------------|------------------|----------|
| Growth hormone deficiency | All subjects | 0.07-0.1 IU/kg/d | 15-20 cm |
| Turner syndrome | Height <3rd percentile | 0.14-0.2 IU/kg/d | 6-8 cm |
| Chronic renal failure | All subjects | 0.14-0.2 IU/kg/d | 6-8 cm |
| Idiopathic short stature | Height SDS <-2 | 0.14-0.2 IU/kg/d | 4-6 cm |
| Intrauterine growth retardation | No catch-up growth | 0.14-0.2 IU/kg/d | 8-10 cm |
| Prader Willi syndrome | All subjects | 0.14-0.2 IU/kg/d | 15-20 cm |

0.3 IU/kg/day의 고용량 투여 방법이며,¹³⁾ 둘째, 성장호르몬을 투여하면서 gonadotropin releasing hormone analogues를 같이 사용하여 사춘기를 연장시키는 방법으로 성장에 보다 나은 효과를 볼 수 있었다고 한다.¹⁴⁾

부전증이 단독 성장호르몬 결핍증에 비하여서 성장이 더 될 수 있다고 한다(Table 4). 이것은 아마 동반된 gonadotropin 결핍증으로 인하여 사춘기가 늦게 시작하기 때문인 것으로 추정된다.^{15,16)}

F. 최종 신장에서의 영향과 효과에 영향을 미치는 요소들

성장호르몬의 치료로 대개 약 20 cm 정도 신장의 상승 효과를 가지게 된다. 조기 발견, 고용량, 사춘기 시작 시기의 신장이 클수록 그리고 치료 기간이 길수록 신장이 더 클 수 있다. 치료 첫해의 신장 증가는 전체 성과에 매우 중요한 예측자료가 된다. 복합형 뇌하수체

G. 성장호르몬의 부작용

재조합 성장호르몬은 널리 사용되어 왔으며 그 안정성이 밝혀져 왔다. 가장 흔한 첫 부작용은 pseudotumor cerebri로 인한 두통, 구토 등이다.¹⁷⁾ 이런 증상은 특별한 조치가 없이도 시간이 지나면 좋아진다. 그러나 때로는 두개강내 종양의 증상과의 감별이 필요한 경우가 있어 이런 경우에는 반드시 CT나 MRI를 실시

Table 4. Factors influencing height outcome in growth hormone deficiency and possible intervention for improving outcome

| Factors influencing outcome | Impact | Intervention |
|-------------------------------|----------|-------------------------------------|
| Age at initiation | Negative | Early diagnosis |
| Initial height SDS | Positive | Early diagnosis |
| Height SDS at puberty | Positive | - |
| Pubertal height gain | Positive | GnRH analog, higher dose |
| Duration of therapy | Positive | Increase duration |
| Dose | Variable | Higher dose |
| Target height | Positive | - |
| Height gain during first year | Positive | High initial dose, close monitoring |
| Multiple pituitary defects | Positive | - |

Table 5. Adverse effects with growth hormone therapy

| Adverse effect | Incidence | Suggested intervention |
|-------------------------------------|--------------------|------------------------|
| Pseudotumor cerebri* | 0.16%/year | Rule out CNS tumor |
| Glucose intolerance | 1% | Reversible |
| Slipped capital femoral epiphyses** | 70-150/100000/year | Orthopedic evaluation |
| Hypothyroidism | - | Thyroxin replacement |
| Recurrence of tumor | Unproven | Delay treatment |
| Secondary malignancy | Unproven | - |

* Higher in Turner syndrome and chronic renal failure.

** Higher in organic growth hormone deficiency.

하여야 한다. 백혈병의 발생위험도가 높다는 보고가 있었으나 그 후의 연구에서 그 실체성을 밝혀내지 못하였다.¹⁸⁾ 두개강내 종양 환자에게 성장호르몬을 사용할 때 종양이 재발할 수 있다는 이론적인 가능성이 있지만, 1,000명의 성장호르몬 치료를 받는 두개강내 악성 종양 환자에서 재발의 위험도가 증가하는 단서는 없었다.¹⁹⁾ 성장호르몬 치료는 갑상선 기능부전증이 나타나게 하고, 인슐린 저항성을 초래할 수 있기 때문에 각별한 주의가 필요하다.²⁰⁾ Slipped capital femoral epiphyses와 obstructive sleep apnea가 나타나지만 성장호르몬의 투여로 인하여 빈도가 증가하는 것은 아니다(Table 5).²¹⁾

H. 성장이 멈춘 다음의 성장호르몬 치료

초기 성장호르몬의 치료는 키가 자라는 시기 동안에 국한되어 있었다. 최근 연구에 의하면 성인 성장호르몬 결핍증에서는 동맥경화증, 체조성의 이상과 삶의 질이 나빠지는 심각한 합병증들이 생기게 되지만 성장호르몬의 투여로 극복이 된다고 한다. 따라서 소아기에 시작한 성장호르몬 투여가 끝이 나면 1개월 후에 성장호르몬 결핍에 대한 검사를 하여야 한다.

단독성 성장호르몬 결핍증의 상당히 많은 소아에 재검사를 하면 결핍이 나타나지 않는다고 한다. 아마 첫 성장호르몬 검사가 정확하지 않거나 성장호르몬 결핍증이 일시적이기 때문으로 생각한다.²²⁾

2. 성장호르몬 결핍증이 아닌 저신장증을 위한 성장호르몬 치료

A. Turner 증후군

X 염색체의 결손으로 발생하는 유전 질환인 Turner 증후군은 여아 2,000-5,000명 출생 당 1명 정도에서 발생하는 드물지 않은 질환이다. 거의 대부분 환자에서 저신장이 나타나기 때문에 성장호르몬 치료가 매우 도움이 된다. 성장호르몬 투여량은 성장호르몬 결핍증에 비하여 고용량이 필요하다(0.35 mg/kg/week 또는 0.15 IU/kg/day). 그 이상의 고용량(0.3 IU/kg/day)을 사용하였을 때 16 cm나 더 자랐다는 연구 결과도 있다. 치료를 위한 가장 적절한 용량과 시기에 대하여서는 아직 많은 연구가 진행되고 있다.²³⁾ 일반적으로 효과를 극대화하기 위하여서는 조기 치료가 필요하다. Oxandrolone 치료를 같이 하는 것은 남성화 및 인슐린저항 같은

부작용을 초래할 수 있기 때문에 매우 신중히 사용하여야 하고, 너무 일찍 시작하는 것은 바람직하지 않다.²⁴⁾ 이차성징의 발현과 월경을 갖기 위한 여성호르몬 estrogen의 투여는 성장 속도를 촉진시키는 경향이 있어 골성숙이 조기에 끝이 날 수 있기 때문에 12-14세 이후에 시작한다.

B. 만성신부전증

만성신부전증의 경우에는 신대체요법을 하지만 성장에 심각한 지체를 가져온다. 소아의 만성신부전증의 많은 환자들은 선천성 질환으로 발생하기 때문에 영아나 어린 나이 때부터 성장장애가 생긴다는 점이 중요하다. 또한 이들의 성장장애는 여러 가지 요인들이 복합적이라는 특징을 가지고 있다. 즉 부적절한 영양 상태, 수분 및 전해질 장애, 대사성 산혈증, 빈혈, 요독증, 사춘기 성장 급증기가 감소하고 지연 및 신 골이영양증 등이 성장호르몬과 IGF-1 저항을 초래한다는 것이다. 신장이식 이후에라도 면역억제제 치료와 이식신의 기능 부전 등으로 인해 성장장애가 지속될 수도 있다. 15세 이전에 투석요법이나 신장이식을 받은 환자의 약 50% 정도가 최종 신장이 3백분위수 이하가 된다는 놀라운 사실이다. Fine 등²⁵⁾에 의하면 5년간 성장호르몬 투여를 한 결과 신장 SDS가 -2.6에서 -0.7로 증가되는 효과를 볼 수 있었다고 한다. 그리고 다른 대규모 연구에 의하면 사춘기 이전에 치료를 시작하면 성장호르몬 투여를 받지 못한 환아에 비해 성장 증가가 2배나 된다고 한다. 그러나 사춘기 동안의 치료는 큰 이득이 되지 않는다는 결과가 나왔다.²⁶⁾ 결론적으로 만성신부전증 환자에서의 성장호르몬 치료는 장기간의 투여가 필요하며 특히 조

기에 적어도 사춘기 이전에 치료를 시작하는 것이 중요하다. 또한 고용량의 성장호르몬 투여가 필요하다.

C. 특발성 저신장

성장호르몬과 IGF axis에 경한 결함이 있거나 유전적인 성향이 있어서 발생한다. 성장호르몬의 치료로 성장에 많은 도움은 되지 않지만 고용량(0.33 mg/kg/week 또는 0.14 IU/kg/day)의 사용으로 5-7 cm 정도의 신장 상승의 효과를 본다고 한다. 이때는 적어도 6개월 이상 투여하여야 하며 성장의 가속이 없으면 중단하도록 한다. 때로는 GnRH analogue를 같이 사용하면 더 좋은 효과를 기대할 수 있다.²⁷⁾

D. 자궁내 성장 지연(Intrauterine growth retardation, IUGR)

태아기 동안 적절한 성장을 이루지 못하여 출생 당시 체중이나 신장이 -2 SD 이하인 경우를 말한다. 때로는 제태기간이 37주 이상인 면서 출생시 체중이 2,500 gm 이하인 경우를 부당 경량아로 부르며 이를 IUGR의 대체 개념으로 사용하기도 있다. 유전적, 환경적 및 태반의 결함을 가진 이질적인 여러 요소에 의하여 발생하게 된다. IUGR로 태어난 아이는 전체 신생아의 약 2.5-3% 정도를 차지하지만 4세까지 따라잡기 성장을 하게 되며 그 중 8-15%에서는 저신장으로 남게된다. 성인 연령에서 저신장의 약 20%가 IUGR이라고 하니 매우 중요한 원인이라고 할 수 있다. IUGR에 대한 성장호르몬의 치료는 미국에서 2001년에 승인이 되었다. 지금까지의 연구 결과를 보면 초기 1-2년동안에 고용량 0.2 IU/kg/day 이상을 사용하는 경우가 보다 효과적이라고 한다. 미

국의 전국적인 협동연구에서 성장호르몬 0.3 mg/kg/week로 4년간 사용하였을 때 첫 2년간에 유의한 효과를 보였다.²⁸⁾ IUGR 환자에서는 insulin sensitivity가 감소하는 경향을 보일 수 있기 때문에 이에 대한 관찰이 반드시 필요하다.

E. Prader-Willi syndrome (PWS)

저신장, 성기 발육부전, 비만 그리고 학습장애를 특징으로 하는 질환이다. 이 질환은 일련의 외견상의 특징을 중심으로 진단되어 왔으나 최근 세포유전학과 분자유전학의 발달로 이 질환의 원인이 규명되었으며 진단을 위하여서도 사용되고 있다. 신생아 시기에는 근력저하, 수유곤란과 성장부진 등을 보이지만 12개월 전에 대부분 근력저하는 회복된다. 이후 자라면서 음식에 대한 욕심이 많아지고 과식을 하여 비만해지지만, 신장은 체중에 비해 상당히 작아 '저신장'이 된다. 이러한 비만은 시상하부의 병변으로 인한 과식증, 적은 신체행동과 대사율 때문으로 생각된다.

PWS 환자에 대한 성장호르몬 사용은 최근에 집중적으로 연구되고 있다. PWS는 성장호르몬 결핍증과 나타나는 외적 양상이 비슷한 점이 많으며, 저신장과 지방질이 증가하는 것이 특징이다. 또한 성장호르몬 자극검사에 반응이 없고, IGF-1과 IGFBP-3 농도가 감소하며 자연적인 성장호르몬 분비가 낮다. 또 일반적인 단순 비만은 때로는 키가 크고, 골연령이 증가되어 있으며 지방질이 많지만 체지방체중은 정상이거나 증가된다는 차이점이 있다. 성장호르몬 0.14-0.49 mg/kg/week의 용량으로 치료하여 첫 1년간 신장 SDS가 0.4-1.5 정도 향상된다고 한다.²⁹⁾

E. 기타 질환

성장호르몬의 사용을 시도하고 있는 질환들이 점차 증가하고 있다. Seckel 증후군, Silver Russel 증후군, Down 증후군, Noonan 증후군 등의 dysmorphic syndrome과 achondroplasia, hypochondroplasia, osteogenesis imperfecta, hypophosphatemic rickets 같은 골질환, 심한 화상, cystic fibrosis, short bowel syndrome, ulcerative colitis와 steroid induced short stature, anorexia nervosa 등에서 치료 효과를 연구 중이다.³⁰⁻³³⁾ 그러나 아직 장기간 효과에 대한 결과가 불분명하다는 문제점이 있다.

성장호르몬 치료는 여러 가지 질환으로 인한 저신장의 성장에 효과적이라는 것이 밝혀졌다. 여러 가지 원인으로 인한 '저신장'을 위하여 보다 효과적인 치료 효과를 얻기 위하여 적절한 치료 시기, 치료 용량 및 기간들에 관한 연구가 계속 필요하다. 그리고 사춘기 동안에 GnRh analogue를 같이 사용하는 것의 이점에 대한 연구결과도 기대된다. 성장호르몬으로 인한 부작용은 흔하지 않지만 고용량을 사용하는 경우에는 주의가 더 필요하며 장기간 이후의 부작용 유무에도 많은 관심이 필요하다.

참 고 문 헌

1. Bajpai A, Menon PS. Growth hormone therapy. Indian J Pediatr. 2005 Feb;72(2):139-44
2. Wilson DM, Baker B, Hintz RL, Rosenfield RG. Subcutaneous versus intramuscular growth hormone therapy: growth and acute somatostatin response. Pediatrics 1985 Oct;76(3):361-4
3. MacGillivray MH, Bapista J, Johanson A. Outcome of a four-year randomized study of

- daily versus three times weekly somatotropin treatment in prepubertal native growth hormone deficient children. *J Clin Endocrinol Metab* 1996 May;81(5):1806-9.
4. Silverman BL, Blethen SL, Reiter EO, Attie KM, Neuwirth RB, Ford KM. A long-acting human growth hormone (Nutropin Depot): efficacy and safety following two years of treatment in children with growth hormone deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002 May;15 Suppl 2:715-22.
 5. Zung A and Zadik Z. New approach in the treatment of short stature. *Harefuah* 2002 Dec;141(12):1059-65,
 6. Wit JM. Growth hormone therapy. *Clinical Endocrinol Metab* 2002;16:483-504.
 7. Rosenfeld RG, Albertsson-Wikland K, Cassorla F, Frasier SD, Hasegawa Y, Hintz RL, et al. Diagnostic controversy: The diagnosis of childhood GH deficiency revisited. *J Clin Endocrinol Metab* 1995 May;80(5):1532-40.
 8. Tanner JM, Whitehouse RH, Cameron N. Assessment of skeletal maturity and prediction of adult height (TW2 Method). London: Academic Press, 1983
 9. GH Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2000 Nov;85(10):3990-3.
 10. Tanaka T, Cohen P, Clayton PE, Laron Z, Hintz TL, Sizonenko PC. Diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence. Part 2: Growth hormone treatment in growth hormone deficient children. *Growth Horm IGF Res* 2002 Oct; 12(5):323-41.
 11. Rosenfield GR, Cohen P. Disorders of growth hormone/insulin like growth factor and action. In Sperling MA, ed. *Pediatric Endocrinology*, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 2002: p211-88.
 12. Cutfield WS, Lindberg A, Chatelain P. Final height following growth hormone treatment of idiopathic growth hormone deficiency in KIGS. In: Ranke MB, Wilton P, editors. *Growth hormone therapy in KIGS: 10 years' experience*. Heidelberg: Johann Ambrosius Barth Verlag. 1999;p93-109
 13. Albertsson-Wikland K, Alm F, Aronsson S. Effect of growth hormone (GH) during puberty in GH-deficient children: preliminary results form an ongoing trial with different dose regimens. *Acta Pediatr* 1998;428[suppl]: 80-4.
 14. Tanaka T, Satoh M, Yasunaga T, Horikawa R, Tanae A, Katsumata N, et al. When and how to combine growth hormone with a luteinizing hormone-releasing hormone analogue. *Acta Pediatr Supple* 1999 Feb;88(428):85-8.
 15. August GP, Julius JR, Blethen SL. Adult height in growth hormone deficient children treated with biosynthetic GH. The national cooperative growth study experience. *Pediatrics* 1998 Aug;102(2 Pt 3):512-6.
 16. Ranke MB, Price DA, Albertsson-Wikland K, Maes M, Lindbe A. Factors determining pubertal growth and final height in growth hormone treatment of idiopathic growth hormone deficiency. *Horm Res* 1997;48(2):62-71.
 17. Lampit M, Nave T, Hochberg Z. Water and sodium retention during short-term administration of growth hormone to short normal children. *Horm Res* 1998 Oct;50(2):83-8.
 18. Nishi Y, Tanaka T, Takano K, Kenji F. Recent status in the occurrence of leukemia in growth hormone treated patients in Japan. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 June;84(6): 1961-5.
 19. Swerdlow AJ, Reddubgius RE, Higgins CD, Spoudeas HA, Phipps K, Qiao Z, et al.

- Growth hormone treatment of children with brain tumors and risk of recurrence. *J Clin Endocrinol Metab* 2000 Dec;85(12):4444-9.
20. Blethen SL, Allen DB, Graves D, August G, Moshang T, Rosenfield R. Safety of recombinant deoxyribonucleic acid derived growth hormone: the national cooperative growth study experience. *J Clin Endocrinol Metab* 1996 May;81(5):1704-10.
 21. Blethen SL, Rundle AC. Slipped capital femoral epiphysis in children treated with growth hormone. *Horm Res* 1996;46(3):113-6.
 22. Vahl N, Juul A, Jorgensen JO, Ørskov H, Skakkebaek NE, Christiansen JS. Continuation of growth hormone (GH) treatment in GH deficient patients during transition from childhood to adulthood: a two year placebo-controlled study. *J Clinical Endocrinol Metab* 2000 May;85(5):1874-81.
 23. Rosenfield R, Attie K, Frane J, Brasel J, Burstein S, Cara JF, et al. Growth hormone therapy of Turner syndrome: beneficial effect on adult final height. *J Pediatr* 1998 Feb;132(2):319-24.
 24. Saenger P, Albertson-Wikland K, Cowy G, Davenport CH, Gravholt R, Hintz O, et al. Recommendations of diagnosis and management of Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 Jul;86(7):3061-9.
 25. Fine RN, Kohaut E, Brown D. Long-term treatment of growth-related children with chronic renal insufficiency with recombinant human growth hormone. *Kidney Int* 1996 Mar;49(3):781-5.
 26. Hokken-Kolega A, Mulder P, De Jong R, Lilien M, Donckerwolcke R, Groothof J. Long term effects of growth hormone treatment on growth and puberty in patients with chronic renal insufficiency. *Pediatr Nephrol* 2000 Jul;14(7):701-6.
 27. Van Pareren Y, Mulder P, Houdijk M, Jansen M, Reeser M, Hokken-Koelega A. Adult height after long-term, continuous growth hormone (GH) treatment in short children born small for gestational age: results of a randomized, double-blind, dose-response GH trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 Aug;88(8):3584-90.
 28. Coutant R, Carel JC, Letrait M, Bouvattier C, Chatelain P, Coste J, Chaussain JL. Short stature associated with intrauterine growth retardation: final height of untreated and growth hormone-treated children. *J Clin Endocrinol Metab* 1998 Apr;83(4):1070-4.
 29. Myers SE, Carrel AL, Whitman BY, Allen DB. Sustained benefit after 2 years of growth hormone treatment on body composition, fat utilization, physical strength, agility and growth in Prader-Willi syndrome. *J Pediatr* 2000 Jul;137(1):42-9.
 30. Kamboj MK, Axelrod FB, David R, Geffner ME, Novogroder M, Oberfield SE, et al. Growth hormone treatment in children with familial dysautonomia. *J Pediatr* Jan 2004;144(1):63-7.
 31. Shohat M, Tick D, Barakat S, Bu X, Melmed S, Rimoin DL. Short term recombinant growth hormone treatment increases growth rate in achondroplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1996 Nov;81(11):4033-7.
 32. Anneren G, Tuvemo T, Carlsson-Skwirut C, Lonnerholm T. Growth treatment in young children with Down's syndrome: effects on growth and psychomotor development. *Arch Dis Child* 1999 Apr;80(4):334-8.
 33. Hardin DS, Stratton R, Kramer JC, de la Rocha RS, Govaerts K, Wilson DP. Growth hormone improves weight velocity and growth velocity in prepubertal children with cystic fibrosis. *Horm Metab Res* 1998 Oct;30(10):636-41.