

부당경량아로 출생한 사춘기 이전의 저신장 소아에서 인성장호르몬의 치료 효과

신 경 수

제주대학교 의학전문대학원 소아청소년과학교실

(Received April 17, 2014; Revised April 24, 2014; Accepted May 1, 2014)

Abstract

The Efficacy of Recombinant Human Growth Hormone Treatment in Prepubertal Children with Short Stature due to Small for Gestational Age

Kyung-Sue Shin

Department of Pediatrics, Jeju National University School of Medicine, Jeju, Korea

Recombinant human growth hormone (GH) has been recognized as an effective treatment for short-statured children born small for their gestational age (SGA). This report described the treatment of recombinant human GH in prepubertal children with short stature due to SGA. Recombinant human GH was administered with a subcutaneous dose of 0.1 IU/kg/day(0.033 mg/kg/day) for 6 days per week. Height velocity and height standard deviationscore (SDS) were increased, and recombinant human GH was well tolerated and relatively safe. However, despite similar circumstance, there were some differences between two cases with a gained height velocity and height SDS. Although the response to GH treatment is influenced by the dose, age at start, stature at start, and means parental height, further studies are necessary to predict the efficacy of GH treatment in short-statured children born small for SGA. (*J Med Life Sci* 2014;11(1):48-51)

Key Words : Human Growth Hormone, Small for Gestational Age

서 론

부당경량아(small for gestational age, SGA)는 출생 체중이 평균보다 2 표준편차 이하인 신생아로 정의되지만 흔히 출생 체중이 10백분위수 미만인 신생아를 말한다. 아직까지 이견이 있지만 출생 체중이나 키가 재태연령의 평균보다 2 표준편차 이하인 경우나 3백분위수 미만인 신생아를 부당경량아라고 하는 것이 일반적이다^{1,2)}. 흔히 자궁내 성장지연(intrauterine growth retardation, IUGR)과 같은 의미로 사용하고 있으나 자궁내 성장지연은 태아의 성장속도가 재태연령에 비해 감소되어 있는 경우를 말한다. 부당경량아의 원인에 대해서는 아직 명확하게 밝혀지지 않았으나 산모의 영양 상태나 임신중독증과 같은 질병 상태, 약물 복용, 태반의 이상, 태아의 유전적 결함이나 염색체 이상 등과 관련이 있다고 알려져 있다²⁾. 부당경량아는 보고자들에 따라 출생아의 3-10% 정도로 보고되고 있다. 연도별 출생아 수에 따라 부당경량아의 수가 차이가 있으나 우리나라에서는 전체 출

생아의 5-10% 정도로 추정된다³⁻⁵⁾. 부당경량아에서 발생할 수 있는 가장 흔한 문제점은 따라잡기 성장을 하지 못하여 키가 작은 상태로 자라면서 저신장의 어른이 되는 것이다. 부당경량아의 약 10%가 어른이 될 때까지 키가 지속적으로 2 표준편차 이하로 남는다고 알려져 있다⁶⁾. 만약 부당경량아로 출생하여 2세까지 따라잡기 성장이 이루어지지 않은 저신장 환자에서 인성장호르몬 치료는 이미 2001년 미국 FDA (Food and Drug Administration)에서 부당경량아에 대한 성장호르몬 치료를 승인하였고, 2003년 EMEA (European Medicines Agency)에서도 부당경량아에 대한 성장호르몬 치료의 공식적인 기준을 제시하였다. 국내에서는 2008년에 적응증은 인정받았으나 아직까지 건강보험 급여 인정이 되고 있지 않고 있는 실정이다^{2,6)}. 이에 저자는 출생 체중이 재태연령의 3백분위수 미만이고, 따라잡기 성장을 하지 못한 부당경량아 환자들에서 인성장호르몬 치료의 경험을 문헌 고찰과 함께 보고하고자 한다.

증 례

증례 1

5세 3개월된 남자 아이가 키가 작아서 병원에 왔다. 환자는 만

Correspondence to : Kyung-Sue Shin
Department of Pediatrics, Jeju National University Hospital,
Aran 13gil 15, Jeju-si, Jeju Special Self-governing Province, Republic of
Korea, 690-767
E-mail : kyungsue@jejunu.ac.kr

삭 질식분만으로 출생하였으나 출생 체중이 2.4 kg으로 3백분위수 이하(표준편차값-2.1)이었다. 출생 전후에 특이 사항은 없었다. 내원 당시 키는 99.9 cm로 3백분위수 이하(표준편차값-2.23)이었고, 체중도 15 kg으로 3백분위수 이하(표준편차값-1.58)이었다. 골연령은 4세이었고, 혈액 검사에서 공복 혈당 103 mg/dL, 당화혈색소 5.3%, 총 콜레스테롤 178 mg/dL, HDL 콜레스테롤 62.3 mg/dL, LDL 콜레스테롤 78.4 mg/dL, 중성지방 90.2 mg/dL, 유리 T4 1.34 ng/dL, 갑상샘자극호르몬 2.51 mIU/mL로 정상이었다. 인슐린양 성장인자-I(Insulin like growth factor I, IGF-1)는 58.34 ng/mL로 연령별 정상범위보다 약간 감소하였고, 인슐린양 성장인자 결합단백-3(IGF binding protein 3, IGFBP-3)은 2596.77 ng/mL로 정상이었다. 성장호르몬 자극검사는 성장호르몬 분비촉진제로 인슐린과 클로니딘(clonidine)을 사용하여 투여한 시점부터 0분, 30분, 60분, 90분, 120분에 혈액을 채취하여 성장호르몬 농도를 검사하였다. 검사 결과에서 인슐린과 클로니딘을 투여 한 후 최고 성장호르몬 농도가 10 ng/mL 이상으로 확인되어 저신장의 원인으로 성장호르몬 결핍증은 제외되었다. 환자는 부당 경량아로 4세까지 따라잡기 성장을 하지 못한 저신장으로 진단되었고, 1년간 성장 속도를 관찰하였다. 1년 후 키가 104.8 cm (3백분위수 이하)로 1년간 키의 성장치가 3.9 cm로 정상이었으나 키의 표준편차값이 -2.23에서 -2.47로 감소하여 인성장호르몬을 0.1 IU/kg/day (0.033 mg/kg/day) 용량으로 치료를 시작하였다. 1년간 치료 후 키는 112.7 cm (3백분위수)로 1년간 키의 성장치가 7.9 cm이었고, 표준편차값도 -1.46으로 증가하였다. 인성장호르몬 치료 시작 전과 비교하여 당화혈색소, 총 콜레스테롤, HDL 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤, 중성지방, 유리 T4, 갑상샘자극호르몬 등의 변화는 없었고, 인슐린양 성장인자-I은 202.85 ng/mL로 증가되었다. 이 후 6개월 동안 인성장호르몬을 투여하였으나 키 백분위수와 표준편차값의 증가가 없어 인성장호르몬 투여를 중단하였다. 1년 후 키는 121.5

cm (5백분위수, 표준편차값 -1.24)로 키의 성장치와표준편차값이 증가하였으나 키 성장이 충분하지 못하여 인성장호르몬을 같은 용량으로 8개월 더 투여하였다. 8개월 후 키는 127.5 cm(10-25백분위수)로 1년간 키의 성장치가 9 cm이었고, 표준편차값도 -0.89로 증가하였다(Fig. 1).

증례 2

5세 5개월된 남자 아이가 키가 작아서 병원에 왔다. 환자는 산삭 질식분만으로 출생 전후에 특이 사항은 없었고, 출생 체중은 2.5 kg으로 3백분위수 이하이었고, 체중의 표준편차값은 -1.90이었다. 내원 당시 키는 101.6 cm로 3백분위수 이하(표준편차값-1.88)이었다. 골연령은 4.5세이었고, 공복 혈당 97 mg/dL, 당화혈색소 5.6%, 총 콜레스테롤 163 mg/dL, HDL 콜레스테롤 48.5 mg/dL, LDL 콜레스테롤 87.1 mg/dL, 중성지방 131.4 mg/dL, 유리 T4 1.22 ng/dL, 갑상샘자극호르몬 4.87 mIU/mL로 정상이었다. 인슐린양 성장인자-I는 87.94ng/mL, 인슐린양 성장인자 결합단백-3은 2585.92 ng/mL로 연령별 정상범위 내이었다. 성장호르몬 자극검사에서 인슐린과 클로니딘을 투여 한 후 최고 성장호르몬 농도가 10 ng/mL 이상이었다. 환자는 부당 경량아로 4세까지 따라잡기 성장을 하지 못한 저신장으로 진단되었고, 성장 속도를 관찰하였다. 6세 때 키가 107.4 cm (3백분위수)로키의 표준편차값이 -1.88에서 -1.30으로 증가하였으나 키 성장이 충분하지 못하여 인성장호르몬을 0.1 IU/kg/day (0.033 mg/kg/day) 용량으로 투여하기 시작하였다. 1년 6개월 동안 치료 후 키는 116.9 cm (10백분위수)로 1년간 키의 성장치가 6.3 cm이었고, 표준편차값도 -0.92으로 증가하였다(Fig. 2). 인성장호르몬 치료 시작 전과 비교하여 인슐린양 성장인자-I은 424.05 ng/mL로 증가되었다.그러나 치료 1년 후부터 키 백분위수의 변화가 없어 인성장호르몬 치료를 중단하였다.

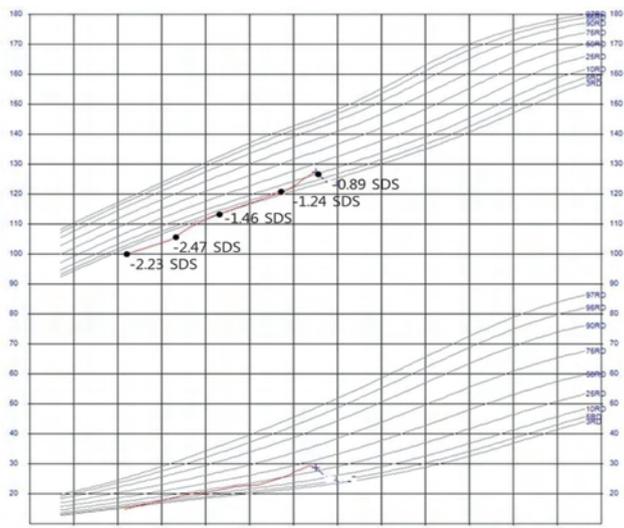


Figure 1. Growth curve for case 1. SDS, Standard deviation score

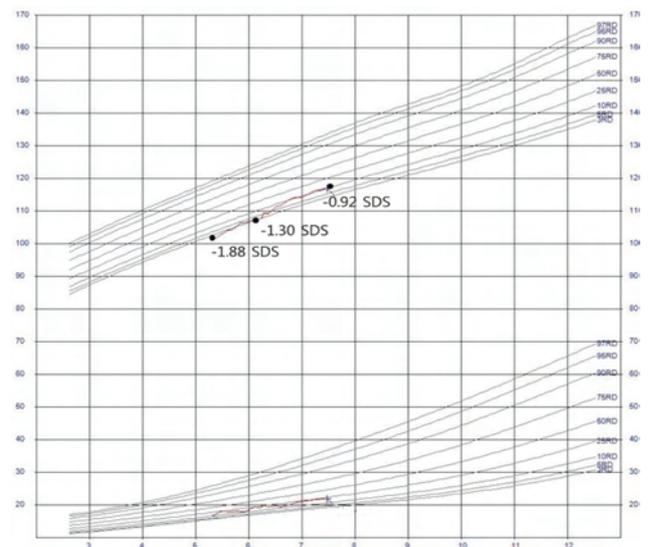


Figure 2. Growth curve for case 2. SDS, Standard deviation score

고 찰

1960년대 초반부터 부당경량아로 출생한 저신장 환자들의 치료로 성장호르몬이 사용되기 시작하였으나 부당경량아에서 저신장이 발생하는 원인과 성장호르몬의 치료효과에 대한 정확한 기전은 아직까지 밝혀지지 않았다. 그러나 그 치료 효과는 여러 연구들에 의하여 증명되었고⁷⁻⁹⁾, 국내에서도 부당경량아로 출생한 저신장환자에서 성장호르몬 치료에 대한 보고는 많지 않으나, 4세까지 따라잡기 성장을 하지 못한 사춘기 이전의 부당 경량아 환자에서 성장호르몬을 투여하는 것은 안전하고 효과적이라고 보고하였다^{6,10-12)}. 본 증례에서도 성장호르몬 치료 전후를 비교하여 총 신장의 표준편차값의 증가가 각각 1.58와 0.92로 나타나서 성장 속도가 증가하였고, 성장호르몬 치료 후의 키가 -1 표준편차 이상으로 성장하였다. 그러나 증례 환자의 성장호르몬 치료가 최종 성인 신장에 영향을 미칠 수 있는가에 대한 결론은 성장호르몬 치료 시작 시 환자들의 나이가 6세 전후이고, 추적 관찰 기간이 3년 내외인 점을 고려한다면 추가적인 추적 관찰 기간이 필요할 것으로 생각된다.

일반적으로 따라잡기 성장을 하지 못한 부당 경량아 환자에서 성장호르몬 치료는 환자가 어릴수록, 치료 시작시의 키가 작을수록, 사춘기 시작 이전인 경우에 그 효과를 기대할 수 있으나⁶⁾, 본 증례에서와 같이 동일한 조건에서 성장호르몬 치료를 하여도 치료 효과가 달리 나타날 수 있다. 일반적으로 부당 경량아로 키가 2 표준편차 이하인 경우나 3백분위수 미만일 경우에 4-6세 경에 저용량(0.1IU/kg/day)의 성장호르몬을 2년 이상 치료하면 성장호르몬의 치료 효과가 우수하다고 알려져 있다⁶⁾. 그러나 현재까지 성장호르몬 용량이나 치료 기간을 정한 치료 지침이 없어 각 기관마다 다른 방법을 사용하고 있으며, 특히 성장호르몬의 용량에 따른 치료 효과에 대해서는 논란이 많다. de Zegher 등¹³⁾은 단기간의 치료에서는 고용량의 성장호르몬 치료가 효과적일 수 있으나, 장기간의 치료일 경우 저용량과 비교하여 치료 효과가 차이가 없다고 보고하였다. 그러므로 부당경량아로 출생하여 따라잡기 성장을 하지 못한 저신장 환자에서는 4-6세 때 장기간 치료를 목표로 성장호르몬 치료를 시작한다면 저용량의 성장호르몬 투여를 권장하고 있다⁶⁾. 최근 Lee 등¹²⁾은 국내 9개 기관에서 등록된 부당경량아로 4세까지 따라잡기 성장이 되지 않은 사춘기 이전의 환자들을 대상으로 고용량(0.08 mg/kg/day)의 성장호르몬을 6개월동안 투여하여 키의 성장 속도가 평균 5.30±1.84 cm/year로 증가하였다고 보고하였다. 성장호르몬의 안정성은 이미 여러 연구들에 의하여 입증되었으나 장기간의 성장호르몬 치료가 부담이 될 경우에는 이 연구와 같이 고용량의 성장호르몬을 단기간 투여하는 것도 고려해 볼 수 있다.

장기간의 성장호르몬 치료의 부작용으로는 고혈압, 지질대사 이상, 인슐린 저항성 등이 보고되고 있어 장기간의 성장호르몬 치료시에는 공복 혈당, 지질 검사, 인슐린양 성장인자-I, 인슐린양 성장인자결합단백-3, 인슐린, 혈압 측정을 하도록 권장하고 있으며¹⁴⁾, 특히 부당경량아로 따라잡기 성장이 이루어지지 않은 경우에는 만성 합병증으로 인슐린 저항과 제2형 당뇨병이 발생

할 수 있으므로 공복 혈당을 정기적으로 검사하는 것이 중요하다¹⁵⁾. 본 증례에서는 치료의 시작 전과 치료 시작 후 6개월 간격으로 검사를 시행하였으며, 성장호르몬 치료를 받는 도중에 혈당의 증가 소견을 보이지 않았다. 부당경량아로 저신장환자에서 성장호르몬 투여후 총 콜레스테롤, HDL 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤, 중성지방 등 지질 대사의 변화를 보고한 연구들이 있었으나⁶⁾ 본 증례에서는 지질 대사의 변화가 나타나지 않았다. 그리고 따라잡기 성장이 이루어지지 않은 부당경량아에서 인슐린양 성장인자-I의 농도가 감소되어 있고, 이는 성장호르몬 분비 이상과 관련된다는 보고¹⁶⁾가 있으나 본 증례에서 성장호르몬 투여 전에 시행한 인슐린양 성장인자-I가 정상 범위보다 낮았던 환자의 경우에 성장호르몬 자극검사가 정상이었으며, 성장호르몬 투여 후에 정상 범위이내로 높아졌다. 인슐린양 성장인자-I과 인슐린양 성장인자 결합단백-3의 농도는 분석 방법에 따라 조금씩 다르게 나타나는 경향을 보인다고 알려져 있는데, 본 증례의 경우도 이러한 차이로 인하여 인슐린양 성장인자-I가 낮았던 것으로 생각된다.

결론적으로 본 증례는 부당경량아로 출생하여 따라잡기 성장을 하지 못한 사춘기 이전의 저신장 소아 환자에서 인성장호르몬 치료는 비교적 효과적이며 안전한 치료 효과를 보여 주었으며, 성장호르몬 치료가 최종 성인 신장에 미치는 영향을 알기 위하여 장기적인 추적관찰이 필요하며, 동일한 조건에서 성장호르몬 치료를 하여도 치료 효과가 달리 나타나는 것에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

참고문헌

- 1) Wollmann HA. Intrauterine growth restriction: definition and etiology. *Horm Res* 1998;49Suppl 2:1-6.
- 2) IT Hwang. The present condition of Korean children born for gestational age. *Korean J Pediatr* 2009;52:137-41.
- 3) Korea Statistical Information Service. Available from: URL: <http://www.kosis.kr>
- 4) Bae CW, Kim MH, Chun CS, Lee C, Moon SJ, Yoo BH, et al. Neonatal Statistics of Korean in 1996: collective results of live-births, neonatal mortality, and incidence of discharge against medical advice at 64 hospitals. *J Korean Soc Neonatol* 1997;4:153-69.
- 5) Shin SM, Chang YP, Lee ES, Lee YA, Son DW, Kim MH, et al. Low birth weight, very low birth weight rates of newborn infants in Korea. *J Korean Soc Neonatol* 2005;12:233-7.
- 6) JH Seo, DH Kim. The effect of growth hormone treatment in short children born small for gestational age. *Korean J Pediatr* 2006;49:312-6.
- 7) Lazar L, Pollak U, Kalter-Leibovici O, Pertzalan A, Phillip M. Pubertal course of persistently short children

- born small for gestational age (SGA) compared with idiopathic short children born appropriate for gestational age (AGA). *Eur J Endocrinol* 2003;149:425-32.
- 8) Jaquet D, Collin D, Levy-Marchal C, Czernichow P. Adult height distribution in subjects born small for gestational age. *Horm Res* 2004;62:92-6.
 - 9) Carel JC, Chatelain P, Rochiccioli P, Chaussain JL. Improvement in adult height after growth hormone treatment in adolescents with short stature born small for gestational age: results of a randomized controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1587-93.
 - 10) Lee BC, Kim DW, Suh BK. Responses to growth hormone treatment in children with short stature secondary to intrauterine growth retardation. *J Korean Pediatr Soc* 1995;8:671-6.
 - 11) Kim DH, Lee BC, Yang SW, Yoo HW, Suk BK, et al. Clinical effect of growth hormone on short stature with small for gestational age. Program and Abstract, the 25th Annual Spring Meeting of the Korean Society of Pediatric Endocrinology; 2008 May 9-10; Kyungpook. Seoul: The Korean Society of Pediatric Endocrinology, 2008.
 - 12) Lee KH, Lee BC, Ko CW, Jin DK, Yang SW, et al. A single-arm, phase III study to assess efficacy and safety after 6-month-treatment of Eutropin™ Inj. (Recombinant human growth hormone) in prepubertal children with short stature due to small for gestational age. *J Korean Soc Pediatr Endocrinol* 2011;16:157-64.
 - 13) de Zegher F, Hokken-Koelega A. Growth hormone therapy for children born small for gestational age: height gain is less dose dependent over the long term than over the short term. *Pediatrics* 2005;115:e458-62.
 - 14) Lee PA, Chernausek SD, Hokken-Koelega A, 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 2001. *Pediatrics* 2003;111:1253-61.
 - 15) Sas T, Mulder P, Hokken-Koelega A. Body composition, blood pressure, and lipid metabolism before and during long-term growth hormone (GH) treatment in children with short stature born small for gestational age either with or without GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3786-92.
 - 16) 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.