

저신장 소아의 성장호르몬 치료 -성장호르몬 치료의 득과 실-

Growth Hormone Therapy in Short Stature Children

이 기 형 | 고려의대 소아청소년과 | Kee-Hyong Lee, MD

Department of Pediatrics, Korea University College of Medicine

E-mail : khlee218@kumc.or.kr

J Korean Med Assoc 2008; 51(9): 849 - 855

Abstract

Since 1985 recombinant DNA-derived human growth hormone (hGH) became available for treatment of various growth disorders in children. GH stimulates linear growth in children with growth hormone deficiency (GHD) and also demonstrates efficacy in the treatment of Turner syndrome, chronic renal failure, Prader-Willi syndrome, and growth failure secondary to small for gestational age (SGA). Although recently FDA approved GH therapy for idiopathic short stature, the effect of GH treatment remains unclear. GH therapy is generally safe but GH has potential side effects. The decision of GH therapy in idiopathic short stature should be made individualized under consideration of the efficacy, cost-effectiveness, and psychosocial aspects, and GH therapy must be carried out by pediatric endocrinologists or experienced physicians.

Keywords: Growth hormone; Efficacy; Safety; Short stature; Child

핵심용어: 성장호르몬 치료; 효과; 안전성; 저신장; 소아

서론

성장호르몬 치료는 1958년에 사체의 뇌하수체에서 추출한 성장호르몬을 성장호르몬 결핍증 환자에게 처음으로 이용하기 시작하면서 도입되었다(1). 그러나 Creutzfeldt-Jakob 질환(CJD)과 관련되어 있음이 알려진 이후로 1985년에 사용이 중지되었으나 바로 그 해에 유전자 재조합에 의한 성장호르몬이 개발되어 안전하며 공급 제한이 없는 성장호르몬 사용이 가능하게 되었으며 이후 저신장을 동반하는 여러 질환에서 성장호르몬 치료가 시도되고 있다. 성장호르몬 치료는 성장호르몬 결핍증, 만성 신부전, 터너

증후군과 같은 전형적인 적응증 외에 저신장을 동반한 다른 여러 질환들로 확대되는 추세이며 2003년 미국 FDA는 극심한 특발성 저신장증 환자(신장 -2.25 SD 미만)에도 성장호르몬 투여를 인정하기에 이르렀다. 본 약물요법에서는 저신장을 동반하는 각 질환들의 성장호르몬 치료효과와 치료에 따르는 부작용 및 소아 성장호르몬 치료시 고려해야 할 득과 실에 대하여 살펴보고자 한다.

성장호르몬의 분비와 작용

성장호르몬은 시상하부의 2개의 펩티드 호르몬, 즉 성



장호르몬 분비를 촉진하는 성장호르몬방출호르몬(GH-releasing hormone, GHRH)과 성장호르몬 분비를 억제하는 소마토스타틴(somatostatin)의 상호작용에 의하여 뇌하수체의 전엽에서 파동성(pulsatile)으로 분비된다. 혈중에 분비된 성장호르몬은 주로 간에서 인슐린양 성장인자(insulin-like growth factor-I, IGF-I)의 생성을 촉진하며 IGF-I이 골세포의 분화와 길이 성장에 관여한다. IGF-I은 혈중에서 인슐린양 성장인자 결합단백(IGF binding proteins, IGFBP)과 결합하는데 IGFBP은 IGF-I의 생물학적 작용을 증진하거나 억제하는 역할을 하며, 이 중 특히 IGFBP-3가 혈중 성장호르몬 농도와 밀접한 관계가 있다.

성장호르몬은 성장 효과 외에 대사작용으로 가역적인 인슐린 저항성을 유발하여 혈당을 높이고 지방분해 작용이 있어서 성장호르몬 결핍시에 비만이 나타난다. 또한 체내의 제지방 조직(lean body mass)과 골밀도를 증가시킨다.

성장호르몬 치료의 적응증

성장호르몬의 치료는 크게 2가지로 나뉘는데 다양한 원인에 의해 성장호르몬의 분비가 되지 않거나 정상보다 적은 성장호르몬 결핍성 저신장증과 성장호르몬 분비는 정상이나 다른 원인으로 키가 작은 성장호르몬 비결핍성 저신장증 치료로 대별된다. 미국 FDA에 의하여 성장호르몬 제제 사용이 인정된 적응증들은 아래와 같으며 이 중 국내에서 성장호르몬 치료가 보험적용 되는 질환은 성장호르몬 결핍증(소아, 성인), 터너 증후군, 만성 신부전, 프래더-윌리 증후군 등이다(2).

- 1) 성장호르몬 결핍성 저신장증 소아(1985년)
- 2) 만성 신부전증으로 초래된 성장장애(신이식 전)(1993년)
- 3) 터너 증후군(1996년)
- 4) 성인 성장호르몬결핍증(1997년)
- 5) 성인 후천성 면역결핍증(1996년)
- 6) 프래더-윌리 증후군(2000년)
- 7) 태아발육부전증(2001년)
- 8) 특발성 저신장(2003년)
- 9) 누난 증후군(2007년)

성장호르몬 치료의 효과

1. 성장호르몬 결핍증

성장호르몬 결핍증은 기질적인 원인으로 뇌의 선천성 기형이나 후천적으로 뇌하수체 두개인두종(craniopharyngioma)과 같은 뇌종양, 혹은 중추신경계의 특정한 병소가 발견되지 않는 특발성 원인에 의해서도 발생할 수 있다. 특발성 성장호르몬 결핍증은 분만시 둔위분만이나 다른 원인에 의해 저산소증의 병력이 있어서 시상하부나 뇌하수체의 손상을 받은 경우가 많다. 성장호르몬 결핍증은 키 3백분위수 미만, 성장 속도의 감소(4cm/년 이하), 골연령 지연(연령보다 2년 이상) 등의 특징적인 성장장애를 보인다.

성장호르몬 치료는 과거에는 주당 총 용량을 3회로 분할하여 투여했으나 성장 촉진 효과를 더욱 크게 하기 위해 현재는 주당 6~7회로 분할하여 밤에 자기 전 피하주사로 투여한다. 성장호르몬 결핍증 소아의 성장호르몬 치료 효과는 투여 전 연 4cm 이하의 성장 속도에서 첫해에 평균 8~9cm, 2년에 6~7cm 정도 성장하여 치료 첫해에 가장 많이 크고 이후 다음 해부터는 성장속도가 감소하는 경향을 보인다. 성장호르몬 치료의 시작 연령도 예후에 중요한데 만일 10세 이후에 늦게 치료를 시작하면 성장할 수 있는 잠재력이 그만큼 감소되기 때문에 치료를 한다 해도 정상 성인키에 도달하기가 매우 어렵다. 5세 이전에 일찍 치료를 시작하는 경우 최종 성인키는 더욱 크게 되므로 조기 진단과 치료가 중요하다. 성장호르몬 결핍증을 적기에 장기간 치료하면 평균 30cm의 신장 증가가 가능하며 신장 표준편차로는 -0.7 SD 정도 이르게 된다(3).

치료 기간은 성장이 거의 끝날 때까지 지속되어야 하며 일반적으로 골연령이 여아는 14~16세, 남아에는 16~17세에 이를 때까지 혹은 평균 성장 속도가 1년에 2~3cm 이하가 될 때까지 치료한다.

그러나 성인이 되어 최종 성인키에 도달한 이후에도 성장호르몬 결핍으로 인하여 비만이나 대사증후군이 발생할 수 있고 근력이 저하되므로 성장호르몬 분비상태에 대한 재평가를 실시한 후 성장호르몬 결핍이 계속 지속되면 성장호르몬을 투여한다.

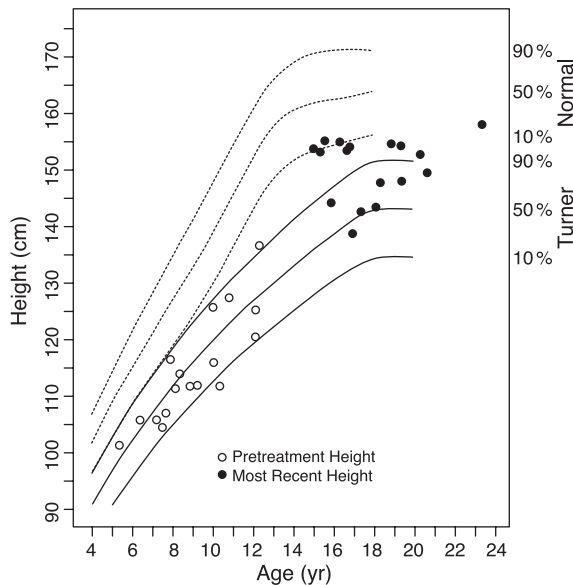


Figure 1. Normal female growth percentiles curves (dotted lines) and Turner syndrome growth curves (solid lines). Recipients of GH alone, before treatment (open circles) and after treatment (filled circles).

2. 터너 증후군

터너(Turner) 증후군은 여아 3,000~4,000명당 1명의 빈도로 발생하는 성염색체 질환으로 50%의 경우 단일 X염색체에(45, X) 기인하고 나머지 50%는 X염색체의 모자이시즘 혹은 구조적 이상 때문이다. 저신장과 난소의 발육부전에 의한 성선기능부전과 이 외에 신장 및 심혈관계, 골격계 이상과 자가면역성 갑상선염을 비롯한 자가면역성 질환이 발생할 수 있다. 터너 증후군의 저신장은 경도의 자궁내 성장 지연과 유아기 동안의 느린 성장, 성장곡선에서 유년기 부분 성장 지연, 사춘기의 급성장이 없음으로 청소년기의 성장부전에 의해 특징지어진다. 이에 의해 최종 성인키가 정상보다 20cm 정도 작게 되어 대략 140~143cm 정도의 저신장을 초래하게 된다. 과거 많은 연구들에서 터너 증후군의 성장호르몬 치료가 성장 속도의 증가와 최종 신장이 예측신장(predicted height)에 비하여 현저히 커지는 것으로 입증되었다. 터너 증후군의 성장호르몬 치료는 정상 여아 성장곡선에서 5백분위수 미만으로 되면 될수록 빨리 시작해야 하며 한 코호트연구에 의하면 성장호르몬을 7.6년간 투

여하여 최종 신장이 150.4cm로 치료 전 예상키에 비하여 8.4cm 더 커진 것으로 보고되었다(Figure 1)(4).

3. 만성 신부전

만성 신부전 환자에서 성장지연에 관여하는 요인들은 복잡하다. 알려진 중요한 요인들은 만성 신부전이 발생한 시기와 원인, 진행 양상, 산혈증의 정도, 영양결핍, 신성 골이영양증, 만성 빈혈, 그리고 사춘기 기간중의 사춘기 성장 촉진(pubertal growth spurt)의 감소 등을 들 수 있다. 현재 만성 신부전으로 인한 성장지연의 경우에 성장호르몬 치료는 성장촉진 효과가 여러 연구에 의하여 입증되어 있다. 5세 이상 소아가 키가 3백분위수 미만이거나 일년 동안의 성장 속도가 4cm 미만일 경우 성장호르몬 치료의 적응이 되는데, 역시 초기에 실시하는 것이 효과적이며 성장호르몬 치료는 신장 이식이 시행되기 전까지 실시하는 것을 권유한다. 일반적으로 성장호르몬 치료 후 첫 해의 성장 속도 증가는 치료 전에 비해 약 2배 정도가 되며 연구에 의하면 성장호르몬 치료를 하지 않은 대조군의 최종 키가 -0.6 SD인데 비하여 성장호르몬 치료군의 최종 키는 1.4 SD로 성장호르몬을 장기간 투여할 경우 최종 키가 커진다(5).

4. 부당경량아

부당경량아(small for gestational age, SGA)는 출생체중 또는 출생 신장(body length)이 재태연령(gestational age)의 평균보다 2 표준편차 이상 작은 경우 또는 3백분위수 미만인 경우로 정의하고 있다. 전체 신생아의 2.5~3% 정도가 부당경량아로 출생하지만 이들은 4세까지 대부분 따라잡기 성장이 일어나 정상키가 된다. 전체적으로 성인이 되어서도 저신장으로 남는 경우는 부당경량아의 약 10~15% 정도가 되며, 만 2~4세 이후에도 따라잡기 성장이 일어나지 않는 경우에는 결국 저신장이 초래된다.

부당경량아에서 발생한 저신장증도 여러 연구에서 성장호르몬 치료의 성장촉진 효과와 최종 성인키가 예상키보다 증가하는 것으로 보고된 바 있으며 일반적으로 고용량, 장기간 사용, 사춘기 시작 전 어린 나이에 치료를 시작하는 경우 최종 성인키에 대한 효과가 좋다. SGA 저신장아를 5년

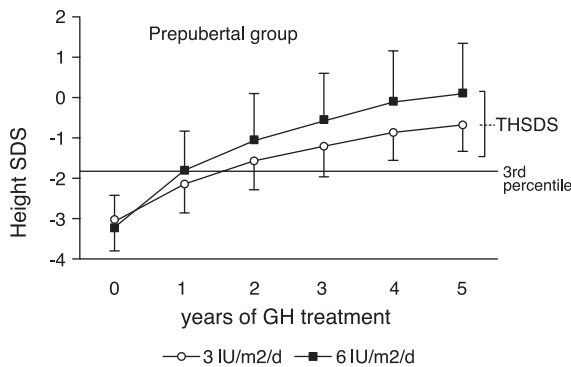
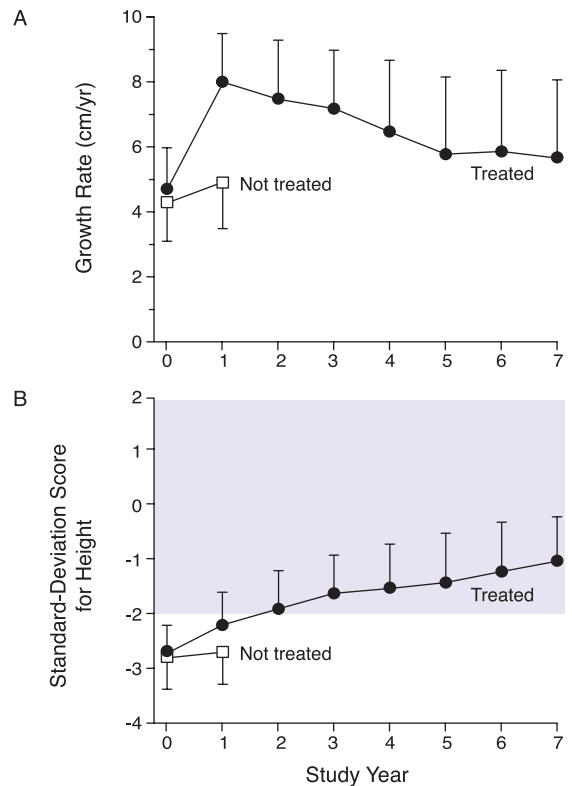


Figure 2. Mean height SDS for both GH dosage groups during 5 yr of GH treatment in SGA children (THSDS: target height SDS).

간 성장호르몬을 투여하면 신장 표준편차가 목표신장 범위에 도달하게 되며 성장호르몬 용량이 많은 경우 치료 효과가 더욱 좋다(Figure 2)(6). 구미에서는 성장호르몬 치료의 적응증으로 간주되며 국내의 경우에도 아직 보험적용은 되지 않으나 최근 성장호르몬 치료 적응증으로 포함되었다.

5. 프래더-윌리 증후군

프래더-윌리(Prader-Willi) 증후군은 부계에서 유래된 15번 염색체의 미세결실과 모계에서 유래된 15번 염색체 1쌍을 지니는 일측부모 이체성(uniparental disomy) 때문에 생기며 약 15,000명당 1명의 빈도로 발생한다. 2세 미만에서는 식욕부진과 근긴장도 저하, 발달지연이 특징이나 점차 억제할 수 없는 식욕, 비만, 수면 및 행동장애, 비만, 저신장, 당뇨병, 성선기능저하증과 같은 내분비 질환, 척추 측만증과 정신지체 등이 동반된다. 프래더-윌리 증후군은 흔히 성장호르몬 결핍증을 동반하며 낮은 혈중 성장호르몬 및 IGF-I 수치를 보인다. 따라서 프래더-윌리 증후군 저신장에서 성장호르몬 치료는 효과가 있으며 한 연구에 의하면 성장호르몬 치료를 3~4년 지속한 경우 평균 신장 표준편차가 1.8 SD 정도 증가한 것으로 나타났다(7). 성장촉진 효과 뿐만 아니라 체구성의 개선, 즉 체내 지방량 감소와 제지방 조직 증가, 골밀도 증가 등의 효과로(8) FDA에서는 성장호르몬 결핍이 증명되지 않더라도 성장호르몬 투여를 할 수 있는 것으로 권장하고 있다.



No. treated	117	111	104	93	84	69	47	29
No. not treated	59	55						

Figure 3. Effects of growth hormone treatment (A: growth rate, B: height SDS) in children with idiopathic short stature.

6. 특발성 저신장(Idiopathic Short Stature, ISS)

특발성 저신장은 키가 자기 나이 또래의 키에 비하여 3백분위수 또는 -2 표준편차 미만이며 성장호르몬 분비가 정상이고 그 외 전신적, 내분비적, 영양 또는 염색체 이상 등 특별한 저신장의 원인을 발견할 수 없는 비균일적(heterogenous)인 여러 원인의 저신장군을 말한다. 특발성 저신장은 정상 저신장증(normal short children)으로 불리기도 하며, 가족성 저신장증, 체질적 성장지연, 부분적 성장호르몬 불감수성, 신경분비장애(neurosecretory dysfunction) 등이 포함된다. 특발성 저신장에서 성장호르몬 치료의 효과에 대해서는 그동안 논란이 많았으나 1999년 성장호르몬 0.125 IU/kg/day (0.3mg/kg/wk)을 2년에서 10년까지 장기간 치료하여 최종 성인키에 도달한 특발성 저신장증 80명

Table 1. Dosage recommendations for GH

Clinical condition	Dose (IU/kg/week)
GHD	
Children	0.5 ~ 0.7
Adults	0.1 ~ 0.25
Chronic renal insufficiency	1.0
Turner syndrome	1.0
Prader-Willi syndrome	1.0
Small for gestational age	1.4

의 환자를 분석한 연구에서 치료 전 신장 표준편차가 -2.7 SD에서 치료 후 최종 성인키의 -1.0 SD로 호전되었으며 최종 성인키와 치료 전 예상키의 차이가 남자에서 5cm, 여자에서 5.9cm로 최종 성인키가 증가된다고 보고하였다(Figure 3)(9). 그러나 치료효과에서 개인간의 차이가 심하여 일부에서는 뚜렷한 효과가 없다는 보고도 있다. 미국의 FDA에서는 2003년에 특발성 저신장증 중에서 키가 같은 연령, 같은 성별의 평균보다 -2.25 SD 미만인 경우, 최종 예상 성인키가 남자는 160cm, 여자는 150cm 미만일 때 치료를 인정하고 있다. 일반적으로 특발성 저신장증의 성장호르몬 치료는 치료 시작시 연령이 어릴수록, 저신장 정도가 심할수록, 치료기간이 길수록, 성장호르몬 치료 용량이 많을수록 치료효과가 좋은 것으로 알려져 있다(10).

7. 기타 질환

누난(Nonan) 증후군이 FDA에 의하여 가장 최근 성장호르몬 치료 적응증으로 추가되었으며, 연골무형성증과 연골저형성증 환자는 성장호르몬 치료시 성장속도가 증가한다고 보고하고 있으나 최종 성인키에 대해서는 뚜렷한 성장효과가 아직 부족한 실정이다. 이 외에 다운증후군, 리셀-실버 증후군, 가족성 저인산혈성 구루병, 낭성섬유증(cystic fibrosis), Crohn 병 등의 다양한 질환에서 성장호르몬 치료 후 성장속도의 증가를 보고하고 있으나 보다 많은 연구가 필요하다.

※ 성장호르몬의 치료 용량

성장호르몬 결핍증 소아의 성장호르몬의 사용량은 0.5~0.7 IU/kg/wk (0.18~0.3mg/kg/wk)이다. 사춘기 시기에는 성장호르몬 용량을 이보다 증가시켜야 하며 성인 성장호르몬 결핍증은 성장이 끝난 상태이므로 소아의 1/4 정도로

Table 2. Adverse events associated with GH therapy

Intracranial hypertension (pseudotumor cerebri)
Edema
Slipped capital femoral epiphysis
Worsening of scoliosis
Gynecomastia
Hyperglycemia
Malignancy ?

적은 용량을 투여한다. 성장호르몬 비결핍성 질환들은 성장호르몬 결핍증에 비하여 1.5~2배 정도 많은 용량을 투여하는데 특히 태내 발육부전의 경우 가장 많은 성장호르몬 투여가 필요하다. 여러 성장호르몬 적응증들의 추천되는 치료 용량을 Table 1에 요약하였다.

성장호르몬 치료의 부작용

장기간의 많은 환자를 대상으로 살펴본 결과 성장호르몬 치료는 일반적으로 안전하다고 할 수 있다(11). 성장호르몬 치료시 부작용들이 나타날 수 있으나(Table 2) 빈도는 3% 미만으로 낮은 편이며 치료를 중단하거나 용량 감소로 증상이 개선된다. 두통을 호소하는 양성 두개내압항진(intracranial hypertension)은 치료를 중단하면 증상이 없어지며 염분저류에 의한 부종은 치료 시작시 나타날 수 있으나 소아는 성인에 비하여 드문 편이다. 대퇴골두 분리증(slipped capital femoral epiphysis)과 척추측만증의 악화는 성장호르몬의 직접적인 영향보다는 급격한 성장에 따른 이차적인 현상으로 볼 수 있다. 남아에서 여성형 유방이 발생할 수 있으며 성장호르몬 과다로 인한 인슐린저항성으로 고혈당이 생길 수 있다. 실제 당뇨병으로 발전하는 경우는 드물지만 터너 증후군, 프래더-윌리 증후군, 태내발육부전 등은 2형 당뇨병 위험군으로 정기적인 검사가 특히 필요하다. 심한 비만과 호흡기 감염이 있던 프래더-윌리 증후군 환자에서 성장호르몬 치료 시작 후 초기에 호흡곤란으로 사망한 예들이 보고되었으며 성장호르몬 치료가 편도나 아데노이드같은 림프조직의 비대를 촉진하여 수면무호흡증을 초래한 것으로 추측된다(12). 따라서 치료 전 심한 비만과 수면무호흡이 있는 환자는 성장호르몬 치료를 권하지 않거나 치료중



세심한 추적관찰이 필요하다. 성장호르몬 치료가 백혈병이나 악성 종양의 발생 위험을 증가시킬 수 있는 가능성이 과거에 제기되었다. 실제 성장호르몬은 혈중 IGF-I의 농도를 증가시키는데 IGF-I의 세포분화(mitogenic) 작용 때문에 암 발생의 촉진과 관계가 있을 것이라 우려가 있다. 그러나 거의 20년 동안의 미국의 방대한 성장호르몬 치료를 대상으로 한 연구나 백혈병 발생의 우려를 처음 제기하였던 일본의 자료에서도 성장호르몬 치료는 원발성 백혈병이나 암 발생의 위험인자가 없는 환자에서 기타 다른 종양의 발생과 관계가 없는 것으로 보고하고 있다(13, 14).

성장호르몬 치료시 추적관찰

치료에 대한 성장촉진 효과 판정을 위하여 키를 정기적으로 측정하며 성장호르몬 치료를 하면서 골성숙의 진행 정도와 최종 성인키 예측을 위하여 6개월에 한번씩 골연령을 측정한다. 성장호르몬 투여로 인해 발생할 수 있는 부작용을 고려하여 3~6개월마다 공복혈당과 당화혈색소(HbA1c), 갑상선호르몬(free T4, TSH)을 측정하고 치료의 순응도, 적정 치료용량 확인, 혹시 발생할 수 있는 종양 위험을 감시하기 위해 혈중 IGF-I, IGFBP-3을 6개월내지 1년마다 측정한다. 만일 혈중 IGF-I 농도가 정상에 비하여 너무 높게 계속 유지되면 치료용량을 줄인다. 치료에 대한 성장촉진 효과가 좋지 않은 경우에는 순응도, 갑상선저하증의 동반 유무, 만성 질환 유무, 진단의 정확성, 성장호르몬 항체 생성, 환자의 영양상태 등을 고려해 보아야 한다.

성장호르몬 치료의 득과 실

위에서 살펴본 바와 같이 성장호르몬 치료는 성장호르몬 결핍증, 만성 신부전, 터너 증후군, 프래더-윌리 증후군, 태내발육부전으로 인한 소아 저신장증에 확실한 신장 증가 효과가 있다. 한편 유전적 정상 저신장을 포함한 특발성 저신장증은 치료 시작시기, 치료 기간, 치료 용량, 성장장애 정도, 골연령, 사춘기 발현시기, 성장호르몬 치료에 대한 개체 특이성 등에 따라 치료 효과의 차이가 있을 수 있다. 이 경

우 효과가 있더라도 앞서 기술한 성장호르몬 적응증들에 비해서 신장 증대 정도는 작으며 보고에 따라 차이는 있으나 5~7cm의 최종 신장 증가를 위해서 2~3년 이상의 치료기간이 필요하다. 치료비용적 측면에서 국내의 성장호르몬 치료 비용은 보험급여 적용이 되는 성장호르몬 결핍증, 만성 신부전, 터너 증후군의 경우에는 체중 30kg을 기준으로 할 때 1년에 300~400만원 정도이나 보험 적용이 안되는 특발성 저신장증은 이보다 약 3배 정도의 1,000~1,200만원이 소요되므로 비용대비 신장증가 효과를 고려해야 한다.

성장호르몬 치료는 부작용이 적은 편이며 흔히 발생하지 않으므로 비교적 안전한 치료라고 할 수 있으며 암 발생과의 관련성에 대해서도 아직까지 명확한 증거는 없다. 그러나 고용량의 성장호르몬을 장기간 사용한 환자는 정기적인 세심한 추적관찰이 필요하다. 저신장 소아가 가질 수 있는 키에 대한 열등감, 자신감 결여 등의 심리적 문제에 대하여 성장호르몬 치료로 기대되는 심리적 만족감의 회복은 과거의 연구에서 나타난 것처럼 그렇게 크지 않은 것으로 최근 보고되고 있으며(15), 오히려 거의 매일 주사를 맞아야 하는 것이 소아들에게 정신적인 부담이 될 수 있다. 또한 윤리적인 측면으로 병적이지 않은 정상 저신장 소아를 성장호르몬 치료를 통하여 억지로 키를 키우는 것이 과연 올바른 것인지, 경제적 이유로 치료받지 못하는 아동들과의 차별 문제, 사회적으로 팽배해 있는 큰 키를 선호하는 외모지상주의("heightism") 등도 생각해 보아야 한다. 단순히 남보다 키를 더 크게 하기 위해 성장호르몬 치료가 남용되어서는 안되며 극심한 저신장, 환자나 부모가 느끼는 심리적인 압박감, 성장 기대 정도 등을 고려하여 치료를 결정해야 한다.

결론적으로 성장호르몬 치료는 성장호르몬결핍증을 비롯한 기타 성장호르몬 치료 효과가 확실히 입증된 적응증들에는 분명히 득이 되는 치료법이다. 성장호르몬 치료는 일반적으로 안전하지만 발생할 수 있는 부작용을 간과해서는 안되며 특발성 저신장증 아동의 경우에는 저신장의 심한 정도, 개별적인 치료 효과, 치료비용, 심리적 측면 등을 종합적으로 고려하여 치료 여부를 신중히 결정하고 치료에 대한 부작용 감시와 효과 판정을 위해 숙련된 소아내분비 전문의에 의해 치료가 시행되어야 한다.

참고문헌

1. Raven MS. Treatment of a pituitary dwarf with human growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1958; 18: 901-903.
2. Wilson TA, Rose SR, Cohen P, Rogol AD, Backeljauw P, Brown R, Hardin DS, Kemp SF, Lawson M, Radovick S, Rosenthal SM, Silverman L, Speiser P. Update of guidelines for the use of growth hormone in children: the Lawson Wilkins Pediatric Endocrinology Society Drug and Therapeutics Committee. *J Pediatr* 2003; 143: 415-421.
3. Wit JM, Kamp GA, Rikken B. Spontaneous growth and response to growth hormone treatment in children with growth hormone deficiency and idiopathic short stature. *Pediatr Res* 1996; 39: 295-302.
4. Rosenfeld RG, Attie KM, Frane J, Brasel JA, Burstein S, Cara JF, Chernausk S, Gotlin RW, Kuntze J, Lippe BM, Mahoney CP, Moore WV, Saenger P, Johanson AJ. Growth hormone therapy of Turner's syndrome: beneficial effect on adult height. *J Pediatr* 1998; 132: 319-324.
5. Haffner D, Schaefer F, Nissel R, Wuhl E, Tonshoff B, Mehls O. Effect of growth hormone treatment on the adult height of children with chronic renal failure. German study Group for Growth Hormone Treatment in Chronic Renal Failure. *N Engl J Med* 2000; 343: 923-930.
6. Sas T, de Waal W, Mulder P, Houdijk M, Jansen M, Reeser M, Hokken-Koelega A. Growth hormone treatment in children with short stature born small for gestational age: 5-year results of a randomized, double-blind, dose-response trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3064-3070.
7. Carrel AL, Myers SE, Whitman BY, Allen DB. Benefits of long-term GH therapy in Prader-Willi syndrome: a 4-year study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1581-1585.
8. Lindgren AC, Hellstrom LG, Ritzen EM, Milerad J. Growth hormone treatment increases CO (2) response, ventilation and central inspiratory drive in children with Prader-Willi syndrome. *Eur J Pediatr* 1999; 158: 936-940.
9. Hintz RL, Attie KM, Baptista J, Roche A. Effect of growth hormone treatment on adult height of children with idiopathic short stature. Genentech Collaborative Group. *N Engl J Med* 1999; 340: 502-507.
10. Wit JM, Rekers-Mombarg LT, Cutler GB, Crowe B, Beck TJ, Roberts K, Gill A, Chaussain JL, Frisch H, Yturriaga R, Attanasio AF. Growth hormone (GH) treatment to final height in children with idiopathic short stature: evidence for a dose effect. *J Pediatr* 2005; 146: 45-53.
11. Kemp SF, Kuntze J, Attie KM, Maneatis T, Butler S, Frane J, Lippe B. Efficacy and safety results of long-term growth hormone treatment of idiopathic short stature. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5247-5253.
12. Eiholzer U. Deaths in children with Prader-Willi syndrome: a contribution to the debate about the safety of growth hormone treatment in children with PWS. *Horm Res* 2005; 63: 33-39.
13. Maneatis T, Baptista J, Connelly K, Blethen S. Growth hormone safety update from the National Cooperative Growth Study. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13(S2): 1035-1044.
14. Nishi Y, Tanaka T, Takano K, Fujieda K, Igarashi Y, Hanew K, Hirano T, Yokoya S, Tachibana K, Saito T, Watanabe S. Recent status in the occurrence of leukemia in growth hormone-treated patients in Japan. GH Treatment Study Committee of the Foundation for Growth Science, Japan. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1961-1965.
15. Theunissen NC, Kamp GA, Koopman HM, Zwinderman KA, Vogels T, Wit JM. Quality of life and self-esteem in children treated for idiopathic short stature. *J Pediatr* 2002; 140: 507-515.



Peer Reviewers Commentary

본 논문은 최근 사회적으로 관심이 집중되고 있는 성장호르몬의 치료에 대해 비교적 상세하게 정리하고 있다. 성장호르몬 치료의 역사, 분비 기전 및 최근 개발된 유전자 재조합 인성장호르몬의 치료가 필요한 질환의 적응증을 외국의 경우와 비교하여 잘 설명하고 있다. 누구든지 키가 작으면 성장호르몬을 사용할 수 있다는 잘못된 정보에 대해 정확한 치료 적응증을 제시함으로써 남용과 혼란을 막을 수 있으며, 흔하지는 않지만 생길 수 있는 부작용에 대해서도 주의를 갖도록 하였다. 극심한 저신장, 환자나 부모가 느끼는 심리적인 압박감, 성장 기대정도 등을 고려하여 치료를 결정해야 할 것이다. 성장호르몬 치료에는 현재까지 비용적인 부담이 많은 것이 사실이다. 그러므로 치료가 꼭 필요한 경우 국가적 차원에서 지원이 확대되어야 하며 병적 상태가 아닌 경우에는 의료인의 윤리적인 재고가 꼭 필요할 것으로 본다. 외국에서는 성장호르몬 치료와 연계하여 의료 윤리적 교육을 자의적으로 받고 있으며 국내의 다수 전문가들도 이미 이들 교육을 받았으며 향후 좀 더 확대하도록 노력해야 하겠다.

[정리: 편집위원회]