

## 말단비대증 환자에서 성장호르몬과 인슐린유사성장인자-I 농도 간의 불일치

서울대학교 의과대학 내과학교실, 러스크기념병원<sup>1</sup>

윤지완 · 강미연<sup>1</sup> · 안화영 · 안지현 · 김상완 · 신찬수 · 박경수 · 장학철 · 조보연 · 이흥규 · 김성연

### Discrepancy between the Growth Hormone and Insulin-like Growth Factor-I Concentrations in Patients with Acromegaly

Ji Won Yoon, Mi Yeon Kang<sup>1</sup>, Hwa Young Ahn, Jee Hyun An, Sang Wan Kim, Chan Soo Shin, Kyong Soo Park, Hak Chul Jang, Bo Youn Cho, Hong Kyu Lee, Seong Yeon Kim

Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine<sup>1</sup>; and The Rusk Memorial Medical Center<sup>2</sup>

#### ABSTRACT

**Background:** This study was performed to evaluate the frequency and clinical characteristics of patients with active acromegaly and who show discordance of the growth hormone (GH) level and the insulin-like growth factor-I (IGF-I) level.

**Methods:** We reviewed the medical records of the patients who were diagnosed with acromegaly between 01/01/1995 and 6/30/2007 at Seoul National University Hospital. We selected only the patients whose basal GH and IGF-I levels were available. We investigated the pre- and post-operative clinical characteristics, as well as the blood concentrations of GH and IGF-I. The concordance rate between the two hormones was examined. The patients were considered to have active disease on the basis of their IGF-I levels above the normal range, after adjustment for age and gender, and their mean basal GH value was  $\geq 2.5 \mu\text{g/L}$ . The hormone levels and the clinical parameters were compared between the hormone concordant and discordant groups.

**Results:** We reviewed the preoperative records of 103 acromegalic patients, and these patients met the above-mentioned criteria. 53 postoperative patients who were not cured by operation were monitored without them receiving radiation or medical therapy. Both the basal GH and IGF-I levels were above normal in 103 patients preoperatively, and the discordant rate was 0% (0/103 cases). Postoperatively, the discordant rate between the two hormones was increased to 30.2% (16/53 cases). Age, gender, body mass index and tumor size were insignificantly different between the concordant and discordant groups. However, postoperative residual tumors were less frequently observed in the discordant group ( $P = 0.006$ ).

**Conclusion:** For the patients with acromegaly, unlike the 0% discordance preoperatively, 30.2% of patients showed a discrepancy between their GH and IGF-I levels postoperatively. The patients who had hormonal discrepancy were less likely to have residual tumors after operation. Considering the frequency of this hormonal discrepancy, both hormone levels should be measured to evaluate the disease activity after treatment. Further, oral glucose tolerance testing should be performed and especially for the patients with an increased GH level, but who have a normal IGF-I concentration. (*J Korean Endocr Soc* 23:395~403, 2008)

**Key Words:** acromegaly, growth hormone, insulin-like growth factor-I

접수일자: 2008년 9월 15일

통과일자: 2008년 10월 30일

책임저자: 김성연, 서울대학교 의과대학 내과학교실

## 서 론

성장호르몬의 과다 분비가 특징인 말단비대증은 정상인에 비해 심혈관 질환, 호흡기 질환, 악성종양 등의 합병증으로 이환율과 조기 사망률이 높다[1]. 말단비대증의 치료 방법으로는 수술, 방사선치료, 약물치료 등이 있으나 일차적인 치료 방법으로는 수술적인 방법이 인정되고 있지만 수술로 완치되는 경우가 미세선종인 경우 80% 미만, 거대선종인 경우 50% 미만이다[1].

현재에는 치료 후 경구포도당부하검사에서 성장호르몬이 1 µg/L 미만으로 억제되고, 인슐린 유사성장인자-I (insulin-like growth factor-I, IGF-I) 농도가 성별과 나이를 보정한 정상치보다 증가하지 않은 경우에 완치로 판정할 것을 권고하고 있다[2]. 그러나 말단비대증의 궁극적인 치료 목표는 환자의 사망률을 해당 나이 및 성별에서 기대되는 정도까지 낮추는데 있고, 한편 여러 연구들에서 치료를 통해 기저 혈액 내 성장호르몬 농도를 2.5 µg/L 미만으로 억제한 경우 사망률이 정상인과 차이가 없다고 보고된 바가 있어[3,4], 기저 성장호르몬 농도 2.5 µg/L 미만을 질환 조절의 기준으로 사용하더라도 무방하다는 주장도 제기하고 있다.

말단비대증 환자의 경과관찰에서 질병의 활성도를 나타내는 지표로서는 혈액 내 성장호르몬과 함께 IGF-I 농도를 측정하는 것이 권고되어 있다[5]. 생체 내에서 IGF-I의 합성은 성장 호르몬의 자극에 의해서 이루어진다[6]. 혈액 내 성장호르몬과 IGF-I 농도 사이에는 유의한 양의 상관관계가 있다고 알려져 있다[7-9]. 그러나 말단비대증 환자의 치료 후 사망률과 이환율의 감소를 예견하는 데 있어서 둘 중 어느 호르몬이 상대적으로 중요하게 작용할지에 대해서는 이견이 많은 상태이다[5,10,11]. 이러한 상황에서 앞서 언급한 두 호르몬 사이에서의 상관관계를 보고한 연구들과는 달리, 성장 호르몬과 IGF-I 농도 사이의 불일치를 보이는 경우가 있음을 보고한 연구들이 지속적으로 발표되고 있다[12,13]. 그러나 현재까지 이러한 불일치와 관련된 임상 소견이나 그 기전에 대해서는 잘 알려져 있지 않은 상태이다.

본 연구에서는 말단비대증 진단 시와 수술 후 경과관찰에서 질병 활성도를 나타내는 생화학적 지표인 혈액 내 성장호르몬과 IGF-I 농도 사이에서의 불일치 정도를 각각 확인하고 이런 불일치를 보이는 환자들의 임상적 특징을 확인하고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

후향적 의무기록 검토를 통해, 1995년 1월 1일부터 2007년 6월 30일까지 서울대학교병원에서 경구포도당부하검사를 시행하여 말단비대증으로 진단 받은 환자 131명 중 기저

혈액 내 성장 호르몬과 IGF-I 농도가 모두 측정되어 있고 간기능 검사와 콩팥 기능 검사가 모두 정상인 103예를 대상으로 수술 전 두 호르몬의 관계를 비교 하였다. 말단비대증 진단 시 또는 경과 관찰 시에 악성종양이 진단되었던 환자는 제외하였다.

성장호르몬 농도는 말단비대증 환자의 사망률과 밀접한 관련이 있으며 치료를 받은 환자에서 혈액 내 성장호르몬이 2.5 µg/L 미만으로 감소한 말단비대증 환자의 수명은 정상인과 차이가 없다고 보고되어 있다[2,3]. 따라서, 본 연구에서는 이를 바탕으로 혈액 내 기저 성장호르몬 농도와 IGF-I 농도 사이의 관계를 비교하였다.

말단비대증으로 진단받은 대상자 103예 중 수술을 시행 받은 후 약물 치료나 방사선 치료 없이 외래 경과 관찰 중이면서 적어도 수술 3개월 이후에서 1년 사이에 아침 공복 혈액 내 기저 성장 호르몬과 IGF-I 농도를 적어도 3번 이상 측정하여 경과를 관찰하였던 환자를 대상으로 하였다. 이 중 평균 혈액 내 성장호르몬이 2.5 µg/L 이상이거나 IGF-I이 나이와 성을 보정한 정상치보다 증가되어 있는, 즉 완치가 되지 않은 53예를 대상으로 수술 후 두 호르몬 값의 일치도를 분석하였다.

연구 대상자들은 수술 후 혈액 내 성장호르몬과 IGF-I 농도 사이의 관계에 따라 다음과 같이 나누었다.

- A 그룹(일치군): 평균 혈액 내 성장호르몬 농도가 2.5 µg/L 이상이면서, 평균 IGF-I 농도가 나이와 성별을 보정한 정상치보다 높을 경우
- B 그룹(불일치군): 평균 혈액 내 성장호르몬 농도가 2.5 µg/L 미만이면서, IGF-I 농도가 나이와 성별을 보정한 정상치보다 높을 경우
- C 그룹(불일치군): 평균 혈액 내 성장호르몬이 2.5 µg/L 이상이면서, 평균 IGF-I 농도가 나이와 성을 보정한 정상치 안에 있는 경우

### 2. 기저호르몬 검사

모든 혈액 내 호르몬 농도는 밤새 공복 후 다음날 아침에 채혈한 혈청으로 측정하였다. 혈액 내 성장호르몬 농도는 면역방사계측법(GH kit, TFB, Japan)으로 측정하였다. 최소 측정 범위는 0.01 µg/L였고, 측정 간 계수값은 성장호르몬 농도 2 µg/L에서 1.3%, 8 µg/L에서 0.8%, 30 µg/L에서 1.1%였고, 상호측정 간 계수값은 성장호르몬 농도 2 µg/L에서 1.4%, 8 µg/L에서 2.0%, 30 µg/L에서 2.1%였다.

혈청 IGF-I은 면역방사계측법(Non-extraction IGF-I IRMA DSL-2800, DSL)으로 측정하였으며 최소 측정 범위는 1.25 ng/mL였고, 측정 간 계수값은 IGF-I 농도 34.0 ng/mL에서 7.0%, 142.5 ng/mL에서 3.9%, 373.9 ng/mL에서 3.9%였고, 상호 측정 간 계수값은 32.5 ng/mL에서 7.4%, 140.6 ng/mL에서 3.8%, 383.4 ng/mL에서 4.2%였다.

IGF-I의 정상 범위는 상기 면역방사계수 측정장치에서 제공 하는 기준 범위값을 참고로 하였다(Table 1).

### 3. 방사선학적 평가

진단 당시 촬영한 터키안 자기공명영상(sellar magnetic resonance imaging, sellar MRI)을 분석하여 종양의 크기와 주위 조직의 침범 유무에 따라 종양을 분류하였다. 분류는 최대 직경을 기준으로 직경이 1 cm 미만인 경우를 미세선종 으로, 직경이 1 cm 이상인 경우를 거대선종으로 분류하였다. 수술 이후 1년 이내에 촬영한 sellar MRI를 분석하여 잔 여 종양의 유무를 조사하였다.

### 4. 통계 및 분석

모든 결과의 값은 평균  $\pm$  표준편차로 표기하였으나 성장 호르몬 농도의 경우 정규분포를 하지 않아 정중값과 범위로 표시하였다. 수술 전 종양 크기에 따른 임상양상의 차이는 Student's t-test와 chi square test를 이용하여 살펴보고, 수술 후 완치되지 않은 환자에서 성장호르몬 및 IGF-I 농 도 양상에 따른 그룹들 간의 차이는 비모수통계분석(Mann-Whitney U test) 기법 및 chi square test를 이용하여 분석하 였다(SPSS for Windows, Version 13.0). *P*값이 0.05 미만

일 때 통계학적으로 유의한 것으로 판정하였다.

## 결 과

### 1. 수술 전 대상 환자의 임상적 특징 및 호르몬 불일치율

전체 대상환자 103예의 진단 시 연령은 16세에서 84세 로 평균 연령은  $43.6 \pm 13.0$ 세, 평균 체질량지수는  $25.7 \pm 3.0 \text{ kg/m}^2$ 이었다. 성별은 남자 53예(51.5%), 여자 50예 (48.5%)였고, 고혈압 21예(20.4%), 당뇨병 23예(22.3%)였 다. 미세선종 31예(30.1%), 거대선종 72예(69.9%)이었다. 기저 혈액 내 성장호르몬 농도는  $3.2 \mu\text{g/L}$ 에서  $1100 \mu\text{g/L}$ 였 고, 정중값은  $30.5 \mu\text{g/L}$ 였다. IGF-I 농도는 평균  $1055.3 \pm 414.0 \text{ ng/mL}$ 였다. 대상 환자를 미세선종과 거대선종으로 나 누었을 때 거대선종이 있는 환자의 평균연령이 40.8세로 유 의하게 낮은 것을 관찰할 수 있었다 ( $P = 0.001$ ). 두 군 사 이의 기저 혈액 내 성장호르몬 농도의 정중값은 미세선종에 서는  $20.0 \mu\text{g/L}$ 였고 거대선종에서는  $38.2 \mu\text{g/L}$ 로 거대선종 에서 높았다( $P = 0.004$ ). 그러나, 성별, 체질량지수, 당뇨병 과 고혈압의 유무, 수술 전 IGF-I 농도는 유의한 차이가 없 었다(Table 2).

수술 전 대상환자들의 기저 혈액 내 성장호르몬 농도와 IGF-I 농도 사이의 관계를 비교 분석하였을 때 103예 모두 에서 혈액 내 성장호르몬이  $2.5 \mu\text{g/L}$ 를 초과하였고 나이와 성을 보정한 IGF-I 역시 정상치보다 높게 나왔다. 즉 수술 전에는 기저 혈액 내 성장호르몬 농도와 IGF-I 농도로 판 단한 질환의 활성도 사이의 불일치율은 0% (0/103예)였다 (Fig. 1).

### 2. 수술 후 경과 관찰한 환자의 호르몬 불일치율 및 임상적 특징

103예 중 수술을 시행 받고 완치되지 않아 방사선치료나 내과적 약물치료 없이 경과 관찰 하였던 환자 53예를 말단

**Table 1.** Normative values of serum IGF-I levels

Age (years)	Male (ng/mL)	Female (ng/mL)
15~16	358~870	261~752
17~18	239~630	236~624
19~20	197~956	193~575
21~23	215~628	110~521
24~25	169~591	129~480
26~30	119~476	96~502
31~40	100~494	130~354
41~50	101~303	101~303
51~70	78~258	78~258

**Table 2.** Basal characteristics of patients before pituitary tumor removal

	Total (n = 103)	Microadenoma (n = 31)	Macroadenoma (n = 72)	<i>P</i>
Age (years)	$43.6 \pm 13.0$	$49.9 \pm 13.6$	$40.8 \pm 11.7$	0.001
Men : Women (n)	53 : 50	18 : 13	35 : 37	NS
BMI ( $\text{kg/m}^2$ )	$25.7 \pm 3.0$	$25.8 \pm 2.9$	$25.6 \pm 3.1$	NS
DM (n, %)	23 (22.3)	5 (16.1)	18 (25.0)	NS
HTN (n, %)	21 (20.4)	9 (29.0)	18 (25.0)	NS
GH ( $\mu\text{g/L}$ )*	30.5 (3.2~1100)	20.0 (6.4~132.0)	38.2 (3.2~1100.0)	0.004
IGF-I (ng/mL)	$1055.3 \pm 414.0$	$1011.9 \pm 390.0$	$1082.3 \pm 426.7$	NS

Values are the mean  $\pm$  SD, BMI, body mass index; DM, diabetes mellitus; HTN, hypertension; GH, growth hormone; IGF-I, insulin-like growth factor-I.

\* Data is shown in median (range).

비대증 활성도를 나타내는 생화학적 지표인 혈액 내 기저 성장호르몬과 IGF-I 농도에 따라서 대상과 방법에서 언급한 바와 같이 분류하였다. 그 결과 A 그룹이 37예, B 그룹이 11예, C 그룹이 5예로 확인되었다(Table 3). 수술 전과는 달리, 수술 이후에는 53예 중 16예에서(B 그룹과 C 그룹) 기저 혈액 내 성장호르몬과 IGF-I 농도 사이에 불일치를 보였다. 즉, 수술 이후 경과 관찰 중이었던 환자에서 두 호르몬 사이의 불일치는 30.2%였다(Fig. 1).

두 호르몬의 일치를 보이는 A 그룹과 성장호르몬 농도는 정상인데 비해 IGF-I 농도만 증가하였던 B 그룹을 비교하여 보면 수술 전 IGF-I의 농도는 두 그룹 간에 차이가 없는데 비해 수술 전 성장호르몬 농도의 중앙값은 각각 41.3  $\mu\text{g/L}$ 와 21.2  $\mu\text{g/L}$ 로 차이를 보이는 것을 알 수 있고( $P = 0.016$ ), 수술 후에는 성장호르몬뿐만 아니라 IGF-I 농도도 B 그룹에서 유의하게 낮게 측정되는 것을 관찰하였다( $P < 0.001$ ). B

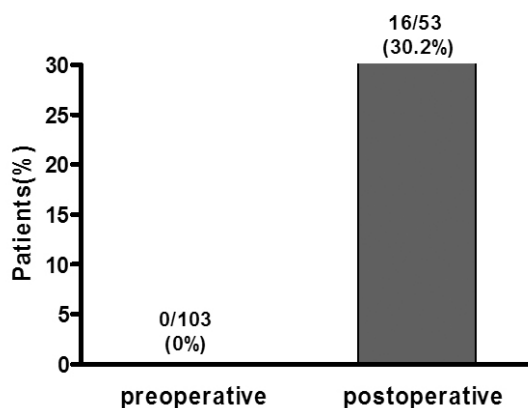


Fig. 1. Prevalence of discordance between growth hormone and insulin-like growth factor-I in preoperative and postoperative acromegaly patients.

그룹에서 거대선종 비율이 54.5%로 83.8%인 A 그룹보다 낮았으나 통계적 유의성은 없었다. 수술 후 잔여종양이 관찰되는 빈도는 B 그룹과 A 그룹에서 각각 22.2%와 64.9%로 B 그룹에서 유의하게 낮았다( $P < 0.029$ ). 두 군간의 진단 시 나이, 성별, 체질량지수, 고혈압 및 당뇨병 유무 등은 모두 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 3).

C 그룹과 A 그룹을 비교해 보면 수술 전 성장호르몬과 IGF-I 농도의 차이는 없었으나 수술 후에는 C 그룹에서 성장호르몬 농도가 유의하게 낮았다( $P < 0.001$ ). 수술 전 체질량지수는 C 그룹에서  $24.3 \pm 3.5 \text{ kg/m}^2$ 으로 다른 군에 비해 가장 낮은 경향을 보였고 수술 후 잔여종양도 20%에서만 관찰되어 A 그룹에 비해 낮았으나 통계적으로는 유의하지 않았다(Table 3).

수술 후 성장호르몬과 IGF-I 농도의 차이를 보였던 B 그룹과 C 그룹을 묶어서 두 호르몬이 모두 상승되어 있는 A 그룹과 비교해 보았을 때, 수술 후 잔여종양이 A 그룹에서는 64.9%이었으나, B와 C 그룹에서는 21.4%로 두 호르몬의 상태가 일치하지 않는 환자군에게서 유의하게 낮았다( $P = 0.006$ ).

## 고 찰

본 연구에서는 말단비대증으로 진단된 103예에서 진단 시 기저 혈액 내 성장호르몬과 IGF-I 농도 사이의 불일치를 보이는 경우는 단 한 예도 관찰되지 않았다. 그러나, 수술을 시행한 후 약물치료나 방사선치료 없이 경과 관찰을 시행한 53예에서는 30.2%에 해당하는 16예에서나 두 호르몬 사이에 불일치를 보였다.

말단비대증은 95% 이상에서 성장호르몬을 분비하는 뇌하수체종양에 의해 발생하며 이러한 성장호르몬의 과잉분비

Table 3. Characteristics of postoperative non-cured patients

	Group A (n = 37)	Group B (n = 11)	Group C (n = 5)	P A vs B	P A vs C	P A vs B + C
Age (years)	41.0 $\pm$ 13.1	46.2 $\pm$ 8.3	34.2 $\pm$ 10.8	NS	NS	NS
Men: Women (n)	15 : 22	7 : 4	2 : 3	NS	NS	NS
BMI ( $\text{kg/m}^2$ )	26.5 $\pm$ 3.3	25.6 $\pm$ 2.2	24.3 $\pm$ 3.5	NS	NS	NS
DM (n, %)	7 (18.9)	2 (18.2)	1 (25.0)	NS	NS	NS
HTN (n, %)	7 (18.9)	2 (18.2)	1 (25.0)	NS	NS	NS
Preoperative GH ( $\mu\text{g/L}$ ) <sup>*</sup>	41.3 (4.0~1100.0)	21.2 (8.4~65.0)	43.7 (33.7~171.6)	0.016	NS	NS
Preoperative IGF-I (ng/mL)	1079.2 $\pm$ 354.5	1244.9 $\pm$ 544.3	1006.2 $\pm$ 586.3	NS	NS	NS
Postoperative GH ( $\mu\text{g/L}$ ) <sup>*</sup>	9.6 (2.9~267.7)	1.3 (0.1~2.3)	6.2 (2.8~12.5)	< 0.001	0.050	< 0.001
Postoperative IGF-I (ng/mL)	867.4 $\pm$ 345.2	467.8 $\pm$ 114.2	331.0 $\pm$ 119.4	< 0.001	< 0.001	< 0.001
Macroadenoma (n, %)	31 (83.8)	6 (54.5)	4 (80.0)	NS	NS	NS
Residual tumor (n, %)	24 (64.9)	2 (22.2)	1 (20.0)	0.029	NS	0.006

Values are the mean  $\pm$  SD, BMI, body mass index; DM, diabetes mellitus; HTN, hypertension; GH, growth hormone; IGF-I, insulin-like growth factor-1.

\* Data is shown in median (range).

에 의해 여러 가지 임상증상이 나타난다. 말단비대증의 치료의 목표는 생화학적 지표인 성장호르몬과 IGF-I 농도를 정상화 시켜 사망률을 줄이는데 있다.

2000년 발표된 말단비대증 치료 지침(consensus)에 따르면 수술 후에는 성장호르몬과 IGF-I 농도를 모두 측정하여 경과를 관찰해야 하며, 경구포도당부하검사 후 최저 성장호르몬 농도가 1.0 µg/L 미만이고 IGF-I 농도가 나이와 성을 보정한 정상치 안에 있으면서 임상적으로 활동성이 없을 때를 완치로 정의하였다[2].

여러 논문에서 성장호르몬과 IGF-I 사이의 일치성에 대해 보고하였는데[8,9,14], Dobrashian 등은 말단비대증 환자에서 혈액 내 성장호르몬 농도가 10 µg/L 미만일 때 성장호르몬과 IGF-I 농도 사이에 선형관계(linear relationship)가 있으며, 혈액 내 성장호르몬 농도가 3 µg/L 미만이면 혈장 IGF-I 농도가 정상화되는 것은 드물다고 하였다[14]. 그러나 혈액 내 성장호르몬과 IGF-I 농도 사이에 불일치를 보이는 경우도 여러 차례 보고되고 있다[12,15,16]. Dimaraki 등[12]은 새롭게 진단된 말단비대증 환자 16명에서 진단 시 성장 호르몬 수치는 정상 범위였으나 IGF-I 수치는 성과 나이를 보정한 정상치 보다 증가되어 있었다고 보고하였고, Freda 등[15]은 수술을 시행 받은 말단비대증 환자들에서, 정상 IGF-I 농도를 보이나 경구포도당부하검사에서 성장호르몬이 억제되지 않는 사례가 있음을 보여주었다. 이와 같이 여러 연구들에서 관찰되는 두 호르몬의 불일치율은 40%까지 보고되고 있다[17~19].

본 연구에서는 수술 전 환자의 103예 모두에서 기저 혈액 내 성장호르몬의 수치와 IGF-I 수치가 모두 증가되어 있어 불일치를 보이는 경우가 없었다. 이는 진단 시에도 두 호르몬 사이의 불일치가 존재하였던 Dimaraki 등[12]의 보고와 차이를 보이는데, 본 연구에 포함된 환자들 대부분 거대선종을 가지고 있고(69.9%), 수술 전 성장호르몬의 중앙값이 30.5 µg/L이며 IGF-I 농도의 평균이 1055.3 ng/mL로 높은데 비해 Dimaraki 등의 연구에 포함된 환자들은 15명 중 5명에서만 거대선종이 관찰되었고, 평균 성장호르몬 농도가 3.2 µg/L 미만이고, 평균 IGF-I 농도가 여자에서 457 ng/mL, 남자에서 487 ng/mL로 낮게 측정된 차이를 보이고 있어 이러한 질환 중증도의 차이가 수술 전 두 호르몬의 불일치율에 영향을 미쳤을 가능성이 있을 것으로 보인다. 수술을 시행한 후에는 기저 혈액 내 성장호르몬이 2.5 µg/L 미만이면 IGF-I이 나이와 성을 보정한 정상치보다 높은 경우가 11예, 기저 혈액 내 성장호르몬이 2.5 µg/L 이상이면 IGF-I이 나이와 성을 보정한 정상치 안에 있는 경우가 5예로 두 호르몬 사이에 불일치를 보이는 경우가 30.2%나 관찰되어 그 빈도가 낮지 않았고, 그 비율은 이전의 연구들에서 보고된 것[17~20]과 비슷한 수준이었다. 성장호르몬 농도만 높은 경우 보다는 IGF-I 농도만 상승해 있는 경우가 더 많

았는데 연구자에 따라 성장호르몬만 높은 그룹이 더 많았거나 또는 IGF-I 농도만 높은 그룹이 더 많았다고 다르게 보고하여[13,18,20,21] 일관된 경향을 나타내지는 않는 것으로 보인다. 수술 후 IGF-I 농도만 증가해 있는 B 그룹 환자들의 경우 A 그룹 및 C 그룹의 환자들에 비해 수술 전 성장호르몬의 농도가 낮은 경향을 보였는데, 본 연구에서 미세선종보다 거대선종에서 성장호르몬 농도가 더 높았던 관찰 결과로 미루어 이러한 결과가 B 그룹 환자들에게서 통계적으로 유의하지는 않았지만 거대선종의 비율이 낮았던 것과 관련이 있을 것으로 생각된다. 둘 중 하나의 호르몬만 정상 이상으로 증가해 있는 경우(B + C 그룹) 두 호르몬이 모두 증가되어 있는 경우에 비해 잔여 종양의 빈도가 유의하게 적은 임상적인 특징이 있었다.

두 호르몬의 상태가 일치하지 않는 기전에 대해서는 아직까지 밝혀진 바가 없으나 몇 가지 가능한 기전들이 제시되어 왔다. 일찍이 Daughaday 등[22]은 성장호르몬에 대한 조직의 감수성이 증가하여 낮은 성장호르몬수치와 높은 IGF-I 농도를 보이면서 임상적인 증상을 나타낼 수 있을 것이라고 하였다. 또한 말단비대증 환자들에게서는 성장호르몬의 박동성 분비가 감소하고 지속적으로 높은 농도로 유지된다는 관찰이 있고[23], 말초 조직이 2.0 µg/L 미만의 낮은 농도의 성장호르몬에도 지속적으로 노출되어 있으면 IGF-I 농도가 정상 이상으로 증가한다는 보고도 있어[24], 이러한 관찰들에 근거하여 분비되는 성장호르몬의 양뿐만 아니라 박동성 분비 자체가 IGF-I의 농도를 결정하는데 중요하기 때문에 호르몬 상태에 차이가 난다는 주장도 있다. 이러한 주장은 본 연구의 B 그룹에 해당하는 환자들에게서 호르몬 불일치를 설명하는 기전이 될 수 있을 것이다.

두 호르몬 상태가 일치하지 않는 다른 가능한 이유는 호르몬 정상범위의 부정확성이다. IGF-I 농도는 성별 및 연령에 따라 정상범위가 다른데 아직 우리나라 사람을 대상으로 한 대규모의 연구가 없어 한국인에서의 정상범위가 제시되어 있지 않은 상태이다. 따라서 본 연구에서도 불가피하게 외국인을 대상으로 하여 구한 정상범위를 참고로 하였고, 이를 이용한 환자군의 분류에 오차가 있었을 가능성을 배제할 수 없다. 이외에도 IGF-I 농도가 연령 보정된 정상 수치로 표현되는데 비해 성장호르몬 농도의 정상치는 연령에 관계없이 해석된다는 점을 들어 최근 Colao 등[25]은 노인 연령에서 1.4 µg/L 정도의 더 낮은 성장호르몬 정상 기준치를 적용해야 한다고 주장한 바 있다. 그러나 본 연구에 포함된 60세 이상의 환자들에게 이러한 기준을 적용하여 다시 분류하여도 IGF-I 농도만 상승해 있는 환자의 수는 감소하지 않았고 오히려 한 명의 완치된 것으로 분류되었던 환자가 성장호르몬만 상승한 환자군에 새로 포함되었다.

성호르몬은 성장호르몬의 작용에 영향을 주는 인자로, 테스토스테론은 성장호르몬에 의한 IGF-I 분비 자극을 증가시

키고, 에스트로겐은 성장호르몬에 의한 간의 내분비기능을 억제함으로써 IGF-I 농도를 감소시킨다[26]. 최근 발표된 Alexopoulou 등[20]의 연구에서는 높은 IGF-I 농도를 보이는 환자군에서 유의하게 여성의 비율이 높았고, 이 중에 정상 성선축을 보이거나 에스트로겐을 복용 중인 여성의 비율이 특히 높았다. 그러나 본 연구에서는 예상한 바와 달리 수술 후 정상보다 높은 IGF-I 농도를 보이는 환자군(A + B 그룹)과 정상범위의 IGF-I 농도를 보이는 환자군(C 그룹)에서 여성의 비율에 차이가 없었고(A + B : C 54.2% : 60.0%,  $P > 0.05$ ), 수술 후 에스트로겐과 테스토스테론 농도에도 차이가 없었다(에스트로겐  $35.9 \pm 19.8$ :  $28.0 \pm 11.3$  pg/mL, 테스토스테론  $2.7 \pm 1.5$ :  $1.4 \pm 1.9$ , 각각  $P > 0.05$ ). 또한 수술 후 뇌하수체기능저하증의 빈도와 에스트로겐 투여력에도 차이가 없음을 관찰하였다.

이외에도 혈액 내 IGF-I 농도는 영양실조, 간질환, 신질환이 있는 경우 낮게 측정되는데[27~29], 본 연구에서는 수술 후 성장호르몬 농도만 증가해 있던 C 그룹 환자들에게서 통계적으로 유의하지는 않았지만 가장 낮은 수술 전 체질량지수를 보였다. 따라서 수술 후 낮은 IGF-I 농도를 보이면서 체질량지수가 매우 낮은 환자의 경우 IGF-I 수치를 해석하는 데 있어 주의가 필요하고 이러한 경우에는 성장호르몬 농도를 이용한 질환 활성도의 평가가 더 도움이 될 것으로 생각된다. 본 연구에서는 간질환, 신질환이 있는 환자와 영양실조의 가능성이 있는 악성종양 환자를 제외하였고 수술 후의 추가적인 치료가 호르몬 농도의 일치 여부에 영향을 미칠 가능성을 고려하여 수술 후 방사선치료나 약물치료를 받은 환자도 제외하였다.

본 연구는 후향적 연구이며 대상 환자가 적다는 문제가 있고, 현재 통용되고 있는 완치의 판단기준인 경구포도당부하검사 후 성장호르몬 농도가 아닌 평균 혈액 내 기저 성장호르몬을 이용하여 질환의 활성도를 평가하였다는 한계점이 있다. 그러나 말단비대증 치료의 궁극적 목표가 사망률을 낮추는데 있고, 여러 역학적 연구에서 치료를 통해 경구포도당부하검사 결과와는 관계없이 기저 성장호르몬 농도를  $2.0 \sim 2.5$   $\mu\text{g/L}$  미만으로 낮출 경우 사망률을 나이와 성별에 따른 일반 인구집단과 같은 수준으로 낮출 수 있음이 알려져 있다[3,10,11,17]. 이와 같은 사실을 토대로 치료 후 기저 성장호르몬 또는 임의 측정된 성장호르몬의 평균과 IGF-I 농도를 이용하여 치료 성적 및 두 호르몬의 일치율을 비교한 연구들도 다수 보고되었기[20,24,30,31], 본 연구에서도 이를 근거로 평균 혈액 내 기저 성장호르몬을 이용하여 질환의 활성도를 판단하였다. 본 연구에서는 수술 후 경과 관찰을 시행한 53명 중 75.5%인 40명에서 수술 후 경구포도당부하검사를 시행하였는데, 환자군 별로 A 그룹에서는 78.4%인 29명, B 그룹에서는 54.5%인 6명에서 경구포도당부하검사를 시행하였고, C 그룹에 해당하는 환자들은 5명

모두 수술 후 경구포도당부하검사를 시행하였다. 40명 중 5명에서 기저 성장호르몬 농도의 평균값과 경구포도당부하검사 결과로 판단한 질환의 활성도 사이에 차이가 있었는데, 그 중 2명은 성장호르몬과 IGF-I 농도가 모두 증가해 있는 A 그룹이었으나 경구포도당부하검사에서 억제되는 소견을 보여 이를 토대로 재분류 하면 B 그룹에 포함되고, 1명은 IGF-I 농도만 증가해 있는 B 그룹이었으나 경구포도당부하검사 결과 억제되지 않아 A 그룹으로 재분류 되며, 나머지 2명은 성장호르몬 농도만 증가해 있는 C 그룹에 포함되어 있었으나 경구포도당부하검사 결과 억제되는 소견을 보여 결과적으로 C 그룹에 해당하는 환자는 3명으로 그 수가 더 감소하였다. 경구포도당부하검사 결과에 따라 질환 활성도가 재평가된 환자는 총 5명으로 이는 경구포도당부하검사를 받은 전체 환자의 12.5% 였다. 경구포도당부하검사를 시행한 40명의 환자만을 대상으로 두 호르몬의 불일치율을 다시 조사해 보았을 때, 평균 기저 성장호르몬 농도를 이용하여 질환 활성도를 분류할 경우 27.5% (11/40명)의 환자에게서 두 호르몬 활성도의 불일치를 보인 반면 경구포도당부하검사 결과를 토대로 환자를 재분류 했을 때에는 24.7% (9/38명)의 환자에게서 성장호르몬과 IGF-I 농도의 불일치를 보였다. 이렇게 새로 분류한 세 그룹을 대상으로 임상양상의 차이를 다시 한 번 살펴보았으나 평균 기저 성장호르몬 농도를 기준으로 환자군을 분류하였을 때와 뚜렷한 차이를 발견하지 못하였다. 그러나 경구포도당부하검사를 시행한 환자들만을 포함하였을 때에는 대상 환자 수가 더 줄어들어 그 결과를 해석하는데 한계가 있겠다. 임상적으로는, 치료 후 IGF-I이 증가해 있는 환자의 경우 완치 판정을 위해 경구포도당부하검사가 필수적이지 않고, 경구포도당부하검사를 시행하는데 소요되는 비용과 시간, 환자의 불편 등을 고려했을 때 모든 환자에게 일률적으로 시행하는데 제한이 있는 것이 사실이다.

또한 본 연구에서는 다른 보고와 달리 하루 중에 여러 번 성장호르몬을 측정하여 평균을 구하지 않고 일정 기간 동안 하루 한 번 공복 기저 성장호르몬을 측정하여 그 평균값을 사용했기 때문에 이전의 연구 결과들과 차이를 보였을 가능성이 있다. 그러나 말단비대증 환자의 경과관찰 시에 매번 하루 중 여러 번 채혈하는 것은 현실적으로 어려운 점이 있다. 이외에도 수술 후 경과 관찰 중 호르몬농도가 변화하였다는 보고가 있으나[13] 본 연구에서는 경과 관찰을 1년만 시행한 것도 결과에 영향을 주었을 가능성이 있겠다.

위와 같은 점들을 감안한다면, 말단비대증환자에게서 공복 기저 혈액 내 성장호르몬과 IGF-I 농도로 지속적인 경과관찰을 하는 것은 도움이 되며, 기저 성장호르몬 농도와 경구포도당부하검사 결과가 차이를 보이는 경우가 있으므로 성장호르몬과 IGF-I 농도 사이에 불일치를 보이는 경우, 특히 IGF-I 농도는 정상 범위에 있으나 성장호르몬 농도만 증

가 해 있는 경우에는 경구포도당부하검사를 시행하는 것이 도움이 될 것이다.

요약하면, 본 연구에서는 수술 전 혈액 내 성장 호르몬 수치와 IGF-I 농도는 동일하게 비정상적으로 증가되어 있었으나 수술 이후에는 두 호르몬이 불일치를 보이는 경우가 30.2%나 되는 것을 관찰 하였다. 두 호르몬이 불일치를 보이는 환자는 수술 후 잔여종양의 빈도가 낮은 임상적 특징이 있었다. 기존에 제시된 호르몬 불일치의 가설 중 성장호르몬의 영향에 대해서는 기존의 연구 결과와 부합하지 않는 결과를 보였으나 그 외에 부적합한 호르몬 정상범위 참고치에 의한 영향이나 영양 상태에 따른 IGF-I 농도의 변화 등이 가능성이 있을 것으로 생각되었다.

성장호르몬과 IGF-I 농도 간에 불일치가 발생하는 원인은 아직 확실히 밝혀지지 않았다. 그러나 본 연구에서 보듯이 그 빈도가 낮지 않으므로 말단비대증 환자의 수술 후 경과관찰 시에는 반드시 두 호르몬을 동시에 측정하여야 하겠고, IGF-I 농도는 정상이나 성장호르몬 농도가 증가한 경우에는 경구포도당부하검사를 시행하는 것이 필요하겠다. 향후 성장호르몬과 IGF-I 농도 사이의 관계에 대한 전향적 연구가 필요할 것으로 생각되며 더 많은 환자를 대상으로 수술 전후 두 호르몬 사이에 불일치를 보이는 경우의 임상적 특징과 발생기전을 밝히려는 연구가 필요할 것이다.

## 요 약

**연구배경:** 말단비대증으로 진단받은 환자에게서 수술 전과 수술 후 각각 질병의 활성도를 나타내는 생화학적 지표인 성장 호르몬과 IGF-I 농도 사이의 불일치를 보이는 환자의 빈도와 그 특징을 알아보고자 하였다.

**방법:** 1995년 1월 1일부터 2007년 6월 30일까지 서울대학교병원에서 말단비대증으로 진단받은 환자 중 후향적 의무기록 검토를 통해 기저 혈액 내 성장 호르몬 수치와 IGF-I 이 모두 측정되어 있는 환자만을 대상으로 하여 뇌하수체 종양 제거수술 전후의 임상적 특징 및 호르몬 농도를 조사하고 두 호르몬 사이의 일치도를 분석하였다. 말단비대증의 질병의 활성도의 기준을 평균 공복 시 기저 혈액 내 성장호르몬 수치는 2.5 µg/L 이상으로 하고 IGF-I은 나이와 성별을 보정한 정상치보다 높은 경우로 하였다. 환자군을 질병의 활성도의 기준에 따라 두 호르몬이 일치하는 군과 두 호르몬이 불일치를 보이는 군으로 나누어 비교하였다.

**결과:** 수술 전 대상자는 모두 103예가 있었고, 진단 후 수술을 시행 받고 완치되지 않아 방사선치료나 내과적 약물치료 없이 기저 혈액 내 성장 호르몬과 IGF-I 농도를 측정하며 경과를 관찰하였던 대상자는 53예이었다. 수술 전 기저 혈액 내 성장호르몬 수치와 IGF-I은 모두 증가되어 있었으며 두 호르몬 간의 질병의 활성도를 비교 시에 0% (0/103

예) 불일치율을 보였다. 그러나 수술을 시행 후 경과 관찰 시 측정된 기저 혈액 내 성장호르몬 수치와 IGF-I 간의 질병의 활성도를 비교 시 두 호르몬 사이의 질병의 활성도의 불일치율은 30.2% (16/53예)나 되었다. 기저 혈액 내 성장 호르몬 수치와 IGF-I 농도 간의 질병의 활성도의 일치를 보이는 군과 불일치를 보이는 각 군 사이에는 나이, 성별, 체질량지수, 수술 전 종양의 크기 등에는 유의한 차이가 없었으나 질병 활성도의 불일치를 보이는 군에서 수술 후 잔여종양이 관찰되는 빈도가 낮았다( $P = 0.006$ ).

**결론:** 말단비대증으로 진단받은 환자에게서 수술 전에 기저 혈액 내 성장 호르몬과 IGF-I 간에 질병 활성도의 불일치를 보이는 경우는 없었으나 수술 후 경과 관찰 중에는 30.2%의 환자에게서 불일치를 보였다. 두 호르몬의 불일치를 보였던 환자들은 수술 후 잔여종양이 없는 경우가 많았다. 호르몬 불일치율을 고려할 때 말단비대증의 수술 후 경과 관찰 시에는 반드시 동시에 두 호르몬의 농도를 측정하여 질병의 활성도를 평가해야 하고, IGF-I 농도는 정상이나 성장호르몬 농도만 증가해 있는 환자에게서는 경구포도당부하검사를 시행해야 하겠다.

## 참 고 문 헌

1. Rajasoorya C, Holdaway IM, Wrightson P, Scott DJ, Ibbertson HK: Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly. Clin Endocrinol (Oxf) 41:95-102, 1994
2. Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, Cavagnini F, Frohman L, Ho K, Veldhuis J, Wass J, Von Werder K, Melmed S: Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. J Clin Endocrinol Metab 85:526-529, 2000
3. Orme SM, McNally RJ, Cartwright RA, Belchetz PE: Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. United Kingdom Acromegaly Study Group. J Clin Endocrinol Metab 83:2730-2734, 1998
4. Bates AS, Van't Hoff W, Jones JM, Clayton RN: An audit of outcome of treatment in acromegaly. Q J Med 86:293-299, 1993
5. Biochemical assessment and long-term monitoring in patients with acromegaly: statement from a joint consensus conference of the Growth Hormone Research Society and the Pituitary Society. Growth Hormone Research Society; Pituitary Society. J Clin Endocrinol Metab 89:3099-3102, 2004
6. Daughaday WH, Rotwein P: Insulin-like growth

- factors I and II. Peptide, messenger ribonucleic acid and gene structures, serum, and tissue concentrations. *Endocr Rev* 10:68-91, 1989
7. Clemmons DR, Van Wyk JJ, Ridgway EC, Kliman B, Kjellberg RN, Underwood LE: Evaluation of acromegaly by radioimmunoassay of somatomedin-C. *N Engl J Med* 301:1138-1142, 1979
8. Bates AS, Evans AJ, Jones P, Clayton RN: Assessment of GH status in acromegaly using serum growth hormone, serum insulin-like growth factor-I and urinary growth hormone excretion. *Clin Endocrinol (Oxf)* 42:417-423, 1995
9. Costa AC, Rossi A, Martinelli CE Jr, Machado HR, Moreira AC: Assessment of disease activity in treated acromegalic patients using a sensitive GH assay: should we achieve strict normal GH levels for a biochemical cure? *J Clin Endocrinol Metab* 87:3142-3147, 2002
10. Holdaway IM, Rajasoorya RC, Gamble GD: Factors influencing mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 89:667-674, 2004
11. Kauppinen-Makelin R, Sane T, Reunanen A, Valimaki MJ, Niskanen L, Markkanen H, Loyttyniemi E, Ebeling T, Jaatinen P, Laine H, Nuutila P, Salmela P, Salmi J, Stenman UH, Viikari J, Voutilainen E: A nationwide survey of mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 90:4081-4086, 2005
12. Dimaraki EV, Jaffe CA, DeMott-Friberg R, Chandler WF, Barkan AL: Acromegaly with apparently normal GH secretion: implications for diagnosis and follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 87:3537-3542, 2002
13. Espinosa-de-Los-Monteros AL, Sosa E, Cheng S, Ochoa R, Sandoval C, Guinto G, Mendoza V, Hernandez I, Molina M, Mercado M: Biochemical evaluation of disease activity after pituitary surgery in acromegaly: a critical analysis of patients who spontaneously change disease status. *Clin Endocrinol (Oxf)* 64:245-249, 2006
14. Dobrashian RD, O'Halloran DJ, Hunt A, Beardwell CG, Shalet SM: Relationships between insulin-like growth factor-I levels and growth hormone concentrations during diurnal profiles and following oral glucose in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 38:589-593, 1993
15. Freda PU, Nuruzzaman AT, Reyes CM, Sundeen RE, Post KD: Significance of "abnormal" nadir growth hormone levels after oral glucose in postoperative patients with acromegaly in remission with normal insulin-like growth factor-I levels. *J Clin Endocrinol Metab* 89:495-500, 2004
16. Minuto F, Resmini E, Boschetti M, Arvigo M, Sormani MP, Giusti M, Ferone D, Barreca A: Assessment of disease activity in acromegaly by means of a single blood sample: comparison of the 120th minute postglucose value with spontaneous GH secretion and with the IGF system. *Clin Endocrinol (Oxf)* 61:138-144, 2004
17. Ayuk J, Clayton RN, Holder G, Sheppard MC, Stewart PM, Bates AS: Growth hormone and pituitary radiotherapy, but not serum insulin-like growth factor-I concentrations, predict excess mortality in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 89:1613-1617, 2004
18. Kaltsas GA, Isidori AM, Florakis D, Trainer PJ, Camacho-Hubner C, Afshar F, Sabin I, Jenkins JP, Chew SL, Monson JP, Besser GM, Grossman AB: Predictors of the outcome of surgical treatment in acromegaly and the value of the mean growth hormone day curve in assessing postoperative disease activity. *J Clin Endocrinol Metab* 86:1645-1652, 2001
19. Damjanovic SS, Neskovic AN, Petakov MS, Popovic V, Macut D, Vukojevic P, Joksimovic MM: Clinical indicators of biochemical remission in acromegaly: does incomplete disease control always mean therapeutic failure? *Clin Endocrinol (Oxf)* 62:410-417, 2005
20. Alexopoulou O, Bex M, Abs R, T'sjoen G, Velkeniers B, Maiter D: Divergence between growth hormone and insulin-like growth factor-I concentrations in the follow-up of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 93:1324-1330, 2008
21. Abosch A, Tyrrell JB, Lamborn KR, Hannegan LT, Applebury CB, Wilson CB: Transsphenoidal microsurgery for growth hormone-secreting pituitary adenomas: initial outcome and long-term results. *J Clin Endocrinol Metab* 83:3411-3418, 1998
22. Daughaday WH, Starkey RH, Saltman S, Gavin JR 3rd, Mills-Dunlap B, Heath-Monnig E: Characterization of serum growth hormone (GH) and insulin-like growth factor I in active acromegaly with minimal elevation of serum GH. *J Clin Endocrinol Metab* 65:617-623,



- 1987
23. Ho KY, Weissberger AJ: Characterization of 24-hour growth hormone secretion in acromegaly: implications for diagnosis and therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 41:75-83, 1994
24. Peacey SR, Toogood AA, Veldhuis JD, Thorner MO, Shalet SM: The relationship between 24-hour growth hormone secretion and insulin-like growth factor I in patients with successfully treated acromegaly: impact of surgery or radiotherapy. *J Clin Endocrinol Metab* 86:259-266, 2001
25. Colao A, Pivonello R, Cavallo LM, Gaccione M, Auriemma RS, Esposito F, Cappabianca P, Lombardi G: Age changes the diagnostic accuracy of mean profile and nadir growth hormone levels after oral glucose in postoperative patients with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 65:250-256, 2006
26. Meinhardt UJ, Ho KK: Modulation of growth hormone action by sex steroids. *Clin Endocrinol (Oxf)* 65(4):413-422, 2006
27. Soliman AT, Hassan AE, Aref MK, Hintz RL, Rosenfeld RG, Rogol AD: Serum insulin-like growth factors I and II concentrations and growth hormone and insulin responses to arginine infusion in children with protein-energy malnutrition before and after nutritional rehabilitation. *Pediatr Res* 20:1122-1130, 1986
28. Powell DR, Rosenfeld RG, Baker BK, Liu F, Hintz RL: Serum somatomedin levels in adults with chronic renal failure: the importance of measuring insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-II in acid-chromatographed uremic serum. *J Clin Endocrinol Metab* 63:1186-1192, 1986
29. Jones JJ, Clemmons DR: Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. *Endocr Rev* 16:3-34, 1995
30. Bevan JS, Atkin SL, Atkinson AB, Bouloux PM, Hanna F, Harris PE, James RA, McConnell M, Roberts GA, Scanlon MF, Stewart PM, Teasdale E, Turner HE, Wass JA, Wardlaw JM: Primary medical therapy for acromegaly: an open, prospective, multicenter study of the effects of subcutaneous and intramuscular slow-release octreotide on growth hormone, insulin-like growth factor-I, and tumor size. *J Clin Endocrinol Metab* 87:4554-4563, 2002
31. Lorcé Y, Dejager S, Chanson P; French Octerotide LAR Group: Time course of GH and IGF-1 levels following withdrawal of long-acting octreotide in acromegaly. *Pituitary* 3:193-197, 2000