대한내과학회지: 제 75 권 제 3 호 2008

성인 성장호르몬 결핍증

한양의대 내분비대사내과학교실

김 동 선

Growth hormone deficiency in adult

Dong-Sun Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Hanyang University School of Medicine, Seoul, Korea

Growth hormone deficiency (GHD) is a clinical syndrome associated with increased morbidity and possibly mortality. Many clinical studies over the past decade show beneficial effects of replacement therapy with recombinant human growth hormone in GHD in adults. GH replacement in patients with GHD induces reduction of cardiovascular risk factors, improvement of lipid profile, normalization of body composition and improvement of exercise capacity, as well as enhanced psychological well-being. To make a diagnosis of GHD, insulin-induced hypoglycemia is recommended as a standard test, but the arginine-GH-releasing hormone test achieves comparable separation between normal and hypopituitary subjects in most groups. GHD should be always confirmed by the results of biochemical, especially provocative, tests, and therapy should be limited to those with biochemically proven growth hormone deficiency. (Korean J Med 75:257-261, 2008)

Key Words: Growth hormone; Growth hormone deficiency; Hypopituitarism

서 론

성인성장호르몬 결핍증(Adult Growth Hormone Deficiency; AGHD)은 크게 유년기에서 시작된 결핍증과 성인에서 시작된 후천적인 결핍증으로 크게 나뉜다. 과거 성장호르몬 결핍증은 소아 청소년기에서의 성장과 발육만을 위해서 치료가 이루어 지다가, 근래에는 성장호르몬이 신체 대사를 조절하는 주요한 호르몬으로 밝혀짐에 따라 성인에서도 보충 투여 치료가 권고되고 있다. 그러나 성장호르몬결핍증 성인에서 성장호르몬 치료가 필요한지 여부를 결정하는 것은 정확한 임상 평가하에 이루어져야 하며, 치료에 의해 유발되는 손익에 대한 정확한 판단이 있어야 한다. 성장호르몬 결핍증을 진단하는 방식은 표준화가 잘 되어 있지 않아서 그 발병율과 원인 분석에 대한 통계 자료에 많은 편차가 있다. 최근 덴마크에서의 연구에서는 성인 성장호르몬 결핍증의 발생율은 인구 약 만 명당 1~2명이라고 보고된 바 있다.

분류 및 원인

성인성장호르몬결핍증은 크게 세 그룹으로 분류된다. 첫째는 유년기에 성장호르몬결핍증이 기왕에 있던 사람, 둘째는 외상이나 구조적 변화 의해 이차적으로 유발된 성장호르몬결핍증, 셋째는 특발성 성장호르몬결핍증이다.

1. 유년기에서부터 시작된 성장호르몬 결핍증(AGHD in patients with prior childhood GHD)

성인 성장호르몬 결핍증의 원인으로는 그리 많은 편은 아니다. 유년기에서의 성장호르몬결핍증은 뇌하수체 내 전사인자의 돌연변이 등 유전자 이상에 의한 경우와, 뇌하수체나 시상하부의 선천적인 구조적 이상, 여러 후천적 질환, 방사선 치료 후유증 등에 의해 발생된다. 소아에서는 성장호르몬 결핍증은 특발성으로 진단되는 경우가 많은데, 성인이 된 후에 이들 환자들을 대상으로 성장호르몬 분비능을

재검사하면 대부분의 예에서 정상적인 성장호르몬 분비능력의 소견을 보이는 경우가 많다. 그러나 유기적인 장애에 의한 성장호르몬결핍증인 경우에는 분비능이 정상적으로 회복되지 않는다.

2. 구조적 질환이나 외상에 의한 후천적 성장호르몬 결핍증(Acquired GHD secondary to structural lesions or trauma)

성인에서 성장호르몬결핍증의 약 반 수는 뇌하수체의 종양이 원인이 된다. 뇌하수체 미세선종인 경우에 뇌하수체 기능의 장애는 매우 드물지만 거대선종인 경우에는 30~60%에서 뇌하수체 전엽호르몬의 결핍이 한 개 이상 나타난다. 두개인두종에 의한 결핍증은 약 8%에 해당되며, 이 외 뇌하수체에 인접한 장기에서 발생하는 종양들(germinoma, astrocytoma, angiofibroma, cholesteatoma, chordoma, ependymoma, glioma, hemangioma, hygroma, giant-cell tumor, meningioma, neurocytoma, pineocytoma, teratoma)에 의한 경우가 약 5%에 해당된다. 드물게는 백혈병을 포함하여 악성 질환의 전이에 의해서도 유발된다. 종양 이외에 중추신경계 염증, 육아성 질환, 방사선 조사, 수술 후 손상, 쉬한 증후군, 공터키안 증후군, 동맥류, 뇌하수체졸중 등도 원인이 된다.

최근 보고에 의하면 외상성 뇌손상(traumatic brain injury)이나 지주막하출혈이 후에 뇌하수체 결핍증을 일으키는 중요한 원인임이 밝혀졌다. 보고에 의하면 외상성 뇌손상 후에는 6~20%에서 지주막하출혈 후에는 12~37%에서 적어도 한 개 이상의 뇌하수체 호르몬 결핍증이 발생하고, 약 10.7%에서는 성장호르몬결핍증이 유발된다고 알려진다.

3. 성인에서 유발되는 특발성 성장호르몬결핍증(Adult-onset idiopathic GHD)

성인에서 유발되는 특발성 성장호르몬결핍증은 매우 희귀하며 약 5%가 해당된다고 알려진다. 특히 다발성 뇌하수체 결핍증의 초기에 먼저 성장호르몬결핍증만 나타나 특발성으로 진단되어 질 소지가 있다. 그러나 성인에서 시작되는 고립성 특발성 성장호르몬결핍증의 진단은 논란의 여지가 아직 많다. 복부 비만이 있는 성인에서는 성장호르몬 자극 검사에서 성장호르몬 분비능이 감소하는 경우가 있어 성장호르몬결핍증으로 진단되는 경우가 있는데 반드시 연령을 보정하여 인슐린양성장인자(IGF-1) 농도를 평가하여야 한다.

성장호르몬결핍증의 진단

다른 뇌하수체 호르몬 결핍증을 보이는 환자에서 혈중 인슐린양성장인자-1이 낮으면 성장호르몬 호르몬 결핍증을 진단하는 것이 임상적으로 어렵지 않지만 이외의 예들에서는 자극검사가 필요하다. 특히 성장호르몬 결핍 가능성이 있는 환자에서 지방양의 상대적 증가, 근육양의 감소, 에너지 및 삶의 질 감소 등의 성장호르몬결핍증 임상양상이 나타나면 성장호르몬결핍증을 의심해 볼 수 있다. 성장호르몬 자극 검사는 여러 방법이 있으나 재현성이 떨어지는 것이 많으며 진단 컷오프 수치에 논란이 많다. 따라서 자극 검사의 선택은 검사자의 경험과 검사 방법의 신뢰도에 의존하게 된다.

아직까지 성장호르몬 결핍증 진단을 위해서는 insulin tolerance test가 황금 표준 검사로 되어 있는데, GHRH-arginine, arginine 단독, clonidine, levodopa, arginine plus levodopa 등의 자극 검사 방법들도 사용되고 있다. 통상적으로는 성장호르몬 결핍 증상이 있으면서 인슐린을 이용한 저혈당 유발검사에서 성장호르몬의 최고 농도가 3~5 μg/liter 미만의 반응을 보이면 성장호르몬결핍증으로 진단을 한다. 그러나 이 검사를 시행 하는데는 많은 노동이 필요하고 저혈당의 위험이 상존하여 현재 미국에서는 잘 쓰여지지 않는다. 최근에 미국에서의 보고에 의하면 성장호르몬결핍 검사의 77.7%에서 arginine, levodopa (L-DOPA), 혹은 arginine plus L-DOPA를 사용하고 단지 11.4%의 환자들에서 ITT를 시행한다고 알려졌다. ITT는 GH cutoff of 5.1 μg/liter에서 96% 민감도와 92% 특이도의 우수한 진단 가치를 보이는데, GHRH-arginine 검사도 GH cutoff of 4.1 μg/liter에서 95% 민감도와 91% 특이도를 보여, 이 두 검사는 현재 쓰여지고 있는 성장호르몬결핍증의 진단에 가장 정확한 검사라고 할 수 있다. 특히 ITT가 발작 질환이나 심혈관 질환에서 사용이 제한되고 저혈당의 위험성이 큰데 반해, GHRH-arginine 검사는 저혈당의 위험이 없고 큰 부작용이 없어 좀 더 자주 쓰여지는 추세에 있다. 그러나 GHRH가 뇌하수체를 직접 자극할 수 있으므로 시상하부 질환(방사선 후유증)에 의한 성장호르몬결핍증에서는 위음성 결과가 나올 수 있음을 잊지 말아야 한다. 만약 저혈당의 위험이 문제되고 시상하부 손상에 의한 성장호르몬결핍증이 의심될 때에는 아기닌 단독 투여 검사가(cutoff of 1.4 μg/liter) 유용하다. 이외의 다른 검사들은 아직 진단적 가치가 빈약한 편이다.

소아에서 구조적 질환이 있으면서 뇌하수체 호르몬 결핍

이 복수로 있을 때나, 유전적 원인으로 인해 성장호르몬결핍증이 확실할 때에는 성장호르몬 치료를 한 달간 끊고 혈중 IGF-I 농도를 측정하여 여전히 낮으면 자극 검사를 추가적으로 시행하지 않고도 성장호르몬결핍증이 지속되고 있다고 판정할 수 있다.

IGF-I이나 IGFBP3을 측정하였을 때에는 비록 혈중 농도가 정상 수준에 있을지라도 성장호르몬결핍증의 가능성은 배제할 수 없다. 그러나 그 수치가 간 질환이나 이화작용(catabolism)이 증가되는 상황이 아닌 일반적인 상태에서 연령이 보정된 정상 범위 이하로 나타날 때에는 성장호르몬결핍증을 강력히 시사하며, 특히 성장호르몬 치료가 효과적인지 판단하는데 유용할 수 있다.

성장호르몬 결핍증의 임상양상

1. 심혈관계 장애

성장호르몬 치료를 받지 않는 뇌하수체기능저하증 환자에서 사망률이 증가하는 것은 주로 심혈관계 장애에 의한다. 성장호르몬 결핍증과 대사증후군의 증상은 서로 공통점을 갖고 있는데, 아직 논란이 남아 있으나 성장호르몬 결핍증 환자에서 성장호르몬 보충 치료는 심혈관계 질환의 발생을 감소시킨다고 알려진다.

2. 체 구성

성장호르몬 결핍증은 제지방 체중 감소와 복부 비만을 유발하며, 성장호르몬 보충 투여 시에 이는 호전된다.

3. 동맥경화

성장호르몬 결핍증에서는 조기 동맥경화가 관찰되는데, 영상 검사를 하면 경동맥 내막과 중간막이 두꺼워지고 동맥경화성 경직이 나타난다. 많은 연구에서 성장호르을 보충치료하면 이러한 변화가 호전되는 것으로 알려졌는데, 최근 일부 보고는 오히려 악화된다는 보고도 있어 아직 논란 중에 있다.

4. 지질 변화

성장호르몬은 VLDL과 LDL 수용체의 리간드인 아포리포프로테인 E의 회전을 증가시켜 LDL 청소율을 증가시키다. 성장호르몬 치료는 LDL과 HDL 프로파일을 개선시키는데 중성지방에는 영향을 미치지 않는다.

5. 고혈압

성장호르몬결핍증의 약 25%에서 고혈압을 보이지만 성장호르몬 치료가 혈압을 낮추는지에 대해선 아직 불분명하다.

6. 인슐린 저항성

성장호르몬은 항인슐린 작용을 하기 때문에 성장호르몬 치료는 2형 당뇨병을 유발할 것이라 예상할 수 있다. 그러나 실제 성장호르몬 결핍증에서 성장호르몬을 투여 시에 당뇨병 발생이 증가하는 증거는 없다. 흥미로운 것은 성장호르몬을 보충 투여 시에 공복혈당은 증가하는데 당화혈색소의 변화는 나타나지 않는다. 이는 성장호르몬을 보통 취침 전에 맞으므로 새벽 공복 혈당은 증가하지만 24시간 당 항상성에는 영향을 끼치지 않는 것으로 해석할 수도 있다. Holmer의 연구에 의하면 성장호르몬 결핍증 환자는 오히려 체질량지수가 높고 신체 활동량이 적어 2형 당뇨병이 더 많이 발생한다고 보고된 바 있다.

7. 심장 기능

성인성장호르몬 결핍증이 심장에 구조적 혹은 기능적인 변화를 초래하는지에 대해서는 아직 불분명하다. 아직까지의 연구들은 연구 대상의 수가 너무 적거나 성장호르몬 결핍증의 정도나 유병기간에서 많은 차이를 보여 그 결과가 다양하다.

8. 골밀도

성장호르몬과 인슐린양성장인자-1이 골 대사에 주요한 역할을 함이 잘 알려져 있지만 성인에서 유발된 성장호르몬 결핍증에서는 골밀도 감소 여부가 불분명하고 다양한 결과를 보고하고 있다. 그러나 최소한 성장호르몬결핍증에서 성장호르몬 보충 투여가 골밀도에 나쁜 영향을 미치지는 않고 골절의 위험을 최소화 할 것이라는 데는 이의가 없다.

9. 삶의 질

성장호르몬결핍증에서 성장호르몬 보충 치료가 삶의 질을 호전시키는지에 대한 연구에서 상반되는 결과들이 있는데 이는 아마도 성장호르몬 투여 용량이나 삶의 질 측정 방법 차이 등 각 연구들간의 차이에 기인한 것으로 보인다. 일반적으로 성장호르몬 투여는 삶의 질을 호전시키는 것으로 알려지며 인지 능력도 향상시킨다.

성장호르몬 치료

근래 사용하는 유전자 재조합 사람 성장호르몬은 피하 지방에 주사한다. 장시간 지속형 제재는 인슐린양성장인자-1을 정상화 시키는데 효과가 비슷하나 아직 장기간에 걸친 결과에 대한 자료는 없다.

성인 성장호르몬 결핍증 환자에서 성장호르몬의 투여는 체구성, 운동능력, 골의 구성, 삶의 질에서 의미있는 임상적인 호전을 나타낸다. 성장호르몬의 치료 효과는 성장호르몬 결핍증이 심할수록 그 효과가 높게 나타난다. 성장호르몬에 대한 반응은 사람마다 다 다르므로 6~12개월 후에 임상적인 평가를 하는 것이 좋다. 성장호르몬 치료는 활동적인 암 질환이 있을 때에는 하지 말아야 하며, 당뇨병이 있을 때에는 항 당뇨병제의 조절이 필요하다.

성장호르몬 치료가 도입된 초기에는 비교적 고용량이 사용되었고 부작용 또한 많은 편이었는데, 근래에는 투여 용량이 감소하면서 부작용도 감소하는 추세이다. 부작용은 약 30%의 환자에서 나타나며 대부분은 대사와 관련된 장애로서 용량에 비례한다. 가장 흔한 부작용은 5~18%에서 나타나는 수분 저류 현상이며 이상감각, 관절경직, 말초 부종, 관절통, 근육통, 혈압상승 등이 나타난다. 이외에 인슐린 감수성의 저하, 당뇨병, 망막증 등을 모니터링 해야 한다. 종양 발생과 관련해서는 성장호르몬결핍증 환자에서는 아직까지 종양 발생의 증가가 없는 것으로 보고되지만 아직 논란의 여지가 있으며 장기간의 관찰 연구가 필요한 실정이다.

일반적으로 여자는 남성과 같은 정도의 IGF-1 농도에 도달하기 위해서 남성보다 더 많은 GH 투여가 요구된다. 또한 같은 IGF-1 농도라 하더라도 여성에서는 체지방, LDL 콜레스테롤 및 골 대사 지표들의 호전율이 남성에 비해 떨어진다. 이는 에스트로겐 효과에 의한다고 알려져 있다. 흥미롭게도 폐경기 에스트로겐 복용 시에 경구로 복용하는 경우에는 더 많은 성장호르몬 용량이 필요하나 경피 에스트로겐을 사용하는 경우에는 별 영향이 없다고 알려진다.

치료 시작은 노인에서는 적은 용량으로 시작하여 서서히 증량을 해나간다. 통상 60세 이상에서는 하루에 100~200 ug/일로 시작하고 30~60세의 환자는 300 ug/일, 30세 미만의 환자는 400~500 ug/일로 시작한다. 약 1~2달 간격으로 용량을 증량하며 부작용이 없는 상태에서 1) 적절한 임상반응에 도달하고, 2) 연령 보정한 IGF-1의 수치가 정상 범위의 중간 이상에 이르게 하는 것을 목표로 한다. 경험적으로 한국인 성장호르몬 결핍증에서는 서양인보다 보다 적은 용량에서도 효과가 잘 나타나는 것으로 여겨진다.

Table 1. Monitoring of GH treatment

Parameter	Frequency
Physical examination, with attention to weight, height, and BMI	At start of therapy and at each visit
Waist circumference	Yearly
Dual X-ray absorptiometry	At baseline and every 2 years thereafter
Serum IGF-1	At least yaarly, and 6 weeks aftera dose change
Lipid pane	Yearly
Fasting glucose	Yearly
Blood pressure	At each visit
Quality of life assessement by careful history (energy level, vitality, mood)	At start of therapy and at each visit

Adapted from Ho[60••]. BMI, bone mineral density; IFG-1, insulin-like growth factor-1

얼마나 오랫동안 성장호르몬을 치료해야 하는지는 아직 정답이 없다. 만약 성장호르몬 치료로 얻는 잇점이 많다면 성장호르몬 치료를 구태여 중단할 필요는 없다. 그러나 1년 이상 치료에도 불구하고 객관적 이득이 분명하지 않으면 성장호르몬 투여를 중단하는 것이 적절할 것이다.

결 론

성장호르몬 결핍은 성장과 발육을 저하시킬 뿐 아니라 대사 이상을 유발한다. 성장호르몬 치료는 성장호르몬 결핍에 의한 저신장 뿐만 아니라 터너 증후군, 신부전증, 저임신연령 체중(small size for gestational age), Prader-Willi 증후군에서 광범위하게 처방되어 왔다. 최근에는 성인에서의 뇌하수체-시상하부 질환에 의한 성장호르몬결핍증 및 AIDS 환자의 근육소실 뿐만 아니라 특발성 저신장증에서도 사용 승인을 미국 식품의학청에서 받기에 이르렀다. 성장호르몬을 치료할 때에는 성장호르몬 결핍증이 과연 존재하는지 정확히 진단하는 것이 중요하며, 치료에 의해 유발되는 손익에 대하여 정확한 판단이 있어야 한다. 성장호르몬을 보충 치료하면 체구성, 운동 능력, 골 밀도, 지질 및 삶의 질이 호전되는 것은 밝혀졌으며, 심혈관의 위험을 감소시키는가는 분명한 임상 결과가 좀 더 필요한 상태이다.

중심 단어: 성장호르몬; 결핍증; 뇌하수체기능저하증

REFERENCES

1) Biller BM, Samuels MH, Zagar A, Cook DM, Arafah BM, Bonert V, Stavrou S, Kleinberg DL, Chipman JJ, Hartman ML. *Sensitivity and specificity of six tests for the diagnosis of adult growth hormone deficiency. J Clin Endocrinol Metab 87:2067-2079, 2002*
2) Burman P, Johansson AG, Siegbahn A, Vessby B, Karlsson FA. *Growth hormone (GH)-deficient men are more responsive to GH replacement than women. J Clin Endocrinol Metab 82:550-555, 1997*
3) Cook DM, Ludlam WH, Cook MB. *Route of estrogen administration helps to determine growth hormone (GH) replacement dose in GH-deficient adults. J Clin Endocrinol Metab 84:3956-3960, 1999*
4) de Boer H, Blok GJ, Van der Veen EA. *Clinical aspects of growth hormone deficiency in adults. Endocr Rev 16:63-86, 1995*
5) Mathioudakis N, Salvatori R. *Adult-onset growth hormone deficiency: causes, complications and treatment options. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 15:352-358, 2008*
6) Melmed S. *Supplemental growth hormone in healthy adults: the endocrinologist's responsibility. Nat Clin Pract Endocrinol Metab. 2:119, 2006*
7) Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Shalet SM, Vance ML. *CLINICAL PRACTICE GUIDELINE: Evaluation and Treatment of Adult Growth Hormone Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline Clin Endocrinol Metab 91:1621-1634, 2006*
8) Snyder PJ, Fowble BF, Schatz NJ, Savino PJ, Gennarelli TA. *Hypopituitarism following radiation therapy of pituitary adenomas. Am J Med 81:457-462, 1986*
9) Agha A, Rogers B, Sherlock M, O'Kelly P, Tormey W, Phillips J, Thompson CJ. *Anterior pituitary dysfunction in survivors of traumatic brain injury. J Clin Endocrinol Metab 89:4929-4936, 2004*
10) Tauber M, Moulin P, Pienkowski C, Jouret B, Rochiccioli P. *Growth hormone (GH) retesting and auxological data in 131 GH-deficient patients after completion of treatment. J Clin Endocrinol Metab 82:352-356, 1997*
11) Webb SM, Rigla M, Wägner A, Oliver B, Bartumeus F. *Recovery of hypopituitarism after neurosurgical treatment of pituitary adenomas. J Clin Endocrinol Metab 84:3696-3700, 1999*