부당 경량아(Small for Gestational Age)로 태어난 사춘기 이전의 저신장 소아에서 6개월간 인성장호르몬(EutropinTM Inj.) 치료의 유효성과 안전성에 대한 단일군 대상, 제3상 임상시험 연구

고려대학교병원 소아청소년과¹, 가톨릭대학교 성모병원 소아청소년과², 경북대학교병원 소아청소년과³,
삼성서울병원 소아청소년과⁴, 서울대병원 어린이병원 소아청소년과⁵, 서울아산병원 소아청소년과⁶,
인제대학교 부산백병원 소아청소년과⁷, 연세대학교 세브란스병원 소아청소년과⁸, 가톨릭대학교 서울성모병원 소아청소년과⁹
이기형¹ · 이병철² · 고철우³ · 진동규⁴ · 양세원⁵ · 유한욱⁶ · 정우영⁷ · 김덕희⁸ · 서병규⁹

A Single-Arm, Phase III Study to Assess Efficacy and Safety after 6-Month-Treatment of EutropinTM Inj. (Recombinant Human Growth Hormone) in Prepubertal Children with Short Stature due to Small for Gestational Age

Kee-Hyoung Lee, M.D.¹, Byung Churl Lee, M.D.², Cheol Woo Ko, M.D.³, Dong-Kyu Jin, M.D.⁴,
Sei Won Yang, M.D.⁵, Han-Wook Yoo, M.D.⁶, Woo Yeong Chung, M.D.⁷,
Duk Hee Kim, M.D.⁸ and Byung-Kyu Suh, M.D.⁹

Department of Pediatrics¹, Korea University Hospital, Department of Pediatrics², The Catholic University St. Mary's Hospital, Seoul,
Department of Pediatrics³, Kyungpook National University Hospital, Daegu, Department of Pediatrics⁴, Samsung Medical Center,
Department of Pediatrics⁵, Seoul National University Children's Hospital, Department of Pediatrics⁶, Asan Medical Center, Seoul,
Department of Pediatrics⁷, Inje University Busan Paik Hospital, Busan, Department of Pediatrics⁸, Severance Hospital,
Department of Pediatrics⁹, The Catholic University Seoul St. Mary's Hospital, Seoul, Korea

Purpose: Recombinant human growth hormone is an effective therapy for short-statured children born small for their gestational age (SGA). This single-arm, multicenter, phase III clinical study of such children was designed to assess the efficacy and safety of treating them with recombinant human-growth-hormone (EutropinTM Inj.) for 6 months.

Methods: Between 2005 and 2007, 30 treatment naive, prepubertal, short-statured SGA-born children were recruited as participants. EutropinTM Inj. was administered for 6 months with a subcutaneous dose of 0.48 mg/kg/wk. The primary endpoint was the change in height velocity from the baseline to month 6. Various parameters were checked to obtain secondary outcome measures and to meet safety criteria.

Results: Height velocity significantly increased from 5.36 ± 1.59 cm/yr at baseline to 10.66 ± 2.03 cm/yr at month 6 ($P < 0.0001$). Secondary outcome measures (height velocity at month 3, height SDS for chronological age (CA), weight SDS for CA, bone maturation, and IGF-I and IGFBP-3 levels) were also significantly increased. EutropinTM Inj. was well tolerated and safe over 6 months of treatment.

Conclusion: The clinical efficacy and safety of EutropinTM Inj. was demonstrated for the 6 month treatment of prepubertal children with short stature due to SGA. Further long-term study is needed.

Key Words: Human growth hormone; Small for gestational age; Short stature

서 론

Received: 30 November, 2011, Revised: 24 December, 2011

Accepted: 26 Decemberr, 2011

Address for correspondence: Byung-Kyu Suh, M.D.

Department of Pediatrics, The Catholic University of Korea Seoul St. Mary's Hospital, 505 Banpo-dong, Seocho-gu, Seoul 136-705, Korea

Tel: +82,2-2258-6185, Fax: +82,2-537-4544

E-mail: suhbk@catholic.ac.kr

인간의 성장호르몬(hGH; human growth hormone, somatropin)은 뇌하수체 전엽에서 분비되는 호르몬으로, 그 구조는 2개의 disulfide bridge (Cys 53-Cys 165, Cys 182-Cys 189)

가 있는 191개 아미노산(C990H1528N262O300S7)으로 이루어져 있다¹⁾. 이 성장호르몬은 뼈 끝 성장판의 연골 세포의 분화를 자극하여 성장을 촉진시키기 때문에 어린이의 정상적인 성장에 중요한 역할을 하고, 또한 대사에 영향을 주며 단백질 합성과 축적을 증가시키는 역할을 하여 성인의 대사를 조절하는데도 관여한다.

성장호르몬은 처음에는 소아에서 성장호르몬 결핍으로 인한 저신장에서 사용되었으나, 점차 터너증후군, 만성신부전에 의한 저신장 등의 성장호르몬 비결핍 저신장과 성인에서도 시상하부 또는 뇌하수체 손상에 의한 성장호르몬 결핍증에까지 그 사용영역이 확대되었다²⁾.

부당 경량아(small for gestational age, SGA)는 출생 시 재태연령에 대한 신장이나 체중이 10 백분위수 미만인 경우를 말한다^{3, 4)}. 부당 경량아는 임신 중기 또는 그 이전의 유전적 결함, 염색체 이상 또는 선천성 자궁 내 감염 등이나, 임신 후기에 태아의 영양 결핍을 일으킬 수 있는 태반 부전, 임신중독증, 만성 고혈압, 불충분한 산전 관리, 영양 부족 등이 원인이며, 신생아기의 높은 사망률 및 이환율과 관련이 있다. 이러한 아이들은 성인에 이르렀을 때의 최종 신장이 평균보다 작을 위험이 높다고 알려져 있다^{5, 6)}. 또한, 장기간의 좋지 않은 예후 가운데는 같은 나이때와 어울리지 못하며, 열등의식을 갖게 되고, 변화하는 사회에 적응하지 못하고, 학업성적이 떨어지는 등의 심리사회적인 문제가 나타난다. 또한 미소 뇌 기능장애(행동 과다, 주의집중력 부족, 학습장애), 뇌파 이상, 언어 장애 등 주요 신경학적 장애와 인슐린 저항, 지질 대사의 이상 및 대사증후군과 같은 후유증이 성인기에 출현하는 경향이 있는 것으로 밝혀지고 있다.

부당 경량아로 태어난 아이는 전체 신생아의 약 2.5-3% 정도를 차지한다. 부당 경량아로 출생한 아이들에 있어서 따라잡기성장(catch-up growth)은 정상적인 성장을 하는데 있어서 필수적이다. 따라잡기성장이란 일시적인 성장 저하 후에, 특정 기간 동안 해당 나이 혹은 성숙도에 합당한 정상적인 성장의 통계적 한계치 이상(>2 표준편차)으로 성장속도가 증가된 상태로 정의한다. 출생 후 자연적인 따라잡기성장이 대부분의 경우에서 관찰되는데, 대개 첫 1개월 이내에 시작하여 1년 사이에 가장 활발하게 일어나고, 2세 때까지는 80-85%의 환자에서 나타난다. 이후로도 일부 아이들은 따라잡기성장이 나타날 수 있지만, 일반적으로 4세가 지날 때까지도 따라잡기성장이 일어나지 않는다면 결국에는 저신장으로 남게 되는데, 이러한 아이들이 10-15% 정도를 차지한다⁷⁾.

이에 본 임상시험에서는 성장호르몬 분비 장애로 인한 성장부전 및 터너 증후군, 소아 만성신부전으로 인한 성장부전, 성인의 성장호르몬 결핍증의 대체요법으로 허가된 Eutro-

pinTM Inj. (인성장호르몬, (주)LG 생명과학, Seoul, Korea)을 투여하여, 출생 시 체중이 해당 재태연령의 기준치 보다 작고 따라잡기성장에 실패한 부당경량아 환아를 대상으로 EutropinTM Inj. 의 유효성과 안전성을 확인하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

국내 9개 기관에서 등록된 부당 경량아로 태어나 4세까지 따라잡기성장이 되지 않은 사춘기 이전의 환아 31명에 대해 선별 검사를 시행하였다. 피험자는 출생 시 재태연령이 35주 이상 42주 이하이며, 출생 시 체중이 해당 재태연령의 10 백분위수 미만인 환아⁸⁾로 같은 성, 같은 연령에 대하여 신장이 3 백분위수 이하였다. 성장속도는 Tanner의 성장곡선에서 25 백분위수 이상이거나 또는 성장호르몬 자극검사에서의 10 ng/mL 이상이며⁹⁾, 투여시작 전 적어도 6개월 이전의 신장기록이 있는 경우로 선정하였다. 시험 참가 전 성장호르몬 투여력이 없거나 6개월 미만인 경우로 한정하였다.

부당 경량아 이외 성장지연에 영향을 주는 저신장증을 포함한 선천성 기형 증후군을 가진 환아(Silver-Russell 증후군, 터너 증후군, Seckel 증후군, 다운 증후군) 또는 선천성 감염이 있는 환아, 뇌하수체저하증이나 쿠싱 증후군 등의 내분비계 이상, 방사선 조사자, 만성질환자(당뇨, 고혈압, 만성 신부전 등), anabolic steroid나 corticosteroid를 사용 중인 환아, 쌍생아 출생 경험을 가진 환아, 성장호르몬에 대한 저항성(growth hormone insensitivity)을 보인 환아, 정신질환자이거나 본 임상시험의 목적 및 방법 등을 이해할 수 없는 환아, 본 시험의 임상약에 과민증이 있는 환아, 본 시험에 등록된 이후 타 임상시험에 참여하거나, 본 임상시험에 등록되기 이전 3개월 이내에 타 임상시험에 참여한 적이 있는 환아, 그 외 임상시험 책임자가 판단하였을 때 본 임상시험 수행이 곤란하다고 여겨지는 경우는 제외되었다.

본 임상시험은 임상시험관리기준(Korea Good Clinical Practice, KGCP)에 따라 진행되었으며 헬싱키 선언을 준수하였다. 모든 피험자에게 임상시험의 목적, 방법, 효과 등에 대한 설명을 하고 부모나 법적 대리인으로부터 서면동의를 받았으며, 각 병원 임상시험심사위원회(Institutional Review Board, IRB)의 승인을 받았다.

2. 시험 프로토콜

본 연구는 부당 경량아로 인해 성장이 지연된 환아를 대상으로 EutropinTM Inj. 을 0.48 mg/kg/wk 용량으로 주 6-7회씩

분할하여 6개월간 피하주사 투여 시 성장개선의 유효성 및 안전성을 평가하기 위하여 단일군, 다기관, 공개형, 제3상 국내 임상시험으로 진행되었다. 임상약 첫 투여 전 4주 이내에 서면동의, 기초정보 기록, 신체계측, 골연령 측정을 위한 왼쪽 손목의 x-ray 촬영, 8시간 공복 후 혈액 검체 및 요 검체 채취 등을 시행하여 선별검사를 했다. 골연령의 판독은 판독자에 따라 차이가 있을 수 있어 보다 객관적인 자료를 얻기 위해 1명의 centralized reviewer가 Greulich-Pyle (GP) Atlas를 이용한 GP 방법으로 판독하였다.

이후 3번의 방문(baseline 0, 3개월, 6개월)으로 치료에 대한 유효성과 안전성을 평가하고 2번의 전화 방문(방문 2, 3 이후 5주째 window period±1주)을 통하여 환자의 투약 여부 및 기타 안전성을 확인하게 하였다. 임상시험에 등록되었으나 임상약의 투여여부와 관계없이 시험을 완료하지 않은 피험자는 탈락되었다.

3. 유효성 및 안전성 평가

일차 유효성 평가변수로 6개월째 성장속도와 baseline 성장속도의 차이(height velocity/yr)를 측정하였다. 이차 유효성 평가변수로 3개월째 성장속도와 baseline 성장속도의 차이, 신장 표준편차지수(height standard deviation score [SDS] CA), 골성속도(Δ BA/ Δ CA; change for bone age/change for chronological age), insulin-like growth factor-I (IGF-I) 및 insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3) (DSL-5600 Active^R IRMA kit, Diagnostic systems laboratories, Webster, TX, USA), 체중 표준편차지수(weight SDS)를 측정하였다.

안전성 평가기준으로 이상반응, 혈액 검사(glucose, HbA1c, ALT/AST, free T4, IGF-I/IGFBP-3, antibody to GH (Radio-precipitation assay, LG Life Science, Seoul, Korea), total cholesterol, high-density lipoprotein (HDL) cholesterol, low-density lipoprotein (LDL) cholesterol, triglyceride를 살펴 보았다.

4. 통계분석

중대한 임상시험 계획서 위반을 제외한 전체 집단에 해당하는 모든 피험자를 순응 피험자군(per-protocol, PP)으로 규정하고 일차 유효성 평가변수에 대한 주요 분석 대상집단으로 하였다. 일차 유효성 평가변수인 6개월째 성장속도에서 baseline 성장속도의 차이 평균에 대한 95% 신뢰구간을 구하여 신뢰구간의 하한이 2 cm 보다는 크다는 것을 보였다. 이차 유효성 평가변수에 대해서는 paired *t*-test를 실시하였다.

Intent-to-treat¹⁰⁾ 분석 집단은 임상시험 약물을 최소 한 번

이상 투여한 피험자로 구성되었으며 치료 기간 동안 최소 하나 이상의 유효성 평가 자료가 있는 피험자를 대상으로 하였고 안전성 평가에 대한 주요 분석 대상 집단으로 하였다. 안전성 평가기준으로 이상반응의 중대성, 위중도, 시험약과의 연관성, 투약여부 및 그 결과에 대해서 보고한 피험자 수 및 백분율을 정리하였다. 혈액 검사 결과는 연속형 자료의 경우 평균, 표준편차와 최소, 최대값을 정리하고 투약 전후의 차이는 paired *t*-test로 검정하였고, 투약 전후의 정상 범주를 벗어난 피험자들의 빈도수 및 백분율을 정리하고 McNemar's test로 분석하였다. 혈액 검사 가운데 범주형 자료는 정상과 비정상으로 나누어 투약 전후의 차이는 McNemar's test로 분석하였다. 통계는 SAS 프로그램(version 9, SAS institute, Cary, NC, USA)을 이용하였다.

결 과

1. 피험자의 특성

임상시험에 참여한 31명 중 1명이 선정 기준을 만족하지 않아 총 30명의 피험자가 무작위 배정을 받아 ITT 군에 속하였고, 이중 2명은 선정기준 위반으로, 나머지 2명은 계획서 위반으로 탈락하여 PP 군은 총 26명이었다(Fig. 1). 피험자들의 평균 재태연령은 38.46±1.53주였으며, 출생 시 평균 체중은 2.05±0.32 kg이었다. 등록된 환아는 남아가 여아보다 더 많았으며, 평균 연령은 7.17±2.45세였다. EutropinTM Inj. 투여 전 평균 신장은 108.18±11.75 cm이었고, 평균 체중은 17.30±4.15 kg이었다(Table 1). PP군 역시 ITT군과 유사한 결과를 나타내었다. 성장호르몬 투여력은 ITT군에서 2명, PP군에서 1명으로 모두 6개월 미만이었다. 피험자가 전체 기간 동안 처방된 용량의 70% 이상 투여한 경우 순응한 것으로 간주하였는데, PP군의 순응도 평균은 98.85±2.72%이었다.

Table 1. Demographic characteristics of ITT and PP population

	ITT group (n = 30)	PP group (n = 26)
Male (%)	18 (60.0)	15 (57.7)
Female (%)	12 (40.0)	11 (42.3)
Age (yr)	7.17 ± 2.45	6.73 ± 2.10
Height (cm)	108.18 ± 11.75	106.12 ± 10.33
Weight (kg)	17.30 ± 4.15	16.76 ± 4.02
Gestational age (wk)	38.46 ± 1.53	38.31 ± 1.54
Weight at birth (kg)	2.05 ± 0.32	2.05 ± 0.35

Values are presented as mean ± SD.
Abbreviations: ITT, intent-to-treat; PP, per-protocol.

Fig. 1. Flow of patients through the study. Abbreviations: ITT, intent-to-treat; PP, per-protocol.

2. 일차 유효성 평가

일차 유효성 평가 변수는 임상약 투여 후 6개월째 성장속도와 임상약 투여 전인 baseline 성장속도의 차이에 대해 분석하는 것이었다. PP 군에서 투여 전 신장 106.12 ± 10.33 cm에서 6개월 투여 후 111.50 ± 10.06 cm로 신장이 증가하였다. Eutropin™ Inj. 투여 전 성장속도 5.36 ± 1.59 cm/yr에서 6개월째 10.66 ± 2.03 cm/yr으로 증가하여, 투여 전과 6개월 후 성장속도 차이의 평균은 5.30 ± 1.84 cm/yr으로 통계적으로 유의하였다($P < 0.0001$, Table 2). 또한, 투여 전후 차이에 대한 단측 95% 신뢰구간의 하한치가 4.55 cm로 검정하고자 했던 2 cm 보다 컸다.

3. 이차 유효성 평가

1) 3개월째 성장속도 및 기저치, 3개월째 및 6개월째의 성장속도 변화

PP 군에서 투여 전 106.12 ± 10.33 cm에서 3개월 투여 후 108.85 ± 10.13 cm로 신장이 증가하였다. Eutropin™ Inj. 투여 전 성장속도 5.36 ± 1.59 cm/yr에서 3개월째 11.05 ± 2.66 cm/yr, 6개월째 10.66 ± 2.03 cm/yr으로 증가하였으며, 투여 전과 3개월 후 성장속도 차이의 평균은 5.69 ± 2.62 cm/yr으로 통계학적으로 유의하였다($P < 0.0001$). 성장속도에 대한 baseline, 임상약 투여 후 3개월, 6개월의 반복 측정된 분산분석 결과 통

Table 2. Clinical and biochemical characteristics at baseline, month 3 and month 6 (PP population)

	Baseline (n = 26)	Month 3 (n = 26)	Month 6 (n = 26)
CA (yr)	6.73 ± 2.10	-	7.23 ± 2.10
BA (yr)	5.53 ± 2.25	-	$6.08 \pm 2.15^*$
$\Delta BA/\Delta CA$	-	-	1.06 ± 1.89
Height (cm)	106.12 ± 10.33	108.85 ± 10.13	111.50 ± 10.06
Height SDSCA	-2.25 ± 0.46	-	$-1.74 \pm 0.51^*$
Height velocity (cm/yr)	5.36 ± 1.59	$11.05 \pm 2.66^*$	$10.66 \pm 2.03^*$
height velocity difference [†] (cm/yr)	-	5.69 ± 2.62	5.30 ± 1.84
Weight SDSCA	-1.71 ± 0.86	-	$-1.43 \pm 0.76^*$
IGF-I (ng/mL)	221.19 ± 113.34	448.28 ± 174.41	424.05 ± 192.83
IGF-I difference [†] (ng/mL)	-	227.09 ± 174.73	202.85 ± 177.14
IGFBP-3 (ng/mL)	2585.92 ± 500.72	3188.35 ± 586.86	3276.69 ± 640.26
IGFBP-3 difference [†] (ng/mL)	-	602.42 ± 276.02	690.77 ± 426.43

Values are presented as mean $\pm$ SD.

Abbreviations: BA, bone age; CA, chronological age; $\Delta BA/\Delta CA$, change for BA/change for CA; IGF-I, insulin-like growth factor-I; IGFBP-3, insulin-like growth factor binding protein-3; PP, per-protocol; SDS, standard deviation score.

* $P < 0.01$ compared to baseline.

[†]Differences compared to baseline.

계적으로 유의하게 성장속도가 변화되었다($P < 0.0001$, Table 2).

2) 신장 표준편차지수, 체중 표준편차지수 및 골성속도

역연령에 대한 신장 표준편차지수는 투여 전 -2.25 ± 0.46 으로 정상 아이들에 비해 성장지연이 있었고, 임상약 투여 6개월 후에는 -1.74 ± 0.51 로 증가하였다. 임상약 투여 전, 후 신장 표준편차지수 변화량은 0.51 ± 0.34 로 통계적으로 유의하게 증가하였다($P < 0.0001$). 역연령에 대한 체중 표준편차지수는 투여 전 -1.71 ± 0.86 으로 정상 아이들에 비해 체중 미달이었고, 임상약 투여 6개월 후에는 -1.43 ± 0.76 으로 증가하였다. 임상약 투여 전, 후의 체중 표준편차지수 변화량은 0.28 ± 0.28 로 통계적으로 유의하게 증가하였다($P < 0.0001$). 골연령은 임상약 투여 전 5.53 ± 2.25 세로 역연령인 6.73 ± 2.10 세에 비해 1년 이상 지연되어 있었다. 투여 6개월 후 골연령은 6.08 ± 2.15 세, 골연령의 변화량은 0.55 ± 0.97 세로 통계적으로 유의하게 증가하였고($P = 0.0083$), 역연령 변화량에 대한 골연령 변화량인 골성속도($\Delta BA / \Delta CA$)는 1.06 ± 1.89 로 나타났다(Table 2).

3) IGF-I 및 IGFBP-3

IGF-I 수치는 임상약 투여 전 221.19 ± 113.34 ng/mL에서 6개월 투여 후 424.05 ± 192.83 ng/mL로, 변화량이 202.85 ± 177.14 ng/mL을 보였으며 통계적으로 유의하게 증가하였다($P < 0.0001$). IGFBP-3 수치는 임상약 투여 전 2585.92 ± 500.72 ng/mL에서 6개월 투여 후 3276.69 ± 640.26 ng/mL로, 변화량

이 690.77 ± 426.43 ng/mL이었으며 통계적으로 유의하게 증가하였다($P < 0.0001$, Table 2).

4. 안전성 평가

피험자들은 Eutropin™ Inj.을 0.48 mg/kg/wk 용량으로 투여 받았고, 평균 투여기간은 176.70 ± 29.81 일이었다.

1) 이상반응

본 임상시험에서는 19명(63.3%)의 환아가 총 47건의 이상반응을 보고하였다. 본 임상시험이 환아에 대한 임상시험이기에 가장 흔히 보고된 이상반응은 호흡기계, 흉부 및 종격동 질환으로 16명(53.3%)의 환아가 34건을 보고하였으며, 대부분 병용약제로 치료를 받았다. 임상시험 연구자가 이상약물 반응으로 판단한 이상반응은 두드러기 1건으로 경증이었으며, 병용약제로 치료를 받아 해결되었다. 그 외 이상반응 46건은 경증으로 임상약과 관련이 없거나 없을 가능성이 큰 것으로 판단되어 용량의 증감이나 투여 중지 없이 병용약제를 투여 받아 해결되었다. 이상반응으로 인해 탈락한 피험자는 없었으며, 중대한 이상반응, 사망한 피험자도 없었다.

2) 혈액 검사

혈당은 일부 증가가 나타났으나 이는 공복이 아닐 때 채혈한 결과였으며, HbA1c의 투여 전후 변화는 모두 정상범주를 만족하여 임상적으로 유의하지 않았다. Alkaline phosphatase는 전반적으로 임상약 투여 후 수치가 상승하는 경향을 나타냈고 반복 측정된 분산 분석 결과 통계적으로 유의하게

Table 3. Biochemical characteristics at baseline, month 3 and month 6 (ITT population)

	Baseline (n = 30)	Month 3 (n = 30)	Month 6 (n = 28)
Glucose	90.37 ± 9.88	92.96 ± 10.58	93.36 ± 12.98
HbA1c (%)	5.38 ± 0.36	5.44 ± 0.31	5.37 ± 0.36
Aspartate transaminase	31.97 ± 6.58	30.55 ± 6.33	29.25 ± 5.36
Alanine transaminase	15.93 ± 4.46	15.90 ± 5.71	15.11 ± 3.89
Alkaline Phosphatase	253.50 ± 105.90	314.55 ± 124.15	338.46 ± 133.87
Free T4 (ng/dL)	1.37 ± 0.22	1.29 ± 0.21	1.35 ± 0.20
IGF-I (ng/mL)	242.69 ± 122.84	456.08 ± 172.15	446.44 ± 206.93
IGFBP-3 (ng/mL)	2672.50 ± 539.93	3205.00 ± 561.02	3313.11 ± 649.79
Total cholesterol (mg/dL)	173.48 ± 22.62	160.79 ± 25.92	165.89 ± 23.36
HDL cholesterol (mg/dL)	65.53 ± 16.01	58.55 ± 15.62	62.29 ± 16.16
LDL cholesterol (mg/dL)	89.39 ± 16.99	80.95 ± 23.99	84.61 ± 21.06
Triglyceride (mg/dL)	90.67 ± 38.40	106.69 ± 73.60	98.71 ± 62.91

Values are presented as mean $\pm$ SD.

* $P < 0.01$ compared to baseline.

Abbreviations: IGF-I, insulin-like growth factor-I; IGFBP-3, insulin-like growth factor binding protein-3; ITT, intent-to-treat; SDS, standard deviation score.

수치가 변화되었다. Total cholesterol은 임상약 투여 후 모든 방문에서 유의하게 감소하였고 HDL cholesterol과 LDL cholesterol은 임상약 투여 후 3개월째 유의하게 감소하였으며, 반복 측정된 분산분석 결과 모두 유의하게 변화되었다. Triglyceride는 통계적으로 유의하게 변화되지 않았고, 일시적으로 수치가 상승된 피험자가 있었으나 식사나 개개인에 따른 결과로 판단되어 임상적으로 유의한 결과는 없었다. 갑상선 기능검사(free T4) 결과는 임상약 투여 전후 통계적으로 유의하게 변화되지 않았으며, 정상범주를 벗어나는 피험자도 없었다. 이외에 red blood cell, hemoglobin, hematocrit, white blood cell, platelet, protein, albumin, blood urea nitrogen, creatinine, calcium, phosphate, electrolyte 평균값의 투여 전후 변화는 정상 범주 내에서의 변화이거나 임상적으로 유의하다고 판단된 결과는 없었다(Table 3).

3) 항체 검사

성장호르몬 항체 검사 결과는 임상약 투여 전에는 모든 피험자가 음성을 나타내었고, 투여 6개월 후 13명(46.4%)이 양성을 나타내었다. 이러한 양성반응이 성장호르몬 기작을 방해하였는지를 알아보기 위해서 성장속도에 대한 subgroup analysis를 수행하였으며, 항체 검사 결과에 따라 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

고 찰

본 임상시험을 통하여 성장호르몬 결핍증이 아니면서 4세까지 따라잡기성장이 되지 않은 사춘기 이전의 부당 경량아에서 Eutropin™ Inj. 0.48 mg/kg/wk의 6개월 투여가 유효함을 확인하였다. 또한, 투여기간 동안 임상약으로 인한 사망이나 중대한 이상반응은 없었고, 혈액 검사에서도 임상적으로 유의한 결과가 없었으며, 성장호르몬 항체 형성에 따른 성장개선에 미치는 영향도 없었던 것으로 분석되었다.

부당 경량아는 출생 시 재태연령에 대한 신장이나 체중이 10 백분위수 미만인 경우로, 이러한 아이들은 최종 성인신장이 평균보다 작을 위험이 높다고 알려져 있다⁵⁾. 부당 경량아로 출생하여 4세까지 따라잡기성장이 이루어지지 않은 저신장 환아에 대한 치료로 성장호르몬의 역할은 1960년대 초반부터 논의되어 왔다. 유럽에서는 이들에 대한 성장호르몬 치료의 결과 신장이 정상화되고, 예측치 신장까지 도달하였음을 보고하였고, 미국에서는 성장호르몬 치료의 안정성과 효과가 입증되어 2001년부터 부당 경량아로 출생한 저신장 환자의 치료로 인정하고 있다^{11, 12)}.

Eutropin™ Inj.은 성장호르몬 분비 장애로 인한 성장부전 및 터너 증후군, 소아만성신부전으로 인한 성장부전, 성인의 성장호르몬 결핍증을 적응증으로 사용되고 있는 인성장호르몬이다. 이에 본 임상시험에서는 이러한 적응증 외의 출생 시 체중이 해당 재태연령의 10 백분위수 미만으로 작고 4세까지 따라잡기성장에 실패한 부당 경량아 환아를 대상으로 Eutropin™ Inj.의 유효성과 안전성을 확인하고자 하였다. 부당 경량아에서 발생한 저신장은 여러 연구에서 일반적으로 고용량, 장기간 사용, 사춘기 시작 전 어린 나이에 치료를 시작하는 경우 최종 성인키에 대한 효과가 좋은 것으로 보고된 바 있다¹³⁾. 부당 경량아에 있어 투여 용량은 성장 반응효과에 가장 큰 영향을 주며 성장호르몬의 고용량 투여가 저용량에 비해 빠르게 신장 정상화를 가지고 온다는 보고가 있다¹⁴⁾. 성장호르몬 치료는 과거에는 주당 총 용량을 3회로 분할하여 투여했으나 성장 촉진 효과를 더욱 크게 하기 위해 현재는 주당 6-7회로 분할하여 자기 전 피하주사로 투여한다. 본 임상시험에서 사용된 Eutropin™ Inj. 용법은 0.48 mg/kg/wk의 주 6-7 회 투여로, 부당 경량아 환아들이 부분적인 성장호르몬 저항성을 가지고 있을 수 있어 고용량 투여를 권장하는 AACE Medical Guideline의 권장 용법이다¹⁵⁾.

이번 연구에서 무작위 배정된 총 30명의 피험자 중 선정기준 위반 2명, 계획서 위반 2명으로 비교적 낮아 1차 유효성 평가 분석에 사용된 PP 분석집단은 전체 피험자 집단을 대표한다고 할 수 있으며, ITT 분석 집단에서도 유사한 결과를 보였고 시험약물에 대한 순응도도 높아 시험결과는 믿을 만하다고 판단된다.

대상군의 연간 성장속도는 5.36 ± 1.59 cm/yr에서 3개월 투여 후 11.05 ± 2.66 cm/yr, 6개월 투여 후 10.66 ± 2.03 cm/yr으로 증가하여, Eutropin™ Inj. 투여 후 연간 약 10-11 cm의 성장을 보였다. 6개월 투여 전후 성장속도 차이에 대한 단측 95% 신뢰구간의 하한가는 4.55 cm로 유효성 평가 하한선인 2 cm보다 크게 나타나, 부당 경량아 저신장 환아에 대해 Eutropin™ Inj.의 투여가 성장개선을 나타냄을 확인하였다.

투여 전 역연령에 대한 신장 표준편차지수는 정상 아동들에 비해 성장지연이 있고, 체중 표준편차지수는 정상 아동들에 비해 체중 미달이었다. 6개월 투여 후 신장 표준편차지수와 체중 표준편차지수 모두 의미 있게 증가하여 적절한 성장개선이 나타났음을 알 수 있었다.

환아들의 골연령은 투여 전 역연령에 비해 약 1세 정도 지연되어 있었으며, Eutropin™ Inj. 6개월 투여 후 약 0.55 ± 0.97 세의 골연령 증가가 있었고, 역연령에 대한 골연령의 비를 나타내는 골성속도가 약 1세로 골연령이 역연령과 비슷하게 증가되었음을 알 수 있었다. 기존문헌에 따르면 골성속도는

height gain에 비례하여 증가한다는 보고가 있다¹⁶⁾.

파라갑기성장에 실패한 부당 경량아 환아들의 성장 부전 (growth failure)은 비정상적인 IGF-I 수치와 관련 있다는 보고가 있는데¹⁷⁾, 본 임상시험에서는 Eutropin™ Inj. 투여 전 IGF-I 수치가 정상범위보다 낮은 환아들이 많이 존재하였다. 그러나 Eutropin™ Inj. 6개월 투여 후 IGF-I은 통계적으로 유의하게 증가하였고, 투여 전 정상범위보다 낮았던 환아들이 성장호르몬 투여 후 대부분 정상범위 이상으로 수치가 높아졌다. IGFBP-3 역시 Eutropin™ Inj. 6개월 투여 후 통계적으로 유의하게 증가하였다. IGF-I, IGFBP-3은 분석방법에 따라 그 수치가 조금씩 다르게 나타나는 경향을 보인다고 알려져 있는데, 본 임상시험에서는 DSL-5600 RIA kit를 사용하였으며 성별, 연령별 정상범위에 따라 분석이 이루어졌다.

본 임상시험에서는 19명(63.33%)의 환아가 총 47건의 이상반응을 보고하였다. 본 임상이 환아에 대한 임상시험이기에 가장 흔히 보고된 이상반응은 상기도 감염이었으며, 대부분 병용약제로 치료를 받았다. 그리고, 대부분의 이상반응은 경증이었으며, 보고 당시 대부분의 이상반응이 해결되었다. 임상시험 연구자가 이상약물 반응으로 판단한 이상반응은 두드러기 1건으로 경증이었으며, 병용약제로 치료를 받아 해결되었다. 또한, 이상반응으로 인해 탈락하거나 중대한 이상반응, 사망한 환아는 없었다.

성장호르몬 치료로 인해 고혈압, 지질대사 이상, 인슐린 저항성 등의 부작용이 가능하여 장기간의 성장호르몬 치료 시에는 공복혈당, 지질검사, 인슐린 측정 등을 하도록 권장하고 있다¹⁸⁾. 특히 부당 경량아는 만성 합병증으로 인슐린저항과 제2형 당뇨병이 발생할 수 있으므로 공복혈당을 정기적으로 검사하는 것이 중요하다¹⁹⁾. 이와 관련하여 대상군 일부에서 혈당 증가가 나타났으나 이는 공복이 아닐 때 채혈한 결과였고, 당화혈색소(HbA1c)의 투여 전후 변화는 모두 정상범위를 만족하여 임상적으로 유의하지 않았다.

혈액 검사 결과 중 Alkaline phosphatase는 전반적으로 임상약 투여 후 수치가 상승하는 경향을 나타냈고 통계적으로 유의하게 수치가 변화되었다. 이는 골 성장의 지표로서 대부분 성장호르몬 투여 후 그 수치가 증가한 것으로, 임상적으로 성장호르몬 투여 후의 성장 촉진에 의한 결과로 판단되었다. 또한, Eutropin™ Inj. 투여 후 total cholesterol 수치는 모든 방문에서 통계적으로 유의하게 감소하였고 HDL cholesterol, LDL cholesterol은 Eutropin™ Inj. 3개월 투여 후에 유의하게 감소한 것으로 나타났다. Triglyceride는 임상약 투여 전, 후 통계적으로 유의하게 변화되지 않았다.

성장호르몬 항체 검사 결과는 임상약 투여 전에는 모든 피험자는 음성을 나타내었고, 임상약 6개월 투여 후 13명(46.43

%)이 양성을 나타내었다. 생성된 항체가 성장호르몬 기작을 방해하였는지를 알아보기 위해서 항체 형성에 따른 성장속도에 대한 sub-group analysis 한 결과 항체검사 결과에 따라 통계적으로 유의한 차이는 없어, 형성된 항체가 성장호르몬에 따른 성장개선효과에 영향을 주지 않았던 것으로 판단되었다.

결론적으로, 부당 경량아로 태어나 파라갑기성장이 일어나지 않은 저신장 환아들을 대상으로 성장호르몬을 6개월간 투여하여 성장개선의 유효성과 안전성을 확인할 수 있었으며 앞으로 보다 장기적인 치료기간의 연구가 필요하겠다.

요 약

목 적: 본 연구는 단일군, 다기관, 제3상 국내 임상시험으로, 부당경량아(small for gestational age)로 태어난 저신장 환아에서 인성장호르몬인 Eutropin™ Inj. 치료의 유효성 및 안전성을 평가하고자 수행하였다.

방 법: 2005년부터 2007년까지 부당경량아로 태어난 사춘기 이전 저신장 환아를 대상으로 하였다. Eutropin™ Inj.을 0.48 mg/kg/wk 용량으로 6개월간 투여하였다. 일차 목표로 시작 시와 6개월째 성장속도의 차이를 측정하였으며, 또한, 다양한 변수를 확인하여 이차 목표 및 안정성 평가를 살펴보았다.

결 과: Eutropin™ Inj. 투여 전 성장속도 5.36 ± 1.59 cm/yr에서 6개월째 10.66 ± 2.03 cm/yr으로 통계적으로 유의하게 증가하였다($p < 0.0001$). 이차 유효성 평가변수인 3개월째 성장속도, 역연령에 대한 신장표준편차지수, 체중표준편차지수, 골성속도 및 IGF-I, IGFBP-3 모두 통계적으로 유의하게 증가되었다. 임상적으로 유의한 이상반응이나, 혈액 검사치의 이상은 관찰되지 않았다.

결 론: 부당경량아로 태어나 파라갑기성장이 일어나지 않은 저신장 환아들을 대상으로 성장호르몬(Eutropin™ Inj.)을 6개월간 투여하여 성장개선의 유효성과 안전성을 확인할 수 있었으며 앞으로 보다 장기적인 치료기간의 연구가 필요하겠다.

References

- 1) Bercu BB, Heinze HJ. Growth hormone: relevance to pediatrics. In: Smith RG, Thorner MO, editors. Human growth hormone: research and clinical practice. Totowa, NJ: Humana press; 2000.
- 2) Hindmarsh PC. Current indications for growth hormone therapy. Preface. Endocr Dev 2010;18:VII.
- 3) Wollmann HA. Intrauterine growth restriction: definition and

- etiology. *Horm Res* 1998;49 Suppl 2:1-6.
- 4) Fjellestad-Paulsen A, Czernichow P, Brauner R, Bost M, Colle M, Lebouc JY, et al. Three-year data from a comparative study with recombinant human growth hormone in the treatment of short stature in young children with intrauterine growth retardation. *Acta Paediatr* 1998;87:511-7.
 - 5) Liu Y, Albertsson-Wikland K, Karlberg J. Long-term consequences of early linear growth retardation (stunting) in Swedish children. *Pediatr Res* 2000;47(4 Pt 1):475-80.
 - 6) Karlberg J, Albertsson-Wikland K. Growth in full-term small-for-gestational-age infants: from birth to final height. *Pediatr Res* 1995;38:733-9.
 - 7) Lee KH. Growth hormone therapy in short stature children. *J Korean Med Assoc* 2008;51:849-55.
 - 8) Hong CE. Textbook of pediatrics. 9th ed. Seoul: Daehan Printing & Publishing Co., Ltd.; 2007. p277.
 - 9) Tanner JM, Whitehouse RH. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty. *Arch Dis Child* 1976;51:170-9.
 - 10) Debouverie M, Taillandier L, Pittion-Vouyovitch S, Louis S, Vespignani H. Clinical follow-up of 304 patients with multiple sclerosis three years after mitoxantrone treatment. *Mult Scler* 2007;13:626-31.
 - 11) Saenger P. US experience in evaluation and diagnosis of GH therapy of intrauterine growth retardation/small-for-gestational-age children. *Horm Res* 2002;58 Suppl 3:27-9.
 - 12) Wilson TA, Rose SR, Cohen P, Rogol AD, Backeljauw P, Brown R, et al. Update of guidelines for the use of growth hormone in children: the Lawson Wilkins Pediatric Endocrinology Society Drug and Therapeutics Committee. *J Pediatr* 2003;143:415-21.
 - 13) Sas T, de Waal W, Mulder P, Houdijk M, Jansen M, Reeser M, et al. 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;84:3064-70.
 - 14) Chatelain P, Carrascosa A, Bona G, Ferrandez-Longas A, Sippell W. Growth hormone therapy for short children born small for gestational age. *Horm Res* 2007;68:300-9.
 - 15) Gharib H, Cook DM, Saenger PH, Bengtsson BA, Feld S, Nippoldt TB, et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for growth hormone use in adults and children--2003 update. *Endocr Pract* 2003;9:64-76.
 - 16) Arends NJ, Boonstra VH, Mulder PG, Odink RJ, Stokvis-Brantsma WH, Rongen-Westerlaken C, et al. GH treatment and its effect on bone mineral density, bone maturation and growth in short children born small for gestational age: 3-year results of a randomized, controlled GH trial. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;59:779-87.
 - 17) 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.
 - 18) Lee PA, Chernauek SD, Hokken-Koelega AC, 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 1, 2001. *Pediatrics* 2003;111(6 Pt 1):1253-61.
 - 19) 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.