□원 저□

특발성 저신장 아동의 야간 성장호르몬 분비와 수면양상

고려대학교 의과대학 소아과학교실, 내과학교실*, 방사선과학교실†

서상영 · 이기형 · 은백린 · 손창성 · 독고영창 · 신 철* · 김백현†

Overnight Growth Hormone Secretions and Sleep Patterns in Idiopathic Short Stature Children

Sang Young Seo, M.D., Kee Hyoung Lee, M.D., Baik Lin Eun, M.D.
Chang Sung Sohn, M.D., Young Chang Tockgo, M.D.
Chol Shin, M.D.* and Baek-Hyun Kim, M.D.†

Department of Pediatrics, College of Medicine, Department of Internal Medicine, Department of Radiology†, Korea University, Seoul, Korea*

Purpose : Pharmacologic provocation test of growth hormone(GH) is a non-physiologic method and has several limitations for diagnosing growth hormone(GH) deficiency. Spontaneous GH release studies could be important in understanding the pathophysiology of children with poor growth but normal responses to GH provocation tests. Also, the relationship between nocturnal GH secretions and sleep patterns in short stature children is poorly understood. The aim of this study is to determine whether there are differences in sleep patterns and nocturnal GH secretory profiles between idiopathic short stature children and a normal stature group.

Methods : Spontaneous nocturnal GH secretions and sleep patterns were evaluated in 12 prepubertal idiopathic short stature children with normal responses to provocation tests and 9 normal stature controls. Blood samples were taken every 30 minutes from 22:00-06:30 and sleep patterns were analyzed by polysomnography.

Results : The mean GH level during sleep was significantly lower in short stature children than in controls. The peak GH level after sleep, coincident with the first slow wave sleep, was lower in the short stature group. The slow wave sleep times of short stature children were decreased compared with those of normal subjects.

Conclusion : These results suggest that overnight serial GH sampling is helpful to identify short stature children with subnormal GH secretions, and sleep structure differences may be associated with decreased overnight GH secretions in short stature children. **(J Korean Pediatr Soc 2003;46:363-369)**

Key Words : Idiopathic short stature, Overnight growth hormone, Sleep

서 론

성장호르몬(human growth hormone, GH)은 191개의 아미노산으로 이루어진 22-kDa의 단일사슬(single-chain) 폴리펩티드 호르몬으로서 뇌하수체 전엽에서 만들어진다. GH의 분비는 2개의 시상하부 호르몬 즉, 성장호르몬 방출호르몬(growth hormone-releasing hormone, GHRH)과 성장호르몬 억제호르몬(somatostatin)의 상호작용에 의하여 이루어지며 박동성(pulsatile)으로 분비되고 이러한 시상하부의 작용은 신경, 대사 및 호르몬 인자에 의해 긴밀히 조절된다. GH의 최대 분비는 야간시 수면동안에 이루어지는데 특히 최대 분비는 수면시작 후 1-4시간 사이의 서파 수면(slow wave sleep)기에 나타난다[1, 2]. 이러한 야간의 sleep burst는 전체 하루 동안 GH 분비의 약 70%에 해당하며 소아기, 특히 청소년기에 활발히 나타나다 성인이 되면 감소한다고 한다[3, 4].

GH 분비의 측정은 GH이 박동성으로 분비되며 반감기가 15-50분 정도로 짧기 때문에 무작위 채혈은 의미가 없으며 성장호르몬 결핍증을 진단하기 위해서는 GH 분비를 촉진하는 약물을 투여하여 검사한다. 그러나 약물자극검사는 비생리적인 검사로서 생체에서의 자연스런 GH 분비를 반영하지 않는다는 점에서 많

접수 : 2002년 11월 14일, 승인 : 2003년 2월 8일
책임저자 : 이기형, 고려의대 안산병원 소아과
Tel : 031)412-5973 Fax : 031)405-8591
E-mail : khlee218@kumc.or.kr

은 논란이 있어 왔다[5, 6]. 특히 신경분비성장애에 의한 저신장 아동의 경우에는 약물자극검사에서는 정상반응을 보이나 자발적인 생리적 성장호르몬 분비는 전체 양이나 분비 방출의 진폭이 낮다고 알려져 있다[7].

이러한 성장호르몬 약물자극검사의 단점과 제한점 때문에 자발적 성장호르몬 분비 측정법에 대한 관심이 높아졌으나 12-24시간 동안 20-30분 간격으로 혈액을 채취하여야 하므로 많은 시간과 전문적인 인력이 필요하며 검사비가 비싸고 정상 기준치가 애매하여 현실적으로 시행하는데 어려움이 있다. 3 백분위수 이하의 저신장 아동 중 약물자극검사는 정상반응을 보이며 특별한 원인이 밝혀지지 않는 경우를 특발성 저신장증이라 넓게 총칭하며 통상적인 약물자극검사로는 키가 정상인 아동과의 성장호르몬 분비 비교가 어려우나 12시간 동안의 연속 채혈로 GH을 측정했을 때 평균 GH 농도와 GH 분비 최대치의 횟수가 정상적인 성장을 하는 소아보다 낮다는 보고가 있다[8].

한편, GH 분비와 야간 수면의 양상(pattern)과의 관계는 아직까지 확실히 밝혀지지 않았지만 polysomnography를 이용한 연구에서 성장호르몬 결핍증 환아가 비정상적인 rapid eye movement(REM) 수면을 보이며[9], 쌍생아들을 대상으로 키에 대한 수면의 유전적 영향을 본 연구에서도 의미있는 서파 수면의 차이가 있어서[10] 부모의 영향으로 인한 가족성 왜소증의 경우에도 수면 구조와 양상의 차이가 있을 가능성이 있다. 따라서 정상보다 월등히 키가 작은 저신장아를 대상으로 야간 수면동안의 GH 분비를 측정하고 수면구조와의 관계를 분석한다면 가족성 왜소증을 포함한 특발성 저신장증의 원인 규명에 단서를 제공하고 아직 우리나라에는 이에 대한 보고가 없으므로 중요한 기초자료로 활용될 수 있으리라 기대된다.

이에 저자들은 성장호르몬 약물자극검사에서는 정상반응을 보인 특발성 저신장 소아들을 대상으로 polysomnography를 이용하여 야간의 수면 양상의 변화를 관찰하고 동시에 성장호르몬 분비를 측정하여 정상 신장의 아동과 차이가 있는지 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

2000년 1월부터 2001년 1월까지 고려의대 안산병원 소아과에 저신장을 주소로 내원하여 동일 연령 및 성별과 비교시 신장이 3 백분위수 이하이며 사춘기발달 이전(7-13세)의 저신장 소아 중 성장호르몬 약물자극검사에서 정상반응을 보인 특발성 저신장 12명과 정상 신장의(25-75 백분위수) 소아 9명, 총 21명을 대상으로 하였다. 성장호르몬 약물자극검사는 공복상태에서 clonidine(4 μg/kg)과 L-dopa(250 mg : 13.5-31.5 kg, 500 mg : >31.5 kg)를 경구 투여한 후 0, 60, 90, 120분에 성장호르몬을 측정하였으며 1회 이상에서 7 ng/mL 이상의 분비를 보일 때 정상으로 하였다. 대상자들은 모두 검사에 영향을 미칠 수 있는 약물을 복용하거나 수면 장애가 없는 아동이었다.

2. 방 법

1) 검사항목 및 GH 채혈방법

대상 저신장 및 정상신장 아동들의 야간 수면 중 분비되는 성장호르몬을 측정하고 동시에 polysomnography를 이용하여 수면기록을 시행하였다. 이들은 또한 혈액검사 및 생화학검사와 혈중 인슐린양 성장인자(insulin-like growth factor-I, IGF-I) 및 제3형 인슐린양 성장인자 결합단백(IGF binding protein-3, IGFBP-3)을 측정하였다. 골연령은 좌측 수부를 방사선 촬영하여 Greulich와 Pyle 방법[11]으로 구하였다. 수면 검사 및 혈액채혈은 야간 수면(22:00-06:30) 동안 진행하였으며 카테터 삽입의 부담감에 의한 호르몬의 영향을 최소화하기 위하여 검사 시작 2시간 전에 indwelling 카테터를 삽입하였다. 혈액은 30분 간격으로 heparinized된 indwelling 카테터를 통하여 채혈하였고, 채혈 후 3시간 이내에 원심분리하여 측정하기 전까지 -70℃에 냉동 보관하였다. 본 연구는 부모의 동의서에 의한 수락 아래 시행되었다.

2) GH 및 IGF-I, IGFBP-3 측정방법

연속 채혈한 혈중 GH은 단클론항체를 이용한 시판되는 RIA (Nichols Institute Diagnostic, CA., USA) kit를 이용하여 측정하였으며, 측정의 민감도는 0.02 ng/mL였다. IGF-I의 측정은 commercial kits(Diagnostic Systems Laboratories, CA., USA)를 이용하여 non-extraction immunoradiometric assay (IRMA) 방법으로 측정하였으며 측정하기 전 검체를 1 : 100으로 희석하여 측정하였으며, 측정의 민감도는 0.5 ng/mL였다. IGFBP-3도 commercial kits(Diagnostic Systems Laboratories, CA., USA)를 이용하여 IRMA방법으로 측정하였다.

3) 수면기록

야간의 수면기록은 바뀐 수면 환경에 대한 "first night effect"를 최소화하기 위하여 1일째는 "adaption night"으로 수면검사실에서 야간수면기록만 하고 실제 자료는 2일째의 야간수면기록을 이용하였다. 각각의 대상자는 음식 섭취에 의한 호르몬의 영향을 최소화하기 위하여 검사를 시작하기 최소 4시간 전에 식사하도록 하였다. 수면기록은 Respironics사의 ALICE 4 model의 computerized polysomnographic system을 이용하여 진행하였고, 수면 진행에 따른 뇌파의 단계 분석은 Rechtschaffen과 Kales[12]의 표준기준에 의하여 30초 판독단위(epoch)를 기준으로 숙련된 자에 의하여 분석되었다. 총 수면 시간(total sleep time, TST)은 수면 시작부터 아침에 기상까지의 시간으로 정의하였으며, 수면 효율(sleep efficiency)은 총 수면 시간/총 기록 시간(time in bed, TIB)×100으로 정의하였다. 또한 각각의 수면 단계 분석을 위하여, 수면단계를[wake, stage 1, stage 2, stage 3, stage 4와 rapid eye movement(REM)]으로 분류하였으며, 서파 수면(slow wave sleep, SWS)은 수면단계 3과 4의 합으로 정의하였다. slow sleep latency는 수면 시작부터 stage 3의

처음 판독단위(first epoch) 시작까지로 정하였다.

4) 자료분석

성장호르몬 결핍증을 제외한 저신장 아동군과 정상신장 대조군의 수면동안의 평균 GH치, 시간에 따른 GH 농도의 변화와 두 군 사이의 slow wave sleep time, slow wave sleep latency (SWSL) 및 REM sleep 등 수면양상의 차이를 SPSS 통계 프로그램을 이용하여 Student's t-test 및 Mann- Whitney U test 방법으로 분석하였다.

결 과

1. 대상 아동의 신체 계측치 및 혈중 IGF-I 농도

저신장 아동군과 정상신장 아동군의 평균연령은 각각 10.5±0.6세, 9.6±0.5세였으며, 골연령은 8.7±0.6세, 9.1±0.6세였다. 실제 연령(역연령)에 대한 골연령의 비는 저신장군 0.81±0.01, 정상신장군 0.93±0.01로 유의한 차이가 있었다(P<0.05). 신장은 각각 128.2±3.4 cm, 138.5±4.8 cm (P<0.05), 신장에 대한 standard deviation score(SDS)는 저신장 아동군 -2.19±0.07, 정상신장 아동군 0.22±0.23(P<0.01)이었다(Table 1). 혈중 IGF-I 농도는 저신장 아동군 167.8±36.8 ng/mL, 정상신장 아동군 241.7±72.1 ng/mL로 저신장군의 농도치가 낮았으나 유의한 차이는 없었으며 IGFBP-3도 각각 1,287.6±168.7 ng/mL, 1,446.5±266.0 ng/mL로 역시 유의한 차이가 없었다(Table 1).

Table 1. Clinical Characteristics of Subjects(Mean±SE)

	Idiopathic short stature (N=12)	Control (N=9)
CA(yr)	10.5±0.6	9.6±0.5
BA(yr)	8.7±0.6	9.1±0.6
BA/CA	0.8±0.0*	0.9±0.0
Height(cm)	128.2±3.4*	138.5±4.8
Height SDS	-2.1±0.0*	0.2±0.0
GV(cm/yr)	3.9±0.1*	5.2±0.1
BMI(kg/m^2)	17.0±0.7	18.5±0.9
IGF-I(ng/mL)	167.8±36.8	241.7±72.1
IGFBP-3(ng/mL)	1,287.6±168.8	1,446.5±266.0

Abbreviations : CA, chronological age; BA, bone age; GV, growth velocity; BMI, body mass index
*P<0.05

Table 2. Overnight Growth Hormone Profiles of Subjects (Mean±SE)

	Idiopathic short stature	Control
Mean GH(ng/mL)	2.8±0.2*	4.7±0.6
No. of GH peak	4.1±0.5*	5.8±0.6
FSWS GH(ng/mL)	12.8±2.1*	22.1±4.0

FSWS GH : total amount of GH level during first slow wave sleep
*P<0.05

2. 저신장 아동군과 정상신장 아동군의 수면 중 성장호르몬 농도

야간 수면 중 분비된 GH 평균 농도는 저신장 아동군 2.8±0.2 ng/mL, 정상 아동군 4.7±0.6 ng/mL로 유의한 차이를 보였다(P<0.05)(Table 2)(Fig. 1).

수면 중 GH 농도가 5 ng/mL 이상인 GH 분비 peak의 횟수는 각각 4.1±0.5회, 5.8±0.6회로 저신장군이 유의하게 적었다(P<0.05)(Table 2).

30분마다 연속 채혈한 GH 농도(GH1-GH18) 중에서 수면 개시 60분과 90분에 해당하는 GH3와 GH4치가 저신장 아동군이 정상신장 아동군에 비해 유의하게 낮았다(Table 3)(Fig. 2).

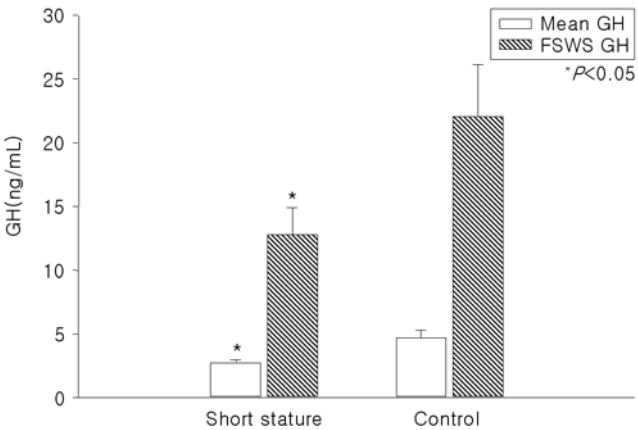


Fig. 1. Mean GH and GH levels during first slow wave sleep in idiopathic short stature and control. FSWS GH : total amount of GH level during first slow wave sleep.

Table 3. Serial Growth Hormone Levels during Sleep(ng/mL, Mean±SE)

	Idiopathic short stature	Control
GH1	4.5±2.1	4.2±3.2
GH2	2.2±0.6	5.3±1.9
GH3	3.3±0.7*	10.0±2.4
GH4	4.6±1.3*	12.0±2.3
GH5	4.4±1.2	9.1±3.7
GH6	5.0±0.9	8.2±3.3
GH7	3.2±0.6	6.6±1.9
GH8	3.2±0.9	3.4±0.9
GH9	3.0±0.6	3.4±0.9
GH10	3.9±1.0	2.8±1.0
GH11	2.5±0.6	4.6±2.0
GH12	3.1±1.2	3.8±1.4
GH13	1.3±0.3	2.5±0.9
GH14	0.7±0.2	2.2±0.8
GH15	1.4±0.5	2.4±0.8
GH16	1.9±0.6	1.1±0.6
GH17	1.2±0.6	0.3±0.1
GH18	1.3±0.4	1.9±0.4

*P<0.05

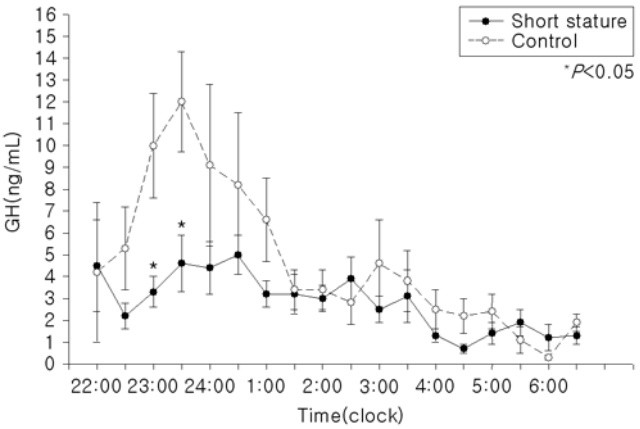


Fig. 2. Changes of serial GH levels during sleep in idiopathic short stature and control.

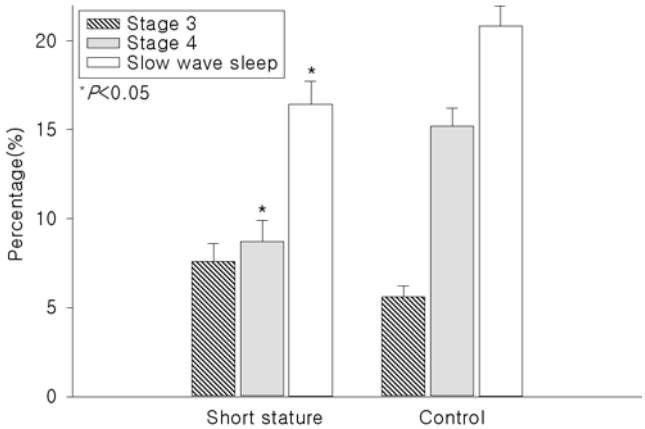


Fig. 3. Slow wave sleep time in percentage of total sleep time in idiopathic short stature and control.

Table 4. Sleep Electroencephalography Parameters of Subjects(Mean±SE)

	Idiopathic short stature	Control
Stage1(%)	7.3±2.4	7.3±1.7
Stage2(%)	52.2±2.6	52.6±2.8
Stage3(%)	7.6±1.0	5.6±0.6
Stage4(%)	8.7±1.2*	15.2±1.0
REM sleep(%)	21.7±1.4	19.1±1.0
SWS(%)	16.4±1.3*	20.8±1.2
Wake(%)	11.6±2.6	11.9±1.7
TIB(min)	526.0±11.3	544.4±13.8
TST(min)	455.5±16.7	474.7±19.7
SWSLA(min)	45.6±7.6*	31.2±3.5

Abbreviations : REM, rapid eye movement; SWS, slow wave sleep; TIB, time in bed; TST, total sleep time; SWSLA, slow wave sleep latency
*P<0.05

3. 저신장 아동군과 정상신장 아동군의 수면양상

전체수면 시간에 대한 서파 수면 시간의 백분율이 저신장 아동군 16.4±1.3%, 정상신장 아동군 20.8±1.2%로 저신장군의 서파수면이 유의하게 짧았는데, stage 3는 두 군 사이에 차이가 없었으나 stage 4가 저신장 아동군에서 유의하게 짧았다(P<0.05)(Table 4)(Fig. 3).

깊은 수면(deep sleep) 단계로 진입하는데 걸리는 시간인 slow wave sleep latency(SWSLA)는 저신장군 45.6±7.6분, 정상 신장군 31.2±3.5분으로 저신장군이 유의하게 느렸다(P<0.05)(Table 4).

Sleep efficiency(EFF)나 전체수면 중 REM 수면시간의 백분율은 두 군 사이에서 유의한 차이가 없었다(Table 4).

고 찰

본 연구에서 성장호르몬 약물자극 검사에서는 정상반응을 보인 저신장 아동의 야간 수면시 자발적 GH 분비가 정상 신장의 아동에 비해 저하되어 있으며 수면구조 또한 차이가 있는 것으로 나타났다.

성장호르몬 결핍증의 진단을 위한 GH 분비능의 정확한 평가는 항상 문제가 되어 왔으며 현재까지도 절대적인 표준은 없다고 할 수 있다. 과거부터 통상 사용되어 오고 있는 약물자극 검사는 인위적인 자극을 가하여 GH의 분비상태를 관찰하는 검사로서 GH 분비를 촉진하는 insulin, L-dopa, clonidine, propranolol, arginine 등의 약물 중 2가지를 투여하여 모두 성장호르몬의 최대 수치가 7 ng/mL 혹은 10 ng/mL 미만으로 나와야만 진단이 가능하다. 그러나 이는 자연적인 생체내의 성장호르몬 분비를 반영하지 못하며, 정상농도의 기준치가 애매하고 결과가 나이에 따라 차이가 있을 수 있으며 감수성, 특이성과 재현성 면에서 다양하고 상반된 견해가 있어 그 효용성에 대하여 논란이 많다[5, 6, 13]. 12-24시간 동안의 자발적 GH 분비 측정법은 생리적인 검사로서, 약물자극검사에서는 정상반응을 보이지만 GH 분비가 실제로는 저하되어 있는 신경분비성 장애를 찾을 수 있으며[7] 검증성이 더 높은 장점이 있지만, 검사방법이 용이하지 않으며 개인차가 심해서 정상인과 성장호르몬 결핍증간의 검사치가 중복될 수 있는 단점도 있다[14, 15].

약물자극검사에 정상반응을 보이며 특정한 왜소증의 원인이 밝혀지지 않은 특발성 저신장증은 이러한 약물자극검사의 한계에 기인한 바가 크며 실제로 GH 결핍상태에서부터 정상적인 체질성 성장지연이나 가족성 왜소증까지 포함될 수 있는 복합적인 의미의 상태로서 성장호르몬 치료여부 및 그 효과에 대해 논란이 많은 실정이다[16-18].

Diamond 등[8]은 특발성 저신장증 아동 36명을 대상으로 야간 12시간 동안의 GH 분비를 측정하여 평균 GH 농도와 GH peak의 횟수가 정상 신장의 대조군 보다 낮았다고 보고하였으며, Zadik 등[19]도 24시간 동안의 통합된 GH 치를 측정하여 성장호르몬 결핍증과 특발성 저신장군이 정상 신장의 아동보다 낮다고 하였다. 이들의 결과와 유사하게 본 연구에서도 약물자극검사에

서는 정상을 보였던 특발성 저신장 아동의 야간 수면동안 자발적 GH 분비가 저하되어 있는 것으로 나타났으며 특히 수면 초기의 차이가 현저하였다. 따라서 특발성 저신장 아동의 경우 추가적으로 야간 수면 GH 검사를 하는 것이 바람직하고, 실제적인 검사방법의 어려움을 고려한다면 간략하게 수면 초기 3-4회의 검사라도 실시하는 것이 좋을 것으로 생각된다.

IGF-I 및 IGFBP-3의 측정도 GH의 분비를 알 수 있는 중요한 방법 중의 하나이다. IGF-I은 GH의 자극을 받아 주로 간에서 생성되는 성장인자로 직접 골격의 성장을 유도하고, IGFBP-3는 IGF-I과 결합하는 단백 중 가장 주된 것으로 모두 GH과 밀접한 관계를 갖기 때문에 성장호르몬 결핍증의 선별검사로 유용하다[20, 21]. 본 연구에서 저신장군의 IGF-I과 IGFBP-3가 정상군보다 다소 낮았으나 유의한 차이는 없었는데 이는 저신장군으로 분류한 아동들이 일단 GH 자극검사에서 정상을 보인 전형적인 성장호르몬 결핍증 환아가 아니었으며 일부 정상적인 가족성 저신장증이 포함되었다는 점과 IGF-I은 연령에 따라 큰 차이를 보이는데 본 연구의 대상을 사춘기 전 아동으로 국한하였으나 적은 대상수에 비해 7세부터 13세 사이로 비교적 연령 분포가 커서 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않은 것으로 추측된다. 이에 대해서는 더 많은 환아수를 대상으로 하는 연구가 필요하리라 본다.

GH 분비가 수면동안에 현저히 증가하며 특히 수면시작 직후의 서파 수면과 관계가 깊다는 사실은 오래 전부터 알려져 왔다[1, 2]. 수면 중 30초 간격으로 채혈한 연구에서 GH의 최대 분비는 서파 수면이 시작되고 수분 이내에 일어나며[22], 정상의 젊은 성인을 대상으로 했을 때 수면 중에 일어나는 GH 방출의 약 70%가 서파 수면기와 연관이 있고[23] 이때 분비되는 GH의 양은 서파 수면의 기간과 양적으로 상관관계를 가진다고 한다. 또한 수면박탈이나 약물처치로 서파 수면을 증가시키면 이와 함께 GH의 분비가 현저히 증가한다는 사실은[24] 서파 수면과 GH의 분비가 밀접한 관련이 있음을 의미한다.

Buzi 등[25]은 18명의 저신장 아동을 대상으로 수면 중 성장호르몬 분비와 수면구조와의 상관관계를 분석한 연구에서 성장호르몬의 최대분비가 서파 수면과 50% 정도 일치하였으나 특정한 수면시기와 의미 있는 관계는 없었다고 하였다. 그러나 Astrom과 Lindholm[26]은 성장호르몬 결핍증이 있는 젊은 성인을 대상으로 한 연구에서 정상군에 비해 서파 수면이 적었다고 하였으며 또한 GH으로 치료를 하여 혈중 GH을 정상으로 하면 서파 수면이 증가하였다고 보고하였다. 본 연구에서도 전체 수면에 대한 서파 수면 시간의 비율이 대조군에 비해 저신장 아동군이 유의하게 적게 나타났는데 GH 분비와 서파 수면과의 밀접한 관계를 비추어보면 앞서 기술한 수면시의 GH 농도의 저하와 부분적인 연관이 있을 것으로 추측된다.

GH 분비와 서파 수면과의 관계는 수면에 대한 성장호르몬 방출호르몬(GHRH)의 효과 때문인 것으로 알려져 있는데 동물실험에서 GHRH를 뇌실 내로 주입하였을 때 REM 수면과 non-REM 수면이 증가되고[27, 28], 반대로 GHRH 길항제나 항체를 투여하여 GHRH를 억제하면 GH 분비와 non-REM 수면이 감소한다[29, 30]. 다른 연구에서는 GHRH의 투여가 수면 중 각성시간을 감소시키며 서파 수면의 양을 증가시키는 것이 밝혀졌다[31]. 이러한 사실들은 GH 분비를 촉진하고 서파 수면을 유발하는 시상하부에 독립적으로 존재하는 2개의 GHRH 뉴우런이 동조적으로(synchronous) 작용한다는 것을 뒷받침한다. GH 분비와 서파 수면과의 긴밀한 관계는 약물로 서파 수면을 증가시키면 야간의 GH 분비를 역시 증대시킬 수 있음을 시사한다. 실제로 수면발작(narcolepsy)에 실험적인 약제인 r-hydroxybutyrate (GHB)를 젊은 성인 남자에게 소량 투여했을 때 야간 수면 중의 GH 분비가 2배 증가하며 이는 수면 초기 stage 4 수면의 양과 관계가 있었다는 보고가 있으며[32] 이러한 약제가 앞으로 GH 분비를 촉진하는 새로운 종류의 GH 분비촉진제가 될 수 있을 것이다.

수면 중의 GH 분비가 서파 수면과 깊은 관계가 있는 것에 비해 REM 수면과의 관계는 아직 분명하지 않다. 성장호르몬 결핍증 환자가 REM 수면이 적으며 GH을 투여하였을 때 서파 수면과 함께 REM 수면 역시 증가한다는 사실은[9] REM 수면도 GH 분비와 관계가 있다는 것을 시사하지만 본 연구에서는 저신장군과 대조군 사이에 REM 수면의 차이는 없었다.

이상으로 본 연구의 결과를 요약하면 특발성 저신장 아동이 야간 수면시의 자발적 GH 분비가 정상 신장의 아동에 비해 저하되어 있으며 수면양상 또한 전체 수면 중에서 서파 수면이 적은 것으로 나타났다. 결론적으로 GH 분비와 서파 수면의 직접적인 상관관계는 확실히 알 수 없으나 GH 분비의 차이가 특히, 수면 초기의 깊은 수면 동안에 현저한 것으로 미루어 야간 수면 중에 분비되는 GH은 신경-호르몬 인자 외에도 수면구조의 차이에 의해서도 영향을 받을 수 있는 것으로 생각되며 향후 성장호르몬 결핍증 환아를 포함한 보다 많은 수의 아동을 대상으로 하는 세부적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

목 적 : 본 연구는 저신장 소아 중 성장호르몬 약물자극검사에서는 정상반응을 나타낸 특발성 저신장 소아들을 대상으로 야간의 수면 양상과 성장호르몬 분비가 정상 신장의 아동과 차이가 있는지 알아보고자 하였다.

방 법 : 성장호르몬 약물자극검사에서 정상반응을 보인 신장이 3 백분위수 이하인 특발성 저신장 아동 12명과 정상 신장 아동 9명을 대상으로 30분 간격으로 야간수면 동안의 자발적 성장호르몬 분비를 측정하고 동시에 polysomnography로 수면양상을 비교 분석하였다.

결 과 :

1) 야간 수면 중 분비된 성장호르몬의 평균농도는 저신장 아동군이 정상 아동군에 비해 유의하게 낮았으며(2.8±0.2 ng/mL

vs 4.7±0.6 ng/mL), 특히 수면개시 후 서파 수면과 동반되는 성장호르몬 최대 분비치가 저신장 아동군이 낮았다.

2) 수면 중 성장호르몬 농도가 5 ng/mL 이상인 성장호르몬 분비 최대치의 횟수는 각각 4.1±0.5회, 5.8±0.6회로 저신장군이 유의하게 적었다.

3) 전체 수면 시간에 대한 서파 수면 시간의 백분율도 저신장 아동군이 정상 아동군에 비해 감소되어 있었다(16.4±1.3% vs 20.8±1.2%).

결 론 : 야간 수면 동안의 자발적인 성장호르몬 분비 검사가 약물자극검사에서 정상반응을 보이는 특발성 저신장 아동의 추가적인 진단에 도움을 줄 수 있으며 이들 저신장 아동에서 보이는 야간 성장호르몬 분비 감소는 수면구조의 차이와 일부 관련이 있는 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1) Takahashi Y, Kipnis DM, Daughaday WH. Growth hormone secretion during sleep. J Clin Invest 1968;47:2079-90.
2) Sassin JF, Parker DC, Mace JW, Gotlin RW, Johnson LC, Rossman LG. Human growth hormone release : relation to slow-wave sleep and sleep-waking cycles. Science 1969;165:513-5.
3) Rose SR, Municchi G, Barnes KM, Kamp GA, Uriarte MM, Ross JL, et al. Spotaneous growth hormone secretion increases during puberty in normal girls and boys. J Clin Endocrinol Metab 1991;73:428-35.
4) Van Coevorden A, Mockel J, Laurent E, Kerkhofs M, L'Hermite-Baleriaux M, Decoster C, et al. Neuroendocrine rhythms and sleep in aging men. Am J Physiol 1991;260:E651-61.
5) Bercu BB, Shulman D, Root AW, Spiliotis BE. Growth hormone(GH) provocative testing frequently does not reflect endogenous GH secretion. J Clin Endocrinol Metab 1986;63:709-15.
6) Rosenfeld RG, Albertsson-Wikland K, Cassorla F, Frasier SD, Hasegawa Y, Hintz RL, et al. Diagnostic controversy : the diagnosis of childhood growth hormone deficiency revisited. J Clin Endocrinol Metab 1995;80:1532-40.
7) Spiliotis BE, August GP, Hung W, Sonis W, Mendelson W, Bercu BB. Growth hormone neurosecretory dysfunction : a treatable cause of short stature. JAMA 1984;251:2223-30.
8) Diamond FB, Jorgensen EV, Root AW, Shulman DI, Sy JP, Blethen SL, et al. The role of serial sampling in the diagnosis of growth hormone deficiency. Pediatrics 1998;102:521-4.
9) Astrom C. Interaction between sleep and growth hormone. Evaluated by manual polysomnography and automatic power spectrum analysis. Acta Neurol Scand 1995;92:281-96.
10) Mendlewicz J, Linkowski P, Kerkhofs M, Leproult R, Copinschi G, Van Cauter E. Genetic control of 24-hour growth hormone secretion in man : a twin study. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:856-62.
11) Greulich WW, Pyle SI. Radiologic atlas of skeletal development of the hand and wrist, 2nd ed. Palo Alto : Stanford University Press, 1959.
12) Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. National Institutes of Health, Publication 204 US Government Printing Office, Washington, DC, 1968.
13) Zadik Z, Chalew SA, Gilula Z, Kowarski AA. Reproducibility of growth hormone testing procedures : a comparison between 24-hour integrated concentration and pharmacological stimulation. J Clin Endocrinol Metab 1990;71:1127-30.
14) Saini S, Hindmarsh PC, Matthews DR, Pringle PJ, Jones J, Preece MA, et al. Reproducibility of 24-hour serum growth hormone profiles in man. Clin Endocrinol(Oxf) 1991;34:455-62.
15) Albertsson-Wikland K, Rosberg S. Reproducibility of 24 hour growth hormone profiles in children. Acta Endocrinol (Copenh) 1992;126:109-12.
16) Albertsson-Wikland K. Characteristics of children with idiopathic short stature in the Kabi Pharmacia International Growth Study and their response to growth hormone treatment. International Board of the Kabi Pharmacia International Growth Study. Acta Pediatr 1993;82(391 Suppl):75S-78S.
17) Buchilis JC, Irizarry L, Crotzer BC, Shine BJ, Allen L, MacGillivray MH. Comparison of final heights of growth hormone-treated vs. untreated children with idiopathic growth failure. J Clin Endocrinol Metab 1998;83:1075-9.
18) 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;340:502-7.
19) Zadik Z, Chalew SA, Kowarski A. The diagnostic value of integrated growth hormone secretion studies shorter than 24 hours in normal-and short-growing children. Horm Res 1992;38:250-5.
20) Rosenfeld RG, Wilson DM, Lee PD, Hintz RL. Insulin-like growth factors I and II in evaluation of growth retardation. J Pediatr 1986;109:428-33.
21) Smith WJ, Nam TJ, Underwood LE, Busby WH, Celnicker A, Clemmons DR. Use of insulin-like growth factor binding protein-2(IGFPB-2), IGFBP-3, and IGF-I for assessing growth hormone status in short children. J Clin Endocrinol Metab 1993;77:1294-9.
22) Holl RW, Hartmann ML, Veldhuis JD, Taylor WM, Thorner MO. Thirty-second sampling of plasma growth hormone in man : correlation with sleep stages. J Clin Endocrinol Metab 1991;72:854-61.
23) Van Cauter E, Kerkhofs M, Caufriez A, Van Onderbergen A, Thorner MO, Copinschi G. A quantitative estimation of growth hormone secretion in normal man : reproducibility and relation to sleep and time of day. J Clin Endocrinol Metab 1992;74:1441-50.
24) Golstein J, Van Cauter E, Desir D, Noel P, Spire JP, Refetoff S, et al. Effects of "jet lag" on hormonal patterns. Part IV : time shifts increase growth hormone release. J Clin Endocrinol Metab 1983;56:433-40.
25) Buzi F, Zanotti P, Tiberti A, Monteleone M, Lombardi A, Ugazio AG. Overnight growth hormone secretion in short children : Independence of the sleep pattern. J Clin Endo-

crinol Metab 1993;77:1495-9.
26) Astrom C, Lindholm J. Growth hormone deficient young adults have decreased deep sleep. Neuroendocrinology 1990; 51:82-4.
27) Ehlers CL, Reed TK, Henriksen SJ. Effects of corticotropin-releasing factor and growth hormone-releasing factor on sleep and activity in rats. Neuroendocrinology 1986; 42:467-74.
28) Obal F Jr, Alfoldi P, Cady AB, Johannsen L, Sary G, Krueger JM. Growth hormone-releasing factor enhances sleep in rats and rabbits. Am J Physiol 1988;255:R310-6.
29) Obal FJ, Payne L, Kapas L, Opp M, Krueger JM. Inhibition of growth hormone-releasing factor suppresses both sleep and growth hormone secretion in the rat. Brain Res 1991;557:149-53.
30) Jaffe CA, Friberg RD, Barkan AL. Suppression of growth hormone(GH) secretion by a selective GH-releasing hormone(GHRH) antagonist. Direct evidence for involvement of endogenous GHRH in the generation of GH pulses. J Clin Invest 1993;92:695-701.
31) Kerkhofs M, Van Cauter E, Van Onderbergen A, Caufriez A, Thorner MO, Copinschi G. Sleep-promoting effects of growth hormone-releasing hormone in normal men. Am J Physiol 1993;264:E594-8.
32) Van Cauter E, Plat L, Scharf MB, Leproult R, Cespedes S, L'Hermite-Baleriaux M, et al. Simultaneous stimulation of slow-wave sleep and growth hormone secretion by gamma-hydroxybutyrate in normal young men. J Clin Invest 1997;100:745-53.