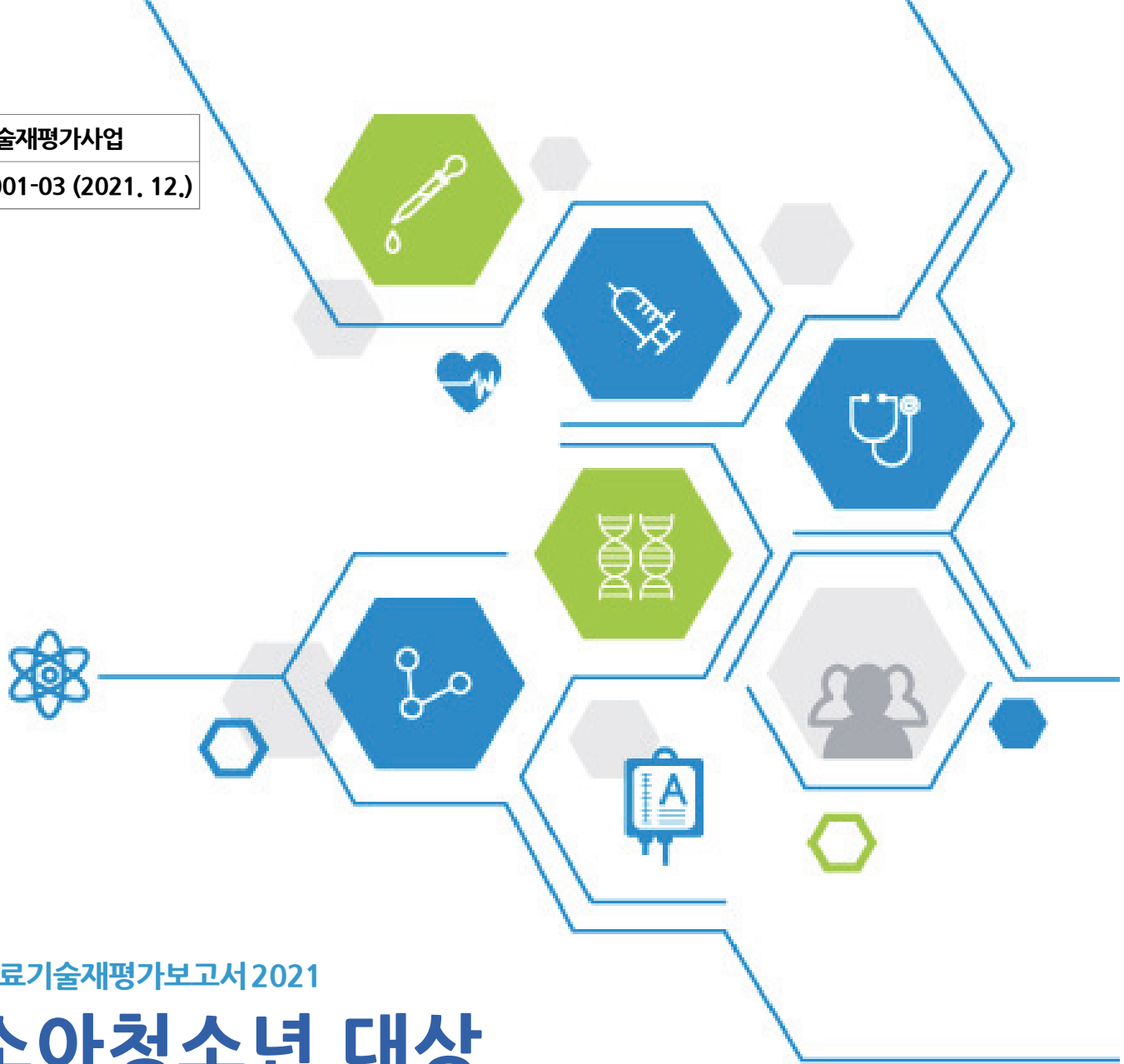


NECA-의료기술재평가사업

NECA-R-21-001-03 (2021. 12.)



의료기술재평가보고서 2021

소아청소년 대상 키 성장 목적의 성장호르몬 치료

의료기술재평가사업 총괄

최지은 한국보건의료연구원 보건의료연구본부 본부장

신상진 한국보건의료연구원 보건의료연구본부 재평가사업단 단장

연구진

담당연구원

정유진 한국보건의료연구원 재평가사업단 부연구위원

부담당연구원

이현아 한국보건의료연구원 재평가사업단 주임연구원

주 의

1. 이 보고서는 한국보건의료연구원에서 수행한 의료기술재평가사업(NECA-R-21-001)의 결과보고서입니다.
2. 이 보고서 내용을 신문, 방송, 참고문헌, 세미나 등에 인용할 때에는 반드시 한국보건의료연구원에서 수행한 평가사업의 결과임을 밝혀야 하며, 평가내용 중 문의사항이 있을 경우에는 주관부서에 문의하여 주시기 바랍니다.

요약문 (국문)	i
I. 서론	1
1. 평가배경	1
1.1 평가대상 의료기술 개요	1
1.2 평가대상 의료기술의 국내외 보험 및 행위등재 현황	3
1.3 특별성 저신장증	9
1.4 선행 연구	9
2. 평가목적	13
II. 평가 방법	14
1. 체계적 문헌고찰	14
1.1 개요	14
1.2 핵심질문	14
1.3 문헌검색	16
1.4 문헌선정	16
1.5 비뚤림 위험 평가	17
1.6 자료추출	17
1.7 자료분석	18
2. 대국민 정보 제공	18
III. 평가결과	19
1. 문헌선정 결과	19
1.1 문헌선정 개요	19
1.2 선택문헌 특성	20
1.3 비뚤림 위험 평가 결과	28
2. 분석결과	30
2.1 안전성	30
2.2 효과성	49
IV. 결과요약 및 결론	53
1. 평가결과 요약	53
2. 결론	55
V. 참고문헌	59

VI. 부록	61
1. 의료기술재평가위원회	61
2. 소위원회	62
3. 문헌검색현황	63
4. 비돌림 위험 평가 및 자료추출 서식	68
5. 최종 선택문헌	71
6. 소마트로핀 주사제	74

표 차례

표 1.1 소마트로핀 주사제 중 일부 제품의 허가사항(효능효과)	3
표 1.2 건강보험 요양급여 인정기준: 뇌하수체호르몬제(고시 제2019-252호)	5
표 1.3 의약품 사용통계(뇌하수체호르몬제)	8
표 1.4 미국 FDA에서 허가한 아동 대상 성장호르몬 적응증	8
표 2.1 PICO-TS 세부 내용	15
표 2.2 국외 데이터베이스	16
표 2.3 국내 데이터베이스	16
표 2.4 문헌의 선택 및 배제 기준	17
표 2.5 Cochrane의 RoB 평가항목	17
표 2.6 자료추출 상세내용	18
표 3.1 안전성 검토, 선택문헌의 일반적 특성	20
표 3.2 효과성 검토, 선택문헌의 일반적 특성	25
표 3.3 효과성 검토, 선택문헌의 대상자 및 중재특성	26
표 3.4 안전성 결과, 전체 부작용 발생률	32
표 3.5 안전성 결과, 성장호르몬 치료와의 관련성 결과	37
표 3.6 종양	39
표 3.7 고혈당	41
표 3.8 척추측만증	42
표 3.9 양성 두개내압 상승	44
표 3.10 대퇴골두골단분리증	45
표 3.11 갑상선저하증	46
표 3.12 여성형 유방	47
표 3.13 관절통	47
표 3.14 과민증	48
표 3.15 기타	48

그림 차례

그림 1.1 성장호르몬의 작용	2
그림 3.1 문헌선정 흐름도	19
그림 3.2 비둘림 위험에 대한 평가결과 요약	28
그림 3.3 비둘림 위험 그래프	29
그림 3.4 성인 신장, forest plot	49
그림 3.5 성인 신장 표준편차점수, forest plot	50
그림 3.6 신장 표준편차점수, forest plot	51
그림 3.7 키 성장 속도, forest plot	51

요약문 (국문)

평가 배경

동 안전은 국민건강보험 요양급여의 기준에 관한 규칙 [별표 2] 비급여대상 중 ‘질병 치료가 아닌 단순히 키 성장을 목적으로 하는 진료’를 국민생활밀착형 의료기술로써 대국민 정보 제공을 위해 임상적 안전성 및 효과성의 확인이 필요한 의료기술재평가 안전으로 선정하였고, 이에 성장호르몬(growth hormone) 치료에 대한 재평가를 시행하는 것으로 심의되었다(2021년 제2차 의료기술재평가위원회, 2021.02.19.).

현재 국내에서는 소아성장호르몬결핍증, 터너증후군, 소아만성신부전, 프라더윌리증후군, 따라잡기 성장을 하지 못한 부당경량아, 누난증후군으로 인한 저신장증에만 성장호르몬 치료가 급여로 인정되고 있다. 이에 비급여로 사용되고 있는 성장호르몬 치료에 관한 국민적 관심이 합리적인 의료적 결정으로 이어질 수 있도록 본 평가에서는 체계적 문헌고찰을 통해 소아청소년 대상 키 성장 목적의 성장호르몬 치료의 안전성과 효과성에 관한 객관적 정보를 제공하고자 한다.

현재 건강보험에서 급여로 인정되지 않지만, 국내 식품의약품안전처로부터 허가를 승인받은 부분은 특발성 저신장증(idiopathic short stature)이다. 특발성 저신장증이란, 소아의 키가 동일 연령 및 성을 가진 소아의 평균 키에 비하여 표준편차점수(standard deviation score, SDS) -2 미만이거나, 3백분위수 미만인 경우로, 저신장을 유발할 만한 원인이 없고, 출생 시 정상체중을 가지고 태어났으며, 사지와 체간(척추) 체형이 정상이고, 충분한 영양을 섭취하며, 정신사회적 문제가 없으면서, 성장호르몬 분비가 정상인 아동을 지칭한다. 본 평가에서는 기존 급여 외에 키 성장 목적으로 성장호르몬을 치료하는 모든 대상자를 포함하여 평가하고자 하였으며, 이에 특발성 저신장증뿐만 아니라, 특발성 저신장증 기준을 초과하는 정상 대상자(허가범위 초과)까지 포함하여 성장호르몬의 안전성 및 효과성에 대해 검토하였다.

평가 방법

동 안전의 안전성 및 효과성을 재평가하기 위하여 체계적 문헌고찰을 수행하였다. 모든 평가방법은 평가목적에 고려하여 “소아청소년 대상 키 성장 목적의 성장호르몬 치료 소위원회(이하 ‘소위원회’라 한다)”의 논의를 거쳐 확정하였다.

체계적 문헌고찰은 핵심질문을 토대로 국외 3개, 국내 5개 데이터베이스에서 검색하였으며, 문헌 선정과정은 문헌 선택 및 배제기준에 따라 두 명의 검토자가 독립적으로 수행하고, 의견의 불일치가 있

는 경우, 소위원회 논의를 통해 최종 논문을 결정하였다. 문헌의 비뚤림 위험 평가는 효과성 검토에 포함된 무작위 배정 임상시험 연구(randomized controlled trial, RCT)에 대해 수행하였으며, 비뚤림 위험 평가 도구로는 Cochrane의 Risk of Bias (RoB)를 사용하였다. 자료분석은 정량적 분석과 정성적 분석을 적용하였다. 최종적으로 본 평가에서 수행한 체계적 문헌고찰 결과를 바탕으로 소아청소년 대상 키 성장 목적의 성장호르몬 치료에 대해 대국민 정보를 제공하고자 하였다.

평가 결과

소아청소년 대상 키 성장 목적의 성장호르몬 치료의 임상적 안전성 및 효과성을 평가하기 위한 체계적 문헌고찰에는 총 40편의 연구가 선택되었다. 선택된 40편의 연구는 모두 특발성 저신장증을 대상으로 하였으며, 본 평가에서 검토하고자 했던 정상 대상자(허가범위 초과) 관련 연구는 확인되지 않았다. 이에 체계적 문헌고찰에서는 특발성 저신장증을 대상으로 한 연구 40편을 포함하였으며, 안전성 검토에는 35편, 효과성 검토에는 14편(RCT 12개)의 문헌이 포함되었다.

안전성

특발성 저신장증 대상 성장호르몬 치료의 안전성은 부작용 및 이상반응으로 평가하였다. 일차 연구들에서 제시하고 있는 성장호르몬 치료의 부작용 종류 및 보고형식이 다양하여, 1) 전체 부작용 발생률과 2) 특정 부작용 사례로 구분하여 검토하였다. 또한, 특정 부작용 사례의 경우, 소위원회 논의를 바탕으로 성장호르몬 치료와 관련이 있는 주요 부작용을 선정하여 검토하였다.

전체 부작용 발생률을 보고한 연구 결과를 종합하면, 이상사례 발생률 0~91.2%, 중대한 이상사례 0~13.0%로 다양하였으며, 연구 특성에 따라 보고된 전체 부작용 발생률에 차이가 있었으나, 대부분 경증으로, 성장호르몬 치료와의 관련성이 없는 것으로 확인되었다. 또한, 성장호르몬 치료와의 관련성이 확인된 부작용은 드물게 나타나는 것으로 확인되었다.

특정 부작용 사례를 보고한 연구 결과를 종합하면, 다음과 같다.

1) 종양: 4편(3개 연구)에서 보고된 종양 발생률은 0%에서 최대 0.72%이었다. 해당 연구들에서 종양 발생은 성장호르몬 치료와의 관련성이 없는 것으로 확인하였다고 보고하였다.

2) 고혈당: 고혈당 관련 부작용 결과를 제시한 문헌은 총 9편(7개 연구)으로, 성장호르몬 치료 시 고혈당은 0~21.5%, 고인슐린혈증은 17% 수준이었으며, 대부분 성장호르몬 치료 중단 후 정상으로 회복되었다고 보고하였다. 또한, 당뇨병 발생률은 0.1% 이하로 보고되었다.

3) 척추측만증: 8편(6개 연구)에서 보고된 척추측만증 발생률은 0~6.8%이었으며, 성장호르몬 치료 이전에 척추측만증이 있었던 아동에서의 재발률은 16.4% (11/75명)이었다. 또한, 1개의 RCT (Leschek et al., 2004)에서 척추측만증 발생률은 성장호르몬 치료군과 대조군(위약군) 간 유의한 차이가 없다고 보고하였다.

- 4) 양성 두개내압 상승: 7편(6개 연구)의 문헌에서 보고된 양성 두개내압 상승 발생률은 모두 0%이었다.
- 5) 대퇴골두골단분리증: 5편(4개 연구)의 문헌에서 보고된 대퇴골두골단분리증 발생률은 0~0.4%이었다.
- 6) 갑상선저하증: 8편(7개 연구)의 문헌에서 보고된 갑상선저하증 발생률은 0~6%이었다. 이 중 가장 높은 발생률(6%)을 보고한 Ying 등(2018)의 연구에 따르면, 갑상선 기능이 저하된 경우 갑상선호르몬 제제로 치료하였으며 해당 수치는 성장호르몬 결핍증 환자에서의 발생률에 비해서는 낮은 결과라고 밝혔다. 또한, 다른 1편(김덕희 등, 1996)에서는 특발성 저신장증 98명을 대상으로 한 코호트 연구로, 성장호르몬 치료에 따른 Free T4 검사 결과, 치료 전 1.06 ± 0.28 에서 1.19 ± 0.19 로 치료 전·후 차이가 없었다고 보고하였다.
- 7) 여성형 유방 관련 부작용: 3편(2개 연구)의 문헌에서 보고된 여성형 유방 발생률은 0%, 0.32%이었다.
- 8) 관절통: 3편(2개 연구)의 문헌에서 보고한 관절통 발생률은 1.8~2.6%이었다.
- 9) 과민증: 과민증 관련 부작용을 보고한 4편의 결과를 살펴보면, 두드러기 8.3% (3명), 발진 2.2% (1명), 피부소양감 3.1% (3명), 주사 부위 피부 발적 및 부종이 7.41% (2명)에서 발생하였으며, 주사 부위 발적 및 부종의 경우, 온찜질 후 회복되었다고 밝히고 있다.
- 10) 기타: 성장호르몬 치료에 따른 기타(부종[얼굴 부음], 점 크기 증가) 부작용 결과를 제시한 문헌은 1편으로 해당 문헌에서는 성장호르몬 치료에 따른 부작용으로 손과 발이 커지는 경우가 3.1% (3명)에서 확인되었다고 보고하였다.

이상 언급된 안전성 결과를 종합하면, 발생된 부작용은 성장호르몬 치료와의 관련성이 적으며, 성장호르몬 중단으로 해소되었다고 보고되는 경향을 나타내었다. 또한, 특정 부작용 사례는 대부분 성장호르몬 치료로 인해 예상되는 부작용의 범위를 초과하지 않는 것으로 확인되었다. 이에 소위원회는 현재 문헌적 근거에 기반해서 성장호르몬 치료의 안전성은 임상 적용이 가능한 수준으로 수용 가능하다고 판단하였다.

다만, 소위원회에서는 안전성 검토에 포함된 문헌의 추적관찰기간이 대부분 단기간(최대 10년)이므로, 장기간 추적관찰한 연구가 필요하다는 의견이었다.

효과성

특발성 저신장증 대상 성장호르몬 치료의 효과성은 성인 신장, 성인 신장 표준편차점수, 신장, 신장 표준편차점수, 키 성장 속도, 키 성장 속도 표준편차점수, 심리적 지표로 평가하였다. 효과성 검토에 RCT 12개(문헌 기준 14편)가 포함되었으며, 포함된 연구의 총 대상자수는 중재군 504명, 대조군 308명으로 총 812명이었다.

성인 신장(adult height)은 2개의 RCT에서 보고되었으며, 메타분석 결과 성장호르몬 치료를 하지 않은 군에 비해 성장호르몬 치료군에서 성인 신장이 유의하게 큰 것으로 확인되었다(MD 5.29 cm; 95% CI 2.77, 7.82).

성인 신장 표준편차점수(standard deviation score)는 3개의 RCT에서 보고되었으며, 메타분석 결과, 성장호르몬 치료군과 치료를 하지 않은 군 간에 성인 신장 표준편차점수는 차이가 없었다(MD 0.48; 95% CI -0.29, 1.25).

신장(height)은 1개의 RCT에서 보고되었으며, 성장호르몬 치료 후 4년 시점에 치료군과 무치료군 간 통계적으로 유의한 차이가 확인되었다고 보고하였다($p < 0.0005$).

신장 표준편차점수는 8개의 RCT에서 보고되었으며, 메타분석 결과, 무치료군에 비해 성장호르몬 치료군에서의 신장 표준편차점수가 통계적으로 유의하게 큰 것으로 확인되었다(MD 0.59; 95% CI 0.40, 0.79).

키 성장 속도는 6개의 RCT에서 보고되었으며, 무치료군에 비해 성장호르몬 치료는 키 성장 속도를 통계적으로 유의하게 증가시키는 것으로 확인되었다(MD 3.93 cm/year; 95% CI 2.89, 4.97).

키 성장 속도 표준편차점수는 1편의 연구에서 보고되었으며, 표준용량 성장호르몬 치료군, 고용량 성장호르몬 치료군, 대조군(무치료군), 세 군 간 차이가 통계적으로 유의하였다고 보고하였다($p < 0.001$).

성장호르몬 치료에 따른 심리적 만족감, 삶의 질 개선과 같은 심리적 지표 관련 결과는 확인되지 않았다.

이상 효과성 결과를 종합하면, 특발성 저신장증 아동에서 성장호르몬 치료는 단기간 신장 및 성장 속도 증가에 도움이 되며, 대조군(무치료군 또는 위약군)에 비해 성인 신장이 5.29 cm 유의하게 증가하는 것으로 확인되었으나, 성인 신장 표준편차점수에서는 군 간 차이가 확인되지 않았다. 이에 특발성 저신장증 아동에서 성장호르몬 치료는 단기간 신장 및 성장 속도 증가에 도움이 되나, 성인 신장 증가 효과는 불명확한 것으로 판단하였다. 소위원회에서는 성장호르몬 치료의 효과는 개인별 차이가 있을 수 있으며, 성인 신장 증가 효과를 명확하게 확인하기 위해서는 잘 설계된 장기간 연구가 필요하다는 의견이었다.

결론 및 제언

소위원회는 현재 문헌에 근거하여 소아청소년 대상 키 성장 목적의 성장호르몬 치료의 안전성 및 효과성 결과를 다음과 같이 제시하였다.

첫째, 특발성 저신장증 대상 성장호르몬 치료의 안전성 검토 결과, 발생된 부작용과 성장호르몬 치료와의 관련성이 적으며, 성장호르몬 중단 조치 등으로 인해 대부분 부작용이 해소되는 것으로 보고되었다. 또한, 확인된 부작용은 대부분 성장호르몬 치료로 인해 예상되는 부작용의 범위를 초과하지 않

는 것으로 확인되었다. 이에 현재 문헌적 근거에 기반해서 안전성은 임상 적용이 가능한 수준으로, 수용 가능하다고 판단하였다. 특발성 저신장증 대상 성장호르몬 치료의 효과성은 단기간 신장 및 성장 속도 증가에 도움이 되나, 성인 신장 증가 효과는 불명확한 것으로 판단하였다. 이에 소위원회에서는 성장호르몬 치료의 효과는 개인별 차이가 있을 수 있으며, 성인 신장 증가 효과를 명확하게 하기 위해서는 잘 설계된 장기간 연구가 필요하다는 의견이었다.

둘째, 성장호르몬의 허가범위를 초과하는 대상자(off-label)에서의 성장호르몬 사용에 대한 근거는 확인되지 않았다. 이에 국외 가이드라인(European Society of Paediatric Endocrinology, Growth Hormone Research Society, Pediatric Endocrine Society, 2016) 및 소위원회 논의를 바탕으로 허가범위를 초과한 성장호르몬 사용은 과학적 근거가 부족하여 권고하지 않으며, 오직 임상 연구 상황에서만 적용되어야 한다는 의견이었다.

2021년 제12차 의료기술재평가위원회(2021.12.10.)에서는 소위원회 검토 결과에 근거하여 의료기술재평가사업 관리지침 제4조제10항에 의거 “소아청소년 대상 키 성장 목적의 성장호르몬 치료”에 대해 다음과 같이 심의하였다.

의료기술재평가위원회는 현재 문헌적 근거에 기반해서 특발성 저신장증 대상 성장호르몬 치료의 안전성은 임상 적용이 가능한 수준으로, 수용 가능하다고 판단하였다. 다만, 안전성 검토에 포함된 문헌의 추적관찰기간이 대부분 단기간이므로 장기간 추적관찰한 연구가 필요하다는 의견이었다. 특발성 저신장증 대상 성장호르몬 치료의 효과성은 단기간 신장 및 성장 속도 증가에 도움이 되나, 성인 신장에 대한 성장호르몬의 치료효과가 일관되지는 않은 것으로 판단하였다. 이에 성장호르몬 치료의 효과는 개인별 차이가 있을 수 있으며, 성인 신장 증가 효과를 명확하게 확인하기 위해서는 잘 설계된 장기간 연구가 필요하다는 의견이었다.

성장호르몬의 허가범위를 초과하는 대상자(off-label)에서의 성장호르몬의 사용에 대한 근거는 확인되지 않았다. 이에 의료기술재평가위원회는 국외 가이드라인 및 소위원회 검토의견을 바탕으로 허가범위를 초과하여 성장호르몬을 사용하는 것은 과학적 근거 부족으로 인해 권고되지 않으며, 오직 임상연구 상황에서만 적용되어야 한다고 심의하였다.

본 평가 결과를 바탕으로 국민들의 합리적 선택을 지원하기 위해 대국민정보를 제공하였다.

주요어

성장호르몬, 특발성 저신장증, 아동, 청소년

growth hormone, idiopathic short stature, children, adolescents

1. 평가배경

2020년 제10차 의료기술재평가위원회(2020.10.16.)에서는 우선순위 심의를 통해 국민건강보험 요양급여의 기준에 관한 규칙 [별표 2] 비급여대상 중 ‘질병 치료가 아닌 단순히 키 성장을 목적으로 하는 진료’를 국민생활밀착형 의료기술로 대국민 정보 제공을 위해 임상적 안전성 및 효과성의 확인이 필요한 의료기술재평가 안전으로 선정하였다.

이후 2021년 제2차 의료기술재평가위원회(2021.02.19.)에서는 질병이 아닌 단순 키 성장 목적 치료의 일환으로 ‘성장호르몬(growth hormone) 치료’의 임상적 안전성 및 효과성에 대한 근거를 국민들에게 제공하는 것을 목적으로 하는 재평가를 시행하는 것으로 심의하였다.

현재 국내에서는 소아성장호르몬결핍증, 터너증후군, 소아만성신부전, 프라더윌리증후군, 따라잡기 성장을 하지 못한 부당경량아, 누란증후군으로 인한 저신장증에만 성장호르몬 치료가 급여로 인정되고 있다. 이에 소위원회에서는 동 기술의 주제발굴 의도와 국내 보험 급여 현황을 고려하여, 비급여로 사용되고 있는 성장호르몬 치료에 관한 국민적 관심이 합리적인 의료적 결정으로 이어질 수 있도록 기존 급여 대상 외에 키 성장 목적으로 성장호르몬을 치료하는 모든 대상자를 포함하여 평가하고자 하였다. 이에 특발성 저신장증(idiopathic short stature)뿐만 아니라, 특발성 저신장증 기준을 초과하는 정상 대상자(허가범위 초과)까지 포함하여 성장호르몬의 안전성 및 효과성에 관한 과학적 근거를 제공하고자 한다.

또한, 해당 소위원회에서는 평가범위 및 대상 특성을 고려하여, 동 과제의 과제명을 “소아청소년 대상 키 성장 목적의 성장호르몬 치료”로 변경하는 것이 적절하다는 의견이었다.

이에 재평가 사업의 일환으로 ‘소아청소년 대상 키 성장 목적의 성장호르몬 치료’의 임상적 안전성 및 효과성에 대한 과학적 근거를 평가하고, 이를 바탕으로 성장호르몬 치료와 관련한 국민들의 합리적인 선택을 지원하고자 한다.

1.1 평가대상 의료기술 개요

1.1.1 성장호르몬

성장호르몬(growth hormone) 치료는 1958년에 Raben이 사체의 뇌하수체에서 추출한 성장호르몬을

성장호르몬 결핍증 환자에게 처음으로 투여하여 성장 효과가 있었음을 처음으로 보고하면서 도입되었다. 그러나 크로이츠펠트-야코프병(Creutzfeldt-Jakob disease)을 전파한다고 알려지면서 1985년에 사용이 중지되었으나, 바로 그 해에 유전자 재조합(recombinant)에 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, 터너증후군과 같은 전형적인 적응증 외에 저신장을 동반한 다른 여러 질환들로 확대되는 추세이다(이기형, 2008).

성장호르몬은 체내에서 성장뿐만 아니라 골대사, 근육이나 adipocyte 조직 등에서 여러 가지 작용을 한다. 소아의 근골격, 결합조직, 장기의 성장을 촉진하며 성인에서의 대사작용에도 중요한 역할을 하며 말초에서 인슐린의 작용을 길항하고 인슐린과 인슐린양 성장인자(insulin-like growth factor-1, IGF-1)의 생성을 촉진한다. 성장호르몬에 의해 혈중농도가 상승한 인슐린양 성장인자는 연골형성 뿐 아니라 골격과 연조직의 성장에 직접적으로 관여함으로써 성장에 주요한 기능을 한다(박용훈, 2005; 정은진 & 천부순, 2016).

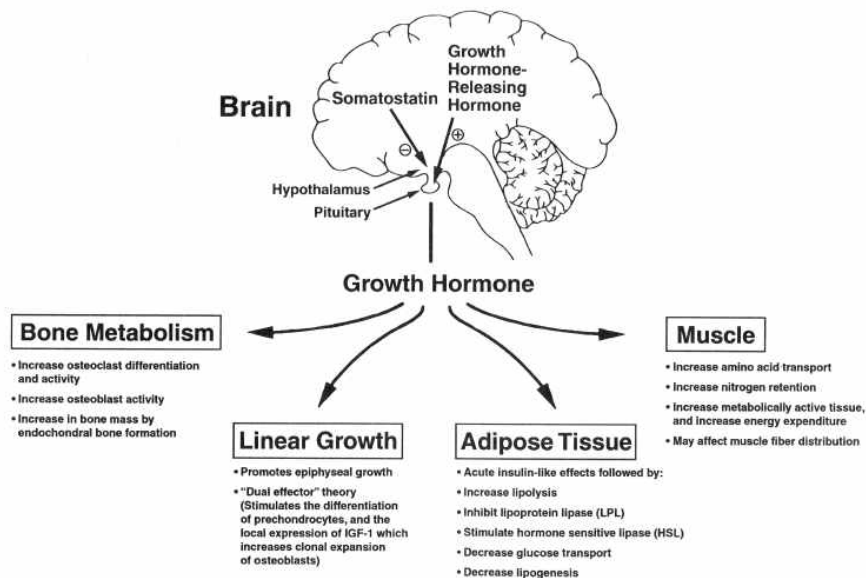


그림 1.1 성장호르몬의 작용(출처: 박용훈, 2005)

미국 FDA (U.S. Food and Drug Administration)에서는 성장호르몬 결핍성 저신장증, 따라잡기 성장을 하지 못한 저신장 부당경량아(small for gestational age), 특발성 저신장증, 성인의 성장호르몬결핍증, 성인의 후천성 면역결핍증, 터너증후군(Turner's syndrome), 프라더-윌리 증후군(Prader-Willi syndrome), 만성 신부전, SHOX (short stature homeobox) 유전자 결핍증, 누난 증후군(N Noonan syndrome) 등에 유전자 재조합 성장호르몬제의 사용을 허가했다(정은진 & 천부순, 2016).

1.2 평가대상 의료기술의 국내외 보험 및 행위등재 현황

1.2.1 국내 현황

1.2.1.1 국내 식약처 허가사항

식품의약품안전처 홈페이지에서 성분명 ‘소마트로핀(somatropin)’으로 검색한 결과, 2021년 1월 기준 허가된 제품은 32개로 확인되었다(부록 6). 성장호르몬(소마트로핀 주사제)의 허가사항(효능·효과)은 약제별로 다양하였으며, 일부 제품에서만 특발성 저신장증에 대한 허가사항이 확인되었다. 주요 제품의 효능·효과는 다음과 같다.

표 1.1 소마트로핀 주사제 중 일부 제품의 허가사항(효능·효과)

제품명	효능·효과
그로트로핀투주(재조합인성장호르몬)	1. 뇌하수체 성장호르몬 분비장애로 인한 소아의 성장부전 2. 소아의 특발성 저신장증(ISS) 3. 골단이 폐쇄되지 않고 염색체 분석에 의해 터너증후군으로 확인된 소아의 성장부전 4. 임신주수에 비해 작게 태어난(SGA: small for gestational age) 저신장 소아의 성장장애
노디트로핀노디플렉스주15mg/1.5mL (소마트로핀, 유전자재조합)	1. 소아 1) 뇌하수체 성장호르몬 장애로 인한 소아의 성장 부전 2) 골단이 폐쇄되지 않고 염색체 분석(chromosomal analysis)에 의해 터너증후군(Turner syndrome)으로 확인된 소아의 왜소증 3) 만성 신부전으로 인한 소아의 성장장애 4) 누난증후군(N Noonan syndrome)으로 인한 소아의 성장장애 5) 2세-4세까지의 따라잡기 성장(catch-up growth)이 없는 임신주수에 비해 작게 태어난(SGA) 저신장 소아의 성장장애 6) <u>소아의 특발성 저신장증(성장호르몬 부족과 관련되지 않은 성장부전, 신장 백분위 3% 미만으로 정의되는)으로, 진단 검사를 통해 관찰치료 또는 다른 치료법이 요구되는 타 원인에 의한 저신장증을 배제한 소아환자</u> 2. 성인 Two dynamic test에 의해 확인된 성장 호르몬 결핍증을 가진 성인의 성장호르몬 대체요법으로 환자는 아래의 기준을 충족시켜야 한다. 1) 유년기 개시형 결핍증 환자는 성장 완료 후 성장호르몬 분비능을 재평가해야 한다. 다음의 환자들에 대해서는 성장호르몬 치료 후 최소 4주 후에 혈청 인슐린 유사 성장 인자(IGF-1)를 측정했을 때 -2SDS 보다 작으면 검사가 필요치 않다; 세 가지 이상의 뇌하수체 호르몬 결핍이 있는 환자, 명백한 유전적 요인 또는 구조적 시상하부-뇌하수체 이상 또는 중추신경계 종양 또는 고용량의 두개내방사선 치료로 인한 중증의 성장호르몬 결핍증 환자, 뇌하수체/시상하부의 질병 또는 손상에 의한 2차적 성장호르몬 결핍증 환자 2) 성인기 개시형 결핍증(Adult Onset) 대체요법을 시작하기 전에 적절한 대체요법에 부가적으로 시상하부 또는 뇌하수체 장애에 대한 2차적 성장호르몬 결핍증과 적어도 한 가지 이상의 다른 호르몬 결핍증(프롤락틴 제외)을 가지고 있어야 한다.
디클라제주3mg (소마트로핀, 유전자재조합)	two dynamic test에 의해 확인된 성장호르몬 결핍증을 가진 성인의 성장호르몬 대체요법으로서 환자는 아래의 기준을 충족시켜야 한다: 1) 유년기 개시형 결핍증(Childhood Onset): 유년기에 성장호르몬 결핍증으로 진단받은 환자는 성장호르몬 대체요법을 시작하기 전에 반드시 재평가를 받아 성장호르몬 결핍증이 확인되어야 한다. 2) 성인기 개시형 결핍증(Adult Onset): 성장호르몬 대체요법을 시작하기 전에 시상하부 또는 뇌하수체 질환 등에 의한 2차적 성장호르몬 결핍증과 적어도 한 가지 이상의 다른 호르몬 결핍증(프롤락틴 제외)이 진단되어야 하며, 적절한 대체요법을 받고 있어야 한다.
싸이젠리퀴드카트리 지주8mg/mL (소마트로핀)	1. 소아 가. 뇌하수체 성장호르몬 분비 부족으로 인한 소아의 성장부전 나. 골단이 폐쇄되지 않고 염색체 분석에 의해 터너증후군으로 확인된 소아의 성장부전 다. 만성신부전증으로 인한 소아의 성장지연 라. 임신 주수에 비해 작게 태어난(small for gestational age, SGA) 소아에서의 성장 지연. 환자는 아래의 기준을 모두 충족시켜야 한다.

제품명	효능효과
	(1) 환자의 신장이 -2.5 SDS(Standard Deviation Score) 미만이며, 부모 신장을 감안하여 보정하여도 -1 SDS 미만인 경우 (2) 출생 시 신장 또는 체중이 -2 SDS 미만으로 만 4세 또는 그 이후까지 정상적인 성장속도에 도달하지 못하여, 치료 시작 전 최근 1년 동안의 성장률(growth rate)이 0 SDS 미만인 경우 마. <u>특발성 저신장증 (ISS)으로 인한 소아의 성장부전</u> 2. 성인 Two dynamic test에 의해 확진된 성장 호르몬 결핍증을 가진 성인의 성장호르몬 대체요법으로서 환자는 아래의 기준을 충족시켜야 한다. 가. 소아기 개시형: 소아기에 성장호르몬 결핍증으로 진단받은 환자는 성장호르몬 대체요법을 시작하기 전에 반드시 재평가를 받아 성장호르몬 결핍증이 확인되어야 한다. 나. 성인기 개시형: 성장호르몬 대체요법을 시작하기 전에 시상하부 또는 뇌하수체 장애에 대한 2차적 성장호르몬 결핍증과 적어도 한 가지 이상의 다른 호르몬 결핍증(프로락틴 제외)이 진단되어야 하며 적절한 대체요법을 받고 있어야 한다.
싸이트로핀에이카트 리지주10mg(30IU) (소마트로핀)	1. 소아 1) 뇌하수체 성장호르몬 분비장애로 인한 소아의 성장부전 2) 골단이 폐쇄되지 않고 염색체분석에 의해 터너증후군으로 확인된 소아의 성장부전 3) 만성신부전으로 인한 소아의 성장부전 4) 프라더-윌리 증후군 소아의 성장 및 체구성 개선 5) 출생 체중과/또는 신장 < 2 SD (Standard Deviation)로서 만 4세 또는 그 이후까지 성장 [마지막 1년 동안의 HV SDS (Height Velocity Standard Deviation Score)<0]에 도달하지 못한, 임신 주수에 비해 작게 태어난(small for gestational age, SGA) 저신장 소아에서의 성장장애 [신장 SDS (Standard Deviation Score)<-2.5, 부모 요소 보정한 SDS<-1] 6) <u>소아의 특발성 저신장증(Idiopathic Short Stature, 성장호르몬 부족과 관련되지 않은 성장부전) 신장 SDS (Height Standard Deviation Score)가 -2.25 이하로 정의되고, 성장률이 정상범위의 성인 신장에 도달하지 못할 것으로 예측되는, 진단 검사를 통해 관찰치료 또는 다른 치료법이 요구되는 타 원인에 의한 저신장증을 배제한, 아직 성장판이 닫히지 않은 소아환자</u> 2. 성인 Two dynamic test에 의해 확진된 성장호르몬 결핍증을 가진 성인의 성장호르몬 대체요법으로서 환자는 아래의 기준을 충족시켜야 한다. 1) 소아기 개시형: 소아기에 성장호르몬 결핍증으로 진단받은 환자는 성장호르몬 대체요법을 시작하기 전에 반드시 재평가를 받아 성장호르몬 결핍증이 확인되어야 한다. 2) 성인기 개시형: 성장호르몬 대체요법을 시작하기 전 적절한 대체요법에 부가적으로 시상하부 또는 뇌하수체 장애에 대한 2차적 성장호르몬 결핍증과 적어도 한 가지 이상의 다른 호르몬 결핍증(프로락틴 제외)을 갖고 있어야 한다.
유티로핀주 (소마트로핀, 유전자재조합)	1. 소아 1) 뇌하수체 성장호르몬 분비장애로 인한 성장부전 2) 터너 증후군으로 인한 성장부전 3) 만성신부전으로 인한 성장부전 4) 프라더-윌리 증후군 소아의 성장 및 체구성 개선 5) 임신주수에 비해 작게 태어난(SGA) 저신장 소아에서의 성장장애 6) <u>특발성 저신장증(ISS) 환자에서의 성장장애</u> 2. 성인 Two dynamic test에 의해 확인된 성장호르몬 결핍증을 가진 성인의 성장호르몬 대체요법으로서 환자는 아래의 기준을 충족시켜야 한다. 1) 유년기 개시형 결핍증 (Childhood Onset): 유년기에 성장호르몬 결핍증으로 진단받은 환자는 성장호르몬 대체요법을 시작하기 전에 반드시 재평가를 받아 성장호르몬 결핍증이 확인되어야 한다. 2) 성인기 개시형 결핍증 (Adult Onset): 성장호르몬 대체요법을 시작하기 전에 시상하부 또는 뇌하수체 질환 등에 의한 2차적 성장호르몬 결핍증과 적어도 한 가지 이상의 다른 호르몬 결핍증(프로락틴 제외)이 진단되어야 하며, 적절한 대체요법을 받고 있어야 한다.
조맥톤12.96IU (소마트로핀)	1. 뇌하수체 성장호르몬 분비 부족으로 인한 소아의 성장부전치료 2. 터너증후군에 의한 성장 부전 치료
지노트로핀고퀵펜주 16아이유(5.3밀리그램) (소마트로핀)	1. 소아 1) 뇌하수체 성장호르몬 분비장애로 인한 소아의 성장부전 2) 골단이 폐쇄되지 않고 염색체 분석에 의해 터너증후군으로 확인된 소아의 성장부전 3) 만성신부전으로 인한 소아의 성장부전 4) 프라더-윌리 증후군 소아의 성장 및 체구성 개선 5) 임신 주수에 비해 작게 태어난(small for gestational age, SGA) 저신장 소아에서의 성장장애로서 아래의 기준을 충족

제품명	효능효과
	(1) 환자 신장의 SDS (standard deviation score)가 -2.5 미만이고 부모 요소 보정된 SDS가 -1 미만 (2) 출생 체중과/또는 신장이 -2 SD (standard deviation) 미만으로 만 4세 또는 그 이후까지 정상적인 성장속도에 도달하지 못하여 마지막 1년 동안의 HV(height velocity) SDS가 0 미만 6) <u>소아의 특발성 저신장증(Idiopathic Short Stature, 성장호르몬 부족과 관련되지 않은 성장부전)</u> 신장 SDS(Height Standard Deviation Score)가 -2.25 이하로 정의되고, 성장률이 정상범위의 성인신장에 도달하지 못할 것으로 예측되는, 진단 검사를 통해 관찰치료 또는 다른 치료법이 요구되는 타 원인에 의한 저신장증을 배제한, 아직 성장판이 닫히지 않은 소아환자 2. 성인 Two dynamic test에 의해 확진된 성장호르몬 결핍증을 가진 성인의 성장호르몬 대체요법으로서 환자는 아래의 기준을 충족시켜야 한다. 1) 소아기 개시형: 소아기에 성장호르몬 결핍증으로 진단받은 환자는 성장호르몬 대체요법을 시작하기 전에 반드시 재평가를 받아 성장호르몬 결핍증이 확인되어야 한다. 2) 성인기 개시형: 성장호르몬 대체 요법을 시작하기 전 적절한 대체요법에 부가적으로 시상하부 또는 뇌하수체 장애에 대한 2차적 성장호르몬 결핍증과 적어도 한 가지 이상의 다른 호르몬 결핍증(프로락틴 제외)을 갖고 있어야 한다.
케어트로핀바이알주 (소마트로핀)	성인: Two dynamic test에 의해 확인된 성장호르몬 결핍증을 가진 성인의 성장호르몬 대체요법으로서 환자는 아래의 기준을 충족시켜야 한다. 1) 유년기 개시형 결핍증 (Childhood Onset): 유년기에 성장호르몬 결핍증으로 진단받은 환자는 성장호르몬 대체요법을 시작하기 전에 반드시 재평가를 받아 성장호르몬 결핍증이 확인되어야 한다. 2) 성인기 개시형 결핍증 (Adult Onset): 성장호르몬 대체요법을 시작하기 전에 시상하부 또는 뇌하수체 질환 등에 의한 2차적 성장호르몬 결핍증과 적어도 한 가지 이상의 다른 호르몬 결핍증(프로락틴 제외)이 진단되어야 하며, 적절한 대체요법을 받고 있어야 한다.

1.2.1.2 국내 보험등재 현황

현행 건강보험 상 소마트로핀 주사제는 소아성장호르몬결핍증, 터너증후군, 소아만성신부전, 성인성장호르몬결핍증, 프라더윌리증후군, 임신주수에 비해 작게 태어난 저신장 소아, 누난증후군 등의 적응증에 급여가 인정되고 있으며, **특발성 저신장증에 대해서는 급여가 인정되고 있지 않다.**

표 1.2 건강보험 요양급여 인정기준: 뇌하수체호르몬제(고시 제2019-252호)

구분	세부인정기준 및 방법
Somatropin 주사제(성장호르몬제) (품명: 유트로핀주 등)	1. 각 약제별 허가사항(효능·효과) 범위 내에서 아래와 같은 기준으로 투여 시 요양급여를 인정하며, 동 인정기준 이외에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함. - 아 래 - 가. 소아성장호르몬결핍증 1) 소아성장호르몬결핍증 가) 투여대상 (1) 해당 역연령의 3퍼센타일 이하의 신장이면서, (2) 2가지 이상 성장호르몬 유발검사로 확진되고, (3) 해당 역연령보다 골연령이 감소된 자 나) 투여용량 ○ 주당 0.5 - 0.71 IU/kg 다) 투여기간 ○ 역연령 만2세 이후부터 골단이 닫히기 전까지 투여하나 골연령이 여자의 경우 14-15세, 남자의 경우 15-16세 범위 내에서 급여하고, 동 범주 내에 포함되지만 현재 신장이 여자의 경우 153cm, 남자의 경우 165cm 초과되는 자는 전액 본인 부담함. 2) 기질적인 원인으로 인하여 뇌하수체기능이 저하된 경우(예: 뇌하수체절제술, 방사선 치료 등) 가) 투여대상 (1) 뇌하수체절제술을 시행한 경우 한 가지 이상 성장호르몬 유발검사로 확진된 자 (2) 방사선 치료 등으로 인한 뇌하수체기능이 저하된 경우: 두 가지 이상 성장호르몬 유발검사로 확진된 자 나) 투여용량

구분	세부인정기준 및 방법
	○ 키가 크더라도 성장판이 닫힐 때까지는 전체 용량(Full dose), 그 다음엔 성인성장호르몬결핍증 치료용량으로 인정 다) 투여기간 ○ 골단이 닫히기 전까지 투여하나 골연령이 여자의 경우 14-15세, 남자의 경우 15-16세 범위 내에서 급여하고, 동 범주 내에 포함되더라도 현재 신장이 여자의 경우 153cm, 남자의 경우 165cm 초과되는 자는 전액 본인 부담함. 나. 터너증후군 1) 투여대상 ○ 진찰소견에서 터너증후군의 특징을 갖춘 자로서 염색체 검사로 확진된 자 2) 투여용량 ○ 주당 1.0 IU/kg - 단, 동 투여용량에 충분한 반응이 없는 경우, '노디트로핀노디플렉스주'에 한해 허가사항에 따라 주당 1.4 IU/kg까지 인정함. 3) 투여기간 ○ 역연령 만2세 이후부터 골단이 닫히기 전까지 투여하나 골연령 14-15세 범위 내에서 급여하고 동 범주 내에 포함되더라도 현재 신장이 153cm 초과되는 자는 전액 본인 부담함. 다. 소아만성신부전 1) 투여대상 가) 연간 신장증가속도가 4cm 미만이거나, 나) 해당 역연령의 3퍼센타일 이하의 신장이면서 해당역연령보다 골연령이 감소된 자 2) 투여용량 ○ 주당 0.9 - 1.5 IU/kg 3) 투여기간 ○ 역연령 만2세 이후부터 골단이 닫히기 전까지 투여하나 골연령이 여자의 경우 14-15세, 남자의 경우 15-16세 범위 내에서 급여하고 동 범주내에 포함되더라도 현재 신장이 여자의 경우 153cm, 남자의 경우 165cm 초과되는 자는 전액 본인 부담함. 라. 성인성장호르몬결핍증 1) 투여대상 가) 유년기 개시형 결핍증(Childhood onset) - 유년기에 성장호르몬 결핍증으로 진단받은 환자는 골단이 막혔거나, 역연령 남자 만 18세, 여자 만 16세가 넘어 성장이 거의 끝났다고 판정하였을 때 성장호르몬 대체요법을 시작하기 전에 반드시 재평가를 받아 성장호르몬 결핍증이 확인되어야 함. 나) 성인기 개시형 결핍증(Adult onset) - 성장호르몬 대체요법을 시작하기 전에 시상하부 또는 뇌하수체 질환 등에 의한 2차적 성장호르몬 결핍증과 적어도 한 가지 이상의 다른 호르몬 결핍증(프로락틴 제외)이 진단되어야 하며, 적절한 대체요법을 받고 있어야 함. 2) 성장호르몬 결핍증 진단 기준 ○ 성장호르몬 분비 자극검사[인슐린 부하검사(ITT), GHRH 자극검사, L-dopa 자극검사, Arginine 자극검사, Clonidine 자극검사, 글루카곤(Glucagons)] 중 최소한 2가지 이상의 검사를 시행하여 자극된 최대 혈청 성장호르몬 농도가 5ng/ml(또는 5μg/L) 이하로 진단된 경우 (단, 인슐린 부하검사(ITT)를 한 경우는 1가지 검사만으로도 최대 혈청 성장호르몬 농도가 5ng/ml (또는 5μg/L) 이하이면 인정) 3) 투여용량 ○ 1일 0.018 IU/kg ~ 최대 1일 0.036 IU/kg 4) 투여기간 ○ 3년간 투여 후 다시 자극검사를 시행(기질적 원인에 의한 뇌하수체 기능저하증으로 확진된 경우는 제외)하여 성장호르몬 결핍이 있으면 연장 가능(투여조건서와 검사결과를 첨부) 5) 효과에 대한 모니터링 ○ 치료시작 후 3개월까지는 최소 2-4주 간격으로 시행한 인슐린양 성장인자-I(IGF-I)의 수치로 성장호르몬의 투여용량의 증감을 결정하며 3개월 이후에는 1-3개월 간격으로 인슐린양 성장인자-I(IGF-I)을 포함한 대사항목을 검사하여 효과에 대한 판정기준으로 함. 마. 프라더윌리증후군(허가사항에 따라 '지노트로핀주', '지노트로핀고립펜주', '싸이트로핀에이카트리주', '유티트로핀주', '유티트로핀펜주'만 해당) 1) 투여대상 가) 임상증상 및 유전자검사로 확진된 자 나) 중증의 비만, 중증의 호흡장애를 가진 환자에는 투여하지 않음. 다) 성장속도가 연간 1cm 이하 및 골단이 거의 폐쇄된 소아에는 투여하지 않음. 2) 투여용량 ○ 각 약제별 허가사항(용법·용량) 범위 내에서 인정함. 단, 1일 최대 2.7 mg을 초과하여서는 안 됨.

구분	세부인정기준 및 방법
	3) 투여기간 ○ 역연령 만2세 이후부터 골단이 닫히기 전까지 투여하나 골연령이 여자의 경우 14-15세, 남자의 경우 15-16세 범위 내에서 급여하고 동 범주 내에 포함되더라도 현재 신장이 여자의 경우 153cm, 남자의 경우 165cm 초과되는 자는 전액 본인 부담함. 바. 임신주수에 비해 작게 태어난(small for gestational age, SGA) 저신장 소아 1) 투여대상 ○ 각 재태기간(주수)에 출생 체중 또는 신장이 3퍼센타일 이하인 소아 중 만 4세 이후에도 신장이 3퍼센타일 이하인 소아 2) 투여용량 ○ 1일 0.035mg/kg (또는 1.0mg/m²). 단, 신장증가효과가 없을 경우에는 1일 0.070mg/kg (또는 2.0mg/m²)까지 증량가능함. 3) 투여기간 ○ 역연령 만4세 이후부터 골단이 닫히기 전까지 투여하나 골연령이 여자의 경우 14-15세, 남자의 경우 15-16세 범위 내에서 급여하고 동 범주 내에 포함되더라도 현재 신장이 여자의 경우 153cm, 남자의 경우 165cm 초과되거나 신장 성장속도가 2cm/년 미만인 자는 전액 본인부담 함. 사. 누란증후군(허가사항에 따라 '노디트로핀노디플렉스주'만 해당) 1) 투여대상 ○ 해당 역연령의 3퍼센타일 이하의 신장이면서 누란증후군의 특이적인 임상소견을 보이는 자 2) 투여용량 ○ 1일 0.05-0.07mg/kg (주당 1.0-1.5 IU/kg) 3) 투여기간 ○ 역연령 만2세 이후부터 골단이 닫히기 전까지 투여하나, 골연령이 여자의 경우 14-15세, 남자의 경우 15-16세 범위 내에서 급여하고 동 범주에 포함되더라도 현재 신장이 여자의 경우 153cm, 남자의 경우 165cm 초과하는 경우에는 약값 전액을 환자가 부담함. 2. 허가사항 범위를 초과하여 특발성 성인성장호르몬결핍증으로 확진된 경우에 아래와 같은 기준으로 투여 시 요양급여를 인정함 - 아 래 - 가. 성장호르몬 분비 자극검사[인슐린 부하검사(ITT), GHRH 자극검사, L-dopa 자극검사, Arginine 자극검사, Glucagons 검사, Clonidine 자극검사(추가)] 중 최소한 2가지 이상의 검사를 시행하여 자극된 최대 혈청 성장호르몬 농도가 3ng/ml(또는3μg/L) 이하로 진단된 경우 역연령 35세까지 요양급여하며, 35세 이후에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함. 나. 투여용량, 투여기간, 효과에 대한 모니터링은 성인성장호르몬결핍증과 동일 3. 장기투여원칙 성장호르몬제를 6개월간 투여해도 별 반응이 없는 환자에 대해서는 진료담당의사는 성장호르몬제 투여의 적정성에 대해 재검토해야 함. 4. 성장호르몬제를 투여할 수 있는 요양기관 조건 가. 반드시 소아과 전문의 또는 내분비학을 전공한 내과전문이가 상근하여야 함. 나. 성장호르몬제 투여에 관련된 여러 가지 검사(예: 성장호르몬 유발검사 및 염색체검사 등)를 실시할 수 있는 인력, 시설 및 장비를 갖추고 자체 검사하여 진단·처방시 인정함. ○ 방사면역측정법(RIA)에 의한 검사, 터너증후군 진단을 위한 염색체 검사 및 프라더윌리증후군 진단을 위한 유전자 검사 등은 검체검사 위탁에 관한 기준 제3조(수탁기관의 인력 등 기준)에 적합한 기관에 의뢰하여 진단·처방한 경우에도 인정 다. 최초 진단·처방한 요양기관에서 추적관리 하면서 약제처방만 의원에서 받는 경우는 인정 5. 성장호르몬제는 자가 주사로 처방 가능함. 6. 허가사항 범위를 초과하여 「보조생식술 급여기준」에 투여하는 경우에는 “[일반원칙] 보조생식술에 사용되는 호르몬 약제”에 의거하여 인정함.

1.2.1.3 국내 이용 현황

보건의료빅데이터개방시스템에서 확인한 뇌하수체호르몬제의 국내 이용 현황은 아래 <표 1.3>과 같다. 이는 전체 뇌하수체호르몬제 전체에 대한 현황으로, 본 평가의 관심 영역인 특발성 저신장증 아동에서 사용되는 성장호르몬제 치료는 급여가 인정되지 않으므로 해당 이용현황을 구체적으로 확인하기는 어려웠다.

표 1.3 의약품 사용통계(뇌하수체호르몬제)

기간 (진료년 기준)	환자수	수량	사용금액
2018년	722,498	28,509,096	68,266,359,230
2019년	810,613	31,850,043	86,801,053,974
~2020년 6월	428,441	16,829,620	47,309,809,742

출처: 보건의료빅데이터개방시스템(<http://opendata.hira.or.kr/op/opc/olapMsupInfo.do>)

1.2.2 국외 현황

1.2.2.1 미국 FDA

미국 FDA (Food and Drug Administration)에서 허가한 성장호르몬의 적응증은 다음과 같다(Cook & Rose, 2012).

표 1.4 미국 FDA에서 허가한 아동 대상 성장호르몬 적응증

대상	투여 기준	용량 (mcg/kg/day)
만성신부전/ 만성신질환	- 신장이식 시점까지 만성 신부전(chronic renal insufficiency)와 관련된 성장 장애. 만성 신부전에 대한 최적의 관리와 함께 성장호르몬이 사용되어야 함	50
성장호르몬결핍증	- 성장호르몬 유발검사에서 최고 성장호르몬 농도가 10 ng/mL 미만인 저신장 아동 - 성장호르몬 유발검사 결과 정상이지만(> 10 ng/mL), 아래의 기준 대부분을 충족하는 경우 (1) 해당 연령의 평균 키의 2.25 SD 미만 또는 mid-parental height의 백분위수(percentile)가 2SD 초과하는 경우 (2) 성장 속도가 골 연령의 25 백분위수 미만인 경우 (3) 해당 연령의 평균 골 연령이 2SD 초과하는 경우 (4) serum IGF-I, serum IGFBP3 수치가 낮은 경우 (5) 성장호르몬결핍증을 암시하는 기타 임상적 특성	22-50
특발성 저신장증	- Height SDS < -2.25, 성장 속도가 정상적인 성인 키에 도달할 가능성이 없음	≤67
난란증후군	- 몸무게 및 신장이 해당 연령의 3퍼센타일 이하	≤66
프라더윌리증후군	- 조기 증상은 다음을 포함함: 출생 시 성장 지연(range -2.81 to +0.15; 20% have weight SDS < -2.0); 저신장이 출생 후 만 2세까지 지속적으로 관찰됨. 승인된 유전자 검사로 조기에 진단된 유아에게는 성장호르몬 치료에 대한 적절한 모니터링과 함께 주의 및 금기증을 고려하여 조기에 치료하는 것을 허가함. 가능한 경우 IGF-I 및 GH 평가를 권장함 - 성장호르몬 치료는 만 2세 또는 6-12개월의 어린 나이에 시작할 수 있음	34-50

대상	투여 기준	용량 (mcg/kg/day)
SHOX 유전자 결핍증	- SHOX 결핍증(short stature homeobox-containing gene [SHOX] deficiency)을 나타내는 검사를 받은 저신장 또는 성장장애 아동	50
부당경량아	- 아동의 출생 시 몸무게와 신장이 최소한 재태연령 기준 평균 2SD 미만 - GH 치료 이전에 따라잡기 성장(catch-up growth)의 증거가 없다면, 만 2-4세 아동에게 조기 치료가 권장됨	50-68
터너증후군	- 생후 9개월부터 가능한 가장 이른 나이에 GH 시작	47-67

GH, growth hormone; IGF-I, insulin-like growth factor I; IGFBP3, insulin-like growth factor binding protein 3; SD, standard deviation; SDS, standard deviation score

1.3 특발성 저신장증

특발성 저신장증(idiopathic short stature)은 정상 저신장증(normal short children)으로도 불리는데, 소아의 키가 동일 연령 및 성별의 소아의 평균 키에 비하여 신장 표준편차점수(standard deviation score, SDS)가 -2 미만이거나, 3백분위수 미만인 경우로, 저신장을 유발할 만한 원인이 없고, 출생 시 정상체중을 가지고 태어났으며, 사지와 체간(척추) 체형이 정상이고, 충분한 영양을 섭취하며, 정신사회적 문제가 없으면서, 성장호르몬 분비가 정상인 아동을 지칭한다(신충호, 2006; Cohen et al., 2008; Gubitosi-Klug & Cuttler, 2005).

2003년도에 미국 FDA에서 SDS가 -2.25 미만이면서 최종 성인 키가 작을 것으로 예상되는 아동에 대한 성장호르몬 Humatrope® (somatropin) 사용이 승인된 후, 특발성 저신장증 아동에서의 성장호르몬 치료에 대한 관심이 높아져왔다(신충호, 2006).

성장호르몬에 의한 신장 증가 효과가 대중 매체에 의해 많은 일반 사람들에게 알려지게 되었고, 이로 인해 신장 증가를 목표로 성장호르몬의 사용자가 늘어가고 있는 실정이다. 성장장애 및 저신장증의 치료를 위해 성장호르몬이 널리 사용되고 있음에도 불구하고 성장의 증대를 위한 성장호르몬의 치료효과는 보고자마다 일치하지 않으며, 성장호르몬 자체에 의한 부작용이나, 소아 시기에 성장호르몬 치료를 받은 후 성인 시기에 대사 및 신체 변화 등이 어떻게 나타나는지에 대해서는 아직까지 충분한 자료가 없는 실정이다. 더구나 성장호르몬 치료효과의 저조함 혹은 만족스럽지 못한 성과에 대한 불만족이 증가하고 있다(신충호, 2006; 정은진 & 천부순, 2016).

1.4 선행 연구

1.4.1 가이드라인

아동 및 청소년에서의 성장호르몬 치료와 관련하여, 가장 최신의 가이드라인은 2016년에 Pediatric Endocrine Society에서 발표한 것으로, 이 중 특발성 저신장증에 해당하는 권고 내용은 다음과 같다(Grimberg et al., 2016).

- 미국의 경우, FDA 기준을 충족하는 저신장증 아동에서 성장호르몬 치료는 공유의사결정(shared decision-making approach) 하에서 적용할 것을 제안하였음. 성장호르몬 치료는 신체적, 심리적 부담을 사례별로 평가하고, 이득과 위험에 대한 논의를 통해 결정 내릴 수 있음. 이에 평균 키에 비하여 표준편차점수(SDS) -2.25 이하의 아동에게 성장호르몬 치료의 일상적 사용(routine use)은 권하지 않음(Conditional recommendation, 근거수준: moderate)
- 성장호르몬 치료 시작 및 적정 용량 결정 후 12개월 후에 치료 효과(키 표준편차점수) 및 심리사회적 영향에 미친 이득에 대해 평가할 것을 제안함(Conditional recommendation, 근거수준: low)
- 투약 용량에 따른 그룹 간 반응이 겹치기 때문에 성장호르몬 치료 시작 시점에 투여량은 주당 체중 kg당 0.24 mg, 일부 대상자에서는 주당 체중 kg당 0.47 mg까지 투여 가능한 것으로 제안함(Conditional recommendation, 근거수준: low)

또한, European Society of Paediatric Endocrinology, Growth Hormone Research Society, Pediatric Endocrine Society에서 2016년에 발표한 성장호르몬의 안전성 관련 권고안(position statement)에 따르면, 성장호르몬의 허가범위 외 사용(off-label)에 대해 다음과 같이 제시하였다(Allen et al., 2016).

- 각 나라에서는 의학적 근거 및 경제적 상황을 고려하여 성장호르몬을 보험으로 인정하는 범위에 차이가 있다. 허가범위를 초과하여 성장호르몬을 사용하는 것은 과학적 근거 부족으로 인해 권고되지 않으며, 오직 임상연구 상황에서만 적용되어야 한다.

1.4.2 관련 체계적 문헌고찰

Paltoglou 등(2020)의 체계적 문헌고찰에서는 특발성 저신장증 아동에서 유전자 재조합 인체 성장호르몬(recombinant human growth hormone, rhGH)이 키 성장(linear growth) 및 성인 키(adult height)에 미치는 효과를 평가하였다.

- 2017년 2월 28일까지 발표된 관련 문헌을 검색하였으며, 최종 평가에 포함된 연구는 총 21편이었음
- 성장호르몬 치료 1년 후 키 성장에 대해 대조군과 비교한 연구는 8편으로, 이 중 사춘기 전 아동을 대상으로 한 연구 4편(중재군 78명, 대조군 62명 포함)에 대한 메타분석 결과, 치료군에서 1년 차 키 증가가 유의하게 큰 것으로 보고됨(standard mean difference [SMD] 0.96; 95% CI 0.26~1.66; $I^2=72.4\%$). 또한, 성장호르몬 치료 2년 후 키 성장에 대해 대조군과 비교한 연구 중 사춘기 전 아동을 대상으로 한 연구 3편(총 133명 포함)에 대한 메타분석 결과, 치료군에서 2년 차 키 증가가 유의하게 큰 것으로 보고됨(SMD 2.37; 95% CI 1.48~3.26; $I^2=73.2\%$)
- 성장호르몬 치료군의 성인 키는 대조군과 비교 시, 통계적으로 유의하게 증가하였으며(SMD 1.05; 95% CI 0.68, 1.42; $I^2=74.6\%$), 두 군 간 차이는 남아의 경우 5.3 cm (95% CI 3.4~7.0 cm), 여아의 경우 4.7 cm (95% CI 3.1~6.3 cm)이었음
- 이에 특발성 저신장증 아동에서 성장호르몬 치료는 단기간 키 증가에 도움이 되며, 대조군에 비해 예측 성인 키를 증가시킨다고 보고함. 다만, 치료 결정은 성장호르몬 치료에 따른 이득과 위험에 대한 세심한 고려와 관련 진단적 검사 후, 개인별 상황에 기초하여 성장호르몬 치료 여부가 결정되어야 한다고 제안하였음

Rahmati 등(2017)의 연구는 특발성 저신장증 아동에서 성장호르몬 치료가 성인 키에 미치는 효과를 평가하고자 수행된 체계적 문헌고찰이다.

- 1995년부터 2016년까지 발표된 연구를 검색하였으며, 최종 20편의 연구(대상자 1,517명 포함)가 포함되었음
- 성장호르몬 치료 전 대상자들의 키의 백분율은 5%에 해당하였으며(평균 SDS -1.64; 95% CI -2.01~-1.28), 치료 후에는 54.38%이었음(평균 SDS 0.11; 95% CI 0.07~0.14). 이는 성장호르몬 치료 후 성인 키의 평균 차이가 SDS 1.4 이상, 즉 대략 7.6 cm 더 큰 것을 의미함
- 치료기간에 따른 최종 키 증가에 대한 효과 분석 결과, SMD는 4년 미만인 경우 0.12 (95% CI 0.10~0.14), 4~6년인 경우 0.06 (95% CI 0.05~0.07), 6년 이상인 경우 0.08 (95% CI 0.00~0.15)이었음
- 치료 용량에 따른 분석 결과, 투여량이 0.04 mg/kg/day 미만인 연구에서의 SMD는 0.12 (95% CI 0.10~0.14), 투여량이 0.04 mg/kg/day 이상인 연구에서는 0.06 (95% CI 0.05~0.07)인 것으로 보고되었음

2007년에 발표된 코크란 리뷰(Bryant et al., 2007)는 특발성 저신장증의 아동 및 청소년을 대상으로 한 유전자 재조합 인체 성장호르몬(rhGH)의 효과를 평가하였다.

- 총 10개의 RCT 연구(문헌 12편)가 평가에 포함됨
- 최종 키(final height or near final height)는 1편의 연구에서 보고되었으며, 성장호르몬 치료는 받은 여아에서 대조군(untreated controls)에 비해 7.5 cm 키가 더 큰 것으로 보고함($p=0.003$)
- 성인 키의 SDS를 보고한 1편의 연구에서는 성장호르몬 치료군이 대조군(placebo-treated group)에 비해 3.7 cm 더 큰 것으로 보고함($p<0.04$).
- 두 편의 연구를 제외하고는 단기 결과만을 보고하였으며, 대략 1년 동안 0~0.7 표준편차(standard deviations, SD)가 증가하는 효과가 있는 것으로 보고됨
- 중증의 부작용은 보고되지 않았음

Finkelstein 등(2002)의 연구는 특발성 저신장증 아동에서 성장호르몬의 단기, 장기 효과를 확인하고자 수행된 메타분석 연구이다.

- 문헌검색 기간은 2000년까지로, 문헌 선정기준은 치료 전 키가 10 백분위수 미만, 성장호르몬 유발검사 상 정상($10 \mu\text{g/L}$), 동반 질환이 없는 경우, 이전에 성장호르몬 치료 경험이 없는 대상으로 한 연구이었음. 최종 대조군이 있는 연구 10편(controlled trials, 434명 포함), 대조군이 없는 연구 28편(uncontrolled trials, 655명 포함)이 포함되었음
- 성장속도(growth velocity)에 대한 메타분석 결과, 6편(229명)에서 성장호르몬 치료군은 대조군(위약군)에 비해 치료 후 1년 시점에 성장속도가 $2.86 \pm 0.37 \text{ cm/year}$ 더 높았음. 이와 유사하게 대조군이 없는 연구에서도 SDS는 치료 전 -2.72에서 치료 후 -2.19로 증가하였음
- 또한, 성인 키(adult height)의 SDS는 성장호르몬 치료군이 대조군에 비해 0.84 컸으며, 대조군이 없는 연구에서도 기저시점에 예측했던 값(-2.18)에 비해 성장호르몬 치료 후(-1.62) 증가한 것으로

보고하였음

- 이에 성장호르몬 치료 후 평균 성인 키가 대략 4~6 cm (범위 2.3~8.7 cm) 증가하였으며, 특발성 저신장 증 아동에서 성인 키 1인치(= 2.54 cm)를 증가하기 위해 \$35,000를 지불해야 한다고 제시하였음

1.4.3 기타 국내 일차연구

본 평가에서는 RCT 연구를 바탕으로 하였다. 이에 평가에 포함되지 않았으나, 추가로 확인된 기타 국내 일차연구는 다음과 같다.

정은진과 천부순(2016)의 연구는 일 대학병원에 내원하여 성장호르몬제 치료를 받기 시작한 모든 소아를 대상으로 치료 시작시점의 연령, 신장, 신장 표준편차점수(SDS), 키 성장 속도, 치료기간에 따른 치료 효과를 분석하기 위해 후향적으로 대상자의 전자의무기록을 분석하였다.

- 분석에 포함된 연구대상자는 총 428명으로 '1년 이하 추적기간'을 가진 소아는 199명, '1년 초과 추적기간'을 가진 소아는 229명이었음. 또한, 저신장증뿐 아니라 신장 SDS가 -2 이상인 소아를 포함하여 분석함. 다만, 본 연구에서는 저신장증의 원인에 따른 구분 없이 분석이 수행되었다는 제한점이 존재함
- 기저 시점의 신장 SDS가 '-2 미만', '-2 이상 0 미만', '0 이상'인 대상자 간의 치료효과를 비교하였음. '-2 미만'인 대상자(48명)는 약 500일 동안, '-2 이상 0 미만'인 대상자(275명)는 약 450일 동안, '0 이상'인 대상자(105명)는 약 400일 동안 관찰되었음. 세 군 간의 성장호르몬제 사용기간이 동일하지 않아 세 군 간의 치료효과를 직접 비교할 수는 없었음. 키 성장에 있어 키 SDS가 '-2 미만'인 군은 '-2 이상 0 미만' 군에 비해 평균 15.82 cm 더 자랐으며($p < 0.001$), '-2 이상 0 미만' 군과 '0 이상'인 군을 비교할 때 '-2 이상 0 미만' 군이 '0 이상'인 군에 비해 평균 11.67 cm 더 자랐음($p < 0.001$). 또한, 신장 SDS의 경우, '-2 미만'인 군은 '-2 이상 0 미만' 군에 비해 1.22 ($p < 0.001$), '-2 이상 0 미만' 군은 '0 이상'인 군에 비해 1.23 ($p < 0.001$)만큼의 향상을 달성하였음
- 전체 대상자 중 기저 신장 SDS가 '-2 미만'인 군에서 '추적지속기간'에 따른 치료효과를 비교하였음. '1년 이하 추적지속기간'군(14명)은 평균 208일 동안, '1년 초과 추적지속기간'군(34명)은 평균 623일 동안 관찰되었으며 성장호르몬 치료 시작시점에서의 평균 역연령은 각각 9.38 ± 3.27 세, 8.95 ± 3.28 세이었음. 성장호르몬제의 사용으로 '1년 이하 추적지속기간'군은 평균 4.78 ± 2.72 cm, '1년 초과 추적지속기간'군은 14.41 ± 4.06 cm 자랐으며 ($p < 0.001$) 신장 SDS는 기저치에 비해 각각 0.30 ± 0.24 , 0.99 ± 0.52 만큼 향상되었음($p < 0.001$). 성장속도의 경우, 각 군은 연간 각각 9.15 ± 3.72 cm, 8.44 ± 1.41 cm 자랐음($p = 0.500$)
- 본 연구에서는 성장호르몬제는 투여 대상 소아의 나이와 키가 작을수록 치료 효과가 컸으며, 적어도 6개월 이상 사용했을 때 유의한 효과가 관찰된 것으로 보고하였음

강정철 등(2004)의 연구는 성장호르몬 결핍증 환자와 특발성 저신장증 환자에서 성장호르몬을 투여하여, 투여 전후의 성장 상태 평가하고자 수행된 후향적 관찰연구이다.

- 1988년 1월부터 2003년 7월까지 일 종합병원에서 성장호르몬 결핍증으로 진단받은 환자 45명과 1996년 2월부터 2003년 7월까지 동일 기관에서 특발성 저신장증으로 진단받은 24명의 환아들을

대상으로 1년 이상 성장호르몬 치료를 시행한 경우만을 대상으로 하였음(특발성 저신장증 아동의 성장호르몬 치료 시작 연령은 평균 9.5 ± 0.3 세이었음)

- 이 중 특발성 저신장증 아동에 대한 결과만을 살펴보면, 신장 표준편차점수(SDS)는 성장호르몬 치료 전(24명) -2.03 ± 0.55 , 1년(24명)에 -1.44 ± 0.66 , 2년(11명)에 -0.14 ± 1.06 , 3년(5명)에 -0.68 ± 1.27 , 4년(4명)에 -1.16 ± 0.96 , 5년(3명)에 -1.37 ± 0.94 으로 3년째까지 유의하게 증가한 것으로 보고하였음($p < 0.05$)
- 예측 성인 신장(predicted adult height)은 성장호르몬 치료 전(20명) 157.2 ± 11.4 cm, 1년(20명) 160.5 ± 12.3 cm, 2년(11명)에 158.0 ± 12.1 cm, 3년(4명)에 163.4 ± 12.1 cm, 4년(4명)에 159.9 ± 11.4 cm, 5년(3명)에 163.1 ± 12.1 cm으로 치료 5년 후 약 6 cm 정도의 증가가 있었으나 치료 첫 해를 제외하고는 유의하지 않았음($p \geq 0.05$)

2. 평가목적

본 평가에서는 국민적 관심이 많은 성장호르몬 치료와 관련하여, 현재 국내에서 급여로 인정되고 있는 부분을 제외한 비급여로 사용되고 있는 성장호르몬 치료에 대한 안전성, 효과성을 평가하고, 관련 정보를 국민에게 제공하여 이를 바탕으로 성장호르몬 치료와 관련한 국민들의 합리적인 선택을 지원하고자 한다.

1. 체계적 문헌고찰

1.1 개요

본 평가에서는 체계적 문헌고찰을 통해 특발성 저신장증뿐만 아니라, 특발성 저신장증 기준을 초과하는 정상 대상자(허가범위 초과)까지 포함하여 성장호르몬 치료의 임상적 안전성, 효과성에 대한 근거를 평가하였다. 모든 평가방법은 연구목적에 고려하여 “소아청소년 대상 키 성장 목적의 성장호르몬 치료 소위원회(이하 ‘소위원회’라 한다)”의 심의를 거쳐 확정하였다.

1.2 핵심질문

본 평가의 핵심질문은 다음과 같다.

비급여로 사용되고 있는 특발성 저신장증과 특발성 저신장증 기준을 초과하는 정상 대상자(허가범위 초과)에서 성장호르몬 치료는 안전하고, 효과적인가?

핵심질문에 따른 PICOTS-SD (patients, interventions, comparisons, outcomes, time, setting, study design)의 세부내용은 표 2.1과 같다.

표 2.1 PICO-TS 세부 내용

구분	세부내용
대상 환자 (Patients)	○ 성장호르몬의 비급여 사용 대상(아동) - 특발성 저신장증 - 특발성 저신장증 기준을 초과하는 정상 대상자(허가범위 초과)
중재법 (Intervention)	성장호르몬 치료
비교중재법 (Comparator)	placebo, no treatment
Outcomes (결과변수)	○ 안전성 지표 - 부작용 및 이상반응 ※ 주요 부작용 ◦ 종양 ◦ 고혈당 ◦ 척추측만증(scoliosis) ◦ 양성 두개내압 상승(benign intracranial hypertension) ◦ 대퇴골두골단 분리증(slipped capital femoral epiphysis) ◦ 갑상선저하증 ◦ 여성형 유방 ◦ 관절통 ◦ 과민증, 발진, 전신가려움, 주사부위 발적 ◦ 기타: 부종, 얼굴 부름, 점 크기 증가 ○ 효과성 지표 - 키 성장 ◦ 성인 신장(adult height) ◦ 성인 신장 표준편차점수(adult height SDS*) ◦ 신장 ◦ 신장 표준편차점수(height SDS*) ◦ 키 성장 속도(height velocity) ◦ 키 성장 속도 표준편차점수(height velocity SDS*) - 심리적 지표(대상자 측면, 보호자 측면) ◦ 심리적 만족감 ◦ 삶의 질
Time (추적관찰기간)	제한하지 않음
Study type (연구유형)	○ 안전성 검토 - 단일군 연구까지 포함(※ 사례보고만 제외) ○ 효과성 검토 - 국외: RCT 연구로 제한 - 국내: 비교연구 이상 포함(무작위배정 비교임상시험, 비무작위배정 비교임상연구, 코호트 연구, 환자대조군 연구 등)

* SDS, standard deviation score (표준편차점수): 대상자의 신장 측정값에서 같은 연령 및 성별에 대비한 신장의 평균값을 뺀 값을 표준편차로 나누어 계산

1.3 문헌검색

1.3.1 국외

국외 데이터베이스는 Ovid-MEDLINE, Ovid-EMBASE 및 CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials)을 이용하였다. 국외 데이터베이스에서 검색은 각 DB별 특성을 고려하여 통제어휘 (MeSH, Emtree), text word, 논리연산자, 절단검색 등의 검색기능을 활용하여 검색하였다. 국외 데이터베이스는 다음과 같으며, 구체적인 검색전략 및 검색결과는 <부록 3>에 제시하였다.

표 2.2 국외 데이터베이스

국외 검색원	Web 주소
Ovid-MEDLINE	http://ovidsp.tx.ovid.com
Ovid-EMBASE	http://ovidsp.tx.ovid.com
Cochrane Central Register of Controlled Trials	http://www.thecochranelibrary.com

1.3.2 국내

국내 데이터베이스는 아래에 기술된 5개를 핵심 데이터베이스를 이용하였다. 검색전략은 국외 검색 시 사용한 검색전략을 기본으로 하되 논리연산자, 절단검색 등이 지원되지 않는 데이터베이스의 경우 이를 적절히 수정, 간소화하여 사용하였으며 각 데이터베이스의 특성에 맞추어 영문 및 국문을 혼용하였다. 국내 데이터베이스는 다음과 같으며, 구체적인 검색전략 및 검색결과는 <부록 4>에 제시하였다.

표 2.3 국내 데이터베이스

국내 검색원	Web 주소
KoreaMed	http://www.koreamed.org/
한국의학논문데이터베이스(KMBASE)	http://kmbase.medic.or.kr/
한국학술정보(KISS)	http://kiss.kstudy.com/
한국교육학술정보원(RISS)	http://www.riss.kr/
ScienceON	https://scienceon.kisti.re.kr/

1.4 문헌선정

문헌의 선택 및 배제기준은 소위원회의 심의를 거쳐 확정하였다. 문헌선정은 검색된 모든 문헌들에 대해 두 명의 검토자가 문헌 선택, 배제 기준에 의거하여 수행하며, 독립적으로 수행하였다. 의견 불일치가 있을 경우 소위원회 전문가와의 논의를 통해 합의하여 최종 결정하였다. 구체적인 문헌의 선택 및 배제 기준은 표 2.4와 같다.

표 2.4 문헌의 선택 및 배제 기준

선택기준(inclusion criteria)	배제기준(exclusion criteria)
- 성장호르몬 치료를 수행한 연구 - 특발성 저신장증 아동을 대상으로 하는 연구 - 사전에 정의한 비교중재에 해당하는 연구 - 사전에 정의한 연구설계에 해당하는 연구 - 사전에 정의한 연구결과를 하나 이상 보고한 연구	- 인간 대상 연구가 아닌 경우(동물연구 또는 전임상연구) - 원저가 아닌 연구(총설, letter, comment 등) - 한국어 또는 영어로 출판되지 않은 문헌 - 회색문헌(초록만 발표된 연구, 학위논문, 기관보고서 등) - 선택문헌과 동일 연구이나, 사전에 정의한 연구결과를 보고하지 않은 경우

1.5 비뚤림 위험 평가

본 평가에서 무작위 배정 임상시험 연구(RCT)의 비뚤림 위험 평가는 Cochrane의 Risk of Bias (RoB)를 사용하였다. Cochrane의 RoB는 총 7개 영역으로 무작위 배정순서 생성, 배정순서 은폐, 참여자연구자의 눈가림, 결과 평가자의 눈가림, 불완전한 결과의 처리, 선택적 결과 보고, 그리고 기타 비뚤림 위험에 대해 평가하였다. RoB 도구의 구체적인 평가항목은 표 2.5와 같다.

표 2.5 Cochrane의 RoB 평가항목

영역	설명	비뚤림 위험
무작위 배정순서 생성	무작위 순서의 부적절한 생성에 따른 선택 비뚤림	낮음/ 높음/ 불확실
배정순서 은폐	부적절한 배정순서 은폐에 따른 선택 비뚤림	
연구 참여자, 연구자에 대한 눈가림	연구 참여자, 연구자가 배정된 중재를 알게 됨으로 인한 실행 비뚤림	
결과평가에 대한 눈가림	결과평가자가 배정된 중재를 알게 되므로 인한 결과 확인 비뚤림	
불충분한 결과자료	불충분한 결과자료의 특성이나 처리로 인한 탈락 비뚤림	
선택적 보고	선택적 결과 보고로 인한 보고 비뚤림	
그 외 비뚤림	다른 영역에서 평가하지 못한 문제점으로 인해 발생한 비뚤림	

1.6 자료추출

자료추출은 사전에 정해진 자료추출 서식을 활용하여 두 명의 검토자가 독립적으로 자료추출을 수행하고, 의견 불일치가 있을 경우 소위원회 전문가와의 논의를 통해 최종 결정하였다.

주요 자료추출 내용에는 연구특성, 대상자 특성, 중재 특성, 결과 등을 포함하였으며, 자료추출 양식은 평가자가 초안을 작성한 후, 소위원회를 통하여 최종 확정하였다.

표 2.6 자료추출 상세내용

구분	내용
연구 특성	- 1저자(출판연도) - 연구설계 - 연구국가 - 연구기관 - 대상자 모집기간
대상자 특성	- 연구대상 - 연구대상자 수 - 연구대상 특성: 성별, 연령(chronological age), 골 연령 등 - 선정/제외기준
중재 특성	- 성장호르몬: 투여 용량, 치료기간 - 기타: 병행치료 여부
결과	- 추적관찰기간 - 탈락률/탈락사유 - 안전성 결과 - 효과성 결과
기타	- 결론 - 연구비 지원 - 연구 프로토콜

1.7 자료분석

자료분석은 양적 분석(quantitative analysis)이 가능할 경우 양적 분석(메타분석)을 수행하며, 불가능할 경우 질적 검토(qualitative review) 방법을 적용하였다.

메타분석 수행 시 성장호르몬 치료의 임상적 다양성을 고려하여, 변량효과모형(random effect model)을 기본으로 하여 분석하였다. 메타분석의 효과추정치는 연속형 변수에 대해 평균차(mean difference, MD)로 분석하였다. 메타분석 시, 이질성(heterogeneity)에 대한 판단은 우선 시각적으로 숲 그림(forest plot)을 확인하고, I^2 통계량을 기준으로 문헌 간 통계적 이질성을 판단하였다. I^2 통계량이 40% 이상일 경우를 실제적인 이질성이 있다고 간주할 수 있으므로(Higgins et al., 2008) 동 평가에서는 이를 기준으로 문헌 간 통계적 이질성을 판단하였다. 통계적 분석은 RevMan 5.4를 이용하였다.

2. 대국민 정보 제공

본 평가에서 수행한 체계적 문헌고찰 결과를 바탕으로 소아청소년 대상 키 성장 목적의 성장호르몬 치료에 대해 대국민 정보를 제공하였다. 이 때 특발성 저신장증뿐만 아니라, 특발성 저신장증 기준을 초과하는 정상 대상자(허가범위 초과)까지 포함하여 성장호르몬 치료에 대한 안전성과 효과 관련 대국민 정보를 기술하였다.

1. 문헌선정 결과

1.1. 문헌선정 개요

본 평가의 목적에 적합한 문헌을 선택하기 위한 문헌선정 과정은 최종 자료를 추출하는 단계까지 반복적으로 지속되었다.

문헌검색전략에 의해 검색된 문헌은 총 13,036편(국외 12,225편, 국내 811편)이었다. 각 데이터베이스에서 검색된 문헌은 서지관리프로그램(ENDNOTE) 및 일부 수작업을 병행하여 중복 여부를 확인하였으며, 검색된 문헌의 4,088편(31.4%)을 중복 제거하였다. 중복 검색된 문헌을 제외한 후 남은 문헌 8,948편(국외 8,711편, 국내 237편)을 대상으로 문헌 선택배제를 진행하였다.

첫 번째 단계로, 문헌 선정배제 기준에 따라 제목 및 초록을 검토하여 8,834편(국외 8,615편, 국내 219편)을 배제하였으며, 114편(국외 96편, 국내 18편)을 선별하였다. 두 번째 단계에서는 원문을 검토하여 74편을 배제하였으며, 최종적으로 선택된 문헌은 40편이었다. 종합하면, 중복 제거 후 8,711편 문헌 중 8,908편(99.5%)이 배제되고, 40편(0.5%)의 문헌이 선택되었다.

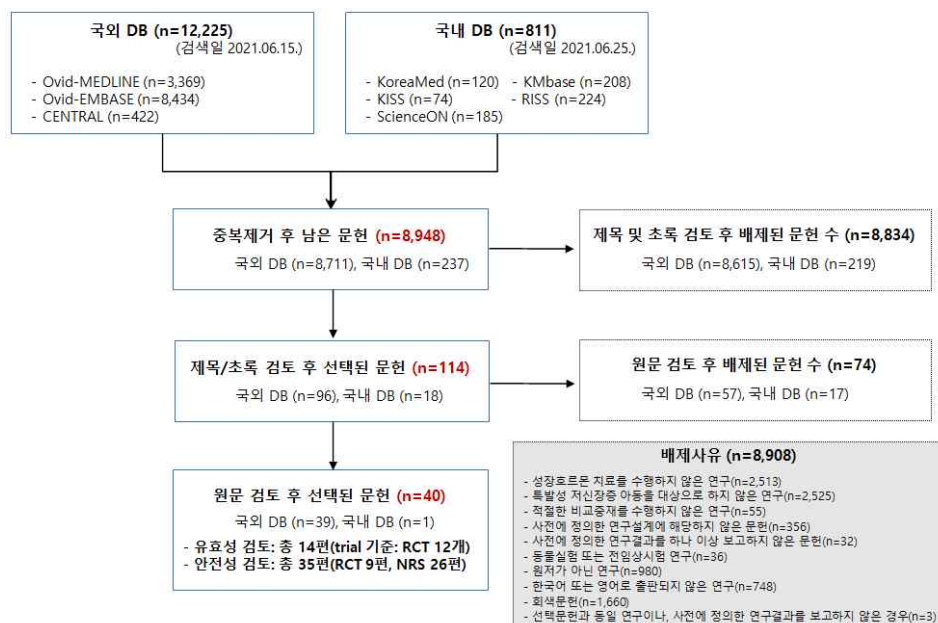


그림 3.1 문헌선정 흐름도

1.2. 선택문헌 특성

본 평가에 최종 선택된 연구는 총 40편이다. 선택된 40편은 모두 특발성 저신장증을 대상으로 하였으며, 본 평가에서 검토하고자 했던 정상 대상자(허가범위 초과) 관련 연구는 확인되지 않았다. 이에 체계적 문헌고찰에서는 특발성 저신장증을 대상으로 한 연구 40편을 포함하였으며, 안전성 검토에는 35편, 효과성 검토에는 14편(RCT 12개)의 문헌이 검토되었다.

1.2.1. 안전성

안전성 검토는 총 35개 연구를 포함하였다(Barton et al., 1995; Bell et al., 2010; Blizzard et al., 1989; Child et al., 2019; Chung et al., 2018; Cohen et al., 2013; Counts et al., 2013; Counts et al., 2015; Darendeliler et al., 2007; Deal et al., 2018; Hopwood et al., 1993; Hou et al., 2020; Hwang et al., 2018; Jeong et al., 2014; Jung et al., 2020; Kemp et al., 2005; Kim et al., 2014; Kim et al., 2018; Lanes et al., 1999; Lanes et al., 2002; Laron et al., 1997; Leschek et al., 2004; Loche et al., 1994; McCaughey et al., 1994; Park et al., 2021; Quigley et al., 2005; Quigley et al., 2017; Rekers-Mombarg et al., 1998; Rhie et al., 2019; Sotos et al., 2014; Tao et al., 2015; Wit et al., 1989; Wit et al., 2005; Ying et al., 2018; 김덕희 등, 1996). 출판연도는 1989년부터 2020년에 출판된 연구까지 꾸준히 발표되고 있는 것으로 확인되었으며, 시대별로 보면 2000년 이전에 발표된 연구가 10편, 2000년부터 2010년까지 발표된 연구가 7편, 2011년 이후에 발표된 연구가 18편 확인되었다. 연구국가는 국내에서 수행된 연구가 9편(25.7%), 미국 9편(25.7%)으로 가장 많았으며, 다국가 연구 5편(14.3%), 중국 3편, 영국 2편, 네덜란드 2편, 베네수엘라 2편 순으로 많았고, 그 외 이탈리아 1편, 이스라엘 1편, 칠레 1편이 확인되었다. 연구의 규모는 특발성 저신장증(idiopathic short stature, ISS) 15명을 대상으로 한 소규모 연구부터 대규모 환자등록자료(registry)까지 다양하였다. 대상자 수가 100명 미만인 연구가 20개, 100~500명 사이인 연구가 9개, 1000명 이상인 연구가 6개였다.

표 3.1 안전성 검토, 선택문헌의 일반적 특성

연번	1저자(연도) 연구국가	연구특성 1) 연구설계 2) 안전성 결과 확인 방법	대상 특성 1) 대상자 및 대상자수 2) Ht SDS 3) 치료시작시점 연령 4) 골 연령	GH 중재 특성 1) 치료기간(평균) 2) 투여 용량	추적관찰
1	Park (2021) 한국	1) 코호트 연구, 후향적 2) 의무기록 리뷰	1) ISS 1,128명 2) Ht SDS < 2 3) 10.6±2.2세 4) 10.1±2.8세	1) 약 2년 2) NR 3) Genotropin (28.5%), Saizen (28.4%), Growtrophin-2 (26.9%), Eutropin (14.1%), Norditropin (2.2%)	(~9년)
2	Hou (2020) 중국	1) 코호트 연구, 후향적 2) 구체적 언급 없음	1) ISS 150명 2) -2.26±0.08 3) 8.9±0.2세 4) 7.4±0.2세	1) 1년 이상 2) 0.32~0.42 mg/(kg·wk) 3) 언급 없음	~1년

연번	1저자(연도) 연구국가	연구특성	대상 특성	GH 중재 특성	추적관찰
		1) 연구설계 2) 안전성 결과 확인 방법	1) 대상자 및 대상자수 2) Ht SDS 3) 치료시작시점 연령 4) 골 연령	1) 치료기간(평균) 2) 투여 용량	
3	Jung (2020) 한국	1) RCT§ 2) 대상자 보고 및 평가자가 관찰한 모든 AE를 기록함	1) ISS 36명 2) -2.4 ± 0.4 3) 6.3 ± 1.5 세 4) ≤ 12 세	1) 6개월 2) $0.469 \text{ mg/kg} \cdot \text{wk}$ 3) Norditropin	~6개월
4-1	Child (2019) 다국가(미국 91%)	1) 코호트 연구, 전향적(※ 연구명: GeNeSiS) 2) GH 치료와의 관련성 여부에 관계 없이 보고된 모든 부작용을 기록함	1) ISS 2,450명 2) -2.3 ± 0.8 3) 11.5 ± 3.0 세 4) BA-CA : -1.3 ± 1.4 세	1) 4.6 ± 2.7 년 2) $0.34-0.38 \text{ mg/kg/week}$ 3) NR	~평균 4년
4-2	Deal (2018) 다국가 연구로, 캐나다 아동에 해당한 결과만 제시함	1) 코호트 연구, 전향적(※ 연구명: GeNeSiS) 2) 모든 부작용은 연구자가 판단한 후 분류하여 기록함(MedDRA 이용)	1) ISS 38명(전체 대상자는 850명이나, 이 중 1년 이상 추적관찰한 환자는 833명이고, 이 중 ISS 환자는 38명이었음) 2) -2.57 3) 12.9세 4) NR	1) 2.7년 2) $0.24 \text{ mg/kg per week}$ 3) NR	1년 이상
4-3	Quigley (2017) 다국가	1) 코호트 연구, 전향적 (※ 연구명: GeNeSiS) 2) 모든 부작용은 연구자가 판단한 후 분류하여 기록함(MedDRA 이용)	1) ISS 1,018명 2) -2.4 ± 0.7 3) 10.3 ± 3.1 세 4) NR	1) 평균 7.3년 2) 0.33 mg/kg/wk 3) NR	4년 이상
4	Rhie (2019) 한국	1) registry (※ 연구명: LG Growth Study) 2) 의무기록 리뷰 및 대상자 인터뷰를 통해 수집	1) ISS 315명 2) -2.17 3) 9.05세 4) 8.4세	1) NR 2) 0.26 mg/kg/week 3) Eutropin	성장판 폐쇄 후 2년까지(치료 종료 후 중 위값 1년 [0-9.55년])
5	Chung (2018) 한국	1) RCT§ (※ 연구명: SYNERGY) 2) 치료 일지에 기록된 내용으로 수집	1) ISS 60명 2) -2.26 ± 0.37 3) 6.79 ± 1.54 세 4) 5.21 ± 1.56 세	1) 6개월 2) 0.40 mg/kg/week 3) Saizen	~6개월/12개월
6	Hwang (2018) 한국	1) RCT* 2) 구체적 언급 없음	1) ISS 46명(14/14/14) 2) $-2.25/-2.28/-2.28$ 3) $5.86/5.36/6.07$ 4) $5.6/4.72/5.49$	1) 26주 2) · 중재1 : 0.37 mg/kg/week · 중재2 : 0.5 mg/kg/week · 중재3 : 0.7 mg/kg/week 3) NR	30주
7	Kim (2018) 한국	1) RCT§ 2) 모든 부작용(임상증상 및 검사결과)을 기록함(MedDRA 사용)	1) ISS 36명(중재군) 2) -2.35 ± 0.58 3) 6.75 ± 1.79 세 4) 5.11 ± 1.84 세	1) 6개월(※ 대조군의 경우, 연구시작 26주 후에 GH 치료를 받았으나, 안전성 결과가 구분하여 제시되지 않아 중재군의 안전성 결과만 포함) 2) 0.37 mg/kg/week 3) Growtropin	1년
8	Ying (2018) 중국	1) 코호트 연구, 후향적 2) 매 방문 시점마다 부작용 발생에 대해 묻고, 치료와의 관련성 조사함	1) ISS 200명 2) NR 3) 9.03 ± 0.21 세 4) 7.3-7.48세	1) (~4년) 2) $0.35-0.42 \text{ mg/kg} \cdot \text{wk}$ 3) NR	치료기간, 치료 후 1년 시점
9-1	Counts (2015) 미국	1) RCT* 2) 부작용 보고 및 임상 평가에 기반하여 안전성 분석 수행	1) ISS 316명 - 중재1 (formula-based dose) 202명 - 중재2 (standard dose) 114명 2) $-2.63 \sim -2.47$ 3) 7세 이상(33.9%), 7세 초과(66.1%) 4) $6.9-7.1$ 세	1) 4년 2) - 중재1 (individualized, formula-based dose) : $0.18-0.70 \text{ mg/kg/wk}$ - 중재2 (standard weight-based dose) : 0.37 mg/kg/wk 3) Genotropin	4년

연번	1저자(연도) 연구국가	연구특성 1) 연구설계 2) 안전성 결과 확인 방법	대상 특성 1) 대상자 및 대상자수 2) Ht SDS 3) 치료시작시점 연령 4) 골 연령	GH 중재 특성 1) 치료기간(평균) 2) 투여 용량	추적관찰
9-2	Counts (2013) 미국	1) RCT* 2) 부작용 보고 및 임상 평가에 기반하여 안전성 분석 수행	1) ISS 316명 - 중재1 (formula-based dose) 202명 - 중재2 (standard dose) 114명 2) -2.63 ~ -2.47 3) 7세 이상(33.9%), 7세 초과(66.1%) 4) 6.9~7.1세	1) 2년(※ 전체 4년 중 2년 시점 결 과 보고임) 2) - 중재1 (individualized, formula-based dose) : 0.18-0.70 mg/kg/wk - 중재2 (standard weight-based dose) : 0.37 mg/kg/wk 3) Genotropin	2년
10	Tao (2015) 중국	1) non-RCT* 2) 구체적 언급 없음	1) ISS 27명(중재군) 2) -2.75±0.59 3) 6.98±2.00세 4) 5.98±2.58세	1) 2년 2) 0.35-0.42 mg/kg/wk 3) NR	2년
11	Jeong (2014) 한국	1) 코호트 연구, 후향적 2) 구체적 언급 없음	1) ISS 34명 2) -2.23±0.27 3) 6.47±1.7세 4) CA-BA : 1.32±0.56세	1) 1년 2) 0.23 mg/kg/wk 3) NR	1년
12	Kim (2014) 한국	1) 코호트 연구, 전향적 2) 모든 부작용(임상증상 및 검 사결과)을 기록함(MedDRA 사용)	1) ISS 36명 2) -2.35±0.53 3) 7.9±1.9세 4) 6.9±1.7세	1) 26주 2) 투여용량: 0.37 mg/kg/wk 3) Eutropin	26주
13	Sotos (2014) 미국	1) 코호트 연구, 후향적 2) 구체적 언급 없음	1) ISS 88명 2) 1명(-1.81)을 제외한 모든 아동이 -2.0 Ht SDS 미만임 3) 남아 11.9±3.3세, 여아 12.0±1.9세 4) 남아 9.0세(NFSS), 9.1세(FSS), 여아 9.4세(NFSS), 10.3세(FSS)	1) 남아 5.2년, 여아 3.5년 (범위: 2-8년) 2) 0.32 mg/kg/wk 3) NR	2-8년
14	Cohen (2013) 미국	1) RCT§ 2) 구체적 언급 없음	1) ISS 148명(중재군 113명, 대조군 35명) 2) -2.53±0.50 3) 8.55±2.86세 4) 6.5±2.3세	1) 1년 2) 59 µg/kg/day → (단위 변환) 0.41 mg/kg/wk 3) Norditropin	1년
15-1	Bell (2010) 미국	1) registry (※ 연구명: NCGS) 2) 모든 AE는 보고하도록 하였 으며, 이는 Genentech Drug Safety scientist가 검토함	1) ISS 9,778명 2) (-2.7±0.9) 3) (10.9±3.5세) 4) (-2.1세) ※ 2), 3), 4)에 해당하는 내 용은 Bell (2010) 문헌에 구 체적으로 명시되지 않았으나, 초기 보고 문헌 참고하여 기 재함(Kemp, 2005; Root, 1998)	1) 3.6년(3~7년) 2) 0.30±0.06 mg/kg/wk 3) NR	약물 중지 시점까지
15-2	Kemp (2005) 미국	1) registry (※ 연구명: NCGS) 2) 모든 AE는 보고하도록 하였 으며, 이는 Genentech Drug Safety scientist가 검토함	1) ISS 8,018명 2) -2.7±0.9 3) 10.9±3.5세 4) NR	1) 3.6년(3~7년) 2) 0.30±0.06 mg/kg/wk 3) NR	~7년
13	Darendeliler (2007) 미국	1) 코호트 연구, 전향적 (※ 연구명: KIGS database) 2) (구체적 언급 없음)	1) ISS 5,286명 2) (구체적 언급 없음) 3) 9.5세 4) (구체적 언급 없음)	1) 구체적 언급 없음 2) 0.25 mg/kg/wk 3) Genotropin	구체적 언급 없음

연번	1저자(연도) 연구국가	연구특성	대상 특성	GH 중재 특성	추적관찰
		1) 연구설계 2) 안전성 결과 확인 방법	1) 대상자 및 대상자수 2) Ht SDS 3) 치료시작시점 연령 4) 골 연령	1) 치료기간(평균) 2) 투여 용량	
14-1	Quigley (2005) 다국가(미국, 유럽)	1) RCT 연구 2편의 안전성 결과를 통합하여 제시함 (Leschek, 2004; Wit, 2005) 2) 개별 연구에 구체적으로 제시됨	1) ISS 276명(37+239) 2), 3), 4) 개별 연구에 구체적으로 제시됨	개별 연구에 구체적으로 제시됨	개별 연구에 구체적으로 제시됨
14-2	Wit (2005) 네덜란드	1) RCT* 2) 성장호르몬 치료와의 관련성에 관계없이 발생한 모든 부작용을 보고하고, 평가함	1) ISS 239명 (중재1 78명, 중재2 78명, 중재3 83명) 2) 중재1 -3.37 ± 0.81 , 중재2 -3.21 ± 0.69 , 중재3 -3.04 ± 0.54 3) 중재1 9.43 ± 2.40 세, 중재2 9.88 ± 2.16 세, 중재3 9.95 ± 2.25 세 4) 중재1 7.40 ± 2.56 세, 중재2 8.09 ± 2.28 세, 중재3 8.01 ± 2.06 세	1) 2년 2) - 중재1 0.24 mg/kg/wk - 중재2 0.24 → 0.37 mg/kg/wk - 중재3 0.37 mg/kg/wk 3) Humatrope	-
14-3	Leschek (2004) 칠레	1) RCT§ 2) 치료를 받은 모든 환자를 포함하여 분석함	1) ISS 68명 (I 37명, C 31명) 2) -2.8 ± 0.5 3) 12.5 ± 1.6 세 4) 10.9 ± 1.7 세	1) 3.7년 2) 0.22 mg/kg/wk 3) Humatrope	3.7년
15-1	Lanes (2002) 베네수엘라	1) 단일군 연구 2) 구체적 언급 없음	1) ISS 16명 2) -2.1 ± 0.6 3) 9.5 ± 0.9 세 4) 8.1 ± 1.2 세	1) 3년 2) 0.1 IU/kg/day → (단위 변환) 0.26 mg/kg/wk 3) NR	3년
15-2	Lanes (1999) 베네수엘라	1) 단일군 연구 2) 구체적 언급 없음	1) ISS 14명 2) -2.2 ± 0.5 3) 10.9 ± 1.4 세 4) 8.8 ± 1.5 세	1) 1년 2) 0.1 IU/kg/day → (단위 변환) 0.26 mg/kg/wk 3) NR	1년
16	Rekers-Mombarg (1998) 다국가(유럽 9개국)	1) RCT* 2) 구체적 언급 없음	1) ISS 202명 (중재1 68명, 중재2 71명, 중재3 63명) 2) 중재1 -0.9 ± 1.3 , 중재2 -0.5 ± 0.8 , 중재3 -0.7 ± 0.9 3) 중재1 9.3 ± 2.4 세, 중재2 9.9 ± 2.2 세, 중재3 9.8 ± 2.1 세 4) 중재1 8.4 ± 2.5 세, 중재2 8.8 ± 1.8 세, 중재3 9.0 ± 2.3 세	1) 4년 2) - 중재1 0.2 mg/kg/wk - 중재2 0.3 mg/kg/wk - 중재3 0.2 → 0.3 mg/kg/wk 3) Humatrope	4년
17	Laron (1997) 이스라엘	1) 단일군 연구 2) 구체적 언급 없음	1) ISS 46명 2) -2 미만 3) 7.4 ± 1.8 세 4) $4.5 \pm .5$ 세	1) 2-5년 2) 0.1 IU/kg/day → (단위 변환) 0.26 mg/kg/wk 3) Norditropin	치료 중단 후 1-2년
18	김덕희(1996) 한국	1) 코호트 연구 2) 구체적 언급 없음	1) ISS 98명 2) -1.35 ± 2.67 3) 11.4 ± 1.6 세 4) 10.4 ± 2.1 세	1) 2년 2) 0.1 IU/kg/day → (단위 변환) 0.26 mg/kg/wk 3) NR	2년
19	Barton (1995) 영국	1) RCT§ 2) 구체적인 언급 없음	1) ISS 20명 - 중재1 (표준용량) 10명 - 중재2 (고용량) 10명 2) 중재1 -2.1, 중재2 -2.0 3) 중재1 7.7세, 중재2 7.3세 4) Bone age delay : 중재1 0.6세, 중재2 0.0세	1) 2년 2) - 중재1 20 IU/m ² /week - 중재2 40 IU/m ² /week 3) NR	2년

연번	1저자(연도) 연구국가	연구특성	대상 특성	GH 중재 특성	추적관찰
		1) 연구설계 2) 안전성 결과 확인 방법	1) 대상자 및 대상자수 2) Ht SDS 3) 치료시작시점 연령 4) 골 연령	1) 치료기간(평균) 2) 투여 용량	
20	Loche (1994) 이탈리아	1) 단일군 연구 2) 구체적인 언급 없음	1) ISS 15명(중재1 7명, 중재2 8명) 2) 중재1 -2.5, 중재2 -2.4 3) 중재1 10.5±2.1세, 중재2 11.8±0.8세 4) 중재1 8.1±2.3세, 중재2 9.8±1.0세	1) 4-10년 2) 중재1 0.5 U/kg/wk 중재2 1.0 U/kg/wk 3) 구체적인 언급 없음	4-10년
21	McCaughey (1994) 영국	1) RCT§ 2) 구체적인 언급 없음	1) ISS 41명 (I 21, C 20) 2) -2.42 3) 7.8±0.5세 4) NR	1) 3년 2) 30 IU/m ² /wk 3) Genotropin	치료 후 3년 시점
22	Hopwood (1993) 미국	1) RCT* 2) 구체적인 언급 없음	1) ISS 92명 - 중재1(주당 3회 투여) 47명 - 중재2(daily) 45명 2) 중재1 -2.7±0.5, 중재2 -2.8±0.6 3) 중재1 9.9±2.1세, 중재2 9.6±1.9세 4) 중재1 8.1±2.1세, 중재2 8.2±1.6세	1) 3년 2) 0.3 mg/kg/wk 3) Nutropin	3년
23	Blizzard (1989) 미국	1) RCT§ 2) 구체적인 언급 없음	1) ISS 63명 2) -2.7±0.5 3) 9.4±1.9세 4) 7.9±1.7세	1) 1년 2) 0.3 mg/kg/wk 3) NR	1년
24	Wit(1989) 네덜란드	1) RCT§ 2) 구체적인 언급 없음	1) ISS 20명 2) -3.6±0.8 3) 10.0±1.7세 4) 7.9±1.7세	1) 1년 2) daily 2 IU/m ² body surface 3) Somatonorm	1년

* 기존 연구유형은 RCT이지만, 안전성 검토를 위해 포함된 RCT인 경우에 해당함(예, 성장호르몬 용량 간 효과 비교)

※ 다수의 질환을 대상으로 수행한 연구의 경우, ISS 환자 수만을 제시함

※ 단위변환: 1 IU = 0.33 mg (Rekers-Monbarg et al., 1998)

§ 대조군의 경우, 첫 6개월 후, 나머지 6개월 동안 GH 치료를 받았으나, 안전성 결과는 이를 구분하고 있지 않아 중재군의 결과만 제시함
ADR, adverse drug reaction; AE, adverse event; GeNeSIS, the Genetics and Neuroendocrinology of Short Stature International Study; KIGS, Pfizer International Growth Study database; IH, intracranial hypertension; ISS, idiopathic short stature; NCGS, National Cooperative Growth Study; SAE, serious adverse event; SCFE, slipped capital femoral epiphysis (대퇴골두골단분리증); SYNERGY, Saizen for Your New Life and Brighter Tomorrow without Growth Deficiency; TEAE, treatment-emergent adverse event, which refers to any event that began or worsened after study entry, irrespective of association with GH treatment.

1.2.2. 효과성

효과성 검토에 최종 선택된 RCT는 총 12개(문헌 기준 14편)이다(Albertsson-Wikland et al., 2008; Barton et al., 1995; Blizzard et al., 1989; Chung et al., 2018; Cohen et al., 2013; Duab eney et al., 1995; Jung et al., 2020; Kamp et al., 2002; Kim et al., 2018; Leschek et al., 2004; McCaughey et al., 1994; McCaughey et al., 1998; van Gool et al., 2010; Wit et al., 1989). 포함된 연구의 총 대상자수는 812명(중재군 504명, 대조군 308명)이었다. 출판연도는 1989년부터 2020년에 출판된 연구까지 꾸준히 발표되고 있는 것으로 확인되었으며, 시대별로 보면 2000년 이전에 발표된 연구가 6편, 2000년부터 2010년까지 발표된 연구가 4편, 2011년 이후에 발표된 연구가 4편 확인되었다. 연구국가는 최신 연구 3편이 국내에서 수행되었으며, 영국 3편, 미국 2편, 네덜란드 2편, 그 외 스웨덴 1편, 칠레 1편 순이었다. 연구대상자의 사춘기 단계는 연구 시작 시점에 사춘기 전 단계(pre-pubertal)를 대상으로

한 연구가 9편(75%)이었으며, peri-pubertal 또는 사춘기 전 또는 진입한 대상자를 포함한 연구가 3편 포함되었다. 연구시작 시 중재군의 평균 연령은 최소 6.2세부터 최대 12.5세였다. 추적관찰 기간은 1년 미만의 단기간 추적관찰한 연구는 6편, 2~5년 2편, 성인 신장에 도달하는 시점까지 추적관찰한 연구는 4편이었다. 연구비 출처를 확인한 결과, 산업체 지원을 포함한 연구가 8편(66.7%), 공공 지원 연구가 2편(16.7%), 연구비 출처를 밝히지 않은 연구가 1편이었다.

표 3.2 효과성 검토, 선택문헌의 일반적 특성

연번	1저자 (연도)	연구 유형	연구 국가	연구 대상자 Pubertal status at baseline	대상자 수		Age at baseline	추적관찰 기간	연구비 출처
					I (GH)	C (no treatment)			
1	Jung (2020)	RCT	한국	ISS pre-pubertal	36	15	6.2±1.5	6개월	industry
2	Chung (2018)	RCT	한국	ISS pre-pubertal	59	30	I 6.8, C 6.8	26주	industry
3	Kim (2018)	RCT	한국	ISS pre-pubertal	34	36	6.9	26주	industry
4	Cohen (2013)	RCT	미국	ISS pre-pubertal	113	35	8.5	6개월	industry
5	Albertsson-Wikland (2008)	RCT	스웨덴	ISS mixed ^a	1) 31 ^b 2) 50 ^c	45	I 11.5, C 12.0	FH 도달 시점	industry, public
6	Leschek (2004)	RCT	칠레	ISS peri-pubertal	37	31	I 12.5, C 12.2	FH 도달 시점	industry
7	Kamp (2002) van Gool (2010)	RCT	네덜란드	ISS pre-pubertal	17	18	I 8.4, C 7.4	5년, FH 도달 시점	public
8	McCaughey (1998)	RCT	영국	ISS peri-pubertal	8	6	I 6.2, C 6.1	near FH 도달 시점	industry
9	Barton (1995)	RCT	영국	ISS pre-pubertal	1) 10 ^d 2) 10 ^e	9	I 1) 7.7, 2) 7.3, C 7.9	2년	public
10	McCaughey (1994) Duabeney (1995)	RCT	영국	ISS pre-pubertal	15	13	7.8	3년, 4년	industry
11	Blizzard (1989)	RCT	미국	ISS pre-pubertal	63	58	I 9.4, C 9.5	1년	NR
12	Wit (1989)	RCT	네덜란드	ISS pre-pubertal	20	10	I 10.0, C 9.7	1년	industry

FH, final height; GH, growth hormone; ISS, idiopathic short stature; NR, not reported, RCT, randomized controlled trial

a, pre-pubertal+puberty

b, 33 mg/kg · d

c, 67 mg/kg · d

d, standard dose

e, high dose

표 3.3 효과성 검토, 선택문헌의 대상자 및 중재 특성

연번	1저자 (연도)	연구대상자 (N)	남/여(n, %)	1) Age at baseline 2) Bone age at baseline	대상자 특성	중재 특성
1	Jung (2020)	ISS (51)	28/23 (54.9%/45.1%)	1) 6.2 ± 1.5 2) bone age ≤ 12 years	- pre-pubertal status - children with height below the third percentile (based on 2007 Korean national growth charts) and no identifiable disorder were considered as having ISS - bone age ≤ 12 years	- 약제명: Norditropin® NordiLet® - 투여 용량: 0.469 mg/kg/week - 치료기간: 6개월, (1년)
2	Chung (2018)	ISS (89)	47/42 (52.8%/47.2%)	1) I 6.8, C 6.8 2) I 5.2, C 6.8	- pre-pubertal status - height < 3rd percentile for the Korean National Growth Charts for the same age and sex - bone age ≤ 9 years in girls and ≤ 10 years in boys with no more than 3 years' difference from chronological age	- 약제명: Saizen® - 투여 용량: 0.067 mg/kg/day x 6 days per week → (단위 변환) 0.40 mg/kg/week - 치료기간: 6개월, (1년)
3	Kim (2018)	ISS (70)	39/31 (55.7%/44.3%)	1) 6.9 2) 5.3	- pre-pubertal status - height < 3rd percentile for the Korean National Growth Charts for the same age and sex - older than 4 years of age with a bone age (BA) of < 11 years (girls) or < 13 years (boys)	- 약제명: Growtropin®-II - 투여 용량: 0.37 mg/kg/week - 치료기간: 6개월, (1년)
4	Cohen (2013)	ISS (148)	109/39 (73.7%/26.4%)	1) 8.5 2) 6.5	- pre-pubertal status - short stature : Ht SDS ≤ 2 - nonGHD (based on GH-stimulation tests) - IGF-I levels ≤ 33rd percentile (-0.44 SDS) for age and sex - 연령 : 3-15세	- 약제명: Norditropin® - 투여 용량: (초기) 0.28 mg/kg/week → 매 3개월마다 IGF-I 농도에 따라 성장호르몬 용량 조절 - 치료기간: 1년
5	Albertsson-Wikland (2008)	ISS (126)	101/25 (80.2%/19.8%)	1) I 11.5, C 12.0 2) bone age delay : I -1.7, C -1.8	- pre-pubertal + puberty children - short stature : Ht SDS ≤ 2 - chronological age was 8-13 yr for girls and 10-15 yr for boys - bone age (BA) of < 11 years (girls) or < 13 years (boys) (by Tanner-Whitehouse 기준)	- 약제명: Genotropin - 투여 용량: (1) 0.23 mg/kg/week , (2) 0.47 mg/kg/week - 치료기간: 평균 5.64 ± 1.37년
6	Leschek (2004)	ISS (68)	53/15 (77.9%/22.1%)	1) I 12.5, C 12.2 2) I 10.9, C 10.9	- peri-pubertal - age 10-16 (boys) or 9-15 yr (girls) - bone age of 13 yr or younger (boys) or 11 yr or younger (girls) - testicular volume of 10 ml or less (boys) or Tanner stage breast development at 2 or less (girls) - marked, proportionate short stature - peak stimulated GH more than 7 g/liter	- 약제명: Humatrope - 투여 용량: 0.22 mg/kg·wk - 치료기간: 평균 4.4년

평가결과

연번	1저자 (연도)	연구대상자 (N)	남/여(n, %)	1) Age at baseline 2) Bone age at baseline	대상자 특성	중재 특성
7	Kamp (2002) van Gool (2010)	ISS (35)	26/9 (74.3%/25.7%)	1) I 8.4, C 7.4 2) I 5.4, C 5.0	- pre-pubertal - age 4-8 years for girls and 4-10 years for boys - Ht SDS ≤ 2 - sitting height/subischial leg length ratio between 3rd and 97th centile - GH-stimulation tests ≥ 10 mg/l	- 약제명: Genotropin - 투여 용량: 치료 시작 후 1년 동안 0.13 mg/kg/wk (0.5 mg/m ² per day)과 0.27 mg/kg/wk (1.0 mg/m ² per day)을 3개월 투여 → 3개월 wash out → 3개월 투여 → 3개월 wash out 순으로 투여하고, 이후 2-5년 동안에는 0.53 mg/kg/wk (2.0 mg/m ² per day) 용량으로 투여함 - 치료기간: 평균 3.3년, high dose GH treatment duration 2.3년(2.0-5.0년)
8	McCaughey (1998)	ISS (14)	0/14 (0%/100%)	1) I 6.2, C 6.1 2) 언급 없음	- peri-pubertal - Ht SDS ≤ 2	- 약제명: Genotropin - 투여 용량: 0.42 mg/kg/wk (30 IU/m ² /week) - 치료기간: 평균 6.2년(범위 5.5-6.5년)
9	Barton (1995)	ISS (29)	24/5 (82.8%/17.2%)	1) I (1) 7.7, (2) 7.3, C 7.9 2) bone age delay : I (1) 0.6, I (2) 0.0, C 0.6	- pre-pubertal - Ht SDS < 1.5	- 약제명: 언급없음 - 투여 용량: (1) 표준용량 0.28 mg/kg/wk (20 IU/m ² /week), (2) 고용량 0.56 mg/kg/wk (40 IU/m ² /week) - 치료기간: 2년
10	McCaughey (1994) Duabeney (1995)	ISS (28)	23/18 (56.1%/43.9%)	1) 7.8 2) 언급 없음	- pre-pubertal - Ht SDS : I -2.42 ± 0.26 , C -2.55 ± 0.32 - GH-stimulation tests ≥ 7.5 mg/l	- 약제명: Genotropin - 투여 용량: 0.42 mg/kg/wk (30 IU/m ² /week) - 치료기간: 3년
11	Blizzard (1989)	ISS (121)	89/32 (73.6%/26.5%)	1) I 9.4, C 9.5 2) I 7.9, C 7.7	- pre-pubertal - Age ≥ 5 yr - Height ≥ 2 SD less than mean for age (< 3 rd percentile) - Birth weight ≥ 2.5 kg - Serum GH ≥ 10 ng/ml on at least one test - Bone age: girls 9 yr or less; boys 10 yr or less	- 약제명: 언급없음 - 투여 용량: 0.3 mg/kg/wk - 치료기간: 2년
12	Wit (1989)	ISS (30)	21/9 (70.0%/30.0%)	1) I 10.0, C 9.7 2) I 7.9, C 7.7	- pre-pubertal - Ht SDS < -2.5 - Bone age of less than 11 years in boys and 10 years in girls - GH-stimulation tests > 15 mg/l	- 약제명: Somatonorm® - 투여 용량: 0.2 mg/kg/wk (daily 2 IU/m ² body surface) - 치료기간: 1년

GH, Growth Hormone; ISS, Idiopathic Short Stature; SDS, standard deviation score

1.3. 비뚤림 위험 평가 결과

본 평가에 최종 선택된 연구 중 효과성 검토에 포함된 RCT 연구 12개에 대해 비뚤림 위험 평가를 수행하였다. 비뚤림 위험 평가는 무작위 배정순서 생성, 배정순서 은폐, 연구 참여자 및 연구자에 대한 눈가림, 결과평가에 대한 눈가림, 불충분한 결과자료, 선택적 결과 보고, 기타 비뚤림의 7가지 평가영역에 대해 낮음/높음/불확실 세 등급으로 평가하였다. 평가영역별 비뚤림 위험 그래프 및 문헌별 평가결과 요약은 <그림 3.2>와 <그림 3.3>에 제시하였다.

평가영역별 결과를 살펴보면, ‘무작위 배정순서 생성’과 ‘배정순서 은폐’ 영역은 75% (9편)의 연구에서 수행 방법에 대한 구체적 언급이 없어 비뚤림 위험을 ‘불확실’로 평가하였다. ‘연구 참여자 및 연구자에 대한 눈가림’과 ‘결과평가에 대한 눈가림’은 일부 연구에서만 눈가림이 수행되었으며, 눈가림 여부가 결과에 영향을 미치지 않을 것으로 판단되어 비뚤림 위험을 ‘낮음’으로 판단하였다. ‘불충분한 결과자료’ 영역은 41.7% (5편)의 연구에서 결측치가 상당수 존재하고, 결측치의 원인이 구체적으로 제시되지 않은 경우 비뚤림 위험을 ‘높음’으로 판단하였다. ‘선택적 보고’와 ‘기타 비뚤림’은 모든 연구에서 비뚤림 위험이 ‘낮음’으로 판단되었다.

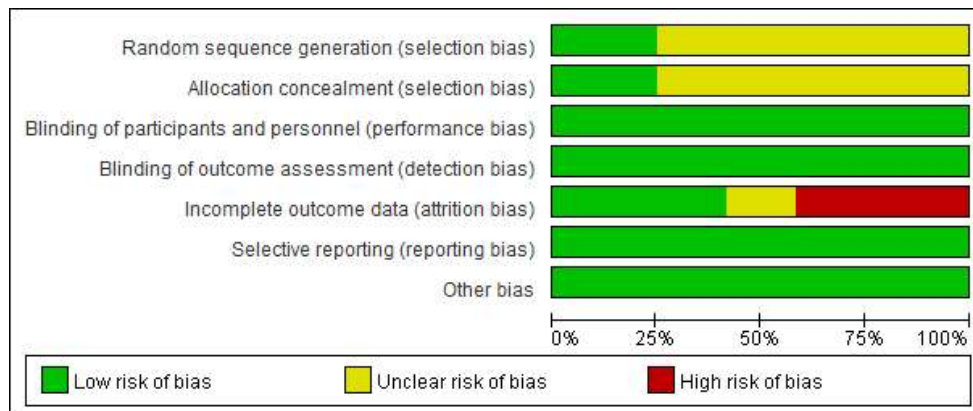


그림 3.2 비뚤림 위험에 대한 평가결과 요약

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Albertsson-Wikland 2008	?	?	+	+	-	+	+
Barton 1995	?	?	+	+	?	+	+
Blizzard 1989	?	?	+	+	-	+	+
Chung 2018	+	+	+	+	+	+	+
Cohen 2013	+	+	+	+	?	+	+
Jung 2020	?	+	+	+	+	+	+
Kamp 2002	?	?	+	+	-	+	+
Kim 2018	+	?	+	+	+	+	+
Leschek 2004	?	?	+	+	-	+	+
McCaughey 1994	?	?	+	+	-	+	+
McCaughey 1998	?	?	+	+	+	+	+
Wit 1989	?	?	+	+	+	+	+

그림 3.3 비뚤림 위험 그래프

2. 분석 결과

본 평가는 안전성 및 효과성의 두 가지 측면에서 검토되었다.

2.1. 안전성

특발성 저신장증 대상 성장호르몬의 안전성 검토는 총 35개 연구를 포함하였다(Barton et al., 1995; Bell et al., 2010; Blizzard et al., 1989; Child et al., 2019; Chung et al., 2018; Cohen et al., 2013; Counts et al., 2013; Counts et al., 2015; Darendeliler et al., 2007; Deal et al., 2018; Hopwood et al., 1993; Hou et al., 2020; Hwang et al., 2018; Jeong et al., 2014; Jung et al., 2020; Kemp et al., 2005; Kim et al., 2014; Kim et al., 2018; Lanes et al., 1999; Lanes et al., 2002; Laron et al., 1997; Leschek et al., 2004; Loche et al., 1994; McCaughey et al., 1994; Park et al., 2021; Quigley et al., 2005; Quigley et al., 2017; Rekers-Mombarg et al., 1998; Rhie et al., 2019; Sotos et al., 2014; Tao et al., 2015; Wit et al., 1989; Wit et al., 2005; Ying et al., 2018; 김덕희 등, 1996).

먼저, 일차 연구들에서의 안전성 결과는 다양한 형태로 보고되고 있었다. 이에 문헌에서 보고된 형태를 기반으로 하여 ‘(특정 부작용 사례가 아닌) 전체 부작용 발생률을 보고한 경우’와 ‘특정 부작용 사례(individual cases)를 보고한 경우’로 크게 구분하여 검토하였다. 또한, 특정 부작용 사례를 보고한 경우, 소위원회 논의를 통해 성장호르몬 치료와 관련이 있을 것으로 예상되는 주요 합병증을 선정하였으며, 검토에 포함된 주요 부작용은 다음과 같다: 종양, 고혈당, 척추측만증, 양성 두개내압 상승, 대퇴골두골단분리증, 갑상선저하증, 여성형 유방, 관절통, 과민증(발진, 전신가려움, 주사부위 발적), 기타(부종[얼굴 부음], 점 크기 증가).

2.1.1. 전체 부작용 발생률

특정 부작용 사례가 아닌 전체 부작용 발생률을 보고한 연구는 총 26편이었다. 개별 연구들에서 보고한 전체 부작용 발생률 결과를 요약하면, 다음과 같다(표 3.4).

이상사례(adverse events)

이상사례 발생률을 보고한 24편 중 10편에서 성장호르몬 관련 이상사례가 발생하지 않았다고 보고하였다. 나머지 14편의 연구에서 보고된 이상사례 발생률은 3.6%부터 91.2%까지 다양하였으나, 대부분 경증이었으며, 치료와의 관련성이 확인된 부작용은 없었다고 밝히고 있었다. 예를 들어, 가장 높은 이상사례 발생률(91.2%)을 보고한 Cohen 등(2013)의 연구는 특발성 저신장증 아동 148명을 대상으로 치료군 113명과 대조군 35명을 비교한 RCT 연구이다. 1년의 치료기간 동안 발생한 이상사례 발생률이 중재군 91.2%, 대조군 82.9%이었으며, 중대한 이상사례는 중재군에서 1건(폐렴), 대조군에서 2건(우울, 자살 관념) 발생하였다고 보고하였다. 해당 연구에서는 이상사례 발생률이 대조군과 유사한 수준으로, 성장호르몬 치료에 따른 안전성에 문제가 없다는 결론을 제시하였다.

중대한 이상사례(serious adverse events)

중대한 이상사례의 구체적 수치를 보고한 연구는 14편이었으며, 0~13.0% 범위로 보고되었다. 해당 연구들에서 발생한 중대한 이상사례와 관련하여, 치료와의 관련성이 확인된 부작용은 없었다고 밝혔다.

치료와의 관련성

성장호르몬 치료와 부작용 간의 관련성에 대해 보고한 연구는 8편이었다(표 3.5). 3편의 연구에서 성장호르몬 치료와 관련성이 있는 부작용이 발생하지 않았다고 보고하였으며, 나머지 5편의 연구에서 치료 관련 부작용은 0.8-30.3%까지 보고되었다. 치료 관련 부작용을 보고한 5편의 연구에서의 구체적인 내용은 다음과 같다.

GeNeSIS (Genetics and Neuroendocrinology of Short stature International Study) 연구는 다국가에서 수행된 전향적 관찰연구로, Deal 등(2018)의 연구는 GeNeSIS 결과 중 캐나다 아동에 해당하는 결과만 보고하였다. 캐나다 아동 850명 중 특발성 저신장증 아동 38명이 포함되었으며, 이 중 성장호르몬 관련 부작용은 5.3% (2/38명)로 보고되었다.

Kim 등(2018)의 연구는 특발성 저신장증 아동 70명을 대상으로 수행된 RCT 연구이다. 중재군 36명 중 1명에서 발생한 경증 발진(mild rash)이 약물이상반응으로 보고되었으며, 중증약물이상반응은 발생하지 않았다.

Counts 등(2015)과 Counts 등(2013)의 연구는 특발성 저신장증 아동 316명을 대상으로 개인별, formula-based 용량 조절군(202명)과 체중에 기반한 표준적 용량군(114명) 간의 효과성과 안전성을 비교한 RCT 연구로 2년, 4년 시점 결과를 각각 보고하였다. 동 연구에서 보고된 치료 관련 이상사례는 2년 시점에 formula-based 용량 조절군에서 26.3%, 표준적 용량군에서 30.3%이었으며, 새롭게 확인된 치료 관련 안전성 문제는 확인되지 않았다.

Wit 등(2005)의 연구는 특발성 저신장증 아동 239명을 대상으로 용량 간 비교를 수행한 RCT 연구로 치료 관련 중증 부작용을 0.8% (2명)로 보고하였다.

이상의 전체 부작용 발생률을 보고한 연구 결과를 종합하면, 전체 부작용 발생률은 이상사례 발생률 0~91.2%, 중대한 이상사례 0~13.0%로 다양하나, 연구 특성에 따라 보고된 비율에 차이가 있었으며, 대부분 경증으로, 치료와의 관련성이 없는 것으로 확인되었다. 성장호르몬 치료와의 관련성이 확인된 부작용은 드물게 나타나는 것으로 확인되었다.

표 3.4 안전성 결과, 전체 부작용 발생률

연번	1저자(연도) 연구국가 연구설계(연구명)	대상 특성 1) 대상자 및 대상자수 2) Ht SDS 3) 치료시작시점 연령 4) 골 연령	GH 중재 특성 1) 치료기간(평균) 2) 투여 용량	추적관찰	결과	결론
1	Jung (2020) 한국 RCT§	1) ISS 36명 2) -2.4 ± 0.4 3) 6.3 ± 1.5 세 4) ≤ 12 세	1) 6개월 2) $0.469 \text{ mg/kg} \cdot \text{wk}$	~6개월	• AE : 69.4% (25명, 70건) • Serious AE : 11.1% (4명, 4건)	No unexpected AEs were reported. Safety of GH was consistent with the known safety profile.
2	Child (2019) 다국가(미국 91%) 코호트 연구, 전향적 (GeNeSIS)	1) ISS 2,450명 2) -2.3 ± 0.8 3) 11.5 ± 3.0 세 4) BA-CA : -1.3 ± 1.4 세	1) 4.6 ± 2.7 년 2) $0.34 \sim 0.38 \text{ mg/kg/week}$	~평균 4년	• TEAE : 23.9% (586/2,450명)	most were common childhood conditions or previously reported in GH treated patients. No ISS-specific safety issues were identified.
3	Deal (2018) 다국가 연구로, 캐나다 아동에 해당하는 결과만 제시함 코호트 연구, 전향적 (GeNeSIS)	1) ISS 38명(전체 대상자는 850명이나, 이 중 1년 이상 추적관찰한 환자는 833명이고, 이 중 ISS 환자는 38명이었음) 2) -2.57 3) 12.9세 4) NR	1) 2.7년 2) $0.24 \text{ mg/kg per week}$	1년 이상	• TEAE : 55.3% (21명) • Serious TEAE : 7.9% (3명) • 치료 관련 TEAE : 5.3% (2명)	GH 치료와의 관련성이 확인된 부작용은 없었음
4	Rhie (2019) 한국 registry (LG Growth Study)	1) ISS 315명 2) -2.17 3) 9.05세 4) 8.4세	1) NR 2) 0.26 mg/kg/week	성장판 폐쇄 후 2년까지(치료 종료 후 중위값 1년 [0-9.55년])	치료기간 중(on-treatment): • AE : 22.2 (70명) • ADR : 5.4% (17명) • SAE : 1.9% (6명) 전체 연구기간: • AE : 22.2% (70명) • ADR : 5.4% (17명) • SAE : 1.9% (6명)	The incidence of AEs of interest in rhGH-treated patients was low, and most of the neoplasms were benign and/or non-related to rhGH.
5	Chung (2018) 한국 RCT§ (SYNERGY)	1) ISS 60명 2) -2.26 ± 0.37 3) 6.79 ± 1.54 세 4) 5.21 ± 1.56 세	1) 6개월 2) 0.40 mg/kg/week	~6개월/12개월	중재군(~6개월) • TEAE : 64.4% (38명, 93건) • Serious TEAE : 5.1% (3명, 3건) • 치료 관련 AE : 0% • 치료 관련 serious TEAE : 0% 중재군(~12개월) • TEAE : 71.2% (42명, 179건) • Serious TEAE : 5.1% (3명, 5건) • 치료 관련 AE : 0%	The safety profile for the SYNERGY study was consistent with the known profile of r-hGH and no new safety concerns were reported for the children with ISS treated with r-hGH.

평가결과

연번	1저자(연도) 연구국가 연구설계(연구명)	대상 특성 1) 대상자 및 대상자수 2) Ht SDS 3) 치료시작시점 연령 4) 골 연령	GH 중재 특성 1) 치료기간(평균) 2) 투여 용량	추적관찰	결과	결론
					• 치료 관련 serous TEAE : 0%	
6	Hwang (2018) 한국 RCT*	1) ISS 46명(14/14/14) 2) -2.25/-2.28/-2.28 3) 5.86/5.36/6.07 4) 5.6/4.72/5.49	1) 26주 2) · 중재1 : 0.37 mg/kg/week · 중재2 : 0.5 mg/kg/week · 중재3 : 0.7 mg/kg/week	30주	• AE 발생률 - 중재1 7명(44%), 중재2 9명(64%), 중재3 10명(63%) ⇒ (serious AE) 보고된 AE 중, serious AE는 moderate intensity 3건(meningitis, laceration, atopic dermatitis), severe intensity 1건(thermal burn)이 보고됨. 그러나, GH 치료와의 인과관계는 확인되지 않음	Both doses of LB03002 were well tolerated and their safety profiles were comparable with that of daily rhGH.
7	Kim (2018) 한국 RCT§	1) ISS 36명(중재군) 2) -2.35±0.58 3) 6.75±1.79세 4) 5.11±1.84세	1) 6개월(※ 대조군의 경우, 연 1년 구시작 26주 후에 GH 치료를 받았으나, 안전성 결과가 구분하여 제시되지 않아 중재군의 안전성 결과만 포함) 2) 0.37 mg/kg/week		• AE : 69.4% (21명, 71건) • Serious AE : pharyngotonsillitis (1건), hypertrophy of the adenoids (1건) → GH 치료와 관련되지 않으며, 후유증 없이 회복됨 • ADR : 중재군에서 1건(mild rash) 발생 • Serious ADR : 보고되지 않음	Growtropin-II was well tolerated and safe over 1 year of treatment.
8	Counts (2015) 미국 RCT*	1) ISS 316명 - 중재1 (formula-based dose) 202명 - 중재2 (standard dose) 114명 2) -2.63 ~ -2.47 3) 7세 이상(33.9%), 7세 초과(66.1%) 4) 6.9~7.1세	1) 4년 2) - 중재1 (individualized, formula-based dose) : 0.18~0.70 mg/kg/wk - 중재2 (standard weight-based dose) : 0.37 mg/kg/wk	4년	• AE - 중재1 83.3% (165명) - 중재2 87.3% (103명) ⇒ 대부분 AE는 경증이었음 • 치료 관련 AE - 중재1 26.3% (52명) - 중재2 23.7% (28명) • Serious AE - 중재1 3.5% (7명) - 중재2 11.0% (13명)	- 대부분 AE는 경증이었으며, 사망은 발생하지 않음 - 새롭게 확인된 치료 관련 안전성의 문제는 확인되지 않음
9	Counts (2013) 미국 RCT*	1) ISS 316명 - 중재1 (formula-based dose) 202명 - 중재2 (standard dose) 114명 2) -2.63 ~ -2.47 3) 7세 이상(33.9%), 7세 초과(66.1%) 4) 6.9~7.1세	1) 2년(※ 전체 4년 중 2년 시점 결과 보고임) 2) - 중재1 (individualized, formula-based dose) : 0.18~0.70 mg/kg/wk - 중재2 (standard weight-based dose) : 0.37 mg/kg/wk	2년	• AE : 중재1 76.3%, 중재2 78.0% • 치료 관련 AE : 중재1 30.3%, 중재2 23.7% • SAE : 중재1 1.5%, 중재2 5.1% ⇒ 치료 관련성은 확인되지 않음	- 대부분 AE는 경증이었으며, 사망은 발생하지 않음 - 새롭게 확인된 치료 관련 안전성의 문제는 확인되지 않음

연번	1저자(연도) 연구국가 연구설계(연구명)	대상 특성 1) 대상자 및 대상자수 2) Ht SDS 3) 치료시작시점 연령 4) 골 연령	GH 중재 특성 1) 치료기간(평균) 2) 투여 용량	추적관찰	결과	결론
10	Tao (2015) 중국 non-RCT*	1) ISS 27명(중재군) 2) -2.75 ± 0.59 3) 6.98 ± 2.00 세 4) 5.98 ± 2.58 세	1) 2년 2) $0.35-0.42$ mg/kg/wk	2년	• SAE : No serious adverse reactions were found in association with rhGH use during the two-year study period.	No serious adverse reactions were found in association with rhGH use during the two-year study period.
11	Jeong (2014) 한국 코호트 연구, 후향적	1) ISS 34명 2) -2.23 ± 0.27 3) 6.47 ± 1.7 세 4) CA-BA : 1.32 ± 0.56 세	1) 1년 2) 0.23 mg/kg/wk	1년	• 치료 관련 AE는 발생하지 않았다고 보고함	-
12	Kim (2014) 한국 코호트 연구, 전향적	1) ISS 36명 2) -2.35 ± 0.53 3) 7.9 ± 1.9 세 4) 6.9 ± 1.7 세	1) 26주 2) 투여용량: 0.37 mg/kg/wk	26주	• AE : 63.9% (36명, 65건)	favorable safety profile
13	Sotos (2014) 미국 코호트 연구, 후향적	1) ISS 88명 2) 1명(-1.81)을 제외한 모든 아동이 -2.0 Ht SDS 미만임 3) 남아 11.9 ± 3.3 세, 여아 12.0 ± 1.9 세 4) 남아 9.0세(NFSS), 9.1세(FSS), 여아 9.4세(NFSS), 10.3세(FSS)	1) 남아 5.2년, 여아 3.5년 (범 2-8년 위: 2-8년) 2) 0.32 mg/kg/wk		• AE : 발생하지 않음	The treatment was safe. There were no significant adverse events.
14	Cohen (2013) 미국 RCT§	1) ISS 148명(중재군 113명, 대조군 35명) 2) -2.53 ± 0.50 3) 8.55 ± 2.86 세 4) 6.5 ± 2.3 세	1) 1년 2) $59 \mu\text{g/kg/day} \rightarrow$ (단위 변환) 0.41 mg/kg/wk	1년	• AE : I 91.2%, C 82.9% • SAE : I 1명(pneumonia), C 1명(depression and suicidal ideation)	성장호르몬 치료의 부작용은 내약성에 문제가 없으며(well tolerated), 대조군과 유사한 수준임
15	Bell (2010) 미국 registry (NCGS)	1) ISS 9,778명 2) (-2.7 ± 0.9) 3) (10.9 ± 3.5) 세 4) (-2.1) 세 ※ 2), 3), 4)에 해당하는 내용은 Bell (2010) 문헌에 구체적으로 명시되지 않았으나, 초기 보고 문헌 참고하여 기재함(Kemp, 2005; Root, 1998)	1) 3.6년(3~7년) 2) 0.30 ± 0.06 mg/kg/wk	약물 중지 시점까지	• AE : 3.6% • SAE : 0.7%	Although ISS patients are at the lowest risk for all associated complications and the AEs described in the at-risk groups still remain low, continued vigilance on the part of the practitioner remains the most effective way to ensure long-term safety.
16	Kemp (2005) 미국 registry (NCGS)	1) ISS 8,018명 2) -2.7 ± 0.9 3) 10.9 ± 3.5 세 4) NR	1) 3.6년(3~7년) 2) 0.30 ± 0.06 mg/kg/wk	~7년	• AE : 274건 발생 • SAE : 53건 발생(사망 2건, 림프종 1건, 자살 1건) ⇒ 치료와 관련이 없는 것으로 확인됨	No new safety signals specific to the NCGS ISS population were observed.

평가결과

연번	1저자(연도) 연구국가 연구설계(연구명)	대상 특성 1) 대상자 및 대상자수 2) Ht SDS 3) 치료시작시점 연령 4) 골 연령	GH 중재 특성 1) 치료기간(평균) 2) 투여 용량	추적관찰	결과	결론
17	Quigley (2005) 다국가(미국, 유럽) ※ RCT 연구 2편의 안전성 결과를 통합 하여 제시함 (Leschek, 2004; Wit, 2005)	1) ISS 276명(37+239) 2), 3), 4) 개별 연구에 구체적으로 제시됨	※ 개별 연구에 구체적으로 제 시됨	개별 연구에 구체적으로 제 시됨	• SAE - 사망: 1명 - Life-threatening event : 0명 - 중양: 2명(One of these patients subsequently died from a desmoplastic small round cell tumor after discontinuing study ISS2) - 입원, 수술: 15명 - 입원, 기타: 21명 - 기타: 5명(One case of accidental overdose of a nontherapeutic agent and four cases of convulsions (study ISS2))	GH appears safe in ISS.
18	Wit (2005) 네덜란드 RCT*	1) ISS 239명 (중재1 78명, 중재2 78명, 중재3 83명) 2) 중재1 -3.37 ± 0.81 , 중재2 -3.21 ± 0.69 , 중재3 -3.04 ± 0.54 3) 중재1 9.43 ± 2.40 세, 중재2 9.88 ± 2.16 세, 중재3 9.95 ± 2.25 세 4) 중재1 7.40 ± 2.56 세, 중재2 8.09 ± 2.28 세, 중재3 8.01 ± 2.06 세	1) 2년 2) - 중재1 0.24 mg/kg/wk - 중재2 $0.24 \rightarrow 0.37$ mg/kg/wk - 중재3 0.37 mg/kg/wk	-	• TEAE : 67.8% (162/239) • SAE : 13.0% (31/239) • 치료 관련 SAE : 0.8% (2/239)	...without dose effects on safety parameters.
19	Lanes (2002) 베네수엘라 단일군 연구	1) ISS 16명 2) -2.1 ± 0.6 3) 9.5 ± 0.9 세 4) 8.1 ± 1.2 세	1) 3년 2) $0.1 \text{ IU/kg/day} \rightarrow$ (단위 변환) 0.26 mg/kg/wk	3년	• AE : 발생하지 않음	-
20	Lanes (1999) 베네수엘라 단일군 연구	1) ISS 14명 2) -2.2 ± 0.5 3) 10.9 ± 1.4 세 4) 8.8 ± 1.5 세	1) 1년 2) $0.1 \text{ IU/kg/day} \rightarrow$ (단위 변환) 0.26 mg/kg/wk	1년	• AE : 발생하지 않음	-
21	Rekers-Mombarg (1998) 다국가(유럽 9개국) RCT*	1) ISS 202명 (중재1 68명, 중재2 71명, 중재3 63명) 2) 중재1 -0.9 ± 1.3 중재2 -0.5 ± 0.8 중재3 -0.7 ± 0.9 3) 중재1 9.3 ± 2.4 세 중재2 9.9 ± 2.2 세 중재3 9.8 ± 2.1 세	1) 4년 2) - 중재1 0.2 mg/kg/wk - 중재2 0.3 mg/kg/wk - 중재3 $0.2 \rightarrow 0.3$ mg/kg/wk	4년	• AE : AE로 인해 치료를 중단한 대상자 없음	-

연번	1저자(연도) 연구국가 연구설계(연구명)	대상 특성 1) 대상자 및 대상자수 2) Ht SDS 3) 치료시작시점 연령 4) 골 연령	GH 중재 특성 1) 치료기간(평균) 2) 투여 용량	추적관찰	결과	결론
		4) 중재1 8.4±2.5세 중재2 8.8±1.8세 중재3 9.0±2.3세				
22	Laron (1997) 이스라엘 단일군 연구	1) ISS 46명 2) -2 미만 3) 7.4±1.8세 4) 4.5±.5세	1) 2-5년 2) 0.1 IU/kg/day → (단위 변환) 0.26 mg/kg/wk	치료 중단 후 1-2년	• AE : 주사부위 통증을 제외하고, 치료 관련 부작용 - 은 보고되지 않음	
23	Barton (1995) 영국 RCT§	1) ISS 20명 - 중재1 (표준용량) 10명 - 중재2 (고용량) 10명 2) 중재1 -2.1, 중재2 -2.0 3) 중재1 7.7세, 중재2 7.3세 4) Bone age delay : 중재1 0.6세, 중재2 0.0세	1) 2년 2) - 중재1 20 IU/m ² /week - 중재2 40 IU/m ² /week	2년	• AE : 치료 기간 중 발생하지 않음	-
24	Loche (1994) 이탈리아 단일군 연구	1) ISS 15명(중재1 7명, 중재2 8명) 2) 중재1 -2.5, 중재2 -2.4 3) 중재1 10.5±2.1세, 중재2 11.8±0.8세 4) 중재1 8.1±2.3세, 중재2 9.8±1.0세	1) 4-10년 2) - 중재1 0.5 U/kg per week - 중재2 1.0 U/kg per week	4-10년	• AE : 치료 기간 중 발생하지 않음	-
25	Blizzard (1989) 미국 RCT§	1) ISS 63명 2) -2.7±0.5 3) 9.4±1.9세 4) 7.9±1.7세	1) 1년 2) 0.3 mg/kg/wk	1년	• AE : 발생하지 않음	There were no side effects of growth hormone treatment.
26	Wit(1989) 네덜란드 RCT§	1) ISS 20명 2) -3.6±0.8 3) 10.0±1.7세 4) 7.9±1.7세	1) 1년 2) daily 2 IU/m ² body surface	1년	• AE - 혈액 및 소변 검사 상 안전성 관련 변수의 유의한 변화는 확인되지 않음	no side effects

※ 다수의 질환을 대상으로 수행한 연구의 경우, ISS 환자 수만을 제시함

※ 단위변환: 1 IU = 0.33 mg (Rekers-Monbarg et al., 1998)

* 기존 연구유형은 RCT이지만, 안전성 검토를 위해 포함된 RCT인 경우에 해당함(예, 성장호르몬 용량 간 효과 비교)

§ 대조군의 경우, 첫 6개월 후, 나머지 6개월 동안 GH 치료를 받았으나, 안전성 결과는 이를 구분하고 있지 않아 중재군의 결과만 제시함

ADR, adverse drug reaction; AE, adverse event; GeNeSIS, the Genetics and Neuroendocrinology of Short Statue International Study; GH, growth hormone; KIGS, Pfizer International Growth Study database; ISS, idiopathic short stature; NCGS, National Cooperative Growth Study; SAE, serious adverse event; SDS, standard deviation score; SYNERGY, Saizen for Your New Life and Brighter Tomorrow without Growth Deficiency; TEAE, treatment-emergent adverse event, which refers to any event that began or worsened after study entry, irrespective of association with GH treatment.

표 3.5 안전성 결과, 성장호르몬 치료와의 관련성 결과

연번	1저자(연도) 연구국가 연구설계(연구명)	대상 특성 1) 대상자 및 대상자수 2) Ht SDS 3) 치료시작시점 연령 4) 골 연령	GH 중재 특성 1) 치료기간(평균) 2) 투여 용량	추적관찰	결과 및 결과
1	Deal (2018) 다국가 연구로, 캐나다 아동에 해당한 결과만 제시함 코호트 연구, 전향적 (GeNeSIS)	1) ISS 38명(전체 대상자는 850명이나, 이 중 1년 이상 추적관찰한 환자는 833명이고, 이 중 ISS 환자는 38명이었음) 2) -2.57 3) 12.9세 4) NR	1) 2.7년 2) 0.24 mg/kg per week	1년 이상	• 치료 관련 TEAE : 5.3% (2명) → GH 치료와의 관련성이 확인된 부작용 은 없었음
2	Chung (2018) 한국 RCT§ (SYNERGY)	1) ISS 60명 2) -2.26±0.37 3) 6.79±1.54세 4) 5.21±1.56세	1) 6개월 2) 0.40 mg/kg/week	~6개월/1 2개월	• 치료 관련 AE : 0% • 치료 관련 serous TEAE : 0% → The safety profile for the SYNERGY study was consistent with the known profile of r-hGH and no new safety concerns were reported for the children with ISS treated with r-hGH.
3	Kim (2018) 한국 RCT§	1) ISS 36명(중재군) 2) -2.35±0.58 3) 6.75±1.79세 4) 5.11±1.84세	1) 6개월(※ 대조군의 경우, 연구시작 26 주 후에 GH 치료를 받았으나, 안전성 결과가 구분하여 제 시되지 않아 중재군 의 안전성 결과만 포함) 2) 0.37 mg/kg/week	1년	• ADR : 중재군에서 1건(mild rash) 발 생 • Serious ADR : 보고되지 않음 → GROWTROPIN-II was well tolerated and safe over 1 year of treatment.
4	Counts (2015) 미국 RCT*	1) ISS 316명 - 중재1 (formula-based dose) 202명 - 중재2 (standard dose) 114명 2) -2.63 ~ -2.47 3) 7세 이상(33.9%), 7세 초과(66.1%) 4) 6.9~7.1세	1) 4년 2) - 중재1 (individualized, formula-based dose) : 0.18-0.70 mg/kg/wk - 중재2 (standard weight-based dose) : 0.37 mg/kg/wk	4년	• 치료 관련 AE - 중재1 26.3% (52명) - 중재2 23.7% (28명) → 새롭게 확인된 치료 관련 안전성의 문 제는 확인되지 않음
5	Counts (2013) 미국 RCT*	1) ISS 316명 - 중재1 (formula-based dose) 202명 - 중재2 (standard dose) 114명 2) -2.63 ~ -2.47 3) 7세 이상(33.9%), 7세 초과(66.1%) 4) 6.9~7.1세	1) 2년(※ 전체 4년 중 2년 시점 결과 보고 임) 2) - 중재1 (individualized, formula-based dose) : 0.18-0.70 mg/kg/wk - 중재2 (standard weight-based dose) : 0.37 mg/kg/wk	2년	• 치료 관련 AE : 중재1 30.3%, 중재2 23.7% • SAE : 중재1 1.5%, 중재2 5.1% ⇒ 치료 관련성은 확인되지 않음 → 대부분 AE는 경증이었으며, 사망은 발생하지 않음 → 새롭게 확인된 치료 관련 안전성의 문 제는 확인되지 않음
6	Jeong (2014) 한국 코호트 연구, 후향적	1) ISS 34명 2) -2.23±0.27 3) 6.47±1.7세 4) CA-BA : 1.32±0.56세	1) 1년 2) 0.23 mg/kg/wk	1년	• 치료 관련 AE는 발생하지 않았다고 보 고함
7	Wit (2005) 네덜란드	1) ISS 239명 (중재1 78명, 중재2 78명, 중	1) 2년 2)	-	• TEAE : 67.8% (162/239) • SAE : 13.0% (31/239)

연번	1저자(연도) 연구국가 연구설계(연구명)	대상 특성 1) 대상자 및 대상자수 2) Ht SDS 3) 치료시작시점 연령 4) 골 연령	GH 중재 특성 1) 치료기간(평균) 2) 투여 용량	추적관찰	결과 및 결과
	RCT*	재3 83명) 2) 중재1 -3.37 ± 0.81 , 중재2 -3.21 ± 0.69 , 중재3 -3.04 ± 0.54 3) 중재1 9.43 ± 2.40 세, 중재2 9.88 ± 2.16 세, 중재3 9.95 ± 2.25 세 4) 중재1 7.40 ± 2.56 세, 중재2 8.09 ± 2.28 세, 중재3 8.01 ± 2.06 세	- 중재1 0.24 mg/kg/wk - 중재2 0.24 → 0.37 mg/kg/wk - 중재3 0.37 mg/kg/wk		• 치료 관련 SAE : 0.8% (2/239)
8	Laron (1997) 이스라엘 단일군 연구	1) ISS 46명 2) -2 미만 3) 7.4 ± 1.8 세 4) $4.5 \pm .5$ 세	1) 2-5년 2) 0.1 IU/kg/day → (단위 변환) 0.26 mg/kg/wk	치료 중단 후 1-2년	• AE : 치료 관련 부작용은 보고되지 않 음

ADR, adverse drug reaction; AE, adverse event; GH, growth hormone; ISS, idiopathic short stature; SAE, serious adverse event; SDS, standard deviation score; TEAE, treatment-emergent adverse event

2.1.2. 주요 부작용 보고

주요 부작용의 발생률을 보고한 연구는 총 19편으로, 각각의 부작용 별로 검토결과를 제시하였다.

2.1.2.1. 종양

성장호르몬 치료에 따른 종양 발생 결과를 제시한 문헌은 총 4편(3개 연구)이었다(Bell et al., 2010; Kemp et al., 2005; Quigley et al., 2005; Rhie et al., 2019).

4편에서 보고된 종양 발생률은 0%에서 최대 0.72%이었다. 특발성 저신장증 대상에서 성장호르몬 관련 종양 발생률은 매우 드물며, 일부 종양 발생 사례에서 성장호르몬과의 관련성이 없는 것으로 제시되었다.

개별 연구들에서 밝힌 종양 관련 부작용 발생 결과는 다음에 구체적으로 제시하였다.

Rhie 등(2019)의 연구는 성장호르몬 치료를 받은 아동 2,277명을 대상으로 장기 안전성 및 효과성을 확인한 registry 연구로, 대상자 중 특발성 저신장증 아동은 315명이 포함되었다. 치료 종료 후 중위값 1년(최대 9.55년) 추적관찰 결과 특발성 저신장증 아동에서 종양 발생은 확인되지 않았다고 보고하였다.

Bell 등(2010)과 Kemp 등(2005)의 연구는 시판 후 조사(postmarketing surveillance study) 연구로, National Cooperative Growth Study (NCGS)의 결과를 보고하였다. Bell 등(2010)의 결과에서는 1985년부터 2006년까지 다기관에서 성장호르몬 치료를 받은 54,996명의 아동을 대상으로 모니터링한 결과 중 특발성 저신장증 아동 9,778명의 결과를 구분하여 보고하였다. 전체 성장호르몬 치료를 받은 아동에서 새롭게 발생한 악성 종양(new onset malignancy) 발생률은 0.07% (5/54,996명)이었으나, 특발성 저신장증 아동(9,778명)에서는 전혀 발생하지 않았다고 보고하였다. 다만, 동일한 연구로, 2005년 발표된 Kemp 등(2005)의 연구에서는 특발성 저신장증 아동만을 대상(8,018명)으로 한 결과를 제시하였으며, 안전성 분석 결과 새롭게 발생한 악성 종양이 5건(0.06%) 관찰된 것으로 보고하여, Bell

등(2010)의 연구와는 다소 상이한 결과를 보고하였다. 그러나, Kemp 등(2005)의 연구에서는 관찰된 5건의 악성 종양 관련 표준화 발생비(standardized incidence ratio)는 1.4 (95% CI 0.45, 3.24)로 통계적으로 유의하지 않았고, 성장호르몬과의 관련성에 대해 구체적으로 언급하지 않았으며, 새롭게 확인된 안전성의 이슈는 관찰되지 않았다고 결론 내리고 있다.

Quigley 등(2005)의 연구는 특발성 저신장증 아동과 그 외 질환자(성장호르몬결핍증, 터너증후군) 간의 안전성 결과를 비교하기 위해 5개 연구의 안전성 자료를 기반으로 수행된 이차 분석 연구이다. 이 중 특발성 저신장증 대상 관련 부작용은 2개의 연구(Leschek et al, 2004; Wit et al., 2005)에서 검토하였으며, 종양은 2명에서 발생한 것으로 보고되었다. Leschek 등(2004)의 연구에서 보고된 사례는 11세 남아로 19주 동안 성장호르몬($0.22 \text{ mg/kg} \cdot \text{wk}$) 치료 후 호지킨병(stage 3B)으로 진단된 경우였다. 그러나, 이 경우 성장호르몬 치료 전에 불현성 질환(subclinical disease)이 있었을 것으로 판단하였다. 또한, Wit 등(2005)의 연구에서는 12세 남아가 6.4년 동안 성장호르몬($0.24 \text{ mg/kg} \cdot \text{wk}$) 치료 후 복부에 결합조직형성 소원형세포암(abdominal desmoplastic small round cell tumor)이 발생하여 사망한 것으로 보고하였다. 다만, 해당 대상자의 경우, 염색체 이상(비정상 핵형, abnormal karyotype)이 있었던 것으로 확인되었으며, 특발성 저신장증 아동에서의 성장호르몬의 안전성에는 문제가 없다고 결론 내렸다.

표 3.6 중앙

연번	1저자(연도) 연구국가 연구설계(연구명)	대상 특성 1) 대상자 및 대상자수 2) Ht SDS 3) 치료시작시점 연령 4) 끝 연령	GH 중재 특성 1) 치료기간(평균) 2) 투여 용량	추적관찰	결과 및 결론
1	Rhie (2019) 한국 registry (LG Growth Study)	1) ISS 315명 2) -2.17 3) 9.05세 4) 8.4세	1) NR 2) 0.26 mg/kg/week	성장판 폐쇄 후 2년까지 (치료종료 후 중위값 1년 [0-9.55년])	◦ 종양: 0% ◦ 결론: ISS 환자 대상 종양 발생은 없었으며, 다른 성장호르몬 치료 적응증에 발생한 종양 사례도 성장호르몬 치료와 관련이 없음을 확인함
2	Bell (2010) 미국 registry (NCGS)	1) ISS 9,778명 2) (-2.7 ± 0.9) 3) $(10.9 \pm 3.5 \text{세})$ 4) (-2.1세)	1) 3.6년(3~7년) 2) $0.30 \pm 0.06 \text{ mg/kg/wk}$	약물 중지 시점까지	◦ 종양: 0% - 악성 종양 0건 - 백혈병 0건 - 이차 종양 0건 - Intracranial tumor 재발 0건
3	Kemp (2005) 미국 registry (NCGS)	1) ISS 8,018명 2) -2.7 ± 0.9 3) $10.9 \pm 3.5 \text{세}$ 4) NR	1) 3.6년(3~7년) 2) $0.30 \pm 0.06 \text{ mg/kg/wk}$	~7년	◦ 종양: 5건(0.06%) → 악성종양 표준화 발생비 (standardized incidence ratio) : 1.4 (95% CI 0.45, 3.24) ◦ 결론: ISS 환자 대상 새롭게 확인된 안전성의 이슈는 관찰되지 않음
4	Quigley (2005) 다국가(미국, 유럽) ※ RCT 연구 2편의 안전성 결과를 통합하여 제시함 (Leschek, 2004; Wit, 2005)	1) ISS 276명(37+239) 2), 3), 4) 개별 연구에 구체적으로 제시됨	※ 개별 연구에 구체적으로 제시됨	개별 연구에 구체적으로 제시됨	◦ 종양: 2명(0.72%) → 성장호르몬 치료와 관련 없음을 확인함 ◦ 결론: ISS 환자 대상 성장호르몬 치료는 안전한 것으로 확인됨

GH, growth hormone; ISS, idiopathic short stature; NR, not reported; SDS, standard deviation score

2.1.2.2. 고혈당

성장호르몬 치료에 따른 고혈당 관련 부작용 결과를 제시한 문헌은 총 9편(7개 연구)이었다(Bell et al., 2010; Hou et al., 2020; Kemp et al., 2005; Leschek et al., 2004; Quigley et al., 2005; Rhie et al., 2019; Tao et al., 2015; Ying et al., 2018; 김덕희 등, 1996).

Hou 등(2020)의 연구는 특발성 저신장증 아동 150명과 성장호르몬 결핍증 환자 153명에서의 성장호르몬 효과 및 안전성을 비교한 후향적 코호트 연구이다. 특발성 저신장증 아동에서 주요 부작용은 공복 고혈당(fasting hyperglycemia) 발생률 12.7% (19/150명), 공복시 고인슐린혈증(fasting hyperinsulinemia) 발생률 10.7% (16/150명)로 확인되었다. 특발성 저신장증 아동에서의 공복시 고인슐린혈증 발생률이 성장호르몬결핍증 환자에 비해 유의하게 높은 것으로 나타났다(4.6% [7/153명] versus 10.7%). 이에 해당 연구에서는 장기간 성장호르몬 치료 시, 공복 인슐린 등에 대한 주의 깊은 모니터링이 요구된다고 제시하였다.

Rhie 등(2019)의 연구는 성장호르몬 치료를 받은 아동 2,277명을 대상으로 장기 안전성 및 효과성을 확인한 registry 연구로, 대상자 중 특발성 저신장증 아동은 315명이 포함되었다. 치료 종료 후 중위값 1년(최대 9.55년) 추적관찰 결과, 특발성 저신장증 아동에서 내당능장애 발생률이 0.32% (1/315명)으로 보고되었다.

Ying 등(2018)의 연구는 특발성 저신장증 아동 200명을 대상으로 안전성 및 효과성을 평가한 후향적 코호트 연구이다. 성장호르몬 치료기간 중 고혈당(hyperglycemia)이 21.5% (43명)에서 발생하였으나, 치료 중단 후, 97.7% (42명)가 정상으로 회복되었으며, 지속적인 고혈당(persistent hyperglycemia)은 2.3% (1명)로 보고하였다. 또한, 일시적인 인슐린혈증(temporary hyperinsulinemia)은 17% (34명)에서 발생하였으나, 치료 중단 후 2-4주 내에 정상으로 회복되었다고 보고하였다. 이에 동 연구에서는 특발성 저신장증 아동에서의 성장호르몬 치료는 안전하며, 치료 과정 중 발생할 수 있는 고혈당과 고인슐린혈증에 대한 주의 깊은 모니터링이 필요하다고 하였다.

Tao 등(2015)의 연구는 특발성 저신장증 아동 51명을 대상으로 한 비무작위 비교임상연구(중재군 27명, 대조군 24명), 성장호르몬 치료를 받은 중재군 27명에서 고혈당은 발생하지 않았다고 보고하였다.

Bell 등(2010)과 Kemp 등(2005)의 연구는 시판 후 조사(postmarketing surveillance study) 연구이다(National Cooperative Growth Study). Bell 등(2010)의 연구에서는 1985년부터 2006년까지 다기관에서 성장호르몬 치료를 받은 54,996명의 아동을 대상으로 모니터링 결과 중 특발성 저신장증 아동 9,778명에서 당뇨병 발생률을 0.1%로 보고하였다. 동일한 연구로, 2005년 발표된 Kemp 등(2005)의 연구에서는 특발성 저신장증 아동만을 대상(8,018명)으로 한 결과를 제시하였으며, 당뇨병이 5명(0.06%)에서 관찰되었다고 보고하였다.

Quigley 등(2005)의 연구는 특발성 저신장증 아동과 그 외 질환자(성장호르몬결핍증, 터너증후군) 간의 안전성 결과를 비교하기 위해 5개 연구의 안전성 자료를 기반으로 수행된 이차 분석 연구이다. 이 중 특발성 저신장증 대상 관련 부작용은 2개의 연구(Leschek et al., 2004; Wit et al., 2005)에서 검토하였으며, 당질대사 변화가 0.7% (2명)에서 나타났다고 보고하였다.

Leschek 등(2004)의 연구는 특발성 저신장증 아동 68명(중재군 37명, 대조군 31명)을 대상으로 한 RCT 연구로 중재군에서 고혈당이 발생하지 않았다고 보고하였다.

김덕희 등(1996)의 연구는 특발성 저신장증으로 진단된 98명을 대상으로 수행된 코호트 연구이다. 성장호르몬 치료에 따른 혈당의 변화는 치료 전 97.5 ± 10.5 mg%에서 100.1 ± 9.3 mg%로 치료 전후 차이가 없었다고 보고하였다.

고혈당 관련 부작용 결과를 제시한 문헌은 총 9편에 확인한 결과, 특발성 저신장증 아동에서 성장호르몬 치료 시 고혈당은 0~21.5%, 고인슐린혈증은 17% 정도로, 대부분 성장호르몬 치료 중단 후 정상으로 회복되었다고 보고하였다. 또한, 당뇨병 발생률은 0.1% 이하로 보고되었다.

표 3.7 고혈당

연번	1저자(연도) 연구국가 연구설계(연구명)	대상 특성 1) 대상자 및 대상자수 2) Ht SDS 3) 치료시작시점 연령 4) 끝 연령	GH 중재 특성 1) 치료기간(평균) 2) 투여 용량	추적관찰	결과
1	Hou (2020) 중국 코호트 연구, 후향적	1) ISS 150명 2) -2.26 ± 0.08 3) 8.9 ± 0.2 세 4) 7.4 ± 0.2 세	1) 1년 이상 2) $0.32 \sim 0.42$ mg/(kg·wk)	1년 이상(치료기간)	◦ 공복 고혈당: 12.7% (19/150) ◦ 공복시 고인슐린혈증: 10.7% (16/150)
2	Rhie (2019) 한국 registry (LG Growth Study)	1) ISS 315명 2) -2.17 3) 9.05세 4) 8.4세	1) NR 2) 0.26 mg/kg/week	성장판 폐쇄 후 2년까지(치료종료 후 중위값 1년 [0~9.55년])	◦ 내당능장애(glucose tolerance impaired): 0.32% (1명)
3	Ying (2018) 중국 코호트 연구, 후향적	1) ISS 200명 2) NR 3) 9.03 ± 0.21 세 4) 7.3~7.48세	1) 최소 2년~4년 이상 2) $0.35 \sim 0.42$ mg/kg·wk	치료기간, 치료 후 1년 시점	◦ 고혈당 - hyperglycemia : 21.5% (43명) → GH 치료 중단 후, 97.7% (42명)이 정상으로 돌아옴 - persistent hyperglycemia : 2.3% (1명) - temporary hyperinsulinemia : 17% (34명) → hyperinsulinemia : 치료 중단 후 2~4주 내에 정상으로 돌아옴
4	Tao (2015) 중국 non-RCT*	1) ISS 27명(중재군) 2) -2.75 ± 0.59 3) 6.98 ± 2.00 세 4) 5.98 ± 2.58 세	1) 2년 2) $0.35 \sim 0.42$ mg/kg/wk	2년	◦ 고혈당 : 0건
5	Bell (2010) 미국 registry (NCGS)	1) ISS 9,778명 2) (-2.7 ± 0.9) 3) (10.9 ± 3.5) 세 4) (-2.1) 세 ※ 2), 3), 4)에 해당하는 내용은 Bell (2010) 문헌에 구체적으로 명시되지 않았으나, 초기 보고 문헌 참고하여 기재함(Kemp, 2005; Root, 1998)	1) 3.6년(3~7년) 2) 0.30 ± 0.06 mg/kg/wk	약물 중지 시점까지	◦ 당뇨병 0.1%
6	Kemp (2005) 미국 registry (NCGS)	1) ISS 8,018명 2) -2.7 ± 0.9 3) 10.9 ± 3.5 세 4) NR	1) 3.6년(3~7년) 2) 0.30 ± 0.06 mg/kg/wk	~7년	◦ 고혈당: 당뇨병 5건
7	Quigley (2005) 다국가(미국, 유럽) RCT 연구 2편의 안전성 결과를 통합하여 제시	1) ISS 276명(37+239) 2), 3), 4) 개별 연구에 구체적으로 제시됨	※ 개별 연구에 구체적으로 제시됨	개별 연구에 구체적으로 제시됨	◦ 당질대사 변화 0.7% (2명)

연번	1저자(연도) 연구국가 연구설계(연구명)	대상 특성 1) 대상자 및 대상자수 2) Ht SDS 3) 치료시작시점 연령 4) 골 연령	GH 중재 특성 1) 치료기간(평균) 2) 투여 용량	추적관찰	결과
	함(Leschek, 2004; Wit, 2005)				
8	Leschek (2004) 칠레 RCT§	1) ISS 68명 (I 37명, C 31명) 2) -2.8 ± 0.5 3) 12.5 ± 1.6 세 4) 10.9 ± 1.7 세	1) 3.7년 2) 0.22 mg/kg/wk	3.7년	◦ 당뇨병: 중재군 0건, 비교군 0건
9	김덕희(1996) 한국 코호트 연구	1) ISS 98명 2) -1.35 ± 2.67 3) 11.4 ± 1.6 세 4) 10.4 ± 2.1 세	1) 2년 2) 0.1 IU/kg/day → (단위 변환) 0.26 mg/kg/wk	2년	◦ 혈당 변화: 치료 전 97.5 ± 10.5 mg%, 치료 후 100.1 ± 9.3 , p 값 = NS

GH, growth hormone; ISS, idiopathic short stature; NR, not reported; SDS, standard deviation score

2.1.2.3. 척추측만증

성장호르몬 치료에 따른 척추측만증 관련 부작용 결과를 제시한 문헌은 총 8편(6개 연구)이었다(Bell et al., 2010; Child et al., 2019; Counts et al., 2015; Deal et al., 2018; Leschek et al., 2004; Park et al., 2021; Quigley et al., 2005; Rhie et al., 2019).

7편의 연구에서 보고된 척추측만증 발생률은 0-6.8%이었으며, 성장호르몬 치료 이전에 척추측만증이 있던 아동에서의 재발률은 16.4% (11/75명)으로 보고되었다.

Leschek 등(2004)의 연구는 특발성 저신장증 아동 68명(중재군 37명, 대조군 31명)을 대상으로 한 RCT 연구로, 척추측만증 발생률은 중재군과 대조군 간 유의한 차이가 없다고 보고하였다(7명[18.9%] versus 4명[12.9%], $p=0.74$).

표 3.8 척추측만증

연번	1저자(연도) 연구국가 연구설계	대상 특성 1) 대상자 및 대상자수 2) Ht SDS 3) 치료시작시점 연령 4) 골 연령	GH 중재 특성 1) 치료기간(평균) 2) 투여 용량	추적관찰	결과
1	Park (2021) 한국 코호트 연구, 후향적	1) ISS 1,128명 2) Ht SDS < 2 3) 10.6 ± 2.2 세 4) 10.1 ± 2.8 세	1) 약 2년 2) NR	(~9년)	◦ 척추측만증 - 척추측만증 신규 발생: 3.7% (40/1,093명) - 척추측만증 진행: 16.4% (11/75명)
2	Child (2019) 다국가(미국 91%) 코호트 연구, 전향적 (※ 연구명: GeNeSIS)	1) ISS 2,450명 2) -2.3 ± 0.8 3) 11.5 ± 3.0 세 4) BA-CA : -1.3 ± 1.4 세	1) 4.6 ± 2.7 년 2) 0.34-0.38 mg/kg/week	~평균 4년	◦ 척추측만증: 1.6% (39명)
3	Deal (2018) 다국가 연구로, 캐나다 아동에 해당한 결과만 제시함 코호트 연구, 전향적 (※ 연구명: GeNeSIS)	1) ISS 38명(전체 대상자는 850명이나, 이 중 1년 이상 추적관찰한 환자는 833명이고, 이 중 ISS 환자는 38명이었음) 2) -2.57 3) 12.9세	1) 2.7년 2) 0.24 mg/kg per week	1년 이상	◦ 척추측만증: 0%

연번	1저자(연도) 연구국가 연구설계	대상 특성 1) 대상자 및 대상자수 2) Ht SDS 3) 치료시작시점 연령 4) 골 연령	GH 중재 특성 1) 치료기간(평균) 2) 투여 용량	추적관찰	결과
4	Rhie (2019) 한국 registry (※ 연구명: LG Growth Study)	4) NR 1) ISS 315명 2) -2.17 3) 9.05세 4) 8.4세	1) NR 2) 0.26 mg/kg/week	성장판 폐쇄 후 2년까지(치료종 료 후 중위값 1 년[0-9.55년])	◦ 척추측만증: 0%
5	Counts (2015) 미국 RCT*	1) ISS 316명 - 중재1 (formula-based dose) 202명 - 중재2 (standard dose) 114명 2) -2.63 ~ -2.47 3) 7세 이상(33.9%), 7세 초과(66.1%) 4) 6.9~7.1세	1) 4년 2) - 중재1 (individualized, formula-based dose) : 0.18-0.70 mg/kg/wk - 중재2 (standard weight-based dose) : 0.37 mg/kg/wk	4년	◦ 척추측만증 - 중재1 6.1% - 중재2 6.8%
6	Bell (2010) 미국 registry (※ 연구명: NCGS)	1) ISS 9,778명 2) (-2.7±0.9) 3) (10.9±3.5세) 4) (-2.1세) ※ 2), 3), 4)에 해당하는 내용은 Bell (2010) 문헌에 구체적으로 명시되지 않았으 나, 초기 보고 문헌 참고하 여 기재함(Kemp, 2005; Root, 1998)	1) 3.6년(3~7년) 2) 0.30±0.06 mg/kg/wk	약물 중지 시점까지	◦ 척추측만증: 0.2%
7	Quigley (2005) 다국가(미국, 유럽) ※ RCT 연구 2편의 안전성 결과를 통합하여 제시함 (Leschek, 2004; Wit, 2005)	1) ISS 276명(37+239) 2), 3), 4) 개별 연구에 구 체적으로 제시됨	※ 개별 연구에 구체적으로 제시됨	개별 연구에 구 체적으로 제시됨	◦ 척추측만증: 2.9% (8명)
8	Leschek (2004) 칠레 RCT§	1) ISS 68명 (I 37명, C 31 명) 2) -2.8±0.5 3) 12.5±1.6세 4) 10.9±1.7세	1) 3.7년 2) 0.22 mg/kg/wk	3.7년	◦ 척추측만증: 중재군 7 명, 비교군 4명, $p=0.74$

BA, bone age; CA, chronological age; GH, growth hormone; ISS, idiopathic short stature; NR, not reported; SDS, standard deviation score

2.1.2.4. 양성 두개내압 상승(intracranial hypertension)

성장호르몬 치료에 따른 양성 두개내압 상승 관련 부작용 결과를 제시한 문헌은 총 7편(6개 연구)이었다(Bell et al., 2010; Darendeliler et al., 2007; Hou et al., 2020; Leschek et al., 2004; Quigley et al., 2005; Rhie et al., 2019; Ying et al., 2018).

양성 두개내압 상승 발생률은 7편의 연구에서 모두 0%로 보고되었다.

표 3.9 양성 두개내압 상승

연번	1저자(연도) 연구국가 연구설계	대상 특성 1) 대상자 및 대상자수 2) Ht SDS 3) 치료시작시점 연령 4) 끝 연령	GH 중재 특성 1) 치료기간(평균) 2) 투여 용량	추적관찰	결과
1	Hou (2020) 중국 코호트 연구, 후향적	1) ISS 150명 2) -2.26 ± 0.08 3) 8.9 ± 0.2 세 4) 7.4 ± 0.2 세	1) 1년 이상 2) $0.32-0.42 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{wk})$	1년 이상(치료기간)	◦ 양성두개내압 상승: 0%
2	Rhie (2019) 한국 registry (※ 연구명: LG Growth Study)	1) ISS 315명 2) -2.17 3) 9.05세 4) 8.4세	1) NR 2) $0.26 \text{ mg}/\text{kg}/\text{week}$	성장판 폐쇄 후 2년까지(치료종료 후 중위값 1년[0-9.55년])	◦ 양성두개내압 상승: 0%
3	Ying (2018) 중국 코호트 연구, 후향적	1) ISS 200명 2) NR 3) 9.03 ± 0.21 세 4) 7.3-7.48세	1) 최소 2년~4년 이상 2) $0.35-0.42 \text{ mg}/\text{kg} \cdot \text{wk}$	치료기간, 치료 후 1년 시점	◦ 양성 두개내압 상승: 발생하지 않음
4	Bell (2010) 미국 registry (※ 연구명: NCGS)	1) ISS 9,778명 2) (-2.7 ± 0.9) 3) (10.9 ± 3.5) 세 4) (-2.1) 세 ※ 2), 3), 4)에 해당하는 내용은 Bell (2010) 문헌에 구체적으로 명시되지 않았으나, 초기 보고 문헌 참고하여 기재함(Kemp, 2005; Root, 1998)	1) 3.6년(3~7년) 2) $0.30 \pm 0.06 \text{ mg}/\text{kg}/\text{wk}$	약물 중지 시점까지	◦ 양성 두개내압 상승: 0건
5	Darendeliler (2007) 미국 코호트 연구, 전향적 (※ 연구명: KIGS database)	1) ISS 5,286명 2) (구체적 언급 없음) 3) 9.5세 4) (구체적 언급 없음)	1) 구체적 언급 없음 2) $0.25 \text{ mg}/\text{kg}/\text{wk}$	구체적 언급 없음	◦ 특발 두개내압 상승: 0%
6	Quigley (2005) 다국가(미국, 유럽) ※ RCT 연구 2편의 안전성 결과를 통합하여 제시함 (Leschek, 2004; Wit, 2005)	1) ISS 276명(37+239) 2), 3), 4) 개별 연구에 구체적으로 제시됨	※ 개별 연구에 구체적으로 제시됨	개별 연구에 구체적으로 제시됨	◦ 양성 두개내압 상승: 0%
7	Leschek (2004) 칠레 RCT§	1) ISS 68명 (I 37명, C 31명) 2) -2.8 ± 0.5 3) 12.5 ± 1.6 세 4) 10.9 ± 1.7 세	1) 3.7년 2) $0.22 \text{ mg}/\text{kg}/\text{wk}$	3.7년	◦ 양성 두개내압 상승: 중재군 0건, 비교군 0건

GH, growth hormone; ISS, idiopathic short stature; NR, not reported; SDS, standard deviation score

2.1.2.5. 대퇴골두골단분리증(slipped capital femoral epiphysis)

성장호르몬 치료에 따른 대퇴골두골단분리증 관련 부작용 결과를 제시한 문헌은 총 5편(4개 연구)이었다(Bell et al., 2010; Darendeliler et al., 2007; Hou et al., 2020; Leschek et al., 2004; Quigley et al., 2005).

대퇴골두골단분리증의 발생률은 5편의 연구에서 0~0.4%로 보고되었다.

표 3.10 대퇴골두골단분리증

연번	1저자(연도) 연구국가 연구설계	대상 특성 1) 대상자 및 대상자수 2) Ht SDS 3) 치료시작시점 연령 4) 골 연령	GH 중재 특성 1) 치료기간(평균) 2) 투여 용량	추적관찰	결과
1	Hou (2020) 중국 코호트 연구, 후향적	1) ISS 150명 2) -2.26 ± 0.08 3) 8.9 ± 0.2 세 4) 7.4 ± 0.2 세	1) 1년 이상 2) $0.32-0.42$ mg/(kg·wk)	1년 이상(치 료기간)	◦ 대퇴골두골단분리증: 0%
2	Bell (2010) 미국 registry (※ 연구명: NCGS)	1) ISS 9,778명 2) (-2.7 ± 0.9) 3) (10.9 ± 3.5) 세 4) (-2.1) 세 ※ 2), 3), 4)에 해당하는 내용은 Bell (2010) 문헌에 구체적으로 명시되지 않았으나, 초기 보고 문 헌 참고하여 기재함(Kemp, 2005; Root, 1998)	1) 3.6년(3~7년) 2) 0.30 ± 0.06 mg/kg/wk	약물 중지 시점까지	◦ 대퇴골두골단분리증: 0건
3	Darendeliler (2007) 미국 코호트 연구, 전향적 (※ 연구명: KIGS database)	1) ISS 5,286명 2) (구체적 언급 없음) 3) 9.5세 4) (구체적 언급 없음)	1) 구체적 언급 없음 2) 0.25 mg/kg/wk	구체적 언급 없음	◦ 대퇴골두골단분리증: 0.04% (2/5,286명)
4	Quigley (2005) 다국가(미국, 유럽) ※ RCT 연구 2편의 안전 성 결과를 통합하여 제 시함(Leschek, 2004; Wit, 2005)	1) ISS 276명(37+239) 2), 3), 4) 개별 연구에 구체적으로 제시됨	※ 개별 연구에 구체적 으로 제시됨	개별 연구에 구체적으로 제시됨	◦ 대퇴골두골단분리증: 0.4% (1명)
5	Leschek (2004) 칠레 RCT§	1) ISS 68명 (I 37명, C 31명) 2) -2.8 ± 0.5 3) 12.5 ± 1.6 세 4) 10.9 ± 1.7 세	1) 3.7년 2) 0.22 mg/kg/wk	3.7년	◦ 대퇴골두골단분리증: 중재군 0건, 비교군 0건

GH, growth hormone; ISS, idiopathic short stature; SDS, standard deviation score

2.1.2.6. 갑상선저하증

성장호르몬 치료에 따른 갑상선저하증 관련 부작용 결과를 제시한 문헌은 총 8편(7개 연구)이었다(Child et al., 2019; Deal et al., 2018; Hou et al., 2020; Quigley et al., 2005; Rhie et al., 2019; Tao et al., 2015; Ying et al., 2018; 김덕희 등, 1996).

7편의 연구에서 보고된 갑상선저하증 발생률은 0~6%이었다. 가장 높은 수치인 6%를 보고한 Ying 등(2018)의 연구에 따르면, 갑상선 기능이 저하되는 경우, 이를 회복시키기 위해 갑상선호르몬 제제(L-thyroxine sodium)를 투여하였으며, 이러한 수치는 성장호르몬 결핍증 환자에서의 발생률에 비해 낮은 결과라고 밝히고 있다.

나머지 1편(김덕희 등, 1996)의 연구는 특발성 저신장증으로 진단된 98명을 대상으로 수행된 코호트 연구로, 성장호르몬 치료에 따른 Free T4 검사 결과, 치료 전 1.06 ± 0.28 에서 1.19 ± 0.19 로 치료 전-후 차이가 없었다고 보고하였다($p=NS$).

표 3.11 갑상선저하증

연번	1저자(연도) 연구국가 연구설계	대상 특성 1) 대상자 및 대상자수 2) Ht SDS 3) 치료시작시점 연령 4) 끝 연령	GH 중재 특성 1) 치료기간(평균) 2) 투여 용량	추적관찰	주요 부작용
1	Hou (2020) 중국 코호트 연구, 후향적	1) ISS 150명 2) -2.26 ± 0.08 3) 8.9 ± 0.2 세 4) 7.4 ± 0.2 세	1) 1년 이상 2) $0.32-0.42 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{wk})$	1년 이상(치료 기간)	◦ 갑상선저하증: 4.7% (7/150)
2	Child (2019) 다국가(미국 91%) 코호트 연구, 전향적(※ 연구명: GeNeSIS)	1) ISS 2,450명 2) -2.3 ± 0.8 3) 11.5 ± 3.0 세 4) BA-CA : -1.3 ± 1.4 세	1) 4.6 ± 2.7 년 2) $0.34-0.38 \text{ mg}/\text{kg}/\text{week}$	~평균 4년	◦ 갑상선저하증: 1.3% (31명)
3	Deal (2018) 다국가 연구로, 캐나다 아동에 해당한 결과만 제시함 코호트 연구, 전향적(※ 연구명: GeNeSIS)	1) ISS 38명(전체 대상자는 850명이나, 이 중 1년 이상 추적관찰한 환자는 833명이고, 이 중 ISS 환자는 38명이었음) 2) -2.57 3) 12.9세 4) NR	1) 2.7년 2) $0.24 \text{ mg}/\text{kg}$ per week	1년 이상	◦ 갑상선저하증: 0%
4	Rhie (2019) 한국 registry (※ 연구명: LG Growth Study)	1) ISS 315명 2) -2.17 3) 9.05세 4) 8.4세	1) NR 2) $0.26 \text{ mg}/\text{kg}/\text{week}$	성장판 폐쇄 후 2년까지(치료 종료 후 중위값 1년[0-9.55 년])	◦ 갑상선저하증: 0.32% (1명)
5	Ying (2018) 중국 코호트 연구, 후향적	1) ISS 200명 2) NR 3) 9.03 ± 0.21 세 4) 7.3-7.48세	1) 최소 2년~4년 이상 2) $0.35-0.42 \text{ mg}/\text{kg} \cdot \text{wk}$	치료기간, 치료 후 1년 시점	◦ 갑상선저하증 - thyroid function 이상: 6% (12 명) ⇒ 갑상선 기능 감소 아동에 게 L-thyroxine sodium 투여
6	Tao (2015) 중국 non-RCT*	1) ISS 27명(중재군) 2) -2.75 ± 0.59 3) 6.98 ± 2.00 세 4) 5.98 ± 2.58 세	1) 2년 2) $0.35-0.42 \text{ mg}/\text{kg}/\text{wk}$	2년	◦ 갑상선 기능 이상: 0건
7	Quigley (2005) 다국가(미국, 유럽) RCT 연구 2편의 안전성 결과를 통합하여 제 시함(Leschek, 2004; Wit, 2005)	1) ISS 276명(37+239) 2), 3), 4) 개별 연구에 구 체적으로 제시됨	※ 개별 연구에 구체적으로 제시됨	개별 연구에 구 체적으로 제시 됨	◦ 갑상선저하증: 0.7% (2명)
8	김덕희(1996) 한국 코호트 연구	1) ISS 98명 2) -1.35 ± 2.67 3) 11.4 ± 1.6 세 4) 10.4 ± 2.1 세	1) 2년 2) $0.1 \text{ IU}/\text{kg}/\text{day} \rightarrow$ (단위 변환) $0.26 \text{ mg}/\text{kg}/\text{wk}$	2년	◦ Free T4: 치료 전 1.06 ± 0.28 , 치료 후 1.19 ± 0.19 , p값 = NS

GH, growth hormone; ISS, idiopathic short stature; SDS, standard deviation score

2.1.2.7. 여성형 유방

성장호르몬 치료에 따른 여성형 유방 관련 부작용 결과를 제시한 문헌은 총 3편(2개 연구)이었다(Leschek et al., 2004; Quigley et al., 2005; Rhie et al., 2019).

2편의 연구에서 보고한 여성형 유방 발생률은 0%, 0.32%이었다.

또한, Leschek 등(2004)의 연구는 특발성 저신장증 아동 68명(중재군 37명, 대조군 31명)을 대상으로 한 RCT 연구로 여성형 유방 발생률은 중재군과 대조군 간 유의한 차이가 없다고 보고하였다(1명[2.7%])

versus 1명[3.23%], $p=1.00$).

표 3.12 여성형 유방

연번	1저자(연도) 연구국가 연구설계	대상 특성 1) 대상자 및 대상자수 2) Ht SDS 3) 치료시작시점 연령 4) 골 연령	GH 중재 특성 1) 치료기간(평균) 2) 투여 용량	추적관찰	결과
1	Rhie (2019) 한국 registry (※ 연구명: LG Growth Study)	1) ISS 315명 2) -2.17 3) 9.05세 4) 8.4세	1) NR 2) 0.26 mg/kg/week	성장판 폐쇄 후 2년까지 (치료종료 후 중위값 1년[0~9.55년])	◦ 여성형 유방: 0.32% (1명)
2	Quigley (2005) 다국가(미국, 유럽) ※ RCT 연구 2편의 안 전성 결과를 통합하 여 제시함(Leschek, 2004; Wit, 2005)	1) ISS 276명(37+239) 2), 3), 4) 개별 연구에 구체적으 로 제시됨	※ 개별 연구에 구체 적으로 제시됨	개별 연구에 구체적으 로 제시됨	◦ 여성형 유방: 0%
3	Leschek (2004) 칠레 RCT§	1) ISS 68명 (I 37명, C 31명) 2) -2.8 ± 0.5 3) 12.5 ± 1.6 세 4) 10.9 ± 1.7 세	1) 3.7년 2) 0.22 mg/kg/wk	3.7년	◦ 여성형 유방: 중재군 1명, 비교군 1명, $p=1.00$

GH, growth hormone; ISS, idiopathic short stature; SDS, standard deviation score

2.1.2.8. 관절통

성장호르몬 치료에 따른 관절통 관련 부작용 결과를 제시한 문헌은 총 3편(2개 연구)이었다(Child et al., 2019; Deal et al., 2018; Hwang et al., 2018).

3편의 연구에서 보고한 관절통 발생률은 1.8~2.6% 이었다.

표 3.13 관절통

연번	1저자(연도) 연구국가 연구설계	대상 특성 1) 대상자 및 대상자수 2) Ht SDS 3) 치료시작시점 연령 4) 골 연령	GH 중재 특성 1) 치료기간(평균) 2) 투여 용량	추적관찰	결과
1	Child (2019) 다국가(미국 91%) 코호트 연구, 전향적(※ 연구명: GeNeSIS)	1) ISS 2,450명 2) -2.3 ± 0.8 3) 11.5 ± 3.0 세 4) BA-CA : -1.3 ± 1.4 세	1) 4.6 ± 2.7 년 2) $0.34-0.38$ mg/kg/week	~평균 4년	◦ 관절통(arthralgia) : 1.8% (44명)
2	Deal (2018) 다국가 연구로, 캐나다 아동에 해당한 결과만 제시함 코호트 연구, 전향적(※ 연구명: GeNeSIS)	1) ISS 38명(전체 대상자는 850명이나, 이 중 1년 이상 추적관찰한 환자는 833명이고, 이 중 ISS 환자는 38명이었음) 2) -2.57 3) 12.9세 4) NR	1) 2.7년 2) 0.24 mg/kg per week	1년 이상	◦ 관절통: 2.6% (1명)
3	Hwang (2018) 한국 RCT*	1) ISS 46명(14/14/14) 2) $-2.25/-2.28/-2.28$ 3) 5.86/5.36/6.07 4) 5.6/4.72/5.49	1) 26주 2) · 중재1 : 0.37 mg/kg/week · 중재2 : 0.5 mg/kg/week · 중재3 : 0.7 mg/kg/week	30주	◦ 관절통: 2.2% (1명)

GH, growth hormone; ISS, idiopathic short stature; SDS, standard deviation score

2.1.2.9. 과민증

성장호르몬 치료에 따른 과민증 관련 부작용 결과를 제시한 문헌은 총 4편이었다(Hwang et al., 2018; Jung et al., 2020; Tao et al., 2015; 김덕희 등, 1996).

과민증 관련 부작용을 보고한 4편의 결과를 살펴보면, 두드러기 8.3% (3명), 발진 2.2% (1명), 피부소양감 3.1% (3명), 주사 부위 피부 발적 및 부종이 7.41% (2명)에서 발생하였으며, 주사 부위 발적 및 부종의 경우, 온찜질 후 회복되었다고 밝히고 있다.

표 3.14 과민증

연번	1저자(연도) 연구국가 연구설계	대상 특성 1) 대상자 및 대상자수 2) Ht SDS 3) 치료시작시점 연령 4) 끝 연령	GH 중재 특성 1) 치료기간(평균) 2) 투여 용량	추적관찰	결과
1	Jung (2020) 한국 RCT§	1) ISS 36명 2) -2.4 ± 0.4 3) 6.3 ± 1.5 세 4) ≤ 12 세	1) 6개월 2) $0.469 \text{ mg/kg} \cdot \text{wk}$	~6개월	◦ 두드러기: 8.3% (3명, 3건)
2	Hwang (2018) 한국 RCT*	1) ISS 46명(14/14/14) 2) $-2.25/-2.28/-2.28$ 3) $5.86/5.36/6.07$ 4) $5.6/4.72/5.49$	1) 26주 2) 중재1 : 0.37 mg/kg/week 중재2 : 0.5 mg/kg/week 중재3 : 0.7 mg/kg/week	30주	◦ 발진: 2.2% (1명)
3	Tao (2015) 중국 non-RCT*	1) ISS 27명(중재군) 2) -2.75 ± 0.59 3) 6.98 ± 2.00 세 4) 5.98 ± 2.58 세	1) 2년 2) $0.35-0.42 \text{ mg/kg/wk}$	2년	◦ 주사 부위의 피부 발적 및 부종 2건 → 온찜질 후 회복됨
4	김덕희(1996) 한국 코호트 연구	1) ISS 98명 2) -1.35 ± 2.67 3) 11.4 ± 1.6 세 4) 10.4 ± 2.1 세	1) 2년 2) $0.1 \text{ IU/kg/day} \rightarrow (\text{단위 변환}) 0.26 \text{ mg/kg/wk}$	2년	◦ 피부소양감: 3.1% (3/98)

GH, growth hormone; ISS, idiopathic short stature; SDS, standard deviation score

2.1.2.10. 기타

성장호르몬 치료에 따른 기타 부작용 결과를 제시한 문헌은 1편이었다(김덕희 등, 1996).

김덕희 등(1996)의 연구에 따르면, 성장호르몬 치료에 따른 부작용으로 손과 발이 커지는 경우가 3.1% (3명)에서 확인되었다고 보고하였다.

표 3.15 기타

연번	1저자(연도) 연구국가 연구설계	대상 특성 1) 대상자 및 대상자수 2) Ht SDS 3) 치료시작시점 연령 4) 끝 연령	GH 중재 특성 1) 치료기간(평균) 2) 투여 용량	추적관찰	결과
1	김덕희(1996) 한국 코호트 연구	1) ISS 98명 2) -1.35 ± 2.67 3) 11.4 ± 1.6 세 4) 10.4 ± 2.1 세	1) 2년 2) $0.1 \text{ IU/kg/day} \rightarrow (\text{단위 변환}) 0.26 \text{ mg/kg/wk}$	2년	◦ 손과 발이 커지는 경우: 3.1% (3/98)

GH, growth hormone; ISS, idiopathic short stature; SDS, standard deviation score

2.2. 효과성

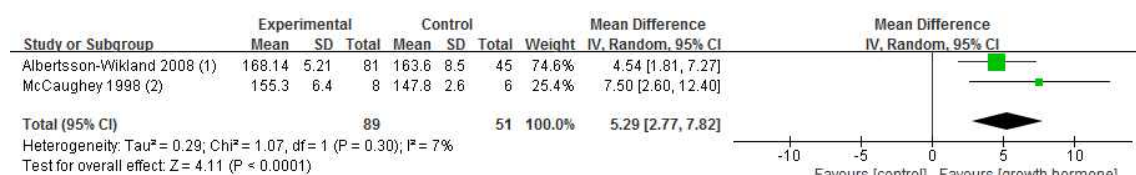
효과성 검토에는 RCT 12개(문헌 기준 14편)가 포함되었다(Albertsson-Wikland et al., 2008; Barton et al., 1995; Blizzard et al., 1989; Chung et al., 2018; Cohen et al., 2013; Duabene et al., 1995; Jung et al., 2020; Kamp et al., 2002; Kim et al., 2018; Leschek et al., 2004; McCaughey et al., 1994; McCaughey et al., 1998; van Gool et al., 2010; Wit et al., 1989).

본 평가에서는 키 성장 관련 효과성 지표로 성인 신장(cm, 표준편차점수[standard deviation score, SDS]), 신장(cm, SDS), 키 성장 속도(cm/year, SDS), 그리고 심리적 지표로 확인하고자 하였다. 성인 신장은 자궁 내 태아기부터 시작되어 사춘기 이후 골단이 닫힐 때까지 기간 동안의 성장 결과로, 성장호르몬 치료의 효과를 평가하는 가장 좋은 평가지표는 성인 신장(adult height) 또는 최종 신장(final height)이다(이경아 등, 2005; Bryant et al., 2007). 최종 신장은 아동의 성장이 완료된 후 측정 가능하므로, 대부분의 연구에서는 최종 신장을 보고하기에는 추적관찰 기간이 충분하지 않았기 때문에 키 성장의 단기결과로 성장 속도(height velocity) 및 단기시점에 측정한 신장(height)을 다양한 형태(cm, SDS)로 보고하고 있었다.

2.2.1. 성인 신장

성인 신장(adult height)은 2개의 RCT에서 보고되었다(Albertsson-Wikland et al., 2008; McCaughey et al., 1998). 성인 신장은 문헌 상 'adult height', 'final height', 'near final height'로 보고된 결과를 포함하였다.

2개 연구에 대한 메타분석 결과, 대조군(무치료군)에 비해 성장호르몬 치료는 성인 신장이 유의하게 큰 것으로 나타났으며(MD 5.29 cm; 95% CI 2.77, 7.82), 연구간 통계적 이질성이 낮았다($I^2=7\%$).



Footnotes

(1) 측정시점: FH 도달 시점 / Combine 4 groups (boys, girls, 33 mg/kg/day, 67 mg/kg/day)

(2) 측정시점: near FH 도달 시점(5.5-6.5년)

그림 3.4 성인 신장, forest plot

2.2.2. 성인 신장 표준편차점수

성인 신장 SDS는 3개의 RCT에서 보고되었다(Leschek et al., 2004; Kamp et al., 2002; McCaughey et al., 1998).

3개 연구에 대한 메타분석 결과, 성장호르몬 치료군과 대조군(무치료군 또는 위약군) 간에 성인 신장 SDS는 차이가 없는 것으로 확인되었으며(MD 0.48; 95% CI -0.29, 1.25), 연구간 통계적 이질성이 높게 나타났다($I^2=80\%$).

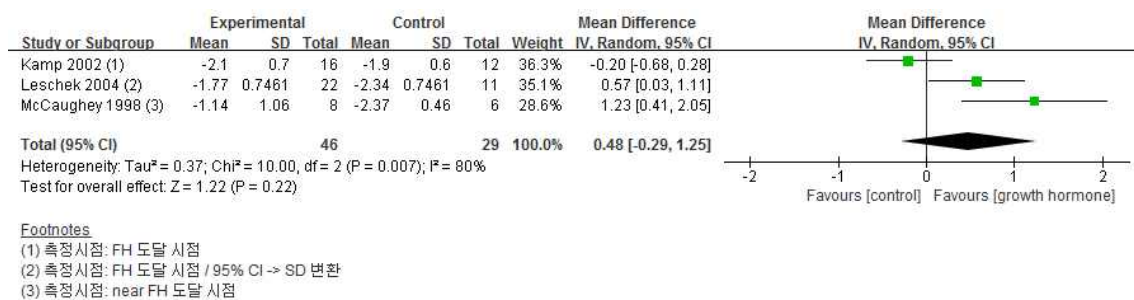


그림 3.5 성인 신장 표준편차점수, forest plot

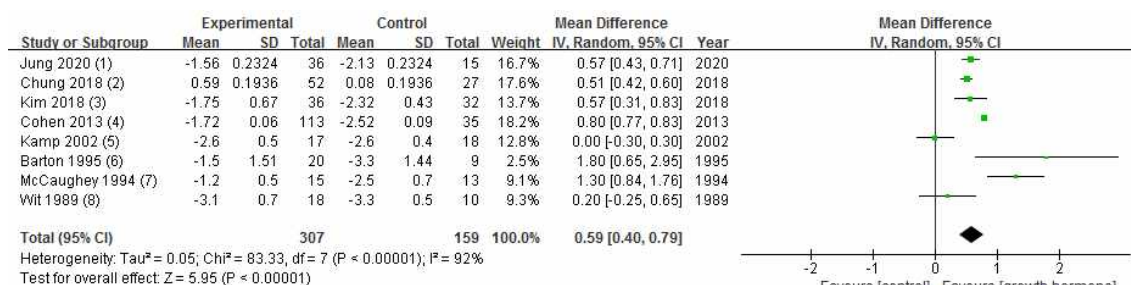
2.2.3. 신장(height)

신장(height)은 1개의 RCT (2편)에서 보고되었다(Duabeney et al., 1995; McCaughey et al., 1994). McCaughey 등(1994)과 동일 연구인 Duabeney 등(1995)의 문헌에서 보고된 신장(height)은 기저시점에 중재군 15명에서 111 ± 3 cm, 대조군(무치료군) 13명에서 110 ± 3 cm으로 두 군 간 차이가 없었으나, 성장호르몬 치료 후 4년 시점에 중재군 141 ± 5 cm, 대조군 131 ± 5 cm로 두 군 간 통계적으로 유의한 차이가 확인되었다($p < 0.0005$).

2.2.4. 신장 표준편차점수(height SDS)

신장 표준편차점수(height SDS)는 8개의 RCT에서 보고하였다(Barton et al., 1995; Chung et al., 2018; Cohen et al., 2013; Jung et al., 2020; Kamp et al., 2002; Kim et al., 2018; McCaughey et al., 1994; Wit et al., 1989).

8개 연구에 대한 메타분석 결과, 대조군(무치료군 또는 위약군)에 비해 성장호르몬 치료는 신장(height) SDS가 유의하게 차이가 있는 것으로 나타났으며(MD 0.59; 95% CI 0.40, 0.79), 연구간 통계적 이질성은 높게 나타났다($I^2=92\%$).



Footnotes

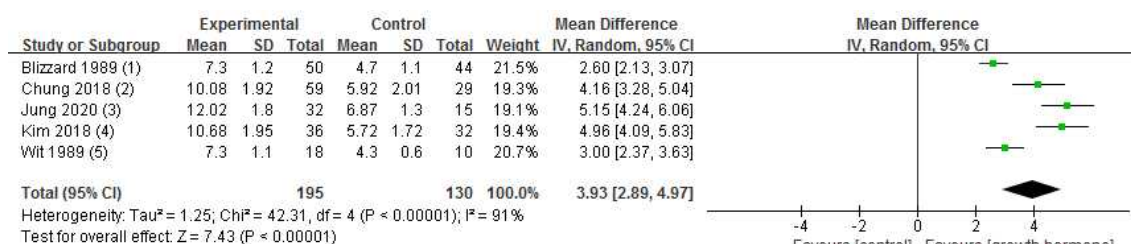
- (1) 측정시점: 치료 시작 후 6개월
 (2) 측정시점: 치료 시작 후 6개월 / 95% CI → SD 변환
 (3) 측정시점: 치료 시작 후 26주
 (4) 측정시점: 치료 시작 후 6개월 / SE → SD 변환
 (5) 측정시점: 치료 시작 후 1년
 (6) 측정시점: 치료 시작 후 1년 / median (range) → mean SD 변환 / Combined 2 groups (standard dose+high dose)
 (7) 측정시점: 치료 시작 후 4년
 (8) 측정시점: 치료 시작 후 1년

그림 3.6 신장 표준편차점수, forest plot

2.2.5. 키 성장 속도(height velocity)

키 성장 속도(height velocity)는 6개의 RCT에서 보고하였다(Blizzard et al., 1989; Chung et al., 2018; Cohen et al., 2013; Jung et al., 2020; Kim et al., 2018; Wit et al., 1989).

6개의 연구 중 메타분석이 가능한 5개 연구의 합성 결과, 대조군에 비해 성장호르몬 치료는 키 성장 속도를 유의하게 증가시키는 것으로 나타났으며(MD 3.93 cm/year; 95% CI 2.89, 4.97), 연구간 통계적 이질성이 높게 나타났다($I^2=91\%$).



Footnotes

- (1) 측정시점: 치료 시작 후 1년
 (2) 측정시점: 치료 시작 후 6개월
 (3) 측정시점: 치료 시작 후 6개월
 (4) 측정시점: 치료 시작 후 26주
 (5) 측정시점: 치료 시작 후 1년

그림 3.7 키 성장 속도, forest plot

2.2.6. 키 성장 속도(height velocity) 표준편차점수

키 성장 속도 SDS는 1편의 연구에서 보고되었다(Barton et al, 1995). Barton 등(1995)의 연구는 표준용량

을 투여한 성장호르몬 치료군 10명(중재군 1), 고용량 성장호르몬 치료군 10명(중재군 2), 대조군(무치료군) 10명을 비교하였다. 치료 시작 후 2년 시점에 확인한 키 성장 SDS (중위값)는 중재군 1 2.71, 중재군 2 5.66이었던 것에 반해 대조군은 -0.48으로 보고되었으며, 세 군 간 차이는 통계적으로 유의한 것으로 확인되었다(Kruskal-Wallis statistics, $p < 0.001$).

2.2.7. 심리적 지표

성장호르몬 치료에 따른 심리적 만족감, 삶의 질 개선과 같은 심리적 지표에 대한 결과를 보고한 문헌은 확인되지 않았다.

1. 평가결과 요약

동 안전은 국민건강보험 요양급여의 기준에 관한 규칙 [별표 2] 비급여대상 중 ‘질병 치료가 아닌 단순히 키 성장을 목적으로 하는 진료’를 국민생활밀착형 의료기술로써 대국민 정보 제공을 위해 임상적 안전성 및 효과성의 확인이 필요한 의료기술재평가 안전으로 선정하였고, 이에 성장호르몬(growth hormone) 치료에 대한 재평가를 시행하는 것으로 심의되었다(2021년 제2차 의료기술재평가위원회, 2021.02.19.).

현재 국내에서는 소아성장호르몬결핍증, 터너증후군, 소아만성신부전, 프라더윌리증후군, 따라잡기 성장을 하지 못한 부당경량아, 누난증후군으로 인한 저신장증에만 성장호르몬 치료가 급여로 인정되고 있다. 이에 비급여로 사용되고 있는 성장호르몬 치료에 관한 국민적 관심이 합리적인 의료적 결정으로 이어질 수 있도록 본 평가에서는 체계적 문헌고찰을 통해 소아청소년 대상 키 성장 목적의 성장호르몬 치료의 안전성과 효과성에 관한 객관적 정보를 제공하고자 한다.

현재 건강보험에서 급여로 인정되지 않지만, 국내 식품의약품안전처로부터 허가를 승인받은 부분은 특발성 저신장증(idiopathic short stature)이다. 특발성 저신장증이란, 소아의 키가 동일 연령 및 성을 가진 소아의 평균 키에 비하여 표준편차점수(standard deviation score) -2 미만이거나, 3백분위수 미만인 경우로, 저신장을 유발할 만한 원인이 없고, 출생 시 정상체중을 가지고 태어났으며, 사지와 체간(척추) 체형이 정상이고, 충분한 영양을 섭취하며, 정신사회적 문제가 없으면서, 성장호르몬 분비가 정상인 아동을 지칭한다. 본 평가에서는 기존 급여 외에 키 성장 목적으로 성장호르몬을 치료하는 모든 대상자를 포함하여 평가하고자 하였으며, 이에 특발성 저신장증뿐만 아니라, 특발성 저신장증 기준을 초과하는 정상 대상자(허가범위 초과)까지 포함하여 성장호르몬의 안전성 및 효과성에 대해 검토하였다.

1.1 안전성

특발성 저신장증 대상 성장호르몬 치료의 안전성은 부작용 및 이상반응으로 평가하였다. 일차 연구들에서 제시하고 있는 성장호르몬 치료의 부작용 종류 및 보고형식이 다양하여, 1) 전체 부작용 발생률과 2) 특정 부작용 사례로 구분하여 검토하였다. 또한, 특정 부작용 사례의 경우, 소위원회 논의를 바탕으로 성장호르몬 치료와 관련이 있는 주요 부작용을 선정하여 검토하였다.

전체 부작용 발생률을 보고한 연구 결과를 종합하면, 이상사례 발생률 0~91.2%, 중대한 이상사례 0~13.0%로 다양하였으며, 연구 특성에 따라 보고된 전체 부작용 발생률에 차이가 있었으나, 대부분 경증으로, 성장호르몬 치료와의 관련성이 없는 것으로 확인되었다. 또한, 성장호르몬 치료와의 관련성이

확인된 부작용은 드물게 나타나는 것으로 확인되었다.

특정 부작용 사례를 보고한 연구 결과를 종합하면, 다음과 같다.

- 1) 종양: 4편(3개 연구)에서 보고된 종양 발생률은 0%에서 최대 0.72%이었다. 해당 연구들에서 종양 발생은 성장호르몬 치료와의 관련성이 없는 것으로 확인하였다고 보고하였다.
- 2) 고혈당: 고혈당 관련 부작용 결과를 제시한 문헌은 총 9편(7개 연구)으로, 성장호르몬 치료 시 고혈당은 0~21.5%, 고인슐린혈증은 17% 수준이었으며, 대부분 성장호르몬 치료 중단 후 정상으로 회복되었다고 보고하였다. 또한, 당뇨병 발생률은 0.1% 이하로 보고되었다.
- 3) 척추측만증: 8편(6개 연구)에서 보고된 척추측만증 발생률은 0~6.8%이었으며, 성장호르몬 치료 이전에 척추측만증이 있었던 아동에서의 재발률은 16.4% (11/75명)이었다. 또한, 1개의 RCT (Leschek et al., 2004)에서 척추측만증 발생률은 성장호르몬 치료군과 대조군(위약군) 간 유의한 차이가 없다고 보고하였다.
- 4) 양성 두개내압 상승: 7편(6개 연구)의 문헌에서 보고된 양성 두개내압 상승 발생률은 모두 0%이었다.
- 5) 대퇴골두골단분리증: 5편(4개 연구)의 문헌에서 보고된 대퇴골두골단분리증 발생률은 0~0.4%이었다.
- 6) 갑상선저하증: 8편(7개 연구)의 문헌에서 보고된 갑상선저하증 발생률은 0~6%이었다. 이 중 가장 높은 발생률(6%)을 보고한 Ying 등(2018)의 연구에 따르면, 갑상선 기능이 저하된 경우 갑상선호르몬 제제로 치료하였으며 해당 수치는 성장호르몬 결핍증 환자에서의 발생률에 비해서는 낮은 결과라고 밝혔다. 또한, 다른 1편(김덕희 등, 1996)에서는 특발성 저신장증 98명을 대상으로 한 코호트 연구로, 성장호르몬 치료에 따른 Free T4 검사 결과, 치료 전 1.06 ± 0.28 에서 1.19 ± 0.19 로 치료 전-후 차이가 없었다고 보고하였다.
- 7) 여성형 유방 관련 부작용: 3편(2개 연구)의 문헌에서 보고된 여성형 유방 발생률은 0%, 0.32%이었다.
- 8) 관절통: 3편(2개 연구)의 문헌에서 보고한 관절통 발생률은 1.8~2.6%이었다.
- 9) 과민증: 과민증 관련 부작용을 보고한 4편의 결과를 살펴보면, 두드러기 8.3% (3명), 발진 2.2% (1명), 피부소양감 3.1% (3명), 주사 부위 피부 발적 및 부종이 7.41% (2명)에서 발생하였으며, 주사 부위 발적 및 부종의 경우, 온찜질 후 회복되었다고 밝히고 있다.
- 10) 기타: 성장호르몬 치료에 따른 기타(부종[얼굴 부음], 점 크기 증가) 부작용 결과를 제시한 문헌은 1편으로 해당 문헌에서는 성장호르몬 치료에 따른 부작용으로 손과 발이 커지는 경우가 3.1% (3명)에서 확인되었다고 보고하였다.

이상 언급된 안전성 결과를 종합하면, 발생된 부작용은 성장호르몬 치료와의 관련성이 적으며, 성장호르몬 중단으로 해소되었다고 보고되는 경향을 나타내었다. 또한, 특정 부작용 사례는 대부분 성장호르몬 치료로 인해 예상되는 부작용의 범위를 초과하지 않는 것으로 확인되었다. 이에 소위원회는 현재 문헌적 근거에 기반해서 성장호르몬 치료의 안전성은 임상 적용이 가능한 수준으로 수용 가능하다고 판단하였다.

다만, 소위원회에서는 안전성 검토에 포함된 문헌의 추적관찰기간이 대부분 단기간(최대 10년)이므로, 장기간 추적관찰한 연구가 필요하다는 의견이었다.

1.2 효과성

특발성 저신장증 대상 성장호르몬 치료의 효과성은 성인 신장, 성인 신장 표준편차점수, 신장, 신장 표준편차점수, 키 성장 속도, 키 성장 속도 표준편차점수, 심리적 지표로 평가하였다. 효과성 검토에 RCT 12개(문헌 기준 14편)가 포함되었으며, 포함된 연구의 총 대상자수는 중재군 504명, 대조군 308명으로 총 812명이었다.

성인 신장(adult height)은 2개의 RCT에서 보고되었으며, 메타분석 결과 성장호르몬 치료를 하지 않은 군에 비해 성장호르몬 치료군에서 성인 신장이 유의하게 큰 것으로 확인되었다(MD 5.29 cm; 95% CI 2.77, 7.82).

성인 신장 표준편차점수(standard deviation score)는 3개의 RCT에서 보고되었으며, 메타분석 결과, 성장호르몬 치료군과 치료를 하지 않은 군 간에 성인 신장 표준편차점수는 차이가 없었다(MD 0.48; 95% CI -0.29, 1.25).

신장(height)은 1개의 RCT에서 보고되었으며, 성장호르몬 치료 후 4년 시점에 치료군과 무치료군 간 통계적으로 유의한 차이가 확인되었다고 보고하였다($p < 0.0005$).

신장 표준편차점수는 8개의 RCT에서 보고되었으며, 메타분석 결과, 무치료군에 비해 성장호르몬 치료군에서의 신장 표준편차점수가 통계적으로 유의하게 큰 것으로 확인되었다(MD 0.59; 95% CI 0.40, 0.79).

키 성장 속도는 6개의 RCT에서 보고되었으며, 무치료군에 비해 성장호르몬 치료는 키 성장 속도를 통계적으로 유의하게 증가시키는 것으로 확인되었다(MD 3.93 cm/year; 95% CI 2.89, 4.97).

키 성장 속도 표준편차점수는 1편의 연구에서 보고되었으며, 표준용량 성장호르몬 치료군, 고용량 성장호르몬 치료군, 대조군(무치료군), 세 군 간 차이가 통계적으로 유의하였다고 보고하였다($p < 0.001$).

성장호르몬 치료에 따른 심리적 만족감, 삶의 질 개선과 같은 심리적 지표 관련 결과는 확인되지 않았다.

이상 효과성 결과를 종합하면, 특발성 저신장증 아동에서 성장호르몬 치료는 단기간 신장 및 성장 속도 증가에 도움이 되며, 대조군(무치료군 또는 위약군)에 비해 성인 신장이 5.29 cm 유의하게 증가하는 것으로 확인되었으나, 성인 신장 표준편차점수에서는 군 간 차이가 확인되지 않았다. 이에 특발성 저신장증 아동에서 성장호르몬 치료는 단기간 신장 및 성장 속도 증가에 도움이 되나, 성인 신장 증가 효과는 불명확한 것으로 판단하였다. 소위원회에서는 성장호르몬 치료의 효과는 개인별 차이가 있을 수 있으며, 성인 신장 증가 효과를 명확하게 확인하기 위해서는 잘 설계된 장기 연구가 필요하다는 의견이었다.

2. 결론

소위원회는 현재 문헌에 근거하여 소아청소년 대상 키 성장 목적의 성장호르몬 치료의 안전성 및 효과성 결과를 다음과 같이 제시하였다.

첫째, 특발성 저신장증 대상 성장호르몬 치료의 안전성 검토 결과, 발생된 부작용과 성장호르몬 치료와의 관련성이 적으며, 성장호르몬 중단 조치 등으로 인해 대부분 부작용이 해소되는 것으로 보고되었다. 또한,

확인된 부작용은 대부분 성장호르몬 치료로 인해 예상되는 부작용의 범위를 초과하지 않는 것으로 확인되었다. 이에 현재 문헌적 근거에 기반해서 안전성은 임상 적용이 가능한 수준으로, 수용 가능하다고 판단하였다. 특발성 저신장증 대상 성장호르몬 치료의 효과성은 단기간 신장 및 성장 속도 증가에 도움이 되나, 성인 신장 증가 효과는 불명확한 것으로 판단하였다. 이에 소위원회에서는 성장호르몬 치료의 효과는 개인별 차이가 있을 수 있으며, 성인 신장 증가 효과를 명확하게 하기 위해서는 잘 설계된 장기간 연구가 필요하다는 의견이었다.

둘째, 성장호르몬의 허가범위를 초과하는 대상자(off-label)에서의 성장호르몬 사용에 대한 근거는 확인되지 않았다. 이에 국외 가이드라인(European Society of Paediatric Endocrinology, Growth Hormone Research Society, Pediatric Endocrine Society, 2016) 및 소위원회 논의를 바탕으로 허가범위를 초과한 성장호르몬 사용은 과학적 근거가 부족하여 권고하지 않으며, 오직 임상연구 상황에서만 적용되어야 한다는 의견이었다.

2021년 제12차 의료기술재평가위원회(2021.12.10.)에서는 소위원회 검토 결과에 근거하여 의료기술재평가사업 관리지침 제4조제10항에 의거 “소아청소년 대상 키 성장 목적의 성장호르몬 치료”에 대해 다음과 같이 심의하였다.

의료기술재평가위원회는 현재 문헌적 근거에 기반해서 특발성 저신장증 대상 성장호르몬 치료의 안전성은 임상 적용이 가능한 수준으로, 수용 가능하다고 판단하였다. 다만, 안전성 검토에 포함된 문헌의 추적관찰기간이 대부분 단기간이므로 장기간 추적관찰한 연구가 필요하다는 의견이었다. 특발성 저신장증 대상 성장호르몬 치료의 효과성은 단기간 신장 및 성장 속도 증가에 도움이 되나, 성인 신장에 대한 성장호르몬의 치료효과가 일관되지는 않은 것으로 판단하였다. 이에 성장호르몬 치료의 효과는 개인별 차이가 있을 수 있으며, 성인 신장 증가 효과를 명확하게 확인하기 위해서는 잘 설계된 장기간 연구가 필요하다는 의견이었다.

성장호르몬의 허가범위를 초과하는 대상자(off-label)에서의 성장호르몬의 사용에 대한 근거는 확인되지 않았다. 이에 의료기술재평가위원회는 국외 가이드라인 및 소위원회 검토의견을 바탕으로 허가범위를 초과하여 성장호르몬을 사용하는 것은 과학적 근거 부족으로 인해 권고되지 않으며, 오직 임상연구 상황에서만 적용되어야 한다고 심의하였다.

본 평가 결과를 바탕으로 국민들의 합리적 선택을 지원하기 위해 대국민정보를 제공하였다.

※ 대국민 정보안내문

소아청소년 대상 키 성장 목적의 성장호르몬 치료 안전성과 효과

저신장증이란?

저신장증은 같은 연령을 가진 같은 성별의 소아와 비교했을 때 작은 순서로 100명 중 3번째 보다 작은 경우를 말합니다. 저신장증을 유발하는 질병으로는 소아성장호르몬결핍증, 터너증후군, 소아 만성신부전, 프라더윌리증후군, 따라잡기 성장을 하지 못한 부당경량아, 누난증후군이 있으며, 이러한 질환에서의 성장호르몬 치료는 건강보험 혜택이 가능합니다.

특발성 저신장증이란?

특발성 저신장증은 저신장증을 유발하는 원인 질병이 없으나 키가 작은 경우를 말합니다. 특발성 저신장증에서의 성장호르몬 치료는 건강보험 혜택을 받을 수 없습니다.

특발성 저신장증은 어떻게 치료하나요?

특발성 저신장증 치료방법으로 성장호르몬 치료가 있습니다. 성장호르몬은 주로 배, 팔, 허벅지, 엉덩이와 같은 부위의 피하조직에 주사합니다. 일반적으로 어린 나이에 시작하여 최소 1년 이상 장기간 지속적으로 투여하며, 성장판이 닫히기 전까지 치료가 가능합니다.

특발성 저신장증에서 성장호르몬 치료는 안전한가요?

특발성 저신장증을 대상으로 한 연구에서 성장호르몬 치료와 관련된 부작용 빈도는 낮게 보고되었으며, 부작용 발생 시 치료 용량을 줄이거나 약물을 중단하면 개선되는 것으로 확인되었습니다. 특발성 저신장증에서 성장호르몬 치료 시 부작용 발생에 대한 정기적인 경과 관찰이 필요합니다.

특발성 저신장증에서 성장호르몬 치료는 효과가 있나요?

연구결과에 따르면 특발성 저신장증 아동에서 성장호르몬 치료는 단기간 신장 및 성장 속도 증가에 도움이 되며, 성인이 되었을 때 신장은 치료를 받지 않은 경우 보다 성장호르몬 치료를 받은 경우에 평균 5 cm 정도(최소 2 cm - 최대 7 cm) 더 증가한 것으로 확인되었습니다. 그러나, 성인 신장 증가 효과를 나타내는 다른 지표(성인 신장 표준편차점수*)에서는 치료효과 차이가 확인되지 않아 성인이 되었을 때 성장호르몬 치료의 성인 신장 증가 효과를 명확하게 확인하기 위해서는 장기 추적 관찰 결과가 더 필요한 상황입니다. 또한, 개인별로 치료효과의 차이가 있을 수 있습니다.

* 표준편차점수(standard deviation score) = 대상자의 신장 측정값에서 같은 연령 및 성별에 대비한 신장의 평균값을 뺀 값을 표준편차로 나누어 계산

성장호르몬 치료를 고려하는 경우, 꼭 확인해 주세요!

특발성 저신장증에서 성장호르몬 치료는 국내 식품의약품안전처의 허가범위 내에서 사용할 것을 권고합니다. 특발성 저신장증의 성장호르몬 치료제의 허가범위란, 특별한 질병이 없는 상태로 같은 성별의 자기 나이 또래 키에 비하여 키가 작은 순으로 100명 중 3번째 미만인 경우를 의미합니다. 허가범위를 초과하여 성장호르몬을 사용하는 것은 과학적 근거가 부족하여, 권고되고 있지 않습니다.

질병으로 인한 저신장증에 적용되는 성장호르몬 치료는 건강보험 적용이 가능하나, 특발성 저신장증의 경우에는 건강보험 혜택이 적용되지 않아 전액 본인 부담하여 치료하게 됩니다.

성장호르몬 치료 결정은 성장호르몬 사용의 이득과 손해에 대해 담당 의사와 충분히 상의한 후에 신중하게 결정하여야 합니다. 또한 성장호르몬 투여는 보호자 또는 아이에 의해 이루어지게 되므로 의료전문가로부터 적절한 투여방법에 대한 교육이 필요하고, 치료과정에서 효과와 부작용 등을 모니터링해야 합니다.



1. 강정철, 최윤석, 최인경, 김호성, 강진경. 성장호르몬 결핍증과 특발성 저신장증 환자에서 성장호르몬의 치료 효과. 소아과. 2004;47(3):310-7.
2. 박용훈. 저신장 소아를 위한 성장호르몬 치료. 영남의대학술지. 2005;22(1):1-12.
3. 신충호. 성장호르몬 치료의 최신 지견. Clinical and Experimental Pediatrics. 2006;49(7):703-9.
4. 이경아, 한헌석. 특발성 저신장증 소아에서 성장호르몬의 치료효과. Korean Journal of Pediatrics. 2005;48(8).
5. 이기형. 저신장 소아의 성장호르몬 치료-성장호르몬 치료의 득과 실. 대한소아과학회지. 2008;51(9):849-55.
6. 정은진, 천부순. 소아의 키 성장에 대한 성장호르몬의 치료효과. 약학회지. 2016;60(4):211-21.
7. Allen DB, Backeljauw P, Bidlingmaier M, Biller BM, Boguszewski M, Burman P, et al. GH safety workshop position paper: a critical appraisal of recombinant human GH therapy in children and adults. European journal of endocrinology. 2016;174(2):P1-9.
8. Bryant J, Baxter L, Cave CB, Milne R. Recombinant growth hormone for idiopathic short stature in children and adolescents. The Cochrane database of systematic reviews. 2007(3):Cd004440.
9. Chung WY, Yoo HW, Hwang JS, Ko CW, Kim HS, Jin DK, et al. Effect of Growth Hormone Therapy on Height Velocity in Korean Children with Idiopathic Short Stature: A Phase III Randomised Controlled Trial. Hormone research in paediatrics. 2018;90(1):44-53.
10. Cohen P, Rogol AD, Deal CL, Saenger P, Reiter EO, Ross JL, et al. Consensus statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature: a summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2008;93(11):4210-7.
11. Cook DM, Rose SR. A review of guidelines for use of growth hormone in pediatric and transition patients. Pituitary. 2012;15(3):301-10.
12. Finkelstein BS, Imperiale TF, Speroff T, Marrero U, Radcliffe DJ, Cuttler L. Effect of growth hormone therapy on height in children with idiopathic short stature: a meta-analysis. Archives of pediatrics & adolescent medicine. 2002;156(3):230-40.
13. Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C, Allen DB, Cohen LE, Quintos JB, et al. Guidelines for Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-Like Growth Factor-I Deficiency. Hormone research in paediatrics. 2016;86(6):361-97.
14. Gubitosi-Klug RA, Cuttler L. Idiopathic short stature. Endocrinology and metabolism clinics of North America. 2005;34(3):565-80.
15. Paltoglou G, Dimitropoulos I, Kourlaba G, Charmandari E. The effect of treatment with recombinant human growth hormone (rhGH) on linear growth and adult height in children with idiopathic short stature (ISS): a systematic review and meta-analysis. Journal of pediatric endocrinology & metabolism. 2020.

16. Rahmati S, Pourattar N, Azami M, Depisheh A, Najafi R, Sayehmiri K. The effect of growth hormone treatment on adult height of children with idiopathic short stature: a systematic review and meta-analyses. *Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2017;7(2):45-54.

1. 의료기술재평가위원회

의료기술재평가위원회는 총 19명의 위원으로 구성되어 있으며, ‘소아청소년 대상 키 성장 목적의 성장호르몬 치료’ 평가를 위한 의료기술재평가위원회는 총 2회 개최되었다.

1.1 2021년 제2차 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2021년 2월 19일
- 회의내용: 재평가 프로토콜 및 소위원회 구성 안 심의

1.2 2021년 제12차 의료기술재평가위원회

1.1.1 의료기술재평가위원회분과(서면)

- 회의일시: 2021년 11월 26일~2021년 12월 1일
- 회의내용: 최종심의 사전검토

1.1.2 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2021년 12월 10일
- 회의내용: 결론 검토 및 최종심의

2. 소위원회

소아청소년 대상 키 성장 목적의 성장호르몬 치료 소위원회는 의료기술재평가위원회에서의 논의에 따라 소아청소년과 3인, 내분비대사내과 1인, 근거기반의학 1인, 총 5인으로 구성하였다. 소위원회 활동 현황은 다음과 같다.

2.1 제1차 소위원회

- 회의일시: 2021년 6월 7일
- 회의내용: 평가범위 및 평가계획 관련 논의

2.2 제2차 소위원회

- 회의일시: 2021년 8월 9일
- 회의내용: 선택문헌 검토 및 자료분석 계획 관련 논의

2.3 제3차 소위원회

- 회의일시: 2021년 10월 13일
- 회의내용: 자료분석 결과 검토 및 결론의 방향성 관련 논의

2.4 제4차 소위원회

- 회의일시: 2021년 11월 15일
- 회의내용: 최종 평가 결과 확인 및 결론 관련 논의

3. 문헌검색현황

3.1 국외 데이터베이스

3.1.1 Ovid-MEDLINE (Ovid MEDLINE(R) 1946~현재까지)

(검색일: 2021.06.15.)

구분	연번	검색어	검색결과
중재(I)	1	exp growth hormone/ OR growth hormone*.tw.	74,622
	2	(somatotropin* OR somatotrophin* OR somatropin* OR somatrophin*).tw.	3,193
	3	1 OR 2	75,275
대상자(P)	4	short stature*.tw.	12,104
	5	small stature*.tw.	418
	6	4 OR 5	12,492
P AND I	7	3 AND 6	3,400
	8	exp Animals/	24,204,182
	9	exp Humans/	19,362,891
	10	8 NOT 9	4,841,291
동물연구 제외	11	7 NOT 10	3,369
최종			3,369

3.1.2 Ovid-EMBASE (Embase 1974 to 2021 June 14)

(검색일: 2021.06.15.)

구분	연번	검색어	검색결과
중재(I)	1	exp growth hormone/ OR growth hormone*.tw.	87,973
	2	(somatotropin* OR somatotrophin* OR somatropin* OR somatrophin*).tw.	3,229
	3	1 OR 2	88,795
대상자(P)	4	exp short stature/	52,194
	5	short stature*.tw.	17,749
	6	small stature*.tw.	538
	7	OR/4-6	58,936
P AND I	8	3 AND 7	8,574
	9	exp animal/	27,193,737
	10	exp human/	22,395,506
	11	9 NOT 10	4,798,231
동물연구 제외	12	8 NOT 11	8,434
최종			8,434

3.1.3 CENTRAL

(검색일: 2021.06.15.)

구분	연번	검색어	검색결과
중재(I)	1	MeSH descriptor: [Growth Hormone] explode all trees	3,163
	2	growth hormone*	9,944
	3	somatotropin* OR somatotrophin* OR somatropin* OR somatrophin*	328
	4	#1 OR #2 OR #3	10,002
대상자(P)	5	short stature*	655
	6	small stature*	191
	7	#5 OR #6	682
P AND I	8	#4 AND #7	444
최종		Cochrane Review : 20 Cochrane Protocols : 2 Trials : 422	422

3.2 국내 데이터베이스

3.2.1 KoreaMed

(검색일: 2021.06.25.)

연번	검색어	검색결과
1	("growth hormone"[ALL] OR "growth hormones"[ALL] OR somatropin[ALL] OR somatotrophin[ALL]) AND ("short stature"[ALL] OR "small stature"[ALL])	120
최종		120

3.2.2 KMBASE

(검색일: 2021.06.25.)

연번	검색어	검색결과
1	성장호르몬 AND 저신장	68
2	성장 호르몬 AND 저신장	18
3	growth hormone AND short stature	120
4	growth hormones AND short stature	2
5	growth hormone AND small stature	0
6	growth hormones AND small stature	0
최종		208

※ Advanced search 활용, 국내발표논문

3.2.3 KISS

(검색일: 2021.06.25.)

연번	검색어	검색결과
1	성장호르몬 AND 저신장	15
2	성장 호르몬 AND 저신장	19
3	growth hormone AND short stature	29
4	growth hormones AND short stature	9
5	growth hormone AND small stature	2
6	growth hormones AND small stature	0
최종		74

※ 상세검색 활용

3.2.4 RISS

(검색일: 2021.06.25.)

연번	검색어	검색결과
1	성장호르몬 AND 저신장	34
2	성장 호르몬 AND 저신장	34
3	growth hormone AND short stature	130
4	growth hormones AND short stature	12
5	growth hormone AND small stature	14
6	growth hormones AND small stature	0
최종		224

※ 상세검색 활용, 국내학술논문

3.2.5 ScienceON

(검색일: 2021.06.25.)

연번	검색어	검색결과
1	성장호르몬 AND 저신장	19
2	성장 호르몬 AND 저신장	8
3	growth hormone AND short stature	128
4	growth hormones AND short stature	9
5	growth hormone AND small stature	21
6	growth hormones AND small stature	0
최종		185

※ 상세검색 활용, 국내논문

4. 비뚤림위험 평가 및 자료추출 서식

4.1 비뚤림위험 평가

– RoB

1저자, 연도		
영역	비뚤림위험	사유
무작위 배정순서 생성	☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실	
배정순서 은폐	☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실	
연구 참여자, 연구자에 대한 눈가림	☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실	
결과평가에 대한 눈가림	☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실	
불충분한 결과자료	☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실	
선택적 보고	☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실	
기타 비뚤림	☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실	

4.2 자료추출 서식

1저자, 연도	Ref ID																																																																												
연구특성	- 연구설계 : - 연구국가 : - 연구기관 : - 대상자 모집기간 :																																																																												
연구대상	- 연구대상 : - 연구대상자 수 : 명 (중재군 명/대조군 명) - 선정기준 : - 제외기준 : - 연구대상 특성 <table border="1"> <thead> <tr> <th>변수</th> <th>중재군 (n=)</th> <th>비교군 (n=)</th> <th>p값</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>연령(year), mean±SD</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>남/녀, 명(%)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	변수	중재군 (n=)	비교군 (n=)	p값	연령(year), mean±SD				남/녀, 명(%)																																																																			
변수	중재군 (n=)	비교군 (n=)	p값																																																																										
연령(year), mean±SD																																																																													
남/녀, 명(%)																																																																													
중재	중재 :																																																																												
비교중재	비교중재 :																																																																												
추적관찰 및 결과측정	- 추적관찰기간 : - 탈락률 - 중재군 : - 비교군 : - 탈락사유 : - 결과변수 <table border="1"> <thead> <tr> <th>구분</th> <th>측정도구</th> <th>내용</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	구분	측정도구	내용																																																																									
구분	측정도구	내용																																																																											
안전성	부작용 및 이상반응																																																																												
효과성	- 결과 변수 - 연속형 자료 <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">결과변수</th> <th rowspan="2">측정시기</th> <th colspan="2">중재군</th> <th colspan="2">비교군</th> <th rowspan="2">군 간 변화량 차이 mean±SD</th> <th rowspan="2">p값</th> <th rowspan="2">S/ NS</th> </tr> <tr> <th>N</th> <th>mean±SD</th> <th>N</th> <th>mean±SD</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> </tbody> </table>	결과변수	측정시기	중재군		비교군		군 간 변화량 차이 mean±SD	p값	S/ NS	N	mean±SD	N	mean±SD																																																															
결과변수	측정시기			중재군		비교군					군 간 변화량 차이 mean±SD	p값	S/ NS																																																																
		N	mean±SD	N	mean±SD																																																																								

1저자, 연도	Ref ID
---------	--------

- 이분형 자료

결과변수	측정 시기	중재군		비교군		RR/OR/HR (95% CI)	p값	S/NS
		events	Total	events	Total			

결론 ■ 결론 :

기타 ■ 연구비 지원 :

 ■ 연구프로토콜 :

5. 최종 선택문헌

1. 김덕희, 박미정, 김영래, 정소정, 김호성. 특발성 저신장증에서 성장호르몬 치료 효과. 대한소아내분비학회지. 1996;1(1):29-38.
2. Albertsson-Wikland KA, A. S.Gustafsson, J.Hagenas, L.Ivarsson, S. A.Jonsson, B.Kristrom, B.Marcus, C.Nilsson, K. O.Ritzen, E. M.Tuvemo, T.Westphal, O.Aman, J. Dose-dependent effect of growth hormone on final height in children with short stature without growth hormone deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(11):4342-50.
3. Barton JSG, H. M.Cullen, S.Hindmarsh, P. C.Brook, C. G.Preece, M. A. The growth and cardiovascular effects of high dose growth hormone therapy in idiopathic short stature. Clin Endocrinol (Oxf). 1995;42(6):619-26.
4. Bell JP, K. L.Swinford, R. D.Hoffman, A. R.Maneatis, T.Lippe, B. Long-term safety of recombinant human growth hormone in children. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2010;95(1):167-77.
5. Blizzard RC, J.Chernaused, S.Frane, J.Gertner, J.Hintz, R.Hopwood, N.Kaplan, S.Johanson, A.Kirkland, J.Lippe, B.Plotnick, L.Saenger, P.Sherman, B. Idiopathic short stature: Results of a one-year controlled study of human growth hormone treatment. J Pediatr. 1989;115(5):713-9.
6. Child CJQ, C. A.Cutler, G. B., Jr.Moore, W. V.Wintergerst, K. A.Ross, J. L.Rosenfeld, R. G.Blum, W. F. Height Gain and Safety Outcomes in Growth Hormone-Treated Children with Idiopathic Short Stature: Experience from a Prospective Observational Study. Horm Res Paediatr. 2019;91(4):241-51.
7. Chung WYY, H. W.Hwang, J. S.Ko, C. W.Kim, H. S.Jin, D. K.Lee, K. H.Han, H. S.Paranchothy, P.Suh, B. K. Effect of Growth Hormone Therapy on Height Velocity in Korean Children with Idiopathic Short Stature: A Phase III Randomised Controlled Trial. Horm Res Paediatr. 2018;90(1):44-53.
8. Cohen PR, A. D.Weng, W.Kappelgaard, A. M.Rosenfeld, R. G.Germak, J.American Norditropin Study, Group. Efficacy of IGF-based growth hormone (GH) dosing in nonGH-deficient (nonGHD) short stature children with low IGF-I is not related to basal IGF-I levels. Clin Endocrinol (Oxf). 2013;78(3):405-14.
9. Counts DRS, L. A.Geffner, M. E.Rajicic, N.Hey-Hadavi, J.Thornton, P. S.Wajnrajch, M. P.I. S. S. Study Group. A four-year, open-label, multi-center, randomized, two-arm study of Genotropin R in patients with idiopathic short stature: comparison of an individualized, target-driven treatment regimen to standard dosing of Genotropin R - analysis of two-year data. Horm Res Paediatr. 2013;80(4):242-51.
10. Counts DRS, L. A.Rajicic, N.Geffner, M. E.Newfield, R. S.Thornton, P.Carakushansky, M.Escobar, O.Rapaport, R.Levitsky, L.Rotenstein, D.Hey-Hadavi, J.Wajnrajch, M. P. A 4-Year, Open-Label, Multicenter, Randomized Trial of Genotropin R Growth Hormone in Patients with Idiopathic Short Stature: Analysis of 4-Year Data Comparing Efficacy, Efficiency, and Safety between an Individualized, Target-Driven Regimen and Standard Dosing. Horm Res Paediatr. 2015;84(2):79-87.
11. Darendeliler FK, G.Wilton, P. Headache, idiopathic intracranial hypertension and slipped capital femoral epiphysis during growth hormone treatment: a safety update from the KIGS database. Horm Res. 2007;68 Suppl 5:41-7.
12. Deal CK, S.Chanoine, J. P.Lawrence, S.Cummings, E.Rosolowsky, E. T.Marks, S. D.Jia, N.Child, C. J.GeNe, S. I. S. National Board on behalf of the GeNeSIS Canada Investigators. Growth hormone treatment of Canadian children: results from the GeNeSIS phase IV prospective observational study. CMAJ Open. 2018;6(3):E372-E83.

13. Duabene PEFM, E. S.Chase, C.Walker, J. M.Slavik, Z.Betts, P. R.Webber, S. A. Cardiac effects of growth hormone in short normal children: Results after four years of treatment. *Arch Dis Child.* 1995;72(4):337-9.
14. Hopwood NJH, R. L.Gertner, J. M.Attie, K. M.Johanson, A. J.Baptista, J.Kuntze, J.Blizzard, R. M.Cara, J. F.Chernausek, S. D.et al., Growth response of children with non-growth-hormone deficiency and marked short stature during three years of growth hormone therapy. *J Pediatr.* 1993;123(2):215-22.
15. Hou LL, Y.Wu, W.Lin, H. H.Luo, X. P.Ying, Y. Q. Comparison of the efficacy and safety of recombinant human growth hormone in treating idiopathic short stature and growth hormone deficiency in children. *Growth Horm IGF Res.* 2020;53-54:101331.
16. Hwang JSL, H. S.Lee, K. H.Yoo, H. W.Lee, D. Y.Suh, B. K.Ko, C. W.Chung, W. Y.Jin, D. K.Shin, C. H.Han, H. S.Han, S.Kim, H. S. Once-Weekly Administration of Sustained-Release Growth Hormone in Korean Prepubertal Children with Idiopathic Short Stature: A Randomized, Controlled Phase II Study. *Horm Res Paediatr.* 2018;90(1):54-63.
17. Jeong HRS, Y. S.Lee, H. S.Hwang, J. S. The effect of growth hormone treatment on height in children with idiopathic short stature. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2014;27(7-8):629-33.
18. Jung MHS, B. K.Ko, C. W.Lee, K. H.Jin, D. K.Yoo, H. W.Hwang, J. S.Chung, W. Y.Han, H. S.Prusty, V.Kim, H. S. Efficacy and Safety Evaluation of Human Growth Hormone Therapy in Patients with Idiopathic Short Stature in Korea - A Randomised Controlled Trial. *Eur Endocrinol.* 2020;16(1):54-9.
19. Kamp GAW, J. J.de Muinck Keizer-Schrama, S. M.Delemarre-Van de Waal, H. A.Verhoeven-Wind, L.Zwinderman, A. H.Wit, J. M. High dose growth hormone treatment induces acceleration of skeletal maturation and an earlier onset of puberty in children with idiopathic short stature. *Arch Dis Child.* 2002;87(3):215-20.
20. Kemp SFK, J.Attie, K. M.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(9):5247-53.
21. Kim HSY, S. W.Yoo, H. W.Suh, B. K.Ko, C. W.Chung, W. Y.Lee, K. H.Hwang, J. S.Ji, H. J.Ahn, H.Kim, D. H. Efficacy of short-term growth hormone treatment in prepubertal children with idiopathic short stature. *Yonsei Med J.* 2014;55(1):53-60.
22. Kim JS, B. K.Ko, C. W.Lee, K. H.Shin, C. H.Hwang, J. S.Kim, H. S.Chung, W. Y.Kim, C. J.Han, H. S.Kwon, N. Y.Cho, S. Y.Yoo, H. W.Jin, D. K. Recombinant growth hormone therapy for prepubertal children with idiopathic short stature in Korea: a phase III randomized trial. *J Endocrinol Invest.* 2018;41(4):475-83.
23. Lanes RG, P.Weisinger, J. R. Decreased trabecular bone mineral density in children with idiopathic short stature: normalization of bone density and increased bone turnover after 1 year of growth hormone treatment. *J Pediatr.* 1999;135(2 Pt 1):177-81.
24. Lanes RG, P.Esaa, S.Weisinger, J. R. The effect of short- and long-term growth hormone treatment on bone mineral density and bone metabolism of prepubertal children with idiopathic short stature: a 3-year study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002;57(6):725-30.
25. Laron ZK, B.Anin, S.Pertzelan, A.Lilos, P. Growth during and 2 years after stopping GH treatment in prepubertal children with idiopathic short stature. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1997;10(2):191-6.
26. Leschek EWR, S. R.Yanovski, J. A.Troendle, J. F.Quigley, C. A.Chipman, J. J.Crowe, B. J.Ross, J. L.Cassorla, F. G.Blum, W. F.Cutler, G. B., Jr.Baron, J.National Institute of Child, HealthHuman Development-Eli, LillyCo. Growth Hormone Collaborative, Group. Effect of growth hormone treatment on adult height in peripubertal children with idiopathic short stature: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(7):3140-8.

27. Loche SC, P.Setzu, S.Carta, D.Marini, R.Borrelli, P.Cappa, M. Final height after growth hormone therapy in non-growth-hormone-deficient children with short stature. *J Pediatr*. 1994;125(2):196-200.
28. McCaughey ESM, J.Voss, L. D.Betts, P. R. Growth and metabolic consequences of growth hormone treatment in prepubertal short normal children. *Arch Dis Child*. 1994;71(3):201-6.
29. McCaughey ESM, J.Voss, L. D.Betts, P. R. Randomised trial of growth hormone in short normal girls. *Lancet*. 1998;351(9107):940-4.
30. Park SJL, K. H.Lee, C. S.Kim, K. T.Jang, J. H.Shin, D. H.Kim, M. S.Kim, J.Cho, S. Y.Jin, D. K. Impact of growth hormone treatment on scoliosis development and progression: analysis of 1128 patients with idiopathic short stature. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2021;34(2):243-50.
31. Quigley CAC, C. J.Zimmermann, A. G.Rosenfeld, R. G.Robison, L. L.Blum, W. F. Mortality in Children Receiving Growth Hormone Treatment of Growth Disorders: Data From the Genetics and Neuroendocrinology of Short Stature International Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(9):3195-205.
32. Quigley CAG, A. M.Crowe, B. J.Robling, K.Chipman, J. J.Rose, S. R.Ross, J. L.Cassorla, F. G.Wolka, A. M.Wit, J. M.Rekers-Mombarg, L. T.Cutler, G. B., Jr. Safety of growth hormone treatment in pediatric patients with idiopathic short stature. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(9):5188-96.
33. Rekers-Mombarg LTMM, G. G.Wit, J. M.Matranga, A. M. C.Buckler, J. M. H.Butenandt, O.Chaussain, J. L.Frisch, H.Leiberman, E.Yturiaga, R.Aarskog, D.Chatelain, P. G.Colle, M.Dacou-Voutetakis, C.Delemarre-van de Waal, H. A.Girard, F.Gosen, J. J.Irle, U.Jansen, M.Jean, R.Job, J. C.Kaar, M. L.Kollemann, F.Lenko, H. L.Muhlenberg, R.De Muinck Keizer-Schrama, S. M. P. F.Oostdijk, W.Otten, B. J.Piersson, M.Preece, M. A.Price, D. A.Rayner, P. H. W.Rouwe, C.Schmitt, K.Sippell, W. G.Blumel, P.Vulsma, T.Waelkens, J. J. J. Growth hormone therapy with three dosage regimens in children with idiopathic short stature. *J Pediatr*. 1998;132(3 I):455-60.
34. Rhie YJY, J. H.Choi, J. H.Chae, H. W.Kim, J. H.Chung, S.Hwang, I. T.Shin, C. H.Kim, E. Y.Kim, H. S. Long-term safety and effectiveness of growth hormone therapy in Korean children with growth disorders: 5-year results of LG Growth Study. *PLoS ONE*. 2019;14(5):e0216927.
35. Sotos JFT, N. J. Growth hormone significantly increases the adult height of children with idiopathic short stature: comparison of subgroups and benefit. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2014;2014(1):15.
36. Tao SL, G.Wang, Q.Hu, Y. Efficacy and Safety of Human Growth Hormone in Idiopathic Short Stature. *Indian J Pediatr*. 2015;82(7):625-8.
37. van Gool SAK, G. A.Odink, R. J.de Muinck Keizer-Schrama, S. M.Delemarre-van de Waal, H. A.Oostdijk, W.Wit, J. M. High-dose GH treatment limited to the prepubertal period in young children with idiopathic short stature does not increase adult height. *Eur*. 2010;162(4):653-60.
38. Wit JMR-M, L. T.Cutler, G. B.Crowe, B.Beck, T. J.Roberts, K.Gill, A.Chaussain, J. L.Frisch, H.Yturriaga, R.Attanasio, A. F. Growth hormone (GH) treatment to final height in children with idiopathic short stature: evidence for a dose effect. *J Pediatr*. 2005;146(1):45-53.
39. Wit JMR, D. H.Drop, S. L.Oostdijk, W.Gons, M.Otten, B. J.Delemarre-van de Waal, H. A.Reeser, M.Waelkens, J. J.Bot, A. A controlled trial of methionyl growth hormone therapy in prepubertal children with short stature, subnormal growth rate and normal growth hormone response to secretagogues. Dutch Growth Hormone Working Group. *Acta Paediatr Scand*. 1989;78(3):426-35.
40. Ying YQH, L.Liang, Y.Wu, W.Luo, X. P. Efficacy and safety of recombinant human growth hormone in treating Chinese children with idiopathic short stature. *Growth Horm IGF Res*. 2018;42-43:80-5.

6. 소마트로핀 주사제

제품명	업체명	허가일	제조/수입
그로트로핀투주(재조합인성장호르몬)	동아에스티(주)	1996-02-16	제조
그로트로핀투주(재조합인성장호르몬)(수출용)	동아에스티(주)	2020-07-24	제조
그로트로핀투주12IU(재조합인성장호르몬)(수출용)	동아에스티(주)	2003-06-20	제조
그로트로핀투주사액(재조합인성장호르몬)	동아에스티(주)	2003-04-22	제조
그로트로핀투주사액(재조합인성장호르몬)(수출용)	동아에스티(주)	2020-07-24	제조
그로트로핀투주사액카트리지(재조합인성장호르몬)	동아에스티(주)	2007-11-19	제조
노디트로핀노디플렉스주15mg/1.5mL(소마트로핀, 유전자재조합)	노보노디스크제약(주)	2011-10-19	수입
노디트로핀노디플렉스주10mg/1.5mL(소마트로핀, 유전자재조합)	노보노디스크제약(주)	2004-06-02	수입
대웅소마트로핀원액	(주)대웅제약	2012-02-08	제조
동아재조합소마트로핀최종원액III(8IU/mL)(액상바이알용)(원료)(수출용)	동아에스티(주)	2016-04-14	제조
동아재조합소마트로핀최종원액IV(30IU/2.7mL)(액상카트리지용)(원료)(수출용)	동아에스티(주)	2016-04-14	제조
동아재조합소마트로핀최종원액II(12IU/1.2mL)(동결건조바이알용)(원료)(수출용)	동아에스티(주)	2016-04-14	제조
동아재조합소마트로핀최종원액I(4IU/0.8mL)(동결건조바이알용)(원료)(수출용)	동아에스티(주)	2016-04-14	제조
동아재조합소마트로핀농축원액(원료)(수출용)	동아에스티(주)	2013-02-22	제조
디클라제주3mg(소마트로핀, 유전자재조합)	(주)엘지화학	2007-01-12	제조
소마트로주(소마트로핀)(수출용)	한국코러스(주)	2010-02-09	제조
싸이젠리퀴드카트리지주8mg/mL(소마트로핀)	머크(주)	2012-03-30	수입
싸이젠리퀴드카트리지주5.83mg/mL(소마트로핀)	머크(주)	2012-03-30	수입
싸이트로핀에이카트리지주 5mg(15IU)(소마트로핀)	싸이젠코리아(주)	2014-01-28	수입
싸이트로핀에이카트리지주10mg(30IU)(소마트로핀)	싸이젠코리아(주)	2014-01-28	수입
유트로핀주(소마트로핀, 유전자재조합)	(주)엘지화학	1992-07-31	제조
유트로핀주12IU(소마트로핀, 유전자재조합)	(주)엘지화학	2018-12-03	제조
유트로핀주15IU(5mg)(소마트로핀)	(주)엘지화학	2002-07-10	제조
유트로핀플러스주 24mg (소마트로핀, 유전자재조합)	(주)엘지화학	2008-01-31	제조
조맥톤12.96IU(소마트로핀)	한국페링제약(주)	2008-02-18	수입
조맥톤주10밀리그램(소마트로핀)	한국페링제약(주)	2011-11-22	수입
지노트로핀고퀵펜주16아이유(5.3밀리그램)(소마트로핀)	한국화이자제약(주)	2016-10-27	수입
지노트로핀고퀵펜주36아이유(12밀리그램)(소마트로핀)	한국화이자제약(주)	2016-10-27	수입
지노트로핀주12mg(소마트로핀)	한국화이자제약(주)	2012-04-20	수입
지노트로핀주16아이유(5.3밀리그램)(소마트로핀, 유전자재조합)	한국화이자제약(주)	2006-09-05	수입
케어트로핀바이알주(소마트로핀)	(주)대웅제약	2007-02-05	제조
케어트로핀카트리지주(소마트로핀)	(주)대웅제약	2010-12-28	제조

발행일 2022. 4. 30.

발행인 한 광 협

발행처 한국보건의료연구원

이 책은 한국보건의료연구원에 소유권이 있습니다.
한국보건의료연구원의 승인 없이 상업적인 목적으로
사용하거나 판매할 수 없습니다.

ISBN : 978-89-6834-897-6