

NECA-의료기술재평가사업

NECA-R-23-001-51 (2024. 3.)



의료기술재평가보고서 2024

# 인슐린양 성장인자결합 단백질 3

## 의료기술재평가사업 총괄

---

김민정 한국보건의료연구원 보건의료평가연구본부 본부장

김윤정 한국보건의료연구원 보건의료평가연구본부 재평가사업팀 팀장

## 연구진

---

### 담당연구원

이지연 한국보건의료연구원 재평가사업단 연구원

### 부담당연구원

서재경 한국보건의료연구원 재평가사업단 부연구위원

## 주 의

---

1. 이 보고서는 한국보건의료연구원에서 수행한 의료기술재평가사업(NECA-R-23-001)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
알기 쉬운 의료기술재평가 .....	1
<b>I. 서론 .....</b>	<b>1</b>
1. 평가배경 .....	1
1.1 평가대상 의료기술 개요 .....	1
1.2 국내외 보험 및 행위등재 현황 .....	7
1.3 질병 특성 및 현존하는 의료기술 .....	9
1.4 국내외 임상진료지침 .....	14
1.5 관련 체계적 문헌고찰 및 일차문헌 현황 .....	14
1.6 기존 의료기술평가 .....	15
2. 평가목적 .....	15
<b>II. 평가방법 .....</b>	<b>16</b>
1. 체계적 문헌고찰 .....	16
1.1 개요 .....	16
1.2 핵심질문 .....	16
1.3 문헌검색 .....	17
1.4 문헌선정 .....	18
1.5 비뚤림위험 평가 .....	19
1.6 자료추출 .....	19
1.7 자료합성 .....	19
2. 권고등급 결정 .....	21
<b>III. 평가결과 .....</b>	<b>21</b>
1. 문헌선정 결과 .....	21
1.1 문헌선정 개요 .....	21
1.2 선택문헌 특성 .....	22
1.3 비뚤림위험 평가결과 .....	27
2. 분석결과 .....	29
2.1 안전성 .....	29
2.2 효과성 .....	29
<b>IV. 결과요약 및 결론 .....</b>	<b>47</b>
1. 평가결과 요약 .....	47
1.1 안전성 .....	47
1.2 효과성 .....	47

2. 결론 및 제언 ..... 48

**V. 참고문헌 ..... 49**

**VI. 부록 ..... 51**

1. 의료기술재평가위원회 ..... 51  
2. 소위원회 ..... 52  
3. 문헌검색현황 ..... 53  
4. 비돌림위험 평가 및 자료추출 양식 ..... 57  
5. 최종선택문헌 ..... 60

## 표 차례

표 1.1 고시개편 전후 코드정보	1
표 1.2 성장호르몬-인슐린 유사 성장인자- I 축 이상으로 인한 질환별 관련 호르몬의 변화양상	3
표 1.3 성장호르몬 관련 단백[정밀면역검사]에 대한 연도별 진료행위 통계	5
표 1.4 성장호르몬 관련 단백[정밀면역검사]에 대한 요양기관 종별 진료행위 통계	5
표 1.5 성장호르몬 관련 단백[정밀면역검사]에 대한 2022년 연령구간별 청구건수(건)	6
표 1.6 국내 식품의약품안전처 장비허가사항	7
표 1.7 국내 식품의약품안전처 시약허가사항	7
표 1.8 건강보험 요양 급여·비급여 비용 목록 등재 현황(2023년 2월판) 및 추가정보	8
표 1.9 고시항목 상세(고시개편 전)	8
표 1.10 국외 보험 및 행위 등재 현황	8
표 1.11 성장호르몬제(Somatropin 주사제) 관련 약제고시(제2019-252호)	10
표 1.12 건강보험 요양 급여·비급여 비용 목록 등재 현황(2023년 2월판)	10
표 1.13 성장호르몬 자극검사/억제검사에 대한 진료행위 통계	11
표 1.14 IGFBP-3 검사(D344002*, D344102*)의 다빈도상병(청구건수 단위: 건)	11
표 1.15 연도별 '달리 분류되지 않은 단신' 국내 환자수 및 진료현황 통계	12
표 1.16 연도별 '뇌하수체기능저하' 국내 환자수 및 진료현황 통계	12
표 1.17 연도별 '기대되는 정상 생리학적 발달의 기타 결여' 국내 환자수 및 진료현황 통계	13
표 1.18 연도별 '임신기간에 비해 과소 크기' 국내 환자수 및 진료현황 통계	13
표 2.1 PICROTS-SD 세부 내용	17
표 2.2 국외 전자 데이터베이스	17
표 2.3 국내 전자 데이터베이스	18
표 2.4 문헌의 선택 및 배제기준	18
표 2.5 권고등급	20
표 3.1 선택문헌의 특성	23
표 3.2 소아에서 IGFBP-3 검사와 IGF- I 검사의 진단정확성	33
표 3.3 성인에서 IGFBP-3 검사와 IGF- I 검사의 진단정확성	44
표 3.4 통합 진단정확성 요약표	46

## 그림 차례

그림 1.1 성장호르몬-인슐린양 성장인자 I 축	2
그림 1.2 인슐린양 성장인자 체계(IGF system)	2
그림 1.3 연령에 따른 혈청 IGFBP-3 농도	4
그림 1.4 2022년 연령구간별 청구건수(건)	6
그림 3.1 문헌선정 흐름도	21
그림 3.2 비뿔림위험 그래프	27
그림 3.3 비뿔림위험 평가결과 요약	28
그림 3.4 출판비뿔림위험 평가결과	28
그림 3.5 IGFBP-3 검사의 진단정확도 숲그림(소아)	30
그림 3.6 IGFBP-3 검사의 진단정확도 SROC 곡선(소아)	30
그림 3.7 IGFBP-3 and IGF- I 병용검사의 진단정확도 숲그림(소아)	31
그림 3.8 IGFBP-3 and IGF- I 병용검사의 진단정확도 SROC 곡선(소아)	31
그림 3.9 IGF- I 검사의 진단정확도 숲그림(소아)	32
그림 3.10 IGF- I 검사의 진단정확도 SROC 곡선(소아)	32
그림 3.11 IGFBP-3 검사의 진단정확도 숲그림(성인)	42
그림 3.12 IGFBP-3 검사의 진단정확도 SROC 곡선(성인)	42
그림 3.13 IGF- I 검사의 진단정확도 숲그림(성인)	43
그림 3.14 IGFBP- I 검사의 진단정확도 SROC 곡선(성인)	43

# 요약문 (국문)

## 평가배경

인슐린양 성장인자결합단백질 3 (Insulin-Like Growth Factor Binding Protein 3, IGFBP-3) 검사는 성장호르몬결핍증의 진단과 치료경과 관찰을 위한 검사로, 신의료기술평가제도 도입 이전에 급여 등재되어 사용되었다. 관련 임상진료지침 검토를 통해 재평가 주제로 발굴되었으며, 다양한 대체 의료기술이 존재하는 현시점에서 비교기술 대비 동 기술의 효과성에 대한 근거를 확인하고자 2023년 제6차 의료기술재평가위원회(2023. 6. 2.)에서 재평가 계획서 및 소위원회 구성안에 대해 심의를 받아 재평가를 수행하였다.

본 평가의 목적은 성장호르몬결핍증 (의심)환자에서 인슐린양 성장인자결합단백질 3의 임상적 안전성 및 효과성 등에 대한 의과학적 근거평가를 통해 보건의료자원의 효율적 사용을 위한 정책적 의사결정을 지원하고자 하였다.

## 평가방법

성장호르몬결핍증 (의심)환자에서 인슐린양 성장인자결합단백질 3 검사에 대한 안전성 및 효과성 평가를 위해 체계적 문헌고찰을 수행하였다. 모든 평가방법은 평가목적에 고려하여 “인슐린양 성장인자결합단백질 3 소위원회(이하 ‘소위원회’라 한다)”의 논의를 거쳐 확정하였다. 소위원회 구성은 소아청소년과(소아내분비대사) 2인, 내분비내과 1인, 진단검사의학과 1인, 근거기반의학과 1인의 전문가 6인으로 구성하였다.

평가의 핵심질문은 “인슐린양 성장인자결합단백질 3은 성장호르몬결핍증 (의심)환자에서 성장호르몬결핍증 진단 보조 및 치료경과 관찰에 임상적으로 안전하고 효과적인가?”이었고, 안전성은 검사 관련 합병증과 위음성으로 인한 치료지연 및 위양성으로 인한 과잉진단을 지표로 설정하였고, 효과성은 진단정확성과 치료경과 관찰(성장호르몬 치료효과 평가, 부작용 모니터링)을 지표로 평가하였다.

체계적 문헌고찰은 핵심질문을 토대로 국외 3개, 국내 3개 데이터베이스에서 검색하였으며, 문헌 선정과정은 문헌선택 및 배제기준에 따라 2명의 평가자가 독립적으로 수행하고, 의견의 불일치가 있는 경우에는 평가자 간 합의 및 소위원회 회의를 통해 최종 논문을 결정하였다. 문헌의 비뮴류위험 평가는 Quality assessment of diagnostic accuracy studies-2 (QUADAS-2)를 사용하여 2명의 평가자가 독립적으로 평가하였으며, 의견이 불일치한 경우 평가자 간 합의를 통해 일치된 결과를 도출하였다. 사전에 정한 자료추출 서식을 활용하여 자료를 추출하여 진단정확성을 표로 제시하고, 양적 분석이 가능한 경우 메타분석을 하였다.

## 평가결과

본 평가에 최종 선택된 연구는 진단법평가연구 34편으로, 경제성을 보고하는 문헌은 없었다. 대상자는 대부분의 문헌에서 저신장을 주호소로 내원한 소아 및 청소년이었고, 중재검사는 IGFBP-3 단독 검사와 더불어 IGFBP-3 와 Insulin-Like Growth Factor I (IGF-I)의 병용검사(IGFBP-3 및/또는 IGF-I, IGF-I/IGFBP-3 ratio 등)를 하였다. 비뿔림위험 평가결과 환자선택 영역에서 ‘불확실’이 64.7%, ‘높음’이 11.8%였고, 중재검사 영역에서 ‘높음’이 32.4%였다.

## 안전성

검사 관련 합병증이나 위음성으로 인한 치료지연, 위양성으로 인한 과잉진단을 보고한 문헌은 없었다. 혈액을 채취하여 체외에서 이루어지는 검사로 환자에게 직접적인 위해를 가하지 않고, 성장호르몬결핍증 진단의 보조검사인 점을 고려했을 때 동 검사로 인한 치료지연이나 과잉진단이 발생할 우려는 낮아 안전한 기술로 판단하였다.

## 효과성

임상적 효과성은 성장호르몬결핍증을 진단하는 진단정확성과 치료경과 관찰로 평가하였다. 치료경과 관찰은 성장호르몬 치료의 효과를 평가하거나 부작용을 모니터링하는 경우로 정의하였으나, 이를 보고한 문헌은 없었다.

진단정확성은 소아와 성인을 구분하여 분석하였다. 소아에서 성장호르몬결핍증 진단정확성을 제시한 33편 중 동일한 임계값(-2 표준편차(standard deviation, SD))에서의 진단정확성을 제시하여 합성 가능한 문헌을 메타분석하였다. 분석결과 IGFBP-3 단독검사(22편)의 진단정확성은 통합 민감도 0.49 (95% 신뢰구간(confidence interval, CI) 0.37-0.61), 통합 특이도 0.89 (95% CI 0.84-0.93), 통합 곡선하면적(area under the curve, AUC) 0.82 (95% CI 0.79-0.85)였고, IGFBP-3와 IGF-I 병용검사(5편)는 통합 민감도 0.47 (95% CI 0.12-0.85), 통합 특이도 0.90 (95% CI 0.80-0.96), 통합 AUC 0.88 (95% CI 0.85-0.91)이었다. 비교검사인 IGF-I 단독검사(17편)의 진단정확성은 통합 민감도 0.60 (95% CI 0.47-0.73), 통합 특이도 0.82 (95% CI 0.73-0.89), 통합 AUC 0.79 (95% CI 0.76-0.83)였다.

성인에서 성장호르몬결핍증을 진단한 문헌은 소아에서의 진단정확성도 제시한 1편을 포함하여 총 2편이었다. 공통적으로 제시한 임계값 -2 SD에 대해 메타분석한 결과 IGFBP-3 단독검사의 진단정확성은 통합 민감도 0.59 (95% CI 0.41-0.74), 통합 특이도 0.96 (95% CI 0.91-0.99), 통합 AUC 0.96이었고, IGF-I 단독검사의 진단정확성은 통합 민감도 0.80 (95% CI 0.69-0.88), 통합 특이도 0.99 (95% CI 0.96-1.00), 통합 AUC 0.96이었다.



## 결론 및 제언

체계적 문헌고찰 결과 인슐린양 성장인자결합단백질 3 검사는 혈액을 이용한 체외 검사로 안전성은 문제가 없다고 판단하였다. 소아에서는 IGFBP-3 검사의 민감도가 낮아 성장호르몬결핍증 진단을 위해 사용하는 것은 적절하지 않지만 특이도가 높아 성장 평가의 방법과 종료 시점을 설정하거나 성장호르몬 자극검사 시행 여부 결정에 추가적인 정보를 제공할 수 있는 검사라고 판단하였다. 성장호르몬결핍증 치료 모니터링 목적으로 IGFBP-3 검사를 사용하는 것에 대한 문헌적 근거가 부족하여 유용성을 판단하기 어렵다고 제시하였다. 성인에서는 성장호르몬결핍증 진단 보조 및 치료 모니터링 목적으로 IGFBP-3 검사를 사용하는 것에 대한 근거가 부족하여 유용성을 판단하기 어렵다고 제시하였다.

2024년 제3차 의료기술재평가위원회(2024. 3. 8.)에서는 의료기술재평가사업 관리지침 제4조제10항에 의거 “인슐린양 성장인자결합단백질 3”에 대해 다음과 같이 심의하였다.

의료기술재평가위원회는 임상적 안전성과 효과성의 근거 및 그 외 평가항목 등을 종합적으로 고려하였을 때, 국내 임상상황에서 성장호르몬결핍증(의심)환자를 대상으로 성장호르몬 자극검사 시행 여부를 결정하거나 치료 및 추적관찰 종료 시점을 결정하는데 유용하게 사용될 수 있어 인슐린양 성장인자결합단백질 3을 ‘조건부 권고함’으로 심의하였다.

## 주요어

성장호르몬결핍증, 저신장증, 인슐린양 성장인자결합단백질 3, 인슐린양 성장인자 I  
Growth Hormone Deficiency, GHD; Short Stature;  
Insulin-Like Growth Factor Binding Protein 3, IGFBP-3; Insulin-Like Growth Factor I, IGF- I

# 알기 쉬운 의료기술재평가

## 성장호르몬결핍증 (의심)환자에서 인슐린양 성장인자결합단백질 3 검사가 안전하고 효과적인가요?

### 질환 및 의료기술

인슐린양 성장인자결합단백질 3 (Insulin-like growth factor binding protein 3, IGFBP-3)은 성장호르몬의 자극으로 생산되고 다른 성장인자들과 결합하여 신체를 성장시키는 역할을 하여 성장호르몬 결핍증을 선별하는 체외진단검사이다. 성장호르몬결핍증 소아의 약 80%에서는 IGF- I 과 IGFBP-3이 나이와 성별에 따른 평균보다 수치가 낮다. 성인에서는 말단비대증 환자에서 IGF- I 과 IGFBP-3의 농도가 증가하고, 성장호르몬결핍증 환자에서는 감소한다.

IGFBP-3 검사는 성장호르몬결핍증의 진단을 보조하거나 성장호르몬결핍증 치료 시 치료경과를 관찰하기 위해 혈액을 채취하여 IGFBP-3의 농도를 측정하는 검사로, 현재 건강보험 기준 급여로 사용되고 있다.

### 의료기술의 안전성 · 효과성

성장호르몬결핍증 (의심)환자에서 IGFBP-3 검사가 안전하고 효과적인지를 평가하기 위해 34편의 문헌을 검토하였다. 혈액을 채취하여 체외에서 이루어지는 검사로 안전하며, 민감도(질병이 있는 환자 중 검사결과가 양성으로 나타날 확률)가 낮아 성장호르몬결핍증 진단을 위해 사용하는 것은 적절하지 않지만, 특이도(질병이 없는 환자 중 검사결과가 음성으로 나타날 확률)가 높아 소아의 성장 평가방법과 종료 시점을 설정하거나 성장호르몬 자극검사 시행 여부 결정에 추가적인 정보를 제공할 수 있다는 의견이었다. 성인에서는 성장호르몬결핍증 진단 보조 및 치료 모니터링 목적으로 IGFBP-3 검사를 사용하는 것에 대한 근거가 부족하여 유용성을 판단하기 어렵다는 의견이었다.

### 결론 및 권고문

의료기술재평가위원회는 임상적 안전성과 효과성의 근거 및 그 외 평가항목 등을 종합적으로 고려하였을 때, 국내 임상상황에서 성장호르몬결핍증 (의심)환자를 대상으로 성장호르몬 자극검사 시행 여부를 결정하거나 치료 및 추적관찰 종료 시점을 결정하는데 유용하게 사용될 수 있어 인슐린양 성장인자결합단백질 3을 “조건부 권고함”으로 결정하였다.

## 1. 평가배경

인슐린양 성장인자결합단백질 3 (Insulin-Like Growth Factor Binding Protein 3, IGFBP-3) 검사는 성장호르몬결핍증의 진단과 치료경과 관찰을 위한 검사이다. 신의료기술평가제도 도입 이전에 급여 등재되어 사용되었고, 2018년 요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부 사항의 일부 개정에 따라 행위분류가 개편되어 아래 <표 1.1>과 같이 세부 내용이 신설되었다(보건복지부 고시 제2017-224호, 2017. 12. 14.). 관련 임상진료지침 검토를 통해 재평가 주제로 발굴되었으며, 다양한 대체 의료기술이 존재하는 현시점에서 비교기술 대비 동 기술의 효과성에 대한 근거를 확인하고자 하였다.

표 1.1 고시개편 전후 코드정보

	개편 전	개편 후
세분류	내분비검사	내분비진단검사-뇌하수체
분류번호	너231(너231주)	누-344(누-344주)
수가코드	CX231(CX731)	D3440(D3441)
분류	인슐린양 성장인자결합단백질 3 (핵의학적 방법)	성장호르몬 관련 단백질[정밀면역검사](핵의학적 방법)
세부코드	-	(01) 인슐린양 성장인자 1 (02) 인슐린양 성장인자결합단백질 3

출처: 건강보험심사평가원 홈페이지

### 1.1 평가대상 의료기술 개요

#### 1.1.1 성장호르몬과 인슐린양 성장인자 I

성장호르몬은 뇌하수체 전엽에 위치한 성장호르몬분비세포(somatotroph)에서 합성되고 분비되는 뇌하수체호르몬 중 하나로 성장대사를 포함한 여러 생리적 과정을 조절한다. 혈중에 방출된 성장호르몬은 말초의 표적조직(지방조직, 연골, 골격근, 기타조직)에 직접 작용하기도 하지만 대부분은 간에서, 일부는 근육에서 인슐린양 성장인자 I (insulin-like growth factor I, IGF- I)을 생산하게 하여 표적기관인 지방조직, 연골, 골격근, 기타 조직에서의 성장이나 지방분해 작용을 한다(진단검사의학회, 2021).

성장호르몬의 분비는 시상하부에서 분비되는 성장호르몬 방출호르몬(growth hormone-releasing hormone, GHRH)과 성장호르몬 억제인자(somatostatin)에 의해 음성 되먹임 기전으로 조절된다.



### 1.1.3 성장장애와 인슐린양 성장인자결합단백질 3

성장호르몬은 IGF- I 의 합성을 조절하는 가장 중요한 인자로서 주로는 간세포 표면에 존재하는 성장호르몬 수용체를 통해 IGF- I 과 IGFBP-3의 생산을 자극하며 성장판에서 IGF- I 의 합성과 전연골세포의 증식을 촉진한다. 합성된 IGF- I 은 대부분 IGFBP-3, ALS (acid-labile subunit)와 결합하여 삼중복합체를 형성하여 혈액 내에 존재하다가 표적세포의 제1형 IGF 수용체와 결합한 후 세포의 신호전달 경로를 거쳐 신체의 성장을 증가시킨다(Lavin, 2010).

성장호르몬결핍증 환자의 약 80%에서는 IGF- I 이 나이와 성별에 따른 평균보다 2 표준편차 미만으로 낮은 수치를 보이며, IGFBP-3도 낮은 수치를 보인다. 성인에서는 말단비대증 환자에서 IGF- I , IGFBP-3 및 ALS의 농도가 증가하고, 성장호르몬결핍증 환자의 경우 감소한다. 아래 <표 1.2>는 성장호르몬-IGF- I 축의 이상으로 인한 질환별 관련 호르몬의 변화양상을 정리한 것이다(진단검사의학회, 2021).

표 1.2 성장호르몬-인슐린 유사 성장인자- I 축 이상으로 인한 질환별 관련 호르몬의 변화양상

질환명	GH	IGF- I	IGFBP-2	IGFBP-3	GHBP
GH 결핍증		↓	↑	↓	N
부분 GH 결핍증	N	↓ or N	↑ or N	↓ or N	N
GH 저항증(IGF 결핍)	↑	↓	↑	↓	N or ↑
소아에서 전신질환에 의한 단신	N	↓ or N	↑ or N	↓ or N	N
영양결핍	N or ↑	↓ or N	↑ or N	↓ or N	N
정상 단신 소아	N	↓ or N	N	N	N or ↓
말단비대증/거인증	↑	↑	↓	↑	N

GH, growth hormone; GHBP, growth hormone binding protein (circulating, extracellular position of GH receptor); IGF- I , insulin-like growth factor- I ; IGFBP, insulin-like growth factor binding protein; N: normal  
출처: 진단검사의학회, 2021

이에 IGF-I과 IGFBP-3의 측정은 성장호르몬결핍증 진단과 성장호르몬 치료 후 효과 및 안전성 평가에 사용될 수 있다. 성장호르몬결핍증의 진단에는 출생력과 가족력, 신체계측치, 성장호르몬 자극검사 등의 생화학적 검사, 유전학적 검사 등 여러 진단 수단의 다각적 검토가 이루어지는데, 그중 IGF- I 과 IGFBP-3는 인슐린, 클로니딘, 아르기닌, 엘-도파, 글루카곤, 성장호르몬방출호르몬 등의 약물 중 2가지 이상의 약물을 이용한 성장호르몬 자극검사의 단점을 보완하는 유용한 수단으로 성장호르몬결핍증의 선별검사로 이용되어 왔다(김호성, 2003). 성장호르몬의 경우 박동적으로 분비되어 일주성이 있는 반면, IGF- I 과 IGFBP-3는 일중 변동이 없고 운동과 스트레스 등의 영향을 받지 않아 1회 측정으로 성장호르몬 분비상태를 추정할 수 있기 때문이다(대한내분비학회 보험위원회, 2008).

한편 IGF- I 농도의 증가가 말단비대증을 강하게 암시하는 반면 성장호르몬결핍증 환자의 약 25%까지는 정상치의 하한에 해당하는 수치를 보여, 정상 IGF- I 농도는 성장호르몬결핍증의 진단을 배제할 수 없다(Lavin, 2010). 또한 IGF- I 의 감소는 시상하부나 뇌하수체 이상에 의한 성장호르몬의 결핍 외에도 악액질, 영양결핍, 패혈증으로 인해 성장호르몬 저항성이 발생한 경우에도 나타날 수 있다(대한내분비학회 보험위원회, 2008). 이와 같은 IGF- I 의 특성으로 인해 상대적으로 연령과 영양상태 등의 영향을 덜 받는 IGFBP-3를 IGF- I 과 함께 측정할 것이 제안되었다. 그러나 IGFBP-3의 민감도가 50% 정도로 높지 않고

IGF- I 단독 측정보다 이점이 없음이 다수의 연구에서 보고되고 있다(Murray 등, 2016).

또한 성장호르몬 치료 중 용량 조절 및 치료효과 판정을 위한 IGF-I과 IGFBP-3의 측정에 대해, 신장의 증가가 IGF- I, IGFBP-3 증가와 상관관계를 보이며 IGF- I이 정상범위까지 회복되지 않는 경우 치료반응도 떨어지는 양상을 보인다는 연구가 있으나(김호성, 2003), 이에 대한 근거는 확립되지 않았다(Collet-Solberg 등, 2019).

### 1.1.4 검사방법

성장호르몬결핍증의 진단이나 성장호르몬결핍증 치료 시 치료경과 관찰을 목적으로 수행하는 검사로, 방사면역측정법(radioimmunoassay, RIA), 효소면역측정법(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA), 미세입자효소면역검사법(microparticle enzyme immunoassay, MEIA), 형광효소면역측정법(fluorescent enzyme immunoassay, FEIA), 화학발광면역측정법(chemiluminescent immunoassay, CIA) 등의 면역학적 방법으로 측정한다.

1:101로 희석한 혈청 검체, 표준액, 정도관리용액을 준비하고, 면역발광측정법의 경우 의료용면역발광측정장치를 이용하여, 면역방사계수측정법(immunoradiometric assay, IRMA)의 경우 감마계측기( $\gamma$ -counter)를 이용하여 검사를 수행한다. 튜브에 결합된 항 IGFBP-3의 양은 검체에 존재하는 IGFBP-3의 농도와 비례하며, 검체의 IGFBP-3 농도는 표준곡선을 이용하여 측정한다. 아래 <그림 1.3>은 건강한 사람에서 연령에 따른 혈청 IGFBP-3의 농도를 나타낸 것이다.

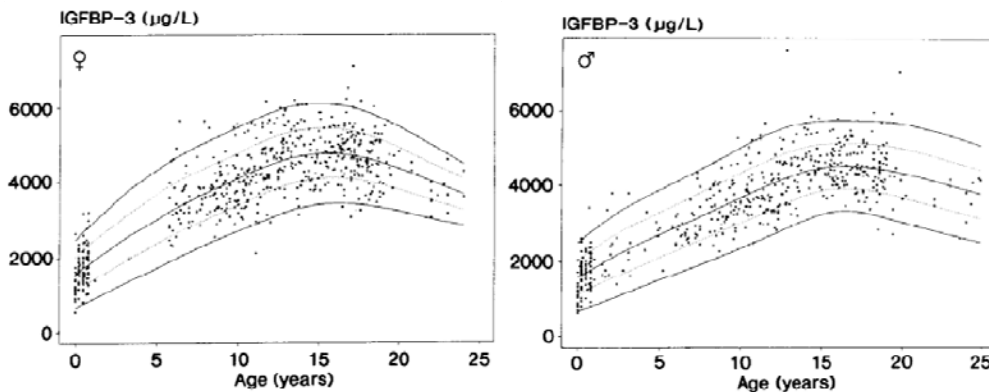


그림 1.3 연령에 따른 혈청 IGFBP-3 농도

출처: Juul 등, 1995

### 1.1.5 검사 현황

IGF-I, IGFBP-3 검사의 연도별 진료실인원, 청구건수, 청구금액은 2018년부터 2022년까지 지속적으로 증가하고 있다(표 1.3). 같은 기간 요양기관 종별 환자 수와 청구 건수는 아래 <표 1.4>와 같이 IGF-I과 IGFBP-3 모두 종합병원급에서 가장 많았다(2022년 기준 IGF-I 6만 4천여 건, IGFBP-3 4만여 건). 핵의학 적 방법으로 측정하는 경우 IGF-I과 IGFBP-3 모두 상급종합병원급에서 가장 많이 사용되었고(2022년 기준 IGF-I 5만 8천여 건, IGFBP-3 2만여 건) 이후 종합병원급, 병원급, 의원급 순서로 사용되었다.



표 1.3 성장호르몬 관련 단백[정밀면역검사]에 대한 연도별 진료행위 통계

	2018년	2019년	2020년	2021년	2022년
<b>(D344001*) 성장호르몬 관련 단백[정밀면역검사]-인슐린양 성장인자 1</b>					
진료실인원(명)	62,350	74,248	89,437	137,047	151,100
청구건수(건)	82,348	96,722	122,062	181,385	208,888
청구금액(원) <sup>†</sup>	1,640,625,616	1,990,394,985	2,567,256,642	3,893,512,251	4,558,634,318
<b>(D344101*) 성장호르몬 관련 단백[정밀면역검사]-핵의학적 방법-인슐린양 성장인자 1</b>					
진료실인원(명)	40,688	48,820	53,726	70,378	76,453
청구건수(건)	55,231	65,863	74,237	98,245	108,513
청구금액(원) <sup>†</sup>	1,084,683,334	1,329,822,512	1,555,055,330	2,082,075,819	2,345,772,096
<b>(D344002*) 성장호르몬 관련 단백[정밀면역검사]-인슐린양 성장인자결합단백질 3</b>					
진료실인원(명)	28,101	36,189	49,166	70,766	79,430
청구건수(건)	37,432	47,783	66,053	96,530	114,564
청구금액(원) <sup>†</sup>	726,852,552	957,532,443	1,364,744,075	2,031,003,294	2,474,579,150
<b>(D344102*) 성장호르몬 관련 단백[정밀면역검사]-핵의학적 방법-인슐린양 성장인자결합단백질 3</b>					
진료실인원(명)	15,362	19,390	21,757	27,013	29,706
청구건수(건)	21,233	26,945	30,695	38,839	43,680
청구금액(원) <sup>†</sup>	409,971,607	530,833,267	635,804,311	815,639,066	939,071,313

<sup>†</sup> 청구금액은 전체 진료비가 아닌 행위에 대한 청구 금액임(종별 가산 적용)  
출처: 국민건강보험공단 통계관리부 제공(통계관리부-2364, 2023-09-15)

표 1.4 성장호르몬 관련 단백[정밀면역검사]에 대한 요양기관 종별 진료행위 통계

요양기관 종별	2018년		2019년		2020년		2021년		2022년	
	진료실 인원(명)	청구 건수(건)	진료실 인원(명)	청구 건수(건)	진료실 인원(명)	청구 건수(건)	진료실 인원(명)	청구 건수(건)	진료실 인원(명)	청구 건수(건)
<b>(D344001*) 성장호르몬 관련 단백[정밀면역검사]-인슐린양 성장인자 1</b>										
상급종합병원	22,762	32,060	25,321	36,162	26,656	38,948	32,877	48,935	35,178	52,996
종합병원	23,834	29,500	26,927	33,559	31,607	40,038	43,232	56,055	48,486	64,380
병원급	9,166	12,503	11,375	14,825	14,613	19,567	22,422	30,121	24,321	33,325
의원급	5,751	8,283	8,791	12,168	16,149	23,513	33,898	46,277	41,738	58,175
보건기관 등	1	1	-	-	-	-	1	1	1	1
<b>(D344101*) 성장호르몬 관련 단백[정밀면역검사]-핵의학적 방법-인슐린양 성장인자 1</b>										
상급종합병원	30,389	42,396	32,969	46,362	33,019	47,598	38,400	55,878	39,805	58,218
종합병원	8,464	10,586	11,437	14,848	12,974	17,319	18,070	24,973	22,047	30,577
병원급	1,437	1,548	2,943	3,611	6,044	6,961	7,368	9,231	7,175	10,273
의원급	591	700	855	1,042	2,031	2,358	6,572	8,164	7,606	9,446
보건기관 등	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>(D344002*) 성장호르몬 관련 단백[정밀면역검사]-인슐린양 성장인자결합단백질 3</b>										
상급종합병원	7,926	10,517	9,002	12,648	9,941	14,540	12,556	19,445	13,597	21,798
종합병원	10,841	13,715	13,658	17,444	16,718	21,675	24,581	32,951	28,990	39,848
병원급	6,035	8,225	8,550	11,027	11,535	15,331	15,655	21,282	16,956	23,353
의원급	3,263	4,974	4,594	6,664	10,051	14,506	15,550	22,852	19,238	29,565
보건기관 등	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>(D344102*) 성장호르몬 관련 단백[정밀면역검사]-핵의학적 방법-인슐린양 성장인자결합단백질 3</b>										
상급종합병원	10,729	15,771	12,193	18,434	11,714	18,621	12,948	20,760	13,451	21,694
종합병원	3,524	4,210	4,783	5,931	5,961	7,560	8,941	11,954	10,813	14,650
병원급	957	1,025	1,658	2,192	3,470	3,747	3,682	4,371	3,342	4,588
의원급	196	227	332	388	676	767	1,496	1,754	2,145	2,748
보건기관 등	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

출처: 국민건강보험공단 통계관리부 제공(통계관리부-2364, 2023-09-15)

연령구간별로는 IGF-I과 IGFBP-3 검사 모두 10-14세, 5-9세 순서로 청구가 많은 점이 유사하였고, 이후 IGFBP-3의 경우 15-19세, 5세 미만의 순서로 청구건수가 높았다. IGF-I의 경우 5-14세의 연령구간을 제외하고 50-59세까지 청구건수가 증가하다가 이후 점차 감소하였다(표 1.5, 그림 1.4).

표 1.5 성장호르몬 관련 단백질[정밀면역검사]에 대한 2022년 **연령구간별** 청구건수(건)

연령구간	IGF- I			IGFBP-3		
	D344001*	D344101*	합	D344002*	D344102*	합
5세 미만(0-4세)	3,181	2,923	6,104	2,468	1,909	4,377
5-9세	73,310	32,227	105,537	53,281	18,323	71,604
10-14세	76,477	33,228	109,705	55,403	19,323	74,726
15-19세	4,268	3,848	8,116	2,707	2,120	4,827
20-29세	5,417	4,336	9,753	221	816	1,037
30-39세	8,349	4,883	13,232	93	236	329
40-49세	10,728	6,318	17,046	115	197	312
50-59세	11,076	7,587	18,663	128	249	377
60-69세	9,798	7,894	17,692	105	285	390
70-79세	4,409	3,961	8,370	32	160	192
80세 이상	1,864	1,309	3,173	11	62	73

출처: 국민건강보험공단 통계관리부 제공(통계관리부-2364, 2023-09-15)

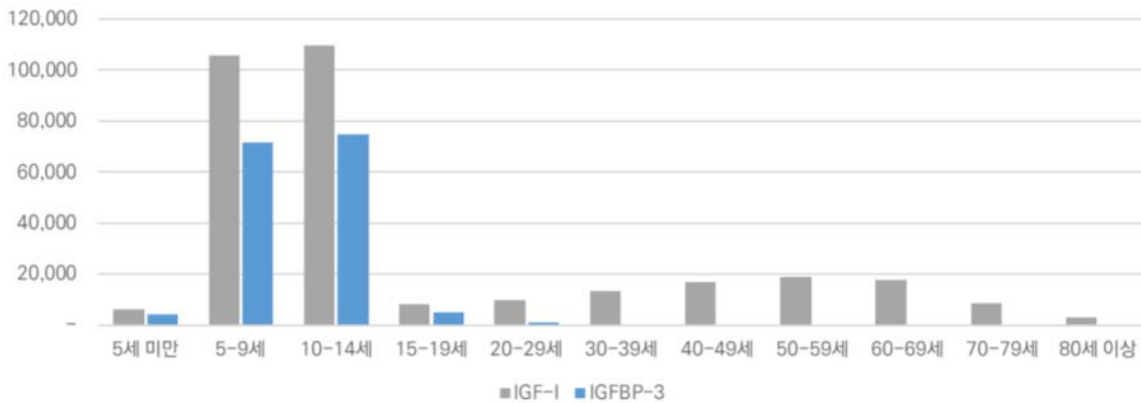


그림 1.4 2022년 연령구간별 청구건수(건)

출처: 국민건강보험공단 통계관리부 제공(통계관리부-2364, 2023-09-15)



## 1.2 국내외 보험 및 행위등재 현황

### 1.2.1 식품의약품안전처 허가사항

의료기기전자민원창구 홈페이지에서 동 기술에 소요되는 장비 및 시약에 대한 식품의약품안전처 허가사항은 아래 <표 1.6>, <표 1.7>과 같이 확인되었다.

표 1.6 국내 식품의약품안전처 장비허가사항

<b>모델명</b>	IMMULITE 1000 외 86건	<b>품목명</b>	의료용면역발광측정장치	<b>분류번호(등급)</b>	K01030.01(1)
<b>사용목적</b>	체액 또는 혈액 중의 특정 성분과 발광물질이 결합된 항원 또는 항체를 반응시킨 후, 전기 또는 화학물질을 가하여 발생하는 발광치의 강도에 따라 특정 성분을 정량하는 자동 또는 반자동 장치.				
<b>모델명</b>	Dream Gamma HEs 외 5건	<b>품목명</b>	감마계수기	<b>분류번호(등급)</b>	J02020.01(2)
<b>사용목적</b>	임상 치료에서 방사되는 감마선을 계수하는 기구				

출처: 식품의약품안전처 의료기기 전자민원창구 홈페이지

표 1.7 국내 식품의약품안전처 시약허가사항

<b>모델명</b>	IMMULITE 2000 IGFBP-3, IMMULITE 1000 IGFBP-3				
<b>품목명</b>	내분비호르몬펩타이드검사시약	<b>분류번호(등급)</b>	J11040.01(2)		
<b>품목허가번호</b>	체외 수인 13-3137 호, 체외 수인 13-3183 호				
<b>품목허가일자</b>	2013-12-10, 2013-12-12				
<b>사용목적</b>	사람 혈청 또는 헤파린 첨가 혈장에서 인슐린 유사 성장 인자 결합 단백질 3(insulin-like growth factor binding protein 3 ; IGFBP-3)을 면역발광측정법으로 정량하는 체외진단분석기용 시약이다.				
<b>모델명</b>	RIAKEY IGFBP-3 IRMA Tube, RIAKEY IGFBP-3 IRMA Tube II				
<b>품목명</b>	내분비호르몬펩타이드검사시약	<b>분류번호(등급)</b>	J11040.01(2)		
<b>품목허가번호</b>	체외 제인 16-889 호, 체외 제인 18-4274 호				
<b>품목허가일자</b>	2016-11-25, 2018-04-10				
<b>사용목적</b>	사람의 혈청에서 Insulin like growth factor Binding Protein-3(IGFBP-3)을 방사성동위원소 면역측정법을 이용하여 정량하고, 내분비 기능 이상 확인에 도움을 주는 체외진단용 의료기기				
<b>모델명</b>	IDS IGFBP-3 IRMA C.T.				
<b>품목명</b>	내분비호르몬펩타이드검사시약	<b>분류번호(등급)</b>	J11040.01(2)		
<b>품목허가번호</b>	체외 수인 15-180 호				
<b>품목허가일자</b>	2015-01-27				
<b>사용목적</b>	혈청중의 인슐린유래 성장 인자 결합단백질(IGFBP-3)을 정량 측정				
<b>모델명</b>	ACTIVE IGFBP-3 IRMA				
<b>품목명</b>	내분비호르몬펩타이드검사시약	<b>분류번호(등급)</b>	J11040.01(2)		
<b>품목허가번호</b>	체외 수인 17-4589 호				
<b>품목허가일자</b>	2017-09-25				
<b>사용목적</b>	사람의 혈청에서 Insulin-like Growth Factor Binding Protein-3(IGFBP-3)를 면역방사계수측정법(IRMA)으로 정량하고, 내분비 기능 이상 확인에 도움을 주는 체외진단용 의료기기				

출처: 식품의약품안전처 의료기기 전자민원창구 홈페이지

### 1.2.2 국내 보험등재 현황

평가시점 기준 건강보험심사평가원의 행위급여로 등재되어 「건강보험 행위 급여·비급여 목록표」에서 <표 1.8>과 같이 확인되며, 고시개편 전 코드로 조회한 고시항목 상세는 <표 1.9>와 같았다.

표 1.8 건강보험 요양 급여·비급여 비용 목록 등재 현황(2023년 2월판) 및 수가정보

분류번호	코드	분류	상대가치점수 및 단가
제2부 행위급여목록·상대가치점수 및 산정지침 - 제2장 검사료 - 제1절 검체 검사료 - [내분비진단검사]			
누-342	D3420	성장호르몬[정밀면역검사]	(상대가치점수) 129.46점
	D3421	주: 핵의학적 방법으로 검사한 경우에는 137.95점을 산정한다	
누-344	D3440	성장호르몬 관련 단백질[정밀면역검사]	(상대가치점수) 213.03점
		(01) 인슐린양 성장인자 1	(의원 단가) 19,620원
		(02) 인슐린양 성장인자결합단백질 3	(병원 단가) 16,980원
	D3441	주: 핵의학적 방법으로 검사한 경우에는 206.13점을 산정한다.	
		(01) 인슐린양 성장인자 1	(의원 단가) 18,980원
		(02) 인슐린양 성장인자결합단백질 3	(병원 단가) 16,430원

표 1.9 고시항목 상세(고시개편 전)

보험분류번호	너231	보험EDI코드	CX231	급여여부	급여
행위명	인슐린양 성장인자결합단백질 3 (Insulin-Like Growth Factor Binding Protein 3)				
정의 및 적응증	IGF BP-3는 IGF-I과 IGF-II 로 결합되어 있으며 growth hormone deficiency 진단에 필요함. 특히 growth hormone deficiency 치료시 치료경과 관찰에 중요한 역할을 함				
보험분류번호	너231주	보험EDI코드	CX731	급여여부	급여
행위명	인슐린양 성장인자결합단백질 3-핵의학적방법				
정의 및 적응증	GH 결핍증이나 말단비대증 치료시 모니터링				

출처: 건강보험심사평가원 홈페이지

### 1.2.3 국외 보험 및 행위등재 현황

IGFBP-3 검사와 관련하여 미국 행위분류 코드(current procedural terminology, CPT)와 일본 후생성 진료보수 코드가 아래 <표 1.10>과 같이 확인되었다.

표 1.10 국외 보험 및 행위 등재 현황

국가	분류	내용
미국	CPT	83520 Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-3 (IGFBP - 3)
일본	진료보수 점수표	D008 내분비학적검사 49 IGFBP - 3 ----- (280점)

출처: 미국 CPT 2020; 일본 후생성홈페이지(<https://www.mhlw.go.jp/content/12400000/000603751.pdf>)

## 1.3 질병 특성 및 현존하는 의료기술

### 1.3.1 성장호르몬결핍증 원인 및 진단

성장호르몬결핍증은 소아기에 발병하는 경우와 성인기에 발병하는 경우로 분류할 수 있다. 소아 성장호르몬결핍증은 성장호르몬 합성 및 성장호르몬 수용체와 관련된 유전자의 돌연변이 및 뇌의 발달 구조적 장애와 같은 선천적인 원인이 대부분이며, 후천적이거나 특발성일 수도 있다. 성인에서의 성장호르몬결핍은 크게 세 가지 범주로 분류할 수 있는데, 첫 번째는 소아기에 발병하여 결핍이 지속되는 경우, 두 번째로 구조적 병변 또는 외상에 의한 후천적 결핍, 세 번째는 성인발병 특발성장호르몬 결핍이다(Lavin, 2010).

성장호르몬결핍증은 성장호르몬 자극검사를 통해 진단한다. 성장호르몬을 빠르게 자극하는 약물을 투여한 후 혈중 성장호르몬 수치를 연속적으로 측정된 결과 중 가장 높은 성장호르몬 수치를 환자의 성장호르몬 반응으로 해석하는 원리로, 그 종류로 인슐린 내성 검사(insulin tolerance test, ITT), 성장호르몬방출호르몬(growth hormone-releasing hormone, GHRH)-아르기닌(arginine), 글루카곤(glucagon), 레보도파(levodopa), 클로니딘(clonidine) 자극검사 등이 있다(김정희, 2021).

### 1.3.2 성장호르몬결핍증 치료

성장호르몬 치료는 1958년 사체의 뇌하수체에서 성장호르몬을 추출하여 성장호르몬결핍증 환자에게 사용한 것을 시작으로, 이후 유전자재조합 방법으로 합성하여 사용되고 있다. 주로 주당 6-7회로 분할하여 피하주사로 투여하며, 성장이 거의 끝날 때까지 지속하다가 평균 성장속도가 1년에 2 cm 미만이 될 때 중단한다. 치료 중에는 효과 판정을 위하여 정기적인 키 측정과 더불어 혈액검사 및 골연령검사가 필요하며, 공복혈당, 당화혈색소, 갑상선호르몬, 혈중 IGF-I과 IGFBP-3를 측정한다(Nam, 2021).

성장호르몬제에 관한 약제 고시(제2019-252호)에서 성장호르몬제 투여 대상과 용량 및 기간 등을 확인할 수 있다(표 1.11). 해당 고시의 세부인정기준 및 방법에서 제시한 성인의 성장호르몬결핍증 진단 기준은 성장호르몬분비 자극검사(인슐린 부하검사(ITT), GHRH 자극검사, L-dopa 자극검사, 아르기닌 자극검사, 클로니딘 자극검사, 글루카곤) 중 최소한 2가지 이상의 검사를 시행하여 자극된 최대 혈청 성장호르몬 농도가 5 ng/ml (또는 5 µg/L) 이하로 진단된 경우이다. 단 인슐린 부하검사(ITT)를 한 경우는 한가지 검사만으로도 최대 혈청 성장호르몬 농도가 5 ng/ml (또는 5 µg/L) 이하이면 인정한다.

또한 성장호르몬제 치료효과에 대한 모니터링은 치료 시작 후 3개월까지는 최소 2-4주 간격으로 시행한 IGF-I의 수치로 성장호르몬 투여 용량의 증감을 결정한다. 3개월 이후에는 1-3개월 간격으로 IGF-I을 포함한 대사 항목을 검사하여 효과에 대한 판정 기준으로 한다.

표 1.11 성장호르몬제(Somatropin 주사제) 관련 약제고시(제2019-252호)

소아 성장호르몬결핍증	
투여대상	(1) 해당 역연령의 3퍼센타일 이하의 신장이면서, (2) 2가지 이상 성장호르몬 유발검사로 확진되고, (3) 해당 역연령보다 골연령이 감소된 자
투여용량	주당 0.5 - 0.71 IU/kg
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
성인 성장호르몬결핍증	
투여대상	가) 유년기 개시형 결핍증(Childhood onset): 유년기에 성장호르몬결핍증으로 진단 받은 환자는 골단이 막혔거나, 역연령 남자 만 18세, 여자 만 16세가 넘어 성장이 거의 끝났다고 판정하였을 때 성장호르몬 대체요법을 시작하기 전에 반드시 재평가를 받아 성장호르몬결핍증임이 확인되어야 함 나) 성인기 개시형 결핍증(Adult onset): 성장호르몬 대체요법을 시작하기 전에 시상하부 또는 뇌하수체 질환 등에 의한 2차적 성장호르몬결핍증과 적어도 한 가지 이상의 다른 호르몬 결핍증(프로락틴 제외)이 진단되어야 하며, 적절한 대체요법을 받고 있어야 함
투여용량	1일 0.018 IU/kg ~ 최대 1일 0.036 IU/kg
투여기간	3년간 투여 후 다시 자극검사를 시행(기질적 원인에 의한 범뇌하수체 기능저하증으로 확진된 경우는 제외)하여 성장호르몬 결핍이 있으면 연장 가능(투여소견서와 검사결과를 첨부)

앞서 제시한 성장호르몬결핍증의 진단과 치료경과 관찰에 이용되는 내분비 기능검사는 「건강보험 행위 급여·비급여 목록표」에서 <표 1.12>와 같이 확인되며, 해당 검사들의 최근 3년 사용량은 <표 1.13>과 같았다.

표 1.12 건강보험 요양 급여·비급여 비용 목록 등재 현황(2023년 2월판)

분류번호 코드	분류	점수
	제2장 검사료 - 제3절 기능 검사료 - [내분비 기능 검사]	
나-691	뇌하수체전엽 기능검사	
F6911	가. 복합뇌하수체 자극검사 주: hGH, FSH, LH, TSH, Cortisol, Prolactin 및 혈당을 5회 측정시 산정	528.44
	나. 성장호르몬 검사	
F6912	(1) 아르기닌에 의한 성장호르몬 자극검사 (주 : hGH를 5회 측정시 산정)	217.87
F6913	(2) 성장호르몬 유리호르몬에 의한 성장호르몬 자극검사 (주 : hGH를 5회 측정시 산정)	217.82
F6914	(3) 인슐린 유발 저혈당에 의한 성장호르몬 자극검사 (주 : hGH 및 Glucose를 5회 측정시 산정)	455.52
F6915	(4) L-도파에 의한 성장호르몬 자극검사 (주 : hGH를 4회 측정시 산정)	183.96
F6916	(5) 브로모크립틴에 의한 성장호르몬 억제검사 (주 : hGH를 5회 측정시 산정)	206.77
F6917	(6) 소마토스타틴에 의한 성장호르몬 억제검사 (주 : hGH를 4회 측정시 산정)	222.01
F6918	(7) 포도당 부하에 의한 성장호르몬 억제검사 (주 : hGH를 3회 측정시 산정)	217.05
FX811	(8) 클로니딘에 의한 성장호르몬 자극검사 (주 : hGH를 4회 측정시 산정)	184.60

FSH, follicle stimulating hormone; hGH, human growth hormone; LH, luteinizing hormone; TSH, thyroid stimulating hormone

표 1.13 성장호르몬 자극검사/억제검사에 대한 진료행위 통계

	F6912	F6913	F6914	F6915	F6916	F6917	F6918	FX811
<b>2020년</b>								
환자수(명)	1,701	53	1,096	1,360	1	19	358	329
총사용량(회)	1,872	65	1,155	1,503	1	20	409	334
(상급종합병원)	1,090	10	806	662	1	20	312	188
(종합병원)	708	55	258	735	-	-	94	105
(병원급)	66	-	89	97	-	-	3	39
(의원급)	8	-	2	9	-	-	-	2
진료금액(천원)	36,907	1,340	49,452	24,351	20	437	8,441	5,925
<b>2021년</b>								
환자수(명)	2,431	54	1,444	1,474	-	19	320	320
총사용량(회)	2,616	62	1,540	1,609	-	22	359	321
(상급종합병원)	1,619	7	1,078	744	-	21	279	256
(종합병원)	871	55	406	777	-	1	75	47
(병원급)	81	-	54	85	-	-	1	14
(의원급)	45	-	2	2	-	-	4	4
진료금액(천원)	53,569	1,309	67,954	26,986	-	489	7,718	5,893
<b>2022년</b>								
환자수(명)	2,842	43	1,358	1,887	1	11	347	320
총사용량(회)	1,733	46	1,442	2,100	1	11	400	322
(상급종합병원)	1,156	12	811	925	-	9	326	270
(종합병원)	69	34	582	1,035	-	1	70	45
(병원급)	117	-	45	90	-	-	-	1
(의원급)	-	-	4	50	-	1	4	6
진료금액(천원)	63,065	990	64,729	35,032	20	247	8,763	6,020

출처: 보건 의료 빅데이터 개방 시스템-진료행위(검사/수술 등) 통계

### 1.3.3 국내 환자 현황

2018년부터 2022년까지 IGFBP-3 검사가 청구된 다빈도 상병 1~5순위는 아래 <표 1.14>와 같았다. 2022년 기준 1순위 '달리 분류되지 않은 시춘기의 장애(E30)', 2순위 '기타 내분비장애(E34)', 3순위 '뇌하수체의 기능향진(E22)', 4순위 '뇌하수체의 기능저하 및 기타 장애(E23)', 5순위 '기대되는 정상 생리학적 발달의 결여(R62)' 이었다.

표 1.14 IGFBP-3 검사(D344002\*, D344102\*)의 다빈도상병(청구건수 단위: 건)

순 위	2018년		2019년		2020년		2021년		2022년	
	상병코드	청구건수	상병코드	청구건수	상병코드	청구건수	상병코드	청구건수	상병코드	청구건수
1	E30	20,211	E30	24,067	E30	37,933	E30	58,353	E30	69,572
2	E34	10,726	E34	13,614	E34	14,434	E34	19,620	E34	22,899
3	E23	5,613	E23	8,539	E22	11,302	E22	14,357	E22	14,938
4	R62	3,386	R62	5,132	E23	11,425	E23	14,868	E23	18,066
5	E22	4,002	E22	6,437	R62	4,562	R62	6,831	R62	8,670

출처: 국민건강보험공단 통계관리부 제공(통계관리부-2364, 2023-09-15)

위의 다빈도 상병 중 성장호르몬 결핍 및 성장장애와 관련한 국내 환자 현황 관련하여, '기타 내분비장애(E34)'의 하위 분류인 '달리 분류되지 않은 단신(E34.3)'의 환자 현황은 아래 <표 1.15>로 제시하였다. '뇌하수체기능저하(E23.0)' 환자 현황은 아래 <표 1.16>과 같은데, '성장호르몬의 단독 결핍'이나 '뇌하수체성 단신'이 '뇌하수체기능저하'의 하위 분류에 해당하여 각각에 대한 세부적인 환자 현황을 파악할 수는 없었다. 추가적으로 '기대되는 정상 생리학적 발달의 기타 결여(R62.8)'와 '임신기간에 비해 과소 크기(P05.1)' 환자 현황은 각각 <표 1.17>, <표 1.18>로 제시하였다.

표 1.15 연도별 '달리 분류되지 않은 단신' 국내 환자수 및 진료현황 통계

구분		2018년	2019년	2020년	2021년	2022년	
환자수 (명)	5세 미만	남	1,847	2,511	2,421	2,841	2,802
		여	1,535	1,899	1,717	2,002	1,989
	5-9세	남	7,002	7,989	8,307	10,987	11,699
		여	7,354	8,527	9,260	11,143	11,756
	10-14세	남	7,147	7,589	7,619	9,273	10,315
		여	5,483	5,953	6,189	7,442	8,205
	15-19세	남	1,184	1,185	1,220	1,329	1,357
		여	258	263	225	286	266
	20세 이상	남	71	70	46	57	46
		여	71	54	48	51	45
	계		30,734	34,600	35,555	43,618	46,333
	청구건수(건)		101,785	122,651	128,629	153,439	168,078
	요양급여비용총액(천원)		8,866,027	11,547,970	13,092,552	15,654,893	17,553,274
	보험자부담금(천원)		4,489,658	6,143,664	6,806,493	8,492,311	9,665,745

출처: 보건의료빅데이터개방시스템-질병소분류(4단 상병)통계, 코드 E343으로 조회

표 1.16 연도별 '뇌하수체기능저하' 국내 환자수 및 진료현황 통계

구분		2018년	2019년	2020년	2021년	2022년	
환자수 (명)	5세 미만	남	279	399	433	492	493
		여	150	221	245	255	286
	5-9세	남	1,810	2,384	2,833	3,397	3,753
		여	1,338	1,952	2,489	2,984	3,304
	10-14세	남	1,731	2,369	2,808	3,425	4,059
		여	1,237	1,623	2,080	2,509	3,075
	15-19세	남	608	579	634	702	860
		여	202	219	224	268	273
	20세 이상	남	3,175	3,349	3,403	3,529	3,655
		여	5,180	5,425	5,450	5,763	5,995
	계		14,349	16,990	18,801	21,318	23,482
	청구건수(건)		89,590	113,637	128,169	148,873	162,004
	요양급여비용총액(천원)		13,241,126	19,442,011	24,523,267	31,706,463	37,673,030
	보험자부담금(천원)		7,524,283	10,688,833	12,950,848	16,602,606	19,835,233

출처: 보건의료빅데이터개방시스템-질병소분류(4단 상병)통계, 코드 E230으로 조회

표 1.17 연도별 ‘기대되는 정상 생리학적 발달의 기타 결여’ 국내 환자수 및 진료현황 통계

구분		2018년	2019년	2020년	2021년	2022년	
환자수 (명)	5세 미만	남	3,425	3,613	2,729	3,385	3,373
		여	3,135	3,145	2,433	2,552	2,588
	5-9세	남	3,459	4,227	3,989	6,014	6,951
		여	4,019	4,554	4,668	6,980	7,114
	10-14세	남	2,632	3,171	2,980	4,493	5,624
		여	2,147	2,468	2,347	3,286	3,729
	15-19세	남	399	457	429	501	695
		여	104	115	119	148	137
	20세 이상	남	58	71	59	59	50
		여	86	131	108	63	84
	계		19,054	21,515	19,421	26,871	29,617
	청구건수(건)		50,214	63,321	61,689	82,396	89,802
	요양급여비용총액(천원)		3,401,104	4,334,340	4,224,968	5,266,567	5,488,268
	보험자부담금(천원)		2,272,045	2,948,173	2,876,933	3,420,885	3,484,949

출처: 보건의료빅데이터개방시스템-질병소분류(4단 상병)통계, 코드 R628로 조회

표 1.18 연도별 ‘임신기간에 비해 과소 크기’ 국내 환자수 및 진료현황 통계

구분		2018년	2019년	2020년	2021년	2022년	
환자수 (명)	5세 미만	남	740	864	839	814	841
		여	807	973	858	882	846
	5-9세	남	496	663	686	832	930
		여	551	723	763	876	960
	10-14세	남	266	366	394	536	639
		여	276	358	423	554	666
	15-19세	남	23	24	40	65	77
		여	7	5	11	11	16
	20세 이상	남	0	1	1	0	1
		여	21	17	19	16	20
	계		3,032	3,821	3,833	4,296	4,711
	청구건수(건)		11,576	16,106	17,838	21,104	23,082
	요양급여비용총액(천원)		3,606,194	5,884,348	5,974,475	7,338,022	8,591,057
	보험자부담금(천원)		2,651,289	4,435,187	4,153,013	5,072,567	5,970,231

출처: 보건의료빅데이터개방시스템-질병소분류(4단 상병)통계, 코드 P051로 조회



## 1.4 국내외 임상진료지침

미국 소아내분비학회(Pediatric Endocrine Society)는 소아와 청소년에서 성장호르몬 및 IGF- I 치료에 대한 가이드라인(2016)에서 IGFBP-3가 소아의 성장호르몬결핍증 진단에 보조적인 역할을 할 수 있지만 청소년기(transition period)에서는 진단적 성능이 증명되지 않았음을 제시하였다. 성인에서 성장호르몬 결핍증 진단을 위해 IGFBP-3를 주기적으로 측정하지 않는 것과 마찬가지로 청소년에서도 IGFBP-3 검사를 권하지 않았다(Grimberg 등, 2016).

미국 임상내분비학자협회/내분비학회(American Association of Clinical Endocrinologists /American College of Endocrinology, AACE/ACE)는 성장호르몬결핍증 성인과 전환기 환자에 대한 2019년 가이드라인에서 성장호르몬결핍증 검사의 일환으로 인슐린 내성검사를 시행한 후 IGF- I 및 IGFBP-3 농도가 성장호르몬 결핍군과 그렇지 않은 군을 구분하지 못하였음을 언급하였다. 한편 치료 경과 관찰 관련해서는 성장호르몬제제의 용량 조절을 위해 IGF-IGFBP 축의 생화학적 지표들의 혈청 농도를 사용할 수 있다고 하였다(Yuen 등, 2019).

영국의 BMJ Best Practice (2023)에서는 성장호르몬결핍증 소아에서 우선적으로 검사해야 할 것으로(1st investigations to order) 손목 x-ray 검사, 갑상선기능검사, 뇌하수체 기능검사와 더불어 IGF- I 과 IGFBP-3을 포함하였다.

영국 소아내분비당뇨학회(British Society for Paediatric Endocrinology and Diabetes, BSPED)는 소아에서 소마트로핀에 의한 성장호르몬제제(rhGH) 사용에 대한 가이드라인(2015)에서 키와 몸무게, IGF- I 농도 변화를 모니터링하며 용량을 조절해야 함을 제시하였으나, IGFBP-3에 대한 내용은 언급하지 않았다.

호주 소아내분비학회(Australasian Paediatric Endocrine Group, APEG)는 Choosing wisely (2017)에서 IGFBP-3의 낮은 민감도로 인해 성장호르몬결핍으로 인한 소아 저신장 진단에 유의하게 기여하지 않으므로 저신장 진단 및 정밀검사를 위해 IGFBP-3의 주기적 측정을 권고하지 않았다. 그러나 IGF- I 검사와 함께 사용할 경우에는 성장호르몬 분비 자극검사에 대한 보조적인 진단 지표로 사용될 수 있다고 하였다.

## 1.5 관련 체계적 문헌고찰 및 일차문헌 현황

PubMed 및 구글에서 관련된 체계적 문헌고찰 문헌을 수기 검색한 결과 Shen 등(2015)의 한 편이 검색되었다. 성장호르몬결핍증 진단에서 IGF- I 과 IGFBP-3의 진단적 가치를 평가하기 위해 총 12편의 문헌에 대해 메타분석을 수행한 연구로, 분석결과 혈중 IGF- I 과 IGFBP-3가 성장호르몬결핍증 진단에 유용하며 성장호르몬 자극검사의 보조적 진단 지표로 활용할 수 있음을 제시하였다. 특별히 IGF- I 농도가 유사한 경우에서 IGFBP-3가 성장호르몬결핍증 환자와 성장호르몬결핍증이 아닌 소아를 구분할 수 있어 유용하지만, 특이도가 높은 것에 비해 민감도는 낮다는 기존 연구와 유사한 결과를 보고하였다(IGF- I : 통합 민감도 0.66, 통합 특이도 0.69; IGFBP-3: 통합 민감도 0.50, 통합 특이도 0.79).



한편 Boquete 등(2003)은 성장호르몬결핍증 소아와 성인에서 IGF- I 과 IGFBP-3의 진단정확성을 ROC plot을 이용하여 평가하였다. 성장호르몬결핍증 환자와 건강인을 구분하는 임계값(cut-off line)이 보고되지 않은 상황에서 성장호르몬결핍증 소아, 특발성 저신장증 소아, 성장호르몬결핍증 성인, 건강한 성인을 대상으로 IGF- I 과 IGFBP-3의 혈중농도를 측정하고 여러 임계값을 대입하여 최적 임계값을 도출하고자 하였으며, 연구결과 성장호르몬결핍증 진단에서 IGF- I 의 진단정확도가 IGFBP-3보다 높다고 하였다.

## 1.6 기존 의료기술평가

영국 국립보건연구원(National Institute for Health and Care Research, NIHR)에서 소아의 성장장애에 대한 성장호르몬제제(recombinant human growth hormone, rhGH) 치료의 임상적 효과성과 비용 효과성을 평가하였다(Takeda 등, 2010). 평가에 포함된 성장장애 대상자는 성장호르몬결핍증, 터너증후군(Turner syndrome), 프라더윌리증후군(Prader-Willi syndrome), 만성신질환(chronic renal insufficiency), short stature homeobox-containing gene deficiency, 저체중 출생아(small for gestational age)였으며, 위약 투여 또는 무치료군과 신체계측치, 생화학적 지표, 부작용, 삶의 질 등의 결과지표를 비교하였다.

그 중 성장호르몬결핍증 소아를 대상으로 하는 무작위배정 임상시험연구(randomized controlled trials, RCT) 문헌은 1편이 있었다. 치료효과에 대한 생화학적 지표 중 하나로 IGF- I 농도를 비교한 결과 12개월 후 치료군이 무치료군보다 IGF- I 농도가 유의하게 높았고( $91.2 \pm 30.4$  vs.  $49.4 \pm 19$ , 단위 ng/ml), IGFBP-3에 대한 결과는 보고하지 않았다.

## 2. 평가목적

본 평가는 성장호르몬결핍증 (의심)환자에서 인슐린양 성장인자결합단백질 3의 임상적 안전성 및 효과성 등에 대한 의과학적 근거평가를 통해 보건의료자원의 효율적 사용을 위한 정책적 의사결정을 지원하고자 하였다.

## 1. 체계적 문헌고찰

### 1.1 개요

인슐린양 성장인자결합단백질 3의 안전성 및 효과성을 재평가하기 위하여 체계적 문헌고찰을 수행하였다. 자세한 평가방법은 아래와 같으며, 모든 평가방법은 평가목적에 고려하여 “인슐린양 성장인자결합단백질 3 소위원회(이하 ‘소위원회’라 한다)”의 논의를 거쳐 확정하였다.

### 1.2 핵심질문

체계적 문헌고찰은 다음의 핵심질문을 기반으로 PICROTS-SD, 문헌검색 및 선정 등의 과정을 수행하였다. 문헌검색에 사용된 검색어는 제1차 소위원회 심의를 거쳐 확정하였다.

- 인슐린양 성장인자결합단백질 3은 성장호르몬결핍증 (의심)환자에서 성장호르몬결핍증 진단 보조 및 치료경과 관찰에 임상적으로 안전하고 효과적인가?

상기 핵심질문의 각 구성요소(표 2.1)를 정하는데 고려한 사항은 다음과 같았다.

첫째, 대상자는 성장호르몬결핍증의 진단 목적보다는 주로 저신장 환자에서 원인 파악 및 감별을 위해 동 검사를 수행한다는 점을 고려하여 저신장증 환자를 추가 명시하였다. 또한 성인에서는 성장호르몬결핍증 진단에 IGF- I 과 IGFBP-3 검사가 임상적으로 의미가 없는 것으로 이미 알려져 있으나, 본 평가를 통해 성인에서의 검사 유용성을 확인하고자 대상자에 성인도 포함하였다.

둘째, 참고표준검사는 성장호르몬결핍증 진단의 참고표준(gold standard)으로 통용되는 2가지 이상의 성장호르몬 자극검사 또는 인슐린 부하 단독검사로 하되, 소아에서는 인슐린 부하 단독검사를 수행하지 않는 점을 반영하였다.

셋째, 결과지표는 진단정확성과 치료경과 관찰로 구분하였으며, 진단정확성의 경우 검사의 임상적 위치(positioning)가 선별(screening)을 위한 보조검사임을 고려해 결과를 해석하기로 하였다. 치료경과 관찰은 성장호르몬 투약에 따른 효과 및 부작용 예측에 도움이 되어 치료용량 조절에 기여할 수 있는지로 정의하였다.

표 2.1 PICROTS-SD 세부 내용

<b>Patients(대상 환자)</b>	성장호르몬결핍증 (의심)환자 및 저신장증 환자
<b>Index test(중재검사)</b>	- IGFBP-3 단독검사 - IGFBP-3, IGF- I 병용검사 (IGF- I /IGFBP-3 ratio 등)
<b>Comparators(비교검사)</b>	- IGF- I 단독검사
<b>Reference standard (참고표준검사)</b>	- 소아: 2가지 이상의 성장호르몬 자극검사 - 성인: 2가지 이상의 성장호르몬 자극검사 또는 인슐린 부하검사(ITT)
<b>Outcomes(결과지표)</b>	임상적 안전성 - 검사 관련 합병증 - 위음성으로 인한 치료지연, 위양성으로 인한 과잉진단
	임상적 효과성 - 진단정확성 - 치료경과 관찰: 성장호르몬 치료효과 평가, 부작용 모니터링
	경제성 - 비용절감 또는 재정영향
<b>Time(추적기간)</b>	제한하지 않음
<b>Setting(세팅)</b>	제한하지 않음
<b>Study designs(연구유형)</b>	비교연구

IGF- I , Insulin-like growth factor-1; IGFBP-3, insulin-like growth factor binding protein; ITT, Insulin tolerance test

## 1.3 문헌검색

### 1.3.1 국외

국외 데이터베이스는 Ovid-MEDLINE, Ovid-EMBASE, EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials를 이용하여 체계적 문헌고찰 시 주요 검색원으로 고려되는 데이터베이스를 포함하였다(표 2.2). 검색어는 Ovid-MEDLINE에서 사용된 검색어를 기본으로 각 자료원의 특성에 맞게 수정하였으며 Medical Subject Headings (MeSH) term, 논리연산자, 절단 검색 등의 검색기능을 적절히 활용하였다. 최종 검색일은 2023년 8월 10일로 구체적인 검색전략 및 검색결과는 [부록 3]에 제시하였다.

표 2.2 국외 전자 데이터베이스

국외 문헌 검색원	URL 주소
Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R)	<a href="http://ovidsp.tx.ovid.com">http://ovidsp.tx.ovid.com</a>
Ovid EMBASE	<a href="http://ovidsp.tx.ovid.com">http://ovidsp.tx.ovid.com</a>
EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	<a href="http://ovidsp.tx.ovid.com">http://ovidsp.tx.ovid.com</a>

### 1.3.2 국내

국내 데이터베이스는 아래의 3개 검색엔진을 이용하여 수행하였다(표 2.3). 최종 검색일은 2023년 8월

10일로 구체적인 검색전략 및 검색결과는 [부록 3]에 제시하였다. 국내 검색원 검색시 국외 검색원에서 사용한 검색 전략을 기본으로 하되 논리연산자나 절단검색 등이 지원되지 않는 데이터베이스의 경우 이를 적절히 수정하고 간소화하여 사용하였다. 국내 각 데이터베이스의 특성에 맞추어 영문 및 국문을 혼용하였다.

표 2.3 국내 전자 데이터베이스

국내 문헌 검색원	URL 주소
KoreaMed	http://www.koreamed.org/
의학논문데이터베이스검색(KMBASE)	http://kmbase.medic.or.kr/
한국교육학술정보원(RISS)	http://www.riss.kr/

### 1.3.3 수기검색

전자검색원의 검색한계를 보완하기 위하여 선행 체계적 문헌고찰 및 문헌 검색과정에서 확인되거나 본 평가주제와 관련된 참고문헌 등을 토대로, 본 평가의 선택·배제 기준에 적합한 문헌을 추가로 검토하여 선정 여부를 판단하였다.

## 1.4 문헌선정

문헌선택은 검색된 모든 문헌에 대해 두 명의 검토자가 독립적으로 수행하였다. 1차 선택·배제 과정에서는 제목과 초록을 검토하여 본 평가의 주제와 관련성이 없다고 판단되는 문헌은 배제하고, 2차 선택·배제 과정에서는 초록에서 명확하지 않은 문헌의 전문을 검토하여 사전에 정한 문헌 선정기준에 맞는 문헌을 선택하였다. 의견이 불일치한 경우 소위원회 회의를 통해 의견일치를 이루었다. 구체적인 문헌의 선택 및 배제기준은 <표 2.4>와 같았다.

표 2.4 문헌의 선택 및 배제기준

선택기준(inclusion criteria)	배제기준(exclusion criteria)
- 성장호르몬결핍증 (의심)환자 및 저신장증 환자를 대상으로 한 연구	- 인간 대상 연구가 아닌 경우(동물연구 또는 전임상연구)
- IGFBP-3 검사를 수행한 연구	- 원저가 아닌 연구(총설, letter, comment 등)
- 두 가지 이상의 성장호르몬 자극검사를 참고표준으로 한 진단정확성을 제시한 연구(단 성인의 경우 인슐린 부하 단독검사도 가능)	- 한국어 또는 영어로 출판되지 않은 문헌
- 성장호르몬결핍증 치료의 효과 또는 부작용에 대해 치료방법에의 변화를 보고한 연구	- 회색문헌(초록만 발표된 연구, 학위논문, 기관보고서 등 peer-review를 거치지 않은 경우)
- 사전에 정의한 연구설계에 해당하는 연구	- 원문 확보 불가
	- 중복 출판된 문헌: 대상자가 중복되고, 보고된 결과지표도 동일한 연구

## 1.5 비뿔림위험 평가

진단법평가연구의 비뿔림위험 평가는 Quality assessment of diagnostic accuracy studies-2 (QUADAS-2)를 사용하여 두 명의 검토자가 독립적으로 시행하였다. QUADAS-2는 일차 연구에 대한 개별 항목의 질을 평가하기 위한 도구로, 환자선택(patient selection), 중재검사(index test), 참고표준 검사(reference standard), 연구진행과 시점(flow and timing)의 네 가지 주요 영역으로 구성되어 있다. 영역별 핵심 질문들은 연구의 특성에 따라 추가하거나 생략 가능하며, 비뿔림위험 및 적용성에 대한 우려에 대하여 평가하였다(박동아 등, 2014).

한편 진단법을 평가한 문헌 중 연구자의 설계에 따르면 환자-대조군 연구에 해당하여도, 본 평가의 목적에 따른 연구결과가 환자군에서만 추출되는 경우 진단적 코호트 연구로 정의하였다. 비뿔림위험 평가의 구체적인 평가항목은 [부록 4]와 같으며, 비뿔림위험 그래프 및 평가결과 요약표는 엑셀 2016을 이용하여 제시하였다. 출판비뿔림위험을 확인하기 위해 메타분석에 포함된 연구의 깔때기그림(funnel plot)을 살펴보고 디스 깔때기그림 대칭성 검증(Deek's Funnel plot asymmetry test)을 통해 통계적 유의성을 확인하였다(Deeks 등, 2005).

## 1.6 자료추출

사전에 정한 자료추출 서식을 활용하여 한 명의 검토자가 우선적으로 자료추출 양식에 따라 문헌을 정리한 후 다른 한 명의 검토자가 추출된 결과를 검토하고, 두 검토자가 논의를 통해 의견일치를 이뤄 완성하였다.

자료추출에 포함된 주요 내용은 연구의 일반적 특성(출판연도, 저자명, 연구수행 국가, 연구설계 등), 연구대상, 중재검사, 비교검사 및 참고표준검사, 결과지표(진단정확성, 치료경과 관찰)였다. 분석에 포함된 대상자의 수가 연구 자체의 대상자 수와 차이가 있는 경우, 자료추출 시에는 분석에 포함된 대상자 수를 추출하였다. 자세한 내용은 [별첨 1]에 제시하였다.

## 1.7 자료합성

추출한 자료에 대해 진단정확성 지표의 경우 소아와 성인을 구분하여 민감도(sensitivity), 특이도(specificity), 양성예측도(positive predictive value, PPV), 음성예측도(negative predictive value, NPV), 곡선하면적(area under the curve, AUC)을 연구별로 정리하였으며, 양적 분석이 가능한 경우 메타분석을 수행한 후 통합 민감도, 통합 특이도, 통합 AUC를 숲 그림(forest plot), summary receiver operating characteristic (SROC) 곡선과 함께 제시하였다. 문헌에서 진단정확도 관련 2×2표를 보고하지 않고 정확도 값(민감도, 특이도 등)을 직접 보고한 경우, 이를 바탕으로 환자 수를 계산하여 2×2표를 구성하고 메타분석하였다. 메타분석은 STATA 14 버전과 R 4.2.2 버전을 이용하였다.

## 2. 권고등급 결정

의료기술재평가위원회는 소위원회의 검토 의견을 고려하여 최종 심의를 진행한 후 아래와 같은 권고등급 체계에 따라 최종 권고등급을 결정하였다.

표 2.5 권고등급

권고등급	설명
권고함 (recommended)	평가대상의 임상적 안전성과 효과성의 근거가 충분하고, 그 외 평가항목 등을 종합적으로 고려하였을 때 국내 임상 상황에서 해당 의료기술의 사용을 권고함
조건부 권고함 (conditionally recommended)	평가대상의 임상적 안전성과 효과성의 근거 및 그 외 평가항목 등을 종합적으로 고려하였을 때 임상 상황이나 가치에 따라 평가대상의 임상적 유용성이 달라질 수 있어 해당 의료기술의 사용을 조건부 혹은 제한적으로 권고함
권고하지 않음 (not recommended)	평가대상의 임상적 안전성과 효과성의 근거 및 그 외 평가항목 등을 종합적으로 고려하였을 때 국내 임상 상황에서 해당 의료기술의 사용을 권고하지 않음
불충분 (insufficient)	평가대상의 임상적 안전성과 효과성 등에 대해 판단할 임상연구가 부족하여 국내 임상 상황에서 해당 의료기술의 사용에 대한 권고등급 결정할 수 없음  ※ 불충분으로 심의결정이 된 의료기술에 대해서는 불충분으로 결정된 사유와 후속조치에 대해서도 심의하여 결정문에 기술할 수 있음

### 1. 문헌선정 결과

#### 1.1 문헌선정 개요

평가주제와 관련된 문헌을 찾기 위해 국내외 전자데이터베이스 및 수기검색을 활용하여 검색된 문헌 중 중복 검색된 문헌을 제외한 2,275편을 검토하였다.

2,275편의 문헌의 제목과 초록을 검토하여 평가주제와 연관 있는 156편의 문헌을 선별하고, 이에 대해 원문을 검토한 후 문헌선택기준에 따른 선택과정을 거쳐 총 34편의 문헌을 선택하였다. 본 평가의 최종 문헌선정 흐름도는 배제 사유를 포함하여 <그림 3.1>에 자세히 기술하였으며, 최종 선택문헌 목록은 저자명 알파벳 오름차순으로 [부록 5]에 자세히 기술하였다. 본 과정에서 배제된 문헌은 [별첨 2]에 기술하였다.

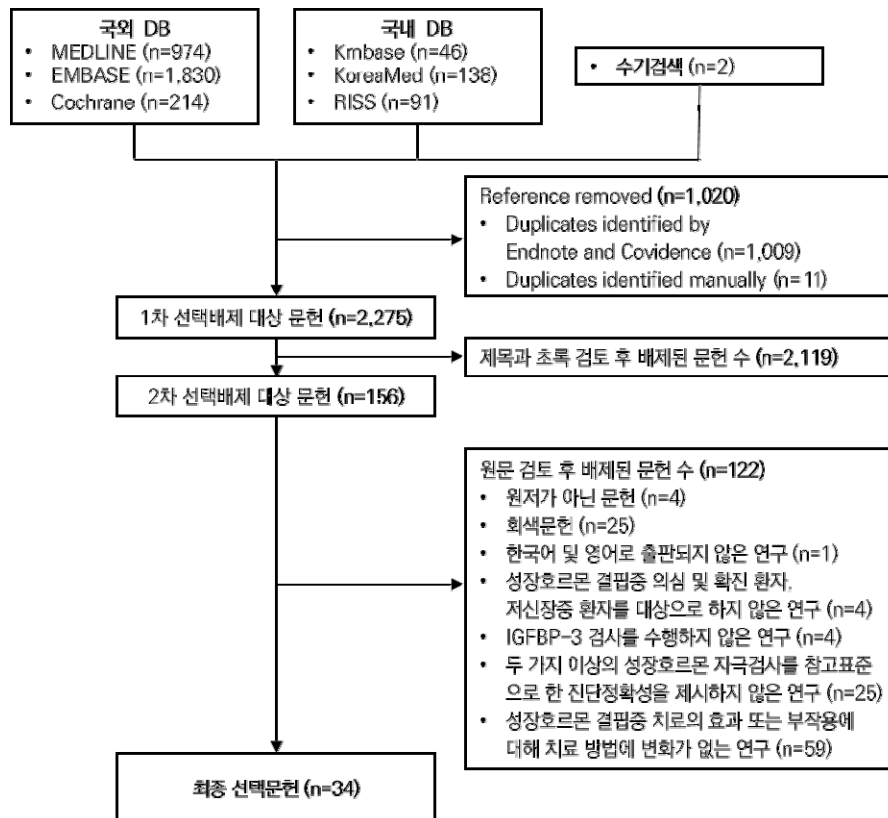


그림 3.1 문헌선정 흐름도

## 1.2 선택문헌 특성

최종 선택 문헌은 진단적 코호트 연구 11편, 진단적 환자-대조군 연구 23편으로 총 34편이었다. 교신저자의 국가를 기준으로 연구수행 국가는 한국이 6편으로 가장 많았고, 이탈리아 5편, 일본 3편, 미국, 영국, 독일, 그리스, 네덜란드, 아르헨티나 각 2편, 튀르키예, 오스트리아, 이란, 요르단, 브라질, 태국, 덴마크, 스페인에서 각 1편씩 있었다. 출판연도는 1992~2000년이 18편, 2001~2010년 9편, 2011~2020년 4편, 2021년 이후 3편이었다. 경제성을 보고하는 문헌은 없었다.

대상자는 34편 중 33편이 저신장을 주호소로 내원한 소아 및 청소년을 대상으로 하였고, 그중 1편은 소아와 성인 모두를 대상으로 하였으며, 34편 중 나머지 1편은 성인 성장호르몬결핍증 환자와 건강대조군을 대상으로 하였다. 소아를 대상으로 한 진단적 환자-대조군 연구의 경우 두 편(Giannakopoulos 등, 2021; 지근하 등, 2008)을 제외하고 모든 연구에서 특발성 저신장(idopathic short stature, ISS) 또는 정상변이 저신장(normal variant short stature, NVSS) 소아를 대조군으로 하였다. 지근하 등(2008)은 정상키의 건강인을 대조군으로 하였으며, Giannakopoulos 등(2021)은 정상키의 건강대조군과 더불어 특발성 저신장으로 분류할 수 있는 체질성 사춘기 지연(constitutional delay in growth and puberty, CGDP) 대상자를 대조군으로 한 진단정확도도 제시하였다.

중재검사로는 IGFBP-3 단독검사와 더불어 IGFBP-3 및(and) IGF-I, IGFBP-3 및/또는(and/or) IGF-I, IGF-I/IGFBP-3 ratio 등 여러 조합이 있었다. 중재검사의 임계값은 다수에서 표준편차점수(standard deviation score, SDS)를 사용하였고, 그 외 백분위수(percentile)나 농도를 임계값의 단위로 한 문헌들도 있었다. 정상에 대한 기준이 되는 참고치(reference)는 연구 내 정상키 건강인 집단을 통해 연령별, 성별 기준을 결정하거나, 혹은 해당 국가에서 통용되는 참고치, 기기 회사에서 제공한 참고치 등이었다.

참고표준검사로 아르기닌, 글루카곤, 인슐린, 클로니딘 등 여러 종류의 성장호르몬 자극검사가 수행되었다. 성장호르몬결핍증을 진단하는 수치는 두 가지(이상) 검사에서 성장호르몬 최고치(peak level)가 7  $\mu\text{g}/\text{l}$  미만인 경우, 10  $\mu\text{g}/\text{l}$  미만인 경우 등으로 문헌마다 차이가 있었다.

자세한 선택문헌의 특성은 <표 3.1>에 정리하였다.



표 3.1 선택문헌의 특성

연번	제1저자 (출판연도)	연구국가	연구유형	대상자		중재/비교검사		참고표준검사		비고
				정의(수)	나이	방법	종류	종류	기준	
1	Boquete (2003)	아르헨티나	진단적 환자-대조군	소아: GHD(34), ISS(32); 성인: 유년기 개시 GHD(34), 성인기 개시 GHD(38), 건강인(20)	소아: 1.3~15; 성인: 18~70	IRMA	• IGF-I • IGFBP-3	exercise-propranolol or clonidine and arginine	7 $\mu$ g/l	
2	Choi (2020)	한국	진단적 환자-대조군	저신장 소아(310): isolated GHD(31), non-IGHD(279)	mean 7.8 $\pm$ 3.1	IRMA	• IGF-I • IGFBP-3	L-Dopa, arginine, glucan, insulin, clonidine 중 2개	5ng/ml	
3	Cianfarani (2005)	이탈리아	진단적 환자-대조군	GHD(72), ISS(59)	1.3~25	IRMA	• IGF-I • IGF-II • IGFBP-3	arginine, glucan, insulin, clonidine	10 $\mu$ g/l	
4	Cianfarani (2002)	이탈리아	진단적 환자-대조군	GHI(33), ISS(56)	GHI: 6.8 $\pm$ 4; ISS: 9.2 $\pm$ 3.1	IRMA	• IGF-I • IGFBP-3 • Height velocity(HV) • HV & IGF-I • GH stimulation test	clonidine, arginine	10 $\mu$ g/l	
5	Cianfarani (1995)	이탈리아	진단적 환자-대조군	GHD(16), 저신장 소아(10), 정상 소아(82)	1~14	RIA	• IGF-I • IGFBP-3	clonidine, arginine	-	1~4, 5~9, 10~14세
6	Cicognani (1999)	이탈리아	진단적 코호트	암 치료 받은 소아(48): 골수이식(36), brain tumor(12)	2.7~10.2	RIA	• IGF-I • IGFBP-3 • IGF-I & IGFBP-3	arginine, L-dopa	8ng/ml	
7	Darendeliler (2004)	튀르키예	진단적 코호트	GHD(50)	mean 15.2 $\pm$ 5.0	IRMA	• IGF-I • IGFBP-3	ITT, L-Dopa	10ng/ml, 7ng/ml	참고표준 cutoff 두 가지
8	Ertl (2021)	오스트리아	진단적 코호트	저신장 소아(90)	2.0~17.1	ELISA	• IGF-I • IGFBP-3 • ALS	arginine infusion, insulin stimulation	7ng/ml	
9	Galluzzi (2010)	이탈리아	진단적 환자-대조군	저신장 소아(207): GHD(70), ISS(137)	GHD: 7.93 $\pm$ 2.3 5; ISS: 7.92 $\pm$ 2.1	IRMA	• IGF-I • IGFBP-3	clonidine, alpha-adrenergic agonist	-	

연번	제1저자 (출판연도)	연구국가	연구유형	대상자		중재/비교검사		참고표준검사		비고
				정의(수)	나이	방법	종류	종류	기준	
10	Giannakopoulos (2021)	그리스	진단적 환자-대조군	GHD(120), CDGP(45), FSS(25), ISS(59), other(35), 정상키(75)	0.7~16.2	CLIA	<ul style="list-style-type: none"> <li>IGF-I</li> <li>IGFBP-3</li> <li>IGF-I/IGFBP-3</li> </ul>	clonidine, L-Dopa	-	GHD vs 정상, GHD vs CDGP
11	Granada (2000)	스페인	진단적 환자-대조군	GHD 성인(27), 건강대조군(154)	18~71	RIA	<ul style="list-style-type: none"> <li>IGF-I</li> <li>IGFBP-3</li> <li>IGF- I /IGFBP-3</li> </ul>	ITT	3 $\mu$ g/l	
12	Haghshenas (2009)	이란	진단적 코호트	저신장 소아(81)	1~18	IRMA	<ul style="list-style-type: none"> <li>IGF-I</li> <li>IGFBP-3</li> </ul>	propranolol, L-dopa	10 $\mu$ g/l	
13	Haj-Ahmad (2023)	요르단	진단적 코호트	저신장 소아(235)	mean 10.7 $\pm$ 3.3	CLIA	<ul style="list-style-type: none"> <li>IGF-I</li> <li>IGFBP-3</li> <li>IGF-I &amp; IGFBP-3</li> <li>IGF-I/IGFBP-3</li> <li>IGF- I &amp;IGF- I /IGFBP-3</li> <li>IGF- I , IGFBP-3, &amp; IGF- I /IGFBP-3</li> </ul>	ITT, glucagon, clonidine	-	
14	Hasegawa (1994)	일본	진단적 환자-대조군	Complete GHD(59), Partial GHD(49), 정상 저신장(103)	-	RIA	<ul style="list-style-type: none"> <li>IGFBP-3</li> </ul>	insulin, arginine	CGHD:<5 $\mu$ g/l; PGHD: 5-10 $\mu$ g/l	CGHD vs 정상, PGHD vs 정상
15	Hasegawa (1993)	일본	진단적 환자-대조군	GHD(73), 정상 저신장(99)	-	RIA	<ul style="list-style-type: none"> <li>IGF-I</li> <li>IGFBP-3</li> </ul>	insulin, arginine	CGHD:<5 $\mu$ g/l; PGHD: 5-10 $\mu$ g/l	전체, 10세 미만/초과
16	Hasegawa (1992)	일본	진단적 환자-대조군	GHD(73), 정상 저신장(93)	성인: 18~40; 소아: 1m~17y	RIA	<ul style="list-style-type: none"> <li>IGFBP-3</li> </ul>	arginine, ITT	CGHD:<5 $\mu$ g/l; PGHD: 5-10 $\mu$ g/l	전체, 10세 미만/초과
17	Inoue-Lima (2020)	브라질	진단적 환자-대조군	저신장 소아(223): GHD(48), GH sufficient(175)	GHD: 8.6 $\pm$ 5.0; ISS: 10.6 $\pm$ 4.0	CLIA	<ul style="list-style-type: none"> <li>IGF-I</li> <li>IGFBP-3</li> </ul>	insulin, clonidine	5 $\mu$ g/l	전체, early/late childhood
18	Jaruratanasirikul (2000)	태국	진단적 환자-대조군	GHD(24), 정상변이 저신장(36)	5~20	IRMA	<ul style="list-style-type: none"> <li>IGF-I</li> <li>IGFBP-3</li> <li>IGF-I &amp; IGFBP-3</li> </ul>	clonidine, ITT	10mIU/l	

연번	제1저자 (출판연도)	연구국가	연구유형	대상자		중재/비교검사		참고표준검사		비고
				정의(수)	나이	방법	종류	종류	기준	
19	Juul (1997)	덴마크	진단적 코호트	저신장 소아(203)	1.1~19.9	RIA	<ul style="list-style-type: none"> <li>IGF-I</li> <li>IGFBP-3</li> <li>IGF-I &amp; IGFBP-3</li> <li>IGF-I or IGFBP-3</li> </ul>	arginine, clonidine	-	0-10세, 10-20세
20	Karachaliou (1996)	그리스	진단적 환자-대조군	GHD(12), 정상변이 저신장(12)	GHD: 10.9±2.7 ; NVSS: 10.3±2.3	RIA	<ul style="list-style-type: none"> <li>IGF-I</li> <li>IGFBP-3</li> </ul>	insulin, L-DOPA	10ng/ml	
21	Koch (1997)	독일	진단적 코호트	저신장 소아(117): 정상 변이 저신장(78), GHD 의심(39)	3.6~14.3	RIA	<ul style="list-style-type: none"> <li>IGF-I</li> <li>IGFBP-3</li> <li>IGF-I &amp; IGFBP-3</li> <li>IGF-I and/or IGFBP-3</li> </ul>	insulin-induced hypoglycaemia and/or arginine and/or clonidine	10µg/l	GHD 진단, Disturbed GH secretion 진단
22	Martinez (2000)	아르헨티나	진단적 환자-대조군	GHD(15), ISS(44)	GHD: 4.8~16.0; ISS: 5.0~17.3	IRMA	<ul style="list-style-type: none"> <li>IGF-I</li> <li>IGFBP-3</li> </ul>	arginine, clonidine	-	Placebo, Estradiol priming
23	Mitchell (1999)	영국	진단적 환자-대조군	저신장 소아 및 청소년(318)	boys: 1.7~25.4; girls: 0.9~19.9	IRMA	<ul style="list-style-type: none"> <li>IGF-I</li> <li>IGFBP-3</li> </ul>	ITT, glucagon	-	
24	Nunez (1996)	미국	진단적 환자-대조군	GHD(16), borderline GH status(14), ISS(74)	3~16	RIA	<ul style="list-style-type: none"> <li>IGF-I</li> <li>IGFBP-3</li> <li>IGF-I &amp; IGFBP-3</li> </ul>	arginine, insulin, and L-DOPA or arginine and L-DOPA	7pg/l	
25	Quigley (2013)	미국	진단적 코호트	GHD 청소년(73)	14~28	RIA	<ul style="list-style-type: none"> <li>IGF-I</li> <li>IGFBP-3</li> </ul>	ITT, combined arginine/ L-dopa test, and glucagon test	5µg/l	전체, idiopathic GHD
26	Ranke (2000)	독일	진단적 환자-대조군	GHD(187), ISS(205)	median 7	RIA	<ul style="list-style-type: none"> <li>IGF-I</li> <li>IGFBP-3</li> <li>IGFBP-2</li> </ul>	at least one GH stimulation test	10µg/l	전체, 8세 미만/초과

연번	제1저자 (출판연도)	연구국가	연구유형	대상자		증재/비교검사		참고표준검사		비고
				정의(수)	나이	방법	종류	종류	기준	
27	Rikken (1998)	네덜란드	진단적 환자-대조군	GHD(63), ISS(33)	0.2~15.2	RIA	<ul style="list-style-type: none"> <li>IGF-I</li> <li>IGFBP-3</li> <li>IGF-II</li> <li>IGF-I/IGF-II</li> <li>IGF-I/IGFBP-3</li> <li>(IGF-I+IGF-II)/IGFBP-3</li> </ul>	at least two different stimulation tests	20mU/l	
28	Tillmann (1997)	영국	진단적 환자-대조군	GHD(60), non-GHD(110)	mean 9.9±4.2	RIA	<ul style="list-style-type: none"> <li>IGF-I</li> <li>IGFBP-3</li> </ul>	arginine, glucagon, clonidine, insulin, exercise	-	
29	van Doorn (2001)	네덜란드	진단적 환자-대조군	GHD(59), ISS(32)	0.2~15.2	RIA	<ul style="list-style-type: none"> <li>IGF-I</li> <li>IGFBP-3</li> <li>IGFBP-2</li> <li>IGF-I/IGFBP-2</li> <li>IGFBP-3/IGFBP-2</li> </ul>	2 provocation tests	20mU/l	
30	김기중 (2000)	한국	진단적 코호트	저신장 소아(31)	3.3~16.5	RIA	<ul style="list-style-type: none"> <li>IGF-I</li> <li>IGFBP-3</li> </ul>	clonidine, L-dopa	완전:<5 ng/ml; 부분: 5-10ng/ml	전체, 9세 미만/초과
31	김기중 (1996)	한국	진단적 코호트	저신장 소아(32)	3.3~16.5	RIA	<ul style="list-style-type: none"> <li>IGFBP-3</li> </ul>	clonidine, L-dopa	완전:<5 ng/ml; 부분: 5-10ng/ml	전체, 9세 미만/초과
32	손미란 (2007)	한국	진단적 환자-대조군	GHD(37), ISS(231)	7~15	IRMA	<ul style="list-style-type: none"> <li>IGF-I</li> <li>IGFBP-3</li> </ul>	인슐린, L-도파	10ng/ml	
33	제영수 (2014)	한국	진단적 코호트	저신장 소아(68)	1~16	IRMA	<ul style="list-style-type: none"> <li>IGF-I</li> <li>IGFBP-3</li> </ul>	L-dopa, 인슐린, 글루카곤	10 mU/l	
34	지근하 (2008)	한국	진단적 환자-대조군	GHD(31), 정상키대조군(230)	7~15	IRMA	<ul style="list-style-type: none"> <li>IGF-I</li> <li>IGFBP-3</li> </ul>	인슐린, L-도파	완전:<5ng/ml; 부분:5-10ng/ml	

-: 보고하지 않음; ALS, acid-labile subunit; CDGP, constitutional delay of growth and puberty; CLIA, chemiluminescence immunoassay; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; FSS, familial short stature; GHD, growth hormone deficiency; GHI, growth hormone insufficiency; IGF-I, insulin-like growth factor-I; IGFBP-3, insulin-like growth factor binding protein 3; IRMA, immunoradiometric assay; ISS, idiopathic short stature; ITT, insulin tolerance test; RIA, radioimmunoassay

### 1.3 비뚤림위험 평가결과

최종 선택문헌 34편은 모두 진단법평가연구로 QUADAS-2를 사용하여 개별 문헌의 질을 평가하였으며, 출판비뚤림위험은 깔때기그림을 통해 확인하였다. 환자선택, 중재검사, 참고표준검사, 연구진행과 시점의 네 가지 주요 영역을 평가하였다.

환자선택(patient selection) 영역에서 환자-대조군 설계의 연구에 대해, 대조군이 특발성 저신장 환자인 문헌 22편(64.7%)은 비뚤림위험을 ‘불확실’로, 정상키의 건강인이 대조군인 문헌 4편(11.8%)은 비뚤림위험을 ‘높음’으로 평가하였다.

중재검사(index test) 영역에서 임계값을 사전에 명시하지 않고 ROC 곡선에 따른 최적값을 사용하여 결과를 제시한 11편(32.4%)에서는 비뚤림위험을 ‘높음’으로 평가하였다. 이와 같은 경우 성장호르몬결핍 증의 진단 보조에 효과적인지에 대한 결과 해석이 평가의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있다고 판단하여 적용성에 대한 우려를 ‘불확실’로 평가하였다. 또한 임계값을 명시하지 않고 정상보다 높거나 낮다는 표현으로만 제시한 경우 비뚤림위험을 ‘불확실’로 평가하였다.

참고표준검사(reference standard) 영역은 대부분의 문헌에서 성장호르몬 자극검사의 종류와 프로토콜을 제시하여 비뚤림위험을 ‘낮음’으로 평가하였다.

연구진행과 시점(flow and timing) 영역에서는 검사방법을 이전에 수행된 연구와 같이 수행하였다고만 기술하거나, 외래 클리닉 방문 환자의 진료기록을 이용하여 후향적으로 연구를 수행했거나, 분석에 포함되지 않은 환자들에 대해 상세한 설명을 제시하지 않은 경우 비뚤림위험을 ‘불확실’로 평가하였다(17.6%). 선택문헌에 대한 비뚤림위험 그래프 및 문헌별 비뚤림위험 평가결과 요약표는 <그림 3.2>와 <그림 3.3>에 제시하였다.

출판비뚤림위험은 깔때기 그림을 살펴본 결과 비대칭 정도에 대해 통계적으로 유의한 차이가 없어( $p = 0.69$ ) 출판비뚤림위험이 낮았다(그림 3.4).

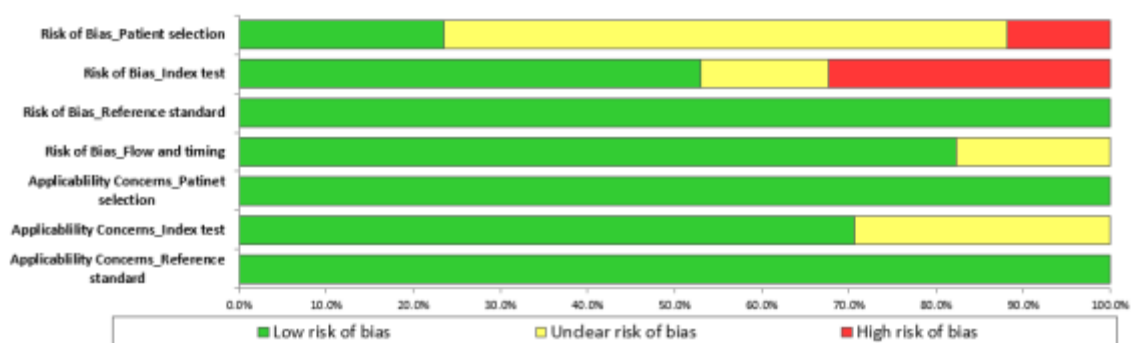


그림 3.2 비뚤림위험 그래프

Author (year)	Risk of Bias				Applicability Concerns		
	Patient selection	Index test	Reference standard	Flow and timing	Patinet selection	Index test	Reference standard
Boquete(2003)	✖	✖	✔	✔	✔	!	✔
Choi(2020)	!	✔	✔	!	✔	✔	✔
Cianfarani(2005)	!	✔	✔	✔	✔	✔	✔
Cianfarani(2002)	!	✔	✔	✔	✔	✔	✔
Cianfarani(1995)	!	✔	✔	✔	✔	✔	✔
Cicognani(1999)	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔
Darendeller(2004)	!	✔	✔	✔	✔	✔	✔
Ertl(2021)	✔	✖	✔	✔	✔	!	✔
Galluzzi(2010)	!	✖	✔	✔	✔	!	✔
Giannakopoulos(2021)	✖	✖	✔	✔	✔	!	✔
Granada(2000)	✖	✔	✔	✔	✔	✔	✔
Haghshenas(2009)	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔
Haj-Ahmad(2023)	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔
Hasegawa(1994)	!	!	✔	✔	✔	✔	✔
Hasegawa(1993)	!	✔	✔	✔	✔	✔	✔
Hasegawa(1992)	!	✔	✔	✔	✔	✔	✔
Inoue-Lima(2020)	!	✔	✔	!	✔	✔	✔
Jaruratanasirikul(2000)	!	✔	✔	✔	✔	✔	✔
Juul(1997)	✔	✖	✔	✔	✔	!	✔
Karachaliou(1996)	!	✔	✔	!	✔	✔	✔
Koch(1997)	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔
Martinez(2000)	!	!	✔	✔	✔	✔	✔
Mitchell(1999)	!	✖	✔	!	✔	!	✔
Nunez(1996)	!	✖	✔	✔	✔	!	✔
Quigley(2013)	✔	✖	✔	✔	✔	!	✔
Ranke(2000)	!	✔	✔	✔	✔	✔	✔
Rikken(1998)	!	✔	✔	✔	✔	✔	✔
Tillmann(1997)	!	✔	✔	✔	✔	✔	✔
van Doorn(2001)	!	✖	✔	!	✔	✔	✔
김기중(2000)	!	!	✔	✔	✔	✔	✔
김기중(1996)	!	!	✔	!	✔	✔	✔
손미란(2007)	!	✖	✔	✔	✔	!	✔
제영수(2014)	✔	!	✔	✔	✔	✔	✔
지근하(2008)	✖	✖	✔	✔	✔	!	✔

✔ 낮음      ! 불확실      ✖ 높음

그림 3.3 비틀림위험 평가결과 요약

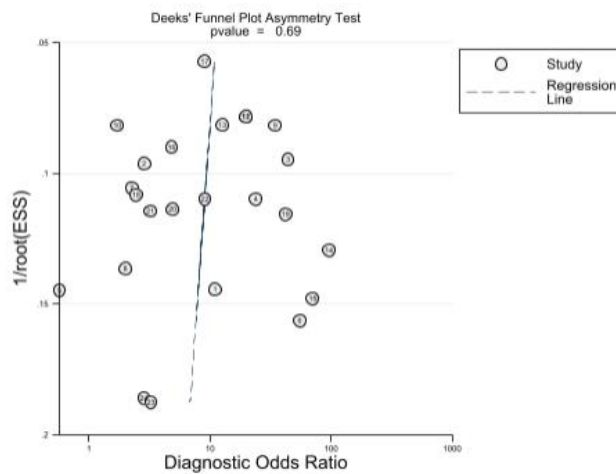


그림 3.4 출판비틀림위험 평가결과

## 2. 분석결과

### 2.1 안전성

인슐린양 성장인자결합단백질 3의 안전성은 검사 관련 합병증, 검사결과 위음성으로 인한 치료지연, 위양성으로 인한 과잉진단으로 평가하고자 하였으나 이를 보고한 문헌은 없었다.

### 2.2 효과성

인슐린양 성장인자결합단백질 3의 안전성은 검사 관련 합병증, 검사결과 위음성으로 인한 치료지연, 위양성으로 인한 과잉진단으로 평가하고자 하였으나 이를 보고한 문헌은 없었다.

인슐린양 성장인자결합단백질 3의 효과성은 성장호르몬결핍증에 대한 진단정확성과 치료경과 관찰로 평가하였다. 치료경과에 관찰은 성장호르몬 치료의 효과를 평가하거나 치료 부작용을 모니터링하는 경우로 정의하였으나, 이를 보고한 문헌은 없었다.

성장호르몬결핍증을 진단하는 진단정확성은 대상자가 소아인 경우와 성인인 경우로 구분하여 분석하였다. 검사결과의 정상과 비정상을 구분하는 임계값(cutoff)은 다수의 문헌에서(34편 중 22편) 표준편차점수를 사용하였다. 그 외 임계값으로 기준집단(reference group)에 대한 백분위수(2.5 백분위수 1편, 5 백분위수 4편, 10 백분위수 1편)를 사용하거나, IGFBP-3 또는 IGF- I의 특정 농도를 임계값으로 하였고(3편), 2편은 구체적인 임계값을 제시하지 않고 검사결과 정상, 비정상으로만 제시하였다. 다수의 연구에서 -2 표준편차(standard deviation, SD) 미만을 기준으로 진단정확성을 제시하여 해당 임계값에 대한 진단정확성을 계층적 모형을 이용하여 민감도와 특이도, 곡선하면적을 메타분석하였다.

#### 2.2.1 소아 성장호르몬결핍증 진단

##### 2.2.1.1 IGFBP-3 검사의 진단정확성

임계값 -2 SD에 대한 2×2표 추출이 가능한 22편을 메타분석하였다. 여러 임계값에서 진단정확성을 제시한 연구의 경우 -2 SD에 가장 가까운 임계값의 진단정확성을 합성하였다. Hasegawa 등(1994)은 성장호르몬 완전결핍증 환아와 성장호르몬 분비 정상 저신장 소아를 구분하는 진단정확성, 부분결핍증 환아와 정상 저신장 환아를 구분하는 진단정확성을 각각 제시하여 이를 모두 포함하였다. 또한 Juul 등(1997)은 0-10세 와 10-20세 대상자에서 각각 결과를 제시하여 두 연령 집단의 결과를 모두 포함하였다. 총 24개 관측치의 합성결과 통합 민감도 0.49 (95% 신뢰구간(confidence interval, CI) 0.37-0.61), 통합 특이도 0.89 (95% CI 0.84-0.93)였으며(그림 3.5) 민감도와 특이도를 바탕으로 추정된 SROC 곡선에서 AUC는 0.82 (95% CI 0.79-0.85)였다(그림 3.6).

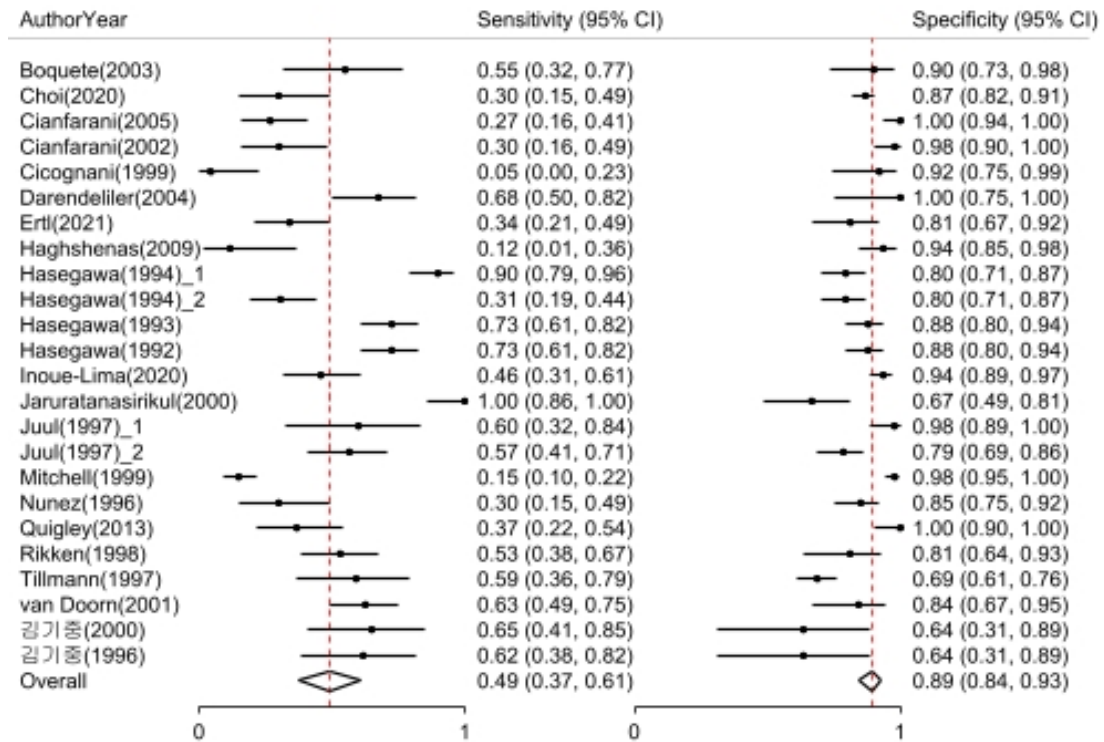


그림 3.5 IGFBP-3 검사의 진단정확도 숲그림(소아)

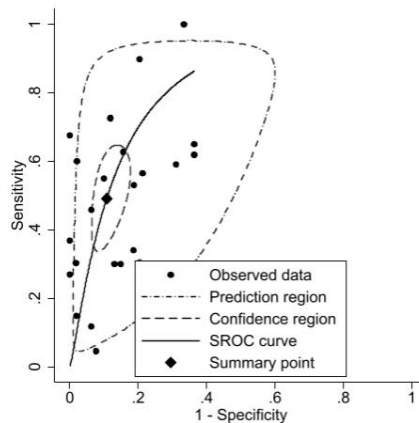


그림 3.6 IGFBP-3 검사의 진단정확도 SROC 곡선(소아)

### 2.2.1.2 IGFBP-3, IGF- I 병용검사의 진단정확성

#### 1) IGFBP-3 and IGF- I

IGFBP-3와 IGF- I 을 모두 사용하여 임계값 -2 SD에 대한 진단정확성을 제시한 5편을 메타분석하였다. IGFBP-3 단독검사와 마찬가지로 0-10세와 10-20세 대상자에서 각각 결과를 제시한 Juul 등(1997)을 포함하여 6개 관측치를 합성한 진단정확성은 통합 민감도 0.47 (95% CI 0.12-0.85), 통합 특이도 0.90



(95% CI 0.80-0.96)이었다(그림 3.7). 민감도와 특이도를 바탕으로 추정한 SROC 곡선에서 AUC는 0.88 (95% CI 0.85-0.91)이었다(그림 3.8).

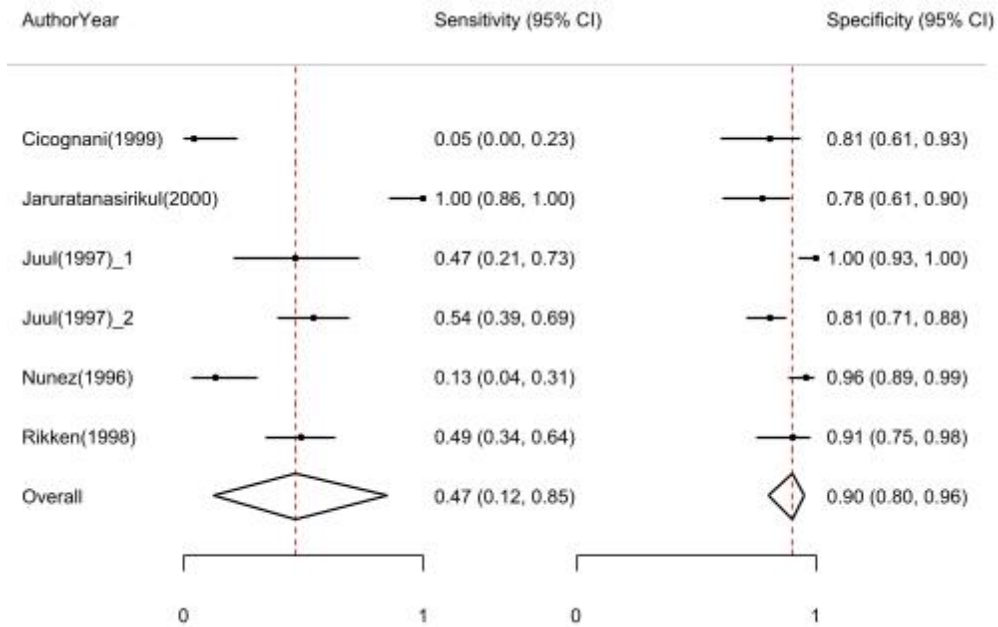


그림 3.7 IGFBP-3 and IGF- I 병용검사의 진단정확도 숲그림(소아)

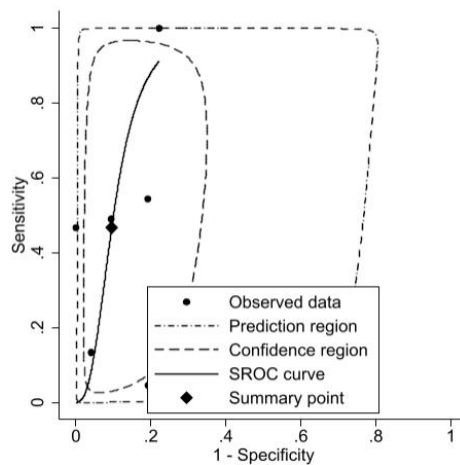


그림 3.8 IGFBP-3 and IGF- I 병용검사의 진단정확도 SROC 곡선(소아)

## 2) IGF- I /IGFBP-3 ratio 등 두 검사의 조합

IGFBP-3 단독검사, IGFBP-3와 IGF- I 의 병용검사 외에 IGF- I 과 IGFBP-3의 비(ratio)를 이용하여 성장호르몬결핍증 진단정확도를 측정한 경우, IGF- I /IGFBP-3 ratio와 더불어 IGFBP-3와 IGF- I 의 각각을 추가적으로 이용한 경우 등이 있었다. 3편(Haj-Ahmad 등, 2023; Giannakopoulos 등, 2021; Rikken 등, 1998)에서 IGF- I /IGFBP-3 ratio의 진단정확성을 제시하였으며, 진단정확도 범위는 민감도 0.39~0.873, 특이도 0.41~0.91, 검사정확도 0.594~0.842였다(표 3.2).

### 2.2.1.3 IGF- I 검사의 진단정확성

IGFBP-3 단독검사와 마찬가지로 비교검사인 IGF- I 검사도 다수의 연구에서 -2 SD 미만을 임계값으로 진단정확성을 제시하였다(17편). 0-10세와 10-20세 대상자에서 각각 결과를 제시한 Juul 등(1997)을 포함하여 18개 관측치를 계층적 모형을 이용하여 합성한 결과 진단정확성은 통합 민감도 0.60 (95% CI 0.47-0.73), 통합 특이도 0.82 (95% CI 0.73-0.89)였다(그림 3.9). 민감도와 특이도를 바탕으로 추정된 SROC 곡선에서 AUC는 0.79 (95% CI 0.76-0.83)였다(그림 3.10).

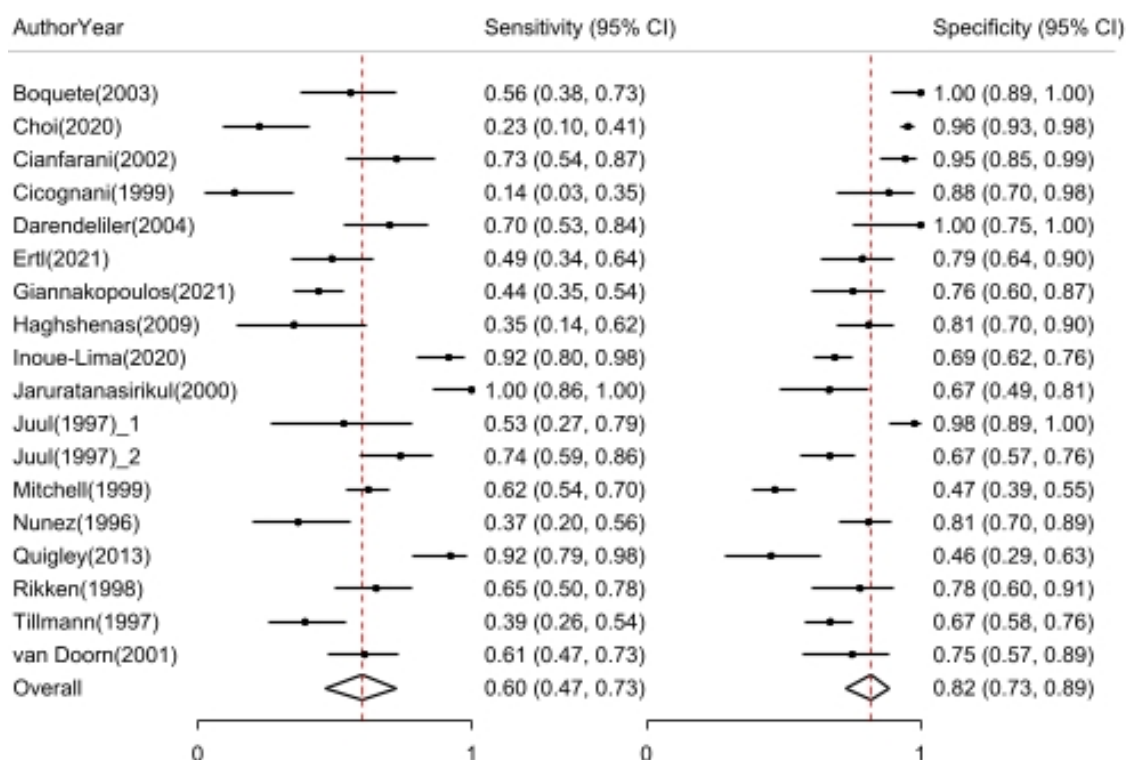


그림 3.9 IGF- I 검사의 진단정확도 숲그림(소아)

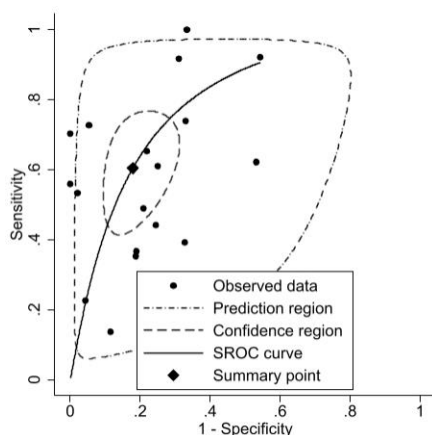


그림 3.10 IGF- I 검사의 진단정확도 SROC 곡선(소아)

표 3.2 소아에서 IGFBP-3 검사와 IGF- I 검사의 진단정확성

연번	제1저자 (출판연도)	검사종류	분석에 포함된 대상자		임계값 (SDS)	TP	FP	FN	TN	Sn	Sp	PPV	NPV	Accuracy	AUC
			정의(수)	나이											
1	Boquete (2003)	IGFBP-3	GHD(20), ISS(30)	1.3~15	-2	11	3	9	27	0.55	0.9	0.786	0.750	0.760	-
					-1.8	12	3	8	27	0.6	0.9	0.800	0.771	0.780	
					-1.5	13	6	7	24	0.65	0.8	0.684	0.774	0.740	
					-1.2	14	7	6	23	0.7	0.767	0.667	0.793	0.740	
					-1	14	8	6	22	0.7	0.733	0.636	0.786	0.720	
					-0.9	15	9	5	21	0.75	0.7	0.625	0.808	0.720	
					-0.75	16	11	4	19	0.8	0.633	0.592	0.826	0.700	
					-0.6	16	13	4	17	0.8	0.567	0.552	0.810	0.660	
					-0.4	17	14	3	16	0.85	0.533	0.548	0.842	0.660	
		<b>-2.05</b>	<b>19</b>	<b>0</b>	<b>15</b>	<b>32</b>	<b>0.559</b>	<b>1</b>	<b>1.000</b>	<b>0.681</b>	<b>0.773</b>				
		-1.81	22	0	12	32	0.647	1	1.000	0.727	0.818				
		-1.65	23	1	11	31	0.676	0.968	0.957	0.738	0.818				
		-1.5	23	2	11	30	0.676	0.935	0.917	0.731	0.802				
		-1.31	23	3	11	29	0.676	0.903	0.881	0.724	0.786				
		-1	26	7	8	25	0.765	0.774	0.782	0.756	0.769				
		-0.8	26	9	8	23	0.765	0.71	0.737	0.740	0.738				
		-0.5	27	10	7	22	0.794	0.677	0.723	0.756	0.737				
		-0.3	29	13	5	19	0.853	0.594	0.691	0.792	0.727				
2	Choi (2020)	IGFBP-3	저신장 소아(310): isolated GHD(31), non-IGHD(279)	mean 7.8±3.1	-2	9	35	21	233	0.3	0.869	0.204	0.917	0.812	0.611
		IGF-I			-2	7	12	24	267	0.226	0.957	0.369	0.918	0.884	0.647
3	Cianfarani (2005)	IGFBP-3	GHD(52), ISS(58)	1.3~25	-2	14	0	38	58	0.270	1.000	1.000	0.604	0.655	-
		IGF-I	GHD(72), ISS(59)	1.3~25	5 centile	50	11	22	48	0.690	0.810	0.816	0.682	0.744	-
4	Cianfarani (2002)	IGFBP-3	GHI(33), ISS(56)	6.8±4; 9.2±3.1	-1.9	10	1	23	55	0.3	0.98	0.8984	0.7038	0.727865	-
		IGF-I			-1.9	24	3	9	53	0.73	0.95	0.8959	0.8565	0.868427	-

연번	제1저자 (출판연도)	검사종류	분석에 포함된 대상자		임계값 (SDS)	TP	FP	FN	TN	Sn	Sp	PPV	NPV	Accuracy	AUC	
			정의(수)	나이												
5	Cianfarani (1995)	IGFBP-3	GHD(16), ISS(10)	1~4	10 centile	1	1	4	0	0.200	0.000	0.500	0.000	0.167	-	
				5~9		4	0	3	7	0.571	1.000	1.000	0.700	0.786	-	
				10~14		3	0	1	2	0.750	1.000	1.000	0.667	0.833	-	
		IGF-I	GHD(16), 정상키(82)	1~14	10 centile	8	7	8	75	0.500	0.920	0.549	0.904	0.851	-	
				1~4		2	1	3	0	0.400	0.000	0.667	0.000	0.333	-	
				5~9		6	0	1	7	0.857	1.000	1.000	0.875	0.929	-	
IGFBP-3	GHD(16), 정상키(82)	1~14	10 centile	4	1	0	1	1.000	0.500	0.800	1.000	0.833	-			
		5~9		12	8	4	74	0.750	0.900	0.594	0.949	0.876	-			
		10~14		12	8	4	74	0.750	0.900	0.594	0.949	0.876	-			
6	Cicognani (1999)	IGFBP-3	암 치료 받은 소아(48): 골수이식(36), 뇌종양(12)	2.7~10.2	-2	1	2	21	24	0.045	0.923	0.333	0.533	0.521	-	
		IGFBP-3 & IGF-I				1	5	21	21	0.045	0.808	0.167	0.500	0.458	-	
		IGF-I				3	3	19	23	0.136	0.885	0.500	0.548	0.542	-	
7	Darendeliler (2004)	IGFBP-3	GHD(50)	mean 15.2±5.0	-2	25 <sup>a</sup>	0 <sup>a</sup>	12 <sup>a</sup>	13 <sup>a</sup>	0.675	1.000	1.000	0.519	0.760	-	
						27 <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>	10 <sup>b</sup>	13 <sup>b</sup>	0.735	1.000	1.000	0.570	0.804	-	
		IGF-I				26 <sup>a</sup>	0 <sup>a</sup>	11 <sup>a</sup>	13 <sup>a</sup>	0.700	1.000	1.000	0.539	0.778	-	
						28 <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>	9 <sup>b</sup>	13 <sup>b</sup>	0.765	1.000	1.000	0.599	0.826	-	
8	Ertl (2021)	IGFBP-3	저신장(90)	2.0~17.1	-3.4	8	0	43	43	0.080	1.000	1.000	0.499	0.520	0.68	
						-2.9	6	2	41	41	0.120	0.950	0.724	0.497		0.517
						-2.7	8	3	39	40	0.170	0.930	0.726	0.506		0.533
						-2.1	16	8	31	35	0.340	0.810	0.662	0.529		0.565
						-1.8	18	11	29	32	0.380	0.740	0.615	0.522		0.552
						-1.5	25	14	22	29	0.530	0.670	0.637	0.566		0.597
						-1.1	31	17	16	26	0.650	0.600	0.640	0.611		0.626
						-0.8	35	21	12	22	0.740	0.510	0.623	0.642		0.630
						-0.5	40	27	7	16	0.850	0.370	0.596	0.693		0.621
						0	46	34	1	9	0.970	0.200	0.570	0.859		0.602
0.2	47	37	0	6	1.000	0.130	0.557	1.000	0.584							

연번	제1저자 (출판연도)	검사종류	분석에 포함된 대상자		임계값 (SDS)	TP	FP	FN	TN	Sn	Sp	PPV	NPV	Accuracy	AUC	
			정의(수)	나이												
		IGF-I			-3.4	3	0	44	43	0.060	1.000	1.000	0.493	0.509	0.76	
					-2.9	8	0	39	43	0.170	1.000	1.000	0.524	0.567		
					-2.5	13	0	34	43	0.270	1.000	1.000	0.556	0.619		
					<b>-2</b>	<b>23</b>	<b>9</b>	<b>24</b>	<b>34</b>	<b>0.480</b>	<b>0.800</b>	<b>0.724</b>	<b>0.585</b>	<b>0.633</b>		
					-1.8	26	8	21	35	0.550	0.810	0.760	0.622	0.674		
					-1.5	31	15	16	28	0.650	0.650	0.670	0.630	0.650		
					-1.1	39	18	8	25	0.820	0.580	0.681	0.747	0.705		
					-0.8	41	27	6	16	0.870	0.370	0.602	0.723	0.631		
					-0.5	44	32	3	11	0.930	0.250	0.575	0.766	0.605		
					0	45	38	2	5	0.950	0.110	0.538	0.668	0.549		
1	47	43	0	0	1.000	0.000	0.522	#DIV/0	0.522							
9	Galluzzi (2010)	IGFBP-3	저신장(207): GHD(70), ISS(137)	7.93±2.35; 7.92±2.1	1.5ng/ml <sup>§</sup>	1	4	69	133	0.014	0.971	0.200	0.658	0.647	0.352	
					2.5ng/ml <sup>§</sup>	6	25	64	112	0.086	0.818	0.194	0.636	0.570		
					3.5ng/ml <sup>§</sup>	20	59	50	78	0.286	0.569	0.253	0.609	0.473		
					4.5ng/ml <sup>§</sup>	40	108	30	29	0.571	0.212	0.270	0.492	0.333		
					5.5ng/ml <sup>§</sup>	56	126	14	11	0.800	0.080	0.308	0.440	0.324		
		IGF-I			52ng/ml <sup>§</sup>	59	121	11	16	0.843	0.117	0.328	0.593	0.362		0.491
					102ng/ml <sup>§</sup>	48	104	22	33	0.686	0.241	0.316	0.600	0.391		
					201ng/ml <sup>§</sup>	29	64	41	73	0.414	0.533	0.312	0.640	0.493		
					256ng/ml <sup>§</sup>	25	48	45	89	0.357	0.650	0.342	0.664	0.551		
					302ng/ml <sup>§</sup>	23	13	47	124	0.329	0.905	0.639	0.725	0.710		
10	Giannakopoulos(2021)	IGF-I/IGFBP-3 ratio	0.7~16.2	GHD(120), 정상키(75)	0.975	72	25	48	50	0.600	0.670	0.744	0.511	0.627	0.63	
				GHD(120), CDGP(45)	1.045	66	13	54	32	0.550	0.710	0.835	0.372	0.594	0.63	
		IGF-I		GHD(120), 정상키(75)	1.455	73	21	47	54	0.610	0.720	0.777	0.536	0.652	0.66	
				GHD(120), CDGP(45)	<b>2.075</b>	<b>53</b>	<b>11</b>	<b>67</b>	<b>34</b>	<b>0.440</b>	<b>0.760</b>	<b>0.830</b>	<b>0.337</b>	<b>0.527</b>	0.6	
12	Haghshenas	IGFBP-3	저신장(81)	1~18	<b>-2</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>15</b>	<b>60</b>	<b>0.120</b>	<b>0.940</b>	<b>0.347</b>	<b>0.801</b>	<b>0.768</b>	-	

연번	제1저자 (출판연도)	검사종류	분석에 포함된 대상자		임계값 (SDS)	TP	FP	FN	TN	Sn	Sp	PPV	NPV	Accuracy	AUC
			정의(수)	나이											
13	Haj-Ahmad (2023)	IGF-I	저신장(235)	4~16	2.5 percentile	6	12	11	52	0.350	0.810	0.329	0.824	0.713	-
						34	32	30	139	0.531	0.813	0.515	0.822	0.736	-
						21	7	43	164	0.328	0.959	0.750	0.792	0.787	-
						56	29	8	142	0.875	0.830	0.658	0.947	0.842	-
						25	10	39	161	0.391	0.942	0.716	0.805	0.792	-
						19	4	45	167	0.297	0.977	0.829	0.788	0.792	-
14	Hasegawa (1994)	IGFBP-3	Complete GHD(59), 정상저신장(103)	-	-2 5 centile	53	21	6	82	0.898	0.796	0.716	0.932	0.833	-
						54	32	5	71	0.920	0.690	0.630	0.938	0.774	-
						18	21	41	82	0.305	0.796	0.462	0.667	0.617	-
						19	32	30	71	0.390	0.690	0.374	0.704	0.593	-
15	Hasegawa (1993)	IGFBP-3	GHD(73), 정상저신장(93)	-	-2	53	11	20	82	0.726	0.882	0.828	0.804	0.813	-
						26	9	5	60	0.839	0.870	0.743	0.923	0.860	-
						27	3	15	21	0.643	0.875	0.900	0.583	0.727	-
		IGF-I	GHD(73), 정상저신장(99)	-	5 centile	50	17	23	82	0.685	0.828	0.746	0.781	0.767	-
						20	13	11	58	0.645	0.817	0.606	0.841	0.765	-
						30	4	12	24	0.714	0.857	0.882	0.667	0.771	-
16	Hasegawa (1992)	IGFBP-3	GHD(73), 정상저신장(93)	-	-2	53	11	20	82	0.730	0.880	0.827	0.806	0.814	-
						35	3	7	21	0.840	0.870	0.919	0.757	0.851	-
						20	8	11	61	0.640	0.880	0.706	0.845	0.806	-
17	Inoue-Lima (2020)	IGFBP-3	GHD(48), GH sufficient(175)	8.6±5.0; 10.6±4.0	-2	22	11	26	164	0.458	0.938	0.13 <sup>†</sup>	0.988 <sup>†</sup>	0.835	0.786
				early childhood		10	0	17	53	0.370	1.000	1 <sup>†</sup>	0.987 <sup>†</sup>	0.787	0.866
				late		12	11	9	111	0.571	0.911	0.116 <sup>†</sup>	0.99 <sup>†</sup>	0.861	0.81

연번	제1저자 (출판연도)	검사종류	분석에 포함된 대상자		임계값 (SDS)	TP	FP	FN	TN	Sn	Sp	PPV	NPV	Accuracy	AUC		
			정의(수)	나이													
		IGF-I	GHD(48), GH sufficient(175)	8.6±5.0; 10.6±4.0		44	54	4	120	0.920	0.690	0.057 <sup>†</sup>	0.998 <sup>†</sup>	0.740	0.886		
				early childhood		25	12	2	41	0.926	0.772	0.076 <sup>†</sup>	0.998 <sup>†</sup>	0.824	0.898		
				late childhood		19	42	2	80	0.913	0.656	0.051 <sup>†</sup>	0.997 <sup>†</sup>	0.694	0.903		
18	Jaruratanas irikul(2000)	IGFBP-3	GHD(24), 정상변이 저신장(36)	5~20	-2	24	12	0	24	1.000	0.667	0.667	1.000	0.800	-		
		IGFBP-3 & IGF-I				24	8	0	28	1.000	0.778	0.750	1.000	0.867	-		
		IGF-I				24	12	0	24	1.000	0.667	0.667	1.000	0.800	-		
19	Juul (1997)	IGFBP-3	저신장(203)	0~10	-2	9	1	6	47	0.600	0.979	0.899	0.887	0.889	-		
				10~20		26	20	20	74	0.565	0.787	0.565	0.787	0.714	-		
		IGF-I & IGFBP-3		0~10		7	0	8	48	0.466	1.000	1.000	0.857	0.873	-		
				10~20		25	18	21	76	0.543	0.809	0.582	0.783	0.722	-		
		IGF-I or IGFBP-3		0~10		10	2	5	46	0.666	0.958	0.832	0.902	0.888	-		
				10~20		35	28	11	66	0.761	0.706	0.559	0.858	0.724	-		
		IGF-I		0~10		8	1	7	47	0.533	0.979	0.888	0.870	0.873	-		
	10~20	34	31	12	63	0.739	0.670	0.523	0.840	0.693	-						
20	Karachaliou (1996)	IGFBP-3	GHD(12), 정상변이 저신장(12)	0.9±2.7;	5	10	1	2	11	0.830	0.920	0.912	0.844	0.875	-		
		IGF-I		0.3±2.3		percentile	8	6	4	6	0.670	0.500	0.573	0.602	0.585	-	
21	Koch (1997)	IGFBP-3	GHD(10) vs [NSD+NVSS](29) [GHD+NSD](26) vs NVSS(13)	3.6~14.3	5 percentile	5	6	5	23	0.500	0.793	0.454	0.821	0.718	-		
						10	1	16	12	0.385	0.923	0.909	0.429	0.564	-		
		IGF-I & IGFBP-3				GHD(10) vs [NSD+NVSS](29)	IGF-I: 10 percentile	3	4	7	25	0.300	0.862	0.428	0.781	0.718	-
						[GHD+NSD](26) vs NVSS(13)	IGFBP-3: 5 percentile	7	0	19	13	0.269	1.000	1.000	0.406	0.513	-

연번	제1저자 (출판연도)	검사종류	분석에 포함된 대상자		임계값 (SDS)	TP	FP	FN	TN	Sn	Sp	PPV	NPV	Accuracy	AUC		
			정의(수)	나이													
		IGFBP-3 and/or IGF-I	GHD(10) vs [NSD+NVSS](29) [GHD+NSD](26) vs NVSS(13)		IGF-I: 10 percentile IGFBP-3: 5 percentile	8	13	2	16	0.800	0.552	0.381	0.889	0.616	-		
						16	5	10	8	0.615	0.615	0.762	0.444	0.615	-		
		IGF-I	GHD(10) vs [NSD+NVSS](29) [GHD+NSD](26) vs NVSS(13)		10 percentile	6	11	4	18	0.600	0.621	0.353	0.818	0.616	-		
						13	4	13	9	0.500	0.692	0.765	0.409	0.564	-		
		22	Martinez (2000)	IGFBP-3	GHD(15), ISS(41)	4.8~16.0; 5.0~17.3	3-7y: 1.3 7-11y: 1.6 11-15y: 2.1 (mg/L)	13 <sup>c</sup>	3 <sup>c</sup>	2 <sup>c</sup>	38 <sup>c</sup>	0.867	0.927	0.813	0.950	0.911	-
							11 <sup>d</sup>	4 <sup>d</sup>	4 <sup>d</sup>	37 <sup>d</sup>	0.733	0.902	0.732	0.902	0.857	-	
IGF-I	GHD(15), ISS(44)				3-7y: 6.0 7-11y: 8.0 11-15y: 15.6 (nmol/L)	14 <sup>c</sup>	14 <sup>c</sup>	1 <sup>c</sup>	30 <sup>c</sup>	0.933	0.682	0.500	0.968	0.746	-		
						14 <sup>d</sup>	16 <sup>d</sup>	1 <sup>d</sup>	28 <sup>d</sup>	0.933	0.636	0.466	0.965	0.712	-		
23	Mitchell (1999)	IGFBP-3	저신장 소아 및 청소년(306)	boys: 1.7~25.4; girls: 0.9~19.9	-3	4	1.58	144	156	0.026	0.990	0.709	0.520	0.524	-		
					<b>-2</b>	<b>22</b>	<b>3</b>	<b>126</b>	<b>155</b>	<b>0.149</b>	<b>0.980</b>	<b>0.875</b>	<b>0.551</b>	<b>0.578</b>	-		
					-1	73	26	75	132	0.490	0.836	0.737	0.636	0.669	-		
					-0.5	90	51	58	107	0.610	0.680	0.641	0.651	0.646	-		
					-5	3	0	145	158	0.017	1.000	1.000	0.521	0.525	-		
		IGF-I			-4	15	2	133	156	0.103	0.990	0.906	0.541	0.561	-		
					-3	41	14	107	144	0.280	0.910	0.745	0.574	0.605	-		
					<b>-2</b>	<b>92</b>	<b>84</b>	<b>56</b>	<b>74</b>	<b>0.620</b>	<b>0.470</b>	<b>0.523</b>	<b>0.569</b>	<b>0.543</b>	-		
					-1	141	140	7	18	0.950	0.116	0.502	0.712	0.519	-		
					<b>-2</b>	<b>9</b>	<b>11</b>	<b>21</b>	<b>63</b>	<b>0.300</b>	<b>0.851</b>	<b>0.450</b>	<b>0.750</b>	<b>0.692</b>	-		
24	Nunez (1996)	IGFBP-3	GHD(16), borderline GH status(14), ISS(74)	3~16	-1.64	13	23	17	51	0.433	0.689	0.361	0.750	0.615	-		
					-1	22	46	8	28	0.733	0.378	0.324	0.778	0.481	-		
					-0.5	25	60	5	14	0.833	0.189	0.294	0.737	0.375	-		



연번	제1저자 (출판연도)	검사종류	분석에 포함된 대상자		임계값 (SDS)	TP	FP	FN	TN	Sn	Sp	PPV	NPV	Accuracy	AUC		
			정의(수)	나이													
25	Quigley (2013)	IGF-I & IGFBP-3			0	29	67	1	7	0.967	0.095	0.302	0.875	0.346			
					-2	4	3	26	71	<b>0.133</b>	<b>0.959</b>	<b>0.571</b>	<b>0.732</b>	<b>0.721</b>			
					-1.64	9	9	21	65	0.300	0.878	0.500	0.756	0.712			
					-1	20	24	10	50	0.667	0.676	0.455	0.833	0.673	-		
					-0.5	25	42	5	32	0.833	0.432	0.373	0.865	0.548			
		IGF-I			0	28	52	2	22	0.933	0.297	0.350	0.917	0.481			
					-2	<b>11</b>	<b>14</b>	<b>19</b>	<b>60</b>	<b>0.367</b>	<b>0.811</b>	<b>0.440</b>	<b>0.759</b>	<b>0.683</b>			
					-1.64	15	18	15	56	0.500	0.757	0.455	0.789	0.683			
					-1	24	34	6	40	0.800	0.541	0.414	0.870	0.615	-		
					-0.5	28	49	2	25	0.933	0.338	0.364	0.926	0.510			
		IGFBP-3					0	28	57	2	17	0.933	0.230	0.329	0.895	0.433	
							-2	<b>14</b>	<b>0</b>	<b>24</b>	<b>35</b>	<b>0.370</b>	<b>1.000</b>	<b>1.000</b>	<b>0.594</b>	<b>0.672</b>	-
								7	0	13	35	0.350	1.000	1.000	0.729	0.764	-
							-5.3	24	0	14	35	0.630	1.000	1.000	0.713	0.807	
							-3	32	6	6	29	0.840	0.830	0.843	0.827	0.835	-
IGF-I			14~28		-2	<b>35</b>	<b>19</b>	<b>3</b>	<b>16</b>	<b>0.920</b>	<b>0.460</b>	<b>0.649</b>	<b>0.841</b>	<b>0.699</b>			
					-5.3	11	0	9	35	0.550	1.000	1.000	0.795	0.836			
					-4	13	3	7	32	0.650	0.910	0.805	0.820	0.815			
					-3	16	6	4	29	0.800	0.820	0.717	0.878	0.813	-		
					-2	19	17.5	1	17.5	0.950	0.500	0.521	0.946	0.664			
26	Ranke (2000)	IGFBP-3			5 centile	median 7	125	38	62	38	0.670	0.500	0.767	0.381	0.621	-	
						<8	87	30	21	21	0.810	0.410	0.744	0.505	0.682	-	
						>8	37	7	42	18	0.470	0.710	0.837	0.298	0.528	-	
						GHD(187), 정상저신장(76)	140	52	47	24	0.750	0.320	0.731	0.342	0.626	-	
						IGF-I											

연번	제1저자 (출판연도)	검사종류	분석에 포함된 대상자		임계값 (SDS)	TP	FP	FN	TN	Sn	Sp	PPV	NPV	Accuracy	AUC					
			정의(수)	나이																
27	Rikken (1998)	IGFBP-3	GHD(49), ISS(32)	4~15.2	<8	75	36	33	15	0.690	0.290	0.673	0.306	0.562	-					
					>8	67	15.5	12	9.5	0.850	0.380	0.812	0.445	0.737	-					
						-2	<b>26</b>	<b>6</b>	<b>23</b>	<b>26</b>	<b>0.530</b>	<b>0.810</b>	<b>0.810</b>	<b>0.530</b>	<b>0.641</b>	0.69				
					-1	38	18	11	14	0.780	0.440	0.681	0.566	0.646						
					0	47	28	2	4	0.960	0.120	0.626	0.662	0.628						
					IGF-I & IGFBP-3															
						-2	<b>24</b>	<b>3</b>	<b>25</b>	<b>29</b>	<b>0.490</b>	<b>0.910</b>	<b>0.893</b>	<b>0.538</b>	<b>0.656</b>	-				
						-1	36	12	13	20	0.730	0.620	0.746	0.600	0.687					
						0	46	25	3	7	0.940	0.220	0.649	0.705	0.656					
					IGF- I /IGFBP-3 ratio															
						-2	<b>32</b>	<b>7</b>	<b>17</b>	<b>25</b>	<b>0.650</b>	<b>0.780</b>	<b>0.819</b>	<b>0.593</b>	<b>0.701</b>	0.8				
						-1	42	16	7	16	0.860	0.500	0.725	0.700	0.718					
						0	47	28	2	4	0.960	0.120	0.626	0.662	0.628					
		28			Tillmann (1997)	IGFBP-3	GHD(60), non-GHD(110)	mean 9.9±4.2	-2	<b>13</b>	<b>45</b>	<b>9</b>	<b>100</b>	<b>0.591</b>	<b>0.690</b>	<b>0.224</b>	<b>0.917</b>	<b>0.677</b>	-	
-1.5	16		42	11					98	0.593	0.700	0.276	0.899	0.683						
IGF-I																				
			-2	<b>20</b>		<b>38</b>			<b>31</b>	<b>78</b>	<b>0.392</b>	<b>0.672</b>	<b>0.345</b>	<b>0.716</b>	<b>0.587</b>	-				
			-1.5	25		33			48	61	0.342	0.649	0.431	0.560	0.515					
29	van Doorn (2001)	IGFBP-3	GHD(59), ISS(32)	0.2~15.2	-2	<b>37</b>	<b>5</b>	<b>22</b>	<b>27</b>	<b>0.627</b>	<b>0.844</b>	<b>0.881</b>	<b>0.551</b>	<b>0.703</b>	-					
					-1	50	18	9	14	0.847	0.438	0.735	0.608	0.703						
					-0.5	55	22	4	10	0.932	0.313	0.714	0.714	0.714						
					0	57	26	2	6	0.966	0.188	0.687	0.750	0.692						
		IGF-I																		
						-2	<b>36</b>	<b>8</b>	<b>23</b>	<b>24</b>	<b>0.610</b>	<b>0.750</b>	<b>0.818</b>	<b>0.511</b>	<b>0.659</b>	-				
						-1	52	18	7	14	0.881	0.438	0.743	0.666	0.725					
		-0.95	53	19	6	13	0.898	0.406	0.736	0.683	0.725									
		0	57	29	2	3	0.966	0.094	0.663	0.600	0.659									

연번	제1저자 (출판연도)	검사종류	분석에 포함된 대상자		임계값 (SDS)	TP	FP	FN	TN	Sn	Sp	PPV	NPV	Accuracy	AUC
			정의(수)	나이											
30	김기중 (2000)	IGFBP-3	저신장(31)	3.3~16.5	-2	13	4	7	7	0.650	0.640	0.767	0.501	0.646	-
				<9		8	3	2	5	0.800	0.630	0.730	0.716	0.724	-
				>9		5	1	5	2	0.500	0.670	0.835	0.287	0.539	-
		IGF-I	저신장(31)	3.3~16.5	5 centile	11	5	9	6	0.550	0.550	0.690	0.402	0.550	-
				<9		6	3	4	5	0.600	0.630	0.670	0.558	0.613	-
				>9		5	2	5	1	0.500	0.330	0.713	0.165	0.461	-
31	김기중 (1996)	IGFBP-3	저신장(32)	3.3~16.5	-2	13	4	8	7	0.620	0.640	0.767	0.469	0.627	-
				<9		8	3	2	5	0.800	0.630	0.730	0.716	0.724	-
				>9		5	1	6	2	0.450	0.670	0.833	0.249	0.497	-
32	손미란 (2007)	IGFBP-3	GHD(37), ISS(231)	7~15	3196ng/ml	30	42	7	189	0.818	0.817	0.417	0.966	0.817	0.889
		IGF-I			346ng/ml	32	33	5	198	0.865	0.857	0.492	0.975	0.858	0.94
33	제영수 (2014)	IGFBP-3	저신장(68)	1~16	-	4	1	21	42	0.160	0.977	0.802	0.667	0.677	-
		IGF-I			-	15	25	10	18	0.600	0.419	0.375	0.643	0.486	-
34	지근하 (2008)	IGFBP-3	GHD(29), 정상키(230)	7~15	3196ng/ml	24	42	5	188	0.818	0.817	0.360	0.973	0.817	0.889
				7~9	-	4	33	3	197	0.587	0.855	0.110	0.986	0.847	-
				10~12	-1	10	36	5	194	0.667	0.842	0.216	0.975	0.831	-
				13~14	-	6	48	1	182	0.857	0.792	0.111	0.995	0.794	-
		IGF-I	GHD(31), 정상키(230)	7~15	346ng/ml	27	33	4	197	0.865	0.857	0.449	0.979	0.858	0.94
				7~9	-	7	46	1	184	0.875	0.800	0.132	0.995	0.803	-
				10~12	-1	14	35	2	196	0.875	0.846	0.283	0.990	0.848	-
				13~14	-	7	39	0	191	1.000	0.830	0.152	1.000	0.835	-

참고: 임계값 단위는 별표 표기하지 않은 경우 모두 SDS임; -: 보고하지 않음; NA: 값을 구할 수 없음; §: 단위 오류로 추정됨; †: 문헌에서 prevalence of 2%로 가정하여 제시한 PPV, NPV 값임

a, b: 두 가지 참고표준검사 기준에 따른 진단정확성을 제시함(a: peak GH cutoff 10ng/ml; b: peak GH cutoff 7ng/ml); c, d: ~(c: placebo, d: Estradiol priming)

AUC, area under the curve; CDGP, constitutional delay of growth and puberty; FN, false negative; FP, false positive; GHD, growth hormone deficiency; GHI, growth hormone insufficiency; IGF-I, insulin-like growth factor-I; IGFBP-3, insulin-like growth factor binding protein 3; ISS, idiopathic short stature; NSD, neurosecretary dysfunction; NVSS, normal variant short stature; NLR, negative likelihood ratio; NPV, negative predictive value; PLR, positive likelihood ratio; PPV, positive predictive value; SDS, standard deviation score; Sn, sensitivity; Sp, specificity; TN, true negative; TP, true positive

### 2.2.2 성인 성장호르몬 결핍증 진단

성인에서 성장호르몬결핍증을 진단하는 문헌은 총 2편이었다. 이 중 소아에서 성장호르몬결핍증의 진단정확성도 제시한 1편인 Boquete 등(2003)은 대상자를 성장호르몬결핍증이 아동기부터 발생한 경우(‘아동기개시’)와 성인기에 시작된 경우(‘성인기개시’)로 구분하여, 각 집단과 건강대조군을 구분하는 최적의 임계값을 도출하는 것을 목적으로 다양한 임계값에 대한 진단정확성을 제시하였다.

#### 2.2.2.1 IGFBP-3 검사의 진단정확성

Boquete 등(2003)과 Granada 등(2000)이 공통적으로 임계값 -2 SD에 대한 진단정확성을 제시하여 이를 기준으로 메타분석을 수행하였다. 이때 Granada 등(2000)의 대상자 27명 중 3명이 아동기개시, 나머지가 성인기개시 성장호르몬결핍증 환자이므로, Boquete 등(2003)의 두 대상 집단 중 성인기개시 대상자에 대해 제시한 진단정확성을 택하여 합성하였다. 분석결과 통합 민감도 0.59 (95% CI 0.41-0.74), 통합 특이도 0.96 (95% CI 0.91-0.99), 통합 AUC 0.96이었다(그림 3.11, 3.12). Boquete 등(2003)이 제시한 최적의 임계값과 진단정확성은, 아동기개시의 경우 -1.45 SD에서 민감도 0.75, 특이도 0.9, 검사정확도 0.818, 성인기개시의 경우 임계값 -0.9 SD에서 민감도 0.679, 특이도 0.9, 검사정확도 0.771이었다(표 3.3).

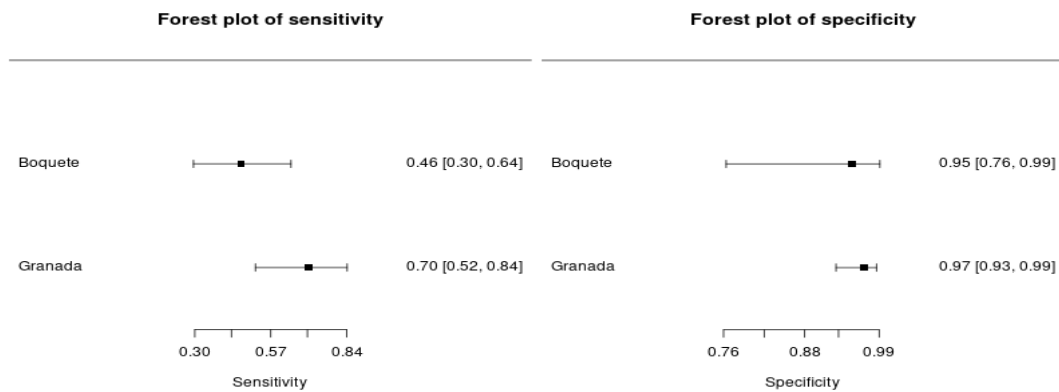


그림 3.11 IGFBP-3 검사의 진단정확도 숲그림(성인)

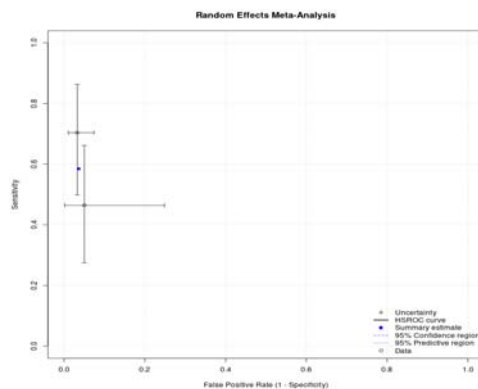


그림 3.12 IGFBP-3 검사의 진단정확도 SROC 곡선(성인)

### 2.2.2.2 IGF- I 검사의 진단정확성

IGF- I 도 마찬가지로 Boquete 등(2003)에서 성인기개시 대상자에 대해 제시한 임계값 -2 SD에서의 진단정확성과 Granada 등(2000)의 결과를 메타분석한 결과 통합 민감도 0.80 (95% CI 0.69-0.88), 통합 특이도 0.99 (95% CI 0.96-1.00), 통합 AUC 0.96이었다(그림 3.13, 3.14).

Boquete 등(2003)이 제시한 최적의 임계값과 진단정확성은 아동기개시의 경우 임계값 -1.65 SD에서 민감도 0.909, 특이도 1.00, 검사정확도 0.943, 성인기개시의 경우 -1.8 SD에서 민감도 0.816, 특이도 1.00, 검사정확도 0.879였다(표 3.3).

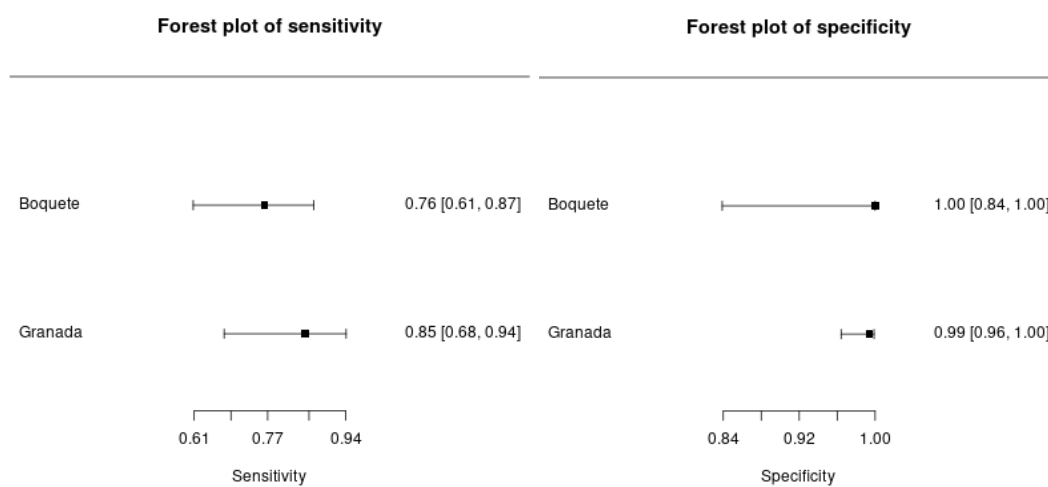


그림 3.13 IGF- I 검사의 진단정확도 숲그림(성인)

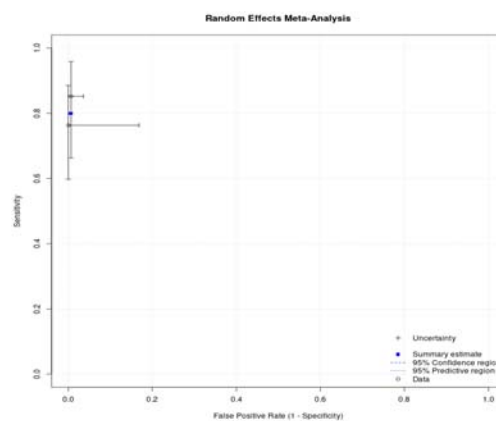


그림 3.14 IGFBP-I 검사의 진단정확도 SROC 곡선(성인)

표 3.3 성인에서 IGFBP-3 검사와 IGF- I 검사의 진단정확성

연번	제1저자 (출판연도)	검사종류	분석에 포함된 대상자		임계값 (SDS)	TP	FP	FN	TN	Sn	Sp	PPV	NPV	Accuracy	AUC
			정의(수)	나이											
1	Boquete (2003)	IGFBP-3	AGHD-CO(34), 건강대조군(20)	18~70	-2.5	13	1	11	19	0.542	0.950	0.929	0.634	0.727	
					-2	14	1	10	19	0.583	0.950	0.933	0.655	0.750	
					-1.8	16	1	8	19	0.667	0.950	0.941	0.704	0.796	
					-1.7	16	1	8	19	0.667	0.950	0.941	0.704	0.796	
					-1.55	17	2	7	18	0.708	0.900	0.895	0.720	0.795	
					-1.45	18	2	6	18	0.750	0.900	0.900	0.750	0.818	
					-1	18	2	6	18	0.750	0.900	0.900	0.750	0.818	
					-0.9	18	2	6	18	0.750	0.900	0.900	0.750	0.818	
					-0.4	19	5	5	15	0.792	0.750	0.792	0.750	0.773	
					-3	13	0	15	20	0.464	1.000	1.000	0.571	0.687	
		<b>-2</b>	<b>13</b>	<b>1</b>	<b>15</b>	<b>19</b>	<b>0.464</b>	<b>0.950</b>	<b>0.929</b>	<b>0.559</b>	<b>0.667</b>				
		-1.8	13	1	15	19	0.464	0.950	0.929	0.559	0.667				
		-1.5	14	2	14	18	0.500	0.900	0.875	0.563	0.667				
		-1	18	2	10	18	0.643	0.900	0.900	0.643	0.750				
		-0.9	19	2	9	18	0.679	0.900	0.905	0.667	0.771				
		-0.4	22	5	6	15	0.786	0.750	0.815	0.715	0.771				
		IGF-I	AGHD-CO(34), 건강대조군(20)	18~70	-4	23	0	11	20	0.667	1.000	1.000	0.639	0.790	
					-3.5	27	0	7	20	0.788	1.000	1.000	0.735	0.867	
					-3	28	0	6	20	0.818	1.000	1.000	0.764	0.885	
					-2	29	0	5	20	0.848	1.000	1.000	0.795	0.904	
-1.8	30				0	4	20	0.879	1.000	1.000	0.829	0.924			
-1.65	31				0	3	20	0.909	1.000	1.000	0.866	0.943			
-1.5	31				0	3	20	0.909	1.000	1.000	0.866	0.943			
-1	32				3	24	17	0.939	0.850	0.914	0.891	0.906			

연번	제1저자 (출판연도)	검사종류	분석에 포함된 대상자		임계값 (SDS)	TP	FP	FN	TN	Sn	Sp	PPV	NPV	Accuracy	AUC
			정의(수)	나이											
					-3	18	0	20	20	0.474	1.000	1.000	0.500	0.655	
					<b>-1.95</b>	<b>29</b>	<b>0</b>	<b>9</b>	<b>20</b>	<b>0.763</b>	<b>1.000</b>	<b>1.000</b>	<b>0.690</b>	<b>0.845</b>	
			AGHD-AO(38), 건강대조군(20)		-1.8	31	0	7	20	0.816	1.000	1.000	0.741	0.879	
					-1.5	32	3	6	17	0.842	0.850	0.914	0.739	0.845	-
					-1	32	3	6	17	0.842	0.850	0.914	0.739	0.845	
					-0.7	34	4	4	16	0.895	0.800	0.895	0.800	0.862	
					-0.59	33	4	5	16	0.868	0.800	0.892	0.761	0.845	
11	Granada (2000)	IGFBP-3	GHD 성인(27), 건강대조군(154)	18~71	<b>-2</b>	<b>19</b>	<b>5</b>	<b>8</b>	<b>149</b>	<b>0.704</b>	<b>0.967</b>	<b>0.789</b>	<b>0.949</b>	<b>0.928</b>	-
		IGF- I /IGFBP-3 ratio				10	1	17	153	0.370	0.993	0.903	0.900	0.900	-
		IGF-I				<b>23</b>	<b>1</b>	<b>4</b>	<b>153</b>	<b>0.852</b>	<b>0.993</b>	<b>0.955</b>	<b>0.975</b>	<b>0.972</b>	-

-: 보고하지 않음

AUC, area under the curve; CDGP, constitutional delay of growth and puberty; FN, false negative; FP, false positive; GHD, growth hormone deficiency; GHI, growth hormone insufficiency; IGF-I, insulin-like growth factor-I; IGFBP-3, insulin-like growth factor binding protein 3; ISS, idiopathic short stature; NSD, neurosecretary dysfunction; NVSS, normal variant short stature; NLR, negative likelihood ratio; NPV, negative predictive value; PLR, positive likelihood ratio; PPV, positive predictive value; SDS, standard deviation score; Sn, sensitivity; Sp, specificity; TN, true negative; TP, true positive

### 2.2.3 통합 진단정확성

앞서 제시한 대상자별, 검사 종류별 통합 진단정확성을 요약하면 아래 <표 3.4>와 같았다.

표 3.4 통합 진단정확성 요약표

대상자	검사명	통합한 문헌 수 (데이터 수)	통합 민감도 (95% CI)	통합 특이도 (95% CI)	통합 AUC (95% CI)
소아	IGFBP-3	22(24)	0.49 (0.37-0.61)	0.89 (0.84-0.93)	0.82 (0.79-0.85)
	IGFBP-3 & IGF- I	5(6)	0.47 (0.12-0.85)	0.90 (0.80-0.96)	0.88 (0.85-0.91)
	IGF- I	17(18)	0.60 (0.47-0.73)	0.82 (0.73-0.89)	0.79 (0.76-0.83)
성인	IGFBP-3	2(2)	0.59 (0.41-0.74)	0.96 (0.91-0.99)	0.96
	IGF- I	2(2)	0.80 (0.69-0.88)	0.99 (0.96-1.00)	0.96

AUC, area under the curve; CI, confidence interval; IGF-I, insulin-like growth factor-I; IGFBP-3, insulin-like growth factor binding protein 3



# IV

## 결과요약 및 결론

### 1. 평가결과 요약

인슐린양 성장인자결합단백질 3 (Insulin-Like Growth Factor Binding Protein 3, IGFBP-3) 검사가 성장호르몬결핍증 (의심)환자에서 성장호르몬결핍증 진단 보조 및 치료경과 관찰에 임상적으로 안전하고 효과적인지 평가하기 위해 체계적 문헌고찰을 수행하였다.

체계적 문헌고찰 결과 34편의 문헌을 최종 선택하였고, 경제성을 보고하는 문헌은 없었다. 대상자는 대부분의 문헌에서 저신장을 주호소로 내원한 소아 및 청소년이었고, 중재검사는 IGFBP-3 단독검사와 더불어 IGFBP-3 와 IGF-I의 병용검사(IGFBP-3 및/또는 IGF-I, IGF-I/IGFBP-3 ratio 등)를 하였다. 비플림위험 평가의 환자선택 영역에서 연구설계가 환자-대조군 연구인 경우 비플림위험을 '불확실'로 평가하였으며, 대조군이 특발성 저신장이 아닌 정상키의 건강대조군인 경우 비플림위험을 '높음'으로 평가하였다. 중재검사 영역에서 사전에 정한 임계값이 아닌 최적의 임계값으로 진단정확성을 제시한 경우 비플림위험을 '높음'으로 평가하였다. 성장호르몬결핍증을 진단하는 진단정확성은 소아와 성인으로 구분하여 분석하였다.

#### 1.1 안전성

검사 관련 합병증이나 위음성으로 인한 치료지연, 위양성으로 인한 과잉진단을 보고한 문헌은 없었다. 소위원회에서는 인슐린양 성장인자결합단백질 3 검사가 혈액을 채취하여 체외에서 이루어지는 검사로 환자에게 직접적인 위해를 가하지 않고, 성장호르몬결핍증 진단의 보조검사인 점을 고려했을 때 동 검사로 인한 치료지연이나 과잉진단이 발생할 우려는 낮아 안전한 기술로 판단하였다.

#### 1.2 효과성

효과성은 성장호르몬결핍증을 진단하는 진단정확성과 치료경과 관찰로 평가하였다. 치료경과 관찰은 성장호르몬 치료의 효과를 평가하거나 부작용을 모니터링하는 경우로 정의하였으나, 이를 보고한 문헌은 없었다.

진단정확성은 대상자가 소아인 경우와 성인인 경우로 구분하여 분석하였다. 소아에서 성장호르몬결핍증 진단정확성을 제시한 33편 중 동일한 임계값(-2 SD)에서의 진단정확성을 제시하여 합성가능한 문헌을 메타분석하였다. IGFBP-3 단독검사(22편)의 진단정확성은 통합 민감도 0.49 (95% CI 0.37-0.61), 통합 특이도 0.89 (95% CI 0.84-0.93), 통합 AUC 0.82 (95% CI 0.79-0.85)였고, IGFBP-3와 IGF-I 병용검사(5편)는 통합 민감도 0.47 (95% CI 0.12-0.85), 통합 특이도 0.90 (95% CI 0.80-0.96), 통합 AUC 0.88

(95% CI 0.85-0.91)이었다. 비교검사인 IGF- I 단독검사(17편)의 진단정확성은 통합 민감도 0.60 (95% CI 0.47-0.73), 통합 특이도 0.82 (95% CI 0.73-0.89), 통합 AUC 0.79 (95% CI 0.76-0.83)이었다.

성인에서 성장호르몬결핍증을 진단한 문헌은 소아에서의 진단정확성도 제시한 1편을 포함하여 총 2편이었다. 공통적으로 제시한 임계값 -2 SD에 대해 메타분석한 결과 IGFBP-3 단독검사의 진단정확성은 통합 민감도 0.59 (95% CI 0.41-0.74), 통합 특이도 0.96 (95% CI 0.91-0.99), 통합 AUC 0.96이었고, IGF- I 단독검사의 진단정확성은 통합 민감도 0.80 (95% CI 0.69-0.88), 통합 특이도 0.99 (95% CI 0.96-1.00), 통합 AUC 0.96이었다.

이에 소위원회에서는 소아에서 IGFBP-3 검사의 민감도가 낮아 성장호르몬결핍증 진단을 위해 사용하는 것은 적절하지 않지만, 특이도가 높아 성장 평가의 방법과 종료 시점을 설정하거나 성장호르몬 자극검사 시행 여부 결정에 추가적인 정보를 제공할 수 있는 검사라는 의견이었다. 성인에서는 성장호르몬결핍증 진단 보조 및 치료 모니터링 목적으로 IGFBP-3 검사를 사용하는 것에 대한 근거가 부족하여 유용성을 판단하기 어렵다는 의견이었다.

## 2. 결론 및 제언

인슐린양 성장인자결합단백질 3 소위원회는 평가결과에 대하여 다음과 같이 제언하였다.

인슐린양 성장인자결합단백질 3 검사는 혈액을 이용한 체외 검사로 안전성은 문제가 없다고 판단하였다. 소아에서는 IGFBP-3 검사의 민감도가 낮아 성장호르몬결핍증 진단을 위해 사용하는 것은 적절하지 않지만 특이도가 높아 성장 평가의 방법과 종료 시점을 설정하거나 성장호르몬 자극검사 시행 여부 결정에 추가적인 정보를 제공할 수 있는 검사라고 판단하였다. 성장호르몬결핍증 치료 모니터링 목적으로 IGFBP-3 검사를 사용하는 것에 대한 문헌적 근거가 부족하여 유용성을 판단하기 어렵다고 제시하였다.

성인에서는 성장호르몬결핍증 진단 보조 및 치료 모니터링 목적으로 IGFBP-3 검사를 사용하는 것에 대한 근거가 부족하여 유용성을 판단하기 어렵다고 제시하였다.

2024년 제3차 의료기술재평가위원회(2023. 3. 8.)에서는 소위원회 검토 결과에 근거하여 의료기술재평가 사업 관리지침 제4조 제10항에 의거 “인슐린양 성장인자결합단백질 3”에 대해 다음과 같이 심의하였다.

임상적 안전성과 효과성의 근거 및 그 외 평가항목 등을 종합적으로 고려하였을 때, 국내 임상상황에서 성장호르몬결핍증(의심)환자를 대상으로 성장호르몬 자극검사 시행 여부를 결정하거나 치료 및 추적관찰 종료 시점을 결정하는데 유용하게 사용될 수 있어 인슐린양 성장인자결합단백질 3을 ‘조건부 권고함’으로 심의하였다.



1. 건강보험심사평가원. 건강보험요양급여비용 2022년 2월판.
2. 건강보험심사평가원 [인터넷]. 검체검사 개편 관련 제1절 검체검사로 전후대비표 변경사항 안내; 2018년 1월 23일 [2023년 9월 15일 인용]. URL: <https://www.hira.or.kr/bbsDummy.do?brdBltno=6703&brdScnBltno=4&pageIndex=1&pgmid=HIRAA020002000100>
3. 김정희. 성인 성장호르몬결핍증의 진단과 치료. *대한내과학회지*. 2021;96(5):400-7.
4. 김호성. 성장장애에서 인슐린양 성장인자와 인슐린양 성장인자 결합단백질의 역할. *대한내분비학회지*: 제. 2003;18(6).
5. 대한내분비학회 보험위원회. 내분비기능검사의 수행과 판독 및 보험규정. 2008년. 군자출판사. 대한내분비학회.
6. 보건의료빅데이터개방시스템 [인터넷]. 진료행위(검사/수술 등)통계; [2023년 12월 5일 인용]. URL: <https://opendata.hira.or.kr/>
7. 식품의약품안전처 의료기기정보포털 [인터넷]. 업체/제품정보; [2023년 12월 5일 인용]. URL: <https://udiportal.mfds.go.kr/>
8. 일본 후생성 홈페이지[인터넷]. 의과보수접수표; [2023년 5월 25일 인용]. URL: <http://www.mhlw.go.jp/>
9. 진단검사의학회. 진단검사의학 I. 제6판. 2021년. 범문교육출판사. 진단검사의학회.
10. BMJ Best Practice [Internet]. Growth hormone deficiency in children. 05 Apr 2023. Available from: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/839>
11. Boquete HR, Sobrado PG, Fideleff HL, Sequera AM, Giaccio AV, Suárez MG, Ruibal GF, Miras M. Evaluation of diagnostic accuracy of insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF-binding protein-3 in growth hormone-deficient children and adults using ROC plot analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003 Oct 1;88(10):4702-8.
12. BSPED [Internet]. Shared Care Guidelines: Paediatric use of Recombinant human Growth Hormone (r-hGH, Somatropin). Apr 2015. Available from: [https://www.bsped.org.uk/media/1377/sharedcaregh\\_july2015.pdf](https://www.bsped.org.uk/media/1377/sharedcaregh_july2015.pdf)
13. Choosing Wisely Australia [Internet]. 25 September 2017. URL: <https://www.choosingwisely.org.au/recommendations/apeg3>
14. Deal CL, Steelman J, Vlachopapadopoulou E, Stawerska R, Silverman LA, Phillip M, Kim HS, Ko C, Malievskiy O, Cara JF, Roland CL. Efficacy and safety of weekly somatrogon vs daily somatropin in children with growth hormone deficiency: a phase 3 study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2022 Jul;107(7):e2717-28.
15. Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C, Allen DB, Cohen LE, Quintos JB, Rossi WC, Feudtner C, Murad MH, Drug and Therapeutics Committee and Ethics Committee of the Pediatric Endocrine Society. 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*. 2017 Nov 25;86(6):361-97.
16. Juul AN, Dalggaard PE, Blum WF, Bang PE, Hall K, Michaelsen KF, Müller J, Skakkebaek NE. Serum levels of insulin-like growth factor (IGF)-binding protein-3 (IGFBP-3) in healthy infants, children,

- and adolescents: the relation to IGF-I, IGF-II, IGFBP-1, IGFBP-2, age, sex, body mass index, and pubertal maturation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1995 Aug 1;80(8):2534-42.
17. Kajimura S, Duan C. Insulin-like growth factor-binding protein-1: an evolutionarily conserved fine tuner of insulin-like growth factor action under catabolic and stressful conditions. *Journal of Fish Biology*. 2007 Dec;71:309-25.
  18. Lavin N. 대한내분비학회 영남지회. 내분비대사학 매뉴얼. 서울, 한미의학. 2010:414-48.
  19. Murray PG, Dattani MT, Clayton PE. Controversies in the diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence. *Archives of disease in childhood*. 2016 Jan 1;101(1):96-100.
  20. Nam HK. Approach to Short Stature in Children and Adolescent. *The Ewha Medical Journal*. 2021 Oct 31;44(4):111-6.
  21. Saz-Parkinson Z, Granados Alonso MD, Amate JM. Study of adherence to recombinant growth hormone treatment of children with a GH deficiency: Contributions to treatment control and economic impact. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) Instituto de Salud Carlos III. Madrid, October 2013.
  22. Shen Y, Zhang J, Zhao Y, Yan Y, Liu Y, Cai J. Diagnostic value of serum IGF- I and IGFBP-3 in growth hormone deficiency: a systematic review with meta-analysis. *European journal of pediatrics*. 2015 Apr;174:419-27.
  23. Takeda A, Cooper K, Bird A, Baxter L, Gospodarevskaya E, Frampton GK, Welch K, Bryant J. Recombinant human growth hormone for the treatment of growth disorders in children: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment*. 2010;14(42).
  24. Yuen KC, Biller BM, Radovick S, Carmichael JD, Jasim S, Pantalone KM, Hoffman AR. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology guidelines for management of growth hormone deficiency in adults and patients transitioning from pediatric to adult care. *Endocrine Practice*. 2019 Nov 1;25(11):1191-232.

## 1. 의료기술재평가위원회

의료기술재평가위원회는 총 19명의 위원으로 구성되어 있으며, 인슐린양 성장인자결합단백질 3의 안전성 및 효과성 평가를 위한 의료기술재평가위원회는 총 2회 개최되었다.

### 1.1 2023년 제6차 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2023년 6월 2일
- 회의내용: 재평가 프로토콜 및 소위원회 구성 안 심의

### 1.2 2024년 제1차 의료기술재평가위원회

#### 1.2.1 의료기술재평가위원회분과(서면)

- 회의일시: 2024년 2월 23일~2023년 2월 28일
- 회의내용: 최종심의 사전검토

#### 1.2.2 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2024년 3월 8일
- 회의내용: 최종심의 및 권고결정

## 2. 소위원회

인슐린양 성장인자결합단백질 3의 소위원회는 의료기술재평가 자문단 명단에서 무작위로 선정된 각 분야 전문의 5인(소아청소년과(소아내분비대사) 2인, 내분비내과 1인, 진단검사의학과 1인, 근거기반의학과 1인)으로 구성하였다. 소위원회 활동 현황은 다음과 같다.

### 2.1 제1차 소위원회

- 회의일시: 2023년 8월 3일
- 회의내용: 평가계획 및 평가방법 논의

### 2.2 제2차 소위원회

- 회의일시: 2023년 10월 26일
- 회의내용: 선택문헌 및 보고서 기술 방법 확정

### 2.3 제3차 소위원회

- 회의일시: 2023년 12월 21일
- 회의내용: 분석결과 확인 및 결론 논의

### 3. 문헌검색현황

#### 3.1 국외 데이터베이스

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

(검색일: 2023. 8. 10.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)
대상자	1	exp Growth Hormone/ or Growth Hormone.mp.	78,022
	2	short stature*.mp.	13,852
	3	1 OR 2	88,024
증재	4	IGFBP-3.mp. or exp Insulin-Like Growth Factor Binding Protein 3/	7,064
	5	exp Insulin-Like Growth Factor Binding Protein 3/ or IGFBP3.mp.	5,638
	6	Insulin-Like Growth Factor Binding Protein 3.mp.	5,546
	7	OR/4-6	8,084
	8	(test* or exam*).mp.	7,906,578
	9	7 AND 8	2,917
	10	3 AND 9	<b>974</b>
대상자 & 증재			

### 3.1.2 Ovid-Embase (1947~)

(검색일: 2023. 8. 10.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)
대상자	1	exp Growth Hormone/ or Growth Hormone.mp.	104,424
	2	exp short stature/ or short stature*.mp.	66,842
	3	1 OR 2	160,460
증재	4	exp Insulin-Like Growth Factor Binding Protein 3/ or Insulin-Like Growth Factor Binding Protein 3.mp.	9,489
	5	IGFBP-3.mp.	6,720
	6	IGFBP3.mp.	2,521
	7	OR/4-6	12,484
	8	(test* or exam*).mp.	10,365,882
	9	7 AND 8	4,788
대상자 & 증재	10	3 AND 9	<b>1,830</b>



## 3.1.3 EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials

(검색일: 2023. 8. 10.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)
대상자	1	growth hormone.mp. or exp *Growth Hormone/	6,383
	2	short stature*.mp.	579
	3	1 OR 2	6,571
중재검사	4	Insulin-Like Growth Factor Binding Protein 3.mp. or exp Insulin-Like Growth Factor Binding Protein 3/	596
	5	IGFBP-3.mp. or Insulin-Like Growth Factor Binding Protein 3/	890
	6	exp Insulin-Like Growth Factor Binding Protein 3/ or IGFBP3.mp.	586
	7	OR/4-6	1,034
	8	(test* or exam*).mp.	630,388
	9	7 AND 8	441
대상자 & 중재	10	3 AND 9	214

### 3.2 국내 데이터베이스

(검색일: 2023. 8. 10.)

데이터베이스	연번	검색어	검색결과(건)	비고
KoreaMed	1	((("IGFBP-3"[ALL])) OR ("Insulin-Like Growth Factor Binding Protein 3"[ALL]))	138	Advanced search, 검색필드의 전체를 이용
한국의학논문데이터베이스 (KMBASE)	1	(([ALL=Insulin-Like Growth Factor Binding Protein 3] OR [ALL=IGFBP-3]) AND [ALL=test])	46	검색필드의 전체를 이용
한국교육학술정보원 (RISS)	1	IGFBP-3 OR Insulin-Like Growth Factor Binding Protein 3	91	상세검색 이용

## 4. 비뚤림위험 평가 및 자료추출 양식

### 4.1 비뚤림위험 평가

#### QUADAS-2

<b>연번(Ref ID):</b>	
<b>1저자(출판연도):</b>	
<b>평가기준</b>	<b>평가결과</b>
<b>영역 1: 환자선택</b>	
<b>비뚤림위험</b>	
환자 선택 방법을 기술하십시오:	
1 대상군은 연속적 표본 또는 무작위 표본이었는가?	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
2 환자-대조군 설계를 피하였는가?	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
3 해당연구는 부적절한 배제를 피하였는가?	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
환자군 선택에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?	위험: <input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
<b>적용성에 대한 우려</b>	
포함된 환자군(사전 검사, 증상, 중재검사의 사용목적 그리고 세팅)을 기술하십시오:	
포함된 환자군과 임상상황이 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?	우려: <input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
<b>영역 2: 중재검사(들)</b>	
<b>만약 한 개 이상의 중재검사가 사용된 경우, 각각의 검사에 대해 완성하십시오.</b>	
<b>비뚤림위험</b>	
중재검사에 대해 기술하고, 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하십시오:	
1 중재검사 결과는 참고표준 검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가?	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
2 임계치가 사용되었을 경우, 이는 사전에 명시되었는가?	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
중재검사의 수행 또는 해석과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?	위험: <input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
<b>적용성에 대한 우려</b>	
중재검사와 검사의 수행, 결과 해석이 문헌고찰의 핵심질문과 상이할 우려가 있는가?	우려: <input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
<b>영역 3: 참고표준 검사</b>	
<b>비뚤림위험</b>	
참고표준에 대해 기술하고 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하십시오:	

1	참고표준 검사는 대상 질병상태를 정확히 구분할 것 같은가?	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
2	참고표준 검사 결과는 중재검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가?	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
	참고표준 검사와 검사의 수행 또는 결과해석에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?	위험: <input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
<b>적용성에 대한 우려</b>		
	참고표준에 의해 정의된 대상 질병상태가 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?	우려: <input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
<b>영역 4: 연구진행과 시점</b>		
<b>비뚤림위험</b>		
중재검사나 참고표준 검사를 받지 않은 환자들 또는 (흐름도에서 언급된) 2X2 표에서 제외된 환자들을 기술하십시오: 중재검사(들)와 참고표준 검사 사이의 시간 간격과 그 사이에 시행된 중재법을 기술하십시오:		
1	중재검사(들)와 참고표준 검사 사이에 적절한 시간 간격이 있었는가?	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
2	모든 환자들은 참고표준 검사를 받았는가?	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
3	환자들은 동일한 참고표준 검사를 받았는가?	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
4	모든 환자가 분석에 포함되었는가?	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
	연구진행 과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?	위험: <input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실

## 4.2 자료추출 양식

### 자료추출 진단검사평가

<b>연번(Ref ID)</b>																										
<b>1저자(출판연도)</b>																										
<b>연구특성</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>연구수행국가: 제1저자 국가</li> <li>연구설계</li> <li>연구목적</li> </ul>																									
<b>연구방법</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>연구대상자: 대상자 정의, 수, 나이</li> <li>검사법: <ul style="list-style-type: none"> <li>중재검사 방법, 임계값, 단위</li> <li>비교검사 종류, 임계값, 단위</li> <li>참고표준검사 종류, 판단기준</li> </ul> </li> </ul>																									
<b>연구결과-안전성</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>검사 관련 합병증</li> <li>위음성으로 인한 치료 지연, 위양성으로 인한 과잉 진단</li> <li>진단정확도 <ul style="list-style-type: none"> <li>연구대상자 및 검사법</li> </ul> </li> </ul>																									
	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">분석에 포함된 대상자 정의(수)</th> <th colspan="3">대상자</th> <th colspan="4">검사법</th> </tr> <tr> <th>나이</th> <th>Total (N)</th> <th>D(+) (N)</th> <th>D(-) (N)</th> <th>중재 검사</th> <th>비교 검사</th> <th>임계값</th> <th>단위</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	분석에 포함된 대상자 정의(수)	대상자			검사법				나이	Total (N)	D(+) (N)	D(-) (N)	중재 검사	비교 검사	임계값	단위									
분석에 포함된 대상자 정의(수)	대상자			검사법																						
	나이	Total (N)	D(+) (N)	D(-) (N)	중재 검사	비교 검사	임계값	단위																		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>2×2 table</li> </ul>																									
<b>연구결과-효과성</b>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>TP (N)</th> <th>FP (N)</th> <th>FN (N)</th> <th>TN (N)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	TP (N)	FP (N)	FN (N)	TN (N)																					
TP (N)	FP (N)	FN (N)	TN (N)																							
	<ul style="list-style-type: none"> <li>진단정확도 결과</li> </ul>																									
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Sn (%)</th> <th>Sp (%)</th> <th>PPV (%)</th> <th>NPV (%)</th> <th>LR+ (%)</th> <th>LR- (%)</th> <th>Accuracy (%)</th> <th>AUC (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Sn (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	LR+ (%)	LR- (%)	Accuracy (%)	AUC (95% CI)																	
Sn (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	LR+ (%)	LR- (%)	Accuracy (%)	AUC (95% CI)																			
	<ul style="list-style-type: none"> <li>치료경과 관찰: 성장호르몬 치료 효과 평가, 치료 부작용 모니터링</li> </ul>																									
<b>결론</b>																										
<b>비고</b>	참고사항 등																									

AUC, area under the curve; FN, false negative; FP, false positive; LR+, positive likelihood ratio; LR-, negative likelihood ratio; NPV, negative predictive value; PPV, positive predictive value; Sn, sensitivity; Sp, specificity; TN, true negative; TP, true positive

## 5. 최종선택문헌

연번	서지정보
1	Boquete HR, Sobrado PGV, Fideleff HL, Sequera AM, Giaccio AV, Suárez MG, et al. Evaluation of Diagnostic Accuracy of Insulin-Like Growth Factor (IGF)-I and IGF-Binding Protein-3 in Growth Hormone-Deficient Children and Adults Using ROC Plot Analysis. <i>The Journal of Clinical Endocrinology &amp; Metabolism</i> . 2003;88(10):4702-8.
2	Choi Yj, Lee YJ, Lee NY, Lee S-H, Kim S-K, Ahn M-B, et al. Discriminatory performance of insulin-like growth factor 1 and insulin-like growth factor binding protein-3 by correlating values to chronological age, bone age, and pubertal status for diagnosis of isolated growth hormone deficiency. <i>Ann Pediatr Endocrinol Metab</i> . 2020;25(4):240-7.
3	Cianfarani S, Liguori A, Boemi S, Maghnie M, Iughetti L, Wasniewska M, et al. Inaccuracy of insulin-like growth factor (IGF) binding protein (IGFBP)-3 assessment in the diagnosis of growth hormone (GH) deficiency from childhood to young adulthood: association to low GH dependency of IGF-II and presence of circulating IGFBP-3 18-kilodalton fragment. <i>The Journal of clinical endocrinology and metabolism</i> . 2005;90(11):6028-34.
4	Cianfarani S, Tondinelli T, Spadoni GL, Scire G, Boemi S, Boscherini B. Height velocity and IGF-I assessment in the diagnosis of childhood onset GH insufficiency: do we still need a second GH stimulation test? <i>Clinical endocrinology</i> . 2002;57(2):161-7.
5	Cianfarani S, Boemi S, Spagnoli A, Cappa M, Argiro G, Vaccaro F, et al. Is IGF binding protein-3 assessment helpful for the diagnosis of GH deficiency? <i>Clinical endocrinology</i> . 1995;43(1):43-7.
6	Cicognani A, Cacciari E, Pession A, Pasini A, De lasio R, Gennari M, et al. Insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF-binding protein-3 (IGFBP-3) concentrations compared to stimulated growth hormone (GH) in the evaluation of children treated for malignancy. <i>Journal of pediatric endocrinology &amp; metabolism : JPEM</i> . 1999;12(5):629-38.
7	Darendeliler F, Spinu I, Bas F, Bundak R, Isguven P, Arslanoglu I, et al. Reevaluation of growth hormone deficiency during and after growth hormone (GH) treatment: diagnostic value of GH tests and IGF-I and IGFBP-3 measurements. <i>Journal of pediatric endocrinology &amp; metabolism : JPEM</i> . 2004;17(7):1007-12.
8	Ertl DA, Chen J, Gleiss A, Janu D, Sagmeister S, Raimann A, et al. Diagnostic Value of Serum Acid-Labile Subunit Alone and in combination with IGF-I and IGFBP-3 in the Diagnosis of Growth Hormone Deficiency. <i>Hormone research in paediatrics</i> . 2021;93(6):371-9.
9	Galluzzi F, Quaranta MR, Salti R, Saieva C, Nanni L, Seminara S. Are IGF-I and IGF-BP3 useful for diagnosing growth hormone deficiency in children of short stature? <i>Journal of pediatric endocrinology &amp; metabolism : JPEM</i> . 2010;23(12):1273-9.
10	Giannakopoulos A, Efthymiadou A, Chrysis D. Insulin-like growth factor ternary complex components as biomarkers for the diagnosis of short stature. <i>European journal of endocrinology</i> . 2021;185(5):629-35.
11	Granada ML, Murillo J, Lucas A, Salinas I, Llopis MA, Castells I, et al. Diagnostic efficiency of serum IGF-I, IGF-binding protein-3 (IGFBP-3), IGF-I/IGFBP-3 molar ratio and urinary GH measurements in the diagnosis of adult GH deficiency: importance of an appropriate reference population. <i>European journal of endocrinology</i> . 2000;142(3):243-53.
12	Haghshenas Z, Sotoudeh K, Karamifar H, Karamizadeh Z, Amirhakimi G. The role of insulin like growth factor (IGF)-1 and IGF-binding protein-3 in diagnosis of Growth Hormone Deficiency in short stature children. <i>Indian journal of pediatrics</i> . 2009;76(7):699-703.
13	Haj-Ahmad LM, Mahmoud MM, Sweis NWG, Bsisu I, Alghrabli AM, Ibrahim AM, et al. Serum IGF-I to IGFBP-3 Molar Ratio: A Promising Diagnostic Tool for Growth Hormone Deficiency in Children. <i>The Journal of clinical endocrinology and metabolism</i> . 2023;108(4):986-94.

연번	서지정보
14	Hasegawa Y, Hasegawa T, Aso T, Kotoh S, Nose O, Ohyama Y, et al. Clinical utility of insulin-like growth factor binding protein-3 in the evaluation and treatment of short children with suspected growth hormone deficiency. <i>European journal of endocrinology</i> . 1994;131(1):27-32.
15	Hasegawa Y, Hasegawa T, Aso T, Kotoh S, Tsuchiya Y, Nose O, et al. Comparison between insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF binding protein-3 (IGFBP-3) measurement in the diagnosis of growth hormone deficiency. <i>Endocrine journal</i> . 1993;40(2):185-90.
16	Hasegawa Y, Hasegawa T, Aso T, Kotoh S, Tsuchiya Y, Nose O, et al. Usefulness and limitation of measurement of insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3) for diagnosis of growth hormone deficiency. <i>Endocrinologia japonica</i> . 1992;39(6):585-91.
17	Inoue-Lima TH, Vasques GA, Nakaguma M, Brito LP, Mendonca BB, Arnhold IJP, et al. A Bayesian Approach to Diagnose Growth Hormone Deficiency in Children: Insulin-Like Growth Factor Type 1 Is Valuable for Screening and IGF-Binding Protein Type 3 for Confirmation. <i>Hormone research in paediatrics</i> . 2020;93(3):197-205.
18	Jaruratanasirikul S, Leethanaporn K, Sriplung H. The usefulness of serum insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3) for evaluation of children with short stature. <i>Journal of the Medical Association of Thailand= Chotmaihet Thangphaet</i> . 2000;83(6):619-26.
19	Juil A, Skakkebaek NE. Prediction of the outcome of growth hormone provocative testing in short children by measurement of serum levels of insulin-like growth factor I and insulin-like growth factor binding protein 3. <i>The Journal of pediatrics</i> . 1997;130(2):197-204.
20	Karachaliou F, Stamoyannou L, Maravelias K, Bartsocas CS, Koutselinis A. Serum levels of IGFBP-3: usefulness in diagnosis of GH deficiency and relationship to measurements of GH secretion in children. <i>Journal of pediatric endocrinology &amp; metabolism : JPEM</i> . 1996;9(2):169-74.
21	Koch A, Dorr HG. Insulin-like growth factor-I and its binding protein-3 in serum: are they good screening properties for the diagnosis of growth hormone deficiency? <i>European journal of clinical chemistry and clinical biochemistry : journal of the Forum of European Clinical Chemistry Societies</i> . 1997;35(5):379-85.
22	Mart, iacute, nez AS, Domen, eacute, Hm, et al. Estrogen priming effect on growth hormone (GH) provocative test: a useful tool for the diagnosis of GH deficiency. <i>Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism</i> . 2000;85(11):4168.
23	Mitchell H, Dattani MT, Nanduri V, Hindmarsh PC, Preece MA, Brook CG. Failure of IGF-I and IGFBP-3 to diagnose growth hormone insufficiency. <i>Archives of disease in childhood</i> . 1999;80(5):443-7.
24	Nunez SB, Municchi G, Barnes KM, Rose SR. Insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein-3 concentrations compared to stimulated and night growth hormone in the evaluation of short children--a clinical research center study. <i>The Journal of clinical endocrinology and metabolism</i> . 1996;81(5):1927-32.
25	Quigley CA, Zagar AJ, Liu CC, Brown DM, Huseman C, Levitsky L, et al. United States multicenter study of factors predicting the persistence of GH deficiency during the transition period between childhood and adulthood. <i>International journal of pediatric endocrinology</i> . 2013;2013(1):6.
26	Ranke MB, Schweizer R, Elmlinger MW, Weber K, Binder G, Schwarze CP, et al. Significance of basal IGF-I, IGFBP-3 and IGFBP-2 measurements in the diagnostics of short stature in children. <i>Hormone research</i> . 2000;54(2):60-8.
27	Rikken B, van Doorn J, Ringeling A, Van den Brande JL, Massa G, Wit JM. Plasma levels of insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF-II and IGF-binding protein-3 in the evaluation of childhood growth hormone deficiency. <i>Hormone research</i> . 1998;50(3):166-76.
28	Tillmann V, Buckler JM, Kibirige MS, Price DA, Shalet SM, Wales JK, et al. Biochemical tests in the diagnosis of childhood growth hormone deficiency. <i>The Journal of clinical endocrinology and metabolism</i> . 1997;82(2):531-5.

연번	서지정보
29	van Doorn J, Ringeling AM, Rikken B, van Buul-Offers SC. Plasma levels of insulin-like binding protein-2 in prepubertal short children and its diagnostic value in the evaluation of growth hormone deficiency. <i>Hormone research</i> . 2001;55(3):147-54.
30	김기중, 신재훈. 성장 호르몬 결핍증 진단에 인슐린양 성장인자 결합단백-3(IGFBP-3)의 유용도와 I형 인슐린양 성장인자(IGF-I)와의 비교. <i>대한소아내분비학회지</i> . 2000;5(1):35-44.
31	Kim KJ, Shin JH, Lee YI. The Characteristics of Insulin-like Growth Factor Binding Protein-3(IGFBP-3) in Serum: The Diagnostic Utility of IGFBP-3 in Growth Hormone Deficiency. <i>J Korean Pediatr Soc</i> . 1996;39(11):1594-602.
32	손미란, 안영선, 정우영, 유병철. 소아에서 성장호르몬결핍증 진단을 위한 혈중 IGF- I 과 IGFBP-3의 절단값. <i>고신대학교 의과대학 학술지</i> . 2007;22(2):29-34.
33	제영수, 장우리, 남정현, 최종원, 김진주, 김순기, et al. 저신장 소아에서 인슐린양 성장인자-I와 인슐린양 성장인자 결합단백-3 혈중농도의 유용성. <i>Laboratory Medicine and Quality Assurance</i> . 2014;36(1):48-53.
34	지근하, 이정녀, 정우영. 성장호르몬결핍증 진단에 있어서 혈중 insulin-like growth factor-I 및 insulin-like growth factor binding protein-3 농도의 진단적 유용성에 대한 연구. <i>Clinical and Experimental Pediatrics (CEP)</i> . 2008;51(12):1329-35.



발행일 2024. 7. 31.

발행인 이재태

발행처 한국보건의료연구원

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

---

ISBN : 979-11-93872-73-4