



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0087128
(43) 공개일자 2017년07월28일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 38/27 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 38/27 (2013.01)
A61K 9/0002 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2016-0006742
(22) 출원일자 2016년01월20일
심사청구일자 2016년01월20일

(71) 출원인
한림대학교 산학협력단
강원도 춘천시 한림대학길 1, 한림대학교(옥천동)
(72) 발명자
서정훈
서울 영등포구 버드나루로7길 12, 한림대학교 한강성심병원 재활의학과
김준범
서울 영등포구 버드나루로7길 12, 한림대학교 한강성심병원 소아청소년과
(74) 대리인
강성혜

전체 청구항 수 : 총 4 항

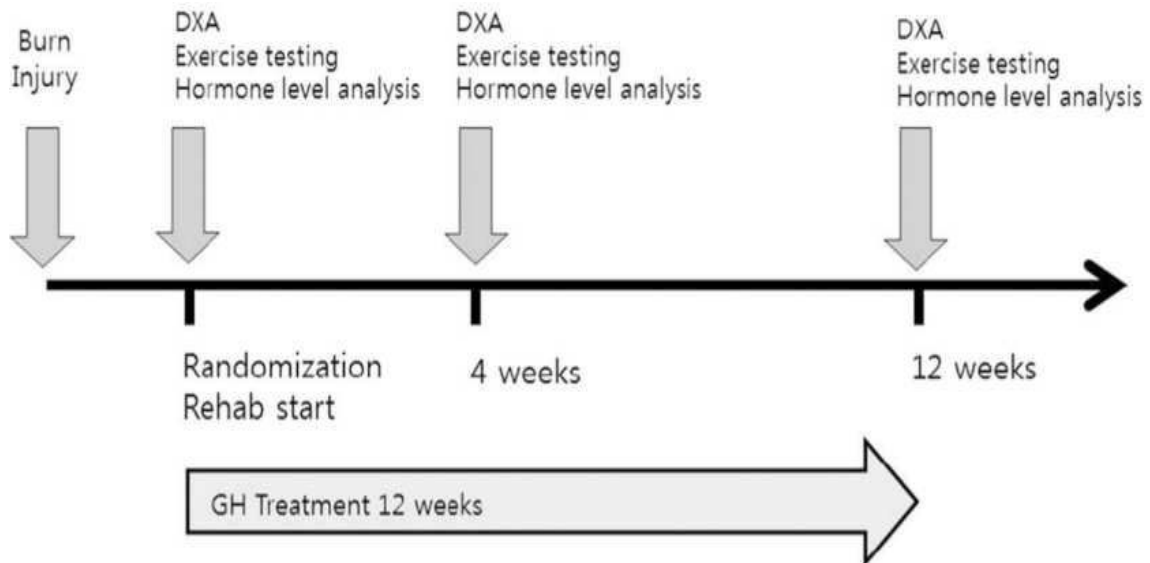
(54) 발명의 명칭 인간 성장호르몬을 포함하는 화상환자의 재활치료용 약학 조성물

(57) 요약

최초 3주 동안 화상 이후 이화작용은 칼로리 불균형을 증가시키고 과대사; 일반 한계치의 두 배 정도의 에너지 소모로 인하여 상당한 체중 저하가 발생하게 된다. 뿐만 아니라, 화상 크기와 치료기간은 응급실 치료기간과 관련이 있는데, 치료기간이 긴 심한 화상일수록 근육량 손실, 소위 근감소증 (sarcopenia) 및 신체적 허약을 초래

(뒷면에 계속)

대표도 - 도2



한다. 가능한 치료전략으로는 운동, 동화 스테로이드 또는 인간 성장호르몬 대체를 포함한다. 화상 후 근감소증에 대한 인간 성장호르몬의 임상적 효과를 측정하기 위하여 재활기간 동안 인간 성장호르몬 피하주사를 받는 군과 위약 처방을 받는 군을 비교하였다.

총 신체 표면적 중 20%를 넘는 표면에 3도 화상을 입은 환자 총 33명을 무작위로 시험군 (n=18)과 대조군 (n=15)으로 나누어 시험군에는 재활기간 석 달 동안 매주 2mg의 서방성 인간 성장호르몬을 주사하였고, 대조군에는 위약을 주사하였다. 성장 호르몬 또는 위약 처치 직후, 1개월 후 및 3개월 후 근육 강도, 심폐기능, 체성분 및 체중을 측정하였다.

호르몬 투여군의 평균 연령은 37.67 ± 7.64 세였고, 대조군 평균 연령은 37.22 ± 8.19 세였다. 화상과 호르몬 투여 사이의 시간 간격은 123.7 ± 53.6 일이었고, 화상과 위약 투여 사이의 간격은 126.6 ± 43.5 일이었다. 3개월 후 젖산 역치에서 산소 소비량, 최대 산소 소비량, 마른 체중, 무릎 신전근 최대 토크 및 인슐린-유사 성장호르몬 1 (IGF-1)과 아디포넥틴 수준은 대조군과 비교하여 호르몬 처리군에서 현저히 높았다. 두 군 간 체중, 수축기 및 확장기 혈압, 골 무기질 함량, 체지방 백분율 및 화상흉터에서는 차이가 없었다.

본 발명의 결과는 화상환자의 재활기간 동안 인간 성장호르몬 사용이 근력강화를 통한 체력증진과 마른 체중 증가 등 화상환자의 회복증진에 도움이 됨을 나타낸다.

(52) CPC특허분류

A61K 9/0019 (2013.01)

A61K 9/0021 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 HI15C1486

부처명 보건복지부

연구관리전문기관 보건산업진흥원

연구사업명 보건의료서비스R&D

연구과제명 소외계층을 위한 총괄적 화상 치료 시스템의 개발

기 여 율 1/1

주관기관 한림대학교 산학협력단

연구기간 2015.11.01 ~ 2018.10.31

명세서

청구범위

청구항 1

인간 성장호르몬을 포함하는 화상환자의 재활치료용 약학 조성물.

청구항 2

청구항 1에 있어서,

상기 약학 조성물은 근력 강화를 통한 체력 증진 및 마른 체중 증가 효과를 나타냄을 특징으로 하는 인간 성장호르몬을 포함하는 화상환자의 재활치료용 약학 조성물.

청구항 3

청구항 1에 있어서,

상기 약학 조성물은 서방성 조성물임을 특징으로 하는 인간 성장호르몬을 포함하는 화상환자의 재활치료용 약학 조성물.

청구항 4

청구항 1에 있어서,

상기 인간 성장호르몬은 주기적으로 투여함을 특징으로 하는 인간 성장호르몬을 포함하는 화상환자의 재활치료용 약학 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 인간 성장호르몬을 포함하는 화상환자의 재활치료용 약학 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 중화상에 대한 응급처치 이후, 환자는 근육 손실, 비후성 반흔 형성 (hypertrophic scars), 관절 구축 (contractures), 외관상 변형 (compromised esthetic)으로 인한 미용적 문제 및 우울증과 같은 정신적 문제, 가려움, 피부 건조증 및 통증과 같은 다양하고 심각한 문제들을 겪게 된다. 특히 과대사적 반응 (hypermetabolic response)으로 인한 골격 근육량의 손실은 화상환자의 기능적 재활에서 매우 중요한 난제로 남아있다 [9, 11]. 화상 치료의 주요한 진보의 대부분은 최근 수년간 이루어졌다 [4]. 화상 후 근육 손실에 대한 치료 관리는 우선 실은 유지; 조기 능동 및 수동 골격근 운동; 그리고 프로프라놀롤, 안드로겐 및 인슐린과 같은 베타-아드레날린 수용체의 처치를 포함한다. 복수의 치료전략 조합은 심한 골격근 위축을 동반하는 화상환자에서 합병증 최소화를 위해 시도되고 있으나, 그 효과가 매우 제한적이어서 좀 더 효과적인 치료방법이 요구되고 있다 [11].

선행기술문헌

비특허문헌

[0003] (비특허문헌 0001) [1] W. Cheng, H. Saing, H. Zhou, Y. Han, W. Peh, P.K. Tam, Ultrasound assessment of scald scars in Asian children receiving pressure garment therapy, J Pediatr Surg, 36 (2001) 466-469.

- (비특허문헌 0002) [2] G.V. de Oliveira, A.P. Sanford, K.D. Murphy, H.M. de Oliveira, J.P. Wilkins, X. Wu, H.K. Hawkins, G. Kitten, D.L. Chinkes, R.E. Barrow, D.N. Herndon, Growth hormone effects on hypertrophic scar formation: a randomized controlled trial of 62 burned children, *Wound Repair Regen*, 12 (2004) 404-411.
- (비특허문헌 0003) [3] J. Hambleton, P.G. Shakespeare, B.J. Pratt, The progress of hypertrophic scars monitored by ultrasound measurements of thickness, *Burns : journal of the International Society for Burn Injuries*, 18 (1992) 301-307.
- (비특허문헌 0004) [4] D. Herndon, R. Tompkins, Support of the metabolic response to burn injury, *Lancet*, 363 (2004) 1895.
- (비특허문헌 0005) [5] D.N. Herndon, R.E. Barrow, K.R. Kunkel, L. Broemeling, R.L. Rutan, Effects of recombinant human growth hormone on donor-site healing in severely burned children, *Ann Surg*, 212 (1990) 424-429; discussion 430-421.
- (비특허문헌 0006) [6] M.G. Jeschke, D.L. Chinkes, C.C. Finnerty, G. Kulp, O.E. Suman, W.B. Norbury, L.K. Branski, G.G. Gauglitz, R.P. Mlcak, D.N. Herndon, Pathophysiologic response to severe burn injury, *Ann Surg*, 248 (2008) 387-401.
- (비특허문헌 0007) [7] G. Johannsson, T. Rosen, B.A. Bengtsson, Individualized dose titration of growth hormone (GH) during GH replacement in hypopituitary adults, *Clin Endocrinol (Oxf)*, 47 (1997) 571-581.
- (비특허문헌 0008) [8] Y. Kim, J.W. Hong, Y.-S. Chung, S.-W. Kim, Y.-W. Cho, J.H. Kim, B.-J. Kim, E.J. Lee, Efficacy and safety of sustained-release recombinant human growth hormone in Korean adults with growth hormone deficiency, *Yonsei Med J*, 55 (2014) 1042-1048.
- (비특허문헌 0009) [9] E.A. Milner, W.G. Cioffi, A.D. Mason, W.F. McManus, B.A. Pruitt, Jr., A longitudinal study of resting energy expenditure in thermally injured patients, *J Trauma*, 37 (1994) 167-170.
- (비특허문헌 0010) [10] G.V. Oliveira, D. Chinkes, C. Mitchell, G. Oliveras, H.K. Hawkins, D.N. Herndon, Objective assessment of burn scar vascularity, erythema, pliability, thickness, and planimetry, *Dermatol Surg*, 31 (2005) 48-58.
- (비특허문헌 0011) [11] C. Pereira, K. Murphy, M. Jeschke, D. Herndon, Post burn muscle wasting and the effects of treatments, *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 37 (2005) 1948-1961.
- (비특허문헌 0012) [12] P.P. van Zuijlen, A.P. Angeles, R.W. Kreis, K.E. Bos, E. Middelkoop, Scar assessment tools: implications for current research, *Plast Reconstr Surg*, 109 (2002) 1108-1122.
- (비특허문헌 0013) [13] R. Wellens, W.C. Chumlea, S.M. Guo, A.F. Roche, N.V. Reo, R.M. Siervogel, Body-Composition in White Adults by Dual-Energy X-Ray Absorptiometry, Densitometry, and Total-Body Water, *Am J Clin Nutr*, 59 (1994) 547-555.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0004]

본 발명은 화상환자, 특히 중화상환자의 재활기간 동안 체력, 특히 근육 증가를 통한 체력 회복 효과를 증진시키는 성분을 찾아내고 이를 통하여 화상환자의 재활치료에 유용한 약학 조성물을 제공하려는 것을 목표로 한다.

과제의 해결 수단

[0005]

본 발명은 성인 화상환자의 재활기간 동안 인간 성장호르몬 투여가 마른 체중 (lean body mass)을 증가시켰음을

처음으로 입증하였다. 또한, 본 발명에서는 성장호르몬이 성인 화상 환자에서 혈청 IGF-1 및 아디포넥틴 수준뿐만 아니라 산소 소모량, 등속성 근력 (isokinetic muscle strength), 지구력을 현저히 향상시킴을 확인하였다. 본 발명자들은 이러한 연구결과로부터 성장호르몬이 화상환자의 회복증진을 가능하게 한 두 가지 기전을 설명하고 있다: 하나는 근력강화를 통한 신체기능의 향상이고, 다른 하나는 혈청 IGF-1 및 아디포넥틴 농도의 증가를 통한 성장호르몬의 동화작용 증진효과이다.

[0006] 중화상 이후, 성장호르몬의 방향은 몇 번의 변화를 겪는다. 어린이 환자에서는 혈청의 IGF-1과 그 결합단백질인 IGFBP-3의 수준이 화상 이후 최대 3년까지 낮은 상태로 유지된다 [6]. 중화상 후 사용된 재조합 성장호르몬은 중화상 환자의 공여부위 치유를 향상시키는데 사용된다 [5].

[0007] Oliveira 등의 선행연구는 화상 흉터에 대한 성장호르몬의 효과를 보고한 바 있는데, 저자들은 재조합 인간 성장호르몬 치료법이 흉터 형성에 부작용을 일으키지 않으며, 중화상에 대한 치료적 접근으로서 안전성에 문제가 없음을 보고했다 [2]. 성장호르몬은 콜라겐 생산을 변경할 수 있다. 본 발명은 성인 화상흉터에 대한 성장호르몬의 효과를 처음으로 평가한 것이며, 화상흉터 변이에 특별한 영향을 미치지 않았다.

[0008] 결론적으로, 본 발명자들은 성인 화상환자의 재활기간 동안 인간 성장호르몬 투여가 화상 흉터에 특별한 영향을 미치지 않으며, 근력 강화를 통한 체력증진과 마른 체중 증가 등 화상 환자의 회복 증진에 도움이 됨을 밝혔다.

[0010] 본 발명은 인간 성장호르몬을 포함하는 화상환자의 재활치료용 약학 조성물에 관한 것이다.

[0011] 또한, 본 발명은 상기 약학 조성물이 근력 강화를 통한 체력 증진 및 마른 체중 증가 효과를 나타냄을 특징으로 한다.

[0012] 또한, 본 발명은 상기 약학 조성물이 서방성 조성물임을 특징으로 한다.

[0013] 또한, 본 발명은 상기 인간 성장호르몬을 주당 1.5 ~ 2.5 mg을 투여함을 특징으로 하는 인간 성장호르몬을 포함하는 화상환자의 재활치료용 약학 조성물에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 상기 인간 성장호르몬을 주기적으로 투여함을 특징으로 하는 인간 성장호르몬을 포함하는 화상환자의 재활치료용 약학 조성물에 관한 것이다.

발명의 효과

[0014] 본 발명에 따르면 성인 화상환자의 재활기간 동안 서방형 인간 성장호르몬을 투여하면 근력강화를 통한 체력증진과 마른 체중 증가 등 화상환자의 회복을 증진시킬 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0015] 도 1은 시험참가자들의 배치와 추적 등에 관한 다이어그램이다.

도 2는 DXA ((Dual Energy X-ray Absorptiometry) 시험, 호르몬 분석 및 운동시험을 포함하는 평가연구 프로토콜을 나타낸다. GH: 성장 호르몬

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0016] 아래에서는 구체적인 실시예를 들어 본 발명의 구성을 좀 더 자세히 설명한다. 그러나, 본 발명의 범위가 실시예의 기재범위 내로 한정되는 것이 아님은 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 자명하다.

1. 연구 디자인

[0019] 본 발명에서 이중 맹검법, 플라시보-제어, 무작위 환자-대조군 연구는 33명의 중화상환자를 포함하며, 재활기간 동안 플라시보군 (또는 "위약군") (대조군; n=15) 또는 서방성 인간 성장호르몬 처치군 (SR-hGH 군; n=18)으로 무작위로 지정하였다 (도 1). 이 실험은 계획연구이기 때문에, 모든 참가자는 한림대학교 한강성심병원 임상시험심사위원회에서 검토와 허가를 받았다. 시험대상 참가자들은 연구 개시에 앞서 제안된 연구의 위험성과 잇점에 대해 설명을 받았고, 동의서를 제출하였다. 본 연구의 환자 포함기준은 다음과 같다: (1) 중화상 (전체 신체 표면적 중 20% 이상의 3도 화상), (2) 4주 내에 피부이식부위가 완전히 치료됨, 그리고 (3) 서면작성 동의서 제공이 있어야 함. 정신적 장애, 골절변형 또는 심한 경직성과 같은 요인으로 인해 누운 자세에서 중립자세를 유

지할 수 없는 경우 및 분명한 당뇨병인 경우는 제외하였다.

[0020] SR-hGH 호르몬군은 석달 동안 SR-hGH 주사 외에 개별화된 스트레칭과 강화운동을 받았고, 반면 대조군은 동일한 운동 프로토콜과 함께 위약 주사를 맞았다 (도 1). 본 연구에 포함되지 않은 의료진은 무작위 번호표를 이용하여 환자를 무작위화하였고, 각 환자의 약을 준비하였다. 연구진과 환자들은 치료 배정 (treatment allocation)에 대해 눈가림이 수행되었고, 모든 분석은 치료, 치료대상 및 시간이 알려지지 않은 상태로 수행되었다.

[0021] SR-hGH 처방의 효과를 측정하기 위하여, 본 발명자들은 모든 환자들에 대하여 에너지 소비량, 호르몬 수준, 근력 및 체중을 측정하였다. 두 군은 SR-hGH 또는 위약 처방 전과 처방 한 달 및 석 달 후 비교하였다 (도 2). 환자들은 실제 시험에 앞서 적어도 2주 전 운동 및 기능시험절차에 익숙해지도록 하였다.

[0023] 2. SR-hGH 주사방법 및 SR-hGH의 부작용

[0024] SR-hGH 군은 재활의에게 석 달 동안 매주 서방성 재조합 인간 성장호르몬 (Declage[®], LGlifescience, Seoul, Korea)을 2 mg씩 주사 맞았다. 반면, 대조군은 일반 식염수 주사를 맞았다. 호르몬 투여량은 본 발명자들의 선행 연구에 따라 결정한 것이다. 성장호르몬-의존적 성인들은 초기에 매일 1IU의 성장호르몬을 필요로 하나 [7], Kim 등은 매주 2 mg (6 IU)의 서방성 재조합 인간 성장호르몬을 투여하였다 [8]. 모든 환자들은 혈압, 부종, 관절통 및 두통에 대하여 매 2주마다 시험하여 SR-hGH 투여 후 부작용에 대하여 평가받았다. 모든 평가는 재활의가 수행하였다.

[0026] 3. 평가 변수

[0027] 최대산소소비량 및 운동 강도

[0028] 혈압측정 및 심전도 모니터링과 더불어 운동시험 시스템 (Marquette T2000 Treadmill; GE, USA)을 이용하여 트레드밀 시험을 수행하였다. 측정에 앞서 시험대상 환자들은 가능한 변수들을 배제하기 위하여 운동시험 및 절차에 두 번 또는 세 번 노출하여 익숙해지도록 하였다. 최대하 운동 (submaximal exercise)과 스트레스 시험을 이용하여 폐의 기체 교환 지수 (pulmonary gas exchange indices)를 빠른 반응 호흡교환 가스 분석기 (fast-response, breath-by-breath gas analyzer)(Quark b2; COSMED, Rome, Italy)로 측정했으며, 이 분석기기로 산소 소비량과 젓당 역치값 (무산소성 역치)을 확인할 수 있다. 운동시험에 앞서, 본 발명자들은 예비불안 스트레스를 최소화하기 위하여 신체 활동을 제한함으로써 환자의 심박수를 최소 수준으로 유지하려 했다. 운동시험은 5-6분경 확인한 심박수의 차이가 분당 5비트를 넘지 않을 때 멈추었다. 분당 5비트 이상일 때는 시험은 1분간 더 연장하였다. 그러나, 총 시험시간은 어느 환자에서든 10분을 넘지 않았다. 운동처방은 심박수를 기초로 개별화되어 추천되었고, 운동강도는 변형 브루스 프로토콜 (Modified Bruce Protocol)에 따라 개인의 최대 운동능력의 50-60%로 유지하였다. 운동방법은 연속 3개월 동안 매주 다섯 번의 걷기 시간으로 구성되었고, 걷기 지속시간과 속도는 각 운동 사이클이 300 kcal를 소모하는 수준으로 유지되었다.

[0030] 체성분

[0031] 두 군에 대한 마른 체중 측정은 DXA (dual-energy X-ray absorptiometry) (Lunar Densitometry; GE)를 이용하여 수행하였다. 반듯이 누운 자세에서 환자의 몸을 스캔하였다. 두 군에 대한 골 무기질 밀도와 연조직 밀도 데이터 셋트는 DXA (Lunar Densitometry; GE)를 이용하여 측정하였다 [2]. 우리는 주요 하지 마른 체중을 확인하였다.

[0033] 등속성 근력 (isokinetic muscle strength)과 지구력

[0034] 근력 분석은 isokinetic dynamometer system (Cybex NORM[®]; Humac, CA, USA)을 이용하여 각속도를 90° /s로 맞추고 수행하였다. 환자를 앉히고, 뒷무릎을 의자에 고정하고, 무릎 윗부분을 장치에 묶었다. 측정 전, 중력가속도를 보정하였다. 환자는 예비 측정에서 시험관의 신호가 떨어지자마자 가장 빠른 속도로 완벽하게 밀도록 충분히 교육받았다. 실제 측정은 그 이후에 수행하였다. 임상시험 중 두 군에 대하여 주요 무릎 신전근의 최대 강도를

측정하였다.

[0036] **호르몬 수준**

[0037] 우리는 SR-hGH 처방에 대한 반응으로 아디포넥틴 및 IGF-1의 혈중 농도 변화를 조사하였다. GH, IGF, IGF-결합 단백질 (IGFBP), 아디포넥틴, 레지스틴 및 렙틴을 탐지하기 위하여 Luminex[®] 200[™] Total System (Luminex[™], Austin, TX, USA)을 갖춘 Milliplex[®] Human Multiplex Immunoassay Kit (Linco-Millipore, Watford, UK)를 이용하여 혈청 시료를 분석하였다.

[0039] **흉터 평가**

[0040] 화상 흉터의 상태를 평가하기 위하여 다음과 같은 세 개의 변수를 평가하였다: (1) 흉터의 두께, (2) 경피수분 손실 (transepidermal water loss; TEWL) 및 (3) 멜라닌/에리더마 수준. 흉터 두께는 7.5-MHz 탐침을 갖춘 고 해상도 초음파검사기를 이용하여 측정하였다 [1,3]. 경피수분손실은 Tewameter (Courage-Khazaka Electronic GmbH, Colongne, Germany)를 이용하여 측정하였다. 탐침을 시험 부위에 30초간 적용하여 평균값을 얻었다. Tewameter는 피부장벽기능을 확인하는 기기이며, 단위는 $g/(h \cdot m^2)$ 이다 [10,12]. Mexameter는 피부의 멜라닌과 에리더마 (erythema) 수준을 평가하는데 사용하였다 [10,12].

[0042] **4. 통계 분석**

[0043] 모든 통계 분석에 SPSS 통계 분석 소프트웨어, 윈도우용 버전 21.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA)을 이용하였다. 두 군 간의 균질성 시험을 위해 Fisher's exact test 및 Mann-Whitney test를 수행하였다. 반복측정 ANOVA 수행 전, 등산포 (homoscedasticity) 및 복합 대칭성 (compound symmetry) 측정을 위해 Mauchly의 구체 시험 (Mauchly's sphericity test)을 수행하였다. 구체 가정 (sphericity assumption)을 만족시키는 경우 ($p > 0.05$), 시간 효과 (Time) 및 상호작용 효과 (Group $\times$ Time)의 검증은 단변량 시험 (univariate testing)을 위한 구체 가정 전략을 이용하여 분석하였다. 구체 가정을 만족시키지 못하는 경우에는 ($p < 0.05$), 다변량 시험용 Wilks' 람다 분포를 이용하였다.

[0045] **결과**

[0046] 본 연구는 33명의 화상환자를 대상으로 하였고, 18명이 SR-hGH (남성 17명, 여성 1명) 처방을 받았고, 15명 (모두 남자)은 연령, 키, 체중 및 화상 관련 데이터가 유사하며 위약 처방을 받았다. 환자 평균 연령은 성장호르몬 투여군은 37.67 ± 7.64 세, 대조군은 37.22 ± 8.19 세였다. 두 군 간에 키, 체중, 집중치료 기간, 총 화상표면적 (total burn surface area; TBSA) 및 전층화상 정도 (frequency of full-thickness burns)는 유의한 차이가 없었다 (표 1).

[0047] 두 군 간 운동시험 지속기간에는 유의한 차이가 없었다. SR-hGH 군에서, 운동능력 예측인자, 즉 젖산 역치 및 최대 수준에서 산소 소비량은 3개월 후 후속방문시 심폐운동시험에서 개선되었음을 보여주었고, 대조군보다 현저히 높았다 ($p < 0.05$). 그러나, 수축기 혈압, 확장기 혈압, 분당 환기량 (minute ventilation), 호흡 횟수 및 호흡량은 3개월 후 유의한 차이가 없었다 ($p > 0.05$; 표 2).

[0048] 3개월 후 마른 체중은 대조군에 비해 증가하였다 ($p < 0.05$; 표 3). 골 무기질 함량과 체지방은 두 군 간에 유의한 차이가 없었다 ($p > 0.05$). 주요 무릎 신전근의 최대 토크 (torque)는 3개월 후 SR-hGH 군에서 현저한 증가를 나타내었다 ($p < 0.05$; 표 3).

[0049] 뿐만 아니라, IGF-1과 아디포넥틴 수준은 대조군보다 SR-hGH 군에서 현저히 높았다 ($p < 0.05$; 표 4).

[0050] 초음파측정기, Mexameter와 Tewameter를 이용한 흉터 평가에 대한 반복적인 ANOVA 측정에서는 두 군 간에 유의한 차이가 없었으며 ($p > 0.05$), 어느 카테고리에서도 상호작용효과가 없었다 ($p > 0.05$)(표 5).

[0051] 또한, 본 연구기간 동안 SR-hGH 처방과 관련된 당뇨병과 같은 부작용이 일어나지 않았다.

표 1

Variables	Control group (N = 15)	Growth hormone group (N = 18)	P-value
Age	37.6 ± 7.6	37.2 ± 8.1	0.873
Height (cm)	170.1 ± 3.9	168.2 ± 6.9	0.333
Weight (kg)	70.2 ± 7.9	61.6 ± 7.4	0.805
Intensive care unit stay (days)	31.7 ± 26.7	29.5 ± 33.7	0.748
Gender (male:female)	15:0	16:2	0.163
TBSA (%)*	38.7 ± 14.9	35.5 ± 14.9	0.548
Full-thickness burn (%)	21.7 ± 21.4	25.5 ± 16.7	0.592
Interval between burn injury and measurement (days)	126.60 ± 43.57	123.72 ± 53.61	0.413

* TBSA: Total burn surface area

Values are represented as mean ± Standard deviation

[0052]

표 2

Variables		Baseline	4 weeks	12 weeks		F	P
Exercise test duration(min)	Placebo	7.81±2.42	8.31±6.11	8.82±4.43	Group(G)	34.406	0.253
	GH	7.93±3.61	8.64±7.12	9.16±3.08	Time(T)	37.435	0.143
					G×T	18.238	0.032
Systolic BP (mmHg)(Resting state)	Placebo	141.73±21.67	147.00±16.71	134.50±15.95	Group(G)	28.723	0.312
	GH	144.88±18.34	132.94±20.12	138.36±23.07	Time(T)	48.675	0.258
					G×T	9.921	0.018
Diastolic BP (mmHg)(Resting state)	Placebo	86.45±8.39	85.77±10.23	82.25±12.66	Group(G)	23.239	0.135
	GH	80.82±10.97	78.81±12.21	75.91±9.98	Time(T)	43.218	0.231
					G×T	8.221	0.102
VO ₂ /Kg (mL/(min·kg))(Max)	Placebo	23.02±13.82	25.11±6.85	23.53±6.69	Group(G)	13.27	0.013
	GH	25.49±7.01	27.69±6.44	30.92±4.49	Time(T)	33.367	<0.001
					G×T	7.349	0.172
VO ₂ /Kg (mL/min/Kg)(LT)	Placebo	14.66±5.89	15.53±4.73	17.81±5.03	Group(G)	28.507	0.017
	GH	16.59±4.96	18.63±5.66	22.23±2.57	Time(T)	32.521	<0.001
					G×T	13.482	0.032
VE (L/min)(Max)	Placebo	46.47±14.06	59.34±18.54	59.58±11.58	Group(G)	32.672	0.586
	GH	51.34±14.81	56.96±19.59	66.08±16.34	Time(T)	65.245	0.215
					G×T	27.329	0.644
Rf(breath/min)(Max)	Placebo	33.37±7.58	33.68±5.97	33.15±5.71	Group(G)	0.237	0.598
	GH	32.28±6.34	33.2±7.69	34.96±4.02	Time(T)	0.819	0.242
					G×T	0.437	0.239
VT (L)(Max)	Placebo	1.48±0.37	1.76±0.44	1.83±0.39	Group(G)	28.526	0.234
	GH	1.61±0.42	1.72±0.48	1.89±0.42	Time(T)	38.535	0.422
					G×T	15.318	0.234

Values are represented as mean ± SD, BP: Blood pressure, Max: Maximum, LT: Lactate threshold, VE: Pulmonary ventilation, Rf: Respiratory frequency, VT: Tidal volume

[0053]

표 3

Variables		Baseline	4 weeks	12 weeks		F	P
Lean body mass(g)	Control	43420.86±4716.51	43978.44±6812.71	45423.71±6585.14	Group(G)	39.506	0.004
	GH	43422.17±6817.62	47992.69±4956.11	48356.14±4798.11	Time(T)	38.435	<0.001
					G×T	15.418	0.032
Bone mineral content(g)	Control	2786.74±881.69	2250.19±1324.27	2551.86±1188.90	Group(G)	18.937	0.081
	GH	2759.39±373.46	2723.47±358.66	2729.50±376.48	Time(T)	59.695	0.121
					G×T	9.921	0.218
Body fat percentage (%)	Control	26.54±4.89	27.15±5.12	27.56±6.77	Group(G)	15.829	0.135
	GH	25.29±6.46	24.92±5.70	24.21±5.49	Time(T)	73.748	0.261
					G×T	9.512	0.121
Peak torque (Nm)	Control	104.67±32.85	110.13±30.36	113.79±36.7	Group(G)	15.07	0.01
	GH	102.89±36.47	121.5±34.99	135.46±30.19	Time(T)	63.367	<0.001
					G×T	15.418	0.032

[0054]

표 4

Variables		Baseline	4 weeks	12 weeks		F	P
GH (ng/mL)	Control	0.05±0.22	0.06±0.13	0.07±0.05	Group(G)	42.506	0.304
	GH	0.04±0.03	0.07±0.05	0.09±0.12	Time(T)	28.452	0.301
					G×T	18.422	0.232
IGF-1 (pg/mL)	Control	446.54±198.69	500.90±167.86	724.92±138.78	Group(G)	21.937	<0.001
	GH	448.93±122.97	638.64±145.06	1255.00±164.69	Time(T)	39.695	0.021
					G×T	9.821	0.018
IGFBP-3 (ng/mL)	Control	1049.85±152.88	985.20±157.38	934.09±88.62	Group(G)	18.839	0.135
	GH	901.13±124.69	947.31±107.05	930.33±92.04	Time(T)	37.788	0.231
					G×T	9.512	0.001
Adiponectin (ng/mL)	Control	5511.71±546.12	3970.0±359.83	5140.8±223.11	Group(G)	23.27	0.031
	GH	5294.93±803.84	7123.8±621.82	6984.4±617.31	Time(T)	63.367	0.041
					G×T	6.249	0.036
Resistin (pg/mL)	Control	23529.23±433.42	19617±189.41	17073.64±929.52	Group(G)	23.506	0.067
	GH	18981.33±104.91	17413.08±112.11	28923.33±230.81	Time(T)	38.435	0.234
					G×T	15.218	0.232
Leptin (pg/mL)	Control	285.09±180.89	298.71±217.65	314.26±91.19	Group(G)	22.662	0.586
	GH	265.32±119.86	242.13±133.55	310.33±119.18	Time(T)	42.034	0.205
					G×T	18.418	0.532

IGF-1: Insulin-like growth factor-1

IGFBP-3: Insulin-like growth factor binding protein-3

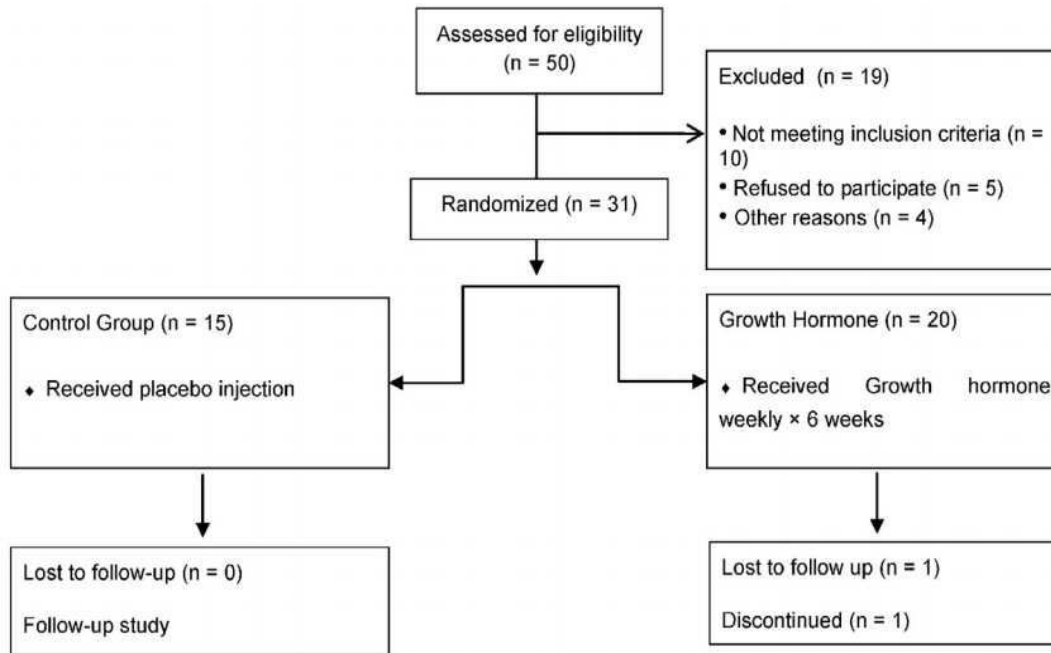
표 5

		Baseline	4 weeks	12 weeks
Thickness (cm)	Placebo	0.292 ± 0.24	0.352 ± 0.27	0.305 ± 0.24
	GH	0.280 ± 0.07	0.270 ± 0.09	0.251 ± 0.08
Melanin	Placebo	220.19 ± 100.6	321.2 ± 83.9	273.0 ± 132.6
	GH	214.8 ± 133.6	246.0 ± 150.2	264.5 ± 142.5
Erythema	Placebo	507.5 ± 102.5	531.0 ± 70.1	514.5 ± 78.9
	GH	458.3 ± 101.2	469.2 ± 80.0	467.0 ± 65.7
TEWL (g/(h·m ²))	Placebo	32.7 ± 12.8	29.3 ± 10.9	39.2 ± 10.0
	GH	34.2 ± 12.5	36.2 ± 14.8	34.7 ± 14.3

TEWL: Transepidermal water loss, values are represented as mean ± SD

도면

도면1



도면2

