

## 선천 부신 과다형성의 임상적 고찰

전남대학교 의과대학 소아과학교실

박선주 · 서지연 · 김찬종\* · 우영종

### The Clinical Characteristics of Congenital Adrenal Hyperplasia

Sun Ju Park, Ji Yeon Seo, Chan Jong Kim\* and Young Jong Woo

Department of Pediatrics, Chonnam National University Medical School, Gwangju, Korea

This study was performed to investigate the clinical features of congenital adrenal hyperplasia (CAH) with steroid 21-hydroxylase deficiency and to compare the salt-wasting (SW) type with the simple virilizing (SV) type. Twenty-seven patients (15 boys, 12 girls) who received a diagnosis of CAH at Chonnam University Hospital from May 1998 to May 2008 were enrolled in the present study. The patients' medical records were analyzed retrospectively. Age and clinical symptoms at diagnosis, ratio of bone age to chronologic age, body mass index (BMI), and treatment dose of hydrocortisone were reviewed. Of the 27 patients, 16 patients had SW type and 11 patients had SV type. The SV patients were significantly older ( $p < 0.05$ ) at the time of diagnosis ( $45.1 \pm 40.4$  months) than were the SW patients ( $1.8 \pm 4.4$  months). In the SW patients, the initial ratio of bone age to chronologic age was  $1.10 \pm 0.15$  in the boys and  $1.52 \pm 0.74$  in the girls, and the final BMI was  $16.6 \pm 2.81$  kg/m<sup>2</sup> in the boys and  $17.4 \pm 4.21$  kg/m<sup>2</sup> in the girls. In the SV patients, the initial ratio of bone age to chronologic age was  $1.26 \pm 0.38$  in the boys and  $1.45 \pm 0.31$  in the girls, and the final BMI was  $17.5 \pm 2.62$  kg/m<sup>2</sup> in the boys and  $19.6 \pm 1.80$  kg/m<sup>2</sup> in the girls. The treatment dose of hydrocortisone was  $18.4 \pm 6.54$  mg/m<sup>2</sup>/day in the SW patients and  $16.1 \pm 5.50$  mg/m<sup>2</sup>/day in the SV patients. The ratio of bone age to chronological age, BMI, and dose of hydrocortisone were not significantly different between the SV and SW patients.

**Key Words:** Adrenal hyperplasia, congenital; Steroid 21-hydroxylase

## 서 론

선천 부신 과다형성(congenital adrenal hyperplasia, CAH)은 부신 피질에서 코티솔이 형성되는 과정에 장애가 생겨 발생하는 질환군으로서, 95% 이상에서 cytochrome P450

계 효소인 스테로이드 21-수산화효소(hydroxylase)의 기능이 없어서 생기는 것으로 알려져 있다.<sup>1</sup> 21-수산화효소의 결핍은 부신에서 생성되는 코티솔과 알도스테론의 생성을 저하시키고, 이차적으로 부신피질자극호르몬(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)의 과분비로 인하여 부신피질이 과형성되며 부신에서 안드로겐의 생성을 촉진시켜 남성화를 진행시킨다.<sup>1</sup> CAH는 상염색체 열성으로 유전되는 질환으로 질병의 빈도는 전 세계적으로 시행한 신생아 집단선별검

게재결정: 2009년 7월 24일

\*교신저자: 김찬종, 501-757, 전남대학교 의과대학 소아과학교실, Phone: 062-220-6645, FAX: 062-222-6103, E-mail: cjkim@jnu.ac.kr

사 결과 14,000명 출생당 1명의 빈도로 발생하며, 인종 간에 차이가 있어서 Yupik 에스키모인은 300명 출생당 1명으로 보고되고 있다.<sup>2</sup> 외국에 비해 우리나라를 비롯한 동양에서 비교적 흔하게 발견되고 있으나, 아직 정확한 국내 통계는 없는 실정으로 한 병원의 통계에서 20,000명 입원 환자당 60명의 빈도로 발생한 것으로 보고된 바가 있다.<sup>3</sup> 임상 양상에 따라 전형적인 형태(classic)와 비전형적인 형태(non-classic)로 나눌 수 있고, 전형적인 형태는 신생아가나 어린 소아기에 발병하며 염분 소실을 동반하거나 동반하지 않는 남성화 및 부신기능부전증을 특징으로 한다. 동일한 유전자 효소의 활성도에 따라 표현형이 아주 다양하며 대부분 유전형에 따라 표현형이 결정되지만 유전형-표현형 간에 상호 불일치를 보이기도 한다.<sup>2</sup> 이 질환의 치료는 과도하게 분비되는 ACTH의 분비를 줄이는 것과 당류코르티코이드 및 염류코르티코이드를 보충하는 것이다. 이처럼 CAH의 빈도가 드물지 않고, 소아 및 어른에서 임상 양상이 다양하며, 여러 합병증을 초래할 수 있어 이 질환에 대한 조기 진단과 적절한 치료는 매우 중요하다. 본 연구에서는 21-수산화효소 결핍으로 인한 선천 부신 과다형성 환자들의 임상 양상과 하이드로코티손 치료에 대한 반응을 조사하고자 하였다.

## 대상 및 방법

1998년 5월부터 2008년 5월까지 전남대학교병원 소아청소년과에서 임상 양상, 내분비학적 검사 및 DNA 분석으로 21-수산화효소 결핍증으로 진단 받은 27명(남자 15, 여자 12)의 환아들을 대상으로 후향적으로 의무 기록지를 분석하여 조사하였다. 환아들은 전형적인 형태인 염분 소실형(salt-wasting type)과 단순 남성화형(simple virilizing type)으로 분류하였다. 증상 발현 및 진단 시의 연령, 임상 양상, 진단 당시의 17-hydroxyprogesterone (17-OHP), ACTH, renin, testosterone 등의 내분비학적 검사 결과를 조사하였으며, 임상 형태별 하이드로코티손의 치료 용량, 골 연령 대 역 연령의 비 및 체질량 지수의 차이를 조사하였다.

환자들의 진단을 위하여 말초 혈액 내 백혈구에서 genomic DNA를 추출하였으며 CYP21A2유전자의 결실 또는 CYP21A1P와의 재조합 여부 등을 확인하기 위하여 활성 유전자 및 가성 유전자를 각각 선택적으로 증폭할 수 있는 프라이머(primer)를 이용하여 각 프라이머의 조합으로 다중 연쇄 중합 반응(polymerase chain reaction, PCR) 증폭 후

증폭 여부를 확인하였다. 이후 선택적으로 증폭되어진 활성 유전자의 산물을 이용하여 직접적으로 염기 서열을 분석, 유전자 검사를 시행하였다.<sup>4</sup>

두 그룹 간의 차이는 Mann-Whitney U test를 이용하여 비교하였으며, 통계 분석은 SPSS 15.0 version을 이용하였고, p값은 0.05미만을 의미 있는 것으로 간주하였다.

## 결 과

### 1. 전체 환자의 특징

추적 관찰이 가능하였던 27명의 환자 중, 염분 소실형 환자는 16명(남자 10, 여자 6)으로 전체의 59.3%를 차지하였고 단순 남성화형 환자는 11명(남자 5, 여자 6)으로 전체의 40.7%를 차지하였다. 평균 추적 관찰 기간은  $42.1 \pm 23.9$ 개월로 염분 소실형의 경우  $44.4 \pm 26.9$ 개월, 단순 남성화형의 경우에는  $38.8 \pm 19.7$ 개월이었다.

진단 시 연령은 염분 소실형이 평균  $1.8 \pm 4.4$ 개월(남아  $2.1 \pm 4.6$ 개월, 여아  $3.0 \pm 4.5$ 개월), 단순 남성화형이 평균  $45.1 \pm 40.4$ 개월(남아  $32.4 \pm 43.5$ 개월, 여아  $55.7 \pm 38.1$ 개월)로 염분 소실형이 단순 남성화형에 비해 유의하게 조기에 진단되었으며( $p < 0.05$ ) 각 임상형 내에서의 성별에 따른 진단 시 연령에는 차이가 없었다(Table 1).

### 2. 임상 양상의 특징

출생직후 외부 성기의 이상을 발견한 경우가 염분 소실형에서 6명, 단순 남성화형에서 5명이었으며, 이 중 6명이 외부 생식기에 대한 외과적 교정을 시행하였고, 외과적 교정을

Table 1. Basal characteristics of congenital adrenal hyperplasia patients

	Salt wasting	Simple virilizing	p value
No. of patients	16	11	
Male	10	5	
Female	6	6	
Age at diagnosis (mo)	$1.8 \pm 4.4$	$45.1 \pm 40.4$	0.019
Male (mo)	$2.1 \pm 4.6$	$32.4 \pm 43.5$	0.041
Female (mo)	$3.0 \pm 4.5$	$55.7 \pm 38.1$	0.007
Ambiguous genitalia	6	5	0.679
Pigmentation	6	3	0.580
Vomiting/Diarrhea	3	0	0.128
Tachypnea/Dyspnea	2	0	0.223
Precocity	0	5	0.003
Abnormal NST	11	4	0.096

No., number; NST, neonatal screening test.

받는 평균 연령은  $50.5 \pm 45.7$ 개월이었다. 성기를 포함한 피부 등에서 과색소침착을 보인 경우는 염분 소실형에서 6명, 단순 남성화형에서 3명이었다. 구토, 설사 등이 동반된 경우는 염분 소실형에서만 3명이었으며 빈호흡, 호흡곤란이 동반된 경우 역시 염분 소실형에서만 2명이었다. 진단 후 추적관찰 동안 성조숙증(precocious puberty)을 보인 경우는 단순 남성화형에서 5명 관찰되었고, 첫 방문 당시 선천성 대사 이상 선별 검사 결과에 이상 소견을 보였던 경우는 염분 소실형 11명, 단순 남성화형 4명으로 모두 15명(55.6%)이었다(Table 1).

### 3. 골연령 대 역연령의 비 및 체질량 지수의 차이

진단 시 측정된 골연령 대 역연령의 비는 염분 소실형에서 남아가  $1.10 \pm 0.15$ , 여아가  $1.52 \pm 0.74$ 로 증가되어 있었고, 단순 남성화형에서 남아가  $1.26 \pm 0.38$ , 여아가  $1.45 \pm 0.31$ 로 역시 증가경향을 보였으나 유의한 차이는 없었다. 마지막 추적 시 측정된 체질량지수는 염분 소실형에서 남아가  $16.6 \pm 2.81 \text{ kg/m}^2$ , 여아가  $17.4 \pm 4.21 \text{ kg/m}^2$ 였고, 단순 남성화형에서 남아가  $17.5 \pm 2.62 \text{ kg/m}^2$ , 여아가  $19.6 \pm 1.80 \text{ kg/m}^2$ 로 각 군에 있어 유의한 차이는 없었다(Table 2).

### 4. 호르몬 수치의 변화 양상 및 하이드로코티손 치료 용량

추적관찰이 가능하였던 27명의 환자에서 내분비학적 검사를 시행한 결과, 17-OHP 및 ACTH, renin, testosterone 수치 모두에서 진단 시 비정상적으로 높았던 수치들이 정상화되거나 감소하였다(Table 3). 정상 내분비 기능을 유지하기 위해 필요한 하이드로코티손 용량은 염분소실형의 경우  $18.4 \pm 6.54 \text{ mg/m}^2/\text{day}$  (남아  $20.6 \pm 7.31 \text{ mg/m}^2/\text{day}$ , 여아  $14.9 \pm 3.23 \text{ mg/m}^2/\text{day}$ )였고 단순 남성화형의 경우  $16.1 \pm 5.50 \text{ mg/m}^2/\text{day}$  (남아  $17.5 \pm 7.21 \text{ mg/m}^2/\text{day}$ , 여아  $14.6 \pm 3.33 \text{ mg/m}^2/\text{day}$ )였으며, 남녀 간 및 각 임상형 간에 유의한 차이는 없었다.

### 5. 유전자 분석

27명의 환자 중 총 10명의 환아들을 대상으로 20개의 대립인자를 분석한 결과, 4명에서 3종의 돌연변이가 관찰되었으며, 염분 소실형에서 deletion 1명, c.293-13 A>G 1명, 단순 남성화형에서 I172N 1명, c.293-13 A>G 1명의 소견을 보였다.

**Table 2.** Changes of ratio of bone age to chronologic age and body mass index

		Salt wasting		Simple virilizing	
		Male	Female	Male	Female
BA/CA	Initial	$1.10 \pm 0.15$	$1.52 \pm 0.74$	$1.26 \pm 0.38$	$1.45 \pm 0.31$
	Final	$0.96 \pm 0.12$	$0.75 \pm 0.75$	$1.90 \pm 0.31$	$1.55 \pm 0.32$
BMI ( $\text{kg/m}^2$ )	Initial	$14.9 \pm 3.13$	$15.5 \pm 3.24$	$15.7 \pm 3.50$	$17.0 \pm 2.41$
	Final	$16.6 \pm 2.81$	$17.4 \pm 4.21$	$17.5 \pm 2.62$	$19.6 \pm 1.80$

BA/CA, the ratio of bone age to chronologic age; BMI, body mass index.

**Table 3.** Changes of hormonal status

		Salt wasting		Simple virilizing	
		Male	Female	Male	Female
17-OHP (ng/ml)	Initial	149.1 (13.2 ~ 420)	197.0 (14.3 ~ 764)	83.3 (36.2 ~ 125)	85.6 (15.4 ~ 125)
	Final	43.9 (0.8 ~ 125)	24.6 (0.91 ~ 64.79)	25.5 (0.31 ~ 99.96)	81.0 (3.05 ~ 125)
ACTH (pg/ml)	Initial	597.4 (61.2 ~ 2,000)	170.4 (33.4 ~ 425.4)	244.9 (39.4 ~ 444.5)	234.9 (67.7 ~ 752)
	Final	295.9 (20.2 ~ 1,900)	118.4 (4.4 ~ 307.1)	158.3 (52.7 ~ 398.6)	243.0 (41.0 ~ 649.9)
Renin (ng/ml/hr)	Initial	25.1 (3.9 ~ 74)	17.8 (2.77 ~ 32)	8.7 (4.7 ~ 16.8)	10.4 (3.56 ~ 26.8)
	Final	18.0 (0.25 ~ 57.5)	5.5 (0.76 ~ 9.5)	4.0 (3.8 ~ 4.2)	5.9 (3.7 ~ 9.9)
Testosterone (ng/ml)	Initial	2.0 (0.47 ~ 5.78)	4.0 (0.01 ~ 15.2)	1.2 (0.59 ~ 1.96)	1.9 (1.31 ~ 3.08)
	Final	0.2 (0.01 ~ 0.32)	0.2 (0.02 ~ 0.36)	6.6 (6.0 ~ 6.8)	1.1 (0.77 ~ 1.5)

17-OHP, 17-hydroxyprogesterone; ACTH, adrenocorticotrophic hormone.

## 고 찰

선천 부신 과다형성증(CAH)은 cytochrome P450c21을 포함하는 유전자 돌연변이에 의한 효소 결핍에 의해 코티솔 합성 장애가 초래되고 당류코르티코이드의 뇌하수체, 시상하부, 시상하부 상부센터에 대한 음성 되먹이기 기전의 결여로 부신피질자극호르몬(ACTH)의 분비가 증가되어 부신피질의 과형성 및 코티솔 전구 물질들과 안드로겐이 과량 축적되게 되는 일련의 상염색체 열성유전 질환군을 말한다.<sup>1</sup> 부신 스테로이드 합성에 관여하는 여러 효소들 중 하나에 문제가 생겨 발생하는 것으로 21-수산화효소 결핍증, 11 $\beta$ -수산화 효소 결핍증, 3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase 결핍증, 17 $\alpha$ -수산화 결핍증, P450scs 결핍증, StAR (steroid-genic acute regulatory protein) 결핍증 등이 알려져 있는데 이 중 21-수산화효소 결핍증이 90~95%를 차지한다.<sup>1,4</sup>

이 질환의 임상 양상은 효소 활성도에 따라 매우 광범위하여 심한 정도에 따라 전형적인 형태인 염분 소실형과 단순 남성화형, 비전형적인 형태인 늦게 나타나는 형태(late-onset type)로 분류된다. CAH의 빈도는 우리나라의 경우 정확한 통계는 없으나 전 세계적으로 시행한 신생아 집단 선별검사 결과 14,000명 출생당 1명의 빈도로 발생하며, 인종 및 지역에 따라 발생 빈도에 차이를 보이며<sup>2</sup> 성별 빈도는 출생 시에 남녀 동일한 것으로 되어 있으나, 실제 여러 연구에서 여자의 빈도가 높은 것으로 보고되고 있다. 이것은 염분소실형 남아에서 진단을 받지 못한 상태에서 사망하는 경우가 있기 때문으로 생각한다.<sup>5</sup> 지금까지 21-수산화효소 결핍의 진단은 혈청 검사 방법으로 21-hydroxylation의 전구 단계에서 생성되는 17-OHP의 양을 측정함으로써 이루어져 왔다. 이를 이용하여 환자의 진단뿐 아니라 신생아 대사이상 선별검사법으로도 사용하고 있다. 1961년 등장한 혈액을 이용한 신생아 선별 검사법인 Guthrie 방법이 CAH 집단 검사에도 사용될 수 있다는 것이 증명된 1973년 이후 CAH 집단 선별 검사방법은 꾸준한 발전을 이루어 현재는 국내에서도 전국의 모든 신생아를 대상으로 무료 검사가 이루어지고 있다.<sup>6,7</sup> 여러 나라들에서 선별검사가 도입되기 전 발생 빈도가 1/20,000~1/45,000으로 보고되었으나 도입된 이후 1/14,500로 발병률이 증가되었는데 이는 과거 진단 전 부신 위기로 사망하였거나 미처 진단되지 못했던 경우들이 선별 검사에서 발견되었기 때문으로 여겨진다.<sup>8</sup> 본 연구에서도 27명 중 15명(55.6%)의 환아에서 첫 방문 시 주소가 선천성 대사 이상 선별검사 결과 이상이었다.

진단 시 연령을 살펴보면 염분 소실형의 경우는 비교적 일찍 급성으로 증상이 나타나며, 단순 남성화형 여아의 경우 출생 시부터의 외부생식기의 이상으로 진단이 빨리 내려지나, 단순 남성화형 남아의 경우는 증상이 뚜렷하지 않기 때문에 진단이 늦어질 수 있다. 한 연구에 따르면 단순 남성화형에서는 진단이 내려지기까지의 기간이 여아에서 평균 19개월, 남아에서 62개월로 보고하였다.<sup>9</sup> 본 연구에서도 진단 시 평균 연령이 염분 소실형의 경우 1.8 $\pm$ 4.4개월, 단순 남성화형의 경우 45.1 $\pm$ 40.4개월로 유의한 차이를 보였다. 하지만 단순 남성화형의 경우 남아 32.4 $\pm$ 43.5개월, 여아 55.7 $\pm$ 38.1개월로 성별에 따른 유의한 차이는 없었다.

진단 시 나타날 수 있는 임상 징후들로는 염분 소실형의 경우 대개 신생아 시기부터 염분 소실에 의한 증상을 보이기 시작하나, 비전형형에서는 보다 늦은 시기에 다양한 정도의 증상을 보인다. 염분 소실형의 경우 반복되는 구토, 설사, 혼수, 빈호흡 또는 호흡곤란, 체중 감소, 저나트륨혈증 및 고칼륨혈증 등의 전해질 이상 및 대사성 산증을 보이며 적절하게 치료받지 못하면 사망에까지 이르게 된다.<sup>10</sup> 또한 남성 호르몬의 과잉으로 인해 외부 생식기의 남성화 이외에도 시상하부-뇌하수체-성선 축의 조기 성숙으로 인해 성조숙증의 빈도가 높으며, 무월경 및 불임 등으로까지 이어지게 된다.<sup>11</sup> 성조숙증의 경우, CAH의 진단이 지연되거나 부적절하게 치료받았을 때 나타나며<sup>12</sup> 이는 2차성 진성 성 조숙증의 대표적인 형태이다. 또한 염분 소실형 및 단순 남성화형 환자는 최종신장이 평균 성인 신장에 비해 1~2 표준편차가량 작은 것으로 알려져 있다.<sup>19</sup> 이는 과도한 안드로겐 분비로 골성숙이 증가되어 조기 골단 융합이 초래되고 이를 억제하기 위해 사용하는 글루코르티코이드에 의해 성장지연이 동반되며 성조숙증의 호발로 골성숙과 골단 융합이 더 촉진되고 사춘기 성장시간이 단축되어 최종성인이 저하되기 때문으로 생각한다.<sup>12,13</sup> 본 연구에서도 골연령 대 역연령의 비가 염분 소실형, 단순 남성화형 모두에서 증가되어있었다. CAH 환아들의 경우 적절한 치료를 받더라도 비만의 위험이 높으며 체질량 지수의 증가를 보인다는 보고들이 있으나<sup>14</sup> 본 연구에서는 각 군의 평균 체질량지수는 모두 25 kg/m<sup>2</sup> 미만으로 비만의 경향은 없었다.

21-수산화효소 결핍증의 원인은 6번 염색체의 단완의 HLA B좌와 HLA DR좌 사이에 위치한 CYP21A2 유전자와 CYP21A1P 유전자의 전환 또는 결실에 있다.<sup>15</sup> 1986년 21-수산화효소를 부호화(encode)하는 cDNA와 genomic DNA가 유전자 복제(cloning)되어 전 염기서열이 발표된

이후<sup>16</sup> 유전자 연구 속도가 가속화 되었으며, 전형형에서는 두 대립 유전자 모두 유전자의 큰 결손이나 단백 합성의 붕괴를 초래할 수 있는 점 돌연변이와 같은 심한 돌연변이에 의해 발생하고 되고, 비전형형에서는 두 대립 유전자 모두 보존적 아미노산 치환 등의 경한 변형이나 두 대립 인자 중에 한 대립 인자만 심하게 변형되어 발생한다고 알려져 있다.<sup>17</sup> Wedell<sup>18</sup>은 염분 소실형의 경우 c.293-13 A>G이나 결손에 의해 초래되었고, 단순 남성형은 I172N이나 P30L과 다른 유전자형의 조합에 의해 발생함을 보고하여 유전자형의 분석으로 임상형의 예측이 가능함을 보고하였다. 국내의 연구에서 CYP21 유전자 결손은 18%에서 확인되었는데 이것은 영국과 핀란드, 아일랜드에서 보고된 결과인 평균 35%보다는 낮지만, 일본이나 중국의 보고와는 비슷한 빈도를 보였다.<sup>6</sup> 한국인에서 21-수산화효소 결핍증을 일으키는 유전자의 돌연변이는 국내에서 발표된 보고들을 종합하면 총 150명의 환자들을 대상으로 300개의 대립인자를 분석한 결과, 19종의 돌연변이가 관찰되었다.<sup>6,19,20</sup> 본 연구에서는 유전자 분석을 시행하였던 10명 중 4명(40%)에서 돌연변이가 확인되어 다른 보고들에 비해 다소 높은 비율을 보였으며, 염분 소실형을 초래한다고 알려진 c.293-13 A>G가 단순 남성화형에서 확인된 1예를 제외한 3예에서 임상형과 일치하는 양상을 보였다.

CAH의 치료는 1950년 Wilkins와 Batter가 처음으로 코티손이 효과적임을 밝힌 이후 코티손과 염류 코르티코이드의 병용 요법으로 CAH의 사망률 및 이환율이 크게 감소되었으며 평균 수명도 길어지게 되었다.<sup>21</sup> 이 질환의 치료는 과도하게 분비되는 ACTH의 분비를 줄이는 것과 당류코르티코이드 및 염류코르티코이드를 보충해 주는 것으로 요약될 수 있는데 당류 코르티코이드 보충 요법 시 선회되는 약제는 하이드로코티손이며, 10~15 mg/m<sup>2</sup>/day를 하루 세 번으로 나누어 투여한다.<sup>22</sup> 특히 신생아에서 새롭게 진단된 경우 과도한 성호르몬분비를 억제하기 위해 초기 용량으로 상당히 고용량이 필요한 경우도 있으나 성장 억제, 비만을 보일 수 있으므로 주의하여야 한다. 본 연구에서 정상 내분비 기능을 유지하기 위해 필요한 하이드로코티손 용량은 염분소실형의 경우 18.4±6.54 mg/m<sup>2</sup>/day, 단순 남성화형의 경우 16.1±5.50 mg/m<sup>2</sup>/day로 다소 많은 경향을 보였으나, 이는 대상 환자들의 진단 시 연령과 평균 추적 관찰기간을 고려할 때, 신생아 시기에 새롭게 진단된 경우 상당히 고용량이 필요한 시기의 환자들이 다수 포함된 결과일 것으로 생각한다. 감염이나, 수술과 같은 스트레스가 있을 때는 2~

3배로 용량을 사용하여야 한다. 성장판이 닫힌 이후에는 프레드니손이나 프레드니솔론을 2~4 mg/m<sup>2</sup>/day를 하루에 두 번으로 나누어 투여할 수 있다.<sup>6,23</sup> 수술적 교정은 여자 환자의 경우 질과 요도가 근접해 있는 시기인 생후 2~6개월 사이에 수술하는 것을 권장하고 있으며 음핵을 전부 제거하는 수술(clitorectomy)은 시행하지 않으며, 음핵 축소술(clitoral reduction)을 시행한다. 최근에는 일회 수술로 질 성형술(vaginoplasty), 요생식동 교정과 음핵 축소술을 같이 시행한다.<sup>23</sup>

본 연구의 한계점으로는 첫째, 대상 환자의 수가 적어 본 연구의 결과를 일반화시키는데 한계가 있다는 점이다. 단순 남성화 형의 진단 시기의 경우 남아 32.4±43.5개월, 여아 55.7±38.1개월로 차이는 보였지만 다른 보고들과는 달리 통계적 유의한 차이점은 없었던 점은 대상 환자의 수의 차이 때문이라고 생각한다. 둘째, 체질량 지수가 6세 이후 피하 지방이나 체지방과 유의하게 상관성이 좋으며, 영아기가 지나며 5~6세경에 가장 낮았다가 다시 올라가게 되는 점 등을 대상 환자들의 나이와 함께 고려해 볼 때, CAH 환자들의 비만 경향을 조사하는 척도로써 체질량 지수가 가지는 한계점을 무시할 수 없다. 셋째, 특히 조기에 진단되었던 염분 소실형 환자들의 경우 생후 6개월 이내의 환자들의 골연령 측정의 어려움과 부정확성을 고려해야 한다. 마지막으로 평균 추적 관찰 기간이 42.1±23.9개월로 다른 연구들에 비해 다소 짧은 경향이 있어 이후 환자들의 변화에 관하여 지속적인 추적 관찰이 필요하겠다.

## References

1. Speiser PW, White PC. Congenital adrenal hyperplasia. *N Engl J Med* 2003;349:776-88.
2. Pang S, Wallace MA, Hofman L, Thuline HC, Dorche C, Lyon IC, et al. Worldwide experience in newborn screening for classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Pediatrics* 1998;81:866-74.
3. Lee HJ, Moon HR. Seventeen years experience on inborn errors of metabolism; a study for future development of inborn errors of metabolism in Korea. *J Korean Pediatr Soc* 1990;33:1031-6.
4. Lee H. CYP21 mutations and congenital adrenal hyperplasia. *Clin Genet* 2001;59:293-301.
5. Kim HS. Congenital adrenal hyperplasia in Korea. *J Korean Soc Pediatr Endocrinol* 2005;10:132-7.
6. Bickel H. Rationale of neonatal screening for inborn errors of metabolism. In: Bickel H, Guthrie R, Hammerson G, eds. Neonatal screening for inborn errors of metabolism. *Springer Verlag* 1980;1-6.

7. Lee DH. Newborn screening of inherited metabolic disease in Korea. *Korean J Pediatr* 2006;49:1125-39.
8. Votava F, Török D, Kovács J, Möslinger D, Baumgartner-Parzer SM, Sólyom J, et al. Estimation of the false-negative rate in newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. *Eur J Endocrinol* 2005; 152:869-74.
9. New MI, Gertner JM, Speiser PW, Del Balzo P. Growth and final height in classical and nonclassical 21-hydroxylase deficiency. *J Endocrinol Invest* 1989;12(Suppl 3):91-5.
10. Raiti S, Newns GH. Congenital adrenal hyperplasia. *Arch Dis Child* 1964;39:324-33.
11. Kaplan SA. Diseases of the adrenal cortex. II. Congenital adrenal hyperplasia. *Pediatr Clin North Am* 1979;26:77-89.
12. Soliman AT, Allamki M, AlSalmi I, Asfour M. Congenital adrenal hyperplasia complicated by central precocious puberty: linear growth during infancy and treatment with gonadotropin-releasing hormone analog. *Metabolism* 1997;46:513-7.
13. Yi KH. Effect on final height of gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRHa) in children with congenital adrenal hyperplasia. *J Korean Soc Pediatr Endocrinol* 2005;10:50-6.
14. Cornean RE, Hindmarsh PC, Brook CG. Obesity in 21-hydroxylase deficient patients. *Arch Dis Child* 1998;78:261-3.
15. White PC, New MI, Dupont B. Structure of human steroid 21-hydroxylase genes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;83:5111-5.
16. Higashi Y, Yoshioka H, Yamane M, Gotoh O, Fujii-Kuriyama Y. Complete nucleotide sequence of two steroid 21-hydroxylase genes tandemly arranged in human chromosome: a pseudogene and a genuine gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;83:2841-5.
17. Rodrigues NR, Dunham I, Yu CY, Carroll MC, Porter RR, Campbell RD. Molecular characterization of the HLA linked steroid 21-hydroxylase B gene from an individual with congenital adrenal hyperplasia. *EMBO J* 1987;6:1653-61.
18. Wedell A. Molecular genetics of congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency): implications for diagnosis, prognosis and treatment. *Acta Pediatr* 1998;87:159-64.
19. Ko JM, Chio JH, Kim GH, Yoo HW. Genotype of steroid 21-hydroxylase gene and clinical characteristics in patients with congenital adrenal hyperplasia 21-Hydroxylase deficiency. *J Korean Soc Pediatr Endocrinol* 2005;10:57-63.
20. Jin DK, Kim JS, Song SM, Park SJ, Hwang HZ, On HY, et al. A study on the relationship between genotype and phenotype in Korean patients with congenital adrenogenital syndrome caused by 21-hydroxylase deficiency. *J Korean Soc Endocrinol* 2000;15:237-47.
21. Wilkins L, Lewis RA, Klein R, Rosenberg E. The suppression of androgen secretion by cortisone in a case of congenital adrenal hyperplasia. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1950;86:249-52.
22. Bartter FC, Forbes AP, Leaf A. Congenital adrenal hyperplasia associated with the adrenogenital syndrome: an attempt to correct its disordered hormonal pattern. *J Clin Invest* 1950;29:797.
23. Joint LWPES/ESPE CAH Working Group. Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4048-53.