

미숙아에서의 선천 부신 과형성에 대한 선별검사의 해석

서울대학교 의과대학 소아과학교실, 검사의학교실*

정혜림 · 신충호 · 양세원 · 윤경아 · 이영아 · 박소은 · 최창원 · 김병일 · 최종환 · 송정환*

= Abstract =

Interpretation of screening for congenital adrenal hyperplasia in preterm infants

Hye Rim Chung, M.D., Choong Ho Shin, M.D., Sei Won Yang, M.D., Kyong Ah Yun, M.D., Young Ah Lee, M.D., So Eun Park, M.D., Chang Won Choi, M.D., Byung Il Kim, M.D., Jung Hwan Choi, M.D., and Junghan Song, M.D.*

Department of Pediatrics, Department of Laboratory Medicine*, Seoul National University, College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose : This study was undertaken to identify factors that influence 17-OHP levels in preterm infants and to suggest a reasonable follow-up schedule of screening for congenital adrenal hyperplasia (CAH) in preterm infants.

Methods : The 17-OHP concentrations in filter paper blood spots of 427 preterm infants were obtained. The effects of gestational age (GA), systemic diseases, and antenatal dexamethasone on screening and follow-up 17-OHP values were investigated.

Results : The screening 17-OHP values were markedly variable (range: 0.1-143.3 ng/mL). The screening 17-OHP levels were negatively correlated with GA ($r=-0.535$, $P<0.01$). In infants with GA <32 weeks, the screening 17-OHP levels were significantly higher in sick infants or infant with hypotension than in healthy infants. The screening values of prenatal dexamethasone-treated infants had a tendency to be low. In infants with initial 17-OHP values ≥ 20 ng/mL, the intervals until rescreening 17-OHP <10 ng/mL or serum 17-OHP <20 ng/mL were negatively correlated with GA ($r=-0.541$, $P<0.01$) and were prolonged in infants with bronchopulmonary dysplasia ($P<0.01$). None of the preterm infants were confirmatively diagnosed with CAH.

Conclusion : The 17-OHP values of preterm infants were influenced by GA, prenatal dexamethasone, and postnatal diseases. Because the 17-OHP values of preterm infants were markedly variable, a follow-up schedule should be developed considering both 17-OHP values and clinical status. (Korean J Pediatr 2008;51:616-621)

Key Words : Congenital adrenal hyperplasia, Preterm, Neonatal screening

서 론

21-hydroxylase의 결핍으로 발생하는 전형적 선천 부신 과형성은 약 16,000명 당 1명이 발견되는 질환으로^{1, 2)}, 생명에 위협을 주는 염분 소실성 탈수를 예방하고, 여아에서 조기에 바른 성 결정을 하기 위해 미숙아를 포함한 모든 신생아에 대해 여과지를 이용하여 전혈의 17-hydroxyprogesterone (17-OHP)을 측정하고 있다.

17-OHP 농도는 만삭아에 비해 미숙아에서 매우 높다. 아직까지 미숙아에서 17-OHP가 높은 이유는 확실하게 알려져 있지 않

으나, 부신의 스테로이드 호르몬의 생합성에 관여하는 호르몬의 미숙함, 신장에서의 배출 지연, 출생 후 스트레스로 인한 부신 결절 자극 호르몬(ACTH)의 상승 등이 원인으로 제시되고 있다³⁾.

결국 생리적인 발달 과정에 있는 미숙아에서 17-OHP 농도가 높아, 만삭아의 기준을 사용하게 되면 위양성의 비율이 높아지게 된다. 선별검사에서 이상이 있으면 결국 가족은 심리적 스트레스를 받게 되며, 또한 질환을 배제하기 위해 결과적으로는 불필요한 검사를 시행 받을 수도 있다.

이제까지 미숙아에서 위양성을 줄여 재소환율(recall rate)을 줄이고 양성 예측치(positive predictive value)를 높이기 위해 재태 기간 또는 출생체중을 바탕으로 증화한 소환상한치(cut-off value)를 제시하려는 노력이 있었다^{3, 4)}. 그러나 각 국가나 센터마다 측정 키트가 다르기 때문에, 외국 기준을 그대로 적용하는 데에는 한계가 있다. 또한 선별검사 시 17-OHP가 높은 미숙아들의 추적 방법에 대해서도 의견이 일치되지도 않았다.

이에 저자들은 미숙아에서의 17-OHP 선별검사 값의 경향을

Received : 22 January 2008, Accepted : 27 March 2008

Address for correspondence : Choong Ho Shin, M.D.

Department of Pediatrics, Seoul National University, College of Medicine,

28 Yongjeon-dong, Jungro-gu, Seoul 110-769, Korea

Tel : +82-2-2072-3357, Fax : +82-2-743-3455

E-mail : chshimpd@snu.ac.kr

알아보고, 17-OHP 선별검사 값에 영향을 주는 인자를 알아보고, 미숙아에서의 선천 부신 과형성에 대한 선별검사의 합리적인 추적관찰의 방법을 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2005년 1월 1일부터 2007년 6월 30일까지 분당 서울대학교병원에서 출생한 제태 기간 37주 미만의 미숙아와 서울대학교병원에서 출생한 제태 기간 32주 미만의 미숙아 중 생후 1주 이내에 선천 부신 과형성에 대한 선별검사를 시행한 427명을 대상으로 하였다. 대상들의 평균 제태 기간은 32.3 ± 3.3 주(23⁺⁴-36⁺⁶주)였으며, 평균 출생체중은 1.77 ± 0.61 kg (0.43-3.34 kg)이었다. 출생 후 1주 이내에 사망한 경우는 연구대상에서 배제하였다.

2. 방법

전혈을 여과지에 채취한 후 분당 서울대학교병원 진단검사의학과에서 경쟁적 효소 면역측정법(competitive enzyme immunoassay, EIA, Bio-Rad[®], UK)으로 전혈 17-OHP를 측정하였다. 이때 전혈의 ng/mL 단위의 17-OHP 값을 혈장의 ng/mL 단위의 17-OHP 값으로 전환하는 인자는 2.22이다. 측정에 이용된 항체는 혈중 17-OHP와 100% 반응하며, 17 α -hydroxypregnenolone (17-OHPreg) 및 17 α -hydroxypregnenolone-3-sulfate (17-OHPreg-S)와 각각 2.5%, 3%의 교차반응이 가능하다. 만삭아와 마찬가지로 미숙아에서도 전혈 17-OHP 농도가 7 ng/mL 이상이면 양성으로 판정하였다.

대상 미숙아들 중 제태 기간이 32주 미만이거나, 선별검사 결과 17-OHP가 7 ng/mL 이상인 미숙아에서 혈중 17-OHP를 다시 검사하였다. 재검의 방법은 대부분의 경우 전혈의 17-OHP를 EIA로 측정하였고 일부에서는 혈장의 17-OHP를 방사 면역 측정법(RIA)으로 검사하였으며, 재검의 간격은 불규칙적이었으나 대략 1-4주였다.

후향적 의무기록 조회를 통해 대상 전체에서 17-OHP 값, 제태 기간, 출생체중과 Apgar 점수를 조사하였다. 제태 기간이 32주 미만인 미숙아에서는 신생아 호흡 곤란 증후군, 기관지폐 형성 이상과 동맥관 개존증의 유병 유무를 조사하였다. 생후 질환의 정도 평가 및 부신 기능 저하의 가능성을 평가하기 위해 생후 1주 이내에 혈관 수축제(dopamine, dobutamine, epinephrine)가 요구되는 저혈압의 발생 유무를 조사하였다. 출생 전에 태아의 폐 성숙을 유발하기 위하여 산모에게 투여하는 텍사메타손이 17-OHP 선별검사 값에 미치는 영향을 평가하기 위해 텍사메타손 투여 여부 및 투여 시기를 조사하였다. 현재 두 검사 시행 병원에서는 텍사메타손을 1주기만 투여하고 있다. 출산 전 산모가 5 mg의 텍사메타손을 12시간 간격으로 4회를 투여 받은 경우를 완전한 투여, 4회 미만을 투여 받은 경우를 불완전한 투여로 분

류하였다. 제태 기간 32주 미만의 미숙아 중 출생 전 텍사메타손의 투여 여부 및 시기가 확인된 경우는 159명이었으며, 이들 중 텍사메타손을 투여 받지 않은 미숙아가 29명, 불완전하게 투여 받은 경우가 32명, 완전하게 투여 받은 경우가 98명이었다.

첫 선별검사 시 17-OHP 값이 20 ng/mL 이상인 미숙아에서, 17-OHP값이 전혈(EIA)에서 10 ng/mL 미만 또는 혈장(RIA)에서 20 ng/mL 미만으로 감소하기 까지 걸린 출생 후 기간을 조사하였다. RIA와 EIA에 따른 17-OHP의 측정값 차이에 대해서는 보고된 바가 없어 임상적으로 이용하기 쉽게 혈장에서의 기준을 22 ng/mL와 근접된 20 ng/mL을 기준으로 설정하였다.

3. 통계

모든 통계치는 평균±표준편차로 표시하였으며 SPSS (ver. 15.0) 프로그램을 이용하여 분석하였다. *P*값이 0.05 미만인 경우 통계적 유의성이 있는 것으로 판단을 하였다. 17-OHP 선별검사 값과 제태 기간, 출생체중, 5분 Apgar 점수와 상관계의 분석 및 17-OHP 값의 감소기간과 상기 인자의 상관계의 분석을 위해서 Pearson 상관계 분석과 편상관계 분석을 시행하였다. 제태 기간 별 17-OHP의 정중값의 경향을 보기 위해서는 logistic regression을 시행하였다. 제태 기간이 32주 미만인 미숙아에서 출생 후 질환의 유무 및 출생 전 텍사메타손의 투여 여부에 따른 17-OHP 선별검사 값의 차이를 보기 위해서는 Student *t*-test와 Mann-Whitney U test를 하였다.

결 과

1. 제태 기간에 따른 17-OHP 선별검사 값

대상 미숙아들의 17-OHP 선별검사 값의 범위는 0.1-143.3 ng/mL으로 그 편차가 매우 컸다.

전체 대상에서 제태 기간($r=-0.535$, $P<0.01$)이 짧거나, 출생체중($r=-0.435$, $P<0.01$)이 적거나, 5분 Apgar 점수($r=-0.431$, $P<0.01$)가 낮을수록 17-OHP 선별검사 값은 큰 경향이 있었다. 17-OHP 선별검사 값은 출생체중 및 5분 Apgar 점수로 보정하여 편상관계 분석을 하여도 제태 기간이 짧을수록 높은 경향이 있었다($r=-0.321$, $P<0.01$). 그러나 제태 기간으로 보정하여 편상관계 분석을 하였을 때 출생체중과 5분 Apgar 점수는 17-OHP 선별검사 값과 유의한 상관계수를 보이지 않았다.

제태 기간에 따른 17-OHP 선별검사 값의 범위는 제태 기간이 어릴수록 그 편차가 컸다. 제태 기간 별 17-OHP 선별검사의 정중값은 제태 기간이 증가함에 따라 지수 함수적으로 감소하였다($y=1E+0.9x-5.45$, $R^2=0.93$, Fig. 1)

2. 출생 후 질환의 영향

17-OHP 선별검사 값은 신생아 호흡 곤란 증후군, 동맥관 개존증, 기관지폐 형성 이상이 있었던 군에서 유의하게 높았으며,

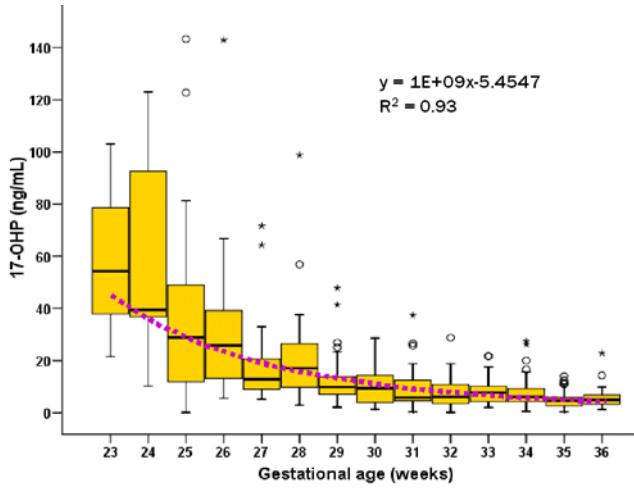


Fig. 1. Screening 17-hydroxyprogesterone (17-OHP) values grouped by gestational age. The median values of each group tended to decrease exponentially with gestational age ($y = 1E + 0.9x - 5.45$, $r^2 = 0.93$). The box plot shows the median value, 10th, 25th, 75th, and 90th percentile. Outliers are denoted with \bigcirc , and Extreme values are denoted with $*$.

Table 1. Effects of Diseases on Screening 17-hydroxyprogesterone Values

	Disease (+)		Disease (-)	
	17-OHP (ng/mL)	GA (wk)	17-OHP (ng/mL)	GA (wk)
RDS	27.7±32.6	27.7±2.1	16.1±18.2*	29.2±2.0†
PDA	27.3±30.4	27.8±2.1	12.0±12.9†	29.8±1.5†
BPD	30.0±32.3	27.3±2.0	11.4±9.2†	30.0±1.2†
Hypotension	29.3±33.6	27.7±2.3	16.8±19.8*	29.1±1.9†

Abbreviations : 17-OHP, 17-hydroxyprogesterone; GA, gestational age; RDS, respiratory distress syndrome; PDA, patent ductus arteriosus; BPD, bronchopulmonary dysplasia
* $P < 0.05$, † $P < 0.01$

치료가 필요한 저혈압이 있었던 미숙아에서 유의하게 높았다 (Table 1). 그러나 질환이 있는 각 군에서 재태 기간, 출생체중, 5분 Apgar 점수가 모두 유의하게 낮았다.

전체 대상 중 혈압 유지를 목표로 생후 1주 이내에 히드로코르티손을 쓴 경우는 6례였으나, 히드로코르티손을 사용한 군과 사용하지 않은 군에서 17-OHP 선별검사 값은 유의한 차이가 없었다.

3. 출생 전 텍사메타손의 투여의 영향

재태 기간 32주 미만의 미숙아 중 출생 전 텍사메타손을 투여 받은 군의 17-OHP 선별 검사 값($n=130$, 18.7 ± 20.6 ng/mL)과 투여 받지 않은 군의 17-OHP 선별검사 값($n=29$, 29.9 ± 41.5 ng/mL)을 비교하였을 때, 투여 받은 군에서 17-OHP 선별검사 값이 낮은 경향이 있었으나 통계적 유의성은 없었다. 그러나 텍사메타손을 완전히 투여 받고 마지막 텍사메타손의 투여 시기와

Table 2. Effect of Antenatal Dexamethasone on Screening 17-hydroxyprogesterone Values

	Complete*		Incomplete†	No treatment
	≤7 days‡	>7 days‡	≤7 days‡	
Numbers	23	75	31	29
GA (wk)	29.4±1.7	28.7±2.1	28.3±1.9	28.3±2.5
BW (kg)	1.17±0.30	1.17±0.34	1.09±0.32	1.13±0.40
AS5	7.2±1.1§	6.5±1.6	6.4±1.8	6.2±1.7
17-OHP (ng/mL)	10.7±7.8§	20.5±21.8	20.0±23.3	29.9±41.5

Abbreviations : GA, gestational age; BW, birthweight; AS5, Apgar score at 5 minutes; 17-OHP, 17-hydroxyprogesterone
*Complete: 4 doses of 5 mg dexamethasone were given to mother 12 hours apart
†Incomplete: 1-3 doses of 5 mg dexamethasone were given
‡Days: Time interval between last dose and sampling
§ $P < 0.05$ compared to untreated group
¶One case of which time interval between last dose and sampling was >7 days with incomplete cycle is not shown in this table.

Table 3. Effects of Diseases on Interval of Diminution of 17-hydroxyprogesterone

	Interval* (days)		P value
	Disease (-)	Disease (+)	
RDS	49.1±32.7	45.9±17.4	NS
PDA	34.6±25.7	51.5±24.3	<0.05
BPD	32.5±22.4	53.4±24.3	<0.01

*Interval until rescreening whole blood 17-OHP values <10 ng/mL or serum 17-OHP values <20 ng/mL in infants with initial 17-OHP values ≥20 ng/mL

선별검사일과의 간격이 7일 이하인 미숙아에서의 17-OHP 값 ($n=23$, 10.7 ± 7.8 ng/mL)은 산전 텍사메타손을 투여 받지 않은 군($n=29$, 29.9 ± 41.5)에 비해 유의하게 낮았으며($P < 0.05$), 5분 Apgar 점수는 유의하게 높았다(7.2 ± 1.1 vs 6.2 ± 1.7 , $P < 0.05$, Table 2).

4. 추적관찰 중의 17-OHP 값의 변화 경향

17-OHP 선별검사 값이 20 ng/mL 이상인 미숙아 중에서 전혈의 재선별검사 값이 10 ng/mL 미만, 혈장에서의 측정값이 20 ng/mL 미만으로 감소할 때까지 추적관찰이 된 경우는 47명이었다. 상기 기준에 도달하기까지 걸린 출생 후 기간은 생후 46.3 ± 25.5 일(정중값, 생후 42일)이었으며, 감소 시점의 해당 미숙아들의 평균연령은 교정주수 34.8 ± 3.2 주였다.

재태 기간이 짧을수록 상기의 17-OHP 값의 감소 기간은 긴 경향이 있었으나($r = -0.541$, $P < 0.01$), 5분 Apgar 점수와는 유의한 상관관계가 없었다. 또한 상기의 감소기간은 신생아 호흡 곤란 증후군의 유병 유무와는 유의한 관계가 없었으나, 동맥관 개존증($P < 0.05$), 기관지폐 형성 이상($P < 0.01$)이 있었던 군에서 유

의하게 연장되었다(Table 3).

전체 427명의 대상에서 추적관찰 중 21-hydroxylase 결핍으로 인한 선천 부신 과형성으로 확진된 경우는 없었다.

고 찰

본 연구에서 미숙아에서의 17-OHP 선별검사 값은 재태 기간이 어릴수록 높은 경향이 있었고 편차도 큰 경향이 있었다. 또한 추적관찰 시 17-OHP가 감소되는 기간도 재태 기간이 적은 미숙아에서 더 길었다. 출생 후 신생아 호흡 곤란 증후군, 기관지폐 형성 이상, 동맥관 개존증 등이 있는 미숙아에서 17-OHP 선별검사 값이 높았다. 이 질환들 모두 짧은 재태 기간과 관련이 있으며, 짧은 재태 기간이 17-OHP 값의 상승에 영향을 준 것으로 여겨진다.

태아의 부신에서의 21-hydroxylase의 발현은 임신 중기의 초반에도 활발하게 이루어지고, 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase의 발현은 임신 후기에서 이루어지므로 미숙아에서 17-OHP가 높은 이유는 설명하기 쉽지 않다^{5, 6}. 현재까지 이에 대해 알려진 것이 많지 않으나, 출생 후 스트레스로 인하여 증가된 ACTH에 의해 콜레스테롤부터 pregnenolone으로의 전환이 증가되나⁷, 11 β -hydroxylase의 발현 지연으로 11-deoxycortisol에서 cortisol로의 전환이 저하되면서 17-OHP가 축적되고⁸, 또한 미성숙함으로 인한 신장에서의 스테로이드 대사산물의 배설 지연³으로 결국 혈중 17-OHP가 증가하는 것으로 추정된다.

또 하나의 가능한 설명으로는 검사 중 다른 스테로이드 호르몬과의 교차반응을 생각해 볼 수 있다. 임신 중기의 태아는 태반과 스테로이드 호르몬의 전구물질을 교환하여 출생 후와는 다른 중간 단계를 거쳐 스테로이드호르몬의 생합성이 이루어질 수 있다. 태아 시기에는 cortisol의 생합성은 주로 4-ene pathway (17-OHP \Rightarrow 17,21-dihydroxyprogesterone \Rightarrow cortisol)로 이루어지나 태아에서는 5-ene pathway가 가능하여 pregnenolone \Rightarrow 17-OHPreg \Rightarrow 17, 21-dihydroxypregnenolone \Rightarrow cortisol로의 생합성이 가능하다고 알려져 있다^{9, 10}. 재태 중기에 출생한 미숙아의 경우 이러한 5-ene pathway가 활성화되어 있고, 스트레스 하에서 이 과정의 중간산물인 17-OHPreg의 생성이 증가할 가능성이 있다. 17-OHPreg와 17-OHPreg-S는 본 연구에서 사용된 측정법에 교차반응을 하므로 이로 인해 위양성이 증가되었을 수도 있다.

신생아 호흡 곤란 증후군, 동맥관 개존증과 기관지폐 형성 이상이 있었던 군에서 17-OHP 선별검사 값이 높았다. 이 질환들 모두 짧은 재태 기간과 관련되어 있으며, 짧은 재태 기간이 17-OHP 값 상승에 영향을 준 것으로 여겨진다. 상기 질환들과는 달리 부신 기능 부족증을 시사할 가능성이 있는 저혈압의 발생을 조사하였다. 미숙아의 혈압에 영향을 주는 요소는 여러 가지이겠으나, 부신의 기능 또한 그 중요한 인자로 알려져 있다^{11, 12}. 본 연구에서는 저혈압이 있는 군에서 17-OHP 값이 높았는데, 이는

17-OHP 값에 미치는 질환의 영향뿐만 아니라 17-OHP가 높을 경우 미숙아에게 상대적 부신부전의 가능성이 있음을 시사하는 것으로 생각한다.

출생 전에 폐성숙을 목적으로 투여하는 텍사메타손은 시상하부-뇌하수체-부신 축에 영향을 줄 수 있으며, 특히 생후 1주 이내의 부신기능에 영향을 주는 것으로 알려져 있다^{13, 14}. 본 연구의 경우 텍사메타손을 4회(1주기) 투여한 미숙아 중 마지막 텍사메타손의 투여와 검사일 사이의 기간이 7일 미만인 경우 17-OHP 선별검사 값이 유의하게 낮았다. 이는 출생 전 스테로이드의 투여가 선별검사의 위음성을 증가시킬 수 있음을 시사한다. 유럽 소아 내분비 학회에서는 텍사메타손에 의한 선별검사의 위음성을 배제하기 위해 미숙아에서는 생후 2주에 17-OHP에 대한 재선별검사를 시행할 것을 권장한 적이 있다¹⁵. 미숙아에서의 생후 2주의 재선별검사를 필수적으로 시행할 필요성에 대해서는 추가적인 연구가 필요하나, 선별검사를 해석할 때에는 출생 전 스테로이드 투여의 영향을 고려해야 한다.

미숙아에서 선천 부신 과형성에 대한 선별검사의 17-OHP 값에 대한 정상 상한치와 이를 어떻게 추적 관찰할 지에 대해서는 명확히 정해져 있지 않다. 일반적으로 각 국가마다 선천 부신 과형성에 대한 선별검사 프로토콜을 개발하여 사용하고 있으며, 특히 미숙아에 대해서는 각 국가별로 특화된 프로그램을 개발하고 있다. 근본 원칙은 염분소실형의 조기 진단과 치료를 위하여 위험군을 가장 빠르게 진단하되, 신생아, 가족 및 국가 재정에 과도한 무리를 주지 않을 정도의 위양성율을 유지하고자 노력하고 있다^{3, 4, 16-18}.

일반적으로 재검 결정 17-OHP 농도를 출생체중^{4, 17}, 재태 기간^{3, 16, 18}과 채혈일¹⁷ 등을 기준으로 총화시켜, 선별검사의 민감도에 영향을 주지 않으면서 재소환율을 줄이고 양성 예측치를 높이는 데 주력하고 있다. Wisconsin 연구⁴에서는 2,200 g을 기준으로 소환상한치를 달리 했을 때 재소환율과 양성 예측치가 각각 0.89%와 1.08%였으며, 2,200 g 미만 신생아를 다시 3군으로 세분화하여 소환상한치 농도를 달리 하였을 때, 재소환율이 0.49%, 양성 예측치가 2.18%로 향상시킬 수 있었다. 독일¹⁷에서의 연구도 출생체중을 기준으로 만들어진 비슷한 프로그램의 운영으로 재소환율과 양성 예측치를 각각 0.74%와 1.29%로 향상시킬 수 있었다. 스위스¹⁸는 재태 기간을 중심으로 소환상한치를 정하여 프로그램을 시행 후 만삭아(재소환율 0.0011%, 양성 예측치 82%)와 미숙아(재소환율 0.0140%, 양성 예측치 8%)에서 획기적인 결과를 얻을 수 있었다. 상기 모든 프로그램에서 미숙아 또는 출생 체중이 2,200 g 또는 2,000 g 미만인 신생아에서 출생체중, 재태 기간, 채혈 시 연령 등으로 총화하여 소환상한치를 결정함으로써 재소환율을 줄이고 양성 예측치를 높일 수 있었다. 그래도 아직까지는 모든 선별검사 프로그램에서 만삭아 또는 2,000 g 미만인 신생아군에서의 재소환율과 양성 예측치가 높아 좀 더 프로그램을 개선할 필요는 있다^{3, 4, 16-18}.

선별검사의 해석이 이와 같이 어려우므로 부신 결절 자극 검

사나 유전자 검사를 통해 조기에 질환을 배제하고자 하는 시도를 할 수 있다. 그러나 미숙아에서의 부신 결절 자극 검사의 결과는 부신 결절의 효소의 성숙저하로 일반적인 영아에서의 결과와는 다를 수 있으므로 검사 후 이를 해석하는 데에도 특별한 주의가 필요하다^{19, 20}). 침습적 검사로 미숙아가 겪을 고통을 고려할 때 검사의 시행은 신중할 필요가 있다. 또한 이러한 미숙아들은 대부분 신생아 집중 치료실에 입원한 상태로 임상 양상의 관찰이 가능하므로 확진을 위한 침습적 검사는 숙고 후 시행할 필요가 있겠다. 유전자 검사 또한 호르몬 측정만으로는 확진이 어려운 경우에 고려될 수 있으나, 그 검사의 정확도가 100%는 아니므로 검사의 해석 시 유의할 필요가 있다. Janzen 등²¹)은 liquid chromatography를 이용하여 17-OHP, 11-deoxycortisol, 21-deoxycortisol 및 cortisol을 함께 분석하여 민감도와 특이도 및 가역성에서 우수한 선별검사법을 제시하였는데, 소집단에서의 연구이므로 향후 이 방법의 타당성을 논여겨 볼 필요가 있겠다.

국내에서는 2006년도부터 국가지정 선별검사로 17-OHP 측정이 법제화되었다. 보건복지부 산하 인구보건복지협회에서 발표한 2006년도 선천성대사이상검사 채혈지 통계분석 및 정도관리분석 보고²²)에는 미숙아와 저출생 체중아에 대한 구분이 없지만, 전체 433,331명 중 1,230명의 신생아에서 선별검사가 양성으로 나와 재소환율이 0.28%였으나, 실제 선천 부신 과형성으로 진단된 환자는 5명으로 양성 예측치가 0.41% 밖에 되지 않아 국내 부신 과형성 선별검사 프로그램의 개선이 시급한 상태이다. 미국 소아 과학회에서 제시한 권고에 따르면 소환상한치는 정상 신생아의 99백분위수 이상 또는 선별 프로그램에서의 정상 범위 또는 다른 프로그램에서의 경험을 기준으로 정하는 것이 타당하다고 하였다. 그렇지만 국내에서는 모든 의료기관이 서로 다른 선별검사 프로그램을 운영하고 있으며, 각 검사기관마다 서로 다른 검사 키트를 사용하여 17-OHP 선별검사 값이 차이가 나며²³), 추적에 따른 질병 유무의 확인이 되고 있지 않으며, 각 검사 결과를 모을 수 있는 국가 차원의 자료 관리 시스템이 없기 때문에, 소환상한치를 지금 시스템으로는 구축하기가 어렵다.

결국 정상적인 선별검사 프로그램이 개발되기 전까지는 모든 신생아, 특히 미숙아에서는 높은 재소환율을 감수할 수밖에 없기 때문에 한동안은 선천 부신 과형성 선별검사는 17-OHP 농도, 미숙아의 임상 양상을 종합하여 추적관찰의 방법을 결정해야 할 것으로 생각된다. 만삭아와는 달리 미숙아들은 위양성율이 높지만, 대부분 신생아 집중 치료실에 입원해 있으며 임상양상에 대한 관찰이 가능하다는 것을 고려할 때, 미숙아에서는 17-OHP의 선별검사 값이 매우 높더라도 선천 부신 과형성을 시사하는 뚜렷한 소견이 없는 한 일정한 간격을 두고 재선별검사를 하는 것이 합리적이며, 침습적인 검사는 삼갈 필요가 있겠다. 그러나 제태 기간 35주 이상의 미숙아에서는 선별검사 값이 높으면 만삭아에서와 동일한 방법으로 확진을 위한 검사를 시행하는 것이 바람직할 것으로 생각된다.

결론적으로 미숙아에서의 17-OHP 선별검사 값은 그 편차가

매우 크며, 제태 기간이 어릴수록 높은 경향이 있고, 출생 전 텍사메타손 투여 및 출생 후 질환에 의해 영향을 받기 때문에 미숙아의 선별검사를 해석할 때에는 상기 요인들과 혈액 검사 수치 및 미숙아의 임상 양상을 종합하여 추적관찰의 방법을 결정해야 한다.

요 약

목적 : 미숙아에서는 선천 부신 과형성에 대한 선별검사의 위양성률이 높으나 이에 대한 추적관찰의 기준이 명확하지 않다. 이에 저자들은 소집단에서의 선별검사 결과를 통해 미숙아에서의 선천 부신 과형성에 대한 선별검사의 해석 방법 및 합리적인 추적관찰의 방법을 알아보려고 하였다.

방법 : 2005년 1월부터 2007년 6월까지 서울대학교 병원 및 분당 서울대학교 병원에서 태어난 미숙아 중, 생후 7일 이내에 전혈에서의 17-OHP를 효소 면역측정법으로 검사한 427명을 대상으로 하였다. 이들에서 17-OHP 값과 제태 기간, 출생체중, 전신적 질환 및 출생 전에 투여 받은 텍사메타손과의 관계를 분석하였고, 17-OHP의 변화의 경향을 알아보았다.

결과 : 대상 미숙아들의 17-OHP 선별검사의 값은 매우 다양하였다(범위 0.1-143.3 ng/mL). 17-OHP 선별검사 값은 제태 기간($r=-0.535, P<0.01$), 출생체중($r=-0.435, P<0.01$), 5분 Apgar 점수($r=-0.431, P<0.01$)와 유의한 음의 상관관계가 있었다. 17-OHP 선별검사 값은 출생 후 신생아 호흡 곤란 증후군($P<0.05$), 동맥관 개존증($P<0.01$) 또는 기관지폐 형성 이상($P<0.01$)이 있었던 군에서 유의하게 높았으며, 생후 1주 이내에 치료가 필요한 저혈압이 있었던 미숙아에서 유의하게 높았다($P<0.05$). 17-OHP 선별검사 값은 선별검사 7일 이내에 산모가 텍사메타손 투여 받은 군에서 투여 받지 않은 군에 비해 유의하게 낮았다($P<0.05$). 17-OHP 값이 안정범위까지 감소하는데 걸리는 시간의 정중값은 42일이었으며, 이 기간은 제태 기간과 유의한 음의 상관관계가 있었고($r=-0.541, P<0.01$), 기관지폐 형성 이상이 있었던 경우에 유의하게 연장되었다($P<0.01$) 전체 대상 중 추적 관찰 시 선천 부신 과형성으로 확진된 경우는 없었다.

결론 : 미숙아에서의 17-OHP 선별검사 값은 그 편차가 매우 크며, 제태 기간이 어릴수록 높은 경향이 있고 출생 전 dexamethasone 투여 및 출생 후 질환에 의해 영향을 받는다. 미숙아의 선별검사를 해석할 때에는 이를 고려해야 하며, 혈액 검사의 수치와 미숙아의 임상 양상을 종합하여 추적관찰의 방법을 결정해야 할 것으로 생각한다.

References

- 1) White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev* 2000;21:245-91.
- 2) Speiser PW, White PC. Congenital adrenal hyperplasia. N

- Engl J Med 2003;349:776-88.
- 3) Nordenstrom A, Wedell A, Hagenfeldt L, Marcus C, Larsson A. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia: 17-hydroxyprogesterone levels and CYP21 genotypes in preterm infants. *Pediatrics* 2001;108:E68.
 - 4) Allen DB, Hoffman GL, Fitzpatrick P, Laessig R, Maby S, Slyper A. Improved precision of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia using weight-adjusted criteria for 17-hydroxyprogesterone levels. *J Pediatr* 1997;130:128-33.
 - 5) Mesiano S, Jaffe RB. Developmental and functional biology of the primate fetal adrenal cortex. *Endocr Rev* 1997;18:378-403.
 - 6) Coulter CL. Functional biology of the primate fetal adrenal gland: advances in technology provide new insight. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2004;31:475-84.
 - 7) Huysman MW, Hokken-Koelega AC, De Ridder MA, Sauer PJ. Adrenal function in sick very preterm infants. *Pediatr Res* 2000;48:629-33.
 - 8) Hingre RV, Gross SJ, Hingre KS, Mayes DM, Richman RA. Adrenal steroidogenesis in very low birth weight preterm infants. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:266-70.
 - 9) Pasqualini JR. Enzymes involved in the formation and transformation of steroid hormones in the fetal and placental compartments. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005;97:401-15.
 - 10) Riepe FG, Mahler P, Sippell WG, Partsch CJ. Longitudinal study of plasma pregnenolone and 17-hydroxypregnenolone in full-term and preterm neonates at birth and during the early neonatal period. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4301-6.
 - 11) Aucott SW. Hypotension in the newborn: who needs hydrocortisone? *J Perinatol* 2005;25:77-8.
 - 12) Efield MM, Heerens AT, Gordon PV, Bose CL, Young DA. A randomized-controlled trial of prophylactic hydrocortisone supplementation for the prevention of hypotension in extremely low birth weight infants. *J Perinatol* 2005;25:119-24.
 - 13) Kari MA, Raivio KO, Stenman UH, Voutilainen R. Serum cortisol, dehydroepiandrosterone sulfate, and steroid-binding globulins in preterm neonates: effect of gestational age and dexamethasone therapy. *Pediatr Res* 1996;40:319-24.
 - 14) Gatelais F, Berthelot J, Beringue F, Descamps P, Bonneau D, Limal JM, et al. Effect of single and multiple courses of prenatal corticosteroids on 17-hydroxyprogesterone levels: implication for neonatal screening of congenital adrenal hyperplasia. *Pediatr Res* 2004;56:701-5.
 - 15) Working Group on Neonatal Screening of the European Society for Paediatric Endocrinology. Procedure for neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Horm Res* 2001;55:201-5.
 - 16) Cavarzere P, Camilot M, Teofoli F, Tatò L. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia in North-Eastern Italy: a report three years into the program. *Horm Res* 2005;63:180-6.
 - 17) Olgemöller B, Roscher AA, Liebl B, Fingerhut R. Screening for congenital adrenal hyperplasia: adjustment of 17-hydroxyprogesterone cut-off values to both age and birth weight markedly improves the predictive value. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5790-4.
 - 18) Steigert M, Schoenle EJ, Biason-Laubert A, Torresani T. High reliability of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia in Switzerland. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4106-10.
 - 19) Hanna CE, Keith LD, Colasurdo MA, Buffkin DC, Laird MR, Mandel SH, et al. Hypothalamic pituitary adrenal function in the extremely low birth weight infant. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:384-7.
 - 20) Bolt RJ, Van Weissenbruch MM, Popp-Snijders C, Sweep FG, Lafeber HN, Delemarre-van de Waal HA. Maturity of the adrenal cortex in very preterm infants is related to gestational age. *Pediatr Res* 2002;52:405-10.
 - 21) Janzen N, Peter M, Sander S, Steuerwald U, Terhardt M, Holtkamp U, et al. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia: additional steroid profile using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2581-9.
 - 22) Choi TY, Lee DH. Analysis of blood sample records for neonatal screening test and external quality assessment for inborn errors of metabolism in Korea, 2006. Program, the continuing medical laboratory technician education; 2007 nov 15; Seoul, Seoul : The Korean Society of Maternal and Child Health, 2007.
 - 23) Section on Endocrinology and Committee on Genetics. Technical report: congenital adrenal hyperplasia. *Pediatrics* 2000;106:1511-8.