

한국인 선천성 부신피질과형성증의 임상적 특성

연세대학교 의과대학 소아과학교실

김 호 성

서 론

선천성 부신피질과형성증(congenital adrenal hyperplasia)은 상염색체 열성으로 유전되는 질환으로 부신에서 스테로이드의 생합성에 필요한 효소의 결핍으로 인해 발생하며, 거의 대부분의 환자(90-95%)에서 21-수산화효소(hydroxylase)의 결핍이 그 원인이 된다¹⁾. 질병의 빈도는 전 세계적으로 시행한 신생아 집단선별검사 결과 14,000명 출생 당 1명꼴로 발생하며, 인종간에 차이가 있어서 Yupik 에스키모인은 300명 출생 당 1명으로 보고되고 있다²⁾. 우리나라의 경우는 정확한 통계는 없으나, 한 병원의 통계상 20,000명 입원 환자 당 60명꼴로 발생한 것으로 보고하여³⁾ 비교적 흔한 질환임을 알 수 있으며, 또한 우리나라 인종이 에스키모 인종과 유사성이 많으므로 발생 빈도가 높을 것으로 추정된다.

21-수산화효소는 cytochrome P450 효소의 일종으로 당류코르티코이드 합성과정 중 17-hydroxyprogesterone (17-OHP)에서 11-deoxycortisol로의 전환에 관여하며, 광류코르티코이드 합성과정에서는 progesterone에서 deoxycortisone으로의 전환에 관여한다. 그러므로 21-수산화효소가 결핍된 경우 코르티솔의 합성 감소로 인해 부신피질자극호르몬(adrenal corticotropic hormone)의 분비가 증가되어 부신피질과형성이 초래되며, 코르티솔의 전구물질인 17-OHP와 부신 남성호르몬이 증가하게 된다. 따라서 21-수산화효소 결핍에서는 코르티솔과 알도스테론의 결핍으로 인한 증상과 남성호르몬의 분비 과잉으로 인한 증상이 나타난다.

이 질환은 임상 양상의 심한 정도에 따라 전형적인 형태인 염분소실형(salt-wasting form)과 단순남성화형(simple virilizing form), 비전형적인 형태인 late-onset type으로 분류된다⁴⁾. 단순남성화형의 경우 남아에서는 외부 생식기의 이상은 발견되지 않으나, 여아에서는 출생 시 외부 성기의 남성화(ambiguous genitalia)를 보이며,

그 후에는 남녀 모두에서 남성화와 성조숙증, 저신장증이 나타나며, 특히 여자에서는 불임증이 초래될 수 있다. 염분소실형의 경우 단순남성화형 때 보이는 임상증상 이외에도 알도스테론의 결핍으로 출생 후 주내에 구토, 기면, 탈수, 쇼크 등의 염분소실 위기(salt-losing crisis) 증상 및 전해질의 불균형이 나타날 수 있다. 또한 비전형적인 형태인 late-onset form인 경우에는 출생 시에는 증상이 없다가 사춘기에 들어와 다모증(hirsutism), 여드름, 불규칙한 월경 등의 남성호르몬의 분비 과잉으로 인한 증상이 나타난다. 따라서 21-수산화효소 결핍증의 치료는 부족한 코르티코스테로이드 호르몬을 보충하는 것이다. 그러나 일생동안 치료를 지속해야 하는 어려움이 있고, 치료를 하더라도 외부성기의 남성화, 불임증 등의 여러 문제점들이 발생될 수 있으므로 최근에는 임신 중에 21-수산화효소 유전자의 돌연변이 유무를 찾아냄으로써 조기 진단과 치료를 시작하여 상기 문제점들을 해결하며, 더 나아가 가족 내의 보인자를 진단함으로써 예방하려는 추세를 보이고 있다. 이 글에서는 한국인 21-수산화효소결핍증 환자를 대상으로 발표된 논문을 정리 분석하여 임상적인 특징과 유전자분석 결과를 알아보고자 한다.

본 론

1. 한국인 21-수산화효소결핍증의 임상적 특징

1) 환아의 분포와 진단 시 연령

총 100례 중 남자 40례, 여자 60례로 남녀비는 1:1.5이었으며, 염분소실형이 56례(남자 34명, 여자 22명), 단순남성화형이 44례(남자 6명, 여자 38명)이었다⁵⁻⁷⁾(Table 1). 21-수산화효소결핍증의 성별빈도는 출생 시에 남녀 동일한 것으로 보고되고 있으나, 실제 본 조사를 포함한 여러 연구에서 여자의 빈도가 높은 것으로 보고되고 있다. 이것은 염분소실형 남아에서 진단을 받지 못한 상태에서 사망하는 경우가 있기 때문으로 생각된다. 전형적 21-수산화효소결핍증 중 염분소실형이 차지하는 비율은 1/2-

2/3을 차지하는 것으로 알려져 왔으며, 신생아 집단선별 검사에 의하면 약 3/4을 차지하는 것으로 보고되고 있다. 본 조사의 경우는 염분소실형이 약 절반을 차지하였으며, 이것은 염분소실형에서 진단을 받지 못한 상태에서 염분소실 위기로 사망한 경우, 염분소실이 경미해서 단순남성화형으로 잘못 진단된 경우, 5-6세 이후로 진단이 늦어져서 염분소실이 뚜렷하지 않은 경우 등으로 인한 것으로 생각된다.

선천성 부신피질과형성증의 진단은 집단선별검사를 하지 않을 경우 흔히 늦어질 수 있다. 염분소실형의 경우는 비교적 일찍 급성으로 증상이 나타나며, 단순남성화형 여아의 경우 출생 시부터의 외부생식기의 이상으로 진단이 빨리 내려지나, 단순남성화형 남아의 경우는 증상이 뚜렷하지 않기 때문에 진단이 늦어질 수 있다. Lebovitz 등⁸⁾의 연구에서는 단순남성화형에서는 진단이 내려지기까지의 기간이 여아에서 평균 19개월, 남아에서 62개월로 보고하였다. 본 조사에서는 염분소실형의 경우 남아에서 1.7

개월, 여아에서 0.98개월, 단순남성화형에서는 남아에서 70.8개월, 여아에서 67.6개월에 진단이 내려져 단순남성화형 여아의 경우 외국의 경우보다는 진단 내리기까지의 기간이 약간 늦은 경향을 보였으며(Table 1), 외부생식기의 이상을 미처 깨닫지 못하고 남아로 오인하거나, 발견 후에도 뒤늦게 외부생식기 이상을 교정할 목적으로 병원을 방문하기 때문으로 생각된다.

2) 진단 시 임상징후 및 검사조건

염분소실형의 주소는 구토, 설사, 혼수, 빈호흡 또는 호흡곤란, 발육부진 등이었다. 단순남성화형의 주소는 여아의 경우 음핵비대, 음순융합, 요생식동 및 음부의 간성 상태 등이었으며, 남아의 경우 성적, 신체적 조숙이었다⁵⁾(Table 2). 진단 시 내분비학적 검사에서는 17-OHP 및 ACTH, 레닌, 테스토스테론 수치 모두에서 비정상적으로 높았다⁷⁾(Table 3).

3) 성장형태 및 골연령 대 역연령의 비, 성조숙증

21-수산화효소결핍증에서 출생 후부터 사춘기까지의 신장의 성장은 임상형태에 따라 다른 모습을 보였다. 전형적인 CAH에서 각 1년 단위로 평균 신장을 SDS로 표시할 때 염분소실형에서는 처음부터 저신장을 보이다가 사춘기 이후 저신장이 더욱 심해지는 반면, 단순남성화형에서는 초기 수 년간은 평균보다 크다가 이후 서서히 감소하기 시작하여 12세 이후부터 평균보다 작아져서 연령이 증가할수록 저신장이 심해지는 형태를 보여⁶⁾ 외국의 경우⁸⁾와 비슷한 형태를 보였다(Fig. 1). 염분소실형에서 초기부터 신장 발육에 지장을 초래하는 이유는 salt-losing crisis를 우려하여 부신피질호르몬을 과다하게 사용하는 경향이 있으며, 또한 전해질에 심한 불균형이 오기 때문에 설명하고 있다. 특히 2세 이전에 신장 발육이 저조한 경우는 이후 catch-up growth로도 보상이 되지 않는 것으로 알려져 있다. 반면 단순남성화형에서 초기에 신장이 증가되어 있다 이후 감소하는 이유는 초기에는 증가된 남성호르몬으로 인해 골 발육과 신장 발육이 증가되어 있다가 이후 골단이 조기에 융합되기 때문이며, 또한 증가된 남성호르몬을 억제하기 위해 약리적 용량의 부신피질호르몬을 사용하기 때문이다.

Table 1. Clinical Characteristics in Classical CAH

	Salt wasting	Simple virilizing
No. of patients	56	44
Male	34	6
Female	22	38
Age at diagnosis	1.34 mo (0 d-49 mo)	69.2 mo (4 d-21 yr)
Male	1.7 mo (0 d-49 mo)	70.8 mo (4 d-8.8 yr)
Female	0.98 mo (10 d-2 mo)	67.6 mo (4 d-21 yr)

Table 2. Frequency of Chief Complaints at Initial Presentation

	Salt wasting (n=11)	Simple virilizing (n=17)
Ambiguous genitalia	1	14
Vomiting/Diarrhea	4	0
Somatic & Sexual precocity	0	3
Coma	2	0
Tachypnea/Dyspnea	2	0
Failure to thrive	1	0
Skin pigmentation	1	0

Table 3. Hormonal Status in Patients with 21-hydroxylase Deficiency at Diagnosis

	Salt wasting		Simple virilizing	
	Male (n=11)	Female (n=13)	Male (n=2)	Female (n=4)
17-OHP (ng/mL)	305 (32-1,370)	213 (26-996)	440 (320-560)	298 (130-320)
ACTH (pg/mL)	269 (61-718)	1,175 (173-4,010)	758 (360-1,155)	160 (93-274)
Renin (ng/mL)	19.4 (0.3-65)	17.3 (11.8-25)	11.4 (8.8-14)	13.4 (5.5-20)
Testosterone (ng/mL)	1.4 (0.1-5.3)	4.2 (0.1-20)	3.3 (1.6-5)	1.8 (0.5-4.2)

골연령 대 역연령의 비는 염분소실형에서는 초기에는 1 이하로 골연령이 지연되어 있다가, 3세 이후에 1 이상으로 증가한 상태에서 연령이 증가할수록 골연령과 역연령이 일치하는 형태를 보이는 반면, 단순남성화형에서는 처음부터 1 이상으로 골연령이 역연령에 비해 증가되어 있다 이후 일치하는 형태를 보였다(Fig. 2). 이러한

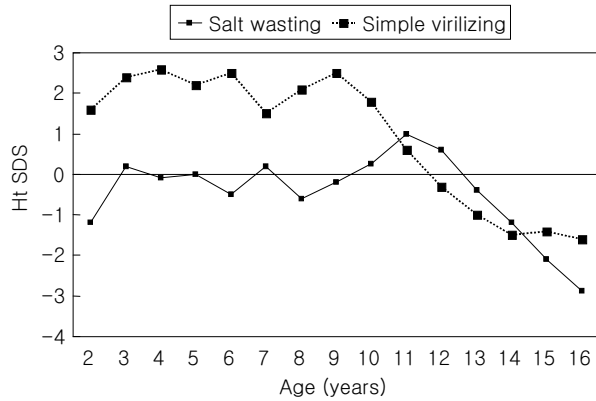


Fig. 1. Mean height standard deviation score with age for classical CAH.

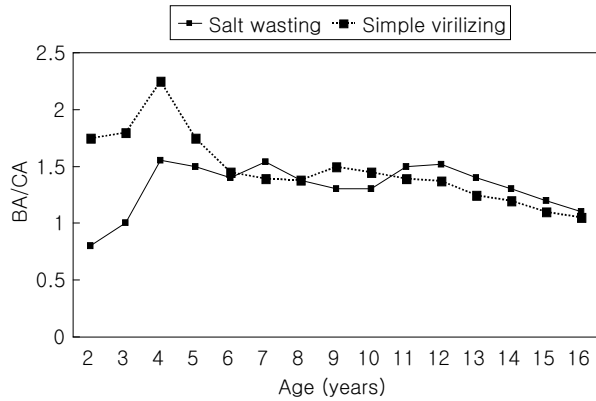


Fig. 2. Mean bone age/chronological age ratio with age for classical CAH.

Table 4. Final Height with Regard to Clinical Form, and Degree of Hormonal Control

	n	Height SDS
Salt wasting	4	-2.88±1.56
Simple virilizing	12	-1.94±1.12
Good control	6	-2.39±1.59
Poor control	10	-2.05±1.08

Table 5. Comparison of Amenorrhea between Clinical Form

	Salt wasting (n=7)	Simple virilizing (n=17)	P
No. of patients with amenorrhea (%)	4 (57.1)	2 (11.8)	<0.05
Age at menarche (yr)	13.0±2.7	11.8±2.0	NS

골연령 대 역연령 비의 변화는 신장 발육의 형태와 일치하였다.

성조숙증의 빈도는 조사된 42례 중 7례로 16.7%에서 발현하였으며, 발현한 평균 연령은 염분소실형이 6.8세, 단순남성화형이 5.4세였다.

4) 최종 성인신장

염분소실형 및 단순남성화형 환자는 최종신장이 평균 성인 신장에 비해 1-2 표준편차 가량 작은 것으로 알려져 있다⁹⁾. 최종 성인신장을 관찰할 수 있었던 16명의 CAH 환자에서 최종신장은 염분소실형이 -2.88 ± 1.56 SDS, 단순남성화형이 -1.94 ± 1.12 SDS로 임상형태에 따른 차이는 없었으며⁶⁾(Table 4), 외국의 조사결과와도 일치하였다. 호르몬 조절 정도에 따른 최종 신장의 차이는 잘 되었던 군이 2.39 ± 1.59 SDS, 잘 안되었던 군이 -2.05 ± 1.08 로 유의한 차이가 없었다(Table 4). 치료 시작시기에 따른 최종신장의 차이는 6세 이전에 시작한 군이 -1.77 ± 1.47 SDS, 6세 이후에 시작한 군이 -2.06 ± 1.00 SDS로 유의한 차이는 없었다. 외국의 보고에서는 호르몬 조절 정도나, 치료 시작시기에 따른 최종신장의 차이는 다양하게 보고되고 있다.

5) 성인 여자 환자에서의 무월경

최종 성인기에 도달한 21-수산화효소결핍증 여자환자 24명을 대상으로 한 조사에서 무월경은 6명(25%)에서 관찰되었다¹⁰⁾. 염분소실형은 7명 중 4명(57.1%), 단순남성화형은 17명 중 2명(11.8%)에서 무월경을 보여 염분소실형에서 무월경의 발생률이 높았다. 초경의 시작시기는 임상형태에 따라 차이가 없었다(Table 5). 21-수산화효소결핍증에서 관찰되는 지속적으로 높은 남성호르몬 농도는 사춘기 이상을 초래하고, 여자 환자에서 성기능에 영향을 주는 것으로 알려져 있다. 여자 환자의 임신율이 낮은 이유는 남성호르몬에 의해 황체호르몬 surge가 억제되어 무배란이 초래되며, 외부성기 이상으로 인한 부적절한 성교, 이성간의 성행위 감소, 치료에 대한 순응도 감소, 태생 전 남성호르몬에 의한 정신성적 효과(psychosexual effect) 등에 기인한다. 또한 높은 혈중 progesterone 농도가 follicular phase에 biological mini-pill 효과를 보이기 때문으로도 설명된다.

6) 부신피질호르몬 치료 용량

당류 코르티코이드의 보충요법 시 선호되는 약제는 하이드로코르티손이며, 10-15 mg/m²/day를 하루에 세 번으로 나누어 투여한다¹¹⁾. 영아기 동안은 과도한 부신 성호르몬 분비를 억제하기 위해서 25 mg/m²/day이 필요한 경우도 있으나, 성장억제, 비만, 쿠싱양 소견을 보일 수 있으므로 주의하여야 한다. 성장판이 닫힐 무렵에는 long-acting glucocorticoid로 대체하는 방법도 있다. 프레드니손이나 프레드니솔론 2-4 mg/m²/day을 하루에 두 번으로 나누어 투여할 수 있다. 프레드니솔론이 더 선호되며, 사용 시 혈압, 체중증가나 다른 부작용의 가능성에 주의하여야 한다.

광류 코르티코이드의 투여는 신생아 시기에는 모든 전형적인 선천성 부신피질과형성증 환자에게 투여하여야 한다¹¹⁾. Fludrocortisone을 영아기에는 0.05-0.3 mg/day로 투여할 수 있으며, 대개는 0.05-0.2 mg/day을 투여하게 된다. 광류 코르티코이드의 투여는 ACTH와 바소프레신의 농도를 낮출 수 있으며, 당류 코르티코이드의 투여량을 줄일 수 있다. 광류 코르티코이드를 언제까지 투여할 것인지 여부는 혈장 레닌 농도와 혈압을 평가하여 결정한다. 영아기에는 sodium chloride 1-3 g/day (17-51 mEq/day)을 식사 시에 나누어 먹이는 것이 필요한 경우도 있다.

국내의 한 조사에서는 정상 내분비 기능을 유지하기 위해 필요한 하이드로코르티손 용량은 염분소실형의 경우 남녀 각각 22.9±8.0 mg/m²/day, 18.0±4.0 mg/m²/day, 단순남성화형의 경우 남녀 각각 12.5±3.8 mg/m²/day, 18.4±0.7 mg/m²/day였으며, 남녀 간 및 임상형 간에 차이가 없었다⁷⁾. 염분소실형의 경우에는 남녀 각각 0.1±0.02 mg/day, 0.09±0.04 mg/day의 fludrocortisone을 투여하였다.

7) 외부 생식기에 대한 외과적 교정

선천성 부신피질과형성증 환자에서 외과적 교정의 목적은 성별에 맞는 외부 생식기를 만들어주고, incontinence나 감염 없이 소변 배출이 잘 이루어지도록 만들며, 성인이 됐을 때 성생활이나 출산에 문제가 없도록 만들어주는데 있다. 여자 환자의 경우 질과 요도가 근접해 있는 시기인 생후 2-6개월 사이에 수술하는 것을 권장하고 있다¹¹⁾. 그것은 이 시기에 수술하는 것이 나중에 수술하는 경우보다 기술적으로 용이하기 때문이다. 음핵의 크기를 줄이는 수술 시에는 많은 주의가 필요하다. 음핵을 전부 제거하는 수술은 시행해서는 안되며, neurovascular bundle, glans, preputial skin을 보존하는 clitoral reduc-

tion을 시행하여야 한다. 청소년기에 revision vaginoplasty가 필요한 경우도 있다. 최근에는 1 stage로 vaginoplasty, clitoral and labial surgery를 한번에 시행하는 새로운 방법을 시도하기도 한다. 생후 12개월에서 청소년기 사이에는 특별한 합병증이 없는 한 수술을 권장하지 않는다. Vaginal dilatation도 이 시기에는 권장하지 않으며, 청소년기나 성인에서는 간혹 유용하게 이용될 수 있다.

2. 한국인 21-수산화효소결핍증의 유전자 분석

21-수산화효소 유전자는 6번 염색체 단완에 존재하는 주조직적합체(major histocompatibility complex)의 중간 부위인 조직적합이식항원(HLA) class III에(band p21.3) 위치하며, 정상인의 경우 생물학적 작용이 있는 진성 유전자(active gene)인 CYP21과 생물학적 작용이 없는 가성 유전자(pseudogene)인 CYP21P의 2개의 유전자로 구성되어 있다. 두개의 21-수산화효소 유전자는 각각 10개의 exon으로 이루어져 3 kb의 DNA 크기를 가지며, CYP21만이 생물학적인 작용이 있으므로 21-수산화효소에 대한 정보를 가지고 있으며 494 또는 495개의 아미노산에 대한 유전부호를 포함하고 있다. 반면 CYP21P는 구조적으로 CYP21과 아주 유사하여 서로의 염기서열은 약 98%가 동일하나, CYP21과 비교하여 세부분에서 염기서열에 돌연변이가 존재한다. 즉 exon 3에서 8개의 base pair의 결실(deletion), exon 7에서 T 삽입(insertion), exon 8에서 nonsense 돌연변이가 일어나므로 해독(translation)시 연결되는 단백질이 조기에 중단되므로 인체 내에서의 생물학적 작용은 없는 가성 유전자로 작용한다¹⁾. 또한 CYP21P는 염기서열의 차이로 인해 -210 위치에 Taq I 제한효소에 의해 잘리는 부분(cleavage site)을 가지므로 CYP21과 구별이 가능하다. 21-hydroxylase 유전자인 CYP21P와 CYP21은 보체인자 4(complement factor 4, C4)를 결정하는 유전자인 C4A와 C4B의 3쪽에 3 kb 정도 떨어져 위치한다. C4와 21-수산화효소 유전자는 tandem repeat되어 C4/21-hydroxylase 단위를 구성하며, 이 단위의 수와 전체적인 구조에 많은 변화가 있다고 알려져 있다.

21-수산화효소결핍증을 일으키는 유전자의 돌연변이는 1986년 21-수산화효소를 encode하는 cDNA와 genomic DNA가 cloning되어 전 염기서열이 발표된 이후^{12, 13)} 연구속도가 가속화되었으며, CYP21 유전자의 결실 이외에도, CYP21 유전자내에서 염기의 변화가 이 질환을 일으킨다고 보고되고 있다. 이러한 돌연변이들의 대부분은

Table 6. Frequency of Mutations of CYP21 in Korean Patients with 21-Hydroxylase Deficiency

Type of mutation	Salt wasting (202 alleles)	Simple virilizing (98 alleles)	Total (300 alleles)
Deletion/large conversion	49	5	54 (18.0%)
I2	58	11	69 (23.0%)
I172N	4	29	33 (11.0%)
Q318X	21	7	28 (9.3%)
R356W	18	8	26 (8.7%)
c.293-13	17	3	20 (6.7%)
P30L	0	5	5 (1.7%)
G291S	4	0	4 (1.3%)
E3 del 8bp	1	1	2 (0.7%)
M239K	1	1	2 (0.7%)
R346W	2	0	2 (0.7%)
R354H	2	0	2 (0.7%)
P453S	0	1	1 (0.3%)
E352K	0	1	1 (0.3%)
H392Q	0	1	1 (0.3%)
Complex allele	6	4	10 (3.3%)
His245Tryp*	0	2	2 (0.7%)
Arg102Lys†	0	16	16 (5.3%)
Unknown	19	3	22 (7.3%)

*Clinical significance unknown, †No clinical significance

가성 유전자에 정상적으로 존재하는 염기배열 순서 (sequence)로서 유전자 전환(gene conversion)에 의해 CYP21P에서 CYP21로 전이(transfer)된 것으로 생각된다. 그러나 이러한 형태의 돌연변이만으로는 모든 환자의 경우를 설명할 수는 없으며, 하나의 DNA 염기서열의 변화 (point mutation)도 이 질환을 일으키는 원인이 된다.

한국인에서 21-수산화효소결핍증을 일으키는 유전자의 돌연변이는 국내에서 발표된 보고들¹⁴⁻¹⁷⁾을 종합하면 총 150명의 환자들을 대상으로 300개의 대립인자를 분석한 결과, 19종의 돌연변이가 관찰되었다. 이 중 intron 2의 splicing 이상이 23%, CYP21 유전자의 결손 또는 대난위 변이가 18%, I172N이 11%, Q318X가 9.3%, R356W가 8.7%, c.293-13 A>G가 6.7%의 순이었으며, 다른 돌연변이는 0.3-1.7%씩 관찰되었다(Table 6).

국내의 연구에서 CYP21 유전자 결손은 18%에서 확인되었는데, 이것은 영국과 핀란드, 아일랜드에서 보고된 결과인 평균 35%보다는 낮지만, 일본이나 중국의 보고와는 비슷한 빈도를 보였다. 다른 돌연변이의 경우 외국에서 조사된 보고와 비교할 때 수치상의 차이는 있지만 I2 splice 돌연변이, I172N, R356W, Q318X, P30L과 같은 흔한 돌연변이의 종류는 일치하였다¹⁾. 이러한 연구 결과를 통해 한국인 21-수산화효소결핍증의 돌연변이 분포

를 알 수 있으며, 추후 빠른 진단방법의 개발과 보인자의 검색 및 실제 산전 진단에의 적용이 필요하리라 생각된다.

참고 문헌

- White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocrine Rev* 2000;21:245-91.
- Pang S, Wallace MA, Hofman L, Thuline HC, Dorche C, Lyon ICT, et al. Worldwide experience in newborn screening for classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Pediatrics* 1988;81:866-74.
- 이홍진, 문형로. 선천성 대사장애 질환에 대한 17년간의 경험-앞으로의 발전방향을 찾기 위한 고찰. *소아과* 1990;33:1031-6.
- New MI. Basic and clinical aspects of congenital adrenal hyperplasia. *J Steroid Biochem* 1987;27:1-7.
- 안병해, 양세원, 문형로. 선천성 부신피질과형성(성별 및 염분소실유무형의 빈도). *소아과* 1986;29:22-30.
- 김호성, 김택희. 선천성 부신피질과형성증 환자에서의 성장형태 및 최종신장. *소아과* 1993;36:1359-65.
- 고정민, 최진호, 김구환, 유한욱. 스테로이드 21-hydroxylase 결핍증에 의한 선천성 부신피질과형성증의 임상상 및 유전자형 분석. *대한내분비학회지* 2005;10:57-63.
- New MI, Gertner JM, Speiser PW, del Balzo P. Growth and final height in classical and nonclassical 21-hydroxylase deficiency. *Acta Paediatr Jpn* 1988;30(Suppl):79-88.
- Speiser PW, White PC. Congenital adrenal hyperplasia. *N Engl J Med* 2003;349:776-88.
- 이성용, 송채경, 정민호, 황진순, 양세원. 21-hydroxylase 결핍이 원인인 선천성 부신피질과형성을 가진 성인 여자 환자에서 초경의 유무 및 최종 성인키에 영향을 미치는 인자에 대한 연구. *소아과* 2001;44:75-82.
- Joint ESPE/LWPES CAH Working Group. Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the European Society for Paediatric Endocrinology and the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. *Horm Res* 2002;58:188-95.
- Higashi Y, Yoshioka H, Yamane M, 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.
- White PC, New MI, Dupont B. Structure of human steroid 21-hydroxylase genes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;83:5111-5.

- 14) 김호성. 한국인 선천성 부신 과형성 환자에서 21-hydroxylase의 유전자분석. 연세대학교 대학원 학위논문 1995.
- 15) 진동규, 김정심, 송승미, 박성준, 황혜진, 은화영 등. 한국인에서 21-hydroxylase 결핍에 의해 초래되는 선천성 부신피질 과형성의 유전자형과 임상형에 관한 연구. 대한내분비학회지 2000;15:237-47.
- 16) 고정민, 최진호, 김구환, 유한욱. 스테로이드 21-hydroxylase 결핍증에 의한 선천성 부신피질과형성증의 임상상 및 유전자형 분석. 대한소아내분비학회지 2005; 10:57-63.
- 17) 김세영. 21-hydroxylase 결핍증 환자의 CYP21 유전자 돌연변이 형태와 표현형 및 HLA class I 아형과의 관련성. 의학박사 학위논문 2003.