

선천성 부신증식증환자의 치험 1례*

계명대학교 의과대학 내과학교실

이인규 · 박성배 · 윤덕구 · 박승국

계명대학교 의과대학 산부인과학교실

이 태 성 · 서 영 옥

==Abstract==

A Case of Congenital Adrenal Hyperplasia

In Kyu Lee, MD; Sung Bae Park, MD; Duk Koo Yun, MD;
Soong Kook Park, MD

*Department of Internal Medicine, Keimyung University
School of Medicine, Taegu, Korea*

Tae Sung Lee, MD; Yoong Wook Suh, MD

*Department of Obstetrics and Gynecology, Keimyung University
School of Medicine, Taegu, Korea*

Congenital adrenal hyperplasia(CAH) is an autosomal recessive disorder caused by a deficiency of one or more enzymes necessary for the synthesis of cortisol. The most common and best known form of CAH is 21-hydroxylase deficiency.

In CAH, the major clinical manifestations are due to an increased ACTH output and an excessive secretion of androgen.

A case of female pseudohermaphroditism due to congenital adrenal hyperplasia is presented with a brief review of literatures.

서 론

선천성 부신증식증은 부신피질 호르몬을 합성하는 효소가 하나 혹은 여러개 부족됨으로 발생하는 상염색체임성으로 유전되는 질환이다¹⁾. 1865년 Greccchio²⁾ 등에 의해 처음으로 기술된 이래, Wilkins 등이 cortisone 투여로 치료가 가능함을 밝혔고³⁾, 그

이후에 이병의 발병기전, 진단, 치료 및 예후에 관해 비교적 많은 연구 및 보고가 있다⁴⁾.

국내에서도 몇 예⁵⁻⁷⁾의 보고가 있었으나 과거의 보고에는 hormone 측정의 불충분으로 인하여 결핍효소를 정확히 규명하지 못한 경우가 많았다. 지자 등은 최근 본병원에서 선천성 부신증식증(21 hydroxylase 결핍증) 1례를 경험하였기에 문헌적 고찰과 함께 보고하는 바이다.

* 이 논문은 1987년도 계명대학교 응급연구비 및 동산의료원조사연구비로 이루어졌음.

증례

환자: 권 ○상 29세, 미혼

입원기간: 1986년 5월 19일부터 5월 26일까지

주소: 하복부통증 및 지속적인 질출혈, 음핵 비대

현병력: 환자는 입원 약 1년전부터 불규칙적이고 간헐적인 하혈이 있었으며 약 2개월전부터는 심한 하복부동통이 있어서 내원하였다. 하복부동통은 질출혈이 있을 시에 더 심하였고 소화기증상이나 배뇨곤란증상 등은 동반되지 않았다.

과거력: 환자는 어릴때부터 음핵비대가 있었다고 하나 별 다른 치료없이 지내왔고 입원 1년전까지 월경이 없는 상태였다.

가족력: 특기 사항 없음.

이학적소견: 혈압은 120/80mmHg, 맥박은 78회/1분, 체온은 37°C였으며 체중은 43kg, 신장은 151cm으로 체격은 왜소한 편이었고 영양상태는 중등도였다. 전신소견은 남성의 특징을 보였으나 목소리나 머릿 등은 여성으로 보였다(Fig. 1). 피부에 이상색소침착은 보이지 않았고 견막 및 각막에 빈혈이나 황달증상은 없었고 경부는 성대의 돌출이 중등도로 있었고 흉부소견은 유방발달이 거의 없는



Fig. 1. Whole body picture(Before treatment)

(Tanner Stage I) 반면에 남성형의 근육발달을 볼 수 있었다. 사지도 역시 남성형으로 골격발달이 중등도로 있었고 복부에는 별다른 이상소견이 없었다. 산부인과적 소견으로는 음모가 질체 밀집되어 있고 음핵은 발기시 길이 5.0cm, 지름 2.0cm, 크기로 비대되어 있었으며 질입구는 음순의 융합으로 중지가 겨우 들어갈 정도로 좁아져 있었다(Fig. 2). 내전시, 자궁은 엄지크기 정도로 미발달된 상태에 있으며 양측자궁부속기는 특기할 소견을 보이지 않았다.

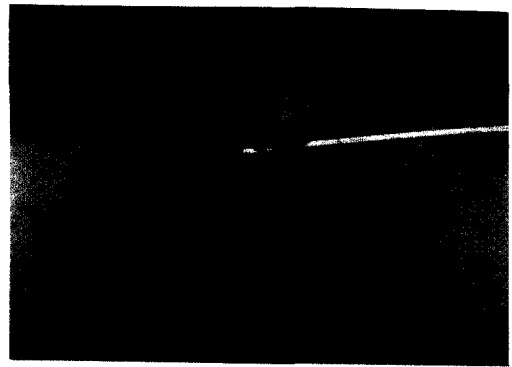


Fig. 2. External genitalia(Before treatment)

1. 임상검사소견

말초혈액검사, 적혈구침강속도, 혈액화학검사(S-MA II C), 소변검사, 대변검사, 심전도검사소견은 모두 이상이 없었으며 염색체검사소견도 46XX 형태였다. 24시간 요중 17KS의 배설량은 27.3mg/

Table 1. Findings of 17OHCS and 17KS in 24 hour urine.

	17OHCS/day	17KS/day
Basal state	3.7mg/24hr	27.3mg/24hr
D. S. T. *	3.0mg/24hr	21.3mg/24hr

*D. S. T.: Dexametasone suppression test

Table 2. Hormone value

	Patient level	Normal value
ACTH	136.63pg/ml	40—80pg/ml
Cortisol	17.61ug/ml	7—25ug/ml
DHEA-S	44.8ug/ml	80—30ug/ml
FSH	3.25mIU/ml	4—10mIU/ml
LH	3.55mIU/ml	3—13mIU/ml
Progesterone	43.51ng/ml	—30ng/ml
Estradiol	92.97pg/m	50—100pg/ml
Testosterone	3.44ng/dl	0.1—1.0ng/ml

day 로 증가된 소견을 보였으며 17OHCS 의 양은 3.7mg 으로 오히려 감소된 양상을 보였다(Table 1) 그 외에 Dexamethasone suppression test(Table 1)와 각종 호르몬검사의 결과는 다음과 같다(Table 2).

2. 방사선학적 검사소견

흉부 X-선검사상 이상소견이 없었으며 복부초음파검사소견과 전산화단층촬영소견상에는(Fig. 3) 양측부신비대가 있었다.



Fig. 3. Bilateral adrenal gland enlargement on CT

3. 수술 및 임상경과

환자는 수술전 부신피질호르몬제 보충을 충분히 한 뒤 1986년 5월 21일 수술을 시행하였다. 수술은 음핵부분절제술을 시행한 후, 협소한 질입구는 Z-plasty 로 확장시켰으며 특별한 합병증없이 수술후 5일째 퇴원하였다. 수술후 1년까지 cortisol 보충치료를 하면서 추적관찰을 한 결과 음핵은 정상크기보다 약간 증대되어 있었으며 질은 3횱지가 쉽게 들어갈 정도로 충분히 커져 있었다. 월경은 28~30일 주기로 정상이었으며 유방은 정상크기로 발달되어 있었다(Fig. 4, 5).

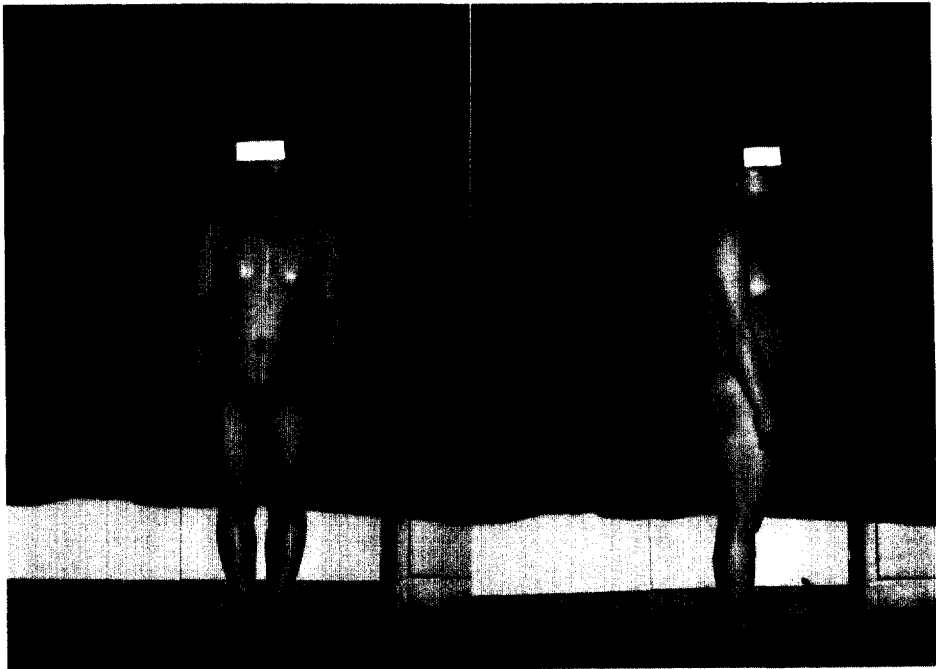


Fig. 4. Whole body picture(After treatment)

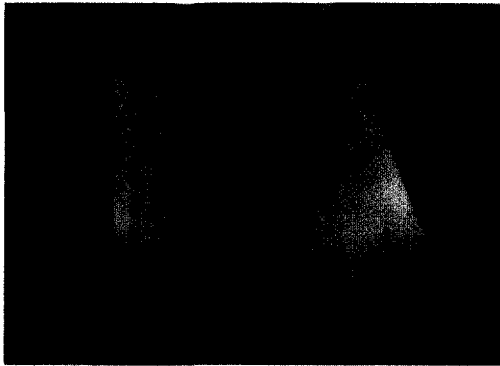


Fig. 5. External genitalia(After treatment)

고 찰

여성의 가상남유양환자란 진성남유양환자와는 달리 정상난소를 가지고 있으나 상당히 남성화된, 성구분이 모호한 외부생식기를 가지고 있는 경우를 말한다⁹⁾. 이러한 외부생식기의 남성화 정도는 성선 외부에서 생성되는 androgen에 노출된 시기에 따라 달라지게 된다. 즉 임신 12주 이후에 노출되게 되면 자궁발육부전과 음핵비대만을 볼 수 있게 되나 그전에 노출되면 배음순의 접합과 음경의 형태를 가지게 된다¹⁾. 이런 남유양증의 원인으로는 여러가지가 있으나¹⁰⁾ 부신피질호르몬 합성이상으로 조래되는 선천성 부신증식증으로 오는 경우가 90% 이상이다¹¹⁾.

선천성 부신증식증은 (Table 3)과 같이 6개의 형태로 나누어지며¹²⁾ 상염색체연성으로 유전된다¹⁾.

이 중 21-hydroxylase 결핍의 경우가 가장 흔하며 Caucasian의 경우 그 빈도는 1 : 5,000에서 1 : 10,000정도가 된다¹¹⁾. 21-hydroxylation에 관계되는 유전자는 염색체 제 6번의 short arm에 위치하고 그 중에서 특히 HLA-B와 HLA-D locus에 바로 인접해서 위치하고 있고¹²⁾ 유전은 한쌍의 대립형질을 가진 유전자들에 의해 조절되고 있다. 그러므로 HLA typing이 비슷한 혈연관계에 있는 사람들에서는 그 발생빈도가 높아지고 Carrier status에 있는 사람이 많다¹²⁾. 그리고 선천성 부신증식증의 임상적인 특징은 이런 대립형질 유전자의 조합에 따라서 다음과 같이 3가지로 분류된다. 즉 전형적 부신증식증(classic form CAH), 잠재형 부신증식증(cryptic CAH), 획득형 부신증식증(late onset; acquired CAH)로 나뉜다¹³⁾.

이제까지 흔히 잘 알려져 있는 형태는 이 중에 전형적 부신증식증만을 말하며, 이는 다시 Simple virilizing 형태와 Salt losing 형태로 나눌 수 있다.¹³⁾ 이 환자의 경우는 각종 전해질과 renin, aldosterone 호르몬치가 정상범위에 있어서 이 중 Simple virilizing 형태에 속하는 것으로 보이며 가족력상 특징적인 소견은 없으나, 가족중에 잠재형이나 획득형이 있는지의 여부는 HLA typing, ACTH stimulation test 등을 시행해 보아야 할 수 있을 것으로 생각된다¹⁴⁾.

선천성 부신피질증식증의 임상증상은 외부생식기의 남성화가 특징적으로 나타나며 그 정도는 단순히 음핵이 비대된 경우로부터 완전히 Genitolabial fold가 융합하여 남자의 음경 모양을 하는데 까지

Table 3. Clinical manifestations of the various of CAH

Enzymatic Defect	Cholesterol Desmolase System (Cholesterol 20 α -Hydroxylase)		3 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase		17 α -Hydroxylase		11 β -Hydroxylase		21 α -Hydroxylase	
	II	XY	IV		V		III		II and I	
Chromosomal	XX	XY	XX	XY	XX	XY	XX	XY	XX	XY
External genitalia	Female	Female	Female	Ambig. (clitorious megaly)	Female	Female or ambiguous	Ambig. uous	Male	Ambig. uous*	Male
Postnatal virilization	-	(Sexual infantilism at puberty)	±	Mild to moderate	-	(Sexual infantilism at puberty)	+		+	
Addisonian crises	+		±		-		-		+	in 40% (type II)
Hypertension	-		-		±		+		-	

*Normal female in late-onset and "cryptic" forms.

GENITAL TYPE (PRADER)

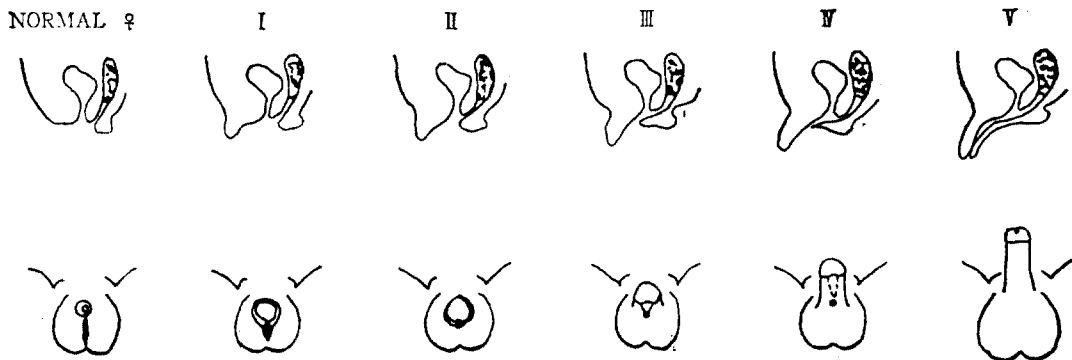


Fig. 6. Spectrum of genital changes in females with the 21-hydroxylase deficiency form of congenital adrenal hyperplasia.

다양하다¹⁶⁾(Fig. 6). 그리고 대개의 경우 Urogenital sinus는 보존되거나 요도나 질이 공동개구하고 있는 경우가 많다. 또 자궁과 난소는 정상적으로 존재하지만 성선자극 호르몬의 분비부족으로 생식기는 발육부진상태에 있으며, 전체적인 신체발육은 소아기에는 매우 빨라 5~6세 때 이미 12~13세와 같은 크기가 되나, 장골단부의 융합이 일어나서 왜소한 체격이 되며, 남성호르몬의 영향으로 근육이 남성과 같이 발달하고 유방의 발달이 미약하게 되고 음성이 굵어지게 된다. 이 환자의 경우에도 체격이 왜소하며 신체의 다른부분의 발달이 남성과 비슷하고 자궁과 난소의 발육도 부진하여 선천성 부신증식증의 임상상과 일치하며 외부생식기는 요도와 질은 따로 개구하고 단순히 음핵비대만 있어서 비교적 경한 형태에 속한다고 할 수 있겠다.

반응양의 성기를 가진 환자의 원인에 대한 감별 진단은 그 원인의 90%이상이 선천성 부신증식증이고¹¹⁾, 이 병이 상염색체열성유전¹¹⁾이 되고, HLA형과 상당히 밀접한 관계에 있으므로¹²⁾ 먼저 환자의 가족력을 잘 물어보는 것이 중요하고 다음은 성염색체검사를 실시해 보도록 한다. 구강이나 질벽도말검사서 성염색질이 나타나는가를 보고 염색체검사상 46XX로 나타나는지를 확인해 본다. 그리고 외부생식기의 구조를 잘 확인하기 위해서 질조영술이나 방광경검사를 사용해 볼 수 있겠고 난소종양, 부신종양의 배제와 함께 양측부신비대를 보기 위해 복부전산화단층촬영을 해 볼 수 있겠다. Rosenfield 등은 반응양을 가진 환자의 신속한 감별을 위해서 Karyotyping을 실시한 뒤에 혈

중의 17hydroxyprogesterone 검사를 실시해 보는 것을 권하고 있다¹⁶⁾.

즉 XX Karyotype이고 17hydroxyprogesterone 양이 증가되어 있다면 21-, 11 β -hydroxylase, 3 β -ol 등의 효소의 결핍을 고려해 볼 수 있으며, 만일 17hydroxyprogesterone 양이 정상이라면 Iatrogenic CAH로 생각해야 한다고 한다¹⁶⁾. 이 경우는 모체가 임신도중에 estrogen, progesterone, danazol 등의 호르몬을 복용하였는지의 여부와 모체의 부신피질종양을 의심해 보아야 하겠다¹⁷⁾. 이러한 호르몬검사가 용이하지 못할 경우는 24시간 요중 17KS의 배설량이 증가되는 것으로 선천성 부신증식증을 추측할 수 있고 cortisone 치료로 17KS의 양이 줄어들면 부신증식증으로 진단할 수 있다¹⁸⁾. 이 환자의 경우는 46XX 염색체를 가지고 있고 17hydroxyprogesterone 치는 검사하지 못했으나 progesterone 치가 올라가 있으며 24시간 17KS의 배설량이 증가되어 있었으므로 선천성 부신증식증으로 진단할 수 있었고 renin, aldosterone 치가 정상이었으며 고혈압이 동반되어 있지 않은 상태였으므로 21-hydroxylase 결핍증중 Simple virizing form으로 생각된다.

그외 검사로는 Dexamethasone suppression test와 ACTH stimulation test를 들 수 있는데 선천성 부신증식증은 Dexamethasone suppression test 상에서, 즉 dexamethasone(1.2mg/m²/day)의 투여로 4~14일에 혈중 androgen 치를 정상으로 돌릴 수 있다¹⁹⁾. ACTH 자극검사는 가족력으로 부신피질증식증이 의심되거나 임상증상이 없고 17hydrox-

progesterone 치가 정상범위에 있을 때 잠재형이나 획득형의 발견을 위해 사용되며 ACTH 투여후 17hydroxyprogesterone 치의 증가를 보는 것으로 진단이 가능하다²⁰⁾. 이 환자의 경우에는 2mg dexamethasone 억제검사전에 17KS 치가 감소하지 않는 것으로 나타났으나 이 환자는 보고된 다른 환자의 경우와는 달리 나이가 많은 편이어서 오랜 기간동안의 ACTH 자극으로 커져있는 상태의 부신에 짧은 기간의 dexamethasone 투여가 androgen 호르몬 분비를 억제시키기에 충분하지 못한 때문이라고 생각된다. 그러므로 이것의 확인을 위해서는 차후 dexamethasone 추적검사가 필요하겠다.

선천성 부신증식증의 치료는 먼저 ACTH 증가로 인한 부신의 증식 및 androgen 호르몬 생성의 증가를 적절한 양의 glucocorticoid 를 투여하여 억제시키고 외부생식기이상은 수술로 교정한다. 1950년 Wilkins 가 cortisone 치료로 계속되는 남성화를 중지시킬 수 있다는 보고를 한 뒤 많은 진전이 있었다. 초기치료로 정상적인 성장과 정상적인 시기에 초경을 발현하게 할 수 있으며 1977년 Klingensmith 등은 정상분만이 가능한 여러 치료예를 발표했다²¹⁾. Glucocorticoid 치료는 cortisone acetate, prednisone 등을 이용하며 이를 투여한 뒤 추적검사상 17KS 양이 5mg/24hr 이하가 되어야 이상적인 성장이 가능하고 이를 유지하기 위해서는 환자 체표면적 1m² 당 cortisone 25mg 의 투여가 적당하다고 한다⁴⁾. 그리고 Salt loosing 형의 선천성 부신증식증의 환자는 이 외에도 mineralocorticoid 치료도 병행되어야 하겠다.

외과적 치료는 절성형술과 음핵교정술을 해 주어야 하는데 실시하는 시기에는 논란이 많으나 1.5~4세 정도에 하는 것이 타당하고 Vaginal pouch 가 선천적으로 작은 경우는 10대 동안에 Vaginal prosthesis 를 이용하여 크기를 증가시키도록 한다.²²⁾ 21-hydroxylase 결핍의 선천성 부신증식증에서 치료를 받은 환자의 임신은 가능하나 그 비율은 정상환자에 비해 떨어진다고 하며²¹⁾, Rose 등은 그 이유로서 환자가 치료를 계속하지 않는 경우, 월경이 불규칙적인 경우, 질구가 작아서 성생활을 갖지 않는 경우 등을 들고 있다.

요 약

저자들은 최근 전형적인 임상경과를 동반하는 선천성 부신증식증 1례(21-hydroxylase 결핍)을 경험

하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Childs B, Grumbach MM, Vanwyk JJ: Virilizing adrenal hyperplasia. *J Clin Invest* 1966; 35 : 213-221.
- 2) Grecchio L DE: Sopa un caso di apparenze virili in una donna. *Morhagni* 1865; 7 : 151-183, (Quated by 강길전)²³⁾.
- 3) Wilkins L, Lewis RA, Klein R, Rosemberg E: Suppression of Androgen secretion by cortisone in a Case of Adrenal Hyperplasia. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1950; 86 : 249-252.
- 4) Jones HW: A long look at the adrenogenital syndrome. *Johns Hopkins Med J* 1968; 145 : 143-149.
- 5) 공인보, 서우갑, 최희원, 이정기 : 남성화를 동반한 여성반응양 1례. 대한산부인과학회지 1974; 8 : 449-504.
- 6) 최영중, 최영근, 이영래, 한의정 : 선천성 부신증후군. 대한산부인과학회지 1977; 20 : 41-45.
- 7) 강길전, 임희재, 오규철, 이의형, 장운석 : Congenital Adrenal Hyperplasia 에 의한 여성반응양의 1례. 대한산부인과학회지 1977; 20 : 343-347.
- 8) 박종명, 장중환, 김환규, 이근보 : 선천성 부신증식증에 의한 남성화 1례. 대한산부인과학회지 1983; 26 : 1697-1702.
- 9) FS Greenspan, PH Forsham: *Basic and clinical Endocrinology*, ed 2. California, LANGE Medical Publications, 1983, pp 431-455.
- 10) Park J, Johnson A, Jones HW, Facog, Blizzard R: Rpecial Female Hermaphroditism associated with Multiple disorders. *Am J Obstet Gynecol* 1972; 39 : 100-106.
- 11) Finkelstein M, Shaefer JM: Inborn errors of steroid biosynthesis. *Physiol Rev* 1979; 39 : 353-406.
- 12) New MI, Dupont B, Pang S: An update of congenital adrenal hyperplasia. *Recent Prog Horm Res* 1981; 37 : 105-181.

- 13) JD Wilson, DW Foster: *Textbook of Endocrinology*, ed 7. Philadelphia, WB Saunders Co, 1985, pp 872-874.
- 14) Lenore SL, et al: Genetic and Hormonal Characterization of Cryptic 21-Hydroxylase Deficiency. *J Clin Endocrinol* 1981; 53 : 1193-1198.
- 15) Rosenfield RL: *Clinical and Biochemical Aspects*, ed 1. Washington DC, Hemisphere Publishing Co, 1985, pp 872-874.
- 16) Rosenfield RL, Lucky AW, Allen TD: The diagnosis and management of Intersex. *Curr Probl Pediatr* 1980; 10 : 1-66.
- 17) Kai H, Nose O, Iida Y, et al: Female Pseudohermaphroditism caused by maternal congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr* 1979; 95 : 418-420.
- 18) Bongiovanni AM: The detection of pregnandiol and pregnantriol in the urine of patients with adrenal hyperplasia. Suppression with cortisone. A preliminary report. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1953; 92 : 244-251.
- 19) Rosenfield RL, Rich BH, Wolfsdorf JI, et al: Pubertal presentation of congenital 5 α -3 β -hydroxy steroid dehydrogenase deficiency. *J Clin Endocrinol Metabol* 1980; 51 : 345-353.
- 20) Lee PA, Gareis FJ: Evidence for partial 21-hydroxylase deficiency among heterozygote carrier of congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metabol* 1975; 41 : 415-423.
- 21) Klingensmith GJ, Garcia SC, Jones HW Jr, Migeon CJ, Blizeard RM: Glucocorticoid treatment of girls with congenital adrenal hyperplasia, Effects on height, sexual maturation and fertility. *J Pediatr* 1977; 90 : 996-1004.
- 22) Aziz R, Mulaikal RM, Migeon CJ, Rock JA: Congenital Adrenal Hyperplasia: long term results following vaginal reconstruction. *Fertil Steril* 1986; 46 : 1011-1014.
- 23) Rose M Mulaikal, Claude J Migeon, John AR: Fertility rates in female patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *N Engl J Med* 1987; 316 : 178-182.