

신생아에서의 부신기능 평가와 질환

한림대학교 의과대학 소아과학교실

황 일 태

Evaluation of function and disorders of the adrenal gland in neonates

Il Tae Hwang, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Hallym University, Seoul, Korea

Majority of sick full term newborns have adequate adrenal cortical function in response to stress. Acutely ill neonates with a basal cortisol level less than 15 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (414 nmol/L) suggest adrenal insufficiency and require function testing of adrenal function. In premature infant, immaturity of hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA axis), may limit the ability to increase cortisol production in response to stress. The response to low dose ACTH and CRH appears to be useful as an additional test of adrenal function. CRH stimulation has been used increasingly in neonates. The ACTH and CRH stimulated cortisol response of more than 17 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (469 nmol/L) indicates a normal response. (Korean J Pediatr 2007;50:236-240)

Key Words : Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis, Adrenal insufficiency, Neonates

서 론

태아의 시상하부-뇌하수체-부신축(hypothalamo-pituitary-adrenal axis, HPA axis)은 자궁 내 항상성(homeostasis) 조절과, 출생 후 신생아 생존에 필요한 폐, 간, 중추신경계의 성숙과 분화에 필요하며^{1,2)}, 분만 시기를 결정하는데 중요한 역할을 한다³⁾. 부신 기능을 평가하는 방법은 어른이나 소아에서는 보고가 많이 이루어져 있지만, 신생아에서 부신기능을 평가하는 방법, 자극검사에 필요한 약물의 적정 용량, 자극 반응에서 부신부전증을 시사하는 코티졸 수치에 대한 일치된 의견이 없다. 본 논문에서는 신생아에서 부신부전증을 일으키는 질환과 진단 방법, 부신부전증을 시사하는 코티졸의 농도 및 치료에 대해서 알아보 고자 한다.

1. 부신의 발달

태아의 부신은 산모, 태반, 태아사이의 복잡한 환경 하에서 발달하고, 신생아는 출생 후의 생활에 적응하기 위해서 구조적, 기능적 변화가 일어나는데⁴⁾, 만삭아에서는 이러한 기능적 변화에 대해서 잘 알려져 있지만^{5,6)}, 미숙아에서는 잘 알려져 있지 않다.

태아의 부신은 임신 8주경 부터 호르몬을 분비할 수 있으며⁷⁾, 태아의 부신피질은 태아피질(fetal zone)과 성인피질(definitive zone)로 구성되어 있는데 태아피질에서는 3β -hydroxysteroid dehydrogenase(3β -HSD)가 상대적으로 결핍되어 dehydroepiandrosterone sulfate(DHEAS)가 분비가 증가되고, 출생 시까지는 태아피질이 대부분을 차지하다가 6개월에는 거의 대부분 없어지며, 성인피질은 출생 후 점차로 활성화되어 최종적으로 부신 전체의 90%를 차지하게 된다. 임신초기에는 3β -HSD결핍으로 코티졸이 소량만 분비되다가 임신말기에 코티졸 분비가 증가하여 코티졸 증폭(cortisol surge)이 일어나고 이것이 폐성숙과 연관이 있다. 임신중반기까지는 태반의 ACTH, CRH, estrogen이 태아의 스테로이드 합성에 관여하며, 임신 중반기 이후부터는 태아의 뇌하수체에서 분비되는 ACTH가 부신 조절에 중요한 역할을 한다⁸⁾. 분만당시 태아-태반 단위(fetoplacental unit)가 끝나면서 HPA 축의 기능은 크게 변화하는데, 미숙아는 만삭아와 유사하게 ACTH, DHEAS, 코티졸, 코티졸 전구물질이 출생 후 즉시 감소하고, 출생 후 2개월경에는 코티졸 농도는 최저로 감소 한다⁹⁻¹²⁾(Fig. 1, Table 1). 미숙아는 스트레스에 반응하는 뇌의 구조가 미성숙하고, ACTH에 대한 부신피질의 민감도가 감소하기 때문에 만삭아에 비해 HPA 축이 미성숙하고, 코티졸 생성능력이 감소되어 있다^{13,14)}. 30주 이전에 태어난 미숙아는 미숙한 부신기능으로 부신피질에서 11β -hydroxylase, 21 -hydroxylase의 상대적 결핍, 활성화도의 감소로 코티졸이 감소하고 코티졸 전구물질인 17 -OHP과 11 -deoxycortisol이 증가한다. 당

접수 : 2007년 2월 20일, 승인 : 2007년 2월 20일

책임저자 : 황일태, 한림의대 강동성심병원 소아과학교실

Correspondence : Il Tae Hwang, M.D.

Tel : 02)2224-2251 Fax : 02)482-8334

E-mail : ithwang83@hallym.or.kr

류코르티코이드는 태아의 폐성숙에 중요하기 때문에 HPA 축의 미성숙은 신생아 호흡곤란증후군, 미숙아의 만성폐질환, 심혈관계 불안정과 연관이 있고^{15, 16)}, 신생아의 사망률과 연관이 있다.

2. 미숙아에서 부신기능

만삭아와 달리 미숙아에서 부신 기능과 부신기능 평가 방법에 대해서는 많은 보고가 있는데, 재태 연령 29-30주 전에 태어난 미숙아들은 출생 후 환경에서 항상성을 유지하는 능력이 제한되어 있다¹⁷⁾. 미숙아들은 상대적 부신기능 저하증(relative adrenal insufficiency)와 HPA축의 미성숙으로 스트레스에 부적절한 부신기능을 나타낸다. 미숙아들의 증가로 미숙아들의 부신기능을 평가하는 것은 임상적으로 중요한데, ACTH에 대한 부신피질의 민감도가 재태연령 30-32주 이후에 태어난 미숙아들은 만삭아와 비슷하다. 미숙아들도 스트레스가 없는 경우에는 항상성을 유지하기 위한 충분한 코티졸을 만들어 내지만 스트레스 상황에서는 코티졸 분비가 감소되어 적절한 부신반응을 나타내지 못한다. 미숙아에서 부신기능과 기관지 폐이형성증과의 연관성이 연구되고 있는데, 코티졸은 염증을 조절하는데 중요한 역할을 하므로 코티졸의 감소는 염증반응을 증폭시키고 만성폐질환을 일으킨다는 것이다. 실제로 많은 연구에서 만성폐질환이 있는 미숙아들은 기저 코티졸 농도와 자극검사 후 코티졸 농도가 낮다는 것이 증명되었다^{18, 19)}.

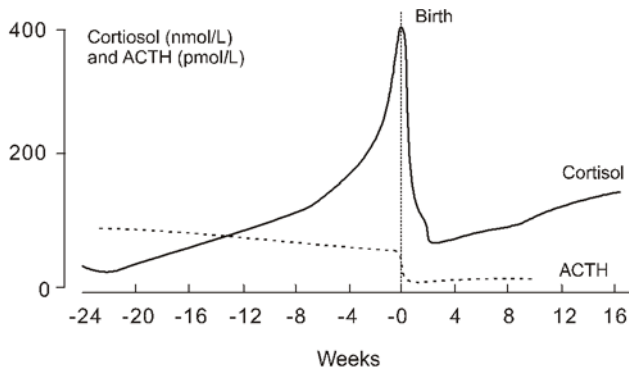


Fig. 1. Perinatal cortisol and ACTH values¹¹⁾.

3. 부신 기능의 평가 방법

신생아에서 부신부전증을 검사하기 위해 사용하는 ACTH 자극 검사는 안전하고, 시행하기가 간편한 장점이 있고, 특히 소량의 혈액이 필요하기 때문에 미숙아에서 검사하기에 적당한 방법이다. 신생아에서 ACTH 자극 검사에 사용되는 용량은 0.1 µg/kg에서 36 µg/kg로 다양하나, 표준 ACTH 자극검사에서는 과생리적 용량(supraphysiological dose)인 250 µg/1.73 m²을 사용하기 때문에 부신피질을 최대로 자극해서 가양성 반응을 나타낸다. Watterberg 등²⁰⁾은 0.1 µg/kg을 사용하는 경우에는 21%, 1.0 µg/kg을 사용하는 경우에는 2%의 음성반응을 나타내서 1.0 µg/kg을 사용하는 경우가 질병상태와 더 연관성이 높다고 보고하였다. 현재까지의 여러 연구에서 저용량인 1.0 µg/kg를 사용할 것을 추천하고 있다²¹⁾. Soliman 등²²⁾은 폐혈증으로 사망한 신생아들은 스트레스를 이겨낸 신생아보다 기저 코티졸 농도가 낮고, 저용량 ACTH 자극검사 후 코티졸 농도가 낮다고 보고하여 저용량 ACTH 자극검사가 스트레스 상황에 있는 고위험 신생아에서 사망률을 예측하는데 더 민감하다고 하였다. 표준검사에서는 자극검사 60분 후, 저용량에서는 30분 후에 코티졸 농도가 최고치에 이른다²³⁾. Synacthen(합성부신피질 자극 호르몬 250 µg/A) 1.0 µg/kg을 정맥으로 투여하고 투여 전, 투여 30분 후에 코티졸 농도를 측정한다. ACTH 자극검사 후 정상 부신기능을 의미하는 코티졸 농도에 대한 의견은 다양한데, 현재까지 많은 보고에서 일치된 의견은 저용량 ACTH 자극 검사 후 코티졸 농도가 17 µg/dL(469 nmol/L) 이하면 부신 기능 저하증을 의미한다^{20, 22, 24, 25)}(Table 2).

부신피질자극호르몬방출호르몬(CRH) 자극 검사는 미숙아에서 소아나 성인에서처럼 안전하고, 재현성이 높고, 일관된 뇌하수체-부신반응을 유도해 낼 수 있는 방법으로²⁶⁾, 신생아 특히 미숙아에서 사용이 증가되고 있는 방법이다²⁷⁾. ACTH 자극 검사는 일차성, 이차성 부신 기능의 억제력을 평가하기 위해 사용하나, CRH 자극 검사는 뇌하수체와 부신기능이 억제되었는지를 평가하는 방법이다. Corticorelin(합성 부신피질자극호르몬방출호르몬 100 µg/A)을 1 µg/kg를 정맥으로 투여하고 ACTH는 투여 전과 투여 15분 후, 코티졸은 0분과 60분에 측정한다. 모든 검사는 아침 8-9시에 시행하고 검사 시행 전에 적어도 12시간은 부신피

Table 1. Mean Glucocorticoid, Mineralocorticoid and Sex Steroid Concentrations¹²⁾

	CORTISOL (8 AM)	PROG	17OHP	DHEA	DHEA-S	ALDO (8 AM)	PRA (8 AM)
Cord blood	360	1,100	62	21	6,400	2.4	50
Prematures	180	11	8.1	28	11,000	2.8	222
Term newborns	140		1.1	20	4,400	2.6	58
Infants	250	1.0	1.0	3.8	820	0.8	33

Abbreviations : PROG, progesterone; 17OHP, 17-hydroxyprogesterone; DHEA, dehydroepiandrosterone; DHEA-S, DHEA sulfate; ALDO, aldosterone; PRA, plasma renin activity.

All values are in nmol/L except plasma renin activity (µg/L/s).

Two values separated by an arrow indicate those in supine and upright postures.

Table 2. Summary of Published Studies on Adrenal Stimulation Testing in Critically in Neonatal Patients

Study	Population	N	Dose of ACTH for stimulation test	Definition of AI	Proportion with AI
Watterberg 2005 ²⁰⁾	Low birth weight neonates	147	1.0 µg/kg	Poststimulation cortisol <17 µg/dL	10%
		100	0.1 µg/kg		10%
Fernandez 2005 ²⁶⁾	Term neonates, critically ill	32	None	Basal cortisol <15 µg/dL	56%
Tantivit 1999 ²⁷⁾	Term neonates hypotensive	7	None	Basal cortisol <15 µg/dL	87%
Soliman 2004 ²²⁾	Term neonates sepsis	30	1 µg/1.73m ²	Basal cortisol <15 µg/dL and increase <15 µg/dL	13%
			250 µg/1.73m ²		0%

Abbreviations : ACTH, adrenocorticotropin hormone; AI, adrenal insufficiency.

질을 투여하지 말아야 한다. 자극 검사 후 CRH 검사에서 ACTH농도가 15분에 9 pmol/L 이상이면 ACTH 분비가 정상으로 정상 뇌하수체 기능을 시사하고^{26, 27, 29)}, 코티졸 농도는 17 µg(469 nmol/L) 이상이면 정상 부신기능으로 진단한다^{27, 29, 30)}.

성인에서 전체 HPA축을 평가하기 위해서는 insulin induced hypoglycemia(IIH)나 metyrapone 검사를 CRH검사와 병행해서 시행하나 신생아에서는 IHH는 인슐린으로 인한 저혈당의 부작용과 metyrapone 검사는 완전한 부신억제를 가져오기 때문에 시행하지 않는다. DHEAS를 제외하고는 대부분의 부신 스테로이드는 일내변동이 있는데, 3세 이하에서는 일내변동이 아직 완성되지 않았기 때문에 부신 스테로이드 측정은 2-3번 측정하는 것이 좋다.

4. 신생아에서 부신 질환

1) 부신 부전증(adrenal insufficiency)

신생아에서는 재태 연령에 따른 스트레스에 대한 정상 부신 반응에 대해서 완전히 정의되어 있지 않기 때문에 신생아에서 부신부전증의 유병률에 대해서는 알려져 있지 않다. 절대적 부신부전증(absolute adrenal insufficiency)은 드물고 대부분이 상대적 부신부전증(relative adrenal insufficiency)으로 상대적 부신부전증은 기저 코티졸 농도는 정상일 수도 있지만 코티졸 농도가 정상이라도 스트레스에 반응하기에는 부적절하고, ACTH에 대한 반응은 감소되어 있는 상태를 말한다. 신생아에서 발생하는 대부분의 부신질환은 부신부전증을 나타내는 질환으로 다음과 같다.

(1) 부신출혈(adrenal hemorrhage)

신생아의 부신출혈은 난산으로 발생하거나(특히 둔위분만) 원인 없이 발생할 수 있으며, 빈도는 10만 명당 3명 정도이다. 대부분 증상이 없거나 아주 미비하여 특별한 치료를 필요로 하지 않으며, 후에 복부사진에서 석회화로 발견되는 경우도 있다. 부신출혈이 일측성으로 아주 심하거나 양측성으로 광범위하게 생겼을 때는 복부 종괴, 황달, 빈혈 및 주위 장기를 압박하는 등의 증세를 보일 수 있으며, 아주 드물지만 부신부전으로 인하여 저혈압, 쇼크상태까지도 나타날 수 있다³¹⁾.

(2) Familial isolated glucocorticoid insufficiency

신생아에서 나타날 수 있으며, glucocorticoid 단독 결핍으로 ACTH 증가가 있으면서 aldosterone 생성은 정상이다. 상염색

체 열성으로 유전되며 쇼크, 저혈당에 의한 경련, 피부착색이 나타난다. 일부에서는 ACTH 수용체 유전자의 이상이 보고 되기도 한다³²⁾.

(3) 선천성 부신 저형성증(adrenal hypoplasia congenita)

신생아기에 드물게 발생하며, 선천성 부신피질과형성증의 임상적 특징을 동반하지 않으면서 심한 염분소실을 야기한다. Xp 21에 위치한 DAX-1 유전자의 돌연변이로 발생하는 X 염색체 연관 유전 질환이다. 주로 남아에서 나타나고 잠복고환이 나타나고, 저성선자극호르몬성 성선기능저하증(hypogonadotropic hypogonadism) 때문에 남아는 사춘기 발달이 없다.

DAX-1 유전자는 glycerol kinase 결핍증, Duchenne형 근이영양증, 지능지체를 일으키는 유전자를 포함하고 있어서 이들 질환과 함께 발병할 수 있다³³⁾.

(4) 의원성 부신부전증(iatrogenic adrenal insufficiency)

신생아호흡곤란증후군을 예방하기 위해 산전에 투여하는 dexamethasone은 신생아의 HPA축에 영향을 미치지 못하나, 출생 후 미숙아에서 만성폐질환을 예방, 치료하기 위해 dexamethasone을 투여하는 경우에는 HPA축을 억제해서 스트레스 상황에서 코티졸 분비가 억제되어 수술이나, 질병이 악화되는 위급 상황에서는 코티졸이 제대로 반응하지 못해서 생명이 위태로울 수 있다³⁴⁾. 신생아에서 부신부전증을 일으키는 glucocorticoid 용량과 기간에 대해서는 아직 알려져 있지 않지만 1주일 이하로 사용하는 경우는 부신부전증을 일으키지 않으나, 30일 이상 사용하는 경우에는 일시적으로 부신부전증을 일으킬 수 있다.

(5) 미숙아에서 부신 부전증(adrenal insufficiency in pre-term)

미숙아에서 저혈압은 흔하게 나타나는 현상이다. 미숙아에서 생후 1주일 이내에 혈량을 증가하는 약물과 혈압 상승 치료에 반응이 없고, corticosteroid 투여 후 즉각적으로 2시간 이내에 반응하면서 저혈압의 정도가 심하고 패혈증 쇼크와 비슷한 증상을 나타내는 경우에 부신부전증을 의심할 수 있다. 미숙아에서 부신부전증으로 인한 심한 저혈압은 빈도는 드물지만 쉽게 간과될 수 있으며 치료를 적절히 못하는 경우에는 환아에게 치명적인 결과를 초래할 수 있다.

(6) 부신 부전증 치료

즉각적인 수액요법이 필요하며, 저혈당, 저나트륨혈증, 저혈량

을 교정하기 위하여 첫 1시간동안 5% 포도당이 함유된 0.9% 생리식염수(20 mL/kg)를 정맥으로 투여한다. 고칼륨혈증이 심한 경우에는 정맥내로 칼슘이나 중탄산나트륨, 포도당과 인슐린, 직장내에 potassium binding resin(Kayexalate)를 투여할 수 있다. 수용성 hydrocortisone sodium succinate(Solucortef)를 영아에서는 10 mg, 견는 연령의 소아(toddler)에서 25 mg, 나이가 든 소아의 경우 50 mg, 사춘기에는 100 mg을 첫 24시간 동안 6시간 간격으로 투여한다. 임상적인 상태가 좋아지면 다음 24시간동안 양을 점점 줄여나가면서 부신피질호르몬을 경구 투여한다.

2) 선천성 부신 피질 과형성증(congenital adrenal hyperplasia, CAH)

코티졸 및 알도스테론 생성에 관여하는 효소의 선천적 결핍으로 고혈압, 탈수증세 및 피부 착색이 나타나고, 코티졸 분비저하에 의하여 부신피질자극호르몬의 과잉분비가 일어나 부신 피질 조직의 과형성을 초래하고, 일부 형태에서는 부신 성호르몬(androgen)의 과잉 분비에 의한 외성기의 남성화를 일으키며 모든 형태에서 상염색체 열성유전을 한다. 선천성 부신피질 과형성증에는 21-수산화(hydroxylase) 결핍증, 11 β -수산화 결핍증, 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase 결핍증, 17 α -수산화 결핍증, Cholesterol desmolase 결핍증이 있는데 신생아에서 가장 흔한 질환은 21-수산화(hydroxylase) 결핍증이다.

(1) 21-수산화(hydroxylase) 결핍증

선천성 부신피질과형성증의 95%에서 21-수산화효소 결핍이 원인이 된다. 임상 양상의 심한 정도에 따라 전형적인 형태인 염분소실형(salt-wasting form)과 단순남성화형(simple virilizing), 비전형적인 형태인 늦게 나타나는 형태(late-onset type)로 분류된다. 단순남성화형의 경우 여성에서는 외부생식기의 남성화 현상으로 다양한 정도의 애매모호한 성기 모습을 나타낸다. 남성에서는 외부생식기가 정상이기 때문에 부신성호르몬의 과다형성으로 인한 증상인 음경의 크기 증가, 음모의 발현 등이 나타나기 전까지는 모르고 지나갈 수도 있다. 남성화외에도 성조숙증, 저신장이 나타나며 특히 여자에서는 불임증이 초래될 수 있다. 염분소실형의 경우 단순남성화형때 보이는 임상증상이외에도 알도스테론의 결핍으로 출생 후 수주 내에 구토, 기면, 탈수, 속 등의 염분소실위기(salt-losing crisis)증상 및 전해질의 불균형이 나타날 수 있다. 비전형적인 형태인 late-onset form인 경우에는 출생시에는 증상이 없다가 사춘기로 진행함에 따라 부신성호르몬 과잉증세를 보여서 월경불순, 심한 여드름, 남성형 체모(hirsutism), 불임 등의 증세를 보이고, 성조숙증, 저신장을 나타낸다. 치료는 하이드로코티손(코티졸) 10-20 mg/m²/day을 하루에 세 번으로 나누어 경구 투여하며, 특히 신생아에서 새롭게 진단된 경우에는 과도하게 활성화된 HPA 축을 억제하기 위하여 초기 용량으로 상당히 고용량이 필요한 경우도 있으나 성장억제, 비만을 보일 수 있으므로 주의하여야 한다. 감염이나, 수술과 같은 스트레스가 있을 때는 2-3배로 용량을 사용하여야 한

다. 성장판이 닫힌 이후에는 프레드니손이나 프레드니솔론을 2-4 mg/m²/day를 하루에 두 번으로 나누어 투여할 수 있다. 염류코르티코이드 투여는 신생아시기에는 모든 전형적인 선천성 부신피질과형성증 환자에게 투여하여야 하며, 대부분의 단순남성화형에서도 혈장 레닌활성도가 증가 되어 있으며, 이 경우에는 염류코르티코이드를 보충해주면 당류코르티코이드 용량을 줄일 수 있다.

신생아시기에는 혈중 알도스테론 농도가 높기 때문에 염류코르티코이드에 민감도가 떨어져서 생후 수개월동안에는 9 α -fluorocortisone(Florinef)를 0.15-0.3 mg/day과 sodium chloride를 1-3 g/day를 함께 사용하기도 한다. 그 이후에는 florinef를 0.05-0.15 mg/day를 사용한다. 수술적 교정은 외부성기가 남성화된 여자 환자의 경우 생후 4-12개월 사이에 수술을 시행하는 것을 권장한다. 음핵을 전부 제거하는 수술(clitorectomy)은 시행하지 않으며, glans와 dorsal neurovascular bundle을 보존하고 발기 조직의 일부를 제거하는 음핵 축소술(clitoral reduction)을 시행한다. 최근에는 1 stage로 질성형술(vaginoplasty), 요생식동 교정과 음핵 축소술을 같이 시행한다³⁵⁾.

추적 검사는 매 3개월마다 성장을 측정해야 하며 혈중 androstenedione, DHEA, DHEA-S, 테스토스테론을 반드시 검사하여야 하며 골연령은 적어도 매년 평가하여야 한다. 17-OHP 농도 측정은 치료의 지표로 유용하게 이용되나, 일내변동과 스트레스에 과민하게 반응하므로 해석에 주의가 필요하다. 17-OHP와 androstenedione 측정은 아침 일찍 약을 먹기 직전에 검사해야 한다.

결 론

대부분의 질병이 있는 신생아들은 스트레스에 정상적인 부신 기능을 나타내고, 스트레스 용량의 부신피질 호르몬제를 필요로 하지 않는다. 기저 코티졸 농도가 15 μ g/dL(414 nmol/L) 이하인 급성 질환이 있는 일부 신생아에서는 부신부전증을 시사하고, 높은 사망률을 나타내며, 이차적인 부신 기능 평가가 필요하다. 부신기능 평가를 위해 어른이나, 소아와 달리 신생아에서는 ACTH 자극 검사와 CRH 자극검사를 많이 사용하는데 자극 검사 후 코티졸 농도가 17 μ g/dL(469 nmol/L)이하는 부신부전증을 의미하게 된다. 급성질환을 앓고 있는 신생아에서 부신부전증을 조기에 진단하고 치료하기 위해서는 신생아를 대상으로 대단위 연구를 통해, 부신기능을 평가하는 방법, 자극검사에 필요한 약물의 적정 용량, 자극 반응에서 부신부전증을 시사하는 코티졸 수치에 대한 의견 확립이 필요하다.

References

- 1) Liggins GC. Fetal lung maturation. Aust N Z J Obstet Gynaecol 1994;34:247-50.

- 2) Gross I. Regulation of fetal lung maturation. *Am J Physiol* 1990;259:L337-44.
- 3) Pepe GJ, Albrecht ED. Regulation of the primate fetal adrenal cortex. *Endocr Rev* 1990;11:151-76.
- 4) Wallace AM, Beesley J, Thomson M, Giles CA, Ross AM, Taylor NF. Adrenal status during the first month of life in mature and premature human infants. *J Endocrinol* 1987; 112:473-80.
- 5) Kangarloo H, Diamant MJ, Gold RH, Barrett C, Lippe B, Geffner M, et al. Sonography of adrenal glands in neonates and children :changes in appearance with age. *J Clin Ultrasound* 1986;14:43-7.
- 6) Hata K, Nagata H, Nishigaki A, Aoki S, Hata T, Murao F, et al. Ultrasonographic evaluation of adrenal involution during antenatal and neonatal periods. *Gynecol Obstet Invest* 1988; 26:29-32.
- 7) Mesiano S, Jaffe RB. Developmental and functional biology of the primate fetal adrenal cortex. *Endocr Rev* 1997;18: 378-403.
- 8) Carr BR, Parker CR, Porter JC, MacDonald PC, Simpson ER. Regulation of steroid secretion by adrenal tissue of a human anencephalic fetus. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 50:870-3.
- 9) Kraiem Z, Sack J, Brish M. Serum cortisol levels: the first 10 days in full-term and preterm infants. *Isr J Med Sci* 1985;21:170-2.
- 10) Wittekind CA, Arnold JD, Leslie GI, Luttrell B, Jones MP. Longitudinal study of plasma ACTH and cortisol in very low birth weight infants in the first 8 weeks of life. *Early Hum Dev* 1993;33:191-200.
- 11) Bolt RJ, van Weissenbruch MM, Lafeber HN, Delemarre-van de Waal HA. Development of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the fetus and preterm infant. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002;15:759-69.
- 12) Spering MA. *Pediatric endocrinology*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Co 2002:385-438.
- 13) Helbock HJ, Insoft RM, Conte FA. Glucocorticoid-responsive hypotension in extremely low birth weight newborns. *Pediatrics* 1993;92:715-7.
- 14) 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.
- 15) Watterberg KL, Scott SM. Evidence of early adrenal insufficiency in babies who develop bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1995;95:120-5.
- 16) Merz U, Pfaffle R, Peschgens T, Hornchen H. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in preterm infants weighing < or = 1250 g: association with perinatal data and chronic lung disease. *Acta Paediatr* 1998;87:313-7.
- 17) Watterberg KL. Adrenocortical function and dysfunction in the fetus and neonate. *Semin Neonatol* 2004;9:13-21.
- 18) Watterberg KL, Gerdes JS, Gifford KL, Lim HM. Prophylaxis against early adrenal insufficiency to prevent chronic lung disease in premature infants. *Pediatrics* 1999;104:1258-63.
- 19) Banks BA, Stouffer N, Cnaan A, Ning Y, Merrill JD, Ballard RA, et al. Association of plasma cortisol and chronic lung disease in preterm infants. *Pediatrics* 2001;107:494-8.
- 20) Watterberg KL, Shaffer ML, Garland JS, Thilo EH, Mammel MC, Couser RJ, et al. Effect of dose on response to adrenocorticotropin in extremity low birth weight infants. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6380-5.
- 21) Langer M, Modi BP, Agus M. Adrenal insufficiency in the critically ill neonate and child. *Curr Opin Pediatr* 2006;18: 448-53.
- 22) Soliman AT, Taman KH, Rizk MM, Nasr IS, Alrimawy H, Hamido MS. Circulating adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and cortisol concentrations in normal, appropriate-for-gestational-age newborns versus those with sepsis and respiratory distress: Cortisol response to low-dose and standard-dose ACTH tests. *Metabolism* 2004;53:209-14.
- 23) Karlsson R, Kallio J, Toppari J, Kero P. Timing of peak serum cortisol values in preterm infants in low-dose and the standard ACTH test. *Pediatr Res* 1999;45:367-9.
- 24) Fernandez E, Schrader R, Watterberg KL. Prevalence of low cortisol values in term and nearterm infants with vasopressor-resistant hypotension. *J Perinatol* 2005;25:114-8.
- 25) Tantivit P, Subramanian N, Garg M, Ramanathan R, deLemos RA. Low serum cortisol in term newborns with refractory hypotension. *J Perinatol* 1999;19:352-7.
- 26) Ng PC, Wong GW, Lam CW, Lee CH, Wong MY, Fok TF, et al. The pituitary-adrenal responses to exogenous human corticotropin releasing hormone in preterm, very low birth weight infants. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:797-9.
- 27) Karlsson R, Kallio J, Irjala K, Ekblad S, Toppari J, Kero P. Adrenocorticotropin and corticotropin-releasing hormone tests in preterm infants. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4592-5.
- 28) Oelkers W. Dose response aspects in the clinical assessment of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis, and the low-dose adrenocorticotropin test. *Eur J Endocrinol* 1996;135:27-33.
- 29) Wilson DM, Baldwin RB, Ariagno RL. A randomized, placebo-controlled trial effects of dexamethasone on hypothalamo-pituitary-adrenal axis in preterm infants. *J Pediatr* 1988; 113:764-8.
- 30) Tanaka T, Hibi I, Shimizu N, Imura H, Tanaka K, Fukata J, et al. Evaluation of hypothalamo-pituitary-adrenocortical function in children by human corticotropin-releasing hormone test. *Endocr J* 1993;40:581-9.
- 31) Perry M, Kaftori JK, Bar-Major JA. Sonography for diagnosis and follow up of neonatal adrenal hemorrhage. *J Clin Ultrasound* 1981;9:397-401.
- 32) Moshang T Jr, Rosenfield RL, Bongiovanni AM, Parks JS, Amrhein JA. Familial glucocorticoid insufficiency. *J Pediatr* 1973;82:821-6.
- 33) Zanaria E, Muscatelli F, Bardoni B, Strom TM, Guioli S, Guo W, et al. An unusual member of the nuclear hormone receptor superfamily responsible for X-linked adrenal hypoplasia congenita. *Nature* 1994;372:635-41.
- 34) Ng PC, Wong GW, Lam CW, Lee CH, Wong MY, Fok TF, et al. Pituitary-adrenal response in preterm very low birth weight infants after treatment with antenatal corticosteroids. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3548-52.
- 35) Ogilvie CM, Crouch NS, Rumsby G, Creighton SM, Liao LM, Conway GS. Congenital adrenal hyperplasia in adults: a review of medical, surgical and psychological issues. *Clin Endocrinol* 2006;64:2-11.