

Wilson 병의 진단시 임상 발현 양상에 대한 고찰

인제대학교 의과대학 부산백병원 소아과학교실

양태진 · 지근하 · 송민섭 · 황태규

The Study of the Initial Presentations of Wilson Disease at Diagnosis

Tae Jin Yang, M.D., Geun Ha Ji, M.D., Min Seop Song, M.D.
and Tae Gyu Hwang, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Inje University,
Busan Paik Hospital, Busan, Korea

Purpose: To review the clinical and laboratory features of patients with Wilson disease at diagnosis.

Methods: In this retrospective study, records of all 20 patients, who were diagnosed as having Wilson disease at the Paik hospital in Busan from 1990 to 2000, were reviewed.

Results: Out of 20 patients, 12 patients (60%) have hepatic presentation alone, 2 patients (10%) have neurologic presentation, 4 patients (20%) have hepatic and neuropsychiatric presentation, and one patient (5%) has hematologic presentation at diagnosis. One patient (5%) has neither symptom nor laboratory finding of Wilson disease except very low serum ceruloplasmin level and positive family history. Family screening test revealed 3 cases of Wilson disease. 12 patients were revealed to be combined with liver cirrhosis at diagnosis.

Conclusion: Early diagnosis and treatment is very important in patients with Wilson disease. Children or adolescents who manifest symptoms of hepatitis, who has prolonged elevation of liver enzymes, and has family history of hepatitis of unknown origin, with mild hematologic or urinary abnormalities must be suspected to have Wilson disease. Also, in adolescents with extrapyramidal symptoms or other neuropsychiatric symptoms, liver function test should be done. (**Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr 2001; 4: 199~206**)

Key Words: Wilson disease, Diagnosis

접수 : 2001년 8월 2일, 승인 : 2001년 9월 5일

책임저자 : 송민섭, 614-735, 부산광역시 진구 개금동 633-165, 인제대학교 의과대학 소아과학교실

Tel: 051-890-6290, Fax: 051-895-7785, E-mail: msped@netian.com

서 론

윌슨병은 상염색체 열성으로 유전되며 구리의 담도 배설 장애로 인하여 간과 뇌의 기저핵, 눈, 신장 등 여러 조직에 구리가 침착되는 질환이다. 소아에서의 임상 증상은 간 증상이 대다수를 차지하며, 이는 증상이 없이 간 효소의 상승만 보이는 경우에서부터 급성 간염, 간경화와 전격성 간 부전을 보이는 경우까지 다양하게 나타난다. 사춘기 이후로는 신경 및 정신 증상의 비율이 많아지는 것으로 알려져 있는데 신경 증상은 주로 운동 신경계의 문제로 추체외로 증상이나 소뇌 증상이 대부분을 차지하며 정신 증상은 보다 더 다양한 양상을 보인다. 이외에도 신장과 혈액 등 여러 장기를 침범하여 신세뇨관 산증이나 용혈성 빈혈 등을 일으킬 수 있다¹⁾. 이런 증상들을 보이는 소아에서 특히 가족력이 있는 경우에는 윌슨병을 생각해 볼 필요가 있다.

저자들은 윌슨병으로 진단받은 환자들의 진단 당시의 임상양상과 검사소견을 분석하고, 또한 이를 통하여 초기 발견의 중요성과 그 가능성을 고찰하여 보고자 이 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1990년 1월부터 2000년 12월까지 인제대학교 부산 백병원에 입원하여 혈중 ceruloplasmin과 구리 농도, 그리고 24시간 소변 내 구리의 양을 측정하여 윌슨병으로 진단 받은 환자 20례를 대상으로 후향적 연구를 시행하였다. 주로 진단 당시의 발현 증상의 내용과 첫 증상 발현 시기 및 증상 발생시부터 진단되기까지의 시간, Kayser-Fleicher ring의 동반 여부, 혈액학적 이상 및 혈뇨와 그 외 동반 증상들, 가족력과 뇌 영상 촬영 결과 등을 살펴보았다. 발현 증상의 내용은 간 증상, 신경 증상, 혹은 두 가지가 같이 나타난 경우와 기타로 구분하였다. 그리고 가족 검진은 혈중 ceruloplasmin과 혈중 구리 농도, 24시간 소변 내 구리의 양을 측정하

여 시행하였다.

결 과

1. 성별 분포 및 증상 발현 시기

20명의 환자들 중에 남자와 여자는 각각 10명씩으로 남녀비는 1 : 1로 비슷하였다. 첫 증상 발현 시기는 3세에서 31세까지 다양하였으나 17명의 환자에서 9~14세에 집중되어 있는 양상을 보였다 (Table 1, Fig. 1). 진단 당시 연령은 최소 연령이 1년 9개월이었으며 이 환아는 가족 검진상 발견되어 증상도 없고 AST/ALT도 정상이었으나 혈중 ceruloplasmin은 5 mg/dl로 의미있는 감소를 보였다. 최대 연령은 32세였다. 증상 발현에서 진단까지는 대부분 0~1년이 소요되었으나, 두 명의 환자에서 7년, 한 명은 5년이 소요되었다. 3명 중 한 명은 지속되는 간염에 대한 검사를 미루어 오다가 진단이 늦어졌으나 간경화나 신경 증상의 발현은 없었고, 나머지 두 명도 간염과 간경화에 대한 검사를 미루어 오다가 간경화의 진행 및 신경 증상이 동반된 이후에 다시 내원하여 진단 받았다.

2. 가족력

가족력은 5명에서 있었으며, 8번과 16번은 자매, 10번과 18번은 남매 관계이다 (Table 1). 이 중 18번 환아는 무 증상, 8번 환아는 간과 신경 증상이 있는 상태였으나 모두 가족 선별검사를 하여 발견하였다. 17번 환아는 남동생을 선별 검사하여 혈중 ceruloplasmin 2.44 mg/dl 및 24시간 소변 내 구리가 136 ug/dl로 윌슨병으로 진단하였으나 더 이상의 검사는 시행하지 못하여 본 연구 대상에서 제외하였다.

3. 임상 증상

임상 증상은 간 증상 단독발현이 12명으로 60%, 신경 증상 단독은 2명으로 10%, 간 증상과 신경 증상이 같이 동반된 경우는 4명으로 20%, 기타 1명으로 5%, 무증상 1명으로 5%를 보였다 (Table 1, Fig. 2).

Table 1. The Cand Laboratory Features of Patients with Wilson Disease at Diagnosis

No.	Sex	Age at Dx. (yr)	Age at Sx. onset	Hepatic symptoms	Neurologic symptoms	F/Hx	K-F ring	Ceruloplasmin (mg/dl)	s-Cu (ug/dl)	24hr urine Cu (ug/d)	Hemolytic Anemia	AST/ALT (U/L)	CT/MRI	GB stone	Persistent microscopic hematuria
1.	M	10	3	Hepatitis Liver	-	-	-	4.0	14.4	1,551	-	135/267	normal	-	-
2.	M	32	31	Liver cirrhosis	-	-	+	3.9	38	696	-	52/28	normal	-	-
3.	M	9	9	Hepatitis	-	-	+	6.5	116	17,520	+	95/23	normal	-	+
4.	F	13	12	-	dysarthria	-	+	2.15	43.8	148	-	70/30	abnormal	-	+
5.	M	11	11	Liver cirrhosis	-	-	+	5	35	2,485	+	118/26	normal	-	-
6.	F	11	11	Liver cirrhosis	-	-	+	4.0	39	39	-	63/3	abnormal	-	-
7.	M	24	24	-	Tremor, Gait disturbance	-	+	7.0	-	168	-	13/11	abnormal	-	-
8.	F	21	14	Liver cirrhosis	Tremor, Dysarthria	-	+	2.1	39	302	-	31/26	normal	+	-
9.	F	11	11	Liver cirrhosis	Athetoid movement	-	+	1.96	35	210	-	24/16	abnormal	+	-
10.	F	12	12	Liver cirrhosis	Major Depression	brother	+	7	145	585	-	127/73	not checked	-	-
11.	M	12	12	Liver cirrhosis	-	-	+	2.9	60	1,642	-	102/32	not checked	-	+
12.	F	9	9	elevated AST/ALT	-	-	-	3	66.3	277	-	322/454	normal	-	-
13.	F	5	5	elevated AST/ALT	-	-	+	6 이하	61.2	125	-	75/234	not checked	-	-
14.	M	14	9	Liver cirrhosis	coordination defect	-	+	7 이하	41	76	+	56/45	abnormal	-	-
15.	F	10	10	Liver cirrhosis	-	-	+	7 이하	88	1,472	+	65/44	not checked	-	-
16.	F	13	13	Liver cirrhosis	-	sister	+	13.7	180	1,010	+	87/11	not checked	+	-
17.	M	11	10	Liver cirrhosis	-	brother	+	4.1	36	484	-	106/31	not checked	-	-
18.	M	1	-	-	-	sister	-	5	206	32	-	57/27	not checked	-	-
19.	F	13	13	hyperbilirubinemia	-	-	+	7	97	1,925	+	52/25	normal	-	-
20.	M	12	12	Liver cirrhosis	-	-	+	17.3	44	781	-	68/44	not checked	-	+

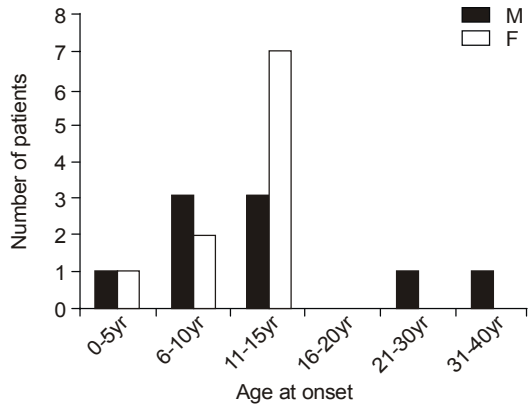


Fig. 1. Age at onset & sexual distribution.

발생 연령 별로 분류하면 10세 이전에 증상이 발현된 경우는 3명(15%)으로 모두 간 증상 단독으로 나타났고, 10대에 증상이 발현된 경우는 13명(65%)으로 그 중 간 증상 단독을 보인 경우가 8명(61.5%), 신경 증상 단독은 1명(7.7%), 간 증상과 신경 증상을 같이 보인 경우가 3명(23%), 기타 증상이 1명(7.7%)이었다(Table 1). 20대에 증상이 발현된 경우는 2명(10%)으로 이중 한 명은 신경 증상 단독, 한 명은 간과 신경 증상을 나타내었다. 30대에 첫 증상이 발현된 경우도 1명(5%) 있었는데 신경 증상 없이 간 증상만 보였으며 진단시 이미 간경화가 진행되어 있었다. 나머지 한 명(5%)은 상기 기술한 것 같이 1년 9개월 된 남아로 무증상에 간염의 증거도 없으며 가족 검진 상에 혈중 ceruloplasmin의 의미 있는 감소를 보인 경우이다.

간 증상을 보인 16명 중 2명은 무증상으로 AST/ALT의 증가만 우연히 발견되었고, 그 외에 황달 등의 간염의 증상을 보이는 경우는 Table 1에서 Hepatitis 군으로 분류하였다. 12명에서 진단 당시 혹은 그 이전에 초음파 상에 간경화로 진단을 받았으며, 2명은 간경화 없이 증상을 동반한 만성 간염의 소견을 보였다. 또한 초음파 상에 담낭 내 결석을 보인 경우가 3례(15%) 있었다. 간 조직 검사는 2례에서 시행하였으며, 모두 윌슨병을 시사하는 소견을 보였다.

신경 증상과 정신 증상으로서는 진전, 구음 장

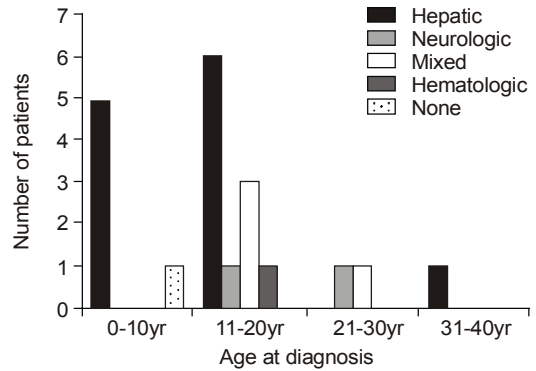


Fig. 2. Type of clinical manifestation at diagnosis.

애, 보행 장애를 보이는 환자가 3명, 사지의 운동 조절 장애를 보이는 환자가 1명, 행동과 생각의 진행이 느리고 아테토이드 양상을 보이는 환자가 1명 있었으며, 주요 우울 장애로 진단 받은 환자도 1명 있었다. 뇌 MRI 혹은 CT 스캔은 11명에서 시행하였는데 4명에서 의미있는 기저핵 병변을 볼 수 있었다. 그 중 한 명은 전반적으로 진행된 뇌 위축을 동반하고 있었고 이들은 모두 신경 증상이 있었다.

혈액 증상으로 Coombs 음성 용혈성 빈혈로 진단한 경우가 20명 중 6례에 해당하였으며 이들의 혈색소는 6.0~9.0 g/dl 로 평균 7.25 g/dl 망상적혈구는 5.5~13.4%로 평균 8.4%였다. 이들은 모두 D-penicillamine 치료 후 경과를 관찰하였을 때 호전되는 소견을 보였다. 그중 한 명은 13세 여아로 내원 당시 창백하고 공막에 황달을 보였다. 간 기능 검사 상에 AST/ALT는 52/25 U/L였으나 총 빌리루빈/포합형 빌리루빈 2.4/1.1 mg/dl였고, 혈액 검사 상에 혈색소 6.8 g/dl, 망상적혈구 7.8%, Coombs 음성이었으며 백혈구 1,980/mm³, 혈소판 74,000/mm³으로 점차 범혈구 감소증의 소견을 보였다. 골수검 사상 세포충실성(cellularity)은 30%였고 골수구계 : 적혈구계 비율(M : E ratio)은 0.4 : 1로 심한 적혈구계의 증식(erythroid hyperplasia) 소견 보였다. 골수 무형성 발증(Aplastic crisis)으로 진단하였으며 수혈 등의 보존적 치료 후 정상화되었다. K-F ring 은 양성이었다. 이후 D-penicillamine을 투여하였고

다시 빈혈은 보이지 않았다. 복부 초음파 상에는 간염이 의심이 되었으나 간경화로의 진행 소견은 없었으며 뇌 MRI 소견은 정상이었다.

4. Kayser-Fleischer ring

Kayser-Fleischer ring은 20명 중 17명(85%)에서 보였으며 모두 진단시에 관찰되었고 Kayser-Fleischer ring이 없었던 경우는 가족 검진에서 발견된 1년 9개월된 환아와 무증상이나 간효소 증가를 보인 환아, 간경화 없이 만성 간염을 보인 환아가 각각 1명씩이었다.

5. 검사 소견

진단 당시 ceruloplasmin은 1.96~17.3으로 평균 5.8 mg/dl였다. 혈중 구리 농도는 1년 9개월 된 환아의 206 ug/dl를 제외하였을 때 14.4에서 180 ug/dl로 평균 63.8 ug/dl였으며, 24시간 소변 내 구리의 양은 상기 환자의 32 ug/day를 제외하고는 39~17,520 ug/day으로 평균 1657.7 ug/day이었다. 24시간 소변 내 구리 배설량이 높지 않았던 경우는 3례가 있었는데 모두 혈중 ceruloplasmin이 7 mg/dl 이하였고, 그 중 2례는 간경화와 동반하여 뇌 MRI 및 CT소견상 기저핵에 특징적인 소견을 보였으며, 1례는 가족력상 누나가 윌슨병으로 진단 받았고 환아는 다른 간 질환의 증거 없이 혈중 ceruloplasmin의 농도가 5 mg/dl로 감소하여 진단하였다 (Table 1).

진단 당시 AST/ALT의 의미있는 증가는 11명(55%)에서 있었고 그 중 8명은 단지 중등도의 증가만 보였으나, 3명(15%)에서 ALT가 200 U/L 이상의 증가를 보였다. 진단시 PT/PTT도 12명에서 이상 소견을 보였고 PT의 증가가 보다 심하여 최대 32초까지의 연장이 있었다. 혈중 빌리루빈의 증가와 저알부민 혈증은 9명에서 보였으며, 이들은 모두 14세 이하의 간증상을 주소로 내원한 환자들이었다.

소변 검사에서 단백뇨, 당뇨, 및 산도의 이상은 보이지 않았으나 오랫동안 지속되는 미세 혈뇨가 4례에서(20%) 있었다.

6. 치료 부작용 및 경과

D-penicillamine으로 치료하였을 때 부작용은 1명에서 전신의 피부발진 소견을 보였고 약물 중단 후 다시 사용하였을 때 호전되는 양상을 보였다. 대부분 약물치료 후 더 진행하지 않거나 증상의 호전을 보이고 있으나 2례에서 진단 후 1년 내에 사망하였고 사인은 간 경화와 그로 인한 식도 정맥류 출혈이었으며, 1례는 역시 수 차례 식도 정맥류 출혈로 치료받던 중 전원되었다.

고 찰

1912년 Kinner Wilson이 간경화와 lenticular nuclei의 연화를 보이면서 중추신경계의 퇴행성 질환을 보이는 질환을 progressive lenticular degeneration으로 명명하였으며¹⁾, 그 후 그의 이름을 따서 Wilson disease라고 부른다.

윌슨병은 상염색체 열성으로 유전되며, 대략 1/30,000의 유병률을 보인다. 보인자 상태는 1/90 정도로 밝혀지고 있으며²⁾, 일부 집단에서 특이하게 높은 유병률을 보이므로³⁾ 가족검진은 필수적이다. 본 연구에서도 가족검진에서 진단한 예가 3명이었고, 그 중에 1명은 1년 9개월 영아로 간 기능 검사도 정상이었다.

윌슨병의 유전자는 13번 염색체의 장완에 위치한다. 유전자 검사법이 보인자의 발견이나 출생 전 조기진단을 위한 검사법으로 가능한지에 대한 연구들이 시행되어져 왔으나, 돌연변이의 종류가 너무 많기 때문에 제한이 있다. 비교적 흔한 돌연변이들은 묶어서 선별검사를 할 수 있지만, 이러한 돌연변이 중 하나라도 없는 것이 윌슨병이 아니라고 할 수 있는 근거는 되지 못한다^{4~6)}.

구리의 담도 배설 장애가 출생시부터 있더라도 윌슨병의 임상 발현은 4~5세 이전에는 드물다. 구리는 처음에 간에 침착되고 이후 신경계, 각막, 콩팥, 혈액, 골격계 및 그 외의 조직에 침착된다. 이러한 장기별 분포의 변화는 소아기 윌슨병의 임상 양상의 진행과정과 평행한다. Walshe와 Sche-

inberg 등의 연구를 모아보면⁴⁾ 첫 발현 증상으로 10세 이전에는 간 증상이 83%, 신경 정신계의 증상이 17%에서 보이며, 10~18세 사이에서는 간 증상이 52%, 신경 정신계 증상이 48%, 18세 이후에는 단지 24%에서 간 증상을 74%에서 신경 정신계 증상을 보인다고 하였다. 모든 연령층을 모으면 전체적으로 첫 증상이 49%에서 간 증상, 46%에서 신경 정신계 증상이었다. 보다 최근에 Kalra 등⁷⁾이 발표한 바에 의하면 25명의 윌슨병으로 진단받은 소아들 중에 진단 당시 발현 증상으로 간 증상이 20%, 신경 증상이 20%, 복합 발현이 36%, 기타 8%, 무증상 16%였다. 본 연구에서도 간 증상이 20명 중 12명으로 60%, 신경 증상은 2명으로 10%, 간 증상과 신경 정신계 증상이 같이 동반된 경우는 4명으로 20%, 기타 혈액 증상이 1명으로 5%, 무증상 1명으로 5%를 보였다.

증상이 보다 늦게 발현되는 경우도 있다. Hefter 등⁸⁾은 56세의 무증상의 윌슨병 환자를 보고하였으며, Wang 등⁹⁾은 49세 환자의 간 조직 소견에서 경도의 섬유화 소견과 지방 변성 이외에 다른 소견을 관찰할 수 없었다고 보고하면서 윌슨병의 발현 시기는 음식 섭취에 의한 구리의 부하량과 개개의 구리 독성에 대한 내성의 정도, 유전적인 차이 등에 의하여 차이가 있을 수 있다고 하였다. 그는 또한 늦게 증상이 발현되는 경우가 비교적 치료에 반응을 잘하고 예후가 좋다고 하였다. 이번 연구에서는 증상 발현 시기는 최소 3세에서 최고 31세였으며, 대부분은 9~14세에 집중되어 있는 양상을 보였다. 31세의 환자는 윌슨병으로 진단하기 1년 전에 간경화를 진단받은 환자로서 신경 증상은 없었으며, 이후 penicillamine을 투여 받고 나서 증상의 호전을 보이고 있다.

간 증상은 급성 간염, 전격성 간염, 만성 활동성 간염, 간경화 등으로 나타난다. 그 이외에 담도 결석을 보이기도 하며 간혹 무증상인 환자에서 aminotransferase만 증가되기도 한다. 본 연구에서는 간 증상은 16례(80%)에서 보였다. 초음파 검사상에 진단 당시 이미 12명(60%)에서 간경화를 보였고, 담낭 내 결석은 3명(15%)에서 확인되었다.

신경 정신계 증상 발현의 최소 연령은 6세, 최고 연령은 52세까지 보고되고 있다⁴⁾. 신경 증상은 주로 운동계에 국한되어 진전, 구음장애, 실조성 보행, drooling, 근 긴장 이상, 두통과 경련 등을 보일 수 있다. 정신 증상은 많은 형태를 취하여 불안, 우울증, 강박성 장애 같은 신경증과 치매, 정신분열증, 반사회적 행동, 알콜 중독 등의 양상을 보인다^{4,6)}. 본 연구에서는 구음 장애, 진전, 보행 장애, 운동조절 장애 등의 신경 증상을 보였으며 한 명에서 정신 증상인 주요 우울증을 보였다.

두부 CT 소견은 Williams와 Walshe¹⁰⁾의 조사에 의하면 60명의 환자 중 73%에서 뇌실의 확장 소견을 보였고, 63%에서 대뇌 피질의 위축, 55%에서 뇌간의 위축, 45%에서 기저 핵의 저음영, 10%에서 후와부(posterior fossa)의 위축을 보였다. 본 연구에서는 CT나 MRI에서 이상소견을 보인 4례 모두에서 뇌 기저핵 병변을 보였고, 그 중 1례에서는 전반적인 뇌 위축이 동반되었다.

안 증상으로는 특징적인 Kayser-Fleischer ring을 보이는데, 이는 초기에는 각막의 상극에만 생기지만, 곧 하극에도 생기고 전체적으로 둘러싸게 된다^{4,11)}. Copper chelator로 치료하면 점차 환이 가장 나중에 생긴 부위부터 사라지기 시작하여서 3~5년 동안에 완전히 사라지게 된다. 각막의 구리 침착은 간의 포화가 일어난 후 발생하므로 신경 혹은 정신 증상이 발생한 경우는 대부분 K-F ring이 항상 나타난다^{12,13)}. 본 연구에서는 20명 중 17명에서 K-F ring을 관찰하였고 한 예에서는 D-penicillamine 치료 후 K-F ring의 소실을 관찰하였다.

그 외에도 신장을 침범하여 근위 신세뇨관 산증, 단백뇨, 당뇨, 미세 혈뇨와 신결석을 보일 수도 있다. 혈액의 이상 소견으로는 혈관 내 용혈이 15%에서 나타나고, 대개 일시적이며 Coombs 음성 용혈성 빈혈을 보이고, 신경계나 간 증상과 관련 없이 나타날 수 있다⁴⁾. 이는 구리가 다량으로 혈중에 배출되어서 생기는 것으로 생각된다. 본 연구에서는 장기간의 지속성 혈뇨를 4명에서 볼 수 있었고, Coombs 음성 용혈성 빈혈을 6명에서 볼 수 있었으며 그 중 한 명은 골수 무형성 발증(aplastic crisis)

을 보였다.

골의 비석회화와 피부의 착색도 있을 수 있으며, 그 외에 보다 더 드문 것으로 당뇨병과 갑상선 기능 저하증, 부갑상선 기능 저하증, 이차성 무월경, 부정맥 등이 올 수 있다^{4,14}).

윌슨병은 진단과 치료의 시기가 환자의 치료 경과에 중요하다. 그러나 다른 유전성 대사질환들과는 달리 전체 신생아의 선별검사가 의미가 없는 것은 신생아에서는 정상적으로도 혈중 ceruloplasmin이 감소되어 있고 간 효소 수치의 증가는 아직 나타나지 않기 때문이다. 또한 발생분포가 골고루 퍼져있는 것이 아니라 가족력을 가지고 특정 집단에 밀집되어 있으므로 환자가 있는 가족에서 혈중 ceruloplasmin과 소변 내 구리, 간 효소 수치와 각막을 검사하는 것이 좋을 것이다. 소아기에 간염의 증상이나 지속적으로 증가된 간 효소 수치를 보일 때나 가족 중에 원인이 밝혀지지 않은 간 질환의 가족력이 있을 때에는 윌슨병을 의심해 보아야 하겠다. 또한 청소년기 이후에 추체외로 증상이나 소뇌 증상 등 운동 신경계의 증상을 호소하든지 혈액 이상, 소변 검사상 이상이 복합적으로 나타나는 경우 등에서도 꼭 혈중 ceruloplasmin을 확인해 보아야 한다.

윌슨병에서 aminotransferase는 보통 경도나 중등도의 증가만 보이며, 전격성 간부전에서 대량의 간세포 괴사가 일어날 때에도 상대적으로 낮은 수치를 보인다. 보통 AST의 상승이 ALT의 상승보다 더 많은데 이는 경도의 용혈이 자주 동반되기 때문이다⁷). 본 연구에서도 AST/ALT의 상승은 그리 높지 않았다. 혈청 구리는 보통 낮게 측정되지만, 전격성 발현이 나타날 때에는 간세포의 무수한 파괴로 인하여 대량의 구리가 흘러나오기 때문에 높아질 수 있다. 혈중 ceruloplasmin은 신생아에서는 정상적으로도 4~5 mg/dl로 낮지만 생후 1년경에는 성인치에 이른다. 20 mg/dl 이하이면 의미가 있으나 ceruloplasmin이 급성 반응성 단백이므로 감염이나 염증으로 인해 증가할 수 있으며, estrogen이 ceruloplasmin의 합성을 촉진하므로 경구 피임약 복용이나 임신시에도 상승하여, 윌슨병 환자의 약

5%에서는 정상 수치를 보인다. 역으로 흡수장애나 심한 영양결핍, 신 질환의 일부 등에서 ceruloplasmin 감소를 볼 수 있다^{4,15}).

치료제로 쓰이는 penicillamine의 부작용은 많게는 20%까지 보고되고 있다. 초기에 발생하는 것으로는 과민반응으로서 피부발진과 발열, 임파선 종대와 범혈구 감소증 등이 올 수 있고, 계속 사용시 신증후군과 여러 가지 피부 병변 및 루푸스 같은 결체조직 병변들이 올 수 있다. 이런 경우에는 일시적으로 penicillamine 투여를 잠시 중단한 뒤, 재투여하기 전에 prednisone을 2~3일간 경구 복용하며 penicillamine을 저용량부터 재투여하면 대부분 호전된다. 그러나 골수 기능 부전이 온 경우에는 즉시 투여를 중단하고 trientine으로 대체하여 사용해야 한다⁴). 본 연구에서는 1례에서 전신에 피부발진이 있었으나 일시 중단한 뒤 서서히 재투여하였을 때 다시 발진이 발생하지는 않았다. 비교적 치료 초기에 penicillamine 투여에 의해 간에 있던 구리가 뇌로 재배치되어, 뇌 증상이 있던 환자에서 증상이 심해지거나 간증상만 있던 환자가 오히려 뇌 증상이 발현되는 경우들도 보고되고 있다^{5,6,15}).

본 연구에서 윌슨병의 초기 발현 증상으로 간 증상이 60%를 보였으나 연구 대상이 20례에 지나지 않아 향후 보다 많은 수를 대상으로 연구하며 빠른 진단과 치료에 도움이 되도록 하여야겠다.

요 약

목적: 윌슨병으로 진단 받은 환자들의 진단 당시의 임상 양상의 분포, 발병 연령과 검사 소견들을 파악하고, 또한 초기 발견의 중요성을 고찰하고자 본 연구를 시행하였다.

방법: 1990년 1월부터 10년간 부산 백병원에 입원하여 윌슨병으로 진단 받은 환자 20례를 대상으로 진단 당시의 증상과 증상 발현시기, 진단까지의 기간, 검사 소견 등을 후향적으로 조사하였다.

결과: 20명의 환자들 중에 간 증상 단독 발현은 12명(60%), 그 중 2명은 우연히 AST/ALT가 증가된 것을 발견한 경우였으며, 신경 증상 단독 발현

은 2명(10%), 신경 정신증상과 간 증상이 같이 나타난 경우는 4명(20%), 혈액 증상이 주된 경우 1명(5%), 그리고 증상이 없으며 AST/ALT도 정상이나 가족 검진에서 혈중 ceruloplasmin이 감소된 것을 발견한 경우가 1명(5%) 있었다. 모든 환자들에게서 혈중 ceruloplasmin의 농도는 유의하게 낮았다. 가족력은 5례에서 있었다. 간 증상은 진단시 이미 간경화로 진행한 것을 초음파로 진단한 경우가 12명(60%)이었으며, 이 중 2명이 진단 후 1년 내에 사망하였다.

결 론: 윌슨병은 빠른 진단과 치료가 중요하다. 그러나 다른 유전성 대사질환들과는 달리 전체 신생아의 선별검사는 의미가 없으며, 환자가 있는 가족에서 혈중 ceruloplasmin과 소변 내 구리, 간 효소 수치와 각막을 검사하는 것이 좋다. 소아기에 간염의 증상이나 지속적으로 증가된 간 효소 수치를 보일 때 또는 가족 중에 원인이 밝혀지지 않은 간 질환의 가족력이 있을 때에는 윌슨병을 의심해 보아야 하겠다. 또한 청소년기 이후에 추체외로 증상이나 소뇌 증상 등 운동 신경계의 증상을 호소하든지 혈액 이상, 소변 검사상 이상이 복합적으로 나타나는 경우 등에서도 혈중 ceruloplasmin을 꼭 확인해 보아야 한다. 그 외에 신경 증상 및 정신 증상을 주소로 내원한 경우에도 간기능 검사를 꼭 시행해 보아야 하겠다.

참 고 문 헌

- 1) Wilson SAK. Progressive lenticular degeneration: A familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver. *Brain* 1912;34:295-507.
- 2) Sternlieb I, Scheinberg IH. Wilson's disease. In: Wright R, Millward-Sdler GH, Alberti KGMM, et al, editors. *Liver and Biliary Disease*. London: W.B. Saunders Company; 1985. p. 949-61.
- 3) Schilsky M. Wilson disease: Genetic basis of copper toxicity and natural history. *Semin Liver Dis* 1996; 16:83-95.
- 4) Sokol RJ, Narkewicz MR. Copper and Iron storage disorders. In: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF, editors. *Liver Disease in Children*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Co. 2001; 599-618.
- 5) Gollan J, Gollan T. Wilson disease in 1998: genetic, diagnostic, and therapeutic aspects. *J Hepatol* 1998; 28 suppl:128-36.
- 6) Loudiano G, Giltin JD. Wilson's disease. *Semin Liver Dis* 2000;20:353-64.
- 7) Kalra V, Khurana D, Mittal R. Wilson's disease-early onset and lessons from a pediatric Cohort in India. *Indian Pediatr* 2000;37:595-601.
- 8) Hefter H, Weiss P, Wesch H, Stremmel W, Feist D, Freund HJ. Late diagnosis of Wilson disease in a case without onset of symptoms. *Acta Neurol Scand* 1995; 91:302-5.
- 9) Wang X-P, Yang R-M. Wilson disease: asymptomatic or late-onset type? *Acta Neurol Scand* 1996;94:421.
- 10) Williams FJB, Walshe JM. Wilson's disease. An analysis of the cranial computerized tomographic appearance found in 60 patients and the changes in response to treatment with chelating agents. *Brain* 1981;104:735-52.
- 11) Wiebers DO, Hollenhorst RW, Goldstein NP. The ophthalmic manifestation of wilson's disease. *Mayo Clin Proc* 1997;52:409-16.
- 12) Demirkiran M, Jankovic J, Lewis RA, Cox DW. Neurologic presentation of Wilson disease without Kayser-Fleischer rings. *Neurology* 1996;46:1040-3.
- 13) Willet J, Kiechel SG. Wilson's disease with neurologic impairment but no Kayser-Fleischer rings [letter]. *Lancet* 1991;337:1426.
- 14) Loudiano G, Giltin JD. Wilson's disease. *Semin Liver Dis* 2000;20:353-64.
- 15) Porzio S, Iorio R, Vajro P, Pensati P, Vegnente A. Penicillamine-related neurologic syndrome in a child affected by Wilson disease with hepatic presentation. *Arch Neurol* 1997;54:1166-8.