

Wilson씨병 1례*

계명대학교 의과대학 소아과학교실

백태원 · 김명성 · 강진무

서 론

Wilson씨병(Hepatolenticular degeneration)은 동대사의 이상으로 신체 전신 특히 간, 뇌, 각막, 신장, 관절등에 동 침착으로 간경변증, 눈의 각막에 Kayser-Fleischer ring, 뇌기저막의 퇴행성변화등을 동반하는 진행성질환이다. 유전은 상염색체 열성으로 드문 대사성질환이다.

이 질환은 1912년 Kinnier Wilson¹⁾에 의하여 증추신경계의 퇴행성 병변과 무증상의 간경화가 동반된 질환으로 progressive lenticular degeneration으로 처음 기술되었으며 1921년 Hall²⁾에 의하여 구체적인 간증세로 Hepatolenticular degeneration이라는 용어가 사용되었다. 이 질환의 증상은 혈청내 ceruloplasmin부족과 장내에서 동의 흡수 증가로 인하여 증가된 동이 간경변, 증추신경계의 퇴행성질환, 신기능 장애등을 일으키며 눈의 각막 운부에 녹갈색의 Kayser-Fleischer ring의 특징적 소견을 보이게 된다. 또한 가끔 용혈성빈혈, 비장종대, 관절통의 소견을 나타내는 경우도 있다. 치료는 동의 흡수를 감소시키고 조직과 혈청내의 과잉된 동을 제거시키는 것으로 약제는 D-penicillamine, DTPA, ETPA, TETA, BAL등으로 조기 치료로 비교적 안전하고 효과적이다. 그러나 치료하지 않으면 간, 뇌에 진행성 장애를 초래하여 사망을 초래케 된다. 우리나라에서 조등³⁾, 장등⁴⁾의 증례보고와 이등⁵⁾, 박등⁶⁾의 고찰이 있으나 드물게 진단 되었다. 이에 저자는 소아과에 입원하여 치료한 Wilson씨병 한례를 체험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 레

환아: 안 ○ 용, 14세, 남자

주소: 전신부종, 전신 피부색소침착, 관절통 및 복부팽만

가족력: 특기할 사항은 없었으며 아버지, 어머니, 형, 누나 2명의 혈청 ceruloplasmin, 동과 노동량 모두 정상이었다.

현병력: 환자는 4년전부터 전신쇠약, 전신 피부색소침착이 있었으나 자신이나 부모는 이에 별 관심이 없었다. 입원 20일전부터 관절통, 전신부종, 복부팽만이 있었으며 미열로 지방병원을 거쳐 본원에 입원하였다.

이학적소견: 발육 및 영양상태는 중등도였으며 흉부 청진상 호흡음은 정상이었다. 복부는 중등도 팽만되어 있었으며 우상복부의 간비대와 좌복부의 비장종대(늑골하부 5cm)가 있었다. 피부는 전신적 색소침착이 보였으며 두통, 언어장애등의 신경학적 이상소견은 없었다. 육안으로 눈의 이상소견은 없었으나 slit lamp검사에서 Kayser-Fleischer ring이 보였다.

검사 및 방사선학적 소견: 입원당시 말초혈액소견은 혈색소 8.7mg/dl, 백혈구 3,500mm, 혈청속도 30mm/hr, 혈소판 43,000/mm이었다. 혈청 전해질 및 간기능검사는 정상범위내에 있었고, 간염 항원검사는 이상 없었으며, 혈청 빌리루빈치도 정상이었다. 총단백질 6.5g/dl, albumin 3.1g/dl, cholesterol 152mg/L였으나, 혈청 ceruloplasmin 11.7mg/dl, copper 26.83μg/dl로 감소 되었으며 24시간 urine copper 97.75μg/day으로 증가를 보였다(Table 1). 자기공명영상(MRI)에서 뇌의 양쪽 putamen의 high signal(Fig. 1)과 복부에서 간경화와 비장비대(Fig. 2)를 보였다.

조직검사: 간생검 조직검사상 간문맥의 섬유화와 활동성 piecemeal necrosis를 가진 만성활동성 간염(Fig. 3), 간세포의 glycogenated nuclei와 mild ballooning degeneration 소견을 보였다(Fig. 4).

* 이 논문은 1992년도 계명대학교 올종연구비 및 동산의료원 조사 연구비로 이루어졌다.

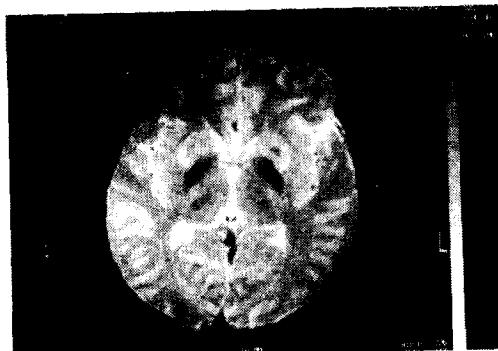


Fig. 1. MRI of the brain; High signal on the both putamen region.

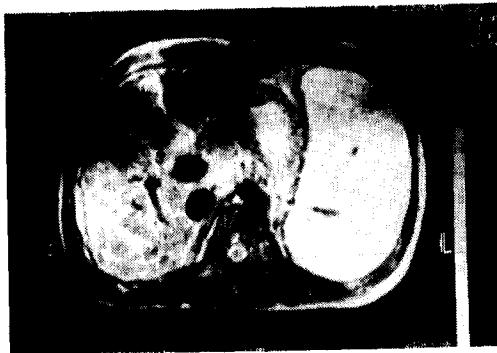


Fig. 2. MRI of abdomen: The liver reveals scattered, low signal macronodules in the both lobes and the spleen reveals enlarged.

치료 및 임상경과 : 입원 당시 hypoprothrombinemia에 신선 냉동 혈장 8회 투여하였으며, 확진후

D-penicillamin을 1gm/day을 4회분복과 pyridoxin 25mg을 주 3회 복용했다. 더불어 동이 함유된 음식물 섭취를 금하였다. 약물투여 1주일후 비장이 늑골 부위 3cm정도로 축소, 24시간뇨 동배설이 439.75 μ g/day로 증가되었으며 증상 호전된 상태로 퇴원 하였다.

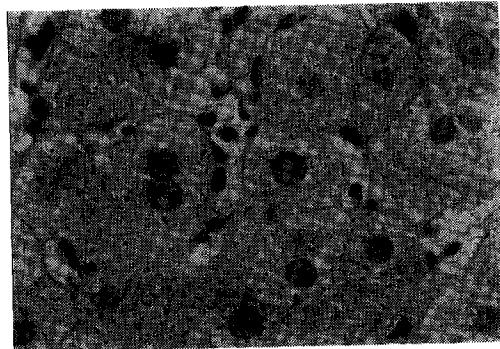


Fig. 3. Light microscopic findings: Hepatocytes exhibits glycogenated nuclei and mild ballooning degeneration (H&E, x400).

고 칠

Wilson씨병은 체세포 상염색체의 열성 유전⁷⁾하는 비교적 드문 동대사성 질환으로 간 경변증, 중추신경장애 및 각막의 Kayser-Fleischer ring을 나타내는 3가지 특징과 혈청내 ceruloplasmin감소, 혈청내 동 농도 감소 및 요의 동 배설 증가등을 나타낸다. 발생빈도는 20만~100만명에 1명정도이며

Table 1. Laboratory findings of the patient on admission

Hematology	Urinalysis
Hemoglobin	8.7gm/dl R. B. C. 2/HPF
Leukocytes	3,500/mm ³ Urine copper /24hrs 97.75 μ g/day
platelettes	43,000/mm ³ Bone marrow: hypocellular marrow
P. T.	18sec iron deficiency anemia(early stage)
aPTT	53.9sec Liver biopsy:
fibrinogen	124mg/dl piecemeal necrosis, nuclear vacuolation
Blood chemistry	X-Ray: MRI of brain
Ceruloplasmin	11.7mg/dl high signal on both putamen
copper	26.83 μ g/dl
Alkaline phosphatase	232IU/L
G. O. T.	31.5IU/L
G. P. T.	20.7IU/L
Bilirubin(T/D)	0.9/0.3mg/dl
α_1 -antitrypsin	248mg/dl

부증상 이형접합자는 500명당 1명정도 발생한다^{8,9)}. 증상의 발생연령으로는 6세이전은 극히 드물고 40세이후는 잘 나타나지 않는 대부분이 10대초반에서 20대에 걸쳐 증상 발현을 보인다¹⁰⁾.

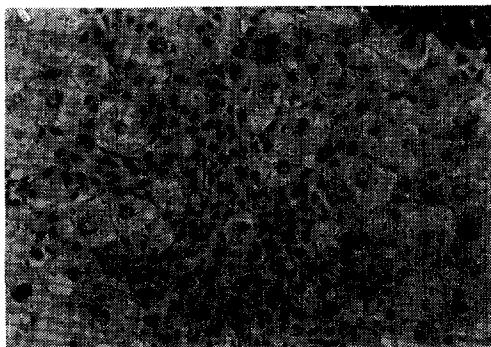


Fig. 4. Light microscopic findings: chronic active hepatitis showing zone of active piecemeal necrosis and mild portal fibrosis(H&E, x200).

병인은 여러설이 있으나 정확히 알려지지 않고 있으며 Gibbs 등¹¹⁾은 동의 흡수는 정상이나 담도의 배설이 상으로 동이 대변으로 배설되지 못하기 때문이라고 하였다. 다른 가설로 간세포내의 metallothinin이라는 단백질의 결합능력이 정상인의 4배나 더 친화력이 높아 동과 결합으로 동의 ceruloplasmin과의 결합이 저해되어 간세포내의 동이 포화상태로 free copper의 순환계로 방출되어 혈중 동농도가 증가된다는 설, 정상적인 ceruloplasmin 합성을 감소시키는 유전인자이상으로 비정상적인 ceruloplasmin이 위장내 동 흡수를 증가 시킨다는 설과 동 친화력이 높은 이상 조직 단백의 합성으로 인한다는 설이 있으나 아직 확인되지 못하고 있다. 초기 증상별로는 Park 등⁹⁾은 간증상이 평균 14세, 신경학적 증상이 평균 18세에 증상이 나타나 연령이 낮을수록 간기능 부전, 연령이 높을수록 신경학적 증상이 흔히 발견 되었다¹²⁾.

임상증상은 동의 침착 부위와 침착 정도에 따라 매우 다양하게 나타난다. 임상증상에 따라 간의 손상이 주로 나타나는 간형과 신경 장애가 주로 나타나는 신경형으로 대별할 수 있다. 과거에는 신경형이 많이 보고 되었으나 Wilson씨병의 반수 이상에서 처음에 간 증상을 나타내어 단순한 간경변증으로 진단되는 경우가 많았다. 최근에는 진단기술의 발달과 Wilson씨병의 관심이 높아짐에 따라 조기진단으로 간형이 많이 보고 되고 있다.

간 증상은 단순한 급성간염, 전격성 간염, 만성 활동성 간염, 간경화증등으로 다양하게 나타난다. 초기 증상으로 증상이 호전되는 급성 간염에서부터 간비대 혹은 위축, 비장 비대가 있으며, 간 경변증의 합병증으로 식도 정맥류¹³⁾, 간기능 장애, 복수, 부종, 혼수등이 나타날 수 있다. 진단 기준에 미흡하거나 확진을 위하여서는 간조직 생검 검사가 필요하다. Sternlieb 등¹⁴⁾은 30세이하의 특발성 간염 환자에서는 Wilson씨병의에 대한 검사와 관심을 가져야 한다고 했다.

신경정신증상은 서서히 증상이 시작되어 치료하지 않으면 점차 심한 증상으로 발전된다. 초기 신경계 증상으로 경련, 협동운동 실조, 근육긴장이상등이며, 후기 신경계증상으로 연하장애, 구음장애, 보행장애, 경직등이 나타난다. 그리고 정신증상으로는 학업성적 장애, 불안, 조증, 우울증, 정신분열증, 인격장애, 공격적 행동, 공포증등이 나타난다. Williams 등¹⁵⁾은 뇌의 전산화 단층촬영에서 ventricular dilatation 73%, cortical atrophy 63%, brain stem atrophy 55%, basal ganglia hypodensity 45%, posterior fossa atrophy 10%, normal 18%로 소견이 보였으며, 최근에 Imiya 등¹⁶⁾, Prayer 등¹⁷⁾, Kulisevsky 등¹⁸⁾은 뇌 전산화 단층촬영법 보다 뇌 자기공명법이 소견관찰에 더 효과적인 것으로 보고 하였다. 그러나 신경학적 증상과 뇌의 방사선학적 소견이 일치하지는 않았다.

눈의 소견으로 Kayser-Fleischer ring은 신경증상 환자의 대부분과 간병변환아, 일부의 무증상 환아에서 발견된다. 이는 각막 연변부의 Descemet's membrane에 처음에는 상부에서 침착이 되며 하부로 진행하다가 나중에는 옆으로 생기며 ring모양을 이룬다. 색깔은 홍채의 색에 따라 greenish brown 혹은 reddish brown등의 여러가지 색을 띠운다¹⁰⁾. 육안으로 가끔 관찰될 수 있으나 slit lamp 검사로 잘 관찰할 수 있다. 그러나 이것이 Wilson씨병의 특이소견은 아니며, 다른 질환인 만성 활동성 간염, primary biliary cirrhosis, cryogenic cirrhosis, chronic intrahepatic cirrhosis 등에서도 Kayser Fleischer ring이 나타날 수 있다¹⁹⁻²¹⁾. 이외에 sunflower cataract^{12,22)}나 사시등이 보이는 경우가 있다.

신 장애는 사구체여과율이 감소되며 신세뇨관의 손상으로 알려져 있고 단백뇨, 혈뇨, 아미노산뇨, 당뇨 등이 나타난다. 단백뇨는 사구체 여과율의 증가보다는 신세뇨관에서의 재흡수 감소 때문이고 혈뇨의 기전은 아직은 모르는 것으로 되어

있다. 신세뇨관성 산혈증에 의한 대사성 산증이 신경증상을 더 악화시킬 수 있다. Wieber 등²³⁾의 보고에 신 결석이 16%에서 동반되어 있었다.

골격 계통으로 관절통, 관절염을 호소하며, Minkelzum 등²⁴⁾은 골격 방사선 이상소견으로 osteomalacia, osteoporosis, osteoarthritis, polyarthritis, subarticular cyst, fragmentation of marginal bone about the joint 등을 보고하였다. 이들 골변화는 임상적 소견보다 큰 의의는 없고 증상의 기간이나 치료에 따른 변화가 없다. 이는 퇴행성 과정, 신기능 이상에 의한 이차적인 변화로 생각되나 골 조직내 동함량의 증가와 관련이 있다는 설도 있다. 본례에서 관절통을 호소하였으나 방사선검사에는 이상 소견이 없었다.

혈액학적 이상 소견 중 가장 많은 용혈성 빈혈이 Werlin 등²⁵⁾은 초기증상의 10-15%로 보고 하였으며 일시적인 활달, 범혈구 감소증등이 동반되어 나타났다. Deiss 등²⁶⁾은 적혈구에서 autohemolysis, 혈색소의 thermolybility 증가, erythrocyte glutathione 감소, glutathione stability 감소, glucose-6-phosphate dehydrogenase 억제 및 glutathione reductase 억제로 용혈성 빈혈을 일으킨다고 하였다. 그러나 용혈성 빈혈이 자주 동반되는 비장종대의 정도와는 일치하지 않는다.

이외에 피부증상으로 드물게 피부색소침착(국소 혹은 전신적), 손톱의 bluish laculae 등이 보인다. 본례에서 경한 전신적 피부 색소 침착이 보였다.

병의 진단은 가족력과 특징적인 임상소견으로 진단이 가능하나 중요한 진단기준^{14,27)}으로 (1) Kayser-Fleischer ring (2) 혈중 ceruloplasmin치가 20 mg/dl이하 (3) 24시간 요증 동 배설량이 100μg/dl 이상 (4) 혈중 동치가 60μg/dl이하 (5) 간조직 검사시 동함량 증가(250μg/gm of dry liver)으로 진단하나 만성간염질환에서도 비슷한 소견을 나타내고 병의 진행시기에 따라 Wilson씨병에서도 상기소견이 나타나지 않을 수 있다. 진단기준에서 가장 중요한 혈중 ceruloplasmin치의 감소도 homozygote의 95%, heterozygote의 10%로 보고 되고, Walshe 등²⁸⁾은 간경화증에서도 혈청 ceruloplasmin치의 감소된 예를 보고하였다. 혈중 동치도 환자의 10%에서 정상으로 나올 수 있고 병의 시기에 따라 증가할 수도 있다. 24시간 뇨 동배설량의 증가가 이 질환에서 보이나, 다른 질환인 간경변증, 원발성 담즙성경화증, 만성 활동성간염에서도 증가를 보인다²⁹⁾. Yarze 등³⁰⁾은

Kayser-Fleischer ring과 hypoceruloplasminemia 경우 확진, Kayser-Fleischer ring 없이 hypoceruloplasminemia와 간 동함량증가인 경우 진단, hypoceruloplasminemia 없이 Kayser-Fleischer ring과 간 동함량 증가의 경우 Wilson씨병으로 진단 가능하다고 하였다.

치료는 식이요법과 약물요법이 있다. 식이요법으로 동의 섭취를 적게하기 위하여 동이 많이 들어 있는 간, 버섯, 초코렛, 조개, 새우, 계 등을 피하여 장내 동흡수를 최소한으로 한다. 그리고 약물요법으로 1956년 소변으로 동배설 증가시키는 penicillamine³¹⁻³⁵⁾이 쓰인 후 효과적인 치료가 가능하게 되었다. 모든 증상에서 효과가 있으나 간질환보다는 신경학적 증상에 더 효과가 있는 것으로 보인다. Penicillamine의 치료 효과는 3가지이며 이는 신경증상 및 정신증상의 호전, 간의 병리조직 소견의 변화와 간기능 부전을 없애고 전신 상태의 호전을 가져오는 것으로 나타난다. 부작용은 경미한 것이라 할 수 있으나 이를 부작용이 적절한 시기에 발견되지 않으면 돌이킬 수 없고 심하면 치명적인 반응을 나타낸다. 일찍 나타나는 부작용은 병인이 확실하지 않으나 약에 대한 민감성 때문으로 오는 것으로 생각되는 홍반성 발진, 발열, 백혈구감소증, 심한 혈소판 감소증 등이 있다³¹⁾. 신증후군이 올수 있고 pyridoxine 결핍증이 올 수 있으므로 pyridoxine을 병용하여야 한다. 이를 부작용은 정기적인 혈액검사와 뇨검사를 함으로 막을 수 있다. 이외의 chelating agent로 penicillamine이 적합치 않거나, 과민성 혹은 독성 반응을 보이는 경우 사용할 수 있는 DTPA (diethylene triamine penta-acetic acid), EDTA (ethylene diamine tetracetic acid), TETA (triethylene tetramine dihydrochloride), BAL (dimercapto), carbacylamine resin, diethyl dithiocarbamate, potassium sulfate³⁶⁾ 등이 있다. 동 흡수에 antagonist로 작용하는 Zinc³⁷⁾도 효과가 있다.

약물 치료에 반응하지 않는 심한 말기 간경화증에는 간 이식술이 작용된다.

요약

저자들은 최근 계명의대 소아과에 입원한 환자로써 비장종대, 간경화, Kayser-Fleischer ring, 혈청 ceruloplasmin의 감소와 뇨중 동배설량의 증가를 보인 Wilson씨병 환아에 D-penicillamine을 투여하여

효과를 보았기에 문헌적 고찰과 아울러 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Wilson SAK: Progressive lenticular degeneration, a familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver. *Brain* 1912; 34: 295-509 (Cited from Ref. 10).
2. Hall HC: La degenerescence hepatico-lenticulaire malade de Wilson-pseudo-sclerose. *Paris Mason and Cie* 1921(Cited from Ref. 10).
3. 조달지, 김정혜, 정정구, 한봉용, 권이봉, 안승일 : Wilson씨병 1례. 소아과 1983; 26: 1504-509.
4. 장혜숙, 이홍주, 장학진, 윤종구, 김상혁 : Wilson씨병 3례. 소아과 1975; 18: 1165-172.
5. 이인실, 고영률, 문형로 : Wilson씨병에 대한 임상적 관찰. 소아과 1981; 24: 1165-1172.
6. 박정수, 고창준 : Wilson씨병의 임상적 고찰. 소아과 1984; 27: 1097-1102.
7. Bearn AG: Genetic and Biochemical Aspect of Wilson's disease. *Am J Med* 1953; 442-449.
8. Walshe JM: Wilson's disease. *Br Med J* 1984; 288: 1689.
9. Park RHR, McCabe P, Fell GS, et al: Wilson's disease in Scotland. *Gut* 1991; 32: 1541-1545.
10. Walker WA, Durie PR, Hamilton JR, et al: *Pediatric Gastrointestinal Disease*, ed 1. Philadelphia, B. C. Decker Inc, 1991, pp 1014-1025.
11. Gibbs K, Walshe JM: Biliary excretion of copper in Wilson's disease. *Lancet* 1980; 538-539.
12. Dobyns WB, Goldstein NP, Gordon H: Clinical spectrum of Wilson's disease(Hepatolenticular degeneration). *Mayo Clin Proc* 1979; 54: 35-42.
13. Sternlieb I, Scheinberg IH: Bleeding esophageal varices in patients with Wilson's disease. *Lancet* 1970; 28: 638-641.
14. Sternlieb I, Scheinberg IH: Chronic hepatitis as a first manifestation of Wilson's diseases. *Ann Int Med* 1972; 76: 59-64.
15. Williams FJB, Walshe JM: Wilson's disease, an analysis of the cranial computerized tomographic appearances found in 60 patients and the changes in response to treatment with chelating agents. *Brain* 1981; 104: 735-752.
16. Imiya M, Ichikawa K, Machushima H, et al: MR of the base of the pons in Wilson's disease. *AJNR* 13: 1009-1012.
17. Praer I, Wimberger D, Kramer J, et al: Cranial MRI in Wilson's disease. *Neuroradiology* 1990; 32: 211-214.
18. Kulisevsky J, Ruscalleda J, Grau JM: MR imaging of acquired hepatocerebral degeneration. *AJNR* 1991; 12: 527-528.
19. Fleming CR, Dickson ER, Wahner HW, et al: Pigmented corneal rings in non-Wilsonian liver disease. *Ann Intern Med* 1977; 86: 285-288.
20. Frommer D, Morris J, Sherlock S, et al: Kayser-Fleischer-like rings in patients without Wilson's disease. *Gastroenterology* 1977; 72: 1331-1335.
21. Fleming CR, Dickson ER, Hollenhorst RW, et al: Pigmented corneal rings in a patient with primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1975; 69: 220-225.
22. Wiebers DO, Hollenhorst RW, Goldstein P: The ophthalmologic manifestations of Wilson's disease. *Mayo Clin Proc* 1977; 52: 409-416.
23. Wiebers DO, Wilson DM, McLeod NP, et al: Renal stens in Wilson's disease *AJM* 1979; 67: 249-254.
24. Mindelzum R, Elkin M, Scheinberg IH, et al: Skeletal changes in Wilson's disease. *Radiology* 1970; 94: 127-132.
25. Werlin SL, Grand RJ, Perman JA, et al: Diagnostic dilemmas of Wilson's disease. *Pediatrics* 1978; 62: 47-51.
26. Deiss A, Lee GR, Cartwright GE: Hemolytic anemia in Wilson's disease. *Ann Intern Med* 1970; 73: 413-418.
27. Cartwright GE: Diagnosis of treatable Wilson's disease. *N Engl J Med* 1978; 298: 1347-1350.
28. Walshe JM, Briggs J: Ceruloplasmin in liver disease, a diagnostic pitfall. *Lancet* 1962; 263-265.
29. Larusso NF, Summerskill WHJ, McCall JT, et al: Abnormalities of chemical tests for copper metabolism in chronic active liver disease, differentiation from Wilson's disease. *Gastroenterology* 1976; 70: 653-655.
30. Yarze JC, Martin P, Munoz SJ, et al: Wilson's disease, current status. *Am J Med* 1992; 92: 643-645.
31. Sternlieb I, Scheinberg IH: Penicillamine therapy for hepatolenticular degeneration. *JAMA* 1964; 189: 748-754.
32. Sternlieb I, Scheinberg IH: Prevention of Wi-

- lson's disease. *N Engl J Med* 1968; 278: 352-359.
33. Stremmel W, Meyerrose KW, Niederau C, et al: Wilson's disease, clinical presentation, treatment and survival. *Ann Intern Med* 1991; 115: 720-726.
34. Sternlieb I, Scheinberg IH: Prevention of Wilson's disease in asymptomatic patients. *N Engl J Med* 1968; 278: 352-359.
35. Strickland GT, Blackwell RQ, Watten RH: Metabolic studies in Wilson's disease, evaluation of efficacy chelation therapy in respect to copper balance. *Am J Med* 1971; 51: 31-40.
36. Deiss A, Lynch RE, Lee GP, et al: Long-term therapy of Wilson's disease. *Ann Intern Med* 1971; 75: 57-65.
37. Brewer GJ, Guikan VY, Johnson V: Treatment of Wilson's disease with zinc, response of serum lipids. *J Lab Clin Med* 1991; 118: 466-470.

=Abstract=

A Case of Wilson' Disease

Tae Won Paik, MD; Myung Sung Kim, MD; Chin Moo Kang, MD

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

The authors experienced a case of Wilson's disease in a 14 years old boy, which was confirmed by the manifestations with hepatosplenomegaly, Kayser-Fleischer ring and laboratory data with decreased serum ceruloplasmin and copper, increased 24 hours urine copper excretion, brain MRI and liver biopsy.

A brief review of literatures was made.

Key Words: Wilson's disease