

Wilson씨 병 1예

이화여자대학교 의과대학 내과학교실
강호경 · 박성숙 · 김순옥 · 이우형

= Abstract =

A Case of Wilson's Disease

Ho Kyung Kang, Sung Sook Park
Soon Ok Kim, Woo Hyung Lee

*Department of Internal Medicine, College of Medicine, Ewha Womans University,
Seoul, Korea*

Wilson's disease is an autosomal recessive abnormality in the hepatic excretion of copper that results in toxic accumulation of the metal in liver, brain, and the other organs.

Wilson's disease associated with brain lesion was found in 25-year-old woman who had dysarthria, wing-beating tremor, and Kayser-Fleisher ring. Laboratory data revealed hypoceruloplasmia, hypercuprinuria, hypocupronemia and increased copper deposition in the liver biopsy specimen. The brain CT showed mild cortical atrophy and bilateral low attenuation in lentiform nucleus.

서 론 증 례

Wilson씨 병(혹은 Hepatolenticular degeneration)은 1912년 Wilson¹⁾에 의해서 처음 보고되었으며, 동(銅) 대사의 이상으로 간, 뇌, 신장 및 각막에 동의 과대한 침착으로 인하여 주로 간경변증과 뇌의 기저핵의 퇴행성 변화, 신기능장애 및 특이한 안소견(Kayser-Fleischer ring)등을 동반하는 진행성, 유전성의 전신질환으로 알려져 있다²⁾³⁾.

지금까지 국내에서 몇예⁴⁻¹⁰⁾ 보고된 바 있었으나, 뇌병변을 동반한 보고는 드문 경우로 알려져 있다.

저자들은 본원 내과에 입원한 환자에게서 뇌병변이 병발된 Wilson씨 병 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

환 자 : 서○순, 여자, 25세.

주 소 : 구음장애 및 손의 진전.

과거력 : 중금속 및 약물에 노출된 적이 없었으며, 그의 특기할 사항은 없었다.

가족력 : 간질환이나 신경계 질환을 앓은 사항은 없었다.

현병력 : 약 한달 전부터 서서히 구음 및 연하장애와 손의 진전을 느끼기 시작하였다. 2년전부터 무월경에 대한 치료를 개인병원에서 받아왔으나 효과는 없었으며, 1년전부터 시력장애를 보여 안과검진후 내과로 전이되었다.

이학적 소견 : 발육 및 영양상태는 중등도였었다.

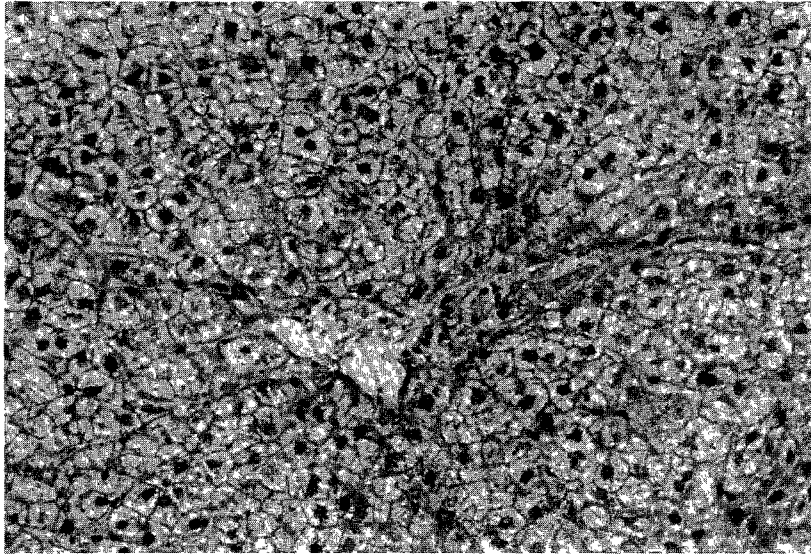


Fig. 1. Liver biopsy specimen shows mixed nodular cirrhosis, active.
(H & E stain, $\times 400$)

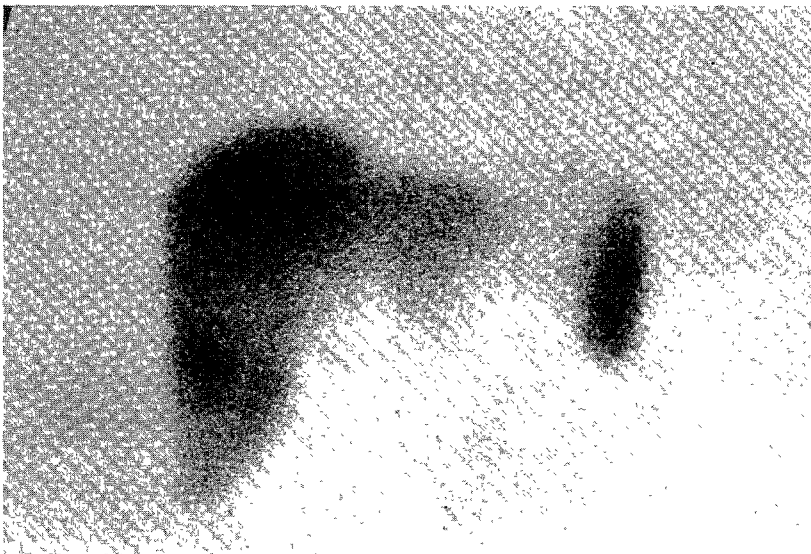


Fig. 2. ^{99m}Tc scan of liver shows hepatosplenomegaly and increased splenic & bony uptake.

무표정한 안면에 입을 벌리며 침을 흘렸다. 공막에 황달은 없었고 결막에 빈혈상도 없었다. 각막주변부에서 흑갈색의 색소침착환을 볼 수 있었고 세극등검사에 의해서 Kayser-Fleischer ring이 발견되었다. 심폐는 이상이 없었고, 간과 비장은 촉지되지 않았다. 구음장애로 명확히 단어를 발음하지 못하

였다. 보행은 느렸으나, 운동실조나 근육의 위축과 강직은 없었으며, 근력도 정상이었다. 불규칙적인 진전이 상지를 수평으로 올렸을 때나 어떤 운동을 시켰을 때 심하게 나타났으며, 건반사는 정상이었고, 병적반사도 없었다. 정신증상으로는 우울, 불안, 분면증을 보였다.

Table 1. Laboratory findings

	On admission	D-penicillamine Tx. 3weeks later	Sister1	Sister2
Serum ceruloplasmin(mg/dℓ)	7.0	7.0	40.2	25.4
Serum(μg/dℓ)	24.0	23.0	94.0	58.0
24hr Urine copper(μg/dℓ)	168	1160		
Liver copper(μg/gm of dry tissue of liver)	400			

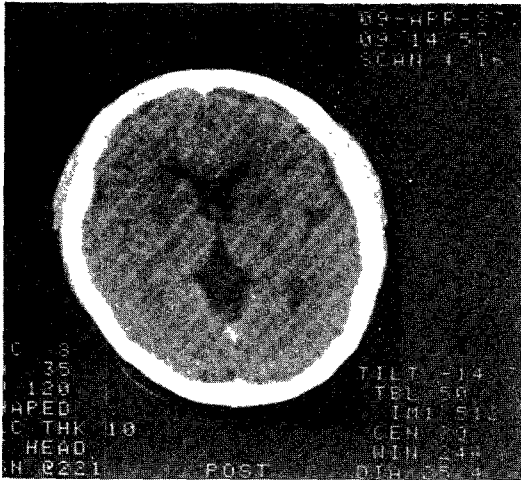
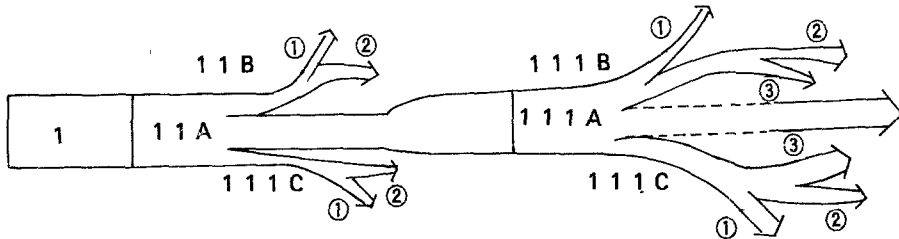


Fig. 3. Brain CT shows mild cortical atrophy and bilateral low attenuation in lentiform nucleus.

검사소견 : 말초혈액검사상 혈색소 12.5gm%, 백혈구 3,600/mm³, 혈소판수 172,000/mm³이었다. 혈청 전해질과 간기능 검사는 정상이었고, 소변검사상 적혈구 10/HPF로 현미경적 혈뇨가 관찰되었다. 혈청 ceruloplasmin치는 7.0mg/dℓ로 크게 감소되어 있었고, 혈청동치도 24.0μg/dℓ로 감소되어 있었으며 24시간 뇨중 동배설량은 168μg/24hr으로 증가되어 있었다. 간조직생검상 활동성인 혼합성 결절성 간경화증으로 밝혀졌고 간조직내 동치는 400μg/gm of dry tissue of liver으로 증가되어 있었다. ^{99m}Tc간주사상 간과 비장이 커져있으며 비장과 골의 흡수가 뚜렷하여 만성간질환 소견을 보여주었다. 뇌전산화단층촬영상 lentiform nucleus에 저음영이 관찰되었다.

치료 및 경과 : 환자는 D-penicillamine 1.0gm과 Pyridoxine 25mg을 매일 투여하여 특이한 부작용없이



Stage 1 : Asymptomatic ; copper accumulates in the cytosol of the hepatocytes.

Stage 11 : Release and redistribution of copper.

- A. Asymptomatic
- B. Hepatic necrosis } 1. death
- C. Hemolytic anemia } 2. spontaneous or therapeutic remission

Stage 111 : Chronic accumulation of copper throughout the body

- A. Asymptomatic, natural or therapeutic
- B. Hepatic necrosis } 1. death
- C. Brain disease } 2. partly improved on treatment
- 3. therapeutic remission

Fig. 4. Natural history of Wilson's disease.

신경증상과 우울증이 향상되어 입원 제 27 일에 퇴원하였으나, 우울증이 악화되어 사망하였다.

고 안

Wilson씨 병은 1912년 Wilson¹⁾씨에 의하여 lenticular degeneration과 간경변증이 겸한 증례를 보고한 이래 체세포 열성 유전을 하며²⁾¹¹⁾¹²⁾ 동대사의 이상으로 거저핵의 퇴행성 변화 간경변증 및 눈의 각막에 Kayser-Fleischer ring등 여러장기의 증상을 나타내는 것을 특징으로 하고 있다.

임상증상은 다양하게 나타날 수 있으며, 제일 흔한 증상으로는 신경증상으로 incoordination, tremor, dysarthria, excessive salivation, dysphagia등 extrapyramidal, pseudobulbar 및 cerebellar dysfunction symptoms을 보이는데¹³⁾¹⁴⁾, 본 환자에서도 상기 신경증상을 보였다. 정신증상으로는 bizarre behavior, anxiety, mania, depression, psychosis, schizophrenia등으로¹³⁾¹⁴⁾ 본환자에서는 심한 depression, anxiety를 보였다.

간증상은 대부분 소년기에 나타나는데, viral hepatitis, fulminant hepatitis, chronic hepatitis, postnecrotic cirrhosis 형태로 나타나는데¹³⁾¹⁵⁾ 본증례에서는 간기능 검사가 정상인 stable liver cirrhosis 소견을 보여주었다.

눈의 소견으로는 Kayser-Fleischer ring으로 이는 동이 각막의 descemet막에 침착되어 greenish brown 혹은 reddish brown색으로 나타난다¹³⁾¹⁵⁾¹⁶⁾. Slit lamp검사를 하면 대부분 환자에서 관찰할 수 있다. Kayser-Fleischer ring은 본 질환의 특징적인 소견이긴 하나 Wilson씨 병이 이 외에도 원발성 담즙성 간경증변증, chronic aggressive hepatitis등의 간질환에서도 pigmented corneal ring을 나타내므로 감별을 요한다.

그 외 hemolytic anemia¹³⁾¹⁷⁾¹⁸⁾, 피부증상으로 blue finger nail, pigmentation of leg¹³⁾¹⁴⁾ 정형외과 증상으로는 osteoporosis, osteochondritis, pseudofracture등 여러 증상을 보일 수 있다¹³⁾¹⁴⁾.

Wilson씨 병의 진행과정을 Dobyns등¹³⁾은 3 stage로 구분하여 설명하고 있는데 stage I는 동이 담즙으로 배설이 안되어 간세포의 cytosol에 축적되는 시기로 증상이 없는 단계이다. Stage II는 간

으로부터 동이 재배치 되는 시기로 간세포의 cytosol로부터 lysosome으로 또는 blood stream으로 release 되는데, 이 시기에도 많은 환자에서는 증상이 없으나, 재배치가 급격히 진행될 때 hepatic necrosis를 초래하거나 혈중의 동의 농도가 급격히 증가되어 적혈구 세포막을 파괴하여 용혈성 빈혈을 초래한다. Stage III는 몸 전체에 동이 만성적으로 축적되는 시기로 Wilson씨 병에서 볼 수 있는 모든 장기 증상이 나타날 수 있는 시기이다(Fig. 4). 본 증례는 간경화와 뇌조직에 동의 침착이 진행된 stage III에 해당된다.

병의 진단은 가족력과 특징적인 임상소견으로 진단이 가능하나 중요 진단기준을 보면¹³⁾¹⁴⁾ ① 혈중 ceruloplasmin치가 20mg% 이하로 감소, ② Kayser-Fleischer ring, ③ 요중동배설량이 100 μ g(24시간뇨), ④ 혈중동치가 60 μ g% 이하, ⑤ 간조직검사시동 함량증가(250 μ g/gm of dry liver이상)이고 이 외 혈중 uric acid 감소, 단백뇨 등이다. 본 환자에서도 상기한 진단기준에 모두 해당되는 소견을 보여 주었으나 가족력상 특기할 사항은 발견되지 않았으며, 가족 조사에 협조가 이루어지지 않아 가족력은 완전하지 않은 상태이다.

요중동배설량은 정상인에서는 50 μ g/24hrs이하인데 Wilson씨 병에서는 100 μ g 이상으로 증가하고 특히 penicillamine등 치료제 사용으로 증가하고 용혈성 빈혈시에도 현저히 증가한다고 한다.

치료는 1951년 Denny Brown¹⁹⁾ 및 Poster에 의해 BAL을 1956년에는 Walshe²⁰⁾에 의해 Penicillamine이 Wilson씨병 치료에 효과가 있는 것이 발표된 이래 현재는 주로 penicillamine을 사용하는데 이들 사용으로 모든 증상의 호전 내지 초기 환자에서는 환치까지 기대할 수 있는데²¹⁾ 본 환자에서와 같이 간경화나 뇌병변이 동반된 stage III에 해당되는 경우에는 후유증이 남는 경우가 많거나 예후가 좋지 않다. 이에 질병의 조기진단이 무엇보다도 중요한 문제로 생각되며 Wilson씨 병의 환자가 있는집안에서는 가족적 연구가 철저히 시행되어 증상 발현 이전에 치료를 시작하는 것이 최우선이다.

결 론

저자들은 25세 여자환자에서 뇌병변 동반한 Wil-

son씨 병 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

References

- 1) Wilson SAK : *Progressive lenticular degeneration : A familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver. Brain* 34 : 295, 1911
- 2) Bearn AG : *A genetical anlysis of thirty families with Wilson's disease(hepatolenticular degeneration). Ann Hum Genet* 24 : 33, 1960
- 3) Cox DW, Fraser FC and Sass-Kortsak A : *A Genetic study of Wilson's disease : Evidence for heterogeneity. Am J Human Genet* 24 : 646, 1972
- 4) 박충서 · 박소효 · 오신중 · 이한수 · 최규완 · 김석식 · 김종덕 · 황정운 · 이옥희 · 이한순 · 이창해 : *Wilson씨병 증예. 대한내과학회잡지* 7 : 643, 1964
- 5) 문영명 · 백승진 · 노원식 · 이수익 : *Wilson씨병. 대한내과학회잡지* 14 : 451, 1971
- 6) 최하진 : *Wilson씨병 2예의 Penicillamine에 의한 치료예. 대한내과학회잡지* 15 : 443, 1972
- 7) 정구용 · 이동민 · 박문재 · 최정현 · 이동구 · 서인수 : *Wilson씨병 1예. 소아과* 17 : 74, 1974
- 8) 장혜숙 · 이홍재 · 장학진 · 윤종구 · 김상협 : *Wilson씨병 3예. 소아과* 18 : 145, 1975
- 9) 이인실 : *Wilson씨 병에 대한 임상적 관찰. 소아과* 24 : 35, 1981
- 10) 김재우 · 명호진 : *Wilson's Disease 24예에 대한 임상연구. 대한신경과학회지* 5 : 171, 1987
- 11) Hall HC : *La degerscence hepato-lenticulaire. Maladie de Wilson-Pseudo-Sclerose. Paris : Masson et Cie, 1921*
- 12) Cuming JN : *Heavy metals and the brain. Oxford Blackwell, 1959 No. 346 part 1.*
- 13) William B, Dobyns, Norman P, Goldstein and Hy-mie Gordon : *Clinical Spectrum of Wilson's Disease. Mayo Clinc Proc* 52 : 409, 1977
- 14) George E, Cartwright : *Diagnosis of treatable Wilson's disease. New Engl J Med* 298 : 1347, 1978
- 15) David O, Wiebers, Robert W, Hollenhorst and Norman P : Goldstein : *The ophthalmic manifestations of Wilson's disease. Mayo Clinc Proc* 52 : 409, 1977
- 16) Park CS, Park SH, Oh SC, Lee HS, Choi KW, Kim SS, Kim CD, Lee CH : *Wilson's Disease. Korean J Int Med* 7 : 643, 1964
- 17) H Clark Hoagland and Norman P Goldstein : *Hematologic manifestations of Wilson's disease. Mayo Clinic Proc* 53 : 498, 1987
- 18) Jacqueline Roche-Sicot and Jean-Pierre Benhamou : *Acute Intravascular Hemolysis and Acute Liver Failure Associated as a First Manifestation of Wilson's Disease. Ann Internal Med* 86 : 301, 1977
- 19) Walshe JM : *Wilson's disease. New oral therapy Lancet* 1 : 25, 1956
- 20) Goldstein NP, Randal RV, Gross JB, Rosevear JW and McGuckin WF : *Treatment of Wilson's disease (hepatolenticular degeneration) with D, L-penicillamine. Neurology* 12 : 231, 1962