

Wilson's disease 환자 1례의 증례 보고

이상관*

원광대학교 한의과대학 내과학교실

A Case of Wilson's Disease

Sang Kwan Lee*

Department of Internal Medicine, College of Oriental Medicine Wonkwang University

Wilson's disease is a rare inborn error of metabolism inherited as an autosomal recessive trait. The disease has varied mode of manifestations. It is characterized by different neurologic disorder and hepatic disease. I experienced a case of Wilson's disease in 40 year old woman who was suffered from liver cirrhosis, severe anorexia, and classical neurologic symptoms such as tremour, dysarthria and ataxia. The symptoms was not relieved by D-penicillamine, Younggyanggaksan and Samchulgunbi-tang but anorexia was improved significantly by same medication.

Key words : Samchulgunbi-tang(參朮健脾湯), Wilson's disease, Liver cirrhosis, Anorexia

서 론

Wilson병은 동 대사 장애로 인하여 신경조직, 간, 신장, 각막, 적혈구 등에 동이 침착하여 조직손상을 일으킴으로서 중추신경계의 퇴행성질환, 간질환 등을 동반하는 매우 드문 유전성 상염색체 열성질환이다¹⁾. 이병의 빈발하는 연령은 주로 6세에서 20세까지이나 드물게 40세 이후에 증상이 발현되어 진단되는 수도 있다²⁾. 간질환의 증상과 신경학적 증상이 대표적 임상증상으로 발현되며, 발현 연령에 따라 주된 증상의 차이가 있다³⁾. 국내에서도 여러 보고가 있었지만, 40세 이후 발병하면서 신경학적 증상을 위주로 한 예는 드물다⁴⁾. 이에 저자는 41세에 발병하였고, 신경학적 증후를 동반한 Wilson's disease 1례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

- 환자 : 김00, 여자, 41세
- 주소증 : 심한 근위부 날개짓 진전(wing beating), 운동실조(ataxia), 발음장애(dysarthria), 심한 식욕부진, 소화불량, 전신 무력감

- 발병일 : 1999년 11월 17일
- 진단명 : Wilson's disease, liver cirrhosis
- 현병력

육체적인 과로와 정신적인 충격을 지속적으로 받고 있던 중, 발병 당일에 기상 후 말을 둔하게 하고, 전신이 힘이 없으면서 떨리는 등의 증상이 처음으로 발현되었다. 개인 한의원과 신경외과에서 중풍과 추체외로 질환으로 진단 받고 치료받았지만, 증상이 더욱 악화되어 순천의 ○○종합병원 신경과에 cerebella ataxia로 입원 치료 받았다. 그러나 정확한 진단을 받지 못하고, 자각적 증상이 개선되지 않은 상태에서 한·양방 협진을 받고자 2000년 5월 3일 본원에 입원하였다.

- 과거력 및 가족력 : 특이사항 없음
- 사 진 : 面色萎黃, 舌淡嫩 有齒痕 苔白, 脈虛無力
- 초진시 검사소견 :

1) 이학적 소견

의식은 명료하였고, 심부 건반사는 항진되지 않았고, muscle coordination을 확인하기 위한 물건집기나, 손가락 맞추기 검사에서는 심한 진전을 동반하면서 불완전한 수행을 보였다. 독립보행은 운동실조로 인해 불가능하였다. 근긴장과 근위축은 보이지 않았다.

2) 방사선소견

Brain MRI (2000년5월4일) T2 강조영상에서 putamen, thalamus, pons tegmentum 등에 좌우 대칭적으로 고신호강도를 보이고, cerebellar atrophy나 ventricular dilatation은 보이지 않

* 교신저자 : 이상관, 전북 익산시 신용동 344-2, 원광대학교 한의과대학
E-mail : forher3@hanmail.net Tel : 061-720-7522
· 접수: 2002/07/08 · 수정: 2002/08/30 · 채택 : 2002/09/19

었다. Chest AP에서 특이 소견은 보이지 않았다(Fig. 1).

3) 일반생화학검사 : 입원당시 혈액 검사상 CBC, U/A, LFT, RFT 결과 모두 정상범위 내였다. 빈혈소견 역시 보이지 않았다.

4) 심전도검사 : 특이소견은 보이지 않았다.



Fig. 1. Brain MRI showing high signal intensities in putamina, thalami, and pons tegmentum(white arrow).

9. 입원 후 검사소견 및 진단과정

1) 2000년 5월 9일

복부초음파 : 간경화의 전형적 형태인 간실질의 heterogenous 하고 coarse한 nodular margin이 관찰되었고, 미약한 비장종대도 관찰되었다. 복수나 담관의 확장은 관찰되지 않았다 (Fig. 2).

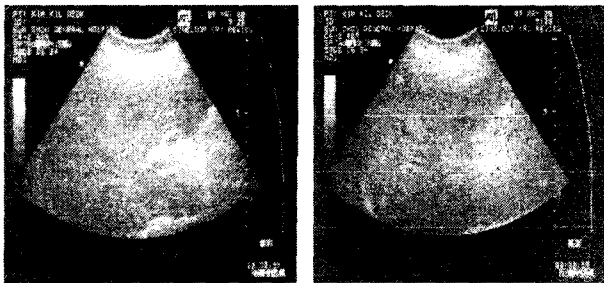


Fig. 2. Abdominal sono showing heterogenous and coarse parenchymal echo of the nodular margin of liver.

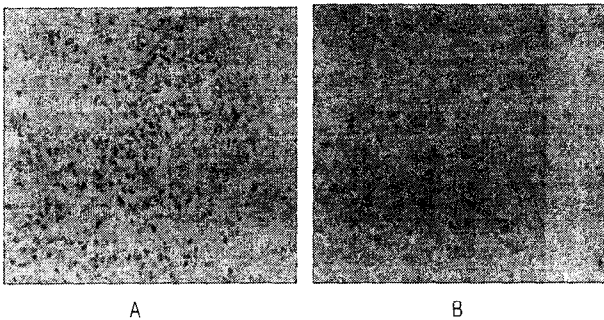


Fig. 3. The liver biopsy showing developing and macro-nodule formation that the porto-periportal area reveals dense lymphocytic infiltration and piecemeal necrosis of most portal area and the hepatocytes show ballooning degeneration and occasional glycogenated nuclei(A: $\times 400$, B: $\times 1000$).

2) 2000년 5월 10일

혈청 Cu : 36.80 (참고치; 70-155ug/dl)

혈청 Ceruloplasmin : 7.70 (참고치; 20-60)

3) 2000년 5월 11일

24시간 뇨중 copper : 33.18 (참고치; 15-30ug/day)

4) 2000년 5월 16일

Prothrombin Time : 16.7sec (참고치;12-14sec)

Activated Partial Thrombin Time : 33.6 (참고치; 30-52sec)

5) 2000년 5월 17일

liver biopsy : Cirrhosis, macronodular (stage4) with severe porto-periportal activity(grade4) and moderate lobular activity (grade4) (Fig. 3).

10. 약물투여

1) 한약 (입원 당일부터 지속적으로 투여)

羚羊角散 : 羚羊角, 梔子, 甘草, 升麻, 防風, 酸棗仁, 桑白皮, 羌活

參出健脾湯 : 人參, 白朮, 白茯苓, 厚朴, 陳皮, 山楂, 枳實, 白芍藥, 神曲, 麥芽, 砂仁, 甘草, 生薑, 大棗

2) 양약

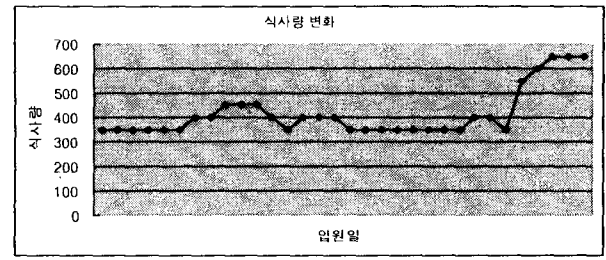
(1) CFTZ 1.0g, kvacin 60mg im (투여기간: 5월3일~5월27일)

(2) pyridoxine 25mg, D-penicillamine 250mg (투여기간: 5월 27일~퇴원일)

11. 식사량 변화

약물 투여 전과 후의 식사량을 비교하기 위해 약물 투여 전 그룹과 투여 후 그룹으로 나누어 독립표본 T검증을 시행하였다 (Table. 1).

Table 1. The flow chart of food intake for admission and the result of t-test between two groups.



Group	Admission day	Food intake	
Before medication	27	375.92 ± 35.00 ^a	t = 13.75***
After medication	5	620.00 ± 44.72	

a: Mean ± Standard Deviation, ***: p<0.001. The data are shown as mean ± SD of each group. The statistic analysis between after and before medication was performed by t-test. Asterisk denotes significance differences of between after and before medication

고찰

Wilson병은 매우 드문 상염색체 열성 유전 질환으로 대부분 청소년기에 첫 증상이 발현하게 된다⁹⁾. 주요 기전은 체내에서 동과 결합하는 ceruloplasmin의 결핍으로 동이 담도로 배설되지 못하고 체내에 축적되어, hepatic copper는 증가되고, 소변의 동 배

설이 증가된다. 결국 혈청 내 전체 동의 양은 감소되고 free(unbound) copper는 증가된다. 이 free copper는 간, 중추신경계, 신장 등에 축적되어 간질환, 중추신경계의 퇴행성 질환, 신기능장애 등을 유발하게 된다¹⁶⁾. 병리학적 소견으로는 간의 nodular cirrhosis, 뇌의 putamen과 globus pallidus에 보이는 gliosis 등이 있으며, basal ganglia, caudate nuclei, 대뇌피질 등에 신경세포 손실이 광범위하게 관찰된다⁷⁾. Wilson's disease는 자각증상이 없는 경우도 있으며, 발현되는 증상 및 소견도 매우 다양하다. 6세에서 14세까지 발현하는 유년형 Wilson's disease는 주로 간장질환의 증상이 신경학적 증세보다 앞서 나타나며 K-F ring이 없을 수도 있지만, 12세에서 32세 사이에 발현하는 경우는 신경학적 증상이 위주가 되고, 간 기능이 거의 정상에 가까울 때가 많다³⁾. Scott 등⁸⁾은 진단이 늦어져 간경화의 변화가 온 17명중에 penicillamine 등으로 치료를 해도 예후가 좋지 않았으며, 9명은 사망했고, 나머지 8명은 평균생존기간이 7년이었다고 보고하였다. 반면에 Sternlieb 등⁹⁾은 예방 치료하거나 조기 치료한 36명에서 Wilson's disease 증상이 발현되지 않는 경우가 31명이었고, 치료받지 못한 7명 중에는 모두 Wilson's disease 증상이 발현되었으며, 이중 5명이 사망하였다고 보고하였다. Strickland 등¹⁰⁾은 Wilson's disease 환자 31명 중 28명이 신경학적 증상을 나타냈는데, 이중 가장 흔한 증상은 운동실조, 진전, 구음장애, 연하곤란, 경직, 가면양얼굴, 보행장애, 심부 건반사 증가, 근긴장 이상, 경련, 혼수 등이라고 보고하였다.

본 증례의 경우는 흔하지 않게 40세 이후에 증상이 발현되었는데, 주 증상은 심한 근위부 날개짓 진전(wing beating), 운동실조(ataxia), 발음장애(dysarthria) 등이었고, 심한 식욕부진을 함께 호소하였다. 최초 증상 발현 후 뇌졸중이나 다른 추체외로 질환으로 진단 받고 대증 치료하였지만 자각증상을 포함한 전반적인 상태가 악화된 상태였다. 뇌의 자기공명 영상 촬영상 T2 강조 영상에서 putamen, thalamus, pons tegmentum 등에 좌우 대칭적으로 고신호강도를 보였다. 복부초음파시 간경화의 전형적 형태인 간실질의 heterogenous하고 coarse한 nodular margin이 관찰되었고, 미약한 비장종대도 관찰되었으며, 간 생검상 Cirrhosis, macro-nodular(stage 4), severe porto-periportal activity(grade 4), moderate lobular activity(grade 4) 등이 관찰되었다. 각막 주위 즉 descemet's membrane에는 Kayser- Fleischer ring이 관찰되었다. 하루 총 뇨량 중에 copper는 33.18ug/day로 증가되어 있었고, 혈청 copper는 36.80ug/dl로 감소되어 있었으며, ceruloplasmin은 7.70mg/dl로 감소되어 있었다.

이상의 순차적인 결과로 Wilson's disease로 진단하고 한약과 양약을 병행하여 치료를 시행하였다. 주 증상인 진전(wing beating), 운동실조(ataxia), 발음장애(dysarthria) 등을 치료하기 위해 羚羊角散과 pyridoxine 1/2T, D-penicillamine 2T를 병행 투여하였다. 金 등¹¹⁾은 羚羊角散이 항진전, 항경련 효과가 있다고 보고하였고, 朴 등¹²⁾은 penicillamine이 Wilson's disease 환자에게서 신경학적 증상을 개선하였다고 보고하였다. 그러나 본 증례에서는 신경학적 증상의 개선이 보이지 않았는데, 이는 Scott 등⁸⁾이 보고한 만성 간경화를 보인 환자의 예후불량 보고와 일치

한 결과이다. 四診上 面色萎黃, 舌淡嫩 惑有齒痕 苔白, 脈虛無力 하고 신경학적 주 증상과 함께 심한 식욕부진을 호소하였는데, 金 등¹²⁾이 제시한 분류에 의해 脾氣虛로 辨證하고 參朮健脾湯을 투여하였다. 參朮健脾湯은 四君子湯, 平胃散, 二陳湯 등의 기본 방으로 구성되어 있는데, 健脾養胃의 효능이 있어 脾胃不運을 치료하며¹³⁾, 식욕증진과 소화촉진의 효능이 있다¹⁴⁾. 흔하지 않은 증례임으로 많은 증례 수를 바탕으로 모집단을 대변할 수 있는 통계적 검증을 할 수 없었지만, 약물 투여 전과 후를 두 그룹으로 나누어 독립표본 t 검정하였더니 유의한 차이를 보였다(Table 1). 이는 參朮健脾湯이 소화기능을 개선하여 식사량 증가에 기여한 것으로 사료된다.

본 증례는 치료 후 신경학적 증상의 개선이 보이지 않았고, 불량한 예후가 예상되지만, 한약 투여로 동반된 증상들에 대한 개선 가능성을 보여주었고, 조기 진단 후에 치료나 예방 치료가 적절히 시행되었다면 증상은 발현되지 않았거나 초기에 개선될 수 있었음을 시사하고 있다. 또한 이 환자의 형제중 병의 존재 가능성을 검사하여 확인되면 증상이 없더라도 예방 치료를 시행하는 것이 필요하며, 증상만을 가지고 진단과 치료를 시행하는 1차 진료의 경우 타 질환으로 오인하여 조기진단을 어렵게 할 수 있는데, 조기 진단을 위해 Wilson's disease의 진단과정과 특징을 정확하게 파악해야 할 것으로 사료된다.

결 론

조기 진단이 늦어지고 간경화를 동반한 Wilson's disease 환자의 신경학적 증상에 羚羊角散을 투여하였지만 유의한 효과가 없었고, 식욕부진은 參朮健脾湯을 투여하여 유의하게 개선되었다.

감사의 글

본 논문은 2002년도 원광대학교 교비지원에 의하여 연구됨 (This was supported by Wonkwang Univ. in 2002)

참고문헌

1. 박종호 · 장도현 · 이일수 · 박봉태 · 이인상 · 문취용 · 최호수 · 전광수, 만성활동성 간염을 동반한 Wilson병 1예, 대한소화기학회지, 27(1), p.132, 1995.
2. 선우경식, Wilson씨병 1예, 대한소화기병학회잡지, 15(2), p.133, 1983.
3. 장은하 · 이병직 · 송정길 · 유병철 · 박실무, Wilson씨병 1예, 대한소화기병학회잡지, 19(1), p.362, 1987.
4. 김병호 · 김화양 · 박충기 · 방익수 · 장린 · 민영일, 신경학적 인 증상을 주로한 40세 성인의 Wilson 병 1예, 대한소화기병학회잡지, 16(2), p.167, 1984.
5. Walshe, J.M., Wilson's disease, a review, In Peisach, J. et al.(eds), The Biochemistry of copper. New York, Academic Press, 1966.

6. Holtzman, N.A., Naughton, M.A., Iber, F.L., and Gaumnitz, B.M., Ceruloplasmin in Wilson's disease. *J. Clin. Invest.*, 46, p. 993, 1967.
7. Sternlieb, I. and Feldmann, G., Effects of anticopper therapy on hepatocellular mitochondria in patients with Wilson's disease. *Gastroenterology*, 71, p.457, 1976.
8. Scott j, Gollan JL, Sherlock s, Wilson's disease, presenting as chronic active hepatitis, *Gastroenterology*, 74, p.645, 1978.
9. Sternlieb I, Scheinberg IH, Preventing of Wilson's disease in asymptomatic patients, *NEJM*, 278, p.352, 1968.
10. Stricland GT, Leu ML, Frommer D, Pollard R, Cumings JN, Wilson's disease in the United Kingdom and Taiwan, *Quaterly J Med LX II*, pp. 597-617, 1973.
11. 김진희, 성강경, 羚羊角散이 鎮痙, 解熱, 鎮痛, 鎮靜 및 GABAergic system에 미치는 영향, 원광대학교 대학원, 1995.
12. 김완희·최달영 共編, 臟腑辨證論治, 서울, 成輔社, pp.228-229, 1988.
13. 허준, 東醫寶鑑, 서울, 南山堂, p431, 1994.
14. 강순수, 바른 方劑學, 서울, 大星文化社. pp.250-251, 1996.