

소아 윌슨병의 장기 추적 관찰; 20년간의 경험

서울대학교 의과대학 소아과학교실

문진수 · 고재성 · 서정기

Long-term Clinical Follow-up of Korean Children with Wilson Disease; Twenty Years' Experience

Jin Soo Moon, M.D., Jae Sung Ko, M.D. and Jeong Kee Seo, M.D.

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

Purpose : To investigate the clinical features of long-term follow-up, and the treatment responses in Korean children with Wilson disease(WD).

Methods : The clinical data from ninety-two children with WD, diagnosed at Seoul National University Hospital from 1976 to 1999, were reviewed. Mean duration of follow-up was 5±4.5 years. We analysed the patient's records based on the clinical manifestations, laboratory findings, and responses to the treatment.

Results : Age of initial presentation was 9.6±2.6 years. Mean age of patients who developed neurologic symptoms was 11.6 years. Initial manifestations were characterized as hepatic(70.6%), neurologic(6.5%), and both hepatic and neurologic(10.9%). Kayser-Fleischer(KF) rings were observed in 59 patients(64.1%). All neurologic patients had KF rings. Level of serum ceruloplasmin was low in 91 patients(98.9%). Multiple nodules in the liver and high signal intensity lesions in basal ganglia of the brain were observed on magnetic resonance imaging. Seventy-six patients(82.6%) showed favorable responses to penicillamine(PNC) and the rest of the patients with poor responses were treated with zinc sulfate, trientine, or liver transplantation. Neurologic symptoms improved with PNC in ten out of sixteen patients. However, despite PNC treatment, six patients deteriorated neurologically. Factors affecting the poor response to PNC were associated with the presence of fulminant hepatitis, hemolysis, and KF ring. Ten patients expired due to fulminant hepatitis(9), and hepatocellular carcinoma(1). Most of them died within five months after initial presentations. Ten-year survival rate was 85.4%.

Conclusion : WD in children begins with various manifestations. PNC is an effective and safe drug to treat WD in most cases. However, the supplementary modalities such as zinc sulfate, trientine and liver transplantation should be considered when the patients show poor responses or adverse reactions to PNC. (*J Korean Pediatr Soc 2001;44:127-138*)

Key Words : Wilson disease, Penicillamine, Zinc, Transplantation, Long-term follow-up, Prognosis

서 론

* 본 연구는 외부 소아 간질환 연구비 지원에 의하여 이루어졌으며, 일부는 1999년 일반(지정) 연구비 지원에 의하여 이루어졌음.

접수 : 2000년 9월 6일, 승인 : 2000년 11월 25일

책임저자 : 서정기, 서울대학교 어린이병원 소아과

Tel : 02)760-3627, 3468 Fax : 02)743-3455

윌슨병(Wilson disease)은 1912년에 처음으로 보고되었으며 상염색체 열성으로 유전되는 것으로 알려진

드문 질환으로 구리 대사의 이상이 원인으로 알려져 있다. 구리의 담도 배설 장애로 인하여 구리가 간, 뇌, 각막, 적혈구, 신장 등에 침착하고 간염, 간경변 등의 간 기능 장애, 구움장애 등의 신경 장애, 그리고 Kayser-Fleischer (KF) ring, 용혈성 빈혈, 신세뇨관 기능 이상 등을 초래한다¹⁾. 이 질환은 임상적으로 매우 다양한 발병 양상을 보이면서 4-5세 경부터 증상이 나타나기 시작하고, 만성 간질환 또는 기저핵에 병변을 보이는 신경계 질환 중에서 치료가 가능한 질환이어서, 특히 소아 영역에서의 조기 진단이 강조되고 있다²⁾. 원인 유전자는 13번 염색체에 위치한 P-type copper dependent ATPase 유전자이며^{3, 4)}, 종족 별로 서로 다른 유전자 변이를 갖고 있는 것으로 추정되고, 돌연변이의 종류가 매우 다양하여서 현재까지는 돌연변이 검사가 대부분의 병원의 임상적인 진단과 치료에는 실제적인 도움을 주지 못하고 있다²⁾. 따라서 진단에 있어서 윌슨병의 임상 양상과 경과에 대한 지식은 여전히 중요하나 아직까지 우리나라 소아에서의 윌슨병의 장기 추적 관찰에 대한 보고는 없는 상태였다. 또한 윌슨병의 치료제로 가장 많이 사용되는 penicillamine은 대부분의 환자에서 효과를 보이는 것으로 알려져 있으나, 최근에는 이 약의 사용 초기에 나타날 수 있는 신경학적 증상의 악화를 우려하는 논란이 보고되고 있으며⁵⁾, 소아에서 이 약으로의 치료 경과에 대한 추적 관찰 보고는 극히 드물었다. 그리고 penicillamine 치료에 호전을 보이지 않는 소수의 환자에서는 아연, trientine, 간이식 등을 사용한 좋은 결과가 보고되고 있지만 이 또한 국내 소아 영역에서의 연구는 없는 상태였다. 저자들은 서울대학교 어린이병원 소아과에 입원하여 윌슨병으로 진단된 환자 92명을 대상으로 윌슨병의 임상 발현 양상, penicillamine 등의 치료에 대한 반응, 그리고 장기적인 임상 경과를 분석하여 향후 윌슨병의 진단과 치료에 도움을 얻고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

1976년 1월부터 1999년 7월까지 서울대학교 어린이병원 소아과에 입원하여 진단 받은 윌슨병 환자 92명을 대상으로 의무기록 검토를 하였다. 이들의 성비는 1.14:1 (남:여=49:43명)이었고 초기 증상이 시작된 나이는 남

녀 차이 없이 평균 9.7±2.6세(범위 4세부터 14세까지)였다. 평균적인 추적 관찰 기간은 5±4.5년이었으며, 10년 이상 추적 관찰한 환자 16명이 포함되었다. 진단은 환아의 임상 양상이 알려진 윌슨병의 증상에 부합하고, 혈중 ceruloplasmin 농도와 24시간 소변 구리 배설량을 측정하여 이상이 있는 경우에 이루어 졌으며, 진단이 확실하지 않는 경우에는 간 조직검사, 추적 관찰 중에 혈중 ceruloplasmin 농도의 감소, penicillamine 사용 후의 임상 양상 호전 및 소변내 구리 배설 증가로 확진을 하였다. 모든 환자에서 우선적으로 식이요법과 penicillamine으로 치료를 시작하였으며 일부 환자에서 부작용이나 증상 악화로 아연, trientine 치료 및 간이식을 시행하였다.

2. 방 법

1) 임상소견

환자의 병력을 통하여 내원 당시 진단의 지연 여부, 초기 증상이 나타난 나이와 임상 양상, 가족력, 각막의 KF ring 여부, 합병된 증상, 치료와 부작용, 그리고 장기적인 치료 결과를 중심으로 조사하였다. 환자는 초기 발증 당시 주소에 따라 분류를 하여서 급, 만성 간염, 간경화, 드물게는 전경성 간염의 증상을 주소로 내원한 환자를 간 증상군으로 나누었고, 간 기능 저하에 의한 증상 없이 신경 증상을 주소로 내원한 환자를 신경 증상군으로 분류하였으며, 간 증상과 신경 증상이 초기에 모두 나타난 환자는 간 신경 복합 증상군으로 하였다. 복합 증상군은 간 증상과 신경 증상에 따른 분석에 모두 포함하였다. 빈혈을 주소로 내원한 환자군은 용혈성 빈혈군으로 분류하였고 가족 선별 검사로 진단된 환자도 따로 분류하였으나, 모두 간염 소견을 동반하고 있었던 관계로 신경 증상군과 대비하여 분석할 때는 간 증상군과 함께 분석하였다. 각 증상군에 대한 치료 방법, 치료에 대한 반응, 그리고 부작용을 조사하였다. 치료의 반응은 간 증상군의 경우에는 간염이나 간경화의 증상이 호전되고, 간 기능 검사의 호전이 있는 경우를 반응이 좋다고 정의하였으며, 신경 증상군의 경우에는 신경 증상이 호전된 경우를 반응이 좋다고 정의하였다.

2) 검사소견

진단 당시의 일반 혈액 검사, 간기능 검사와 더불어 혈중 ceruloplasmin 농도, 24시간 소변 구리 배설량, 혈중 구리 농도 등 구리 대사 이상 검사 결과를 조사하였

다. 간경변이나 토혈의 병력이 있는 환자에서 선택적으로 시행된 위내시경과, 다른 간 질환과의 감별 진단 및 질환의 진행 정도를 보기 위해 시행한 간 조직 검사 소견, 그리고 신경침범이 의심되는 환자에서 시행한 뇌 및 간의 자기공명영상 소견을 조사하였다. 치료 결과에 영향을 주는 요인도 분석하였다.

3) 통계

결과의 분석은 SPSS 9.0의 Fisher's exact test, Mann-Whitney test, Friedman two way ANOVA를 사용하여 5% 유의수준으로 검증하였다.

결 과

1. 진단 당시 임상적 소견

발증 연령은 전체 평균 9.6세(±2.6)였으나 신경 증상이 없는 간 증상군은 평균 9.2세, 신경 증상을 동반한 경우는 평균 11.6세로 통계적으로 유의한 차이를 보였으며 (P=0.01), 남녀의 차이는 없었다. 본원에 내원한 환자들의 증상 발현에서 진단까지의 기간은 평균 4개월(범위: 수일에서 7년)이었으며, 그 중에 1980년 이전에 출생한 환자 40명의 발증에서 진단까지의 기간은 평균 13.3개월이었으나 1981년 이후에 출생한 환자 52명의 진단까지의 소요 시간은 평균 3.5개월이었다. 초기 임상 발현을 기준으로 할 때에 간 증상군은 모두 65명(70.6%)이었으며, 그 중 만성 간염 58명, 전격성 간부전 7명이 있었다. 신경 증상군은 6명(6.5%), 간 신경 복합증상군은 10명(10.9%), 용혈성 빈혈은 4명(4.3%)이었다. 7명(7.6%)의 환자는 형제 환자가 있어서 가족 선별 검사로 인하여 조기 진단되었는데 2명은 당시 무증상이었으며, 5명은 간염 소견이 있었으나 치료 후 호전되었다. 상기 92명의

환자에서 그밖에 나타난 조기 증상은 구루병이나 관절통과 같은 골격증상 3명(3.3%), 정신과적 증상 7명(7.6%)이 있었다. 3명의 환자는 신장염, 신증후군의 소견으로 신장 질환으로 치료받다가 본원으로 전원 되어 윌슨병으로 진단되었으며 간 기능 이상이 주된 문제로 밝혀졌다 (Table 1).

간 증상군과 간 신경 복합증상군 환자들(75명)의 간 증상으로는 32명에서 복수가 있었으며 23명에서 황달이 있었다. 21명의 환자는 식욕부진 및 구역, 구토, 복통 등 비특이적인 증상이 있었으며, 그밖에 간종대와 비종대는 각각 14명과 19명에서 확인되었다. 위내시경으로 확인된 식도정맥류는 10명에서 관찰되었고 3명의 환자에서는 담석이 발견되었다(Table 2). 문맥압 항진으로 인한 식도 정맥 출혈이 있었던 환자 3명에서는 내시경적 정맥류

Table 1. Initial Clinical Manifestations of 92 Children with Wilson Disease

Initial Manifestations	Cases(%)
Hepatic Problems	65(70.7)
Chronic Hepatitis	58
Fulminant Hepatic Failure	7
Hepatic and Neurologic Problems	10(10.9)
Mainly Neurologic Problems	6(6.5)
Hemolytic Anemia	4(4.3)
Detected by Familial Screening Test	7(7.6)

Table 2. Initial Presenting Problems of 75 Patients with Hepatic Symptoms*

Hepatic Problems	Cases(%)
Ascites	32(42.3)
Jaundice	23(30.6)
Splenomegaly	19(25.3)
Hepatomegaly	14(18.7)
Abnormality of Liver Function Test only	20(26.7)
Esophageal Varix	10(13.3)
Gall Stone	3(4.0)
Nonspecific Symptoms [†]	21(28.0)

*Ten with both neurologic and hepatic symptoms
[†]Nonspecific Symptoms: Anorexia, Nausea, Vomiting, Abominal pain

Table 3. Initial Presenting Problems of 16 Patients with Neurologic Symptoms*

Neurologic Symptoms	Cases(%)
Tremor	15(93.8)
Dysarthria	13(81.3)
Drooling	9(56.3)
Writing Difficulty	8(50.0)
Gait Disturbance	7(43.8)
Dystonia	6(33.3)
Cognitive Impairment	3(16.7)
Others [†]	3(16.7)

*Ten patients with both hepatic and neurologic symptoms, and six with neurologic symptoms only,
[†]Others : Seizure, Dyskinesia, Irritability

결찰술을 시행하여 출혈을 치료하고 예방하였다. 신경 증상이 있던 환자 16명의 진찰에서는 15명(93.8%)에서 손떨림 등의 진전(tremor)이 있었으며 그밖에 발음 장애, 침흘림, 필기장애, 보행장애, 사지 강직, 인지장애가 나타났고 기타 발작, 이상운동, 흥분 등이 나타났다(Table 3). KF ring은 slit lamp검사를 통하여 59명(64.1%)에서 발견되었는데, 신경 증상이 없는 환자는 76명 중 43명(56.6%)에서만 나타났으나 신경 증상이 있는 환자는 16명 전원에서 발견되었다.

정신과적 문제가 나타난 환자는 12명이 있었으며, 이 중 7명은 초기에 증상이 나타났는데, 그 중 6명이 발병 당시 신경 증상도 동반하고 있었으며, 나머지 1명은 신경 증상이 없는 간 증상군이었다. 치료 경과 중에 정신과적 증상이 나타난 5명의 환자는 모두 초기에 간 증상군에 속한 환자였으나 모두 심한 간경화를 동반하였고 진단 당시 KF ring이 양성이었던 환자였다. 주로 나타난 증상은 우울증(4명), 정신증(4명), 학습장애(3명), 불안증(2명)이 있었고, 그밖에 강박장애, 초조, 불면증, 혼돈 등의 증상이 있었다.

2. 검사소견

혈청 ceruloplasmin 농도는 92명 중에서 91명(98.9%)이 15mg/dL 미만으로 낮은 것을 관찰할 수 있었으며, 처음에 수치가 38mg/dL로 높게 나왔던 나머지 1명에서도 추적 검사에서 7mg/dL로 낮게 나왔다. 진단 당시 24시간 소변 구리 배설량은 89명 중에서 85명(95.5%)의 환자에서 100µg/day 이상임을 관찰할 수 있었으며, 전체 평균은 1,288, 중앙값 370이었다(범위 53-39,864µg/day). 24시간 소변 구리 배설량이 높지 않았던 나머지 환자 4명은 모두 혈청 ceruloplasmin 농도가 7mg/dL이하였고, 그중 2명은 KF ring 양성이었으며 나머지 한 명은 가족력이 있었다. 이들 4명 중 2명에서 penicillamine 복용 후

시행한 24시간 소변 구리 배설량은 각각 280µg/day와 2,640µg/day로 증가한 소견을 보였다. 혈청 구리 농도는 76명 중 47명(61.8%)에서만 70µg/dL 미만의 낮은 농도를 보여서 진단적 가치가 적은 것으로 관찰되었다. 혈액 검사로 확인된 용혈성 빈혈과 혈청 구리 농도를 비교한 환자 15명 중 9명의 환자에서는 혈청 구리 농도가 70µg/dL 보다 높게 나타났다(범위 73-139µg/dL)(Table 4).

진단 당시 혈액 검사 결과를 진단 당시의 증상 기준으로 나누어보면, 신경 증상이 없던 환자 76명에서는 범혈구 감소증을 보인 경우가 12명(15.8%), 저알부민혈증을 보인 경우와 고빌리루빈혈증을 보인 경우가 각각 36명(47.4%)과 31명(40.8%), 프로스톱빈 시간이 80% 이하인 경우가 46명(60.5%)이었다. 반면에 간 신경 복합증상군에서는 10명 모두 범혈구 감소증 소견을 보였고 프로스톱빈 시간은 80% 이하로 나타나서 모두에서 간경화가 동반되어 있음을 알 수 있었으며, 그 중에 4명은 저알부민혈증과 고빌리루빈혈증을 함께 보였다. 신경 증상군 6명의 환자에서는 AST나 ALT가 정상이었으나, 6명 모두 프로스톱빈 시간이 80% 내외였고 경한 범혈구 감소증 소견을 보여 무증상의 간경화가 있는 것으로 판단되었다. 요검사 상에서는 40명(43.5%)에서 현미경적 혈뇨를 관찰할 수 있었는데, 혈뇨 등급에 따라 2(고배율당 적혈구 1-4개), 3(고배율당 적혈구 5-9개), 4(고배율당 적혈구 10-29개), 5(고배율당 적혈구 30개 이상) 등급 이상의 혈뇨를 보인 환자는 각각 25, 5, 3, 3명이었으며, 이들 환자는 진단 당시의 다른 신 기능에는 이상 소견이 없었다. 간 조직 검사는 17명의 환자에서 시행되었으며 지방간 양상의 변화가 15명(88.2%)에서 관찰되었다. 그밖에 섬유화 및 염증 소견 등이 관찰되었다(Table 5).

간과 뇌 자기공명영상을 함께 시행 받은 42명의 환자에서 뇌 검사에 이상이 있던 모든 환자는 간 검사에도 이상 소견이 있었으나, 간 검사에 이상 소견이 있던 환자 38명 중 10명은 뇌 검사가 정상이었다. 간 자기공명영상 검사는 45명의 환자에서 시행되어 그 중에서 38명의 환자가 이상 소견을 보였으며, 그 가운데 28명(73.7%)에서 다수의 간 실질내 저음영 결절이 관찰되었다. 이 결절이 관찰된 환자는 만성 간염으로 내원한 환자 14명, 신경 증상이 있는 환자 11명(간 신경 복합증상군 6명, 신경증상군 5명), 간 증상과 용혈성빈혈을 함께 동반한 환

Table 4. Sensitivity of the Laboratory Studies for the Diagnosis of Wilson Disease

Laboratory studies	Sensitivity(%)
Serum ceruloplasmin(< 15mg/dL)	98.9
24 hour urine copper excretion (> 100µg/day)	95.5
Serum copper(< 70µg/dL)	61.8
KF ring	64.1

자 3명이었는데, 이들 환자 28명이 모두 혈액검사 상에서 간경화를 시사하는 혈구의 감소 및 혈액응고의 지연 소견을 보였다. 정상 간 자기공명영상 결과를 보인 7명의 환자는 모두 신경 증상이 없는 간염 소견을 보였다.

뇌 자기공명영상 검사는 53명의 환자에서 시행되어 그중 34명에서 뇌의 위축, 뇌백질의 변화, 기저핵과 뇌간의 병변 등을 보였다. 뇌 자기공명영상 검사가 정상인 환자군에는 신경학적 증상을 동반한 환자는 없었다. 검사에 이상 소견이 있던 환자 중 30명(88.2%)에서 KF ring이 관찰되었으며, 19명(55.9%)이 질병 경과 중에 신경학적인 증상이 동반되었다. 반면에 검사가 정상이었던 19명의 환자 중 5명(26.3%)만 KF ring을 보였으며, 1명(5.3%)만 신경학적인 증상이 나타났다. 뇌 자기공명영상 검사상 가장 흔한 이상 소견은 29명(검사 이상 소견의 85.3%)에서 관찰된 T2 강조 영상에서 보이는 기저핵, 시상, 뇌간 등에 고신호 강도(high signal intensity)였다. 다른 이상 소견은 있었으나 이러한 고신호 강도 소견이 없던 5명 중 4명의 환자에서는 신경학적 증상이 없었다. 뇌 위축 소견이 있던 1명은 경미한 인지장애만 있었다. 뇌 자기공명영상에 이상이 있던 환자 중에서 4명은 치료

후 뇌 병변이 호전된 것이 추적 검사로 확인되었다.

3. 임상 경과와 예후

모든 환자에서 진단 당시부터 식이 조절과 함께 penicillamine 치료를 시행하였다. Penicillamine을 사용하고 반응이 좋았던 환자는 76명(82.6%)이었으며, 나머지 16명의 환자는 반응이 나빴다. 반응이 나빴던 환자는 임상 경과 중에 전격성 간부전(11명), 신경 증상의 악화(5명)가 있었던 경우였는데, 이들 중 전격성 간부전 환자 9명이 사망하였고, 이들 중 7명이 진단이 된 후 2개월 이전에, 나머지 2명은 진단 후 5개월 이전에 사망하였다. 간이식 수술은 전격성 간부전 환자 2명과 신경 증상의 악화를 보였던 환자 1명에서 시행하였으며, 수술 후 신경 증상 및 간 기능이 호전되었다. 신경학적으로 반응이 나빴던 나머지 4명의 환자 중에서 2명은 trientine을 사용하여 증상의 호전을 볼 수 있었으며, 나머지 2명의 환자는 여러 가지 치료에도 불구하고 신경학적 불구 상태에 빠졌다(Table 6). 초기에 신경 증상이 동반된 환자 중에서 10명의 환자의 치료에서는 penicillamine의 약 용량을 감량하여 사용하였다. 질병의 경과 중에 전격성 간부전, KF ring, 용혈성 빈혈 동반 여부를 penicillamine에 대해 반응이 좋았던 환자군과 나빴던 환자군에서 비교했을 때에 통계적으로 유의한 차이를 보였다($P < 0.05$). 검사 소견에서는 빈혈, 고빌리루빈혈증, 저알부민혈증, 그리고 혈액응고검사 이상의 동반 여부가 두 군간에 통계적으로 유의한 차이를 보였다($P < 0.05$). 혈소판 감소증 등도 두 군간에 차이를 보였으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Table 7). 진단 당시에 간효소값이 높았던 환자 50명 중에서 42명(84%)이 치료 후 15개월 이전에 모두 간효소값이 정상화되었으며, 치료 후 2년까지 46명

Table 5. Liver Biopsy Findings in 17 Patients

Pathologic Findings	Cases(%)
Micro and Macrovesicular fatty change	15(88.2)
Septal fibrosis	10(58.8)
Piecemeal necrosis	7(41.2)
Portal inflammatory cell infiltration	6(35.3)
Mallory bodies and acidophilic bodies	4(23.5)
Glycogenated nuclei	4(23.5)
Disarray of lobular architecture	4(23.5)
Balloon degeneration	2(11.8)
Kupffer cell activation	2(11.8)

Table 6. Outcome of 16 Children with Unfavorable Responses to Penicillamine

Unfavorable Responses	Outcome	Cases
Fulminant Hepatic Failure	Expired	8
Hepatic Failure with Varix Bleeding	Expired	1
Fulminant Hepatic Failure, Treated with Liver Transplantation	Improved	2
Neurological Aggravation with Initial Treatment, but Treated with Other Treatment Modalities	Improved	3
- Trientine+ Zinc		2
- Liver Transplantation		1
Neurological Aggravation	Bed-ridden	2

(92%)이 정상화되었고 나머지 4명의 환자들도 치료 2년 이후에는 정상이 되었다(Fig. 1).

Penicillamine의 부작용은 26명(28.3%)에서 발생했으며 중성구 감소증, 발열, 발진, 탈모, 발모, 피부의 변화, 용혈, 그리고 신증후군 등이 관찰되었다. 이러한 부작용은 대부분 약 용량의 감량 후에 호전되었으며 이후에 점진적인 약 용량의 증량이나 아연 치료로 지속적인 치료를 할 수 있었고, 2명의 환자에서는 일시적인 스테로이드의 사용이 필요했다.

10년 이상 추적 관찰한 16명 중 3명에서 진단 당시에

Table 7. Factors Related to the Poor Response to Penicillamine

Factors	Cases(%)		P-value
	In 76 Favorable Responses	In 16 Unfavorable Responses	
Clinical			
Fulminant hepatitis	1(1.3)	10(62.5)	0.000
Hemolysis*	10(13.2)	7(43.8)	0.004
KF ring	44(57.9)	15(93.8)	0.007
Laboratory			
Anemia	14(18.4)	6(37.5)	0.029
Thrombocytopenia	37(48.7)	12(75.0)	0.057
Hypoalbuminemia	30(39.5)	13(81.3)	0.007
Hyperbilirubinemia	22(28.9)	10(62.5)	0.011
Prolonged PT	25(32.9)	10(62.5)	0.027

*Patients with non-symptomatic hemolysis were included

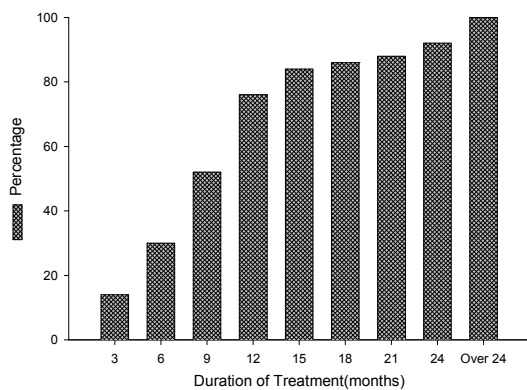


Fig. 1. Cumulative proportion of the patients with normalized serum ALT level after penicillamine treatment, which began with high serum ALT level initially.

발견되지 않았던 담석증이 추적관찰 중에 발견되었으며 그중 1명은 복통으로 인하여 담낭 제거술을 시행 받고 증상이 호전되었다. 이들 담석증 환자는 투약을 불규칙하게 하였던 병력이 있는 환자였다. 투약 순응도를 평가할 수 있었던 80명의 환자 중에서 31명(38.8%)이 투약 순응도가 간헐적으로 떨어졌으며, 그 중 9명(11.2%)의 순응도가 수개월간 약을 복용하지 않을 정도로 나빴다. 그 중에는 초기부터 신경 증상이 심하여 약을 복용하기 어렵거나(3명) 정신과적 증상이 있었던 환자가(3명) 있었다. 형제 중에 율슨병으로 사망한 환자가 있는 경우에 투약 순응도가 떨어진 예도 있었다(1명). 현미경적인 혈뇨가 있던 환자 중 1명에서 Fanconi syndrome이 동반되었다. 연구 기간 중에 사망 환자는 모두 10명이었다(10.9%). 전술한 전격성 간염 환자 9명 이외에 나머지 1명은 진단 당시에는 간 증상군 환자로서 penicillamine 치료로 간 기능은 호전되었으나, 율슨병이 진단되고 난 후 8년 뒤에 간암(hepatocellular carcinoma)이 발병하였으며, 항암치료 중에 발생한 감염 및 패혈증으로 사망하였다. 전체 환자의 1년 생존율은 89.9%이고, 10년 생존율은 85.4%이었다.

고 찰

율슨병은 13번 염색체의 장완에 위치한 ATP7B 유전자의 돌연변이에 의하여 발생한 구리의 대사 이상과 이로 인해 유발되는 간 세포내의 구리의 축적과 이로 인한 독성으로 초래되는 간 손상을 특징으로 하는 드문 질환으로서, 상염색체 열성 유전을 하는 것으로 알려져 있고 비감염성 간염과 대사성 신경질환 중에서 치료 가능한 질환으로 그 임상적인 중요성이 크다²⁾. 소아에서의 조기 진단은 서 등⁶⁾이 강조한 이후로 국내에서도 꾸준히 이루어져 왔다. 본 연구에서는 1980년 이전에 출생한 환자(40명)의 초기 증상 발현에서 진단까지의 소요 시간은 평균 13.3개월이었으나 1981년 이후에 출생한 환자(52명)의 진단시 소요 시간은 평균 3.5개월이었고, 전체적으로 볼 때에 대부분의 환자는 6개월 이전에 진단되었다. 본 연구가 진행된 곳이 3차 의료기관으로서 타 병원에서 의뢰된 환자가 많다는 것과 최근에 진단된 환자들의 경우에 전형적인 임상 증상 없이 우연히 발견된 간 기능 검사 이상으로 인해 진단된 경우가 많다는 점을 고려할 때

에, 국내 소아에서의 윌슨병의 조기 진단은 임상적인 의심이나 혈청 간 기능 검사의 보편화로 인하여 이전에 비하여 늘어난 것으로 보인다.

윌슨병의 임상양상에 따른 분류는 다양하여 통일된 주장은 없으나 대부분의 자료나 연구에서 간 증상형과 신경 정신 증상형으로 분류하고 있다^{1, 2, 8-10}. 또 일부에서는 진단 당시에 간과 신경 증상이 동시에 현저한 경우를 간 신경 복합증상군으로 분류하고 있어서¹¹, 본 연구에서 복합증상군을 따로 분류하여 이러한 분류가 예후나 임상적인 경과의 추적 관찰에 의미가 있는지를 분석하였으나 치료에 대한 반응은 통계적으로 의미 있는 차이가 없어서($P=0.56$) 간 신경 복합증상군의 임상적 구분의 의미는 크지 않으리라고 생각되었다. 일부에서는 임상 발현 양상에 따라서 전격성 증상 발현군과 비전격성 증상 발현군으로 분류하고 있는데, 이러한 분류는 간 이식수술이 보편화 되는 현시점에서 치료 적응증의 결정에 유용하게 적용될 수 있을 것으로 생각된다^{10, 11}. 본 연구에서도 전격성 간염 발현군의 예후가 유의하게 나쁘게 나타났었고($P=0.00$), 그 중에서 2명은 간이식 수술 후에 간 기능의 호전을 보이고 있어 간이식이 윌슨병에서도 간부전의 효과적인 치료 방법이라고 생각할 수 있었다.

구리는 일반적인 식이에 하루 1.0mg 정도가 함유되어 있는 필수 무기질로서 superoxide dismutase나 cytochrome oxidase 등의 효소 작용에 사용되고, 정상 성인의 경우 하루 0.75mg의 구리를 필요로 한다. 그 동안 구리의 대사 기전이 잘 알려져 있지 않다가 최근에 구리가 결핍되는 대사 이상 질환인 Menkes병의 원인 유전자 ATP7A와 윌슨병의 원인 유전자인 ATP7B gene이 밝혀진 이후로 윌슨병 및 구리 대사에 대한 이해가 급진전하였다^{3, 4, 12}. ATP7B gene은 주로 간에서 발현되며, 세포내의 골지체에 위치하여 구리의 담즙으로의 배설과 ceruloplasmin으로의 세포내 이동에 결정적인 역할을 하는 P-type copper dependent ATPase라고 밝혀졌다. 이 질환을 일으키는 결손 유전자의 빈도는 세계적으로 90명당 1명의 빈도를 보이는 것으로 생각되고 있으며, Frydman 등¹³이 처음 연관 분석을 시작한 이후로 현재까지 120개 이상의 돌연변이가 밝혀졌다. 이는 인종별로 상이한 결과를 보이고 있는데, 미국이나 유럽에서는 가장 흔한 것으로 His1069Gln 돌연변이가 알려져 있으며, 그 빈도는 폴란드 73%, 오스트리아 61%, 러시아 49%,

독일 42%, 미국 38%, 스웨덴 33%, 북유럽 28%, 영국 17%로 보고되고 있다. 동양에서는 구미와는 다른 Arg788Leu 돌연변이가 가장 흔한 것으로 보고된 바가 있으며, 한국 41%, 중국 30%, 대만 29%, 일본 12%로 알려져 있다¹⁴⁻²⁷.

윌슨병의 병태 생리는 구리를 세포 내에서 운반하는 P-type ATPase의 장애로 인하여, 간에서 구리의 배설이 이루어지지 않고 간 세포 내에 축적이 일어나며, 구리의 산화 작용으로 사립체 등의 세포 내의 기관 손상을 유발되고, 이러한 간에서의 축적과 손상이 한계를 넘으면 뇌, 신장, 각막 등의 원격 장기에 구리의 침착 및 축적이 일어나는 것으로 이해되고 있다⁷. 본 연구에서도 신경 증상군의 증상 발현 연령이 간 증상군 보다 통계적으로 유의하게 높게 나타난 것과 신경 증상군에 속한 모든 환자의 진찰 소견 및 혈액 검사 소견에서 간경화 소견이 관찰된 점 그리고, 간과 뇌 자기공명영상을 모두 시행한 환자에서 뇌 검사에 이상이 있는 경우에는 모두 비정상적인 간 검사 소견이 관찰되는 것을 볼 때에 뇌 손상은 간 손상에 비해 상당히 늦게 이루어짐을 확인할 수 있었다.

윌슨병의 진단은 특징적인 임상 양상과 혈청내의 낮은 ceruloplasmin 농도, 높은 24시간 요중 구리 배설량 등의 검사로 확진할 수 있으며, 감별진단이 어려운 경우에는 간 조직내의 구리함량을 측정하여 확진을 할 수 있다. 본 연구 대상 환자군에서는 간 조직의 구리 함량 측정이 필요한례는 없었으며, 진단시의 혈청 ceruloplasmin 검사와 24시간 요중 구리 배설 검사의 민감도는 각각 98.9%와 95.5%이었다. 따라서, 국내 소아 환자에서는 윌슨병의 진단시에는 이 두 가지 검사로도 대부분의 경우에는 충분할 것으로 사료된다. 다만, ceruloplasmin은 급성기 반응 물질(acute phase reactant)로서 일시적인 상승이 가능하고, 24시간 요중 구리 배설은 검사에 변화를 주는 요인이 많은 것이 단점으로 지적되는데, 이런 경우에는 전술한 간 조직내의 구리 함량 측정이나 최근 발전하고 있는 돌연변이 분석 등을 진단적 검사로 사용할 수 있다. 유전학적인 진단 방법이 보편화되는 경우에는 혈청 ceruloplasmin이나 24시간 요중 구리 배설 검사의 민감도는 떨어질 것으로 추정된다.

KF-ring은 각막의 Descemet's membrane에 축적된 구리로 인해 관찰되는 것으로 slit lamp검사로 발견되며

월슨병의 진단에 비교적 특이한 것으로 알려져 있다. 보고에 따르면 신경 증상이나 정신 증상이 있는 환자의 99% 이상에서 나타나는 것으로 알려져 있고, 간 증상만 있는 환자에서는 50-60%만 나타난다고 알려져 있다^{8,9}. 본 연구에서도 KF-ring이 신경 증상이 있던 16명의 환자의 100%에서 나타났고, 신경 증상이 없던 65명의 환자 중에서는 38명(58.5%)에서 나타나 이전의 다른 연구와 같은 결과를 보였다. 뇌 자기공명영상의 뇌 병변과 신경학적 증상과의 연관성 연구는 많이 시행되어 다양한 보고가 있었으나, 연관성의 유무는 보고자에 따라서 다르게 나타났는데, 보고자들은 신경학적인 증상의 정도가 심할수록 뇌 병변의 정도도 심한 경향이 있었으며, penicillamine 치료에 대하여 가역적인 병변과 비가역적인 병변이 있다는 것을 알아내었다²⁸⁻³⁰. 이전 국내 보고에서 가장 흔한 이상 소견은 T2 강조 영상에서 양측 시상, 기저핵, 뇌간의 고신호 강도였다(양측 시상 92%, 뇌간 84%, 기저핵 72%)³¹. 본 연구에서도 이상 소견이 보였던 환자 중 85.3%에서 동일한 소견을 보였다. 뇌 자기공명영상에 이상 소견이 관찰되었던 환자의 55.9%에서 신경학적 증상이 나타났고, 반면에 정상 소견이었던 환자에서는 1명만이 신경학적인 증상을 보여 뇌 자기공명영상 검사가 월슨병에서 신경계 침범의 정도를 미리 알아보는 데 유용함을 시사하였다.

Stremmel 등¹⁰의 보고와 Sanchez-Albisua 등²의 보고에 따르면 월슨병 환자의 간 조직검사에서 다양한 핵의 크기, 지방간 소견, 간경변 소견, 핵의 공포화(vacuolation), 섬유화, 간세포의 풍선 변성(ballooning) 등이 흔한 소견으로 관찰되었으며, 본 연구에서도 지방간 소견과 섬유화 소견이 가장 흔하게 관찰되었다. 검사 결과에서 간경화 소견이 적은 것은 간경화로 인하여 혈액응고 지연이 있던 환자는 조직검사서 제외된 것에 기인한 것으로 생각된다.

월슨병의 치료는 식이 중의 구리 함량을 줄이는 식이 요법과 구리의 흡수를 줄이고 배설을 늘리는 약물 요법으로 이루어진다. 치료제로 사용되는 penicillamine은 강력한 구리 킬레이터로 구리의 요중 배설을 늘리고 체내 구리 대사를 배설 우위로 유지할 수 있는 약물로서, Walshe³²가 1956년에 처음 보고한 이후로 가장 효과적인 치료로 사용되고 있다. 보고에 따르면 대부분의 환자에서 penicillamine의 사용으로 간 기능의 호전과 임상

증상의 호전을 얻을 수가 있음을 알 수 있다^{2,6,8,10}. 그러나 비가역적인 장기 손상을 시사하는 간 비대, 비장 비대, 간경화, 그리고 신경 증상은 호전되지 않았다는 보고가 있고¹⁰, 신경 증상을 가진 환자에서 초기 치료에 사용될 때에는 신경 증상이 오히려 악화된다는 논란이 있어 왔다^{8,9,33-35}. Brewer³⁴는 신경 증상을 가진 환자에서 penicillamine을 사용하는 경우에 신경 증상 악화의 위험이 상당히 증가하고, 증상이 악화된 환자의 50%는 회복하지 못한다고 하며, 이는 투약 후에 구리의 재분포로 뇌 손상이 오히려 증가하기 때문이라고 주장하였고, 이에 대한 해결책으로 발병 초기와 유지기의 치료로 아연 요법을 제시하였다. 그러나, Walshe³⁵는 이 주장에 대해 300여명의 환자를 penicillamine으로 치료하여 단지 3명에서만 급성 악화를 경험하였다고 하며, 대부분 환자에서는 아주 좋은 임상 호전을 보였다고 언급하고, penicillamine에 대한 경험이 많은 의사가 사용한다면 적은 부작용은 문제가 안되기 때문에 penicillamine이 월슨병의 특효약으로 유효하다고 반박하였다. 또한 penicillamine을 초기에 사용할 때 발생하는 급성 악화는 유리 래디칼(free radical)로 인한 것으로 추정되며 따라서 토코페롤 등이 효과적일 것으로 제안하였다. Penicillamine을 기본 치료로 사용한 다른 연구를 보면 Stremmel 등¹⁰이 보고한 51명의 환자와 Sanchez-Albisua 등²이 보고한 26명의 환자에서는 신경증상의 악화가 나타나거나 투약을 변경한례는 없었으며, 본 연구에서도 92명의 환자 중에 5명(5.4%)의 환자에서만 penicillamine 투약 후에 신경 증상이 더 진행되었다. 본 연구에서 신경 증상이 악화된 환자 중 2명은 trientine으로 투약을 변경하였고, 1명은 간이식을 시행하여 증상이 호전되었으나 2명의 환자는 신경학적인 불구 상태에 있다. 따라서 현재 국내 소아에서의 월슨병에 대한 선택약으로 penicillamine을 우선 사용하고, 부작용과 반응이 나쁜 경우는 이에 대한 치료를 하는 것이 필요하다고 하겠다.

Penicillamine 용법의 가장 큰 문제는 흔한 부작용과 약물 독성이다. 보고에 의하면 10-30% 정도의 환자에서 급성 과민 반응을 보이는데, 이는 발진, 두드러기, 발열, 위장장애, 탈모, 백혈구 감소증, 혈소판 감소증 등이다^{8,9}. 만성 부작용으로는 골수 억제와 신장 독성, 결체 조직 장애, 그리고 자가 면역 질환 등이 있을 수 있으며 임신부에서는 5% 정도에서 기형유발 가능성이 있는 것으로

보고되고 있다. 본 연구에서는 전체 환자의 28.3%에서 부작용이 나타났으며 그 중 흔한 것은 중성구 감소증, 발열, 발진, 탈모 등을 들 수 있으나, 범혈구 감소증이나 혈소판 감소증은 심한 간경화가 동반되어 있는 환자에서는 흔히 나타날 수 있는 현상으로 약물이 유일한 원인이라고 단정하기에는 어려운 점이 있음을 고려해야 한다. 또한 전체 환자의 43.5%에서 현미경적 혈뇨를 관찰할 수 있었는데, Fanconi 증후군이 발생한 1례를 제외하고는 penicillamine 치료 후에 모두 호전되었으며, 이러한 현미경적 혈뇨가 윌슨병에서의 구리 독성으로 인한 것인지, penicillamine에 의한 초기 독성에 의한 것인지는 아직 분명치 않다. 본 연구에서는 부작용이 나타나 약물을 완전히 중단하거나 교체한 예는 없었으며, 대부분의 환자에서 투여 용량을 통상 용량인 20mg/kg/day를 50% 이상 감량하거나, 일시적으로 끊고 아연만 투여함으로써 부작용이 호전되는 것을 관찰할 수 있었고, 2명의 환자에서는 prednisolone을 사용하여 부작용 조절을 하였다.

아연은 최근에 윌슨병 치료에 있어서 효과적이고 안전한 유지 요법으로 각광을 받고 있다^{8, 36-38}. 경구 투여된 아연은 장점막 세포의 metallothionein의 증가를 유도하여 식이에 포함된 구리의 흡수를 막고, 또한 장내로 분비되는 체내 구리의 재흡수를 막음으로써 구리의 대변으로의 배설을 촉진하는데, 이로써 구리 대사를 배설 우위로 유지하게 된다. Brewer 등^{36, 37}은 소아 환자 15명을 포함한 141명의 환자를 대상으로 아연을 유지 요법과 무증상 환자의 초기 치료로 사용하고 장기간 추적 관찰하여 부작용이 거의 없고 효과적인 것이라는 것을 보였으며, 이런 환자들을 대상으로 치료약으로서 아연만을 사용할 것을 주장하였다. 특히 임신부에 있어서 태아에 영향이 없는 가장 안전한 치료약으로 아연을 권장하였다. Czlonkowska 등³⁸의 연구에서 penicillamine과 아연을 각각 지속적으로 투약할 수 있었던 환자군을 비교하여 장기적인 효과가 비슷한 것으로 나타났는데, 아연이 penicillamine보다 부작용이 적었으나, 아연으로만 치료한 환자 33명 중 1명이 신경증상이 악화되어 치료를 변경한 경우가 있었다. 본 연구에서는 소아 환자에서 초기에 신경 증상이 심하거나 간 기능이 나빠던 10명의 환자에 대해서 아연을 보충적으로 사용하였으며 간 기능의 악화를 막을 수 있었다. 향후 국내에서도 무증상 환자의 초기 치료나 유지 요법으로서 아연 단독 요법에 대한 연

구가 필요하리라 생각된다.

최근에는 penicillamine과 유사한 작용을 하는 trientine이 penicillamine의 부작용으로 인해 복용하기 힘든 환자에 대해서 대체약으로 사용되고 있는데, 본 연구에서도 2명의 신경 증상 환자를 대상으로 투약하여 신경 증상의 호전을 볼 수 있었다. 또한 신경 증상을 주스로 발현하는 환자를 위한 약으로 tetrathiomolybdate의 사용이 시도되어 좋은 결과가 보고되고 있으나 이러한 신약들은 현재 국내에서 구하기 힘들며, 효과와 부작용에 대해서는 보다 많은 환자를 대상으로 한 장기간의 연구가 필요하다^{9, 39, 40}.

간이식은 김 등⁴¹이 국내 최초로 시행한 이후로 많은 발전이 있어 왔지만, 공여자의 부족으로 활발히 시행되지 못하다가 최근 국내에서 생체 간이식이 활성화됨에 따라 간부전 환자에 대한 치료로서 보편화되고 있다. 윌슨병에서의 간이식은 주로 투약으로 조절되지 않는 전격성 간부전이나 말기 간경화 환자에 대해서 시행되었으며 1년 생존율은 79%로 보고되었다^{11, 42}. 이들 보고에 의하면 신경 증상이 주 증상이면서 간 병변은 경미한 환자에 대해서도 간이식이 시행되었는데, 신경 증상의 극적인 회복을 보인 다수의 증례를 제시하고 있어서 최근에는 간이식의 적응증이 확대되고 있는 경향임을 알 수 있다⁴³. 본 연구에 있어서는 3명의 환자에서 간이식을 시행하여 검사소견 및 임상 증상의 호전을 확인할 수 있었으며, 향후에 보다 광범위한 환자군을 대상으로 한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

현재까지 소아 윌슨병 환자에서 장기간 추적 관찰 결과에 대한 연구보고는 없었다. 본 연구 대상 환자의 평균 추적 관찰 기간은 5년이었으며 10년 이상 장기간 추적 관찰한 환자는 16명이 있었다. 1년 생존율은 89.9%이고 10년 생존율은 85.4%으로 진단 후 5개월 이후에는 거의 사망이 발생하지 않았는데, 이는 치료 기간이 경과되면서 치료로 인해 구리 대사가 배설 우위로 유지되어 질환의 진행을 막을 수 있었기 때문이라고 생각되며, 진행되었던 장기 손상의 일부 또는 전부가 가역적으로 회복되었기 때문으로 생각된다. 윌슨병과 간암은 매우 드문 연관을 보이는데, 본 연구 대상 중 1명의 환자에서 간암이 발생하여 항암치료 중에 사망하였다. 이 환자는 B형 간염 바이러스 보균자였는데, 이것이 간암의 위험을 더 증가시켰을 것으로 보이며, 추적관찰 기간 중에 급작스

런 간효소값의 상승과 복통을 동반하여 발견되었다. 증례 보고가 되고 있고, 장기간 관찰한 동물 모델에서 간암의 발생이 증가하는 것을 고려하면 윌슨병의 장기 추적 관찰에 있어서 간암을 반드시 고려해야 할 것으로 생각된다⁴⁴⁻⁴⁶. 치료에 있어서 11.2%의 환자에서 투약 순응도가 나뉘었으며 그중 일부 환자는 증상의 악화가 있었는데, 향후 소아 윌슨병의 치료에 있어서 투약 순응도를 높이기 위한 노력을 중요하게 고려해야 할 것으로 생각된다.

요 약

목 적 : 윌슨병은 치료 가능한 비감염성 간염의 중요한 원인으로 알려져 있으나, 국내 소아에 대해서는 장기간 동안 추적 관찰한 임상 양상이나 치료의 결과에 대한 보고가 없는 상태이다. 저자들은 소아에서 윌슨병의 임상 양상과 치료 결과를 분석하여 향후 소아에서의 윌슨병의 조기 진단과 치료에 도움을 얻고자 하였다.

방 법 : 1976년 1월부터 1999년 7월까지 서울대학교 병원 소아과에 내원하여 윌슨병으로 진단을 받고 치료받은 92명의 환아를 대상으로 성별, 나이, 초기 발현 양상, 치료, 부작용, 검사소견, 예후 등에 대하여 후향적 분석을 하였다.

결 과 : 증상 발현 연령은 9년 6개월(±2년 6개월)로 최소 4세에서 14세까지 있었고 남녀의 발병 연령의 차이는 없었으나 발병 양상에 따른 발병 연령은 간 증상군 9.2세, 신경 증상군 11.6세로 유의한 차이를 보였다. 초기 발병 당시 주소에 따라 간 증상군 65례(70.6%), 신경 증상군 6례(6.5%), 간 및 신경 증상 복합군 10례(10.9%)가 있었고 그 외에 드물게 나타나는 증상으로는 용혈성 빈혈(4례), 골격 증상(2례), 정신병 증상(7례), 구루병(1례) 등이 있었다. 나머지 7례(7.6%)는 환자의 가족 선별 검사에서 발견되었다. 초기 진찰 소견에서 Kayser-Fleisher ring이 59례(64.1%)에서 있었으며 모든 신경 증상이 있는 환자에서 양성소견을 보였다. 간 증상으로는 간종대 14례, 비종대 19례, 구역 및 식욕감퇴 12례, 복통 6례, 구토 3례가 있었고 담석이 3례, 식도 정맥류는 10례에서 발견되었다. 자기공명영상을 시행 받은 환자 중 34례에서 뇌의 이상 소견이 발견되었고 그중 29례(85.3%)에서 기저핵의 이상 소견이 확인되었으며, 간 자기공명

영상 검사상 이상 소견이 있던 38례 중 28례(73.7%)에서 간의 다발성 결절이 발견되었다. 간조직 검사를 시행한 17례 중 15례(88.2%)에서 지방증이 있었다. 치료는 penicillamine을 사용하였으며 투약 순응도는 11.2%에서 나뉘었다. 투약한 환자 91명 중 76례(82.6%)에서 호전을 보였고 16례(17.4%)에서는 악화를 보였으며 penicillamine에 반응이 나뉘었던 환자에서 아연을 10례, trientine을 2례에 사용하였고 3례에서 간이식 수술을 시행하였다. 전격성 간염, 용혈성 빈혈, 그리고 KF ring의 동반 여부가 치료에 반응이 나뉘었던 환자들과 통계적으로 의미 있게 연관이 있었다. 예후로 10년 생존률은 85.4%였으며, 사인은 9명의 환아에서 발증 5개월 이내에 발생한 전격성 간염과 B형 간염 항원 양성인 1명에서 발증 8년 후에 발생한 간암이었다. 가족 선별검사로 진단된 환자 7례 중 2례는 무증상이었고 5례는 간염 소견이 있었으나 치료 후에 모두 호전되었다.

결 론 : 윌슨병은 다양한 임상 양상으로 나타나며 penicillamine으로 대부분 효과적으로 치료될 수 있다. 일부 환자에서는 다른 약제의 보조적인 사용과 간이식이 도움이 될 수 있다.

참 고 문 헌

- 1) Gow PJ, Smallwood RA, Angus PW, Smith AL, Wall AJ, Sewell RB. Diagnosis of Wilson's disease: An experience over three decades. *Gut* 2000;46:415-9.
- 2) Sanchez-Albisua I, Garde T, Hierro L, Camarena C, Frauca E, Jara P, et al. A high index of suspicion: The Key to an early diagnosis of Wilson's disease in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;28:186-90.
- 3) Bull PC, Thomas GR, Rommens JM, Fortes JR, Cox DW. The Wilson disease gene is a putative copper transporting P-type ATPase similar to the Menkes gene. *Nat Genet* 1993;5:327-37.
- 4) Tanzi RE, Petrukhin K, Chernov I, Pellequer JL, Wasco W, Ross B, et al. The Wilson's disease gene is a copper transporting ATPase with homology to the Menke's disease gene. *Nat Genet* 1993;5:344-5.
- 5) 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.
- 6) 서정기, 문형로. 소아기의 비바이러스성 간염. 치료가능한 Wilson 씨병의 발현. *대한소화기병학회잡지* 1983;15:

- 55-64.
- 7) Balistreri WF. Wilson disease. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. Nelson textbook of pediatrics. 16th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2000:1209-10.
 - 8) Pfeil SA, Lynn DJ. Wilson's disease. Copper unfettered. J Clin Gastroenterol 1999;29:22-31.
 - 9) Brewer GJ. Recognition, diagnosis, and management of Wilson's disease. Proc Soc Biol Med 2000;223:39-46.
 - 10) Stremmel W, Meyerrose KW, Niederau C, Helfter H, Kreuzpaintner G, Strohmeyer G. Wilson disease: Clinical presentation, treatment, and survival. Ann Int Med 1991;115:720-26.
 - 11) Bellary S, Hassanein T, VanThiel DH. Liver transplantation for Wilson's disease. J Hepatol 1995; 23:373-81.
 - 12) Camakaris J, Voskoboinik I, Mercer JF. Molecular mechanisms of copper homeostasis. Biochem Biophys Res Commun 1999;261:225-32.
 - 13) Frydman M, Bonne-Tamir B, Farrer LA, Conneally PM, Magazanik A, Ashbel S, et al. Assignment of the gene for Wilson disease to chromosome 13. Proc Natl Acad Sci USA 1985;82: 1891-21.
 - 14) Czlonkowska A, Rodo M, Gajda J, Ploos van Amstel HK, Juyn J, Houwen RH. Very high frequency of the His1069Gln mutation in Polish Wilson disease patients. J Neurol 1997;244:591-2.
 - 15) Maier-Dobersberger T, Ferenci P, Polli C, Balac P, Dienes HP, Kaserer K, et al. Detection of the His1069Gln mutation in Wilson disease by rapid polymerase chain reaction. Ann Intern Med 1997;127: 21-6.
 - 16) Ivanova-Smolenskaya IA, Ovchinnikov IV, Karabanov AV, Deineko NL, Poleshchuk VV, Markova ED, et al. The His1069Gln mutation in the ATP7B gene in Russian patients with Wilson disease. J Med Genet 1999;36:174.
 - 17) Duc HH, Hefter H, Stremmel W, Castaneda-Guillot C, Hernandez Hernandez A, Cox DW, et al. His1069 Gln and six novel Wilson disease mutations: Analysis of relevance for early diagnosis and phenotype. Eur J Hum Genet 1998;6:616-23.
 - 18) Shah AB, Chernov I, Zhang HT, Ross BM, Das K, Lutsenko S, et al. Identification and analysis of mutations in the Wilson disease gene (ATP7B): Population frequencies, genotype-phenotype correlation, and functional analyses. Am J Hum Genet 1997;61: 317-28.
 - 19) Waldenstrom E, Lagerkvist A, Dahlman T, Westermarck K, Landegren U. Efficient detection of mutations in Wilson disease by manifold sequencing. Genomics 1996;37:303-9.
 - 20) Thomas GR, Forbes JR, Roberts EA, Walshe JM, Cox DW. The Wilson disease gene: Spectrum of mutations and their consequences. Nat Genet 1995;9:210-7.
 - 21) Curtis D, Durkie M, Balac(Morris) P, Sheard D, Goodeve A, Peake I, et al. A study of Wilson disease mutations in Britain. Hum Mutat 1999;14: 304-11.
 - 22) Xu P, Liang X, Ma S. Study on mutation of exon 8 of Wilson's disease gene. Chung Hua I Hsueh I Chuan Hsueh Tsa Chih 1999;16:88-90.
 - 23) Tsai CH, Tsai FJ, Wu JY, Chang JG, Lee CC, Lin SP, et al. Mutation analysis of Wilson disease in Taiwan and description of six new mutations. Hum Mutat 1998;12:370-6.
 - 24) Chuang LM, Wu HP, Jang MH, Wang TR, Sue WC, Lin BJ, et al. High frequency of two mutations in codon 778 in exon 8 of the ATP7B gene in Taiwanese families with Wilson disease. J Med Genet 1996;33:521-3.
 - 25) Nanji MS, Nguyen VT, Kawasoe JH, Inui K, Endo F, Nakajima T, et al. Haplotype and mutation analysis in Japanese patients with Wilson disease. Am J Hum Genet 1997;60:1423-9.
 - 26) 서정기, 김종원. 윌슨 유전자의 돌연변이 분석: 한국 윌슨병 환자에서의 Arg778Leu 돌연변이. 대한소아소화기 영양학회지 1999;2:164-8.
 - 27) Kim EK, Yoo OJ, Song KY, Yoo HW, Choi SY, Cho SW, et al. Identification of three novel mutations and a high frequency of the arg778-to-leu mutation in Korean patients with Wilson disease. Hum Mutat 1998;11:275-8.
 - 28) Prayer L, Wimberger D, Grimm G, Oder W, Imhof H. Cranial MRI in Wilson's disease. Neuroradiology 1990;32:211-4.
 - 29) Oder W, Prayer L, Grimm G, Spatt J, Ferenci P, Kollegger H, et al. Wilson's disease: Evidence of subgroups derived from clinical findings and brain lesions. Neurology 1993;43:120-4.
 - 30) Wassenaer-van Hall HN, Heuvel AG, Algra A, Hoogenraad TU, Mali WPTM. Wilson disease: Findings at MR imaging and CT of the brain with clinical correlation. Radiology 1996;198:531-6.
 - 31) Roh JK, Lee TG, Wie BA, Park SH, Chang KH. Initial and follow-up brain MRI findings and correlation with the clinical course in Wilson's disease. Neurology 1994;44:1064-8.
 - 32) Walshe JM. Penicillamine, a new oral therapy for Wilson's disease. Am J Med 1956;21:487-95.
 - 33) LeWitt PA. Penicillamine as a controversial treatment for Wilson's disease. Mov Disord 1999;14:555-6.

- 34) Brewer GJ. Penicillamine should not be used as initial therapy in Wilson's disease. *Mov Disord* 1999;14:551-4.
- 35) Walshe JM. Penicillamine: The treatment of first choice for patients with Wilson's disease. *Mov Disord* 1999;14:545-50.
- 36) Brewer GJ, Dick RD, Johnson VD, Brunberg JA, Kluin KJ, Fink JK. Treatment of Wilson's disease with zinc: XV Long-term follow-up studies. *J Lab Clin Med* 1998;132:264-78.
- 37) Brewer GJ, Johnson VD, Dick RD, Hedera P, Fink JK, Kluin KJ. Treatment of Wilson's disease with zinc. XVII: Treatment during pregnancy. *Hepatology* 2000; 31:364-70.
- 38) Czlonkowska A, Gajda J, Rodo M. Effects of long-term treatment in Wilson's disease with D-penicillamine and zinc sulphate. *J Neurol* 1996;243: 269-73.
- 39) Walshe JM. Treatment of Wilson's disease with trientine(triethylene tetramine) dichloride. *Lancet* 1982; 1:643-7.
- 40) Brewer GJ, Johnson V, Dick RD, Wang Y, Kluin KJ, Fink JK, et al. Treatment of Wilson disease with ammonium tetrathiomolybdate: II. Initial therapy in 33 neurologically affected patients and follow-up with zinc therapy. *Arch Neurol* 1996;53:1017-25.
- 41) 김수태, 박용현, 이진욱, 김상준, 윤여규, 서정기 등. 한국 최초 간이식 예 보고. *대한이식학회지* 1988;2: 27-35.
- 42) Schilsky ML, Scheinberg IH, Sternlieb I. Liver transplantation for Wilson's disease: Indications and outcome. *Hepatology* 1994;19:583-7.
- 43) Robles R, Parrilla P, Sicilia J, Ramirez P, Bueno FS, Rodriguez JM, et al. Indications and results of liver transplants in Wilson's disease. *Trans Proc* 1999; 31:2453-4.
- 44) Cheng WS, Govindarajan S, Redeker AG. Hepatocellular carcinoma in a case of Wilson's disease. *J Clin Gastroenterol* 1989;11:220-4.
- 45) Polio J, Enriquez RE, Chow A, Wood WM, Atterbury CE. Hepatocellular carcinoma in Wilson's disease. Case report and review of the literature. *Gut* 1983;24:767-71.
- 46) Sokol RJ. At long last: An animal model of Wilson's disease. *Hepatology* 1994;20:533-5.