

## 2세대에 걸쳐 윌슨병을 가진 한국인 가족 1예

최지선<sup>1</sup> · 이준혁<sup>2</sup> · 기창석<sup>1</sup>

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 진단검사의학교실<sup>1</sup>, 소화기내과학교실<sup>2</sup>

### A Korean Family with Wilson Disease Occurred in Two Consecutive Generations

Ji-Seon Choi, M.D.<sup>1</sup>, Joon-Hyeok Lee, M.D.<sup>2</sup>, and Chang-Seok Ki, M.D.<sup>1</sup>

Departments of Laboratory Medicine<sup>1</sup> and Internal Medicine<sup>2</sup>, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Wilson disease (WD) is one of the most common inborn errors of metabolism characterized by degenerative changes in the brain, liver and kidney dysfunction, and Kayser-Fleischer rings due to toxic accumulation of copper. We investigated a Korean family with WD occurred in two consecutive generations. The proband, a 14-yr-old girl, was noticed to have abnormal liver function on a routine health examination at school and was diagnosed of having WD by further laboratory tests and liver biopsy. Molecular genetic analysis of *ATP7B* gene demonstrated that she was homozygous for Ala-874Val mutation, one of the three common mutations in Korean patients with WD. Further study for her family members revealed that the proband's father, a paternal uncle, and the youngest sister were compound heterozygous for Ala874Val and Asn1270Ser mutations of the *ATP7B* gene. In addition, the proband's mother and a younger sister were heterozygous carriers of Ala874Val mutation. Therefore, WD occurred in two consecutive generations due to a WD father and a heterozygous mother. Actually, abnormal results on liver function tests were found in the proband's father and a paternal uncle a few years ago but a diagnosis of WD has not been made. Therefore, although WD has been thought to be uncommon in Korea, it should be considered in a differential diagnosis of patients exhibiting abnormal liver function with unknown cause. (*Korean J Lab Med* 2006;26:449-53)

**Key Words :** *Wilson disease, ATP7B, Mutation, Family study*

## 서 론

윌슨병(Wilson disease)은 상염색체 열성으로 유전하는 구리 대사 이상 질환으로 구리의 담도 배설 장애로 인하여 간, 뇌, 각막, 적혈구, 신장 등에 구리가 침착하여 간염, 간경화 등 간 기능 장애, 신경 장애, Kayser-Fleischer ring, 용혈성 빈혈, 신세뇨관

기능 이상 등을 초래하는 진행성, 유전성 질환이다[1]. 윌슨병은 대부분의 민족에서 30,000명 중 한 명의 빈도로 발생한다고 알려져 있고, 보인자의 빈도는 90명 중 한 명 정도로 추정된다[2]. 윌슨병은 한국인에서도 많은 보고가 되어 있고[3-5], 조기에 발견할 경우 약물요법으로 치료가 가능하다.

1993년 Bull, Petrukhin, Tanzi 등[6-8]에 의해 윌슨병의 발병과 관계된 원인 유전자가 클로닝 되었는데 유전자의 산물은 P-type ATPase (*ATP7B*)로 구리의 수송에 관여하는 유전자이다. 윌슨병 유전자가 밝혀짐에 따라 여러 민족에서 다양한 돌연변이들이 보고되고 있다. 특히 각 민족이나 인종에 따라 주로 발견되는 돌연변이의 양상이 다른데, 한국인, 중국인 및 일본인 등 동아시아인에서는 Arg778Leu이 비교적 흔한 돌연변이로 알려져 있

접 수 : 2006년 8월 10일      접수번호 : KJLM1977  
수정본접수 : 2006년 10월 24일  
게재승인일 : 2006년 10월 24일  
교 신 저 자 : 기 창 석  
우 135-710 서울시 강남구 일원동 50  
성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 진단검사의학교실  
전화 : 02-3410-2709, Fax : 02-3410-2719  
E-mail : changski@skku.edu

다[5, 9-11].

윌슨병은 보통 세대를 건너 유전되는 양상을 보이나, 일부 증례에서 His1069Gln과 Glu1064Lys 돌연변이의 복합 이형접합자(compound heterozygote)인 어머니와 Glu1064Lys 과오 돌연변이를 지닌 보인자 아버지 사이에서 두 자녀가 모두 윌슨병에 이환된 경우를 보고하였다[12, 13]. 국내에서는 현재까지 다세대에 걸쳐 윌슨병에 이환되어 유전 검사로 확진된 예가 보고된 바 없다. 이에 저자들은 최근 이례적으로 두 세대에 걸쳐 윌슨병에 이환된 한국인 가계를 관찰하였기에 이들을 대상으로 *ATP7B* 유전자에 대한 임상 양상과 유전자형 분석 결과를 보고하는 바이다.

## 증 례

가계의 발단자(proband)인 첫째 딸(II:1)은 14세 여자로서 평소 건강하게 지내던 중 4년 전 초등학교 신체검사에서 우연히 간 효소 수치가 상승된 것이 발견되었으며, 간염 의심 하에 3개월마다 추적 관찰해왔으나 지속적으로 수치가 높아 정밀 검사를 위하여 내원하였다. 내원 당시 이학적 소견에는 특이사항이 없었으나 생화학 검사에서 AST 107 IU/L (참고치 <40 IU/L), ALT 185 IU/L (참고치 <40 IU/L), ALP 139 IU/L (참고치 30-115 IU/L)로 증가되어 있었으며, 면역 및 증금속 검사에서 혈청 ceruloplasmin과 구리가 각각 2.26 mg/dL (참고치 25-63 mg/dL)와 17.2 µg/dL (참고치 72-160 µg/dL)로 감소되어 있었고, 24 시간 소변 내 구리는 220 µg/day (참고치 <38 µg/day)로 의미 있는 증가 소견을 보여 윌슨병을 의심할 수 있었다. 또한, 간 조직 검사에서 간세포 내 경도의 구리 침착이 관찰된 반면 안과적

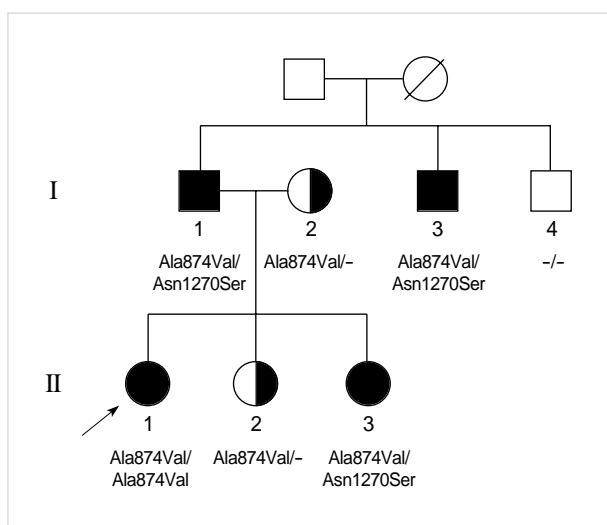


Fig. 1. Pedigree of the family with Wilson disease. Mutations in the *ATP7B* gene identified in each family member are indicated. Circle, female; square, male; filled symbol, affected; half-filled symbol, heterozygous carrier; arrow, proband.

검사에서 Kayser-Fleischer ring은 관찰되지 않았다. 유전학적 진단을 위해 유전자검사 동의를 받았으며 환자의 말초혈액으로부터 genomic DNA를 추출하였다. 윌슨병의 원인 유전자로 알려진 *ATP7B* 유전자에 대해 한국인 윌슨병 환자에서 흔하게 돌연변이가 발견되는 것으로 알려진 exon 8, 11 및 18번의 세 부위를 [5] ABI Prism 3100 Genetic Analyzer (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA)와 Sequencher 소프트웨어(Gene Codes Corp., Ann Arbor, MI, USA)를 이용하여 직접염기서열분석을 시행하였다. 그 결과 발단자는 Ala874Val 과오 돌연변이의 동형접합자로 윌슨병에 합당한 소견을 보였다(Fig. 1, 2).

발단자에 대한 윌슨병 진단 후 유전상담을 시행하였고, 특히 발단자의 여동생 두 명의 경우 발단자와 같은 과오 돌연변이의 동형접합자일 위험이 각각 25%로 추정되므로 유전양상의 확인과 증상 전 환자의 발견을 위해 부모 및 자매들에 대한 유전자 검사를 권장하였다. 그 결과, 특별한 증상이 없던 막내 동생(II:3; 7세 여아)에 대한 검사 결과, 혈중 ceruloplasmin 농도가 유의하게 감소되어 있었고 소변 내 구리 배출이 의미 있게 증가되어 있어 발단자와 같은 윌슨병으로 진단되었다(Table 1).

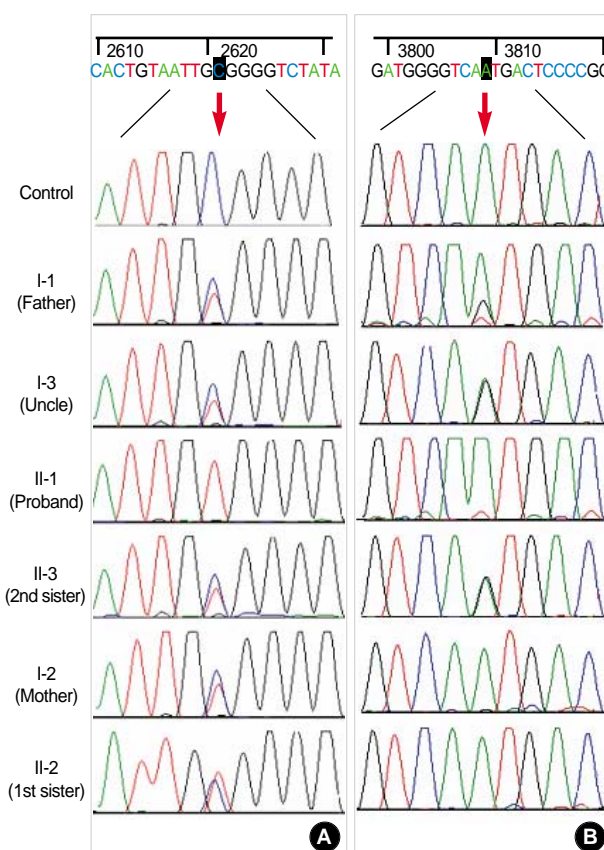


Fig. 2. Result of gene analysis *ATP7B*. (A) Direct sequencing of exon 11. Arrow shows peak from the nucleotide 2621 position due to heterozygotic or homozygotic C to T transition. (B) Direct sequencing of exon 18. Arrow shows peak from the nucleotide 3809 position due to heterozygotic or homozygotic A to G transition.

Table 1. Clinical course of Wilson disease and laboratory features at diagnosis

Case	I:1	I:3	II:1	II:3
Sex	M	M	F	F
Age at diagnosis (yr)	40	30	14	7
Age at symptom onset	36	Asymptomatic	10	Asymptomatic
Hepatic symptoms	Alcoholic fatty liver Liver cirrhosis Mild deposition of copper in hepatocytes on Rhodamine immunostain	Mild liver cirrhosis	Hepatitis A few Copper pigments in hepatocytes	Elevated AST/ALT
Neurologic signs	(-)	(-)	(-)	(-)
Kayser-Fleischer ring	(-)	Not checked	(-)	(-)
Ceruloplasmin (mg/dL) (25-63 mg/dL)	2.74	2.11	2.26	3.34
Serum Cu ( $\mu$ g/dL) (72-160 $\mu$ g/dL)	13.3	24.2	17.2	12.7
24 hr urine Cu ( $\mu$ g/day) (<38 $\mu$ g/day)	116.4	205.2	220	47.6
AST/ALT (IU/L) (<40 IU/L)	40/53	21/31	107/185	110/156
Mutation	Ala874Val/Asn1270Ser	Ala874Val/Ala1270Ser	Ala874Val/Ala874Val	Ala874Val/Asn1270Ser

Abbreviations: M, male; F, female; Cu, copper.

그런데, 유전 진단을 위해 시행한 *ATP7B* 유전자 검사에서 proband와는 달리 Ala874Val과 Asn1270Ser 돌연변이를 가지는 복합 이형접합자로 확인되었다(Fig. 1, 2). 반면, 발단자(II:1)의 첫째 동생(II:2; 11세 여아)은 특별한 증상이 없었고 간 효소 수치도 정상이었으며, *ATP7B* 유전자 검사에서 하나의 Ala874Val 과오 돌연변이를 가지는 윌슨병 보인자로 밝혀졌다(Fig. 1, 2).

윌슨병의 유전양상을 고려할 때 발단자가 Ala874Val 돌연변이의 동형접합자인데 비해 다른 자매가 Ala874Val과 Asn1270Ser 돌연변이의 이형접합자인 것은 부모 중 한 사람이 하나 이상의 돌연변이를 가지고 있음을 의미하므로, 이를 확인하기 위하여 부모에 대한 윌슨병 선별검사 및 유전자 검사를 시행하였다.

발단자의 아버지(I:1)는 4년 전부터 경도의 간 기능 검사 이상 소견을 나타냈다고 하며, 혈청 ceruloplasmin 농도와 혈청 구리 농도의 감소, 그리고 소변으로의 구리 배설의 증가를 보였고, 간 조직 검사에서 간 경변 소견과 함께 Rhodamin 염색에서 구리 침착에 대한 양성반응을 보였다(Table 1). 또한, 유전자검사에서도 Ala874Val 돌연변이와 Asn1270Ser 돌연변이의 복합 이형접합자로 확인되었다. 특별한 증상이 없었던 어머니(I:2)에 대한 유전자 검사 결과, Ala874Val 돌연변이를 가진 보인자로 밝혀졌다(Fig. 1, 2).

유전상담을 통해 확인한 결과, 발단자의 아버지 형제 중 한 명(I:3)이 간기능 이상으로 non-B, non-C형 간염으로 진단 받았던 병력이 있음을 알게 되어 윌슨병의 가능성을 확인하기 위해 유전자 검사를 시행한 결과 발단자의 아버지와 동일한 돌연변이를 가진 윌슨병으로 확인되었다.

발단자를 비롯한 윌슨병 환자들은 D-penicillamine과 pyridoxine으로 치료를 시작하였고, 이후 임상증상 및 검사소견의 호전을 보였다.

## 고 찰

1912년 Kinner Wilson이 간경화와 뇌의 기저핵(lenticular nuclei)의 연화를 보이면서 중추신경계의 퇴행성 질환을 보이는 질환을 진행성 기저핵 퇴행(progressive lenticular degeneration)으로 명명하였으며, 그 후 그의 이름을 따서 윌슨병이라고 부른다[1]. 윌슨병은 상염색체 열성으로 유전되며, 우리나라에서도 많은 임상적, 유전학적 연구가 진행된 바 있다[3-5, 14]

구리의 담도 배설 장애가 출생 시부터 있더라도 윌슨병의 임상 발현은 4-5세 이전에는 드물다. 구리는 처음에 간에 침착되고 이후 신경계, 각막, 신장, 혈액, 골격계 및 그 외의 조직에 침착된다. Walshe와 Scheinberg 등[15]의 연구 결과에 따르면, 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 이상을 보인다고 하였다. 이를 정리해보면 소아청소년시기에는 간 증상이, 성인에서는 신경 정신계 이상이 주된 증상이었다.

윌슨병의 증상이 보다 늦게 발현되는 경우도 보고되고 있다. Hefter 등[16]은 56세의 무증상의 윌슨병 환자를 보고하였으며, Wang[17]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 개 개인의 구리 독성에 대한 내성의 정도, 유전적인 차이 등에 의하여 차이가 있을 수 있다고 하였으며, 증상이 늦게 발현되는 경우 비교적 치료에 반응을 잘하고 예후가 좋다고 하였다

윌슨병의 유전자인 *ATP7B*는 13번 염색체의 장완에 위치하며, *ATP7B* 유전자 산물은 1,411개의 아미노산을 부호결정(coding)

하며 간과 신장에서 주로 발현되고, mRNA의 크기는 7.5 kb이다[6-8]. *ATP7B* 유전자의 유전체구조(genomic organization)는 22개의 exon이 약 100 kb에 걸쳐 존재하므로 *ATP7B* 유전자의 모든 exon에 대한 특이 시발체를 만들어 증합효소연쇄반응을 시행한 후 직접 염기서열분석으로 돌연변이의 위치와 종류를 조사할 수 있다.

윌슨병 유전자가 밝혀짐에 따라 여러 민족에서 다양한 돌연변이들이 보고되었는데, 특히 각 민족이나 인종에 따라 주로 발견되는 돌연변이들이 발표되고 있다. 유럽계 백인의 경우 여러 돌연변이들이 보고되고 있는데 가장 흔한 돌연변이는 His1069Gln으로 윌슨병의 50-80%가 이 돌연변이에 의한다[8]. 그러나 동양인의 경우는 그 양상이 다른데 극동 아시아계의 경우 Arg778Leu의 빈도가 14-49%로 높다[18]. Gu 등[19]이 중국인 윌슨병 환자에서 돌연변이 빈도를 조사한 바 있는데 exon 8과 exon 13이 주요 돌연변이 부위이며, Arg778Leu, Pro992Leu, 2298insC가 흔하며 특히 Arg778Leu는 33.8%에 해당하였다. 일본인의 경우 intron 4와 exon 5의 splice acceptor 부위의 돌연변이로 인한 exon 5의 skipping이 보고된 바 있으며[20] Arg778Leu는 12%, 2299insC는 7%로 보고된 바 있다[21]. 한국인 윌슨병 환자에서 보고된 돌연변이는 Arg778Leu, Ala874Val, Asn1270Ser, 2304delC, 2461insC, Leu1083Phe 등이 있다. 그 중 Arg778Leu, Ala874Val, Asn1270Ser 돌연변이는 한국인 윌슨병 환자의 약 60%에서 발견되는 주요 세가지 돌연변이이다[3, 5].

본 증례에서는 윌슨병으로 진단된 가족들이 대부분 간 증상을 보였으나 증상 없이 경도 및 중등도의 간 효소 수치의 상승을 보이는 경우에서부터 알코올성 지방간, 간염, 간 경화를 보이는 경우까지 그 양상이 달랐으며 증상 발현 시기에서도 차이를 보였다. 이 증례에서도 보여주듯이 임상증상 발현 시작 시기가 유전자형과는 관계가 없는 것 같으며 동일한 유전자형이라도 임상 양상은 연령에 따라 무증상에서 간 경화에 이르기까지 다양한 것을 알 수 있었다. 또한 기존의 보고에 의하면 임상 증상의 다양함에도 불구하고 형제 간에는 동일한 질병 형태를 보이고 발생 시기도 형제간에는 거의 비슷한 것으로 알려져 있었으나[22], 한 가계내의 동일한 유전자형을 지닌 형제 간에도 임상상의 차이가 있는 것으로 보아 환경적 요인이 질병의 표현형과 밀접한 관계에 있음을 시사하였다. 또한 Thomas 등은 윌슨병이 있는 58가계를 조사하여 돌연변이의 위치와 빈도를 임상증상 및 발병연령과 관련하여 조사한 결과, 틀이동(frame shift) 돌연변이, 이어맞추기 변이(splice site alteration), 정지돌연변이(nonsense mutation) 등 38개의 염기서열 변화를 발견하였고 일부 돌연변이와 임상증상 및 발병연령과 상당히 관련된 것으로 보고하였다[23]. 본 증례에서는 윌슨병의 표현형과 유전자형 간의 관련성을 분석하지 못하였으나 형제간에도 임상적 양상과 발생 시기가 다를 수 있음을 고려하여 발단자가 윌슨병으로 진단된 경우에는 가족 선별 검사가 필요하다고 할 수 있다. 이는 가계도 분석과 돌연변이 선별 검사 등을 통해 가능하리라 사료되었다.

## 요 약

윌슨병은 구리의 독성적 침착으로 인한 뇌 조직의 퇴행성 변화와 간 및 신장 기능 장애, Kayser-Fleischer ring 등을 특징으로 하는 가장 흔한 선천성 대사 질환 중의 하나이다. 본 저자들은 2대에 걸쳐 윌슨병이 발생한 드문 한국인 가계 1예를 규명하였다. 저자들은 학교 건강검진에서 우연히 발견된 간 기능 이상을 바탕으로 추가 검사와 간 조직 검사를 통해 윌슨병으로 진단 받은 14세 여자 환자에 대해 *ATP7B* 유전자 검사를 시행하여 한국인 윌슨병 환자에서 흔하게 발견되는 세가지 돌연변이 중 하나인 Ala874Val 돌연변이의 동형접합자임을 확인하였다. 또한 가족 검사를 시행함으로써 발단자의 아버지, 삼촌과 둘째 여동생인 Ala874Val 돌연변이와 Asn1270Ser 돌연변이의 복합 이형접합자인 윌슨병 환자임을 밝힐 수 있었고, 어머니와 첫째 여동생은 Ala874Val 돌연변이의 보인자임을 확인하였다. 따라서, 윌슨병 환자인 아버지와 보인자인 어머니에 의해 2대에 걸쳐서 윌슨병이 발생하였음과 발단자의 아버지와 삼촌이 간기능 이상이 발견된 이후에도 정확한 진단을 받지 못하고 있었음을 알 수 있었다. 그러므로, 윌슨병이 한국에서 흔하지 않은 것으로 생각되고 있지만, 뚜렷한 원인 없이 간 기능 이상을 보이는 환자의 감별 진단을 위해 윌슨병이 고려되어야 할 것으로 생각된다.

## 참고문헌

- Gitlin JD. Wilson disease. *Gastroenterology* 2003;125:1868-77.
- Gaffney D, Fell GS, O'Reilly DS. ACP Best Practice No 163. Wilson's disease: acute and presymptomatic laboratory diagnosis and monitoring. *J Clin Pathol* 2000;53:807-12.
- 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 Arg778Leu mutation in Korean patients with Wilson disease. *Hum Mutat* 1998;11:275-8.
- Moon JS, Ko JS, Seo JK. Long-term clinical follow-up of Korean children with Wilson disease; twenty years' experience. *J Korean Pediatr Soc* 2001;44:127-38. (문진수, 고재성, 서정기. 소아 윌슨병의 장기 추적 관찰; 20년간의 경험. *소아과* 2001;44:127-38.)
- Yoo HW. Identification of novel mutations and the three most common mutations in the human *ATP7B* gene of Korean patients with Wilson disease. *Genet Med* 2002;4(S6):S43-8.
- Bull PC, Thomas GR, Rommens JM, Forbes 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.
- Petrukhin K, Fischer SG, Pirastu M, Tanzi RE, Chernov I, Devoto M, et al. Mapping, cloning and genetic characterization of the region containing the Wilson disease gene. *Nat Genet* 1993;5:338-43.

8. Tanzi RE, Petrukhin K, Chernov I, Pellequer JL, Wasco W, Ross B, et al. The Wilson disease gene is a copper transporting ATPase with homology to the Menkes disease gene. *Nat Genet* 1993;5:344-50.
9. 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.
10. Kusuda Y, Hamaguchi K, Mori T, Shin R, Seike M, Sakata T. Novel mutations of the ATP7B gene in Japanese patients with Wilson disease. *J Hum Genet* 2000;45:86-91.
11. Shimizu N, Nakazono H, Takeshita Y, Ikeda C, Fujii H, Watanabe A, et al. Molecular analysis and diagnosis in Japanese patients with Wilson's disease. *Pediatr Int* 1999;41:409-13.
12. Firneisz G, Szonyi L, Ferenci P, Gorog D, Nemes B, Szalay F. Wilson disease in two consecutive generations: an exceptional family. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2269-71.
13. Firneisz G, Szonyi L, Ferenci P, Willheim C, Horvath A, Folhoffer A, et al. The other mutation is found: follow-up of an exceptional family with Wilson disease. *Am J Gastroenterol* 2004;99:2504-5.
14. Yang TJ, Ji GH, Song MS, Hwang TG. The study of the initial presentation of Wilson disease at diagnosis. *Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;4:199-206. (양태진, 지근하, 송민섭, 황태규. Wilson병의 진단시 임상 발현 양상에 대한 고찰. *대한소아소화기 영양학회지* 2001;4:199-206.)
15. Sokol RJ and Narkewicz MR. Copper and iron storage disorders. In: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF, eds. *Liver disease in children*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001:599-618.
16. Hefter H, Weiss P, Wesch H, Stremmel W, Feist D, Freund HJ. Late diagnosis of Wilson's disease in a case without onset of symptoms. *Acta Neurol Scand* 1995;91:302-5.
17. Wang XP. Wilson disease: asymptomatic or late-onset type? *Acta Neurol Scand* 1996;94:421-2.
18. Ferenci P. Regional distribution of mutations of the ATP7B gene in patients with Wilson disease: impact on genetic testing. *Hum Genet* 2006;120:151-9.
19. Gu YH, Kodama H, Du SL, Gu QJ, Sun HJ, Ushijima H. Mutation spectrum and polymorphisms in ATP7B identified on direct sequencing of all exons in Chinese Han and Hui ethnic patients with Wilson's disease. *Clin Genet* 2003;64:479-84.
20. Shimizu N, Kawase C, Nakazono H, Hemmi H, Shimatake H, Aoki T. A novel RNA splicing mutation in Japanese patients with Wilson disease. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;217:16-20.
21. 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.
22. Ferenci P. Wilson disease. *Indian J Gastroenterol* 2001;20(S6):S71-8.
23. 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.