

## 월슨병 환아에서 D-penicillamine 사용 중 조기 발병한 미세변화형 신증후군 1례

건양대학교 의과대학 소아과학교실, 병리학교실\*

김기수 · 천은정 · 임재우 · 고경옥 · 김윤미\*

= Abstract =

### Early Onset of Minimal change Nephrotic Syndrome during Treatment with D-penicillamine in a Patient with Wilson's Disease

Ki Soo Kim, M.D., Eun Jung Cheon, M.D., Jae Woo Lim, M.D.  
Kyong Og Ko, M.D. and Yoon Mee Kim, M.D.\*

*Departments of Pediatrics, Pathology\*, College of Medicine  
Konyang University, Taejon, Korea*

Wilson's disease is an autosomal recessive disorder characterized by degenerative changes in the brain, liver, and cornea. Treatment includes D-penicillamine, trientine, and zinc sulfate. D-penicillamine has been used frequently as first line therapy for Wilson's disease. However, nephrotoxicity can occur after D-penicillamine treatment. Among them membranous glomerulopathy is the most common histological abnormality but minimal change lesions have also been reported. Nephrotic syndrome is a late complication of D-penicillamine treatment but very rarely can occur within 2 months after treatment of D-penicillamine. We report the early development of minimal change nephrotic syndrome in a 3-year-old girl with Wilson's disease 3 weeks after initiation of D-penicillamine. (*J Korean Soc Pediatr Nephrol* 2004;8: 250-255)

**Key Words :** Wilson's disease, D-penicillamine, Nephrotic syndrome

### 서    론

월슨병은 상염색체 열성 유전을 하는 구리 대사 이상 질환으로 D-penicillamine이 일차약으로 치료 효과가 좋지만 신독성이 생길 수 있다. 신독성은 다양한 정도의 단백뇨로 주로 나타나지만 심한 경우 신증후군이 발생 할 수 있다[1]. 일반

적 신증의 발생시기는 치료후 8개월이고 신증후군은 치료 시작 후 2개월 이전에 발생하는 경우는 거의 없으며[2] 병리학적으로는 막성 사구체 신염이 대부분이다[3]. 저자들은 월슨병으로 D-penicillamine 복용 3주 만에 발생한 미세변화형 신증후군이 D-penicillamine 중단만으로 호전된 증례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

### 증    례

**현병력 :** 3세 된 여아가 전신 부종과 사출성 구토를 주소로 입원하였다. 내원 1개월 전 동생

접수 : 2004년 8월 22일, 승인 : 2004년 9월 25일  
책임저자 : 천은정, 대전시 서구 가수원동 685번지  
건양대학교병원 소아과학교실  
Tel : 042)600-6939, Fax : 042)600-9090  
E-mail : kcm1000@kyuh.co.kr

이 이비인후과적 수술을 위해 시행한 간기능 검사에서 GOT/GPT 치의 상승이 발견되어 원인을 찾던 중 윌슨병으로 진단받았고 이후 형제에 대한 스크린 검사에서 환아도 윌슨병으로 진단받았다. 당시 GOT/GPT 치의 경미한 상승 이외에 간기능은 정상이었고 신경학적 증상은 없었다. 약 3주 전부터 D-penicillamine 150 mg을 하루 2번 복용하던 중 소변량이 줄면서 전신 부종이 발생하였고 복통과 함께 수차례의 사출성 구토가 발생하였다.

**가족력** : 남동생이 윌슨병으로 치료 중이었고 부모는 모두 정상이었으며 신장질환의 가족력은 없었다.

**이학적 소견** : 입원 당시 체중은 15.9 kg(50-75 백분위수)으로 평소 체중보다 0.2 kg 정도의 증가가 관찰 되었고 체온은 37.0°C, 맥박은 125 회/분, 호흡 32회/분, 혈압 104/66 mmHg이었다. 급성 병색 소견이었고 전신이 심하게 부어 있었으며 의식은 명료하였다. 두경부 진찰상 결막의 발적이나 공막의 황달은 없었으며 각막에 Kayser-Fleisher's ring은 관찰되지 않았다. 흉부 진

찰상 특이소견은 없었고 복부는 약간 팽만되어 있었으며 장음은 감소되어 있었다. 이동성 탁음은 없었고 간이나 비장은 촉진되지 않았다. 양하지에서 함요 부종이 관찰되었다.

**검사 소견** : 일반 혈액검사상 백혈구 11,880/mm<sup>3</sup>, 혈색소 14.5 g/dL, 혈소판수 328×10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>이었고 생화학 검사상 혈청 나트륨 129.9 mM/L, 혈청 칼륨 5.6 mM/L, 혈당 84 mg/dL, 총단백/알부민 4.12/1.77 g/dL, 혈청 요소 질소/크레아티닌 28.6/0.44 mg/dL, 혈청 alkaline phosphatase 232 IU/L, 칼슘 7.7 mg/dL, 인 6.42 mg/dL, 총콜레스테롤 387 mg/dL, 중성지방 245 mg/dL, 총빌리루빈 0.16 mg/dL이었다. 혈중 IgG/A/M은 107/80/132 mg/dL, C3/C4 79/17 mg/dL, CH50 14.1 IU/dL이었으며 ceruloplasmin은 2.4 mg/dL이었다. ASO는 120 IU/mL, 요검사상 pH 6.0, 요비중 1.025, 단백뇨(++++) , 혈뇨(++), 농뇨(+++)이었고 24시간 소변검사상 단백질 13,635 mg/day, 구리 165.8 ug/day이었다. 소변단백 전기영동 검사상 albumin, alpha 1, alpha 2, beta, gamma frac-

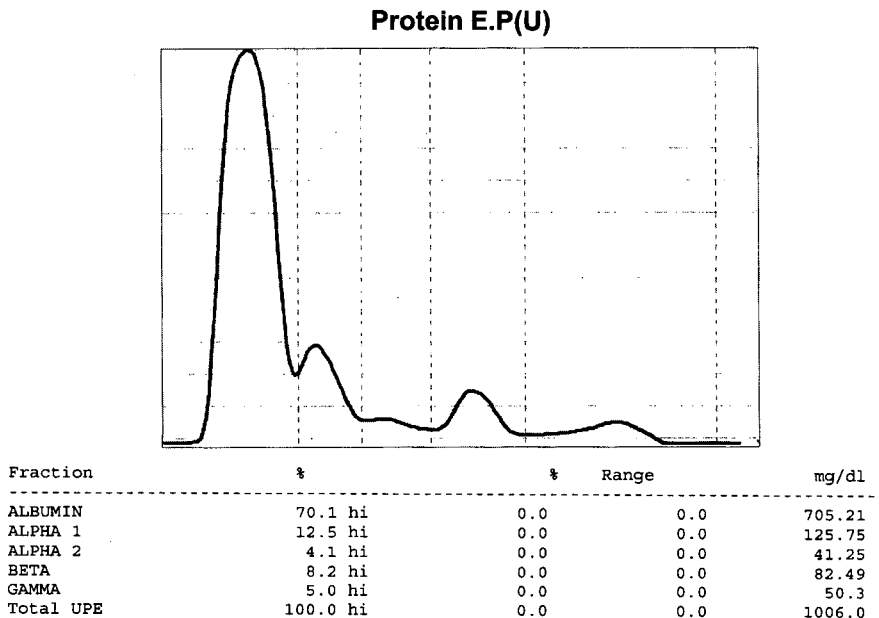
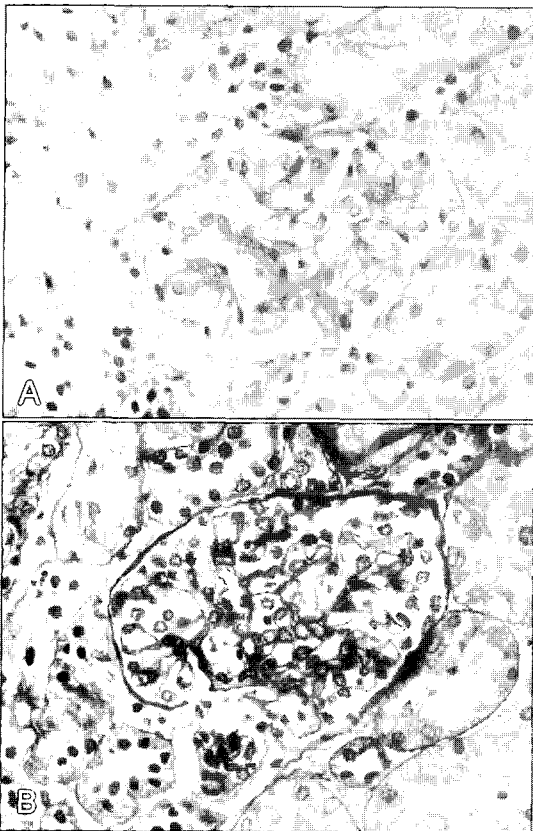


Fig. 1. Urine protein electrophoresis.

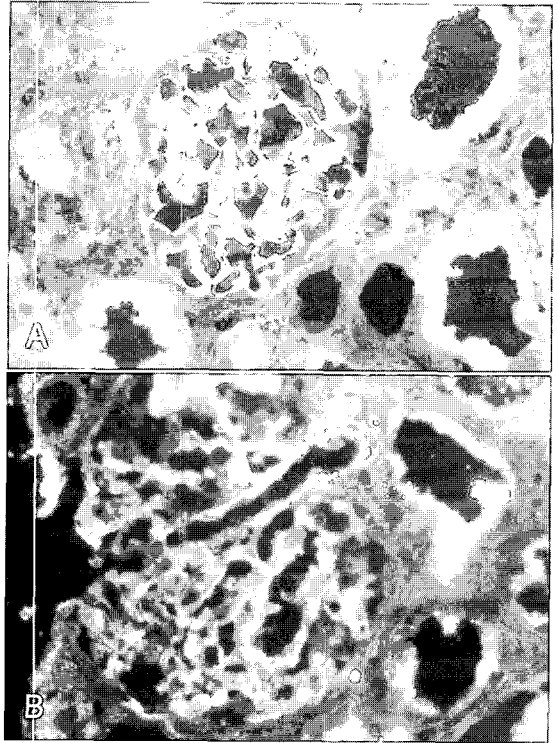
김기수 외 4인 : D-penicillamine에 의한 신증후군 1례

tion은 각각 70.1, 12.5, 4.1, 8.2, 5.0%였다(Fig. 1).

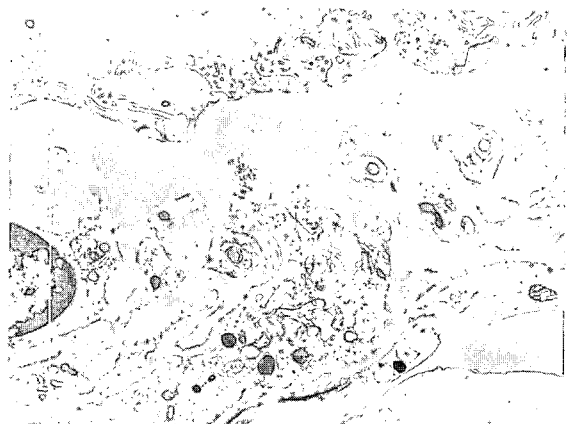
**병리학적 소견** : 광학현미경 검사상 H & E 염색 표본에서 5개의 사구체를 관찰할 수 있었으며 사구체나 세뇨관, 간질은 정상 범위로 볼 수 있는 조직 소견이었다. 메산지움 세포의 증식도 뚜렷하지 않았다. PAS 염색, M-silver 염색에서도 특이 소견은 없었다(Fig. 2). 면역형광현미경 검사상 두드러진 면역 복합체 침착은 없었으며 메산지움에 국소적으로 경미한 IgM, C3의 침착이 보였다(Fig. 3). 전자현미경상 미만성으로 세포 죽돌기의 소실이 관찰되었고 국소적인 메산지움 세포의 증식과 함께 subendothelial space 에 미미한 electron-dense deposit이 관찰되었다(Fig.



**Fig. 2.** Light microscopic findings: The section reveals a near normal looking glomerulus. The tubules, interstitium and blood vessels are unremarkable[PAS(A), M-Silver(B),  $\times 400$ ].



**Fig. 3.** Immunofluorescent findings: Show trace mesangial IgM deposit(A) and C3 deposit(B) ( $\times 200$ ).



**Fig. 4.** Electron microscopic findings: Show mild mesangial expansion with focally increased mesangial cellularity. Ultrastructurally, the glomerular basement membranes are of normal thickness. The epithelial cells are markedly swollen and their foot processes are diffusely effaced. Mesangial spaces are diffusely expanded and show focal electron-dense deposits in the subendothelial space.

4).

**치료 및 경과 :** D-penicillamine 대신에 zinc를 사용하였으나 심한 위장관 장애로 중단하였고 다른 치료 없이 D-penicillamine 중단한지 10일 만에 단백뇨가 완전히 소실되었으며 완전관해 상태에 도달하였다. 이후 trientine을 복용하며 외래 추적 관찰 중이며 2년 경과한 현재까지 단백뇨나 혈뇨 발생은 없으며 월슨병도 잘 조절되고 있는 상태이다.

## 고 찰

D-penicillamine은 윌슨병의 일차 치료약제로서 페니실린의 산물이며 하나의 sulphhydryl군과 하나의 amino군을 가지고 구리와 결합하여 원형의 복합체를 생성하는 킬레이트제이다[4]. 1990년 이후로 D-penicillamine은 페니실린의 산물로 생성되기 보다는 합성으로 생성되기 때문에[5] 페니실린 오염물로 인한 부작용은 없어서 페니실린에 과민반응을 보이는 환자에서 심각한 부작용이 보고된 적은 없었다[6]. 발진, 발열, 백혈구 감소, 혈소판 감소와 같은 경미한 부작용은 D-penicillamine으로 치료하는 윌슨병 환자의 20-30% 정도에서 발생한다[7]. 1-3주 정도의 치료 후에 과민반응이 발생할 수 있고 수개월 정도 후에 신증후군을 포함한 다양한 부작용이 발생할 수 있다. Sternlieb 등[2]의 조사에 따르면 신증후군, 홍반성 낭창, Goodpasture 증후군, 심한 관절염과 같은 심각한 부작용의 발생빈도는 4% 정도이다. 치료를 계속하는 경우 하루 1-2 g 정도의 단백뇨는 환자의 3분의 1에서 발생한다[8].

만약 D-penicillamine으로 윌슨병을 치료하는 동안 중요한 부작용이 발생할 경우 trientine, 아연과 같은 대체 약물로 바꾸어야 한다. 몇몇의 증례에서는 D-penicillamine을 저용량의 corticosteroid와 함께 안전하게 다시 투여하였다는 보고가 있었다[9]. trientine이나 다른 대체 약제들은 임상에서 많이 사용되지는 않았지만 투약이

쉽고 치료에 효과적이다[10]. 본 증례에서는 아연을 대체 약물로 투여하였으나 위장장애가 심하여 중단하였고 trientine으로 약제를 바꾼 후 별다른 문제없이 투약 중이다.

윌슨병에서 단백뇨는 대개 구리의 축적에 의한 신세뇨관의 기능장애로 인하여 발생하는데 신증후군 범위의 단백뇨는 드물고 양상도 소변 검사상 이상 소견만으로 주로 나타난다[11]. D-penicillamine 치료에 의한 단백뇨는 주로 1년 정도 경과 후에 발생하며 최소한 2개월 후에 발생하는 것으로 알려져 있다[12]. 약의 용량과 신염의 정도와는 특별한 연관성이 없으며 증상의 정도와 단백뇨의 기간은 매우 다양하다. 신증후군을 의미하는 정도의 단백뇨(3 g/24시간)가 1년 이상, 2년 이상 지속되는 단백뇨, 신기능의 악화, 이차질환(대개 전신성 아밀로이드증)의 발생이 있을 경우 신생검을 시행하는 것이 좋으며[3] 병리학적으로는 미세변화형 신증후군으로도 나타날 수 있지만[13] 약 88%에서 막성 사구체 신염의 조직 소견을 보인다[3, 12].

본 증례의 경우 치료시작 3주만에 하루 13 g 이상의 매우 심한 단백뇨와 함께 전신부종, 저알부민혈증, 고지혈증 등이 나타나 임상 양상이 특발성 신증후군과의 감별이 어려웠고 발병 당시 D-penicillamine 복용 기간이 3주로 매우 짧아서 특발성 신증후군과 약물에 의한 신병증과의 감별을 위해 신생검을 시행하였다. 광학 현미경적 소견은 전형적인 미세 변화형의 양상을 보였으나 면역 형광 현미경 검사에서 미미하지만 IgM과 C3의 침착이 관찰되었다. 전자 현미경 소견에서는 메산지움의 경미한 팽창과 함께 electron-dense deposit 이 메산지움에서 관찰되었으며 미만성의 세포죽돌기 소실이 현저한 양상이었다. 메산지움의 증식은 미세변화형에서는 드물게 보는 소견이지만 본 증례의 경우 그 정도가 매우 미미하였고 연구자에 따라서는 미세변화형에서 국소적인 메산지움의 증식이 동반될 수 있으며 이러한 환자들이 전형적인 조직학적인 소견을 보

이는 경우와 예후에 있어서 차이가 없다고 하였다[14]. 또한 면역글로불린과 C3의 경미하고 국소적인 침착은 미세 변화형에서도 드물기는 하지만 관찰될 수 있으며[15], 전자현미경상에서 보이는 내피하 electron-dense deposit은 true immune complex 인지 밝혀져 있지 않고 그 중요성에 대해서도 아직 알려진 바는 없다[16].

Hall 등[17]에 따르면 D-penicillamine에 의한 신병증은 88%가 막성 신병증, 6%가 immune complex mesangial glomerulonephritis, 6%가 미세변화형으로 나타난다고 하였다. 본 증례의 경우 면역 형광 현미경 검사에서 국소적인 IgM과 C3의 침착이 관찰되었으며 전자 현미경 소견에서는 메산지움의 경미한 증식과 함께 electron-dense deposit이 있어 immune complex mesangial glomerulonephritis으로 볼 수 있는 여지가 있다. 하지만 전형적인 세포 족돌기의 소실이 미만성으로 관찰되고, 사구체와 세뇨관, 간질 등이 모두 정상 소견이며 면역 단백 침착, electron-dense deposit이 지극히 경미한 점 등을 미루어 볼 때 면역복합체에 의한 신병증으로 보기 보다는 미세변화형으로 분류하는 것이 나을 것으로 생각된다.

D-penicillamine의 투여 후 증상의 발생, 그리고 약물 중단 후 완전한 회복은 약물과 신증후군의 발생이 강한 연관성이 있다는 것을 의미하지만 D-penicillamine에 의한 신질환의 기전은 아직 알려져 있지 않다. 류마티스 관절염에서 D-penicillamine은 사구체의 특이한 부분에 류마티스 면역 복합체에 의한 손상을 가중시킨다. 아마도 강력한 합텐으로 작용하여 사구체의 기저막이나 신장의 세뇨상피에 대한 항원의 면역학적 전달을 증가시키는 것으로 생각된다[3]. 본 증례와 같이 미세변화형을 보이는 경우 병리학적 발생 기전에 대해서는 아직 알려진 바가 없으며 앞으로 연구가 필요하다고 생각된다.

본 증례에서는 C3 수치가 정상범위이긴 하지만 약간 낮은 수준이었는데 월슨병에서 낮은 C3

수치는 D-penicillamine을 복용하는 환자, 간의 합성기능이 저하된 환자, 그리고 드물게는 미세 변화형 신증후군 환자에서 나타날 수 있다[18].

D-penicillamine 신병증 발생으로 투약을 중단하는 경우 단백뇨는 첫 3개월에 최고치에 이르고 평균 8달 동안 지속되며 평균 21개월 정도에 소실된다고 한다. 스테로이드의 사용으로 단백뇨의 기간이 짧아진다가거나 사구체 병변이 빨리 회복된다는 증거는 없으며[3] 때로는 해로울 수도 있다. 본 증례는 특발성 신증후군과의 감별이 어려워 스테로이드의 투여를 고려하고 있던 중 투약을 중단한지 10일만에 자연 관해에 도달하였으며 이후 2년 동안 재발하지 않아 특발성 신증후군의 가능성은 배제해도 될 것으로 보인다.

D-penicillamine의 치료 중 알려진 것보다 훨씬 조기에 신증후군이 발병할 수 있으므로 투약 초기부터 정기적인 소변 검사로 신병증에 대한 감시를 하는 것이 중요하다[3, 11]. 약물에 의한 신병증이 발생하였을 경우 투약 중단만으로도 완전 회복되는 경우가 대부분이므로 선부른 스테로이드 치료보다는 빠른 약물제거나 대체가 가장 바람직하다고 할 것이다.

## 한 글 요약

월슨병은 구리 대사 이상으로 간, 뇌, 각막, 신 및 적혈구에 구리가 침착되어 생기는 상염색체 열성 유전성 질환이다. D-penicillamine이 주된 치료로서 10% 정도의 환자에서 가역적인 부작용이 발생 할 수 있다. 저자는 3세된 여아에서 D-penicillamine치료 3주만에 미세변화형 신증후군이 발생하였고 투약 중단만으로 완전 관해된 증례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 참 고 문 헌

- 1) Constantinos GS, Maureen MJ, Stephen A,

- John H, Glenn TF. Early onset of nephrotic syndrome after treatment with D-penicillamine in a patient with Wilson's disease. *Am J Gastroenterol* 1998;93:2544-6.
- 2) Scheinberg IH, Sternlieb I. Wilson's disease. In: Smith LH, ed. Major problems in internal medicine, vol 23. Philadelphia: WB Saunders, 1984:134-49.
  - 3) Hall CL, Jawad S, Harrison PR, Mackenzie JC, Bacon PA, Klouda PT, et al. Natural course of penicillamine nephropathy: a long term study of 33 patients. *B MJ* 1988;296:1083-6.
  - 4) Walshe JM. Penicillamine: The treatment of first choice for patients with Wilson's disease. *Movement disorders* 1999;14:545-50.
  - 5) Klaassen CD. Heavy metals and heavy-metal antagonist. In: Goodman, Gilman, eds. The pharmacological basis of therapeutics. New York: Pergamon Press, 1990:1610-2.
  - 6) Bell CL, Graziano RM. The safety of administration of penicillamine to penicillin-sensitive individuals. *Arch Rheum* 1983;26:801-3.
  - 7) Walshe JM. Wilson's disease presenting with features of hepatic dysfunction: A clinical analysis of eighty seven patients. *Q J Med* 1989;263:253-63.
  - 8) Halverson PB, Kozin F, Bernhard GC, Goldman AL. Toxicity of penicillamine. A serious limitation to therapy in rheumatoid arthritis. *JAMA* 1978;240:1870-1.
  - 9) Taylor HG, Samanta A. Penicillamine in rheumatoid arthritis. A problem of toxicity. *Drug Safety* 1992;7:46-53.
  - 10) Duois RS, Roderson DO, Hambidge KM. Treatment of Wilson's disease with triethylene tetramine hydrochloride (Trientine). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990;10:77-81.
  - 11) Emine S, Dietrich F, Hans R, Karl S. Proteinuria and other renal functions in Wilson's disease. *Pediatr Nephrol* 1997;11:307-11.
  - 12) Sternlieb I. Penicillamine and the nephrotic syndrome. Results in patients with hepatolenticular degeneration. *JAMA* 1966;198:1311-2.
  - 13) Basterrechea MA, de Arriba G, Garcia-Martin F, Sanchez-Heras M, Gimenez-Vega E, Sanchez J. Minimal changes nephrotic syndrome associated to penicillamine-treatment. *Nefrologia* 2004;24:183-7.
  - 14) Churg J, Habbib R, White RH. Pathology of the nephrotic syndrome in children: a report for the International Study of Kidney Disease in Children. *Lancet* 1970;760:1299.
  - 15) Korbert SM, Schwartz MM, Lewis EJ. Minimal-change glomerulonephropathy of adulthood. *Am J Nephrol* 1988;8:291.
  - 16) Rosenberg HG. Primary glomerular diseases (primary glomerulopathies). *Pathol Res Pract* 1986;181:489.
  - 17) Hall CL. The natural course of gold and penicillamine nephropathy: a longterm study of 54 patients. *Adv Exp Med Biol* 1989;252:247-56.
  - 18) Beacon PA, Tribe CR, Mackenzie JC, Verrier JJ, Cumming RH, Amer B. Penicillamine nephropathy in rheumatoid arthritis. *Q J Med* 1976;45:46-53.