

## 한국인 율슨병의 임상상과 유전자형

울산대학교 의과대학, 서울아산병원 소아청소년병원, 소아청소년과\*, 의학유전학센터†  
선천성기형 및 유전질환 유전체연구센터†

이범희\*, †, ‡ · 김구환† · 김주현† · 정창우† · 이진† · 최진호† · 유한옥\*, †, ‡

### 초 록

율슨병은 ATP7B의 결함에 의해 발생하는 질환으로 구리 대사 이상질환이다. 구리대사의 이상은 체내에 구리의 축적을 유도하며, 이에 따르는 산화스트레스, 염증반응, 세포소멸사의 환경 조성, 미토콘드리아의 손상 등이 동반되는 것으로 알려져 있다. 율슨병은 간질환으로 발현하거나, 신경학적 증상으로 발현하는 환자도 있으며, 일부 환자는 무증상적 시기에 발현하기도 한다. 우리나라의 율슨병 237 가계를 대상으로 한 연구에서 발현 표현형에 따른 임상상의 차이를 발견할 수 있었다. 또한, 이러한 표현형의 차이는 ATP7B의 유전형과도 일부 상관관계를 보이고 있었는데, 돌연변이의 종류나 위치에 따른 발현 임상상의 차이를 확인할 수 있었다. 그러나, 이외의 부위나 한국인에서 흔한 돌연변이에 따른 표현형은 상관관계를 밝힐 수 없었다. 향후 표현형의 다양성에 영향을 주는 요소를 찾아내고 이들이 임상경과에 미치는 영향을 밝히기 위한 노력이 필요하다.

### 본 문

율슨병은 간에서 구리 대사에 관여하는 P-type의 ATPase, 즉 ATP7B의 결함에 의한 상염색체 열성질환이다. 율슨병은 민족마다 차이가 있으나 발생률이 약 3만명에서 10만명당 1명의 꼴로 발생하는 질환으로 알려져 있다<sup>1)</sup>. 한국인의 경우 율슨병은 가

장 흔한 유전성 대사 질환으로 알려져 있으며 발생빈도는 인구 약 3만명당 1명으로 알려져 있으며, 보인자는 약 90명당 1명 꼴로 발생하는 것으로 알려져 있다<sup>2)</sup>.

ATPase는 막성 단백질로 ATP가 ADP로 전환되는 과정에서 나오는 에너지를 이용하여 각종 대사물질, 이온, 독소 등을 운반하는 역할을 한다. ATPase에는 P-type, F-type, V-type, ABC transporter 등이 있으며, ATP7B는 이 중 P-type에 해당한다. ATP7B는 주로 간에 분포하며, 간세포내에서 구리의 담즙을 통한 배출을 유도하거나, 구리를 필요로 하는 다른 효소들, 특히 ceruloplasmin에 구리를 전달해 주는 역할을 한다. 따라서 이러한 ATP7B의 이상으로 인해 율슨병에서는 간에 구리가 축적되고, 구리의 축적이 진행되어 다른 장기에 구리의 축적이 발생하게 된다. 또한, 구리를 필요로 하는 효소들의 결핍으로 인해, 세포 내에서 산화스트레스에 대한 방어력이 감소하고, 미토콘드리아의 손상이 발생하며, 이외 핵내의 DNA의 손상이 생겨나고, 염증반응의 발생과 더불어 세포소멸의 과정이 발생하게 된다<sup>1, 3-8)</sup>.

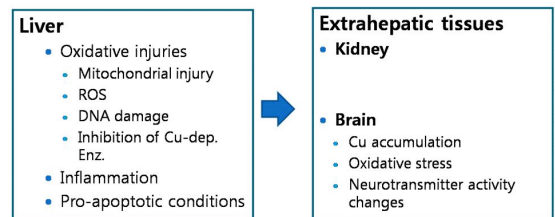


Fig. 1. 율슨병의 구리 손상에 따른 병태과정.

이러한 일련의 변화는 월슨병 환자의 임상경과에도 반영되어, 진단 연령에 따라 임상 양상의 차이가 발견된다. 즉, 나이가 어린 환자에게서는 전신 증상이 없는 상태에서 우연히 간기능의 이상으로 발견되는 경우가 많으며, 이에 비해 급성 간염이나 만성 간염의 증상으로 진단되는 환자들은 좀 더 나이가 많은 경향을 보인다. 또한 신경학적 증상으로 발견되는 환자들의 경우는 대부분의 환자들이 기저질환으로 간기능의 이상을 보유하고 있으며, 진단 나이도 간질환을 보이는 환자에 비해 많은 것으로 알려져 있다. 그러나, 일부 환자는 고연령의 나이이나 무증상의 시기에 있는 환자들도 있으며, 또 다른 일부 환자들은 어린 연령대에 신경학적 증상을 보이는 경우도 있어서 개개인에 따른 월슨병의 임상경과의 차이도 제시되고 있다<sup>9)</sup>.

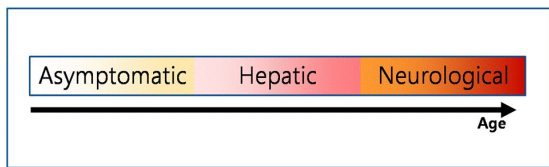


Fig. 2. 월슨병의 진단 나이에 따른 임상 발현의 차이.

특히, 본 연구자들이 조사한 바에 의하면 237가계를 대상으로 한 한국인 월슨병 가계에서는 무증상 시기에 발견된 환자들의 진단 시 연령이 간질환이나 신경 증상의 발현으로 진단된 환자들보다 어렸으나, 신경증상으로 진단된 환자들이 간질환으로 진단된 환자보다 고연령을 보이지는 않았다. 또한 월슨병의 진단 후 치료를 한 이후에도 신경증상으로 발현된 환자들이 간질환을 보이거나 무증상시기에 진단된 환자들 보다 임상경과의 호전을 보이는 환자들의 비율이 적은 것을 확인 할 수 있었다. 한편 무증상 시기에 진단된 환자들은 간질환이나 신경증상의 환자들보다 임상경과가 양호함이 발견되었다<sup>9)</sup>. 월슨병은 임상형의 다양성으로 인해 체계적인 표현형의 분류가 없었는데, 최근 Ferenci 등은 이를 극복하고자 표현형을 간질환 발현형(H형), 신경 발현형(N형)

과 그외의 유형으로 구분하였고, H형의 경우 급성 간질환(H1), 만성 간질환(H2)으로 구분하였다<sup>10)</sup>. 그러나, 무증상인 상태에서 가족검사 등을 통하여 진단되거나, 간 효소 수치에만 이상이 있는 환자들은 간경화등을 보이는 심한 간질환의 환자들과 함께 H2형으로 구분 되는 바, 이들의 임상 발현 시기나 임상 경과의 차이를 고려한다면, 무증상적 시기에 진단되는 월슨병환자들을 따로 분류하는 새로운 분류지침이 필요하겠다.

월슨병은 임상상의 다양성뿐만 아니라 유전자 돌연변이의 양상도 매우 다양하다. 현재까지 여러 연구를 통하여 월슨병은 약 85%의 환자에서만 돌연변이가 발견되고 있고, 돌연변이의 종류도 매우 다양하며, 대부분 compound heterozygote이다. 우리나라 월슨병 237가계에서는 p.Arg778Leu (36.5%), p.Ala874Val (9.9%), p.Asn1270Ser (8.0%), p.Lys838SerfsX35 (4.2%)와 p.Leu1083Phe (4.0%)가 흔한 돌연변이이며, 이들은 빠른 진단이 필요한 경우 먼저 스크리닝 해 볼 수 있겠다<sup>9)</sup>. 그러나, 우리나라 월슨병 환자에서도 missense 돌연변이가 34종, 5개의 nonsense 돌연변이, 2개의 splicing 돌연변이, 5개의 결실, 1개의 삽입 돌연변이 등 총 47종의 돌연변이가 발견되었고, 복합 이형접합자의 돌연변이가 더 많은 분포를 보였다.

이러한 표현형과 유전형의 다양성은 월슨병의 유전형-표현형의 상관관계를 연구하는데 많은 어려움을 주어왔다. 그러나, 일부 보고에서 이 중에서도 부분적인 상관관계를 보인바 있었고, 우리나라의 월슨병 환자에서도 일부 표현형과 유전형의 상관관계가 알려지게 되었는데, nonsense/splicing/frame-shift 돌연변이를 보유한 환자군에서 missense 돌연변이만 보유한 환자군보다 발병연령이 낮고, H1 유형의 발현률이 높고, 신경증상의 발현이 낮은 경향을 보이는 것을 확인할 수 있었다. 또한, 돌연변이의 ATP7B 유전자내 위치한 도메인에 따른 표현형을 조사한 결과 두개의 모든 돌연변이를 Td 도메인이나, ATP hinge 부위에 가지고 있는 경우 신경증

상의 발현이 적은 것을 확인 할 수 있었다<sup>9)</sup>. 그러나, 이외의 다른 도메인에 분포한 돌연변이를 가진 환자들은 무증상적 발현, 간질환, 신경질환등의 다양한 표현형을 보였다. 또한, 같은 유전형을 보유한 가족 내에서도 다양한 표현형이 발현되어 표현형-유전형의 상관관계를 밝히는데에는 한계가 있다. 향후 표현형의 다양성에 관여하는 요소를 밝히는데 좀더 많은 연구가 있어야 할 것이다.

### 참 고 문 헌

- 1) Das, S.K. & Ray, K. Wilson's disease: an update. Nat Clin Pract Neurol 2, 482-93 (2006).
- 2) Kim, G.H. et al. Estimation of Wilson's disease incidence and carrier frequency in the Korean population by screening ATP7B major mutations in newborn filter papers using the SYBR green intercalator method based on the amplification refractory mutation system.

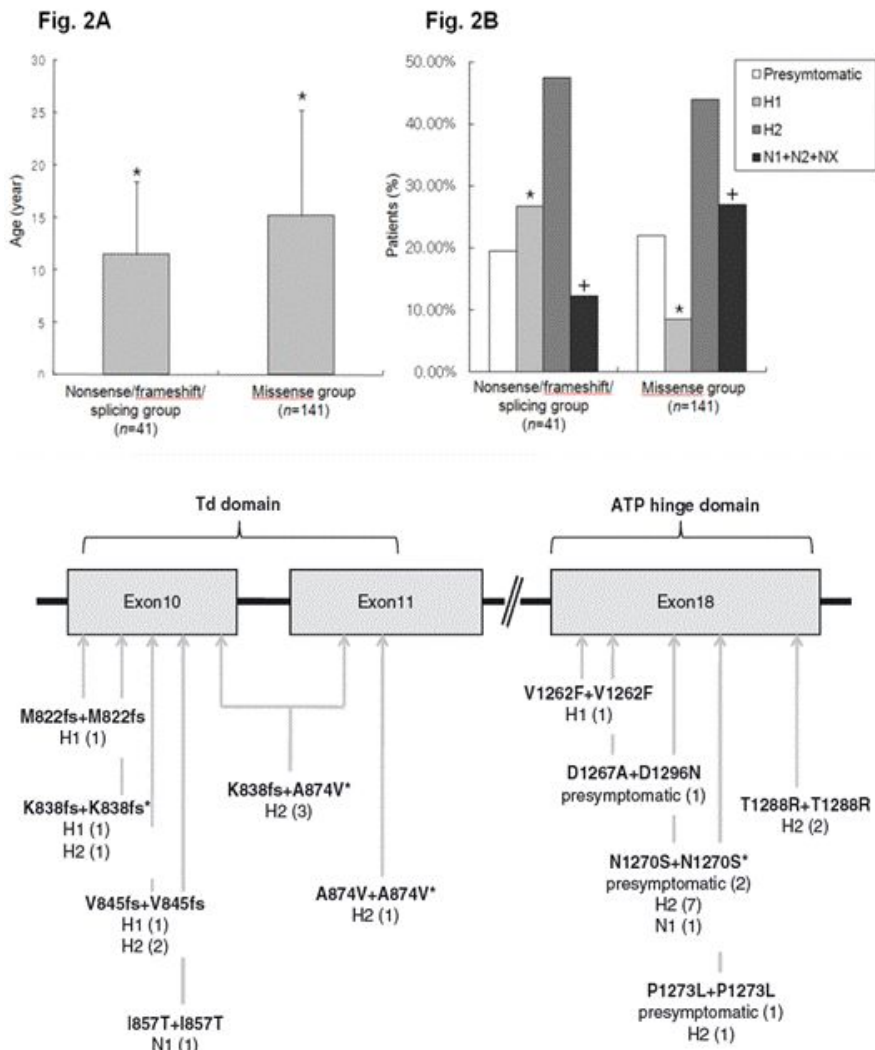


Fig. 3. 윌슨병의 표현형과 유전형의 상관관계.

- Genet Test 12, 395-9 (2008).
- 3) Li, Y. et al. Spontaneous hepatic copper accumulation in Long-Evans Cinnamon rats with hereditary hepatitis. A model of Wilson's disease. *J Clin Invest* 87, 1858-61 (1991).
  - 4) Stohs, S.J. & Bagchi, D. Oxidative mechanisms in the toxicity of metal ions. *Free Radic Biol Med* 18, 321-36 (1995).
  - 5) Samuele, A. et al. Oxidative stress and pro-apoptotic conditions in a rodent model of Wilson's disease. *Biochim Biophys Acta* 1741, 325-30 (2005).
  - 6) Finney, L.A. & O'Halloran, T.V. Transition metal speciation in the cell: insights from the chemistry of metal ion receptors. *Science* 300, 931-6 (2003).
  - 7) Ueda, J., Takai, M., Shimazu, Y. & Ozawa, T. Reactive oxygen species generated from the reaction of copper(II) complexes with biological reductants cause DNA strand scission. *Arch Biochem Biophys* 357, 231-9 (1998).
  - 8) Yamamoto, H. et al. In vivo evidence for accelerated generation of hydroxyl radicals in liver of Long-Evans Cinnamon (LEC) rats with acute hepatitis. *Free Radic Biol Med* 30, 547-54 (2001).
  - 9) Lee, B.H. et al. Distinct clinical courses according to presenting phenotypes and their correlations to ATP7B mutations in a large Wilson disease cohort. *Liver Int* (2011).
  - 10) Ferenci, P. et al. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. *Liver Int* 23, 139-42 (2003).