

연구보고서 2018-20-019

www.nhimc.or.kr

건강보험공단 자료를 이용한 우리나라 월슨병의 현황 및 임상 경과에 관한 연구

최종원 · 강민진

NHIS

2018 NHIS Ilsan Hospital
National Health Insurance Service Ilsan Hospital



국민건강보험 일산병원 연구소

연구보고서

2018-20-019

건강보험공단 자료를 이용한 우리나라 월슨병의 현황 및 임상 경과에 관한 연구

최종원 · 강민진



국민건강보험 일산병원 연구소

[저 자]

책임 연구자: 국민건강보험 일산병원 소화기내과 최종원

공동 연구원: 국민건강보험 일산병원 연구분석팀 강민진

연구관리번호	IRB 번호
NHIS-2018-20-019	NHIMC-2018-01-012

본 연구보고서에 실린 내용은 국민건강보험공단 일산병원의 공식적인 견해와 다를 수 있음을 밝혀둡니다.

머리말

국민건강보험 일산병원은 신포괄수가제, 포괄간호서비스 등 다양한 국책과제를 수행하면서 진료의 적절성 제고를 위해 노력하고 있고 그 동안의 성과는 국내외료정책 결정에 중요한 근거를 제공하였다. 거시적인 측면에서의 정책 연구는 지속되어야 한다고 판단되지만 방대한 빅데이터를 이용한 의학적 연구도 병행하여 학문적인 성과로 정책연구의 가치를 높여야하는 시점이다.

최근 간질환에서는 새로운 약제의 개발과 생활 습관의 변화로 간질환의 중요 원인들의 변화가 이루어지고 있다. 만성 B형 간염은 여러 항바이러스의 사용으로 인해 간경변증과 간암이 감소 추세이며 국가 암검진 등의 영향으로 간암의 조기진단이 증가하고 있다. 또한 1980년대부터 이루어진 B형 간염 예방접종으로 인해 유병률도 감소 추세에 있다. 만성 C형 간염의 변화는 더 극적으로 최근 2~3년 내에 직접작용항바이러스제제의 발전으로 완치율이 90%이상으로 올라갔으며 머지않은 시기에 C형 간염의 박멸까지 기대하고 있는 실정이다. 알코올성 간질환은 아직까지는 50~60대 연령에서 간질환의 주요 원인이 되고 있지만 국내 음주습관 및 사회의 변화로 인해 비중이 줄어 들 것으로 기대하고 있다. 그렇다면 이제는 과거에 관심이 없었던 기타 간질환에 대해서 현황을 파악하고 정책적인 접근을 준비할 필요가 있다고 할 수 있다.

본 연구에서는 월슨병으로 진단받고 치료를 받은 환자에서 발생률과 유병률을 분석하였고 간질환, 신경질환, 정신질환 등 동반된 증상의 양상을 분석하였다. 이를 통해 국내 월슨병이 외국과 비교에 드물지 않으며 간질환 이외의 동반질환의 중요성을 보여주었고 이를 근거로 월슨병에 대한 진단과 스크리닝을 위한 정책 수립에 도움이 되기를 기대한다. 그리고 대규모의 환자를 대상으로 독창적인 사항들로 연구를 진행하기에 추후에 유수의 학술지에 논문을 게재한다면 국내 건강보험자료의 우수성의 세계적으로 홍보할 수 있는 기회가 되고, 이를 근거로 유사연구의 기저연구 역할이 되기를 기대한다.

끝으로 본 보고서에서 저술한 내용은 저자들의 의견이며, 보고서 내용상의 하자가 있는 경우 저자들의 책임으로 국민건강보험 일산병원 연구소의 공식적인 견해가 아님을 밝혀둔다.

2019년 1월

국민건강보험공단 일산병원장

김성우

일산병원 연구소 소장

최운정

목차

요약	1
제1장 서론	7
제1절 연구 배경 및 필요성	9
제2절 연구의 목적	11
제2장 연구내용 및 방법	13
제1절 연구 자료 및 정의	15
제2절 통계분석	18
제3장 월슨병의 현황	19
제1절 월슨병의 발생률	21
제2절 월슨병의 유병률	22
제3절 월슨병의 지역적 분포	25
제4장 월슨병과 관련 증상	27
제1절 간질환	29
제2절 신경질환	30
제3절 정신질환	31
제4절 안질환	32
제5절 근골격계질환	33
제6절 부갑상선질환	34
제7절 심장질환	34
제8절 혈액질환	35
제9절 신장질환	35
제5장 월슨병의 치료와 경과	37
제1절 월슨병의 사망률	39

제2절 월슨병의 예후와 관련 요인	40
제3절 약물치료와 경과	41
제4절 간이식과 경과	42
제6장 결 론	45
제1절 결론 및 고찰	47
제2절 연구의 제한점	52
참고문헌	53

표목차

<표 2-1> 월슨병의 치료 약제 및 코드	16
<표 2-2> 월슨병에서 간이식 및 코드	17
<표 3-1> 월슨병의 발생률과 성별, 연령에 따른 분포	22
<표 3-2> 월슨병의 유병률과 성별, 연령에 따른 분포	23
<표 3-3> 월슨병의 유병률과 지역적 분포	25
<표 4-1> 월슨병에서 간질환의 발생	30
<표 4-2> 월슨병에서 신경질환의 발생	31
<표 4-3> 월슨병에서 정신질환의 발생	32
<표 4-4> 월슨병에서 안질환의 발생	32
<표 4-5> 월슨병에서 근골격계질환의 발생	34
<표 4-6> 월슨병에서 부갑상선질환의 발생	34
<표 4-7> 월슨병에서 심장질환의 발생	35
<표 4-8> 월슨병에서 혈액질환의 발생	35
<표 4-9> 월슨병에서 신장질환의 발생	36
<표 5-1> 월슨병과 연간사망률	39
<표 5-2> 월슨병의 예후에 관련된 요인	40
<표 5-3> 월슨병과 약물치료	42
<표 5-4> 간경변증, 간부전에서 간이식과 사망률	43

그림목차

[그림 1-1] 간세포에서 구리대사	9
[그림 3-1] 연도별 월슨병 환자의 발생	21
[그림 3-2] 월슨병의 유병률과 성별에 따른 분포	24
[그림 3-3] 월슨병의 연령에 따른 유병률 분포	24
[그림 4-1] 카이저-플라이셔 고리	33
[그림 5-1] 간이식과 생존률	43

요약



요약

1. 연구 배경 및 목적

월슨병은 섭취된 구리가 간, 뇌, 각막, 신장 및 여러 장기에 축적됨으로 발생하는 구리 대사 장애와 관련된 상염색체 열성 유전질환으로 간질환, 신경질환, 정신질환 등 다양한 임상 증상을 일으킨다. 월슨병에 대한 역학적 연구는 과거 1990년대 이전에 이루어진 것이 대부분이나 최근에 빅데이터를 근간으로 한 연구들이 보고되기도 하였다. 국내에서도 과거에 월슨병에 대한 연구들이 보고되었지만 임상 양상에 대한 대규모 연구는 부족한 실정이다.

월슨병 환자에서 간질환이 가장 흔한 임상적 양상이지만 신경질환이나 정신질환도 자주 보이는 증상으로 환자의 3분의 1정도에서 관찰할 수 있다. 하지만 초기 증상으로 신경과적 증상이나 정신과적 증상만 있을 경우에는 월슨병에 대한 진단이 늦어지고 이로 인해 적절한 치료가 조기에 이루어지지 못할 수 있어 간질환 외의 임상 증상에 대해서 관심을 가질 필요가 있다. 그래서 최근에는 월슨병에서 신경학적, 정신과적 증상에 대한 연구들이 관심 있게 이루어지고 있다.

월슨병에 대한 빅데이터 연구는 거의 이루어지지 않았으며 월슨병에서 신경학적 질환이나 정신질환과의 연관성에 대해서 대단위 인구를 대상으로 한 연구는 없는 상태이다. 본 연구에서는 건강보험공단의 전수 데이터를 이용하여 한국인에서 월슨병의 발생률과 유병률 등을 알아보고 신경과적, 정신과적 증상 등의 임상 양상과 경과에 대해 분석을 하여 만성 B형 간염, 만성 C형 간염 이후에 우리나라의 만성 간질환에 대한 의료정책을 세우는데 도움을 주고자 한다.

2. 연구 결과

본 연구는 2010년부터 2016년까지의 우리나라 월슨병 환자를 대상으로 하였다. 2010년부터 2016년까지 7년간 발생한 월슨병 환자는 1,333명 이었으며 발생률은 인구 10만

명당 연간 0.4명이었다. 평균 연령은 26.07±17.17세이었다. 남자는 57.6%, 여자는 42.4%로 남녀 간의 차이는 뚜렷하지 않았다. 월슨병의 발생은 0-19세가 인구 10만 명당 0.8명으로 제일 높았으며 나이가 증가할수록 발생률은 감소하였다. 77.8%의 환자가 40세 미만에서 발병하여 젊은 사람에서 주로 발병하는 것을 알 수 있었다. 월슨병의 유병률은 10만 명당 4.5명으로 해마다 조금씩 증가하는 양상을 보였다. 이는 젊은 나이에 진단되는 월슨병의 경우 고령자보다 사망률이 높지 않아서 환자들이 누적되기 때문으로 보인다. 인구 10만 명당 4.5명의 유병률은 2006년 자료까지 분석된 수치이며 최근에는 더 증가하였을 것으로 추정된다. 국내에서 월슨병의 분포는 세종시를 제외하고는 특별한 지역적 차이를 보이지 않았다.

월슨병때 보이는 간질환은 가장 흔하면서도 중요한 증상이다. 74.1%의 환자가 간질환을 갖고 있었다. 간의 염증 소견이 그 중 가장 흔한 증상이었다. 간부전, 간경변증은 각각 21.8%, 17.3%의 환자에서 보였는데 환자 사망의 주요 요인이 된다. 복수, 식도정맥류, 위정맥류, 간신증후군과 같은 비대상성 간질환은 1.1~6.8%의 환자에서 보였다. 간암은 14.6%의 비교적 높은 비율의 환자에서 발생하였다. 신경질환은 월슨병의 38.3%에서 볼 수 있었다. 신경질환이 있던 환자 중 68.6%는 월슨병이 진단되기 전에 이미 신경질환이 나타났으며 그로 인해 치료를 받던 중 월슨병이 진단되었다. 정신질환도 45.1%의 환자에서 보였던 증상으로 이중 71.0%가 월슨병 진단 전에 이미 정신질환으로 치료를 받은 경력이 있었다. 이처럼 신경질환과 정신질환은 비교적 월슨병에서 흔히 나타나는 증상이면서 많은 환자들이 각각의 증상으로 진료를 받다가 뒤늦게 월슨병을 진단받게 되었다. 그렇다면 젊은 나이에 발병하는 월슨병의 특징을 고려하여 젊은 연령에서 발생하는 신경질환, 정신질환의 경우 기질적인 원인으로 월슨병에 대한 검사 시행을 고려할 필요가 있을 것이다.

월슨병의 사망률은 연간 0.69%이나 고령일수록 증가하는 양상을 보여 40세 이상에서는 1%이상의 사망률을 보인다. 사망의 주요요인으로는 연령, 간부전, 간경변증이 있으며 약물치료여부나 간이식여부는 통계적으로 의미 있는 차이를 보이지 않았다. 하지만 간경변증, 간부전 환자만 보았을 경우 간이식은 사망률이 4.2%대 16.5%, 11.1%대 27.6%로 차이가 있었다.

3. 결론 및 제언

본 연구에서는 건강보험공단 자료를 이용하여 전 국민에서 월슨병에 대한 역학적인 조사를 시행한 최초의 연구로서 의의가 있다. 본 연구에서 구해진 월슨병의 발병률과 유병률은 본 질환의 국내 현황을 보여주는 중요한 자료이다. 또한 본 연구는 월슨병에서 간질환 외에 신경질환, 정신질환도 중요한 증상이며 특히 월슨병 진단 전에 신경질환과 정신질환으로 진료를 하는 환자를 감별하는 것이 필요하다는 것을 보여주었다. 그리고 약물치료의 효용성은 보여주지는 못했지만 간이식을 선별된 환자에서 시행한다면 충분히 도움이 될 수 있음을 보여주었다.

이에 본 연구 결과가 월슨병 환자들을 진단하고 이들 질환을 가진 환자에서 합병증 및 치료를 지원하기 위한 정책 입안에 기초 자료로 사용될 수 있을 것으로 사료된다.

제 1 장

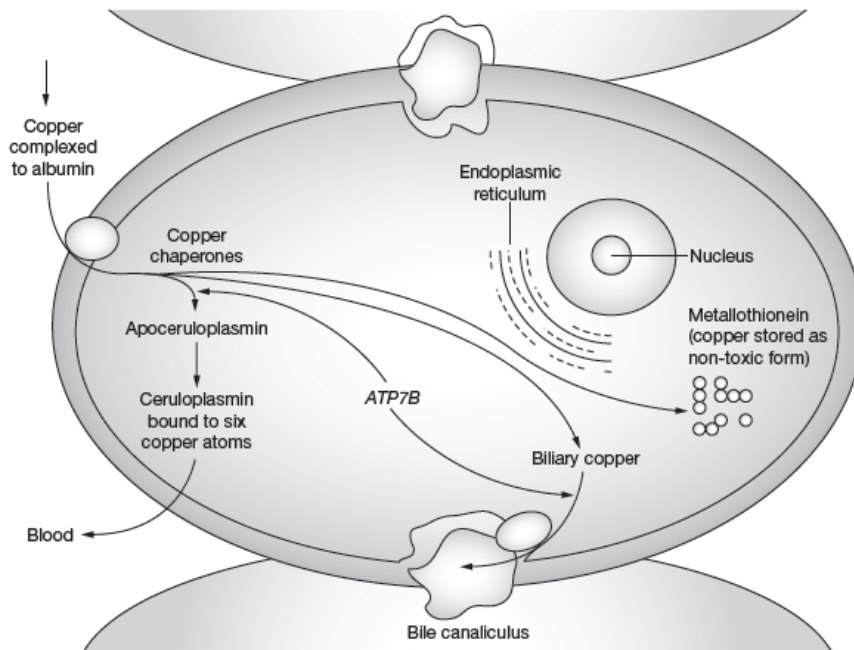
서 론

제1절 연구 배경 및 필요성	9
제2절 연구의 목적	11

제1장 서론

제1절 연구 배경 및 필요성

월슨병은 섭취된 구리가 간, 뇌, 각막, 신장 등 여러 장기에 축적됨으로써 발생하는 구리 대사 장애와 관련된 상염색체 열성 유전질환이다.¹ 이는 세포막에서 구리의 이동에 관여하는 ATP7B 유전자의 변이로 인해 발생한다.^{2,3} 이와 같은 유전적 변이는 간질환, 신경질환, 정신질환 등 다양한 임상 증상을 일으킨다.⁴



[그림 1-1] 간세포에서 구리대사

사람의 신체는 하루에 1~2 mg의 구리를 필요로 하는데 식이를 통해서 몸에 흡수된다. 장관상피세포에서 흡수된 구리는 소장세포 표면에 위치한 구리 이동 단백질인

copper-transporting ATPase 1 (ATP7A)에 의해 혈액순환계에 들어가고 알부민에 부착되어 간으로 가서 간세포에 의해 흡수가 된다[그림1-1].^{5,6} 일부 구리는 메탈로티오네인과 결합하여 간 내에 축적되고 나머지는 ATP7B에 조절되는 담석으로 배출된다. ATP7B는 구리를 아포세룰로플라스민에 결합시켜 6개의 구리가 결합된 세룰로플라스민으로 바꾸는 과정에 관여한다. 이 세룰로플라스민이 혈액으로 배출되어 뇌나 신장과 같은 장기에 구리를 근원이 된다.⁷ 이와 같은 구리 대사 과정에서 ATP7A에 문제가 있으면 멘케스병이 발생하며 ATP7B에 변이가 있을 경우에 윌슨병이 발병하게 된다. 아포세룰로플라스민에서 세룰로플라스민으로 바뀌고 ATP7B에 의해 담석으로 배출되는 과정에 문제가 생겨 간 내로 구리가 축적되며 간 손상을 일으키게 된다.⁸

윌슨병은 2세부터 80세까지 다양한 연령에서 보고가 되고 있지만 대부분의 환자들은 40세 이전에 발생한다.^{9,11} 윌슨병은 인구 100만 명당 30명 정도 발생하는 것으로 알려져 있는데 이와 같은 역학적 연구는 과거 2000년대 이전에 이루어진 것이 대부분이다.¹ 최근에 프랑스에서 이루어진 연구에서는 인구 100만 명당 15명의 유병률을 보였으며, 다른 연구에서는 100만인년당 1.44명의 발생률이 보고되었다.^{12,13} 국내에서도 윌슨병에 대한 연구들이 보고되었지만 임상 경과에 대한 연구는 많이 없었다.¹⁴⁻¹⁷ 서 등에 의해 과거에 윌슨병에 대한 국내 현황 보고가 있었으나 전체 국민을 대상으로 한 연구는 아니었다.¹⁸

윌슨병 환자에서 간질환의 임상적 증상이 뚜렷한 경우에는 진단이 쉽게 이루어지지만 무증상이거나 비특이적 증상을 보여 진단이 늦어지는 경우가 많이 있다. 윌슨병에서 신경질환이나 정신질환은 3분의 1정도에서 보일 수 있는 비교적 흔한 증상이다.¹⁹ 하지만 초기 증상으로 신경과적 증상이나 정신과적 증상만 있을 경우에는 윌슨병에 대한 진단이 늦어지고 이로 인하여 적절한 치료가 조기에 이루어지지 못할 수 있다.²⁰ Demily 등의 보고에서는 정신질환으로 입원한 환자의 19%에서 구리 대사 장애가 있었으며 유전자 검사가 이루어진 환자 중 3.4%에서 ATP7B의 변이가 발견되었다고 하였다.²¹ 행동장애가 인지기능 저하가 1~2년간의 윌슨병 치료 후에 호전되었다는 보고도 있어서 윌슨병이 원인이 되는 신경질환, 정신질환의 진단 및 치료가 조기에 이루어지는 것이 필요하다고 할 수 있다.²²

윌슨병에대한 빅데이터 연구는 세계적으로 거의 이루어지지 않았으며 국내에서는 이에 대한 보고가 아직 없는 실정이다. 또한 윌슨병에서 신경학적 질환이나 정신질환과의 연관성에 대해서 몇몇 보고들이 있지만 대단위 인구에서의 역학적인 연구는 없는 상태이

다. 한국인에서 간질환의 주요 원인인 만성 B형, 만성 C형 간염은 그 동안 많은 연구가 이루어졌으며 최근에는 새로운 신약과 이에 대한 정책적인 지원을 통해서 유병률도 감소하는 추세이다. 윌슨병은 간질환의 원인 중 흔한 질환은 아니지만 만성 B형 간염, 만성 C형 간염의 치료와 관리에서 많은 보건의학적인 승리를 거두고 있는 현재 간질환의 다른 요인들에 대해서 실태 조사를 통한 계획이 세워질 필요가 있다. 본 연구는 한국인에서 빅데이터를 이용한 윌슨병의 실태를 조사하여 분석함으로써 우리나라 간질환에 대한 의료정책을 세우는데 도움을 줄 수 있을 것이다.

제2절 연구의 목적

첫째로 윌슨병 환자에서 나이, 성별, 지역별 분포와 유병률, 발생률 등을 분석한다.

둘째로 윌슨병 환자에서 보이는 증상 및 연관질환을 분석한다. 간질환, 신경질환, 정신질환, 안과질환, 혈액학질환, 신장질환, 근골격계질환 심장질환 등의 증상을 확인하고 발생 빈도와 양상을 분석한다.

셋째로 윌슨병 환자의 치료와 경과를 분석하며 사망률을 조사한다.

제2장

연구내용 및 방법

제1절 연구 자료 및 정의	15
제2절 통계분석	18

제2장

연구내용 및 방법

제1절 연구 자료 및 정의

1. 월슨병의 정의와 현황

월슨병 환자의 등록은 건강보험공단 맞춤형 DB를 이용하여 2010년부터 2016년까지 진단명이 월슨병(KCD E830)을 대상으로 하였다. 그리고 진단의 정확성을 위하여 산정특례(V119)에 해당하는 자료 하였다.

임상에서 월슨병의 진단은 임상, 생화학 및 분자유전학 검사로 확인되며 카이저-플라이셔 고리 (Kayser-Fleischer rings), 혈청 세룰로프라스민 감소, 24시간 소변 구리 배출 증가, 간조직 내 구리 함량 증가 중 2가지 이상이면 임상적으로 월슨병을 진단한다. 카이저-플라이셔 고리는 간질환이 있는 월슨병에서 50~60%에서만 관찰이 된다.²³ 소변 구리 배출은 원발성 담즙성 경화, 원발 경화성 담관염, 자가면역성 간염 등에서도 증가할 수 있다.²⁴ 혈청 세룰로프라스민 감소는 임상적으로 제한점이 있는데 일반인의 1%, 이종접합보인자의 10%에서도 감소할 수 있으며 구리결핍증에서도 감소할 수 있으며 월슨병의 20%에서는 정상 소견을 보일 수 있다.²⁵ 300개 이상의 ATP7B의 변이가 발견되었으며 한국인에서는 Arg778Leu가 많은 것으로 알려져 있는데 유전적 변이가 발견된다면 월슨병을 확진하는데 도움이 되지만 없다고 하여 월슨병을 배제하지는 못한다.²⁶

본 연구에 포함된 환자에서 월슨병의 진단일은 월슨병 코드가 등록된 날로 하였다. 간질환, 신경질환, 정신질환 등 동반질환의 진단일도 해당 질병 코드의 최초 등록일로 하였다.

국민건강보험공단 데이터베이스를 이용하여 나이, 성별, 지역적 분포, 치료 방법, 추적 기간을 확인하였다.

2. 월슨병과 연관질환

건강보험공단 맞춤형 DB에서 월슨병(KCD E830)으로 확인된 환자에서 아래 각 질환의 EDI 코드 여부를 확인하고 분석하였다.

- 1) 간질환: 만성 간염 (chronic hepatitis), 급성 간염 (acute hepatitis) 전격성 간염 (fulminant hepatitis), 간경변증 (liver cirrhosis), 간암 (hepatocellular carcinoma)
- 2) 신경질환: 구음장애 (dysarthria), 미세운동장애 (ataxia), 근긴장이상 (dystonia), 불안전보행 (abnormal gait), 무도증 (chorea or athetosis), 떨림 (tremor), 간질 (seizure)
- 3) 정신질환: 조울증 (manic-depressive disorder), 신경증 (psychosis), 정신분열증 (schizophrenia), 공포증 (phobia), 강박증 (compulsive behavior), 공격성 (aggression), 반사회적 행동 (antisocial behavior)
- 4) 안과질환: 백내장 (cataract), 카이저-플라이셔 고리 (Kayser-Fleischer rings)
- 5) 혈액학적 질환: 급성 용혈성 빈혈 (acute hemolytic anemia)
- 6) 신장질환: 신세뇨관 Fanconi 증후군, 아미노산요 (proteinuria), 혈뇨 (hematuria)
- 7) 근골격계이상: 골연화증 (osteomalacia), 골다공증 (osteoporosis), 관절통 (arthralgia), 골관절염 (osteoarthritis)
- 8) 부갑상선 질환: 부갑상선기능저하증 (hypothyroidism)
- 9) 심장질환: 부정맥 (arrhythmia), 심근병증 (cardiomyopathy)

3. 치료와 경과

월슨병으로 진단 후 추적 기간 동안의 약물치료 및 간이식 경력을 확인하였다. 국민건강보험공단 데이터베이스에서 월슨병에 대한 약물 치료로 사용되는 페니실라민 (penicillamine), 아연 (zinc acetate hydrate), 트리엔틴 (trientine)으로 EDI 코드를 확인하였다.

<표 2-1> 월슨병의 치료 약제 및 코드

약제 성분명	약품명	보험EDI코드
1) penicillamine	알타민캡슐250mg	642901250
	알타민캡슐150mg	642901240
	월리진캡슐50mg	672200110
2) zinc acetate hydrate	월리진캡슐25mg	672200120
	노벨진캡슐50mg	642002290
	노벨진캡슐25mg	642002300
3) trientine	사이프린캡슐	674900210

월슨병 환자에서 간이식 수술 경력을 확인하는데 에도 EDI 코드를 이용하여 분석하였다.

<표 2-2> 월슨병에서 간이식 및 코드

한글수술명	보험EDI
간이식술-뇌사자(전간)[자804가(1)]	Q8040
간이식술-뇌사자(전간)—우삼구역[자804가(1)주]	Q8041
간이식술-뇌사자(전간)—단순우엽[자804가(1)주]	Q8042
간이식술-뇌사자(분할)—좌외측구역[자804가(2)(가)]	Q8043
간이식술-뇌사자(분할)—좌엽[자804가(2)(나)]	Q8044
간이식술-생체(좌외측구역)[자804나(1)]	Q8045
간이식술-생체(좌엽)[자804나(2)]	Q8046
간이식술-생체(단순우엽)[자804나(3)]	Q8047
간이식술-생체(확대우엽)[자804나(4)]	Q8048
간이식술-생체(변형우엽)[자804나(5)]	Q8049
간이식술-생체(두개의절편이용)[자804나(6)]	Q8050
[재이식]간이식술-뇌사자(전간)[자804다]	Q8140
[재이식]간이식술-뇌사자(전간)—우삼구역[자804다]	Q8141
[재이식]간이식술-뇌사자(전간)—단순우엽[자804다]	Q8142
[재이식]간이식술-뇌사자(분할)—좌외측구역[자804다]	Q8143
[재이식]간이식술-뇌사자(분할)—좌엽[자804다]	Q8144
[재이식]간이식술-생체(좌외측구역)[자804다]	Q8145
[재이식]간이식술-생체(좌엽)[자804다]	Q8146
[재이식]간이식술-생체(단순우엽)[자804다]	Q8147
[재이식]간이식술-생체(확대우엽)[자804다]	Q8148
[재이식]간이식술-생체(변형우엽)[자804다]	Q8149
[재이식]간이식술-생체(두개의절편이용)[자804다]	Q8150

제2절 통계분석

본 연구에서는 2010년부터 2016년까지 월슨병의 유병률과 발생률을 분석하였다. 2009년부터 2016년까지 건강보험공단에 청구된 자료를 이용하여 주상병 진단명이 월슨병(KCD E830)을 대상으로 하였으며, 2010년부터의 최초 발생자를 찾기 위해 2009년에 발생한 경우에 대상자를 제외하였다. 발생률과 유병률은 2010년 주민등록연앙인구를 이용하여 10만 명당 조발생률, 연령표준화발생률을 각각 산출하였다.

자료의 분석은 공단자료 접근이 가능한 원격 시스템의 SAS Enterprise 통계 프로그램을 사용하였고, 여러 요인들의 기술통계와 빈도분석을 알아보기 위해 independent t-test를 실시하였다.

월슨병 환자에서 약물치료, 간이식의 경과 및 생존율 차이를 확인하기 위하여 Kaplan-Meier 곡선을 이용하여 분석하였다.

월슨병 발생 후 추적관찰기간 동안의 발생자의 사망 위험도를 알아보기 위해 그 외 연구시작 시점의 다른 유효한 변수들을 이용하여 생존분석을 실시하였다. 이에 사용된 분석 모형은 콕스(1972)가 제안한 비례위험모형(Cox-proportional hazard model)이다.

제3장

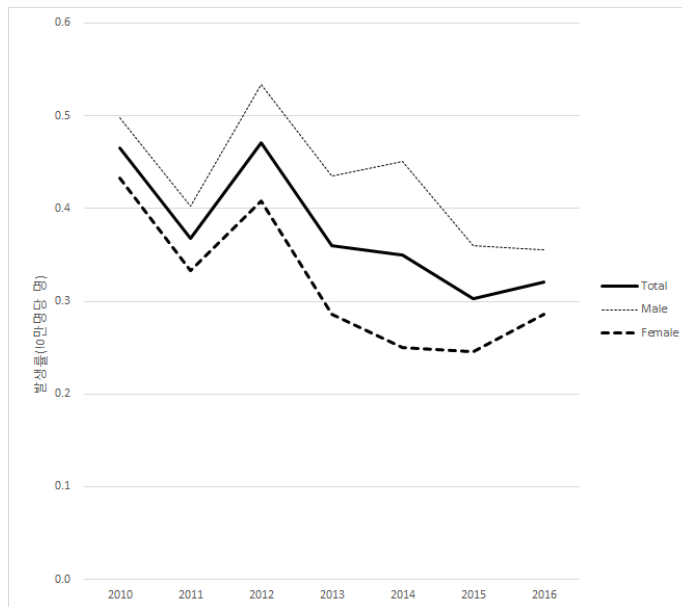
월슨병의 현황

제1절 월슨병의 발생률	21
제2절 월슨병의 유병률	22
제3절 월슨병의 지역적 분포	25

제3장 월슨병의 현황

제1절 월슨병의 발생률

2010년부터 2016년까지 7년간 발생한 월슨병 환자는 1,333명 이었으며 발생률은 인구 10만 명당 연간 0.4명이었다[그림 3-1].



[그림 3-1] 연도별 월슨병 환자의 발생

7년간 발생한 1,333명의 월슨병 환자에서 진단 시 평균 연령은 26.07 ± 17.17 세이었다. 남자는 24.62 ± 15.31 세이고 여자는 28.03 ± 19.25 세로 남자가 좀 빠른 나이에 진단되었다 ($p=0.0003$). 남자는 768명으로 57.6%, 여자는 565명으로 42.4%를 차지하고 있었다.

월슨병의 발생률은 인구 10만 명당 0~19세에서는 0.8명, 20~29세는 0.7명, 30~39세는 0.4명, 40~49세는 0.3명, 50~59세 0.3명, 60~69세 0.1명, 70~79세 0.1명, 80세

이상 0.1명으로 젊은 사람에서 발생률이 높았다. 77.8%의 환자가 40세전에 발생하였다. 2010년부터 2016년까지 매년 발생 양상을 보아도 대부분 40세 미만에서 월슨병이 발생하였다(표3-1).

<표 3-1> 월슨병의 발생률과 성별, 연령에 따른 분포

인구*	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	Total	
발생률, 명 (비율, 10만 명당)									
새로 발생한 환자	50515666	235 (0.5)	186 (0.4)	238 (0.5)	182 (0.4)	177 (0.4)	153 (0.3)	162 (0.3)	1333 (0.4)
성별									
남자	25310385	126 (0.5)	102 (0.4)	135 (0.5)	110 (0.4)	114 (0.5)	91 (0.4)	90 (0.4)	768 (0.5)
여자	25205281	109 (0.4)	84 (0.3)	103 (0.4)	72 (0.3)	63 (0.2)	62 (0.2)	72 (0.3)	565 (0.4)
연령 (세)									
0-19	11606790	89 (0.8)	75 (0.6)	84 (0.7)	80 (0.7)	88 (0.8)	76 (0.7)	82 (0.7)	574 (0.8)
20-29	6866956	53 (0.8)	40 (0.6)	53 (0.8)	40 (0.6)	32 (0.5)	27 (0.4)	28 (0.4)	273 (0.7)
30-39	8370547	46 (0.5)	27 (0.3)	32 (0.4)	24 (0.3)	21 (0.3)	20 (0.2)	20 (0.2)	190 (0.4)
40-49	8844352	30 (0.3)	22 (0.2)	34 (0.4)	15 (0.2)	16 (0.2)	6 (0.1)	12 (0.1)	135 (0.3)
50-59	7066823	11 (0.2)	12 (0.2)	26 (0.4)	13 (0.2)	13 (0.2)	17 (0.2)	15 (0.2)	107 (0.3)
60-69	4191329	3 (0.1)	5 (0.1)	6 (0.1)	6 (0.1)	6 (0.1)	6 (0.1)	3 (0.1)	35 (0.1)
70-79	2618525	3 (0.1)	3 (0.1)	3 (0.1)	3 (0.1)	1 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.1)	16 (0.1)
≥80	950342	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)

*2010년 표준 인구

월슨병 발생에서 10만 명당 남자 0.5명, 여자 0.4명으로 성별의 차이는 뚜렷하지 않았으며 연도별로도 큰 변화는 없었다. 월슨병의 발생 원인이 상염색체 열성 유전에 의한 구리대사의 이상 질환이므로 성별에 의한 차이는 없는 것으로 보인다(표 3-1).

제2절 월슨병의 유병률

월슨병의 유병률은 2010년부터 2016년까지 누적 환자가 13,669명으로 인구 10만 명당 4.5명이었다. 2010년 2.8명, 2011년 3.1명, 2012년 3.6명, 2013년 3.9명, 2014년 4.3명,

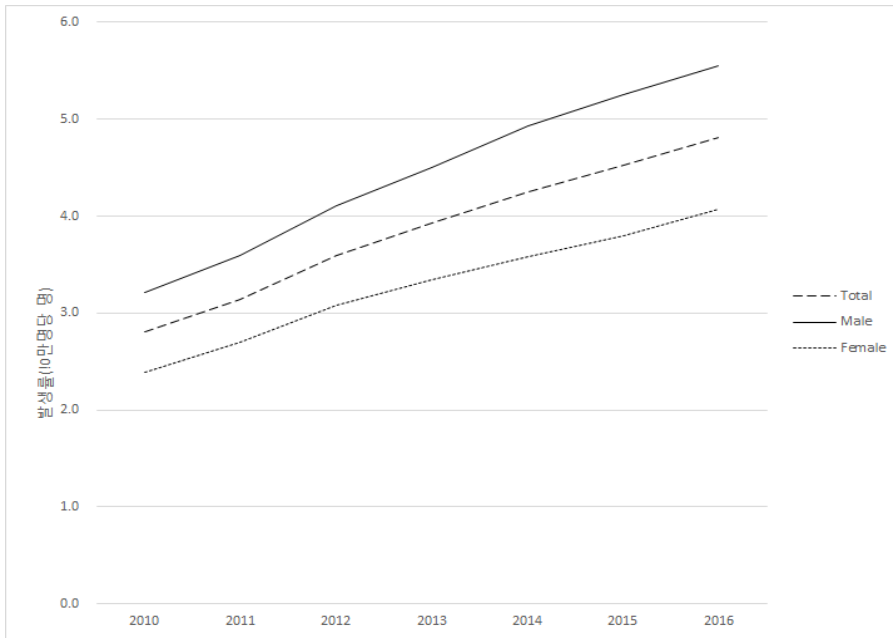
2015년 4.5명, 2016년 4.8명으로 매년 조금씩 증가하는 양상을 보였다. 이는 월슨병 진단 후에도 생존환자들이 누적이 됨으로써 환자들의 숫자가 증가하기 때문으로 보이며 향후에도 월슨병의 발생률이 변화가 없더라도 유병률은 증가할 것으로 예측할 수 있다 (표 3-2).

<표 3-2> 월슨병의 유병률과 성별, 연령에 따른 분포

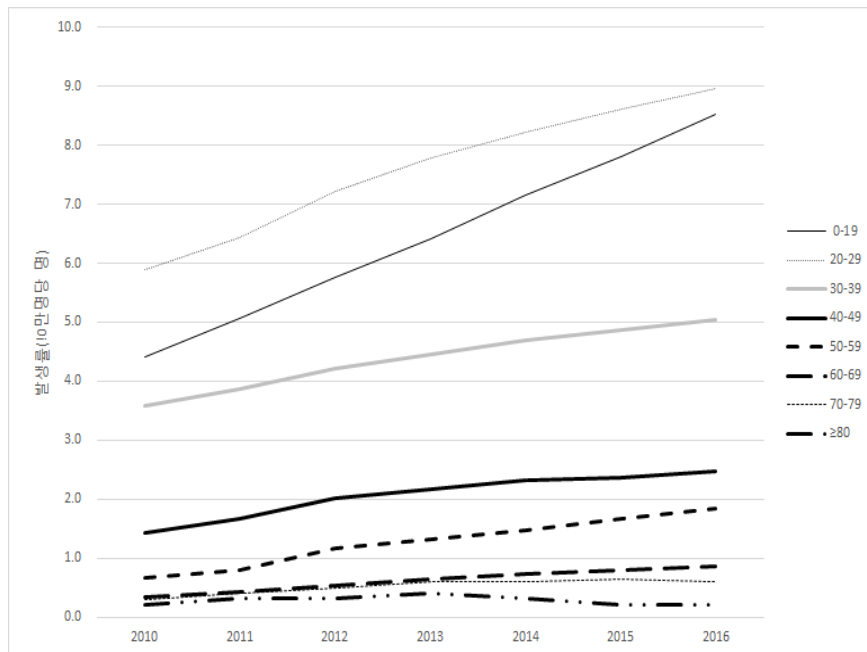
인구*	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	Total	
유병률, 명 (비율, 10만 명당)									
전체 환자	50515666	1415 (28)	1589 (31)	1817 (36)	1984 (39)	2149 (43)	2285 (45)	2430 (48)	13669 (45)
성별									
남자	25310385	814 (3.2)	909 (3.6)	1040 (4.1)	1140 (4.5)	1247 (4.9)	1329 (5.3)	1405 (5.6)	7884 (5.2)
여자	25205281	601 (2.4)	680 (2.7)	777 (3.1)	844 (3.3)	902 (3.6)	956 (3.8)	1025 (4.1)	5785 (3.8)
연령 (년)									
0-19	11606790	513 (4.4)	587 (5.1)	669 (5.8)	745 (6.4)	831 (7.2)	907 (7.8)	989 (8.5)	5241 (7.5)
20-29	6866956	405 (5.9)	442 (6.4)	495 (7.2)	534 (7.8)	565 (8.2)	591 (8.6)	615 (9.0)	3647 (8.9)
30-39	8370547	300 (3.6)	324 (3.9)	353 (4.2)	373 (4.5)	393 (4.7)	407 (4.9)	422 (5.0)	2572 (5.1)
40-49	8844352	126 (1.4)	148 (1.7)	179 (2.0)	192 (2.2)	205 (2.3)	209 (2.4)	219 (2.5)	1278 (2.4)
50-59	7066823	47 (0.7)	56 (0.8)	82 (1.2)	93 (1.3)	105 (1.5)	118 (1.7)	131 (1.9)	632 (1.5)
60-69	4191329	14 (0.3)	18 (0.4)	23 (0.5)	27 (0.6)	31 (0.7)	34 (0.8)	36 (0.9)	183 (0.7)
70-79	2618525	8 (0.3)	11 (0.4)	13 (0.5)	16 (0.6)	16 (0.6)	17 (0.6)	16 (0.6)	97 (0.6)
≥80	950342	2 (0.2)	3 (0.3)	3 (0.3)	4 (0.4)	3 (0.3)	2 (0.2)	2 (0.2)	19 (0.3)

*2010년 표준인구

성별에 따른 유병률은 남자는 10만 명당 5.2명, 여자는 3.8명을 보였다. 남자에서 유병률이 높았으며 남녀 모두 해마다 증가하는 양상을 보였다. 연령별로 보았을 때 10만 명당 0~19세 7.5명, 20~29세 8.9명, 30~39세 5.1명, 40~49세 2.4명, 50~59세 1.5명, 60~69세 0.7명, 70~79세 0.6명, 80세 이상 0.3명으로 40세 미만의 환자가 83.4%를 차지하고 있었다. 20대에서 유병률이 제일 높았으며 그 다음으로는 10대에서 높았다. 모든 연령에서 해마다 월슨병 환자의 유병률이 증가하는 양상을 보이는데 고령자보다는 젊은 사람에서 더 많이 증가하였다. 특히 70-80대 이상에서는 증가하는 양상이 미미하였다.



[그림 3-2] 월손병의 유병률과 성별에 따른 분포



[그림 3-3] 월손병의 연령에 따른 유병률 분포

제3절 율슨병의 지역적 분포

우리나라에서 지역에 따른 율슨병의 유병률의 차이는 크지 않았다. 강원도가 인구 10만 명당 6.1명으로 제일 많았으며 세종시를 제외하고 전라남도가 3.2명으로 제일 낮았다. 세종시의 경우는 0.3명으로 특히 낮았는데 이는 계획도시로 인한 인구 구성의 차이 때문일 것으로 생각된다.

환자수로 보았을 때 2016년에는 경기도에 565명으로 제일 많았으며 서울 498명, 부산 159명, 대구 157명, 경상남도 156명, 인천 140명, 경상북도 106명, 충청남도 102명, 강원도 97명, 전라북도 84명, 광주 73명, 전라남도 69명, 대전 68명, 충청북도 65명, 울산 56명, 제주 34명, 세종 1명이었다. 서울, 경기, 인천의 수도권이 47.7%이었으며 경상도권이 26.1%, 충청도권이 9.7%, 전라도권이 9.3%, 강원도권이 4.0%, 제주도권이 1.4%이었다(표3-3). 연도별로 볼 때 대부분의 시, 도에서 해마다 조금씩 환자 수는 늘어나는 양상을 보여주었다.

<표 3-3> 율슨병의 유병률과 지역적 분포

	인구*	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	평균 유병률 (10만 명당)
전체 환자	50515666	1415	1589	1817	1984	2149	2285	2430	4.5
서울	10708430	290	333	388	421	447	475	498	4.4
부산	3532637	107	114	139	142	144	149	159	4.5
대구	2488645	90	100	105	116	132	145	157	5.7
인천	2719076	96	104	111	115	124	135	140	5.1
광주	1439123	38	45	51	58	66	72	73	4.7
대전	1487611	48	55	59	61	63	64	68	4.7
울산	1116566	31	33	41	46	49	50	56	4.6
세종	103385	0	0	0	0	0	1	1	0.3
경기도	11568537	304	339	400	446	494	522	565	4.4
강원도	1513988	58	63	73	83	88	94	97	6.1
충청북도	1532983	46	54	58	61	63	63	65	4.5
충청남도	2048972	67	76	81	87	91	96	102	4.9
전라북도	1854957	43	46	55	58	65	75	84	3.8
전라남도	1908345	31	41	47	53	61	64	69	3.2
경상북도	2670012	60	63	72	82	92	97	106	3.6
경상남도	3258283	86	103	115	131	141	149	156	4.5
제주도	564120	20	20	22	24	29	32	34	5.3

*2010년 표준인구

제4장

월슨병과 관련 증상

제1절 간질환	29
제2절 신경질환	30
제3절 정신질환	31
제4절 안질환	32
제5절 근골격계질환	33
제6절 부갑상선질환	34
제7절 심장질환	34
제8절 혈액질환	35
제9절 신장질환	35

제4장

월슨병과 관련 증상

제1절 간질환

월슨병에서 간질환은 가장 흔하게 보이는 증상으로 간질환으로 인해 월슨병을 진단하게 되는 경우가 많이 있다. 월슨병에서 보일 수 있는 간질환으로는 급성간염, 만성간염, 전격성 간염 등이 포함되는 간염, 간부전, 간경변증, 간암, 복수, 위정맥류, 식도정맥류, 간신증후군 등이 있다. 74.1%의 환자가 간질환을 보였는데 첫 진단된 시기는 26.98 ± 17.30 세로 월슨병 진단의 평균 연령인 26.07 ± 17.17 세와 유사하였다. 남녀에서 간질환 진단 연령을 보았을 때 남자는 25.14 ± 15.45 세, 여자는 29.39 ± 19.19 세로 남자에서 빨리 진단되었다($p=0.0001$). 월슨병의 발병률에서 남자에서 진단 시 연령이 젊었는데 이는 간질환 등의 합병증이 좀 더 조기에 진단이 되었기 때문으로 생각된다. 간염이 가장 흔하게 동반된 증상으로 68.6%의 환자에서 간염 소견을 보였다. 간부전은 21.8%의 환자에서 보였으며 31.96 ± 16.54 세에 진단되어 월슨병 진단 연령보다 많았다. 간경변증은 17.3%, 복수는 6.8%, 식도정맥류는 3.6%, 위정맥류는 1.0%, 간신증후군은 1.1%의 환자에서 보였다. 간신 증후군은 평균 40.80 ± 17.23 세에 진단되어 월슨병으로 장기간 추적 경과 중에 발생하였다. 간암도 14.6%의 비교적 높은 비율의 환자에서 발생하였으며 발생 연령도 평균 33.73 ± 17.03 세로 젊은 나이에 발생하였다(표4-1). 195명 중 87명(44.6%)의 환자들은 월슨병을 진단하기 전에 간암이 먼저 진단이 되었다. 현재 국가검진에서 간경변증, 만성 B형간염, 만성 C형 간염이 있는 40세 이상의 환자에서 복부초음파 검사에 의한 간암 스크리닝을 권고하고 있는데 월슨병에서는 더 젊은 연령부터 간암검진을 해야 하는 것에 대해서 확인이 필요할 수 있을 것이다. 남녀 비는 남자가 56.7%로 남자 환자에서 간질환을 보이는 경우가 조금 더 많았으나 복수 42.8%, 간신증후군 40.0%로 일부 증상은 여자 환자에서 더 많이 보였다.

<표 4-1> 월슨병에서 간질환의 발생

관련증상	환자수, 명 (%) 총1333명	남자 (%)	진단 연령 (세)
간질환	988 (74.1)	560 (56.7)	26.98±17.30
간염	915 (68.6)	520 (56.8)	27.29±17.53
간부전	291 (21.8)	156 (53.6)	31.96±16.54
간경변증	230 (17.3)	125 (54.3)	33.15±16.86
간암	195 (14.6)	96 (49.2)	33.73±17.03
복수	91 (6.8)	39 (42.8)	34.10±16.86
식도정맥류	48 (3.6)	31 (64.6)	37.65±14.59
위정맥류	13 (1.0)	8 (61.5)	31.93±14.49
간신증후군	15 (1.1)	6 (40.0)	40.80±17.23

제2절 신경질환

신경질환은 월슨병의 38.3%에서 볼 수 있었다. 남녀 비는 남자가 62.7%로 좀 더 많이 발생하였다. 평균 31.45±16.61세에 나타났으며 남자는 29.22±15.14세, 여자는 35.21±18.23세로 남자에서 좀 더 이른 나이에 신경학적 증상이 발현되었다 ($p < 0.0001$). 발작 16.4%, 떨림 14.0%, 근긴장이상 14.0%, 미세운동장애 11.9%, 파킨슨증 11.6%, 치매 4.2%, 무도증 1.3%, 구음장애 1.1%의 순서로 발생하였다. 신경질환의 평균 진단 연령은 월슨병 진단 연령보다 높았다. 하지만 510명의 신경질환 환자 중 350명 (68.6%)는 월슨병 진단 전에 신경질환으로 진료를 받은 경력이 있었다. 무도증에서 58.8%, 떨림에서 56.5%, 근긴장이상에서 46.8%, 발작에서 44.75%, 파킨슨증에서 43.2%, 미세운동장애에서 39.9%, 치매에서 28.6%, 구음장애에서 20.0%가 월슨병 진단 전에 각각의 증상으로 병원에서 진료를 받았다. 특히 떨림, 무도증이 있던 월슨병 환자는 과반수이상에서 월슨병 진단 전에 이와 같은 신경질환으로 병원진료 후에 뒤늦게 월슨병을 진단받게 되었다. 이처럼 월슨병 1333명 중 350명(26.3%)의 환자는 신경학적 증상으로 인해 병원진료를 하고 있었지만 증상의 원인으로 월슨병이 고려되지 못하고 나중에 진단이 되었다(표4-2).

<표 4-2> 월슨병에서 신경질환의 발생

관련증상	환자수, 명 (%) 총1333명	남자 (%)	진단 연령 (세)
신경질환	510 (38.3)	320 (62.7)	31.45±16.61
파킨슨증	155 (11.6)	97 (62.6)	38.26±14.10
떨림	186 (14.0)	129 (69.4)	32.16±13.95
근긴장이상	186 (14.0)	102 (54.8)	28.55±17.42
미세운동장애	158 (11.9)	95 (60.1)	35.46±15.38
무도증	17 (1.3)	10 (58.8)	35.06±14.32
구음장애	15 (1.1)	8 (53.3)	31.93±21.00
치매	56 (4.2)	38 (67.9)	42.39±15.91
발작	219 (16.4)	136 (62.1)	32.34±16.89

제3절 정신질환

월슨병에서 정신질환은 45.1%의 환자에서 확인되었으며 간질환 다음으로 많은 환자에서 보이는 증상이었다. 남녀 비는 남자가 56.4%로 좀 더 많이 발생하였다. 평균 32.58±16.25세에 나타났으며 남자는 29.51±14.67세, 여자는 36.55±17.29세로 남자에서 좀 더 이른 나이에 정신질환이 발현되었다($p < 0.0001$). 불안 30.4%, 우울증 25.0%, 수면장애 20.5%, 양극성장애 8.9%, 조현병 8.7%, 인격장애 4.1%, 인지장애 3.7%, 틱 1.5%, 신체형장애 1.4%, 조증 0.5%의 순서로 발생하였다(표4-3).

전체 601명의 정신질환 환자 중 427명 (71.0%)는 월슨병 진단 전에 정신질환으로 병원에서 진료를 받았다. 틱에서 75.0%, 인격장애에서 64.8%, 인지장애에서 57.1%, 불안이 56.5%, 조현병에서 56.0%, 양극성장애에서 55.9%, 우울증에서 54.4%, 수면장애에서 50.2%, 조증에서 42.9%, 신체형장애에서 33.3%가 월슨병 진단 전에 각각의 증상으로 병원에서 진료를 받았다. 이처럼 월슨병 1333명 중 427명 (32.0%)의 환자는 정신의학 적 증상으로 인해 병원진료를 하고 있었지만 증상의 원인으로 월슨병이 고려되지 못하였으며 나중에 월슨병이 진단되었다.

<표 4-3> 월슨병에서 정신질환의 발생

관련증상	환자수, 명 (%) 총1333명	남자 (%)	진단 연령 (세)
정신질환	601 (45.1)	339 (56.4)	32.58±16.25
우울증	333 (25.0)	181 (54.4)	35.45±15.91
조증	7 (0.5)	3 (42.9)	25.71±13.27
양극성장애	118 (8.9)	66 (55.9)	34.58±16.27
불안	405 (30.4)	229 (56.5)	34.73±16.14
인지장애	49 (3.7)	28 (57.1)	18.67±14.83
인격장애	54 (4.1)	35 (64.8)	25.87±14.35
수면장애	273 (20.5)	137 (50.2)	38.19±14.82
조현병	116 (8.7)	65 (56.0)	35.28±15.84
신체형장애	18 (1.4)	6 (33.3)	42.61±14.34
틱	20 (1.5)	15 (75.0)	21.40±13.33

제4절 안질환

안질환은 월슨병의 19.2%에서 볼 수 있었다. 남녀 비는 남자가 56.3%로 좀 더 많이 발생하였다. 평균 27.27±18.93세에 진단되었으며 월슨병의 진단 연령과 큰 차이가 없었다. 카이저-플라이셔 고리 7.4%, 백내장 5.1%, 시각장애 5.0%, 사시 3.2%, 안구운동발작 0.8%, 야맹증 0.1%의 순서로 발생하였다(표4-4). 백내장을 제외한 대부분의 안질환은 20대 이전에 진단되었다.

<표 4-4> 월슨병에서 안질환의 발생

관련증상	환자수, 명 (%) 총1333명	남자 (%)	진단 연령 (세)
안과질환	256 (19.2)	144 (56.3)	27.27±18.93
카이저-플라이셔 고리	98 (7.4)	61 (62.2)	25.39±12.97
시각장애	67 (5.0)	40 (57.9)	23.34±12.75
안구운동발작	11 (0.8)	9 (81.8)	19.91±20.50
사시	42 (3.2)	22 (52.4)	11.55±12.91
백내장	68 (5.1)	27 (39.7)	44.51±20.84
야맹증	1 (0.1)	1 (100)	17.00±0



[그림 4-1] 카이저-플라이셔 고리

카이저-플라이셔 고리는 테스메막에 구리가 침착됨으로써 각막 주변부에서 관찰이 되는데 간질환의 증상이 있는 율슨병 환자의 50~60% 정도에서 관찰이 된다고 하나 본 연구에서는 7.4%에서만 관찰이 되었다[그림4-1].²³ 카이저-플라이셔 고리는 율슨병에서만 보이는 특징적인 소견은 아니며 만성적인 담즙정체질환이나 신생아담증정체증에서도 보일 수 있다.²⁷ 카이저-플라이셔 고리는 율슨병의 정도와 비례하지 않지만 율슨병에 대한 장기간의 치료 후에 사라지기도 한다.²⁸

제5절 근골격계질환

근골격계질환은 율슨병의 64.5%에서 볼 수 있었다. 남녀 비는 남자가 57.6%로 좀 더 많이 발생하였다. 평균 29.95±16.57세에 진단되었으며 비교적 고령에 진단되는 경우가 많아 연령에 의한 퇴행성 변화도 포함이 되어 있을 수 있다. 하지만 관절통이나 골연화증의 경우 30대 초반의 비교적 이른 나이에 발생하여 구리 대사의 이상과의 연관성을 추측해볼 수 있었다. 관절통 60.7%, 골관절염 22.1%, 골다공증 6.8%, 골연화증 5.0%의 순서로 발생하였다. 골다공증은 평균연령 47.9±17.51세에 진단되어 율슨병 외에 퇴행성 질환과도 감별이 필요할 것으로 보인다.

<표 4-5> 월슨병에서 근골격계질환의 발생

관련증상	환자수, 명 (%) 총1333명	남자 (%)	진단 연령 (세)
근골격계질환	860 (64.5)	495 (57.6)	29.95±16.57
관절통	809 (60.7)	467 (57.7)	30.39±16.55
골관절염	295 (22.1)	150 (50.8)	38.28±17.96
골연화증	67 (5.0)	35 (52.2)	31.43±17.22
골다공증	90 (6.8)	20 (22.2)	47.90±17.51

제6절 부갑상선 질환

부갑상선질환으로 부갑상선기능저하증이 발생할 수 있으며 월슨병의 1.3%에서 볼 수 있었다. 남녀 비는 남자가 47.1%로 여자에서 좀 더 많이 발생하였다. 평균 37.88±14.60세에 진단되었다. 부갑상선 질환은 월슨병에서는 비교적 드문 동반질환이었다.

<표 4-6> 월슨병에서 부갑상선질환의 발생

관련증상	환자수, 명 (%) 총1333명	남자 (%)	진단 연령 (세)
부갑상선기능저하증	17 (1.3)	8 (47.1)	37.88±14.60

제7절 심장질환

심장질환은 월슨병의 13.0%에서 볼 수 있었다. 남녀 비는 남자가 54.9%로 좀 더 많이 발생하였다. 평균 35.60±17.18세에 나타났으며 심근병증은 41.82세, 부정맥은 35.85세에 나타났다. 부정맥은 13.0%, 심근병증은 1.3%에서 발생하였다. 부정맥을 호소한 환자가 비교적 많았으며 30대로 비교적 젊은 나이에 증상을 호소하였다.

<표 4-7> 율슨병에서 심장질환의 발생

관련증상	환자수, 명 (%) 총1333명	남자 (%)	진단 연령 (세)
심장질환	184 (13.8)	101 (54.9)	35.60±17.18
심근병증	17 (1.3)	9 (52.9)	41.82±21.21
부정맥	173 (13.0)	95 (54.9)	35.85±17.01

제8절 혈액질환

혈액질환은 율슨병의 22.6%에서 볼 수 있었다. 남녀 비는 남자가 52.8%로 좀 더 많이 발생하였다. 평균 28.73±19.79세에 나타났으며 전형적인 용혈성 빈혈은 14.41세로 젊은 나이에 발생하였으며 원인이 명확하지 않은 빈혈은 29.54±19.86세에 발생하였다. 용혈성 빈혈은 2.0%, 기타 빈혈은 21.5%에서 발생하였다.

<표 4-8> 율슨병에서 혈액질환의 발생

관련증상	환자수, 명 (%) 총1333명	남자 (%)	진단 시기 (세)
혈액 질환	301 (22.6)	159 (52.8)	28.73±19.79
용혈성 빈혈	27 (2.0)	13 (48.1)	14.41±7.70
기타 빈혈	287 (21.5)	151 (52.6)	29.54±19.86

제9절 신장질환

신장질환은 율슨병의 4.4%에서 나타났으며 간질환, 신경질환, 정신질환에 비해서 드물게 나타났다. 남녀 비는 남자가 60.3%로 좀 더 많이 발생하였다. 평균 27.95±17.58세에 판코니 증후군의 경우 29.22세에 진단되었다. 판코니증후군 2.0%, 신세뇨관성 산증 0.9%, 고칼슘혈증 0.7%, 혈뇨 0.5%, 단백뇨 0.4%의 순서로 발생하였다.

<표 4-9> 월슨병에서 신장질환의 발생

관련증상	환자수, 명 (%) 총1333명	남자 (%)	진단 시기 (세)
신장질환	58 (4.4)	35 (60.3)	27.95±17.58
판코니증후군	27 (2.0)	16 (59.3)	29.22±17.23
신세뇨관성 산증	12 (0.9)	8 (66.7)	23.17±16.83
혈뇨	7 (0.5)	5 (71.4)	36.00±14.83
단백뇨	5 (0.4)	2 (40.0)	29.60±13.84
고칼슘혈증	9 (0.7)	6 (66.7)	22.11±19.99

제5장

월슨병의 치료와 경과

제1절 월슨병의 사망률	39
제2절 월슨병의 예후와 관련 요인	40
제3절 약물치료와 경과	41
제4절 간이식과 경과	42

제5장 월슨병의 치료와 경과

제1절 월슨병의 사망률

월슨병 환자의 연간 사망률은 평균 0.69%이었다. 2010년부터 2016년까지 0.85, 0.63, 0.83, 0.60, 0.79, 0.74, 0.78%이었으며 남자는 0.68%, 여자는 0.70%로 성별에 따른 차이는 뚜렷하지 않았다. 연령에 따른 사망률은 차이가 있었는데 0-19세 환자는 0.16%, 20-29세는 0.37%, 30-39세는 0.88%, 40-49세는 1.16%, 50-59세는 2.54%, 60-69세는 6.15%, 70-79세는 4.9%, 80세 이상은 14.29%로 40세 이상은 1%이상의 연간 사망률을 보였다. 이는 환자의 연령이 증가함에 따라서 사망률이 증가하였는데, 고령의 월슨병 환자에서는 합병증 등 상태 악화에 따른 사망 가능성에 대해서 좀 더 유의할 필요가 있을 것이다.

<표 5-1> 월슨병과 연간사망률

연도 (월슨병 환자수)	2010년 (1415명)	2011년 (1589명)	2012년 (1817명)	2013년 (1984명)	2014년 (2149명)	2015년 (2285명)	2016년 (2430명)	전체 (13669명)
연간사망률, 명 (%)								
사망자	12 (0.85)	10 (0.63)	15 (0.83)	12 (0.60)	17 (0.79)	17 (0.74)	19 (0.78)	102 (0.69)
성별								
남자	7 (0.86)	4 (0.44)	10 (0.96)	7 (0.61)	9 (0.72)	14 (1.05)	7 (0.50)	58 (0.68)
여자	5 (0.83)	6 (0.88)	5 (0.64)	5 (0.59)	8 (0.89)	3 (0.31)	12 (1.17)	44 (0.70)
연령								
0-19	1 (0.19)	2 (0.34)	4 (0.60)	2 (0.27)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	9 (0.16)
20-29	3 (0.74)	0 (0.00)	1 (0.20)	1 (0.19)	1 (0.18)	4 (0.68)	5 (0.81)	15 (0.37)
30-39	3 (1.00)	3 (0.93)	4 (1.13)	1 (0.27)	6 (1.53)	5 (1.23)	3 (0.71)	25 (0.88)
40-49	0 (0.00)	3 (2.03)	2 (1.12)	3 (1.56)	2 (0.98)	2 (0.96)	4 (1.83)	16 (1.16)
50-59	3 (6.38)	0 (0.00)	2 (2.44)	1 (1.08)	4 (3.81)	2 (1.69)	5 (3.82)	17 (2.54)
60-69	1 (7.14)	1 (5.56)	2 (8.70)	2 (7.41)	3 (9.68)	1 (2.94)	2 (5.56)	12 (6.15)
70-79	0 (0.00)	1 (9.09)	0 (0.00)	1 (6.25)	0 (0.00)	3 (17.65)	0 (0.00)	5 (4.90)
≥80	1 (50.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (25.00)	1 (33.33)	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (14.29)
*사망률은 월슨병 환자수로 사망자수를 나누어서 구하였음								

제2절 월슨병의 예후와 관련 요인

2000년부터 2007년까지 연구 기간 중 1333명의 월슨병 환자가 진단이 되었으며 이 중에서 52명이 추적 기간 중에 사망을 하였다. 사망과 관련된 여러 위험요인에 대하여 분석을 하였고 (표 5-2)에 분석결과를 기술하였다. 환자의 연령은 월슨병 사망의 주요 위험 요인이었는데 이는 앞서 (표 5-1)에서 사망률이 연령에 따라 증가하는 결과와 일치한다고 볼 수 있다. 간부전, 간경변증, 간암과 같은 간질환의 악화도 사망과 관련된 중요한 요인이었다. 사망률에서 성별에 따른 차이는 없었다. 약물치료 여부나 간이식과 같은 수술적 치료는 환자의 사망에 통계적으로 의미 있는 요인은 아니었다. 간기능 악화 이외의 다른 동반질환들은 사망과 의미 있는 연관성을 보이지 못하였다. 월슨병의 치료로 페니실라민, 아연, 트리엔틴이 사용되는데 사망률에 의미 있는 연관성을 없었다. 또한 단독, 복합치료에서 페니실라민보다 좋은 효과를 보이는 것은 없었다. 대증적 치료 시행 여부도 환자의 사망에는 특별한 영향을 미치지 못하였다.

<표 5-2> 월슨병의 예후에 관련된 요인

변수	월슨병(%) 전체 1333명	사망자 (%) 전체 52명	단변량분석		P value	
			HR	95%CI		
연령 (평균 ± 표준편차)	26.1 ± 17.2	44.5 ± 19.3	1.06	1.04-1.07	<0.001	
남자(ref=여자)	768 (57.7)	31 (4.0)	1.09	0.63-1.91	0.753	
간부전(ref=없음)	38 (2.9)	9 (17.3)	6.55	3.18-13.46	<0.001	
간경변증(ref=없음)	163 (12.2)	24 (46.2)	5.47	3.15-9.51	<0.001	
간암(ref=없음)	132 (9.9)	18 (34.6)	4.627	2.61-8.22	<0.001	
약물치료(ref=안함)	465 (34.9)	21 (40.4)	1.14	0.65-3.01	0.640	
페니실라민(ref)	124 (9.3)	14 (11.3)	1.00			
페니실라민+ 아연	21 (1.6)	0 (0.0)	0.00	0.00	0.997	
페니실라민+ 아연 + 트리엔틴	53 (4.0)	2 (3.8)	0.34	0.08-1.50	0.157	
약제 종류	페니실라민+ 트리엔틴	45 (3.4)	4 (8.9)	0.84	0.28-2.58	0.764
아연	48 (3.6)	0 (0.0)	0.00	0.00	0.995	
아연 + 트리엔틴	98 (7.4)	0 (0.0)	0.00	0.00	0.993	
트리엔틴	76 (5.7)	1 (1.3)	0.12	0.02-0.95	0.044	
간이식(ref=안함)	56 (4.2)	3 (5.4)	1.28	0.40-4.12	0.674	
최선의대증치료 (ref=안함)	854 (64.1)	30 (57.7)	1.28	0.49-1.49	0.574	

제3절 약물치료와 경과

월슨병에서 약물치료는 페니실라민, 아연, 트리엔틴이 사용이 된다. 페니실라민은 구리-페니실라민 복합체를 형성하여 소변으로 배출이 된다. 페니실라민 투여 후 6~8주후 임상적인 호전을 보이며 6~12개월 정도 치료해야 현저한 변화를 보일 수 있다.²⁹ 페니실라민을 투여 받은 환자의 30%정도에서 첫째 달에 발열, 발진, 입과선비대와 같은 합병증을 보이며 그밖에 여러 면역반응이나 골수억제 등이 발생할 수 있다. 트리엔틴도 소변으로의 구리배출을 촉진하는 약으로 페니실라민보다는 부작용이 적은 편이다. 아연은 장내 세포의 메탈로티오네인을 증가시켜 장내에서 구리의 흡수를 억제하고 변으로의 배설을 촉진시킨다.^{30,31} 아연은 주로 증상이 아직 없는 환자에서 주로 많이 사용된다.³²

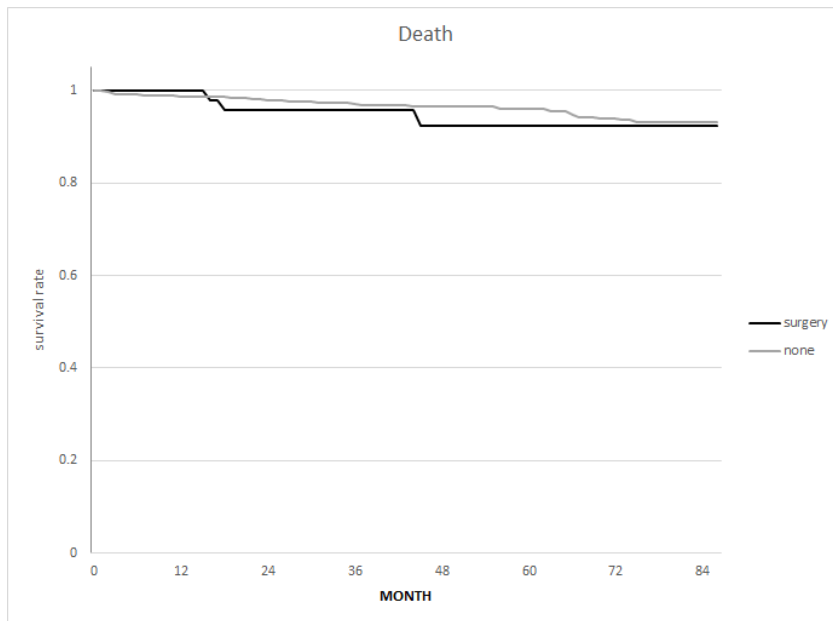
본 연구에서도 월슨병을 갖고 있는 환자에서 각 약물의 사용력과 환자의 임상 경과를 분석하였다. 연구 기간 중 진단된 1333명의 월슨병 환자 중 465명에서 약물치료를 하였으며 868명의 환자는 약물치료를 시행하지 않았다. 치료를 한 환자 중에서는 페니실라민 단독으로 치료한 환자가 124명으로 가장 많았으며 아연과 트레엔틴을 사용한 환자가 98명, 트리엔틴만 사용한 환자가 76명이었다. 사용 약제에 따른 사망률은 페니실라민 사용군에서 11.3%로 가장 많았다. 약물치료를 시행한 전체 환자에서 4.5%의 사망률을 보였으나 약물치료를 시행하지 않은 환자에서 3.6%로 오히려 사망률이 낮게 나왔다. 이처럼 약물치료 군에서 더 예후가 좋지 않은 결과를 보여주는 데에는 본 연구가 후향적 코호트연구로 치료를 선택하는데 있어서 환자의 상태 등이 고려되었을 가능성이 많으며 또한 환자가 간기능 등 환자의 코드로 확인하기 어려운 기능적인 차이가 있을 수 있기 때문으로 보인다. 표 5-2의 경우에도 월슨병 환자의 예후에 대한 관련 요인으로 약물치료 여부는 환자의 사망에 차이를 주지 못하였다.

<표 5-3> 월슨병과 약물치료

연도	전체 환자	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	사망
약물치료	465	1	3	2	1	3	4	4	3	21 (4.5%)
페니실라민	124	1	3	1		2	2	2	3	14 (11.3%)
페니실라민 + 아연	21									0 (0.0%)
페니실라민 + 아연 + 트리엔틴	53					1	1			2 (3.8%)
페니실라민 + 트리엔틴	45			1	1		1	1		4 (8.9%)
아연	48									0 (0.0%)
아연 + 트리엔틴	98									0 (0.0%)
트리엔틴	76							1		1 (1.3%)
약물치료안함	868	2	1	4	5	6	4	7	2	31 (3.6%)
총합계	1333	3	4	6	6	9	8	11	5	52 (3.9%)

제4절 간이식과 경과

간이식은 전체 1333명의 환자 중에서 56명에서 시행되었다. 남자 18명, 여자 38명이었다. 이식 환자의 연령별 분포를 보면 0-19세가 34명 (60.71%), 20-29세가 6명 (10.71%), 30-39세가 4명 (7.14%), 40-49세가 8명 (14.29%), 50-59세가 4명 (7.14%)이었다. 60세 이상의 월슨병 환자에서는 간이식이 이루어지지 않았다. 이식한 환자의 사망률은 56명중 3명이 사망하여 5.4%이었다. 이는 1333명 중에서 52명이 사망하여 3.9%를 보이는 월슨병 전체의 사망률보다도 높지만 간이식을 시행하는 환자의 경우 높은 MELD score를 보이거나 간암, 간부전과 같은 합병증이 있는 경우에 시행하는 것을 고려할 때 이 결과만으로 간이식의 유용성을 결론지을 수 없을 것이다. 그림 5-1에서 월슨병 환자에서 간이식 여부가 생존율에 의미 있는 차이를 보여주지 못하였다($p>0.05$). 간이식환자의 생존률은 1년 100%, 2년 95.8%, 3년 95.8%, 4년에 92.3%이었다.



[그림 5-1] 간이식과 생존률

표5-4에서는 간경변증, 간부전과 같은 치명적인 간질환을 갖고 있는 환자에서 간이식이 사망률을 감소시킬 수 있음을 보여준다. 간경변증이 있는 환자의 경우 전체 163명 중에서 24명의 환자가 간이식을 했는데 간이식 환자는 4.2%의 사망률을 보여주나 간이식을 시행하지 않은 간경변증 환자는 16.5%로 더 높은 사망률을 보여주었다. 38명의 간부전 환자에서도 9명이 간이식을 받았는데 간이식을 받은 환자는 11.1%의 사망률을 보였으나 간이식을 안 받은 환자는 27.6%로 더 높은 사망률을 보였다. 표5-1에서 간이식은 윌슨병의 예후인자는 아니었지만 악화된 간기능을 갖고 있는 환자에서는 간이식의 시행이 사망률을 낮출 수 있을 것으로 보인다.

<표 5-4> 간경변증, 간부전에서 간이식과 사망률

	전체	간이식	사망률	
			간이식	간이식안함
간경변증	163	24 (14.7%)	1 (4.2%)	23 (16.5%)
간부전	38	9 (23.7%)	1 (11.1%)	8 (27.6%)

제6장

결론

제1절 결론 및 고찰	47
제2절 연구의 제한점	52

제6장 결론

제1절 결론 및 고찰

월슨병은 국내에서 만성 B형 간염, 만성 C형 간염, 알코올성 간질환과 같은 주요 간질환의 원인에 들지 않으며 유병률도 낮기 때문에 일부 유전학적 연구외에는 보고가 부족한 실정이다. 국외의 연구를 보아도 대부분이 90년대 이전에 이루어졌으며 일부 국가에서 빅데이터를 이용한 연구가 보고된 정도이다. 본 연구에서는 국내에서 처음으로 빅데이터를 이용하여 전체 인구를 기반으로 월슨병에 대하여 분석을 시행하였다.

본 연구에서 월슨병 환자의 등록은 진단코드로 KCD E830을 갖고 있는 환자를 대상으로 하였다. 임상에서 월슨병의 진단은 카이저-플라이셔 고리 (Kayer-Fleisher rings), 혈청 세룰로프라스민 감소, 24시간 소변 구리 배출 증가, 간조직 내 구리 함량 증가 중 2가지 이상일 경우 임상적으로 진단이 되며 분자유전학적으로 진단이 되기도 한다. 이와 같이 특이적인 검사나 임상 소견 없이 월슨병을 진단하는 경우는 드물기 때문에 본 연구에 진단코드로 환자군을 등록하는데 있어서 진단상의 오류는 거의 없을 것으로 보인다.

본 연구에서는 2010년부터 2016년까지 1,333명의 월슨병 환자가 발생하였으며 연간 발생률은 인구 10만 명당 연간 0.4명이었다. 90년대 이전의 보고에서는 인구 100만 명당 30명 정도의 월슨병 유병률이 보고되었으며 빅데이터를 기반으로 한 프랑스 보고에서는 인구 100만 명당 15의 유병률을 홍콩의 보고에서는 100만명당 1.44명의 발생률과, 17명의 월슨병 유병률을 보고하였는데 본 연구는 인구 100만 명당으로 보면 4명의 발생률과 45명의 유병률로 다른 나라의 보고보다 높은 것을 알 수 있다.^{1,4,12} 특히, 프랑스와 홍콩에서의 보고는 본 연구와 유사하게 빅데이터 자료를 분석한 것으로 이와 같은 국외의 보고와 비교해 보아도 한국에서 월슨병의 발병률이 결코 낮지 않다는 것을 알 수 있었다.

월슨병 진단시 평균 연령은 26.07±17.17세로 비교적 젊은 나이에 진단되었다. 40세 미만인 진단된 환자가 77.8%였으며 20세 미만으로 소아청소년기에 진단된 환자도 43.1%에 해당하여 젊은 나이의 환자에서 원인이 불분명한 만성 간질환이 있을 경우에

월슨병에 대한 검사를 고려하여야 할 것이다. 남녀 간의 발생률의 차이는 10만 명당 남자 0.5명, 여자 0.4명으로 차이가 없었으며 연도별 발생률의 비교에서도 0.3~0.5명으로 연도별 차이도 없는 것을 알 수 있다. 하지만 남자가 여자보다 조금 더 젊은 나이에 월슨병이 진단된 것을 할 수 있으며 간질환, 신경질환, 정신질환 등의 관련 증상도 남자에서 조금 더 젊은 나이에 진단이 되었다.

본 보고에서 월슨병의 유병률은 인구 10만 명당 4.5명이었다. 2010년 2.8명에서 2016년 4.8명으로 매년 증가양상을 보였다. 표 5-1에서 월슨병 환자의 연간 사망률이 0.69%였으며 나이가 적은 환자에서는 더 낮은 사망률을 보였는데 이와 같은 이유로 생존환자가 누적되면서 유병률이 해마다 증가하는 것으로 보인다. 연령대별로 볼 때 나이가 적은 환자의 유병률이 높으며 40세 미만의 환자가 83.4%를 차지하는 것은 월슨병의 발생연령이 비교적 젊고, 고령일수록 사망률이 올라가기 때문으로 보인다.

국내에서 월슨병의 분포에 지역적 차이가 있는지 알아보기 위해서 서울, 부산, 대구 등 대도시와 경기도, 강원도 등 행정구역에 따라서 유병률을 확인하였다. 행정도시로 인위적으로 조성된 세종시를 제외하고는 인구 10만 명당 4.1명에서 7.9명까지의 분포를 보였지만 지역에 따른 차이가 있다고 보기는 어려웠다. 우리나라의 경우 지역에 따른 인종적 분포의 차이가 없으며, 월슨병의 병인이 상염색체 열성 유전자에 의한 구리 대사 이상에 기인하는 것으로 월슨병의 발병에 대한 환경적 요인의 영향이 크지 않기 때문으로 보인다.¹

간질환은 월슨병환자의 진단에서 가장 중요한 증상으로 그중에서 간염은 68.6%의 환자에서 나타나는 가장 흔하면서 월슨병의 진단에 이르기까지 가장 중요한 시작점이 되는 증상이다. 간질환은 평균 27.29세에 진단되었는데 이는 월슨병 진단 연령인 26.07세와 유사하였다. 간부전은 21.8%의 환자에서 진단되었고 간경변증은 17.3%의 환자에서 진단되었다. 간경변증의 진단연령은 평균 33.15세로 월슨병 진단 나이보다 많지만 월슨병 진단 이후 6년 정도로 차이가 크지 않았다. 간암은 195명으로 월슨병 환자 중 14.6%에서 발생하였으며 이 중 87명 (44.6%)의 환자들은 월슨병을 진단하기 전에 간암이 먼저 진단이 되었다. 간암은 위험군에 대한 스크리닝 없이 진단되는 경우 근처적 치료가 불가능한 진행성 간암이 90% 정도로 매우 높아서 현재는 국가암검진사업에서도 40세 이상의 고위험군 환자들을 대상으로 간암검진을 시행하고 있다. 간질환이 없거나 경한 증상을 보이는 환자들에서 월슨병이 조기에 진단이 된다면 간암으로의 진단을 낮추고 스크리닝을 통해 조기간암의 진단율을 높일 수 있을 것이다.

본 연구에서 신경질환은 월슨병 환자의 38.3%에서 진단이 되었다. 다른 연구에서는 신경학적 증상이 월슨병 환자의 40~50%에서 보이며 대개 20대에 증상이 나타난다고 하였다.³³ 본 연구에서 신경질환의 진단 시 평균 연령은 31.45세로 앞에 언급한 보고보다는 늦었지만 그 중 350명(68.6%)의 환자는 월슨병 진단 전에 신경질환을 진단받고 치료를 받았다는 것을 알 수 있었다. 특히 떨림 증상이 있던 환자 중 105명(56.5%), 무도증이 있던 환자 중 10명(58.8%)은 50%의 이상의 높은 비율로 월슨병이 원인질환임을 알지 못한 상태에서 신경질환에 대해서 진료를 받았다.

정신질환도 월슨병 환자의 45.1%에서 보이는 흔한 증상으로 그 중 427명(71.0%)의 환자가 월슨병을 진단받지 못한 상태에서 정신질환으로 진료를 받았다. 틱장애 14명(75.0%), 인격장애 197명(64.8%), 인지장애 26명(57.1%), 불안 234명(56.5%), 조현병 61명(56.0%), 양극성장애 60명(55.9%), 우울증 197명(54.4%), 수면장애 149명(50.2%)가 50%의 이상의 높은 비율로 월슨병 진단 전에 정신질환 진료를 받았다. 이처럼 신경질환과 정신질환은 월슨병 환자에서 가장 많이 보이는 합병증들이나 다수의 환자들이 월슨병과의 연관성을 고려하지 못하고 치료를 받다가 뒤늦게 월슨병이 원인 질환으로 확인되어 치료를 받게 되었다. Demily 등의 연구에서는 정신질환으로 입원한 환자를 대상으로 조사한 결과 19%로 높은 비율의 환자가 구리대사 이상을 갖고 있다고 하였다. 이들 전체가 월슨병으로 진단되지는 않았지만 이 중 유전자검사가 이루어진 환자의 3.4%에서 ATP7B의 유전적 변이가 발견되었는데 이는 정신질환자의 일부분은 기질적 원인으로 구리 대사의 이상이 있다는 것을 모르고 정신질환에 대한 치료만 이루어지고 있다는 것을 보여준다.²¹ 월슨병이 기저질환인 정신과 환자에서 이에 대한 적절한 치료가 이루어진다면 인지 및 행동 증상이 호전된다고 보고도 있다.²² 본 보고에서도 월슨병 1333명 환자 중 350명은 신경질환으로 진료를 받았고 427명은 정신질환으로 진료를 받았는데 이들 환자에서 월슨병이 더 빨리 진단되었다면 적절한 치료를 통해 신경증상, 정신증상 등 관련 증상의 호전을 좀 더 일찍 기대할 수 있었을 것으로 생각된다. 간질환 뚜렷하지 않은 정신질환, 신경질환을 보이는 월슨병에서 조기에 진단이 되고 치료가 이루어진다면 간부전, 간경변증과 같은 환자의 사망에 이르게 되는 합병증의 발생을 줄이며 간암의 발생 역시 줄이거나 조기진단을 늘리는 데 도움이 될 수 있을 것이다.

안질환은 19.2%의 환자에서 진단되어 간질환, 신경질환, 정신질환에 비해서 드물게 보이는 합병증이었다. 특히 카이저-플레이셔 고리의 경우 월슨병 진단에 중요한 항목임에도 불구하고 7.4%의 환자에서만 보고가 되었다. 이전 보고에 따르면 간질환이 있는

월슨병의 50~60%에서 카이저-플레이셔 고리가 보이며 신경질환이 있는 월슨병에서는 모든 환자에서 볼 수 있다고 하였다.^{11,34} 결과에서 카이저-플레이셔 고리가 다른 연구들에 비해서 매우 낮은 비율로 보고된 것은 본 연구가 후향적 연구이며 환자의 진단명을 진단기준으로 분석하였기 때문으로 생각된다. 특히 카이저-플레이셔 고리의 경우 이를 치료 대상으로 삼지 않으며 일반적인 월슨병에 대한 치료 외에도 신경질환이나 정신질환의 경우 각 증상에 대한 대증적 치료가 필요하며 이와 같은 이유로 카이저-플레이셔 고리의 경우 증상이 있음에도 질병코드를 입력하는 비중이 낮을 수밖에 없을 것이다. 본 연구에서 분석된 합병증에서 특별한 치료가 필요 없는 증상의 경우 질병코드 분석의 한계로 인하여 실제 증상보다 낮게 보고가 될 수 있다는 것을 감안해야 할 것으로 보인다.

근골격계질환은 64.5%로 다른 보고에 비해서 많은 환자에서 증상이 보였다. 하지만 주로 관절통이 60.7%로 대부분이었으며 다른 근골격계질환은 이전 보고처럼 비율이 높지 않았다.³⁵ 관절통은 30.39세로 비교적 젊은 나이에 진단되었다. 근골격계질환은 30대 이상에서 진단되었으며 골다공증의 경우 47.90세에 진단되었다. 부갑상선 질환, 신장 질환은 비교적 드물게 보이는 합병증이었다. 판코니증후군은 2.0%, 신세뇨관성 산중독도 0.9%로 비율이 높지는 않았다. 신장질환은 심근병증이 1.3%, 부정맥이 13.0%의 환자에서 보였다. 용혈성 빈혈의 경우 2.0%의 환자에서 보였으나 14.41세로 젊은 나이에 보여서 원인을 알 수 없는 용혈성 빈혈에서 월슨병에 대한 감별을 고려해야 할 것으로 보인다. 하지만 본 연구 결과를 보면 간질환, 신경질환, 정신질환이외에 동반질환은 발생 빈도가 높지 않거나 비교적 고령에서 진단되는 경우가 많아서 월슨병을 의심하고 진단을 하는데 있어서 임상적인 도움이 크지는 않을 것으로 보인다.

본 연구에 따르면 한국인에서 월슨병 환자의 연간 사망률은 0.69%였다. 2000년부터 2006년까지 해마다 큰 차이는 없으며 남자 0.68%, 여자 0.70%로 성별에 따른 차이는 없었다. 연령에 따른 차이는 뚜렷하여 0~19세는 0.16%인데 비해 50~59세는 2.54%, 60~69세는 6.15%, 70~79세는 4.9%이며, 80세 이상은 14.29%로 높아졌다. 고령자에서 사망률이 높아지는 이유는 앞서 보았던 동반질환의 발생이 연령이 높아질수록 증가하며, 특히 간부전, 간경변증 등의 간질환이 증가하는 것과 연관이 있을 것이다. 또한 연령이 증가할수록 월슨병과 직접적인 연관이 없는 질환으로 사망할 확률도 상승할 것으로 보이는데 본 연구가 빅데이터를 이용한 연구로 사망원인과 월슨병과의 관계를 보기에는 어려움이 있었다. 하지만 젊은 나이에 진단되는 월슨병의 경우 사망률이 비교적 낮으므로 조기에 진단을 하여 적절한 치료를 한다면 여러 합병증상의 발생을 낮추는데 도움이

될 수 있을 것이다.

월슨병환자의 사망과 관련된 요인으로는 환자의 연령, 간부전이나 간경변증이 관련이 있었다. 약물치료, 성별, 간이식은 사망과 의미 있는 연관성을 보여주지 못하였다. 페니실라민, 아연, 트리엔틴은 월슨병에서 중요 치료제로 권고되고 있다.³²⁻³⁵ 하지만 본 연구에서는 월슨병에서 흔히 사용되는 약제인 페니실라민, 아연, 트리엔틴은 효용성을 보여주지는 못하였다. 빅데이터 연구의 한계로 인해 사망률 이외에 간기능이나 다른 임상 증상의 호전과 같은 지표를 확인할 수 없었으며, 약물치료와 사망률과의 분석에서는 의미 있는 결과를 찾을 수 없었다. 본 연구에서 이들 약제가 사망률을 줄이는 데에는 의미 있는 결과를 찾지 못하였지만 간부전, 간경변증의 호전 등 다른 임상적인 효과에 대해서는 추가적인 전향적 연구가 필요할 것으로 보인다.

간이식은 월슨병이 악화될 경우에 최종적으로 선택할 수 있는 치료이다. 보고에 따라서 1년에 62%부터 33개월에 100%의 생존율이 보고되고 있다.^{36,37} 하지만 본 연구에서 간이식은 월슨병 환자의 사망률에 영향을 주지는 못하였다. 1333명의 환자 중 56명에서 간이식을 했으며 이 중 3명의 환자가 사망하여 5.4%의 사망률을 보여 월슨병 전체의 사망률과 차이가 없었다. 하지만 간경변증 환자만을 보았을 때 간이식을 한 환자는 4.2%의 사망률을 보였지만 간이식을 시행하지 못한 환자에서는 16.5%의 높은 사망률을 보였다. 간부전에서도 간이식 환자는 11.1%의 사망률, 간이식을 하지 않은 환자는 27.6%로 사망률이 높았다. 이와 같은 결과는 간기능이 악화된 환자에서 간이식을 선택적으로 시행할 경우 충분히 환자의 사망률을 낮출 수 있다는 것을 의미한다. 간이식은 간부전, 간경변증뿐만 아니라 간암에서도 시행하는 등 말기간질환의 중요 치료 수단인데 월슨병에서도 간부전, 간경변증에서 선택적으로 시행될 경우 충분히 효용이 있는 치료라는 것을 알 수 있다.

결론적으로 본 연구를 통해 한국에서 월슨병은 인구 10만 명당 0.4명의 발병률과 4.5명의 유병률을 보이는 것을 알 수 있었으며 이는 다른 나라의 보고와 비교할 때 결코 낮은 수치가 아니었다. 월슨병은 국내에서 지역적인 분포의 차이는 없었으며 40세 미만이 83.4%를 차지하여 비교적 젊은 연령에서 발견이 되는 질환이었다. 간질환이 중요한 임상증상이지만 신경질환과 정신질환도 많은 환자들에서 발견이 되며 특히 68.6~70.0%는 월슨병 진단 전에 증상이 발현된 바 있어 젊은 신경질환 및 정신질환 환자에서 월슨병에 대한 선별검사를 고려할 필요가 있을 것이다. 특히 이들 환자에서 간기능 이상 소견이 보인다면 원인감별로 월슨병을 포함하는 것이 필요할 것이다. 약물치료의 경우

본 연구에서 유용성을 확인하지는 못하였지만 간이식은 간경변증, 간부전 환자에서 선별적으로 시행된다면 사망률을 낮추는데 충분히 도움이 될 수 있을 것이다.

본 연구를 통해 국내 월슨병의 발병율과 유병률이 외국에 비해 결코 낮지 않으며 만성 B형간염, C형 간염 이후에 만성간질환에 대한 정책 수립에 있어서 본 자료가 도움이 될 수 있을 것으로 보인다. 월슨병의 발병은 비교적 젊은 사람에서 많은 바, 젊은 신경질환과 정신질환에 대한 관리 및 정책 수립에 있어서 월슨병에 대한 스크리닝을 포함하는 것에 대해서 유용한 정책적 근거를 제시할 수 있을 것으로 생각된다.

제2절 연구의 제한점

월슨병 환자에 진단을 코드 KCD E830을 입력된 환자를 대상으로 하였는데 입력코드의 오류를 완전히 배제할 수 없다. 월슨병이 흔하지 않고 여러 임상 결과와 검사 결과를 바탕으로 진단을 하지만 확진을 위한 근거가 부족한 환자가 일부 포함될 수 있으며 반대로 월슨병 환자임에도 진단기준에 명확히 포함되지 않거나 진단이 완료되기 전에 사망 등의 이유로 포함이 되지 않을 수도 있다.

동반질환의 경우에도 코드로 입력된 자료를 바탕으로 하였는데 여러 증상 및 관련 질환이 있을 경우 일부 질환은 코드 입력이 누락될 수 있으며 입력 시기 역시 질환이 나타난 시기보다 늦게 입력이 될 수 있다.

페니실라민, 아연, 트리엔틴과 같은 약제의 효용성을 확인하는데 있어서 간기능의 호전, 임상 질환의 호전 및 변화도 중요한 항목이 될 수 있겠지만 본 연구는 건강보험공단 자료를 바탕으로 하므로 그와 같은 임상적 항목에 대해서는 분석을 할 수가 없었다. 이에 대해서는 전향적인 대조연구가 진행될 필요가 있을 것이다.

간이식에 대한 분석에서도 공단자료의 한계로 각 환자군의 임상적인 차이를 확인할 수 없어서 간이식이 간경변증, 간이식 환자에서 사망률의 차이를 보여주었지만 각 환자군의 임상적인 항목에서의 차이를 확인할 수 없어서 결과를 해석하는데 주의가 필요할 것이다.

참고문헌

참고문헌

1. Fryman M. Genetic aspects of Wilson's disease. *J Gastroenterol Hepatol* 1990;5:483-490.
2. Lutsenko S, Barns NL, Bartee MY, et al. Function and regulation of human copper-transporting ATPase. *Physiol Rev* 2007;87:1011-1046.
3. Tanzi RE, Petrukhin K, Chermov I, et al. The Wilson disease gene is a copper transporting ATPase with homology to the Menkes disease gene. *Nat Genet* 1993;5:344-350.
4. Michael L, Schilsky MD. Wilson disease; new insights into pathogenesis, diagnosis, and future therapy. *Curr Gastroenterol Rep.* 2007;7:26-31.
5. Vulpe C, Levinson B, Whitney S, Packman S, Gitschier J. Isolation of a candidate gene for Menkes disease and evidence that it encodes a copper-transporting ATPase. *Nat Genet* 1993;3:7-13.
6. Valentine JS, Gralla B. Delivering copper inside yeast and human cells. *Science* 1997;278:817-818.
7. Yang XL, Miura N, Kawarada Y, Terada K, Petrukhin K, Gilliam T, et al. Two forms of Wilson disease protein produced by alternative splicing are localized in distinct cellular compartments. *Biochem J* 1997;326:897-902.
8. Schilsky M, Travil AS. Wilson disease. In *Disease of the liver*, 2003 edn 9, 1169-1186 (Eds Schiff ER et al.) Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
9. Schoen RE, Sternlieb I. Clinical aspects of Wilson's disease. *Am J Gastroenterol* 1990;85:1453-1457.
10. Beyersdorff A, Findeisen A. Morbus Wilson: case report of a two-year-old child as first manifestation. *Scand J Gastroenterol* 2006;41:496-497.
11. Ala A, Borjigin J, Rochwarger A, Schilsky M. Wilson disease in septuagenarian siblings: raising the bar of diagnosis. *Hepatology* 2005;41:668-670.
12. Pojouis A, Woimant F, Samson S, Caine P, Giardot-Tinant N, Tippin P. Characteristics and prevalence of Wilson's disease A 2013 observational population-based study in France. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2018;42:57-63.

13. Cheng KS, Seto WK, Fung J, Mak LY, Lai CL, Yuen. Epidemiology and natural history of Wilson's disease in the Chinese; A territory-based study in Hong Kong between 2000 and 2016. *World J Gastroenterol* 2017;23:7716-7726.
14. Kim GH, Yang JY, Park 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 frequency mutation system. *Genet Test* 2009;12(3):395-399.
15. Kim CW, Kim SI, Seo JK. A genetic linkage study of Wilson disease in Korean families. *J Korean Pediatr Soc* 1993;36:1596-1612.
16. Moon JS, Ko JS, Seo JK. Long-term clinical follow-up of Korean children with Wilson disease; twenty years' experience. *J Korean Pediatr Soc* 2011;44:127-138.
17. Seo JK, Moon HR. Hepatitis in childhood as a manifestation of treatable Wilson's disease. *Korean J Gastroenterol* 1983;15:55-64.
18. Seo JK, Kim SY, Hahn CJ, Baik SK. A nationwide survey for prevalence and clinical characteristics of Wilson disease in Korea. *Korean J Hepatol* 2004;10(Suppl):5-15.
19. Srinivas K, Sinha S, Taly AB, Prashanth LK, Arunodaya GR, Janardhana Reddy YC, et al. Dominant psychiatric manifestations in Wilson's disease: a diagnostic and therapeutic challenge. *J Neuro Sci.* 2014;1315:81-85.
20. Lorincz MT. Recognition and treatment of neurologic Wilson's disease. *Semin Neurol* 2012;32:538-543.
21. Demily C, Parant F, Cheillan D, Broussolle E, Pavéc A, Guillaud O, et al. Screening of Wilson's disease in a psychiatric population: difficulties and pitfalls. A preliminary study. *Ann Gen Psychiatry.* 2017 Apr 4;16:19. eCollection 2017.
22. Akil M, Brewer GJ. Psychiatric and behavior abnormalities in Wilson's disease. *Adv Neurol* 1995;65:171-178.
23. Walshe JM. Wilson's disease presenting with features of hepatic dysfunction: a clinical analysis of eighty-seven patients. *QJM* 1989;70:253-263.
24. Frommer DJ. Urinary copper excretion and hepatic copper concentration in liver disease. *Digestion* 1981;21:169-178.
25. Fuhrman MP, Hermann V, Masidonski P, Eby C. Pancytopenia after removal of copper from total parenteral nutrition. *J Parenteral Enteral Nutr* 2001;24:361-366.

26. 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;11:275-278.
27. Frommer D, Morris J, Sherlock S, Abrams J, Newman S. Kayser-Fleischer rings in patients without Wilson's disease. *Gastroenterology* 1977;72:1331-1335.
28. Esmeli B, Burnstine MA, Martonyi CL, Sugar A, Johnson V, Brewer GJ. Regression of Kayser-Fleischer rings during oral zinc therapy: correlation with systemic manifestations of Wilson's disease. *Cornea* 1996;15:582-588.
29. Czlonkowska A, Gajda J, Rodo M. Effects of long term treatment in Wilson's disease with D-penicillamine and zinc sulphate. *J Neurol* 1996;243:269-273.
30. Yuzbasiyan-Gurkan V, Grider A, Nostrant T, Cousins RJ, Brewer GJ. Treatment of Wilson's disease with zinc. X. Intestinal metallothionein induction. *J Lab Clin Med* 1992;120:380-386.
31. Sturniolo GC, Mestriner C, Irato P, Albergoni V, Longo G, D'Inca R. Zinc therapy increases duodenal concentrations of metallothionein and iron in Wilson's disease patients. *Am J Gastroenterol* 1999;94:334-338.
32. Brewer GJ, Dick RD, Yuzbasiyan-Gurkan V, Johnson V, Wang Y. Treatment of Wilson's disease with zinc. XIII. Therapy with zinc in presymptomatic patients from the time of diagnosis. *J Lab Clin Med* 1994;123:849-858.
33. Yarze JC, Martin P, Munoz SJ, Friedman LS. Wilson's disease: current status. *Am J Med* 1992;92:643-654.
34. Brewer GJ, Yuzbasiyan-Gurkan V. Wilson disease. *Medicine* 1992;71:139-64.
35. Golding DN, Walshe JM. Arthropathy of Wilson's disease. Study of clinical and radiological features in 32 patients. *J Inher Metab Dis* 1977;36:269-277.
36. Schumacher G, Platz KP, Mueller AR, Neuhaus R, Luck W, Langehr JM, et al. Liver transplantation: treatment of choice for hepatic and neurological manifestation of Wilson's disease. *Clin Transplantation* 1997;11:217-224.
37. Emre S, Atillasoy EO, Ozdemir S, Schilsky M, Rathna Varna CV, Thung SN, et al. Orthotopic liver transplantation for Wilson's disease. *Transplantation* 2001;72:1232-1236.

연구보고서 2018-20-019

건강보험공단 자료를 이용한 우리나라 월슨병의 현황 및 임상 경과에 관한 연구

발행일	2019년 1월 31일
발행인	김성우
편집인	최윤정
발행처	국민건강보험공단 일산병원 연구소
주소	경기도 고양시 일산동구 일산로 100
전화	031) 900-6982~6987
팩스	031) 900-6999
인쇄처	백석기획(031-903-9979)



국민건강보험 일산병원 연구소



(우)10444 경기도 고양시 일산동구 일산로 100 (백석1동 1232번지)
대표전화 031-900-0114 / 팩스 031-900-6999
www.nhimc.or.kr

2018 NHIS Ilsan Hospital Institute of Health Insurance & Clinical Research

N a t i o n a l H e a l t h I n s u r a n c e S e r v i c e I l s a n H o s p i t a l