



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

의학석사 학위논문

영남 지역 폰빌레브란트병의 실태 조사

A multicenter study on von Willebrand Disease Realities
in Yeungnam region

울산대학교 대학원

의학과

김현주

A multicenter study on von Willebrand
Disease Realities in Yeungnam region

지도교수 박 상 규

이 논문을 의학석사 학위 논문으로 제출함

2018 년 12 월

울 산 대 학 교 대 학 원

의 학 과

김 현 주

김현주의 의학석사 학위 논문을 인준함

심사위원 박 상 규 인

심사위원 조 재 철 인

심사위원 오 기 원 인

울 산 대 학 교 대 학 원

2018 년 12 월

국문요약

폰빌레브란트병(von Willebrand Disease, VWD)은 폰빌레브란트인자(von Willebrand Factor, VWF)의 결핍 또는 기능저하에 의한 유전 출혈 질환으로서 혈우병 A 와 함께 가장 흔한 응고장애 질환으로 알려져 있다. 진단에 사용되는 기준에 따라 유병률이 0.6%에서 1.3%까지도 보고되고 있으나 평소에는 출혈 증상이 경미하여 진단받지 못한 경우도 많다. 또한 우리나라에서 집계된 유병률이 다른 나라와 비교해 현저히 낮아 진단을 받았음에도 불구하고 한국혈우재단에 등록하지 않아 전국적인 통계가 정확히 이루어지지 않고 있는 것으로 생각된다. 이에 저자들은 영남 지역의 폰빌레브란트병의 실태를 파악하고 궁극적으로 진단율과 질환 등록률을 높이기 위한 방법을 모색해보고자 하였다.

영남지역 11 개 대학병원에서 1995 년 3 월부터 2018 년 3 월까지 23 년간 폰빌레브란트병으로 진단받은 소아 및 성인 환자들 중 진단기준에 부합하지 않은 8 명을 제외한 총 267 명을 대상으로 담당의사에게 설문조사를 하여 각 환자들의 진단 시 나이, 성별, 가족력 여부, 출혈력, 유전자 검사 결과, 치료 방법 및 폰빌레브란트인자항원(VWF antigen, VWF:Ag), 리스토세틴보조인자활성도(VWF ristocetin cofactor activity, VWF:RCO), VIII 인자활성도(factor VIII procoagulant activity, FVIII:C), 리스토세틴유도혈소판응집(ristocetin-induced platelet aggregation, RIPA), 폰빌레브란트인자다량체(VWF multimer) 등의 검사소견 및 진단 분류를 의무기록을 통해 후향적으로 조사하였다.

진단 시 나이는 19 세 미만의 소아가 228 명(85.4%), 성인은 39 명(14.6%)이었으며, 진단 시 나이의 평균값은 10.5 세였다. 성별은 여자가 120 명(45%), 남자가 147 명(55%)이었고 혈액형 검사를 시행한 136 명 중 O 형(78 명, 57.4%)이 가장 많고 다음으로 A 형 (37 명, 27.2%), B 형 (15 명, 11%), AB 형 (6 명, 4.4%)의 순이었다. 캐나다 토론토의 소아아동병원(the Hospital for

Sick Children, HSC)에서 개발한 진단 기준에 따라 분류하면 제 1 형이 209 명(78.3%)으로 이 중 확정 제 1 형 폰빌레브란트병이 58 명(21.7%), 가능성 있는 제 1 형 폰빌레브란트병이 151 명(56.6%)이었다. 제 2 형은 58 명(21.7%)으로 제 2M 형이 15 명(5.6%), 제 2A 형이 11 명(4.1%), 제 2B 형이 3 명(1.1%)에 해당했고 제 2N 형은 없었으며 분류되지 않은 제 2 형이 29 명(10%)으로 가장 많았다. 진단하게 된 계기로는 소아 환자 228 명 중 99 명(37.8%)이 이상 검사소견을 통해서였고 그 중 aPTT 의 연장이 가장 많았다. 기존 폰빌레브란트병의 소아에서 가장 흔한 증상으로 알려져 있는 코피(68 명, 25.9%)나 멍(53 명, 20.2%) 증상은 다음으로 흔하였다. 성인에서 가장 흔한 증상은 월경과다로 알려져 있는데 본 연구의 성인군에서도 가장 많은 비율을 차지했다. 폰빌레브란트병이 상염색체 우성 혹은 열성 유전 질환임에도 불구하고 조사된 환자들 중에서는 이전 연구보다 적은 비율인 21%(56 명)에서만 가족력이 확인되었다. 또한, 가족력이 있는 환자군에서 진단 당시 나이가 15.1 세로 가족력이 없는 군의 평균 진단 연령인 7.3 세에 비해 더 늦은 반면 의미 있는 출혈은 56 명 중 18 명(32.1%)으로 가족력이 없는 211 명 중 30 명(14.2%)에 비해 더 많았다. 외주검사의 높은 의존도가 진단의 정확성을 떨어뜨릴 수 있는데 특히 multimer assay 는 조사한 11 개 병원에서 모두 외주검사로 진행되어 제 2 형 폰빌레브란트병의 아형을 자체적으로 분류하기에 어려운 요인이 되었다. 또한 조사한 환자들 중 한국혈우재단에 등록된 환자는 12 명에 불과하여 미등록률이 95.5%에 해당했고 지난 다기관 국내 연구에서 확인한 미등록률인 86%보다 더 높은 수치였다. 따라서 우리나라의 폰빌레브란트병 환자들에 대한 전국적 데이터 관리가 여전히 부족하므로 이 연구를 통해 임상 의사들의 폰빌레브란트병에 대한 관심을 증진시키고 환자 및 가족들의 질병에 대한 이해를 도와 궁극적으로는 폰빌레브란트병의 등록사업을 활성화시키고 전국적인 폰빌레브란트병의 인구기반 연구의 발판을 마련하는 계기가 되기를 바란다.

중심 단어 : 폰빌레브란트병, 유병률, 영남 지역

목차

국문요약	i
목차	iv
표 목록	v
서론	1
연구대상 및 방법	
1. 대상	1
2. 조사 방법	2
3. 진단 분류	2
4. 출혈력	3
5. 통계적 방법	3
연구결과	
1. 임상적 특징	4
2. 진단 시 증상	4
3. 유전자 검사 결과	4
4. 연령, 성별, 혈액형, 유전자 검사 결과에 따른 FVIII:C, VWF:Ag, VWF:RCo 농도의 평균값	5
5. 가족력의 유무와 그에 따른 진단 시 나이 및 의미 있는 출혈	5
6. 연령, 성별, 혈액형, 질환 분류, VWF:Ag level에 따른 출혈점수	5
7. 연령, 성별, 유전자 검사 결과에 따른 의미 있는 출혈 점수 (significant bleeding score)	6
8. 질환 분류에 따른 치료	6
9. 각 병원에서 가능한 검사	6
10. 혈우재단 등록률	6
고찰	8
참고문헌	13
부록	16
영문요약	25

표 목록

표 1. Bleeding Score	14
표 2. Clinical Characteristics of 267 Patients Diagnosed with VWD	16
표 3. VWF Gene Study	17
표 4. Mean Value of FVIII:C, VWF:Ag, VWF:RCo according to the Age of Diagnosis, Gender, Blood type and Mutation	18
표 5. Age at Diagnosis and Significant Bleeding Score according to the Family History	19
표 6. Bleeding Score according to the Age, Gender, Blood Type, VWD Type and VWF:Ag Level	20
표 7. Significant Bleeding Score according to the Age, Gender, VWF Mutation	21
표 8. Treatment according to the VWD Type	22

서론

폰빌레브란트병(von Willebrand Disease, VWD)은 폰빌레브란트인자(von Willebrand Factor, VWF)의 결핍 또는 기능저하에 의한 유전 출혈 질환으로서, 혈우병A와 함께 가장 흔한 응고장애 질환으로 알려져 있다. 진단에 사용되는 기준에 따라 유병률이 0.6%에서 1.3%까지 다양하게 보고되고 있으나[1,2] 평소에는 출혈 증상이 경미하여 진단받지 못한 환자가 많아 수술이나 분만 등의 상황에서 예상하지 못한 출혈 문제가 발생하기도 한다. 2017년 한국혈우재단 혈우병백서에 의하면 국내의 혈우병A환자는 1687명으로 최근 1년간 신규등록이 33명이었던 것에 비해, 현재까지 등록된 폰빌레브란트병 환자는 총 129명으로 1년 간 신규등록 환자는 5명에 불과했다.[3] World Federation of Hemophilia Global Survey 2016에 의하면 혈우병 환자수가 우리나라(2103명)와 유사한 수치를 보이는 나라는 Australia, Malaysia가 있고 각국에서 2576명, 1595명인데 폰빌레브란트병 환자 수는 각 2092명, 657명으로[4] 국내 폰빌레브란트병 환자 수 129명과 비교해 현저히 많다. 폰빌레브란트병의 높은 유병률은 한 인종에 국한되지 않는다는 이전 연구 결과를 고려하면[5] 국내에서 폰빌레브란트병은 실제 유병률에 비해 질환 등록률이 낮을 것으로 예측된다.

따라서 우리나라에서는 폰빌레브란트병 환자들이 진단을 적절한 시기에 받지 못하거나 진단을 받았음에도 불구하고 한국혈우재단에 등록하지 않아 통계가 정확히 이루어지지 않고 있을 것에 착안하여 저자들은 영남 지역의 폰빌레브란트병의 실태를 파악하기 위해 환자들의 질환유형, 연령, 성별 등의 특징과 가족력, 유전자 검사결과, 출혈 점수 등을 조사하였고 궁극적으로는 진단율과 질환 등록률을 높이기 위한 방법을 모색해보고자 하였다.

연구대상 및 방법

1) 대상

영남지역 11개 대학병원에서 1995년 3월부터 2018년 3월까지 23년간 폰

빌레브란트병으로 진단받은 소아 및 성인 환자들 중 진단기준에 부합하지 않은 8명을 제외한 경북대병원 31명, 경상대병원 9명, 계명대병원 82명, 고신대병원 2명, 대구가톨릭대병원 2명, 동아대병원 3명, 부산대병원 50명, 부산백병원 13명, 영남대병원 58명, 울산대병원 15명, 해운대백병원 2명 등 총 267명을 대상으로 하였다.

2) 조사 방법

담당의사에게 설문조사지를 보내어서 각 환자들의 진단 시 나이, 성별, 가족력 여부, 출혈력, 유전자 검사 결과, 치료 방법 및 폰빌레브란트인자항원(VWF antigen, VWF:Ag), 리스토세틴보조인자활성도(VWF ristocetin cofactor activity, VWF:RCo), VIII인자활성도(factor VIII procoagulant activity, FVIII:C), 리스토세틴유도혈소판응집(ristocetin-induced platelet aggregation, RIPA), 폰빌레브란트인자다량체(VWF multimer) 등의 검사소견 및 진단 분류를 의무기록을 통해 후향적으로 조사하였다.

3) 진단 분류

제1형 폰빌레브란트병의 진단 기준은 대표적으로 1995년 세계혈전지혈학회(the International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH)[6]와 2000년 캐나다 토론토의 소아아동병원(the Hospital for Sick Children, HSC)[7]에서 개발한 진단 기준이 있는데 본 연구에서는 HSC 진단 기준에 의하여 제1형을 진단하였다. HSC의 진단 기준에 의하면 확정 제1형 폰빌레브란트병(definite type 1 VWD)이란 VWF:Ag 및 VWF:RCo가 기준치보다 낮으면서 의미있는 점막피부출혈이 있거나 폰빌레브란트병의 가족력이 있는 경우로 정의한다. 기준치는 James 등[8]이 제시한 VWF:Rco와 VWF:Ag이 50IU/dL 미만인 경우로 정하였다. VWF:Ag과 VWF:RCo 검사 결과만 기준에 해당하면 가능성 있는 제1형 폰빌레브란트병(possible type 1 VWD)으로 정의하였다. 제2형 폰빌레브

란트병은 VWF:Rco와 VWF:Ag 비율이 0.7 미만인 경우에 의심하고 VWF multimer assay, RIPA를 통해 제2A형, 제2B형, 제2M형을 구분하며 VIII인자결합능(factor VIII binding capacity, VWF:FVIIIb)을 통해 제2N형을 구분했다. 제3형 폰빌레브란트병은 VWF:Rco와 VWF:Ag이 각 3 IU/dL 미만, FVIII이 10IU/dL 미만이며 VWF multimer의 전체 손실이 있을 때로 정하였다.

4) 출혈력

출혈력은 Rodeghiero 등이 2005년 개발한 설문조사를 이용하였다.[9](표 1) 10개 항목에 대해 0점에서 3점까지 점수를 매긴 후 합산하여 출혈점수를 정하였고 남자성인은 출혈점수가 4점, 여자성인은 6점, 소아(19세 미만)는 3점 이상일 때 의미 있는 출혈(significant bleeding)로 정하였다.[10]

5) 통계적 방법

연령대, 성별, 혈액형, 진단 분류, 가족력 및 VWF:Ag level에 따른 출혈 점수의 차이와 FVIII:C, VWF:Ag, VWF:RCO의 차이는 Independent t-test와 analysis of variance(ANOVA)로 분석하였다. 의미 있는 출혈 점수에 해당하는 지에 따라 연령대와 성별의 차이는 Chi-square test나 Fisher's exact test를 통해 검증했다. 또한 유전자 검사결과와 가족력 여부에 따라 의미 있는 출혈 여부의 비교 또한 Chi-square test나 Fisher's exact test를 통해 검증했다. 통계적 유의성은 p-value가 0.05 미만인 경우로 하였고 모든 통계분석은 IBM SPSS statistics version 24로 시행하였다.

6) 연구 윤리 심의

본 연구는 울산대학교병원 연구 윤리위원회의 승인(2018-05-017-002)을 받았다.

연구결과

1) 임상적 특징

전체 환자 267명 중 진단 시 나이는 19세 미만의 소아가 228명(85.4%), 성인
은 39명(14.6%)이었으며, 진단 시 나이의 평균값은 10.5세이다. 여자가 120명
(45%), 남자가 147명(55%)이었고 혈액형 검사를 시행한 136명 중 O형(78명,
57.4%)이 가장 많았고 다음으로 A형 (37명, 27.2%), B형 (15명, 11%), AB형 (6명,
4.4%)의 순이었다. HSC에서 개발한 진단 기준에 따르면 제1형이 209명(78.3%)
으로 이 중 확정 제1형 폰빌레브란트병이 58명(21.7%), 가능성 있는 제1형 폰
빌레브란트병이 151명(56.6%)이었다. 제2형은 58명(21.7%)으로 제2M형이 15명
(5.6%), 제2A형이 11명(4.1%), 제2B형이 3명(1.1%)에 해당했고 제2N형은 없었
으며 분류되지 않은 제2형이 29명(10.%)로 가장 많았다.(표 2)

2) 진단 시 증상

소아와 성인에서 진단 받을 당시 선행되었던 증상에 대해 복수응답으로 조
사한 결과, 소아 228명 중 99명(37.6%)에서 혈액검사 상 이상 검사소견이 있었
고 이상 검사소견으로는 aPTT의 연장이 가장 많았다. 그 다음으로는 68명
(25.9%)에서 코피가, 53명(20.2%)에서 피부 증상이 있었다. 성인 39명 중에서는
가장 많았던 증상이 월경 과다로 7명(16.7%)이 있었고 코피와 피부 증상이 동
일하게 6명(14.3%)이 있었다.

3) 유전자 검사결과

폰빌레브란트인자 유전자(VWF gene) 검사는 전체 267명의 환자들 중 23명
에서만 시행하였다. 23명 중 6명에서는 돌연변이가 없었으며 17명에서는 다양
한 종류의 폰빌레브란트인자 돌연변이(VWF mutation)를 보였다.(표 3) 이들 중

알려진 돌연변이 외에도 새로운 돌연변이가 확인된 환자가 6명 있었고 c.5170+5G>A, c. 4052G>A(p.Gly1351Asp), c.6579G>C(p.Trp2193Cys), c.2574C>G(p.Cys858Trp), c.3390C>T(p.Pro1127_Gly1180delinsArg), c.2008C>T(p.Arg670Cys)가 그에 해당했다. 돌연변이가 확인된 환자에서 제2형 환자의 비율이 41.2%(7/17명)로 정상 환자 16.7%(1/6명)에 비해 많았다.(표 3)

4) 연령, 성별, 혈액형, 유전자 검사 결과에 따른 FVIII:C, VWF:Ag, VWF:RCo 농도의 평균값

진단 시 나이와 성별에 따라서 FVIII:C, VWF:Ag 및 VWF:RCo 농도의 차이는 없었으나 유전자 검사를 한 23명 중에서 폰빌레브란트인자 돌연변이가 있는 군의 VWF:RCo 평균값은 18.3 ± 24.1 (IU/dL)로 돌연변이가 없었던 군의 평균값 53.5 ± 37.4 (IU/dL)과 비교해 의미 있게 더 낮았다(p 0.02). (표 4)

5) 가족력의 유무와 그에 따른 진단 시 나이 및 의미 있는 출혈

가족력이 있는 경우는 267명 중 56명(21%)이며, 가족력이 없는 것으로 알고 있는 경우는 211명(79%)으로 확인되었다(표 2). 이들 중 2대에 걸친 가족이 24가족, 3대에 걸친 가족이 5가족이었고 1가족에서는 조부모와 손자에서만 발현이 되었다. 가족력이 있는 경우에서 진단 당시 나이 평균은 15.1세로 가족력이 없는 경우 평균 7.3세에 비해 많았고 의미 있는 출혈의 비율이 32.1%(18명)로 없는 경우에서의 14.2%(30명)에 비해 더 높았다. (표 5)

6) 연령, 성별, 혈액형, 질환 분류, VWF:Ag level 에 따른 출혈점수

진단 시 나이, 성별, 혈액형, 폰빌레브란트병의 아형에 따라서는 출혈점수의 차이를 보이지 않았고 VWF:Ag level 이 낮을수록 출혈 점수가 높은 경향을 보였다.(표 6)

7) 연령, 성별, 유전자 검사 결과에 따른 의미 있는 출혈 점수 (Significant bleeding score)

소아에서는 전체 228명 중 46명(20.2%)에서 의미 있는 출혈이 있었고 성인은 전체 39명 중 2명(5.1%)에서만 의미 있는 출혈이 있어 소아에서 비율이 높았다. 반면 성별과 유전자 검사 결과에 따라서는 차이가 없었다.(표 7)

8) 질환 분류에 따른 치료

확정 제1형 폰빌레브란트병에서는 Desmopressin으로 주로 치료하였고 제2형은 Factor VIII/VWF concentrate 치료를 주로 하였다. 가능성 있는 제1형 폰빌레브란트병은 철분제 복용, 소작 등의 다양한 방법으로 치료를 하였다.(표 8)

9) 각 병원에서 가능한 검사

FVIII:C test는 11개 병원 중 6개 병원에서 자체검사가 가능했으나 나머지는 불가능하여 외주 의뢰를 통해 검사를 했다. VWF:Rco와 VWF:Ag test는 아형 분류뿐만 아니라 진단 자체에 필수적이거나 10개 병원에서 외주 의뢰를 통해 검사가 가능하였다. 또한 Multimer assay test는 11개 병원 모두에서 자체 검사가 불가능했다.

10) 혈우재단 등록률

본 연구에 포함된 267명의 환자들 중 재단에 등록된 환자는 12명으로 전체의 4.5%에 불과하였다.

고찰

폰빌레브란트병은 혈우병 A 와 함께 가장 흔한 응고장애 질환으로 2011 년도 울산지역에서 시행한 전향적인 유병률 조사에서는 폰빌레브란트병의 가족력이 없는 일반인구 1039 명의 혈액샘플을 분석하였는데 이들 중 45 명 즉, 4.3%에서 VWF:Ag 또는 VWF:RCo 수치가 30IU/DI 미만으로 확인되었다.[11] 본 연구에서 모집된 267 명의 환자들이 속한 영남지역의 인구는 1300 만명으로 해당 지역의 폰빌레브란트병 환자가 완벽히 모집되지 않았을 가능성을 감안하더라도 진단률은 약 0.002%에 불과해 실제로는 더 많은 환자가 진단되지 않았을 것으로 예상된다. 또한 외국의 폰빌레브란트병의 유병률과 국내 유병률이 크게 다르지 않다면 한국혈우재단에 등록된 환자수가 외국과 비교해 현저히 적어 진단을 받고도 등록하지 않은 환자가 많을 것으로 예상되는데 실제로 11 개 대학병원을 통해 확인한 바로는 진단 받은 환자들 중 4.5%만이 재단에 등록한 것이 밝혀져 폰빌레브란트병의 진단율, 질환 등록률이 모두 낮은 것으로 확인되었다.

월경과다 등의 증상이 여성에서 폰빌레브란트병의 진단률을 높인다고 알려져 있지만[12,13] 본 연구에서 조사한 환자군에서는 남자가 147 명(55%)으로 여자 120 명(45%)보다 더 많았다. 성인 환자 39 명 중 여자가 20 명, 남자가 19 명으로 남녀비가 같았고, 소아 환자 228 명 중 여자가 100 명, 남자가 128 명으로 남자가 오히려 더 많았다. 이는 의사들의 폰빌레브란트병에 대한 관심이 적어 여성에서 월경, 임신, 출산 등의 과정에서 출혈증상이 있어도 의심하지 못한 경우가 많았을 가능성이 있다.

앞서 Joan Cox Gill 등이 제 1 형 폰빌레브란트병으로 진단받은 114 명의 환자들을 대상으로 혈액형을 조사한 결과 이들 중 O 형이 88 명(77%)으로 가장 많았고 그 다음이 A 형(21 명,18%), B 형(5 명,4%), AB 형(0 명)의 순으로 미국에서의 일반 인구 혈액형 비율(O 형 45%, A 형 45%, B 형 7%, AB 형 3%)과 비교하여 O 형의 비율이 상대적으로 더 높게 확인된 바 있다.[14] 2015 년 질병관리본부 통계에 따른 우리나라의 혈액형 분포인 A 형 34.4%, O 형 27.3%, B 형 26.8%, AB 형 11.5%의 빈도와 비교하였을 때에도 본 연구에서의 O 형

환자는 136 명 중 78 명, 57.4%를 차지해 일반인구에 비해 비율이 높았다.[15] 이는 ABO 항원의 당화 차이로 인해 O 형에서 폰빌레브란트인자의 수명이 짧기 때문으로 알려져 있다. [16]

진단 시 연령으로는 소아시기에 진단된 경우가 228 명(85.4%)으로 성인이 되어서 진단된 경우보다 훨씬 많았다. 이에 대해 소아는 활동량이 많아 출혈증상이 생길 가능성이 높은 반면 성인이 되면서 폰빌레브란트인자의 수치가 생리적으로 점차 증가해 아형에 따라 증상이 저명하지 않아질 수 있는 것 등이 원인으로 생각된다. 또한 성인이 되어 진단된 39 명 중에서도 10 명은 자녀의 질환 진단 이후 가족력 조사 과정에 진단된 경우로 평소에는 증상이 저명하지 않아 스스로 병원을 방문하지 않았던 경우에 해당했다.

진단 시 증상으로는 소아 환자 228 명 중 99 명(37.8%)이 이상 검사소견을 통해서였고 그 중 aPTT 의 연장이 가장 많았다. 기존 폰빌레브란트병의 소아에서 가장 흔한 증상으로 알려져 있는 코피나 멍은[17] 본 환자군에서는 다음으로 각각 많은 경우에 해당하였다. (코피 68 명,25.9%, 멍 53 명,20.2%). 이는 안과나 이비인후과적으로 경미한 수술을 어린 나이에 시행하게 될 때 수술 전 혈액 검사를 확인하는 과정에서 폰빌레브란트병이 발견되는 비율이 많아진 것으로 생각된다. 따라서 소아에서 혈액검사 상 단순히 aPTT 의 연장만 있더라도 의료진은 적극적으로 선천성 응고질환을 감별하여야 한다. 성인에서 가장 흔한 증상은 월경과다로 알려져 있는데[18] 본 연구의 성인군에서도 가장 많은 비율을 차지했다. (7 명, 16.7%)

폰빌레브란트병의 아형에 따른 빈도는 제 1 형이 75-80%, 제 2 형이 20-25%이고 제 3 형은 매우 드물다고 알려져 있다.[19] 본 연구의 267 명 환자들 중에서도 제 1 형이 209 명(78.3%), 제 2 형이 58 명(21.7%)으로 확인되어 통상적인 빈도와 흡사해 보이나 이들 267 명 중 23 명만이 유전자 검사를 하였기 때문에 Veyradier 등이 발표한 바와 같이 유전자 검사를 더 많이 하면 실제로는 제 1 형보다 제 2 형으로 진단 될 환자가 더 있을 가능성을 배제할 수 없다.[20] 또한 제 2 형 중에서도 흔히 제 2A 형, 제 2B 형, 제 2M 형, 제 2N 형의 빈도 순이나

본 환자군에서는 제 2M 형, 제 2A 형, 제 2B 형, 제 2N 형의 순이고 분류되지 않은 2 형이 가장 많았다. 마찬가지로 제 2 형의 아형을 분류함에 있어 혈액 검사와 유전자 검사 결과를 더 반영한다면 통상적인 빈도순이 될 가능성이 높은 것으로 본다.

폰빌레브란트병이 상염색체 우성 혹은 열성 유전 질환임에도 불구하고 조사된 환자들 중에서는 21%(56 명)에서만 가족력이 확인되었다. 또한, 가족력이 있는 환자군에서 진단 당시 나이가 15.1 세로 가족력이 없는 군의 평균 진단 연령인 7.3 세에 비해 더 늦은 반면 의미 있는 출혈은 56 명 중 18 명(32.1%)으로 가족력이 없는 211 명 중 30 명(14.2%)에 비해 더 많았다. 이는 가족 내에서 출혈 경향이 있는 사람이 있는 경우 비슷한 증상이 다른 가족에게 생겨도 오히려 간과하기 쉬워 진단이 늦어지고 그에 따라 의미 있는 출혈이 생길 가능성이 더 높아진 것으로 생각된다. 따라서 폰빌레브란트병으로 처음 진단할 시기에 같이 진단될 가능성이 높은 가족들도 빠짐없이 출혈력을 조사하고 필요하다면 혈액검사를 하는 과정이 필요하다.

조사 된 환자들 중 23 명에서 폰빌레브란트인자 유전자 검사를 시행하여 17 명(73.9%)에서 돌연변이가 확인되었다. 이는 제 1 형 폰빌레브란트병 환자들 중 약 30%에서는 돌연변이가 발견되지 않았다는 이전 연구 내용과 비슷한 비율이었다.[8,21-23] 또한 유전자 검사를 시행한 23 명 중 검사 결과가 정상인 6 명의 환자 중에서는 제 2 형이 1 명이었고(16.7%) 돌연변이가 발견된 17 명의 환자 중에서는 제 2 형이 7 명으로(41.2%) 제 2 형의 비율이 더 높았고 이에 따라 돌연변이가 발견된 군에서 정상군에 비해 VWF:RCo 의 평균값이 더 낮았을 것으로 생각된다. 하지만 이는 유전자 검사를 한 환자수가 더 많은 경우에서도 적용되는지 확인할 필요가 있을 것으로 보인다. 흔히 알려진 형태의 돌연변이를 보인 경우 유전자 검사 결과가 폰빌레브란트병의 아형 분류에 도움이 되므로 처음 진단 시 유전자 검사를 같이하는 것이 향후 치료 및 출혈 예방 계획에도 중요할 것이다.

제 1 형 폰빌레브란트병에서 VWF:Ag level 은 나이가 들면서 생리적으로 증가하게 되어있고 이것이 출혈점수의 감소로 이어지는 지에 대해서는 알려진 바 없다.[24] 하지만 본 환자군에서는 연령에 따른 VWF:Ag 농도값의 차이는 유의하지 않았으나 의미 있는 출혈점수의 비율은 성인에서 더 낮아진 것으로 확인되었다. 이에 대해 표 5 에서처럼 VWF:Ag level 이 낮을수록 출혈 점수가 높은 경향을 보인 점과 소아에서는 채혈 당시 스트레스를 많이 받아 VWF:Ag 검사 결과가 실제보다 높게 나올 수 있었다는 점을 감안했을 때 실제로는 연령에 비례하여 폰빌레브란트인자 수치가 증가했을 수 있고 이것이 출혈점수에 영향을 미쳤을 것으로 볼 수 있다.

확정 제1형 폰빌레브란트병에서는 desmopressin으로 주로 치료하였고 제2형은 VWF/Factor VIII concentrate 치료를 주로 하였다. 가능성 있는 제1형 폰빌레브란트병은 철분제 복용, 레이저 소작, 압박, 수혈 등의 다양한 방법으로 치료를 하였다. 이는 진단이 명확하지 않아 폰빌레브란트병에 준한 치료를 조기에 시작하지 못했기 때문으로 예상된다.

외주검사의 높은 의존도가 진단의 정확성을 떨어뜨릴 수 있으며 특히 multimer assay는 조사한 11개 병원에서 모두 외주검사로 진행되어 제2형 폰빌레브란트병의 아형을 자체적으로 분류하기에 어려운 요인이 되었다. 따라서 조기에 진단받지 못해 대량 출혈의 위험이 있는 수술이나 분만 시에 예상치 못한 위험에 노출되는 상황을 예방하기 위해 최소한 VWF:Ag, VWF:Rco 검사는 내부검사로 하여 보다 정확한 폰빌레브란트병의 진단 및 형 분류를 도울 필요가 있다.

또한 조사한 환자들 중 한국혈우재단에 등록된 환자는 12명에 불과하여 미등록률이 95.5%에 해당했고 이는 지난 다기관 국내 연구에서 확인한 미등록률인 86%보다 더 높은 수치였다. 이에 대해 한국혈우재단은 2001년 보건복지부로부터 환자 등록사업을 위임 받아 매년 연간보고서를 발간하고 있지만 법률에 기초한 의무조항이 아니며 환자 스스로 등록할 필요성을 느끼지 못해 진단을 받고도 재단에 등록하지 않은 경우가 많은 것으로 생각된다.

따라서 임상 의사들의 폰빌레브란트병에 대한 관심이 더 필요하며 환자와 가족들의 질병에 대한 이해를 돕고 궁극적으로는 폰빌레브란트병의 등록을 환자에게 맡기지 않고 시스템화해 전국적인 통계의 기반을 마련하여 이 연구가 국내 폰빌레브란트병 인구기반 연구의 발판이 되기를 바란다.

참고 문헌

1. Nichols WL, Hultin MB, James AH, Manco-Johnson MJ, Montgomery RR, Ortel TL, et al. Von Willebrand disease (VWD): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA). *Haemophilia* 2008;14:171-232.
2. Rodeghiero F, Castaman G, Dini E. Epidemiological investigation of the prevalence of von Willebrand's disease. *Blood* 1987;69:454-9.
3. Korea Hemophilia Foundation. 2017 Annual report Korea Hemophilia Foundation. Seoul, Korea: [cited 2018 May 4]. Available from : URL : http://www.kohem.org/_data/board_list_file/8/2018/1806111743021.pdf.
4. World Federation of Hemophilia. Report on the annual global survey 2016. Montreal, Canada: [cited 2017 October]. Available from : URL : <https://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1690.pdf>.
5. Werner EJ, Broxson EH, Tucker EL, Giroux DS, Shults J, Abshire TC. Prevalence of von Willebrand disease in children: a multiethnic study. *J Pediatr* 1993;123:893-8.
6. Sadler JE, Rodeghiero F on behalf of the ISTH SSC Subcommittee on von Willebrand Factor. Provisional criteria for the diagnosis of VWD type 1. *J Thromb Haemost* 2005;3:775-7.
7. Dean JA, Blanchette VS, Carcao MD, Stain AM, Sparling CR, Siekmann J, et al. von Willebrand disease in a pediatric-based population--comparison of type 1 diagnostic criteria and use of the PFA-100 and a von Willebrand factor/collagen-binding assay. *Thromb Haemost* 2000;84:401-9.
8. James PD, Notley C, Hegadorn C, Leggo J, Tuttle A, Tinlin S, et al. The mutational spectrum of type 1 von Willebrand disease: Results from a Canadian cohort study. *Blood* 2007;109:145-54.

9. Rodeghiero F, Castaman G, Tosetto A, Batlle J, Baudo F, Cappelletti A, et al. The discriminant power of bleeding history for the diagnosis of type 1 von Willebrand disease: an international, multicenter study. *J Thromb Haemost* 2005;3:2619-26.
10. Elbatarny M, Mollah S, Grabell J, Bae S, Deforest M, Tuttle A, et al. Normal range of bleeding scores for the ISTH-BAT: adult and pediatric data from the merging project. *Haemophilia* 2014;20:831-5.
11. Lee MS, Kim DB, Kim SK, et al. Prevalence of possible von Willebrand disease. *Clin Pediatr Hematol Oncol* 2014;21:16-22
12. Kadir RA, Economides DL, Sabin CA, Owens D, Lee CA. Frequency of inherited bleeding disorders in women with menorrhagia. *Lancet* 1998; 351: 485-9.
13. Miller CH, Philipp CS, Stein SF, Kouides PA, Lukes AS, Heit JA, et al. The spectrum of haemostatic characteristics of women with unexplained menorrhagia. *Haemophilia* 2011; 17: e223-9.
14. Gill JC, Endres-Brooks J, Bauer PJ, Marks WJ, Jr, Montgomery RR. The effect of ABO group on the Diagnosis of von Willebrand disease. *Blood* 1987; 69: 1691-5.
15. Korea Centers for Disease Control. Distribution Analysis of ABO Blood Type according to usage of Diagnostic Categories in Blood Components. Cheongju, Korea. 2015;8(18). [cited 2015 April 30]. Available from : URL : https://www.cdc.go.kr/CDC/info/CdcKrInfo0301.jsp?menuIds=HOME001-MNU1154-MNU0005-MNU0037-MNU1380&q_type=&year=2015&cid=62472&pageNum=
16. Gallinaro L, Cattini MG, Sztukowska M, Padrini R, Sartorello F, Pontara E, et al. A shorter vonWillebrand factor survival in O blood group subjects explains how ABO determinants influence plasma vonWillebrand factor: *Blood* 2008; 111: 3540-3545
17. Sanders YV, Fijnvandraat K, Boender J, Mauser-Bunschoten EP, van der Bom JG, de Meris J, et al. Bleeding spectrum in children with moderate or severe von

- Willebrand disease: relevance of pediatric-specific bleeding. *Am J Hematol* 2015; 90: 1142-8.
18. Leebeek FW, Eikenboom JC. Von Willebrand's Disease. *NEJM* 2016;375:2069-80.
 19. Yawn BP, Nichols WL, Rick ME. Diagnosis and management of von Willebrand disease: guidelines for primary care. *Am Fam Physician* 2009;80:1261-8.
 20. Veyradier A, Boisseau P, Fressinaud E, Caron C, Ternisien C, Giraud M, et al. A laboratory phenotype/genotype correlation of 1167 french patients from 670 families with von willebrand disease: a new epidemiologic picture. *Medicine* 2016;95:e3038.
 21. Batlle J, Pérez-Rodríguez A, Corrales I, López-Fernández MF, Rodríguez-Trillo A, Lourés E, et al. Molecular and clinical profile of von Willebrand disease in Spain (PCM-EVW-ES): proposal for a new diagnostic paradigm. *Thromb Haemost* 2016; 115: 40-50.
 22. Goodeve A, Eikenboom J, Castaman G, Rodeghiero F, Federici AB, Batle J, et al. Phenotype and genotype of a cohort of families historically diagnosed with type 1 von Willebrand disease in the European study, Molecular and Clinical Markers for the Diagnosis and Management of Type 1 von Willebrand Disease (MCMDM-1VWD). *Blood* 2007; 109: 112-21.
 23. Flood VH, Christopherson PA, Gill JC, et al. Clinical and laboratory variability in a cohort of patients diagnosed with type 1 VWD in the United States. *Blood* 2016; 127: 2481-8
 24. Rydz N, Grabell J, Lillicrap D, James PD. Changes in von Willebrand factor level and von Willebrand activity with age in type 1 von Willebrand disease. *Haemophilia* 2015; 21: 636-41.

부록

표 1

Symptoms	Assigned score
1. Epistaxis	0 = no or trivial 1 = present 2 = packing, cauterization 3 = transfusion, replacement
2. Cutaneous symptoms	0 = no or trivial 1 = petechiae or bruises 2 = hematomas 3 = medical consultation
3. Minor wounds	0 = no or trivial 1 = present (1–5 episodes/year) 2 = medical attention 3 = surgery/blood transfusion
4. Oral cavity bleeding	0 = no or trivial 1 = present 2 = medical attention 3 = surgery/blood transfusion
5. Gastrointestinal bleeding	0 = no or trivial 1 = present 2 = medical attention 3 = surgery/blood transfusion

표 1 계속.

6. Postpartum hemorrhage	0 = no or trivial 1 = present, iron therapy 2 = blood transfusion, dilatation-curettage, suturing 3 = hysterectomy
7. Muscle hematomas or hemarthrosis	0 = no or trivial 1 = present 2 = medical attention 3 = transfusion, intervention
8. Tooth extraction (most severe episode)	0 = no or trivial 1 = present 2 = suturing or packing 3 = transfusion
9. Surgery (most severe episode)	0 = no or trivial 1 = present 2 = suturing or resurgery 3 = transfusion
10. Menorrhagia	0 = no or trivial 1 = present 2 = consultation, pill use, iron therapy 3 = transfusion, hysterectomy, dilatation-curettage, replacement therapy

II 2. Clinical Characteristics of 267 Patients Diagnosed with VWD

		No. of patients	(%)
Age at diagnosis	Children (<19 y)	228	85.4
	Adults (≥19 y)	39	14.6
	Total	267	100
Gender	Female	120	45
	Male	147	55
	Total	267	100
Blood type	O	78	57.4
	A	37	27.2
	B	15	11
	AB	6	4.4
	Total	136	100
Type	Definitive Type 1	58	21.7
	Possible Type 1	151	56.6
	2A	11	4.1
	2B	3	1.1
	2N	0	0
	2M	15	5.6
	Unsorted Type 2	29	10.9
	Total	267	100
Family history	Positive	56	21
	Negative	211	79
	Total	267	100

⌘ 3. VWF Gene Study

VWF mutation	Type	No. of patients (%)	(%)
Abnormal	Type 1	10	58.8
	Type 2	7	41.2
		17	100
Normal	Type 1	5	83.3
	Type 2	1	16.7
		6	100
Total		23	

⌘ 4. Mean Value of FVIII:C, VWF:Ag, VWF:RCo according to the Age of Diagnosis, Gender, Blood type and Mutation

		FVIII:C(IU/dL)	VWF:Ag(IU/dL)	VWF:RCo(IU/dL)
Age at Diagnosis	Children (<19 y)	59.6±35.3	44.3±20.8	40.5±27.0
	Adults (≥19 y)	69.3±30.5	52.3±44.9	32.1±25.8
	p-value	0.14	0.3	0.07
Gender	Male	62.5±36.9	45.7±26.5	41.1±27.3
	Female	59.3±31.9	45.1±24.5	37.2±26.4
	p-value	0.5	0.86	0.24
VWF mutation	Normal	78.9±40.0	30.9±13.9	53.5±37.4
	Abnormal	56.0±35.8	51.6±57.0	18.3±24.1
	p-value	0.28	0.44	0.02

⚡ 5. Age at diagnosis and Significant Bleeding Score according to the Family History

Family history	Positive	Negative	P-value
No. of patients (%)	56 (21)	211 (79)	-
Age at diagnosis	15.1±14.8	7.3±10.6	0.007
No. of patients with Significant BS (%)	18 (32.1)	30 (14.2)	0.002

⚭ 6. Bleeding Score according to the Age, Gender, Blood type, VWD Type and VWF:Ag Level

		No. of patients	Mean±SD	p-value
Age at diagnosis	Children(<19 y)	228	1.48±1.52	0.42
	Adults(≥19 y)	39	1.69±1.56	
Gender	Female	120	1.68±1.56	0.11
	Male	147	1.37±1.50	
Blood type	A	37	2.30±1.76	0.28
	B	15	1.53±1.64	
	AB	6	1.33±1.97	
	O	78	1.65±1.91	
Type	Definitive Type 1	58	2.69±1.58	-
	Possible Type 1	151	0.93±0.92	
	2A	11	2.55±1.92	
	2B	3	3.33±2.08	
	2N	0	-	
	2M	15	2.13±2.72	
VWF:Ag level	Unsorted Type 2	29	1.24±1.22	0.003
	< 30 IU/dL	59	2.02±1.78	
	30-50 IU/dL	138	1.47±1.49	
	≥ 50 IU/dL	64	1.09±1.23	

⚡ 7. Significant Bleeding Score according to the Age, Gender, VWF Mutation

No. of patients (%)		Not significant BS	Significant BS	p-value
Age at diagnosis	Children(<19 y)	182/228 (79.8)	46 /228(20.2)	0.024
	Adults(≥19 y)	37/39 (94.9)	2/39 (5.1)	
Gender	Female	93/120 (77.5)	27/120 (22.5)	0.082
	Male	126/147 (85.7)	21/147 (14.3)	
VWF mutation	Normal	3/6 (50)	3/6 (50)	0.643
	Abnormal	11/17 (64.7)	6/17 (35.3)	

⌘ 8. Treatment according to the VWD Type

	Definite Type 1	Possible Type 1	Type 2
Intranasal DDAVP	5 (22.7)	2 (11.8)	2 (15.4)
IV DDAVP	7 (31.8)	2 (11.8)	3 (23.1)
VWF/ Factor VIII concentrate	5 (22.7)	4 (23.5)	6 (46.2)
Others	8 (36.4)	10 (58.8)	4 (30.8)

영문요약

von Willebrand disease (VWD) is regarded as the most common inherited bleeding disorder. Nevertheless, the number of patients who register to the Korea Hemophilia Foundation (KHF) is lower than expected real prevalence rate. Thus, we surveyed practical realities of VWD in Yeungnam region. By march 2018, two hundred sixty seven VWD patients who diagnosed at eleven university hospitals were enrolled in this study. We evaluated the medical records and the questionnaires from eleven university hospitals retrospectively. Two hundred twenty eight children and 39 adults met the diagnostic criteria for VWD. One hundred forty seven were male and 120 were female. The blood type O accounts for 78 (57.4%). 23 patients performed gene study and mutation was detected in 17 patients (73.9%, 17 of 23). The most common factor that made diagnostic process to be initiated in children was abnormal laboratory findings. The distribution of VWD types was : 21.7% of definite type 1, 56.6% of possible type 1, 21.7% of type 2, 0% of type 3. FVIII:C test was in-hospital at 6 hospitals and out-sourced at 5. VWF:RCo, VWF:Ag test were performed in-hospital at only 1 hospital and the rest 10 lab studies were out-sourced by all centers. Multimer assay test were also totally out-sourced. This result shows registration rate to KHF is still lower than prevalence rate. A comprehensive nationwide registration system is necessary in order to identify the actual prevalence rate and promote the diagnosis and acknowledgement of VWD disease in Korea.

Key words : von Willebrand disease, Prevalence rate, Yeungnam region

Hyun Ju Kim at Ulsan University Hospital Department of Pediatrics