

다기관에서의 국내 폰빌레브란트병 실태에 대한 조사

설재희¹ · 김현주¹ · 김순기² · 유기영³ · 심예지⁴ · 백희조⁵ · 박영실⁶ · 최은진⁷ · 박상규¹

¹울산대학교병원 소아청소년과, ²인하대학교 의과대학 소아과학교실, ³한국혈우재단, ⁴계명대학교 의과대학 동산의료원 소아과학교실, ⁵전남대학교 의과대학 화순전남대학교병원 소아과학교실, ⁶경희대학교 의과대학 강동병원 소아과학교실, ⁷대구가톨릭병원 소아청소년과

A Multicenter Study on Korean von Willebrand Disease Realities

Jae Hee Seol, M.D.¹, Hyun Ju Kim, M.D.¹, Soon Ki Kim, M.D.², Ki Young Yoo, M.D.³, Ye Jee Shim, M.D.⁴, Hee Jo Baek, M.D.⁵, Young Shil Park, M.D.⁶, Eun Jin Choi, M.D.⁷ and Sang Kyu Park, M.D.¹

¹Department of Pediatrics, Ulsan University Hospital, Ulsan, ²Department of Pediatrics, College of Medicine, Inha University, Incheon, ³Korea Hemophilia Foundation, Seoul, ⁴Department of Pediatrics, Keimyung University Dongsan Medical Center, Daegu, ⁵Department of Pediatrics, Chonnam National University Hwasun Hospital, Chonnam National University Medical School, Hwasun, ⁶Department of Pediatrics, Kyung Hee University Hospital at Gangdong, Seoul, ⁷Department of Pediatrics, Daegu Catholic University Hospital, Daegu, Korea

Background: von Willebrand disease (VWD) is the most common inherited bleeding disorder with a prevalence of up to 1%. However in Korea, only 126 VWD patients were registered in Korea Hemophilia Foundation (KHF). The aim of this study was to determine the status of VWD patients in Korea. We analyzed VWD patients by age, gender, blood group, family history and bleeding history.

Methods: One hundred twenty-six VWD patients registered in the KHF by December 2016, and 74 patients diagnosed at six university hospitals were enrolled in this study. We evaluated the medical records from the KHF and the questionnaires from six university hospitals retrospectively.

Results: Seventeen patients misdiagnosed and ten patients duplicated were excluded. One hundred nine patients registered in the KHF and 64 patients diagnosed at six university hospitals met the criteria for VWD. The blood type O accounts for 72 (51.8%). *VWF* mutation was detected in 30 patients (17.3%). Median age at diagnosis was 10.5 yr. The bleeding score of adults was higher than that of children ($P < 0.001$). The most common bleeding symptom was epistaxis (48.5%). The distribution of VWD types was: 67% of type 1, 30.1% of type 2, and 2.9% of type 3.

Conclusion: Even though only six hospitals responded to the survey, 64 patients not registered in the KHF were diagnosed with VWD. Our results suggest the prevalence of Korean VWD might be higher than previously reported. A nationwide registration system is warranted in order to accurately identify the national prevalence of VWD.

Key Words: von Willebrand disease, Korea

pISSN 2233-5250 / eISSN 2233-4580
<https://doi.org/10.15264/cpho.2017.24.2.93>
Clin Pediatr Hematol Oncol
2017;24:93~100

Received on September 16, 2017

Revised on September 26, 2017

Accepted on October 10, 2017

Corresponding Author: Sang Kyu Park
Department of Pediatrics, University of Ulsan College of Medicine, 877 Bangeojin Soonwhan-doro, Dong-gu, Ulsan 44033, Korea
Tel: +82-52-250-7060
Fax: +82-52-250-7068
E-mail: sang@uuh.ulsan.kr
ORCID ID: orcid.org/0000-0003-2458-981X

서 론

폰빌레브란트병(von Willebrand Disease, VWD)은 혈우병 A와 함께 가장 흔한 유전출혈질환으로 일반인구를 대상으로 한 연구에서는 약 1%의 유병률로 보고되었다[1]. 하지만 폰빌레브란트인자(von Willebrand factor, VWF) 수치에 미비한 감소가 있는 사람에서 경미한 출혈증상이 있는 경우까지 포함되었다고 볼 때 1%의 유병률 수치는 어느 정도 과장되었을 가능성이 있다. 출혈질환센터에 등록된 환자수를 근거로 한 폰빌레브란트병의 유병률은 0.01% 정도이다[2,3]. 우리나라 인구가 약 5,000만이므로 유병률을 0.01%로 가정하면 약 5,000명의 폰빌레브란트병 환자가 있다고 추산 할 수 있으나 2016년도 한국혈우재단 혈우병백서에 의하면 126명의 환자만이 등록되어 있다[4]. 이는 폰빌레브란트병 환자가 614명, 1,177명이 보고된 말레이시아, 일본과 비교하면 각국의 인구수를 감안하여도 현저히 적은 숫자이다[5]. 이는 국내에 진단을 받았으나 한국혈우재단에 등록되지 않은 환자나 정확한 진단을 받지 못한 환자가 다수 있을 가능성을 시사한다.

저자들은 한국혈우재단에 등록하지 않고 폰빌레브란트병으로 진단받은 환자가 어느 정도 인지를 파악하기 위하여 대한혈액학회 혈우병연구회 소속 대학병원의 의료진을 대상으로 질환에 대한 설문조사를 실시하였다. 또한 혈우재단에 등록된 환자들과 각 대학병원에서 진단받은 환자들을 대상으로 가족력, 출혈력, 검사결과, 유전자검사 등을 조사하였다.

대상 및 방법

2016년 12월까지 한국혈우재단에 등록된 126명과 설문지를 보내온 전남대병원 29명, 계명대병원 26명, 울산대병원 8명, 대구가톨릭대병원 6명, 인하대병원 4명, 경희대병원 1명 등 폰빌레브란트병 환자 200명을 대상으로 나이, 성별, 혈액형, 유전자 검사 유무, 출혈력, 가족력, 진단 당시 나이 및 증상, 폰빌레브란트인자항원(VWF antigen, VWF:Ag), 리스토세틴보조인자활성도(VWF ristocetin cofactor activity, VWF:RCO), VIII인자활성도(factor VIII procoagulant activity, FVIII:C), 폰빌레브란트인자다량체(VWF multimer assay) 등의 검사소견, 분류를 후향적으로 조사하였다.

1) 출혈력

출혈력은 Rodeghiero 등이 개발한 출혈력과 출혈점수를 위한 설문조사를 이용하였다[6]. 코피, 멍, 상처 출혈, 구강 출혈,

위장간 출혈, 근육 출혈, 관절 출혈, 발치 후 출혈, 수술 후 출혈, 월경과다, 산후 출혈에 대하여 각각 0에서 3점까지 점수를 매긴 후 합산하여 출혈점수를 정하였다. 2014년 Elbatarny 등이 제시한 기준에 따라 남성의 경우 출혈점수가 4점, 여성의 경우 6점, 소아(18세 미만)에서 3점 이상일 때 의미 있는 출혈로 정하였다[7].

2) 가족력

적어도 한 명의 제 1도 친척(first degree relative)이 검사소견 상 폰빌레브란트병의 진단 기준에 맞으면 가족력이 있는 것으로 정하였다.

3) 폰빌레브란트병의 분류

제1형 폰빌레브란트병의 진단 기준은 대표적으로 1995년 발표된 세계혈전지혈학회(the International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH)의 진단 기준[8]과 2000년 캐나다 토론토의 소아아동병원(the Hospital for Sick Children, HSC)에서 개발한 진단 기준[9]이 있다(Table 1). ISTH 진단 기준은 낮은 농도의 VWF:Ag 및 VWF:RCO, 의미가 있는 점막피부출혈과 폰빌레브란트병의 가족력이나 VWF 유전자의 돌연변이가 있는 경우로 정의한다. HSC 진단 기준은 VWF:Ag 및 VWF:RCO가 기준치보다 낮으면서 의미가 있는 점막피부출혈이나 폰빌레브란트병의 가족력이 있는 경우로 정의하는데 이는 ISTH의 진단 기준보다 덜 엄격하여 본 연구에서는 HSC 진단 기준에 의하여 제1형을 진단하였다. 실제 위의 기준을

Table 1. Diagnostic criteria for type 1 VWD

1. ISTH consensus criteria
Type 1 VWD
All of the following criteria must be satisfied
Significant mucocutaneous bleeding history
Laboratory tests compatible with type 1 VWD
Positive family history for type 1 VWD or appropriate VWF mutation
Possible type 1 VWD
Laboratory tests compatible with type 1 VWD and
Significant mucocutaneous bleeding history or positive family history for type 1 VWD
2. HSC working definition
Type 1 VWD
Laboratory tests compatible with type 1 VWD and
Significant mucocutaneous bleeding history or positive family history for type 1 VWD
Possible type 1 VWD
Subjects with any measurement of VWF:Ag or VWF:RCO below the ABO-adjusted 95% lower confidence limit

다 만족하여 확정 폰빌레브란트병(definite VWD)으로 진단되는 경우는 드물기 때문에 HSC에서는 VWF:Ag 및 VWF:RCo의 수치만 만족하는 경우 가능성 있는 폰빌레브란트병(possible VWD)으로 정의하였는데 본 연구에서도 이 기준에 따라 가능성 있는 폰빌레브란트병을 조사하였다. 제1형에서 낮은 농도의 VWF:Ag 및 VWF:RCo 기준치도 다양하여 실제 통상적으로 사용하는 VWF:Ag 및 VWF:RCo가 30 IU/dL 미만인 기준을 사용하였을 때 출혈 점수도 높고, 치료가 필요한 환자임에도 폰빌레브란트병이 배제되는 예가 많이 발생하여 본 연구에서는 James 등[10]이 제시한 VWF:Ag 및 VWF:RCo가 50 IU/dL 미만으로 정하였다. 제2형은 VWF:RCo와 VWF:Ag 간 비율이 0.7 미만인 경우에 의심하고 추가적으로 폰빌레브란트인자다량체, 리스토세틴유도혈소판응집(ristocetin-induced platelet aggregation, RIPA), VIII인자결합능(factor VIII binding capacity, VWF:FVIIIb) 등을 조사하여 분류하였으며 제2B형은 저용량리스토세틴유도혈소판응집(low-dose ristocetin-induced platelet aggregation, LD-RIPA)으로 진단하였다. 제3형은 VWF:RCo와 VWF:Ag이 각각 3 IU/dL 미만, FVIII이 10 IU/dL 미만이며 폰빌레브란트인자다량체의 전체 손실이 있을 때 진단하였다.

4) 통계적 방법

연령, 성별에 따른 출혈 점수 차이는 Student's t-test로 검증했으며 폰빌레브란트병 아형에 따른 출혈 점수 차이는 analysis of variance (ANOVA)로 검증하였다. 통계적 유의성은 P 값이 0.05 미만인 경우로 하였다. 모든 통계분석은 SPSS (version 24, Chicago, IL, USA)로 시행하였다.

5) 연구 윤리 심의

본 연구는 울산대학교병원 연구 윤리위원회의 승인(1512010)을 받았다.

결 과

1) 폰빌레브란트병 환자

2016년 12월까지 한국혈우재단에 등록된 126명 중에 혈우병 A등으로 재분류된 환자와 폰빌레브란트병 진단 기준에 맞지 않는 환자 등 17명을 제외한 109명과 설문지를 보내온 전남대병원 29명, 계명대병원 26명, 울산대병원 8명, 대구가톨릭대병원 6명, 인하대병원 4명, 경희대병원 1명 등 폰빌레브란트병 환자 74명 중에 한국혈우재단에 중복 등록된 환자 10명을 제외한 64명 총 173명이 폰빌레브란트병 환자이었다. 이

는 본 연구에 참여한 6개 병원에서만 폰빌레브란트병의 미등록률이 86%에 이른다는 것을 알 수 있다.

2) 임상적 특징

18세 미만의 소아는 57명(32.9%), 성인은 116명(67.0%)이었으며, 남자가 98명(56.6%), 여자가 75명(43.4%)이었다. 혈액형의 분포는 139명 중에 A형 41명(29.5%), B형 21명(15.1%), AB형 5명(3.6%), O형 72명(51.8%)으로 O형이 가장 많았으며 AB형이 가장 적었다(Table 2).

3) 유전자 검사결과

VWF유전자 검사를 한 38명 중 30명(17.3%)에서 돌연변이가 발견되었다(Table 2).

Table 2. Clinical characteristics of 173 patients diagnosed with VWD

	N	%
Age		
< 18 y	57	32.9
≥ 18 y	116	67.0
Gender		
Male	98	56.6
Female	75	43.4
Blood type		
A	41	29.5
AB	5	3.6
B	21	15.1
O	72	51.8
Unknown	34	
Family history		
Positive	81	46.8
Negative	92	53.2
VWF mutation		
Positive	30	17.3
Negative	8	4.6
N/A	135	78.0
Type		
Type 1	116	67.0
Definite	73	
Possible	43	
Type 2	52	30.1
Type 2A	47	
Type 2B	1	
Type 2M	3	
Type 2N	1	
Type 3	5	2.9

N/A, not applicable.

4) 가족력

가족력이 있는 경우는 81명(46.8%), 없는 경우는 92명(53.2%)로 조사되었다(Table 2). 두 가족이 3대에 걸쳐 폰빌레브란트병이 있었으며 각각 가족당 10명, 6명의 환자가 있었다. 17가족이 2대에 걸쳐 폰빌레브란트병 환자가 43명 있었으며 10가족이 동기간에 폰빌레브란트병 환자가 22명 있었다.

5) 출혈력

의미 있는 출혈력이 있는 환자는 65명(37.6%)이며 남자는 98명 중에 40명(40.8%), 여자는 75명 중에 25명(33.3%), 성인은 111명 중에 54명(48.6%), 소아는 62명 중에 11명(17.7%)으로 조사되었다(Table 3). 출혈력과 폰빌레브란트인자 수치 간의 연관성은 없었다. 18세 미만의 소아에서 평균 출혈 점수는 1.74이고, 성인의 경우 3.70으로 나이에 따라 의미 있는 차이를 보였으나 남녀 성별에 따른 차이는 없었다. 제1형에서 폰빌레브란트인자 30 IU/dL 미만인 환자와 30-50 IU/dL의 환자 간에 출혈 점수가 의미 있는 차이를 나타내지 않았으며 제3형 폰빌레브란트병 환자에서 제1, 2형 폰빌레브란트병 환자보다 출혈 점수가 의미 있게 높았다(Table 4). 폰빌레브란트병 환자 중 84명(48.5%)의 환자가 코피증상을 보여 가장 흔하게 나타나는 출혈증상이었으며, 다음으로 멍이 잘 드는 증상이 42명(24.2%)으로 흔하였다. 발치와 관련된 출혈 21명 수술과 관련된 출혈 15명, 관절 출혈 14명이 있었으며 1명의 제3형 폰빌레브란트병 환자에서 뇌출혈이 있었다.

연령이나 아형에 관계없이 코피와 멍이 가장 흔하게 나타나는 증상이었으나 성인에서 자반을 보이는 증상은 없었으나 소아에서는 9명이 자반 증상을 보이는 특징이 있었으며 아형별로 심각한 출혈인 수술과 관련된 출혈이 제1,2형 폰빌레브란트병에서는 각각 8명(6%), 5명(9%)이었으나 제3형 폰빌레브란트병에서는 2명(40%)에서 보였다.

6) 진단 당시 나이 및 증세

폰빌레브란트병으로 진단받은 중앙 연령은 10.5세로 사분위 범위는 5세에서 25세이다. 수술 전 검사나 다른 이유로 시행한 혈액검사상 혈액응고 검사에서 이상 소견이 있었던 경우 36명(21.0%), 가족력으로 시행한 검사 상 폰빌레브란트병으로 진단된 환자는 27명(15.8%), 출혈 증상으로 내원하여 진단된 경우는 108명(63.2%)이며 이는 소아와 성인 간의 차이는 없었다. 전체 173명 중 2명은 진단 이유에 대한 정보가 누락되어 제외하였다(Table 5). 진단 당시의 출혈 증상으로는 코피가 41명(24.0%)으로 가장 흔하였고, 그 다음으로는 멍이 잘 드는 증상이 15명(8.8%), 수술 후 과다출혈이 6명, 구강 출혈

Table 4. Mean value of bleeding score according to the age, gender, VWD type

	Bleeding score	P-value
	Mean (SD)	
Total	3.04 (2.94)	
Age		< 0.001
≤18 y	1.74 (1.58)	
≥18 y	3.70 (3.23)	
Gender		0.855
Male	3.01 (2.74)	
Female	3.09 (3.19)	
Type		< 0.001 ^{a)}
Type 1	2.51 (2.63)	
Definitive	3.07	
Possible	1.26	
Type 2	3.60 (2.82)	
Type 3	9.60 (1.82)	
VWF level (type 1)		0.168
<30 IU/dL	2.70 (2.99)	
30-50 IU/dL	2.10 (1.61)	

^{a)}Type 1 or 2 < type 3.

Table 3. Patients who have significant bleeding score and mean of VWF (BS >3 in males, >5 in females, and >2 in children)

	No. of patients	No. of patients with significant BS (%)	FVIII:C median (IQR)	VWF:Rco median (IQR)	VWF:Ag median (IQR)
Total	173	65	41.9 (27-61)	20.0 (5-35)	30.0 (18-44)
Age					
< 18 y	57	9 (14.0)	56.0 (43-81)	21.0 (11-32)	34.4 (25-42)
≥ 18 y	116	57 (49.1)	36.7 (23-50)	18.0 (0.5-35)	29.1 (16-45)
Gender					
Male	98	40 (40.8)	40.5 (27-61)	17.4 (0.5-32)	28.9 (18-42)
Female	75	25 (33.3)	43.0 (27-58)	20.3 (7-36)	32.0 (18-45)

BS, bleeding score.

Table 5. Age and chief complaints at the time of diagnosis

Age at diagnosis	Median age (IQR)	N	Prolonged PTT N (%)	Family HX N (%)	Presence of bleeding symptoms N (%)
Total	10.5 y (5 y-25 y)	171	36 (21.0)	27 (15.8)	108 (63.2)
<18 y	6.5 y (4 y-10 y)	108	26 (24.1)	10 (9.3)	72 (66.6)
≥18 y	30 y (21 y-40 y)	63	10 (15.9)	17 (27.0)	36 (57.1)

IQR, Interquartile Range.

Table 6. Number of patients who would meet the diagnostic criteria for type 1 VWD including abnormal laboratory values, significant bleeding history, and positive family history

Total ^{a)} N	A only N (%)	A+B N (%)	A+C N (%)	A+B+C N (%)
116	43 (37.1)	20 (17.2)	39 (33.6)	14 (12.1)

A: Laboratory tests compatible type 1 VWD. B: Significant bleeding history. C: Positive family history or an appropriate VWF mutation.

^{a)}All patients have laboratory tests compatible type 1 VWD.

4명이 차지하였으며 그 외에 주사 후 혈종 형성, 근육 출혈, 침습적 시술 후의 출혈 등이 있었다. 진단 시 최소 연령은 9개월 경 명이 잘 드는 증상으로 내원한 경우이다.

7) 폰빌레브란트병 분류

HSC의 진단 기준에 의하여 제1형으로 진단된 환자는 116명으로 전체의 67.0%이었으며 이 중에 이상 검사 소견만 있는 환자는 43명(37.1%), 이상 검사 소견과 출혈력이 양성인 환자는 20명(17.2%), 이상 검사 소견과 가족력이 양성인 환자는 39명(33.6%), 이상 검사 소견, 출혈력, 가족력이 모두 양성인 환자는 14명(12.1%)이었다(Table 6). 따라서 HSC의 진단 기준에 의하여 이상 검사 소견과 출혈력 혹은 가족력이 양성인 확정 폰빌레브란트병은 73명, 이상 검사 소견만 있는 가능성 있는 폰빌레브란트병은 43명이었다. 이상 검사 소견만 있었던 환자는 수술 전 시행한 응고검사서 이상 소견이 있어 폰빌레브란트병 검사를 시행하였거나 출혈증상으로 내원하여 시행한 검사상에서 이상 소견이 확인되었던 경우로 이때는 의미 있는 출혈 정의에 만족하지 않아 출혈력이 배제된 경우이다. ISTH의 진단기준에 의하면 제1형은 73명이며 이 중 이상 검사소견, 출혈력, 가족력 모두가 양성인 확정 폰빌레브란트병은 14명, 이상 검사소견과 출혈력 혹은 가족력이 양성인 가능성 있는 폰빌레브란트병은 59명이었다. 제2형은 52명(30.1%), 제3형은 5명(2.9%)이었다. 제2형의 아형 별로는 제2A형이 47명으로 가장 많고 다음으로 제2M형이 3명, 제2B형, 제2N형이 각각 1명이었다(Table 2).

고 찰

2015년 111개국이 참여한 세계혈우병연맹(World Federation of Hemophilia, WFH)의 조사에 의하면 선천성 출혈질환 환자 304,362명 중 혈우병 환자는 187,183 (혈우병 A 151,159, 혈우병 B 30,310)명으로 61%에 해당하며, 폰빌레브란트병 환자는 74,819명으로 약 24%에 해당하는 수가 보고되었다[5]. 2016년도 기준으로 한국혈우재단에 등록된 선천성 응고인자 결핍증 환자는 2,354명이고, 그 중 혈우병 A 환자는 1,683명 (혈우병 B 420명)으로 전체 선천성 응고인자 결핍증 환자의 71.5%에 해당하며 폰빌레브란트병 환자는 126명이 등록되어 전체 선천성 응고인자 결핍증 환자의 5.3%에 해당한다[4].

이는 폰빌레브란트병 환자가 614명, 1,177명이 보고된 아시아 국가인 말레이시아(인구, 3,033만), 일본(인구, 1억 2,695만)과 비교하면 각국의 인구 수를 감안하여도 현저히 적은 숫자로[5], 국내에 진단을 받았으나 한국혈우재단에 등록되지 않은 환자나 정확한 진단을 받지 못한 환자가 다수 있을 가능성을 시사한다. 국내 대학병원 중 본 연구에 참여한 6개 대학병원에서 폰빌레브란트병으로 치료받고 있는 74명 중 혈우재단에 등록된 환자는 고작 10명으로 등록률이 13%에 그치고 있으며 등록되지 않은 64명이 더 확인되었다는 것은 실제 많은 환자들이 진단이 되었으나 한국혈우재단에 등록을 하지 않고 있음을 의미한다. 또한 질환의 특성상, 보통 때는 임상적 증상을 뚜렷하게 보이지 않아 진단이 되지 않고 있는 환자들이 많다는 것을 고려하면 우리나라의 폰빌레브란트병 환자들은

126명 보다 훨씬 많음을 알 수 있다.

2011년도 울산지역의 폰빌레브란트병의 가족력이 없는 일반인구 1,039명을 대상으로 시행한 전향적 연구에서 45명 (4.3%)이 VWF:Ag 또는 VWF:RCo 수치가 30 IU/dL 미만으로 확인되었다는 것도 우리나라에서 폰빌레브란트병 환자가 제대로 진단되지 않고 있거나 전국적인 통계가 이루어지지 않고 있음을 의미한다[11].

여성에 비해 남성에서, 연령이 높을수록 폰빌레브란트인자 수치가 높게 측정되는 것으로 알려져 있지만 폰빌레브란트인자 수치와 출혈력 간의 연관성에 대해서는 아직 알려진 것은 없으며 유병률에서도 남녀 간, 연령 간 차이가 없다[12-14]. 본 연구에서는 전체 환자 중에 남녀 간의 차이는 없었으나 소아의 비율(32.9%)에 비해 성인의 비율(67.0%)이 높게 나타났는데, 소아의 경우에는 채혈 당시의 스트레스 요인 등이 작용하여 폰빌레브란트인자 수치가 높게 측정될 수 있다는 점과 나이가 어릴수록 침습적인 시술이나 수술을 경험하기 어렵고 출혈의 위험에 노출될 기회가 적어 출혈력이 간과될 수 있다는 점에서 소아에서 폰빌레브란트병 진단이 어렵다는 것을 고려해야 한다. ABO 혈액형에 따라서도 폰빌레브란트인자 수치에 차이가 있는데 O형이 다른 혈액형에 비해서 수치가 낮다[15]. 본 연구에서도 다른 혈액형에 비해서 폰빌레브란트병 환자 중 O형의 비율이 51.8%로 높았는데 2015년 질병관리본부 장기이식관리센터 통계를 참고하여 우리나라 전체 인구의 혈액형 분포(A형 34.4%, O형 27.3%, B형 26.8%, AB형 11.5%)를 고려했을 때 O형이 폰빌레브란트병 환자의 비중을 크게 차지한다는 것을 알 수 있다[16].

본 연구에서는 VWF유전자 검사를 38명에서 시행하여 30명에서 돌연변이가 발견되었는데 아직 적은 환자들에서만 유전자 검사가 시행되고 있는 실정이다. 앞으로 특히 초발 환자(index case)인 경우에는 유전자 검사를 시행하도록 노력을 하여야겠다.

폰빌레브란트병은 형(type)에 따라서 보통염색체 우성 및 열성으로 유전하는 질환이므로 가족력이 중요하다. 본 연구에서는 81명(46.8%)에서 가족력이 있으며 두 가족에서 3대에 걸쳐 각각 10명, 6명의 환자가 있었다. 폰빌레브란트병의 진단 시에 임상 증상과 검사 소견이 명확하지 않은 경우가 많아 유전자 검사를 함으로써 정확도를 높일 수 있다[17].

출혈력은 폰빌레브란트병을 예측할 수 있는 중요한 요소가 되며 특히 제3형의 경우 출혈 증상이 심하게 나타나기 때문에 출혈력은 병의 중증도를 가늠할 수 있는 요소가 된다. Rodeghiero 등[6]은 폰빌레브란트병 필연보인자에서 출혈 증상이 50% 정도에서 발생한다고 하였으나 본 연구에서는 폰빌레브란트병

환자의 37.6%에서 의미 있는 출혈력이 있었다. 소아보다 성인에서 의미 있는 출혈력이 있는 환자가 많고 평균 출혈 점수도 의미 있는 차이가 있었으나 남녀 성별에 따른 차이가 없어 여성이 월경, 임신, 출산 등에 의하여 출혈이 많다는 보고[18]와 상이하다. 이는 의사들의 폰빌레브란트병에 대한 무관심으로 월경과다 등의 증상이 있는 여성에서 폰빌레브란트병으로 진단되는 경우가 적기 때문으로 생각된다. 제3형 폰빌레브란트병 환자에서 제1, 2형 폰빌레브란트병 환자보다 출혈 점수가 의미 있게 높아 제3형 폰빌레브란트병 환자들의 출혈이 중증임을 알 수 있다.

진단 당시 증세를 조사한 결과 수술 전 검사나 다른 이유로 시행한 혈액검사상 혈액응고 검사에서 이상소견이 있었던 경우 36명(21.0%)이었다. 따라서 혈액검사상 단지 PTT 등이 증가 되어 있어도 적극적으로 응고 인자 이상 여부를 확인하여 폰빌레브란트병 등의 여러 선천성 응고질환의 가능성을 고려해야 한다.

폰빌레브란트병 형에 따른 빈도는 제1형이 75-80%, 제2형이 20-25%이고 제3형은 매우 드물다고 알려졌으나[19], 2016년 프랑스의 Veyradier 등[20]은 670가족, 1,167명의 폰빌레브란트병 환자 모두 유전자 검사를 하여 표현형과 유전형의 상관관계를 조사한 후 역학 조사를 실시하였다. 그 결과 제1형이 25%, 제2형이 66% (제2A형: 18%, 제2B형: 17%, 제2M형: 19%, 제2N형: 12%)이고 제3형은 8%으로 이제까지의 결과와 상이한 결과를 발표하여 유전자 검사의 중요성을 강조하였다.

본 연구의 결과에서 제1형이 67%, 제2형이 30.1% (제2A형, 27.2%), 제3형이 2.9%로 Veyradier 등의 발표 전의 결과와 비슷한 분포를 보여주고 있으나 38명만이 유전자 검사를 하여 폰빌레브란트병의 분류가 정확하지 않은 한계가 있으며, 제2형 분류에서 173명 모두 폰빌레브란트인자다량체 검사를 시행하였으나 RIPA와 LD-RIPA는 한국혈우재단에서 진단받은 109명만 시행하여 제2형 환자가 실제로 다를 가능성이 있다.

제1형 폰빌레브란트병을 진단하는 기준에 대해서는 계속해서 논란이 많고 명확하게 정해진 기준이 없다. 폰빌레브란트인자 수치 감소에 대한 기준도 모호하며 HSC 진단 기준이나, ISTH 진단 기준도 연령이나 성별, 혈액형을 모두 포괄할 수 없는 한계점이 있다. 2009년 Hyatt 등의 연구[21]에 따르면 어떤 기준을 적용하느냐에 따라 진단되는 환자 수가 크게 차이가 있었다. HSC 기준으로 34%의 환자가 확정 폰빌레브란트병으로 진단되었고 ISTH 진단 기준을 적용 하였을 때 4.5%의 환자만이 확정 폰빌레브란트병으로 진단되었다. 본 연구에서는 HSC의 진단 기준에 의하여 제1형으로 진단된 환자 116명 중에 HSC 기준으로 73명(63%)가 확정 폰빌레브란트병으로

진단되고 ISTH 진단기준에 의하여 제 1형으로 진단된 73명 중에 14명(19.2%)이 확정 폰빌레브란트병으로 진단된다.

제1형 폰빌레브란트병 123가족의 호발 환자에 대한 캐나다 연구에 의하면 32명은 VWF:Ag이 30 IU/dL 미만이고 91명은 30-50 IU/dL이었다. VWF:Ag이 30-50 IU/dL인 91명 환자 중에 45명(49%)이 VWF 유전자 내에 돌연변이가 있어[10], 폰빌레브란트인자의 한계(cut-off) 수치를 30 IU/dL로 하였을 때 74%의 호발 환자가 폰빌레브란트병으로 진단이 되지 않는다. 따라서 이번 연구에서는 폰빌레브란트인자의 한계(cut-off) 수치를 50 IU/dL로 하여 조사하였다. 본 연구에서 폰빌레브란트인자 수치가 30 IU/dL인 경우와 30-50 IU/dL인 경우에서 출혈 점수의 의미 있는 차이가 없었다.

폰빌레브란트인자의 한계 수치를 50 IU/dL로 하여 제1형 환자를 116명으로 진단되나 한계 수치를 30 IU/dL로 하게 되면 68명 만이 제 1형 폰빌레브란트병으로 진단이 된다. 과도한 진단으로 인한 불필요한 치료를 시행해서는 안 되나, 진단기준이 너무 엄격하여 치료가 필요한 환자가 오히려 진단에서 배제되었을 때 발생할 수 있는 위험성을 고려해야 한다.

앞으로 우리나라 실정에 맞는 폰빌레브란트병에 대한 명확한 진단기준을 세워 혈액응고이상 환자나 출혈 환자가 내원했을 때 정확한 진단이 이루어질 수 있도록 해야 한다.

이번 연구의 한계점은 등록환자가 포함된 후향적 연구로 환자의 정보가 의무기록에 의존되어 있다는 점에서 정보의 누락이 있을 수 있고 기록을 해석하는데 있어서 개인의 판단이 개입될 가능성이 있다. 또한 정확한 진단을 위한 추가적으로 세부검사를 시행하였는지에 대한 정보가 없다는 점에서 진단에 모호성을 줄 수 있다. 유전자 검사는 전체 환자의 22%에서만 시행되었기 때문에 유전자 검사의 유용성에 대한 평가를 뒷받침하기 부족하다.

2016년 12월까지 한국혈우재단에 등록된 126명 중에 혈우병 A 등으로 재분류된 환자와 폰빌레브란트병 진단 기준에 맞지 않는 환자들이 17명이었다. 6개의 대학병원을 대상으로 국내 혈우재단에 등록되지 않은 폰빌레브란트병 환자를 조사한 결과 64명이 확인되어 이는 본 연구에 참여한 6개 병원에서 폰빌레브란트병의 미등록률이 86%에 이른다. 이는 우리나라의 많은 폰빌레브란트병 환자들이 등록되지 않거나 진단되지 않고 있다는 것을 의미하며 폰빌레브란트병으로 진단된 환자들도 오진인 경우가 많다는 것을 알 수 있다. 따라서 이 연구를 토대로 전국적인 폰빌레브란트병의 등록사업과 폰빌레브란트병 환자의 진단율을 높이고 명확한 폰빌레브란트병의 진단 기준을 세우기 위한 연구가 필요하다.

감사의 글

This study was supported by a 2016 grant from the Korea Hemophilia Foundation, Seoul, Korea.

References

1. Rodeghiero F, Castaman G, Dini E. Epidemiological investigation of the prevalence of von Willebrand's disease. *Blood* 1987;69:454-9.
2. Bloom AL. The von Willebrand syndrome. *Semin Hematol* 1980;17:215-27.
3. Nilsson IM, Holmberg L. Von Willebrand's disease today. *Clin Haematol* 1979;8:147-68.
4. Korea Hemophilia Foundation. 2016 Annual report Korea Hemophilia Foundation. Seoul, Korea: Korea Hemophilia Foundation, 2017. (Accessed August 16, 2017, at http://www.kohem.org/_data/board_list_file/8/2017/1705301221491.pdf)
5. World Federation of Hemophilia. Report on the annual global survey 2015. Montreal, CA: World Federation of Hemophilia, 2016. (Accessed August 16, 2017, at <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1669.pdf>)
6. Rodeghiero F, Castaman G, Tassetto 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.
7. Elbatarny M, Mollah S, Grabell J, et al. Normal range of bleeding scores for the ISTH-BAT: adult and pediatric data from the merging project. *Haemophilia* 2014;20:831-5.
8. Sadler JE, Rodeghiero F; ISTH SSC Subcommittee on von Willebrand Factor. Provisional criteria for the diagnosis of VWD type 1. *J Thromb Haemost* 2005;3:775-7.
9. Dean JA, Blanchette VS, Carcao MD, 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.
10. James PD, Notley C, Hegadorn C, et al. The mutational spectrum of type 1 von Willebrand disease: Results from a Canadian cohort study. *Blood* 2007;109:145-54.
11. Lee MS, Kim DB, Kim SK, et al. Prevalence of possible von Willebrand disease. *Clin Pediatr Hematol Oncol* 2014;21:16-22.
12. 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.
13. Sanders YV, Giezenaar MA, Laros-van Gorkom BA, et al. von Willebrand disease and aging: an evolving phenotype. *J Thromb Haemost* 2014;12:1066-75.
14. Leebeek FW, Eikenboom JC. Von Willebrand's Disease. *N*

- Engl J Med 2016;375:2067-80.
15. Sodetz JM, Paulson JC, McKee PA. Carbohydrate composition and identification of blood group A, B, and H oligosaccharide structures on human Factor VIII/von Willebrand factor. *J Biol Chem* 1979;254:10754-60.
16. Korea Centers for Disease Control. Distribution analysis of ABO blood type by usage of diagnostic categories according to blood components. Cheongju, Korea: Korea Centers for Disease Control, 2015. (Accessed August 20, 2017, at <http://www.cdc.go.kr/CDC/cms/cmsFileDownload.jsp?fid=496&cid=62403&fieldName=attach1&index=1>)
17. Lillicrap D. Genotype/phenotype association in von Willebrand disease: is the glass half full or empty? *J Thromb Haemost* 2009;7 Suppl 1:65-70.
18. Kirtava A, Crudder S, Dilley A, Lally C, Evatt B. Trends in clinical management of women with von Willebrand disease: a survey of 75 women enrolled in haemophilia treatment centres in the United States. *Haemophilia* 2004;10:158-61.
19. Yawn B, 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, et al. A laboratory phenotype/genotype correlation of 1167 french patients from 670 families with von willebrand disease: a new epidemiologic picture. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e3038.
21. Hyatt SA, Wang W, Kerlin BA, O'Brien SH. Applying diagnostic criteria for type 1 von Willebrand disease to a pediatric population. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52:102-7.