

영남 지역 폰빌레브란트병의 실태 조사

김현주¹ · 심예지² · 이재민³ · 임영탁⁴ · 양유진⁴ · 박경미⁴ · 최희원⁵
박은실⁶ · 김효선⁷ · 박지경⁸ · 최은진⁹ · 공섬김¹⁰ · 김지윤¹¹ · 박상규¹

¹울산대학교 의과대학 소아과학교실, ²계명대학교 의과대학 소아과학교실, ³영남대학교 의과대학 소아과학교실,
⁴부산대학교 의과대학 소아과학교실, ⁵동아대학교 의과대학 소아과학교실, ⁶경상대학교 의과대학 소아과학교실,
⁷인제대학교 해운대백병원 소아청소년과, ⁸인제대학교 부산백병원 소아청소년과, ⁹대구가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실,
¹⁰고신대학교 의과대학 소아과학교실, ¹¹경북대학교 의과대학 소아과학교실

A Multicenter Study on von Willebrand Disease Realities in Yeungnam Region

Hyun Ju Kim¹, Ye Jee Shim², Jae Min Lee³, Young Tak Lim⁴, Eu Jeon Yang⁴, Kyung Mi Park⁴, Hee Won Chueh⁵,
Eun Sil Park⁶, Hyo Sun Kim⁷, Ji Kyoung Park⁸, Eun Jin Choi⁹, Seom Gim Kong¹⁰, Ji Yoon Kim¹¹ and Sang Kyu Park¹

¹Department of Pediatrics, School of Medicine, University of Ulsan, Ulsan, ²Department of Pediatrics, Keimyung University College of Medicine, Daegu,
³Department of Pediatrics, Yeungnam University College of Medicine, Daegu, ⁴Department of Pediatrics, Pusan National University College of Medicine,
Yongsan, ⁵Department of Pediatrics, Dong-A University College of Medicine, Busan, ⁶Department of Pediatrics, Gyeongsang National University College
of Medicine, Jinju, ⁷Department of Pediatrics, Inje University Haeundae Paik Hospital, Busan, ⁸Department of Pediatrics, Inje University Busan
Paik Hospital, Busan, ⁹Department of Pediatrics, School of Medicine, Catholic University of Daegu, Daegu, ¹⁰Department of Pediatrics, Kosin
University College of Medicine, Busan, ¹¹Department of Pediatrics, School of Medicine, Kyungpook National University, Daegu, Korea

Background: von Willebrand disease (VWD) is one of the most common inherited bleeding disorders. However, the number of patients who register to the Korea Hemophilia Foundation (KHF) is much lower than the expected prevalence rate and only few hospitals perform tests for diagnosis autonomously. Thus, we surveyed practical realities of VWD in Yeungnam region.

Methods: Patients with VWD (N=267) who were diagnosed at eleven university hospitals from March 1995 to March 2018 were enrolled in this study. We evaluated the medical records from each hospital retrospectively.

Results: Two hundred and twenty-eight children and 39 adults met the diagnostic criteria for VWD. Seventy-eight (57.4%) patients had the blood type O. Fifty-eight patients were definite type 1 (21.7%), 151 were possible type 1 (56.6%), and the others were type 2. Abnormal laboratory findings were the most common factor for the diagnosis in children. VWF mutations were detected in 17 patients. Patients with a family history showed age of diagnosis of 9 y, which is higher than in those with no family history (6 yr), and also showed a higher rate of significant bleeding (32.1% vs. 14.2%). VWF:RCo and VWF:Ag tests were performed in-hospital at only 1 of 11 hospitals. Twelve of 267 patients were enrolled at the KHF (4.5%).

Conclusion: A high rate of out-sourcing studies may result in inaccurate diagnosis. The registration rate to the KHF is still lower than the prevalence rate. A comprehensive nationwide registration system is necessary in order to identify the actual prevalence rate and promote the diagnosis of VWD in Korea.

Key Words: von Willebrand disease, Children, Adults, Korea, Retrospective studies

pISSN 2233-5250 / eISSN 2233-4580
<https://doi.org/10.15264/cpho.2019.26.1.46>
Clin Pediatr Hematol Oncol
2019;26:46~54

Received on March 13, 2019
Revised on March 26, 2019
Accepted on April 9, 2019

Corresponding Author: Sang Kyu Park
Department of Pediatrics, Ulsan
University Hospital, 877
Bangeojinsunhwando-ro, 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 폰빌레브란트인자(von Willebrand Factor, VWF)의 결핍 또는 기능 저하에 의한 유전 출혈 질환으로서, 혈우병A와 함께 가장 흔한 응고장애 질환이다. 진단에 사용되는 기준에 따라 유병률이 0.6%에서 1.3%까지 다양하게 보고되고 있으며[1,2] 이들 중 평소에는 출혈 증상이 경미하여 진단받지 못한 환자가 많아 수술이나 분만 등의 상황에서 예상하지 못한 출혈 문제가 발생하기도 한다. 또한 폰빌레브란트병 환자들 중 실제로 수술이 필요할 정도로 증상이 있는 인구는 보다 적은 수인 만명당 1명(0.01%)으로 알려져 있는데[3] 2017년 한국혈우재단 혈우병백서에 의하면 국내의 폰빌레브란트병 환자는 총 129명으로 우리나라 인구의 0.01%인 약 5,000명보다 훨씬 적은 수로 1년 간 신규등록 환자 역시 5명에 불과했다[4]. 그리고 2017년 세계혈우병연맹(World Federation of Hemophilia, WFH)의 조사에 의하면 우리나라의 총 혈우병 환자 수는 2,104명으로 이와 유사한 수치를 보이는 나라로 호주와 폴란드가 있는데(각 2,635명, 2,869명) 각국의 폰빌레브란트병 환자 수는 2,139명, 1,978명으로[5] 우리나라와 비교해 현저히 많았다. 이에 대해 폰빌레브란트병의 높은 유병률은 한 인종에 국한되지 않는다는 연구 결과를 고려하면[6] 국내에서 폰빌레브란트병은 실제 유병률에 비해 질환 등록률이 낮을 것으로 예측된다. 이는 의사들의 관심이 적어 진단받지 못하였을 가능성도 있지만 폰빌레브란트병의 진단을 위한 검사를 직접 할 수 있는 병원이 적어 질환의 진단 및 분류가 정확하지 못하였을 가능성도 있을 것이다.

따라서 우리나라에서는 폰빌레브란트병 환자들이 정확한 진단을 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.

대상 및 방법

1) 대상

영남지역 11개 대학병원에서 1995년 3월부터 2018년 3월까지 23년간 폰빌레브란트병으로 진단받은 소아 및 성인 환자

들 중 진단기준에 부합하지 않은 8명을 제외한 경북대학교병원 31명, 경상대학교병원 9명, 계명대학교병원 82명, 고신대학교병원 2명, 대구가톨릭대학교병원 2명, 동아대학교병원 3명, 부산대학교병원 50명, 인제대학교부산백병원 13명, 영남대학교병원 58명, 울산대학교병원 15명, 인제대학교해운대백병원 2명 등 총 267명을 대상으로 하였다.

2) 조사 방법

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

3) 폰빌레브란트병의 진단 및 분류

본 연구에서는 HSC 진단 기준에 의하여 제 1형을 진단하였다[7]. HSC의 진단 기준에 의하면 확정 제 1형 폰빌레브란트병(definite type 1 VWD)이란 VWF:Ag 및 VWF:RCo 수치가 기준보다 낮으면서 의미 있는 점막피부출혈이 있거나 폰빌레브란트병의 가족력이 있는 경우로 정의한다. 기준치는 James 등이 제시한 VWF:RCo와 VWF:Ag이 50 IU/dL 미만인 경우로 정하였다[8]. 또한 VWF:Ag 혹은 VWF:RCo 검사 결과만 기준 이하인 경우는 가능성 있는 제 1형 폰빌레브란트병(possible type 1 VWD)으로 정의하였다. 제 2형 폰빌레브란트병은 VWF:RCo와 VWF:Ag의 비율이 0.7 미만인 경우 폰빌레브란트인자다량체, 리스토세틴유도혈소판응집을 통해 제 2A형, 제 2B형, 제 2M형, 제 2N형을 분류하였다 제 3형 폰빌레브란트병은 VWF:RCo와 VWF:Ag이 각 3 IU/dL 미만, FVIII:C이 10 IU/dL 미만이며 폰빌레브란트인자다량체의 전체 손실이 있을 경우 진단하였다.

4) 가족력

적어도 한 명의 제 1도 친척이 검사소견 상 폰빌레브란트병의 진단 기준에 맞으면 가족력이 있는 것으로 정하였다.

5) 출혈력

출혈력은 Rodeghiero 등이 2005년 개발한 설문조사[9]를 이용하였다. 코피, 멍, 가벼운 상처 출혈, 구강 출혈, 위장관

출혈, 산후 출혈, 근육 및 관절 출혈, 발치 후 출혈, 수술 후 출혈, 월경과다 등의 각 10개 항목에 대해 0점에서 3점까지 점수를 매긴 후 합산하여 출혈점수를 정하였고 남자성인은 출혈점수가 4점, 여자성인은 6점, 소아는 3점 이상일 때 의미 있는 출혈(significant bleeding)로 정하였다[10]. 단, 소아의 기준이 Elbatarny 등이 정한 기준으로는 18세 미만이었으나 우리나라의 통계를 위한 소아청소년 연령의 기준을 고려하여 본 연구에서는 19세 미만으로 설정하였다.

6) 통계적 방법

연령, 성별, 진단분류, 가족력 및 VWF:Ag 수치에 따른 출혈점수의 차이와 FVIII:C, VWF:Ag, VWF:RCo의 차이는 Independent t-test와 Analysis of variance (ANOVA)로 분석하였다. 연령과 성별, 유전자 검사결과와 가족력에 따른 의미 있는 출혈점수의 차이는 Chi-square test와 Fisher's exact test를 통해 검증하였다. 통계적 유의성은 Pvalue가 0.05 미만인 경우로 하였고 모든 통계분석은 IBM SPSS statistics version 24로 시행하였다.

7) 연구 윤리 심의

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

결 과

1) 임상적 특징

전체 환자 267명 중 진단 시 나이는 19세 미만의 소아가 228명(85.4%), 성인은 39명(14.6%)이었으며, 중앙 연령은 6세이다. 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 제 1형이 209명(78.3%)으로 이들 중 확정 제 1형 폰빌레브란트병이 58명(21.7%), 가능성 있는 제 1형 폰빌레브란트병이 151명(56.6%)이었다. 제 2형은 총 58명(21.7%)으로 제 2M형이 15명(5.6%), 제 2A형이 11명(4.1%), 제 2B형이 3명(1.1%)에 해당했고 제 2N형은 없었으며 분류되지 않은 제 2형이 29명(10.9%)로 가장 많았다(Table 1).

Table 1. Clinical characteristics of 267 patients diagnosed with VWD

Clinical characteristics		N	%
Age at diagnosis	Children (<19 yr)	228	85.4
	Adults (≥19 yr)	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
aPTT (seconds)	Median (range)	39.5 (11.5-160.8)	
FVIII:C (IU/dL)	Median (range)	52.0 (3.0-248.8)	

2) 진단 받은 경로

소아와 성인에서 진단 받은 경로에 대해 조사한 결과, 소아는 228명 중 125명(54.8%), 성인은 39명 중 23명(59%)으로 출혈 증상으로 진단받은 비율이 가장 크게 차지했다. 소아에서의 출혈 증상은 코피가 68명으로 가장 많았고 성인에서의 출혈 증상은 월경 과다가 7명으로 가장 많았다. 소아는 혈액 검사 상 이상소견이 99명(43.4%)으로 두 번째로 많은 경우에 해당했다. 대부분의 이상소견은 활성화부분트롬보플라스틴시간(activated partial thromboplastin time, aPTT)의 연장이었다. 반면 성인은 가족력으로 인해 검사하게 되어 진단받은 경우가 11명(28.2%)으로 두 번째로 많은 경우에 해당하였다(Table 2).

3) 유전자 검사결과

폰빌레브란트인자 유전자 검사는 전체 267명의 환자들 중 23명에서만 시행하였다. 23명 중 6명에서는 돌연변이가 없었으며 17명에서는 다양한 종류의 폰빌레브란트인자 돌연변이를 보였다. 이들 중 알려진 돌연변이 외에도 6명에서 새로운 돌연변이 [c. 4052G>A(p.Gly1351Asp), c.5170+5G>A, c.3390C>T(p.Pro1127_Gly1180delinsArg), c.2008C>T(p.Arg670Cys), c.6579G>C(p.Trp2193Cys), c.2574C>G(p.Cys858Trp)]가 발

견되었다. 돌연변이가 확인된 17명의 환자 중에서 제 1형 환자가 10명(58.8%), 제 2형 환자는 7명(41.2%)이었다(Table 3).

4) 진단 시 나이, 성별에 따른 FVIII:C, VWF:Ag, VWF:RCo 농도의 평균값

진단 시 나이와 성별에 따라서 FVIII:C, VWF:Ag 및 VWF:RCo 농도의 차이는 없었다(Table 4).

5) 가족력의 유무와 그에 따른 진단 시 나이 및 의미 있는 출혈

가족력이 있는 경우는 267명 중 56명(21%), 없는 경우는 211명(79%)이었다(Table 3). 이들 중 2대에 걸친 가족이 24가족, 3대에 걸친 가족이 5가족이었다. 가족력이 있는 경우에서 진단 나이 중앙값은 9세로 가족력이 없는 경우 중앙값 6세에 비해 더 많았고 의미 있는 출혈의 비율이 32.1% (18명)로 가족력이 없는 경우에서의 14.2% (30명)에 비해 더 높았다(Table 5).

6) 진단 시 나이, 성별, 혈액형, 질환 분류, VWF:Ag 수치에 따른 출혈점수

진단 시 나이, 성별, 혈액형, 진단 분류에 따라서는 출혈점수의 차이가 없었고 VWF:Ag 수치가 낮을수록 출혈 점수가 유의하게 높은 경향을 보였다($P=0.003$) (Table 6).

Table 2. Routes to diagnosis

Symptoms	Children (<19 yr)		Adults (≥19 yr)	
	N	%	N	%
Bleeding symptoms	125	54.8	23	59
Epistaxis	37/125		6/23	
Menorrhagia	14/125		7/23	
Preoperative laboratory tests	99	43.4	5	12.8
aPTT prolongation	89/99		3/5	
Family history	4	1.8	11	28.2
Total	228	100	39	100

Table 3. VWF gene study

VWF mutation	Positive N (%)	Negative N (%)	Total N (%)
Type 1	10 (66.7)	5 (33.3)	15 (100)
Type 2	7 (87.5)	1 (12.5)	8 (100)
Total N	17	6	23

Table 4. Mean value of FVIII:C, VWF:Ag, VWF:RCo according to the age of diagnosis, gender

		FVIII:C (IU/dL)	VWF:Ag (IU/dL)	VWF:RCo (IU/dL)
Age at diagnosis	Children (<19 yr)	59.6±35.3	44.3±20.8	40.5±27.0
	Adults (≥19 yr)	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

Table 5. Patients who have significant bleeding score according to the age, family history, gender, VWF mutation

		N	Patients with significant BS N (%)	P-value
Age at diagnosis	Children (< 19 yr)	228	46 (20.2)	0.024
	Adults (≥ 19 yr)	39	2 (5.1)	
Family history	Positive	56	18	0.002
	Negative	211	30	
Gender	Female	120	27 (22.5)	0.082
	Male	147	21 (14.3)	
VWF mutation	Positive	17	6 (35.3)	0.643
	Negative	6	3 (50)	

BS, bleeding score.

Table 6. Bleeding score according to the age, gender, blood type, VWD type and VWF:Ag level

		N	Mean ± SD	P-value
Age at diagnosis	Children (< 19 yr)	228	1.48 ± 1.52	0.42
	Adults (≥ 19 yr)	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) 진단 시 나이, 성별, 유전자 검사 결과에 따른 의미 있는 출혈점수

소아에서는 전체 228명 중 46명(20.2%)에서 의미 있는 출혈이 있었고 성인은 전체 39명 중 2명(5.1%)에서만 의미 있는 출혈이 있어 소아에서의 비율이 높았다($P=0.024$). 반면 성별과 유전자 검사 결과에 따라서는 의미 있는 출혈점수의 비율의 차이가 없었다(Table 5).

8) 진단 분류에 따른 치료

확정 제 1형 폰빌레브란트병 환자 58명 중 25명이 출혈로 치료받은 경험이 있었고 그 중 정맥 데스모프레신(1-deamino-8-D-arginin-vasopressin, DDAVP)으로 치료한 경우가 7명

(28%)로 가장 많았다. 가능성 있는 제 1형 폰빌레브란트병은 151명 중 18명이 출혈로 치료받은 경험이 있었으나 철분제 복용, 피임약 복용, 지혈제, 수혈, 소작, 압박 등의 다양한 방법으로 치료를 하였다. 제 2형 폰빌레브란트병 환자 58명 중에서는 15명이 출혈로 치료받은 경험이 있었고 이 중 VWF/FVIII 제제인 Immunate (Baxter AG, Vienna, Austria)로 치료를 받은 경우가 6명(40%)으로 가장 많았다(Table 7).

9) 각 병원에서 가능한 검사

FVIII:C은 11개 병원 중 6개 병원에서 자체검사가 가능했으나 나머지 5개 병원에서는 불가능하여 외주 의뢰를 통해 검사했다. VWF:RCo와 VWF:Ag은 폰빌레브란트병 진단과 분류에 필수적이거나 1개 병원을 제외하고 10개 병원에서 모두 외주

Table 7. Treatment according to the VWD Type

Treatment	Definite type	Possible type	Type 2
	1 (Total N = 58) N (%)	1 (Total N = 151) N (%)	(Total N = 58) N (%)
Intranasal desmopressin	5 (20)	2 (11.1)	2 (13.3)
IV desmopressin	7 (28)	2 (11.1)	3 (20)
VWF/Factor VIII concentrate	5 (20)	4 (22.2)	6 (40)
Others ^{a)}	8 (32)	10 (55.6)	4 (26.7)
Total	25 (43.1)	18 (11.9)	15 (25.9)

^{a)}Others: iron medication, oral contraceptive, tranexamic acid, transfusion, cauterization, packing.

의뢰를 통해 검사가 가능한 상태였다. 또한 폰빌레브란트인자 다량체는 11개 병원 전체에서 자체 검사가 불가능했다.

10) 혈우재단 등록률

본 연구에 포함된 267명의 환자들 중 한국혈우재단에 등록된 환자는 12명으로 등록률이 4.5% (12/267)에 불과하였다.

고 찰

2005년 개발도상국에서의 폰빌레브란트병 연구에서 폰빌레브란트병과 혈우병A 환자 수의 비는 평균 0.42로 조사한 바 있다[11]. 2017년 WFH에서 116개국의 폰빌레브란트병과 혈우병A 환자 수의 비도 0.48로 이와 유사한 수치를 보인 반면 우리나라에서는 폰빌레브란트병과 혈우병A 환자 수의 비가 0.08 (129/1687)로 혈우병A 환자에 비해 폰빌레브란트병 환자 수가 현저히 적었다. 더욱이 가까운 일본과 비교하여도 선천성 출혈질환 환자들 중 폰빌레브란트병 환자의 비율이 8,314명 중 1,285명으로 약 15.5%에 해당하는데 우리나라는 2,398명 중 129명으로 5.4%에 불과한 점을 종합하면 폰빌레브란트병으로 진단받지 못했거나 진단은 받았어도 한국혈우재단에 등록하지 않은 환자가 다수 있을 것으로 생각된다[5].

반면 폰빌레브란트병의 유병률은 진단 기준에 따라 달라질 수 있다. 미국혈액학회(American Society of Hematology, ASH) [12]와 영국혈우병센터의사협회(United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation, UKHCDO) [13]에 의하면 VWF:Ag 및 VWF:RCo가 30 IU/dL 미만인 경우를 제 1형 폰빌레브란트병의 혈액검사 기준으로 하였고 VWF:Ag이 30 IU/dL 이상 50 IU/dL 미만인 경우 낮은 농도의 폰빌레브란트인자(Low VWF)라고 하였다. 가능성 있는 폰빌레브란트병

(possible VWD)은 진단 기준에 따라 차이가 있으며 본 연구에서는 HSC의 기준을 따르며 기준 수치는 VWF:Ag과 VWF:RCo가 50 IU/dL 미만인 경우로 정하였기 때문에 가능성 있는 폰빌레브란트병 환자들 중 낮은 농도의 폰빌레브란트인자 환자가 포함되었다. 하지만 VWF:Ag의 기준을 높이면 치료가 필요한 환자임에도 진단에서 배제되는 경우는 줄일 수 있으나 정상인구의 약 2.5%가 가능성 있는 폰빌레브란트병으로 진단될 수 있다는 단점이 있다[14]. 또한 267명 중 2회의 검사를 한 사람은 99명으로 37.1%에서만 재검을 하였다.

폰빌레브란트병은 상염색체 유전에 의한 것이므로 성별 간 유병률의 차이는 없으나 월경과다 등의 증상이 여성의 진단률을 높일 것으로 알려져 있다[15,16]. 그러나 이전 설 등의 폰빌레브란트병 다기관 실태 조사에서는 성별 간 유병률의 차이가 유의하지 않았고[17] 본 연구에서도 남자 환자가 147명(55%)으로 오히려 여자 환자 120명(45%)보다 더 많았다. 이는 의사들의 폰빌레브란트병에 대한 관심이 적어 여성에서 월경과다 등의 출혈 증상이 있어도 의심하지 못한 경우가 많았기 때문으로 생각된다.

Joan Cox Gill 등이 제 1형 폰빌레브란트병으로 진단받은 114명의 환자들을 대상으로 혈액형을 조사한 결과 이들 중 O형이 88명(77%)으로 가장 많았고 A형이 21명(18%), B형이 5명(4%), AB형이 0명의 순서로 미국에서의 일반 인구 혈액형 비율(O형 45%, A형 45%, B형 7%, AB형 3%)과 비교하여 O형의 비율이 상대적으로 더 높게 확인된 바 있다[18]. 2015년 질병관리본부 통계에 따른 우리나라의 혈액형 분포는 A형이 34.4%, O형이 27.3%, B형이 26.8%, AB형이 11.5%의 순서이고 본 연구에서의 O형 환자는 136명 중 78명으로 57.4%를 차지해 미국에서의 연구와 마찬가지로 일반인구에 비해 폰빌레브란트병 환자군에서 O형의 비율이 더 높았다[19]. 이는 ABO 항원의 당화 차이로 인해 O형에서 폰빌레브란트인자의 수명이 짧기 때문으로 알려져 있다[20].

폰빌레브란트병은 어느 연령에서도 진단 가능하다고 알려져 있으며, 본 연구는 모든 연구자들이 소아청소년과 의사들이나 조사는 모든 연령에서의 폰빌레브란트병 환자를 대상으로 하였다. 그럼에도 불구하고 소아시기에 진단된 경우가 228명(85.4%)으로 성인이 되어서 진단된 39명(14.6%)보다 약 5.8배 더 많았다. 이전 다기관 실태조사에서는 173명의 환자들 중 소아가 57명(32.9%), 성인이 116명(67%)으로 소아에 비해 성인이 약 2배 더 많았던 결과와는 상이하다[18]. 이에 대해 첫째, 소아는 활동량이 많아 출혈증상이 생길 확률이 더 높았을 가능성이 있고 둘째, 본 연구에서는 폰빌레브란트인자 수치가 낮을수록 출혈점수가 유의하게 높게 측정된 점을 고려

하면 성인이 되면서 폰빌레브란트인자의 수치가 생리적으로 점차 증가해 출혈 증상이 저명하지 않았을 가능성이 원인으로 생각된다. 성인이 되어 진단된 39명 중에서도 10명은 자녀의 진단 이후 가족력 조사 과정에 진단된 경우로 평소에는 증상이 없어 스스로 병원을 방문하지 않았던 환자들이었다. 결론적으로 진단에 영향을 미치는 다양한 요인들을 고려하면 아직까지는 폰빌레브란트병이 소아나 성인 중 특정 시기에 진단될 가능성이 더 높은지에 대해 판단하기 어렵고 추후 조사에서 더 연구해볼 수 있을 것으로 생각된다.

진단 받은 경로로는 소아 환자 228명 중 99명(43.4%)이 이상 검사소견을 통해서였고 그 중에서도 aPTT의 연장이 89명으로 가장 많았다. 기존 폰빌레브란트병 소아에서 가장 흔한 증상으로 알려져 있는 코피와 멍은[21] 다음으로 많은 경우에 해당하였다(코피 68명(29.8%), 멍 53명(23.2%)). 이는 소아에서 수술 전 일괄적으로 혈액 검사를 확인하는 과정에서 폰빌레브란트병이 발견되는 비율이 많은 것으로 생각된다. 따라서 소아에서 혈액검사 상 단순히 aPTT의 연장만 있더라도 의료진은 적극적으로 출혈증상 문진과 추가 검사를 통해 선천성 응고질환을 감별하여야 하겠다. 성인에서 가장 흔한 증상은 월경과다로 알려져 있는데[22] 본 연구의 성인군에서도 가장 많은 비율(7명, 17.9%)을 차지했다.

폰빌레브란트병의 아형에 따른 빈도는 제 1형이 75-80%, 제 2형이 20-25%이고 제 3형은 매우 드물다고 알려져 있다[22]. 267명의 환자들 중 제 1형이 209명(78.3%), 제 2형이 58명(21.7%)으로 확인되어 통상적인 빈도와 유사한 결과였다. 그러나 일반적으로 제 2형 중에서는 제 2A형, 제 2B형, 제 2M형, 제 2N형의 순으로 많은데 본 환자군에서는 제 2M형, 제 2A형, 제 2B형, 제 2N형의 순이었고 분류되지 않은 제 2형이 가장 많았다. 이는 폰빌레브란트인자다량체와 리스토세틴 유도혈소판응집과 같은 추가 검사를 하지 않은 환자가 많아 제 2형의 세부분류에 어려움이 있었던 것으로 생각된다.

폰빌레브란트병이 상염색체 우성 혹은 열성 유전 질환임에도 불구하고 조사된 환자들 중에서는 21%(56명)에서만 가족력이 확인되었다. 또한, 가족력이 있는 환자군에서 진단나이 중앙값은 9세로 가족력이 없는 군에서 6세인 것에 비해 더 늦은 반면 의미 있는 출혈은 56명 중 18명(32.1%)으로 가족력이 없는 군에서 211명 중 30명(14.2%)인 것에 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 해당 가족들도 빠짐없이 출혈력을 조사하고 필

요하다면 혈액검사를 하는 과정이 필요하다.

조사된 환자들 중 23명에서 폰빌레브란트인자 유전자 검사를 시행하여 17명(73.9%)에서 돌연변이가 확인되었다. 제 1형 폰빌레브란트병 환자 15명 중 10명(66.7%)에서 돌연변이가 발견되어 제 1형 폰빌레브란트병 환자들 중 약 30%에서는 돌연변이가 발견되지 않았다는 이전 연구 내용과 비슷한 비율이었다[8,23-25]. 또한 유전자 검사를 시행한 제 2형 폰빌레브란트병 환자 8명 중 7명(87.5%)에서 돌연변이가 발견되어 발견율이 높았다. 하지만 이는 유전자 검사를 한 환자수가 많지 않아 결과 해석에 한계가 있다. 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 1형 폰빌레브란트병에서 VWF:Ag 수치는 나이가 들면서 생리적으로 증가하는데[26] 이것이 출혈점수의 감소로 이어지는 지에 대해서는 알려진 바 없다[22]. 본 환자군에서는 연령에 따른 VWF:Ag 수치의 차이는 유의하지 않았던 반면 의미 있는 출혈점수의 비율은 성인에서 더 낮아진 것으로 확인되었다. 이에 대해 VWF:Ag 수치와 출혈 점수가 본 연구에서는 반비례의 경향을 보인 것과 소아에서는 채혈 당시 울면서 스트레스를 많이 받아 VWF:Ag 수치가 높게 나올 수 있었다는 점을 감안하면 연령이 증가함에 따라 VWF:Ag 수치는 증가했을 것이고 궁극적으로 출혈점수의 감소에 영향을 미쳤을 것으로 생각된다. 하지만 본 연구에서는 출혈 점수를 담당 의사가 답변하였기 때문에 환자가 주관적으로 느낀 증상이 온전히 반영되지 않았을 가능성이 한계점으로 생각된다.

확정 제 1형 폰빌레브란트병에서는 데스모프레신을 경비도포나 정맥으로 주로 치료하였고 제 2형은 VWF/FVIII 제제를 주로 투여하였다. 반면 가능성 있는 제 1형 폰빌레브란트병은 철분제 복용, 피임약 복용, 지혈제, 수혈, 소작, 압박 등의 다양한 방법으로 치료를 하였다. 이는 진단이 명확하지 않아 질환 분류에 알맞은 치료를 조기에 시작하지 못했기 때문으로 예상된다.

외주검사의 높은 의존도가 진단의 정확성을 떨어뜨릴 수 있으며 특히 폰빌레브란트인자다량체 검사는 조사한 11개 병원에서 모두 외주검사로 진행되어 제 2형 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:RC₀ 검사는 내부검사로 하여 보다 정확한 폰빌레브란트병의 진단 및 형 분류를 도울 필요가 있다.

본 연구에서 가능성 있는 폰빌레브란트병을 포함하는 267

명의 환자들 중 한국혈우재단에 등록된 환자는 12명으로 등록률이 4.5%에 불과했고 이는 지난 다기관 국내 연구에서 확인한 등록률인 14%보다 더 낮은 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.

References

- Nichols WL, Hultin MB, James AH, 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.
- Rodeghiero F, Castaman G, Dini E. Epidemiological investigation of the prevalence of von Willebrand's disease. *Blood* 1987;69:454-9.
- Sadler JE, Mannucci PM, Berntorp E, et al. Impact, diagnosis and treatment of von Willebrand disease. *Thromb Haemost* 2000;84:160-74.
- Korea Hemophilia Foundation. 2017 Annual report Korea Hemophilia Foundation. Seoul, Korea: Korea Hemophilia Foundation, 2018. (Accessed October 1, 2018, at http://www.kohem.org/_data/board_list_file/8/2018/1806111743021.pdf)
- World Federation of Hemophilia. Report on the annual global survey 2017. Montreal, Canada: World Federation of Hemophilia, 2018. (Accessed October 1, 2018, at <https://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1714.pdf>)
- 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.
- 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.
- James PD, Notley C, Hegadom C, et al. The mutational spectrum of type 1 von Willebrand disease: Results from a Canadian cohort study. *Blood* 2007;109:145-54.
- Rodeghiero F, Castaman G, Tosetto 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.
- Elbatamy 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.
- Srivastava A, Rodeghiero F. Epidemiology of von Willebrand disease in developing countries. *Semin Thromb Hemost* 2005;31:569-76.
- Branchford BR, Di Paola J. Making a diagnosis of VWD. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012;2012:161-7.
- Laffan MA, Lester W, O'Donnell JS, et al. The diagnosis and management of von Willebrand disease: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol* 2014;167:453-65.
- Rodeghiero F, Castaman G, Tosetto A. How I treat von Willebrand disease. *Blood* 2009;114:1158-65.
- Kadir RA, Economides DL, Sabin CA, Owens D, Lee CA. Frequency of inherited bleeding disorders in women with menorrhagia. *Lancet* 1998;351:485-9.
- Miller CH, Philipp CS, Stein SF, et al. The spectrum of haemostatic characteristics of women with unexplained menorrhagia. *Haemophilia* 2011;17:e223-9.
- Seol JH, Kim HJ, Kim SK, et al. A multicenter study on Korean von Willebrand disease realities. *Clin Pediatr Hematol Oncol* 2017;24:93-100.
- Gill JC, Endres-Brooks J, Bauer PJ, Marks WJ Jr, Montgomery RR. The effect of ABO blood group on the diagnosis of von Willebrand disease. *Blood* 1987;69:1691-5.
- Oh JA, Na KI, Choi YS, Kim JN. Distribution analysis of ABO blood type by usage of diagnostic categories according to blood components. Cheongju, Korea: Korea Centers for Disease Control, 2015. (Accessed April 30, 2018, at https://www.cdc.go.kr/CDC/info/CdcKrInfo0301.jsp?menuIds=HOME001-MNU1154-MNU0005-MNU0037-MNU1380&q_type=&year=2015&cid=62472&pageNum=)
- Gallinaro L, Cattini MG, Sztukowska M, et al. A shorter von Willebrand factor survival in O blood group subjects explains how ABO determinants influence plasma von Willebrand factor. *Blood* 2008;111:3540-5.
- Sanders YV, Fijnvandraat K, Boender 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.
- Leebeek FW, Eikenboom JC. Von Willebrand's disease. *N Engl J Med* 2016;375:2067-80.
- Yawn B, Nichols WL, Rick ME. Diagnosis and management of von Willebrand disease: guidelines for primary care. *Am Fam Physician* 2009;80:1261-8.
- 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.

25. Batlle J, Pérez-Rodríguez A, Corrales I, 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.
26. 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.