

혈우병

(Hemophilia) D66-D68.4



↳ 희귀난치성질환 의료지원사업 대상 질환

관련 질환명

약 20년 전부터 알려진 폰 빌레블란드병은 일반인에게는 잘 알려져 있지 않지만 혈우병과 유사한 부분이 있다. 그 외에 혈액응고인자 결핍으로는 프로트롬빈(응고인자 II) 결핍, 피브리노젠(응고인자 I) 결핍 그리고 응고인자 V, VII, X, XII, XIII의 결핍이 있으며, 이들은 선천성 응고 장애 질환으로 분류되지만 혈우병에 포함되지는 않는다.

1. 개요

체내에는 출혈 시 정상적인 지혈 기전(혈관수축, 혈소판 흡착과 응괴, 혈액 내 응고인자의 상호작용)으로 출혈이 멎게 되는데, 이 세 가지 중에서 한 가지라도 부족하면 지혈이 잘 되지 않아서 출혈질환으로 나타나게 된다(그림 1). 혈액 내 응고인자들은 I~XIII 인자들로 구성되어 있으며 혈우병과 관련 있는 인자들은 VIII, IX 또는 XI 인자들이다. 혈우병은 각각의 해당 인자의 유전자(VIII과 IX 인자는 X 염색체, XI 인자는 4번 염색체)의 결함으로 발생하는 유전병이며, 세 가지 형(A형, B형, C형 혈우병)으로 나뉜다.

이 책자는 질병관리본부 국립보건연구원 희귀난치성질환센터에서 국민건강증진기금으로 제작한 희귀난치성질환 교육 자료입니다. 본 자료는 환자 및 일반인들에게 질환에 대한 이해를 돕기 위해 제작하였습니다.

더 많은 질환 정보는 희귀난치성질환센터 홈페이지 헬프라인에서 얻으실 수 있습니다.

http://helpline.cdc.go.kr

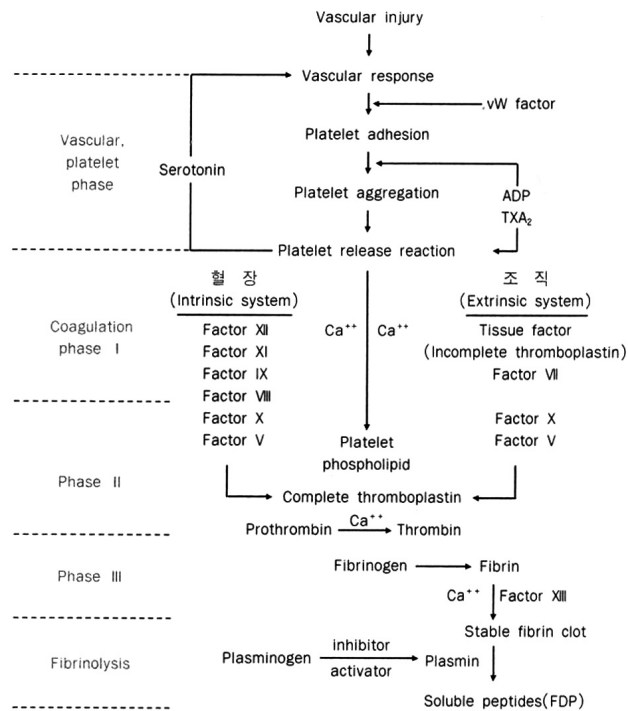


그림 1. 지혈 기전

기어 다니기 시작할 때부터 외상 부위 또는 피부 출혈로 발생한다.

출혈의 정도는 응고인자 결핍에 비례해서 나타나는데, 중증은 정상의 1% 미만에서 존재할 경우이며 출혈도 잦고 생명에 위협을 줄 수 있는 부위에 출혈을 잘 일으키기도 한다. 중등도는 1~5%, 경증은 6~25%에 해당되나 중증 환자들처럼 출혈이 심하지는 않다.

이런 정도의 차이는 어떤 유전자 결함을 가지고 있는지에 따라 다르게 나타나고, 억제인자(inhibitor, 일명 항체) 유무에 따라 다르다.

관절강 내 출혈(혈관절증)은 걸어 다니기 시작하면서 체중이 다리 관절에 실려 압력이 가해지므로 발생하게 되는데, 무릎, 발목 그리고 허벅지 관절에서 주로 발생하게 되며, 성장하면서 사용이 많이 되는 어깨, 팔목 그리고 팔꿈치 관절에서도 출혈이 자주 일어난다. 같은 관절에 출혈이 반복해서 일어나면 그 관절에 출혈이 더 잦게 되며(표적 관절), 출혈은 서서히 흡수되지만 잦은 경우에는 섬유소가 관절강 내 축적되어 관절이 원활하게 움직일 수 없어서 혈관절증(hemarthrosis)이 발생하여 장애인이 될 수 있다. 출혈은 근육 안에서도 발생될 수 있으며, 엉덩허리근(iliopsoas muscle) 내 출혈은 대량이어서 서혜부의 통증과 함께 혈액량 감소에 의한 쇼크를 유발할 수 있다.

생명에 위협을 초래하는 출혈은 목 부위나 장출혈 또는 뇌출혈이며 이러한 출혈들은 외상 등의 원인이 없더라도 중증 혈우병에서는 발생할 수 있고 응급 치료를 필요로 한다.

폰 빌레블란드 병은 대부분이 혈우병 보다는 증상이 경하나 드물게 중증 혈우병과 같이 심한 출혈과 혈관절증을 나타내기도 한다.

2. 증상

응고인자의 결핍으로 나타나는 혈우병의 증상은 신체 각 부위의 출혈 시 정상적으로 지혈이 되지 않아서 나타나는 것이다.

출혈의 시기는 태아에서도 일어날 수 있으며, 출생 시 산도를 통과하면서 외압에 의해 두개 내 출혈도 있을 수 있으나, 대부분은 어린이가

3. 원인

혈우병은 대부분 선천성(유전성)으로 발생되나, 환자 발생이 없었던 가족의 경우에도 돌연변이가 20~30%에서 나타날 수 있다. 아주 드물게는 유전인자의 결함 없이 후천성으로도 발생할 수 있다.

남아 5,000명에 1명꼴로 발생하고, A형이 85%, B형이 10~15% 차지하며, 인종적 발생빈도의 차이는 없다. 유전성일 경우에 A형과 B형 유전인자는 X-염색체 장완에 존재하며, X-염색체 열성으로 유전함으로써 결함 유전자를 가진 어머니(보인자)의 X-염색체가 아들에게로만 유전되어 태어나는 아들의 반이 환자가 되고 반은 정상아가 된다. 딸인 경우에는 반은 정상이고 반은 보인자 형태가 된다. 흔히들 혈우병은 남자에게서만 발생하는 것으로 알려져 있으나, 보인자 여자(어머니)와 남자 환자사이에서 태어나는 여자아이에게서나, 터너중후군에서도 매우 드물게 질환이 발생될 수 있다 (그림 2).

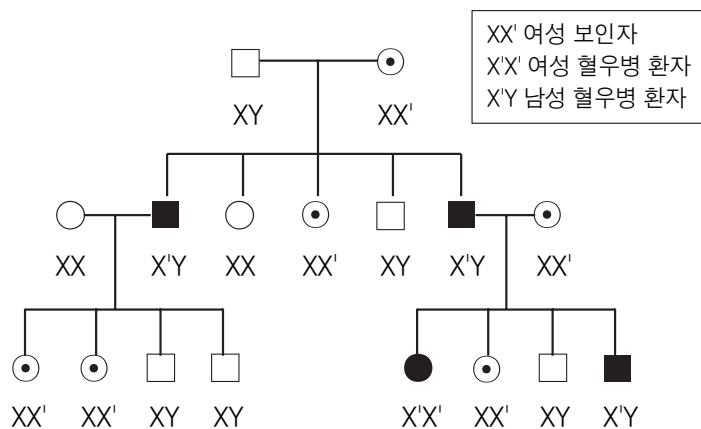


그림 2. 혈우병의 유전 양상

C형 혈우병은 드물며, A형과 B형 혈우병과 달리 상염색체 열성으로 유전되므로 부모 양측의 보인자로부터 태어나는 남녀 모두에서 발생되며 1/4의 이환율을 나타낸다.

폰 빌레블란드 병의 1, 2 그리고 3형 중에서 1형과 2형은 상염색체우성으로 유전되고, 3형은 상염색체열성으로 유전된다.

혈우병 환자의 10~25%에서 치료를 할 경우에 억제인자가 발생할 수 있으며 주된 원인은 환자의 유전자 결함, 치료 약제의 종류와 투여방법 등이 될 수 있다.

4. 진단

출혈 질환이 있는 환자에 대한 선별(screening) 검사로 일반 혈액검사, 출혈시간, 프로트롬빈 시간, 부분 트롬보플라스틴 시간 등이 있으며 혈우병 A, B 그리고 C형은 부분 트롬보플라스틴 검사만 이상(연장)으로 나타나고 나머지는 정상이다. 혈우병의 확진은 해당 응고인자 즉 VIII, IX 또는 XI의 정량검사에서 가능하며 정상치 보다 크게 떨어져 있으며 대부분이 25% 이하로 나타나며, 어머니가 보인자인 경우에 해당 응고인자가 정상의 50~60%이다. 최근에는 유전자 검사로 그 결함을 밝힘으로써 가계도 조사에 활용하고 있으며, 태아 혈액검사와 함께 산전 진단도 가능하다.

5. 치료

치료의 목적은 지혈에 있다. 혈우병의 형에 따라 투여 약제가 다르며, 출혈 부위에 따라 투여량과 방법이 다르다.

과거에는 전혈과 혈장이 사용되었으나 이로 인한 부작용과 합병증이 문제가 되어 왔으며, 1970년대부터 국내에서도 혈장에서 추출한 해당 응고인자를 생산함으로써 A형 혈우병에서는 농축 VIII인자, B형 혈우병에서는 농축 IX인자를 투여하여 효과적이었다. 최근에는 유전자 재조합 제품을 생산함으로써 진일보하였다. 근본적인 치료를 위해 유전자 치료가 대두되었으나 해당 유전의 크기가 커 아직은 시험 단계에 있다.

억제인자[Bethesda unit (BU)로 표현] 발생환자에서의 치료 방법은 5BU 까지는 농축 응고인자의 대량 투여, 6BU 이상은 by-pass 제품인 APCC(FEIBA)나 활성화 VII인자(NovoSeven)를 투여한다.

장기적인 경우에는 면역내성유도 [immune tolerance induction (ITI)] 요법을 하여 근본적으로 해결하기도 한다.

경직된 관절은 물리 치료를 시행하면 도움이 될 수 있고, 심한경우 활막제거술, 인공 관절 치환술 등의 수술적 방법도 시행할 수 있다.

일반적인 형별 그리고 출혈 부위별 치료는 도표와 같다 (표 1).

표 1. 혈우병의 치료

출혈의 형태	혈우병A	혈우병B
관절강 내 출혈 ^①	VIII 인자 20~40 U/kg 투여 ^② : 조기 치료시 15 U/kg 투여. 관절이 정상화될 때까지 매일 동량 반복 투여, 7~10일간 격일로 추가 치료, 예방 치료 고려	IX 인자 40 U/kg 투여 ^③ : 조기 치료시 30 U/kg 투여, 관절이 정상화될 때까지 매일 동량 반복 투여, 7~10일간 격일로 추가 치료, 예방 치료 고려
근육 내 또는 상당량의 피하 내 혈종	VIII 인자 20 U/kg 투여 : 증상 완화시까지 격일 치료	IX 인자 40 U/kg 투여 ^④ : 증상 완화시까지 2~3일 간격으로 치료 고려
구강 내, 유치 또는 치아 발치	VIII 인자 20 U/kg 투여 : 항섬유소 용해 인자 치료 ; 흔들리는 유치 제거	IX 인자 40 U/kg 투여 ^⑤ : 항섬유소 용해 인자 치료 ; 흔들리는 유치 제거
비출혈	15~20분간 압박 : petrolatum 거즈로 막음 ; 항섬유소 용해 인자 치료 ; 상기 치료 실패시 VIII 인자 20 U/kg 투여	15~20분간 압박 : petrolatum 거즈로 막음 ; 항섬유소 용해 인자 치료 ^⑥ : 상기 치료 실패시 IX 인자 30 U/kg 투여 ^⑦
주요 수술, 치명적인 출혈 (예 : 중추 신경계, 소화기, 기도)	VIII 인자 50~75 U/kg 투여 : 24 시간 동안 VIII 인자 100 U/dL 이상 유지 위해 2~3 U/kg 시간 연속 주입. 다음 5~7일간 VIII 인자 50 U/kg 이상 유지 위해 2~3 U/kg 시간 연속 주입. 다음 5~7일간 VIII 인자 30 U/dL 이상 유지	IX 인자 120 U/kg 투여 ^⑧ : 5~7일간 IX 인자 40 U/dL 이상 유지 위해 12~24시간마다 50~60 U/kg 투여 ; 다음 5일간 IX 인자 30U/dL 이상 유지
엉덩허리근 내 출혈	VIII 인자 50 U/kg 투여, 증상 소실될 때까지 12시간마다 25 U/kg 투여, 총 10~14일간 격일로 20 U/kg 투여 ^⑨	IX 인자 120 U/kg 투여 : 증상 소실될 때까지 IX 인자 40 U/dL 이상 유지 위해 12~24시간마다 50~60 U/kg 투여 ; 총 10~14일간 격일로 40~50 U/kg 투여 ^⑩
혈뇨	활동 제한 : 수액 치료를 유지량의 150% ; 1~2일 이내에 증상 완화되지 않으면 VIII 인자 20 U/kg 투여 ; 이후에도 증상 지속시 prednisone 치료(HIV 비감염자인 경우)	활동 제한 : 수액 치료를 유지량의 150% ^⑪ ; 1~2일 이내에 증상 완화되지 않으면 IX 인자 40 U/kg 투여 ; 이후에도 증상 지속시 prednisone 치료(HIV 비감염자인 경우)

출혈의 형태	혈우병A	혈우병B
예방적 치료	최저치를 1% 이상 유지하기 위해 VIII 인자를 격일로 20 U/kg 투여	최저치를 1% 이상 유지하기 위해 IX 인자를 2~3일 간격으로 30 U/kg 투여*

- ① 고관절 내 출혈인 경우, 장두골의 무혈성 괴사를 방지하기 위해 흡연술 여부에 대한 정형외과 진료 고려
- ② 경증 및 중등도 혈우병 환자인 경우, 환자의 VIII 인자에 대한 지혈 반응 정도를 알고 있는 경우, VIII 인자 대신 desmopressin, 0.3 µg/kg 사용 ; 반복 용량 사용시 빠른 내성에 대한 VIII 인자치 측정 필요
- ③ 프로트롬빈 합성 인자 주입시 4~6시간 이후까지 항섬유소 용해 인자 투여 금지
- ④ 치료 중단 전에 방사선과적 검사의 반복 시행 필요
- ⑤ 합성 IX 인자 사용시 정량대로 투여 : 혈장 추출 IX 인자 사용시 정량의 70%만 투여
- ⑥ IX 인자의 반복 투여가 필요한 경우 고도로 정제된 IX 인자 사용 필요

6. 합병증

출혈 자체로 인한 후유증으로는 같은 관절에 반복적인 출혈에 의해 발생하는 혈관절증이 있다. 이로 인한 장애로 생활에 지대한 영향을 미칠 수 있으며, 뇌출혈로 인한 사망 또는 신체 장애의 후유증으로 고생한다. 치료 합병증으로는 혈액제제 투여로 인한 바이러스 감염(B, C형 간염, 성병, 후천성면역결핍증, vCJ병)과 억제인자 발생 등이 있다.

7. 자주하는 질문

Q 혈우병은 반드시 유전하나요?

A 70~80%는 어머니 보인자 유전자가 아들에게 전해져서 발생하지만, 20~30%는 돌연변이에 의해 발생하므로 그 가계에서 유전질환이 시작됩니다.

Q 관절 출혈은 어떻게 알 수 있나요?

A 반복 출혈이 되면 환자 자신이 통증을 느낄 수 있고, 이는 중요한 증상입니다. 그리고 약물 주입 후 지혈이 될 경우에 이 통증은 없어지기 시작합니다. 또한 출혈이 심하면 부풀어 오릅니다.

Q 혈우병과 폰 빌레블란드 병은 같은 질환인가요?

A 유전적으로 병인이 다르며 유전방식도 다릅니다. 혈우병은 응고인자 VIII의 저분자량물질(pro-coagulant)만 감소하므로 발생하는 출혈성 질환이고, 폰 빌레블란드 병은 저분자량물질 뿐 아니라 고분자량물질(폰 빌레블란드 인자)도 함께 감소하여 혈소판 흡착능력까지 같이 떨어져서 지혈지장이 있는 질환인데 후자가 증상이 경하게 나타나서 자신이 환자인지 모르고 평생을 살아가기도 하지만 사고나 수술시 지혈문제로 당황할 수 있습니다.

Q 억제인자는 왜 발생하나요?

A 아직 정확한 기전은 밝혀져 있지 않지만, 특이한 유전자 형태일 때 발생률이 높다고 알려져 있습니다. 사용 약제에 따라 발생률이 다르다는 보고도 있으며 투여 방법과도 관련이 있을 수 있다는 보고도 있습니다. 유전자 재조합제품을 사용하더라도 발생할 수 있습니다.

Q 유전자 치료는 언제쯤 보편화될 수 있습니까?

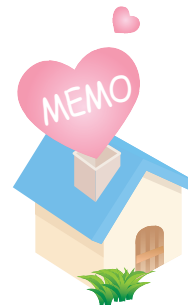
A 1988년 미국에서 adenosine deaminase 결핍에 의한 중증 면역결핍증 환아에게서 유전자치료(자기의 세포를 시험관에서 정상 해당 유전자를 넣어 다시 체내로 주입하는 방법)가 성공한 이후 혈우병을 비롯한 많은 유전 대사이상 질환에서 시험적으로 실시되어 왔으나, A형 혈우병인 경우에 해당 유전자의 크기(185Kd)가 커서 쉽지가 않으며 B형의 경우도 쉽지가 않아 아직은 효과적인 치료법으로 인정하기는 어렵습니다. 최근 간이식 후 혈우병인자가 올라갔다는 신문기사도 있었으나 이식 후유증 등 극복해야 할 많은 문제점을 가지고 있습니다.

8. 참고문헌 및 사이트

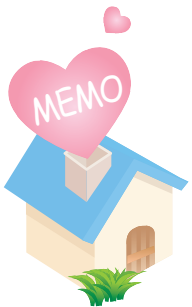
- 안효섭. 홍창의 소아과학 9판, 2007 ; 796-809
- <http://www.kohem.org>

9. 원고집필자

- 경북대학교병원 소아과 이건수 교수



- | | |
|---|--|
| # 1 강직성척추염
Ankylosing spondylitis | # 11 다발성경화증
Multiple sclerosis |
| # 2 고세병
Gaucher disease | # 12 랑거한스 세포조직구 증식증
Langerhans cell histiocytosis |
| # 3 다이아몬드 블랙판 빈혈
Diamond blackfan anemia | # 13 레트증후군
Rett's syndrome |
| # 4 망막색소변성
Retinitis pigmentosa, RP | # 14 루프스
Lupus |
| # 5 베체트병
Behcet's disease | # 15 신경섬유종증
Neurofibromatosis |
| # 6 복합부위통증증후군
Complex regional pain syndrome, CRPS | # 16 중증복합면역결핍증
Severe combined immunodeficiency |
| # 7 연골무형성증
Achondroplasia | # 17 터너증후군
Turner syndrome |
| # 8 연골형성저하증
Hypochondroplasia | # 18 파브리병
Fabry's disease |
| # 9 파킨슨병
Parkinson's disease | # 19 폼페병
Pompe disease |
| # 10 판코니빈혈
Fanconi anemia | # 20 헌터병
Hunter syndrome |



2007년 12월 인쇄

2007년 12월 발행

발행처 : 질병관리본부 국립보건연구원 희귀난치성질환센터

<http://helpline.cdc.go.kr>

* 저작권법에 의해 본 자료의 무단복사 및 전제는 불법행위임.
