



혈우병(Hemophilia)



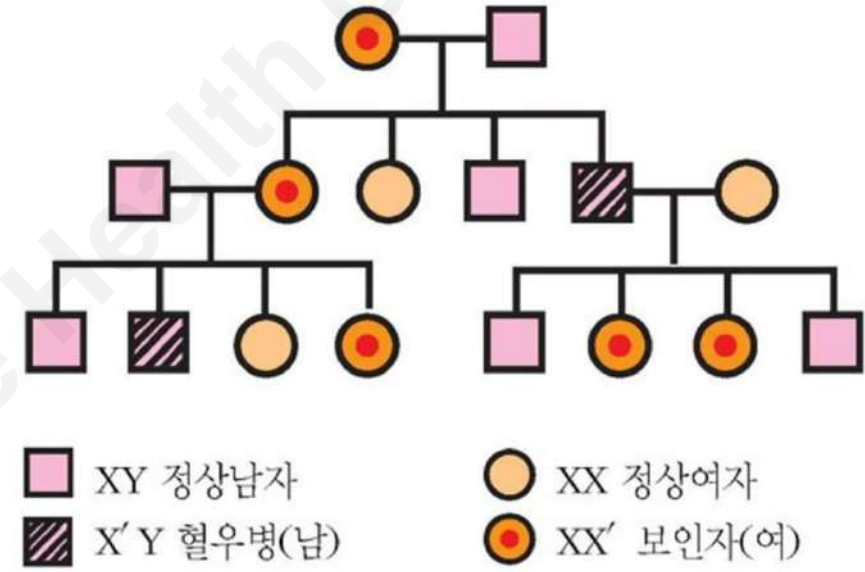
CONTENTS

1. 혈우병의 개요
2. 혈우병의 유형
3. 혈우병의 현황
4. 혈우병의 원인
5. 혈우병의 진단
6. 혈우병의 증상
7. 혈우병의 합병증
8. 혈우병의 치료
9. 혈우병 Q&A



개요(1)

- ✓ 질병분류: 혈액 및 조혈기관의 질환과 면역 메커니즘을 침범한 특정장애
- ✓ 원인: X-연관 열성 유전으로 A형은 X 염색체의 긴 팔(장완)에 위치(Xq28)하는 유전자 F8 돌연변이로 VIII 혈액응고인자 결핍(factor VIII deficiency), B형은 X 염색체의 장완에 위치(Xq27.1-q27.2)하는 유전자 F9 돌연변이로 IX 혈액응고인자 결핍(factor IX deficiency, Christmas disease), C형은 상염색체 열성 유전으로 4번 염색체의 장완 위치(4q35)의 돌연변이로 XI 인자 결핍(factor XI deficiency)



혈우병(A 또는 B의 계도)

출처: 생명과학대사전



개요(2)

HEMOPHILIA

BLOOD

LOVE

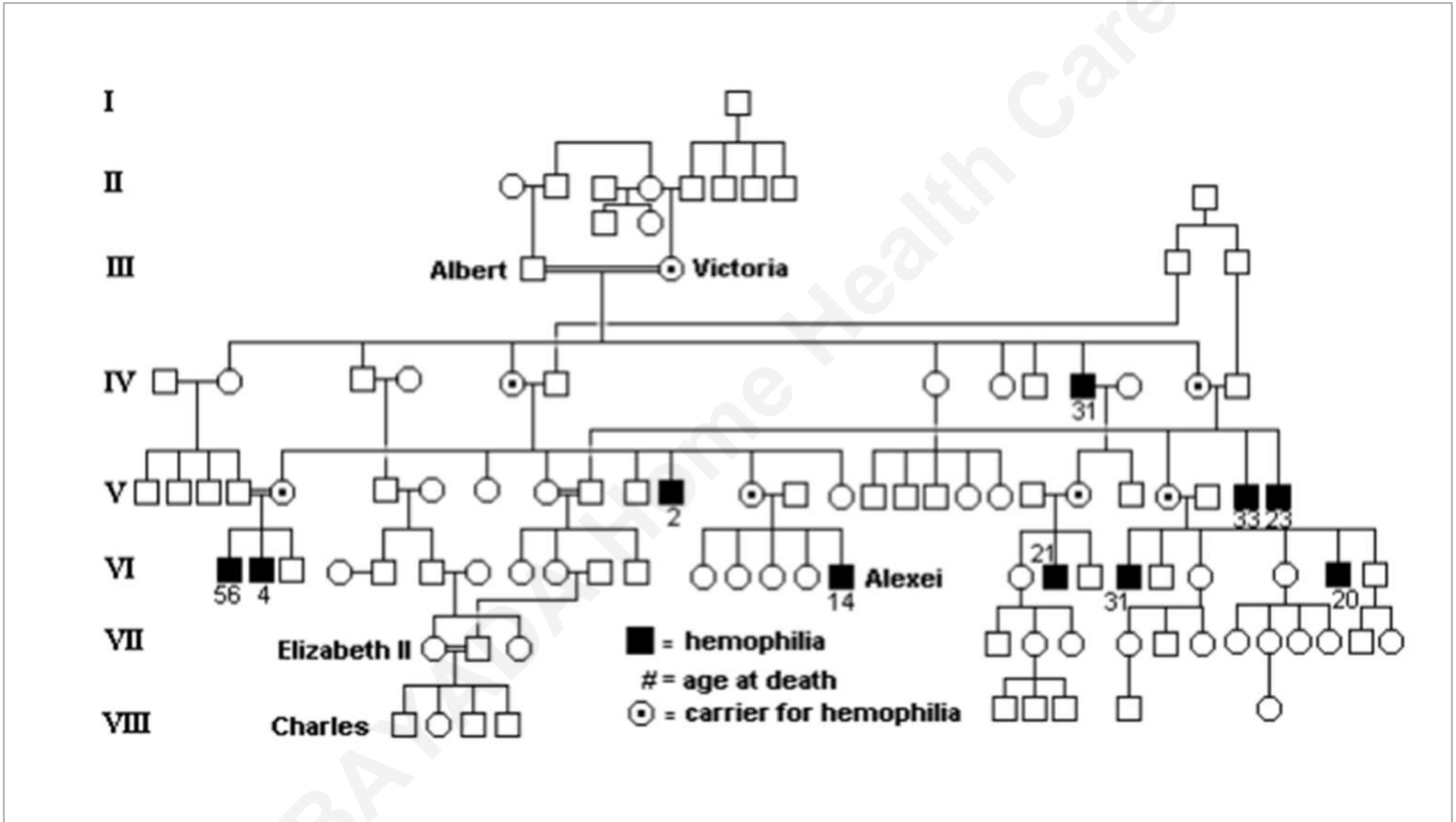
- 서기 5세기경 바빌로니아 탈무드에 처음 기록됨
- 서기 2세기경 유대인 랍비였던 레베(Rebbe)는 여인의 첫째, 둘째 아들이 할레를 받다가 죽게 되면서 셋째 아들은 할레를 받지 말도록 하였음
- 1828년 독일인 의사 손라인(Shönlein)에 의해 병명이 명명되었음
- 국제적으로 널리 알려지게 된 계기는 빅토리아 여왕(A.D. 1891-1901)의 비극이었음
- 1960년대 초까지 평균 수명 약 25세, 현재는 혈액응고인자 제제의 개발과 대량 생산의 가능으로 AIDS에 걸리지 않는다면 일반인과 다르지 않음

<https://www.youtube.com/watch?v=nkC1vZaUpxs>
http://health.cdc.go.kr/health/mobileweb/content/group_view.jsp?CID=B066319617



[참고]

Hemophilia in the descendants of Queen Victoria



https://en.wikipedia.org/wiki/Haemophilia_in_European_royalty#/media/File:Haemophilia_of_Queen_Victoria_-_family_tree_by_shakko.jpg
<https://www.ptbeach.com/cms/lib/NJ01000839/Centricity/Domain/113/Biology%20labs%20and%20handouts/royal%20hemophilia%20pedigree%20with%20questions.pdf>



유형

- ✓ 혈우병은 약 10,000 명 중 한 명 꼴로 발생
- ✓ 부족한 응고인자의 종류에 따라 혈우병 A형과 혈우병 B형로 분류됨
- ✓ 혈액응고질환의 혈우병 A형이 전체의 95%를, 그 외 다른 나머지 혈액응고질환이 5%를 차지
- ✓ 혈우병 A형이 B형보다 약 5~8배 정도 발생 빈도가 높으며, 우리나라의 경우는 6배 정도 높음

• 혈우병 A형

- 응고인자 VIII 인자 결핍(factor VIII deficiency)이 원인
- 환자의 20~30%는 가족력 없이 돌연변이에 의하여 발생
- 발생 빈도는 출생 남아 4,000~1만 명당 1명

• 혈우병 B형

- 응고인자 IX 인자 결핍(factor VIII deficiency)이 원인, 두 번째로 많은 유전성 혈액 응고 장애 질환
- 출혈 증상은 성인보다는 아동과 청소년에게 심하게 나타남
- 보인자인 여성 중 10%는 증상이 가법지만 출혈의 위험이 있으며, 발생 빈도는 출생 남아 2만~2만 5,000명당 1명

• 폰 빌레브란트 병

(Von Willebrand disease, VWD)

- 1926년 이 질환을 기술한 핀란드의 의사 에리크 아돌프 폰 빌레브란트의 이름에서 유래
- 인간에게 발병하는 가장 흔한 유전성 응고장애 질환으로 유전 외 다른 의학적 질환에 의해 발생하는 경우도 있음
- ‘VWD 제1형, VWD 제2형, VWD 제3형’으로 3가지 유형이 있으며, 제2형의 경우 다양한 아형이 있음
- VWD 제1형은 가장 흔한 형태의 질환이며, 코피 같은 사소한 출혈 증상을 보이지만 심각한 증상 등 증상이 다양함

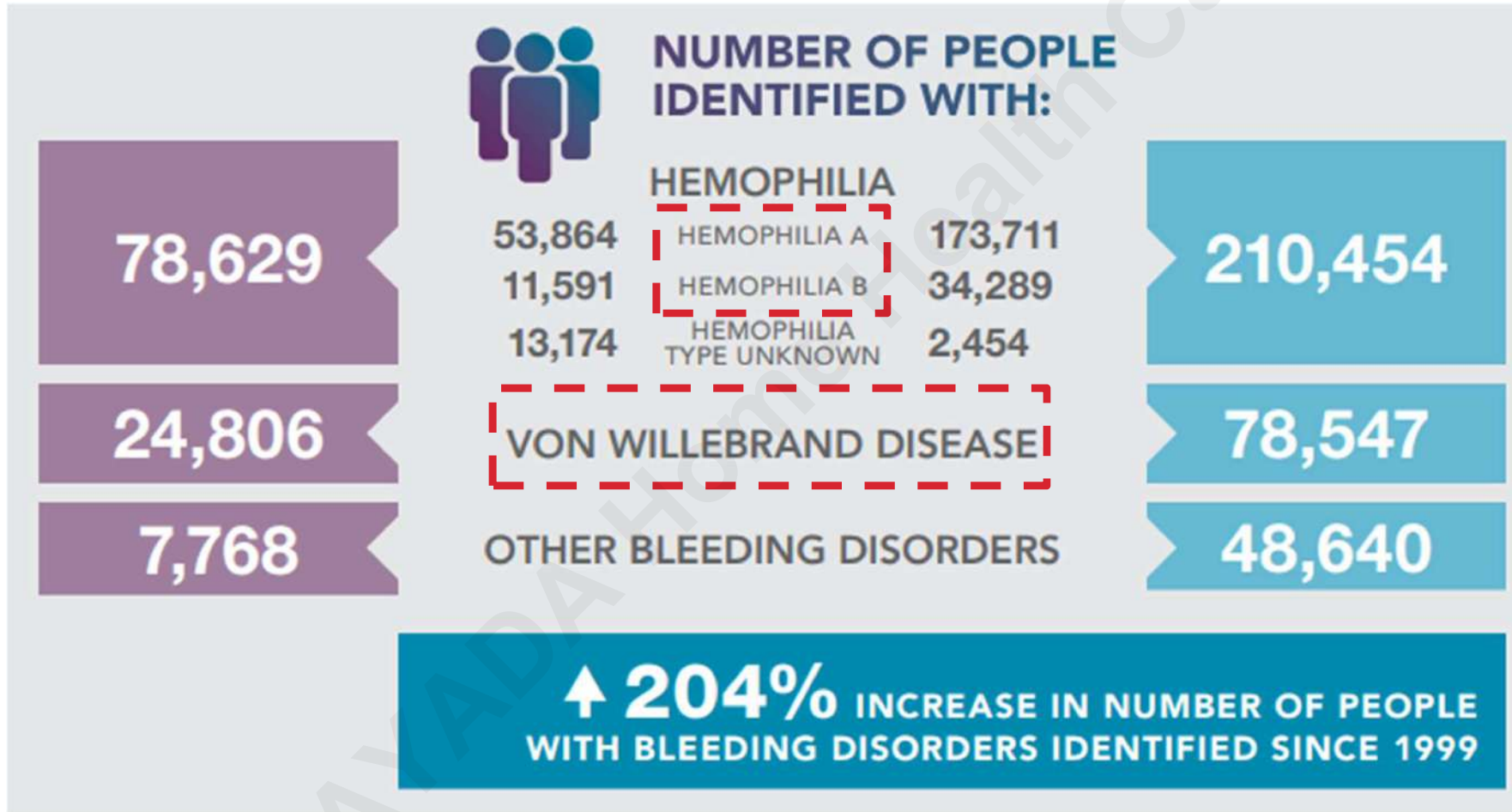
<https://www.amc.seoul.kr/asan/healthinfo/disease/diseaseDetail.do?contentId=32367>

혈우병 - 혈액 질환 - MSD 매뉴얼 - 일반인용 (msdmanuals.com)

폰 빌레브란트 병 - 위키백과 (wikipedia.org)



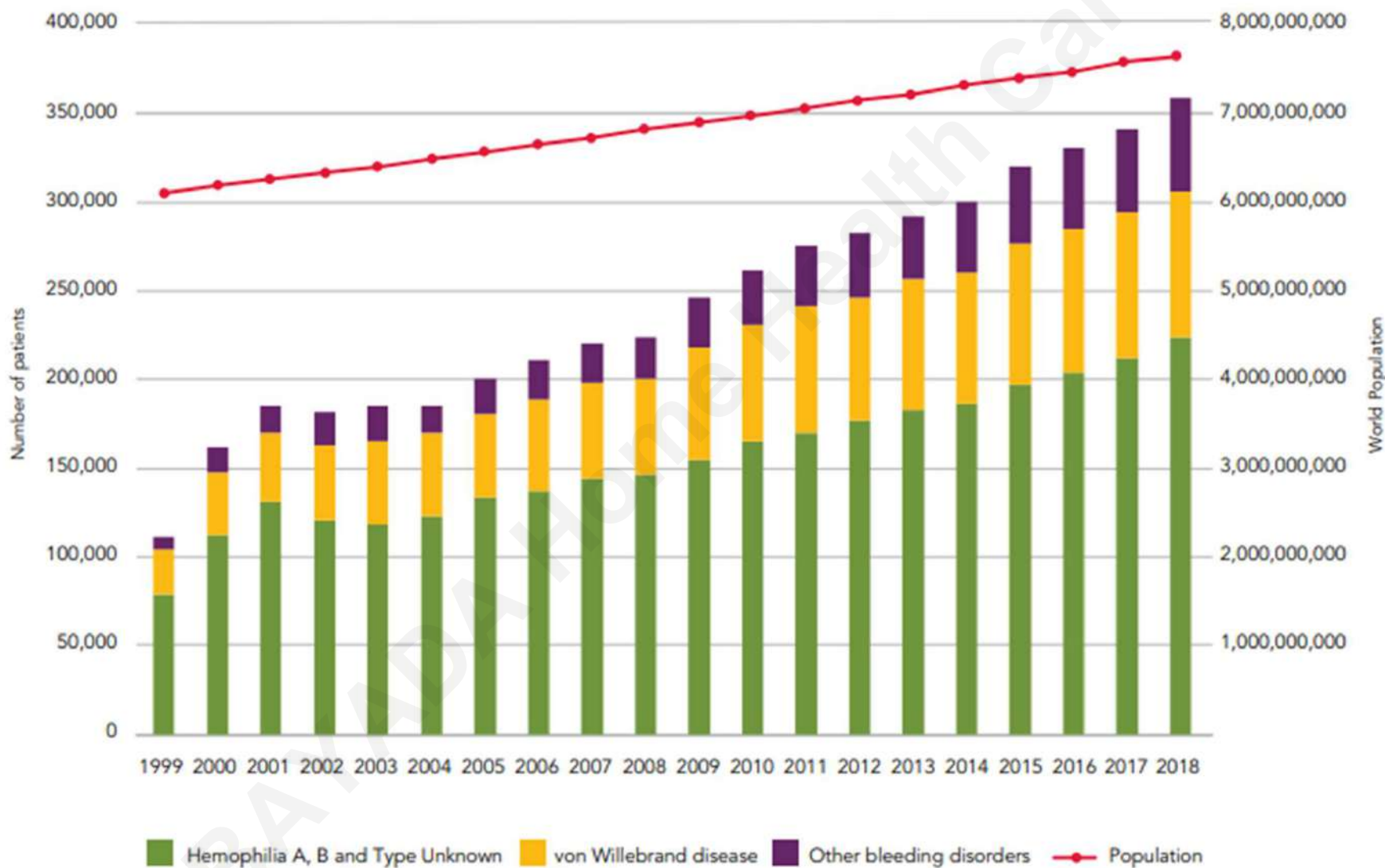
현황: 1999~2018년(1)



<http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1731.pdf>



현황: 1999~2018년(2)



Report on the annual global survey 2018



국내 현황: 등록환자(2019.12.31 기준)

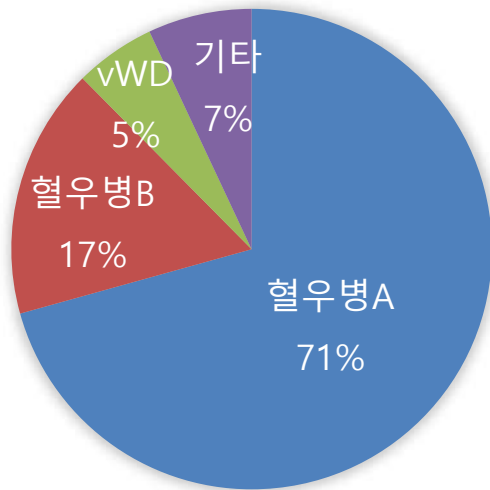
구분	인원	비율	2019년 신규등록인원	비율
혈우병 A	1,746	69.6%	29	50.0%
혈우병 B	434	17.3%	8	13.8%
vWD	146	5.8%	11	19.0%
I 인자 결핍증	49	2.0%	5	8.6%
V 인자 결핍증	8	0.3%	1	1.7%
VII 인자 결핍증	7	0.3%	0	0.0%
X 인자 결핍증	2	0.1%	0	0.0%
XI 인자 결핍증	25	1.0%	2	3.4%
XII 인자 결핍증	4	0.2%	0	0.0%
XIII 인자 결핍증	5	0.2%	0	0.0%
복합인자 결핍증	3	0.1%	0	0.0%
후천성 인자 결핍증	16	0.6%	0	0.0%
기타	64	2.6%	2	3.4%
계	2,509	100.0%	58	100.0%

63.8%



국내 현황: 연도별 등록환자(2019.12.31 기준)

누적 등록환자



연도	혈우병A	혈우병B	vWD	기타	등록소계	사망자	계
1991	589	104	1	4	698	2	696
1992	138	18	0	2	158	6	152
1993	83	13	1	4	101	5	96
1994	94	14	4	0	112	6	106
1995	54	9	5	2	70	6	64
1996	66	9	4	2	81	4	77
1997	63	13	5	2	83	7	76
1998	44	12	10	3	69	9	60
1999	65	12	0	3	80	4	76
2000	55	14	3	6	78	8	70
2001	39	10	10	11	70	8	62
2002	42	10	8	8	68	7	61
2003	30	17	4	8	59	10	49
2004	41	19	6	12	78	6	72
2005	41	20	6	12	79	7	72
2006	41	10	2	10	63	4	59
2007	37	12	1	8	58	7	51
2008	35	16	2	10	63	11	52
2009	40	12	5	6	63	11	52
2010	20	7	4	12	43	7	36
2011	36	14	5	9	64	7	57
2012	33	13	6	5	57	13	44
2013	25	13	9	7	54	7	47
2014	39	18	5	4	66	8	58
2015	33	13	8	9	63	11	52
2016	34	11	9	5	59	6	53
2017	32	7	6	6	51	6	45
2018	40	11	7	10	68	7	61
2019	29	8	11	10	58	5	53
계	1,918	459	147	190	2,714	205	2,509

2019 혈우재단백서 <http://www.kohem.org/>



국내 현황: 지역별 등록환자(2019.12.31 기준)

지역	혈우병 A	혈우병 B	vWD	기타	계	비율
서울	370	80	36	54	540	21.5%
경기	455	105	35	53	648	25.8%
인천	77	19	11	12	119	4.7%
부산	106	26	3	5	140	5.6%
대구	91	17	5	4	117	4.7%
광주	65	30	13	5	113	4.5%
대전	61	8	0	3	72	2.9%
울산	33	2	2	5	42	1.7%
강원	62	14	3	3	82	3.3%
경남	115	24	3	9	151	6.0%
경북	68	23	18	9	118	4.7%
전남	55	32	4	4	95	3.8%
전북	60	11	3	7	81	3.2%
충남	69	26	8	5	108	4.3%
충북	49	13	2	5	69	2.8%
제주	10	4	0	0	14	0.6%
계	1,746	434	146	183	2,509	100.0%

47.3%



국내 현황: 연령별 등록환자(2019.12.31 기준)

연령	혈우병 A	혈우병 B	vWD	기타	계	비율
0~4	68	11	3	3	85	3.4%
5~9	108	34	7	8	157	6.3%
10~14	109	35	8	15	167	6.7%
15~19	144	46	17	19	226	9.0%
20~24	178	55	19	29	281	11.2%
25~29	225	39	20	20	304	12.1%
30~34	160	38	19	19	236	9.4%
35~39	172	39	12	9	232	9.2%
40~44	163	38	10	9	220	8.8%
45~49	137	26	6	10	179	7.1%
50~54	107	30	9	11	157	6.3%
55~59	65	13	4	5	87	3.5%
60~64	60	12	1	6	79	3.1%
65~69	23	8	3	7	41	1.6%
70~74	13	3	4	5	25	1.0%
75~79	7	2	3	3	15	0.6%
80세 이상	7	5	1	5	18	0.7%
계	1,746	434	146	183	2,509	100.0%

23.3%



원인(1)

1. 지혈 기전



http://health.cdc.go.kr/health/mobileweb/content/group_view.jsp?CID=B066319617
<http://m.amc.seoul.kr/asan/mobile/healthinfo/body/bodyDetail.do?bodyId=98&partId=B000020>



원인(2)

1. 지혈 기전

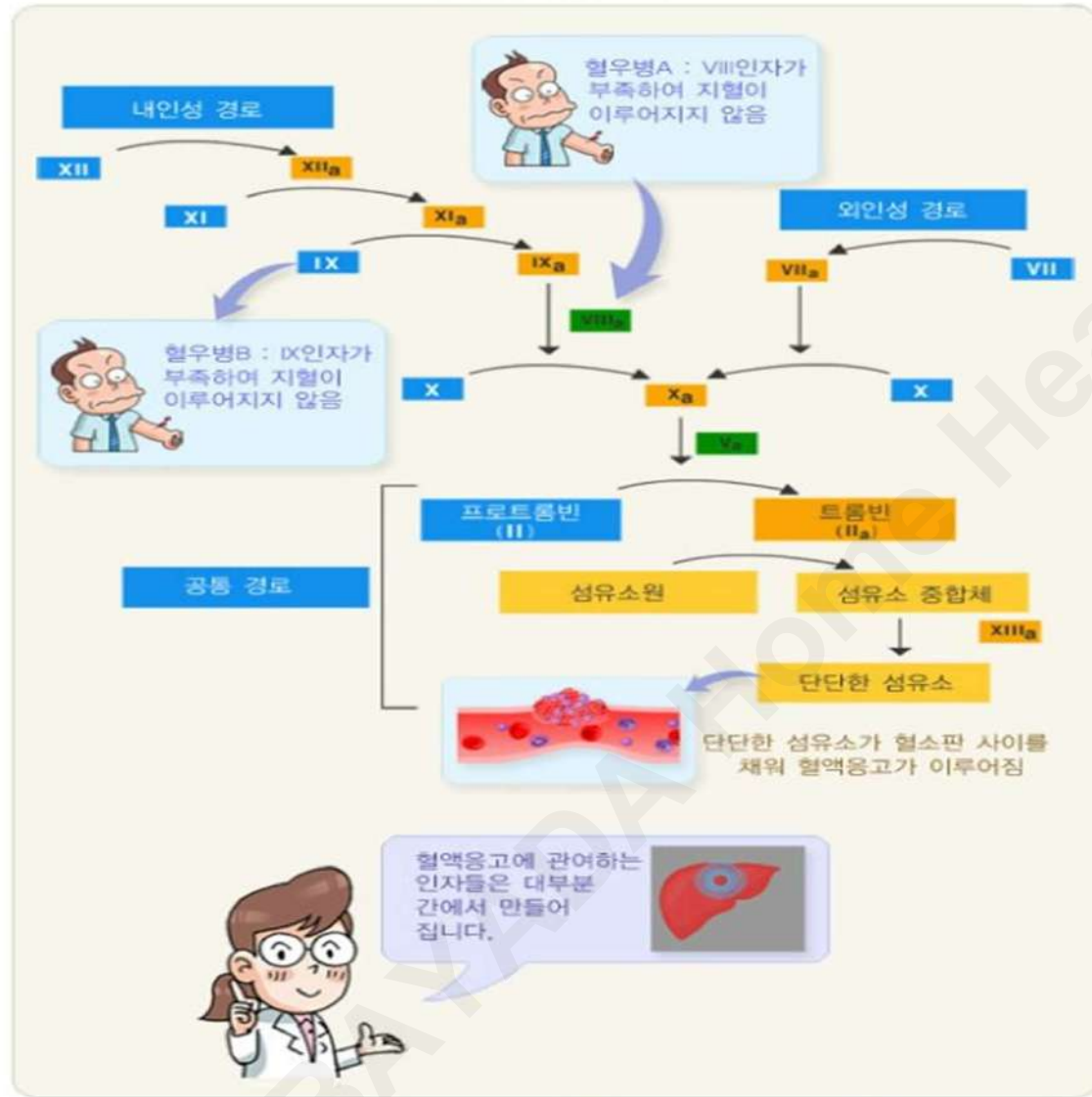
혈우병A →
혈우병B →

혈장 응고계의 단백질	다른 이름
I	fibrinogen
II	prothrombin
III	tissue thromboplastin, tissue factor
IV	calcium
V	proaccelerin, labile factor
VII	proconvertin, stable factor
VIII	antihemophilic factor
IX	Christmas factor, plasma thromboplastin component
X	Stuart-Prower factor
XI	plasma thromboplastin antecedent
XII	Hageman factor
XIII	fibrin stabilizing factor

http://health.cdc.go.kr/health/mobileweb/content/group_view.jsp?CID=B066319617
<http://m.amc.seoul.kr/asan/mobile/healthinfo/body/bodyDetail.do?bodyId=98&partId=B000020>



[참고] 혈장 응고계





원인(3)

- 혈장 응고계의 지혈 기전: 내인성 경로(intrinsic pathway), 외인성 경로(extrinsic pathway), 공통경로(common pathway)로 구성된 폭포수 이론으로 설명되어 왔음
 - 내인성 경로: 혈액 자체에서 시작
 - 외인성 경로: 혈관벽이나 주위조직 손상으로 시작

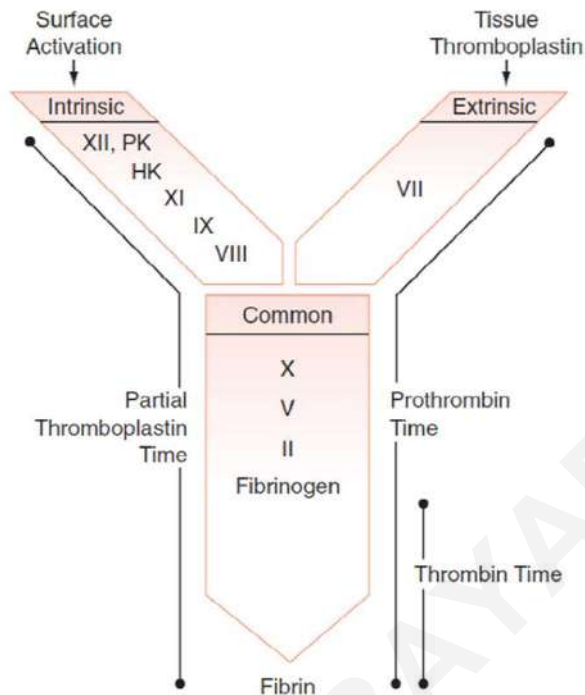
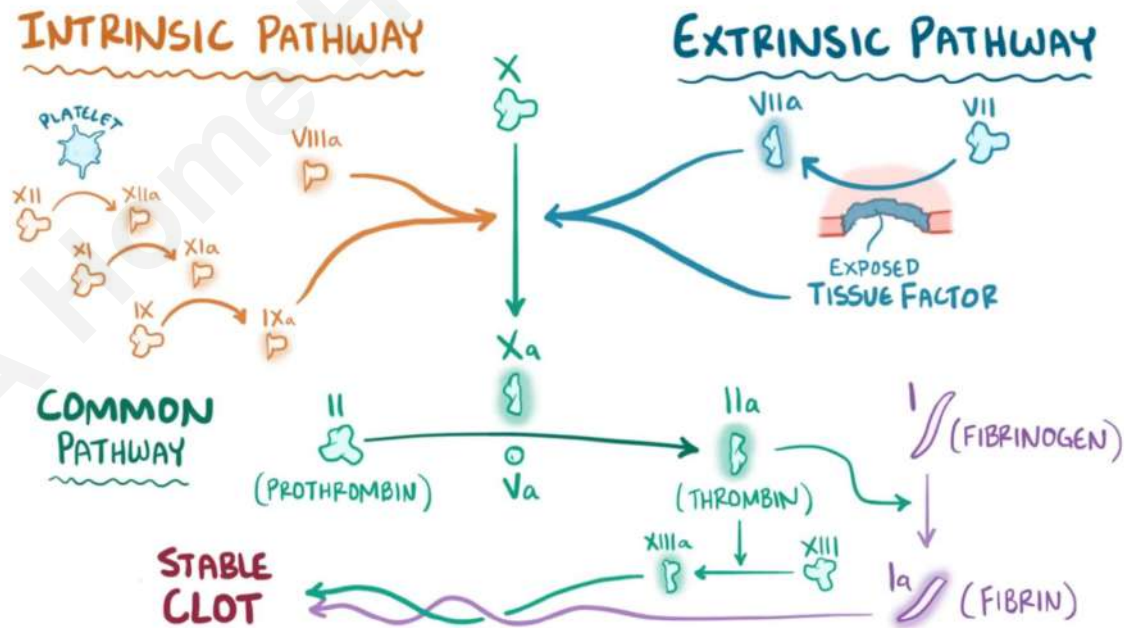


Figure 6. Organization of the coagulation system based on current assays.



http://health.cdc.go.kr/health/mobileweb/content/group_view.jsp?CID=B066319617

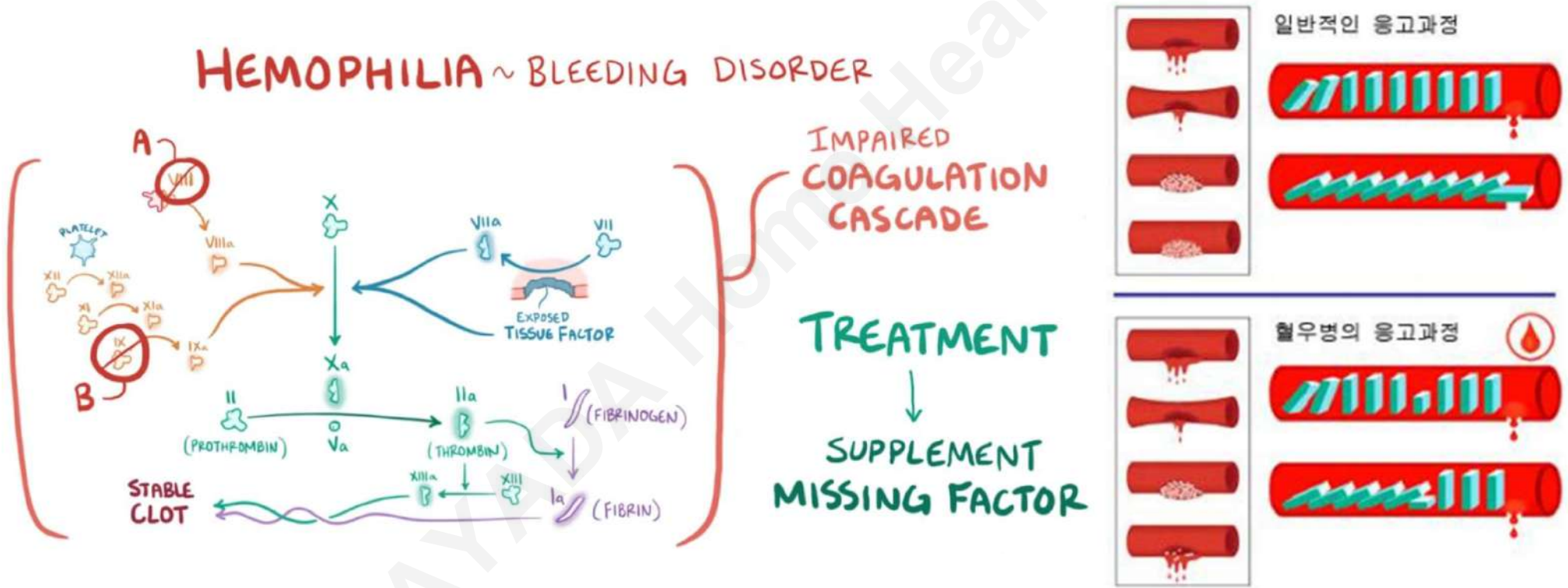
https://sev.iseverance.com/heart/health_info/education/normal/view.asp?con_no=7214&page=1&SearchField=&SearchWord=

<https://youtu.be/nkC1vZaUpxs>



원인(4)

- 혈장 응고계의 지혈 기전: 내인성 경로(intrinsic pathway), 외인성 경로(extrinsic pathway), 공통경로(common pathway)로 구성된 폭포수 이론으로 설명되어 왔음
 - 혈우병의 내인성 경로: 응고 인자가 없거나 부족함



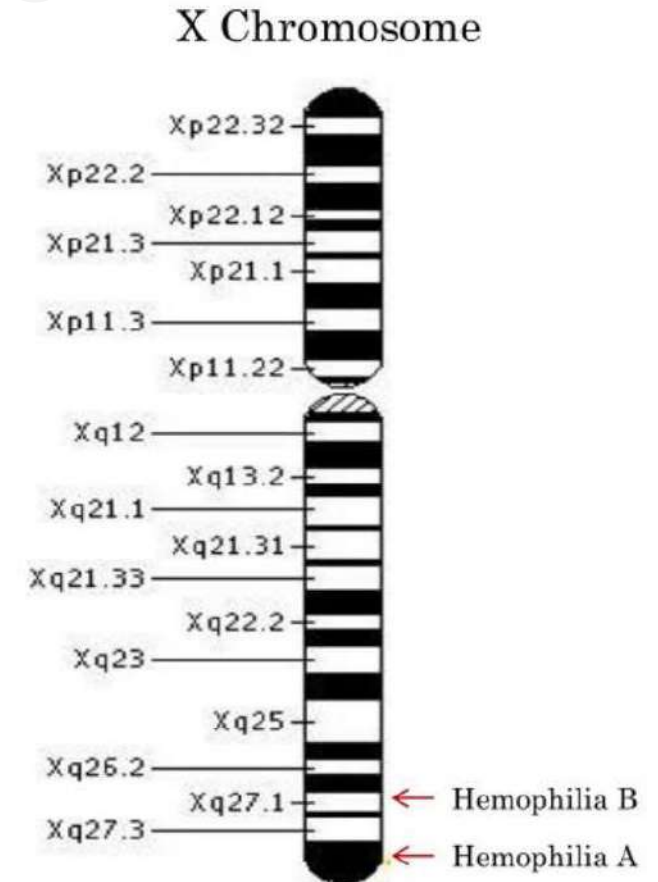
http://health.cdc.go.kr/health/mobileweb/content/group_view.jsp?CID=B066319617
https://sev.iseverance.com/heart/health_info/education/normal/view.asp?con_no=7214&page=1&SearchField=&SearchWord=
<https://youtu.be/nkC1vZaUpxs>
<http://www.kohem.org/download/%EA%B7%B8%EB%A6%BC%EC%9C%BC%EB%A1%9C%EB%B3%B4%EB%8A%94%ED%98%88%EC%9A%B0%EB%B3%91.pdf>



원인(5)

2. 응고인자 결핍 (유전자 결함)

- 유전자의 결함에 의해 VIII인자 등의 단백질이 충분히 생산되지 않아서 생기는 유전질환
- 혈우병A, 혈우병B는 성염색체인 X염색체의 유전자 결함으로 발생하는 모계 유전질환으로 알려져 있음
 - 전 세계적으로 보고된 바에 따르면 30%는 가족력이 없이 돌연변이로, 국내에서는 50%에서 가족력이 있는 것으로 알려져 있음

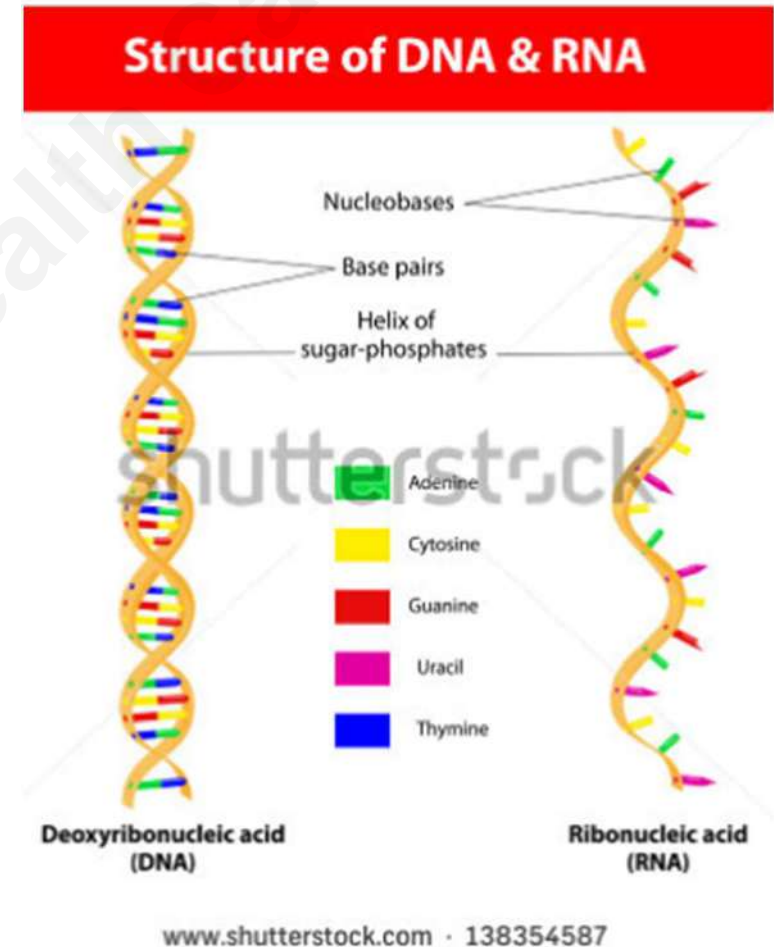


http://health.cdc.go.kr/health/mobileweb/content/group_view.jsp?CID=B066319617
<https://www.slideserve.com/gavin/the-role-of-genetics-in-the-care-of-hemophiliacs>



[참고] 유전자

- 유전자는 DNA로 구성된 유전정보단위로서, 세포의 생명현상을 유지하고 특정한 기능을 수행하는데 필요한 모든 단백질을 만들기 위해 완벽한 명령체제를 지시 전달하는 광대한 화학적 정보단위
- 각 유전자는 필요한 단백질을 만드는데 암호화된 특수한 명령지시체제를 가지고 있음
- DNA의 모양은 이중나선 구조를 이루고 있고, 각각의 가닥에는 염기라 불리는 수 백 만개의 화학적 구조물 단위(building block)로 구성되어 있음
- DNA 안에는 아데닌, 티아민, 싸이토신, 구아닌 (adenine, thymine, cytosine, guanine)이라는 4개의 화학적 염기가 존재하는데 이 염기의 배열 순서가 유용한 정보를 결정함

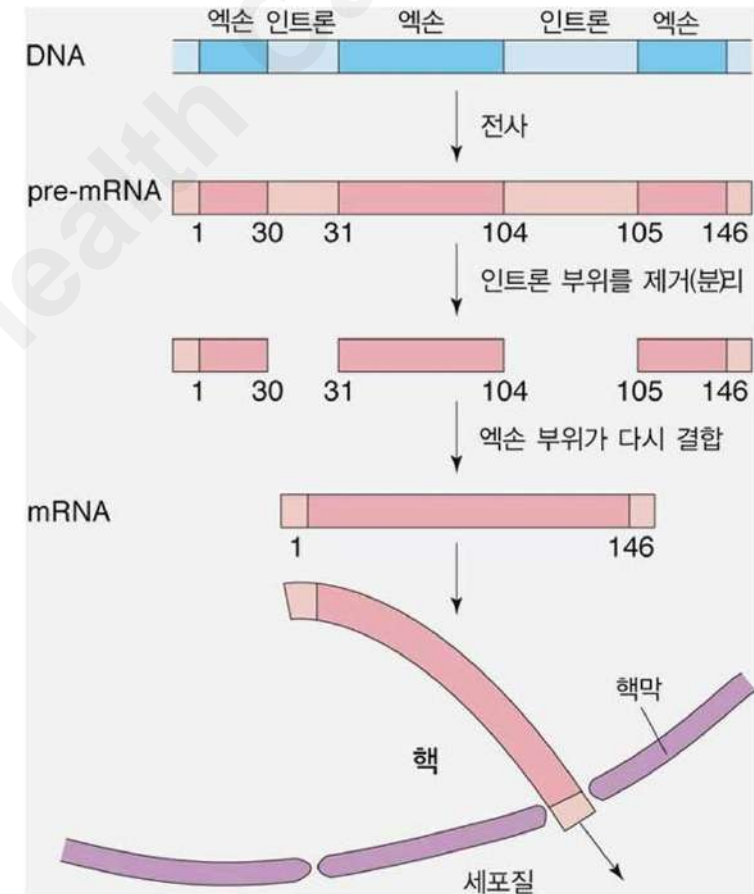


<http://amcmg.amc.seoul.kr/asan/depts/amcmg/K/content.do?menuId=620>
www.shutterstock.com



[참고] 단백질 합성 과정 용어

- ① **전사(Transcription)**: DNA에 적혀 있는 유전 정보를 mRNA로 옮기는 과정
 - 전사 과정에서 한쪽 가닥만을 정보로 삼아 옮겨 적고 RNA가 합성된 이후 DNA는 원상복구됨
 - 전사된 mRNA는 그 다음 과정인 번역(Translation) 과정으로 넘어 감
 - ② **스플라이싱(Splicing)**: Intron을 제거하고 Exon끼리 연결되는 과정
 - ③ **번역(Translation)**: DNA로부터 복제된 mRNA의 염기 서열을 단백질의 아미노산 배열로 고쳐 쓰는 작업
- * DNA는 Intron(의미 없는 부분)과 Exon(DNA 염기 서열 중 단백질의 구성 정보를 담고 있는 부분)으로 구성



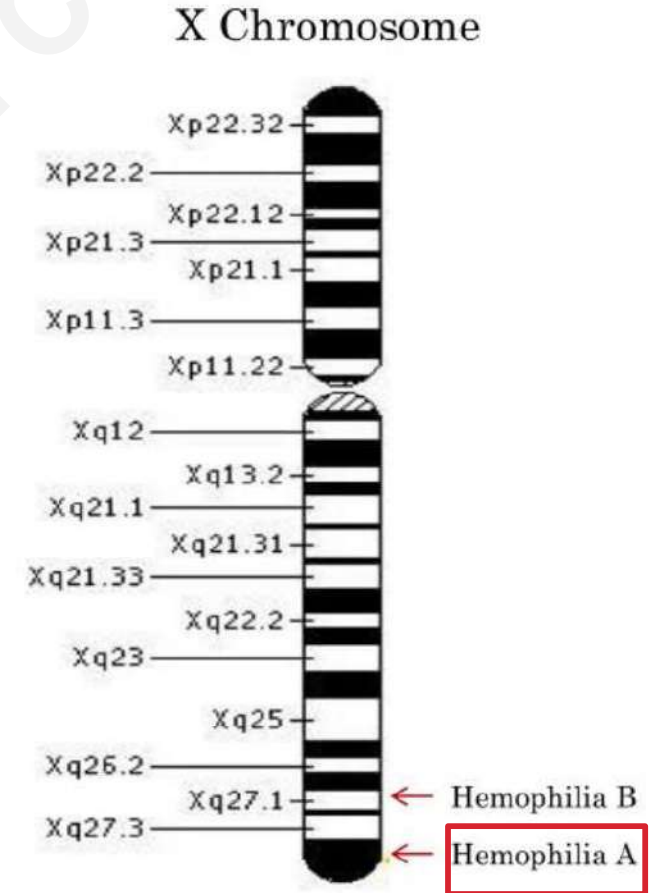
http://health.cdc.go.kr/health/Resource/Module/DictionarySearch/ContentView.aspx?Code=dic5_025
http://blog.daum.net/_blog/BlogTypeView.do?blogid=0HQ1h&articleno=6032300&_bloghome_menu=recenttext



원인(6)

1) VIII인자

- F8 유전자의 발현에 따라 만들어지는 단백질(위치: Xq28)
- X염색체의 0.12% 밖에 되지 않지만 길이가 186kb나 되는 거대한 유전자
- 간세포, 혈관내피세포, 동굴모양내피세포, 콩팥에서 만들어지며, 혈액 내 미량 존재하며, 혈액 밖에는 1.5배 저장되어 있음
- 폰빌레브란트 인자(von Willebrand factor)와 결합하여 안정적으로 유지됨
- 중증: 역위형태가 약 50%에서 발견, 결손형태의 변형이 많음
- 중등증, 경증: 점 돌연변이(하나의 뉴클레오타이드가 변환되어 나타나는 돌연변이로 DNA 전사 단계에서 특정 단백질의 생성을 막거나 변형) 형태가 혼함



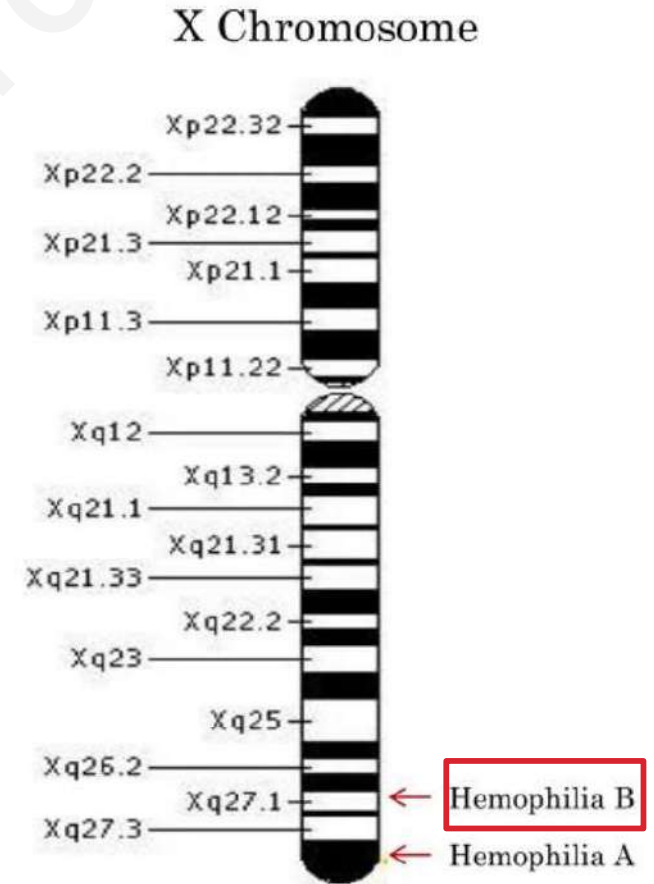
http://health.cdc.go.kr/health/mobileweb/content/group_view.jsp?CID=B066319617
<https://www.slideserve.com/gavin/the-role-of-genetics-in-the-care-of-hemophiliacs>
<https://ko.wikipedia.org/wiki/%EB%8F%8C%EC%97%B0%EB%B3%80%EC%9D%B4>



원인(7)

2) IX인자

- F9 유전자의 발현에 따라 만들어지는 단백질(위치: Xq27)
- VIII인자 분자량(molecular weight)의 약 1/5에 불과할 정도로 적은 단백질
- 혈액 내 농도는 VIII인자에 비해 50배 가량 많으며, 혈액 내보다 혈액 밖에 2-3배의 IX인자가 존재함
- 과오 돌연변이(점 돌연변이가 일어남에 따라 다른 아미노산으로 변이가 되는 것)가 흔함
- 역위나 결손은 드문 것으로 보고되고 있음



http://health.cdc.go.kr/health/mobileweb/content/group_view.jsp?CID=B066319617
<https://www.slideserve.com/gavin/the-role-of-genetics-in-the-care-of-hemophiliacs>
http://opengenome.net/%EC%9C%A0%EC%A0%84%EC%9E%90_%EB%8F%8C%EC%97%B0%EB%B3%80%EC%9D%B4



원인(8)

3) 특정부위(관절, 근육) 출혈의 원인

- 관절과 골격근에서 자연적인 출혈이 많이 발생→ 조직인자(Ⅲ인자, tissue factor)가 부족하기 때문
- 인체는 관절과 근육에 미세한 출혈이 자주 일어나며, 일반적으로는 효과적으로 빨리 지혈되지만, 혈우병 환자들은 지혈이 잘 되지 않아 문제가 됨
- 지혈이 되지 않은 혈액은 관절이나 근육 안에서 용혈이 되면서 이차적인 손상을 일으키고, 이로 인해 더욱 쉽게 출혈이 일어나게 됨. 주로 활액막에서 일어남
 - 출혈 부위:
 - 상지 《 (체중부하나 운동량이 많은) 하지
 - 고관절, 어깨관절(옷소매 같은 구조) 《 무릎, 발목, 팔꿈치 활액막(겹주름 구조)



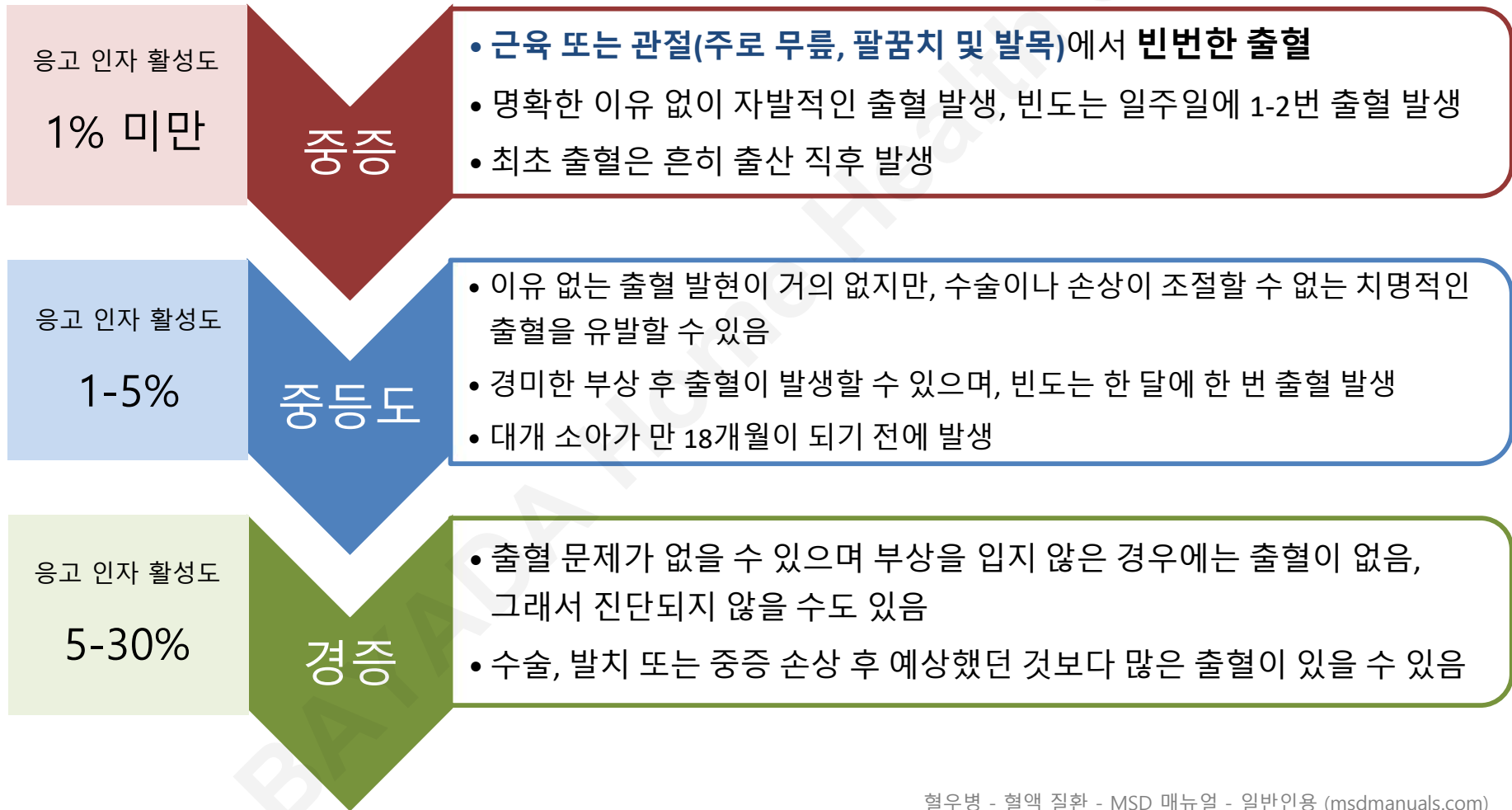
진단: 1. 출혈경향 진단

- 혈우병 A,B
 - 출생 직후 자른 탯줄에서 지혈이 안되거나 채혈 후 지혈이 안되어 진단을 받는 경우가 있음
 - 포경 수술 후, 이가 나면서, 아기가 기기 시작하면서 무릎과 팔에 출혈 또는 멍
- 혈우병C
 - 좀 더 나이가 든 다음에 치과 수술을 할 때 출혈이나 점막 출혈로 알게 되는 경우가 많음
 - XI 인자 결핍증(factor XI deficiency)이 원인이며, 전체 응고 인자 결핍증의 2~3% 정도를 차지함. 우리나라에는 아직 보고된 증례가 없고, 상염색체 열성으로 유전됨
- 혈액응고 검사
 - 혈우병 A, B, C: 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간(activated partial thromboplastin time, aPTT)이 연장됨
- 면역학적 방법
 - VIII인자를 측정하면 5% 정도의 혈우병A 환자는 기존 활성화 측정방법의 FVIII:C보다 높게 나타남
 - 이들을 CRM(Cross Reactive Material)(+)라고 함. CRM(-)표현형 환자에 비해 출혈빈도나 강도가 덜함



중증도 분류

- 출혈의 빈도와 심각성은 혈액 내 응고 인자의 활성도에 따라 달라짐
- 대부분의 경우, 응고 인자가 적을수록 출혈 빈도가 높음



혈우병 - 혈액 질환 - MSD 매뉴얼 - 일반인용 (msdmanuals.com)
World Federation of Hemophilia. What is hemophilia? <http://www.wfh.org/>(2021)



[참고] FVIII:C

- 정상치: 정상 기준 혈장과 비교 했을 때 50-200%

중증 (severe)	중등증 (moderate)	경증(mild)	아정상 (subnormal)
1% 이하	1-5%	5-30%	30- 50%

- 50% 이하가 비정상임 에도 불구하고 30-50%를 subnormal 이라고 칭하는 이유는 별 다른 임상 증상이 없는 사람을 혈우병 환자라 칭함으로써 삶의 질을 떨어뜨릴 염려가 있기 때문임

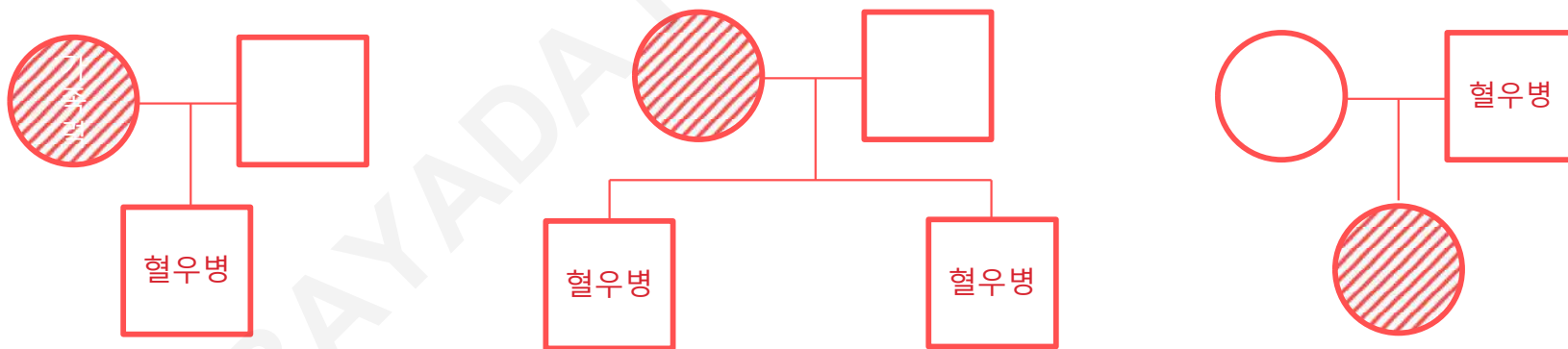


진단: 2. 보인자 진단(1)

- 혈우병 A, B: X염색체 열성 유전, 가족력 70%, 돌연변이 30%(국내에서는 50%에서 가족력이 있는 것으로 알려져 있음)
- 보인자 여성을 진단하기 위한 검사: 응고검사, 유전자 검사

1) 절대 보인자

- ① 가족력이 있으며 한 명의 혈우병 아들을 낳은 여성
- ② 두 명 이상의 혈우병 아들을 낳은 여성
- ③ 혈우병 부친을 둔 모든 여성



http://health.cdc.go.kr/health/Resource/Module/DictionarySearch/ContentView.aspx?Code=dic5_025

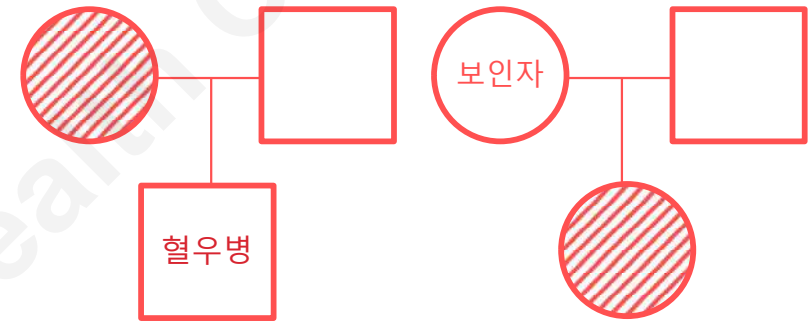


진단: 2. 보인자 진단(2)

2) 잠재 보인자

- ① 가족력은 없으나 한 명의 혈우병 아들을 낳은 여성
- ② 보인자로 밝혀진 여성의 딸들

- 보인자 여성의 50%는 정상적인 인자 활성도를 보임
- 인자 활성도가 30% 미만이어야 증상이 나타남
- 인자 활성도나 임상증상만을 기초로 보인자 여부를 판단할 수 없음
- 일반적으로 증상을 보이는 보인자(symptomatic carrier)는 전체 보인자의 10-15%에 불과함



3) 여성 혈우병 (female hemophilia): ① FVIII:C 가 낮고, ② 관절과 근육 출혈이 자주 나타나는 환자

- 원인: ① 여성 보인자의 non-affected X 염색체가 extreme lyonization 된 경우
- ② Turner syndrome(45,X)인 여성 보인자,
 - ③ 혈우병 남자와 보인자 여성이 결혼한 경우
 - ④ 혈우병A 보인자인 여성이 vWD를 이환한 경우 등

http://health.cdc.go.kr/health/Resource/Module/DictionarySearch/ContentView.aspx?Code=dic5_025



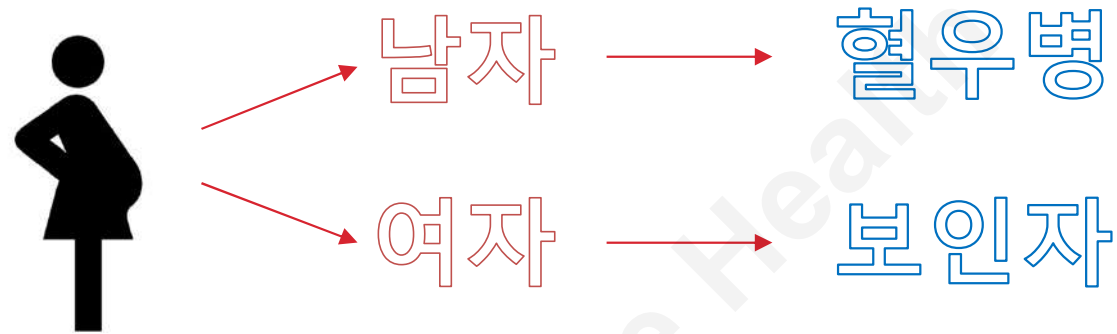
[참고] extreme lyonization

- 불활성화(inactivated) X chromosome이 절반 이상(skewed) 인 경우
- 정상 X 염색체가 불활성화되어 있는 경우, 보인자 여성은 affected X chromosome에서 factor IX을 생산해야 하기 때문에 defective factor IX 를 생산하거나 생산하지 못할 수 있음.
- 따라서 inactivation 비율이 50-50인 보인자 보다 normal factor IX의 혈중 수치가 훨씬 낮을 수 있음

<https://static1.squarespace.com/static/566b210340667a1cc1623840/t/56792e35a2bab8836bd402dc/1450782261872/Women-with-Hemophilia.pdf>



진단: 3. 산전 진단



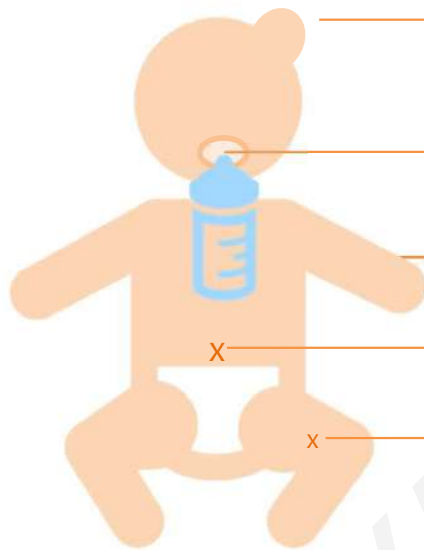
- 검사방법: 융모막 검사(10주), 양수천자(15주), 제대혈 채취(20주) 등
- 융모막 검사가 가장 빠른 시기에 시행 가능하고, 획득되는 DNA 양이 많아 선호하지만, 유산 위험이 3%에 이르기 때문에, 일부 병원은 융모막 검사 대신 양수 검사를 통해 시행하고 있음



증상(1)



중증 혈우병의 경우 심하면 생후 1일째부터 증상이 나타남



자연분만, 신생아 머리의 혈종

젖병을 빨다가 입안에 출혈 발생

첫 울음을 유도하기 위해 문지르는 행동으로 등에 혈종 생김

x 탯줄 자른 부위의 멈추지 않는 출혈

x 예방접종 부위 또는 혈관주사 부위 부종

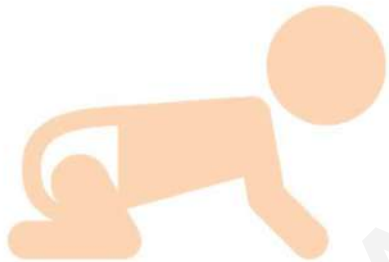


증상(2)



생후 1세 이전 가장 흔한 증상

- 기어다니는 부위 멍(피하혈종)
- 뇌출혈이 가장 위험함: 구토, 기면, 경련 등의 증상, 초기 진단이 중요함
- 평소 사소한 출혈 소견 시 가까운 병의원을 방문해 출혈 경향에 대해 진료받는 것이 중요함



http://health.cdc.go.kr/health/Resource/Module/DictionarySearch/ContentView.aspx?Code=dic5_025



증상(3)



서고 걷기 시작하면서 전형적인 증상이 나타남



- 관절 및 근육출혈이 시작됨
 - 걷다가 방바닥에 주저앉아 엉덩이에 혈종이 크게 잡히는 것이 흔함
 - 잘 걷지 않고 계속 울기만 하는 경우는 반드시 무릎, 발목 관절 검사를 받아야함
 - 관절출혈 → 관절부종 및 열감, 관절을 펴거나 구부릴 때 저항하며 울음
- 유아기
 - 코피를 자주 흘리고, 코피가 잘 멈추지 않기도 함
 - 편도선제거술 전 검사 시 진단되는 경우가 흔함

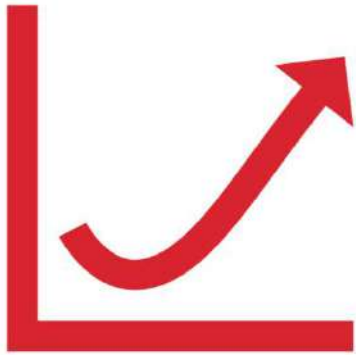
http://health.cdc.go.kr/health/Resource/Module/DictionarySearch/ContentView.aspx?Code=dic5_025



증상(4)



나이가 들에 따라 스스로 출혈 여부를 알게 되는 경우가 많음



- 가장 흔한 증상: 출혈 부위 통증, 관절 운동의 제한
 - 출혈이 약할 때는 단순 통증만 있다가 심해지면서 운동 제한과 부종이 나타남
- 자신만의 고유한 출혈 전구증상이 있음

	중증	중등증	경증
출혈빈도	주 1회	월 1회	년 1회



합병증: 1. 혈우병성 관절병증(Hemophilic arthropathy)

- 혈우병의 대표적인 합병증
- 혈관 밖으로 나온 피는 관절 안에서 고였다가 서서히 용혈→ 용혈되는 피에서 염증을 일으키는 물질들이 나와서 뼈를 파괴함
- 초기에 활액막에 염증을 일으키며, 염증이 생긴 활액막은 손상에 약해져 쉽게 재출혈이 발생함
- 활액막염은 즉시 치료해야 함
- 활액막염이 없더라도 일반 혈액농도의 50% 정도의 혈액에 4일 정도 관절이 노출되면 연골의 합성이 감소하고 파괴가 증가함 → 심할 경우 직접 피를 뽑아 냄
- 15-25세 사이에 혈우병성 관절병증이 뚜렷해 지기 때문에 평균 50년 간 고통을 받게 됨
- 증증 70%, 증등증 40%가 혈우병성 관절병증을 가지고 있음



http://health.cdc.go.kr/health/Resource/Module/DictionarySearch/ContentView.aspx?Code=dic5_025
<https://www.liberaldictionary.com/haemophilic/>



합병증: 2. 항체(inhibitor) 생성(1)

- 항체는 응고인자를 외부물질로 인식하여 만들어짐. 이때 만들어진 항체는 응고인자를 무력화시켜 지혈을 못하게 만듦
- 따라서 응고인자 용량 증가에도 불구하고 치료에 반응이 없을 때 항체 형성을 의심 할 수 있음
- 응고인자를 맞았는데도 지혈이 안되는 느낌이 드는 경우 항체검사를 해야함
- 응고인자 투여 후에는 일정한 주기로 항체검사를 시행하는 것이 좋음
- 대부분 만 20세 이전에 응고인자에 대한 항체가 발생함
- 항체는 단 한 번의 투여에 대해서도 만들어질 수 있고, 가장 많이 생기는 시기는 4번 정도 투여했을 때임
- 항체가 만들어진 혈우병 환자의 98%는 50번 투여하기 전에 항체가 생김

항체발생률	중증 혈우병 A	경/중등증 혈우병 A	중증 혈우병 B
	15-50%(평균 30%)	3-13%	3.9%

- 베데스다분석(Bethesda Assay): 널리 쓰이는 항체 검사임. 항체의 중화능력(neutralizing activity)를 이용하여 항체를 측정. 섭씨 37도 수조에서 2시간(A형 혈우병) 혹은 10분(B형 혈우병) 혈장을 배양하여 대조군 혈장의 50%까지 응고 인자 활성도를 낮추는 항체의 양을 측정함

http://health.cdc.go.kr/health/Resource/Module/DictionarySearch/ContentView.aspx?Code=dic5_025
 최병철, 출혈성 질환(2), 이슈&트렌드, 2000



합병증: 2. 항체(inhibitor) 생성(2)

- 우회제제(Bypassing agent)는 항체의 주된 표적이 되는 VIII 응고인자 및 IX 응고인자를 우회하여 지혈이 되도록 유도함
- 특히 이 우회제제는 매우 고가이므로 항체 환자의 치료에는 많은 경제적 부담이 됨. 그럼에도 불구하고 항체 환자에게서 우회제제의 지혈효과는 비항체 혈우병 환자에서의 응고인자 지혈효과 보다 약 20% 정도 떨어짐
- 응고인자에 대한 항체를 영구적으로 없애고 VIII 응고인자나 IX 응고인자로 지혈을 유도하는 것이 훨씬 효과적이며 경제적임. 이러한 치료를 면역관용요법(immune tolerance induction therapy, ITI)이라고 하며, 성공률은 70%-80%로 알려져 있음



합병증: 3. 감염

1980년대

- 미국과 유럽에서 HIV(human immunodeficiency virus)와 HCV(Hepatitis C virus)에 감염된 많은 혈우병 환자들이 발견됨
- 대부분 혈장유래 응고인자를 투여후 발병
 - 충실한 공여자 선발
 - 단백질 순화과정을 통한 세균 제거
 - 다양한 바이러스 불활화 공정이 개발됨

1990년 이후

- 용매-계면활성제(Solvent/detergent)법, 저온살균법, 나노 필터링이 개발됨
- 감염의 우려가 적은 유전자 재조합 제제가 널리 쓰이기 시작했음
- 미국의 경우 2003년 70% 정도의 환자가, 영국은 광우병의 위험성 때문에 거의 100%의 환자가 유전자 재조합 제제를 사용하고 있음. 우리나라의 경우 전체 환자의 34% 정도가 C형 간염 바이러스에 노출되었던 적이 있고, 약 12%는 현재도 보인자 상태인 것으로 파악되고 있음



치료(1)

- 혈우병 치료의 목표

: 근본적인 치료법은 현재까지 없음

: 제 8 응고인자 또는 제 9 응고인자를 포함한 혈장제제의 수혈이 주요 치료방법

: 출혈을 예방하는 것이 중요하고, 증상 완화를 위한 대증 요법 필요

- 혈우병 치료 3단계

- 첫째, 급성 출혈 시의 조기 진단 및 치료

- 둘째, 장기적인 치료를 통해 출혈 예방, 치료 환경 개선, 만성적 근골격계의 병변에 대한 처치

- 셋째, 올바른 유전 상담으로 발생률을 감소시키는 예방 치료



치료(2)

- 주된 치료방법은 응고인자 보충요법(replacement therapy)
 - ① 혈장유래 응고인자: 3,000명 정도의 일반인 혈장에서 응고인자를 뽑아내서 만든 약제
 - 천연의 것이라 항체가 덜 생기며, 바이러스 이용 감염 우려가 있음
 - ② 유전자 재조합 응고인자: F8, F9 유전자를 vector라는 매개체를 이용하여 유전자재조합 기술로 만든 것
 - 감염의 우려는 적지만, 항체 발생의 위험성이 크다고 알려짐
- ⇒ 세계혈우연맹(World Federation of Hemophilia, WFH) 입장: “두 종류 모두 안전하다”

혈장유래 VIII인자	유전자재조합 VIII인자	혈장유래 XI인자	유전자재조합 XI인자
체중 1kg 당 1IU 투여 → 응고인자 활성화도 대략 30분 내에 2% ↑	체중 1kg 당 1IU 투여 → 활성화도 1% ↑	체중 1kg 당 1IU 투여 → 15세 이상 0.8% ↑ → 15세 미만 0.7% ↑	

http://health.cdc.go.kr/health/Resource/Module/DictionarySearch/ContentView.aspx?Code=dic5_025



치료(3)

- 정맥주사를 통해 공급
 - ① 필요시 보충요법(on-demand)
 - 출혈부위와 정도에 따라, 응고인자에 접근성에 따라 권장 투여량이 다름
 - 관절 출혈: 출혈 3시간 이내 응고인자 투여 시 80%의 출혈이 단 1번의 투여로 지혈됨
 - 출혈 시에는 되도록 신속히 주사하는 것이 필수적
 - ② 유지요법(maintenance therapy)
 - 주기적으로 응고인자를 투여하여 인자활성도의 기저치를 1% (혈우병성 관절병증 3%) 이상으로 유지하여 자연출혈을 예방하는 것
 - 중증 혈우병 환자를 인위적으로 증등증 환자로 만들어 출혈 빈도를 낮추게 됨
 - 자연출혈과 관절병증 예방이 목적이라 '예방요법'이라고 부르기도 함
 - WHO와 WFH는 1995년 유지요법을 중증 혈우병 환자를 위한 합리적 치료법으로 권장
 - 응고인자 활성도가 150% 이상이 되면 약 25%에서 정맥 혈전증이 발생함



치료(3): Lifestyle and home remedies

To avoid excessive bleeding and protect your joints:

- ① **Exercise regularly** : 수영, 자전거타기, 걷기 등과 같이 관절을 보호면서 근육을 강화할 수 있는 활동
- ② **Avoid certain pain medications** : aspirin, ibuprofen 같은 출혈을 악화할 수 있는 약 대신 가벼운 통증을 완화할 수 있는 더 안전한 acetaminophen(Tylenol, others)을 복용
- ③ **Avoid blood-thinning medications** : heparin, warfarin (Coumadin, Jantoven), clopidogrel (Plavix), prasugrel (Effient), ticagrelor (Brilinta), rivaroxaban (Xarelto), apixaban (Eliquis), edoxaban (Savaysa) and dabigatran (Pradaxa)
- ④ **Practice good dental hygiene** : 심한 출혈이 생길 수 있는 발치를 예방하는 것이 목적
- ⑤ **Get vaccinations** : A 형 및 B 형 간염 뿐만 아니라 연령별 권장 예방 접종을 받아야 함, 가장 작은 게이지 바늘의 사용을 요청하고 주사 후 3-5 분 동안 압력이나 얼음을 가하면 출혈의 위험을 줄일 수 있음
- ⑥ **Protect your child from injuries that could cause bleeding** : 무릎패드, 팔꿈치 패드, 헬멧, 안전벨트는 낙상과 사고로부터 부상을 예방할 수 있음, 집 안 가구의 뾰족한 모서리를 없애도록 함

<https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/hemophilia/diagnosis-treatment/drc-20373333>



[참고] Sports ratings by activity(NHF)

NHF does not recommend any sports activities rated 3.0 for people with bleeding disorders.

SAFE	SAFE/MODERATE	MODERATE	MODERATE/ DANGEROUS	DANGEROUS
1.0 RATING aquatics archery elliptical machine fishing Frisbee® disc tossing golf hiking snorkeling stationary bike swimming tai chi walking	1.5 RATING biking body sculpting circuit training Frisbee® disc golf pilates physioball rowing machine ski machine spinning treadmill weight lifting/ resistance training	2.0 RATING aerobics bowling cardio kickboxing dance diving (recreational) jumping rope rock climbing (indoor) roller skating rowing/crew running/jogging skiing (cross country) stepper T-ball tennis ultimate Frisbee® yoga	2.5 RATING baseball basketball canoeing cheerleading gymnastics horseback riding ice skating inline skating Jet Ski® karate kayaking kung fu mountain biking racquetball river rafting scooter (nonmotorized) scuba diving skateboarding skiing (downhill) skiing (telemark) snowboarding soccer softball surfing track and field volleyball waterskiing	3.0 RATING BMX racing boxing diving (competitive) football hockey (field, ice, street) lacrosse motorcycling/ motorcross racing power lifting rock climbing (natural setting) rodeo rugby scooter (motorized) snowmobiling trampoline weight lifting (power lifting) wrestling

Anderson A, Forsyth A. *Playing It Safe: Bleeding Disorders, Sports and Exercise*. New York, NY: National Hemophilia Foundation; 2005:1-44.

NHF does not recommend any sports activities rated 3.0 for people with bleeding disorders

<https://www.benefix.com/sites/default/files/LivingWithHemophiliaB.pdf>



치료(4): Coping and support

To help you and your child cope with hemophilia

- ① **Get a medical alert bracelet** : 의료진은 응급 상황에서 의료조치 알림 팔찌를 통해 혈우병 환자임을 확인하고 가장 적합한 응고 인자 유형을 알 수 있음
- ② **Talk with a counselor** : 혈우병을 잘 아는 사회복지사 또는 치료사와의 상담을 통해 자녀에게 필요한 최소한의 제한을 확인하고 도움 받을 수 있음
- ③ **Let people know** : 베이비시터, 돌봄제공자, 친척, 친구 및 교사 등 자녀를 돌볼 모든 사람에게 자녀의 상태를 알림, 학교 체육시간이나 방과후운동에 참여한다면 체육 선생님이나 코치에게도 알림

<https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/hemophilia/diagnosis-treatment/drc-20373333>



혈우병 Q&A (1)

1. 혈우병의 보인자 진단은 어떻게 하나요?

보인자 여성의 50%는 응고인자 활성도가 정상으로 나오고, 70%는 아무런 증상이 없습니다. 따라서 보인자의 진단을 하려면 응고인자 활성도 검사 뿐 아니라 유전자 검사를 반드시 받으셔야 합니다.

2. 혈우병에 좋은 음식에는 어떤 것들이 있나요?

혈우병 자체에 좋은 음식은 없습니다. 대체로 지혈을 촉진하는 음식은 권장할 수도 있으나 지혈에 지장을 주는 음식이나 약제는 피해야 합니다.

일반적으로 지혈을 촉진하는 음식으로는 녹즙 등의 엽록소 함유 음식과 연근 등이 있습니다.

혈액 순환을 개선한다고 알려진 은행, 생강, 마늘 등은 혈소판의 응집을 방해하기 때문에 필요 이상 드시는 것은 좋지 않습니다.

이밖에 인삼, 알로에 등도 피하는 것이 좋습니다.



혈우병 Q&A (2)

3. 혈우병에 좋은 운동에는 어떤 것들이 있나요?

혈우병 환자의 출혈은 대부분 관절과 근육입니다. 특히 하지 관절의 출혈이 잦습니다. **과다 체중은 무릎과 발목에 무리를 주기 때문에** 혈우병 환자는 정상체중을 유지해야 합니다.

추천되는 운동은 수영(평형 제외), 아쿠아로빅, 자전거 타기를 권장합니다.

이런 운동은 체중 감량 뿐 아니라 관절에 무리 없이 근력 강화를 시킵니다. 또한 운동을 하면 일시적으로 응고인자 활성도가 증가하여 출혈을 줄일 수 있습니다. 걷기는 하루 30분 이상 하는 것은 피하는 것이 좋습니다.

어떤 종류의 운동이든 몸이 피곤할 정도로 하면 근육의 피로를 일으키고 이는 출혈의 원인이 되므로 가벼운 피로를 느낄 정도로 하는 것이 적당합니다. 축구, 농구, 태권도 등의 접촉성 경쟁 운동은 피해야 합니다. 또한 운동 전 30분에 15%이상 응고인자 활성도를 유지하기 위해 주사를 하는 것이 안전합니다.



혈우병 Q&A (3)

4. 혈우병 환자는 치아를 뽑을 수 있나요?

네. 가능합니다. 유치의 경우는 오랜 시간 흔들리다가 뽑히기 때문에 따로 응고인자 투여가 필요 없는 경우도 많습니다.

그 외의 경우에는 발치 30분 전에 응고인자 활성도를 60-70%로 올리고 발치가 가능합니다.

5. 모든 혈우병은 부모로부터 유전되나요?

혈우병은 대표적 X염색체 열성 유전질환으로 모계 유전을 합니다.

그러나 모든 혈우병 환자가 반드시 그 어머니에게서 질환을 물려받는 것은 아닙니다.

전 세계적으로는 30%, 우리나라의 경우 50%의 혈우병 환자는 어머니에게 물려받은 것이 아닌 환자 본인으로부터 발생한 돌연변이로 알려져 있습니다.



혈우병 Q&A (4)

6. 혈우병은 남자만 걸리나요?

여자에게는 X염색체가 2개이기 때문에 결함 있는 X염색체가 1개가 있어도 다른 한개가 응고인자를 생산하므로 혈우병 환자가 되는 일은 거의 없습니다. 만약 여자의 2개 염색체가 모두 결함 있는 염색체이면 그런 여자는 대부분 어머니 태중에서 사산을 하게 됩니다.

반면 남자는 X염색체가 1개이고, 이것이 잘못되면 당연히 응고인자를 만들 수 없어서 혈우병 환자가 되는 것입니다.

하지만 여자의 경우도 염색체 유전 외 원인으로 여성 혈우병 환자가 될 수 있습니다. 혈우병 환자와 같은 관절 및 근육 출혈의 양상을 보일 수 있는 것입니다.



혈우병 Q&A (5)

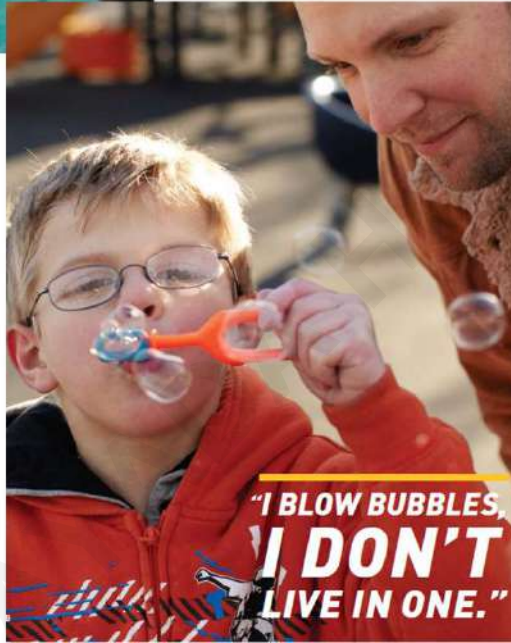
7. 혈우병은 코피 같은 사소한 출혈로도 위험해 질 수 있나요?

혈우병 환자들 뿐 아니라 일반인들도 아동기에는 코피가 잦습니다. **혈우병 환자의 코피는 증상의 심한 정도에 따라 쉽게 지혈이 될 수도 있고 응고인자 주사를 맞아야 할 때도 있습니다.**

예를 들어 중증의 혈우병 아동이 밤에 자다가 코피가 났는데, 아무도 그것을 몰랐다면 다음날 아침 상당히 많은 출혈로 인하여 아이가 위험해질 수도 있습니다. 하지만 대부분의 경우 출혈을 금방 알아채게 되며 이때 먼저 혈관수축제를 솜에 적셔 코를 패킹하고 냉찜질하며 압박을 하면 지혈이 되는 수가 많습니다. 그래도 지혈이 안 되면 응고인자 주사를 맞게 됩니다.

8. 혈우병 아기는 안기만 해도 타박상을 입을 수 있나요?

대부분의 혈우병 아기는 일상적인 신체 접촉으로는 출혈이 생기지 않습니다. 걸다가 주저앉거나, 부딪히거나, 혹은 지속적으로 무릎으로 기는 경우 피하출혈이 생길 수 있습니다. 그래서 방바닥에 매트리스를 깔거나 가구의 모서리에 덧담 등을 권장합니다.



감사합니다

<https://www.benefix.com/sites/default/files/LivingWithHemophiliaB.pdf>