

von Willebrand 氏病 (type IIB) 1例 報告

서울대학교 醫科大學, 서울대학교 病院, 臨床檢査科

李 明 姬 · 趙 漢 翊 · 金 相 仁

= Abstract =

A Case of von Willebrand's Disease type IIB

Myung Hee Lee, M.D., Han Ik Cho, M.D. and Sang In Kim, M.D.

Department of Clinical Pathology, Seoul National University Hospital

A case of von Willebrand's disease of a 10-year-old girl is presented with the brief review of literature. The patient was admitted to the Department of Pediatrics, Seoul National University Hospital with the chief complaint of frequent epistaxis. She had normal platelet count, prolonged bleeding time, prolonged aPTT, 4% of platelet adhesiveness, 30% of factor VIII procoagulant activity, 39% of factor VIII related antigen, less than 1.6% of ristocetin cofactor, and normal ristocetin induced platelet aggregation curve which strongly suggested von Willebrand's disease type IIB.

서 론

von Willebrand 씨 병(이후 vWd 로 약함)은 유전적인 출혈성 질환중에서는 비교적 흔한 병으로¹⁾ 임상적으로 매우 다양한 출혈 경향을 보이며 그 빈도는 정확히 알려지지 않는으나 대체로 혈우병의 절반 정도라고 한다²⁾. 이 질환은 1926년에 von Willebrand에 의해 "유전성 가혈우병(Hereditary pseudohemophilia)"이라는 명명으로 처음 보고되었다³⁾. 그는 Finland의 Aland 섬에서 3가계 66명의 가족중 23명에서 상염색체성 우성 유전을 하는, 전에는 알려지지 않은 형태의 혈우병을 관찰하고 이들 환자에서 혈소판수가 정상임에도 불구하고 출혈시간이 연장된다는 사실을 밝혔다. 우리나라에도 적지않은 수의 환자가 있을 것으로 추측되나 문헌상으로는 5예가 보고되었을 뿐이다⁴⁻⁶⁾.

본 질환은 임상소견, 검사소견, 유전인자의 표현 등이 매우 다양하여 한 환자에서도 시기에 따라 그 양상이 다르기 때문에^{7,8)} 진단 기준^{9,10)} 및 병인^{2,11)}에 대해 아직도 논란이 많고 vWd에는 여러가지 유형으로 분

류할 수 있음도 주장되고 있다. 일반적으로 출혈시간의 연장, 혈소판 부착능의 감소, 제 VIII 응고인자의 감소등의 검사 소견에 의해 진단을 하게 되는데 그 중 제 VIII 응고인자의 구성성분 중에서도 특히 Willebrand factor(ristocetin cofactor)의 측정이 가장 중요한 진단적 가치를 가진다¹²⁻¹⁴⁾. 지금까지 국내에서 보고된 예들은 본 병의 진단에 매우 중요한 ristocetin에 의한 혈소판 응집능검사, factor VIII related antigen 및 Willebrand factor의 측정을 시행하지 못하였으므로 어떤 유형의 vWd인지 판단하기 어렵다.

저자들은 최근 출혈시간, 혈소판 부착능, ristocetin에 의한 혈소판 응집능, factor VIII procoagulant activity, Willebrand factor activity 및 factor VIII related antigen 등의 검사를 시행하여 vWd type IIB로 확진된 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 더불어 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 이 ○희, 10세, 여아

주 소 : 빈발하는 비출혈 및 치은출혈

접 수 : 1982년 8월 17일

Table 1. Laboratory Findings of the Patient with von Willebrand's disease

Test Items	Method	Normal range	Patient's value
Bleeding time	Duke	1~3 $\frac{1}{2}$ min	7 min
Prothrombin time	Dade	12 sec(100%)	13 sec(82%)
Activated PTT	Dade	33~38 sec	44 sec
Clot retraction	Classic	48~64%	50%
Platelet count	Electronic(TOA)	150,000~350,000/mm ³	333,000/mm ³
Platelet morphology	Wright stain	Normal	Normal
Platelet adhesiveness	glass bead	31~85%	4%
Platelet aggregation*	Aggregometer(Chrono-Log)	Normal	Normal
VII:C**	One stage method	60~140%	30%
VIII:Ag***	RID(Behring LC Partigen)	60~140%	39%
VIII:RCo****	Behring	64%	1.6%
Factor II	One stage	60~140%	42%

* Platelet aggregation: Final concentration of aggregating reagents

ADP: $2 \times 10^{-5}M$

Epinephrine: $1 \times 10^{-5}M$

Collagen: 0.2 mg/ml

Ristocetin: 1.5 mg/ml

** Factor VIII procoagulant activity

*** Factor VIII related antigen

**** Ristocetin cofactor

현병력 : 정상 분만으로 출생하였고 3세 때부터 비출혈이 자주 있었고 대개는 수 시간씩 지속되었으며 수혈을 요할 정도의 심한 비출혈도 4회정도 있었다. 과거력상 혈관질환의 소견은 없었다.

가족력 : 환자는 1남 2녀의 장녀로서 부모나 형제중에 출혈성 소인을 보인 사람은 없었으나 조부의 사촌형제가 심한 비출혈로 20세 이전에 사망하였다.

이학적 소견 : 특기 사항 없음.

검사소견 : 입원 즉시 혈액 검사, 뇨검사, 간기능 검사 및 출혈성 경향에 대한 특수 검사 등을 시행하였다. 혈액학적 검사 소견은 혈색소 12.0 g/100ml, 적혈구용적률 35.1%, 백혈구수 6,400/mm³, 망상적혈구 0.4%, 혈침 16mm/hr(교정치 : 7 mm/hr)이었다. 뇨검사 소견은 알부민 +, 잠혈 \equiv 및 뇨침사 현미경 관찰에서 적혈구가 35~40/HPF 관찰되었다. 출혈성 경향에 대한 각종 특수검사 소견은 Table 1과 같다.

ristocetin cofactor activity의 측정에는 서독 Behring사에서 개발하여 시판전에 전세계 여러 검사실에 배부한 시약을 사용하였다. 시약은 동결 건조된 분말로서 세척된 혈소판, ristocetin 및 고정제를 포함하며 증류수를 첨가하여 잘 재부유시켜 사용하였다. 검체는

혈청 또는 혈장(sodium citrate 항응고제)을 사용하였으며(본 환자에서는 혈장을 사용) 생리식염수로 희석된 1:1, 1:5, 1:10, 1:20, 1:40의 각 희석배수를 검사하였다. kit에 포함된 유리관 위에 시약 50 μ l와 각 희석 배수의 검체 50 μ l를 넣고 1분간 잘 흔들어 혼합되도록 하고 다시 1분간 방치 후 양성 응집 반응을 보이는 최고 희석 배수를 판독하였다. 결과는 시약의 감도가 ristocetin cofactor 1.6%로 정해져 있으므로 1.6% \times 최고 희석 배수로 표시하였다.

이상의 검사 소견중 진단에 도움이 되는 이상 소견은 출혈시간의 연장, aPTT의 정도 연장, 혈소판 부착능의 현저한 감소, factor VIII related antigen의 정도 감소, factor VII procoagulant activity의 정도 감소 및 ristocetin cofactor activity의 현저한 감소 등이며, 이러한 소견과 더불어 ristocetin에 의한 혈소판 응집이 정상이므로 이 환자를 vWd type IIB로 확진할 수 있었다.

고 안

1953년 vWd 환자에서 제 VIII 응고인자(응고법에 의한

측정)가 저하되어 있다¹⁵⁾는 사실이 밝혀진 이래로 이 인자 측정의 중요성이 대두되었는데 1971년 Zimmerman 등은 factor VIII related antigen(이후 VIII:Ag으로 약함)을 정량하는 방법을 개발¹⁶⁾하였다. 또한 Howard 및 Firkin¹⁷⁾은 정상인과 달리 vWd 환자의 혈소판은 항생제 ristocetin 존재 하에서 응집을 일으키지 못하는 것을 관찰하고 이러한 현상이 혈장내 ristocetin cofactor(이후 VIII:RCo로 약함)의 결핍에 의한다는 사실을 밝혔으며 뒤이어 여러가지 다른 VIII:RCo 측정법이 개발되어^{18~24)} 제 VIII 응고인자의 구조 및 기능이 잘 알려졌으며 따라서 본 질환에 대한 이해가 좀 더 용이하게 되었다.

제 VIII 응고인자^{25,26)}는 두개의 glycoprotein, 즉 작은 분자량의 factor VIII procoagulant protein(antihemophilic factor)과 매우 큰 분자량의 factor VIII related protein(von Willebrand factor)의 비공유 결합복합체로서 순환 혈액에 존재하는데 이들은 서로 다른 유전인자에 의해 조절되며 생화학적, 면역학적 특성과 생성장소 및 기능 등이 판이하다.

factor VIII procoagulant protein은 내인성 혈액응고 과정에 작용하며 생성 장소는 잘 알려지지 않았으나 X염색체 상의 유전인자에 의해 조절되고 특이하게 혈우병 환자에서 감소한다. 측정 방법으로는 혈우병 환자에서 얻은 제 VIII 응고인자에 대한 항체를 이용하여 factor VIII procoagulant antigen(이후 VIII:CAg으로 약함)으로 검사하는 면역학적 측정법과 응고법에 의한 factor VIII procoagulant activity(이후 VIII:C로 약함)측정법의 두 가지가 있는데 이 두 측정법으로 검사한 결과는 상관 관계가 양호하지만 VIII:CAg이 VIII:C보다 안정하므로 혈우병 보인자 검출에는 VIII:CAg 측정이 보다 유용하다고 한다^{27,28)}.

factor VIII related protein(이후 VIII:R이라 약함)은 생체에서 혈소판 부착능과 출혈시간을 정상으로 유지하는데 필요한 거대한 다량체 단백질(multimeric protein)으로서 혈관내의 세포와 거핵세포에 의해 합성되며 상염색체성 유전인자의 조절을 받고 특이적으로 vWd 환자에서 감소한다. 측정방법은 역시 두 가지로서, VIII:R:Ag의 면역학적 측정법과 VIII:RCo의 기능측정법이 있다. vWd에서는 일차적으로는 VIII:R이 저하되고 이차적으로 VIII:C도 저하되는데 그 이유는 혈장내에서 VIII:R가 VIII:C를 보호하여 단백질분해에 의해 불활성화되는 것을 방지하는 작용을 하기 때문이다²⁹⁾. 혈우병에서는 VIII:C는 저하되나 VIII:R는 정상이다.

vWd의 병인 및 유전 양상에 관해서는 논란이 있지

만 현재 가장 유력한 병인론은 혈관내피세포의 기능적 결함²⁾으로 VIII:R의 합성 또는 방출에 이상이 생기고 이에 따라 혈장 VIII:R의 양적 저하 또는 질적 변화가 초래되는 것이다. vWd의 유전 양상은 상염색체성인 것은 확실하나 같은 가족내의 형제간에도 우성 및 열성 유전 양상이 다 나타날 수 있기 때문에 최근 Ingram³⁰⁾이 주장한 우성형과 열성형의 분류법은 임상적인 유용성은 다소 있으나 별로 지지될 못 받고 있다. vWd 환자는 우성 유전의 이형접합형(heterozygote)이 가장 많고 이들은 대개 경미한 임상 증상을 나타내며 소수의 열성 유전형에 대한 보고도 있는데 이형접합형인 경우 일반적으로 무증상이며 동형접합형(homozygote)인 경우 심한 임상 증상을 나타낸다. 이 외에도 자가변역성 질환³¹⁾이나 일부 임파증식성 질환³²⁾에서도 vWd와 유사한 소견을 보일 수 있는 바 이를 후천적 von Willebrand씨병(acquired vWd)이라고 한다.

전형적인 vWd(type I)는 VIII:R의 합성 결함에 의해 혈장과 혈소판 내의 VIII:C, VIII:Ag, VIII:RCo가 비슷한 정도로 감소되고^{2,7,8)} sodium dodecyl sulfate(SDS) agarose gel 전기 영동이나 crossed immunoelectrophoresis 검사상 VIII:R의 모든 다량체가 감소된 것³³⁾이다. 이에 비해 vWd 변형(type II)은 VIII:R를 구성하는 여러개의 다량체(multimer)중 전기 영동상 양극으로 덜 이동하며 지혈에 중요한 역할을 담당하는 비교적 큰 분자량의 다량체만이 저하되어³⁴⁾ 면역학적 측정법에 의한 VIII:Ag은 정상이거나 경미한 감소를 보이며 이에 반해 VIII:RCo는 현저히 감소된다. 이러한 vWd type II는 다시 type II A 및 type II B로 분류하는데 전자에서는 항생제 ristocetin에 의한 혈소판 응집능이 전혀 없거나 감소되고 후자에서는 정상인에서 혈소판 응집을 일으키는 것보다 낮은 농도의 ristocetin으로 응집이 일어난다³⁵⁾. 또한 type II A에서는 혈장과 혈소판내의 결함이 동일해서 양자에서 모두 비교적 큰 분자량의 다량체가 감소되어 있는데 type II B에서는 혈소판내는 정상인데 혈장내에만 VIII:R중 비교적 큰 분자량의 다량체가 감소되어 있다³⁴⁾. 따라서 type II A에서는 보다 큰 분자량의 다량체를 합성하지 못하는 것이고 type II B에서는 합성은 정상으로 일어나지만 생성된 VIII:R이 조직에 결합하는 속도가 빨라서 혈장내에서 빨리 제거되는 것이라고 생각된다. 최근 Takahashi 등은 type II B vWd와 같은 검사소견을 보이는 환자를 보고하면서 이들 환자에서 ristocetin에 의한 혈소판 응집의 항진이 type II B에서처럼 기

능이 항진된 VIII:R 때문이 아니라 혈소판막의 친화력이 항진되어서 나타나는 현상이며 이를 type IIC vWd 라고 명명하고 있다^{36,37)}.

본 환자의 혈장과 혈소판내의 VIII:R 의 다량체 구성에 대한 검사, 여러 농도의 ristocetin에 의한 혈소판 응집능, 정상 VIII:R 과 환자의 혈소판에 대한 ristocetin에 의한 혈소판 응집능 등을 시행하지 못한 아쉬움이 있으나 VIII:RCo의 현저한 감소 및 ristocetin에 의한 혈소판 응집능이 정상인 점으로 미루어 type IIB vWd 로 진단하였다.

결 론

10세 여아에서 진단된 von Willebrand씨병 type IIB형을 보고하였다. 이 환자는 출혈시간과 aPTT 등이 연장되고 혈소판부착능이 4%로 심히 감소하였으며 factor VIII procoagulant activity도 30%로, factor VIII related antigen도 39%로, ristocetin cofactor도 1.6%로 감소되었으나 ristocetin 첨가에 의한 혈소판 응집은 정상 곡선을 보였다.

참 고 문 헌

- 1) Bachmann F: *Diagnostic approach to mild bleeding disorders. Semin Haematol 17:292, 1980*
- 2) Bloom AL: *The von Willebrand syndrome. Semin Haematol 17:215, 1980*
- 3) Nyman D, Eriksson AW, Blombäck M, Frants RR, Wahlberg P: *Recent investigations of the first bleeder family in Aland (Finland) described by von Willebrand. Thromb Haemost (Stuttg) 45:73, 1981*
- 4) 박인숙, 민혜숙, 최규완, 강석영, 이문호, 최영희, 김상인 : *von Willebrand 병 1예. 대한혈액학회잡지 9:27, 1974*
- 5) 김영기, 조한익, 김상인 : *von Willebrand's disease 1예. 대한혈액학회잡지 13:123, 1978*
- 6) 김상인, 조한익, 이규만 : *혈우병 39예 및 von Willebrand 씨병 3예의 응고인자정량. 대한혈액학회잡지 13:111, 1978*
- 7) Shoa'i I, Lavergne JM, Ardaillou N, Obert B, Ala F, Meyer D: *Heterogeneity of von Willebrand's disease: Study of 40 Iranian cases. Br J Haematol 37:67, 1977*

- 8) Italian Working Group: *Spectrum of von Willebrand's disease: a study of 100 cases. Br J Haematol 35:101, 1977*
- 9) Weiss HJ: *von Willebrand's disease-Diagnostic criteria Blood 32:668, 1968*
- 10) Lian EC-Y, Deykin D: *Diagnosis of von Willebrand's disease. Amer J Med 60:344, 1976*
- 11) Mannucci PM, Pareti FI, Holmberg L, Nilsson IM, Ruggeri ZM: *Studies on the prolonged bleeding time in von Willebrand's disease. J Lab Clin Med 88:662, 1976*
- 12) Dowling SV, Muntz RH, D'Souza S, Ekert H: *Ristocetin in the diagnosis of von Willebrand's disease: A comparison of rate and percent of aggregation with levels of the plasma factor(s) necessary for ristocetin aggregation. Thromb Diathes Haemorrh(stuttg) 34:465, 1975*
- 13) Dowling SV, Ekert H: *A comparison of two methods for measurement of von Willebrand's factor (ristocetin cofactor). Thrombos Haemostas (stuttg) 36:284, 1976*
- 14) Howard MA, Sawers RJ, Firkin BG: *Ristocetin: A means of differentiating von Willebrand's disease into two groups. Blood 41:687, 1973*
- 15) Alexander B, Goldstein R: *Dual hemostatic defect in pseudohemophilia. J Clin Invest 32:551, 1953*
- 16) Zimmerman TS, Ratnoff OD, Powell AE: *Immunologic differentiation of classic hemophilia (factor VIII deficiency) and von Willebrand's disease. J Clin Invest 50:244, 1971*
- 17) Howard MA, Firkin BG: *Ristocetin-a new tool in the investigation of platelet aggregation. Thromb Diath Haemorrh 26:362, 1971*
- 18) Jenkins CSP, Meyer D, Dreyfus MD, Larrieu MJ: *Willebrand factor and ristocetin. I. Mechanism of ristocetin-induced platelet aggregation. Br J Haematol 28:561, 1974*
- 19) Meyer D, Jenkins CSP, Dreyfus MD, Fressinaud E, Larrieu MJ: *Willebrand factor and ristocetin. II. Relationship between Willebrand factor, Willebrand antigen and factor-VIII activity. Br J Haematol 28:579, 1974*

- 20) Weis HJ: *Abnormalities of factor VIII and platelet aggregation-use of ristocetin in diagnosing the von Willebrand syndrome. Blood* 45: 403, 1975
- 21) Macfarlane DE, Stibbe J, Kirby EP, Zucker MB, Grant RA, McPherson J: *A method for assaying von Willebrand factor(ristocetin cofactor). Thromb Diathes Haemorrh(Stuttg)* 34: 306, 1975
- 22) Evans RJ, Austen DEG: *Assay of ristocetin co-factor using fixed platelets and a platelet counting technique. Br J Haematol* 37:289, 1977
- 23) Reisner HM, Katz HJ, Goldin LR, Barrow ES, Graham JB: *Use of a simple visual assay of Willebrand factor for diagnosis and carrier identification. Br J Haematol* 40:339, 1978
- 24) Kelton JG, Bishop J, Carter CJ, Hirsh J: *A comparison of the quantitative ristocetin von Willebrand factor assay by using fresh and fixed platelets. Thromb Res* 18:477, 1978
- 25) Hoyer LW: *The factor VIII complex: structure and function. Blood* 58:1, 1981
- 26) Meyer D, Mckee PA, Hoyer LW, Zimmerman TS, Gralnick HR: *Molecular biology of factor VIII/von Willebrand factor. Thromb Haemost(stuttg)* 40:245, 1978
- 27) Furlong RA, Peake IR, Bloom AL: *Factor VIII clotting antigen in hemophilia measured by two immunoradiometric assays using different antibodies, and the measurement of inhibitors to procoagulant factor VIII by IRMA. Br J Haematol* 48:643, 1981
- 28) Peake IR, Newcombe RG, Davies BL, Furlong RA, Ludlam CA, Bloom AL: *Carrier detection in hemophilia A by immunological measurement of factor VIII related antigen(VIII R Ag) and factor VIII clotting antigen(VIII C Ag). Br J Haematol* 48:651, 1981
- 29) Weiss HJ, Sussmon H, Hoyer LW: *Stabilization of factor VIII in plasma by the von Willebrand factor. J. Clin Invest* 60:390, 1977
- 30) Ingram GIC: *Classification of von Willebrand's disease. Lancet* 2:1364, 1978
- 31) Simone JV, Cornet JA, Abildgaard CF: *Acquired von Willebrand's syndrome in systemic lupus erythematosus. Blood* 31:806, 1968
- 32) Mant MJ, Hirsh J, Gaudie J: *von Willebrand's syndrome presenting as an acquired bleeding disorder in association with a monoclonal gammopathy. Blood* 42:429, 1973
- 33) Meucci P, Peake IR, Bloom AL: *Factor VIII-related activities in normal, hemophilic and von Willebrand's disease platelet fractions. Thromb Haemost(stuttg)* 40:288, 1978
- 34) Ruggeri ZM, Zimmerman TS: *Variant von Willebrand's disease: Characterization of two subtypes by analysis of multimeric composition of factor VIII/von Willebrand factor in plasma and platelets. J Clin Invest* 65:1318, 1980
- 35) Ruggeri ZM, Pareti FI, Mannucci PM, Ciavarella N, Zimmerman TS: *Heightened interaction between platelets and factor VIII/von Willebrand factor in a new subtype of von Willebrand's disease. N Engl J Med* 302: 1047, 1980
- 36) Weiss HJ, Meyer D, Rabinowitz R, et al: *Pseudo-von Willebrand's disease: an intrinsic platelet defect with aggregation by unmodified human factor VIII/von Willebrand factor and enhanced adsorption of its high-molecular-weight multimers. N Engl J Med* 306:326, 1982
- 37) Hoyer LW: *Pseudo-von Willebrand's disease. N Engl J Med* 306:360, 1982



Fig. 1. Right mastoid Law's view shows decreased number and indistinction of each air cell and sclerotic change.

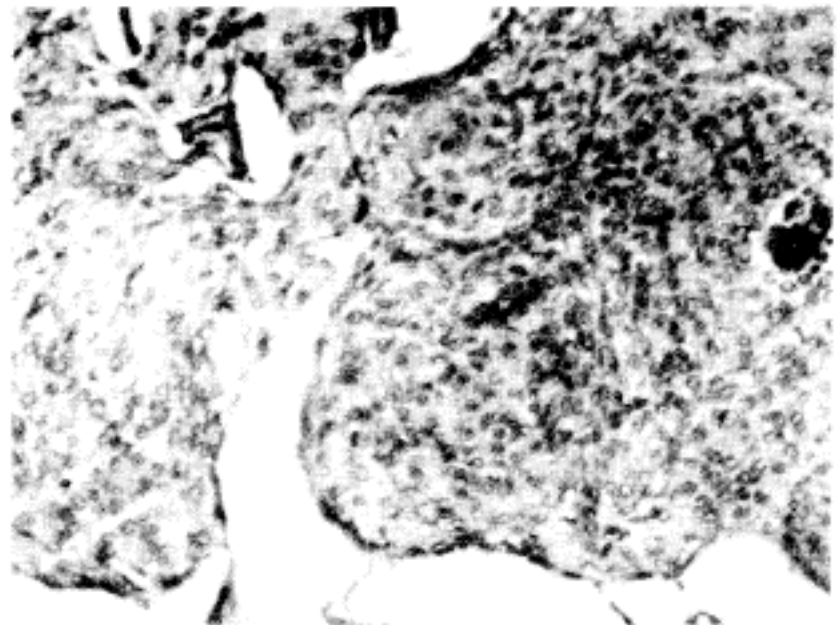


Fig. 2. Primary meningotheiomatous meningioma of middle ear is composed of a lobulated arrangement of a solid mass of tumor cells with a psammoma body. (H&E, $\times 100$)

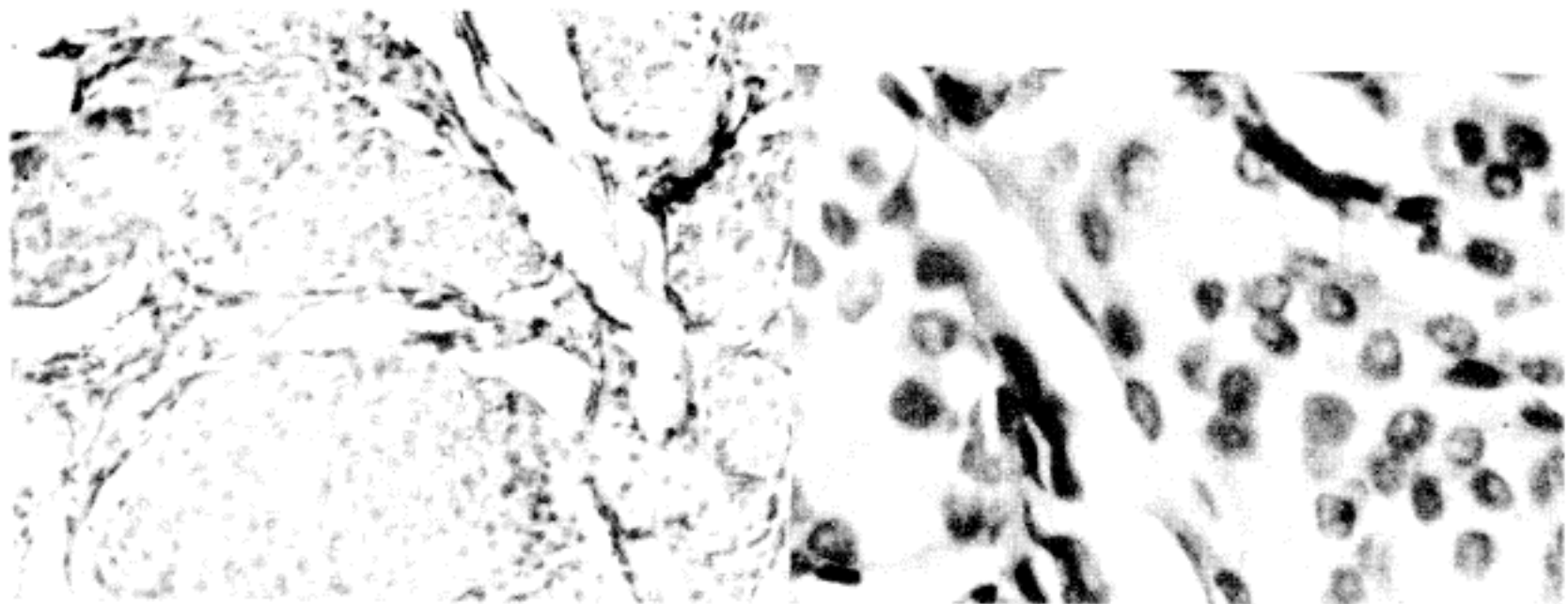


Fig. 3. Primary meningotheiomatous meningioma of middle ear is composed of masses of neoplastic cells with illdefined cell outline and regular ovoid nuclei. (H&E, $\times 100$)

Fig. 4. Higher manification of Fig. 3. (H&E, $\times 400$)