

## 高ずり応力が引き起こす後天性フォンウィルブランド症候群

\*<sup>1</sup>東北大学心臓血管外科, \*<sup>2</sup>東北大学医学部加齢学研究所基礎加齢学分野

坂爪 公\*<sup>1</sup>, 堀内 久徳\*<sup>2</sup>

Ko SAKATSUME, Hisanori HORIUCHI

### 1. はじめに

フォンウィルブランド因子(von Willebrand factor, vWF)は、血小板が血管内皮下組織に接着する際に作用し、一次止血における中心的な役割を果たすことが知られている。vWFは非常に巨大な高分子多量体として分泌されるが、血中ではvWF特異的分解酵素ADAMTS13により、ずり応力依存的に分解されて2~80のサブユニットからなる多量体として存在している。一次止血には高分子領域のvWF多量体が重要であるが、高速血流を生じる循環器疾患においては、高ずり応力によってvWFが構造変化を来すために、過度な分解を受けて高分子多量体は欠損し、出血傾向を呈する。

このvWF高分子多量体の欠損による出血傾向こそが後天性フォンウィルブランド症候群(acquired von Willebrand syndrome, AVWS)であるが、高速血流を生じる種々の循環器疾患において発症していることが、多くの報告でなされている。Heyde症候群<sup>1)</sup>で有名な重症大動脈弁狭窄症における消化管出血は、AVWSの一病態であり、僧帽弁閉鎖不全症や肺高血圧症などでもAVWSの報告がなされている<sup>2),3)</sup>。また、近年目覚ましい発展を遂げている、左心補助人工心臓(left ventricular assist device, LVAD)においてもAVWSの発症は報告されている<sup>4)</sup>。このように様々な循環器疾患を基礎疾患に持つ症例でAVWSは発症しているものと思われ、出血合併症の発生とともに注視していく必要がある。本稿では、AVWSの病態と診断、今後の

課題・展望につき概説する。

### 2. vWFの構造と機能

vWFは、血管内皮細胞や巨核球で巨大な多量体として産生される。vWFは、元から内皮下細胞に存在するが、放出され血中にも存在する。vWF特異的分解酵素ADAMTS13によってずり応力依存的に分解されて、血中では2~80のサブユニットからなる多量体として存在している。vWFは、凝固第Ⅷ因子と複合体を形成して第Ⅷ因子を安定化させる機能を有するほかに、一次止血で重要な働きを果たしている。内皮下組織のコラーゲンとvWFは結合し、ずり応力下に立体構造を変えて血小板膜蛋白質GP I b複合体と相互作用して、血小板の血管壁上でのローリングを誘導し、さらに活性型の血小板膜蛋白質GPIIb/Ⅲaに結合して、活性化血小板を橋渡しして血小板凝集を引き起こすという機能がある。

vWF多量体は、より高分子であるほど血小板凝集促進機能が強い<sup>5)</sup>。vWF特異的分解酵素であるADAMTS13の先天性欠損症例では、超高分子多量体が出現し微小循環系で血小板血栓は多発するため、血栓性血小板減少性紫斑病(thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP)となる<sup>6)</sup>。その一方、高分子領域のvWF多量体が欠損する病態が、AVWSである。ADAMTS13は常に活性型で血中に存在しており、vWFをずり応力依存的に分解している。しかし、重症大動脈弁狭窄症の狭小化した大動脈弁や、LVADの高速回転するポンプ内などにおいては、過度の高ずり応力が生じており、vWFは構造変化を来し、切断部位であるA2ドメインをより露出させてしまうため、ADAMTS13によって過度に分解される(図1)。

#### ■ 著者連絡先

東北大学医学部加齢学研究所基礎加齢学分野  
(〒980-8575 宮城県仙台市青葉区星陵町4-1)  
E-mail. kosakatsume@gmail.com

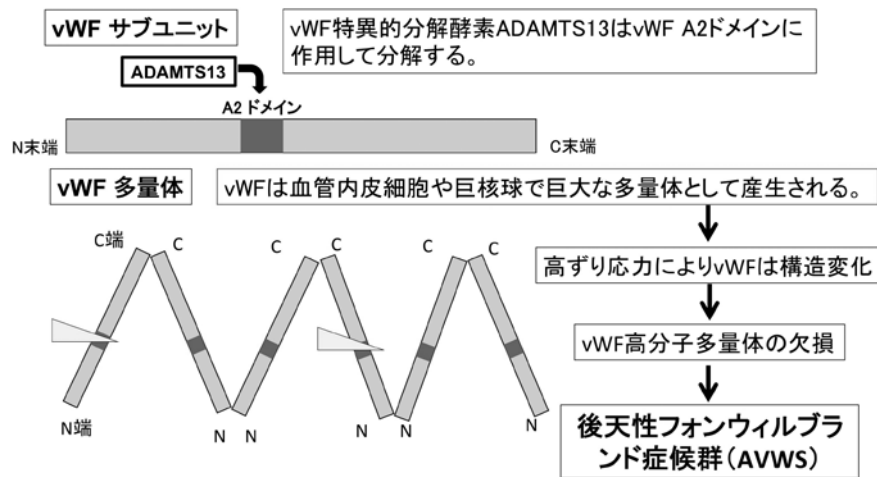


図1 vWFの構造とADAMTS13による分解

高ずり応力下ではvWFは伸展構造をとって、ADAMTS13切断部位であるA2ドメインをより露出させてしまうため、ADAMTS13による過度の分解を受ける。

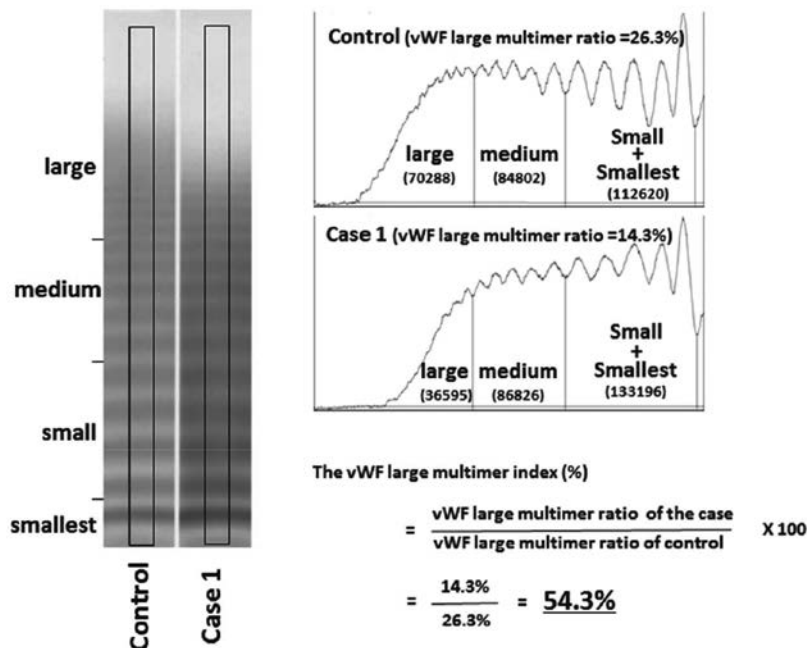


図2 vWF多量体解析とvWF高分子多量体の定量化  
(Tamura et al, J Atheroscler Thromb, 2015) (文献8)より)

### 3. 後天性フォンウィルブラント症候群(AVWS)の診断と定量的評価

AVWSの実態は、高ずり応力を生じる基礎疾患を背景に認められるvWF高分子多量体の欠損による出血傾向であり、その診断にはvWF多量体解析(図2)が必須<sup>7)</sup>で、高分子領域のvWF多量体の欠損を評価することにより診断される。vWFは単量体でも250 kDaと大きな分子であり、血

中では500~20,000 kDaとなるため、通常の電気泳動(SDS-PAGE)では解析は不可能であり、解析手技は特殊で習熟を要する。そのため研究室レベルでも、解析可能な施設は本邦でも限られている。

また、AVWSの診断は高分子領域のvWF多量体欠損をみることにより行われるが、各疾患におけるAVWSの血液学的な重症度に関しては、vWF多量体に対する定量的評価が確立されていないことから、十分解明されていない。我々

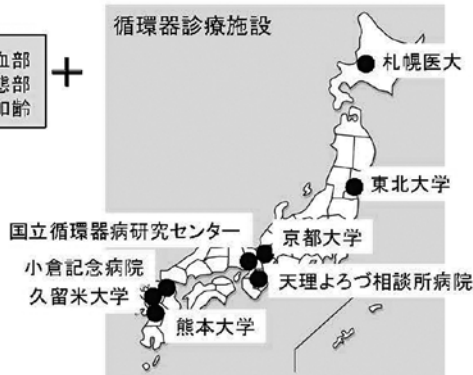
## 循環器疾患に伴う後天性フォンウィルブランド症候群の実態解明を目的とする世界で初めての前向き臨床研究

血栓止血分野(vWF多量体解析)施設

奈良医大輸血部  
国立循環器病研究センター分子病態部  
東北大学加齢医学研究所基礎加齢

+

循環器診療施設



1. 対象症例(各200-500例、総計約2500例):大動脈弁狭窄症、肺高血圧症、先天性心疾患、肥大型心筋症、僧帽弁閉鎖不全、機械的補助循環症例、小腸出血例
2. 全国の7つの診療施設(右図○)の症例を登録(計2,500例)
3. 3施設でvWF多量体解析法を標準化・定量化し、登録症例の血液を解析
4. 2年間の経過観察。横断的、縦断的解析

図3 The AVeC studyの研究目的・計画

のグループでは、vWF large multimer indexという定量法を用いて解析を行っており、重症大動脈弁狭窄症や、植込み型LVAD装着症例におけるAVWSについて報告をした<sup>8),9)</sup>。なお、このindexは、健常人のvWF高分子多量体の割合を100%としたときの対象患者のvWF高分子多量体の割合を比(%)として算出している。

#### 4. 重症大動脈弁狭窄症におけるAVWS

高齢化がますます進行している本邦では、動脈硬化性の大動脈弁狭窄症患者が増加していることはよく知られているが、大動脈弁狭窄症が消化管出血を時に引き起こすこと、またその頻度が比較的高いことは一般診療の場ではあまり認知されていない。1958年のHeyde博士の報告<sup>1)</sup>以来、大動脈弁狭窄症に合併した消化管出血については種々の報告がなされているが、その後の研究により、消化管粘膜に発生した血管異形成(angiodysplasia)とAVWSを併発していることによる消化管出血であると報告され、重症大動脈弁狭窄症患者の約20%に発生するという報告もある<sup>10)</sup>。

Tamuraらは、重症大動脈弁狭窄症患者31例についてvWF多量体解析を行い、vWF large multimer indexを用いて定量的評価を行った。その結果、indexが80%以下になる症例を21例に認め、Hb 9.0 g/dl以下の貧血を12例(39%)に認めたことから、临床上、消化管出血が問題にならない症例においても、潜在的にAVWSを合併している患者が多いことを報告している<sup>8)</sup>。またHeyde症候群の治療であるが、高ずり応力によるAVWSがその主因であることから、大動脈弁置換、もしくは経カテーテル大動脈弁留

置術(transcatheter aortic valve implantation, TAVI)により大動脈弁狭窄症を解除することである<sup>11)</sup>。

#### 5. LVAD治療におけるAVWS

定常流型LVADの登場により体内への植込みが可能となり、患者のQOL(quality of life)は劇的に改善した。植込型LVADがその小型化された形態と良好な長期耐久性により施行数が激増している一方、出血合併症が大きな問題となっている。植込型LVADを装着した直後より、出血傾向が強まることは手術中に経験される場所である。さらに、周術期以降に消化管出血を来すことが報告されており、植込型LVAD患者の実に10~33%の患者に発症する<sup>12)</sup>とされ、治療に際して大きな障壁となっている。LVAD治療における消化管出血の原因としては抗凝固療法が原因と考えられてきたが、多くは抗凝固療法の強度が通常の治療域にあるにもかかわらず生じており、大動脈弁狭窄症における消化管出血であるHeyde症候群と同様、AVWS存在下の消化管の血管異形成(angiodysplasia)からの出血が多数を占めていると考えられている<sup>13)</sup>。

定常流型LVADでは、そのポンプ内の高ずり応力のためにAVWSはほぼ全例に生じていたと報告されている<sup>4)</sup>。我々はLVAD症例でもvWFマルチマーを定量的に解析しているが、すべての症例でAVWSを確認しており、また、そのAVWSの血液学的重症度(高分子多量体の欠損の程度)は、大動脈弁狭窄症と比べて、非常に高度であった<sup>9)</sup>。さらに、軸流型ポンプの方が遠心型ポンプと比較して、AVWSがより重症であることが示されており、我々も確認

している。出血頻度は軸流型ポンプと遠心型ポンプ型では、有意差がなかったと報告されている<sup>4)</sup>が、結論に至るまでにはさらに多くの症例の蓄積が必要であると考えている。

## 6. 今後の課題・展望

AVWSは、高ずり応力を生じる様々な循環器疾患で認められており、特に定常流LVAD術後においてはその全例でAVWSを合併している。これらの疾患に合併する出血イベントに際しては、AVWSを念頭に置いて治療を行うべきであると考えられる。ただし、AVWSがどの程度、出血イベントと関連しているのかは不明であり、今後明らかにする必要がある。また、AVWSを定量的に評価し、AVWSの血液学的重症度を把握することは、診療上、大きな参考になる可能性もある。LVADデバイスの種類やその設定(ポンプ流量など)毎のAVWS血液学的重症度のデータは重要であり、さらに対処法の確立もまた重要である。LVADの流量を落とせばvWF高分子多量体の欠損は抑制されるであろうが、心機能上、許されない場合も多い。例えば抗血小板、抗凝固療法の強度を下げることで対応できる可能性もあろうが、エビデンスがなく、血栓形成が危惧される。また慢性期の消化管出血は、消化管血管異形成からと考えられているが、消化管血管異形成の発症に関して原因やメカニズムはほとんど解明されておらず、興味深い問題点として残されている。

我々のグループでは、以上を解明するため、The Acquired von Willebrand syndrome co-existing with Cardiovascular disease (AVeC) Study (<http://www2.idac.tohoku.ac.jp/avec/>)として、循環器疾患に伴うAVWSの実態解明を目的とする、世界初の多施設前向き臨床研究を開始させている(図3)。本研究では、全国の循環器診療施設7施設から、計約2,500症例を登録して、前向きに2年間観察し、横断的および縦断的解析によって、種々の循環器疾患におけるAVWSの発症頻度、大出血を来す状況・頻度、出血イベント発生予測のためのvWF高分子多量体の指標などを今後明らかにしていく。またvWF多量体解析は、高度な技術を要するため施行可能な施設は限られており、それぞれの研究室で独自の方法で行われてきたが、本研究では、血栓止血分野の3施設が解析方法を標準化し、さらに定量法を構築して症例の解析に当たる。臨床成績に裏打ちされた定量指標は、今後の診断および治療選択に大いに寄与するものと考えられ、さらにその指標を基に診断基準・

重症度分類を構築することは、本疾患に対する医療を大きく改善させることであろう。

本稿のすべての著者には規定されたCOIはない。

## 文 献

- 1) Heyde EC: Gastrointestinal bleeding in aortic stenosis. *N Engl J Med* **259**: 196, 1958
- 2) Blackshear JL, Wysokinska EM, Safford RE, et al: Shear stress-associated acquired von Willebrand syndrome in patients with mitral regurgitation. *J Thromb Haemost* **12**: 1966-74, 2014
- 3) Sokkary NA, Dietrich JE, Venkateswaran L: Idiopathic pulmonary hypertension causing acquired von Willebrand disease and menorrhagia. *J Pediatr Adolesc Gynecol* **24**: e107-9, 2011
- 4) Meyer AL, Malehsa D, Budde U, et al: Acquired von Willebrand syndrome in patients with a centrifugal or axial continuous flow left ventricular assist device. *JACC Heart Fail* **2**: 141-5, 2014
- 5) 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**: 1318-25, 1980
- 6) Matsumoto M: Recent progress of diagnosis and treatment for immune-mediated hematological diseases. *Topics: III. Diagnosis and treatment; 4. Thrombotic thrombocytopenic purpura. Nihon Naika Gakkai Zasshi* **103**: 1613-21, 2014
- 7) Ruggeri ZM, Zimmerman TS: The complex multimeric composition of factor VIII/von Willebrand factor. *Blood* **57**: 1140-3, 1981
- 8) Tamura T, Horiuchi H, Imai M, et al: Unexpectedly high prevalence of acquired von Willebrand syndrome in patients with severe aortic stenosis as evaluated with a novel large multimer index. *J Atheroscler Thromb* **22**: 1115-23, 2015
- 9) Sakatsume K, Akiyama M, Saito K, et al: Intractable bleeding tendency due to acquired von Willebrand syndrome after Jarvik 2000 implant. *J Artif Organs* **19**: 289-92, 2016
- 10) Vincentelli A, Susen S, Le Tourneau T, et al: Acquired von Willebrand syndrome in aortic stenosis. *N Engl J Med* **349**: 343-9, 2003
- 11) Godino C, Lauretta L, Pavon AG, et al: Heyde's syndrome incidence and outcome in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *J Am Coll Cardiol* **61**: 687-9, 2013
- 12) Draper KV, Huang RJ, Gerson LB: GI bleeding in patients with continuous-flow left ventricular assist devices: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* **80**: 435-46.e1, 2014
- 13) Demirozu ZT, Radovancevic R, Hochman LF, et al: Arteriovenous malformation and gastrointestinal bleeding in patients with the HeartMate II left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant* **30**: 849-53, 2011