

循環器疾患随伴後天性フォンウィルブランド症候群の臨床的インパクト

堀内久徳^{1*}, 松本雅則², 小亀浩市³



堀内久徳

Clinical impact of acquired von Willebrand syndrome associated with cardiovascular diseases

Hisanori HORIUCHI, Masanori MATSUMOTO, Koichi KOKAME

要約：生体内において過度の高ずり応力が生じる循環器疾患では、止血機能に重要なフォンウィルブランド因子(VWF)の機能異常が生じ、出血性疾患である後天性フォンウィルブランド症候群(AVWS)が発症する場合がある。重症大動脈弁狭窄症では大半が血液学的にAVWSを合併しているが、肺高血圧等では頻度が不明である。近年機械的補助循環は重症心不全の治療に大きく貢献してきたが、ほとんどの場合高度のAVWSを合併する。これまであまり注目を集めてこなかったが、高ずり応力によるAVWSの臨床的インパクトは非常に大きく、早急に疾患毎に実態を明らかにして、診断法・対応法を構築することが重要である。

1984年 京都大学医学部医学科
1984～6年 天理よろづ相談所病院
1986～9年 社会保険小倉記念病院循環器科
1989～93年 京都大学大学院医学研究科博士課程
1993～6年 欧州分子生物学研究所
1996～2004年 京都大学大学院医学研究科助手(老年科)
2004～10年 同助手・講師(循環器内科学)
2010年 東北大学加齢医学研究所教授
現在に至る

Key words: von Willebrand factor, shear stress, multimer, Heyde's syndrome, left ventricular assist device (LVAD)

1. はじめに

止血に重要なフォンウィルブランド因子(VWF)は、血管内皮細胞や巨核球で巨大多量体として産生され、高ずり応力依存的にその特異的切断酵素 ADAMTS13 によって切断され、血中では 2-80 サブユニットからなる多量体として存在する(図 1)。止血機能には高分子領域の多量体が重要であり¹⁾、高分子領域の VWF の減少・欠損は出血性疾患である 2 型のフォンウィルブランド病となる。生体内で高ずり応力が発生する大動脈弁狭窄症²⁾や肺高血圧症³⁾等の循環器疾患では、過度の切断が生じ、VWF 高分子多量体

欠損による後天性フォンウィルブランド症候群(acquired von Willebrand syndrome; AVWS)となる。さらに、重症心不全の治療に最近、経皮的心肺補助(percutaneous cardiopulmonary support; PCPS)や植込型左室補助人工心臓(left ventricular assist device; LVAD)等による機械的補助循環が大きく貢献しているが、その装置内では非常に強い高ずり応力が生じており、AVWS が発症する⁴⁾。本総説では、高ずり応力が体内の生じる種々の循環器疾患に随伴する後天性フォンウィルブランド症候群について概説する。

2. 合併する疾患とその推定症例数・対処法など

1) 大動脈弁狭窄症・閉塞性肥大型心筋症

高齢者の大動脈弁狭窄症は動脈硬化を基盤に発症する場合が多く、高齢化が進む我が国では著しく増加している。以前より、Heyde 症候群として消化管出血の合併を認めることが知られている⁵⁾が、我が国の診療現場にその理解が浸透しているとはいいが

¹ 東北大学加齢医学研究所基礎加齢研究分野

² 奈良県立医科大学輸血部

³ 国立循環器病研究センター分子病態部

* 責任者連絡先:

東北大学加齢医学研究所基礎加齢研究分野
〒980-8575 仙台市青葉区星陵町 4-1
Tel: 022-717-8463, Fax: 022-717-8463
E-mail: hisanori.horiuchi.e8@tohoku.ac.jp

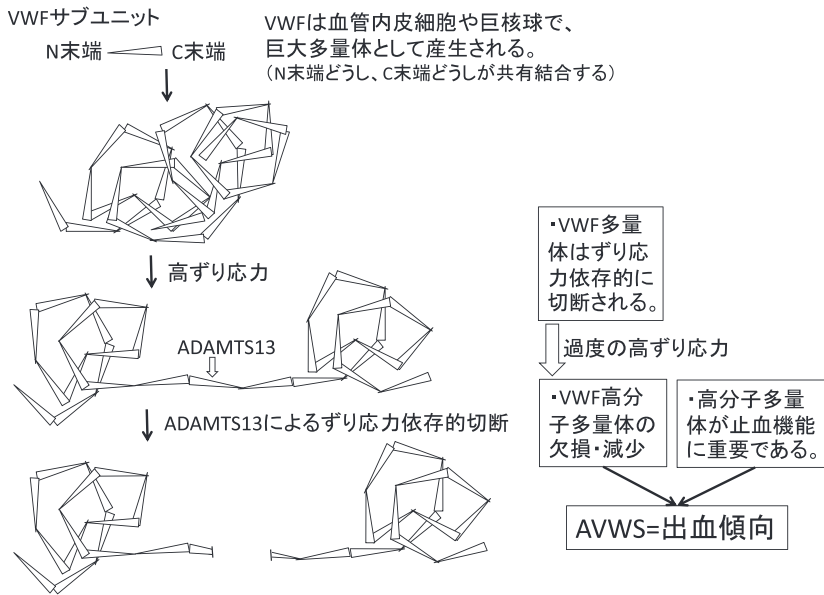


図1 過度の高ずり応力が引き起こす AVWS

止血因子VWFは血管内皮細胞や巨核球で、巨大多量体として産生され、血中に放出される。その後、ずり応力依存的に特異的切断酵素ADAMTS13によって切断され、血中では2-80サブユニットからなる多量体として存在する。過度に強いずり応力があれば、切断が亢進し、高分子領域の多量体が欠損・減少する。一方、高分子領域の多量体が止血機能に重要であり、高分子領域の多量体が欠損・減少は出血傾向であるAVWSを引き起こす。

たい。この理解が欠如すれば、AVWSを合併する重症大動脈弁狭窄症の高齢者が、下血のために入院し、胃・大腸カメラで癌などの出血性病変を見いだせなかった場合、大動脈弁狭窄症のため積極的な精査や治療がなされず、下血を繰り返しながら経過観察をされてしまう。しかし、Heyde症候群の認識があれば、適切な治療である大動脈弁置換術がまず選択される。最近では、経カテーテル的大動脈弁留置術(transcatheter aortic valve implantation; TAVI)も行われるようになってきている⁶⁾。過度のずり応力発生源が弁置換やTAVIによって取り除かれると、速やかにVWF高分子多量体は回復する⁷⁾。後述のように、VWF large multimer indexと名付けた指標によって定量評価すると、図2のように、大動脈弁部の最大圧較差50 mmHgの重症大動脈弁狭窄症の大半が血液学的にはAVWSを発症している⁸⁾。この結果より推測すると、我が国には数万人のAVWS症例が存在する可能性がある。消化管出血は、後述のように、消化管血管異形成(angiodyplasia)からの出血が多いと報告されている²⁾。現在、どのくらいの頻度で出血を来すのか、どのような症例に出血が生じてくるのか不明であり、実態の解明が必要である。閉塞性肥大型心筋症(hypertrophic obstructive cardiomyopathy; HOCM)は肥厚心筋のため、左室腔内で圧較差が生じる疾患であり、時に100 mmHgを越すこともある。

HOCMでもAVWSが合併することがある⁹⁾。

2) 肺高血圧症

肺高血圧症ではその疾患進展抑制をめざして抗凝固療法が行われることが多い。その一方で、咯血という重篤な出血性合併症を来すことがある。この肺高血圧症でもAVWS発症の報告がある³⁾。肺高血圧症では、重症大動脈弁狭窄症のように大半がAVWSを合併しているようではないが、AVWS合併例に対する強い抗凝固療法は、出血性合併症のリスクを上昇させている可能性がある。そのため、早急に、肺高血圧症におけるAVWSの合併頻度、AVWS合併時の出血性合併頻度について明らかにする必要がある。肺高血圧症におけるAVWSも高ずり応力によるかと考えると、どこで過度のずり応力が生じているのであろう？ 肺血管床の可能性もあるが、三尖弁閉鎖不全が必発であり、それが原因となっている可能性もあろう。三尖弁では閉鎖不全が必然的に生じており、最大圧較差(mmHg)は $4v^2$ (v は流速, m/秒)と近似されるので、最大圧較差100 mmHgあれば5 m/秒の流速が生じていることになる。なお、肺高血圧の薬剤による改善によって、AVWSの改善も報告されている³⁾。また、睡眠時無呼吸症候群に伴うAVWSの合併が報告されている¹⁰⁾。睡眠時無呼吸症候群では、無呼吸時に肺高血圧状態になっているので、肺高血圧症がAVWSを引き起こしている

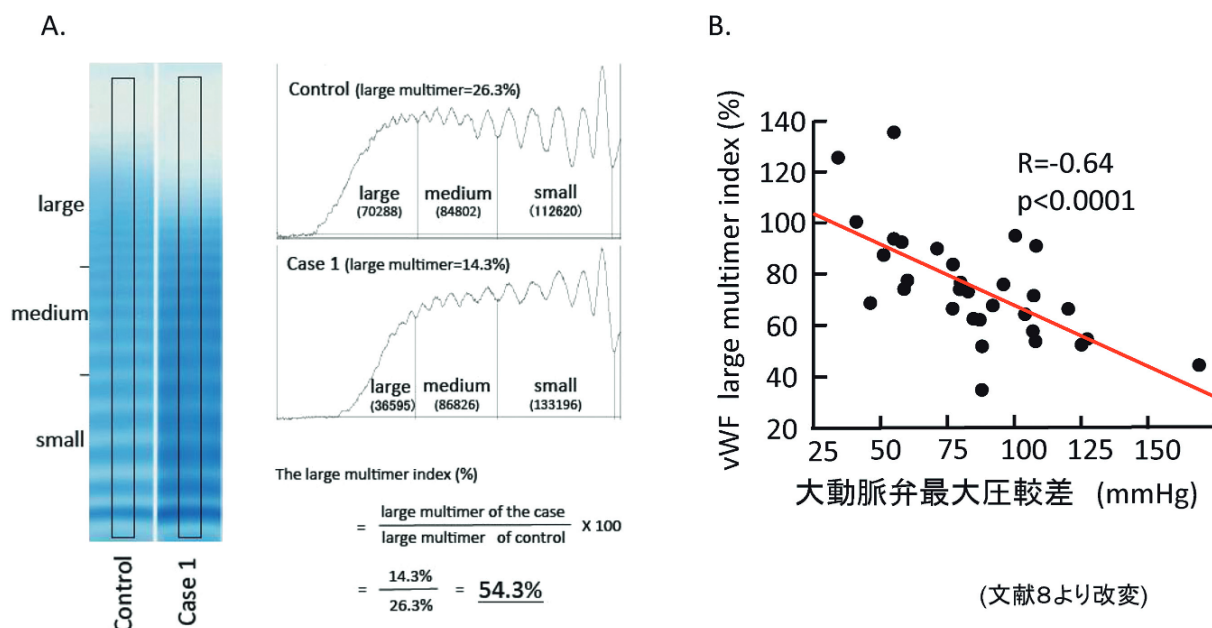


図2 重症大動脈弁狭窄症症例における VWF large multimer index (文献8より改変)

(A) VWF large multimer index の計算法。まず、症例および対照健常人の血漿で VWF 多量体解析を行い、その結果を densitometry によって解析してそれぞれ高分子量 (large) 領域の割合をそれぞれ求める。そして症例の VWF 高分子多量体の割合を、対照健常人の VWF 高分子多量体の割合で除した値を VWF large multimer index とする。この方法によって、健常人を 100% としたときの、症例の VWF 高分子多量体の量を表現することができる。(B) 重症大動脈弁狭窄症における VWF large multimer index。大動脈弁狭窄症の重症度 (圧較差) 依存的に、AVWS が発症していることが明らかとなった。

のかもしれない。

3) 僧帽弁閉鎖不全

僧帽弁閉鎖不全症 53 例を心エコーと共に VWF 多量体解析を行い、軽症では 8%、中等症では 64%、重症では 85% の症例に AVWS を認め、7 例 (13%) に消化管血管異形成と輸血を要する消化管出血を認めたと報告されている¹¹⁾。僧帽弁閉鎖不全症の罹患症例は非常に多く、早急な検証が必要である。

4) 先天性心疾患

心室中隔欠損症や動脈管開存症、ファロー四徴症等では体内に高流速が生じ、非常に強いずり応力が生じる。先天性心疾患に合併する 11 例の AVWS の報告では、脳出血、下血、出血性脳梗塞をそれぞれ 1 名ずつ認めていることが報告されている¹²⁾。

5) 機械的補助循環

急性心筋梗塞後等の重篤な急性心不全の治療に体外式人工肺 ECMO や PCPS が貢献してきた。多くの場合、穿刺部等より出血が生じ、時に重症化するが、同時に施行される抗凝固療法のためと考えられ

てきた。ECMO では高度の AVWS が生じていることが報告されており¹³⁾、その出血に AVWS が関与している可能性は高い。末期心不全の治療として心移植が行われる。我が国では臓器移植法の改定が 2011 年に行われて症例数の増加が期待されたが、最近では年間 40 例弱で横ばいとなっている。一方、LVAD の発展はめざましく、定常流を採用することによって小型化が可能となり、我が国でも 2011 年より心移植へのつなぎ (bridging) として植込型 LVAD が認可された。植込型 LVAD で治療された症例は退院可能となり、普通に生活できるようになる。QOL は格段に向上されるため、症例は増加しており、2015 年には 132 例が治療された (<http://www.pmda.go.jp/safety/surveillance-analysis/0009.html>)。現在も急速な進歩が進んでおり、今後さらに多くの症例が植込型 LVAD で治療されるようになるであろう。LVAD の主たる合併症は、感染、塞栓、そして出血である。現在の植込型 LVAD では、バッテリーやコントローラーは体外にあり、植え込まれた LVAD と皮膚を

介してドライラインで結ばれている。感染の多くはこのドライライン感染である。塞栓はLVADという生体異物内での血栓が原因となる。出血は直後より生じる場合もあるが、1年を経てから発生する場合もある。施行される抗凝固療法や抗血小板療法が原因と考えられてきたが、過度な強度でない場合にも出血は生じており、最近では植込型LVAD内の非常に高いずり応力によるAVWSが主たる原因と考えられている^{14,15}。われわれも最近、植込型LVAD装着後1カ月より出血を来し、その制御が困難であった症例を経験した¹⁶。LVADに伴うAVWSは全例に生じ、大動脈弁狭窄症例と比べてVWF高分子多量体の欠損の程度は非常に高度である(Sakatsume et al, 論文執筆中)。定常流型LVADのポンプは遠心型と軸流型に分類される。遠心型はポンプ内で羽根車がその外側に血液を直接送り出して血流を生み出すのに対して、軸流型では羽根車が船のスクリューのように作用して血流を生み出す。遠心型と比べて軸流型ポンプの回転数は高く、より高度なAVWSが発生する¹⁷。なお、出血部位としては消化管出血が多い。消化管出血は、大動脈弁狭窄症同様に血管異形成からが多いと考えられている。

3. 診断法の問題点とその解決策

上記の循環器疾患に伴うAVWSは、VWF多量体解析で診断されるが、それは最大分子量2000万ダルトンという超巨大分子のウェスタンブロットであり、高度の技術を要する。そのため、本質的には同じであっても施設毎で施行法が少しずつ異なり、結果にも若干の影響を及ぼしている。また、多くの場合定量的評価がなされず、AVWSの有無が定性的に議論されてきた。AVWSの診断はウェスタンブロットを評価し、高分子多量体の減少・欠損を評価することで可能である。しかし、ウェスタンブロットの評価に精通していない臨床医には、困難を伴うと思われる。検査値としては、健常人を基準としたVWF高分子多量体量を臨床検査値として数字で評価できれば、診療現場では広く用いられるようになるであろう。

現在われわれは、VWF高分子多量体量を臨床検査値として評価できるよう、SDS-アガロースゲル

電気泳動によるVWF多量体解析の標準化を進めている。多量体の泳動像に大きな影響を及ぼすアガロース濃度は1.2%に統一している。標準血漿および患者血漿中のVWF抗原量をあらかじめ定量しておき、等量のVWF抗原量になるように標準血漿と患者血漿の泳動量を調節し、隣接レーンで比較解析する。一次抗体の種類を統一し、HRP標識二次抗体を用いた化学発光による多量体バンドの検出および定量には、X線フィルムではなくイメージアナライザ(例えばLAS 4000)を用いる。さらに、後述の定量化には、最小単位であるVWFダイマーの特定(意外に難しい)が重要であるため、その特定には慎重を期することとした。定量法(数値化)には、VWF large multimer indexを用いる⁷。ダイマーのバンドを1番として低分子量側から数え、1~5番を低分子領域、6~10番を中分子領域、11番以上のすべてを高分子領域と呼ぶ。イメージアナライザで各領域のシグナル強度を取得し、標準血漿において高分子領域の強度が全体(3領域の合計)の20~30%(目標は25%)となるように像を調整した上で、隣接レーンの患者血漿の高分子領域の割合を求める。その値を、標準血漿の高分子領域の値(20~30%)で除し、%表示したものをVWF large multimer indexと定義する(図2)。このindexを用いることによって、施設間や検査者間、日差等の影響をできるだけ排除し、標準血漿を100%としたときの患者VWF高分子多量体量を%表示で定量評価することができる。この方法で施設間のばらつきが減少し、患者高分子多量体を評価できるようになることをすでに確認している。この方法を完成させ、近々に論文発表したいと考えている。

4. 消化管血管異形成の形成メカニズム

循環器疾患に伴うAVWSでの出血では、消化管出血が多いのが特徴である。そして消化管出血は通常血管異形成からのものである。消化管血管異形成(angiodysplasia)は粘膜の毛細血管の拡張としてとらえられ、小腸を含むすべての消化管に生じる。そのため、循環器疾患に伴うAVWSからの出血では小腸の検索も重要である。消化管血管異形成は加齢と共に増加する。大動脈弁狭窄症に随伴する消化管血

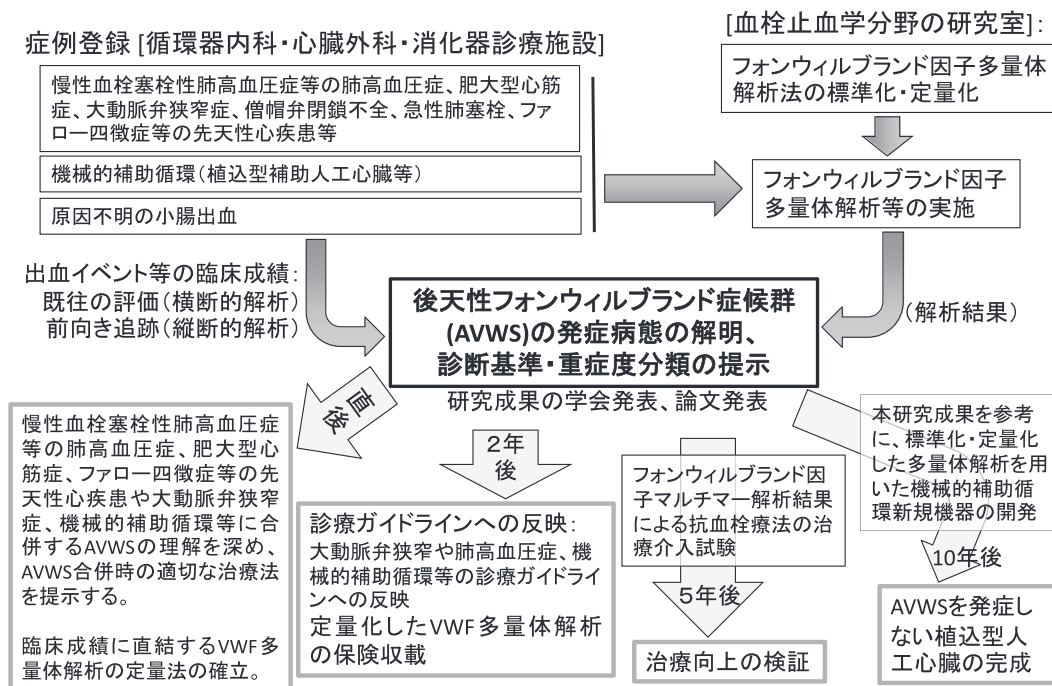


図3 The AVeC Studyの研究計画ロードマップ

管異形成は、大動脈弁狭窄症自体が高齢者に多く発症・進展する疾患であるため、消化管血管異形成も高齢によって生じるものとも考えられてきた。しかし、LVADが装着された若年者でも消化管血管異形成は生じており、脈圧消失・低血圧による組織灌流障害や虚血によるVEGF発現調節を介した血管新生が原因かもしれない。一方、VWFと血管新生や血管異形成との関連も論じられており¹⁸⁾、VWF高分子多量体の減少が血管新生を促進しているのかもしれない。この消化管血管異形成の形成メカニズムは未だ不明であり、今後の研究が必須である。

5. おわりに

これまで述べてきたように、種々の循環器疾患にAVWSが随伴する。この疾患合併の臨床的インパクトは非常に大きいにもかかわらず、診療現場でほとんど認識されていない。われわれは、循環器・消化器の診療科とともに種々の疾患を登録し、標準化したVWF多量体解析法によって定量化して、横断的・縦断的解析によって循環器疾患に随伴するAVWSの実態を明らかにしようとする多施設共同

前向き臨床研究 acquired von Willebrand syndrome co-existing with cardiovascular diseases study (The AVeC Study)を開始した(図3)。近い将来に改めてその結果を報告できればと考えている。循環器疾患に随伴するAVWSが広く理解され、適切な診療方針が選択されるようになることを期待する。

謝辞

VWF多量体解析の標準化に関する研究やThe AVeC Studyは、厚生労働省科学研究費、日本血栓止血学会研究促進費、東北大学加齢医学研究所共同利用研究費、先進医薬研究振興財団、鈴木謙三記念医科学応用研究財団の支援を受けており、深謝致します。

著者全員の利益相反(COI)の開示：

本論文発表内容に関連して開示すべき企業との利益相反なし

文献

- 1) Matsumoto M, Kawaguchi S, Ishizashi H, Yagi H, Iida J,

- Sakaki T, Fujimura Y: Platelets treated with ticlopidine are less reactive to unusually large von Willebrand factor multimers than are those treated with aspirin under high shear stress. *Pathophysiol Haemost Thromb* **34**: 35–40, 2005.
- 2) Loscalzo J: From clinical observation to mechanism—Heyde’s syndrome. *N Engl J Med* **367**: 1954–1956, 2012.
 - 3) Veyradier A, Nishikubo T, Humbert M, Wolf M, Sitbon O, Simonneau G, Girma JP, Meyer D: Improvement of von Willebrand factor proteolysis after prostacyclin infusion in severe pulmonary arterial hypertension. *Circulation* **102**: 2460–2462, 2000.
 - 4) Suarez J, Patel CB, Felker GM, Becker R, Hernandez AF, Rogers JG: Mechanisms of bleeding and approach to patients with axial-flow left ventricular assist devices. *Circ Heart Fail* **4**: 779–784, 2011.
 - 5) Heyde EC: Gastrointestinal bleeding in aortic stenosis. *N Engl J Med* **259**: 196–196, 1958.
 - 6) Spangenberg T, Budde U, Schewel D, Frerker C, Thielsen T, Kuck KH, Schäfer U: Treatment of acquired von Willebrand syndrome in aortic stenosis with transcatheter aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc Interv* **8**: 692–700, 2015.
 - 7) Yamashita K, Yagi H, Hayakawa M, Abe T, Hayata Y, Yamaguchi N, Sugimoto M, Fujimura Y, Matsumoto M, Taniguchi S: Rapid restoration of thrombus formation and high-molecular-weight von Willebrand factor multimers in patients with severe aortic stenosis after valve replacement *J Atheroscler Thromb* in press, 2016.
 - 8) Tamura T, Horiuchi H, Imai M, Tada T, Shiomi H, Kuroda M, Nishimura S, Takahashi Y, Yoshikawa Y, Tsujimura A, Amano M, Hayama Y, Imamura S, Onishi N, Tamaki Y, Enomoto S, Miyake M, Kondo H, Kaitani K, Izumi C, Kimura T, Nakagawa Y: 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**: 1115–1123, 2015.
 - 9) Pruthi RK: Hypertrophic obstructive cardiomyopathy, acquired von Willebrand syndrome, and gastrointestinal bleeding. *Mayo Clin Proc* **86**: 181–182, 2011.
 - 10) Koyama N, Matsumoto M, Tamaki S, Yoshikawa M, Fujimura Y, Kimura H: Reduced larger von Willebrand factor multimers at dawn in OSA plasmas reflect severity of apnoeic episodes. *Eur Respir J* **40**: 657–664, 2012.
 - 11) Blackshear JL, Wysokinska EM, Safford RE, Thomas CS, Shapiro BP, Ung S, Stark ME, Parikh P, Johns GS, Chen D: Shear stress-associated acquired von Willebrand syndrome in patients with mitral regurgitation. *J Thromb Haemost* **12**: 1966–1974, 2014.
 - 12) Onimoe G, Grooms L, Perdue K, Ruymann F: Acquired von Willebrand Syndrome in congenital heart disease: does it promote an increased bleeding risk? *Br J Haematol* **155**: 622–624, 2011.
 - 13) Kalbhenn J, Schmidt R, Nakamura L, Schelling J, Rosenfelder S, Zieger B: Early diagnosis of acquired von Willebrand Syndrome (AVWS) is elementary for clinical practice in patients treated with ECMO therapy. *J Atheroscler Thromb* **22**: 265–271, 2015.
 - 14) Slaughter MS: Hematologic effects of continuous flow left ventricular assist devices. *J Cardiovasc Translat Res* **3**: 618–624, 2010.
 - 15) 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**: 435–446.e1, 2014.
 - 16) Sakatsume K, Akiyama M, Saito K, Kawamoto S, Horiuchi H, Saiki Y: Intractable bleeding tendency due to acquired von Willebrand syndrome after Jarvik 2000 implant. *J Artif Organs* in press, 2016.
 - 17) Meyer AL, Malehsa D, Budde U, Bara C, Haverich A, Strueber M: Acquired von Willebrand syndrome in patients with a centrifugal or axial continuous flow left ventricular assist device. *JACC Heart Fail* **2**: 141–145, 2014.
 - 18) Randi AM, Laffan MA, Starke RD: Von Willebrand factor, angiodyplasia and angiogenesis. *Mediterr J Hematol Infect Dis* **5**: e2013060, 2013.