

01_von Willebrand (VWD)

von Willebrand (VWD)

[illegible]

Image

第1回

von Willebrand病 (VWD)

監修 松本 雅則 先生 奈良県立医科大学輸血部 教授・部長

このシリーズでは、『血液内科医が外来で遭遇しうる疾患』をコンパクトに紹介します。
第1回はvon Willebrand病 (VWD) について、奈良県立医科大学の松本 雅則先生に解説いただきました。

SUMMARY

- von Willebrand病 (VWD) は、von Willebrand因子 (VWF) の量的または質的な異常に基づく先天的な出血性疾患である。
- VWFの機能は、VWFを切断する酵素ADAMTS13の制御を受ける。
- VWDは、VWFの量的異常に基づくタイプ1、VWFの質的異常に基づくタイプ2、VWFの欠損によるタイプ3の3つに大別され、タイプ2は4つのサブタイプ (2A, 2B, 2M, 2N) に分類される。
- 近年、後天的な要因でVWDと同様の病態を示す後天性von Willebrand症候群 (AVWS) の存在が知られている。

1. はじめに

— von Willebrand病 (VWD) と von Willebrand因子 (VWF) —

von Willebrand病 (von Willebrand disease: VWD) は、von Willebrand因子 (von Willebrand factor: VWF) の量的または質的な異常に基づく先天的な出血性疾患である。

VWFは、2,050個のアミノ酸からなる分子量約250kDaのサブユニットが重合した構造をとり、2つのサブユニットがC末端同士でジスルフィド (S-S) 結合したダイマーがさらにN末端同士で重合し、マルチマーを形成する。このため、血漿中には分子量約500kDaから15,000kDaの様々な大きさのVWFマルチマーが存在する。血小板との結合の強さはVWFの分子量が大きくなるほど強い。VWFは血管内皮細胞や骨髄巨核球で産生され、血小板の α 顆粒および血管内皮細胞のWeibel-Palade小体内に貯蔵される。VWFは血管内皮下の結合組織や血小板との結合を介して一次止血における重要な役割を果たしており、また第Ⅲ因子との結合によって二次止血の安定化にも寄与している。

高分子量VWFマルチマーが血液中に大量に存在すれば血栓傾向となり、欠損すれば出血症状を呈する。VWFの機能は、VWFを切断する酵素ADAMTS13によって絶妙に制御されている (図1)^{1,2}。

ADAMTS13は主として肝臓の星細胞で産生される。ADAMTS13は蛋白分解酵素として基質であるVWFを特異的に切断し、血栓形成の制御に働く。ADAMTS13遺伝子は第9番染色体長腕に位置し、1427アミノ酸からなる蛋白質をコードする。ドメイン構造はsignal (SP), propeptide (P), metalloprotease (M), disintegrin (D), thrombospondin type 1 repeats (T), cysteine-rich (C), spacer (S), CUB domainからなり、signalからspacer domainまでは他のADAMTS蛋白と共通する構造である。

VWFの機能低下により生じる代表的な疾患がVWDであり、機能亢進によるものの代表的な疾患が血栓性血小板減少性紫斑病 (thrombotic thrombocytopenic purpura: TTP) である。VWF遺伝子は第12番染色体短腕末端に存在し、VWDは常染色体遺伝形式で男女ともに発症する。

Image

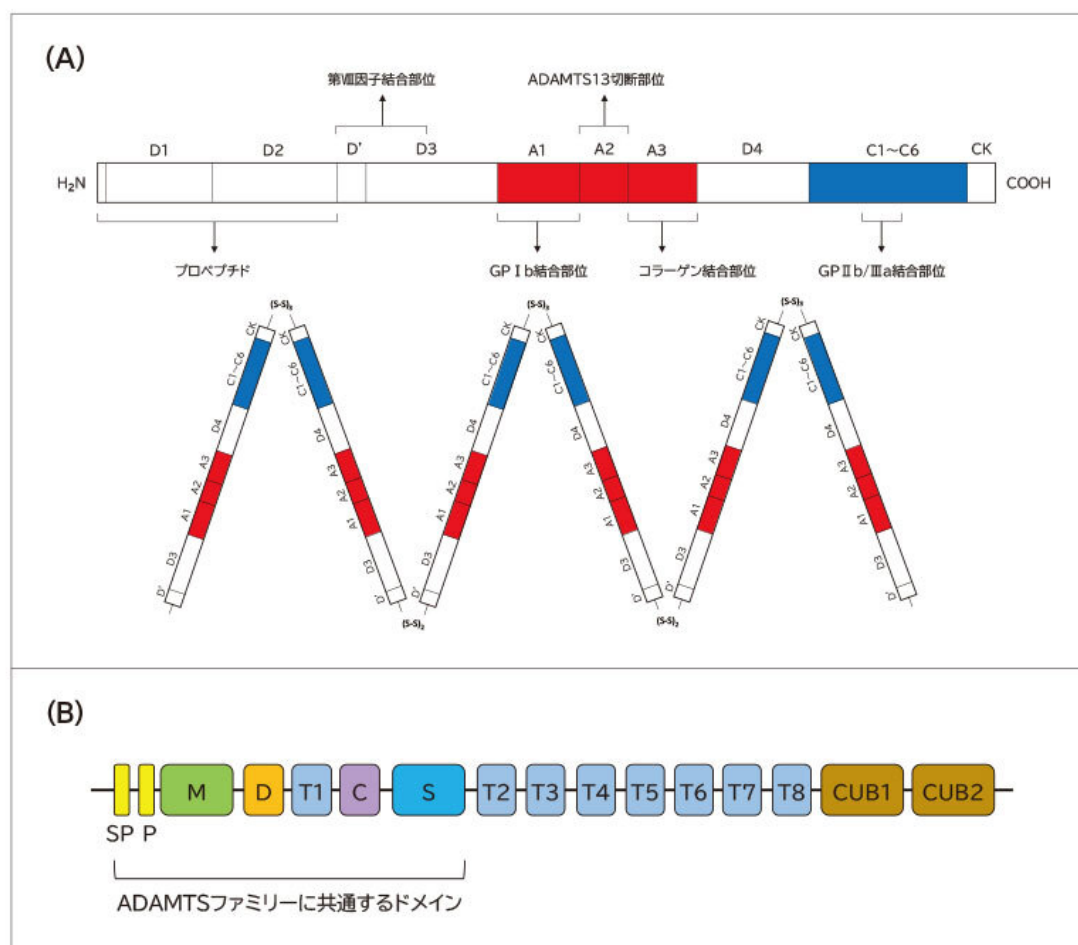


図1 von Willebrand因子(VWF)とADAMTS13の構造

(A) : VWFの構造. VWFは2,050個のアミノ酸からなる分子量約250kDaのサブユニットが重合した構造をとる. サブユニット内にはAからDの4種のドメインが存在し, A2ドメインはADAMTS13より特異的に切断する部位を有する.

(B) : ADAMTS13の構造. ADAMTS13は1427アミノ酸からなる蛋白質をコードする. ドメイン構造は, signal (SP), propeptide (P), metalloprotease (M), disintegrin (D), thrombospondin type 1 repeats (T), cysteine-rich (C), spacer (S), CUB domainからなり, signalから spacer domainまでは他のADAMTS蛋白と共通する.

VWF: von Willebrand factor

ADAMTS13: a disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin type 1 motifs 13

(A) は文献1, (B) は文献2より引用.

2. VWDの疫学

厚生労働省の委託を受け公益財団法人エイズ予防財団が実施した血液凝固異常症全国調査によれば, 2018年5月時点で国内のVWD診断患者数は1,325人(男性:589人, 女性:736人)であり, 患者数は年々増加している³. VWDは国内では稀な疾患であると認識されているが, 臨床症状が軽微で診断に至っていない症例の存在が考えられる⁴.

3. VWDの症候と身体所見

VWDは, 遺伝的な要因でVWF量が減少する, もしくは機能が低下することにより発症する. 反復する皮膚や粘膜の出血が特徴的な症状とされ, とくに鼻出血, 皮下血腫, 口腔内出血の頻度が高い. また女性では月経過多がみられることがある⁵. 後述するタイプ3を中心に関節・筋肉内出血などの深部出血をきたす場合もある.

Image

4. VWFの病型分類と診断

国際血栓止血学会・科学標準化委員会 (International Society on Thrombosis and Haemostasis: ISTH/Scientific and Standardization Committee: SSC) の分類では、VWDは、大きく3つのタイプに分類される⁶。表1に各タイプとその原因、検査所見をまとめた。タイプ1はVWFの量的異常、タイプ2はVWFの質的な異常によるものであり、タイプ3はVWFの欠損によるものである。タイプ1については、2021年に米国血液学会 (ASH) やISTHなど4団体合同のVWD診断についてのガイドラインが公表され、タイプ1Cが新たな病型として追加された⁷。タイプ2は、A、B、M、Nの4つに分類される。

VWFでは出血時間の延長や活性化トロンボプラスチン時間 (APTT) の延長がみられる。APTTの延長は、第Ⅷ因子の低下による間接的な影響である。診断にあたってはVWF活性およびVWF抗原 (VWF:Ag) を測定する。VWF活性の測定にはVWFリストセチンコファクター活性 (VWF:RCO) やリストセチン惹起血小板凝集能 (RIPA) を用いる。また、サブタイプ分類には、VWFマルチマー解析、コラーゲン結合能や第Ⅷ因子結合能試験などが用いられる。

(1) タイプ1

VWFの量的異常を示す病型で、VWDの中では最も頻度が高いが、その原因はVWF産生障害やVWFクリアランスの亢進など様々で多様性がみられる病型である。VWFの高分子量マルチマー構造は正常である。ABO血液型O型のVWFは他の血液型に比して30%程度低く、タイプ1のVWDとの鑑別が必要となる場合がある。

最近新たに追加されたタイプ1Cは、タイプ1と同様にVWFの量的減少を示すが、タイプ1CではVWFのクリアランスが亢進し、VWFプロペプチド/VWF:Ag比の上昇がみられる。

(2) タイプ2

①タイプ2A

VWFサブユニットの重合障害やADAMTS13で切断されやすいことによって、高分子量VWFマルチマーが欠損する。

②タイプ2B

VWF遺伝子のGPIIb結合領域であるA1ドメイン内に異常がみられ、VWFの血小板GPIIbへの結合能が異常亢進する病態で、血管内での血小板自然凝集が発生し血小板数が減少する。リストセチン惹起血小板凝集が低濃度 (0.3~0.7mg/mL) でみられることが特徴である。

表1 VWDの病型分類

病型	VWFの異常	原因	第Ⅷ因子結合能	VWFマルチマー	遺伝形式	検査所見 (参考値)
1	量的減少	VWF産生障害、VWFクリアランスの亢進、血液型の影響など様々	正常	HMW (+)	常染色体優性	VWF:RCO/VWF:Ag比>0.7 VWF:RCO, VWF:CB, VWF:Ag<30%
1C						VWFプロペプチド/VWF:Ag比上昇
2A	質的異常	①VWFの重合異常 ②A2ドメイン内の点変異によりADAMTS13による切断亢進	正常	HMW (-)	常染色体優性 (常染色体劣性)	VWF:RCO (VWF:CB) : <30% VWF:RCO/VWF:Ag比<0.3
2B		血小板GPIIbとの親和性亢進	正常	HMW (-)	常染色体優性	RIPA増加, 血小板減少 VWF:RCO/VWF:Ag比0.3~0.7
2M		血小板GPIIbとの結合能低下	正常	HMW (+)	常染色体優性	VWF:RCO<30% VWF:RCO/VWF:Ag比<0.7
2N		第Ⅷ因子との結合能低下	低下	HMW (+)	常染色体劣性	第Ⅷ因子活性<50% VWF:RCO/VWF:Ag比<0.5
3	完全欠損	VWF遺伝子異常	—	—	常染色体劣性	VWF:RCO, VWF:CB, VWF:Ag 検出されず

HMW: 高分子量, VWF:RCO: VWFリストセチンコファクター活性, VWF:Ag: VWF抗原, VWF:CB: コラーゲン結合能, RIPA: リストセチン惹起血小板凝集能. 国際血栓止血学会標準化・科学委員会 (2006) の分類 (文献6) を基に作成. タイプ1Cについては文献7の記載を参考にした。

Image

③タイプ2M

タイプ2Bと同様、VWF遺伝子のGPIb結合領域であるA1ドメイン内に異常がみられるが、タイプ2Bとは逆にVWFの血小板GPIbへの結合能が低下する稀な病型である。高分子量VWFマルチマーの欠損はみられない。なお、タイプ2Mにはコラーゲンとの結合能が低下するバリエーションの存在が知られている⁸。タイプ2“M”はマルチマー (multimer) が正常であることに由来する。

④タイプ2N

VWFサブユニットの第Ⅷ因子結合部位であるD'/D₃ドメイン内の遺伝子異常により第Ⅷ因子との結合能低下を示す。第Ⅷ因子結合能の程度により、完全欠損タイプと部分的欠損タイプに分けられる。高分子量VWFマルチマーの構造は正常であるが、第Ⅷ因子のクリアランス亢進により第Ⅷ因子は低下する。臨床的には血友病Aとの鑑別が難しい場合がある。タイプ2“N”は最初の症例がフランスのノルマンディー (Normandy) 地方出身であることに由来する。

(3) タイプ3

VWFが完全に欠損する病型であり重篤な出血症状を示す。第Ⅷ因子も低下するため、血友病と同様に関節内出血、筋肉内出血もみられる。

5. VWDの治療

VWDの治療は、第Ⅷ因子/VWF製剤による補充療法と、内因性VWFの放出を促進する薬物療法に大別される。詳細は各薬剤の添付文書を参照されたい。

6. VWDと後天性von Willebrand症候群 (AVWS)

近年、後天的な要因でVWDと同様の病態を示すことが知られており、後天性von Willebrand症候群 (acquired von Willebrand syndrome: AVWS) と呼ばれている¹。AVWSには必ず基礎疾患が伴い、その主なものとしてはリンパ増殖性疾患、骨髄増殖性疾患、循環器疾患などが知られている。循環器疾患に伴うAVWSは、過度の高ずり応力の発生によりADAMTS13によるVWFの切断が過剰となり、高分子量VWFが欠損し、タイプ2AのVWDと同様の病態となる。その代表的な疾患が大動脈弁狭窄症に消化管出血を伴うHeyde症候群であり、その本態は狭窄部位で高ずり応力が発生することによるAVWSであることが明らかとなっている。AVWSに関する今後の研究の進展が期待される。

COLUMN von Willebrand factor (VWF) の由来

VWFは1926年、フィンランド人医師Erik von Willebrandがバルト海のオーランド諸島における出血性疾患の家系を報告したことに由来する⁹。この疾患では血小板数は正常だが出血時間が延長していた。その後、1950年代には出血時間の延長に加えて第Ⅷ因子の活性低下が知られるようになり、第Ⅷ因子の投与によって出血時間の短縮がみられることから、この疾患の本態が第Ⅷ因子とは異なる因子の欠乏に起因するものであるとされ、この因子がVWFと呼称されたのである。その後VWFは1970年代に精製され、1980年代以降にアミノ酸配列が同定されるに至った¹⁰。

文献

1. Horiuchi H, et al. J Atheroscler Thromb 2019; 26: 303-314.
2. 久保政之, 松本雅則. 臨床麻酔 2020; 44 (増): 359-366.
3. 公益財団法人エイズ予防財団. 厚生労働省委託事業 平成30年度血液凝固異常症全国調査.
4. 日本血液学会編. 血液専門医テキスト改訂第3版.
5. 西野正人. Medical Practice 2007; 24: 2125-2131.
6. Sadler JE, et al. J Thromb Haemost 2006; 4: 2103-2114.
7. James PD, et al. Blood Adv 2021; 5: 280-300.
8. Doruelo AL, et al. J Thromb Haemost 2017; 15: 1559-1566.
9. von Willebrand EA, Finska Lakareallsk Handl 1926; 68: 87-112.
10. 松下正. 日内会誌2018; 108: 1844-1851.



Source URL:

https://www.pro.novartis.com/jp-ja/support/lecture/hem_mailservice/raredisease_vwd