



## 【日本血栓止血学会サイト お役立ちリンク集】

日本血栓止血学会サイトに掲載しているおすすめコンテンツのリンクをご紹介します。

- ・ [診療ガイドライン](#)
- ・ [研修医のお役立ち論文コンテンツ](#)
- ・ [用語集](#)

本編は次ページより掲載しております。

# 後天性フォン ヴィレブランド症候群

鈴木伸明\*



鈴木伸明

## Acquired von Willebrand Syndrome (AvWS)

Nobuaki SUZUKI

**要約：** von Willebrand Factor (VWF) インヒビターによる Acquired von Willebrand Syndrome (AvWS) は 1968 年に SLE に合併した患者が初めて報告された。その後、ちょうど 50 年が経過するが、基礎疾患が非常に幅広く存在する一方で、臨床的に VWF インヒビターの存在が疑われるものの、リストセチンコファクター活性 (RCo) ベースのベセスダ法や ELISA などの手法でインヒビターが検出されない症例が多く存在し、診断基準も十分に整備されておらず、病態理解も十分に進んでいない。そのため、診断においては鼻出血や紫斑などの後天的な出血症状を呈する症例に対して、VWF 関連検査を行いながら、基礎疾患や家族歴を考慮し、総合的に臨床診断されているというのが実情である。治療法に関しては必ずしも基礎疾患の治療が、AvWS の改善につながるとは限らず、軽症例に対してはトラネキサム酸 (トランサミン®) を使用しつつ、一定以上の出血イベントには VWF 含有血液凝固第 VIII 因子製剤 (コンファクト®) やデスマプレシン酢酸塩水和物 (デスマプレシン注®) を短縮した半減期に注意しながら使用する必要があり、デリケートかつ継続的な止血管理が必要となる。

**Key words:** Acquired von Willebrand Syndrome, von Willebrand Factor, inhibitor

### 1. はじめに

Acquired von Willebrand Syndrome (AvWS) は後天的に von Willebrand Factor (VWF) が低下する疾患の総称である。病型分類としては産生低下型、インヒビター型、高分子マルチマー吸着型、ずり応力による高分子マルチマー分解型の 4 つに分けられる。これらは病型によってある程度固有の基礎疾患を持ち、診断の参考となる (表 1)。本稿は自己抗体による出血性疾患の特集ということであり、インヒビター型を主な対象としてレビューしたい。このインヒビ

ター型は 1968 年に Simone J らによって、SLE に合併した症例が報告されたのが、最初の報告である。その後、ちょうど 50 年が経過するが、その病態解明はあまり進んでいない。理由としては VWF インヒビターの存在が強く疑われるものの、リストセチンコファクター活性 (VWF: RCo) ベースのベセスダ法や ELISA などの検査でインヒビターが検出されない症例が多く、客観的なデータによる診断が得られない症例が多く存在し、病態の解析にまで踏み込めていないのが実情である。まとまった大きなスタディも 2000 年前後を境に途絶えており、近年は症例報告が散見される程度の状況であるが、2012 年度から開始となった山形大学医学部分子病態学講座 一瀬白帝教授を中心とする「診断困難な (原因不明の) 出血性後天性凝固異常症の総合的診療指針の作成」を題名とする班研究の下、原因不明の後天性凝固異

\*責任者連絡先：

名古屋大学医学部附属病院輸血部  
〒466-8560 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町 65  
Tel: 052-744-2652, Fax: 052-744-2610  
E-mail: suzukin@med.nagoya-u.ac.jp

表1 病型と基礎疾患の関係

病型	産生低下型	インヒビター型	高分子マルチマー吸着型	高分子マルチマー分解型
基礎疾患	・甲状腺機能低下 ・薬剤性 (バルプロ酸など)	・B細胞性リンパ腫 ・MGUS ・多発性骨髄腫 ・自己免疫疾患 ・その他(MPN, 固形腫瘍など)	・MPN ・固形腫瘍	・ASやVSDなどの器質性心疾患 ・人工心臓弁

MGUS: monoclonal gammopathy of unknown significance, MPN: myeloproliferative neoplasms, AS: 大動脈弁狭窄症, VSD: 心室中隔欠損症

常症(出血症)疑い症例の特別検査がアナウンスされて以降は、当院においても該当すると思われる症例が増加している。このような患者さんに適切な医療を提供するためにも、インヒビター型 AvWS は今後力を入れて取り組むべき疾患であると考えられる。

## 2. 疫学的背景と基礎疾患

1998年に International Society Thrombosis and Hemostasis (ISTH) が行ったアンケート調査<sup>1)</sup>に基づくレジストリーから、全 AvWS における発症平均年齢は 62 歳で、性差はなしという結果であった。表 1 にも示したように AvWS は病型によって多彩な基礎疾患を有するが、その内訳としては表 2 に示したように、リンパ増殖性疾患や骨髄増殖性腫瘍(myeloproliferative neoplasms: MPN)といった血液疾患に合併するものと心血管系疾患に合併するものがとくに多くを占めている。その中でも、心血管系疾患に合併するものとしてはハイド症候群が有名である。このハイド症候群は大動脈弁狭窄症(aortic stenosis: AS)に合併する消化管血管異形成(gastrointestinal angiodysplasia)からの消化管出血を呈する疾患であるが、この血管異形成の原因は、AS により生じる high shear stress により、とくに高分子 VWF マルチマーが引き延ばされ、a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13 (ADAMTS13)による切断作用を受けやすくなり、結果として、VWF 高分子マルチマーが欠損する VWD type2A と同様の病態を呈するためと考えられており、外科的治療により、著明な改善が得られることが報告されている<sup>2)</sup>。このように心血管系疾患に合

併する AvWS は病態解明が進み、疾患に対する認知度も上昇したことを反映してか、その後の疾患調査では全体に占める比率が上昇してきている(図 1)。インヒビター型に関しては表 3 に示すようにリンパ増殖性疾患などをはじめとして、多くの疾患を基礎疾患として発症しているが、今のところ、インヒビターを十分な検出感度と特異度で検出できる検査がなく、診断に至っていない症例が相当数あることが推測され、潜在的な症例数はもっと多くあると推測される。

## 3. 病態

インヒビター型に分類される AvWS の病態については不明な点が多い。現在、考えられている病態メカニズムとしてはインヒビターが活性部位と結合し、VWF: RCo を低下させる。あるいは血液凝固第 VIII 因子(FVIII)との結合部位と結合し、VWF と FVIII との結合を阻害することにより、FVIII の安定性を低下させ、FVIII 活性(FVIII: C)を低下させるといった機序が考えられている。また、直接的阻害ではないが、インヒビターが結合することにより、クリアランスが亢進し、結果として、VWF の活性、抗原量が低下するといったことも可能性として考えられている<sup>3,4)</sup>。

MPN や多発性骨髄腫などに合併する AvWS では、VWF 高分子マルチマーが異形形質細胞や血小板に吸着される病態が考えられており、マルチマー解析を行うと 2 型の VWD に類似したマルチマーパターンを呈するといわれている<sup>5-7)</sup>。この病態自体は自己抗体によるインヒビターではないが、臨床的にはイン

表2 AvWSの基礎疾患

	ISTH レジストリー (n=186)		文献(n=266)	
	症例数	%	症例数	%
リンパ増殖性疾患	89	48	79	30
単クローン性ガンマグロブリン血症(MGUS)	43	23	37	14
多発性骨髄腫	16	9	19	7
ワルデンストロームマクログロブリン血症	16	9	5	2
非ホジキンリンパ腫	8	4	10	4
慢性リンパ性白血病(CLL)	5	3	7	3
ヘアリー細胞白血病	0	-	1	-
急性リンパ性白血病(ALL)	1	-	0	-
骨髄増殖性腫瘍(myeloproliferative neoplasms: MPN)	29	15	48	18
本態性血小板血症	21	11	17	6
多血症	1	-	9	3
慢性骨髄性白血病(CML)	5	3	22	8
骨髄繊維症	2	1	0	-
固形腫瘍	9	5	15	6
自己免疫疾患	4	2	15	6
心血管系疾患	39	21	31	12
薬剤性	1	-	33	12
その他	15	8	45	16

(文献1より, 引用改変)

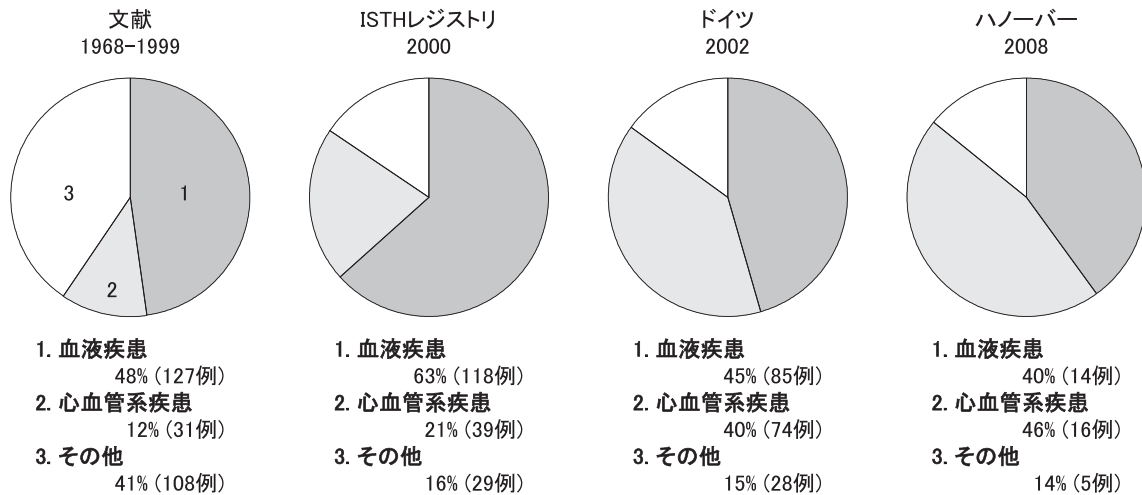


図1 AvWSにおける基礎疾患の推移

心血管系疾患に合併するAvWSの病態解明が進んで, 認知度が高まるにつき, 診断率が上昇している可能性が示唆される.

(文献1より作成)

表3 AvWSにおけるインヒビター検出率

	抗 VWF/FVIII インヒビター陽性率
リンパ増殖性疾患	25% (20/80)
MPN	4% (1/26)
固形腫瘍	25% (2/8)
自己免疫疾患	33% (1/2)
心血管系疾患	5% (2/39)
その他(2つ以上の基礎疾患)	7% (1/14)

MPN: myeloproliferative neoplasms  
(文献1より, 引用改変)

ヒビター型との差異を診断するのは困難である上、これらの症例中にもインヒビター陽性例が含まれることが知られており(表3)、実際に Lazarchick Jらは多血症に合併した AvWS 症例から VWF に特異的な IgG 抗体を同定している<sup>8)</sup>。したがって、MPN や多発性骨髄腫に合併する AvWS の中には、一定の割合でインヒビター型が混在していることが示唆され、一つの症例に複数の AvWS 病態が混在する可能性があることを示している。

#### 4. 臨床所見

症例の多くで VWF: RCo が低下していることが多く、これに関連して、鼻出血などの粘膜出血が多くみられる。FVIII 活性が低下する症例もあるが、関節内出血は比較的少ないとされ、斑状出血などの皮下出血や筋肉内出血が高頻度でみられる。この点では先天性血友病よりも、後天性血友病に類似した出血パターンであるといえる。全体的な出血傾向はおおよそ VWF 活性と相関するが、当然のことながら大幅な FVIII 活性の低下も伴うと出血傾向はより強くなるようである。リンパ増殖性疾患に合併するものにおいてはインヒビターが同定される症例は同定されない症例に比較して、出血傾向が強い傾向があるとする報告もある<sup>9)</sup>。これは現在の抗 VWF インヒビター検出法の検出感度があまり高くないことが反映されていると考えられる。

#### 5. 診断法

現状では後天的な出血症状を呈する症例において、VWF 関連検査の異常をみとめる場合に疑い、家族歴などから、先天性 VWD を除外し、さらに基礎疾患も考慮して臨床診断されているというのが実情である。診断に難渋する症例では診断的治療として VWF 含有血液凝固第 VIII 因子製剤(コンファクト<sup>®</sup>)やデスマプレシン酢酸塩水和物(デスマプレシン注<sup>®</sup>)の治療反応性を評価すると確定診断できる場合もある。

具体的な診断手順を図2に示す。臨床所見の項で述べたような出血傾向を呈する症例に対し、出血傾向のスクリーニング検査として、まずは血小板数、PT、APTT、フィブリノゲンの検査を実施。AvWS である場合は PT 正常で APTT は延長 or 正常の2パターンを取りうる。APTT が延長している場合はクロスミキシング試験を実施し、FVIII、FIX を中心とした内因系凝固因子に加え、VWF: RCo と VWF 抗原量を測定する。PT、APTT ともに正常な場合は VWF: RCo と VWF 抗原量に加えて、FXIII 活性と抗原量もチェックして後天性血友病 XIII を鑑別に入れて精査を進める。APTT の評価に関しては、FVIII 活性の低下が軽度な症例では APTT が正常域であることがあり、スクリーニング検査ではすり抜ける可能性があるため、注意が必要である。一方、APTT が延長している場合に気を付けたいポイントとして、先述したように AvWS では皮下出血や筋肉内出血など、後天性血友病 A と類似した臨床症状を呈することがあり、後天性血友病 A と誤診してしまう可能性がある。したがって、FVIII 活性のみでなく、VWF: RCo や VWF 抗原量を忘れずにチェックする必要がある。APTT クロスミキシング試験では AvWS 症例では因子欠乏パターンとインヒビターパターンのいずれも取りうることが知られており、診断の参考にはなるものの、後天性血友病 A との鑑別を行うためには VWF 関連検査が必須である。VWF 関連検査の結果解釈については、AvWS によくみられるパターンとしては VWF 抗原量に比して、VWF: RCo が低下していることが多く(VWF: RCo/VWF 抗原量 <0.6)、かつ、VWF マルチマー解析を実施すると高分子マルチマーが欠損する所見が得ら



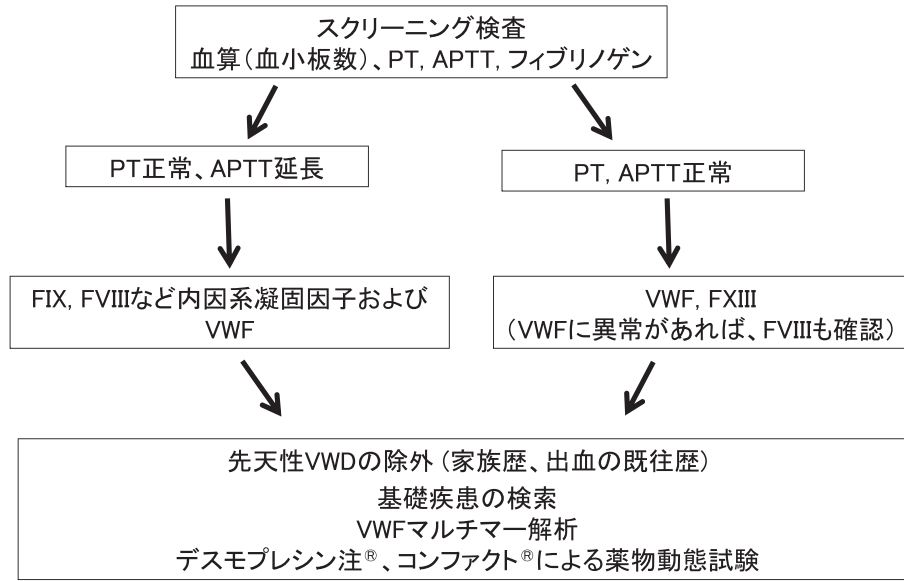


図2 診断フローチャート

れることが多いとされている<sup>10)</sup>。また先天性VWDとの鑑別には注意する必要がある。出血傾向が比較的軽微な先天性VWDでは大人になるまで診断されていないというケースも多くみられ、そのようなケースでは家系内の他の患者も診断されていないことが多いため、先天性の疾患であると認識されず、後天性出血性疾患と判断されてしまう場合がある。したがって、とくに比較的出血症状の軽いAvWSを診断する場合には両親の採血検査も実施して、先天性VWDを確実に否定すべきである。また血液型O型のヒトではVWFが低めを示すことが知られており、診断が難しい場合が多い。このような場合は診断を急がず、しばらく経過をみて判断するというような慎重さを要求される。どうしても診断に苦慮するケースではデスマプレシン投与試験やコンファクト®の輸注試験を診断的治療として行い、その半減期などの薬物動態から診断を行う手段もある。

このように診断に苦慮することが多い背景として、ゴールデンスタンダードというべき検査法が存在しないことが挙げられる。今までに多くの研究グループにより、ELISA法によるインヒビター同定法、VWF:RCoやコラーゲン結合試験をベースにした中和試験<sup>10)</sup>、さらにはVWF-propeptideとVWF抗原量の比を見ることにより、先天性VWFと鑑別する試みがなされてきたが、臨床応用できるような結果は

得られていない<sup>11)</sup>。このような現状では診断は家族歴や既往歴などから、先天性VWDをしっかりと除外して、VWF:RCo、VWF抗原量、FVIII活性、VWFマルチマーなどの結果から、総合的に診断する必要がある。

## 6. 治療法

治療に関しては、2011年のBloodに掲載されたHow I treatに記されたものが、現在でも最も参考になるが、その後、症例報告が蓄積し、いくつかの新しい知見が積み重ねられている。それを盛り込みつつ、基礎疾患ごとに治療法を述べ、そのあとに急性出血に対する治療法を概説する。また一覧を表4に示した。

## 7. 単クローン性ガンマグロブリン血症 (monoclonal gammopathy of undetermined significance: MGUS)

ステロイドが使用されることが多いが、根治には至らず、減量とともに再燃することが多い。また化学療法は一般的には無効とされており<sup>11)</sup>、リツキシマブに関しても無効だったという報告<sup>12)</sup>のみである。そのほかでは2症例ではあるがレナリドミド(レブ

表4 治療法一覧

基礎疾患治療	MGUS  多発性骨髄腫 B細胞性リンパ腫  自己免疫疾患 (SLE, ITP, APS など)	基本は経過観察 ステロイドやリツキシマブを含めた抗がん剤治療は基本的に無効 原疾患に対する抗がん剤治療など  免疫抑制療法(寛解率などは不明)
待機手術など	ガンマグロブリン	IgG型骨髄腫やMGUSには有効性が高い IgM型MGUSやマクログロブリン血症には無効 0.5~1.0 g/kgを2日間投与 投与後3~4日目にVWF抗原量が増加 3週間程度持続する
急性期治療	VWF含有血液凝固第VIII因子製剤 (コンファクト®)  デスモプレシン酢酸塩水和物 (デスモプレシン注®)	多くの症例で有効 半減期など、薬物動態が低下している FVIII換算で30~100 IU/kgの投与で80%の症例に有効 有効性の報告は10~75%とバラツキあり 0.4 µg/kgを1日1回が基本投与量 半減期などの薬物動態が低下しているケースが多い 高齢者では副作用に注意
補助的治療	トラネキサム酸 (トランサミン®)	日常的な出血抑制, 軽微な鼻出血などに対して 血尿時の使用は控える

(文献 11, 18, 19 を参考に作成)

ラミド®)の投与により, 原病の改善効果は得られなかったが, VWF活性の回復が得られたという報告がある<sup>13)</sup>. このように, 今のところ, 十分な効果が実証された治療法がないため, 臨床的な出血傾向がなければ, MGUSの基本方針に準じて経過観察するというのが, まずは妥当な方針と考えられる. MGUSからリンパ形質細胞性リンパ腫やワルデンストレームマクログロブリン血症に進展した場合, それに伴い, 出血傾向が悪化することがある. その場合には原病の治療が試みられる. 報告ではカルフィルゾミブにリツキシマブとステロイドを組み合わせた治療が原病の軽快に併せて, VWF:RCoの改善をもたらし, 出血傾向の改善が得られたという報告がある<sup>14)</sup>.

また一時的な止血能改善効果という点ではIgG-MGUSにはintravenous immunoglobulin (IVIG), IgM-MGUSには血漿交換が有効だとされている<sup>11)</sup>. 手術前における事前使用など, 状況によっては有用な選択肢となる.

## 8. B細胞性リンパ腫および多発性骨髄腫

これらに合併するAvWSは純粋な自己免疫学的機序ではなく, VWFが腫瘍細胞に吸着されることにより, VWF:RCoなどが低下していると考えられているため<sup>6,7)</sup>, 原因となっている腫瘍細胞を化学療法により減少させれば, AvWSも改善が得られるとされるが, 有効率は報告によって, 35~70%と大きな幅がある<sup>10,15)</sup>. 免疫系細胞の悪性腫瘍であり, これらの症例の中にもVWFインヒビターが陽性である症例もあるため, このような症例では複数の病態が混在している可能性があり, 治療効果にばらつきがあるのかもしれない.

## 9. 骨髄増殖性腫瘍(MPN)

MPNの11%程度にAvWSを合併するという報告があるため<sup>15)</sup>, MPNのフォローにおいてAvWSは念頭に置かなければならない合併症といえる. 一般的にはとくに本態性血小板血症(essential thrombocythemia: ET)等で, 血小板数が増加するとそれに逆相

関して、VWF: RCo, あるいはVWF コラーゲン結合活性が低下して発症するとされており<sup>16)</sup>, そのような症例に対しては血小板数を減らす治療が有効であるといわれている<sup>15)</sup>. ただし, Mohri らの報告ではAvWSを合併したMPN症例の血小板数は12~130万/ $\mu$ Lとかなり幅があり, 必ずしも血小板数のみがAvWSの発症に関わっているわけではなさそうである. したがって, 日常診療においては経時的にVWF: RCoなどを評価し, 低下してくる兆候がみられれば, 治療介入を検討すべきと考えられる.

## 10. 自己免疫疾患

自己免疫疾患に合併するものに対しては, ステロイドなどの免疫抑制剤や一時的な効果を期待してIVIGの投与が検討される<sup>11)</sup>.

一般的に後天性凝固異常症の基礎疾患として自己免疫疾患は広く知られるところであり, AvWSもその例に倣うが, 実際に報告されている症例数は表2に示されているようにそれほど多くない. Lee AらはSLEに合併したAvWSを報告しており, この症例ではステロイドとアザチオプリンにより, 速やかに改善が得られているが, その後再燃している<sup>17)</sup>. 本邦からの報告として, 特発性血小板減少性紫斑病(idiopathic thrombocytopenic purpura: ITP)に合併した症例と抗リン脂質抗体症候群(APS)に合併した症例があるが, ITPに合併した症例ではステロイド治療により, ITPは改善しなかったが, AvWSの方は1カ月程度で速やかに改善がみられている<sup>18)</sup>. 一方, 抗リン脂質抗体症候群に合併したAvWSではPSL 1.0 mg/kg/dayの治療により, VWF: RCo, 抗原量の回復が得られたが, 0.16 mg/kg/dayへの減量で再燃がみられた<sup>19)</sup>. このように限られた情報からではあるが, 自己免疫疾患に合併するAvWSではステロイド治療をはじめとする免疫抑制療法がある程度有効であると考えられるが, 減量や病勢の悪化による再燃の可能性も高く, 少なくとも現時点では根治が得られる可能性は不明である.

## 11. 急性出血に対する治療

VWF含有血液凝固第VIII因子製剤(コンファク

ト<sup>®</sup>)とデスマプレシン酢酸塩水和物(デスマプレシン注<sup>®</sup>)

即効性のある止血療法としては, コンファクト<sup>®</sup>やデスマプレシン注<sup>®</sup>が挙げられる. それぞれのAvWSへの使用における特徴を表4に示した. 有効性に関して, コンファクト<sup>®</sup>が多くの症例で有効なのに対して, デスマプレシン注<sup>®</sup>のほうは有効性が10~75%とかなりばらつきがある<sup>1, 20)</sup>. このばらつきは基礎疾患によって大きく左右されるようであり, 自己免疫疾患では33%, リンパ増殖性疾患では44%の有効性であるのに対し, 心血管疾患に合併するものでは10%程度と低いという報告がある<sup>1)</sup>. そのような観点からはコンファクト<sup>®</sup>の方が選択しやすいが, 半減期など, 薬物動態パラメータは短縮しており, その程度は症例によって大きく異なる. 使用の際には頻回に採血モニタリングを行うか, 実際の治療前に輸注試験を行って, 輸注効果を確認しておくことが勧められる.

## 12. その他の出血時治療

軽度な粘膜出血などにはトラネキサム酸(トランサミン<sup>®</sup>)が有効なケースも多く, 副作用も少ないため, 積極的な使用が勧められるが, 血尿時には控える必要があるのは血友病での使用と同じである<sup>11)</sup>. その他, 特殊な治療として, 遺伝子組換え活性化型血液凝固第VII因子製剤(ノボセブ<sup>®</sup>)の使用が有効であった<sup>21)</sup>というものもあるが, 一般的な治療ではないと考えられる.

## 13. まとめ

インヒビター型のAvWSには多彩な基礎疾患が存在し, その病態が一元的なものであるのか疑問の余地がある. 現在の検査法ではインヒビターの同定ができない症例も多く, その診断は基礎疾患も考慮に入れた総合的な診断を余儀なくされるのが実情で, 病態の理解と診断法の両方に課題を有している. 治療法に関してもエビデンスに乏しく, これも今後の課題である. 現状ではこのタイプのAvWSの改善のために基礎疾患の治療を行うことはどの基礎疾患においても十分な評価が得られていないため, とく



に原病自体が治療適応ではなく、出血傾向がそれほどでもない場合には経過観察し、軽微な出血にはトランサミン®を上手く利用し、ある程度の出血イベントに対してはコンファクト®やデスマプレシン注®の使用を検討するのも一法かと考えられる。

著者の利益相反(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) Federici AB, Rand JH, Bucciarelli P, Budde U, van Genderen PJ, Mohri H, Meyer D, Rodeghiero F, Sadler JE; Subcommittee on von Willebrand Factor: Acquired von Willebrand syndrome: data from an international registry. *Thromb Haemost* **84**: 345–349, 2000.
- 2) 田村俊寛：大動脈弁狭窄症が引き起こす後天性フォンビルブランド病；ハイド症候群. *日血栓止血会誌* **24**: 295–297, 2013.
- 3) Mannucci PM, Lombardi R, Bader R, Horellou MH, Finazzi G, Besana C, Conard J, Samama M: Studies of the pathophysiology of acquired von Willebrand's disease in seven patients with lymphoproliferative disorders or benign monoclonal gammopathies. *Blood* **64**: 614–621, 1984.
- 4) van Genderen PJ, Vink T, Michiels JJ, van 't Veer MB, Sixma JJ, van Vliet HH: Acquired von Willebrand disease caused by an autoantibody selectively inhibiting the binding of von Willebrand factor to collagen. *Blood* **84**: 3378–3384, 1994.
- 5) Budde U, Schaefer G, Mueller N, Egli H, Dent J, Ruggeri Z, Zimmerman T: Acquired von Willebrand's disease in the myeloproliferative syndrome. *Blood* **64**: 981–985, 1984.
- 6) Richard C, Cuadrado MA, Prieto M, Battle J, López Fernández MF, Rodríguez Salazar ML, Bello C, Recio M, Santoro T, Gomez Casares MT, et al. Acquired von Willebrand disease in multiple myeloma secondary to absorption of von Willebrand factor by plasma cells. *Am J Hematol* **35**: 114–117, 1990.
- 7) Budde U, Scharf RE, Franke P, Hartmann-Budde K, Dent J, Ruggeri ZM: Elevated platelet count as a cause of abnormal von Willebrand factor multimer distribution in plasma. *Blood* **82**: 1749–1757, 1993.
- 8) Lazarchick J, Pappas AA, Kizer J, Hall SA: Acquired von Willebrand syndrome due to an inhibitor specific for von Willebrand factor antigens. *Am J Hematol* **21**: 305–314, 1986.
- 9) 毛利博：後天性フォン・ウィルブランド症候群. *日血栓止血会誌* **14**: 82–90, 2003.
- 10) Tiede A, Priesack J, Werwitzke S, Bohlmann K, Oortwijn B, Lenting P, Eisert R, Ganser A, Budde U: Diagnostic workup of patients with acquired von Willebrand syndrome: a retrospective single-centre cohort study. *J Thromb Haemost* **6**: 569–576, 2008.
- 11) Tiede A, Rand JH, Budde U, Ganser A, Federici AB: How I treat the acquired von Willebrand syndrome. *Blood* **117**: 6777–6785, 2011.
- 12) Grimaldi D, Bartolucci P, Gouault-Heilmann M, Martin-Toutain I, Khellaf M, Godeau B: Rituximab failure in a patient with monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS)-associated acquired von Willebrand syndrome. *Thromb Haemost* **99**: 782–783, 2008.
- 13) Lavin M, Brophy TM, Rawley O, O'Sullivan JM, Hayden PJ, Browne PV, Ryan K, O'Connell N, O'Donnell JS: Lenalidomide as a novel treatment for refractory acquired von Willebrand syndrome associated with monoclonal gammopathy. *J Thromb Haemost* **14**: 1200–1205, 2016.
- 14) Wolfe Z, Lash B: Acquired von Willebrand Syndrome in IgM Monoclonal Gammopathy as the Presentation of Lymphoplasmacytic Lymphoma. *Case Rep Hematol* **2017**: 9862620, 2017.
- 15) Mohri H, Motomura S, Kanamori H, Matsuzaki M, Watanabe S, Maruta A, Kodama F, Okubo T: Clinical significance of inhibitors in acquired von Willebrand syndrome. *Blood* **91**: 3623–3629, 1998.
- 16) van Genderen PJ, Michiels JJ, van der Poel-van de Luytgaarde SC, van Vliet HH: Acquired von Willebrand disease as a cause of recurrent mucocutaneous bleeding in primary thrombocytopenia: relationship with platelet count. *Ann Hematol* **69**: 81–84, 1994.
- 17) Lee A, Sinclair G, Valentine K, James P, Poon MC: Acquired von Willebrand syndrome: von Willebrand factor propeptide to von Willebrand factor antigen ratio predicts remission status. *Blood* **124**: e1–3, 2014.
- 18) 井原章裕, 鈴木伸明, 松下正, 一瀬白帝：ITPに合併した抗VWF抗体によるvon Willebrand症候群. *臨血* **56**: 901–904, 2015.
- 19) 小林宣彦, 小川孔幸, 柳澤邦雄, 石崎卓馬, 内海英貴, 鈴木伸明, 松下正, 一瀬白帝, 半田寛：抗リン脂質抗体症候群を合併した自己免疫性の後天性von Willebrand症候群. *臨血* **58**: 613–618, 2017.
- 20) Tiede A: Diagnosis and treatment of acquired von Willebrand syndrome. *Thrombosis research* **130 Suppl 2**: S2–6, 2012.
- 21) Franchini M, Veneri D, Lippi G: The use of recombinant activated factor VII in congenital and acquired von Willebrand disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* **17**: 615–619, 2006.