



von Willebrand 病

西野 正人*

von Willebrand Disease

Masato NISHINO*

Key words : von Willebrand disease, Type 1 family, inheritance, phenotypical findings, treatment

1. 歴史・概念

歴史 : von Willebrand 病 (以下 VWD) は 1926 年に von Willebrand により Sweden の Aland 島の出血傾向を示す大家系において発見され, hereditar pseudohe-mophili として報告された¹⁾. これは出血時間が延長すること, 優性遺伝で男女両性に出現していること, 重症型の死亡例と軽症型の双方が存在することなどが特徴であった (図 1). その後, 同様の症例の報告が相次いだが, その病態はしばらくのあいだ不明であった. 1953 年に Larrieu & Soulier, Alexander & Goldstein, Quik & Hussey らが本疾患では出血時間延長のほか第 VIII 因子 (FVIII) の活性が低下していることを同時に見いだし, 本邦でも 1958 年に福井ら²⁾ が同様の所見を呈する 2 症例を報告した. さらに 1971 年には Zimmerman ら³⁾ により von Willebrand 因子抗原 (VWF : Ag) の免疫学的検索法が開発され, 本疾患に特徴的に低下していることが解明され, 同時に Howard & Firkin がリストセチンにより惹起される血小板凝集活性 (リストセチン活性 ; VWF : RCo) が VWF の生物活性として評価できることを見いだした⁴⁾. これによ

り VWD が独立した疾患として衆知されることとなった. 1974 年には Holmberg & Nilsson により VWF の質的異常症が報告され, その後 Pieke ら (1974) による二次元交叉免疫電気泳動法, Ruggeri ら⁵⁾ (1980) による SDS-アガロース・ゲル電気泳動法の導入により VWF 分子構造の解析が可能となり, マルチマー構造異常をもつ変異病型が数多く報告されることになった. それで VWF の血小板凝集/粘着作用 (VWF : RCo) と VWF 抗原量およびマルチマー構造異常に基づいて分類されていた従来の VWD 分類では変異病型が際限なく増えて混乱する可能性が生じてきた. さらに 1989 年には Nishino ら⁶⁾ が FVIII 結合異常を示す VWD 病型を発見したことで新しい範疇が必要となったことから, 国際血栓止血学会 (ISTH) /Scientific&Standardisation Committee (SSC) は 1994 年に VWF の病態に基づいた VWD 分類へと改訂を行った⁷⁾.

VWD の概念 : VWD は von Willebrand 因子 (VWF) の量的な欠損/低下もしくは質的異常により大きく 3 つの Type に分類される (表 1). Type 1 病型は VWF の量的低下症でもっとも多く全患者の 70~75 % を占め, その大半に優

*奈良県三室病院小児科 [〒 636-0802 奈良県生駒郡三郷町三室 1-14-16]

Department of Pediatrics, Nara Prefectural Mimuro Hospital [1-14-16, Mimuro, Sango-cho, Ikoma-gun, Nara, 636-0802, JAPAN]

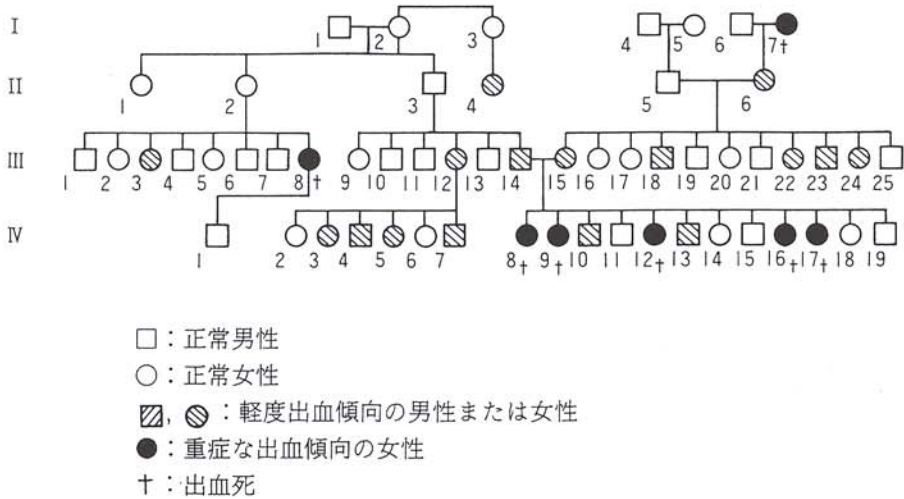


図 1 EA von Willebrand が報告した von Willebrand 病の大家系。
重症型と軽症型 VWD 患者の両方の病型が見られる (高橋, 1985)

表 1 von Willebrand 病の分類 (1994 改訂)

Type	VWF Abnormality	VWF Function	VWF Multimer	Previous type
1	Quantitative	Normal	Normal,	IA, I-1, I-2, I-3
2A	Qualitative	GPIIb binding ↓	HMW(-)	IB, IIA, IIC, IID, IIE, IIF, IIG, IIH, II-1, IIA-1, IIA-2, IIA-3, I-platelet discordant
2B	Qualitative	GPIIb binding ↑	—	IIB, I New York, I Malmo
2M	Qualitative	GPIIb binding ↓	HMW(+)	B, Vicenza, IC, ID
2N	Qualitative	FVIII binding ↓	—	Defective binding to FVIII, Normandy
3	Deficient	—	—	III

HMW ; high molecular weight multimers (SSC/ISTH, 1994)

性遺伝形式を認める。Type 2 病型は VWF 機能異常を示す変異病型であるが、VWF 分子のもつ VWF マルチマー構造、血小板 GPIIb 依存性凝集能、第 VIII 因子キャリアー作用のそれぞれ機能異常により 4 病型 (Type 2 A, 2 B, 2 M & 2 N) に細分類されており、全患者の 20~25% 認められる。一方、Type 3 病型は VWF 発現異常遺伝子のホモ接合体で、血漿および血小板などで VWF はまったく認められない。

ところで、VWD 患者数は Rodeghiero ら⁸⁾によると潜在的 VWD を含めると 100 人に 1 人の割合いで存在するとし、そのうち有症状者は 10% 前後であると推計している。実際の診断患

者数は UK がもっとも多く 10 万人あたり 9.3 人、Canada, Italy, France では約 3 人で、本邦においては福井らの調査では 0.56 人と少ない⁹⁾。しかし、今後 VWD の病態および診断法の衆知とともに増加してゆくものと考えられる。

2. VWD における VWF 分子異常

VWD における VWF 遺伝子異常は 1993 年より Ginsburg & Sadler¹⁰⁾により集積、VWD データ・ベースとして公開されている。

① VWD Type 3 病型

Shelton-Inloes (1987)¹¹⁾, Ngo (1988) らに

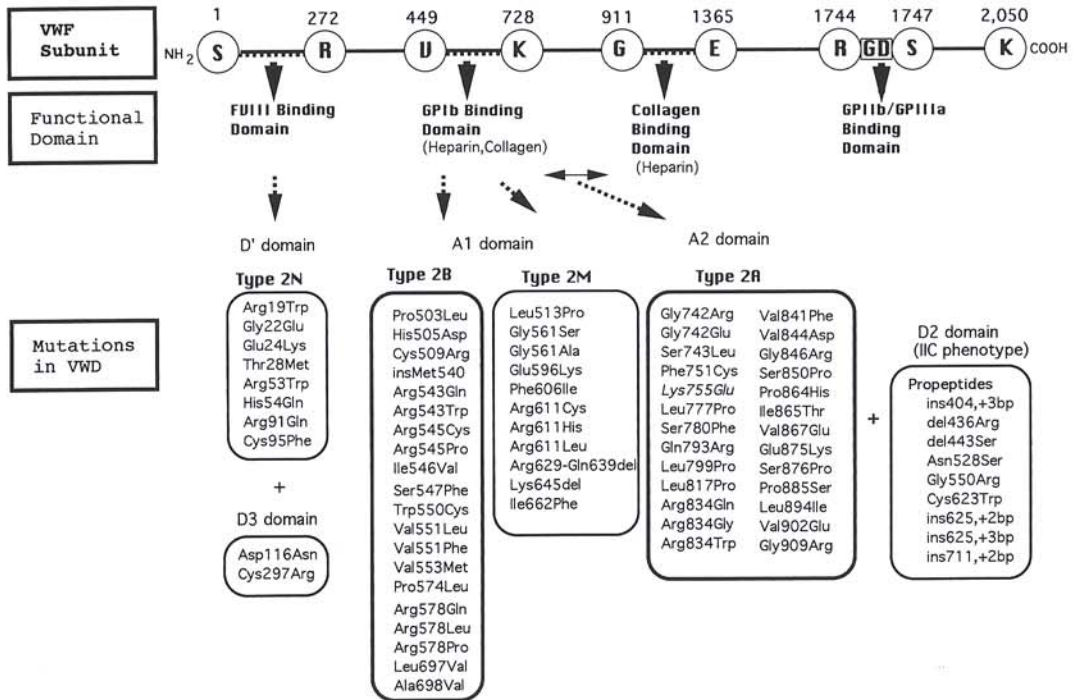


図2 von Willebrand病 Type 2 病型における病型別の点変異 (Nishino ら, 1987)

より large deletions が発見されて以来, partial deletions, point deletions, point insertions, nonsense mutations, exon skipping などが報告されている. 一方, Schneppenheim ら (1994)¹²⁾, Zhang ら (1994) により exon 18 の single cytosine delition (Δ C) が北欧人に高頻度 (Sweden 0.75%, Germany 0.127%) 認められること, また von Willebrand による最初の報告家系における VWF 遺伝子の異常はこの Δ C であると推測された. そのほか, VWF 遺伝子には異常がないが mRNA への転写障害なども発見されている¹³⁾.

② VWD Type 1 病型

本病型における遺伝子異常は一部の報告を除いてその多くは未解決である. Zhang ら (1992), Eikenboom ら (1993) などは Type 3 家系におけるヘテロ接合体例が Type 1 である家系を数例報告しているが, 現在のところこれらのヘテロ接合体例の VWF 発現量が異常低値〜正常に何故分布するのか不明である. 他方,

Eikenboom ら¹⁴⁾ (1996) は Exon 26 の D3 ドメインの C 386 R 変異が存在すると細胞内小体から VWF 分泌障害が起こること, そして正常遺伝子との比率に併行して VWF 発現量が変動するとしている. 一方, 前述のように北欧で高頻度にあられる Δ C ヘテロ接合体例で VWF 異常低値例が存在することやオランダで高頻度に認められる Arg 91 Gln の Type 2 N 遺伝子異常が本病型に深く関わっていることが示唆されている¹⁵⁾ (後述).

③ VWD Type 2 病型

VWD では多くの VWF の質的異常症が発見されているが, VWF のもつ機能それぞれのドメインに相当する point mutations が大半を占める. VWF サブユニットの FVIII 結合 (D', D3 ドメイン; Type 2 N), GPIIb 結合 (A1 ドメイン; Type 2 B, 2 M), マルチマー構造 (A2, D2 ドメイン; Type 2 A) などの機能異常症は数多く報告があり図 2 に示すが, コラーゲン結合はその機能欠損症は未だ発見されていない.

Type 2A 病型: Ginsburg ら¹⁶⁾ (1989) は本病型患者に mRNA 解析法をもちいてはじめて Arg 834 Trp, Val 844 Asp の点変異を発見し, VWF 遺伝子異常とマルチマー重合異常との関連を明らかにした。また, Dent ら¹⁷⁾ (1990) は A2 ドメイン内の Tyr 842/Met 843 (exon 28) が 1 つの proteolytic site であることを報告した。その後本病型患者の点変異がこの近傍に数多く発見されている。一方, Furan ら¹⁸⁾ はこの部位の蛋白分解酵素を分離同定し, その活性の低下と血管内血栓形成異常亢進との関連性を示唆している。

ところで本病型では異常 VWF サブユニットと正常サブユニットが混在してマルチマー重合形成されるためヘテロ接合体においても VWF 重合構造の崩壊が発生すると考えられ優性遺伝する。

このほかには, 高重合 VWF の分泌障害や VWF の重合障害などが示唆されており, 旧分類での IIC 病型では VWF-propeptide の異常で重合障害が発生するが, ヘテロ接合体では正常 VWF サブユニット同志の重合は進行するためこのタイプでは劣性遺伝形式を示す¹⁹⁾。

Type 2B&2M 病型: 血小板 GPIb 依存性凝集に働く VWF の機能ドメインが Fujimura ら²⁰⁾ (1985) により発見されて以来, リストセチン, ボトロセチンなどの惹起物質を用いて機能/構造検索が行われている。さらに, 本病型患者の遺伝子検索からも一定の活性化機構が推測されているが未解決な点が多い。

Type 2N 病型: Nishino ら⁶⁾ (1989) により発見された病型でその後 Mazurier らにより (1990) に type Normandy と仮称された。本病型の遺伝子異常は Gaucher ら²¹⁾ (1991) が FVIII 結合ドメイン (Takahashi²²⁾ (1987), Foster ら (1987)) に Met 28 Thr の点変異を報告して以来, 数多くの点変異が見出されたことで FVIII 結合ドメインの立体構造が Meyer ら²³⁾ (1997) により推定されている。

3. VWD の臨床

①家系内遺伝

VWD は VWF 遺伝子が 12 番目染色体の短腕端に存在することから常染色体遺伝形式を示すが, Type 1 病型の大半および Type 2 病型の一部は優性遺伝形式, Type 2 の一部と Type 3 病型は劣性遺伝であるなど遺伝子異常により異なる。

VWD Type 1 病型の典型的な一家系を示す。この家系 (図 3) で調査しえた 38 人のうち 16 人を VWD Type 1 と診断した。また, 十分に検索しえなかった旧世代にも外傷または出産後に止血困難を伴った死亡例が認められることから 5 世代において出血傾向があると思われる。これらの症例の血漿中 VWF:Ag と VWF:RCo はその大半が 10% 以下でほぼ同一傾向の異常値を示していた。つまりこの家系において VWF 異常遺伝子が明らかに優性遺伝しており, その VWF 発現異常の程度もきわめて類似していることが伺える (図 4)。一方, ISTH/SSC のガイドライン⁹⁾ に合致した有意な出血症状を呈したものは診断例 16 例のうち 15 例 (1 例は乳児のため出血症状は未だなし), 正常例 22 人のうち 10 人に認められた。このように VWD 診断例以外でも有意な出血症状があることから, 臨床出血症状は必須であるが診断には十分でない。

ところで, 本家系のような典型的家系においても診断困難例が数例ある。たとえば血液型 A 型で VWF:RCo が 32%, VWF:Ag が 48% でさらに出血症状が有る例 (III-6) などは ISTH/SSC ガイドラインでは VWD と診断できるが, 両親, 兄ともに正常であること, ほかの VWD 患者ではすべて VWF が異常低値であることなどから本家系での VWD 遺伝とは関係がないと言える。このようなことからわれわれは遺伝関係が証明できない場合は血液型の如何を問わず VWF:Ag, VWF:RCo 値は 30% 以下を異常としている (奈良医大小児科²⁴⁾。

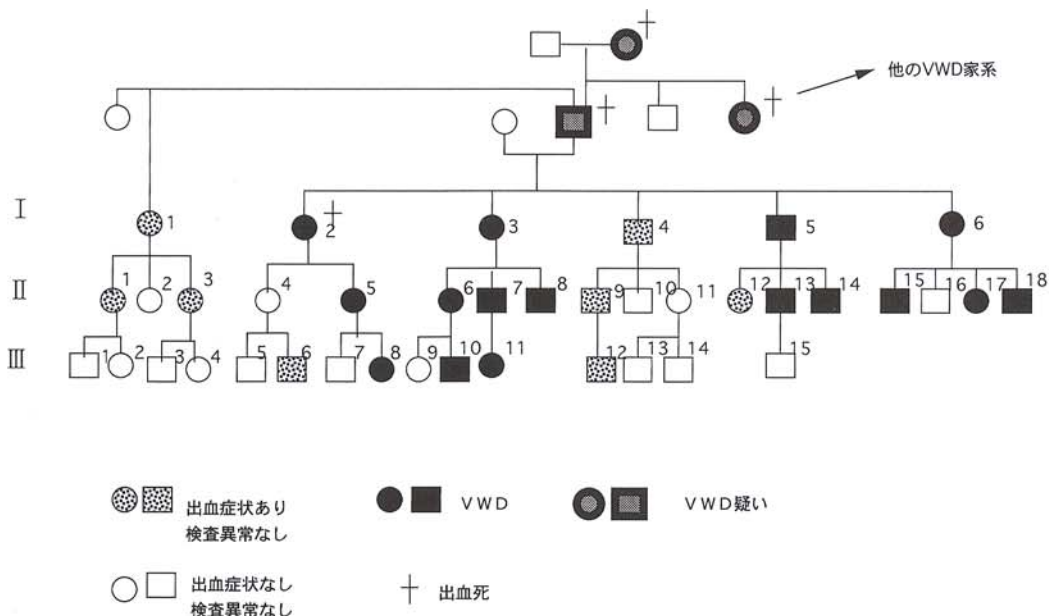


図3 von Willebrand病 Type 1病型の大家系 (奈良医大小児科, 1999)

<VWD>例は出血症状, 検査所見ともに診断基準を満たすものであり, <VWD疑い>例はすでに死亡しているが, ほぼVWDと診断できる, <出血症状あり>例はISTH/SSCガイドラインの出血症状を満たす。

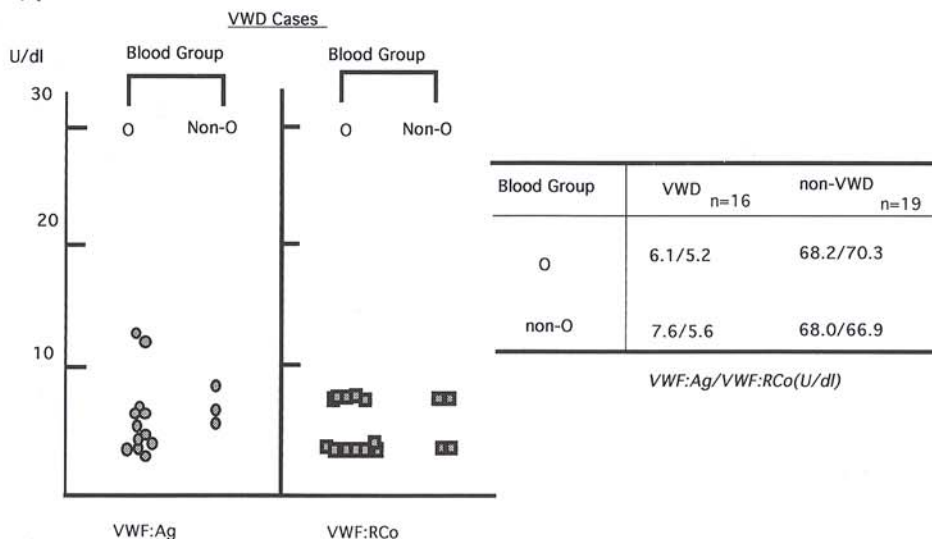


図4 von Willebrand病家系における血液型と血漿VWFレベル。

VWD症例はVWF:Ag, VWF:RCo値はほとんどのケースで10 U/dl(10%)以下であり, 血液型による差異は認められない。また, この家系においては正常人についても血液型によるVWF値の違いはない。

他方, von Willebrandの大家系(図1)の住むAland島でZhangら²⁵⁾はその末裔のVWF遺伝子調査を行った結果, 前述のΔCが見いだ

されたことから, 本家系での重症型患者はこのΔCのホモ接合体であり, 軽症型はヘテロ接合体と考えられ, 同一家系内にType1とType3

病型が混在していたと推定している。さらに、このほかに同様に常染色体優性遺伝 (Type 1) および劣性遺伝形式 (Type 3) が同時に存在している 5 家系を報告している。

一方、Eikenboom ら¹⁵⁾ (1993) は Type 1 と Type 2 N 病型の compound ヘテロ接合体症例の興味ある 5 家系を報告している。つまり、Type 1 病型の VWD 患者で出血症状を伴う症例や VWF の低下が著しい症例は Type 2 N 病型遺伝子 (Arg 91 Gln) との複合体であったこと、またこの Type 2 N 遺伝子はヘテロ接合体ではその異常の発現は乏しいが Type 1 遺伝子とのヘテロ複合体症例では発現していたことから、Type 1 遺伝子および Type 2 N 遺伝子のそれぞれのヘテロ接合体はもう一方の VWF 遺伝子に異常が存在するとより異常発現しやすい可能性を示唆している。さらに Type 2 N 病型の遺伝子異常のヘテロ接合体例はオランダ一般人の 1/50 人の高頻度に見いだされることなどからこの遺伝子異常と Type 1 病型の発現との関連性に新しい展開が期待される。

②出血症状

一次止血異常が存在するために、皮膚粘膜出血が本疾患のおもな出血症状となる²⁴⁾。一般的に血友病などに比して症状は軽度であるが重症型 (Type 3 および 2 の一部) では外傷後出血、出産後止血困難、脳出血での死亡例もある。しかしながらノックアウト・マウスでも致死的ではないことは確認されている。

鼻出血: もっとも頻度が多い。10 分以上の圧迫によっても止血しないもので、そのために貧血症を呈することが多い。学童期前半から症状が出始めるがこの時期がもっとも出血症状が重度である。年長になるにつれて症状は軽快する。

口腔内出血: 幼少時に切傷による口腔粘膜、舌などからの止血困難が高頻度に発生する。また、抜歯後の止血困難は年長児から成人において多く経験される。

皮膚/外傷出血: 些細な切傷でも 15 分以上の

圧迫で止血せず、いったん止血しても再出血を繰り返し 1 週間以上も持続する。

過多月経: 月経期間が遷延し、貧血になることが往々に発生する。多くの症例で女性ホルモンによるコントロールが必要となる。

妊娠・出産: 重度の後出血が発生する可能性があり、時に死亡例も散見されるので十分な止血管理が必要である²⁶⁾。

③診断上の問題点

VWD の Type 1 病型において VWF:Ag および VWF:RCo 検査値の境界領域が問題となる。そこで ISTH/SSC は VWD 確定診断には厳密な出血症状の既往、VWF 検査値が血液型別で -2 SD 未満、家系内遺伝の存在もしくは遺伝子異常を必須としている (VWD Type 1 診断ガイドライン⁹⁾)。Gill ら²⁷⁾ (1987) は血液型 O 型人の場合の VWF 値の正常範囲が 36~157% になるとし、そのほかストレス、妊娠などのみならず誘因なく数日で検査値が変動する報告もあるため、有数の施設においても境界領域における診断には苦慮している。それで現在のところ ISTH/SSC において Type 1 病型の病態解析について国際的多施設共同研究を行っている。

4. 治療

① VWD の遺伝子治療を含めた根本的な治療法は未だ確立されていない。そこで出血の予防または出血時の止血療法が主体である。

治療薬の選択

Type 1 病型: DDAVP (デスマプレッシン注) が第一選択である。これは血小板や内皮細胞に蓄えられた VWF を一次的に放出させることで血液中 VWF 値を数倍に上昇させることができる。しかし、繰り返し使用すると急激にその効果は低下する。そのため重度の出血や手術などには FVIII/VWF 製剤を用いる。

Type 2 病型: 欧米では DDAVP にてその止血効果を確認して使用する場合が多い。基本的

表2 FVIII/VWF 製剤による von Willebrand 病患者の止血管理指針

Symptoms	Ave. level of vWF : RCo	Dose of vWF : RCo	Times/day	Duration (days)
Hematoma (severe)	50~100	60~80	2	several
Nose bleeding				
mild	30~50	40~60	1~2	1
severe	50~100	60~80	2	several
Menorrhagia	50~100	60~80	2	several
Delivery at	50~100	60~80	2	2
after	30~50	40~60	1~2	4~5
Tooth extraction				
at	50~100	60~80	2	1
after	30~50	40~60	1~2	7
Surgery at~2nd day	<100	100	2	2~3
~7th day	50~100	60~80	2	5~7
~14th day	30~50	40~60	1~2	7

奈良医大小児科, 1998

に異常 VWF が増加するのみでその効果は Type 2 A, 2 M 病型では軽度出血時のみ, 2 B 病型では血小板減少を来すため禁忌, 2 N では効果は短時間であるために, 重度の出血では FVIII/VWF 製剤を使用する。

Type 3 病型: すべての止血管理に FVIII/VWF 製剤を使用する。

③ FVIII/VWF 補充療法

出血症状と病型にあわせて治療方針を決定するが, とくに Type 3 病型では VWF の半減期が数時間ときわめて短いことに注意する。詳細は奈良医大の治療指針²⁸⁾を参考にされたい。ところで VWD 患者の自然流産は 22% (正常人 2~3%) と高頻度であることや後出血に留意し十分の止血管理が必要であることをつけ加える²⁶⁾。

5. おわりに

近年, VWD における分子異常検索から VWF の構造と機能があきらかになり, 次いで虚血性心疾患や DIC (TTP) などの血栓症における VWF の役割検索へと関心が移行しつつある。しかし, VWF の発現や構造に関与する未知の因子検索などの VWD 家系における病態解析の重要性は変わらないと考えている。

文 献

- 1) von Willebrand EA: Hereditär pseudohemophili. Finska Lakaresällskapet Handlingar. 68: 87-122, 1926.
- 2) 福井弘, 馬島保, 田川徳治: 出血時間延長を伴う AHF 欠乏症の女児 2 症例日血会誌 21: 608-615, 1958.
- 3) Zimmerman TS, Ratnoff OD, Powell AE: Immunologic differentiation of classic hemophilia (factor VIII deficiency) and von Willebrand disease J Clin Invest 50: 244-254, 1971.
- 4) Howard MA, Firkin BG: Ristocetin-- a new tool in the investigation of platelet aggregation. Thromb Diath Haemorrh 26: 362-369, 1971.
- 5) Ruggeri ZM, Zimmerman TS: Variant von Willebrand disease. Characterization of two subtypes by analysis of multimeric composition of factor VIII/von Willebrand factor in plasma and platelet. J Clin Invest 65: 1318-1325, 1980.
- 6) Nishino M, Girma JP, Rothchild C, Fressinaud E, Meyer D: New variant of von Willebrand disease with defective binding to factor VIII. Blood 74: 1591-1599, 1989.
- 7) Sadler JE: A revised classification of von Willebrand disease. Thromb Haemost 71: 520-525,

- 1994.
- 8) Rodeghiero F, Castaman G, Dini E: Epidemiological investigation of the prevalence of von Willebrand disease. *Blood* **69**: 454-459, 1987.
 - 9) 西野正人: SSC/VWF 小委員会報告. 1996 年度国際血栓止血学会報告書, 血栓止血情報センター pp157-167, 1997.
 - 10) Ginsburg D, Sadler JE: von Willebrand disease; A database of point mutations, insertions, and deletions. *Thromb Haemost* **69**: 177-184, 1993.
 - 11) Shelton-Inloes BB, Chehab FF, Mannucci PM, Federici AB, Sadler JE: Gene deletions correlate with the development of alloantibodies in von Willebrand disease. *J Clin Invest* **79**: 1459-1465, 1987.
 - 12) Schneppenheim R, Krey S, Bergman F, Bock D, Budde U, Lange M, Linde R, Mittler U, Meili E, Mertens G, Olek K, Prendl H, Simeoni E: Genetic heterogeneity of severe von Willebrand disease type III in the German population. *Hum Genet* **94**: 640-652, 1994.
 - 13) Eikenboom JC, Ploos van Amstel HK, Reitsma PH, Briet E: Mutations in severe, type III von Willebrand disease in the Dutch population; Candidate missense and nonsense mutations associated with reduced levels of von Willebrand factor messenger RNA. *Thromb Haemost* **68**: 448-454, 1992.
 - 14) Eikenboom JC, Matsushita T, Reitsma PH, Tuley EA, Castaman G, Briet E, Sadler JE: Dominant type 1 von Willebrand disease caused by mutated cysteine residues in the D3 domain of von Willebrand factor. *Blood* **88**: 2433-2441, 1996.
 - 15) Eikenboom JC, Reitsma PH, Peerlinck KMJ, Briet E: Recessive inheritance of von Willebrand disease type I. *Lancet* **341**: 982-986, 1993.
 - 16) Ginsburg D, Konkle BA, Gill JC, Montgomery RR, Bockenstedt PL, Johnson TA, Young AY: Molecular basis of human von Willebrand disease; analysis of platelet von Willebrand factor mRNA. *Proc Natl Acad Sci USA* **86**: 3723-3727, 1989.
 - 17) Dent JA, Berkowitz SD, Ware J, Kasper CK, Ruggeri ZM: Identification of a cleavage site directing the immunochemical detection of molecular abnormalities in type IIA von Willebrand factor. *Proc Natl Acad Sci USA* **87**: 6306-6310, 1990.
 - 18) Furan M, Robles R, Solenthaler M, Wassmer M, Sandoz P, Lammle B: Deficient activity of von Willebrand factor cleaving protease in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* **89**: 3097-3103, 1997.
 - 19) Gaucher C, Dieval J, Mazurier C: Characterization of von Willebrand factor gene defects in two unrelated patients with type IIC von Willebrand disease. *Blood* **84**: 1024-1030, 1994.
 - 20) Fujimura Y, Titani K, Holland LZ, Russel SR, Roberts JR, Edler JH, Ruggeri ZM, Zimmerman TS: von Willebrand factor; a reduced alkylated 52/48 kDa fragment beginning at amino acid residue 449 contains the domain interacting with platelet glycoprotein Ib. *J Biol Chem* **261**: 381-385, 1986.
 - 21) Gaucher C, Mercier B, Jorieux S, Oufkir D, Mazurier C: Identification of two point mutations in the von Willebrand factor gene of three families with the Normandy variant of von Willebrand disease. *Br J Haematol* **78**: 506-514, 1991.
 - 22) Takahashi Y, Kalafatis M, Girma JP, Sewerin K, Andersson LO, Meyer D: Localization of a factor VIII binding domain on a 34 kilodalton fragment of the N-terminal portion of von Willebrand factor. *Blood* **70**: 1679-1682, 1987.
 - 23) Meyer D, Fressinaud E, Gaucher C, Lavergne JM, Hilbert L, Ribba AS, Jorieux S, Mazurier C, INSERM network: Gene defects in 150 unrelated French cases with type 2 von Willebrand disease; from the patients to the gene. *Thromb Haemost* **78**: 451-456, 1997.
 - 24) 西野正人, 西野さやか, 吉岡 章: 1 型 von Willebrand 病 31 症例における出血症状と凝血学的検査所見 *日児誌* **101**: 947-952, 1997.
 - 25) Zhang ZP, Blomback M, Nyman D, Anvert M: Mutations of von Willebrand factor gene in families with von Willebrand disease in the Aland islands. *Proc Natl Acad Sci USA* **90**: 7937-7940,

- 1993.
- 26) 西野正人, 吉岡 章: von Willebrand 病患者の妊娠・分娩時の止血管理. 産婦血液 7: 72-80, 1997.
- 27) Gill JC, Endre-Brooks J, Bauer PJ, Marks WJ, Montgomery RR: The effect of ABO blood group on the diagnosis of von Willebrand disease. Blood 69: 1691-1695, 1987.
- 28) 西野正人, 吉岡 章: von Willebrand 病. 小児慢性特定疾患治療マニュアル pp435-437, 1999. 診断と治療社(東京)