

血小板型 von Willebrand 病

高 橋 芳 右*

Platelet-Type von Willebrand Disease

Hoyu TAKAHASHI*

Key words : platelet membrane GPIb, von Willebrand factor, ristocetin, platelet agglutination, desmopressin

はじめに

一次止血機構においては von Willebrand 因子 (vWf) と血小板膜糖蛋白質 (GP) Ib/IX 複合体の反応がきわめて重要である。vWf は GPIb/IX 複合体および血管内皮下組織成分と結合し、両者の橋渡しをすることにより、傷害を受けた血管の内皮下組織への血小板粘着および血小板血栓形成を促す。in vitro では抗生物質のリストセチンあるいは蛇毒由来のボトロセチン存在下で、vWf は GPIb/IX 複合体に結合し血小板凝集を起こす。

血小板粘着障害をきたす GPIb/IX 異常症に Bernard-Soulier 症候群と血小板型 von Willebrand 病 (vWD) がある。Bernard-Soulier 症候群は GPIb または GPIX の欠如ないし分子異常による。血小板型 vWD は GPIb 異常により血漿 vWf を不必要かつ過度に吸着し、二次的に血漿高分子 vWf マルチマーの欠乏をきたす疾患である。

概念・歴史

血小板型 vWD は 1980 年筆者ら¹⁾²⁾ により発見された血小板膜 GPIb 異常症で、pseudo-

vWD³⁾ あるいは血小板型 pseudo-vWD ともいわれる。GPIb 異常により血漿 vWf を過度に吸着し、血漿高分子 vWf マルチマーの減少と血小板リストセチン凝集 (RIPA) の亢進という 2 B 型 vWD 類似の所見を呈する。本来は血小板機能異常症であるが、その病態からは vWD 類縁疾患ともいえる。血漿 vWf マルチマー構成に異常を認めない例も存在する⁴⁾。

病態・遺伝子解析

血小板型 vWD は一次的異常が血小板膜 GPIb にあり、産生・放出された段階では正常な血漿 vWf を不必要に吸着してしまうという異常 (過剰) 反応性を有し、二次的に血漿中で高分子 vWf マルチマーの消費性低下をきたし、2 B 型 vWD 類似の血漿所見と出血傾向を示すに至る。

筆者ら⁵⁾ は自験例 2 家系 4 症例で、末梢血単核細胞から DNA を抽出し、GPIb α 鎖の vWf 結合部位を含みコードする genomic DNA フラグメントを PCR 法にて増幅し、得られたヌクレオチドの direct sequence analysis を行った。本症罹患患者 4 例ともヌクレオチド 1,299 部位に adenine と guanine の両者が認められ

*新潟県立加茂病院内科 (〒 959-1397 新潟県加茂市青海町 1-9-1) Department of Internal Medicine, Niigata Prefectural Kamo Hospital (1-9-1 Aomicho, Kamo, Niigata 959-1397, Japan.)

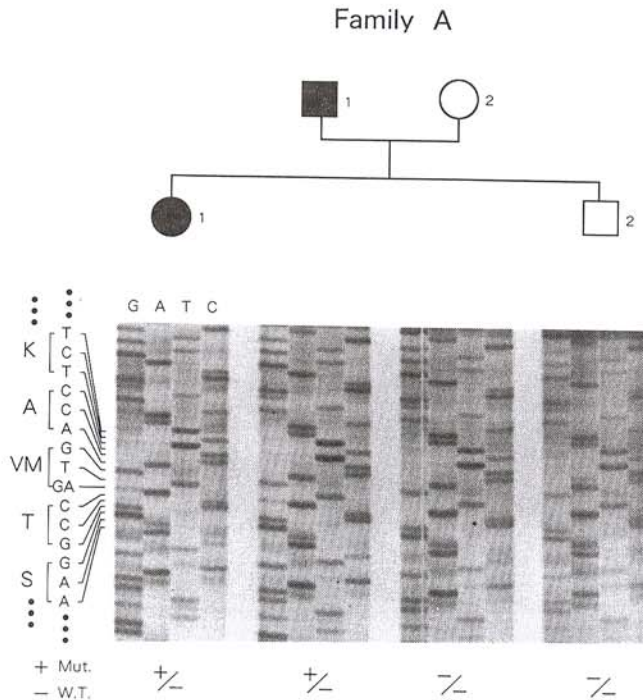


図 1 血小板型 von Willebrand 病症例における GPIb 遺伝子の異常。
Mut.: mutant; W.T.: wild-type.

た(図 1)。ATG から GTG への変異により 239 番目のアミノ酸が methionine から valine へ置換しているものと考えられ、全例異常 allele に関しヘテロ接合体であった。一方、正常人および両家系内非罹患者では同部位には adenine のみが認められた(図 1)。

Russell & Roth⁶⁾ もほかの 1 家系で筆者らと同一の一塩基置換を報告している。また Miller ら⁷⁾ は本症 1 家系において、ヌクレオチド guanine から thymine への変異による glycine-233 から valine への置換を同定している。さらに、遺伝子工学的にこれら一塩基置換(Gly 233 Val, Met 239 Val)をもった GPIb α 誘導体を CHO 細胞に発現させた検討で、得られた mutant GPIb α fragment は低濃度リストセチン存在下で vWf に対する結合親和性が異常に高まっていることが確認された⁸⁾。これら遺伝子異常は推定 vWf 結合部位より N 末側に位置するが、これらのアミノ酸変異により特異な立体構造の変化を生じ、特有の異常表現型を

獲得するものと考えられる。

症状・検査所見

一般的な vWD と同様に、小児期からの鼻出血、歯肉出血、皮下出血、外傷後止血困難、抜歯時止血困難などの出血症状を呈し、常染色体性優性遺伝性である。

血小板数は減少することが多いが、間欠的であったり、まったく正常のこともある。出血時間は延長ないし正常上限である。vWf 抗原、リストセチンコファクター活性および第 VIII 因子活性は低下する例と、正常～正常下限の例がある²⁾。血漿中では高分子 vWf マルチマーの欠乏を示すが、血小板中の vWf マルチマーは正常である(図 2)。RIPA は常に亢進し、正常人では凝集が惹起されないような低濃度リストセチンによっても凝集がみられる(図 3)。これは本症血小板が低濃度リストセチン存在下で vWf を結合するためである。また本症血小板は正常血

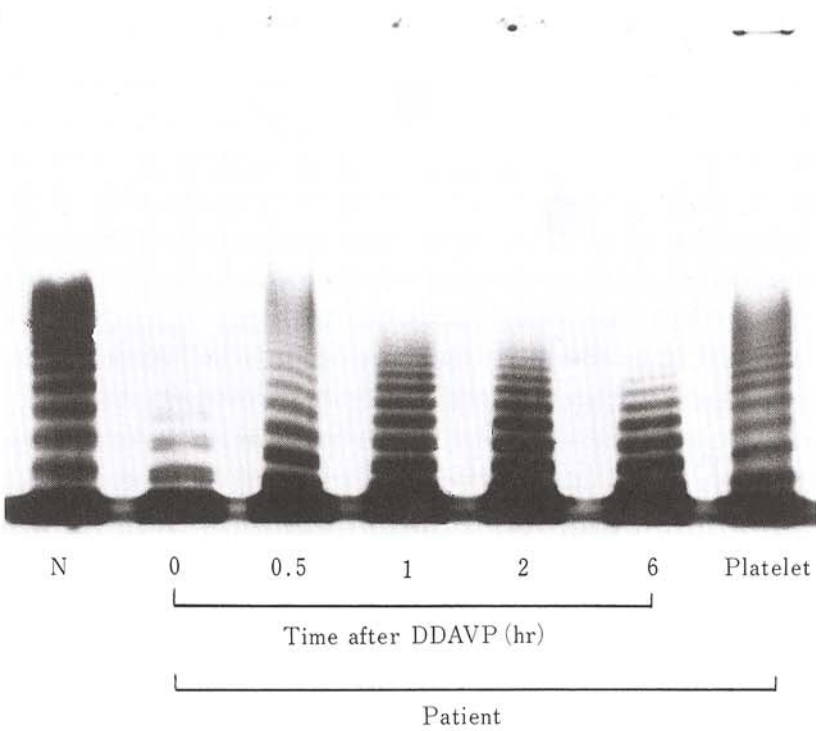


図2 血小板型 von Willebrand 病における酢酸デスマプレシン (DDAVP) 投与後の血漿 von Willebrand 因子 (vWf) マルチマー構成の変化。
比較のため正常血漿 (N) と患者血小板の vWf マルチマーを両端に示す。下端が陽極側。
(Takahashi et al²⁾ より引用)

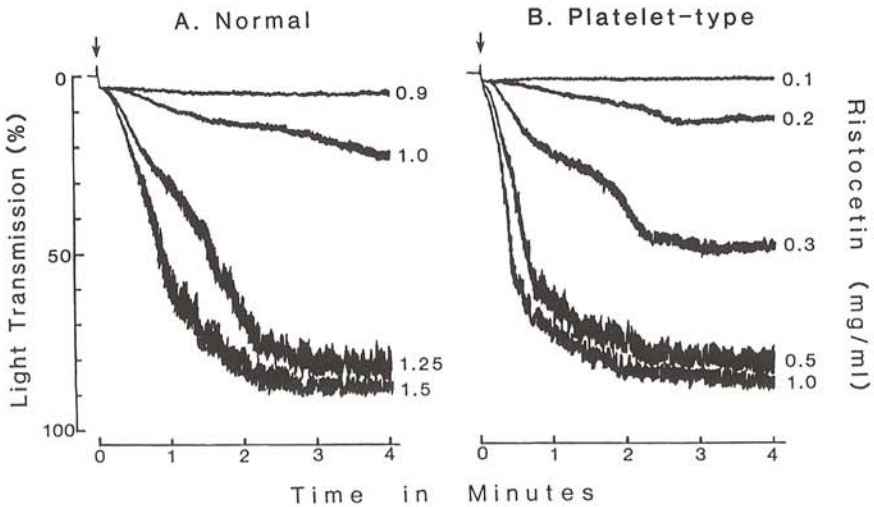


図3 健常人および血小板型 von Willebrand 病における血小板リストセチン凝集

漿やクリオプレシピテート、純化 vWf を添加するだけでも凝集する。一部の例では血小板自然凝集も認められる²⁾。

酢酸デスマプレシンを投与すると高分子 vWf マルチマーが血漿中に出現するが、その消失は 2 B 型 vWD 同様極めて迅速で²⁾ (図 2)、同時に血小板減少をきたす。投与後血漿は正常血小板には反応しないが、本症血小板の凝集を惹起する⁹⁾。

同様に RIPA の亢進を示すものに 2 B 型 vWD があるが、2 B 型 vWD では血小板はまったく正常であり、血漿高分子 vWf マルチマーの欠如は、患者 vWf が正常な血小板膜 GPIb に結合しやすいためである。2 B 型 vWD と血小板型 vWD の鑑別は、リストセチン存在下における vWf の血小板への結合能の検討により、RIPA 亢進の原因が患者血漿 vWf にあるか血小板にあるかによりなされる¹⁾。また正常血漿ないし vWf による血小板凝集は 2 B 型 vWD はじめほかの vWD では決してみられない。

治 療

血小板型 vWD の治療 (止血管理) は第 VIII 因子/vWf 濃縮製剤または血小板輸注を用いる。通常、高分子 vWf マルチマーを含む第 VIII 因子/vWf 濃縮製剤を用いるが、血小板凝集を惹起することが多いため、投与量はほかの vWD に比較して少量を用いる¹⁰⁾。

酢酸デスマプレシンは血小板凝集 (血小板減少症) を惹起するので一般に禁忌とされる。鼻出血、歯肉出血などの粘膜出血の際および抜歯時には、抗線溶薬 (トラネキサム酸) が有効である。

解析・診断施設の紹介

奈良県立医科大学小児科・輸血部、慶應義塾大学医学部内科、東京医科大学臨床病理など。

文 献

- 1) Takahashi H: Studies on the pathophysiology and treatment of von Willebrand's disease. IV. Mechanism of increased ristocetin-induced platelet aggregation in von Willebrand's disease. *Thromb Res* 19: 857-867, 1980.
- 2) Takahashi H, Handa M, Watanabe K, Ando Y, Nagayama R, Hattori A, Shibata A, Federici AB, Ruggeri ZM, Zimmerman TS: Further characterization of platelet-type von Willebrand's disease in Japan. *Blood* 64: 1254-1262, 1984.
- 3) Weiss HJ, Meyer D, Rabinowitz R, Pietu G, Girma J-P, Vicic WJ, Rogers J: Pseudo-von Willebrand's disease. An intrinsic platelet defect with aggregation by unmodified human factor VIII/von Willebrand factor and enhanced adsorption of its high-molecular-weight multimers. *N Engl J Med* 306: 326-333, 1982.
- 4) Casonato A, De Marco L, Mazzucato M, De Angelis V, De Roia D, Fabris F, Ruggeri ZM, Girolami A: A new congenital platelet abnormality characterized by spontaneous platelet aggregation, enhanced von Willebrand factor platelet interaction, and the presence of all von Willebrand factor multimers in plasma. *Blood* 74: 2028-2033, 1989.
- 5) Takahashi H, Murata M, Moriki T, Anbo H, Furukawa T, Nikkuni K, Shibata A, Handa M, Kawai Y, Watanabe K, Ikeda Y: Substitution of Val for Met at residue 239 of platelet glycoprotein Ib α in Japanese patients with platelet-type von Willebrand disease. *Blood* 85: 727-733, 1995.
- 6) Russell SD, Roth GJ: Pseudo-von Willebrand disease: A mutation in the platelet glycoprotein Ib α gene associated with a hyperactive surface receptor. *Blood* 81: 1787-1791, 1993.
- 7) Miller JL, Cunningham D, Lyle VA, Finch CN: Mutation in the gene encoding the α chain of platelet glycoprotein Ib in platelet-type von Willebrand disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 88: 4761-4765, 1991.

- 8) Moriki T, Murata M, Kitaguchi T, Anbo H, Handa M, Watanabe K, Takahashi H, Ikeda Y: Expression and functional characterization of an abnormal platelet membrane glycoprotein Ib α (Met²³⁹ \rightarrow Val) reported in patients with platelet-type von Willebrand disease. *Blood* **90**: 698-705, 1997.
- 9) Takahashi H, Nagayama R, Hattori A, Shibata A: Platelet aggregation induced by DDAVP in platelet-type von Willebrand's disease. *N Engl J Med* **310**: 722-723, 1984.
- 10) Takahashi H, Tatewaki W, Nagayama R, Hanano M, Tamura M, Yamaguchi T, Takizawa S, Wada K, Shibata A: Heat-treated factor VIII/von Willebrand factor concentrate in platelet-type von Willebrand's disease. *Haemostasis* **17**: 353-360, 1987.