

# von Willebrand病の診療ガイドライン 2021年度版

修正 2022年2月

von Willebrand病の診療ガイドライン作成委員会 委員長  
兵庫医科大学血液内科 日笠 聡

血栓止血学会誌 第32巻4号(2021年)のp.413-481に掲載されております「von Willebrand病の診療ガイドライン 2021年度版」について、数カ所に記載の誤りがありましたので、以下の通り修正いたします。

## p. 429 表3. フォン・ヴィレブランド病 (VWD) の病型分類と検査結果

リストセチン惹起性血小板凝集 (RIPA) の所見について、Type 1は「正常～低下」という表現を用いているが、Type 2A, Type 2Mでは“減少”と記載しており、表現が統一されていない。また、本文 (p. 430) に示すとおり、Type 2MのRIPAは“低下”しているが、Type 2Mに含まれるVWFのコラーゲン結合不全の場合は、RIPAが“正常”となるため、以下の通り修正します。

誤)

	VWD 病型						血小板型 VWD (pseudo VWD)
	1	2A	2B	2M	2N	3	
RIPA	正常～低下	減少	亢進	減少	正常	欠如	亢進



正)

	VWD 病型						血小板型 VWD (pseudo VWD)
	1	2A	2B	2M	2N	3	
RIPA	正常～低下	低下	亢進	正常～低下	正常	欠如	亢進

## p. 433 下から2行目

家族歴の評価は、出血症状を呈するものが一親等の関係で1人、もしくは二親等で2人以上存在する場合を顕性（優性）遺伝関係ありとする。問診では出血症状に関する家族歴の聴取も十分に行うべきである。

上記について、親等は主に法的に使用される用語であり、遺伝学的な用語としては第1度近親者（英語では、1st-degree relatives）や第2度近親者（2nd-degree relatives）が用いられる。また、“親等”と“第〇度近親者”とは若干内容が異なるため、修正が望ましいとの指摘を受けました。

第〇度近親者に何人同じ疾患が存在する場合を顕性（優性）遺伝関係あり、とするかは、明確な根拠が見つかからないこと、および『顕性遺伝関係にある』と判断された場合は問題にならないが、『顕性遺伝関係にない』と判断された場合にVWDの可能性を除外されるリスクがあること、などから、この記載を以下の通り修正します。

誤) 家族歴の評価は、出血症状を呈するものが一親等の関係で1人、もしくは二親等で2人以上存在する場合を顕性(優性)遺伝関係あり、とする。問診では出血症状に関する家族歴の聴取も十分に行うべきである。

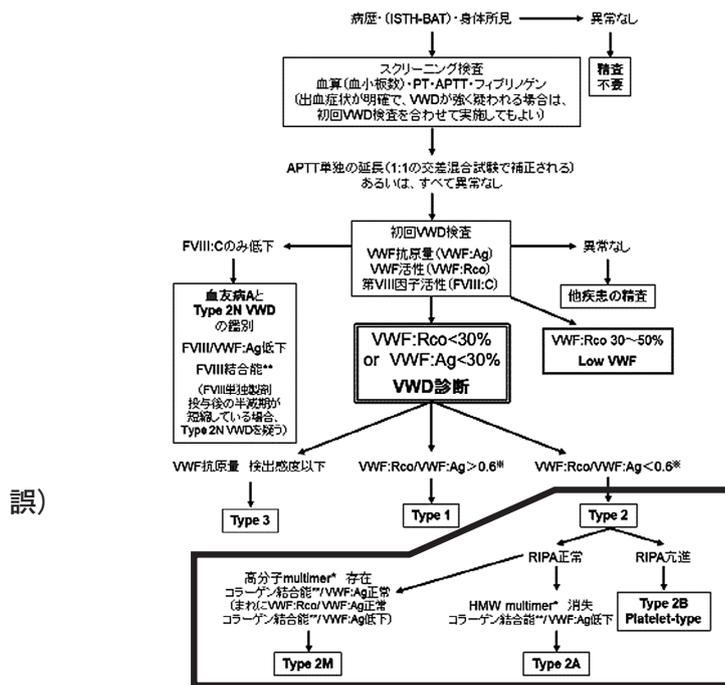


正) VWD は常染色体性遺伝形式を示すため、家族歴の聴取の問診は十分に行うべきである。

p. 438 図 5. VWD 診断のアルゴリズム

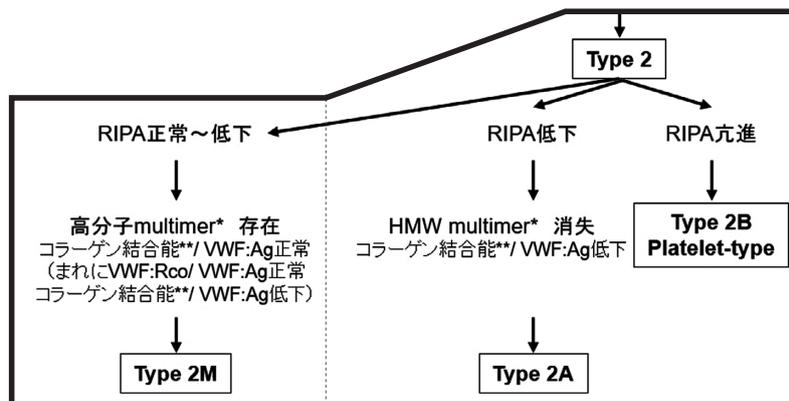
VWD 診断のアルゴリズムにおいて、Type2 の鑑別の際、RIPA が亢進と正常に分かれ、RIPA 亢進が Type 2B と Platelet-type、RIPA 正常が高分子 multimer の有無やコラーゲン結合能 / VWF:Ag によって Type2A と Type2M に分かれる形に記載している。

表 3 および本文 (p. 430) に示すとおり、Type2A の RIPA は低下、Type2M の RIPA は正常~低下であるため、図 5 の Type2 の鑑別の部分を以下のとおり訂正します。



誤)

正)



p. 456 表 9. VWD 女性の過多月経治療

治療法の第 2 段枠内のエストロゲン・プロゲストーゲン配合薬を，エストロゲン・プロゲスチン配合薬に訂正します。

誤)

治療法	投与方法	妊孕能	備考
エストロゲン・プロゲストーゲン配合薬	経口	投与中は喪失するが，投与中止後に回復	



正)

治療法	投与方法	妊孕能	備考
エストロゲン・プロゲスチン配合薬	経口	投与中は喪失するが，投与中止後に回復	

以上



# von Willebrand病の診療ガイドライン 2021年版

von Willebrand 病の診療ガイドライン作成委員会

日笠 聡<sup>1</sup> (委員長), 渥美達也<sup>2</sup>, 石黒 精<sup>3</sup>, 金子 誠<sup>4</sup>, 高橋芳右<sup>5</sup>, 野上恵嗣<sup>6</sup>, 藤井輝久<sup>7</sup>, 堀内久徳<sup>8</sup>, 松井太衛<sup>9</sup>, 毛利 博<sup>10</sup>, 森下英理子<sup>11</sup>, 松下 正<sup>12</sup>

- <sup>1</sup> 兵庫医科大学呼吸器・血液内科〔〒663-8501 兵庫県西宮市武庫川町 1-1〕
- <sup>2</sup> 北海道大学大学院医学研究院免疫・代謝内科〔〒060-8638 北海道札幌市北区北 15 条西 7 丁目〕
- <sup>3</sup> 国立成育医療研究センター小児がんセンター血液内科〔〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1〕
- <sup>4</sup> 三井記念病院臨床検査部〔〒101-8643 東京都千代田区神田和泉町 1 番地〕
- <sup>5</sup> 新潟県立加茂病院〔〒959-1397 新潟県加茂市青海町 1-9-1〕
- <sup>6</sup> 奈良県立医科大学小児科〔〒634-8522 奈良県橿原市四条町 840 番地〕
- <sup>7</sup> 広島大学病院輸血部〔〒734-8551 広島県広島市南区霞 1-2-3〕
- <sup>8</sup> 東北大学加齢医学研究所基礎加齢研究分野〔〒980-8575 宮城県仙台市青葉区星陵町 4-1〕
- <sup>9</sup> 藤田医科大学医療科学部臨床検査学科〔〒470-1192 愛知県豊明市沓掛町田楽ヶ窪 1-98〕
- <sup>10</sup> 藤枝市立総合病院〔〒426-8677 静岡県藤枝市駿河台 4-1-11〕
- <sup>11</sup> 金沢大学大学院医薬保健学総合研究科保健学専攻病態検査学講座〔〒920-0942 石川県金沢市小立野 5-11-80〕
- <sup>12</sup> 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 番地〕

## ガイドライン作成協力者

朝比奈俊彦<sup>13</sup>, 天野景裕<sup>14</sup>, 上田恭典<sup>15</sup>, 岡本好司<sup>16\*</sup>, 小亀浩市<sup>17</sup>, 佐道俊幸<sup>18</sup>, 瀧 正志<sup>19</sup>, 長尾 梓<sup>20</sup>, 西尾健治<sup>21</sup>, 西田恭治<sup>22</sup>, 西野正人<sup>23</sup>, 藤村吉博<sup>24</sup>, 松本雅則<sup>25</sup>, 宮川義隆<sup>26</sup>, 八木秀男<sup>27</sup>, 和田英夫<sup>28</sup>

- <sup>13</sup> 浜松医科大学産婦人科, <sup>14</sup> 東京医科大学臨床検査医学分野, <sup>15</sup> 倉敷中央病院血液内科,
  - <sup>16</sup> 北九州市立八幡病院外科／消化器・肝臓病センター, <sup>17</sup> 国立循環器病研究センター分子病態部,
  - <sup>18</sup> 奈良県立医科大学産婦人科, <sup>19</sup> 聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院小児科, <sup>20</sup> 荻窪病院血液凝固科,
  - <sup>21</sup> 奈良県立医科大学総合医療学教室, <sup>22</sup> 国立病院機構大阪医療センター感染症内科, <sup>23</sup> 西和医療センター小児科,
  - <sup>24</sup> 日本赤十字社近畿ブロック血液センター, <sup>25</sup> 奈良県立医科大学輸血部, <sup>26</sup> 埼玉医科大学総合診療内科,
  - <sup>27</sup> 奈良県総合医療センター血液・腫瘍内科, <sup>28</sup> 三重県立総合医療センター中央検査部
- \*日本血栓止血学会ガイドライン管理委員会委員長

## 目次

## クリニカルクエスチョン一覧

## 略号一覧

## 1. はじめに

## 2. 本ガイドラインの概要

- 2-1. 目的
- 2-2. 作成方法
- 2-3. 利用上の注意
- 2-4. 作成委員
- 2-5. 作成方法
- 2-6. 公聴会（医療者からの情報収集）と外部評価
- 2-7. 資金および作成者の利益相反（COI）について
- 2-8. ガイドライン改訂について

## 3. von Willebrand 病の概要

- 3-1. von Willebrand 因子
  - 3-1-1. von Willebrand 因子の合成とクリアランス
  - 3-1-2. von Willebrand 因子の構造と機能
  - 3-1-3. von Willebrand 因子に関連する検査
- 3-2. von Willebrand 病の病型分類
  - 3-2-1. Type 1
  - 3-2-2. Type 2
  - 3-2-3. Type 3
  - 3-2-4. (④)血小板型 VWD：pseudo VWD)
- 3-3. von Willebrand 病の症状
  - 3-3-1. 出血症状
  - 3-3-2. 血管異形成

## 4. von Willebrand 病の診断

- 4-1. 出血歴・家族歴の聴取
  - CQ1. 出血評価ツール（bleeding assessment tool: BAT）はどのような場合に適応すべきか？
- 4-2. 診断のための臨床検査
- 4-3. 確定診断
  - CQ2. VWF レベル（VWF 活性または VWF 抗原量）が 30～50% の境界領域の場合には、出血予防や止血治療が必要か？
- 4-4. 遺伝子解析
  - 4-4-1. Type 1 における遺伝子変異
  - 4-4-2. Type 2 における遺伝子変異
  - 4-4-3. Type 3 における遺伝子変異

## 5. von Willebrand 病の治療

- 5-1. 酢酸デスマプレシン（1-deamino-8-D-arginine vasopressin: DDAVP）
  - 5-1-1. 効果
  - 5-1-2. 投与試験
  - 5-1-3. 用法・用量
  - 5-1-4. 副作用
- 5-2. ヒト血漿由来 VWF 含有第 VIII 因子製剤（pdVWF/FVIII 製剤）
  - 5-2-1. 効果
  - 5-2-2. 副作用
  - 5-2-3. 用法・用量

## 5-3. 遺伝子組換え von Willebrand 因子製剤（rVWF 製剤）

- 5-3-1. 効果
- 5-3-2. 副作用
- 5-3-3. 用法・用量
- 5-3-4. pdVWF/FVIII 製剤と rVWF 製剤の比較
- FQ1. VWF 含有濃縮製剤による補充療法を実施する場合の製剤の選択は？
- CQ3. VWF 含有濃縮製剤による止血治療中のモニタリングは、FVIII 活性と VWF 活性のどちらを目安とするのか？
- 5-4. 定期補充療法
  - CQ4. VWF 含有濃縮製剤の定期補充療法の適応は？
- 5-5. 抗線溶剤
- 5-6. 血小板輸血
- 5-7. 血管異形成の治療

## 6. von Willebrand 病女性の管理

- 6-1. 過多月経の管理
  - 6-1-1. 過多月経の診断
  - 6-1-2. 薬物治療
    - CQ5. 将来妊娠を希望するが、ホルモン療法を希望しない VWD 女性の過多月経の薬物治療は何を選択するべきか？
  - 6-1-3. 外科的治療
- 6-2. 妊娠・分娩の管理
  - 6-2-1. 妊娠中の管理
  - 6-2-2. 分娩方法
  - 6-2-3. 分娩周期の止血管理
    - CQ6. VWD 女性の分娩時の止血管理に必要な因子活性はどのくらいか？
    - CQ7. VWD 女性の妊娠・分娩時の止血管理には酢酸デスマプレシン（DDAVP）と VWF 含有濃縮製剤のいずれを用いるべきか？

## 7. 後天性 von Willebrand 症候群

- 7-1. 後天性 von Willebrand 症候群の概要
- 7-2. 後天性 von Willebrand 症候群の基礎疾患
- 7-3. 後天性 von Willebrand 症候群の病態

## 8. 後天性 von Willebrand 症候群の診断

- 8-1. 診断のための臨床検査
- 8-2. 確定診断
- 8-3. 補助的検査

## 9. 後天性 von Willebrand 症候群の治療

- 9-1. 止血治療
- 9-2. 基礎疾患別の病態と治療指針
  - 9-2-1. リンパ増殖性疾患
  - 9-2-2. 骨髄増殖性腫瘍
  - 9-2-3. 非血液腫瘍
  - 9-2-4. 自己免疫疾患
  - 9-2-5. 心血管障害
    - FQ2. aVWS 合併症例の心血管障害の手術において、出血を防止するために DDAVP の投与、あるいは新鮮凍結血漿やクリオプレシビテート、VWF 含有濃縮製剤による補充療法を実施すべきか？

## 10. おわりに

## クリニカルクエスチョン一覧

クリニカルクエスチョン (CQ)	推奨文	推奨度	エビデンスレベル	参照頁
<b>von Willebrand 病の診断</b>				
出血評価ツール (BAT) はどのような場合に適応すべきか？	出血症状の有無を明確にする必要がある場合や、詳細な止血機能検査をする必要性の有無を判断する場合、その判断材料として BAT を使用する。	1	B	
von Willebrand 因子 (VWF) レベル (VWF 活性または VWF 抗原量) が 30 ~ 50% の境界領域の場合には、出血予防や止血治療が必要か？	明確な出血傾向を持ち、VWF レベル 30 ~ 50% に低下しているが、VWF の質的異常はなく、遺伝子解析による確定診断が得られていない場合は、von Willebrand 病 (VWD) ではなく、VWF の低下による出血リスクを持つ“低 VWF 血症”として扱うこととし、必要に応じて出血予防・止血治療を行う。	1	B	
<b>von Willebrand 病の治療</b>				
VWF 含有濃縮製剤による補充療法を実施する場合の製剤の選択は？	VWF 含有濃縮製剤の選択について、本ガイドラインではエビデンスに基づく推奨を提示することはできない。	—	—	
VWF 含有濃縮製剤による止血治療中のモニタリングは、第 VIII 因子 (FVIII) 活性と VWF 活性のどちらを目安とするのか？	止血治療中は VWF 活性と FVIII 活性の両方を定期的に測定する必要があるが、基本的なモニタリングには FVIII 活性を用い、VWF 活性を随時参照する。	1	B	
VWF 含有濃縮製剤の定期補充療法の適応は？	生命や将来の activity of daily living (ADL) に影響を及ぼす可能性のある出血を繰り返す症例に対しては、予後並びに患者の生活の質 (Quality of life: QOL) の改善を目的に、症状に応じて VWF 含有濃縮製剤の投与量、投与頻度を調節しながら定期補充療法を実施する。	1	B	
<b>von Willebrand 病女性の管理</b>				
将来妊娠を希望するが、ホルモン療法を希望しない VWD 女性の過多月経の薬物治療は何を選択すべきか？	妊娠を希望するが、ホルモン療法を希望しない VWD 女性の過多月経の薬物治療は、まずトラネキサム酸の内服治療を実施し、効果が不十分な際には VWF 含有濃縮製剤の在宅自己注射療法を考慮する。	1	B	
VWD 女性の分娩時の止血管理に必要な因子活性はどのくらいか？	VWD 女性の分娩時の止血管理に必要な VWF 活性、FVIII 活性は最低 50% (血小板数は 5 万 $\mu\text{L}$ 以上) とするが、これらの値は健常女性の分娩時と比較してかなり低値であることに留意し、必要に応じて止血治療を開始、あるいは追加する。帝王切開の場合には、手術前の VWF 活性および FVIII 活性が 50% 以上でも、術中の FVIII 活性を 80 ~ 120% に維持する。	1	B	
VWD 女性の妊娠・分娩時の止血管理には DDAVP と VWF 含有濃縮製剤のいずれを用いるべきか？	妊娠・分娩時の止血管理は、DDAVP への反応性にかかわらず、VWF 含有濃縮製剤を使用する。	1	A	
<b>後天性 von Willebrand 症候群の治療</b>				
aVWS 合併症例の心血管障害の手術において、出血を防止するために DDAVP の投与、あるいは新鮮凍結血漿やクリオプレシピテート、VWF 含有濃縮製剤による補充療法を実施すべきか？	手術時の出血防止のために VWF の補充を実施すべきかについては、十分なエビデンスがなく、本ガイドラインでは推奨を示すことはできない。	—	—	

## 略号一覧

ADAM10	a disintegrin and metalloproteinase domain-containing protein 10
ADAMTS13	a disintegrin-like and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motifs 13
ADAM17	a disintegrin and metalloproteinase domain-containing protein 17
ADL	activity of daily living (日常生活動作)
APTT	activated partial thromboplastin time (活性化部分トロンボプラスチン時間)
aVWS	acquired von Willebrand syndrome (後天性 von Willebrand 症候群)
BAT	bleeding assessment tool (出血評価ツール)
CML	chronic myelogenous leukemia (慢性骨髄性白血病)
CQ	clinical question
D&C	dilatation and curettage (子宮頸管拡張と子宮内搔爬術)
DDAVP	1-deamino-8-D-arginine vasopressin (酢酸デスマプレシン)
DVT	deep vein thrombosis (深部静脈血栓症)
ECMO	extracorporeal membrane oxygenation (機械的補助循環)
ELISA	enzyme-linked immuno-sorbent assay
ET	essential thrombocytosis (本態性血小板血症)
FQ	future research question
FVIII	factor VIII (凝固第 VIII 因子)
FVIII:AG	factor VIII-related antigen (第 VIII 因子関連抗原)
GPIb	glycoprotein 1b
HSIPA	high shear-induced platelet aggregation (高ずり応力惹起性血小板凝集)
IR	incremental recovery (上昇回収率)
ISTH	International society on thrombosis and haemostasis (国際血栓止血学会)
ITI	immune tolerance induction (免疫寛容療法)
IVIG	intravenous immunoglobulin (免疫グロブリン大量療法)
LEP 製剤	low dose estrogen-progestin 製剤
LNG-IUS	levonorgestrel-releasing intrauterine system (レボノルゲストレル放出子宮内システム)
LRP1	low-density lipoprotein receptorrelated protein 1 (リポタンパク質受容体1)
MF	myelofibrosis (骨髄線維症)
OC	oral contraception (経口避妊薬)
PBAC	pictorial blood loss assessment chart
PCPS	percutaneous cardiopulmonary support (経皮的心肺補助装置)

pdVWF/FVIII 製剤	plasma-derived von Willebrand factor/factor VIII 製剤 (ヒト血漿由来 VWF 含有第 VIII 因子製剤)
PK	pharmacokinetics (薬物動態)
pseudo VWD	pseudo (platelet-type)-von Willebrand disease (血小板型 VWD)
PT	prothrombin time (プロトロンビン時間)
PTE	pulmonary thromboembolism (肺血栓塞栓症)
PV	polycythemia vera (真性多血症)
QOL	Quality of life (生活の質)
rFVIII 製剤	recombinant factor VIII 製剤 (遺伝子組換え FVIII 製剤)
RIPA	ristocetin-induced platelet agglutination (リストセチン惹起性血小板凝集)
rVWF 製剤	recombinant von Willebrand factor 製剤 (遺伝子組換え VWF 製剤)
SLE	systemic lupus erythematosus (全身性エリテマトーデス)
SNP	single nucleotide polymorphism
TMA	thrombotic microangiopathy (血栓性微小血管障害)
t-PA	tissue-type plasminogen activator (組織型プラスミノゲンアクチベーター)
TTP	thrombotic thrombocytopenic purpura (血栓性血小板減少性紫斑病)
VWD	von Willebrand disease (von Willebrand 病)
VWF	von Willebrand factor (von Willebrand 因子)
VWF:CB	von Willebrand factor collagen binding activity (von Willebrand 因子コラーゲン結合能)
VWF:GPIbM	von Willebrand factor glycoprotein 1b mutant activity (glycoprotein 1b mutant を利用する VWF の glycoprotein 1b 結合活性)
VWF:RC <sub>o</sub>	von Willebrand factor ristocetin cofactor activity (VWF リストセチンコファクター活性 = VWF 活性)
VWF:pp	von Willebrand factor propeptide (von Willebrand 因子プロペプチド)
VWF レベル	(von Willebrand factor 活性または von Willebrand factor 抗原量)
VWF 活性	von Willebrand factor ristocetin cofactor activity (VWF リストセチンコファクター活性)
VWF 抗原量	von Willebrand factor antigen (von Willebrand 因子抗原量)
WPB	Weibel-Palade body (ワイベル・パラデー小体)
Low VWF levels	low von Willebrand factor levels (低 VWF 血症)

## 1. はじめに

von Willebrand 因子 (VWF) は止血機構において、血小板粘着作用と凝固第 VIII 因子 (FVIII) のキャリア蛋白という 2 つの重要な役割を担う蛋白であり、VWF が量的に欠乏する場合、あるいは質的な異常がある場合には、さまざまな出血症状をきたす。

VWF の量的欠乏・質的異常の原因が、さまざまな遺伝子 (VWF の遺伝子とは限らない) の変異に基づく場合は (先天性) von Willebrand 病 (VWD) と呼ばれ、VWF に対する自己抗体や大動脈弁狭窄症、あるいは血液疾患など、さまざまな基礎疾患によって二次的 (後天的) に VWF が減少する場合は、後天性 von Willebrand 症候群 (aVWS) と呼ばれる。

本稿では、先に VWF と VWD の概要 (3 章)、診断 (4 章)、治療 (5 章)、VWD 女性の管理 (6 章) について述べた後に、aVWS の概要 (7 章)、診断 (8 章) 治療 (9 章) について取り扱うこととする。

## 2. 本ガイドラインの概要

### 2-1. 目的

本ガイドラインは、本邦における VWD 患者の診断を推進し、適切で効果的な治療が可能となるよう、VWF および VWD に関する体系的な解説、および本疾患の診断・治療に関する現時点での推奨を提示することによって、患者の生活の質の向上と予後の延長をめざすことを目的とする。

### 2-2. 本ガイドラインの適応が想定される対象者、および想定される利用対象者

本ガイドラインの適応が想定される対象者は、(先天性) VWD および後天性 von Willebrand 症候群 (aVWS) が疑われる患者、および診断された患者である。また、本ガイドラインの利用対象者は、これらの疾患の診療に携わる医師を始め、看護師や薬剤師などすべての医療従事者である。

### 2-3. 利用上の注意

本ガイドラインは、VWF および VWD・aVWS に関する解説と、現在における標準的な診断方法、治療方法を示した資料である。VWD・aVWS に関する情報をできるだけ詳しく網羅して記述しているため、全文を熟読するには時間を要する。そこで、本ガイドラインでは、VWD の診断 (4 章)、治療 (5 章)、VWD 女性の管理 (6 章)、aVWS の概要 (7 章) の冒頭には各章の要旨をまとめて記載している。急を要する場合には、必要な部分の要旨と先に記載した Clinical Question (CQ)、および Future research question (FQ) をまず参照することにより、診断と治療に関する最低限の理解が得られると考えている。

なお、VWD・aVWS は、患者の病状や重症度、治療反応性などあらゆる面で個人差が非常に大きい上、その治療に関わる医療従事者が所属する医療施設の体制、診療科もまたさまざまである。そして、診療方針は個々の患者ごとに、医療従事者と患者の話し合いで決定していくべきものである。したがって本ガイドラインは患者に提供する医療を強制したり、医療従事者の裁量権を制限したりするものではない。診療結果についての責任は直接の診療担当者に帰属するものであり、日本血栓止血学会および本ガイドラインの作成に関わる各種委員は一切の責任を負わない。

### 2-4. 作成委員

以下に本ガイドラインの作成委員を示す。

### 作成委員長

日笠 聡（兵庫医科大学 呼吸器・血液内科）

### 日本血栓止血学会 VWD/TMA 部会作成委員

野上恵嗣（奈良県立医科大学 小児科）

堀内久徳（東北大学加齢医学研究所 基礎加齢研究分野）

松井太衛（藤田医科大学医療科学部 臨床検査学科）

松下 正（名古屋大学医学部附属病院 輸血部）

毛利 博（藤枝市立総合病院）

### 部会外委員

高橋芳右（新潟県立加茂病院）

金子 誠（三井記念病院 臨床検査部）

藤井輝久（広島大学病院 輸血部）

### 外部委員

リウマチ領域 渥美達也（北海道大学大学院医学研究院 免疫・代謝内科）

小児科領域 石黒 精（国立成育医療研究センター 小児がんセンター 血液内科）

動脈硬化領域 森下英理子（金沢大学大学院 医薬保健学 総合研究科保健学専攻病態検査学講座）

## 2-5. 作成方法

日本血栓止血学会は同学術標準化委員会所属の von Willebrand 病／血栓性微小血管障害（VWD/TMA）部会の申請を受け、von Willebrand 病の診療ガイドライン作成委員会を設立した。構成メンバーは VWD/TMA 部会の 6 名の委員に加え、VWD/TMA 部会以外から 3 名の学会内部委員および 3 名の外部委員（リウマチ領域、小児科領域、動脈硬化領域）が選任された。

VWD は、患者数は多いものの、比較的出血症状が軽度な症例が多く、致死的な疾患ではないことから、出血の治療目的に VWD の治療担当医を受診する以外に、他の合併疾患の治療のために VWD に詳しくない医師の診療を必要とする場合がしばしば発生する。そして、その一部には止血管理が必要な観血的処置や検査が必要になる。しかしながら、類縁疾患である血友病と比較し、書籍や雑誌、製薬企業が作成するパンフレットやツール、Web サイト、あるいは患者会の活動などに乏しく、VWD に関するまとまった情報を収集しにくい背景がある。したがって、本ガイドラインは一般臨床医から血栓・止血領域の診療を担当する医師、あるいは専門とする医師まで、VWD について詳細に理解し、診療に役立てることができるよう、本疾患に関する情報をできるだけ詳しく網羅して記述する方針とした。

作成は Minds の診療ガイドライン作成の手引き 2017 に準じ、複数の診療オプションが存在し、いずれかの診療オプションを推奨することで患者アウトカムの改善が期待できる重要臨床課題について、Clinical Question (CQ) を設定し、システマティックレビューを行い、エビデンスを収集した。そして、それらの研究の質や結果を考慮し、血栓・止血領域に精通した医師からなるガイドライン作成委員・協力者のオピニオンや、日本の保険適用などの現状を加味した上で、委員会での協議により推奨度を設定した。CQ のうち、適切な論文が検索されなかった場合、または検索されたすべての論文の質が高くなかった場合など、将来的な研究が必要と判断される場合は、Future research question (FQ) として記載した。

文献検索は、各 CQ におけるキーワードを基に、PubMed および医学中央雑誌を用いて一次資料の網羅的文献検索を行うと共に、ハンドサーチによる検索も行った。検索した文献を吟味し、海外の既存のガイドラインなども活用して、各 CQ に対する解説を作成した。

表1 文献のエビデンスレベル

エビデンスレベル	研究方法
I	システマティックレビュー／メタアナリシス
II	1つ以上のランダム化比較試験
III	非ランダム化比較試験
IV	分析疫学的研究（コホート研究や症例対照研究）
V	記述研究（症例報告や症例集積研究）
VI	専門委員会や専門家個人の意見

表2 CQにおけるエビデンス総体の強さおよび推奨の強さ

エビデンス総体の強さ	定義
A（強）	効果の推定値に強く確信がある
B（中）	効果の推定値に中程度の確信がある
C（弱）	効果の推定値に対する確信は限定的である
D（とても弱い）	効果の推定値がほとんど確信できない
推奨の強さ	エビデンスの確実性
1（強い）	強い～中程度
2（弱い）	弱い～非常に弱い

CQに用いたエビデンスについては、表1を用いて評価し、エビデンス総体については表2に基づき評価した。表1、表2はMinds診療ガイドライン作成マニュアル2017 ([https://minds.jcqhc.or.jp/docs/minds/guideline/pdf/manual\\_all\\_2017.pdf](https://minds.jcqhc.or.jp/docs/minds/guideline/pdf/manual_all_2017.pdf))を参考に作成した。

以上の方針および手順により、まずVWD/TMA部会の6名の委員で原稿を作成した。

## 2-6. 公聴会（医療者からの情報収集）と外部評価

VWD/TMA部会の作成委員で作成した原稿は、まず作成委員以外のVWD/TMA部会委員および、VWD診療の経験豊富な小児科医、内科医、産婦人科医などの作成協力者の意見に基づいて一部修正された後、VWD/TMA部会以外の学会内部委員の評価を受け、それに基づいて修正された。

さらにその後、本ガイドラインの様々な臨床現場への適用可能性などを客観的に評価するために、本疾患に関連する学会から推薦を受けた外部委員による独立した評価が行われ、その評価を元に最終案を作成した。

## 2-7. 資金および作成者の利益相反（COI）について

本ガイドラインは日本血栓止血学会の経済的支援を受けて作成したが、それ以外に各種助成金や研究費などの外部資金は一切受け入れていない。作成委員会の委員長および委員はすべて、日本血栓止血学会のCOI委員会の規定に基づき利益相反についての申告を行い、その適格性について審査を受け承認された。

## 2-8. ガイドライン改訂について

本ガイドラインは、本邦におけるVWDの診療に関して、初めて作成されたガイドラインであり、今後の新たな知見によって、適時修正・改定を行っていく予定である。

### 3. von Willebrand 病の概要

VWD は、大部分が常染色体顕性（優性）遺伝、一部が常染色体潜性（劣性）遺伝により伝播する<sup>1</sup>。その名は、1926年に Erik Adolf von Willebrand によって、北欧の Åland 諸島で血族結婚を繰り返す家系に認められる先天性出血性素因として最初に報告されたことに由来する<sup>2</sup>。この報告では、患者には血友病にみられる関節内出血がほとんどないことや、血小板数正常、出血時間延長、常染色体顕性（優性）遺伝で女性にも発症する、などの VWD の特徴が明らかにされている。

1950年代前半には、出血時間の延長と FVIII 活性の部分低下を示す出血性疾患が複数の研究者から報告され<sup>3,4</sup>、Åland 諸島の症例も同一の疾患であることが確認された。

1957年、Nilsson らによって、FVIII を欠く血友病 A 患者の血漿や血漿分画を VWD 患者に輸血すると、患者血漿中の FVIII 活性が上昇し出血時間も短縮することが報告された<sup>5</sup>。この報告によって、VWD での出血時間延長の原因は、FVIII とは異なる未同定の抗出血因子であることが提唱され、以降 VWD という病名が広く使用されるようになった。

1965年に血漿からクリオ沈殿とクリオ上清の分離技術が確立した<sup>6</sup>後、1970年代には FVIII の分画方法が確立し、この分画に VWD の血小板粘着能を補正する作用があることが見いだされた。この作用を持つ蛋白は、Zimmerman らによって FVIII 蛋白とは免疫学的には異なることが示されたが<sup>7</sup>、両者は常に挙動をとともにすることから、これらが同一分子上に存在するのか、あるいは異なる 2 分子が結合しているのかは不明であった。このため、この蛋白は長らく第 VIII 因子関連抗原 (FVIII:R:AG) と呼ばれることになったが、FVIII と VWF の cDNA のクローニングにより、両者が異なった蛋白であることが明確になった。その後 1986年に FVIII:R:AG の名称は正式に廃止され、VWF が正式な名称となった<sup>8</sup>。

VWD は遺伝性出血性疾患の中では最も頻度が高い疾患であり、その推定頻度は 1 万人あたり 100 人と報告されている<sup>1</sup>。しかしながら症状がほとんどない症例も多いため、出血症状を呈する症例はその中の約 1%（1 万人に 1 人）程度と考えられている。令和元年度の血液凝固異常症全国調査報告書によると、わが国の VWD 患者の数は 1363 名と報告されている<sup>9</sup>が、実際には未診断例が多いものと推測される。

#### 3-1. von Willebrand 因子

##### 3-1-1. von Willebrand 因子の合成とクリアランス

VWF の遺伝子は、12 番染色体短腕の先端近く（12p13.3）にあり、52 エクソンを含み全長 178 kb に及んでいる。エクソンは 40 bp から 1379 bp の大きさであるが、イントロンは 97 bp から 19.9 kbp と多岐にわたる。1 番から 17 番目のエクソンはシグナルペプチド（22 残基）とプロペプチド（741 残基）をコードし、18 番から 52 番のエクソンは VWF の成熟サブユニット（2050 残基）と 3' 非翻訳領域をコードしている（図 1）。

遺伝子内には繰り返し配列が多く、14 カ所の Alu 配列（制限酵素の Alu 切断される繰り返し配列の一種）を含む。上流には TATA box や CCAAT 配列などのプロモーター配列のほか転写調節領域には single nucleotide polymorphism (SNP) が見られるが発現量との関連はまだ不明である。エクソン 23 番から 34 番にあたる遺伝子 (A ドメインに相当する) と 3% しか違わない配列が、翻訳されない偽遺伝子として 22 番染色体に存在する。

VWF の血中濃度は約 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$  で、ほとんどの血漿タンパク質が合成される肝臓ではなく、約 80% が血管内皮細胞で合成され、残りは骨髄巨核球で合成される。

VWF は、まず 2813 アミノ酸残基の巨大な前駆体として合成され、そこから 22 残基のシグナル配列が除かれて小胞体に入る。VWF は、Cys 残基に富み（8.3%）、ほとんどがサブユニット内の SS 結合に関わるが、一部はサブユニット間の SS 結合に関与する。前駆体 VWF は小胞体で C 末端側にある 3 つの Cys 間で SS 結合を作りダイマーとなる（図 2）。

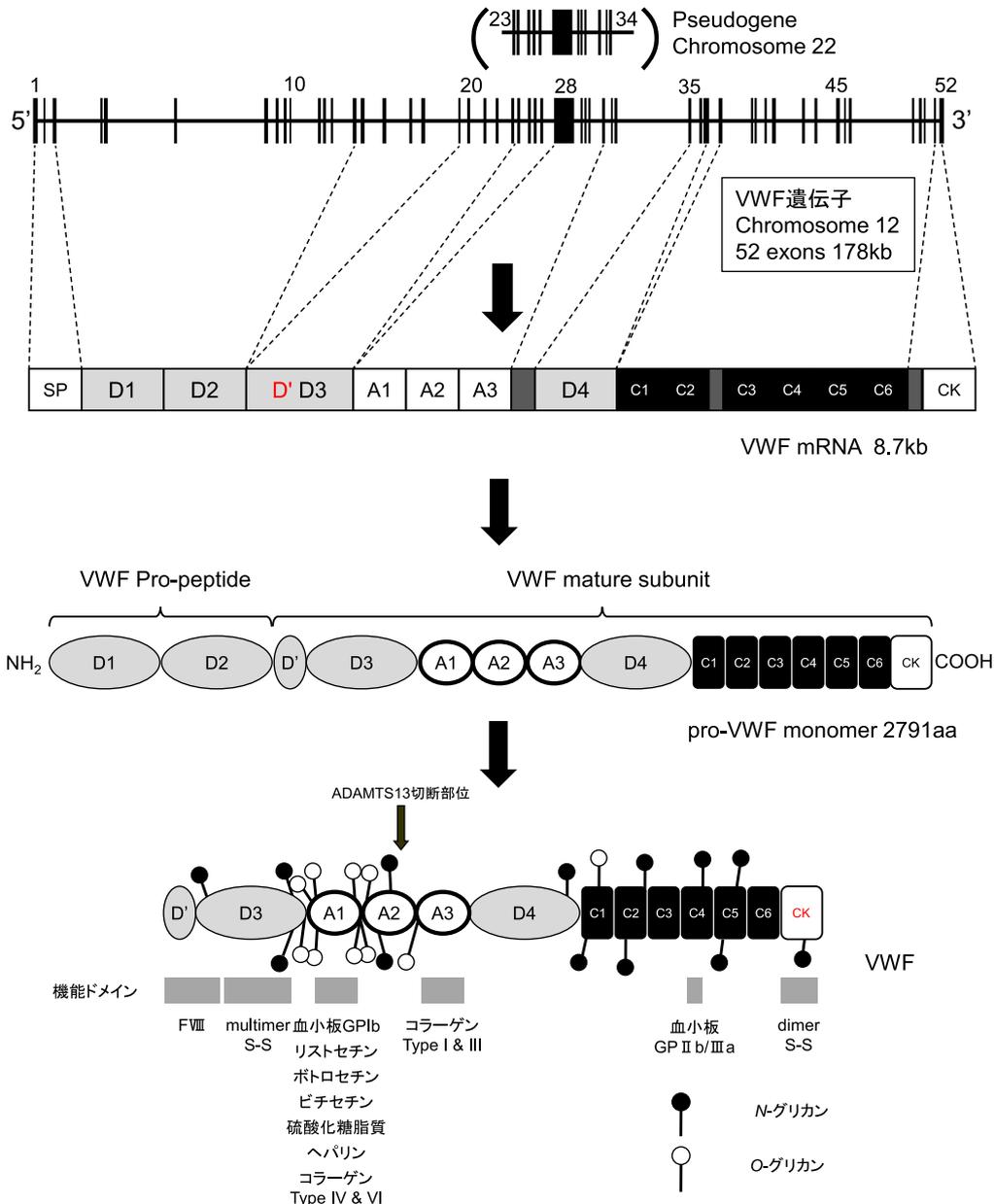


図1 VWF 遺伝子と VWF のドメイン構造

ゴルジ体に入ると、VWF 前駆体ダイマーは furin によって 741 残基のプロペプチドが切断されるが、プロペプチドは切断された後も VWF のサブユニットに非共有結合したまま残存し、VWF 前駆体ダイマーが N 末端側の 4 つの Cys 間で SS 結合を作りマルチマーとなっていく。マルチマー形成にはプロペプチドが必須で、ゴルジ体の酸性条件下で SS 結合の形成を導く分子シャペロンとして機能する。こうして成熟サブユニットが N 末端同士 (head to head)、C 末端同士 (tail to tail) の SS 結合によって 80 個程度が連なり 1 本鎖の超高分子量マルチマーを形成する。

内皮細胞由来の VWF は巨大な VWF マルチマーがらせん状 (管状) 構造を形成して、容積として 100 分の 1 以下にコンパクトになり、プロペプチドと共にワイベル・パラデー小体 (WPB: Weibel-Palade body) 内に貯蔵される。WPB 内の VWF は構成的に、あるいは刺激に応答して WPB からエクソサイトーシスされ、VWF

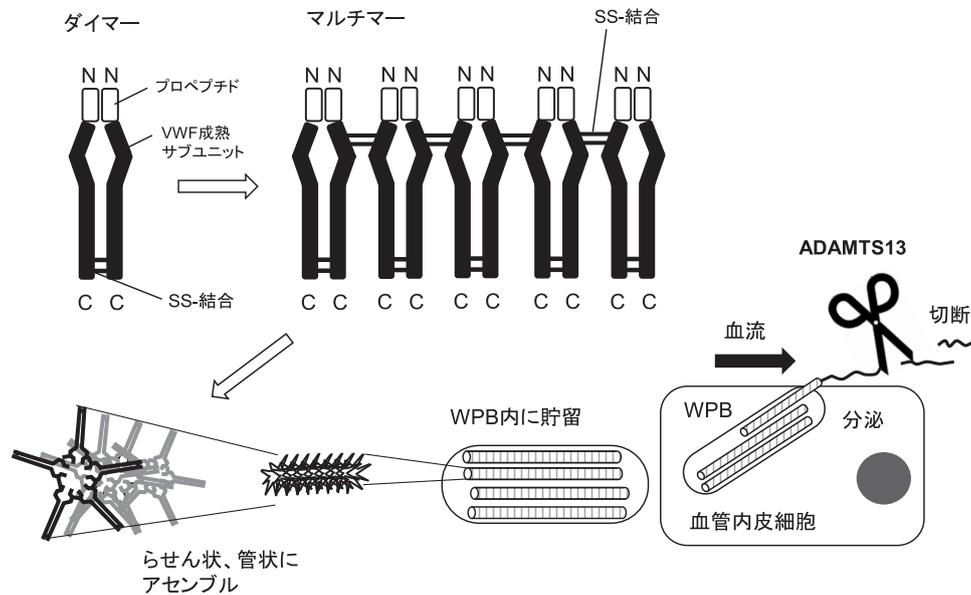


図2 VWFの合成

から解離したプロペプチド(VWF:pp)とともに血中に放出される。この分泌過程にはいくつかモデルがあるが、折りたたまれたVWFマルチマーが縄ばしごが展開するように血流中に引き出され、糸状になって血管内皮細胞表面に伸展した画像が報告されている<sup>10</sup>。

一方、巨核球由来のVWFは血小板の $\alpha$ 顆粒に貯蔵され、血小板の活性化に伴い血中に放出される。

流血中でずり応力によって伸展されたVWFは、その切断酵素である a disintegrin-like and metalloproteinase with thrombospondin Type 1 motifs 13 (ADAMTS13) によって切断され、マルチマーの分子量が次第に小さくなっていくが、ずり応力の働かない大血管ではVWFは再び折りたたまれて切断を受けなくなるため、血液中には分子量50万から数百万まで、さまざまな大きさのマルチマーが循環している。

VWFの血中半減期は約16時間であり、肝臓や脾臓でクリアランスされる。血中VWFの受容体としてはマクロファージのリポタンパク質受容体1 (LRP1) やシアル酸残基を認識するSiglec-5、肝臓の類洞内皮細胞表面に存在するCLEC4Mなどが候補として考えられている(ほかの未知の受容体も否定できない)。また、多くの血漿糖タンパク質のクリアランスと同様に、シアル酸がはずれたVWFは、肝細胞やマクロファージのアシアロ糖タンパク質受容体が認識すると考えられる。

VWFの血中濃度はABO血液型に相関することが知られ、血液型O型では他のA、B、AB型よりも血中VWF活性およびVWF抗原量は約25%低い傾向にある<sup>11</sup>。さらに遺伝子型がヘテロのAOとBO型ではホモのAA型、BB型に比べてそれぞれVWFレベルが低くなる傾向が見られ、ABO血液型を持たないBombey型ではVWFレベルはO型よりもさらに低い。

血液型に関連してO型以外の血液型では、O型に比べて血栓症や動脈塞栓症になりやすい傾向が報告されているが、その一因としてO型ではVWFレベルが低いことが関連していると思われる<sup>12-14</sup>。VWFには血液型糖鎖が存在しており、O型では、A、B型に比べて糖が1つ少なく、糖鎖が短くなることから分解酵素に対する感受性が微妙に上がると予想される<sup>15-17</sup>。

O型でVWFの血中濃度が低くなる1つ理由として、VWFのA2ドメインに2本のNグリカンがあることから(図1)、血液型糖鎖構造の違いがVWFのADAMTS13感受性に影響を与え、クリアランスにも関与すると考えられている<sup>18,19</sup>。

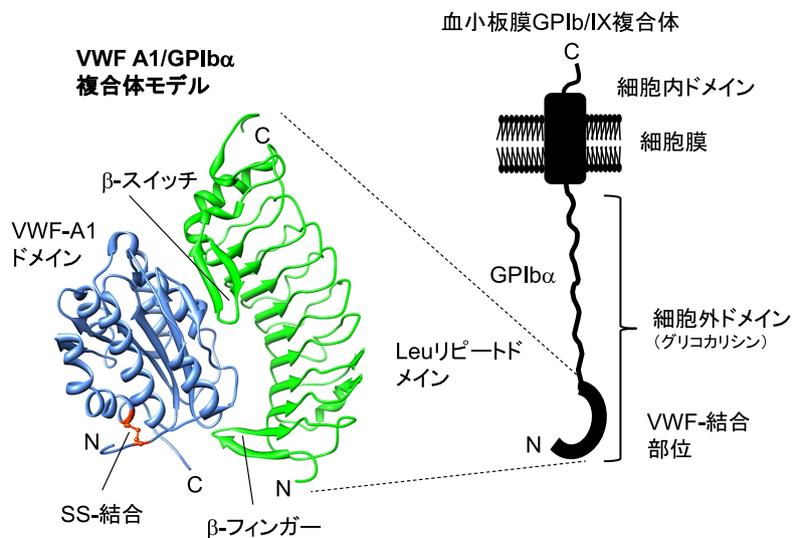


図3 VWF-A1 ドメインと血小板膜 GPIIb/IIIa 複合体の結合部位の構造

### 3-1-2. von Willebrand 因子の構造と機能

VWF 成熟サブユニットは、アミノ酸配列の内部ホモロジーから、A, B, C, D で表されたドメイン構造が従来使われてきた。その後、電顕観察とアミノ酸配列の再検討を基に、B, C ドメインを C ドメインの繰り返しとして A, C, D で表されるドメイン構造が新たに提示された (図 1)。

A ドメインは 3 つあり、いずれも中央に 6 本の  $\beta$  シートをはさんでその外側を 5 ~ 6 本の  $\alpha$  ヘリックスが取り囲んだハンバーガー様の立体構造 (ロスマン・フォールド) を持つ (図 3)。A ドメインでは際立って Cys 残基が少ないが、A2 を除いて A1 と A3 ではドメインの基部 (N 末端と C 末端付近) で SS 結合して比較的安定な構造を形成する。A1 ドメインには血小板 glycoprotein 1b (GPIIb)  $\alpha$  との結合サイトが存在する。また、*in vitro* で血小板凝集を惹起する VWF コファクターであるリストセチンやヘビ毒由来タンパク質 (ボトロセチン, ピチセチン) なども A1 ドメインに結合する。その他、硫酸化糖脂質やヘパリン, VI 型コラーゲンの結合サイトも A1 に存在する。

A1 ドメインでは N 末端側と C 末端側に O-グリカンが 4 本ずつ結合しており特徴的な糖鎖クラスターを形成している。A1 ドメインの一部の塩基性アミノ酸残基と GPIIb  $\alpha$  側の近接する酸性残基が両者の相互作用に重要である。この他、GPIIb  $\alpha$  の N 末端の  $\beta$  フィンガーが A1 ドメインの基部と相互作用する (図 3)。また、GPIIb  $\alpha$  のループ部分は A1 との接触の際に  $\beta$  シートを形成し ( $\beta$  スイッチ)、A1 ドメインの  $\beta$  シートと水素結合する。A1 ドメインの基部は普段は O-グリカンのクラスターによって保護され、GPIIb  $\alpha$  の  $\beta$  フィンガーのひっかかりができない。

VWF が血管内皮下組織に固相化されるとずり応力によってこれらの接触面が露出し、静電的な相互作用と水素結合を介して、血小板の捕捉が起こると考えられる。もう一方の GPIIb/IIIa 結合サイトはインテグリンの認識配列である Arg-Gly-Asp (RGD) 配列であり、こちらは常に露出している。しかし、血小板の GPIIb/IIIa は不活性な立体構造をとっており、活性化にともなって構造を変化させてリガンドとの結合能を発現する。

このように、VWF-GPIIb 間の相互作用は、VWF 側の立体構造変化に依存し、VWF と GPIIb/IIIa 間の相互作用は GPIIb/IIIa 側の立体構造変化に依存している。VWF-GPIIb 間の結合を惹起する非生理的な補助因子として抗生物質由来のリストセチンが汎用されるが、陽性荷電のリストセチンは、A1 ドメインのヒンジ部の Pro 残基や酸性アミノ酸、O-グリカンクラスターのシアル酸残基などと結合し、同様にシアル酸に富む GPIIb とも結

合して中和し両者間を架橋すると考えられている。また、ヘビ毒より精製されたボトロセチンは、A1ドメインに結合し、VWF-ボトロセチン複合体がさらにGPIb結合面を提供することで両者間の親和性が高まり血小板凝集が惹起される。

A2ドメインにはVWFの生理的切断酵素であるADAMTS13の切断部位が含まれている(図1)。ADAMTS13はA2ドメイン内のTyr1605-Met1606間を特異的に切断するが、この部位は $\beta$ シート上にありA2ドメイン内部に埋没している。A2ドメインにはCys残基がなくドメインの基部を閉じるSS結合ができないため、VWFがずり応力を受けるとA2ドメインはほどけて伸展し切断部位が露出するようになり、ADAMTS13によって切断される(図2)。

A3ドメインは、I型、III型コラーゲンに対する結合サイトである。VWFは出血部位の内皮下組織に結合するが、このときA3ドメインは露出した内皮下組織のコラーゲンとの主要な結合サイトとなり、損傷部位に固相化される。

Dドメインはプロペプチド中に2つ(D1, D2)と成熟サブユニットのN末端側に2つ(D', D3)、そしてAドメインとCドメインの間に1つ(D4)存在する。D1, D2は切断後もD', D3ドメインと相互作用し、GPIbとの結合を低下させるようにはたらく。成熟サブユニットのN末端側(D', D3ドメイン)にFVIIIの結合サイトが存在する。

FVIIIの結合はVWFのプロペプチドの切断によって可能になり、VWFは50サブユニットあたり、約1分子のFVIIIを結合する。血管内皮細胞のWPBにFVIIIも存在するという観察結果から、WPB形成時にはFVIIIはVWFに結合した状態で存在している可能性もある。この場合、血管損傷部位に粘着したVWFを介してFVIIIは局所的に遊離され、血小板膜のリン脂質上で活性化され凝固系を加速する。前述したマルチマー形成時のサブユニット間のSS結合には、D3ドメインの4つのCys残基が関与している。

Cドメインは6つ並んでおり、電顕ではちょうど花の茎の部分のように見える。SS結合に富み、リジッドな軸構造を作っている。このうちC4ドメインに前述の血小板GPIIb/IIIaと結合するRGD配列が存在している。

C末端にはCys knot(CKあるいはCTCK)と呼ばれるドメインが存在し、サブユニットがダイマーを形成する際のSS結合に重要である。CKドメインには7つの $\beta$ 構造が含まれ、8つのCysはサブユニット内で4つのSS結合を形成している。3つのCysは、サブユニット間でSS結合を形成し、C末端をクロスした形で連結して電顕ではエビの尻尾のように見える。この結合によってサブユニット間が強固になり、血流や還元にも切れにくい非常に丈夫な構造となっている。

VWFは約15%の比較的多量の糖鎖を含む糖タンパク質であり、サブユニットあたり13本のN-グリカンと10本のO-グリカンを持つ(図2)。VWFの糖鎖は90%以上がシアリル化され負電荷に富んでいる。特にO-グリカンはほぼすべて末端にシアル酸残基を持つ。*in vitro*では、シアル酸を除去したアシアロVWFではGPIbとの結合が増強されることから、A1ドメインのO-グリカンクラスターはGPIbとの相互作用を抑制していると考えられる。一方、N-グリカンはサブユニット全体にわたって分布し、正常なVWFの合成と分泌にも関与している。

VWFのユニークな特徴としてN-グリカンの約13%、O-グリカンの約1%にABO血液型糖鎖が付加されている。糖鎖の付加は合成する細胞に依存しており、血小板由来のVWFは血管内皮細胞由来のVWFと比べてシアル酸含有量が約50%低く、血液型糖鎖もH型糖鎖のみしか見出されない。したがって、A型やB型の糖鎖の付加は血管内皮細胞で行われていると考えられる。血漿タンパク質の中で血液型を有するものはVWF以外ではFVIIIと一部の $\alpha_2$ マクログロブリンに限定されている。FVIIIの合成部位は諸説あるが、血管内皮細胞が有力となってきており、血液型の付加も考慮すると矛盾しない。

以上述べてきたように、VWFは多様な機能を持った分子であり、それぞれの機能を担う構造ドメインからなっている。さらに血漿タンパク質としては極めて珍しく血液型抗原を有しており、血中濃度は血液型と相関

する。VWFは何十にも連なったマルチマーとして循環し、ずり応力を受けて立体構造を変化させることで切断されたり、血小板との親和性を高めたりして血栓性を絶妙に調節している。一見するとVWFのような巨大な線維状分子は血流に適していないように思えるが、VWFは逆に血流を利用し、動的で環境に適応した構造と機能を備えたユニークな血漿糖タンパク質と言える。

### 3-1-3. von Willebrand 因子に関連する検査

前述のとおり、VWFはさまざまな機能を有するため、その量や活性の評価には複数の検査が用いられる<sup>1,20</sup>。

#### ① VWF 抗原量

ペルオキシダーゼ標識した抗VWF抗体を用いたサンドイッチ enzyme-linked immuno-sorbent assay (ELISA) で測定される。標準血漿中のVWF抗原量を100% (100 IU/dL) とし、検体のVWF抗原量を%で表す。

VWF抗原量の国際的な略号表記はVWF:Agであるが、非専門医にも理解しやすい表記とするため、本ガイドラインではこの略号は使用せず、VWF抗原量と表記することとする。また、単位も国際的にはIU/dLを使用することが多いが、わが国では多くの受託検査機関が%表記で結果を返却している状況から、本ガイドラインでは単位を%で表記することとする。

#### ② VWF 活性

##### 1) VWF リストセチンコファクター活性 (VWF:RCo)

抗生物質の一種であるリストセチンがVWFによるGP1b依存性血小板凝集を惹起することから、VWFの生物学的活性の一つとしてVWFリストセチンコファクター活性が測定される。過剰のリストセチンを含む被希釈検体で、ホルマリン固定化された正常固定化血小板の凝集を測定するもので、患者のVWFの異常を検出する検査方法である。最近では血小板凝集の感度および再現性の改善を目指した自動化測定が実施されている。

VWFの生物学的活性にはコラーゲン結合能やFVIII結合能など、VWFリストセチンコファクター活性以外の活性も測定可能だが、わが国で保険収載され、通常医療機関あるいは受託検査機関で実施可能なVWF活性はVWFリストセチンコファクター活性のみである。このため、本ガイドラインではVWFリストセチンコファクター活性をVWF活性と表記することとする。なお、VWFリストセチンコファクター活性の国際的な略号表記はVWF:RCoである。

また、単位も国際的にはIU/dLを使用することが多いが、わが国では多くの受託検査機関が%表記で結果を返却している状況から、本ガイドラインでは単位を%で表記することとする。

標準血漿中のVWF活性を100% (100 IU/dL) とし、標準血漿曲線からの標準比から検体のVWF活性を%で表す。

固定化血小板を用いる本検査法は、感度が悪く変動も大きいいため、VWF活性が非常に低い (< 20%) 症例や、VWFのリストセチンに対する感受性が低下する変異VWFを持つ症例では、正確な判定が困難となる<sup>21</sup>。このため欧米では、固定血小板の代わりに遺伝子組換え GPIIb $\alpha$  フラグメントを固相化したマイクロパーティクルを用いて、リストセチン存在下でVWFの結合をみるVWF:GPIIbRや、血小板型VWDに存在する複数のmutationを導入した遺伝子組換え GPIIbを固相化し、リストセチン非存在下でVWFの結合をみるVWF:GPIIbM (次項参照) などの自動化された測定法が一般的になっている<sup>21,22</sup>。

##### 2) GPIIb mutant を利用する VWF の GPIIb 結合活性 (VWF:GPIIbM)

VWF:GPIIbMは、リストセチン非存在下でもVWFに結合する過剰な機能を持つ変異GPIIbをマイクロパーティクルに固相化し、これとVWFとの結合をみる測定法である。

通常のVWF:RCoと比較して、固定化血小板のVWF結合能の影響、あるいはVWFのリストセチン感受性の影響を受けることなくVWF活性が測定可能であり、自動化も可能である。これまでの検討でVWF:RCoに比して、高い精度と検出感度を持つことが示されており<sup>22</sup>、今後わが国への導入が期待される。

#### ③ リストセチン惹起性血小板凝集 (ristocetin-induced platelet agglutination: RIPA)

RIPA は、VWF 活性と同様、VWF による GPIIb 依存性の血小板凝集活性を評価する検査である。患者から採取した多血小板血漿に 0.5 ～ 1.5 mg/mL のリストセチンを添加し、患者血小板の凝集の程度を血小板凝集計で評価するもので、VWF 活性とは異なり、患者の検体に含まれる血小板 GPIIb あるいは VWF のいずれかの異常を検出する検査方法である。

健常者では、通常 1.0 ～ 1.25 mg/mL 程度の濃度のリストセチン添加で、血小板凝集が惹起されるが、VWF 活性が高度に低下している場合は、より血小板凝集が惹起されない。ただし RIPA の感度は低く、VWF 活性の軽度低下の場合は、血小板凝集の異常は認められない。

逆に、0.5 ～ 0.7 mg/mL など通常で用いる濃度以下（Low-dose RIPA）では、通常血小板凝集は惹起されないが、VWF と GPIIb との結合が亢進している一部の VWD では、血小板凝集が惹起されるので、リストセチン 1.2 mg/mL での RIPA が惹起される場合は、Low-dose RIPA を確認する必要がある。

VWF に関連する他の血小板凝集検査としては、高いずれ応力を負荷して血小板凝集が惹起される程度を評価する高ずれ応力惹起性血小板凝集（HSIPA: high shear-induced platelet aggregation）もあるが、研究室レベルの検査であり、一般的には行われていない。

#### ④ FVIII 活性

通常、APTT を用いた凝固一段法によって測定する。標準血漿中の FVIII 活性を 100%（100 IU/dL）とし、検体の FVIII 活性を%で表す。

FVIII は VWF の存在下では半減期が 8 ～ 10 時間程度であるが、VWF の非存在下では FVIII の半減期は 2 時間以内へと著しく短縮する。このため、FVIII の血中半減期は VWF 抗原量レベルに正の相関を示し、VWF の低下する VWD では FVIII 活性も低下する。しかし、VWF 量、および VWF の FVIII 結合能が低下しない一部の VWD では FVIII 活性の低下が認められないものもある。

FVIII 活性の国際的な略号表記は FVIII:C であるが、非専門医にも理解しやすい表記とするため、本ガイドラインではこの略号は使用せず、FVIII 活性と表記することとする。また、単位も国際的には IU/dL を使用することが多いが、わが国では多くの受託検査機関が%表記で結果を返却している状況から、本ガイドラインでは単位を%で表記することとする。

#### ⑤ VWF マルチマー解析

SDS アガロースゲルを用いた電気泳動により、VWF のマルチマーを分離し、マルチマー構造を解析する。ウェスタンブロットによる方法が一般的であり、SDS-アガロース電気泳動したゲルをニトロセルロース膜に転写して、抗 VWF 抗体と標識二次抗体を作用させて VWF マルチマーを可視化する（図 4）<sup>23</sup>。健常者血漿中の VWF は、約 20 ～ 24 本のマルチマーバンドと、より高分子領域のバンドとしては分離しない部分からなる。分子量の少ない低分子量マルチマーほど早く泳動される。慣習的に、下（低分子量側）から 11 番目以上を高分子量マルチマーとして評価し、同一ゲルの健常者の血漿と比較してマルチマー全体の減少、高分子量マルチマーの欠損、あるいは健常者の血漿には見られない超高分子量 VWF マルチマーの有無を判定する。VWF マルチマー解析は、VWD の病型分類や血栓性血小板減少性紫斑病の診断に利用され、一部の受託検査機関で実施可能であるものの、現在わが国では保険収載されていない。

#### ⑥ その他

上記以外に VWF の機能であるコラーゲン結合能（VWF:CB）や FVIII 結合能などの活性測定や、VWF:pp の測定も可能であり、VWD の病型診断には有用である。ただし、これらの検査はいずれも研究室レベルの検査であり、一般的には行われていない。

VWF:CB は、プレートにコーティングしたコラーゲンに検体を添加し、コラーゲンに結合した VWF を標識抗体で検出する ELISA 法で、標準血漿中の VWF:CB を 100%（100 IU/dL）とし、検体のコラーゲン結合能を%で表す。

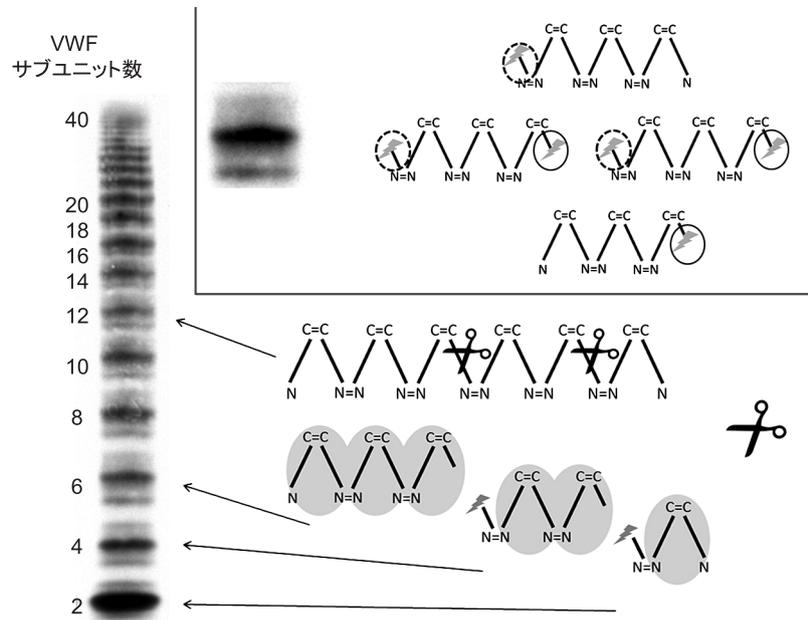


図4 正常血漿のVWF マルチマーと triplet 構造<sup>23)</sup>

正常血漿のVWF マルチマー解析では20個近くのバンドが確認される。

また、右上に示すように、高分子のマルチマーが6サブユニット（3ダイマー）ごとに切断された場合、一番上のVWFは左端の破線で囲まれた余分なアミノ酸切断断片がついているため、真ん中の6サブユニットより多少分子量が大きくなる。逆に、一番下のVWFは右端の実線で囲まれた部分のアミノ酸が欠損するため、6サブユニットより多少分子量が小さくなる。それ以外の分子は、破線と実線で囲まれた部分を両方持つため、分子量は6ダイマーで同じになる。同じサブユニット数にも関わらず分子量に差が出るため、マルチマーバンドは中央のメインバンドと、その上下に薄いサブバンドを構成することになる。この3本のバンドを総称してトリプレット (triplet) と呼ぶ。

FVIII 結合能は、プレートにコーティングした抗VWF抗体に結合した検体中のVWFから、内在性のFVIIIを剥離した後、遺伝子組換えFVIIIを反応させ、プレート上に結合しているVWF量と、そのVWFに結合しているFVIIIの量をそれぞれの標識抗体で検出し、その比率を算出する。

VWF:ppもVWF:Agと同様、抗VWF:pp抗体を用いたELISA法で測定される。VWF:ppは、成熟VWF1分子に1つの割合で合成され、VWFと共に血液中に放出される。VWFのクリアランスとは関係なく一定の速度（半減期2～3時間）で血中から消失するため、血中のVWF:ppとVWF:Agとの比は、VWFのクリアランスの増減を示す指標となる<sup>24)</sup>。

### 3-2. von Willebrand 病の病型分類

VWFの異常部位の違いにより、VWDにはさまざまな病型が存在し、それぞれ出血症状や他の随伴症状が異なる。1994年国際血栓止血学会（International Society on Thromb Haemost: ISTH）が提唱した病型分類<sup>25)</sup>ではVWF活性、VWF抗原量、マルチマー解析結果をもとに、VWDはType 1, 2, 3の3つの大きなカテゴリーに分けられる。

Type 1は質的に正常なVWFの（部分的）量的減少症、Type 2はVWFの質的な異常、Type 3は完全欠乏症であり、Type 1が最も多く、Type 3は極めてまれである。

Type 2にはVWFの量的な減少を伴うものと、伴わないものがあり、その質的（機能）異常の内容によって、2A, 2B, 2M, 2Nの4つの病型が存在する。これらのVWDの他に、類似の病態を呈する疾患として、血小

表3 フォン・ヴィレブランド病 (VWD) の病型分類と検査結果

	VWD 病型						血小板型 VWD (pseudo VWD)
	1	2A	2B	2M	2N	3	
病態	正常 VWF の量的減少	高分子マルチマーの分泌障害または ADAMTS13 による分解亢進	異常 VWF の血小板膜 GPIb への結合亢進による高分子マルチマーの消費	血小板膜 GPIb への結合能低下	FVIII の結合不全	VWF の完全欠損	異常血小板膜 GPIb の VWF への結合亢進による高分子マルチマーの消費
遺伝	常染色体顕性	常染色体顕性	常染色体顕性	常染色体顕性	常染色体顕性	常染色体顕性	常染色体顕性
PT	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常
APTT	正常～延長	正常～延長	正常～延長	正常～延長	正常～延長	延長	正常～延長
血小板数	正常	正常	正常～減少	正常	正常	正常	減少
出血時間	正常～延長	延長	延長	延長	正常	延長	延長
VWF: Ag*	低下～減少	低下～減少	低下～減少	低下～減少	正常～低下	欠如	低下～減少
VWF: RCo*	低下～減少	減少	減少	減少	正常～低下	欠如	減少
VWF: RCo/Ag比*	正常 (> 0.6)	低下 (< 0.6)	低下 (< 0.6)	低下～正常	正常 (> 0.6)	—	低下 (< 0.6)
FVIII: C*	正常～減少	正常～減少	正常～減少	正常～減少	減少	< 10%	正常～低下
RIPA	正常～低下	減少	亢進	減少	正常	欠如	亢進
VWF: マルチマーパターン正常	正常パターン (濃度低下)	高～中分子マルチマーの欠如	高分子マルチマーの欠如	正常	正常	欠如	高分子マルチマーの欠如
							

\* VWF: Ag, VWF:RCo, FVIII: C の値は、正常: > 50%, 低下: 30 ~ 50%, 減少 < 30%, 欠如 < 5% を目安とする

\*表では VWF:RCo/VWF:Ag 比の Cut off 値を 0.6 とし、これよりも大きい場合は VWF:RCo と VWF:Ag の乖離がなく、これよりも小さい場合は乖離があるものとして示しているが、実際には Cut off 値は各検査機関によって異なり、0.5 ~ 0.7 の範囲となる。

板側に異常があり、VWF が過剰に結合して VWF の消費性障害をきたす血小板型 VWD (VWF には異常を認めないため、正確には VWD には含まれない) もある。これらの詳細な病型診断のためには、VWF:CB, FVIII 結合能などの検査や遺伝子解析が必要になるが、これらの検査は一部の研究室でしか実施できない。

各 VWD の病型と各検査の所見を表 3 に示す<sup>1)</sup>。VWD の病型、最新の遺伝子変異情報などは U. Sheffield が運用する database <http://www.shef.ac.uk/vwf/> に詳しい。

### 3-2-1. Type 1

Type 1 は VWF が量的に欠乏するタイプと定義され、その原因は合成の低下、またはクリアランスの亢進である。一般的には常染色体顕性 (優性) 遺伝を示し、出血症状は軽度であることが多いため、未診断例も多い

と考えられる。

このタイプでは基本的に VWF マルチマー構成は正常で VWF 活性, VWF 抗原量は平等に低下しているため, VWF 活性/VWF 抗原量は約 1 ( $> 0.6$ ) となり, FVIII 活性も減少する。VWF マルチマー解析ではマルチマー構成に異常を認めないが, すべての大きさのマルチマーが均等に減少するため, 全体的にバンドが薄くなる。

おそらく 70% の患者はこのタイプと考えられる<sup>26</sup> が, 正確な頻度ではない。血漿中の VWF 量は ABO 血液型によっても左右され, O 型個体の平均 VWF 抗原量は他の血液型の個人に比べ約 25% 低い<sup>11</sup>。したがって正確な診断には臨床症状, 家族歴と VWF 量との一致などについて, 注意深く観察する必要がある。

### 3-2-2. Type 2

#### ① Type 2A

Type 2A は VWD の 10 ~ 20% を占め, Type 2 の中で最も多い。典型的な常染色体顕性 (優性) 遺伝形式をとる。高分子マルチマーの形成障害, あるいは ADAMTS13 による過剰な分解などにより, 高分子マルチマーの欠損を示す。VWF はマルチマーサイズが大きいほど, より多くの血小板 GPIb に結合することができるため, 高分子マルチマーの相対的減少は止血異常につながる。Type 2A では, VWF 活性が低下するが, VWF 抗原量は VWF 活性よりも低下の程度が軽いため, VWF 活性/VWF 抗原量は 0.6 以下となる。FVIII 活性は正常~軽度低下に留まる。

#### ② Type 2B

Type 2B は VWD の約 5% を占め, 一般的に常染色体顕性 (優性) 遺伝を示す。VWF の GPIb に対する親和性が亢進し, 高分子マルチマーが過剰に血小板に結合するため, RIPA が亢進する (low-dose RIPA で凝集が惹起される)。VWF の結合能は高分子マルチマーの方がより強く, さらに高ずり応力下では ADAMTS13 がより強く働くことから, VWF マルチマー解析では消費性に高分子マルチマーが減少する。また同時に血小板減少を伴うことが多く, この理由として血小板が VWF に結合したままクリアランスされるためと説明されているが, 正確な機序は不明である。しかしながら, VWF の機能亢進として血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) のような血栓症状を呈することはない。

VWF 活性は概して低下するが, VWF 抗原量は正常~軽度低下に留まり, VWF 活性/VWF 抗原量は 0.6 以下となる。FVIII 活性は正常~軽度低下に留まる。

#### ③ Type 2M

Type 2M (“M” は “multimer” に由来する) は A1 ドメインの立体構造の異常により, 血小板 GPIb への結合が低下しているタイプで, マルチマー構成に異常は認められない。一般的に常染色体顕性 (優性) 遺伝を示す。VWF 活性, RIPA は低下するが, VWF 抗原量は正常~軽度低下に留まるため, VWF 活性/VWF 抗原量は 0.6 以下となる。FVIII 活性は正常~軽度低下に留まる。

A3 ドメインの異常により, VWF のコラーゲンへの結合が低下するタイプも, マルチマー構成に異常を認めないことから, 現時点では Type 2M VWD に分類されている。この場合は, 血小板 GPIb への結合能は低下しないため, VWF 活性, RIPA は正常となり, FVIII 活性も正常~軽度低下に留まる。VWF:CB は低下するが, VWF:CB の測定法が標準化されていないため, 現状では評価が難しい。

#### ④ Type 2N

Type 2N は VWF の FVIII 結合部位である D'-D3 ドメインに異常があり, FVIII が結合できないため, 産生された FVIII の血中半減期が短くなり, FVIII 活性が低下する<sup>27, 28</sup>。血小板 GPIb への結合には異常を認めないため, VWF 抗原量, VWF 活性は正常~軽度低下に留まり, VWF 活性/VWF 抗原量も  $> 0.6$  となる。RIPA は正常を示し, VWF マルチマー解析でも異常は認められないため, VWD に多い皮下・粘膜出血などの出血症状はあまり認められない。しかしながら, FVIII 活性が 1 ~ 40% に低下しており<sup>29</sup>, 血友病 A と同じく, 関節内出血などを発症する。

これまで確認された症例では、一般的に遺伝形式は常染色体潜性（劣性）遺伝形式（Type 2N 異常遺伝子のホモ接合体か、Type 1 とのヘテロ接合体）である。

診断には FVIII に対する結合低下を binding assay によって証明する必要があるが、このアッセイが一般に普及していないことから、潜在的にはかなりの患者が、血友病、あるいは血友病保因者として、正確に診断されていない可能性がある。したがって、血友病 A、特に軽症例の診断は、X 連鎖性（伴性）劣性遺伝形式で遺伝していることをきちんと確かめるなど、家族歴の詳細な聴取を欠かしてはならない。

本疾患患者に対して FVIII 単独製剤を投与した場合は、血友病とは異なり、FVIII の半減期が非常に短縮し止血効果が減弱するが、VWF 含有濃縮製剤を投与した場合は、FVIII 活性を長時間高値に維持することができる。

### 3-2-3. Type 3

Type 3 は常染色体潜性（劣性）遺伝形式（両親から VWD の異常遺伝子を受け継いだホモ接合体または複合ヘテロ接合体）で血漿中に VWF 抗原は基本的に検出されない。極めてまれで、100 万人に 0.5 ～ 4 人の患者数と推定される。

症状も当然ながら重篤で、FVIII 活性の低下も著しいため、血友病に見られるような関節出血、軟部出血を頻繁に起こすが、時に軽微な出血症状にとどまる例もある。一般的に Type 3 家系におけるヘテロ接合体個体（両親など）は一般的に無症状である。

5 ～ 10% の Type 3 は VWF 含有濃縮製剤の輸注により VWF に対する同種抗体（インヒビター）を発症する<sup>30</sup>。インヒビター発生例では、抗原の輸注によりアナフィラキシー症状を惹起する可能性があるため、止血効果が得られないばかりか、生命に危険が及ぶ可能性もある。したがって Type 3 においては、VWF 含有濃縮製剤による補充療法前、補充療法中にインヒビターの存在、出現の有無を注意深くチェックすることが必要である<sup>31</sup>。

### 3-2-4. (④)血小板型 VWD : pseudo VWD)

VWF には異常がないため、厳密には VWD の範疇には入らないが、VWD に似た病態を示すために鑑別には注意を必要とする。血小板の GPIIb/IIIa 鎖の VWF に対する親和性が亢進している血小板機能異常症であり、Type 2B と同様、血小板に高分子マルチマーが過度に結合する。このため、RIPA は亢進し、血小板凝集によって血小板も減少する場合がある。高分子 VWF マルチマーは減少し、VWF 活性は概して低下するが、VWF 抗原量は正常～軽度低下に留まり、VWF 活性/VWF 抗原量は 0.6 以下となる。FVIII 活性は正常～軽度低下に留まる。血小板型 VWD の正確な診断のためには、GPIIb/IIIa の遺伝子変異の証明が必要となるが、簡易的な診断方法として、健常者と患者の血小板、血漿を混合して RIPA を測定する、あるいは血小板への VWF の結合をフローサイトメトリーで確認する、などの方法がある。

## 3-3. von Willebrand 病の症状

VWD の主症状は皮下・粘膜の出血症状であるが、それに加えて一部の症例では消化管などの血管異形成を生じる場合がある。

### 3-3-1. 出血症状

VWD では主に血小板粘着能が障害されることにより（一次止血異常）、鼻出血・紫斑・血腫・口腔内出血・異常生理出血・消化管出血・血尿などの反復する粘膜・皮膚出血を特徴とし、抜歯後や手術後、外傷後の止血困難なども認められる。出血症状の程度は病型によって大きく異なり、Type 1 は概して軽い、Type 3 および Type 2（特に Type 2A）は重症の出血をきたしやす<sup>1,32</sup>。Type 3 と Type 2N は FVIII 活性の低下が著しいため、血友病 A と類似する関節内出血や筋肉内出血を発症する<sup>33</sup>が、それ以外の VWD においては、これらの出血はまれである。女性では性器出血、過多月経（特に初潮時異常出血）や流産・分娩後の異常出血、黄体出血が認められる。一般的には幼少時から出血症状が認められるが、軽症の場合は年長になってから外傷や手術、分娩時に止血困難をきたして診断される場合も多い<sup>32</sup>。

### 3-3-2. 血管異形成

VWFには血管新生を抑制する作用もある<sup>34</sup>ため、VWDには血管異形成や血管異常の発症頻度が高く、しばしば消化管、爪床、前立腺、皮膚などに発生する<sup>35-37</sup>。VWDにおける血管異形成の合併頻度は、Type 1:0%、Type 2:2%、Type 3:4.5%と報告されている<sup>38</sup>。Type 2の中ではVWFの高分子マルチマーの欠乏をきたすType 2AとType 2Bが多い<sup>39</sup>。

消化管における血管異形成は、通常は盲腸や上行結腸に発生するが、胃や十二指腸にも認められ<sup>40</sup>、複数の部位に多発する場合もある<sup>34</sup>。VWD患者における消化管出血は、約2/3が原因不明であるが、約1/3が血管異形成と報告されている<sup>41</sup>。

消化管における血管異形成の診断は通常の内視鏡やビデオカプセル内視鏡、CTや血管造影などを用いて行うが、確認が困難な場合も多く、診断に至らない症例も多い<sup>42</sup>。

## 4. von Willebrand 病の診断

### — VWD の診断についての要旨 —

- ・出血歴や現病歴を反映した簡易質問集や出血評価ツール (bleeding assessment tool: BAT) は出血性疾患のスクリーニングに有用である。
- ・出血症状の有無を明確にする必要がある場合や、詳細な止血機能検査をする必要性の有無を判断する場合、その判断材料として出血評価ツールを使用することを推奨する。(1B)
- ・反復する粘膜・皮膚出血(鼻出血、紫斑、口腔内出血、異常生理出血、消化管出血など)の症状を有し、同症状の家族歴を認める場合、von Willebrand 病 (VWD) を含む出血性疾患を考えるべきである。
- ・易出血症状における止血スクリーニング検査として、全血球数、プロトロンビン時間 (PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)、フィブリノゲンを施行する。
- ・VWDの診断には、von Willebrand 因子抗原 (VWF 抗原量)、VWF リストセチンコファクター活性 (VWF 活性)、第 VIII 因子活性 (FVIII 活性) の測定が必須である。
- ・VWF レベル (VWF 活性または VWF 抗原量) が 30% 未満の場合を VWD と診断する。
- ・同様の出血傾向を有する家族に対しても、VWD 診断のための止血機能検査を勧める。
- ・VWF 活性および VWF 抗原量は健常者での変動が大きく、血液型 (O 型) や運動、ストレス、炎症、妊娠などのさまざまな要因により容易に増減する。一方、鼻出血や月経過多などは非 VWD 患者にもみられる。したがって VWD の診断は、VWF 活性または VWF 抗原量測定を最低 2 ~ 3 回は実施して行うべきである。
- ・Type 2 の病型診断にはリストセチン惹起性血小板凝集 (ristocetin-induced platelet agglutination: RIPA) 検査や VWF マルチマー解析が必要である。ただし、VWF マルチマー解析は、一部の受託検査機関で実施可能であるものの、2021 年 2 月現在わが国では保険収載されていない。
- ・明確な出血傾向を持ち、VWF レベルが 30 ~ 50% に低下しているが、VWF の質的異常はなく、遺伝子解析による確定診断も得られていない場合は、VWD ではなく、VWF の低下による出血リスクを持つ“低 VWF 血症”として扱うこととし、必要に応じて出血予防・止血治療を行うことを推奨する。(1B)

VWD の診断には異常な出血症状の判定と、検査所見の解析および家族内遺伝検索が重要であり、出血歴、家族歴、および出血の原因となる薬剤の使用歴などの聴取と各種止血機能検査によって行う<sup>1,43</sup>。

### 4-1. 出血歴・家族歴の聴取

VWD の主な出血症状である皮下・粘膜出血は、健常者でもしばしば経験する出血症状であり、血友病にお

ける関節内出血や、先天性第 XIII 因子欠乏症における臍出血のような特徴的な出血は少ない。したがって、特に Type 1 など出血症状が軽度な VWD と健常者とを症状で鑑別するのは、しばしば困難な場合がある。また、Type 2, Type 3 (あるいは血友病など) とは異なり、VWF 抗原量や VWF:RC の値は健常者と重なり合う場合があり、VWF の遺伝子変異があっても出血症状に乏しい incomplete penetrance (不完全浸透度) や、同じ VWF 活性でも出血症状には幅がある variable expressivity (表現度の差異) も存在する。

このため海外では、各出血の既往歴や現病歴を反映した出血性疾患の問診に使用する標準的質問票や、その質問票から出血の重症度をスコア化して評価する目的の出血評価ツールが作成され、出血性疾患のスクリーニングとして臨床で応用されている。

質問表は各報告によって、さまざまな表現方法や内容となっているが、基本的には上述の出血症状に関連した簡易な質問になっており、質問票をもとに、診断のための次のステップとして止血機能検査を実施すべき (VWD を含む) 患者をスクリーニングすることが可能である。例えば、National Heart, Lung, and Blood Institutes が作成したガイドライン<sup>1</sup>には、下記のような質問票が記載されている。

- ・あなたには、VWD または血友病のような出血性疾患を有する血縁者がいますか？
- ・あなたは今までわずかな切り傷などの外傷での出血が 15 分以上持続したこと、または止血・再出血が 1 週間持続したことはありますか？
- ・あなたは今まで扁桃摘出術のような外科的処置後に、遷延または反復する重度な出血を経験したことはありますか？
- ・あなたは今まで誘因がない、またはあっても軽微な外傷での皮下血腫が持続したことはありますか？
- ・あなたは今まで圧迫止血もしくは治療をしなければ、10 分以上持続する誘因のない鼻出血がありますか？
- ・あなたは今まで抜歯処置後に遷延または反復する重度な出血を経験したことはありますか？
- ・あなたは今まで血便や病変的に説明できない自然消化管出血のような出血をしたことはありますか？
- ・あなたは今まで薬物療法や輸血を必要とする貧血を起こしたことはありますか？
- ・女性に対して、あなたはかつて重度な生理出血をきたしたことはありますか？

これら出血歴の聴取においては、小児では外傷や観血的処置、あるいは月経などの出血の経験自体が少なく、年齢とともにさまざまな出血症状が増加する傾向があることや、重症出血の経験は 1 回でも記憶に残りやすいが、軽微な出血の経験は複数回でも記憶に残りにくいことなどにも留意する必要がある<sup>44</sup>。

また、聴取した各出血症状が“異常な”出血かどうかを判断するためには、患者・家族の主観に基づく判断ではなく、一定の基準が必要であり、出血の重症度とともに頻度もできるだけ定量的に評価することが必要になる。表 4 に ISTH が 2010 年に作成した ISTH-BAT<sup>45</sup> に示されている「異常出血と判断する最低基準」を示す。

家族歴の評価は、出血症状を呈するものが一親等の関係で 1 人、もしくは二親等で 2 人以上存在する場合を顕性 (優性) 遺伝関係ありとする。問診では出血症状に関する家族歴の聴取も十分に行うべきである。

#### CQ1. 出血評価ツール (BAT) はどのような場合に適応すべきか？

出血症状の有無を明確にする必要がある場合や、詳細な止血機能検査をする必要性の有無を判断する場合、その判断材料として BAT を使用する。(推奨度 1, エビデンスレベル B)

2005 年、Rodeghiero らは、Type 1 と健常者との鑑別を主な目的として、VWD の診断に特異度の高い質問票「Vicenza Bleeding Questionnaire」を発表し、以後もこれを改変した質問票や、過多月経や小児用に特化したさまざまな BAT が多数開発されてきた<sup>44, 46</sup>。

これら BAT は、VWD だけではなく、血小板機能異常症、あるいは特徴的な出血症状に乏しい凝固因子欠乏症など、種々の遺伝性出血性疾患のスクリーニングと、疾患の性質や重症度の判定を主な使用目的としている。

表4 ISTH/SSC Bleeding Assessment Tool  
有意(異常)な出血症状の診断基準

鼻出血	思春期以降の鼻出血で、患者が(日常生活や社会生活への影響・支障などを)懸念するような場合はすべて有意な出血症状とする。 一般的には、10分以内に止血するもの、年5回以下の頻度、季節性に発症するもの、上気道感染に随伴するもの、あるいは他の原因(埃っぽく乾燥した空気など)があるものは、有意な出血症状とはみなさない。
皮下出血	露出部に5個以上(>1cm)紫斑がある場合、患者・家族が明確に訴える点状出血、外傷なく皮下血腫が生じた場合は、有意な出血症状とする。
微小な創部出血	(カミソリやナイフ、鋏などによる)表層の切創から頻回に絆創膏の交換が必要な出血を来した場合は、有意な出血症状とする。 10分以内の創部出血、あるいは健常人でも通常縫合が必要な部位(顎下部など)の創部からの出血は、有意な出血症状とはみなさない。
口腔内出血	10分以上持続する場合、複数箇所から出血する場合は、有意な出血症状とする。 歯の萌芽や脱落による出血は、医師による観察や処置を必要とした場合、あるいは最低10分以上持続する場合を有意とする。(抜歯時の出血は別項) 口唇、頬粘膜、舌の咬傷からの出血は、10分以上持続する場合や口や舌の腫脹を来す場合を有意な出血症状とする。
吐血、黒色便、血便	特定の病変の存在が説明できない消化管出血は、有意な出血症状とする。
血尿	特定の泌尿器病変の存在が説明できない肉眼的血尿(赤色、淡いピンク色の尿)のみ、有意な出血症状とする。
抜歯後出血	歯科医療機関から退出後、新たに緊急受診を必要とする場合、歯科医療機関における出血の持続により処置や帰宅が遅れる場合は、有意な出血症状とする。
外科処置後出血	外科医が異常に持続すると判断する出血によって退院が延期になったり、追加の処置が必要な場合は、すべて有意な出血症状とする。
生理出血	大部分の月経期間中、仕事や家事、運動や社会活動などの日常生活に影響がある場合は、有意な出血症状とする。ナプキンを2時間毎以上に交換する必要がある場合、月経期間が7日以上に及ぶ場合、これまでの月経で1cm以上の凝血塊があった場合も有意な出血症状とする。これまでに患者が月経による喪失量をPictorial blood loss assessment chart (PBAC)を用いて評価している場合、PBAC scoreが100以上の場合をBleeding Scoreの1とする。
分娩後出血	性器出血、あるいは悪露が6週間以上持続する場合は、有意な出血症状とする。それ以下の期間の出血でも産科医が異常に多い・長いと判断する場合、何らかの追加治療が必要な場合、ナプキンやタンポンを2時間毎以上に交換する必要がある場合、進行性の貧血を来す場合は、すべて有意な出血症状とする。
筋肉内出血・関節内出血	関節内・筋肉内の自然出血は、すべて有意な出血症状とする。
中枢神経系の出血	診断・治療介入が必要な硬膜下・脳内出血は、それぞれBleeding Scoreの3・4とする。
その他の出血症状	出血症状が幼児期に出現した場合は、Bleeding Scoreは1あるいはそれ以上とする。患者・家族から幼児期の出血症状の存在が報告された場合は、直ちに精査する必要がある。

VWD のスクリーニングツールとして4つの試験<sup>47-50</sup>が実施され、出血スコアがVWFレベルに反比例し、成人でも小児でも Type 3, Type 2, Type 1 の順に出血スコアが高い傾向を示すこと、出血スコアの高い人はQOLが低いことが示されている。

ISTH-BAT<sup>45</sup>はこの「Vicenza Bleeding Questionnaire」を改良したもので、異常出血と判断する最低基準(表4)、異常出血を診断するための標準質問集、および出血スコア表から構成されている。

([https://cdn.ymaws.com/www.isth.org/resource/resmgr/ssc/isth-ssc\\_bleeding\\_assessment.pdf](https://cdn.ymaws.com/www.isth.org/resource/resmgr/ssc/isth-ssc_bleeding_assessment.pdf))

これらBATは出血性疾患の出血症状の重症度を反映し、非出血性疾患との鑑別に有用である可能性がある<sup>51</sup>。一方BATが正常な場合は、VWD(あるいは他の出血性疾患)は存在しない可能性が高いとされている。

しかしながら、BATは各種出血症状の経験数、重症度の累積によってスコアリングするものであるため、出血性疾患があっても、年齢が低ければスコアは低くなる傾向がある<sup>46</sup>。特に女性の場合は、過多月経や分娩後出血によって初めて出血傾向が判明する場合も多く、それに伴ってBATのスコアも上昇する。逆に、過去に大きな出血症状がある場合は、それによってスコアが上昇したままとなり、現在の出血傾向を反映しない可能性もある。

したがって、BATによってVWD(あるいは他の出血性疾患)の有無を診断することはできず、今後の出血症状予測も難しいとされる<sup>52</sup>。

以上より本ガイドラインでは、出血症状の有無を明確にする必要がある場合や、詳細な止血機能検査をする必要性の有無を判断する場合、その判断材料としてBATを使用することを推奨する。

なお、BATの標準質問集、および出血スコア表をすべて使用しなくても、異常出血と判断する最低基準(表4)を知った上で問診を行うことは、出血性疾患の診断に有意義と考えられる。

#### 4-2. 診断のための臨床検査

VWDを疑わせる有意な出血症状や家族歴が確認されたら、止血スクリーニング検査として、全血球数、プロトロンビン時間(PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)、フィブリノゲンを測定する。全血球数、PT、フィブリノゲンが正常で、APTTに延長が見られる場合、VWDを疑う。全血球数検査では、出血に基づく鉄欠乏により小球性貧血が認められたり、Type 2Bでは血小板減少が認められる場合がある。

これらの止血スクリーニング検査以外に、出血時間の延長も本症の特徴であり、10～15分以上の著明な延長を認める例もある。出血時間は通常Duke法が使用されているが、再現性に問題があり、Template Ivy法あるいはSimplate法が推奨される。しかしながらこれらの方法は煩雑な上、穿刺の疼痛、瘢痕化などの問題もあるため、本邦では実施している施設は限られている。さらに本検査は検査施行者の技術面に依存し易く、軽症例では基準範囲内であることが多いため、その数値の判断には特に注意が必要である。このため、英国のガイドライン<sup>53</sup>では、出血時間はスクリーニング検査として推奨されておらず、本ガイドラインでも必須のスクリーニング検査には含めていない。

また、APTTの正常基準値は、試薬および測定機器により大きな幅がある上、FVIII活性が30～40%以下に低下していない場合には延長しないこともある。したがって、APTTが基準範囲内であってもVWDを除外することはできないことに留意しておく必要がある。

止血スクリーニング検査でVWDが疑われる場合、あるいは出血時間、APTTが基準範囲内でも明確な(主に粘膜、皮下の)出血症状がある場合は、VWF抗原量、VWF活性、FVIII活性を測定しVWDの確定診断・除外診断を行う。なお、出血歴または家族歴からVWDが強く疑われる場合は、最初からこれらの検査項目も合わせて実施することを考慮する。

#### 4-3. 確定診断

出血症状が有り、VWF活性やVWF抗原量が30%未満の場合、VWDと診断する。ただし、有意な出血症状がありVWF活性やVWF抗原量が30～50%の場合も、VWDを否定することはできない。またType 2では、病型および症例によりVWF活性やVWF抗原量が50%以上のこともある。

表5 VWF値の変動要因

要因	内容
遺伝子変異のタイプ	
血液型	O型は非O型に比してVWFレベルは約25%低いとされる。この理由としてVWF分子の安定性や構造維持に有用とされるVWFサブユニット上の糖鎖に血液型糖鎖抗原が存在していることと関連があると考えられている。
人種	黒人女性は非黒人系に比して高値を示すとの一報告がある。
年齢	新生児期はVWFレベルの増加を伴うが、月齢6ヶ月頃には正常範囲内を示すと言われている。したがって、新生児期で測定されたVWF値は月齢6ヶ月頃以降に再評価すべきである。
妊娠	妊娠中の血漿VWFレベルは非妊娠時の3-5倍の上昇を示す。
経口避妊薬	エストロゲンのVWF産生作用により、VWFレベルの上昇を示す。
運動	中等度から強度の運動はVWFレベルの急激かつ重度な増加を伴う。
ストレス	ストレスによりVWFレベルが増加する。
採血手技	
炎症、腫瘍など	VWFは急性反応タンパク（acute reactant protein）であるため、多くの炎症性疾患、悪性腫瘍、血管炎では血漿VWFレベルは増加する。

健常者において、血漿VWFレベルは50～200%を示す<sup>54</sup>ことが知られており、実に4倍の幅がある上、種々の要因により変動する（表5）。したがって、VWD診断においては、その必須項目であるVWF抗原量またはVWF活性測定を1回のみではなく、最低2～3回は実施して判断すべきである。

#### CQ2. VWFレベル（VWF活性またはVWF抗原量）が30～50%の境界領域の場合には、出血予防や止血治療が必要か？

明確な出血傾向を持ち、VWFレベル30～50%に低下しているが、VWFの質的異常はなく、遺伝子解析による確定診断が得られていない場合は、VWDではなく、VWFの低下による出血リスクを持つ“低VWF血症”として扱うこととし、必要に応じて出血予防・止血治療を行う。（推奨度1，エビデンスレベルB）

VWFレベルは健常者においても個人差や変動が大きく、血液型O型ではVWF活性およびVWF抗原量が約25%低い傾向にある<sup>11</sup>。このため、VWFレベルが軽度低下した健常者と、マルチマー構造が正常であるType1にはオーバーラップが認められる<sup>55</sup>。

一方、Quirogaらは、家系的に粘膜出血症状を認める280症例において、約1/3はVWF異常と血小板機能異常症の片方または両方を有しているが、大多数の患者は止血機能検査異常を示さなかったと報告している<sup>56</sup>。この報告では、VWFは血小板機能や線溶機能よりも容易に測定できるため、出血症状があり、VWFレベルが30～50%を示す場合には、潜在的に誤ってVWDと診断されてしまうと考察されている。

これらのことから、VWF診断のためのVWF活性またはVWF抗原量の域値は何%にすべきか？についてさまざまな研究がなされ<sup>48, 57-59</sup>、一般的にVWFレベルが30%未満の場合は出血症状と相関を示し、VWF遺伝子の変異とも関連性が強いものの、VWFレベル30～50%の場合はいずれも関連性が弱いことが報告されている<sup>60, 61</sup>。ただし、VWFレベル30～50%の場合でも、一部には重度の出血症状を認める症例があり、その原因として軽度な血小板機能低下や線溶系異常の合併を示唆する報告<sup>62, 63</sup>もある。

そこで、米国<sup>1</sup>や英国<sup>53</sup>のガイドラインでは、明確な出血症状があり、VWFレベルが30～50%である場合を“Low VWF levels”（低VWF血症）とし、30%未満をVWDとして区別している。

低VWF血症は、まだその病態や遺伝性の解明が不十分であり、診断や治療方法が十分確立されていない。しかし最近、低VWF血症において、VWFの遺伝子変異がある症例は約40%<sup>60, 61</sup>で、それ以外にSyntaxin Binding Protein 5（STXBP5）、stabilin-5（STAB5）、ABO、ubiquitin-fold modifier 1（UFM1）などの遺伝子座のSNPと関連がある<sup>64</sup>こ

とが報告されている。また、他の凝固異常症を合併している症例が10%程度認められるものの、他の凝固異常症の合併の有無によってISTHのBATのスコアには差がない<sup>61</sup>ことや、Type 1あるいは低VWF血症と診断されていても、VWFレベルが加齢によって毎年1.9%程度増加するために、VWFレベルが次第に正常化する症例もあること<sup>61</sup>、小児期の扁桃摘出術においては、低VWF血症の有無によって出血量には差がない<sup>65</sup>が、女性では治療を必要とする過多月経、産褥出血の発症が多い<sup>66,67</sup>こと、DDAVPの反応性は良好であること<sup>61</sup>、なども報告されている。

以上より本ガイドラインにおいても、明確な出血傾向を持ち、VWFレベル30～50%に低下しているが、VWFの質的異常はなく、遺伝子解析による確定診断が得られていない場合は、VWDではなく、VWFの低下による出血リスクを持つ“低VWF血症”として扱うこととし、必要に応じて出血予防・止血治療を行うことを推奨する。

VWDの病型診断は、VWF抗原量、VWF活性の減少の程度や、VWF活性/VWF抗原量比、RIPA、あるいはマルチマー解析結果によって、Type 1, 2, 3のカテゴリー、およびType 2の各病型分類が可能である。表3に各病型における検査所見と、図5に病型診断のためのアルゴリズムを示す。しかしながら、VWFマルチマー解析はわが国では保険収載されていない。さらに、Type 2AやType 2Nを診断するためのコラーゲン結合能やFVIII結合能は、一部の研究室で実施できる場合もあるが、検査方法が標準化されておらず、評価が難しい。これらの止血機能検査による病型分類は、一部正確ではない場合や、分類が困難な症例もあるため、一つの目安として考えるべきである。

#### 4-4. 遺伝子解析

VWDは通常VWF抗原量、VWF活性の定量により診断されるが、止血機能検査では診断および分類が困難な症例が存在する。このような症例では、遺伝子診断で重要な情報を得られる事がある。しかし、VWF遺伝子が巨大なことや、非常に相同性の高い偽遺伝子（pseudogene；エクソン22から34に相当）が第22番染色体に存在すること、多数のSNPなどが遺伝子解析や結果の解釈を困難にしている。

遺伝子解析方法としてはVWF遺伝子を選択的に増幅させるプライマーを設定してPCRで増幅後、サンガーシーケンスを行う方法が最も多いが、近年では次世代シーケンサーを用いた解析も行われている。一方、遺伝形式が常染色体潜性（劣性）遺伝が推定される、VWF抗原量が極端に低値の場合は遺伝子の欠失や挿入の可能性も考慮し、MLPA法（Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification；特定の遺伝子領域に反応するように設計されたプローブのハイブリダイゼーションとPCR法の組み合わせ）を用い大規模遺伝子異常の検出を併行して行う。

VWF遺伝子には多くのSNPが存在するが、近年機能との相関が少しずつ解明されつつある。ヨーロッパではまれだと考えられていたArg2185GlnとHis817Glnはアフリカ系米国人には高頻度にみられることがわかっている。Johnsenらは4468名のアフリカ系米国人のExome sequencingによる検討で上記2つを含めた6つのSNPが独立してVWFとFVIIIレベルの低下に関与していることがわかった<sup>68</sup>。今後次世代シーケンシング技術によりVWFレベルを左右する要因が同定されれば、出血・血栓リスクの評価がさらに精密になると期待される。

なお、VWFの遺伝子解析は、現在わが国では保険収載されていない。

##### 4-4-1. Type 1における遺伝子変異

これまでType 1であると診断された患者にはフレームシフト変異、ナンセンス変異、塩基欠失などType 3にも見られる遺伝子変異が発見されているが、本来典型例では常染色体顕性（優性）遺伝形式を示すことが多い。Type 1では変異をもつサブユニットは小胞体以降移送されず、おそらく細胞内で消化されてしまうため、正常サブユニットのみが少量分泌され、マルチマー構成は正常となると考えられる（図6A）。

一般的にコラーゲンはVWFのA3ドメインが主たる結合部位だと考えられているが、近年A3ドメインの

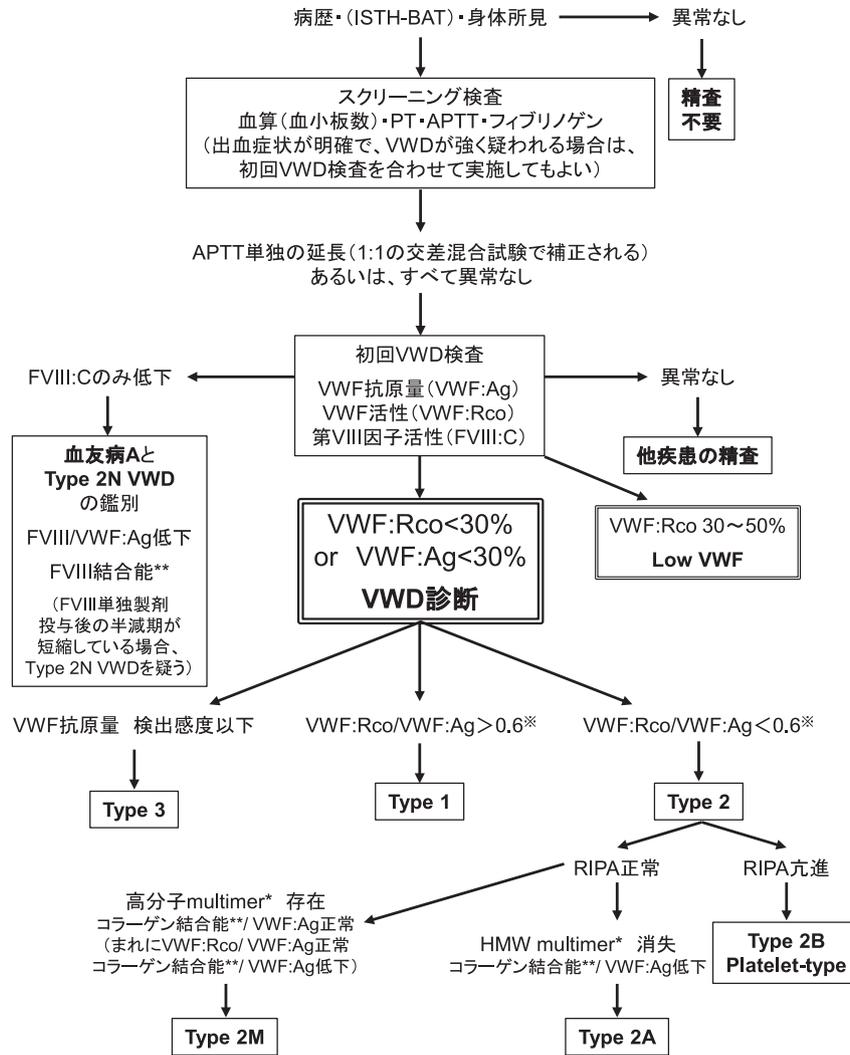


図5 VWD診断のアルゴリズム

※図では VWF:RCo/VWF:Ag 比の Cut off 値を 0.6 とし、これよりも大きい場合は VWF:RCo と VWF:Ag の乖離がなく、これよりも小さい場合は乖離があるものとして示しているが、実際には Cut off 値は各検査機関によって異なり、0.5～0.7 の範囲となる。

\*わが国では VWF マルチマー解析が保険適応にはなっていないが、一部の受託検査機関で実施可能である。

\*\*コラーゲン結合能や FVIII 結合能などの活性測定は VWD の病型診断には有用であるが、いずれも研究室レベルの検査であり、一般的には行われていない。

異常が報告されるようになっている。Legendre らが報告する 2 家系は VWF 抗原量とともに VWF:CB も低下するタイプで、これまでの分類では Type 1 となるが、今後再分類されていく可能性のある病型と考えられる<sup>69</sup>。

#### 4-4-2. Type 2 における遺伝子変異

Type 2A でこれまで見いだされた遺伝子変異は、ほとんど A2 domain に集中しており、これらの変異の結果、(1) Golgi 内でのマルチマー形成が阻害される、(2) マルチマーは正常に形成されるが、血中でよりすみやかに ADAMTS13 などによる分解を受けやすくなり、高分子のものが分解されて低分子マルチマーに移動するの二つの可能性が考えられる<sup>70</sup>。

Type 2A のなかで Group I mutation (図 6B)<sup>70, 71</sup> では高分子マルチマーの移送が障害されることにより、相対

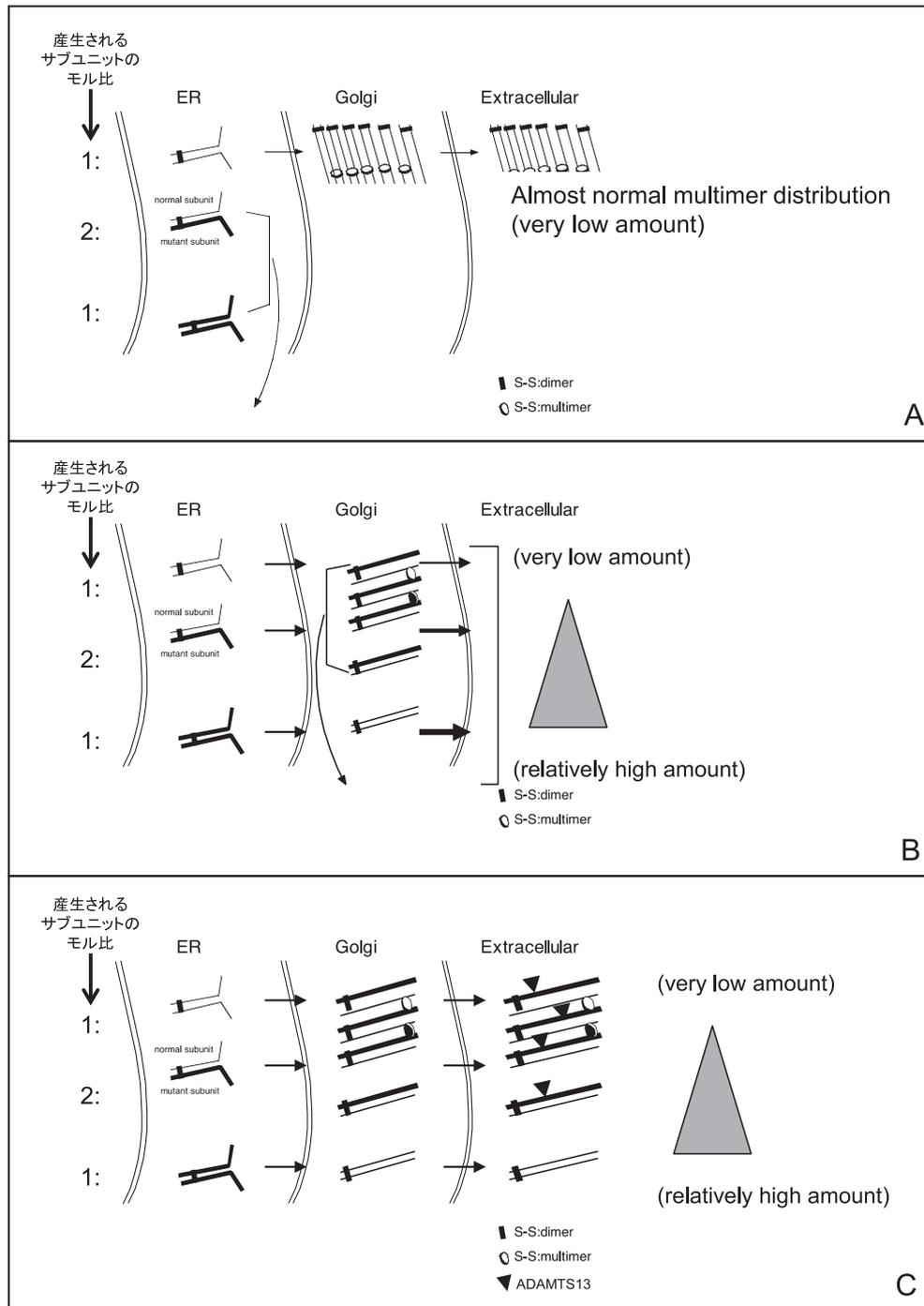


図6 Type 1, 2A VWD 成立の分子メカニズム

Type 1 (A) では mutation をもつサブユニット (太字で表示) は小胞体 (ER) で降移送されず、おそらく細胞内で消化されてしまうため、正常サブユニットのみが少量分泌され、マルチマー構成は正常となる。

Type 2A (B) の Group I mutation を持つサブユニットは Golgi で降移送されないため細胞外に分泌されず一方 type 2A Group II mutation (C) ではすべて正常に分泌されるが血中で mutant サブユニットを多く持つ高分子マルチマーほど ADAMTS13 の分解を受けやすいため、結果として血漿 VWF のマルチマー構成は高分子部分を欠いたものとなる。

的に高分子マルチマーを欠如し、低分子マルチマーが相対的に増加すると考えられる。一方、Group II mutation では (図6C)、各マルチマーの分泌は正常に行われるが、ADAMTS13による分解を非常に受けやすく、高分子マルチマーが欠如することがわかっている<sup>70</sup>。

Type 2B では、これまで 33 種類の変異が見つかったが、これらはすべて A1 ドメインにあり、立体構造上 GPIIb 結合部位の主に反対側に位置することから、遺伝子変異により、コンフォメーション変化が促進される可能性が示唆されている<sup>25</sup>。

Type 2M で詳細が確認されている変異は A1 ドメイン (GPIIb とコラーゲンの結合部位) にあり、たとえば G561S 患者では重篤な出血症状を呈する<sup>72</sup>。その他に A3 ドメイン (コラーゲンの結合部位) に存在する場合もある。p. S1731T 変異や p. M1761K 変異ではコラーゲン結合活性 (VWF: CB) のみが低下する。現状では VWF: CB を評価するのは難しいが、A1 もしくは A3 ドメインに変異が認められれば Type 2M の可能性がある。

Type 2N では、これまでに 20 以上のミスセンス変異が D' と D3 ドメイン (FVIII との結合部位) に報告されている。症状発現には FVIII 結合ドメインのすべてが異常である必要があるようで、これまで確認された症例では一般的に遺伝形式は常染色体潜性 (劣性) 遺伝形式 (Type 2N 異常遺伝子のホモ接合体か、Type 1 とのヘテロ接合体) である。

#### 4-4-3. Type 3 における遺伝子変異

Type 3 ではこれまでにミスセンス変異やナンセンス変異、大欠失変異、フレームシフト変異などの報告がある<sup>73,74</sup>。欠失変異ではエクソン 4 からエクソン 5 領域の欠失の報告が多い。Type 3 の診断に遺伝子解析は必須ではないが、VWF 抗原量が感度以下に低下する重症 Type 1 (1C 型) との鑑別や出生前診断において有用である。

## 5. von Willebrand 病の治療

### — VWD の治療についての要旨 —

- ・酢酸デスマプレシン (DDAVP) は患者ごとに反応性が異なるため、DDAVP の副作用が懸念される 2 歳未満の小児や動脈硬化性疾患を持つ高齢者、効果が見込めない Type 3 などを除き、診断後比較的早期 (治療前) の非出血時に DDAVP の投与試験を実施する。
- ・DDAVP の投与試験では、基礎値 (投与前値)、投与 1 時間後 (Peak)、4 時間後 (クリアランス) の FVIII 活性、VWF 活性、VWF 抗原量を測定する。
- ・DDAVP の投与試験に反応する (投与 1 時間後の FVIII 活性、VWF 活性が 50% 以上) 症例の鼻出血および口腔咽頭出血、軟部組織の出血、あるいは微小な出血、小手術、観血的処置は、DDAVP の経静脈投与によって止血管理を行う。
- ・DDAVP は反復投与により効果が減弱するため、長期間 (48 ~ 72 時間以上) の止血管理が必要な場合には VWF 含有濃縮製剤 (ヒト血漿由来 VWF 含有第 VIII 因子製剤、または遺伝子組換え VWF 製剤) の使用を考慮する。
- ・DDAVP が無効、あるいは効果不十分な症例、あるいは禁忌症例には、VWF 含有濃縮製剤を用いて止血管理を行う。
- ・軽症の鼻出血、歯科処置、あるいは過多月経など、線溶活性の高い粘膜からの出血症状の治療、および再出血の予防には、トラネキサム酸を単独、あるいは DDAVP や VWF 含有濃縮製剤との併用で使用する。
- ・小手術時は、VWF 活性および FVIII 活性を最低 30% 以上、できれば 50% 以上に、1 ~ 5 日間維持する。
- ・重症出血 (例: 頭蓋内出血、後腹膜出血) や大手術における出血予防においては、VWF 含有濃縮製剤による止血管理を行い、初回投与後の VWF 活性および FVIII 活性の目標値を最低 100% とする。その後は、VWF 活性および FVIII 活性を 50% 以上に、7 ~ 10 日間維持するよう投与する。

- ・止血治療中はVWF活性とFVIII活性の両方を定期的に測定する必要があるが、基本的なモニタリングにはFVIII活性を用い、VWF活性を随時参照することを推奨とする。(1B)
- ・鼻出血(幼小児期)、関節出血、消化管出血など、生命や将来の日常生活動作(activity of daily living: ADL)に影響を及ぼす可能性のある出血を繰り返す症例に対しては、定期補充療法の実施を考慮する。(1B)
- ・VWDの治療はしばしば医療費が高額となるため、「小児慢性特定疾患治療研究事業」あるいは「先天性血液凝固因子障害等治療研究事業」等の公的医療補助制度を利用することが望ましい。

VWDの治療は、低下したVWFおよびFVIIIを補正することにより、出血時の止血治療、および観血的処置時の出血予防を行うことである。

現在、わが国においてVWFおよびFVIIIの補正に使用可能な薬剤は、血管内皮細胞から内在性のVWFを放出させる酢酸デスマプレシン(1-deamino-8-D-arginine vasopressin: DDAVP)と、経静脈的にVWFを補充するヒト血漿由来VWF含有第VIII因子製剤(pdVWF/FVIII製剤)、または遺伝子組換えVWF製剤(rVWF製剤)の3種類である。

これら以外に補助療法として抗線溶剤や局所止血剤も使用される。

### 5-1. 酢酸デスマプレシン(1-deamino-8-D-arginine vasopressin: DDAVP)

DDAVPは、腎臓の集合尿細管細胞膜に存在するバソプレシンV2受容体に結合して糸球体濾液中の水を血管側へ再吸収することにより、強力な抗利尿効果を発現することから、中枢性尿崩症の主たる治療薬として使用されている<sup>75</sup>。

一方、DDAVPは血管内皮細胞に存在するV2受容体にも結合し、cAMPによるシグナル伝達を活性化することによって、WPBに貯蔵されているVWFや組織型プラスミノゲンアクチベーター(Tissue-type plasminogen activator: t-PA)の放出を促進する<sup>75,76</sup>とともに、NO合成を活性化することによって、血管を拡張させる。DDAVP投与後にはFVIII活性も上昇するが、これはDDAVPがFVIIIの合成や放出を直接亢進させるわけではなく、VWFの分泌促進により血漿中のFVIIIの安定性が高まった結果と考えられている。DDAVPによって放出されたt-PAは、血漿中のプラスミノゲンアクチベーター・インヒビター1によって速やかに不活化されるため、これによって線溶亢進や出血症状が惹起されることはない<sup>76</sup>。さらにDDAVPは血小板凝固活性を亢進させる作用も報告されている<sup>77</sup>。

わが国では、注射用のDDAVP(デスマプレシン注<sup>®</sup>)が軽症・中等症血友病A(FVIII活性が2%以上の患者)とType1・Type2AのVWDの自然発生性出血、外傷性出血および抜歯時、手術時出血の止血管理に保険適応が認められている。

DDAVPには注射用の製剤だけでなく、経鼻腔粘膜投与用の点鼻液やスプレー、経口投与用の口腔内崩壊錠などの剤型があり、静脈内注射、皮下注射、経鼻腔粘膜投与、経口投与のいずれの投与経路でもVWF、FVIIIを上昇させる。しかしながら、わが国でのVWD、軽症血友病Aに対する保険適応は注射用製剤の静脈内投与のみ(皮下投与用の製剤は販売されていない)であり、点鼻液の保険適応は中枢性尿崩症のみ、スプレーや口腔内崩壊錠の保険適応は中枢性尿崩症と尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う夜尿症のみである。また、これらの点鼻薬、スプレー、口内崩壊錠は、注射用製剤に比較し投与量が少ないため、VWDに使用しても十分な効果が得られない可能性が高い。

#### 5-1-1. 効果

DDAVPの効果は、VWDの病型だけではなく遺伝子型、表現型によっても異なる<sup>78,55,79</sup>が、一般的にはVWF活性、FVIII活性が10%以上のType1には効果が期待でき<sup>80</sup>、Type3には効果が期待できない<sup>81</sup>。Type2においては、高分子マルチマーの欠損であるType2Aと高分子VWFマルチマーの機能低下であるType2Mに

は比較的効果が期待できるものの、症例によっては十分な効果が得られない場合もある<sup>82</sup>。

血小板膜 GPIb に対する VWF の結合能亢進である Type 2B は、DDAVP 投与後に血小板凝集による血小板の減少をきたす症例が多く、出血あるいは血栓症のリスクが想定される<sup>83</sup>。

実際 Type 2B に DDAVP を投与した場合には、投与 15 分後にはすでに血小板数が減少しており、30 分後に最低値となるが、その後は再増加し、数時間で元の値に回復する<sup>84</sup>ことが観察されている。したがって、DDAVP による血小板減少は真の血小板消費ではなく、一過性の凝集であると考えられており<sup>84</sup>、一部の Type 2B では DDAVP 投与後に検査上止血機能が改善したり<sup>85</sup>、血小板減少をきたさない症例もある<sup>84</sup>。しかしながら、効果の確実性に乏しく、重篤な副作用をきたす可能性が考えられることから、基本的には Type 2B に対する DDAVP の投与は禁忌とされている<sup>86</sup>。

VWF の FVIII 結合能異常である Type 2N は、DDAVP 投与後に FVIII 活性の上昇を認めるものの、FVIII 活性の半減期が非常に短縮しているため、止血効果が不十分となる場合がある<sup>87</sup>。

DDAVP 反応例における効果は DDAVP の用量に依存するが、0.4  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を超えて投与してもそれ以上の効果は期待できない。また、効果は VWF・FVIII の基礎値に依存し、一般的な DDAVP 反応例では、DDAVP 投与 30～60 分後に VWF 抗原量、VWF 活性、FVIII 活性が基礎値の 2～5 倍に達する。その後、6～8 時間は高値を維持するが、12～24 時間後に投与前値に戻る<sup>43</sup>。DDAVP は 12～24 時間ごとに反復投与が可能であるが、次第に VWF の貯蔵が枯渇し効果が減弱する<sup>88</sup>。24 時間間隔で DDAVP を投与した場合、その FVIII 活性増加効果は初回の効果よりも 30% 程度低下すると報告されていることから<sup>89</sup>、DDAVP の 72 時間以上にわたる反復投与は避ける方がよい<sup>90</sup>と考えられる。

したがって、DDAVP の適応は比較的軽度な出血症状あるいは軽微な観血的処置に限定され、大出血や大手術には適応とはならない。DDAVP の使用は、後述する非出血時の投与試験の結果と、出血の程度や観血的処置の侵襲の度合い、止血治療を必要とする期間、副作用の可能性などを総合的に考慮した上で、その適応を決定する<sup>43</sup>必要がある。

### 5-1-2. 投与試験

DDAVP の VWF、FVIII 上昇効果は個人差が大きい上、上昇した VWF の半減期が短い症例も一部に存在する<sup>91</sup>ため、VWD の止血治療に DDAVP を用いる場合は、非出血時に投与試験を行い、あらかじめ効果のピークや持続時間を評価した上で適応を考える必要がある。将来の出血症状や緊急・待機手術時の止血管理の方針を決定するために、DDAVP の投与試験は、DDAVP の副作用が懸念される 2 歳未満の小児や動脈硬化性疾患を持つ高齢者、効果が見込めない Type 3 などを除き、診断後比較的早期に行うことが望ましい<sup>79</sup>。

DDAVP の投与試験は、0.3  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を生理食塩液 50 mL で希釈し、30 分かけて点滴投与する方法が欧米では標準的で、投与前、投与 1 時間後、および 4 時間後、24 時間後に採血し、VWF 活性、VWF 抗原量、FVIII 活性を測定する<sup>79,90</sup>。投与前後の血小板数の測定は、見逃されていた Type 2B の発見に役立つ場合もある<sup>79</sup>。

DDAVP の良い適応となる反応例は、投与 1 時間後（ピーク時）に VWF 活性、FVIII 活性の値は 50% 以上となり、投与後 4 時間後も通常 30% 以上を維持しているが、クリアランスの亢進した一部の症例では 30% 未満となる<sup>1,92</sup>。いずれにしても、24 時間後には基礎値まで低下する。

### 5-1-3. 用法・用量

DDAVP による止血治療の利点は、血漿分画製剤による血液媒介感染症のリスクがないこと、および安価なことである<sup>43</sup>。

わが国での注射用の DDAVP（デスマプレシン注<sup>®</sup>）の用法・用量は、「Type 1, Type 2A には 0.4  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、軽症、中等症の血友病 A には 0.2～0.4  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を、生理食塩液約 20 mL に希釈し、10～20 分かけて緩徐に静脈内投与する」となっているが、生理食塩液 50～100 mL で希釈し、30 分かけて点滴投与する方法<sup>78</sup>が欧米では報告されている。

なお、欧米では VWD に使用する高濃度の DDAVP の点鼻薬が承認されており、在宅での止血治療に用いられているが、わが国で販売されている製剤は中枢性尿崩症や夜尿症に用いる濃度・容量の低い製剤のみであるため、これらの製剤では欧米において止血治療に推奨されている用量（小児には 150 µg、成人には 300 µg）<sup>93</sup> の DDAVP を投与することはできない。DDAVP の経口製剤による VWD の止血治療の報告はない。

#### 5-1-4. 副作用

DDAVP の副作用には顔面紅潮、頻脈、結膜充血、動悸、全身倦怠感、乏尿などがある<sup>94</sup>が、多くは軽微で認容できるものである。投与中は適時心拍数や血圧のモニタリングを行うと共に、反復投与時や腎機能の低下患者などでは水分貯留に注意すべきである。まれに低 Na 血症を来とし、痙攣発作を起こす場合もあるため、特に 2 歳以下の小児<sup>95</sup>や反復投与時には水分摂取の制限（成人では 1 L 未満）を行う。また、動脈硬化を合併した高齢者に使用する場合は、脳卒中や心筋梗塞の発症が報告されている<sup>96</sup>ため、注意深く使用する必要がある。

#### 5-2. ヒト血漿由来 VWF 含有第 VIII 因子製剤（pdVWF/FVIII 製剤）

DDAVP は安価であり、血漿分画製剤による血液媒介感染症のリスクもないため、適応となる症例には第一選択薬として使用するべきであるが、DDAVP が無効な Type 3、効果不十分な Type 2（および Type 1）、あるいは禁忌である Type 2B の止血治療には、VWF 含有濃縮製剤が選択される。また、DDAVP は反復投与によって効果が減弱するため、長期間の止血管理が必要な場合にも、VWF 含有濃縮製剤が選択される<sup>1, 86, 97, 53</sup>。

わが国で使用できる VWF 含有濃縮製剤は、長らく pdVWF/FVIII 製剤のみであったが、2020 年 6 月、これに加え rVWF 製剤が上市された。

pdVWF/FVIII 製剤には、KM バイオロジクス株式会社が製造販売、一般社団法人日本血液製剤機構が販売するコンファクト F<sup>®</sup> と一般社団法人 日本血液製剤機構が製造販売するコンコエイト HT<sup>®</sup> の 2 種類があるが、現在コンコエイト HT<sup>®</sup> は限定された患者のみに対して使用されており、実質的にはコンファクト F<sup>®</sup> がほとんどの症例に使用されている。表 6 に各 VWF 含有濃縮製剤の特徴を示す。

##### 5-2-1. 効果

コンファクト F<sup>®</sup> はもともと血友病 A に使用する FVIII 製剤として開発され、1985 年から販売されていたが、VWD に対しては、1991 年～1992 年に単回投与（薬物動態）試験および多回投与（止血治療）試験<sup>98</sup>が実施されている。単回投与試験では、16 例（Type 1：2 例、Type 2A：9 例、Type 2B：2 例、Type 3：3 例）に対し、VWD 活性として 29.8～89 IU/kg の本薬剤が投与され、生体回収率は平均 121.3%、血中半減期は平均 17 時間であった。多回投与試験では 14 例（Type 1：4 例、Type 2A：7 例、Type 2B：2 例、Type 3：1 例）の 63 回の出血エピソードに対し、各出血に応じた種々の量の本薬剤が投与され、98.4% が有効と判定されている。

本薬剤は 1993 年に VWD の効能が追加となり、以後 25 年以上が経過しているが、この臨床試験以外に効果に関するまとまった報告はなく、種々の症例報告が散見される程度である。

##### 5-2-2. 副作用

上記の単回投与、多回投与試験では、合計 22 例に対し、本薬剤が 99 回投与されたが、副作用は 0% と報告されている。ただし本試験は、1 例を除き、過去に何らかの治療歴がある症例に対して実施されたものであり、過去に治療歴のない症例における副作用の発現頻度を反映しているとは言えないことに注意する必要がある。

pdVWF/FVIII 製剤の一般的な副作用として、発疹、蕁麻疹、悪心などがまれに出現する場合があるが、いずれも一過性で自然に消失する。

一方、まれではあるが重要な副作用として、Type 3 の一部における VWF に対するインヒビターの発生が報告されている（Type 3 の 5～10%）<sup>99</sup>。投与された VWD に対してインヒビターが発生すると、VWF 含有濃縮製剤の効果が減弱する<sup>100, 30, 101</sup>。最近、VWF 含有濃縮製剤の投与によりインヒビターの生じた Type 2B が報告され、インヒビター発生は Type 3 に限らないことも明らかとなった<sup>102</sup>。さらに、インヒビター発生例の一部、

表6 わが国で販売されている VWF 含有濃縮製剤 (2021 年 2 月現在)

	コンファクト F <sup>®</sup>			ボンベンディ <sup>®</sup>
製造	KM バイオロジクス株式会社			武田薬品工業
販売	KM バイオロジクス株式会社 一般社団法人日本血液製剤機構			武田薬品工業
製造法	血漿分画			遺伝子組換
ウイルス不活化	イオン交換クロマトグラフィー ウイルス除去膜 加熱処理 (乾燥加熱)			S/D 処理
企画 (単位)	250	500	1000	1300
薬価 (円)	19,302	34,938	65,228	146,288
溶解液量 (mL)	10	20	40	10
単位数/V (FVIII 活性)	250	500	1000	0
単位数/V (VWF:RCo)	600	1200	2400	1300
VWF:RCo/FVIII:C	約 2.4			FVIII なし
0VWF:RCo/VWF:Ag	約 0.8			1.16
高分子分画 (% of NHP <sup>*</sup> )	N.D <sup>**</sup>			> 100
超高分子分画	なし			あり
ABO 血液型 glycans	あり			なし
VWF:RCo 半減期 (時間)	17.0 (29.8 ~ 89.0 kg 16 例)			22.6 (50 IU/kg 14 例) 19.1 (80 IU/kg 15 例)

わが国では、一般社団法人 日本血液製剤機構が製造・販売するコンコエイト HT<sup>®</sup>もあるが、現在コンコエイト HT<sup>®</sup>は限定された患者のみに対して使用されており、実質的にはコンファクト F<sup>®</sup>がほとんどの症例に使用されているため、表には掲載していない。

\* Solvent/Detergent 処理

\*\* NHP: 正常ヒト血漿

\*\*\* N.D: データなし

特に力価の高い症例においては、VWF の投与によりアナフィラキシー反応を起こす場合がある<sup>103,104</sup>。

このため、インヒビター発生のリスクの高い Type 3 は、VWF 含有濃縮製剤を用いた治療を実施する前に、遺伝子検査によりインヒビターの発生リスクを評価したり<sup>105</sup>、家庭内での投与へと移行する前に、医療機関において VWF 含有濃縮製剤をあらかじめ十分な回数投与し、インヒビターの発生がないことを確認しておく方が安全とする意見もある<sup>99</sup>。

VWF に対するインヒビターの発生は、VWF 含有濃縮製剤の止血効果が減弱し、回収率の低下や、半減期の短縮が認められた場合に疑われる<sup>99</sup>。したがって、インヒビター発生のリスクの高い Type 3 には、アナフィラキシーに十分注意した上で、あらかじめ VWF 含有濃縮製剤の投与試験を実施し、薬物動態を把握しておくことが推奨される<sup>53</sup>。

VWF に対するインヒビターの測定は、凝固因子インヒビターに用いられる Bethesda 法に準じて、VWF の血小板関連の機能 (VWF 活性など) の抑制作用を正常血漿との混合試験によって評価する方法や、ELISA による VWF 結合抗体の検出<sup>106</sup>などが用いられる。

しかしながら、VWFのインヒビターには活性を直接阻害（中和）するものと、比活性部位に結合してクリアランスを亢進させる非中和抗体があり、標準的な混合試験では検出できない場合がある<sup>105</sup>。

一方、ELISA法は、VWFに付加されているABO血液型糖鎖の影響を避けるために、プレートに固相化するVWFは血漿由来のVWFよりも、動物細胞で合成させた遺伝子組換えVWFが望ましい<sup>107,108</sup>とされているが、偽陽性が多く検出されるため、標準的な方法は確立していない<sup>99,105</sup>。

このため、インヒビター発生を疑った場合も、アナフィラキシーに注意した上で、薬物動態試験による回収率と半減期の測定が必要になる<sup>99</sup>。

VWFに対するインヒビターを保有するVWD症例の止血管理については、遺伝子組換えFVIII製剤（rFVIII製剤）あるいは遺伝子組換え活性型第VII因子製剤（rFVIIa製剤）を用いた報告が散見される<sup>86</sup>。FVIII製剤を使用する場合、VWF非存在下では、投与されたFVIIIの半減期は2時間未満へと極端に短縮する<sup>103</sup>。このためFVIII製剤による止血管理には、非常に大量のFVIII製剤を持続投与する必要がある<sup>109</sup>ものの、これによってFVIII活性は一定以上に維持することが可能となり、外科手術や分娩の成功例についての報告もある<sup>30,104,110-112</sup>。一方、rFVIIa製剤を使用した報告は少なく<sup>113,114</sup>、確立した治療とは言えない。

インヒビターの除去を目的とした免疫寛容療法（immune tolerance induction: ITI）は、血友病Aインヒビター症例に対して標準的に実施されているが、インヒビターの発生したVWDに対しては、アナフィラキシー反応を起こす場合があることから、ほとんど実施されておらず、報告は極めて少なく成功率は不明である<sup>112,115</sup>。

これら以外の副作用として、血液を媒介する感染症の伝播の可能性が考えられるが、現在のpdVWF/FVIII製剤はB型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス、ヒト免疫不全ウイルス、A型肝炎ウイルス、ヒトパルボウイルスB19については核酸増幅検査によるスクリーニングが実施されている。現在の製造工程では完全に不活化・除去できないヒトパルボウイルスB19や、変異型クロイツフェルト・ヤコブ病などの伝播リスクは、理論的には完全に排除できないが、実際には感染の可能性は極めて低い（ほぼない）と考えられる。

### 5-2-3. 用法・用量（添付文書を参照のこと）

コンファクトF<sup>®</sup>のVWDに対する用法・用量は、通常1回にVWF活性で750～6,000単位を投与するが、年齢、症状に応じて適宜増減するとされている。

VWDは、FVIIIのみが低下して出血症状をきたす血友病Aと比較し、VWFおよびFVIIIの低下が軽度なType1の頻度が高く、重度の因子欠乏をきたすType3は少ないため、自然出血の頻度や重症度が低い症例が主体である。また、主な出血症状が皮下・粘膜出血であり、血友病関節症のような慢性障害を起こしにくいことや、VWFと止血機能の良好な相関を示す簡便な検査方法がない、などの特徴もある。このためVWDにおいては、血友病のような各種出血・処置時の補充療法における詳細な目標因子活性の設定はもともと困難であり、各出血・処置に対して複数の用法・用量を設定した前方視的比較対照試験も行われていない。

欧米各国のガイドライン<sup>1,53,86,97</sup>における出血・処置時の目標因子活性や投与間隔は、おおむね共通する部分が多いが、一部は微妙な相違がある。また、海外では複数のpdVWF/FVIII製剤が販売されているが、各製剤は、VWF活性とFVIII活性の比率だけではなく、VWFマルチマー構造、VWF活性/VWF抗原量比、VWF:CB/VWF抗原量比も製剤ごとに異なる。したがってその止血効果も製剤ごとに若干異なると推測されるが、各製剤の投与量に違いはなく<sup>43</sup>、比較試験も行われていない。

以上より、本ガイドラインにおける目標因子活性の設定は、大手術、小手術、抜歯・侵襲処置、分娩・産褥、自然出血（軽症～中等症）、自然出血（重症）にとどめることとし、表7に各状況における標準的なpdVWF/FVIII製剤の投与量、投与間隔を示す<sup>1,53,86,97</sup>。

目標因子活性を達成するために必要な投与量は下記の式で計算される。

表7 出血・観血的処置時の pdVWF/FVIII 製剤の投与量

	目標因子活性	初回投与量	維持投与量	投与期間
大手術	> 100% day1 > 50% day2 ~	50 ~ 60 IU/kg	20 ~ 40 IU/kg 8 ~ 24 時間毎	7 ~ 14 日
小手術	> 50 ~ 80% day1 > 30% ~ 50% day2 ~	30 ~ 60 IU/kg	20 ~ 40 IU/kg 12 ~ 48 時間毎	3 ~ 5 日
抜歯・侵襲処置	> 50%	20 ~ 40 IU/kg	単回投与	1 日
分娩・産褥 (VWF 活性・FVIII 活性が 50%未満の場合)	> 100% day1 > 50% day2 ~	40 ~ 50 IU/kg	20 ~ 40 IU/kg 12 ~ 48 時間毎	3 ~ 5 日
自然出血 (軽症~中等症)	> 50 ~ 80% day1 > 30% day2 ~	20 ~ 40 IU/kg	20 ~ 40 IU/kg 12 ~ 48 時間毎	1 ~ 3 日
自然出血 (重症)	> 100% day1 > 50% day2 ~	50 IU/kg	20 ~ 40 IU/kg 8 ~ 24 時間毎	7 ~ 10 日

$$\text{VWF 必要量 (IU)} = \frac{(\text{VWF 活性の目標血漿レベル}_{(\%)}) - \text{VWF 活性のベースライン血漿レベル}_{(\%)}) \times \text{体重}}{\text{上昇回収率 (IR)}}$$

$$\text{FVIII 必要量 (IU)} = \frac{(\text{FVIII 活性の目標血漿レベル}_{(\%)}) - \text{FVIII 活性のベースライン血漿レベル}_{(\%)}) \times \text{体重}}{\text{上昇回収率 (IR)}}$$

上昇回収率 (IR) は患者の既存の薬物動態 (PK) データより算出するが, PK データが不明な場合や, 緊急の場合は, VWF, FVIII とともに 2.0 (IU/dL)/(IU/kg) として算出する。

コンファクト F<sup>®</sup> は, これまで製剤バイアルに FVIII の単位数のみが表示されていたため, VWF の単位数を基準に投与量を決定するのが困難であったため, 多くは FVIII を基準に投与量が決定されてきた。しかし, 2020 年 4 月の添付文書改訂を機に, VWF の単位数が併記され, 上述の VWF 活性を基準とする用法・用量も追記されたことから, VWD の各種出血時の止血治療, および観血的処置時の出血予防における投与量は, VWF の単位数を基準として決定することが可能となった。

コンファクト F<sup>®</sup> には FVIII の 2.4 倍の VWF が含有されている上, 標準的な VWF の半減期 (20 ~ 24 時間程度) は, FVIII の半減期 (8 ~ 10 時間程度) よりも長いため, VWF を基準に投与量を決定した場合, 投与後の FVIII 活性上昇が不十分となる可能性が考えられる。しかしながら, VWF 量が増加すれば内在性の FVIII が安定化されて, 数時間後には FVIII 活性も上昇する上, 元々 VWD には FVIII 活性がそれほど低下していない症例が少なくない<sup>116</sup>。一方, FVIII を基準にしてコンファクト F<sup>®</sup> を投与した場合は, 血中 VWF 量が過剰となる上, 短期間に反復投与を行った場合は FVIII が次第に蓄積して投与量以上に上昇<sup>117</sup>し, 血栓症のリスクとなり得る<sup>118</sup>。したがって, 他の血栓性素因を持つ高齢者などに pdVWF/FVIII 製剤を反復投与する場合は, 定期的に FVIII 活性を測定し, 150% 以下に調節するとともに, 血栓症の発現に注意し<sup>117, 119, 120</sup>, 深部静脈血栓症・肺血栓塞栓症 (DVT/PTE) のリスクに応じて血栓予防対策を施行する必要がある<sup>121</sup>。

逆に, FVIII 活性の非常に低い Type 2N や Type 3 などの場合には, 出血症状や観血的処置の内容を考慮して FVIII の投与量を決定する必要がある。

VWF の体内動態は VWD の Type や VWF 活性, FVIII 活性の基礎値, インヒビターの有無, あるいは個人差によって異なるため, 表 7 に示した標準的投与量が適切ではない症例も存在すると考えられる。したがって,

特に大手術を予定している場合などには、使用する製剤の投与試験を行い、VWF、FVIIIの薬物動態を把握した上で、症例ごとに投与計画を作成する方が、より安全な止血管理が可能となる<sup>79,122</sup>。

なお、血友病の重症出血時や大手術時には標準的に用いられる凝固因子製剤の持続投与は、VWDにおいては非常に限られた報告しかなく、確立した治療とはなっていない。

### 5-3. 遺伝子組換え von Willebrand 因子製剤 (rVWF 製剤)

2020年6月、本邦において武田薬品工業からrVWF製剤ボニコグ アルファ (商品名: ボンベンディ<sup>®</sup> 静注用1300) が上市された。本製剤は米国で2016年から、欧州では2019年から既に販売されている。

本製剤は、同社のrFVIII製剤 (アドベイト<sup>®</sup>) の製造工程において同時に発現させているpro-VWFを精製し、これに遺伝子組換えで製造したFurinを作用させてVWF:ppを除去することによって、マルチマーを形成させたVWF単独製剤である<sup>123</sup> (表6)。

本製剤は製造工程においてADAMTS13に接触することがないため、血漿中あるいはpdVWF/FVIII製剤には通常認められない超高分子マルチマーを含有しており<sup>123</sup>、製剤中のVWF抗原量に対する活性値 (VWF活性およびVWF:CB) が高い。このため、同じ活性値のpdVWF/FVIII製剤を投与した場合と比較し、VWF活性の上昇はpdVWF/FVIII製剤と同等であるが、抗原の増加量が少なくなる。一方、VWF活性の半減期は16.3時間で、pdVWF/FVIII製剤の14.4時間と比較して約1.1倍長い<sup>124</sup>。(注: 本製剤の臨床試験で比較対象のために用いられたpdVWF/FVIII製剤は、欧米で販売されているCSL Behring社のHumate-P/Haemate P<sup>®</sup>であり、本邦で販売されているpdVWF/FVIII製剤とは異なる)

なお、超高分子マルチマーは血中のADAMTS13によって速やかに切断され、投与後約3時間で消失する<sup>124</sup>ため、血栓症のリスクとなる可能性は少ないと考えられるが、妊娠や整形外科手術など血栓性素因がある場合については今後の検討を必要とする<sup>125</sup>。

また、本製剤はFVIIIが含有されていないVWF単独製剤であることから、投与後のFVIIIの体内動態がpdVWF/FVIII製剤とは大きく異なる。ボンベンディ<sup>®</sup>を単独で投与した場合、VWF活性は投与直後にピークとなり、以後は徐々に低下していくが、FVIII活性はすぐに上昇せず、内在性のFVIIIがrVWFと結合して安定化することにより、数時間かけて徐々に上昇する。初回のボンベンディ<sup>®</sup>の投与によりFVIII活性が上昇した後は、ボンベンディ<sup>®</sup>の単独投与を継続するだけで内在性のFVIIIがrVWFにより安定化され、FVIII活性も維持される<sup>126</sup>。

VWF活性<20%の成人VWDに対する第3相臨床試験で実施された薬物動態検査では、ボンベンディ<sup>®</sup>を単独で50 IU/kg投与した場合、FVIII活性は6時間後で40%以上となり、24時間後に最高値(86.0%)に至った後に低下していく。FVIII活性が40%以上に維持できるのは投与後最大72時間程度までであることが示されている<sup>126</sup>。一方VWF活性は投与直後から徐々に減少するため、ボンベンディ<sup>®</sup>の単独投与6時間後には、VWF活性とFVIII活性がほぼ同等となり、投与12時間以降はVWF活性よりもFVIII活性の方が高値に維持されることが報告されている<sup>127</sup>。

#### 5-3-1. 効果

ボンベンディ<sup>®</sup>の臨床効果に関する報告はまだ少なく、2つの第3相臨床試験<sup>126,127</sup>の結果と少数の症例報告<sup>128</sup>があるのみである。

第3相臨床試験の一つ<sup>126</sup>は、成人VWDの出血症状に対するボンベンディ<sup>®</sup>の止血効果を検討した試験で、VWF活性<20%のType 1: 2例およびType 2A: 5例、FVIII活性<10%のType 2N: 1例、Type 3 (本試験ではType 3をVWF抗原量≤3%と定義): 29例 (男性17例、女性20例) の合計37例を対象として実施された。本試験では、ボンベンディ<sup>®</sup>を軽症～中等症の出血 (皮下出血、口腔内出血、生理出血など) には初回にVWF活性値として40～60 IU/kg、重症の出血 (重症・反復性の皮下出血・生理出血、消化管出血、中枢神経

表 8 出血・観血的処置時の rVWF 製剤の投与量

出血の種類	初回投与量	初回以降の投与量 (または、臨床的に必要とされる期間)
軽度出血（鼻出血，口腔出血，月経過多など）	40～50 IU/kg	40～50 IU/kg を 8～24 時間ごと
大出血（重度または難治性の鼻出血，月経過多，消化管出血，中枢神経系の外傷，関節出血，外傷性出血など）	50～80 IU/kg	40～60 IU/kg を約 2～3 日間， 8～24 時間ごと
手術の種類	血漿中目標ピーク値	
	VWF:RC <sub>0</sub> (%)	FVIII:C (%)
小手術	50～60	40～50
大手術	100	80～100

系の外傷，関節出血，外傷後出血など）には 80 IU/kg 投与し，止血を確実にするために，初回投与時のみ rFVIII 製剤（アドベイト®）を VWF 活性：FVIII 活性が 1.3:1 の比率となるように併用している．さらに重症出血においては，VWF 活性を 50 IU/kg 以上に維持するよう 8～12 時間ごとにボンベンディ® の投与が継続されている．192 回の出血症状（軽症出血：122 回，中等症出血：61 回，重症出血 7 回）に対する止血効果は，4 段階評価ですべて good または excellent であり（excellent が 96.9%），81.8% は 1 回の投与で止血が完了している．

もう一つの第 3 相臨床試験<sup>127</sup> は，周術時における出血防止効果について検討したもので，術前 12～24 時間に 40～60 IU/kg のボンベンディ® を投与し，手術 3 時間前の FVIII 活性上昇が不十分な場合のみ，rFVIII 製剤を術前に併用投与するプロトコールで実施された．大手術 10 例，小手術 4 例，口腔手術 1 例における全体の止血効果は excellent 73.3%，good 26.7% で，89.4% はボンベンディ® 単独で手術が可能であった．

これら以外の第 3 相臨床試験として，定期補充療法（NCT02973087）と小児例（NCT02932618）に関する試験が現在実施中である<sup>129</sup>．

### 5-3-2. 副作用

ボンベンディ® の第 1～第 3 相までの臨床治験に参加した 80 症例における有害事象は，pdVWF/FVIII 製剤同様，全身の掻痒感，嘔気・嘔吐，めまいなど軽症の輸注反応がほとんどで，これらは投与後 72 時間以内に消失している<sup>128</sup>．ボンベンディ® との関連性が考えられる重篤な有害事象としては，人工股関節置換術の止血管理にボンベンディ® を使用した症例の深部静脈血栓症が 1 例報告されている<sup>127</sup>．

Type 3 に VWF の補充療法を行った場合，まれに VWF に対する中和抗体（インヒビター）が発生し，その一部は VWF の投与によりアナフィラキシー反応を起こす場合があるが，ボンベンディ® の臨床治験ではインヒビターやアナフィラキシー反応の発生は認められていない．ただし，これらの治験は，過去に VWF 含有濃縮製剤での治療経験があるインヒビター非発症例を対象とした<sup>124, 126, 127</sup> ため，ボンベンディ® によって初めて VWF の補充療法を行う症例において，どの程度インヒビターが発生するかは今のところ不明である．

### 5-3-3. 用法・用量（添付文書を参照のこと）

ボンベンディ® の用法・用量は，通常，18 歳以上の患者には，体重 1 kg 当たり 40～80 国際単位（IU）を投与するが，患者の状態に応じて適宜増減する（表 8）．

軽度出血（鼻出血，口腔出血，月経過多など）止血管理には初回に 40～50 IU/kg を投与し，以降は臨床的に必要とする期間 40～50 IU/kg を 8～24 時間ごとに投与する．大出血（重度または難治性の鼻出血，月経過多，消化管出血，中枢神経系の外傷，関節出血，外傷性出血など）には初回に 50～80 IU/kg を投与し，以降は臨床的に必要とする期間 40～60 IU/kg を 2～3 日間，8～24 時間ごとに投与する．なお，出血事象に対

し、FVIII 活性が 40% 未満あるいは不明の場合は、本剤を初回投与後、10 分以内に FVIII 製剤を併用投与する。

周術期の止血管理には、手術前に本剤および必要に応じ FVIII 製剤を投与し、用量は術中および術後の過度な出血を予防するため、血漿中の VWF 活性、FVIII 活性が血漿目標ピーク値（小手術の場合：VWF 活性 50～60%、FVIII 活性 40～50%、大手術の場合：VWF 活性 100%、FVIII 活性 80～100%）となるよう投与する。本剤の投与必要量は、pdVWF/FVIII 製剤と同様の計算式を用いて算出する。（10-2-3 参照）

なお、本剤の単独投与により内因性の FVIII が 24 時間後まで経時的に安定して上昇するため、待機手術の場合は手術を開始する 12～24 時間前に本剤を 40～60 IU/kg の用量で投与することによって、FVIII 活性を推奨目標値に上昇させることも可能である。（これにより FVIII 活性が目標まで上昇した場合は手術直前の FVIII 製剤の投与は不要となる）

#### 5-3-4. pdVWF/FVIII 製剤と rVWF 製剤の比較（表 6）

VWF の補充療法には pdVWF/FVIII 製剤と rVWF 製剤のいずれかが使用されるが、両製剤はさまざまな点で異なる特徴がある。

まず、pdVWF/FVIII 製剤と rVWF 製剤は製造方法が異なり、rVWF 製剤には血液媒介感染症のリスクがないことが pdVWF/FVIII 製剤と異なる。しかしながら、pdVWF/FVIII 製剤についても、病原体の不活化・除去は限界まで高められており、感染症を媒介するリスクは極めて少ない。

pdVWF/FVIII 製剤（コンファクト F<sup>®</sup>）と rVWF 製剤（ボンベンディ<sup>®</sup>）の最大の違いは、製剤中に FVIII を含有するか否かであり、これによって FVIII の動態が異なる点が、止血治療に大きな影響を与えることになる。

コンファクト F<sup>®</sup> は、輸中後速やかに VWF と FVIII が同時に補正されるため、FVIII 活性が低い症例の急性出血の止血には有利と考えられるが、短期間に複数回投与すると、内在性の FVIII が投与された VWF によって次第に増加し、FVIII が過剰に蓄積することによって、リスクは低いながら血栓症誘発の要因となると考えられている。

一方、ボンベンディ<sup>®</sup> は輸注直後に FVIII 活性はすぐに上昇しないが、もともと FVIII 活性が十分ある場合は、FVIII の補充は必須ではない。

Drillaud らの報告<sup>116</sup>によると、フランスの 2 つの止血センターに登録されている 1477 名の VWD 患者の内、1070 名（72.4%）は FVIII 活性 > 40% であり、大きな外傷や大手術時以外は FVIII の補充が必要ないと考えられ、残りの FVIII 活性 ≤ 40% の症例の中で DDAVP が有効な例を除くと、VWF の補充と共に必ず FVIII の補充も必要とする症例は 144 例 / 1477 例（9.7%）であるとされている。

さらに、海外で販売されている FVIII 含有量が少ない（FVIII 活性 / VWF 活性 < 10%）血漿由来 VWF 製剤の前向き研究<sup>130</sup>でも、FVIII 活性 < 20% の VWD50 症例の 139 回の出血において、FVIII 製剤の併用投与が必要であったのは 53 回（38%）であり、VWD 症例の止血治療において FVIII が必要な出血は一部に限られると推定される。

なお、両製剤のコストは、2021 年 2 月現在、コンファクト F<sup>®</sup>1000 単位が 65,228 円、ボンベンディ<sup>®</sup>1300 単位が 146,288 円となっている。

いずれの VWF 含有濃縮製剤も高額なため、VWD の治療はしばしば高額な医療費を必要とするが、「小児慢性特定疾患治療研究事業」あるいは「先天性血液凝固因子障害等治療研究事業」等の公的医療補助制度を利用すれば、VWD に関する医療費は全額補助される。

#### FQ1. VWF 含有濃縮製剤による補充療法を実施する場合の製剤の選択は？

VWF 含有濃縮製剤の選択について、本ガイドラインではエビデンスに基づく推奨を提示することはできない。

遺伝子組換え VWF 製剤（rVWF 製剤：ボンベンディ<sup>®</sup>）が発売されるまでわが国に VWF 単独の製剤がなく、すべ

てFVIIIが含有されているpdVWF/FVIII製剤（わが国ではコンファクトF<sup>®</sup>）で治療が行われてきたため、実際どの程度・種類の出血症状がVWFの単独製剤（rVWF製剤）によってコントロール可能なのかは、まだ十分な経験・エビデンスが蓄積していない。

pdVWF/FVIII製剤とrVWF製剤を直接比較した報告は、第1相臨床試験において実施された薬物動態試験の結果<sup>124</sup>のみであるが、その比較対照のために用いられたpdVWF/FVIII製剤はわが国では販売されていない製剤であり、わが国の製剤との薬物動態の比較は行われていない。

以上より、VWF含有濃縮製剤の選択について、本ガイドラインではエビデンスに基づく推奨を提示することはできない。

一般的にVWF減少による比較的軽症の出血と、FVIIIが重要と考えられる関節出血や重症の出血、あるいは大手術など止血治療、FVIII活性 $\leq$ 40%の症例の止血管理とでは、治療開始時のFVIII補充の必要性が異なると考えられる。またpdVWF/FVIII製剤を連続的に補充する場合は、増加した内在性のFVIIIと補充されたFVIIIが過剰に血漿中に存在し、FVIIIの蓄積による血栓症リスクに注意する必要がある<sup>125</sup>。

VWF含有濃縮製剤による補充療法は、これらを考慮した上で、pdVWF/FVIII製剤、rVWF製剤、あるいはrVWF製剤とFVIII単独製剤の併用、のいずれかを選択するべきと考えられる。

### QC3. VWF含有濃縮製剤による止血治療中のモニタリングは、FVIII活性とVWF活性のどちらを目安とするのか？

止血治療中はVWF活性とFVIII活性の両方を定期的に測定する必要があるが、基本的なモニタリングにはFVIII活性を用い、VWF活性を随時参照する。（推奨度1、エビデンスレベルB）

止血治療中はFVIII活性およびVWF活性の測定を定期的に行い、その効果を評価する必要がある。

VWDには血小小板粘着だけではなく、コラーゲンとの結合、FVIIIの安定化など複数の作用があることや、出血の部位や原因によって、止血に血小小板が重要な役割を果たすものと、凝固因子が重要な役割を果たすものがあるため、FVIII活性とVWF活性のどちらを基準に止血効果を評価するべきかは、現在も結論が出ていない。

しかしながら、①pdVWF/FVIII製剤を反復使用する場合は、FQ1に記載したとおり、FVIIIが蓄積する可能性があり、DVT/PTEのリスクが高くなると考えられている<sup>109, 118, 131</sup>、②rVWF製剤はVWF単独製剤であり、各出血の治療の初回にFVIII製剤の併用を必要とする場合はあるものの、その後はVWFが内在性のFVIIIを安定化するため、rVWF製剤の投与のみでFVIIIの追加補充は必要ない<sup>126</sup>。ただし、内在性のFVIIIがどの程度増加・維持されているのかを随時測定する必要がある、③VWF活性はFVIII活性に比較し測定方法や測定施設間の差が大きい<sup>132-134</sup>、④FVIII活性の測定よりもVWF活性の測定の方が複雑であり、FVIII活性を院内で当日測定できる施設は存在するが、VWF活性を院内で当日測定できる施設は極めて少ない、⑤インヒビターを生じたType3の外科手術が大量のFVIII製剤のみで実施可能で、術後出血によくみられる軟部組織の出血の止血に必要な第一の要素は凝固因子であるとする報告が<sup>99</sup>ある、などから考え、周術期の止血治療のモニタリングはFVIII活性を推奨する報告がある<sup>135, 136</sup>。

以上より本ガイドラインでも、止血治療中はVWF活性とFVIII活性の両方を定期的に測定する必要があるが、基本的なモニタリングにはFVIII活性を用い、VWF活性を随時参照することを推奨する。

## 5.4. 定期補充療法

以前から手術中・手術後、あるいは重症VWD症例の産褥期などには、短期間の止血管理を目的とした定期補充療法が行われている。しかしながら、2歳未満あるいは最初の関節内出血後（2回目の関節内出血以前）から一次定期補充療法が実施される重症血友病とは異なり、VWDの長期間の出血予防を目的とした定期補充療法の実施頻度は少なく、その適応、製剤の選択、投与量、投与間隔などが確立しているとは言えない<sup>89</sup>。これは、重症血友病児の多くが1歳未満で初回の出血症状を発症するのに比較し、VWDの場合は重症であっても、乳幼児期に自然出血を発症する機会は少なく、治療を必要とする出血は、より成長してから、あるいは外傷や手術時の止血困難として生じることが多いためと考えられる<sup>89, 137</sup>。したがって、VWDに定期補充療法を実施する場合は、出血症状が出現する前、あるいは初回の出血直後から開始する一次定期補充療法ではなく、出血症状が明らかとなってから開始する二次定期補充療法となる。

#### CQ4. VWF 含有濃縮製剤の定期補充療法の適応は？

生命や将来の ADL に影響を及ぼす可能性のある出血を繰り返す症例に対しては、予後並びに患者の生活の質 (Quality of life: QOL) の改善を目的に、症状に応じて VWF 含有濃縮製剤の投与量、投与頻度を調節しながら定期補充療法を実施する。(推奨度 1, エビデンスレベル B)

VWD における二次定期補充療法については、これまでに、幼小児期の鼻出血、思春期～成人の関節出血や過多月経、あるいは成人の消化管出血が頻回に起こる場合など、出血症状を繰り返す限られた症例についての報告や、小規模の前方視あるいは後方視的研究の報告<sup>97, 130, 137-148</sup>が散見され、いずれも出血頻度の減少効果を認めている。二次定期補充療法の効果が最も確実な出血は、反復性の関節内出血に対してであり、鼻出血、消化管出血や過多月経などの粘膜出血に対する効果は、それよりも確実性が劣ると報告されている<sup>137, 139</sup>。これは、関節出血の主たる原因が血漿中の FVIII の欠乏と考えられるのに対し、粘膜出血の原因は循環中の VWF や FVIII の欠乏だけではなく、血小板内や内皮細胞内の VWF の欠乏が影響しているためと考えられている<sup>137</sup>。一方で、関節内出血や消化管出血を抑制するためには、VWF 活性として 50 IU/kg を週 3 回投与する必要があるのに対し、鼻出血は同量を週 1～2 回投与するだけで、出血が抑制される場合もあると報告されている<sup>149</sup>。

これらの報告における pdVWF/FVIII 製剤の投与量は FVIII 活性として 12～50 IU/kg で、投与頻度は週に 1 回～3 回となっており、投与量や投与頻度は報告によって大きな違いがある。一方、rVWF 製剤による二次定期補充については現在臨床試験 (NCT02973087) が実施中で、まだ有用なエビデンスはない。

VWD は症例ごとにその出血症状の部位や程度、出現頻度が大きく異なり、VWF 活性や FVIII 活性と相関しない場合も多いことから、現状では一定の適応基準を設け、目標とする VWF 活性や FVIII 活性のトラフ値 (あるいはピーク値) を設定した定期補充療法を推奨することはできない。

以上より本ガイドラインでは、生命や将来の ADL に影響を及ぼす可能性のある出血を繰り返す症例に対しては、予後並びに患者の生活の質 (Quality of life: QOL) の改善を目的に、症状に応じて VWF 含有濃縮製剤の投与量、投与頻度を調節しながら定期補充療法を実施することを推奨する。

#### 5-5. 抗線溶剤

トラネキサム酸は、無作為化比較対照試験によるエビデンスはないものの、特に線溶活性の高い粘膜からの出血症状の治療、あるいは再出血の予防に有効<sup>150</sup>であり、軽症の鼻出血、歯科処置、あるいは過多月経などには、しばしば単独で使用される<sup>81, 151</sup>。さらに、種々の手術治療の出血防止目的にも、DDAVP や VWF 含有濃縮製剤との併用で使用される。ただし、腎尿路出血では尿路閉塞のおそれがある<sup>152, 153</sup>ため、禁忌とされる。

わが国での用法、用量は、通常成人 1 日 750～2,000 mg を 3～4 回に分割経口投与あるいは 1 日 250～500 mg を 1～2 回に分けて静脈内または筋肉内注射するとされているが、VWD の場合は筋肉内出血のリスクがあるため筋肉注射は避けるべきである。また、術中・術後などには必要に応じ 1 回 500～1,000 mg を静脈内注射、または 500～2,500 mg を点滴静注も可能である。欧米での投与量は報告によってばらつきがあるが、10～25 mg/kg を 8～12 時間ごとに経口、あるいは静脈内投与すると報告されている<sup>154</sup>。歯科処置後などの口腔内出血にはトラネキサム酸によるうがいの効果があると報告されているが、わが国で販売されているトラネキサム酸のシロップにうがいの適応はない。

#### 5-6. 血小板輸血

上記の DDAVP や VWF 含有濃縮製剤、あるいはトラネキサム酸による適切な治療でも、出血が抑制されない場合には、健常者の血小板中に存在する VWF を補充することによって止血を促す血小板輸血の効果があるとの報告がある<sup>155</sup>。

#### 5-7. 血管異形成の治療

血管異形成による消化管出血の治療は、VWF 含有濃縮製剤の補充療法によって止血が可能な場合が多い。

出血時の補充療法の代わりに 40～60 IU/kg の pdVWF/FVIII 製剤を、週に 2～3 回投与する定期補充療法の報告も散見されるが<sup>37</sup>、消化管出血の再発予防効果は十分とはいえない<sup>156</sup>。再発する消化管出血の治療として、主たる血管の塞栓術や消化管の手術が行われることもある<sup>156, 157</sup>が、多発病変がある場合には、治療効果は不十分となる。少数ながら、血管異形成に対しサリドマイドやオクトレオチド、タモキシフェン、高容量アトロバスタチンなどの薬剤が効果的であったとする報告<sup>37, 158</sup>もあるが、サリドマイドは副作用が多いと報告されている<sup>159</sup>。

## 6. von Willebrand 病女性の管理

### — VWD 女性の管理についての要旨 —

#### 過多月経の管理

- ・ VWD 女性の過多月経の薬物治療には、トラネキサム酸、エストロゲン・プロゲステロン配合薬、レボノルゲストレル放出子宮内システム (levonorgestrel-releasing intrauterine system: LNG-IUS)、および VWD の止血治療に使用される DDAVP、pdVWF/FVIII 製剤などが用いられる。
- ・ 薬物療法が無効な場合は、子宮内膜アブレーション、子宮頸管拡張と子宮内搔爬術 (D&C)、子宮摘出術などの外科的治療が考慮される。
- ・ VWD 女性の過多月経の治療選択は、まず患者が将来の妊娠を希望するかどうかで選択肢を決定し、各選択肢の効果、利便性、リスクおよび患者の希望をもとに、患者ごとに判断するべきである。
- ・ 将来妊娠を希望するが、ホルモン療法を希望しない VWD 女性の過多月経の薬物治療は、まずトラネキサム酸の内服治療を実施し、効果が不十分な際には VWF 含有濃縮製剤の在宅自己注射療法を考慮することを推奨する。(1B)

#### 妊娠・分娩の管理

- ・ Type 1, Type 2 女性においては、妊娠中には VWF 抗原量・活性および FVIII 活性の上昇を認めることが多く、特に Type 1 女性では妊娠中～分娩時に、母体の止血機能に問題が生じることは少ない。
- ・ 基礎値の VWD 活性が 15% 以下の Type 1 および Type 2, Type 3 女性の場合は妊娠に伴う VWF 抗原量・活性および FVIII 活性の上昇が不十分な場合が多いため、分娩に際し止血管理を必要とする。
- ・ 妊娠を計画している VWD 女性には、あらかじめ VWD の妊娠・分娩管理についての説明や遺伝カウンセリングを提供し、妊娠時には産科医と VWD の止血管理に詳しい内科医、小児科医および麻酔科医が連携して、集学的医療チームとしてケアに当たるべきである。
- ・ VWD 合併妊婦は妊娠の経過中、最低でも初診時、妊娠 28 週時および 34～36 週時に VWF 抗原量・VWF 活性、FVIII 活性を測定する。
- ・ Type 2B 女性の妊娠の場合は、妊娠中は血小板減少が顕在化あるいは悪化する場合がありますので、VWF 抗原量・活性、FVIII 活性の測定時期に合わせて血小板数を測定する。
- ・ VWD 女性に推奨される特定の分娩方法はなく、分娩時の VWF 活性および FVIII 活性が 50% 以上に増加し、血小板数が 5 万/μL 以上あれば、通常通りの方法で経陰分娩も帝王切開も可能とされる。ただし、これらの値は健常女性の分娩時と比較してかなり低値であることに留意し、必要に応じて止血治療を開始、あるいは追加することを推奨する。(1B) 特に帝王切開の場合には、手術前の VWF 活性および FVIII 活性が 50% 以上でも、術中の FVIII 活性を 80～120% に維持することを推奨する。(1B)
- ・ VWF 活性、FVIII 活性が 50% 以上に至らない症例の妊娠中・分娩時の止血管理は、DDAVP への反応性にかかわらず、VWF 含有濃縮製剤を使用して行う。経陰分娩の場合は、分娩当日および分娩後最低 3 日以上、VWF 活性、FVIII 活性のトラフ値を 50% 以上に維持する。帝王切開の場合は、術中の FVIII 活性を 80～

120%に維持し、手術当日および術後最低5日間以上、VWF活性、FVIII活性のトラフ値を50%以上に維持する。

- ・分娩時のVWF含有濃縮製剤の投与量は、分娩直前の投与量を40～50 IU/kgとし、20～40 IU/kgを12～48時間ごとに3～5日間継続するが、出血状況のモニタリングとともに適時APTT、VWF活性、FVIII活性などの測定を行い、投与量を調節する。
- ・脊椎麻酔や硬膜外麻酔は、VWF活性およびFVIII活性が50%以上あれば施行可能で、熟練した麻酔科医が行う場合は禁忌とはならない。
- ・分娩第2期（娩出期）の1時間以上の遷延は避けるべきであり、児の頭蓋内出血の原因となる吸引分娩や鉗子分娩は避ける（特にType 2, Type 3女性）。
- ・トラネキサム酸を、分娩時、分娩後の止血管理の補助療法として使用する。

## 6-1. 過多月経の管理

VWD女性において、過多月経は最も一般的な症状であり、しばしばVWD女性のQOLを低下させる<sup>160, 161</sup>。その発生頻度は5～24%とする報告<sup>162</sup>から、78～92%<sup>163-165</sup>とする報告までさまざまだが、これは各報告の調査方法や過多月経の定義が異なること、VWDのTypeによる発生頻度の違いなどが理由と考えられる。一方、過多月経のある女性におけるVWDの頻度は5～20%とされており<sup>166</sup>、2004年のシステマティックレビューでは過多月経のある女性全体の13%がVWDであると報告されている<sup>162</sup>。

過多月経はしばしばVWDの初発症状となる<sup>167</sup>。重症VWD女性においては初潮時の大出血を認めることがあるため、VWDの家族歴を持つ思春期女性においては注意が必要となる。

逆に思春期の過多月経はVWDなど血液凝固異常症の存在を疑わせる根拠となる。

### 6-1-1. 過多月経の診断

欧米では1回の月経期間中の出血量が80 mLを超えた場合を過多月経とし<sup>168</sup>、日本産科婦人科学会は140 mL以上を過多月経としている<sup>169</sup>。実際には、月経期間中の出血量測定は非常に困難であり、血塊の排出やパッドの取り替え頻度なども出血量の測定値を正確に反映するわけではない。欧米では、過多月経の診断や治療効果の判定にpictorial blood loss assessment chart (PBAC)<sup>170</sup>を使用する場合もあるが、PBACは、個人間変動が大きい<sup>171</sup>ため、過多月経の診断については有用性が認められないとする報告もある<sup>172</sup>（個人内変動は小さいため、治療効果の判定には有用とされる<sup>171</sup>）。したがって、現実的には、過多月経の診断において臨床的に利用可能な客観的指標は、鉄欠乏性貧血の有無である。

VWDによる過多月経の診断には、まず子宮筋腫、子宮腺筋症、子宮内膜症などの過多月経の原因となる器質的疾患を除外し、さらにVWD以外の内科・血液疾患の除外が必要となる<sup>1</sup>。

### 6-1-2. 薬物治療

VWD女性の過多月経の治療は、種々の婦人科的治療とともに、VWDの止血治療に使用されるDDAVP、VWF含有濃縮製剤などの使用が考慮される。

器質性疾患のない過多月経の薬物療法については、日本産科婦人科学会／日本産婦人科医会編集・監修による産婦人科診療ガイドラインの婦人科診療外来編2017では、第一選択はエストロゲン・プロゲステン配合薬、第二選択がトラネキサム酸、第三選択がレボノルゲストレル放出子宮内システム（LNG-IUS）となっている<sup>169, 173</sup>。

エストロゲン・プロゲステン配合薬は、排卵を抑制し、子宮内膜の増殖を抑制することや、子宮内膜からのプロスタグランジン産生を抑制することによって、出血量を減少させる効果がある<sup>174</sup>。わが国では、避妊を目的とするエストロゲン・プロゲステン配合薬は経口避妊薬（oral contraception: OC）と呼ばれ、保険が適応されないが、エストロゲンの容量を減少させたlow dose estrogen-progestin製剤（LEP製剤）は月経困難症の治療薬として保険が適応される（過多月経に対する適応はない）。エストロゲン・プロゲステン配合薬は、使

用を終了すれば妊孕性が回復するため、すぐには妊娠を望まないが、将来は妊娠を希望する可能性がある場合に使用するメリットがある。

海外における VWD 女性の過多月経に対するエストロゲン・プロゲステロン配合薬の効果は 70%<sup>175</sup> ~ 88%<sup>176</sup> と報告されている。

トラネキサム酸は局所線溶亢進を抑制して出血量を減少させることから、過多月経にもしばしば単独あるいは、他の治療薬剤との併用で使用される<sup>177, 178</sup>。副作用も少なく排卵にも影響しないため、挙児希望のある場合にも使用が可能である。

トラネキサム酸もエストロゲン・プロゲステロン配合薬も、副作用として血栓塞栓症があるが、VWD 女性の過多月経に対してはこれらを併用する場合もあり、今のところ、これらの併用によって血栓塞栓症が発生したとする報告は見当たらない<sup>81</sup>。

LNG-IUS は子宮腔内局所でプロゲステロン（レボノルゲストレル）を緩徐に放出するシステムであり、子宮内膜増殖を抑制して、月経血量を減少させる。血中への移行が少ないため、全身的な副作用は少ない。LNG-IUS は子宮内に装着後 5 年程度は有効であり、抜去すれば妊孕性は回復する。VWD などの止血機能異常を持つ女性の過多月経に対する LNG-IUS の効果は、ほぼ全例に出血量の減少を認め<sup>179, 180</sup>、約 60% で月経が消失する<sup>180</sup>と報告されている。わが国において LNG-IUS は過多月経に対する保険適応が認められている<sup>169</sup>。

#### CQ5. 将来妊娠を希望するが、ホルモン療法を希望しない VWD 女性の過多月経の薬物治療は何を選択すべきか？

妊娠を希望するが、ホルモン療法を希望しない VWD 女性の過多月経の薬物治療は、まずトラネキサム酸の内服治療を実施し、効果が不十分な際には VWF 含有濃縮製剤の在宅自己注射療法を考慮する。（推奨度 1, エビデンスレベル B）

過多月経の治療選択には、ホルモン治療や外科治療が含まれるが、ホルモン療法は実施中に、外科療法である子宮内膜アブレーションや子宮摘出術は永続的に、妊娠が不可能となる。現在妊娠を希望している女性、あるいは将来の妊娠を希望するが、ホルモン療法を希望しない女性の過多月経治療には、トラネキサム酸、DDAVP、あるいは VWF 含有濃縮製剤による止血治療が行われる。

トラネキサム酸は、内服および注射の剤型があり、注射薬は静脈内あるいは筋肉内投与が可能であるが、月経期間中の止血治療に使用する場合は、内服治療が選択される。VWD 女性の過多月経における出血量抑制効果は約 50% との報告<sup>181, 182</sup>はあるが、海外で報告されている投与量（2.5 ~ 4 g/日）と比較し、国内での投与量は 0.75 g ~ 2 g/日とやや少ないことに留意する必要がある<sup>169, 173</sup>。

DDAVP は、大部分の Type 1 と一部の Type 2 に限り VWF の上昇効果があるが、血漿分画製剤による血液媒介感染症のリスクがないこと、および安価なことから、DDAVP の反応の良好な VWD 患者の止血治療にしばしば用いられる。VWD 女性の過多月経に対する効果は非常に良好とする報告<sup>183</sup>もあれば、プラセボと比較して有意な差はないとする報告<sup>184</sup>までさまざまである。しかしながら、これらの報告は欧米で使用されている濃度・容量の多い点鼻用の DDAVP や、皮下投与（自己注射）による報告<sup>182</sup>が主であり、わが国で VWD に対して保険適応が認められている経静脈的投与による過多月経抑制効果についてまとまった報告はない。

VWF 含有濃縮製剤は最も確実に VWF 抗原量・活性および FVIII 活性を上昇させることができる治療薬であり、しばしば緊急の重症過多月経の止血治療にも使用される。VWF 含有濃縮製剤を用いた過多月経の抑制については、少人数を対象とした前方視・後方視的な研究報告が散見され<sup>126, 137, 143, 185-187</sup>、その効果は 95 ~ 100% と優れている。しかしながら、各報告の投与量は 33 ~ 100 IU/kg、投与期間も 1 ~ 6 日間とさまざまである<sup>175</sup>。米国では VWD 女性の過多月経に対する rVWF 製剤とトラネキサム酸の第 3 相多施設共同無作為クロスオーバー比較試験（VWDMin trial）が実施中<sup>175</sup>であり、今後出血量の抑制効果や費用などが検討される予定である。

以上から、現状では過多月経の治療として、トラネキサム酸、DDAVP、VWF 含有濃縮製剤のどれが最も効果的を示すエビデンスはないと考えられる。

一方、緊急の重症過多月経の止血治療を除き、過多月経の継続的な治療は、基本的には外来通院で実施される治療であることから、その選択には利便性を考慮する必要がある。

患者にとって、最も利便性が高い治療はトラネキサム酸の内服治療であり、逆にわが国で最も利便性が劣るのは、

病院を受診して静注または点滴投与する必要がある DDAVP である<sup>79</sup>。VWF 含有濃縮製剤は在宅自己注射が可能である上、投与量を調節することで、止血機能を健常者と同じレベルに回復・維持させることも可能であることから、DDAVP よりも利便性も効果も高いと考えられる。ただし、そのためには、投与の量や時期、間隔などの基礎知識と、製剤の溶解操作や静脈穿刺の技術の習得が必要な上、月経期間中は複数回の静脈注射を必要とする可能性があり、他の治療に比較しコストも高い。

以上より本ガイドラインでは、妊娠を希望するが、ホルモン療法を希望しない VWD 女性の過多月経の薬物治療は、まずトラネキサム酸の内服治療を実施し、効果が不十分な際には VWF 含有濃縮製剤の在宅自己注射療法を考慮することを推奨する。

当面妊娠の予定がない場合には、これらの止血治療だけではなく、ホルモン療法も選択可能であり、ホルモン療法の方が止血効果、利便性ともに優れている場合もある。ホルモン療法については、患者、医療従事者ともにさまざまな先入観や、誤った知識を抱いている場合もあることから、当面は妊娠の予定がない場合の治療選択時には、婦人科においてホルモン療法についての正しい情報提供を受けた上で判断してもらうことが重要と考えられる。

### 6-1-3. 外科的治療

薬物療法が無効な場合は、子宮頸管拡張と子宮内搔爬術 (D&C)、子宮内バルーン留置によるタンポナーデ、子宮内膜アブレーション、子宮摘出術などの外科的治療が考慮される。これらの外科的治療を実施する際には、術前から術後まで DDAVP や VWF 含有濃縮製剤を用いた適切な止血管理が必要になる。

D&C は緊急の大量出血を止める最も迅速な方法であるが、単独では 1～2 周期程度で過多月経が再発する<sup>173</sup>。子宮内バルーン留置によるタンポナーデも緊急出血を止める有効な方法であり、迅速に実行できるため、D&C を実施する前の一時的な止血や、D&C の止血が不十分な場合などに用いられる。これらは緊急の止血処置であり、過多月経の根治的治療ではないが、妊孕性は温存される<sup>173</sup>。

一方、子宮内膜アブレーションや子宮摘出術は過多月経の根治を目的とした外科治療であるが、その反面、妊孕性は失われる。子宮内膜アブレーションは子宮摘出術よりも侵襲が少なく合併症も少ないが、術後、偶発的に成立した妊娠や分娩はハイリスクになる<sup>173</sup>。一方、子宮摘出術は比較的大きな侵襲を伴う手術であり、当然 VWD 女性にこれらの外科治療を実施する場合は、術後出血量や合併症が増加する可能性がある<sup>167,188</sup>。

2015 年に米国で実施された血友病治療センター 20 施設のサーベイ<sup>175</sup>によると、50%の施設がエストロゲン・プロゲステロン配合薬を第一選択に使用しており、次に 30%の施設がトラネキサム酸を、20%の施設が DDAVP を第一選択に使用している。また、90%の施設が第 3 選択までにエストロゲン・プロゲステロン配合薬を使用し、85%の施設がトラネキサム酸あるいは DDAVP を、25%の施設がアミノカプロン酸を、20%の施設が VWF 含有濃縮製剤を、5%の施設が LNG-IUS を第 3 選択までに使用していると報告されている。

VWD による出血傾向や過多月経の程度には大きな個人差があり、これらの治療の比較検討試験は非常に限られた報告しかないため、有効性によって治療方針を決定するのは困難である。妊孕性に影響する治療法もあるため、VWD 女性の過多月経の治療選択は、まず患者が将来の妊娠を希望するかどうかで選択肢を決定し、各選択肢の効果、利便性、リスクおよび患者の希望をもとに、患者ごとに判断するべきである<sup>1,81</sup> (表 9, 図 7)。

### 6-2. 妊娠・分娩の管理

健常女性では妊娠第 1 期から VWF 抗原量・活性および FVIII 活性の増加を認め、分娩時には非妊娠時の約 2～3 倍に上昇する<sup>189</sup>。分娩後は 48 時間後から徐々に減少し始め、1～3 週間以内に基礎値へと復帰する<sup>190,191</sup>が、増加する程度や減少する速度には個人差がある<sup>79</sup>。

Type 1, Type 2 女性においても、妊娠中には VWF 抗原量・活性、FVIII 活性の上昇を認めることが多く<sup>189</sup>、特に Type 1 の一部においては、これらが基準範囲内となる場合もある。このため、Type 1 女性では分娩時に、母体の止血機能に問題が生じることは少ない<sup>81</sup>が、健常妊婦の VWF 抗原量・活性および FVIII 活性よりは低

表9 VWD女性の過多月経治療

治療法	投与方法	妊孕能	備考
トラネキサム酸	経口, 経静脈 (在宅注射不可)	影響なし	
エストロゲン・プロゲステロン 配合薬	経口	投与中は喪失するが, 投与中止後に回復	
レボゲストレル 子宮内放出システム	子宮内挿入	挿入中は喪失するが, 抜去後には回復	
DDAVP	経静脈 (在宅注射不可)	影響なし	
pdVWF/FVIII 製剤	経静脈 (在宅注射可)	影響なし	
子宮内バルーン タンポナーデ	—	温存	急性(大量)出血時の治療法
子宮内膜搔爬術	—	温存	急性(大量)出血時の治療法
子宮内膜 アブレーション	—	可能性は低い, 偶発的に 妊娠が成立する場合あり	妊娠の維持や分娩は大きな リスクを伴う
子宮摘出術	—	永続的に喪失	

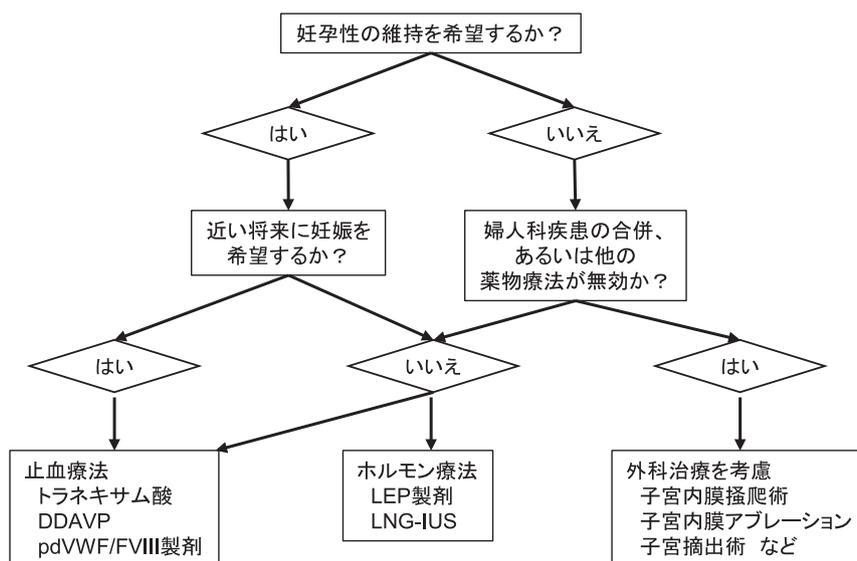


図7 VWD女性の過多月経の治療選択

値であるため、妊娠・分娩に関連する出血のリスクは健常女性と同等とは言えない<sup>192,193</sup>。一方、基礎値のVWF活性が15%以下のType 1女性の場合は、妊娠後期においてもVWF抗原量・活性、FVIII活性が50%以上に増加しない場合がある<sup>194</sup>。Type 2女性の場合はVWF抗原量とFVIII活性が増加しても、VWFの質的異常が存在するため、VWF活性の増加が不十分な場合がある<sup>194,195</sup>。Type 3女性の場合は妊娠に伴うVWF抗原量・活性、FVIII活性の上昇はごくわずかに留まる。

妊娠中の VWF 抗原量・活性, FVIII 活性の上昇の程度は, これら VWD の Type だけではなく, 個人差も非常に大きいことから, 上昇が不十分な症例については, 分娩時および分娩後に止血管理を必要とする。

ほとんどの Type 1, Type 2A, すべての Type 2B, Type 2M は常染色体顕性 (優性) 遺伝, Type 2N, Type 3 および一部の Type 1, Type 2 は, 常染色体潜性 (劣性) 遺伝の形式をとる。常染色体顕性 (優性) 遺伝の場合, ほとんどの患者は罹患している親を持ち, 患者の子は 50% の確率で病原性変異を受け継ぐが, 臨床的にこの疾患に罹患する新生児は 33% にすぎない。これはおそらく異常遺伝子の浸透率と発現率の変動によるものと考えられる。常染色体潜性 (劣性) 遺伝の場合は, 患者の同胞の 25% が患者, 50% が無症候性保因者, 残り 25% が健常者となる。したがって, 妊娠を計画している VWD 女性には, あらかじめ VWD の妊娠・分娩管理についての説明や遺伝カウンセリングを提供し<sup>1, 167, 196</sup>, 妊娠時には産科医と VWD の止血管理に詳しい内科医, 小児科医および麻酔科医が連携して, 集学的医療チームとしてケアに当たるべきである<sup>53</sup>。

### 6-2-1. 妊娠中の管理

妊娠中の止血機能の変化には大きな個人差があるため, VWD 合併妊婦は妊娠の経過中に VWF 抗原量・活性, FVIII 活性を測定する必要がある。推奨される測定時期は, 初診時と侵襲的処置時と妊娠第 3 期 (妊娠 28 週および 34 週) とする報告<sup>196</sup> もあれば, 妊娠第 1～3 期に各 1 回と分娩予定日の 2 週間前とする報告もある。流産など予期せぬ産科トラブルにより止血管理を必要とする場合もあり得ることから, 本ガイドラインではこれらの測定を, 最低でも初診時, 妊娠 28 週時および 34～36 週時に行うことを推奨する。

Type 2B 女性の妊娠の場合は, 血小板と結合しやすい VWF が妊娠に伴って増加し血小板凝集を来すことによって, 妊娠中は血小板減少が顕在化あるいは悪化する場合がある<sup>197</sup> ので, 最低限 VWF 活性, FVIII 活性の測定時期に合わせて血小板数の測定を推奨する。Type 2B 女性の血小板数が, 妊娠に伴って 2 万/μL 未満まで低下することはまれと報告されているが, 減少の程度は個人差が大きく, また同一患者においても妊娠ごとに異なるため, 特に妊娠第 3 期においては, 注意深く経過を観察する必要がある。妊娠に伴う Type 2B 女性の血小板減少に対して, エビデンスのある治療方法はなく, 血小板輸血は通常禁忌と考えられる。ただし, 血小板減少が著明で, 重度の出血症状があり, VWF 含有濃縮製剤の補充療法によっても出血のコントロールができない場合などには, 血小板輸血をせざるを得ないと考えられる。

妊娠高血圧腎症, 子癇, 胎盤早期剝離, 子宮内胎児発育不全, 死産, 切迫早産などの妊娠合併症の頻度は, VWD 女性と健常女性の間に差がない<sup>198</sup> とされているため, これらについては VWD 特有の管理は必要とせず, それぞれについて適切に管理する。自然流産のリスクは, 健常女性に比較して高いとする報告<sup>190</sup> もあるが, 特に有意差は認めないとする報告<sup>48, 198</sup> もあり, 現状では結論は出ていない。ただし, VWD 女性は流産時の出血量が健常女性より多量で, 医療機関への受診を必要とする場合が多いと予想されることから, この結果の解釈には注意が必要である<sup>199</sup>。

自然流産は妊娠第 1 期に発症することが多いことから, 特に過去の流産歴がある場合には, 流産に備えた止血治療の準備しておくことが望ましい。妊娠中, 子宮出血や絨毛膜下血腫が認められ, pdVWF/FVIII 製剤で止血治療を実施する場合は, 表 7 における軽症～中等症の自然出血あるいは分娩・産褥時に準じ, 初回に 20～50 IU/kg 投与し, その後の出血状況に応じて追加投与を行う。人工妊娠中絶を実施する際は, pdVWF/FVIII 製剤を初回に 40～50 IU/kg 投与し, VWF 活性, FVIII 活性を 100% 以上へと上昇させた後, 術後も 20～40 IU/kg を 12～48 時間ごとに 3～5 日間継続して, VWF 活性, FVIII 活性を 50% 以上に維持する。

なお, 妊娠中の止血管理に rVWF 製剤を使用した報告はまだない。rVWF 製剤の添付文書では, 妊婦または妊娠している可能性のある女性には, 治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること, とされている。

### 6-2-2. 分娩方法

VWD 女性に推奨される特定の分娩方法はなく, 分娩時の VWF 活性および FVIII 活性が 50% 以上に増加し,

血小板数が5万以上あれば、通常通りの方法で経膈分娩も帝王切開も可能とされる<sup>53</sup>。ただし、4%の新生児には出血症状がみられる<sup>200</sup>ことから、分娩第2期（娩出期）の1時間以上の遷延は避けるべきであり、児の頭蓋内出血の原因となる吸引分娩や鉗子分娩を避ける必要がある<sup>81,196</sup>（特にType 2, Type 3）。

誘発分娩は自然分娩に比べて、より多くの時間を要する可能性が高いとともに、吸引または鉗子分娩や緊急帝王切開手術が必要になることも多いため、経膈分娩を選択した場合は、可能な限り自然分娩とすべきである。誘発分娩が選択される場合には、産科医と血栓止血認定医などの血液内科医からなる集学的医療チームにより、注意深いリスク評価がなされるべきである。

脊椎麻酔や硬膜外麻酔は、VWF活性およびFVIII活性50%が以上あれば施行可能で、熟練した麻酔科医が行う場合は禁忌とはならない。硬膜外カテーテルを抜去する際もそれらの活性値が50%以上であることは必須であり、抜去後も24時間は、活性値のトラフ値が50%以上になるように維持する。

### 6-2-3. 分娩周期の止血管理

VWD女性における最大の出血リスクは分娩であり<sup>199</sup>、米国のデータベースを用いた後方視的研究によると、VWD女性の分娩時の輸血頻度、入院日数、死亡率は、いずれも健常女性よりも有意に多い<sup>198</sup>。

分娩前のVWF活性およびFVIII活性が50%未満の場合、分娩時のpdVWF/FVIII製剤は、分娩直前の40～50 IU/kgを投与し、VWF活性、FVIII活性を100%以上へと上昇させた後<sup>33</sup>、分娩後も20～40 IU/kgを12～48時間ごとに3～5日間継続して、VWF活性、FVIII活性を最低50%以上に維持する。なお帝王切開の場合には、手術前のVWF活性およびFVIII活性が50%以上でも、術中のFVIII活性は80～120%に維持する。

pdVWF/FVIII製剤の投与量は、妊娠前の体重ではなく、分娩時の体重を基準に決定する。ただし、妊娠時は循環血漿量が非妊娠時の1.3～1.5倍に増加するとされており、体重の増加比率よりも循環血漿量の増加比率が高いことから、分娩時の体重を基準とした50 IU/kgの投与では不十分である可能性も指摘されている<sup>201</sup>。逆に分娩後は増加していた循環血漿量が急速に是正されるため、過剰投与とならないよう注意する必要がある。

妊娠中と同様、分娩時の止血管理にrVWF製剤を使用した報告はまだない。

分娩後は出血状況のモニタリングとともに適時APTT、VWF活性、FVIII活性などの測定を行い、投与量を調節する。トラネキサム酸は、妊娠中も特に問題なく使用できるため、分娩時、分娩後の止血管理の補助療法として使用する。

#### CQ6. VWD女性の分娩時の止血管理に必要な因子活性はどのくらいか？

VWD女性の分娩時の止血管理に必要なVWF活性、FVIII活性は最低50%（血小板数は5万/ $\mu$ L以上）とするが、これらの値は健常女性の分娩時と比較してかなり低値であることに留意し、必要に応じて止血治療を開始、あるいは追加する。（推奨度1、エビデンスレベルB）

帝王切開の場合には、手術前のVWF活性およびFVIII活性が50%以上でも、術中のFVIII活性を80～120%に維持する。（推奨度1、エビデンスレベルB）

分娩時の止血管理には、どの程度の因子活性が必要かを明確に示した科学的根拠はなく、至適な薬剤、投与量、投与方法を決定するための前方視的比較対照試験も実施されたことはない。欧米各国のガイドライン<sup>1,53,97</sup>の多くは、これまでの臨床経験の集積から、VWF活性およびFVIII活性が50%以上（血小板数が5万/ $\mu$ L以上）あれば、通常通り分娩が可能としている<sup>1,86,202</sup>。このため、妊娠後期においてもVWF活性、FVIII活性が50%以上に至らない症例については、経膈分娩の場合は分娩当日および分娩後最低3日以上、帝王切開の場合は手術当日および術後最低5日間以上、VWF活性、FVIII活性を50%以上に維持するように、定期的な検査と出血の防止・治療を行うことが推奨されている<sup>1,203</sup>。

しかしながら、健常女性の妊娠第3期には、両因子の活性は100%以上に増加しており、VWD女性に対して分娩時にガイドラインで推奨されている治療を実施しても、分娩後のVWF活性やFVIII活性は健常者よりも低い値で推移する可能性は高い。最近報告されたシステマティックレビューでも、VWD女性における分娩後出血の頻度は、出

血予防対策の実施の有無に関わらず34%と高率である<sup>200</sup>ため、今後分娩時～分娩後のVWF活性やFVIII活性のさらなる増加や、治療期間延長の必要性が示唆されている<sup>200</sup>。

また、VWD女性のVWF活性、FVIII活性は分娩直後から急速に低下し、分娩後約3週間で基礎値に戻るため、治療終了後には健常者よりもVWF活性、FVIII活性が大幅に低くなる可能性がある。このためVWD女性は、分娩後24時間以内の早期出血だけではなく、分娩後24時間以降からの後期出血のリスクも増大し<sup>1, 194, 204, 205</sup>、分娩時に治療を必要とした症例では、分娩後早期出血は健常者と同等に抑制されるものの、分娩後3週目以降の出血が増加するとの報告<sup>206</sup>もある。このため、分娩2～3週間後までは再出血にそなえて、注意深い観察と必要に応じた治療が必要とされている<sup>1, 202</sup>。

さらに、日本産婦人科・新生児血液学会と血友病周産期管理指針作成ワーキンググループが作成した「エキスパートの意見に基づく血友病周産期管理指針（2017年版）」<sup>207</sup>では、血友病保因者の帝王切開分娩時は、FVIIIまたは第IX因子の活性値が80～120%を保てるように、必要に応じて補充療法を施行し、術後5日間もそのトラフ値が50%以上になるように維持するとされている。（経膈分娩の場合は分娩時～分娩後3日間は50%以上）

また、「妊娠合併特発性血小板減少性紫斑病診療の参照ガイド」<sup>208</sup>では、帝王切開時、あるいは脊椎麻酔や硬膜外麻酔時は血小板数8万/μL以上（経膈分娩であれば血小板数は5万/μL以上）が安全といえる目安とされている。

以上より本ガイドラインでは、VWD女性の分娩時の止血管理に必要なVWF活性、FVIII活性は最低50%（血小板数は5万/μL以上）とするが、これらの値は健常女性の分娩時（VWF抗原量：121～260%、FVIII活性：143～353%）<sup>209</sup>と比較してかなり低値であることに留意し、必要に応じて止血治療を開始、あるいは追加することを推奨する。

帝王切開の場合には、手術前のVWF活性およびFVIII活性が50%以上でも、術中のFVIII活性を80～120%に維持することを推奨する。

#### CQ7. VWD女性の妊娠・分娩時の止血管理にはDDAVPとVWF含有濃縮製剤のいずれを用いるべきか？

妊娠・分娩時の止血管理は、DDAVPへの反応性にかかわらず、VWF含有濃縮製剤を使用する。（推奨度1，エビデンスレベルA）

VWDの出血の防止・治療には、DDAVPあるいはVWF含有濃縮製剤が用いられるが、妊娠中あるいは分娩時におけるDDAVP使用は水分貯留や低Na血症に伴う痙攣発作などのリスクがあり、安全性が確立していないことから、妊婦への使用を避けるべき<sup>199</sup>とする意見が多い（一方で妊娠中あるいは分娩時におけるDDAVP使用は特に問題ない<sup>210</sup>とする報告もある）。わが国のDDAVPの添付文書では、妊娠中、授乳中の投与に関する安全性は確立しておらず、妊婦または妊娠している可能性のある女性に対しては、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与し、授乳婦に投与する場合には授乳を中止させることが望ましい、とされている。また、妊娠高血圧症候群のある場合は、症状が悪化するおそれもあるため使用を避けるべき<sup>53</sup>と考えられている。

一方、pdVWF/FVIII製剤は、現在も血液媒介感染症のリスクが理論的にはあり得るものの、実際にはほぼ考えられないレベルまで安全性が高められており、感染症を避けるためにDDAVPを使用するメリットはそれほど大きくない。rVWF製剤には血液媒介感染症のリスクが元々ない。

以上より本ガイドラインでは妊娠・分娩時の止血管理は、DDAVPへの反応性にかかわらず、VWF含有濃縮製剤を使用することを推奨する。

ただし、rVWF製剤に関しては、前述のとおり妊娠・分娩における止血管理での使用報告がまだないため、今後症例の集積が必要である。

## 7. 後天性 von Willebrand 症候群

後天性 von Willebrand 症候群についての要旨

- ・後天性 von Willebrand 症候群（aVWS）は、種々の基礎疾患や病態によってVWF活性が低下し、先天性VWDと類似の病態を呈する後天性凝固異常症である。

- ・基礎疾患は、リンパ増殖性疾患、骨髄増殖性腫瘍、自己免疫疾患、悪性腫瘍、甲状腺機能低下症などの血液・免疫疾患やがん、血流中に高ずり応力が生じる心血管障害など多岐にわたる。
- ・血液・免疫疾患やがんによる aVWS では出血症状は粘膜内出血や紫斑がほとんどで、比較的軽微なことが多いため、日常臨床では見逃されていることが多い。一方、心血管障害に伴う aVWS では、時に主として消化管からの大出血をきたす。したがって、これらの基礎疾患を持つ患者に出血症状が出現した際には、本症も念頭に入れておく必要がある。
- ・発症機序には、VWF 産生低下、VWF に対する自己抗体の産生、ずり応力変化などによる VWF 分解亢進、腫瘍細胞への VWF 吸着などがある。
- ・VWF マルチマー解析では、多くの症例が Type 2 様のマルチマー構造を呈するが、一部の aVWS は Type 1 様のマルチマー構造となる。
- ・過去に出血歴がなく、最近発症した出血症状があり、先天性 VWD の家族歴や出血をきたす薬剤の投与歴がなく、VWF 抗原量、VWF 活性が低下している場合、aVWS と診断するが、現状では VWF 抗原量、VWF 活性の基準は明確に設定されていない。また、VWF 活性/VWF 抗原量比が 0.7 以下に低下している場合や、VWF 高分子マルチマーが欠如している場合も、aVWS と診断している報告がある。
- ・aVWS は、基礎疾患の治療が奏功すれば病態が改善することが多いため、まず基礎疾患の治療を実施する。
- ・出血症状の治療には、DDAVP や pdVWF/FVIII 製剤で止血管理を行うが、その有効性は基礎疾患やその重症度、病態によって大きく異なる。一般的には VWF の産生低下による aVWS には効果的であるが、大部分を占める VWF のクリアランス亢進やマルチマー切断の亢進に基づく aVWS には効果が一時的で、十分な止血効果が得られない場合もある。
- ・aVWS 症例の手術時には、DDAVP あるいは pdVWF/FVIII 製剤の投与が必要な場合がある。手術時の止血管理にこれらの製剤を使用する場合は、可能な限り投与試験を実施し、投与後の VWF 活性と FVIII 活性の推移を測定した上で、投与計画を作成する必要がある。
- ・VWF に対する自己抗体が関与する aVWS の止血治療において、DDAVP や pdVWF/FVIII 製剤の効果が不十分な場合は、免疫グロブリン大量療法を考慮する。また、rituximab が有効とする報告もある。
- ・リンパ増殖性疾患に合併する aVWS では、VWF に結合する非特異的抗体によって VWF のクリアランスが亢進するため、免疫グロブリン大量療法が有効な例が多い。
- ・骨髄増殖性腫瘍では、VWF の分解亢進によって aVWS が発症すると考えられており、細胞減少療法によって aVWS は改善することが多い。
- ・自己免疫疾患 (SLE 等) では VWF の中和抗体が発症に関与していることが多く、aVWS の中では出血症状が強いため、早期に適切な治療が必要となる。
- ・心血管障害によって非生理的に高いずり応力が発生する大動脈弁狭窄症、閉塞性肥大型心筋症、肺高血圧症、僧帽弁閉鎖不全症、先天性心疾患では、VWF マルチマーが過度に切断されて高分子マルチマーが欠損・減少し、Type 2A と同様の病態である aVWS をきたす場合がある。また、機械的補助循環の使用によっても高率に aVWS が生じる。
- ・心血管障害による aVWS は、DDAVP や VWF 含有濃縮製剤などによる止血治療の効果が十分ではない場合があるため、重篤な出血を反復する場合は、積極的に基礎疾患の治療を考慮する必要がある。

### 7-1. 後天性 von Willebrand 症候群の概要

aVWS は、多様な基礎疾患や病態によって、VWF 活性が低下し、先天性 VWD に類似した出血症状を呈する疾患の総称である<sup>211-213</sup>。血液・免疫疾患やがんなどによる aVWS では出血症状は、皮下出血や鼻出血、口腔内出血、過多月経などの粘膜出血が主で、比較的軽微なものが多い。一部は検査上の異常を示すのみで、明

表 10 後天性 Von Willebrand 症候群の基礎疾患

基礎疾患群	例
リンパ増殖性疾患	多発性骨髄腫・意義不明の単クローン性免疫グロブリン血症 (MGUS)・原発性マクログロブリン血症・慢性リンパ性白血病・有毛細胞白血病・非ホジキンリンパ腫・急性リンパ芽球性白血病
骨髄増殖性腫瘍	本態性血小板血症・真正多血症・骨髄線維症・慢性骨髄性白血病
非血液悪性腫瘍	Wilms' 腫瘍・癌／固形腫瘍・神経外胚葉性腫瘍
自己免疫・内分泌疾患	全身性エリテマトーデス・その他の膠原病・移植片対宿主病・甲状腺機能低下症
心血管障害	心室中隔欠損症・心房中隔欠損症・大動脈弁狭窄・僧帽弁逸脱症・心内膜炎・血管異形成・全身性動脈硬化症
薬剤 抗生剤 抗けいれん剤 血漿増量剤 凝固因子製剤	シプロフロキサシン・グリセオフルビン・テトラサイクリン バルプロ酸 ヒドロキシエチルスターチ (HES) 遺伝子組み換え第 VIII 因子製剤
その他	尿毒症・感染症 (ウイルス・寄生虫)・糖尿病・異常ヘモグロビン症・サルコイドーシス・Ehlers-Danlos 症候群・毛細管拡張症・潰瘍性大腸炎・肝硬変・Turner 症候群・ラクトフェリン欠乏・骨髄異形成症候群

確な出血症状を認めない場合もあるため、早期診断に至らない症例も多い。一方、大動脈弁狭窄症や機械的補助循環治療症例では、消化管やカテーテル挿入部位からしばしば重篤な出血をきたす。

aVWS は、これまで全世界で 700 例を超える症例が報告されており<sup>214</sup>、有病率は 0.04<sup>215</sup> ~ 0.13%<sup>216</sup> と少ない。しかしながら、Budde らの報告<sup>215</sup> では 1 検査施設において収集された 5014 検体中 187 検体 (3.7%) が、Tiede らの報告<sup>217</sup> では 1500 検体中 35 検体 (2.3%) が aVWS であったとされている。また、Kumar らは 1 施設で 25 年間に診断された先天性 VWD451 人中 22 人 (4.9%) が aVWS であったと報告<sup>218</sup> している。わが国では、毛利らが 1 施設を受診した血液疾患患者 260 名のうち、25 名 (9.6%) に aVWS が認められたと報告<sup>219</sup> している。

大動脈弁狭窄症に伴う aVWS は頻度が高く、弁置換術を要するような重症の症例では大半が、aVWS を発症しており、わが国には数万人以上が大動脈弁狭窄症に伴う aVWS に罹患していると推定される。重症大動脈弁狭窄症では、消化管粘膜に易出血性の異常血管である血管異形成が形成され、しばしば消化管大出血をきたす。さらに、急性期超重症呼吸不全・循環不全の治療に用いる機械的補助循環 (extracorporeal membrane oxygenation: ECMO) や経皮的心肺補助装置 (percutaneous cardiopulmonary support: PCPS)、植込型補助人工心臓では重症大動脈弁狭窄症と比較して、ほぼ全例に非常に高度の aVWS をきたし、出血が臨床上大きな問題となっている<sup>220</sup>。

これらの報告が示す通り、特定の基礎疾患を持つ患者に aVWS が合併する頻度は比較的高いと考えられるが、症状に乏しい症例が多い上、積極的なスクリーニング検査も行われていないために、軽症例は見逃されている可能性が高い<sup>221</sup>。男女差はなく、好発年齢は中高年で、発症年齢の中央値は 62 歳と報告されている<sup>211</sup>。

## 7-2. 後天性 von Willebrand 症候群の基礎疾患

aVWS は表 10 に示すさまざまな疾患を元に発症する。代表的なものにはリンパ増殖性疾患、骨髄増殖性腫瘍、非血液腫瘍、自己免疫疾患、心血管障害、その他 (薬剤性など) がある。

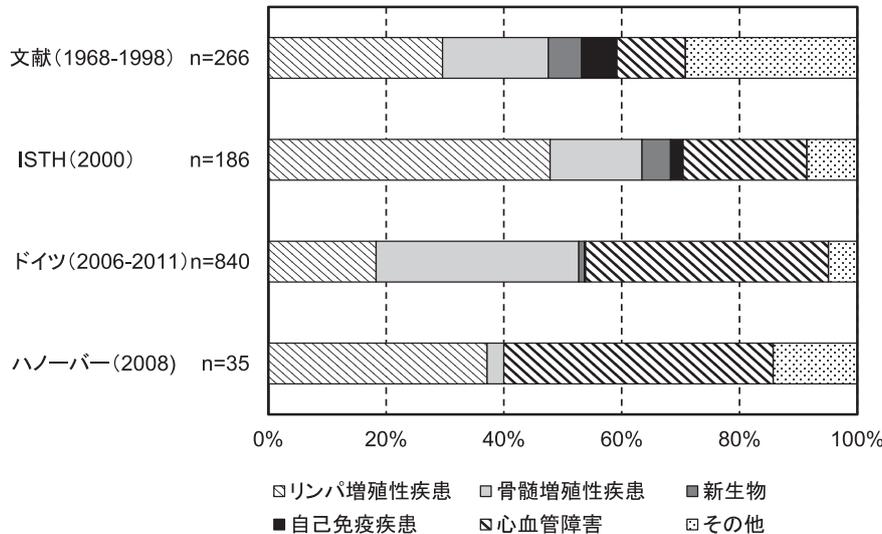


図8 aVWS の基礎疾患

過去の国際レジストリー<sup>211</sup>では、リンパ増殖性疾患、骨髄増殖性腫瘍などが最も多く、次いで心血管障害、自己免疫疾患、非血液腫瘍の順に多いと報告されている。しかしながら、これらの結果には各領域におけるaVWSの認知度の差が大きく影響していると推測され、基礎疾患の発生頻度から考えると、心血管障害に合併するaVWSはさらに多いものと推測される。最近では高齢化や生活習慣病などの要因もあり、心血管障害に伴うaVWSの報告が増加している<sup>222</sup>。欧米での主なレジストリーにおける基礎疾患の頻度を図8に示す。

各基礎疾患ごとのaVWSの発症頻度は不明なものが多いが、一部の小規模なレジストリーでは、本態性血小板血症(ET)では20%(34例/170例)<sup>223</sup>～55%(64例/116例)<sup>224</sup>、真性多血症(PV)では12%(17例/142例)<sup>225</sup>～49%(28例/57例)<sup>224</sup>、骨髄線維症(MF)16%(5例/32例)<sup>226</sup>、Wilms腫瘍4.3%(8例/185例)<sup>227</sup>、甲状腺機能低下症33%(29例/90例)<sup>228</sup>と報告されている。心血管障害に伴うaVWSにおいては、先天性の大動脈/肺動脈狭窄症の小児で12%(7例/60例)<sup>229</sup>、先天性心疾患を持つ成人で21%(20例/192例)<sup>230</sup>、大動脈弁狭窄症で21%(9例/42例)<sup>222</sup>～68%(21例/31例)<sup>231</sup>といった報告がある。また前述の通り、重症の大動脈弁狭窄症の大半、機械的補助循環例のほぼすべてでaVWSの発症が報告されている。しかしながら、これらのaVWS合併頻度に関する報告は、aVWSの診断基準がそれぞれ異なり、VWFが正常よりも低下した場合(例:<50%など)、VWF活性/VWF抗原量が低下した場合(例:<0.7など)、あるいはマルチマー構成に異常がある場合など、さまざまな基準が用いられている上、各報告における母集団の重症度分布も異なることから、各報告間でaVWSの発症頻度を比較することはできない。

### 7-3. 後天性 von Willebrand 症候群の病態

aVWSの発症機序は、その基礎疾患によって異なるが、一部未解明のものもある。一部はVWFの生合成が低下することで発症するが、大部分はVWFの合成・分泌が正常あるいは亢進している。これらのaVWSはVWFが血中に放出された後に、自己免疫異常によるVWF除去(クリアランス)の亢進あるいは活性の阻害(インヒビター)、高分子マルチマーの分解亢進、血小板や悪性腫瘍細胞表面へのVWFの結合亢進などの機序により、活性が低下することで発症する<sup>213, 212, 232</sup>。

#### ① VWF 産生の低下

甲状腺機能低下症や一部の薬剤では、VWFの生合成が低下することが報告されている。逆に甲状腺ホルモ

ンは増加すると静脈血栓症を引き起こすことが報告されており、甲状腺ホルモンと VWF の関連性が指摘されている<sup>233</sup>。

## ②自己免疫疾患

リンパ増殖性疾患や、非血液腫瘍、あるいは膠原病を基礎疾患とする aVWS においては、VWF に対する特異的あるいは非特異的な自己抗体が産生されることによって、VWF 活性が低下する。自己抗体の多くは IgG であるが、IgA や IgM の報告もある<sup>216</sup>。これらの自己抗体の大部分は、VWF と結合することによって VWF のクリアランスを亢進させる非中和抗体であるが、一部は VWF がコラーゲンや血小板との結合する部位に作用して直接 VWF 活性を低下させる中和抗体（インヒビター）である。インヒビター症例は出血症状が強いことが多いと報告されている<sup>219</sup>。

## ③高分子マルチマーの分解亢進

ずり応力の病的な増加は、心室中隔欠損や大動脈弁狭窄あるいは原発性肺高血圧症のような心血管障害で発生する。さらに、機械的補助循環装置の内部では、大動脈弁狭窄症と比べてもより高度なずり応力が生じる。高ずり応力の元では VWF マルチマーは伸展され、VWF の切断酵素である ADAMTS13 の作用部位が露出する。このため、ずり応力の増加は ADAMTS13 による VWF 分解を亢進させ、特に高分子マルチマーが減少するため、Type 2A に類似した出血傾向を示す<sup>234</sup>。ADAMTS13 以外にも、ET では血小板から放出される A disintegrin and metalloproteinase domain-containing protein 10 (ADAM10) や A disintegrin and metalloproteinase domain-containing protein 17 (ADAM17) が、線溶系亢進時にはプラスミンが<sup>235</sup>、それぞれ高分子マルチマーを分解することにより、VWF 活性が低下すると報告されている<sup>236</sup>。

## ④細胞表面への VWF の結合亢進

リンパ増殖性疾患や骨髄増殖性腫瘍、あるいは一部の固形腫瘍においては、細胞表面への VWF 結合が亢進し、VWF のクリアランスが亢進することによって VWF 活性が低下する。VWF 結合が亢進する原因の一つとして、腫瘍細胞における GPIb の異所性発現が報告されている<sup>237, 238</sup>。

## ⑤薬剤による aVWS

aVWS と関連する薬剤として、バルプロ酸（抗てんかん薬）、シプロフロキサシン（抗生物質）、グリセオフルビン（抗真菌剤）、ヒドロキシエチルスターチ（血漿増量剤）などが報告されており<sup>213</sup>、これらの薬剤を使用中に出血症状がみられたときには、aVWS について精査する必要がある。薬剤による aVWS の発症機序は薬剤ごとに異なり、バルプロ酸は VWF 産生障害、シプロフロキサシンはタンパク分解亢進、ヒドロキシエチルスターチはタンパク凝集と報告されている<sup>216</sup>。

## 8. 後天性 von Willebrand 症候群の診断

aVWS の診断は、基礎疾患の既往歴と出血歴、家族歴、および薬剤の使用歴の聴取と、止血機能検査によって行うが、専門家の指導の下に行うことが望ましい。

何らかの出血症状があり、出血性疾患の既往歴や家族歴、出血の原因となる薬剤使用がない場合には、aVWS を含めた出血性疾患の精査が必要である。一方、aVWS を合併しやすい基礎疾患がある場合には、明確な出血症状に乏しくても aVWS の有無を検索し、外傷や観血的処置時の出血に備える必要がある。逆に、aVWS を診断した場合には、基礎となる病態・疾患を検索する必要がある。

### 8-1. 診断のための臨床検査

aVWS を診断するための止血機能検査は、先天性 VWD と基本的には同じ<sup>213</sup>で、止血スクリーニング検査として、全血球数、PT、APTT、フィブリノゲンを測定し、APTT 単独の延長が見られる場合に、aVWS を疑っ

てVWF抗原量, VWF活性, FVIII活性を測定する。ただし, aVWSでもFVIII活性の低下がない場合・軽度の場合, APTTの延長が認められないこともあるため, 後天的な出血症状を認める場合には, APTTが正常域でもaVWSの精査が必要である。

aVWSと先天性VWDとの鑑別は, 過去の出血歴や家族歴によって可能な場合もあるが, 先天性VWDも出血症状の軽微な未診断例が多くあるため, しばしば困難である。遺伝子解析や後述する補助的検査が鑑別の参考になる場合もあるが, これらの検査も一部の先天性VWD (Type 1の一部など) においては同様の所見が認められるため, 現状ではaVWSと先天性VWDとを確実に鑑別できる検査方法はない。したがって, 出血症状の軽いaVWSを診断する際には, 両親のVWF関連検査も実施して, 先天性のVWDを否定する必要がある<sup>239</sup>。

## 8-2. 確定診断

これらの精査により, ①過去に出血歴がなく, ②最近発症した出血症状があり, ③先天性VWDの家族歴や④出血をきたす薬剤の投与歴がなく, ⑤VWF抗原量, VWF活性が低下している場合, あるいはVWF活性/VWF抗原量比が0.7以下に低下している場合, VWF高分子マルチマーの欠如している場合, aVWSと診断される。

VWFのレベルは変動が大きく, さまざまな要因により容易に増減することや, VWF抗原量やVWF活性と出血症状の程度が必ずしも相関しないこともあり, 現状ではaVWSと診断するVWF抗原量, VWF活性の基準は明確に設定されていない。先天性VWDと同様にVWF活性またはVWF抗原量が30%未満に低下している場合をaVWSと診断する報告もあれば, VWF活性/VWF抗原量比の低下やVWF高分子マルチマーの欠如をもって, aVWSと診断している報告もある<sup>219, 217, 240, 232, 213, 234</sup>。特に心血管障害や機械的補助循環に伴うaVWSは, 基礎疾患が高齢者に多いことため, VWFの減少が認められない症例が多く, 主にVWF高分子マルチマーの欠如によって診断されている報告が多い。

## 8-3. 補助的検査

現在わが国で保険適応となっているaVWS関連の検査はVWF抗原量, VWF活性, FVIII活性のみであるが, これら以外にVWFマルチマー解析, VWF:CB, VWF:pp, 抗VWF抗体, DDAVPやVWF含有濃縮製剤の投与試験などの測定が診断の参考となる場合がある<sup>212, 213, 232</sup>。しかしながらVWF:CB, VWF:pp, 抗VWF抗体はいずれも研究室レベルの検査であり, 一般的には行われていない。

### ① VWFマルチマー解析

大部分のaVWSでは, 高分子マルチマーが減少あるいは欠如しており, VWFマルチマー解析はaVWSの診断に非常に有用とされる。

VWF活性/VWF抗原量比と高分子マルチマーは, 良い相関を示すとする報告も, 示さないとする報告もある<sup>232</sup>が, aVWSを合併しやすい基礎疾患がある場合は, VWF抗原量やVWF活性, VWF活性/VWF抗原量比が正常でも, 高分子マルチマーが減少・欠如している場合があるため, aVWSを疑う症例においてはVWFマルチマー解析が推奨されている<sup>213</sup>。

VWF抗原量, VWF活性, VWF活性/VWF抗原量比の低下がなく, 高分子マルチマーのみ減少している場合, それが出血の原因となり得るのかどうかは明確ではないが, 特に心血管障害に伴うaVWSでは高分子マルチマーの減少が特徴的であるため, 診断にはマルチマー解析を重要視する報告もある<sup>240</sup>。最近では, 被検血漿のマルチマー解析結果をデンストメトリーでスキャンして算出する被検血漿全体のバンド強度に対する高分子量領域のバンド強度の割合や<sup>241-243</sup>, 健常者の血漿と被検血漿を同一ゲルで泳動しそれぞれの高分子量領域の割合の比<sup>231, 244</sup>によって, VWF高分子マルチマーの量を%表示で定量的に評価する試みも検討されている。

VWFマルチマー解析は現在わが国で保険収載されていないものの, 一部の受託検査機関では実施が可能で

あるため、aVWSを疑う場合には、可能な限りマルチマー解析を実施すべきと考えられる<sup>217</sup>。今後保険収載が強く望まれる。

#### ② VWF:CB

VWF:CBはVWFのコラーゲンに対する結合活性で、VWF活性よりも、VWF高分子マルチマーの減少を反映しやすいと言われ、心血管障害に伴うaVWSの診断感度が高いとする報告<sup>234</sup>がある。

#### ③ VWF:pp

血中のVWF:ppとVWF抗原量との比は、VWFのクリアランスの増減を示す指標となる<sup>24</sup>が、大部分のaVWSはVWFのクリアランスが亢進しているため、VWF:PP/VWF抗原量比が2以上となる。特に心血管障害やリンパ増殖性疾患を基礎疾患とするaVWSでは高値(4～10程度)を示す<sup>245</sup>。

#### ④抗VWF抗体

VWFに対する抗体(抗VWF抗体)の存在は、自己免疫異常に基づくaVWSの診断に有用であり、ELISA法(VWF結合抗体)<sup>107</sup>、VWF活性を用いた正常血漿とのMixing studyやBethesda法(VWF中和抗体)などによって測定が可能である<sup>213</sup>(保険未収載)。しかしながら、これらの抗VWF抗体の検出方法は、いずれも血友病におけるインヒビター検出方法ほど完成されていない。

ELISA法によるVWF結合抗体の測定は、感度も特異性も低く、自己免疫異常に基づくaVWSにおいて、検索された症例の20%以下でしか検出されない。一方、Mixing studyやBethesda法によるVWF中和抗体の測定は、自己抗体によるaVWSの大部分が非中和抗体によるVWFのクリアランス亢進に基づくため、こちらも検出率が非常に低い<sup>212</sup>。したがって、VWFに対する自己抗体が検出できない場合でも、自己抗体によるaVWSを否定することはできない。

#### ⑤ DDAVPやVWF含有濃縮製剤の投与試験

DDAVPやVWF含有濃縮製剤の投与試験で、VWF上昇率(回収率)の低下や半減期の短縮が認められる場合にも、抗VWF抗体の存在やクリアランスの亢進が疑われ、aVWSの可能性が示唆される。

## 9. 後天性 von Willebrand 症候群の治療

aVWS治療の目標には、aVWSの寛解・治癒と、出血症状の改善・予防の2つの側面があり、原因となっている基礎疾患によって一部の治療法が異なる。

aVWSの寛解・治癒については、aVWSが種々の基礎疾患によって発症する合併症であることから、原因となっている基礎疾患が改善すれば、aVWSも改善する可能性は高い。したがって、第一に基礎疾患の治療を行うことが、aVWSの基本的治療である<sup>213</sup>。しかしながら、基礎疾患の改善がすぐには得られない場合や、基礎疾患が改善してもaVWSの出血症状が十分改善しない場合は、基礎疾患の治療に加えて出血症状に対する治療が必要となる。

### 9-1. 止血治療

aVWSの出血症状は基本的に軽微なものが多いため、通常は出血時のOn demand治療や観血的処置時の予備の治療が中心であり、VWFレベルが低値でも非出血時の定期補充療法などは不要である。止血治療には、先天性VWDと同じく、血管内皮細胞から内在性のVWFを放出させるDDAVPと、経静脈的にVWFを補充するVWF含有濃縮製剤、およびこれら以外に補助療法として抗線溶剤などが使用されるが、一部のaVWSには免疫グロブリン大量療法(IVIG)が有効な場合もある<sup>213,232</sup>。

#### ① DDAVP

aVWSにおけるDDAVPの用法、用量は先天性VWDと同様であるが、大部分のaVWSがクリアランス亢進

による VWF の減少が原因であるため、DDAVP によって一時的な血中 VWF の増加は期待できても、短期間しか効果が得られない可能性が高い<sup>246</sup>。また、貯蔵されてる VWF が枯渇している状況では、十分な反応が得られない場合もある。

過去の国際レジストリー<sup>211</sup>では、登録された 186 例中 119 例に DDAVP が使用され、32% (38 例) に臨床的かつ検査上において改善が認められたが、その効果は短期間しか持続しなかったと報告されており、他の単一施設での調査でも投与 4 時間後に反応が認められたのは 38% (5 例/13 例) と報告されている<sup>246</sup>。しかしながらこれらの報告においても、その効果は aVWS の基礎疾患やその重症度によって大きく異なる。したがって、DDAVP を aVWS に用いる場合には、あらかじめ投与試験を行い、VWF 上昇効果のピークや持続時間を評価しておく必要がある<sup>213</sup>。

DDAVP には、頻脈、動悸、水分貯留、乏尿などの副作用があるため、特に心疾患を基礎疾患とする aVWS や腎機能低下症例、あるいは小児などには使用できない場合もある。また、DDAVP は反復投与により効果が減弱するため、反応性の良い先天性 VWD においても、軽症の出血や軽微な観血的処置の予防にしか用いられない。

以上より、aVWS の止血治療、出血予防における DDAVP の適応は限定的なものと考えられる。

## ② VWF 含有濃縮製剤

VWF 含有濃縮製剤は通常、DDVP よりも確実に血中の VWF を増加させることが可能であるが、VWF のクリアランス亢進に伴い、VWF の半減期が短縮する可能性がある。また、VWF 活性を中和する自己抗体が存在する場合には、投与した VWF がすぐに不活化されてしまい、活性上昇が得られない場合も想定される。

過去の国際レジストリー<sup>211</sup>では、登録された 186 例中 115 例に pdVWF/FVIII 製剤が使用され、37% (42 例) に効果が認められたと報告されているが、基礎疾患によって大きく効果は異なる。一方、25 例中 20 例 (80%) に効果が認められたとする単一施設からの報告もある。

DDAVP とは異なり、VWF 含有濃縮製剤は大量、頻回に投与すれば、VWF のクリアランスが亢進している症例においても、ある程度の効果は見込めると考えられる。

したがって、aVWS の止血管理に VWF 含有濃縮製剤を用いる場合にも、前もって投与試験を実施し、効果のピークや持続時間を評価しておくことが望ましい。投与試験が実施できていない場合は、初回の投与量は先天性 VWD の止血治療 (表 7, 表 8) に準じ、投与後の頻回なモニタリングを行った上で、止血効果を見ながら投与量、投与頻度を調節する必要がある。

なお、rVWF 製剤を aVWS 症例に用いた報告はまだないため、実際の効果は不明であるが、保険適応上は先天性、後天性を問わず使用が可能である。

## ③ 抗線溶剤

トラネキサム酸などの抗線溶剤は、線溶活性の高い粘膜からの出血症状対して有効であり、単独での使用、あるいは DDAVP や VWF 含有濃縮製剤と併用が可能である。いずれの基礎疾患においても、軽症出血の治療・予防にはある一定の効果が期待できると考えられるが、aVWS には心血管障害や骨髄増殖性腫瘍など、基礎疾患自体が血栓症のリスクとなる場合が少なくないため、使用する場合は血栓症のリスクについても考慮し、ベネフィットとリスクを十分考慮した上で使用する必要がある。

## ④ 免疫グロブリン大量療法 (IVIg)

DDAVP や VWF 含有濃縮製剤による止血治療で十分な効果が得られない症例では、免疫グロブリン大量療法 (海外での報告の多くは 1 g/kg × 2 日間の投与) が有効な場合がある<sup>247, 248</sup>。IgG 型の意義不明の単クローン性免疫グロブリン血症 (MGUS) やリンパ増殖性疾患、固形腫瘍、自己免疫疾患を基礎疾患とする aVWS には効果が報告されており、有効例の 2/3 は抗 VWF 抗体が陽性であったとされている<sup>211</sup>。

したがって、これらの基礎疾患による aVWS において、DDAVP や VWF 含有濃縮製剤の投与によって出血

症状が十分に制御できない場合には、IVIg を考慮するべきと考えられる。

投与後効果が出現するまで数日を要するため、即効性には乏しい<sup>213</sup>が、反応が良好な症例においては、機動的な観血的処置の出血防止にも有効と考えられ、21日ごとの反復投与により、一定の止血レベルを維持することも可能と報告されている<sup>249</sup>。

また症例によっては、IVIg をDDAVPやVWF含有濃縮製剤の併用することによって、それらの止血効果を高める作用も報告されている<sup>250,251</sup>。

#### ⑤その他

その他、急性出血の治療にrFVIIa製剤が有効であったとする報告<sup>252,253</sup>や、自己抗体によるaVWSに対して血漿交換が有効であったとする報告があるが、現状では確立された治療法とは言えない。

## 9-2. 基礎疾患別の病態と治療指針

### 9-2-1. リンパ増殖性疾患

MGUS、多発性骨髄腫、原発性マクログロブリン血症、慢性リンパ性白血病、非ホジキンリンパ腫などのリンパ増殖性疾患・形質細胞腫瘍によって発症するaVWSは、過去の国際レジストリー<sup>211</sup>において最も頻度が高く、aVWSの48%（89例/186例）を占めると報告されている。各疾患におけるaVWSの発症頻度については、まとまった報告がないため不明であるが、これまでの報告ではMGUSによるaVWSが最も多い。

リンパ増殖性疾患によるaVWSでは、pdVWF/FVIII製剤が50%（28例/56例）、DDAVPが44%（26例/59例）に効果があったと報告されている<sup>211</sup>が、これらの治療によるVWFの増加量は低く、半減期も短いとする報告が多く、効果は1/3程度とする報告もある<sup>232</sup>。MGUSのIgG型には効果が乏しいが、IgM、IgA型には比較的効果が良いとする報告もある<sup>232</sup>。

一方、DDAVPやpdVWF/FVIII製剤よりもIVIgが奏効したとする報告は多く、37%（18例/48例）<sup>211</sup>～80%（20例/25例）<sup>217</sup>に効果があったと報告されている。有効例における止血効果は良好で、特にIgG型のMGUSにおいては、投与翌日からVWFとFVIIIが増加し、4日目にピークを迎えた後、21日以内に基礎値に復すると報告されている<sup>247</sup>（IgM、IgA型のMGUSには効果が乏しい）。VWFマルチマーは投与開始後24時間で、VWFレベルは48時間で正常に回復すると報告されている<sup>247</sup>。

以上よりリンパ増殖性疾患によるaVWSの止血治療は、MGUSか形質細胞腫瘍か、IgG型かそれ以外か、出血の重症度・緊急度などを考慮した上で、DDAVP、VWF含有濃縮製剤、あるいはIVIgの単独あるいはDDAVP、VWF含有濃縮製剤との併用療法を選択すべきと考えられる。

これらの治療以外に、副腎皮質ステロイドや免疫抑制剤が奏功したとの報告が散見され<sup>254</sup>、最近ではCD20に対するモノクローナル抗体であるRituximabの有効性<sup>248</sup>も報告されている。しかしながら、これらの薬剤は基礎疾患の改善を目的として投与されている症例が多く、その効果にともなってaVWSも改善したものと考えられる。また、血漿交換療法<sup>255</sup>や免疫吸着療法<sup>256</sup>がaVWSに奏効したとする報告もあるが、評価は確立していない。

### 9-2-2. 骨髄増殖性腫瘍

ETやPVなどの骨髄増殖性腫瘍は、一般的に血栓症のリスクが高いが、出血症状もしばしば認められる。この出血症状は、aVWSや血小板の量的・機能的異常、血管内皮細胞障害、あるいは血栓症予防のためにしばしば用いられている抗血小板療法などの複合的な要因で発症すると考えられている<sup>257</sup>。

骨髄増殖性腫瘍によるaVWSは、ETによるaVWSが最も多数報告され、次いでPVによるaVWSの報告が多いが、MFや慢性骨髄性白血病（CML）などによるaVWSの報告もある<sup>213</sup>。

ET、PVは、血小板数とVWF活性、あるいはVWF活性/VWF抗原量の間には負の相関があり、血小板数とaVWSの合併頻度にも相関があると報告されている<sup>224,236</sup>。したがって、血小板数が100万/μLを超える症

例や出血傾向を認める症例においては、aVWSの合併について精査する必要がある、VWF活性<30%の場合には抗血小板療法を避ける必要がある<sup>258</sup>。

また、ETでは、若年発症例やJAK2 V617F変異陽性例にaVWS合併が多いとする報告<sup>224</sup>があるが、変異の有無で合併頻度は変わらない<sup>236</sup>とする報告もあり、評価は一定していない。

ETによるaVWSの発症機序は、増加した血小板へのVWF結合亢進が考えられていたが、血小板数が正常に近くてもaVWSを発症する症例がある<sup>223,236</sup>ことや、ETにおける血小板GPIbに対するVWFの結合は正常～低下している<sup>259</sup>ことなどから、現在は否定的と考えられている<sup>236</sup>。最近では、生体内での血小板活性化に伴うADAM10やADAM17、あるいはADAMTS13によるタンパク分解が発症機序として報告されている<sup>236</sup>。

PVにおいては赤血球増多に伴うずり応力の亢進など、ETとは異なる機序が考えられている<sup>225</sup>が、詳細は不明である。

骨髄増殖性腫瘍によるaVWSの止血治療に関するまとまった報告は少ないが、国際レジストリー<sup>211</sup>ではDDAVPが21% (3例/14例)、pdVWF/FVIII製剤が14% (2例/14例)に有効であったと報告されている。一方、他の単一施設からの報告では、ETの出血症状に対するpdVWF/FVIII製剤の効果は80% (20例/25例)と報告されている。IVIGを用いた止血治療に関してはほとんど報告がないが、IVIGに関してはその病態から考え、効果が乏しい可能性が高い。

出血の抑制には、抗血小板療法中止や細胞減少療法が有効であることから、出血症状を認める場合には、その他の所見が細胞減少療法の適応ではなくても、aVWSの改善を目的に治療を考慮することが推奨されている<sup>257</sup>。

### 9-2-3. 非血液腫瘍

Wilms腫瘍(腎芽腫)<sup>227,260</sup>、乳癌<sup>261</sup>、膀胱癌<sup>262</sup>、大腸癌<sup>263</sup>、骨肉腫<sup>264</sup>、Ewing肉腫<sup>265</sup>など、種々の非血液腫瘍にもaVWS合併の報告があるが、Wilms腫瘍以外は症例報告のみであり、aVWSとの関連性は不明である。

Wilms腫瘍によるaVWSでは、VWFの低下が中等度の症例が多く、出血傾向が顕著な症例は少ない<sup>260</sup>が、術後の出血量が増加した症例が報告されている<sup>227</sup>。また、他の多くのaVWSとは異なり、VWF活性とVWF抗原量が同程度に低下しているType 1様の症例が多いとされている<sup>227</sup>。腫瘍の体積が大きいものはVWFの低下が著しい<sup>227</sup>ことから、腫瘍へのVWF結合がaVWSの発症機序として推測されているが、詳細は明らかではない。

止血治療については、Wilms腫瘍が小児に発生する腫瘍であるため、DDAVPの使用は困難であるが、pdVWF/FVIII製剤の止血効果は良いと報告されている<sup>227</sup>。

Wilms腫瘍の治療によってaVWSは2～4週で回復すると報告されている<sup>227</sup>。

### 9-2-4. 自己免疫疾患

全身性エリテマトーデス(SLE)や混合結合織病、強皮症、Sjogren's症候群、抗リン脂質抗体症候群など、種々の膠原病でもaVWSの発症が報告されている<sup>266</sup>が、ほとんどが症例報告であり、SLE以外はまとまった報告がない。

SLEではVWF活性を中和する自己抗体の検出も多く、VWF活性の低下や出血症状が強いと報告されている<sup>219</sup>。したがって、DDAVPやpdVWF/FVIII製剤の止血効果も悪いが、その病態から考え、IVIGの効果は期待できる。副腎皮質ステロイドや免疫抑制剤、Rituximabなどによる治療効果も報告されている<sup>266,267</sup>が、リンパ増殖性疾患と同様、これらの薬剤は基礎疾患であるSLEの活動性に対する寛解導入を目的として投与されている症例が多く、その効果にともなってaVWSも改善したものと考えられる。

一方、甲状腺機能低下症も自己免疫異常によって発症するケースが多いが、甲状腺機能低下症におけるaVWSは、VWFの産生低下によるType 1様のVWF減少をきたす<sup>268</sup>ため、VWFマルチマーの分布パターンは正常で、軽症～中等症のaVWSにとどまり、必ずしも出血症状を呈する訳ではない<sup>228</sup>。

病態がVWFのクリアランス亢進ではないため、DDAVPやpdVWF/FVIII製剤の効果は悪くないと予想されるが、元々出血症状が軽微であり、甲状腺ホルモンの補充療法によってaVWSの病態は速やかに改善する<sup>228</sup>ため、これらを用いた止血治療に関する報告は見当たらない。

### 9-2-5. 心血管障害

心血管障害に伴うaVWSについては多くの報告があり、特に大動脈弁狭窄症と機械的補助循環に関する報告が多い。

大動脈弁狭窄症では、狭窄大動脈弁での非常に速い血流によって生じた非生理的な高ずり応力がaVWSを引き起こす。重症（左心室と大動脈の最大圧較差50 mmHg以上）の大動脈弁狭窄症では、圧較差依存的にVWF高分子マルチマーが減少し、大半が血液学的にaVWSを伴っていると報告されている<sup>231, 269, 270</sup>。このことからわが国には数万人の大動脈弁狭窄症にaVWS症例が存在すると推測される。

大動脈弁狭窄症には消化管出血が合併することが古くから知られており、重症大動脈弁狭窄症の30～45%に貧血を認め、7～41%に症候性の消化管出血が合併すると報告されている<sup>271</sup>。この合併は、報告者の名前をとってHeyde症候群と呼ばれ、その原因の一部はType2, Type3と同様、消化管における血管異形成である。

経カテーテル的大動脈弁置換術を実施した大動脈弁狭窄症症例400例の後方視的研究では、37例(9.2%)に消化管出血が認められ、血管異形成が確認できた症例は7例(1.7%)と報告<sup>272</sup>されている。わが国では、田村らが重症大動脈弁狭窄にて入院した31名のうち、4例(12.9%)に血管異形成が確認できたと報告<sup>231</sup>している。

呼吸・循環維持に用いるECMO<sup>273</sup>やPCPS<sup>274</sup>においても数多くのaVWSの報告があり、2017年よりわが国でも使用可能となったカテーテル型補助人工心臓Impella®でも報告<sup>275</sup>がある。これら機械的補助循環ではaVWSは全例に生じているとする報告<sup>242</sup>もあり、発症頻度は非常に高いと考えられる。

これらは体外の血流を生み出すポンプ内に発生する高ずり応力が原因と考えられており、ヘパリンなどを用いた抗血栓療法も同時に施行されるために、鼠径部から大血管に挿入されたカニューレ挿入部位からの出血は不可避である。

近年、補助人工心臓は小型化され、体内植え込みが可能となった。これらは体内の補助人工心臓と体外のバッテリーおよびコンピュータが胸部の皮膚を貫通するリード線で結ばれている。2011年に移植までのブリッジング治療としてわが国でも認可され、2016年には約150例がこの治療を受けている。植込型補助人工心臓の合併症として、リード感染、ポンプ内血栓による臓器塞栓症とともに頻度が高いのが出血で、特に消化管出血は10～30%に認められると報告されている<sup>242, 276, 277</sup>。この出血の主因もaVWSであり、Heyde症候群と同様、消化管血管異形成によるものと考えられている。

その他の心血管障害に伴うaVWSの報告は比較的少ないが、大動脈弁置換術後（手術、経皮的な大動脈弁置換術：TAVI）の弁周囲逆流<sup>278, 279</sup>、閉塞性肥大型心筋症<sup>280, 281</sup>、僧帽弁閉鎖不全<sup>282</sup>、心室中隔欠損症や肺動脈弁狭窄症を伴うファロー四徴症などの先天性心疾患<sup>283, 284</sup>、肺高血圧症<sup>285, 286</sup>などにもaVWS発症の報告がある。

各疾患におけるaVWSの合併頻度やそれに伴う出血頻度は、積極的なスクリーニングが行われていないため不明であるが、これらの心血管障害では抗血栓療法が必要な場合も多く、aVWS合併時には出血リスクが上昇することが考えられる<sup>269</sup>。機械的補助循環に伴う出血の場合には、あまりに高い高ずり応力のため、血小板機能異常もきたしていることも報告されている<sup>287</sup>。

抗血栓療法とaVWS、あるいは血小板機能異常が、それぞれどの程度出血症状に関与しているのかを判別することは困難であり、現状ではaVWS合併時の抗血栓療法をどのように実施するかについてのエビデンスはない。一方、出血をきたしていない心血管障害に随伴するaVWSに関して治療をどのようにすべきかについても、aVWSの重症度と出血イベントの関係についてのエビデンスがないため、明確な答えはない。

心血管障害に伴う aVWS の治療の基本は、非生理的な高ずり応力の解除である。これによって数日で VWF 高分子量マルチマーは完全に回復する<sup>222, 231, 270</sup>。肥大型閉塞性心筋症による aVWS では、 $\beta$  阻害薬や Ca 拮抗薬が奏効する場合もある<sup>280, 288</sup>。

機械的補助循環などでは、ポンプスピードを弱める、あるいは機器を除去することで、aVWS の重症度を改善できる可能性がある。しかし、機械的補助循環による循環維持能を低下させることができない症例もあり、致死例も報告されている<sup>289</sup>。出血のため、機械的補助循環を諦めて、装置を抜去しなければならない症例もある。

大動脈弁狭窄症に伴う aVWS で、一旦消化管出血を起こした症例は、狭窄の解除がない限り出血を繰り返す可能性がある。大動脈弁の置換術だけでなく、最近普及したカテーテルによる経皮的な大動脈弁留置術 (TAVI) でも aVWS は根治できることが報告されている<sup>290, 291</sup>。

抗血小板療法、抗凝固療法などの抗血栓療法を実施されている症例においては、これらを減量あるいは中止することにより、出血の抑制が得られる場合があるが、その場合は血栓症のリスクが増大するため、出血の頻度や程度に応じてそれぞれのリスクとベネフィットを考慮し、治療を選択する必要がある<sup>234</sup>。

DDAVP や VWF 含有濃縮製剤などの一般的な止血治療は、一過性に VWF の増加をもたらすものの、増加した VWF 自体も高ずり応力によって高分子マルチマーの分解が進み、半減期が短縮するため、その効果は低くなる。国際レジストリー<sup>211</sup> では DDAVP が 10% (3 例/30 例)、pdVWF/FVIII 製剤が 22% (2 例/9 例) と報告されているが、効果は基礎疾患やその重症度によっても異なるため、pdVWF/FVIII 製剤の効果も 10 ~ 70% と報告によってさまざまである<sup>234</sup>。Heyde 症候群による消化管出血などの重篤な出血の場合は、止血に難渋する場合も多い。

DDAVP は循環器系への影響や、反復投与で効果が減弱することなどから、心血管障害に伴う aVWS には使用しにくい側面があるため、重篤な出血の止血治療には反復・大量投与も可能な VWF 含有濃縮製剤の使用が望ましい。

一方、病態から考えて IVIG の効果は期待できず、国際レジストリー<sup>211</sup> でも 10 例中効果を認めた症例は 1 例も無かったと報告されている。

以上より、重篤な出血を繰り返す心血管障害に伴う aVWS においては、積極的に基礎疾患の治療を行うことによって出血を抑制する必要があるが、心臓血管手術などリスクの大きな治療法も多いことから、それぞれのリスクとベネフィットを考慮し、治療を選択する必要がある。

#### **FAQ2. aVWS 合併症例の心血管障害の手術において、出血を防止するために DDAVP の投与、あるいは新鮮凍結血漿やクリオプレシピテート、VWF 含有濃縮製剤による補充療法を実施すべきか？**

手術時の出血防止のために VWF の補充を実施すべきかについては、十分なエビデンスがなく、本ガイドラインでは推奨を示すことはできない。

大動脈弁置換術、TAVI あるいは他の心臓血管外科手術においては、術中に抗凝固療法が実施されることが多いが、aVWS 合併症例においては出血のリスクが増大することが予想される。Heyde 症候群をきたした大動脈弁狭窄症症例が、術後に急性硬膜外血腫によって死亡した症例の報告<sup>292</sup>もあるが、補充療法を行うかどうかは各施設によって異なり、特に処置をせずに手術を行っている施設もある。また、aVWS が未診断のまま手術されている例も多いと推測される。

心血管障害による aVWS 症例については、VWF 抗原や VWF 活性が低下しておらず、VWF 活性/VWF 抗原量比の低下、あるいは VWF 高分子マルチマーの欠如のみが認められる場合も多く、これら VWF 活性の低下が認められない症例に対する VWF 補充が必要なのか、現状では不明である。

このため、手術時の出血防止のために VWF の補充を実施すべきかについては、十分なエビデンスがなく、本ガイドラインでは推奨を示すことはできない。

術前から出血傾向があり、VWF 活性や FVIII 活性の低下が著明な症例には、術前～術中の補充療法を考慮し、出血が著明な際に対処できる体制を整えておく必要があると考えられるが、大量出血時には、VWF の低下だけでなく、凝固因子や血小板も消費性に減少するため、その際の補充療法は VWF/FVIII 製剤よりも、FFP やクリオプレシピテート、あるいは血小板製剤によって補充を行う方が有効である可能性もある。

今後、VWF を補充すべきか否か、補充するとすれば何をどのような量で用いるべきか、体系的なデータの蓄積が早急に必要である。

## 10. おわりに

VWD は遺伝性出血性疾患の中では頻度の高い疾患であるが、医療介入が必要な症例・状況は患者頻度に比較して多くはなく、各 VWD の Type により症状や検査所見、治療方法も少しずつ異なる。aVWS はさらに基礎疾患の種類によって、発生機序や病態などの特徴が大きく異なる。

従って、VWD・aVWS の診断・治療に関する質の高いエビデンスは国内・国外を問わず非常に少ない上、我が国では検査施設や保険適応の面から、欧米よりも種々の検査方法や治療薬の選択肢がかなり限定されている。

このような背景により、我が国における VWD の診療ガイドラインの作成は非常に困難であったが、作成委員、外部委員、ならびに作成協力者の多大な努力の結果、ここに刊行される運びとなった。

作成に協力いただいた全ての皆さんに、この場を借りて心より感謝を申し上げる。

ガイドライン作成委員長 日笠 聡

### 著者の利益相反 (COI) の開示

日笠 聡：臨床研究費 (中外製薬)、研究費 (中外製薬)

渥美達也：講演料・原稿料 (日本イーライリリー、サノフィ、日本ベーリンガーインゲルハイム)、臨床研究費 (大正製薬、ユーシービージャパン、アストラゼネカ、CSL ベーリング、サイネオス・ヘルス・クリニカル、日本イーライリリー、第一三共、日本ベーリンガーインゲルハイム、プリストル・マイヤーズ スクイブ、旭化成ファーマ、バイエル薬品、ノバルティス ファーマ)、研究費 (武田薬品工業、大塚製薬、中外製薬、アステラス製薬、エーザイ、グラクソ・スミスクライン)、寄附講座 (小野薬品工業、田辺三菱製薬、アボットジャパン、日本ベーリンガーインゲルハイム、興和)

石黒 精：臨床研究費 (ファイザー、ノボ ノルディスク ファーマ)

野上恵嗣：講演料・原稿料 (中外製薬、サノフィ)、臨床研究費 (サノフィ、ノボ ノルディスク ファーマ、KM バイオロジクス)、研究費 (サノフィ、中外製薬、バイエル薬品、KM バイオロジクス、ノボ ノルディスク ファーマ)、寄附講座 (武田薬品工業、CSL ベーリング)

藤井輝久：臨床研究費 (ノボ ノルディスク ファーマ、ファイザー)

松下 正：講演料・原稿料 (中外製薬、サノフィ、武田薬品工業、ノボ ノルディスク ファーマ)、臨床研究費 (サノフィ、ファイザー、中外製薬、ノボ ノルディスク ファーマ)、研究費 (中外製薬)

天野景裕：講演料・原稿料 (中外製薬、ノボ ノルディスク ファーマ、武田薬品工業)、臨床研究費 (ノボ ノルディスク ファーマ、サノフィ、KM バイオロジクス、中外製薬)、寄附講座 (CSL ベーリング)

小亀浩市：研究費 (レコルダティ・レア・ディジェーズ・ジャパン)

瀧 正志：臨床研究費 (ノボ ノルディスク ファーマ、サノフィ、KM バイオロジクス、中外製薬)

長尾 梓：講演料・原稿料 (中外製薬、武田薬品工業)、臨床研究費 (ノボ ノルディスク ファーマ、中外製薬、Octapharma、サノフィ、ファイザー)、研究費 (武田薬品工業、バイエル薬品)

西田恭治：臨床研究費 (ノボ ノルディスク ファーマ、パレクセルインターナショナル)

藤村吉博：相談役 (日本赤十字社)、特許権使用料 (アルフレッサファーマ)

松本雅則：特許権使用料 (アルフレッサファーマ)

宮川義隆：顧問職 (全薬工業)、臨床研究費 (サノフィ、Abrynx、UCB、ファイザー、アレクシオンファーマ、中外製薬)

和田英夫：研究費 (アイ・エル・ジャパン)

## その他の著者の利益相反 (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) Nichols WL, Hultin MB, James AH, et al.: von Willebrand disease (VWD): Evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA). *Haemophilia* **14**: 171–232, 2008.
- 2) von Willebrand EA: Hereditär pseudohe-mofili. *Svenska Läkarakademiens Handlingar* **67**: 87–112, 1926.
- 3) Alexander B, Goldstein B: Dual hemostatic defect in pseudohemophilia. *J Clin Invest* **32**: 551, 1953.
- 4) Larrieu MJ, Soulier JP: Déficit en facteur antihémophilique A chez une fille associé à un trouble du saignement. *Revue d'hématologie* **8**: 361–370, 1953.
- 5) Nilsson I, Blombäck M, Jorpes E, et al.: von Willebrand's disease and its correction with human plasma fraction 1-0. *Acta Med Scand* **159**: 179–188, 1957.
- 6) Pool JG, Shannon AE: Production of high-potency concentrates of antihemophilic globulin in a closed-bag system. *N Engl J Med* **273**: 1443–1447, 1965.
- 7) Zimmerman TS, Ratnoff OD, Powell AE: Immunologic differentiation of classic hemophilia (factor 8 deficiency) and von Willebrand's disease, with observations on combined deficiencies of antihemophilic factor and proaccelerin (factor V) and on an acquired circulating anticoagulant against antihemophilic factor. *J Clin Invest* **50**: 244–254, 1971.
- 8) Fujimura Y, Titani K: Structure and function of von Willebrand factor. in *Haemostasis and Thrombosis*, Churchill Livingstone, Edinburgh, London, Madrid, Melbourne, New York, Tokyo, 1994.
- 9) 血液凝固異常症全国調査運営委員会. 血液凝固異常症全国調査 令和元年度報告書 2019.
- 10) De Ceunynck K, De Meyer SF, Vanhoorelbeke K: Unwinding the von Willebrand factor strings puzzle. *Blood* **121**: 270–277, 2013.
- 11) Gill JC, Endres-Brooks J, Bauer PJ, et al.: The effect of ABO blood group on the diagnosis of von Willebrand disease. *Blood* **69**: 1691–1695, 1987.
- 12) Wu O, Bayoumi N, Vickers MA, et al.: ABO(H) blood groups and vascular disease: A systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* **6**: 62–69, 2008.
- 13) Dentali F, Sironi AP, Ageno W, et al.: ABO blood group and vascular disease: An update. *Semin Thromb Hemost* **40**: 49–59, 2014.
- 14) Vasan SK, Rostgaard K, Majeed A, et al.: ABO Blood Group and Risk of Thromboembolic and Arterial Disease: A Study of 1.5 Million Blood Donors. *Circulation* **133**: 1449–1457; discussion 57. 2016.
- 15) Bowen DJ: An influence of ABO blood group on the rate of proteolysis of von Willebrand factor by ADAMTS13. *J Thromb Haemost* **1**: 33–40, 2003.
- 16) O'Donnell JS, McKinnon TA, Crawley JT, et al.: Bombay phenotype is associated with reduced plasma-VWF levels and an increased susceptibility to ADAMTS13 proteolysis. *Blood* **106**: 1988–1991, 2005.
- 17) Hayakawa M, Kato S, Matsui T, et al.: Blood group antigen A on von Willebrand factor is more protective against ADAMTS13 cleavage than antigens B and H. *J Thromb Haemost* **17**: 975–983. 2019.
- 18) McKinnon TA, Chion AC, Millington AJ, et al.: N-linked glycosylation of VWF modulates its interaction with ADAMTS13. *Blood* **111**: 3042–3049, 2008.
- 19) Chion A, O'Sullivan JM, Drakeford C, et al.: N-linked glycans within the A2 domain of von Willebrand factor modulate macrophage-mediated clearance. *Blood* **128**: 1959–1968, 2016.
- 20) 松井太衛, 濱子二治: von Willebrand 因子の構造と von Willebrand 病. *臨床血液* **57**: 2113–2123, 2016.
- 21) Sharma R, Haberichter SL: New advances in the diagnosis of von Willebrand disease. *Hematology American Society of Hematology Education Program* **2019**: 596–600, 2019.
- 22) Boender J, Eikenboom J, van der Bom JG, et al.: Clinically relevant differences between assays for von Willebrand factor activity. *J Thromb Haemost* **16**: 2413–2424, 2018.
- 23) 早川正樹, 松本雅則: 【フォンウィルブランド病～分子基盤から臨床まで～】 臨床 フォンウィルブランド病の検査と診断 VWF マルチマー解析を中心に. *血液フロンティア* **24**: 1177–1183, 2014.
- 24) Haberichter SL: von Willebrand factor propeptide: Biology and clinical utility. *Blood* **126**: 1753–1761, 2015.
- 25) Sadler JE: A revised classification of von Willebrand disease. For the Subcommittee on von Willebrand Factor of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thromb Haemost. *Thromb Haemost* **71**: 520–525, 1994.
- 26) Sadler JE: Biochemistry and genetics of von Willebrand factor. *Annu Rev Biochem* **67**: 395–424, 1998.
- 27) Nishino M, Girma JP, Rothschild C, et al.: New variant of von Willebrand disease with defective binding to factor VIII. *Blood* **74**: 1591–1599, 1989.
- 28) Mazurier C, Dieval J, Jorieux S, et al.: A new von Willebrand factor (vWF) defect in a patient with factor VIII (FVIII) deficiency but with normal levels and multimeric patterns of both plasma and platelet vWF. Characterization of abnormal vWF/FVIII interaction. *Blood* **75**: 20–26, 1990.
- 29) Casonato A, Galletta E, Sarolo L, et al.: Type 2N von Willebrand disease: Characterization and diagnostic difficulties. *Haemophilia* **24**: 134–140, 2018.
- 30) Mannucci PM, Federici AB: Antibodies to von Willebrand factor in von Willebrand disease. *Adv Exp Med Biol* **386**: 87–92, 1995.

- 31) Mannucci PM, Tamaro G, Narchi G, et al.: Life-threatening reaction to factor VIII concentrate in a patient with severe von Willebrand disease and alloantibodies to von Willebrand factor. *Eur J Haematol* **39**: 467–470, 1987.
- 32) 高橋芳右: 臨床 先天性フォンウィルブランド病. *血液フロンティア* **24**: 1185–1197, 2014.
- 33) Leebeek FW, Eikenboom JC: Von Willebrand's Disease. *N Engl J Med* **375**: 2067–2080, 2016.
- 34) Starke RD, Ferraro F, Paschalaki KE, et al.: Endothelial von Willebrand factor regulates angiogenesis. *Blood* **117**: 1071–1080, 2011.
- 35) Lemesh RA: Case report: Recurrent hematuria and hemospermia due to prostatic telangiectasia in classic von Willebrand's disease. *Am J Med Sci* **306**: 35–36, 1993.
- 36) Koscielny JK, Latza R, Mursdorf S, et al.: Capillary microscopic and rheological dimensions for the diagnosis of von Willebrand disease in comparison to other haemorrhagic diatheses. *Thromb Haemost* **84**: 981–988, 2000.
- 37) Franchini M, Mannucci PM: Von Willebrand disease-associated angiodysplasia: A few answers, still many questions. *Br J Haematol* **161**: 177–182, 2013.
- 38) Fressinaud E, Meyer D: International survey of patients with von Willebrand disease and angiodysplasia. *Thromb Haemost* **70**: 546, 1993.
- 39) Castaman G, Federici AB, Tosetto A, et al.: Different bleeding risk in type 2A and 2M von Willebrand disease: A 2-year prospective study in 107 patients. *J Thromb Haemost* **10**: 632–638, 2012.
- 40) Franchini M, Mannucci PM: Gastrointestinal angiodysplasia and bleeding in von Willebrand disease. *Thromb Haemost* **112**: 427–431, 2014.
- 41) Makris M, Federici AB, Mannucci PM, et al.: The natural history of occult or angiodysplastic gastrointestinal bleeding in von Willebrand disease. *Haemophilia* **21**: 338–342, 2015.
- 42) Makris M: Gastrointestinal bleeding in von Willebrand disease. *Thromb Res* **118** Suppl 1: S13–17, 2006.
- 43) Castaman G, Linari S: Diagnosis and Treatment of von Willebrand Disease and Rare Bleeding Disorders. *J Clin Med* **6**, 2017.
- 44) Ryzd N, James PD: The evolution and value of bleeding assessment tools. *J Thromb Haemost* **10**: 2223–2229, 2012. (レベル VI)
- 45) Rodeghiero F, Tosetto A, Abshire T, et al.: ISTH/SSC bleeding assessment tool: A standardized questionnaire and a proposal for a new bleeding score for inherited bleeding disorders. *J Thromb Haemost* **8**: 2063–2065, 2010. (レベル VI)
- 46) Bowman ML, James PD: Bleeding Scores for the Diagnosis of von Willebrand Disease. *Semin Thromb Hemost* **43**: 530–539, 2017. (レベル VI)
- 47) de Wee EM, Mauser-Bunschoten EP, Van Der Bom JG, et al.: Health-related quality of life among adult patients with moderate and severe von Willebrand disease. *J Thromb Haemost* **8**: 1492–1499, 2010. (レベル III)
- 48) Tosetto A, Rodeghiero F, Castaman G, et al.: A quantitative analysis of bleeding symptoms in type 1 von Willebrand disease: Results from a multicenter European study (MCMDM-1 VWD). *J Thromb Haemost* **4**: 766–773, 2006. (レベル IV)
- 49) Bowman M, Mundell G, Grabell J, et al.: Generation and validation of the Condensed MCMDM-1VWD Bleeding Questionnaire for von Willebrand disease. *J Thromb Haemost* **6**: 2062–2066, 2008. (レベル V)
- 50) Biss TT, Blanchette VS, Clark DS, et al.: Use of a quantitative pediatric bleeding questionnaire to assess mucocutaneous bleeding symptoms in children with a platelet function disorder. *J Thromb Haemost* **8**: 1416–1419, 2010. (レベル V)
- 51) Elbatarny M, Mollah S, Grabell J, et al.: Normal range of bleeding scores for the ISTH-BAT: Adult and pediatric data from the merging project. *Haemophilia* **20**: 831–835, 2014. (レベル IV)
- 52) Fasulo MR, Biguzzi E, Abbattista M, et al.: The ISTH Bleeding Assessment Tool and the risk of future bleeding. *J Thromb Haemost* **16**: 125–130, 2018. (レベル IV)
- 53) Laffan MA, Lester W, O'Donnell JS, et al.: The diagnosis and management of von Willebrand disease: A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol* **167**: 453–465, 2014.
- 54) Ng C, Motto DG, Di Paola J: Diagnostic approach to von Willebrand disease. *Blood* **125**: 2029–2037, 2015.
- 55) Sadler JE: Von Willebrand disease type 1: A diagnosis in search of a disease. *Blood* **101**: 2089–2093, 2003. (レベル VI)
- 56) Quiroga T, Goycoolea M, Panes O, et al.: High prevalence of bleeders of unknown cause among patients with inherited mucocutaneous bleeding. A prospective study of 280 patients and 299 controls. *Haematologica* **92**: 357–365, 2007. (レベル IV)
- 57) Eikenboom J, Van Marion V, Putter H, et al.: Linkage analysis in families diagnosed with type 1 von Willebrand disease in the European study, molecular and clinical markers for the diagnosis and management of type 1 VWD. *J Thromb Haemost* **4**: 774–782, 2006. (レベル V)
- 58) James PD, Paterson AD, Notley C, et al.: Genetic linkage and association analysis in type 1 von Willebrand disease: Results from the Canadian type 1 VWD study. *J Thromb Haemost* **4**: 783–792, 2006. (レベル V)
- 59) Goodeve A, Eikenboom J, Castaman G, et al.: Phenotype and genotype of a cohort of families historically diagnosed with type 1 von Willebrand disease in the European study, Molecular and Clinical Markers for the Diagnosis and Management of Type 1 von Willebrand Disease (MCMDM-1VWD). *Blood* **109**: 112–121, 2007. (レベル V)
- 60) Flood VH, Christopherson PA, Gill JC, et al.: Clinical and laboratory variability in a cohort of patients diagnosed with type 1 VWD in the United States. *Blood* **127**: 2481–2488, 2016. (レベル IV)
- 61) Lavin M, Aguila S, Schneppenheim S, et al.: Novel insights into the clinical phenotype and pathophysiology underlying low VWF levels. *Blood* **130**: 2344–2353, 2017. (レベル V)
- 62) De Wee EM, Klaij K, Eikenboom HC, et al.: Effect of fibrinolysis on bleeding phenotype in moderate and severe von Willebrand disease. *Haemophilia* **18**: 444–451, 2012.

- 63) Leebeek FWG, Boender J. Low VWF: An established mild bleeding disorder? *Blood* **130**: 2241–2242, 2017. (レベル V)
- 64) van Loon J, Dehghan A, Weihong T, et al.: Genome-wide association studies identify genetic loci for low von Willebrand factor levels. *Eur J Hum Genet* **24**: 1035–1040, 2016. (レベル I)
- 65) Gill JC, Conley SF, Johnson VP, et al.: Low VWF levels in children and lack of association with bleeding in children undergoing tonsillectomy. *Blood Adv* **4**: 100–105, 2020. (レベル V)
- 66) Lavin M, Aguila S, Dalton N, et al.: Significant gynecological bleeding in women with low von Willebrand factor levels. *Blood Adv* **2**: 1784–1791, 2018. (レベル IV)
- 67) Zia A, Jain S, Kouides P, et al.: Bleeding disorders in adolescents with heavy menstrual bleeding in a multicentre prospective US cohort. *Haematologica* 2019. (レベル IV)
- 68) Johnsen JM, Auer PL, Morrison AC, et al.: Common and rare von Willebrand factor (VWF) coding variants, VWF levels, and factor VIII levels in African Americans: The NHLBI Exome Sequencing Project. *Blood* **122**: 590–597, 2013.
- 69) Legendre P, Navarrete AM, Rayes J, et al.: Mutations in the A3 domain of von Willebrand factor inducing combined qualitative and quantitative defects in the protein. *Blood* **121**: 2135–2143, 2013.
- 70) O'Brien LA, Sutherland JJ, Weaver DF, et al.: Theoretical structural explanation for Group I and Group II, type 2A von Willebrand disease mutations. *J Thromb Haemost* **3**: 796–797, 2005.
- 71) Kashiwagi T, Matsushita T, Ito Y, et al.: L1503R is a member of group I mutation and has dominant-negative effect on secretion of full-length VWF multimers: An analysis of two patients with type 2A von Willebrand disease. *Haemophilia* **14**: 556–563, 2008.
- 72) Rabinowitz I, Tuley EA, Mancuso DJ, et al.: von Willebrand disease type B: A missense mutation selectively abolishes ristocetin-induced von Willebrand factor binding to platelet glycoprotein Ib. *Proc Natl Acad Sci USA* **89**: 9846–9849, 1992.
- 73) Sutherland MS, Keeney S, Bolton-Maggs PH, et al.: The mutation spectrum associated with type 3 von Willebrand disease in a cohort of patients from the north west of England. *Haemophilia* **15**: 1048–1057, 2009.
- 74) Bowman M, Tuttle A, Notley C, et al.: The genetics of Canadian type 3 von Willebrand disease: Further evidence for co-dominant inheritance of mutant alleles. *Journal of thrombosis and haemostasis. J Thromb Haemost* **11**: 512–520, 2013.
- 75) Richardson DW, Robinson AG: Desmopressin. *Ann Intern Med* **103**: 228–239, 1985.
- 76) Kaufmann JE, Vischer UM: Cellular mechanisms of the hemostatic effects of desmopressin (DDAVP). *J Thromb Haemost* **1**: 682–689, 2003.
- 77) Colucci G, Stutz M, Rochat S, et al.: The effect of desmopressin on platelet function: A selective enhancement of procoagulant COAT platelets in patients with primary platelet function defects. *Blood* **123**: 1905–1916, 2014.
- 78) Federici AB: The use of desmopressin in von Willebrand disease: The experience of the first 30 years (1977–2007). *Haemophilia* **14** Suppl 1: 5–14, 2008.
- 79) Favaloro EJ, Pasalic L, Curnow J: Monitoring Therapy during Treatment of von Willebrand Disease. *Semin Thromb Hemost* **43**: 338–354, 2017.
- 80) Castaman G, Lethagen S, Federici AB, et al.: Response to desmopressin is influenced by the genotype and phenotype in type 1 von Willebrand disease (VWD): Results from the European Study MCMDM-1VWD. *Blood* **111**: 3531–3539, 2008.
- 81) Heijdra JM, Cnossen MH, Leebeek FWG: Current and Emerging Options for the Management of Inherited von Willebrand Disease. *Drugs* **77**: 1531–1547, 2017.
- 82) Federici AB, Mazurier C, Berntorp E, et al.: Biologic response to desmopressin in patients with severe type 1 and type 2 von Willebrand disease: Results of a multicenter European study. *Blood* **103**: 2032–2038, 2004.
- 83) Federici AB, Mannucci PM, Castaman G, et al.: Clinical and molecular predictors of thrombocytopenia and risk of bleeding in patients with von Willebrand disease type 2B: A cohort study of 67 patients. *Blood* **113**: 526–534, 2009.
- 84) Casonato A, Gallinaro L, Cattini MG, et al.: Reduced survival of type 2B von Willebrand factor, irrespective of large multimer representation or thrombocytopenia. *Haematologica* **95**: 1366–1372, 2010.
- 85) Schneppenheim R: The pathophysiology of von Willebrand disease: Therapeutic implications. *Thromb Res* **128** Suppl 1: S3–7, 2011.
- 86) Mannucci PM, Franchini M, Castaman G, et al.: Evidence-based recommendations on the treatment of von Willebrand disease in Italy. *Blood transfusion=Trasfusione del sangue* **7**: 117–126, 2009.
- 87) Mazurier C, Gaucher C, Jorieux S, et al.: Biological effect of desmopressin in eight patients with type 2N ('Normandy') von Willebrand disease. Collaborative Group. *Br J Haematol* **88**: 849–854, 1994.
- 88) Mannucci PM, Bettega D, Cattaneo M: Patterns of development of tachyphylaxis in patients with haemophilia and von Willebrand disease after repeated doses of desmopressin (DDAVP). *Br J Haematol* **82**: 87–93, 1992.
- 89) Saccullo G, Makris M: Prophylaxis in von Willebrand Disease: Coming of Age? *Semin Thromb Hemost* **42**: 498–506, 2016.
- 90) Curnow J, Pasalic L, Favaloro EJ: Treatment of von Willebrand Disease. *Semin Thromb Hemost* **42**: 133–146, 2016.
- 91) Castaman G, Tosetto A, Federici AB, et al.: Bleeding tendency and efficacy of anti-haemorrhagic treatments in patients with type 1 von Willebrand disease and increased von Willebrand factor clearance. *Thromb Haemost* **105**: 647–654, 2011.
- 92) Rodeghiero F: Von Willebrand disease: Pathogenesis and management. *Thromb Res* **131** Suppl 1: S47–50, 2013.
- 93) Gill JC, Ottum M, Schwartz B: Evaluation of high concentration intranasal and intravenous desmopressin in pediatric patients with mild hemophilia A or mild-to-moderate type 1 von Willebrand disease. *J Pediatr* **140**: 595–599, 2002.
- 94) Stoof SC, Cnossen MH, de Maat MP, et al.: Side effects of desmopressin in patients with bleeding disorders. *Haemophilia* **22**: 39–45, 2016.
- 95) Rodeghiero F, Castaman G, Tosetto A: How I treat von Willebrand disease. *Blood* **114**: 1158–1165, 2009.

- 96) Mannucci PM, Lusher JM: Desmopressin and thrombosis. *Lancet* (London, England) **2**: 675–676, 1989.
- 97) Castaman G, Goodeve A, Eikenboom J: Principles of care for the diagnosis and treatment of von Willebrand disease. *Haematologica* **98**: 667–674, 2013.
- 98) 齊藤英彦, 高松純樹, 稲垣 稔, 他: von Willebrand 病に対する加熱第 VIII 因子濃縮製剤 コンファクト F の止血効果. 基礎と臨床 **27**: 579–600, 1993.
- 99) Franchini M, Mannucci PM: Alloantibodies in von Willebrand Disease. *Semin Thromb Hemost* 2017. (レベル VI)
- 100) Mannucci PM, Mari D: Antibodies to factor VIII-von Willebrand factor in congenital and acquired von Willebrand's disease. *Prog Clin Biol Res* **150**: 109–122, 1984.
- 101) Iorio A, Oliovecchio E, Morfini M, et al.: Italian Registry of Haemophilia and Allied Disorders. Objectives, methodology and data analysis. *Haemophilia* **14**: 444–453, 2008.
- 102) Baaij M, van Galen KP, Urbanus RT, et al.: First report of inhibitory von Willebrand factor alloantibodies in type 2B von Willebrand disease. *Br J Haematol* **171**: 424–427, 2015.
- 103) Mannucci PM, Ruggeri ZM, Ciavarella N, et al.: Precipitating antibodies to factor VIII/von Willebrand factor in von Willebrand's disease: Effects on replacement therapy. *Blood* **57**: 25–31, 1981.
- 104) Bergamaschini L, Mannucci PM, Federici AB, et al.: Posttransfusion anaphylactic reactions in a patient with severe von Willebrand disease: Role of complement and alloantibodies to von Willebrand factor. *J Lab Clin Med* **125**: 348–355, 1995.
- 105) James PD, Lillicrap D, Mannucci PM: Alloantibodies in von Willebrand disease. *Blood* **122**: 636–640, 2013.
- 106) Stewart MW, Etches WS, Shaw AR, et al.: vWf inhibitor detection by competitive ELISA. *J Immunol Methods* **200**: 113–119, 1997.
- 107) Siaka C, Rugeri L, Caron C, et al.: A new ELISA assay for diagnosis of acquired von Willebrand syndrome. *Haemophilia* **9**: 303–308, 2003.
- 108) Franchi F, Biguzzi E, Stufano F, et al.: Baronciani L, Peyvandi F. A two-step approach (Enzyme-linked immunosorbent assay and confirmation assay) to detect antibodies against von Willebrand factor in patients with Acquired von Willebrand Syndrome. *Thromb Res* **134**: 1316–1322, 2014.
- 109) Mannucci PM: Treatment of von Willebrand's Disease. *N Engl J Med* **351**: 683–694, 2004. (レベル VI)
- 110) Boyer-Neumann C, Dreyfus M, et al.: Multi-therapeutic approach to manage delivery in an alloimmunized patient with type 3 von Willebrand disease. *J Thromb Haemost* **1**: 190–192, 2003.
- 111) Franchini M, Gandini G, Giuffrida A, et al.: Treatment for patients with type 3 von Willebrand disease and alloantibodies: A case report. *Haemophilia* **14**: 645–646, 2008.
- 112) Pergantou H, Xafaki P, Adamtziki E, et al.: The challenging management of a child with type 3 von Willebrand disease and antibodies to von Willebrand factor. *Haemophilia* **18**: e66–67, 2012.
- 113) Ciavarella N, Schiavoni M, Valenzano E, et al.: Use of recombinant factor VIIa (NovoSeven) in the treatment of two patients with type III von Willebrand's disease and an inhibitor against von Willebrand factor. *Haemostasis* **26** Suppl 1: 150–154, 1996.
- 114) Grossmann RE, Geisen U, Schwender S, et al.: Continuous infusion of recombinant factor VIIa (NovoSeven) in the treatment of a patient with type III von Willebrand's disease and alloantibodies against von Willebrand factor. *Thromb Haemost* **83**: 633–634, 2000.
- 115) Krause M KnC, Pillitteri D, et al.: On-demand therapy after ITT failure in patient with von Willebrand disease type 3 and alloantibodies. *Haemophilia* **18**: 197, 2012.
- 116) Drillaud N, Ardillon L, Ternisien C, et al.: Use of von Willebrand Factor Concentrate in Inherited von Willebrand Disease: How Often Is It Useful to Add Factor VIII? *Transfusion medicine reviews* **34**: 128–129, 2020.
- 117) Franchini M: Surgical prophylaxis in von Willebrand's disease: A difficult balance to manage. *Blood transfusion=Trasfusione del sangue* **6** Suppl 2: s33–38, 2008.
- 118) Kyrle PA, Minar E, Hirschl M, et al.: High plasma levels of factor VIII and the risk of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* **343**: 457–462, 2000. (レベル V)
- 119) Makris M, Colvin B, Gupta V, et al.: Venous thrombosis following the use of intermediate purity FVIII concentrate to treat patients with von Willebrand's disease. *Thromb Haemost* **88**: 387–388, 2002.
- 120) Coppola A, Franchini M, Makris M, et al.: Thrombotic adverse events to coagulation factor concentrates for treatment of patients with haemophilia and von Willebrand disease: A systematic review of prospective studies. *Haemophilia* **18**: e173–187, 2012.
- 121) Lethagen S, Kyrle PA, Castaman G, et al.: von Willebrand factor/factor VIII concentrate (Haemate P) dosing based on pharmacokinetics: A prospective multicenter trial in elective surgery. *J Thromb Haemost* **5**: 1420–1430, 2007.
- 122) Di Paola J, Lethagen S, Gill J, et al.: Presurgical pharmacokinetic analysis of a von Willebrand factor/factor VIII (VWF/FVIII) concentrate in patients with von Willebrand's disease (VWD) has limited value in dosing for surgery. *Haemophilia* **17**: 752–758, 2011.
- 123) Turecek PL, Mitterer A, Matthiessen HP, et al.: Development of a plasma- and albumin-free recombinant von Willebrand factor. *Hamostaseologie* **29** Suppl 1: S32–38, 2009.
- 124) Mannucci PM, Kempton C, Millar C, et al.: Pharmacokinetics and safety of a novel recombinant human von Willebrand factor manufactured with a plasma-free method: A prospective clinical trial. *Blood* **122**: 648–657, 2013.
- 125) Peyvandi F, Kouides P, Turecek PL, et al.: Evolution of replacement therapy for von Willebrand disease: From plasma fraction to recombinant von Willebrand factor. *Blood Rev* **38**: 100572, 2019.
- 126) Gill JC, Castaman G, Windyga J, et al.: Hemostatic efficacy, safety, and pharmacokinetics of a recombinant von Willebrand factor in severe von Willebrand disease. *Blood* **126**: 2038–2046, 2015. (レベル II)
- 127) Peyvandi F, Mamaev A, Wang JD, et al.: Phase 3 study of recombinant von Willebrand factor in patients with severe von Willebrand

- disease who are undergoing elective surgery. *J Thromb Haemost* **17**: 52–62, 2019.
- 128) Tran T, Arnall J, Moore DC, et al.: Vonicoq alfa for the management of von Willebrand disease: A comprehensive review and single-center experience. *Journal of thrombosis and thrombolysis* 2020.
- 129) Mannucci PM: New therapies for von Willebrand disease. *Hematology American Society of Hematology Education Program* **2019**: 590–595, 2019.
- 130) Borel-Derlon A, Federici AB, Roussel-Robert V, et al.: Treatment of severe von Willebrand disease with a high-purity von Willebrand factor concentrate (Wilfactin): A prospective study of 50 patients. *J Thromb Haemost* **5**: 1115–1124, 2007. (レベル IV)
- 131) Gill JC, Mannucci PM: Thromboembolic incidence with transiently elevated levels of coagulation factors in patients with von Willebrand disease treated with VWF:FVIII concentrate during surgery. *Haemophilia* **20**: e404–406, 2014. (レベル V)
- 132) Hayes TE, Brandt JT, Chandler WL, et al.: External peer review quality assurance testing in von Willebrand disease: The recent experience of the United States College of American Pathologists proficiency testing program. *Semin Thromb Hemost* **32**: 499–504, 2006. (レベル IV)
- 133) Kitchen S, Jennings I, Woods TA, et al.: Preston FE. Laboratory tests for measurement of von Willebrand factor show poor agreement among different centers: Results from the United Kingdom National External Quality Assessment Scheme for Blood Coagulation. *Semin Thromb Hemost* **32**: 492–498, 2006. (レベル IV)
- 134) Favaloro EJ, Bonar R, Kershaw G, et al.: Laboratory diagnosis of von Willebrand's disorder: Quality and diagnostic improvements driven by peer review in a multilaboratory test process. *Haemophilia* **10**: 232–242, 2004. (レベル V)
- 135) Mannucci PM, Franchini M: Laboratory monitoring of replacement therapy for major surgery in von Willebrand disease. *Haemophilia* **23**: 182–187, 2017. (レベル VI)
- 136) Mannucci PM, Franchini M: Von Willebrand's Disease. *N Engl J Med* **376**: 701, 2017. (レベル VI)
- 137) Abshire TC, Federici AB, Alvarez MT, et al.: Prophylaxis in severe forms of von Willebrand's disease: Results from the von Willebrand Disease Prophylaxis Network (VWD PN). *Haemophilia* **19**: 76–81, 2013. (レベル V)
- 138) Berntorp E, Abshire T: The von Willebrand disease prophylaxis network: Exploring a treatment concept. *J Thromb Haemost* **4**: 2511–2512, 2006. (レベル VI)
- 139) Berntorp E, Petrini P: Long-term prophylaxis in von Willebrand disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* **16** Suppl 1: S23–26, 2005. (レベル V)
- 140) Berntorp E: Prophylaxis in von Willebrand disease. *Haemophilia* **14** Suppl 5: 47–53, 2008. (レベル V)
- 141) Federici AB: Highly purified VWF/FVIII concentrates in the treatment and prophylaxis of von Willebrand disease: The PRO. WILL Study. *Haemophilia* **13** Suppl 5: 15–24, 2007. (レベル V)
- 142) Federici AB, Castaman G, Franchini M, et al.: Clinical use of Haemate P in inherited von Willebrand's disease: A cohort study on 100 Italian patients. *Haematologica* **92**: 944–951, 2007. (レベル IV)
- 143) Berntorp E, Windyga J: Treatment and prevention of acute bleedings in von Willebrand disease—efficacy and safety of Wilate, a new generation von Willebrand factor/factor VIII concentrate. *Haemophilia* **15**: 122–130, 2009. (レベル V)
- 144) Federici AB, Barillari G, Zanon E, et al.: Efficacy and safety of highly purified, doubly virus-inactivated VWF/FVIII concentrates in inherited von Willebrand's disease: Results of an Italian cohort study on 120 patients characterized by bleeding severity score. *Haemophilia* **16**: 101–110, 2010. (レベル IV)
- 145) Halimeh S, Krumpel A, Rott H, et al.: Long-term secondary prophylaxis in children, adolescents and young adults with von Willebrand disease. Results of a cohort study. *Thromb Haemost* **105**: 597–604, 2011. (レベル IV)
- 146) Simurda T, Dobrotova M, Skornova I, et al.: Successful Use of a Highly Purified Plasma von Willebrand Factor Concentrate Containing Little FVIII for the Long-Term Prophylaxis of Severe (Type 3) von Willebrand's Disease. *Semin Thromb Hemost* **43**: 639–641, 2017. (レベル V)
- 147) Peyvandi F, Castaman G, Gesele P, et al.: A phase III study comparing secondary long-term prophylaxis versus on-demand treatment with vWF/FVIII concentrates in severe inherited von Willebrand disease. *Blood transfusion=Trasfusione del sangue* **17**: 391–398, 2019. (レベル III)
- 148) Holm E, Carlsson KS, Lovdahl S, et al.: Bleeding-related hospitalization in patients with von Willebrand disease and the impact of prophylaxis: Results from national registers in Sweden compared with normal controls and participants in the von Willebrand Disease Prophylaxis Network. *Haemophilia* **24**: 628–633, 2018. (レベル IV)
- 149) Abshire T, Cox-Gill J, Kempton CL, et al.: Prophylaxis escalation in severe von Willebrand disease: A prospective study from the von Willebrand Disease Prophylaxis Network. *J Thromb Haemost* **13**: 1585–1589, 2015. (レベル V)
- 150) Sindet-Pedersen S: Haemostasis in oral surgery—the possible pathogenetic implications of oral fibrinolysis on bleeding. Experimental and clinical studies of the haemostatic balance in the oral cavity, with particular reference to patients with acquired and congenital defects of the coagulation system. *Dan Med Bull* **38**: 427–443, 1991.
- 151) van Galen KP, Engelen ET, Mauser-Bunschoten EP, et al.: Antifibrinolytic therapy for preventing oral bleeding in patients with haemophilia or Von Willebrand disease undergoing minor oral surgery or dental extractions. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: Cd011385.
- 152) Fernandez Lucas M, Liano F, Navarro JF, et al.: Acute renal failure secondary to antifibrinolytic therapy. *Nephron* **69**: 478–479, 1995.
- 153) Koo JR, Lee YK, Kim YS, et al.: Acute renal cortical necrosis caused by an antifibrinolytic drug (tranexamic acid). *Nephrol Dial Transplant Association* **14**: 750–752, 1999.
- 154) Tengborn L, Blomback M, Berntorp E: Tranexamic acid—an old drug still going strong and making a revival. *Thromb Res* **135**: 231–

- 242, 2015.
- 155) Castillo R, Escolar G, Monteagudo J, et al.: Hemostasis in patients with severe von Willebrand disease improves after normal platelet transfusion and normalizes with further correction of the plasma defect. *Transfusion* **37**: 785–790, 1997.
  - 156) Selvam S, James P: Angiodysplasia in von Willebrand Disease: Understanding the Clinical and Basic Science. *Semin Thromb Hemost* **43**: 572–580, 2017.
  - 157) Morris ES, Hampton KK, Nesbitt IM, et al.: The management of von Willebrand's disease-associated gastrointestinal angiodysplasia. *Blood Coagul Fibrinolysis* **12**: 143–148, 2001.
  - 158) Randi AM, Smith KE, Castaman G: von Willebrand factor regulation of blood vessel formation. *Blood* **132**: 132–140, 2018.
  - 159) Nomikou E, Tsevrenis V, Gafou A, et al.: Type IIb von Willebrand disease with angiodysplasias and refractory gastrointestinal bleeding successfully treated with thalidomide. *Haemophilia* **15**: 1340–1342, 2009.
  - 160) Ragni MV, Bontempo FA, Hassett AC: von Willebrand disease and bleeding in women. *Haemophilia* **5**: 313–317, 1999.
  - 161) Halimeh S: Menorrhagia and postpartum haemorrhage in women with rare bleeding disorder. *Thromb Res* **135** Suppl 1: S34–37, 2015.
  - 162) Shankar M, Lee CA, Sabin CA, et al.: von Willebrand disease in women with menorrhagia: A systematic review. *BJOG* **111**: 734–740, 2004.
  - 163) Hallberg L, Hogdahl AM, Nilsson L, et al.: Menstrual blood loss—a population study. Variation at different ages and attempts to define normality. *Acta Obstet Gynecol Scand* **45**: 320–351, 1966.
  - 164) Lukes AS, Kadir RA, Peyvandi F, et al.: Disorders of hemostasis and excessive menstrual bleeding: Prevalence and clinical impact. *Fertility and sterility* **84**: 1338–1344, 2005.
  - 165) Committee Opinion No. 580: von Willebrand disease in women. *Obstet Gynecol* **122**: 1368–1373, 2013.
  - 166) Jacobson-Kelly AE, Vesely SK, Koch T, et al.: Von Willebrand disease screening in women undergoing hysterectomy for heavy menstrual bleeding. *Haemophilia* **25**: e188–e191, 2019.
  - 167) Neff AT, Sidonio RF, Jr.: Management of VWD. *Hematology American Society of Hematology Education Program* **2014**: 536–541, 2014.
  - 168) ACOG practice bulletin: management of anovulatory bleeding. *Int J Gynaecol Obstet* **72**: 263–271, 2001.
  - 169) 婦人科外来編 2017 作成委員会 産。器質的疾患のない過多月経の薬物療法は？：日本産婦人科学会／日本産婦人科医会；2017.
  - 170) Higham JM, O'Brien PM, Shaw RW: Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart. *BJOG* **97**: 734–739, 1990.
  - 171) Hald K, Lieng M: Assessment of periodic blood loss: Interindividual and intraindividual variations of pictorial blood loss assessment chart registrations. *J Minim Invasive Gynecol* **21**: 662–668, 2014.
  - 172) Reid PC, Coker A, Coltart R: Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart: A validation study. *BJOG* **107**: 320–322, 2000.
  - 173) 婦人科外来編 2017 作成委員会 産。器質的疾患のない過多月経に対する薬物療法以外の治療は？：日本産婦人科学会／日本産婦人科医会；2017.
  - 174) Kwiecien M, Edelman A, Nichols MD, et al.: Bleeding patterns and patient acceptability of standard or continuous dosing regimens of a low-dose oral contraceptive: A randomized trial. *Contraception* **67**: 9–13, 2003.
  - 175) Ragni MV, Machin N, Malec LM, et al.: Von Willebrand factor for menorrhagia: A survey and literature review. *Haemophilia* **22**: 397–402, 2016.
  - 176) Foster PA: The reproductive health of women with von Willebrand Disease unresponsive to DDAVP: Results of an international survey. On behalf of the Subcommittee on von Willebrand Factor of the Scientific and Standardization Committee of the ISTH. *Thromb Haemost* **74**: 784–790, 1995.
  - 177) Mohri H: High dose of tranexamic acid for treatment of severe menorrhagia in patients with von Willebrand disease. *Journal of thrombosis and thrombolysis* **14**: 255–257, 2002.
  - 178) Lukes AS, Kouides PA, Moore KA: Tranexamic acid: A novel oral formulation for the treatment of heavy menstrual bleeding. *Women's health (London, England)* **7**: 151–158, 2011.
  - 179) Chi C, Huq FY, Kadir RA: Levonorgestrel-releasing intrauterine system for the management of heavy menstrual bleeding in women with inherited bleeding disorders: Long-term follow-up. *Contraception* **83**: 242–247, 2011.
  - 180) Adeyemi-Fowode OA, Santos XM, Dietrich JE, et al.: Levonorgestrel-Releasing Intrauterine Device Use in Female Adolescents with Heavy Menstrual Bleeding and Bleeding Disorders: Single Institution Review. *J Pediatr Adolesc Gynecol* **30**: 479–483, 2017.
  - 181) Kadir RA, Lukes AS, Kouides PA, et al.: Goudemand J. Management of excessive menstrual bleeding in women with hemostatic disorders. *Fertility and sterility* **84**: 1352–1359, 2005.
  - 182) Kouides PA, Byams VR, Philipp CS, et al.: Multisite management study of menorrhagia with abnormal laboratory haemostasis: A prospective crossover study of intranasal desmopressin and oral tranexamic acid. *Br J Haematol* **145**: 212–220, 2009.
  - 183) Leissing C, Becton D, Cornell C, Jr., et al.: High-dose DDAVP intranasal spray (Stimate) for the prevention and treatment of bleeding in patients with mild haemophilia A, mild or moderate type 1 von Willebrand disease and symptomatic carriers of haemophilia A. *Haemophilia* **7**: 258–266, 2001.
  - 184) Kadir RA, Lee CA, Sabin CA, et al.: DDAVP nasal spray for treatment of menorrhagia in women with inherited bleeding disorders: A randomized placebo-controlled crossover study. *Haemophilia* **8**: 787–793, 2002.
  - 185) Batty P, Chen YH, Bowles L, et al.: Safety and efficacy of a von Willebrand factor/factor VIII concentrate (Wilate(R)): A single centre experience. *Haemophilia* **20**: 846–853, 2014.
  - 186) Holm E, Abshire TC, Bowen J, et al.: Changes in bleeding patterns in von Willebrand disease after institution of long-term replacement

- therapy: Results from the von Willebrand Disease Prophylaxis Network. *Blood Coagul Fibrinolysis* **26**: 383–388, 2015.
- 187) Miesbach W, Krekeler S, Wolf Z, et al.: Clinical use of Haemate(R) P in von Willebrand disease: A 25-year retrospective observational study. *Thromb Res* **135**: 479–484, 2015.
- 188) James AH, Myers ER, Cook C, et al.: Complications of hysterectomy in women with von Willebrand disease. *Haemophilia* **15**: 926–931, 2009.
- 189) Castaman G: Changes of von Willebrand Factor during Pregnancy in Women with and without von Willebrand Disease. *Mediterr J Hematol Infect Dis* **5**: e2013052, 2013.
- 190) Shahbazi S, Moghaddam-Banaem L, Ekhtesari F, et al.: Impact of inherited bleeding disorders on pregnancy and postpartum hemorrhage. *Blood Coagul Fibrinolysis* **23**: 603–607, 2012.
- 191) Huq FY, Kulkarni A, Agbim EC, et al.: Changes in the levels of factor VIII and von Willebrand factor in the puerperium. *Haemophilia* **18**: 241–245, 2012.
- 192) Stoof SC, van Steenberg HW, Zwagemaker A, et al.: Primary postpartum haemorrhage in women with von Willebrand disease or carriership of haemophilia despite specialised care: A retrospective survey. *Haemophilia* **21**: 505–512, 2015.
- 193) Kouides PA: An update on the management of bleeding disorders during pregnancy. *Curr Opin Hemato* **22**: 397–405, 2015.
- 194) Ramsahoye BH, Davies SV, Dasani H, et al.: Obstetric management in von Willebrand's disease: A report of 24 pregnancies and a review of the literature. *Haemophilia* **1**: 140–144, 1995. (レベル V)
- 195) Conti M, Mari D, Conti E, et al.: Pregnancy in women with different types of von Willebrand disease. *Obstet Gynecol* **68**: 282–285, 1986.
- 196) Lee CA, Chi C, Pavord SR, et al.: The obstetric and gynaecological management of women with inherited bleeding disorders—review with guidelines produced by a taskforce of UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. *Haemophilia* **12**: 301–336, 2006.
- 197) Rick ME, Williams SB, Sacher RA, et al.: Thrombocytopenia associated with pregnancy in a patient with type IIB von Willebrand's disease. *Blood* **69**: 786–789, 1987.
- 198) James AH, Jamison MG: Bleeding events and other complications during pregnancy and childbirth in women with von Willebrand disease. *J Thromb Haemost* **5**: 1165–1169, 2007.
- 199) Reynen E, James P: Von Willebrand Disease and Pregnancy: A Review of Evidence and Expert Opinion. *Semin Thromb Hemost* **42**: 717–723, 2016. (レベル VI)
- 200) Punt MC, Waning ML, Mauser-Bunschoten EP, et al.: Maternal and neonatal bleeding complications in relation to peripartum management in women with Von Willebrand disease: A systematic review. *Blood Rev* **39**: 100633, 2020. (レベル I)
- 201) Ragni MV, Machin N, James AH, et al.: Feasibility of the Von Willebrand disease PREVENT trial. *Thromb Res* **156**: 8–13, 2017.
- 202) Pavord S, Rayment R, Madan B, et al.: Management of Inherited Bleeding Disorders in Pregnancy: Green-top Guideline No. 71 (joint with UKHCDO). *BJOG* **124**: e193–e263, 2017.
- 203) Walker ID, Walker JJ, Colvin BT, et al.: Investigation and management of haemorrhagic disorders in pregnancy. Haemostasis and Thrombosis Task Force. *J Clin Pathol* **47**: 100–108, 1994. (レベル VI)
- 204) Kadir RA, Lee CA, Sabin CA, et al.: Pregnancy in women with von Willebrand's disease or factor XI deficiency. *BJOG* **105**: 314–321, 1998. (レベル V)
- 205) Greer IA, Lowe GD, Walker JJ, et al.: Haemorrhagic problems in obstetrics and gynaecology in patients with congenital coagulopathies. *BJOG* **98**: 909–918, 1991. (レベル V)
- 206) James AH, Konkle BA, Kouides P, et al.: Postpartum von Willebrand factor levels in women with and without von Willebrand disease and implications for prophylaxis. *Haemophilia* **21**: 81–87, 2015. (レベル V)
- 207) 瀧 正志, 朝比奈俊彦, 佐道俊幸, 他: エキスパートの意見に基づく血友病周産期管理指針 2017 年版. 日本産婦人科・新生児血液学会誌 **27**: 53–66, 2017. (レベル VI)
- 208) 宮川義隆, 柏木浩和, 高蓋寿朗, 他: 妊娠合併特発性血小板減少性紫斑病診療の参照ガイド. 臨床血液 **55**: 934–947, 2014. (レベル VI)
- 209) Abbassi-Ghanavati M, Greer LG, Cunningham FG: Pregnancy and laboratory studies: A reference table for clinicians. *Obstet Gynecol* **114**: 1326–1331, 2009.
- 210) Trigg DE, Stergiotou I, Peitsidis P, et al.: A systematic review: The use of desmopressin for treatment and prophylaxis of bleeding disorders in pregnancy. *Haemophilia* **18**: 25–33, 2012. (レベル I)
- 211) Federici AB, Rand JH, Bucciarelli P, et al.: Acquired von Willebrand syndrome: Data from an international registry. *Thromb Haemost* **84**: 345–349, 2000.
- 212) Federici AB, Budde U, Castaman G, et al.: Current diagnostic and therapeutic approaches to patients with acquired von Willebrand syndrome: A 2013 update. *Semin Thromb Hemost* **39**: 191–201, 2013.
- 213) Mital A: Acquired von Willebrand Syndrome. *Advances in clinical and experimental medicine: official organ Wroclaw Medical University* **25**: 1337–1344, 2016.
- 214) Lavin M, Brophy TM, Rawley O, et al.: Lenalidomide as a novel treatment for refractory acquired von Willebrand syndrome associated with monoclonal gammopathy. *J Thromb Haemost* **14**: 1200–1205, 2016.
- 215) Budde U, Bergmann F, Michiels JJ: Acquired von Willebrand syndrome: Experience from 2 years in a single laboratory compared with data from the literature and an international registry. *Semin Thromb Hemost* **28**: 227–238, 2002.
- 216) Kumar S, Pruthi RK, Nichols WL: Acquired von Willebrand disease. *Mayo Clinic proceedings* **77**: 181–187, 2002.
- 217) Tiede A, Priesack J, Werwitzke S, et al.: Diagnostic workup of patients with acquired von Willebrand syndrome: A retrospective single-

- centre cohort study. *J Thromb Haemost* **6**: 569–576, 2008.
- 218) Kumar S, Pruthi RK, Nichols WL: Acquired von Willebrand's syndrome: A single institution experience. *Am J Hematol* **72**: 243–247, 2003.
- 219) Mohri H, Motomura S, Kanamori H, et al.: Clinical significance of inhibitors in acquired von Willebrand syndrome. *Blood* **91**: 3623–3629, 1998.
- 220) Horiuchi H, Doman T, Kokame K, et al.: Acquired von Willebrand Syndrome Associated with Cardiovascular Diseases. *J Atherosclero Thromb* **26**: 303–314, 2019.
- 221) Federici AB: Acquired von Willebrand syndrome: Is it an extremely rare disorder or do we see only the tip of the iceberg? *J Thromb Haemost* **6**: 565–568, 2008.
- 222) Vincentelli A, Susen S, Le Tourneau T, et al.: Acquired von Willebrand syndrome in aortic stenosis. *N Engl J Med* **349**: 343–349, 2003.
- 223) Mital A, Prejzner W, Bieniaszewska M, et al.: Prevalence of acquired von Willebrand syndrome during essential thrombocythemia: A retrospective analysis of 170 consecutive patients. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnetrznej* **125**: 914–920, 2015.
- 224) Rottenstreich A, Kleinstern G, Krichevsky S, et al.: Factors related to the development of acquired von Willebrand syndrome in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Eur J Int Med* **41**: 49–54, 2017.
- 225) Mital A, Prejzner W, Swiatkowska-Stodulska R, et al.: Factors predisposing to acquired von Willebrand syndrome during the course of polycythemia vera—retrospective analysis of 142 consecutive cases. *Thromb Res* **136**: 754–757, 2015.
- 226) Mital A, Prejzner W, Hellmann A: Acquired von Willebrand Syndrome During the Course of Myelofibrosis: Analysis of 32 Cases. *Advances in clinical and experimental medicine: official organ Wroclaw Medical University* **24**: 1001–1006, 2015.
- 227) Fosbury E, Szychoth E, Slater O, et al.: An 11-year experience of acquired von Willebrand syndrome in children diagnosed with Wilms tumour in a tertiary referral centre. *Pediatr Blood Cancer* **64**, 2017.
- 228) Stuijver DJ, Piantanida E, van Zaane B, et al.: Acquired von Willebrand syndrome in patients with overt hypothyroidism: A prospective cohort study. *Haemophilia* **20**: 326–332, 2014.
- 229) Binnetoglu FK, Babaoglu K, Filiz SG, et al.: Acquired von Willebrand syndrome in children with aortic and pulmonary stenosis. *Cardiovascular journal of Africa* **27**: 222–227, 2016.
- 230) Waldow HC, Westhoff-Bleck M, Widera C, et al.: Acquired von Willebrand syndrome in adult patients with congenital heart disease. *Intern J Cardiol* **176**: 739–745, 2014.
- 231) Tamura T, Horiuchi H, Imai M, et al.: Unexpectedly High Prevalence of Acquired von Willebrand Syndrome in Patients with Severe Aortic Stenosis as Evaluated with a Novel Large Multimer Index. *J Atherosclero Thromb* **22**: 1115–1123, 2015.
- 232) Budde U, Scheppenheim S, Dittmer R: Treatment of the acquired von Willebrand syndrome. *Expert Rev Hematol* **8**: 799–818, 2015.
- 233) Elbers LPB, Fliers E, Cannegieter SC: The influence of thyroid function on the coagulation system and its clinical consequences. *J Thromb Haemost* **16**: 634–645, 2018.
- 234) Petricevic M, Knezevic J, Samoukovic G, et al.: Diagnosis and Management of Acquired von Willebrand Disease in Heart Disease: A Review of the Literature. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018.
- 235) Eikenboom JC, van der Meer FJ, Briet E: Acquired von Willebrand's disease due to excessive fibrinolysis. *Br J Haematol* **81**: 618–620, 1992.
- 236) Lancellotti S, Dragani A, Ranalli P, et al.: Qualitative and quantitative modifications of von Willebrand factor in patients with essential thrombocythemia and controlled platelet count. *J Thromb Haemost* **13**: 1226–1237, 2015.
- 237) Richard C, Cuadrado MA, Prieto M, 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.
- 238) Tefferi A, Hanson CA, Kurtin PJ, et al.: Acquired von Willebrand's disease due to aberrant expression of platelet glycoprotein Ib by marginal zone lymphoma cells. *Br J Haematol* **96**: 850–853, 1997.
- 239) Avila ML, Lee KJ, Bouskill V, et al.: Acquired von Willebrand syndrome in paediatric patients with congenital heart disease: Challenges in the diagnosis and management of this rare condition. *Haemophilia* **21**: e89–92, 2015.
- 240) Heilmann C, Geisen U, Beyersdorf F, et al.: Acquired Von Willebrand syndrome is an early-onset problem in ventricular assist device patients. *Eur J Cardiothorac Surg* **40**: 1328–1333; discussion 233, 2011.
- 241) Blackshear JL, Wysokinska EM, Safford RE, et al.: Indexes of von Willebrand factor as biomarkers of aortic stenosis severity (from the Biomarkers of Aortic Stenosis Severity [BASS] study). *Am J Cardiol* **111**: 374–381, 2013.
- 242) Sakatsume K, Saito K, Akiyama M, et al.: Association between the severity of acquired von Willebrand syndrome and gastrointestinal bleeding after continuous-flow left ventricular assist device implantation. *Eur J Cardiothorac Surg* **54**: 841–846, 2018.
- 243) Bowyer AE, Goodfellow KJ, Seidel H, et al.: Evaluation of a semi-automated von Willebrand factor multimer assay, the Hydragel 5 von Willebrand multimer, by two European Centers. *Research and practice in Thromb Haemost* **2**: 790–799, 2018.
- 244) Austin CO, Chen D, Thomas CS, et al.: Von Willebrand factor multimer quantitation for assessment of cardiac lesion severity and bleeding risk. *Research and practice in Thromb Haemost* **2**: 155–161, 2018.
- 245) Stufano F, Boscarino M, Bucciarelli P, et al.: Evaluation of the Utility of von Willebrand Factor Propeptide in the Differential Diagnosis of von Willebrand Disease and Acquired von Willebrand Syndrome. *Semin Thromb Hemost* 2018.
- 246) Biguzzi E, Siboni SM, Peyvandi F: Acquired Von Willebrand syndrome and response to desmopressin. *Haemophilia* **24**: e25–e28, 2018.
- 247) Federici AB, Stabile F, Castaman G, et al.: Treatment of acquired von Willebrand syndrome in patients with monoclonal gammopathy of uncertain significance: Comparison of three different therapeutic approaches. *Blood* **92**: 2707–2711, 1998.
- 248) Kanakry JA, Gladstone DE: Maintaining hemostasis in acquired von Willebrand syndrome: A review of intravenous immunoglobulin

- and the importance of rituximab dose scheduling. *Transfusion* **53**: 1730–1735, 2013.
- 249) Collins P, Budde U, Rand JH, et al.: Epidemiology and general guidelines of the management of acquired haemophilia and von Willebrand syndrome. *Haemophilia* **14** Suppl 3: 49–55, 2008.
- 250) Frank RD, Kunz D, Wirtz DC: Acquired von Willebrand disease—hemostatic management of major orthopedic surgery with high-dose immunoglobulin, desmopressin, and continuous factor concentrate infusion. *Am J Hematol* **70**: 64–71, 2002.
- 251) Patel SB, Rodgers GM: Continuous infusion of human plasma-derived von Willebrand factor concentrate as an effective therapy in a patient with acquired von Willebrand disease. *Haemophilia* **20**: e411–414, 2014.
- 252) Sucker C, Scharf RE, Zotz RB: Use of recombinant factor VIIa in inherited and acquired von Willebrand disease. *Clin Appl Thromb Hemost* **15**: 27–31, 2009.
- 253) 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.
- 254) Federici AB: Therapeutic approaches to acquired von Willebrand syndrome. *Expert Opin Investig Drugs* **9**: 347–354, 2000.
- 255) Tiede A, Rand JH, Budde U, et al.: How I treat the acquired von Willebrand syndrome. *Blood* **117**: 6777–6785, 2011.
- 256) Uehlinger J, Rose E, Aledort LM, et al.: Successful treatment of an acquired von Willebrand factor antibody by extracorporeal immunoadsorption. *N Engl J Med* **320**: 254–255, 1989.
- 257) Appelmann I, Kreher S, Parmentier S, et al.: Diagnosis, prevention, and management of bleeding episodes in Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms: Recommendations by the Hemostasis Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO) and the Society of Thrombosis and Hemostasis Research (GTH). *Ann Hematol* **95**: 707–718, 2016.
- 258) Tefferi A, Barbui T: Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2019 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol* **94**: 133–143, 2019.
- 259) van Genderen PJ, Leenknecht H: Normal binding of plasma von Willebrand factor to platelets in essential thrombocythemia. *Am J Hematol* **61**: 153–154, 1999.
- 260) Baxter PA, Nuchtern JG, Guilleman RP, et al.: Acquired von Willebrand syndrome and Wilms tumor: Not always benign. *Pediatr Blood Cancer* **52**: 392–394, 2009.
- 261) Sasaki R, Horimoto Y, Mizuno J, et al.: Administration of plasma-derived coagulation factor VIII during the perioperative period of mastectomy for breast cancer with acquired von Willebrand syndrome. *Surgical case reports* **4**: 118, 2018.
- 262) Dumas G, Rousseau B, Rodrigues MJ, et al.: Acquired Type II von Willebrand Syndrome in Locally Advanced Bladder Cancer Successfully Treated With Intravenous Immunoglobulin and Chemotherapy. *Clinical genitourinary cancer* **14**: e95–97, 2016.
- 263) Weiss DR, Eiche C, Hupke C, et al.: The structure of the von Willebrand factor is not altered in patients with colorectal carcinoma. *Colorectal disease: The official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland* **14**: 1500–1506, 2012.
- 264) Agrawal AK, Golden C, Matsunaga A: Acquired von Willebrand disease in an osteosarcoma patient. *Journal of pediatric hematology/oncology* **33**: 622–623, 2011.
- 265) Elli M, Pinarli FG, Dagdemir A, et al.: Acquired von Willebrand syndrome in a patient with Ewing sarcoma. *Pediatr Hematol Oncol* **23**: 111–114, 2006.
- 266) Taveras Alam S, Alexis K, Sridharan A, et al.: Acquired Von Willebrand's Syndrome in Systemic Lupus Erythematosus. *Case reports in hematology* **2014**: 208597, 2014.
- 267) Jimenez AR, Vallejo ES, Cruz MZ, et al.: Rituximab effectiveness in a patient with juvenile systemic lupus erythematosus complicated with acquired Von Willebrand syndrome. *Lupus* **22**: 1514–1517, 2013.
- 268) Federici AB: Acquired von Willebrand syndrome associated with hypothyroidism: A mild bleeding disorder to be further investigated. *Semin Thromb Hemost* **37**: 35–40, 2011.
- 269) Loscalzo J: From clinical observation to mechanism—Heyde's syndrome. *N Engl J Med* **367**: 1954–1956, 2012.
- 270) Yamashita K, Yagi H, Hayakawa M, et al.: Rapid Restoration of Thrombus Formation and High-Molecular-Weight von Willebrand Factor Multimers in Patients with Severe Aortic Stenosis After Valve Replacement. *J Atherosclero Thromb* **23**: 1150–1158, 2016.
- 271) Mohee K, Aldalati O, Dworakowski R, et al.: Aortic stenosis and anemia with an update on approaches to managing angiodysplasia in 2018. *Cardiology journal* 2018.
- 272) Godino C, Lauretta L, Pavon AG, et al.: Heyde's syndrome incidence and outcome in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Journal of the American College of Cardiology* **61**: 687–689, 2013.
- 273) Kalbhenn J, Schmidt R, Nakamura L, et al.: Early diagnosis of acquired von Willebrand Syndrome (AVWS) is elementary for clinical practice in patients treated with ECMO therapy. *J Atherosclero Thromb* **22**: 265–271, 2015.
- 274) Heilmann C, Geisen U, Beyersdorf F, et al.: Acquired von Willebrand syndrome in patients with extracorporeal life support (ECLS). *Intensive care medicine* **38**: 62–68, 2012.
- 275) Davis ME, Haglund NA, Tricarico NM, et al.: Immediate recovery of acquired von Willebrand syndrome after left ventricular assist device explantation: Implications for heart transplantation. *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs)* **1992** **61**: e1–4, 2015.
- 276) Draper KV, Huang RJ, Gerson LB: GI bleeding in patients with continuous-flow left ventricular assist devices: A systematic review and meta-analysis. *Gastrointestinal endoscopy* **80**: 435–446.e1, 2014.
- 277) Demirozu ZT, Radovancevic R, Hochman LF, et al.: Arteriovenous malformation and gastrointestinal bleeding in patients with the HeartMate II left ventricular assist device. *The Journal of heart and lung transplantation: The official publication of the International Society for Heart Transplantation* **30**: 849–853, 2011.

- 278) Zahr FE, Lentz SR: Von Willebrand Factor—A Rapid Sensor of Paravalvular Regurgitation during TAVR? *N Engl J Med* **375**: 382–383, 2016.
- 279) Blackshear JL, McRee CW, Safford RE, et al.: von Willebrand Factor Abnormalities and Heyde Syndrome in Dysfunctional Heart Valve Prostheses. *JAMA cardiology* **1**: 198–204, 2016.
- 280) Shimizu M, Masai H, Miwa Y: Occult gastrointestinal bleeding due to acquired von Willebrand syndrome in a patient with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Internal medicine (Tokyo, Japan)* **46**: 481–485, 2007.
- 281) Pruthi RK: Hypertrophic obstructive cardiomyopathy, acquired von Willebrand syndrome, and gastrointestinal bleeding. *Mayo Clinic proceedings* **86**: 181–182, 2011.
- 282) Blackshear JL, Wysokinska EM, Safford RE, et al.: Shear stress-associated acquired von Willebrand syndrome in patients with mitral regurgitation. *J Thromb Haemost* **12**: 1966–1974, 2014.
- 283) 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.
- 284) Wiegand G, Hofbeck M, Zenker M, et al.: Bleeding diathesis in Noonan syndrome: Is acquired von Willebrand syndrome the clue? *Thromb Res* **130**: e251–254, 2012.
- 285) Lopes AA, Maeda NY: Abnormal degradation of von Willebrand factor main subunit in pulmonary hypertension. *The European respiratory journal* **8**: 530–536, 1995.
- 286) Sökkary NA, Dietrich JE, Venkateswaran L: Idiopathic pulmonary hypertension causing acquired von Willebrand disease and menorrhagia. *J Pediatr Adolesc Gynecol* **24**: e107–109, 2011.
- 287) Muslem R, Caliskan K, Leebeek FWG: Acquired coagulopathy in patients with left ventricular assist devices. *J Thromb Haemost* **16**: 429–440, 2018.
- 288) Schwartz J, Rozenfeld V, Habot B. Cessation of recurrent bleeding from gastrointestinal angiodysplasia, after beta blocker treatment in a patient with hypertrophic subaortic stenosis—a case history. *Angiology* **43**: 244–248, 1992.
- 289) Sakatsume K, Akiyama M, Saito K, et al.: Intractable bleeding tendency due to acquired von Willebrand syndrome after Jarvik 2000 implant. *Journal of artificial organs: The official journal of the Japanese Society for Artificial Organs* **19**: 289–292, 2016.
- 290) Van Belle E, Rauch A, Vincent F, et al.: Von Willebrand Factor Multimers during Transcatheter Aortic-Valve Replacement. *N Engl J Med* **375**: 335–344, 2016.
- 291) Spangenberg T, Budde U, Schewel D, et al.: Treatment of acquired von Willebrand syndrome in aortic stenosis with transcatheter aortic valve replacement. *JACC Cardiovascular interventions* **8**: 692–700, 2015.
- 292) Uchida T, Hamasaki A, Ohba E, et al.: Life-threatening subdural hematoma after aortic valve replacement in a patient with Heyde syndrome: A case report. *Journal of cardiothoracic surgery* **12**: 65, 2017.