



【日本血栓止血学会サイト お役立ちリンク集】

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

- ・ [診療ガイドライン](#)
- ・ [研修医のお役立ち論文コンテンツ](#)
- ・ [用語集](#)
- ・ [1\) 血栓止血の臨床-研修のために【第2版】（前編）](#)
2018年29巻6号 p. 537-764, 2018.
 - ・ オーバービュー 1編
 - ・ 検査 14編
 - ・ 血小板・血管の異常による出血性疾患 12編
 - ・ 凝固・線溶系異常による出血性疾患 17編
 - ・ 出血性疾患の治療（血液製剤など） 8編
- ・ [2\) 血栓止血の臨床-研修のために【第2版】（後編）](#)
2019年30巻1号 p. 3-247, 2019.
 - ・ 血栓性疾患 17編
 - ・ 血栓性疾患の治療薬 13編
 - ・ 血小板減少を伴う血栓性疾患 18編

本編は次ページより掲載しております。

補助人工心臓患者における 後天性フォンウィルブランド症候群

坂爪 公*

Acquired von Willebrand syndrome in patients with left ventricular assist device

Ko SAKATSUME

Key words: left ventricular assist device (LVAD), von Willebrand factor, ADAMTS13, acquired von Willebrand syndrome, gastrointestinal bleeding

1. はじめに

近年の循環器領域における左室補助人工心臓(left ventricular assist device: LVAD)治療の進歩は目覚ましく、多くのデバイスが登場し、重症心不全の治療成績の向上に貢献している^{1,2)}。しかし、補助人工心臓治療は、感染³⁾や血栓塞栓症⁴⁾、そして出血⁵⁾といった合併症のリスクを伴っている。感染は、ドライライン(駆動ケーブル)の皮膚貫通部での感染が多い。また、血液が人工物と常に接するので、ワルファリンによる抗凝固療法が通常行われるが、血栓塞栓症のリスクは潜在的に存在する。そして、頻度が高く、さらに時に致死的になるほど重症な合併症に出血がある⁵⁾。抗凝固療法の強度が治療域であっても、出血は抗凝固療法に起因すると考えられてきた⁶⁾。近年、LVAD患者における出血の背景として、後天性フォンウィルブランド症候群(acquired von Willebrand syndrome: AVWS)の重大な関与が注目されている⁷⁾。AVWSはフォンウィルブランド因子(von Willebrand factor: VWF)高分子多量体の欠損によって診断されるが、その重症度に関しては明確な基準は定まっておらず、出血合併症とAVWSとが真に関連するかどうかは、明らかにされてこなかつ

た。以上を解決するために、今回われわれは、VWF large multimer index という定量方法を用いて、LVAD患者のAVWSと出血合併症の関連を評価した。

2. 重症心不全治療における左室補助人工心臓治療

心不全とは、器質的または機能的なポンプ失調により心臓からの血液駆出が低下し、主要臓器への血液供給が滞る病態を指す。薬物による内科的治療が奏功しない慢性心不全に対する非薬物的治療としては、心臓再同期療法、左室形成術、僧帽弁形成術などが施行されることがある。しかし、これらの治療を最大限行ったとしても心機能の回復がみられない、または治療効果が期待できないような重症心不全症例に対しては、最終的には心臓移植が必要とされる。しかし、本邦における心臓移植に関しては慢性的なドナー不足の問題があり、2010年の臓器移植法改正以後も年間施行症例数は50例程度であり、移植待機期間は約4年超と非常に長期となっている。現在、LVADは主に心臓移植までの橋渡し治療として認可されており、わが国の心臓移植の現状から非常に重要な治療戦略となっている。なお、米国では心臓移植は想定せず、終生LVAD治療を継続する、いわゆる Destination therapy⁸⁾も行われており、現在わが国においても治験実施中である。LVADは定常流型ポンプの登場により、小型化され体内への植え込みが可能となった。これにより、従来の体外

*責任者連絡先:

東北大学大学院医学系研究科心臓血管外科学分野
〒980-0011 宮城県仙台市青葉区星陵町1-1
Tel: 022-717-7222, Fax: 022-717-7227
E-mail: kosakatsume@gmail.com

設置型 LVAD では入院継続を余儀なくされていた重症心不全患者が自宅退院し社会復帰することが可能となり、大きく QOL が改善された。現在では全世界的に植込型 LVAD の治療が激増している⁹⁾。定常流型ポンプには、遠心型ポンプと軸流型ポンプの 2 種類のポンプが存在し、内部構造が異なっている。遠心型は内部の円盤状の羽根車が、軸流型では船のスクルーのような構造をした回転子がそれぞれ高速回転することにより血流を生み出している。どちらも現在手のひらと同等のサイズにまで小型化が進んでいるが、一般的に軸流型のほうがより高速回転である。

3. 左室補助人工心臓治療における出血合併症

植込型 LVAD がその小型化された形態と良好な長期耐久性により施行数が激増している一方、出血合併症が大きな問題となっている。特徴的なことに周術期以降に消化管出血を来すことが報告されており、植込型 LVAD 患者の実に 10~33% が発症する¹⁰⁾とされ、治療に際して大きな問題となっている。LVAD 治療における消化管出血の原因としては、抗凝固療法が原因と考えられてきたが、大動脈弁狭窄症における消化管出血であるハイド症候群¹¹⁾と同様、AVWS 存在下の消化管の血管異形成 (angiodysplasia) からの出血も一因とされている。LVAD では、そのポンプ内で発生する高ずり応力のために血液学的 AVWS はほぼ全例に生じると報告されている¹²⁾。われわれも LVAD 症例で VWF マルチマーを定量的に解析しているが、すべての症例で AVWS を確認しており、さらに、その AVWS の重症度 (高分子多量体の欠損の程度) は、大動脈弁狭窄症と比べて、非常に高度である⁵⁾。

4. AVWS の発症機序と診断

VWF は、血管内皮細胞や巨核球で巨大な多量体として産生される。VWF は、元から内皮下細胞に存在するが、放出され血中にも存在する。VWF 特異的分解酵素 ADAMTS13 によってずり応力依存的に分解されて、血中では 2~80 分子のサブユニットからなる多量体として存在している^{13,14)}。VWF は、

凝固第 VIII 因子と複合体を形成して第 VIII 因子を安定化させる機能を有するほかに、一次止血で重要な働きを果たしている¹⁵⁾。内皮下組織のコラーゲンと VWF は結合し、ずり応力下に立体構造を変えて血小板膜蛋白質 GPIb 複合体と相互作用して、血小板の血管壁上でのローリングを誘導、さらに活性型の血小板膜蛋白質 GPIIb/IIIa に結合して、活性化血小板を橋渡しして血小板凝集を引き起こすという機能がある。VWF 多量体はより高分子であるほど、血小板凝集促進機能が強い。VWF 特異的分解酵素である ADAMTS13 の先天性欠損症例では、超高分子多量体が出現し、微小循環系で血小板血栓は多発するため血栓性血小板減少性紫斑病 (thrombotic thrombocytopenic purpura: TTP) となる。その一方、先天的に高分子領域の VWF 多量体が欠損する疾患が、フォンウィルブランド病 (typeIIA) であり出血傾向を来す。ADAMTS13 は常に活性型で血中に存在しており、VWF をずり応力依存的に分解している。LVAD の高速回転するポンプ内などにおいては、過度の高ずり応力が生じており、VWF は構造変化を来し、切断部位である A2 ドメインをより露出させてしまうために、ADAMTS13 によって過度に分解される。これによって生じる VWF の高分子多量体の欠損と止血異常症が AVWS である^{14,16)} (図 1)。

AVWS の実態は、高ずり応力を生じる基礎疾患を背景に認められる VWF 高分子多量体の欠損による止血異常症であり、その診断には VWF 多量体解析が必須とされ¹⁷⁾、高分子領域の VWF 多量体の欠損を評価することにより診断される。VWF は単量体でも 250 kDa と大きな分子であり、血中では 500~20,000 kDa となるため、通常の電気泳動 (SDS-PAGE) では解析は不可能であり、解析手技は特殊で習熟を要する。AVWS の診断は高分子領域の VWF 多量体欠損をみることにより行われるが、各疾患における AVWS の血液学的重症度に関しては、VWF 多量体に対する定量的評価が確立されていないことから、十分解明されていない。

5. AVWS の血液学的重症度評価

AVWS の重症度は主に VWF の高分子多量体の欠損の程度により評価されてきたが、最近の研究で

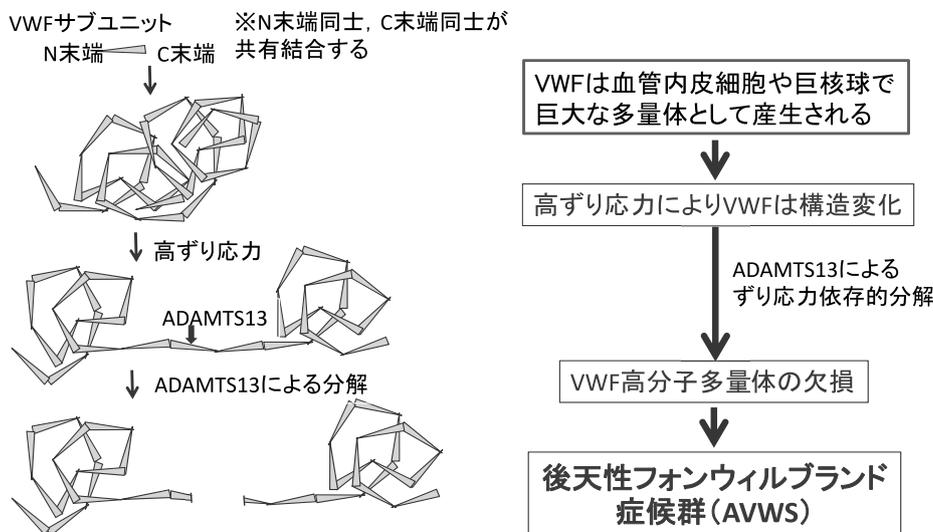


図1 高ずり応力により引き起こされる AVWS

(文献 14 より改変)

は、VWF 高分子多量体は、VWF large multimer ratio を用いて評価されている^{12,18,19)}。VWF large multimer ratio は、対象患者の全 VWF 多量体を 100%とした時の VWF 高分子多量体の割合を示している。31 人の重症大動脈弁狭窄症患者を解析した、田村らの報告では、VWF large multimer ratio は大動脈弁位の圧格差に従って減少していたと述べている¹⁸⁾。Ratio の値は主に 10~35%に分布し、また同時に解析されている control のサンプルと大きく重複していた。大動脈弁狭窄症患者を対象とした別の報告では、ratio は同じく大動脈弁狭窄症の重症度に従って減少していたが、その値は 4~14%の範囲に分布していた¹⁹⁾。このように同じ疾患背景を持った患者群であるにもかかわらず、示す ratio の値は全く異なっている。さらに Meyer らが報告した、102 症例の LVAD 患者の報告では、ポンプ回転数と ratio が弱い逆相関を示したとされているが、その値は 20~60%とかなり幅の広い範囲に分布していた¹²⁾。このように ratio は臨床パラメータと多少の関連が指摘されているかもしれないが、ratio の示す絶対値は研究ごとでかなり異なっている。それゆえ、ratio を用いての各研究同士の比較は不可能と思われる。VWF 高分子多量体解析はウェスタンブロットの手法の一種に分類されるものであるから、その結果は解析する試料の VWF 濃度や現像時の露光時間に多

かれ少なかれ影響を受ける。Ratio の変動は laboratory work に関連する因子によるものとも考えられる。Ratio のような数値の変動を極力避けるために、われわれは VWF large multimer index という指標を最近提唱している。解析において必ず健常人のコントロールサンプルを同一のゲルで泳動し、健常人のコントロールサンプルの VWF large multimer ratio を 100%とした時の、対象患者の VWF large multimer ratio を比率として VWF large multimer index は示される(図 2)。VWF large multimer index を用いることで、VWF 高分子多量体を定量的に評価する際にウェスタンブロットに関連した値の変動をかなり避けることができている。

6. 左室補助人工心臓患者における AVWS と出血合併症

2011 年 7 月~2017 年 6 月までの期間で東北大学病院にて植込型 LVAD の装着が施行された 47 例の患者に対して検討を行った²⁰⁾。そのうち、6 例に関しては、本解析を行う前に心臓移植や死亡に到っており、本研究からは除外した。41 例の対象患者に対して、VWF 多量体解析を行い、2017 年 6 月まで臨床経過をフォローアップした。全 41 例が PT-INR (prothrombin time international normalized ratio : プロ

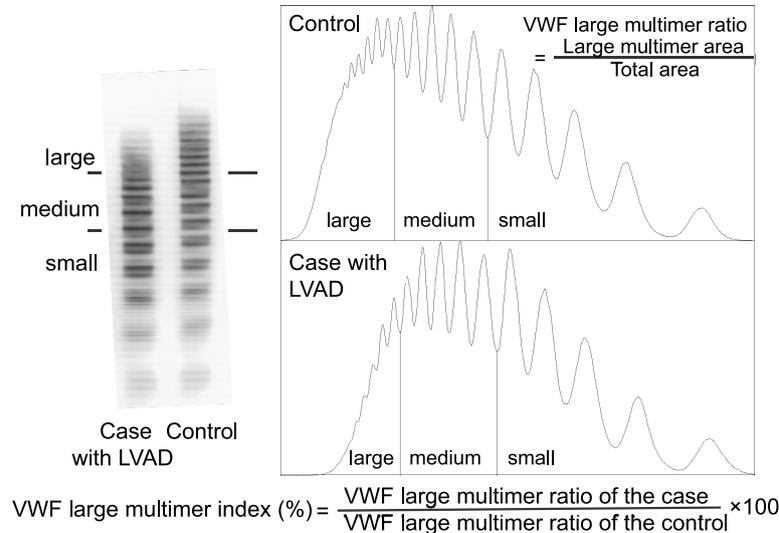


図2 VWF 多量体解析と VWF 高分子多量体の定量化
(文献 20 より改変)

トロンビン時間国際標準比)2.0~3.0 を目標にワルファリンによる抗凝固療法が施行されていた。また原則アスピリンによる抗血小板療法も施行されていたが、7例はクロピドグレル、1例はシロスタゾールによる治療を受けていた。VWF 高分子多量体は、非出血時かつ感染症に罹患していない、状態が安定している時に解析され、解析時までの観察期間は術後 200 日(中央値)であった。消化管出血は、臨床的に疑われる場合、もしくは、ヘモグロビン値の新規下落があり、かつ下血、吐血、血便や便潜血陽性を認めるといように、消化管からの出血があったと疑わしい場合と定義した。

本研究には、心筋症や心筋炎を含む様々な心疾患により LVAD 治療を受けた 41 症例の患者が参加した。観察期間は、591 日(中央値)であった。28 症例が観察期間を通して LVAD を装着していた。残りの 13 症例は、以下に示すイベントが発生するまで追跡した。5 症例が術後 591, 999, 1,156, 1,296, 1,550 日目にそれぞれ心臓移植に到達し、1 症例が術後 834 日目にデバイス感染のために LVAD を離脱した。ポンプ交換は 4 症例に施行されており、1 例はデバイス感染のために 384 日に、2 症例はポンプ血栓のために術後 681 日、778 日に、そして 1 例がドライブラインの断線のために 434 日目に施行された。3 症例が死亡しており、原因はそれぞれ術後 248 日に

多臓器不全、892 日に上腸間膜動脈塞栓症、1,361 日に敗血症であった。軸流型と遠心型の LVAD を植え込まれた患者はそれぞれ 33 人、8 人であった。軸流型を植え込まれた患者と遠心型を植え込まれた患者間で年齢、性別、病因に差を認めなかった。

1) 消化管出血

観察期間中に脳梗塞、上腸間膜動脈塞栓症、ポンプ血栓が 7 例に、デバイス感染が 3 例に認められた一方、消化管出血は 12 例(29%)に発症しており、LVAD の装着期間は 179 日(中央値)であった。消化管出血を来した症例のうち、10 例が軸流型、2 例が遠心型であった。出血急性期のヘモグロビン値は 7.8 ± 1.7 g/dL であり、PT-INR と APTT の値は治療域の範囲内であった(表 1)。消化管出血回避曲線は図 3 の通りであり、6 カ月の回避率は 85.3%、1 年で 77.0%、2 年で 73.0%であった。表 2 は消化管出血を来した 12 症例の臨床経過のまとめであるが、症例 1~4 までは術後 14~40 日の早期に消化管出血を来しており、うち 2 例で出血点が特定され、潰瘍もしくはびらんからの出血であり、血管異形成は認めなかった。他方、症例 5~12 の 8 症例は 142 日以降の晩期に発症していた。上部、下部内視鏡検査を状態の許す限り施行したが、2 症例においてしか、明らかな消化管出血の箇所は特定されなかった。この 2 症例(症例 5 と 9)の出血はどちらも血管異形成

表1 消化管出血を発症した患者(GIB group, n=12)と消化管出血を発症しなかった患者(Non-GIB group, n=29)の患者背景と検査結果

	Non-GIB(n=29)	GIB(n=12)	p value
Age (years)	41.3±13.4	49.0±13.2	0.10
Sex (male)	18	11	0.07
Etiology			
DCM	21	8	
dHCM	2	2	
ICM	3	1	
Myocarditis	1	0	
Sarcoidosis	1	0	
Congenital disease	1	1	
Pump type (Axial)	23	10	1.0
Device			
HeartMate II	19	7	
Jarvik 2000	4	3	
Duraheart	5	1	
EVAHeart	1	0	
HVAD	0	1	
Blood type (type O)	11	4	1.0
Hematological data			
	[in stable phase]	[in bleeding phase]	
PT-INR	2.14±0.63	2.20±0.33	0.77
APTT (sec)	44.5±7.0	44.8±5.6	0.87
Platelet count (×10 ³ /μL)	224±91	203±83	0.48

DCM: dilated cardiomyopathy, dHCM: dilated phase of hypertrophic cardiomyopathy, ICM: ischemic cardiomyopathy, GIB: gastrointestinal bleeding
(文献 20 より改変)

からの出血であった。

消化管出血を来した患者と来さなかった患者について、両群間で性別、年齢、病因やポンプの機種に差を認めなかった。また、PT-INR、血小板数、肝機能、栄養状態において差を認めなかったが、腎機能において有意差を認めた(血清クレアチニン値: 消化管出血群 1.29±0.68 mg/dL, 非出血群 0.74±0.31 mg/dL, p=0.017)。

2) VWF 高分子多量体の評価

VWF 高分子多量体解析, vWF 抗原量(vWF antigen; vWF: Ag), リストセチンコファクター活性(ristocetin cofactor activity; vWF: RCo), ADAMTS13 活性の測

定は、合併症を発症していない安定した状態の時に施行された。すべての LVAD 植え込み後の患者は VWF 高分子多量体の著明な減少を示しており、VWF large multimer index の値は 33.8±16.8%であった。軸流型 LVAD を装着した患者の VWF large multimer index は遠心型と比較して有意に低かった(31.4±16.7% vs. 43.8±14.2%, p=0.030)(図 4)。また消化管出血した群(25.0±10.3%)と非出血の群(37.5±17.8%)での比較では、出血群で VWF large multimer index は有意に低値であった(p=0.008)(図 5)。さらに消化管出血を来したすべての患者の VWF large multimer index は 40%以下であった。一方、VWF:

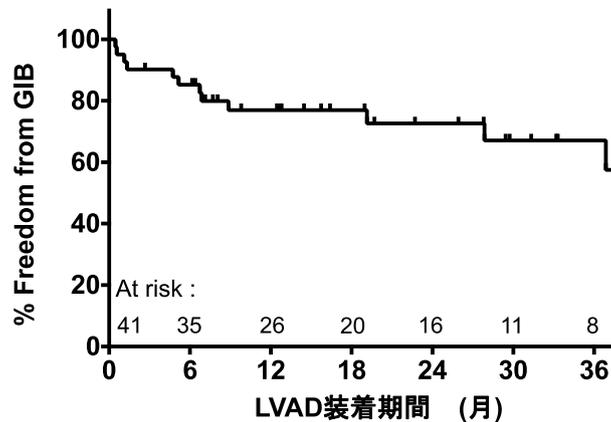


図3 消化管出血回避曲線

GIB：消化管出血 gastrointestinal bleeding
(文献20より改変)

表2 消化管出血を発症した患者(n=12)の患者背景と臨床経過

	Sex	Age (years)	Etiology	Device	Supported time until first bleeding (days)	Hb (g/dL)	vWF large multimer Index (%)	ADAMTS13 activity (%)	PT-INR	Blood transfusion	Recurrence of GIB	Cause of GIB
Case 1	male	63	ICM	HeartMate II	14	6.8	33.4	117	2.05	Yes	No	Ulcer/erosion
Case 2	male	42	Congenital	Jarvik 2000	17	6.9	32.2	120	1.79	Yes	Yes	Not detected
Case 3	male	61	DCM	Jarvik 2000	34	6.9	10.5	51	2.51	Yes	Yes	Ulcer/erosion
Case 4	male	49	DCM	HeartMate II	40	10.8	34.6	136	2.35	No	No	Not detected
Case 5	male	63	DCM	HeartMate II	142	6.4	26.6	54	2.37	Yes	No	Angiodysplasia
Case 6	male	49	DCM	HeartMate II	155	6.4	7.1	122	2.24	Yes	No	Not detected
Case 7	male	60	dHCM	HeartMate II	202	7.2	11.5	135	2.00	No	Yes	Not detected
Case 8	male	43	DCM	HVAD	206	8.2	28.1	129	2.34	No	Yes	Not detected
Case 9	male	62	DCM	Jarvik 2000	266	7.1	23.7	119	1.56	No	Yes	Angiodysplasia
Case 10	female	23	dHCM	HeartMate II	574	11.3	23.6	154	2.48	No	No	Not detected
Case 11	male	33	DCM	Duraheart	836	6.4	39.4	140	2.70	Yes	No	Not detected
Case 12	male	40	DCM	HeartMate II	1106	9.1	29.5	170	1.98	No	Yes	Not detected

ICM: Ischemic cardiomyopathy, DCM: dilated cardiomyopathy, dHCM: dilated phase of hypertrophic cardiomyopathy, PT-INR: prothrombin time international normalized ratio, Hb: hemoglobin, GIB: gastrointestinal bleeding
(文献20より改変)

Ag と VWF : RCo については両群間で有意な差は認められず(VWF : Ag 消化管出血群 : $103.6 \pm 50.4\%$ vs. 非出血群 : $116.4 \pm 57.7\%$, $p = 0.74$, VWF : RCo 消化管出血群 : $49.8 \pm 39.0\%$ vs. 非出血群 : $61.3 \pm 44.2\%$, $p = 0.78$), VWF : RCo/VWF : Ag についても同様に有意差は認められなかった(消化管出血群:

0.52 ± 0.28 vs. 非出血群 : 0.42 ± 0.22 , $p = 0.85$). ADAMTS13 も両群において差を認めなかった(消化管出血群 : $120.6 \pm 35.3\%$ vs. 非出血群 : $125.5 \pm 36.6\%$, $p = 0.69$).

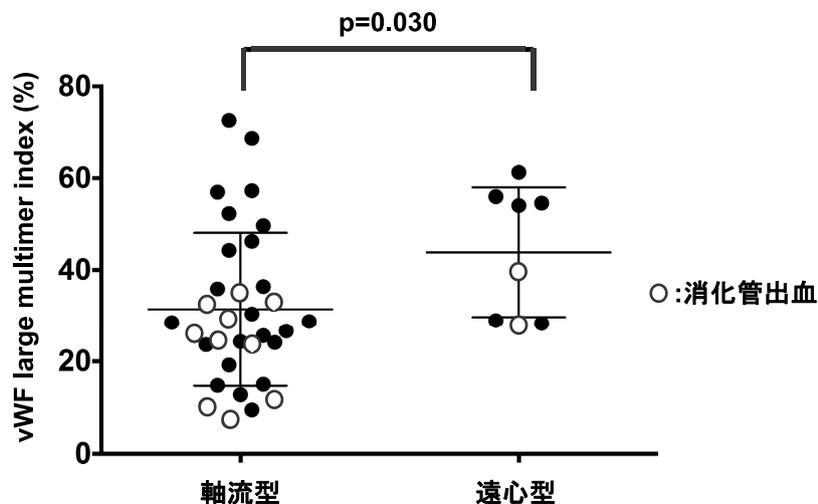


図4 軸流型 LVAD 患者(n=33)と遠心型 LVAD 患者(n=8)の VWF large multimer index の比較
白丸は消化管出血を発症した症例. 上段と下段のエラーバーは標準偏差を示し, 中央は平均値を示す.
(文献 20 より改変)

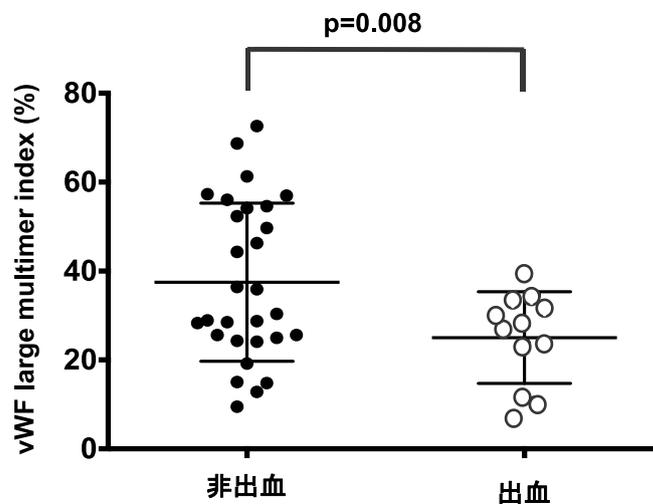


図5 消化管出血を発症した患者(n=12)と消化管出血を発症しなかった患者(n=29)の VWF large multimer index の比較
上段と下段のエラーバーは標準偏差を示し, 中央は平均値を示す.
(文献 20 より改変)

7. まとめ

VWF 高分子多量体の欠損で診断される, AVWS は, 近年 LVAD 治療後の消化管出血の一因ではないかと考えられている. しかしながら, その欠損の程度に関しては, 定量的評価法が確立されておらず, そのために LVAD 患者における AVWS が, LVAD に関連した消化管出血の原因かどうかは不明

のままであった. 今回われわれは, LVAD 装着後の 41 症例において, AVWS の血液学的重症度として, VWF 高分子多量体の欠損を VWF large multimer index を用いて定量的に評価した. その結果, 12 症例に消化管出血症例を認め, 消化管出血例は非出血例と比較してより重症な VWF 高分子多量体の欠損を示していた. さらに, すべての消化管出血患者の VWF large multimer index は 40% 以下であった. 今

回われわれが得た結果は、AVWSの血液学的重症度とLVAD患者における消化管出血との密接な関連を示し、またVWF large multimer indexのある閾値を伴った形で示される重篤なAVWSが消化管出血のリスクとなり得ることを示している²⁰⁾。

われわれはVWF large multimer indexを用いてLVAD装着後の患者のVWF高分子多量体を評価し、すべての患者においてVWF large multimer indexの低値(33.8±16.8%)を認めた。田村らの報告¹⁸⁾における、重症大動脈弁狭窄症の患者において認められたVWF large multimer indexの値(平均73.2%)と比較して、LVAD患者では非常に低値であり、これはすなわち、LVAD患者は少なくとも血液学的に、より重症なAVWSを発症していることを示唆している。さらに重要なことに、消化管出血を発症した群(25.0±10.3%)は、非出血群(37.5±17.8%)と比較してより低いVWF large multimer indexの値を示した($p=0.008$)。よって、血液学的により重症なAVWSは消化管出血の発症に関連していた可能性が示唆される。

また軸流型LVADを装着し、かつ消化管出血を発症した10例の患者はVWF large multimer indexが40%以下であった。また遠心型LVADを装着した8症例のうち、2症例が消化管出血を発症したが、両者(28.1%と39.4%)ともVWF large multimer indexの値は40%以下であった。よって、VWF large multimer indexが約40%以下の重症AVWSが、ポンプの機種にかかわらず定常流型LVADを装着した後の消化管出血の予測因子になる可能性があると考えられた。出血合併症は非常に多くの因子が関わって発症するものであり、単一因子のみをリスクとするのは非常に難しい。また本研究は単一施設の少ない症例数の後ろ向き研究であるから、VWF large multimer index ≤ 40%という基準については、より大規模な前向きの臨床研究を行うことによって、検証を行う必要がある。今後臨床研究より得られるエビデンスと本研究結果を併せて検討することで、LVAD装着後の出血性合併症の予知指標を確立し、予防策(抗凝固療法や抗血小板療法の適正化)を構築して診療指針に反映させることが期待される。

謝辞

本研究を進めるにあたり、終始懇切なるご指導を賜った東北大学心臓血管外科、齋木佳克教授に深謝の意を表します。また、本研究における定量解析実験の場を御提供いただき、実験手技の御指導、および論文作成に関しても御意見、御指導を賜りました東北大学加齢医学研究所基礎加齢学分野、堀内久徳教授に深く御礼を申し上げます。本研究は、多くの方々のご支援によって成し遂げられたものであり、ここに心からの謝意を申し上げます。

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) Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W, Long JW, Ascheim DD, Tierney AR, Levitan RG, Watson JT, Meier P, Ronan NS, Shapiro PA, Lazar RM, Miller LW, Gupta L, Frazier OH, Desvigne-Nickens P, Oz MC, Poirier VL; Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure (REMATCH) Study Group: Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med* **345**: 1435–1443, 2001.
- 2) Hata H, Fujita T, Shimahara Y, Sato S, Yanase M, Seguchi O, Sato T, Nakatani T, Kobayashi J: Early and mid-term outcomes of left ventricular assist device implantation and future prospects. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* **63**: 557–564, 2015.
- 3) Leuck AM: Left ventricular assist device driveline infections: recent advances and future goals. *J Thorac Dis* **7**: 2151–2157, 2015.
- 4) Ertugay S, Engin C, Daylan A, Pektok E, Ozturk P, Nalbantgil S, Zoghi M, Yagdi T, Ozbaran M: Outcomes of various treatment strategies for patients with continuous-flow ventricular assist device thrombosis: A retrospective analysis. *ASAIO J* **62**: 533–538, 2016.
- 5) Sakatsume K, Akiyama M, Saito K, Kawamoto S, Horiuchi H, Saiki Y: Intractable bleeding tendency due to acquired von Willebrand syndrome after Jarvik 2000 implant. *J Artif Organs* **19**: 289–292, 2016.
- 6) Bunte MC, Blackstone EH, Thuita L, Fowler J, Joseph L, Ozaki A, Starling RC, Smedira NG, Mountis MM: Major bleeding during HeartMate II support. *J Am Coll Cardiol* **62**: 2188–2196, 2013.
- 7) Uriel N, Pak SW, Jorde UP, Jude B, Susen S, Vincentelli A, Ennezat PV, Cappleman S, Naka Y, Mancini D: Acquired von Willebrand syndrome after continuous-flow mechanical device support contributes to a high prevalence of bleeding during long-term support and at the time of transplantation. *J Am*

- Coll Cardiol **56**: 1207–1213, 2010.
- 8) Dunlay SM, Strand JJ, Wordingham SE, Stulak JM, Luckhardt AJ, Swetz KM: Dying with a left ventricular assist device as destination therapy. *Circ Heart Fail* **9** 2016.
 - 9) Kirklin JK, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson LW, Blume ED, Myers SL, Miller MA, Baldwin JT, Young JB, Naftel DC: Eighth annual INTERMACS report: Special focus on framing the impact of adverse events. *J Heart Lung Transplant* **36**: 1080–1086, 2017.
 - 10) Draper KV, Huang RJ, Gerson LB: GI bleeding in patients with continuous-flow left ventricular assist devices: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* **80**: 435–446 e1, 2014.
 - 11) Heyde EC: Gastrointestinal bleeding in aortic stenosis. *N Engl J Med* **259**: 196, 1958.
 - 12) Meyer AL, Malehsa D, Budde U, Bara C, Haverich A, Strueber M: Acquired von Willebrand syndrome in patients with a centrifugal or axial continuous flow left ventricular assist device. *JACC Heart Fail* **2**: 141–145, 2014.
 - 13) Shida Y, Nishio K, Sugimoto M, Mizuno T, Hamada M, Kato S, Matsumoto M, Okuchi K, Fujimura Y, Yoshioka A: Functional imaging of shear-dependent activity of ADAMTS13 in regulating mural thrombus growth under whole blood flow conditions. *Blood* **111**: 1295–1298, 2008.
 - 14) 堀内久徳, 松本雅則, 小亀浩市: 循環器疾患随伴後天性フォンウィルブランド症候群の臨床的インパクト. *血栓止血誌* **27**: 316–321, 2016.
 - 15) Matsumoto M, Kawaguchi S, Ishizashi H, Yagi H, Iida J, Sakaki T, Fujimura Y: Platelets treated with ticlopidine are less reactive to unusually large von Willebrand factor multimers than are those treated with aspirin under high shear stress. *Pathophysiol Haemost Thromb* **34**: 35–40, 2005.
 - 16) Furlan M: von Willebrand factor: molecular size and functional activity. *Ann Hematol* **72**: 341–348, 1996.
 - 17) Ruggeri ZM, Zimmerman TS: The complex multimeric composition of factor VIII/von Willebrand factor. *Blood* **57**: 1140–1143, 1981.
 - 18) Tamura T, Horiuchi H, Imai M, Tada T, Shiomi H, Kuroda M, Nishimura S, Takahashi Y, Yoshikawa Y, Tsujimura A, Amano M, Hayama Y, Imamura S, Onishi N, Tamaki Y, Enomoto S, Miyake M, Kondo H, Kaitani K, Izumi C, Kimura T, Nakagawa Y: Unexpectedly high prevalence of acquired von Willebrand syndrome in patients with severe aortic stenosis as evaluated with a novel large multimer index. *J Atheroscler Thromb* **22**: 1115–1123, 2015.
 - 19) Vincentelli A, Susen S, Le Tourneau T, Six I, Fabre O, Juthier F, Bauters A, Decoene C, Goudemand J, Prat A, Jude B: Acquired von Willebrand syndrome in aortic stenosis. *N Engl J Med* **349**: 343–349, 2003.
 - 20) Sakatsume K, Saito K, Akiyama M, Sasaki K, Kawatsu S, Takahashi G, Adachi O, Kawamoto S, Horiuchi H, Saiki Y: 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.