

表 1 von Willebrand 病 (VWD) の病型分類

1 型：von Willebrand 因子 (VWF) の量的減少症 (部分的欠乏症)
2 型：VWF の質的異常症
2A 型：高分子 VWF マルチマーの欠損により機能障害をきたす質的異常症
2B 型：血小板膜 GPIb に対する結合能の異常亢進症 (RIPA が亢進)
2M 型：高分子 VWF マルチマーの欠損なくして機能低下をきたす質的異常症
2N 型：第 VIII 因子結合能異常症
3 型：VWF の完全欠損症
血小板型 pseudo-VWD：血小板膜 GPIb 異常により VWF を結合し、血漿高分子 VWF マルチマーが低下 (RIPA が亢進)

表 2 von Willebrand 病 (VWD) 各病型における第 VIII 因子/VWF 濃縮製剤および酢酸デスマプレシン使用ガイドライン

VWD 病型	第 VIII 因子/VWF 濃縮製剤	酢酸デスマプレシン
1 型	有効	通常有効
2A 型	有効	症例により有効または無効
2B 型	有効	禁忌 (要注意) 血小板減少症惹起
2M 型	有効	症例により無効またはやや有効
2N 型	有効	症例により有効または無効 半減期短縮
3 型	有効 インヒビター発生あり	無効
血小板型	有効 (少量投与) 血小板減少症惹起	禁忌 (要注意) 血小板減少症惹起

(文献 3 より引用)

在する¹⁾²⁾。また類縁疾患に血小板型 pseudo-VWD がある¹⁾。

2A 型 VWD は血管内皮細胞における VWF の重合障害あるいは血漿中での易分解性による。2B 型 VWF は血小板膜糖蛋白質 GPIb に対する親和性が異常に亢進し、血小板リストセチン凝集 (ristocetin-induced platelet agglutination: RIPA) は健常人に比し低濃度のリストセチンにより惹起される (RIPA の亢進)。血小板型 pseudo-VWD は血小板膜 GPIb 異常により血漿 VWF を吸着し、高分子 VWF マルチマーの減少をきたすもので、RIPA の亢進を示すとともに正常血漿 (正常 VWF) を添加するだけでも血小板凝集が惹起される。

3. 症 状

病型により出血症状の程度が大きく異なり、1 型 VWD は概して軽い、3 型および 2 型 (特に 2A 型) VWD はより重症の出血をきたしやすい。粘膜出血を特徴とし、鼻出血、口腔内出血、皮下出血、抜歯後・手術後止血困難、外傷後止血困難、血尿などを呈する。関節出血、筋肉内出血はまれで、主に 3 型 VWD でみられる。女性では性器出血、特に初潮時異常出血や流産・分娩時の異常出血、黄体出血がみられる。

4. 診 断

出血時間の延長は本症の特徴であるが、軽症例では正常のこともある。VWF 抗原 (von Willebrand factor antigen: VWF : Ag) および リストセチンコファクター (ristocetin cofactor : VWF : RCo) の定量が必須で、一般に低下するが、2型 VWD や血小板型 pseudo-VWD では VWF : Ag が正常であったり、2B型 VWD および血小板型 pseudo-VWD では VWF : RCo が正常～正常下限のこともある。RIPA も概して低下するが、軽症例では正常、2B型 VWD および血小板型 pseudo-VWD では亢進する。2B型 VWD と血小板型 pseudo-VWD の鑑別は、リストセチン存在下における VWF の血小板への結合能の検討により、RIPA 亢進の原因が患者血漿 VWF にあるか血小板にあるかによりなされる。1型 VWD と 2A型 VWD の鑑別には VWF マルチマー解析が重要である。2N型 VWD では血友病 A との鑑別が必要となる。

血液型 O 型の人、A 型など他の血液型の人と比較し、生理的に VWF : Ag および VWF : RCo が低値であるので、軽症 VWD の診断に当たっては注意が必要である。

5. 治 療

VWD の治療 (止血管理) は第 VIII 因子/VWF 濃縮製剤による補充療法と、貯蔵部位の血管内皮細胞から VWF の放出をもたらす酢酸デスマプレシン (1-deamino-8-D-arginine vasopressin : DDAVP) 投与が中心となる¹⁾²⁾。どちらを選択するかは、個々の症例の病型と重症度、出血症状により決定する³⁾ (表 2)。

補充療法には高分子 VWF マルチマーに富む 加熱第 VIII 因子/VWF 濃縮製剤 (コンファクト F[®], 化血研; コンコエイト HT[®], 田辺三

菱製薬)を用いる。投与量は出血時間が短縮し、第 VIII 因子活性および VWF : RCo が 50%以上となる量が望ましい。例えば、大手術に際しては 50 単位/kg を 7~10 日間 (5 日目以降は状況により減量)、小手術には 30 単位/kg を 3~5 日間、外傷後出血には 20 単位/kg を 1~2 日間 (止血するまで)、抜歯には 20 単位/kg を 1 回用いる。高分子 VWF マルチマーを含む血液製剤はすべての病型の VWD に有効であるが、遺伝子完全欠損の 3型 VWD では、VWF に対する抗体が発生する可能性がある。血小板型 pseudo-VWD では血小板凝集を惹起することが多いため、比較的少量の第 VIII 因子/VWF 濃縮製剤または血小板輸注を用いる。

酢酸デスマプレシンは、通常 0.2~0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を約 20 分かけて緩徐に静注する。デスマプレシンに対する反応態度は病型ないし症例毎にかなり異なるので、注意が必要である。1型 VWD では概して有効である。2A型 VWD では血漿 VWF マルチマー構成がほとんど不変で無効の例と、ある程度の中間ないし高分子 VWF マルチマーが放出され有効な例が存在する。3型 VWD には全く無効で、2B型 VWD および血小板型 pseudo-VWD では血小板凝集 (血小板減少症) を惹起するので一般に禁忌とされる (表 2)。

鼻出血、歯肉出血などの粘膜出血の際および抜歯時には、抗線溶薬 (トラネキサム酸) が有効である。

文 献

- 1) 高橋芳右: von Willebrand 病. 血液フロンティア 11: 1119-1128, 2001.
- 2) Sadler JE, Mannucci PM, Berntorp E, Bochkov N, Boulyjenkov V, Ginsburg D, Meyer D, Peake I, Rodeghiero F, Srivastava A: Impact, diagnosis and treatment of von Willebrand disease. Thromb Haemost 84: 160-174, 2000.
- 3) 高橋芳右: von Willebrand 病の治療はどのようにすればよいか? 押味和夫・他, 編集, EBM 血液疾患の治療. 東京, 中外医学社, 2002, 592-601.