

指定外は、流用です。

特集 血液凝固異常

Part 1 病態 $\rightarrow 20a \rightarrow 9' \rightarrow B$

後天性 von Willebrand 症候群

一次止血の「質」を読み、
VWFの量と質の乖離を評価に組み込む

生塩 典敬 USHIO, Noritaka ~ 10a 見出し: HA 31
大阪医科薬科大学 救急医学教室 ~ 9a 新ゴR

はじめに $\sigma \approx 60\% \rightarrow 2 \approx 20\%$ Y9431

抗凝固薬調整は適切で血小板数も十分。それでも気管内吸引で出血が続き、ECMO カニューレ周囲の滲みが止まらない——あなたが ICU で時に遭遇するこの不一致に、後天性 von Willebrand 症候群 acquired von Willebrand syndrome (AVWS) が関与しているかもしれない。

集中治療での AVWS は「高剪断応力」で顕在化する「一次止血障害」であり、重症大動脈弁狭窄をはじめ体外式膜型人工肺 extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) や補助循環の導入早期から現れる。臨床的には粘膜出血や穿刺部出血の遅延として表在化する。機械的補助循環の普及に伴い、2010 年代以降 AVWS の認知は ICU で急速に広がった。ECMO/ 左室補助人工心臓 left ventricular assist device (LVAD) 管理をはじめとする補助循環や循環器症例を多く扱う集中治療の現場では、出血評価における重要なテーマになっている。

本稿では、AVWS の病態概念を整理したうえで、診断・検査に絞り ICU で「いつ疑い、何を検査し、どう読み解くか」を提示する。

キーワード
von Willebrand因子 (VWF)
von Willebrand 病 (VWD)
一次止血障害
VWFマルチマー解析

1. Introduction

↑ 44ミリ

$\frac{x}{16} \mid 30$
 $\frac{y}{90} \mid 1$

集中治療における AVWSの病態概念

病態 \rightarrow 色 70% + 又 \approx 20% (以下同)

後天性あるいは二次性の機序により von Willebrand 因子 (VWF) の量的・質的異常を生じ、「一次止血障害」をきたす病態を総称して後天性 von Willebrand 症候群 (AVWS) と呼ぶ。

7 主な機序は、① VWF の産生低下、② 抗
4 VWF 抗体など免疫学的機序による機能阻害、
1/5 ③異常タンパク質や細胞への吸着に伴う消費、
④非生理的な高剪断応力による高分子量マル
チマー high-molecular-weight multimers
(HMWM) の相対的欠損に大別される²⁾。代
表例として、甲状腺機能低下症に伴う産生低
下、全身性エリテマトーデスにおけるインヒ
ビター産生、多発性骨髄腫での腫瘍細胞や免

疫グロブリンへの吸着が挙げられるが、いずれも一般にはまれである³⁾。臨床的重要度が高いのは、高剪断応力を伴う疾患やデバイスに関連した HMWM の相対的欠損である。

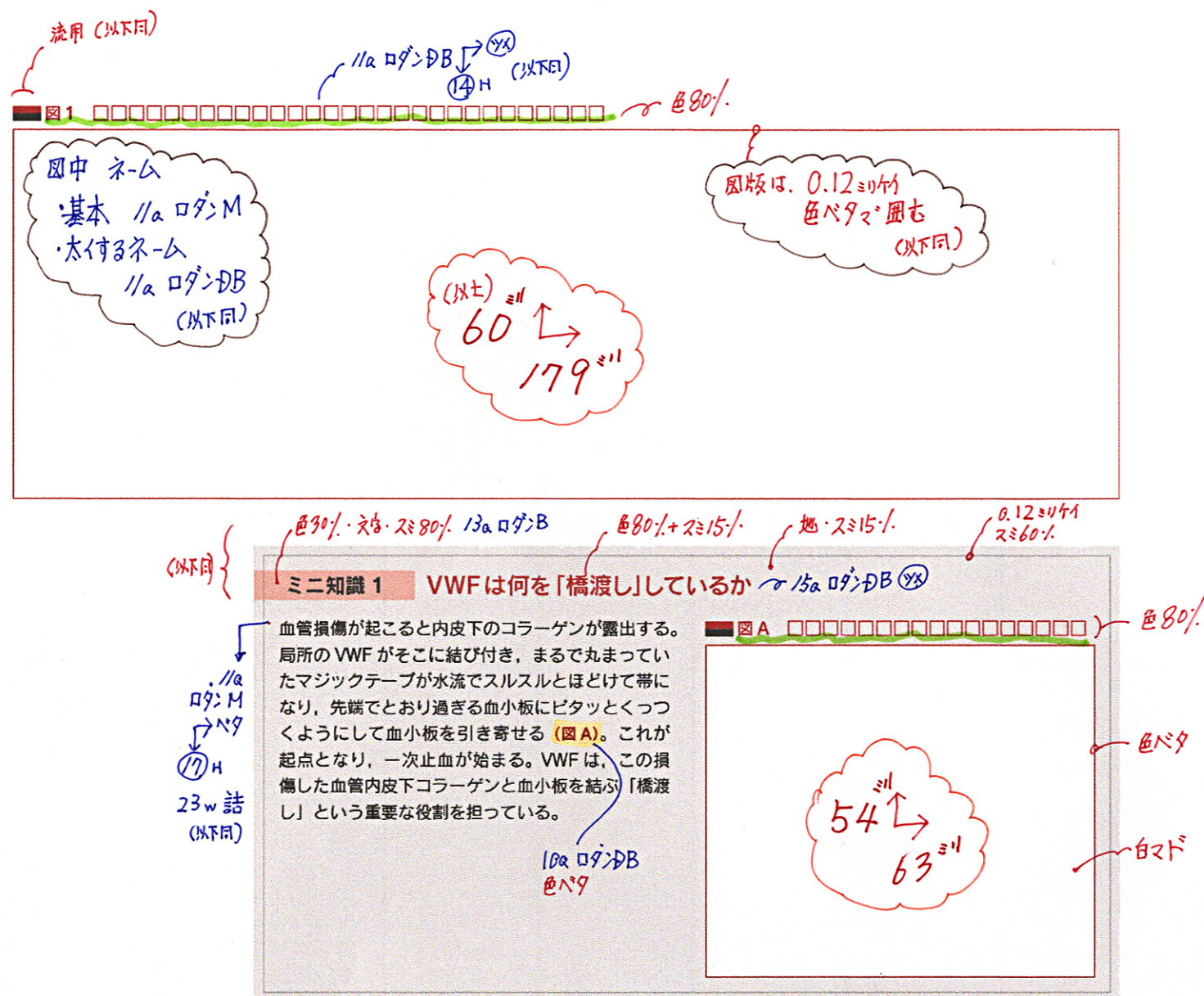
集中治療領域では重症大動脈弁狭窄, ECMO, LVAD など, 高剪断応力による HMWM の相対的欠損が重要である⁴⁻¹³⁾。重症大動脈弁狭窄では, 以前から血管異形成を伴う消化管出血を合併するものが Heyde 症候群として知られている⁴⁾。Heyde 症候群には AVWS の存在が関与することが示唆されている^{5, 6)}。また, 狭窄重症度と HMWM 欠損が相関し, 弁置換後には VWF 異常がすみやかに回復することも示されている⁷⁾。LVAD*1 では留置後に全例で HMWM の消失が検出され, その程度は臨床出血とも関連したと報告されている⁸⁻¹²⁾。ECMO では, 導入後数時間以内に HMWM の部分～完全消失がほぼ全例で生じ, 離脱後は可逆的に回復するこ

19
2

9.5a 町:B (以下同)

***1**
LVADのなかでも回転数が
高い軸流ポンプ、いわゆる
第二世代LVADのほうが、
回転数が比較的低く回転軸
が非接触である遠心ポンプ
の第三世代LVADよりも、
重症のAWVSを発症するこ
とも報告されている^{10, 11)}。

12w詰 (13)H



とが示されている 13, 14)。

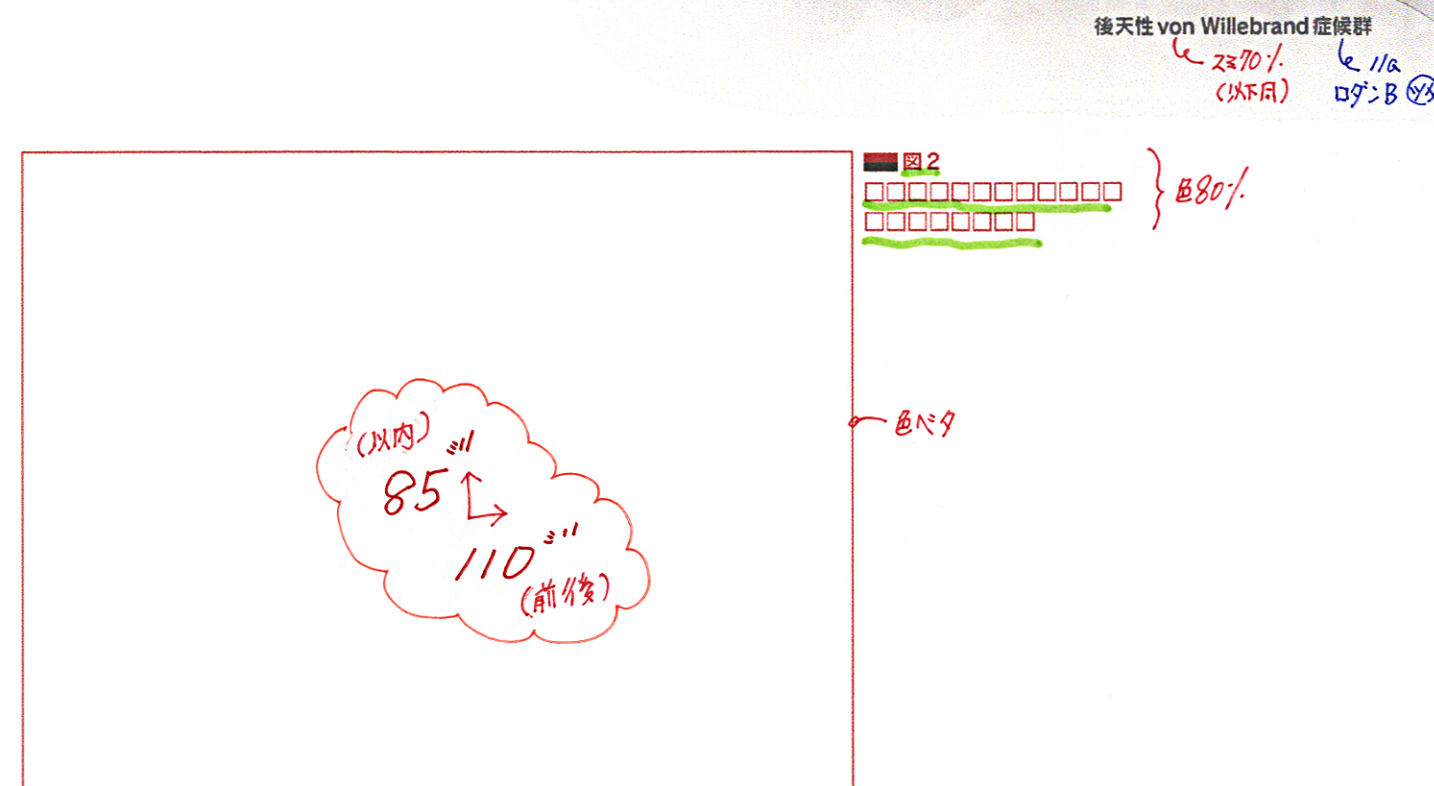
以上より、集中治療領域において高剪断応力がかかる患者では、常に AVWS による一次止血障害を念頭におき、出血評価を行う必要がある。

高剪断応力によるAVWSの機序: VWFの構造と機能

一次止血（血小板血栓形成）の流れを概説する。平時、血管内皮は平滑でVWFは球状のまま循環し、血小板は粘着しない。一方、血管が傷つくと内皮下コラーゲン露出し、局所のVWFが橋渡しとなり血小板を引き寄せる（ミニ知識1）。まず、GPI<時計数字、以下赤

字部分同じく >b を介した初期粘着が成立し、血小板が活性化すると GPIIb/IIIa (α IIb β 3) が立ち上がり、VWF やフィブリノゲンを介した血小板凝集に移行して一次止血の骨格が形成される (図 1)。

一次止血の起点は、露出コラーゲン上で VWF が血小板を「足場」へ引き寄せることにある。この初期粘着の効率は VWF のマルチマーサイズに強く依存し、なかでも長い HMW が最も大きく寄与する¹⁵⁾。VWF は、C 末端同士・N 末端同士がジスルフィド結合で連なる巨大マルチマーで、機能ドメインが役割分担をしている。A1 は血小板 GPIIb 結合、A3 はコラーゲン結合、A2 には ADAMTS13



三二知識 2 ADAMTS13とAVWS/TTPの違い

ADAMTS13 という用語が出ると、血栓性血小板減少性紫斑病 thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) を連想しやすいが、AVWS とは向きが真逆である。TTP は、ADAMTS13 の蓄減により「切れない」ため、超高分子量マルチマーが残存して微小

血栓が形成される（血小板減少・溶血性貧血・臓器虚血）。対して AVWS は高剪断応力で A2 ドメインが露出することで「切られ過ぎる」ため、HMWMが減り出血傾向となる点で大きく異なる。

の切断部位があり、C1 には α IIb β 3 結合する領域がある。さらに N 末端側の D3 は第 VIII 因子の結合部位で、第 VIII 因子を安定して血栓形成部位へ運搬する役割を担い、凝固系にも関与している¹⁶⁾ (図 2)。

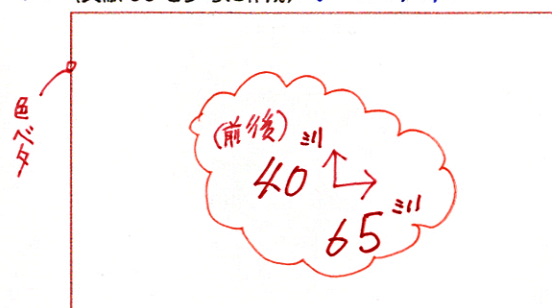
流速が高く剪断応力が増すと、球状のVWFは伸展してA1が働きやすくなり、GPIbを介した初期粘着が促進される。同時にA2が開いてADAMTS13の切断部位が曝露され切断されやすくなる。特に長いHMWMほど流れから受ける張力が大きく、かつ結合部位が多いためA2が開きやすくADAMTS13の標的になりやすくなる¹⁷⁾。結果として、初期粘着に有利なHMWMが選択的に減少し、VWFの「橋渡し」効率が低下し一次止血障害をきたすことで、粘膜出血や穿刺部出血の遷延として表面化する。これが高剪断応力によるAVWSの本態である(ミニ知識2)。

いつ疑う？
何を検査する？

AVWS を疑うタイミングと鑑別

AVWSを疑う第一歩は、やはり高剪断応力の把握である。重症大動脈弁狭窄やLVAD、ECMOに加え、Impella¹⁸⁾や血液透析¹⁹⁾、僧帽弁閉鎖不全²⁰⁾、閉塞性肥大型心筋症²¹⁾でも関連が示唆されている。AVWSになれば必ず出血するわけではないが、これらの状況では高頻度に発現するため出血評価の際には常に念頭におく。また、デバイスの流量・回転数とAVWSとの関連を定量化する閾値は未確立であり、一方で、ex vivo研究では低流量でHMWM消失が強いとの報告もある²²⁾。すなわち、高剪断応力の存在を疑うことが、AVWS診断の出発点である。

図3
高分子マルチマー解析における
正常なマルチマーパターンとAVWSに特徴的な
高分子マルチマーが欠如するパターン
(文献00を参考に作成) 1/a 09/21M



もう1つの強い手がかりは、臨床像と通常検査の不一致があるタイミングである。すなわち、血小板数は保たれ、抗凝固管理も妥当であるにもかかわらず、粘膜出血・穿刺部出血が遷延する場面である。この際は、高剪断応力を生む基礎疾患・デバイスの有無に加え、出血歴・家族歴・薬物歴を確認しつつ、播種性血管内凝固 (DIC)、血栓性微小血管症 (TMA)、抗血栓薬過量、遺伝性 von Willebrand 病 (VWD)、薬剤性などを鑑別しておく。

AVWSの検査: VWF 抗原, VWF 活性, VWF マルチマー解析

AVWS を診断するために一般的凝固検査 PT (プロトロンビン時間) / APTT (活性化部分トロンボプラスチン時間)、血小板数、フィブリノゲンなどに加えて VWF 評価の検査を行う。代表的な検査として VWF 抗原量 (%) (VWF : Ag), VWF 活性 (%) (VWF : RCo), VWF 活性 / 抗原比 (VWF : RCo/Ag 比), VWF マルチマー解析, FVIII 活性 (FVIII : C) がある²³⁾。日本で保険収載されているのは、VWF 抗原量, VWF 活性, FVIII : C (いずれも正常値 > 50%) であり、一般的には VWF 抗原量, VWF 活性が測定される。

ここで重要なのは「量 (抗原量) と質 (活性) の低下の乖離」を読むという姿勢であり、具体的には VWF 活性 / 抗原比 (VWF : RCo/Ag 比) を計算する。高剪断応力による

AVWS の多くは VWD 2A 型に類似する検査像を示す。つまり、VWF 抗原は正常〜軽度低下でも VWF 活性が相対的に低いため、活性 / 抗原比が低下する (国際ガイドラインは 0.7 未満、日本血栓止血学会のガイドラインでは 0.6 未満が基準^{23, 24)})。この機序は、高剪断応力による HMWM の相対的欠損のためである。注意点として、VWF 抗原は炎症や手術侵襲で見かけ上は上昇しやすく、抗原単独では見逃し得るため、活性と活性 / 抗原比で読むことが重要である。

VWF マルチマー解析は、日本では保険収載されていないが、HMWM の相対的欠損を直接可視化でき確定診断となる検査である (図3)。ただ、国内では実施施設が限られ、結果にも時間を要する*2。実務上は、VWF 活性 / 抗原比でまず VWD 2A 様の所見を拾い上げ、必要に応じて外注で VWF マルチマー解析を追加する段階設計が現実的と考える。

おわりに

ICU でしばしば遭遇する「検査値は整っているのに止血できない」という不一致を解く鍵の1つが AVWS である。高剪断応力がかかる状況下で一次止血の「質」を読み、VWF の量と質の乖離を早期から評価に組み込む—それだけで ICU の出血診療は一段階クリアになる。本稿が ICU 診療の一助となれば幸いである。

- 文献 1/a 見出し NB 31 20H
- Mital A. Acquired von Willebrand syndrome. Adv Clin Exp Med 2016 ; 25 : 1337-44. PMID : 28028990
 - 鈴木伸明. 後天性フォン・ヴィレブランド症候群. 日本血栓止血学会誌 2018 ; 29 : 273-80.
 - Federici AB, Rand JH, Bucciarelli P, et al. Acquired von Willebrand syndrome: data from an international registry. Thromb Haemost 2000 ; 84 : 345-9. PMID : 10959711
 - Heyde EC. Gastrointestinal bleeding in aortic stenosis. N Engl J Med 1958 ; 259 : 196.
 - Yashige M, Inoue K, Zen K, et al. Gastrointestinal angiodysplasia before and after treatment of

- severe aortic stenosis. N Engl J Med 2023 ; 389 : 1530-2. PMID : 37851881
- Sugino S, Inoue K, Zen K, et al. Gastrointestinal angiodysplasia in patients with severe aortic stenosis: the endoscopic features of Heyde's syndrome. Digestion 2023 ; 104 : 468-79. PMID : 37619533
 - Vincentelli A, Susen S, Le Tourneau T, et al. Acquired von Willebrand syndrome in aortic stenosis. N Engl J Med 2003 ; 349 : 343-9. PMID : 12878741
 - Crow S, Chen D, Milano C, et al. Acquired von Willebrand syndrome in continuous-flow ventricular assist device recipients. Ann Thorac Surg 2010 ; 90 : 1263-9. PMID : 20868825
 - Meyer AL, Malehsa D, Budde U, et al. Acquired von Willebrand syndrome in patients with a centrifugal or axial continuous flow left ventricular assist device. JACC Heart Fail 2014 ; 2 : 141-5. PMID : 24720921
 - 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・ヴィレブランド症候群の臨床的インパクト. 日本血栓止血学会誌 2016 ; 27 : 316-21.
 - 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 2018 ; 54 : 841-6. PMID : 29741685
 - Sakatsume K. Acquired von Willebrand syndrome in patients with left ventricular assist device. Jpn J Thromb Hemost 2019 ; 30 : 660-8.
 - Frere C, Mazzeffi M, Maier CL, et al. Acquired von Willebrand syndrome during extracorporeal membrane oxygenation support: a comprehensive review of current evidence: communication from the ISTH SSC on perioperative and critical care thrombosis and hemostasis. J Thromb Haemost 2024 ; 22 : 2608-28. PMID : 38925492
 - Kalbhenn J, Schlagenhauf A, Rosenfelder S, et al. Acquired von Willebrand syndrome and impaired platelet function during venovenous extracorporeal membrane oxygenation: rapid onset and fast recovery. J Heart Lung Transplant 2018 ; 37 : 985-91. PMID : 29108295
 - Stockschlaeder M, Schneppenheim R, Budde U. Update on von Willebrand factor multimers: focus on high-molecular-weight multimers and their role in hemostasis. Blood Coagul Fibrinolysis 2014 ; 25 : 206-16. PMID : 24448155

- South K, Lane DA. ADAMTS-13 and von Willebrand factor: a dynamic duo. J Thromb Haemost 2018 ; 16 : 6-18. PMID : 29108103
- Shim K, Anderson PJ, Tuley EA, et al. Platelet-VWF complexes are preferred substrates of ADAMTS13 under fluid shear stress. Blood 2008 ; 111 : 651-7. PMID : 17901248
- Flierl U, Tongers J, Berliner D, et al. Acquired von Willebrand syndrome in cardiogenic shock patients on mechanical circulatory microaxial pump support. PLoS One 2017 ; 12 : e0183193. PMID : 28806755
- Fujii Y, Nagaya S, Kanno T, et al. Loss of von Willebrand factor large multimers in patients undergoing hemodialysis: a single-center, retrospective study. Thromb Res 2025 ; 249 : 109316. PMID : 40179798
- Takiguchi H, Miura M, Shirai SI, et al. Mitral regurgitation is associated with similar loss of von Willebrand factor large multimers but lower frequency of anemia compared with aortic stenosis. Res Pract Thromb Haemost 2024 ; 8 : 102431. PMID : 38840664
- Le Tourneau T, Susen S, Caron C, et al. Functional impairment of von Willebrand factor in hypertrophic cardiomyopathy: relation to rest and exercise obstruction. Circulation 2008 ; 118 : 1550-7. PMID : 18809794
- Ki KK, Passmore MR, Chan CHH, et al. Low flow rate alters haemostatic parameters in an ex-vivo extracorporeal membrane oxygenation circuit. Intensive Care Med Exp 2019 ; 7 : 51. PMID : 31432279
- 日笠聡, 瀧美達也, 石黒精ほか. von Willebrand 病の診療ガイドライン 2021 年版. 日本血栓止血学会誌 2021 ; 32 : 413-81.
- James PD, Connell NT, Ameer B, et al. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the diagnosis of von Willebrand disease. Blood Adv 2021 ; 5 : 280-300. PMID : 33570651
- 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 Atheroscler Thromb 2015 ; 22 : 1115-23. PMID : 26269004

利益相反 (COI) : ○○ 1/a 27/10/2024 W3 22.5 H