

循環器難病に随伴する後天性フォンウィルブランド症候群

1. 概要

ファロー四徴症や肥大型心筋症、肺動脈性肺高血圧症、慢性肺血栓塞栓性肺高血圧症等の循環器難病や大動脈弁狭窄症、僧帽弁閉鎖不全、また末期心不全の治療に用いられる人工心臓等、血管内で過度の高張り応力が生じる病態には、止血因子であるフォンウィルブランド因子の分解が亢進し、出血性疾患である後天性フォンウィルブランド症候群を合併することがある。しかし、その実態には不明名点が多く、本研究では種々の循環器疾患に随伴する後天性フォンウィルブランド症候群の診断基準及び重症度分類を確立することを目的として、横断的及び縦断的解析によって、後天性フォンウィルブランド症候群の頻度、大出血をきたす状況・頻度を明らかにし、出血予知のための検査指標を構築する。

2. 疫学

30 余例の重症大動脈弁狭窄症の我々の解析で、ほぼ全例に血液学的後天性フォンウィルブランド症候群が生じていたこと(*J Atheroscler Thromb*, 22, 1115-1123, 2015)より我が国では少なくとも数万人が後天性フォンウィルブランド症候群を合併していると推測される。機械的補助循環装着症例では全例に高度の後天性フォンウィルブランド症候群が発症していると考えられている。しかし肺高血圧症や僧帽弁閉鎖不全、先天性心疾患等多くの疾患では後天性フォンウィルブランド症候群の合併頻度は不明である。また、すべての疾患で後天性フォンウィルブランド症候群が原因となる出血頻度は不明である。

3. 原因

フォンウィルブランド因子は血管内皮細胞や骨髄巨核球で産生され、止血において重要な役割を担う。フォンウィルブランド因子は非常に大きな多量体として産生されるが、張り応力依存的に分解され、健常人の血中では 2-80 サブユニットからなる多量体として存在する。多量体の中では、高分子量領域の多量体が止血機能に重要である。そのため、血管内に高張り応力(高速の血流等)が発生する種々の循環器疾患において、高分子量領域のフォンウィルブランド因子多量体が減少することによって後天性フォンウィルブランド症候群が発症し、出血傾向を示す。出血の多くは消化管血管異形成より生ずるが、後天性フォンウィルブランド症候群が消化管血管異形成を形成するメカニズムは不明である。

4. 症状

後天性フォンウィルブランド症候群自体は無症状であるが、出血性合併症を来すリスクが上昇する。

5. 合併症

後天性フォンウィルブランド症候群は、難治性疾患を含む種々の循環器疾患に随伴する合併症である。後天性フォンウィルブランド症候群では、出血傾向が生じ、その合併症として出血、特に消化管出血、を来すことがある。

6. 治療法

大動脈弁狭窄症等では、弁置換等によって高ずり応力(高流速)を解除することで後天性フォンウィルブランド症候群は治癒する。肺高血圧では、肺血管拡張療法で後天性フォンウィルブランド症候群が軽快したという報告がある。出血急性期に出血のコントロールが困難な場合には、新鮮凍結血漿やクリオプレシピテートの投与によるフォンウィルブランド因子補充が有効と考えられる。

7. 研究班

(研究代表者) 堀内久徳(東北大学加齢医学研究所)

(分担研究者) 仲瀬裕志(札幌医大)、下川宏明、齋木佳克、下瀬川徹、山口拓洋(以上、東北大)、木村剛、松浦稔(以上、京都大)、安田聡、小亀浩市(以上、国立循環器病研究センター) 中川義久、山中一郎、大花正也、土井拓(以上、天理よろづ相談所病院)、松本雅則(奈良医大)、安藤献児、羽生道弥(以上、小倉記念病院)、福本義弘、鳥村拓司(以上、久留米大)、海北幸一(熊本大)