

課題番号 57

## 循環器疾患に合併する 後天性フォンウィルブランド症候群の実態解明

### [1] 組織

代表者：松本 雅則

(奈良県立医科大学)

対応者：堀内 久徳

(東北大学加齢医学研究所)

分担者：早川 正樹

(奈良県立医科大学)

研究費：物件費 253,720 円，旅費 46,280 円

### [2] 研究経過

#### 背景

止血因子であるフォンウィルブランド因子 (VWF) は、主として血管内皮細胞で産生され、ずり応力依存的にADAMTS13により分解され、分子量~2000万ダルトンの巨大分子として血液中に存在する。VWFの先天性欠損は、出血性疾患であるフォンウィルブランド病 (VWD)となる。VWFは分子量が大きいほど血小板血栓形成能が強くなり、VWFの高分子量マルチマーの欠損は2型VWDに分類される。

最近、大動脈弁狭窄症 (AS) に合併する消化管出血 (Heyde症候群) の原因が、大動脈狭窄部での高いずり応力による後天性 (acquired) フォンウィルブランド症候群 (aVWS)であることが解明された。aVWSは2型VWDと同様の病態であるが、未だ我が国の多くの診療現場では本病態は存在すら知られていない。さらに、高ずり応力が生じ得る肺動脈性肺高血圧や慢性血栓塞栓性肺高血圧症、(閉塞性)肥大型心筋症等の難病や、重症の拡張型心筋症等による重症心不全治療の最終治療手段である機械的補助循環等でもaVWS合併例を見いだした。このように種々の循環器疾患で驚くほど高頻度に出血素因が出現している。しかし、現状では体系的な解析の報告はなく、それぞれの疾患でaVWSや大出血を来す頻度すら明らかになっていない。

#### 目的

我々は、これまでの小規模な研究を発展させ、上記の難知性疾患を含む循環器疾患を体系的に評価し、aVWS合併の病態を解明し、その対処法を確立することを目的

として、全国的な多施設共同研究を計画している(AVeC study)。

#### 活動の概要

VWFマルチマー解析は巨大分子のwestern blotであり、高度な技術を要する。奈良医大輸血部と堀内ラボでは、VWFマルチマー解析が可能であり、全国の中核的循環器診療科から上記疾患の症例を集積して、その症例を両ラボで分担して解析する予定である。そのために統一した方法で実施し、標準化した結果を得るために、技術的な検討委員会を2度行った。また、臨床科を含めた打ち合わせ会も日本循環器学会学術集会の際に大阪と仙台で2度開催した。

### [3] 成果

#### (3-1) 研究成果

本年度は、以下に示す研究成果を得た。

まず、VWFマルチマー法の標準化が達成できた。これによって、異なった施設で実施したVWFマルチマーの結果を比較検討することが可能となった。

次に、奈良医大で経験した大動脈弁狭窄9症例について、弁置換術前後でのVWFマルチマー解析を実施した。これらの症例は、心エコーにて重症と判定されているが、消化管出血や明らかな貧血は認めない。前(pre)、手術1日後(D1)、8日後(D8)、15日後(D15)、22日後(D22)、1年後(1Y)について解析した。図に示すように、手術前に高分子VWFが明らかに欠損している症例は6例であり、残りの3例(No 5, 8, 9)は肉眼的に明らかな欠損は認めなかった。手術後全例で、D1からD22に健常人には認めない超高分子量VWFを認めた。さらに、D8でVWFの抗原量が最も多く、ADAMTS13活性がD8, D15で明らかに低下していた。高ずり応力下の血小板形成能をflow chamberシステムで解析した所、surface coverageは大きな変化を認めなかったが、thrombus volumeはD8, D15で明らかな上昇を認めた。このように、AS患者では比較的高頻度で高分子量マルチマーの欠損を認め、aVWSとなっていることが確認できた。手術後1週間程度でマルチマーは回復しており、逆にその後は血栓傾向状態になっていた。そのため、このような時期には、出

血に注意するより、血栓症の出現に注意することが必要であると考えられた。

