

課題番号 73

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 10,120 円，旅費 189,880 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進展させ、上記の難治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、開始した (AVeC study)。

活動の概要

AVeC study の症例登録や検体採取はすでに開始されている。その際の解析の中心となる 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などの 3 施設では、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、その症例を分担して解析する予定である。また、AVeC study の研究報告会を 2017 年 1 月に京都で開催した。さらに、VWF 解析を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両施設で継続して行なっている。解析施設で使用する標準血漿を作成するため、健康人 40 人より採血し、それを pool した標準血漿を作成した。

[3] 成果

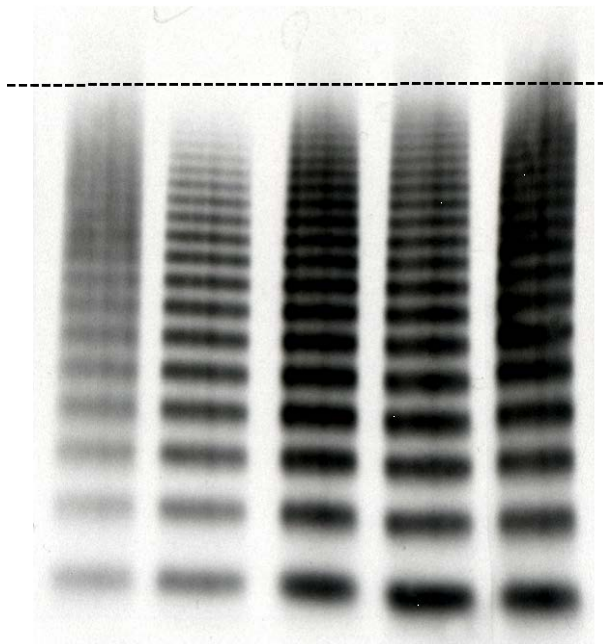
(3-1) 研究成果

AVeC study は、事務局を東北大加齢研堀内研に置き、解析施設 3 施設 (東北大、奈良医大、国立循環器病研究センター) と循環器専門施設 9 施設が参加している。我々の活動を広く知っていただくため、AVeC study のホームページを開設した。また、症例登録や検体採取はすでに開始され、研究報告会を京都で開催した。その際の解析の中心となる VWF マルチマー解析 (図 1) は、巨大分子の western blot であり、高度な技術を要する。解析施設 VWF 解析を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 3 施設で継続して行なっている。3 施設で使用する標準血漿を作成するため、健康人 40 人 (ABO 血液型 10 人ずつ) より採血し、それを pool した標準血漿を各施設に 1000 本ずつ作成し、すでに配布した。

図 1 に示すような Heyde 症候群が日本国内で多数例存在していると考えられるが、現状ではほとんど正確な診断はされていない。AVeC study により正確な診断頻度を明らかにする。また、治療により早期に aVWS が改善していることを明らかにした (図 1)。

このような正確な診断方法の確立と並んで、新規治療法の確立も AVeC study では目指しているが、本

年度に東北大学 CRIETO に研究課題「循環器疾患に伴う後天性フォンビルブランド症候群の治療法の開発」としてシーズ登録された。さらに、平成 29 年度の難治性疾患実用化研究事業・希少難治性疾患に対する画期的な医薬品医療機器等の実用化に関する研究・薬事承認を目指すシーズ探索研究（ステップ 0）に「機械的補助循環に合併する後天性 von Willebrand 症候群の治療法の開発」（研究代表者 松本雅則、分担研究者堀内久徳、山家智之 東北大学・加齢医学研究所・教授、早川正樹）が採択され、活発な研究活動を行っている。



NP Pre day 1 day 4 day 14

図1 Heyde症候群患者(68歳、女性)におけるVWFマルチマー解析の経時的推移
大動脈弁置換術前は高分子量VWFマルチマーが欠損していたが、手術1日後ですでに正常となっている。(文献4より引用)

(3-2) 波及効果と発展性など

まず、AVeC studyにより日本におけるaVWSの症例数や重症度などの現状の把握が明らかになる。また、出血症状の程度を明らかにすることで、診療ガイドラインの作成につながる。

Heyde症候群で明らかにされていない疑問として、図2のような「aVWSで血管異形成が小腸などに形成されるか」ということである。ASにより発生する圧格差の影響、VWFの血管新生作用などの影響が予想されている。ASの根治術により血管異形成も消失するとの報告がある一方で、図2のように手術後も残存する症例があり、非常に興味深い。我々のAVeC studyには循環

器疾患の医師のみでなく、消化器疾患の医師も参加していることから、今後消化管における血管異形成の状況や発生機序について詳細に検討する予定である。

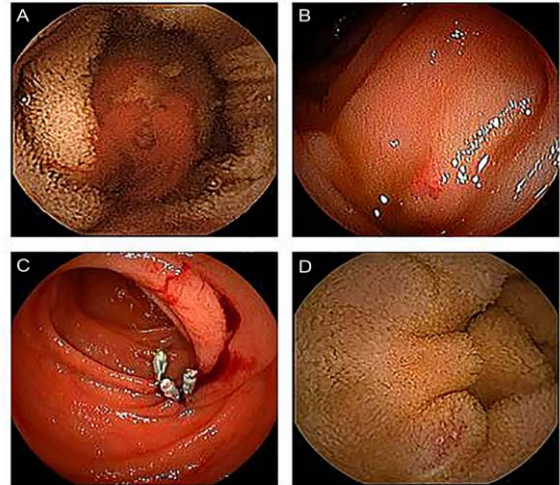


図2 Heyde症候群患者における小腸の血管異形成
A カプセル内視鏡所見、B ダブルバルーン内視鏡所見、C クリッピングによる止血、D 大動脈弁置換術6ヶ月後でも血管異形成は残存していた。
(文献4より引用)

[4] 成果資料

- (1) Yamashita K, Yagi H, Hayakawa M, Abe T, Hayata Y, Yamaguchi N, Sugimoto M, Fujimura Y, Matsumoto M*, Taniguchi S. Rapid restoration of thrombus formation and high-molecular-weight von Willebrand factor multimers in patients with severe aortic stenosis after valve replacement. *J Atheroscler Thromb.* 23:1150-1158, 2016
- (2) 松本雅則. フォンビルブランド因子とその切断酵素ADAMTS13. 特集 循環器疾患が引き起こすフォンビルブランド症候群. *BIO Clinica* 31, 565-568, 2016
- (3) 堀内久徳、松本雅則、小亀浩市. 循環器疾患に伴う後天性フォンビルブランド症候群の臨床的インパクト. *血栓止血学会誌* 27, 316-321, 2016
- (4) Akutagawa T, Shindo T, Yamanouchi K, Hayakawa M, Ureshino H, Tsuruoka N, Sakata Y, Shimoda R, Noguchi R, Furukawa K, Morita S, Iwakiri R, Kimura S, Matsumoto M, Fujimoto K. Persistent Gastrointestinal Angiodysplasia in Heyde's Syndrome After Aortic Valve Replacement. *Intren Med.* In press.