von Willebrand病

順天堂大学血液内科主任教授
小　松　則　夫
（聞き手　山内俊一）

von Willebrand病について最近の治験を含め一般開業医が知っておくべきことをご教示ください。

＜三重県開業医＞

山内　小松先生、この病気は非常に有名ですが、改めて簡単におさらいさせていただければと思います。疾病概念ですが、このあたりからご教示願えますか。

小松　その前に、von Willebrand因子とは何かというところから話を進めたいと思います。

このvon Willebrand因子というのは、出血部位への血小板の粘着と凝集にかかわり、かつ循環血漿中では凝固第Ⅷ因子と結合して、そのキャリア蛋白として機能しています。

von Willebrand病というのは、von Willebrand factorの先天的な量的低下、欠損、あるいは質的異常によって出血傾向をきたした疾患と定義することができると思います。

山内　血小板の作用をするのになくてはならない因子と考えてよろしいわけですか。

小松　そのとおりです。

山内　非常に専門的な病気かなという気もしますが、現在、病診連携も盛んですので、一般的にこの病気、治療方針が決まったら、また開業の先生のところに戻されて長期フォローアップするとか、そういう体制が必要な病気なのでしょうか。

小松　非常に軽い方はそれも可能かと思いますけれども、出血が起こってまいりますと、やはり専門的な知識が必要です。そのため、大事なことは、その病気を疑って専門医に紹介する、そこの段階が一番重要ではないかと思います。

山内　そうしますと、一般開業医が知っておくべきことというご質問なの

ですが、基本的にはこの病気をまず疑うということ、そこが一番大きなポイントになると考えてよろしいわけですね。

小松　そうですね。それが一番重要だと思います。

山内　さて、早速ですが、どのようなときに疑うのでしょうか。

小松　皮膚粘膜を中心とした出血を繰り返します。例えば幼少期とか、あるいは学童期で、ちょっと症状の出方が違ってまいります。

幼少期ですと、よく原因がわからない皮下血腫をきたしたりとか、あるいは下唇の紫斑、そういう症状で始まるということです。

学童期になりますと、鼻出血がなかなか止まりにくいとか、あるいは思春期になりますと、なかなか月経が止まらないとか、出産後になかなか出血が止まらない、あるいは抜歯をしたあとになかなか血が止まりにくい。そういうことで気がつく場合があります。

山内　一般的に若年者でそういう出血傾向が出た場合に疑うということでよろしいでしょうか。

小松　そうだと思います。幼少期から学童期に発見されることが一番多いですね。

それから30代半ばにも、もう一つピークがありまして、これはやはり出産に関係してくると思います。

山内　大ざっぱで結構ですが、出血傾向のある患者さんがもし来られた場合、この病気である可能性の比率ですが、先生の感触として、どのぐらいの感じと見てよろしいのでしょうか。

小松　まれな疾患と考えていただいてよろしいかと思います。2006年の本邦の調査があります。843名で、男性が381名、女性が462名です。若干女性が多いということです。似た病気に血友病がありますが、これは伴性劣性ですので、男性のみが原則として発症するということですが、von Willebrand病は常染色体遺伝ですので、女性にも発症します。

血友病の場合は大体１万人に１人ぐらいの頻度なのですが、このvon Willebrand病というのは10万人に対して0.6人ということで、非常に珍しいということになりますが、実はもう少し多いのではないかと思われます。といいますのは、欧米はもう少し頻度が高いので、日本では非常に軽い方を見逃している可能性があるのではないかと思います。

山内　疑った場合、次にどのような検査をやったらよろしいのでしょうか。

小松　一般的には、出血時間、プロトロンビン時間とか部分トロンボプラスチン時間などをスクリーニングとして検査をしますが、これらの多くは重症でないと異常はあまり見られません。重症になりますと、出血時間が延びるということがありますけれども、中等

症とか軽症では正常の場合がありますので、なかなか難しいわけです。

やはり出血傾向というのが一番重要だと思うのですけれども、von Willebrand病を疑いましたら、さらに検査を進めなければいけません。リストセチン凝集能、von Willebrand factorの抗原、およびその活性を調べる。そして第Ⅷ因子の活性を調べるということになります。von Willebrand factorは第Ⅷ因子のキャリア蛋白ですので、このvon Willebrand factorの機能が低下しますと、第Ⅷ因子の活性も低下してしまうということになります。今申し上げた、リストセチン凝集能、von Willebrand factor抗原を測る、その活性を測る、そして第Ⅷ因子の活性を測る、この４つが基本的な検査になります。最終的な確定診断にはvon Willebrand factorの遺伝子解析が必要になります。

山内　第Ⅷ因子の活性だけですと、かなり見落としがあるのでしょうか。

小松　スクリーニング検査としては問題ないと思います。

もう一つ、検査データで疑うということのほかに、非常に重要なことがありまして、これは遺伝性のものですので、疑った場合には、ご家族の中に同じような症状の方がいないかどうか、しっかりと聞く必要があると思います。

山内　問診が重要だということですね。

小松　そういうことだと思います。

山内　そういったものを疑って専門医に紹介していくということですね。専門医の先生方の治療法ですが、こちらについては最近の状況はいかがなのでしょうか。

小松　このvon Willebrand病には幾つかのタイプがあると申し上げました。簡単に申し上げますと、von Willebrand factorの量が減ってしまう。それから、量は減らないのですけれども、質に異常があるというタイプ。それからもう一つ、完全に欠損してしまうというタイプがありまして、それぞれによって若干治療法が異なります。

ただし第Ⅷ因子と、それからvon Willebrand factorの濃縮した製剤がすでに市販されていますので、その注射はすべてのタイプに効きます。

それから、興味深いことに、合成の抗利尿薬というものがあります。これはデスモプレシンというものですが、これを注射することによって、内皮細胞や巨核球の中に備蓄しているvon Willebrand factorが遊離されますので、それで治療効果を表すということになります。ただし、それはすべてのタイプに効くわけではありませんので、専門性の高い治療になるかと思います。

山内　非常に専門的な治療を、その後もずっと続けていかなければならない。そこのところが一般の先生方ですと難しいと考えてよろしいのでしょう

か。

小松　そうですね。軽度の場合には、全員が出血するわけではないですけれども、例えば抜歯をするとか、何らかの手術をするとか、そういう場合には出血の危険を伴いますので、必ず専門医とともに診ていくということが必要かと思います。

山内　それと、薬剤の投与量の微調節ですか、これも大事なわけですね。

小松　これは非常に難しい判断になります。例えば大手術になりますと、先ほど申したvon Willebrand factorの活性は100％に上げていかなければいけませんし、出血すれば、非常に消費することになり、予想よりもかなりの量を投与しなければなりません。こうした状況に応じた対応が求められるため、かなり専門的な知識が必要になります。

山内　そういうことで、治療は専門家ということですが、最後に、先ほど来、比較的若い方に多いという話で、先天的なものということですから当然かもしれませんが、後天的なものというのはないのでしょうか。

小松　あります。これにはいろいろな基礎疾患がありますけれども、例えば免疫異常とか悪性腫瘍とか、あるいは血管病変などが基礎疾患としてあって、二次的にこのvon Willebrand病を合併することがあります。

山内　そういった基礎疾患のある方では、一応出血傾向がひどい場合には念頭に置かなければならないわけですね。

小松　おっしゃるとおりです。ですから、そういう基礎疾患があって、出血傾向が認められた場合には、先ほど申しましたような検査をして、疑うということが非常に重要です。

山内　そういう基礎疾患のある方、普通にいっぱいいらっしゃると思うのですが、鑑別上のコツといったものはありますでしょうか。

小松　出血傾向ということになりますと、DICがあります。FOPやD-ダイマーを測定して鑑別します。後天性von Willebrand病の中には、von Willebrand factorの抗体ができてしまう方がいます。後天性の約10～20％にこの抗体が検出されますので、そういう場合には治療としては免疫抑制剤が投与される可能性もあります。

山内　血小板自体に対する治療を行った場合には、危険なことはあるのでしょうか。抗血小板薬ですね。

小松　私たちがよく経験しますのは、非常に血小板が増えるような本態性血小板血症、この場合にはvon Willebrand factorが消費されて、後天性のvon Willebrand病を発症することがあります。その場合にアスピリンを投与しますと、出血するので、特に注意が必要です。

山内　まれな疾患とはいえ、非常に

重篤な状態に直結するという意味では、常に念頭に置かなければならない疾患だということですね。

小松　よくわからない出血傾向の場合には一応このvon Willebrand病も念頭に置いて検査を進めていただくというのが非常に重要だと思いますので、まず疑うということから始まるのではないかと思います。

山内　ありがとうございました。