

インヒビターによると考えられるAcquired von Willebrand Syndrome (AvWS)の診断法確立と
病勢評価法の開発に関する研究

研究分担者 松下 正 名古屋大学医学部附属病院 輸血部 教授

研究要旨

インヒビターによると考えられる Acquired von Willebrand Syndrome (AvWS)の診断法確立と病勢評価法の開発を行った。インヒビターにより発症したと考えられる AvWS 症例の血液検体を対象として、ELISA による抗体の検出、リストセチンコファクターベースのベセスダ法によるインヒビター力価の評価、トロンビン生成試験、ROTEM について検討した。ELISA によるインヒビターの半定量を行ったところ、約半数の症例で抗体が同定されず、非働化血漿・血清を用いる等今後の課題が必要と考えられた。ベセスダ法に関しては検出される力価の範囲が非常に狭く、また値自体が低値であるため、病勢評価の利用について今後の検討を要する。VWF には血小板 GPIb と結合し、血小板凝集を進める働きと FVIII と結合し、FVIII を安定化させる内因系凝固因子としての働きがある。AvWS においては VWF 活性だけでなく、FVIII 活性が低下している症例も多く見られるため、VWF 活性のみを対象にした評価だけでなく、FVIII 活性も含めた評価を行うことが、実臨床では重要であると考えた。

A . 研究目的

インヒビターによると考えられる Acquired von Willebrand Syndrome (AvWS)の診断法確立と病勢評価法の開発を行う。

B . 研究方法

インヒビターにより発症したと考えられる AvWS 症例の血液検体を用いて、以下の検討を行った。

1. ELISA による抗体の検出（診断法）
2. リストセチンコファクターベースのベセスダ法によるインヒビター力価の評価（病勢評価法）
3. トロンビン生成試験(治療効果評価)
4. ROTEM(治療効果評価)

以上の凝血学的パラメータについて検討を行った。

（倫理面への配慮）

名古屋大学医学部生命倫理委員会の許可の下研究を行った。

C . 研究結果

インヒビターにより発症したと考えられる AvWS 症例の血液検体を用いて、以下の検討を行った。

1. ELISA による抗体の検出（診断法）:感度と特異

度の両方に問題があり、実用には引き続き改良を行っていく必要がある。

2. リストセチンコファクターベースのベセスダ法によるインヒビター力価の評価（病勢評価法）：病勢評価を行うには結果の力価が低いため、利用には課題が多いが、症例を積み重ねていく事により、診断法としての可能性が見出された。
3. トロンビン生成試験(治療効果評価)：治療前後の検体を用いて、検討を行った。3例中2例で治療により FVIII 活性が回復したもののトロンビン生成の改善は認められず、FVIII 活性は実際の止血能を反映していない可能性が考えられた。
4. ROTEM(治療効果評価)：治療により、FVIII 活性とリストセチンコファクター活性が改善した症例において検討したが、ROTEM においては改善が見られなかった。特にトロンビン生成試験において改善が見られた症例でも、ROTEM では改善が見られなかった。これらの結果は AvWS の止血異常メカニズムが単一因子、経路の阻害でなく、もっと複雑である可能性を示唆している。

D. 考察

ELISAによるインヒビターの半定量を行い、確定診断と病勢評価の検査法としての可能性を追求したが、約半数の症例で抗体が同定されず、非働化血漿・血清を用いてアッセイを行う等試みているが、感度の改善は得られていない。ベセスダ法に関しては検出される力価の範囲が非常に狭く、また値自体が低値であるため、病勢評価の利用について今後の検討を要する。

VWFには血小板GPIbと結合し、血小板凝集を進める働きとFVIIIと結合し、FVIIIを安定化させる内因系凝固因子としての働きがある。AvWSにおいてはVWF活性だけでなく、FVIII活性が低下している症例も多く見られるため、VWF活性のみを対象にした評価だけでなく、FVIII活性も含めた評価を行うことが、実臨床では重要であると考えた。そのため、治療評価の方法として、トロンビン生成試験やROTEMを用いた包括的凝固能の評価方法を検討した。興味深いことに、FVIII活性が回復した症例でも必ずしもトロンビン生成が改善していない症例や、FVIII活性とVWF活性が共に回復した症例でもROTEMで改善が見られない症例が多く見られた。

E. 結論

AvWSの凝固異常が、単にVWFの働きのみを阻害しているのか、ほかの経路も阻害しているのかを今後検討する必要があると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Suzuki N, Hirakawa A, Kishimoto M, Kanematsu T, Ogawa M, Kiyoi H, Matsushita T. Retrospective analysis of in vivo recovery and clearance during continuous infusion of recombinant factor VIII products: a single-institution study. Haemophilia. 2017 Feb 24 ;23:215-221

2. 学会発表

1. VWF 抗原が偽高値を示した von Willebrand 病症例 ポスター 三田直美、梶浦容子、小川実加、兼松毅、岸本磨由子、鈴木伸明、小嶋哲人、中村栄男、松下正 第38回日本血栓止血学会学術集会 2016/6/17 国内
2. 凝固障害症診断と治療の進歩 von Willebrand 病の治療戦略 口頭 松下正 第38回日本血栓止血学会学術集会 2016/6/18 国内

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。) :

1. 特許取得

- なし
- 2. 実用新案登録
なし
- 3. その他
なし