

臨床トピックス

フォン・ヴィレブランド因子が関与する病態とその治療に関する update

中山 享之*

はじめに

フォン・ヴィレブランド因子は、主として一次止血(血小板凝集)に関与する巨大な分子量を持つ凝固因子である。巨大なものであるほど活性も高いという特徴を持つ。フォン・ヴィレブランド因子の活性が、先天的もしくは後天的に低下すると出血傾向を呈する。重篤な出血や中大手術施行の際には、フォン・ヴィレブランド因子を補充せねばならない。日本では長らく血漿由来の血液凝固第Ⅷ因子/フォン・ヴィレブランド因子複合製剤であるコンファクト[®]が用いられてきたが、投与量の多さや、病原体伝播の潜在的リスク、アレルギー発生、凝固第Ⅷ因子を含むことによる血栓リスク等の懸念が存在した。それを解決すべく、遺伝子組み換えフォン・ヴィレブランド因子製剤であるボニコグアルファ(ボンベンディ[®])が、2015年に米国FDAの発売承認を得た。日本でも2020年に薬価収載となった。

ADAMTS13は、フォン・ヴィレブランド因子を切断する酵素であるが、先天的もしくは後天的に低下すると超巨大なフォン・ヴィレブランド因子が循環血液中に存在することとなる。その結果、

血小板凝集が亢進し血栓性血小板減少性紫斑病と呼ばれる病態となる。先天性血栓性血小板減少性紫斑病には、定期的な新鮮凍結血漿輸注によるADAMTS13の補充が行われる。後天性のものは、ADAMTS13に対する自己抗体の出現により発症するため、血漿交換による自己抗体及び超巨大なフォン・ヴィレブランド因子の除去、ADAMTS13の補充とステロイドによる免疫抑制療法が行われてきた。近年、フォン・ヴィレブランド因子と血小板の結合を阻害する新規薬剤としてカブラシズマブが登場した。2019年に米国FDA、2022年に本邦で承認を受けている。そこで本稿では、フォン・ヴィレブランド因子が関与する病態について概説し、ボニコグアルファ及びカブラシズマブの製品特性や臨床試験結果を紹介したい。

I. フォン・ヴィレブランド因子 (Von Willebrand Factor: VWF) の構造と生理機能

12番染色体短腕に存在するVWF遺伝子は、まず2813アミノ酸からなるpreproVWFとして血管内皮や骨髄巨核球において転写・翻訳される。次にシグナルペプチドとプロペプチドが順次切断され、最終的にD'-D3-A1-A2-A3-D4-C1-C2-C3-C4-C5-C6-CKドメインからなるVWF mature subunit(2050アミノ酸)が形成される(図1A)。Mature subunit単体でも、分子量は25万ダルトンと巨大であるが、小胞体においてC末端に存在するシステイン残基を介しダイマーとなる。このダイ

—Key words—

フォン・ヴィレブランド病, ボニコグアルファ, 血栓性血小板減少性紫斑病, ADAMTS13, カブラシズマブ

* Takayuki Nakayama: 愛知医科大学 輸血・中央臨床検査部 特任教授

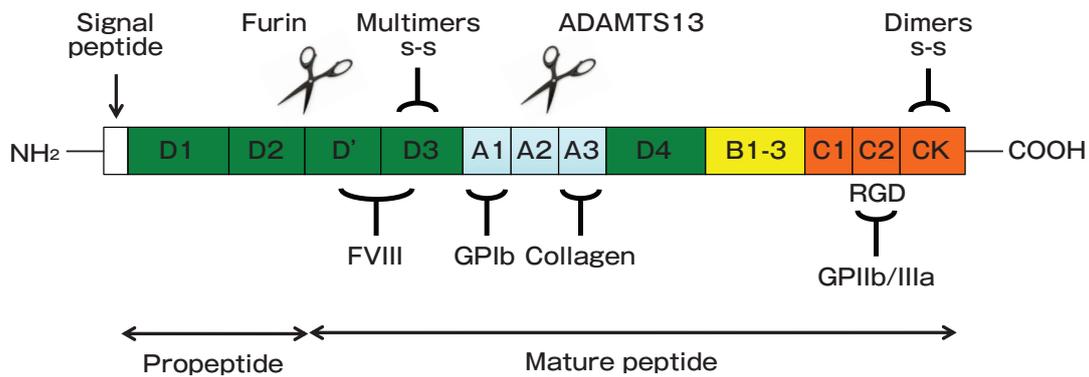


図1A VWFの構造とADAMTS13による切断部位

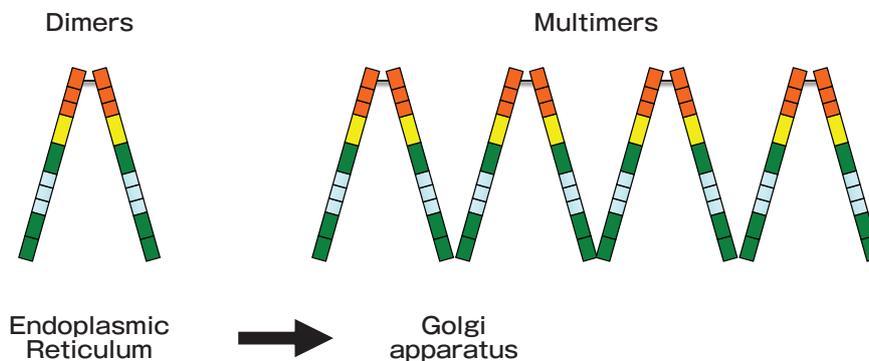


図1B マルチマー形成

マーは、次に Golgi apparatus に運ばれ、N 末端を介し次々と重合し 2000 万ダルトンを超える超高分子量のマルチマーが形成される(図 1 B)。VWF は、血小板糖蛋白 Ib や IIb/IIIa, コラーゲン, ヘパリンなどの結合部位を有し、血液中の糊として機能する。ひとたび血管が、損傷すると内皮下のコラーゲンが露出する。そこに VWF が結合すると、次は血流により VWF が伸展され VWF の活性化が生ずる。すると、VWF の A1 ドメインに、血小板糖蛋白 Ib を介した血小板結合が可能となる。A1 ドメインに結合した血小板は活性化し、トロンボキサン、ADP などの血小板活性化物質を放出するとともに、血小板糖蛋白 IIb/IIIa が活性化する。これは、フィブリノーゲンや VWF のレセプターであるので、次々と血小板集積が生ずる(図 3)。つまり、VWF は、血管損傷部位における血小板凝集(一次止血)に重要なタンパク質で

ある。また VWF は、血液凝固第 VIII 因子(FVIII)と結合し血漿中の FVIII を安定化させる機能も有する。血漿における VWF の 80% は血管内皮由来のもので、残りは骨髓巨核球で合成されたものである¹⁾。VWF は、高分子であればあるほど他分子への結合部位が増えるため高活性となる。超巨大分子として貯蔵されているが、そのまま血中を循環すると血小板凝集を過剰にきたし血栓症を誘発する。それを制御する酵素が ADAMTS13 である²⁾。血管内皮より放出される時に VWF は、血流により引き延ばされ、A2 ドメインにおける切断部位(図 1 A)が露出する。そこで ADAMTS13 による切断を受け適切なサイズの分子となる。そのため、血漿中の VWF をアガロースゲル電気泳動すると様々なサイズのもの描出されラダー状に画像化される(図 2)。血中半減期は約 16 時間であり肝臓や脾臓で代謝される¹⁾。

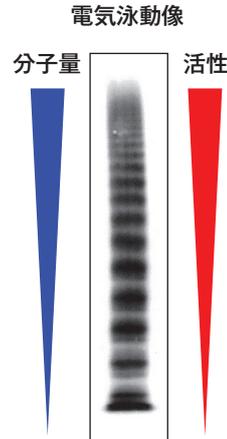


図2 VWF のマルチマー解析

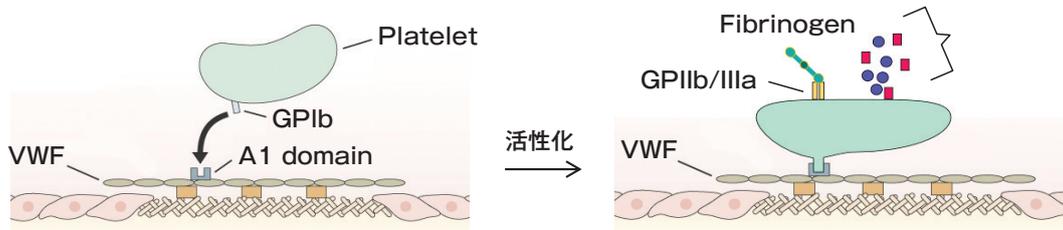


図3 VWF を介した血小板凝集のメカニズム

II. フォン・ヴィレブランド因子の活性が低下する病態について

上述の如く VWF は、一次止血に関与する重要なタンパク質である。そのため、VWF が減少すると出血傾向を呈する。VWF 活性や抗原量が、30% から 50% の場合には低 VWF 血症、30% 未満の場合には、フォン・ヴィレブランド病 (von Willebrand disease : VWD) と診断される。VWF 値は、経口避妊薬や運動などでも変動するため、数回測定し慎重に判断することが望まれる。また低 VWF 血症でも出血傾向を呈する症例があり、適切な治療が必要である。VWD は、非常に頻度の高い遺伝性の出血性疾患と考えられており、一般人口の約 1% と推定されている。しかし、実際に出血傾向を呈するのは、そのうちの 10 人から 100 人に 1 人と予想されている。それでも、一般

人口の 1,000 人から 10,000 人に一人が出血傾向のある VWD と考えると非常に興味深い。2019 年度の血液凝固異常症全国調査報告書によれば VWD 患者は約 1,400 人と報告されているが、実際には、未診断の症例が多いものと推測されている。

VWD の病型は、正常 VWF の量的減少である 1 型、質的異常症の 2 型、完全欠損症の 3 型に分類され、2 型には更に 2A、2B、2M、2N のサブタイプが存在する¹⁾。どのようにしてこのような多様な病型が形成されるかは、成書を参照されたい。出血部位や程度は病型により大きく異なる。1 型や 2 型の一部では、VWF 活性が軽度低下するのみとなるので鼻出血、口腔内出血、皮下出血などの皮膚粘膜出血が主となる。女性では月経過多、卵巣出血、妊婦においては分娩時あるいは分娩後の異常出血を生じる可能性がある。2A (高分

子マルチマーが減少するもの)や3型は、重篤なVWF活性低下のみならずFVIII活性も低下するため皮膚粘膜出血に加え、血友病類似の関節内出血や筋肉内出血なども出現する。VWFのD'-D3ドメインに異常がありFVIIIが、VWFに結合できなくなってしまうのが2N型であるが、その結果第VIII因子活性が低下するため血友病類似の出血症状を呈する。

抗体や消費によりVWFレベルが低下したものは、後天性フォン・ヴィレブランド症候群として区別されている。大動脈弁狭窄症のような心血管障害や骨髄増殖性疾患等で認められることがしばしばある³⁾。

1. VWDの治療

いくつかの選択肢が存在するが、状況及び病型によって適切に使用せねばならない。以下に概説する。

トランエキサム酸：線溶活性が比較的高い粘膜部位からの軽微な出血(鼻出血, 歯肉出血, 過多月経)においては、有効である。もちろん、後述するDDAVP(デスマプレシン)やVWF濃縮製剤の補充療法との併用も可能である。

DDAVP(デスマプレシン)：下垂体後葉ホルモンであるバゾプレシンの合成アナログであるが、VWFの貯蔵部位である血管内皮細胞からその放出を促す作用を有する。したがってある程度の分泌量が期待できる1型における止血管理や小中手術の出血予防が良い適応となる。2A型及び2M型にも有効な症例があるとされる。分泌量が期待できない3型には無効、放出により血小板数低下の恐れがある2B型(血小板結合能が亢進している異常VWFが放出されるため、一過性の血小板凝集が発生する)には禁忌である。一般的に、DDAVPは0.4 μ g/kgを20mlの生理食塩水に溶解し、10~20分かけて緩徐に静注する。活性値は、基礎値の数倍に上昇することが多いが、症例によって異なるため非出血時に投与試験を行っておくことが望ましい。DDAVPの連用とともにVWF貯蔵量が低下するため放出量も減弱することに注意が必要である。顔面紅潮や頻脈、高血圧、

水分貯留などが、DDAVPの副作用である。幸いなことに成人においてはほとんど問題とならないが、身体機能が減弱している高齢者や小児に対しての使用は、慎重に行われなければならない。

血漿由来VWF/第VIII因子濃縮製剤：重症型における止血管理や中大手術における出血予防などデスマプレシンが有効でない場合に使用するが、本邦において実際的にはコンファクト[®]のみが使用可能であった。標準的な投与量や投与間隔の実際については2021年に刊行されたVWD治療ガイドライン³⁾に詳細が記載されているためご覧いただきたい。血友病患者の止血管理において、第VIII/IX因子を持続投与にて使用することが本邦ではままあるが、VWDにおいては一般的でない。

血小板輸注：上述のDDAVPやVWF濃縮製剤の投与によっても止血困難な場合には、血小板内に含まれているVWFに効果を期待して血小板輸血を行うことも可能である³⁾。実際に止血能が改善したという報告もある^{4,5)}が、血管内皮から分泌されるVWFで補完が可能であるという動物実験結果も存在するため⁶⁾、その使用は慎重に行われねばならない。

2. 遺伝子組み替えVWF製剤：ポニコグアルファとは

血漿由来第VIII因子/VWF複合体製剤(コンファクトF[®])は、長年の使用経験にて有効性と安全性が確認されている。しかしながら、上述のリスクも懸念されており、また止血がうまくいかなかった場合に、代替品があると心強い。それを解決すべく、遺伝子組み換えVWF製剤であるポニコグアルファ(ボンベンディ[®])が、2015年に米国FDAの発売承認を得た。日本でも2020年に薬価収載となった。

その製造法であるが、まずChinese hamster ovary (CHO)細胞にヒトVWF遺伝子を導入し無血清培地を用いて培養する。培養上清中に分泌されたVWFを回収し凍結乾燥して製剤化したものである。血漿由来VWF製剤と違い第VIII因子は、製品中には含まれていない。また、ADAMTS13

を含む血清に VWF が接触することがないため製剤中には超巨大分子が存在する。よって高活性が期待できる反面、血栓症のリスクが増大するのではないかと危惧もある。しかしながら、薬物動態試験では、投与 6 時間後に通常サイズのマルチマーになるということが明らかとなった⁷⁾。

ボニコグアルファの有効性について検証した第 III 相試験は、3 つが報告されている。小児例に対する検証試験(NCT02932618)は、現在実施中である。ここでは、それぞれについて概説する。1 つめは、重症 VWD における出血時オンデマンド投与試験(NCT01410227)⁸⁾である。この試験においては、薬物動態試験も同時に行われた。軽症から中等症の出血(鼻出血、口腔内出血、生理出血等)に対しては、40-60 IU/kg、重症出血(反復性の鼻出血や生理出血、消化管出血、中枢神経系の出血、関節内出血、外傷後出血等)には、80 IU/kg までのボニコグアルファが投与された。192 回の出血症状に対する止血効果は 4 段階評価で全てグッドまたはエクセレントであった。出血事象のうち 81.8% は一回の投与で止血が完了しており、二回まで含めると 94.8% となる。

2 つめの臨床試験は、周術期の止血管理におけるものである(NCT02283268)⁹⁾。重症 VWD 患者 15 例が登録された。大手術(10 例)と小手術/口腔外科手術(5 例)とに分けられ、手術時の VWF 活性ピーク値が、それぞれ 100% と 50-60% に設定された。大手術の場合には、術後 72 時間までの VWF 活性トラフ値が 50% 以上、それ以降は 30%、小手術/口腔外科手術においては、術後 72 時間までの VWF 活性トラフ値が 30% 以上に維持するとされた。止血効果は、大手術においてエクセレントは 70% でグッドが 30% であった。小手術/口腔外科手術においては、エクセレントが 100% であった。予想出血量は、全症例の平均で 106 mL と見積もられたが、実際の出血量は 94 mL であった。

3 つめは、定期投与における有効性を検証した臨床試験(NCT02973087)¹⁰⁾である。重症の VWD 患者 23 例が登録された。そのうち血漿由来 VWF を用いてオンデマンド止血療法を受けてい

たものが 13 例(前 OD 群)、血漿由来 VWF による定期補充療法を行っていたものが、10 例であった(切替え群)。前 OD 群においては、年間自然出血率は、約 15.5 回から 0.7 回に減少し、切り替え群においては年間 5.0 回から 1.7 回に減少した。

Ⅲ. フォン・ヴィレブランド因子の活性が上昇する病態について

上述のように VWF は、高分子であればあるほど他分子への結合部位が増えるため高活性となる。したがって超巨大分子がそのまま放出されると血小板凝集を過剰にきたし血栓症を誘発するため、それを制御する酵素が ADAMTS13 である²⁾。血管内皮や血小板より放出された VWF は、血流により引き延ばされ、A2 ドメインにおける切断部位(図 1 A)が露出する。そこで ADAMTS13 による切断を受け適切なサイズの分子となる。

1. 血栓性血小板減少性紫斑病とは?

ADAMTS13 が、著減すると超巨大分子 VWF が血中を循環することとなり血小板凝集が亢進し血管を閉塞する。その結果、虚血性臓器障害(心筋梗塞、脳梗塞、腎機能障害など)、消費性の血小板減少、狭くなった血管を赤血球が通過することによる赤血球破壊と貧血(溶血性貧血)が生じ、血栓性血小板減少性紫斑病(Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: TTP)と呼ばれる病態となる。血小板減少、溶血性貧血、腎機能障害、発熱、動揺性精神神経症状が TTP の 5 徴候と言われる。末梢血の形態検査では、破碎赤血球が認められるのも特徴である。ADAMTS13 活性が著減する機序として、ADAMTS13 遺伝子異常による先天性 TTP および ADAMTS13 に対する自己抗体産生による後天性 TTP の 2 種類がある。90% 以上の症例は後天性 TTP である。ADAMTS13 活性を測定して 10% 未満に著減していれば TTP と診断して良い¹¹⁾。なお TTP は、血栓性微小血管障害症という病態の 1 つであるが、鑑別については成書を参照されたい。TTP の身体症状として腎機能障害や動揺性精神神経症状が有名だが、初期には認められないことが多い。し

かしながら血小板減少や溶血などの検査所見は、ほぼ必発であるので、原因のわからない血小板減少を認めるときには、鑑別を行うために ADAMTS13 活性を測定しなければならない。だが、ほとんどの医療機関では外注検査となるため結果を得るまでに数日間を要するジレンマがある。そこで早急な TTP 治療を開始するため、ADAMTS13 活性著減を予想する 2 つのスコアリングシステム French スコア¹²⁾と PLASMIC スコア¹³⁾が設定されている。

2. TTP の治療について

先天性の TTP においては、ADAMTS13 の補充を目的とした新鮮凍結血漿の定期輸注が行われる。後天性 TTP においては、ADAMTS13 の補充に加えて、超巨大 VWF 分子の除去及び抗 ADAMTS13 抗体の除去を目的に新鮮凍結血漿を用いた血漿交換が行われる¹¹⁾。また、自己免疫疾患であるためコルチコステロイドを併用し、自己抗体産生抑制も目指す¹¹⁾。血漿交換は、患者循環血漿量の 1~1.5 倍の新鮮凍結血漿を用いて 1 日 1 回連日で行う。血小板数が正常化(15 万 / μ L 以上)したら、あと 2 日間継続しいったん中止とする。難治例や再発例に対しては、CD20 に対するモノクローナル抗体製剤リツキシマブ(リツキサン[®])を使っても良い。CD20 は、B リンパ球表面上に発現しているため、リツキシマブ使用により体内の B リンパ球が減少し ADAMTS13 に対する自己抗体の産生が抑制される。血漿交換治療導入前は、無治療だと 90% 以上が致死的経過をたどるとされた後天性 TTP も、血漿交換導入後の急性期致死率は、10~20% 未満まで低減した。しかしながら、未だ死亡率は高く、急性期における微小血栓形成をコントロールできる治療法の開発が望まれていた。

3. 新規 TTP 治療剤カブラシズマブ(カブリビ[®])について

上述のように VWF A1 と血小板糖タンパク Ib の相互作用は、血小板凝集における初期反応となる。したがって、この反応をブロックできれば血

小板凝集を強力にブロックできる。このようなコンセプトによって開発された A1 ドメインに対するモノクローナル抗体が、カブラシズマブ(カブリビ[®])である。2019 年に米国 FDA、2022 年に本邦でそれぞれ承認された。第 III 相の HERACULES 試験ではカブラシズマブ投与群はプラセボ投与群と比較して血小板数の正常化に要した日数が有意に短く、TTP 関連死亡や TTP 再発、重篤な血栓症などについても減少が認められた¹⁴⁾。これらにより本邦の血栓性血小板減少性紫斑病診療ガイド 2023 において、カブラシズマブの使用は IA と強く推奨されている¹¹⁾。その使用方法としては、「投与初日は、血漿交換 15 分前までに 10 mg を静脈内投与し、血漿交換後に 10mg を皮下投与する。その後、血漿交換実施期間中は血漿交換終了後に 1 日 1 回 10 mg を皮下投与する。血漿交換終了後も 1 日 1 回 10 mg を 30 日間皮下投与する。30 日以降も ADAMTS13 活性が 10% を超えない場合は、カブラシズマブの継続は追加で 28 日間可能である」とあり、血漿交換療法を行うことが前提となっている。血漿交換療法は、新鮮凍結血漿(FFP)などの医療資源を多く使い、患者や医療従事者にも負担の多い治療法であるが、体内から ADAMTS13 に対する自己抗体の除去という大切な役割があるため必須と考えられる。しかしながら、血漿交換を行うことが不可能で、カブラシズマブ投与による治療を選択せざるをえなかったが、効果が得られた経験がいくつか報告されてきている^{15, 16)}。血漿交換療法を実施せず、カブラシズマブと免疫抑制療法により治療を行う MAYARI study (NCT 05468320)が、現在施行されているので、試験結果いかんによっては、特定の症例においては血漿交換が不要となる可能性もある。

おわりに

本項では VWF が関与する病態について概説し、新たな治療選択肢として登場したボニコグアルファとカブラシズマブの製品特徴について解説を行った。

VWD は、罹患率も高く、出血症状も多岐にわたるのでどの診療科の医師でも遭遇する可能性が

高い。後天性 von Willebrand 症候群も種々の疾患に合併するので、出血傾向のある患者をみたら鑑別する必要がある。TTP は、稀な疾患であるが、精神症状や腎障害にて血液内科以外の診療科を受診する事が多い。そのため、von Willebrand 因子が関与する病態を念頭におき、疑われる場合には血液専門医に速やかに相談する事が望ましい。

ボニコグアルファの特徴は、VWF 単剤であることと超巨大分子が含まれていることである。従って、有効性、患者の第 VIII 因子活性、緊急性、コスト、副反応などを総合的に勘案して血漿由来 VWF/ 第 VIII 因子複合製剤と使い分けていかねばならない。妊婦や高齢者などへの投与に対しては今後のデータ蓄積が必要であろう。またカプラシズマブは、新規的作用機序を持つ TTP に対する有望な治療薬である。今後の臨床試験結果いかんによっては、特定の症例においては血漿交換が不要となる可能性もあり、その結果に期待したい。

利益相反

本論文に関して筆者に開示すべき利益相反はない。

文献

- 1) Sadler JE : von Willebrand factor : two sides of a coin. *J Thromb Haemost* 2005 ; 3(8) : 1702-1709.
- 2) Zheng X, et al : Structure of von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13), a metalloprotease involved in thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Biol Chem* 2001 ; 276(44) : 41059-41063.
- 3) 日笠 聡, ほか : von Willebrand 病の診療ガイドライン 2021 年版. *日本血栓止血学会誌*. 2021 ; 32(4) : 413-481.
- 4) Castillo R, et al : Hemostatic effect of normal platelet transfusion in severe von Willebrand disease patients. *Blood* 1991 ; 77(9) : 1901-1905.
- 5) Castillo R, et al : Hemostasis in patients with severe von Willebrand disease improves after normal platelet transfusion and normalizes with further correction of the plasma defect. *Transfusion* 1997 ; 37(8) : 785-790.
- 6) Kanaji S, et al : Contribution of platelet vs. endothelial VWF to platelet adhesion and hemostasis. *J Thromb Haemost* 2012 ; 10(8) : 1646-1652.
- 7) Mannucci PM, et al : Pharmacokinetics and safety of a novel recombinant human von Willebrand factor manufactured with a plasma-free method : a prospective clinical trial. *Blood* 2013 ; 122(5) : 648-657.
- 8) Gill JC, et al : Hemostatic efficacy, safety, and pharmacokinetics of a recombinant von Willebrand factor in severe von Willebrand disease. *Blood* 2015 ; 126(17) : 2038-2046.
- 9) Peyvandi F, et al : Phase 3 study of recombinant von Willebrand factor in patients with severe von Willebrand disease who are undergoing elective surgery. *J Thromb Haemost* 2019 ; 17(1) : 52-62.
- 10) Leebeek FWG, et al : Recombinant von Willebrand factor prophylaxis in patients with severe von Willebrand disease : phase 3 study results. *Blood* 2022 ; 140(2) : 89-98.
- 11) Matsumoto M, et al : Diagnostic and treatment guidelines for thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) in Japan 2023. *Int J Hematol* 2023 ; 118(5) : 529-546.
- 12) Coppo P, et al : Predictive features of severe acquired ADAMTS13 deficiency in idiopathic thrombotic microangiopathies : the French TMA reference center experience. *PLoS One* 2010 ; 5(4) : e10208.
- 13) Bendapudi PK, et al : Derivation and external validation of the PLASMIC score for rapid assessment of adults with thrombotic microangiopathies : a cohort study. *Lancet Haematol* 2017 ; 4(4) : e157-e164.
- 14) Scully M, et al : Caplacizumab treatment for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2019 ; 380 (4) : 335-346.
- 15) Dabak V, et al : Successful management of a Jehovah's Witness with thrombotic thrombocytopenic purpura unwilling to be treated with therapeutic plasma exchange. *J Clin Apher* 2007 ; 22 (6) : 330-332.
- 16) Chai W, et al : Successful management of thrombotic thrombocytopenic purpura in a Jehovah's Witness without plasma exchange. *J Clin Apher* 2015 ; 30 (1) : 46-49.