

## | 2 | von Willebrand 病 (VWD)

### ポイント

- von Willebrand 病 (VWD) は遺伝性出血性疾患の中では最も頻度が高い疾患であるが、出血症状は軽い症例が多い。
- 出血症状で救急搬送される可能性としては、小児期の反復もしくは難治性の鼻出血、外傷時や抜歯時の止血困難、卵巣出血等の婦人科的出血、消化管病変からの大量出血、あるいは脳出血などが考えられる。
- 凝固スクリーニング検査 (血小板数、PT、APTT、フィブリノゲン、FDP・D-dimer) では APTT の単独延長が認められるが、全て正常値を示す症例も少なくない。ただし、von Willebrand 因子 (VWF) の欠乏により血小板粘着機能は低下している。
- 救急医療現場における重篤な出血の治療や観血的処置時の出血抑制には、必ず VWF 含有製剤を用いた止血治療が必要である。
- 一般的な VWD の診断と治療に関しては、日本血栓止血学会から「von Willebrand 病の診療ガイドライン 2021 年版<sup>1)</sup>」が発行されている。  
→ [https://www.jsth.org/wordpress/wp-content/uploads/2015/04/von-Willebrand 病の診療ガイドライン 2021 年版 .pdf](https://www.jsth.org/wordpress/wp-content/uploads/2015/04/von-Willebrand%20病の診療ガイドライン%202021%20年版.pdf)
- 搬送された VWD 患者の止血治療の方針決定には、普段止血に使用している製剤名と単位数、通院施設、および患者の体重などの情報が必要である。搬送患者が VWD と判明した際には、最初にこれらを確認する。
- 患者は緊急時に提示する 2 つ折りの緊急時患者カード (下図) を所持している場合があり、本カードには患者の止血治療に必要な情報が記載されている。

#### 表紙

外側	わたしは <b>出血性疾患</b> を もっています
	出血の治療や手術時には、凝固因子製剤の投与が必要 です 至急 裏面の医療機関に連絡してください
	氏名: _____ 生年月日: 西暦 年 月 日 _____ 住所: _____ 緊急連絡先: _____

#### 裏表紙

かかりつけ 医療機関	_____ 病院・ _____ 科
担当医 _____ 連絡先 (平日昼間) _____ 連絡先 (休日・夜間) _____	
救急対応 医療機関	_____ 病院・ _____ 科
担当医 _____ 連絡先 (平日昼間) _____ 連絡先 (休日・夜間) _____	

#### 内側

診断名 _____
因子活性: _____ % インヒビター 有・無
出血の治療に使用している製剤: _____
投与量: _____ 単位: mg
▪ 上記製剤がない場合は、他の _____ 因子製剤でも 出血傾向の抑制が期待できます。
▪ 出血の場合は _____ 単位: mg をできるだけ早急に 投与して下さい。

自由記載欄 出血を予防するために下記薬剤を併用中です。 <input type="checkbox"/> ヘムライブラ <input type="checkbox"/> アレモ <input type="checkbox"/> ヒムペブジ 出血の治療には通常左記の薬剤を使用しますが、投与量や 投与間隔、他の製剤を使用する際等には注意が必要です。

具体的な治療方針は、 こちらをご参照下さい。→
<small>この印刷物は、令和 6 年度労働科学研究費補助金 (エイズ対策制作研究事業) を受け作成いたしました。                  HIV 感染症と関連する患者の救急対応の課題解決のための研究 (研究代表者: 日笠聡)</small>

- 出血の治療方針や観血的処置時の止血管理方法については、可能な限り通院施設の主治医に連絡し、製剤の選択や投与量について相談するとともに、本診療ガイドや前述の診療ガイドラインを参考に

した上で決定する。

- VWF 含有製剤には、ヒト血漿由来 VWF 含有第 VIII 因子製剤 (商品名：コンファクト F 注射用<sup>®</sup>) と遺伝子組み換え VWF 製剤 (商品名：ボンベンディ 静注用 1300<sup>®</sup>) の 2 種類があり、コンファクト F<sup>®</sup> は VWF と凝固第 VIII 因子 (FVIII) の両方を同時に補充可能だが、ボンベンディ<sup>®</sup> は VWF のみしか補充できない。
- VWD 患者の出血症状に対する VWF 含有製剤の初回投与量は、出血の程度によって異なり、おおむね表 7、8 (p.28) の投与量を参考に投与する。重症の出血にて搬送された場合や、大手術が必要な場合は、まず因子活性を 100% 程度に上昇させる因子量 (VWF として 50 単位 /kg) を投与する。止血を維持するためには、これに引き続き一定時間ごとに VWF 含有製剤の繰り返し投与 (連続投与) が必要である。
- VWD の止血治療にコンファクト F<sup>®</sup> を用いる場合は、製品名に記載されている FVIII の単位数ではなく、製品のパッケージに記載されている VWF の単位数を基準に投与量を決定する。
- 一部の患者は VWF 含有製剤の在宅自己注射療法を実施しているため、病院内で VWF 含有製剤がすぐに入手できない場合は、患者が在宅自己注射用に所持している製剤を (有効期限を確認した上で) 使用し、できるだけ速やかに止血治療を開始することを考慮すべきである。
- VWD には、治療の経済的負担を軽減するための医療費助成制度 (小児慢性特定疾病医療費助成制度または先天性血液凝固因子障害等治療研究事業) があり、これらの制度を利用することによって自己負担額は実質無料となる。各制度を利用するには申請が必要なため、早めに医療ソーシャルワーカー (MSW) などに相談しておく必要がある。

### 1. 疾患概要

von Willebrand 病 (VWD) は、血小板の粘着作用と、凝固第 VIII 因子 (FVIII) の安定化作用を有する von Willebrand 因子 (VWF) の量的あるいは質的な欠乏により発症する遺伝性出血性疾患である。VWF の低下の程度に応じて、FVIII も低下している場合が多い。VWD は遺伝性出血性疾患の中では最も頻度が高い疾患であるが、症状がほとんど無い症例も多い。

一般的な VWD の診断と治療に関しては、日本血栓止血学会から「von Willebrand 病の診療ガイドライン 2021 年版<sup>1)</sup>」が発行されている。

→ <https://www.jsth.org/wordpress/wp-content/uploads/2015/04/>

von-Willebrand 病の診療ガイドライン 2021 年版 .pdf

### 2. 主要症状

出血症状は血小板粘着機能障害による皮下・粘膜出血を特徴とするが、一部の VWD は、FVIII の欠乏によって血友病 A と類似する関節内出血や筋肉内出血も発症する。一般的には幼少時から出血症状が認められるが、軽症の場合は年長になってから外傷や手術、分娩時に止血困難をきたして診断される場合も多い。一部の VWD は消化管の血管異形成を発症しやすく、繰り返す消化管出血をきたす症例もある。

### 3. 救急搬送される可能性と搬送原因

小児期の反復する鼻出血、初潮時の大出血などによって救急医療機関を受診する可能性があるが、それ以外の出血症状はおおむね軽く、特に誘因のない自然出血によって救急搬送される可能性は低い。救急搬送が必要な出血症状としては、卵巣出血等の婦人科的出血、血管異形成あるいは他の消化管病

変からの大量出血、脳出血の発症、あるいは大きな外傷などが考えられる。

#### 4. 診断<sup>1)</sup>

凝固スクリーニング検査(血小板数、PT、APTT、フィブリノゲン、FDP・D-dimer)ではAPTTの単独延長が認められるが、全て正常値を示す症例も少なくない。VWDが疑われる場合は、VWF抗原量、VWF活性(リストセチンコファクター活性)、FVIII活性(FVIII:C)を測定し、VWF活性またはVWF抗原量が30%未満の場合をVWDと診断する。ただし、有意な出血症状がありVWF値が30-50%の場合も、VWDを除外することはできない。

#### 5. 出血・観血的処置時の対応<sup>1)</sup>

##### 1) 概要

VWDの止血治療は、低下したVWF及びFVIIIを補正することにより、出血の治療、および観血的処置時の出血を抑制することである。現在、我が国においてVWF及びFVIIIの補正に使用可能な薬剤は、血管内皮細胞から内在性のVWFを放出させる酢酸デスマプレシン(l-deamino-8-D-arginine vasopressin: DDAVP)と、経静脈的にVWFを補充するVWF含有製剤の2種類である。

DDAVPは症例によって効果の違いが著しく、一部の症例には無効、一部の症例には禁忌となるため、救急医療現場における出血の治療や観血的処置時には、VWF含有製剤を用いる方が確実な止血が可能である。

搬送されたVWD患者の止血治療の方針決定には、普段止血に使用している製剤名と単位数、通院施設、および患者の体重などの情報が必要である。搬送患者がVWDと判明した際には、最初にこれらを確認する。

患者は緊急時に提示する2つ折りの緊急時患者カードを所持している場合があり、本カードには患者の止血治療に必要な情報が記載されている。

出血の治療方針や観血的処置時の止血管理方法については、可能な限り通院施設の主治医に連絡し、製剤の選択や投与量について相談するとともに、本診療ガイドや「von Willebrand 病の診療ガイドライン 2021 年版<sup>1)</sup>」を参考にした上で決定する。

→ [https://www.jsth.org/wordpress/wp-content/uploads/2015/04/von-Willebrand 病の診療ガイドライン 2021 年版 .pdf](https://www.jsth.org/wordpress/wp-content/uploads/2015/04/von-Willebrand%20病の診療ガイドライン%202021%20年版.pdf)

##### 2) VWF 含有製剤

VWF含有製剤には、ヒト血漿由来VWF含有第VIII因子濃縮製剤(pdVWF/FVIII製剤)(乾燥濃縮人血液凝固第VIII因子 商品名:コンファクトF注射用<sup>®</sup> 製造販売:KMバイオロジクス株式会社・販売元:一般社団法人日本血液製剤機構)と遺伝子組み換えVWF製剤(rVWF製剤)(ボニコグアルファ 商品名:ボンベンディ静注用1300<sup>®</sup> 製造販売元:武田薬品工業株式会社)の2種類がある。両者の違いはFVIIIを含有するか否かで、コンファクトF<sup>®</sup>はVWFとFVIIIを同時に補充することが可能であるが、ボンベンディ<sup>®</sup>はVWF単独製剤であるため、FVIIIも至急に補充する必要がある場合は、FVIII製剤を併用する必要がある。(ボンベンディ<sup>®</sup>を単独投与した場合は、患者本人の内在性FVIIIが安定化され、FVIII活性は徐々に上昇し、24時間後にピークとなる)したがって、救急搬送を必要とする重篤な出血の初期治療には、コンファクトF<sup>®</sup>の方が利便性が高いと考えられる。

なお、コンファクトF<sup>®</sup>はVWFとFVIIIの含有量が大きく違い、VWFがFVIIIの2.4倍含有され

ている。製剤の名称はFVIIIの含有量を基準に記載されているが(例：コンファクトF注射用1000<sup>®</sup> = FVIIIが1000単位含有されている)、製品のパッケージにはVWFとFVIIIの両方の単位数が併記されているため、投与量は必ずVWFの単位数(例：コンファクトF注射用1000<sup>®</sup>のVWF含有量は2400単位)を基準に決定する。

コンファクトF<sup>®</sup>とボンベンディ<sup>®</sup>の投与量の目安を表7、8に示す。

表7. 出血・観血的処置時のコンファクトF<sup>®</sup>静注用の投与量

	目標因子活性	初回投与量	維持投与量	投与期間
大手術	>100% day1 >50% day2 ~	50 ~ 60 IU/kg	20 ~ 40IU/kg 8 ~ 24 時間毎	7 ~ 14 日
小手術	>50 ~ 80% day1 >30% ~ 50% day2 ~	30 ~ 60 IU/kg	20 ~ 40IU/kg 12 ~ 48 時間毎	3 ~ 5 日
抜歯・侵襲処置	>50%	20 ~ 40 IU/kg	単回投与	1 日
分娩・産褥 (VWF活性・FVIII活性 が50%未満の場合)	>100% day1 >50% day2 ~	40 ~ 50 IU/kg	20 ~ 40IU/kg 12 ~ 48 時間毎	3 ~ 5 日
自然出血 (軽症~中等症)	>50 ~ 80% day1 >30% day2 ~	20 ~ 40 IU/kg	20 ~ 40IU/kg 12 ~ 48 時間毎	1 ~ 3 日
自然出血 (重症)	>100% day1 >50% day2 ~	50 IU/kg	20 ~ 40IU/kg 8 ~ 24 時間毎	7 ~ 10 日

投与量はFVIII活性ではなくVWF活性を基準に投与すること。

表8. 出血・観血的処置時のボンベンディ静注用1300<sup>®</sup>の投与量

出血の種類	初回投与量	初回以降の投与量 (または、臨床的に必要とされる期間)	
		軽度出血 (鼻出血、口腔出血、月経過多など)	40 ~ 50IU/kg
大出血 (重度または難治性の鼻出血、月経過多、 消化管出血、中枢神経系の外傷、関節 出血、外傷性出血など)	50 ~ 80IU/kg	40 ~ 60 IU/kg を約2 ~ 3日間、 8 ~ 24 時間ごと	
手術の種類	血漿中目標ピーク値		
	VWF : RCo (%)	FVIII : C (%)	
小手術	50 ~ 60	40 ~ 50	
大手術	100	80 ~ 100	

参考) VWD 症例において、目標因子活性を達成するために必要な投与量は下記の式で計算される。

$$\text{VWF必要量 (IU)} = (\text{VWF活性の目標レベル (\%)} - \text{VWF活性のベースラインレベル (\%)} ) \times \text{体重} \div 2$$

$$\text{FVIII必要量 (IU)} = (\text{FVIII活性の目標レベル (\%)} - \text{FVIII活性のベースラインレベル (\%)} ) \times \text{体重} \div 2$$

VWF の血中半減期は約 16 時間であるため、中等度以上の出血症状の場合は、VWF 含有製剤を初回投与後、止血の維持のために一定の期間 8～24 時間毎に（連続投与）する必要がある。

個々の症例により、VWF および FVIII の上昇値や半減期は異なるため、初回投与直後、および連続投与・持続投与中には適時これらを測定し、出血の状況に応じた因子活性が得られているかを確認した上で、投与量を調整する必要がある。

## 6. 病院内で VWF 含有製剤がすぐに入手できない場合の対処方法

日常的に出血症状をきたす一部の VWD 患者は、VWF 含有製剤の在宅自己注射療法を実施している場合があり、これらの患者は自宅に製剤を所持している場合がある。重篤な出血症状により搬送された際、院内で VWF 含有製剤がすぐに入手できない場合は、緊急避難的に患者が所持している製剤を（有効期限を確認した上で）使用し、できるだけ速やかに止血治療を開始することを考慮すべきである。

上記方法によっても VWF 含有製剤が使用できない場合には、新鮮凍結血漿 (FFP)、またはクリオプレチピテートを用いて、可能な範囲で VWF を補充する必要がある。重篤な出血については血管塞栓術の適応を考慮する。

その他、補助的な止血治療薬として、トラネキサム酸、イプシロンアミノカプロン酸などの抗線溶剤、カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム、ビタミン C などの血管増強剤なども使用（併用）可能であるが、重篤な出血に対する効果は限定的である。

## 7. VWD とは関連のない疾患・症状で搬送された場合

VWD 症例が VWD とは関連のない疾患・症状で搬送された場合、出血症状がなく、観血的処置も不要であれば、搬送の原因となった疾患の治療を通常通り実施すれば良い。ただし、血栓性疾患を合併した場合の抗血栓療法（抗血小板療法および抗凝固療法）の実施に関しては、出血傾向を増悪させる可能性がある。抗血栓療法の実施にあたっては、VWD の治療を行っている主治医または専門家と調整の上、抗血栓療法実施の可否や薬剤の投与量、および抗血栓療法中の VWD の治療方針を決定する必要がある。

## 8. 医療費助成制度

VWD には、治療の経済的負担を軽減するための医療費助成制度（小児慢性特定疾病医療費助成制度または先天性血液凝固因子障害等治療研究事業）があり、これらの制度を利用することによって自己負担額は実質無料となる。各制度を利用するには申請が必要なため、早めに医療ソーシャルワーカー (MSW) などに相談しておく必要がある。

## 9. 参考文献

- 1) 日笠 聡, 他. von Willebrand 病の診療ガイドライン 2021 年版. 日本血栓止血学会誌 32 巻 4 号 Page413-481, 2021.
- 2) 日笠 聡, 他. von Willebrand 病の診療ガイドライン 2021 年版 修正 2022 年 2 月. 日本血栓止血学会誌 33 巻 3 号 Page372-374, 2022.