

〔原 著〕

後天性 von Willebrand症候群における出血機序  
およびその発生原因の検討

家子 正裕, 安河内 太郎\*, 河野 通史\*\*, 能登谷 京\*\*,  
垂水 隆志\*\*\*, 沢田 賢一\*\*\*, 小池 隆夫\*\*\*

北海道医療大学歯学部内科, \*北海道医療大学医科学研究センター,  
\*\*市立札幌病院免疫血液内科, \*\*\*北海道大学医学部第二内科

Study on the mechanism of bleeding in  
acquired von Willebrand syndrome

Masahiro IEKO, Taro YASUKOUCHI\*, Michifumi KOHNO\*\*, Atsushi NOTOYA\*\*,  
Takashi TARUMI\*\*\*, Ken-ichi SAWADA\*\*\* and Takao KOIKE\*\*\*

Department of Internal Medicine,  
\*Institute of Medical Science, Health Science  
University of Hokkaido, Toubetsu, Ishikari-gun,  
\*\*Department of Clinical Hematology and Immunology, Sapporo City General Hospital,  
\*\*\*Second Department of Internal Medicine, Hokkaido  
University School of Medicine, Sapporo, Japan.

(Chief: Masahiro IEKO)

**Abstract**

The mechanism of bleeding in acquired von Willebrand syndrome (a-vWS), which is associated with several kinds of disorders, is not established. This report investigated the pathogenesis of a-vWS associated with essential thrombocythemia (ET) and systemic lupus erythematosus (SLE). Bleeding times lengthened in 6 of 8 patients with ET; the ristocetin cofactor activity (RCof) decreased in 6 other patients, while von Willebrand factor (vWF) large multimers decreased in all patients. In three cases these abnormalities improved after platelet counts decreased following administration of busulfan. The decrease of vWF large multimers correlated with the platelet counts, but not with the plasma concentration of plasmin or elastase.

In a case of SLE, plasma from an untreated period inhibited the RCof of normal plasma, suggesting that the patient plasma contained an inhibitor to vWF activity. The inhibited RCof fraction was purified with sephacryl S-300 gel filtration, DEAE sephacel column chromatography, and Mono Q column chromatography, and the molecular weight shown SDS-PAGE was

受付: 平成9年10月13日

about 1000kd. Electrophoresis with anti-human IgA antibody confirmed this fraction to contain IgA. The RCof activity improved with the addition of anti-human IgA antibody to the patient plasma.

This study shows the possibility that anti-vWF IgA type autoantibody or the decrease of vWF large multimers associated with the increase in platelets may cause a-vWS.

**Key words :** Von Willebrand factor, Acquired von Willebrand syndrome, Essential thrombocythemia, Systemic lupus erythematosus.

### はじめに

出血性素因の合併は、時に疾患の治療を左右する症状であり、早急な出血傾向の原因解明が予後を決定する。ある基礎疾患に合併して、先天性の von Willebrand病に類似した出血性素因をきたすことがあり、後天性 von Willebrand症候群 (acquired von Willebrand syndrome: a-vWS) と呼ばれる。基礎疾患としては、自己免疫性疾患、膠原病やリンパ増殖性疾患が主体であり、悪性リンパ腫、骨髄腫、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄増殖性疾患 (CMPD; 慢性骨髄性白血病、本態性血小板血性、真性多血症など) に合併する<sup>1-3)</sup>。また、固形癌に合併した症例<sup>4)</sup>や ciprofloxacin 服用<sup>5)</sup>に伴った症例が報告されている。しかしながら、その成因については未だ推測の域を出ない現状である。

我々は、止血細胞である血小板が腫瘍性に増加する本態性血小板血症 (essential thrombocythemia: ET) および血栓症を伴うことの多い全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus: SLE) に認められる出血性素因に注目し、これらの病態における血漿 von Willebrand因子 (vWF) の関与とその成因について検討した。

### 方 法

1. 採血: 採血は、1/10容の3.8%クエン酸ナトリウムを用いて行い、血漿を分離後すみやかに

-80°Cに保存した。

2. vWF測定: 抗原量 (vWF:Ag) を vWF assay Kit (IMCO社, Sweden) で、また生物活性を 4 mg/ml ristocetin溶液およびホルマリン固定血小板浮遊液 (30x10<sup>5</sup>/μl) を用いた ristocetin cofactor (RCof) 活性で求めた<sup>6)</sup>。

3. vWF multimer解析: Ruggeri & Zimmermanの方法<sup>7)</sup>に準じて0.1%SDS, 1.2%agarose gel electrophoresisで行い、酵素免疫法で染色した。また、vWF large multimer 構成比はデンストメーターで測定し、陽極より5本をsmall multimer, 次の5本をintermediate, それより陰極よりをlarge multimer bandsとした (Fig. 1)。

4. 凝固系検査: 出血時間はDuke法で、また凝固第VIII因子活性 (VIII:C) はTestzym VIII:C kit (第一化学社) で測定した。plasmin-α2-

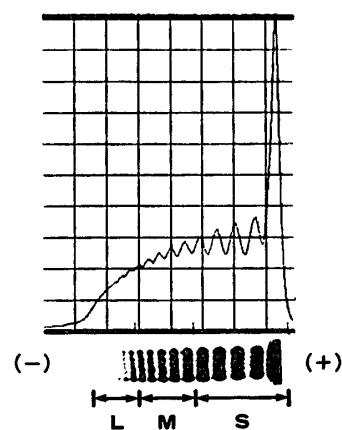


Fig. 1 Typical multimeric components of plasma von Willebrand factor analyzed by a densitometer.

antiplasmin complex (PIC) は、 $\alpha$ 2-PL complex 「テイジン」EIA kit (テイジン社) で、elastase- $\alpha$ 1-antitrypsin complex (EIC) は、PMN elastase MERCK Immunoassay (MERCK社, Frankfurt, Germany) を用いて測定した。

5. vWF抑制因子の部分精製：患者治療前血漿をRcof活性を測定しながら Sephacryl S-300 (1.6x30cm, Pharmacia, Sweden) による gel filtration, DEAE sephacel column chromatography を行い、最後に Mono Q column (Pharmacia) を用いたHPLCで分離した。

6. 抑制因子の同定：最終分離分画を既存の方法に従って9%polyacrylamide gelを用いた SDS-PAGE および抗 human serum 抗体 (SIGMA 社, USA), 抗 human IgA 抗体 (SIGMA), 抗  $\alpha$ 2 macroglobulin, 抗体 (SIGMA) を用いた electrophoresis で検討した。

## (1) 本態性血小板血症における検討対象

米国 Polycythemia Vera Study Group の診断基準 (1986)<sup>8)</sup> を満たす ET 8 名 (男 2 名, 女 6 名, 平均年齢 59.3 才) を対象とした (Table 1)。診断時の対象患者の血小板数は、 $163.0 \pm 73.5 \times 10^4 / \mu\text{l}$  (mean  $\pm$  S. D.) であった。3 名の患者については出血傾向の改善目的で busulfan による治療を行い、治療前後での凝血学的変化を比較検討した。

## 結 果

### 1. 対象患者の凝血学的検査結果

A), 診断時：VIII:C および vWF:Ag は、正常範囲内であったが、Rcof 活性は 2 症例を除いて有意に減少していた。一方、vWF large multimer 構成比は、8 症例全例において低下を認めた。出血時間は  $6.8 \pm 4.5$  分と延長を認めた

Table 1 Laboratory findings of coagulation system in ET cases

a) at diagnosis

Pt	Age	Sex	WBC (/ $\mu\text{l}$ )	Plt ( $\times 10^4 / \mu\text{l}$ )	VIII:C (%)	vWF:Ag (%)	Rcof (%)	large multimer (%)	bleeding time (min.)	plt aggregation Risto.
1	32	M	20900	338.0	87	78	25	2.1	18.0	D
2	60	F	9500	214.8	148	91	40	5.5	8.5	D
3	58	F	5500	137.6	121	62	25	10.2	5.5	D
4	71	F	17200	136.8	100	125	81	10.0	6.0	N
5	61	F	10600	140.0	98	72	57	9.9	4.0	N
6	68	F	7400	96.5	105	106	22	10.6	5.5	D
7	66	F	6200	119.1	70	61	33	6.4	6.0	D
8	58	M	12100	121.5	118	91	76	8.2	2.5	N
mean $\pm$ SD			11175 $\pm$ 5075	163.0 $\pm$ 73.5	105.9 $\pm$ 22.1	85.7 $\pm$ 20.7	44.9 $\pm$ 22.1	7.9 $\pm$ 2.8	7.0 $\pm$ 4.8	
normal range			3500-9300	12-40	50-154	65-150	62-148	17.0-22.6	2-5	

b) after therapy

Pt	plt ( $\times 10^4 / \mu\text{l}$ )	vWF:Ag (%)	Rcof (%)	large multimer (%)	bleeding time (min.)
1	32.5	90	87	19.9	5.0
3	42.5	71	72	16.2	nt
4	38.3	125	83	17.9	4.0
mean	37.8	95	71	18.0	4.5
normal range	12-40	65-150	62-148	17.0-22.6	2-5

plt : platelet count  
vWF : von Willebrand factor  
Risto . : ristocetin  
Epine . : epinephrine  
N : normal  
D : decrease  
nt : not tested

が、2症例では正常範囲内であった。血小板凝集能検査では、ristocetinおよびepinephrine凝集能の低下をそれぞれ5症例に認めた (Table 1-a)。

B), 治療後: busulfanにより治療が行われた3例では、血小板数は $37.8 \pm 7.1 \times 10^4 / \mu\text{l}$ と減少し、それに伴いRCof活性, vWF large multimerの構成比も正常範囲内に回復した (Table 1-b)。

## 2. vWF large multimer構成比減少の原因についての検討

### vWF large multimer構成比と血漿protease

に関連性が認められるか否か検討した。PIC値は、 $0.8 \pm 0.2 \mu\text{l/ml}$  (正常範囲は $0.8 \mu\text{g/ml}$ 以下)、一方、EIC値は $132.6 \pm 55.1 \mu\text{g/l}$  (正常範囲:  $92.7 \pm 26.9 \mu\text{g/l}$ ) であり、それぞれvWF large multimer構成比との相関は認めなかった (Fig. 2-a, b)。また、vWF large multimer構成比は、血小板数との間に負の相関を認め (Fig. 3-a)。RCof活性との間には正の相関を認めた (Fig. 3-b)。すなわち、vWF活性は、large multimerの割合に比例し、かつ血小板数の影響を受けることが示唆された。

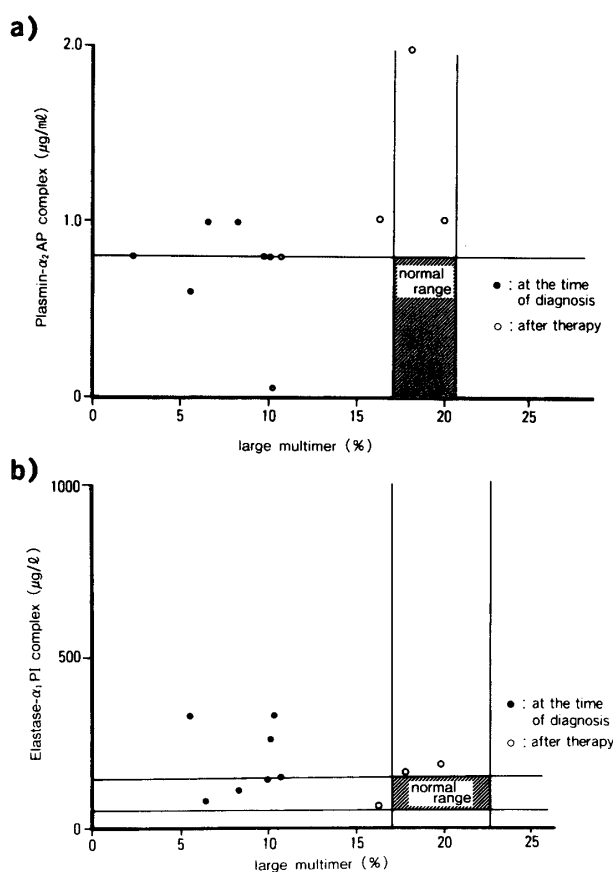


Fig. 2 Relationship between vWF large multimers and PIC, and EIC. Closed circles show values before ET therapy, and open circles are the values after the therapy. a) There is no relationship between vWF large multimers and plasmin- $\alpha_2$  antiplasmin complex(PIC). b) There is no relationship between vWF large multimers and elastase- $\alpha_1$  antitrypsin complex(EIC).

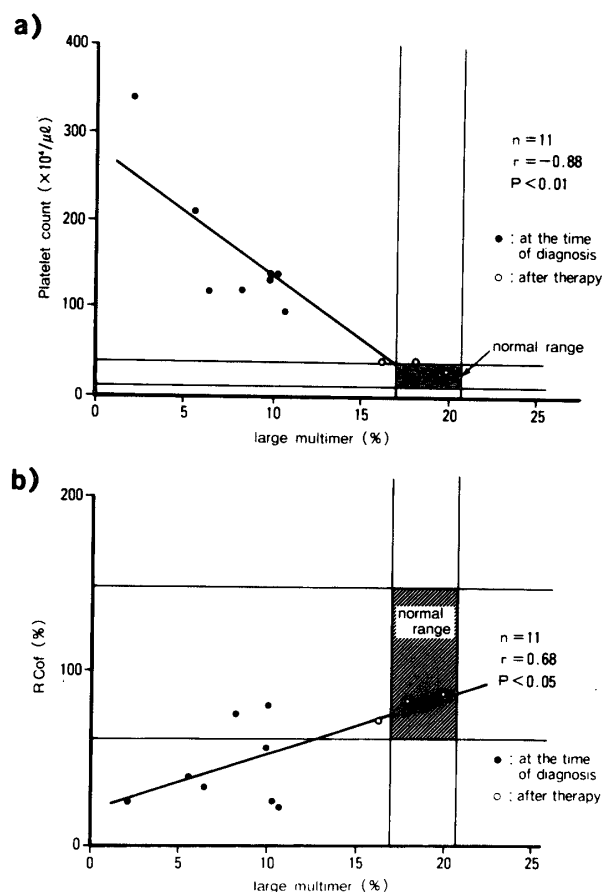


Fig. 3 Relationship between vWF large multimers and platelet counts, and RCoF activity. Closed circles show values before ET therapy, and open circles show values after the therapy. a) There was a reverse relationship between vWF large multimers and the platelet counts. b) There was a significant relationship between vWF large multimers and RCoF.

## (2) 全身性エリテマトーデスにおける検討対象

腎生検の術前検査にて出血時間の延長を指摘されたSLE患者(40才, 女性)より得られた出血性素因出現時の血漿およびSLE治療後の血漿をサンプルとした。

### 結 果

#### 1. 対象の凝血学的検査所見

凝固線溶検査所見をTable 2に示す。出血時間は12分と延長していたが、血小板のristocetin凝集が著しく低下している以外は凝固系検査に異常を認めなかった。vWFの活性(RCof)は著しく低下しており、抗原量(vWF:Ag)との間に解離を認めた。またlarge multimerの構成比は健常人と比べむしろ若干の増加していた。本例

に対しプレドニンによる治療を行いSLEの活動性が消失した時点では、これらの凝血学的異常は改善していた(Table 2)。

#### 2. RCof mixing test

患者血漿を健常人プール血漿を一定の割合で混和し、そのRCof活性を測定した。患者血漿を少量添加することでRCofは著しい低下を示し、患者血漿中にRCof活性の抑制因子が存在する可能性を示唆した(Fig. 4)。

#### 3. vWF活性抑制因子の部分精製

A), Sephacryl S-300によるゲルろ過: 患者血漿200 $\mu$ lをSephacryl S-300でゲルろ過した。各分画と健常人プール血漿を混和しRCof活性を測定した(Fig. 5-a)。患者血漿自体がvWFを含むため、各分画とTris buffer salineとの混合液のRCofを測定し(Fig. 5-b), RCof抑制因子活性を(a)-(b)で求めた。分画19-22にRCof抑制活性

Table 2 Coagulation data in an SLE case

<i>(on admission)</i>			
Bleeding time	12 min.		
Clotting time	6.5 min.		
platelet count	26.3x10 <sup>4</sup> / $\mu$ l		
PT	11.9 sec.		
aPTT	31.3 sec.		
Fbg	160 mg/dl		
Plg	75%		
AT-III	76%		
$\alpha$ 2PI	168 mg/ml		
$\alpha$ 2M	156 mg/ml		
platelet adhesion	31.2%		
Platelet aggregation			
	<i>on admission</i>	<i>after treatment</i>	<i>normal range</i>
Epinephrine (1 $\mu$ M)	56	67	65-150%
ADP (10 $\mu$ M)	62	66	62-148%
Ristocetin (0.6mg/ml)	0	4	0-10%
(1.0mg/ml)	0	73	55-125%
(1.4mg/ml)	65	...	60-160%
von Willebrand factor			
	<i>on admission</i>	<i>after tretment</i>	<i>normal range</i>
vWF:Ag	188	90	65-150%
RCof	43	100	62-148%
VIII:C	142	128	51-154%
% of large multimer	24.4	20.6	17.0-22.6%

を認めた (Fig. 5-c)。

B), DEAE Sephacel column chromatography: gel filtration で得られた分画を透析処理後, DEAE Sephacel column に apply し, 0.4M

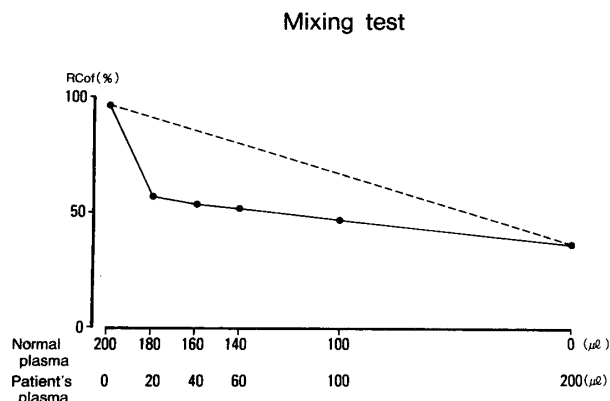


Fig. 4 Mixing test on RCoF in an SLE case. The RCoF of normal plasma was strongly inhibited by the addition of 1/9 volume of patient plasma.

**Gel filtration with Sephacryl S-300**

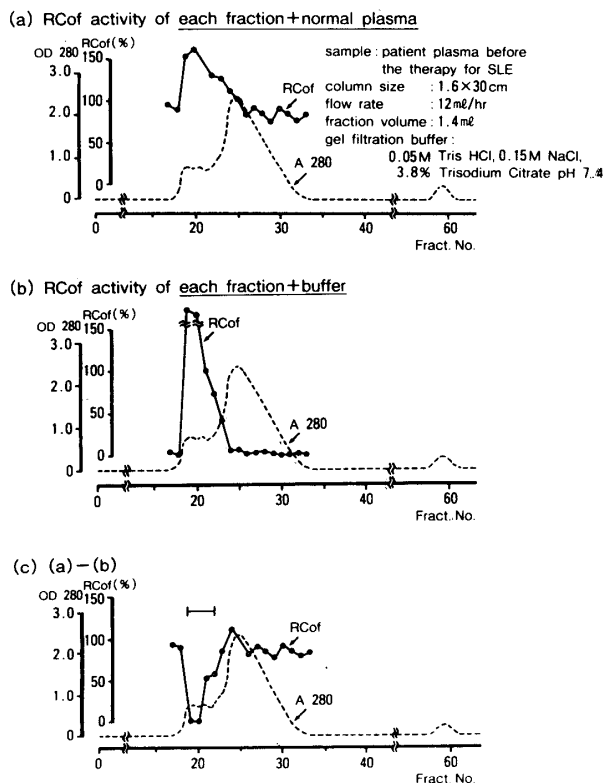


Fig. 5 Gel filtration with sephacryl S-300. a) RCoF when each fraction from the gel filtration was mixed with normal plasma. b) RCoF when each fraction from the gel filtration was mixed with buffer. c) Inhibitory activity of RCoF obtained by subtracting b) from a).

**DEAE Sephacel chromatography**

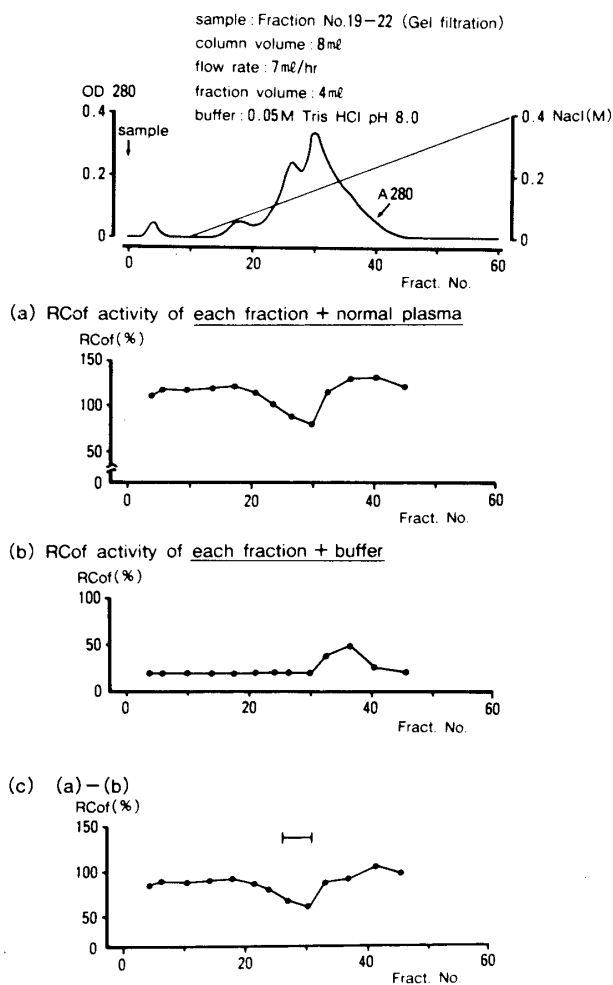


Fig. 6 DEAE sephacel column chromatography. Inhibitory activity on RCoF, show in c), obtained by subtracting b) from a), like in Fig. 5.

**HPLC with Mono Q**

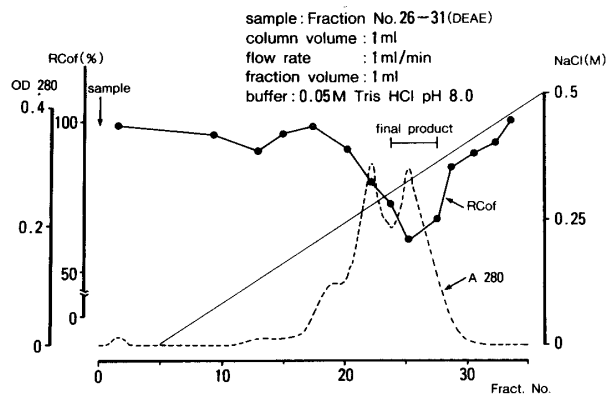


Fig. 7 Mono Q column chromatography with HPLC. Fraction 23-27 performed the inhibition of RCoF.

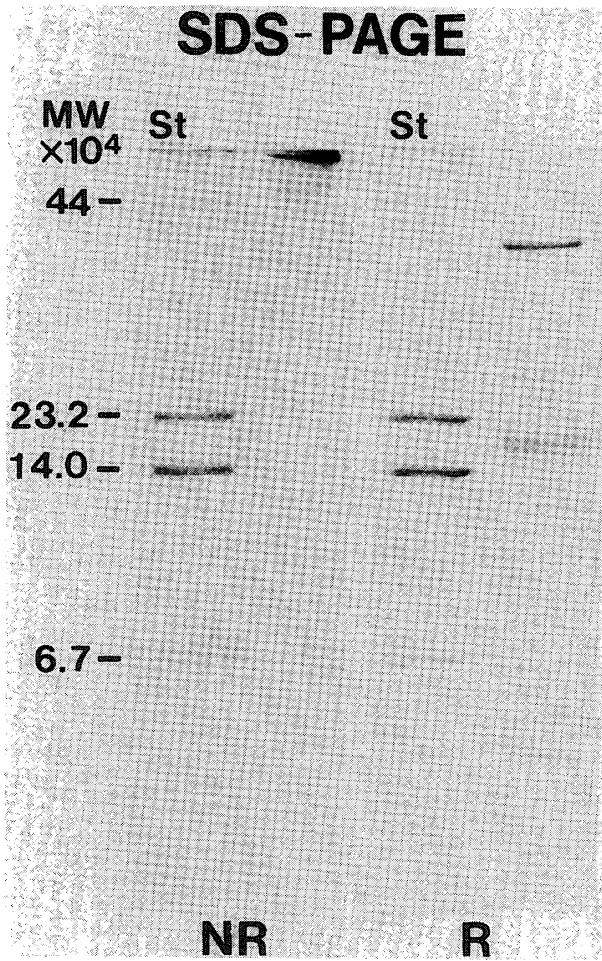


Fig. 8 SDS-PAGE of the final product. R: reduced sample, NR: sample not reduced.

NaClで溶出した。各分画を健常人プール血漿 (Fig. 6-a) およびbuffer (Fig. 6-b) と混和しRCof活性を測定した。A)と同様にしてRCof抑制活性を求めた。分画26-31にRCof抑制活性を認めた (Fig. 6-c)。

C), Mono Qを用いたHPLC: B)で得られた分画を透析処理後, Mono Q columnにapplyし, 0-0.5M NaClで溶出した分画についてRCof抑制活性を求めたところ, 分画23-27にRCof抑制

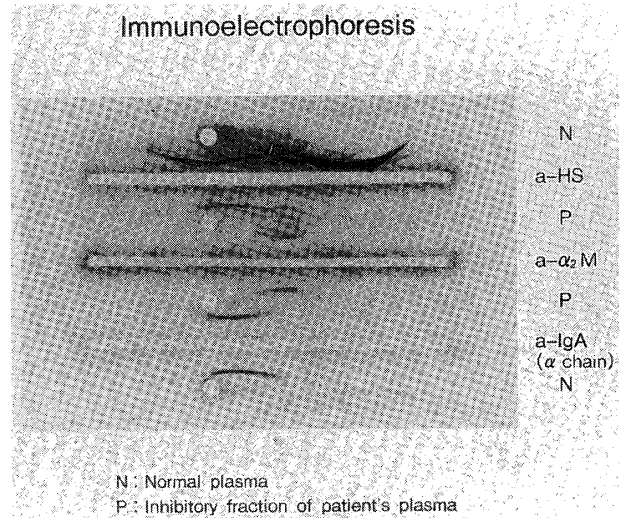


Fig. 9 Electrophoresis of the final product. a-HS: anti-normal human serum antibody; a- $\alpha$ 2M: anti-human  $\alpha$ 2 macroglobulin antibody; a-IgA: anti-human IgA antibody.

活性を認め, 最終分画として得た (Fig. 7)。

### 3. RCof抑制因子の同定

最終分画をCentriprep 30 (Amicon, USA) で濃縮後, SDS-PAGEおよび免疫電気泳動で確認した。非還元サンプルを用いたSDS-PAGEでは約800kDに, また還元サンプルでは約45, 50, 190および380Kdにバンドを認めた (Fig. 8)。抗ヒト $\alpha$ 2-macroglobulin ( $\alpha$ 2-M)抗体, および抗ヒトIgA抗体を用いた免疫電気泳動では両者共の沈降線を認め (Fig. 9), 分画中には $\alpha$ 2-MおよびIgAが含まれることが証明された。そこで抗ヒトIgA抗体および抗ヒト $\alpha$ 2M抗体 (50 $\mu$ l, 0.1  $\mu$ g/ml) を患者血漿に添加しRCof活性を測定したところ, 抗IgA抗体の添加で患者血漿の持つRCof抑制活性は消失した (Table 3)。以上より, 本患者におけるvWF活性の抑制因子は, vWFに対するIgA抗体によると思われる。

Table 3 Effect of a-IgA Ab and a- $\alpha$ 2M Ab on the inhibition of RCof

RCof (%)	buffer	a-IgA Ab	a- $\alpha$ 2M Ab
patient plasma	41.1 $\pm$ 10.2	95.0 $\pm$ 12.7	45.4 $\pm$ 9.9
normal control	109.5 $\pm$ 16.1	103.3 $\pm$ 22.5	103.8 $\pm$ 11.4

(n=4, mean $\pm$ SD)

## 考 察

a-vWSの発生機序は不明な点が多いが、予想される成因而として、1) 血中にvWFに対する抗体が存在する場合、2) 免疫複合体を形成することによりvWFがclearanceされる場合、3) 異常細胞が表面にvWFを吸着する場合<sup>9)</sup>、4) vWFの産生または放出が障害される場合、5) なんらかの原因で血中に放出されたproteaseが血漿vWF、とくにlarge multimer構造を障害する場合などが考えられる<sup>10)</sup>。本検討で、proteaseによる障害およびvWFに対する抗体による障害の可能性を証明し得た。

ETの多くは無症状であるが、出血傾向は比較的頻度の高い合併症とされ、18-32%に認められるとの報告<sup>11)</sup>がある。その原因のひとつとしてa-vWSの合併が考えられている。そこで我々は、ET症例に合併するa-vWSをvWF large multimer構成比の低下と考え、その成因而について検討した。直接的な機序としてplasmin, elastaseなどのproteaseの関与が考えられるが、現在のところ詳細は不明である。Jelenskaら<sup>12)</sup>により、in vitroでの実験で、ヒト好中球elastaseがvWFのmultimerを分解したとする報告がなされた。すなわちFactor VIII/vWF濃縮製剤とヒト好中球elastaseを混和するとelastase濃度依存性かつincubation時間依存性にlarge multimerの低下を認めたと報告している。我々の検討ではEIC増加を認め、血漿elastaseの関与を疑わせた。しかし、vWF large multimer構成比は血中PICのみならず血中EICとも有意な相関を証明することはできず、large multimerの減少の原因は特定できなかった。血中においては $\alpha$ 1-ATなどelastase inhibitorは十分に存在しており、in vitroで示された様にvWF large multimerに対するelastaseの直接的作用が、in vivoでも同様に起きているか否かは疑問の残るところである。

Tatewakiら<sup>13)</sup>は慢性骨髄性白血病(CML)症例について検討し、我々と同様にplasminやelastaseがlarge multimer構成比の減少に有意な相関を示さない事を報告している。ET患者における血漿vWF large multimerの減少は、Fabrisら<sup>14)</sup>によると13例中9例(69%)で認めたとしている。我々の検討では全例でlarge multimerの減少を認め、その構成比は血小板数と逆相関を示した。Tatewakiら<sup>13)</sup>も同様の結果を得ており、血小板の増加がvWF multimerに影響していることが示唆されるが、どのような機序でlarge multimerが減少するのかわからない。我々の検討から推測すれば、血小板の増多を来すCMPDは、すべてa-vWSを合併する可能性があると言える。

一方、vWF活性阻止抗体によるa-vWSも比較的多く報告されているが、大部分はIgGクラスの抗体であり<sup>15-18)</sup>、検索しえた範囲ではIgA抗体によるものは本例を含めて3症例<sup>19,20)</sup>であった。分子量22KdのvWFは血中では分子量約0.8-20 $\times$ 10<sup>3</sup>Kdのポリマーを形成しており、もっともvWF活性の強い部分は、そのlarge componentである。またIgAもポリマーを形成しやすいことより、IgAは確実にvWF活性を阻害する阻止抗体となりえる可能性があると思われた。患者の治療前血漿のvWF large multimerはむしろ増加を認めていた。これは膠原病の活動性の増加に伴う血管炎により血管内皮細胞からvWFが血中に放出されたため<sup>21)</sup>と思われる。増加したvWFは免疫活性の高まっている患者体内で抗原刺激となり、本症例ではIgAタイプの抗体が産生されたものと推測できる。

a-vWSの治療はまず基礎疾患の治療であり、基礎疾患の改善と共にa-vWSの成因而も消失することは、我々の検討でも確認された。それ以外に、緊急手術時において1-deamino-8-D-arginine vasopressin (DDAVP)を用いて一時的なa-vWSの治療に成功した報告もある<sup>22)</sup>。



DDAVPの経鼻および静脈内投与により、血管内細胞よりvWFが多量に放出される<sup>23)</sup>ことは証明されており、一時的に抗vWF抗体を上回るものと推察されている。また、多発性骨髄腫に伴った症例で、Immunoglobulinの大量投与が効果的だったとする報告もある<sup>24)</sup>。しかしながら根治療法ではなく、やはり基礎疾患の治療を優先すべきであろう。

我々が示した症例はa-vWSの一部であり、その発生機序も様々である。種々の疾患で出血性素因を示した際には、a-vWSの合併を念頭において血漿vWFの詳細な検討をすべきである。

### 参考文献

1. Simone JV, Cornet JA, Abildgaard CF: Acquired von Willebrand's syndrome in systemic lupus erythematosus. *Blood*, 31: 806-812, 1964.
2. 家子正裕, 佐藤典宏, 桜間照喜, 藤間祐紀, 半田洋, 藤江禎二, 佐藤雅寛男, 安河内太郎, 中川昌一: 門脈圧亢進症で発症し, 摘脾後, 後天性von Willebrand症候群を伴う本態性血小板血症が明らかとなった1例. *臨床血液*, 31: 831-836, 1990.
3. Gaspy JA: Hemostatic abnormalities in multiple myeloma and related disorders. *Hematol Oncol Clin North Am*, 6: 1301-1314, 1992.
4. Scott JP, Montgomery RR, Tubergen DG, Hays T: Acquired von Willebrand's disease in association with Wilm's tumor: Regression following treatment. *Blood*, 58: 96-100, 1981.
5. Castaman G, Lattuada A, Mannucci PM, Rodeghiero F: Characterization of two cases of acquired von Willebrand syndrome with ciprofloxacin: evidence for heightened proteolysis of von Willebrand factor. *Am J Hematol*, 49: 83-86, 1995.
6. 吉岡章: von Willebrand因子活性測定法. 藤巻道男ほか編集. *実践止血凝固学*, pp145-147, 医歯薬出版, 東京, 1980.
7. Ruggeri ZM, Zimmerman TS: The complex multimeric composition of factor VIII/ von Willebrand factor. *Blood*, 57: 1140-1143, 1980.
8. Nurphy S, Iland H, Rosenthal D, Laszlo J: Essential thrombocythemia: An interim report from the polycythemia vara group. *Sem Hematol*, 23: 177-182, 1986.
9. Scrobhaci ML, Daniel MT, Levy Y, Marolleau JP, Brouet JC: Expression of Gplb on plasma cells in a patient with monoclonal IgG and acquired von Willebrand disease. *Br J Haematol*, 84: 471-475, 1993.
10. 高橋芳右: 後天性von Willebrand症候群. 高橋芳右著, von Willebrand病の病態とDDAVPの止血効果, pp80-93, 協和企画通信, 東京, 1985.
11. Fenaux P, Simon M, Cauliar MT, Lue Lai J, Goudemand J, Bauters F: Clinical course of essential thrombocythemia in 147 cases. *Cancer*, 66: 549-556, 1990.
12. Jelenska M, Bykowska W, KopecM, VighZ, Scharrerl, Breddin K: Effects of human elastase on von Willebrand factor in highly purified factor VIII concentrate and in cryoprecipitate. *Thrombos Res*, 59: 295-307, 1990.
13. Tatewaki W, Takahashi H, Hanano M, Shibata A: Multimeric composition of plasma von Willebrand factor in chronic myelocytic leukemia. *Thrombos Res*, 52: 23-32, 1988.
14. Fabris F, Casonata A, Del Den MG, De Marco L, Girolami A: Abnormalities of von Willebrand factor in myeloproliferative disorders; a relationship with bleeding diathesis. *Br J Haematol*, 63: 75-83, 1986.
15. Gazengel C, Prieur AM, Jacques C, Buriot D, Nedellec J, Jasso F: Antibody-induced von Willebrand syndrome: Inhibition of VIIIvWf and VIII Ag with sparing of VIII AHF by the autoantibody. *Am J Hematol*, 5: 355-363, 1978.
16. Brody JI, Haidar ME, Rossman RE: A hemorrhagic syndrome in Waldenström's macroglobulinemia secondary to immunoadsorption of factor VIII. *New Engl J Med*, 22: 408-410, 1979.
17. Marurier C, Parquet-Germez A, Descamps J, Bauters F, Goudemand M: Acquired von Willebrand's syndrome in the course of Waldenström's disease. *Thrombos Haemostas*, 44: 115-118, 1980.
18. Sampson BM, Greaves M, Malia RG, Preston FE: Acquired von Willebrand's disease: Demonstration of a circulating inhibitor to the factor VIII complex in four cases. *Br J Haematol*, 54: 233-244, 1983.

19. Wautier JL, Levy-Tolendano S, Caen JP: Acquired von Willebrand's syndrome and thrombopathy in a patient with chronic lymphocytic leukemia. *Scand J Haematol*, 16:128-134, 1976.
20. 高井 豊, 古谷祐道, 姫井 成, 林 久智: 後天性 von Willebrand症候群の1例に見られたIgA RIPA インヒビターについて. *臨床血液*, 30: 2183-2188, 1989.
21. 佐川 昭, 家子正裕, 向井正也, 藤咲 淳, 沢田 賢一, 中川昌一: 血管炎における血漿凝固線溶系因子の測定, 厚生省特定疾患難治性血管炎調査研究班1991年度報告書, 139-141, 1991.
22. Mannucci PM, Lombardi R, Bader R, Horellou MH, Finazzi G, Besana C, Conard J, Samama M: Studies of the pathophysiology of acquired von Willebrand's disease in seven patients with lymphoproliferative disorders or benign monoclonal gammopathies. *Blood*, 64: 614-621, 1984.
23. Cash JD, Gader AMA, de Costa J: Release of plasminogen activator and factor VIII in response to LVP, AVP, dDAVP, angiotensin II and oxytocin in man. *Br J Haematol*, 27: 363-364, 1974.
24. Castaman G, Tosseto A, Rodeghiero F: Effectiveness of high-dose intravenous immunoglobulin in a case of acquired von Willebrand syndrome with chronic melena not responsive to desmopressin and factor VIII concentrate. *Am J Hematol*, 41: 132-136, 1992.