

---

# 血液凝固因子製剤 文献情報

---

NO.45

平成19年6月

## 目 次

896. Association of acquired von Willebrand syndrome with AL amyloidosis.
897. Acquired von Willebrand syndrome: an update.
898. Osteoporosis in young haemophiliacs from western India.
899. In vitro reactivity of factor VIII inhibitors with von Willebrand factor in different commercial factor VIII concentrates.
900. Is the activated partial thromboplastin time suitable to screen for von Willebrand factor deficiencies?
901. Factor VIIa analogue (V158D/E296V/M298Q-FVIIa) normalises clot formation in whole blood from patients with severe haemophilia A.
902. Progression to end-stage liver disease in patients with inherited bleeding disorders and hepatitis C: an international, multicenter cohort study.
903. The use of recombinant activated factor VII in the circumcision operation in the case of a congenital factor VII deficiency.
904. Modern management of haemophilic arthropathy.
905. Evaluation of a new turbidimetric assay for von Willebrand factor activity useful in the general screening of von Willebrand disease.
906. Experience with recombinant-activated factor VII in 30 patients with congenital factor VII deficiency.

(裏面紙に続く)

(財)血液製剤調査機構  
血液凝固因子製剤委員会

編集：血液凝固因子製剤委員会  
血液凝固因子製剤文献情報研究班  
班長 金沢大学医学部附属病院  
高密度無菌治療部 朝倉英策

発行：財団法人血液製剤調査機構・血液凝固因子製剤委員会  
〒105-0011 東京都港区芝公園2-3-3 寺田ビル 5階  
TEL 03(3438)4305, FAX 03(3437)4810

タイトル： Association of acquired von Willebrand syndrome with AL amyloidosis.

---

著者名： Kos CA, Ward JE, Seldin DC, et al.

---

雑誌名： Am J Hematol 82: 363-367, 2007.

---

### 【要旨】

後天性にvon Willebrand因子（VWF）活性が低下する疾患を、後天性von Willebrand症候群（AVWS）と称している。AVWSは成人にみられる稀な出血性素因であり、先天性von Willebrand病と類似した臨床症状を呈する。基礎疾患としては、種々の自己免疫性疾患、リンパ増殖性疾患、骨髄増殖性疾患などが知られている。

著者らは、ALアミロイドーシスに合併したAVWSの4症例について報告している。これらの症例は、出血の家族歴も既往歴もみられなかったが、皮下出血、粘膜出血、胃腸出血がみられるようになった。アミロイドーシス症例では第X因子が低下しうることが知られているが、本症例では第X因子を含め凝固因子活性の低下はみられなかった。ただし、3/4症例ではAPTTが延長していた。

VWF抗原は正常であったが、VWFリストセチンコファクター活性（VWF:RC<sub>0</sub>）は低下していた。2/4症例では、高分子量VWFの低下所見がみられた。2症例において、高用量メルファラン点滴静注&自己幹細胞移植治療（HDM/SCT）が行われ、寛解状態となった。この2症例では、出血傾向は改善し、凝血的検査は正常化し、血液学的病態とAVWS病態との関連が明らかであった。以上、アミロイドーシス患者において出血傾向がみられた場合、凝固因子活性が正常であればAVWSを疑うべきと考えられた。

---

# 897

---

タイトル： Acquired von Willebrand syndrome: an update.

---

著者名： Franchini M, Lippi G.

---

雑誌名： Am J Hematol 82: 368-375, 2007.

---

**【要旨】**

後天性von Willebrand病（AVWD）は、臨床検査所見上は先天性von Willebrand病（VWD）と類似した、稀な出血性素因である。しかし、先天性VWDとは異なり、出血の既往歴や家族歴がなくとも発症する。AVWDは、種々の基礎疾患において発症しうるが、リンパ増殖性疾患、骨髄増殖性疾患、心血管疾患において最も発症しやすい。この総説では、最近の文献的解析に基づいて、AVWDの病態、臨床所見、検査所見、治療について論じられている。

---

タイトル：Osteoporosis in young haemophiliacs from western India.

---

著者名：Nair AP, Jijina F, Nema M, et al.

---

雑誌名：Am J Hematol 82: 453-457, 2007.

---

**【要旨】**

重症血友病患者における関節症や関節変形は、日常生活に制限をきたし、骨粗鬆症をきたしやすくする要因となりうる。その結果として、軽い外傷によっても骨折をきたしやすくなる懸念がある。著者らは、血友病患者における骨粗鬆症の頻度、血友病性関節症とADL制限との関連について検討している。対象は、重症血友病患者50例（血友病A 42例、血友病B 8例：20～50才）で、骨粗鬆症はbone mass density（BMD）（DEXAスキャン法による）で評価した。四肢大関節の関節障害の程度も評価された。腰椎および左臀部のBMD（gms/cm<sup>2</sup>）値は、血友病患者ではコントロール健常人と比較して有意に低値であった（腰椎0.825 vs. 0.939、臀部0.725 vs. 0.938；ともにp<0.001）。骨粗鬆症の頻度は、血友病患者で有意に高頻度であった。また、骨折の頻度も血友病患者で有意に高頻度であった（12% vs. 0%）。関節障害の程度と臀部BMDの間には正相関がみられた（腰椎BMDとの間には相関関係はみられなかった）。HCVの病状とBMDの間には相関はみられなかった。このように、重症血友病患者における骨粗鬆症は深刻な問題と考えられた。以上、重症血友病患者においては早期からの骨密度の評価および骨粗鬆症治療が推奨されるべきと考えられた。

---

タイトル： In vitro reactivity of factor VIII inhibitors with von Willebrand factor in different commercial factor VIII concentrates.

---

著者名： Tagariello G, Zanotto D, Salviato R, et al.

---

雑誌名： Am J Hematol 82: 460-462, 2007.

---

**【要旨】**

血友病A患者に対して第VIII因子濃縮製剤による治療を行うと、第VIII因子インヒビターが出現しうることが知られているが、製剤によって抗原性の強さが異なる可能性がある。著者らは、von Willebrand因子（VWF）含有量のそれぞれ異なる第VIII因子濃縮製剤を使用して、第VIII因子インヒビターと製剤中の第VIII因子との反応性について検討している。血友病A 18症例の血漿から取り出した第VIII因子インヒビターと、VWF含有量の異なる3種類の製剤中の第VIII因子との反応性で評価している。この結果、VWF含有量の多い第VIII因子濃縮製剤ほど、第VIII因子インヒビターによる阻害を受けにくいことが明らかとなった。

---

# 900

---

タイトル： Is the activated partial thromboplastin time suitable to screen for von Willebrand factor deficiencies?

---

著者名： Lippi G, Franchini M, Guidi GC, et al.

---

雑誌名： Blood Coagul Fibrinolysis 18: 361-364, 2007.

---

### 【要旨】

von Willebrand因子 (vWF) 欠乏症の診断方法は、個々の施設に任されているのが現状である。過剰な術前検査は推奨されないものの、APTTはいくつかの疾患をスクリーニングするのに有用である可能性がある。APTTによるvWF欠乏症の抽出に関する感受性を検討するため、連続した術前検査症例204例について、APTT、vWF抗原量、ループスアンチコアグラント (LA)、トロンビン時間 (TT) を測定した。37名はvWF欠乏以外の凝固異常症と診断され、本検討から除外した。残り167名中11名で、vWF欠乏症と診断された。

APTTは、vWF抗原量と有意の相関関係を認め、ROC解析では0.982と良好な結果が得られた。APTTの上限1.17をcut offとした場合、感受性、特異性はおのおの100%、85%であり、陰性適中率と陽性適中率はそれぞれ100%、31%であった。以上の結果より、APTTは、vWF欠乏状態を抽出するためにきわめて優れた診断感受性を有するとともに、満足な特異度を示す検査であると考えられた。

---

タイトル：Factor VIIa analogue (V158D/E296V/M298Q-FVIIa) normalises clot formation in whole blood from patients with severe haemophilia A.

---

著者名：Sorensen B, Persson E, Ingreslev J.

---

雑誌名：Br J Haematol 137: 158-165, 2007.

---

**【要旨】**

遺伝子組換え活性型凝固第VII因子製剤（rFVIIa, NovoSeven）と遺伝子組換え変異型活性型凝固第VII因子（V158D/E296V/M298Q-FVIIa, NN1731）の凝血的有効性を比較した。重症血友病A症例14例および第VIII因子インヒビター症例2例の新鮮全血（WB）を用い、rFVIIa、NN1731を添加してin vitroの検討を行った。健常男性14例を対照とした。動的凝固活性に関する検討を行うために、少量の組織因子（TF）をactivatorとして添加し、thromboelastography（TEG）を用いて測定した。全血凝固塊の安定性は、TFと組織プラスミノゲンアクチベータを添加してTEGで評価した。その結果、NN1731はrFVIIaよりもclotting time（CT）を著しく短縮した。また、今回使用した用量のNN1731は、血友病症例のCTも短縮させた（健常男性よりも短縮）。NN1731は、血友病症例のmaximum velocity（MaxVel）も亢進させ、健常男性と区別がつかないレベルとなった。さらに血栓の安定性に関しても、NN1731の方がrFVIIaより優れていた。以上のin vitroの検討結果より、NN1731はrFVIIaと比較して、線溶活性化の有無に関わらず、重症血友病Aに対して好ましい止血能を有するものと考えられた。

---

タイトル： Progression to end-stage liver disease in patients with inherited bleeding disorders and hepatitis C: an international, multicenter cohort study.

---

著者名： Dirk Posthouwer, Michael Makris, Eveline P. Mauser-Bunschoten, et al.

---

雑誌名： Blood 109: 3667-3671, 2007.

---

### 【要旨】

1990年以前、先天性出血性素因のある多くの患者がC型肝炎ウイルス（HCV）に感染した。著者らは、慢性C型肝炎の血友病患者が終末期の肝障害（ESLD）に陥るリスクについて検討した。対象は1961年から1990年の間にHCVに感染した患者で、2005年8月まで追跡調査を行った。抗HCV抗体が陽性であった847名のうち、160名（19%）でHCVは自然治癒し、687名（81%）は慢性C型肝炎へと移行した。HIVとの重複感染は210名に認められた。感染から35年後のESLDの累積発生数はHIV陰性者で11.5%（95%CI, 8.2-14.8%;  $P < 0.001$ ）、HIVとの重複感染者で35.1%（95%CI, 29.2-41.0%;  $P < 0.001$ ）であった。HIV重複感染（ハザード比13.8; 95%CI, 7.5-25.3）、感染時の年齢が高いこと（ハザード比10年につき2.3; 95%CI, 2.0-2.8）、飲酒（ハザード比4.9; 95%CI, 2.5-9.6）、HCV 遺伝子型が1であること（ハザード比2.2; 95%CI, 1.1-4.2）がそれぞれESLDの独立した危険因子であった。先天性出血性素因の患者では、HCV感染期間が長期に及ぶほどESLDへと進展するリスクが高まった。以上の結果より、ESLDが急速に進展する危険因子としては飲酒、HIV重複感染、感染時の年齢が高いこと、HCV遺伝子型が1であることが明らかとなった。

---

# 903

---

タイトル： The use of recombinant activated factor VII in the circumcision operation in the case of a congenital factor VII deficiency.

---

著者名： Canatan D, Eren E, Savas C, et al.

---

雑誌名： Blood Coagul Fibrinolysis 18: 375-376, 2007.

---

**【要旨】**

先天性第VII因子欠損症は、稀な常染色体劣性遺伝による出血素因であり、手術は通常大量出血の原因となる。著者らは、先天性第VII因子欠損症で、遺伝子組換え活性型第VII因子製剤（rFVIIa）（ノボセブン）による止血管理を受けながら割礼術が行われた症例についての報告を行っている。症例は、8歳の男児で、第VII因子活性は4%と中等度低下していた。rFVIIaは、20  $\mu$ g/kgの用量で投与され、術後2、4、6、9、12、15、18、21、24時間に、同用量がくり返し投与され、有効かつ安全であった。以上、先天性第VII因子欠損症の症例であっても、rFVIIaを用いれば安全に割礼術を行えるものと考えられた。

---

タイトル： Modern management of haemophilic arthropathy.

---

著者名： Raffini L, Manno C.

---

雑誌名： Br J Haematol 136: 777-787, 2007.

---

**【要旨】**

現在血友病患者に対して使用される凝固因子濃縮製剤は、ウイルス不活化処理がなされていたり、遺伝子組換え技術により製造されていたりしており、製剤由来のウイルス感染症の問題はなくなったと考えられる。現在の血友病治療の問題点は、関節腔内への出血の繰り返しによって発症する関節症であろう。出血を予防するために凝固因子濃縮製剤を定期的に投与することにより血友病性関節症の発症をある程度は抑制することができるものの、関節腔内への出血を繰り返すことにより不可逆的な滑膜炎をおこしたり、定期的な製剤投与にもかかわらず関節症が進行することもある。また、血友病性関節症に対して外科手術を行うことにより、痛みを軽減させたり出血のエピソードを減らすことは可能である。高力価のインヒビターを有する血友病患者では関節症を発症するリスクが高くなるが、関節手術が必要になった場合には、大変に大きな治療挑戦になると言えよう。

---

# 905

---

タイトル： Evaluation of a new turbidimetric assay for von Willebrand factor activity useful in the general screening of von Willebrand disease.

---

著者名： Pinol M, Sales M, Federici AB, et al.

---

雑誌名： Haematologica 92: 712-713, 2007.

---

**【要旨】**

著者らはvon Willebrand病（VWD）のスクリーニング目的用として、新しい測定系であるHemos IL VWF Activity on ACL-Futuraの検討を行っている。この新しい測定系の検討用として、健常人および既にVWDと診断されている患者の検体を対象に、盲見的な評価を行った。その結果、この測定系は、従来の方法と比較して、VWDのスクリーニング用として同等の感度を有するものと考えられた。

---

タイトル： Experience with recombinant-activated factor VII in 30 patients with congenital factor VII deficiency.

---

著者名： Brenner B, Wiis J.

---

雑誌名： Hematology 12: 55-62, 2007.

---

### 【要旨】

遺伝子組換え活性型第VII因子製剤（rFVIIa）は、稀な出血性素因である先天性第VII因子欠損症の出血の治療や予防として有用と考えられている。世界的なインターネット登録制度であるhaemostasis.comによると、先天性第VII因子欠損症30症例に対して、rFVIIaが39回投与されている。この登録データによる解析は、臨床試験データによる解析と比較して制限はあるものの、従来のような臨床試験を行いにくい稀な疾患の治療効果を考察するには有用である。rFVIIaは、待機手術13例、血腫9例、緊急手術6例、鼻出血4例、月経2例、出産時出血2例、DIC 1例（未熟児）、皮内針の除去1例、血尿1例で用いられていた。rFVIIaが予防的に投与されたのは22/39例であった。総投与量や投与方法は様々であったが、1回投与量の中央値は13.3  $\mu$ g/kg（1.2～223.8  $\mu$ g/kg）、総投与量の中央値は38  $\mu$ g/kg（1.2～758  $\mu$ g/kg）、投与回数の中央値は3回（1～55）であった。rFVIIaはほとんどの症例において止血または出血量の著明な軽減に成功していた。2症例で合併症の報告があったが、rFVIIaとの関連性は否定されていた。以上、rFVIIaは、先天性第VII因子欠損症の止血治療または出血予防薬として有用と考えられた。

---

タイトル： Impact of plasma von Willebrand factor levels in the diagnosis of type 1 von Willebrand disease: results from a multicenter European study (MCMDM-1VWD) .

---

著者名： A. Tosetto, F. rodeghiero, I. Peake, et al.

---

雑誌名： J Thromb Haemost 5: 715-721, 2007.

---

### 【要旨】

1型von Willebrand病 (VWD) は出血傾向、遺伝性、von Willebrand因子 (VWF) の低下が診断材料となる。しかしながら、診断の際にVWF抗原 (VWF:Ag) 量やリストセチンコファクター活性 (VWF:RCo) の測定がどの程度重要かを定量的に解析した報告はない。著者らは、VWFを測定することがVWDの診断にどの程度有用であるかを検討した。HCMDM-1VWD studyから、診断基準を満たしVWF遺伝子変異が確認されVWDと診断された患者204名を対象とし、健常者1155名と、VWF:AgおよびVWF:RCoの感度、特異度、陽性診断率 (LR) を比較した。その結果、ABO式血液型がVWF量に最も影響を与える因子であるが、ABO式血液型のlower reference limitを補正してもVWF:AgおよびVWF:RCoの感度、特異度は改善されなかった。lower reference limit (2.5パーセントイル) はVWF:Ag、VWF:RCoとも47 IU/dLであり、ROCがそれぞれ0.962、0.961と、同等の診断効率を示した。40 IU/dL未満では40 IU/dL以上に比べて明らかにVWDである可能性が高い (陽性LR 95.1) が、40~60 IU/dLではVWDである可能性はわずかであった。以上、従来通りの2.5 lower percentileを用いた判定は感度、特異度ともに優れているが、VWF:AgまたはVWF:RCoが40IU/dLを下回るだけでも1型VWDを強く示唆しうると考えられた。VWF:Agを組み込んだLRプロファイルが診断の一助となるかもしれない。

---

タイトル：Treatment of acquired hemophilia A.

---

著者名：Collins PW.

---

雑誌名：J Thromb Haemost 5: 893-900, 2007.

---

### 【要旨】

後天性血友病A (AH) は凝固第VIII因子 (FVIII) に対する自己抗体が出現する自己免疫疾患であり、重篤な出血症状を示す場合がある。迅速で正確な診断、出血のコントロール、免疫抑制療法による抗体の消失を図るよう、AHの管理を行う。本総説では、止血治療と抗体に対する治療について、最近の知見を示している。

1.止血治療：(a) バイパス製剤：最近第一選択治療薬として最も使用される治療薬であり、遺伝子組換え活性型第VII因子製剤 (rFVIIa) やFVIIIバイパス製剤 (FEIBA) の有用性が高い。(b) ヒトFVIII製剤：通常インヒビター力価が低値の場合のみ有効である。

抗体を凌駕するFVIIIを投与する。FVIIIと免疫吸着の組み合わせ治療は、高力価インヒビターの場合も止血を得られやすく、第一選択治療としてあるいはバイパス治療が奏功しない場合に行われる。(c) ブタFVIII製剤、(d) デスマプレシン：通常インヒビター力価が低い場合のみ有効。

2.抗体に対する治療：(a) ステロイド (PSL) とシクロフォスファミド (CY)：PSLあるいはCY単独療法よりは、両者の併用療法の方が完全寛解 (CR) 率は高く有効。(b) 経静脈的免疫グロブリン療法 (IVIg)：IVIg単独あるいはIVIgとPSLとの併用療法は効果が一過性であり、低力価インヒビターの場合には有効であるが、高力価インヒビターの場合には効果がない。(c) リツキシマブ：第一選択薬あるいは第二選択薬として有効であるが、高力価インヒビター患者に対しては他の免疫抑制療法より優れているというデータはない。(d) サイクロスポリンA (CyA)、(e) 免疫寛容療法、(f) 免疫吸着法。一般的には、抗体の消失を目的とする免疫抑制療法は、AHの診断がついた時点で速やかに開始すべきである。どの免疫抑制剤が最も有効かは現時点では明らかでない。第一選択治療は、診療環境に基づきそれぞれの薬剤の副作用に注意して、臨床医が自由裁量で決定する。CRに達するまでの期間は約4-6週間 (中央値) であるが、抗体価が低下しFVIII値が上昇するのは、通常もっと早い時期である。PSL治療が奏功しない場合は、CYやリツキシマブを追加することができる。CyAは第二選択薬として有効である。FVIII大量投与と免疫吸着法の治療は、重症出血患者に考慮すべき方法である。

---

タイトル： Gene therapy, bioengineered clotting factors and novel technologies for hemophilia treatment.

---

著者名： Pierce GF, Lillicrap D, Vandendriessche, et al.

---

雑誌名： J Thromb Haemost 5: 901-906, 2007.

---

**【要旨】**

国際血友病連盟は、世界中の血友病患者40万人のうち30万人は、治療を受けていないか、あるいは非常に稀にしか治療を受けていないであろうと見積もっている。全ての血友病患者に、費用対効果が優れた治療法を提供するためには、膨大な新制度の導入が必要であろう。高額な予防治療法では広範囲に普及しないので、新しい費用対効果が優れた治療法を探究することが必要である。

ウイルスベクターを用いて直接生体内に遺伝子導入する方法、あるいは遺伝子を生体外で付加して遺伝子操作した細胞を再移植する方法を用いて、現在5つの遺伝子治療の第I相臨床試験が進行中である。遺伝子導入や治療の効果はいくつかの臨床試験で認められているが、第VIII因子や第IX因子が治療濃度に確実に達するほどの安定した蛋白発現はまだ得られていない。新しい臨床試験が開始しているので、ベクターのさらなる改良や遺伝子導入の際の免疫反応に関するより良い理解が得られるだろう。さらに前臨床試験によって、安定性あるいは活性が増加した遺伝子組換え凝固因子の有効性が確認されるであろう。持続した活性を有するPEG化リポソームを用いた新しい凝固因子製剤も臨床で試みられており、奨励されるような結果が出ている。

---

タイトル： Early versus late recombinant factor VIIa in combat trauma patients requiring massive transfusion.

---

著者名： Perkins JG, Schreiber MA, Holcomb JB, et al.

---

雑誌名： J Trauma 62: 1095-1101, 2007.

---

### 【要旨】

重症外傷患者、特に大量輸血（赤血球輸血10単位/24hr以上）がなされた患者では、凝固異常がみられやすく、しばしば致命傷となる。著者らは、遺伝子組換え活性型第VII因子製剤（rFVIIa）を早期投与（赤血球輸血8単位輸血以前）した場合と、晚期投与（赤血球輸血8単位輸血以後）した場合の治療効果を比較検討した。

イラクにおいて2004年1月から2005年10月までの間で戦闘により負傷した人を収容する病院での記録をもとに後ろ向き検討を行った。対象は、大量輸血とrFVIIaの投与をうけた症例である。外傷患者5,334例（市民および軍人）のうち、365例（6.8%）で大量輸血を必要とした。このうち、117例（32%）がrFVIIaの投与を受けた。輸血の完全な記録が残っていたのは61例であった。

症例の90%で貫通性の外傷がみられ、rFVIIaの早期投与は17例、晚期投与は44例であった。早期投与例においては晚期投与例と比較して、最初の24時間における輸血必要量は有意に少なかった（20.6単位 vs. 25.7単位,  $p=0.048$ ）。死亡率、ARDS、感染症合併率、血栓症の合併に有意差はみられなかった。以上、大量輸血を必要とする外傷患者に対してrFVIIaを早期に投与することで、輸血必要量を20%減らせるものと考えられた。

---

タイトル： Antihemophilic Concentrates; 2007.

---

著者名： Suzuki T, Matsushita T, Shima M, et al.

---

雑誌名： Jpn J Thromb Hemost 18: 71-86, 2007.

---

**【要旨】**

血友病の治療はこの十数年の間に大きな進歩を遂げてきた。特に補充療法に用いられる凝固因子製剤は、進歩する遺伝子工学的、タンパク工学的技術を背景に、より純度の高いものへと変化してきた。同時に感染症の伝播回避についても多大な努力が払われ、安全性は格段に向上してきた。その努力は遺伝子組換え型製剤が使用されるようになった現在も続けられている。現在、凝固因子製剤は数社により製造、販売されているが、それらの効果と安全性の差は少なくなり、優劣の評価は難しくなっている。しかし、製造工程は異なっており、個々の最終製品にはそれぞれ特徴がある。凝固因子製剤の特徴を詳細に比較することは、血友病専門医のみならず一般臨床医や患者にとっても、実際に治療薬を選択する上で重要である。

---

タイトル：Determinants of intracerebral hemorrhage growth: an exploratory analysis.

---

著者名：Broderick JP, Diringer MN, Davis SM, et al.

---

雑誌名：Stroke 38: 1072-1075, 2007.

---

### 【要旨】

脳内出血（ICH）症例の出血の増大に及ぼす、遺伝子組換え活性型第VII因子製剤（rFVIIa）の有用性に関する無作為検討を行っている。ICH発症時および24時間後にCT検査を施行し、脳内出血量の絶対的・相対的变化量（%）、ICHの増大度の分類（33%未満、12.5mL未満の増大を「不変」とした）、ICHと脳室内出血量（IVH）の和の絶対的・相対的变化量の5つを指標とし、臨床症状、画像所見、既往症、人種、基礎的検査成績など31項目の項目と比較検討した。rFVIIaによるICH治療は、5つのすべての項目において出血の増大抑制効果を認めた。発症時のCTにおけるICH量はICHの増大量に相関した。その他の指標でICH、ICH+IVHの増大に影響を与えた項目は血糖値（高血糖は血腫の増大をもたらす）、BMI（BMIが高いと血腫の増大が少ない）、抗血小板薬の使用（使用例で出血量が多い）、血清コレステロール値（コレステロールが高い方が出血の増大は少ない）、血清クレアチニン（高値例で血腫増大が多い）が認められた。以上の結果より、本検討の対象となるようなICH症例では、rFVIIaによる加療は脳出血の増悪を抑制するものと考えられた。大部分の血腫の増大はICH発症早期に認められた。発症時の血腫が大きい症例では、その後の血腫増大量と相関した。その他の因子については、今後更なる検討が必要である。

---

タイトル： Prothrombin complex concentrate versus recombinant factor VIIa for reversal of coumarin anticoagulation.

---

著者名： Dickneite G.

---

雑誌名： Thromb Res 119: 643-651, 2007.

---

**【要旨】**

プロトロンビン複合体製剤 (PCC) は、経口抗凝固薬の中和剤としても推奨されている。近年、遺伝子組換え活性型第VII因子製剤 (rFVIIa) も同様の目的として有用ではないかと考えられているが、PCCとrFVIIaの直接比較試験はない。著者は、経口抗凝固薬を中和する目的として、PCCとrFVIIaがどちらか有効であるかモデルを用いて比較検討した。急性抗凝固薬モデルとして、ラットに対してphenprocoumon 2.5mg/kgを投与し、生食4.88mL/kg、rFVIIa 100  $\mu$ g/kg、PCC 50U/kgによる中和効果を16時間後に評価した。慢性抗凝固薬投与モデルとしてphenprocoumonが24時間後にもう一度投与され、同じく中和効果を48時間後に評価した。

その結果、急性モデルではPTは4.3倍に延長した (APTTの延長は軽度) が、rFVIIaまたはPCCのいずれでもほぼ完全に中和された。慢性モデルではPT、APTTともに著明に延長 (51倍と7.7倍) し、尾の切断に伴う失血も大量 (コントロールの30倍) であった。

慢性モデルにおいても、rFVIIaはPTをほぼ正常化し、PCCはPTを完全に正常化した。また、PCCはAPTTも短縮させ、失血量も著減させ、出血時間も短縮させた (rFVIIaにはみられない効果であった)。以上、長期間の抗凝固療法を行っている患者に相当するモデルでは、PCCの方がrFVIIaよりも止血機能を回復させるのに有効と考えられた。

---

タイトル： Bilateral percutaneous nephrolithotomy in a patient with hemophilia a disorder.

---

著者名： Kural AR, Demirkesen O, Ozkan B, et al.

---

雑誌名： Urol Int 78: 370-373, 2007.

---

**【要旨】**

血友病A（50歳、男性）で、腎結石による血尿をきたした症例についての報告である。患者は、血尿のために遺伝子組換え第VIII因子製剤（FVIII）を年間50,000単位投与されていた。1996～2002年にかけては、血清クレアチニン値（Cr）が0.7から1.2ng/mLに上昇した。頻回輸血、FVIIIの繰り返し投与、腎障害を伴う出血の問題を解決するために、患者はFVIII投与下の経皮的腎切石術（PNL）による治療を提案された。2002年12月には左腎結石に対してPNLが行われ（FVIII 52,000単位使用）、2004年4月には右腎結石に対してPNLが行われた（FVIII 90,500単位使用）。これらの治療終了時点では、血清Crは0.8ng/mLと正常化し、10ヶ月間の経過観察中、症状もなく腎結石の再形成もみられなかった。また、血尿も全く見られなくなった。以上、出血性素因を有する血友病A患者であっても、もし適切なFVIIIの補充とモニタリングが行われるのであれば、PNL治療は禁忌にならないものと考えられた。

---

# 915

---

タイトル：Recombinant-activated coagulation factor VIIa (NovoSeven®) :current development.

---

著者名：Wiskopf RB.

---

雑誌名：Vox Sang 92: 281-288, 2007.

---

**【要旨】**

遺伝子組換え活性型第VII因子製剤（rFVIIa）は、第VIII因子（または第IX因子）に対する中和抗体（インヒビター）を有する血友病A（または血友病B）の治療薬として開発された。rFVIIaはユニークで選択的な作用を有しているため、その他の出血症状に対しても有効でありうると期待されている。rFVIIaは、血友病以外の幅広い領域での出血症状に対しても、有効性と安全性を検討するための臨床試験が行われてきている。この総説では、rFVIIa前向き無作為臨床試験の結果に焦点をあてながら、rFVIIaの最近の発展についてまとめている。

---



907. Impact of plasma von Willebrand factor levels in the diagnosis of type 1 von Willebrand disease: results from a multicenter European study (MCMDM-1VWD) .
908. Treatment of acquired hemophilia A.
909. Gene therapy, bioengineered clotting factors and novel technologies for hemophilia treatment.
910. Early versus late recombinant factor VIIa in combat trauma patients requiring massive transfusion.
911. Antihemophilic Concentrates; 2007.
912. Determinants of intracerebral hemorrhage growth: an exploratory analysis.
913. Prothrombin complex concentrate versus recombinant factor VIIa for reversal of coumarin anticoagulation.
914. Bilateral percutaneous nephrolithotomy in a patient with hemophilia a disorder.
915. Recombinant-activated coagulation factor VIIa (NovoSeven®) :current development.