
血液凝固因子製剤 文献情報

NO.49

平成20年6月

目 次

966. Treatment of acquired factor X inhibitor by plasma exchange with concomitant intravenous immunoglobulin and corticosteroids.
967. Use of recombinant activated factor VII concentrate to control postoperative hemorrhage in complex cardiovascular surgery.
968. Response to desmopressin is influenced by the genotype and phenotype in type 1 von Willebrand disease (VWD) : results from the European study MCMDM-1VWD.
969. A shorter von Willebrand factor survival in O blood group subjects explains how ABO determinants influence plasma von Willebrand factor.
970. Evidence-based diagnosis of type 1 von Willebrand disease: a bayes theorem approach.
971. Identification of type 1 von Willebrand disease patients with reduced von Willebrand factor survival by assay of the VWF propeptide in the European study: molecular and clinical markers for the diagnosis and management of type 1 VWD (MCMDM-1VWD)
972. The use of rituximab as an adjuvant for immune tolerance therapy in a hemophilia B boy with inhibitor and anaphylaxis to factor IX concentrate.
973. Rituximab in the treatment of autoimmune haematological disorders.

(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： Treatment of acquired factor X inhibitor by plasma exchange with concomitant intravenous immunoglobulin and corticosteroids.

著者名： Hsia CC, Keeney M, Xenocostas A, et al.

雑誌名： Am J Hematol 83: 318-320, 2008.

【要旨】

著者らは、体の各部位から自然出血の見られた第X因子インヒビターの症例を報告している。

血液検査ではPT、APTTの著しい延長が見られ、APTTの混合試験では正常血漿による凝固時間延長の是正は見られなかった。精査の結果、第X因子インヒビターを診断された。基礎疾患や合併症は明らかなものは無かった。新鮮凍結血漿、ビタミンK、遺伝子組換え活性型第VII因子製剤（rFVIIa）による加療がまず行われたが、治療効果は見られなかった。

しかし、血漿交換に加えて、イムノグロブリン製剤、ステロイドによる治療を行ったところ、速やかに出血傾向は消退し、血液検査所見も正常化した。

以上、この治療法は難治性の第X因子インヒビターに対して試みられてよい治療法と考えられた。

タイトル： Use of recombinant activated factor VII concentrate to control postoperative hemorrhage in complex cardiovascular surgery.

著者名： Bowman LJ, Uber WE, Ikonomidis JS, et al.

雑誌名： Ann Thorac Surg 85: 1669-1676, 2008.

【要旨】

複雑な心血管手術後にしばしば出血をきたすことが知られている。大量の血液製剤を使用すると、全身性血栓症、臓器不全、浮腫をきたす可能性がある。遺伝子組換え活性化第VII因子製剤（rFVIIa）は、他の治療が無効な場合にも出血を軽減する可能性がある。

著者らは、心血管手術後におけるrFVIIaの使用成績を報告している。2001年1月1日～2006年12月31日までに行われた複雑な心血管手術のうち、36例（41回）でrFVIIaが使用された。院内生存率は91.7%であった。83.3%の症例で止血効果が得られ、75.0%の症例では1回投与で充分であった。rFVIIaが使用されていない時期（2001～2003年）に比較して、rFVIIaが使用された時期（2004～2006年）では、血液製剤の使用量は有意に少なかった（ $p < 0.005$ ）。rFVIIaの投与を受けた例での血栓症発症は11.1%であった。また、rFVIIaの使用された時期では、術後腎不全と肺炎の発症が高率であった。

以上、rFVIIaは心管手術後の出血に対して有効と考えられたが、有害事象の発現には注意が必要と考えられた。

タイトル： Response to desmopressin is influenced by the genotype and phenotype in type 1 von Willebrand disease (VWD) : results from the European study MCMDM-1VWD.

著者名： Castaman G, Lethagen S, Rodeghiero F, et al.

雑誌名： Blood 111: 3531-3539, 2008.

【要旨】

著者らはvon Willebrand病（VWD）1型の77症例を対象に、デスマプレシン（DDAVP）の反応度を検討した。完全反応型：リストセチンコファクター活性（VWF：RCo）と第VIII因子活性（FVIII：C）が50IU/dL以上に上昇、部分反応型：VWF：RCoまたはFVIII：Cの上昇が50IU/dL未満であるが前値の3倍以上には上昇、と定義した。

その結果、完全反応型は83%、部分反応型は13%、無反応型は4%の例で見られた。VWFマルチマー構造に異常が見られた症例では、FVIII：CとVWFの基礎値が有意に低く、VWF：RCo/Ag比が有意に低く、DDAVPに対する完全反応型が少なかった。コドン1,130と1,205（D'-D3ドメイン）に遺伝子変異の見られた症例では、DDAVPの反応が最も良かったが、FVIIIとVWFの半減期は短かった。部分反応型と無反応型のほとんどの症例で、A1-A3ドメインでの遺伝子変異が見られた。

以上、DDAVPに対する反応度と遺伝子変異部位には密接な関連があるものと考えられた。また、VWD1型においては、軽度なマルチマー構造の異常は、DDAVPによる反応に悪影響を与えなかった。

タイトル： A shorter von Willebrand factor survival in O blood group subjects explains how ABO determinants influence plasma von Willebrand factor.

著者名： Gallinaro L, Grazia M, Casonato A, et al.

雑誌名： Blood 111: 3540-3545, 2008.

【要旨】

血液型（ABO）は、von Willebrand因子（VWF）値に影響を与え、O型ではVWF値が低いことが知られている。

著者らは健常人47名（O型28名、非O型19名）に対してDDAVPを投与し、VWF:Ag、VWFコラーゲン結合能（VWF:CB）、第VIII因子（FVIII）を測定することで、VWFの半減期を評価した。

O型では非O型と比較して、VWFのT1/2は、有意に短く（ $10.0 \pm 0.8\text{hr}$ vs. $25.5 \pm 5.3\text{hr}$ ）、VWF:CBのT1/2は有意に短かった（ $7.9 \pm 0.5\text{hr}$ vs. $20.9 \pm 4.5\text{hr}$ ）。VWF:AgとT1/2の間には有意の正相関が見られ、VWFが高値の者はVWFのT1/2が長かった。血液型とVWFクリアランスには強い関連が見られたが、血管内皮からの合成や遊離とは無関係であった。VWFプロペプチド/VWF:Ag比（VWFクリアランスが速いとこの比は上昇する）は、O型において高値であり（ 1.6 ± 0.1 vs. 1.2 ± 0.5 , $p < 0.001$ ）、VWFのT1/2と負の相関を示した。

以上、血液型O型においてVWF値が低いのは、VWFの半減期が短いためと考えられた。

タイトル： Evidence-based diagnosis of type 1 von Willebrand disease: a bayes theorem approach.

著者名： Tosetto A, Castaman G, Rodeghiero F.

雑誌名： Blood 111: 3998-4003, 2008.

【要旨】

von Willebrand病（VWD）1型の診断は、出血症状の存在、von Willebrand因子（VWF）値の低下、常染色体優性遺伝の存在によりなされている。臨床症状や血液検査によるVWDの最終診断の改善のために、著者らは、出血スコア（LR score）、VWF値（LR VWF）、第1親等内VWF値低下者の人数（LR family）による尤度を計算した。

その結果、この中で、LR familyとLR VWFの2つがVWDの最終診断に大きく寄与していた。今回の検討結果により、根拠に基づいた簡略なVWD1型の診断基準の作成が可能と考えられた。たとえば、VWF値40IU/dL未満の者が家系内に少なくとも2人以上存在し（発端者を含む）、出血スコアが1以上であれば、VWD診断のオッズ比が2以上となった（偽陽性率 $<1/2$ ）。しかし、このようなアプローチ法が適切かどうか、また臨床的有用性については、十分な評価の終了したVWD1型患者を対象になお検討されるべきであろう。

タイトル： Identification of type 1 von Willebrand disease patients with reduced von Willebrand factor survival by assay of the VWF propeptide in the European study: molecular and clinical markers for the diagnosis and management of type 1 VWD (MCMDM-1VWD)

著者名： Haberichter SL, Gastaman G, Montgomery RR, et al.

雑誌名： Blood 111: 4979-4985, 2008.

【要旨】

この論文では、von Willebrand病（VWD）1型の中には、von Willebrand因子（VWF）のクリアランスが速まる亜型があることを報告している。著者らは以前に、血中VWFプロペプチド（VWF pp）/VWF比によりVWFのクリアランスを評価できると報告した（通常、VWF pp：T1/2 2～3時間、VWF：T1/2 8～12時間であるが、VWFのクリアランスが速いとこの比が上昇する）。

今回、VWD1型19症例についてこの比を検討した。このうち8例ではVWF:Agは30IU/dL未満であった。更にこのうち7例では、DDAVPによる強い反応が見られたが、上記の比は著増しており、VWFのクリアランスが早いと考えられた。この7例ではVWFクリアランスが速まることで知られるVWF遺伝子変異が確認された。

以上、上記の比はVWF:Agの減少とともにVWFの半減期を評価できるものと考えられた。また、VWD1型の中には半減期の短縮する亜型が存在するものと考えられた。VWD1型の症例における、VWFとVWF ppの測定は有用と考えられた。

タイトル： The use of rituximab as an adjuvant for immune tolerance therapy in a hemophilia B boy with inhibitor and anaphylaxis to factor IX concentrate.

著者名： Chuansumrit A, Moonsup Y, Wongwerawattanakoon P, et al.

雑誌名： Blood Coagul Fibrinolysis 19: 208-211, 2008.

【要旨】

著者らは、プロトロンビン複合体製剤を14日間輸注されたことにより、生後12ヶ月より高力価インヒビター（70 B.U.）を発症した血友病男児（18歳）を報告している。

インヒビターは3ヶ月で自然消失したが、生後15ヶ月と23ヶ月に、それぞれプロトロンビン複合体製剤と第IX因子製剤に対してアナフィラキシー反応を起こした。遺伝子組換え活性型第VII因子製剤（rFVIIa）投与が行われたものの、関節症は徐々に進行していった。10歳時に、第IX因子製剤による脱感作を試みて9日目には40U/kgまで増量できたが、6日目にはインヒビター16 B.U.が出現し、9日目には180 B.U.にまで力価が上昇してしまった。そのため、10日目よりリツキシマブ375 mg/m²/週の投与が開始された（計4回）。その結果、インヒビターの力価は21.5 B.U.まで低下した。また、第IX因子製剤40U/kgの連日投与が1ヶ月間行われ、次の1ヶ月間は週3回の投与に減量され、その後の14ヶ月間は週1～2回の投与に減量された。男児は問題なく通学可能となり、インヒビターも4.4～10 B.U.で推移している。尿蛋白や腎障害も見られていない。

以上、リツキシマブは、第IX因子製剤に対してインヒビターとアナフィラキシーを発症した血友病Bに対する免疫寛容療法を行う際に有用な補助薬と考えられた。

タイトル： Rituximab in the treatment of autoimmune haematological disorders.

著者名： Garvey B.

雑誌名： Br J Haematol 141: 149-169, 2008.

【要旨】

近年、自己免疫性疾患の発症にB細胞が重要な働きを演じていることが明らかになっており、B細胞を減少させる治療が実際に行われつつある。著者らは、リツキシマブ（CD20モノクローナル抗体でありB細胞を減少させる）の自己免疫性血液疾患に対する治療について概説している。

この治療の対象となる血液疾患は、特発性血小板減少性紫斑病、自己免疫性溶血性貧血、後天性血友病、血栓性血小板減少性紫斑病である。これらの疾患に対するリツキシマブ療法はまだ一般的ではないものの、多数の症例報告や小規模第II相臨床試験より、年齢層、前治療の数やタイプとは関係なく有効であると報告されている。また、リツキシマブ療法に伴う副作用は、ほとんどの場合軽度である。

以上、リツキシマブ療法は、上記の自己免疫性血液疾患に対して、有用な治療選択肢であると考えられた。

タイトル： Diagnostic workup of patients with acquired von Willebrand syndrome: a retrospective single-centre cohort study.

著者名： Tied A, Priesack J, Budde U, et al.

雑誌名： J Thromb Haemost 6: 569-576, 2008.

【要旨】

後天性von Willebrand病（AVWS）の診断法は議論のあるところである。通常、第VIII因子活性（FVIII:C）、von Willebrand因子抗原（VWF:Ag）、リストセチンコファクター活性（VWF:RCo）、コラーゲン結合能（VWF:CB）を測定して診断されるが、これらの検査の診断感度は不明である。この点を明らかにするため、著者らは最近の出血症状の存在、VWD家族歴がないこと、VWFマルチマー異常の存在によりAVWSと診断された25例を対象に検討した。

その結果、全症例で出血症状が見られ、VWF高分子量マルチマーは減少または欠損していた。POCTに関しては29%の症例で貧血または血小板数減少のためPFA-100による結論は得られなかった。その他の症例での感度は80%であった。VWF:Ag、VWF:RCo/Ag比<0.7、VWF:CB/Ag比<0.7、抗VWF抗体、VWF propeptide/Ag比の感度はいずれも低く、AVWSを否定することができなかった（それぞれ感度は、23、26、46、15、22%）。VWF:Ag<50IU/dL、VWF:RCo/Ag比<0.7、VWF:CB/Ag比<0.8を組み合わせると感度は86%となった。

VWFマルチマー構造異常でのみ診断された症例も、他の症例と同様の臨床症状を示した。AVWSの早期診断に関しては、感度の良い検査法もなく困難であり、AVWSが疑われた場合には、全例でマルチマー構造解析が必要と考えられた。

タイトル：Detailed von Willebrand factor multimer analysis in patients with von Willebrand disease in the European study, molecular and clinical markers for the diagnosis and management of type 1 von Willebrand disease.

著者名：Budde U, Schneppenheim R, Peake I, et al.

雑誌名：J Thromb Haemost 6: 762-771, 2008.

【要旨】

von Willebrand病（VWD）1型は、von Willebrand因子（VWF）量の低下を伴う（VWFのマルチマー構造や機能の異常は伴わない）先天性出血性素因である。血漿VWFの量・質の正しい評価は安易ではないが、正しい亜型分類のために不可欠である。

著者らは、VWF1型と診断されている症例のVWFのマルチマー構造解析を行い亜型分類の誤診がないか検討した。その結果、150例中57例においてマルチマー構造の異常が確認された。しかし、57例中29例（51%）でのみ、VWFリストセチンコファクター活性/抗原比が0.7未満であった。ほとんどの症例で、マルチマー構造異常は軽度であり、明らかなlarge multimer欠損が見られたのは2例のみであった。

以上、VWD1型と診断されている症例の中で、57例（38%）ではVWFのマルチマー構造異常が見られ、この57例中22例では2型へ再分類された。このことは、VWFの活性/抗原比のみでなくマルチマー構造解析が必要であることを示しているものと考えられた。

タイトル：Recombinant factor VIIa; decreasing time to intervention in coagulopathic patients with severe traumatic brain injury.

著者名：Stein DM, Dutton RP, Scalea TM, et al.

雑誌名：J Trauma 64: 620-627, 2008.

【要旨】

外傷性脳挫傷（traumatic brain injury：TBI）の症例において脳外科手術を行う際に、凝固異常の是正が必要となることが多い。

著者らは、手術を必要とするTBI患者に対して遺伝子組換え活性型第VII因子製剤（rFVIIa）を投与することで、手術開始時間を早めることができるか検討した。検討症例は凝固異常（INR \geq 1.4）を伴う重症TBI症例である（AISスコア $>$ 3、GCSスコア $<$ 9）。

その結果、重症TBI 681例のうち、63例では入院時に凝固異常が見られかつ緊急脳外科手術を必要とした。rFVIIaの投与を受けた29症例と、血漿輸注のみの治療を受けた34症例が比較された。rFVIIa投与群においては、非投与群と比較して手術開始までの時間が有意に短く（中央値144分 vs. 446分； $P=0.0003$ ）、手術までの血漿輸注量は有意に少なかった（2 vs. 6単位； $P=0.0006$ ）。血栓塞栓症の発症頻度は両群間で有意差はなかった。また、死亡率もrFVIIa投与群で低かった（33.3% vs. 52.9%； $P=0.24$ ）。

以上、rFVIIaは重症TBI症例の凝固異常を速やかに是正し、手術開始までの時間を短縮させるものと考えられた。

タイトル： A 3-year consecutive survey on current status of acquired inhibitors against coagulation factor in Japan - analysis of prognostic factors -.

著者名： Tanaka I, Amano K, Shima M, et al.

雑誌名： Jpn J Thromb Hemost 19: 140-153, 2008.

【要旨】

日本における後天性凝固因子インヒビター患者の実態を把握する目的で、3年間にわたるアンケート調査を行った。

42施設から56例が登録されたが、うち55例が後天性血友病Aであり、その年齢分布は12-85（中央値70）歳であった。基礎疾患は自己免疫疾患と悪性腫瘍がそれぞれ17%を占め、出血症状は皮下出血や筋肉内出血の他、全経過中に重篤な出血が11%に見られた。

インヒビターの最高値は1.1-758（中央値29.5）Bethesda単位/mlであり、診断時に第VIII因子活性が同時に検出されたものが54%を占めた。

止血療法はバイパス製剤の使用が多く、免疫抑制療法はプレドニゾロンの単独または他の免疫抑制剤との併用が多かった。

経過を追跡しえた40例中21例でインヒビターが消失したが、9例は寛解に至らず、10例は死亡した。予後に影響を及ぼす因子として、止血療法、免疫抑制療法に対する反応性ならびに、経過中の感染症合併の有無で有意差がみられ、本症の治療に際しては、止血管理とともに感染症のコントロールが重要と思われた。

タイトル：Methodological characteristics of Factor VIII：C inhibitor assays and the availability of inactivation treatment.

著者名：Yamazaki S, Suzuki N, Taki M, et al.

雑誌名：Jpn J Thromb Hemost 19: 235-243, 2008.

【要旨】

凝固第VIII因子（FVIII）に対するインヒビター測定は、Bethesda（B）法が広く用いられてきたが、低力価域における定量性が乏しいことから、近年、Nijmegen（N）法が推奨されている。インヒビター価はBethesda単位で表わされるが、現実にはこれら2法以外の測定法も混在し、各測定法間で感度が異なることも考えられる。今回、インヒビター陰性血友病A患者血漿を対象にB法、N法、さらに、B法の変法であるS法およびM法の4法を比較検討した。S法およびM法は、患者血漿中の凝固因子を56℃で不活化処理し、S法は56℃処理FVIII欠乏血漿を、M法は56℃処理正常血漿を対照とする方法である。

各反応のpH変化とFVIII：C残存率について検討した。pHは、S法、M法では加温前から高く、加温により4法全てが上昇した。また、B法の対照反応液はpH変化をほとんど認めなかったが、測定と対照反応液間で最も大きいpH差（>0.5）が観察された。一方、FVII：Cは各法ともほぼ同様であったが、加温後のB法対照反応液のみFVIII：C残存率が90.4%と顕著に高値を示した。pHとFVIII：Cには反応液のpHが高いとFVIII：Cが低値となる負の関係（ $r=0.878$ ）が認められた。インヒビター陰性血友病A患者検体で実施した4法の比較では、B法は61.5%が偽陽性となり、他の3法は全て陰性で一致した。また、FVIII：Cが10%以上の4検体では、N法のインヒビター力価はより低値を示した。

以上の成績より、インヒビター評価においては各測定方法の特性を認識した上で解釈することが重要と考えられた。

タイトル： Japanese clinical study of single/high dose treatment by recombinant activated factor VII for haemophilia patients with inhibitors.

著者名： Shirahata A, Shima M, Yoshioka A, et al.

雑誌名： Jpn J Thromb Hemost 19: 244-256, 2008.

【要旨】

遺伝子組換え活性型第VII因子製剤（rFVIIa：注射用ノボセブンR）は、インヒビターを保有する血友病AおよびB患者の止血を目的に開発されたバイパス止血製剤である。海外ではrFVIIa高用量単回投与の臨床研究が複数行われ、2007年EUにおいて高用量単回投与法が正式に承認された。

今回、国内で行われた、高用量（270 μ g/kg）単回投与に関する医師主導型臨床研究の結果を報告する。

第I相試験ではrFVIIa 270 μ g/kg単回投与に対する安全性と凝血学的薬理作用を検証した。さらに、第II相試験では270 μ g/kgの高用量単回投与と90 μ g/kgの標準用量3回投与における有効性と安全性の差異を、無作為割り付けクロスオーバー方式で検討した。

その結果、第I相試験では270 μ g/kg単回投与の安全性と薬理作用が裏付けられた。さらに第II相試験において270 μ g/kg単回投与は、標準投与法に比べ、同等以上の有効性を示した。また、安全性においても、高用量単回投与法で新たに問題となる事象は認められなかった。

以上の結果から、患者・家族の負担を軽減し、QOLの改善につながる高用量単回投与法を我が国においても普及させるべきである。

タイトル： Efficacy and safety of recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage.

著者名： Mayer SA, Brun NC, Steiner T, et al.

雑誌名： N Engl J Med 358: 2127-2137, 2008.

【要旨】

脳卒中の中でも脳内出血は治療しうる疾患である。著者らは、脳出血に対する遺伝子組換え活性型第VII因子製剤（rFVIIa）の有用性を評価するために第3相臨床試験を行った。

脳内出血841例（発症4時間以内）は、プラセボ投与群268例、rFVIIa 20 μ g/kg投与群276例、rFVIIa 80 μ g/kg投与群297例に分類された。rFVIIa 80 μ g/kg投与群においては、有意に出血量の増大が抑制された。24時間後における出血増大率は、プラセボ26%、rFVIIa 20 μ g/kg 18%（ $p=0.09$ ）、rFVIIa 80 μ g/kg 11%（ $p<0.001$ ）であった。また、出血の増大量は、rFVIIa 20 μ g/kgで2.6ml、rFVIIa 80 μ g/kgで3.8ml抑制された。しかしながら、3群間の予後には有意差が見られなかった。なお、血栓塞栓症の合併症頻度も3群間で有意差は見られなかったが、動脈血栓症に関してはrFVIIa 80 μ g/kg群で高頻度に見られた。

以上、脳内出血に対するrFVIIaの投与は出血の増大を抑制したが、予後や機能障害には影響を与えなかった。

タイトル： A critical review on the use of recombinant factor VIIa in life-threatening obstetric postpartum hemorrhage.

著者名： Franchini M, Franchi M, Lippi G, et al.

雑誌名： Semin Thromb Hemost 34: 104-112, 2008.

【要旨】

この論文では、遺伝子組換え活性型第VII因子製剤（rFVIIa）の産褥期大出血に対する有用性について文献的考察を行っている（全部で31研究報告）。

文献的に、産褥期の大出血に対してrFVIIaが投与された118症例を集積することが可能であった。年齢の中央値31.4歳であり、帝王切開が産褥期大出血の危険因子と考えられた。全体の90%の症例において、rFVIIa（用量の中央値71.6 μ g/kg）は止血または出血量を減らす上で有効であった。文献的考察からは、産褥期大出血に対するrFVIIaの投与は推奨できる治療法と考えられた。しかし、既報の文献はコントロールスタディに基づいたものではなく、その解釈は注意すべきと考えられた。

産褥期大出血に対するrFVIIaの至適用量、有効性、安全性を決定するためには、大規模臨床試験によりエビデンスを作り上げる必要がある。

タイトル：The phenotypic heterogeneity of severe hemophilia.

著者名：Jayandharan GR, Srivastava A.

雑誌名：Semin Thromb Hemost 34: 128-141, 2008.

【要旨】

重症血友病（凝固因子活性<1%）のうち10～15%の症例においては、臨床的症状は軽症であることが知られている。重症血友病患者全例で関節内自然出血をしばしば起こす訳ではなく、また、関節症の進行にも個人差が大きい。この差が見られる理由については不明な点が多い。

著者らは、重症血友病における臨床症状の個人差の理由について文献的に考察している。既に良く知られている凝固因子活性の低下度、凝固因子製剤を投与した際の薬理動態、血栓性素因の有無とは別に、他の凝固因子の活性（一般的止血検査で評価した場合の）や線溶活性の程度が、出血症状の重症度と関連しているようである。関節腔内炎症反応メディエーターも、関節症の進行度と関連しているものと推測される。

血友病治療において重要な点として、特に予防治療の開始および強度をどうするかということが挙げられる。重症血友病における関節症の進展に寄与する因子を深く理解することは、個々の症例に対して適切な治療法を選択する上でも重要である。

タイトル： Prolonged in-vivo half-life of factor VIIa by fusion to albumin.

著者名： Weimer T, Wormsbacher W, Schjlte S, et al.

雑誌名： Thromb Haemost 99: 659-667, 2008.

【要旨】

インヒビターを発症した血友病の治療として、遺伝子組換え活性型第VII因子製剤 (rFVIIa) が使用されるようになってきている。しかし、rFVIIaの半減期は2.5時間と短いために、頻回の注射を必要とする場合があり、臨床医、患者のいずれにとっても不便なことがある。

著者らは、rFVIIaを遺伝子学的にアルブミンと融合させることにより、rFVIIaの半減期を延長させる方法について概説している。遺伝子組換え第VII因子-アルブミン融合蛋白 (rFVII-FP) を哺乳類細胞に発現させて、これを活性化させたところ、rFVIIaに類似した活性を発揮することが確認された。ラットで薬理動態を検討したところ、活性型FVII-FP (rFVIIa-FP) の半減期は、rFVIIaと比較して6~7倍に延長することが確認された。また、in vitroおよびin vivoでの有効性は、rFVIIa (ノボセブン) と同等であった。

以上、半減期の長いrFVIIaの開発は有用ではないかと考えられた。

974. Diagnostic workup of patients with acquired von Willebrand syndrome: a retrospective single-centre cohort study.
975. Detailed von Willebrand factor multimer analysis in patients with von Willebrand disease in the European study, molecular and clinical markers for the diagnosis and management of type 1 von Willebrand disease.
976. Recombinant factor VIIa; decreasing time to intervention in coagulopathic patients with severe traumatic brain injury.
977. A 3-year consecutive survey on current status of acquired inhibitors against coagulation factor in Japan - analysis of prognostic factors -.
978. Methodological characteristics of Factor VIII : C inhibitor assays and the availability of inactivation treatment.
979. Japanese clinical study of single/high dose treatment by recombinant activated factor VII for haemophilia patients with inhibitors.
980. Efficacy and safety of recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage.
981. A critical review on the use of recombinant factor VIIa in life-threatening obstetric postpartum hemorrhage.
982. The phenotypic heterogeneity of severe hemophilia.
983. Prolonged in-vivo half-life of factor VIIa by fusion to albumin.