





図1 細胞基本モデル

- a) 健常者の生理的凝固モデル  
b) インヒビター保有血友病A患者の凝固モデル

## 2. rFVIIaの作用機序<sup>1)</sup>

生理的な止血機構(図1a)は、血管傷害部位の内皮細胞上に発現した組織因子(tissue factor:TF)、血管内皮下組織中(線維芽細胞等)に存在する組織因子、あるいは活性化された単球上の組織因子に循環中の活性型第VII因子(VIIa)

が結合することから開始される。このTF/VIIa複合体は細胞膜上で基質である第X因子を活性化する。活性型第X因子(Xa)は第V因子、プロトロンビン(II)と複合体を形成し、少量のトロンビンが生成される。このトロンビンはフィブリノゲンを活性化させるには不十分だが、第VIII因子、第V因子および血小板を活性化させることができる。活性化血小板膜上ではさらに凝固因子活性化の増幅が進行する。上記の組織因子発現細胞上で活性化した第IX因子(IXa)は、活性化血小板膜上でVIIIaおよび第X因子と複合体(Xase complex)を形成し、Xaが生成される。引き続き、XaはVaおよびプロトロンビンと複合体(prothrombinase complex)を形成し、ここに大量のトロンビンが生成される(トロンビンバースト)。この局所におけるトロンビンバーストによってフィブリノゲンからフィブリン線維が形成される。

血漿中の第VII因子は約10nMでそのうち約1%の0.1nMが活性型となりVIIaとして循環している。治療量のrFVIIa(90 $\mu$ g/kg)を投与すると血漿中のrFVIIaは約25nMに上昇する。この濃度(250倍)のrFVIIaは、組織因子非依存性に活性化血小板膜上で第X因子を直接活性化する。したがって、第VIII因子や第IX因子が機能しない条件下でも、これらの凝固因子をバイパスしてXaが生成され、引き続きプロトロンビンからトロンビンの生成が進む(図1b)。すなわち、rFVIIaは組織因子依存性および非依存性の第X因子活性化機序により凝固反応を進め、血管損傷部位特異的にトロンビンバーストを引き起こし、止血をもたらす。

## 3. rFVIIaの使用法<sup>1) 2)</sup>

国内において承認されているrFVIIaの用法・用量は、初回90 $\mu$ g/kgを投与し、その後は60~120 $\mu$ g/kgを、初期は臨床的に止血が観察されるまで2~3時間ごとに投与する。その後も治療が必要と判断される期間は、投与間隔を適宜延長する。しかし、実際の出血状況は多種多様であり、より具体的な投与方法は、2008年に日本血栓止血学会から出された「インヒビター保有血友病患

者に対する止血治療ガイドライン」を参照されたい。本ガイドラインでは「rFVIIa 90~120 $\mu$ g/kg を2~3時間毎に十分な止血が得られるまで投与する。」と記載されている。添付文書上は、60~120 $\mu$ g/kg になっているが、市販後調査の結果では、1回あたりの投与量が90 $\mu$ g/kg以上の群では、それ未満の群に比べ、有効性が高かったと報告されている。また、初期の投与間隔が不適切に長くなると、有効性が下がることが市販後調査で示された。出血後可及的早期の投与がより有効である。なお、小児では半減期が短いため、2時間毎の投与間隔が推奨されている。以下にガイドラインで推奨されている rFVIIa の出血重篤度別投与方法を示す。

#### 軽度~中等度の出血

1~3回の投与を行い、必要であればさらに1回の追加投与を行う。

#### 重篤な出血や大手術時

2時間毎の投与を1~2日間行い、以後は、例えば3, 4, 6, 8, 12時間毎というように徐々に投与間隔をのびしながら漸減する。多くは1~2週間の投与で十分な止血が得られるが、中には2~3週間の投与が必要な場合もある。

特に手術時での使用方法に関しては、国際ガイドラインが発行されており、詳しくはそれらの文献を参照されたい<sup>1) 3)</sup>。

投与方法は一般にボラス投与が勧められるが、重篤な出血や手術時に持続輸注が有効かつ経済的であったという報告がある。なお、欧州では高用量(270~320 $\mu$ g/kg)単回投与方法が、軽度~中等度の出血に対して承認されており、我が国でも医師主導型の臨床試験が行われ、その安全性と有効性が示された。ただし現在のところ、国内では高用量単回投与方法は承認されていない。

添付文書上、rFVIIa 製剤はトラネキサム酸と併用注意と記載されているが、実際はトラネキサム酸と併用されることも多く、海外のガイドラインでは併用することにより、有効性が高まると述べられている。日本血栓止血学会のガイドラインでも、急性出血や手術、抜歯時にはトラネキサム

酸の併用(1回15~25mg/kgを1日2~3回の経口投与または1回10mg/kgを1日2~3回の静注)が有効とされている。ただし、腎尿路出血では尿路閉塞のおそれがあり、併用は行わない。

rFVIIa は既往免疫反応 (anamnestic response) によるインヒビター力価上昇を認めない。このため先天性血友病 A の患者で、他のバイパス製剤に含まれている残存第 VIII 因子に対して既往免疫反応によるインヒビター力価の上昇を認める患者では、免疫寛容療法前や、重篤出血時に中和療法という選択肢を残しておくために、インヒビター力価を低値に維持する目的で rFVIIa が奨められる。また、血友病 B で第 IX 因子製剤や活性型プロトロンビン複合体製剤に対してアレルギー反応を示したり、ネフローゼを発症したりする患者にも rFVIIa が奨められる。

#### 4. rFVIIa を含めた Factor VIIa 製剤の今後

rFVIIa は以上のような利点をもつが、現行の製剤では効果を示さない症例も存在する。また、止血完了まで繰り返し静脈内投与が必要であるという利便上の問題も残っている。これらの rFVIIa の欠点を克服するため、より止血作用に優れた製剤や、血中半減期を長くした製剤を、現在複数のメーカーが開発中である。

#### Disclosure of Conflict of Interests

The authors are employees of Novo Nordisk Pharma Ltd.

The authors indicated no potential conflict of interest.

#### 文 献

- 1) 桑原光弘, 新井盛大: 遺伝子組換え活性型第 VII 因子製剤による出血性疾患の治療: 現状から展望まで. 血栓止血誌 **19**: 422-429, 2008.
- 2) 日本血栓止血学会学術標準化委員会血友病部会: 2. インヒビター保有先天性血友病患者に対する止血治療ガイドライン. 血栓止血誌 **19**: 520-539, 2008.
- 3) Teitel JM, Carcao M, Lillicrap D, Mulder K, Rivard GE, St-Louis J, Smith F, Walker I, Zourikian N: Orthopaedic surgery in haemophilia patients with inhibitors: a practical guide to haemostatic, surgical and rehabilitative care. Haemophilia **15**: 227-239, 2009.