

先天性第 VII 因子欠乏症

高宮 脩^{*1}, 沖本由理^{*2}

Congenital Factor VII Deficiency

Osamu TAKAMIYA^{*1}, Yuri OKIMOTO^{*2}

Key words : congenital factor VII deficiency, factor VII mutation database, genotype, clinical phenotype, polymorphism

概念・歴史

先天性第 VII 因子 (FVII) 欠乏症は Alexian-der ら (1951) によってプロトロンビン時間 1 段法の著しい延長と, プロトロンビン時間 2 段法およびプロトロンビン消費試験の正常検査所見を呈する出血性疾患として最初に報告された¹⁾. この出血性素因は当初, SPCA (serum prothrombin conversion accelerator) 欠乏症と名づけられた¹⁾. その後, 同様な症例が報告されたが, 検査法の改良によって, その一部は第 X 因子 (FX) 欠乏症であることが明らかにされた. 先天性 FVII 欠乏症はプロトロンビン時間 (1 段法) の延長と正常部分トロンボプラスチン時間を特徴とし, 常染色体劣性遺伝形式を呈する 50 万人に 1 人の発生頻度と推定される稀な先天性凝固障害症の一つである²⁾. 一般的には FVII 活性 (FVIIc) が健常人の 2% 以下を呈するホモ接合体例に出血症状が見られるが, 無症候例もあり, 検査結果と出血症状が必ずしも一致しないことがある³⁾. 今日では遺伝子検査法

の普及によって先天性 FVII 欠乏症の責任遺伝子も明らかとなってきたが, 現在までに約 280 例が FVII Mutation Database (The Haemostasis Research Group, Medical Research Council Clinical Sciences Centre, London UK) に登録されている⁴⁾.

病態生理

FVII は 406 個のアミノ酸残基からなる分子量 50 KDa の 1 本鎖の糖蛋白質として血中を循環するビタミン K 依存性凝固因子である⁵⁾. 本因子は肝臓でアミノ末端に 38 残基のプロプレペプチドドメインをもつ蛋白質として生合成された後, 成熟蛋白質となるペプチドのアミノ末端近傍の 10 個のグルタミン酸残基がビタミン K の存在下で修飾されて γ -カルボキシグルタミン酸 (Gla) となる. 20 残基からなるプレペプチドドメインは小胞体のシグナルペプチダーゼによって切断される. プロペプチドドメインはビタミン K 依存性凝固因子, 骨 Gla 蛋白質やマ

^{*1} 信州大学医療技術短期大学部衛生技術学科 (〒 390-8621 松本市旭 3-1-1)

Department of Medical Technology, School of Allied Medical Sciences, Shinshu University [3-1-1 Matsumoto, Asahi 390-8621, Japan.]

Tel : 0263-37-2391, Fax : 0263-37-2391, e-mail : itosamu@gipac.shinshu-u.ac.jp

^{*2} 千葉県子ども病院血液腫瘍科 (〒 266-0007 千葉市緑区辺田町 579-1)

Division of Hematology and Oncology, Chiba Children's Hospital [579-1 Heta, Midori-Ku, Chiba 266-0007, Japan.]

Tel : 043-292-2111, Fax : 043-292-3815

トリックス Gla 蛋白質などの γ -カルボキシグルタミン酸を有する蛋白質にみられる特徴的なドメインであるが, プロセッシング酵素によって切断された後に成熟蛋白質となり血中に分泌される。成熟 FVII 分子は Gla ドメイン, 第 1 EGF 様ドメイン, 第 2 EGF 様ドメイン, セリンプロテアーゼドメインから構成される⁹⁾。血漿中には FVII は 500 ng/ml (10 nM) の濃度が含まれ, その半減期は凝固因子のなかではもっとも短く 3~4 時間である⁷⁾。

FVII はカルシウムの存在下で血管の障害によって生じた組織因子 (TF) と複合体を形成して, 分子内の Arg 152-Ile 153 結合が切断されて活性化型 FVII (FVIIa) となる。FVII の活性化には活性化型第 X (FXa), 活性化型第 IX (FIXa), 活性化型第 XII 因子 (FXIIa), トロンビンならびに FVIIa-TF 複合体が関与する⁸⁾⁹⁾。FVII の活性化は外因系凝固の開始反応に不可欠であるが, FVIIa 単独では FX および FIX を活性化することは出来ない。補助因子である TF とカルシウムとの複合体形成が必要である。この FVIIa-TF 複合体は FX を活性化するばかりではなく, 内因系凝固過程の FIX に作用して, フィブリン形成を導く¹⁰⁾。したがって, FVII の欠如あるいは機能異常は凝固障害の原因となる。

症 候

先天性 FVII 欠乏症には頭蓋内出血や胸腔内出血など致死性的出血を来す症例¹¹⁾¹²⁾もあるが, 一般的には血友病のようなひどい出血傾向をきたす症例は多くない。原因は明らかではないが, FVIIc と出血の重症度との間に明らかな相関は見られない¹³⁾¹⁴⁾。通常, 皮膚粘膜出血(皮下出血, 鼻出血, 性器出血), 抜歯後出血, 外傷後出血が主であるが, 関節出血, 消化管出血, 血尿, 月経過多, 分娩後異常出血などもある¹⁵⁾。吉川らによる本邦例の文献的調査では鼻出血 80%, 皮下出血 35%, 歯肉出血 20%, 血尿または腎出血 20%, 関節出血 15%であった。そのうち, 月経

歴を有するもので月経過多をみとめたものは 70%であり, その他, 臍帯出血, 抜歯後出血が見られたと報告した¹⁶⁾。

診 断

先天性 FVII 欠乏症は出血症状が軽度であることや無症候のものがあるため, 術前検査や乳児 1 カ月検診 (ヘパプラスチンテストの延長) で見つけれることが少なくない。プロトロンビン時間が延長し, 活性化部分トロンボプラスチン時間が正常である。延長したプロトロンビン時間は正常血清で補正されるが, BaSO₄ 吸着正常血漿では補正されない。トロンボテスト, ヘパプラスチンテストは低値を示すが, トロンビン時間, 出血時間は正常である。また, FVII もしくは外因系凝固反応への阻害物質の発生では延長した PT は正常血漿で補正されない。肝疾患やビタミン K 欠乏状態 (乳児ビタミン K 欠乏症, 新生児メレナ, ワルファリン服用など) ではプロトロンビン時間の延長やトロンボテスト, ヘパプラスチンテストの低値が見られるが, FVII だけでなく, ほかのビタミン K 依存性凝固関連因子(第 II 因子, 第 IX 因子, 第 X 因子, プロテイン C, プロテイン S)も低下する。先天性 FVII 欠乏症は後天性 FVII 阻害物質の発生やビタミン K 欠乏状態, 肝疾患の存在を除いた後, FVIIc と免疫学的に検出される FVII 抗原 (FVIIag) の測定によって確定診断される。また, 変異病型には TF の違いによって FVIIc に差異の生じるものがあるため, ヒト TF, ウサギ TF およびウシ TF を測定試薬として用いる^{17)~19)}。

分 類

FVII 欠乏症は血漿中の FVIIc と FVIIag との関係から Type 1; FVIIc と FVIIag がともに欠如した cross-reacting material negative (CRM⁻), Type 2; FVIIag は正常量存在する

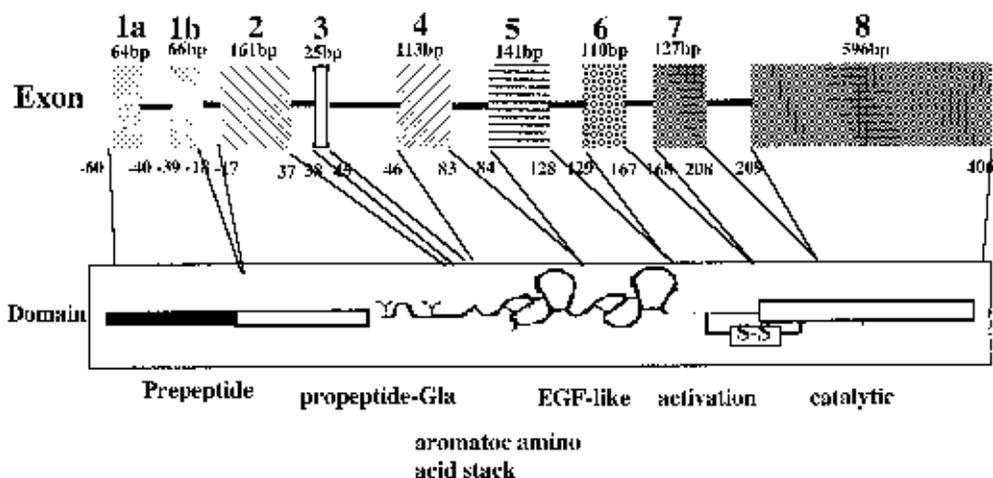


図1 Schematic representation of human Factor VII gene and protein

が、FVIIcの欠如した cross-reacting material positive (CRM⁺), Type 3; FVIIcは低下するも FVIIagが中等度に減少した cross-reacting material reduced (CRM^R) の3つに分類される⁶⁾²⁰⁾。Type 1やType 2の中にはFVIIcの測定に使用するTFの抽出源となる動物(ヒト, ウシ, ウサギ)の違いによって活性値に差を生じる変異病型がある^{15)~17)}。

遺伝子診断と出血症状

FVII遺伝子はFX遺伝子と近接した13q34染色体上に位置し、全長12.8Kbpにおよぶ²¹⁾²²⁾。その遺伝子は7個のイントロンと5'側のシグナルペプチドドメインをコードするエクソン1aとエクソン1b (HepG2細胞に存在), およびプロペプチドドメインとGlaドメインをコードするエクソン2, 芳香族アミノ酸クラスタードメインをコードするエクソン3, 第1EGFドメインと第2EGFドメインをコードするエクソン4とエクソン5, アクチベションペプチドドメインをコードするエクソン6, カタリテックドメインをコードするエクソン7と8で構成される²¹⁾²²⁾(図1)。mRNAは2.4Kbpで444個(HepG2細胞は466個)のプレプロ蛋白質として合成された後, 特異的な切断機

構によって成熟型FVIIとなる²¹⁾²²⁾。

先天性FVII欠乏症の遺伝子解析結果は現在までに89種類の1塩基置換, 9種類の塩基欠失, 1種類の塩基挿入がFVII Mutation Databaseに登録されている⁴⁾。表1にこれらの変異をFVII遺伝子の各エクソンおよびIVSごとにまとめた。もっとも大きいエクソン8には38種類のmissense mutation, nonsense mutation, 6種類の塩基欠失および1つの塩基挿入が報告されている。もっとも短いエクソン3には現在のところ報告はないが, 5'flanking regionを含めて残り全てのエクソンにほぼ同じ程度に塩基置換などが見られる。おのおのIVSにも1~5種類のsplice site mutationが見られる⁴⁾。

現在FVII Mutation Databaseに登録されている277例の先天性FVII欠乏症例のうち, 出血症状の記載のあるものをまとめた(表2)。重症例のうち, 67%がホモ接合体例, 26%が複合接合体例であり, 6%がヘテロ接合体例でFVIIcは<1%と記載される。軽症~中等症は47%がホモ接合体例, 27%が複合接合体例であり, 15%はヘテロ接合体例である。無症候例は30%がホモ接合体例, 26%が複合接合体例, 40%がヘテロ接合体例である。各エクソンおよびIVS別に見ると, 5' flanking regionは3例が

Table 1 Mutation type and location on FVII gene in patient with Factor VII deficiency

exon/intron	cases	missences mutation	nonsenes mutation	deltion	insertion
5'frank	5	5			
ex1a	6	4	1	1	
ex2	6	5		1	
ex4	7	7			
ex5	7	7			
ex6	7	5	1	1	
ex7	5	5			
ex8	46	38	1	6	1
IVS1a	1	1			
IVS2	3	3			
IVS3	1	1			
IVS4	1	1			
IVS5	2	2			
IVS6	1	1			
IVS7	5	3		2	

Table 2 Clinical severity and Genetical condition in patient with Factor VII deficiency

clinical severity	total	homo	hetero	double hetero
severe bleeding	66	44	4	17
mild-moderate	66	31	10	18
asymptom	88	26	35	23

重症出血, 1例が軽症~中等症, 4例が無症候である。エキソン5には35例の臨床症状の記載が見られるが, そのうち67%が重症例である。これはエキソン5に位置するFVII R100Q変異例のホモ接合体例と複合接合体例が重症出血症状を呈するためである。一方, エキソン8は128例中, 重症出血例は15%, 軽症~中等症は39%, 無症候例が46%とほぼ半数例に出血症状が見られない(表3)。FVIIA244TおよびFVII A244V変異例はFVIIcの著しい低下があるものの, ホモ接合体例ならびに複合接合体例の全例が無症候である。FVII A294V変異例には軽症~中等症のものが多い。FVII R304Q²³⁾およびFVII R304W¹⁹⁾はヒトTFとウサギTFおよびヒトTFとウシTFによるFVIIcに解離を呈する変異例であるが, ホモ接合体例でもほとんどが無症候である。splice siteの塩基置換には11例の登録があるが, 16例が重症ならびに軽症~中等症の出血症状を呈する。

FVII欠乏症の遺伝子解析は著者らの施設で

実施しており, 該当症例があればご連絡戴きたい(Tel & Fax ; 0263-37-2391, e-mail ; itosamu@gipac.shinshu-u.ac.jp)。

遺伝子多型

FVIIの遺伝子多型は現在までに8種類が報告されているが, 血漿FVII量に影響を及ぼすものはプロモーター領域の-323 bpへの10 bp挿入²⁴⁾, -402 G → A²⁵⁾, -401 G → T²⁵⁾, イントロン7のvariable number of tandem repeat (VNTR)²⁶⁾および触媒領域の10976 A → G (R 353 Q)²⁷⁾が知られている(表4)。このうち, -323 bpへの10 bp挿入, イントロン7のVNTRおよびR 353 QはFVIIの低下に関与し, 心筋梗塞などの血栓性疾患との関係についての数多くの報告がある^{28)~30)}。R 353 Qとプロモーター領域への10 bp挿入2つの遺伝子多型をホモ接合体にもつ個体は非保因者に比べてFVIIが活性および抗原量ともに60%にまで低

Table 3 Clinical severity and location on FVII gene in patient with Factor VII deficiency

exon/intron	cases	severe bleeding	mild-moderate	asymptomatic
5'frank	7	3	1	4
ex1a	3	1		2
ex2	6	4	1	1
ex4	6	3	1	2
ex5	35	23	4	8
ex6	8	3	1	4
ex7	1			1
ex8	128	19	50	59
IVS1a	1		1	
IVS2	1	1		
IVS3				
IVS4	3	2		1
IVS5	2	1		1
IVS6	2		2	
IVS7	11	5	4	2

Table 4 Polymorphism of Factor VII gene

Polymorphism type	nucleotide position	location	amino acid	FVII
dimorphism	-402 (G>A)	5'region		↓
dimorphism	-401 (G>T)	5'region		↑
insertion	-323 (+CCTATATCCT)	5'region		↓
dimorphism	74 (G>A)	intron 1a		
dimorphism	7,880 (C>T)	exon5	His115	
dimorphism	10,916 (G>A)	exon8	Ser333	
dimorphism	10,976 (G>A)	exon8	Arg353Gln	↓
dimorphism	10,523 (G>A)	intron7		
VNTR		IVS7		↓

下する³¹⁾³²⁾。したがって、FVIIの遺伝子多型の有無は先天性FVII欠乏症の診断にとって家系内の遺伝関係の有力な手掛かりとなるばかりではなく、FVIIの成績判定に重要な情報をもたらす。

FVIIのノックアウトマウス

1997年、RosenらはFVIIノックアウトマウスを作製した³³⁾。ホモ接合体FVIIノックアウトマウス(FVII^{-/-})は胎児の発育には異常はないものの、分娩時に70%の新生児に致命的な腹腔内出血がみられ、生存した個体は24日齢までに頭蓋内出血で死亡した。これらの成績は母体血中のFVIIが胎児期のFVII^{-/-}マウスに移行するものと推定されるが、免疫染色像からはそ

の証拠を得ることは出来なかった³³⁾。

遺伝子検索で異常が明らかにされたイントロン4のスプライト部位のホモ接合体変異例¹²⁾や著者らが報告したイントロン4のスプライト部位の変異とGln211→終止コドンのダブルヘテロ接合体例³⁴⁾はFVIIノックアウトマウスときわめてよく似た出血症状を呈する。しかしながら、ヒトFVII欠乏症type1症例では成人に至までほとんど出血症状のない症例も見られる¹⁶⁾。止血初期の複雑な相互作用による³⁾ものか、現行のFVII測定法の精度や特異性によるものか、ヒトとマウスの違いによるものかは明らかでない。

症例提示

上述したように, 一般的には先天性 FVII 欠乏症の臨床症状は重症のものは多くないが, 新生時期や乳児期に重篤な出血を呈する例が散見する^{35)~38)}. 最近, 私どもが経験した重症例をここに提示する³⁴⁾.

著者らの症例は, 新生児期から血胸や頭蓋内出血などの重症出血を繰り返して危険なため, 複合 IX 因子濃縮製剤により出血予防管理を行っている 2 歳男児である. 患児は家族歴に出血傾向のない両親の第 1 子として 1998 年 8 月 5 日に生まれ, 右多指症があった. 産院にてヘルカット部位の止血不良, 大きな頭血腫があったが日齢 6 日に退院した. その夜から嘔吐あり, 翌日に全身蒼白, 呼吸速迫状態で紹介入院となった. 精査の結果, 貧血と左血胸を認め, 凝固スクリーニング検査は血小板数正常, PT 25 秒, APTT 23 秒を示し, FVII が 1% 以下であることを確認した. 複合型 IX 因子濃縮製剤 (PPSB-HT) 50 単位/kg を 1 日 2 回投与で 20~30% の FVII 濃度を維持したところ, 血胸は速やかに吸収され 8 月 19 日に補充療法を中止した. 12 日後の 9 月 2 日から口腔内に出血があり, 9 月 7 日に頭蓋内出血 (くも膜下, 硬膜下) 水頭症にて入院した. PPSB-HT 50 u/kg を 1 日 3 回 3 日間補充したところ, 頭蓋内出血は吸収されたため, 一旦補充療法を中止した. 1 週間後の 9 月 15 日に再び硬膜下出血をきたし補充療法を行った. 予防投与を 11 月 9 日まで週 3 回行って中止したところ, 11 月 24 日に脳実質内出血を発症して入院となった. 連続投与で軽快後は週 3 回 PPSB-HT 400 単位/回の予防投与を継続することとした. 1999 年 2 月に補充療法を施行しながら右多指症の手術を無事終了した. 患児の体重増加に伴い, 1999 年 12 月より製剤を FVII 含有量の多いプロプレックス ST (バクスター) に変更して今日に至る. 現在, 私どもが投与しているロットは FIX が 400 単位あたり FVII は 2,040 単位含まれている. このロットの

FVIIc は 1 ml あたり 7720% となり, 30 u/kg 投与により FVII は 30 分後には 98%, 48 時間後は 2.4% であった. 口腔内出血を時に認めるため, 現在も週 3 回の予防投与を続けているが, 重大な出血や血栓症は認めていない.

治 療

ビタミン K は無効である. 補充療法として緊急時には, 新鮮凍結血漿 (FFP) や保存血漿も用いることができるが, 重症例には不十分であり, FVII を十分含む製剤が必要である. FVII 単独の市販濃縮製剤は日本には存在せず, リコンビナント活性型 FVII 製剤 (rVIIa) と複合型 FIX 濃縮製剤がある. 重症出血時や手術には, 安全性と止血効果から rVIIa の投与が望ましい. インヒビターを保有する血友病患者の止血には 90~120 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の rVIIa を 3 時間毎に追加投与する必要があるが, VII 因子欠乏症では 15~30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の rVIIa を 4~6 時間毎投与することで止血が図れる^{39)~41)}. 重症出血の有効止血レベルは FVII が 20% 以上である. 重症患者でも軽度の出血には 15% 以下で止血できるとも報告されている⁴²⁾. 日常生活において, どの程度の FVII があれば十分なのかはまだ確定していないのが実状である. FVIIa の半減期は 2~3 時間ときわめて短く, 予防投与には FVII 抗原が必要と考えられるため, 私どもは複合型 FIX 濃縮製剤が安全性や費用の点からも現実的であると考えている. 現在, 日本で入手できる複合型 FIX 濃縮製剤は ProplexST (Baxter) と PPSB-HT (日本製薬-武田薬品) があり, 前者の FVII 含有量は後者よりも 2~4 倍多い. Ingerslev らは FVII 欠乏症では予想以上に血栓症が多いと述べており, その原因として, 不純物を含む複合型 FIX 濃縮製剤投与との関連や, もともと血栓症になるリスクを持つ場合のほか, FVII 欠乏そのものが血栓を引き起こしやすい可能性があることも指摘している⁴³⁾. いずれにせよ, まれな疾患である FVII 欠乏症の標

準の治療法は未だ確立したものは無く、明確なコントロールスタディーが望まれるところである。

文 献

- 1) Alexiander B, Goldstein R, Landwehr G, Cook CD: Congenital SPCA deficiency: A hitherto unrecognized coagulation defect with hemorrhage rectified by serum and serum fractions. *J Clin Invest* **30**: 596-608, 1951.
- 2) Williams WJ, Ernest B, Allan JE, Marshall AL: *Hematology*. 3rd ed, New York, McGraw-Hill, 1393-1394, 1983.
- 3) Cooper DN, Millar DS, Wacey A, Banner DW, Tuddenham EG: Inherited factor VII deficiency: molecular genetics and pathophysiology. *Thromb Haemost* **78**: 151-160, 1997.
- 4) Haemostasis Research Group Database Resource Site, WWW document, Complete list of FVII mutations, URL: <http://europium.csc.mrc.ac.uk>
- 5) Bajaj SP, Rapaport SI and Brown SF: Isolation and characterization of human factor VII. Activation of factor VII by factor Xa. *J Biol Chem* **256**: 253-259, 1981.
- 6) Tuddenham EGD, Cooper DN: *The molecular Genetics of haemostasis and its inherited disorders*. Oxford, Oxford University Press, 112-121, 1994.
- 7) Tuddenham EG, Pemberton S, Cooper DN: Inherited factor VII deficiency: genetics and molecular pathology. *Thromb Haemost* **74**: 313-321, 1995.
- 8) Nakagaki T, Foster DC, Berkner KL and Kiesel W: Initiation of the extrinsic pathway of blood coagulation: Evidence for the tissue factor dependent autoactivation of human coagulation factor VII. *Biochemistry* **30**: 10819-10824, 1991.
- 9) Wildgoose P and Kiesel W: Activation of human factor VII by factors IXa and Xa on human bladder carcinoma cells. *Blood* **73**: 1888-1895, 1989.
- 10) Osterud B, Rapaport SI: Related Articles: Activation of factor IX by the reaction product of tissue factor and factor VII: additional pathway for initiating blood coagulation. *Proc Natl Acad Sci USA* **74**: 5260-5264, 1977.
- 11) Erduran E, Mocan H, Aslan Y, Sari A: Multiple intracranial hemorrhages at the time of a transiently prolonged activated partial thromboplastin time in an infant with congenital factor VII deficiency. *Haemostasis* **28**: 14-16, 1998.
- 12) McVey JH, Boswell EJ, Takamiya O, Tamagnini G, Valente V, Fidalgo T, Layton M, Tuddenham EG: Exclusion of the first EGF domain of factor VII by a splice site mutation causes lethal factor VII deficiency. *Blood* **92**: 920-926, 1998.
- 13) Mariani G, Mazzucconi G, Hermans J, Ciaverella N, Faiella A, Hassan HJ, Mannucci PM, Nenci GG, Orlando M, Romili D and Mandelli F: Factor VII deficiency: Immunological characterization of genetic variants and detection of carriers. *Br J Haematol* **48**: 7-14, 1981.
- 14) Tripret DA, Brandt JT, Batard MA, Dixon JS, Fair DS: Hereditary factor VII deficiency: Heterogeneity defined by combined functional and immunochemical analysis. *Blood* **66**: 1284-1287, 1985.
- 15) 高宮 脩: 第VII因子欠損・異常症, *Molecular Medicine* **32** 臨時増刊号: 384-385, 1995.
- 16) 吉川 昇, 高橋幸博, 三上貞昭, 福井 弘, 花谷正和, 野中秀郎, 石川兵衛, 野中志郎: 先天性第VII因子欠乏症の1家系, *奈良医学誌* **36**: 607-613, 1985.
- 17) Girolami A, Fabris F, Dal Bo Zanon R, Ghiotto G and Burul A: Factor VII Padua: A congenital coagulation disorder due to an abnormal factor VII with apecculiar activation pattern. *J Lab Clin* **91**: 387-395, 1987.
- 18) Takamiya O, Abe S, Yoshioka A, Nakajima K, McVey JH and Tuddenham EGD: Factor VII Shinjo: A dysfunctional factor VII variant homozygous for the substitution Gln for Arg at position 79. *Haemostasis* **25**: 89-97, 1995.
- 19) Matsushita T, Kojima T, Emi N, Takahashi I, Saito H: Impaired human tissue factor-mediated activity in blood clotting factor VIINagoya(Arg304 → Trp). Evidence that a region in the catalytic domain of factor VII is important for the association with tissue factor. *J Biol Chem* **11**: **269**: 7355-7363, 1994.
- 20) Mariani G, Mazzucconi MG: Factor VII congenital deficiency. Clinical picture and classification of the variants. *Haemostasis* **13**: 169-177, 1983.
- 21) Hagen FS, Gray CL, O'Hara P, Grant FJ, Saari GC, Woodbury RG, Hart CE, Insley M, Kiesel W, Kurachi K and Davie EW: Characterization of a cDNA coding for human factor-VII. *Proc Natl Acad Sci USA* **83**: 2412-2416, 1986.
- 22) O'Hara PJ, Grant FJ, Haldeman BA, Gray CL, Insley MY, Hagen FS and Murray MJ: Nucleotide sequence of the gene coding for human factor VII, a vitamin K-dependent protein participating in blood coagulation. *Proc Natl Acad Sci USA* **84**: 5158-5162, 1987.
- 23) O'Brien DP, Gale KM, Anderson JS, McVey JH, Miller GJ, Meade TW, Tuddenham EG: Purification and characterization of factor VII 304-Gln: a variant molecule with reduced activity isolated from a clinically unaffected male. *Blood* **78**: 132-140, 1991.
- 24) Marchetti G, Patracchini P, Papacchini M, Ferrati M, Bernardi F: A polymorphism in the 5' region of coagulation factor VII gene (F7) caused by an inserted decanucleotide. *Hum Genet* **90**: 575-576, 1993.
- 25) van't Hooft FM, Silveira A, Tornvall P, Iliadou A, Ehrenborg E, Eriksson P, Hamsten A: Two common functional polymorphisms in the promoter region of the coagulation factor VII gene determining plasma factor VII activity and mass concentration. *Blood* **93**: 3432-3441, 1999.
- 26) Marchetti G, Patracchini P, Gemmati D, DeRosa V, Pinotti M, Rodorigo G, Casonato A, Girolami A, Bernardi F: Detection of two missense mutations and characterization of a repeat polymorphism in the factor VII gene (F7). *Hum Genet* **89**: 497-502, 1992.
- 27) Green F, Kelleher C, Wilkes H, Temple A, Meade T, Humphries S: A common genetic polymorphism associated with lower coagulation factor VII levels in healthy individuals. *Arterioscler Thromb* **11**: 540-546, 1991.
- 28) Iacoviello L, Di Castelnuovo A, De Knijff P, D'Orazio A, Amore C, Arboretti R, Kluft C, Benedetta Donati M: Polymorphisms in the coagulation factor VII gene

- and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* **338**: 79-85, 1998.
- 29) Girelli D, Russo C, Ferraresi P, Olivieri O, Pinotti M, Friso S, Manzato F, Mazzucco A, Bernardi F, Corrocher R: Polymorphisms in the factor VII gene and the risk of myocardial infarction in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* **343**: 774-780, 2000.
 - 30) Ardissino D, Mannucci PM, Merlini PA, Duca F, Fetiveau R, Tagliabue L, Tubaro M, Galvani M, Ottani F, Ferrario M, Corral J, Margaglione M: Prothrombotic genetic risk factors in young survivors of myocardial infarction. *Blood* **94**: 46-51, 1999.
 - 31) Humphries S, Temple A, Lane A, Green F, Cooper J, Miller G: Low plasma levels of factor VIIc and antigen are more strongly associated with the 10 base pair promoter (-323) insertion than the glutamine 353 variant. *Thromb Haemost* **75**: 567-572, 1996.
 - 32) 高宮 脩: 日本人における第 VII 因子遺伝子多型(プロモーター領域内の 10bp 挿入および R353Q)の出現頻度と第 VII 因子との関係, *日本血栓止血学会誌* **9**: 45-51, 1998.
 - 33) Rosen ED, Chan JC, Idusogie E, Clotman F, Vlasuk G, Luther T, Jalbert LR, Albrecht S, Zhong L, Lissens A, Schoonjans L, Moons L, Collen D, Castellino FJ, Carmeliet P: Mice lacking factor VII develop normally but suffer fatal perinatal bleeding. *Nature* **390** (6657): 290-294, 1997.
 - 34) Takamiya O, Okimoto Y: Severe FVII deficiency with recurrent intracranial hemorrhages owing to double heterozygosity for a splice site mutation of an IVS4 and a novel nonsense mutation in exon 8 (Gln211 → Term). *Br J Haematol* (in press)
 - 35) Chen SC, Chang TK, Chi CS, Shu SG: Factor VII deficiency with intracranial hemorrhage: a case report. *Chung Hau I Hsueh Tsa Chih (Taipei)* **52**: 190-193, 1993.
 - 36) Horng YC, Chou YH, Chen RL, Tsou KI, Lin KH: Congenital factor VII deficiency complicated with hemoperitoneum and intracranial hemorrhage: report of a case. *J Formos Med Assc* **92**: 85-87, 1993.
 - 37) Ucsel R, Savasan S, Coban A, Metin F, Can G: Fatal intracranial hemorrhage in a newborn with factor VII deficiency. *Turk J Pediatr* **38**: 257-260, 1996.
 - 38) Worth LL, Hoots WK: Development of subdural vein thrombosis following aggressive factor VII replacement for postnatal intracranial haemorrhage in a homozygous factor VII-deficient infant. *Haemophilia* **4**: 757-761, 1998.
 - 39) Wong WY, Huang WC, Miller R, McGinty K, Whisnant JK: Clinical efficacy and recovery levels of recombinant FVIIa (NovoSeven) in the treatment of intracranial haemorrhage in severe neonatal FVII deficiency. *Hemophilia* **6**: 50-54, 2000.
 - 40) Mariani G, Testa MG, Di Paolantonio T, Molskov Bech R, Hedner U: Use of Recombinant, Activated Factor VII in the Treatment of Congenital Factor VII Deficiencies. *Vox Sang* **77**: 131-136, 1999.
 - 41) Scharrer I, on behalf of the German Novoseven Study Group: Recombinant factor VIIa for patients with inhibitors to factor VIII or IX or factor VII deficiency. *Haemophilia* **5**: 253-259, 1999.
 - 42) Kelleher JF. Jr, Gomperts E, Davis W, Steingart R, Bessette J: Selection of replacement therapy for patients with severe factor VII deficiency. *Am J Hematol Oncol* **8**: 318-323, 1986.
 - 43) Ingerslev J, Krinstensen HL: Clinical picture and treatment strategies in factor VII deficiency. *Hemophilia* **4**: 689-696, 1998.