

論文内容の要旨

報告番号		氏名	矢追 博章
<p>Emicizumab augments thrombus formation in whole blood from patients with hemophilia A under high shear flow conditions (和訳) 高ずり応力下において、エミシズマブは血友病A患者の全血の血栓形成を増加させる</p>			

論文内容の要旨

エミシズマブは活性型凝固第 IX 因子および凝固第 X 因子に対する二重特異性モノクローナル抗体であり、活性型凝固第 VIII 因子(FVIIIa)の補因子機能を代替する。血友病 A 患者に対してエミシズマブの予防投与をすることで、インヒビターの有無にかかわらず血友病 A 患者の出血症状を著しく減少させることができる。しかしながら、高濃度の活性型プロトロンビン製剤 (APCC) とエミシズマブを併用した際に、血栓性微小血管障害 (thrombotic microangiopathy :TMA) を発症したとする報告例があった。バイパス止血製剤(BPAs)は血友病 A インヒビター患者における止血管理に極めて重要であるにもかかわらず、エミシズマブの投与に関連した TMA を発症する機序については、未だ明らかにはされていない。

そこで我々は BPAs およびエミシズマブに関連する血栓形成の過剰のリスクを評価するため、高ずり応力下 ($2,500s^{-1}$) におけるフローチャンバー実験を実施した。

ex vivo 下において、重症血友病 A 患者の全血にエミシズマブや BPAs および FVIII 製剤を添加した後、高ずり応力 ($2,500s^{-1}$) 下においてコラーゲンで固相化したフローチャンバーに灌流させて、形成された血栓を共焦点レーザー顕微鏡で観察をした。

血友病 A 患者の全血に $100 \mu g/ml$ のエミシズマブを ex vivo 下で添加したところ、凝固早期相から遺伝子組み換え FVIII を添加したときと同じような様式で、低下している血栓形成を改善させた。一方で FVIII は凝固後期相においても引き続き、血栓形成に重要な役目を果たしていることが明らかになった。エミシズマブと APCC ($1.2 U/mL = 100 U/kg$ 投与相当) または遺伝子組換え活性型第 VII 因子 (rFVII $1.1 \mu g/mL = 90 \mu g/kg$ 投与相当) のいずれかを併用したところ、ex vivo 下において血小板の相互作用を促進してフィブリン形成を高めたものの、過剰な血栓形成を生じることはなかった。

以上の結果から、高ずり応力下においてエミシズマブは血友病 A 患者全血で局所的にトロンビン生成を増加させることによって止血機能障害を改善させることがわかった。また、単発の BPAs とエミシズマブの併用することによって過剰な血栓形成を惹起することはなく、エミシズマブ定期投与を受けているインヒビター保有血友病 A 患者にとって、出血時の止血管理における一つの選択肢であるエビデンスを示すことができた。