

第XI因子欠乏症と その管理 (改訂版)

Paula H. B. Bolton-Maggs

Manchester Royal Infirmary
Manchester, U.K.

世界血友病連合(WFH)刊行 1999年、改訂2004年.

© World Federation of Hemophilia, 2004.

WFHは、非営利の血友病団体が、教育目的でWFH刊行物を配布することを奨励しています。本書の複製、配布または翻訳の許可に関しては、下記住所の広報部に連絡してください。

本書はWFHのウェブサイトwww.wfh.orgから閲覧できます。別刷りは下記のWFHから入手できます。

World Federation of Hemophilia
1425 René Lévesque Boulevard West, Suite 1010
Montréal, Québec H3G 1T7
CANADA
電話：(514) 875-7944
ファックス：(514) 875-8916
Eメール：wfh@wfh.org
URL：www.wfh.org

「血友病の治療」シリーズは、血友病の治療と管理に関する全般的な情報を提供することを目的としてまとめられたものです。WFHは医療機関ではありませんので、提示された個々の治療法を推奨するものではありません。投与量および他の治療法については継続的に更新し、新たに報告された副作用についても紹介します。WFHは、本書で推奨された製剤の用量または他の治療法の確実性について提言、または暗示するものではありません。従って、読者の方々には本書に記載された製剤の投与を行う際には、医師に相談するか、製薬会社が提供する印刷物を参照してください。

本書で述べられた内容および意見は必ずしもWFH、その役員会あるいは職員の見解、方針または勧告を表すものではありません。

「血友病の治療」論文シリーズ

編集者

Dr. Sam Schulman

本書は、WFH(World Federation of Hemophilia)より英文で発行されたものを、許可を得て日本語に翻訳したものです。

もくじ

■ 要 約	1
■ 序 文	1
■ 第XI因子の生化学的特性と血液凝固における役割	1
■ 臨床像と遺伝	3
変異型FXI分子	4
他の凝固因子障害	4
血小板機能低下と血小板第XI因子	4
受傷部位における線維素溶解の役割	5
■ 人種間分布	5
■ 分子遺伝学	5
■ FXI 欠乏症の管理	6
FXI 欠乏症の管理に使用できる製剤	6
a) 新鮮凍結血漿 (FFP)	6
b) FXI 濃縮製剤	6
c) フィブリン糊	8
d) 抗線維素溶解薬	9
e) デスマプレシン (DDAVP)	9
f) 遺伝子組換え第VIIa因子製剤 (rVIIa)	9
■ 第XI因子欠乏症患者で生じるインヒビター	9
新生児	10
■ 結 論	10
■ 謝 辞	10
■ 参考文献	11

第XI因子欠乏症とその管理

Paula H. B. Bolton-Maggs

翻訳監修 広島大学大学院医歯薬学総合研究科 小児科学

広島大学大学院医歯薬学総合研究科 小児科学 教授

石川 暢恒
小林 正夫

要約

血友病Aや血友病Bに比べ、第XI因子欠乏症で見られる出血傾向には一貫性が欠けている。重症第XI因子欠乏症でも出血傾向は軽度で一般に手術によって引き起こされる。しかし出血リスクは重症例に限らない。第XI因子の値が同等でも患者によって出血傾向にはばらつきがあり、同じ患者でも出血傾向が一定していないこともある。その理由は完全には解明されていないが、重症欠乏症では表現型と遺伝型との間にある程度の相関関係がある。

第XI因子はトロンピンによって活性化される。この事実が発見されて以来、生理学的過程における第XI因子の役割が明らかになり、血液凝固モデルの検証も進んだ。第XI因子欠乏症はすべての人種集団で生じるが、アシュケナジー系ユダヤ人で特に多い。第XI因子遺伝子は23キロベースの長さを持つ。アシュケナジー集団の第XI因子欠乏症の大半は2つの突然変異が原因となっているが、他の人種集団ではそれ以外の突然変異もいくつか報告されている。

第XI因子欠乏症では手術、事故や抜歯の際に特別な治療が必要になることがある。新鮮凍結血漿、第XI因子濃縮製剤、フィブリン糊、抗線維素溶解薬、デスマプレシンなどによる治療法があり、遺伝子組換え第VIIa因子製剤も使用できる可能性がある。それぞれの療法には考慮すべき利点とリスクがある。出血のリスクが大きい手技では第XI因子濃縮製剤が必要になることがあり、特に若年の重症欠乏症患者ではその傾向が強いが、高齢者に使用した場合には血栓現象が生じる。新鮮凍結血漿を使用する場合には、いずれかの方法でウイルスを不活化した製剤を用いることが望ましい。フィブリン糊は研究を進める価値のある有用な治療法である。

序文

従来は血友病Cと呼ばれていた第XI因子(F XI)欠乏症は関節や筋肉への出血が生じず、男女両性で見られる点で血友病AおよびBとは異なる。F XI欠乏症では軽度の出血傾向が見られる例と見られない例があり、出血は一般に手術により惹起される。出血傾向と因子値との間に明確な関連がある血友病AおよびBとは異なり、F XI欠乏症の場合、欠乏症の重篤度は出血傾向に明確な影響を及ぼさない。F XI欠乏症の性質は予測できないことから、この疾患の臨床的管理は血友病Aや血友病Bよりも難しい。

凝固第XI因子がトロンピンにより活性化されることが発見されたことから、血液凝固におけるこの因子の生理学的な役割がより明確になった。また、凝固モデルの検証が進み[1]、分子遺伝学に関する見識も深まった。これらの成果によってこの疾患の理解が進んでいる。

第XI因子の生化学的特性と血液凝固における役割

以前、F XIは「接触」因子のひとつと考えられ、血液凝固におけるその生理学的役割については不明な部分が多かった。F XIは二量体のセリンプロテアーゼであり、各鎖の分子量は80,000で607のアミノ酸で構成されている。第XIIa因子で活性化されるとアルギニン³⁶⁹-ロイシン³⁷⁰結合の1カ所で開裂が生じ、活性部位を含む軽鎖2本、高分子量キニノゲン(HMWK)とカルシウムの結合部位を含む重鎖2本から成る4本鎖の活性化産物が生じる[2]。重鎖には4つの縦列反復(アップル領域)が含まれ、この鎖は396アミノ酸残基から成る。配列は全体としてプレカリクレインとかなり相同性があり(58%) [3]、特に軽鎖でその傾向が強い(81%)。この2種のタンパク質はHMWKの結合を巡っ

て競合するが、基質は異なり交叉反応はほとんど示さないことから、配列のわずかな違いが基質結合の特異性にとって重要であると思われる。

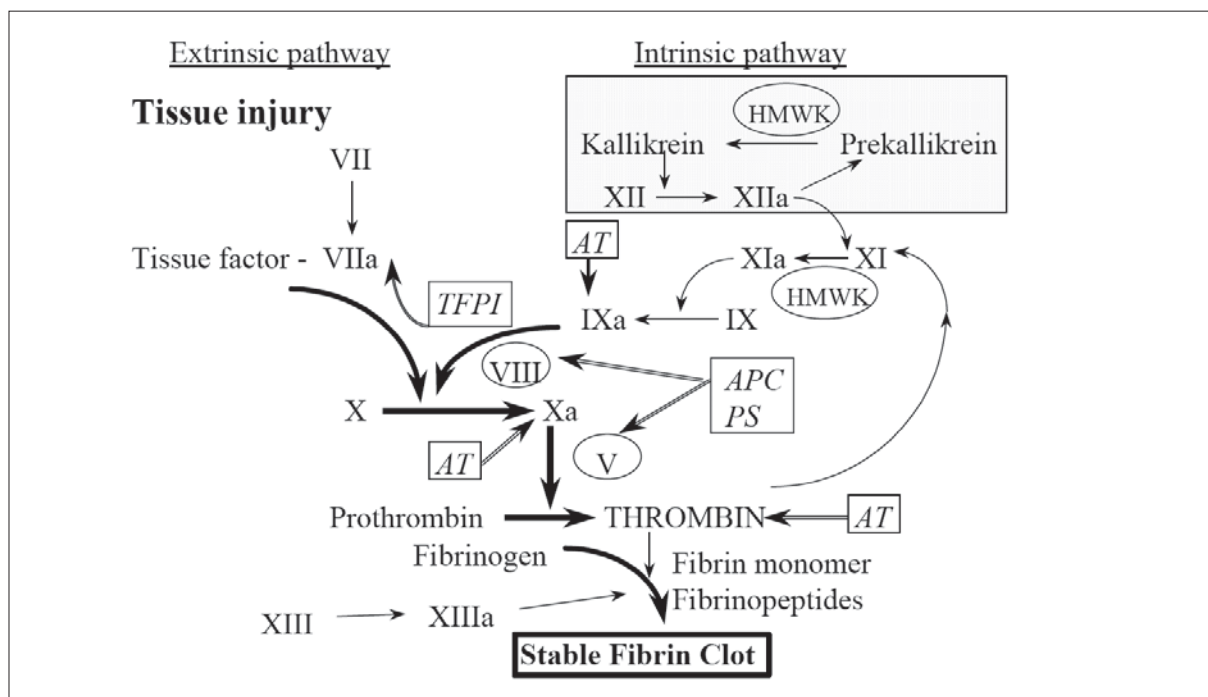
表面に結合したF XI aはF IXを活性化するが、F XI欠乏症ではF IX活性化の障害は認められないことから、*in vivo*におけるこの活性化の重要性は明確ではない[4]。F XI欠乏症では出血傾向が見られるが、F VIIIおよびIX欠乏症に比べて軽度である。F XII、HMWKまたはプレカリクレインが検出されない症例では出血傾向は認められない。

上記の所見などに基づいて、凝固モデルが図1のように改訂された。通常、*in vivo*では凝固は組織因子と外因性経路によって引き起こされる。これにより生成された少量のトロンビンがGp1b受容体を通して血小板と血小板表面上のF XIを活性化する。内因性経路のフィードバック活性化により、残りの「接触」系が関与することなく凝固活性化が調節され、外因性経路

阻害物質によりF VIIa-TFが不活化されても凝固経路が引き続き刺激を受けることになる[5]。F XIは血小板中にも見られることから、巨核球遺伝子由来のものと考えられる。F XIは血漿F XIに重度の欠損が見られるが手術後に出血しない患者の血小板中に存在することが報告されている[6,7]。血小板F XIの役割と性質はまだ十分に解明されていない。

補体経路やキニン経路における凝固第XI因子の役割は不明であるが、線維素溶解を活性化することが示されている[8]。F XI欠乏症では線維素溶解の低下が見られることがあるが[9]、これに生理学的な意味があるかは明確でない。血漿中F XI aの主な阻害物質は α 1抗トリプシンであり、F XI a阻害のおよそ2/3はこの物質により起こる。残りの阻害作用はC1エステラーゼ阻害物質、抗トロンビンIIIおよび α 2抗プラスミンによる。血小板が活性化された状態では、血小板 α 顆粒が分泌するプロテアーゼネキシンIIが重要な役割を担う[6]。

図1 改訂後の血液凝固仮説



凝固阻害物質□:TFPI=組織因子経路阻害物質 APC=活性化プロテインC PS=プロテインS AT=抗トロンビン
凝固共同因子○:HMWK=高分子量キニノゲン

凝固は、血管損傷部位で第VIIa因子が組織因子に曝露されたときに開始される。第VIIa因子/組織因子複合体に対するTFPIによるフィードバック阻害が生じるため、第Xa因子の産生には第VIII、IX、XI因子が必要である。この「接触経路」をボックス内に示す。ボックス内の因子は通常の止血には必要ない。「外因性」経路、「内因性」経路という考え方はもはや十分な概念とは言えない。リン脂質、特に血小板の表面上に凝固タンパク質の集まりが生じる。

臨床像と遺伝

F XI 欠乏症は関節や筋肉への自然出血が生じず、男女両性で見られる点で血友病A、血友病Bとは異なる。F XI 欠乏症はあるユダヤ人家系で最初に明らかになった。姉妹2人が抜歯および扁桃摘出術の後に出血し、その母方の叔父は抜歯後に出血したが、幼児期に受けた割礼では異常は生じなかった[10,11]。4代にわたる家族13人のうちF XI 欠乏症が他にも4例特定されたが、臨床検査値異常と出血傾向の程度にはかなりのばらつきが認められた。

部分トロンボプラスチン時間の標準化(表面活性化を最適化するためにカオリンを添加)が行われた後、一段階第XI因子凝固活性(F XI:C)分析が日常的に使用できるようになった。これにより、医師は重症の(ホモ接合型または複合ヘテロ接合型)F XI 欠乏症を部分(ヘテロ接合型)F XI 欠乏症と区別できるようになった[12,13]。しかし、欠乏症の遺伝については論議が生じた。両親とその子供に症状が認められることから、ある報告では欠乏症が常染色体優性遺伝とされている[11,14,15]。一方、多くは部分欠乏症では出血傾向が見られないと思われていたことから常染色体劣性遺伝と報告されていた。

患者8例とその家族を対象とした初期の研究で、重症欠乏症患者(F XI:C<20 U/dL)では術後出血が生じることが示された。F XI:C値が30~60U/dLの部分欠乏症患者では「手術または抜歯の後に重篤な出血は生じなかった」[12]。この試験では、94件の手技を受けた患者36例のデータが得られ、そのうち85件の手技で出血が生じなかった。9件で「わずかな」出血が生じ、これには抜歯から数日後に出血が始まったものの充填により抑えられた滲出性出血と、膣式子宮摘出術から3週間後に生じ充填を要した膣出血エピソード1件が含まれていた。

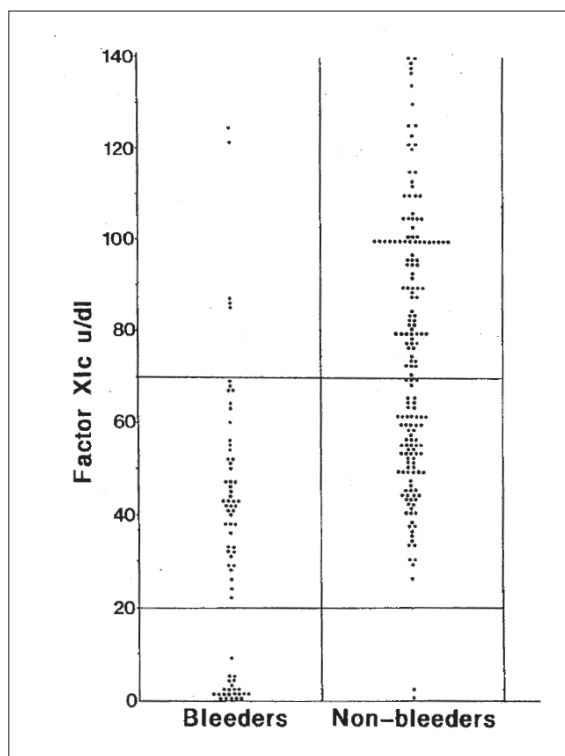
イスラエルのユダヤ人家族10名を対象とした別の試験では遺伝パターンが確認された。しかし、部分欠乏症患者の数例で出血の既往が認められた(抜歯または扁桃摘出術後の出血が最も多く見られ、その一部は重度の出血であった)。この試験を行った研究

者は、出血の既往とF XI との間に絶対的な関係はないと指摘した[13]。その後の試験で、部分欠乏症患者の20~50%に過度の出血が生じることが確認されている[16-21]。図2にイギリスで行われた試験のデータを示す。

従って、部分欠乏症では症状が生じないことを意味するF XI 欠乏症の「劣性」遺伝は事実と異なることになる。文献では遺伝に関するさまざまな意見が見られるが、これは「異常」の定義の違いと、他の凝固失調が個々の患者やその家族に存在するかどうかを評価する基準の違いを反映するものと思われる(以下の考察を参照)。

部分欠乏症患者のF XI:C値は15~20 U/dLから基準範囲下限値の間にあるが、基準範囲下限値の定義が一定していない。多くの病院で50U/dLが下限値と

図2 F XI:C値と出血傾向との関係



第XI因子欠乏症が遺伝している54家系の249例を対象としたイギリスの2試験[18,19]からプールしたデータ。第XI因子部分欠乏症患者128例のうち、45例(35%)は非出血例であった。上の横線は正常範囲の下限を示し、下の横線は第XI因子の重症欠乏症と部分欠乏症の境界を示す。(Bolton-Maggsの1996年の論文より許可を得て再録)。

されているが、健常者集団の平均値 $\pm 2 \times$ 標準偏差から基準範囲を導出すると下限値は63U/dL[12]～80U/dL[13]の範囲となる(脚注1)。FXI:C値が50～70U/dLであっても出血傾向が報告されていることから[18]注意が必要である。

重症第XI因子欠乏症患者(FXI:C値が15～20U/dLより低い)では通常、手術および受傷後に過度の出血が生じるリスクがある。しかし、奇妙なことに重症欠乏症であっても出血傾向を示さない例もある[22-25]。重症血友病Aや血友病Bとは異なり自然出血は一般に起こらないが可能性はある。重度の血胸[15]、脳出血[26]、クモ膜下出血[27]、ブラウン・セカール症候群を伴う脊髄硬膜血腫[28]が生じた例や、自然発症の関節内出血も稀ではあるが報告されており、症例の中には部分欠乏症患者も含まれる[29]。血尿[13]および月経過多もFXI欠乏症で生じている[12-14,30-33]。重度の月経出血は客観的評価が困難であることから[34]、これを出血障害に関連する症状には含めていない研究もある[16,17]。最近の研究でFXI欠乏症の女性では月経過多が生じやすいことが確認された[19,35]。

予測外の出血傾向が生じる理由は完全には解明されていない。考えられる理由としては以下のものがある。

●変異型FXI分子

免疫学的分析により異常なFXI分子が存在する証拠が得られているが[19,16,19,36]、FXI凝固活性(FXI:C)と抗原との間に解離(交叉反応物質陽性、CRM+)が見られることはきわめて稀であり、ドイツ人3家族[16,37]、日本人1家族[38]、フランス人2家族[39]を含む少数の症例のみが報告されている。

●他の凝固因子障害

FXI欠乏症に加えて血友病またはvon Willebrand病が見られる患者が数例報告されている[19に総説]。最近イスラエルで行われた研究では、さらに一貫した関係が認められた。部分FXI欠乏症患者における出血の大半は、von Willebrand病の存在で説明できると思われる[40]。一方、他の研究では、ロジスティック

回帰解析を用いてFXI:C値とvon Willebrand因子抗原値からvon Willebrand病患者の出血傾向が予測された[20]。FXI欠乏症患者の出血傾向を同等の方法を用いて予測した場合、特異性は85%であった。以下のパラメータ(性別、年齢、診断時の年齢、出血歴、FXI:C値、FXI遺伝子型、FVIII:C値、von Willebrand因子の抗原と活性、血液型)を用いた比例オッズロジスティックモデルと(詳細な質問票と広範な問診を通して得た)出血等級を照合した。当然のことながら、重症FXI欠乏症は強い予測因子であった。FVIII:C値はFXI:C値と相関したが、FVIII:C値からも、またvon Willebrand因子値からも出血は予測されなかった[41]。

イギリスではFXI欠乏症とvon Willebrand病は異なる遺伝的要因で生じると考えられているが、同国で実施された研究では両者の間に明確な関係は認められなかった。FXI:C値が同等な部分欠乏症患者のうち、出血の既往がある患者とない患者の間にvon Willebrand因子値の統計的に有意な差が認められた(ただし、正常範囲内であった)[19]。

複数の凝固因子欠乏症を併発した症例に関して包括的な調査が行われた。調査はFVIII:C、FIX:C、FXI:Cの複合欠損(4家族)とFIX:CおよびFXI:Cの複合欠損(2家族)を対象としており、それまで特徴付けが行われていなかった家族性多発性凝固因子欠乏症候群(FMFD VおよびVI)として報告された。これらの欠乏症はそれぞれが単一の遺伝子障害によって生じると考えられていたのである[42]。

●血小板機能低下と血小板第XI因子

血小板FXIの役割を明確にする必要がある(上記参照)。血小板FXIは、出血が生じていない重症FXI欠乏症患者の一部で検出されているが、「出血例」では検出されていない[43]。しかし、この機序では一部の家系で認められる出血傾向のばらつきは説明できないと思われる[18]。FXI欠損に加えて血小板の機能が低下している症例が報告されている[44,45]。イギリスで行われたある研究では、FXI欠乏症患者63例に出血時間の異常値はみられなかったと報告されているが[19]、18家系の患者27例を対象として最

脚注1:103人の供血者の分析では平均値99U/dL、基準範囲は60～139U/dL($\pm 2 \times$ 標準偏差)

近行われた慎重な解析では種々の血小板機能低下が16例で特定された[45]。

●受傷部位における線維素溶解の役割

F XI 欠乏症患者では、抜歯、扁桃摘出術、咽頭扁桃切除術、鼻手術、前立腺手術後の出血が最も多く認められる。このような手術は線維素溶解の亢進が生じやすい部位に対して行われるもので、明らかに出血傾向が増強される[33,46,47]。しかし、虫垂切除術[11,31,33,48]、乳房腫瘍切除術[30,48]など、他のさまざまな種類の手術でも重度の出血が生じている。分娩後の出血は通常は問題にならないが[12,30,33]、一部の試験で報告されており、これには部分欠乏症の女性も含まれている[13,14,19]。

要約すると、F XI 欠乏症の遺伝は常染色体遺伝であり、男女ともに発症する。F XI:C値が約20U/dLを下回る場合には重症欠乏症、F XI:C値が15~20U/dLと基準範囲下限値の間にある場合には部分欠乏症とされる。重症欠乏症患者の大半で自然出血は生じないが、手術後に出血する危険性がある。部分欠乏症患者の一部でも処置後に過度の出血が生じるが、出血傾向がある患者を事前に特定するのはきわめて困難である。

人種間分布

F XI 欠乏症はアシュケナジー系ユダヤ人で特に多く見られる。この集団は紀元70年に神殿が破壊された後にエルサレムを離れ紀元1世紀の間にポーランドおよびバルト海沿岸諸国に移住したユダヤ人の子孫と考えられている[49]。しかし、F XI 欠乏症は現在ではほとんどの人種集団で報告されている。

アシュケナジー系ユダヤ人における部分欠乏症の発生頻度は8%で[50]、この集団で最も多く見られる遺伝病である。このように発生頻度が高いことから、ヘテロ接合での発症が多いか、他の高頻度に発現する遺伝子と連鎖していると考えられる[51]。血縁関係にない2人の部分欠乏症患者が結婚し、重症欠乏症の子供が生まれる確率は比較的高い。親の一方が重症欠乏症で他方が部分欠乏症の場合にも重症欠乏症の

子供が生まれる可能性がある。

非ユダヤ人におけるF XI 欠乏症の発生頻度は不明である。イギリスでは、血友病センターの医師による全国レジストリーに含まれている出血性疾患患者の約5%にF XI 欠損が見られるが、その多くでユダヤ系の先祖は知られていない[19]。重症欠乏症も部分欠乏症も血液が凝固しない事態が生じて初めて障害が明らかになることから、この疾患はおそらく過少診断されている。最近の解析から、イギリスの集団ではC128X変異(下記参照)が比較的多く、出血症状の既往がない人の1~2%に見られることが示唆されている[52]。

分子遺伝学

F XI 遺伝子(F11遺伝子)は第4番染色体にあり、プレカリクレイン遺伝子の近くに位置する[51]。この遺伝子は長さ23キロボースで、15のエクソンと14のイントロンを持つ。最初の2つのエクソンはF XI分子の機能的部分をコードしておらず、エクソン3~10は4つの縦列反復(アップル領域)をコードし、エクソン11~15は活性部位を含むC末端をコードしている。

最初、3つのF11遺伝子変異がアシュケナジー系ユダヤ人の重症欠乏症患者6例で報告された[53]。現在では、F XI 欠乏症の原因となった遺伝子変異が他にいくつか報告されている[38,54-64]。これらの突然変異症例はカーディフ大学遺伝子変異オンラインデータベース(<http://archive.uwcm.ac.uk/uwcm/mg/search/119891.html>)で見ることができる[65]。これらの変異の大半は活性タンパク質の産生の欠如または低下をもたらすもので、正常に機能しない分子の産生に関係するものは少数である[16,37,38,39]。この点は、他の大半の凝固因子欠乏症と異なる。

ユダヤ人以外の人種ではさまざまな遺伝子変異が特定されているが、アシュケナジー集団のF XI 欠乏症を引き起こす変異の数は限られている(II型E117XおよびIII型F283L)。アシュケナジー集団では、II型(エクソン5の中の終止コドン)とIII型(エクソン9の中のひとつの塩基の変化)の変異が同じ頻度で見られる[50,62]。II型変異ホモ接合の人ではF XI:C値がきわ

めて低くなり (<1U/dL)、タンパク質産生が全く行われないことを表している。このような人では傷害またはどのような手術の後でも過度の出血が生じると考えられる。Ⅲ型変異は二量体の形成障害と分泌不全をもたらす[66]。Ⅲ型変異ホモ接合の患者では少量のFXIが産生され(10U/dL前後)、Ⅱ型変異ホモ接合の患者と比べ出血傾向は弱い。Ⅱ/Ⅲ型複合ヘテロ接合の患者ではFXI:C値と臨床的発現は両者の中間となる。Ⅱ型変異ヘテロ接合とⅢ型変異ヘテロ接合の患者間で臨床的発現に差があることを示す証拠は得られていない。

アジゲナジー系ユダヤ人では遺伝子変異が2つの主要な型に限られていることと集団が離散した歴史から創始者効果が考えられる。最近、Ⅱ型変異がイラク系ユダヤ人で発見されたが(ただし、Ⅲ型変異は発見されていない)発生頻度は比較的低かった(3.3%)。このことから、Ⅱ型変異はユダヤ人が離散する前に生じたことが示唆される[67]。他の変異は主として個々の家系で報告されているが、最近、同じ変異(C128X)がイギリスの複数の家系で報告された[52]。この部位は遺伝子変異のホットスポットとはみなされておらず、ハプロタイプ分析の結果、創始者効果であることが明らかにされた。バスク人で発見されたC83R変異でも同様の家系集団が観察されており[68]、またフランス(ナント)の血縁関係にない複数の家系にQ88X変異が共通して生じている[39]。

FXI 欠乏症の管理

重症欠乏症患者は一般に外科的手技で、特に扁桃切除術で出血する危険性があることは明らかであり、従って出血のリスクを低減させるために適切な措置を講じなければならない。ある施設の経験を再検討した結果、予防治療なしに扁桃摘出術を受けた患者31例中22例(71%)で出血が生じたことが明らかになった。重症欠乏症患者では14例中12例(93%)で出血が生じたが、部分欠乏症患者のうち出血が生じたのは17例中10例(59%)であった。さらに、55件の抜歯のうち28件(51%)で出血が生じ、発生率は重症欠

乏症患者では25件中15件(60%)、部分欠乏症患者では30件中13件(43%)であった[21]。このような違いがあること、また治療法にはそれぞれ欠点があることから、FXI欠乏症の管理は難しい問題である。

●FXI 欠乏症の管理に使用できる製剤

a) 新鮮凍結血漿 (FFP)

血漿はFXI欠乏症の治療に最初に用いられ、FXI濃縮製剤が開発されるまで主な治療法であった。血漿の主な欠点は、大量に必要であること、アレルギー反応が生じること、病原体に感染する可能性があることである[47,69]。

その後ウイルス不活化製剤(有機溶媒/界面活性剤処理プール血漿、またはメチレンブルー処理単一供血者血漿)の開発により、FFPの安全性が高まった。有機溶媒/界面活性剤処理製剤の評価は、FXI欠乏症を含む先天性出血性疾患患者8例を対象として行われており、算出されたFXI:Cの半減期は45時間で標準FFPと同等であった[70]。しかし、この製剤のFXI:C値にはかなりばらつきがあり、一部のバッチには35~50U/dLしか含まれていないとの報告もある[71]。最近の研究から、プールしたFFPを低温殺菌(30℃で解凍した後、60℃で10時間加熱)した場合、第XI因子の活性が75~95%保存されることが示された[72]。FXI濃縮製剤の投与を受ける患者の一部では血栓形成が懸念されることから、今日でもFFP活用のあるのは明らかである。

b) FXI 濃縮製剤

現在までに3つのFXI濃縮製剤が開発されており、FXI欠乏症患者を対象として試験が行われている。うち2つは現在使用可能で、製剤の使用が適当と認められた患者で良好な結果が得られている。

1991年にイスラエルで濃縮製剤に起因する患者3例の事故事例が報告され警鐘が鳴らされた[73]。2例ではDダイマー産生による凝固活性化が生じた。冠動脈バイパス術のため濃縮製剤の投与を受けた1人の患者は、術後に全グラフトの閉塞をきたして死亡した。他の1例は、術後出血のため死亡した。この濃縮製剤の

製造は中止されたが、その力価や製造工程の詳細は報告されなかった。

他の2つの製剤は上記の製剤と製造法、力価が異なるが、特に抗トロンビンに関して大きな違いがある。これらの製剤には有効な止血作用があり、ウイルスに関しても安全が確認されているが、凝固活性化を引き起こすことが示されており、血管性疾患を有する患者では主にそれに関連した血栓性事象が報告されている。

1984年以来、イギリスではBio Products Laboratory (BPL、旧Plasma Fractionation Laboratory、オックスフォード) が提供する活性F XI 濃縮製剤を指定患者ベースで使用できる。BPL製剤には高濃度の抗トロンビン(平均102IU/mL) が含まれており、これが残存するXI aに対する保護作用をもたらすと考えられている。この濃縮製剤はウイルス不活化のために最終容器中で80°Cで72時間乾熱される。この製剤に関する最初の報告によると31件の観血的手技を受けた7~71歳の患者30例には良好な止血作用が認められ重大な有害事象は生じなかった[74]。平均F XI:C回収率は投与量の91%(62回の測定に基づく)、平均半減期は52時間であった。この濃縮製剤の*in vitro*試験としてWessler静脈うっ滞試験(200U/kgの濃縮製剤を投与した後、ウサギ頸静脈を30秒間結紮し、10分後と20分後に血栓形成を評価)も行われ、プロトロンビン複合体濃縮製剤と同等の血栓形成を示唆する一定の証拠が得られた[75]。濃縮製剤にヘパリン(10U/mL)を添加することでこの問題は解決された。1993年以降、この製剤にはヘパリンが含まれている。

しかし、ヘパリン添加後も重篤な血栓性事象が4例の患者で報告されており、うち3例が投与後間もなく死亡した(2例は心筋梗塞、1例は脳血管障害)[76]。患者はいずれも高齢(61~85歳)の心血管疾患患者であった。また、濃縮製剤の投与を計6回受けた複数の患者を対象とした試験では、投与後フィブリノペプチドAとトロンビン抗トロンビン複合体の濃度上昇が例外なく見られ、4回の投与後にはプロトロンビンフラグメント1+2の濃度上昇も見られたことから、今日では濃縮製剤は凝固活性化の原因となる可能性があるとされている。既に凝固活性化が存在している患者

では濃度の上昇が最大であった[77]。これらの事実からは、既に凝固活性化が存在している状態の(レシピエント因子がある)動物系が存在しないため、現在の動物モデルでは血栓形成の可能性を十分に表せないことが示唆される。

1996年のWFH会議では、BPL製剤に関するより広範な経験が報告された[78]。BPLは患者273例に濃縮製剤を供給し、3~88歳の患者161例(そのうち53例は60歳以上の高齢患者)より229回の治療データが得られた。うち191件は観血的医学的手技時の治療で、自然出血または外傷による出血時の治療は25件であった(13件についてはデータがない)。患者19例で21件の有害事象が生じ、そのうち12件はおそらく、または明らかに血栓性であった。以前に報告された4件の事象[76]に加えて、患者2例で肺塞栓、1例で急性呼吸窮迫症候群、1例で胸痛、3例でふくらはぎ痛(ただし、静脈血栓症の客観的証拠は得られなかった)、1例で一過性・無症候性の播種性静脈内血液凝固が生じた。全体として、使用された用量の2/3は推奨用量30U/kgよりも多かったが、事象と用量との間には統計的な関連性は認められなかった。この報告のウイルス安全性データの信頼性は限定されたものではあるが、HIV及び肝炎の感染は認められていない。治療に関わる反応と半減期の測定結果は、初めの報告の値と同等であった[74]。2002年には、ある施設の経験が報告されている[79]。1996年9月から2001年9月までの期間にBPL製剤による治療を受けた患者43例(20例は重症欠乏症)に対する70回の手術について評価を行ったところ、投与後のF XI:C値の中央値は65U/dLであった。この患者集団では血栓性事象は認められなかった。

米国では、待機的手術を受けた患者12例を対象とした試験で、BPL製剤が計15回投与された[80]。患者の年齢は24~81歳であった。患者1例でアナフィラキシーが生じ、播種性静脈内血液凝固を示す臨床検査所見が得られたが、凝固を示す臨床的証拠は得られなかった。患者1例はインヒビターを有していた。他のすべての患者で濃縮製剤は著効し、投与量が少なくウイルスの面で安全であること、またFFPでは力価不足のリスクがあることから、重要な治療選択肢と考えられた。

1993年からフランスで使用されているFXI濃縮製剤Hemolevenについても同等の結果が得られている。リールにあるLaboratoire Français du Fractionnement et des Biotechnologies (LFB) で製造されたFXI濃縮製剤の活性は3~5U/mLヘパリン/mLで、2~3IU/mLの抗トロンピンが含まれており、どちらの成分もBPL製剤よりも少ない[81]。Wesslerモデルを用いた*in vitro*試験では血栓形成の証拠は認められなかったが、この濃縮製剤でも臨床試験で凝固活性化が生じ、一部の患者では臨床の後遺症が生じた。1995年には3例で凝固活性化が報告され、うち1例では播種性血管内血液凝固(DIC)を示す臨床検査値が認められたが、臨床の後遺症は生じなかった[82]。後に他の患者2例でも凝固活性化が報告され、そのうち1例ではDICが認められた[83]。1例は、毛巣ろうのため手術を受けた19歳の女性、他の1例は乳癌のため乳房切除を受けた69歳の女性であった。いずれの症例でも血栓マーカーの上昇が認められ、後者では血小板数とフィブリノゲンが低下したが、臨床の後遺症は生じなかった。これらの症例報告を受けて製剤が改善され、C1阻害薬が加えられた。

1996年12月に使用可能な濃縮製剤で発生している血栓問題の観点からFXI欠乏症の管理が討議され、フランスにおける新しい製剤の使用経験が発表された[71]。33回の手技を受けた患者31例に対してこの製剤(半数には改善後の濃縮製剤が使用された)による治療が行われた。患者の年齢は5~76歳で、22例は重症欠乏症患者であった。回収率(患者12例で評価)は理論上の最高値の $80 \pm 16\%$ 、半減期は46時間(範囲は32~52時間)であった。多くの患者で血栓マーカーが上昇し、3回の投与で血栓性事象が生じた。1件についてはすでに述べたが、この3回の投与で使用された用量はいずれも30U/kgであった。冠動脈疾患、糖尿病および高血圧症を有する男性患者では、ヘルニア修復術のため60U/kgの濃縮製剤が使用され、その後DICが生じた。低分子量ヘパリンの投与でこの事象は消失したが、濃縮製剤の最終投与から9日後に静脈血栓症と肺塞栓が生じ、その6日後に患者は腎不全と腹膜炎により死亡した。他の1例では、DICが生じ、12日

後に静脈血栓症と肺塞栓が生じた。この患者は抗凝固薬による治療で回復した。

LFBとBPLの濃縮製剤は止血に有効であり、ウイルス感染を引き起こさないものの、特に心血管疾患を有する高齢者や既に凝固活性化が存在する患者(妊婦または産褥期の女性、悪性疾患患者など)に対しては慎重に使用する必要がある。しかし、リスクのバランスを考えると、このような患者の治療に濃縮製剤を使用することが好ましい状況も予測でき、その場合にはおそらく低分子量ヘパリンによる予防が行われる。60歳を超える患者40例以上が有害事象を生じることなくBPL製剤による治療を受けていることは特筆に価値する。イギリス血友病センター医師機構のガイドラインでは、30U/kg以下の用量を使用すること、投与後のFXI:C値が100U/dL以下となるようにすることが推奨されている[84]。

医学的手技によっては、特に抜歯の場合(以下参照)は、血液製剤を使用しないで重症欠乏症患者の管理を行うことができる。重症欠乏症患者の大半は扁桃摘出術、前立腺摘除術などの手技後に出血するリスクがあり、濃縮製剤療法が有用となる。トラネキサム酸や他の抗線維素溶解薬の併用は避けるべきであり、治療は必ず出血性障害の管理に熟達した医療施設で行うべきである。また、血栓マーカーの監視を実施することが賢明であろう。

c) フィブリン糊

血漿製剤には上記の欠点がありFXI濃縮製剤では血栓形成が心配されることから、それに代わるものとして、または追加療法としてフィブリン糊が一部で使用されている。イスラエルの研究グループが発表したデータによると、先天性出血性疾患患者80例に対する135回の抜歯にフィブリン糊が使用され、血液製剤の補充なしに効果が得られた[85]。このフィブリン糊(Beriplast, Centeon)は、カルシウムとトロンピンを充填した注射器とフィブリノゲン、FXIIIおよびアプロチニンを充填した注射器2本を用いて投与された。FXI欠乏症患者13例については17回の抜歯が行われた。歯科手技には抗線維素溶解薬のみで十分であることが

最近になって報告され、イスラエルの研究グループでは現在、割礼やヘルニア修復などの他の外科的手技に対してもフィブリン糊を単独、またはFFPと併用で1~3日間使用している (Martinowits, 私信)。

d) 抗線維素溶解薬

抗線維素溶解薬は、血友病A患者の「濃縮製剤の使用量を低減させる」有効な製剤である。また、口腔、膀胱、子宮など、線維素溶解の亢進が生じやすい部位の手術を受ける患者にとって重要な補助手段である。重症F XI 欠乏症患者の抜歯に関しては抗線維素溶解薬を単独で使用しても十分に効果があることが明らかになっている [86]。この試験ではF XI 値が14U/dL未満の患者19例に対し、抜歯12時間前から抜歯後7日間、経口トラネキサム酸が投与された。14例には術後出血、5例には外傷後の出血の既往があった。患者1例で3日後に若干の毛細血管性出血が見られたが、処置なしで止血が得られた。他の出血合併症が認められなかったことから、この治療法はきわめて有効であることが明らかとなっている。

e) デスマプレシン (DDAVP)

デスマプレシンはF VIII:C値および von Willebrand 因子値を上昇させることが明らかになって以来、さまざまな出血性疾患に使用されている。デスマプレシン療法は軽症の血友病Aおよび von Willebrand 病の治療法として十分に確立されている。最近では一部の血小板障害に対する使用も提唱されている [87]。部分F XI 欠乏症患者が軽症 von Willebrand 病を併発しているか von Willebrand 因子値が正常範囲の下限に近いために出血する場合には、DDAVPが有効である可能性がある。これまでのところ、F XI 欠乏症に対するDDAVPの使用症例はきわめて少ない。ある研究グループは出血の既往がある患者2例に手根管手術前にDDAVPを投与したところ効果が認められたと報告している (ベースライン時のF XI:C値は34U/dLと39U/dL、F VIII:C値、von Willebrand 因子値および出血時間は正常) [88]。F XI:C値は15~20U/dL上昇し、F VIII:Cおよび von Willebrand 因子についても相当の上昇が

認められた。出血は生じなかったが、これが治療に関連する結果であるかどうかは明確ではない。より説得力のある症例として、ベースラインF XI:C値が8%で術後出血した9歳女兒に関する報告がある。DDAVPにより止血が得られたが、興味深い点として、DDAVP投与によりF XI:Cが31%に、F VIII:Cが290%に上昇したことである [89]。DDAVPの利点は安全で使用しやすいことであるが、F XI 欠乏症の管理にDDAVPが有用であるかどうかを明らかにするにはさらなる経験と検討が必要である。

f) 遺伝子組換え第VIIa因子製剤 (rVIIa)

rVIIa製剤による治療が成功した症例 (インヒビターを有する症例を含む) が単発的に報告されている。待機的手術にrVIIaを使用した患者に対する前方視的試験が2001年11月に開始された。対象患者14例に対して行われた15件の手技 (小手術または大手術) すべてにおいて正常な止血が得られた。これはrVIIa製剤に認可された用法ではない。なお、心筋梗塞の既往がある高齢患者1例が、脳血管事象のため死亡した [90]。

第XI因子欠乏症患者で生じるインヒビター

先天性欠乏症患者におけるF XI 抗体の発現と管理に関する文献はほとんどないが、F XI 抗体は自己免疫疾患の合併症として認められている。インヒビターの存在が稀である理由のひとつは、第XI因子欠乏症患者の多くが血漿製剤の治療を受けないことにあると思われる。インヒビターの発現傾向が特に強いのは、II型突然変異のホモ接合を持つ患者である。このような患者のうち、血漿曝露の既往がある症例の1/3 (7/21例) でインヒビターが発現した [91]。インヒビターの中には、発現してもF XI 活性が残存し、血漿製剤による治療が有効なものがある。他の種類のインヒビターが生じた場合には血漿製剤による治療は行えないが、F VIIIおよびIXに対する抗体が生じた患者で効果が示されている製剤、すなわちプロトロンビン複合体濃縮製剤やrVIIa製剤による治療が成功している。インヒビターを有する重症欠乏症患者でも、自然出血

は生じないと報告されている。

F XI 抗体は、重大な障害や臨床的問題を引き起こす可能性がある [74,79,92-96]。従って、血漿製剤を使用して待機的手術を行う場合、事前にすべての患者についてインヒビターのスクリーニングを行うことが重要である。II型突然変異のホモ接合体であることがわかっている患者については、血漿由来製剤の使用をできる限り避ける必要がある。

●新生児

頭蓋内自然出血を含め、新生児の自然出血は報告されていない。重症欠乏症の小児では、割礼後に重篤な出血が生じるおそれがある。リスクがある新生児については臍帯血検体でF XI:Cをチェックする必要がある。重症欠乏症であれば割礼を6ヵ月遅らせる必要がある。F XI:Cが引き続き10U/dL未満であれば割礼を行う際にFFPを投与する必要がある。F XI:Cが10 U/dLを超える場合にはトラネキサム酸で管理できる。

結 論

F XI 欠乏症患者の最適な管理には、F XI 値のほか、この欠乏症のさまざまな特徴に対して注意を払う必要がある。部分欠乏症患者の場合、出血傾向の有無を確認し、また他に重大な寄与因子がないか確認することが重要である。F VIII:C値および von Willebrand 因子値も測定する必要があり、出血時間や一部の血小

板機能(血小板凝集計または血小板機能分析器を使用)についても評価が必要であろう。手術や抜歯を計画する場合には宿主要因のほか、手技の性質を考慮に入れる必要がある。血漿製剤やF XI濃縮製剤に代わる治療法があれば考慮する必要があるが、重大な出血のリスクが高い場合には濃縮製剤が必要である。高齢者に濃縮製剤を使用する場合には、血管疾患が存在すると血栓症が生じる潜在的リスクがあることを患者に説明する必要がある。しかし、多くの場合、重篤な出血のリスクがあれば濃縮製剤の使用は正当とみなされるであろう。

謝 辞

本稿の大半は以前に発表した2つの原稿に基づくもので、これに新しい情報と改訂を加えた。このような方法で原稿を再録するに当たって出版社の許可を得た。以下の論文の出版社に対して謝意を表す。

Bolton-Maggs PHB. Factor XI Deficiency. Christine A. Lee編集 "Haemophilia" より。Bailliere's Clinical Haematology 1996; 9:2: Chapter 10, pp355-368.

Bolton-Maggs PHB. The management of factor XI deficiency. Haemophilia 1998; 4, 683-8. この原稿は、2004年2月5日に改訂・更新された。

参考文献

1. Gailani D, Broze GJ. Factor XI activation in a revised model of blood coagulation. *Science* 1991; 253: 909-912.
2. Bouma BN, Griffin JH. Coagulation factor XI: isolation and activation by factor XIIa. *J Biol Chem* 1977; 252: 6432-6437.
3. Asakai R, Davie EW, Chung DW. Organization of the gene for human factor XI. *Biochemistry* 1987; 26: 7221-7228.
4. Bauer KA, Kass BL, ten Cate H et al. Factor IX is activated in vivo by the tissue factor mechanism. *Blood* 1990; 76: 731-736.
5. Broze GJ, Gailani D. The role of factor XI in coagulation. *Thromb Haemostas* 1993; 70: 72-74.
6. Walsh PN. Roles of platelets and factor XI in the initiation of blood coagulation by thrombin. *J Thromb Haemost* 2001; 86(1):75-82.
7. Walsh PN. Roles of factor XI, platelets and tissue factor-initiated blood coagulation. *J Thromb Haemost*. 2003; 1(10):2081-6.
8. Mandle RJ, Kaplan AP. Hageman-factor-dependent fibrinolysis: generation of fibrinolytic activity by the interaction of human activated factor XI and plasminogen. *Blood* 1979; 54: 850-862.
9. Saito H. The participation of plasma thromboplastin antecedent (factor XI) in contact-activated fibrinolysis. *Proc Soc Exp Biol Med* 1980; 164: 153-157.
10. Rosenthal RL, Dreskin OH, Rosenthal N. New hemophilia-like disease caused by deficiency of a third plasma thromboplastin factor. *Proc Soc Exp Biol Med* 1953; 82:171-174.
11. Rosenthal RL, Dreskin OH, Rosenthal N. Plasma thromboplastin antecedent (PTA) deficiency: clinical, coagulation, therapeutic and hereditary aspects of a new hemophilialike disease. *Blood* 1955; 10: 120-131.
12. Rapaport SI, Proctor RR, Patch MJ, Yettra M. The mode of inheritance of PTA deficiency: evidence for the existence of major PTA deficiency and minor PTA deficiency. *Blood* 1961; 18: 149-65.
13. Leiba H, Ramot B, Many A. Heredity and coagulation studies in ten families with factor XI (plasma thromboplastin antecedent) deficiency. *Br J Haematol* 1965; 11: 654-65.
14. Cavins JA & Wall RL. Clinical and laboratory studies of plasma thromboplastin antecedent deficiency (PTA). *Am J Med* 1960; 29: 444-448.
15. Campbell EW, Mednicoff IB, Dameshek W. Plasma Thromboplastin antecedent (PTA) deficiency. *ArchInt Med* 1957; 100: 232-240.
16. Ragni MV, Sinha D, Seaman F, Spero JA, Walsh PN. Comparison of bleeding tendency, factor XI coagulant activity, and factor XI antigen in 25 factor XI-deficient kindreds. *Blood* 1985; 65: 719-724.
17. Litz CE, Swaim WR, Dalmasso AP. Factor XI deficiency: genetic and clinical studies of a single kindred. *Am J Hematol* 1988; 28: 8-12.
18. Bolton-Maggs PHB, Young Wan-Yin B, McCraw AH, Slack J, Kernoff PBA. Inheritance and bleeding in factor XI deficiency. *Br J Haematol* 1988; 69: 521-528.
19. Bolton-Maggs PHB, Patterson DA, Wensley RT, Tuddenham EGD. Definition of the bleeding tendency in factor XI kindreds - a clinical and laboratory study. *Thromb Haemostas* 1995; 73: 194-202.
20. Brenner B, Steinberg T, Laor A, et al. Von Willebrand factor antigen and factor XI activity levels predict bleeding tendency in Israeli patients with von Willebrand's disease. *Clin Appl Thromb Hemostas* 1995; 1: 260-264.
21. Collins PW, Goldman E, Lilley P, Pasi KJ, Lee CA. Clinical experience of factor XI deficiency: the role of fresh frozen plasma and factor XI concentrate. *Haemophilia* 1995; 1: 227-31.
22. Egeberg O. A family with antihemophilic C factor (AHC = plasma thromboplastin antecedent) deficiency without bleeding tendency. *Scand J Clin Lab Invest* 1962; 14: 478-486.
23. Edson JR, White JG & Krivit W. The enigma of severe factor XI deficiency without haemorrhagic symptoms. *Thromb Diath Haemorrh* 1967; 18: 324-348.
24. Rimon A, Schiffman S, Feinstein DI, & Rapaport SI. Factor XI activity and factor XI antigen in homozygous and heterozygous factor XI deficiency. *Blood* 1976; 48: 165-174.
25. Aghai E, Yaniv I, David M. Factor XI deficiency in an arab moslem family in Israel. *Scand J Haematol* 1984; 32: 327-331.
26. Henry AI, Rosenthal RL. Spontaneous haemorrhages caused by plasma thromboplastin antecedent deficiency. *JAMA* 1956;162:727-729.
27. Slade WR, Rabiner AM. Plasma thromboplastin antecedent deficiency and subarachnoid haemorrhage. *Angiology* 1973; 24: 533-537.
28. Mustafa MH & Bernstein RA. Spontaneous spinal epidural hematoma, Brown-Sequard syndrome, and factor XI deficiency. *Ann Int Med* 1987; 106: 477-478.

29. Bairey O, Shaklai M, Inbal A. Haemarthrosis in patients with mild coagulation factor deficiency. *Blood Coagul Fibrinolys* 1991; 2: 669-671.
30. Phillips LL, Hyman GA, Rosenthal RL. Prolonged post-operative bleeding in a patient with factor XI (PTA) deficiency. *Ann Surg* 1965; 162: 37-42.
31. Purcell G, Nossell HL. Factor XI (PTA) Deficiency: surgical and obstetric aspects. *Obstet Gynecol* 1970; 35: 69-74.
32. Hellstern P, Mannhalter C, Kohler M et al. Combined dys-form of homozygous factor XI deficiency and heterozygous factor XII deficiency. *Haemostasis* 1985; 15: 215-219.
33. Zacharski LR, French EE. Factor XI (PTA) deficiency in an English-American kindred. *Thromb Haemostas* 1987; 39: 215-222.
34. Fraser IS, McCarron G, Markham R. A preliminary study of factors influencing perception of menstrual blood loss volume. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 149: 788-793.
35. Kadir RA, Economides DL, Sabin CA, Owens K, Lee CA. Frequency of inherited bleeding disorders in women with menorrhagia. *Lancet* 1998; 352: 485-9.
36. Rimon A, Schiffman S, Feinstein DI, Rapaport SI. Factor XI activity and factor XI antigen in homozygous and heterozygous factor XI deficiency. *Blood* 48, 165-174, 1976.
37. Mannhalter C, Hellstern P, Deutsch E. Identification of a defective factor XI crossreacting material in a factor XI-deficient patient. *Blood* 1987; 70: 31-37.
38. Hayashi T, Satoh S, Suzuki S et al. Crossreacting material positive (CRM+) factor XI deficiency, XI Yamagata, with a GT to AT transition at donor splice site in intron A of the factor XI gene. *Thromb Haemostas* 78: PS 1883, 1997 (abstr).
39. Quelin F, Trossaert M, Sigaud M, Mazancourt PD, Fressinaud E. Molecular basis of severe factor XI deficiency in seven families from the west of France. Seven novel mutations, including an ancient Q88X mutation. *J Thromb Haemost* 2004; 2(1):71-6.
40. Tavori S, Brenner B, Tatarsky I. The effect of combined factor XI deficiency with von Willebrand factor abnormalities on haemorrhagic diathesis. *Thromb Haemostas* 1990; 63: 36-38.
41. Brenner B, Lupo H, Laor A, Zivelin A, Lanir N, Seligsohn U. Predictors of bleeding in factor XI deficiency. *Thromb Haemostas* 1995; 73: 1441.
42. Soff GA, Levin J, Bell WR. Familial Multiple Coagulation Factor Deficiencies II. Combined factor VIII, IX and XI deficiency and combined factor IX and XI deficiency: Two previously uncharacterised familial multiple factor deficiency syndromes. *Semin Thromb Hemostas* 1981; 7: 149-169.
43. Walsh PN. The effects of collagen and kaolin on the intrinsic coagulant activity of platelets. Evidence for an alternative pathway in intrinsic coagulation not requiring factor XII. *Brit J Haematol* 1972; 22: 393-405.
44. Winter M, Needham J, Barkhan P. Factor XI deficiency and a platelet defect. *Haemostasis* 1983; 13: 83-88.
45. Peter MK, Meili EO, von Felten A. Factor XI deficiency: additional hemostatic defects are present in patients with bleeding tendency. *Thromb Haemostas* 1995; 73: 1442.
46. Sidi A, Seligsohn U, Jonas P, Many M. Factor XI deficiency: detection and management during urological surgery. *J Urol* 1978; 119: 528-530.
47. Nossel HL, Niemitz J, Mibashan RS, Schulze WG. The measurement of factor XI (plasma thromboplastin antecedent): diagnosis and therapy of the congenital deficiency state. *Br J Haematol* 1966; 12: 133-44.
48. Meals RA. Paradoxical frequencies of recessive disorders in Ashkenazic jews. *J Chron Dis* 1971; 23: 547-558.
49. Seligsohn U. Factor XI deficiency. *Thromb Haemostas* 1993; 70: 68-71.
50. Asakai R, Chung DW, Davie EW et al. Factor XI deficiency in Ashkenazy Jews in Israel. *N Engl J Med* 1991; 325: 153-158.
51. Kato A, Asakai R, Davie EW, Aoki N. Factor XI gene (F11) is located on the distal end of the long arm of chromosome 4. *Cytogen Cell Genet* 1989; 52: 77-78.
52. Bolton-Maggs PHB, Peretz H, Butler R, Mountford R, Keeney S, Zacharski L, Zivelin A, et al. A common ancestral mutation (C128X) occurring in 11 Non-Jewish families from the U.K. with factor XI deficiency. *J Thromb Haemost* 2004; 2 (6) 918-924.
53. Asakai R, Chung DW, Ratnoff OD, Davie EW. Factor XI deficiency in Ashkenazi jews is a bleeding disorder that can result from three types of point mutations. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 7667-7671.
54. Imanaka Y, McVey JH, Nishimura T et al. Identification and characterisation of mutations in factor XI gene of non-Jewish factor XI-deficient patients. *Thromb Haemost* 1993; 69: 752.
55. Peretz H, Zivelin A, Usher S et al. Characterisation of a fourth mutation causing factor XI deficiency in Ashkenazi-Jews. *Blood* 1993; 82: 251.
56. Pugh RE, McVey JH, Tuddenham EGD, Hancock JF. Six point mutations that cause factor XI deficiency. *Blood* 1995; 85: 1509-1516.
57. Alhaq A, Mitchell MJ, Sethi M, et al. Identification of a novel mutation in a non-Jewish factor XI-deficient kindred. *Blood* 1997; 90: 467a.

58. Ventura C, Santos AIM, Tavares A et al. Molecular pathology of factor XI deficiency in the portugese population. *Thromb Haemostas* 87: PS859, 1997 (abstr).
59. Wistinghausen B, Reischer A, Nardi M, Karpatkin M. Severe factor XI deficiency in an Arab family associated with a novel mutation in exon 11. *Thromb Haemostas* 78: PS857, 1997 (abstr).
60. Martincic D, Zimmerman SA, Russell E et al. Identification of mutations and polymorphisms in the factor XI genes of an African American Family by dideoxyfingerprinting. *Blood* 1998; 92: 3309-3317.
61. Tsukahara A, Yamada T, Takagi A, Murate T, Matsushita T, Saito H, Kojima T. Compound heterozygosity for two novel mutations in a severe factor XI deficiency. *Am J Hematol* 2003; 73(4):279-84.
62. Hancock JF, Weiland K, Pugh RE et al. A molecular genetic study of factor XI deficiency. *Blood* 1991; 77: 1942-1948.
63. McVey JH, Imanaka I, Nishimura T et al. Identification of a novel mechanism of human genetic disease: a missense mutation causing factor XI deficiency through a change in mRNA stability. *Thromb Haemostas* 1995; 73: 1442.
64. Wu WM, Want HL, Wang XF, Chu HY, Fu QH, Ding QL, Hu YQ, Shen ZX, Wang ZY. [Identification of two novel factor XI nonsense mutation Trp228stop and Trp383stop in a Chinese pedigree of congenital factor XI deficiency]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi* 2003; 24(3): 126-128.
65. Stenson PD, Ball EV, Mort M, Phillips AD, Shiel JA, Thomas NS, Abeyasinghe S, et al. Human Gene Mutation Database: 2003 Update. *Hum Mutat* 2003; 21(9):577-81.
66. Meijers JCM, Davie EW, Chung DW. Expression of human blood coagulation factor XI: Characterisation of the defect in factor XI type III deficiency. *Blood* 1992; 79: 1435-1440.
67. Shpilberg O, Peretz H, Zivelin R et al. One of the two common mutations causing factor XI deficiency in Ashkenazi Jews (Type II) is also prevalent in Iraqi Jews, who represent the ancient pool of Jews. *Blood* 1995; 85, 429-432.
68. Zivelin A, Bauduer F, Dcout L, Peretz H, Rosenberg N, Yatuv R, Seligsohn U. Factor XI in French Basques is caused predominantly by an ancestral Cys38Arg mutation in the factor XI gene. *Blood* 2002;99(7):2448-54.
69. Bennet E, Dormandy K. Pool's cryoprecipitate and exhausted plasma in the treatment of von Willebrand's disease and factor - XI deficiency. *Lancet* 1966; 2: 731-2.
70. Inbal A, Epstein O, Blickstein D, Kornbrot N, Brenner B, Martinowitz U. Evaluation of solvent/detergent treated plasma in the management of patients with hereditary and acquired coagulation disorders. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1993; 4: 599-604.
71. Smith JK. Factor XI deficiency and its management. *Haemophilia* 1996;2: 128-136.
72. Burnouf-Radosevich M, Burnouf T, Huart JJ. Pasteurisation industrielle du plasma et criteres de qualite. *Rev Fr Transfus Hemobiol* 1993; 36: 93-102.
73. Gitel SN, Varon D, Schulman S, Martinowitz U. Clinical experiences of a FXI concentrate: possible side effects. *Thromb Haemostas* 1991; 65: 1157.
74. Bolton-Maggs PHB, Wensley RT, Kernoff PBA, Kasper CK, Winkelman L, Lane RS, Smith JK. Production and therapeutic use of a factor XI concentrate from human plasma. *Thromb Haemostas* 1992; 67: 314-9.
75. Winkelman L, McLaughlin LF, Gray E, Thomas S. Heat-treated factor XI concentrate: evaluation of in vivo thrombogenicity in two animal models. *Thromb Haemostas* 1993; 69: 1286.
76. Bolton-Maggs PHB, Colvin BT, Satchi G, Lee CA, Lucas GS. Thrombogenic potential of factor XI concentrate. *Lancet* 1994; 344: 748.
77. Richards EM, Makris MM, Cooper P, Preston FE. In vivo coagulation activation following infusion of highly purified factor XI concentrate. *Br J Haematol* 1997; 96: 293-297.
78. Briggs N, Harman C, Dash CH. A decade of experience with factor XI concentrate. *Haemophilia* 1996; 2 (Suppl 1): 14.
79. O'Connell NM, Perry DJ, Brown SA, Lee CA. A modified Factor XI concentrate is safe and effective in patients with factor XI deficiency. *Haemophilia* 2002; 8 (4): 505-6 (abstract).
80. Aledort LM, Forster A, Maksoud J, Isola L. BPL factor XI concentrate: clinical experience in the USA. *Haemophilia* 1997; 3: 59-62.
81. Burnouf-Radosevich M, Burnouf T. A therapeutic, highly purified factor XI concentrate from human plasma. *Transfusion* 1992; 32: 861-7.
82. De Raucourt MH, Aurousseau MH, Denninger MH, Verroust F, Goudemand M, Fisher AM. Use of a factor XI concentrate in three severe factor XI-deficient patients. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1995; 6: 486-7.
83. Mannucci PM, Bauer KA, Santagostino E, Faioni E, Barzegar S, Cappola R, Rosenberg RD. Activation of the coagulation cascade after infusion of a factor XI concentrate in congenitally deficient patients. *Blood* 1994; 84: 1314-19.

84. UKHCDO. Guidelines on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders. *Haemophilia* 2003; 9: 1-23.
85. Rakocz M, Mazar A, Varon D, Spierer S, Blinder D, Martinowitz U. Dental extractions in patients with bleeding disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993; 75: 280-282.
86. Berliner S, Horowitz I, Martinowitz U, Brenner B, Seligsohn U. Dental surgery in patients with severe factor XI deficiency without plasma replacement. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1992; 3: 465-474.
87. Mannucci PM. Desmopressin: a nontransfusional form of treatment for congenital and acquired bleeding disorders. *Blood* 1988; 72: 1449-1455.
88. Castaman G, Ruggeri M, Rodeghiero F. Clinical usefulness of desmopressin for prevention of surgical bleeding in patients with symptomatic heterozygous factor XI deficiency. *Br J Haematol* 1996; 94: 168-170.
89. Heim MU, Lutze G, Aumann V, Schumacher J, Freigang B. Post operative haemorrhagia in a girl with congenital factor XI deficiency - successful treatment with Desmopressin (DDAVP, Minirin®). *Klin Padiatr* 2002; 214(3):128-31.
90. O'Connell NM Factor XI Deficiency. *Seminars in Hematology* 2004 ; 41(1 Suppl 1): 76-81.
91. Salomon O, Zivelin A, Livnat T, Dardik R, Loewenthal R, Avishai O, Steinberg DM, et al. Prevalence, causes, and characterization of factor XI inhibitors in patients with inherited factor XI deficiency. *Blood* 2003; 101(12):4783-8
92. Schnall SF, Duffy TP, Clyne LP. Acquired factor XI inhibitors in congenitally deficient patients. *Am J Hematol* 1987; 26: 323-328.
93. Ginsberg SS, Clyne LP, McPhedran P, Duffy TP, Hanson T. Successful childbirth by a patient with congenital factor XI deficiency and an acquired inhibitor. *Br J Haematol* 1993; 84: 172-174.
94. Hedner U. Factor VIIa in the treatment of haemophilia. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1990; 1: 307-317.
95. Bennett M, Hatskelon L, Dvilansky A. Description of two patients with homozygote type II factor XI deficiency who developed factor XI inhibitors. *Blood* 1996; Abstract at the ASH meeting, December 1996.
96. McKenna R. Acute myocardial infarction in a patient with a specific factor XI inhibitor. *Thromb Haemostas* 1993; 69: 538.