

血友病患新希望： 基因療法的技術性突破

New Hope for Individuals with Hemophilia :
A Breakthrough in Gene Therapy

編輯部 Editor 編譯



摘 要

血友病是一種基因缺陷導致的出血性疾病，此疾病會使患者受傷時的出血時間延長。探究血友病致病機轉中的凝血因子缺乏原因，是由於負責製造凝血因子之基因產生缺陷，目前治療血友病主要為補充療法，近年來，有公司重新設計治療血友病之基因治療病毒載體，希望提高治療效率。

Hemophilia is a rare bleeding disorder in which the blood doesn't clot normally. Patients with hemophilia have a defect in one of the genes that determines how the body makes blood clotting factor VIII or IX causes hemophilia. The main treatment for hemophilia is replacement therapy. Some researchers tried to redesigning a new gene therapy in order to find better treatments for hemophilia.

關鍵詞：血友病（hemophilia）、基因療法（gene therapy）、第九凝血因子（factor IX）

DOI：10.3966/241553062018010015014

Angle

壹、新訊快遞*

血友病，是一種基因缺陷導致的遺傳疾病。病患因缺乏部分凝血因子而導致出血時間延長，其中常見血友病類型為缺乏第八凝血因子（factor VIII）之A型血友病，以及缺乏第九凝血因子（factor IX）之B型血友病。血友病患者往往會因輕微碰撞而造成關節與肌肉血腫症狀，嚴重者甚至會形成自發性出血，導致必須終生輸入凝血因子作為治療方式。美國基因治療公司Spark Therapeutics，針對B型血友病治療進行研發，並設計出一種具高活性第九凝血因子基因之病毒，其藉由靜脈注射進入人體之後，會使病毒對肝細胞形成「感染」現象，從而將第九凝血因子的基因轉殖至肝細胞。截至現今，已有4名患者獲得良好治療成效，其第九凝血因子活性平均可達30%，足以預防一般普遍的撞擊與扭傷所造成之出血情形，也讓患者暫時不需進行凝血因子的補充治療。這些結果雖仍需更大型之臨床試驗加以佐證與支持，但已為目前基因療法在血友病治療應用上的最佳成果，此結果亦為其他遺傳性疾病的基因治療帶來一線曙光。

貳、評析

血友病是肇因於缺乏部分凝血因子的一種罕見出血性疾病，此疾病會使患者受傷時的出血時間延長。簡單來說，凝血因子即為一種蛋白質，是由肝臟所製造，在生物體的出血過程會與血小板產生協同作用，以協助血小板聚合，形成血栓而有血液凝集現象產生。血友病最常見類型為缺乏第八凝血因子之

* Antonio Regalado, *Gene Therapy Is Curing Hemophilia*, MIT TECHNOLOGY REVIEW, Jun. 11, 2016, <https://www.technologyreview.com/s/601651/gene-therapy-is-curing-hemophilia/>

A型血友病，其次為缺乏第九凝血因子之B型血友病。探究血友病致病機轉中的凝血因子缺乏原因，是由於負責製造凝血因子之基因產生缺陷，掌控凝血因子製造的基因座落於X染色體上，因此導致血友病為性聯遺傳疾病之一。且因女性具有兩個X染色體（XX），而男性僅有一個（XY），而女性的兩個X染色體同時出現缺陷的機率較低，故而男性的血友病罹病率高於女性。而在所有患者之中，約有三分之二患者具家族出血史，且往往發生於母親家族中的男性親屬。血友病出血情況，常依凝血因子活性的高低，而有程度上之差異，如活性低於1%的嚴重（severe）患者常伴隨自發性出血症狀，常見於關節與肌肉處，當其一旦發生在腦部或腸胃道，則可能危及生命；活性介於1%~5%的中度（moderate）血友病患者，則有偶爾自發性出血現象，其發生輕微外傷時，易血流不止；活性介於5%~50%的輕微（mild）血友病患者，其平日症狀雖不明顯，但發生外傷或手術時，亦可能導致血流不止狀況¹。

目前治療血友病主要為補充療法（replacement therapy），補充患者身體缺乏的凝血因子，其可由人類血漿萃取或透過基因重組技術而來，透過靜脈將濃縮凝血因子注入患者體內。一般來說，基因重組技術來源的凝血因子與人類血漿萃取者相較之下，雖其價格較為昂貴，卻具有儲存容易、混合快速、方便居家使用及無人類血液具愛滋病與肝炎致病因子之風險，但血友病治療之花費相當龐大，尤其對於必須定期注射的嚴重病患而言，費用更是驚人。以美國為例，其預防性注射費用為每單位1美元，而每公斤體重須注射25個單位，因此若是體重將近70公斤之成人，每次注射就須花費高達1,700美

1 National Institutes of Health, What Is Hemophilia?, <http://www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/hemophilia> (last visited Dec. 12, 2017); 世界血友病聯盟，血友病管理指南（第二版），<http://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1493.pdf>（瀏覽日期：2017年12月20日）。