

# マルホ皮膚科セミナー

2023年6月19日放送

「第74回 日本皮膚科学会 西部支部学術大会 ④

シンポジウム2-1 遺伝性血管性浮腫 Overview」

昭和大学 皮膚科  
教授 猪又 直子

## はじめに

遺伝性血管性浮腫（Hereditary angioedema : HAE）は、皮膚科医が診る希少難病の1つで、皮膚や粘膜に浮腫を生じ、喉頭浮腫による致死的リスクが高い疾患です。

HAEの治療というと、以前は非常に限られていました。しかし、1998年Key mediatorがブラジキニンであることが明らかになり、新規治療薬が次々に開発されています。今や、適切な医療が提供されれば、HAEを罹患していても安全な暮らしを取り戻せる時代が来たのです。HAEの患者さんの殆どが血管性浮腫を経験することを考えると、この領域における皮膚科医の役割は大きいと考えます。今回は、HAEの全体像をお話いたします。

## HAEの定義と分類

では、HAEの定義と分類から始めましょう。HAEは、皮膚の深部や、腸管・気道などの粘膜に、一過性の浮腫を生じる遺伝性疾患です。時に、喉頭浮腫からの気道閉塞により、致死的になり、我が国でも死亡例が報告されています。現在、HAEは「原発性免疫不全症候群」の1つとして指定難病に認定され、患者さんは医療助成を受けることができます。

HAEの分類ですが、最初に同定された遺伝子が、補体第1成分（C1）エステラーゼ阻害因子（略して、C1インヒビター、 C1-esterase inhibitor ; C1-INH）であったことから、次の3つに分類されています。すなわち、C1-INHが量的に低下する1型、量的低下はありませんが活性が低下する2型、そして、C1-インヒビターの異常がない3型です

(図1)。ちなみに3型は、国際ガイドラインでは HAE-with normal C1INH という名称が使われています。HAE-with normal C1INH の責任遺伝子として、2006年に発見された FXII をはじめ、プラスミノーゲン、アンギオポイエチン1、キニノーゲン1、myoferlin、heparan sulfate-glucosamine 3-O-sulfotransferase 6などが同定されました。この3つの病型のうち最も頻度が高いのが、1型で約90%、ついで2型が約8%、3型は稀です。このように過去の報告の多くはC1-INH 不全についてですので、この後は1型と2型を中心としたお話をします。

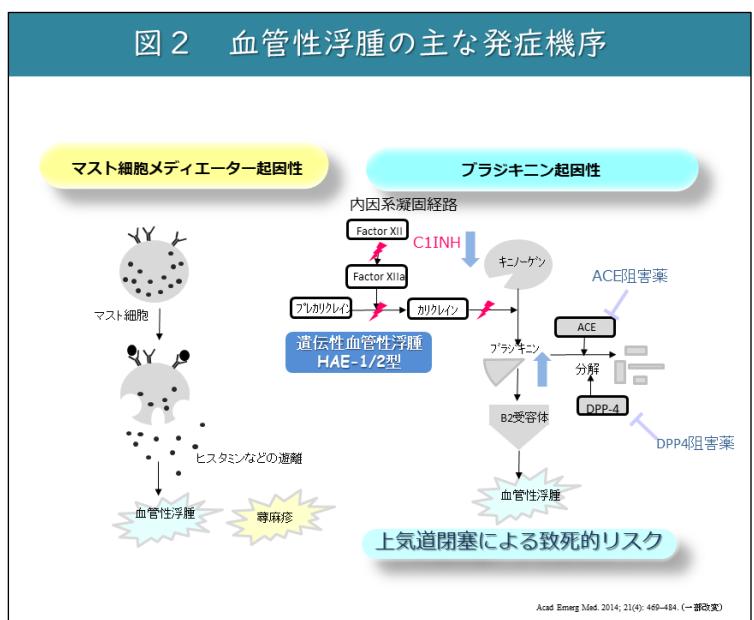
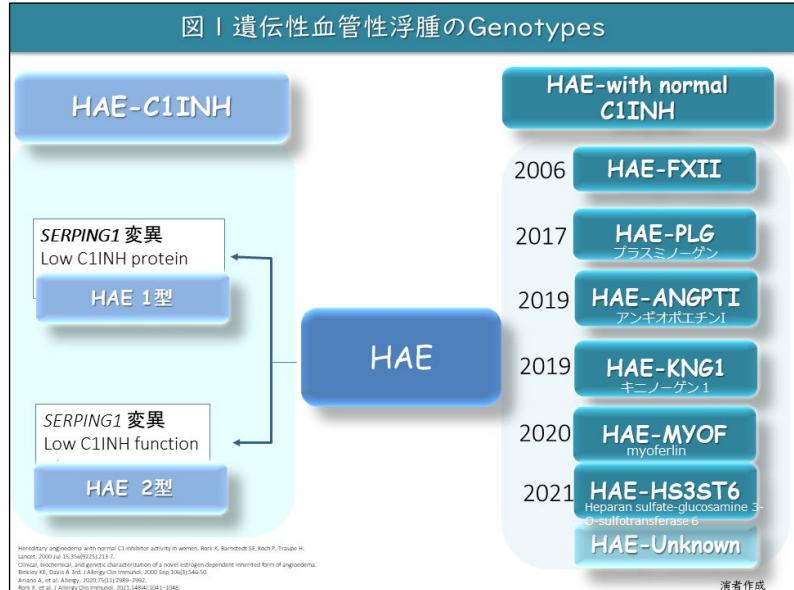
HAE-1/2型は、第11番染色体長腕にコードされる *SERPING1* 遺伝子の変異による常染色体顕性遺伝です。*SERPING1* 遺伝子変異はこれまでに700以上が報告されています。また、有病率について、欧米では5万人に1人といわれており、これを我が国の人間に当てはめると、推定患者数は約2400人になります。しかし、2018年時点での診断例は僅か約400~500人です。いまだ診断されずにいる患者さんが2,000人に及ぶものと考えられます。

この背景には、HAEの認知度や医療体制が不十分であることなどが影響しているかもしれません。現状、患者さんが診断に至るまでに、医療機関を平均4.4件受診し、平均13.8年を要したとの報告があります。

そして、診断する上で気をつけなければいけないのが、孤発例が20%も存在することです。すなわち、家族歴がないからといって本症を否定することはできません。また、初回の浮腫発作は10歳台に多いのですが、成人発症例も稀ではなく、成人発症をもってHAEを否定する根拠にはなりません。

### HAEの病態

次は、病態についてです。HAEのkey mediatorは、ブラジキニンです。ブラジキニンは、強力な血管作動性物質であり、



また発痛物質としても知られています。血管内皮の障害をきっかけにして、キニンーカリクレイン系や血液凝固系のカスケードが活性化し、ブラジキニンが産生されます(図 2)。

血管内皮が何らかの原因で障害されると、血液凝固系の第 12 因子 FXII が活性化し、プレカリクレインがカリクレインとなると、高分子キニノーゲンの一部が解離し、ブラジキニンが遊離されます。すると、ブラジキニンは血管内皮細胞上に発現しているブラジキニン B2 受容体に結合し、毛細血管の拡張や透過性の亢進が起こります。

C1-INH は、補体系の C1 の阻害作用のほかに、FXIIa やカリクレインなど複数の分子の活性を阻害します。ひとたび、C1-INH の活性が低下すれば、キニンーカリクレイン系の経路では、カリクレインが阻害されず、この経路の反応が止まらないために、ブラジキニンの産生が亢進し、浮腫が生じます。

### HAE の症状

次は、臨床症状についてです。浮腫発作は、主に皮膚、気道粘膜、腸管粘膜に現れます。皮膚の好発部位は、顔、特にまぶたや口唇、手・足などの末梢部、陰部などに生じやすく、痒みを伴わず、指圧痕を残しません。そして、マスト細胞メディエーター起因性と異なり、通常、蕁麻疹を伴いません。痒みのある蕁麻疹を伴わない血管性浮腫をみたら、HAE を疑うことが大切です。

また、気道については、舌が大きく腫れ口腔内を占拠したり、喉頭に浮腫が起こると、喉頭絞扼感、嗄声、呼吸困難感が現われ、窒息の恐れがあります。

腹部症状として、腹痛、嘔気、嘔吐、腹部膨満感、下痢などが現われます。急性腹症との鑑別が難しく、過去には、誤って開腹手術されたケースもあります。発作の時間経過は、出現してから約 24 時間でピークとなり、数日続くといわれています。

臓器別の頻度をみると、皮膚症状が 90% と高く、喉頭浮腫や腹部症状は 50% 弱です。海外のデータでも皮膚症状や喉頭浮腫の頻度は同程度ですが、腹部症状は 90% と日本より高い傾向にあります。この違いについて、我が国では腹部症状が見逃されている可能性も指摘されています。

発作の誘因として、外傷や抜歯などの外科的処置のほかに、過労などの肉体的ストレス、精神的ストレス、月経、妊娠、また、薬物としてエストロゲン製剤、アンジオテンシン転換酵素阻害薬、DPP-4 阻害薬、ネプリライシン阻害薬などがあります。これらを服用している場合、他の薬剤への変更が必要です。

### 診断

次は、診断についてです。診断には、国際ガイドラインが提案するフローチャートが有用です (図 3)。

まず、蕁麻疹を伴わない血管性浮腫や腹痛発作、喉頭浮腫を繰り返す場合や、血管性浮腫の家族歴がある浮腫発作をみた場合、HAEを疑い、血液検査を行います。

補体の C4 や C1-INH 活性を測定し、低下していたら、1型または2型と考えられます。さらに C1-INH 濃度を測定すれば両者を区別することができますが、保険収載されていません。

また、家族歴がなく、高齢発症であれば、後天性血管性浮腫の可能性があり、鑑別には遺伝子検査を行います。

一方、C4 や C1INH 活性が正常であった場合、遺伝子変異が検出されるか、または、家族歴があり、抗ヒスタミン薬やステロイドが無効な場合、HAE with normal C1INH と診断されます。

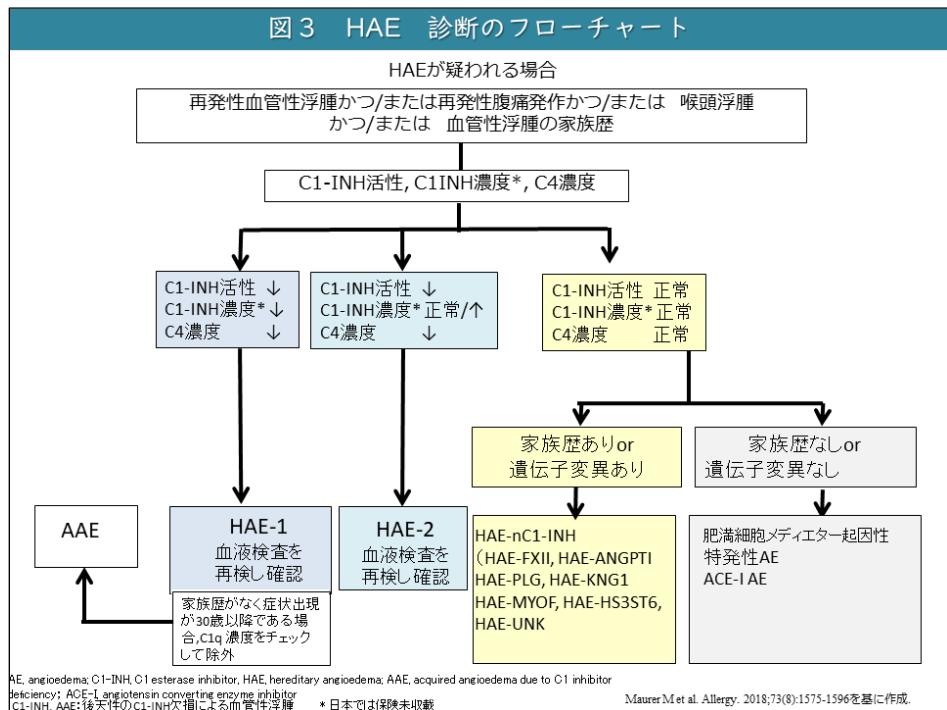
遺伝子検査は、かずさ遺伝子検査室に依頼すると、保険で調べることができます（表1）。補体欠損症（panel 2）という項目で、SERPING1, F12, ANGPT1, PLG の4つの遺伝子解析ができます。なお、遺伝子検査にあたり、カウンセリング体制を整えておくことが望まれます。

## 治療

最後に、治療についてです。HAE の治療には、急性発作のオンデマンド治療、短期予防、長期予防の3つの目的があります（表2）。

急性発作の治療では、C1INH 補充療法と B2 受容体拮抗薬のイカチバントの2種類が保険収載されています。イカチバントは、自己注射が可能なので、患者さんは携帯して、いつでも治療できる利点があります。

短期予防は、主に外科手術や歯科手術など侵襲性の高い処置、および、上部消化管や気道に対して機械的刺激が加わる気管内挿管、気管支鏡検査、上部消化管内視鏡検査などを



AE: angioedema; C1-INH: C1 esterase inhibitor; HAE: hereditary angioedema; AAE: acquired angioedema due to C1 inhibitor deficiency; ACE-I: angiotensin converting enzyme inhibitor  
C1-INH; AAE: 後天性のC1-INH欠損による血管性浮腫 \*日本では保険未収載

Maurer M et al. Allergy. 2018;73(8):1575-1596を基に作成.

**表1 HAEの診断のポイント**

1. 蕁麻疹を伴わない血管性浮腫
2. 家族歴、発作契機、内服歴などの病歴の聴取
3. 血液検査 C4, C1-INH活性 （保険未収載：C1-INH濃度とC1q濃度）
4. 遺伝子検査 かずさ遺伝子検査室に依頼  
補体欠損症（panel 2） 4種類遺伝子  
解析遺伝子名：SERPING1, F12, ANGPT1, PLG

表2 HAE治療薬

	急性発作のオンデマンド治療		短期予防	長期予防		
一般名	PdC1INH	イカチバント	PdC1INH	ベロトラルスタッフ塩酸塩	ラナデルマブ	PdC1INH
商品名	ペリナートP 静注用500	フィラジル	ペリナート®P 静注用500	オラデオ	タクザイロ	ペリナート® 皮下注射2000
分類	乾燥濃縮ヒトC1-イン アクチベーター	B2受容体拮抗薬	乾燥濃縮ヒトC1-インア クチベーター	血漿カリクリイン 阻害薬	ヒト化抗ヒト 血漿カリクリイン モノクローナル抗体	乾燥濃縮ヒトC1-イ ンアクチベーター
対象年齢	成人	成人	成人	12歳以上	12歳以上	(COMPACT の長期 試験：8歳未満のデータはない)
投与方法	静脈注射  病院で投与	皮下注射  自己投与可	静脈注射	経口	皮下注射  病院で投与	皮下注射  自己投与可
用法 用量	通常、成人には 1,000～1,500国 際単位	1回30mg  効果が不十分な場合は症状が再発した場合は、6時間以上の間隔をあけて1回30mgを追加投与	通常、成人には 侵襲を伴う処置前の6 時間以内に 1,000～1,500国際単 位	150 mg (1カプセル) を1日1回経口投与	1回300mgを 2週間  症状安定時は 300mg4週毎可	60IU / kg/回 週2回 (3～4日毎)  50kgの場合、 3000IU (6 ml)
薬価	101,325円/瓶	301,704円/本	101325円/瓶	74,228円/錠	1,288,729円/本	2000国際単位1瓶 214,788円
主な副作用	アナフィラキシー 頻度不明	注射部位反応 痛覚  海外第III相比較臨床試験 において、総投与例113 例中、110例 (97.3%)	アナフィラキシー 頻度不明	消化器症状 腹痛、下 痢、鼓腸 5%以上10%未満 重大な副作用 肝機能障害 (3.8%) QT延長 (頻度不明) *QT延長があらわれる おそれがあるので、本 剤投与前及び投与中は、 心電図検査を行うなど 患者の状態を十分に確 認すること。	注射部位反応 痛覚	注射部位反応

添付文書をもとに演者作成

行う際に考慮します。これらの6時間以内にC1INH製剤を補充することで発作を予防します。

そして、長期予防は、急性発作の予防を目的に定期的に行う治療です。2021年以降、経口血漿カリクリイン阻害薬のベロトラルスタッフ、皮下注射剤のヒト化抗ヒト血漿カリクリインモノクローナル抗体のラナデルマブ、同じく皮下注射剤のC1INH製剤の3つが保険収載されました。なお、抗線溶薬は有効性のエビデンスが乏しいこと、アンドロゲン製剤は肝障害などの副作用のリスクを勘案し、国際ガイドラインでは第1選択として推奨されていません。

### おわりに

本日はHAEについてお話をさせていただきました。臨床的な特徴や検査のポイントを理解すれば、診断はそれほど難しくありません。一人でも多くの患者さんが早期に診断され、安心で安全な日々をとり戻せるように努めていきましょう。

「マルホ皮膚科セミナー」

[https://www.radionikkei.jp/maruho\\_hifuka/](https://www.radionikkei.jp/maruho_hifuka/)