

遺伝性血管性浮腫に ついて

鈴木祐輔

山形大学医学部耳鼻咽喉・頭頸部外科学講座

Menu

1) 遺伝性血管浮腫

(Hereditary angioedema : HAE) とは

- ・ 病態背景
- ・ 診断
- ・ 治療

2) 症例提示

遺伝性血管性浮腫（HAE）とは

- 生体内でブラジキニンが過剰に分泌され、血管透過性が亢進し、血管性浮腫を生じる¹。
- 日常的には問題なく生活することが可能であるが、外傷、外科治療、歯科治療、精神的ストレス、感染、月経、薬剤服用などの負荷が加わった場合に、急性発作症状が生じる^{1,2}。
- HAEは指定難病（患者数が人口の<0.1%）³である。
- 有病率は一般的に5万人に1人程度（0.002%）¹であるため、国内患者数は2,500人程度と予想されているが、実際には400名あまりしか診断されていない⁴。
- **指定難病 6 5 原発性免疫不全症候群**
 - ⑦ **先天性補体欠損症**
 - 2. **遺伝性血管性浮腫**

1. 古江 増隆 編. 蕁麻疹・血管性浮腫 パーフェクトマスター. 中山書店. 2013; 117-131.

2. 遺伝性血管性浮腫（HAE）ガイドライン改訂2019年版.

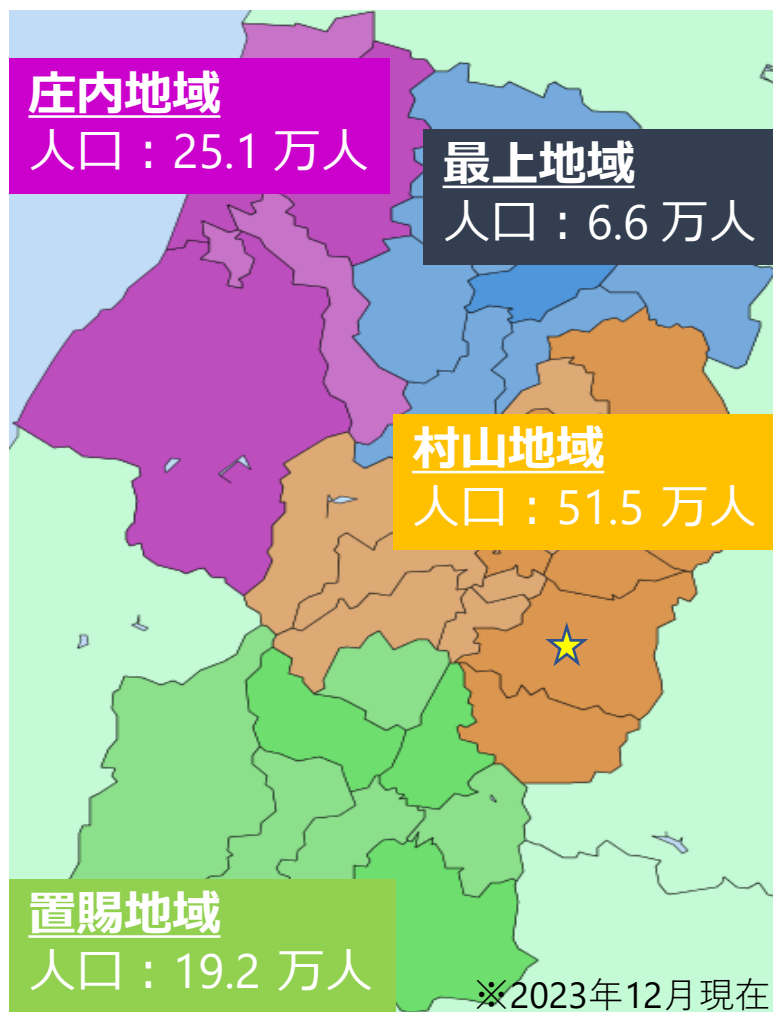
3. 厚生労働省令第121号, 難病の患者に対する医療等に関する法律施行規則.
(https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=80ab4325&dataType=0&pageNo=1) 2022年2月閲覧.

4. 堀内 孝彦, 他. アレルギー. 2019; 68(8): 919-922.

5. Frigas E, et al. Am J Clin Dermatol. 2009; 10(4): 239-250.

山形県

人口：約102万人



★ 山形大学附属病院 @ 山形市

山形県内には
推定約20人程度の
HAE患者が存在する



診療可能な医療機関は
2施設のみ
(HAE情報センターHPより)

山形大学附属病院

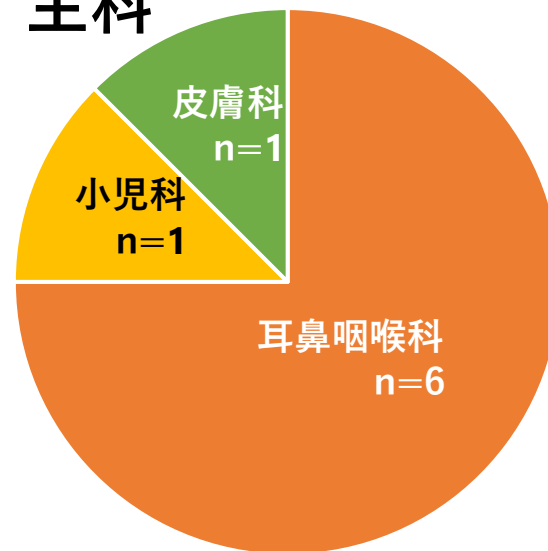
HAE患者統計

- ・ 症例数：8 例 男性 3 例 女性 5 例
- ・ 年齢：29 歳（7-76 歳）

症状	
四肢浮腫	6
顔面浮腫	2
腹痛	2
嗄声	1
呼吸困難感	1

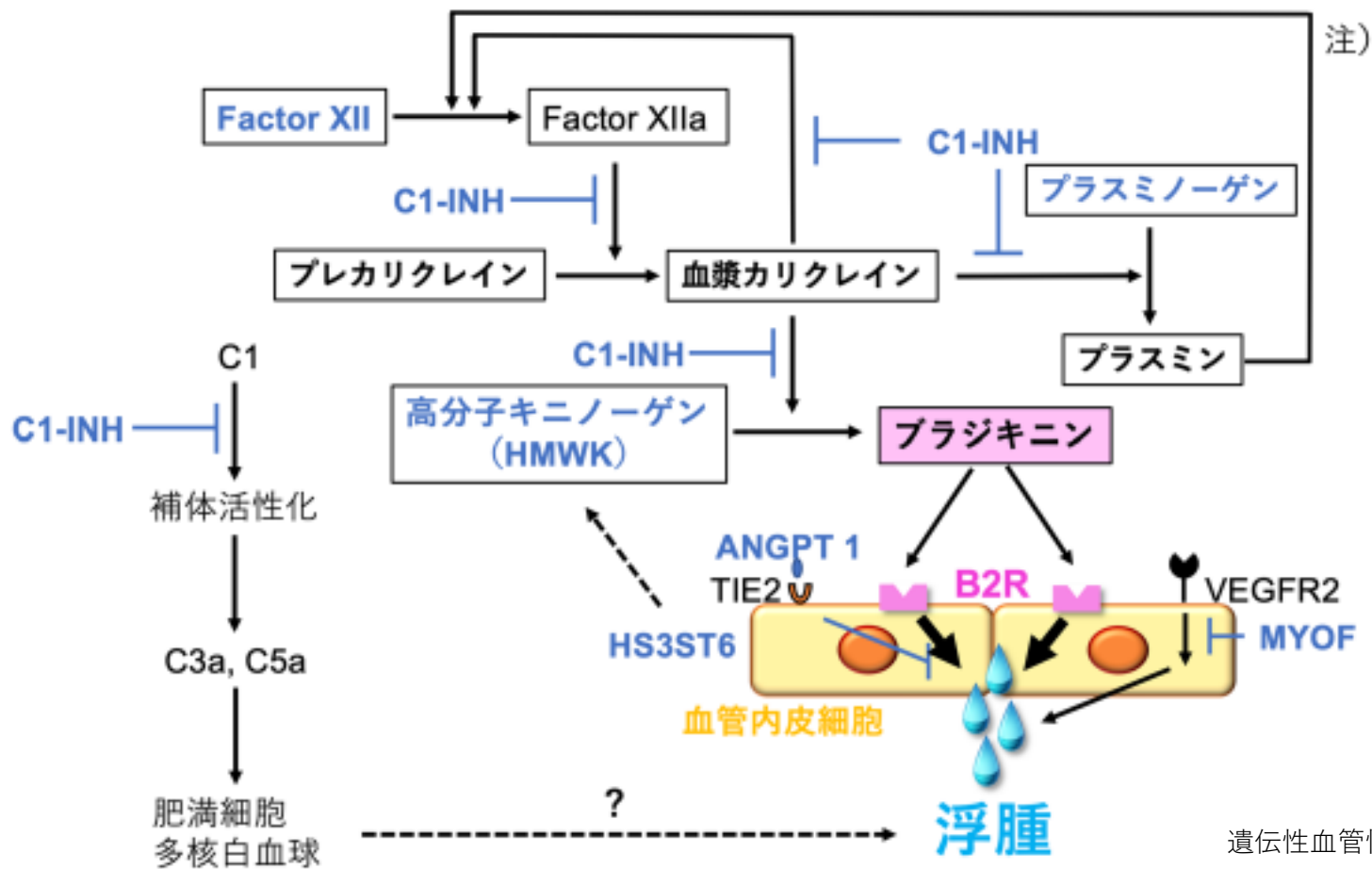
(重複あり)

主科



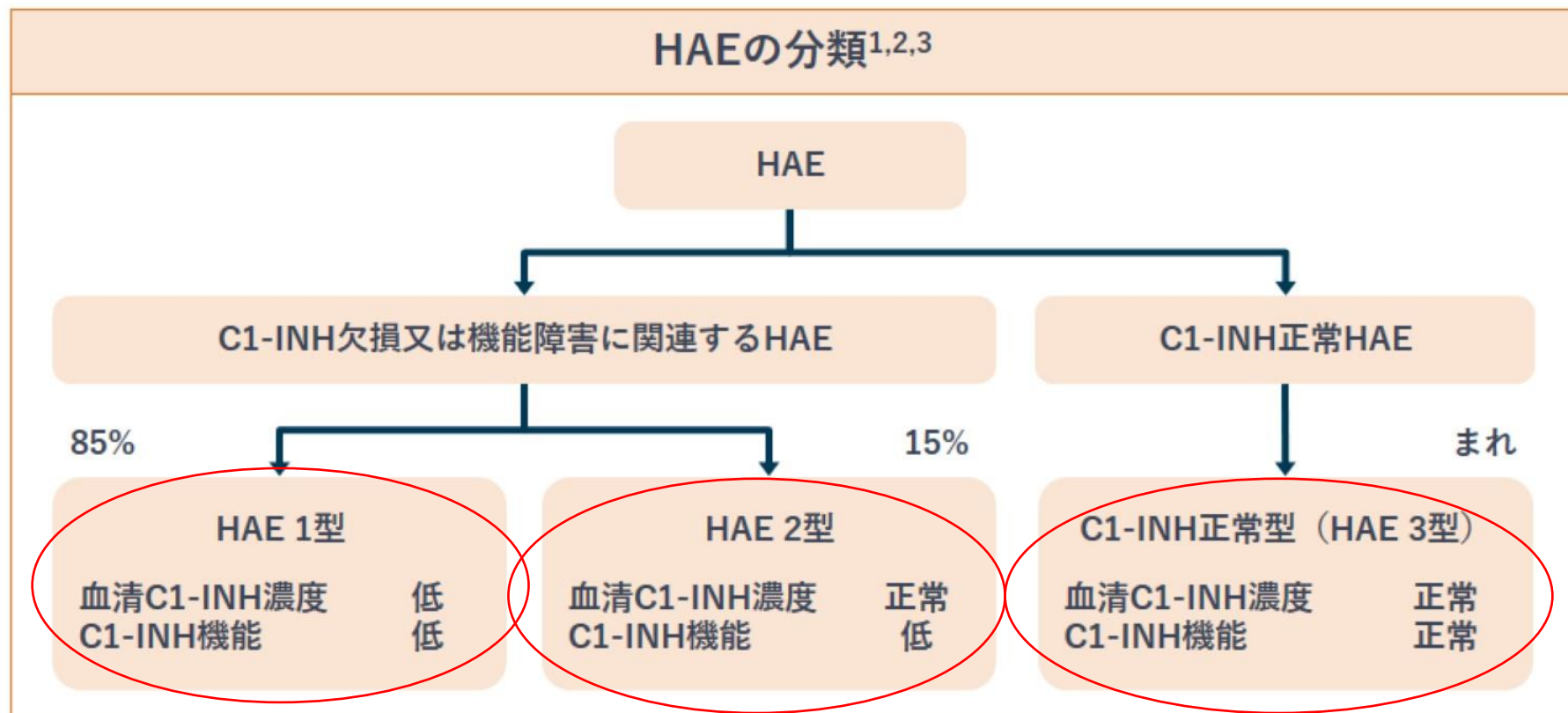
ブラジキニンの産生経路とC1-INHの作用点

- 補体系、凝固系、接触系、線溶系、カリクレイン・キニン系は相互に深く関係しており、C1-INHはそのすべてに対して何らかの抑制的作用をもつ。
- C1-INHの欠損／機能不全、凝固第XII因子の機能過剰はいずれもブラジキニンの血中濃度を上昇させてHAEを引き起こす。



遺伝性血管性浮腫（HAE）の分類

- C1-INHの欠損又は機能障害によるブラジキニンの過剰産生は、HAE発作をもたらす¹。



1. Craig T, et al. World Allergy Organ J. 2012; 5 (12): 182-199.
2. Zuraw BL, et al. J Allergy Clin Immunol. 2013; 131 (6): 1491-1493.
3. Riedl MA, J Allergy Clin Immunol Pract. 2013; 1 (5): 427-432.

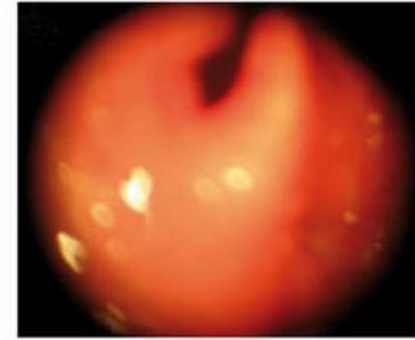
HAE発作は 様々な部位に現れる！

顔の腫れ



李 和純ほか；皮膚病診療 2015；37：873-876

のどの腫れ



Bas M et al : Allergy 2006 ; 61 : 1490-1492

お腹(消化管)の腫れ、痛み



US Hereditary Angioedema Association, www. Haeimages.com

手足の腫れ



US Hereditary Angioedema Association, www. Haeimages.com

皮膚の浮腫

【海外データ】

- HAE発作における皮膚の浮腫は四肢、顔面及び/又は生殖器の腫脹をもたらす。
- 皮膚の浮腫は圧痕、紅斑がなく、辺縁ははっきりしない¹。
- 一般的に、顔面、四肢及び/又は生殖器に認められる¹。
- 浮腫は拡大し、発現部位の変形を引き起こして、機能を損なう傾向が認められる¹。
- 発現後、浮腫は2～5日間持続する¹。
- その他の症例では、浮腫が持続して、発現部位以外の皮膚領域に拡大する場合がある¹。



顔面腫脹²

1. Agostini A, et al. J Allergy Clin Immunol. 2004; 114 (suppl 3) : S51-S131.

2. Johnston DT. J Am Osteopath Assoc. 2011; 111 (1) : 28-36.

腹部の浮腫

【海外データ】

- 腹部の浮腫は、重度の疼痛、下痢、嘔吐および血液量減少をもたらす可能性がある。
- **消化管壁の浮腫**により引き起こされる¹。
- **90%超**の患者に**反復性の腹部発作**が認められる²。
- 欧州のHAE患者の**約4分の1**は、HAEの**誤診**により虫垂切除術などの**不必要な外科手術**を受けたことがあるとした報告がある³。



腹部のHAE発作中 (A) および発作後 (B) のHAE患者⁴

1. Bork K, et al. Am J Gastroenterol. 2006; 101 (3) : 619-627.

2. Bork K, et al. Am J Med. 2006; 119 (3) : 267-274.

3. Lunn ML, et al. Ann Allergy Asthma Immunol. 2010; 104 (3) : 211-214.

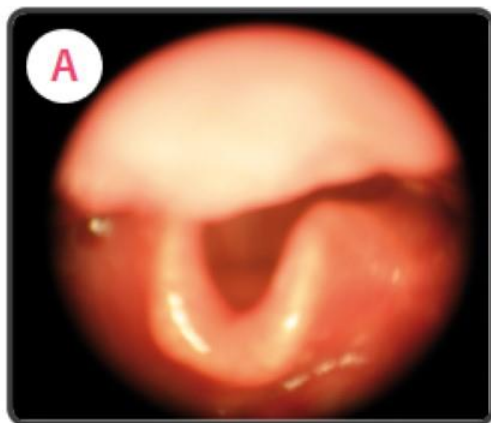
本試験はDyax社 (現: Takeda) の資金提供により実施された。

4. haeimages.com (<https://www.haeimages.com/>)

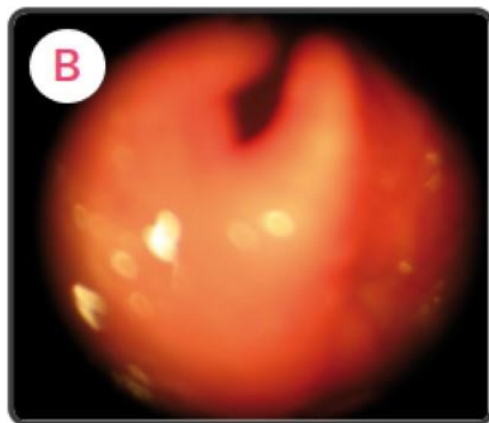
喉頭浮腫

【海外データ】

- 喉頭浮腫は、窒息につながり、死亡に至る可能性があるため、HAEの最も重篤な症状である。
- いずれの年齢層でも、窒息により死亡に至る可能性がある¹。
- 一部の症例では、喉頭浮腫が初めて発現した際に、死亡に至る場合がある²。
- 喉頭での症状が認められるHAE患者において、効果的な診断および迅速な治療によって死亡リスクは低下する。



正常な喉頭³



喉頭の腫脹³



HAE患者の約半数が、生涯で喉頭浮腫を経験するとの報告がある⁴。

1. Bork K, et al. J Allergy Clin Immunol. 2012; 130 (3) : 692-697.
著者にViroPharma社及びShire社 (いずれも現: Takeda) よりコンサルタント料等を受領している者が含まれる。

2. Bork K, et al. Mayo Clin Proc. 2000; 75 (4) : 349-354.

3. Bas M, et al. Allergy. 2006; 61 (12) : 1490-1492.

4. Bork K, et al. Am J Med. 2006; 119 (3) : 267-274.

喉頭浮腫

- ☑ 喉頭に浮腫が生じれば息苦しさが生じ、ひどいときには窒息によって死に至ることがある。

(遺伝性血管性浮腫 診療ガイドライン 改訂 2019 年版)

- ☑ 心停止にて救急要請となり、不幸な転帰をたどった
51歳のHAE未診断症例

(森山太揮ら：日本救急医学会雑誌 30(11); 2019)

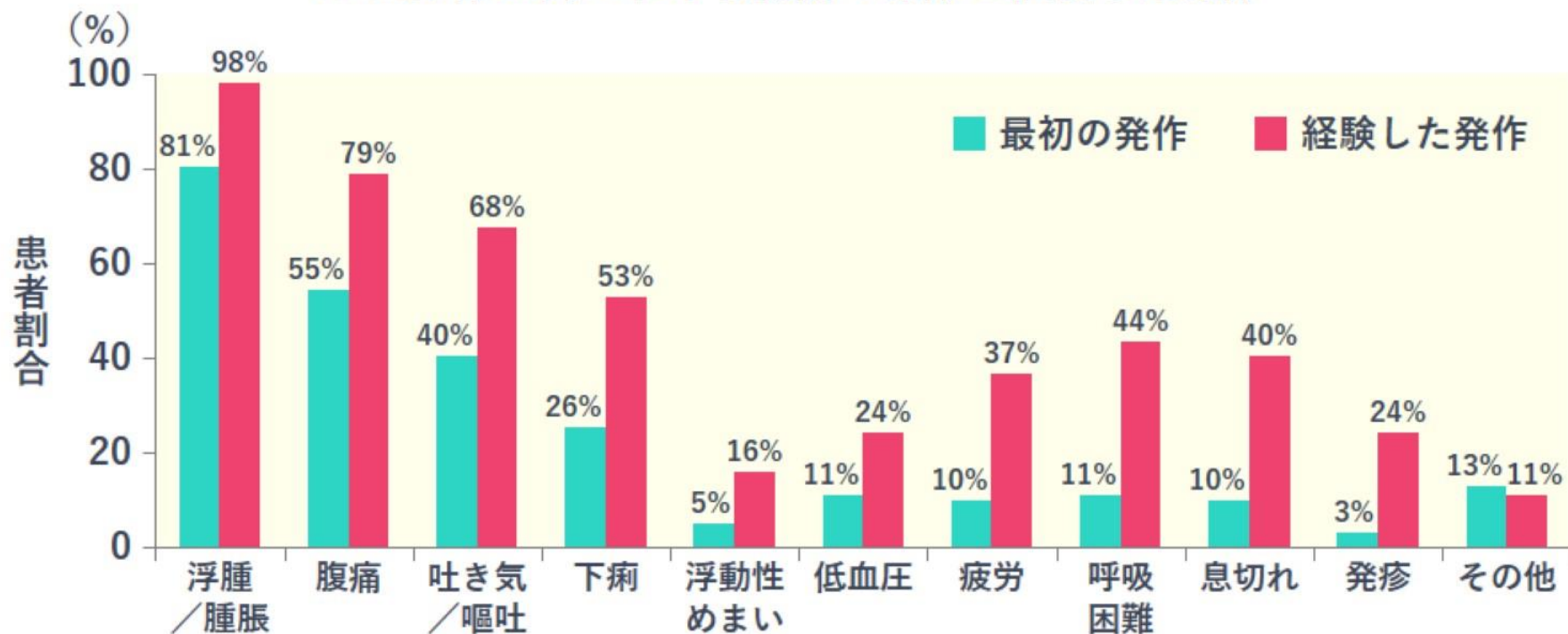
- ☑ 呼吸苦にて緊急気管切開術を施行し、
精査の結果HAEと診断された32歳症例

(宮本雄介ら：耳鼻と臨床 66(6); 2020)

最初の発作と経験した発作

- HAE患者は、最初の発作と異なる部位に発作を経験する可能性がある。

HAE患者62例における最初の発作と経験した発作



試験概要

目的: 遺伝性血管性浮腫 (HAE) の患者調査を実施して日本におけるリアルワールドデータを取得し、HAE診療のアンメットニーズを明らかにする。

対象: 日本人HAE患者70例

試験方法: 医師と患者の討議に基づいた質問票を作成し、2016年7月~11月にHAE患者会 (HAEJ) を介してHAE患者に配布した。全48個の質問のうち、70%以上の回答が得られた70例を対象に過去1年以内のHAE発作と治療の関連性について検討した。

Limitation: サンプル数の少なさによる潜在的バイアスの可能性がある。

血管性浮腫とQoL

血管性浮腫によるQoL低下¹

- 血管性浮腫は、皮膚や粘膜の深層で血管透過性が亢進し、限局性の浮腫を生ずる。
- 浮腫の発作が突然生じることで顔貌の大きな変化を生じたり、腸管浮腫による腹痛や気道浮腫による窒息を生じる場合があり、患者のQoLは著しく低下する。

QoL把握に関する課題¹

- 診察時には浮腫などの症状がないことが多く、医師は患者への問診から病勢やQoLの障害の程度を推察しなければならないが、それらは主に患者の記憶に頼ることになり、必ずしも正確な状態の把握ができないことも多い。
- 限られた診察時間内で詳細な問診を行うことは実際の臨床現場では難しいことも多く、客観的かつ正確な病勢を把握するため、手だては重要である。

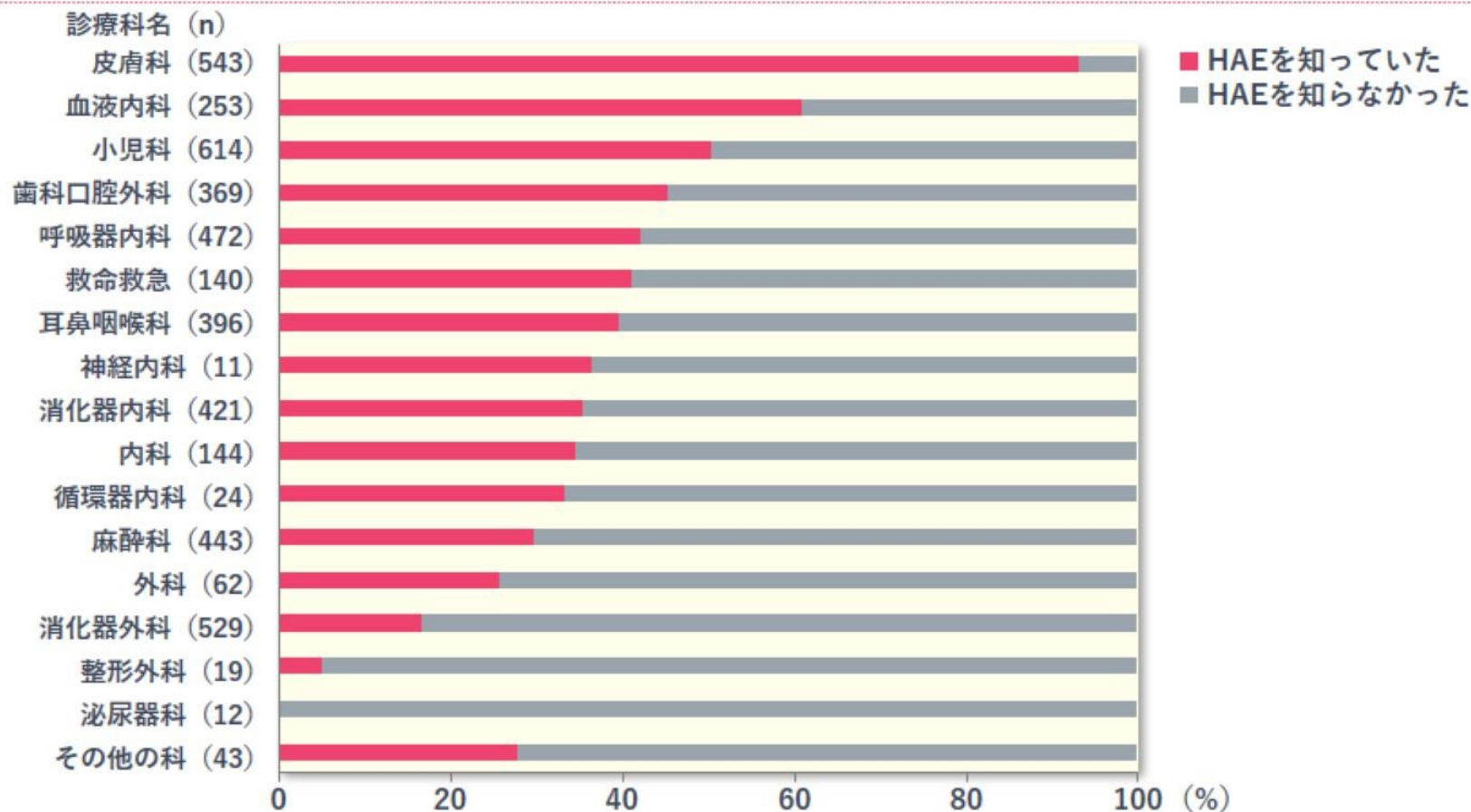
1. 入福 令子, 他. アレルギー・免疫. 2018; 25(9): 1180-1185.

2. Zuberbier T, et al. Allergy. 2018; 73(7): 1393-1414.

3. Morioke S, et al. Allergol Int. 2021 May 19;S1323-8930(21)00048-4. doi: 10.1016/j.alit.2021.04.006. Online ahead of print.

HAEの疾患認知度

● 診療科別の疾患認知度は、皮膚科、血液内科、小児科以外では、50%を下回った。



試験概要

対象・方法：2008年12月に日本全国300床以上の病院の各診療科代表医師（計2,100施設、9,279名の医師）に対し、HAEの疾患認知度、経験症例数、HAEであった可能性のある症例数を調査した。

Limitation：記載なし。

HAE診断の遅れ

- 欧州の研究によると、診断の遅れは平均8～16年であるが¹⁻⁵、50年超の遅れも報告されている^{2,4,5}。
- 国内の研究によると、初期症状の出現から診断までの平均期間は15.6年、範囲0～53年と報告されている⁶。
- HAE患者を対象とした国際調査（米国、英国、フランス、ドイツ、オランダの患者を含む）によると⁷：
 - 診断が確定されるまでに平均8.3年にわたって平均4.4人の医師を受診していた。
 - 65%は当初から誤診されており、誤診例として最も多かったのはアレルギー/アレルギー反応（38%）又は虫垂炎（17%）であった。

1. Caballero T, et al. Allergy Asthma Proc. 2014; 35 (1): 47-53. 本試験はViroPharma社（現：Takeda）の資金提供により実施された。本論文の著者のうち1名は同社の社員である。著者に同社又はShire社（現：Takeda）よりコンサルタント料等を受領している者が含まれる。

2. Bygum A. Br J Dermatol. 2009; 161 (5): 1153-1158.

3. Roche O, et al. Ann Allergy Asthma Immunol. 2005; 94 (4): 498-503.

4. Zanichelli A, et al. Allergy Asthma Clin Immunol. 2013; 9 (1): 29. 本試験はShire社（現：Takeda）の資金提供により実施された。本論文の著者のうち1名は同社の社員である。著者に同社、Dyax社及びViroPharma社（いずれも現：Takeda）より講演料等を受領している者が含まれる。

5. Jolles S, et al. Clin Exp Immunol. 2014; 175 (1): 59-67. 著者にShire社、Dyax社及びViroPharma社（いずれも現：Takeda）より講演料等を受領している者が含まれる。

6. Iwamoto K, et al. Allergol Int. 2021; 70(2): 235-243.

7. Lunn ML, et al. Ann Allergy Asthma Immunol. 2010; 104 (3): 211-214. 本試験はDyax社（現：Takeda）の資金提供により実施された。

HAE診断基準

診断基準

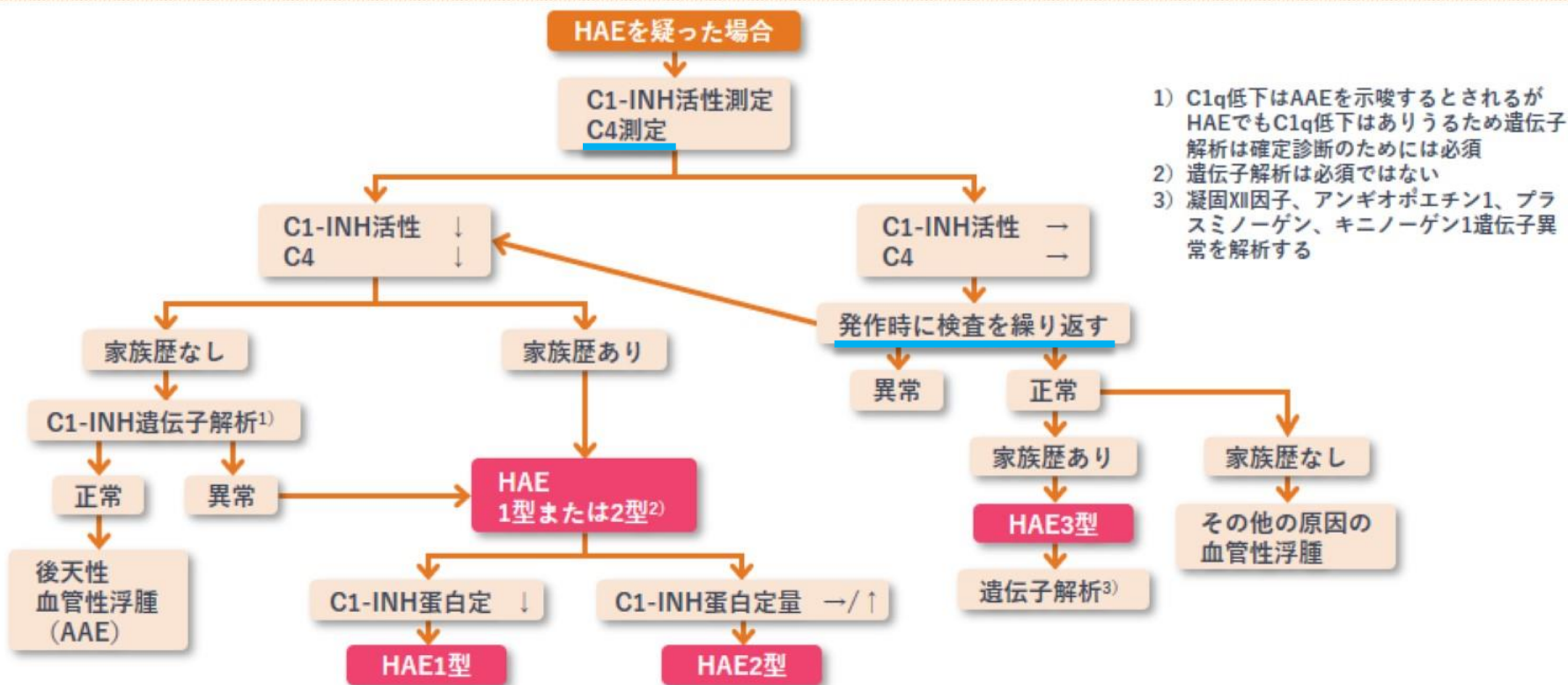
1. 血管浮腫による症状
2. C1-INH活性の低下 (<50%)
3. 家族歴 (同一家系内に1と2を有する者が本人以外にもいる)

- 以上の3つが揃えば、HAE-C1-INH (HAE1型あるいは2型) と診断できる。

- 1と3はあるが2のC1-INH活性が正常の場合には、アレルギー・蕁麻疹が本人になく、かつ抗ヒスタミン薬やステロイドが発作に無効な場合にHAE_{EnCI} (HAE3型) と診断する。

診断：HAE診断アルゴリズム

- 発作性の浮腫が全身に反復して生じる。通常24時間で最大となり数日で自然に跡形もなく消える。浮腫がもっともわかりやすいのは皮膚であるが、消化管や喉頭に浮腫が生じれば腹痛や息苦しさが生じ、ひどいときには窒息によって死に至ることがある。こうした症状を本人あるいは家族が有している場合にHAEを疑う。 HAEを疑った場合の診断フローチャートを下図に示す。
- 血液中の補体C4蛋白質量はHAE1型/2型であれば発作時にはほぼ100%の症例で低下し、発作がない時でも98%の症例で低下しているためスクリーニング検査として有用である。 C1-INHがより原因特異的な検査でありHAE1型/2型であれば50%以下となる。発作のない場合でも25%以下となることが多い。



- 1) C1q低下はAAEを示唆するとされるがHAEでもC1q低下はありうるため遺伝子解析は確定診断のためには必須
- 2) 遺伝子解析は必須ではない
- 3) 凝固III因子、アンジオポエチン1、プラスミノノーゲン、キニノーゲン1遺伝子異常を解析する

HAEの治療目標

- HAEの治療目標は、「発作の再発を予防又は緩和する」、「可能な限り迅速に症状を改善する」ことである¹⁻⁵。

国内のガイドライン

日本補体学会 HAEガイドライン¹



海外のガイドライン

WAO/EAACI ガイドライン²



HAWK recommendation³



The International/ Canadian HAEガイドライン⁴



US HAEA ガイドライン⁵



WAO：世界アレルギー機構、EAACI：欧州アレルギー臨床免疫学会、HAEA：遺伝性血管性浮腫協会、
HAWK：遺伝性血管浮腫国際ワーキンググループ、US HAEA：米国遺伝性血管性浮腫協会

1. 堀内孝彦 他. 補体 vol. 57, No. 1. 3-22, 2020.
2. Maurer M, et al. Allergy. 2022; 77 (7) : 1961-1990.
3. Cicardi M, et al. Allergy. 2012; 67 (2) : 147-157.
4. Betschel S, et al. Allergy Asthma Clin Immunol. 2019; 15: 72.
5. Busse PJ, et al. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021; 9 (1) : 132-150.

急性発作の治療

C1インヒビター製剤
ベリナートP®



- ☑ 点滴静注用
- ☑ 血液製剤
- ☑ ¥101,325/瓶
- ☑ 短期予防にも可

ブラジキニンB2受容体阻害剤
フィラジル®



- ☑ 自己注射が可能
- ☑ 効果不十分の場合は6時間あけて
- ☑ ¥307,291/本

治療：発作の予防

短期予防

あらかじめ処置や手術がわかっている時の発作予防である。ベリナートP[®]が1990年にわが国で承認されて以来、効能・効果は「遺伝性血管性浮腫の急性発作」のみであった。しかしながら侵襲を伴う処置に対する発作予防の必要性が認められ、2017年3月ベリナートP[®]の効能・効果に「侵襲を伴う処置による遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制」が追加された。抜歯などの歯科治療や侵襲を伴う手術前の6時間以内にC1-INH製剤の予防的投与を検討する。

HAEの急性発作の発症抑制（長期予防）

●疾患の完全なコントロール、生活の健全化は
長期予防によって達成できる。

ベロトラルスタット

24週間経口投与による
28日あたりの発作回数は
プラセボ群 2.35回
投与群 1.31回

約44%の有意な減少

(Zuraw B, et al. J Allergy Clin Immunol. 2021)

内服投与が可能

ラナデルマブ

26週間(皮下注/2週/回)による
28日あたりの発作回数は
プラセボ群 1.97回
投与群 0.26回

約87%の有意な減少

(Aleena B, et al. JAMA. 2018)

2週毎の皮下注射
(医療機関受診)が必要

C1-INH製剤（ベリナート皮下注）

16週間(皮下注/2回/週)による
1ヶ月あたりの発作回数は
プラセボ群 4.03回
投与群 0.52回

約95%の有意な減少

(Longhurst H, et al. New Engl. J. Med. 2017)

週2回の皮下注射
在宅自己投与が可能

Take Home Massage

HAEとは

☑C1-INH欠損/機能不全

→ プラジキニンが過剰産生 → 血管透過性亢進

☑有病率は5万人に1人

☑皮膚、消化管、喉頭など、あらゆる部位に発作

→ QOLの低下、腹痛、窒息など

☑診断は「C1-INH活性測定」

スクリーニングとして「C4濃度」

☑すべての発作は可能な限り早期に治療を

イカチバント C1-INH製剤

発作の予防も重要