
遺伝性血管性浮腫 (HAE) ガイドライン 改訂2014年版

補体 51 卷 2 号

2014 年 12 月 22 日 発行 別刷

ISSN 2188-8205

遺伝性血管性浮腫(HAE)ガイドライン 改訂2014年版 の発表にあたって

堀内孝彦
九州大学病院別府病院内科

【遺伝性血管性浮腫とC1インヒビター】

遺伝性血管性浮腫(HAE)は、補体C1インヒビター(C1-inhibitor; C1-INH)の先天性異常によって全身のさまざまな部位に発作性の浮腫を生じる遺伝性疾患である。C1-INHは文字通り補体C1のプロテアーゼ活性を阻害して補体の異常な活性化を抑制する制御因子であるが、同時にキニン・カリクレイン系、凝固・線溶系の活性化を抑制する作用もあわせ持っている。C1-INHの異常によってブラジキニン産生が亢進し血管透過性が亢進することによって浮腫が生じる。またHAEでは補体活性化の結果生じたC3a、C5aなどのアナフィラトキシンも浮腫の病態に一部かかわると考えられる。臨床的には皮膚、腸管、喉頭の3つの領域の発作性浮腫が重要である。皮膚の場合は顔面や口唇、四肢に限局して指圧痕を残さない浮腫(non-pitting edema)を生じる。腸管に起されれば激しい腹痛を生じ、喉頭に浮腫を生じると呼吸困難や窒息をきたしうるため、救急を受診することも稀ではない。重篤な病態を起こしうること、C1-INHの補充療法が可能であることから見逃してはならない疾患である。HAEの頻度は5万人に1人程度と推測されているが、わが国での実態は不明な点が多い。

【HAEガイドライン作成の背景とその改訂】

2010年にわが国最初のHAE診療ガイドラインが補体研究会によって発表された^{1,2,3)}。このガイドラインは補体研究会運営委員であった大井洋之先生の強いリーダーシップのもとに作成された。ガイドライン作成の大きな理由は、HAEの疾患認知度がきわめて低く、見過ごされて適切な治療を受けられない患者がしばしば存在することであった。さらなる問題は適切に診断されず対応が遅れた場合に、喉頭浮腫などにより死に至る患者も稀ならず報告されていることであった。HAEという疾患を知ってさえいれば、診断は比較的容易であり有効に治療することもできるのに、疾患の認知度が低いというだけで命を落とす患者がいるというきわめて厳しい現実がある。疾患の啓発を進めるための第一歩としてHAEの診療ガイドラインを作成する必要がある。HAEガイドライン2010の発表後4年半を経過し、その間各方面からたくさんの貴重なご意見をいただいた。これらのご意見を参考として、今回HAEガイドライン改訂2014版を発表する。

【改訂2014年版のポイント】

今回の改訂点は2つである。「発作時の治療」は従来を表を改訂し、「小児ならびに妊婦への発作時の治療」は追加とした。わが国において現時点では2010年当時と比べても治療法、診断方法に大きな変化がないため最小限の改訂とした。

1) 発作時の治療

2010年版の表では、トラネキサム酸、経過観察が+(施行する)であったが、今回の改訂版では-(施行しない)とした。喉頭浮腫のような緊急事態にはC1インヒビター補充療法が最優先されるべきである。また喉頭浮腫の場合でも経過観察はもちろん必要であるので2010年版では+としたが、「何もしないで経過を見る」と誤解を受ける可能性があるため-とした。

2) 小児ならびに妊婦への発作時の治療

・小児の場合

欧米では発作時の治療薬としてヒト血漿由来C1インヒビター製剤に小児の適応があり(欧州連合のみ、米国は12歳以上)、投与量20U/kgでの有効性と安全性が示されている。

・妊婦の場合

妊婦を対象とした症例対照研究はまだなされていないが、安全性と有効性からもヒト血漿由来C1インヒビター製剤は第一選択薬である。

【文献】

- 1) 遺伝性血管性浮腫(HAE)ガイドライン2010 (補体研究会)
<http://square.umin.ac.jp/compl/HAE/HAEGuideline.html>
- 2) Horiuchi T, Ohi H, Ohsawa I, Fujita T, Matsushita M, Okada N, Seya T, Yamamoto T, Endo Y, Hatanaka M, Wakamiya N, Mizuno M, Nakao M, Okada H, Tsukamoto H, Matsumoto M, Inoue N, Nonaka M, Kinoshita T: Guideline for Hereditary Angioedema (HAE) 2010 by the Japanese Association for Complement Researchsecondary publication. *Allergol Int* 61(4): 559-562 (2012)
- 3) 堀内孝彦: 遺伝性血管性浮腫(HAE)ガイドライン2010
～作成の背景とその意義～
補体 51(1): 16-20 (2014)

遺伝性血管性浮腫 (HAE) ガイドライン

改訂 2014 年版

一般社団法人日本補体学会 HAE ガイドライン作成委員会

責任者

堀内孝彦 (九州大学病院別府病院)

一般社団法人日本補体学会メンバー

大澤勲 (順天堂大学医学部)、岡田秀親 ((株) 蛋白科学研究所)、塚本浩 (九州大学大学院医学研究院)、中尾実樹 (九州大学大学院農学研究院)、木下タロウ (大阪大学微生物病研究所)、高橋実 (福島県立医科大学医学部)、野中勝 (東京大学大学院理学系研究科)、松下操 (東海大学工学部)、関根英治 (福島県立医科大学医学部)、山本哲郎 (済生会熊本病院)、若宮伸隆 (旭川医科大学医学部)、藤田禎三 (福島県立総合衛生学院) (監事)、瀬谷司 (北海道大学大学院医学研究科) (監事)、井上徳光 (大阪府立成人病センター研究所) (事務局長)、大井洋之 (名誉会員)

本ガイドラインの目的

本ガイドラインは、広く一般の臨床医を対象に、遺伝性血管性浮腫 (Hereditary angioedema: HAE) の的確な診断と治療に役立てていただくために補体研究会が作成しました。

HAE は、補体成分 C1 インヒビター (C1-INH) の欠損によるもので、疾患を知っていれば診断は比較的容易です。診断がつけば有効な治療を受けることができます。診断がつかず苦しんでいる患者さんが、迅速に診断され、的確に治療されることを願っております。なお、このガイドラインは医学の進歩に則して適宜更新していく予定です。

遺伝性血管性浮腫の診断と治療

1. 疫学 1万人に1人～15万人に1人 (5万人に1人との報告が多い)
2. 病型
 - 1) I型 (HAE 全体の 85%) 常染色体優性遺伝
C1 インヒビタータンパク量低値、C1 インヒビター活性低値
 - 2) II型 (HAE 全体の 15%) 常染色体優性遺伝
C1 インヒビタータンパク量正常または上昇、C1 インヒビター活性低値
 - 3) III型 (稀) エストロゲン依存性、ほとんど女性に発症、病態の詳細は不明であるが、一部には凝固第 XII 因子の変異を認める。
C1 インヒビタータンパク量正常、C1 インヒビター活性正常
※家族歴のない孤発例は、HAE 全体の約 25% に認められている。
3. 診断
 - 1) 遺伝性血管性浮腫を疑う症候
 - ・皮下浮腫、粘膜下浮腫 (痒みを伴わない、あらゆる部位)
 - ・消化器症状 (腹痛、吐き気、嘔吐、下痢)
 - ・喉頭浮腫 (3歳以下では稀、喉頭浮腫を生じたにもかかわらず適切に治療をされない場合の致死率は 30%)
 - ・発作は精神的ストレス、外傷や抜歯、過労などの肉体的ストレス、妊娠、生理、薬物などで誘発される。

- ・発作は通常 24 時間でピークとなり 72 時間でおさまるが、それ以上続くこともある。
- ・家族歴がある。
- ・発症は 10 ~ 20 歳代が多いが、あらゆる年齢で発症しうる。

2) スクリーニング

- ・C1 インヒビター活性（保険適応）で低値となる。
- ・C4 値は発作時にほとんどすべての症例で基準値以下となり、非発作時でも 98% の症例で基準値以下となるため、C4 測定は有効な目安になる。

3) さらに詳しく病型を検討する場合

- ・C1 インヒビター定量（保険適応外）を行う。

低値であれば I 型 HAE

正常値ならば II 型 HAE

4) 家族歴がない場合、後天性血管性浮腫との鑑別が必要となる。

- ・Clq（保険適応外）が低値であれば後天性とされているが、遺伝性の場合でも低値を示す場合がある。
- ・確定診断のためには、遺伝子解析が必要となる。

5) III 型 HAE を疑う場合は、第 XII 因子の変異の可能性がある。

6) HAE と鑑別が必要な疾患として、後天性血管性浮腫（Acquired angioedema: AAE）、薬剤性血管性浮腫、アレルギー性血管性浮腫などがある。

4. 発作時の治療

基本は C1 インヒビター補充療法が望ましいが、入手困難な場合はトラネキサム酸を選択する場合もありうる。

1) 皮下浮腫（顔、頸部以外）

C1 インヒビター補充療法（50kg 以下 500 単位、50kg 以上 1000 ~ 1500 単位 静注）
トラネキサム酸（15 mg/kg 4 時間毎）

2) 皮下浮腫（顔、頸部）

C1 インヒビター補充療法（50kg 以下 500 単位、50kg 以上 1000 ~ 1500 単位 静注）
トラネキサム酸（15 mg/kg 4 時間毎）

3) 腹部症状

C1 インヒビター補充療法（50kg 以下 500 単位、50kg 以上 1000 ~ 1500 単位 静注）
トラネキサム酸（15 mg/kg 4 時間毎）

4) 喉頭浮腫

C1 インヒビター補充療法（50kg 以下 500 単位、50kg 以上 1000 ~ 1500 単位 静注）
ICU における気管内挿管、気管切開

表 発作時の治療

発作時の治療	喉頭浮腫	皮下浮腫 顔・頸部	皮下浮腫 顔・頸部以外	腹部症状
経過観察*1	-	+	+	+
トラネキサム酸	-	+	+	+
C1 インヒビター補充療法*2	+	+	+ / -	+
ICU での処置*3	+	-	-	-

*1 経過観察は症状発現時は常に必要であるが、喉頭浮腫では ICU での処置が望ましい。

*2 病歴から HAE が疑われかつ緊急の場合、確定診断を待たずに C1 インヒビター補充療法を施行する選択肢はありうる。

*3 腹部症状で ICU に搬送される場合もある。

5. 短期予防

1) 歯科治療（侵襲性が弱い場合）など小ストレス時

C1 インヒビター補充療法の準備の上ならば予防は必要なし

2) 歯科治療（侵襲性が強い場合）外科手術など大ストレス時

術前1時間前のC1 インヒビター補充療法(50kg 以下 500 単位、50kg 以上 1000～1500 単位 静注)
更に2度目のC1 インヒビター補充療法の準備をしておく

6. 長期予防

1ヶ月に1回以上、1ヶ月に5日以上発作期間、喉頭浮腫の既往歴の場合検討する。

1) トラネキサム酸

30-50mg/kg/日を1日2-3回に分けて服用

副作用：筋肉痛、筋力低下、疲労感、血圧低下

2) ダナゾール

2.5mg/kg/日（最大200mg/日）を1ヶ月、もし無効ならば300mg/日を1ヶ月、更に無効ならば400mg/日を1ヶ月

200mg/日で有効ならばその後100mg/日を1ヶ月、50mg/日または100mg/隔日へ減量する。

禁忌：小児、妊婦、授乳中、癌患者

副作用：男性化、肝障害、高血圧、脂質異常、多血症、出血性膀胱炎

経過観察：6ヶ月毎の血液検査が必要、また200mg/日以上の場合6ヶ月毎の

腹部エコー、200mg/日以下の場合1年毎の腹部エコーが必要（肝腫瘍出現の可能性があるため）

7. 小児ならびに妊婦への発作時の治療

1) 小児の場合

欧米では発作時の治療薬としてヒト血漿由来C1 インヒビター製剤に小児の適応があり（欧州連合のみ、米国は12歳以上）、投与量20単位/kgでの有効性と安全性が示されている。

2) 妊婦の場合

妊婦を対象とした症例対照研究はまだなされていないが、国際的には安全性と有効性からもヒト血漿由来C1 インヒビター製剤は第一選択薬である。

※ただしわが国では小児、妊婦に対する安全性は確立されていないため、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合に投与する。

診断のための参考事項

遺伝性血管性浮腫を軽度疑う場合

血清C4測定を行う。

低値→C1 インヒビター活性測定を行う。

正常→遺伝性血管性浮腫はほぼ否定できる。

遺伝性血管性浮腫を強く疑う場合

C1 インヒビター活性測定を行う。

低値→C1 インヒビター欠乏による血管性浮腫と診断できる。

・家族歴がある→遺伝性血管性浮腫と診断できる。→C1 インヒビター定量を行う

→低値の場合はI型、正常または上昇の場合はII型と診断できる。

・家族歴がない→血清C1q測定を行い低値ならば後天性血管性浮腫の可能性があるとされるが例外も多い。→確定診断のためには遺伝子解析が望ましい。

正常→III型や薬剤性血管性浮腫を疑う→薬剤服用歴（とくに降圧剤、エストロゲン製剤）の確認。

※なお、III型は日本人での報告はないが、欧米の報告では家族性があり、ほとんど女性に発症する。

付記

1. 本ガイドラインにご意見がある方はご連絡ください。
(一般社団法人 日本補体学会 副会長 堀内孝彦 e-mail: horiuchi@beppu.kyushu-u.ac.jp)
2. C1 インヒビターの活性測定、タンパク定量、遺伝子解析についてご相談がある方は、
一般社団法人 日本補体学会のホームページ (<http://square.umin.ac.jp/compl/>) をご覧ください。
3. C1 インヒビター製剤は、製剤名 ベリナート P (CSL ベーリング社)。
CSL ベーリング社のホームページ (<http://www.cslbehring.co.jp>)、あるいは遺伝性血管性浮腫専用の
ホームページ「HAE 情報センター」(<http://www.hae-info.jp/>) から情報を得ることができます。
トラネキサム酸は、薬剤名 トランサミン (第一三共) など。
ダナゾールは、薬剤名 ボンゾール (田辺三菱) など。

参考文献

- 1) Bowen T, et al. Canadian 2003 International Consensus Algorithm for the Diagnosis, Therapy, and Management of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 114: 629-637, 2004
- 2) Bowen T, et al. Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, VII: Canadian Hungarian 2007 International Consensus Algorithm for the Diagnosis, Therapy and Management of Hereditary Angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 100 (Suppl 2): S30-S40, 2008
- 3) Cichon S, et al. Increased activity of coagulation factor XII (Hageman Factor) causes hereditary angioedema type III. *Am J Hum Genet* 79: 1098-1104, 2006
- 4) Gompels MM, et al. C1 inhibitor deficiency: consensus document. *Clin Exp Immunol* 139: 379-394, 2005
- 5) Horiuchi T, et al. Guideline for hereditary angioedema (HAE) 2010 by the Japanese Association for Complement Research - secondary publication. *Allergol Int* 61(4):559-62, 2012
- 6) Craig T, et al. WAO Guideline for the Management of Hereditary Angioedema. *World Allergy Organ J* 5(12):182-199, 2012
- 7) Caballero T, et al. International consensus and practical guidelines on the gynecologic and obstetric management of female patients with hereditary angioedema caused by C1 inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 129(2):308-320, 2012
- 8) Wahn V, et al. Hereditary Angioedema (HAE) in children and adolescents—a consensus on therapeutic strategies. *Eur J Pediatr* 171(9):1339-1348, 2012
- 9) Yamamoto T, et al. Hereditary angioedema in Japan: Genetic analysis of 13 unrelated cases. *Am. J. Med. Sci.* 343(3): 210-214, 2012
- 10) Iwamoto K, et al. Novel and recurrent C1 inhibitor gene mutations in nine Japanese patients with hereditary angioedema. *J. Dermatol. Sci.* 68(1): 68-70, 2012
- 11) Ohsawa I, et al. Clinical and laboratory characteristics that differentiate hereditary angioedema in 72 patients with angioedema. *Allergol. Int.* 63(4): 595-602, 2014