

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风险が高い疾患です。

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

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-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-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、嘔声、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

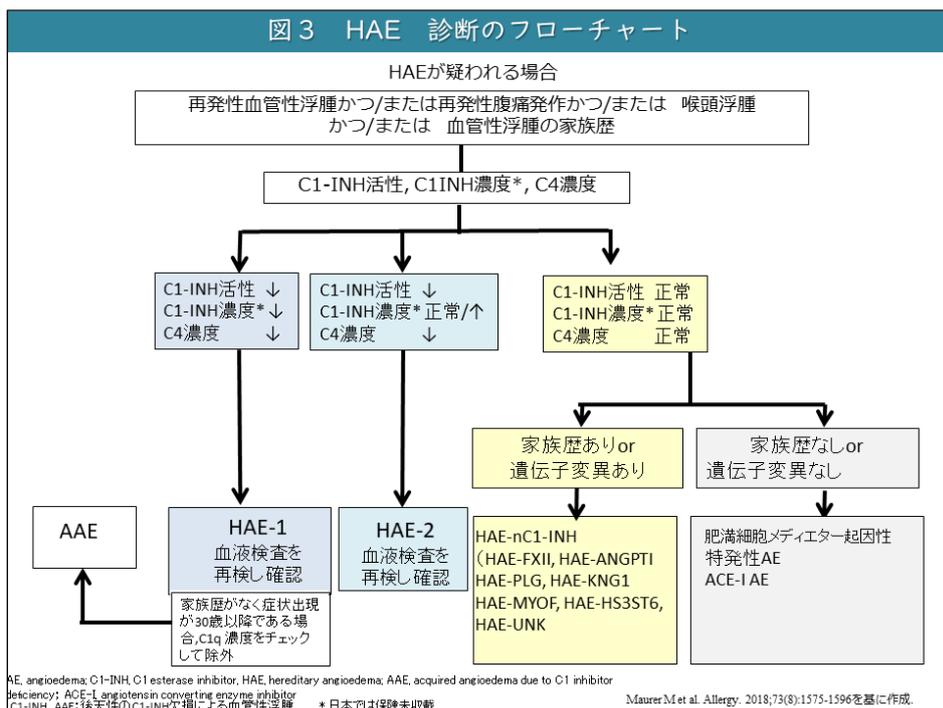


表1 HAEの診断のポイント

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	ベロトラルスタット塩酸塩	ラナデルマブ	PdC1INH
商品名	ベリナートP 静注用500	フィラジル	ベリナート® P 静注用500	オラデオ	タクザイロ	ベリナート® 皮下注用2000
分類	乾燥濃縮ヒトC1-イン アクチペーター	B2受容体拮抗薬	乾燥濃縮ヒトC1-インア クチペーター	血漿カリクレイン 阻害薬	ヒト化抗ヒト 血漿カリクレイン モノクローナル抗体	乾燥濃縮ヒトC1-イン アクチペーター
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または 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 (6ml)
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 疼痛 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 疼痛	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、経口血漿カリクレイン阻害薬のベロトラルスタット、皮下注射剤のヒト化抗ヒト血漿カリクレ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、安心して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/maruko_hifuka/