

マルホ皮膚科セミナー

2022年3月28日放送

「第45回日本小児皮膚科学会 ② 教育講演6

遺伝性血管性浮腫(HAE)における最近の話題」

神戸大学大学院 皮膚科
准教授 福永 淳

血管性浮腫の分類

血管性浮腫（以下 AE）は、深部真皮または皮下/粘膜下組織の血管の局所的拡張と血管透過性亢進による組織腫脹を伴う血管反応であり、特に顔面浮腫、喉頭浮腫は呼吸困難や窒息を生じる可能性が高く症状の重症化のサインである。皮膚や粘膜に起こる急な腫れ・むくみを示す言葉としてドイツ人医師クインケが最初に報告した「クインケ浮腫」とも同義である。血管性浮腫の分類には様々な分類方法が提唱されているが、治療対策の観点からブラジキニンもしくはヒスタミンなどの肥満細胞由来のメディエータであるヒスタミンなどに着目した分類が広く用いられている。ブラジキニン起因性 AE の中でも遺伝性血管性浮腫（以下 HAE）は常染色体優性遺伝形態をとる AE で C1 インヒビター（以下 C1-INH）遺伝子の欠損、変異またはその他の遺伝的背景のために生じる稀な遺伝性疾患である。HAE は生涯にわたり、皮膚、消化管、喉頭などに浮腫症状が再発する発作の予測の難しい疾患であり、時に致死的な経過を取るため、早期に HAE を診断し適切な治療を行うことが肝要であるが、まだ医師や他の医療従事者による本疾患の認識は十分とは言えない。

C1-INH による HAE の分類

1888年、著名な内科医 William Osler が5世代にわたり発作性、限局性の浮腫を呈する一家系を” hereditary angio-neurotic edema” と題して報告した。その後、長らく原因不明であったが、1963年に Virginia Donaldson らが患者血清中の C1-INH の欠損を発見した。C1-INH は補体系、カリクレイン・キニン系、凝固・線溶系に属する複数のセリンプロテアーゼ活性を抑制する蛋白であり、その全てに対して何らかの抑制的作用を有する。HAE では C1-INH の欠損/機能不全が遺伝的に生じるため、最終的にブラジキニンの過剰産

生が生じ、ブラジキニンが血管内皮細胞のブラジキニン B2 受容体に結合することにより組織の浮腫が生じる。C1-INH の欠損/機能不全が遺伝的に生じるタイプは Type1 HAE と Type2 HAE であり、C1-INH の量的低下によるものを Type1、機能的低下によるものを Type2 と呼ぶ。一方 C1-INH の欠損/機能不全が遺伝的になく C1-INH の活性、蛋白量がともに正常で蕁麻疹に準じた治療に抵抗性で基本的に家族歴のある疾患群として HAE with normal C1-INH (いわゆる type3 HAE) が分類提唱されている。HAE-nC1-INH の患者では血液凝固第 12 因子遺伝子、アンジオポエチン-1 遺伝子、プラスミノゲン遺伝子、キニノーゲン 1、ミオフィリン、HS3ST6 の遺伝的異常が報告されている (表 1)。HAE-nC1-INH の患者では、いくつかの臨床的特徴と治療オプションは Type1/2 HAE と共通である。

表 1: 血管性浮腫 (AE) の分類 (WAO/EAACIガイドライン 2021)

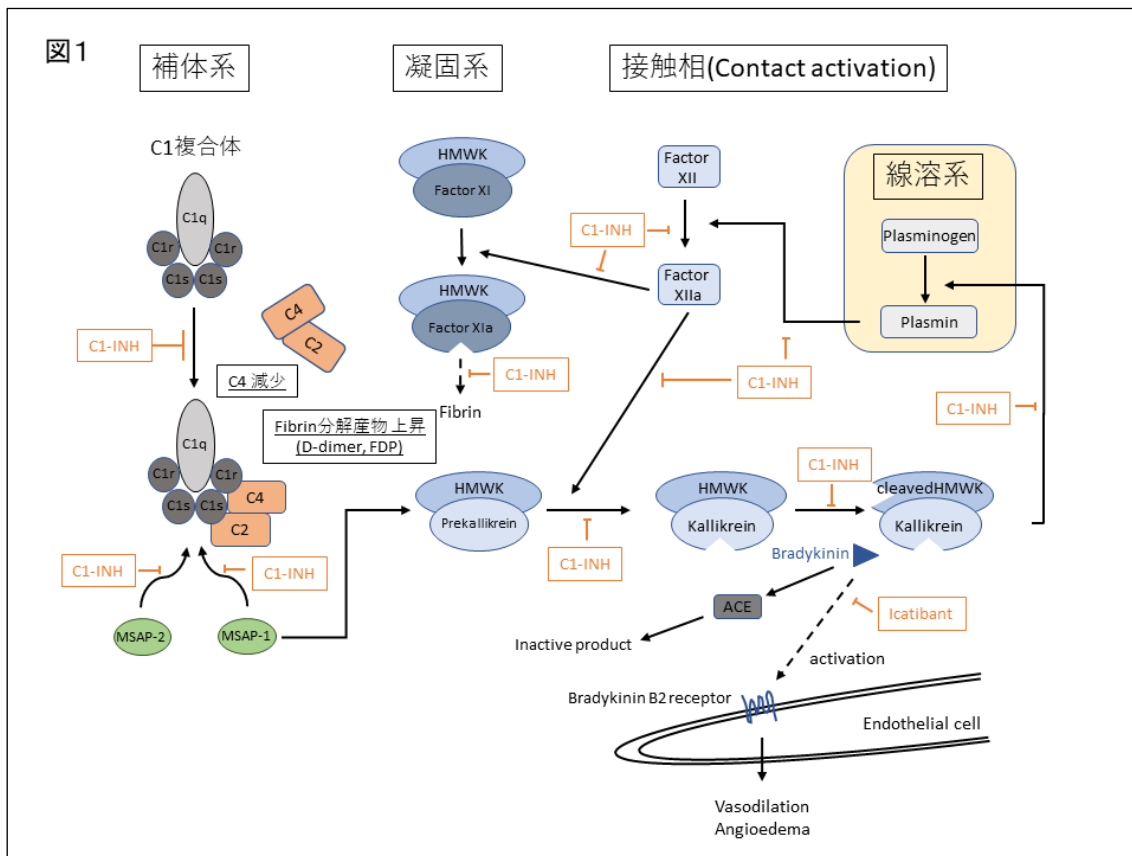
ブラジキニン起因性AE				肥満細胞メディエータ起因性AE		
C1-INH欠損/機能障害		C1-INH正常				メディエータ不明
遺伝性	後天性	遺伝性	後天性	IgE起因性	非IgE起因性	
HAE-1 HAE-2	AAE-C1-INH	HAE nC1-INH (HAE-FXII, HAE-ANGPTI, HAE-PLG, HAE-KNG1, HAE-MYOF, HAE-HS3ST6, HAE-UNK)	ACEI-AE Other drug-induced AE	アナフィラキシーに伴う血管性浮腫、蕁麻疹	蕁麻疹を伴う血管性浮腫	特発性

HAE-1, C1インヒビター欠損による遺伝性血管性浮腫; HAE-2, C1インヒビター機能障害による遺伝性血管性浮腫; AAE-C1-INH, C1インヒビター欠損による後天性血管性浮腫; HAE-nC1-INH, C1インヒビター正常の血管性浮腫 (FXII, ANGPTI, PLG, KNG1, MYOF, HS3ST6遺伝子変異によるか不明); ACEI-AE, アンジオテンシン変換酵素阻害薬起因性血管性浮腫; Other drug-induced AE ATII受容体阻害剤, gliptins, neprilysin阻害剤 または組織プラスミノゲン活性化因子などの他の薬剤はブラジキニン起因性AEの原因となる

報告者により開きがあるが、HAE-1/2 は約 5 万人に 1 人の罹患率と報告されている。このことから本邦においての HAE-1/2 の推定有病率は 2,000~3,000 人と推定されているが、正式な診断を受けている患者は 400~500 人程度であり、早期診断が今後に向けた重要な課題である。また約 20-25%の症例では、C1-INH 遺伝子に新たに生じた変異 (de novo 変異) が原因である。一方 HAE-nC1-INH は 10 万人に 1 人程度と見積もられている。

HAE-1/2 は C1-INH 欠損/機能障害による疾患であり、C1-INH の遺伝子をコードしている SERPING1 遺伝子の 700 以上の種類の様々な変異によって起こる。C1-INH はセリンプロテアーゼインヒビタースーパーファミリーに属し、いくつかの補体プロテアーゼ、並びにマンノース結合レクチン関連セリンプロテアーゼおよび血漿カリクレインおよび凝固第 XIIa 因子などの接触系プロテアーゼの主要インヒビターである。ブラジキニンは HAE における浮腫を起こす基本的メディエータであり、ブラジキニンは活性血漿カリクレインが高分子キニノゲンを切断するときに生成される低分子量ナノペプチドである。ブラジキニンは、アンジオテンシン変換酵素を含む内因性メタロプロテアーゼによって急速に代謝され

るが、ブラジキニンによって誘発される血管透過性の増加と腫れは、主にブラジキニン B2 受容体を介して媒介される (図 1)。



HAE の臨床症状

HAE の臨床症状は皮下浮腫、粘膜下浮腫と消化器症状と喉頭浮腫が主だったものである。皮下浮腫、粘膜下浮腫はあらゆる部位に起こりうるが、特に眼瞼、口唇、四肢に浮腫は生じやすい (図 2)。通常、強いかゆみはなく蕁麻疹のような明瞭な紅斑や膨疹を伴うことは少ないが、輪状紅斑という前駆症状が出現する場合があります。53%の HAE 患者で輪状紅斑を自覚していることが報告さ

図3 HAEにおける腹部発作に伴う腹水の貯留像

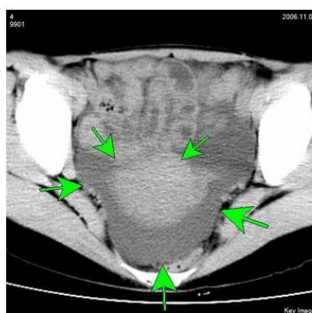
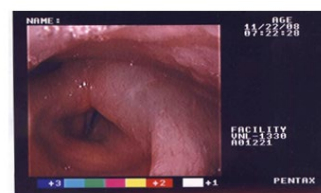


図2 HAEにおける口唇の浮腫



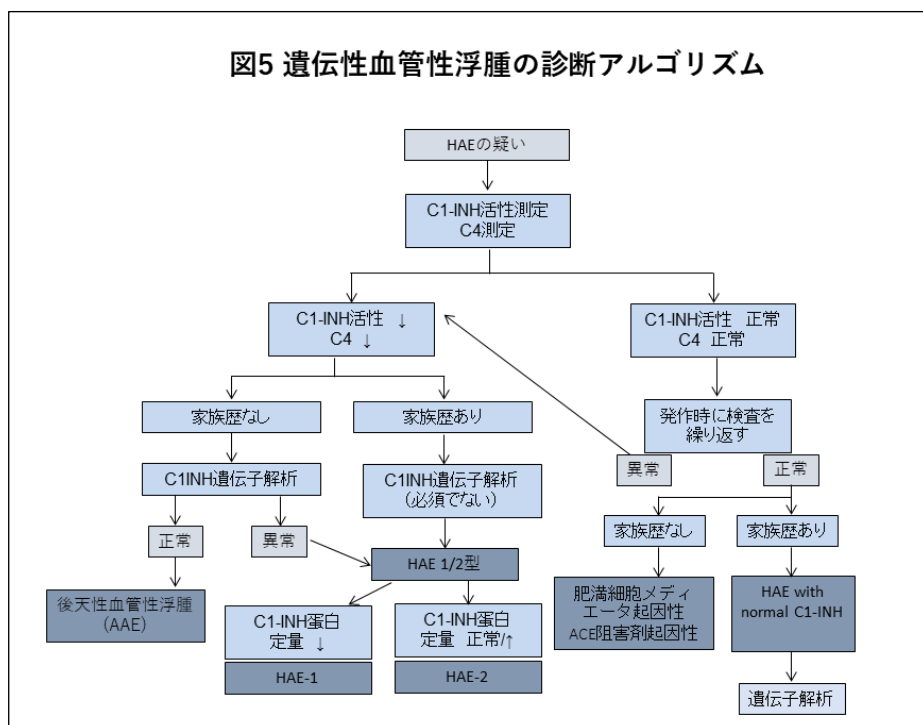
図4 喉頭ファイバースコープで確認された喉頭浮腫



れている。消化器症状としては腹痛、嘔気、嘔吐、下痢などを生じる。腹痛は激烈であるが、炎症性疾患と異なり筋性防御はなく腹部 CT など腸管浮腫を認めること、third space への水分への貯留により腹水を認めることもある (図 3)。喉頭浮腫 (図 4) を生じた時に適切に治療されないときには致死率が 30%とされる。HAE-nC1-INH の発症年齢は一般的に HAE-1/2 と比較してやや遅く、顔面浮腫と喉頭発作の頻度が高いことが報告されている。我々の施設での検討では、HAE-nC1-INH では HAE-1/2 と比べててんかんの合併率が有意に高いことが判明した。

鑑別診断

これらの症状から HAE を疑った際には、フローチャート (図 5) に沿って鑑別診断を行う。スクリーニングとして最初に血清中の C4, C1-INH 活性 (保険適用) の測定を行う。C1-INH 活性は HAE-1/2 では低値を示す。悪性リンパ腫や自己免疫疾患に続発する後天性血管性浮腫 (AAE) の場合も低値を示す。C1-INH 活性が低値であり家族歴がなく比較的高齢の発症である際には AAE と HAE の鑑別が必要になるが、その際には C1-INH 遺伝子解析が必要となる。



要となる。HAE-1/2 の鑑別のためには C1-INH 抗原定量 (保険適応外) を病型分類目的で行う。小児 HAE の診断では、1 歳未満の C4 が健常者でも低値となり得るため C1-INH 活性の測定がより有用である。HAE-nC1-INH の診断には問題点が多い。C4, C1-INH 活性が正常値となるため、上述した 6 種類の遺伝子検査が推奨されるが、本邦では一部の研究機関もしくはかずさ DNA 研究所でしかこれらの検査は行えない。そのため AE の家族歴があり、抗ヒスタミン薬、グルココルチコイド、またはエピネフリンに反応しない浮腫症状が繰り返す場合には HAE-nC1-INH の診断を検討に入れることになる。

HAE の治療

HAE の治療は大きく分けて発作時の治療と発症予防に分けることができる。発作時の治療（オンデマンド治療）は、本邦においては血漿由来 C1 インヒビター静注補充療法のみが使用可能であったが、2018 年より選択的ブラジキニン B2 受容体拮抗薬であるイカチバントが HAE 治療薬として保険収載され HAE 治療の唯一の皮下投与薬として使用できるようになっている。短期予防としては、歯科/口腔内の手術の前、気管支挿管が必要な場合、上気道または喉頭への操作が有る場合、および気管支鏡または内視鏡検査の前、腹部の手術前、侵襲性が強い歯科治療や外科治療などの大ストレス時には施術 6 時間以内に血漿由来 C1 インヒビター補充療法を行うことが推奨されており、これは小児でも推奨される。最新の WAO/EAACI ガイドラインでは、HAE での治療は病気の完全な制御を達成し、患者の生活を正常化することであるとして推奨されている。そのため今後長期予防が HAE の治療において重要なポジショニングとなることが想定される。同ガイドラインでは長期予防の first-line は血漿由来 C1-INH 製剤、ラナデルマブ、ベロトラルスタットであるとして推奨されているが、前二者は本邦では未承認である。一方、本邦でも 2021 年 1 月にカリクレイン阻害内服薬であるベロトラルスタットが製造販売承認を取得し、使用可能となり HAE 治療は新しい時代を迎えている。