

**厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書**

遺伝性血管性浮腫に関する研究

研究協力者 秀 道広 広島大学大学院医歯薬保健学研究院 皮膚科学 教授

【研究要旨】

遺伝性血管性浮腫（hereditary angioedema：HAE）は、非発作時は全く無症状でありながら突然死に至り得る重篤な浮腫が現れる疾患であり、現在我が国では唯一 C1-INH 製剤（ベリナート P[®]）が発作時の治療薬として有効である。今後、海外で用いられている数種類の作用機序の異なる HAE 治療薬が我が国に導入される予定にあることを受け、これらの治療薬の適切な使用法と治療体制の構築に向け、遺伝性血管性浮腫の国際ガイドラインの日本語版を出版するとともに患者レジストリ構築のための課題を抽出した。

A. 研究目的

HAE は、C1 インヒビター（C1 inhibitor：C1-INH）遺伝子の異常により皮下や粘膜に血管性浮腫を繰り返す疾患である。特に顔面、四肢、消化管に重篤な血管性浮腫をきたし、適切な治療がなされないと死に至ることもある疾患である。発作時の治療薬としては、現在、我が国では C1-INH 製剤（ベリナート P[®]）のみ使用可能である。

一方、海外では遺伝子組み換え C1-INH 製剤（ルコネスト[®]）や、HAE の浮腫の直接的原因であるブラジキニンの受容体阻害薬（イカチバント）、ブラジキニン産生に働くカリクレイン阻害剤（エカランタイド）など、作用機序の異なる数種類の HAE 治療薬が用いられており、かつ、発作時以外の予防投与および発作時の患者自己投与の体制作りが進められている。一方、我が国では現在イカチバントを初めとする複数の HAE 治療薬の治験が開始もしくは開始に向けた準備が進行中であるが、患者数およびその重症度の実態はほとんど不明確で、発作時の自己投与も認められていない。そのため、早急に我が国での HAE の治療薬の位置付けと使用方法、患者の重症度などの患者の実態を

明らかにし、医学的および社会的な側面からより良い HAE の治療体制を構築する必要がある。

B. 研究方法

HAE の発作および予防治療における新規薬剤の使用および位置付けについて、2012 年に世界アレルギー機構（World Allergy Organization；WAO）が発表した HAE 治療の国際ガイドラインを参考にし、我が国との治療体制の相違点を抽出した。

また、我が国に適した治療体制を構築するため、他の難病疾患で使用されている患者レジストリの状況を調査し、HAE に適したレジストリ構築に向けてその構成案を作成した。

（倫理面への配慮）

なし

C. 研究結果

世界アレルギー機構（WAO）が作成した HAE 治療国際ガイドラインを翻訳し、原著者の承諾を得て日本アレルギー学会の学会誌（アレルギー）で発表した。国際ガイドラインでは、HAE の発作時の治療の第一選択薬として C1-INH 製剤以外に

	投与経路	有効性	安全性	制限事項	自己投与	年齢（歳）	費用
ベリナート	IV	+++	+++*	+†	+	すべて (米国では≥12)	高い
シンライズ	IV	+++	+++*	+†	+	≥12	高い
ルコネスト	IV	+++	+++	+‡	-	≥18	高い
イカチバント	SC	+++	+++	+§	+	≥18	高い
エカランタイド	SC	+++	+++	+ ¶	-	>16	高い

IV = 静脈内；SC = 皮下

* 血液製剤

† 治療前予防接種が推奨される。

‡ 治療前およびその後も繰り返しアレルギー検査が必要である。

§ 急性虚血性心疾患/不安定狭心症、脳梗塞後は最初の1週間は特に注意が必要である。

¶ 3分割注射（訳者註：原典では表に記載がなかったので、筆頭著者（Dr Craig）に照会して追記した。）

|| 治療後要観察/要冷蔵保存

もカリクレイン阻害剤、ブラジキニン受容体拮抗薬が挙げられていた。また、医療機関での治療のみならず、在宅治療や自己投与が薦められていた（図）。

患者レジストリシステムとしては、原発性免疫不全症群患者支援団体による患者レジストリ（Pier、研究代表者 東京医科歯科大 今井耕輔准教授）が最もHAE患者レジストリの目的に近く、かつHAE用に改修して利用可能であることが明らかになった。今後、今井博士の協力の元にHAE患者レジストリとして構築する予定である。

D. 考 察

我が国では、C1-INH製剤（ベリナートP®）は限られた医療機関でのみ使用可能であり、国際的な治療水準から比べるとかなり治療オプションが限られていることが明らかとなった。また、HAEはときに致死的となるため、国際標準に合わせた在宅治療を早急に導入することが必要と考えられた。

また、より適切な治療体制の構築には、我が国での治療実態の把握が重要であり、レジストリの構築も並行して早急に進める必要がある。

E. 結 論

我が国での国際標準と同等なHAEの治療体制の構築には、今後導入される可能性のある新規治療薬の適切な使用体制、および実態調査（レジストリ構築）が必要となる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表（平成26年度）

論文発表

1. 秀 道広、岩本和真、大澤 勲、本田大介、小豆澤宏明、鈴木大士、山下浩平、田中 彰、パワンカール ルビー. WAO Guideline for the Management of Hereditary Angioedema 遺伝性血管性浮腫診療のための WAO ガイドライン. アレルギー. Vol.64, No9, p1215-1241, 2015
2. 秀 道広. 顔面の浮腫. Q&A 皮膚科診療ケースファイル. 川田 暁 編. 金芳堂、東京, pp101-102, 2015

学会発表

（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

1. 秀 道広. 蕁麻疹の病型と治療. 第26回日本アレルギー学会春季臨床大会シンポジウム 16 自己炎症性疾患と

アレルギー 自己免疫性蕁麻疹. アレルギー, Vol.63, №3・4, P413, 2014

**H. 知的所有権の出願・登録状況
(予定を含む)**

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし