

「遺伝性血管性浮腫（Hereditary angioedema; HAE）」の Minds 準拠診療ガイドラインの作成

研究分担者 堀内 孝彦 九州大学病院別府病院 免疫・血液・代謝内科

研究要旨

遺伝性血管性浮腫（HAE）は反復性の発作性の浮腫発作を皮膚、粘膜、消化管などの内臓に生じるまれな遺伝性疾患である。その病因は長らく補体 C1 インヒビター（C1-INH）遺伝子の変異によると考えられてきた。C1-INH のタンパク質量低下をきたした場合には HAE1 型、C1-INH のタンパク質量は正常であるが機能異常を呈する場合に HAE2 型と呼ばれる。

近年、HAE の病態と治療の分野それぞれにおいて大きな進歩が見られた。病態解明の進歩は HAE3 型という新しい疾患概念が確立されたことである。HAE3 型は C1-INH 遺伝子に異常は認めないにもかかわらず HAE1 型/2 型と同様の症状を呈する疾患である。欧米では C1-INH 以外の新規の 3 遺伝子について異常が報告されている。我々もそれら遺伝子の一つであるプラスミノゲン遺伝子異常をアジアで初めて明らかにした。治療における進歩は、従来の C1-INH 製剤に加えてブラジキニン B2 受容体拮抗薬（イカチバント）が 2018 年 11 月にわが国でも承認されたことである。新しい作用機作にもとづく治療薬イカチバントの登場で HAE の新たな診療指針が必要である。

A. 研究目的と背景

本研究では厚労省が進めている EBM 普及推進事業 Minds に準拠した診療ガイドライン作成を、遺伝性血管性浮腫（hereditary angioedema; HAE）について行う。

C1-INH のタンパク質量低下をきたす場合には HAE1 型、C1-INH のタンパク質量は正常であるが機能異常を呈する場合に HAE2 型と従来呼ばれてきた。HAE は近年その原因となる遺伝子異常によって分類される傾向にあり、HAE1 型/2 型はまとめて HAE-C1-INH と呼ばれることが多い。一方、HAE3 型は HAE with normal C1-INH (HAEnCI) と同義である 1)2)。C1-INH 以外に、欧米から 2006 年凝固 XII 因子 (F12)、2018 年アンギオポイエチン 1 (ANGPT1)、2018 年プラスミノゲン (PLG) の異常が報告されており、それぞれ HAE-F12、HAE-ANGPT1、HAE-PLG と呼ばれる。残りの原因不明 (Unknown) については HAE-Unknown とされる。すなわち HAEnCI は少なくともこれら 4 つの疾患にサブグループ化される。我々のグループは 2018 年、アジアでは初めて HAE-PLG 患者の 2 家系を同定した 3)。HAEnCI においてはバイオマーカーがないため診断は難しいが、遺伝子解析の結果わが国にも HAEnCI という疾患が存在することが明確になった。

B. 研究方法

本研究では C1-INH 異常を伴う HAE (HAE-C1-INH)、C1-INH に異常を伴わない HAE (HAE with normal C1-INH; HAEnCI) を対象とする。Minds 診療ガイドラインとは、厚労省の委託を受けた公益財団法人日本医療評価機構が推進しているものであり、診療上の重要度の高い医療行為について、エビデンスのシステムティックレビューとその総体評価、益と害のバランスなどを考量して、患者と医療者の意思決定を支援するために最適と考えられる推奨を提示するものである。我々は Minds による「診療ガイドライン作成の手引き」に準拠し、HAE の疾患トピックの基本的特徴の整理（臨床的、疫学的特徴、診療の全体的な流れの確認、診療アルゴリズム）を行い、重要な臨床課題の検討、CQ の設定を行った。またそれらに対し、最新情報のスコープ検索 (RCT 論文、システムティックレビュー論文、海外の診療ガイドライン) を行い、ガイドライン作成グループによる討議を行ったうえで、推奨作成を行った。

HAE は希少疾患であり、エビデンスが少ない領域でのガイドライン作成となったが、疾病の自然史も鑑みて、推奨作成に関しては、システムティックレビューの結果に加え、益と害のバランス、患者の価値観・希望を考慮し、コスト・

資源についても評価し作成した。

C. 研究結果

【第1章】 疾患背景

血管性浮腫は、突発的に起こる皮下組織・真皮深層（皮下の深い組織）に発生する浮腫で、いくつかの原因で起こることが知られている。血管性浮腫は遺伝性血管性浮腫以外にも薬剤性、アレルギー性、物理的な刺激などいくつかの原因で起きるが、原因がわからないことも多く原因不明の場合にはクインケ浮腫とも呼ばれる。血管性浮腫を最初に報告したとされるドイツの医師クインケにちなんでいる⁴⁾。遺伝性で生じる血管性浮腫は遺伝性血管性浮腫（HAE；エイチ・エイ・イー）と呼ばれる。遺伝性であれその他の原因であれ血管性浮腫では血管から水分が漏れ出て浮腫が生じる。

HAEは稀な疾患であるため、医師や他の医療従事者に的確な診断と適切な治療法が周知されていない。そのため本研究班では、HAEの診断と治療方針についての合意（コンセンサス）を得るとともに、同意事項に関するエビデンスのグレード分け、エビデンスの強さ、および分類を行った。コンセンサスはエビデンスグレードに基づいて形成されており、本文書はガイドラインとしての基準を満たす。このガイドラインの目標はHAE患者の診断と治療を改善し、すべてのHAE患者が、その所在に関係なく、同様の対応と治療を受けることができるようにすることである。

原因・病態

名前のとおり遺伝性、つまり遺伝子の異常によって生じる先天的な疾患である。最初にHAEを報告したのは米国の有名な内科医オスラーである。オスラーは今からさかのぼること130年前、5世代にわたって血管性浮腫を呈した1家系を発表している⁵⁾。当時ほど原因がわからなかったが、1963年になって補体C1インヒビター（C1-INH）の機能低下によることが明らかにされた⁶⁾。C1-INHは、C1インアクチベーター、C1エステラーゼインヒビターとも呼ばれる。名前の通り、補体C1の活性化を抑制する機能を有する補体制御分子である。一見なんら関係ないように見えるHAEと補体であるが、C1-INHという補体制御分子を介して密接に関連しているのである。近年、C1-INHに異常を認めないHAEが報告されている（HAE with normal C1-INH; HAEEnCI）^{7) 8)}。C1-INH

の異常を伴うHAE（HAE-C1-INH）よりもさらにまれな病態で、凝固XII因子など複数の遺伝子異常が報告されている⁹⁾。なお従来HAE1型、2型、3型という分類があるが、HAE1型はC1-INHたんぱく質量が低下し（もちろん機能も低下）、HAE2型はC1-INHタンパク質量は正常で機能のみ低下している。C1-INHが原因ではないHAEをHAE3型と呼んでいたがその原因はさまざまである。最近ではHAEの原因が詳細にわかっていくにつれて原因遺伝子をHAEの後につける呼び方が広まってきている。すなわちHAE1型、HAE2型はHAE-C1-INHとなる。HAE-C1-INHとHAEEnCIの臨床症状、所見の特徴を表1に示す。この二つの疾患の症状は概ね類似しており発作性の浮腫が顔面や四肢の皮膚、消化管や喉頭に反復する。相違点としてHAEEnCIは女性に多く顔面・舌が罹患する頻度が比較的高い。

HAE-C1-INHの場合にはC1-INH低下の結果ブラジキニンやC3a、C5aの産生が亢進するが、この中でもブラジキニンが浮腫を惹起する主たるメディエーターであることが証明されている。HAEEnCIにおいて浮腫が生じる病態はいまだ不明な点が多いが、臨床症状や増悪因子、有効な治療法など多くの点がHAE-C1-INHと類似することから、ブラジキニンの生成に関与する複数の遺伝子の異常が推測されている¹⁰⁾。

診断

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図1に示す。

血液中の補体C4タンパク質量はHAE1型/2型であれば発作時にはほぼ100%で低下し、発作がない時でも98%で低下している¹¹⁾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。

診断基準

1. 血管性浮腫による症状
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・蕁麻疹が本人に無く、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HAEnCI (HAE3型)と診断する。

1と2はあるが3の家族歴がない場合にHAE-C1-INHの孤発例か後天性血管性浮腫と考えられる。後天性血管性浮腫とはC1-INH遺伝子は正常であるが、悪性腫瘍、抗C1-INH抗体などによりC1-INHが消費されて血管性浮腫を発症する後天的疾患である。血清補体C1qたんぱく質定量(保険適用外)が低値であれば後天性血管性浮腫とされるが、HAE-C1-INHの場合でも低値を示すことがあるため鑑別には十分ではない。確定診断のためにはC1-INH遺伝子(*SERPING1*)異常の同定が望ましい。HAE-C1-INHでは*SERPING1*のヘテロ変異を認める。

C1-INHタンパク質定量はHAE1型、2型を区別するために施行する。しかし本検査は保険適用外であること、治療方針はHAE1型、2型とも同じであることを考えると、臨床の現場では必ずしも必須の検査とはいえない。

治療

HAE-C1-INHについては治療法が確立している。HAEnCIについては病態の解明が遅れており明確な指針はない。

HAE-C1-INHの治療は発作出現時の治療と発作の予防の2つに分けられる。

1) 発作出現時の治療

世界的にはC1-INH製剤、ブラジキニンB2受容体拮抗薬、カリクレイン阻害薬の3系統が存在するが、わが国では2019年3月現在、ヒト血漿由来濃縮C1-INH製剤であるベリナートP[®]静注とブラジキニンB2受容体拮抗薬(イカチバン[®])に保険適用がある。イカチバンはHAEにおける浮腫形成の主たるメディエーターであるブラジキニンを競合的に阻害する。

2) 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。

・長期予防

1か月に1回以上あるいは1か月に5日以上の発作がある場合、または喉頭浮腫の既往がある場合には、トラネキサム酸(トランサミン[®])、タンパク同化ホルモン(ダナゾール[®])の投与が検討される。トラネキサム酸の効果は限定的である。タンパク同化ホルモンは有効であることも稀ではないが、副作用が多く、肝障害、高血糖、多毛、男性化などがある。保険適用がない点にも注意が必要である。欧米ではヒト血漿由来のC1-INH製剤(シンライズ[®])の予防投与(週2回、静注)が認められているが、わが国では未承認である。

重症度

HAEの診断が確定した患者であれば、発作の既往の有無を問わず重症と判断する。

予後

おおむね良好であるが、喉頭浮腫は生命予後にかかわるので適切な治療が必須である。

診断がついていても発作を呈さないこともある。発作を併発した場合には早期診断と早期治療が重要である。

社会保障

原発性免疫不全症候群(指定難病65)の一つにHAEが含まれており、指定難病として申請が可能である。

本疾患の関連資料・リンク

コンサルト先として一般社団法人日本補体学会(<http://square.umin.ac.jp/compl/>)が存在する。

参考文献

1) 堀内孝彦、大澤勲、岡田秀親、他. 遺伝性血管性浮腫(HAE)ガイドライン改訂2014年版. 補体51(2): 24-30, 2014

(<http://square.umin.ac.jp/compl/HAE/HAEGuideline2014.html>)

2) Horiuchi T, Ohi H, Ohsawa I, et al. Guideline for Hereditary Angioedema (HAE) 2010 by the Japanese Association for Complement Research. *Allergol. Int.* 61(4): 559-562, 2012

3) Yakushiji H, Hashimura C, Fukuoka K, et al. A missense mutation of the plasminogen

gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor in Japan. *Allergy* 73(11): 2244-2247, 2018

4) Quincke HI. Über akutes umschriebenes Hautödem. *Monatsh Prakt Dermatol* 1: 129-31, 1882

5) Osler W. Hereditary angio-neurotic oedema. *Am. J. Med. Sci.* 95(2) : 513-26, 1888

6) Donaldson VH and Evans RR. A biochemical abnormality in hereditary angioneurotic edema. Absence of serum inhibitor of C'1-esterase. *Am. J. Med.* 35: 37, 1963

7) Bork K, Barnstedt SE, Koch P, Traupe H. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet* 356: 213-217, 2000

8) Binkley KE, Davis A. Clinical, biochemical, and genetic characterization of a novel estrogen-dependent inherited form of angioedema. *J. Allergy Clin. Immunol.* 106: 546-550, 2000

9) Dewald G and Bork K. Missense mutations in the coagulation factor XII (Hageman factor) gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 343:1286-1289, 2006

10) Horiuchi T. Hereditary angioedema from 1888 to 2018 -Progress and Problems. *Intern. Med.* 57: 3065-3066, 2018

11) Bowen T, Cicardi M, Farkas H, et al. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 6:24, 2010

【第2章】

推奨 CQ1

CQ1	遺伝性血管性浮腫患者の発作時の治療は必要か？
推奨文	1.型、2型、3型において、発作は部位によらず可能な限り早期に治療することを推奨する。特に上気道に生じている発作は、挿管または気道への外科的介入を早期に検討しつつ、迅速に対応する。
エビデンスの強さ	D (とても弱い)
推奨の強さ	強い；実施することを推奨する

さ	
コメント	顔面、上気道の発作は窒息に至る可能性がある。腹部の発作は疼痛を伴い患者を衰弱させる。手足などの末梢性の発作は機能障害をきたす。 これらの HAE 発作がもたらすすべての影響は、治療により最小化することができる。HAE 発作の臨床経過は予測不能であり、喉頭浮腫による死亡の可能性もあるため、細心の注意を払うことが重要である。 ヒト血漿由来 C1-INH 製剤 (商品名：ベリナート P など)、カリクレイン阻害剤 (一般名：エカラнтаイド) またはブラジキニン受容体アンタゴニスト (一般名：イカチバント) による早期治療は、発作の重症度を問わず症状消失までの時間を短縮し、総発作期間も短縮する。

CQ1-1	遺伝性血管性浮腫患者(1型、2型)の発作時の治療は何を使用すべきか？
推奨文	発作に対しては2018年12月現在、1種類のC1-INH製剤(商品名：ベリナートP [CSL Behring社])もしくはブラジキニン受容体アンタゴニスト(一般名：イカチバント, 商品名：フィラジル[シャイアー・ジャパン社])での治療が推奨される。
エビデンスの強さ	A (とても強い)
推奨の強さ	強い:実施することを提案する

コメント	HAE 1型/2型の発作時治療には、日本において、現在2種類の製剤が使用可能である C1-INH 製剤 ベリナート P®:ヒト血漿由来濃縮C1-INH製剤である。平均血漿半減期は30時間より長い。わが国では1990年から発売されている。安全性および忍容性は良好であり、ウ
------	--

	<p>ウイルス感染やプリオン病などの重篤な有害事象は1例も報告されていない。C1-INH濃縮物を用いた前処置による予防について、利点があるにもかかわらず、有効性についての証拠は乏しい。症例報告およびシリーズでは、予防を行ったにもかかわらず、比較的小さな処置の後でさえも腫脹が起こる可能性があることを示唆している。しかし、いくつかの報告では、前処置による予防を行った成人と小児の両方における腫脹の発生率低下が報告されており、奏効は用量に相関するようである。通常の発作では1000単位(2バイアル)または20単位/kgの用量のベリナートPを使用する。</p> <p>ブラジキニン受容体アンタゴニスト</p> <p>イカチバント®:ブラジキニンは、ブラジキニンB2受容体に結合してこれを刺激することにより血管拡張および毛細血管透過性を亢進させる。イカチバントは10アミノ酸合成ペプチドであり、ブラジキニンがブラジキニンB2受容体に結合することを特異的選択的に競合阻害する。イカチバントは、大人(18歳以上)におけるあらゆるタイプのHAE発作への投与が可能であり、発作時の自己注射が認められている。皮下注射製剤であり、1~2時間の血漿半減期を有する。一過性の局所注射部位反応(紅斑、喘息、掻痒、および灼熱感)が起こるが、イカチバントの安全性および忍容性は良好である。アレルギー反応は報告されていない。成人には通常プレフィルド・シリンジ1本(イカチバント 30 mg/3mL)を皮下注射する。</p> <p>【我が国における留意点】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・2019年3月現在、ベリナートP®の投与方法は点滴静脈注射のみである ・日本では2018年11月にフィラジル®(一般名:イカチバント)が発売され、自己注射が可能となつ
--	---

	<p>た。</p> <p>【引用文献】</p> <p>Bork K, et al. Clinical studies of sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema due to C1 esterase inhibitor deficiency. Arch Intern Med. 163(10):1229-1235, 2003</p> <p>Craig TJ, et al. Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks. J Allergy Clin Immunol. 124: 801-808, 2009</p> <p>秀 道広他. 遺伝性血管性浮腫の急性発作を生じた日本人患者を対象としたイカチバントの有効性、薬物動態および安全性評価のための第III相非盲検試験. アレルギー-67: 139-147, 2018</p> <p>Aberer W, et al. Open-label, multicenter study of self-administered icatibant for attacks of hereditary angioedema. Allergy 69: 305-314, 2014</p>
--	--

CQ1-2	遺伝性血管性浮腫患者(3型)の発作時の治療は何を使用すべきか?
推奨文	基本的に対症療法ではあるが、個々の症例に応じてC1-INH製剤もしくはブラジキニン受容体アンタゴニストを使用してもよい
エビデンスの強さ	D(とても弱い)
推奨の強さ	弱い;実施することを推奨する

コメント	<p>C1-INH製剤</p> <p>HAE3型の患者ではC1-INHの欠損はないが、C1-INH製剤による治療は多くの場合有効であるようである。ただしHAE1型/2型患者に対する高い有効性に比べて効果は様々である。</p> <p>カリクレイン阻害剤 ブラジキニン受容体アンタゴニスト</p>
------	---

	海外では、カリクレイン阻害剤（一般名：エカランタイド）、ブラジキニン受容体アンタゴニスト（一般名：イカチバント）についてはいくつか有効であったとする報告もある。 抗線溶剤（例：トラネキサム酸） HAE3 型の発作に対するオンデマンド治療としての使用は勧めない。
【引用文献】	Bork K, et al. Treatment for hereditary angioedema with normal C1-INH and specific mutations in the F12 gene (HAE-FXII). Allergy 72:320-324, 2016 Bouillet L, et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor in a French cohort: Clinical characteristics and response to treatment with icatibant. Immunity Inflamm Dis. 5:29-36, 2017

CQ2

CQ2	遺伝性血管性浮腫患者の短期予防的治療は？
推奨文	侵襲的処置前の短期予防と普段の非発作時の長期予防に分ける。 【短期予防について：短期補充】 発作を誘発する可能性のある侵襲的処置の前に、短期的な予防を行うことを推奨する。
エビデンスの強さ	C (弱い)
推奨の強さ	強い；実施することを提案する

コメント	【短期予防に関して】 外科手術による侵襲、歯科手術、および上部消化管に対する機械的刺激（例えば、気管内挿管、気管支鏡検査、または食道・胃・十二指腸内視鏡検査）などでは、処置部位の付近で腫れが生じることがある。これらの処置に伴う腫脹は、通常 48 時間以内に起こる。日本では 2017 年 3 月にベリナート P の予防的投与が承認されている。
------	---

CQ2-1	1 型、2 型における侵襲的処置時の予防治療（短期予防）は？
推奨文	C1-INH 製剤による前処置による予防は、上部の気道・消化管への機械的刺激に関連するすべての内科的、外科的、および歯科的処置に対して推奨される。 発作に対しては 2019 年 3 月現在、C1-INH 製剤（ベリナート P [®] [CSL Behring 社]）での治療が推奨される。
エビデンスの強さ	A (とても強い)
推奨の強さ	強い:実施することを提案する

コメント	外科手術による外傷、歯科手術、および上部消化管に対する機械的刺激（例えば、気管内挿管、気管支鏡検査、または食道・胃・十二指腸内視鏡検査）などでは、処置部位の付近で腫れが生じることがある。これらの処置に伴う腫脹は、通常 48 時間以内に起こる。歯の抜去後、処置前による予防を受けていない患者の 3 分の 1 以上が局所的な血管浮腫を発症し、その 50%が 10 時間以内に発生し、75%が 24 時間以内に発症する。前処置による予防は、上述の処置後の血管性浮腫のリスクを低減する。前処置による予防的を行ってもなお、突発的な発作が起こる可能性があるため、患者を続けて経過観察すべきであり、オンデマンド治療が可能な状態である必要がある。 C1-INH 製剤 侵襲を伴う処置に対する C1-INH 製剤を用いた発作予防について、有効性についての証拠は認められる。症例報告では、予防を行ったにもかかわらず、比較的小さな処置の後でさえも腫脹が起こる可能性があることを示唆している。しかし、いくつかの報告では、前処置による予防を行った成人と小児の両方における腫脹の発生率低下が報告されており、奏効は用量に相関するようである。従って、C1-INH 製剤による予防は、上部の気道・消化管への機械的刺激に関連するすべての内科的、外科的、
------	---

	<p>および歯科的処置に対して推奨される。C1-INH 製剤は、処置の開始にできるだけ近い時間に発作予防のために使用すべきである。侵襲を伴う処置前の6時間以内に1000～1500単位を投与する。</p> <p>カリクレイン阻害剤 ブラジキニン受容体アンタゴニスト 有効とする報告はない</p> <p>抗線溶剤 (例：トラネキサム酸) トラネキサム酸は、侵襲後の発作の予防に用いられてきた。効果があるとする報告もあるが、エビデンスは乏しい。</p>
【引用文献】	<p>Bork K, et al. Risk of laryngeal edema and facial swellings after tooth extraction in patients with hereditary angioedema with and without prophylaxis with C1 inhibitor concentrate: a retrospective study. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 112 (1) : 58-64, 2011</p> <p>Farkas H, et al. Short-term prophylaxis in hereditary angioedema due to deficiency of the C1-inhibitor - a long-term survey. Allergy 67:1586-1593, 2012</p> <p>Horiuchi T, et al. The use of tranexamic acid for on-demand and prophylactic treatment of hereditary angioedema- a systematic review. J Cutan Immunol Allergy 2018 in press</p>

CQ2-2	3型における侵襲的処置時の予防治療 (短期予防) は?
推奨文	現時点で強く推奨できる治療はなく、個々の症例に対し侵襲的処置時には C1-INH 製剤 (ベリナート P [®] [CSL Behring 社]) での治療をしてもよい。
エビデンスの強さ	D (とても弱い)
推奨の強さ	弱い:実施することを提案する

コメント	<p>HAE1 型/2 型では、医療や外科手術中に発作を予防するために用いられているような短期予防が、HAE3 型では、体系的に分析されていない。HAE1 型/2 型と同様に、HAE3 型の発作は、歯科処置を含めた機械的外傷によって引き起こされる可能性がある。</p> <p>しかし、HAE3 型における医療処置によって引き起こされる発作の誘発頻度に関するデータはなく、C1-INH 製剤の前処理が効果的かどうか、またはその手順によって発作が誘発されなかったかどうかは、推測にとどまる。今のところは、HAE3 型患者にどの短期予防が推奨されるべきかは不明である。</p>
【引用文献】	<p>Pinero-Saavedra M, et al. Hereditary angioedema with F12 mutation: clinical features and enzyme polymorphisms in 9 southwestern Spanish families. Ann Allergy Asthma Immunol. 117:520-526, 2016</p> <p>Yu SK, et al. C1-esterase inhibitor for short-term prophylaxis in a patient with hereditary angioedema with normal C1 inhibitor function. J Clin Anesth. 35:488-491, 2016</p>

CQ3

CQ3	遺伝性血管性浮腫患者の長期予防的治療は?
推奨文	<p>侵襲的処置前の短期予防と普段の非発作時の長期予防に分ける。</p> <p>【長期予防について：定期補充】 病気の負担と患者の好みを考慮しながら、受診ごとに長期予防の評価を受け、かつ、疾患活動性の悪化に関連する事象に直面している患者 (1 カ月に 1 回以上、1 カ月に 5 日以上の上発作期間、喉頭浮腫の既往歴がある場合など) には、主治医の裁量により長期的な予防を考慮することを推奨する。</p>
エビデンスの強さ	C (弱い)
推奨の強さ	強い；実施することを提案する

コメント	<p>【長期予防に関して】</p> <p>疾患の活動性、発作の頻度、患者の生活の質、医療資源の利用可能性、および適切な管理ができないことなどを考慮して、上記のように頻度が多い場合や喉頭浮腫の既往がある HAE 患者すべてにおいて長期予防は考慮されるべきである。これらの判断要因はすべて時間とともに変化する可能性があるため、すべての患者は、少なくとも 1 年に 1 回、受診ごとに長期予防についての評価を受けるべきである。</p> <p>長期予防を受けている患者は、治療の有効性および安全性について定期的に評価されなければならない、投与量および/または治療間隔は臨床的な効果によって検討されるべきである。</p>
------	--

CQ3-1	1 型、2 型における非発作時の予防治療（長期予防）は？
推奨文	<p>長期予防については患者の重症度（発作頻度など）に合わせて個別になされるべきである。</p> <p>C1-INH 製剤（ベリナート P® [CSL Behring 社]）での治療が推奨されるが日本では長期予防については未承認である。</p> <p>抗線溶剤やアンドロゲン製剤（一般名：ダナゾールなど）も考慮されるが、前者は副作用は少ないが効果が弱く、後者は副作用が多くまた未承認である。</p>
エビデンスの強さ	D(とても弱い)
推奨の強さ	弱い:実施することを提案する

コメント	<p>C1-INH 製剤</p> <p>HAE 発作の長期的予防に対して望ましい予防法であり、半減期に基づいて、週に 2 回投与されるべきであるとされる。</p> <p>最近の研究によれば、C1-INH 製剤を体重 1kg 当たり 40 もしくは 60 単位を、週に 2 回皮下注射することで、極めて良好にかつ用量依存的</p>
------	---

	<p>に HAE 発作を予防できるという報告がある。皮下投与は、静脈内投与による予防に比べ、簡便であり、C1-INH の血漿濃度をより定常的に保てる。定期的にまたは繰り返しヒト血漿由来の製剤の投与を受ける患者には、一般的に A 型肝炎と B 型肝炎のワクチンを適切に接種することが勧奨されるべきである。日常的な C1-INH 製剤による予防は安全かつ効果的であることが示されており、HAE 発作が起こる度に急性期治療を行う場合に比べて患者の QOL を改善する。</p> <p>カリクレイン阻害剤 ブラジキニン受容体アンタゴニスト</p> <p>有効とする報告はない</p> <p>アンドロゲン製剤</p> <p>米国では 2008 年に C1-INH 製剤（商品名：シンライズ）が長期予防薬として承認されるまで長い間アンドロゲン製剤が唯一の HAE 治療薬であった。小規模の RCT をふくめ多くの前向き非盲検研究、後ろ向き研究があるが、多くの場合有効性が高いことが報告されている。しかしながら、体重増加、生理不順、頭痛、男性化、肝障害などの副作用が患者の QOL を障害するため使用する際には細心の注意が必要である。わが国では未承認である。</p> <p>抗線溶剤（例：トラネキサム酸）</p> <p>基本的に抗線溶剤は、長期間の予防投与には推奨されない。有効性に関するデータはほとんどないが、一部の患者では有効であるかもしれない。それらは主に、C1-INH 製剤が利用できず、アンドロゲンが禁忌である場合に使用される。使用されるトラネキサム酸の用量は、1 日 30～50mg / kg（最大 1 日 6g）の範囲である。投与量の用量範囲についての研究や他の予防薬との比較は行われていない。</p> <p>【引用文献】 Bowen T, et al. Internatinal Consensus Algorithm for the</p>
--	---

	<p>Diagnosis, Therapy, and Management of Hereditary Angioedema. Allergy Asthma Clin Immunol. 6:24, 2010.</p> <p>Riedl MA. Critical appraisal of androgen use in hereditary angioedema: a systematic review. Ann Allergy Asthma Immunol. 114:281-288, 2015</p>
--	---

CQ3-2	3型における非発作時の予防治療（長期予防）は？
推奨文	長期予防について患者の重症度（発作頻度など）に合わせて個別になされるべきである。トラネキサム酸は使われる場合がある。
エビデンスの強さ	D（とても弱い）
推奨の強さ	弱い：実施することを提案する

コメント	<p>C1-INH 製剤</p> <p>一部の報告では HAE3 型のうち凝固 XII 因子異常を有する患者での長期予防に有効であるとされている。しかしわが国では HAE1 型、2 型での長期予防投与に対しても認められていないため現時点では非現実的である。</p> <p>カリクレイン阻害剤 ブラジキニン受容体アンタゴニスト</p> <p>有効とする報告はない</p> <p>抗線溶剤（例：トラネキサム酸⁺）</p> <p>HAE3 型患者におけるトラネキサム酸の治療効果は、この治療の信頼性が低い HAE1 型/2 型患者よりも優れているようである。数人の研究者は、HAE3 型患者の大部分の患者において、1 日に 1.5~4g のトラネキサム酸に対する良好な反応を報告している。例えば、Vitrat-Hincky らは、HAE3 型患者 26 人のフランスのコホートにおける発作頻度または重症度の 50% 以上の低下を報告している。 Bork</p>
------	--

	<p>らは、HAE-F12 と診断された 4 人の女性患者において、平均 98.3% の発作頻度の減少を示した。Deroux らは、トラネキサム酸での長期予防を試みた HAE-F12 患者 10 人では、予防的治療を開始する前の発作の数と比較して、発作の頻度が 64% 減少していることを報告し、Firinu らは 6 名の患者における発作数の 50% の減少を示した。他の研究者らは、患者集団の一部においてトラネキサム酸による長期予防の失敗を報告している。日本人 HAE3-PLG の 1 例についてトラネキサム酸が著効したとの報告がある。</p> <p>アンドロゲン製剤</p> <p>HAE3 型に対する有効性については不明である。</p> <p>Deroux A, et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor and factor XII mutation: a series of 57 patients from the French National Center of Reference for Angioedema. Clin Exp Immunol. 185:332-337, 2016</p> <p>Bork K, Wulff K, Witzke G, et al. Treatment for hereditary angioedema with normal C1-INH and specific mutations in the F12 gene (HAE-FXII). Allergy 72:320-324, 2016</p> <p>Yakushiji H, et al. A missense mutation of the plasminogen gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor in Japan. Allergy 73: 2244-2247, 2018</p>
--	--

D. 考察

遺伝性血管性浮腫（HAE）は古くて新しい疾患である。最初の報告は今から130年前にさかのぼるが、近年その病態の解明、治療法の開発に大きな進歩があった¹⁰⁾。

病態解明の進歩として特筆すべきことは、従来唯一の原因と考えられていたC1-INH欠損以外の原因でHAEを生じるHAE with normal C1-INH (HAEnCI)と呼ばれる患者群が存在することが明らかになったことである。HAEnCIは従

来HAE3型と言われていた。HAEnCIの患者において原因となる凝固XII因子などの遺伝子異常が相次いで報告されている。

治療法の進歩としては、従来のC1-INH製剤に加えて2018年11月ブラジキニンB2受容体拮抗薬（フィラジル[®]）がわが国で承認されたことがあげられる。20数年ぶりに登場したHAEに対する新しい治療薬であり、C1-INH製剤とは作用機序、投与方法も異なるため治療選択肢が大きく広がった。

本ガイドラインでは、Mindsによる「診療ガイドライン作成の手引き」に準拠し、可能な限り客観的かつ透明性の高いガイドライン作成を目指した。また、あえて網羅的ではなく、臨床現場の需要に即したクリニカルクエスチョン(CQ)を掲げることを基本方針とした。本ガイドラインはHAEをとりまく最近の進歩をできるだけ取り入れて作成するように努めたが、今まさに新たな知見が蓄積しつつある状況である。とくにHAEnCIはヘテロな原因からなる疾患でありエビデンスが十分に揃っていない。海外の最新の主要なガイドライン(WAO/EAACI guideline for HAE; Maurer M, et al. Allergy 2018)もHAE-C1-INHのみを取り扱っている。今回のHAE診療ガイドラインではHAE-C1-INHのみならずHAEnCIについても取り扱ったが世界的に見ても初めての試みである。新たな知見の蓄積に伴ってアップデートしていくことが必要と思われる。

E. 結論

Mindsに準拠したHAEの診療ガイドライン策定を行った。発作時、短期予防、長期予防についてそれぞれCQを作成し推奨文を提示した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yakushiji H, Hashimura C, Fukuoka K, Kaji A, Miyahara H, Kaname S, Horiuchi T: A missense mutation of the plasminogen gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor in Japan. Allergy 73(11):2244-2247, 2018.
- 2) Fukunaga A, Tsuchiyama S, Lee K, Washio K, Hashimura C, Horiuchi T, Nishigori C:
- 3) The relationship between complement levels and disease activity in Japanese family cases of hereditary angioedema with C1-INH deficiency. Allergol. Int. 67(4): 518-520, 2018.

- 4) Tsujita Y, Imai K, Honma K, Kamae C, Horiuchi T, Nonoyama S: A severe anaphylactic reaction associated with IgM-class anti-human IgG antibodies in a hyper-IgM syndrome type 2 patient. J. Clin. Immunol. 38: 144-148, 2018.
- 5) Horiuchi T: Hereditary angioedema from 1888 to 2018 -Progress and Problems. Intern. Med. 57: 3065-3066, 2018.
- 6) Horiuchi T, Hide M, Yamashita K, Ohsawa I: The use of tranexamic acid for on-demand and prophylactic treatment of hereditary angioedema- A systematic review. J. Cutan. Immunol. Allergy 2018 in press.
- 7) 堀内孝彦: 血管性浮腫(クインケ浮腫). In: 森山寛 監修: 今日の耳鼻咽喉科・頭頸部外科治療指針 第4版 pp. 589-590、医学書院、東京、2018.

2. 学会発表

- 1) 堀内孝彦: 遺伝性血管性浮腫(HAE)における最近の進歩. 第67回日本アレルギー学会学術集会. 2018年6月24日 千葉
- 2) 堀内孝彦: 遺伝性血管性浮腫の病因解明の新展開—補体系と凝固系のクロストーク—. 第2回日本免疫不全・自己炎症学会 2019年2月2日 東京

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし