別添 4

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

遺伝性血管性浮腫（Hereditary angioedema;HAE）診療ガイドライン

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。2000 年以降 C1-INH 以外の遺伝子異常によっても HAE が生じることが分かってきた。現在までに凝固第 XII 因子やプラスミノーゲンなど 6 遺伝子の異常が報告されている。さらに近年 HAE の治療は目覚ましい進歩をとげており、従来の C1-INH 製剤に加えて新しい作用機序の治療薬が次々と登場している。病態の解明が進み、さらに新しい治療薬が導入されて、HAE の早期診断、早期治療の重要性がさらに高まっている現状をふまえてガイドラインを作成し

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、C1-INH に異常を伴わない場合には HAE3 型、あるいは HAE with normal C1-INH (HAEnCI)と呼ばれる 1)2)。

HAEnCI は HAE-C1-INH に比べてさらに頻度は少ない。2022 年 3 月現在 6 種類の原因遺伝子が欧米から報告されているが、原因が不明である場合も多い。また遺伝子異常が明らかになっている場合ですら、詳細な発症のメカニズムは解明されているとは言い難い。原因不明（Unknown）の HAE は HAE-Unknown とされる。我々のグループは 2018 年、アジアでは初めて HAEnCI の原因として欧米にも報告されているプラスミノーゲン遺伝子（PLG）の異常を報告した 3)。HAEnCI の診断はバイオマーカーがないため難しいが、アジアにも HAEnCI という疾患が存在することが遺伝子レベルで明確になった。

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（HAEnCI）を

対象とする。我々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、システマ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、システマ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

遺伝性血管性浮腫（hereditary angioedema; HAE）は古くから知られた遺伝性疾患である。HAE では突発性の浮腫が体のざまざまな部位に繰り返して生じる。浮腫の部位によっては激しい腹痛で救急を受診する可能性があり、さらに注意すべきは喉頭浮腫による窒息死が生じうることである。根治的な治療はできないものの浮腫発作に対して有効な治療薬があるので

早期診断、早期治療は重要である 4)。

最初の HAE の報告は今から 130 年あまり前の 1888 年にさかのぼる 5)。原因は長らく不明であったが、1963 年に補体 C1 インヒビター（C1-INH）の欠損であることが明らかにされた 6)。このように HAE は古い歴史をもつ疾患であるが、2000 年以降、C1-INH 以外の複数の遺伝子異常によっても HAE が生じることがわかり疾患概念が大きく変貌した。そして HAE の病態が明らかになるにつれて、まったく新しい作用機序を有する治療薬が次々に登場している。このように HAE はその病態解明と治療薬の二つの大きなトピックスについて目覚ましい進歩があり改めて注目を浴びている。HAE は「古くて新しい疾患」といえる。

原因・病態

HAE は遺伝性疾患であり、その大部分の原因は補体 C1-INH の遺伝子異常に伴う機能低下である 1）4)。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、C1 エステラーゼ抑制因子とも呼ばれる。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。HAE-C1-INH では、国内外で 500 種類以上の C1-INH 遺伝子（*SERPING1*）の異常が報告されている。すべてヘテロ接合性の変異である 7)8)。

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: HAEnCI）9)10)。C1-INH の異常を伴う HAE よりもさらにまれな病態であるが、C1-INH 以外の複数の遺伝子異常が同定されている 11)12)。欧米からは凝固第 XII 因子遺伝子(*F12*)、アンギオポエチン 1 遺伝子(*ANGPT1*), プラスミノーゲン遺伝子（*PLG*）、キニノーゲン 1 遺伝子（*KNG1*）、ミオフェリン遺伝子（*MYOF*）、heparan sulfate- glucosamine 3-sulfotransferase 6 遺伝子（*HS3ST6*）の 6 遺伝子の遺伝子異常が報告されているが、わが国からは *PLG* 異常のみ報告されている 3)13)。

最近では HAE の原因が詳細にわかってくる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。すなわち従来の HAE1 型、HAE2 型は HAE-C1-INH、HAE3 型は HAEnCI となる。HAEnCI のなかで原因が明らかになったものは、たとえば F12 遺伝子異常であれば HAE-F12 と表記される。

HAE-C1-INH であれ、HAEnCI であれ、浮腫を生じさせるメディエーターはブラジキニンと考えられている（図 1）14)15)。HAE ではキニン系が過剰に活性化されて強力な炎症メディエーターであるブラジキニンが生じる。ブラジキニンは血管内皮細胞にある受容体に働いて血管内皮細胞を収縮させて内皮細胞間の隙間を広げるために水分が血管外に漏出して浮腫を起こすと考えられている。

臨床像と重症度分類

1．臨床症状

常染色体顕性（優性）遺伝形式をとるまれな遺伝性疾患である。頻度は 5 万人に 1 人という報告が多く人種差はないと考えられている。HAE-C1-INH 患者の 75%は家族歴があるが、残りの 25%は家族に同じ症状を持つ患者がいない。したがって家族歴がない場合でも HAE の可能性に留意が必要である。

HAE における浮腫は突発性でからだのさまざまな場所に起こりうる。24 時間で最大になり数日で自然に消褪する発作を繰り返す。HAE-C1-INH の多くは 10 歳代から 20 歳代に初発するが、。浮腫がもっともわかりやすいのは四肢、顔面、躯幹や陰部などの皮膚であるが、消化管や喉頭に浮腫が生じれば腹痛や息苦しさ、ひどいときには窒息によって死に至ることがある。

HAE-C1-INH と HAEnCI の臨床所見は基本的には類似しているが相違点もある（表 1）8)16)。

1）皮膚の症状

まぶたや口唇、手、足、腕、脚、躯幹、陰部などのはれが突然生じる。はれる前に皮膚の表面がピリピリすることもある。皮膚の深いところ、真皮深層の浮腫なので、境界の不明瞭な浮腫となるし、指で押しても普通の浮腫のように圧痕を残すことはない。発疹やかゆみをともなう蕁麻疹とは異なる。

2）消化管の症状

消化管に浮腫が生じると、腹部膨満感、腹痛、吐き気、嘔吐、下痢などの症状を起こす。腹痛はしばしば激烈で、急性腹症としての鑑別が必要になることがある。腹部 CT や超音波検査が有用で、腸管の限局性の浮腫を認める。女性の場合、生理痛や子宮内膜症の症状として長い間誤診されていることが多々あり、これも診断が遅れる原因のひとつと思われる。

3）喉頭の症状

喉頭の粘膜に浮腫が生じると窒息の危険がある。喉頭浮腫による窒息死が稀ならず報告されており注意が必要である。窒息に至らなくて

も、嚥下困難、絞扼感、声が変わる、声がかすれる、発声しづらくなる、呼吸困難感や息苦しくなるなどのさまざまな症状を呈する。HAE 患者の 50%は一生のうち一度は喉頭浮腫を経験するとされている 17)。喉頭浮腫が万一起きた場合には迅速な対処が必要となる。

4）その他の部位の浮腫

頻度はきわめて少ないが、腎臓、膀胱、尿管、食道、筋肉、関節、頭蓋内などに浮腫が生じることがある 18)。

5）増悪因子

歯科治療や外傷、妊娠や生理、エストロゲン含有薬剤、精神的・肉体的ストレス、過労、呼吸器などの感染症が発作を誘発しうる。

併用が禁忌の薬剤としてアンギオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬がある。ACE はブラジキニンの分解作用を持った酵素であるため ACE 阻害により HAE が重症化する可能性があるためである 19)。アンギオテンシン II 受容体拮抗薬（ARB）、DPP-4 阻害薬も血管性浮腫の副作用が報告されているので注意が必要である。

２． 身体所見

突発性の浮腫が顔面、口腔内、四肢、躯幹、陰部などの表面の皮膚・粘膜のみならず、消化管、喉頭などの気道、その他の内臓にも生じる。浮腫は数日で跡形もなく消失する。

３．検査所見

HAE 発作時に特異的に変化する臨床検査はない。

血液中の補体 C4 蛋白質濃度は、HAE-C1-INH では発作時に 100%、非発作時でも 98%で低下しているとされるが、感度が 81%とする報告もある。HAE-C1-INH では C1-INH 活性は 50%以下に低下している 20)。

HAEnCI では検査所見で異常を呈することはない。HAEnCI の確定診断には遺伝子検査が必要になる。HAE の遺伝子検査については、日本免疫不全・自己炎症学会あるいは日本補体学会（http://square.umin.ac.jp/compl/HAE/HAE.html）までお問い合わせいただきたい。

４．鑑別診断

血管性浮腫の原因は多彩である。遺伝性以外の血管性浮腫との鑑別が必要になる（表 2）21)。アレルギー性血管性浮腫は、IgE を介した肥満細胞の活性化でありヒスタミンを介する。非アレルギー性薬剤性血管性浮腫は IgE の介在はない。それぞれの薬剤の薬効による副反応である。遺伝性血管性浮腫（HAE）、後天性血管性浮腫（AAE）はともに C1-INH 活性は低下している。HAE は遺伝子変異で、AAE は後天的に C1-INH 機能が障害されている。ともにメディエーターはブラジキニンである。後天性血管性浮腫では 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 が消費され欠乏した後天的疾患である。血管性浮腫の約半数は特発性（原因不明）とされる。

５．重症度分類

遺伝性血管浮腫の診断確定した患者で、浮腫発作を生じた既往がある場合には重症と判断する。浮腫発作をまったく経験していない場合は中等症とする。発作を生じた場合、入院、死亡のリスクがあるからである。

診断

1．診断フローチャート

HAE を疑った場合の診断フローチャートを図 2 に示す。

補体 C4 蛋白質定量は通常の臨床検査項目に入っており、スクリーニング検査として有用である。原因特異的な検査である C1-INH 活性は 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。これらの検査で異常に低値である場合は、再検査を行って診断を確定するべきである。

一方、家族歴はあり、臨床症状も HAE1 型/2 型と区別がつかないが、C1-INH（蛋白質量、活性），補体 C4 蛋白質量が正常の場合には、HAE3 型（HAEnCI）と診断する。

2．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）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 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（AAE）と考えられる。AAE 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 蛋白質定量（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

22）。確定診断のためには C1-INH 遺伝子（*SERPING1*）異常の同定が必要である。孤発性の HAE-C1-INH では *SERPING1* のヘテロ変異を認めるが AAE では変異を認めない。
＊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・蕁麻疹が本人になく、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。

C1-INH 蛋白質定量は 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、臨床の現場では必須の検査とはいえない。

治療

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 2021 年 12 月現在、ヒト血漿由来乾燥濃縮 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ト（フィラジル®）に保険適用がある。イカチバントは 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。すべて発作には積極的な投与を推奨する。

2. 発作の予防

1）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。

2）長期予防

HAE 発作予防薬であるベロトラルスタット（オラデオ®）が 2021 年 4 月にわが国でも承認された。経口の血漿カリクレイン阻害薬である。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、適応となる可能性がある。国内外の臨床試験の結果では発作頻度を半分程度に減少させる 23)24)。ただし、費用対効果、長期投与した場合の効果と副作用、効果が見られた場合の減量や中止の可能性などについては今後の検証が必要である。

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®）をすでに投与されていて有効な場合には投与継続を検討する。トラネキサム酸については効果のエビデンスが乏しい 25)。蛋白同化ホルモンは小規模の 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あるため使用する際には細心の注意が必要である。わが国では保険適用がない。トラネキサム酸、タンパク同化ホルモンは長期予防の第一選択にはならないと思われる。

米国、欧州ではヒト血漿由来の C1-INH 製剤の予防投与（静注または皮下注）が承認されているがわが国では未承認である。

フォローアップ指針

気道浮腫による窒息死を防止することがもっとも重要である。イカチバント、ヒト血漿由来乾燥濃縮 C1-INH 製剤をいつでも迅速に投与できる態勢を主治医、患者、製薬会社が連携して整えておくことが重要である。

診療上注意すべき点

家族歴がなくても浮腫発作を繰り返す場合には、補体 C4 蛋白質定量や C1-INH 活性を測定して HAE-C1-INH の診断を進める。HAE-C1-INH の HAE-C1-INH では de novo mutation による孤発例を 25%に認める。

HAEnCI の診断においては、家族歴があること、少なくとも本人に蕁麻疹やアレルギーがないこと、浮腫に対して抗アレルギー薬やステロイドが無効であることが条件である。

予後、成人期の課題

予後はおおむね良好である。診断がついていてもまったく発作を呈さない患者もある。遺伝性疾患ではあるが、思春期以降に発症することも多いことに注意が必要である。HAE の浮腫発作には早期診断と早期治療が重要である。喉頭浮腫は生命予後にかかわるので適切な治療が必要である。

社会保障

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

参考文献）

1）堀内孝彦、大澤勲、今井優樹、他．遺伝性血管性浮腫（Hereditary angioedema: HAE）診療ガイドライン改訂 2019 年版．補体 57(1)：3-22, 2020
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) Maurer M, Magerl M, Betschel S, et al. The international WAO/EACCI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update. *Allergy* Online ahead of print.
5) Osler W. Hereditary angio-neurotic oedema. *Am. J. Med. Sci.* 95: 362-367, 1888
6）Donaldson VH and Evans RR. A biochemical abnormality in hereditary angioneurotic edema. Absence of serum inhibitor of C'l-esterase. *Am. J. Med.* 35: 37, 1963
7) Germenis AE, Speletas M. Genetics of hereditary angioedema revisited. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 51(2): 170-182, 2016
8) Hashimura C, Kiyohara C, Fukushi J-I, et al. Clinical and genetic features of hereditary angioedema with and without C1-inhibitor (C1-INH) deficiency in Japan. *Allergy* 76: 3529-3534, 2021
9) Bork K, Barnstedt SE, Koch P, Traupe H. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet* 356: 213-217, 2000
10）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
11) Bork K, Machnig T, Wulff K, et al. Clinical features of genetically characterized types of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: a systematic review of qualitative evidence. *Orphanet J Rare Dis.*15: 289, 2020
12) Bork K, Wulff K, Möhl BS, et al. Novel hereditary angioedema linked with a heparan sulfate 3-O-sulfotransferase 6 gene mutation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 148: 1041-1048, 2021
13) Horiuchi T. Hereditary angioedema from 1888 to 2018- Progress and problems. *Intern. Med.* 57: 3065-3066, 2018
14) Han ED, MacFarlane RC, Mulligan AN, et al. Increased vascular permeability in C1 inhibitor-deficient mice mediated by the bradykinin type 2 receptor. *J. Clin. Invest.* 109(8): 1057-1063, 2002
15）堀内孝彦. 遺伝性血管性浮腫の治療の進歩. 炎症と免疫　29:　518-522, 2021
16）堀内孝彦. 遺伝性血管性浮腫の最近の話題―新しい病型と治療、そして患者レジストリー. 医学のあゆみ　257：861-866, 2016
17) Bork K, Hardt J, Schicketanz KH, et al. Clinical studies of sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema due to C1 esterase inhibitor deficiency. *Ann. Intern. Med.* 163: 1229-1235, 2003
18）Bork K, Meng G, Staubach P, et al. Hereditry angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am. J. Med.* 119: 267-274, 2006
19）Horiuchi T.　The ABC of angioedema: Ace inhibitor, Bradykinin, and C1 inhibitor are critical players.　*Intern. Med.* 54(20): 2535-2536, 2015
20）堀内孝彦．遺伝性血管性浮腫（HAE）．In: 日本免疫不全研究会編：原発性免疫不全症候群診療の手引き. pp.130-135、診断と治療社、東京、2017
21）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・頭頚部外科治療指針　第 4 版 pp.589-590、医学書院、東京、2018
22）Yamamoto T, Horiuchi T, Miyahara H, et al: Hereditary angioedema in Japan: genetic analysis of 13 unrelated cases. *Am. J. Med. Sci.* 343: 210-214, 2012.
23) Zuraw B, Lumry WR, Johnston DT, et al. Oral once-daily berotralstat for the prevention of hereditary angioedema attacks: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *J. Allergy Clin. Immunol.* 148: 164-172, 2021
24) Ohsawa I, Honda D, Suzuki Y, et al. Oral berotralstat for the prophylaxis of hereditary angioedema attacks in patients in Japan: A phase 3 randomized trial. *Allergy* 76: 1789-1799, 2021
25) Horiuchi T, Hide M, Yamashita K, et al.

The use of tranexamic acid for on-demand and prophylactic treatment of hereditary angioedema- A systematic review. *J. Cutan. Immunol. Allergy* 1(4):126-138, 2018

第 2 章

推奨

CQ1.血縁に遺伝性血管性浮腫患者がいる場合には、血管性浮腫の症状がなくても診断のための検査を受けるべきか？

推奨
　検査を受けることを推奨する。
根拠の確かさ　C

要約

補体 C4 蛋白質定量、C1-INH 活性の測定は HAE 診断に有用である。家族の検査は HAE の早期診断、早期治療のために行うことが進められる。

解説

HAE の大部分は C1-INH 遺伝子異常による常染色体顕性（優性）の遺伝形式をとる。この C1-INH 異常による HAE（HAE-C1-INH）の診断は、補体 C4 蛋白質定量によってスクリーニングができるが、非発作時では低下しないこともある 1）2)。したがって、繰り返す浮腫の家族歴がある場合など HAE を疑う場合には、たとえ補体 C4 値が正常範囲であっても C1-INH 活性を測定し 50%以下に低下していれば診断が可能である。なお発作時に補体 C4 値が正常範囲であれば HAE-C1-INH の可能性は低い 2)。HAE-C1-INH は 50%の確率で子孫に遺伝するため、たとえ浮腫症状がない場合でも積極的に診断をおこなうべきである。

C1-INH 正常の HAE（HAE with normal C1-INH: HAEnCI）も稀ではあるが報告されている。原因遺伝子として 6 遺伝子（*F12*、*ANGPT1*、*PLG*、*KNG1*、*MYOF*、*HS3ST6*）の異常が報告されているが、原因不明のことが多い。また HAE-C1-INH に比べれば HAEnCI の浸透度は低く、また診断に供することのできるバイオマーカーもない。従って HAEnCI を疑う場合には遺伝子解析を行う。上記 6 遺伝子のうち *F12*、*ANGPT1*、*PLG* について保険適用がある。日本免疫不全・自己炎症学会、日本補体学会が相談を受けつけている。

HAE の診断率向上のためには家族の検査(Family studÝ)は有力な方法である 3)4)。

参考文献

1) 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
2) Tarzi MD, Hickey A, Förster T, et al. An evaluation of tests used for the diagnosis and monitoring of C1 inhibitor deficiency: normal serum C4 does not exclude hereditary angio-oedema. *Clin. Exp. Immunol.* 149: 513-516, 2007
3) Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update. *Allergy* 73: 1575-1596, 2018
4) 4. Betschel S, Badiou J, Binkley K, et al. The International/Canadian hereditary angioedema guideline. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 15:72, 2019

CQ2.HAEのすべての急性発作は治療すべきか？

推奨
　HAE の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。
根拠の確かさ　C

要約

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。

解説

顔面、口腔、腹部、上気道の発作の治療をできるだけ早期に行うことについて疑問はない。四肢の発作については生命の危険はないものの腫れのみでなく痛みや機能障害を来たして患者の QOL を障害するため治療の対象になる 1)。なお 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、症状の推移には細心の注意を払うことが重要である。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 2)。

参考文献

1) Kusuma A, Relan A, Knulst AC, et al. Clinical impact of peripheral attacks in

hereditary angioedema patients. *Am. J. Med.* 125: 937.e17-24, 2012
2) Cicardi M, Bork K, Caballero T, et al. Evidence-based recommendations for the management of angioedema owing to hereditary C1 inhibitor deficiency: consensus report of an International Working Group. *Allergy* 67: 147-157, 2012

CQ3. HAEの急性発作に対する第一選択薬はなにか？

推奨
ヒト血漿由来乾燥濃縮 C1-INH 製剤（商品名：ベリナート PR）、ブラジキニン B2 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 R）が推奨される。

HAE-C1-INH 患者の場合　根拠の確かさ A

HAEnCI 患者の場合　根拠の確かさ D

要約
HAE の急発作時治療には、わが国では 2021 年 12 月現在、ベリナート PR とフィラジル R の 2 種類の製剤が使用可能である。浮腫の進展を抑え込むためにはできるだけ早い治療薬の投与が必要である。HAE-C1-INH については両製剤ともに RCT によって有効性と安全性が証明されている。HAEnCI についてはこれら 2 剤が有効であったとするオープンラベルの報告はあるが、わが国では HAEnCI の原因遺伝子がほとんど不明であることから投与は慎重になるべきである。

解説
HAE-C1-INH に対するベリナート PR とフィラジル R の有効性と安全性は RCT やその後の長期継続試験、観察研究などでも明らかにされている 1)2)。米国ではほかにカリクレイン阻害剤（一般名：エカランタイド、商品名カルビトール R）が承認されているが、わが国、EU では未承認である。

HAEnC は少なくとも 6 種類の原因遺伝子（*F12*, *ANGPT1*, *PLG*, *KNG1*, *MYOF*, *HS3ST6*）が報告されているが、原因遺伝子が不明である場合が多い。また遺伝子異常が明らかになっている場合ですら、詳細な発症のメカニズムは不明である。HAEnCI はヘテロな疾患群であり一概にベリナート PR とフィラジル R の有効性を論じることはできないと思われる。ただし HAE-F12、HAE-PLG に関していえば、ベリナート PR、フィラジル R が有効であったとする報告は散見される 3)。

参考文献
1. Craig TJ, Levy RJ, Wasserman RL, et al. Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditry angioedema attacks. *J. Allergy Clin. Immmunol.* 124: 801-808, 2009
2. Cicardi M, Banerji A, Bracho F, et al. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. *N. Engl. J. Med.* 363: 532-541, 2010
3. Bork K, Machnig T, Wulff K, et al. Clinical features of genetically characterized types of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: a systematic review of qualitative evidence. *Orphanet J Rare Dis.*15: 289, 2020

CQ4.HAE の短期予防のための第一選択薬はなにか？

推奨
ヒト血漿由来乾燥濃縮 C1-INH 製剤（商品名：ベリナート PR）が推奨される。

HAE-C1-INH 患者の場合　根拠の確かさ A

HAEnCI 患者の場合　根拠の確かさ D

要約
外科手術による侵襲、抜歯などの歯科的な処置、および機械的刺激（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 PR の予防的投与が承認されている。

HAE-C1-INH 患者ではベリナート PR による前処置による予防が強く推奨される。

HAEnCI 患者に現時点で推奨できる短期予防はない。ただし侵襲的処置時にはベリナート PR での治療を考慮してもよい。

解説

HAE-C1-INH 患者 171 名の 577 抜歯の検討では、ベリナート PR の短期予防を受けていない場合、21.5%で顔面浮腫あるいは喉頭浮腫が生じた。そのリスクはベリナート PR 500 単位の予防投与で 16%に、1,000 単位の予防投与で 7.5%に軽減された 1)。また HAE-C1-INH 患者 137 名における別の研究でも、抜歯を含む外科的処置の際のベリナート PR の予防投与は発作の回避に有効であった 2)。従ってベリナート PR による予防は、外科手術による侵襲、抜歯などの歯科的な処置、および機械的刺激（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）などに対して推奨される。ベリナート PR 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 1,000～1,500 単位を投与する。

一方 HAEnCI では短期予防の効果は体系的に分析されていない。HAEnCI において侵襲を伴う処置の前のベリナート PR 短期予防が効果的かどうかは不明である。現時点では、HAEnCI 患者に短期予防が推奨されるべきかは不明である。

参考文献

1) Bork K,Hardt J, Staubach-Renz P, 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: 58-64, 2011
2) Farkas H, Zotter Z, Csuka D, et al. Short-term prophylaxis in hereditary angioedema due to deficiency of the C1-inhibitor – a long-term survey. *Allergy* 67:1586–1593, 2012

CQ5. HAEの長期予防のための第一選択薬はなにか？

推奨

ベロトラルスタット（商品名：オラデオ®）が推奨される。

HAE-C1-INH 患者の場合　根拠の確かさ A

HAEnCI 患者の場合　根拠の確かさ D

要約

2021 年 12 月現在、わが国ではオラデオ®のみが承認されている。長期予防の適応については患者の重症度（発作頻度など）、生活環境などに合わせて個別に考えるべきである。

解説

オラデオ®は経口の血漿カリクレイン阻害薬で 1 日 1 回投与である。参考までに欧米、わが国で行われた臨床試験の組み入れ条件を述べると、56 日間に 2 回以上の発作がある HAE-C1-INH 患者が対象であった 1)2)。血漿カリクレインは高分子キニノーゲンを切断してブラジキニンを生成させる。オラデオ®は血漿カリクレイン活性を低下させることによってブラジキニン生成を抑制して浮腫発作を予防する。ただし臨床試験の結果では、オラデオ®は発作頻度を平均で半分程度に減少させるが消失させるわけではない。従ってブレークスルー発作に対する治療薬の準備も必要である。費用対効果、長期投与した場合の効果と副作用、効果が見られた場合の減量や中止の可能性などについては今後の検証が必要である。副作用として下痢、腹痛、肝機能障害などがある。

欧米ではほかにも第一選択薬としてヒト血漿由来 C1-INH 製剤（静注製剤シンライズ®、皮下注製剤ヘガーダ®）、血漿カリクレインに対するモノクローナル抗体（一般名ラナデルマブ、商品名タクザイロ®）も承認されているが、わが国では承認申請中である（2022 年 2 月現在）。

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 3)。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。

トラネキサム酸は基本的に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 4)。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。

HAEnCI の長期予防には RCT がなくエビデンスは乏しい。エストロゲンとの関連がとくに HAE-F12 で認められるため、プロゲスチンによるホルモン療法の有効性が報告されている。またトラネキサム酸も有効な場合がある 5)。

1) Zuraw B, Lumry WR, Johnston DT, et al. Oral once-daily berotralstat for the prevention of hereditary angioedema attacks: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *J. Allergy Clin. Immunol.* 148: 164-172, 2021
2) Ohsawa I, Honda D, Suzuki Y, et al. Oral berotralstat for the prophylaxis of hereditary angioedema attacks in patients in Japan: A phase 3 randomized trial. *Allergy* 76: 1789-1799, 2021
3) Riedl MA. Critical appraisal of androgen use in hereditary angioedema: a systematic review. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 114:281-288e7, 2015
4) Horiuchi T, Hide M, Yamashita K, et al. The use of tranexamic acid for on-demand and prophylactic treatment of hereditary angioedema- A systematic review. *J. Cutan. Immunol. Allergy* 1:126-138, 2018
5) Busse PJ, Christiansen SC, Riedl MA, et al. US HAEA medical advisory board 2020 guidelines for the management of hereditary angioedema. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 9:132-150, 2021

D．考察

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。

HAEは19世紀後半に初めて報告された疾患であるが、21世紀になってその病態の解明ならびに治療法の展開について目覚ましい進歩があった。まさに古くて新しい疾患といえる。

病態の解明によって、従来から知られていたC1-INH遺伝子に加えて、少なくとも6遺伝子の異常が見出されている。この発見は全エクソン解析をはじめとした遺伝子解析の進歩が寄与している。詳細な病態は不明ではあるが、ブラジキニン産生亢進あるいはブラジキニンを介した経路の亢進の関連が推測されている。

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。さらにはカリクレインを標的にしたベロトラルスタットが2021年4月に承認され、ラナデルマブも2022年に続いた。HAEの治療法は急性期の治療のみでなく、長期予防も可能になりつつあり、劇的な進歩をとげている。

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。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るとは言えない。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。

F．研究発表

1．論文発表

Hashimura C, Kiyohara C, Fukushi J-I, Hirose T, Ohsawa I, Tahira T, Horiuchi T: Clinical and genetic features of hereditary angioedema with and without C1-inhibitor (C1-INH) deficiency in Japan. *Allergy* 76(11):3529-3534, 2021. doi: 10.1111/all.15034.

Iwamoto K, Yamamoto B, Ohsawa I, Honda

D,
Horiuchi T, Tanaka A, Fukunaga A,
Maehara
J, Yamashita K, Akita T, Hide M.
The diagnosis and treatment of hereditary angioedema patients in Japan: A patient reported outcome survey.
Allergol. Int. 70(2): 235-243, 2021　doi: 10.1016/j.alit.2020.09.008.

堀内孝彦：
よみがえる補体学　～補体関連疾患の新展開～
臨床リウマチ　33(2):85-91, 2021

堀内孝彦：
補体の基礎および補体関連疾患の診断と抗補体薬による最新の治療について教えてください
Medicina 58(10):1586-1589, 2021

堀内孝彦：
遺伝性血管性浮腫の治療の進歩
炎症と免疫　29(6):518-522, 2021

堀内孝彦：
血管性浮腫―アレルギー性と遺伝性　病態の差異と新しい治療法について
infoAllergy（日本アレルギー協会機関誌）
2022 Mar in press

2.　学会発表
廣瀬智也、大澤勲、堀内孝彦：
遺伝性血管性浮腫（HAE-C1-INH）の臨床的、遺伝学的特徴：日本人158例の解析からわかったこと
第57回日本補体学会学術集会
2021年9月10日　大阪

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

表２　血管性浮腫の分類

１）アレルギー性血管性浮腫*

牛乳、卵、小麦などの食物、ペニシリンなどの薬物、ラテックスや虫刺症

２）遺伝性血管性浮腫（Hereditary angioedema; HAE）　C1-INH 遺伝子の先天異常

３）後天性血管性浮腫（Acquired angioedema; AAE）

４）非アレルギー性薬剤性血管性浮腫

アスピリン、非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）、アンギオテンシン変換酵素阻害薬（ACEi）、ARB など

５）物理的刺激による血管性浮腫**

６）好酸球増多をともなう好酸球性血管性浮腫（Gleich’s syndrome)**　きわめてまれ

７）特発性血管性浮腫***蕁麻疹をともなう　**蕁麻疹をともなう場合がある

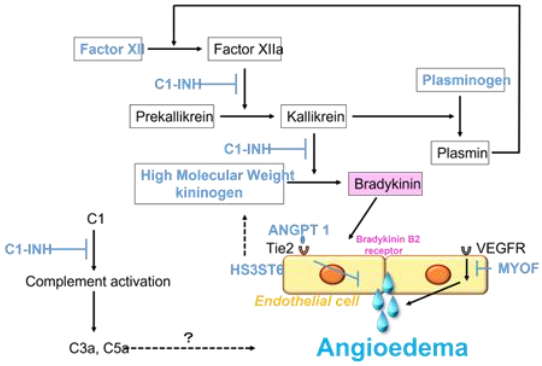

図1.　HAEの病態

HAE における血管性浮腫（angioedema）の主たるメディエーターはブラジキニン（Bradykinin）である。長い間、HAE の唯一の原因であると考えられていた C1-INH は、名前のように C1 を抑制して補体活性化を制御するのみならず、そのほかにも様々な分子を抑制してブラジキニン産生を制御する。ブラジキニン血管内皮細胞のブラジキニン B2 受容体（Bradykinin B2 receptor）に結合して血管透過性を上げる。

アンギオポエチン１はブラジキニン B2 受容体の機能を抑制している。ブラジキニンは高分子キニノーゲン（High Molecular Weight kininogen）がカリクレイン（kallikrein）によって切断されて生じるが、その過程にはキニン系のほか、凝固 XII 因子やプラスミンなどの凝固・線溶系もかかわっている。ミオフェリン（MYOF）の変異によって VEGF 受容体（VEGFR）の機能が亢進する。また HS3ST6 の変異は細胞表面のヘパラン硫酸の異常を生じ結果的に高分子キニノーゲンからのブラジキニン産生を亢進させると推察されている。

補体活性化の結果生じる C3a、C5a などの分解産物は炎症を強力に誘導する。HAE における血管性浮腫などの病態に何らかの役割を果たしている可能性も否定できない。

HAE において遺伝子異常が報告されている分子を青色で示す。
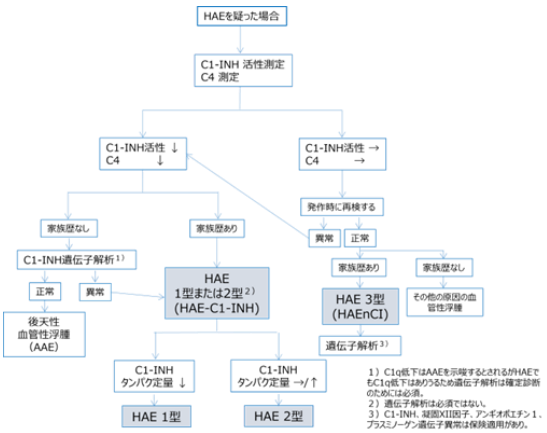
図2.　HAE診断アルゴリズム