



2021年4月5日放送

「第69回日本アレルギー学会 教育講演7

治療薬の進歩から浮かび上がる血管性浮腫の種類と病態」

広島大学大学院 皮膚科  
教授 秀道広

**病型・病態**

血管性浮腫は、皮膚、粘膜の限局した範囲に出現する深部浮腫で、数日以内に跡形無く消退する疾患です。顔面、特に口唇、眼瞼に好発し、強い気道浮腫を生じると窒息の危険性があります。浮腫の分布は左右対称のこともありますが、多くはいずれか片方で、両側に出現しても左右差があります。しかし、診断に大切なのは浮腫の経過で、多くは2、3日で全く元に戻ります。

口唇の浮腫では、慢性肉芽腫性口唇炎、下肢では、Angioedema with eosinophiliaという疾患が鑑別に上がりますが、これらはいずれも現れた症状は不変か、一度現れると数週間以上持続します。

血管性浮腫が現れるしくみは色々あり、大きくは蕁麻疹と共通の皮膚マスト細胞が関与するものと、主としてブラジキニンが関与するものに分けられます。前者はしばしば皮膚表在性の浮腫を特徴とする通常の蕁麻疹と共に現れますが、後者は深部浮腫を特徴とする

血管性浮腫の病型と病態		治療
血管性浮腫の病型	病態	蕁麻疹の合併
1. 特発性の血管性浮腫	マスト細胞/ヒスタミンに起因	あり得る
2. 刺激誘発型の血管性浮腫	<ul style="list-style-type: none"> <li>・特発性</li> <li>・アレルギー性(FDEIAを含む)</li> <li>・NSAIDs不耐症</li> <li>・物理的刺激(物理性蕁麻疹に伴う)</li> <li>・発汗刺激(コリン性蕁麻疹)</li> </ul>	あり得る
3. ブラジキニン起因性の血管性浮腫	ACE-I内服によるブラジキニンの代謝阻害、骨髄増殖性疾患によるC1-INHの消耗、抗C1-INH自己抗体など	なし
4. 遺伝性血管性浮腫	<ul style="list-style-type: none"> <li>・C1-INH遺伝子の変異/欠損</li> <li>・その他の遺伝子異常</li> </ul> <small>ブラジキニンの関与が不明なものもある</small>	なし

表在性の蕁麻疹に準ずる  
抗ヒスタミン薬、ステロイド、アドレナリンは基本すべて無効。ブラジキニンを標的とした治療  
・ ACE-I: angiotensin converting enzyme inhibitor C3→, C4↓, C1-INH↓  
・ C1-INH: C1 esterase inhibitor 蕁麻疹診療ガイドライン2018 日皮会誌 128(12): 2503-2624

血管性浮腫のみが現れます。日本皮膚科学会のガイドラインでは、前者を特発性と刺激誘発型、後者をブラジキニン起因性と遺伝性に分け、全部で4つの病型に分類しています。

この分類で大切なことは、前者は抗ヒスタミン薬をはじめとする蕁麻疹の薬物治療の効果が期待できるのに対し、後者はステロイド、アドレナリンを含む蕁麻疹、アナフィラキシーの治療薬は無効という点です。

近年、蕁麻疹、血管性浮腫の病態理解と治療は急速に進歩し、遺伝性血管性浮腫については、次々と新薬が開発されています。遺伝性血管性浮腫は、英語で **hereditary angioedema**、略して **HAE** とも呼ばれ、体の至る所に浮腫が現れます。顔面に現れると人相が変わるくらいに眼瞼、口唇が腫脹し、気道浮腫を生じると窒息の危険があります。手に現れると物を持ってなくなったり、腸管に浮腫を生じるとのたうつほどの痛みを生じることもあります。また、患者さんの約半数は、浮腫が現れる前に痒みの無い環状の紅斑が現れることが知られています。多くは、補体第 I 成分に対する阻害因子である C1 インヒビターの遺伝子がヘテロで欠失することにより生じ、発症率は 5 万人に一人と報告されています。しかし、わが国で見つかっている患者さんは 450 人程度で、まだ多くの患者さんが未診断のまま見逃されていると考えられます。

## 診断基準

日本補体学会では、ガイドラインで診断基準を定めており、遺伝性血管性浮腫を疑う症候に加え、補体系の C1 インヒビターと、補体第 4 成分である C4 の低下でスクリーニングするとされています。なお、遺伝性血管性浮腫には稀に C1 インヒビターが正常のタイプが存在し、3 型 HAE、または HAE with normal C1-


inhibitor と呼ばれています。3 型は、本人の臨床症状と家族歴により疑い、C1 インヒビターに対する自己抗体によるもの、薬剤性の血管性浮腫などを鑑別することにより診断されます。このタイプの遺伝性血管性浮腫は、近年次々と原因遺伝子が同定されており、現在、わが国ではかずさ DNA 研究所で、保険診療による遺伝子解析も可能となりました。

## ブラジキニンと C1 インヒビター

さて、遺伝性血管性浮腫 I 型では、C1 インヒビターのタンパク量と活性が共に低下、II 型ではタンパク量が正常で活性のみが低下しています。C1 インヒビターは、高分子キノーゲンがカリクレインにより分解されてブラジキニンを産生する過程、およびその複数

**診断基準**

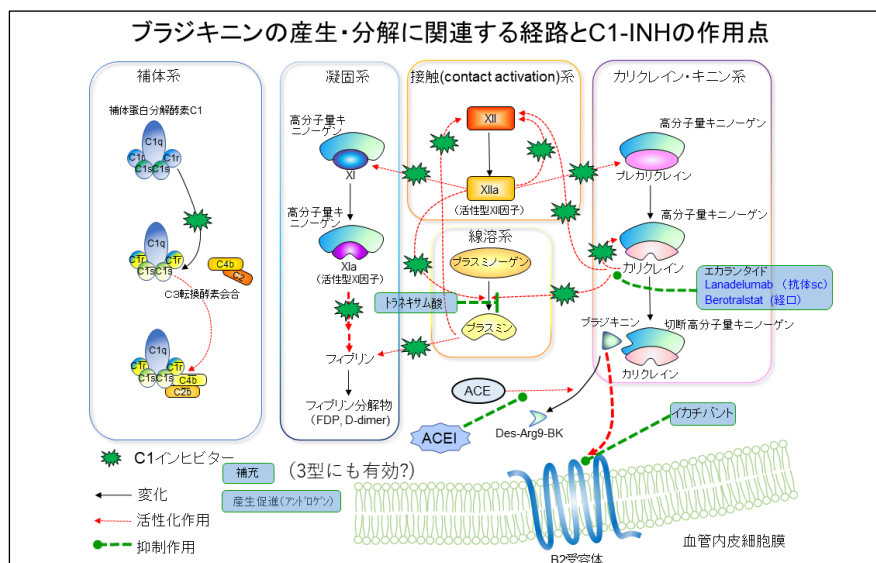
国内： 遺伝性血管性浮腫(HAE)のガイドライン(2010、改定2014年版)  
(日本補体学会)



- 1) 遺伝性血管性浮腫を疑う症候
- 2) スクリーニング: C1-INH, C4
- 3) 詳しい病型: C1-INH定量 1歳以降
- 4) 家族歴がない場合、後天性血管性浮腫と鑑別
- 5) III型HAEを疑う場合は、第XII因子等の変異の可能性 R2より他の3遺伝子も保健償還\*
- 6) 鑑別疾患: 後天性血管性浮腫、薬剤性血管性浮腫、アレルギー性血管性浮腫など

\*:かずさDNA研究所(原発性免疫不全症候群SERPNG1, F12, ANGP1, PLG, 8,000点)

の関連過程を制御しています。そのため、この蛋白質の活性が低いと、生体内でブラジキニンが産生されやすい状態になり、ちょっとした刺激や、場合により自発的に、ブラジキニン産生が亢進して血管性浮腫が引き起こされます。アンジオテンシン変換酵素阻害薬は高血圧の治療薬として使用されていますが、アンジオテンシン変換酵素はブラジキニンを分解する役割も担うため、その阻害薬はブラジキニンの分解を抑制し、血管性浮腫を起こしやすい状態をもたらします。



そのため、その阻害薬はブラジキニンの分解を抑制し、血管性浮腫を起こしやすい状態をもたらします。

アンジオテンシン変換酵素阻害薬の内服が、内服してすぐに血管性浮腫を起こすのではなく、内服を開始して数日から数週間、場合により数ヶ月して血管性浮腫を起こすのはそのためです。

## 治療

また、血管性浮腫は、蕁麻疹と異なり毎日現れることはむしろ例外的で、多くは数日から数週間に一度、人によっては数年に一度という現れ方をすることもあります。よって、その治療も発作が現れたときのみの対症的治療、抜歯や小手術などの血管性浮腫を起こしやすい侵襲がある前のみに行う短期予防的治療、および一月に一度以上の頻

## 遺伝性血管性浮腫(HAE)の治療

### ●Prophylactic treatment (予防的治療)

- 短期予防
  - 長期予防
  - トラネキサム酸(内服)
  - ダナゾール(内服)\*
  - C1-INH製剤(静注\*・皮下注)\*<sup>1</sup>
  - 抗カリクレイン薬(経口、皮下注)\*<sup>†</sup>
- \*: 本邦では短期予防のみ  
\*: 本邦では未承認  
†: 試験進行中  
—: 国際ガイドラインで推奨

### ●Reactive treatment (対症的治療)

- トラネキサム酸(点滴) 現在欧米では否定的
  - C1-INH製剤(静注) 欧米では自己注射可
  - 気管挿管・切開
  - BK2受容体拮抗薬(皮下注)<sup>2</sup> 自己注射可(イカチバント)
  - カリクレイン阻害薬(皮下注) 本邦では試験終了(販売予定なし)
- <sup>1</sup> C1-INH製剤: 500 U/1v/25kg (99,483円)  
<sup>2</sup> イカチバント 30mg/筒/回 (301,704円)

適切な薬物治療で高度な社会生活を営む人は多い。

度で現れる場合の長期予防的治療に分けられます。わが国では、対症的治療薬としてはC1インヒビター製剤の静注とブラジキニン受容体拮抗薬であるイカチバントの皮下注射が、短期予防薬ではC1インヒビター製剤の静注が保険適用されています。長期予防的治療薬としては、わが国ではカリクレイン活性を阻害する抗体医薬のラナデルマブ、経口薬であるペロトラルスタットが開発中であり、近々臨床現場での使用が見込まれています。

このように、次々と新しい治療が開発の過程にある血管性浮腫ですが、それらの治療薬は高額のもが多く、また、必要とする治療の程度は個々の患者さんにより大きく異なります。近年、蕁麻疹については重症度を評価するための UAS7、生活の質を評価するための CU-Q2oL、症状の制御状態を評価するための UCT が作成されていますが、血管性浮腫についても、各々 AAS、AE-Q2oL、ACT という指標が作成され、利用できるようになりました。

蕁麻疹・血管性浮腫の状態を評価するための質問票		
	蕁麻疹	血管性浮腫
重症度(症状)	UAS7 (7 days)	AAS (4 weeks)
生活の質	CU-Q2oL (15 days)	AE-QoL (4 weeks)
症状の制御状況	UCT (4 weeks)    ACT (3 months)	
	<b>Urticaria Control Test</b> <small>Weller K, et al. JACI 2014, 133: 1365-72</small>	<b>Angioedema Control Test</b> <small>Weller K, et al. Allergy 2020, 75: 1165-77</small>
	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 身体症状(痒み、膨疹)</li> <li>2. 生活の質</li> <li>3. 治療効果</li> <li>4. 全体としての状態</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 発作頻度</li> <li>2. 生活の質</li> <li>3. 発作の予測不能度</li> <li>4. 治療効果</li> </ol>

### 今後の課題

このように、病態の解明と治療薬の開発が進んでいる遺伝性血管性浮腫ですが、わが国における診断と治療には多くの課題が残されています。まず第一は、症状の出現場所と種類が多岐に亘り、診療に当たる医師の診療科もまた多岐に亘り、各診療科の医師の疾患認知度が低いことです。そしてそのことを反映し、各患者さんにおいて、最初に症状が現れてから診断に至るまでに平均 13.8 年もの時間がかかっています。2015 年の大澤らの報告では、初めて発作を起こした年齢の平均は 24.2 歳であるのに対し、初めて遺伝性血管性浮腫と診断された年齢は平均 37.1 歳で、両者には 13.8 年のギャップがありました。この状況は、かつては欧米においても同様でしたが、ヨーロッパ、オーストラリア、ブラジルの 1990 年以降に生まれた患者 250 人を対象とした調査では、初発症状から診断までの時間の中央値は、2.6 年まで短縮されていました。

わが国も是非、このレベルまでの改善を目指したいと思います。また、この状況を反映してか、わが国で治療を受けている患者数は海外のデータから予想される患者数の約 1/5 程度しかありません。遺伝性血管性浮腫は、無症状である限りは積極的な治療の必要はありませんが、突然重い発作を起こす可能性もあり、事実、海外では 9 歳の男児が初めて起こした発作が喉頭浮腫として現れ、窒息死した例が報告されています。この疾患の重症度は、C1 インヒビターの値や遺伝子変異の種類では予測できませんが、発作時の治療は症状が出現して早い時期であるほど効果が高いことが分かっています。わが国では、抗ブラジキニン受容体拮抗薬であるイカチバントの自己注射が認められており、診断確定後は患者さん自身がこの薬を携帯することが勧められます。

最後に、遺伝性血管性浮腫は、平成 27 年の難病指定制度の改定で難病として指定され、3 型を含む患者さんが医療費補助を受けることができます。この疾患が広く認識され、より多くの患者さんが恩恵を受けられることを期待します。