

遺伝性血管性浮腫 (HAE) の診断と対応

まつ き しん ご¹⁾ もり た えい しん²⁾
松 木 真 吾¹⁾ 森 田 栄 伸²⁾
にし お ゆう じ³⁾
西 尾 祐 二³⁾

キーワード：遺伝性血管性浮腫 (HAE), C1 インヒビター (C1-INH), ベリナート®P

要 旨

一般臨床の現場において、クインケ浮腫として知られる血管性浮腫を診察する機会は比較的多い。血管性浮腫には、遺伝要因から発症する遺伝性血管性浮腫 (Hereditary Angioedema 以下 HAE) が多く含まれるが、極めて稀な疾患でありその認知度は高くない。HAE の原因は、補体系の調節因子である C1 エステラーゼインヒビター (C1 esterase inhibitor 以下 C1-INH) の先天性な欠損もしくは機能低下で、それに起因する補体系の異常な活性化により血管性浮腫を引き起こす。HAE の症状は皮膚の軽度な浮腫から咽頭浮腫による窒息や腸管浮腫による激しい腹痛まで程度の差が大きく、重症発作時の速やかかつ適切な対応のために、早期の診断が望まれる。HAE は一般臨床医も遭遇する可能性があり、本稿ではこの疾患の診断と対応の要点を解説する。

はじめに

血管性浮腫は、皮膚を中心に発作性の浮腫を生じる病態の総称であり、19世紀後半にドイツ人医師クインケが最初に報告したことから、クインケ浮腫として広く知られている。その中に遺伝要因で発症する遺伝性血管性浮腫 (Hereditary Angioedema 以下 HAE) が含まれる。本疾患の原因は C1 エステラーゼインヒビター (C1 es-

terase inhibitor 以下 C1-INH) 遺伝子異常による C1-INH タンパクの減少・機能異常であり、10歳代で発症することが多い。遺伝様式は常染色体優性遺伝である。通常 C1-INH はインターフェロン γ やインターロイキン6などの炎症性サイトカインによって主として肝実質細胞より産生誘導される。HAE の病態は C1-INH タンパクの減少・機能異常に伴い、C1-INH が抑制すべき補体系の因子 C1r, C1s, 凝固系因子 (XIa, XIIa, XIIIf), キニン系 (kallikrein) を抑制できずブラジキニン産生が亢進し血管透過性が亢進することによって浮腫が生じると考えられている。疫学的に海外では1万人から15万人に1人の有病率とされてい

Shingo MATSUKI et al.

1) 大田市立病院皮膚科 2) 島根大学医学部皮膚科

3) 大田市立病院麻酔科

連絡先：〒694-0063 大田市大田町吉永1428-3

大田市立病院皮膚科

るが¹⁾、日本での有病率は明らかにされていない。女性にやや多い傾向があり、血管性浮腫全体のうち1～5%にあるとされている²⁾。2011年岩本らが主要医療機関を対象に行ったHAEの全国実態調査では411例のHAE患者が報告された³⁾。欧米の報告に比べ日本での主要医療機関で把握されているHAE患者数は少なく、まだ正確に診断されていない潜在患者が多く存在すると考えられる。正確な診断がつかず治療機会を逸している場合や原因が分からず治療に難渋してしまう場合も多いと推察される。症状の程度も皮膚の浮腫から、咽頭浮腫で窒息に陥る場合、消化管浮腫による激しい腹痛が出現するなどさまざま、最初の発作時に正しい診断がなされることが非常に重要である。治療には、遺伝性のない血管性浮腫とは病態が異なるため抗ヒスタミン薬、副腎皮質ステロイドが無効であり、乾燥濃縮ヒトC1-インアクチベーター製剤の投与が必要である。また咽頭浮腫時のアドレナリン投与も無効とされており、速やかな乾燥濃縮ヒトC1-INH製剤が推奨されている。ガイドラインでは基本的にC1-INHの補充療法が望ましいとされており、トラネキサム酸にも補助的効果が認められている¹⁾。



発作時

平常時

図1 HAE発作時臨床像
(CSL Behring 社内資料より引用)

HAEは、国の難病(特定疾患)に指定された「原発性免疫不全症候群」に含まれる「補体不全症」として医療費助成制度を利用することができる疾患である。

HAEの症状と経過

HAEの症状は基本的には組織の一過性浮腫であり、皮膚の他、咽頭喉頭粘膜、消化管に生じる。皮膚に生じる浮腫は限局的であり、顔面を除いて通常非対称性であること、指圧痕を残さないこと、重力に関係のない場所に生じることが特徴である。顔面では、眼瞼、口唇に生じやすいとされている(図1)。咽頭浮腫が生じた場合窒息に至る危険性がある。過去の報告でも咽頭浮腫のため心肺停止状態で搬送され、緊急気管切開がなされたが救命できなかった症例が報告されている⁴⁾。また消化管に浮腫が生じた場合、臨床症状の程度により急性胃腸炎から消化管穿孔を疑われるまでさまざまな腹痛を呈する。後述する自験例のように、腹膜炎のような強度の腹痛、腹膜刺激症状があり、またCT画像でも小腸の浮腫性変化・腹水貯留を認めるため急性腹症として緊急開腹手術に至ってしまうことがある。その他文献でもHAEの診断が付く前に腹膜炎として手術の検討を要した症例や、発作消褪後試験的に腹腔鏡が施行された症例の報告がある。これらは臨床症状と画像所見に比べCRPが低値であるため最終的に経過観察の方針になっている。文献を渉猟する限りでは十二指腸から小腸にかけて浮腫を起こしやすい傾向にあると考えられる。経過は、数時間のうちに浮腫が完成すること、3日程度で消失することが特徴とされる。

表1 血管性浮腫の鑑別疾患

1) アレルギー性血管性浮腫 (Allergic AE)*
2) 遺伝性血管性浮腫 (HAE) 1型: C1インヒビタータンパクの欠損 2型: C1インヒビタータンパクの機能異常 3型: 女性に多い, 一部に凝固因子第XII因子の遺伝子異常
3) 後天性血管性浮腫 (AAE)
4) アンギオテンシン変換酵素阻害薬による血管性浮腫 (ACEI-related AE)
5) 物理的刺激による血管性浮腫 (Physical AE)**
6) 好酸球増多をともなう好酸球性血管性浮腫(Gleich's syndrome)**
7) 特発性血管性浮腫 (Idiopathic AE)**

*蕁麻疹をともなう
 **蕁麻疹をともなう場合がある

文献4)より引用

血管性浮腫の鑑別

浮腫をみた際に、血管性浮腫を疑う前に一般的な浮腫の鑑別が必要である。心不全、肝臓疾患、腎臓疾患、甲状腺機能低下症、静脈血栓症、好酸球増多症、アレルギー疾患、高齢者の血流うっ滞、RS3PE、寝起き顔のむくみなどは血管性浮腫とは異なる機序の浮腫である。

血管性浮腫には多彩な病態が包括されており、堀内は血管性浮腫を表1のように分類している⁵⁾。この中で特発性血管性浮腫が半数近くを占め頻度が高いとされているが、詳細な原因検索が行われずに原因不明とされているものも混在すると考えられる。原因が明らかなものとして、食物・薬物アレルギーで起こるもの、温熱、寒冷、振動などの物理刺激によるもの、アンジオテンシン変換酵素阻害薬による血管性浮腫などが知られている。HAEはC1-INHタンパク遺伝子の欠損または機能異常(まれに凝固第XII因子の遺伝子異常)が原因とされている血管性浮腫であり、この中でも家族歴を有するものと孤発例がある。このように遺伝子変異によらない血管性浮腫と、遺伝子変異によるHAEと大きく2つに分けることができる。

HAEの診断と病型分類

HAEは、皮膚の限局性浮腫の症状をみる、あるいはその病歴を聴取すれば比較的容易に診断を想起することができるが、咽頭浮腫や消化管浮腫単独の場合は診断を想起することは容易でないと思われる。よってまず、本疾患を認知することが重要となる。HAEを疑ったときのスクリーニングとしては血清補体検査が有用であり、C3正常値、C4低値とC1-INH活性低値であればHAEの可能性が極めて高い。さらに保険適用されないが、C1-INHタンパク定量とC1qを測定して病型分類する。表2に病型と検査値をまとめた。HAEではC4値は発作時にほとんどすべての症例で基準値以下となり、非発作時でも98%の症例で基準値以下となる¹⁾。従ってC4が正常値であればほぼ否定できる。例外としては非発作時である可能性とHAE3型の可能性である。HAE3型は非常に稀であり、病因に関しても詳細不明である。HAE3型の誘因としてエストロゲンの関与が考えられているため、補体値正常の遺伝性浮腫をみた場合、月経との関連、妊娠の有無やエストロゲン投与の有無を確認する必要がある。C4が低値で、家族歴が無い場合はHAE孤発例(HAE

表2 血管性浮腫の鑑別のための補体検査

	C4	C1-INH活性	C1-INH定量	C1q
HAE 1型	↓	↓	↓	正常 or ↓
HAE 2型	↓	↓	正常 or ↑	正常
HAE 3型	正常	正常	正常	正常
後天性血管性浮腫	↓	↓	↓	↓
その他の血管性浮腫	正常	正常	正常	正常

文献1)より引用

全体の約25%) もしくは後天性血管性浮腫の可能性がある。この場合 C1q (保険適応外) が正常であれば高い確率で HAE と診断できるが, HAE でも低値を取る場合があり, 確定診断のために遺伝子解析が必要となる。

血管性浮腫の他病型を鑑別するために, アレルゲンとなる食事内容の確認や原因薬剤内服歴 (特にアスピリンやアンジオテンシン変換酵素阻害薬) の有無, 物理的刺激などの誘因の有無, 類症を有する家族歴など詳細な問診も必要である。

発作時の治療

血管性浮腫発作時の治療は, 一般的には抗ヒスタミン薬, 副腎皮質ステロイド, エピネフリンが使用されている。喉頭浮腫の進行が急激な場合は気管内挿管, 気管切開を要する場合もある。またステロイドや抗ヒスタミン薬は浮腫の進行を抑制

しても浮腫の消褪時間の短縮は得られないものとされている⁶⁾。

HAE の場合これらの薬剤は無効とされており, HAE ガイドラインでは C1-INH 補充療法 (乾燥濃縮ヒト C1-インアクチベーター製剤: ベリナート[®]P) の投与が望ましいとされている。また, トラネキサム酸点滴も選択される⁷⁾。表3に症状と治療の適応について示した。C1-INH 補充療法はあらゆる組織の浮腫に適用され, ベリナート[®]P を体重50kg以下500単位, 体重50kg以上1000~1500単位を静注する。小児に対しては, 欧米では12歳以上の小児に適応があり, ベリナート[®]P 投与量は20単位/kgで有効性と安全性が示されている。妊婦の場合, 国際的には安全性と有効性からもベリナート[®]P は第一選択薬である。わが国では小児, 妊婦に対する安全性は確立していないため, 治療上有用性が危険性を上回ると判

表3 HAE 発作時の治療

	喉頭浮腫	皮下浮腫 顔・頸部	皮下浮腫 顔・頸部以外	腹部症状
経過観察*1	—	+	+	+
トラネキサム酸	—	+	+	+
C1-INH補充療法*2	+	+	+ / —	+
ICUでの処置*3	+	—	—	—

*1 経過観察は症状発現時には常に必要であるが, 喉頭浮腫ではICUでの処置が望ましい

*2 病歴からHAEが疑われかつ緊急の場合, 確定診断を待たずにC1-INH補充療法を施行する選択肢はありうる。

*3 腹部症状でICUに搬送される場合もある。

文献1)より引用

断される場合に使用するとされる。ベリナート® Pの使用に当たっては特定生物由来製品であるため他の血液製剤と同様に患者への説明と使用記録の保管が必要である。

トラネキサム酸は皮膚症状、腹部症状に対して適用され、15mg/kgを4時間ごとに静脈内投与する。喉頭浮腫では、ICUでの管理が必要で、必要に応じて気管内挿管、気管切開を行い、気道を確保する。

HAEの長期予防

1か月に1回以上、1か月に5日以上発作期間、喉頭浮腫の既往歴の場合以下の投薬を検討する。

- ① トラネキサム酸：30–50mg/kg/dayを1日2–3回に分けて服用する。
- ② ダナゾール：初期投与量として2.5mg/kg/day (最大200mg/day)を1か月、もし無効ならば300mg/dayを1か月、更に無効ならば400mg/dayを1か月投与する。この際、血清補体値(C4, CH50)が参考になり、正常化すれば症状抑制の目安となる。

200mg/dayで有効ならばその後100mg/dayを1か月、50mg/dayまたは100mg/隔日へ減量する。禁忌は小児、妊婦、授乳婦、癌患者である。副作用として男性化、肝障害、高血圧、脂質以上、多血症、出血性膀胱炎が知られており、定期的な肝臓機能検査などを行う。また長期に内服することで肝腫瘍出現の可能性があるため、その必要性については症例毎に十分検討されるべきである。

自 験 例

当院で経過観察をしているHAE症例を提示す

る。

症例：30歳代女性。8年前に急性腹症で外科に入院した。画像では十二指腸から小腸にかけて高度浮腫を認め、アニサキスによる腹痛と診断された。入院後2日で症状は消失し、退院した。入院中顔面腫脹あり、クインケ浮腫と考えられた。この入院以前にも同様の顔面腫脹の既往が数回あった。

その2年後、腹痛出現したが、症状が軽いため入院までは至らず、症状も数日で自然消褪した。

その1年後、右前腕の浮腫で皮膚科を受診した。経過中左右前腕の浮腫を繰り返すため血管性浮腫を疑われたがHAEまでは診断に至らなかった。

さらに4年後、強度の腹痛が出現し外科に入院した。腹部理学所見で腹膜刺激症状があり、CTでは小腸の拡張・壁肥厚と腹水貯留を認めた。小腸捻転・小腸壊死、汎発性腹膜炎が疑われ、緊急開腹手術が行われた。術中所見はTritz靱帯から100cmの部位で50cmにわたり肥厚した小腸を認めた。壊死はなく捻転を整復し終了となった。その後症状の再燃なく退院となった。

これまでの経過から繰り返す急性腹症と皮膚の突発性浮腫が関連する可能性があると考えられ、島根大学医学部附属病院皮膚科に紹介となった。精査にてC4, C1-INH活性低値が認められた。家族歴が無いため孤発性HAEと診断された。ダナゾール投与にてC4値, CH50値の回復を認め、発作の出現も無くなった。

しかし、本症例は比較的若年者であり、ダナゾール長期投与による肝腫瘍発症の危険性もあるため、約2年間の投与の後中止した。中止によりCH50値は検出限界以下となり、しばらくして左前腕に血管性浮腫が出現した。入院の上ベリナート® P 1500単位を静注した。速やかな浮腫の消褪を期待したが、左前腕の浮腫は悪化がない程度で

持続した。翌日浮腫は残存するも症状の増悪が無いため退院とした。後日その後経過を本人に確認したところ、通常1週間ほどさまざまな部位に浮腫が繰り返し出現してから自然に治まっていくという経過なのだが、今回はそれがなく非常に楽であったとのことだった。その後も月に1度ほど前腕の浮腫が出現するが、その都度ベリナート®Pを投与しており同様の経過で症状は消褪している。

考察：本症例では、ダナゾール中止後CH50値は継続して低値を示し、HAEの病態から考えると、補体系の持続的活性化が推察される。実際、月に1度程度に四肢の浮腫が出現している。HAEガイドラインではベリナート®Pの明確な予防的投与基準はない。皮膚の浮腫のみであれば経過観察も選択されうるが、既往に激しい消化管浮腫があるため小発作の段階で活性化を止めるとの考えでC1-INH補充する方針にしている。今後さらに嚴重に経過を観察し、その効果を記録する必要があると考えている。

おわりに

HAEの情報に関してはHAE情報センター(www.hae-info.jp)に詳しくまとめられているので参照いただきたい。診療可能登録医療機関は、山陰では島根大学医学部附属病院皮膚科と鳥取県立中央病院救急科である。現在、島根県では筆者らが知る限り3家系の計3人の患者が把握されている。しかし海外の疫学調査結果によるHAEの有病率を考慮するとまだ診断のついていない患者がいると推定される。血管性浮腫患者を診察したときにはC4の検査をしていただき、低値であればHAE疑いとなる。現在本邦で使用可能なC1-INH製剤はベリナート®Pのみで、非常に高額な薬剤(1V 500IUあたり99483.00)である。診断とともに難病(特定疾患)の申請を併せて行うことで患者の金銭的な不安も軽減することが出来る。本稿がHAEの診断の一助となれば幸いである。

参考文献

- 1) 堀内孝彦, 遺伝性血管性浮腫(HAE)ガイドライン改訂2014年版の発表にあたって: 補体, 52: 22-30, 2014
- 2) Grattan CEH, Kobza BA, Rook's Textbook of Dermatology 7th edition, Blackwell Publishing, 2004, 25-28
- 3) 岩本和真, 遺伝性血管性浮腫の全国実態調査: アレルギー, 60: 26-32, 2011
- 4) 永田 功ら, 喉頭浮腫による窒息で心肺停止となった遺伝性血管性浮腫の一症例: 日救急医学会誌, 23: 21-25, 2012
- 5) 堀内孝彦, 突発性浮腫への対応—遺伝性血管性浮腫(HAE)の鑑別診断と治療: 日本医事新報, 4545: 73-79, 2011
- 6) Diehl KI, アンギオテンシン変換酵素阻害薬による血管神経性浮腫, Dtsch Med Wochenschr 日本語翻訳版, 4: 707, 1992