

マルホ皮膚科セミナー

2017年12月28日放送

「第116回日本皮膚科学会総会 ⑧

教育講演 14-5 血管性浮腫の診断と治療」

横浜市立大学大学院 環境免疫病態皮膚科学
准教授 猪又 直子

はじめに

血管性浮腫は、皮膚や粘膜の限局した範囲に生じる深部浮腫で、蕁麻疹の類縁疾患です。

近年、国際ガイドラインが発表され、メディエーターによる新しい分類(表)が提唱されました。この分類では、血管性浮腫を、マスト細胞メディエーター起因性と、ブラジキニン起因性の大きく2つに分けています。マスト細胞メディエーター起因性は、血管性浮腫全体の約7割を占めます。蕁麻疹と共通のメカニズムであることから、抗ヒスタミン薬など、蕁麻疹の

治療薬が奏功します。一方、ブラジキニン起因性は、頻度は低いのですが、喉頭浮腫による致死的风险が高く、抗ヒスタミン薬は無効です。このように、メディエーターによっ

表 メディエーターからみた血管性浮腫の分類

関与するメディエーター	マスト細胞メディエーター依存性		ブラジキニン依存性				メディエーター不明
	IgE-mediated	Non IgE-mediated	C1INH欠損・機能障害		C1-INH正常		不明
遺伝性	不明	不明	遺伝性 HAE-1/2	後天性 AAE	遺伝性 HAE-3	後天性 薬剤性 ACE-I	不明
AEの分類	外来物質起因性AE		C1INH		特発性	外来物質	特発性
対応する蕁麻疹の病型	アレルギー性蕁麻疹, 食物依存性運動誘発アナフィラキシー, 物理性蕁麻疹の一部, コリン性蕁麻疹の一部	アスピリン蕁麻疹, 非アレルギー性蕁麻疹	なし		なし	なし	特発性
蕁麻疹合併の有無	合併例が多い		合併なし				+/-
検査	アレルギー検査 (抗原特異的IgE測定, 好塩基球活性化試験, 皮膚テスト) 除去試験, 負荷試験	除去試験, 負荷試験	血清中 C1INH, C4, C1q 測定 遺伝子検査	血清中 C1INH, C4, C1q 測定	遺伝子検査	除去試験, 負荷試験	なし

AE, angioedema; C1-INH, C1 esterase inhibitor; HAE, hereditary angioedema; AAE, acquired angioedema due to C1 inhibitor deficiency; ACE-I, angiotensin converting enzyme inhibitor

WAO Guideline for the Management of Hereditary Angioedema. (一部改変)

で分類することで、病型と治療を直結させることができるようになります。

本日は、ブラジキニン起因性の血管性浮腫を中心に、血管性浮腫の診断や治療についてお話ししたいと思います。

ブラジキニン起因性血管性浮腫の病態

まず、ブラジキニン起因性という病態についてです。

ブラジキニンは、強力な血管作動性物質であり、また発痛物質でもあります。ブラジキニンは、血管内皮の障害をきっかけにして、キニン-カリクレイン系、血液凝固系のカスケードが活性化する過程で産生されます。

ブラジキニン起因性の血管性浮腫の病態は次の通りです。何らかの理由で、ブラジキニンの産生が亢進したり、その分解が阻害されると、ブラジキニンが増加します。恒常的に発現しているブラジキニン B2 受容体を介して、毛細血管拡張や透過性亢進が起こり、浮腫が生じます。代表的な例が、遺伝性血管性浮腫と、アンジオテンシン転換酵素阻害薬（いわゆる ACE 阻害薬）などの薬剤性血管性浮腫です。

ブラジキニン起因性血管性浮腫に分類される 2 つの代表的疾患

では、この 2 つの疾患について整理してみましょう。

まず、遺伝性血管性浮腫です。遺伝性血管性浮腫（いわゆる HAE）には、3 つのタイプがあります。C1 インヒビターが量的に低下する 1 型、量的低下はなく、活性が低下する 2 型、C1 インヒビターの異常がない 3 型です。頻度は、1 型が最も高く 85% 程度、2 型が 15%、3 型は極めて稀です。1 型と 2 型は、C1-INH 遺伝子（*SERPING1* 遺伝子）の変異による常染色体優性遺伝の疾患です。C1 インヒビターは、補体系の C1 以外に、血液凝固系の FXIIa、カリクレインの活性を阻害します。したがって、C1 インヒビター活性が低下すると、キニン-カリクレイン系の経路において、カリクレインが阻害されず、ブラジキニンの産生亢進が生じ、浮腫が起こります。

HAE は遺伝性疾患ですが、孤発例が 20% 存在し、また小児期だけではなく、大人になってから発症することもあります。また、喉頭浮腫を生じやすく、適切に治療が行われない場合、約 3 割が致死的になるといわれています。

次に、ACE 阻害薬による薬剤性血管性浮腫です。

薬剤のなかには、ブラジキニンの代謝に影響を及ぼすものがあります。ACE 阻害薬以外に、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬や、線溶系酵素、エストロゲンなどがその例です。

ACE 阻害薬は、ブラジキニンの分解酵素である、キナーゼを阻害するため、ブラジキニンが分解されず、ブラジキニンが増加します。ACE 阻害薬による血管性浮腫の頻度は、投薬患者の約 0.1~2% と稀です。

しかし、上気道閉塞の発現頻度は、約 4 割と極めて高く、気道閉塞による死亡例も報告されています。発症のタイミングは、内服開始後 1 週間以内が多く、なかには初回内

服後に発症したケースもあります。また、臨床経過も特有で、本剤を継続していても症状が軽快したり、間歇的に出沒を繰り返すことがあります。このことから、血管性浮腫における ACE 阻害薬の役割は、直接的な原因というよりも、素因のある人に対して、血管性浮腫の発症を助長する因子とみなされています。

ブラジキニン起因性血管性浮腫の診断と治療

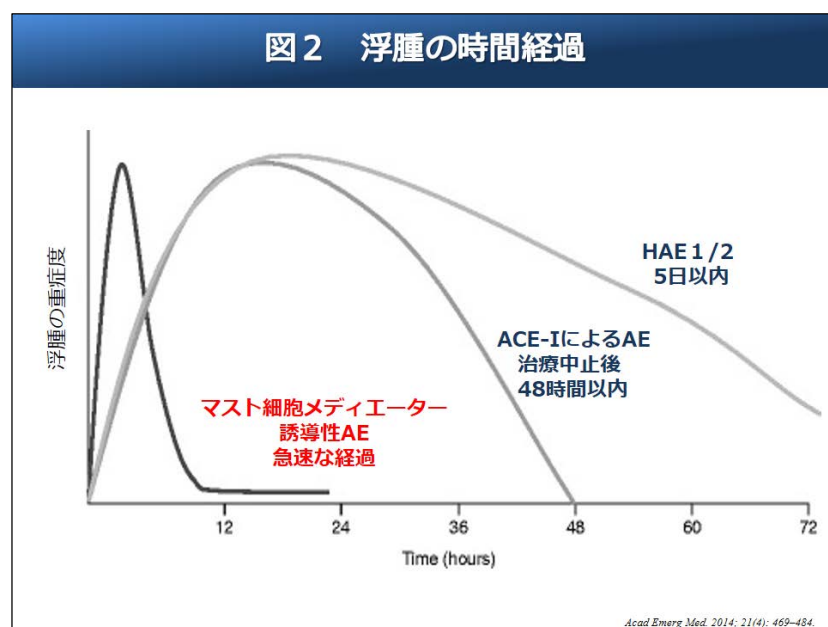
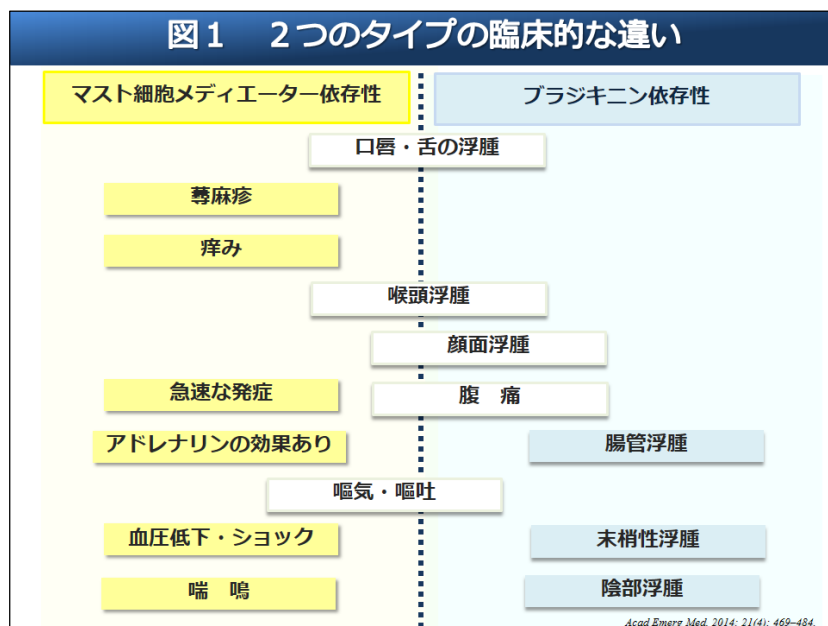
では、実際に、この2つの病型をどのように見極め、診断や治療を進めるのか。そのポイントをお話いたします。

まず、2つの病型の臨床的特徴を整理しましょう。

マスト細胞メディエーター起因性は、蕁麻疹と一緒にみられることが多く、痒みを伴います(図1)。発症は急速で、他臓器症状として、喘鳴や血圧低下、ショック症状を伴うことがあります。一方、ブラジキニン起因性の自覚症状は、つっぱるような痛みが主体で、通常、蕁麻疹を伴いません。皮疹の分布は、双方とも、顔面や口唇に現れやすいのですが、ブラジキニン起因性では、陰部、手足などの末梢にだけ浮腫が現れることも少なくありません。また、皮膚以外に、舌や、喉頭粘膜、腸管粘膜にだけ、浮腫が現れることもあります。特に、HAE では腹痛発作だけを繰り返し、皮膚の血管性浮腫が目立たないケースもある点に注意が必要です。

そして、浮腫の持続時間は、ブラジキニン起因性の方が長い傾向があります(図2)。

マスト細胞メディエーター起因性では、数時間以内に進行し、半日以内に消退することが多いのですが、ACE 阻害薬によるものは消退までに2日、HAE では5日程度かかることがあります。



では、診断のポイントにうつります。

問診では、ブラジキニン起因性を見逃さないために、家族歴、ACE 阻害薬などの薬剤歴、蕁麻疹の合併の有無、喉頭や腸管などの内臓粘膜単独の浮腫を経験したことがあるか、などを尋ねます。1つでも該当するものがあれば、HAE の検査を行います。家族歴がなくても、蕁麻疹を合併しない場合には、HAE の鑑別が必要です。HAE の 20%が孤発例だからです。また、ACE 阻害薬を内服していても、素因に HAE が隠れていることがあります。

HAE の簡便かつ有用なスクリーニング検査は、血中の C4 測定です。もし、C4 が低い場合は、HAE の可能性が高いので、C1 インヒビター活性やタンパク量を調べます。

C4 が正常であった場合でも、HAE を強く疑う場合は、発作時にもう一度検査をします。その理由は、発作時のみ C4 低下が顕在化することがあるからです。

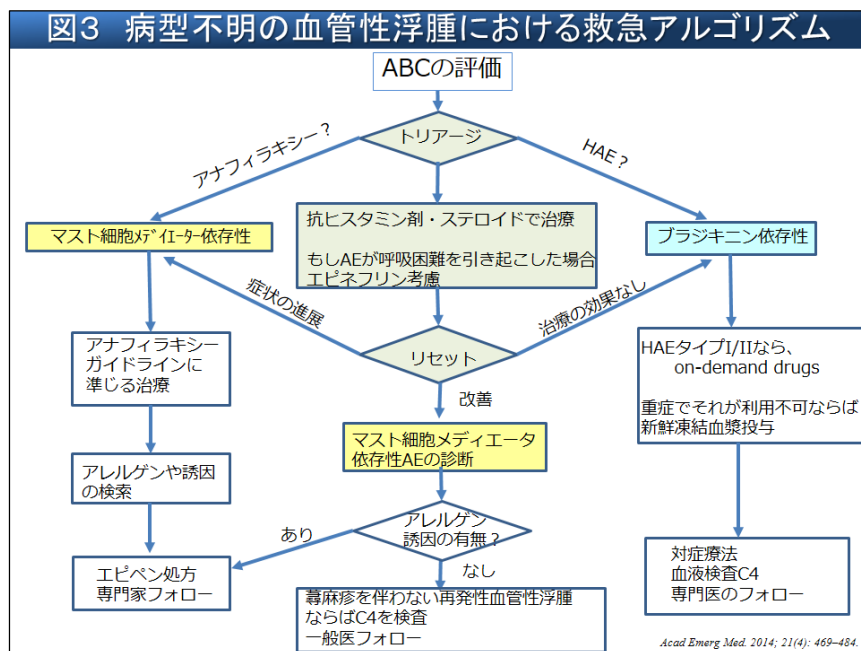
最後に、治療のポイントです。

すでに病型診断されている場合は対応しやすいのですが、初発発作や病型診断されていない例では、次のように救急対応をします。

まず、原因として疑われる外来物質があれば、それを除去します。薬剤性が疑われる場合は、被疑薬を中止します。その後、救急の ABC を評価した上で、症状をみながら、3つにトリアージしていきます(図 3)。マスト細胞メディエーター起因性が強く疑われる

場合、通常の蕁麻疹やアナフィラキシーガイドラインの治療法に準じて治療します。ブラジキニン起因性、特に HAE が疑われる場合は、HAE の急性発作治療であるヒト血漿由来 C1 インヒビターの補充療法を行います。しかし、2つの病型のどちらか判断できない場合は、まず、マスト細胞メディエーター起因性に準じた治療を始めます。抗ヒスタミン薬やステロイドの全身投与を行い、その効果を判定します。血管性浮腫が喉頭に及び、呼吸困難をきたす恐れがあれば、アドレナリン投与を検討します。そして、治療の効果がみられれば、治療を継続します。効果がない場合には、ブラジキニン起因性の治療に変更します。ただし、残念ながら、HAE 以外の治療法は十分に確立していません。C1 インヒビター製剤を常備しない施設では、新鮮凍結血漿で代用し、対症療法を行います。

図3 病型不明の血管性浮腫における救急アルゴリズム



現在、我が国のブラジキニン起因性血管性浮腫の治療薬は非常に限られています(図4)。HAEの急性発作時の治療薬は、C1インヒビター製剤のみで、医療機関でしか投与できません。致死的高いHAEに対して、今後、我が国でもC1インヒビター製剤の自己投与や、その他の皮下注射薬などが導入されるようになると、患者さんのQOLは著しく向上するものと思います。

おわりに

本日は、ブラジキニン起因性の血管性浮腫を中心にお話ししました。本症は、致死的高いリスクを負う危険な病気です。今後、この疾患が広く認知され、適正な医療が提供されるように、我々皮膚科医は、より一層、啓発に取り組んでいきましょう。

文献

- 1) 秀道広ほか：蕁麻疹診療ガイドライン。日皮会誌。2011；121:1339-1388.
- 2) Zuberbier T, et al. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. Allergy. 2014; 69:868-87.
- 3) Craig T et al. [WAO Guideline for the Management of Hereditary Angioedema.](#) World Allergy Organ J. 2012;5:182-99.
- 4) Inomata N: Recent advances in drug-induced angioedema. Allergol Int. 2012; 61:545-57.
- 5) Mollen JJ, et al. A consensus parameter for the evaluation and management of angioedema in the emergency department. [Acad Emerg Med.](#) 2014; 21: 469-84.

