

マルホ皮膚科セミナー

2019年3月14日放送

「第67回日本アレルギー学会 ④

シンポジウム5-4 血管性浮腫の鑑別診断と治療」

神戸大学大学院 皮膚科
講師 福永 淳

血管性浮腫とは

血管性浮腫は、通常の蕁麻疹に合併して、あるいは単独に皮膚または粘膜の深部を中心とした限局性浮腫を生じる病態であり、深部真皮または皮下/粘膜下組織の血管の局所的拡張および血管透過性亢進による組織腫脹を伴う血管反応と定義されます。多くの場合、眼瞼・口唇などの顔面の粘膜移行部位に好発しますが、その他の皮膚や粘膜のどこにでも生じます。口腔粘膜、舌、喉頭などに発症した場合、喉頭浮腫や気道狭窄をきたすことがあるので非常に危険であり、腸管粘膜に発症した場合、嘔気、嘔吐、腹痛、下痢などの症状となるため他の急性腹症との鑑別を要します。

血管性浮腫の分類

血管性浮腫の分類法はさまざまな角度から提唱されていますが、発症機序からの分類法であるブラジキニン起因性血管性浮腫、ヒスタミンを含む肥満細胞メディエータ起因性血管性浮腫、メディエータ不明の特発性血管性浮腫の3型の分類が治療的アプローチとの関

血管性浮腫 (angioedema:AE)とは？

- ✓ 血管性浮腫(angioedema:AE)は、深部真皮または皮下/粘膜下組織の血管の局所的拡張および血管透過性亢進による組織腫脹を伴う血管反応である。
- ✓ 通常の蕁麻疹に合併して、あるいは単独に生じる。
- ✓ 多くの場合、眼瞼・口唇などの顔面の粘膜移行部位に好発するが、その他の皮膚や粘膜のどこにでも生じる。
- ✓ 口腔粘膜、舌、喉頭などに発症した場合、喉頭浮腫や気道狭窄をきたすので非常に危険である。
- ✓ 腸管粘膜に発症した場合、嘔気、嘔吐、腹痛、下痢などの症状となるため他の急性腹症との鑑別を要する。

血管性浮腫の発症機序による分類

カテゴリー	ブラジキニン起因性				肥満細胞起因性		メディエータ不明の特発性AE
	C1-INH欠損/欠失		C1-INH正常		IgE介在あり	IgE介在なし	
	遺伝性あり	遺伝性なし	遺伝性あり	遺伝性なし			
疾患	HAE-1,2	後天性血管性浮腫	HAE with normal inhibitor (3型)	ACEI-AE	アナフィラキシー IgE介在型蕁麻疹	蕁麻疹を伴う血管性浮腫	特発性

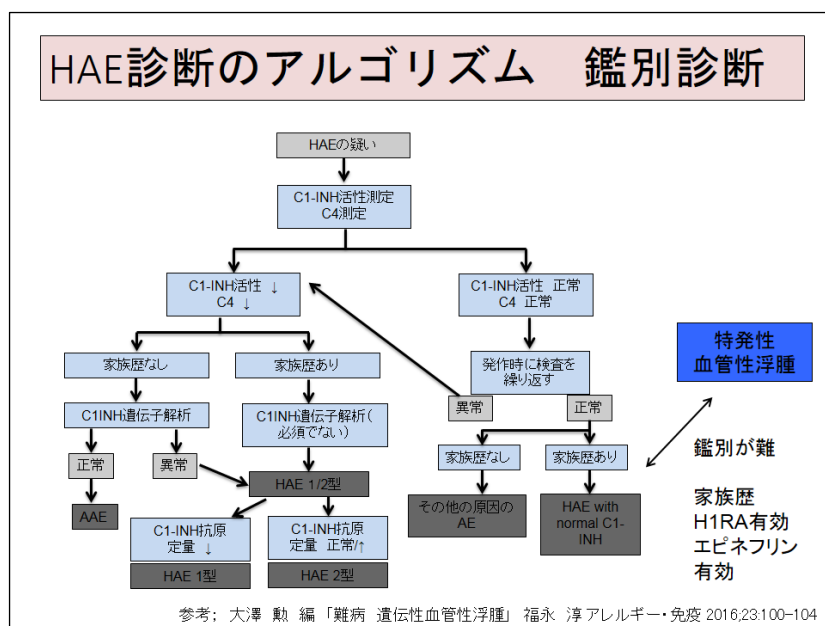
C1-INH欠損：HAE 1型 C1-INH機能不全：HAE 2型
HAE with normal C1 inhibitor：多くが原因不明 (Factor XII,Angiopoietin 1,plasminogen)

連で臨床医にとって理解しやすい分類であると思われます。蕁麻疹診療ガイドライン 2018 では、血管性浮腫を特発性の血管性浮腫、刺激誘発型の血管性浮腫、ブラジキニン起因性の血管性浮腫、遺伝性血管性浮腫の4型に分類しており、前2者がヒスタミンを含む肥満細胞メディエータ起因性で、後2者がブラジキニン起因性に該当します。

診断手順

次に血管性浮腫の患者を診察した際に行うべき検査と病型の診断手順の説明を行います。突発的に生じる顔面や四肢の限局性浮腫がみられれば血管性浮腫を鑑別診断に加えます。血管性浮腫では、月経、薬剤、抜歯、感染などの誘発因子を含めた詳細な病歴、家族歴、薬剤歴などを聴取する必要があります。刺激誘発型の血管性浮腫では蕁麻疹と同様に発作の誘発因子が確定できることがあります。抗ヒスタミン薬、グルココルチコイドまたはエピネフリンに

反応しない場合、かゆみなどが少ない場合はブラジキニン起因性の代表疾患である遺伝性血管性浮腫（以下 HAE）を念頭に入れます。また、肥満細胞起因性はブラジキニン起因性よりも蕁麻疹を併発することが多いと言われてはいますが、蕁麻疹様の皮疹が出るから行って HAE を完全に否定できるわけではありません。血管性浮腫とその他の多くの浮腫の臨床的特徴は異なります。血管性浮腫では数日間で浮腫が消失するのに対して、その他の多くの浮腫ではさらに慢性の経過をとることが多く、その他の多くの浮腫では対称性に浮腫が生じやすいのに対して、血管性浮腫では非対称性に浮腫が生じることが多く見られます。血管性浮腫の鑑別診断時に行うべき検査は、肥満細胞起因性が疑われる場合は蕁麻疹の鑑別と同様に特発性か刺激誘発型かの病歴の聴取による鑑別を行い IgE RAST 測定などのアレルギー検査を行います。ブラジキニン起因性を意識した際には C3, C4, CH50, C1-INH 活性などの補体系検査が HAE の鑑別のために必要になります。HAE では俗にいう Type3 以外では C4 と C1-INH 活性が低値となります。



遺伝性血管性浮腫 (HAE)

ここからは、ブラジキニン起因性の血管性浮腫中でも HAE を中心に説明を行なっていきます。ブラジキニン起因性の血管性浮腫には、遺伝性のある HAE と遺伝性のない後天性血管性浮腫、ACE 阻害剤内服による血管性浮腫が含まれます。HAE とは C1-INH 遺伝子

の欠損、変異またはその他の遺伝的背景のために生じる常染色体顕性遺伝形態をとる血管性浮腫で、C1 インヒビター (C1-INH) の欠損/機能障害の結果ブラジキニン生成が亢進し、皮下粘膜下浮腫、消化器症状、喉頭浮腫などの症状を呈する希少疾患です。HAE-1 型/2 型は 5 万人に 1 名の罹患率と見積もられており、本邦では現時点で 500 名程度の患者さんが確認されています。近年になり HAE の中で新しいタイプである HAE-III 型の概念が提唱されています。HAE-III 型の

一部の患者で血液凝固第 12 因子遺伝子、アンジオポエチン-1 遺伝子およびプラスミノゲン遺伝子の異常が報告されています。HAE-III 型は別名 HAE with normal C1 inhibitor と呼称されており、その名の通り C1-INH は活性、蛋白量ともに異常を認めないため血管性浮腫の家族歴の確認と抗ヒスタミン薬、グルココルチコイドまたはエピネフリンに反応しない病歴が診断のために必要です。

HAE の on-demand 治療

HAE の浮腫は四肢、顔面、消化管、喉頭部など様々な部位に生じる可能性があり、特に腹痛などの腹部症状と喉頭症状は重症の症状であり、本邦ではこれまで発作の on demand 治療として C1-INH 製剤の静脈注射による補充療法が行われてきました。on demand 治療としてはブラジキニン B2 拮抗薬であるイカチバントやカリクレイン阻害剤も有効であることが海外から報告されており、本邦でも昨年になりイカチバントが保険収載され on demand 治療薬として使用できる状況となっています。ヨーロッ

遺伝性血管性浮腫 (HAE)

- Hereditary Angioedema(HAE) は常染色体顕性遺伝形態をとる血管性浮腫で C1-INH 遺伝子の欠損、変異のために生じる。、C1 インヒビター (C1-INH) の欠損/機能障害の結果ブラジキニン生成が亢進し、皮下粘膜下浮腫、消化器症状、喉頭浮腫などの症状を呈する希少疾患である。HAE-1/2 は 5 万人に 1 名の罹患率とみつもられている。
- 発症は 10~20 歳代が多いが、あらゆる年齢で発症しうる。
- 誘因として、精神的ストレス・外傷・抜歯・肉体的ストレス・妊娠・生理・ホルモン剤などがある。
- 一部その他の遺伝子の異常によるものもある (C1-INH 正常 HAE または HAE III 型)。III 型の一部の患者で血液凝固第 12 因子遺伝子、アンジオポエチン-1 遺伝子 (ANGPT1) およびプラスミノゲン遺伝子 (PLG) の異常が報告されている。このタイプでは血清中 C4 と C1-INH 活性は正常である。

Craig T et al. World Allergy Organ. 2012;12:182-99.
Maurer M et al. Allergy 2018;1-22.

HAE の on-demand 治療



推奨文2: すべての発作は要事 (オンデマンド) 治療を考慮されるべきである
上気道の症状がある、あるいは症状が及ぶ可能性がある発作は、全て
治療することを推奨する

エビデンスグレード:D, 推奨度: 強い、100%合意

推奨文3: 発作時はできるかぎり早く治療することを推奨する

エビデンスグレード:B, 推奨度: 強い、100%合意

推奨文4: 発作時は C1-INH 製剤、エカランタイドもしくはイカチバントで
治療することを推奨する

エビデンスグレード:A, 推奨度: 強い、90%の合意

- HAE-1/2 の発作の経過のすべては要事 (オンデマンド) 治療により最小限に食い止めることができる。
- 急性発作時にアンドロゲンもしくは抗線溶薬 (トラネキサム酸) は推奨されない

Maurer M et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update. Allergy 2018;1-22.

パのガイドラインではすべての発作は on demand 治療を考慮されるべきであるという強い推奨文があり、さらに発作時には出来る限り早く治療することが推奨されています。

HAE の発作予防

HAE の治療における概念としては on demand 治療の他に発作予防の概念があります。発作予防は大きく 2 つに分類され、短期予防、長期予防がその 2 つとなります。短期予防とは、侵襲性が強い歯科治療や外科治療などの大ストレス時には術前 1 時間前の C1 インヒビター製剤補充療法のことをいい、ヨーロッパのガイドラインでも発作を誘発するような施術の前に短期予防投与を考慮すべきであると推奨されています。特に、歯科/口腔内の手術の前、気管支挿管が必要な場合、上気道または喉頭への操作が有る場合、および気管支鏡または内視鏡検査の前、腹部の手術前には短期予防を考慮すべきです。また腹式帝王切開術の術前にも、短期予防が推奨されています。一方、長期予防とは 1 ヶ月に 1 回以上、1 ヶ月に 5 日以上発作期間、喉頭浮腫の既往歴の場合に検討されるべき予防法であり、長期的に発作症状の発症を予防または減少させることにより患者の疾病負荷を減らそうとするものです。現状本邦では、長期予防に使用できる薬剤はトラネキサム酸とアンドロゲン製剤がありますが、ヨーロッパのガイドラインではトラネキサム酸の長期予防への使用は推奨されておらず、またアンドロゲン製剤は副作用の観点からも推奨度が弱いとされています。今後本邦でも長期予防薬として、C1-INH 製剤の定期補充やカリクレイン阻害剤が使用可能となることが期待されています。

本邦における HAE 診断、診療の現状

本邦における HAE 診療の現状についてですが、大澤先生らの調査によると HAE の診断までに要する平均期間が 13.8 年、2011 年時点では医師全体の 55% が HAE という疾患を認識していなかったと報告されています。また、大阪の 13 施設の救急救命施設での調査によると、原因不明の浮腫、気道閉塞、アナフィラキシー、腸管浮腫を伴う急性腹症の救急受診患者を対象とした前向きな HAE のスクリーニングの調査で 66 名の対象患者から新たに 3 名の HAE 患者が診断されたと報告されています。その後徐々に医師の間での認識は広まっていると感じますが、まだまだ本邦には未診断の HAE 患者が多く存在していると想定されていますので、まずは血管性浮腫で HAE を疑うことまた疑った際には C4 と C1-INH 活性を測定することが重要です。

HAE は染色体顕性遺伝形式をとり、診断の遅れが適切でない治療の状態での患者の QOL の低下、また適切でない治療で気道浮腫による致命的な事故の危険性となるため家系内のスクリーニングが重要となります。当院で行なった HAE-1 型の 3 家系のスクリーニングをまとめたところ、症状がある患者と症状のない患者と比較して C4, CH50 が低値で C1-INH 活性が低いことが判明しました。また、家系内に発症者がおり、同じ遺伝的変異を有するが高齢まで未発症の症例もあり、同一遺伝子に変異があっても重症度に差

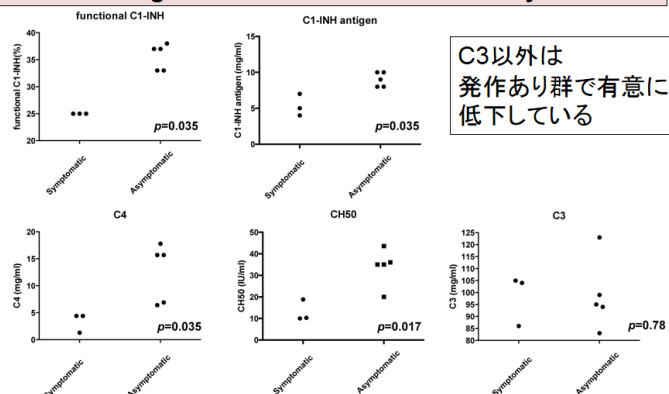
が見られる場合があります。増悪因子との関連を含めて興味深いと感じております。このように HAE では積極的な家系内のスクリーニングが推奨されます。

The relationship between complement levels and disease activity in Japanese family cases of hereditary angioedema with C1-INH deficiency.

Patient No.	Age	Sex	C3 (mg/dl)	C4 (mg/dl)	CH50 (IU/ml)	Functional C1-INH activity (%)	C1-INH antigen (mg/dl)	C1q (mg/dl)	severe attack	mild attack
A-1	27	F	104	4.4	18.8	<25	4	9.3	5	15
A-2	69	F	83	15.7	35	37	10	9.2	0	0
B-1	29	F	105	1.3	<10	<25	7	3	39	140
B-2	8	F	123	6.9	20	27	8	9.4	0	0
B-3	27	F	99	15.7	36	33	8	8.6	0	0
C-1	36	F	86	4.4	10.3	<25	5	7	16	150
C-2	8	M	95	6.4	35	28	10	14	0	0
C-3	64	F	94	17.8	43.6	33	9	9	0	0
Normal range			65-135	13-35	25-51	>70%	11-26	8.8-15.3		

Fukunaga A et al. Allergol Int. 2018 67:518-520.

The relationship between complement levels and disease activity in Japanese family cases of hereditary angioedema with C1-INH deficiency.



Fukunaga A et al. Allergol Int. 2018 67:518-520.

最後に、血管性浮腫には様々な病態が関与し病型も多彩であるため、発症機序を意識して適切な診断、治療を進めることが望まれています。その意味で本講演がお役に立てば幸いです。