

「遺伝性血管性浮腫とその問題点」

大澤 勲

埼玉草加病院 腎・透析内科

The present aspects of hereditary angioedema

Isao Ohsawa

Nephrology Unit, Saiyu-Soka Hospital

1. はじめに

遺伝性血管性浮腫（HAE: Hereditary angioedema）は、認知度が低い希少疾患であることから、日常遭遇する浮腫をきたす疾患に埋もれている。HAE は、1882 年の Quincke の論文が原著¹⁾の、いわゆる「クインケ浮腫」を呈する疾患の一つで、論文中に紹介されている遺伝性を示す家系が現在の HAE に相当すると考えられている。日本では、国立循環器病センターにおられた児玉順三先生が、1980 年代から HAE の臨床および基礎研究を精力的におこない、HAE の発作の主要因が補体分解産物のアナフィラトキシン作用ではなく、ブラジキニンの過剰産生であることを唱えていた。また当時、最も治療の進んでいたドイツと協調して厚生省との折衝を行うことで、1990 年には世界で3番目に C1-INH 製剤の使用が認可され、1994 年には「難病」に指定されるに至っていた。しかしながら、その後の日本の HAE をめぐる状況は決して良いとは言えず、医療者として反省するばかりである。2005 年ころから、医師と製薬メーカーの協力により少しずつ本疾患の啓発活動

が進みだし、年々新規の患者や家系が見つかるようになり、遅ればせながら医療環境の進んだ欧米との距離を縮め始めている。本稿では、HAE の疾患紹介から始め、現在の問題点までを解説したい。

2. HAE の概要

2-1. 疫学と遺伝的特徴

皮膚の深部や消化管粘膜などに突発的に浮腫を来とし、数時間から数日で自然消退することを繰り返すものを血管性浮腫（AE: angioedema）という。AE は主たる原因からブラジキニン（BK: bradykinin）介在型、肥満細胞介在型、本態性の3型に分類される（表 1）²⁾。HAE は BK 介在型 AE に含まれ、遺伝子異常により C1-inhibitor

カテゴリー	疾患	体表の 蕁麻疹出現
ブラジキニン介在型	遺伝性あり HAE I・II型	なし
	C1-INH欠損	
	遺伝性なし 後天性血管性浮腫	なし
肥満細胞介在型	遺伝性あり HAE with normal C1-INH	なし
	C1-INH正常	
	遺伝性なし 薬剤性血管性浮腫 分類不能の血管性浮腫	なし
本態性	IgE介在あり アナフィラキシー IgE介在型蕁麻疹	あり/なし
	C1-INH正常	
	IgE介在なし 慢性蕁麻疹・誘発性蕁麻疹 分類不能の血管性浮腫	あり/なし
本態性	C1-INH正常 遺伝性なし 分類不能の血管性浮腫	なし

表 1. 血管性浮腫の分類²⁾

参考文献2) 一部改変

(C1-INH)欠損を示すHAE I型・II型(HAE1/2)と C1-INH には異常を認めない HAE with normal C1-inhibitor (HAEnC1-INH) に分かれる。HAE1/2 は人種を問わず 5 万人・10 万人に 1 人の有病率とされ、本邦では 2000-3000 人の患者が想定されている。遺伝学的には常染色体優性遺伝形式をとるため、患者の 85%に家族歴を認め、15%が de novo の遺伝子異常であり遺伝的な発端者となる³⁾。C1-INH の遺伝子異常は、その遺伝子全長にわたり 250 カ所以上が報告されている (C1-INH mutation database, HAEdb, <http://hae.enzim.hu>)。そのうち small/point mutation が 80%、gross mutation が 20% を占めており、全症例がヘテロ接合体である。ミスセンス症例は他の遺伝子異常と比べ発作の頻度が少なく程度が軽いとの報告もあるが、一方では変異と臨床症状に関連がないとする報告も多い

(Germenis AE & Speletas M; Clin Rev Allergy Immunol 51: 170-182, 2016)。また第 XII 因子の遺伝子多型と初発症状出現年齢に関連があるといわれている⁴⁾。遺伝子異常の場所により、血清中の C1-INH 濃度および活性が健常者の 50%未満に低下している HAE I 型と C1-INH 活性のみが 50%未満に低下している HAE II 型に分かれていて、I 型と II 型の割合は 85%と 15%である。HAEnC1-INH は 2010 年ころから提唱された疾患群で、現時点での概念が確定しておらず、本邦では報告がないため後述する。

2-2. 病態

C1-INH は補体系、カリクレイン・キニン系、線溶・凝固系に属する複数のセリンプロテアーゼ活性を抑制する蛋白である(図1)。HAE1/2 では、正常な C1-INH の遺伝子からは正常な機能をもった C1-INH が産生されるので完全欠損ではない。

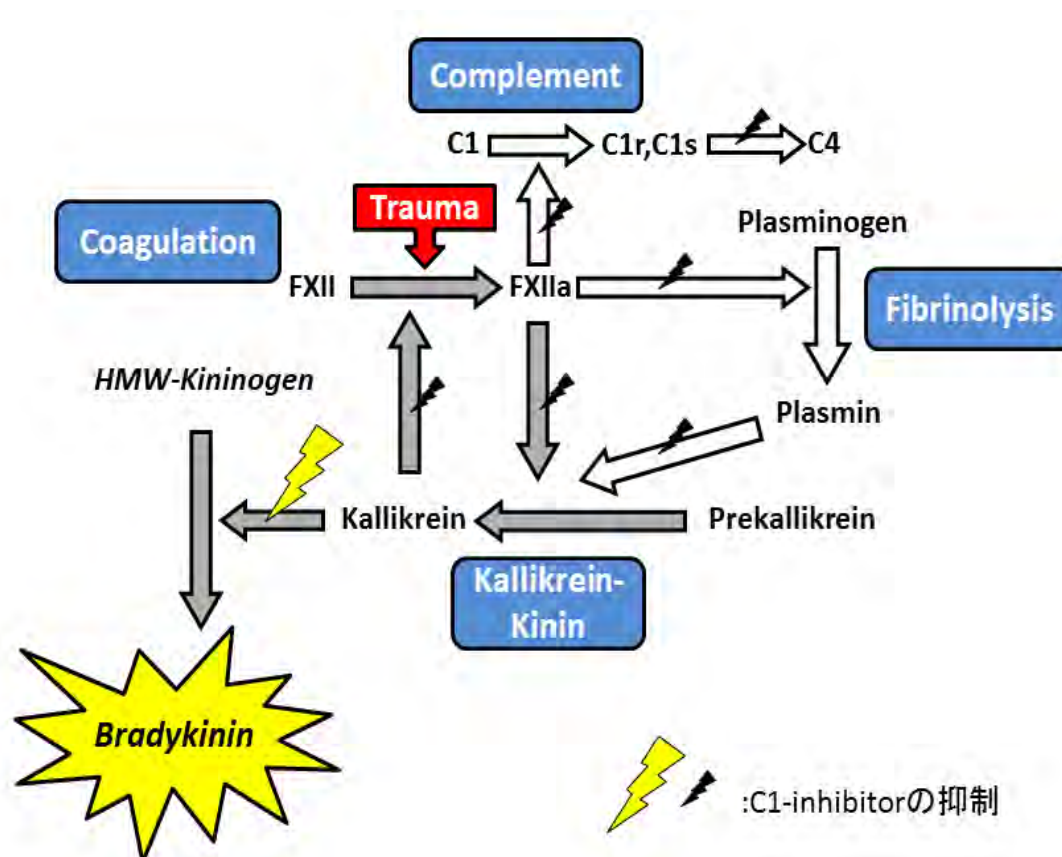


図1. C1-INH の作用点と HAE の病態

しかし、C1-INH は常にセリンプロテアーゼ群と共有結合による複合体を作り消費されている。突発的な浮腫は、局所で C1-INH の作用が相対的に低下した際に BK が過剰に産生され、血管内皮細胞の B2 キニン受容体(B2KR: B2 kinin receptor)を介した刺激が、毛細血管拡張とともに水分の透過性を亢進させることで浮腫を生ずる。

2-3. 症状

初発症状は、小児期から 20 歳代までに出現することがほとんどである^{3,5,7)}。発作は精神的・肉体的ストレスが契機となるが、誘因のないこともある^{8,9)}。体表に出現する浮腫は蕁麻疹のように境界鮮明ではなく、強い痒みはない(図 2)。また、前駆症状として輪状紅斑が出現することもある。浮腫の発作は数時間から数日で自然軽快するが、喉頭浮腫の場合は時として急速に進行して窒息に至る。腸管浮腫の場合は、腸重積を起こしたり、

third space への水分の貯留により著しい血管内脱水となりショックを呈することがある^{8,10)}。

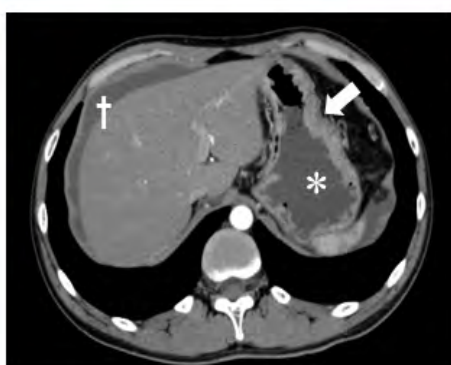
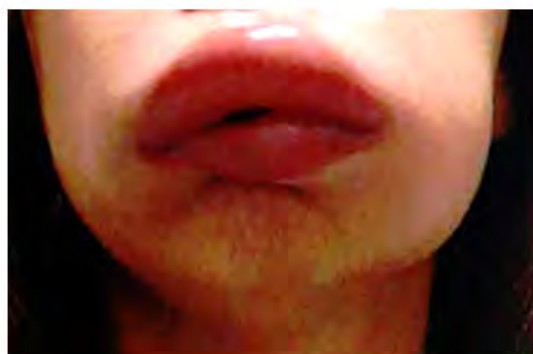
2-4. 検査

1) 血清 C1-INH 活性、血清 C4

血清中の C1-INH 活性は保険適応下に測定できる。HAE1/2 では、発作時・非発作時にかかわらず C1-INH 活性が 50%未満となる(図 3)^{6,8)}。C1-INH の濃度測定は HAE1/2 の型分類に用いられるが、保険適応になっていない。更に血清 C4 濃度は、非発作時で 95%の症例で基準値未満となり、発作時にはすべての症例で基準値を下回る(図 3)^{6,8)}。一方、発作は局所的に起こるため、通常の採血で得られる血清 C1-INH の活性と血清 C4 濃度の値から発作を予知できるとは限らない。

2) 遺伝子検索

HAE は臨床情報と上記の血液検査の結果から診断可能なため、遺伝子検索は必須ではない。し



➡ : 胃壁や腸壁の浮腫 * : 胃液や腸液の貯留 † : 腹水

図 2. HAE の発作

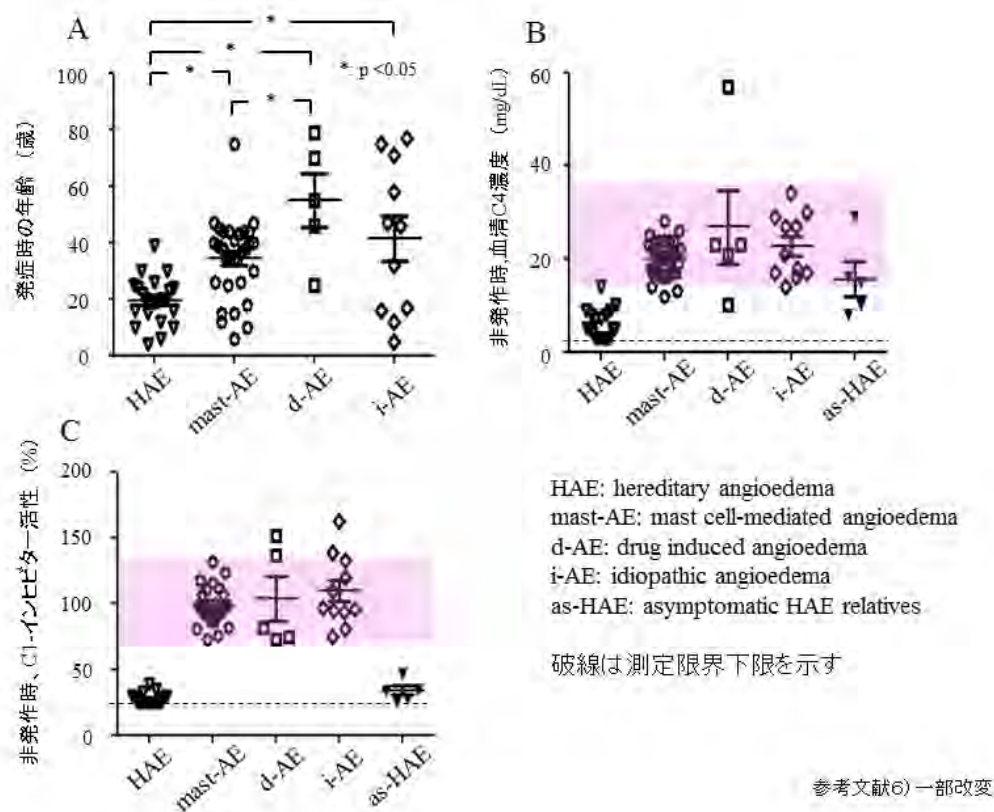


図 3. 血管性浮腫における HAE の特徴⁶⁾

かし、孤発例や小児例、自己免疫疾患合併例の診断時に必要性が認められ、国内でも複数の施設が遺伝子検索を行っている(NPO 法人血管性浮腫情報センター <http://create2011.jp/index.html> など参照)。

3) 画像診断

患者がスマートフォンなどで体表面の AE を撮影している場合がある。消化管浮腫は超音波や CT を用いて AE の確認ができ、消化管壁の著明な肥厚や腸管陥入像、胃液や腸液の貯留、腹水などが観察される(図 2)¹¹⁾。

4) その他

腹痛発作時は、核の左方移動を伴う白血球上昇や血液濃縮(赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリットなどが上昇)も観察される^{6, 10, 11)}。これらの所見は腸閉塞による急性腹症としても捉えられる所見であり、鑑別疾患に HAE が挙げられなけれ

ば、無用の開腹手術を受ける可能性がある^{3, 5, 10)}。

線溶凝固系亢進のマーカーである prothrombin fragment F1 + F2 と d-dimer は HAE の発作時に上昇することがある¹²⁾。

2-5. 診断

国際的な診断基準は World allergy organization(WAO)により提唱されているが⁸⁾、検査に必要な C1-INH 定量は保険診療外であるため、本邦では Agostoni らの診断基準¹³⁾が適応できる。すなわち、大項目として：1) 自然消退する非炎症性の血管性浮腫で、蕁麻疹を併発せず再発を繰り返し、しばしば 12 時間以上持続する。2) 自然に改善する腹痛で、ほかに腹痛を来す疾患を認めず再発を繰り返し、しばしば 6 時間以上持続する。3) 繰り返す喉頭浮腫。小項目として：再発性の血管性浮腫を呈する家族歴。検査項目では 1) 患者が 1 歳以上で、発作時の C1-INH 抗原が

健常者に比して 2 回 50%未満の場合。2) 患者が 1 歳以上で、発作時の C1-INH 活性が健常者に比して 2 回 50%未満の場合。3) C1-INH の産生もしくは機能に異常を来す遺伝子異常がある場合が挙げられる。以上から大項目のうち一つ以上と検査項目のうち一つ以上があれば HAE と診断できるものである。

実臨床では、患者の病歴聴取が最も重要である。HAE の発症年齢は、10-20 歳代が半数を占め、他の AE の発症年齢と比べて若干低い (図 3) ^{6,8)}。女性ホルモンは、凝固系第 12 因子 (FXII) ¹⁴⁾ と B2KR の量的増加 ¹⁵⁾ や BK 分解酵素の活性低下 ¹⁶⁾ を起こすとされ、生理周期や女性ホルモン投薬に関連した発作がみられることがある。また、妊娠中の C1-INH 活性は分娩時に 50%まで低下するとされ ¹⁷⁾、妊娠・産褥期は発作が起きやすい状態と言える。一方、臨床で遭遇する頻度の高い肥満細胞介在型 AE では、アナフィラキシーや蕁麻疹、そのほかのアレルギー疾患が背景にあり、掻痒を伴う境界明瞭な膨隆疹 (蕁麻疹) を伴うことも多く、抗ヒスタミン薬や副腎皮質ステロイドが奏功する場合がある。次に多い薬剤性の AE は、アンジオテンシン転換酵素阻害薬やエストロゲン製剤、非ステロイド性消炎鎮痛薬などの副作用で出現するため、服薬歴の聴取も欠かせない。病歴と身体所見から鑑別困難な AE は、HAE のほかに自己免疫疾患やリンパ増殖性疾患などに続発するものがある。初診時には、一般検査に追加して血液像、血清 C3、CH50、抗核抗体、抗 ds-DNA 抗体、クリオグロブリン、IgG、IgA、IgM、IgE、免疫複合体 (C1q 結合法)、好酸球数測定などを行うことが望ましい。

2-6. 治療

1) 治療の適応

WAO による HAE のガイドライン ⁸⁾ では、「すべての機能障害を残す発作と、顔面、頸部または腹部の発作には要時 (オンデマンド) 治療を考慮

すべきである。特に上気道に影響が及ぶ治療の発作は必須である。」(日本語訳版は「アレルギー」Vol.64, No9, p1215-1241, 2015 を参照) と書かれている。喉頭浮腫で窒息に陥る危険性のある場合や、消化管浮腫による激しい腹痛を訴える場合は治療の絶対的な適応である。さらに同ガイドラインでは、発作時にできる限り早く治療をすることが推奨されている。喉頭浮腫による気道閉塞時には、抗ヒスタミン薬・副腎皮質ステロイド薬・エピネフリンの投与は無効で、重症例では舌も腫大し、口腔から喉頭を確認することは不可能となるため、気管切開や経鼻挿管が必要となる場合がある。一方、このような重篤な発作に至る前の段階でも、患者自身が過去の経験から経過観察できる発作と重症化する発作を区別できることが多い。現時点で軽症であっても、数時間後に重症化する可能性を感じるなら治療の対象となりえるであろう。保険診療の面から考えると、現在本邦で唯一の治療薬である C1-インヒビター製剤の適応症は「遺伝性血管性浮腫の急性発作」と記載されているので、臨床現場での適応はフレキシブルで一定の考慮がなされていると解釈できる。

2) 治療法

①発作時

現在存在するすべてのガイドライン ^{8, 18)} が乾燥濃縮人 C1-インアクチベーター製剤を治療の中心にしている。本薬剤は血漿分画製剤であるため、使用に際しては十分なインフォームド・コンセントが必要であるが、最も病態改善に効果が期待できる。投与の際は、乾燥濃縮人 C1-インアクチベーター製剤 (ベリナート®P、1 バイアル 500 単位) の 20 単位/kg 体重を生理食塩水 (20-100mL) に溶解し、ゆっくり静注もしくは点滴静注する。製剤を溶解する際は、活性低下を最小限にするために泡を立てないように緩徐に溶解する。また 1 バイアル当たりの薬価は 99,202 円と高価であるため、難病指定を受けていない患者の治療の際は、

特に金銭的負担の説明をしておく必要がある。発作の改善が不十分であったり、効果がみられない場合の追加投与は可能で、投与間隔に一定の基準はない。また、HAE 患者が妊婦の場合の発作も妊婦以外の発作と同様に考え治療する¹⁹⁾。特に腸管浮腫では循環血漿量の減少により胎盤血流が低下することがあるので、十分なインフォームド・コンセントの上で、C1-インアクチベーター製剤の投与を行うことが望ましい。日本補体学会の発表しているガイドラインでは¹⁸⁾、喉頭浮腫以外の発作時で C1-インアクチベーター製剤が入手できない場合に、次の選択肢としてトラネキサム酸（15mg/kg を 4 時間ごとに）の内服投与を挙げている。以前、急性発作時に新鮮凍結血漿を投与していた時期があるが、アレルギー反応や感染症などの恐れ、およびカリクレイン・キニン系の基質を供給してしまうことも考えられ、現在投与されることは稀である。

②予防

a. 一般療法：HAE 患者の発作は、物理的な刺激や精神的なストレスで誘発されるので⁹⁾、患者に発作の記録をつけることを励行させる。発作を誘発する事象を検討し、該当事項を極力減らす事は発作頻度を減らし、発作の強さを弱めることにつながる。また発作を誘発する薬剤であるエストロゲン含有製剤、アンジオテンシン転換酵素阻害薬、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬の使用は避けることを指導する。

b. 薬物による短期的予防：手術などの侵襲時には、術前に C1-インアクチベーター製剤を投与することで、浮腫の発作の頻度や強さを軽減できることがわかっている²⁰⁾。日本補体学会発表のガイドライン¹⁸⁾では、比較的侵襲の少ない手術などのストレス時には、C1-インアクチベーター製剤の準備をしておくとし、侵襲の大きな手術の場合は、手術の 1 時間前に発作時と同量の C1-インアクチベーター製剤を投与し、発作に備えて予備の C1-イ

ンアクチベーター製剤を確保しておくことを推奨している。

c. 薬剤による長期的予防：主にトラネキサム酸（トランサミン®）やダナゾール（ボンゾール®）が使用されている。トラネキサム酸（750-1500mg/日）は、慢性蕁麻疹や AE に以前から用いられてきた。HAE の発作に対する薬理学的な機序は明らかになっていないが、副作用の血栓症に留意すれば比較的使いやすい薬剤である。一方、ダナゾール（100-400mg/日）は肝臓における蛋白同化の促進作用により、遺伝子異常のない正常な遺伝子由来の C1-インアクチベーターの産生が増加する。また、ブラジキニンを分解するアミノペプチダーゼ P の活性も上昇するとされている²¹⁾。発作は激減するが、保険適応疾患が子宮内膜症および乳腺症であることと、副作用としての肝障害、肝腫瘍、高血糖、体重増加、無月経、月経不順、男性化、筋肉痛、脱毛、焦燥感などがあり、適切な症例に十分な説明の上で投与を開始し、定期的な副作用の確認を行うことが望ましい。

3. HAE をめぐる問題点

3-1. 疾患認知度

2008 年に本邦で行われた医師を対象とした全国調査では、HAE の認知度は 44.8%と低く、診療科ごとの認知度は著しく異なり、皮膚科や血液内科では認知度が高かったものの、重症例が受診すると考えられる内科系や外科・救命救急科などの診療科では、およそ 40%未満であった（図 4）²²⁾。また、2014 年に行われた HAE の主治医 94 人に対する調査では、171 例の HAE 患者の検討では、初発症状の出現から診断までに 13 年以上の歳月を要していた⁵⁾。長期わたり診断がつきにくい状況は諸外国も同様であるが、啓発の進んでいるドイツやイギリス、アメリカが 10 年未満である^{23, 24)}。

3-2. 生活の質への影響

上述の 171 例の HAE 患者のデータでは、AE の発作は平均して 1 年に 6.1 回で、10 回以上の症例はおよそ 20% であった。また、およそ 20% の症例は過去 1 年間に入院した日数の合計が 1 日以上あり、5% の症例は 10 日以上入院していた。一方、学業や仕事の欠席や欠勤の合計日数はおよそ 30% の症例で 1 日以上あり、10% を超える症例で 5 日以上であった。HAE 患者では AE の発作により明らかに生活の質が落ちているが、本邦では直接患者から得たデータはなく、過小評価されている可能性がある。

3-3. HAE nC1-INH

C1-INH に異常がなく遺伝性を示す HAE は HAE nC1-INH と総称し（以前は HAE III 型といわれていた）、FXII の遺伝子異常に起因する場合^{25, 26)}や BK 分解酵素の遺伝的な異常が報告されているが²⁷⁾、今のところ本邦では報告されていない。FXII の遺伝子異常では、exon 9 の point mutation が 2 種類 {c.1032C>A (p.Thr328Lys)、c.1032C>G (p.Thr328Arg)}²⁵⁾と 72 塩基対の large deletion (c.971_1018+24del72)²⁸⁾、および 18 塩基対の duplication (c.892_909dup)²⁶⁾を示す常染色体優性遺伝の家系が報告されている。このような異常蛋白では凝固活性が亢進しており、圧迫や外傷で容易に活性化した FXIIa がプレカリクレインをカリクレインに変化させるため、BK の産生が起きやすくなるといわれている。FXII 遺伝子のプロモーター領域にはエストロゲン反応領域があり、女

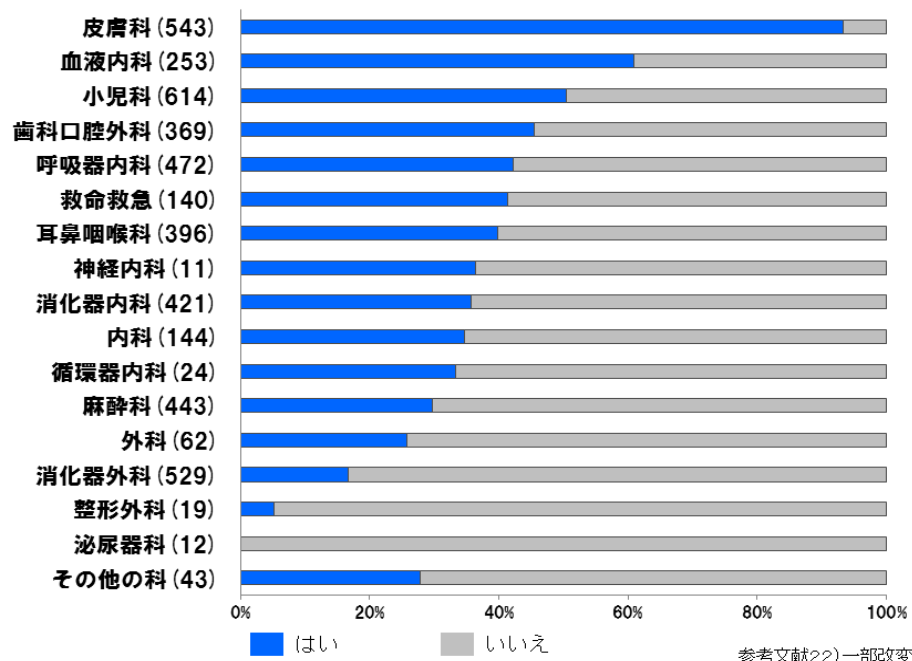


図 4. 疾患認知度調査結果²²⁾

性ホルモンが高濃度にある状態（経口避妊薬投与、ホルモン補充療法、妊娠など）と浮腫の出現に密接な関連がある。このため発症するのはほとんどが女性で初発症状は思春期にみられることが多い²⁹⁾。発作の頻度や前駆症状としての輪状紅斑は HAE1/2 より少ないとされていて、出現場所は顔面、口唇、舌にくり返し起こる症例が多く、腹部の発作は少ないという²⁾。HAE nC1-INH は新しい疾患概念で、今後病態が明らかになっていくものと考えられる。

3-4. 治療薬へのアクセスと新薬の導入

夜間祝日あるいは、患者の出張や旅行時の発作時のために C1-インアクチベーター製剤の常備されている施設を確保する必要がある。今のところ患者の主治医は Web「HAE 情報センター」<http://www.hae-info.jp> や製薬メーカー（CSL ベーリング株式会社）などへの問い合わせにより、手探りで治療環境整備を進めていて、十分な治療体制が出来上がっているとは言えない。東京、大阪、埼玉では、地域ごとに診断の中心となる施設

と救急医療も含めた治療可能な施設のネットワーク作りが始まっており、全国に広げていかねばならない。

海外では、C1-インアクチベーター製剤の予防投与や静脈内への自己投与が認められて、皮下注射の治験も始まっている。また、発作時の治療として、投与経路が皮下注射であるカリクレイン阻害薬 (Ecallantide)³⁰⁾ とプレフィルド製剤で自己投与可能な B2 キニン受容体拮抗薬 (Icatibant)³¹⁾ の使用が可能となっている。患者の生活の質を上げるために、日本においても治療の選択肢が増えるように早急に検討を進める必要がある。

3-5. 患者会の活動

2009 年に九州大学の堀内孝彦教授やその患者が中心となり、日本で最初に HAE の患者会「くみーむ <http://www.create2011.jp/kumimu/activity.html>」を発足し、画期的な活動が始まった。2014 年には「NPO 法人 HAEJ <http://www.haej.org/>」も設立され、両団体とも勉強会や患者同士の交流が活発に行われている。これらの団体の活動により、以前は孤立感の強かった患者同士や医師同士がつながりを持てるようになり、お互いの精神的なストレスの軽減にもつながっている。一方、海外で行われている新しい治療法や新薬の導入などに際しても、患者会からの声が大変重要になってきている。

4. 終わりに

HAE は、一度経験すれば診断や治療は決して難しくない疾患である。しかし、臨床症状が多彩であることから、診療科が統一されにくく、これまで議論を深める場がなかった。しかし、2016 年 3 月に全国に散らばる様々な診療科の HAE 患者の主治医が集まる「第 1 回 HAE フォーラム学術集会」が東京、品川で開催され、100 名以上の医師が参加した。このような診療科の枠にとらわれない活動は世界でもまれで、様々な角度から HAE

の理解を一層深め、医療環境の改善が加速するのではないかと期待している。

5. 利益相反

筆者は、本論文内容に関連した開示すべき COI 関係にある企業等はありません。

【文献】

- 1) Quincke H, Uber akutes umschriebenen Hautodem, Monastsh-prakt. *Dermat.* 1: 129-131 (1882)
- 2) Lang DM, Aberer W, Bernstein JA, Chng HH, Grumach AS, Hide M, Maurer M, Weber R, Zuraw B. International consensus on hereditary and acquired angioedema. *Annals of Allergy, Asthma & Immunol.* 109: 395-402 (2012)
- 3) Zuraw BL. Hereditary angioedema. *N Engl J Med.* 359: 1027-1036 (2008)
- 4) Bors A, Csuka D, Varga L, Farkas H, Tordai A, Fust G, Szilagyi A. Less severe clinical manifestations in patients with hereditary angioedema with missense C1INH gene mutations. *J Allergy Clin Immunol.* 131: 1708-1711 (2013)
- 5) Ohsawa I, Honda D, Nagamachi S, Hisada A, Shimamoto M, Inoshita H, Mano S, Tomino Y. Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of hereditary angioedema: survey data from 94 physicians in Japan. *Annals of Allergy, Asthma & Immunol.* 114: 492-498 (2015)
- 6) Ohsawa I, Honda D, Nagamachi S, Hisada A, Shimamoto M, Inoshita H, Mano S, Tomino Y. Clinical and Laboratory Characteristics That Differentiate Hereditary Angioedema in 72 Patients

- with Angioedema. *Allergol Int.* 63: 595-602 (2014)
- 7) Yamamoto T, Horiuchi T, Miyahara H, Yoshizawa S, Maehara J, Shono E, Takamura K, Machida H, Tsujioka K, Kaneko T, Uemura N, Suzawa K, Inagaki N, Umegaki N, Kasamatsu Y, Hara A, Arinobu Y, Inoue Y, Niino H, Kashiwagai Y, Harashim, S, Tahira T, Tsukamoto H, Akashi, K. Hereditary angioedema in Japan: genetic analysis of 13 unrelated cases. *Am J Med Sci.* 343: 210-214 (2012)
 - 8) Craig T, Pürsün EA, Bork K, Bowen T, Boysen H, Farkas H, Grumach A, Katelaris CH, Lockey R, Longhurst H. WAO guideline for the management of hereditary angioedema. *World Allergy Organization Journal.* 5: 182-199 (2012)
 - 9) Zotter Z, Csuka D, Szabo E, Czaller I, Nebenfuhrer Z, Temesszentandrasi G, Fust G, Varga LFarkas, H. The influence of trigger factors on hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Orphanet J Rare Dis.* 9: 44-1172-9-44 (2014)
 - 10) Ohsawa I, Satomura A, Fuke Y, Hidaka M, Endo M, Fujita T, Ohi, H. Worsening fluid retention in a patient with hereditary angioedema and end-stage renal disease. *Intern Med.* 43: 708-712 (2004)
 - 11) Ohsawa I, Nagamachi S, Suzuki H, Honda D, Sato N, Ohi H, Horikoshi S, Tomino, Y. Leukocytosis and high hematocrit levels during abdominal attacks of hereditary angioedema. *BMC gastroenterol.* 13: 1-6 (2013)
 - 12) Cugno M, Zanichelli A, Bellatorre A, Griffini S, Cicardi M. Plasma biomarkers of acute attacks in patients with angioedema due to C1 - inhibitor deficiency. *Allergy.* 64: 254-257 (2009)
 - 13) Agostoni A, Aygören-Pürsün E, Binkley KE, Blanch A, Bork K, Bouillet L, Bucher C, Castaldo A J, Cicardi M, Davis III, A. E. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol.* 114: S51-S131 (2004)
 - 14) Fossum S, Hoem NO, Johannesen S, Korpberget M, Nylund E, Sandem S, Briseid, K. Contact factors in plasma from women on oral contraception--significance of factor XI for the measured activity of factor XII. *Thromb Res.* 74: 477-485 (1994)
 - 15) Madeddu P, Emanuelli C, Song Q, Varoni MV, Demontis MP, Anania V, Glorioso N, Chao J. Regulation of bradykinin B2-receptor expression by oestrogen. *Br J Pharmacol.* 121: 1763-1769 (1997)
 - 16) Nogawa N, Sumino H, Ichikawa S, Kumakura H, Takayama Y, Nakamura T, Kanda T, Mizunuma H, Kurabayashi, M. Effect of long-term hormone replacement therapy on angiotensin-converting enzyme activity and bradykinin in postmenopausal women with essential hypertension and normotensive postmenopausal women. *Menopause.* 8: 210-215 (2001)
 - 17) Bouillet L, Longhurst H, Boccon-Gibod I, Bork K., Bucher C, Bygum A, Caballero T, Drouet C, Farkas H, Massot, C. Disease expression in women with hereditary angioedema. *Obstet Gynecol.* 199: 484. e1-484. e4 (2008)
 - 18) Horiuchi T, Ohi H, Ohsawa I, Fujita T, Matsushita M, Okada N, Seya T,

- Yamamoto T, Endo Y, Hatanaka M, Wakamiya N, Mizuno M, Nakao M, Okada H, Tsukamoto H, Matsumoto M, Inoue N, Nonaka M, Kinoshita T, Japanese Association for Complement Research.: Guideline for hereditary angioedema (HAE) 2010 by the Japanese Association for Complement Research - secondary publication. *Allergol Int.* 61: 559-562 (2012)
- 19) Caballero T, Farkas H, Bouillet L, Bowen T, Gompel A, Fagerberg C, Bjökander J, Bork K, Bygum A, Cicardi, M. International consensus and practical guidelines on the gynecologic and obstetric management of female patients with hereditary angioedema caused by C1 inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 129: 308-320 (2012)
- 20) Aygören - Pürsün E, Martinez Saguer I, Kreuz W, Klingebiel T, Schwabe, D. Risk of angioedema following invasive or surgical procedures in HAE type I and II—the natural history. *Allergy.* 68: 1034-1039 (2013)
- 21) Drouet C, Desormeaux A, Robillard J, Ponard D, Bouillet L, Martin L, Kanny G, Moneret-Vautrin DA, Bosson JL, Quesada JL, Lopez-Trascasa M, Adam, A. Metallopeptidase activities in hereditary angioedema: effect of androgen prophylaxis on plasma aminopeptidase P. *J.Allergy Clin Immunol.* 121: 429-433 (2008)
- 22) Ohsawa I, Nagamachi S, Kusaba G, Ishii M, Sato N, Onda K, Suzuki H, Ohi H, Tomino Y. Hereditary angioedema recognition survey in Japan. *Pharma Medica.* 29: 109-118 (2011)
- 23) Zanichelli A, Magerl M, Longhurst H, Fabien V, Maurer, M. Hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency: delay in diagnosis in Europe. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 9: 29-1492-9-29 (2013)
- 24) Lunn ML, Santos CB, Craig TJ. Is there a need for clinical guidelines in the United States for the diagnosis of hereditary angioedema and the screening of family members of affected patients? *Annals of Allergy, Asthma & Immunol.* 104: 211-214 (2010)
- 25) Dewald G, Bork K. Missense mutations in the coagulation factor XII (Hageman factor) gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun.* 343: 1286-1289 (2006)
- 26) Kiss N, Barabas E, Varnai K, Halasz A, Varga LA, Prohaszka Z, Farkas H, Szilagyi, A. Novel duplication in the F12 gene in a patient with recurrent angioedema. *Clin Immunol.* 149: 142-145 (2013)
- 27) Duan QL, Binkley K, Rouleau GA. Genetic analysis of Factor XII and bradykinin catabolic enzymes in a family with estrogen-dependent inherited angioedema. *J.Allergy Clin Immunol.* 123: 906-910 (2009)
- 28) Bork K, Wulff K, Meinke P, Wagner N, Hardt J, Witzke G. A novel mutation in the coagulation factor 12 gene in subjects with hereditary angioedema and normal C1-inhibitor. *Clin Immunol.* 141: 31-35 (2011)
- 29) Zuraw BL, Bork K, Binkley KE, Banerji A, Christiansen SC, Castaldo A, Kaplan A, Riedl M, Kirkpatrick C, Magerl M, Drouet

- C, Cicardi, M. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor function: consensus of an international expert panel. *Allergy Asthma Proc.* 33 Suppl 1: S145-56 (2012)
- 30) Cicardi M, Levy RJ, McNeil DL, Li HH, Sheffer AL, Campion M, Horn PT, Pullman WE. Ecallantide for the treatment of acute attacks in hereditary angioedema. *N Engl J Med.* 363: 523-531 (2010)
- 31) Cicardi M, Banerji A, Bracho F, Malbrán A, Rosenkranz B, Riedl M, Bork K, Lumry W, Aberer W, Bier, H. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. *N Engl J Med.* 363: 532-541 (2010)