

遺伝性血管性浮腫 (Hereditary angioedema : HAE)

診療ガイドライン 改訂 2019 年版

責任者

堀内孝彦 (九州大学病院別府病院院長／免疫・血液・代謝内科)

一般社団法人日本補体学会

大澤勲 (埼友会草加病院院長／腎臓内科)
今井優樹 (名古屋市立大学免疫学)
大谷克城 (酪農学園大学臨床栄養学)
関根英治 (福島県立医科大学免疫学)
塚本浩 (国家公務員共済新小倉病院院長／内科)
中尾実樹 (九州大学大学院農学研究院)
西村純一 (大阪大学血液・腫瘍内科)
水野正司 (名古屋大学腎不全システム治療学)
村上良子 (大阪大学微生物病研究所)
山本哲郎 (熊本総合医療リハビリテーション学院)
木下タロウ (大阪大学微生物病研究所)
大井洋之 (名誉会員)
井上徳光 (和歌山県立医科大学分子遺伝学)
若宮伸隆 (日本補体学会理事長) (酪農学園大学医学・生理学)

厚生労働省難治性疾患等政策研究事業「原発性免疫不全症候群の診断基準・重症度分類および診療ガイドラインの確立に関する研究」研究班

野々山恵章 (研究代表者) (防衛医科大学小児科)

利益相反情報についての開示

若宮 伸隆	アレクシオンファーマー合同会社より、会議の出席（発表）に対し、研究者を拘束した時間・労力に対して支払われた日当、講演料などの報酬として50万円以上200万円未満の授受。 公益財団法人 喫煙科学研究財団が提供する奨学（奨励）寄付金として200万円以上1000万円未満の授受。
水野 正司	バクスター株式会社より寄附を受けている腎不全システム治療学寄付講座に所属。
村上 良子	医療法人錦秀会より寄附を受けている 籾本難病解明寄附研究部門に所属。
中尾 実樹	Frontiers in Immunology誌の編集業務に対する謝礼として、5万円以上20万円未満の授受。
堀内 孝彦	CSLベーリング株式会社より、会議の出席（発表）に対し、研究者を拘束した時間・労力に対して支払われた日当、講演料などの報酬として50万円以上200万円未満の授受。
山本 哲郎	医療法人弘仁会 熊本総合医療リハビリテーション学院より顧問報酬として100万円以上500万円未満の授受。
大澤 勲	シャイアー ジャパンの会議の出席（発表）に対し、研究者を拘束した時間・労力に対して支払われた日当、講演料などの報酬として、50万円以上200万円未満の授受。
西村 純一	アレクシオンファーマ合同会社、中外製薬株式会社より、会議の出席（発表）に対し、研究者を拘束した時間・労力に対して支払われた日当、講演料などの報酬として50万円以上200万円未満の授受。 アレクシオンファーマ合同会社が提供する産学共同研究費として200万円以上1000万円未満の授受。

（井上徳光、今井優樹、大井洋之、木下タロウ、関根英治、塚本浩、野々山恵章 については利益相反の事項は発生していない。）

本ガイドラインの目的

一般社団法人補体学会では前身の補体研究会の時代から、遺伝性血管性浮腫 (Hereditary angioedema: HAE) の的確な診断と治療に役立てていただくことを目的に、広く一般の臨床医を対象に 2010 年に最初の診療ガイドライン¹⁾、2014 年に改訂版²⁾を作成してきた。今回、厚労省「原発性免疫不全症候群の診断基準・重症度分類および診療ガイドラインの確立に関する研究」研究班と協力して改訂 2019 年版を作成した。最近の HAE に関する進歩を反映するために 5 年ぶりの改訂となった。本ガイドラインは厚労省が進めている EBM 普及推進事業 Minds に準拠した形で作成されている。

背景

近年、HAE をめぐって病態解明と治療のそれぞれの分野において大きな進歩が見られた。

病態解明の進歩は HAE3 型という新しい疾患概念が確立されたことである。HAE3 型は補体 C1 インヒビター (C1-INH) 遺伝子に異常はないにもかかわらず C1-INH 遺伝子異常を有する HAE1 型/2 型と同様に血管性浮腫を呈する疾患である³⁾⁴⁾。C1-INH の蛋白質量低下をきたす場合には HAE1 型、C1-INH の蛋白質量は正常であるが機能異常を呈する場合に HAE2 型と従来呼ばれてきた。HAE は近年その原因となる遺伝子異常によって分類される傾向にあり、HAE1 型/2 型はまとめて HAE-C1-INH と呼ばれることが多い。一方、HAE3 型は HAE with normal C1-INH (HAE_{NCI}) と同義である。

治療における進歩は、従来の C1-INH 製剤に加えてブラジキニン B2 受容体拮抗薬 (イカチバン ト) が 2018 年 11 月にわが国でも承認されたことである。また C1-INH 製剤についても 2017 年 3 月に侵襲を伴う処置の前に予防投与が可能になった。これら HAE 診療をめぐる近年のめざましい進歩によって HAE の新たな診療指針が必要となった⁵⁾。

Minds 診療ガイドラインとは、厚労省の委託を受けた公益財団法人日本医療評価機構が推進しているものであり、診療上の重要度の高い医療行為について、エビデンスのシステマティックレビューとその総体評価、益と害のバランスなどを考量して、患者と医療者の意思決定を支援するために最適と考えられる推奨を提示するものである。我々は Minds による「診療ガイドライン作成の手引き」⁶⁾に準拠し、HAE の疾患トピックの基本的特徴の整理 (臨床的、疫学的特徴、診療の全体的な流れの確認、診療アルゴリズム) を行い、重要な臨床課題の検討、Clinical Question (CQ) の設定を行った。またそれらに対し、最新情報のスコープ検索 (Randomized Controlled Trial; RCT 論文、システマティックレビュー論文、海外の診療ガイドライン) を行い、ガイドライン作成グループによる討議を行ったうえで、推奨作成を行った。HAE の診断と治療方針についての合意 (コンセンサス) を得るとともに、同意事項に関するエビデンスのグレード分け、エビデンスの強さ、および分類を行った。コンセンサスはエビデンスグレードに基づいて形成されており本文書はガイドラインとしての基準を満たすと考えられる。

HAE は稀な疾患であるため、医師や他の医療従事者に的確な診断と適切な治療法が周知されて

いない。このガイドラインの目標はHAE患者の診断と治療を改善し、すべてのHAE患者が、その所在に関係なく、同様の対応と治療を受けることができるようにすることである。

疾患背景

血管性浮腫は、突発的に起こる皮下組織・真皮深層（皮下の深い組織）に発生する浮腫で、いくつかの原因で起こることが知られている。血管性浮腫はHAE以外にも薬剤性、アレルギー性、物理的な刺激などいくつかの原因で起きるが、原因がわからないことも多く原因不明の場合にはクインケ浮腫とも呼ばれる。血管性浮腫を最初に報告したとされるドイツの医師クインケにちなんでいる⁷⁾。遺伝性で生じる血管性浮腫はHAE(エイチ・エイ・イー)と呼ばれる。遺伝性であれその他の原因であれ血管性浮腫では血管から水分が漏れ出て浮腫が生じる。HAEは稀な疾患であり5万人に1人との報告が多い。厚労省特定難病に指定されている。

原因・病態

名前のとおり遺伝性、つまり遺伝子の異常によって生じる先天的な疾患である。最初にHAEを報告したのは米国の有名な内科医オスラーである。オスラーは今からさかのぼること130年前、5世代にわたって血管性浮腫を呈した1家系を発表している⁸⁾。当時は原因がわからなかったが、1963年になって補体C1-INHの機能低下によることが明らかにされた⁹⁾。C1-INHは、C1インアクチベーター、C1エステラーゼインヒビターとも呼ばれ、補体C1の活性化を抑制する補体制御分子である。一見なんら関係ないように見えるHAEと補体であるが、C1-INHという補体制御分子を介して密接に関連しているのである。近年、C1-INHに異常を認めないHAEが報告されている(HAE with normal C1-INH; HAE_{NCI})。C1-INHの異常を伴うHAE(HAE-C1-INH)よりもさらに稀な病態で複数の遺伝子異常が報告されている。HAE-C1-INHは常染色体優性の遺伝形式をとる。欧米から2006年に凝固XII因子(F12)10)、2018年にアンギオポエチン1(ANGPT1)11)、2018年にプラスミノゲン(PLG)12)、そして2019年にキニノーゲン1(KNG1)13)の4遺伝子の異常が報告されており、それぞれHAE-F12、HAE-ANGPT1、HAE-PLG、HAE-KNG1と呼ばれる。これらも基本的には常染色体優性遺伝形式であるが浸透率が低い。残りの原因不明(Unknown)についてはHAE-UNKとされる。すなわちHAE_{NCI}は少なくともこれら5つの疾患にサブグループ化できることになる。欧米ではHAE_{NCI}の25%程度がHAE-F12と考えられている¹⁴⁾。我々のグループは2018年、アジアでは初めてHAE-PLG患者の2家系を同定した¹⁵⁾。HAE_{NCI}においてはバイオマーカーがないため診断は難しいが、遺伝子解析の結果わが国にもHAE_{NCI}という疾患が存在することが明確になった。HAEをめぐる病態解明の進歩、わが国における治療の進歩の概要は図1を参照いただきたい。

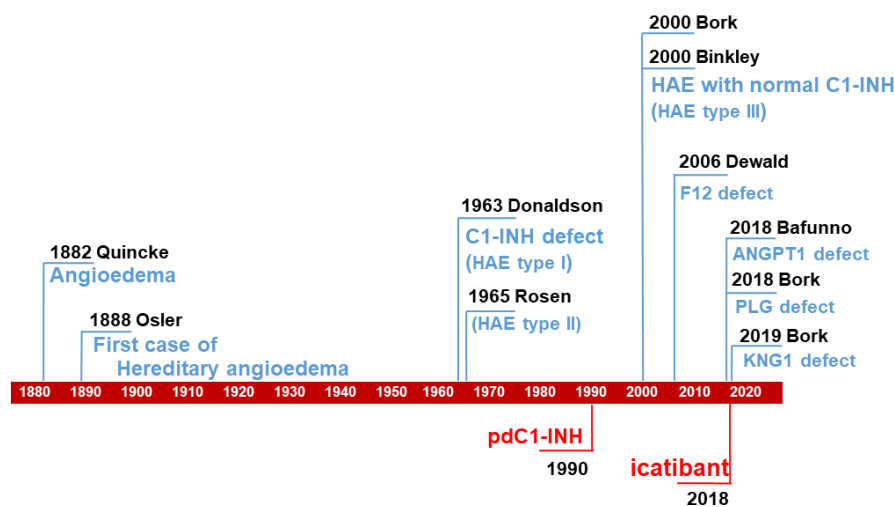


図1. HAE の病態
解明(青字)とわが
国での治療薬登
場(赤字)の歴史

表1. HAE の病型

特徴	HAE 1型/2型 (HAE-C1-INH)	HAE 3型 (HAEEnCI)
発症年齢	10歳代に多い	20歳代以降が多い HAE-F12はやや若い(平均20.3歳)
男女比	やや女性に多い(4:6程度)	多くは女性 とくにHAE-F12では99%女性
頻度	5万人に1人	10万人に1人
浮腫の部位	四肢>顔面	HAE-F12 皮膚(含む顔面)・腹部が多い HAE-ANGPT1 皮膚・腹部が多い HAE-PLG 舌が多い
遺伝形式	常染色体優性	常染色体優性(浸透率低い) HAE-UNKについては不明
原因遺伝子	すべてC1-INH	25%はFactor XIIの異常 ANGPT1異常、KNG1異常は1家系 PLG異常は複数家系で報告
増悪因子	外傷、抜歯、ストレス、感染、妊娠、ACE阻害薬	妊娠、エストロゲン製剤の関与が大きい (とくにHAE-F12)
治療	抗ヒスタミン薬、ステロイドは無効 C1-INH製剤、ブラジキニン受容体阻害薬、カルクレイン阻害薬など	抗ヒスタミン薬、ステロイドは無効 HAE1型、2型の治療薬が有効な場合がある

HAE-C1-INH と HAEEnCI の臨床症状、所見の特徴を表1に示す。この二つの疾患の症状は概ね類似しており発作性の浮腫が顔面や四肢の皮膚、消化管や喉頭に反復する。相違点として HAEEnCI は女性に多く顔面・舌に症状が出現する頻度が比較的高い¹⁶⁾。

HAE の病態を図2に示す。HAE-C1-INH の場合にはC1-INH低下の結果ブラジキニンやC3a、C5aの産生が亢進するが、この中でもブラジキニンが浮腫を惹起する主たるメディエーターであることが証明されている¹⁷⁾。HAEEnCI において浮腫が生じる病態はいまだ不明な点が多いが、臨床症状や増悪因子、有効な治療法など多くの点がHAE-C1-INH と類似することから、HAEEnCI のメディエーターも主にブラジキニンであると推測されている。事実、凝固XII因子を含めて既知の4遺伝子の異常はそれぞれブラジキニンの産生亢進あるいは機能亢進に関連することが示唆されている。HAE-UNK の中にはさらなる未知の遺伝子異常が隠れていると考えられる。

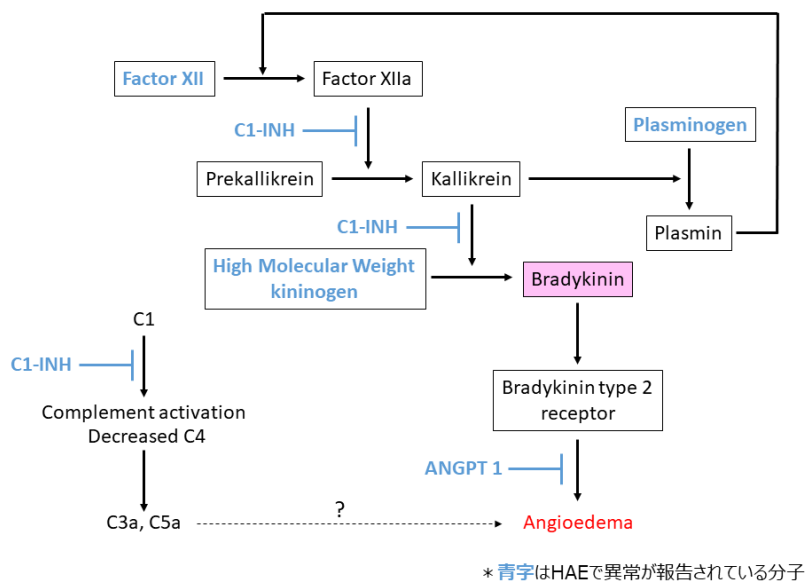


図2. HAE の病態

青字の分子の変異が、最終的に Bradykinin の産生を亢進させると考えられている。High Molecular Weight Kininogen は *KNG1* によってコードされている。

診断

発作性の浮腫が全身に反復して生じる。通常 24 時間で最大となり数日で自然に跡形もなく消える。浮腫がもっともわかりやすいのは皮膚であるが、消化管や喉頭に浮腫が生じれば腹痛や息苦しさが生じ、ひどいときには窒息によって死に至ることがある。こうした症状を本人あるいは家族が有している場合に HAE を疑う。HAE を疑った場合の診断フローチャートを図 3 に示す。

血液中の補体 C4 蛋白質量は HAE1 型/2 型であれば発作時にはほぼ 100% の症例で低下し、発作がない時でも 98% の症例で低下している¹⁸⁾ ためスクリーニング検査として有用である。C1-INH がより原因特異的な検査であり HAE1 型/2 型であれば 50% 以下となる¹⁹⁾。発作のない場合でも 25% 以下となることが多い。

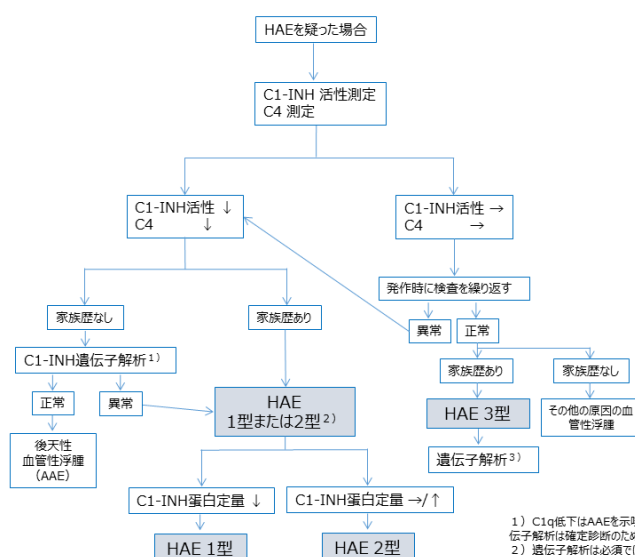


図3. HAE 診断
アルゴリズム

1) C1q低下はAAEを示唆するとされるがHAEでもC1q低下はありうるため遺伝子解析は確定診断のためには必須
2) 遺伝子解析は必須ではない
3) 補因子XII因子、アンギオテンシン1、プラスミノーゲン、キニノーゲン1遺伝子異常を解析する

診断基準

1. 血管性浮腫による症状
2. C1-INH 活性の低下 (<50%)
3. 家族歴 (同一家系内に 1 と 2 を有する者が本人以外にもいる)

*以上の 3 つが揃えば HAE-C1-INH (HAE1 型あるいは 2 型) と診断できる。

*1 と 2 はあるが 3 の家族歴がない場合に HAE-C1-INH の孤発例か後天性血管性浮腫と考えられる。後天性血管性浮腫とは C1-INH 遺伝子は正常であるが、悪性腫瘍、抗 C1-INH 抗体などにより C1-INH が消費されて血管性浮腫を発症する後天的疾患である。血清補体 C1q 蛋白質定量 (保険適用外) が低値であれば後天性血管性浮腫とされるが、HAE-C1-INH の場合でも低値を示すことがあるため鑑別には十分ではない²⁰⁾。確定診断のためには C1-INH 遺伝子 (*SERPING1*) 異常の同定が望ましい。HAE-C1-INH では *SERPING1* のヘテロ変異を認める。

*1 と 3 はあるが 2 の C1-INH 活性が正常の場合には、アレルギー・蕁麻疹が本人になく、かつ抗ヒスタミン薬やステロイドが発作に無効な場合に HAEEnCI (HAE3 型) と診断する。

C1-INH 蛋白質定量は HAE1 型、2 型を区別するために施行する。しかし本検査は保険適用外であること、治療方針は HAE1 型、2 型とも同じであることを考えると、臨床の現場では必ずしも必須の検査とはいえない。

治療

HAE-C1-INH については治療法が確立している。HAEEnCI については病態の解明が遅れており明確な指針はない。

HAE-C1-INH の治療は発作出現時の治療と発作の予防の 2 つに分けられる。

1) 発作出現時の治療

世界的には C1-INH 製剤、ブラジキニン B2 受容体拮抗薬、カリクレイン阻害薬の 3 系統が存在するが、わが国では 2019 年 3 月現在、ヒト血漿由来濃縮 C1-INH 製剤であるベリナート P[®] 静注とブラジキニン B2 受容体拮抗薬 (イカチバント; 商品名フィラジル[®]) に保険適用がある。イカチバントは HAE における浮腫形成の主たるメディエーターであるブラジキニンを競合的に阻害する。

2) 発作の予防

・短期予防

あらかじめ処置や手術がわかっている時の発作予防である。ベリナート P[®] が 1990 年にわが国で承認されて以来、効能・効果は「遺伝性血管性浮腫の急性発作」のみであった。しかしながら侵襲を伴う処置に対する発作予防の必要性が認められ、2017 年 3 月ベリナート P[®] の効能・効果に「侵襲を伴う処置による遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制」が追加された。抜歯などの歯科治療や侵襲を伴う手術前の 6 時間以内に C1-INH 製剤の予防的投与を検

討する。

- ・長期予防

1 か月に 1 回以上あるいは 1 か月に 5 日以上発作がある場合、または喉頭浮腫の既往がある場合には、トラネキサム酸（トランサミン®）、蛋白同化ホルモン（ダナゾール®）の投与が検討される。トラネキサム酸の効果は限定的である²¹⁾。蛋白同化ホルモンは有効であることも稀ではないが、副作用が多く、肝障害、高血糖、多毛、男性化などがある。保険適用がない点にも注意が必要である。欧米ではヒト血漿由来の C1-INH 製剤（シンライズ®）の予防投与（週 2 回、静注）が認められているが、わが国では未承認である。

重症度

HAE の診断が確定した患者については、発作のない症例は中等症、発作のある症例を重症例とする。軽症がない理由は、発作がいつ起こるか予測が困難で、発作が起これば重篤であるためである。発作の起こる場所や重症度は症例によってある程度の傾向はあるものの、軽度の発作を繰り返していた症例が突然重篤な発作を起こすことも知られている²²⁾。

予後

おおむね良好であるが、喉頭浮腫は生命予後にかかわるので適切な治療が必須である。

診断がついていても発作を呈さないこともある。発作を併発した場合には早期診断と早期治療が重要である。

社会保障

原発性免疫不全症候群（指定難病 65）の一つに HAE が含まれており、指定難病として申請が可能である。

本疾患の関連資料・リンク

コンサルト先として一般社団法人日本補体学会（<http://square.umin.ac.jp/compl/>）が存在する。

代表的な海外の HAE ガイドラインとして WAO/EAACI (World Allergy Organization/European Academy of Allergy and Clinical Immunology) が作成したものがあるが、HAE-C1-INH のみ扱っており、HAEnCI (HAE3 型) については記載がない²³⁾。

参考文献)

- 1) Horiuchi T, Ohi H, Ohsawa I, et al. Guideline for hereditary angioedema (HAE) 2010 by the Japanese Association for Complement Research. *Allergol. Int.* 61: 559-562 (2012) <http://square.umin.ac.jp/compl/common/images/disease-information/hae/HAEGuideline2010.pdf>
- 2) 堀内孝彦、大澤勲、岡田秀親、他. 遺伝性血管性浮腫 (HAE) ガイドライン改訂 2014 年版. 補体 51 : 24-30 (2014) <http://square.umin.ac.jp/compl/HAEGuideline2014.html>
- 3) Bork K, Barnstedt SE, Koch P, Traupe H. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet.* 356: 213-217 (2000)
- 4) Binkley KE, DAVIS A 3rd. Clinical, biochemical, and genetic characterization of a novel estrogen-dependent inherited form of angioedema. *J. Allergy Clin. Immunol.* 106: 546-550 (2000)
- 5) Horiuchi T. Hereditary angioedema from 1888 to 2018 -progress and problems. *Intern Med.* 57: 3065-3066 (2018)
- 6) Minds 診療ガイドライン作成マニュアル https://minds.jcqhc.or.jp/s/developer_manual
- 7) Quincke HI. Über akutes umschriebenes Hautödem. *Monatsh. Prakt. Dermatol.* 1: 129-131 (1882)
- 8) Osler W. Hereditary angio-neurotic oedema. *Am. J. Med. Sci.* 95: 362-367 (1888)
- 9) Donaldson VH, Evans RR. A biochemical abnormality in hereditary angioneurotic edema. Absence of serum inhibitor of C1-esterase. *Am. J. Med.* 35: 37-44 (1963)
- 10) 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)
- 11) Bafunno V, Firinu D, D'Apolito M, et al. Mutation of the angiopoietin-1 gene (ANGPT1) associates with a new type of hereditary angioedema. *J. Allergy Clin. Immunol.* 141: 1009-1017 (2018)
- 12) Bork K, Wulff K, Steinmüller-Magin L, et al. Hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene. *Allergy.* 73: 442-450 (2018)
- 13) Bork K, Wulff K, Rossmann H, et al. Hereditary angioedema cosegregating with a novel kininogen 1 gene mutation changing the N-terminal cleavage site of bradykinin. *Allergy.* 74: 2479-2481 (2019)
- 14) Zuraw BL. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: four types and counting. *J. Allergy Clin. Immunol.* 141: 884-885 (2018)
- 15) Yakushiji H, Hashimura C, Fukuoka K, et al. A missense mutation of the plasminogen gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor in Japan. *Allergy.* 73: 2244- 2247

(2018)

16) Zuraw BL, Bork K, Binkley KE, et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor function: consensus of an international expert panel. *Allergy Asthma Proc.* 33: S145-156

(2012)

17) Zuraw BL. The pathophysiology of hereditary angioedema. *World Allergy Organ J.* 3: S25-28 (2010)

18) Bowen T, Cicardi M, Farkas H, et al. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 6: 24 (2010)

19) 堀内孝彦. 遺伝性血管性浮腫 (HAE). In: 日本免疫不全症研究会編. ” 原発性免疫不全症候群診療の手引き” . 東京、診断と治療社、130-135 (2017)

20) Yamamoto T, Horiuchi T, Miyahara H, et al. Hereditary angioedema in Japan: Genetic analysis of 13 unrelated cases. *Am. J. Med. Sci.* 343: 210-214 (2012)

21) Horiuchi T, Hide M, Yamashita K, Ohsawa I. The use of tranexamic acid for on-demand and prophylactic treatment of hereditary angioedema- a systematic review. *J. Cutan. Immunol. Allergy.* 1: 126-138 (2018)

22) Bork K, Hardt J, Witzke G. Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. *J. Allergy Clin. Immunol.* 130: 692-697 (2012)

23) Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, et al. The international WAO/EACCI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update. *Allergy.* 73: 1575-1596 (2018)

推奨

CQ1

CQ1	遺伝性血管性浮腫患者の発作時の治療は必要か？
推奨文	1 型、2 型、3 型において、発作は部位によらず可能な限り早期に治療することを推奨する。特に上気道に生じている発作は、挿管または気道への外科的介入を早期に検討しつつ、迅速に対応する。
エビデンスの強さ	D（とても弱い）
推奨の強さ	強い；実施することを推奨する。

コメント	顔面、上気道の発作は窒息に至る可能性がある。腹部の発作は疼痛を伴い患者を衰弱させる。手足などの末梢性の発作は機能障害をきたす。 これらの HAE 発作がもたらすすべての影響は、治療により最小化することができる。HAE 発作の臨床経過は予測不能であり、喉頭浮腫による死亡の可能性もあるため、細心の注意を払うことが重要である。 ヒト血漿由来 C1-INH 製剤（商品名：ベリナート P など）、カリクレイン阻害剤（一般名：エカランタイド）またはブラジキニン B2 受容体アンタゴニスト（一般名：イカチバント）による早期治療は、発作の重症度を問わず症状消失までの時間を短縮し、総発作期間も短縮する。
------	---

CQ1-1	遺伝性血管性浮腫患者(1 型、2 型)の発作時の治療は何を使用すべきか？
推奨文	発作に対しては 2019 年 12 月現在、1 種類の C1-INH 製剤（商品名：ベリナート P [CSL Behring 社]）もしくはブラジキニン B2 受容体アンタゴニスト（一般名：イカチバント，商品名：フィラジル[武田薬品工業株式会社]）での治療が推奨される。
エビデンスの強さ	A（とても強い）
推奨の強さ	強い； 実施することを提案する。

コメント	HAE1 型、2 型の発作時治療には、日本において、現在 2 種類の製剤が使用可能で
------	--

	ある C1-INH 製剤 ベリナート P®：ヒト血漿由来濃縮 C1-INH 製剤である。平均血漿半減期は 30 時間より長い。わが国では 1990 年から発売されている。安全性および忍容性は良好であり、ウイルス感染やプリオン病などの重篤な有害事象は 1 例も報告されていない。C1-INH 濃縮物を用いた前処置による予防について、利点があるにもかかわらず、有効性についての証拠は乏しい。症例報告およびシリーズでは、予防を行ったにもかかわらず、比較的小さな処置の後でさえも腫脹が起こる可能性があることを示唆している。しかし、いくつかの報告では、前処置による予防を行った成人と小児の両方における腫脹の発生率低下が報告されており、奏効は用量に相関するようである。通常の発作では 1000 単位 (2 バイアル) または 20 単位/ kg の用量のベリナート P®を使用する。 ブラジキニン B2 受容体アンタゴニスト イカチバント：ブラジキニンは、ブラジキニン B2 受容体に結合してこれを刺激することにより血管拡張および毛細血管透過性を亢進させる。イカチバントは 10 アミノ酸合成ペプチドであり、ブラジキニンがブラジキニン B2 受容体に結合することを特異的選択的に競合阻害する。イカチバントは、大人 (18 歳以上) におけるあらゆるタイプの HAE 発作への投与が可能であり、発作時の自己注射が認められている。皮下注射製剤であり、1～2 時間の血漿半減期を有する。一過性の局所注射部位反応 (紅斑、喘息、掻痒、および灼熱感) が起こるが、イカチバントの安全性および忍容性は良好である。アレルギー反応は報告されていない。成人には通常プレフィルド・シリンジ 1 本 (イカチバント 30 mg/3mL) を皮下注射する。 【我が国における留意点】 ・2019 年 12 月現在、ベリナート P®の投与方法は点滴静脈注射のみである ・日本では 2018 年 11 月にフィラジル® (一般名:イカチバント) が発売され、自己注射が可能となった。
【引用文献】	Bork K, Hardt J, Schicketanz KH, Ressel N. Clinical studies of sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema due to C1 esterase inhibitor deficiency. <i>Arch. Intern. Med.</i> 163:1229-1235 (2003) Craig TJ, Levy RJ, Wasserman RL, et al. Efficacy of human C1 esterase

	inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks. <i>J Allergy Clin Immunol.</i> 124: 801-808 (2009) 秀 道広他. 遺伝性血管性浮腫の急性発作を生じた日本人患者を対象としたイカチバントの有効性, 薬物動態および安全性評価のための第 III 相非盲検試験. <i>アレルギー</i>. 67 : 139-147 (2018) Aberer W, Maurer M, Reshef A, et al. Open-label, multicenter study of self-administered icatibant for attacks of hereditary angioedema. <i>Allergy</i> 69: 305-314 (2014)
--	--

CQ1-2	遺伝性血管性浮腫患者 (3 型) の発作時の治療は何を使用すべきか？
推奨文	基本的に対症療法ではあるが、個々の症例に応じて C1-INH 製剤もしくはブラジキニン受容体アンタゴニストを使用してもよい
エビデンスの強さ	D (とても弱い)
推奨の強さ	弱い；実施することを推奨する。

コメント	C1-INH 製剤 HAE3 型の患者では C1-INH の欠損はないが、C1-INH 製剤による治療は多くの場合有効であるようである。ただし HAE1 型、2 型患者に対する高い有効性に比べて効果は様々である。 カリクレイン阻害剤 ブラジキニン B2 受容体アンタゴニスト 海外では、カリクレイン阻害剤（一般名：エカランタイド）、ブラジキニン B2 受容体アンタゴニスト（一般名：イカチバント）については有効であったとする報告もある。 抗線溶剤（例：トラネキサム酸） HAE3 型の発作に対するオンデマンド治療としての使用は勧めない。
【引用文献】	Bork K, Wulff K, Witzke G, Hardt J. Treatment for hereditary angioedema with normal C1-INH and specific mutations in the F12 gene (HAE-FXII). <i>Allergy</i> 72: 320-324 (2016)

	Bouillet L, Boccon-Gibod I, Launay D, et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor in a French cohort: clinical characteristics and response to treatment with icatibant. <i>Immun. Inflamm. Dis.</i> 5: 29-36 (2017)
--	--

CQ2

CQ2	遺伝性血管性浮腫患者の短期予防的治療は？
推奨文	侵襲的処置前の短期予防と普段の非発作時の長期予防に分ける。 【短期予防について：短期補充】 発作を誘発する可能性のある侵襲的処置の前に、短期的な予防を行うことを推奨する。
エビデンスの強さ	C（弱い）
推奨の強さ	強い；実施することを提案する。

コメント	【短期予防に関して】 外科手術による侵襲、歯科手術、および上部消化管に対する機械的刺激（例えば、気管内挿管、気管支鏡検査、または食道・胃・十二指腸内視鏡検査）などでは、処置部位の付近で腫れが生じることがある。これらの処置に伴う腫脹は、通常 48 時間以内に起こる。日本では 2017 年 3 月にベリナート P®の予防的投与が承認されている。
------	--

CQ2-1	1 型、2 型における侵襲的処置時の予防治療（短期予防）は？
推奨文	C1-INH 製剤による前処置による予防は、上部の気道・消化管への機械的刺激に関連するすべての内科的、外科的、および歯科処置に対して推奨される。 発作に対しては 2019 年 12 月現在、C1-INH 製剤（ベリナート P®[CSL Behring 社]）での治療が推奨される。
エビデンスの強さ	A（とても強い）
推奨の強さ	強い；実施することを提案する。

コメント	外科手術による外傷、歯科手術、および上部消化管に対する機械的刺激（例えば、
------	---------------------------------------

	気管内挿管、気管支鏡検査、または食道・胃・十二指腸内視鏡検査) などでは、処置部位の付近で腫れが生じることがある。これらの処置に伴う腫脹は、通常 48 時間以内に起こる。歯の抜去後、処置前による予防を受けていない患者の 3 分の 1 以上が局所的な血管浮腫を発症し、その 50% が 10 時間以内に発生し、75% が 24 時間以内に発症する。前処置による予防は、上述の処置後の血管性浮腫のリスクを低減する。前処置による予防的を行ってもなお、突発的な発作が起こる可能性があるため、患者を続けて経過観察すべきであり、オンデマンド治療が可能な状態である必要がある。 C1-INH 製剤 侵襲を伴う処置に対する C1-INH 製剤を用いた発作予防について、有効性についての証拠は認められる。症例報告では、予防を行ったにもかかわらず、比較的小さな処置の後でさえも腫脹が起こる可能性があることを示唆している。しかし、いくつかの報告では、前処置による予防を行った成人と小児の両方における腫脹の発生率低下が報告されており、奏効は用量に相関するようである。従って、C1-INH 製剤による予防は、上部の気道・消化管への機械的刺激に関連するすべての内科的、外科的、および歯科的処置に対して推奨される。C1-INH 製剤は、処置の開始にできるだけ近い時間に発作予防のために使用すべきである。侵襲を伴う処置前の 6 時間以内に 1000～1500 単位を投与する。 カリクレイン阻害剤 ブラジキニン B2 受容体アンタゴニスト 有効とする報告はない。 抗線溶剤（例：トラネキサム酸） トラネキサム酸は、侵襲後の発作の予防に用いられてきた。効果があるとする報告もあるが、エビデンスは乏しい。
【引用文献】	Bork K, Hardt J, Staubach-Renz P, Witzke G. Risk of laryngeal edema and facial swellings after tooth extraction in patients with hereditary angioedema with and without prophylaxis with C1 inhibitor concentrate: a retrospective study. <i>Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.</i> 112: 58-64 (2011) Farkas H, et al. Short-term prophylaxis in hereditary angioedema due to deficiency of the C1-inhibitor – a long-term survey. <i>Allergy</i> 67: 1586–1593

	(2012) Horiuchi T, Hide M, Yamashita K, Ohsawa I. The use of tranexamic acid for on-demand and prophylactic treatment of hereditary angioedema – a systematic review. <i>J. Cutan. Immunol. Allergy</i>. 1: 126-138 (2018)
--	--

CQ2-2	3 型における侵襲的処置時の予防治療（短期予防）は？
推奨文	現時点で強く推奨できる治療はなく、個々の症例に対し侵襲的処置時には C1-INH 製剤（ベリナート P [®] [CSL Behring 社]）での治療をしてもよい。
エビデンスの強さ	D（とても弱い）
推奨の強さ	弱い；実施することを提案する。

コメント	HAE1 型、2 型では、医療や外科手術中に発作を予防するために用いられているような短期予防が、HAE3 型では、体系的に分析されていない。HAE1 型、2 型と同様に、HAE3 型の発作は歯科処置を含めた機械的外傷によって引き起こされる可能性がある。 しかし、HAE3 型における医療処置によって引き起こされる発作の誘発頻度に関するデータはなく、C1-INH 製剤の前処理が効果的かどうか、またはその手順によって発作が誘発されなかったかどうかは、推測にとどまる。今のところ、HAE3 型患者にどの短期予防が推奨されるべきかは不明である。
【引用文献】	Pinero-Saavedra M, et al. Hereditary angioedema with F12 mutation: Clinical features and enzyme polymorphisms in 9 southwestern Spanish families. <i>Ann. Allergy Asthma Immunol.</i> 117: 520–526 (2016) Yu SK, Callum J, Alam A. C1-esterase inhibitor for short-term prophylaxis in a patient with hereditary angioedema with normal C1 inhibitor function. <i>J. Clin. Anesth.</i> 35: 488–491 (2016)

CQ3

CQ3	遺伝性血管性浮腫患者の長期予防的治療は？
推奨文	侵襲的処置前の短期予防と普段の非発作時の長期予防に分ける。

	【長期予防について：定期補充】 病気の負担と患者の好みを考慮しながら、受診ごとに長期予防の評価を受け、かつ、疾患活動性の悪化に関連する事象に直面している患者（1 カ月に 1 回以上、1 カ月に 5 日以上発作期間、喉頭浮腫の既往歴がある場合など）には、主治医の裁量により長期的な予防を考慮することを推奨する。
エビデンスの強さ	C（弱い）
推奨の強さ	強い；実施することを提案する。

コメント	【長期予防に関して】 疾患の活動性、発作の頻度、患者の生活の質、医療資源の利用可能性、および適切な管理ができないことなどを考慮して、上記のように頻度が多い場合や喉頭浮腫の既往がある HAE 患者すべてにおいて長期予防は考慮されるべきである。これらの判断要因はすべて時間とともに変化する可能性があるため、すべての患者は、少なくとも 1 年に 1 回、受診ごとに長期予防についての評価を受けるべきである。 長期予防を受けている患者は、治療の有効性および安全性について定期的に評価されなければならない、投与量および/または治療間隔は臨床的な効果によって検討されるべきである。
------	---

CQ3-1	1 型、2 型における非発作時の予防治療（長期予防）は？
推奨文	長期予防については患者の重症度（発作頻度など）に合わせて個別になされるべきである。 C1-INH 製剤（ベリナート P[®] [CSL Behring 社]）での治療が推奨されるが日本では長期予防については未承認である。 抗線溶剤やアンドロゲン製剤（一般名：ダナゾールなど）も考慮されるが、前者は副作用は少ないが効果が弱く、後者は副作用が多くまた未承認である。
エビデンスの強さ	D（とても弱い）
推奨の強さ	弱い：実施することを提案する。

コメント	C1-INH 製剤 HAE 発作の長期的予防に対して望ましい予防法であり、半減期に基づいて、週に 2 回投与されるべきであるとされる。 最近の研究によれば、C1-INH 製剤を体重 1kg 当り 40 もしくは 60 単位を、週に 2 回皮下注射することで、極めて良好にかつ用量依存的に HAE 発作を予防できるという報告がある。皮下投与は、静脈内投与による予防に比べ、簡便であり、C1-INH の血漿濃度をより定常的に保てる。定期的にまたは繰り返しヒト血漿由来の製剤の投与を受ける患者には、一般的に A 型肝炎と B 型肝炎のワクチンを適切に接種することが勘案されるべきである。日常的な C1-INH 製剤による予防は安全かつ効果的であることが示されており、HAE 発作が起こる度に急性期治療を行う場合に比べて患者の QOL を改善する。 カリクレイン阻害剤 ブラジキニン B2 受容体アンタゴニスト 有効とする報告はない。 アンドロゲン製剤 米国では 2008 年に C1-INH 製剤（商品名：シンライズ）が長期予防薬として承認されるまで長い間アンドロゲン製剤が唯一の HAE 治療薬であった。小規模の RCT をふくめ多くの前向き非盲検研究、後ろ向き研究があるが、多くの場合有効性が高いことが報告されている。しかしながら、体重増加、生理不順、頭痛、男性化、肝障害などの副作用が患者の QOL を障害するため使用する際には細心の注意が必要である。わが国では未承認である。 抗線溶剤（例：トラネキサム酸） 基本的に抗線溶剤は、長期間の予防投与には推奨されない。有効性に関するデータはほとんどないが、一部の患者では有効であるかもしれない。それらは主に、C1-INH 製剤が利用できず、アンドロゲンが禁忌である場合に使用される。使用されるトラネキサム酸の用量は、1 日 30～50mg/kg（最大 1 日 6g）の範囲である。投与量の用量範囲についての研究や他の予防薬との比較は行われていない。
【引用文献】	Bowen T, Cicardi M, Farkas H, et al. 2010 Internatinal consensus algorithm for the diagnosis, therapy, and management of hereditary angioedema. <i>Allergy Athma Clin. Immunol.</i> 6: 24 (2010) Riedl MA. Critical appraisal of androgen use in hereditary angioedema: a

	systematic review. <i>Ann Allergy Asthma Immunol.</i> 114: 281-288 (2015) Horiuchi T, Hide M, Yamashita K, Ohsawa I. The use of tranexamic acid for on-demand and prophylactic treatment of hereditary angioedema – a systematic review. <i>J. Cutan. Immunol. Allergy</i> 1: 126-138 (2018)
--	--

CQ3-2	3 型における非発作時の予防治療（長期予防）は？
推奨文	長期予防については患者の重症度（発作頻度など）に合わせて個別になされるべきである。 トラネキサム酸は使われる場合がある。
エビデンスの強さ	D（とても弱い）
推奨の強さ	弱い：実施することを提案する。

コメント	C1-INH 製剤 一部の報告では HAE3 型のうち凝固 XII 因子異常を有する患者での長期予防に有効であるとされている。しかしわが国では HAE1 型、2 型での長期予防投与に対しても認められていないため現時点では非現実的である。 カリクレイン阻害剤 ブラジキニン受容体アンタゴニスト 有効とする報告はない 抗線溶剤（例：トラネキサム酸⁺） HAE3 型患者におけるトラネキサム酸の治療効果は、この治療の信頼性が低い HAE1 型、2 型患者よりも優れているようである。HAE3 型患者の患者に対して、1 日に 1.5～4g のトラネキサム酸が有効であったとする報告が複数ある。例えば、Vitrat-Hincky らは、HAE3 型患者 26 人のフランスのコホートにおける発作頻度または重症度の 50%以上の低下を報告している。Bork らは、HAE-F12 と診断された 4 人の女性患者において、平均 98.3%の発作頻度の減少を示した。Deroux らは、トラネキサム酸での長期予防を試みた HAE-F12 患者 10 人では、予防的治療を開始する前の発作の数と比較して、発作の頻度が 64%減少していることを報告し、Firinu らは 6 名の患者における発作数の 50%の減少を示した。Horiuchi らのグループは、日本人 HAE-PLG についてトラネキサム酸の著効
------	--

	例を報告している。 しかし他の研究者らは、患者集団の一部においてトラネキサム酸による長期予防の失敗を報告している。 アンドロゲン製剤 HAE3 型に対する有効性については不明である。
【引用文献】	Vitrat-Hincky V, Gompel A, Dumestre-Perard C, et al. Type III hereditary angio-oedema: Clinical and biological features in a French cohort. <i>Allergy</i>. 65: 1331-1336 (2010) Deroux A, Boccon-Gibod I, Fain O, et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor and factor XII mutation: a series of 57 patients from the French National Center of Reference for Angioedema. <i>Clin. Exp. Immunol.</i> 185: 332-337 (2016) Firinu D, Bafunno V, Vecchione G, et al. Characterization of patients with angioedema without wheals: the importance of F12 gene screening. <i>Clin. Immunol.</i> 157: 239-248 (2015) Bork K, Wulff K, Witzke G, et al. Treatment for hereditary angioedema with normal C1-INH and specific mutations in the F12 gene (HAE-FXII). <i>Allergy</i>. 72: 320-324 (2016) Yakushiji H, Hashimura C, Fukuoka K, et al. A missense mutation of the plasminogen gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor in Japan. <i>Allergy</i>. 73: 2244-2247 (2018)