

我が国の HAE with normal C1-INH (HAE3 型) の特徴

日浦 惇貴

九州大学病院別府病院内科

Clinical and genetic features of hereditary angioedema with normal C1-INH in Japan.

Junki Hiura

Internal Medicine, Kyushu University Beppu Hospital

[抄録]

遺伝性血管性浮腫(HAE)は稀な遺伝性疾患で時に致死性である。C1-INH に異常のある 1/2 型と異常を認めない 3 型に分類されるが、3 型はさらに稀な疾患である。3 型の遺伝的背景は海外とは異なり、臨床的・遺伝的特徴は不明である。全国疫学調査によって HAE の患者数、臨床的特徴を明らかにするとともに、HAE3 型患者 35 家系 35 人の全エクソーム解析を行った。HAE3 型患者では有意に女性が多く($p=0.021$)、父親の家族歴が少なく($p=0.002$)、母親の家族歴が多く($p=0.027$)、顔面浮腫が多く($p=0.023$)、下肢浮腫が少なかった($p<0.001$)。全エクソーム解析では、これまでに報告されていた HAE3 型の遺伝子異常は認めなかった。プラスミノーゲン、アンジオポエチン 1、ミオフェリンの既報と異なる稀なバリエントの他、病態に関与する可能性のある、Tie-2、カリクレイン、ネプリライシンなどに稀なバリエントを認めた。HAE3 型の日本における遺伝的背景は海外と大きく異なるが、臨床的特徴は共通点がみられた。

[Abstract]

Hereditary angioedema (HAE) is a disabling and potentially fatal condition. HAE can be classified into two types: type 1/2 with C1-INH deficiency (HAE-C1-INH), and type 3 with normal C1-INH (HAE-nC1-INH). HAE-nC1-INH is the rarer type. The genetic background of HAE-nC1-INH in Japan differs from that in other countries, and its clinical and genetic features are unknown. We conducted a nationwide questionnaire survey in 2019 to clarify the incidence and clinical characteristics of HAE in Japan, and performed whole exome sequencing of 35 families with HAE-nC1-INH. HAE-nC1-INH patients included significantly more females ($p=0.021$), had a less paternal family history ($p=0.002$), a greater maternal family history ($p=0.027$), more facial edema ($p=0.023$), and less lower extremity edema ($p<0.001$). Whole exome sequencing showed no previously-reported variant. The genetic background of HAE-nC1-INH in Japan differs significantly from that in other countries, although the clinical features are somewhat similar.

[キーワード] 遺伝性血管性浮腫 3 型、HAE-nC1-INH

[はじめに]

遺伝性血管性浮腫(hereditary angioedema;HAE)は稀な常染色体顕性遺伝疾患で、発作性の皮下浮腫、消化管浮腫を繰り返し、気道浮腫は時に致死的である¹⁾。その頻度は、人種を問わず5万人に1人程度と考えられており、我が国には約2500人の患者がいると推計できるが、治療を受けていることが把握されているのは400人程度である²⁾。HAEはC1-INH(SERPING1遺伝子)に異常のある1/2型とC1-INH正常の3型に分類され、3型は1/2型より更に稀である³⁾。

HAE3型患者について、欧米では約25%に凝固Ⅻ因子(F12)の遺伝子異常がみられ³⁾、その他アンジオポエチン1(ANGPT1)⁴⁾、プラスミノゲン(PLG)⁵⁾⁶⁾、キニノーゲン1(KNG1)⁷⁾、ミオフェリン(MYOF)⁸⁾、ヘパラン硫酸-グルコサミン3-スルホトランスフェラーゼ6(HS3ST6)⁹⁾の遺伝子異常が原因となると報告されている。日本では、F12遺伝子異常の報告はなく、PLG遺伝子異常が3家系¹⁰⁾¹¹⁾報告されているのみである。

実臨床におけるHAEの患者数、臨床像を明らかにするために、日本補体学会、日本免疫不全・自己炎症学会、厚生省原発性免疫不全症候群研究班は共同で全国疫学調査を行った。

また、我々は日本におけるHAE3型の遺伝子異常を調べるため、HAE3型患者の全エクソーム解析を行った。

[方法]

<全国疫学調査>

HAEについての全国疫学第一次調査票を作成し発送する。調査対象診療科は小児科、内科、皮膚科とし、2016年1月1日から2018年12月31日に当該機関を受診したHAEの患者の有無、人数(確診例、疑診例)を調査した。全病院を対象とし、層化無作為抽出した。①大学病院②500床以上の一般病院③400-499床の一般病院④300-399床の一般病院⑤

200-299床の一般病院⑥100-199床の一般病院⑦99床以下の一般病院をそれぞれ100%、100%、80%、40%、20%、10%、5%抽出し、抽出率は全体の20%とした。

第一次調査で該当患者ありと回答した施設に第二次調査票を発送した。第二次調査票では、HAE患者の病型、臨床症状(皮下浮腫、腹部症状、ICU治療歴、喉頭浮腫歴)、治療内容、家族歴、検査値(C1-INH活性、C1-INH定量、C3、C4、CH50)を調査した。

<全エクソーム解析>

HAE3型の診断基準を満たす35家系35患者について全エクソーム解析(whole exome sequencing:WES)を行った。解析はかずさDNA研究所へ依頼した。ExAC、gnomAD、ToMMoの各データベースを用い、HAE3型の疾患頻度に矛盾のない頻度のバリエーションを検索した。GATK4、UG、VarDictの3種類のクオリティフィルターによって有意なバリエーションを検出した。Scale-Invariant Feature Transform、Protein Variation Effect Analyzerを用いて変異のin silico解析フィルタリングを行った。

[結果]

<全国疫学調査>

第一次調査は4515通の調査票を送付し、返信数は2227通(49.3%)だった。HAE患者184例が報告された。第二次調査を110施設に依頼し、HAE140例について回答を得た。1/2型が107例、3型が19例、病型不明が14例であった。全HAE患者の94%に皮下浮腫、76%に消化器症状を認めた。各病型では男女比はHAE1/2型で女性が65%、HAE3型で94%($p=0.021$)と有意に3型で女性が多かった。またHAE3型では有意に父の家族歴が少なく(31.0% vs. 94.7%, $p=0.002$)、母の家族歴が多かった(35.7% vs. 63.2%, $p=0.027$)。皮下浮腫、消化器症状、喉頭浮腫に有意差はなかった。皮下浮腫の部位別では顔面浮腫がHAE1/2型で40.2%、HAE3型で

表1 HAE1/2型と3型の臨床的特徴			Fisher's exact test	
		HAE1/2型	HAE3型	p
男女比	女性	65.4%(70/107)	93.8%(15/16)	0.021
家族歴	全家族歴	79.8%(67/84)	94.7%(18/19)	0.181
	父	31.0%(26/84)	0%(0/19)	0.002
	母	35.7%(30/84)	63.2%(12/19)	0.027
	兄弟	34.5%(29/84)	36.8%(7/19)	0.523
	子供	32.1%(27/84)	26.3%(5/19)	0.421
	その他	13.1%(11/84)	36.8%(7/19)	0.022
皮下浮腫	全皮下浮腫	92.5%(99/107)	100%(18/18)	0.6
部位	顔面	40.2%(43/107)	55.6%(10/18)	0.023
	頰部	3.74%(4/107)	5.56%(1/18)	0.547
	口唇	12.9%(17/107)	33.3%(6/18)	0.08
	手	32.7%(35/107)	22.2%(4/18)	0.276
	腕	32.7%(35/107)	11.1%(2/18)	0.051
	下肢	57.0%(61/107)	5.56%(1/18)	<0.001
	胴	10.3%(11/107)	0%(0/18)	0.167
	殿部	4.67%(5/107)	0%(0/18)	0.453
	性器	4.67%(5/107)	0%(0/18)	0.453
消化器症状	全消化器症状	72.4%(76/105)	83.3%(15/18)	0.252
	腹痛	72.4%(76/105)	77.8%(14/18)	0.438
	嘔気	34.3%(36/105)	22.2%(4/18)	0.234
	嘔吐	21.9%(23/105)	27.8%(5/18)	0.389
	下痢	17.1%(18/105)	33.3%(6/18)	0.104
発作時治療	ICU治療	5.21%(5/96)	5.56%(1/18)	0.671
	気道確保	6.25%(6/96)	5.56%(1/18)	0.674
	C1-INH補充	32.4%(34/105)	55.6%(10/18)	0.054
	トラネキサム酸	25.0%(24/96)	11.1%(2/18)	0.163
	イカチバント	36.4%(36/99)	38.9%(7/18)	0.518
長期予防	トラネキサム酸	40.2%(41/102)	52.9%(9/17)	0.503
	ダナゾール	6.25%(6/96)	0%(0/18)	0.348
検査値	C1-INH活性低下	100%(107/107)	0%(0/18)	<0.001
	C1-INH定量低下	90.5%(38/42)	0%(0/18)	<0.001
	C3低下	1.96%(2/102)	0%(0/18)	0.721
	C4低下	99.1%(105/106)	0%(0/18)	<0.001
	CH50低下	56.2%(41/73)	0%(0/15)	<0.001

55.6%(p=0.023)と有意に HAE3 型で多く、下肢浮腫が HAE1/2 型で 61%、HAE3 型で 6% (p<0.001) と有意に HAE3 型に少なかった。ICU 入室を必要とする重症患者は病型間で有意差はなかった。発作時の治療は C1-INH 補充、イカチバント、トラネキサム酸が用いられており、病型間に有意差はなかった。長期予防薬はトラネキサム酸とダナゾールが用いられていた。有意差はなかったが、HAE3 型患者でダナゾール使用の報告はなかった。HAE1/2 型では 100%で C1-INH 活性低下を認め、HAE3 型では認めなかった。また、HAE1/2 型の 99%に C4 低下を認め、3 型では認めなかった。(表 1)

<全エクソーム解析>

HAE3 型患者、35 家系 35 患者の WESを行った。

表2 HAE3型の遺伝子異常

既報の原因遺伝子 ¹²⁾	変異
F12	T328K T328R c.971_1018 + 24del72 c.892_909dup
PLG	K330E
ANGPT1	A119S A8V? Q370H?
KNG1	M379K
MYOF	R217S
HS3ST6	T144S

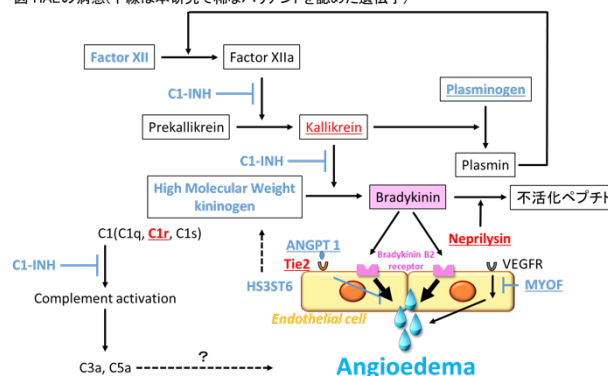
これまでに報告¹²⁾されている HAE3 型の遺伝子異常は認めなかった。PLG、MYOF、ANGPT1、Tie-2、カリクレイン、ネプリライシンなど病態に関与する可能性のある遺伝子の稀なバリエーションを認めた。

[考察]

HAE3 型は女性に多く、より浸透率が低く稀であるとされる。HAE1/2 型では四肢の浮腫が顔面浮腫より多く、HAE3 型では F12 遺伝子異常で顔面浮腫や腹部症状が、PLG 遺伝子異常で舌浮腫が多いなど背景となる遺伝子異常によって臨床症状が異なると報告されている一方で、日本では海外で最も多い F12 遺伝子異常の報告はなく、HAE3 型の遺伝的背景は諸外国と異なっている³⁾。

橋村ら¹³⁾は日本人の HAE1/2 型、3 型の臨床的特徴を比較し、HAE3 型はより女性に多く、若年時に診断され、顔面・喉頭浮腫が多いと報告している。本調査では、橋村らと同様に HAE3 型は有意に女性に多く、顔面浮腫が多かった一方で、喉頭浮腫については有意差がなかった。また、四肢（特に下肢）浮腫が HAE3 型で有意に少なかったが、橋村らの報告では有意差を認めなかった。

図 HAEの病態(下線は本研究で稀なバリエントを認めた遺伝子)



診断基準³⁾通り、HAE1/2型では全例でC1-INH活性低下を認めた。HAE1/2型では98%でC4低値を認めるとされ¹⁴⁾、本調査でも同様に99%でC4低値を認めた。HAE3型でC4低値となる例は少ないとされており¹⁵⁾、本調査では0%だった。

HAEの治療は発作時の治療と長期予防治療の2つに分けられる。調査時点で発作時の治療として日本で保険適用があるのはC1-INH製剤とブラジキニンB2受容体拮抗薬のイカチバントで、HAE1/2型、3型のいずれの発作時の治療としても用いられていた。HAE3型でもC1-INH補充¹⁶⁾、イカチバント¹⁷⁾は有効例が報告されており、実臨床における効果を元を選択されていると考えられた。2022年11月現在、長期予防薬としてC1-INH製剤皮下注、ベロトラルスタット、ラナデルマブに保険適用があるが、調査時点ではHAEの長期予防薬として認められたものはなく、トラネキサム酸、ダナゾールが使用されていた。HAEに対するトラネキサム酸予防効果は限定的とされており¹⁸⁾、新規薬剤による治療の発展が期待される。HAE3型に対する長期予防効果についても今後の検証が必要である。

35症例のWESではこれまでに報告されていたC1-INH、F12、PLG、KNG、ANGPT1、MYOF、HS3ST6のバリエントを認めなかった。今回のWESでは病態(図)に関与すると考えられるANGPT1、PLG、MYOFの他、Tie-2やネプリライシン、カリクレインなどの既報と異なる稀なバリエントを認めた。今後、変異の機能的意義についてさらに解析を

すすめていく。

[結論]

日本におけるHAE3型の遺伝的背景は海外と大きく異なり、臨床像については男女比や顔面浮腫が多く四肢浮腫が少ないなど共通点がみられた。

[謝辞]

全国疫学調査に御協力いただきました全国の先生方に感謝申し上げます。

また第58回日本補体学会学術集会(集会長 大谷克城 酪農学園大学教授)におきまして、奨励賞を賜りましたことを心より御礼申し上げます。

[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) Busse PJ, Christiansen SC. Hereditary Angioedema. *N Engl J Med*. 2020;382(12):1136-1148.
- 2) 堀内孝彦. 遺伝性血管性浮腫(HAE). In: 日本免疫不全研究会編: 原発性免疫不全症候群診療の手引き pp.130-135、診断と治療社、東京、2017
- 3) 堀内孝彦、大澤勲、今井優樹、他. 遺伝性血管性浮腫(Hereditary angioedema:HAE)診療ガイドライン 改訂2019年版.補体2020;57(1): 3-22.
- 4) 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*. 2018;141(3):1009-1017.
- 5) Bork K, Wulff K, Steinmüller-Magin L, et al. Hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene *Allergy*.

- 2018;73(2):442-450.
- 6) Dewald G. A missense mutation in the plasminogen gene, within the plasminogen kringle 3 domain, in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018;498(1):193-198.
 - 7) 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*. 2019;74(12):2479-2481.
 - 8) Ariano A, D'Apolito M, Bova M, et al. A myoferlin gain-of-function variant associates with a new type of hereditary angioedema. *Allergy*. 2020;75(11):2989-2992.
 - 9) Bork K, Wulff K, Möhl BS, et al. Novel hereditary angioedema linked with a heparan sulfate 3-O-sulfotransferase 6 gene mutation. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;148(4):1041-1048.
 - 10) 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*. 2018;73(11):2244-2247.
 - 11) 薬師寺泰匡、橋村知波、堀内孝彦. O-8. Plasminogen 遺伝子に変異を持つ遺伝性血管性浮腫：新たな一家系の報告. 補体 2019;56(1): 44-45.
 - 12) Santacroce R, D'Andrea G, Maffione AB, Margaglione M, d'Apolito M. The Genetics of Hereditary Angioedema: A Review. *J Clin Med*. 2021;10(9):2023.
 - 13) Hashimura C, Kiyohara C, Fukushi JI, et al. Clinical and genetic features of hereditary angioedema with and without C1-inhibitor (C1-INH) deficiency in Japan. *Allergy*. 2021;76(11):3529-3534.
 - 14) Bowen T, Cicardi M, Bork K, et al. Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, VII: Canadian Hungarian 2007 International Consensus Algorithm for the Diagnosis, Therapy, and Management of Hereditary Angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;100(1 Suppl 2):S30-S40.
 - 15) Bork K, Wulff K, Witzke G, Hardt J. Hereditary angioedema with normal C1-INH with versus without specific F12 gene mutations. *Allergy*. 2015;70(8):1004-1012.
 - 16) 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). *Allergy*. 2017;72(2):320-324.
 - 17) 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. *Immun Inflamm Dis*. 2017;5(1):29-36.
 - 18) 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*. 2018; 1: 126-138.