

「遺伝性血管性浮腫 (HAE) ガイドライン 2010」 ～作成の背景とその意義～

九州大学病院別府病院内科 堀内孝彦

A Guideline for hereditary angioedema (HAE) 2010 by the Japanese Association for Complement Research

Takahiko Horiuchi MD PhD, Department of Internal Medicine, Kyushu University Beppu Hospital, Beppu, 874-0838 Japan

Key Words: Angioedema, C1 Inhibitor, Complement, Bradykinin

Abbreviation: C1 インヒビター (C1-INH)

はじめに

遺伝性血管性浮腫 (Hereditary angioedema; HAE)は補体抑制因子のC1インヒビター(C1-INH)の遺伝的欠損によって顔面や四肢、喉頭、腸管など様々な部位に突発性の浮腫を生じる疾患である。わが国では遺伝子異常による補体欠損症として MBL 欠損症が 5%¹⁾、C9 欠損症が 0.1%²⁾の頻度で報告されているが、HAE はおそらくそれに次ぐ頻度 (0.002%、5万人に1人)と推測されている。わが国では「対象患者数5万人未満」を稀少疾患の条件としているので、推定患者数2,400人のHAEも稀少疾患の一つである。HAEを疑う契機として重要なポイントは、皮膚の浮腫、腹痛、喉頭浮腫のいずれかあるいはすべてを発作性に繰り返す場合である。とくに血縁者に同様の症状があればHAEの可能性はきわめて高い。図1にHAEの病態と治療法を記した³⁾。

ガイドライン作成の背景

HAEは気道閉塞や激しい腹痛を生じて重篤になりうる疾患であるが、疾患自体があまり知られていない。単に頻度が低いというだけはその理由ではない。患者も主治医も、腹痛と浮腫が一つの病態、すなわち発作性の浮腫によって起きていることに気づかないのである。事実、我々が解析したわが国の

HAE患者132例(1969年～2010年10月の英文、和文、学会でのすべての報告例)のうち68%が診断まで10年以上かかっており、平均19年診断に要していた^{4) 5)}。

おまけにややこしいのが用語である。HAEは、つい十数年前まで「遺伝性血管神経性浮腫(Hereditary angioneurotic edema; HANE)」と呼ばれていた。その後、病態に基づく病名にするために神経性(neurotic)をはずしてHAEとなったのである。しかし稀な病気の名前を急に変えられても臨床医はついていけない。さらに「クインケ浮腫」という言葉も紛らわしい。突発性浮腫(=血管性浮腫)のすべてがクインケ浮腫で片づけられ、なぜか「原因不明だが予後が良く、特段の治療は必要ない病態」としてしばしば誤解されている^{6) 7)}。さらに申し上げれば、医学生時代に補体学の教育を受ける機会が乏しいため、補体欠損症についての講義もほとんどない。HAEという病気を知らないのである。病気を知らなければ診断はできない。これらいくつかの要因のためにHAEの認知度が低いのである。従って、当然のことながら診断や治療法についての系統的なガイドラインもなかった。

補体研究会事務局の井上徳光先生がまとめてくださった過去の補体シンポジウム講演集をみても、1970年代はHAEについてたくさんの症例報告や研

究報告があるが、1980年代になるとその数が激減する。その後は2002年の第39回補体シンポジウムの臨床補体セッションの中で大澤勲先生がHAEの疾患認知度の低さを医療機関への調査に基づいて報告するまで、HAEに関する発表はない。ちなみにこの第39回補体シンポジウム集会長は大井洋之先生であり、この臨床補体セッションを企画されたのも大井先生であった。

ガイドライン作成の経緯

このような現状を打破する目的で、補体研究会によって「遺伝性血管性浮腫(HAE)ガイドライン2010」が作成された^{8) 9)}。本ガイドラインは、補体研究会の先生方のご協力の賜物であるが、なかでも大井洋之先生のご尽力がなければ日の目を見ることはなかった。

2009年の夏ごろ、私は大井先生からHAEガイドラインを作成しないかとのお話をいただいた。当時、私の研究室では一人の研究生がHAEをテーマに研究をしていた。大井先生からのお話のちょうど1年前の2008年6月、関連病院からHAE患者の紹介を受けたのがきっかけだった(図2)。わが国のHAEの臨床像と遺伝子変異の種類を解明することをテーマに研究を進めていた私たちにとっても時機を得た有難いお話であった。

2009年11月初めに、ガイドラインの案を完成し大井先生にお見せした。「全体に簡潔でよくまとまっていると思いました。よいガイドラインになりそうですと思います。」というお言葉をいただき報われた気がした。同時に「遠慮なく意見を書かせていただきます。」というお言葉通り、率直なご意見を頂戴した。大井先生と私とでさらに練り上げたのち、補体研究会会長であった木下タロウ先生はじめ運営委員の先生方に最終的にお諮りしてご意見をいただき完成したのが「遺伝性血管性浮腫(HAE)ガイドライン2010」である。

大井洋之先生はわが国の臨床補体学そして補体研

究会の発展に大きな力を注いでこられた。2002年「補体学への招待」(大井洋之編)、2011年「補体への招待」(大井洋之、木下タロウ、松下操編)の出版にこぎつけられたのも大井先生の情熱の賜物であった。1981年に出版された「補体とその周辺」(高田明和、山下昭、近藤元治、高橋守信編)以来、臨床補体学の教科書がなかった状況が先生のご努力でようやく解消された。同じく、わが国初のHAEガイドラインも大井洋之先生の強いリーダーシップによって誕生した。2010年初めには補体研究会HPで公開されて広く知られるようになった。

(<http://square.umin.ac.jp/compl/>)

ガイドラインの英文雑誌での発表

広島大学皮膚科秀道広教授から「遺伝性血管性浮腫(HAE)ガイドライン2010」について良いご評価をいただき、日本アレルギー学会誌(Allergology International)での英文化を勧められた。日本のHAEガイドラインを世界に発信できるありがたいお話ではあったが、その一方で補体研究会の仕事をほかの学会誌に発表することに若干のためらいがあった。大井先生にご相談したところ、携わった人たちの労力が報われるので英文論文化を進めてくださいという優しいお言葉をいただいた。木下タロウ会長も賛同していただいた。私は、日本語のガイドラインを英文に逐語訳してEditorに送付し、いくつかの細かい修正を経た後、「遺伝性血管性浮腫(HAE)ガイドライン2010」英語版はAllergology International 2012年12月号に掲載された⁹⁾。英文化されたガイドラインのタイトルには「by the Japanese Association for Complement Research」と入れて補体研究会の関与を明確にした。

ガイドラインの意義

多くの臨床医にとってHAEは馴染みのないものである。病気を知らなければ病気を診断することはできない。「遺伝性血管性浮腫(HAE)ガイドライ

ン 2010」によって HAE の疫学、診断、治療の啓発が進むことが、HAE の診断がつかずに悩んでいる患者を一人でも多く救うことにつながることは論を待たない。

治療や診断の進歩に伴ってガイドラインは改訂されていくことは意義がある。その際に重要なのはわが国の HAE 患者の実態に即した改訂である。そのためには全国規模の患者登録が望まれる。実際、ドイツ、フランス、スウェーデン、オランダ、ハンガリーなど欧州の国々では全国規模で患者登録が進んでいる。患者登録により、詳細な HAE の実態把握と対応の策定が可能になる。我が国では NPO 法人血管性浮腫情報センター (Center for Research, Education, And Treatment of AngioEdema; CREATE) による患者登録システムが 2011 年 8 月から稼働を始めた。現在までに多数の施設の協力を得て患者登録を進めており、さらなる協力施設の追加と事業の展開を目指して活動している。いずれにしても補体研究会が作成した「遺伝性血管性浮腫 (HAE) ガイドライン 2010」が今後わが国 HAE のガイドライン更新においてその出発点となることは疑う余地がない。補体研究会がさまざまな診療科の専門医の参加をいただきながら、今後のわが国の HAE ガイドライン策定の中心となって関与していくことが重要と考える。

HAE に適応がある薬剤は、わが国では唯一 C1-INH 製剤である。抗プラスミン薬のトラネキサム酸は、C1-INH の線溶系での消費を抑えることでわずかに残存した C1-INH 活性を保持する働きがある。あくまでも間接的な働きであるため、効果も限定的である。

欧米では、HAE の治療薬として、抗カリクレイン薬、ブラジキニン拮抗薬が承認されているが、わが国ではいまだ承認されていない。

文献

- 1) Horiuchi T, Gondo H, Miyagawa H, Otsuka J, Inaba S, Nagafuji K, Takase K, Tsukamoto H, Koyama T, Mitoma H, Tamimoto Y, Miyagi Y, Tahira T, Hayashi K, Hashimura C, Okamura S, Harada M: Association of MBL gene polymorphisms with major bacterial infection in patients treated with high-dose chemotherapy and autologous PBSCT. *Genes Immun.* 6(2): 162-166, 2005
- 2) Fukumori Y, Yoshimura K, Ohnoki S, Yamaguchi H, Akagaki Y, Inai S: A high incidence of C9 deficiency among healthy blood donors in Osaka, Japan. *Int Immunol* 1(1): 85-89, 1989
- 3) 堀内孝彦、柏木陽一郎、原島伸一：我が国における遺伝性血管性浮腫の現状と治療。アレルギー・免疫 20(2):254-262, 2013
- 4) 堀内孝彦、山本哲郎：C1 インヒビター欠損と遺伝性血管性浮腫 (HAE) In: 大井洋之、木下タロウ、松下操 編：補体への招待 pp.139-147, メジカルビュー社、東京、2011
- 5) 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, Niuro H, Kashiwagi Y, Harashima SI, Tahira T, Tsukamoto H, Akashi K: Hereditary angioedema in Japan: Genetic analysis of 13 unrelated cases. *Am. J. Med. Sci.* 343(3): 210-214, 2012
- 6) 堀内孝彦：突発性浮腫への対応 — 遺伝性血管性浮腫 (HAE) の鑑別診断と治療 — 日本医事新報 No.4545, 73-79, 2011
- 7) 堀内孝彦：遺伝性血管性浮腫。In: 別冊 日本臨牀 新領域別症候群シリーズ No.20, 先天性代謝異常症候群 (第二版) pp.902-906、日本

臨牀社、大阪、2012

- 8) 遺伝性血管性浮腫(HAE)ガイドライン 2010 (補体研究会)

<http://square.umin.ac.jp/compl/HAE/HAEGuideline.html>

- 9) 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: Guideline for Hereditary Angioedema (HAE) 2010 by the Japanese Association for Complement Research- secondary publication. *Allergol Int* 61(4): 559-562, 2012

図1

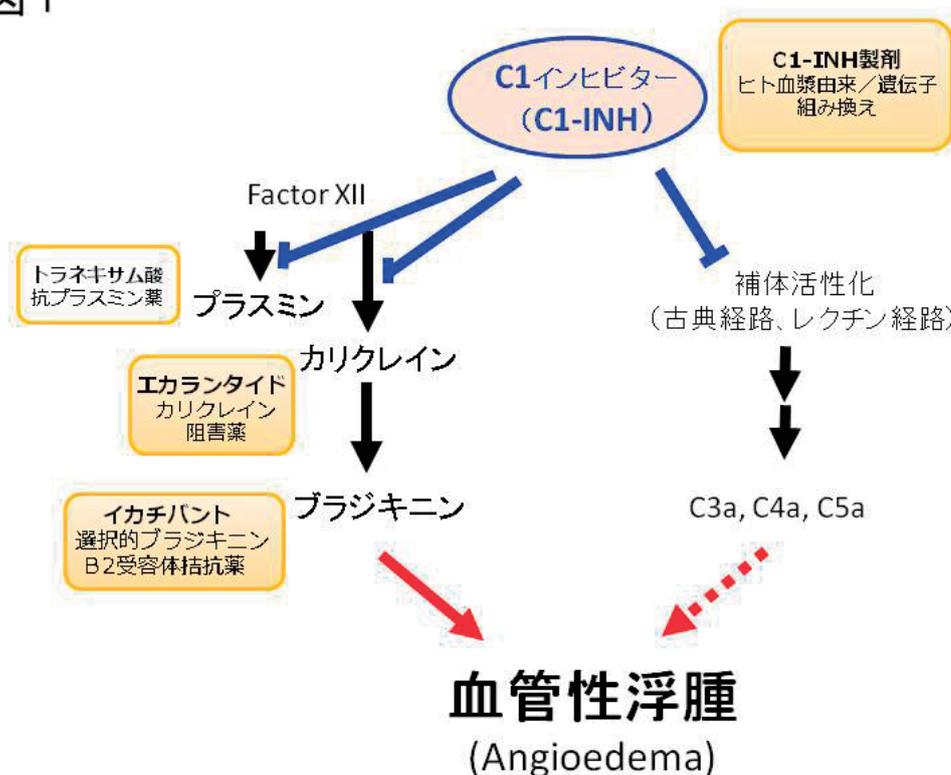


図1 HAEの病態と治療

C1インヒビター (C1-INH) は、補体系のC1活性化の抑制だけでなく、キニン・カリクレイン系、凝固・線溶系にも抑制的に働く。HAE患者ではC1-INH遺伝子異常によりC1-INH活性が低下するため、これらの系が活性化される。HAEにおける血管性浮腫の主たる原因はブラジキニンである。一方、C3aなどの補体分解産物も浮腫に関与している可能性がある。

ACEはブラジキニン分解作用もある。ACE阻害薬ではブラジキニン分解が抑制されて血管性浮腫という副作用を生じる。

図2 **非発作時**
(当科入院時)



発作時
(自宅にて、家族による撮影)



図2 HAE 患者における顔面の浮腫
C1-INH 遺伝子異常が確認されている HAE 患者の突発性浮腫である。30 歳代女性。