

ガイドライン

遺伝性血管性浮腫（Hereditary angioedema：HAE）

診療ガイドライン 改訂 2023 年版

遺伝性血管性浮腫 (Hereditary angioedema: HAE)

診療ガイドライン 改訂 2023 年版

責任者

堀内孝彦 (九州大学病院別府病院 免疫・血液・代謝内科)

一般社団法人日本補体学会

大澤勲 (医療法人埼友会 埼友草加病院 腎臓内科)

宮田敏行 (国立循環器病研究センター、大阪工業大学 生命工学科)

赤津裕康 (名古屋市立大学大学院 総合診療医学・総合内科学)

井上徳光 (和歌山県立医科大学 分子遺伝学)

今井優樹 (京都橘大学 臨床検査学)

大谷克城 (酪農学園大学 臨床栄養学)

奥健志 (北里大学 膠原病・感染内科学)

関根英治 (福島県立医科大学 免疫学)

塚本浩 (国家公務員共済組合連合会 新小倉病院 リウマチ科)

中尾実樹 (九州大学大学院 農学研究院)

西村純一 (大阪大学大学院医学系研究科 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)

宮川周士 (大阪大学大学院医学系研究科・小児成育外科)

村上良子 (大阪大学 微生物病研究所)

若宮伸隆 (酪農学園大学)

利益相反情報についての開示

- 堀内 孝彦 武田薬品工業及び 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。
- 大澤 勲 武田薬品工業より、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。
- 赤津 裕康 森永乳業株式会社より、受託研究費として 1000 万円以上の授受。
- 井上 徳光 アレクシオンファーマ合同会社より、受託研究費として 1000 万円以上の授受。アレクシオンファーマ合同会社より、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、講演料としての報酬として 50 万円以上 200 万円未満の授受。
- 中尾 実樹 *Frontiers in Immunology* より編集業務に対する謝礼として 20 万円以上の授受。
- 西村 純一 アレクシオンファーマ合同会社およびサノフィより、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。
- 水野 正司 ノバルティスファーマ株式会社よりアカデミア主導型研究に対し産学協同研究費として 1000 万円以上の授受。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附講座に所属。
- 宮川 周士 株式会社ポル・メド・テックが提供する奨学寄付金として 200 万円以上 1000 万円未満の授受。

(宮田敏行、今井優樹、大谷克城、奥健志、関根英治、塚本浩、村上良子、若宮伸隆については利益相反の事項は発生していない。)

はじめに

【本ガイドライン作成の目的】

一般社団法人日本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⁾ を作成し、その後 2014 年²⁾、2019 年³⁾に改訂版を公開してきた。今回、HAE の病態、治療に関する進歩を反映するために 4 年ぶりの改訂となった。海外でもいくつかの HAE 診療ガイドラインが作成されている⁴⁻⁶⁾が、本ガイドラインは日本の HAE 診療実態を鑑み、かつ厚生労働省が進めている EBM 普及推進事業 Minds に準拠した形で作成されている。

【2019 年ガイドライン改訂版発表以降の状況】

2019 年の改訂版発表以降、HAE をめぐって病態解明、治療それぞれの分野でさらなる進歩が見られた。

病態解明に関する進歩は HAE3 型における新たな遺伝子異常の発見である。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ようになり、C1-INH 遺伝子異常を認める HAE1 型/2 型は HAE-C1-INH に分類され、HAE3 型は HAE with normal C1-INH (HAEnCI) と同義で、複数の遺伝子異常が報告されている。

治療における進歩は、発作時の治療薬として、従来用いられていた C1 インヒビター (C1 inhibitor: C1-INH) 製剤に加えて 2018 年 11 月よりブラジキニン B2 受容体拮抗薬 (イカチバント) が承認されており、長期予防薬として、2021 年 4 月に経口血漿カリクレイン阻害薬のベロトラルスタット、2022 年 5 月に血漿カリクレインに対する完全ヒト型モノクローナル抗体の皮下注射製剤であるラナデルマブが使用可能になった。さらに 2022 年 11 月には C1-INH の皮下注射製剤が承認された。HAE の長期予防の治療薬が次々に臨床の現場で使えるようになり、HAE の治療戦略も転換されつつある。これら HAE 診療をめぐる大きな進歩をふまえ、このたび HAE の診療指針を改訂することとした。

Minds 診療ガイドラインとは、厚生労働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、益と損のバランスなどを考慮して、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」⁷⁾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。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。

【エビデンスの強さ決定と推奨の強さ】

診療ガイドラインにおけるエビデンスの強さは、その治療効果などの推定値が推奨を指示する上でどの程度十分かを示すものである。今回用いる評価基準はこれまでの研究デザインに基づいたエビデンス評価ではなく、Mindsの指針に基づき重大なアウトカム全般（生存、QOLなど）に対する4段階評価とした。つまりランダム化試験でもアウトカム全般に対する影響が小さければエビデンスレベルは低くなり、観察研究でもアウトカムに対する影響が大きいと判断されればエビデンスレベルは高くなる。

また、推奨の強さは重大なアウトカムに関するエビデンスの強さに加えて、ベネフィットとリスクのバランスを考慮し、リスク以外の不利益についても総合的に判断し決定した。推奨の強さの指示は1:「強く推奨する」あるいは2:「弱く推奨する（提案する）」のいずれかで提示するが、どうしても推奨の強さを決められないときには「なし」とし、明確な推奨ができない場合も想定した。

今回用いる評価基準：重大なアウトカム全般に関する4段階評価

○エビデンスレベル

- A（強）：効果の推定値に強く確信がある
- B（中）：効果の推定値に中等度の確信がある
- C（弱）：効果の推定値に対する確信は限定的である
- D（とても弱い）：効果の推定値がほとんど確信できない

○推奨の強さ

- 推奨の強さ「1」：強く推奨する
- 推奨の強さ「2」：弱く推奨する（＝提案する、考慮する）
- 推奨の強さ「なし」：明確な推奨ができない

【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
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(2) : 24-30, 2014
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 57(1) : 3-22, 2020

4. Maurer M, Magerl M, Bernstein S, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema- The 2021 revision and update. *Allergy* 77(7):1961-1990, 2022
5. Busse PJ, Christiansen SC, Riedl MA, et al. US HAEA medical advisory board 2020 guidelines for the management of hereditary angioedema. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 9:132-150, 2021
6. Betschel S, Badiou J, Binkley K, et al. The international/Canadian hereditary angioedema guideline. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 15:72, 2019
7. Minds 診療ガイドライン作成マニュアル https://minds.jcqh.or.jp/s/developer_manual

1章 疾患の解説

【疾患背景】

遺伝性血管性浮腫 (hereditary angioedema; HAE) は古くから知られた遺伝性疾患である。HAE では突発性の浮腫が体のさまざまな部位に繰り返して生じる。浮腫の部位によっては激しい腹痛で救急外来を受診する可能性があり、さらに注意すべきは喉頭浮腫による窒息死が生じうることである。根治的な治療はできないものの浮腫発作に対して有効な治療薬があるので早期診断、早期治療は重要である¹⁾。

最初の HAE の報告は今から 130 年あまり前の 1888 年にさかのぼる²⁾。原因は長らく不明であったが、1963 年に補体 C1-INH の欠損であることが明らかにされた³⁾。このように HAE は古い歴史をもつ疾患であるが、2000 年以降、C1-INH 以外の複数の遺伝子異常によっても HAE が生じることがわかり疾患概念が大きく変貌した。そして HAE の病態が明らかになるにつれて、まったく新しい作用機序を有する治療薬が次々に登場している (図 1)。HAE はその病態解明と治療薬の二つの大きなトピックスについて目覚ましい進歩があり、いま改めて注目を浴びている。HAE は「古くて新しい疾患」といえる。

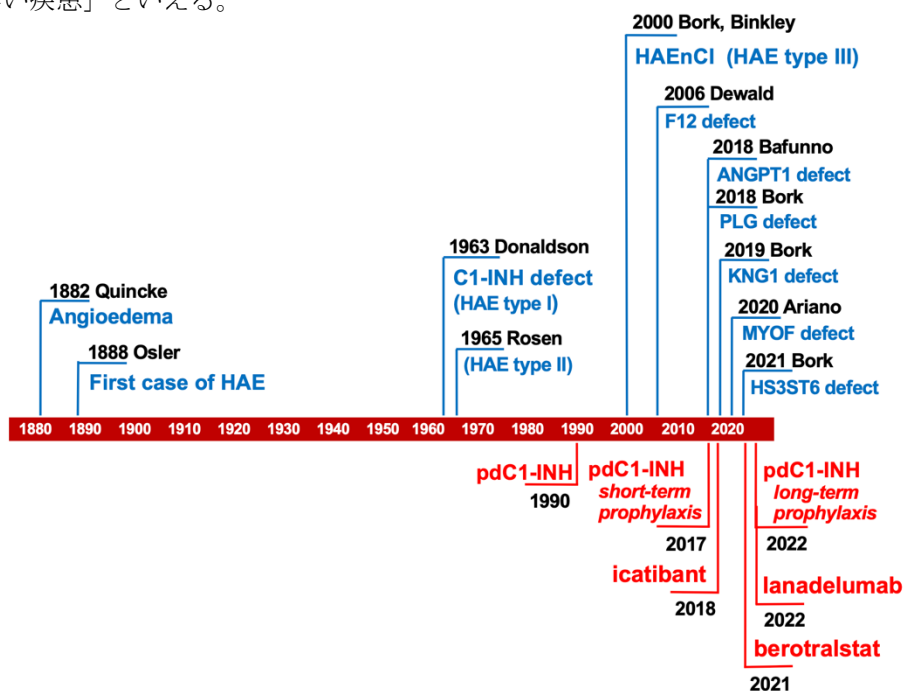


図 1. HAE 診療の歴史
病態解明のトピックス (青字) とわが国での治療薬登場 (赤字)

【原因・病態】

HAE は遺伝性疾患であり、その大部分の原因は補体 C1-INH の遺伝子異常に伴う機能低下である¹⁾。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、C1 エステラーゼ抑制因子とも呼ばれる。名前の通り、補体 C1 の活性化を抑制する機能を有する補体制御分子である。一見な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。

C1-INH などのセリンプロテアーゼインヒビター (serine protease inhibitor; SERPIN) はセルピン (SERPIN) と呼ばれるファミリーに属する。セルピンにはアンチトロンビン、 α 1-アンチトリプシン、 α 2-プラスミンインヒビターなどが含まれる⁴⁾。セルピンの特徴は標的プロテアーゼに対して不可逆的に 1:1 のモル比で共有結合し複合体を形成するところにある⁵⁾。

C1-INH は 478 アミノ酸 (シグナルペプチド 22 残基を除く) からなる分子量 105 kDa の糖蛋白質で、N 末端側に糖鎖が多数結合した機能未知の領域、C 末端側にセリンプロテアーゼの阻害能を示すセルピンドメインを有している。C1-INH のセルピンドメインは活性型と潜在型の 2 つの構造をとる^{6,7)}。

C1-INH の活性型セルピンドメインは、標的セリンプロテアーゼ (FXIIa、FXIa、血漿カリクレイン、C1r、C1s、MASP-1、MASP-2、プラスミン) により、反応中心ループ内の反応部位 Arg444-Thr445 結合が切断を受ける。その結果、C1-INH とプロテアーゼは上述したように 1:1 の安定な複合体を形成し、C1-INH は共有結合したプロテアーゼを不可逆的に失活させる⁵⁾。

2020 年の SERPING1 mutation update では、HAE-C1-INH に 748 種類の C1-INH 遺伝子 (*SERPING1*) バリエントが報告されている⁸⁾。その 97.3% がヘテロ接合性である。HAE-C1-INH のうち HAE 1 型には、短い領域の欠失・重複・delins (塩基配列が欠失し、かつ挿入したバリエント) バリエントが全体の 36.2% で最も多くみられ、ミスセンスバリエントは 32.1%、スプライスバリエントは 13.6%、ナンセンスバリエントは 9.0%、大きな領域の欠失・逆位・重複 (いわゆる structural variants/構造多型) は 8.2% であった (図 2)。*SERPING1* 遺伝子は反復配列である Alu 配列 17 個が 7 つのイントロンに存在する⁹⁾。これらの Alu 配列が *SERPING1* の大きな欠失・逆位・重複の原因になる可能性が指摘されているが⁹⁾、多くの症例で正確な切断点は決定されていない。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})^{10,11)}。C1-INH の異常を伴う HAE よりもさらにまれな病態であるが、複数の遺伝子異常が同定されている^{12,13)}。欧米からは凝固第 XII 因子遺伝子 (*F12*)、アンジオポエチン 1 遺伝子 (*ANGPT1*)、プラスミノゲン遺伝子 (*PLG*)、キミノゲン 1 遺伝子 (*KNG1*)、ミオフィリン遺伝子 (*MYOF*)、ヘパラン硫酸 3-O-硫酸基転移酵素 6 遺伝子 (*HS3ST6*) の 6 遺伝子の遺伝子異常が報告されているが、わが国からは *PLG* 異常のみ報告されている¹⁴⁻¹⁷⁾。なお、HAE_{NCI} に認められる 6 種類の遺伝子異常について表 1 にまとめているので参照いただきたい¹⁸⁻²⁸⁾。

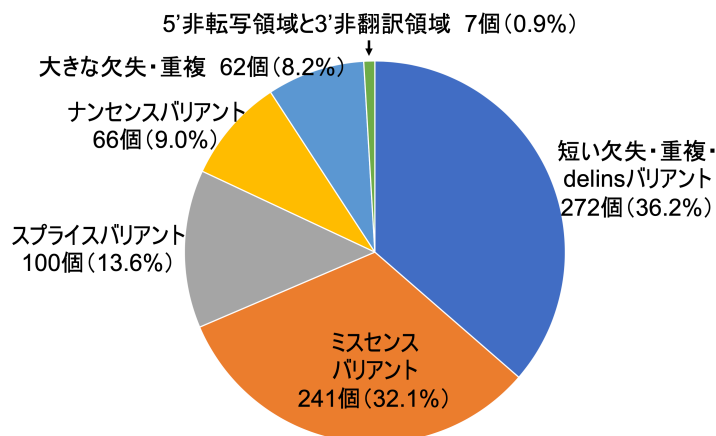


図 2. C1-INH 遺伝子 (*SERPING1*) のバリエントの種類 文献 8) より改変

HAE	遺伝子名	タンパク質名	遺伝子バリエーション	アミノ酸置換	解説	文献
HAE-FXII	<i>FXII</i>	凝固XII因子	c.983C>T	p.Thr328Lys	機能不明のProline-rich領域に位置する。プラスミンやトロンピンで低分子型FXIIに変換され、血漿カリクレインやプラスミンによりFXIIaに活性化される。その結果プレカリクレインの活性化が進み過剰のブラジキニンが産生する。	18, 19
HAE-FXII	<i>FXII</i>	凝固XII因子	c.983C>G	p.Thr328Arg		18
HAE-FXII	<i>FXII</i>	凝固XII因子	c.971-1018+24del72	Lys324以降の16残基欠失と新規27残基挿入		20, 21
HAE-FXII	<i>FXII</i>	凝固XII因子	c.892_909dup	p.Pro298_Pro303の重複	機能不明のProline-rich領域に位置する。	22
HAE-PLG	<i>PLG</i>	プラスミノノーゲン	c.988A>G	p.Lys330Glu	第3クリングドメインに位置する。Glu330を有する変異プラスミンは高分子キノーゲンと低分子キノーゲンの両方を直接切断しブラジキニンを産生する。	23
HAE-ANGPT1	<i>ANGPT1</i>	アンジオポエチン1	c.807G>T	p.Ala119Ser	ブラジキニンに関係しない。変異によりアンジオポエチン1の重合化が障害され内皮細胞受容体Tie2への結合の低下により血管透過性が生じる。	
HAE-KNG1	<i>KNG1</i>	高分子および低分子キノーゲン	c.1136T>A	p.Met379Lys	バリエーションの位置はブラジキニン配列に近接している。	25
HAE-KNG1	<i>KNG1</i>	高分子および低分子キノーゲン	c.1720C>G	p.Pro574Ala	ACE p.Arg487Cysと重複するとHAEを発症しやすい	26
HAE-Myoferlin	<i>MYOF</i>	ミオフェリン	c.1459C>T	p.Arg217Ser	ブラジキニンに関係しない。VEGFRに関連した機能亢進バリエーション。	27
HAE-HS3ST6	<i>HS3ST6</i>	ヘパラン硫酸3-O-硫酸基転移酵素6	c.430A>T	p.Thr144Ser	血管内皮細胞上のヘパラン硫酸の電荷が変化して、間接的にHMWKからのブラジキニン切断が増加する。	28

塩基番号は開始ATGのAを1とする。アミノ酸残基番号は開始Metを1とする。

表 1. HAEEnCI の分類

従来 HAE は、HAE1 型、2 型、3 型と分類されることが多かった。HAE1 型は C1-INH 蛋白質量が低下し、その結果機能も低下する。HAE2 型は C1-INH 蛋白質量は正常で機能のみ低下している。C1-INH 異常が原因ではない HAE を HAE3 型と呼んでいた。最近では HAE の原因が詳細にわかってくるにつれて原因遺伝子を HAE の後につける呼び方が広まってきている。すなわち HAE1 型、HAE2 型は HAE-C1-INH となり、HAE3 型は HAEEnCI となる。HAEEnCI のなかで原因が明らかになったものは、たとえば F12 遺伝子異常であれば HAE-F12 と表記される。HAE1 型は HAE-C1-INH の約 85%、HAE 2 型は約 15%を占める。HAE2 型はミスセンスバリエーションの中の分泌不全を示さない変異に限られる。HAE2 型を示すミスセンスバリエーションは、C1-INH のプロテアーゼ認識領域である反応中心ループに多く見られ、特に反応部位 Arg444 残基に多い⁸⁾。

HAE-C1-INH であれ、HAEEnCI であれ、浮腫を生じさせる主たるメディエーターはブラジキニンと考えられている (図 3)²⁹⁻³¹⁾。HAE ではキニン系が過剰に活性化されて強力な炎症メディエーターであるブラジキニンが生じる。ブラジキニンは血管内皮細胞にある受容体に働き、内皮細胞間の接着を崩壊させ、かつ一酸化窒素 (NO) 産生を刺激し血管平滑筋細胞を弛緩させる。これらの作用により、水分が血管外に漏出して浮腫を起こすと考えられている。最近、ブラジキニン非依存性の血管透過性の亢進が原因と考えられる HAE-ANGPT1 と HAE-MYOF が HAEEnCI として報告されている³¹⁾。

【臨床像と重症度分類】

1. 臨床症状

常染色体顕性 (優性) 遺伝形式をとるまれな遺伝性疾患である。頻度は 5 万人に 1 人という報告が多く人種差はないと考えられている。HAE-C1-INH 患者の 75%は家族歴があるが、残りの 25%は家族に同じ症状を持つ患者がいない。したがって家族歴がない場合でも HAE の可能性に留意が必要である。

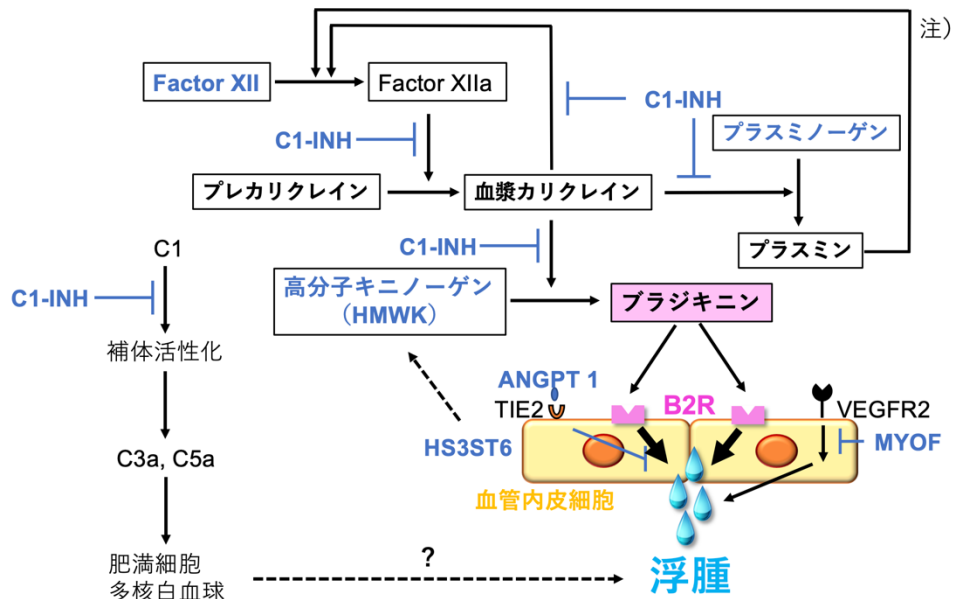


図 3. HAE の病態

HAE における血管性浮腫 (angioedema) の主たるメディエーターはブラジキニン (bradykinin; BK) である。長い間、HAE の唯一の原因であると考えられていた C1-INH は、名前のように C1 を抑制して補体活性化を制御するのみならず、そのほかにも様々な分子を抑制してブラジキニン産生を制御する。ブラジキニンは血管内皮細胞のブラジキニン B2 受容体 (bradykinin B2 receptor; B2R) に結合して血管透過性を上げる。HAE-C1-INH と HAEEnCI において遺伝子変異がみられる分子を青字で示す。

HAE における凝固 XII 因子 (FXII) の変異はトロンビン、凝固 XIa (FXIa)、プラスミンによる切断を受けた産物 δ FXII、その活性化分子 δ FXIIa の産生を亢進させる結果、過剰な血漿カリクレインの産生によりブラジキニンが多量に産生されると考えられる。変異プラスミン (Pln-Glu330) は HMWK を直接切断することが可能になってブラジキニンを多く産生させると考えられている。アンジオポエチン 1 (ANGPT1) はその受容体 TIE2 を介してブラジキニン B2 受容体 (B2R) の機能を抑制しているが、アンジオポエチン 1 の変異によってその抑制機能が障害される。ブラジキニンは高分子キヌノーゲン (high molecular weight kininogen: HMWK) がカリクレインによって切断されて生じるが、その過程にはキニン系のほか、凝固 XII 因子やプラスミンなどの凝固・線溶系もかかわっている。HMWK 変異はブラジキニンの切断に関連していると思われるが詳細は不明である。ミオフェリン (MYOF) の変異によって VEGF 受容体 2 (VEGFR2) の機能が亢進して浮腫を生じさせる。また HS3ST6 の変異は細胞表面のヘパラン硫酸 (HS) の異常を生じ結果的に HMWK からのブラジキニン産生を亢進させると推察されている³¹⁾。

補体活性化の結果生じる C3a, C5a などの分解産物は肥満細胞、多核白血球などに働き炎症を強力に誘導する。HAE における血管性浮腫などの病態に何らかの役割を果たしている可能性も否定できない。

注) 変異 FXII は野生型 FXII よりも効率的に活性化される。

HAE における浮腫は突発性でさまざまな部位に起こりうる。24 時間で最大になり数日で自然に消褪する発作を繰り返す。HAE-C1-INH の多くは 10 歳代から 20 歳代に初発する。浮腫がもっともわかりやすいのは四肢、顔面、躯幹や陰部などの皮膚であるが、消化管や喉頭に浮腫が生じれば腹痛や息苦しさを発症し、ひどいときには窒息によって死に至ることがある。

HAE-C1-INH と HAEEnCI の臨床所見は基本的には類似しているが相違点もある (表 2)^{12, 32-34)}。また HAEEnCI の中でも原因遺伝子によって臨床所見は微妙に異なる点に注意する。HAE-C1-INH と HAEEnCI の臨床所見で共通する最も重要な点は、発作に対して抗ヒスタミン薬、ステロイドは無効という点である。

1) 皮膚の症状

まぶたや口唇、手、足、腕、脚、躯幹、陰部などのはれが突然生じる。はれる前に皮膚の表面がピリピリすることもある。皮膚の深いところ、真皮深層の浮腫なので、境界の不明瞭な浮腫となるし、指で押しても普通の浮腫のように圧痕を残すことはない。発疹やかゆみをとともなう蕁麻疹とは異なる。

	HAE-C1-INH (HAE1型/2型)	HAEnCI (HAE3型)
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
頻度	5万人に1人	10万人に1人とされる
浮腫の部位	四肢>顔面	HAE-PLGでは舌が多い
遺伝形式	常染色体顕性(優性)	常染色体顕性(優性)(浸透率低い)
原因遺伝子	すべて <i>SERPING1</i>	<i>F12</i> (欧米のHAEnCIの約25%を占めるが、わが国での報告はない) <i>PLG</i> (HAE-F12に次いで多い、わが国でも報告あり) <i>ANGPT1</i> 、 <i>KNG1</i> 、 <i>MYOF</i> 、 <i>HS3ST6</i> は欧米から報告
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、カリ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

表2. HAE-C1-INH と HAEnCI の特徴

2) 消化管の症状

消化管に浮腫が生じると、腹部膨満感、腹痛、吐き気、嘔吐、下痢などの症状を起こす。腹痛はしばしば激的で、急性腹症としての鑑別が必要になることがある。腹部CTや超音波検査が有用で、腸管の限局性の浮腫を認める。女性の場合、生理痛や子宮内膜症の症状として長い間誤診されていることが多々あり、これも診断が遅れる原因のひとつと思われる。

3) 喉頭の症状

喉頭の粘膜に浮腫が生じると窒息の危険がある。喉頭浮腫による窒息死が稀ならず報告されており注意が必要である。窒息に至らなくても、嚥下困難、絞扼感、声が変わる、声がかすれる、発声しづらくなる、呼吸困難感や息苦しくなるなどのさまざまな症状を呈する。HAE患者の50%は一生のうち一度は喉頭浮腫を経験するとされている³⁵⁾。喉頭浮腫が万一起きた場合には迅速な対処が必要となる。

4) その他の部位の浮腫

頻度はきわめて少ないが、腎臓、膀胱、尿管、食道、筋肉、関節、頭蓋内などに浮腫が生じることがある³⁶⁾。

5) 増悪因子

歯科治療や外傷、妊娠や生理、エストロゲン含有薬剤、精神的・肉体的ストレス、過労、呼吸器などの感染症が発作を誘発しうる。

併用が禁忌の薬剤としてアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬がある。ACEはブラジキニンの分解作用を持った酵素であるためACE阻害によりHAEが重症化する可能性があるためである³⁷⁾。アンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)、DPP-4阻害薬、アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬(ARNI)も血管性浮腫の副作用が報告されているので注意が必要である。

2. 身体所見

突発性の浮腫が顔面、口腔内、四肢、躯幹、陰部などの表面の皮膚・粘膜のみならず、消化管、喉頭などの気道、その他の内臓にも生じる。浮腫は数日で跡形もなく消失する。

3. 検査所見

HAE 発作時に特異的に変化する臨床検査はない。

血液中の補体 C4 蛋白質濃度は、HAE-C1-INH では発作時に 100%、非発作時でも 98%の患者で低下しているとされる³⁸⁾が、感度が 81%とする報告もある³⁹⁾。HAE-C1-INH では C1-INH 活性は 50%以下に低下している⁴⁰⁾。

HAEnCI では検査所見で異常を呈することはない。HAEnCI の確定診断には遺伝子検査が必要になる。HAE の遺伝子検査については、日本免疫不全・自己炎症学会あるいは日本補体学会 (<http://square.umin.ac.jp/compl/HAE/HAE.html>) までお問い合わせいただきたい。

4. 鑑別診断

血管性浮腫の原因は多彩である。遺伝性以外の血管性浮腫との鑑別が必要になる (表 3)⁴¹⁾。アレルギー性血管性浮腫は、IgE を介した肥満細胞の活性化でありヒスタミンを介する。非アレルギー性薬剤性血管性浮腫は IgE の介在はない。それぞれの薬剤の薬効による副反応である。遺伝性血管性浮腫 (HAE)、後天性血管性浮腫 (AAE) はともに C1-INH 活性は低下している。HAE は遺伝子変異で、AAE は後天的に C1-INH 機能が障害されている。ともにメディエーターはブラジキニンである。後天性血管性浮腫では 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 が消費され欠乏した後天的疾患である。血管性浮腫の約半数は特発性 (原因不明) とされる。

	鑑別すべき疾患
1	アレルギー性血管性浮腫* 牛乳、卵、小麦などの食物、ペニシリンなどの薬物、ラテックスや虫刺症
2	遺伝性血管性浮腫 (Hereditary angioedema; HAE) C1-INH遺伝子の先天異常
3	後天性血管性浮腫 (Acquired angioedema; AAE)
4	非アレルギー性薬剤性血管性浮腫 アスピリン、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID)、 アンギオテンシン変換酵素阻害薬 (ACEi)、ARBなど
5	物理的刺激による血管性浮腫**
6	好酸球増多をともなう好酸球性血管性浮腫 (Gleich's syndrome)** きわめてまれ
7	特発性血管性浮腫**

*蕁麻疹をともなう **蕁麻疹をともなう場合がある

表 3. 血管性浮腫の分類

5. 重症度分類

遺伝性血管性浮腫の診断確定した患者で、浮腫発作を生じた既往がある場合には重症と判断する。浮腫発作をまったく経験していない場合は中等症とする。発作を生じた場合、入院、死亡のリスクがあるからである。

【診断】

1. 診断フローチャート

HAE を疑った場合の診断フローチャートを図 4 に示す。

補体 C4 蛋白質定量は通常の臨床検査項目に入っており、スクリーニング検査として有用である。原因特異的な検査である C1-INH 活性は HAE-C1-INH (HAE1 型あるいは 2 型) であれば 50% 以下となる。発作のない場合でも 25% 以下となることが多い。これらの検査で異常に低値である場合は、再検査を行って診断を確定するべきである。

一方、家族歴はあり、臨床症状も HAE-C1-INH と区別がつかないが、C1-INH (蛋白質量、活性)、補体 C4 蛋白質量が正常の場合には、C1-INH に異常がない HAE (HAE_nCI) と診断する。

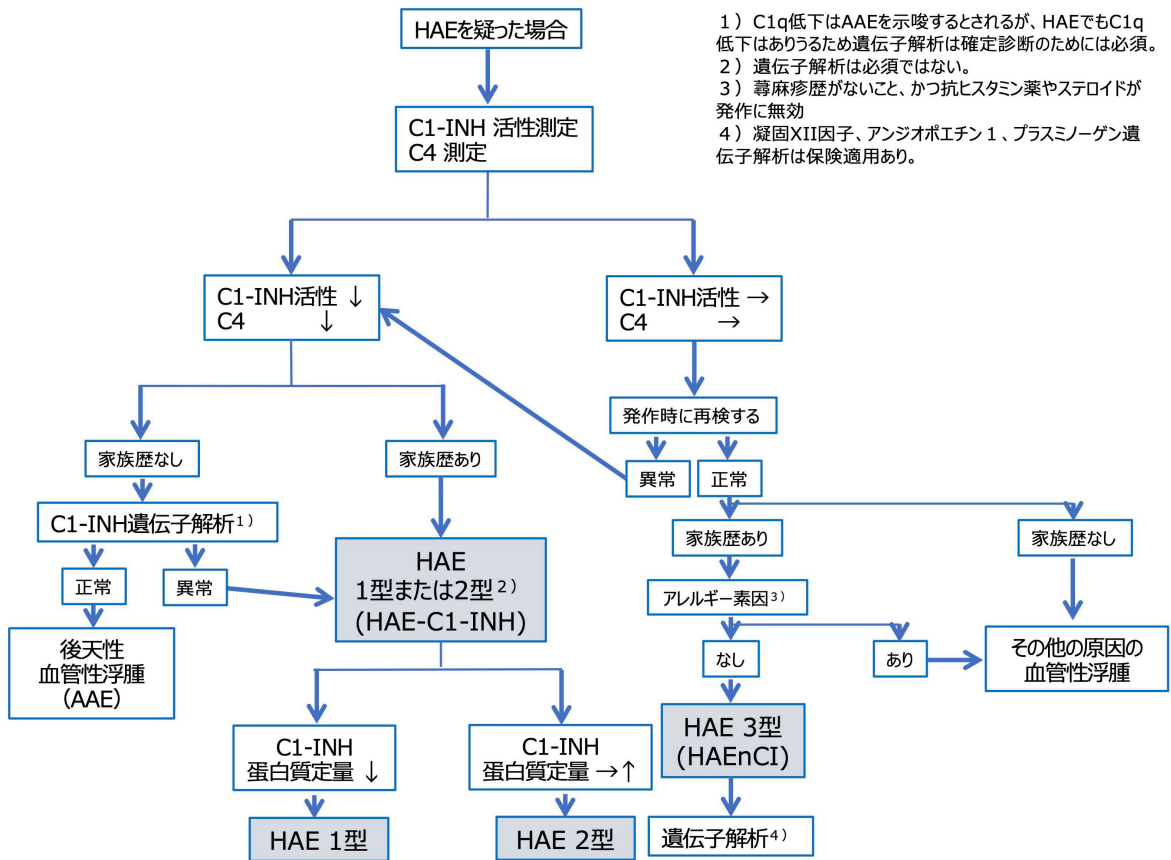


図 4. 診断フローチャート

2. 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) 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 (AAE) と考えられる。AAE 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⁴²⁾。確定診断のためには C1-INH 遺伝子 (*SERPING1*) 異常の同定が必要である。孤発性の HAE-C1-INH では *SERPING1* のヘテロ変異を認めるが AAE では変異を認めない。

*1) と 3) はあるが 2) の C1-INH 活性が正常の場合には、蕁麻疹が本人に無く、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 HAE_nCI (HAE3 型) と診断する。HAE_nCI を疑う場合には、遺伝子検査を推奨する。補体欠損症遺伝子検査 (panel2) において、HAE 関連の 4 遺伝子 (*SERPING1*、*F12*、*ANGPT1*、*PLG*) の検査が可能である (保険点数 8,000 点)。

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、臨床の現場では必須の検査とはいえない。

【治療】

発作出現時の治療と発作の予防の大きく 2 つに分けられる。

1. 発作時の治療

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 2023 年 8 月現在、ヒト血漿由来乾燥濃縮 C1-INH 製剤であるベリナート®P 静注用 500 とブラジキニン B2 受容体拮抗薬イカチバント (フィラジル®) のみに保険適用がある。C1-INH 製剤は欠損した C1-INH の補充により発作を治療する。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ことによって効果を発揮する。すべての発作に対して積極的な投与を考慮することを推奨する。

2. 発作の予防

1) 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 静注用 500 の効能・効果は 1990 年にわが国で承認されて以来、「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 静注用 500 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。

2) 長期予防

HAE 発作予防薬であるベロトラルスタット (オラデオ®) が 2021 年 4 月よりわが国でも上市された。ベロトラルスタットは経口の血漿カリクレイン阻害薬である。また 2022 年 5 月にラナデルマブ (タクザイロ®) が処方可能になった。ラナデルマブは活性型血漿カリクレインに対する完全ヒト型モノクローナル抗体で皮下注射製剤である。さらに 2022 年 11 月にはヒト血漿由来の C1-INH 皮下注射製剤 (ベリナート®皮下注用 2000) が承認された。HAE の治療環境は大きく改善した。

これら長期予防薬臨床試験の患者組み入れ基準を発作頻度でみると、ベロトラルスタットは8週間で2回以上 (APeX-2 trial)⁴³⁾ (APeX-J trial)⁴⁴⁾、ラナデルマブは4週間に1回以上 (HELP trial)⁴⁵⁾、C1-INH 皮下注射製剤では2か月で4回以上 (COMPACT study)⁴⁶⁾である。すなわちこれら3つの長期予防薬は4週間に1回ないし2回以上の発作のある患者には大きな効果が証明されているが、逆に言えばこの頻度より発作頻度の多い患者、少ない患者への効果は現時点ではエビデンスが乏しいとも言える。今後のリアルワールドデータの蓄積と活用が必要である。なお発作頻度、重症度は患者 QOL にもっとも影響を与える重要な因子であるが、実臨床における投与開始にあたっては、その他に患者の生活環境や仕事環境、肉体的・心理的な負荷、投与経路の嗜好性、医療機関へのアクセスなどの要因も考慮して患者の生活の健全化を図ることが求められる^{47,48)}。

注意しておきたいのは、これらの長期予防薬はいずれも発作を完全に消失させることはできない点である。ブレイクスルー発作の治療も準備しておく必要がある⁴⁹⁾。またいずれも高価な薬剤であり、費用対効果、長期投与した場合の効果と副作用、効果が見られた場合の減量や中止の可能性などについては今後の検証が必要である。

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®) をすでに投与されていて有効な場合には投与継続を検討する。トラネキサム酸については効果のエビデンスが乏しい⁵⁰⁾。蛋白同化ホルモンは小規模の RCT を含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⁵¹⁾。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あるため使用する際には細心の注意が必要である。両製剤ともにわが国では HAE に対して保険適用がない。トラネキサム酸、蛋白同化ホルモンは長期予防の第一選択にはならないと思われる。

【フォローアップ指針】

気道浮腫による窒息死を防止することがもっとも重要である。イカチバント、ヒト血漿由来乾燥濃縮 C1-INH 製剤をいつでも迅速に投与できる態勢を主治医、患者、製薬会社が連携して整えておくことが重要である。

【診療上注意すべき点】

家族歴がなくても浮腫発作を繰り返す場合には、補体 C4 蛋白質定量や C1-INH 活性を測定して HAE-C1-INH の診断を進める。HAE-C1-INH では de novo mutation による孤発例を 25%に認める。

HAE-C1-INH の診断においては、家族歴があること、少なくとも本人に蕁麻疹やアレルギーがないこと、浮腫に対して抗アレルギー薬やステロイドが無効であることが条件である。

【予後、成人期の課題】

予後はおおむね良好である。診断がついていてもまったく発作を呈さない患者もある。遺伝性疾患ではあるが、思春期以降に発症することも多いことに注意が必要である。HAE の浮腫発作に

は早期診断と早期治療が重要である。喉頭浮腫は生命予後にかかわるので適切な治療が必要である。

【社会保障】

原発性免疫不全症候群（指定難病 65）の一つに遺伝性血管性浮腫が含まれており、指定難病として申請が可能である。

【参考文献】

1. 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 57(1) : 3-22, 2020
2. Osler W. Hereditary angio-neurotic oedema. *Am. J. Med. Sci.* 95: 362-367, 1888
3. Donaldson VH and Evans RR. A biochemical abnormality in hereditary angioneurotic edema. Absence of serum inhibitor of C¹-esterase. *Am. J. Med.* 35: 37-44, 1963
4. Grover SP, Mackman N. Anticoagulant SERPINS: Endogenous regulators of hemostasis and thrombosis. *Front. Cardiovasc. Med.* 9:878199, 2022
5. 宮田敏行, 内田裕美子, 武田壮一. 内因系凝固反応活性化機序と遺伝性血管性浮腫. 補体. 54:4-22, 2017
6. Dijk M, Holkers J, Voskamp P, et al. How dextran sulfate affects C1-inhibitor activity: A model for polysaccharide potentiation. *Structure* 24:2182-2189, 2016
7. Beinrohr L, Harmat V, Dobo J, Lorincz Z, Gal P, Zavodszky P. C1 inhibitor serpin domain structure reveals the likely mechanism of heparin potentiation and conformational disease. *J. Biol. Chem.* 282(29):21100-21109, 2007
8. Ponard D, Gaboriaud C, Charignon D, et al. SERPING1 mutation update: Mutation spectrum and C1 inhibitor phenotypes. *Hum. Mutat.* 41:38-57, 2020
9. Germeis AE, Speletas M. Genetics of hereditary angioedema revisited. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 51(2):170-182, 2016
10. Bork K, Barnstedt SE, Koch P, Traupe H. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet.* 356: 213-217, 2000
11. Binkley KE, Davis A. Clinical, biochemical, and genetic characterization of a novel estrogen-dependent inherited form of angioedema. *J. Allergy Clin. Immunol.* 106: 546-550, 2000
12. Bork K, Machnig T, Wulff K, et al. Clinical features of genetically characterized types of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: a systematic review of qualitative evidence. *Orphanet J. Rare Dis.* 15: 289, 2020
13. 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.* 148: 1041-1048, 2021

14. 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
15. Horiuchi T. Hereditary angioedema from 1888 to 2018– Progress and problems. *Intern. Med.* 57: 3065–3066, 2018
16. Yakushiji H, Yamagami K, Hashimura C, Iwasaki H, Horiuchi T. A missense mutation of the plasminogen gene in a Japanese family with hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: Third family survey in Asia. *Intern. Med.* 62(13):2005–2008, 2023
17. Nakayama T, Tamimoto Y, Shimomura Y, Tsukamoto H. Hereditary angio-oedema with normal C1-INH, developing recurrent acute abdomen after taking low-dose oestrogen-progestin: A case report. *Mod. Rheumatol. Case Rep.* 7(2):491–494, 2023
18. 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
19. Cichon S, Martin L, Hennies HC, et al. Increased activity of coagulation factor XII (Hageman factor) causes hereditary angioedema type III. *Am. J. Hum. Genet.* 79:1098–1104, 2006
20. 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
21. Bork K, Wulff K, Hardt J, Witzke G, Lohse P. Characterization of a partial exon 9/intron 9 deletion in the coagulation factor XII gene (F12) detected in two Turkish families with hereditary angioedema and normal C1 inhibitor. *Haemophilia* 20:e372–375, 2014
22. Kiss N, Barabas E, Varnai K, et al. Novel duplication in the F12 gene in a patient with recurrent angioedema. *Clin. Immunol.* 149:142–145, 2013
23. Bork K, Wulff K, Steinmuller-Magin L, et al. Hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene. *Allergy* 73:442–450, 2018
24. 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
25. 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
26. Loules G, Parsopoulou F, Zamanakou M, et al. Deciphering the genetics of primary angioedema with normal levels of C1 inhibitor. *J Clin Med.* 9:3402, 2020
27. Ariano A, D’Apolito M, Bova M, et al. A myoferlin gain-of-function variant

- associates with a new type of hereditary angioedema. *Allergy* 75:2989–2992, 2020
28. Bork K, Wulff K, Mohl BS, et al. Novel hereditary angioedema linked with a heparan sulfate 3-O-sulfotransferase 6 gene mutation. *J Allergy Clin Immunol.* 148:1041–1048, 2021
29. Han ED, MacFarlane RC, Mulligan AN, et al. Increased vascular permeability in C1 inhibitor-deficient mice mediated by the bradykinin type 2 receptor. *J. Clin. Invest.* 109(8): 1057–1063, 2002
30. 堀内孝彦. 遺伝性血管性浮腫の治療の進歩. *炎症と免疫* 29:518–522, 2021
31. Miyata T, Horiuchi T. Biochemistry, molecular genetics, and clinical aspects of hereditary angioedema with and without C1 inhibitor deficiency. *Allergol. Int.* 72(3):375–384, 2023
32. 堀内孝彦. 遺伝性血管性浮腫の最近の話題—新しい病型と治療、そして患者レジストリー. *医学のあゆみ* 257: 861–866, 2016
33. Hashimura C, Kiyohara C, Fukushi J-I, et al. Clinical and genetic features of hereditary angioedema with and without C1-inhibitor (C1-INH) deficiency in Japan. *Allergy* 76:3529–3534, 2021
34. Riedl MA, Danese M, Danese S, Ulloa J, Maetzel A, Audhya PK. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: US survey of prevalence and provider practice patterns. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 11(8):2450–2456.e6, 2023
35. Bork K, Hardt J, Schicketanz KH, et al. Clinical studies of sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema due to C1 esterase inhibitor deficiency. *Ann. Intern. Med.* 163: 1229–1235, 2003
36. Bork K, Meng G, Staubach P, et al. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am. J. Med.* 119: 267–274, 2006
37. Horiuchi T. The ABC of angioedema: Ace inhibitor, Bradykinin, and C1-inhibitor are critical players. *Intern. Med.* 54(20): 2535–2536, 2015
38. 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(1):24, 2010
39. Tarzi MD, Hickey A, Förster T, Mohammadi M, Longhurst HJ. An evaluation of tests used for the diagnosis and monitoring of C1 inhibitor deficiency: normal serum C4 does not exclude hereditary angio-oedema. *Clin. Exp. Immunol.* 149(3):513–516, 2007
40. 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
41. 堀内孝彦: 血管性浮腫 (クイック浮腫). In: 森山寛 監修: 今日の耳鼻咽喉科・頭頸部外科治療指針 第4版 pp.589–590、医学書院、東京、2018
42. 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
43. Zuraw B, Lumry WR, Johnston DT, et al. Oral once-daily berotralstat for the prevention of hereditary angioedema attacks: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *J. Allergy Clin. Immunol.* 148: 164-172, 2021
44. Ohsawa I, Honda D, Suzuki Y, et al. Oral berotralstat for the prophylaxis of hereditary angioedema attacks in patients in Japan: A phase 3 randomized trial. *Allergy* 76: 1789-1799, 2021
45. Banerj A, Riedl MA, Bernstein JA, et al. Effect of lanadelumab compared with placebo on prevention of hereditary angioedema attacks: A randomized clinical trial. *JAMA* 320(20):2108-2121, 2018
46. Longhurst H, Cicardi M, Craig T, et al. Prevention of hereditary angioedema attacks with a subcutaneous C1 inhibitor. *N. Engl. J. Med.* 376(12):1131-1140, 2017
47. Busse PJ, Christiansen SC, Riedl MA, et al. US HAEA medical advisory board 2020 guideline for the management of hereditary angioedema. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 9(1): 132-150, 2021
48. Maurer M, Magerl M, Bernstein S, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema- The 2021 revision and update. *Allergy* 77(7):1961-1990, 2022
49. Riedl MA, Hinds DR, Prince PM, et al. Healthcare utilization of patients with hereditary angioedema treated with lanadelumab and subcutaneous C1-Inhibitor concentrate. *Allergy Asthma Proc.* 44(4): 275-282, 2023
50. Horiuchi T, Hide M, Yamashita K, et al. The use of tranexamic acid for on-demand and prophylactic treatment of hereditary angioedema- A systematic review. *J. Cutan. Immunol. Allergy* 1(4):126-138, 2018
51. Riedl MA. Critical appraisal of androgen use in hereditary angioedema: a systematic review. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 114(4):281-288.e7, 2015

2章 推奨

CQ1	血縁に遺伝性血管性浮腫患者がいる場合には、血管性浮腫の症状がなくても診断のための検査を受けるべきか？
推奨文	検査を受けることを推奨する
根拠の確かさ	C
推奨の強さ	1

要約	補体 C4 蛋白質定量、C1-INH 活性の測定は HAE 診断に有用である。家族の検査は HAE の早期診断、早期治療のために行うことが勧められる。
解説	<p>HAE の大部分は C1-INH 遺伝子異常による常染色体顕性（優性）の遺伝形式をとる。この C1-INH 異常による HAE (HAE-C1-INH) の診断は、補体 C4 蛋白質定量によってスクリーニングができるが、非発作時では低下しないこともある^{1,2)}。したがって、繰り返す浮腫の家族歴がある場合など HAE を疑う場合には、たとえ補体 C4 値が正常範囲であっても C1-INH 活性を測定し 50%以下に低下していれば診断が可能である。なお発作時に補体 C4 値が正常範囲であれば HAE-C1-INH の可能性は低い²⁾。HAE-C1-INH は 50%の確率で子孫に遺伝するため、たとえ浮腫症状がない場合でも積極的に診断をおこなうべきである。ただし 12 か月以下の幼児では、補体 C4 値はしばしば生理的に低下している。診断のための補体検査は 1 歳以降に施行する³⁾。遺伝子検査であれば年齢にかかわらず診断が可能である。</p> <p>C1-INH 正常の HAE (HAE with normal C1-INH: HAE_{NCI}) も稀ではあるが報告されている。原因遺伝子として 6 遺伝子 (<i>F12</i>, <i>ANGPT1</i>, <i>PLG</i>, <i>KNG1</i>, <i>MYOF</i>, <i>HS3ST6</i>) の異常が報告されているが、原因不明のことが多い。また HAE-C1-INH に比べれば HAE_{NCI} の浸透率は低く、また診断に供することのできるバイオマーカーもない。従って HAE_{NCI} を疑う場合には遺伝子解析を行う。上記 6 遺伝子のうち <i>F12</i>, <i>ANGPT1</i>, <i>PLG</i> について保険適用がある。日本補体学会、日本免疫不全・自己炎症学会が相談を受け付けている。</p> <p>HAE の診断率向上のためには家族の検査 (family study) は有力な方法である^{3,4)}。</p>
参考文献	<p>1. Bowen T, Cicardi M, Farkas H, et al. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. <i>Allergy Asthma Clin. Immunol.</i> 6: 24, 2010</p> <p>2. Tarzi MD, Hickey A, Förster T, et al. An evaluation of tests used for the diagnosis and monitoring of C1 inhibitor deficiency: normal serum C4 does not exclude hereditary angio-oedema. <i>Clin. Exp. Immunol.</i> 149: 513-</p>

	<p>516, 2007</p> <p>3. Maurer M, Magerl M, Betschel S, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update. Allergy 77: 1961-1990, 2022</p> <p>4. Betschel S, Badiou J, Binkley K, et al. The International/Canadian hereditary angioedema guideline. Allergy Asthma Clin. Immunol. 15:72, 2019</p>
--	---

CQ2	HAE の治療目標はなにか？
推奨文	疾病負荷のない日常生活を可能な限り目指すことである
根拠の確かさ	D
推奨の強さ	1

要約	<p>疾病負荷とは、発作のある時も発作のない時も患者が常に直面している肉体的、精神的、社会的な重荷、負担である。医師と患者が HAE に関する最新の情報を適宜共有し、お互いに納得したうえで治療方法を決定し、生活を健全化するように努めることが重要である。</p>
解説	<p>発作のある期間は、患者の QOL は著しく低下し疾病負荷も大きい。大澤らによる報告でも、わが国の HAE 患者の QOL が低下していることが示された。ベリナート®P 静注用 500 のみが急性発作に承認されていた時代のデータではあるが、1 年間で 21.1%の患者が 1 日以上入院を経験し、28.7%の患者が仕事や学校を休んでいた¹⁾。また発作がない期間にも患者は疾病負荷にさらされている。次の発作への恐れと不安、治療への不満、教育や仕事のキャリア形成の断念、抑うつ、トリガーを避けるため生活習慣の制限などその内容は多岐にわたる²⁾。</p> <p>2023 年 8 月の時点で HAE の治療法は、1) 急性発作に対するオンデマンド療法、2) 発作を誘発しうる処置やイベントの前の短期予防、3) 長期予防の 3 つがある。とくに長期予防の進歩は近年著しい。これら 3 つの治療法を組み合わせる患者を治療するが、画一的な基準は設定しがたい。患者ごとに、年齢や家族構成、社会的、経済的な背景、治療方法への嗜好性、医療機関へのアクセスなど状況は異なるためである。また一人の患者についても経年的に発作の回数や重症度が変化することもある。加えて今後新たな HAE 治療薬が開発されてくる可能性もある。すべての患者にこれらの治療選択肢があることを説明し、治療方針を相談、確認することが必要である^{3,4)}。ただし、一般的に言えば、発作頻度や重症度が高ければ高いほど、長期予防の良い適応と考えられる。</p>

	<p>患者が自身の発作の状況、QOL を記録することは治療方針の決定に役立つ。血管性浮腫の重症度や QOL を評価する AAS (Angioedema Activity Score) や AE-QoL (Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL) の日本語版での評価が可能である⁵⁾。</p>
参考文献	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ohsawa I, Honda D, Nagamachi S, et al. Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of hereditary angioedema: survey data from 94 physicians in Japan. <i>Ann. Allergy Asthma Immunol.</i> 114(6): 492-498, 2015 2. Bork K, Anderson JT, Caballero T, et al. Assessment and management of disease burden and quality of life in patients with hereditary angioedema: a consensus report. <i>Allergy Asthma Clin. Immunol.</i> 17(1): 40, 2021 3. Maurer M, Magerl M, Bernstein S, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema- The 2021 revision and update. <i>Allergy</i> 77(7): 1961-1990, 2022 4. Busse PJ, Christiansen SC, Riedl MA, et al. US HAEA medical advisory board 2020 guidelines for the management of hereditary angioedema. <i>J. Allergy Clin. Immunol. Pract.</i> 9: 132-150, 2021 5. Morioka S, Takahagi S, Kawano R, et al. A validation study of the Japanese version of the Angioedema Activity Score (AAS) and the Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL). <i>Allergol Int.</i> 70(4): 471-479, 2021

CQ3	HAE の急性発作は早急に治療すべきか？
推奨文	HAE の浮腫発作は可能な限り早急に治療することを推奨する
根拠の確かさ	B
推奨の強さ	1

要約	<p>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¹⁾。顔面、口腔、腹部、上気道の発作の治療をできるだけ早期に行うことについて疑問はない。四肢の発作については生命の危険はないものの腫れのみでなく痛みや機能障害を来たして患者の QOL を障害するため早期治療を考慮する²⁾。</p>
解説	<p>輪状紅斑などの前駆症状が浮腫発作に先行することもある。ただし前駆症状の出現が浮腫発作の前に常に出現するわけではないこと、前駆症状が必ず発作を予見</p>

	<p>できるわけではないことにも注意が必要である³⁾。</p> <p>なお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、症状の推移には細心の注意を払うことが重要である。</p>
参考文献	<p>1. Cicardi M, Bork K, Caballero T, et al. Evidence-based recommendations for the management of angioedema owing to hereditary C1 inhibitor deficiency: consensus report of an International Working Group. <i>Allergy</i> 67: 147-157, 2012</p> <p>2. Kusuma A, Relan A, Knulst AC, et al. Clinical impact of peripheral attacks in hereditary angioedema patients. <i>Am. J. Med.</i> 125: 937.e17-24, 2012</p> <p>3. Ohsawa I, Fukunaga A, Imamura S, et al. Survey of actual conditions of erythema marginatum as a prodromal symptom in Japanese patients with hereditary angioedema. <i>World Allergy Organ. J.</i> 14: 100511, 2021</p>

CQ4	HAEのすべての発作は治療の対象になるか？
推奨文	すべての発作について治療を考慮することを推奨する
根拠の確かさ	D
推奨の強さ	1

要約	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。
解説	上気道周辺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。Borkらは、喉頭浮腫の発作は調査した209人の患者のうち108人(51.7%)が一度は経験しており、合計131,110回の発作のうち1,229回(0.9%)であったとしている ¹⁾ 。喉頭浮腫は、頻度は稀ではあるが致命的になりうるため特に注意が必要である。
参考文献	1. Bork K, Meng G, Staubach P, et al. Hereditary angioedema: New findings concerning symptoms, affected organs, and course. <i>Am. J. Med.</i> 119(3): 267-274, 2006

CQ5	HAEの急性発作に対する第一選択薬はなにか？
推奨文	乾燥濃縮人C1-インアクチベーター製剤* (商品名：ベリナート®P 静注用 500)、

	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®）は、
根拠の確かさ	HAE-C1-INH 患者に、推奨される A HAEEnCI 患者に、提案される D
推奨の強さ	HAE-C1-INH 患者に、推奨される 1 HAEEnCI 患者に、提案される 2

*C1-インアクチベーターは C1-INH の別名。

要約	HAE の急発作時治療には、わが国では 2023 年 8 月現在、ベリナート®P 静注用 500 とフィラジル®の 2 種類の製剤が使用可能である。浮腫の進展を抑え込むためにはできるだけ早い治療薬の投与が必要である。HAE-C1-INH については両製剤ともに RCT によって有効性と安全性が証明されている。HAEEnCI についてはこれら 2 剤が有効であったとするオープンラベルの報告はあるが、わが国では HAEEnCI の原因遺伝子がほとんど不明であることから投与は慎重になるべきである。
解説	HAE-C1-INH に対するベリナート®P 静注用 500 とフィラジル®の有効性と安全性は RCT やその後の長期継続試験、観察研究などでも明らかにされている ^{1,2)} 。ベリナート®P 静注用 500、フィラジル®ともわが国では薬事上の成人（15 歳以上）に承認されていたが、2022 年 8 月に 2 歳以上の患者に対してフィラジル®の適応が追加された。 米国ではほかにカリクレイン阻害剤（一般名：エカランタイド、商品名カルビトール®）が承認されているが、わが国、EU では未承認である。 HAEEnCI は少なくとも 6 種類の原因遺伝子（ <i>F12</i> , <i>ANGPT1</i> , <i>PLG</i> , <i>KNG1</i> , <i>MYOF</i> , <i>HS3ST6</i> ）が報告されているが、原因遺伝子が不明である場合が多い。また遺伝子異常が明らかになっている場合ですら、詳細な発症のメカニズムは不明である。 HAEEnCI はヘテロな疾患群でありベリナート®P 静注用 500 とフィラジル®の有効性を一概には論じることはできないと思われる。ただし HAE-F12、HAE-PLG に関していえば、ベリナート®P 静注用 500、フィラジル®が有効であったとする報告は散見される ³⁾ 。治療抵抗性の喉頭浮腫発作など窒息の恐れがある場合には HAEEnCI であってもこれら 2 剤の投与は許容される。
参考文献	1. 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 2. Cicardi M, Banerji A, Bracho F, et al. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. <i>N. Engl. J. Med.</i> 363: 532-541, 2010 3. Bork K, Machnig T, Wulff K, et al. Clinical features of genetically characterized types of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: a

	systematic review of qualitative evidence. Orphanet J. Rare Dis.15: 289, 2020
--	---

CQ6	HAE の短期予防のための第一選択薬はなにか？
推奨文	乾燥濃縮人 C1-インアクチベーター製剤* (商品名：ベリナート®P 静注用 500) は、
根拠の確かさ	HAE-C1-INH 患者に、推奨される B HAEEnCI 患者に、提案される D
推奨の強さ	HAE-C1-INH 患者に、推奨される 1 HAEEnCI 患者に、提案される 2

*C1-インアクチベーターは C1-INH の別名。

要約	<p>外科手術による侵襲、抜歯などの歯科の処置、および機械的刺激（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。わが国では 2017 年 3 月にベリナート®P 静注用 500 の予防的投与が承認されている。</p> <p>HAE-C1-INH 患者ではベリナート®P 静注用 500 による前処置による予防が強く推奨される。</p> <p>HAEEnCI 患者に現時点で推奨できる短期予防はない。ただし侵襲的処置時にはベリナート®P 静注用 500 での治療を考慮してもよい。</p>
解説	<p>HAE-C1-INH 患者 171 名の 577 抜歯の検討では、ベリナート®P 静注用 500 の短期予防を受けていない場合、21.5%で顔面浮腫あるいは喉頭浮腫が生じた。そのリスクはベリナート®P 静注用 500 の 500 単位の予防投与で 16%に、1,000 単位の予防投与で 7.5%に軽減された¹⁾。また HAE-C1-INH 患者 137 名における別の研究でも、抜歯を含む外科的処置の際のベリナート®P 静注用 500 の予防投与は発作の回避に有効であった²⁾。従ってベリナート®P 静注用 500 による予防は、外科手術による侵襲、抜歯などの歯科の処置、および機械的刺激（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）などに対して推奨される。ベリナート®P 静注用 500 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 1,000~1,500 単位を投与する。</p> <p>一方 HAEEnCI では短期予防の効果は体系的に分析されていない。HAEEnCI において侵襲を伴う処置の前のベリナート®P 静注用 500 短期予防が効果的かどうかは不明である。現時点では、HAEEnCI 患者に短期予防が推奨されるべきかは不明である。</p>

参考文献	<p>1. Bork K, Hardt J, Staubach-Renz P, et al. 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. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod. 112: 58-64, 2011</p> <p>2. Farkas H, Zotter Z, Csuka D, et al. Short-term prophylaxis in hereditary angioedema due to deficiency of the C1-inhibitor - a long-term survey. Allergy 67: 1586-1593, 2012</p>
------	---

CQ7	HAEの長期予防のための第一選択薬はなにか？
推奨文	ベロトラルスタット（商品名：オラデオ [®] ）、ラナデルマブ（商品名：タクザイロ [®] ）または乾燥濃縮人C1-インアクチベーター製剤*（商品名：ベリナート [®] 皮下注用2000）は、
根拠の確かさ	HAE-C1-INH患者に、推奨される A HAEEnCI患者に、提案される D
推奨の強さ	HAE-C1-INH患者に、推奨される 1 HAEEnCI患者に、提案される 2

*C1-インアクチベーターはC1-INHの別名。

要約	2023年8月現在、わが国ではオラデオ [®] 、タクザイロ [®] 、ベリナート [®] 皮下注用2000の3製剤が承認されている。長期予防の適応については発作の重症度（発作頻度など）、患者のQOLや生活環境、治療環境などに合わせて個別に考えるべきである。
解説	<p>オラデオ[®]は経口の血漿カリクレイン阻害薬で150mg（1カプセル）を1日1回経口投与する。タクザイロ[®]は血漿カリクレインに対するモノクローナル抗体であり原則1回300mgを2週間隔で皮下注射する。症状が安定している場合には1回300mgを4週間隔で皮下注射することもできる。ベリナート[®]皮下注用2000は1回体重1kg当たり60国際単位を週2回皮下注射する。国内外で行われた臨床試験においてこれら3製剤は、4週間に1回ないし2回以上の発作のあるHAE-C1-INH患者のみを組み入れており、この患者群には大きな効果が証明されている¹⁻⁵⁾。しかしながらHAEEnCIは臨床試験の対象となっていない。長期予防については、発作の重症度（発作頻度など）、患者のQOLや生活環境、治療環境などの疾病負荷を患者ごとに個別に勘案して適応を決定する。</p> <p>血漿カリクレインは高分子キニノーゲンを切断してブラジキニンを生成させる。オラデオ[®]、タクザイロ[®]ともに血漿カリクレイン活性を低下させることによってブラジキニン生成を抑制して浮腫発作を予防する。ベリナート[®]皮下注用2000</p>

	<p>は、患者で低下している C1-INH を補充することによって浮腫発作を予防する。しかしオラデオ®、タクザイロ®、ベリナート®皮下注用 2000 は発作を完全に消失させるわけではない。従ってブレイクスルー発作に対する治療薬（フィラジル®またはベリナート®P 静注用 500）が投与できる態勢を準備しておくことも必要である。長期予防薬の費用対効果、長期投与した場合の効果と副作用、効果が見られた場合の減量や中止の可能性などについては今後の検証が必要である。副作用としてオラデオ®は下痢、腹痛、肝機能障害、QT 延長があり、タクザイロ®、ベリナート®皮下注用 2000 は注射部位反応などがある。オラデオ®、タクザイロ®は 12 歳以上の HAE 患者に承認されているが、ベリナート®皮下注用 2000 については年齢制限の記載は添付文書ではない。</p> <p>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⁶⁾。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。</p> <p>トラネキサム酸は基本的に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⁷⁾。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。わが国では未承認である。</p> <p>HAE_nCI の長期予防には RCT がなくエビデンスは乏しい。HAE-F12 では、とくにエストロゲンとの関連が認められるため、プロゲスチンによるホルモン療法の有効性が報告されている。トラネキサム酸も有効な場合がある⁸⁾。</p>
参考文献	<ol style="list-style-type: none"> 1. Zuraw B, Lumry WR, Johnston DT, et al. Oral once-daily berotralstat for the prevention of hereditary angioedema attacks: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. <i>J. Allergy Clin. Immunol.</i> 148: 164-172, 2021 2. Ohsawa I, Honda D, Suzuki Y, et al. Oral berotralstat for the prophylaxis of hereditary angioedema attacks in patients in Japan: A phase 3 randomized trial. <i>Allergy</i> 76: 1789-1799, 2021 3. Banerj A, Riedl MA, Bernstein JA, et al. Effect of lanadelumab compared with placebo on prevention of hereditary angioedema attacks: A randomized clinical trial. <i>JAMA</i> 320(20):2108-2121, 2018 4. Longhurst H, Cicardi M, Craig T, et al. Prevention of hereditary angioedema attacks with a subcutaneous C1 inhibitor. <i>N. Engl. J. Med.</i>

	<p>376(12):1131-1140, 2017</p> <p>5. Riedl MA, Maurer M, Bernstein JA, et al. Lanadelumab demonstrates rapid and sustained prevention of hereditary angioedema attacks. <i>Allergy</i> 75: 2879-2887, 2020</p> <p>6. Riedl MA. Critical appraisal of androgen use in hereditary angioedema: a systematic review. <i>Ann Allergy Asthma Immunol.</i> 114:281-288e7, 2015</p> <p>7. Horiuchi T, Hide M, Yamashita K, et al. 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</p> <p>8. Busse PJ, Christiansen SC, Riedl MA, et al. US HAEA medical advisory board 2020 guidelines for the management of hereditary angioedema. <i>J. Allergy Clin. Immunol. Pract.</i> 9: 132-150, 2021</p>
--	--

CQ8	妊娠 HAE 患者における発作の治療薬は何が適切か？
推奨文	妊娠 HAE-C1-INH 患者の急性発作、短期予防に、乾燥濃縮人 C1-インアクチベーター製剤*（商品名：ベリナート P® 静注用 500）が、推奨される
根拠の確かさ	D
推奨の強さ	1
推奨文	妊娠 HAE-C1-INH 患者の長期予防に、乾燥濃縮人 C1-インアクチベーター製剤*（商品名：ベリナート® 皮下注用 2000）が、推奨される
根拠の確かさ	D
推奨の強さ	1

* C1-インアクチベーターは C1-INH の別名。

要約	HAE の急性発作の治療薬、予防治療薬とも妊婦は臨床試験からは除外されており、安全性のエビデンスは十分ではない。しかしながら C1-INH 製剤は最も長い臨床での使用経験があり妊婦での安全性を支持する多数の症例集積がある。妊娠 HAE-C1-INH 患者では、急性発作、短期予防、長期予防いずれについても C1-INH 製剤が推奨される。
解説	承認された薬剤であってもその大部分は妊婦へのリスクが不明である ¹⁾ 。これは予期せぬ副作用から保護するという倫理的理由によって、被験者である妊婦と胎

	<p>児が臨床試験の対象から長らく除外されてきたことに起因する。</p> <p>妊娠 HAE 患者もその例外ではない。急性発作の治療薬、予防治療薬とも臨床試験からは除外されており、疾患の稀少性と相まって少数の観察研究や症例報告しかない。したがってわが国で承認されている HAE 治療薬はすべて、添付文書上は妊婦に対して「治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること」と記載されており、安全性についての言及はない。</p> <p>ただし HAE の治療薬の中でも、C1-INH 製剤は最も長い臨床での使用経験があり妊婦での安全性を支持する多数の症例集積がある。たとえば Brooks らの系統的文献レビューでは、91 患者（HAE-C1-INH が 82 名、HAE_nCI が 9 名）の 136 妊娠に 1562 回の C1-INH 静注製剤がオンデマンド治療、短期予防、あるいは長期予防目的で投与されたが、母体、出生児の安全性に問題は認められなかった²⁾。</p> <p>また COMPACT 試験の非盲検長期投与試験では、長期予防目的で C1-INH 皮下注射製剤を投与されていた患者のうち 4 名に試験中に妊娠が判明した³⁾。妊娠判明後は投与中止し、全例健康な児を出生している。少数例ではあるが、C1-INH 製剤の妊娠成立の直前、直後についての安全性が示唆される。</p> <p>C1-INH 製剤は人由来であり低下した C1-INH 活性を補うため、妊娠 HAE-C1-INH 患者において理論的には投与は問題がないと考えられる⁴⁾。妊娠した HAE_nCI に対する C1-INH 製剤投与は報告例が少ないうえに理論的にも疑問があり慎重であるべきである。</p> <p>フィラジル®については少数の症例報告を認めるのみで、オラデオ®、タクザイロ®については報告を認めない⁵⁾。これら薬剤の妊娠 HAE 患者への投与は現時点では推奨しない。トラネキサム酸は安全性では問題が指摘されていないが、効果は C1-INH 製剤に劣るため長期予防は C1-INH 製剤が使用できない場合に限られる^{5,6)}。蛋白同化ホルモンの妊婦への投与は禁忌である。</p> <p>臨床試験からの妊婦の除外はかえって妊婦への不利益となることが近年問題視され、臨床試験への参加の必要性が議論されてきている⁷⁾。さらなる知見の蓄積が望まれる。</p>
参考文献	<ol style="list-style-type: none"> 1. Adam MP, Polifka JE, Friedman JM. Evolving knowledge of the teratogenicity of medications in human pregnancy. <i>Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.</i> 157C(3): 175-182, 2011 2. Brooks JP, Radojicic C, Riedl MA, Newcomer SD, Banerji A, Hsu FI. Experience with intravenous. Plasma-derived C1-inhibitor in pregnant woman with hereditary angioedema: A systematic literature review. <i>J. Allergy Clin. Immunol. Pract.</i> 8: 1875-1880, 2020 3. Levy DS, Farkas H, Riedl M, et al. Long-term efficacy and safety of subcutaneous C1-inhibitor in women with hereditary angioedema: subgroup analysis from an open-label extension of a phase 3 trial. <i>Allergy Asthma</i>

	<p>Clin. Immunol. 16: 8, 2020</p> <p>4. Caballero T, Farkas H, Bouillet L, et al. 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(2): 308-320, 2012</p> <p>5. Riedl MA. Hereditary angioedema during pregnancy. Consideration in management. Immunol. Allergy Clin. North Am. 43(1): 145-157, 2023</p> <p>6. Maurer M, Magerl M, Bernstein S, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema- The 2021 revision and update. Allergy 77(7): 1961-1990, 2022</p> <p>7. https://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0126.html</p>
--	--