

# HAE 確実な診断のためのポイント

## HAE の検査・診断と治療

### -HAE の検査

HAE の診断に用いられる臨床検査は主に血液検査です。

HAE は HAE1 型、2 型、3 型 (HAE with normal C1-INH:HAEnCI) に分類され、1 型と 2 型は血液検査の結果と家族歴の有無により診断が可能です。HAE3 型に関しては C1 インヒビター活性 (C1-INH:C1-inhibitor) などが正常範囲のこともあり、通常の臨床検査だけでは診断が難しいといえます<sup>1)</sup>。

【表. HAE の病型】

特徴	HAE 1 型 / 2 型 (HAE-C1-INH)	HAE 3 型 (HAEnCI)
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

「遺伝性血管性浮腫 (Hereditary angioedema:HAE) 診療ガイドライン 改訂 2019 年版」

## ～HAE 診断のための必須検査項目～

症状や問診した内容から HAE が疑われる場合は血液検査を行います。その際 C1 インヒビター活性と C4濃度の測定が必須となります。これらは公的医療保険が適用されます。

### ● C1 インヒビター活性

HAE I 型/2型では発作時、非発作時にかかわらず、C1 インヒビター活性の低下を認めます。HAE I 型/2型の患者では活性 50%以下となり、発作のない場合でも多くが 25%以下となります<sup>1)</sup>。

### ● 補体 C4濃度

HAE I 型/2型の患者ならば、発作時には 100%、非発作時であっても 98%で補体 C4濃度の低下を認めます<sup>2)</sup>。検査結果は、院内の臨床検査科で実施している場合は当日に出ますが、検査会社に委託している場合の所要日数は3～5 日といわれています。いずれにしても、C1 インヒビター活性よりも検査結果にかかる日数が短いことから、補体 C4濃度の測定は有用であるといえます。

## ～検査結果からの考察～

### 【C1 インヒビター活性、補体 C4濃度がいずれも基準値以下の場合】

HAE が強く疑われます。ただし、後天性血管性浮腫 (Acquired angioedema:AAE) でも C1 インヒビター活性、補体 C4濃度が基準値以下となるため、鑑別には必ず家族歴の有無を聴取します。家族歴がある場合は HAE I 型/2型と診断できます。ただし、欧米では HAE の患者の 20～25%が家族歴のない孤発例であるという報告<sup>3)</sup>もあり、国内の調査でも孤発例の頻度に欧米と明らかな違いはありません。したがって、家族歴がないというだけでは、HAE を排除することはできません。

HAE I 型か2型かの鑑別は、C1 インヒビター蛋白定量検査により行います。

### 【C1 インヒビター活性、補体 C4濃度がいずれも基準値内の場合】

C1 インヒビター活性、補体 C4濃度が基準値内であっても、浮腫発作が起こる場合は HAE 疑いを否定することはできません。発作時に検査すると基準値以下になることも少なくなく、また HAE3型では補体 C1 インヒビター活性、C4濃度とも基準値内を示すためです。浮腫発作を繰り返す患者には繰り返しこれらの検査を実施し、検査結果にかかわらず家族歴の有無についても確認することが重要です。発作時の検査で C1 インヒビター活性、補体 C4濃度がいずれも基準値内で、家族歴がない場合は HAE 以外の血管性浮腫が疑われます。

## ～CIインヒビター活性、補体 C4濃度以外の主な検査項目～

### ・CI インヒビター蛋白定量

HAEI型ではCI インヒビター蛋白量が低下し、2型では低下がみられないため、この検査は両者の鑑別に有効です。ただし、CI インヒビター蛋白定量の検査に公的医療保険は適用されず、どちらの病型であっても治療方針は同じであることから、一般臨床の多くの場合この検査は日常診療では実施しないことが一般的です。

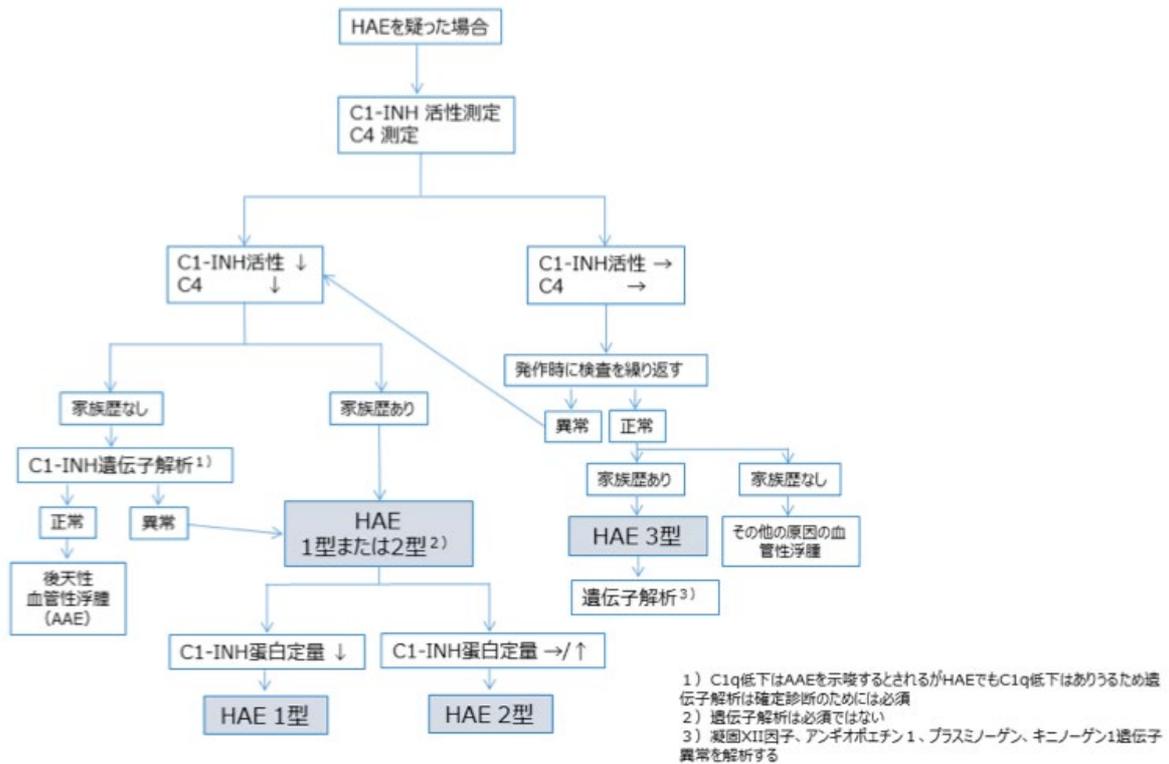
### ・CIインヒビター遺伝子解析

HAEI型/2型は、CI インヒビター遺伝子 (*SERPING1*) にヘテロ変異を認める常染色体優勢遺伝形式の疾患です。一方、HAE3型は *SERPING1* に異常を認めません。一部の患者さんで凝固第XII因子 (*F12*) などの遺伝子に異常を認めることがあります(表)。

遺伝子検査は、国内外の HAE ガイドラインで診断確定のために必要でないことが示されていますが、家族歴がない場合(孤発の HAEI型/2型)や、HAEの親をもつ小児でCIインヒビター活性、補体 C4 濃度が基準値内の場合には有用です。なお、HAEI型/2型およびHAE3型の一部の遺伝子検査は保険診療で実施することもできます。

## -HAE の診断

【図 HAE 診断アルゴリズム】



遺伝性血管性浮腫 (Hereditary angioedema:HAE) 診療ガイドライン 改訂 2019 年版

## ～HAE の診断基準～

以下の診断基準がすべて揃えば HAE 1 型もしくは 2 型と診断できます。

1. 血管性浮腫による症状
2. C1 インヒビター活性の低下 (<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)

C1 インヒビター活性が基準値内であっても、血管性浮腫による症状があり、家族歴も認められる場合には HAE を診断から除外することはできません。確定診断には遺伝子検査が必要ですが、アレルギー・蕁麻疹がなく、かつ発作時に抗ヒスタミン薬やステロイド薬が無効である場合には HAE3 型の可能性があります。

### 家族にも検査を勧める

HAE は遺伝性疾患なので、同一家系内には高い確率で HAE 患者が存在することが考えられます。家系内の誰かが HAE と診断されたら、血管性浮腫の症状を有する人はもちろんのこと、症状がなくても同一家系内の人には C1 インヒビター活性や補体 C4 濃度の検査を勧めることが推奨されます。

## -HAE の治療

HAEにはいくつかの治療薬があり、少なくとも1型/2型の治療法についてはガイドラインで詳しく述べられています。薬物治療には発作出現時の対症的治療と発作が出現することを防ぐ予防的治療があります。

### ～急性発作時の治療～

公的医療保険適用となっている薬剤は、ヒト血漿由来凝縮C1-INH製剤(商品名:ベリナート®P 静注)とブラジキニンB2受容体拮抗薬(一般名:イカチバント、商品名:フィラジル®皮下注)の2剤です。

いずれも薬価が高く、難病指定を受けていない患者には経済的負担についても十分に説明する必要があります。

HAEの深刻な症状として咽頭・喉頭浮腫があります。HAEが疑われる患者が咽頭・喉頭浮腫を起こした場合は、ためらわずに救急医療へつないでください。

### ～予防的な治療～

#### ● 短期予防

抜歯など、侵襲を伴う医療処置の実施が予定されている場合は、発作を防ぐために予めC1-INH製剤を投与することができます。成人の場合、処置の前6時間以内に投与します。

#### ● 長期予防

長期予防については、2021年4月から経口血漿カリクレイン阻害薬(一般名:ベロラルスタット、商品名:オラデオカプセル150mg)が使用可能となりました。適応は「遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制」であり、急性発作には使用できません。成人および12歳以上の小児に1日1回150mgを経口投与します。また、2022年3月には抗血漿カリクレイン抗体(皮下注射)(一般名:ラナデルマブ、商品名:タクザイロ皮下注)の製造販売が承認されました。

## ～発作を誘発するリスクを回避することが大切～

HAE の発作は、外傷や歯科診療での麻酔や抜歯、過労などの身体的ストレス、妊娠、月経、薬物、精神的なストレスなどで誘発されます。患者には、発作の記録をつけてもらうとよいでしょう。どのようなときに発作が起こりやすいかを知り、リスクをできるだけ避けることによって、発作の頻度を減らしたり発作の程度を小さくしたりすることにつながります。

また、発作を誘発する薬剤として、エストロゲン含有製剤、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬などが知られています。

## HAE の現状と、専門医との連携

日本における HAE の患者数は5万人に1人という報告が多く<sup>4)5)</sup>、まれな疾患です。そのため医療者に対しても十分な知識が浸透しているとはいえないのが現状です。

国内で行われた患者調査では、発症から診断まで平均 14～15 年<sup>6)</sup>、初診から診断まで平均 7 年<sup>6)</sup>という長い時間を要しています。なかには診断までに 30 年、40 年かかった人もおられます<sup>6)</sup>。診断の遅れの理由として患者自身が発作に気づいていないこともあります。いくつかの病院を受診しても診断がつかず、患者さんが治療を諦めてしまっていた例もあります。さらには、咽頭・喉頭浮腫による気道閉塞を起こして死に至った例も報告されています。

しかし、HAE は血液検査と家族歴でほぼ診断でき、治療法も確立されていますので、原因不明の浮腫発作を繰り返す患者や、原因不明の咽頭・喉頭浮腫、腹痛で受診した患者を診た場合は、ぜひ鑑別疾患の1つに HAE を加えていただきたいと思えます。HAE は、早期に診断できれば浮腫発作が起きても大事に至らず、適切な治療薬の使い方により発作出現を予防することも可能であり、患者の命と QOL を守ることができます。

HAE の多くはガイドラインに書かれた診断基準により診断が可能ですが、診断に苦慮する場合や治療については専門医<sup>※</sup>に依頼していただくのが良いでしょう。

※日本専門医制評価・認定機構が認定する専門医を指すものではなく、HAE 領域の診療・患者支援に長年尽力されている医師を指します

2021年2月に設立された「一般社団法人遺伝性血管性浮腫診断コンソーシアム(略称:DISCOVERY)」では、未診断で苦しんでいるHAE患者の早期診断を実現するために、専門医、製薬企業、患者会などが垣根を超えて活動しています。

それぞれの専門性や創造性を生かし、医療ビッグデータを活用したHAE患者を判別するための診断支援人工知能の構築、MedPeerや学会を通じた医療従事者向けの情報提供や、未診断の患者向けの疾患啓発などを行っています。

これらの取り組みの1つとして、遠隔相談システムを活用した、医療従事者がHAEに詳しい医師に気軽に相談できる仕組みを構築中です。HAEについてご相談されたい方やご興味のある方は以下のお問い合わせフォームからご連絡いただけますと幸いです。

また、国内のHAE専門医は少ないのが現状ですが、遺伝性血管性浮腫診断コンソーシアムのホームページには、当法人の活動に参画いただいているHAE専門医の氏名と所属が記されています。HAE専門医を探す際にお役立ていただけましたら幸いです。

- 一般社団法人遺伝性血管性浮腫診断コンソーシアム

<https://discovery0208.or.jp/>

- お問い合わせフォーム

<https://discovery0208.or.jp/contact/>

- 1) 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)
- 2) 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)
- 3) 大澤勲編『難病 遺伝性血管性浮腫 HAE』、医薬ジャーナル社、2016年8月
- 4) Zuraw BL:Clinical practice. Hereditary angioedema. N Engl J Med 359: 1027-36, 2008.
- 5) Lang DM, Aberer W, Bernstein JA, et al: International consensus on hereditary and acquired angioedema. Ann Allergy Asthma Immunol 109(6):395-402, 2012
- 6) K Iwamoto et al. Allergol Int. 2021;70:235-243.