

日本小児アレルギー学会推薦総説

子どもの遺伝性血管性浮腫

順天堂大学医学部小児科

稲毛 英介

要 旨

遺伝性血管性浮腫 (HAE) は人口 5 万人から 10 万人に 1 人とされるまれな遺伝性疾患で、反復する四肢、腹部や喉頭の血管性浮腫をその特徴としている。疾病の中核群である 1 型/2 型 HAE は補体の制御因子である C1 インアクチベーター (C1-INH) をコードする *SERPING1* 遺伝子の異常によって発症するが、近年はこの 2 型をまとめて HAE-C1-INH と呼ばれることが多い。発症から診断まで長期間を要することが多く疾患知識の啓発が長期的な課題となっている。喉頭浮腫により致命的経過となる成人症例が国内でも散発しており、適切な診断と管理が必要である。

近年、国内成人症例の管理については優れた新規薬剤が続々と認可されており、ガイドラインの整備も進んでいるが、国内小児例の実態については長年散在する症例報告を認めるのみであった。本稿では小児 HAE の文献的知識を整理し、国内症例の実態を紹介し、新規治療薬の開発に伴う管理方針の転換について考察する。

キーワード：血管性浮腫、遺伝性血管性浮腫、C1 インアクチベーター、喉頭浮腫、補体

はじめに

多くの一般小児科医にとって、遺伝性血管性浮腫 (hereditary angioedema: 以下 HAE) は医師国家試験¹⁾や専門医試験の問題に時たま登場する、実臨床とは縁の薄い疾患ではないだろうか。しかし、本疾患の患者は日常的に診療する血管性浮腫や慢性腹痛の多くの症例の中に散在しており、治療の遅延は、時に致命的な喉頭浮腫に帰結することが国内でも複数報告されている²⁾³⁾。

著者は 6 家系 9 人の小児期発症 HAE (1 型/2 型) の症例を管理しており、発作治療薬であるイカチバントの国内第 3 相臨床試験や患者会による全国質問紙調査の解析に関わった。近年、本疾患の診断と治療は劇的に進歩しており、小児も含めた多くの患者で、早期診断と適切な介入によって高い生活の質を維持することが可能となっている。

本稿では、全ての小児科医に知っていただきたい、本疾患の基礎知識と最近の進歩について概説する。なお、治療や管理の実際については日本補体学会による

国内成人ガイドライン⁴⁾や、日本語版 WAO/EAACI 国際ガイドライン⁵⁾⁶⁾も参考にいただければ幸いである。

定義と分類

臨床的な血管性浮腫の学術的記載は古く、1882 年の Quincke まで遡れる。このうちの一部の症例で遺伝性を示すことも、1888 年の Osler がすでに指摘している⁷⁾。

血管性浮腫 (Quincke 浮腫) の分類はマスト細胞メディエーター起因性、ブラジキニン起因性、原因不明の 3 群に大別されていたが、より詳細な病態の理解が進み、この分類に当てはまらない血管性浮腫が存在することが理解されてきた。このため、2024 年に米国 AAAAI などの複数の学術団体から、血管性浮腫の命名法や分類に関する合同コンセンサス (DANCE コンセンサス) が公表された⁸⁾。ここでは血管性浮腫を、これまでの 3 分類からマスト細胞介在性 (AE-MC)、ブラジキニン介在性 (AE-BK)、血管内皮細胞に起因するもの (AE-VE)、薬剤性 (AE-DI)、原因不明 (AE-UNK) の 5 分類 (エンドタイプと亜型) に再分類された。今後、血管性浮腫はこの新しい分類に従って診断、治療

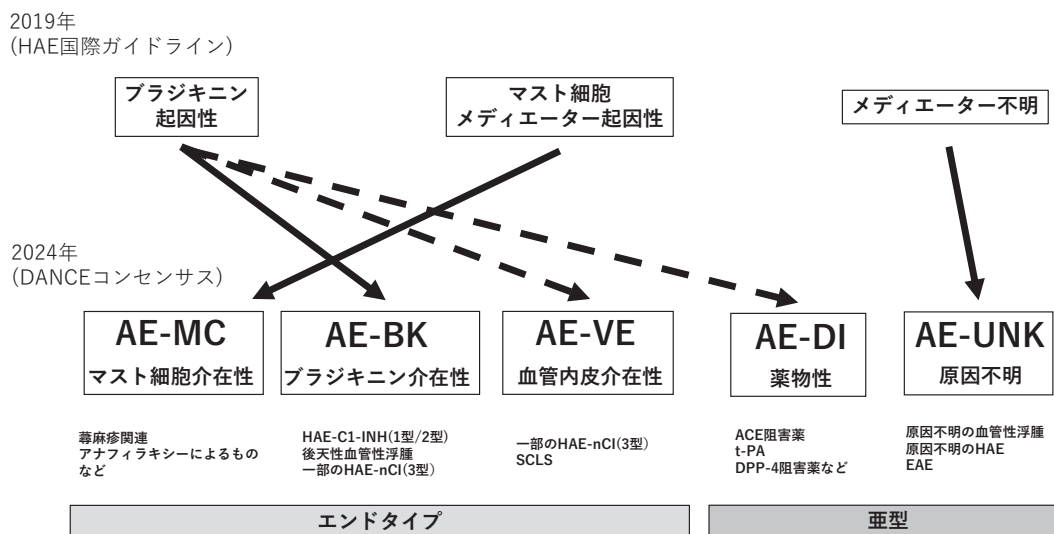


図1 血管性浮腫の病型分類の変遷。

文献6および8などを参考に著者が作図した。近年、新たに血管内皮介在性の血管性浮腫 (AE-VE) が独立し、エンドタイプと亜型による5分類に大別された点に注意。なお、新しい病型分類には2024年時点で定訳が無い。SCLS: Systemic capillary leak syndrome. EAE: Episodic angioedema with eosinophilia.

や管理が議論されていくものと思われる。旧来の分類と新分類の対照を図1に示した。

同様に、遺伝性血管性浮腫は補体の制御因子であるC1インアクチベーター (C1インヒビターと呼ぶこともある。以下C1-INH)をコードするSERPING1遺伝子の異常によって発症する1型および2型HAEと、C1-INHの活性低下を認めない3型HAEに大別される。C1-INHの量的低下を伴うものを1型、活性低下によるものを2型と呼ぶが、この2病型は臨床的にはほぼ同様の管理が可能であり、まとめてHAE-C1-INHと呼名されることが増えてきた⁶⁾。常染色体顕性遺伝であるが、浸透率は100%ではなく終生キャリアの症例も存在する。さらに、同一家系でも重症度の差異が大きいことが稀ならずある⁹⁾。

一方でC1インアクチベーター活性が正常の3型HAE(総称として、近年はHAE-nCIと呼ばれることが多い)は1型、2型以上に稀少であると考えられていたが、血管性浮腫を呈する複数の原因遺伝子の同定が進み、1型/2型と同じブラジキニン系の問題 (DANCEコンセンサスにおけるAE-BK)に起因する疾患群¹⁰⁾¹¹⁾と、血管内皮細胞に起因する疾患群 (AE-VE)¹²⁾¹³⁾がその中に含まれていることが理解されてきた。今後も新規遺伝子異常の発見により細分類が変更される可能性があるが、現時点での遺伝性血管性浮腫の分類を、表1に示した。疾病の理解の進展により、個々の症例の詳細な病態生理を理解した上でのHAE診療が可能になりつつある。

以下では特記が無い場合、中核群であるHAE-C1-

INH (1/2型) について記載する。HAE-nCI (3型) 診療については診療に関する質の高いエビデンスが少なく、近年の米国からの記述疫学調査¹⁴⁾などを参考にしつつ、施設ごとに手探りで対応しているものと思われる¹⁵⁾¹⁶⁾。

疫 学

HAE-C1-INHは人口5万人から10万人に1人の有病率であり、日本の総患者数 (成人と小児) は1,200から2,400人と見積もられているが、このうち診断を受けて治療介入を受けているのは500人前後に過ぎない。小児の顕在化した患者数は40~80人程度、と推計されていた¹⁷⁾。興味深いことに常染色体顕性遺伝でありながら明瞭な性差があり、有症患者は女性に多い¹⁷⁾。

なお、患者会の1つであるHAEJ主導で2020年に行われた、HAEを実際に診療している全国医師に対する小児HAE実態調査 (3型症例を含む) では、50%強の回収率で32例の顕在化患者と14例のキャリア患者が登録され、概ね同様の患者数と考えられた¹⁸⁾。一方で本調査での登録患者は過半数が、小児例の管理歴が施設当たり1~2例の、成人科を含む様々な施設で管理されていた。全国に患者が散在しており、専門施設での患者の集約や質の高い管理がなお困難な実情もうかがえる。

表1 遺伝性血管性浮腫の分類

1) C1-INH の異常によるもの (HAE-C1-INH)	
1 型 HAE (血中 C1-INH 蛋白量の低下)	
2 型 HAE (C1-INH 蛋白量は正常又は増加, 活性が低下している)	
2) C1-INH 活性が正常のもの (HAE _n C1- 旧称 3 型 HAE)	
HAE-FXII	第 XII 因子遺伝子に変異のある HAE
HAE-PLG	プラスミノゲン遺伝子に変異のある HAE
HAE-KNG1	キニノーゲン 1 遺伝子に変異のある HAE
HAE-ANGPT1	アンジオポエチン 1 遺伝子に変異のある HAE
HAE-MYOF	ミオフィリン遺伝子に変異のある HAE
HAE-HS3ST6	ヘパラン硫酸 3-O-硫酸基転移酵素 6 遺伝子変異に伴う HAE
HAE-UNK	未知の遺伝子変異による HAE

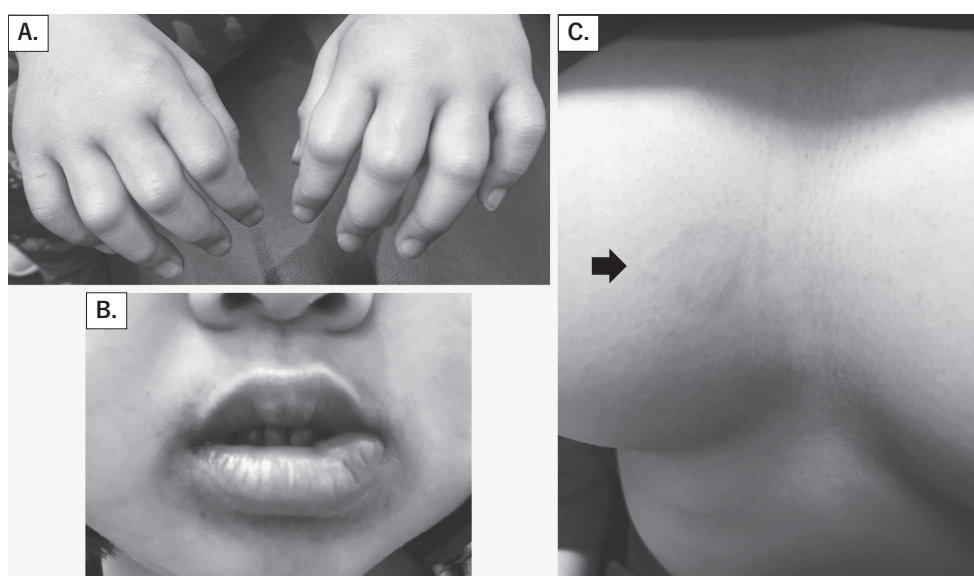


図2 小児遺伝性血管性浮腫の典型的な外表所見.

A. 上肢の血管性浮腫. 審美的問題と、動かしにくさなどの機能的問題を合併する. B. 口唇の血管性浮腫. 子ども用コップを吸い込む遊びによる物理的な刺激で誘発された. C. 前胸部の前駆紅斑. 本例では淡い輪状紅斑. 異常感覚や軽い疼痛を伴う場合もある. すべて自験例. 掲載について患者家族の許諾を得ている.

症状と徴候

典型的な四肢の浮腫, 口唇浮腫と前駆紅斑 (Erythema Marginatum) を, 図2に示した. 多くの症例は乳幼児期には無症状であるが, 女兒の半数が12歳までに, 男児の半数が13歳までに何らかの症状を発症する⁶⁾. したがって, 過半の症例は実際にはすでに小児期に顕在化していると考えられる¹⁷⁾¹⁹⁾.

参考として, 当院で管理している6家系9人の病像を表2に示した²⁰⁾⁴³⁾. 特記すべきは, 小児例はキャリアに近い軽症例が多い, と言われているが, 実際には幼児期から発症し, 反復する腹痛や喉頭浮腫で著しい生活の質の低下を呈するケースも決してまれではない,

という点である. なお, 前述の全国調査での最低発症年齢は2歳であった¹⁸⁾.

四肢, 口唇, 眼瞼の腫れといった皮膚症状がほとんどだが, 特に小児では慢性の腹部症状で鑑別に難渋することがあり, かつては虫垂炎の誤診で試験開腹に至ることも多かった²¹⁾²²⁾. 皮膚症状や腹痛は数日の経過で消退するが, 患児の約80%が40歳までに喉頭浮腫を経験し, 時に致命的となる²³⁾. また, 多くの患者は気道閉塞への恐怖を抱いており²⁴⁾, こうした症状は実際には非発作時にも大きく生活の質を障害している²⁵⁾. 国内でもいじめや不登校に至る患児が存在することがわかって来た¹⁸⁾. 多くの場合, 思春期以降(特に, 女兒では月経発来後)に病勢が悪化する. 発作発症前に前駆紅斑を伴う症例が一部あり²⁶⁾, 小児では特にその頻度

表2 当院で管理している小児期発症遺伝性血管性浮腫症例の概要（文献43へ現状に合わせて一部追記した）。

家系	患者 No.	年齢	性別	発症時 年齢	症状	イカチ バント 処方	イカチ バント 使用歴	長期予防薬	備考
A	1	14歳	女	2歳	腹痛, 喉頭 浮腫	あり	あり	ベロトラルス タット, TA	1の同胞
	2	5歳	女	3歳	顔面浮腫, 腹痛, 嘔吐	あり	あり	なし	
B	3	17歳	男	6歳ごろ	四肢浮腫, 腹痛, 喉頭 浮腫	あり	なし	TA（調査後, ベロトラルス タット導入し たが消化器症 状で中止）	3の同胞
	4	14歳	男	3歳ごろ	四肢浮腫, 顔面浮腫, 腹痛, 嘔吐	あり	あり	（調査後, ベ ロトラルス タット導入）	
C	5	9歳	女	6歳	手の浮腫, 四肢痛	あり	あり	C1-INH 皮 下 注（旅行時）, TA	
D	6	15歳	女	6歳	四肢浮腫	あり	なし	なし	
E	7	13歳	女	9歳	四肢浮腫, 顔面浮腫, 腹痛, 嘔声	あり	あり	ベロトラルス タット（調査 後, ラナデル マブへ変更）	患児の父が HAEのため 死亡
F	8	9歳	男	6歳ごろ	腹痛, 嘔吐 下痢	あり	なし	なし	イカチバント 忌避のため使 用困難
	9	5歳	男	5歳ごろ	膝の痛み	あり	なし	なし	8の同胞

小児慢性特定疾病の申請のため、一部若年成人が含まれる。C1-INH：C1 インアクチベーター、TA：トラネキサム酸（保険適応外）

が高いとされる。なお、遺伝形式から推測される通り、症例の70～80%は家族歴を有し、孤発例は比較的少ない。

診 断

実地臨床において、血管性浮腫の患者の大多数はマスト細胞介在性（病態としてはIgE介在性アレルギー疾患や蕁麻疹とオーバーラップする）であり、遺伝性血管性浮腫は極めて希少である。しかし、臨床症状と家族歴から、疑いさえすればHAE-C1-INHの診断は決して難しくない。未診断HAE症例の喉頭発作による死亡リスクは既診断症例の3.3%に対して実に29.4%に達するとされ²⁷⁾、診断の遅延は突然死リスクに直結する。

外表所見のある症例では持参の写真等で血管性浮腫の所見を必ず確認する。国内の成人症例であれば補体C4の低下が95%の症例で、C1-INH活性の低下は99%の症例で確認でき、マスト細胞介在性の血管性浮腫との臨床検査上の鑑別は容易であることが知られている²⁸⁾。それにも拘わらず、本邦における既診断患者がなお想定される患者数のごく一部であり、過去の国内報告ではその発症から診断までに実に平均15.6年もの歳月を要している²⁹⁾。疑われることなく適切な診断

を得られていない症例が多く、小児科領域におけるなお一層の啓発が必要と言える。なお、本邦小児科におけるHAEの疾患認知率は2011年時点で50%程度であった³⁰⁾。

実臨床では小児においても、国内成人ガイドラインの鑑別フローチャートが診断の補助として有用である⁴⁾。最新改訂では、HAE-nCI（3型）の鑑別フローにおいてアレルギー歴を考慮する点が追加された。なお小児では、1歳までの乳児期に補体C4が生理的に低い時期がある点に注意が必要だが、C1-INH活性はこの時期でも基本的に異常値になる³¹⁾³²⁾。C1-INH活性の低値を認める場合、海外ではC1-INH定量を行うことが推奨されているが本邦では保険適応が無い。診断時は、原則としてC1-INH活性の再検を行い最終判断することが望ましい⁶⁾。患者の子を含め、発症リスクのある患者血族は速やかな検査提出（ファミリーテスト）が推奨されており⁶⁾³³⁾、実際には家族歴から、発症前に遺伝学的キャリアとして確定している児も多い。

なお、しばしばHAEと誤診されて著者の外来に精査紹介となる代表的な疾病に肉芽腫性口唇炎がある。増悪と改善のサイクルを伴わない著明な口唇腫大を認めた場合、この疾患を考え皮膚科で口唇生検を検討するのが良い³⁴⁾。

腹部症状で鑑別に難渋する場合、画像診断の追加が

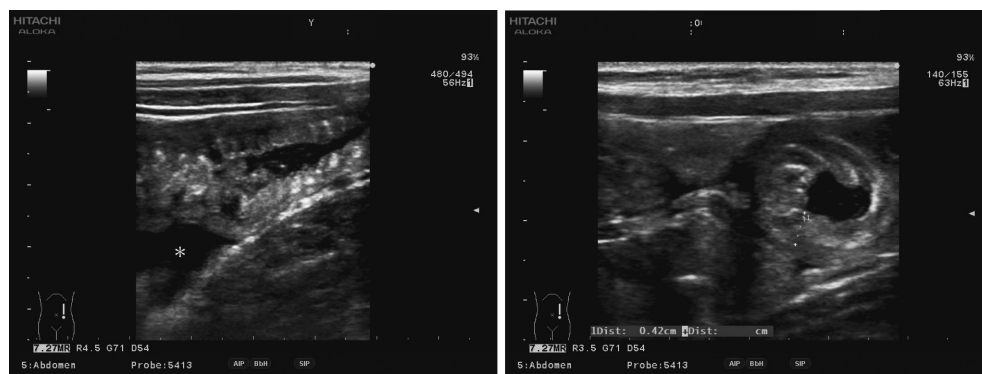


図3 小児遺伝性血管性浮腫の腹部超音波所見。

びまん性の著明な腸管浮腫像（本症例では下行結腸）に加えて、腹水（*）の所見も診断の助けになる。時に、治療介入（C1-INH 製剤投与）により画像所見上も浮腫や腸管運動の劇的な改善を認める。掲載について患者家族の許諾を得ている。（画像提供：多治見市民病院小児科 永井琢人先生）

有用である。古典的には腹部CT検査で腸管浮腫を検出できることが知られていた¹⁷⁾が、近年では超音波検査の有用性が指摘されている³⁵⁾。典型的な腸管の超音波検査所見を図3に示す。

臨床診断に遺伝子検査は必須ではないが、診断に難渋した場合、かずさDNA研究所へ補体欠損症の遺伝子パネル検査（補体欠損症パネル2、保険適応あり）を提出することでC1-INHをコードするSERPING1遺伝子を含む、原因遺伝子の異常を検索することが出来る。ただし、HAEの原因遺伝子をすべて網羅しているわけではないので、全エクソーム解析などの研究的な追加検査を要することもある。遺伝子異常の確定には遺伝カウンセリング等、検査適応や結果の解釈について専門医に十分相談出来る体制が求められる。

発作時治療

現行のHAE治療薬とその用量を表3にまとめた。発作治療薬と短期予防薬、長期予防薬に大別される。

発作初期に悪化を予測することは不可能であり、原則として全ての発作が直ちに治療されるべきである。1990年に最初のHAE治療薬である濃縮C1-INH製剤（ベリナート®P）が認可され、HAE発作は治療可能な疾患となった。濃縮C1-INH製剤は国内ですでに30年以上の投与経験を有し、小児を含め長らくHAE治療薬のデファクトスタンダードであった³⁶⁾³⁷⁾。静注ルート確保が必要で、院内での投与が必要であるが効果は速やかである。

ただし、本剤は厳密には薬機法上の小児適応（用法と用量）が添付文書に明記されておらず、必要時は、海外での認可量に準じて55年通知に基づく処方を行うことになる。当院では投与を行うにあたり、広義の

適応外処方に関する当院所定の倫理審査を受けている。なお、適応外処方に関する国際的なベンチマークとなる米国、英国、フランス、ドイツ、オーストラリア及びカナダの6か国の全てで、同一用量（体重1kgあたり20単位）で小児に認可されているか、正式に利用可能であり、国際ガイドラインでも後述のイカチバントと同等の、小児への強い推奨を有する点を付記する⁶⁾。

続いて、2018年にブラジキニン受容体拮抗薬であるイカチバント（フィラジル®）が成人へ認可された³⁸⁾。本剤はプレフィルドシリンジ化された皮下注射製剤であり、在宅自己注射が可能である点が大きな利点である。正規適応を持つ小児発作治療薬が存在しない状況を改善するために国内第3相臨床試験（TAK-667試験）が企画された。発作時、投与後の血中濃度測定を含む本治験は困難を極めたが、2022年に、わずか2施設2症例の治験データから無事2歳以上の小児適応を追加取得している³⁹⁾。小児HAEの患児にとっては大きな福音となった⁴⁰⁾。

イカチバントの認可によって、病院アクセスの悪い旅行中や、C1-INH製剤の備蓄を有さない施設においてもHAE治療が可能となった。当院でも本剤の登場をきっかけに遠隔地から人生で初めての東京旅行を実現した学童患者（救急収容準備）の経験がある。しかし、小児用キットを用いた容量調整は複雑で家人や本人のトレーニングが必須である。薬剤の刺激性による投与時の疼痛も強く、ぶにゅ蔵くん^{®41)}などの冷あん法やエムラパッチ®の使用など、疼痛管理にも細やかな配慮を要する。

このため、当院では認定看護師（小児アレルギーエデュケーター）と子ども療養支援士の支援の下で十分なアセントの取得や手技指導を行っている⁴²⁾。こうし

表3 現在日本で利用可能な主要 HAE 治療薬（一部小児容量設定の無い薬剤を含む）

治療区分	薬剤名（製剤名）	投与経路	在宅自己注	国内認可年齢	一般的な小児容量・用法
発作治療薬	C1-INH 製剤（ベリナート [®] P）	静注	不可	成人（注1）	体重1 kg あたり 20 単位を緩徐静注.
	イカチバント（フィラジル [®] ）	皮下注	可	2 歳以上	添付文書の表に従い、小児用キットで容量調整後に皮下注する.
	（参考）新鮮凍結血漿（FFP）	静注	不可	全年齢	20 mL/kg を静注（容量負荷に注意）. 治療薬が入手できない緊急時に限って推奨（注2）.
短期予防薬	C1-INH 製剤（ベリナート [®] P）	静注	不可	成人（注1）	体重1 kg あたり 10～30 単位を手術等の6時間以内に緩徐静注.
長期予防薬	ペロトラルスタット（オラデオ [®] ）	経口	（－）	12 歳以上	150 mg カプセルを1日1回内服.
	ラナデルマブ（タクザイロ [®] ）	皮下注	可	12 歳以上	2 週に1回、1回 300 mg を皮下注（症状安定時は4週に1回の投与が可能）.
	C1-INH 製剤（ベリナート [®] 皮下注用）	皮下注	可	全年齢（注3）	週2回、原則として3ないし4日間隔で体重1 kg あたり 60 単位を皮下注.

注1：ベリナート[®]P は小児の国内治験が未実施で国内の容量設定が無い。ただし、米国、英国、フランス、ドイツ、オーストラリア、カナダの全ての国で同一用量で発作時投与の小児認可ないし小児に対する使用許可が存在する。小児の短期予防はこのうち欧州3か国で認可されており、ここでの容量は双方の海外認可量に拠った。

注2：正規適応は血液凝固因子の補充であるが、国際ガイドライン（文献6）の勧奨に従い緊急対応として記載した。用量は国内成人の目安量ではなく文献48に準じた。

注3：国内治験の下限年齢は8歳であったが、投与上の年齢制限はない。

*本総説に薬剤の適応外使用を推奨する意図はない。適応外使用（55年通知に基づく使用と診療報酬請求）については緊急時を除き施設の倫理規定を遵守し、疾病と薬剤に十分な知識を持つ小児科医が慎重に検討すること。

た努力で時には就学前の幼児でも身体抑制無く在宅投与が受容されるケースもあるが、特に思春期症例ではアドヒアランスになお問題が残る⁴³⁾。外来薬剤師による指導で実際の保管、携帯状況を確認することも有効である⁴⁴⁾。現在、主として成人を対象とした経口発作治療薬の国際第3相臨床試験（日本も参加）が終了しており、今後の国内認可が待たれる⁴⁵⁾。

近年の進歩を反映した、当院における現行の発作治療プロトコルを図4に示した。現在は極力在宅でのイカチバント投与を行い、無効例や症状の悪化例で、来院の上でC1-INH製剤の投与を行うことが多いと思われる。成人を含めた喉頭浮腫症例では、頻度はまれであるが外科的気道確保を考慮せざるを得ない事例も存在する。なお、6時間以上の経過観察で効果不十分の場合はイカチバントの追加投与が可能であるが、症状の評価や緊急介入が難しい小児症例での6時間の経過観察は、現実的で無いかもしい。

なお、国際ガイドラインにおいて特異的治療薬が施設内で入手できない緊急時は、非常手段として新鮮凍結血漿（FFP）の投与が推奨されている⁶⁾。途上国ではFFP以外の治療薬が入手できない状況もなお多く存在する⁴⁶⁾⁴⁷⁾。この場合、1単位のC1-INHは1mLのFFPと概ね同等⁴⁸⁾と考えられるため、かなりの大量投与が必要になる。

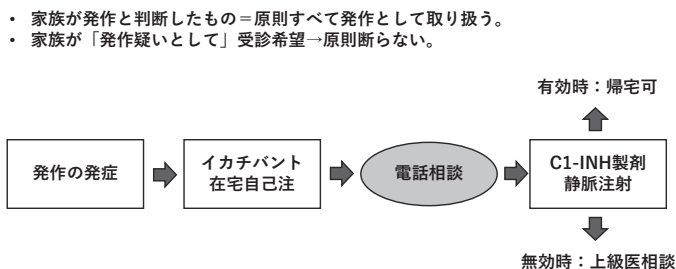
短期予防及び長期予防

短期予防として、手術などの侵襲手技の6時間以内にC1-INH製剤（ベリナート[®]P）を投与することで、手技に伴うHAE発作を抑制することができる⁴⁹⁾⁵⁰⁾。2017年に成人では効能追加された。これも発作治療と同様に、国内製剤の小児用量は設定されていないが、必要な場合は欧州での正規認可用量を準用し投与している施設が多いと思われる。

一方で2021年から2022年にかけて、定期的な投与により発作抑制効果を持つ長期予防薬3剤が次々と国内承認され、特に発作頻度の比較的高い重症例では大きな進歩となった。これらの薬剤の一部は小児でも利用可能である。長期投与薬の適応について厳密なコンセンサスはなく、患者のニーズや疾病負担、選好を考慮し極力Shared Decision Makingによる意思決定を行う⁵¹⁾。

ペロトラルスタット（オラデオ[®]）は経口血漿カリクレイン阻害薬としてブラジキニン産生を阻害する⁵²⁾⁵³⁾。12歳以上で小児適応を有する。3剤のうち唯一の経口薬であり、注射剤で薬剤アドヒアランスの問題が大きい小児例では患者及び家人の受け入れが良い。当院でも長期投与で発作の完全抑制に近い良好な効果を得た症例を経験しており、特に比較的軽症の例では、第一

発作治療のフローチャート



原則として、C1-INHの効果は速やか、かつ劇的である。
小児は在宅自己注への恐怖感や疼痛の影響が強く、イカチバント投与はかなり難しい症例もある。

C1-INHが有効で発作消退すれば、帰宅可能。

図4 当院における現行の発作治療フローチャート。

著者作成。HAEの診療に習熟していない当直医にも容易に対応が理解できるよう、診療録等で十分な情報共有が必要である。

選択として良いのではないかと考えている。一方で悪心など消化器系の副作用による脱落例が散在し、注意を要する。カプセルが比較的大きいので、嚥下に難渋する症例もまれにある。

ラナデルマブ（タクザイロ[®]）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ある⁵⁴⁾。2週に1回の皮下注射が必要だが、病勢が安定した場合4週間に1回へ投与間隔の延長が可能である。作用点はベロトラルスタットと共通であるが、時に非常に強力な発作抑制が得られ、国外でのネットワークメタアナリシスの結果などからも、内服無効例では切り替えが考慮される⁵⁵⁾。12歳以上で小児適応を有する。イカチバントほど顕著ではないが注射時疼痛の管理を要する。

最後にC1-INH皮下注射製剤（ベリナート[®]皮下注）であるが、これは静注用のベリナート[®]Pと全く同じ成分の高濃度の補充療法剤である⁵⁶⁾。週2回の定期皮下注射を要する点がボトルネックであるが静注製剤と異なり、血中濃度トラフが維持され長期予防効果が得られる。原型薬のベリナート[®]Pは海外での正規小児適応を含めた長い使用経験を有し、妊娠中や分娩時の使用についてもある程度のデータがあり⁵⁷⁾⁵⁸⁾、国内ガイドラインでも妊娠期の発作抑制に推奨されている⁴⁾点大きなメリットである。特に若年女性については、ベロトラルスタットやラナデルマブを導入していても妊娠を企図した場合や育児の希望がある場合、適宜本剤への変更を考慮する必要がある。治験時の下限年齢は8歳であったが、本剤だけは年齢制限なく原則使用可能である。

当院でも海外旅行に合わせて導入し、旅行中の良好な発作抑制を得た12歳未満の重症例が存在する。本製剤も発作の抑制効果は非常に強力であるが、疼痛など

定期注射に伴う負担のために、長期の継続使用については本人や家人がためらう症例が多い。ラナデルマブとC1INH皮下注射剤についても、当院では看護介入による十分なアセントの取得と注射指導を行っている。

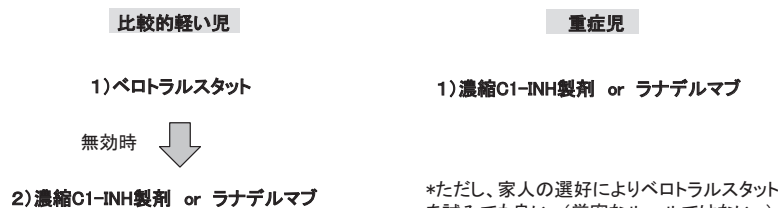
さて、これらの3剤の使い分けについて明確なルールは無く、現時点で頑健な相互比較データも無いが、当院での大まかな考え方を図5に示した。なおガイドライン上の強い推奨はすでに無いが、経験的にトラネキサム酸の内服やダナゾール製剤（ボンゾール[®]）を用いることもかつては頻用された。重症例や医療資源の乏しい発展途上国等では、なお使用を考慮することがある。

なお一部のHAE-nCI患者についても、特にブラジキニン介在性の症例ではHAE発作治療薬および長期予防薬の奏効例があると知られているが、特に海外では多くのHAE治療薬がHAE-nCIへの保険適応を有さないこともあって治療方針にコンセンサスが無く、適応や適切な使用法については慎重な配慮が必要と思われる¹⁴⁾。著者は終生の治療介入を要する点も含め、小児慢性特定疾病ないし難病の申請が公的に認可されているかどうかを、HAE-nCIの介入の可否に対する一つの目安としているが、資格取得に難渋したり、資格の更新が拒否される事例も時に経験する。

社会保険上の留意事項

小児慢性特定疾病および指定難病（65 原発性免疫不全症候群）の双方の指定疾患であり、認可によって公的助成を得ることが可能である。一方で、極めて高額な薬剤がDPC包括入院の費用から持ち出しになる点、診療現場（特に分娩時など、入院中の予防投与を

長期予防薬の使い分け(12歳以上)



- ・注射予防薬の導入は成人よりも敷居が高い。
- ・ただし、ペロトラスタットは嚥下に難渋する児も一部存在する。
- ・長期安全性や妊娠・周産期については濃縮C1-INH製剤にアドバンテージあり。(国内成人ガイドラインでも言及あり。)

図5 当院における長期管予防薬選択の考え方。

著者作成。重症度の評価は主観的なもので、薬剤特性をよく理解した上での、家人との Shared Decision Making が重要である。(国内成人ガイドライン(文献4)の重症度の定義(軽症の用語を採用しない)とは異なる点に注意。)

要するケース)では問題になっている。

今後の展望

新型コロナウイルス感染症(COVID-19)のパンデミックは、プライマリケアだけでなく様々な難病診療のあり方にも大きな影響を与えた。新型コロナウイルスは直接ブラジキニン系に作用してHAE発作を誘発させる、という報告もある⁵⁹⁾⁶⁰⁾。それに加えて、パンデミック中の高次病院の応急診療能力が大きく低下し、真に受診が必要な難病患者の収容に難渋したことは記憶に新しい。

当院でもコロナウイルス罹患直後に発作を発症し、感染対策上管理に支障をきたした症例を経験した⁶¹⁾。今後のパンデミック期には、長期予防薬の管理水準の調整(より厳密な発作抑制)やイカチバント在宅自己注射のさらなる普及に加えて、可能であれば近年保険収載(B005-11)された遠隔連携診療⁶²⁾などの、より良い遠隔診療システムの整備が必要となって来るかもしれない。

さて、本稿で示した通り、小児HAEの診断、治療環境は近年劇的に改善した。発作治療薬、長期管理薬ともに正規の小児適応を有する薬剤が利用できるようになった。かつ、未診断例のHAE喉頭発作の生命予後は明確に悪いが、なお多くの未診断例が存在する。積極的なファミリーテストの勧奨はおそらく問題の一部を解決するが、小児における遺伝子診断の重大さやそれに伴う保護者のためらいもあり、実際の実施率は決して高くない。

従って将来的には、特にHAE-C1-INHについては新

生児期のオプショナルスクリーニングのようなより網羅的な方法で、キャリアの早期発見と小児期からの適切な介入につなげることが、根本的な解決策として必要になって来るかもしれない。ろ紙血からプロテオミクス手法でC1-INH蛋白、あるいは次世代シーケンサーを用いた *SERPING1* 遺伝子変異の検出を行う手法が既に報告されている⁶³⁾⁶⁴⁾。マススクリーニング導入の可否に関する日本版RUSPスコア(AMED研究班)⁶⁵⁾も疾患重症度、診断・治療手段の存在、疾病規模などの面であり低くはならないように著者は感じているが、読者のご意見はいかがであろうか。

終わりに

2020年ごろは、小児HAEについての国内からの多数例の報告や総説は皆無で、小児に関する適切な管理指針も存在しなかった。本稿ではこの5年間の著者らの経験に基づく内容を中心に解説した。本稿が全国の小児HAE患者と、その診療に携わる先生方の助けとなれば、市井の一臨床医としてこれに勝る喜びはない。

本稿における症例情報の提示については、後方視的症例集積研究について本学医学部倫理委員会の承認を得ています(課題番号E21-0118)。写真等の供覧については別途保護者に個別の許可をいただきました。

謝辞 著者にHAE診療の機会をいただいた順天堂大学小児科・鈴木光幸先生と清水俊明先生、長年当科のアレルギー診療をご指導いただいている同・大塚直一先生と工藤孝広先生、本稿をご高覧いただいた同・東海林宏道先生、

HAE 診療について懇切なご指導をいただいた埼玉友草加病院・大澤勲先生と順天堂大学腎臓内科・眞野訓先生、症例の貴重な画像を提供いただいた多治見市民病院小児科・永井琢人先生、本稿の原型となった講演の機会をいただいた国立成育医療研究センターアレルギー科・福家俊樹先生、山本貴和子先生と同科の先生方、そして本稿執筆の機会をいただいた同・松本健治先生と日本小児アレルギー学会理事長・大嶋勇成先生に深謝申し上げます。

[利益相反]

著者は日本小児科学会の規定に基づき以下の利益相反を有する。一部、規定額以下の内容も開示した。講演料など：武田薬品、CSL ベーリング、カルビスタファーマシューティカルズ、バイオクリスト。受託研究：武田薬品、ファルバリス、カルビスタファーマシューティカルズ、花王。

文 献

- 1) 国試対策問題編集委員会. 医師国家試験問題解説. 東京：メディックメディア, 2024.
- 2) 永田 功, 吉田 哲, 田中幸太郎, 他. 喉頭浮腫による窒息で心肺停止となった遺伝性血管性浮腫の一症例. 日救急医学会誌 2012 ; 23 : 21-25.
- 3) 森山太揮, 吉永雄一, 高萩基仁, 他. 心肺停止に至った遺伝性血管性浮腫 (HAE) に対してドクターカー出動による気道確保を行った1例. 日救急医学会誌 2019 ; 30 : 959-963.
- 4) 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 : 3-22.
- 5) Maurer M, Magerl M, Betschel S, 他. WAO/EAACI 遺伝性血管性浮腫治療ガイドライン—2021年改定版. アレルギー 2023 ; 72 : 237-272.
- 6) Maurer M, Magerl M, Betschel S, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema — The 2021 revision and update. World Allergy Organ J 2022 ; 15 : 100627.
- 7) Osler W. Landmark publication from The American Journal of the Medical Sciences : Hereditary angio-neurotic oedema. 1888. Am J Med Sci 2010 ; 339 : 175-178.
- 8) Reshef A, Buttgerit T, Betschel SD, et al. Definition, acronyms, nomenclature, and classification of angioedema (DANCE) : AAAAI, ACAAI, ACARE, and APAAACI DANCE consensus. J Allergy Clin Immunol 2024 ; 154 : 398-411.
- 9) Germenis AE, Speletas M. Genetics of Hereditary Angioedema Revisited. Clin Rev Allergy Immunol 2016 ; 51 : 170-182.
- 10) 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). Allergy 2017 ; 72 : 320-324.
- 11) Bork K, Wulff K, Witzke G, et al. Treatment of patients with hereditary angioedema with the c.988A>G (p.Lys330Glu) variant in the plasminogen gene. Orphanet J Rare Dis 2020 ; 15 : 52.
- 12) 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 : 2989-2992.
- 13) Bafunno V, Firinu D, D'Apolito M, et al. Mutation of the angiotensin-converting enzyme 1 gene (ANGPT1) associates with a new type of hereditary angioedema. J Allergy Clin Immunol 2018 ; 141 : 1009-1017.
- 14) Riedl MA, Danese M, Danese S, et al. Hereditary Angioedema With Normal C1 Inhibitor : US Survey of Prevalence and Provider Practice Patterns. J Allergy Clin Immunol Pract 2023 ; 11 : 2450-2456.
- 15) Radojicic C, Anderson J. Hereditary angioedema with normal C1 esterase inhibitor : Current paradigms and clinical dilemmas. Allergy Asthma Proc 2024 ; 45 : 147-157.
- 16) Katelaris CH, Grumach AS, Bork K. Angioedema With Normal Complement Studies : What Do We Know? J Allergy Clin Immunol Pract 2023 ; 11 : 2309-2314.
- 17) 大澤 勲編. 難病 遺伝性血管性浮腫 HAE. 東京：医薬ジャーナル社, 2016.
- 18) Toriumi S, Inage E, Takagishi N, 他. Pediatric hereditary angioedema in Japan-nationwide questionnaire-based surveillance. アレルギー 2023 ; 72 : 817.
- 19) Bork K, Meng G, Staubach P, et al. Hereditary angioedema : new findings concerning symptoms, affected organs, and course. Am J Med 2006 ; 119 : 267-274.
- 20) 島海 俊, 稲毛英介, 小嶋まゆき, 他. 小児期に診断された遺伝性血管性浮腫の後方視的症例集積研究. アレルギー 2021 ; 70 : 827.
- 21) Cao Y, Liu S, Zhi Y. Recurrent and acute abdominal pain as the main clinical manifestation in patients with hereditary angioedema. Allergy Asthma Proc 2021 ; 42 : 131-135.
- 22) Hahn J, Hoess A, Friedrich DT, et al. Unnecessary abdominal interventions in patients with hereditary angioedema. J Dtsch Dermatol Ges 2018 ; 16 : 1443-1449.
- 23) 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. Arch Intern Med 2003 ; 163 : 1229-1235.
- 24) Huang SW. Results of an on-line survey of patients with hereditary angioedema. Allergy Asthma Proc 2004 ; 25 : 127-131.
- 25) Caballero T, Aygören-Pürsün E, Bygum A, et al. The humanistic burden of hereditary angioedema : results from the Burden of Illness Study in Europe. Allergy Asthma Proc 2014 ; 35 : 47-53.
- 26) 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. World Allergy Organ J 2021 ; 14 : 100511.

- 27) Bork K, Hardt J, Witzke G. Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2012 ; 130 : 692-697.
- 28) Ohsawa I, Honda D, Hisada A, et al. Clinical Features of Hereditary and Mast Cell-mediated Angioedema Focusing on the Differential Diagnosis in Japanese Patients. *Intern Med* 2018 ; 57 : 319-324.
- 29) Iwamoto K, Yamamoto B, Ohsawa I, et al. The diagnosis and treatment of hereditary angioedema patients in Japan : A patient reported outcome survey. *Allergol Int* 2021 ; 70 : 235-243.
- 30) 大澤 勲, 長町誠嗣, 草場 岳, 他. 遺伝性血管性浮腫 (hereditary angioedema ; HAE) 疾患概要と疾患認知度全国調査. *Pharma Medica* 2011 ; 29 : 109-118.
- 31) Pedrosa M, Phillips-Angles E, López-Lera A, et al. Complement Study Versus C1NH Gene Testing for the Diagnosis of Type I Hereditary Angioedema in Children. *J Clin Immunol* 2016 ; 36 : 16-18.
- 32) Aabom A, Andersen KE, Fagerberg C, et al. Clinical characteristics and real-life diagnostic approaches in all Danish children with hereditary angioedema. *Orphanet J Rare Dis* 2017 ; 12 : 55.
- 33) Farkas H, Martinez-Saguer I, Bork K, et al. International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Allergy* 2017 ; 72 : 300-313.
- 34) Roth K, Maples K. Granulomatous Cheilitis Masquerading as Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2024 ; 12 : 1902.
- 35) Obtulowicz P, Stobiecki M, Dyga W, et al. Abdominal and pelvic imaging in the diagnosis of acute abdominal attacks in patients with hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Postepy Dermatol Alergol* 2022 ; 39 : 749-756.
- 36) Busse P, Baker J, Martinez-Saguer I, et al. Safety of C1-inhibitor concentrate use for hereditary angioedema in pediatric patients. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017 ; 5 : 1142-1145.
- 37) Craig TJ, Bewtra AK, Bahna SL, et al. C1 esterase inhibitor concentrate in 1085 Hereditary Angioedema attacks--final results of the I.M.P.A. C.T.2 study. *Allergy* 2011 ; 66 : 1604-1611.
- 38) Bork K, Frank J, Grundt B, et al. Treatment of acute edema attacks in hereditary angioedema with a bradykinin receptor-2 antagonist (Icatibant). *J Allergy Clin Immunol* 2007 ; 119 : 1497-1503.
- 39) Hide M, Wang Y, Dote N, et al. Safety, efficacy, and pharmacokinetics of icatibant treatment in Japanese pediatric patients with hereditary angioedema : A phase 3, open-label study. *J Dermatol* 2023 ; 50 : 1473-1477.
- 40) 武田薬品株式会社. 遺伝性血管性浮腫 (HAE) 治療薬「フィラジル®皮下注 30 mg シリンジ」の日本における小児治療に対する製造販売承認事項一部変更承認取得について. <https://www.takeda.com/ja-jp/announcements/2022/hae-2/>, (参照 2024-10-31).
- 41) 岡藤郁夫, 鷲尾隆太, 岡藤隆夫, 他. 乳幼児におけるワクチン皮下注射時の疼痛管理に対する冷却パックの有効性と安全性. *日誌* 2023 ; 127 : 228.
- 42) 藤崎満里奈, 渡邊万智, 橋爪真奈, 他. 遺伝性血管性浮腫の姉妹例に対するイカチバント在宅自己注射の導入に向けた看護実践について. *日小児臨アレルギー会誌* 2023 ; 21 : 257.
- 43) 鳥海 俊, 稲毛英介, 大石賢司, 他. 小児期に発症した遺伝性血管性浮腫患者に対する小児適応承認後のイカチバント製剤の処方状況と留意すべき事項. *日小児誌* 2023 ; 37 : 358.
- 44) 鈴木愛菜, 岡田美香, 畦地拓哉, 他. 遺伝性血管性浮腫患児におけるイカチバント在宅自己注射の問題点の抽出. *日小児臨アレルギー会誌* 2024 ; 22 : 190.
- 45) Riedl MA, Farkas H, Aygören-Pürsün E, et al. Oral Sebetralstat for On-Demand Treatment of Hereditary Angioedema Attacks. *N Engl J Med* 2024 ; 391 : 32-43.
- 46) Wentzel N, Panieri A, Ayazi M, et al. Fresh frozen plasma for on-demand hereditary angioedema treatment in South Africa and Iran. *World Allergy Organ J* 2019 ; 12 : 100049.
- 47) Hanizah N, Affirul CA, Farah NA, et al. Novel usage of fresh frozen plasma in hereditary angioedema. *Clin Ter* 2016 ; 167 : 182-184.
- 48) Longhurst HJ. Emergency treatment of acute attacks in hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency : what is the evidence? *Int J Clin Pract* 2005 ; 59 : 594-599.
- 49) 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* 2011 ; 112 : 58-64.
- 50) 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* 2012 ; 67 : 1586-1593.
- 51) 石井 真. Shared decision making (SDM) に基づく小児アレルギー看護実践. *日小児臨アレルギー会誌* 2023 ; 21 : 70-75.
- 52) Adatia A, Magerl M. Berotralstat for hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency : a practical guide for clinicians. *Front Immunol* 2024 ; 15 : 1442671.
- 53) 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* 2021 ; 148 : 164-172.
- 54) Banerji A, Riedl MA, Bernstein JA, et al. Effect of Lanadelumab Compared With Placebo on Prevention of Hereditary Angioedema Attacks : A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018 ; 320 :

- 2108-2121.
- 55) Watt M, Malmenäs M, Romanus D, et al. Network meta-analysis for indirect comparison of lanadelumab and berotralstat for the treatment of hereditary angioedema. *J Comp Eff Res* 2023 ; 12 : e220188.
- 56) Longhurst H, Cicardi M, Craig T, et al. Prevention of Hereditary Angioedema Attacks with a Subcutaneous C1 Inhibitor. *N Engl J Med* 2017 ; 376 : 1131-1140.
- 57) Andarawewa S, Aygören-Pürsün E. Subcutaneous C1-Inhibitor Concentrate for prophylaxis during pregnancy and lactation in a patient with C1-INH-HAE. *Clin Case Rep* 2021 ; 9 : 1273-1275.
- 58) Levy DS, Farkas H, Riedl MA, 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. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2020 ; 16 : 8.
- 59) Chung MK, Karnik S, Saef J, et al. SARS-CoV-2 and ACE2 : The biology and clinical data settling the ARB and ACEI controversy. *EBioMedicine* 2020 ; 58 : 102907.
- 60) Olivares MM, Zwiener RD, Panqueva LML, et al. COVID-19 triggers attacks in HAE patients without worsening disease outcome. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022 ; 10 : 855-858.
- 61) Ishikawa J, Inage E, Tanaka Y, et al. Pediatric hereditary angioedema attack triggered by COVID-19 : A case report. *Pediatr Int* 2024 ; 66 : e15752.
- 62) 医学通信社編. 診療点数早見表. 東京 : 医学通信社, 2024.
- 63) Iuraşcu MI, Balla Z, Pereira C, et al. Application of a dried blood spot based proteomic and genetic assay for diagnosing hereditary angioedema. *Clin Transl Allergy* 2023 ; 13 : e12317.
- 64) Lai Y, Zhang G, Inhaber N, et al. A robust multiplexed assay to quantify C1-inhibitor, C1q, and C4 proteins for in vitro diagnosis of hereditary angioedema from dried blood spot. *J Pharm Biomed Anal* 2021 ; 195 : 113844.
- 65) Konomura K, Hoshino E, Sakai K, et al. Development of a Model for Quantitative Assessment of Newborn Screening in Japan Using the Analytic Hierarchy Process. *Int J Neonatal Screen* 2023 ; 9 : 39.
-