

# AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

日本臨床 (2005.05) 63巻 増刊5:136-139.

【臨床免疫学 基礎研究の進歩と最新の臨床】 臨床編 アレルギーの臨床免疫学 血管神経浮腫,血管浮腫

川村祐一郎

## 血管神経浮腫(angioneurotic edema)、血管性浮腫(angioedema)

旭川医科大学保健管理センター助教授

川村祐一郎

### 概念

血管神経浮腫は、蕁麻疹(Urticaria)の一病型に分類される病態で、一般の蕁麻疹が真皮上層に出現するのと異なり、真皮下層、皮下組織、粘膜下組織などに生ずる、血管の拡張および透過性亢進に起因する血漿成分の漏出に基づく浮腫である 1) 2)。1882 年、von Quincke が最初に記載したことにより Quincke 浮腫とも呼ばれる。

### 病因論的事項

蕁麻疹と血管神経浮腫は同じ病態が異なる部位に起こったもので、ともにマスト細胞から遊離される各種化学伝達物質による毛細血管透過性亢進がその本態である (図) 3)。しかしながら、血管神経浮腫には、この蕁麻疹同様の機序によって起こるもののほかに、補体第 1 成分阻害因子(C1 inhibitor : C1INH)の欠損によるものがある。後者はさらに先天的欠損によるもの、すなわち遺伝性血管神経浮腫 (hereditary angioneurotic edema : HANE) と、後天的 C1INH 欠損症に分類される。

### 病態

ここでは遺伝性血管神経浮腫に対し、その他をまとめて二次性血管神経浮腫として述べる。

#### ①遺伝性血管神経浮腫

常染色体優性遺伝で、C1INH の欠損ないし機能異常による 4)。C1INH は第 11 染色体上の遺伝子にコードされており、遺伝子産物の生成されない 1 型 (量的欠損) と、阻害活性の低下による 2 型 (質的欠損) に分類される。C1INH は補体系の C1 から先への活性化やキニン産生を抑制するが、この欠損ないし活性低下は局所の血管透過性の亢進をもたらす。さらに C1INH は線溶系にも関与し、浮腫形成にかかわる。わが国ではきわめてまれな疾患であるが、米国では約 200 家系が知られており、欧州全体では 1 ~ 5 万人の患者が存在すると推定される。誘因として、運動、寒冷、感染、外傷などの身体的ストレスや、不安、緊張、疲労など心理的ストレスがあげられる。また、女性ではホルモン周期に依存して出現する場合もある。後述する致命的な喉頭浮腫の一因として重要な疾患であり、また腸管粘膜に出現した場合、食欲不振、悪心、嘔吐、腹痛、下痢が出現し、ときに急性腹症として扱われ、外科処置を要することもある。

#### ②二次性血管神経浮腫

表1のようなものがある5)。このうち、後天的 C1INH 欠損症として、悪性リンパ腫・慢性リンパ性白血病などの血液系悪性腫瘍、その他の悪性腫瘍（直腸癌など）、自己免疫性溶血性貧血などが知られる。

薬剤性の二次性血管浮腫の原因としてアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬が注目されている5) 6)。高血圧、心不全などの治療に ACE 阻害薬が頻用されているが、その種類にかかわらず、投与患者の 0.1~1%に副作用としての血管神経浮腫が発症するとされる7) 8)。本剤はキニン分解酵素であるキナーゼの阻害薬でもあるので、血中ブラディキニン(BK)が上昇する。BK は血管拡張や血管透過性の亢進を引き起こすので、BK の増加は血管神経浮腫の発生に関与しうる。

しかしながら、近年臨床使用が盛んになっているアンジオテンシン II 受容体拮抗薬(Angiotensin II receptor blocker : ARB)でも稀ではあるが血管神経浮腫の報告がある5) 9)。ARB では通常 BK は上昇しないので、この場合の血管浮腫を BK で説明するのは難しい。その機序に免疫学的要因なども想定されているが、不明の点が多い。遺伝性血管神経浮腫や ACE 阻害薬による血管神経浮腫の既往のある症例に ARB を投与する際には本症に対する十分かつ注意深い観察が必要である。

## 臨床症状

症状は患者毎にまちまちであり、遺伝性血管神経浮腫で同一家系の異なった個体においても症状が異なることもある。但し、同一患者に浮腫が反復する場合は、同一の部位に出現することが多い。顔面、頸部、四肢、咽頭、喉頭などに発作性・限局性の浮腫を生じる。通常の蕁麻疹では血漿成分の漏出は皮膚あるいは粘膜の乳頭層および乳頭下層で生じるが、血管神経浮腫ではより深層であるため、境界不明瞭な、褐色の硬い非陥凹性浮腫となり、また、かゆみを伴わない。蕁麻疹より持続が長く、通常3~5日持続する。皮膚科、耳鼻科領域の重篤な疾患であり、とくに咽頭粘膜に発症した場合は喉頭浮腫を来し、ときに気道狭窄を招来しうるためきわめて危険である。

ACE 阻害薬による血管神経浮腫は、高齢者に多く、通常投与後1週間以内に出現する。発現部位は頭部・頸部・口唇に多く、眼瞼・頬部・鼻部には少ないという特徴がある。一方、ACE 阻害薬の長期投与中に突然発症し、気道狭窄を生じた例も報告されており、ACE 阻害薬(ARB も同じ)投与中は常に血管神経浮腫の発症を念頭に入れておくことが日常臨床に不可欠である。C1INH 欠損が潜在していた症例で、ACE 阻害薬投与前には軽症であったが、投与により気道閉塞による呼吸不全に陥った症例の報告もある。したがって、ACE 阻害薬や ARB を投与するにあたっては、注意深い問診を行い、軽度の血管神経浮腫の既往をも確認する必要がある。

## 検査・診断

表 2 に、欧州における遺伝性血管神経浮腫の診断基準を示した。本症は、初回発作から確定診断に至るまで 7~12 年を要することもあるという。たとえ家族歴がなくとも、治療抵抗性の血管神経浮腫が反復する例、原因不明の腹痛を反復する例、ACE 阻害薬による血管神経浮腫を経験した例では、無症状の家族を含めてスクリーニングにかけることが欧州では推奨されている。

一般に血管神経浮腫症例では補体第 4 成分(C4)が発作の有無にかかわらず常に低下している。発作時には第 2、第 3 成分(C2, C3)も低下する。遺伝性血管神経浮腫、後天的 C1INH 欠損症、ACE 阻害薬による血管神経浮腫の一部で、主として急性発作時に血中 BK の上昇がみられることがある。

C1INH 活性の低下は、遺伝性血管神経浮腫のみならず後天的 C1INH 欠損症でも認められる。この場合の血管神経浮腫は、原因となる悪性疾患・血液疾患の初発症状である場合もあるので、常に背景疾患の存在を念頭におく必要がある。

## 治療と予後

表 3 に血管神経浮腫の治療をまとめた(10)。

原因が明らかなものは回避することが第一である。原因を問わず血管神経浮腫の既往のある例では ACE 阻害薬や ARB の投与は極力避け、ACE 阻害薬や ARB による血管神経浮腫の可能性が考えられたら、すみやかにこれらを中止し他の降圧剤に変更すべきである。

临床上、本症の原因を確定できないことも少なくなく、対症的に抗ヒスタミン薬(H1 拮抗薬)や抗アレルギー薬が用いられる。重症例では副腎皮質ステロイドも用いられる。但し、遺伝性血管神経浮腫はときに抗ヒスタミン薬や副腎皮質ステロイドにきわめて抵抗性である。遺伝性血管神経浮腫および後天的 C1INH 欠損症による血管神経浮腫では、ヒト C1INH 製剤の投与により血中 BK 濃度はすみやかに低下し、症状は改善する。但し頻回の使用はアナフィラキシーの発症や抗体の出現を引き起こす。遺伝性血管神経浮腫の非急性期の治療として、アンドロゲン誘導体で、C1INH 合成を促進させるダナゾールや、プラスミン阻害作用のある  $\epsilon$ -アミノカプロン酸、トラネキサム酸が用いられる。

喉頭浮腫を来たした例では直ちに入院とし、副腎皮質ステロイドの静脈内投与、アドレナリンの皮下ないし静脈内注射に加え、気管内挿管を行う。気道閉塞例ではすみやかに気管切開を行う必要がある。本処置が迅速に行われなかった場合の致死率は 25%に及ぶという報告もある。

## 文献

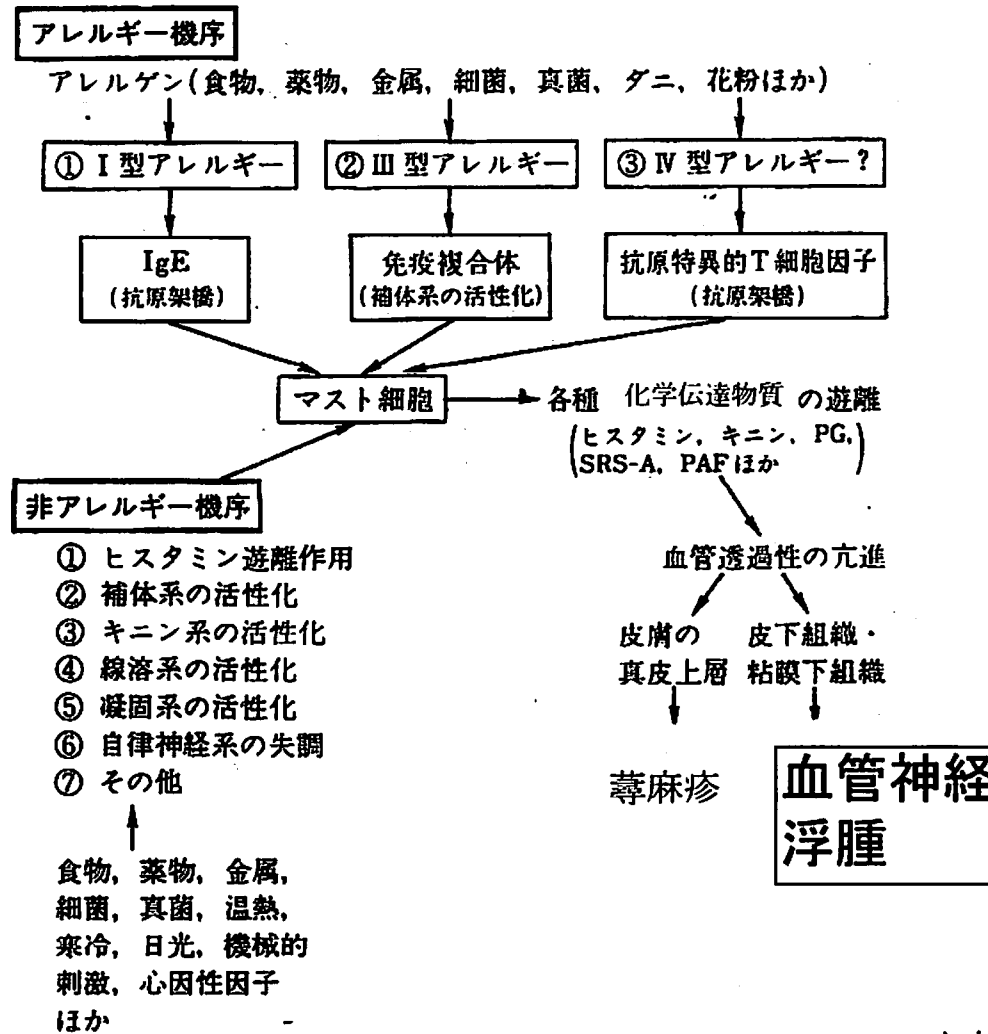
- 1) 飯塚一、他：NEW 皮膚科学、pp. 89-91、南江堂、東京、1997
- 2) 高久史麿、尾形悦郎：新臨床内科学(第 7 版)ーリウマチ性疾患、アレルギー性疾患、

- 免疫不全— pp. 1633-1634, 医学書院、東京、1997
- 3) 杉本恒明、小俣政男：内科学（第7版）—アレルギー性疾患— pp. 1177-1179, 朝倉書店、東京、1999
  - 4) 猿田享男、林松彦：浮腫対策—鑑別と治療の手引き— pp. 115-118, ヴァンメディカル、東京、2000
  - 5) Sabroe RA, Black AK : Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors and angio-oedema. *Br J Dermatol* 136:153-158, 1997
  - 6) Warner KK et al : Angiotensin II receptor blockers in patients with ACE inhibitor-induced angioedema. *Annals of Pharmacotherapy* 34:526-528, 2000
  - 7) Hender T et al : Angio-oedema in relation to treatment with angiotensin converting enzyme inhibitors. *BMJ* 304:941-946, 1992
  - 8) Israili ZH, Dallas Hall W : Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin converting enzyme inhibitor therapy. *Ann Intern Med* 117:234-242, 1992
  - 9) van Rijnsoever EW et al : Angioneurotic edema attributed to the use of Losartan. *Arch Intern Med* 158:2063-2065, 1998
  - 10) 川村祐一郎・他：新臨床研修のための救急診療ガイドライン—浮腫— pp. 128-129, 総合医学社、東京、2004

#### キーワード

- ① 血管神経浮腫 angioneurotic edema
- ② 遺伝性血管神経浮腫 hereditary angioneurotic edema : HANE
- ③ 補体第1成分阻害因子 C1 inhibitor : C1INH
- ④ アンジオテンシン変換酵素阻害薬 Angiotensin converting enzyme inhibitor : ACE inhibitor
- ⑤ 喉頭浮腫 laryngeal edema

义



文献3) より改変

表1

二次性血管浮腫の分類

---

後天的C1INH欠損  
物理性  
特発性  
アレルギー性  
薬剤性  
SLEに伴う血管浮腫  
好酸球増多に伴う血管浮腫

---

文献5)より改変

表2 遺伝性血管神経浮腫の診断基準

臨床基準	生物学的基準
<p>大基準</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1 少なくとも12時間持続し、頻回に反復する、蕁麻疹を伴わない、皮下に局限した血管神経浮腫</li> <li>2 少なくとも6時間持続する、反復する腹痛</li> <li>3 反復する喉頭浮腫</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1 C1INH濃度が正常値の50%以下</li> <li>2 C1INH活性が正常値の50%以下</li> </ul>
<p>小基準</p> <p>反復する浮腫、腹痛、喉頭浮腫の少なくとも1つの家族歴</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>3 遺伝子解析によるC1INHの変異の</li> </ul>
<p>少なくとも1つの大基準と1つの生物学的基準が満たされれば遺伝性血管神経浮腫と診断さ</p>	



表3  
血管浮腫の治療

---

遺伝性血管浮腫

急性期

C1インアクチベーター製剤  
アドレナリン皮下または静脈内投与  
抗ヒスタミン薬  
副腎皮ステロイド静脈内投与  
気道狭窄（喉頭浮腫）閉塞：  
    上記薬剤投与＋気管内挿管または気管切開  
消化管浮腫への対処

慢性期

ダナゾール  
ε-アミノカプロン酸  
トラネキサム酸  
誘因の回避  
    寒冷、運動、外傷などの身体的ストレス  
    不安、緊張、不眠などの心理的ストレス

二次性血管浮腫

原疾患の治療  
原因薬剤の中止、回避  
遺伝性血管浮腫に準じた急性期治療

---

文献10)より改変