

総説

遺伝性血管性浮腫の治療目標達成に向けた 長期予防と臨床マネジメントのポイント

大阪医科薬科大学医学部
感覚器機能形態医学講座 皮膚科学

福永 淳

要 旨

遺伝性血管性浮腫 (hereditary angioedema : HAE) は主にC1インヒビターの異常に起因し、手足、顔面、喉頭、消化管など、全身で浮腫の再発性発作が引き起こされる遺伝性疾患である。発作は予測困難で喉頭浮腫は死に至る可能性があり、患者の日常生活への影響も大きい。治療には急性発作時のオンデマンド治療、発作リスクのある手術・処置等の前に行う短期予防、定期的に治療薬を使用して発作を予防する長期予防がある。従来、本邦で長期予防に用いられていた未承認薬は効果や副作用に問題があり、発作を中心とした治療に重点が置かれていた。近年、良好なベネフィット・リスクプロファイルを示す長期予防薬が開発され、本邦でもHAEの長期的な治療管理が可能となった。しかしHAEは希少疾患であるため認知度が低く、本邦の1型/2型HAEの診断患者数は推定患者数を大きく下回っており、長期予防が適する患者像やマネジメントに関する議論も不十分である。本総説では最近の臨床報告やガイドライン、コンセンサスステートメントを踏まえ、HAEの治療目標に向けた長期予防の重要性、長期予防での臨床マネジメントのポイントについて概説する。

遺伝性血管性浮腫

1. 原因と病態

遺伝性血管性浮腫 (hereditary angioedema : HAE) は皮下組織や粘膜組織に及ぶ浮腫の再

発性発作が引き起こされる希少な常染色体顕性 (優性) 遺伝疾患である¹⁾。HAEは補体第1成分阻害因子 (C1インヒビター : C1-INH) をコードする *SERPING1* 遺伝子の変異に起因する1型/2型HAEとC1-INHに異常を認めない

HAE with normal C1-INH (3型) に分類される¹⁾²⁾。1型/2型HAEはHAEの95%以上を占めており、1型HAE (約85%)はC1-INHの濃度低下に、2型HAE (約15%)は機能不全による¹⁾³⁾。1型/2型HAEの約25%は家族歴のない *de novo* 変異によると考えられている⁴⁾。1型/2型HAEの罹患率は5万人に1人と推定され⁵⁾、本邦では2000~3000名の患者がいると考えられるが、これまで診断された有病者数は約450名と報告⁶⁾されている。C1-INHは補体系、凝固系、線溶系、接触活性化系、カリクレイン・キニン系などの複数の生理学的経路に作用する。1型/2型HAEではC1-INHの欠損/機能阻害により、補体系の活性化を通じたC3aとC5aの産生が亢進する。また、MASP (マンノース結合レクチン関連セリンプロテアーゼ)、血液凝固Ⅱ因子、および血漿カリクレインの活性阻害を介した過剰なブラジキニンの産生によって炎症、血管透過性亢進、痛みが生じ、発作が引き起こされる^{7)~10)} (図1)。一方、3型HAEには *SERPING1* 以外の遺伝子 (*FI2*, *PLG*, *KN1*, *HS3ST6*, *ANGPT1*, *MYOF*) の変異に起因するHAEと遺伝子異常が不明なHAE (HAE-UNK) がある¹¹⁾。

2. 診断

1型および2型HAEの診断にはC1-INH活性と濃度、およびC4濃度が測定される。1型HAEではC1-INH活性・濃度が低く (50%以下)、2型HAEではC1-INH濃度は正常かそれ以上でC1-INH活性は低下 (50%以下) している¹¹⁾。C4濃度は1型、2型の両方で低下する¹¹⁾。C1-INH活性・濃度とC4濃度がいずれも正常で家族歴があり、蕁麻疹に対応する治療に抵抗性の場合には3型HAEの疑いがあるため、遺伝子検査が推奨される¹¹⁾。本邦では原発性免疫不全症候群遺伝子検査として遺伝性血管性浮腫を含む補体欠損症の遺伝子検査が保険収載されており、公益財団法人かずさDNA研究所に保険診療による検査依頼を行える (<https://www.kazusa.or.jp/genetest/index.html>)。

3. 症状

HAEは繰り返し生じる皮下または粘膜下浮腫の2~5日間持続する発作を特徴とし、浮腫は主に手足、顔面、喉頭、消化管で見られる¹²⁾。発作の頻度は患者ごとに、または個々の患者でも時期によって差があり¹³⁾、発作の前に輪状紅斑などの前駆症状が現れることがある¹⁴⁾¹⁵⁾。特に喉頭浮腫は窒息を引き起こし、速やかに治療を受けなければ死に至る可能性があるため注意が必要である¹⁶⁾。HAEには致死のリスクがあり、更に発作は予測困難なため、患者の日常生活や社会活動に支障をきたすことが多い¹⁷⁾。

4. 治療

HAEの治療は急性発作に対するオンデマンド治療、発作リスクのある手術・処置等の前の短期予防、定期的に治療薬の予防的投与を行う長期予防に分類される¹¹⁾。2022年現在、本邦では急性発作の治療 (オンデマンド治療) に対してC1-インアクチベーター (C1-INH) 製剤 (販売名: ベリナート® P静注用)¹⁸⁾と選択的ブラジキニンB2受容体拮抗薬 (イカチバント; 販売名: フィラジル® 皮下注)¹⁹⁾が使用可能であり、侵襲を伴う処置による急性発作の発症抑制 (短期予防) に対してC1-INH製剤¹⁸⁾が使用可能である。急性発作の発症抑制 (長期予防) の適応では、2021年に経口血漿カリクレイン阻害薬 (ペロトラルスタット; 販売名: オラデオカプセル)²⁰⁾が、2022年に抗ヒト血漿カリクレインモノクローナル抗体薬 (ラナデルマブ; 販売名: タクザイロ® 皮下注)²¹⁾、皮下投与可能なC1-INH製剤 (販売名: ベリナート® 皮下注用)²²⁾が承認された。承認された長期予防薬は国によって異なり、欧米では更に別の血漿由来C1-INH製剤 (静脈注射; 販売名: Cinryze™) が承認されている²³⁾²⁴⁾。

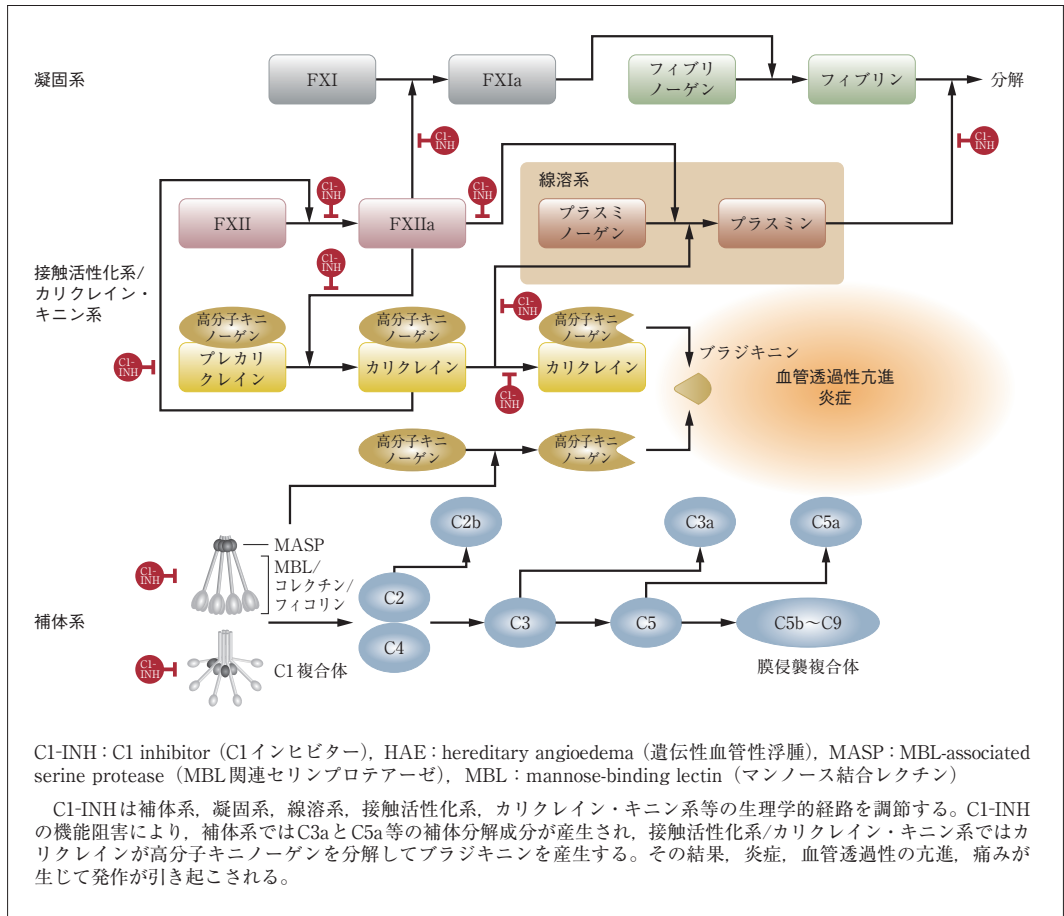


図1 HAE発作に関わる生理学的経路

長期予防が適するとされる患者像の変遷

本邦のHAE診療ガイドラインの最新版²⁾は近年開発された長期予防薬の承認前に公表されたもので、長期予防に対する従来の推奨基準が反映されている。当該ガイドライン²⁾では疾病負担 (disease burden) と患者の希望を考慮し、1カ月に1回以上または5日以上の発作または喉頭浮腫の既往がある場合に、長期予防としてトラネキサム酸や蛋白同化ホルモン (両薬剤ともに適応外処方) の投与を検討することとしている。ただし、トラネキサム酸は有効性に関するエビデンスがなく効果

が限定的で、蛋白同化ホルモンは長期使用による体重増加、女性の男性化作用、肝障害などの副作用が問題であった²⁾²⁵⁾。

しかし、新たな長期予防薬が登場し、良好なベネフィット・リスクプロファイルが示されたことで、長期予防が推奨される患者の基準は発作回数や障害日数に基づくものから大きく変化してきた²⁵⁾。2008年に米国で予防治療を適応として静脈注射C1-INH製剤が承認されて以降²⁶⁾、患者のニーズに基づく治療計画の個別化と、より広範囲の患者層での長期予防治療が提案された²⁷⁾。最近発表されたHAE治療に対する国際WAO/EAACIガイドライン改訂版¹¹⁾では、全ての患者に対して長期予防

を考慮することが推奨されている。今後、本邦でも発作回数および障害日数、喉頭浮腫の既往歴をもとにした基準に加え、中等度以上の腹痛発作の既往がある患者、発作により日常生活や仕事に支障が生じてQoL (quality of life) が低下している患者、発作頻度が少なくても発作の不安から日常生活や旅行を制限している患者、発作に対する不安やストレスが大きい患者など、より広い患者層で疾病のトータルコントロールと社会生活の健常化を目標とした長期予防を検討していく必要がある。

治療目標の達成に向けた長期予防

最近、広島市立広島市民病院院長の秀道広先生を含むHAEの専門家23名からなるエキスパートパネルによりHAEの治療目標として以下の2点が提案された²⁸⁾。

・「疾患のトータルコントロール（発作を起こさないこと）の達成」（95%の合意）

・「患者の社会生活の健常化」（100%の合意）

最新の国際WAO/EAACIガイドライン¹¹⁾では、今のところ長期予防によってのみ、これらの治療目標が達成可能としている。定期的な予防薬投与を長期間継続し、発作を抑制することで患者の社会生活の負担も軽減できる¹¹⁾。

1つ目の目標である疾患のトータルコントロールに対しては、1型/2型HAE患者において、近年開発された長期予防薬による発作回数の有意な減少が報告されている。臨床試験での発作回数の平均は、C1-INH製剤（皮下注射）の海外第Ⅲ相COMPACT試験²⁹⁾（16週間投与）ではC1-INH製剤40IU/kg投与群で製剤投与時1.2回/月、プラセボ投与時3.6回/月、60IU/kg投与群で製剤投与時0.5回/月、プラセボ投与時4.0回/月、皮下注射薬ラナデルマブの海外第Ⅲ相HELP試験³⁰⁾（26週間投与）ではラナデルマブ150mgの4週間に1回投与群で0.5回/月、300mgの4週間に1回投与群で0.5回/月、300mgの2週間に1回投与群で0.3

回/月、プラセボ投与群で2.0回/月、経口薬ベロトラルスタットの海外第Ⅲ相APeX-2試験³¹⁾（24週間投与）ではベロトラルスタット110mg投与群で1.7回/月、150mg投与群で1.3回/月、プラセボ投与群で2.4回/月であった。これらの臨床試験ではプラセボ投与群と比べ、長期予防薬投与群で平均発作回数/月が30~87%減少した。ただし、臨床試験の対象は1型/2型HAE患者であり、3型HAEに対する有効性は不明である。なお、第Ⅱ/Ⅲ相試験の非盲検延長試験からこれら長期予防薬の長期的安全性と良好な忍容性も示されている。C1-INH製剤（皮下注射）の海外第Ⅲ相COMPACT非盲検延長試験³²⁾とラナデルマブの海外第Ⅲ相HELP非盲検延長試験³³⁾では二重盲検期と同様の安全性プロファイルが示され、主な有害事象は注射部位反応、注射部位疼痛であった。ベロトラルスタットの海外第Ⅱ相APeX-S試験³⁴⁾では第Ⅲ相APeX-2試験と同様の安全性プロファイルが示され、主な有害事象として消化器系事象が報告された。

長期予防薬により長期的に発作が抑えられることで、患者の日常・社会生活の健常化も期待される。HAEは患者とその家族にとって身体的、精神的に様々な負担を強いる、疾病負担が大きい疾患である¹⁷⁾。図2に示すように、患者への負担は主に発作に起因するが、それは発作中に限ったものではなく、発作が起こっていない期間でも日常生活や社会活動への障害が生じている³⁵⁾。本邦の2つの研究においても、HAEが仕事のキャリアや教育に影響することが示されている。調査実施前の1年間に28.7%のHAE患者が欠勤または学校を欠席し³⁶⁾、HAE患者が欠勤/欠席した平均年間日数はHAEの診断前で17.5日、診断後でも10.2日であった³⁷⁾。一方、発作による痛み、予測不可能性、HAEが子に遺伝することへの不安などから、HAE患者ではうつ症状やQoLの低下が見られるが³⁸⁾、海外および本邦で実施された臨床試験ではEuropean Quality of

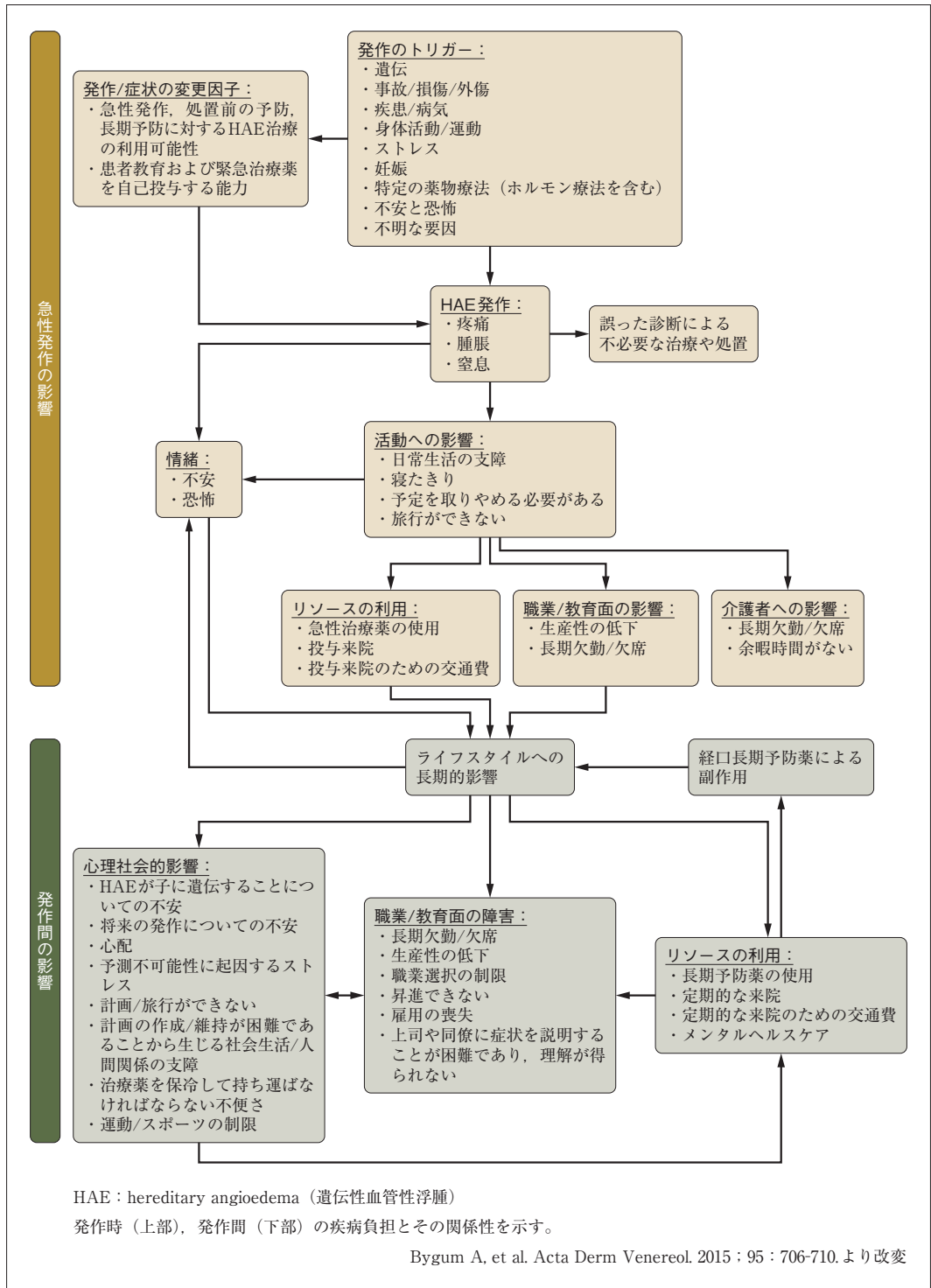


図2 HAEによる発作時，発作間の疾病負担

Life-5 Dimensions Questionnaire (EQ-5D), Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL) などの質問票を用いて長期予防薬によるQoLの改善が示されている^{39)~41)}。血管性浮腫患者のQoLを評価するAE-QoLに関しては、本邦で実施された臨床試験でも長期予防薬によるAE-QoLスコアの臨床的に意味のある改善(総スコアで合計6ポイント以上の減少)が示されている。ベロトラルスタットの国内第Ⅲ相APeX-J試験⁴¹⁾(24週間投与)では総スコアがプラセボ投与群で平均3.2ポイント増加したのに対して110mg投与群で平均9.5ポイント、150mg投与群で平均15.8ポイント減少し、皮下注射C1-INH製剤の国内第Ⅲ相試験(16週間投与)では治療終了時点までに総スコアが平均24.0ポイント減少した⁴²⁾。

長期予防での臨床マネジメントのポイント

最近公表された国際WAO/EAACIガイドラインの改訂版¹¹⁾では、世界28カ国53名の専門家(本邦から広島市民病院病院長の秀道広先生、日本医科大学のルビー・パワンカール教授が参加)により1型/2型HAEの治療に対する28項目の推奨事項が作成された。欧米の専門家9名の議論に基づき、HAE患者の疾病負担、QoL評価に関するコンセンサステートメントも発表されている¹⁷⁾。長期予防を行う上でもオンデマンド治療と短期予防の対応が必要となるため、本稿では主にこれらのガイドラインとコンセンサステートメントでの推奨事項を踏まえ、HAEのオンデマンド治療、短期予防および長期予防で考慮すべき点、医師と患者で話し合うポイント(図3)を概説する。

患者個別の行動・治療計画

個々の患者に合わせた行動・治療計画、HAEに対する包括的な医療、HAEに精通した専門医による治療が全てのHAE患者に提供されることが推奨されている¹¹⁾¹⁷⁾。HAE発作は予測困難であることから、職場や学校、在宅時に加え、旅行時の治療計画も立てておくことが望ましい⁴³⁾。

1. 急性発作の治療(オンデマンド治療)

HAE発作は重症度や発作部位に限らず生命を脅かす可能性があり、約50%のHAE患者が生涯に1度以上、喉頭浮腫を経験する⁴⁴⁾。特に喉頭発作へ影響が及ぶあらゆる発作に対し、オンデマンド治療を考慮すべきである¹¹⁾。早期治療による発作と症状の持続時間の短縮が示されており、発作後は可能な限り早期の治療が推奨される。したがって、全ての患者が速やかにオンデマンド治療を受けられる環境を整えておく必要があり、治療薬の自己投与も検討する¹¹⁾¹⁷⁾。自己投与する場合でも、自己投与が困難な状況に備えて家族による投与や医療機関での治療も考慮する⁴³⁾。発作に備えて発作2回分のオンデマンド治療薬の確保が推奨されている¹¹⁾。

国際WAO/EAACIガイドライン¹¹⁾では、オンデマンド治療の第1選択薬としてイカチバント、エカランタイド(本邦未承認)、C1-INH製剤を推奨している。そのうち、本邦では1990年にC1-INH製剤(ベリナートP静注用)¹⁸⁾、2018年に自己投与可能なイカチバント(フィラジル皮下注)¹⁹⁾が承認されている。イカチバントは2022年、2歳以上の小児に対する適応拡大が承認された¹⁹⁾。

2. 侵襲を伴う処置等による急性発作の発症抑制(短期予防)

外傷、歯科手術、および上部気道消化管への機械的衝撃を伴うその他の侵襲的処置(気管内挿管、気管支鏡検査、上部消化管内視鏡検査など)は、血管性浮腫を誘発することが

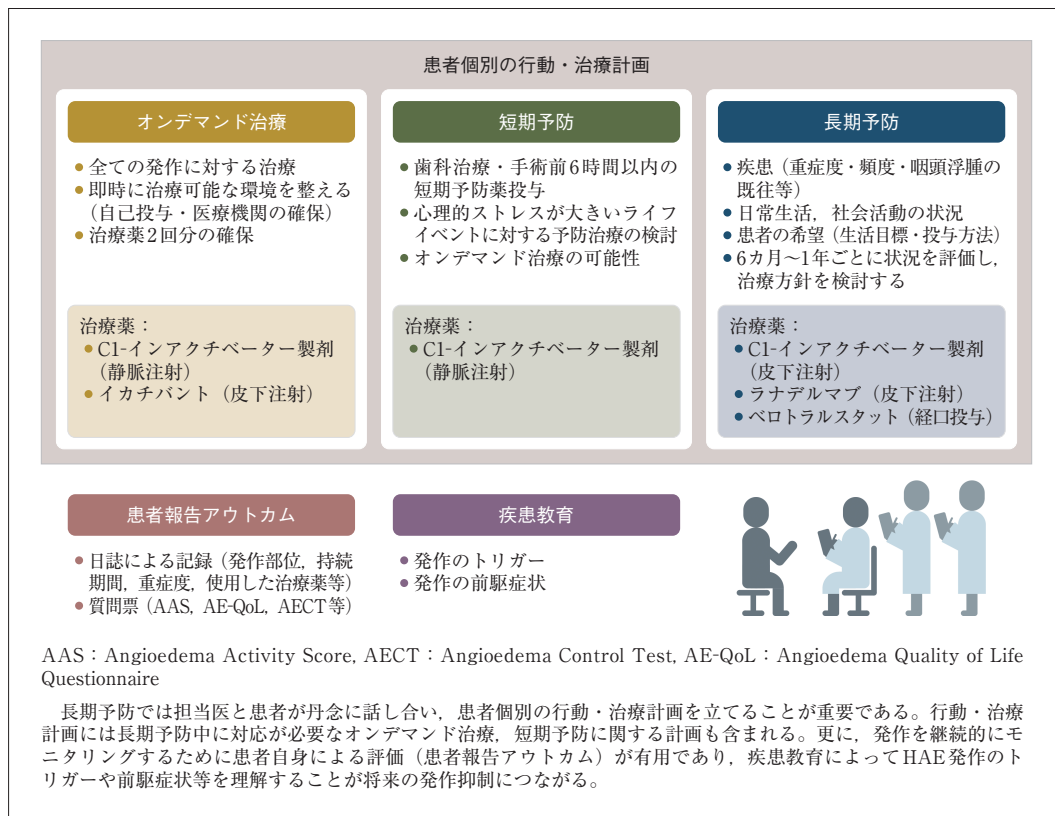


図3 長期予防での臨床マネジメントのポイント

ある¹¹⁾。事前に手術・処置の予定がある場合は短期予防を行う。本邦のHAE診療ガイドライン²⁾では、歯科治療や侵襲を伴う手術・処置を行う前の6時間以内にC1-INH製剤の予防的投与の検討を推奨している。手術・処置後も3日程度は発作が起こる可能性があり、注意を要する⁴⁵⁾。また、心理的ストレスが大きいライフイベントの前に短期予防を考慮してもよい⁴³⁾。短期予防を行う前には長期予防の担当医と相談することが望ましく、短期予防を行っても発作は起こりうるため、オンデマンド治療を受けられる状態しておく必要がある¹¹⁾。

国際WAO/EAACIガイドライン¹¹⁾では短期予防の第1選択薬として静脈注射の血漿由来C1-INH製剤を挙げている。現在、本邦では

短期予防薬としてC1-INH製剤 (ベリナートP静注用)¹⁸⁾のみが承認されている。従来の急性発作への適応に加え、2017年に侵襲を伴う処置による急性発作の発症抑制に対する適応が追加された²⁾。

3. 急性発作の発症抑制 (長期予防)

患者ごとにHAE発作の頻度や重症度の違いは大きく、各患者の社会生活の状況、生活目標は異なっている。長期予防の治療計画は疾患活動性、疾患コントロール、QoL、医療資源の確保をもとに患者個別に検討し、患者の希望を考慮して評価することが推奨されている¹¹⁾。国際WAO/EAACIガイドライン¹¹⁾では包括的、統合的な治療の提供が推奨されており、担当医と患者が丹念に話し合うことが重要である。予防治療中は発作頻度や喉頭浮

腫などの既往症，長期予防薬の有効性と安全性をもとに治療計画を随時評価し，検討する¹¹⁾。疾患，患者の日常・社会生活の状況は変化しうするため，少なくとも年に1回または6カ月から1年ごとに長期予防の状況を評価することが推奨されている¹¹⁾¹⁷⁾。ただし，治療開始後や治療計画の変更後はより短期間での評価が必要である¹⁷⁾。

長期予防の第1選択薬として，国際WAO/EAACIガイドライン¹¹⁾ではC1-INH製剤，ラナデルマブ，ベロトラルスタットの3薬が推奨されている。本邦では2021年に経口薬のベロトラルスタット（オラデオカプセル）²⁰⁾，2022年に皮下注射薬のラナデルマブ（タクザイロ皮下注）²¹⁾およびC1-INH製剤（ベリナート皮下注用）²²⁾が承認された。長期予防には治療薬投与に対するアドヒアランスを保つことも重要となる¹¹⁾。本邦で承認された投与方法はベロトラルスタットが1日1回経口投与²⁰⁾，ラナデルマブが2週間隔（症状が安定している場合は4週間隔）での皮下注射²¹⁾，C1-INH製剤が週2回の皮下注射²²⁾と，投与方法と間隔が異なるため，患者の希望や治療負担を考慮して治療薬を選択することが望ましい。ベロトラルスタットとラナデルマブは成人および12歳以上の小児に対する用法・用量が承認されており²⁰⁾²¹⁾，皮下注射C1-INH製剤では用法・用量に年齢の下限は設定されていない²²⁾。ただし，皮下注射C1-INH製剤に対して8歳未満の小児等を対象とした臨床データは得られていない²²⁾。

患者報告アウトカム (patient reported outcome : PRO)

HAEの重症度は日常生活の障害とも関連するため，医師による重症度の評価は困難な場合も多く，発作の継続的なモニタリング・評価には患者自身による評価が有用である¹⁷⁾。評価方法の1つとして患者による日誌への記

録があり，発作部位，持続期間，重症度，治療薬とその反応性の記入が推奨される⁴³⁾。ただし，長期的な日誌の記入は患者の負担になる可能性がある¹⁷⁾。HAE患者の疾患活動性や社会生活の評価には質問票の活用も有用であり，最近森桶らは再発性血管性浮腫の日本人患者48名（HAE患者7名を含む）を対象に，血管性浮腫を評価する2つの患者報告アウトカム〔血管性浮腫の病勢（重症度）を評価するAngioedema Activity Score (AAS)，QoLを評価するAE-QoL〕の日本語版⁴⁶⁾の妥当性を評価し，臨床的信頼性を示した⁴⁷⁾。AASおよびAE-QoLを用いた血管性浮腫患者の評価は欧州の学会でも推奨され⁴⁸⁾，AE-QoLは本邦の臨床試験でも使用されている¹⁵⁾⁴²⁾。更に最近，再発性血管性浮腫の疾患コントロールを後ろ向き，定量的かつ経時的に評価する初めてのツールとしてAngioedema Control Test (AECT) 質問票が開発された⁴⁹⁾。AECT質問票は4項目（症状の頻度，QoL障害，発作の予測不可能性，および現在の治療で達成された疾患コントロール）を0～4点の5段階（合計0～16点の範囲）で評価し，スコアが高いほど疾患コントロールが良好となる⁴⁹⁾。HAEの治療目標である疾患コントロールの評価ツールとして期待され，今後，質問票の妥当性についての更なる検証がなされる。

長期予防を踏まえたHAEの疾患教育

長期的な発作抑制のため，患者自身が発作のトリガーや前駆症状を含めてHAEの特徴を理解しておくことも重要である。多くの発作は明確な誘因がなく起こるが，トリガーの認識で将来の発作を回避できる可能性があり，長期予防の担当医以外の治療を受ける際には必要に応じて患者から医療従事者に発作の可能性を伝えることができる⁴⁵⁾。発作のトリガーとして，エストロゲンを含む薬物，高血圧治療に用いられるアンジオテンシン変換酵素

(angiotensin converting enzyme : ACE) 阻害薬, 外傷, 心理的ストレス, 歯科治療やその他の侵襲を伴う処置・手術, 上気道への外科的介入, 感染, 運動, 疲労, 発熱性疾患, 月経周期が知られている¹¹⁾⁴⁵⁾。一方, HAE患者では様々な前駆症状も報告されており, 症状には輪状紅斑を含む皮膚症状, 筋肉痛など手足の症状, 食欲不振や悪心などの消化器症状, 神経症状, 精神的症状がある¹⁴⁾。本邦のOhsawaら¹⁵⁾の報告では, 1型/2型HAE患者の53% (31/58名) が輪状紅斑を経験し, 主に前腕 (65%), 腹部 (29%), 上腕または前胸部 (各19%) で輪状紅斑が見られた。輪状紅斑を経験した患者の42%では常に紅斑出現の後に発作が起こり, 輪状紅斑出現後3時間未満の発作が多かった。輪状紅斑の出現後, 早期に血漿由来C1-INH製剤を静脈投与することで発作を抑制できたとの報告⁵⁰⁾もある。これらの報告を踏まえ, 医師は患者に対し, 輪状紅斑をはじめとした前駆症状を感知することの有用性を指導すべきである。

今後の展望

近年, HAEに新たな長期予防薬が導入されたことでHAEの治療目標である「疾患のトータルコントロール」, 「患者の社会生活の健全化」が達成可能なものとなり, 世界的に期待が高まっている。本邦でもベロトラスタット, ラナデルマブに続き, 皮下注射C1-INH製剤が承認され, 治療選択肢が増えることで患者ごとの疾患, 生活の状況, 希望を考慮した個別化治療が可能となった。現時点で本邦のHAE診療ガイドラインには新規長期予防薬の記載はないが, 今後, 海外で発表されたガイドライン, コンセンサスステートメントの動向と最近の国内外の臨床報告を踏まえ, 長期予防薬を導入すべき患者像や長期予防の評価・継続方法を議論していく必要がある。また, これまでの本邦におけるHAEの治療

は発作が生じた際のオンデマンド治療が中心であったため, HAEを診療している医師としても発作ありきの治療スタイルからの脱却を図る必要がある, その適応に関しては専門家を含めた議論が必要であろう。

HAEは皮膚症状以外にも多彩な症状を呈するが, 本邦では未だ疾患啓発が進んでいない。本邦での1型/2型HAEの診断患者数は推定患者数を大きく下回っており, 最近筆者ら⁵¹⁾が行った日本人医師を対象にしたweb調査では, 消化器外科医および内科医の疾患認知度が低く, 東北と四国での認知度が低い傾向が見られた。診療科や地域によっては十分に認知が進んでいないため, 更なる疾患概念の啓発活動が必要であり, 臨床医は全身の各部位に浮腫を生じるHAEを認識してスクリーニング検査を行うことが肝要である。

<謝辞>

本総説の作成はCSLベーリング株式会社の資金提供のもと, シュプリンガー・ヘルスケア, inScience Communicationsの山崎敦子 (Ph.D.) が支援した。

利益相反

福永 淳は武田薬品工業株式会社, CSLベーリング株式会社, 鳥居薬品株式会社から講演料・パンフレット執筆料等を得ている。

文 献

- 1) Banday AZ, Kaur A, Jindal AK, et al. An update on the genetics and pathogenesis of hereditary angioedema. *Genes Dis.* 2020 ; 7 : 75-83.
- 2) 日本補体学会. 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.
- 3) Agostoni A, Aygören-Pürsün E, Binkley KE, et al. Hereditary and acquired angioedema : problems and progress : proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol.* 2004 ;

- 114 : S51-131.
- 4) Pappalardo E, Cicardi M, Duponchel C, et al. Frequent de novo mutations and exon deletions in the Clinhibitor gene of patients with angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2000 ; **106** : 1147-1154.
 - 5) Gompels MM, Lock RJ, Abinun M, et al. C1 inhibitor deficiency : consensus document. *Clin Exp Immunol.* 2005 ; **139** : 379-394.
 - 6) 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.
 - 7) Frazer-Abel A, Sepiashvili L, Mbughuni MM, Willrich MAV. Overview of Laboratory Testing and Clinical Presentations of Complement Deficiencies and Dysregulation. *Adv Clin Chem.* 2016 ; **77** : 1-75.
 - 8) Bekassy Z, Lopatko Fagerström I, Bader M, Karpman D. Crosstalk between the renin-angiotensin, complement and kallikrein-kinin systems in inflammation. *Nat Rev Immunol.* 2021 ; **22** : 411-428.
 - 9) 堀内孝彦, 米田奈央, 橋村知波. 遺伝性血管性浮腫 (HAE) における最近の進歩. *アレルギー* 2019 ; **68** : 919-922.
 - 10) Dobó J, Major B, Kékesi KA, et al. Cleavage of kininogen and subsequent bradykinin release by the complement component : mannose-binding lectin-associated serine protease (MASP)-1. *PLoS One.* 2011 ; **6** : e20036.
 - 11) 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.* 2022 ; **77** : 1961-1990.
 - 12) Longhurst HJ, Bork K. Hereditary angioedema : an update on causes, manifestations and treatment. *Br J Hosp Med (Lond).* 2019 ; **80** : 391-398.
 - 13) Bygum A, Busse P, Caballero T, Maurer M. Disease Severity, Activity, Impact, and Control and How to Assess Them in Patients with Hereditary Angioedema. *Front Med (Lausanne).* 2017 ; **4** : 212.
 - 14) Leibovich-Nassi I, Reshef A. The Enigma of Prodromes in Hereditary Angioedema (HAE). *Clin Rev Allergy Immunol.* 2021 ; **61** : 15-28.
 - 15) 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.
 - 16) Piotrowicz-Wójcik K, Porebski G. Life-threatening laryngeal attacks in hereditary angioedema patients. *Otolaryngol Pol.* 2020 ; **74** : 1-5.
 - 17) 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. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2021 ; **17** : 40.
 - 18) CSL ベーリング株式会社. ベリナート® P 静注用500添付文書, 2019年10月改訂 (第22版). https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/6343426F1032_1_12/(アクセス日: 2022年9月28日)
 - 19) 武田薬品工業株式会社. フィラジル® 皮下注30mg シリンジ添付文書, 2022年8月改訂 (第1版, 用法及び用量変更). https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4490406G1029_2_02/(アクセス日: 2022年9月28日)
 - 20) 株式会社オーファンパシフィック. オラデオカプセル150mg 添付文書, 2022年5月改訂 (第3版). https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4490036M1020_1_03/(アクセス日: 2022年9

- 月28日)
- 21) 武田薬品工業株式会社. タクザイロ[®]皮下注300mg シリンジ添付文書, 2022年5月改訂 (第2版).
https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4490407G1023_1_02/ (アクセス日: 2022年9月28日)
 - 22) CSLベーリング株式会社. ベリナート[®]皮下注用2000添付文書, 2022年11月改訂 (第3版).
https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/6343426D1023_1_01/ (アクセス日: 2022年12月6日)
 - 23) Caballero T. Treatment of Hereditary Angioedema. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2021 ; **31** : 1-16.
 - 24) Lee A. Berotralstat : First Approval. *Drugs.* 2021 ; **81** : 405-409.
 - 25) Craig T, Busse P, Gower RG, et al. Long-term prophylaxis therapy in patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018 ; **121** : 673-679.
 - 26) Epstein TG, Bernstein JA. Current and emerging management options for hereditary angioedema in the US. *Drugs.* 2008 ; **68** : 2561-2573.
 - 27) Craig T, Riedl M, Dykewicz MS, et al. When is prophylaxis for hereditary angioedema necessary?. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2009 ; **102** : 366-372.
 - 28) Maurer M, Aygören-Pürsün E, Banerji A, et al. Consensus on treatment goals in hereditary angioedema : A global Delphi initiative. *J Allergy Clin Immunol.* 2021 ; **148** : 1526-1532.
 - 29) 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.
 - 30) 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.
 - 31) 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.e9.
 - 32) Craig T, Zuraw B, Longhurst H, et al. Long-Term Outcomes with Subcutaneous C1-Inhibitor Replacement Therapy for Prevention of Hereditary Angioedema Attacks. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019 ; **7** : 1793-1802.e2.
 - 33) Banerji A, Bernstein JA, Johnston DT, et al. Long-term prevention of hereditary angioedema attacks with lanadelumab : The HELP OLE Study. *Allergy.* 2022 ; **77** : 979-990.
 - 34) Farkas H, Stobiecki M, Peter J, et al. Long-term safety and effectiveness of berotralstat for hereditary angioedema : The open-label APeX-S study. *Clin Transl Allergy.* 2021 ; **11** : e12035.
 - 35) Bygum A, Aygören-Pürsün E, Beusterien K, et al. Burden of Illness in Hereditary Angioedema : A Conceptual Model. *Acta Derm Venereol.* 2015 ; **95** : 706-710.
 - 36) Ohsawa I, Honda D, Nagamachi S, et al. Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of hereditary angioedema : survey data from 94 physicians in Japan. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015 ; **114** : 492-498.
 - 37) 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.
 - 38) Lumry WR, Castaldo AJ, Vernon MK, et al. The humanistic burden of hereditary angioedema : Impact on health-related quality of life,

- productivity, and depression. *Allergy Asthma Proc.* 2010 ; **31** : 407-414.
- 39) Lumry WR, Craig T, Zuraw B, et al. Health-Related Quality of Life with Subcutaneous C1-Inhibitor for Prevention of Attacks of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018 ; **6** : 1733-1741.e3.
- 40) Lumry WR, Weller K, Magerl M, et al. Impact of lanadelumab on health-related quality of life in patients with hereditary angioedema in the HELP study. *Allergy.* 2021 ; **76** : 1188-1198.
- 41) 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.* 2021 ; **76** : 1789-1799.
- 42) CSL ベーリング株式会社. ベリナート®皮下注用 2000 医薬品インタビューフォーム, 2022 年 11 月改訂 (第 3 版).
<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/GeneralList/6343426> (アクセス日 : 2022 年 12 月 6 日)
- 43) 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.* 2021 ; **9** : 132-150.e3.
- 44) Bork K, Hardt J, Schicketanz KH, Ressel N. 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.
- 45) Craig T. Triggers and short-term prophylaxis in patients with hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc.* 2020 ; **41** : S30-34.
- 46) 入福令子, 森桶 聡, 秀 道広. 血管性浮腫の病勢と QOL の評価. *アレルギー・免疫* 2018 ; **25** : 1180-1185.
- 47) Morioko 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). *Allergol Int.* 2021 ; **70** : 471-479.
- 48) Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy.* 2018 ; **73** : 1393-1414.
- 49) Weller K, Donoso T, Magerl M, et al. Development of the Angioedema Control Test-A patient-reported outcome measure that assesses disease control in patients with recurrent angioedema. *Allergy.* 2020 ; **75** : 1165-1177.
- 50) Kóhalmi KV, Veszeli N, Cervenak L, et al. A novel prophylaxis with C1-inhibitor concentrate in hereditary angioedema during erythema marginatum. *Immunol Lett.* 2017 ; **189** : 90-93.
- 51) Fukunaga A, Kishimoto M, Oh A, et al. Physician awareness and understanding of hereditary angioedema : A web-based study in Japan. *J Cutan Immunol Allergy.* 2022 ; **5** : 158-169.

Long-term Prophylaxis toward Achievement of Goals for Hereditary Angioedema Treatment and Key Points for the Clinical Management

Atsushi Fukunaga

*Department of Dermatology, Division of Medicine for Function and Morphology of Sensory Organs,
Faculty of Medicine, Osaka Medical and Pharmaceutical University*

2-7 Daigakumachi, Takatsuki, Osaka 569-8686, Japan
Tel : +81-72-683-1221 E-mail : atsushi.fukunaga@ompu.ac.jp

Abstract

Hereditary angioedema (HAE) is a genetic disease caused primarily by an abnormality in the C1 inhibitor. It causes recurrent attacks of edema throughout the body, including the limbs, face, larynx, and gastrointestinal tract. Attacks are unpredictable and laryngeal edema can be fatal ; thus, this disease have a significant impact on the patient's daily life. HAE treatment includes on-demand treatment for acute attacks, short-term prophylaxis before procedures that may trigger attacks, and long-term prophylaxis with regular use of medications to prevent attacks. Treatment to date has been focused on treating attacks because the unapproved drugs that have been used in Japan for long-term prophylaxis are associated with poor efficacy and toxicity profiles. With the recent development of long-term prophylaxis drugs with favorable benefit-risk profiles, it has become possible to provide long-term treatment and management of HAE in Japan. However, HAE is not well recognized due to its rarity, and the number of patients diagnosed with HAE types 1 and 2 in Japan is much lower than estimated number of the patients. There is also insufficient discussion regarding the profile of patients suitable for long-term prophylaxis and their management. This review highlights the importance of long-term prophylaxis in achieving treatment goals for HAE and the key points in clinical management for long-term prophylaxis, based on recent clinical reports, guidelines, and consensus statements.

Key words : hereditary angioedema, long-term prophylaxis, C1 inhibitor, management, Japan

(受理日 : 2022年11月8日)