



小児遺伝性血管性浮腫に対する新規薬剤の使用経験

メタデータ	<p>言語: Japanese</p> <p>出版者: 浜松医科大学小児科学雑誌編集部</p> <p>公開日: 2026-03-13</p> <p>キーワード: 遺伝性血管性浮腫, 繰り返す腹痛, 長期予防, オンデマンド治療</p> <p>作成者: 大山, 伊吹, 夏目, 統, 幸田, 昌樹, 政岡, 凌, 安岡, 竜平, 加藤, 由希子, 犬塚, 祐介, 松永, 真由美, 磯部, 裕介</p> <p>メールアドレス:</p> <p>所属: 浜松医科大学, 浜松医科大学, 浜松医科大学, 浜松医科大学, 浜松医科大学, 浜松医科大学, 浜松医科大学, 浜松医科大学, 浜松医科大学, 浜松医科大学</p>
URL	<p>http://hdl.handle.net/10271/0002000721</p>

症例報告

小児遺伝性血管性浮腫に対する新規薬剤の使用経験

Clinical experience with novel medications for hereditary angioedema

浜松医科大学小児科学講座

大山 伊吹, 夏目 統, 幸田 昌樹, 政岡 凌, 安岡 竜平, 加藤由希子,
犬塚 祐介, 松永真由美, 磯部 裕介

Department of Pediatrics, Hamamatsu University School of Medicine

Ibuki OYAMA, Osamu NATSUME, Masaki KODA, Ryo MASAOKA, Ryuhei YASUOKA,
Yukiko KATOH, Yusuke INUZUKA, Mayumi MATSUNAGA, Yusuke ISOBE

〈概要〉

遺伝性血管性浮腫 (hereditary angioedema : HAE) は、発作性の皮膚、腸管、喉頭の浮腫により、時に死に至る事がある。近年、HAE の新規治療薬が保険適用となり、治療選択肢が拡大している。我々は、腹痛発作を繰り返す小児 HAE 患者に対し新規薬剤を導入した。

診断前は HAE の発作に伴う腹痛の持続時間は平均 66.0 時間だったが、急性発作治療として入院で C1-INH 製剤の静脈投与を行うと腹痛の持続時間は平均 35.2 時間に短縮した。その後イカチバント酢酸塩自己注射薬によるオンデマンド治療を導入し、腹痛持続時間が平均 6.5 時間と短縮し、病院の予定外受診や入院もなくなった。さらに、C1-INH 製剤の定期自己注射による発作予防により、発作回数の中央値は月 2 回から月 1 回に減少した。

皮膚の浮腫だけではなく、繰り返す腹痛などの症状から HAE を積極的に疑い早期に診断、治療導入することで、患者の QOL 低下を防ぐことができる。

キーワード： 遺伝性血管性浮腫, 繰り返す腹痛, 長期予防, オンデマンド治療

〈緒言〉

遺伝性血管性浮腫 (hereditary angioedema : HAE) は、C1-inhibitor (C1-INH) の量や活性の低下によってブラジキニンが過剰産生され、それに伴い発作性の皮膚の浮腫や腸管の浮腫、喉頭の浮腫が引き起こされる疾患である。腸管の浮腫によって腹痛が引き起こされ、さらに喉頭の浮腫によって呼吸困難となり、時には窒息で死に至る¹⁾ 可能性のある疾患である。

HAE の発作から治療薬の投与を実施するまでの時間が短いほど症状は軽く、症状の持続時間も短時間で改善すると報告されている²⁾。そのため、早期に診断し、適切な治療介入を行うことが重要である。日本では、HAE の急性発作に対する治療薬としてイカチバント酢酸塩の自己注射製剤が 2018 年に販

売され、2022 年には小児にも適応拡大され、HAE 発作時に早期のオンデマンド治療が可能となった。さらに、発作抑制薬として 2021 年にベロトラルス タット塩酸塩の内服薬、2022 年にラナデルマブの自己注射製剤、C1-INH 予防皮下注射製剤が保険適用となり、発作自体を予防する治療薬も使用できるようになった。

しかし、HAE は治療薬が充実してきたが、いままですら診断確定までに時間を要していることが知られている。HAE の患者は 1 人/1 万~15 万人程度と決して稀な疾患ではない³⁾。しかし 2015 年の報告では、日本で HAE の初発の発作から診断確定に至るまでの期間は平均 13.8 年と欧米の平均の 8 年と比較し長期を要する¹⁾。これは、日本の HAE の認知度が欧米に比べ低いことが原因の一つに挙げられている。

本邦における小児に対する HAE の治療導入の報告は未だ少ない。今回、我々は HAE の診断後、新規治療薬が保険適用となり治療薬を導入した事例を経験したため、報告する。

2025 年 11 月 28 日受付, 2026 年 1 月 16 日受理
Corresponding Author: 大山 伊吹
〒431-3192 静岡県浜松市中央区半田山 1-20-1
TEL & FAX: 053 435 2312・053 435 2311
E-mail: ibuoya@hama-med.ac.jp

〈症例〉

症例は10歳男児である。原因不明の浮腫や腹痛などのHAEを疑う家族歴はなかった。

8歳頃から当院受診時まで、終日続く腹痛が原因で月に1-2日程度小学校を欠席していた。10歳に腹痛精査で当院紹介受診となった。病歴を確認すると、既往として8歳8か月、9歳3か月、9歳8か月、10歳1か月に眼瞼や口唇周囲、手背に痛みや痒みを伴わない浮腫が出現していた。その際、未受診であったり、近医医療機関を受診し、アレルギーに伴う浮腫や局所の感染に伴う腫脹の可能性が高いと診断され、抗ヒスタミン薬やステロイド薬の内服、抗菌薬投与を受けていたが、数日かけて浮腫は消失していた。繰り返す腹痛と皮膚浮腫の病歴から、血管性浮腫が疑われ精査が行われた。当院受診時には皮膚の浮腫や腹痛の症状はなかったが、血液検査(表1)でC4、C1-INH活性が低下していた。

欧米のガイドラインのUS HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines⁴⁾ではここまでの情報で確定診断となるが、日本の遺伝性血管性浮腫診療ガイドライン改訂2019年版⁵⁾では、家族歴が無い場合は確定診断のために遺伝子検査を行うこととされていた。家族歴が無いこと、当時成人では保険適用となったが小児には保険適用外であったイカチバントの使用を考慮していたこともあり、日本の基準での確定診断が必要と判断し、家族と相談の上で公益財団法人かずさDNA研究所遺伝子検査室で遺伝子検査を行った。結果、SERPING1遺伝子の変異が検出され、HAE-C1-INHと確定診断した。

HAEの診断が確定する以前の発作の持続時間を本人および保護者に聴取すると、過去4回の発作持続時間は平均66.0時間だった。当院初診後の3か月間は、HAEに伴う腹痛の急性発作は合計6回あり、病院でC1-INH製剤を1回1000Uが静脈点滴注射投与された。ただ、C1-INH製剤は院内に在庫がなく院外から取り寄せが必要だったため、急性発作の出現からC1-INH製剤の投薬まで平均12.4時間を要した。それでも腹痛の持続時間は平均35.2時間と短縮した(図1)。

発作出現から治療薬投与までの時間短縮による腹痛の早期改善を目的に、イカチバント酢酸塩の自己皮下注射を導入する方針とした。10歳4か月当時、イカチバント酢酸塩の自己注射薬は成人にのみ保険適用となっており、さらに日本国内での小児のHAEに対する使用報告はなかったため、院内臨床倫理審査委員会の承認(倫理番号99番)を得た。本人および親に使用時の利益や副作用について十分に説明をし、イカチバント酢酸塩の使用の同意を得て処方を開始した。当科への通院ごとに、本人および保護者に対して発作回数、イカチバント酢酸塩の使用回数、発作から投与までの時間、発作の持続

表1. 当院初診時の血液検査結果

	測定値	基準範囲
C3	140 mg/dL	73-138 mg/dL
C4	2 mg/dL	11-31 mg/dL
CH50	17 U/mL	32-60 U/mL
C1-INH活性	<25 %	70-130 %

C1-INH: C1-inhibitor.

患者の初診時の血液検査結果は、HAEに特徴的なC1-INH活性とC4が低下している。

時間の日誌記録を聴取した。イカチバント酢酸塩の自宅での自己注射により、HAEの急性発作出現から薬剤投与までの平均時間は1.1時間と短縮した(n=23回の平均値として算出した)。それに伴い、腹痛の持続時間は平均6.5時間となり(図1)、予定外の病院受診や緊急入院はなくなった。しかし、急性発作時の保健室での経過観察や学校の早退、それに伴う保護者の欠勤は月2-3回程度のまま継続した。

その後、11歳5か月にHAEの急性発作の発症抑制目的のC1-INH製剤の自己皮下注射を開始した。それともない、オンデマンド治療を必要とするHAEの発作回数の中央値は、当院初診からC1-INH製剤の定期投与導入前の月に2回だったが、C1-INH製剤の定期投与導入後には月1回に減少した(図2)。発作回数の減少に伴い、宿泊訓練の参加や家族旅行が可能となり患者のQOLが改善した。

〈考察〉

本症例は発症から2年後にHAEと診断確定し、本邦で小児に対して使用報告のなかった新規治療薬を積極的に導入することで、発作をコントロールし、患者・家族のQOLが改善した症例である。日本においてはHAEの認知度は低く、さらに日本国内での小児HAEの治療薬導入の症例は未だ少ない。通学中の発作に対しては親がイカチバントを投与しに行っていたにも関わらず、発作出現から投与までの時間が短くなったことなど、本症例のデータは日本におけるHAEの小児例の実臨床における発作頻度、発作から投与までの時間、および発作の持続時間を詳細に記した貴重なデータである。

2018年以降、日本では新規薬剤が次々と保険適用となり、治療戦略が大きく変わった。2025年3月時点で、日本で使用可能なHAEの治療薬を表2に示す。HAEは急性発作出現時により早期に治療を開始することで、発作の持続時間を短くすることができる³⁾。自己投与(オンデマンド治療)が可能なイカチバントの注射薬の登場によって、発作出現から投与までの時間が短縮でき、症状改善までの時間短縮が期待される。本症例も、発作早期の治療薬投与で発作の持続時間が短くなっ

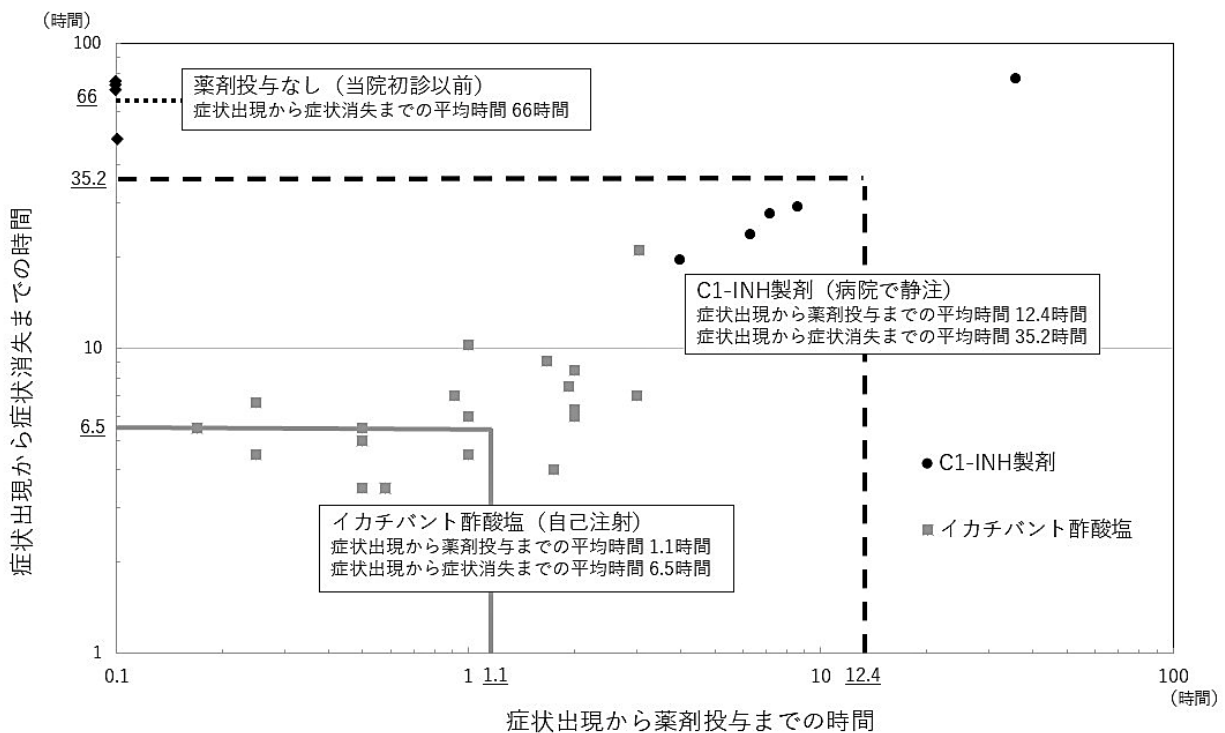


図 1. 発作出現から薬剤投与までと症状消失までの関連

C1-INH製剤 (n=5) : 症状出現から薬剤投与までの平均時間は12.4時間 (標準偏差11.9時間), 症状出現から症状消失までの平均時間は35.2時間 (標準偏差21.0時間). イカチバント酢酸塩 (n=23) : 症状出現から薬剤投与までの平均時間は1.1時間 (標準偏差0.9時間), 症状出現から症状消失までの平均時間は6.5時間 (標準偏差3.6時間). 薬剤投与までの時間, 発作持続時間はカルテや患者の症状日誌から収集し, 平均値として算出した. ただし, 薬剤投与なしに関しては, 当院初診以前の発作であり, 保護者から後ろ向きに聴取した内容を用いた (図内, Y軸上◆印, n=4: 症状出現から症状消失まで72時間の発作3回および48時間の発作1回). 同一発作期間内に2回薬剤を投与したエピソード (n=2) は, 症状出現後に薬剤を最初に投与した時間をデータとして用いた. 内, イカチバント投与後にC1-INH製剤を投与した発作 (n=1) はデータから除外した. 日誌において, 薬剤投与までの時間や発作持続時間に幅のある記録に関しては, その中央値をデータとして用いた. 投与時間までが不明 (イカチバント2回), 症状消失時間が不明 (C1-INH製剤1回, イカチバント 5回), 投与時間, 症状消失時間が不明 (イカチバント 6回), の計14回分は解析から除外した.

ており (図 1), 発作時の早期治療介入が重要である.

本症例は現在 12 歳以上であり, 経口の発作予防薬も使用可能となったが, C1-INH の自己皮下注射製剤を継続している. これは, 発作の抑制率がベロトラルスタット塩酸塩の内服予防薬は 49%⁶⁾, C1-INH の皮下注射製剤は 95%程度⁷⁾ と発作抑制率に差があることが理由である. 発作時にイカチバントの自己注射が実施できず大人による投与が必要であり, さらに学校の遅刻早退や保健室での休養が必要となることから, できる限り発作発症回数の低減を目指す方針となった. 現在, 急性発作のオンデマンド治療薬として経口の血漿カリクレイン阻害剤であるセベトラルスタットの臨床試験が進んでいる⁸⁾. 本症例でも経口の急性発作治療薬が使用可能となれば, 痛みを伴う皮下注射製剤から, 経口の内服予防への切り替えも検討できるかもしれない. この

ように近年の HAE の新規治療薬の登場による治療の選択肢の増加によって, 患者に合わせた治療・管理法を提案できるようになっており, 今後さらに発作の管理が容易になっていくことが期待される. HAE 患者の QOL は低下することが報告されており⁹⁾, 早期に診断を確定させ, 早期に治療薬を用いた発作の管理を導入することが HAE 患者の QOL の改善に重要である.

早期に診断を確定させるには皮膚の浮腫だけではなく, 腹痛などの臨床症状から HAE を積極的に疑う必要がある. 本症例は, 初発から 2 年程度という早さで診断を確定し治療の導入が可能となった. 短期間で診断が確定できたのは, 繰り返す腹痛, 皮膚の浮腫があったことから積極的に HAE を疑い, C4, C1-INH 活性を測定して鑑別を進めたためである. 小児の HAE の最も一般的な症状は腹痛と報告されており¹⁰⁾, 腹痛のみを繰り返す HAE の症例も

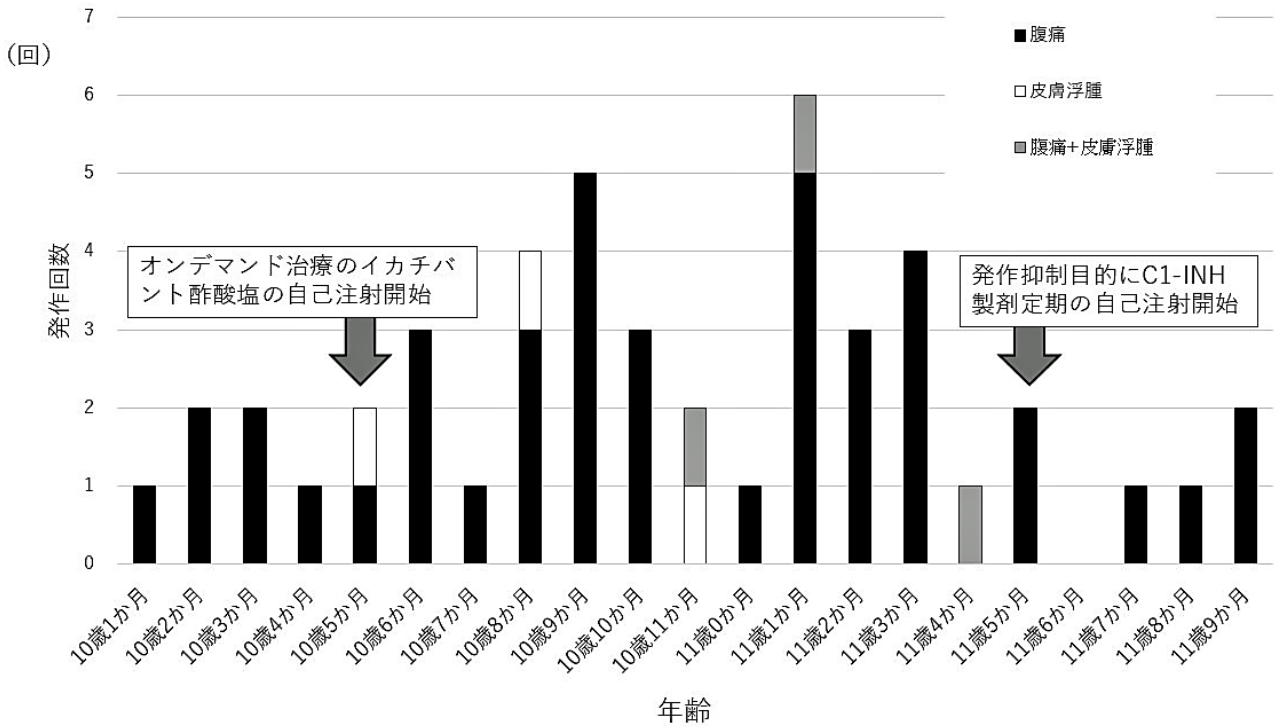


図 2. 遺伝性血管性浮腫の診断確定以降の発作回数 (n=47)

発作予防薬導入までの10歳1か月から11歳5か月までの発作回数の中央値は2回/月だったが、発作予防目的のC1-INH製剤の定期投与開始した11歳6か月以降の発作回数の中央値は1回/月に減少した。HAE診断確定以降、症状出現時に薬剤投与を実施しなかったエピソードは4回（腹痛2回、皮膚浮腫1回、腹痛+皮膚浮腫1回）あった。

表 2. 日本で使用可能なHAE治療薬 (2025年現在)

薬効・効果	HAEの急性発作治療		HAEの発作抑制		
	選択的ブラジキニンB2受容体阻害薬	C1-INH	血漿カリクレイン阻害薬		活性化第XII因子阻害薬
一般名	イカチバント酢酸塩	乾燥濃縮ヒトC1-INH	ペロトラルスタット塩酸塩	ラナデルマブ	ガラダシマブ
投与経路	皮下注射	静脈投与	経口	皮下注射	皮下注射
添付文書上の適用年齢	2歳以上の小児	通常成人	記載なし	12歳以上の小児	

HAE: Hereditary angioedema, C1-INH: C1-inhibitor.

近年になり様々な薬剤が処方可能となっている。HAE診療ガイドライン改訂2023年版には上記薬剤の他にHAEの治療薬としてトラネキサム酸や蛋白同化ホルモンの記載がある。

報告されている¹¹⁾。さらに、家族歴のないHAEは全体の25%を占めるという報告もある¹²⁾。家族歴のないHAEは、家族歴のある場合と比較して診断確定まで6年遅いと報告されている¹⁰⁾。HAE C1-INHの患者は、非発作時であっても98%以上の症例でC4が低下し¹³⁾、さらにC1-INH活性も低下しており、これらの測定がスクリーニング検査として有用である。したがって、皮膚の浮腫や家族歴の有

無にかかわらず、原因不明の腹痛を繰り返す患者に対してHAEを疑い、積極的にC4やC1-INH活性の測定を実施し、診断確定をする必要がある。

〈結論〉

この数年でHAEに対する新規薬剤が次々に承認され、治療戦略は大きく変わった。HAEの診断が確定すれば発作の管理ができるようになるため、

HAE を早期に診断することが課題である。

本報告は保護者の同意を得て行った。

〈利益相反〉

本論文に関して、開示すべき利益相反関連事項はない。

〈著者役割〉

大山伊吹は、論文の構想、デザイン、データの収集・分析および解釈、論文執筆を行った。夏目 統、幸田昌樹、政岡 凌、安岡竜平、加藤由希子、犬塚祐介、松永真由美、磯部裕介は、症例の診察、症例の知的内容に関する校閲に貢献した。

全ての著者が出版原稿の最終承認を行った。

〈参考文献〉

- 1) 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.
- 2) Longhurst H, Cicardi M. Hereditary angio-oedema. *Lancet.* 2012; 379: 474-481.
- 3) Nzeako UC, Frigas E, Tremaine WJ. Hereditary angioedema: a broad review for clinicians. *Arch Intern Med.* 2001; 161: 2417-2429.
- 4) 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.
- 5) 日本補体学会編. 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.
- 6) 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.
- 7) Maurer M, Lumry WR, Li HH et al. SPRING Investigators. Lanadelumab in Patients 2 to Less Than 12 Years Old With Hereditary Angioedema: Results From the Phase 3 SPRING Study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2024; 12: 201-211.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) Nanda MK, Elenburg S, Bernstein JA, et al. Clinical features of pediatric hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015; 3: 392-395.
- 11) Muñio-Domínguez D, Carballo-Folgooso L, Cambor LM, et al. Recurrent abdominal pain as the only clinical manifestation of hereditary angioedema type II. *Rev Esp Enferm Dig.* 2023; 115: 392-393.
- 12) 日本補体学会編. 遺伝性血管性浮腫 (Hereditary angioedema : HAE) 診療ガイドライン改訂 2023年版. 補体. 2023; 60: 103-131.
- 13) 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.* 2010; 6: 24.

Case Report

Clinical experience with novel medications for hereditary angioedema

Department of Pediatrics, Hamamatsu University School of Medicine
Ibuki OYAMA, Osamu NATSUME, Masaki KODA, Ryo MASAOKA, Ryuhei YASUOKA,
Yukiko KATOH, Yusuke INUZUKA, Mayumi MATSUNAGA, Yusuke ISOBE

Hereditary angioedema (HAE) causes episodic edema involving skin, gastrointestinal tract and larynx, which can be fatal. In recent years, new medications for HAE have received insurance coverage, therefore patients with HAE can choose from various treatment options.

We report a pediatric patient with HAE attack, recurrent abdominal pain, treated with novel medications. Before diagnosis, the mean duration of abdominal pain attacks was 66.0 hours. After diagnosis, on-demand therapy with C1-INH concentrate, reduced the mean attack duration to 35.2 hours. Subsequently, self-administered injection of icatibant acetate further reduced the mean attack duration to 6.5 hours. He no longer required unscheduled visits or emergency hospitalizations. Preventive therapy with routine self-administered injection of C1-INH concentrate decreased the median frequency of attack from 2 times per month to once per month.

Recurrent abdominal pain should prompt consideration of HAE. Early diagnosis and treatment with preventive and on-demand therapy can improve patient quality of life.