

## 気管切開を要した咽喉頭血管性浮腫例

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2022-04-25 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 中安, 一孝, 石川, 竜司, 佐々木, 豊 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10271/00004141">http://hdl.handle.net/10271/00004141</a>

## 気管切開を要した咽喉頭血管性浮腫例

中安 一孝・石川 竜司・佐々木 豊\*

### A Case of Angioedema of the Pharynx Requiring Tracheotomy

Kazutaka Nakayasu and Ryuji Ishikawa

(Hamamatsu University School of Medicine)

Yutaka Sasaki

(Numazu City Hospital)

Angioedema refers to edema of the deep dermis and subcutaneous tissues. Angioedema episodes may be mediated by mast cells or bradykinin. The episodes could be idiopathic, in which the symptoms appear without any evident triggers, or stimulus-induced, in which they are induced by a specific stimulus or load.

The condition is accompanied by superficial urticaria in some cases. On the other hand, stimulus-induced angioedema is usually not accompanied by urticaria. Angioedema caused by bradykinin includes hereditary angioedema, angioedema due to acquired C1-INH wasting or loss of function in the context of blood disorders or autoantibodies, and drug-induced angioedema.

We report a case with recurrent angioedema that resulted in airway stenosis. Three unexplained episodes of laryngeal edema occurred over a period of two years and two tracheotomies were performed. During the third episode of laryngeal edema, nasal intubation was performed immediately after the onset. Initially, we suspected hereditary angioedema, but there were no apparent abnormalities in blood or genetic testing. The patient had stopped taking an angiotensin II receptor blocker three years ago, but has not had any more attacks over the eight-year period since the last episode. Cases of angioedema of undiagnosed cause should be followed up with caution. In cases of angioedema that progresses gradually on an hourly basis, the airway should be secured, even if there are only mildly abnormal findings.

**Keywords :** angioedema, tracheotomy, laryngeal edema, ARB

#### はじめに

浮腫は、臨床の現場で遭遇することが多い症候の一つである。その原因はさまざまであるが、多くは内科疾患に伴って生じ、慢性的に経過する。しかし、一部の浮腫は局所に突発性または発作性に生じ、短期間で消失する。この突発性に生じる浮腫はクインケ浮腫という名称で一括して扱われ、原因不明ではあるが予後良好な症候として放置されることがあった。しかし近年、これらは血管性浮腫 (angioedema: AE) とよばれ、原因はさまざま

あることがわかってきている。なかには回避可能なものもあり、対応を誤ると生命にかかわることがある。頭頸部領域では、咽喉頭の浮腫が気道狭窄をきたすことがあり、ときに致命的となる。

今回われわれは、咽喉頭に突発的で局所的な浮腫を反復した症例を経験したので、その原因と治療について考察するとともに、一般的なAEの鑑別診断について述べる。

浜松医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科

\* 沼津市立病院耳鼻いんこう科・頭頸部外科

## 症 例

症例：60歳，女性。

主訴：呼吸困難。

身体所見：身長 147 cm，体重 72 kg，BMI 33.3。

既往歴：高血圧，卵巣嚢腫（手術後），原因不明の顔面浮腫（2年前）。

内服薬：オルメサルタン。

家族歴：父親に顔面浮腫の既往（詳細不明）。

経過：経過を図1に示す。当科初診3日前に咽頭痛と腹痛が出現した。腹痛は軽快したが，当科初診前日から呼吸困難が出現していたため近医耳鼻咽喉科を受診し，急性喉頭蓋炎の診断で当科を紹介受診した。頸部に発赤はなく，甲状切痕および輪状軟骨は触知可能であった。また，頸部で気道狭窄音を聴取し，内視鏡検査で喉頭の浮腫を認めた（図2）。急性咽喉頭炎および喉頭浮腫と診断して，入院のうステロイドと抗菌薬の点滴投与を行った。入院4時間後にベッドサイドで再度内視鏡検査を施行したところ，咽喉頭の浮腫の増悪を認めたため，局所麻酔下に気管切開術を施行した（図3）。

入院時の血液検査では，WBC 13,000/ $\mu$ L，CRP 0.1 mg/dL，C3 106 mg/dL，C4 11 mg/dLと炎症反応は低値で，C4は正常下限であった。発熱などの感染徴候は認めなかった。以上の所見からAEと診断した。浮腫は入院3日目から徐々に改善し，入院10日目にカニューレを抜去した。気管切開孔を閉鎖し，入院17日目に退院となった。以後，外来で数ヵ月間経過観察したが症状の再燃はなく，有事再診としていた。

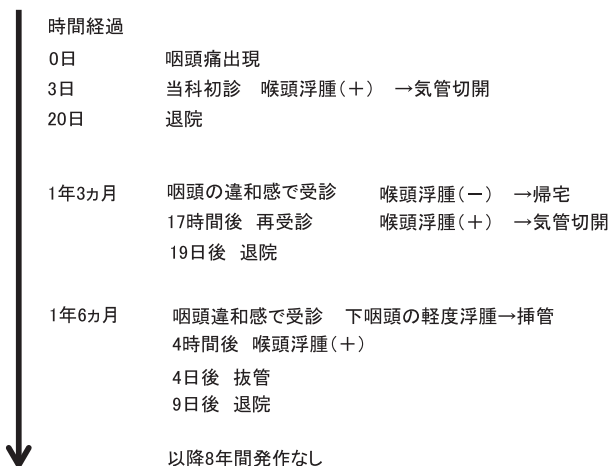


図1 経過

前回の発作から1年3ヵ月後，咽頭の違和感を認めたため当科を受診した。内視鏡検査で咽喉頭に異常所見を認めなかったため，帰宅させ経過観察とした。翌日の深夜（受診17時間後）に呼吸困難が出現し，当院救急外来を受診した。気道狭窄音を聴取し，中咽頭から喉頭披裂部にかけて著明な浮腫を認めた（図4）ため，局所麻酔下に気管切開術を施行した。受診直後にステロイドを点滴投与したが，浮腫は進行した。入院時の血液検査所見は初回発作時と同様で，頸部単純CTでは気道狭窄を認めた（図5）。入院7日目に浮腫が改善したためカニュー



図2 初回発作時の喉頭内視鏡所見  
喉頭蓋から披裂部粘膜に浮腫を認めた。発赤は目立たなかった。



図3 初回発作時の気管切開術後所見  
カニューレは，長さの調節が可能なGBアジャストフィット®（富士システムズ）を挿入した。

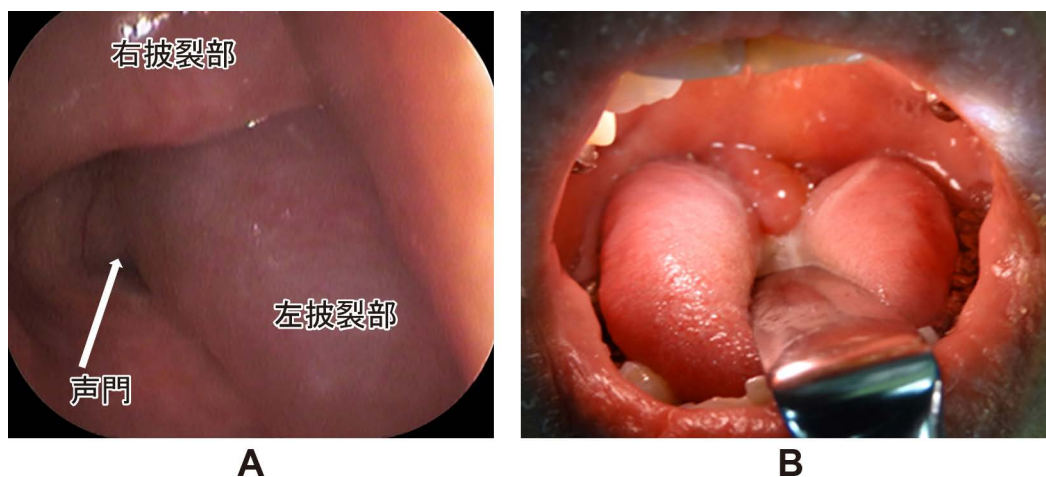


図4 2回目発作時の咽喉頭内視鏡所見  
披裂部 (A) と軟口蓋 (B) に著明な浮腫を認めた。



図5 2回目発作時の頸部単純CT所見  
中咽頭レベルで粘膜の著明な浮腫を認めた。

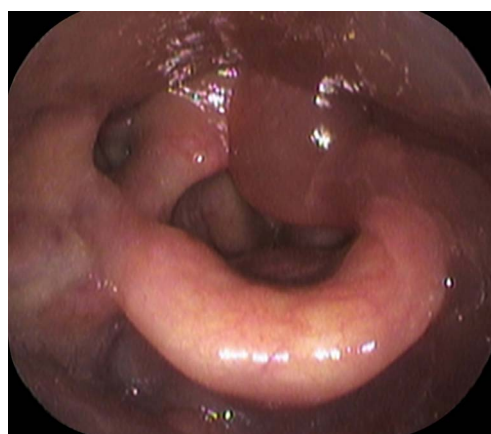


図6 3回目発作時の喉頭内視鏡所見  
左披裂部粘膜に軽度の浮腫を認めた。

レを抜去し、入院19日目に退院となった。

2回目の発作の3ヵ月後(初診1年6ヵ月後)の深夜に咽頭の違和感を訴えて当院救急外来を受診した。気道狭窄音は聴取されなかったが、内視鏡検査で左披裂部粘膜に浮腫を認めた(図6)。前回の経過から浮腫が進行すると予想されたため、静脈麻酔を行い、鎮静下に経鼻挿管を行った。4時間後に再度内視鏡検査を施行したところ、咽喉頭の著明な浮腫を認めたため、集中治療室に入室のうえ管理を行った。浮腫は徐々に改善し、入院4日目に抜管のうえ、入院9日目に退院となった。

病歴を詳細に聴取したところ、局所的な浮腫をきたし

たのは今回の発作を含めて合計5回であった。3年前より高血圧に対してアンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)を内服していた。アンジオテンシン転換酵素(ACE)阻害薬(ACE-I)の内服歴はなかった。患者は強いストレスを感じるエピソードの後に浮腫をきたしていたとのことで、ストレスとの関連性を訴えた。2年前にも強いストレスを感じるできごとの後に顔面浮腫が出現したため近医内科を受診したが原因は不明であり、症状は数日で改善していた。

発症直後の血液検査ではC4の低下を複数回認めたが、そのほかに特異的な所見は認めなかった。膠原病のスク

リーニング検査（抗核抗体など）でも異常はなく、血清中の特異的 IgE や総 IgE, C1-inhibitor (C1-INH) は正常範囲内であった。本症例においては、女性、反復する浮腫、家族歴、C1-INH 正常という要素から、遺伝性 AE (hereditary angioedema: HAE) III 型を疑い、確定診断のため特定非営利活動法人血管性浮腫情報センターに遺伝子解析を依頼したが、C1-INH や凝固系第 XII 因子に関する遺伝子異常は認めなかった。HAE が否定的であったことから薬剤性 AE を疑い、ARB であるオルメサルタンを中止した。その後は 8 年間発作なく経過していることから、ARB による薬剤性 AE と診断した。

### 考 察

クインケ浮腫は、1882 年に Quincke<sup>1)</sup> が一過性かつ限局性に皮下または粘膜下組織に突然発症する浮腫として報告したことに由来する。なお、現在では局所の血管透過性が亢進する病態として、広く AE とよばれる疾患群と同義に使用されることが多く、症候名というよりは歴史的呼称となっている。また、1888 年には Osler<sup>2)</sup> が AE のなかで遺伝性を示すものを遺伝性血管神経性浮腫 (hereditary angio-neurotic oedema: HANE) と命名して独立させた。その後の研究により、HANE は C1-INH の欠損とブラジキニンの生成亢進が原因であることが明らかとなり、病名から神経性という表現が削除されて遺伝性

血管性浮腫 (hereditary angioedema: HAE) が正式な病名となった。なお AE は、HAE、後天性 AE、ACE-I に代表される薬剤性 AE、その他の AE (アレルギー性、物理刺激性、特発性) に分類されている。

#### 1) AE の病態と病型診断について

AE には、表在性の蕁麻疹に伴って生じるものと、単独で生じるものがある。蕁麻疹では真皮上層に浮腫が生じるのに対して、AE では皮膚や粘膜の深部に浮腫の主座がある。

国際ガイドラインによると、AE は原因となるメディエーターにより、マスト細胞メディエーター起因性 AE とブラジキニン起因性 AE の二つに分けられる<sup>3)</sup>(表 1)<sup>4)</sup>。マスト細胞メディエーター起因性 AE は AE 全体の約 7 割を占め、アレルギーや非ステロイド性抗炎症薬耐症が原因のものがこれに分類される。メカニズムが蕁麻疹と共通しており、蕁麻疹に伴って浮腫を生じることがある。また、急速に発症し、掻痒感、喘鳴、血圧低下を伴うことがある。なお、これらは抗ヒスタミン薬やステロイドなどが奏効する。一方でブラジキニン起因性 AE には遺伝性、後天性、薬剤性のものがあり、突っ張るような痛みが主体で蕁麻疹は伴わない。双方とも顔面や口唇に症状が現れやすいが、ブラジキニン起因性 AE では、陰部や手足などの末梢の皮膚、舌や咽喉頭、腸管の粘膜に限局して浮腫を生じることがあり、抗ヒスタミン薬やステ

表 1 メディエーターからみた血管性浮腫の分類

	マスト細胞メディエーター起因性		ブラジキニン起因性			
	IgE 介在	IgE 介在なし	C1-INH 欠損・機能障害		C1-INH 正常	
遺伝性	不明	不明	遺伝性 HAE I/II	後天性 AAE	遺伝性 HAE III	後天性 薬剤性 (ACE-I)
分類	外来物質起因		C1-INH 依存		特発性	外来物質
対応する 蕁麻疹の病型	アレルギー性蕁麻疹、 食物依存性運動誘発アナフィラキシーなど	アスピリン 蕁麻疹	なし		なし	なし
蕁麻疹の合併	多い		なし			
検査	アレルギー検査 (特異的 IgE 測定等)・ 除去試験・ 負荷試験	除去試験 負荷試験	血清補体測定 遺伝子検査	血清補体測定	遺伝子検査	除去試験 負荷試験

HAE：遺伝性血管性浮腫 (hereditary angioedema), AAE：後天性血管性浮腫 (acquired angioedema), ACE-I：アンジオテンシン転換酵素阻害薬, C1-INH：C1-inhibitor (Maurer et al. : Allergy 73: 1575-1596, 2018<sup>4)</sup>, より一部を改変して引用)

ロイドなどは無効である。浮腫の持続時間は、マスト細胞メディエーター起因性AEが数時間以内に進行して12時間以内に消退するのに対して、ブラジキニン起因性AEでは消退までに2～5日間かかる<sup>5)</sup>。なお、ブラジキニン起因性AEでは気道閉塞による致死的症状を伴う頻度が高い<sup>6)</sup>。

本症例では蕁麻疹を伴うことはなく、咽喉頭に限局する浮腫を認め、気道閉塞に至ったため、経過と臨床所見からブラジキニン起因性AEを疑って鑑別診断を行った。

ブラジキニンは、血管内皮の障害を契機としてカリクレイン-キニン系や血液凝固系のカスケードが活性化される過程で産生される強力な血管作動性物質であり、発痛物質でもある。産生亢進や分解阻害によってブラジキニンが増加すると毛細血管拡張や血管透過性が亢進し、浮腫を生じる。ブラジキニン起因性AEは、C1-INHの異常の有無、および遺伝性または後天性に大別される。C1-INHは、補体系、凝固線溶系、キニン系を活性化するいくつかのセリンプロテアーゼを阻害することでこれらを制御しており、C1-INHの機能低下によって補体系、

凝固線溶系、キニン系が活性化し、その結果生成されたブラジキニンが血管透過性の亢進や血管拡張、知覚神経刺激などをきたして浮腫が生じる。

AEは経過と臨床症状から診断可能であるが、原因は多岐にわたる。国際ガイドラインによるAEの診断アルゴリズムを図7<sup>4)</sup>に示す。AEの鑑別において、病歴の詳細な聴取はきわめて重要である。まず浮腫の原因となり得る内服薬、食物、外傷の有無などを聴取し、同時に心疾患や肝疾患、腎疾患などの基礎疾患を除外する。蕁麻疹を伴う場合はマスト細胞メディエーター起因性AEを考えて原因となる薬剤や食物の特定を試みる。最初の発作が40歳以上で生じた場合はHAEである可能性は低い<sup>7)</sup>、同様の症状を有する血縁者がいる場合はHAEを疑う必要がある<sup>7)</sup>。

なお、AEの鑑別診断に補体検査は必須である。保険適用の補体検査(C3, C4, CH50, C1q, C1-INH活性)を行い、古典的HAE(I型, II型)ではCH50とC4が著明に低下するためスクリーニングとして有用である<sup>7)</sup>。HAEの大半を占めるI型とII型の原因は遺伝子変異に

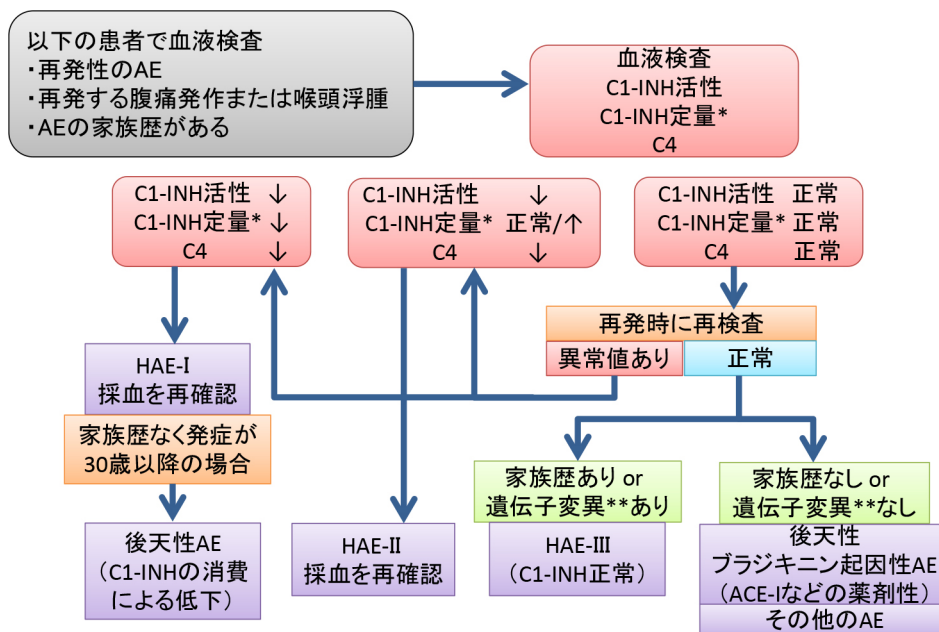


図7 血管性浮腫の診断アルゴリズム

\* 日本では保険未収載

\*\* 凝固第 XII 因子やアンジオポエチン、プラスミノノーゲンの異常

C1-INH: C1-inhibitor, HAE: 遺伝性血管性浮腫 (hereditary angioedema), ACE-I: アンジオテンシン転換酵素阻害薬, AE: 血管性浮腫 (angioedema)

(Maurer et al.: Allergy 73: 1575-1596, 2018<sup>4)</sup>, より一部を改変して転載)

よる C1-INH の機能異常であり、まれな HAE III 型は、原因の一つとして欧米で凝固第 XII 因子の機能亢進をきたす変異が報告されているが、これも最終的にはブラジキニンを亢進させる。この場合、関係のない補体系はすべて正常である<sup>7)</sup>。

HAE は、C1-INH の欠損と常染色体優性遺伝を呈する HAE I 型、C1-INH の機能異常と常染色体優性遺伝を呈する HAE II 型、遺伝性で女性に多く、凝固第 XII 因子遺伝子異常を呈する HAE III 型に分類される。なお、HAE III 型は、近年は HAE with normal C1-inhibitor とよばれている。

HAE I 型と II 型には家族歴があり、C1-INH 活性が正常値の半分以下に低下するとともに C4 も低下する。HAE の分類には C1-INH の蛋白定量測定が必要であり、また確定診断は遺伝子解析により行う。HAE の遺伝子解析が可能な施設は、日本補体学会のホームページ (<http://square.umin.ac.jp/compl/>) で紹介されている。また、本邦では 2011 年より特定非営利活動法人血管性浮腫情報センターによる患者登録システムが稼働している<sup>8)</sup>。

なお、HAE には孤発例が約 20% 存在するため、家族歴がないことで否定はできない。HAE は外傷や精神的ストレス、肉体的ストレス、外科的処置などにより発作が誘発される。喉頭浮腫を生じやすく、適切に治療されない場合は約 3 割が致命的になるとされている<sup>9)</sup>。

後天性 AE では、抗原抗体反応などにより C1-INH が消費され、低下することで HAE I 型と類似した病態を呈する。40 歳以降に生じることが多い。なお、悪性リンパ腫などの悪性腫瘍による補体の活性化の結果生じる C1-INH の消費と、自己免疫の機序による抗 C1-INH 抗体という 2 つの原因がある<sup>7)</sup>。

ACE-I に代表される薬剤性 AE では、ブラジキニン分解酵素が ACE-I で抑制された結果ブラジキニン活性が亢進し、AE を生じる。補体系は関与していないため検査値は一般的に正常である。ACE-I 内服患者の 0.1 ~ 0.5% に生じるとされる<sup>7)</sup>。

また、ARB による AE の発症機序は不明な点が多いが、ブラジキニンやヒスタミン、C1-INH の関与が疑われている。長島ら<sup>9)</sup>の報告によると、1983 ~ 2010 年に本邦で報告された ACE-I による AE は 25 例、ARB による AE は 4 例で、臨床症状として呼吸困難や気道閉塞を伴った症例はそのうち 17 例 (58.6%) と高率であり、気管挿管を要した症例もあった。薬剤内服から症状出現まで

の期間はばらつきが大きく、5 年以上内服後に発症した症例が 10 例 (34.5%) と最多であった。長期間内服後に AE が発症する機序としては、HAE と同様になんらかのトリガーがあった場合にのみ症状が出現する可能性と、ブラジキニンが局所に少しずつ蓄積され、一定以上になったときに症状が出現する可能性が示唆されている<sup>10)</sup>。

これら以外の AE には、他の薬剤性や物理刺激性、好酸球増多を伴う好酸球性のものがある。原因不明の AE は全体の半数を占め、もっとも頻度が高い<sup>7)</sup>。

## 2) AE の治療について

原因が判明している場合は、原因の除去が最優先である。発作時の治療と予防的投薬に分けて考えると、発作時の治療としてもっとも優先されるのは気道確保である。蕁麻疹を伴うことが多いマスト細胞メディエーター起因性 AE が疑われる場合には、通常の蕁麻疹やアナフィラキシーガイドライン<sup>6)11)</sup> の治療法に準じて抗ヒスタミン薬やステロイドの全身投与を行い、効果を判定したうえでエピネフリンの投与を検討する。ブラジキニン起因性 AE が疑われる場合は、HAE I 型または II 型であることが判明していれば、発作時に C1-INH 製剤やブラジキニン B2 受容体拮抗薬の投与が第一選択とされるが<sup>3)</sup>、高価な薬剤であり、常備している医療機関は少ない。HAE 以外の AE に対する治療法は確立しておらず、C1-INH が低下していない ACE-I による薬剤性 AE では、C1-INH 補充療法が有効であったとの報告がある<sup>12)</sup>。実際の現場では補液とともにステロイドや抗ヒスタミン薬が投与されることが多いが、その有効性についてのエビデンスはなく、奏効することは少ない。ただし、自己免疫疾患が基礎にある後天性 AE に対してステロイド投与が有効であったとする報告を認める<sup>13)</sup>。予防的投薬については、日本補体学会が作成した HAE ガイドライン (改訂 2014 年版) において、長期予防として 1 ヶ月に 1 回以上かつ 5 日以上発作期間、喉頭浮腫の既往がある HAE 症例にはトラネキサム酸やダナゾール (テストステロン誘導体) の投与を検討することとされている<sup>14)15)</sup>。

## 3) 本症例の治療について

本症例においては初回と 2 回目の発作では気管切開術を施行し、3 回目の発作では浮腫が進行する前に経鼻挿管を施行した。浮腫が咽喉頭に及ぶと窒息する可能性があるため、いつでも気道を確保できるよう慎重に経過観察する必要がある。2 回目の発作が改善した後に予防的な気道確保について検討し、その時点では原因が不明で

あったため、発作に備えて気管切開孔にカニューレ（開口部レティナ<sup>®</sup>、高研）を継続して留置する方法を提案したが患者に受け入れられなかったため、気管切開孔を閉鎖し、発作時に気道確保を行う方針とした。

2回目の発作前には予防的にトラネキサム酸を投与していたが、発作を予防できなかった。3回目の発作後にARBによる薬剤性AEを疑い、ARBを中止した。なお、発作時にはステロイドの全身投与を行っていたが、浮腫は著明に進行した。気道閉塞発症後に気管切開術を反復して行くと、窒息や術中の副損傷のリスクが高くなることが予想されるため、3回目の発作時は、気道閉塞に対して予防的に気管挿管を行って経過を観察した。挿管後に徐々に気道狭窄が進行したが、4日後に抜管可能となり、気管切開術を回避できた。病型が診断されていない気道のAEにおいては、慎重に経過をみる必要がある。

### ま と め

気道狭窄に至るAEが反復した症例を経験した。喉頭浮腫により高度の気道閉塞をきたしたため、気道確保の手段が問題となったが、3回目の発作時には発症直後の予防的な気道確保が奏効した。ARB中止後に発作はなく、ARBによる薬剤性AEと診断した。AEの知識をもち、既往歴や家族歴などの十分な聴取が診断において重要と考えた。また、時間単位で進行する気道のAEでは、発症早期に気道を確保すべきである。

### 参考文献

- 1) Quincke H : Über akutes umschriebenes Hautödem. Monatsh-prakt. Dermat 1: 129-131, 1882.
- 2) Osler W : Hereditary angio-neurotic oedema. Am J Med Sci 95: 362-367, 1888.
- 3) Craig T, Aygören-Pürsün E, Bork K, et al. : WAO Guideline for the Management of Hereditary Angioedema. World Allergy Organ J 5: 182-199, 2012.
- 4) Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, et al. : The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema—the 2017 revision and update. Allergy 73: 1575-1596, 2018.
- 5) Moellman JJ, Bernstein JA, Lindsell C, et al. : A consensus parameter for the evaluation and management of angioedema in the emergency department. Acad Emerg Med 21: 469-484, 2014.
- 6) 秀 道広, 森桶 聡, 福永 淳, 他 : 蕁麻疹診療ガイドライン 2018. 日皮会誌 128: 2503-2624, 2018.
- 7) 堀内孝彦: 突発性浮腫への対応—遺伝性血管性浮腫 (HAE) の鑑別診断と治療—. 医事新報 4545: 73-79, 2011.
- 8) 堀内孝彦, 柏木陽一郎, 原島伸一: 我が国における遺伝性血管性浮腫の現状と治療. アレルギー免疫 20: 254-262, 2013.
- 9) 長島真由美, 蒲原 毅, 相原道子, 他: アンギオテンシン転換酵素阻害薬・アンギオテンシン II 受容体拮抗薬による血管性浮腫の本邦報告例の検討. J Environ Dermatol Cutan Allergol 6: 14-21, 2012.
- 10) 篠田京香: 長期 Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor 内服患者にみられた血管性浮腫. 皮膚臨床 46: 615-618, 2004.
- 11) 日本アレルギー学会 Anaphylaxis 対策特別委員会: アナフィラキシーガイドライン. 2014. [https://anaphylaxis-guideline.jp/pdf/anaphylaxis\\_guideline.PDF](https://anaphylaxis-guideline.jp/pdf/anaphylaxis_guideline.PDF)
- 12) Haymore BR, Yoon J, Mikita CP, et al. : Risk of angioedema with angiotensin receptor blockers in patients with prior angioedema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors: a meta-analysis. Ann Allergy Asthma Immunol 101: 495-499, 2008.
- 13) 玉川 進, 菅原かおり, 柳田 翼, 他 : 再発を繰り返す後天性血管性浮腫の1例. ICUとCCU 23: 69-72, 1999.
- 14) 堀内孝人, 大澤 勲, 岡田秀親, 他: 遺伝性血管性浮腫 (HAE) ガイドライン 改訂 2014 年版. 2014. <http://square.umin.ac.jp/compl/HAE/HAEGuideline2014.html>
- 15) 辻 正孝, 北嶋 渉, 若森 健, 他 : ダナゾールの急性期投与が奏効した遺伝性血管性浮腫の1例. 皮膚臨床 54: 415-417, 2012.

別刷請求先: 中安一孝  
〒431-3192 浜松市東区半田山1-20-1  
浜松医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科

利益相反に該当する事項: なし