遺伝性血管神経性浮腫の一家系

山 口 正 志*,***・石 川 昭*・韓 啓 司**・杉 崎 徹 三**

Familial study of the hereditary angioneurotic edema

Masashi Yamaguchi and Akira Ishikawa*, Keishi Kan and Tetsuzo Sugizaki**

**Dept. of Pediatrics, Showa University Fujigaoka Hospital, Yokohama*

***1st Dept. Medicine, Showa University School of Medicine, Tokyo*

【Summary】

So-called hereditary angioneurotic edema (HANE) is an autosomal dominant hereditary disease accompanied by a decrease or defect of protein of C1-inactivator (C1-INA) and/or a fall in the C1-INA activity.

We have encountered a family line of HANE with a 9-year-old girl as the proband, and the details of which were reported.

Nine-year-old girl was referred to our clinic by general physician because of the swelling of right hand. As for the past history, she began to have vomiting with abdominal pain almost every month since her two years of age and was diagnosed to have cyclic vomiting. She began to have swollen face, hands and feet frequently at 3 years of age. Similar symptoms were reportedly observed in her mother while young and also in her maternal grandmother. Suspecting nephritis, patient was subjected to the various examinations at our clinic. Because of a marked decrease in the complement, HANE was suspected and her family members (parents and three sisters) were subjected to examinations.

CH50 was decreased markedly in the patient, maternal grandmother, mother and the youngest sister, while C1q, C1s, C1-INA and C4 were also decreased prominently compared with the control. However, CH50 was quite normal in her father and the middle sister.

On the basis of results obtained, diagnosis was established as being a family line of HANE with a 9-year-old girl as the proband.

Key words : hereditary angioneurotic edema (HANE)
C1-inactivator (C1-INA)
Edema

【概 要】

症例は、現在 12 歳の女児である。既往歴に 2 歳頃よりときどき腹痛があり、多い場合は月に 1~2 回あった。とき

* 昭和大学藤が丘病院小児科

** 昭和大学第 1 内科学教室

*** (現在) 瀬谷中央病院小児科

として激しい腹痛とともに胆汁様吐物を認めている。近医を受診し周期性嘔吐症と診断され加療を受けたことがある。

3歳頃より、“体を打った場合”や“手や顔を下にして寝た時”にその部位や手・顔・足が腫脹することがあり、腫脹は約3~4日持続するとのことである。

4歳の時、「腎炎」を疑い某病院に入院精査を受けたとのことであるが、その詳細は不明である。

患児が9歳の時、右手腫脹を主訴として昭和大学藤が丘病院小児科を受診し、血清補体価およびC4が異常に低値を示すことを指摘され、精査により hereditary angioneurotic edema (以下、HANE と略す) と確定しえた症例である。

また、祖母・母・妹にも血清補体価およびC4の低値が認められ、C1-inactivator (C1-INA と略す) の測定により HANE と診断した。

今回、著者らは本家系について症例報告する。

I. 緒言

1882年、Quincke¹⁾の報告以後、発作性の限局性浮腫をいわゆる Quincke の浮腫と呼んでいる。この型の浮腫のうち、四肢・顔面・頸部に無痛性の浮腫および疝痛発作を認める女性を発端者として五世代にわたり同様症状を認めた家系を、1888年に Osler²⁾が遺伝性血管神経性浮腫として初めて報告した。さらに1963年には、Donaldson & Evans³⁾が補体第一成分の阻害物質である C1'-esterase inhibitor (C1-INA) が本症では先天的に欠損していることを報告して以来、興味ある遺伝性疾患として注目されてきた。

本症は補体第一成分阻止因子 (C1-inactivator, C1-inhibitor: C1-INA) の蛋白量が減少または欠損、あるいは蛋白量が正常かまたは増加していてもその機能を発揮しないためにおこるもので、遺伝的には常染色体優性遺伝形式を示すという。

本症の浮腫発作の発現に関してはまだ不明の点が多いが、C1-INA の異常によって Hageman 因子の活性化、線溶系の活性化による補体系、Kinin 系の関与が推測されている⁴⁾。

本疾患は稀な疾患とされており、著者らが渉猟しえた範囲でも、本邦では13家系に満たない⁵⁾。今回、著者らは本症と思われる一例を経験し、その家系についても若干の検索を行なったのでここに報告する。

II. 症例

患者：12歳、女性、中学生

主訴：右手腫脹

既往歴：2歳時に周期性嘔吐症に罹患。予防接種は法律により定められたものは全て接種済。

現病歴：2歳頃よりときどき腹痛を認め、多い場合には月に1~2回あり、また、ときに胆汁様の吐物の含む嘔吐と疝痛発作を認めている。近医を受診し自家中毒（周期性嘔吐症）と診断され、ときとして輸液を受けること

もあった。3歳頃には物にぶつけた部位や、手や顔を下にして寝た時、顔や手・足が腫脹することがあった。腫脹（浮腫）は大体3~4日で消失した。しかし、ときには1週間近く持続することもあった。4歳の時、顔面に浮腫を認め、腎炎を疑われ某病院に入院し精査を受けたが、特に異常はなく腎炎は否定されている。

しかしながら、その後も四肢および顔面の浮腫および腹痛発作は反復出現していた。

昭和51年12月11日、四肢および顔面の腫脹が頻回になったため、某医より当科を紹介され腎疾患精査の目的で来院した。外来受診時、特記すべき所見はみられず、諸検査により腎疾患は否定され、一時通院を中止した。さらに昭和52年4月22日、前日よりの右手腫脹および腹痛を訴えて来院したが、血液検査と対症療法のみで帰宅した。5月2日には再度腹痛を訴え胆汁様嘔吐（5回）をみたため来院し、前回来院時に検査した血清補体価 (CH50) およびC4の低値を指摘された。また、同様症状を母親が小児期に経験し、祖母も同様既往があることが判明し HANE を疑った。

理学的所見：昭和52年5月2日入院時の理学的所見は以下の通りである。身長133.7cm、体重35.8kg。意識・知能に異常ない。皮膚に発疹等の異常を認めず、表在リンパ節を触知しない。右手関節部の腫脹（無痛性）がある。眼瞼結膜に貧血なく、眼球結膜に黄疸を認めない。咽頭・扁桃発赤なく、舌苔もない。胸部の変形はなく、心音清、胸部にラ音を聴取しない。腹部は平坦で肝・脾も触知しなかった。神経学的検査でもまったく異常を認めなかった。

図1、2は患児の発作時の写真である。

家族歴：家系図を図3に示した。

I₄は現在67歳である。小児期より患者と同様に四肢・顔面に反復性の浮腫の出現を認めている。浮腫は3~4日で消失するが患児と異なり浮腫出現時の激しい疝痛様発作はみられなかったとのことである。40歳代よりまったく発作は認めていない。II₈（患児の母）は37歳で

図 1 発作時顔面（正）

図 2 発作時顔面（側）

図 3 Pedigree of family : #2-408-9

ある。最近はほとんど症状を認めることはなくなったが、小児期に四肢の腫脹や軽度の腹痛発作があったという。Ⅲ₅は患児の妹で8歳である。今回の検索によって補体の低下が確認されたが、これまでに症状はまったく認めていない。

検査成績：昭和51年4月22日受診時の検査成績を表1に示した。貧血は認めず、白血球数は軽度増加して

いたが百分率に特記すべき異常はない。血清蛋白は8.2 g/dlで分画も正常であった。GOT, GPT, LDH, ALPも正常である。血清反応ではLEテスト陰性、RAテスト陰性、DNAテストも正常であった。しかしながら、CH50は12.0 u/mlと低値を示し、C3は93 mg/dlと正常であったが、C4は5 mg/dl以下ときわめて低値を示していた。各種免疫グロブリン値に異常は認められな

表 1 Laboratory findings (1)

4/22/'77

Hematological examination :		Serologic examination :	
Hb	13.9g/dl	LE-test	(-)
RBC	524×10 ⁴ /cmm	RA-test	(-)
Ht	42%	DNA test	<80
WBC	11500/cmm	CPK	30mu/ml
St	7%	CH50	12.0u/ml
Seg	42%	C3	93mg/dl
Eo	4%	C4	5mg/dl
Mo	8%	Ig G	1130mg/dl
Ly	38%	Ig A	176mg/dl
direct Eo	225/cmm	Ig M	228mg/dl
		Ig E	130u/ml
Chemical examination :		Urinalysis :	
TP	8.2g/dl	pH	6
A/G	1.3	specific	
Alb	63.3%	gravity	1.027
α ₁	3.9%	protein	(±)
α ₂	10.4%	sugar	(-)
β	8.6%	urinary sediment	
γ	13.8%	erythrocyte	(-)
GOT	18ku	leucocyte	1-2/F
GPT	18ku	cast	(-)
LDH	338u		
AL-p	19.2K-Au		

表 2 Laboratory findings (2) (Complement)

Case (#2-408-9)

	患児(発端者)	父	母	妹 ₁	妹 ₂	祖母
CH50	<12.0	36.5	<12.0	34.1	14.2	
C3	mg/dl 93	87	102	90	90	111.4
C4	mg/dl 6.0	29.6	15.2	26.4	9.2	17.2
C1 q	69.5	121.3	88.3	101.1	86.4	79.8
C1 s	78.4	94.1	85.6	99.2	90.3	40.8
C5	101.2	111.6	94.8	100.2	99.2	141.7
C9	106.4	98.5	99.2	104.3	105.2	106.8
C1 INA	36.8	106.5	60.3	121.2	76.5	64.2
C3 A	97	85	92	88	101	109.2
C3 b INA	103	139	94	85	92	90.6
C3 a-Ana	124	119	104	92	98	130.2

い。5月2日、母親についても同様な検索をしたところ、CH50 12.0 u/ml 以下、C3 88.0 mg/dl、C4 6.0 mg/dl と患児とほぼ同様な傾向を示した。

患児の尿所見に異常はなく、腎疾患を疑わせる所見はみられなかった。

Laser Nephelometer を用いて患者・父・母・妹₁・妹₂、それに母系祖母について補体系蛋白の検査を行なっ

た⁶⁾。結果は表2に示したごとくである。

発端者である患児は明らかに CH50 12.0 u/ml 以下、C4 6.0 mg/dl と低値を示しており、C1q、C1s もやや低値を示した。なかでも C1-INA はきわめて低く、わずかに 36.8% であった。母親では C4 は 15.2 mg/dl と患児に比しやや高値を示し、C1-INA も同様傾向であった。従来、まったくエピソードの認められない妹でも CH50 が

図 4 M-partigen, C1-inactivator

表 3 C1-INA 蛋白量の測定
(single radial immunodiffusion 法)

検体：昭和54年12月16日

正常人血清	100%
患 児	32
父	107
母	39
妹 ₁	110
妹 ₂	38

健康成人(n=66)のC1-INA蛋白量：永木による
 $17 \pm 5 \text{ mg/dl serum (mean} \pm 2 \text{SD)}$

表 4 Laboratory findings (3)

症例 (#2-408-9), 5/28/'79

	正 常 値	患 児	父	母	妹 ₁	妹 ₂
α_1 -Antitrypsin	180~326mg/dl	240	295	295	240	170
Haptoglobin	{ I-1型 108~224mg/dl II-1型 170~264mg/dl II-2型 115~209mg/dl	180 (I-1型)	273 (II-1型)	126 (I-1型)	169 (II-1型)	102 (I-1型)
Ceruloplasmin	25~37 mg/dl	40.8	39.6	32.0	40.8	29.6
α_2 -macroglobulin	166~296mg/dl	276	152	140	356	316
transferrin	260~330mg/dl	282.5	252.5	207.5	97.5	235.0
Hageman 因子	対照150%	175%			150%	130%

表 5 Laboratory findings (4)

12/17/'79

	FDP	Fibrinogen mg/dl
患 児	(-)	(273)
妹 ₂	(-)	(188)
父	(-)	(225)
母	(-)	(211)

14.2 u/ml, C4 9.2mg/dl と低値を示し, C1-INA も 76.5 %と HANE を示唆する所見であった。祖母に関しても同様所見であったが, 特に C1s の低値が特徴的であり, C1-INA も 64.2% と患児の母とほぼ等しい値を得た。

さらにヘキスト社製の M-partigen, C1-inactivator アガロースゲルプレートを用いて蛋白の定量を行なったのが図4である。写真図中のプレート孔ナンバーの1と5は発端者の父, 2・6は発端者の母, 3・7は発端者, 4・9は発端者の妹₂, 8は発端者の妹₁, である。そして10・11・12は標準血清によるものである。図より明らか

なようにプレート孔ナンバー1・5・8の検体は正常であるが, 2・3・4・6・7および9はいずれも低値を示していた。大阪成人病センターの永木博士により測定されたC1-INA は表3の通りである。表より明らかなように患児・母・妹₂で低値が認められている。

家族についてさらに α_1 -Antitrypsin, Haptoglobin, Ceruloplasmin, α_2 -macroglobulin, transferrin, Hageman 因子および FDP, Fibrinogen について検査を施行した。その成績を表4. 5に示した。

Hageman 因子は患児が175%と対照に比してやや増加が認められたが, その他はほとんど正常範囲であった。一方, FDP, Fibrinogen についても特に異常はみられなかった。

III. 考 案

いわゆる HANE は, 常染色体優性遺伝疾患のひとつで, その特徴は急性の限局性に出現する浮腫によって惹起される多彩な臨床症状を呈するところにある²⁾。

Donaldson ら³⁾ により本症が補体第一成分阻止因子 (C1-INAH) の蛋白の異常によって発症することが報告されて以来、本疾患での浮腫の発現機序に興味ある問題として取りあげられてきた⁴⁾。

補体系は液性免疫や細胞性免疫とともに生体防御機構に重要な役割を果たしていることが指摘されている^{7,8)}が、さらに線溶系・凝固系・kinin系とも密接に関連していることが明らかにされた⁹⁾。特に C1-inactivator との関係に関しては数多くの報告がなされている¹⁰⁻¹²⁾。以来、これらの関係と本疾患での浮腫発現機序に関しては種々の報告がみられる。

本症の症状は、発作性に発現する限局性の浮腫が特徴的である。Frank ら¹³⁾によれば、その部位は 96% が四肢、85% が顔、64% が咽頭・喉頭に認めたと報告している。さらに 93% に反復性の腹痛を認め、そのほとんどが嘔気・嘔吐を伴っており、ときとして水様性の下痢を認めることがある。その誘因の約半数は外傷で、残りは精神的緊張・不安・疲労によってである。発作の持続期間は通常 1~3 日間くらいがほとんどであるが、ときとして 1 週間におよぶこともある。また、稀ではあるが痙攣発作を認めた症例も存在する。発作の頻度は一定せず、頻回に認められる場合から数年に 1 回しかない場合まで大きな幅がみられる。発症年齢についてもかなり幅があり約半数以上が 7 歳以下で発作を認めている。さらに 13 歳までには 2/3 以上が発症している。また、50 歳を過ぎて初めて発症した例も報告されている¹³⁾。したがって、自験例の妹²⁾で発作がみられないにもかかわらず C1-INAH の低下が認められているが、今後発作の起こる可能性は否定できないであろう。

自験例の発端者は 2 歳頃より腹痛発作を反復し、ときとして胆汁様嘔吐を認めている。3 歳頃には手・顔などを下にして寝た場合、浮腫の発現を認めている。祖母・母も詳細は不明だが幼少時から発作を認めており、回数も頻回であったという。発作持続期間は大体 3~4 日であった。ときには 1 週間持続することもあった。しかし程度としては軽症のことが多く、喉頭浮腫などによる呼吸困難などのエピソードは訴えていない。

本症の診断は、特徴ある症状と家族歴の聴取によりある程度推定ができるが、確定診断には補体の検索が必須であることは申すまでもない。

血清補体価が低値を示し、特に C4, C2 がきわめて低値を示す時は本症が疑われ¹⁴⁾、さらに、C1-INAH の活性および蛋白量の測定により本症は確定診断される。稀ではあるが C1-INAH の蛋白量が正常かまたは増加しているがその活性の全く認められない HANE が存在するため

診断には慎重な配慮が必要である^{15,16)}。

著者らの例は C1-INAH の蛋白量が減少しそれに伴って活性も低下しているいわゆる type A の HANE¹⁷⁾である。C1-INAH の減少に関しては Weiller ら¹⁸⁾の興味ある考察がみられる。

本症の浮腫発症機序に関してはまだ不明の点が少ないが、現在は図 5 のよう考えられている⁴⁾。図示するように、activated Hageman factor およびその fragment, plasmin, kallikrein, C1r, C1s が C1-INAH により抑制されていると考えられる物質で、本症のように C1-INAH に異常が認められると活性化された C1s は C4, C2 を次々と活性化し、発作時には CH50, C4 C2 の低下をきたす。一方、活性化された Hageman 因子や Kallikrein は C1-INAH の抑制による調節がなくなることにより活性化が起こり、いわゆる kinin 様物質を放出し浮腫が生ずると考えられている。しかしながらこれらの相互関係に関する詳細は不明であり、今後解明されるべき問題と考える。

本症の遺伝形式は常染色体優性遺伝で稀な疾患とされ、永木⁵⁾による報告と著者らの例を入れても本邦では未だ 13 家系が確認されているにすぎない。しかし今後、補体系検索の発達普及とともに症例数も増加するであろう。

本症の鑑別疾患には、遺伝性アレルギー性血管神経性浮腫・非遺伝性アレルギー性血管神経性浮腫および原因不明の非遺伝性血管神経性浮腫があげられる¹⁹⁾。しかしながら病歴・家族歴および臨床症状よりその鑑別診断は必ずしも困難ではない。

また、リンパ肉腫・慢性リンパ性白血病・SLE などに随伴して 2 次的に C1-INAH の異常をきたし HANE と同様の臨床症状を呈するいわゆる後天性血管神経性浮腫が存在し、その鑑別の必要性も指摘されている²⁰⁾。

HANE の治療に関してはまだ決定的なものは見出されていない。かつては気道浮腫などにより呼吸困難となり気管切開を必要とする例が認められ、なかには窒息死する例も存在したが、一時的な C1-INAH 補給のために輸血、新鮮血漿の注射が行なわれたこともある。現在では抗プラスミン剤である epsilon aminocaproic acid (EACA), tranexamic acid (AMAC) の内服が発作予防に有効であるとされている^{5,13)}。

自験例でも AMAC の投与を試みているが、現時点まで著明な効果は得られていない。

Gelfand ら²¹⁾は ethinyltestosterone の誘導体である Danazol を本症に用い、浮腫をほぼ完全に抑制しうること報告している。これは Danazol の投与により C1-INAH

- 6) 中嶋憲章, 韓 啓司, 杉崎徹三: Laser Nephelometer による補体系蛋白の測定, 第1報・補体第一成分 C_1q , C_1s の測定. 第2報・ C_3b inactivator (C_3b INA) の測定. 第29回日本電気泳動学会(東京), 1979年6月.
- 7) Adinolfi, M.: Human Complement. *Am. J. Dis. Child.*, 131: 1015~1023, 1977.
- 8) 小林陽之助, 臼井朋包: 補体と感染. 小児科, 19: 109~115, 1978.
- 9) 高田明和, 高田由美子: 線溶と補体—抗線溶物質と補体, 臨床免疫, 10: 25~30, 1978.
- 10) 永木和義: 補体系の Homeostasis—補体系の Inhibitor について. 日本臨床, 37: 969~976, 1979.
- 11) 武田成彰, 能塚洋子, 加藤秀典, 他2名: C_1 -Inactivator のユーグロブリン溶解時間におよぼす影響並びにその臨床的意義, 臨床血液, 20: 879~885, 1979
- 12) 酒井好古, 安田正之, 友岡和久 他: 補体系の活性化機序と反応プロセス—Classical Pathway. 日本臨床, 37: 943~955, 1979.
- 13) Frank, M.M., Gelfand, J.A. and Atkinson, J. P.: Hereditary angioedema: the clinical syndrome and its management. *Ann. Int. Med.*, 84: 580~593, 1976.
- 14) 天野哲基: 先天性補体成分欠損症. 日本臨床, 37: 1054~1060, 1979.
- 15) 手嶋秀毅, 井上真久, 吾郷晋悟 他: 不活性 C_1 inactivator を有する遺伝性血管神経性浮腫の1症例. 日内会誌, 62: 930~935, 1973.
- 16) 香坂隆夫, 朝比奈利憲: 原発性補体異常症, 小児内科, 10: 1163~1172, 1978.
- 17) Stewart, G.J., Basten, A., Kirk, R.L. and Serjeantson, S.W.: Hereditary angioedema: Lack of close linkage with markers on chromosome 6, with data on other markers. *Clinical Genetics*, 16: 369~375, 1979.
- 18) Weiller, P.J. and Mongin, M.: Hereditary angioedema. *New Eng. J. Med.*, 297: 399, 1977.
- 19) Landerman, N.S.: Hereditary angioneurotic edema. I. Case reports and review of the literature. *J. Allergy*, 33: 316~329, 1962.
- 20) 近藤元治, 横江信義, 西堀秀嗣 他: BMG (Benign Monoclonal Gammopathy) と Angioneurotic Edema を呈した Secondary C_1 -Inhibitor Deficiency の1例, 臨床血液, 19: 1581~1587, 1978.
- 21) Gelfand, J.A., Sherins, R.J. Alling, D.W. and Frank, M.M.: Treatment of hereditary angioedema with Danazol. *New Eng. J. Med.*, 295: 1444~1448, 1967.