

# 遺傳性血管性水腫(HAE)台灣診療指引

馬偕兒童醫院過敏免疫風濕科資深主治醫師

馬偕醫學院醫學系臨床教授

台灣氣喘衛教學會榮譽理事長

徐世達醫師

## 前言

在西元 1876 年 J.L Milton 首先發表第一個血管水腫的案例，西元 1888 年 Osler 發表了第一個遺傳性血管水腫的案例，西元 1963 年 Donalson 等人發現遺傳性血管水腫與 C1 inhibitor 的缺乏有關。遺傳性血管性水腫(HAE)為一種罕見的原發性免疫不全症，屬於補體缺陷的免疫不全症。在西方國家盛行率可以高達五萬分之一，目前在台灣盛行率為七十萬分之一。遺傳性血管水腫是由 C1 抑制物(C1-INH) (SERPING1) 缺乏一種體染色體顯性遺傳性疾病。當父母一方受到影響後代繼承 50%的遺傳機率。約有 25%的病例由自發性突變產生。遺傳性血管水腫的遺傳基礎是在 C1 抑制物有基因突變。C1-INH 的基因編碼在染色體 11q12-q13。超過 150 個不同的 C1-INH 基因突變已在遺傳性血管水腫病人被報告。遺傳性血管水腫的主要臨床表現為全身到處皆會產生的局部皮下或粘膜下水腫反覆發作。遺傳性血管水腫的發作可以經由自發性或經由誘發因子(誘發因子包括牙科手術、外科手術和緊張壓力性生活事件等)而誘發。粘膜下水腫如果涉及喉頭水腫會危及病人生命，此狀況常發生於呈現面部水腫的高危險性病人。

## 三種 HAE 亞型

HAE 目前分為三種 HAE 亞型：

第一型 HAE，佔病例的 85%，其特徵在於功能和抗原性 C1 抑制物(C1-INH) 缺乏或低下。

第二型 HAE，佔病例的 15%，其特徵在於正常或正常值的 C1-INH 抗原的血

清濃度，但沒有功能活性或功能低下。

HAE nC1-INH，家族中有兩位或以上的反覆發作 HAE 病人，但是病人的 C1-INH 的血清濃度與功能活性皆正常。HAE nC1-INH 和 factor XII (FXII)、angiopoietin (ANGPTI) 或 plasminogen (PLG) 的基因突變有關。

### 遺傳性血管性水腫台灣流行病學

在台灣，直到 2019 年 5 月，遺傳性血管性水腫仍然是非常罕見的遺傳性疾病（流行率 1/639000），總共只有 12 個家庭（7, 4, 2, 3, 8, 1, 1, 2, 1, 1, 2, 4 個成員）36 名患者（19 名男性和 17 名女性），並且僅發現有 11 個突變。病人臨床症狀呈現皮下血管性水腫，喉水腫或胃腸道水腫合併腹水，呼吸窘迫甚至窒息死亡。病人皆通過實驗室檢查和/或基因分析確定診斷為遺傳性血管性水腫。

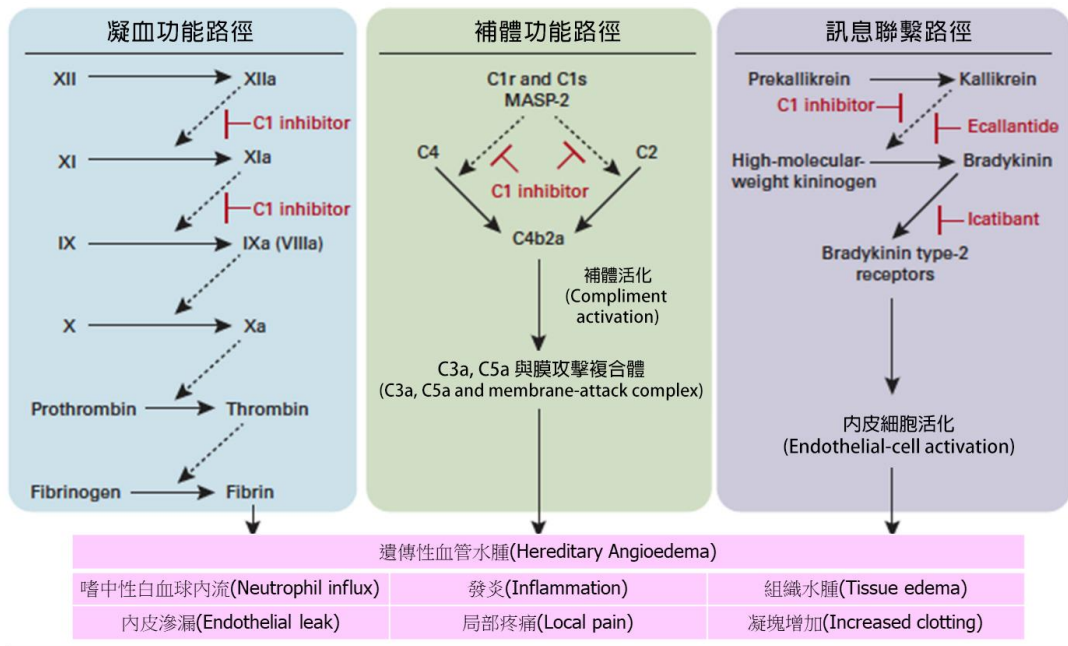
三十四名患者為第一型 HAE，兩名患者為第二型。沒有家族史因為新突變而產生的遺傳性血管性水腫佔 5.56%（2/34）。患有臨床症狀的 C1-INH 血清濃度或功能低下的患者僅佔台灣地區 72.22%，遠低於其他國家（95%）以前的報告。其他國外文獻報告中，腹部發作是遺傳性血管性水腫（93% 的患者）中第二常見症狀，但台灣地區的腹部攻擊較少（34.62%）。我們的病人出現臉部或喉頭水腫現象的患者占 69.23%。我們的病人當中有一例為甲狀腺機能亢進（格列夫病），她在 C1-INH 基因第 4 個外顯子具有 c.685 + 1G> T 突變，以前全世界文獻從未報導過。儘管臨床上我們其中一個家庭的病人子女皆有明顯的遺傳性血管性水腫臨床表現，但是他們父母的遺傳為嵌合現象（Parental mosaicism）所以父母皆沒有遺傳性血管性水腫的臨床表現，而且他們都呈現正常 C1-INH 血漿濃度與功能。我們的一位遺傳性血管性水腫女性患者在遺傳性血管性水腫發作期間甚至形成兩前臂腹面多條水泡形成，這也是全世界非常罕見的報告。在使用 Danazol 長期預防中，有一病人因拔牙右臉頰水腫，另一病人因拔牙窒息送急診緊急處置恢復正常。

### HAE 致病機轉

HAE 主要的致病機轉為病人先天上抗原性 C1-INH 和/或功能缺乏或低下造成

- (1) Coagulation cascade：凝血因子 XI 和 IX 的持續活化，產生大量的 fibrin。
- (2) Complement cascade：補體 C4 和 C2 的持續活化，產生大量的 C3a、C5a 和 membrane attack complex。
- (3) Contact cascade：Kallikrein 持續活化 High-molecular-weight kininogen，間接產生大量的 Bradykinin。因而造成病人血管擴張，微血管通透性增加，血管外水分滲出及皮下水腫。（如下圖）

■ 圖一：遺傳性血管水腫(Hereditary Angioedema)中，凝血功能、補體與訊息聯繫路徑的調節失能。



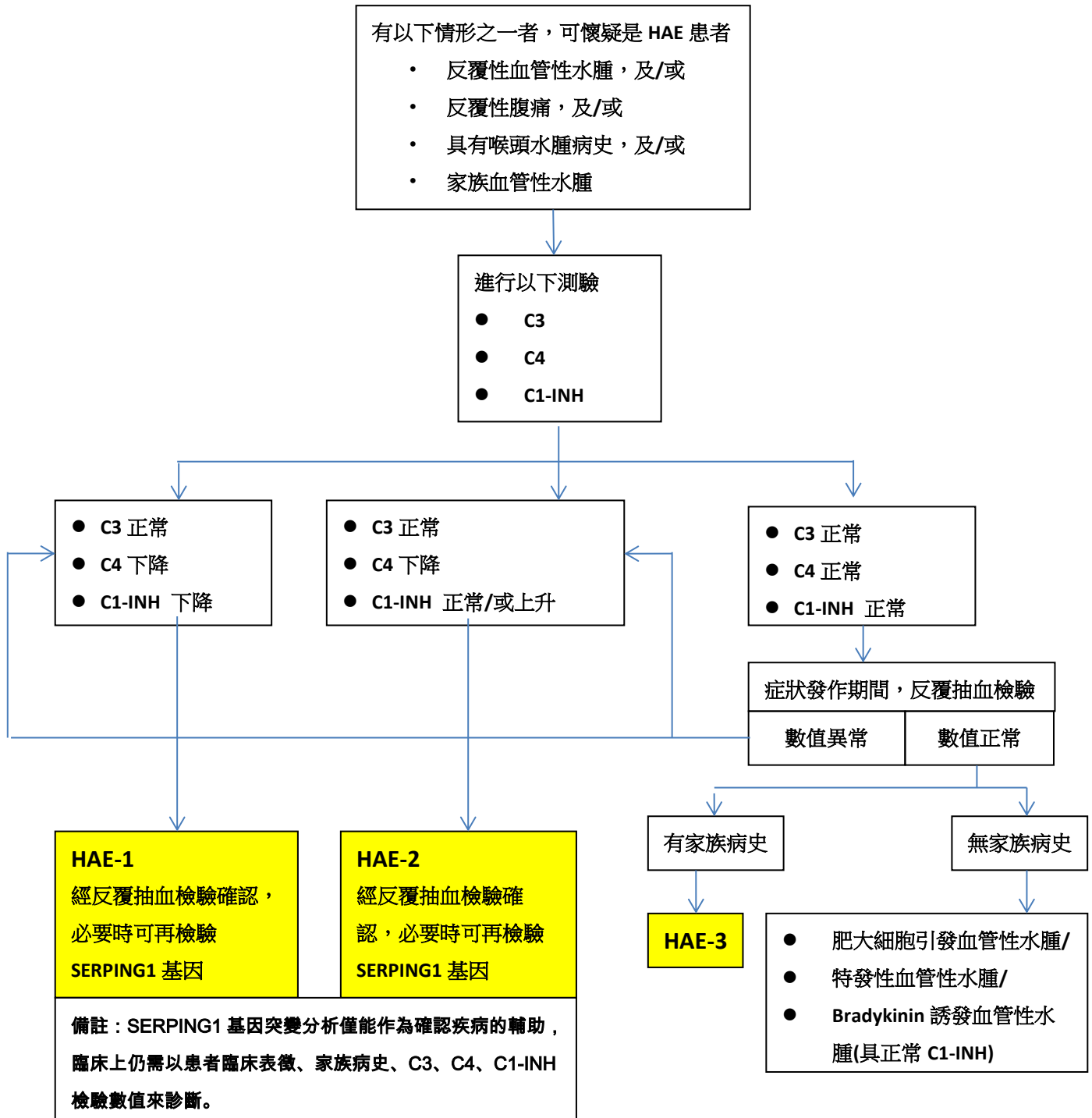
C1補體抑制劑控制著凝血，補體和訊息聯繫路徑的活化，而這些功能在遺傳性血管性水腫中是失調。替換C1補體抑制劑可恢復體內平衡。Ecallantide和Icatibant可針對聯繫路徑抑制，但是對於補體或是凝血功能路徑沒有作用。虛線箭頭代表酵素切割步驟 (enzyme cleavage steps)，T棒代表抑制作用。MASP-2代表mannose-binding lectin-associated serine protease 2。Reprinted with permission from Morgan BP. N Engl J Med. 2010; 363:581-583.

## HAE 診斷的實驗室和基因檢查

我們最初篩檢臨床呈現反覆性血管性水腫疑似患者的C3和C4血清濃度，如果病人顯示正常的C3血清濃度但是低下的C4血清濃度，則病人可能是第一型或第二型遺傳性血管水腫病人，我們會繼續進行C1-INH的檢查。如果C1-INH血清濃度下降則為第一型HAE病人；如果C1-INH血清濃度正常則可能為第二型遺傳性血管水腫病人，接著我們可以進行C1-INH的功能活性檢查來確定診斷是否為第二型遺傳性血管水腫病人。對於第一型及第二型的病人我們也可以進行遺傳性血管水腫病人的SERPING1基因序列突變分析來確定診斷。台灣目前沒有診斷HAE nC1-INH的病例，再加上我們目前也沒有辦法進行HAE nC1-INH和factor XII (FXII)、angiopoietin (ANGPT1)或plasminogen (PLG)的基因突變檢查，所以在衛生福利部國民健康署「罕見疾病個案通報審查標準機制」（審查標準表）的遺傳性血管性水腫診斷流程中，我們仍將有遺傳家族史(家中至少有兩位患者有反覆性血管性水腫)且本人臨床呈現反覆性血管性水腫的患者，如果病人的血液檢查顯示正常的C3、C4和C1-INH血清濃度，我們目前先暫時診斷定名為第三型遺傳性血管性水腫病人。

## 遺傳性血管性水腫診斷流程

### -遺傳性血管性水腫(Hereditary Angioedema)-



## HAE 藥物治療

### HAE 目前治療藥物

藥物	優點	缺點	最佳使用	認證批准狀態
Plasma-derived C1-INH(血清製成的 C1-INH)	Extensive clinical experience Replaces deficient C1-INH Long half-life	Infectious risk Needs IV access Limited supply Expensive as prophylaxis	Acute attacks Short-term Long-term prophylaxis Prodromes	Berinert®: FDA approved for acute attacks Cinryze®: FDA approved for prophylaxis Cetor® in the EU
Recombinant C1-INH(基因重組製成的 C1-INH)	Replaces deficient C1-INH No human virus risk Scalable supply	Needs IV access Short half-life Potential for allergic reactions	Acute attacks Short prophylaxis Prodrome	rhC1-INH(Rucones t®): FDA approved for acute attacks
Ecallantide (Contact system modulators)( 激肽通路調節劑)	No infectious risk Subcutaneous administration	Antibodies may cause allergic reaction or neutralization Short half-life Box warning for anaphylaxis	Acute attacks in office or at home with a health care provider	Kalbitor®: FDA approval for administration by health care provider

Icitantant (Contact system modulators)( 激肽通路調節劑)	No infectious risk Stable at room temperature Subcutaneous	Short half-life Repeat dosing Local pain or irritation	Home treatment of acute attacks Ease to use during travel	Firazyr®: approved in Europe and recently in the Unites States
Antifibrinolytics(抗纖維蛋白溶解藥)	Inexpensive Oral administration	Adverse effect profile Minimal to no effect	Not recommended	Not recommended
FFP(新鮮冷凍血清)	Inexpensive	Higher risk of viral transmission May worsen HAE attacks No controlled studies have demonstrated effectiveness	Short-term prophylaxis and for attacks	Used for acute attacks and short-term prophylaxis in HAE
Androgens(雄激素)	Inexpensive, oral and effective	Adverse effects are frequent Risk might outweigh benefits for doses above 200 mg a day	Short- and long-term prophylaxis	Danazol: FDA approved for HAE

資料來源： Modified from Xu YY, et al. Clinical & Experimental Allergy 2013;43: 395 - 405

2018 年 FDA 認證了基因重組製成的 C1-抑製劑(rhC1-INH; Ruconest®)，來源於轉基因兔子的乳汁，用於治療急性遺傳性血管性水腫(HAE)發作的病患，與血漿衍生的 C1-抑製劑相比，基因重組製成的 C1-抑製劑具有較短的半衰期（3 小時 VS24 小時）。2018 年 FDA 又認證新的治療 HAE 單株抗體 Lanadelumab (Takhzyro)，用於長期預防 12 歲以上第一型與第二型 HAE 發作。Lanadelumab 是一種血漿激肽釋放酶抑製劑(plasma kallikrein inhibitor)。Lanadelumab 是一種完全的人 IgG1 單株抗體，由重組中國倉鼠卵巢細胞製成。

目前台灣可以引進的 FDA 認證 HAE 治療藥物包括下列：

**C1-INH(血清製成的 C1-INH)：BERINERT® IV; HAEGARDA® SC; CINRYZE® IV**

- 適應症：BERINERT® IV 500 IU/10mL, 20IU/kg, 4 mL/min; 是一人體血漿純化的濃縮 C1 酯酶抑制劑，用於治療急性腹部、面部或喉部的遺傳性血管性水腫(HAE)發作的病患。 HAEGARDA® SC 2000 IU/4mL, 3000 IU/6mL, 60IU/kg, 2/Wk 循環部位注射。用於長期預防 12 歲以上 HAE 發作。 CINRYZE® IV 500 U/8mL, 每 3 或 4 天靜脈注射 1000U, 循環部位注射。用於定期預防青少年和成人遺傳性血管性水腫發作血管性水腫 (HAE)。

**基因重組製成的 C1-抑製劑： rhC1-INH; Ruconest® IV**

- 適應症： rhC1-INH; Ruconest®, 來源於轉基因兔子的乳汁，用於治療急性遺傳性血管性水腫(HAE)發作的 12 歲以上 HAE 發作病患，與血漿衍生的 C1-抑製劑相比，基因重組製成的 C1-抑製劑具有較短的半衰期（3 小時 VS24 小時）。 50 U/kg, 最高劑量 4200 U ，靜脈注射 5 分鐘。 ≤2 doses within 24 hours 。

**Contact system modulators (激肽通路調節劑；Ecallantide) (血漿激肽釋放酶抑製劑; plasma kallikrein inhibitor)：KALBITOR® SC 10mg/mL/vial, 30 mg st, ≤2 doses within 24 hours.**

- 適應症：KALBITOR® (ecallantide) 係用於治療 12 歲以上遺傳性血管性水腫 (hereditary angioedema, HAE) 病患之急性發作。

**Contact system modulators (激肽通路調節劑；Icatibant)：FIRAZYR® SC 30 mg/vial q6h, ≤3 doses within 24 hours.**

- 適應症：FIRAZYR® (icatibant 注射劑) 是一種緩激肽 B2 受體拮抗劑，用於治療 18 歲以上成人的遺傳性血管性水腫 (HAE) 急性發作。

**Contact system modulators (激肽通路調節劑)： Lanadelumab; Takhzyro® 300 mg SC 2 to 4 weeks**

- 適應症： 單株抗體 Lanadelumab (Takhzyro®), 用於長期預防 12 歲以

上第一型與第二型 HAE 發作。Lanadelumab 是一種血漿激肽釋放酶抑制劑 (plasma kallikrein inhibitor)。Lanadelumab 是一種完全的人 IgG1 單株抗體，由重組中國倉鼠卵巢細胞製成。

## 目前台灣可以引進的部份 HAE 治療藥物的詳細介紹

### 一・C1-INH(血清製成的 C1-INH)：

# BERINERT® (HAEGARDA® SC 2000 IU/4mL, 3000 IU/6mL, 60IU/kg, 2/Wk 循環部位注射。用於長期預防 12 歲以上 HAE 發作。)

1. **適應症：**BERINERT®是一人體血漿純化的濃縮 C1 酯酶抑制劑，用於治療急性腹部，面部，或喉部的遺傳性血管性水腫 (HAE) 發作的病患。
2. **用法用量：**BERINERT®用量為經靜脈注射體重每公斤為 20 國際單位(IU)劑量。劑量不應低於 20 IU/每公斤體重。
3. **用藥指示：**BERINERT®每瓶含有 500 國際單位(IU)的 C1 酯酶抑制劑，為凍晶粉末，附有 USP 規格的無菌注射用水。BERINERT®僅供靜脈注射用。速率為每分鐘 4 毫升。
4. **用於兒童：**在安慰劑對照和開放延長試驗中，針對 12 位 HAE(年齡範圍在 10 至 16 歲間)的兒科患者，進行 BERINERT®的安全性和有效性評估。在美國和歐洲進行的一項註冊研究試驗中，18 位有 HAE (年齡範圍 5 至 11 歲間)的兒科患者也進行了 BERINERT®評估。在兒科族群中觀察到的安全性與成人試驗觀察到的情況相似。
5. **用於老年人：**在美國和歐洲進行的一項註冊研究試驗中，27 位老年病者(年齡範圍 65 歲至 83 歲間)使用 BERINERT®被評估。在老年族群中觀察到的安全性與在較年輕族群試驗觀察到的情況相似。

### 6. 注意事項：

#### 過敏症

可能發生嚴重的過敏反應。應立即提供腎上腺素治療急性嚴重的過敏反應。

#### 血栓栓塞事件

嚴重的動脈和靜脈血栓栓塞 (TE) 事件已曾報告發生在使用建議劑量的 C1 酯酶抑制劑 (人) 產品，包括使用 BERINERT®在 HAE 病患。

#### 喉部的遺傳性血管性水腫 (HAE)發作



鑒於在急性喉部發作期間可能發生氣道阻塞，應建議病患在使用 **BERINERT®** 治療後立即在適當的醫療保健設施中注意觀察。

#### **傳染媒介的傳播**

因為 **BERINERT®** 是由人血製成的，它可能含有傳染性的媒介(例如，新類型庫賈氏症 (vCJD) 病原，理論上，庫賈氏症 [CJD] 病原) 可引起的疾病。

7. **懷孕等級：**在一項回顧性病例收集研究中，20 位孕婦在 20 至 35 歲間使用 **BERINERT®**，每次 HAE 發作而投予劑量最多達 3,500 IU；此報告在分娩期間沒有併發症發生，對其 34 新生兒也沒有任何有害影響。  
FDA 懷孕等級為 C，只有當明確需要時，**BERINERT®** 才應給予懷孕的婦女。
8. **不良反應：****BERINERT®** 臨床試驗的受試者中，曾有報告的嚴重不良反應是伴隨 HAE 疼痛的嚴重程度隨之增加。在有安慰劑對照組的臨床試驗中使用 **BERINERT®** 的患者有超過 4% 的受試者，多於接受安慰劑對照受試者，其最常見的不良反應是味覺障礙，其次為頭痛、腹痛及嘔吐。
9. **禁忌症：****BERINERT®** 不可使用在對 C1 酯酶抑制劑製劑有過敏性反應的病患。

#### **# CINRYZE®**

1. **適應症：****CINRYZE®** 是一種 C1 酯酶抑制劑，用於定期預防青少年和成人遺傳性血管性水腫發作血管性水腫 (HAE)。
2. **用法用量：****CINRYZE®** 用於定期預防 HAE 之劑量為每 3 或 4 天靜脈注射 1,000U。
3. **用藥指示：****CINRYZE®** 每 8mL 小瓶中含 500U 凍晶粉末，附有 USP 規格的 5 毫升兩瓶無菌注射用水。**CINRYZE®** 僅供靜脈注射使用，速率為每分鐘 1 毫升。
4. **用於兒童：****CINRYZE®** 的安全性和有效性尚未在新生兒，嬰兒或兒童中確立。在隨機交叉、安慰劑對照、用於定期預防 HAE 的臨床試驗 24 名受試者中，僅有 3 名年齡在 18 歲以下 (9 歲，14 歲和 16 歲)。
5. **用於老年人：**在隨機交叉、安慰劑對照、用於定期預防 HAE 沒有包括足夠數量的 65 歲以上的受試者來確定他們是否對年輕受試者的反應不同。
6. **注意事項：**避光保存在 20°C。建議使用無砂注射器。不可冷凍。溶解後可於室溫存放。

7. 懷孕等級：懷孕類別C。沒有動物數據可用。目前尚不清楚CINRYZE對孕婦是否會造成胎兒危害或可能影響生殖能力。CINRYZE®只有在明確需要的情況下才可以給予孕婦。
8. 不良反應：CINRYZE®臨床試驗的受試者中，觀察到的最常見的不良反應是頭痛，噁心，皮疹和嘔吐。
9. 禁忌症：CINRYZE®不可使用在對C1酯酶抑制劑製劑有過敏性反應的病患。

## 二 • Contact system modulators (激肽通路調節劑；Ecallantide)：KALBITOR®

1. 適應症：KALBITOR® (ecallantide) 係用於治療 12 歲以上遺傳性血管性水腫 (hereditary angioedema, HAE) 病患之急性發作。
2. 用法用量：建議劑量：KALBITOR®之建議劑量為 30 毫克 (3 毫升)，亦即三瓶 10 毫克 (1 毫升) 注射劑，以皮下注射給藥。若該次發作仍持續，可於 24 小時內追加注射 30 毫克。
3. 用藥指示：
  - ◆ KALBITOR®只能由醫護專業人員在足以處理無防禦性過敏反應和遺傳性血管性水腫的適當醫療環境下使用。
  - ◆ KALBITOR®應冷藏避光保存。KALBITOR®為澄清、無色液體，給藥前須先目測檢查每個藥瓶裡是否有顆粒物和變色的情形。若有顆粒物或變色，則該瓶藥品不可使用。
  - ◆ 以無菌技術用大口徑針頭從藥瓶抽出 1 毫升 (10 毫克) 的 KALBITOR®。將針筒上的針頭更換為適用於皮下注射的針頭，建議使用尺寸為 27 號的針頭。由腹部、大腿或上臂的皮膚注入 KALBITOR®。重複此步驟以完成 KALBITOR®三瓶劑量的給藥。可選擇注射在相同或不同的解剖部位 (腹部、大腿、上臂)，而不須輪換注射部位。注射部位之間應該距離至少 2 英吋 (5 公分) 遠，並遠離發作的解剖部位。
  - ◆ 在 24 小時內追加的給藥劑量以同樣方式投予。可注射在不同的部位，亦可注射於與第一次給藥相同的解剖部位。
  - ◆ 根據群體藥物動力學分析，體重、年齡和性別對 KALBITOR®暴露都不會產生明顯的影響。
4. 用於兒童
  - ◆ KALBITOR®用在 12 至 17 歲病患的安全性和有效性已得到確立。從 16 歲以上病患的療效外推，加上藥物動力學分析顯示成人和青少年的藥物暴露水準相當，由此得以證明 KALBITOR®用在 12-15

歲族群的療效。在 12-17 歲的兒科病人中觀察到的安全性貌與在整個臨床試驗族群所觀察到的不良反應雷同。

- ◆ **KALBITOR®**用在低於 12 歲的病患之安全性和有效性尚未經確立。

#### 5. 用於老年人

- ◆ **KALBITOR®**臨床試驗收錄的 65 歲以上受試者數目並不足以確定他們的反應是否和年輕受試者不同。老年人更常有肝、腎臟或心臟功能下降的情形，或常伴隨其他疾病，或使用其他藥物治療，一般情況下，應謹慎選擇老年病人的用藥劑量，通常從最低劑量開始使用。

#### 6. 注意事項：

- 懷孕等級：C
- 不良反應：接受 **KALBITOR®**治療的病患曾有發生包括無防禦性過敏反應在內的過敏反應之報告。
- 禁忌症：請勿將 **KALBITOR®**用於已知臨床上對 **KALBITOR®**過敏的病患。

### 三 • Contact system modulators (激肽通路調節劑；Icatibant)：FIRAZYR®

1. 適應症：FIRAZYR® (icatibant 注射劑) 是一種緩激肽  $\beta 2$  受體拮抗劑，用於治療 18 歲以上成人的遺傳性血管性水腫 (HAE) 急性發作。
2. 用法用量：
  - 以 30 毫克在腹部皮下注射。
  - 如果反應不足或症狀復發，則需要以至少 6 小時的間隔施以額外注射 30 毫克。
  - 在 24 小時內不要注射超過 3 次。
  - 患者可在自我認知為 HAE 急性發作時自行給藥。
3. 用藥指示：
  - FIRAZYR® 預填充注射器內的藥物，應為澄清無色。如果其溶液包含顆粒、混濁或為異常顏色，請勿使用 FIRAZYR® 預填充注射器。
  - 處理注射所需的任何物品之前，以肥皂和清水清洗雙手，且一律謹慎處理備品以避免污染。
4. 用於兒童  
尚未確立 18 歲以下兒童患者的安全性和有效性。
5. 用於老年人  
由於其他報告的臨床經驗，並未發現在療效和老年和年輕患者之間的安全差異，建議無需調整劑量。

#### 6. 注意事項：

- 懷孕等級：C
- 不良反應：
- 最常見的副作用包括：

注射部位的發紅、瘀青、腫脹、發熱、瘙癢、發炎、蕁麻疹、麻木、壓迫或疼痛以及發燒、血液中含有過多的轉氨酶、頭暈、噁心、頭痛、皮疹

- 禁忌症：無
- 鑑於當急性喉部 HAE 發作會有氣道阻塞的風險，除了施打 FIRAZYR® 治療，建議患者應立即至適當的醫療機構就醫。

#### 7. 保存：

- 存放在 36°F 到 77°F (2°C 到 25°C) 之間，請勿冷凍
- 準備使用之前，將 FIRAZYR® 存放在原本的紙盒中
- 不需要混合

### 目前台灣可以處方的 HAE 治療藥物

在台灣，我們只有雄激素(Danazol)，抗纖維蛋白溶解藥（此藥不能有效地治療我們的病人）和新鮮冷凍血清(FFP)可供病人使用。

1. 對於急性期遺傳性血管水腫的治療：先給予兩個單位的 FFP 治療。此劑量可以重複每兩至四個小時，直到有臨床改善。如果患者有合併增加體內容量負荷過重的風險，那麼我們必須調整劑量，並監測患者的容量負荷狀態和心肺功能。有時病人需要加護病房呼吸治療插管和氣管切開術。
2. 對於短期預防：應避免接觸誘發因子（但是大多發作時並沒有接觸誘發因子），誘發因子包括牙科手術、外科手術和緊張壓力性生活事件。對於短期的預防，我們平時使用 Danazol 每天 200 - 400 毫克於接觸誘發因子 5-7 天前即事件發生後 2 天。
3. 對於長期預防治療：Danazol 用量可高達 200 毫克，每日三次；但是我們通常對男性病人使用 Danazol 每天 400 毫克，但對女性則（為避免男性化）每天使用 200 毫克。如果臨床穩定，我們會逐漸將 Danazol 減少至每兩天 200 毫克。Danazol 的劑量是根據臨床反應調整，而不是根據 C4 或其他實驗室測試結果調整。

目前台灣使用 Danazol 來長期預防 HAE 病人臨床症狀時，用藥前遺傳性血管水腫病人需要進行血壓，肝功能，甲型胎兒蛋白( $\alpha$ FP)和體內脂質濃度初步監測，治療期間每 6 個月再進行監測，肝臟超音波檢查每 12 個月進行一次。

## HAE 藥物治療的使用時機

### 按需治療(On-Demand Treatment)

所有的 HAE 發作導致人體導致虛弱/功能障礙時和/或涉及面部，頸部或腹部的發作都應考慮進行按需治療。以免造成身體嚴重傷害窒息或生命危險。對於這樣的 HAE 發作，我們建議越早使用按需治療越好。我們建議使用 C1-抑製劑，ecallantide 或 icatibant 做為治療 HAE 急性發作的按需治療。按需治療的藥物 HAE 病人都需隨身攜帶兩份治療劑量，同時要建議患者應立即至適當的醫療機構就醫。若病人呈現進行性上呼吸道水腫的病程考慮儘早進行插管或氣管切開術。

### 短期/術前預防(Short-term/Preprocedural Prophylaxis)

身體創傷和情緒壓力是手術不可避免的後果，也是 HAE 發作的公認最重要誘因。與手術相關的腫脹通常發生在事件發生後 4 至 30 小時。由於腫脹通常發生在手術創傷部位附近，因此牙科手術對 HAE 上呼吸道水腫發作最有相關性，因此牙科手術被認為具有誘發 HAE 上呼吸道水腫發作窒息甚至造成死亡的特別高的風險。

HAE 病人若有經常腫脹的病史；進行以往會造成腫脹病史的類似手術，進行牙科或其他口內手術；手術有插管的必要性；或更具侵入性的手術皆需要進行術前預防。短期預防也被建議使用於有情緒壓力時期，考試或類似情況的高風險時期。

我們建議使用 C1-抑製劑，雄激素(Danazol 或 Stanozolol )或 Tranexamic acid (TA)做為 HAE 短期/術前預防的藥物。在手術前 1 至 6 小時，使用 C1-INH 濃縮液 (10 至 20 U / kg 體重或 1000 U)。雄激素在 HAE 可能誘發事件發生前 5 天和發病後 2 至 5 天使用 (Danazol 2.5-10 mg/kg 體重/天，最大 600 mg)。口服 TA (未完全建立) 為 25mg / kg，每日 2 至 3 次，每日最多 3 至 6g。

病例報告和系列病人的統計報告顯示，儘管進行了短期/術前預防，即使在相對較小的手術後也可能發生 HAE 病人的急性發作、上呼吸道水腫、窒息甚至造成死亡。所以所有的 HAE 病人在作這些手術時，皆須隨時準備有按需治療的藥物。

### 長期預防(Long-term Prophylaxis)

長期預防 HAE 是指使用常規藥物預防 HAE 患者血管性水腫的發作。長期預防須考慮到疾病的嚴重程度，發作頻率，患者的生活品質，資源的可用性以及病人

使用適當的按需治療後仍無法充分控制 HAE 急性發作病情，這樣的 HAE 患者都需要考慮使用長期預防藥物。

我們建議使用血清製成的 C1-抑制劑(HAEGARDA<sup>®</sup>、CINRYZE<sup>®</sup>等)、Takhzyro<sup>®</sup>或雄激素(Danazol 等)做為 HAE 長期預防的藥物。

但是目前的 HAE 病人使用長期藥物預防方式，並無法確定能完全預防 HAE 病人的急性發作、上呼吸道水腫、窒息甚至造成死亡。所以所有在接受 HAE 長期預防的病人，也是都需要隨時準備有按需治療的藥物。

## 結論

為促進台灣更好的治療 HAE 的處置方式，我們需要教育衛生保健提供者(包括醫護人員)，要及早認知並診斷臨床上呈現反覆性水腫的病人是否是遺傳性血管水腫病人。

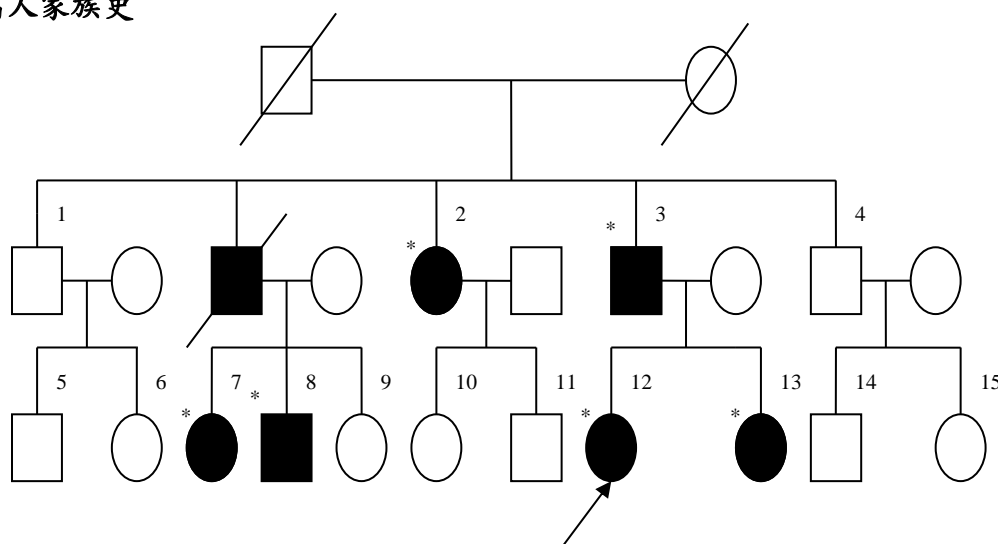
在治療藥物方面目前有效的急救藥物包括 C1 INH(BERINERT<sup>®</sup>等)、Ecallantide (KALBITOR<sup>®</sup>)、Icatibant (FIRAZYR<sup>®</sup>)和新鮮冷凍血清(FFP)。C1 INH(BERINERT<sup>®</sup>) 急性發作時的用量是經由靜脈注射體重每公斤不小於 20 國際單位(IU)劑量。成人 HAE 病人在急性發作時我們可以用 1000 至 2000 單位靜脈注射，有 69%的病人在注射後半小時內緩解症狀，超過九成的病人在注射後 4 小時內症狀完全緩解，如果沒有 C1 INH(BERINERT<sup>®</sup>等)、Ecallantide (KALBITOR<sup>®</sup>)、Icatibant (FIRAZYR<sup>®</sup>)等的藥物，也可以輸新鮮冷凍血漿，至於腎上腺素、抗組織胺及類固醇等藥物對遺傳性血管水腫沒有明顯的幫助。若病人因危險發作或發作頻率過高的話我們平常可以給予病人做長期預防的藥物來做預防，盡量減少發作的次數，最常拿來做長期預防的藥物是血清製成的 C1-抑制劑(HAEGARDA<sup>®</sup>、CINRYZE<sup>®</sup>等)、Takhzyro<sup>®</sup>或是減弱性雄性激素，包括 danazol 等，減弱性雄性激素長期使用病人的副作用包括毛髮增加、體重增加、月經不規則、高血壓、乳房體積減小及肝腫瘤等。抗纖維蛋白溶解藥(Transamic acid)不建議用於長期預防，因為缺乏支持其療效的數據。但是有些學者會使用於對於不適合用 androgen 的 HAE 病人。HAE 病人若有經常腫脹的病史；進行以往會造成腫脹病史的類似手術，進行牙科或其他口內手術；手術有插管的必要性；或更具侵入性的手術皆需要進行短期/術前預防。我們建議使用 C1-抑制劑，雄激素(Danazol)或 Tranexamic acid (TA)來做為 HAE 短期/術前預防的藥物。我們一定要記得所有 HAE 的病人包括在接受 HAE 短期/術前預防或長期預防的病人，都需要隨時準備有按需治療的藥物，以避免 HAE 病人因急性發作、上呼吸道水腫、窒息甚至造成死亡的悲劇發生。尤其是我們必須教導病人和醫療服務提供者當面對遺傳性血管水腫病人呈現面部水腫時就表示此遺傳性血管水腫病人是會出現喉頭水腫並危及生命的最高危險性病人。另外遺傳性血管水腫的病人都須避免使用血管緊張素轉換酶抑制劑及口服避孕藥。

## 遺傳性血管水腫實際病例報告與討論

一位 16 歲小女孩因為最近兩年來發生無數次不明原因的臉部水腫而從外面的診所轉介至馬偕小兒過敏免疫科來做進一步的追蹤與治療。根據病人描述每次發生水腫的期間大約持續 3 至 7 天，且病人的伯父在三十多歲時因為突發性的喉頭水腫窒息而死亡。病人的伯父在生前也曾發生無數次的臉部與喉頭不明原因的血管水腫。在實驗室診斷上我們發現這位 16 歲小女孩血清內的補體 C4 <10 mg/dL, C3:111mg/dL, C1 esterase inhibitor : 6.5mg/dL，我們把病人整個家族做血清的 C1 esterase inhibitor 濃度發現家族中尚有五位親戚也有 C1 esterase inhibitor 低下的情況。

同時我們這位 16 歲病人的血液做 C1 inhibitor 的基因檢測發現病人在第 11 對染色體上面的 C1 inhibitor 基因的 codon 210 處發生單點缺失突變造成 codon 210 處反而形成終止密碼 (C627delA, framshift> stop 210)。經診斷為第一型遺傳性血管水腫。

### 病人家族史



Exon 5 C627delA, framshift>  
stop 210 mutation

- ■ : Low level of C1 inhibitor
- \* : Mutated C1-INH gene
- ■ / : The man died of laryngeal edema

## HAE 台灣罕病審查標準

疾病名稱	審查條件	基因檢附需求	附件
遺傳性血管水腫 (Hereditary angioedema, HAE)	符合世界過敏協會治療準則(WAO Guideline for the Management of Hereditary Angioedema)	不需要，遺傳性血管性水腫主要藉由臨床症狀與檢驗確認。但是鼓勵病人進行基因檢查。	檢附臨床症狀及徵兆的病歷紀錄與臨床檢驗數據。
<b>臨床檢驗數值建議</b>			
C3 (mg/dl)	79~152		
C4 (mg/dl)	16~38		
C1 inhibitor (mg/dl)	15~35		
備註：上述標準可能因各研究以及不同測驗試紙廠商標準而有所不同			

# HAE屬於C1-INH(第一補體酯酶抑制素)缺乏疾病，國際疾病分類代碼(ICD-10-CM)為D84.1，請參見附件6。



衛生福利部國民健康署「罕見疾病個案通報審查標準機制」( 審查標準表 )

-遺傳性血管性水腫(Hereditary Angioedema)-

應檢附文件

- 病歷資料 (必要)
- 血中C3、C4檢測數值、C1-INH(第一補體酯酶抑制素) (必要)
- SERPING1基因突變分析 (選擇性)

有以下情形之一者，可懷疑是 HAE 患者

- 反覆性血管性水腫，及/或
- 反覆性腹痛，及/或
- 具有喉頭水腫病史，及/或
- 家族血管性水腫

進行以下測驗

- C3
- C4
- C1-INH

- C3 正常
- C4 下降
- C1-INH 下降

- C3 正常
- C4 下降
- C1-INH 正常/或上升

- C3 正常
- C4 正常
- C1-INH 正常

症狀發作期間，反覆抽血檢驗

數值異常	數值正常
------	------

**HAE-1**  
經反覆抽血檢驗確認，  
必要時可再檢驗  
SERPING1 基因

**HAE-2**  
經反覆抽血檢驗確  
認，必要時可再檢驗  
SERPING1 基因

備註：SERPING1 基因突變分析僅能作為確認疾病的輔助，  
臨床上仍需以患者臨床表徵、家族病史、C3、C4、C1-INH  
檢驗數值來診斷。

有家族病史

**HAE-3**

無家族病史

- 肥大細胞引發血管性水腫/
- 特發性血管性水腫/
- Bradykinin 誘發血管性水腫(具正常 C1-INH)

衛生福利部國民健康署「罕見疾病個案通報審查標準機制」(送審資料表)

-遺傳性血管性水腫(Hereditary Angioedema)-

1、  病歷資料 (必要)

2、  血中C3、C4檢測數值、C1-INH(第一補體酯酶抑制素) (必要)

3、  SERPING1基因突變分析 (選擇性)

項目	填寫部分
A.分類	<input type="checkbox"/> HAE-1 <input type="checkbox"/> HAE-2 <input type="checkbox"/> HAE-3
B.病歷資料	
1. 主訴及病史	
2. 家族病史	
3. 身體及理學診察(遺傳性血管水腫須呈現該症相關的特殊症狀或必要症狀及徵兆)	
C.實驗室檢查	
文獻報告之免疫異常指標	C3 : _____ mg/dl C4 : _____ mg/dl C1-INH : _____ mg/dl