

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書
稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究
遺伝性血管性浮腫の治療実態に関する研究（表題）

研究分担者 秀 道広 広島大学大学院医系科学研究科 皮膚科学 教授

研究要旨 遺伝性血管性浮腫（HAE）は、時に死に至ることもある重篤な疾患であり、発作時には速やかな治療が求められる。2018年11月に自己注射可能なブラジキニン拮抗薬が承認され、在宅での治療が可能となった。

遺伝性血管性浮腫（HAE）の患者負担および治療実態を評価するために稀少疾患のレジストリシステムである Rudy Japan に、2018年より HAE を追加した。発作・受診動態の記録票および、2019年からは後述の AE-QoL が稼働している。

現在、24名患者より申し込みがあり、主治医からの患者確認が得られた登録完了した患者は13名である。さらなる登録患者の増加を目指し、Rudy Japan ホームページの改定や、医療者に対する学会での啓蒙を行っている。

Rudy Japan のレジストリにも採用した血管性浮腫患者の生活の質（quality of life; QOL）障害を客観的かつ特異的に把握する質問票（AE-QoL: angioedema quality of life questionnaire）の日本語版について、その信頼性、妥当性を検証する研究をおこなった。その結果、原語版（ドイツ語）と同様に日本語版も良好な信頼性と妥当性を持つことが証明された。

A. 研究目的

HAE は、C1 インヒビター（C1 inhibitor: C1-INH）遺伝子の異常により皮下や粘膜に血管性浮腫を繰り返す疾患である。特に顔面、四肢、消化管に重篤な血管性浮腫をきたし、適切な治療がなされないと死に至ることもある疾患である。発作時の治療薬としては、我が国では、C1-INH 製剤（ベリナート P®）に加え、自己注射が可能なブラジキニン受容体 2 拮抗薬（イカチバント）が 2018 年 11 月に承認され、在宅治療が可能となった。そのため、HAE の発作に対する治療環境は大きく変わりつつある。

本研究では、Rudy Japan における遺伝性血管性浮腫のレジストリに採用されている QOL 調査票（AE-QoL）について、本邦の患者に協力を仰ぎその信頼性と妥当性を検証する検討をおこなった。このことにより、より客観性をもって登録患者の QOL 評価を可能にすることを目指した。

B. 研究方法

大阪大学（医の倫理と公共政策学教室）と共同研究で、すでに先行して稼働しているオンラインのレジストリシステム

（Rudy）を雛形とし、HAE に適した質問票の絞り込みや AE-QoL 票を作成した。す

で日本語版 Rudy を用いて大阪大学で研究している他の希少疾患のレジストリシステムを元に、2018 年 11 月より HAE での運用を開始した。

広島大学病院および共同研究機関で発症後 6 週間以上経過している血管性浮腫と診断された 16 歳以上の患者 48 名を対象として、参加者は、各々 28 日間毎日、血管性浮腫の病勢を評価する質問票

（angioedema activity score; AAS）に回答し、28 日目に AE-QoL に回答した。さらに、血管性浮腫を生じていた日数、皮膚疾患による QOL 障害を測定する DLQI（dermatology life quality index）に回答した。さらに各観察期間の最終日に PGA（patient global assessment）-disease activity という疾患活動性に関する全般評価を記入した。解析としては、因子分析をおこない日本語版での適切な評価項目（ドメイン）とドイツ語版でのその整合性を確認した。各ドメインの内部一貫性はクロンバック α を算出することで検証した。次に、収束的妥当性の検証を、DLQI についてスピアマンの相関を計算することで確認した。また、既知グループ妥当性の分析をおこない、AE-QoL が、DLQI スコアにより QOL 障害の程度が異なると予測されるグループを識別できることを確認した。最後に、

テスト・再テストによる再現性に関する検討をおこなった。2クールそれぞれの間でQOL障害の顕著な変化をきたさなかった患者37名を対象に級内相関係数（ICC）を算出して検討した。

（倫理面への配慮）

AE-QoL日本語版の信頼性と妥当性を評価する研究については広島大学を主施設とする多施設共同研究として広島大学臨床研究倫理審査委員会の承認を経て実施した（承認番号：C-20）。研究参加者は研究責任者または担当者から文書による十分な説明を受け、その自由意思により参加同意を表明した上で研究に参加した。

C. 研究結果

2021年3月時点では、24名より登録申し込みがあり、13名は主治医からの確認が終了し本登録を行った。これまでに発作の記録は59回、AE-QoLは24件の回答が得られている。

また、患者にとって登録意義が分かりにくいという課題があり、Rudy Japanのホームページが改訂された。さらに、医療者の認知度を高めるため学会発表での啓蒙活動も行っている。

AE-QoLの信頼性、妥当性を検証する研究では48名が登録された。血管性浮腫の病悩期間は 8.6 ± 8 年であった。22名（45.8%）は蕁麻疹を伴う特発性の血管性浮腫、13名（27.1%）は蕁麻疹を伴わない特発性の血管性浮腫、6名（12.5%）は刺激誘発型の血管性浮腫、7名（14.6%）は遺伝性血管性浮腫であった。質問票の各質問項目は、負荷因子0.6を超える4つのドメインに分類された。これは、ドイツ語版と同じく、「恐怖/恥」、「機能障害」、「倦怠感/気分」、「食物」の領域に対応していた。内部一貫性の検討では、4つのドメインそれぞれ、および質問票全体でクロンバック α 係数が0.8を超えており、優れた内部一貫性が証明された。テスト・再テスト再現性の検討では、2つの期間にQOL障害の明らかな変化がなかった37名の登録者について検討したところ、

AE-QoLの級内相関係数（ICC）は0.7であり再現性があることが確認された。次に、既知グループ妥当性の検討では、DLQIスコアによって分類された各群は、AE-QoLスコアも有意差をもって変化し、既知の指標とAE-QoLスコアとの間に線形関係があることが判明した。収束的妥当性の検討では、DLQIの各項目とAE-QoLの各ドメインには相関関係があることが確認された。

D. 考察

自己注射による在宅治療が導入され、HAE発作の治療は在宅へシフトし始めている。今後、ICTを活用した患者自身が入力したデータを集計し、治療効果およびQoLなどを検討することは、より良い医療の立案と提供に繋がると期待される。登録者は徐々に増加しているが、未だ少数であり、より多くの参加者とデータの蓄積が望まれる。

血管性浮腫は患者QoLを大きく損なう可能性がある疾患であるが、診察時にその障害程度を詳しく把握することは容易ではない。そのニーズに的確に答える可能性のあるツールとしてAE-QoLがあるが、日本語版の信頼性と妥当性の検証が完了した。クロンバック α 係数は0.8を上回り、原語版と同等に高い内部一貫性が確認された。また、テスト・再テストの検証により、AE-QoLは日本語版でも高い再現性を持っていることが確認された。ただし、今回の検討では登録者が比較的少ないことは制限事項となる。特に、テスト・再テストの検証では2つの観察期間でQOL障害の程度が変動した患者については対象外としたためさらに解析に用いる症例数は少なくなった。さらに、ドイツ語から日本語への翻訳版であるため、言語の違いによる患者の回答傾向にわずかな違いがでる可能性は完全に排除できない。この点は、これまでの文献を参考に適切な翻訳プロセスを経ることによってその影響を最小限に留めるよう留意した。今回の検討では16歳未満の症例を含んでいないため、これら若年者につい

て同様のことが言えるかどうかについては今後の検討が待たれる。

E. 結論

HAE のレジストリシステムを用いて、疾病の実情を正確に評価し、より良い HAE 治療体制の構築を目指す。今後もデータを適宜中間解析し、発表することで、患者による研究の意義の認識、医療者の認知度の向上を図る。

AE-QoL 日本語版は、我々の検証により原語版に劣らぬ信頼性、妥当性をもって本邦の血管性浮腫患者の QOL 障害の程度を把握するために役立つものと考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表 (平成 31 年度)

1. 論文発表

- ① Hide M, Fukunaga A, Maehara J, Eto K, Hao J, Vardi M, Nomoto Y. Efficacy, pharmacokinetics, and safety of icatibant for the treatment of Japanese patients with an acute attack of hereditary angioedema: A phase 3 open-label study, *Allergol Int.* 2020 Apr;69(2):268-273.
- ② Iwamoto K, Yamamoto B, Ohsawa I, Honda D, Horiuchi T, Tanaka A, Fukunaga A, Maehara J, Yamashita K, Akita T, Hide M.

The diagnosis and treatment of hereditary angioedema patients in Japan: A patient reported outcome survey, *Allergol Int.* 2020 Nov; 70(2), 235-243.

- ③ Takahagi S, Kamegashira A, Fukunaga A, Inomata N, Nakahara T, Hayama K, Hide M. Real-world clinical practices for spontaneous urticaria and angioedema in Japan: A nation-wide cross-sectional web questionnaire survey, *Allergol Int.* 2020 Apr;69(2):300-303.

2. 学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

- ① 秀道広
治療薬の進歩から浮かび上がる血管性浮腫の種類と病態
第 69 回日本アレルギー学会学術大会 (Web)2020

H. 知的所有権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし