

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 田中暁生 広島大学大学院医系科学研究科 皮膚科学 准教授  
研究協力者 森桶 聡 広島大学大学院医系科学研究科 皮膚科学 診療講師  
研究協力者 松原大樹 広島大学大学院医系科学研究科 皮膚科学 医科診療医

**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。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。調査項目として発作・受診動態および、AE-QoL を設けている。2021年3月までで、24名の登録申し込みがあり、13名の本登録を行った。発作の回数は58回分、発作の状況について解析したところ、イカチバントの登場により自宅での治療が容易になり、早期介入が功を奏している可能性がわかった。Rudy Japan の登録者患者は徐々に増えてきたものの、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。登録患者の増加を目指し、引き続き本活動の啓蒙活動を行っていく必要がある。

**A. 研究目的**

遺伝性血管性浮腫（HAE：Hereditary angioedema）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。浮腫は顔面、四肢のみならず消化管や気道にも生じる場合があり、特に気道に重篤な浮腫をきたした場合は窒息により死に至ることもある。患者の生活の質（quality of life：QOL）を大きく損なう疾患だが、診察時に浮腫が生じているとは限らないため、症状や病勢、自己注射薬を用いた治療の実情を詳細に把握し、医療や政策に対しての要望を十分に汲み上げることは容易ではない。本研究ではより良い HAE 治療体制の構築のため、情報通信技術（ICT：Information and Communication Technology）を利用して患者参加型のレジストリを構築し、我が国における HAE 診療の実情を正確に把握し、課題を明らかにすることを目的とする。

**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（AE-QoL：angioedema quality of life questionnaire）票（日本語版）を作成した。すでに日本版 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。

本疾患では「発作の記録」と「患者 QOL 調査」の2つを調査項目として設けている。「発作の記録」は発作を生じた部位、治療の状況、薬剤、経過などに関する質問である。「患者 QOL 調査」は AE-QOL という質問票に沿って QOL 障害に関するアンケートに解答してもらう。なお、患者の QOL 調査として使用している AE-QOL の日本語版は原語版（ドイツ語）と同様に良好な信頼性と妥当性を持つことについて論文発表を行っている（G. 研究発表を参照）。

（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月まででは、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12名から58回分登録されている。

発作を時間帯ごとにまとめた（図1）。どの時間帯にも生じることがあるが、今回の調査では夕刻や明け方に発作が多い傾向があった。

症状出現部位は軀幹に多い傾向があった（図2）。消化器症状を伴う症例は約6割みられ、これらの患者は全例腹部の腫脹も自覚していた。

発作のうち、38/58回（65.5%）が治療されていた。治療した場所は自宅が24回（41.4%）を占めた。入院にまでいたった症例はなかった。治療しなかった理由としては、症状が軽いから、医療機関が開いていないから、仕事や学校が休めないからといったものがあつた。

使用した薬剤はフィラジル®とベリナート®Pだった。自宅でのフィラジル®自己注射のみで治療が完結した発作は22回（37.9%）だった。治療開始までの時間はフィラジル®で早い傾向にあつた（図3）。完全に回復するまでに要した時間も同様に自宅でフィラジル®を使用した症例で短い傾向にあつた（図4）。

本解析結果をもとに学会発表（G. 研究発表を参照）を行った。

### 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。HAEのレジストリシステムを用いて疾病の実情を患者自身の記録により正確に評価し、新たな治療薬導入に伴う発作時の治療環境変化を確認できた。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。

### E. 結論

今後もデータを適宜解析し、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。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

- ① Morioka S, Takahagi S, Reo Kawano, Atsushi Fukunaga, Susumu Harada, Isao Ohsawa, Koji Masuda, Reiko Irifuku, Hitomi Yokobayashi, Yoshikazu Kameyoshi, Akio Tanaka, Saho Tamari, Michihiro Hide: A validation study of the Japanese version of the Angioedema Activity Score (AAS) and the Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL). *Allergol Int* 70:471-479, 2021.

#### 1. 学会発表

- ① 田中暁生：遺伝性血管性浮腫（HAE）の診断と治療の進化。第70回日本アレルギー学会学術大会（横浜）。2021. 10. 10
- ② 森桶 聡、田中暁生、齋藤怜、松原大樹、秀道広、加藤和人、山崎千里、古結敦士、濱川菜桜、磯野萌子、相京辰樹、山本バーバリアン、松村泰志、武田理宏、真鍋史朗：遺伝性血管性浮腫の患者参加型臨床研究（RUDY Japan）の構築。第70回日本アレルギー学会学術大会（横浜）。2021. 10. 10

### 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

図 1

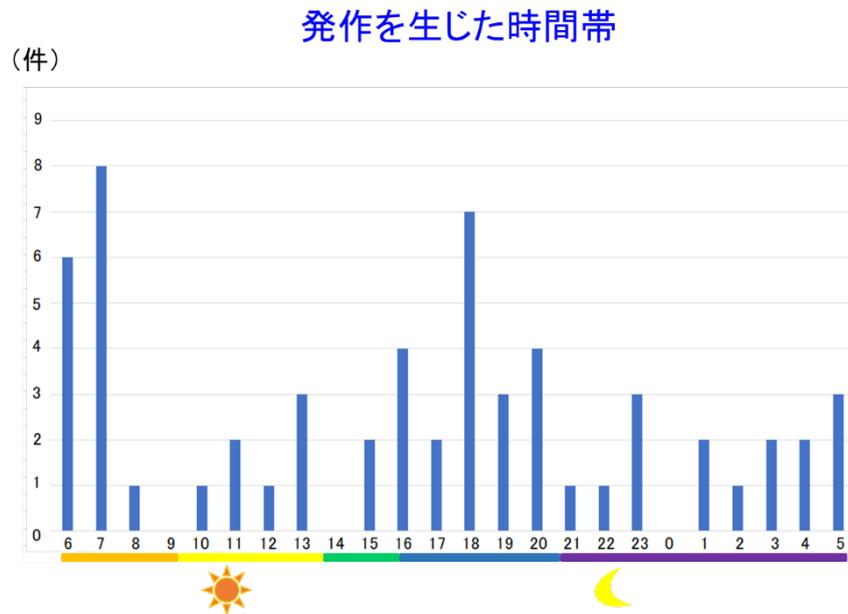


図 2

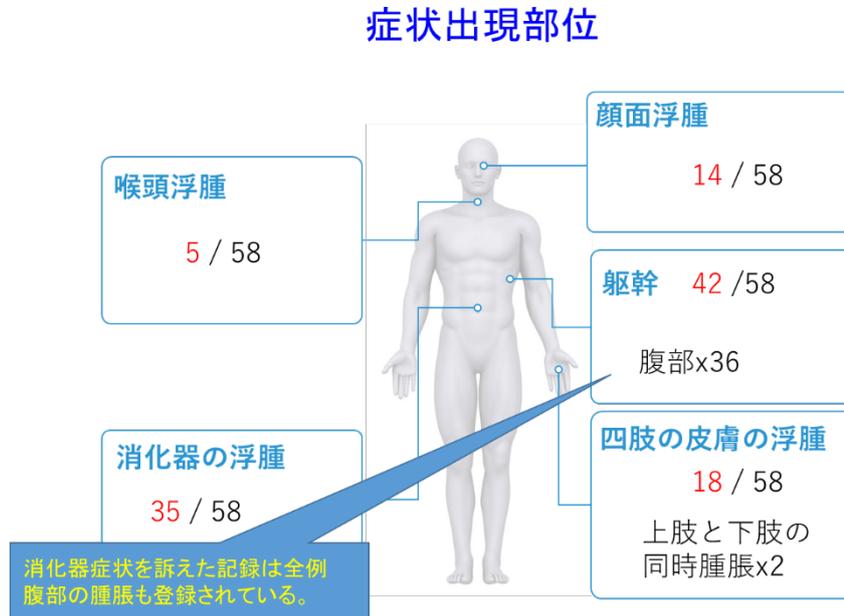


図 3

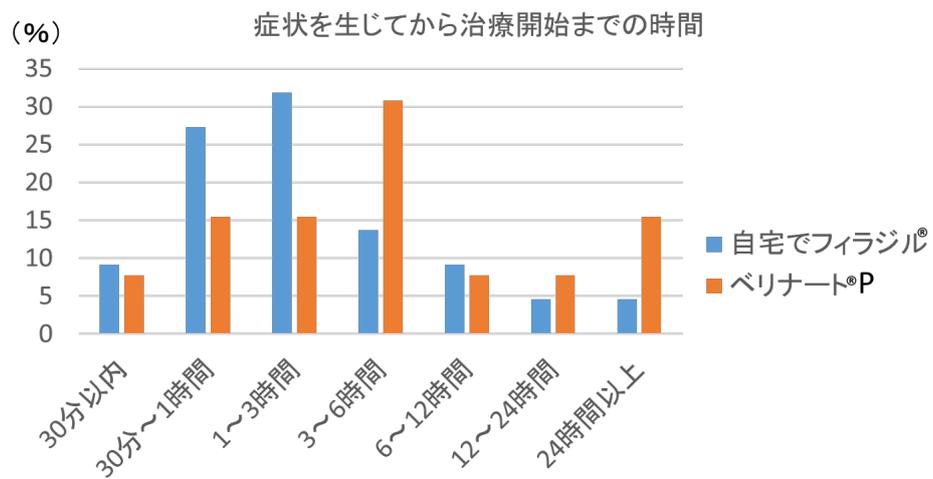


図 4

