

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
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 教授
研究協力者 森桶 聡 広島大学病院 皮膚科 助教
研究協力者 松原大樹 広島大学病院 皮膚科 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。治療には既存の C1-INH 製剤に加え、自己注射可能なブラジキニン拮抗薬や、長期予防として用いられる血漿カリクレイン阻害剤が、経口薬、注射製剤ともに発売され、HAE 患者を取り巻く環境はここ数年で大きく変化している。

これまで十分に把握されていなかった HAE 患者の発作の内容や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。2023 年 2 月までで、16 名の本登録を行うことができた。本調査により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。

ただし、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）。

C. 研究結果

RUDY Japan を利用し、2019 年 1 月から 2021 年 3 月までに登録された HAE 患者 13 名を対象とした。Web アンケート（図 1）により、発作の詳細や QOL 低下の程度を調査した。

合計 58 件の発作記録が登録され、質問票には 24 件の自己申告データが蓄積された。

発作の時間帯は午前 6～7 時、午後 4～8 時頃にピークがあり、58 件の発作記録のうち 38 件（65.5%）でなんらかの治療を受けていた。発作のうち 24 件（41.4%）が自宅で治療されていた。治療薬は、C1-INH 製剤が 14 回、ブラジキニン拮抗薬が 26 回使用されていた。発症から回復までの時間は、ブラジキニン拮抗薬を使用した症例では半数が 30 分以内であったのに対し、C1-INH 製剤では 30 分以上かかるものがほとんどだった。

QOL の低下は、特定の質問票である AE-QoL（血管性浮腫 QOL 質問票；図 2）を用いて評価し、24 回の累積発作を評価した（図 3）。総スコアは 37.1 ± 22.9 であり、特に疲労・気分領域と恐怖・羞恥心のスコアが高いことがわかった。HAE は時間帯に関係なく、様々な部位で突然の浮腫を生じ、高い QOL（生活の質）障害を引き起こすことが明らかとなった。

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、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、患者の研究参加への意義の認識、医療者の認知度の向上を図る。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表など

啓蒙活動：医療技術等国際展開推進事業：厚労省より委託を受けて国立国際医療研究センター（NCGM：National Center for Global Health and Medicine）が主体となって実施する事業の一環、『ベトナムにおける遺伝性血管性浮腫（HAE）の診断方法の確立・治療の強化、ガイドライン策定の支援事業』として、2022 年 10 月 27-28 日の 2 日間で、HAE 及びその関連領域に携わるベトナム医師の育成のために、ベトナム人医師 6 名が当院を見学、意見交換を行った。

秀道広、岩本和真、大澤 勲、福永淳、山下浩平、田中 彰、鈴木大士、本田大介、田中暁生、パワーカールルビー. WAO/EAACI 遺伝性血管性浮腫治療ガイドライン-2017 年改定版 アレルギー 72(2), 158-183, 2023

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

To Do / 発作の記録(HAE)

発作の記録(HAE)

このアンケートは、遺伝性血管性浮腫(HAE)の発作に関するものです。本アンケートは回復後にご回答ください。
質問は最大で20問です。(所要時間5分~10分)
なお、より正確に症状を把握するために、回復後速やかにご回答をお願いします。

Page 1 Page 2 Page 3 Page 4 Page 5 Page 6 Page 7 Page 8 Page 9 Page 10 Page 11
Page 12 Page 13

1. 発作が生じたのはいつですか？

日付を入力してください。
い。

時刻を入力してください。
い。

保存する 次へ

2. 発作の部位について伺います。前に発作はありましたか？ はい いいえ

「はい」と答えられた方におたずねします。
当てはまるものを全てお選び下さい。※部位は隣つてもお選び頂けます。

おでこ		
まぶた		
鼻		
頬		
唇		
舌		
歯・口腔内		

(一部を抜粋)

図 2

あなたの健康状態について教えてください

アンケート

以下のアンケートにお答えいただけます。アンケートを通じてあなたの健康状態を継続的に確認することで、あなたの健康をよく理解することができ、研究に必要なさまざまな知見も得られます。

発作の記録 (HAE)

未回答

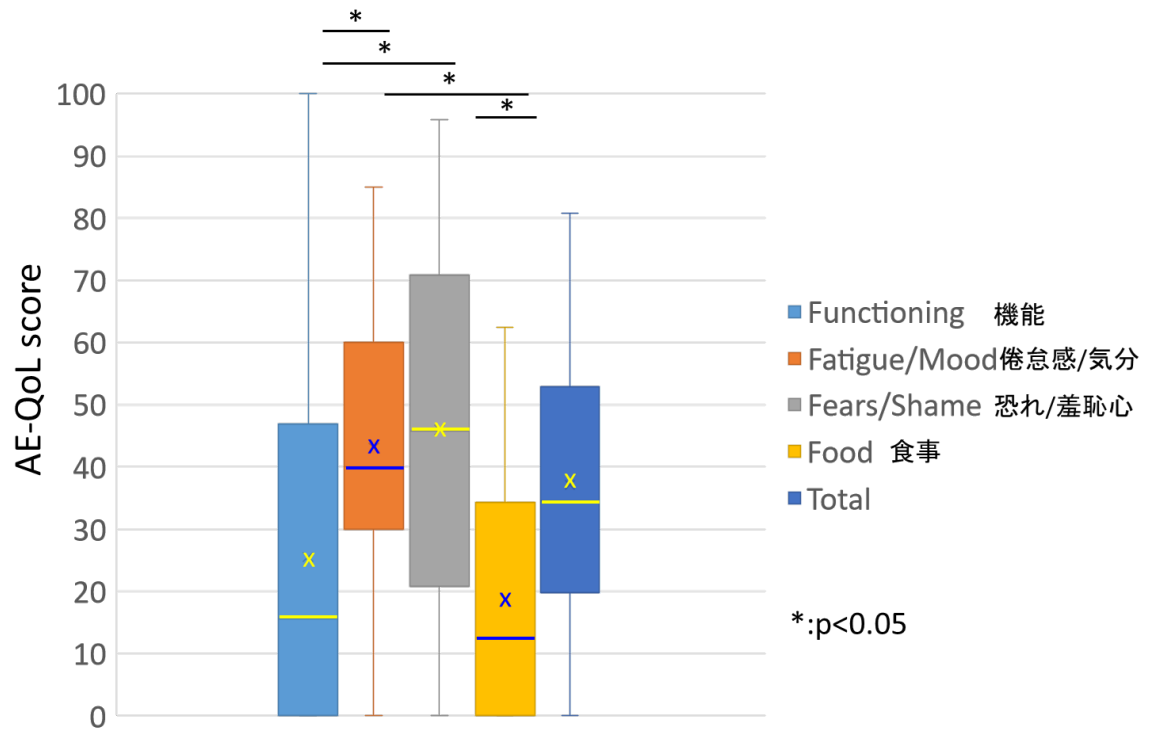
生活の質の記録(AE-QoL)

未回答

(一部を抜粋)

図 3

Angioedema quality of life questionnaire (AE-QoL)



AE-QoL では、過去 4 週間に発生した浮腫の発作に関連する QOL について患者に 17 の質問に回答してもらう。スコアが高いほど QOL の障害の程度が高いことを示す。