令和３年度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

表皮水疱症患者の QOL に関する研究

研究分担者　五島　大　　大阪大学大学院医学系研究科 再生誘導医学寄附講座　特任研究員
研究協力者　藤井　誠　　大阪大学医学系研究科　保健学専攻総合ヘルスプロモーション科学講座　特任准教授
研究分担者　玉井克人　　大阪大学大学院医学系研究科 再生誘導医学寄附講座　教授
研究分担者　石河　晃　　東邦大学医学部　皮膚科学　教授
研究分担者　池田志斐　　順天堂大学大学院医学研究科　皮膚科学アレルギー学　教授
研究分担者　黒澤美智子　順天堂大学医学部　衛生学講座　准教授
研究協力者　森　志朋　　大阪大学大学院医学系研究科 再生誘導医学寄附講座　特任研究員
研究協力者　澤村大輔　　弘前大学大学院医学研究科 皮膚科学講座　教授
研究協力者　久保亮治　　神戸大学大学院医学研究科 内科系講座皮膚科学分野　教授
研究協力者　夏賀　健　　北海道大学医学研究院　皮膚科学教室　准教授
研究協力者　加藤和人　　大阪大学大学院医学系研究科 医の倫理と公共政策学　教授
研究代表者　秋山真志　　名古屋大学大学院医学系研究科　皮膚科学分野 教授

研究要旨

表皮水疱症患者は、熱傷様の重篤な皮膚症状に起因する困難に加えて、日常生活、学校生活、職場生活、社会活動の中で、周囲の理解不足、社会環境や社会制度の不備による多くの困難に直面しており、QOL への影響は容易に想像される。表皮水疱症は病型によって気温や湿度などの外界要因により臨床症状が変化する可能性があるため、どの時期に QOL 調査をするかによって結果が異なる可能性がある。本研究では表皮水疱症患者の QOL の程度や季節変動要因による QOL への影響を把握するために Web 上で同意を得た 18 歳以上の表皮水疱症患者を対象に、春、夏、秋、冬の年 4 回、疾患横断的 QOL 評価法（WHO-QOL26）および皮膚疾患特異的 QOL 評価法（DLQI）を利用して 2020 年夏季より QOL 調査を進めている。2021 年夏季までに 43 名が参加しており、暫定的にその回答結果を分析した。分析結果として２つの評価尺度の計測する領域が異なること、季節変動は大きくないことが示された。本研究の調査は 2023 年 2 月に終了予定であり、引き続き調査を進めていく。

A. 研究目的

表皮水疱症は、皮膚基底膜領域における接着構造蛋白の遺伝的欠損ないし機能破綻により、日常生活の軽微な外力で皮膚および口腔・食道粘膜に水疱・びらん・潰瘍を形成し、全身の熱傷様皮膚症状が生涯続く重篤な遺伝性水疱性皮膚疾患である。また表皮水疱症では気温や湿度などの季節変動要因が衣服と皮膚の摩擦程度を変化させており、春や秋は花粉症による皮膚の掻痒が掻破行動を誘発し、症状悪化の原因となり得る。特に単純型の場合、臨床症状は夏に憎悪し冬に軽快する傾向にある。

そのような症状の中、表皮水疱症患者は皮膚症状や治療、日常生活に伴う多くの困難により、生活の質（quality of life, QOL）への影響が容易に想像される。本研究では皮膚疾患特異的 QOL 評価法と疾患横断的 QOL 評価法の両者を聴取し、その相関関係を統計学的に明らかにするとともに、表皮水疱症患者における QOL の程度や季節変動を評価することを目的とする。本研究は表皮水疱症患者が抱えている日常生活上の困難に関する理解を深め、その研究成果を基にして必要な対策を立案し、行政へとつなぐことを最終的な目標としている。

B. 研究方法

対象者：表皮水疱症の診断が確定している 18 歳以上の患者

調査方法：調査には大阪大学医の倫理と公共政策学教室にて運営している RUDY JAPAN システム（難病・稀少の患者の病気や日常生活に関する情報を収集し、研究を進めるためのオンライン研究プラットフォーム）を利用し、参加者はそのシステム上で質問票に回答を行う。

使用した質問票：普遍的 QOL の評価指標として WHO-QOL26、皮膚疾患特異的 QOL の評価指標として Dermatology Life Quality Index（DLQI）の 2 つを用いた。

WHO-QOL26 は表皮水疱症において疾患横断的な QOL 評価の可能性を検討する目的で使用した。この質問票は 6 つの下位尺度（身体的領域・心理的領域・社会的関係・環境・全体平均・全体項目）で構成されており、点数が高いほど QOL は良好であることを意味する。

また、DLQI は皮膚疾患の種類を問わずに臨床現場で汎用的に用いられている。表皮水疱症は皮膚疾患であり、表皮水疱症の季節変動を評価するために本邦で信頼性、妥当性が確認されている DLQI を使用した。DLQI も 6 つの下位尺度（症状・感情、日常生活、レジャー、仕事・学校、人間関係、治療）で構成されており、点数の捉え方は WHO-QOL26 と異なり点数が高いほど QOL は不良であることを意味する。

回答回数：参加者はこれら 2 つの質問票に春（4-5 月）、夏（7-8 月）、秋（10-11 月）、冬（1-2 月）の 4 回回答する。

調査期間：2020 年 7 月～2023 年 2 月
分析方法：各回答時期および季節の比較は、一元配置分散分析（繰り返しあり,なし）及び Tukey-Kramer の HSD 検定を行い全ての組み合わせで対比較を行った。また、各回答時期における WHO-QOL26、DLQI の各項目間についてピアソンの積率相関係数およびスピアマンの順位相関係数を算出し項目間の関連について検討した。表皮水疱症患者と一般日本人の比較では、要約集計値である平均値および標準偏差、人数の情報から t 統計量を算出し Student の t 検定を実施した。全ての統計解析は JMP® 16.2.0 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)を用いて実施した。有意水準は 0.05 とした。

（倫理面への配慮）
研究参加者は本研究に関して十分な説明を受け、自由意思により参加同意を得る。個人情報等インターネット上でのデータのやり取りは暗号化された SSL 通信で行われ、登録データは高いセキュリティ体制の下保管し、情報を保護し、情報の漏えいや流出を防ぐ。

C. 研究結果

2021 年夏季までの回答者は 43 名（女性 25 名、男性 18 名）で、女性では 30 歳代が 6 名（24.00%）、40 歳代が 7 名（28.00%）、50 歳代が 4 名（14.00%）、男性では、50 歳代が 7 名（38.89%）、30 歳代が 4 名（22.22%）であった。

病型では単純型が 6 名（14.95%）、栄養障害型（優性型）が 9 名（20.93%）、栄養障害型（劣性型）が 20 名（46.51%）、栄養障害型（遺伝型不明）が 4 名（9.3%）、接合部型が 4 名（9.40%）であった。

季節による QOL 変動

WHO-QOL26 の 4 つの回答時期における平均値の比較を図 1 に示す。冬季の平均値が低く、夏季や秋季の平均値が高い変化を示す領域が多いが、いずれにおいても有意な関係性は認められなかった。

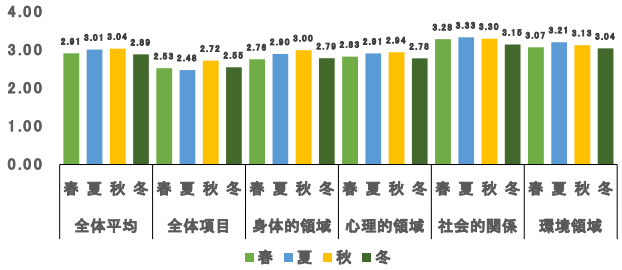

図 1. WHO-QOL26 の評価スコアの季節による変動

DLQI の 4 つの回答時期における平均値の比較を図 2 に示す。夏季の平均値が高く、冬季の平均値が低い変化を示す領域が多いが、いずれにおいても有意な関係性は認められなかった。

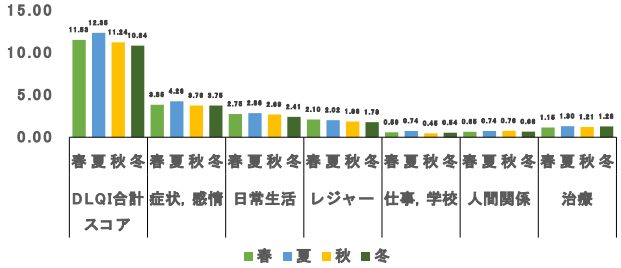

図 2. DLQI の評価スコアの季節による変動

DLQI と WHO-QOL26 の相関関係

WHO-QOL26 と DLQI の項目間の相関を図 3 に示す。項目間の相関は、身体的な症状による活動制限といった、似ている文言の設問間において中程度の相関（相関係数 0.6～0.7）がみられているが、全体的に強い相関関係は認められなかった。

一方、図 4 で示す WHO-QOL26、DLQI で定義されている評価に用いる領域ごとの合計スコアにおいては、尺度内では 0.5～0.9 の強い相関関係がみられ、尺度間においても 0.5 程度の相関関係はみられている。その中でも特徴的なものは、WHO-QOL26 の身体的領域と DLQI の各スコアの相関関係は 0.06～0.29 と関連が認められなかった。

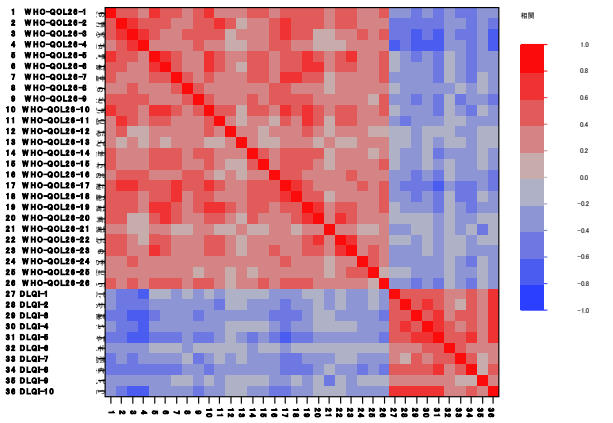

図 3. WHO-QOL26 と DLQI の項目間の相関

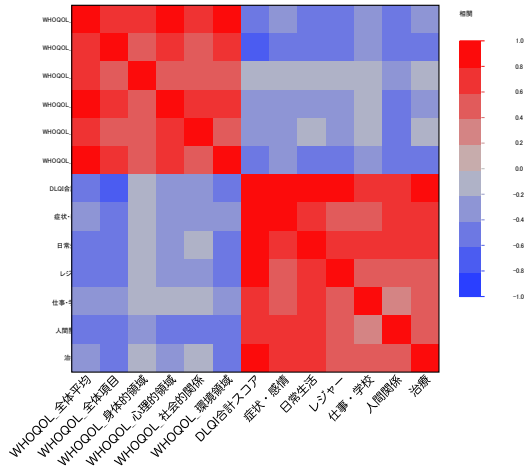

図 4. 各尺度の領域別合計スコアにおける相関

表皮水疱症患者の QOL

一般日本人の WHO-QOL26 として、WHO-QOL プロジェクトで公開されている公知データと表皮水疱症患者

の比較では、全体平均、全体的な QOL、全体的な健康状態、身体的領域、心理的領域、環境領域ではいずれの場合においても表皮水疱症患者の平均値が低い結果であった。比較的 WHO-QOL26 の平均スコアが高く算出される夏季や秋季では統計的な有意差が全体的な QOL や環境要因ではみられない場合があるものの、全体として表皮水疱症患者は一般日本人と比較すると有意に QOL が低いという結果がみられた。

表 1. 表皮水疱症患者と一般日本人の WHO-QOL26 の比較

	一般日本人			表皮水疱症患者															
	東京,大阪,長崎			春				夏				秋				冬			
	n	平均	SD	n	平均	SD	p値	n	平均	SD	p値	n	平均	SD	p値	n	平均	SD	p値
全体平均	1399	3.29	0.46	40	2.24	0.62	<0.01	43	2.33	0.61	<0.01	29	2.34	0.75	<0.01	32	2.19	0.64	<0.01
全体的なQOL	1399	3.18	0.72	40	2.73	0.85	<0.01	43	2.77	0.78	<0.01	29	2.97	0.94	0.23	32	2.78	0.91	0.02
全体的な健康状態	1399	3.03	0.87	40	2.33	0.94	<0.01	43	2.19	0.88	<0.01	29	2.48	1.02	<0.01	32	2.31	0.97	<0.01
身体的領域	1399	3.44	0.55	40	1.04	0.81	<0.01	43	1.14	0.82	<0.01	29	1.2	0.97	<0.01	32	1.04	0.86	<0.01
心理的領域	1399	3.28	0.60	40	1.91	0.8	<0.01	43	2.01	0.76	<0.01	29	1.99	0.91	<0.01	32	1.8	0.76	<0.01
社会的関係	1399	3.19	0.65	40	3.28	0.79	0.47	43	3.33	0.61	0.14	29	3.3	0.64	0.38	32	3.15	0.75	0.74
環境領域	1399	3.31	0.59	40	3.07	0.55	0.01	43	3.21	0.57	0.27	29	3.13	0.65	0.16	32	3.04	0.64	0.03

*SD: 標準偏差

一方、社会的関係においては、表皮水疱症患者の平均点が一般日本人より高かったが、統計的な有意差は認められなかった。

D. 考察

季節による QOL 変動

今回途中解析の結果からは季節による QOL の変動に有意な関係は認められなかった。臨床所見と異なる結果となったことについては、個人で見ると変動が見られるが全体に置き換わるとその差が相殺されて差がないように見えてしまう可能性や質問項目自体が季節性に関わる項目が少なかった可能性が考えられる。

また、病型毎の季節変動は母数の関係上分析が困難であった。表皮水疱症自体が稀少難病で患者数も少ないため登録者は今回の分析時点で 43 人と少数であり、病型毎での統計的解析が困難な病型もある。そのため今後各病型でより多くの参加者が望まれる。

DLQI と WHO-QOL26 の相関関係

各質問票の項目間については強い相関関係は見られなかったが、領域毎に合計した点に関しては強い相関関係が見られ、QOL の良し悪しという全体評価に関しては大きく違いがないことが示唆された。表皮水疱症患者に対して、2 つの指標が測定する領域の QOL であれば 9 項目の質問票である DLQI で簡易的に測ることが可能であり、社会的関係・環境の側面も測る場合は WHO-QOL26 が利用可能であると考えられる。ただし実際表皮水疱症患者の困難は幅広く病型によって異なる部分もあるため、これら 2 つの質問票では測れない部分に表皮水疱症の困難がある可能性も十分考えられる。そのため、今後表皮水疱症特異的な QOL 質問票の作成も視野に入れる必要がある。

表皮水疱症患者の QOL

一般日本人との比較において表皮水疱症患者の方が有意に低いことが示された。表皮水疱症がもたらす幅広い困難が如実に反映された結果だと考えられる。症状によるストレスは抑うつ症状等心理面へ影響し、症状や日常生活からくる心理的ストレスは掻痒感を引き起こす等身体面へ影響するといった心身相関により身体・心理領域の QOL 低下を招いていると考えられる。

また【社会的関係】の項目が一般日本人よりも高値であった点に関して、有意差は認められなかったが母数によっては有意差が認められる可能性を含んでおり、本研究において表皮水疱症患者のポジティブな側面が垣間見えたことは特筆すべき点である。実際表皮水疱症患者において人との関りがオープンな患者もいるため、他疾患との比較を行い、この点が表皮水疱症特異的な現象と分かれば今後の研究のひとつになる可能性がある。

E. 結論

本研究は調査途中であり、2022 年秋季まで調査を継続し、結果をまとめていく。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Mori S, Shimbo T, Kimura Y, Hayashi M, Kiyohara E, Fukui M, Watanabe M, Bessho K, Fujimoto M, Tamai K. Recessive dystrophic epidermolysis bullosa with extensive transplantation of cultured epidermal autograft product after cardiopulmonary resuscitation: A case report. J Dermatol. 2021 Apr;48(4):e194-e195. doi: 10.1111/1346-8138.15798. Epub 2021 Feb 20.
2. Kimura Y, Tanemura A, Hanaoka Y, Kiyohara E, Wataya-Kaneda M, Fujimoto M, Tamai K, Tamari K, Seo Y, Ogawa K. Successful High-Dose Radiation Treatment for Chemo-Resistant Oral Squamous Cell Carcinoma in a Kindler's Syndrome Patient. Ann Dermatol. 2021 Aug;33(4):382-384. doi: 10.5021/ad.2021.33.4.382. Epub 2021 Jul 1.
3. Li YT, Yamazaki S, Takaki E, Ouchi Y, Kitayama T, Tamai K. PDGFRα lineage origin directs monocytes to trafficking proficiency to support peripheral immunity. Eur J Immunol.

2022 Feb;52(2):204-221. doi:
10.1002/eji.202149479. Epub 2021 Nov 15.
4. Natsuga K, Shinkuma S, Hsu CK, Fujita Y, Ishiko A, Tamai K, McGrath JA. Current topics in Epidermolysis bullosa: Pathophysiology and therapeutic challenges. J Dermatol Sci. 2021 Dec;104(3):164-176. doi:
10.1016/j.jdermsci.2021.11.004.
5. Takaki S, Shimbo T, Ikegami K, Kitayama T, Yamamoto Y, Yamazaki S, Mori S, Tamai K. Generation of a recessive dystrophic epidermolysis bullosa mouse model with patient-derived compound heterozygous mutations. Lab Invest. 2022 Feb 12. doi: 10.1038/s41374-022-00735-5. Online ahead of print.

2.学会発表

1. 玉井克人　表皮水疱症：最新の治療戦略、第120回日本皮膚科学会総会、2021年6月10日、横浜（教育講演）
2. 玉井克人　血液間葉系細胞の集積による非瘢痕性機能的組織再生メカニズム、第42回日本炎症・再生医学会、2021年7月7日、Web開催（シンポジウム）
3. 玉井克人　再生誘導医薬開発のためのエコシステム構築、第39 回日本骨代謝学会学術集会、2021年10月8日、Web開催（シンポジウム）
4. 玉井克人　表皮水疱症に対する再生誘導医薬開発、日本人類遺伝学会第66回大会、2021年10月14日、横浜＆Web開催（シンポジウム）
5. 玉井克人　表皮水疱症治療の現状と展望、第85回日本皮膚科学会東京支部学術大会、2021年11月13日、東京＆Web開催（シンポジウム）
6. 玉井克人　一般演題 8 「色素異常・遺伝性疾患①」(座長)、第72回日本皮膚科学会中部支部学術大会、2021年11月20日、奈良＆Web開催（シンポジウム）
7. 玉井克人　新規創薬モダリティとしての再生誘導医薬～表皮水疱症治療薬開発を目指して～、第43回水疱症研究会、2022年1月22日、高知（特別講演）
8. 玉井克人　栄養障害型表皮水疱症を対象とした遺伝子導入自己間葉系幹細胞による高効率かつ低侵襲性遺伝子治療法開発、第21回日本再生医療学会総会、2022年3月17日、Web開催（シンポジウム）
9. 玉井克人　再生誘導医薬による表皮幹細胞再生メカニズム、第21回日本再生医療学会総会、2022年3月18日、Web開催（シンポジウム）
10. 黒沢美智子、天谷雅行、山上淳、池田志斐、秋山真志、武藤剛、横山和仁: 難病法施行前後の天疱瘡医療受給者疫学像の変化. 第32回日本疫学会総会, web開催, 2022年1月.
11. 森 志朋, 外村 香子, 神尾 祥子, 政岡 安秀, 多田 由希夫, 種村 篤, 久保 亮治, 石河 晃, 藤本 学, 玉井 克人：栄養障害型表皮水疱症患者を対象としたレダセムチドの第2相臨床試験. 第120回日本皮膚科学会総会.2021年6月
12. 吉田憲司, 濱中美希, 村岡真季, 古屋佳織, 加藤寿香, 黒沼亜美, 木村理沙, 石河 晃：自家培養表皮ジェイス®で良好な潰瘍縮小を得た、中等症型劣性栄養障害型表皮水疱症の2例.第47回皮膚かたち研究学会学術大会. web開催2021年7月
13. 石河 晃：表皮水疱症の最新の分類と診断法.第120回日本皮膚科学会総会. 2021年6月 横浜（教育講演）
14. 石河 晃：表皮水疱症の診断と治療最前線.第45回日本小児皮膚科学会学術大会. 2021年7月東京,（教育講演）
15. 石河 晃：表皮水疱症Update.（スポンサードセミナー）日本皮膚科学会第397回福岡地方会.WEB開催.2021年.7月
16. 石河 晃：表皮水疱症の分類と診断 Update.第85回日本皮膚科学会東京支部学術大会.2021年11月東京（シンポジウム）

H.知的財産権の出願・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