令和5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に関する患者参画型研究

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
研究分担者	玉井克人	大阪大学大学院医学系研究科	招聘教授
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	池田志孝	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	藤井 誠	大阪大学大学院医学系研究科 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
研究協力者	菅生聖子	大阪大学大学院人間科学研究科 人間科学専攻	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	特任講師
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
研究協力者	古結敦士	大阪大学大学院医学系研究科 医の倫理と公共政策学	助教
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。我々は2020年夏季より表皮水疱症患者の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QOL調査を行っている。一方で調査に参加した患者からは、それら質問票の質問項目が当事者の日常と乖離があるという意見が多く見られた。そこで我々は患者参画型医学研究プラットフォームであるRUDY JAPAN及び、患者視点を反映するために患者当事者とも協働し患者参画型研究を起ち上げ、患者の日常を正確に反映させた表皮水疱症特異的なQOL質問票開発を目的に研究を進めている。これまで研究検討会を五回開催し、研究目的について合意し、現在質問項目作成に向けて検討を進めている。

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じ、重篤な遺伝性水疱性皮膚疾患である。

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。我々は患者参画型医学研究プラットフォームであるRUDY JAPANとの協働の元、2020年夏季より表皮水疱症患者の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QOL調査（以下、現行QOL調査）を進めている。

しかし調査参加者からはそれら質問票の質問項目が当事者の日常と乖離があるという意見が多く見られ、それら質問票では表皮水疱症特有の多岐に渡る困難を十分に把握しきれていない可能性が考えられた。そのため、表皮水疱症特異的な項目はどのような項目が挙がるのかを別途検討し、患者の日常を正確に反映させた表皮水疱症特異的なQOL質問票開発を検討する必要がある。

そこで我々は、表皮水疱症特異的なQOL質問票開発を見据え、RUDY JAPANと協働し新たな研究を起ち上げた。本研究では、表皮水疱症患者の様々な困難を十分に把握することを大枠として、具体的な研究目的の検討等全ての研究プロ

セスにおいて患者視点を反映するために患者が参画し、研究者と患者がより対等なパートナーシップを築き、協働をより強く意識した患者参画型研究を実施している。

患者参画についてはAMEDにおいても推進されており、医学研究における患者参画の意義を大きく評価している。

本研究においても患者自身の経験や意見を取り入れ共に検討していくことで、研究自体はもとより研究者や患者にとっても多くの意義が見出されることが期待される。

B. 研究方法

RUDY JAPANに参加している患者を対象として本研究への参加者を募り、参加の意思を示した患者に参加してもらう。患者参加者（以下患者パートナー）は研究の立案段階から結果の利用・活用方法までの全ての研究プロセスにおいて参画し、研究者とともに数か月に一度程度のビデオ会議に参加する。このビデオ会議では研究者と患者パートナーが双方向に議論を交わし、内容は録画、会議中のメモとして記録し研究担当者が記録されたデータを分析する。

（倫理面への配慮）

web会議の動画データ、ICレコードで録音された音声データを共同研究機関で分析する場合は、これらのデータが厳密には匿名化できないため、使用后速やかに削除することで個人情報の保護に努める。本研究は大阪大学医学部倫理委員会の承認を得ている（承認番号18340(T1-8)）。

C. 研究結果

第一回～第三回検討会については昨年度研究報告書に掲載済みであるため本報告書では概要のみ記し、今年度は第四回～第五回検討会の内容を中心に報告する。

【第一回検討会：現行QOL調査の質問票に対する検討】

検討テーマは“現行QOL調査の質問票(WHO-QOL26、DLQI)について、どの程度日々のQOLを測ったり、困難を拾い上げたりすることができているか”であり、患者パートナーからは「皮膚以外にも困り事があり質問の範囲を広げてほしい」等の意見が得られ、現行の質問票では表皮水疱症の困難を拾い上げられていない可能性が示唆された。

【第二回検討会：研究テーマの検討と研究成果の利用】

検討テーマは“本取り組みで何を目的としたどのような研究をするか？その成果をどのように使うか？”であった。患者パートナーからは

「社会生活上様々な問題があるため生きやすい社会に変えたい」等の意見が出され、研究者からは『行政に何を求めるかの理想と現実を知る必要があり行政が不足している部分を示していくのはどうか』という提案があった。検討テーマについて合意形成には至らず、次回以降再検討する運びとなった。また患者パートナーから現行QOL調査の暫定結果を吟味し次回議論をしたいという提案があり、研究者側もそれに同意した。

【第三回検討会：研究テーマの検討】

現行QOL調査の暫定結果及び調査後アンケートも共有し、それに関する議論を行った。調査後アンケートでは「身体的な不便さや大変さが必ずしもQOLと結びつかないのでは」という調査参加者の意見もあり、QOLの評価基準を改めて検討する必要性も示唆された。

また第二回検討会のテーマを継続し、今後実施する研究の目的を検討した。その結果、“表皮水疱症の現実（位置づけ）を明確にするために、表皮水疱症の日常にそった表皮水疱症独自のQOL質問票を作成し、QOL調査を行う”という目的で患者パートナーと合意した。

【第四回検討会：QOL質問票の対象とQOLに関する内容の把握方法を検討】

患者パートナー3名、研究者7名が参加した。表皮水疱症特異的QOL質問票作成に向けて決めるべき項目である「対象者」と「質問内容」について取り上げ、対象とする年齢や質問内容を決める前提としてQOLに関する内容の把握方法を検討した。

対象者について、患者パートナーからは子ども時代と大人時代で症状や環境、社会制度の利用等違いがあり悩みも細かく変わってくる話が話され、研究者からは子どもと大人で質問紙を分けたり両者から回答を得たりする方法が提案された。

QOLに関する内容の把握方法に関しては、インタビューだとインタビューへの負担感が危惧されるためにアンケートを推奨する意見や、一方でアンケートでは深掘が困難という理由でアンケートとインタビューの併用も意見として挙げられた。しかし時間の都合上合意形成までは至らなかった。

研究者から表皮水疱症患者の実際をより知ることがQOLに関する内容の把握方法や対象者等をはじめ研究に関する議論を進める基礎になるという意見があり、第五回検討会では患者パートナーから日常生活の実際や悩み等について話

を訊き理解を深めることで表皮水疱症とともに生きるイメージを掴むことを目的にした。

【第五回検討会：表皮水疱症と共に生きることへのイメージを掴む】

患者パートナー3名、研究者6名が参加した。病気と過ごす日常に関して、特定のテーマによらず自由に患者パートナーに話してもらった。悩みに関しては、痛み痒みやびらん潰瘍の悪化・新生、気温差によって調子が左右され安定しにくく、調子を崩した際には睡眠不足や体調不良、仕事、処置、入浴、食事と様々な影響が及んでいること等が話された。また、精神面においては希死念慮が高まったり精神的に不安定に陥ったりすることもある一方で、各々気分転換や思考の切り替えをして精神的な安定を図っていることも話された。

患者パートナーからは、「対策を身に着けるとそれは困ったことにはならない」「困っていることから生活の質を探るのではなくどういう風に乗ることができているかという工夫や知恵という側面から捉えた方がいいのでは」というQOLを探る聞き方についての提案もあった。この点研究者からも『日常なことはもしかするとQOLを下げていないのではと思った』『QOLが下がるものは何かを聞くより、あげるものは何かを聞いてみるのはありかもしれない』という意見が出た。

この会を通して日常生活の困り事や気を紛らす方法等表皮水疱症患者の実際を知り、理解を深めた。この会を踏まえて、今回は第四回の検討テーマを再検討することとした。

D. 考察

【表皮水疱症患者のQOLをどのように捉えるか】

疾患を抱える当事者のQOLを捉える場合、疾患が原因で活動の制限があることや精神的に影響を及ぼしている等の悩みや困難が切り口となりえるが、本検討会では困り事から探ること自体に検討の余地を見出した。表皮水疱症は主として先天的な素因であり、生まれつき疾患と共に生きることを余儀なくされる。生活の中で様々な困難や悩み葛藤など抱きながらも、困難に対して工夫を考え、対策を身に付け周囲のサポートや福祉サービスの利用等で困難を緩和できていれば“困っている”という自覚は芽生えずQOL低下の要因になっているという認識に至りにくいと考えられる。

数々の症状とともに生きる表皮水疱症患者にとっては、対策を講じることで日々の生活を生きやすいように変えていると言えるだろう。つ

まり、自ずと生活の質を上げるようなことをしていると考えられる。逆に対策を講じようがない場合は生活の質も上げることが困難になるだろう。表皮水疱症患者のQOLを考える上で、日々を生きやすくするためにどのような行動を取っているかに着目する必要があると考えられる。

E. 結論

本研究はこれから調査デザインを検討し、2024年度中に質問票草案を完成させ、予備調査を開始することを目標とする。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kikuchi Y, Tamakoshi T, Ishida R, Kobayashi R, Mori S, Ishida-Yamamoto A, Fujimoto M, Kaneda Y, **Tamai K**. Gene-modified blister fluid-derived mesenchymal stromal cells for treating recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol*. 2023 Dec; 143(12):2447-2455.e8. doi: 10.1016/j.jid.2023.05.021. Epub 2023 Jun 10.
2. Akiyama M, Takeichi T, Ikeda S, Ishiko A, Kurosawa M, Murota H, Shimomura Y, Suzuki T, **Tamai K**, Tanaka A, Terui T, Amagai M. Recent Advances in Clinical Research on Rare Intractable Hereditary Skin Diseases in Japan. *Keio J Med*. 2023 Jun 29. doi: 10.2302/kjm.2023-0008-IR. Online ahead of print.
3. Kogetsu A, Isono M, Aikyo T, Furuta J, Goto D, Hamakawa N, Hide M, Hori R, Ikeda N, Inoi K, Kawagoe N, Kubota T, Manabe S, Matsumura Y, Matsuyama K, Nakai T, Nakao I, Saito Y, Senoo M, Takahashi MP, Takeda T, Takei M, **Tamai K**, Tanaka A, Torashima Y, Tsuchida Y, Yamasaki C, Yamamoto BA, Kato K. Enhancing evidence-informed policymaking in medicine and healthcare: stakeholder involvement in the Commons Project for rare diseases in Japan. *Res Involv Engagem*. 2023 Nov 29;9(1):107. doi: 10.1186/s40900-023-00515-5.

2. 学会発表

1. **Tamai K**. Journey of my EB research from Philadelphia with professor Jouni Uitto, International EB symposium in Osaka, 2023年5月8日、大阪（受賞講演）

2. **玉井克人** 表皮水疱症に対する再生誘導医薬開発, 第 39 回日本臨床皮膚科医会総会・臨床学術大会, 2023 年 6 月 17 日, 札幌 (シンポジウム)
 3. **Tamai K.** Development of tissue regeneration-inducing medicine for recessive dystrophic epidermolysis bullosa, 25th World Congress of Dermatology Singapore 2023, July 7th, 2023, Singapore
 4. **玉井克人** 表皮水疱症治療の現状と展望, 第 47 回日本小児皮膚科学会学術大会, 2023 年 7 月 12 日, 大阪 (教育講演)
 5. **玉井克人** Development of regeneration-inducing gene therapy for recessive dystrophic epidermolysis bullosa, 第 29 回日本遺伝子細胞治療学会学術集会, 2023 年 9 月 11 日, 大阪 (日本再生医療学会共同企画)
 6. **玉井克人** 大阪大学皮膚科における栄養障害型表皮水疱症治療法開発, 日本皮膚科学会東北六県合同同地方会学術大会第 402 回例会 澤村大輔教授退職記念大会, 2023 年 11 月 4 日, Web 開催
- 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