

## 分担研究報告書

# アトピー性皮膚炎の疾患感受性遺伝子解析とアトピー性皮膚炎が睡眠や就労に与える影響に関する研究

分担研究者 佐伯秀久 東京慈恵会医科大学皮膚科准教授

**研究要旨** アトピー性皮膚炎(AD)は強い痒みを伴うことが特徴であり、そのために睡眠障害を来すことがしばしばある。さらに、痒みと睡眠障害により仕事に影響が出る事例も稀ならず見受けられる。そこで、慈恵医大病院皮膚科通院中のAD患者にアンケート調査を実施し、ADが睡眠の質や就労に与える影響を詳細に検討することにした。仕事の生産性および活動障害(WPAI)に関する質問票のなかで、ADを対象としたもの(WPAI-AD)の日本語版の有用性を確認した後、慈恵医大病院皮膚科通院中のAD患者にアンケート調査を実施した。WPAIには対照疾患としての乾癬患者を対象としたもの(WPAI-PSO)が既にあるので、本研究に先立ち、乾癬患者213名を対象に同様のアンケート調査を実施した。乾癬患者の総合的な労働生産性の障害度(TWPI)は $27.2 \pm 24.6\%$ で、乾癬の重症度スコア(PASI)と有意な正の相関が認められた。乾癬患者における日常の諸活動の障害度(TAI)は $35.9 \pm 27.8\%$ で、やはりPASIと有意な正の相関を認めた。次に、WPAI-ADの日本語版の有用性が確認され、WPAIのホームページにも掲載されたので、慈恵医大病院皮膚科通院中のAD患者112名に対してアンケート調査を実施した。AD患者のTWPIは $32.8 \pm 23.7\%$ で、ADの重症度スコア(SCORAD)と有意な正の相関が認められた。ADにおけるTAIは $42.9 \pm 25.2\%$ で、やはりSCORADと有意な正の相関を認めた。今回の解析結果から、AD患者においても、労働生産性は乾癬患者と同等もしくは若干強く障害されており、やはり重症なほど労働生産性の低下が強いことが明らかとなった。また、AD患者の睡眠の障害度(PSQI)は $7.3 \pm 2.8$ で、SCORADや皮膚疾患特異的QOLスコア(DLQI)と有意な正の相関が認められた。以上より、AD患者では重症なほど睡眠の質も低下することが示された。なお、Th17細胞から産生されるサイトカインであるIL-22の遺伝子多型解析の結果、乾癬患者とは有意な相関を認めたが、AD患者とは有意な相関を認めなかった。

### 研究協力者

石地尚興 東京慈恵会医科大学皮膚科准教授  
石氏陽三 東京慈恵会医科大学皮膚科助教  
堀田健人 東京慈恵会医科大学皮膚科  
佐藤純子 東京慈恵会医科大学皮膚科  
東福有佳里 東京慈恵会医科大学皮膚科

ことがしばしばある。さらに、痒みと睡眠障害により仕事に影響が出る事例も稀ならず見受けられる。そこで、慈恵医大病院皮膚科通院中のアトピー性皮膚炎患者にアンケート調査を実施し、アトピー性皮膚炎が睡眠の質や就労に与える影響を詳細に検討することにした。

### A. 研究目的

(1) アトピー性皮膚炎の疾患感受性遺伝子解析では、平成20~22年度において、東大病院皮膚科通院中のアトピー性皮膚炎患者119名よりサンプル採取および背景情報を取得した。平成23~25年度は、慈恵医大病院皮膚科通院中のアトピー性皮膚炎患者よりサンプル採取および背景情報を取得した後、理化学研究所に送付し、遺伝子解析を引き続き行うことにした。

(2) アトピー性皮膚炎は強い痒みを伴うことが特徴であり、そのために睡眠障害を来す

### B. 研究方法

(1) 東京慈恵会医科大学附属病院皮膚科を通院中のアトピー性皮膚炎患者100名を目標に、文書で本研究に対して同意を得た患者から血液検体、アンケート票(「医師調査票」とISSAC13-14を元に作成した「患者アンケート票」)を回収し解析する。血液検体は理化学研究所に送付し、遺伝子解析を行う。

(2) 慈恵医大病院皮膚科通院中のアトピー性皮膚炎患者112名を対象に、仕事の生産性および活動障害(WPAI)に関する質問票とピ

ツツバーク睡眠質問票 (PSQI) を用いた調査を実施した。

### C. 研究結果

(1) 東京慈恵会医科大学皮膚科では、平成25年1月8日現在、アトピー性皮膚炎患者84名および対照疾患としての乾癬患者90名よりサンプル採取および背景情報を取得し、理化学研究所に検体を送付した。また、IL-22 遺伝子多型解析で、乾癬患者とは有意な相関を認めしたが、アトピー性皮膚炎患者とは有意な相関を認めなかった。

(2) WPAI には対照疾患としての乾癬患者を対象としたもの (WPAI-PSO) が既にあるので、本研究に先立ち、乾癬患者213名を対象に同様のアンケート調査を実施した。乾癬患者の総合的な労働生産性の障害度 (Total Work Productivity Impairment: TWPI) は  $27.2 \pm 24.6\%$  で、乾癬の重症度スコア (Psoriasis Area and Severity Index: PASI) と有意な正の相関が認められた。乾癬患者における日常の諸活動の障害度 (Total Activity Impairment: TAI) は  $35.9 \pm 27.8\%$  で、やはり PASI と有意な正の相関を認めた。また、 $PASI < 10$ ,  $10 \leq PASI \leq 20$ ,  $20 < PASI$  の3群で比較すると、PASI の高値群ほど TWPI, AI とともに値が高くなり、 $20 < PASI$  群とそれ以外の群の間では有意差が認められた。

次に、アトピー性皮膚炎を対象とした WPAI (WPAI-AD) の日本語版の有用性が確認され、WPAI のホームページにも掲載されたので、慈恵医大病院皮膚科通院中のアトピー性皮膚炎患者112名に対してアンケート調査を実施した。アトピー性皮膚炎患者の TWPI は  $32.8 \pm 23.7\%$  で、アトピー性皮膚炎の重症度スコア (SCORing of Atopic Dermatitis: SCORAD) と有意な正の相関が認められた。アトピー性皮膚炎における TAI は  $42.9 \pm 25.2\%$  で、やはり SCORAD と有意な正の相関を認めた。また、 $SCORAD < 20$ ,  $20 \leq SCORAD < 40$ ,  $40 \leq SCORAD$  の3群で比較すると、SCORAD の高値群ほど TWPI, AI とともに値が高くなり、 $40 \leq SCORAD$  群とそれ以外の群の間で有意差が認められた。

アトピー性皮膚炎患者の睡眠の障害度 (PSQI) は  $7.3 \pm 2.8$  で、SCORAD や皮膚疾患特異的 QOL スコア (DLQI) と有意な正の相関が認められた (DLQI との相関の方がより強かつ

た)。また、 $SCORAD < 20$ ,  $20 \leq SCORAD < 40$ ,  $40 \leq SCORAD$  の3群や、 $DLQI < 5$ ,  $5 \leq DLQI < 10$ ,  $10 \leq DLQI$  の3群で比較すると、SCORAD や DLQI の高値群ほど PSQI の値が高くなり、有意差を認めた。さらに、PSQI の下位尺度でサブ解析をしたところ、SCORAD とは主観的な睡眠の質や入眠時間が、DLQI とは主観的な睡眠の質や入眠時間に加えて、睡眠効率、睡眠困難、日中の眠気が有意に相関した。

### D. 考察

(1) 乾癬は炎症性角化症に属する Th1/Th17 優位の皮膚疾患で、Th2 優位であるアトピー性皮膚炎の対照疾患として比較されることが多い。IL-22 は Th17 細胞から産生されるサイトカインで、乾癬の病態に重要な役割を果たすと考えられている。アトピー性皮膚炎でも Th17 細胞の関与が報告されているが、今回の解析結果からは、IL-22 は乾癬でより重要な役割を果たしている可能性が示唆された。

(2) 乾癬患者では重症なほど労働生産性が低下していることが確かめられた。また、アトピー性皮膚炎患者においても、労働生産性は乾癬患者と同等もしくは若干強く障害されており、やはり重症なほど労働生産性の低下が強いことが明らかとなった。また、アトピー性皮膚炎患者では重症なほど睡眠の質も低下することが示された。SCORAD に比べて DLQI は PSQI とより強く相関しており、夜間の痒みや搔破行動以外に、気分の障害もアトピー性皮膚炎患者における睡眠障害に関与している可能性が示唆された。今後はアトピー性皮膚炎患者における気分の障害と睡眠障害との関連についても検討する必要がある。

### E. 結論

(1) 今回の遺伝子多型解析結果から、IL-22 はアトピー性皮膚炎よりも乾癬でより重要な役割を果たしている可能性が示唆された。

(2) アトピー性皮膚炎患者では重症なほど労働生産性や睡眠の質が低下することが示された。

### F. 健康危惧情報 なし

### G. 研究発表

#### 1. 学会発表

(1) 佐伯秀久、谷野千鶴子、石地尚興、石氏陽三、佐藤純子、東福有佳里、中川秀己：アトピー性皮膚炎患者では重症なほど睡眠の質が低下する .第 64 回日本皮膚科学会中部支部学術大会、名古屋、2013 年 11 月 2-3 日

(2) 佐伯秀久、谷野千鶴子、石地尚興、石氏陽三、佐藤純子、東福有佳里、中川秀己：アトピー性皮膚炎患者では重症なほど労働生産性や日常活動が低下する .第 63 回日本アレルギー学会秋季学術大会、東京、2013 年 11 月 28-30 日

## 2. 論文発表

(1) Saeki H, Hirota T, Nakagawa H, Tsunemi Y, Kato T, Shibata S, Sugaya M, Sato S, Doi S, Miyatake A, Ebe K, Noguchi E, Ebihara T, Amagai M, Esaki H, Takeuchi S, Furue M, Nakamura Y, Tamari M: Genetic polymorphisms in the *IL22* gene are associated with psoriasis vulgaris in a Japanese population. J Dermatol Sci 71: 148-50, 2013.

(2)Yano C, Saeki H, Ishiji T, Ishiujji Y, Sato J, Tofuku Y, Nakagawa H: Impact of disease severity on work productivity and activity impairment in Japanese patients with atopic dermatitis. J Dermatol 40: 736-9, 2013.

(3) Hayashi M, Saeki H, Ito T, Fukuchi O, Umezawa Y, Katayama H, Tanito K, Igarashi A, Etoh T, Hasegawa T, Nakagawa H: Impact of disease severity on work productivity and activity impairment in Japanese patients with psoriasis. J Dermatol Sci 72: 188-91, 2013.

(4)Yano C, Saeki H, Ishiji T, Ishiujji Y, Sato J, Tofuku Y, Nakagawa H: Impact of disease severity on sleep quality in Japanese patients with atopic dermatitis. J Dermatol Sci 72: 195-7, 2013.

H . 知的財産権の出願・登録状況 なし