

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名： (日本語) 免疫アレルギー疾患等実用化研究事業
(免疫アレルギー疾患実用化研究分野)
(英語) Practical Research Project for Allergic Diseases and Immunology
(Research on Allergic Diseases and Immunology)
- 研究開発課題名： (日本語) アレルギーマーチを阻止する乳児アトピー性皮膚炎早期介入研究
(英語) Early intervention for infantile atopic dermatitis to prevent allergy march.
- 研究開発担当者 (日本語) 国立成育医療研究センター研究所 副所長 斎藤 博久
所属 役職 氏名： (英語) Hirohisa Saito, Deputy Director, National Research Institute for Child Health and Development
- 実施期間： 平成28年4月1日 ～ 平成29年3月31日
- 分担研究 (日本語) ハイリスク乳児の追跡および乳幼児アトピー性皮膚炎の治療・アウトカム測定
開発課題名： (英語) Follow up on infants with high risk heredity and treatment and evaluation of childhood atopic dermatitis
研究開発分担者 (日本語) 国立成育医療研究センター 生体防御系内科部アレルギー科
医長 大矢 幸弘
所属 役職 氏名： (英語) Yukihiro Ohya, Chief, Division of Allergy, Department of Medical Subspecialties, National Center for Child Health and Development
- 分担研究 (日本語) 乳幼児アトピー性皮膚炎の診断・アウトカム評価
開発課題名： (英語) Diagnosis and outcome measure for childhood atopic dermatitis
研究開発分担者 (日本語) 国立成育医療研究センター 感覚器・形態外科部皮膚科
医長 新関 寛徳
所属 役職 氏名： (英語) Hironori Niizeki, Chief, Division of Dermatology, Department of Surgical Specialties, National Center for Child Health and Development

分担研究 (日本語) ハイリスク乳児の追跡およびアウトカム測定
開発課題名: (英語) Follow-up on infants with high risk heredity and their outcome measure
研究開発分担者 (日本語) 国立成育医療研究センター 生体防御系内科部 アレルギー科
医員 福家 辰樹
所属 役職 氏名: (英語) Tatsuki Fukuie, Physician, Division of Allergy, Department of Medical
Subspecialties, National Center for Child Health and Development

分担研究 (日本語) 乳幼児アトピー性皮膚炎の診断・アウトカム評価
開発課題名: (英語) Diagnosis and outcome measure for childhood atopic dermatitis
研究開発分担者 (日本語) 慶應義塾大学 医学部皮膚科 准教授 海老原 全
所属 役職 氏名: (英語) Tamotsu Ebihara, Associate Professor, Department of Dermatology, Keio
University School of Medicine

分担研究 (日本語) ハイリスク乳児の追跡および乳幼児アトピー性皮膚炎の治療・アウトカム
測定
開発課題名: (英語) Follow up on infants with high risk heredity and treatment and
evaluation of childhood atopic dermatitis
研究開発分担者 (日本語) 慶應義塾大学 医学部小児科 教授 高橋 孝雄
所属 役職 氏名: (英語) Takao Takahashi, Professor, Department of Pediatrics, Keio University
School of Medicine

分担研究 (日本語) 乳幼児アトピー性皮膚炎の診断・アウトカム評価
開発課題名: (英語) Diagnosis and outcome measure for childhood atopic dermatitis
研究開発分担者 (日本語) 浜松医科大学 皮膚科 教授 戸倉 新樹
所属 役職 氏名: (英語) Yoshiki Tokura, Professor and Chairman, Department of Dermatology,
Hamamatsu University School of Medicine

分担研究 (日本語) ハイリスク乳児の追跡および乳幼児アトピー性皮膚炎の治療・アウトカム
測定
開発課題名: (英語) Follow up on infants with high risk heredity and treatment and
evaluation of childhood atopic dermatitis
研究開発分担者 (日本語) 浜松医科大学 小児科 助教 夏目 統
所属 役職 氏名: (英語) Osamu Natsume, Assistant professor, Department of pediatrics, Hamamatsu
University school of Medicine

II. 成果の概要（総括研究報告）

和文

本研究は、鶏卵アレルギーの発症予防を目的とした早期発症アトピー性皮膚炎乳児に対する PACI 研究と名付けた早期介入研究とその対象者のリクルートおよび非介入コントロールを追跡するハイリスク児の出生コホートからなる。

平成 28 年度は、国立成育医療研究センター内で出生するアトピー性皮膚炎のハイリスク児（アトピー性皮膚炎の家族歴を有する児）を対象とした出生コホート研究を開始した（2016 年 7 月 28 日に国立成育医療研究センター倫理審査委員会承認、受付番号 1220）。2016 年 9 月より対象者のリクルートが開始され、研究協力の得られた乳児は 2016 年度目標 10 名のところ、9 名が参加。2017 年度はさらにリクルートを加速する予定である。

鶏卵アレルギー発症を予防するための早期アトピー性皮膚炎介入研究（RCT：PACI 研究）に関しては、予備研究としてケースコントロールスタディを行った。国立成育医療研究センターに入院した 26 名の乳児アトピー性皮膚炎を対象に生後 5 ヶ月未満に来院しプロアクティブ療法によって治療を開始した群と生後 5 ヶ月以降に来院しプロアクティブ療法にて介入を行った群とで生後 18 ヶ月時点での食物アレルギーの累積発症率を比較した。前者が 50%で、後者は 100%と有意に早期介入群の食物アレルギーが少なかった。国立成育医療研究センターで出生した児を対象にした出生コホート研究のデータから生後 1-2 ヶ月の湿疹発症が、その後の食物アレルギーの最も強いリスクファクターであることが判明し（aOR=6.61）、湿疹のある乳児に対して行った介入研究から生後 6 ヶ月から加熱鶏卵を二段階で摂取することでハイリスク児の生後 12 ヶ月における鶏卵アレルギーを抑制できることが判明した。

RCT の適格者診断方法については、本研究の支援を行っている Hywel Williams 教授が開発した UK Working Party' s Criteria に基づいてアトピー性皮膚炎を診断することを決定した。また、適格者登録については、登録方法について検討を行い、EDC（Electronic Data Capture）：電子的臨床検査情報収集で行うこととした。オンラインにて適格者登録を行うシステムを決定し、電子的症例報告書（最終版）を完成した。RCT 介入前に登録のための適格基準および除外基準を確定し介入前の評価方法を決定した。参加者 AD アウトカム評価方法について検討を行い、EASI スコアや POEM スコアを用いることとした。また、RCT 介入後評価として鶏卵アレルギーの有無を評価するために食物経口負荷試験方法の統一化し、評価方法を確定した。

これらの研究実施方法の詳細を確定し、プロトコールを作成し、倫理委員会での承認を得た。（2017 年 2 月 23 日に国立成育医療研究センター倫理審査委員会承認、受付番号 1347）

英文

This project consists of intervention study and an observational study. Intervention study is a randomized controlled trial named Prevention of Allergy via Cutaneous Intervention (PACI) study of which aim is to prevent egg allergy by early intervention for infantile patients with early onset atopic eczema and an observational study is a birth cohort study of high risk infants with family history of allergic diathesis to recruit candidates of the PACI study and follow up the other high risk infants to examine their prognosis as one of the control group of PACI intervention group. From September of 2016 fiscal year, we have

started to recruit neonates and their mother to join this birth cohort study after obtaining the approval of the ethical committee to this study (Institutional review board approval was obtained on July 28th 2016. Identification number of IRB is 1220 in the National Center for Child Health and Development.). Out of planned ten participants in 2016 fiscal year, nine pairs of infants and mothers joined this study.

Preliminary case control study was carried out to develop a detail protocol of the PACI study. Retrospective chart survey was applied for all 26 infants who admitted for treatment of severe atopic dermatitis to the National Center for Child Health and Development, Tokyo. All of them received proactive treatment with potent topical steroids and achieved sustained clearness from skin rash thereafter. They were divided into two groups of the early intervention group (EI) admitted before 5 months old, and the late intervention group (LI) admitted at 5 months old or later. Primary outcome was the incidence of food allergy in each group at 18 months of age. There were no difference between both groups in the severity of eczema on admission, age of eczema onset and parental atopic disposition. Incidence of food allergy (defined as having a positive result of food provocation test, a history of immediate reaction due to any specific food intake or any food specific IgE (immuno CAP) level higher than 50 UA/ml) in EI was 50% (6 out of 12) and that of LI was 100% (14 out of 14) ($p < 0.01$). A birth cohort study whose participants were born in the National Center for Child Health and Development revealed that the early onset of eczema such as at 1-2 months of age is the strongest risk factor of the onset of food allergy thereafter (a OR=6.61). Another intervention study revealed that early introduction of hen's egg to 6 month old infants decline the cumulative incidence of egg allergy proven by oral challenge at 12 months of age. As a diagnostic criteria for infantile atopic dermatitis, UK working Party's diagnostic criteria which was developed by Prof. Hywel Williams who is an advisor of this study has been adapted. Participants who are eligible to the PACI study should be registered to Electronic Data Capture (EDC) system on line and a case report form was completed. Inclusion criteria and exclusion criteria were determined and assessment methods before intervention were developed. As outcome measures for this intervention, EASI scoring system and POEM scaring system were adopted to evaluate the severity of atopic dermatitis. To unify the diagnostic criteria of egg allergy after intervention, procedure and a protocol of oral food challenge test was determined. After adjustment of those methodological details, the study protocol of PACI study was submitted to the IRB of the National Center for Child Health and Development and received approval on February 23rd 2017 (ID No is 1347).

Ⅲ. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 6件、国際誌 7件）

1. Horimukai K, Morita K, Narita M, Kondo M, Kabashima S, Inoue E, Sasaki T, Niizeki H, Saito H, Matsumoto K, Ohya Y. Transepidermal water loss measurement during infancy can predict the subsequent development of atopic dermatitis regardless of filaggrin mutations. *Allergol Int.* 2016; 65: 103-8.
2. 海老原全 アトピー性皮膚炎の全身療法 医学のあゆみ 256; 96-100, 2016
3. 戸倉新樹 : 外因性と内因性アトピー性皮膚炎 -臨床的二次分別法- Extrinsic and intrinsic atopic dermatitis—Clinically divided two types. 別冊・医学のあゆみ アトピー性皮膚炎 UPDATE. 2016, pp30-34.
4. 川崎洋, 海老原全. 皮膚疾患の病態 マイクロバイオーム. *臨床皮膚科* 70, 47-52. 2016.
5. Shoda T, Matsuda A, Arai K, Shimizu H, Morita H, Orihara K, Okada N, Narita M, Ohya Y, Saito H, Matsumoto K, Nomura I. Sera of patients with infantile eosinophilic gastroenteritis showed a specific increase in both thymic stromal lymphopoietin and IL-33 levels. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 138: 299-303.
6. Yuki T, Tobiishi M, Kusaka-Kikushima A, Ota Y, Tokura Y: Impaired Tight Junctions in Atopic Dermatitis Skin and in a Skin-Equivalent Model Treated with Interleukin-17. *PLoS One.* 2016, 11(9): e01617592016.
7. Saeki H, Nakahara T, Tanaka A, Kabashima K, Sugaya M, Murota H, Ebihara T, Kataoka Y, Aihara M, Etoh T, Katoh N; Committee for Clinical Practice Guidelines for the Management of Atopic Dermatitis of Japanese Dermatological Association. Clinical Practice Guidelines for the Management of Atopic Dermatitis 2016, *J Dermatol*, 43(10), 1117-1145, 2016
8. 戸倉新樹 : アトピー性皮膚炎患者から非侵襲的に採取した角層のタンパク質網羅的解析. *小児科診療.* 2016, 79(10) : 1315-1318.
9. Shoda T, Futamura M, Yang L, Yamamoto-Hanada K, Narita M, Saito H, Ohya Y. Timing of eczema onset and risk of food allergy at 3 years of age: A hospital-based prospective birth cohort study. *J Dermatol Sci.* 2016; 84: 144-8.
10. Fukuie T, Hirakawa S, Narita M, Nomura I, Matsumoto K, Tokura Y, Ohya Y. Potential preventive effects of proactive therapy on sensitization in moderate to severe childhood atopic dermatitis: A randomized, investigator-blinded, controlled study. *J Dermatol.* 2016; 43: 1283-92.
11. Natsume O, Kabashima S, Nakazato J, Yamamoto-Hanada K, Narita M, Kondo M, Saito M, Kishino A, Takimoto T, Inoue E, Tang J, Kido H, Wong GW, Matsumoto K, Saito H, Ohya Y; PETIT Study Team.. Two-step egg introduction for prevention of egg allergy in high-risk infants with eczema (PETIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2017; 389: 276-86.
12. 戸倉新樹 : アトピー性皮膚炎のフェノタイプ. *アレルギー.* 2017, 66 (6) : 14-22.
13. 戸倉新樹 : 金属炎症・アレルギーの基礎と臨床. *炎症と免疫.* 2017, 25(2) : 98-103.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. The classification of atopic dermatitis patients using machine learning method, based on the therapeutic outcome for the proactive treatment, Kawasaki H, Kasai H, Endo TA, Ashizaki K, Yasuda F, Amagai M, Ebihara T , 41st Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, Sendai, Japan, 2016/12/ 9-11, 国内
2. 治療ゴールを見据えたプロトピック軟膏の上手な使い方, 口頭, 海老原全, 第32回日本臨床皮膚科医会総会・臨床学術大会, 岡山, 2016/4/24, 国内
3. 接触皮膚炎—診療の実際— ,口頭 , 海老原全, 京都皮膚科医会学術講演会, 京都, 2016/4/28, 国内

4. アトピー性皮膚炎はどこに向かう～新ガイドラインを含め～ , 口頭, 海老原全, 第77回東京皮膚科医会学術講演会, 東京, 2016/9/27, 国内
5. アトピー性皮膚炎の外用療法—病態をふまえて— , 口頭, 海老原全, 第46回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会, 東京, 2016/11/6, 国内
6. アレルギーは皮膚からの感作で起こる, 口頭, 戸倉新樹, 第117回日本耳鼻咽喉科学会通常総会・学術講演会, 2016/5/21, 国内
7. アトピー性皮膚炎に合併した水疱性類天疱瘡における血清TARC/CCL17値の解釈, ポスター, 神谷浩二, 青山裕美, 西尾栄一, 堀尾愛, 戸倉新樹, 第115回日本皮膚科学会総会, 2016/6/3-5, 国内
8. Direct interaction of TSLP with CD4+ T cell in atopic dermatitis, 口頭, Tatsuno K, Fujiyama T, Yamaguchi H, Tokura Y, 第115回日本皮膚科学会総会, 2016/6/4, 国内
9. 病態を通して診るアトピー性皮膚炎の臨床像, 口頭, 戸倉新樹, TAMS (多摩地区アレルギー・免疫セミナー), 2016/9/30, 国内.
10. 乾癬外来、アトピー性皮膚炎外来の悲喜交々, 口頭, 戸倉新樹, 岡山県医師会皮膚科部会岡山市医師会皮膚科・泌尿器科専門医会 学術講演会, 2016/12/6, 国内
11. Galectin-7 is extracellularly released from epidermal keratinocytes in atopic dermatitis and serves as immunomodulator of Langerhans cells, 口頭およびポスター, Umayahara T, Skabe J, Shimauchi T, Tokura Y, The 41th Annual Meeting of the Japanese Society for investigative Dermatology, 2016/12/9, 国内
12. Higher frequency of sensitive skin in extrinsic type of atopic dermatitis than intrinsic type as assessed by lactic acid stinging test, 口頭およびポスター, Yatagai T, Yamaguchi H, Aoshima M, Ikeya S, Tatsuno K, Shimauchi T, Fijiyama T, Ito T, Tokura Y, The 41th Annual Meeting of the Japanese Society for investigative Dermatology, 2016/12/9, 国内
13. Management of atopic dermatitis : expert's perspective, 口頭, Tokura Y, Joint Meeting of the ICDRG (International Contact Dermatitis Research Group) and 42nd DST (Dermatological Society of Thailand) Annual Meeting, 2017/3/23, 国外
14. Early introduction of egg for infants with atopic dermatitis to prevent egg allergy: A double-blind placebo-controlled randomized clinical trial, 口頭, Osamu Natsume, Shigenori Kabashima, Junko Nakasato, Kiwako Yamamoto-Hanada, Masami Narita, Mai Kondo, Mayako Saito, Ai Kishino, Eisuke Inoue, Wakako Shinahara, Hiroshi Kido, Hirohisa Saito, Yukihiro Ohya, 2016 American Academy of Asthma, Allergy and Immunology Annual Meeting, in Los Angels, CA, USA, 2016/3/5, 国外
15. Early aggressive intervention on infantile atopic dermatitis inhibits the development of food allergy, ポスター, Yukihiro Ohya, Motoki Yomase, Kumiko Morita, Masami Narita, 9th Georg Rajka International Symposium on Atopic dermatitis, Sao Paulo, Brazil, 2016/5/20, 国外
16. Plenary: Early Life Factors, Environment, Microbiome and Prevention: Environmental factors influencing the development of food allergy, 口頭, Yukihiro Ohya, Joint Congress of Asia Pacific Association of Allergy, Asthma and Clinical Immunology (APAAACI) and Asia Pacific Association of Pediatric Allergy, Respiratory & Immunology (APAPARI)2016, Malaysia, 2016/10/20, 国外
17. APAPARI Session: Origin of Allergy: Optimization of Management ,口頭, Yukihiro Ohya , Joint Congress of Asia Pacific Association of Allergy, Asthma and Clinical Immunology (APAAACI) and Asia Pacific Association of Pediatric Allergy, Respiratory & Immunology (APAPARI) 2016, Malaysia, 2016/10/20, 国外

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 海老原全 皮膚の健康 学習院生涯学習センター春期特別講座, 東京, 2016. 5. 21
2. 大矢幸弘 日本医師会「話題の医学」: アトピー性皮膚炎とスキンケア, テレビ東京, 2016. 6. 12
3. 大矢幸弘 市民公開講座: 今からできる食物アレルギー入学準備とスキンケア アトピー性皮膚炎のスキンケアが大切な理由, 第65回日本アレルギー学会学術大会, 東京, 2016. 6. 12
4. 大矢幸弘 食物アレルギーの阻止とアトピー性皮膚炎の根治をめざして, すこやか健康フェア特別講演会, 新潟, 2016. 10. 1
5. 大矢幸弘 赤ちゃんから始めるアトピー性皮膚炎の予防, 皮膚の日市民公開講座 [15周年] 皮膚を健やかに保つための総合講座, 東京, 2016. 10. 10

(4) 特許出願

該当無し