

アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2018

公益社団法人日本皮膚科学会

一般社団法人日本アレルギー学会

アトピー性皮膚炎診療ガイドライン作成委員会

加藤則人 ¹⁾	大矢幸弘 ²⁾	池田政憲 ³⁾	海老原全 ⁴⁾	片山一朗 ⁵⁾	佐伯秀久 ⁶⁾
下条直樹 ⁷⁾	田中暁生 ⁸⁾	中原剛士 ⁹⁾	長尾みづほ ¹⁰⁾	秀 道広 ¹¹⁾	藤田雄治 ¹²⁾
藤澤隆夫 ¹³⁾	二村昌樹 ¹⁴⁾	益田浩司 ¹⁵⁾	室田浩之 ¹⁶⁾	山本貴和子 ¹⁷⁾	

第1章

1. はじめに

アトピー性皮膚炎は日常診療で頻繁に遭遇する疾患である。これまで国内には、アトピー性皮膚炎の診療においてプライマリーケアの段階から高度の専門性が要求される段階までの患者を診療する、皮膚科診療を専門とする医師を対象として作成された日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎診療ガイドライン^{1)~6)}と、皮膚科以外のアレルギー疾患の診療に関わる医師、関連領域の医療従事者を対象として作成された厚生労働省研究班および日本アレルギー学会の診療ガイドライン^{7)~13)}があった。今回のアトピー性皮膚炎診療ガイドラインは、それらの2つの診療ガイドラインを統合し、アトピー性皮膚炎の患者の診療に関わるすべての医師、医療従事者を対象として、国内外で発表されたアトピー性皮膚炎に関する新しい知見*を加えて作成された改訂版

である。

本ガイドラインに記された医療行為に関する記載は、evidence-based medicine (EBM) の観点から、現時点*における日本国内のアトピー性皮膚炎の治療方針における目安や治療の目標など診療の道しるべを示すものであり、診療の現場での意思決定の際に利用することができる。臨床現場での最終的な判断は、主治医が患者の価値観や治療に対する希望も十分に反映して患者と協働して行わねばならない。

*原則として 2015 年 12 月末まで

1.1 免責事項

本診療ガイドラインは、症例毎の事情を踏まえて行われる医療行為の内容がここに記載されているものと異なることを阻むものではなく、医療者の経験を否定するものでもない。また逆に、本ガイドラインに記載されている内容が実施されないことをもって、実際の診療にあたる医師の責任を追訴する根拠に資するものでもない。本ガイドラインを医事紛争や医療訴訟の資料として用いることは、本来の目的から逸脱するものである。

保険適用外使用（未承認薬）であっても、国内または海外でエビデンスのある治療であれば、ガイドラインに記載し、推奨度を書き加えている場合がある。ガイドラインに記載されている薬剤や治療法が、実地診療において自由に使用可能であるという考えは正しくない。添付文書で禁忌や慎重投与などの記載がある薬剤の使用法や使用対象についても同様で、ガイドラインへの記載をもってその制限を免れることはない。個々の薬剤については、添付文書等や安全性に関する最新の情報にもとづき、対応を行うことが大切である。

- 1) 京都府立医科大学大学院医学研究科皮膚科学（委員長）
- 2) 国立成育医療研究センターアレルギー科（副委員長）
- 3) 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科小児急性疾患学講座
- 4) 慶應義塾大学医学部皮膚科学
- 5) 大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学皮膚科学
- 6) 日本医科大学大学院医学研究科皮膚粘膜病態学
- 7) 千葉大学大学院医学研究院小児病態学
- 8) 広島大学大学院医歯薬保健学研究科皮膚科学
- 9) 九州大学大学院医学研究院皮膚科体表感知学講座
- 10) 国立病院機構三重病院臨床研究部アレルギー疾患治療開発研究室
- 11) 広島大学大学院医歯薬保健学研究科皮膚科学
- 12) 千葉大学大学院医学研究院小児病態学
- 13) 国立病院機構三重病院アレルギーセンター
- 14) 国立病院機構名古屋医療センター小児科
- 15) 京都府立医科大学大学院医学研究科皮膚科学
- 16) 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚病態学分野
- 17) 国立成育医療研究センターアレルギー科

1.2 利益相反

各委員が所属する施設の利益相反に関する基準、(または日本医学会の「医学研究のCOIマネージメントに関するガイドライン」*)に基づき、作成委員の利益相反の状況について自己申告を行った。本ガイドラインの作成に要した費用は厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等政策研究事業(免疫アレルギー疾患等政策研究事業(免疫アレルギー疾患政策研究分野)))を用いた。作成委員は、本ガイドラインの原稿作成、会議参加等に対する報酬を受けとっていない。厚生労働省、日本皮膚科学会、日本アレルギー学会による、ガイドラインの内容に影響をおよぼすような介入はなかった。利益相反の存在がガイドラインの内容へ影響を及ぼすことがないように、すべての推奨決定は各担当ではなく全員投票によるコンセンサスを重視するとともに、学会代議員からの意見(パブリック・コメント)を参考にして推敲を進めた。

以下の項目についてガイドライン作成委員および一親等内の親族が、アトピー性皮膚炎の診断・治療に関係する企業等から何らかの報酬を得たかを申告した。対象期間は2015年4月1日から2017年3月31日までとした。1. 役員、顧問報酬、2. 株式の利益、3. 特許権使用料、4. 講演料など、5. 原稿料など、6. 臨床研究費(受託研究費、共同研究費、治験研究費など)、7. 奨学寄付金、8. 企業などの寄付講座、9. 旅費、贈答品などの受領。該当企業・団体: 加藤則人[田辺三菱製薬株式会社(講演料など、奨学寄付金)、マルホ株式会社(講演料など、奨学寄付金)、ノバルティスファーマ株式会社(臨床研究費)、協和発酵キリン株式会社(講演料など、臨床研究費)、鳥居薬品株式会社(講演料など)、大鵬薬品工業株式会社(講演料など、奨学寄付金)、サノフィ株式会社(臨床研究費)、持田ヘルスケア株式会社(臨床研究費)]、大矢幸弘[マルホ株式会社(講演料など)]、佐伯秀久[田辺三菱製薬株式会社(奨学寄付金、講演料など)、マルホ株式会社(奨学寄付金、講演料など)、常盤薬品工業株式会社(奨学寄付金)、鳥居薬品株式会社(奨学寄付金)、エーザイ株式会社(奨学寄付金)、大鵬薬品工業株式会社(講演料など)、協和発酵キリン株式会社(講演料など)、杏林製薬株式会社(講演料など)]、藤澤隆夫[マルホ株式会社(講演料など)]、室田浩之[マルホ株式会社(講演料など)、田辺三菱製薬株式会社(講演料など)、大鵬薬品工業株式会社(講演料など)、サノフィ株式会社

(講演料など)]、中原剛士[マルホ株式会社(寄付講座)]、下条直樹[鳥居薬品株式会社(講演料など)]、片山一朗[マルホ株式会社(講演料など)]、秀道広[田辺三菱製薬株式会社(講演料など、奨学寄付金)、マルホ株式会社(講演料など、奨学寄付金)、ノバルティスファーマ株式会社(講演料など、臨床研究費)、大鵬薬品工業株式会社(講演料など)、株式会社バスクリン(臨床研究費)、サノフィ株式会社(臨床研究費)]、田中暁生[サノフィ株式会社(講演料など)、ノバルティスファーマ株式会社(臨床研究費)、株式会社バスクリン(臨床研究費)、サノフィ株式会社(臨床研究費)]。
*http://jams.med.or.jp/guideline/coi_guidelines.pdf

2. 定義、病態、疫学、診断、重症度など

2.1 定義・疾患概念

アトピー性皮膚炎は、増悪と軽快を繰り返す瘙痒のある湿疹を主病変とする疾患であり、患者の多くは「アトピー素因*」を持つ。

特徴的な左右対称性の分布を示す湿疹性の疾患で、年齢により好発部位が異なる⁶⁾¹³⁾。乳児期あるいは幼児期から発症し小児期に寛解するか、あるいは寛解することなく再発を繰り返し、症状が成人まで持続する特徴的な湿疹病変が慢性的にみられる。

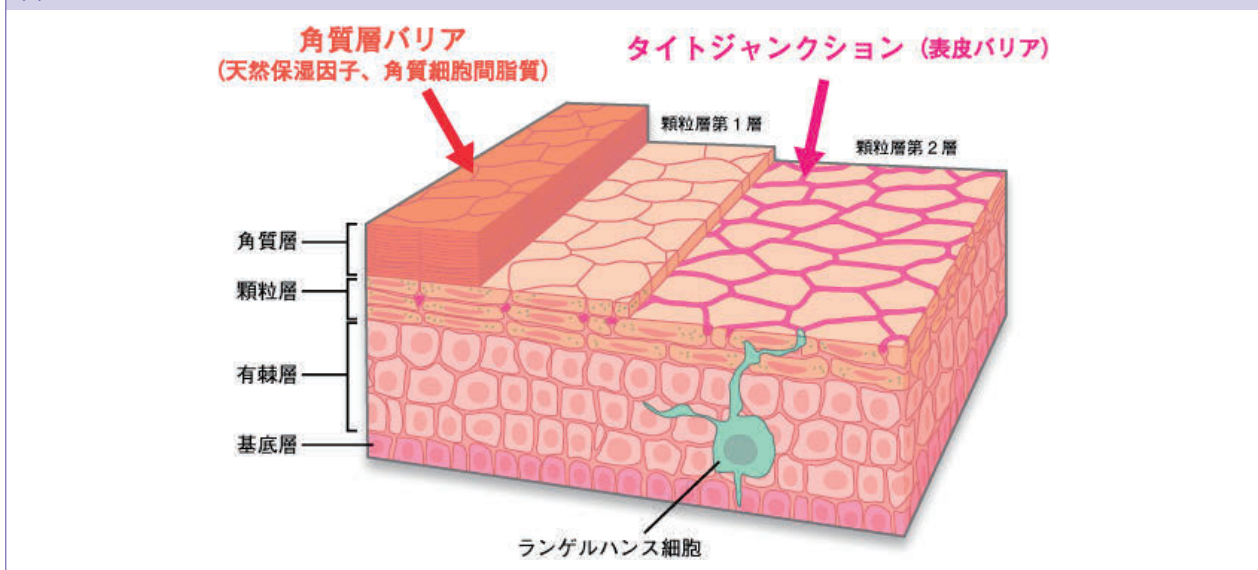
*「アトピー素因」について

①家族歴・既往歴(気管支喘息、アレルギー性鼻炎、結膜炎、アトピー性皮膚炎のうちいずれか、あるいは複数の疾患)、または②IgE抗体を産生しやすい素因。アトピー性皮膚炎の定義ではアレルギーの存在は必須ではない。これは診断においてアレルギーの証明が必須となるアレルギー性鼻炎などとは異なる¹⁴⁾。家族歴、既往歴では蕁麻疹を考慮しない。IgE抗体を産生しやすい素因は血中総IgE値とアレルギー特異的IgE抗体価を考慮する。総IgE値は皮膚炎の活動性に応じて上昇するため、軽症では低値のことが多い。軽症の場合はアレルギー特異的IgE抗体価が参考になる。

2.2 病態生理

アトピー性皮膚炎は多病因性の疾患である。アトピー素因(体質)とバリア機能の脆弱性等に起因する皮膚を含む臓器の過敏を背景に、様々な病因が複合的に関わる事がアトピー性皮膚炎の病態形成に関与する。それら病因間にヒエラルキーのないことがアト

図 1



ピー性皮膚炎の症状や表現型の多様性に貢献する。

(1) 皮膚の過敏

1) 角層の異常

角層は皮膚の表面・最外層に存在する厚さ10～20 μmの薄い膜状の構造物で十数層の角質細胞とその間を埋める角質細胞間脂質により構成され、体液の漏出防止、角層内水分保持、および生体防御に貢献するバリアを形成する（図1, 2）。角層のバリア機能障害は非特異的な刺激に対する皮膚の被刺激性を亢進させる他、抗原感作や炎症を生じやすくする¹³⁾。角質細胞間脂質の主成分はセラミド、コレステロール、遊離脂肪酸だが、アトピー性皮膚炎ではセラミド含有率の異常な低下により、角質細胞間脂質の機能が低下し、主に水分の保持能力が損なわれる¹⁵⁾¹⁶⁾。ケラチンやフィラグリンを実質とする角質細胞は、周辺帯と呼ばれる蛋白質で細胞膜が裏打ちされるため構造的に頑丈であり、強固なバリアの形成に貢献する。フィラグリンの機能喪失型遺伝子変異や炎症にともなう発現の低下がアトピー性皮膚炎で確認されている¹⁷⁾¹⁸⁾。

2) 表皮の異常

表皮もまた重要な皮膚のバリア機能を果たす。表皮細胞間には隙間のないようタイトジャンクションと呼ばれる細胞間接着構造がある（図1）。特に顆粒層に存在するタイトジャンクションは体内外の物質の移動を制御しており、その形成に重要な役割を持つ claudin-1 の発現の低下や一塩基多型の存在がアトピー性皮膚炎患者で確認されている¹⁹⁾²⁰⁾。

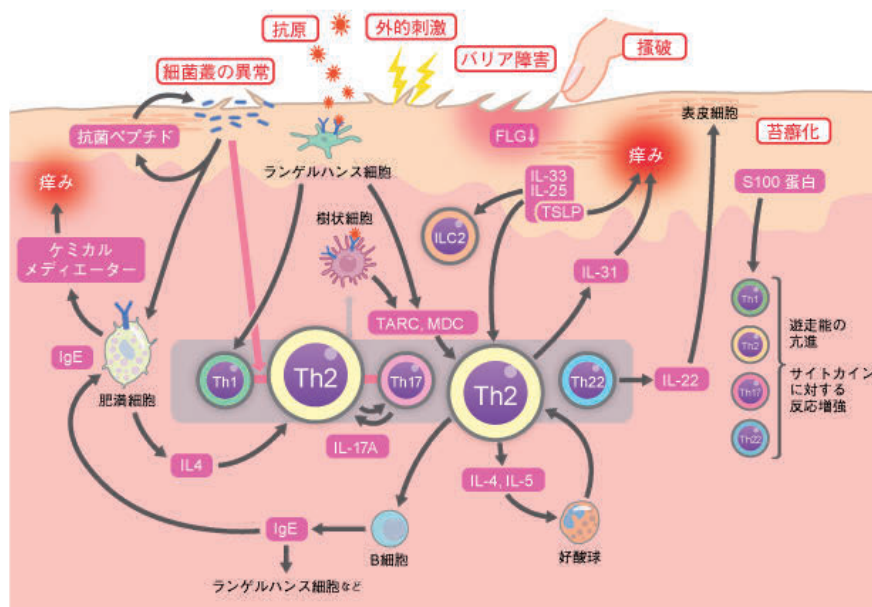
(2) 炎症の機構（図2）

皮膚バリア機能の低下は抗原（アレルゲン）の皮膚への侵入しやすさにつながる。非自己である抗原は免疫・アレルギー反応により排除される。アレルゲンは蛋白抗原としてのみならずダニ抗原のようにプロテアーゼ作用によって2型の免疫反応を誘導する⁶⁾。ヘルパーT細胞はTh1細胞とTh2細胞に分けて考えられ、Th1細胞は細胞性免疫に、Th2細胞はアレルギー反応に主に関与することが明らかにされている。表皮角化細胞の産生するIL-33、IL-25、TSLPは病変部へのTh2細胞の遊走に関わる。血清中TARC濃度は短期病勢マーカーとしても用いられる²¹⁾²²⁾。2型免疫応答はアレルゲン特異的なIgE抗体の誘導につながる。ランゲルハンス細胞、マスト細胞はIgE高親和性受容体（FcεRI）を発現しており、アレルゲン特異的なIgEを介してサイトカイン、化学伝達物質（ヒスタミンなど）を放出し炎症を惹起する。Th22細胞は活性化した樹状細胞によって皮膚に遊走するとIL-22を産生し、表皮肥厚を誘導する²³⁾。表皮の傷害により産生されるS100蛋白はリンパ球をさらに活性化する²⁴⁾。

(3) かゆみ

アトピー性皮膚炎皮膚病変部からサイトカイン・ケモカイン（IL-31、IL-4、TSLPなど）や化学伝達物質など痒みを引き起こす様々な物質（起痒物質）が放出される。それらは神経に作用することで痒みを誘発し搔破行動を引き起こす。搔破はさらなる皮膚炎の悪化を導く。アトピー性皮膚炎などの慢性炎症では皮膚の感覚過敏が生じている。感覚過敏の原因として乾燥や

図 2



炎症に伴い皮膚知覚神経が皮膚表面の角層直下にまで伸長することも一因とされる²⁵⁾。アトピー性皮膚炎では痛覚あるいは熱痛覚刺激が痒みを誘導するという、異常な痒み過敏反応も確認されている^{26)~28)}。皮膚炎由来のみならず痒みをイメージする視覚的情報あるいは皮膚の掻破音などの聴覚的情報が痒みを誘導し、アトピー性皮膚炎で顕著となる²⁹⁾³⁰⁾。その他、交感神経・副交感神経緊張のバランス、精神および心因的要因、生活リズムの悪化も掻痒症の発症および悪化に関与する³¹⁾³²⁾。

2.3 遺伝的要因

アトピー性皮膚炎に関連した病因候補遺伝子として *CTLA4*, *IL18*, *TLR9*, *CD14*, *CARD4*, *PHF11*, *TLR2*, *SCCE*, *MCC*, *IL4R*, *GM-CSF*, *TIM1*, *CARD15*, *GSTT1*, *SPINK5*, *SCYA11*, *TGFβ1*, *IL-13*, *RANTES*, *IL4*, *FCER1B* などが報告されている¹³⁾。さらに日本人サンプルの全ゲノム連鎖解析から 2q12 (*IL1RL1/IL18R1/IL18RAP*), 3q21.33 (*GLB1*), 3q13.2 (*CCDC80*), 6p21.3 (MHC 領域), 7p22 (*CARD11*), 10q21.2 (*ZNF365*), 11q15.4 (*OR10A3/NLRP10*), 20q13 (*CYP24A1/PFDN4*) がアトピー性皮膚炎と関連のある候補遺伝子として報告された³³⁾。

2.4 発症因子・悪化因子

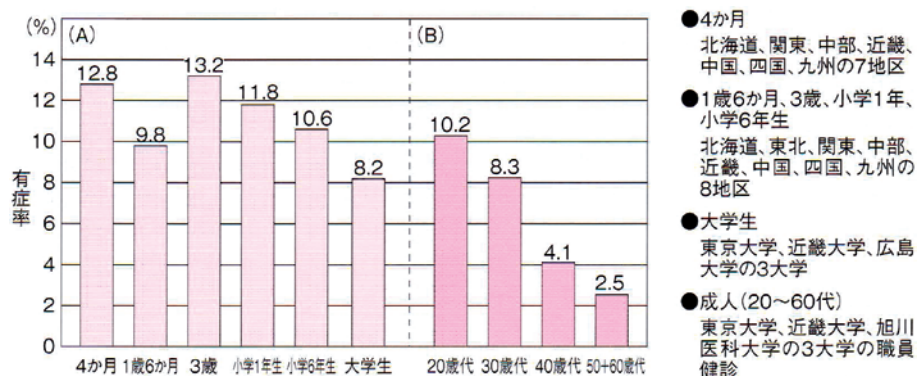
病態を考える際、発症と悪化に関わる要因を考慮し

なくてはならない。治療へのアドヒアランスはもとより、職場および日常生活環境における抗原や刺激物への曝露、ライフスタイルと温度や湿度といった環境因子、皮膚の生理機能の変調は皮膚炎の維持および増悪に関わる。アトピー性皮膚炎の痒みの誘発・悪化因子として温熱、発汗、ウール繊維、精神的ストレス、食物、飲酒、感冒などが特に重要とされる³⁴⁾。これら発症・悪化因子の内容や具体的対策については後述する。

2.5 疫学

(1) 世界におけるアトピー性皮膚炎有症率とその推移

アトピー性皮膚炎の有症率を世界的な規模で調べたものとして、1994~1996年に実施された International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) による疫学調査 (phase I) がある³⁵⁾。これはアンケート調査であるが、56カ国を対象にした大規模なものである。6~7歳では有症率はイランの1.1%からスウェーデンの18.4%の範囲にあり、全体では7.3%であった。13~14歳では有症率はアルバニアの0.8%からナイジェリアの17.7%の範囲にあり、全体では7.4%であった。概して、オセアニアや北欧では有症率が高く、アジアや東欧では有症率が低かった。有症率が高い国はスウェーデン (6~7歳: 18.4%, 13~14歳: 14.5%), フィンランド (13~14歳: 14.5%), イギリス (6~7歳: 13.0%, 13~14歳: 15.8%), 日本 (6~7歳: 16.9%, 13~14歳: 10.5%), オーストラリア (6~7歳: 10.9%,

図3 アトピー性皮膚炎の年齢別有症率（調査年度・A：2000-2002年度，B：2006-2008年度）^{38)~40)}

13~14歳：9.7%），ニュージーランド（6~7歳：14.7%，13~14歳：12.7%）などであった。

2001~2003年にもISAACによる疫学調査（phase III）が実施された（日本は不参加）³⁶⁾。13~14歳において，phase Iで高い有症率を示した国のなかで phase IIIでは減少に転じた国もあった（イギリス：15.8%→10.6%，ニュージーランド：12.7%→8.8%など）。

（2）わが国における疫学調査

1）小児期から思春期の有症率

アトピー性皮膚炎は一般に乳幼児・小児期に発症し，加齢とともにその患者数は減少し，一部の患者が成人型アトピー性皮膚炎に移行すると考えられている。1992年から2002年までの10年間の国内での皮膚科医の健診によるアトピー性皮膚炎有症率調査に関する文献14編の解析によると，年齢別の有症率は，乳児で6~32%，幼児で5~27%，学童で5~15%，大学生で5~9%と報告者により幅がみられるが，全体的には加齢とともに有症率は減少する傾向が認められている³⁷⁾。2000~2002年度厚生労働科学研究の一環として，保健所および小学校健診での医師の診断による全国規模のアトピー性皮膚炎有症率調査が実施された³⁸⁾³⁹⁾。北海道，東北，関東，中部，近畿，中国，四国，九州それぞれの地区に拠点施設を設け，専門医による健診が実施された。年齢別有症率を図3Aに示す。健診による有症率は全国平均で4カ月児12.8%（351/2,744），1歳6カ月児9.8%（631/6,424），3歳児13.2%（906/6,868），小学1年生11.8%（1,479/12,489），小学6年生10.6%（1,185/11,230），大学生8.2%（684/8,317）であった。地区別の有症率については，従来から都市部で高く郊外部で低いといわれているが，この調査では学童期の有症率において都市部・郊外部間に有意の差はみられ

ず，また男児と女児間で差はみられなかった。

2）成人での有症率

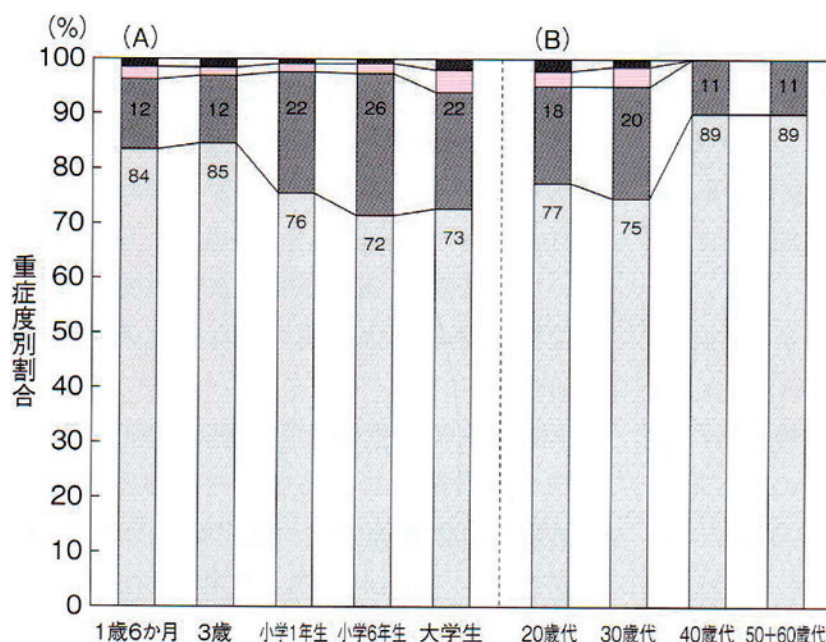
2006~2008年度厚生労働科学研究では，成人のアトピー性皮膚炎有症率を東京大学，近畿大学，旭川医科大学の大学職員4,826名を対象に健診による有症率調査が実施された³⁸⁾。年代別有症率は，20歳代が10.2%，30歳代が8.3%，40歳代が4.1%，50+60歳代が2.5%であった（図3B）。男女別有症率は，男性が5.4%，女性が8.4%と女性に高い傾向がみられ，特に20歳代の女性で高かった。この職員健診調査は症例数も少なく，地区や職業も限定されており参考データであるが，アトピー性皮膚炎は小児や思春期のみならず，20歳代・30歳代の若い成人においても頻度の高い皮膚疾患である可能性を示唆している。

3）重症度

全国規模の疫学調査における1歳6カ月児から大学生のアトピー性皮膚炎症例の重症度別割合を図4Aに示す。中等症以上の割合を年齢別でみると，1歳6カ月児16%，3歳児15%，小学1年24%，小学6年28%，大学生27%であった³⁸⁾。この結果からは，幼児期よりも学童期において概して症状が悪化する傾向がみられる。また，重症以上の占める割合を小学1年生から大学生にかけて年齢別でみると，小学1年生で1.7%，小学6年生で2.2%，大学生で5.5%と年齢が上がるにつれて上昇する傾向が認められた。

東京大学，近畿大学，旭川医科大学の3大学の職員健診によるアトピー性皮膚炎症例の重症度別割合では，軽症が80.1%，中等症が17.7%，重症が1.5%，最重症が0.6%であった。また，20歳代・30歳代に比べて，40歳代以降では中等症や重症以上の割合が減っていた（図4B）⁴⁰⁾。

図4 アトピー性皮膚炎の重症度別割合（調査年度・A：2000-2002年度，B：2006-2008年度）^{38)～40)}



4) 有症率の年次変化

アトピー性皮膚炎は近年増加しているといわれており，同一地域内での有症率の経時的変化を調べたものとして，愛知県内で行われた医師の診察による調査がある．1981年の3～15歳までのアトピー性皮膚炎有症率は2.8%であったが，その後は階段状に増加し1992年では6.6%になった．1992年以降は頭打ちの傾向があり，1999年にも有症率は6.6%であった⁴¹⁾．

厚生労働省母子保健研究による1992年度の全国の医師の診察による乳幼児でのアトピー性皮膚炎有症率調査では1歳6カ月では5.3%，3歳では8.0%であった⁴²⁾．2000～2002年度の全国調査と1992年度の調査法が若干異なることに注意する必要があるが，乳幼児のアトピー性皮膚炎は増加していた可能性がある．なお，アンケート調査であるが，西日本小学児童におけるアレルギー疾患有症率調査では，1992年に比べて2002年におけるアトピー性皮膚炎有症率は減少（17.3%→13.8%）していた⁴³⁾．一方，京都で行われた7～15歳を対象にしたISAACの質問票を用いたアレルギー疾患有症率調査では，1996年に比べて2006年では，アトピー性皮膚炎有症率は4.2%から5.6%に少し増加していた⁴⁴⁾．

(3) アトピー性皮膚炎の予後調査

1) 海外での調査

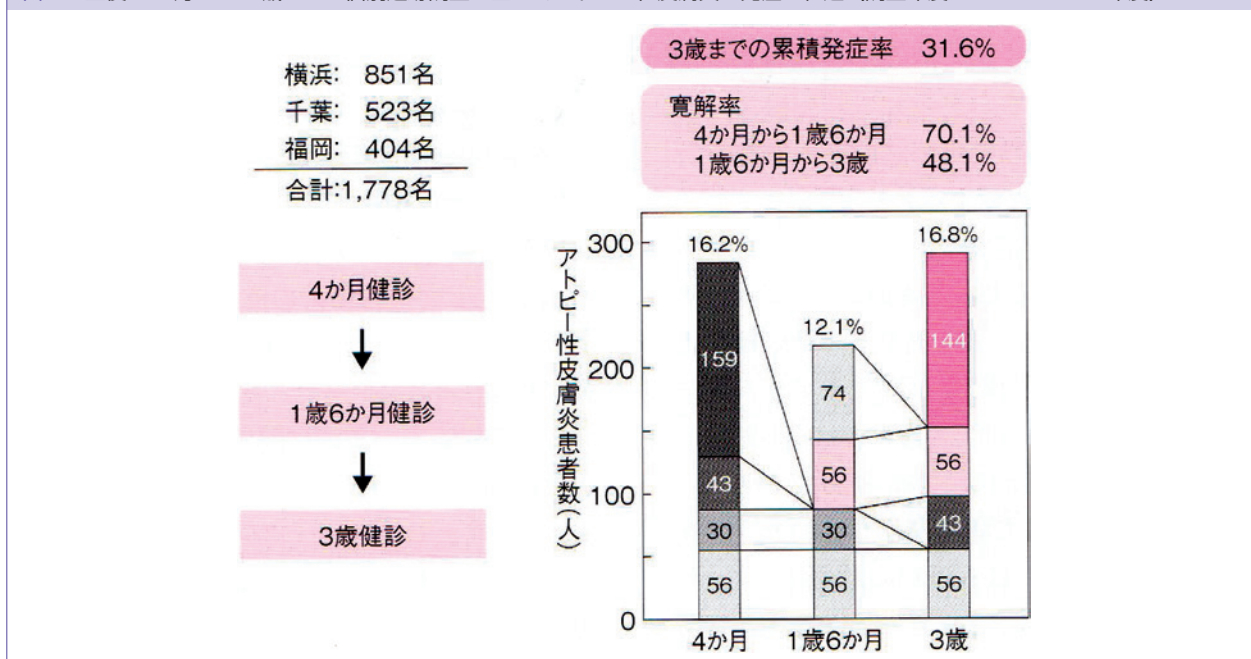
イタリアのRicciらは専門病院に紹介された6カ月

から3歳の252名のアトピー性皮膚炎児を平均16.9年追跡して予後を解析した⁴⁵⁾．観察期間中に60.5%が完全にアトピー性皮膚炎が消失していた．鶏卵に対する感作は寛解の遅れに関連していた．Illiらは1990年にドイツの5市にある6施設で出生した7,609人の新生児から1,314人を抽出し，7歳まで追跡調査し得た1,123人（85.5%）についての結果をまとめた．1,123人のうち，13.4%が1歳までにアトピー性皮膚炎と診断され，2歳までの累積有病率は21.5%であった⁴⁶⁾．2歳までにアトピー性皮膚炎と診断されたもののうち43.2%は3歳までに治癒し7歳まで湿疹がなく，38.3%が7歳まで軽快と悪化を繰り返す経過をたどり，18.7%は症状が持続した．予後不良因子として，2歳までの重症度，アレルギー感作（特に小麦と大豆），複数の疾患の家族歴，早期に喘鳴合併を挙げている．

思春期から成人期にかけてのアトピー性皮膚炎の予後に関する研究報告は少ないが，受診時20歳以上であった患者の25～38年後を追跡したスウェーデンの報告では，半数以上に最近の12カ月間に症状を認めていた⁴⁷⁾．

2) わが国での調査

乳幼児のアトピー性皮膚炎の発症・経過については，2006～2008年度厚生労働科学研究において，横浜市，千葉市，福岡市における乳幼児健診での生後4カ月から3歳までの追跡調査に基づく報告がある．それ

図5 生後4か月から3歳までの個別追跡調査に基づくアトピー性皮膚炎の発症・経過（調査年度：2006-2008年度）⁴⁸⁾

によると、生後4カ月健診を受診した一般乳児の16.2%の児がアトピー性皮膚炎を発症していた（図5）⁴⁸⁾。興味深いことに、生後4カ月に症状を認めていたアトピー性皮膚炎児の70%が1歳6カ月で寛解していた。この調査では、3歳までの累積発症率が30%強であり、これは概ね海外での報告と同様である。九州大学のFukiwakeらは石垣島の幼稚園児を4年間にわたり調査し、アトピー性皮膚炎と診断された74名のうち53名（71.6%）が3年間の間に寛解しており、一方、3年間にアトピー性皮膚炎のない児からの新たな発症が5.5%であることを報告した⁴⁹⁾。

Ohshimaらの報告では、1歳未満で小児アレルギー専門医によりアトピー性皮膚炎と診断された169人の乳児を4年間追跡したところ、症状は51%で改善、34%で消失していた⁵⁰⁾。また、阿南らは、自然寛解に至っていると考えられる外来患者について家族に問診調査し、自然寛解は2～3歳ごろから認められ、50%が自然寛解に到達する年齢は8～9歳、16歳を過ぎると全体の約90%が自然寛解すると報告した⁵¹⁾。Wakamoriらの報告では、小学生、中学生のアトピー性皮膚炎の予後に関して京都府の山間部で10年以上行っている皮膚健診の結果、小学1年生の時にみられたアトピー性皮膚炎の4分の3は中学校入学時に寛解していた⁵²⁾。Katohらの成人期のアトピー性皮膚炎の予後に関する報告では、患者数は20歳代をピークに次第に減

少していき、40歳代までに約3分の2が皮膚科を受診しなくてもよい程度に改善していた⁵³⁾。

2.6 診断基準

表1に日本皮膚科学会による「アトピー性皮膚炎の定義・診断基準」を示す⁶⁾。1) 痒疹、2) 特徴的皮疹と分布、3) 慢性・反復性経過の3基本項目を満たすものを、症状の軽重を問わずアトピー性皮膚炎と診断する。疑診例では急性あるいは慢性的の湿疹とし、年齢や経過を参考にして診断する。除外すべき診断としてあげられた疾患を十分に鑑別でき、重要な合併症としてあげられた疾患について理解していることが大切である。なお、世界的には1980年に作成されたHanifin & Rajkaの診断基準⁵⁴⁾や1994年作成されたU. K. Working Partyの診断基準⁵⁵⁾が頻用されている。

2.7 皮疹の特徴

(1) 乳児期（2歳未満）

乳児早期には、頬、額、頭の露出部にまず乾燥、次いで潮紅を生じるのが始まりである。病勢が強いと潮紅は強まり丘疹が出現すると同時に痒みが生じて掻くために皮疹は傷つけられ湿潤性となり痂皮をつくる。同時に皮疹は拡がり、耳周囲、口囲、頬、顎など顔面全体に及ぶ。顔面の症状にやや遅れて頸部、腋窩、肘窩、膝窩などの間擦部に渗出性紅斑が生じ、さらに、

表 1 アトピー性皮膚炎の定義・診断基準（日本皮膚科学会）
アトピー性皮膚炎の定義（概念） アトピー性皮膚炎は、増悪・寛解を繰り返す、瘙痒のある湿疹を主病変とする疾患であり、患者の多くはアトピー素因を持つ。 アトピー素因：①家族歴・既往歴（気管支喘息、アレルギー性鼻炎・結膜炎、アトピー性皮膚炎のうちいずれか、あるいは複数の疾患）、または②IgE抗体を産生し易い素因。
アトピー性皮膚炎の診断基準 1. 瘙痒 2. 特徴的皮疹と分布 ①皮疹は湿疹病変 ・急性病変：紅斑、湿潤性紅斑、丘疹、漿液性丘疹、鱗屑、痂皮 ・慢性病変：浸潤性紅斑・苔癬化病変、痒疹、鱗屑、痂皮 ②分布 ・左右対側性 好発部位：前額、眼囲、口囲・口唇、耳介周囲、頸部、四肢関節部、体幹 ・参考となる年齢による特徴 乳児期：頭、顔にはじまりしばしば体幹、四肢に下降。 幼小児期：頸部、四肢関節部の病変。 思春期・成人期：上半身（頭、頸、胸、背）に皮疹が強い傾向。 3. 慢性・反復性経過（しばしば新旧の皮疹が混在する） ：乳児では2ヶ月以上、その他では6ヶ月以上を慢性とする。 上記1、2、および3の項目を満たすものを、症状の軽重を問わずアトピー性皮膚炎と診断する。そのほかは急性あるいは慢性の湿疹とし、年齢や経過を参考にして診断する。
除外すべき診断（合併することもある） ・接触皮膚炎・手湿疹（アトピー性皮膚炎以外の手湿疹を除外するため） ・脂漏性皮膚炎・皮膚リンパ腫 ・単純性痒疹・乾癬 ・疥癬・免疫不全による疾患 ・汗疹・膠原病（SLE、皮膚筋炎） ・魚鱗癬・ネザートン症候群 ・皮脂欠乏性湿疹
診断の参考項目 ・家族歴（気管支喘息、アレルギー性鼻炎・結膜炎、アトピー性皮膚炎） ・合併症（気管支喘息、アレルギー性鼻炎・結膜炎） ・毛孔一致性の丘疹による鳥肌様皮膚 ・血清IgE値の上昇
臨床型（幼小児期以降） ・四肢屈側型・痒疹型 ・四肢伸側型・全身型 ・小児乾燥型・これらが混在する症例も多い ・頭・頸・上胸・背型
重要な合併症 ・眼症状（白内障、網膜剥離など）：・伝染性軟属腫 とくに顔面の重症例・伝染性膿痂疹 ・カボジ水痘様発疹症
（文献6より引用）

胸腹部、背部、四肢にも紅斑、丘疹が出現する（図6）。

(2) 幼児期・学童期（2～12歳）

幼児期から学童期にかけては、顔面の皮疹は減少し、かわって頸部、腋窩、肘窩、膝窩、鼠径、手首、足首などの皮疹が典型的となる⁵⁶⁾。重症例では、顔面、四肢にも皮疹が拡がり、繰り返して掻破するために、びらん、血痂などを繰り返し、肘、膝、手足に苔癬化、痒疹結節を生じることがある。体幹、四肢には乾燥皮膚や鳥肌様の毛孔一致性丘疹がみられる（図7）。

(3) 思春期・成人期（13歳以上）

思春期以降は顔面、頸部、胸部、背部など上半身に皮疹が強い傾向がみられるようになる。また、皮疹が顔面から頸部に顕著である顔面型や、瘙痒の強い丘疹が体幹、四肢に多発する痒疹型の皮疹を呈する場合もある。全身に拡大して紅皮症に至る重症例もある（図8～11）。

(4) 皮疹の出現部位

皮疹は身体のどこにでも出現し得るが、外的要因が

図6 乳児の顔の紅斑



図7 乳児の苔癬化



図8 思春期、成人の顔面・頸部の紅斑



加わる部位には皮疹が早くまたは強く出現する。皮疹は原則として左右対称性に出現する。

(5) 皮疹の性質

皮疹の形態は湿疹・皮膚炎の特徴を備えている。これを急性病変と慢性病変とに分ける。また、全年齢にわたって皮膚が乾燥傾向（乾燥皮膚、乾皮症、ドライスキン、アトピックスキン）であることが多い。この特徴は皮膚に炎症がないときには分かりにくい。が、皮膚炎のあるときには顕著である。

急性病変とは初発時または慢性期の急性悪化のときに生じるタイプの皮疹である。いままさに出現した皮疹としては紅斑と丘疹とがある。これらには表皮内に小水疱を多く持つものがあり、それが湿潤性紅斑、漿液性丘疹である。それらの悪化または掻破によって表皮が破壊されると滲出液が出て、痂皮となる。

慢性病変とは主に掻破の影響で変化した皮疹である。掻破を繰り返すと機械的刺激により皮膚が肥厚し、苔癬化病変や痒疹結節をつくる。

2.8 鑑別診断

アトピー性皮膚炎と鑑別すべき主な疾患について、鑑別のポイントを以下に記す。これらの疾患はアトピー性皮膚炎と合併することもある。

(1) 接触皮膚炎

ある抗原に感作された個体にその抗原が接触した部位に湿疹が生じる疾患で、皮疹は境界明瞭なことが多い。俗に“かぶれ”といわれる。化粧品、金属、外用薬など、さまざまな物質が抗原になり得る。顔面などある部位の皮疹だけが難治な場合や、左右対称性でない限局性の湿疹病変をみた際には、接触皮膚炎を疑うことが大切である（図12）。

(2) 脂漏性皮膚炎

脂漏部位（頭皮、眉毛部、眉間、額、鼻唇溝、耳介や耳介後部、腋窩、前胸部中央、臍部、陰部など）に紅斑と鱗屑が出現する疾患である。痒みは通常軽度である。*Malassezia furfur* など皮膚に常在する好脂性真菌が病態に関与すると考えられている。乳児では、黄

図 9 思春期，成人の体幹の紅斑



図 11 成人の痒疹結節



図 10 成人の苔癬化局面



図 12 接触皮膚炎



図 13 脂漏性皮膚炎（乳児）



色の痂皮を付着した落屑性紅斑が生後1カ月頃からみられ（図13），その後1～2カ月の間に自然に軽快することが多い。成人（特に中年以降）に生じた場合は，淡い紅斑と鱗屑が慢性に経過する（図14）。鼻唇溝など脂漏部位の皮疹の有無とともに，体幹や四肢に湿疹病変や乾燥皮膚がみられるか（みられた場合はアトピー性皮膚炎の可能性が高い），が鑑別のポイントになる。

(3) 単純性痒疹

痒疹の強い丘疹や小結節が出現する疾患である。均一な大きさの丘疹や小結節が多発，散在するのが一般的である。虫刺も原因の一つと考えられる。アトピー性皮膚炎の皮疹の一型として痒疹が生じることも少な

くない。痒疹以外の湿疹病変や乾燥皮膚の有無や経過，アトピー歴の有無なども診断の参考になる（図15）。

(4) 疥癬

ヒゼンダニが人の皮膚に寄生して生じる疾患で，一般には患者皮膚との長時間の接触や寝具・衣類などを介して感染する。激しい痒みを伴う丘疹が体幹，四肢

図 14 脂漏性皮膚炎（成人）



図 15 単純性痒疹



図 16 疥癬



にみられる（図 16）ほか，手掌や指間などに線状の鱗屑（いわゆる疥癬トンネル）がみられる．高齢者福祉施設や病院などでの感染が多いので，感染の機会を問診する．鱗屑を KOH（苛性カリ）水溶液で溶かして顕微鏡で観察し，虫卵や虫体を検出されれば診断が確定する．

(5) 汗疹

エクリン汗管の閉塞によって紅色の丘疹が多発する疾患で乳幼児や発汗の多い人に好発する．俗に“あせも”とよばれる．1～2 mm 大の痒みを伴う紅色丘疹が

多発する．体幹，四肢屈側，頸部，腋窩などに生じやすい．他の部位の皮疹の存在や性状の観察と経過に関する問診などがアトピー性皮膚炎との鑑別に有用である．

(6) 魚鱗癬

全身の皮膚が乾燥，粗造化して魚の鱗のようにみえる落屑を生じる状態で，尋常性魚鱗癬は乳幼児期に発症する常染色体優性遺伝の皮膚疾患である．夏期に軽快する．アトピー性皮膚炎に合併することがある．湿疹病変の有無が鑑別のポイントになる．

図 17 A 皮膚リンパ腫 菌状息肉症



図 17 B 皮膚リンパ腫 Sézary 症候群



(7) 皮脂欠乏性湿疹

皮膚の乾燥によって生じる湿疹で、冬期に高齢者にみられることが多い。下腿伸側に好発する。湿疹のない部位にも皮膚の乾燥がみられることが多い。アトピー性皮膚炎も皮膚の乾燥によって湿疹が生じる疾患で、冬に悪化すること多いが、経過や皮疹の分布、性状などから鑑別する。

(8) 手湿疹（アトピー性皮膚炎以外の手湿疹を除外するため）

物理的、化学的な刺激やアレルギーなどによって手に湿疹が生じる疾患で、俗に“手あれ”とよばれる。美容師、調理師、医療従事者、主婦など、水仕事の多い人に好発する。アトピー性皮膚炎の一症状として手に湿疹が生じることも多いため、手以外の部位の皮疹の有無や経過などが鑑別のポイントになる。

(9) 皮膚リンパ腫

皮膚原発の悪性リンパ腫で、菌状息肉症と Sézary 症候群が代表的な疾患である（図 17A, B）。菌状息肉症は、慢性に経過する T 細胞性リンパ腫で、さまざまな大きさの紅斑が体幹や四肢にみられる紅斑期として発症し、長年月の経過で局面期（扁平浸潤期）、腫瘍期へと進展するのが典型的である。紅斑期では、淡紅色から紅褐色調の紅斑が多発し、軽度の鱗屑を伴う。アトピー性皮膚炎の皮疹との鑑別が臨床上問題になることがある。疑わしいときは皮膚生検で病理学的所見（表皮内へのリンパ球浸潤の有無など）を検討することが大切である。Sézary 症候群は、紅皮症、表在リンパ節

腫張、末梢血中の異型リンパ球を三主徴とし、強い痒みを伴うことが多い。紅皮症を呈するアトピー性皮膚炎との鑑別には、末梢血液像、皮膚病理組織所見などが重要である。

(10) 乾癬

厚い鱗屑を伴う境界明瞭な紅斑局面を呈する炎症性角化症である。肘頭、膝蓋、被髪頭部など外的刺激を受けやすい部位に好発するが、皮疹は手掌・足底を含め全身に出現しうる。鱗屑は銀白色とも表現される。アトピー性皮膚炎でみられる漿液性丘疹や湿潤性紅斑など多彩な皮疹像は、乾癬では通常みられない。皮膚生検による病理学的な鑑別が有用である。

(11) 免疫不全による疾患

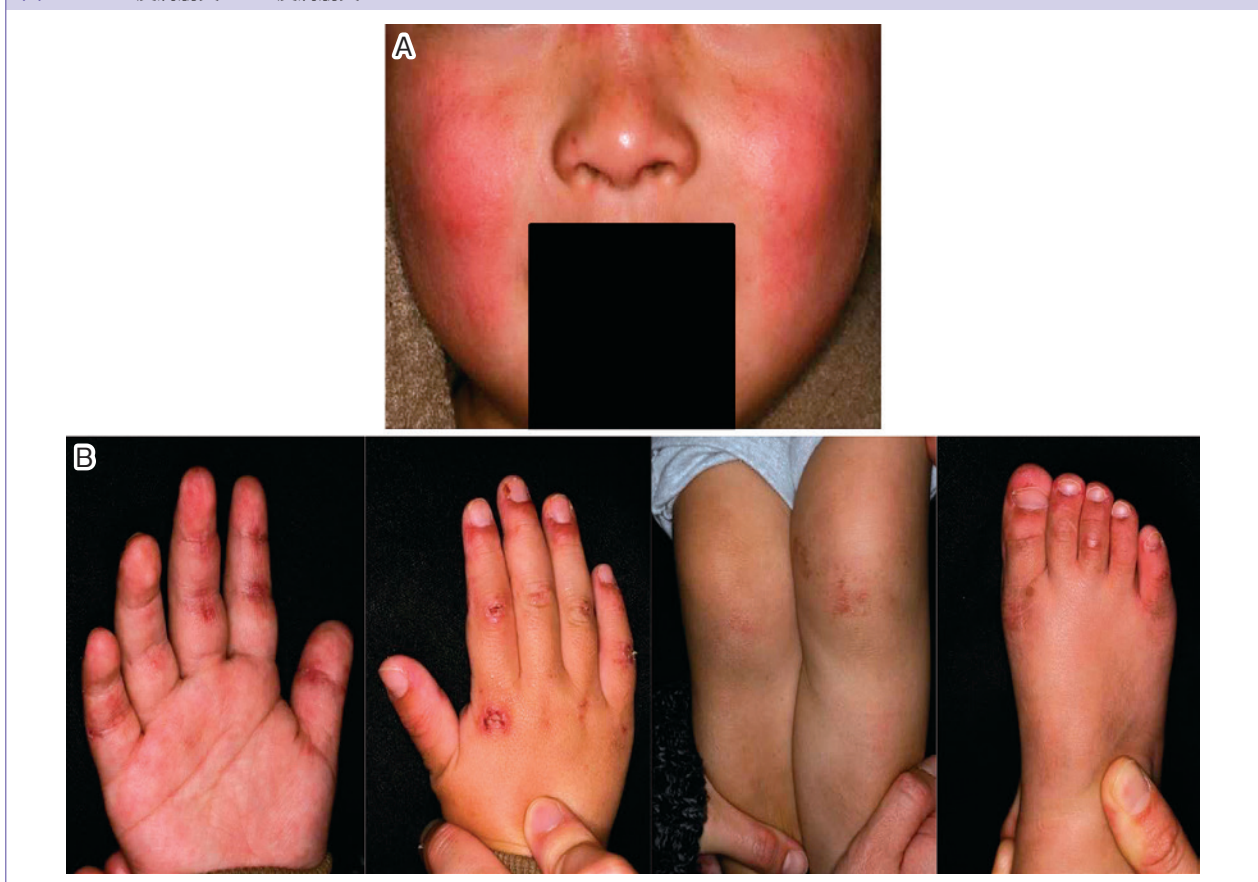
1) Wiskott-Aldrich 症候群

WASP 遺伝子の異常による X 染色体連鎖劣性遺伝疾患で、免疫不全（T 細胞機能不全）、血小板減少、難治性湿疹を三主徴とする。生後 6 カ月までにアトピー性皮膚炎に似た湿疹が顔面や四肢屈側などに出現する。血小板減少による紫斑もみられる。伝染性膿痂疹、単純疱疹、カンジダ症などの感染症を繰り返す。

2) 高 IgE 症候群

黄色ブドウ球菌を始めとする細菌による皮膚膿瘍（冷膿瘍）と肺炎（肺嚢胞）、アトピー性皮膚炎様の湿疹病変、血清 IgE の高値がみられる。診断は NIH で作成された臨床診断スコア⁵⁷⁾、遺伝子検査（STAT3, TYK2, DOCK 遺伝子など）で診断が確定する。高 IgE 症候群の皮疹とアトピー性皮膚炎の皮疹との臨床的な

図 18 A 皮膚筋炎 B 皮膚筋炎



鑑別は容易ではない。

(12) 膠原病（全身性エリテマトーデス、皮膚筋炎）

1) 全身性エリテマトーデス

若年女性に好発し、多臓器に炎症性病変が出現する自己免疫疾患である。皮膚症状として、頬部紅斑、円盤状皮疹が代表的である。頬部紅斑は鼻背を中心に両頬部に左右対称性の浮腫性紅斑を呈し、蝶形紅斑ともよばれる。円盤状皮疹は顔面、口唇、耳介など露光部に好発する境界明瞭な紅斑である。慢性に経過し、やがて瘢痕萎縮性局面となる。特徴的な皮疹、全身症状や抗核抗体、抗 DNA 抗体など血液検査での異常の有無が鑑別のポイントである。

2) 皮膚筋炎

皮膚と筋肉を侵す自己免疫疾患である。特徴的な皮疹と近位筋から始まる筋力低下がみられる。皮膚病変は、顔面とくに眼瞼の浮腫性紫紅色斑（ヘリオトロープ疹）や手関節背面の角化性紅斑（ゴットロン徴候）が代表的である。体幹部や肩には掻破痕に一致した浮腫性紅斑がみられることがある。特徴的な皮疹、筋力低下、血液検査所見などが鑑別の参考になる（図 18A、

B）。

(13) ネザートン症候群

セリンプロテアーゼインヒビターをコードする遺伝子（SPINK5）の変異で生じる常染色体劣性遺伝性疾患。アトピー性皮膚炎様の皮疹を生じる。毛は結節性裂毛（Bamboo hair）を呈し、短く折れやすい。

2.9 重症度評価法

重症度の正しい評価は、適切な治療選択に必須である。全体としての重症度評価が基本となるが、局所投与である外用薬の選択には局所の、すなわち個々の皮疹の重症度評価もたいせつである。

(1) 全体の重症度評価

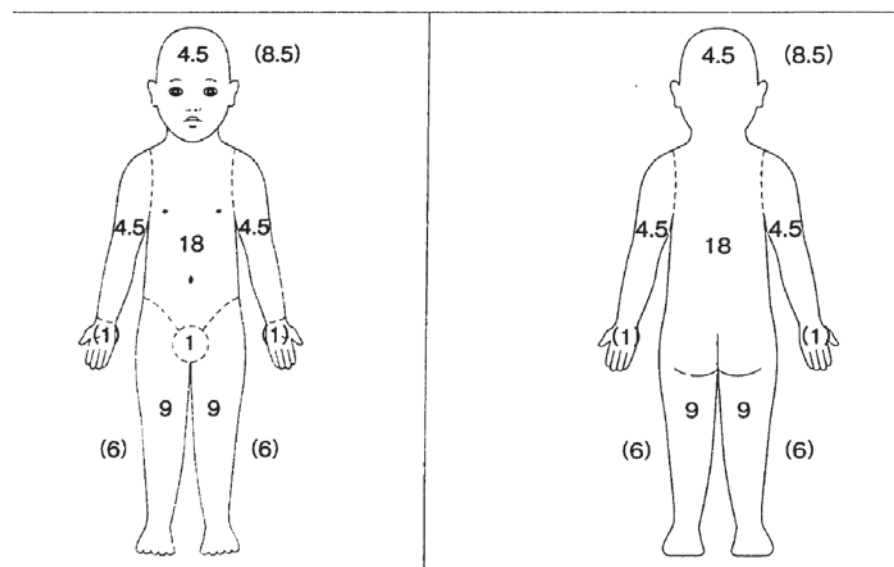
いくつかの評価方法がある。もっとも簡便なものは厚生労働科学研究班で開発された「重症度のめやす」である。この「めやす」では、皮疹の重症度を軽度の皮疹と強い炎症を伴う皮疹に分類し、それらの面積によって、軽症、中等症、重症、最重症とする。強い炎症を伴う皮疹が一部でもあれば、中等症以上となる（表 2）。簡便であり、治療のためのめやすとして使いやすい

表 2 アトピー性皮膚炎重症度のめやす

軽症：面積にかかわらず，軽度の皮疹のみみられる。
中等症：強い炎症を伴う皮疹が体表面積の 10% 未満にみられる。
重症：強い炎症を伴う皮疹が体表面積の 10% 以上，30% 未満にみられる。
最重症：強い炎症を伴う皮疹が体表面積の 30% 以上にみられる。
* 軽度の皮疹：軽度の紅斑，乾燥，落屑主体の病変
** 強い炎症を伴う皮疹：紅斑，丘疹，びらん，浸潤，苔癬化などを伴う病変

図 19 SCORAD による重症度評価法

範囲%(A) 2歳未満の小児では () 内のパーセントを使用する。



皮疹の強さ (B) (0.なし 1.軽症 2.中等症 3.重症) で判定

紅斑 ()

浮腫/丘疹 ()

滲出液/痂皮 ()

掻破痕 ()

苔癬化 ()

皮膚の乾燥 ()

皮疹の強さは各項目ずつ平均的な部位を選んで
採点する。

(皮疹がない部分で採点する)

自覚症状 (C) ここ3日間の平均値。

自覚症状を省略したものを Objective SCORAD として使用してもよい。

痒み

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

不眠

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

SCORAD $A/5 + 7B/2 + C =$ _____

い。

統計学的信頼性と妥当性が検証されている重症度分類法には，日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎重症度分

類検討委員会によるアトピー性皮膚炎重症度分類⁵⁸⁾⁵⁹⁾，Severity Scoring of Atopic Dermatitis (SCORAD)⁶⁰⁾，Eczema Area and Severity Index (EASI)⁶¹⁾などがあ

表 3 Eczema Area and Severity Index (EASI) による重症度評価法

皮疹の面積:

それぞれの体の部位全体に皮疹がある場合を 100% として、下表のように 0 から 6 点で採点する

皮疹面積 (%)	0	1-9%	10 - 29%	30 - 49%	50 - 69%	70 - 89%	90 - 100%
面積スコア	0	1	2	3	4	5	6

皮疹の重症度: それぞれの徴候の程度を 0 から 3 点で評価

0	なし
1	軽度
2	中等度
3	重度

✓ それぞれの病変部の平均的重症度とする

✓ 中間の値 (1.5 と 2.5) は使用可能であるが、0.5 は用いない。

スコア表:

体の部位	紅斑 (0-3)	浸潤/ 丘疹 (0-3)	掻破痕 (0-3)	苔癬化 (0-3)	面積 スコア (0-6)	係数*	部位スコア
頭部/頸	(+)	+	+	)	×	× 0.1	
(7 才以下)	(+)	+	+	)	×	× 0.2	
体幹	(+)	+	+	)	×	× 0.3	
上肢	(+)	+	+	)	×	× 0.2	
下肢	(+)	+	+	)	×	× 0.4	
(7 才以下)	(+)	+	+	)	×	× 0.3	
最終の EASI スコアは 4 つの部位スコアの合計:							_____ (0-72)

* 頭部/頸部および下肢は 7 才以下で係数が異なる。8 才以上は上肢、7 才以下は下段の係数を用いる。

る。国際的に用いられるのは SCORAD, EASI である。SCORAD はこれまで多くの国際的な論文で報告され、臨床研究、臨床試験でも頻用されている手法である (図 19)。最高点数は 103 点で、ウェブページでもスコアが計算できるようになっている (<http://adserver.sante.univ-nantes.fr/Scorad.html>)。EASI は、アトピー性皮膚炎の臨床試験アウトカムを標準化するための国際的

グループである Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME) によって推奨されている (<http://www.homeforeczema.org/index.aspx>) (表 3)。これも、ウェブページでスコア表がダウンロード可能で、評価のトレーニングもできる (<http://www.homeforeczema.org/resources.aspx>)。いずれの評価方法を選んでもよいが、日常臨床では簡便な「めやす」を用

表 4-1 POEM 質問表 (成人用)

<https://www.nottingham.ac.uk/research/groups/cebd/resources/poem.aspx>

以下は、あなたの湿疹についての7つの質問です。各質問に対し、回答を一つ選び丸で囲んでください。回答できない質問があった場合は、空白のままにしてください。

1. この1週間で、湿疹のために皮膚の痒みがあった日は何日ありましたか？
全くなかった 1～2日 3～4日 5～6日 毎日
2. この1週間で、湿疹のために夜の睡眠が妨げられた日は何日ありましたか？
全くなかった 1～2日 3～4日 5～6日 毎日
3. この1週間で、湿疹のために皮膚から出血した日は何日ありましたか？
全くなかった 1～2日 3～4日 5～6日 毎日
4. この1週間で、湿疹のために皮膚がジクジク(透明な液体がにじみ出る)した日は何日ありましたか？
全くなかった 1～2日 3～4日 5～6日 毎日
5. この1週間で、湿疹のために皮膚にひび割れができた日は何日ありましたか？
全くなかった 1～2日 3～4日 5～6日 毎日
6. この1週間で、湿疹のために皮膚がボロボロと剥がれ落ちた日は何日ありましたか？
全くなかった 1～2日 3～4日 5～6日 毎日
7. この1週間で、湿疹のために皮膚が乾燥またはザラザラしていると感じた日は何日ありましたか？
全くなかった 1～2日 3～4日 5～6日 毎日

Total POEM Score (Maximum 28):

い、臨床研究、臨床試験では国際的な EASI または SCORAD を用いるとよい。

(2) 皮疹の重症度評価

治療の主体であるステロイド外用薬の選択は「個々の皮疹の重症度」^{61,62)}により決定される。すなわち、範囲は狭くとも高度な皮疹には十分に強力な外用療法が選択されるが、範囲は広くとも軽度の皮疹には強力な外用療法は必要としない。皮疹の重症度については、上に述べたそれぞれの評価方法の中で、3～4段階に分類されている。

(3) 痒みの評価

痒みはアトピー性皮膚炎のもっとも重要な要素である。客観的な評価は難しいので、患者の主観的な評価として、visual analogue scale (VAS), numeric rating scale (NRS) などがよく用いられる^{63)~66)}。VAS は 100 mm の線分上に印をつけてもらう方法である。左端を「痒みなし」、右端を「想像できる最も強い痒み」

として、左端から印を付けた部位までの距離 (mm) を痒みの尺度値として評価する。NRS は痒みを 0:「痒みなし」から、10:「想像できる最も強い痒み」まで、11 段階で痒みの程度を数字として答えてもらう方法である。SCORAD で主観的な痒み、痒みによる不眠が評価されるが、これには VAS, NRS のいずれを用いてもよい。両者はよく相関することが報告されている⁶⁶⁾。

(4) 患者による評価

患者または患者の保護者が記入する質問票で評価する The Patient Oriented Eczema Measure (POEM) が報告されている (表 4-1, 4-2)^{67)~69)}。医師による評価と相関するので、患者と治療目標を共有するときには有用である。患者が記入する Patient-oriented SCORAD (PO-SCORAD) も報告されている⁷⁰⁾。

(5) QOL 評価法

アトピー性皮膚炎では痒み、外見の問題、治療の負担などで QOL が低下しやすい。QOL に配慮した診療

表 4-2 POEM 質問表 (小児用)

<https://www.nottingham.ac.uk/research/groups/cebd/resources/poem.aspx>
(国立成育医療研究センターアレルギー科による日本語版)

以下は、あなたのお子さんの湿疹についての 7 つの質問です。各質問に対し、回答を一つ選んでください。回答できない質問があった場合は、空白のままにしてください。

1) 最近 1 週間のうち、湿疹のために皮ふが痒かった日は何日ありましたか？

☐ なし(0 日) ☐ 1～2 日 ☐ 3～4 日 ☐ 5～6 日 ☐ 毎日(7日)

2) 最近 1 週間のうち、湿疹のために睡眠がさまたげられた日は何日ありましたか？

☐ なし(0 日) ☐ 1～2 日 ☐ 3～4 日 ☐ 5～6 日 ☐ 毎日(7日)

3) 最近 1 週間のうち、湿疹のために皮ふから血が出ていた日は何日ありましたか？

☐ なし(0 日) ☐ 1～2 日 ☐ 3～4 日 ☐ 5～6 日 ☐ 毎日(7日)

4) 最近 1 週間のうち、湿疹のために皮膚から透明な液がしみ出たり、したたりおちていた日は何日ありましたか？ ☐ なし(0 日) ☐ 1～2 日 ☐ 3～4 日 ☐ 5～6 日 ☐ 毎日(7 日)

5) 最近 1 週間のうち、湿疹のために皮膚がひび割れていた日は何日ありましたか？

☐ なし(0 日) ☐ 1～2 日 ☐ 3～4 日 ☐ 5～6 日 ☐ 毎日(7日)

6) 最近 1 週間のうち、湿疹のために皮膚がボロボロとはがれ落ちていた日は何日ありましたか？

☐ なし(0 日) ☐ 1～2 日 ☐ 3～4 日 ☐ 5～6 日 ☐ 毎日(7日)

7) 最近 1 週間のうち、湿疹のために皮膚が乾燥したり、ザラザラしていると感じた日は何日ありましたか？ ☐ なし(0 日) ☐ 1～2 日 ☐ 3～4 日 ☐ 5～6 日 ☐ 毎日(7日)

Total POEM score (総点 28) _____

表 5 Skindex 16 日本語版

過去 1 週間に次のようなことによって悩まされることが、どのくらいひんぱんにありましたか？

1. 皮膚にかゆみがある
2. 皮膚に灼熱感（ヒリヒリする感じ）や、刺すような（チクチクする）感じがある
3. 皮膚に痛みがある
4. 皮膚に刺激感がある
5. 皮膚の症状が長引いたり、繰り返し悪くなったりすることがある
6. 皮膚の症状がもっと悪くなるのではないかと、もっと広がったり、あとが残るのではないかと、予測がつかない、などの心配がある
7. 皮膚の症状の見た目が気になる
8. 皮膚の症状に対していらいだちや挫折感を感じる
9. 皮膚の症状を恥ずかしく思う
10. 皮膚の症状がうとうとし
11. 皮膚の症状のために憂うつな気分になる
12. 皮膚の症状のため人づきあいが変わった（例：家族、友人、親しい人など）
13. 皮膚の症状のために人の輪には入りづらい
14. 皮膚の症状のために愛情や好意をおもてに出すのがむずかしい
15. 皮膚の症状のため日常生活に支障がある
16. 皮膚の症状のために仕事や、余暇を楽しむことがむずかしい

項目 1～4 は症状、5～11 は感情、12～16 は機能に関する質問として分類される

各項目につき、0（全く悩まされなかった）から 6（いつも悩まされた）の 7 段階から選択する

日本語版著作権者：檜垣祐子

表 6 DLQI

ここ 1 週間で、皮膚の状態があなたの生活にどのくらい影響をあたえましたか

1. ここ 1 週間、皮膚のかゆみや痛み（ひりひり、びりびり、ずきずきするような）を感じましたか
2. ここ 1 週間、皮膚の状態のせいで、恥ずかしく思ったり、まわりの人の目が気になったりすることがありましたか
3. ここ 1 週間、皮膚の状態のせいで、買い物や家事、家の仕事をするのに支障がありましたか
4. ここ 1 週間、皮膚の状態のせいで、服装に影響がありましたか
5. ここ 1 週間、皮膚の状態のせいで、人付き合いや自由時間の過ごし方に影響がありましたか
6. ここ 1 週間、皮膚の状態のせいで、スポーツをするのに支障がありましたか
7. ここ 1 週間、皮膚の状態のせいで、仕事や勉強がまったくできないことがありましたか

↓

“いいえ”と答えた方のみにお伺いいたします。ここ 1 週間、皮膚の状態のせいで、仕事や勉強の効率が落ちるようなことがありましたか

8. ここ 1 週間、皮膚の状態のせいで、夫（あるいは妻）、恋人、親しい友人、身内や親戚の人たちとの関係がうまくいかないことがありましたか
9. ここ 1 週間、皮膚の状態のせいで、性生活に支障がありましたか
10. ここ 1 週間、皮膚の治療や手入れのために、たとえば家が散らかったり、治療や手入れに時間がかかりすぎるなどの問題がありましたか

質問 1, 2 では、1（非常に）、2（かなり）、3（少し）、4（全くない）より選択する。

質問 3～6, 8～10 では、1（非常に）、2（かなり）、3（少し）、4（全くない）、0（この質問は私にあてはまらない）より選択する。

質問 7 の前半では、1（はい）、2（いいえ）、0（この質問は私にあてはまらない）より、後半では、1（かなり）、2（少し）、3（全くない）より選択する。

無断複製・配布はお控えください。

※DLQIは、個人の非営利目的の研究に使用する際は登録の必要がありません。皮膚疾患の QOL 評価 DLQI, Skindex29 日本語版マニュアルに付随している「皮膚の状態に関するアンケート」をご使用下さい。

個人の非営利目的以外の使用については、iHope International 株式会社までお問い合わせください。E-mail : qol@sf-36.jp

を行うために、統計学的に妥当性が検証された QOL 評価質問紙を用いる。

成人では、アトピー性皮膚炎を含む皮膚疾患の QOL 評価質問紙として、Skindex-16 ならびに Dermatology Life Quality Index (DLQI) が利用可能^{(71)～(73)}、その日本語版が出版されている（表 5, 表 6）。

小児では、DLQI の小児用である The Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI) の日本語版⁽⁷⁴⁾⁽⁷⁵⁾がある（表 7）。低年齢の小児では母親などの養

育者が主に治療を担うため、養育者にかかる負担は少なくないので、養育者の負担を評価する Quality of life in Primary Care givers of children with Atopic Dermatitis (QPCAD) (19 項目)⁽⁷⁶⁾とその短縮版 (9 項目)の QP9 (QPCAD shortened to 9 questions)⁽⁷⁷⁾を利用する（表 8）。患児と養育者双方の QOL を養育者が回答する the Childhood Atopic Dermatitis Impact Scale⁽⁷⁸⁾を日本の患者にあわせて修正/翻訳した Japanese Culturally Modified Version of the Childhood Atopic

表 7 CDLQI

小児皮膚疾患のQOL評価尺度(CDLQI)			
登録番号		CDLQI	
なまえ:	診断名:	合計得点:	
ねんれい:	日付:		
じゅうしょ:			
この質問(しつもん)の目的(もくてき)はこの1週間(いっしゅうかん)のあいだに、あなたが皮膚(ひふ)の問題(もんだい)でどのくらい困(こま)ったかをしらべることです。それぞれの質問(しつもん)にあてはまる答(こたえ)を1つだけえらんで四角(しかく)のところに✓をつけてください。			
1.	この1週間(いっしゅうかん)、どのくらい皮膚(ひふ)がかゆくて、ひっかきたくて、ひりひりして、痛(いた)かったですか。	ものすごく かなり すこし ぜんぜん	☐ ☐ ☐ ☐
2.	この1週間(いっしゅうかん)、どのくらい皮膚(ひふ)のせいで恥(は)ずかしかったり、気(き)になったり、怒(おこ)りになったり、悲(かな)しくなったりしましたか。	ものすごく かなり すこし ぜんぜん	☐ ☐ ☐ ☐
3.	この1週間(いっしゅうかん)、どのくらい皮膚(ひふ)のことが友(とも)だち関係(かんけい)に影響(えいきょう)しましたか。	ものすごく かなり すこし ぜんぜん	☐ ☐ ☐ ☐
4.	この1週間(いっしゅうかん)、どのくらい皮膚(ひふ)のせいで普通(ふつう)と違(ちが)う特別(とくべつ)な服(ふく)や靴(くつ)を使(つか)ったり変(か)えたりしましたか。	ものすごく かなり すこし ぜんぜん	☐ ☐ ☐ ☐
5.	この1週間(いっしゅうかん)、どのくらい皮膚(ひふ)の問題(もんだい)が外(そと)に出(で)かけることや、遊(あそ)ぶことや趣味(しゅみ)に影響(えいきょう)しましたか。	ものすごく かなり すこし ぜんぜん	☐ ☐ ☐ ☐
6.	この1週間(いっしゅうかん)、どのくらい皮膚(ひふ)の問題(もんだい)で水泳(すいえい)や運動(うんどう)を中止(ちゅうし)しましたか。	ものすごく かなり すこし ぜんぜん	☐ ☐ ☐ ☐
7.	先週(せんしゅう)は: 学校(がっこう)がありましたか。 それとも 休(やす)み期間(きかん)でしたか。	学校(がっこう)があった人(ひと)は: この1週間(いっしゅうかん)、皮膚(ひふ)の問題(もんだい)のせいで、学校(がっこう)の勉強(べんきょう)にどのくらい影響(えいきょう)がでましたか。 休み期間(きかん)だったひとは: この1週間(いっしゅうかん)、皮膚(ひふ)の問題(もんだい)で休日(きゅうじつ)の楽しみがどのくらいだめになりましたか。	学校に行けなかった ものすごく かなり すこし ぜんぜん ものすごく かなり すこし ぜんぜん
8.	この1週間(いっしゅうかん)、皮膚(ひふ)のせいで悪口(わるぐち)を言(い)われたり、からかわれたり、いじめられたり、質問(しつもん)されたり、選(さ)けられたりなどのいやなことがどのくらいありましたか。	ものすごく かなり すこし ぜんぜん	☐ ☐ ☐ ☐
9.	この1週間(いっしゅうかん)、皮膚(ひふ)の問題(もんだい)でどのくらい眠(ねむ)れませんでしたか。	ものすごく かなり すこし ぜんぜん	☐ ☐ ☐ ☐
10.	この1週間(いっしゅうかん)、皮膚(ひふ)の治療(ちりょう)はどのくらいたいへんでしたか。	ものすごく かなり すこし ぜんぜん	☐ ☐ ☐ ☐
すべての質問(しつもん)に答(こた)えてください。お疲(つか)れさまでした。			
©M.S. Lewis-Jones, A.Y. Finlay, May 1993.本書(ほんしょ)を筆者(はんしや)の許可(きょく)なく複写(ふくせつ)することはできません。 日本翻訳(にっぽんほんやく)監修(かんしゆ)、大矢(おおや)幸弘(ゆきひろ)、斎藤(さいとう) 晃(あきら)、Afsane Riaz, 1999年、不許複製(ふきょふくせき) Translation revised on 03/Nov/2015 by Corporate Translations, Inc.			

Dermatitis Impact Scale (JCMV-CADIS)⁷⁹⁾も有用である(表9)。

2.10 診断や重症度の参考になるバイオマーカー

(1) 血清IgE値

血清総IgE値はアレルギー疾患患者で高値となるが、正常者と分布が大きくオーバーラップするため、

表 8 QP9

付表

保護者用 QOL : QP9

記載日： 年 月 日

お子様の年齢 歳 性別

あなたの年齢 歳 お子様との続柄

	あなたのお子様がアトピー性皮膚炎をもつために、 下記のことがらが過去 1 週間のあなたにどの程度あ てはまりますか。それぞれの質問について最もあて はまるものを、0（まったくあてはまらない）～4（非 常によくあてはまる）から 1 つ選び、その番号に○ をつけて下さい。	あ て は ま ら な い	ま つ た く あ て は ま る	あ て は ま る わ ず か に	あ て は ま る 多 少	あ て は ま る か な り	あ て は ま る 非 常 に よ く
1	私は、疲れを感じる	0	1	2	3	4	
2	私は、休み時間が欲しい	0	1	2	3	4	
3	私は、子どものアトピー性皮膚炎が気がかりだ	0	1	2	3	4	
4	私は、子どものアトピー性皮膚炎が将来治るか心配 だ	0	1	2	3	4	
5	私は、病院でもらうアトピー性皮膚炎の治療薬の安 全性が心配だ	0	1	2	3	4	
6	私は、家族が子どものケアに関心があると思う	0	1	2	3	4	
7	私は、家族が子どものケアに協力してくれていると 思う	0	1	2	3	4	
8	私は、子どもの病気の管理を学ぶので自分を誇ら しく思う	0	1	2	3	4	
9	私は、子どものアトピー性皮膚炎を上手くコント ロールしていると思う	0	1	2	3	4	
全ての質問にお答えになったかどうか、ご確認ください							

無断転載・使用禁止 ©大矢幸弘

表 9 Japanese Culturally Modified Version of the Childhood Atopic Dermatitis Impact Scale (JCMV-CADIS)

アトピー性皮膚炎が子どもとその家族の QOL に

及ぼす影響を知る質問紙

Japanese Culturally Modified Version of the
Childhood Atopic Dermatitis Impact Scale
(JCMV-CADIS)

記入日 年 月 日

記入者 受診したお子様の父 ・ 母 ・ 祖母 ・ 祖父

以下の質問は、過去 1 ヶ月のあなたご自身やお子様、皮膚の状態についてどう感じたかについてお尋ねするものです。あなた自身やお子様の感じ方に最も近いものにチェックマーク✓を入れて下さい。もし、質問内容がご自身やお子様にあてはまらない場合は、「まったくない」をお選びください。

以下の文章は、あなた自身またはあなたのお子様の

過去 1 ヶ月について、どのくらいの頻度で当てはまりますか。

まったく
ない
まれに
しかない
ときどき
ある
よく
ある
いつも
ある

- | | | | | | |
|--|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 1. 皮膚の状態が、子どもが良く眠れるかどうかに影響する。 | ☐ 0 | ☐ 1 | ☐ 2 | ☐ 3 | ☐ 4 |
| 2. 子どもの皮膚の状態は、配偶者と私自身が良く眠れるかどうかに影響する。 | ☐ 0 | ☐ 1 | ☐ 2 | ☐ 3 | ☐ 4 |
| 3. 子どもの皮膚の状態が、家族の休暇の予定に影響するので困る。 | ☐ 0 | ☐ 1 | ☐ 2 | ☐ 3 | ☐ 4 |
| 4. 子どもの皮膚の状態は、私たちの社会生活に影響する。
社会生活という言葉から、どのようなことを想定しましたか？ () | ☐ 0 | ☐ 1 | ☐ 2 | ☐ 3 | ☐ 4 |
| 5. この皮膚の状態が原因で、子どもが騒いだりいらいらしたりする。 | ☐ 0 | ☐ 1 | ☐ 2 | ☐ 3 | ☐ 4 |
| 6. 子どもの皮膚の状態により、家族が家にいることが多くなるので困る。 | ☐ 0 | ☐ 1 | ☐ 2 | ☐ 3 | ☐ 4 |
| 7. 子どもの皮膚の状態が、親戚との関係に影響するので困る。 | ☐ 0 | ☐ 1 | ☐ 2 | ☐ 3 | ☐ 4 |
| 8. 子どもは、自分の皮膚を引っかいたりこすったりする。 | ☐ 0 | ☐ 1 | ☐ 2 | ☐ 3 | ☐ 4 |
| 9. この皮膚の状態のために、子どもはいらいらしている。 | ☐ 0 | ☐ 1 | ☐ 2 | ☐ 3 | ☐ 4 |
| 10. この皮膚の状態なので、子どもを他人（ベビーシッターや親戚）に預けるのが心配だ。 | ☐ 0 | ☐ 1 | ☐ 2 | ☐ 3 | ☐ 4 |
| 11. 子どもは皮膚の状態が理由で、泣くことが多いように思う。 | ☐ 0 | ☐ 1 | ☐ 2 | ☐ 3 | ☐ 4 |
| 12. 子どものこの皮膚の状態が、このまま続くのではないかと心配に思う。 | ☐ 0 | ☐ 1 | ☐ 2 | ☐ 3 | ☐ 4 |
| 13. 子どもの皮膚の状態が、痛々しく、またはヒリヒリしているように思う。 | ☐ 0 | ☐ 1 | ☐ 2 | ☐ 3 | ☐ 4 |
| 14. 子どもの皮膚の状態について、私はいらいらする。 | ☐ 0 | ☐ 1 | ☐ 2 | ☐ 3 | ☐ 4 |
| 15. この皮膚の状態なので、子どもの写真を撮らないようにしている。 | ☐ 0 | ☐ 1 | ☐ 2 | ☐ 3 | ☐ 4 |
| 16. この皮膚の状態が原因で、子どもは落ち着きがない、あるいは活動過多であると思う。 | ☐ 0 | ☐ 1 | ☐ 2 | ☐ 3 | ☐ 4 |
| 17. 私は子どもの皮膚をケアするのに、多くの時間が取られるので困っている。 | ☐ 0 | ☐ 1 | ☐ 2 | ☐ 3 | ☐ 4 |

明確なカットオフは設定できない。アトピー性皮膚炎患者では 500 IU/ml 以上となることが多い⁸⁰⁾。血清総 IgE 値はアレルギー素因を表していると考えられ、アトピー性皮膚炎の短期的な病勢の変化は反映しない。しかし、長期の経過をみると、重症であった例が数ヶ月以上コントロールされた場合などには低下するので、長期的なコントロールの指標にはなりえる。

また、アトピー性皮膚炎患者ではダニ、ハウスダスト、花粉、真菌、食物など複数以上のアレルギーに対して感作されていることが多い。血清特異的 IgE 抗体検査や皮膚のプリックテストなどで検出できるが、非

特異的な感作、すなわち、特異的 IgE 抗体陽性と症状誘発に必ずしも因果関係がないこともしばしばみられるので留意する。アレルギーと症状の因果関係を考えるときには十分な問診が基本となる。

(2) 末梢血好酸球数

アトピー性皮膚炎では気管支喘息やアレルギー性鼻炎など他のアレルギー疾患よりも末梢血好酸球増多がより著しいことが多い。重症度に相関して増加するので、病勢のマーカーとなり得る。

(3) 血清 LDH 値

重症例では血清 LDH 値も上昇し、病勢のマーカー

以下の質問は、過去1ヶ月のあなたご自身やお子様、皮膚の状態についてどう感じたかについてお尋ねするものです。あなた自身やお子様の感じ方に最も近いものにチェックマーク✓を入れて下さい。もし、質問内容がご自身やお子様にあてはまらない場合は、「まったくない」をお選びください。

以下の文章は、あなた自身またはあなたのお子様の過去1ヶ月について、どのくらいの頻度で当てはまりますか。

まったくない
まれにしかない
ときどきある
よくある
いつもある

- | | | | | | |
|--|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 18. 子どもの皮膚の状態が原因で、時間がなくなったり生産性が下がったりして、配偶者や私自身の仕事に影響が出る。 | ☐ 0 | ☐ 1 | ☐ 2 | ☐ 3 | ☐ 4 |
| 19. 入浴すると、子どもは不快になる。 | ☐ 0 | ☐ 1 | ☐ 2 | ☐ 3 | ☐ 4 |
| 20. 子どもが、かゆがったり掻いたりすることが、子どもの遊びに影響している。 | ☐ 0 | ☐ 1 | ☐ 2 | ☐ 3 | ☐ 4 |
| 21. 私は子どもの皮膚の状態に対する、他人の反応が嫌だと思う。 | ☐ 0 | ☐ 1 | ☐ 2 | ☐ 3 | ☐ 4 |
| 22. 私は、子どもがこのような皮膚の状態であることを残念に思う。 | ☐ 0 | ☐ 1 | ☐ 2 | ☐ 3 | ☐ 4 |
| 23. ある種の布や衣類は、子どもの皮膚に悪い影響を及ぼしているようだ。 | ☐ 0 | ☐ 1 | ☐ 2 | ☐ 3 | ☐ 4 |
| 24. 私は、子どもが皮膚の状態を悪化させる可能性のあるものに接触するのではないかと心配だ。 | ☐ 0 | ☐ 1 | ☐ 2 | ☐ 3 | ☐ 4 |
| 25. この皮膚の状態なので、子どものしつけが難しい。 | ☐ 0 | ☐ 1 | ☐ 2 | ☐ 3 | ☐ 4 |
| 26. 子どもの皮膚の状態が原因で、配偶者（またはパートナー）と私との関係が悪くなった。 | ☐ 0 | ☐ 1 | ☐ 2 | ☐ 3 | ☐ 4 |
| 27. この皮膚の状態なので、子どもは私と一緒に布団で眠る。 | ☐ 0 | ☐ 1 | ☐ 2 | ☐ 3 | ☐ 4 |
| 28. 皮膚の治療による副作用が心配だ。 | ☐ 0 | ☐ 1 | ☐ 2 | ☐ 3 | ☐ 4 |
| 29. この皮膚の状態が原因で、子どもが友達をつくれなのではないかと心配だ。 | ☐ 0 | ☐ 1 | ☐ 2 | ☐ 3 | ☐ 4 |
| 30. この皮膚の状態が原因で、子どもは行儀が悪くなったと思う。 | ☐ 0 | ☐ 1 | ☐ 2 | ☐ 3 | ☐ 4 |
| 31. 子どもの皮膚の状態によって、受けている医療ケアをどの程度信頼して良いのか自信が揺らぐ。 | ☐ 0 | ☐ 1 | ☐ 2 | ☐ 3 | ☐ 4 |
| 32. 私は子どもがこの皮膚の状態にあることに怒りを感じる。 | ☐ 0 | ☐ 1 | ☐ 2 | ☐ 3 | ☐ 4 |
| 33. 私は、この皮膚の状態が子どもの自尊心を傷つけるのではないかと心配だ。 | ☐ 0 | ☐ 1 | ☐ 2 | ☐ 3 | ☐ 4 |
| 34. 子どものこの皮膚の状態のために、私は悲しくなったり落ち込んだりする。 | ☐ 0 | ☐ 1 | ☐ 2 | ☐ 3 | ☐ 4 |

のひとつとされている。皮膚の炎症による組織傷害を反映していると考えられ、皮疹がコントロールされると正常値となるが、もし低下しない場合は組織傷害を起こす他の疾患の合併または鑑別を考慮する。

(4) 血清 TARC 値

Thymus and activation regulated chemokine (TARC: CCL17) はケモカイン受容体 CCR4 のリガンドで、これを発現する Th2 細胞を遊走させる⁸¹⁾。アトピー性皮膚炎患者の血清中 TARC は重症度に一致して上昇、血清 IgE 値、LDH 値、末梢血好酸球数と比べて、病勢をより鋭敏に反映する⁸²⁾⁸³⁾検査として保険適応

があり、血清 TARC 値を指標として患者教育、治療方法の見直しを行うことも可能である⁸⁴⁾。ただし、小児では低年齢、とくに2歳以下で高値となることには検査値を解釈する上で注意が必要である⁸⁵⁾。年齢別の基準値は表10に示す。

(5) 血清 SCCA2 値

Squamous cell carcinoma antigen 1 (SCCA1) と SCCA2 は上皮細胞から産生されるセリンプロテアーゼインヒビターファミリーに属する蛋白で、当初は子宮頸がんのマーカーとされたが、Th2 サイトカインである IL-4 や IL-13 によって誘導され、アトピー性皮膚

以下の質問は、過去1ヶ月のあなたご自身やお子様、皮膚の状態についてどう感じたかについてお尋ねするものです。あなた自身やお子様の感じ方に最も近いものにチェックマーク✓を入れて下さい。もし、質問内容がご自身やお子様にあてはまらない場合は、「まったくない」をお選びください。

以下の文章は、あなた自身またはあなたのお子様の

過去1ヶ月について、どのくらいの頻度で当てはまりますか。

まったく
ない
まれに
しかない
ときどき
ある
よく
ある
いつも
ある

35. 子どもがこの皮膚の状態にあるのは、私自身のせいだと思ったり、罪の意識を感じたりする。 □₀ □₁ □₂ □₃ □₄
36. 私は子どもの皮膚の状態がこのような外見であるのを恥ずかしいと思う。 □₀ □₁ □₂ □₃ □₄
37. 子どもの皮膚の状態によって、私が楽しみたいこともなかなかできない。 □₀ □₁ □₂ □₃ □₄
38. この皮膚の状態のために、食事内容について、症状悪化させないように気をつけている。 □₀ □₁ □₂ □₃ □₄
39. この皮膚の状態のために、子どもの環境について、症状悪化させないように気をつけている。 □₀ □₁ □₂ □₃ □₄
40. 毎日子どものアトピー性皮膚炎のケアを行う今の生活に慣れたと感じる。 □₀ □₁ □₂ □₃ □₄
41. 家族ぐるみでアトピー性皮膚炎のケアに取り組んでいると感じる。 □₀ □₁ □₂ □₃ □₄
42. 長期的な見通しを持ってケアに取り組むことができる。 □₀ □₁ □₂ □₃ □₄
43. 完璧な管理ができない自分を受け入れることができる。 □₀ □₁ □₂ □₃ □₄

総括

あなたのお子様がアトピー性皮膚炎であることが、ご家族にどのくらい影響したと思いますか？

かなり影響した □₀
影響した □₁
どちらでもない □₂
あまり影響しなかった □₃
全く影響しなかった □₄

表 10 アトピー性皮膚炎の診断/病勢判定の参考となるバイオマーカー

マーカー	上昇のメカニズム	基準値（上限）	臨床的な意義
血清 IgE 値	Th2 活性が過剰な免疫状態（IL-4 高値）で、産生が亢進する	明確な基準値はない 500IU 以上の高値はアトピー性皮膚炎で多い	アレルギー素因を示す。長期の経過における病勢を反映する。
特異的 IgE 値	同上のメカニズムで産生される、アレルゲンに対する特異的抗体	検出されることは当該アレルゲンに感作があることを示す	必ずしも感作＝原因ではない。原因アレルゲンの同定には詳細な問診が重要。
末梢血好酸球数	IL-5 により骨髓より産生誘導される	明確な基準値はなく、臨床研究のアウトカムとされるカットオフは様々（300/mm ³ 以上など）	アトピー性皮膚炎の病勢を反映する。
血清 LDH 値	細胞傷害により遊離される。アトピー性皮膚炎では皮膚の細胞から遊離すると考えられる。	0～2 歳＜400 IU/L 2～6 歳＜300 IU/L 6～12 歳＜270 IU/L 13 歳～＜250 IU/L	アトピー性皮膚炎の病勢を反映する
血清 TARC 値	Th2 細胞を遊走させるケモカイン樹状細胞などから産生される。	6 カ月～12 カ月未満＜1,367 pg/ml ＜1 歳～2 歳未満＜998 pg/ml 未満 2 歳～15 歳：＜743 pg/ml 成人：＜450 pg/ml	アトピー性皮膚炎の病勢を好酸球や LDH よりも鋭敏に反映する。アトピー性皮膚炎のマーカーとして保険適応。
血清 SCCA2 値	Th2 サイトカインにより上皮細胞から産生される。	<1.93 ng/ml	アトピー性皮膚炎の病勢を鋭敏に反映する。（保険適応申請中）

炎患者の血清中で上昇することが明らかとなり、注目されている。とくに血清中 SCCA2 がアトピー性皮膚炎の病勢を鋭敏に反映すると報告されている⁸⁶⁾。SCCA2 は TARC のような年齢による基準値の差がなく、より臨床に使いやすいマーカーとして期待されている（薬事承認申請中）

3. 治療

3.1 治療の目標

治療の最終目標（ゴール）は、症状がないか、あっても軽微で、日常生活に支障がなく、薬物療法もあまり必要としない状態に到達し、それを維持することである。また、このレベルに到達しない場合でも、症状が軽微ないし軽度で、日常生活に支障をきたすような急な悪化がおこらない状態を維持することを目標とする。

3.2 治療方法

アトピー性皮膚炎の治療方法は、その病態に基づいて、①薬物療法、②皮膚の生理学的異常に対する外用療法・スキンケア、③悪化因子の検索と対策、の3点が基本になる。これらはいずれも重要であり、個々の患者ごとに症状の程度や背景などを勘案して適切に組み合わせる。

アトピー性皮膚炎は遺伝的素因も含んだ多病因性の疾患であり、疾患そのものを完治させる治療法はない。したがって、薬物療法は対症療法を行うことが原則である。しかし、病変部では、皮膚の炎症による表皮バリア機能のさらなる低下や被刺激性の亢進、掻破行為の刺激などによって、湿疹がますます悪化する悪循環が生じうるため、薬物療法で炎症を制御することは、アトピー性皮膚炎の悪化因子を減らすことにもなる。

3.3 薬物療法

(1) 抗炎症外用薬

現時点において、アトピー性皮膚炎の炎症を十分に鎮静するための薬剤で、有効性と安全性が多くの臨床研究で検討されている薬剤は、ステロイド外用薬とタクロリムス軟膏（topical calcineurin inhibitor；カルシニューリン阻害外用薬）である。

ステロイド外用薬は1952年にハイドロコルチゾンが世界で初めて開発され、その後60年以上アトピー性

皮膚炎の薬物療法として使用されてきた⁸⁷⁾。ステロイド外用薬の有効性と安全性は多くの臨床研究で検討されている⁸⁸⁾。ステロイド外用薬は、抗炎症外用薬として第一選択薬として使用されることが多く、小児および成人を対象に使用される。

タクロリムス軟膏は、カルシニューリンを抑制する薬剤である。抗炎症外用薬の第二選択薬として、1999年にプロトピック[®]軟膏 0.1% が承認・販売され、2003年にプロトピック[®]軟膏 0.03% 小児用が承認・発売された。現在、75 カ国以上で承認・販売されている。

その他の外用薬に、非ステロイド系消炎外用薬（NSAID 外用薬）があるが、抗炎症作用は極めて弱く、接触皮膚炎を生じることがまれではなく、その適応範囲は狭い。アトピー性皮膚炎の炎症に対しては速やかに、かつ確実に鎮静させることが重要であり、そのためにステロイド外用薬とタクロリムス軟膏をいかに選択し組み合わせるかが治療の基本である。その際、視診と触診を参考に炎症の部位を適切に把握し、これらの薬剤を十分な範囲に外用する。

1) ステロイド外用薬

ステロイド外用薬はアトピー性皮膚炎治療の基本となる薬剤であり（CQ1：推奨度1，エビデンスレベル：A），その強さ（ランク）を把握し、個々の皮疹の重症度に応じて適切なステロイド外用薬を選択し、さらに病変の性状、部位により剤型を使い分け、炎症を十分に抑制するように使用する。アドヒアランスを上げるよう、患者への十分な説明、指導を行っていく必要がある。

アトピー性皮膚炎は適切な治療により皮疹が安定した状態が維持されれば寛解が期待される疾患である。適したステロイド外用薬を使用し、炎症や痒みを速やかに軽減する寛解導入療法を行い、さらに保湿剤なども併用し、その寛解状態を維持していくことが治療として大事である。4週間程度外用を行っても皮疹の改善がみられない症例、重症例に関しては皮膚科専門医への紹介が望ましい。

a) ステロイド外用薬の使用法

ランクの選択

武田の分類を改変したステロイド外用薬のランク表を挙げる（表11）⁶⁾⁸⁹⁾⁹⁰⁾。日本では一般にストロングスト（Ⅰ群）、ベリーストロング（Ⅱ群）、ストロング（Ⅲ群）、ミディアム（Ⅳ群）、ウィーク（Ⅴ群）の5段階に分類される。このランクを指標にして、個々の皮疹の重症度に見合ったランクの薬剤を適切に選択し、必

表 11 ステロイド外用薬のランク

ストロングゲスト（Ⅰ群）	
0.05%	クロベタゾールプロピオン酸エステル（デルモベート®）
0.05%	ジフロラゾン酢酸エステル（ジフラル®、ダイアコート®）
ベリーストロング（Ⅱ群）	
0.1%	モメタゾンフランカルボン酸エステル（フルメタ®）
0.05%	酪酸プロピオン酸ベタメタゾン（アンテベート®）
0.05%	フルオシノニド（トプシム®）
0.064%	ベタメタゾンジプロピオン酸エステル（リンデロン DP®）
0.05%	ジフルブレドナート（マイザー®）
0.1%	アムシノニド（ビスダーム®）
0.1%	吉草酸ジフルコルトロン（テクスメテン®、ネリゾナ®）
0.1%	酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン（パンデル®）
ストロング（Ⅲ群）	
0.3%	デプロドンプロピオン酸エステル（エクラー®）
0.1%	プロピオン酸デキサメタゾン（メサデルム®）
0.12%	デキサメタゾン吉草酸エステル（ボアラ®）
0.1%	ハルシノニド（アドコルチン®）
0.12%	ベタメタゾン吉草酸エステル（ベトネベート®、リンデロン V®）
0.025%	フルオシノロンアセトニド（フルコート®）
ミディアム（Ⅳ群）	
0.3%	吉草酸酢酸プレドニゾン（リドメックス®）
0.1%	トリアムシノロンアセトニド（レダコート®）
0.1%	アルクロメタゾンプロピオン酸エステル（アルメタ®）
0.05%	クロベタゾン酪酸エステル（キンダベート®）
0.1%	ヒドロコルチゾン酪酸エステル（ロコイド®）
0.1%	デキサメタゾン（グリメサゾン®、オイラゾン®）
ウィーク（Ⅴ群）	
0.5%	プレドニゾン（プレドニゾン®）

（2016年9月現在）（文献1より引用，改変）

米国のガイドラインではステロイドを7つのランク（Ⅰ. very high potency, Ⅱ. high potency, Ⅲ-Ⅳ. medium potency, Ⅴ. lower-medium potency, Ⅵ. low potency, Ⅶ. lowest potency）に⁶²⁾、ヨーロッパでは4つのランク（very potent, potent, moderately, mild）⁹⁰⁾に分けている。海外の臨床試験データを参考にする場合には、日本とはステロイド外用薬のランクの分類が違うことに注意する必要がある。

表 12 皮疹の重症度とステロイド外用薬の選択

	皮疹の重症度	外用薬の選択
重症	高度の腫脹/浮腫/浸潤ないし苔癬化を伴う紅斑、丘疹の多発、高度の鱗屑、痂皮の付着、小水泡、びらん、多数の掻破痕、痒疹結節などを主体とする	必要かつ十分な効果を有するベリーストロング（Ⅱ群）ないしストロングクラス（Ⅲ群）のステロイド外用薬を第一選択とする。痒疹結節でベリーストロングクラス（Ⅱ群）でも十分な効果が得られない場合は、その部位に限定してストロングゲストクラス（Ⅰ群）を選択して使用することもある
中等症	中等度までの紅斑、鱗屑、少数の丘疹、掻破痕などを主体とする	ストロング（Ⅲ群）ないしミディアムクラス（Ⅳ群）のステロイド外用薬を第一選択とする
軽症	乾燥および軽度の紅斑、鱗屑などを主体とする	ミディアムクラス（Ⅳ群）以下のステロイド外用薬を第一選択とする
軽微	炎症症状に乏しく乾燥症状主体	ステロイドを含まない外用薬を選択する

（文献6より）

要な量を必要な期間、的確に使用することが重要である（表12）。

重症、つまり急性、進行性の高度の炎症病変がある場合や苔癬化、紅斑、丘疹の多発、多数の掻破痕、痒

疹結節など難治性病変が主体の場合にはベリーストロング（Ⅱ群）ないしストロングクラス（Ⅲ群）のステロイド外用薬を第一選択とする（図20～25）。

中等症、つまり中等度までの紅斑、鱗屑、少数の丘

図 20 高度の腫脹/浮腫/浸潤を伴う紅斑，丘疹の多発（重症：Ⅱ群ときにⅠ群ステロイド）



図 23 小水疱，びらん（重症：Ⅱ群ときにⅠ群ステロイド）



図 21 高度の苔癬化を伴う紅斑，丘疹の多発（重症：Ⅱ群ときにⅠ群ステロイド）



図 24 多数の掻破痕（重症：Ⅱ群ときにⅠ群ステロイド）



図 22 高度の鱗屑，痂皮の付着（重症：Ⅱ群ときにⅠ群ステロイド）



疹などの炎症所見，掻破痕などを主体とする場合にはストロング（Ⅲ群）ないしミディアムクラス（Ⅳ群）のステロイド外用薬を第一選択とする（図 26）。

軽症，つまり乾燥および軽度の紅斑，鱗屑などを主体とする場合にはミディアムクラス（Ⅳ群）以下のステロイド外用薬を第一選択とする¹⁾（図 27，28）。

特に乳幼児，小児において，年齢によってランクを下げる必要はないが，短期間で効果が表れやすいので使用期間に注意する。

剤型の選択

軟膏，クリーム，ローション，テープ剤などの剤型の選択は，病変の性状，部位などを考慮して選択する。乾燥を基盤とする本症の治療には軟膏を選択するのが基本である。一方で，アドヒアランスを上げるため，

図 25 痒疹結節（重症：Ⅱ群ときにⅠ群ステロイド）



図 26 中等度までの紅斑、鱗屑、少数の丘疹、掻破痕（中等症：Ⅲ群ステロイド）



図 27 乾燥および軽度の紅斑、鱗屑（軽症：Ⅳ群ステロイド）



図 28 炎症症状に乏しい乾燥症状主体（軽微：保湿剤）



夏期などには使用感を優先し、クリーム基剤を選択することもある。頭の病変には一般にはローションを使

用し、痒疹や苔癬化皮疹にはテープ剤の使用も考慮する。

投与方法

①外用量

必要十分な量を外用する事が重要である。皮膚がしっとりする程度の外用が必要であり、一つの目安として、第2指の先端から第1関節部まで口径5 mmのチューブから押し出された量（約0.5 g）が英国成人の手掌で2枚分すなわち成人の体表面積のおよそ2%に対する適量であることが示されている（finger tip unit）⁹¹⁾⁹²⁾（表13）。しかし、使用量は皮膚の状態、外用薬の基剤の種類などによっても変わりうる。

②外用回数

急性増悪の場合には1日2回（朝，夕：入浴後）を原則とする。炎症が落ち着いてきたら1日1回に外用

表 13 ステロイド外用量の目安 (FTU)^{13) 92) 93)}

軟膏使用量 FTU (1FTU=0.5g)					
小児	顔&頸部	上肢片側	下肢片側	体幹 (前面)	体幹 (背面)
3～6 か月	1 (0.5g)	1 (0.5g)	1.5 (0.75g)	1 (0.5g)	1.5 (0.75g)
1～2 歳	1.5 (0.75g)	1.5 (0.75g)	2 (1g)	2 (1g)	3 (1.5g)
3～5 歳	1.5 (0.75g)	2 (1g)	3 (1.5g)	3 (1.5g)	3.5 (1.75g)
6～10 歳	2 (1g)	2.5 (1.25g)	4.5 (2.2g)	3.5 (1.75g)	5 (2.5g)
成人	顔&頸部	上肢片側 (腕&手)	下肢片側 (大腿～足)	体幹 (前面)	体幹 (背面)
	2.5 (1.25g)	3+1 (2g)	6+2 (4g)	7 (3.5g)	7 (3.5g)

回数を減らし、寛解導入を目指す。1日2回外用と1回外用の効果の差の有無についてはさらなるエビデンスの集積が必要であるが、1日2回外用と1回外用で効果に差がないとするランダム化比較試験 (RCT: Randomized control trial) やシステマティックレビューも複数ある⁹³⁾⁹⁴⁾。一般的には1日1回の外用でも十分な効果があると考えられ、外用回数が少なければ、外用アドヒアランスが向上することも期待できるため、急性増悪した皮疹には1日2回外用させて早く軽快させ、軽快したら寛解を目指して1日1回外用させるようにするのがよい。

b) ステロイド外用療法の留意点

外用部位の注意

部位によるステロイド外用薬の吸収率は前腕伸側を1とした場合に、頬は13.0、頭部は3.5、頸部は6.0、陰囊は42とされる⁹⁵⁾。このような高い薬剤吸収率を持つ部位についてはステロイド外用薬による局所副作用の発生には特に注意が必要であり、長期間連用しないようにする。顔については、原則としてミディアムクラス (Ⅳ群) 以下のステロイド外用薬を使用するが、重症の皮膚炎に対しては、重症度に応じたランクの薬剤を用いて速やかに寛解に導入した後、漸減あるいは間歇投与へ移行するようにし、さらにタクロリムス軟膏外用への移行に向けて努力する。

外用中止

炎症症状の鎮静後にステロイド外用薬を中止する際には、急激に中止することなく、寛解を維持しながら漸減あるいは間歇投与を行っていく。可能な患者については外用を終了していくが、再燃を繰り返す患者については後述のプロアクティブ療法を考慮する。

また、主として成人が顔面や陰部などにステロイド外用薬を長期間使用した例で、ステロイド外用薬を突然中止すると、紅斑や潮紅、浮腫、丘疹や膿疱などが

出現、悪化することがある⁹⁶⁾。このような状況が疑われる場合は、皮膚科専門医に紹介することが望ましい。

プロアクティブ療法

プロアクティブ (proactive) 療法は、再燃をよく繰り返す皮疹に対して、ステロイド外用薬やタクロリムス軟膏により速やかに炎症を軽減し寛解導入した後に、保湿外用薬によるスキンケアに加え、ステロイド外用薬やタクロリムス軟膏を定期的に (週2回など) 塗布し、寛解状態を維持する治療法である (CQ8: 推奨度2, エビデンスレベル: A) (P.2490 プロアクティブ療法の項を参照)。

アトピー性皮膚炎では炎症が軽快して一見正常に見える皮膚も、組織学的には炎症細胞が残存しており、再び炎症を引き起こしやすい状態にあり⁹⁷⁾、この潜在的な炎症をステロイド外用薬やタクロリムス外用薬などの抗炎症外用薬を定期的に使用継続することによって、炎症の再燃を予防することが可能になることが多い⁹⁸⁾。ただし、抗炎症外用薬の連日塗布からプロアクティブ療法への移行は、皮膚炎が十分に改善した状態で行われることが重要で、塗布範囲、連日投与から間歇塗布への移行時期、終了時期等については、個々の症例において皮膚症状、経過、検査値などから総合的に判断する必要がある。

c) ステロイド外用薬の副作用

全身性副作用

強いステロイド外用薬の外用で一部の症例で副腎機能抑制が生じたとする報告があるが⁹⁹⁾¹⁰⁰⁾、弱いステロイド外用薬の使用例では副腎機能抑制、成長障害などは認められていない¹⁰¹⁾¹⁰²⁾。適切に使用すれば、全身的な副作用は少なく、安全性は高い。

局所的副作用

皮膚萎縮、毛細血管拡張、ステロイドざ瘡、ステロイド潮紅、多毛、細菌・真菌・ウイルス性皮膚感染症

の悪化などが時に生じうるが、中止あるいは適切な処置により軽快する。ベリーストロングクラス（Ⅱ群）のステロイド外用薬の長期使用により皮膚萎縮が生じたとの報告、健康人を対象とした基剤との比較で皮膚萎縮が生じたとの報告はある。長期の使用により重篤な副作用はなく、皮膚の萎縮線条を除いて、多くの場合一時的であり、外用頻度を減らすことなどにより軽減することが可能と考えられる。酒さ様皮膚炎は、主として成人の顔面にステロイド外用薬を長期間使用した場合に、紅斑、毛細血管拡張、毛包一致性丘疹、膿疱などがみられるステロイド外用薬の副作用で、この状態でステロイド外用薬を急に中止すると紅斑や浮腫が悪化することがある⁹⁶⁾。これらの症状がみられる場合にはすみやかに皮膚科専門医に紹介すべきである。

眼への副作用について

眼周囲の病変に対するステロイド外用薬の副作用として問題となるのは、白内障と緑内障である（CQ3：エビデンスレベル：B-白内障（リスクを高めない）、C-緑内障（リスクを高める））。ステロイド外用薬の眼周囲への使用は、アトピー性皮膚炎患者における白内障のリスクを高めるとは言えないと考えられる^{103)~105)}。アトピー性皮膚炎患者にみられる白内障は、ステロイド忌避による顔面皮疹の悪化や叩打癬、原病による顔の皮疹の炎症などが誘因と考えられる。ステロイド外用治療後の緑内障の症例は多数報告されており、緑内障のリスクを高める可能性は十分にあるが、弱いランクのステロイドを少量使用する分にはリスクは低いと考えられる¹⁰⁶⁾。眼周囲や眼瞼皮膚にステロイド外用薬（特に強いランクのもの）を使用する際は、外用量や使用期間に注意する必要があるが、十分に炎症を抑え寛解状態に向けていくことも重要であり、タクロリムス軟膏への切り替えも検討すべきである。また、これらの眼合併症が懸念される場合は、眼科との連携が重要である。

d) ステロイドに対する不安への対処、不適切治療への対処

ステロイド外用薬に対する誤解（ステロイド内服薬の副作用との混同、およびアトピー性皮膚炎そのものの悪化とステロイド外用薬の副作用との混同が多い）から、ステロイド外用薬への必要以上の恐怖感、忌避が生じ、アドヒアランスの低下によって期待した治療効果が得られない例がしばしばみられる。また不適切な使用により、効果を実感できないことでステロイド外用薬に対する不信感を抱く事もある。その誤解を解

くためには十分な診察時間をかけて説明し指導することが必要である。小児においても過少外用により症状が遷延しないように注意する必要がある。保護者の理解が得られるように十分に説明指導を行っていく。

内服ステロイド薬で報告されているようなステロイド低反応性、または急速な効果の減弱（タキフィラキシー）の病態がステロイド外用薬でも生じるかは懸案となってきた。米国皮膚科学会のアトピー性皮膚炎ガイドラインには、専門家によりステロイド外用薬にタキフィラキシーの生じ得る可能性が指摘されているものの、その根拠となる研究や論文はないと記載されている¹⁰⁷⁾。実際、アトピー性皮膚炎におけるタキフィラキシーの存在は明らかではないが、ステロイドの血管収縮作用を観察した動物実験の報告がある¹⁰⁸⁾¹⁰⁹⁾。ステロイド外用薬の連日局所塗布がヒスタミンあるいは刺激性皮膚炎で見られる血管拡張に及ぼす影響を検討していた¹⁰⁸⁾¹⁰⁹⁾。その結果、ステロイド外用薬による血管収縮作用は減弱をみとめ、ヒスタミン処理群ではステロイド使用14日目に、刺激性皮膚炎群ではより早期に効果の減弱を認めておりタキフィラキシーの存在を完全に否定できるものでもない。一方で、これらは実験的に誘発された血管拡張をステロイドで抑制する実験であり、病態が多因子性のアトピー性皮膚炎にそのまま当てはめて考えることはできない。ステロイド外用薬による治療中に期待された効果の得られない場合は、タキフィラキシーを考慮する前に、使用しているステロイド外用薬のランクと使用方法、治療アドヒアランスおよび外用に伴う接触皮膚炎の可能性を確認するとともに、持続的なアレルゲンへの曝露を含む悪化因子の関与を考慮する必要がある。

2) タクロリムス

タクロリムスは細胞内のカルシニューリンを阻害する薬剤であり、副腎皮質ステロイドとはまったく異なった作用機序で炎症を抑制する。タクロリムス軟膏は、副作用の懸念などからステロイド外用薬では治療が困難であったアトピー性皮膚炎の皮疹に対しても高い有効性を期待できる（CQ5：推奨度1、エビデンスレベル：A）。

本剤の薬効は薬剤の吸収度に依存しており、塗布部位およびそのバリアの状態に大きく影響をうける。特に顔面・頸部の皮疹に対して高い適応のある薬剤として位置づけられている。一方で、びらん、潰瘍面には使用できない、薬効の強さには限界があるなど、ステロイド外用薬にはない使用上の制約がある。その使用

は、別途公表されている「アトピー性皮膚炎におけるタクロリムス軟膏の使用ガイダンス」¹¹⁰⁾に忠実に従うことが必要である。タクロリムス軟膏には、16歳以上に使用可能な0.1%軟膏と2～15歳の小児用の0.03%軟膏があり、2歳未満の小児には安全性が確立していないため使用できない。また授乳中の婦人にも使用しない。

a) 外用量

0.1 g (日本で発売されている5gチューブから1 cm 押し出した量)で10 cm 四方を外用する程度を目安とする。なお、成人での長期観察試験の結果を考え、血中濃度の上昇を回避し、安全性を確保するために、日本では成人での0.1%軟膏1回使用量の上限は5gとなっている。小児では体格に応じた設定をし、体重をもとに、0.03%軟膏の使用量は2～5歳(20 kg未満)で1回1 gまで、6～12歳(20 kg～50 kg)では2～4 g、13歳以上(50 kg以上)は5 gまでとされている。

b) 外用方法

しばしば塗布部位に一過性の灼熱感、ほてり感などの刺激症状が現れることがあるが、これらの症状は使用開始時に現れ、皮疹の改善に伴い消失することが多いので、あらかじめそのことを患者に説明しておく。経皮吸収のよい顔面や頸部にはきわめて有効である。また、ステロイド外用薬による局所性副作用が認められる部位など、ステロイド外用薬等の既存療法では効果が不十分、または副作用によりこれらの投与が躊躇される場合には高い適応を有する。なお、体幹、四肢を対象とした本剤(成人用0.1%)の有効性はストロングクラス(Ⅲ群)のステロイド外用薬とほぼ同等であると考えられる¹¹⁰⁾。強力な薬効を必要とする重症の皮疹を生じた部位に使用する場合には、原則としてまずベリーストロングクラス(Ⅱ群)以上のステロイド外用薬により皮疹の改善を図ったのちにタクロリムス軟膏に移行するとよい。本剤との使い分けによってステロイド外用薬の使用量を減量しうる場合も少なくない。本剤により皮疹の改善が得られれば、適宜塗布間隔を延長する。

本剤の血中への移行が高まり、また刺激性が強まる可能性が考えられる部位や皮疹、すなわち粘膜、外陰部、糜爛・潰瘍面には使用しない。密封法および重層法は本剤の血中への移行が高まる可能性があるので行わない。一般に糜爛・潰瘍面が顕著な場合には、予め他の外用薬などにより皮疹を改善させた後に使用を開始する。

c) 副作用

局所の有害事象として、灼熱感、痒痒、紅斑等が確認されている。これらは皮疹の改善に伴って軽減、消失することが多い。その他、細菌による皮膚二次感染、ウイルス感染症(単純ヘルペス、軟属腫、疣贅など)等、皮膚感染症の出現に留意する。ステロイド外用薬の長期使用でみられる皮膚萎縮は確認されていない。タクロリムス外用薬塗布によって血中にタクロリムスが検出されるが、その値は経皮吸収の違いによる個人差がある(0.1%タクロリムス塗布で一般的に1 ng/ml以下)。血中への移行に起因する全身的な有害事象や毒性は確認されていない。なお添付文書ではタクロリムス軟膏の使用に関していくつかの注意事項が示されており、本薬剤を使用するには患者に説明し、承諾を得る。

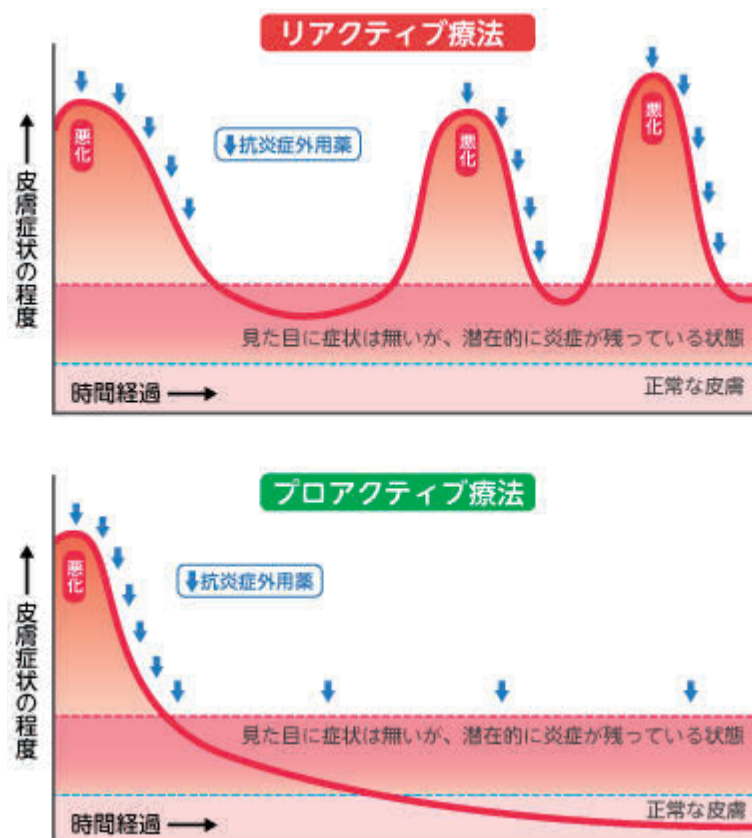
<発がんのリスクについて>

これまで、タクロリムス軟膏の使用は皮膚がんやリンパ腫の発症リスクを高めないというエビデンスが集積されている(CQ6:エビデンスレベル:B)。タクロリムス軟膏使用者におけるリンパ腫の発生が報告されているが、いずれも後方視的研究であり、リンパ腫の診断の確実性に問題があることや、タクロリムス軟膏使用前にアトピー性皮膚炎とされていたものがリンパ腫であった可能性がある¹¹¹⁾¹¹²⁾。さらに、重症アトピー性皮膚炎自体がリンパ腫発症リスクを高めるとする報告があることから、アトピー性皮膚炎に伴う発症率の上昇も考えられる。小児のアトピー性皮膚炎に対するタクロリムス軟膏小児用の長期使用の安全性については、本邦における最長7年の経過観察で有害事象としての悪性腫瘍の発症はなかったとの中間報告がある¹¹³⁾。しかし、発がん性の検証には大きなサンプルサイズと長期の観察が必要であり、今後タクロリムス軟膏使用量や使用期間と悪性腫瘍の発生との関係について、大規模かつ長期的観察による解析が必要である。

3) 非ステロイド性抗炎症薬

アラキドン酸カスケードのシクロオキシゲナーゼを阻害し、プロスタグランジン産生を抑制することで抗炎症作用を示す薬剤を非ステロイド性抗炎症薬(non-steroidal anti-inflammatory drugs, 以下NSAIDs)とする。NSAIDsの抗炎症効果は、ステロイド外用薬と比較すると極めて弱く、アトピー性皮膚炎に対して有効であるというエビデンスはない。欧米のアトピー性皮膚炎診療ガイドラインには治療薬の一つとしてはNSAIDsは記載されていない⁸⁹⁾¹¹⁴⁾。また副作用として

図 29



接触皮膚炎があり、湿疹を増悪させてしまう可能性もある。特にブフェキサマク製剤は接触皮膚炎のリスクが高く、欧州医薬品庁から欧州全域にブフェキサマク製剤の販売中止の勧告がなされた。それを受けてわが国でもすべてのブフェキサマク製剤が販売中止となった。アトピー性皮膚炎の治療におけるNSAIDsの有効性は乏しく、副作用を考慮すると使用は推奨されない。

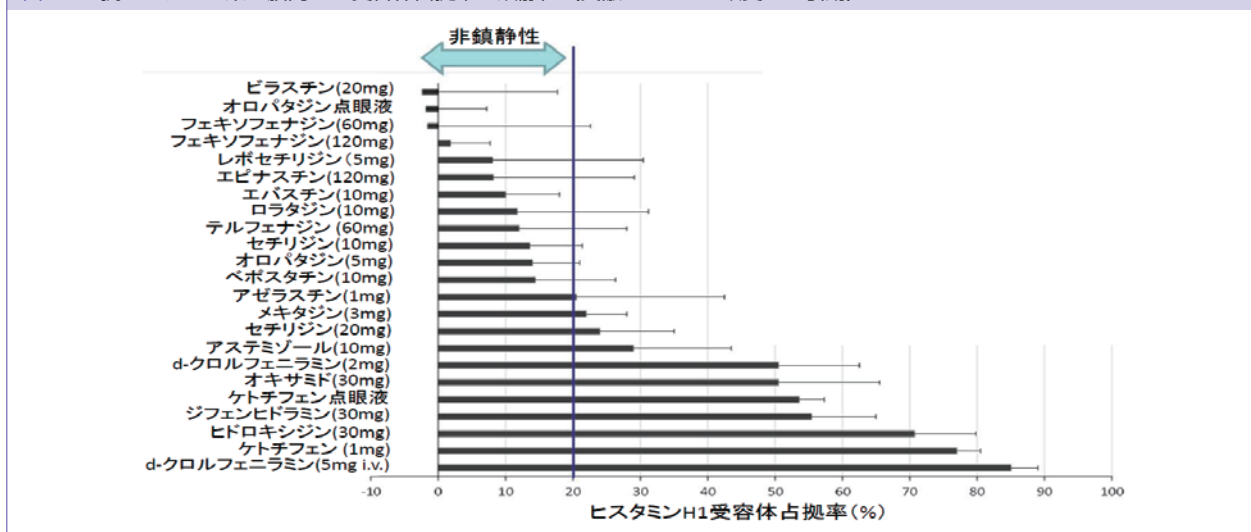
4) プロアクティブ療法

プロアクティブ (proactive) 療法は、再燃を繰り返す皮疹に対して、急性期の治療によって寛解導入した後に、保湿外用薬によるスキンケアに加え、ステロイド外用薬やタクロリムス軟膏を間歇的に (週2回など) 塗布し、寛解状態を維持する治療法である (CQ8: 推奨度2, エビデンスレベル: A)。それに対し、炎症が再燃した時のみ抗炎症外用薬を使って炎症をコントロールする方法をリアクティブ (reactive) 療法という (図29)。

アトピー性皮膚炎では、炎症が軽快して一見正常に見える皮膚も、組織学的には炎症細胞が残存し、外的あるいは内的な要因により再び炎症を引き起こしやす

い状態にあることが多い¹¹⁵⁾¹¹⁶⁾。また、そのような場合はTARCなどの病勢を反映するマーカーが正常範囲まで低下していないことが多い。この潜在的な炎症が残っている期間は、ステロイド外用薬やタクロリムス軟膏などの抗炎症外用薬によるプロアクティブ療法を行うことによって、炎症の再燃を予防できることが多い⁹⁸⁾。ただし、抗炎症外用薬の連日塗布から間歇塗布への移行は、TARCなどの病勢を反映する検査値も参考にしながら、掻痒や紅斑が無く、触診ではわずかな皮膚の隆起も無い、皮膚炎が十分に改善した状態で行われることが重要である。さらに外用薬の使用量と塗布範囲、塗布終了時期については個々の症例に応じた対応が必要である。また、副作用の発現についても注意深い観察が必要であり、プロアクティブ療法は、アトピー性皮膚炎の皮膚症状の評価に精通した医師によるか、あるいは皮膚症状の評価に精通した医師と連携して行われることが望ましい。なお、プロアクティブ療法を行っている間も保湿外用薬などによる毎日のスキンケアを継続することが勧められる。

図 30 抗ヒスタミン薬の脳内 H1 受容体占拠率と鎮静性（文献 117 より改変して引用）



(2) 抗ヒスタミン薬

アトピー性皮膚炎は掻痒のある湿疹を主病変とする疾患である。掻痒は、QOL の低下や掻破行動による皮膚症状の増悪をもたらす、病像の進行に加えて皮膚感染症や眼症状など合併症の誘因にもなりうるため、掻痒のコントロールは治療管理上重要である。

抗ヒスタミン薬は、アトピー性皮膚炎の掻痒に対して国内外を問わず広く実診療で使用されている。抗ヒスタミン薬の有用性については、ステロイド外用薬やタクロリムス軟膏などの抗炎症外用薬と保湿薬による外用療法に対する併用薬として検証が行われ、国内外 26 件の RCT (Randomized control trial) のうち 75% の試験で掻痒を軽減する効果が報告されている。これらの RCT はすべて掻痒に対する改善効果を主要評価項目として検証され、一部の RCT では皮膚症状の改善効果、ステロイド外用薬の減量や薬効ランクを下げる効果、sIL-2R および TARC 値が改善した結果なども示されており、抗ヒスタミン薬の使用はアトピー性皮膚炎における抗炎症外用療法の補助療法として推奨される (CQ7: 推奨度 1, エビデンスレベル B)。これまで抗ヒスタミン薬単剤でアトピー性皮膚炎を治療した場合の効果に関しては信頼できるエビデンスが存在せず、抗炎症外用薬を使用することなく抗ヒスタミン薬のみで治療することは推奨されない。

アトピー性皮膚炎の治療に用いられる可能性がある抗ヒスタミン薬を図 30 及び表 14 に示した。抗ヒスタミン薬には、抗コリン作用や鎮静作用が比較的強い鎮静性抗ヒスタミン薬（第一世代）と、眠気・インペアー

ドパフォーマンス（眠気の自覚を伴わない集中力、判断力、作業能率等の低下）・倦怠感などが少なく抗コリン作用のない非鎮静性抗ヒスタミン薬（非鎮静性第二世代）がある。この中枢抑制作用に関して、脳内 H1 受容体占拠率の程度により、50% 以上を鎮静性、50～20% を軽度鎮静性、20% 以下を非鎮静性と 3 群に分け、第二世代はおおむね 30% 以下であることが示されている^{117)～121)}。現在 H1 受容体占拠率は臨床における薬理学的指標の一つになっている（図 30 参照）。鎮静性および非鎮静性ともに治療効果には差がみられないことから、非鎮静性抗ヒスタミン薬を選択することが勧められる^{118) 122) 123)}。

抗ヒスタミン薬の添付文書では、ケトチフェンはてんかん又はその既往歴のある患者で禁忌、クレマスチン、ヒドロキシジン、セチリジン、レボセチリジンはてんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者で慎重投与、クロルフェニラミン、シプロヘプタジン、ロラタジンでは重大な副作用として痙攣がそれぞれ記載されており、小児に使用する場合には注意が必要である。

本疾患の掻痒メカニズムは多様で、ヒスタミンに限らず、IL-31 などのサイトカイン^{124)～126)}、Epas1¹²⁵⁾、掻痒を伝達する C 線維の異常分布¹²⁷⁾、サブスタンス P (substance P: SP)、神経成長因子 (nerve growth factor: NGF) 等神経ペプチドの関与なども報告されている。アトピー性皮膚炎の重症度が、SP や NGF の血中濃度と相関することや¹²⁸⁾、皮疹部は無疹部よりも表皮内 SP 濃度が有意に高いことも示されている¹²⁹⁾。

表 14 第一世代抗ヒスタミン薬

一般名	代表的な商品名	剤型	成人用法・用量	小児への投与に関する主な注意事項*	小児用法・用量	備考（禁忌、慎重投与など）*
ジフェンヒドラミン塩酸塩	ベナ、レスタミン	錠	1 回 30 ～ 50mg、1 日 2 ～ 3 回	低出生体重児・新生児には中枢神経系の副作用〔興奮、痙攣等〕が起こる危険性が高いので、投与しないことが望ましい		禁忌：緑内障、前立腺肥大等下部尿路閉塞性疾患
クレマスチンフマル酸塩	タベジール	錠、散、シロップ	1 回 1mg、1 日 2 回	乳児、幼児に投与する場合には、観察を十分に行い慎重に投与すること〔痙攣、興奮等の中枢神経症状があらわれることがある〕	1 ～ 2 歳 0.4mg 3 ～ 4 歳 0.5mg 5 ～ 7 歳 0.7mg 8 ～ 10 歳 1mg 11 ～ 14 歳 1.3mg/日分 2	禁忌：緑内障、前立腺肥大等下部尿路閉塞性疾患、狭窄性消化性潰瘍または幽門十二指腸閉塞 慎重投与：てんかん等の痙攣性疾患又はこれら既往歴のある患者
クロルフェニラミンマレイン酸塩	ネオレスタミン	散	1 回 2 ～ 6mg、1 日 2 ～ 4 回	低出生体重児・新生児には投与しないこと〔痙攣など重篤な反応があらわれるおそれがある〕		禁忌：緑内障、前立腺肥大等下部尿路閉塞性疾患、低出生体重児・新生児 慎重投与：眼内圧亢進の有る患者など 5 項目
d-クロルフェニラミンマレイン酸塩	ボララミン	錠、散、シロップ、ドライシロップ徐放錠	1 回 2mg、1 日 1 ～ 4 回 1 回 6mg、1 日 2 回	低出生体重児・新生児には投与しないこと〔痙攣等の重篤な反応があらわれるおそれがある〕		禁忌：緑内障、前立腺肥大等下部尿路閉塞性疾患、低出生体重児・新生児 慎重投与：眼内圧亢進の有る患者など 5 項目
塩酸トリプロリジン	ベネン	錠、シロップ	1 回 2 ～ 3mg、1 日 3 回	低出生体重児・新生児には、中枢神経系の副作用〔興奮、痙攣等〕が起こる危険性が高いので投与しないことが望ましい		禁忌：緑内障、前立腺肥大等下部尿路閉塞性疾患
プロメタジン塩酸塩	ヒベルナ、ピレチア	錠、散	1 回 5 ～ 25mg、1 日 3 回	2 歳未満の乳幼児は禁忌〔致死的な呼吸抑制の報告がある〕、2 歳以上の幼児、小児に対しては、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること〔小児等に対する安全性は確立していない〕		禁忌：フェニチン系薬剤過敏症、昏睡状態、ハルシール酸誘導体・麻酔薬等の中枢神経抑制薬の強い影響下にある患者、緑内障、前立腺肥大等下部尿路閉塞性疾患、2 歳未満の乳幼児
アリメマジン酒石酸塩	アリメジン	シロップ	1 回 2.5mg、1 日 3 ～ 4 回	小児への制限記述なし	1 回投与量例（3 ～ 4 回/日） 1 歳 1mL 2 ～ 3 歳 1.5mL 4 ～ 6 歳 2mL 7 ～ 9 歳 3mL 10 ～ 12 歳 3.5mL	禁忌：フェニチン系薬剤過敏症、昏睡状態、ハルシール酸誘導体・麻酔薬等の中枢神経抑制薬の強い影響下にある患者、緑内障、前立腺肥大等下部尿路閉塞性疾患
ホモクロロリジン塩酸塩	ホモクロミン	錠	1 回 10 ～ 20mg、1 日 3 回	小児への制限記述なし		禁忌：緑内障、前立腺肥大等下部尿路閉塞性疾患
ヒドロキシジン塩酸塩	アタラックス	錠	1 日 30 ～ 60mg、分 2 ～ 3	小児への制限記述なし		禁忌：セチリジン、ピペラジン誘導体、アミノフィリン、エチレンジアミンに対する過敏症既往、ポルフィリン症の患者、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 慎重投与：てんかん等の痙攣性疾患又はこれら既往歴のある患者など 6 項目
ヒドロキシジンハモ酸塩	アタラックス P	カプセル、散、ドライシロップ、シロップ	ヒドロキシジン塩酸塩として 1 日 50 ～ 75mg、分 2 ～ 3	小児への制限記述なし		禁忌：セチリジン、ピペラジン誘導体、アミノフィリン、エチレンジアミンに対する過敏症既往、ポルフィリン症の患者、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 慎重投与：てんかん等の痙攣性疾患又はこれら既往歴のある患者など 6 項目
シプロヘプタジン塩酸塩水和物	ペリアクチン	錠、散、シロップ	1 回 4mg、1 日 1 ～ 3 回	新生児・低出生体重児に対する安全性は確立されていないので投与しないこと〔新生児へ投与し、無呼吸、チアノーゼ、呼吸困難を起こしたこととの報告がある〕、乳・幼児において、過量投与により副作用が強くあらわれるおそれがあるため、年齢及び体重を十分考慮し、用量を調節するなど慎重に投与すること〔抗ヒスタミン剤の過量投与により、特に乳・幼児において、幻覚、中枢神経抑制、痙攣、呼吸停止、心停止を起こし、死に至ることがある〕	1 回投与量例（1 ～ 3 回/日） 2 ～ 3 歳 3mL 4 ～ 6 歳 4mL 7 ～ 9 歳 5mL 10 ～ 12 歳 6.5mL	禁忌：緑内障、狭窄性胃潰瘍、幽門十二指腸閉塞、前立腺肥大等下部尿路閉塞性疾患、気管支喘息、急性発作時、新生児・低出生体重児、高齢者、乳・幼児など 6 項目

小児用法・用量は添付文書に具体的な記述がある薬剤についてのみに記載した。

*小児への投与に関する主な注意事項、禁忌、慎重投与等に関する詳細は添付文書等を参照のこと。

表 14 第二世代抗ヒスタミン薬

一般名	代表的な商品名	剤型	成人用法・用量	小児適用と主な注意事項*	小児用法・用量	鎮静性	Tmax (hr)	備考 (禁忌、慎重投与など)*
ケトチフェン塩酸塩	ザジテン	カプセル、シロップ、ドライシロップ	1回 1mg, 1日2回	6 カ月以上、乳児、幼児に投与する場合には、観察を十分に行い慎重に投与すること [延滞、興奮等の中枢神経症状があらわれることがある]	0.06mg/kg/日 分2	鎮静性	3.4	禁忌：てんかん又はその既往歴 慎重投与：てんかんを除く痙攣性疾患又はこれらの既往歴
アゼラスチン塩酸塩	アゼブチン	錠、顆粒	1回 1mg, 1日2回	低出生体重児、新生児、乳児又は幼児に対する安全性は確立していない [使用経験が少ない]		軽度鎮静性	4.0	
オキサミド	セルデクト	錠、ドライシロップ	1回 30mg, 1日2回	幼児は慎重投与に該当	1mg/kg/日 分2 1回最高用量：0.75mg/kg まで	鎮静性	2.0	禁忌：妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 慎重投与：肝障害又はその既往歴、幼児（特に2歳以下）で難治性外路症状発現のおそれがあるため過量投与を避ける
メキタジン	ニボラン、ゼスラン	錠、細粒、シロップ	1回 3mg, 1日2回	1歳以上、低出生体重児、新生児、乳児に対する安全性は確立していない [使用経験が少ない] 及び乳児 [使用経験が少ない] に対する安全性は確立していない	0.12mg/kg/日 分2	軽度鎮静性	4.9	禁忌：フェニチン系化合物及びその類似化合物に対し過敏症の既往歴、脳内障、下部尿路閉塞性疾患 慎重投与：肝障害、腎障害の患者
エメダスチン塩酸塩	レミカット	カプセル	1回 1～2mg, 1日2回	低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない [使用経験が少ない]		未検証	3.1	慎重投与：肝障害又はその既往歴
エピナスチン塩酸塩	アレジオン	錠、ドライシロップ	1回 20mg, 1日1回	3歳以上、低出生体重児、新生児、乳児に対する安全性は確立していない [低出生体重児、新生児には使用経験がない、乳児には使用経験が少ない、小児気管支喘息に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない]	0.25～0.5mg/kg/日 分1 20mg/日まで	非鎮静性	3.1	慎重投与：肝障害又はその既往歴、フェニルケトン尿症患者
エバズチン	エバステル	錠、OD錠	1回 5～10mg, 1日1回	低出生体重児、新生児、乳児又は幼児に対する安全性は確立していない [使用経験が少ない]		非鎮静性	4.9～5.3	慎重投与：肝障害又はその既往歴 CYP2J2及びCYP3A4で代謝される
セチリジン塩酸塩	ジルテック	錠、ドライシロップ	1回 10mg, 1日1回	2歳以上、低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児に対する安全性は確立していない [国内における使用経験が少ない]	2～6歳 5mg/日 分2 7～15歳 10mg/日 分2	非鎮静性	0.8～1.5	禁忌：ピペラジン誘導体に過敏症の既往歴のある患者、重度の腎障害 慎重投与：腎障害、肝障害、高齢者の患者、てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴
レボセチリジン塩酸塩	ザイザル	錠	1回 5mg, 1日1回	6カ月以上、低出生体重児、新生児又は6カ月未満の乳児に対する安全性は確立していない [国内における使用経験はない]	6～11カ月 1.25mg/日 分1 1～6歳 2.5mg/日 分2 7～14歳 5mg/日 分2	非鎮静性	0.8～1.0	禁忌：ピペラジン誘導体に過敏症の既往歴のある患者、重度の腎障害 慎重投与：腎障害、肝障害、高齢者の患者、てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴
ベボタスチン塩酸塩	タリオン	錠、OD錠	1回 10mg, 1日2回	7歳以上、低出生体重児、新生児、乳児又は幼児に対する安全性は確立していない [使用経験が少ない]	20mg/日 分2	非鎮静性	1.0～1.1	慎重投与：腎機能障害の患者
フェキソフェナジン塩酸塩	アレグラ	錠、OD錠、ドライシロップ	1回 60mg, 1日2回	6カ月以上、低出生体重児、新生児又は6カ月未満の乳児に対する安全性は確立していない [使用経験がない]	6カ月～1歳 11カ月 30mg/日 分2 2～11歳 60mg/日 分2 12歳以上 120mg/日 分2	非鎮静性	1.5～2.0	
ロラタジン	クラリチン	錠、レディタブ錠、ドライシロップ	1回 10mg, 1日1回	3歳以上、低出生体重児、新生児、乳児又は3歳未満の幼児に対する安全性は確立していない [使用経験がない]	3～6歳 5mg/日 分1 7歳以上 10mg/日 分1	非鎮静性	1.4～1.6	慎重投与：肝障害、腎障害、高齢者の患者
オロパタジン塩酸塩	アレロック	錠、OD錠、顆粒	1回 5mg, 1日2回	2歳以上、低出生体重児、新生児、乳児、幼児に対する安全性は確立していない [使用経験が少ない]	2～6歳 5mg/日 分2 7歳以上 10mg/日 分2	非鎮静性	0.9～1.3	慎重投与：腎機能低下、高齢者、肝障害の患者
デスロラタジン	デザレックス	錠	1回 5mg, 1日1回	12歳以上、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は12歳未満の小児に対する安全性は確立していない [国内での使用経験がない]	1回 5mg、1日1回	未検証	1.8	慎重投与：肝障害、腎障害、高齢者の患者
ビラスチン	ピラノア	錠	1回 20mg, 1日1回 空腹時	低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する有効性及び安全性は確立していない [国内での使用経験がない]		非鎮静性	1.0	慎重投与：中等度又は重度の腎機能障害患者 空腹時投与

Tmax (hr)：最高血中濃度到達時間は各薬剤の添付文書より引用し、小数点以下1桁で統一した。
鎮静性：分類は脳内H1受容体占有率に基づいた（文献1-3及び図を参照）。測定結果が公表されていない場合は「未検証」とした。
*小児適用と主な注意事項、禁忌、慎重投与等は全事象を記述していないため詳細は添付文書等を参照のこと。

抗ヒスタミン薬の痒痒抑制効果は患者個人の重症度や病像などにより異なるため、抗炎症外用薬と保湿薬による外用療法に加えて補助療法としての抗ヒスタミン薬内服の必要性を判断するとともに、開始後は痒痒に対する有効性を評価することが望まれる。

(3) シクロスポリン

シクロスポリンは欧米の多くの国でアトピー性皮膚炎に対する有効性が示され¹³⁰⁾、アトピー性皮膚炎に対する使用が承認されている (CQ12: 推奨度 2, エビデンスレベル: A)。本邦では 2008 年 10 月よりアトピー性皮膚炎に対する適応が追加されたが、その適応となるのは 16 歳以上で既存治療で十分な効果が得られない最重症 (強い炎症所見を伴う皮疹が体表面積の 30% 以上にみられる) の患者である¹³¹⁾。

具体的には、顔面の難治性紅斑や紅皮症などにも有効で、投与後速やかに痒みが軽快することから、痒疹結節が多発し掻破の著しい患者の QOL の改善にも有用である。3 mg/kg/日を開始用量とし、症状により 5 mg/kg/日を超えないよう適宜増減し、8~12 週間で終了する。使用中は腎障害や高血圧、感染症などに注意し定期的に薬剤血中濃度 (トラフ値) を測定する。長期使用での安全性が確立していないことから、症状が軽快した後は速やかに一般的な外用治療に切り替えることが重要である。長期投与が必要な場合は 2 週間以上の休業期間をはさむ間歇投与とする。

シクロスポリンの内服方法は 1 日 2 回の食後内服とされているが、乾癬の患者における薬物動態の研究では 1 日 1 回および食前の内服の方が、それぞれ高い血中濃度が得られることから¹³²⁾、1 日 2 回の食後の内服より 1 日 1 回食前の内服の方が高い治療効果が得られると考えられる。

(4) ステロイド内服薬

アトピー性皮膚炎に対するステロイド内服薬の効果を検証した質の高い二重盲検比較試験はないが、急性増悪や重症・最重症の寛解導入に時に用いられ、経験的に有効である。しかし、長期間のステロイド内服には種々の重篤な全身性副作用があることから、ステロイド内服薬によってアトピー性皮膚炎を長期間コントロールする治療法は一般的に推奨されず、投与するとしても短期間にとどめるべきである。

(5) 漢方薬

漢方治療を併用または補助的治療とすることが有用な場合もあることは否定できない。しかし、アトピー性皮膚炎に対する漢方療法の有用性を検討した臨床研

究の多くは、数十例程度の症例集積研究であり、二重盲検 RCT の中で国内の一般的な医療機関で処方可能な方剤に関するものは「消風散」¹³³⁾と「補中益気湯」¹³⁴⁾を用いた 2 件のみである (CQ13: 推奨度 2, エビデンスレベル: B)。前者はステロイドなどの抗炎症外用薬による治療で皮疹が軽快しない例に、後者は「疲れやすい」「体がだるい」「根気が続かない」などアンケートで気虚を有すると判断した例を対象に、従来からのステロイドなどの抗炎症外用薬などによる治療と併用して用いたところ、前者では有意な皮疹の改善がみられ、後者ではステロイド外用薬を減量できた。海外での Zemaplyte を用いた二重盲検 RCT ではその有効性が報告される一方¹³⁵⁾¹³⁶⁾で、別の研究班からは否定的な報告¹³⁷⁾もある。すなわち現時点では、「アトピー性皮膚炎には A という方剤」という画一的な処方の有用性は明らかではない。今後は皮疹の性状から方剤を選択することの有用性に関する評価も含め、慎重な検討が必要である。また、甘草を含む方剤による偽アルドステロン症や、補中益気湯による間質性肺炎、肝機能障害、黄疸などの副作用が報告されており、漢方療法は漢方薬に習熟した医師のもとで行うべきと考える。

(6) 妊婦・授乳婦への配慮

アトピー性皮膚炎の発症予防を目的とした妊娠・授乳婦への食事制限 (食物アレルギー除去) は推奨できない。鶏卵などの食物アレルギーを経母乳摂取して、乳児のアトピー性皮膚炎が悪化することもあるが、除去/経母乳負荷試験などで慎重に診断する¹³⁸⁾。

妊娠中の抗ヒスタミン薬投与は、治療上の有益性が大きい場合には安全とされている薬剤の投与を行ってもよい。疫学的観察研究とそのメタ解析により先天異常が増加しないことが示されているものの多くは第一世代抗ヒスタミン薬に関するものである。第二世代抗ヒスタミン薬ではロラタジンとセチリジンは疫学研究で先天異常との関連はないとされている。^{139)~141)}ただし、診療においては、添付文書や安全性に関する最新の情報にもとづき対応することが大切である。

授乳中の投与も、母乳中に移行する薬物量は非常にわずかである。ただし、鎮静性の第一世代抗ヒスタミン薬が乳児の易刺激性や傾眠を引き起こす可能性を考慮して、第二世代抗ヒスタミン薬を選択することが望ましい。個々の薬剤については添付文書や安全性に関する最新の情報への同様の配慮が必要である。

通常ステロイド外用療法 (CQ22: エビデンスレベル: B) では、全身循環への吸収は少なく、先天異常

表 15

保湿・保護を目的とした主なスキンケア外用薬	
一般名	代表的な製品名
1) 皮表の保湿を主としたもの	
ヘパリン類似物質含有製剤	ヒルドイド [®] クリーム [*] , ヒルドイド [®] ソフト軟膏 ^{**} , ヒルドイド [®] ローション
尿素製剤	セラチナミンコーワ [®] クリーム [*] , パスタロン [®] ソフト軟膏 ^{**} パスタロン [®] クリーム [*] , パスタロン [®] ローション ウレパール [®] クリーム, ウレパール [®] ローション
2) 皮表の保護を主としたもの	
白色ワセリン	白色ワセリン, サンホワイト [®] (精製ワセリン), プロペト [®] (精製ワセリン)
亜鉛華軟膏	亜鉛華軟膏, 亜鉛華単軟膏
その他	アズノール [®] 軟膏 ^{***}
[*] 基剤は親水性軟膏 (oil in water : O/W) ^{**} 基剤は吸水性軟膏 (water in oil : W/O) ^{***} 基剤は精製ラノリン・白色ワセリン含有	

への影響は問題とならない。ただしヨーロッパの分類における potent, very potent 群^{*}のステロイド外用薬の妊娠期間中の外用量増加（特に 300 g 以上）と出生時体重の低下の関連が報告されているので、強いランクのステロイド外用剤を使用する際は使用量と胎児発育に注意する。またそのような懸念を回避できるよう妊娠前から皮膚炎を良好にコントロールしておくことが望まれる。授乳中もステロイド外用薬は乳児への影響を心配することなく使用してよいが、授乳婦の乳房へのステロイド外用が必要な場合は、児が直接経口摂取しないように注意する¹³⁹⁾。

^{*}ヨーロッパでは、ステロイド外用薬を4つのランク (very potent, potent, moderately, mild)⁹⁰⁾に分けている。

3.4 スキンケア

(1) 保湿外用剤

アトピー性皮膚炎では、皮膚バリア機能と保湿因子が低下している。角質層内の水分含有量は低下し、特徴的なドライスキンとなる。そのため非特異的刺激による皮膚のかゆみを生じやすく、また、種々のアレルゲンの侵入が容易になり、皮膚炎を惹起しやすいと考えられている。保湿外用剤（保湿剤・保護剤）の使用は、アトピー性皮膚炎で低下している角質層の水分含有量を改善し、皮膚バリア機能を回復・維持することで、アレルゲンの侵入予防と皮膚炎の再燃予防、痒みの抑制につながる^{142)~144)}。(CQ9：推奨度 1, エビデンスレベル：A) また、出生直後から保湿外用剤による

スキンケアを行うことは、アトピー性皮膚炎の発症リスクを下げる¹⁴⁵⁾¹⁴⁶⁾。

ドライスキンに対するスキンケアの要点は、低下している皮表の保湿性を補うために保湿性の高い親水性軟膏 (oil in water : O/W) や吸水性軟膏 (water in oil : W/O) を外用することである。保湿性の高い親水性軟膏と吸水性軟膏としては、ヘパリン類似物質含有製剤や尿素製剤がある。傷害された皮膚のバリア機能を補充・補強または代償するためには、白色ワセリンや亜鉛華軟膏などの、皮膚に対して保護作用がある油脂性軟膏を外用する (表 15)。

外用回数は1日1回の外用よりも1日2回 (朝・夕) の外用の方が保湿効果は高く¹⁴⁷⁾、そのうち1回は入浴直後が望ましい。また、塗布量の目安には finger tip unit を用いる。第2指の先端から第1関節部まで口径 5 mm のチューブから押し出された量 (約 0.5 g) が英国成人の手掌で2枚分すなわち成人の体表面積のおよそ 2% に対する適量であることが示されている⁹¹⁾⁹²⁾¹⁴⁸⁾。(finger tip unit) 一般的に、アトピー性皮膚炎患者の皮膚は、病変部位だけでなく、正常に見える部分も経皮的水分喪失 (transepidermal water loss : TEWL) が多く、ドライスキン状態にある¹⁴⁹⁾。そのため、保湿外用剤は正常に見える部位も含めて全体に塗布し、皮膚炎の部位には抗炎症作用のある外用剤を併用する。また、抗炎症作用のある外用薬などの治療で皮膚炎が寛解した後も保湿外用剤を継続して使用することは、寛解状態の維持に有効である¹⁵⁰⁾。保湿外用剤による維持療法中に皮膚炎の再燃がみられた部位には、炎

症の程度に応じてステロイド外用剤やタクロリムス軟膏を使用し、炎症の早期の鎮静化と維持療法への回帰を目指す。なお、稀に保湿外用薬の副作用による接触皮膚炎を生じることがあり、アトピー性皮膚炎の再燃との鑑別が重要である。

ステロイド外用剤と保湿外用剤の混合など、2種類以上の外用剤を独自に混合して処方することは、薬剤の安定性や経皮吸収性が変化することが予想されるため安易に行うべきではない。

(2) 入浴・シャワー浴と洗浄

アトピー性皮膚炎では皮脂汚れに加え、外用薬（汗などの）体液の付着や黄色ブドウ球菌などの感染性病原体の定着がみられ、皮膚症状の悪化要因となりうる。そのため、皮膚を清潔に保つことは、皮膚の生理的機能を維持するために重要である。通常は皮膚の清潔には入浴・シャワー浴を励行し、必要に応じて適切な保湿・保護剤や抗炎症外用薬を使用する。アトピー性皮膚炎における最適な入浴・洗浄方法は、患者ごと、あるいは同じ患者でも時期や症状によって異なるが、次のようなことに留意する必要がある。

1) 温度

入浴・シャワー浴時の湯の温度に関しては、皮膚において42℃以上でそう痒が惹起されること、36～40℃が皮膚バリア機能回復の至適温度であることから^{151)～153)}、おおむね38～40℃がよいと考えられる。入浴後は急速に皮膚から水分が蒸発拡散し、ドライスキン¹⁵¹⁾の状態になっていくため、入浴後長時間保湿剤を塗らないまま放置すべきではない。発汗や体のほてりが収まったら速やかに保湿剤を塗布し、水分の蒸散拡散を最小限にとどめて水分保持能力を維持し、皮膚の乾燥を防ぐことが望ましい。

2) 石鹸・洗浄剤

アトピー性皮膚炎に対する石鹸・洗浄剤の使用の有用性に関する質の高いエビデンスは存在しないが、長期間入浴時に石鹸を全く使用しない患者群を対象に、一般的な石鹸による洗浄を行った症例集積研究では、症状は改善し増悪はみられなかったことが報告されている¹⁵⁴⁾¹⁵⁵⁾。石鹸・洗浄剤の主成分は界面活性剤であることから、過度の誤った使用は皮膚の乾燥を増悪する可能性がある。さらに、洗浄剤に含有される色素や香料などの添加剤は、皮膚への刺激を引き起こす可能性も懸念される。これらのことから、皮膚の清潔を保つために石鹸・洗浄剤を使用することは有用であると考えられるが、使用する際には、年齢や部位・季節など

を考えた皮膚の状態、使用する石鹸・洗浄剤の種類や洗浄方法を考慮する必要がある。通常、皮脂の融点は約30℃であり¹⁵⁶⁾、ぬるめの湯でも皮脂はある程度除去できると考えられることから、乾燥が強い症例や部位、季節、あるいは石鹸・洗浄剤による刺激が強い場合には石鹸の使用を最小限とする。逆に脂性肌や脂漏部位、軟膏を毎日塗る部位、皮膚感染症を繰り返す部位には悪化因子回避の目的で石鹸・洗浄剤を積極的に使用する。使用する石鹸・洗浄剤の種類は、石鹸（固形）あるいは洗浄剤（合成界面活性剤を用いた液体など）各々の優位性に関するエビデンスはなく、基剤が低刺激性・低アレルギー性、色素や香料などの添加物を可及的に少なくしている、刺激がなく使用感がよい、洗浄後に乾燥が強いものは避ける、などの適切な洗浄剤を選択することが重要である。同時に、皮膚を傷つけることがないように、よく泡立てて機械的刺激の少ない方法で皮膚の汚れを落とし、洗浄剤が皮膚に残存しないように十分にすすぐことも大切である。

3.5 悪化因子の検索と対策

(1) 非特異的刺激

唾液、汗、髪の毛の接触、衣類との摩擦などの日常生活での非特異的な刺激でアトピー性皮膚炎が悪化することがある。唾液や汗は洗い流すか、濡れた柔らかいガーゼなどで拭き取るようにする。皮膚の乾燥や湿疹のためにかゆみに過敏になった皮膚では、羊毛素材やごわごわした素材などの衣類の刺激や、髪の毛の先端部の接触などの軽微な刺激でもかゆみを生じるため、そのような刺激のない衣類の選択や、髪の毛を短く切る、髪の毛を束ねる、などの工夫が必要である。

ナイロンタオルなど硬い素材での清拭は皮膚バリア機能の低下や物理的刺激による皮疹の悪化につながる。またシャンプーやリンス、石けんなどのすすぎ残しや過度の使用で刺激性皮膚炎を誘発することもあるので、適切な洗浄方法の指導が大切である。化粧落としのクレンジングが皮膚への刺激になることもある。

掻破による刺激は、アトピー性皮膚炎を悪化させる要因としてきわめて重要である。痒みを減らすために皮膚炎の治療を行うことに加え、掻いても皮膚に傷がつかないように、爪は短く切り、必要であれば就寝時に長袖・長ズボン・手袋を着用し、直接皮膚を掻けないようにすることも時に有効である。

(2) 接触アレルギー

外用薬、化粧品、香料、金属、シャンプーやリンス、

消毒薬などに対する接触アレルギーで、皮疹が悪化することがある^{157)~159)}。アトピー性皮膚炎の治療への反応が期待通りでない場合、皮疹の分布が典型的でない場合、成人例では最近になって発症あるいは悪化した、などの場合には、特に接触アレルギーの合併を疑う。接触アレルギーを疑ったら、被疑物質との接触を避けることで皮疹が軽快するかを観察するとともに、パッチテストで診断を確定する。診断が確定した接触アレルギーの原因物質については、接触を避けることが必要である（詳細は接触皮膚炎ガイドライン¹⁶⁰⁾を参照）。

(3) 食物

アトピー性皮膚炎患者、特に乳児では、食物アレルギーの関与が認められることがある。しかし、食物アレルギーの関与が明らかでない小児および成人のアトピー性皮膚炎の治療にアレルギー除去食が有用であると示せる根拠が乏しいとシステムティックレビューでも述べられている¹⁶¹⁾。また、小児における除去食の問題点として、不適切除去食による成長・発育障害という栄養学的な問題があり、除去食療法は、開始前に食物アレルギー関与の評価などの治療の適応を十分考慮したうえで、医師の指導の下に施行されるべき治療法である。特定食物によるアトピー性皮膚炎の悪化が確認されている場合を除き、一般的にアレルギーになりやすいという理由で特定食物を除去することは推奨されない。（CQ15：推奨度：1，エビデンスレベル：B）。食物除去を行うためにはアトピー性皮膚炎に対して抗炎症治療を十分に行った上でアレルギー除去試験を行うべきである。抗炎症治療として適切な強さと量のステロイド外用薬を使用する外用療法を行った上で、皮膚症状の改善がみられない場合には、皮疹の悪化の原因となる食物アレルギーを同定すべきであり、不十分な外用療法のために皮膚炎の制御が十分でない場合は正確な診断は困難である。

食物アレルギーの関連については、詳細な病歴の問診、皮膚テスト、血液検査などとともに、原因食物の除去の後に経口負荷試験を行い、それらの結果を参考にする。例えば、臨床症状のみ、あるいは特異的IgE抗体価の陽性のみを根拠とすべきではない。アレルギーになりやすい食物というだけで摂取する食物の種類を制限することはアトピー性皮膚炎の治療のために有効ではない。また、本疾患は多因子性であり、食物アレルギー除去は薬物療法の補助療法であることから、食物アレルギーの関与を明らかにし得た場合でも、これのみで完治が期待されるものではないことを認識す

べきである。

かつて、米国小児学会は、妊婦へのアレルギー除去食を推奨した（2000年）が、2006年および2012年に妊婦・授乳婦へのアレルギー除去食によるRCTのシステマティックレビューが報告され¹⁶²⁾、妊婦や授乳婦のアレルギー除去による食事制限は、生後から18カ月児までのアトピー性皮膚炎の発症を抑制する効果はないとされた。さらに、食事制限をしている妊婦は妊娠中の十分な体重増加が認められなかったり、未熟児の発症リスク増加などの児の栄養状態を悪化させたりする可能性がある。以上より、妊婦・授乳婦への食事制限（アレルギー除去）は児のアトピー性皮膚炎の発症予防に有用ではないと考えられる（CQ16：エビデンスレベル：A）。

(4) 吸入アレルギー

乳児期以降のアトピー性皮膚炎患者では、ダニや室内塵、花粉、ペットの毛などの環境アレルギーによって悪化することがある¹⁶³⁾。これらのアレルギーが皮疹の悪化因子であるかは、臨床症状のみ、あるいは特異IgE抗体価やプリックテストの結果のみで判断するのではなく、病歴、環境の変化と皮疹の推移（可能ならば除去ないし負荷試験も含む）などの情報を総合して判断すべきである。また、食物アレルギーの場合と同様に、環境アレルギーの除去対策は薬物療法とスキンケアの補助療法であり、これのみで完治が期待されるものではないことを認識すべきである。

(5) 有用な吸入抗原の特異的IgE抗体と対策

ダニ、花粉（スギ、ヒノキ、シラカンバ、ハンノキ、ハルガヤ、カモガヤ、ブタクサ）、動物（イヌ、ネコ、そのほか接触の機会がある有毛動物やインコやハムスターなどのペット）真菌（アスペルギルス、マラセチア）

ダニ対策：布団に掃除機をかける、抗ダニシーツを使用する、ベッドにぬいぐるみを置かない、など
ペット：手放す、ペットを洗う、寝室にペットを入れない。

花粉：外出から帰宅したら衣類の花粉を落とす、洗顔、花粉用眼鏡、マスク、抗ヒスタミン薬内服、点眼、点鼻

(6) 発汗

汗の分泌障害、皮膚表面に残る余剰な汗とそれに伴う高温高湿環境はアトピー性皮膚炎の症状を悪化させる。発汗活動はアトピー性皮膚炎の症状を良い方向にも悪い方向にも導く。よって汗の基本的な性質を念頭

においた上で、患者個々のライフスタイルに則した発汗指導が行われるべきである。

汗の主要な構成要素として電解質（塩化ナトリウム、カリウム等）、重炭酸ナトリウム（ HCO_3^- ）、尿素、ピルビン酸、乳酸、抗菌ペプチド、プロテアーゼ、プロテアーゼ阻害物質がある。尿素と乳酸は天然保湿因子として角層の水分保持に関わる。汗に由来する乳酸ナトリウムは天然保湿因子として機能し、特に角層上層に多く含まれるため皮表の保湿に大きく関わると思われる¹⁶⁴⁾¹⁶⁵⁾。尿素的汗中濃度は血漿中と同程度を示し、持続的な角層の保湿に関わる他、角層の剥脱を調節する作用がある¹⁶⁴⁾。

その他、汗のシステインプロテアーゼ阻害、セリンプロテアーゼ阻害作用はシステインプロテアーゼ抗原のダニ抗原（Derfl）、キウイフルーツ抗原（アクチニジン）を失活するとともに、過剰なセリンプロテアーゼ活性に伴う角層の脆弱性を回復する効果が期待できる^{166)~168)}。汗に含まれる抗菌ペプチドは皮膚表面の感染防御にも関わる^{169)~172)}。

これら汗のもたらす利点は発汗後の時間経過とともに損なわれる。気化できず皮表に残存する余剰な汗に混入するマラセチア由来抗原が症状悪化につながると懸念されている¹⁷³⁾。また皮表の高温高湿環境は汗孔を閉塞し、乏汗を誘導する¹⁷⁴⁾。皮膚表面の余剰な汗を残さないために、通気性がよく吸湿性の低い肌着を着用するなど高温高湿環境を回避し、かいた後の汗は放置せず、シャワー浴、流水洗浄、おしぼりによる清拭、濡れた衣類を着替えるなどの対策を行う。

アトピー性皮膚炎の中にも汗を正常にかけている患者と、汗をかけていない（乏汗）患者がいる^{175)~179)}。発汗の有無を判断する上で、視診、触診は有用である。皮膚の著明な乾燥症状と紅潮、熱感乏汗を示唆する所見として重要である。皮膚炎、ヒスタミン、患者の特性不安（不安を感じやすい性格気質）は発汗低下の要因となる¹⁷⁸⁾¹⁸⁰⁾¹⁸¹⁾。運動や入浴といった発汗活動がアトピー性皮膚炎の症状に与える影響は今後検討すべき事項である。しかし発汗を避ける指導が症状を改善したとするエビデンスはなく、発汗を避ける指導は必要ない。むしろ発汗後の汗対策指導を重視する。乏汗症例では汗をかけることが治療の到達目標の一つとなる¹⁸²⁾。

(7) 細菌、真菌

アトピー性皮膚炎では病変部において黄色ブドウ球菌が多く検出されることが古くから知られており、増悪因子の一つと考えられ、除菌、静菌を目的としたポピドンヨード液、次亜塩素酸（ブリーチバス療法）などによる治療が行われてきた。細菌のアトピー性皮膚炎の病態に対する関与に関しては不明な点が多かったが、近年、皮膚細菌叢解析より病態へのかかわりが少

しずつ明らかになってきた。小児アトピー性皮膚炎患者の皮膚において、増悪期には皮膚細菌叢の多様性が低下し、黄色ブドウ球菌の割合が増加することが報告された¹⁸³⁾。動物モデルでは、黄色ブドウ球菌を含む偏った異常細菌叢によりアトピー性皮膚炎様の皮膚炎を生じていること、抗菌治療にて正常細菌叢が保たれると皮膚炎の発症を抑制できることが示された¹⁸⁴⁾。しかし、皮膚細菌叢とアトピー性皮膚炎の病態との関連性について十分に検討されたとはいえず、今後の研究結果の集積が必要である。

治療に関して、感染兆候のないアトピー性皮膚炎に対し抗菌薬内服が有効であったとする報告はなく、抗菌薬内服はすすめられない¹⁸⁵⁾。また、ポピドンヨード液の使用についても積極的に推奨するだけの医学的根拠に乏しく、感染が関与していると考えられる症例に対して補助療法として考慮することもあるが、びらん面に対する刺激による皮膚炎の悪化、アレルギー性接触皮膚炎、アナフィラキシー、甲状腺機能への影響などの可能性があり、安易に行うべきではない。

ブリーチバス療法に関しては、米国を中心に広く行われており、その有用性を示した報告もあり、感染の関与が考えられる症例に対しての使用は推奨されている。しかし、その効果の検証についていまだ十分とはいえず、国内での指針もないため、今後の整備を待つべきと考える。

アトピー性皮膚炎の病態に対する真菌の関与については、アトピー性皮膚炎患者におけるカンジダやマラセチアに対する特異的IgE抗体の測定やプリックテストの結果から、皮疹の重症化に関して、これらの真菌に対するアレルギーがかかわっている可能性が示唆されてきた¹⁸⁶⁾。しかし、病態との明確な関連性は不明である。アトピー性皮膚炎に対する抗真菌薬の治療効果については抗真菌薬の内服が有効であったとする報告¹⁸⁷⁾、頭頸部の皮疹に対して抗真菌薬の外用が有効であったとの報告¹⁸⁸⁾はあるが、大規模試験はなく、慎重な使用が望まれる。

3.6 心身医学的側面

アトピー性皮膚炎は、ストレスによって悪化することが経験的によく知られており、かつては Alexander によって、気管支喘息と並んで holy seven と呼ばれる 7つの代表的な心身症の一つとして扱われた。アトピー性皮膚炎には注意欠陥多動性障害などの発達障害の合併が高いことが知られているが、そうした診断が

治療に直接役立つことは無い。アトピー性皮膚炎のコントロールが悪いと、二次的に心理的な負荷や異常を生ずるが、そうした患者を心身症として特別視するのではなく、全ての患者に対して心身医学的側面にも留意した包括的な治療を心がけるべきである。

(1) 薬物療法の検証とアドヒアランスの把握

アトピー性皮膚炎の病態は、表皮バリア機能の低下とアレルギー性炎症を主とし、それらを搔破が悪循環に導くものであり、適切な薬物療法と治療アドヒアランスの向上により掻痒の消失を実現しなければ、これらの悪循環を断ち切ることはできない。掻痒の持続は、二次的に様々な心身の障害や行動異常を惹起するため、まずは、徹底した薬物療法と具体的な手技や実行スケジュールに関する患者教育が必要である。丁寧な患者教育はステロイド忌避の予防や克服にも欠かせない。

(2) 悪化因子としてのストレスの把握

思春期以降の患者の場合は、試験前の緊張や睡眠不足などで皮膚状態が悪化することを経験していることが多い。また、風邪を引いて体調が悪化したときや汗をかいて放置したときには、皮膚状態が悪化することをよく経験する。こうしたストレスは避けて通ることのできない因子であるが、生活習慣の工夫やリラクゼーション訓練を含めたストレスマネジメントによって克服することが可能な因子でもある。

(3) 習慣性搔破行動

搔破行動により疾病利得が獲得できる状況にある場合は、オペラント条件付けによる習慣的搔破行動が生じやすい。子どもの搔破行動を止めようとする親の行動や兄弟葛藤があるケースでは、ライバルから親の愛情や注目を引き出す有力な手段となる。重症患者の場合は、不安や予後や治療への絶望感などが、掻痒感と対提示を繰り返すうちにレスポナント条件付けされ、掻痒感を意識しないときでも不安刺激により搔破行動が惹起されてしまうよう条件付けされることがある。

(4) 患者教育

RCTによる効果が実証された心身医学的介入は行動療法や認知行動療法¹⁸⁹⁾などの行動科学的アプローチのみであり、精神分析や傾聴するだけのカウンセリングの有効性は実証されていない。適切な薬物療法、リラクゼーション訓練や認知行動療法などのストレス免疫訓練、習慣性搔破行動を止める行動療法、アドヒアランスを向上させるコーチングや動機付け面接など、

行動科学的アプローチを用いて総合的な患者教育¹⁹⁰⁾を行うことが大切である。

3.7 合併症 アレルギー疾患

アトピー性皮膚炎は食物アレルギー、気管支喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎などのアレルギー性疾患を合併することが多い。各アレルギー性疾患はそれぞれ密接に関連しており、小児科医、皮膚科医、耳鼻科医、眼科医、呼吸器内科医は、それぞれ連携を取り、総合的な管理を心掛ける必要がある。

(1) 食物アレルギー

これまでアトピー性皮膚炎と食物アレルギーの関連に関して多くの検討がなされてきている。2003年にLackらはピーナッツアレルギーの発症に湿疹の存在とピーナッツオイルを含むスキンケアが関連していることを報告し、アレルゲンの経皮的な感作の可能性が示唆された¹⁹¹⁾。そして2008年にLackらが提唱した「二重抗原曝露仮説」の概念は食物アレルギー発症における「経皮感作」と「経口免疫寛容」の重要性を示すものであった¹⁹²⁾。

乳児期のアトピー性皮膚炎が食物アレルギーの発症リスクであることは¹⁹¹⁾¹⁹³⁾、経皮的な食物抗原曝露により感作が誘導される「経皮感作」という考えを支持している。一方、アレルギーハイリスク児に対する早期スキンケアによる介入によりアトピー性皮膚炎の発症予防の可能性が報告された¹⁴⁵⁾¹⁴⁶⁾が、食物アレルギー感作の予防効果を示すには至っておらず、今後のさらなる検討が必要である。

アトピー性皮膚炎の児では、鶏卵の摂取が遅いほど鶏卵アレルギーを発症するリスクが高いことが知られている。Ohyaらは、アトピー性皮膚炎の乳児において、アトピー性皮膚炎を寛解させた上で、離乳早期の鶏卵摂取が1歳での鶏卵アレルギーの発症率を減少させることを示した。すなわち、食物アレルギーの発症予防として乳児期における経口免疫寛容の誘導の重要性が示唆された¹⁹⁴⁾。

これらに関連して日本小児アレルギー学会は2017年に「鶏卵アレルギー発症予防に関する提言」を発表した¹⁹⁵⁾。本提言では、感作のみを理由としての安易な除去指導を推奨しないことや、離乳食開始前のアトピー性皮膚炎の治療の重要性、鶏卵摂取の時期・量などに関する提案などが明記されている。

乳児のアトピー性皮膚炎では、食物がアトピー性皮膚炎の増悪因子となっている場合がある。食物アレル

ギー診療ガイドラインでは「食物アレルギーの関与する乳児アトピー性皮膚炎」として臨床型分類がなされている¹³⁸⁾。診療手順に関してはガイドラインを参照していただきたい。

(2) 気管支喘息

小児のアトピー性皮膚炎患者における気管支喘息の合併率は、一般有病率の1.8倍となっている¹⁹⁶⁾。気管支喘息の合併が疑われる場合には、皮膚科単独ではなく、小児科・内科とも共同で診療にあたるべきである。気管支喘息発作時の治療として全身ステロイド投与が行われることが多く、それに伴いアトピー性皮膚炎も一時的な改善を認めることがある。しかし全身ステロイドの中止により再度皮膚症状は増悪することがあり、気管支喘息発作治療中もスキンケアは継続する必要がある。

(3) アレルギー性鼻炎

アトピー性皮膚炎にアレルギー性鼻炎を合併することも多く、我が国では特にスギ花粉の飛散時期には注意を要する。スギ花粉に対するアレルギー性鼻炎を有している場合、スギ花粉の接触によりアトピー性皮膚炎を増悪させることがある¹⁹⁷⁾。また海外ではその他の花粉でも皮膚症状の増悪が報告されている¹⁹⁸⁾。その症状は顔面などの皮膚露出部位のみではなく、全身におよぶことがある。また鼻汁や鼻の痒痒感などに対して鼻をかんだり、鼻を搔破したりすることによる外的刺激は鼻周囲の皮膚症状を悪化させる。アレルギー性鼻炎が難治である場合、耳鼻科との連携をとるべきである。

(4) アレルギー性結膜炎

アレルギー性結膜炎の合併は眼瞼の皮膚症状の増悪因子である。結膜炎による眼瞼への炎症の波及や、眼瞼の搔破が眼瞼の皮膚症状を難治化させる。また痒痒感などのために眼の開閉を頻回に繰り返すことも慢性的な刺激となり難治化させると考えられる。そして長期的な眼瞼の搔破行為は白内障などの眼合併症を引き起こす可能性がある。アレルギー性結膜炎の合併例や眼瞼の皮膚症状が難治である場合には、眼科と連携をとって診療にあたるべきである。

(5) 感染症の診断と治療

アトピー性皮膚炎では、皮膚バリア機能の低下、皮膚免疫活性の低下により、細菌、真菌、ウイルス感染症を合併しやすい。細菌感染症としては、伝染性膿痂疹、丹毒、蜂窩織炎、ウイルス感染症としては、カポジ水痘様発疹症、伝染性軟属腫が挙げられる。

伝染性膿痂疹は黄色ブドウ球菌、連鎖球菌の感染により生じる。黄色ブドウ球菌が原因である症例では、水疱が出現し、容易に破れ、周囲に発赤が拡大することが多い。連鎖球菌、特にA群β溶血性連鎖球菌による症例では発熱などの全身症状を伴い、膿疱が急激に出現し、引き続き痂皮形成を著明に認めるようになる。水疱型膿痂疹では主としてセフェム系の抗生物質内服、痂皮型膿痂疹ではペニシリン系あるいはセフェム系の抗生物質の内服を行う。シャワー洗浄により病変部は清潔に保ち、抗生物質軟膏を外用し、ガーゼ保護を行う。

丹毒は主としてA群β溶血性連鎖球菌による真皮の感染症である。悪寒、発熱を伴い、顔面、初期は片側が多いが、境界明瞭な光沢のある、熱感、圧痛の強い紅斑局面が出現する。ペニシリン系、セフェム系の抗生物質全身投与が必要である。

蜂窩織炎は真皮深層から皮下組織に生じる急性化膿性の炎症である。黄色ブドウ球菌が原因の主体であるが、A群β溶血性連鎖球菌も原因となる。下肢などに局所の熱感、疼痛を伴い、境界明瞭な紅斑、腫脹が生じる。セフェム系抗生物質の全身投与、安静が必要である。

カポジ水痘様発疹症は単純ヘルペスウイルスの初感染あるいは再活性化によって発症する。通常の単純ヘルペスと異なり、顔、頸部を中心に、湿疹病変上に小水疱や膿疱が多発し、周囲に散布する。発熱、リンパ節腫脹を伴う。抗ウイルス薬、アシクロビル、バラシクロビル内服やアシクロビル点滴静注が必要である。細菌の二次感染を伴う時があり、膿痂疹との鑑別が困難な症例もある。

伝染性軟属腫は本来、小児に生じるポックスウイルス感染症であるが、アトピー性皮膚炎では成人でもみられる。中心臍窩がある、径2 mm～5 mmほどの光沢のある皮膚色から黄色の丘疹である。基本的な治療はトラコーマ鑷子による白色内容物の圧出除去である。

いずれの感染症もアトピー性皮膚炎の治療が不十分である症例に合併することが多く、重症化しやすく、基本的な治療を行い皮膚を良好な状態に保つことが重要である。

(6) 眼合併症

顔面の皮膚症状が重症の場合、眼瞼皮膚炎、角結膜炎、円錐角膜、白内障、網膜剝離などの眼疾患を合併しやすい。定期的な眼科受診を促すと共に、こすったり叩いたりしないように指導すること、皮疹をコント

ロールすることが重要である。

3.8 紫外線療法

紫外線療法は、抗炎症外用薬や抗ヒスタミン薬、保湿外用薬などによる治療で軽快しない例やコントロールできない例、従来の治療で副作用を生じている例に考慮される治療法に位置づけられる⁶⁾¹⁹⁹⁾。アトピー性皮膚炎に対する紫外線療法としては、311 nmをピークとするナローバンド UVB 療法の有効性を示す報告が多いが²⁰⁰⁾²⁰¹⁾、今のところアトピー性皮膚炎患者を対象にした紫外線療法のプロトコルの確立やガイドラインはない。現時点では、紫外線療法を行う場合には、まずその適応を十分に考慮したうえで、作用機序や照射量、急性皮膚障害や合併する感染症の悪化、皮膚がんを含む長期の副作用など様々な副作用や対処法を十分に理解している、紫外線療法に習熟した医師により慎重に行われる必要がある。なお、乾癬では紫外線療法は10歳以上の小児に行ってもよい治療とされており、10歳未満への小児には勧められていない²⁰²⁾。

3.9 入院治療の適応

アトピー性皮膚炎の薬物療法は、ステロイド外用薬やタクロリムス軟膏を用いて早期に寛解させ、その後最小限の薬剤で寛解を維持することが基本だが、皮疹面積が広範囲にわたる重症例では寛解導入が困難なことがある。そのような例は入院治療を考慮する必要がある。重症例の中には急性増悪の場合と慢性的に重症の皮膚炎が遷延化している場合があり、いずれも入院治療の対象となるが、とくに後者において入院治療の意義が大きい。

慢性的に重症の皮膚炎が遷延化している例では、疾患活動性自体の問題（強い活動性を持つ炎症あるいは掻破の連鎖による拡大増強）、患者のアドヒアランスの問題（アトピー性皮膚炎の病態や治療方法についての理解不足、寛解レベルを体験したことがなく治療の目標がわからなくなっている、外用しても改善しないと経験的に誤解している、外用療法の意義や方法の理解不足、ステロイド忌避など）、悪化因子の問題（環境要因や生活習慣の要因、過労など）が背景にあり、それらの相互作用によって問題が膠着していることが多い。入院治療により、日常の環境から離れて外用療法を徹底し、時間的余裕の中で患者と治療者の信頼関係を確立し、悪化因子や外用方法、スキンケア方法を見直し、これらの問題を早期に解決することを可能とす

ることが期待できる。このような治療介入によって退院後の長期予後が改善することは複数の施設で確認されている²⁰³⁾²⁰⁴⁾。また、アトピー性皮膚炎では、重症度に関わらず、薬物療法を中心とした治療を適切に継続できずに、期待されるほど治療効果があがらないことがしばしばみられるため、中等症に相当する場合にも必要に応じて入院治療を検討する。入院治療の目標は集中した外用治療によって皮膚炎を早期に寛解させることと、教育的指導を行い、アドヒアランスを高めることにあり、入院治療は、入院中の寛解だけではなく退院後の適切な治療継続も見据えて行うべきである。

<小児における注意事項>

1) 臨床像

小児では成長段階に伴って湿疹病変の部位が変化することに留意する。慢性の定義も異なり、乳児では2カ月以上、それ以上の年齢で6カ月以上となる。乳児期に重症であった児が必ずしもその後も重症であるとは限らず、1歳から1歳半くらいでほぼ寛解していく児も少なくない。幼児期は乳児期から移行していくものと3歳頃を中心に新たに発症する児がある。

乳児では頬を中心とした顔、頭などに始まり、悪化すると首回りから体幹、四肢に拡大する紅斑、浸潤性紅斑である。顔の皮疹は4～6カ月頃をピークとして、徐々に落ち着き、頸部や四肢関節部の病変に移行していく。幼児期～学童期の湿疹病変は頸部や四肢関節部が中心となる。思春期以降は成人と同様に頭、頸、胸、背中などの上半身に皮疹が強くなる傾向がある。

2) 悪化要因

乳児期は「食物アレルギーの関与する乳児アトピー性皮膚炎」が多くを占めるが、食物アレルギーがアトピー性皮膚炎の原因であることを必ずしも意味しない。アトピー性皮膚炎をもつ乳児では、とくに重症であるほど食物アレルギー（鶏卵、牛乳、小麦の順が多い）への感作が摂取前からすでに成立していて、母親が摂取した原因食物によって母乳を介して皮疹が悪化することがある。しかし、すべての例でこれがみられるわけではないので、診断のために母親に疑わしい食品を除去させて症状の改善をみたら、母親に再度摂取させた状態で母乳を児に与えて、症状の悪化の有無を観察する経母乳負荷試験を行う。感作があっても母親の除去は必要のない例が多い。

年長児以降は吸入アレルギーの関与が大きくなる。ダニはもちろんのこと、イヌ・ネコといった動物由来のアレルゲンに注意が必要であり、問診時にはペット

飼育の有無を確認する。スギ花粉飛散期に特に顔を中心に皮疹が悪化することがある。最近、スギ花粉症では発症の低年齢化があり、幼児でも注意しなければならない。

夏は日焼けや発汗で悪化しやすく、とくに学校生活で困難が起こることがある。学校でのシャワー浴など適切な管理で改善する。冬は乾燥で悪化しやすいが、学校生活との関連に留意する。ストレスも悪化要因として重要であるが、アトピー性皮膚炎があるために消極的になったり、いじめの対象になるとさらにストレスが負荷されるなど、悪循環のサイクルに陥ることになるので注意する。

3) 検査

血清総IgE値は年齢が低いほど正常上限が低いいためあまり参考にならないことが多い。特異的IgE抗体では、乳児期には鶏卵、牛乳、小麦などの食物抗原感作がみられることが多い。幼児期はダニや花粉などの感作が増える。食物抗原感作がみられても必ずしも除去を要するものではなく、問診や経口負荷試験などで慎重に診断を行う。「食物アレルギー診療ガイドライン2016」^[138]を参照されたい。

血中の好酸球数は重症度に相関して上昇するが、特に乳児期では著しい高値をとることがある。皮疹の改善とともに速やかに改善する。血清TARC値が重症度と良く相関して、病勢の判定に有用であるが、小児は年齢が低いほど高値を示すことに留意する。

乳児期の重症例では低ナトリウム血症や低蛋白血症を起こしていることがあるため、生化学検査も必要である。

4) 治療

基本的な治療方針は成人と変わらないが、小児は重症度に応じた治療によって、比較的短期間で寛解状態に導ける。しばしば低年齢ということで漫然とマイルドクラス（Ⅳ群）のステロイド外用を続ける場合があるが、皮疹の改善が乏しい場合にはランクアップが必要である。逆にベリーストロング（Ⅱ群）でないと改善しない際には、他に皮疹の悪化要因がある場合もあるため、専門医のもとでコントロールしていくことが望ましい。

生後数カ月はベビーバスなどで沐浴する際に沐浴剤などをを用いる場合があるが、石けんを使用せず沐浴剤のみで洗い流すだけでは炎症がある皮膚の場合、悪化する場合もあるので注意が必要である。

痒みのコントロールには抗ヒスタミン薬を用いる場

合もあるが、特に乳児期は皮疹が改善すると痒みも速やかに改善される場合も多い。抗ヒスタミン薬は中枢神経に移行しやすい鎮静性のは避ける。ケトチフェンではてんかんに禁忌と記載があり、痙攣性疾患に注意する。熱性痙攣の既往など、痙攣性疾患に注意が必要と思われるような場合は非鎮静性のもを使用することが望ましい（表14）。ただし、診療においては、添付文書や安全性に関する最新の情報にもとづき、対応を行うべきである。

ステロイド薬は基本的に外用のみで治療し、小児のアトピー性皮膚炎の治療のために全身投与することはしない。合併症として気管支喘息の発作治療薬として使用されたり、アナフィラキシー症状が誘発された際の補助治療などに全身性ステロイド薬が使用されることがあり、これらの使用時に一過性に皮疹の改善がみられたりするが、使用は短期間でありリバウンドを懸念する必要はない。

5) 治療の主体の変化

乳幼児期は当然ながら養育者に疾患を理解してもらい、外用療法を行うことが重要であるが、学童期以降は、本人と養育者、両方への疾患教育が必要となる。幼稚園・保育園や学校に対して、汗、乾燥などの悪化要因への対策などの協力を求める。具体的には、汗をかいたら濡れたタオルで拭く、可能であればシャワーを浴びる、冬に乾燥が強いときには保湿剤を外用するなど具体的に指示する。アレルギー疾患生活管理指導表を活用するとよい。現在行っている治療内容、重症度、学校における配慮事項などを記載する箇所があり、医療機関で記載する書類であるため適切な協力体制が組みやすい。思春期以降は治療の主体は本人に移行するが、幼児期から継続している場合、本人の疾患理解や治療に対する取り組みが無いまま過すことがあるため、誰が外用しているのか、治療内容について自分で把握できているかを確認していく。

6) 合併症

小児期はその他のアレルギー疾患である食物アレルギー、アレルギー性鼻炎、気管支喘息などを合併することが多い。乳児期は経皮感作による食物アレルギーがある一方で、皮膚炎をコントロールすることで食物アレルギーの発症予防や早期寛解の可能性が示唆されていることから、スキンケアをしっかりと継続することが重要である。

スギを代表とする花粉症は、近年幼児期に発症する児も散見されるようになっており、眼・鼻症状だけで

はなく皮疹の悪化が目立つ場合もある。鼻炎症状が持続する場合には感染の鑑別も行いつつアレルギー性鼻炎も疑う。

アトピー性皮膚炎をもつ児の喘息発症リスクは一般集団よりも高い。感染後の咳嗽が長引く、大笑いや大泣きなどで咳をしやすいなどといった気道過敏性を疑う症状がみられるときには頻度と重症度に注意しながら経過をみる。

7) 鑑別

新生児ざ瘡は、生後2週間ころから主に顔面に見られるにきび様の発疹であり、一過性に改善していく。乳児脂漏性皮膚炎は脂漏部位（乳児では頭部、顔面）に黄色調の落屑を伴う紅斑を来す湿疹病変であり、生後1カ月頃に好発しやすい。かゆみはほとんどなく、あっても軽微であり石けんで丁寧に洗顔をすれば改善しやすい。浸出液がみられるような場合にはマイルドクラスのステロイドを外用すると軽快し、アトピー性皮膚炎のように外用を中止すると再燃を繰り返すということはない。一方で、乳児脂漏性皮膚炎でも一旦改善の後、またはそのままアトピー性皮膚炎に移行していく例があるとされるが、これは、生後1カ月の時点では定義上アトピー性皮膚炎とは診断できないだけで、すでに発症していると考えてよいだろう。どのように早期に見分けるかであるが、痒みがあるかどうかは重要なサインとなる。抱き上げた際に、痒みのため頬をすり寄せたり、裸にすると身体を掻くような動作を始めるかどうか、患児の手が届きやすい場所に掻破痕がみられるかどうかなどを観察する。

また、乳児期には、おむつ皮膚炎も鑑別していく。おむつ着用部位にできる紅斑で、びらんを伴うこともあるが、当然ながら、おむつ皮膚炎はおむつ着用部位のみに生ずる皮膚炎である。もし、その他の場所に皮疹があるのであれば、アトピー性皮膚炎におむつ皮膚炎を合併している、あるいはおむつによる刺激でアトピー性皮膚炎が悪化していると考えべきであろう。

日常使用している石鹸や沐浴剤、衣類の洗剤などによる接触皮膚炎を起こしているときがある。一見有害と思われなような市販の保湿薬や衣類の洗剤などにも注意する。

アトピー性皮膚炎に特徴的な皮疹でない場合には、ステロイド外用で改善が乏しい場合は、先天性魚鱗癬、ネザートン症候群や色素性乾皮症などの先天性皮膚疾患との鑑別が必要であり、皮膚科専門医への紹介を考慮する（鑑別疾患の項を参照）。

3.10 患者指導

外来での外用療法が中心となるアトピー性皮膚炎では、患者やその家族は治療の主体である。患者家族に正しく病態や治療法を理解してもらい、アドヒアランスを向上させることが、治療を成功させるためには不可欠である（アドヒアランスの項参照）。

国内外において様々な患者指導の方法が検討され、それぞれ湿疹の重症度低下やQOL改善などに効果があると報告されている。その具体的な方法は、多職種（医療チーム）による教育、専門看護師によるグループワーク、短期間の教育入院、オンラインビデオによる教育などさまざまであり、特に小児を対象にした報告が多い^{205)~209)}。このほか我が国では、アトピー性皮膚炎の患者指導ツールとしてのWebsiteや小児患者向けのパンフレットなども作成公開されている²¹⁰⁾²¹¹⁾。

診療現場ではこれらのツールを活用し、個々の患者特性や自施設の診療体制を考慮して、効果的で実行可能な指導を選択するとよい。また治療導入時に限らず期待された薬物療法の効果が得られないときにも、治療変更を検討する前に再指導によって外用薬の使用方を確認することも大切である。

3.11 その他 プロバイオティクスなど

腸内細菌は生体の免疫応答に大きく関わっており、様々な疾患との関連が報告されている。アトピー性皮膚炎などのアレルギー性疾患との関連を示す研究も多く、その発症予防や治療についても検討されている。アレルギー疾患の患児と健常児の腸内細菌を比較したところ、アレルギー疾患の患児では乳酸菌が有意に減少していることが報告されている²¹²⁾²¹³⁾。伊藤らは小児のアトピー性皮膚炎と腸内細菌との関係を検討し、重症乳児アトピー性皮膚炎児ではビフィズス菌の著明な低下が認められたことを報告している²¹⁴⁾。腸内細菌への介入によるアレルギー疾患の発症予防や発症後の治療についても多くの検討がなされている。その代表的なものとしてプロバイオティクス（摂取することにより宿主に有益な作用をもたらし生きた微生物）、プレバイオティクス（宿主にとって有益な影響を与える微生物の作用や増殖を促進させる食品成分）、シンバイオティクス（プロバイオティクスとプレバイオティクスを組み合わせたもの）があげられる。プロバイオティクスに関しては、最近のメタ解析で妊娠母体とそれに引き続く出生後の乳児へのプロバイオティクス投与が

アトピー性皮膚炎発症を予防するとされている²¹⁵⁾。また発症後のアトピー性皮膚炎に対する治療効果に関しても様々な検討がなされており、1歳以上の小児、成人においてSCORADによる皮疹スコアを有意に改善させるとしている²¹⁶⁾。プレバイオティクスに関する検討は多くはないが、メタ解析ではアトピー性皮膚炎の発症予防効果はないとしている²¹⁷⁾。シンバイオティクスに関しては、メタ解析では1歳以上のアトピー性皮膚炎の治療効果はあるとしているが、発症予防の効果は認められなかった²¹⁸⁾。プロバイオティクス、プレバイオティクス、シンバイオティクスの有効性にはそれぞれの種類、組み合わせや、投与時期、食生活を含む生活環境、人種差など様々な因子が影響していると考えられ、今後さらなる検討が必要である。

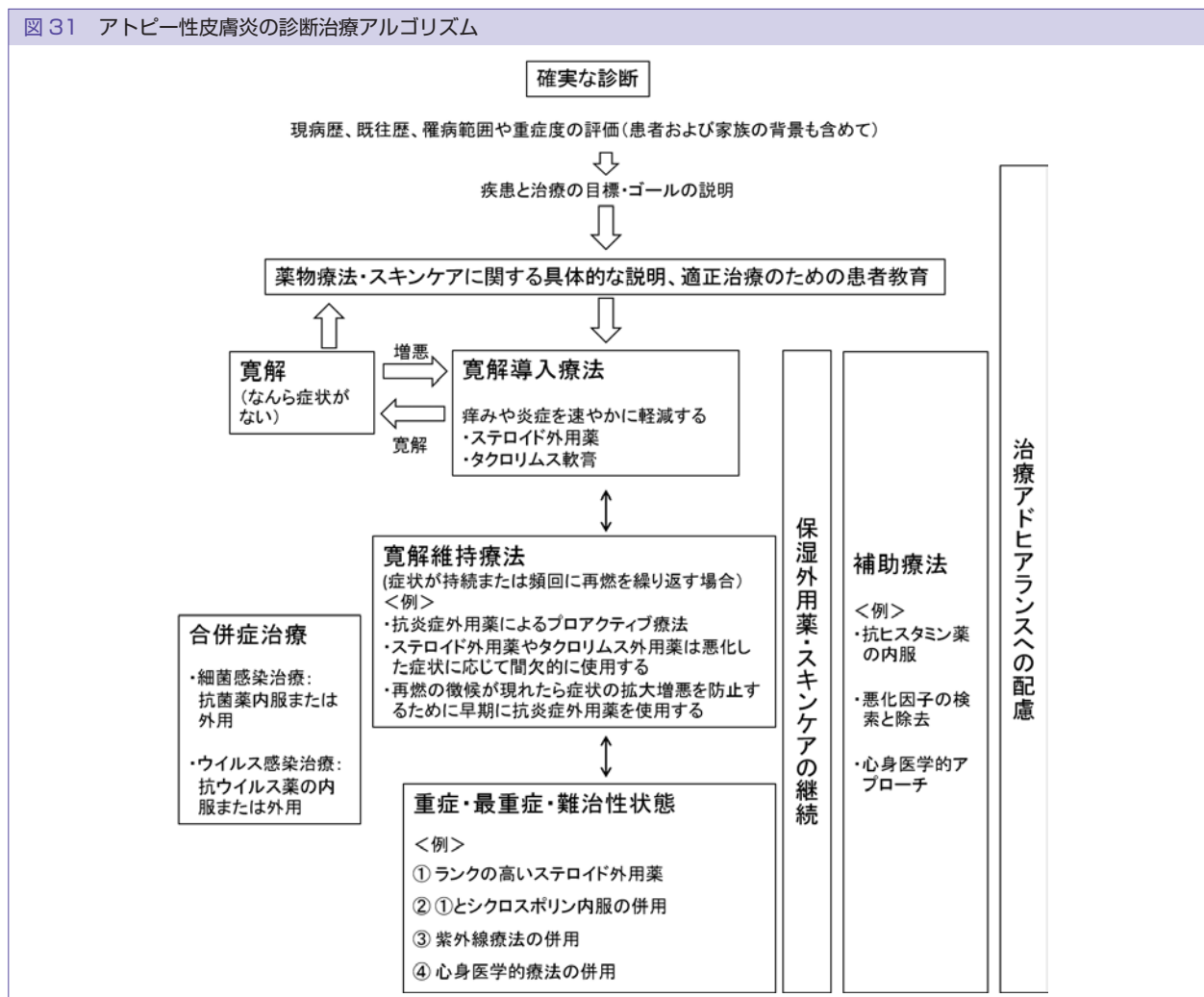
3.12 アトピー性皮膚炎の民間療法について

民間医療とは、通常多くの医師が医療施設において

施行する医療以外の医療で、その多くのものは作用機序が科学的には検証されていない医療の総称である。代替療方は通常診療の代わりに用いられる医療であり、補完療方は通常医療を補完する医療である。アトピー性皮膚炎に対してもいわゆる健康雑誌やインターネット上には多数の民間医療に関連した宣伝記事や情報があふれておりアトピービジネスが問題となっている。

広島での調査によるとアトピー性皮膚炎患者の67.4%に何らかの民間療法の経験があった²¹⁹⁾。東京での小児アトピー性皮膚炎初診患者の保護者からの質問票調査によると、ステロイドフォビアのある保護者がステロイド忌避のない保護者と比較して代替療法を行っていた頻度が高かった(22.2% vs. 13.0%)²²⁰⁾。アトピー性皮膚炎の増悪あるいは合併症による重症化で入院した症例をみると、44%の患者が民間療法による不適切治療が原因であったと報告している²²¹⁾。民間療法

図 31 アトピー性皮膚炎の診断治療アルゴリズム



に頼った結果、通常の医療に対するアドヒアランスが低下し、症状がさらに悪化する症例が問題となる。

補完療法の有効性を検討した RCT が複数報告されている。鍼により掻痒が改善したという報告があるが、症例数も少なく研究の質が高いものではなかった²²²⁾。ホメオパシーレメディの有効性を評価した RCT では、プラセボ群と比較して有意な改善は認められなかった²²³⁾。民間療法の有効性について十分な科学的根拠はない。

3.13 アドヒアランス

慢性疾患であるアトピー性皮膚炎の診療では、患者や養育者が疾患の病態や治療の意義を十分に理解して積極的に治療方針の決定に参加し、その決定に従って積極的に治療を実行し、粘り強く継続する姿勢、すなわち治療のアドヒアランスを高めることに医療者が配慮することが大切である。治療アドヒアランスに関連する因子として、①患者に起因する要因、②疾患に起因する要因、③治療に関する要因、④医療者に起因する要因、⑤社会・経済的な要因などがある²²⁴⁾。患者に起因する要因としては、多忙、医療や服薬に対する信念などがある。治療に関係する因子としては、一般に煩雑な治療法、副作用の多い治療法、高価な治療法などがアドヒアランスの低下に関係する。それぞれの治療法のメリットとデメリットに関する分かりやすい説明は、アドヒアランスを向上させる意味でも重要である。医療者に起因する要因としては、医療者と患者間の信頼関係、疾患や治療法に関する分かりやすい説明、継続的な情報提供や支援などがアドヒアランスの向上につながる。服薬やスキンケアなどの必要性を伝えるとともに動機づけを行うことが大切である。社会・経済的要因としては、家族の協力やベビーシッターなどの人的サポートなどがある。医療者は、アドヒアランスを高めるために、これらの要因の中で実行が可能なことから取り組んで行くことが大切である^{225)～227)}。

3.14 専門の医師への紹介

この診療ガイドライン（図 31）に沿って 1 カ月程度治療しても皮疹の改善がみられない場合は、専門の医師または施設への紹介を考慮するべきである¹³⁾。著明な紅斑、掻破痕、びらん、苔癬化、痒疹などを認める場合、紅皮症のように広範囲に紅斑を認める場合には専門の医師への紹介を考慮する。また、細菌やウイルス感染の合併がみられるとき、食物アレルギーや接触

アレルギーなど悪化因子に関する精査が必要なとき、鑑別診断が必要なときなどにも専門の医師への紹介を考慮する必要がある。

文献

- 1) 川島 眞, 瀧川雅浩, 中川秀己ほか：日本皮膚科学会編「アトピー性皮膚炎診療ガイドライン」, 日皮会誌, 2000; 110: 1099-1104.
- 2) 古江増隆, 古川福実, 秀 道広, 竹原和彦：日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2003 改訂版, 日皮会誌, 2003; 113: 451-457.
- 3) 古江増隆, 古川福実, 秀 道広, 竹原和彦：日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2004 改訂版, 日皮会誌, 2004; 114: 135-142.
- 4) 古江増隆, 佐伯秀久, 古川福実ほか：日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎診療ガイドライン, 日皮会誌, 2008; 118: 325-342.
- 5) 古江増隆, 佐伯秀久, 古川福実ほか：日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎診療ガイドライン, 日皮会誌, 2009; 119: 1515-1534.
- 6) 加藤則人, 佐伯秀久, 中原剛士ほか：アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2016 年版, 日皮会誌, 2016; 126: 121-155.
- 7) 河野陽一, 山本昇壯：アトピー性皮膚炎診療ガイドライン, 厚生労働科学研究, 1999.
- 8) 古江増隆, 山本昇壯：アトピー性皮膚炎診療ガイドライン, 厚生労働科学研究, 2001.
- 9) 山本昇壯, 河野陽一監修：アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2005, 厚生労働科学研究, 2005.
- 10) 山本昇壯, 河野陽一監修, 日本アレルギー学会：アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2006, 東京, 協和企画, 2006.
- 11) 片山一郎, 河野陽一監修, 日本アレルギー学会：アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2009, 東京, 協和企画, 2009.
- 12) 片山一郎, 河野陽一監修, 日本アレルギー学会：アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2012, 東京, 協和企画, 2012.
- 13) 片山一郎, 河野陽一監修, 日本アレルギー学会：アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2015, 東京, 協和企画, 2015.
- 14) 鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会：鼻アレルギー診療ガイドライン 2016 年版, 東京, ライフサイエンス, 2016.
- 15) Elias PM: Stratum corneum defensive functions: an integrated view, *J Invest Dermatol*, 2005; 125: 183-200.
- 16) Melnik B, Hollmann J, Plewig G: Decreased stratum corneum ceramides in atopic individuals—a pathobiochemical factor in xerosis? *Br J Dermatol*, 1988; 119 (4): 547-549.
- 17) Cabanillas B, Novak N: Atopic dermatitis and filaggrin, *Curr Opin Immunol*, 2016; 42: 1-8.
- 18) Kono M, Nomura T, Ohguchi Y, et al: Comprehensive screening for a complete set of Japanese-population-specific filaggrin gene mutations, *Allergy*, 2014; 69: 537-540.
- 19) De Benedetto A, Rafaels NM, McGirt LY, et al: Tight junction defects in patients with atopic dermatitis, *J Allergy Clin Immunol*, 2011; 127: 773-786.
- 20) Tokumasu R, Yamaga K, Yamazaki Y, et al:

- Dose-dependent role of claudin-1 in vivo in orchestrating features of atopic dermatitis, *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016; 113 (28): E4061-4068.
- 21) Vestergaard C, Bang K, Gesser B, Yoneyama H, Matsu-shima K, Larsen CG: A Th2 chemokine, TARC, produced by keratinocytes may recruit CLA+CCR4+ lymphocytes into lesional atopic dermatitis skin, *J Invest Dermatol*, 2000; 115: 640-646.
 - 22) 中村晃一郎: 免疫学的検査 アレルギー検査 TARC の読み方・検査値, *日本臨床*, 2010; 68: 41-45.
 - 23) Fujita H, Nograles KE, Kikuchi T, Gonzalez J, Carucci JA, Krueger JG: Human Langerhans cells induce distinct IL-22-producing CD4+ T cells lacking IL-17 production, *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009; 106: 21795-21800.
 - 24) Hammad H, Lambrecht BN: Barrier Epithelial Cells and the Control of Type 2 Immunity, *Immunity*, 2015; 43: 29-40.
 - 25) Tominaga M, Takamori K: Itch and nerve fibers with special reference to atopic dermatitis: therapeutic implications, *J Dermatol*, 2014; 41: 205-212.
 - 26) Murota H, Izumi M, Abd El-Latif MI: Artemin causes hypersensitivity to warm sensation, mimicking warmth-provoked pruritus in atopic dermatitis, *J Allergy Clin Immunol*, 2012; 130: 671-682.
 - 27) Ikoma A, Fartasch M, Heyer G, et al: Painful stimuli evoke itch in patients with chronic pruritus: central sensitization for itch, *Neurology*, 2004; 27: 212-217.
 - 28) Murota H, Katayama I: Evolving understanding on the aetiology of thermally provoked itch, *Eur J Pain*, 2016; 20: 47-50.
 - 29) Parsad D, Saini R: The sound of scratching: an unusual cause of neurotic excoriations, *Dermatology*, 1997; 195: 74.
 - 30) Schut C, Grossman S, Gieler U, Kupfer J, Yosipovitch G: Contagious itch: what we know and what we would like to know, *Front Hum Neurosci*, 2015; 9: 57.
 - 31) Lavery MJ, Stull C, Kinney MO, Yosipovitch G: Nocturnal Pruritus: The Battle for a Peaceful Night's Sleep, *Int J Mol Sci*, 2016; 17: 425.
 - 32) Gotoh Y, Omori Y, Andoh T, Kuraishi Y: Tonic inhibition of allergic itch signaling by the descending noradrenergic system in mice, *J Pharmacol Sci*, 2011; 115: 417-20.
 - 33) Hirota T, Takahashi A, Kubo M, et al: Genome-wide association study identifies eight new susceptibility loci for atopic dermatitis in the Japanese population, *Nat Genet*, 2012; 44: 1222-1226.
 - 34) Wahlgren CF: Itch and atopic dermatitis: clinical and experimental studies, *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*, 1991; 165: 1-53.
 - 35) Williams H, Robertson C, Stewart A, et al: Worldwide variations in the prevalence of symptoms of atopic eczema in the International Study of Asthma and Allergies in Childhood, *J Allergy Clin Immunol*, 1999; 103: 125-138.
 - 36) Williams H, Stewart A, von Mutius E, et al: Is eczema really on the increase worldwide? *J Allergy Clin Immunol*, 2008; 121: 947-954.
 - 37) 森田栄伸: アトピー性皮膚炎患者数の実態, 原因・悪化因子に関する資料の解析・整理, 平成 13 年度厚生科学研究費補助金: 免疫・アレルギー等研究事業研究報告書: 第 2 分冊, 2002: 184-186.
 - 38) 山本昇壯: アトピー性皮膚炎の患者数の実態及び発症・悪化に及ぼす環境因子の調査に関する研究, 平成 14 年度厚生労働科学研究費補助金: 免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業研究報告書: 第 1 分冊, 2003: 71-77.
 - 39) Saeki H, Iizuka H, Mori Y, et al: Prevalence of atopic dermatitis in Japanese elementary schoolchildren, *Br J Dermatol*, 2005; 152: 110-114.
 - 40) Saeki H, Oiso N, Honma M, et al: Prevalence of atopic dermatitis in Japanese adults and community validation of the U.K. diagnostic criteria, *J Dermatol Sci*, 2009; 55: 140-141.
 - 41) 上田 宏: アトピー性皮膚炎の疫学, *小児内科*, 2000; 32: 986-992.
 - 42) 三河春樹: アレルギー疾患の疫学研究, 厚生省アレルギー総合研究事業総合研究報告書, 1995: 247-251.
 - 43) 太田國隆, 岡 尚記, 岡崎 薫ほか: 西日本小児童におけるアレルギー疾患有病率調査—1992 年と 2002 年の比較—, *日小ア誌*, 2003; 17: 255-268.
 - 44) Kusunoki T, Morimoto T, Nishikomori R, et al: Changing prevalence and severity of childhood allergic diseases in Kyoto, Japan, from 1996 to 2006, *Allergol Int*, 2009; 58: 543-548.
 - 45) Ricci G, Patrizi A, Baldi E, et al: Long-term followup of atopic dermatitis: retrospective analysis of related risk factors and association with concomitant allergic diseases, *J Am Acad Dermatol*, 2006; 55: 765-771.
 - 46) Illi S, von Mutius E, Lau S, et al: The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma, *J Allergy Clin Immunol*, 2004; 113: 925-931.
 - 47) Sandström MH, Faergemann J: Prognosis and prognostic factors in adult patients with atopic dermatitis: a long-term follow-up questionnaire study, *Br J Dermatol*, 2004; 150: 103-110.
 - 48) 河野陽一: アトピー性皮膚炎の発症および悪化因子の同定と発症予防・症状悪化防止のための生活環境整備に関する研究, 平成 18~20 年度総合研究報告書, 2009: 1-11.
 - 49) Fukiwake N, Furusyo N, Kubo N, et al: Incidence of atopic dermatitis in nursery school children—a follow-up study from 2001 to 2004, Kyushu University Ishigaki Atopic Dermatitis Study (KIDS), *Eur J Dermatol*, 2006; 16: 416-419.
 - 50) Ohshima Y, Yamada A, Hiraoka M, et al: Early sensitization to house dust mite is a major risk factor for subsequent development of bronchial asthma in Japanese infants with atopic dermatitis: results of a 4-year followup study, *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2002; 89: 265-270.
 - 51) 阿南貞雄, 山本憲嗣: アトピー性皮膚炎の自然緩解について, *皮膚*, 1996; 38 (Suppl.18): 13-16.
 - 52) Wakamori T, Katoh N, Hirano S, et al: Atopic dermatitis,

- dry skin and serum IgE in children in a community in Japan, *Int Arch Allergy Immunol*, 2009; 149: 103-110.
- 53) Katoh N, Hirano S, Kishimoto S: Prognostic factor of adult patients with atopic dermatitis, *J Dermatol*, 2008; 35: 477-483.
 - 54) Hanifin JM, Rajka G: Diagnostic features of atopic dermatitis, *Acta Derm-Venereol (Stockh)*, 1980; 92 (Suppl): 44-47.
 - 55) Williams HC, Burney PGJ, Pembroke AC, Hay RJ: The UK Working Party's Diagnostic criteria for atopic dermatitis. III. Independent hospital validation, *Br J Dermatol*, 1994; 131: 406-416.
 - 56) Aoki T, Fukuzumi J, Adachi J, et al: Re-evaluation of skin lesion distribution in atopic dermatitis, *Acta Derm Venereol (Stockh)*, 1992; 176 (Suppl): 19-23.
 - 57) Hsu AP, Davis J, Puck JM, MD, Holland SM, Freeman AF: Autosomal Dominant Hyper IgE Syndrome, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK25507/>
 - 58) 青木敏之：アトピー性皮膚炎重症度分類検討委員会 第2次報告書, 日皮会誌, 2001; 111: 2023-2033.
 - 59) 吉田彦太郎：アトピー性皮膚炎重症度分類検討委員会からの中間報告, 日皮会誌, 1998; 108: 1491-1496.
 - 60) Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis, *Dermatology*, 1993; 186: 23-31.
 - 61) Hanifin JM, Thurston M, Omoto M, Cherill R, Tofte SJ, Graeber M: The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. EASI Evaluator Group, *Exp Dermatol*, 2001; 10: 11-18.
 - 62) Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, Krol A, Paller AS, Schwarzenberger K, et al: Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies, *J Am Acad Dermatol*, 2014; 71: 116-132.
 - 63) 山田秀和, 野田剛弘, 松倉正治ほか：アトピー性皮膚炎の治療効果判定法 VAS法 (Visual Analogue Scale) を用いた痒みの評価法について, 皮膚, 1996; 38: 71-77.
 - 64) Kido-Nakahara M, Katoh N, Saeki H, et al: Comparative cut-off value setting of pruritus intensity in visual analogue scale and verbal rating scale, *Acta Derm Venereol*, 2015; 95: 345-346.
 - 65) Furue M, Ebata T, Ikoma A, et al: Verbalizing extremes of the visual analogue scale for pruritus: a consensus statement, *Acta Derm Venereol*, 2013; 93: 214-215.
 - 66) Phan NQ, Blome C, Fritz F, et al: Assessment of pruritus intensity: prospective study on validity and reliability of the visual analogue scale, numerical rating scale and verbal rating scale in 471 patients with chronic pruritus, *Acta Derm Venereol*, 2012; 92: 502-507.
 - 67) Charman CR, Venn AJ, Williams HC: The patient-oriented eczema measure: development and initial validation of a new tool for measuring atopic eczema severity from the patients' perspective, *Arch Dermatol*, 2004; 140: 1513-1519.
 - 68) Charman CR, Venn AJ, Ravenscroft JC, Williams HC: Translating Patient-Oriented Eczema Measure (POEM) scores into clinical practice by suggesting severity strata derived using anchor-based methods, *Br J Dermatol*, 2013; 169: 1326-1332.
 - 69) Gaunt DM, Metcalfe C, Ridd M: The Patient-Oriented Eczema Measure in young children: responsiveness and minimal clinically important difference, *Allergy*, 2016; 71: 1620-1625.
 - 70) Stalder JF, Barbarot S, Wollenberg A, et al: Patient-Oriented SCORAD (PO-SCORAD): a new self-assessment scale in atopic dermatitis validated in Europe, *Allergy*, 2011; 66: 1114-1121.
 - 71) Takahashi N, Suzukamo Y, Nakamura M, et al: Acne QOL Questionnaire Development Team. Japanese version of the Dermatology Life Quality Index: validity and reliability in patients with acne. *Health and quality of life outcomes*, 2006; 4: 46.
 - 72) 福原俊一, 鈴嶋よしみ. DLQI 日本語版と Skindex-29 日本語版. アレルギーの臨床. 2007; 358: 23-27.
 - 73) Higaki Y, Kawamoto K, Kamo T, Horikawa N, Kawashima M, Chren MM: The Japanese version of Skindex-16: a brief quality-of-life measure for patients with skin diseases, *J Dermatol*, 2002; 29: 693-698.
 - 74) 大矢幸弘, 佐々木りか子, 松本美江子ほか：小児アトピー性皮膚炎 QOL 評価尺度 (CDLQI) 日本語版の開発, アレルギー, 2002; 51: 265.
 - 75) Lewis-Jones MS, Finlay AY: The Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI): initial validation and practical use, *Br J Dermatol*, 1995; 132: 942-949.
 - 76) Kondo-Endo K, Ohashi Y, Nakagawa H, et al: Development and validation of a questionnaire measuring quality of life in primary caregivers of children with atopic dermatitis (QPCAD), *Br J Dermatol*, 2009; 161: 617-625.
 - 77) 勝沼俊雄, 丹 愛子, 大矢幸弘：小児アトピー性皮膚炎患者養育者の Quality of Life 調査票短縮版 (QP9) の開発と臨床的評価, アレルギー, 2013; 62: 33-46.
 - 78) Chamlin SL, Cella D, Frieden IJ, et al: Development of the Childhood Atopic Dermatitis Impact Scale: initial validation of a quality-of-life measure for young children with atopic dermatitis and their families, *J Invest Dermatol*, 2005; 125: 1106-1111.
 - 79) Yamaguchi C, Futamura M, Chamlin SL, Ohya Y, Asano M: Development of a Japanese Culturally Modified Version of the Childhood Atopic Dermatitis Impact Scale (JCMV-CADIS), *Allergol Int*, 2016; 65: 312-319.
 - 80) Smith PH, Ownby DR: Clinical significance of immunoglobulin E. In: Adkinson NF, Jr., Bochner BS, Burks AW, et al., eds.: *Middleton's Allergy: Principles and Practice*, Philadelphia: Mosby; 2014: 1108-1119.
 - 81) Saeki H, Tamaki K: Thymus and activation regulated chemokine (TARC)/CCL17 and skin diseases, *J Dermatol Sci*, 2006; 43: 75-84.
 - 82) 玉置邦彦, 佐伯秀久, 門野岳史ほか：アトピー性皮膚炎の病勢指標としての血清 TARC/CCL17 値についての臨床的検討, 日皮会誌, 2006; 116: 27-39.
 - 83) 藤澤隆夫, 長尾みづほ, 野間雪子ほか：小児アトピー性皮膚炎の病勢評価マーカーとしての血清 TARC/CCL17

- の臨床的有用性, 日小ア誌, 2005; 19: 744-757.
- 84) Kataoka Y: Thymus and activation-regulated chemokine as a clinical biomarker in atopic dermatitis, *J Dermatol*, 2014; 41: 221-229.
 - 85) Fujisawa T, Nagao M, Hiraguchi Y, et al: Serum measurement of thymus and activation-regulated chemokine/CCL17 in children with atopic dermatitis: elevated normal levels in infancy and age-specific analysis in atopic dermatitis, *Pediatr Allergy Immunol*, 2009; 20: 633-641.
 - 86) Nagao M, Inagaki S, Kawano T, et al: SCCA2 is a reliable biomarker for evaluating pediatric atopic dermatitis, *J Allergy Clin Immunol*, 2018 Feb 5. pii: S0091-6749 (18) 30200-8. doi: 10.1016/j.jaci.2018.01.021.
 - 87) Hepburn DJ, Aeling JL, Weston WL: A reappraisal of topical steroid potency, *Pediatric dermatology*, 1996; 13: 239-245.
 - 88) Hoare C, Li Wan Po A, Williams H: Systematic review of treatments for atopic eczema, *Health technology assessment (Winchester, England)*, 2000; 4: 1-191.
 - 89) Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, et al: Guideline of care for the management of atopic dermatitis. Section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies, *J Am Acad Dermatol*, 2014; 71: 116-132.
 - 90) <http://www.nice.org.uk/guidance/ta81/resources/guidance-frequency-of-application-of-topical-corticosteroids-for-atopic-eczema-pdf>. P. 33-37.
 - 91) Long CC, Finlay AY: The finger-tip unit-a new practical measure, *Clin Exp Dermatol*, 1991; 16: 444-447.
 - 92) Long CC, Finlay AY, Averill RW: The rule of hand: 4hand area=2 FTU=1 g, *Arch Dermatol*, 1992; 128: 1129-1130.
 - 93) Green C, Colquitt JL, Kirby J, Davidson P: Topical corticosteroids for atopic eczema: clinical and cost effectiveness of once-daily vs. more frequent use, *Br J Dermatol*, 2005; 152: 130-141.
 - 94) Green C, Colquitt JL, Kirby J, Davidson P, Payne E: Clinical and cost-effectiveness of once-daily versus more frequent use of same potency topical corticosteroids for atopic eczema: a systematic review and economic evaluation, *Health Technol Assess*, 2004; 8: 1-120.
 - 95) Feldman RJ, Maibach HI: Regional variation in percutaneous penetration of ¹⁴C cortisol in man, *J Invest Dermatol*, 1967; 48: 181-183.
 - 96) Hajar T, Lesham YA, Hanifin JM, et al: A systematic review of topical corticosteroid withdrawal ("steroid addiction") in patients with atopic dermatitis and other dermatoses, *J Am Acad Dermatol*, 2015; 72: 541-549.
 - 97) Tang TS, Bieber T, Williams HC: Are the concepts of induction of remission and treatment of subclinical inflammation in atopic dermatitis clinically useful? *J Allergy Clin Immunol*, 2014; 133: 1615-1625.
 - 98) Schmitt J, von Kobyletzki L, Svensson Å, Apfelbacher C: Efficacy and tolerability of proactive treatment with topical corticosteroids and calcineurin inhibitors for atopic eczema: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, *Br J Dermatol*, 2011; 164: 415-428.
 - 99) Ellison JA, Patel L, Ray DW, David TJ, Clayton PE: Hypothalamic-pituitary-adrenal function and glucocorticoid sensitivity in atopic dermatitis, *Pediatrics*, 2000; 105: 794-799.
 - 100) Schlessinger J, Miller B, Gilbert RD, Plott RT; Vanos Study Group: An open-label adrenal suppression study of 0.1% fluocinonide cream in pediatric patients with atopic dermatitis, *Arch Dermatol*, 2006; 142: 1568-1572.
 - 101) Friedlander SF, Hebert AA, Allen DB; Fluticasone Pediatrics Safety Study Group: Safety of fluticasone propionate cream 0.05% for the treatment of severe and extensive atopic dermatitis in children as young as 3 months, *J Am Acad Dermatol*, 2002; 46: 387-393.
 - 102) Hebert AA, Friedlander SF, Allen DB: Topical fluticasone propionate lotion does not cause HPA axis suppression, *J Pediatr*, 2006; 149: 378-382.
 - 103) 平野眞也, 加藤則人, 安野洋一: 予後からみた成人型アトピー性皮膚炎の重症度の解析, 日皮会誌, 1995; 105: 1309-1315.
 - 104) 中川直之, 塚原祐子, 鉄本員章: アトピー性白内障発症に関与する臨床的危険因子の統計学的検討, あたらしい眼科, 2000; 17: 1679-1684.
 - 105) 古江増隆, 川島 眞, 古川福実ほか: アトピー性皮膚炎患者における前向きアンケート調査 (第2報), 臨皮, 2001; 65: 83-92.
 - 106) 有川順子, 檜垣祐子, 高村悦子, 川島 眞: アトピー性皮膚炎患者の眼圧と顔面へのステロイド外用療法との関連性についての検討, 日皮会誌, 2002; 112: 1107-1110.
 - 107) Work group of guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies, *J Am Acad Dermatol*, 2014; 71: 116-132.
 - 108) Singh S, et al: Tachyphylaxis to histamine-induced wheal suppression by topical 0.05% clobetasol propionate in normal versus croton oil-induced dermatitis skin, *Dermatology*, 1996; 193: 121-123.
 - 109) Singh G, et al: Tachyphylaxis to topical steroid measured by histamine-induced wheal suppression, *Int J Dermatol*, 1966; 25: 324-326.
 - 110) FK506 軟膏研究会: アトピー性皮膚炎におけるタクロリムス軟膏0.1%および0.03%の使用ガイダンス, 臨皮, 2003; 57: 1217-1234.
 - 111) Arellano FM, Wentworth CE, Arana A, Fernández C, Paul CF: Risk of lymphoma following exposure to calcineurin inhibitors and topical steroids in patients with atopic dermatitis, *J Invest Dermatol*, 2007; 127: 808-816.
 - 112) Schneeweiss S, Doherty M, Zhu S, et al: Topical treatments with pimecrolimus, tacrolimus and medium-to high-potency corticosteroids, and risk of lymphoma, *Dermatology*, 2009; 219: 7-21.
 - 113) 大槻マミ太郎, 白ヶ沢智生, 宗 正博, 中川秀己: 小児のアトピー性皮膚炎に対するタクロリムス軟膏0.03%小

- 児用の長期の安全性と有効性について—長期特定使用成績調査の中間報告—, 日小皮会誌, 2013; 32: 127-137.
- 114) Ring J, Alomar A, Bieber T, et al: Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part II, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2012; 26: 1176-1193.
- 115) Caproni M, Torchia D, Antiga E, et al: The comparative effects of tacrolimus and hydrocortisone in adult atopic dermatitis: an immunohistochemical study, *Br J Dermatol*, 2007; 156: 312-319.
- 116) Simon D, Vassina E, Yousefi S, Kozłowski E, Braathen LR, Simon HU: Reduced dermal infiltration of cytokine-expressing inflammatory cells in atopic dermatitis after short-term topical tacrolimus treatment, *J Allergy Clin Immunol*, 2004; 114: 887-895.
- 117) Yanai K, Yoshikawa T, Yanai A, et al: The clinical pharmacology of non-sedating antihistamines, *Pharmacol Ther*, 2017; 178: 148-156.
- 118) Yanai K, Zhang D, Tashiro M, et al: Positron emission tomography evaluation of sedative properties of antihistamines, *Expert Opin Drug Saf*, 2011; 10: 613-622.
- 119) 谷内一彦ほか: 中枢に移行しない第2世代抗ヒスタミン薬—PETによる脳内移行性に関する研究, 西日皮膚, 2009; 71: 3-6.
- 120) Okamura N, Yanai K, Higuchi M, et al: Functional neuroimaging of cognition impaired by a classical antihistamine, d-chlorpheniramine, *Br J Pharmacol*, 2000; 129: 115-123.
- 121) McDonald K, Trick L, Boyle J, et al: Sedation and antihistamines: an update. Review of inter-drug difference using proportional impairment ratios, *Hum Psychopharmacol*, 2008; 23: 555-570.
- 122) 川島 眞, 古江増隆, 秀 道広ほか: 鎮静性および非鎮静性抗ヒスタミン薬のかゆみ抑制効果と眠気の発現に関する比較検討 (ACROSS trial), 臨医薬, 2011; 27: 563-573.
- 123) Hiraoka K, Tashiro M, Grobosch T, et al: Brain histamine H1 receptor occupancy measured by PET after oral administration of levocetirizine, a non-sedating antihistamine, *Expert Opin Drug Saf*, 2015; 14: 199-206.
- 124) Dillon SR, Sprecher C, Hammond A, et al: Interleukin 31, a cytokine produced by activated T cells, induces dermatitis in mice, *Nat Immunol*, 2004; 5: 752-760.
- 125) Yamamura K, Urano T, Fukui Y, et al: The transcription factor EPAS1 links DOCK8 deficiency to atopic skin inflammation via IL-31 induction, *Nat Commun*, 2017; 8: 13946.
- 126) Ruzicka T, Hanifin JM, Kabashima K, et al: Anti-Interleukin-31 Receptor Antibody for Atopic Dermatitis, *N Engl J Med*, 2017; 376: 826-835.
- 127) Tominaga M, Takamori K: Itch and nerve fibers with special reference to atopic dermatitis: therapeutic implications, *J Dermatol*, 2014; 41: 205-212.
- 128) Toyoda M, Nakamura M, Morohashi M, et al: Nerve growth factor and substance P are useful plasma markers of disease activity in atopic dermatitis, *Br J Dermatol*, 2002; 147: 71-79.
- 129) Pincelli C, Fantini F, Giannetti A, et al: Neuropeptides in skin from patients with atopic dermatitis: an immunohistochemical study, *Br J Dermatol*, 1990 Jun; 122: 745-750.
- 130) Schmitt J, Schmitt N, Meurer M: Cyclosporin in the treatment of patients with atopic eczema—a systematic review and meta-analysis, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2007; 21: 606-619.
- 131) ネオオーラルによるアトピー性皮膚炎治療研究会: 成人の重症アトピー性皮膚炎患者に対するシクロスポリンMEPC 間歇投与法の安全性および有効性評価: 多施設共同, オープン, 長期間観察試験, 臨皮, 2009; 63: 163-171.
- 132) Hashizume H, Ito T, Yagi H, et al: Efficacy and safety of preprandial versus postprandial administration of low-dose cyclosporin microemulsion (Neoral) in patients with psoriasis vulgaris, *J Dermatol*, 2007; 34: 430-434.
- 133) Cheng HM, Chiang LC, Jan YM, Chen GW, Li TC: The efficacy and safety of a Chinese herbal product (Xiao-Feng-San) for the treatment of refractory atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *Int Arch Allergy Immunol*, 2011; 155: 141-148.
- 134) Kobayashi H, Ishii M, Takeuchi S, et al: Efficacy and safety of a traditional herbal medicine, Hochu-ekki-to in the long-term management of Kikyo (delicate constitution) patients with atopic dermatitis: a 6-month, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study, *Evid Based Complement Alternat Med*, 2010; 7: 367-373.
- 135) Sheehan MP, Atherton DJ: A controlled trial of traditional Chinese medicinal plants in widespread non-exudative atopic eczema, *Br J Dermatol*, 1992; 126: 179-184.
- 136) Sheehan MP, Rustin MHA, Atherton DJ, et al: Efficacy of traditional Chinese herbal therapy in adult atopic dermatitis, *Lancet*, 1992; 340: 13-17.
- 137) Fung AY, Look PC, Chong LY, But PP, Wong E: A controlled trial of traditional Chinese herbal medicine in Chinese patients with recalcitrant atopic dermatitis, *Int J Dermatol*, 1999; 38: 387-392.
- 138) 日本小児アレルギー学会: 食物アレルギー診療ガイドライン 2016, 東京, 協和企画, 2016.
- 139) Murase JE, Heller MM, Butler DC: Safety of dermatologic medications in pregnancy and lactation: Part I. Pregnancy, *J Am Acad Dermatol*, 2014; 70: 401 e1-14; quiz 15.
- 140) Butler DC, Heller MM, Murase JE: Safety of dermatologic medications in pregnancy and lactation: Part II. Lactation, *J Am Acad Dermatol*, 2014; 70: 417 e1-10; quiz 27.
- 141) Chi CC, Kirtschig G, Aberer W, et al: Evidence-based (S3) guideline on topical corticosteroids in pregnancy, *Br J Dermatol*, 2011; 165: 943-952.
- 142) Loden M, Andersson AC, Andersson C, et al: A double-blind study comparing the effect of glycerin and urea on dry, eczematous skin in atopic patients, *Acta Derm Venereol*, 2002; 82: 45-47.
- 143) 川島 眞, 沼野香世子, 石崎千明: アトピー性皮膚炎患

- 者の皮膚生理学的機能異常に対する保湿剤の有用性, 日皮会誌, 2007; 117: 969-977.
- 144) van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Christensen R, et al: Emollients and moisturisers for eczema (Review), *Cochrane Database Syst Rev*, 2016.
 - 145) Simpson EL, Chalmers JR, Hanifin JM, et al: Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention, *J Allergy Clin Immunol*, 2014; 134: 818-823.
 - 146) Horimukai K, Morita K, Narita M, et al: Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis, *J Allergy Clin Immunol*, 2014; 134: 824-830.
 - 147) 大谷真理子, 大谷道輝, 野澤 茜ほか: 保湿剤の効果に及ぼす塗布量および塗布回数の検討, 日皮会誌, 2012; 122: 39-43.
 - 148) 中村光裕, 上村康二, 根本 治, 宮地良樹: 保湿剤の至適外用方法の検討, 皮膚の科学, 2006; 5: 311-316.
 - 149) Werner Y, Lindberg M: Transepidermal water loss in dry and clinically normal skin in patients with atopic dermatitis, *Acta Derm Venereol*, 1985; 65: 102-105.
 - 150) 川島 眞, 林 伸和, 乃木田俊辰, 柳澤恭子, 水野惇子: アトピー性皮膚炎の寛解維持における保湿剤の有用性の検討, 日皮会誌, 2007; 117: 1139-1145.
 - 151) Murota H, Izumi M, Abd El-Latif MI, et al: Artemin causes hypersensitivity to warm sensation, mimicking warmth-provoked pruritus in atopic dermatitis, *J Allergy Clin Immunol*, 2012; 130: 671-682.
 - 152) Denda M, Sokabe T, Fukumi-Tominaga T, Tominaga M: Effects of skin surface temperature on epidermal permeability barrier homeostasis, *J Invest Dermatol*, 2007; 127: 654-659.
 - 153) Cheng X, Jin J, Hu L, et al: TRP channel regulates EGFR signaling in hair morphogenesis and skin barrier formation, *Cell*, 2010; 141: 331-343.
 - 154) Uehara M, Takada K: Use of soap in the management of atopic dermatitis, *Clin Exp Dermatol*, 1985; 10: 419-425.
 - 155) 上原正巳: アトピー性皮膚炎における入浴時の石鹸使用について, 皮膚臨床, 1981; 23: 1049-1052.
 - 156) Nicolaides N: Skin lipids. IV: Biochemistry and function, *J Am Oil Chem Soc*, 1965; 42: 708-712.
 - 157) Fonacier LS, Aquino MR: The role of contact allergy in atopic dermatitis, *Immunol Allergy Clin North Am*, 2010; 30: 337-350.
 - 158) Giordano-Labadie F, Rance F, Pellegrin F, Bazex J, Dutau G, Schwarze HP: Frequency of contact allergy in children with atopic dermatitis: results of a prospective study of 137 cases, *Contact Dermatitis*, 1999; 40: 192-195.
 - 159) Tamagawa-Mineoka R, Masuda K, Ueda S, et al: Contact sensitivity in patients with recalcitrant atopic dermatitis, *J Dermatol*, 2015; 42: 720-722.
 - 160) 高山かおる, 横関博雄, 松永佳世子ほか: 接触皮膚炎ガイドライン, 日皮会誌, 2009; 119: 1757-1793.
 - 161) Bath-Hextall F, Delamere FM, Williams HC: Dietary exclusions for established atopic eczema, *The Cochrane database of systematic reviews*, 2008: CD005203.
 - 162) Kramer MS, Kakuma R: Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy or lactation, or both, for preventing or treating atopic disease in the child, *The Cochrane Database Syst Rev*, 2012: Cd000133.
 - 163) Schafer T, Heinrich J, Wjst M, Adam H, Ring J, Wichmann HE: Association between severity of atopic eczema and degree of sensitization to aeroallergens in schoolchildren, *J Allergy Clin Immunol*, 1999; 104: 1280-1284.
 - 164) Sato K, Kang WH, Saga K, Sato KT: Biology of sweat glands and their disorders. I. Normal sweat gland function, *J Am Acad Dermatol*, 1989; 20: 537-563.
 - 165) Watabe A, Sugawara T, et al: Sweat constitutes several natural moisturizing factors, lactate, urea, sodium, and potassium, *J Dermatol Sci*, 2013; 72: 177-182.
 - 166) Yokozeki H, Hibino T, Takemura T, Sato K: Cysteine proteinase inhibitor in eccrine sweat is derived from sweat gland, *Am J Physiol*, 1991; 260: R314-320.
 - 167) Komatsu N, Takata M, Otsuki N, et al: Expression and localization of tissue kallikrein mRNAs in human epidermis and appendages, *J Invest Dermatol*, 2003; 121: 542-549.
 - 168) Eissa A, Amodeo V, Smith CR, Diamandis EP: Kallikrein-related peptidase-8 (KLK8) is an active serine protease in human epidermis and sweat and is involved in a skin barrier proteolytic cascade, *J Biol Chem*, 2011; 286: 687-706.
 - 169) Murakami M, Ohtake T, Dorschner RA, Schitteck B, Garbe C, Gallo RL: Cathelicidin anti-microbial peptide expression in sweat, an innate defense system for the skin, *J Invest Dermatol*, 2002; 119: 1090-1095.
 - 170) López-García B, Lee PH, Yamasaki K, Gallo RL: Anti-fungal activity of cathelicidins and their potential role in *Candida albicans* skin infection, *J Invest Dermatol*, 2005; 125: 108-115.
 - 171) Schitteck B, Hipfel R, Sauer B, et al: Dermcidin: a novel human antibiotic peptide secreted by sweat glands, *Nat Immunol*, 2001; 2: 1133-1137.
 - 172) Imayama S, Shimozono Y, Hoashi M, et al: Reduced secretion of IgA to skin surface of patients with atopic dermatitis, *J Allergy Clin Immunol*, 1994; 94: 195-200.
 - 173) Hiragun T, Ishii K, Hiragun M, et al: Fungal protein MGL_1304 in sweat is an allergen for atopic dermatitis patients, *J Allergy Clin Immunol*, 2013; 132: 608-615.
 - 174) Griffin T, Sulzberger MB: Miliaria and anhidrosis, *J Invest Dermatol*, 1967; 49: 379-385.
 - 175) Shiohara T, Doi T, Hayakawa J: Defective sweating responses in atopic dermatitis, *Curr Probl Dermatol*, 2011; 41: 68-79.
 - 176) Papa C, Kligman A: Mechanism of eccrine anhidrosis, *J Invest Dermatol*, 1966; 47: 1-9.
 - 177) Eishi K, Lee JB, Bae SJ, Takenaka M, Katayama I: Impaired sweating function in adult atopic dermatitis: results of the quantitative sudomotor axon reflex test, *Br J Dermatol*, 2002; 147: 683-688.

- 178) Kijima A, Murota H, Matsui S, et al: Abnormal axon reflex-mediated sweating correlates with high state of anxiety in atopic dermatitis, *Allergol Int*, 2012; 61: 469-473.
- 179) Takahashi A, Murota H, Matsui S, et al: Decreased sudomotor function is involved in the formation of atopic eczema in the cubital fossa, *Allergol Int*, 2013; 62: 473-478.
- 180) Matsui S, Murota H, et al: Dynamic analysis of histamine-mediated attenuation of acetylcholine-induced sweating via GSK3b activation, *J Invest Dermatol*, 2013; 134: 326-334.
- 181) Matsui S, Murota H, Ono E, Kikuta J, Ishii M, Katayama I: Olopatadine hydrochloride restores histamine-induced impaired sweating, *J Dermatol Sci*, 2014; 74: 260-261.
- 182) Murota H, Matsui S, Ono E, Kijima A, et al: Sweat, the driving force behind the normal skin: An emerging perspective on functional biology and regulatory mechanisms, *J Dermatol Sci*, 2015; 77: 3-10.
- 183) Kong HH, et al: Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis, *Genome Res*, 2012; 22: 850-859.
- 184) Kobayashi T, et al: Dysbiosis and Staphylococcus aureus Colonization Drives Inflammation in Atopic Dermatitis, *Immunity*, 2015; 42: 756-766.
- 185) Bath-Hextall FJ, et al: Interventions to reduce Staphylococcus aureus in the management of atopic eczema: an updated Cochrane review, *Br J Dermatol*, 2010; 163: 12-26.
- 186) Savolainen J, et al: Candida albicans and atopic dermatitis, *Clin Exp Allergy*, 1993; 23: 332-339.
- 187) Takechi M: Minimum Effective Dosage in the Treatment of Chronic Atopic Dermatitis with Itraconazole, *J Int Med Res*, 2005; 33: 273-283.
- 188) Mayser P, et al: Treatment of head and neck dermatitis with ciclopiroxolamine cream—results of a double-blind, placebo-controlled study, *Skin Pharmacol Physiol*, 2006; 19: 153-158.
- 189) Ehlers A, Stangier U, Gieler U: Treatment of atopic dermatitis: a comparison of psychological and dermatological approaches to relapse prevention, *J Consult Clin Psychol*, 1995; 63: 624-635.
- 190) Steven J, et al: Psychological and educational interventions for atopic eczema in children, *Cochrane systematic review*, 2014 ver.3.
- 191) Lack G, Fox D, Northstone K, et al: Factors associated with the development of peanut allergy in childhood, *N Engl J Med*, 2003; 348: 977-985.
- 192) Lack G: Epidemiologic risks for food allergy, *J Allergy Clin Immunol*, 2008; 122: 984-991.
- 193) Tsakok T, Marrs T, Mohsin M, et al: Does atopic dermatitis cause food allergy? A systematic review, *J Allergy Clin Immunol*, 2016; 137: 1071-1078.
- 194) Natsume O, Kabashima S, Ohya Y: Two-step Egg Introduction for preventing egg allergy in High-risk Infants with eczema (PETIT study): a double-blind, placebo-controlled, parallel-group randomized clinical trial, *Lancet*, 2017; 389: 276-286.
- 195) 福家辰樹, 大矢幸弘, 海老澤元宏ほか: 鶏卵アレルギー発症予防に関する提言, 日本小児アレルギー学会, 2017; 6: 16.
- 196) 太田國雄, 岡 尚記, 岡崎 薫: 西日本小学児童におけるアレルギー疾患有症率調査 1992 年と 2002 年の比較, 日本小児アレルギー学会誌, 2003; 17: 255-268.
- 197) 飯倉洋治, 小田島安平, 北林 耐ほか: スギ花粉と種々のアレルギー症状との関係, アレルギー・免疫, 2002; 9: 343-349.
- 198) Werfel T, Heratizadeh A, Niebuhr M, et al: Exacerbation of atopic dermatitis on grass pollen exposure in an environmental challenge chamber, *J Allergy Clin Immunol*, 2015; 136: 96-103.
- 199) Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, et al: Guidelines of care for the management of atopic dermatitis. Section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents, *J Am Acad Dermatol*, 2014; 71: 327-349.
- 200) 森田明理: 新しい波長を用いた光線療法—Narrow-band UVB, UVA1, 308 nm excimer blue light—, 最新皮膚科学大系, 2008-2009, 東京, 中山書店, 2008; 55-64.
- 201) Garritsen FM, Brouwer MW, Limpens J, Spuls PI: Photo (chemo) therapy in the management of atopic dermatitis: an updated systematic review with implications for practice and research, *Br J Dermatol*, 2014; 170: 501-513.
- 202) 森田明理, 江藤隆史, 鳥居秀嗣ほか: 乾癬の光線療法ガイドライン, 日皮会誌, 2016; 126: 1239-1262.
- 203) 向井秀樹, 福田英嗣, 鈴木 琢, 早乙女敦子, 早出恵理: アトピー性皮膚炎の入院療法の有用性 アンケート調査による皮膚および精神症状の改善度の検討, 皮膚の科学, 2012; 11 Suppl.18: 43-47.
- 204) 片岡葉子: アトピー性皮膚炎診療の質QIを考える, *Visual Dermatology*, 2014; 13: 1094-1097.
- 205) Staab D, Diepgen TL, Fartasch M, et al: Age related, structured educational programmes for the management of atopic dermatitis in children and adolescents: multicentre, randomised controlled trial, *Bmj*, 2006; 332: 933-938.
- 206) Moore EJ, Williams A, Manias E, Varigos G, Donath S: Eczema workshops reduce severity of childhood atopic eczema, *Australas J Dermatol*, 2009; 50: 100-106.
- 207) Futamura M, Masuko I, Hayashi K, Ohya Y, Ito K: Effects of a short-term parental education program on childhood atopic dermatitis: a randomized controlled trial, *Pediatr Dermatol*, 2013; 30: 438-443.
- 208) Armstrong AW, Kim RH, Idriss NZ, Larsen LN, Lio PA: Online video improves clinical outcomes in adults with atopic dermatitis: a randomized controlled trial, *J Am Acad Dermatol*, 2011; 64: 502-507.
- 209) Ersser SJ, Cowdell F, Latter S, et al: Psychological and educational interventions for atopic eczema in children, *The Cochrane Database Syst Rev*, 2014; CD004054.
- 210) 九州大学皮膚科学教室: 「アトピー性皮膚炎の標準治療」, http://www.kyudai-derm.org/atopy_care/index.html.

- 2010.
- 211) 独立行政法人環境再生保全機構：「ぜん息悪化予防のための小児アトピー性皮膚炎ハンドブック」．https://www.erca.go.jp/yobou/pamphlet/form/00/archives_1028.html. 2009.
- 212) Sepp E, Julge K, Vasar M, et al: Intestinal microflora of Estonian and Swedish infants, *Acta Paediatr*, 1997; 86: 956-961.
- 213) Bjorksten B, Naaber P, Sepp E, et al: The intestinal microflora in allergic Estonian and Swedish 2-year-old children, *Clin Exp Allergy*, 1999; 29: 342-346.
- 214) 伊藤浩明：小児アレルギー疾患とプロバイオティクス，小児臨，2006; 59: 1511-1521.
- 215) Panduru M, Panduru NM, Sălăvăstru CM, et al: Probiotics and primary prevention of atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized controlled studies, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015; 29: 232-242.
- 216) Kim SO, Ah YM, Yu YM, et al: Effects of probiotics for the treatment of atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials, *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2014; 113: 217-226.
- 217) Cuello-Garcia CA, Fiocchi A, Pawankar R, Yepes-Nunez JJ, et al: World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Prebiotics, *World Allergy Organ J*, 2016; 9: 10.
- 218) Chang YS, Trivedi MK, Jha A, Lin YF, et al: Synbiotics for Prevention and Treatment of Atopic Dermatitis: A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials, *JAMA Pediatr*, 2016; 170: 236-242.
- 219) 秀 道広，山村有美，森田栄伸，高路 修，山本昇壯：アトピー性皮膚炎に対する民間療法の実態調査，西日皮，2000; 62: 83-88.
- 220) Kojima R, Fujiwara T, Matsuda A, et al: Factors associated with steroid phobia in caregivers of children with atopic dermatitis, *Pediatr dermatol*, 2013; 30: 29-35.
- 221) 竹原和彦，飯塚 一，伊藤雅章ほか：アトピー性皮膚炎における不適切治療による健康被害の実態調査 [最終報告]，日皮会誌，2000; 110: 1095.
- 222) Pfab F, Huss-Marp J, Gatti A, et al: Influence of acupuncture on type I hypersensitivity itch and the wheal and flare response in adults with atopic eczema-a blinded, randomized, placebo-controlled, crossover trial, *Allergy*, 2010; 65: 903-910.
- 223) Siebenwirth J, Luedtke R, Remy W, Rakoski J, Borelli S, Ring J: [Effectiveness of a classical homeopathic treatment in atopic eczema. A randomised placebo-controlled double-blind clinical trial], *Forsch Komplementmed*, (2006), 2009; 16: 315-323.
- 224) World Health Organization: Adherence to long-term therapies-Evidence for action, 2003; <http://whqlibdoc.who.int/publications/2003/9241545992.pdf>
- 225) Ascertaining barriers for compliance: policies for safe, effective and costeffective use of medicines in Europe, *Final report of the ABC project*, 2012; Available at: <http://www.ABCproject.eu>
- 226) Ou HT, Feldman SR, Balkrishnan R: Understanding and

improving treatment adherence in pediatric patients, *Semin Cutan Med Surg*, 2010; 29: 137-140.

- 227) 益子育代：患者教育総論，日本小児難治喘息・アレルギー疾患学会：小児アレルギーエデュケーターテキスト・実践編，東京，診断と治療社，2013; 1-24.

第II章 アトピー性皮膚炎のEBMs

第I章のガイドライン本文では示しきれなかった内容も含めて，臨床現場での意思決定を必要とする26個の重要なポイント（Clinical Questions：CQs）について，報告されている臨床研究論文を吟味し，医療行為がもたらす益と害のバランスを評価し，医療行為による患者アウトカムが最適化することを目指した推奨とエビデンスレベルを示した。

文献は，原則として2015年12月までに公表されたもの（電子媒体も含む）について，PubMed，医学中央雑誌，Cochrane Libraryを用いて検索した．CQsの設定にあたっては，2015年10月27日から同年11月6日までインターネット上で広く一般から募集し，候補として応募されたものを，委員会で議論し2015年11月10日に26課題を選んだ。

本ガイドラインでのエビデンスレベルや推奨度は，Minds「診療ガイドライン作成の手引き2014」²²⁸⁾，「終末期がん患者の輸液療法に関するガイドライン2013」²²⁹⁾，日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎診療ガイドライン2016年版²³⁰⁾などで用いられたエビデンスレベル，推奨の強さを参考に作成した。

エビデンスレベルは，重大なアウトカムに対する複数のエビデンスから，最終的に“1つのエビデンスの質”として判断したものであり，委員会の合意に基づき，研究デザイン，研究の質，結果が一貫・一致しているか，研究の対象・介入・アウトカムは想定している状況に一致しているか，から総合的に判断した．エビデンスレベルは，A～Cに分けられており，それぞれ「A：結果はほぼ確実であり，今後研究が新しく行われても結果が大きく変化する可能性は少ない」「B：結果を支持する研究があるが十分ではないため，今後研究が行われた場合に結果が大きく変化する可能性がある」「C：結果を支持する質の高い研究がない」ことを示す（表16）．研究デザインは，エビデンスレベルを決めるための出発点として使用し，表17のように区別した²³⁰⁾．

推奨は，エビデンスレベルや臨床経験，益と害のバランス，価値観や治療に対する希望をもとに，推奨した治療によって得られると見込まれる利益の大きさ

と、利益と治療によって生じうる害や負担とのバランスから総合的に判断した。委員が各推奨文を「1：強い推奨」と考えるか、「2：弱い推奨」と考えるかについて討議を行い、推奨の強さに対する意見が分かれた場合には、「専門家の合意が得られるほどの強い推奨ではない」と考え、「弱い推奨」とすることを原則とした。

一方、エビデンスレベルが「低い」「とても低い」であって、委員が全員一致して「1：強い推奨」と判断した場合には、その決定を反映した。

「強い推奨」とは、得られているエビデンスと臨床経験から判断して、推奨した治療などによって得られる利益が大きく、かつ、治療によって生じうる害や負担を上回ると考えられることを指す（表18）。この場合、医師は、患者の価値観や好み、意向をふまえたうえで、推奨された治療を提案することが望ましい。「弱い推奨」とは、得られているエビデンスと臨床経験から判断して、推奨した治療によって得られる利益の大きさは不確実である、または、治療によって生じうる害や負担と利益が拮抗していると考えられることを指す（表18）。この場合、医師は、推奨された治療を行うかどうか、患者の価値観や好み、意向もふまえたうえで、患者とよく相談する必要がある。なお、推奨度をつけにくいCQsについては、エビデンスレベルの評価のみを行った。

以上より本ガイドラインでは、推奨の強さとエビデンスレベルから表19に示す組み合わせの推奨文があ

る。それぞれの臨床的意味を示す²³⁰⁾。

文 献

- 228) 福井次矢, 山口直人監修, 森實敏夫, 吉田雅博, 小島原典子編集: Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014, 東京, 医学書院, 2014.
- 229) 日本緩和医療学会 緩和医療ガイドライン委員会: 終末期がん患者の輸液療法に関するガイドライン 2013年版, 東京, 金原出版, 2013.
- 230) 日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2016年版.

CQ1：アトピー性皮膚炎の治療にステロイド外用薬はすすめられるか

推奨文：アトピー性皮膚炎の治療にステロイド外用薬は有効と考えられ、適切な使用を前提に副作用を考え含め、すすめられる。

推奨度：1, エビデンスレベル：A

解説：効果に関して、プラセボとの比較では、一部の論文を除き、ステロイド外用薬は年齢に関係なく、プラセボより有意に効果的であることが示されており、アトピー性皮膚炎の治療に有効と考えられた。効果について有意差を示せていない報告はclass V (lowest potency) に分類される1% hydrocortisoneなどの弱いステロイドを対象としており、使用に際して適切な強さのステロイドの処方望まれる。

長期投与による副作用については、適切に使用すれば全身的な副作用は少なく、安全性は高い。局所的副

表 16 エビデンスレベル

A (高い)	結果はほぼ確実であり、今後研究が新しく行われても結果が大きく変化する可能性は少ない
B (低い)	結果を支持する研究があるが十分ではないため、今後研究が行われた場合に結果が大きく変化する可能性がある
C (とても低い)	結果を支持する質の高い研究がない

表 17 エビデンスレベルの参考とした研究デザイン

A	質の高い、かつ、多数の一致した結果の無作為化比較試験 無作為化比較試験のメタ解析
B	不一致な結果の無作為化比較試験 質に疑問のある、または、少数の無作為化比較試験 非無作為化比較試験* ¹ 多数の一致した結果の前後比較試験や観察研究* ²
C	少数の前後比較試験や観察研究、症例報告、専門家の意見

*¹ クロスオーバー比較試験を含む

*² RCTの治療群、または、対照群を前後比較試験や観察研究として評価したものを含む

表 18 推奨の強さ

1：強い推奨 (recommend)	推奨された治療によって得られる利益が大きく、かつ、治療によって生じる負担を上回ると考えられる
2：弱い推奨 (suggest)	推奨した治療によって得られる利益の大きさは不確実である、または、治療によって生じる害や負担と拮抗していると考えられる

表 19 推奨度とエビデンスレベルによる臨床的意味

1A	根拠のレベルが高く、治療によって得られる利益は大きく、かつ、生じる害や負担を上回ると考えられる したがって、医師は、推奨した治療を行うことが勧められる
1B 1C	根拠のレベルは低い (B)、または、とても低い (C) が、治療によって得られる利益は大きく、かつ、生じる害や負担を上回ると 考えられる したがって、医師は、根拠が十分でないことを理解したうえで、推奨した治療を行うことが勧められる
2A 2B 2C	推奨した治療によって得られる利益の大きさは不確実である、または、治療によって生じる害や負担と拮抗していると考えられる。 根拠のレベルは、高い (A)、低い (B)、とても低い (C) したがって、医師は、治療を選択して提示し、患者と治療を行う (または行わない) か相談することが勧められる

作用に関して、class I (very high potency)*に分類される 0.05% clobetasol propionate などの非常に強いステロイド薬使用により菲薄化が生じたとの報告、class III-IV*に分類される 0.1% betamethasone valerate や 0.1% mometasone furoate などの、健常人を対象とした基剤との比較で菲薄化が生じたとの報告はあるが、アトピー性皮膚炎患者での検討では mometasone や fluticasone の数週間の連日塗布に続く週 2 回塗布数カ月の観察期間中に重篤な副作用はなく、皮膚萎縮もほとんどみられなかったことから、皮疹の軽快にともなって外用頻度を減らすことなどにより軽減することが可能と考えられる。

外用回数に関しては、class II (high potency)*に分類される 0.1% halcinonide や class III-IV*に分類される 0.05% fluticasone propionate などの強いステロイド薬では 1 日の外用回数が 1 回でも複数回でも有意差はなかったが、中程度 class V (lower-medium potency)*に分類される 0.01% hydrocortisone butyrate では寛解率に差を認めた。急性期には 1 日 2 回外用が勧められるが、1 日 1 回でも効果は期待出来ると考えられる。

*米国のガイドラインではステロイドを 7 つのランク (I. very high potency, II. high potency, III-IV. medium potency, V. lower-medium potency, VI. low potency, VII. lowest potency) に分けている。Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, et al: Guideline of care for the management of atopic dermatitis. Section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies, *J Am Acad Dermatol*, 2014; 71:

116-132.

文献

- 231) Gehring W, Gloor M: Treatment of the atopic dermatitis with a water-in-oil emulsion with or without the addition of hydrocortisone-results of a controlled double-blind randomized study using clinical evaluation and bioengineering methods, *Z Hautkr*, 1996; 71: 554-560.
- 232) Sears HW, Bailer JW, Yeadon A: Efficacy and safety of hydrocortisone buteprate 0.1% cream in patients with atopic dermatitis, *Clin Ther*, 1997; 19: 710-719.
- 233) Lupton ES, Abbrecht MM, Brandon ML: Short-term topical corticosteroid therapy (halcinonide ointment) in the management of atopic dermatitis, *Cutis*, 1982; 30: 671-675.
- 234) Sudilovsky A, Muir JG, Bocobo FC: A comparison of single and multiple application of halcinonide cream, *Int J Dermatol*, 1981; 20: 609-613.
- 235) Wahlgren CF, Hägermark O, Bergström R, Hedin B: Evaluation of new method of assessing pruritus and anti-pruritic drugs, *Skin Pharmacol*, 1988; 1: 3-13.
- 236) Lebwohl M: Efficacy and safety of fluticasone propionate ointment, 0.005%, in the treatment of eczema, *Cutis*, 1996; 57 (2 Suppl): 62-68.
- 237) Breneman D, Fleischer AB Jr, Kaplan D, et al: Clobetasol propionate 0.05% lotion in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis: a randomized evaluation versus clobetasol propionate emollient cream, *J Drugs Dermatol*, 2005; 4: 330-336.
- 238) Matheson R, Kempers S, Breneman D, et al: Hydrocortisone butyrate 0.1% lotion in the treatment of atopic dermatitis in pediatric subjects, *J Drugs Dermatol*, 2008; 7: 266-271.
- 239) Kimball AB, Gold MH, Zib B, et al: Clobetasol propionate emulsion formulation foam 0.05%: review of phase II

アトピー性皮膚炎診療ガイドラインクリニカルクエスチョン

- CQ1. アトピー性皮膚炎の治療にステロイド外用薬はすすめられるか
- CQ2. 皮疹が十分に軽快した後もステロイド外用薬を継続する場合、塗布頻度を減らす方法とランク（強さ）を下げて連用する方法のどちらがよいか
- CQ3. ステロイド外用薬の眼周囲への使用は眼合併症のリスクを高めるか
- CQ4. アトピー性皮膚炎の症状を改善するために抗菌外用薬を使用することはすすめられるか
- CQ5. アトピー性皮膚炎の治療にタクロリムス軟膏はすすめられるか
- CQ6. タクロリムス軟膏の外用は皮膚がんやリンパ腫の発症リスクを高めるか
- CQ7. アトピー性皮膚炎の治療に抗ヒスタミン薬はすすめられるか
- CQ8. 再燃を繰り返すアトピー性皮膚炎の湿疹病変の寛解維持にプロアクティブ療法は有用か
- CQ9. アトピー性皮膚炎の治療に保湿剤外用はすすめられるか
- CQ10. アトピー性皮膚炎にシャワー浴は有用か
- CQ11. アトピー性皮膚炎の病勢マーカーとして血清 TARC 値は有用か
- CQ12. 重症アトピー性皮膚炎の治療にシクロスポリン内服はすすめられるか
- CQ13. アトピー性皮膚炎の治療に漢方療法は有用か
- CQ14. アトピー性皮膚炎の治療に環境中のダニ抗原除去はすすめられるか
- CQ15. アトピー性皮膚炎の治療にアレルゲン除去食は有用か
- CQ16. 妊娠中・授乳中の食事制限は児のアトピー性皮膚発症予防に有用か
- CQ17. 乳幼児アトピー性皮膚炎の症状改善にプロバイオティクスを投与することはすすめられるか
- CQ18. アトピー性皮膚炎は年齢とともに寛解することが期待できるか
- CQ19. 妊娠・授乳中の抗ヒスタミン剤内服は安全か
- CQ20. 妊娠・授乳中のステロイド外用は安全か
- CQ21. 石鹸を含む洗浄剤の使用はアトピー性皮膚炎の管理に有用か
- CQ22. 乳児の湿疹に沐浴剤は有用か
- CQ23. アトピー性皮膚炎の治療にポビドンヨード液の使用はすすめられるか
- CQ24. アトピー性皮膚炎の治療にプリーチバス療法はすすめられるか
- CQ25. 日焼け止めはアトピー性皮膚炎の悪化予防にすすめられるか
- CQ26. ペットの飼育、動物との接触を回避する指導はアトピー性皮膚炎の発症予防や症状改善に有用か

open-label and phase III randomized controlled trials in steroid-responsive dermatoses in adults and adolescents, *J Am Acad Dermatol*, 2008; 59: 448-454.

- 240) Thomas KS, et al. Randomised controlled trial of short bursts of a potent topical corticosteroids versus prolonged use of a mild preparation for children with mild or moderate atopic eczema, *BMJ*, 2002; 324 : 768.

CQ2：皮疹が十分に軽快した後もステロイド外用薬を継続する場合、塗布頻度を減らす方法とランク（強さ）を下げて連用する方法のどちらがよいか

推奨文：再燃する恐れのある中等症から重症の患者に対して、アトピー性皮膚炎の皮疹が消失した後は、ステロイド外用薬の塗布頻度を減らして保湿剤へ移行することが好ましい治療と考えられる。

エビデンスレベル：C

解説：軽症患者では、皮疹が十分に軽快した後にステロイド外用薬の塗布は中止する。一方で再燃を繰り返す一部の中等症から重症の患者では、ステロイド外用薬の継続塗布も治療選択肢の一つとなる。継続塗布を行う場合にはステロイド外用薬による副作用を回避するため、皮疹が十分に軽快した後に1週間の塗布頻

度を減らすかランクを下げるかのいずれかを行う。しかし、この2つの治療法を比較した臨床試験の報告は存在しない。

塗布頻度を減らす治療として、中等症から重症の患者に対して寛解維持期にストロングクラス（III群）のステロイド外用薬を間歇的に塗布することによる湿疹の再燃予防効果が複数の試験で示されている。これらの試験では週2～3回のステロイド外用薬の塗布を一定期間おこなっても副作用の危険性が増加しないことも確認されている。すなわち再燃予防効果と安全性の点からは、1週間の塗布回数を減らしてステロイド外用薬を継続塗布することは推奨される。

一方、ランクを下げて連日ステロイド外用薬塗布することによる効果を検証した臨床試験の報告は存在しない。またステロイド外用薬の副作用については、ランクの高い（強い）ものを長期間連用したときの報告が多いが、僅かながらランクの低い（弱い）ステロイド外用薬による副作用も報告されている。したがってランクを下げてステロイド外用薬を連日塗布することの効果は不明で、またこの治療を行う際にはステロイド外用薬の副作用に十分に注意する必要がある。

いずれの治療も、その効果が個々の患者の重症度やアドヒアランスなどに大きく左右されるため一概にどちらが優れているかを結論できない。しかしエビデンスという観点からは、ステロイド外用薬を継続する場合には、ストロングクラスのステロイド外用薬であれば塗布頻度を減らして、保湿剤に移行する方法が好ましいと考えられる。

文 献

- 241) Berth-Jones J, Damstra RJ, Golsch S, et al: Twice weekly fluticasone propionate added to emollient maintenance treatment to reduce risk of relapse in atopic dermatitis: randomised, double blind, parallel group study, *BMJ (Clinical research ed)*, 2003; 326: 1367.
- 242) Glazenburg EJ, Wolkerstorfer A, Gerretsen AL, Mulder PG, Oranje AP: Efficacy and safety of fluticasone propionate 0.005% ointment in the long-term maintenance treatment of children with atopic dermatitis: differences between boys and girls? *Pediatr Allergy Immunol*, 2009; 20: 59-66.
- 243) Hanifin J, Gupta AK, Rajagopalan R: Intermittent dosing of fluticasone propionate cream for reducing the risk of relapse in atopic dermatitis patients, *Br J Dermatol*, 2002; 147: 528-537.
- 244) Peserico A, Stadtler G, Sebastian M, Fernandez RS, Vick K, Bieber T: Reduction of relapses of atopic dermatitis with methylprednisolone aceponate cream twice weekly in addition to maintenance treatment with emollient: a multicentre, randomized, double-blind, controlled study, *Br J Dermatol*, 2008; 158: 801-807.
- 245) Van Der Meer JB, Glazenburg EJ, Mulder PG, Eggink HF, Coenraads PJ: The management of moderate to severe atopic dermatitis in adults with topical fluticasone propionate. The Netherlands Adult Atopic Dermatitis-Study Group, *Br J Dermatol*, 1999; 140: 1114-1121.

CQ3：ステロイド外用薬の眼周囲への使用は眼合併症のリスクを高めるか

推奨文：アトピー性皮膚炎のステロイド外用薬の眼周囲への使用は白内障のリスクは高めないが、緑内障のリスクは高める可能性がある。

白内障：エビデンスレベル B（リスクを高めない）

緑内障：エビデンスレベル C（リスクを高める）

解説：ステロイド外用薬の、アトピー性皮膚炎患者眼周囲への使用に関して問題となる眼合併症は白内障と緑内障である。白内障に関しては、ステロイド外用薬の眼周囲への使用が白内障のリスクを高めるとは言えないと考えられた。顔面皮疹の悪化や叩打をくりかえすこと、つまりアトピー性皮膚炎自体による炎症が誘因と考えられる¹⁰⁴⁾²⁴⁶⁾²⁴⁷⁾。緑内障についてはステロイ

ド外用治療後の緑内障の症例は多数報告されており、緑内障のリスクを高める可能性は十分に考えられるが、弱いランクのステロイドを少量使用することのリスクは低いと考えられた¹⁰⁶⁾。しかしながらリスクを否定できるだけのエビデンスは乏しく、今後の症例集積解析が必要である。いずれにしても眼科との連携が重要である。

文 献

- 246) 内山賢美, 杉浦久嗣, 上原正巳, ほか：アトピー性白内障 最近の発生状況と白内障誘発因子について, 皮膚臨床, 1996; 38: 61-64.
- 247) Taniguchi H, Ohki O, Yokozeki H, et al: Cataract and retinal detachment in patients with severe atopic dermatitis who were withdrawn from the use of topical corticosteroid, *J Dermatol*, 1999; 26: 658-665.

CQ4：アトピー性皮膚炎の症状を改善するために抗菌外用薬を使用することはすすめられるか

推奨文：アトピー性皮膚炎の皮膚症状改善を目的とした抗菌薬または抗真菌薬添加ステロイド外用薬の使用はステロイド単独外用薬の使用と比べ治療効果に優位性がなく、すすめられない。

エビデンスレベル：A

解説：抗菌・抗真菌薬を添加したステロイド外用薬とステロイド単独の外用薬の治療効果を比較した文献4件（内3件は臨床研究報告、1件はシステマティックレビュー）を参照した。3件の臨床研究では抗菌薬としてテトラサイクリン²⁴⁸⁾、ムピロシン²⁴⁹⁾、抗真菌薬としてミコナゾール添加²⁵⁰⁾の効果が検討され、いずれも治療効果における添加の優位性はないと評価された。システマティックレビューでは2002～2008年のデータベースから、9つのRCTの情報が集積されていた²⁵¹⁾。皮膚症状改善をアウトカムとしたメタ解析の結果では抗菌薬添加の優位性は認められなかった。以上よりアトピー性皮膚炎の皮膚症状改善を目的としたステロイド外用薬への抗菌薬添加はステロイド単独の外用薬の効果に比べ有用とはいえない。

文 献

- 248) Wong AW, Hon EK, Zee B: Is topical antimycotic treatment useful as adjuvant therapy for flexural atopic dermatitis: randomized, double-blind, controlled trial using one side of the elbow or knee as a control, *Int J Dermatol*, 2008; 47: 187-191.
- 249) Schuttelaar ML, Coenraads PJ: A randomized, double-blind study to assess the efficacy of addition of

tetracycline to triamcinolone acetonide in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2008; 22: 1076–1082.

- 250) Canpolat F, Erkoçoğlu M, Tezer H, Kocabaş CN, Kandi B: Hydrocortisone acetate alone or combined with mupirocin for atopic dermatitis in infants under two years of age—a randomized double blind pilot trial, *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2012; 16: 1989–1993.
- 251) Birnie Andrew J, Bath-Hextall Fiona J, Ravenscroft Jane Catherine, Williams Hywel C: Interventions to reduce *Staphylococcus aureus* in the management of atopic eczema, *Cochrane Database Syst Rev*, 2008; 3: CD003871.

CQ5：アトピー性皮膚炎の治療にタクロリムス軟膏はすすめられるか

推奨文：2歳以上のアトピー性皮膚炎患者の症状改善を目的としてタクロリムス軟膏は勧められる。

推奨度：1，エビデンスレベル：A

解説：タクロリムスは副腎皮質ステロイドとは異なる機序でTリンパ球の機能を抑制する。その効果と安全性が基剤あるいはステロイド外用薬を対照とした臨床研究で確認されてきた。アトピー性皮膚炎の症状改善を主要評価項目とした臨床研究において、0.03%、0.1%タクロリムス軟膏はともに基剤あるいはウィーククラス（V群）のステロイド外用薬に比し優位、0.1%タクロリムス軟膏はミディアム（IV群）～ストロングクラス（III群）のステロイド外用薬と同等であった²⁵²⁾²⁵³⁾。タクロリムス外用薬の効果の優位性は軽症/中等症から重症の小児または成人アトピー性皮膚炎症例で確認され、特に軽症例で顕著であった²⁵⁴⁾²⁵⁵⁾。タクロリムス軟膏は2歳以上のアトピー性皮膚炎に適応を有しており、タクロリムスの濃度は小児（2-15歳）に対して0.03%、成人（多くは16歳以上）に対して0.1%が選択される。小児（2～15歳）を対象としたタクロリムス軟膏の短期間（3週間程度）の外用で、0.03%と0.1%の間に効果の差は生じていない²⁵³⁾。局所の有害事象として、灼熱感、瘙痒、紅斑等が確認されている²⁵⁶⁾。これらは使用継続により軽減、または使用中止によって速やかに消失することが多い。その他、皮膚感染症については細菌による皮膚二次感染、ウイルス感染症（単純ヘルペス、伝染性軟属腫、疣贅など）に留意する²⁵⁶⁾。ステロイド外用薬の長期使用による有害事象としてみられることのある皮膚萎縮はタクロリムス軟膏では確認されていない。腫瘍の発生に関してはCQ6を参照されたい。以上より、適正に使用する場合、2歳以上のアトピー性皮膚炎の治療にタクロリムス軟膏は勧められる。

文献

- 252) Doss N, Kamoun MR, Dubertret L, et al: Efficacy of tacrolimus 0.03% ointment as second-line treatment for children with moderate-to-severe atopic dermatitis: evidence from a randomized, double-blind non-inferiority trial vs. fluticasone 0.005% ointment, *Pediatr Allergy Immunol*, 2010; 21: 321–329.
- 253) Ashcroft DM, Dimmock P, Garside R, Stein K, Williams HC: Efficacy and tolerability of topical pimecrolimus and tacrolimus in the treatment of atopic dermatitis: meta-analysis of randomized controlled trials, *BMJ*, 2005; 350: 516–522.
- 254) El-Batawy MM, Bosseila MA, Mashaly HM, Hafez VS: Topical calcineurin inhibitors in atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis, *J Dermatol Sci*, 2009; 54: 76–87.
- 255) Sveinsson A, Chambers C, Gånemo A, Mitchell SA: A systematic review of tacrolimus ointment compared with corticosteroids in the treatment of atopic dermatitis, *Curr Med Res Opin*, 2011; 27: 1395–1406.
- 256) Callen J, Chamlin S, Eichenfield LF, et al: A systematic review of the safety of topical therapies for atopic dermatitis, *Br J Dermatol*, 2007; 156: 203–221.

CQ6：タクロリムス軟膏の外用は皮膚がんやリンパ腫の発症リスクを高めるか

推奨文：タクロリムス軟膏の使用は皮膚がんやリンパ腫の発症リスクを高めるとはいえない。

エビデンスレベル：B

解説：国内外の原著報告は、9件中8件で皮膚がんやリンパ腫の発症リスクを高めるというエビデンスはないとしている^{111)～113), 257)～259)}。また2件のシステマティックレビューでもタクロリムス外用によるリンパ腫発症のリスクは認められなかった²⁶⁰⁾²⁶¹⁾。

これに対して1件の後方視的コホート解析においては、タクロリムス軟膏使用者は非使用者と比較してT細胞性リンパ腫の発症頻度が高いと報告している²⁶²⁾。

しかしこの調査方法ではアトピー性皮膚炎およびリンパ腫の診断の確実性に問題があること、さらには重症アトピー性皮膚炎自体がリンパ腫発症リスクを高めるとする報告があることから、タクロリムス軟膏がT細胞性リンパ腫の発症を高めるエビデンスにはならないことがFDAから指摘されている（10 May, 2011）。すなわち、現時点ではタクロリムス軟膏が皮膚がんやリンパ腫の発症リスクに関与するとは言えないと考えられる。ただし、タクロリムス軟膏使用量や使用期間と悪性腫瘍の発生との関係の解明には今後さらなるサンプルサイズの拡大や長期的観察による大規模な解析

が必要である。

文 献

- 257) Margolis DJ, Hoffstad O, Bilker W: Lack of association between exposure to topical calcineurin inhibitors and skin cancer in adults, *Dermatology*, 2007; 214: 289-295.
- 258) Reitamo S, Rustin M, Harper J, et al: A 4-year follow-up study of atopic dermatitis therapy with 0.1% tacrolimus ointment in children and adult patients, *Br J Dermatol*, 2008; 159: 942-951.
- 259) Arellano FM, Arana A, Wentworth CE, et al: Lymphoma among patients with atopic dermatitis and/or treated with topical immunosuppressants in the United Kingdom, *J Allergy Clin Immunol*, 2009; 123: 1111-1116.
- 260) Legendre L, Barnette T, Mazereeuw-Hautier J, et al: Risk of lymphoma in patients with atopic dermatitis and the role of topical treatment: A systematic review and meta-analysis, *J Am Acad Dermatol*, 2015; 72: 992-1002.
- 261) Cury Martins J, Martins C, Aoki V, et al: Topical tacrolimus for atopic dermatitis, *Cochrane Database Syst Rev*, 2015; 7: CD009864.
- 262) Hui RL, Lide W, Chan J, et al: Association between exposure to topical tacrolimus or pimecrolimus and cancers, *Ann Pharmacotherapy*, 2009; 43: 1956-1963.

CQ7：アトピー性皮膚炎の治療に抗ヒスタミン薬はすすめられるか

推奨文：抗ヒスタミン薬は、抗炎症外用薬と保湿外用薬による治療との併用で痒痒を軽減する可能性があり、これらの外用療法の補助療法として推奨される。使用に際しては非鎮静性抗ヒスタミン薬を選択することが望ましい。

推奨度：1，エビデンスレベル B

解説：抗ヒスタミン薬は、アトピー性皮膚炎の痒痒に対して国内外を問わず広く実診療で使用されている。抗ヒスタミン薬の有効性は、26 件の RCT で検討され、国内から 12 件、海外から 14 件が報告されている。このうち、有効性を肯定した RCT は 19 件^{(263)～(281)}、否定は 6 件^{(282)～(287)}、一部の患者（52%）で有効とする報告が 1 件⁽²⁸⁸⁾認められる。

抗炎症外用薬を用いず抗ヒスタミン薬単剤で治療効果を検証した RCT は 1 件のみで⁽²⁷⁴⁾、抗ヒスタミン薬単剤での治療効果を質の高い RCT で検証されたエビデンスがない。他の 25 試験はすべてステロイドやタクロリムスなどの抗炎症外用薬による治療を基本に抗ヒスタミン薬を併用した場合の有用性を検証していた。いずれも痒痒に対する改善効果を主要評価項目とし、一部の RCT では皮膚症状の改善、ステロイド外用薬の減量や薬効ランクの低下、血清可溶性 IL-2 受容体値

や血清 TARC 値の低下などが報告されている。上記 RCT に関して大規模な試験が少ないこと、海外でのメタ解析では効果は認められないとされたことなどから、現在欧米のガイドラインでは抗ヒスタミン薬の位置づけが十分に確立されていない。

一方、国内では非鎮静性第二世代抗ヒスタミン薬について検討されたエビデンスレベルの高い RCT では、有用性を示す成績が報告されている⁽²⁷¹⁾（なお、上記のメタ解析にはこの RCT は含まれていない）ことから、抗炎症外用療法と保湿外用剤による治療の補助療法と位置づけて経口抗ヒスタミン薬（非鎮静性第二世代）の使用を推奨する。

アトピー性皮膚炎の痒痒のメカニズムは多様で、抗ヒスタミン薬の痒痒抑制効果は患者個人の重症度や病像などにより異なる。したがって、外用療法に加えて抗ヒスタミン薬による補助療法が必要か否かを患者ごとに判断するとともに、開始後は痒痒に対する有効性を評価することが望まれる。

文 献

- 263) 成人型アトピー性皮膚炎研究会：成人型アトピー性皮膚炎に対する抗アレルギー剤の有用性の検討 ステロイド外用薬単剤とオキサトミド併用の比較試験，*西日皮膚*，1989; 51: 995-1002.
- 264) 濱田稔夫，石井正光，中川浩一ほか：アトピー性皮膚炎に対するテルフェナジンの有用性の臨床的検討 薬効ランク strong のステロイド外用薬単剤と mild の外用薬にテルフェナジン併用との比較試験，*皮膚*，1996; 38: 97-103.
- 265) 橋爪秀夫，瀧川雅浩：アレルギーの臨床に寄せる アトピー性皮膚炎のそう痒に対するロラタジン（クラリチン錠）の臨床効果の検討，*アレルギーの臨床*，2004; 24: 1105-1111.
- 266) 木村有太子，松葉祥一，千見寺貴子ほか：アトピー性皮膚炎患者に対する治療マーカーとしての血清 TARC およびステロイド外用薬とロラタジン併用療法の有用性の検討，*皮膚の科学*，2009; 8: 125-131.
- 267) 大谷稔男，金内日出男，石井崇子ほか：顔面のアトピー性皮膚炎治療における抗アレルギー薬の有用性 顔面の皮疹に対するタクロリムス軟膏の減量維持効果，*皮膚の科学*，2004; 3: 316-322.
- 268) 國行秀一，鈴木伸典，村上憲一郎ほか：アトピー性皮膚炎患者に対する塩酸オロバタジンの有効性および安全性の検討，*新薬と臨床*，2005; 54: 1602-1613.
- 269) 菅井順一，加倉井真樹，大槻マミ太郎，中川秀己：アトピー性皮膚炎顔面頸部皮疹に対するタクロリムス軟膏と塩酸セチリジンの併用効果の検討，*皮膚病診療*，2008; 30: 201-206.
- 270) 川島 眞，原田昭太郎：抗アレルギー薬を併用した標準的薬物療法がアトピー性皮膚炎患者の痒みと Quality of Life (QOL) に及ぼす影響に関する調査，*臨床皮膚科*，2006; 60: 661-667.

- 271) Kawashima M, Tango T, Noguchi T, et al: Addition of fexofenadine to a topical corticosteroid reduces the pruritus associated with atopic dermatitis in a 1-week randomized, multicentre, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study, *Br J Dermatol*, 2003; 148: 1212-1221.
- 272) Diepgen TL: Early Treatment of the Atopic Child Study Group: Long-term treatment with cetirizine of infants with atopic dermatitis: a multi-country, double-blind, randomized, placebo-controlled trial (the ETAC trial) over 18 months, *Pediatr Allergy Immunol*, 2002; 13: 278-286.
- 273) Toyoda M, Nakamura M, Nakagawa H, Distribution to the skin of epinastine hydrochloride in atopic dermatitis patients, *Eur J Dermatol*, 2007; 17: 33-36.
- 274) Yamanaka K, Motomura E, Noro Y, et al: Olopatadine, a non-sedating H1 antihistamine, decreases the nocturnal scratching without affecting sleep quality in atopic dermatitis, *Exp Dermatol*, 2015; 24: 227-229.
- 275) Doherty V, Sylvester DG, Kennedy CT, et al: Treatment of itching in atopic eczema with antihistamines with a low sedative profile, *BMJ*, 1989; 298: 96.
- 276) Yoshida H, Niimura M, Ueda H, et al: Clinical evaluation of ketotifen syrup on atopic dermatitis: a comparative multicenter double-blind study of ketotifen and clemastine, *Ann Allergy*, 1989; 62: 507-512.
- 277) Monroe EW: Relative efficacy and safety of loratadine, hydroxyzine, and placebo in chronic idiopathic urticaria and atopic dermatitis, *Clin Ther*, 1992; 14: 17-21.
- 278) Falk ES: Ketotifen in the treatment of atopic dermatitis. Results of a double blind study, *Riv Eur Sci Med Farmacol*, 1993; 15: 63-66.
- 279) Hannuksela M, Kalimo K, Lammintausta K, et al: Dose ranging study: cetirizine in the treatment of atopic dermatitis in adults, *Ann Allergy*, 1993; 70: 127-133.
- 280) La Rosa M, Ranno C, Musarra I, et al: Double-blind study of cetirizine in atopic eczema in children, *Ann Allergy*, 1994; 73: 117-122.
- 281) Langeland T, Fagertun HE, Larsen S: Therapeutic effect of loratadine on pruritus in patients with atopic dermatitis. A multi-crossover-designed study, *Allergy*, 1994; 49: 22-26.
- 282) Chunharas A, Wisuthsarewong W, Wananukul S, et al: Viravan S. Therapeutic efficacy and safety of loratadine syrup in childhood atopic dermatitis treated with mometasone furoate 0.1 per cent cream, *J Med Assoc Thai*, 2002; 85: 482-487.
- 283) Munday J, Bloomfield R, Goldman M, et al: Chlorpheniramine is no more effective than placebo in relieving the symptoms of childhood atopic dermatitis with a nocturnal itching and scratching component, *Dermatology*, 2002; 205: 40-45.
- 284) Berth-Jones J, Graham-Brown RA: Failure of terfenadine in relieving the pruritus of atopic dermatitis, *Br J Dermatol*, 1989; 121: 635-637.
- 285) Wahlgren CF, Hägermark O, Bergström R: The

antipruritic effect of a sedative and a non-sedative antihistamine in atopic dermatitis, *Br J Dermatol*, 1990; 122: 545-551.

- 286) Savin JA, Dow R, Harlow BJ, et al: The effect of a new non-sedative h1-receptor antagonist (In 2974) on the itching and scratching of patients with atopic eczema, *Clin Exp Dermatol*, 1986; 11: 600-602.
- 287) Frosch PJ, Schwanitz HJ, Macher E: A double blinded trial of h1 and h2 receptor antagonists in the treatment of atopic dermatitis, *Arch Dermatol Res*, 1984; 276: 36-40.
- 288) Hjorth N: Terfenadine in the treatment of chronic idiopathic urticaria and atopic dermatitis, *Cutis*, 1988; 42: 29-30.

CQ8：再燃を繰り返すアトピー性皮膚炎の湿疹病変の寛解維持にプロアクティブ療法は有用か

推奨文：プロアクティブ療法は、湿疹病変の寛解維持に有用かつ比較的安全性の高い治療法である。

推奨度：2, **エビデンスレベル：**A

解説：プロアクティブ療法は、急性期の治療で炎症のない状態にまで改善した皮膚に、ステロイド外用剤やタクロリムス外用剤を週2回程度塗布し、皮膚炎の再燃を予防する治療法で、再燃回数を減らす方策として行われることが増えている。11件のRCT^{289)~299)}と1件のシステマティックレビュー⁹⁸⁾において、プロアクティブ療法が寛解維持に有用であることが示されており、エビデンスレベルはAである。プロアクティブ療法は、ステロイド外用剤、タクロリムス外用剤を問わず、皮膚の再燃予防には有用である。安全性に関しても、ステロイドは16週間、タクロリムスは1年間までの観察期間においては、多くの報告が基剤の外用と比べて有害事象の優位な差は無いとしており、比較的安全性の高い治療法であると考えられる。ただし、プロアクティブ療法の安全性について、それ以上の期間での検討がなされておらず、副作用の発現については注意深い観察が必要である。また、皮膚炎が十分に改善していない症例に対する治療法ではないことにも注意しなくてはならない。さらに、必要塗布範囲、連日投与から間歇塗布への移行時期、終了時期等については個々の症例に応じた対応が必要であるため、アトピー性皮膚炎患者の皮膚症状の評価に精通した医師による治療、あるいは皮膚症状の評価に精通した医師と連携した治療が望ましい。

文 献

- 289) Peserico A, et al: Reduction of relapses of atopic derma-

- titis with methylprednisolone aceponate cream twice weekly in addition to maintenance treatment with emollient: a multicentre, randomized, double-blind, controlled study, *Br J Dermatol*, 2008; 158: 801-807.
- 290) Hanifin J, et al: Intermittent dosing of fluticasone propionate cream for reducing the risk of relapse in atopic dermatitis patients, *Br J Dermatol*, 2002; 147: 528-537.
- 291) Berth-Jones J, et al: Twice weekly fluticasone propionate added to emollient maintenance treatment to reduce risk of relapse in atopic dermatitis: randomised, double blind, parallel group study, *BMJ*, 2003; 326: 1367.
- 292) Glazenburg EJ, et al: Efficacy and safety of fluticasone propionate 0.005% ointment in the long-term maintenance treatment of children with atopic dermatitis: differences between boys and girls? *Pediatr Allergy Immunol*, 2009; 20: 59-66.
- 293) Van Der Meer JB, et al: The management of moderate to severe atopic dermatitis in adults with topical fluticasone propionate. The Netherlands Adult Atopic Dermatitis-Study Group, *Br J Dermatol*, 1999; 140: 1114-1121.
- 294) Chung BY, et al: The proactive treatment of atopic dermatitis with tacrolimus ointment in Korean patients: a comparative study between once-weekly and thrice-weekly applications, *Br J Dermatol*, 2013; 168: 908-910.
- 295) Poole CD, et al: Health-related utility among adults with atopic dermatitis treated with 0.1% tacrolimus ointment as maintenance therapy over the long term: findings from the Protopic CONTROL study, *Br J Dermatol*, 2009; 161: 1335-1340.
- 296) Thaçi D, et al: Proactive disease management with 0.03% tacrolimus ointment for children with atopic dermatitis: results of a randomized, multicentre, comparative study, *Br J Dermatol*, 2008; 159: 1348-1356.
- 297) Wollenberg A, et al: Proactive treatment of atopic dermatitis in adults with 0.1% tacrolimus ointment, *Allergy*, 2008; 63: 742-750.
- 298) Breneman D, et al: Intermittent therapy for flare prevention and long-term disease control in stabilized atopic dermatitis: a randomized comparison of 3-times-weekly applications of tacrolimus ointment versus vehicle, *J Am Acad Dermatol*, 2008; 58: 990-999.
- 299) 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: 1283-1292.

CQ9：アトピー性皮膚炎の治療に保湿剤外用はすすめられるか

推奨文：皮膚炎に状態に対してはステロイド外用剤やタクロリムス外用剤と併用して保湿剤を外用することがすすめられる。また、急性期の治療によって皮膚炎が沈静化した後も、保湿剤の外用を継続することが

すすめられる。

推奨度：1, エビデンスレベル A

解説：皮膚の乾燥はアトピー性皮膚炎の主症状の一つであり、表皮のバリア機能を低下させる原因の一つと考えられる。保湿剤の外用は、低下している角質水分量を上昇させ、皮膚の乾燥の症状やかゆみを軽減する^{142)300)~306)}。また、出生直後から保湿剤の外用によるスキンケアを行うことは、アトピー性皮膚炎の発症リスクを下げるという報告もみられる¹⁴⁵⁾¹⁴⁶⁾。皮膚炎そのものに対する直接的な効果は期待できないが、抗炎症作用のあるステロイド外用剤と併用することで、乾燥症状やかゆみをより改善し、皮膚炎の症状が軽快した後の寛解状態の維持に効果的である³⁰⁷⁾。また、治療によって皮膚炎が寛解した後も保湿剤の外用を継続することは、皮膚炎の再燃を予防し、かゆみが軽減した状態を保つために有効である¹⁵⁰⁾³⁰⁸⁾。ただし、保湿剤による接触皮膚炎などの有害事象が起こりうることに注意しなくてはならない。

文 献

- 300) Wilhelm KP, Scholermann A: Efficacy and tolerability of a topical preparation containing 10% urea in patients with atopic dermatitis, *Aktuel Dermatol*, 1998; 24: 37-38.
- 301) Loden M, Andersson AC, Andersson C, et al: Instrumental and dermatologist evaluation of the effect of glycerine and urea on dry skin in atopic dermatitis, *Skin Res Technol*, 2001; 7: 209-213.
- 302) Boralevi F, Saint Aroman M, Delarue A, et al: Long-term emollient therapy improves xerosis in children with atopic dermatitis, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2014; 28: 1456-1462.
- 303) 川島 眞, 沼野香世子, 石崎千明: アトピー性皮膚炎患者の皮膚生理学的機能異常に対する保湿剤の有用性, 日皮会誌, 2007; 117: 969-977.
- 304) 濱田 学, 行徳隆裕, 佐藤さおりほか: アトピー性皮膚炎患者に対するツバキ油スプレーの安全性及び有用性の検討, 西日皮膚, 2008; 70: 213-218.
- 305) 松中 浩, 阿部淑子, 大江昌彦, 錦織千佳子, 宮地良樹: オリゴマリン® (濃縮海水ミネラル成分) のアトピックドライスキンへの使用経験, 皮膚の科学, 2004; 3: 73-83.
- 306) 川島 眞, 沼野香世子, 石崎千明: アトピー性皮膚炎患者の皮膚生理学的機能異常に対する保湿剤の有用性, 日皮会誌, 2007; 117: 969-977.
- 307) Szczepanowska J, Reich A, Szepietowski LC: Emollients improve treatment results with topical corticosteroids in childhood atopic dermatitis: a randomized comparative study, *Pediatr Allergy Immunol*, 2008; 19: 614-618.
- 308) Wiren K, Nohlgard C, Nyberg F, et al: Treatment with a barrier-strengthening moisturizing cream delays relapse of atopic dermatitis: a prospective and randomized controlled clinical trial, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2009;

23 : 1267-1272.

CQ10. アトピー性皮膚炎にシャワー浴は有効か

推奨文：小児アトピー性皮膚炎の症状改善に学校内施設でのシャワー浴は有用である

推奨度：1, エビデンスレベル B

解説：アトピー性皮膚炎の小児を対象とした学校内での水道水によるシャワー浴介入試験3件の国内の報告があり、いずれもアトピー性皮膚炎症状を有意に改善した^{309)~311)}。汗の多い季節ほど、その効果が得られやすいと考えられる。有害事象は報告がない。以上より小児アトピー性皮膚炎に対する学校内施設での水道水によるシャワー浴は症状改善に有用である。

文 献

- 309) Kameyoshi Y, Tanaka T, Mochizuki M, et al: Taking showers at school is beneficial for children with severe atopic dermatitis. *Arerugi*. 2008; 57: 130-137.
- 310) Mochizuki H: Effects of skin care with shower therapy on children with atopic dermatitis in elementary schools. *Pediatric Dermatol*, 2008; 26: 223-225.
- 311) Murota H, Takahashi A, Nishioka M, et al: Showering reduces atopic dermatitis in elementary school students. *Eur J Dermatol*, 2010; 20: 410-411.

CQ11 : アトピー性皮膚炎の病勢マーカーとして血清 TARC 値は有用か

推奨文：小児および成人のアトピー性皮膚炎の病勢マーカーとして、血清 TARC 値の測定は有用と考えられる。

推奨度：2, エビデンスレベル : B

解説：アトピー性皮膚炎の病勢マーカーとしての血清 TARC 値の有用性を検討した文献(原著論文でシステマティックレビューは除く)は国内外で37件あったが、このなかの35件で有用と評価されていた。日本語の文献をみると、玉置らは18歳以上のアトピー性皮膚炎患者128例を対象に調査した結果、血清 TARC 値は皮膚症状の程度を示す SCORAD と有意な相関を示した。また、アトピー性皮膚炎の治療による SCORAD の変動は、血清 LDH 値、末梢血好酸球数に比べて血清 TARC 値の方がより一致していた⁸²⁾。藤澤らは6カ月以上15歳未満の小児アトピー性皮膚炎患者65名を対象に調査したところ、血清 TARC 値は SCORAD と有意な相関を示し、治療に伴う変動(改善)ともよく一致した⁸³⁾。前田らは重症成人アトピー性皮膚炎患者

93名を対象に血清 TARC 値を経時的に測定した。総 IgE 値、LDH 値、末梢血好酸球数と比べて、血清 TARC 値が皮膚症状のスコア(EASI)と最も強い相関を示した。また、治療により皮疹が改善すると、血清 TARC 値も減少した。また、血清 TARC 値を指標として患者教育、ステロイド外用方法の見直しを行うことが可能で、血清 TARC 値は良好な治療成績を得るツールになると考えられた³¹²⁾。Kakinuma らはアトピー性皮膚炎患者40例を対象に血清 TARC 値を測定したところ、血清 TARC 値は SCORAD と有意な相関を示した。また、治療により皮疹が改善すると、血清 TARC 値も減少した³¹³⁾。Hijnen らは、アトピー性皮膚炎患者276例を対象に調査した結果、血清 TARC 値は皮膚症状スコア(Leicester Sign Score : LSS)と有意な相関を示し、治療により皮疹が改善すると血清 TARC 値も減少した³¹⁴⁾。Fujisawa らはアトピー性皮膚炎患者45例を対象に調査したところ、血清 TARC 値は年齢が低い程高くなるが、0~1歳、2~5歳、6歳以上の3グループ全てで、血清 TARC 値は皮膚症状スコア(SCORAD)と有意な相関を示した。また、治療による SCORAD の減少の程度と、血清 TARC 値の減少の程度も相関した⁸⁵⁾。さらに、Thijis らは222文献に掲載された115個のアトピー性皮膚炎のバイオマーカーに関してシステマティックレビューとメタ解析を行っており、アトピー性皮膚炎の病勢を反映する最も信頼性の高いバイオマーカーは TARC であったと報告した³¹⁵⁾。

以上より、血清 TARC 値は小児および成人のアトピー性皮膚炎において、血清 IgE 値、LDH 値、末梢血好酸球数などの他のバイオマーカーと比べて、病勢をより鋭敏に反映する最も信頼性の高い指標であると考えられた。また、血清 TARC 値を指標として患者教育、治療方法の見直しを行うことも可能と考えられた。ただし、血清 TARC 値は小児では年齢が低いほど高くなるので、年齢によって基準値に違いがあることに注意する必要がある。また、血清 TARC 値は水疱性類天疱瘡や菌状肉腫などアトピー性皮膚炎以外の皮膚疾患でも上昇するので、注意が必要である⁸¹⁾。

文 献

- 312) 前田七瀬, 吉田直美, 西野 洋, 片岡葉子: 重症成人アトピー性皮膚炎患者における血清 TARC の臨床的意義. *J Environ Dermatol Cutan Allergol*, 2011; 5: 27-35.
- 313) Kakinuma T, Nakamura K, Wakugawa M, et al: Thymus and activation-regulated chemokine in atopic dermatitis: Serum thymus and activation-regulated chemokine level

is closely related with disease activity, *J Allergy Clin Immunol*, 2001; 107: 535-541.

- 314) Hijnen D, De Bruin-Weller M, Oosting B, et al: Serum thymus and activation-regulated chemokine (TARC) and cutaneous T cell-attracting chemokine (CTACK) levels in allergic diseases: TARC and CTACK are disease-specific markers for atopic dermatitis, *J Allergy Clin Immunol*, 2004; 113: 334-340.
- 315) Thijs J, Krastev T, Weidinger S, et al: Biomarkers for atopic dermatitis: a systemic review and meta-analysis, *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2015; 15: 453-460.

CQ12：重症アトピー性皮膚炎の治療にシクロスポリン内服はすすめられるか

推奨文：ステロイド外用やタクロリムス外用，スキンケア，悪化因子対策を十分に行なったうえで，コントロールが困難なアトピー性皮膚炎にはシクロスポリン内服を行なってもよい。

推奨度：2，**エビデンスレベル：**A

解説：アトピー性皮膚炎に対するシクロスポリン内服療法の有効性は過去の国内外の臨床試験の結果から十分に検討されている^{130)316)～318)}。国内の成人（16歳以上）の重症アトピー性皮膚炎を対象とした臨床試験では，有効性および有害事象の検討から3 mg/kg/日を開始用量（症状により5 mg/kg/日を超えないよう適宜増減）とし，8～12週間で終了または継続する場合は2週間以上の休薬期間をはさんだ投薬が有効かつ安全性が高いと結論された¹³¹⁾³¹⁹⁾。しかしながら長期投与の有効性と安全性についてはまだ確立しているとは言えないことから，患者にはあらかじめ有効性と安全性についてよく説明した上で使用する必要がある。安全性の問題に加えて薬価が高価であることもあり，既存治療で十分な効果の得られない重症者を対象として使用時には同法を遵守し，症状が軽快後は速やかに一般的な外用治療に切り替えることが重要である。また内服治療中に外用療法を併用した方が，内服治療単独よりも治療効果が早くみられるとともに，再燃しにくいとの報告がある³²⁰⁾。なお，小児については，有効性は検証されているものの長期の安全性について十分な検証がなされておらず，現在国内ではアトピー性皮膚炎に対して使用が認められていない。

文 献

- 316) Sowden JM, Berth-Jones J, Ross JS, et al: Double-blind, controlled, crossover study of cyclosporin in adults with severe refractory atopic dermatitis, *Lancet*, 1991; 338

(8760): 137-140.

- 317) Harper JI, Ahmed I, Barclay G, et al: Cyclosporin for severe childhood atopic dermatitis: short course versus continuous therapy, *Br J Dermatol*, 2000; 142: 52-58.
- 318) Czech W, Bräutigam M, Weidinger G, et al: A body-weight-independent dosing regimen of cyclosporine microemulsion is effective in severe atopic dermatitis and improves the quality of life, *J Am Acad Dermatol*, 2000; 42: 653-659.
- 319) ネオオラルによるアトピー性皮膚炎治療研究会：成人の重症アトピー性皮膚炎患者に対するシクロスポリンMEPCとプラセボとの比較試験：多施設共同，ランダム化，二重盲検，並行群間比較試験，*臨皮*，2009; 63: 73-82.
- 320) Kim JE, Shin JM, Ko JY, et al: Importance of concomitant topical therapy in moderate-to-severe atopic dermatitis treated with cyclosporine, *Dermatol ther*, 2016; 29: 120-125.

CQ13：アトピー性皮膚炎の治療に漢方療法は有用か

推奨文：ステロイドやタクロリムスなどの抗炎症外用薬や抗ヒスタミン薬内服，スキンケア，悪化因子対策を十分に行なったうえで，効果が得られないアトピー性皮膚炎の患者に対して，漢方療法を併用することを考慮してもよい。

エビデンスレベル：B

解説：アトピー性皮膚炎に対する漢方療法の有用性を検討した臨床研究の多くは，数十例程度の症例集積研究であり，二重盲検RCTは7件^{133)～137)321)～323)}，その中で国内の一般的な皮膚科で処方可能な方剤に関するものは，消風散¹³³⁾と補中益気湯¹³⁴⁾を用いた2件のみと少ない。前者はステロイドなどの抗炎症外用薬による治療で皮疹が軽快しない例に，後者は「疲れやすい」「体がだるい」「根気が続かない」などアンケートで気虚を有すると判断した例を対象に，ともに従来からのステロイドなどの抗炎症外用薬などによる治療を併用しながら試験を行ったところ，方剤を投与した群ではプラセボ群と比較して，前者では有意な皮疹の改善がみられ，後者ではステロイド外用薬を減量できたことが報告された。海外でのZemaphyteを用いた二重盲検RCTではその有効性が報告される一方¹³⁵⁾¹³⁶⁾で，別の研究班からは否定的な報告¹³⁷⁾もある。

漢方療法の基本は，患者の呈する症状を，陰陽，虚実などの「証」としてとらえ，それに最も適した処方を当てはめる随証治療である。アトピー性皮膚炎の漢方療法は，個々の患者の体質を全身の「証」としてとらえ体質の改善を目指す治療（本治）と，皮疹を局所

の「証」としてとらえ症状の改善を目指す治療（標治）を組み合わせることになる。その点から、「アトピー性皮膚炎にはAという方剤」という画一的な処方の有用性には疑問がある。アトピー性皮膚炎の治療における漢方療法の有用性については、皮疹の性状から方剤を選択することの有用性、アンケートのような簡便な方法による証の判断の妥当性なども含め、検討すべき課題が多い。今後も、多施設での精度の高い二重盲検RCT結果の集積など、慎重な検討が必要である。また、甘草を含む方剤による偽アルドステロン症や、補中益気湯による間質性肺炎、肝機能障害、黄疸が報告されており、漢方方剤による有害事象が起こりうることも忘れてはならない。

文献

- 321) Tan HY, Zhang AL, Chen D, Xue CC, Lenon GB: Chinese herbal medicine for atopic dermatitis: a systematic review, *J Am Acad Dermatol*, 2013; 69: 295-304.
- 322) Hon KL, Leung TF, Ng PC, et al: Efficacy and tolerability of a Chinese herbal medicine concoction for treatment of atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study, *Br J Dermatol*, 2007; 157: 357-363.
- 323) Huang YQ, Chen DC, Mo XM: Clinical observation of the treatment of spleen deficiency childhood atopic dermatitis with Jean Pi Shen Shi granules, *Shan Xi Zhong Yi*, 2004; 5: 396-398.

CQ14：アトピー性皮膚炎の治療に環境中のダニ抗原除去はすすめられるか

推奨文：問診や血液検査などからダニ抗原が皮疹の悪化に関与していることが疑われる患者に対して、居住環境中のダニ抗原を減らす対策を行うことを考慮してもよい。

推奨度：2，**エビデンスレベル：**B

解説：アトピー性皮膚炎患者では、血液検査でダニに対する特異的IgE抗体が検出されることが多く、寝室などの環境中のダニアレルゲンへの曝露を減らす環境整備に伴って症状が軽快する例を経験することもある。一方で、ダニに対する特異的IgE抗体価や皮膚テストが陽性の患者に画一的にダニ抗原除去の対策を指導しても特に皮疹の改善がみられないことも多い。

ダニアレルゲンを通過させないベッドカバーなどによるダニ抗原対策をしたRCTでは、寝具中のダニ抗原量の減少に加えて、アトピー性皮膚炎の皮疹の軽快がみられるとした報告^{324)~328)}がある。一方で、このよう

なダニ抗原対策によって抗原量は減少したが、皮疹に対する効果がみられなかった報告もあり³²⁹⁾³³⁰⁾、一定の結果が得られなかった。対象とする患者の背景やダニ抗原対策の方法を統一し長期間観察する臨床研究が望まれる³³¹⁾。

ダニ抗原対策によってアトピー性皮膚炎の皮疹の改善が得られる患者の特徴は今のところ明らかでなく、臨床症状のみ、あるいは血液検査の結果のみで判断してはならない。

血液検査やブリックテストでダニに対する強い感作の存在が示唆され、ホコリの多いところに行った後に皮疹が悪化するエピソードを何度も繰り返すとか、反対に旅行に行っている間は皮疹が軽快したなど、環境の変化によって皮疹が悪化あるいは軽快する場合には、換気や寝室や居間の掃除の励行（3日に1回以上）、寝具の掃除機かけ（1㎡当たり20～30秒間、週1回）や天日干し、シーツの洗濯などのダニ対策³³²⁾を行って皮疹が軽快するかを観察するのも一つの方法と考える。

文献

- 324) Holm L, Bengtsson A, van Hage-Hamsten M, Ohman S, Scheynius A: Effectiveness of occlusive bedding in the treatment of atopic dermatitis—a placebo-controlled trial of 12 months' duration, *Allergy*, 2001; 56: 152-158.
- 325) Ricci G, Patrizi A, Specchia F, et al: Effect of house dust mite avoidance measures in children with atopic dermatitis, *Br J Dermatol*, 2000; 143: 379-384.
- 326) Friedmann PS, Tan BB: Mite elimination—clinical effect on eczema, *Allergy*, 1998; 53 48 (Suppl): 97-100.
- 327) Tan BB, Weald D, Strickland I, Friedmann PS: Double-blind controlled trial of effect of housedust-mite allergen avoidance on atopic dermatitis, *Lancet*, 1996; 347: 15-18.
- 328) Sanda T, Yasue T, Oohashi M, Yasue A: Effectiveness of house dust-mite allergen avoidance through clean room therapy in patients with atopic dermatitis, *J Allergy Clin Immunol*, 1992; 89: 653-657.
- 329) Oosting AJ, de Bruin-Weller MS, Terreehorst I, et al: Effect of mattress encasings on atopic dermatitis outcome measures in a double-blind, placebo-controlled study: the Dutch mite avoidance study, *J Allergy Clin Immunol*, 2002; 110: 500-506.
- 330) Gutgesell C, Heise S, Seubert S, et al: Double-blind placebo-controlled house dust mite control measures in adult patients with atopic dermatitis, *Br J Dermatol*, 2001; 145: 70-74.
- 331) Nankervis H, Pynn EV, Boyle RJ, et al: House dust mite reduction and avoidance measures for treating eczema, *Cochrane Database Syst Rev*, 2015; 1: CD008426.
- 332) 南部光彦：アレルギー児における屋内アレルゲン対策，日小児アレルギー会誌，2010; 24: 203-216.

CQ15：乳児アトピー性皮膚炎の治療にアレルギー除去食は有用か

推奨文：特定食物によるアトピー性皮膚炎の悪化が確認されている場合を除き、一般的にアレルギーになりやすいという理由で特定食物を除去することは推奨されない。

エビデンスレベル：B

解説：2008年コクラン共同計画においてシステマティックレビュー¹⁶¹⁾が報告されておりRCTが9編抽出されている^{333)~341)}。全体的にこれらのRCTの報告は研究の質が低いものであり、エビデンスレベルが低いと考えられる。

一方、厳格な食物制限は体重減少や栄養障害など健康への悪影響を引き起こす危険性が高い。アトピー性皮膚炎に食物アレルギーが関与する場合もあるが、食物除去を行うためにはアトピー性皮膚炎に対して抗炎症外用薬による治療を十分に行った上でアレルギー除去試験を行うべきであり、アレルギーになりやすい食物というだけで摂取する食物の種類を制限することはアトピー性皮膚炎の治療のために有効ではないと考えられる。

文献

- 333) Atherton DJ, Sewell M, Soothill JF, Wells RS, Chilvers CE: A double-blind controlled crossover trial of an antigen-avoidance diet in atopic eczema, *Lancet*, 1978; 1: 401-403.
- 334) Neild VS, Marsden RA, Bailes JA, Bland JM: Egg and milk exclusion diets in atopic eczema, *Br J Dermatol*, 1986; 114: 117-123.
- 335) Cant AJ, Bailes JA, Marsden RA, Hewitt D: Effect of maternal dietary exclusion on breast fed infants with eczema: two controlled studies, *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1986; 293: 231-233.
- 336) Lever R, MacDonald C, Waugh P, Aitchison T: Randomised controlled trial of advice on an egg exclusion diet in young children with atopic eczema and sensitivity to eggs, *Pediatr Allergy Immunol*, 1998; 9: 13-19.
- 337) Niggemann B, Binder C, Dupont C, Hadji S, Arvola T, Isolauri E: Prospective, controlled, multi-center study on the effect of an amino-acid-based formula in infants with cow's milk allergy/intolerance and atopic dermatitis, *Pediatr Allergy Immunol*, 2001; 12: 78-82.
- 338) Isolauri E, Sutas Y, Makinen-Kiljunen S, Oja SS, Isoomppi R, Turjanmaa K: Efficacy and safety of hydrolyzed cow milk and amino acid-derived formulas in infants with cow milk allergy, *J Pediatr*, 1995; 127: 550-557.
- 339) Mabin DC, Sykes AE, David TJ: Controlled trial of a few foods diet in severe atopic dermatitis, *Arch Dis Child*, 1995; 73: 202-207.
- 340) Munkvad M, Danielsen L, Hoj L, et al: Antigen-free diet in adult patients with atopic dermatitis. A double-blind controlled study, *Acta Derm-Venereol*, 1984; 64: 524-528.
- 341) Leung TF, Ma KC, Cheung LT, et al: A randomized, single-blind and crossover study of an amino acid-based milk formula in treating young children with atopic dermatitis, *Pediatr Allergy Immunol*, 2004; 15: 558-561.

CQ16：妊娠中・授乳中の食事制限は児のアトピー性皮膚炎発症予防に有用か

推奨文：妊娠中・授乳中における母の食事制限は、児のアトピー性皮膚炎の発症予防に有用ではない。

エビデンスレベル：A

解説：アトピー性皮膚炎の発症の要因として、児のアレルゲンへの曝露が関与していると考えられている。母親が摂取した食物は、胎盤や母乳を通して児の免疫系に影響を与えることが考えられるが、アレルギー疾患発症との関係は明らかになっていない。

2000年に米国小児科学会（American Academy of Pediatrics）はピーナッツアレルギー発症の予防対策として、妊娠中のピーナッツ摂取を控えることを推奨していたが、ピーナッツアレルギー発症の抑制効果はみられず^{342)~344)}、2008年には撤回し、妊娠中の食事制限は推奨しないとした。5つのRCT（計952症例）の結果を総括したシステマティックレビューにて、妊婦のアレルゲン除去は、生後18カ月児までのアトピー性皮膚炎の発症予防には有用ではないと報告された。また同レビューにて、妊娠中の食事制限が胎児の発育を妨げる可能性も報告された。以上より、妊娠中の食事制限はアトピー性皮膚炎の発症予防には有用ではなく、推奨しない¹⁶²⁾³⁴²⁾³⁴⁵⁾³⁴⁶⁾。

授乳中の母の食事制限に関しても、妊娠中と同様に、同レビューにて児のアトピー性皮膚炎の発症予防には有用ではないと報告された³⁴²⁾。一部では、アレルギー除去として、授乳中の食事制限と同時に、屋内のダニ対策も行ったところ、アトピー性皮膚炎の発症率が減少したという報告もあるが、食事制限単独の有用性は明らかではない。以上より、授乳中の食事制限はアトピー性皮膚炎の発症予防に有用ではなく、推奨しない^{342)347)~349)}。

また妊娠中の頻回のピーナッツ摂取と、乳児のピーナッツへの感作との関連の報告もあり、妊娠中に特定

の食物の過剰な摂取は食物アレルギーの発症を促進する可能性がある³⁵⁰⁾³⁵¹⁾。

児のアトピー性皮膚炎発症予防を目的とした妊娠中、授乳中の食事制限は、積極的に推奨するだけの医学的根拠はなく、有用ではないと結論づけられる。

文 献

- 342) Lack G, Fox D, Northstone K, Golding J: Factors associated with the development of peanut allergy in childhood, *N Engl J Med*, 2003; 348: 977-985.
- 343) Hourihane JO, Aiken R, Briggs R, et al: The impact of government advice to pregnant mothers regarding peanut avoidance on the prevalence of peanut allergy in United Kingdom children at school entry, *J Allergy Clin Immunol*, 2007; 119: 1197-1202.
- 344) Dean T, Venter C, Pereira B, Grundy J, Clayton CB, Higgins B: Government advice on peanut avoidance during pregnancy is it followed correctly and what is the impact on sensitization? *J Hum Nutr Diet*, 2007; 20: 95-99.
- 345) Herrmann ME, Dannemann A, Gruters A, et al: Prospective study on the atopy preventive effect of maternal avoidance of milk and eggs during pregnancy and lactation, *Eur J Pediatr*, 1996; 155: 770-774.
- 346) Zeiger RS, Heller S: The development and prediction of atopy in high-risk children: Follow-up at age seven years in a prospective randomized study of combined maternal and infant food allergen avoidance, *J Allergy Clin Immunol*, 1995; 95: 1179-1190.
- 347) Chandra RK, Puri S, Hamed A: Influence of maternal diet during lactation and use of formula feeds on development of atopic eczema in high risk infants, *Br Med J*, 1989; 299: 228-230, retraction *BMJ* 2015 Oct 28; 351: h5682. doi: 10.1136/bmj.h5682.
- 348) Hattevig G, Sigurs N, Kjellman B: Effects of maternal dietary avoidance during lactation on allergy in children at 10 years of age, *Acta Paediatr*, 1999; 88: 7-12.
- 349) Arshad SH, Bateman B, Sadeghnejad A, Gant C, Matthews SM: Prevention of allergic disease during childhood by allergen avoidance: the Isle of Wight prevention study, *J Allergy Clin Immunol*, 2007; 119: 307-313.
- 350) Frank L, Marian A, Visser M, Weinberg E, Potter PC: Exposure to peanuts in utero and in infancy and the development of sensitization to peanut allergens in young children, *Pediatr Allergy Immunol*, 1999; 10: 27-32.
- 351) Sicherer SH, Wood RA, Stablein D, et al: Maternal consumption of peanut during pregnancy is associated with peanut sensitization in atopic infants, *J Allergy Clin Immunol*, 2010; 126: 1191-1197.

CQ17：乳児アトピー性皮膚炎の症状改善にプロバイオティクスを投与することはすすめられるか

推奨文：現時点で乳児アトピー性皮膚炎の症状改善

にプロバイオティクスは推奨しない。

エビデンスレベル：B

解説：Boyle らは、コクラン共同計画においてシステマティックレビューを報告し³⁵²⁾、2歳未満の乳児を対象としたRCTが2編³⁵³⁾³⁵⁴⁾採用された。メタ解析では、プラセボと比較してプロバイオティクスはアトピー性皮膚炎治療として有効性があることは示されなかった。さらに、Kim²¹⁶⁾らが報告したメタ解析からも、1歳未満の乳児ではSCORADの有意な改善は認められず、有効性は認められなかったと結論づけている。したがって、現時点では、乳児アトピー性皮膚炎の症状改善のためにプロバイオティクスを投与することは推奨されない。

文 献

- 352) Boyle RJ, Bath-Hextall FJ, Leonardi-Bee J, Murrell DF, Tang ML: Probiotics for treating eczema, *Cochrane Database Syst Rev*, 2008; 4: CD006135.
- 353) Weston S, Halbert A, Richmond P, Prescott SL: Effects of probiotics on atopic dermatitis: a randomised controlled trial, *Arch Dis Child*, 2005; 90: 892-897.
- 354) Gruber C, Wendt M, Sulser C, et al: Randomized, placebo-controlled trial of *Lactobacillus rhamnosus* GG as treatment of atopic dermatitis in infancy, *Allergy*, 2007; 62: 1270-1276.

CQ18：アトピー性皮膚炎は年齢とともに寛解することが期待できるか

推奨文：アトピー性皮膚炎は年齢とともにある程度の割合で寛解することが期待できる。ただし、寛解率は症状の程度によって異なる。

エビデンスレベル：B

解説：アトピー性皮膚炎の年齢による寛解に関する文献（原著論文）は国内外で21件あり、全ての文献でアトピー性皮膚炎は年齢とともにある程度の割合で寛解することが示されていた。日本語の文献をみると、岡野らは1992～2002年に広島県の小学校で検診を行ったところ、1年生時にアトピー性皮膚炎と診断され、6年生時に再び検診を受けることができた121名のなかで、6年生時にもアトピー性皮膚炎であった者は60名（49.6%）で、そのうちの22名は症状が軽快していた³⁵⁵⁾。有馬らは、2003年から千葉、横浜、福岡の3地区で1,778名を対象に4カ月健診からの追跡コホート調査を実施した。4カ月児のアトピー性皮膚炎の約70%が1歳6カ月時に治癒（もしくは消退）し、さらに1歳6カ月児の約50%が3歳時までに治癒してい

た³⁵⁶⁾。英語の文献をみると、Fukiwake らは、沖縄県石垣島で2001～2004年まで毎年5歳以下の保育園児に健診を行い、初回健診でアトピー性皮膚炎と診断された74例中53例(71.6%)は3年後までに無症状となっていた⁴⁹⁾。Hua らは1996年から2000年に台湾で生まれた子供のなかで、生後2歳未満でアトピー性皮膚炎を発症した患児1404例の経過を8年間追ったところ、1年以内に寛解した割合は19.4%、4年以内に寛解した割合は48.7%、8年以内に寛解した割合は69.8%であった³⁵⁹⁾。von Kobyletzki らは2000年にアトピー性皮膚炎と診断されていた1～3歳のスウェーデンの患児894例の経過を5年間追ったところ、52%が寛解した。また、寛解率が高くなる因子として、軽症なこと、発症年齢が高いこと、屈側部に皮疹がないこと、食物アレルギーがないこと、郊外に住んでいることなどが挙げられた³⁶⁰⁾。

以上より、アトピー性皮膚炎は年齢とともにある程度の割合で寛解することが期待できると考えられる。ただし、寛解率は症状の程度によって異なる。一般に病院を受診した患者の調査よりも、健診における有症率の調査のほうがより軽症例が多く、寛解する割合は高い傾向がみられた。また、食物アレルギーを合併していないアトピー性皮膚炎患児の方が、合併例より寛解率が高い傾向がみられた。

文 献

- 355) 岡野伸二, 高橋博之, 矢野貴彦ほか: 小学1年生の学童が有するアトピー性皮膚炎を含めた皮膚病変の5年後の予後調査。広島県安佐地区での検討, 日医雑誌, 2006; 135: 97-103.
- 356) 有馬孝恭, 河野陽一: アトピー性皮膚炎有症率調査の現状, アレルギーの臨床, 2009; 29: 581-587.
- 357) Hua TC, Hwang CY, Chen YJ, et al: The natural course of early-onset atopic dermatitis in Taiwan: a population-based cohort study, *Br J Dermatol*, 2014; 170: 130-135.
- 358) von Kobyletzki LB, Bomehag CG, Breeze E, et al: Factors associated with remission of eczema in children: a population-based follow-up study, *Acta Derm Venereol*, 2014; 94: 179-184.

CQ19: 妊娠・授乳中の抗ヒスタミン薬内服は安全か

推奨文: 妊娠中の抗ヒスタミン薬はほぼ安全と考えられ、治療上の有益性が大きい場合には安全とされている薬剤の投与を行ってもよい。疫学的観察研究とそのメタ解析により先天異常が増加しないことが示されているものの多くは第一世代抗ヒスタミン薬に関する

ものであり、第二世代抗ヒスタミン薬の報告はまだ少ないことに留意すべきである。バックグランドの奇形発生率(2～3%)と比較したリスク等を示しインフォームドコンセントをおこなう。

授乳中の投与もおおむね安全と考えられる。母乳中に移行する薬物量は非常にわずかである。ただし、鎮静性の第一世代抗ヒスタミン薬が乳児の易刺激性や傾眠を引き起こす可能性を考慮して、第二世代抗ヒスタミン薬を選択することが望ましい。

いずれも、個々の薬剤については、添付文書や安全性に関する最新の情報にもとづき対応することが大切である。

エビデンスレベル: B

解説: 第一世代の抗ヒスタミン薬に関して、200,000人以上を対象としたメタ解析(症例対照研究または前向きコホート研究)で先天奇形の増加がなかったことが示されている³⁵⁹⁾。妊娠悪阻に対して投与される第1世代抗ヒスタミン薬については、最近、プラセボ対照の介入試験が行われ、催奇形性リスクが否定されている³⁶⁰⁾。

第二世代の抗ヒスタミン薬に関しては、ロラタジンに関する報告が多いが、いずれも先天奇形の発生について否定的である。ロラタジンが尿道下裂のリスクであると報告されたことがあったが、その後、ロラタジンに曝露された2,694人の男児と450,413人の対照男児で行われたメタ解析で否定されている³⁶¹⁾。セチリジンについても先天奇形のリスクを否定する論文は多く、最近の前向きコホート研究でも胎児に対する有害事象は否定されている³⁶²⁾。レボセチリジンについては報告がないが、この薬物はラセミ体であるセチリジンのR-エナンチオマー(光学異性体)であるので、基本的に同等の安全性と考えられる。テルフェナジン(QT延長の副作用のために製造中止となった)の活性代謝物であるフェキソフェナジンでも報告がないが、テルフェナジンに関しては催奇形性が否定されている。その他の第二世代抗ヒスタミン薬についての報告はないので、今後の研究が待たれる。

授乳中に投与された第一世代抗ヒスタミン薬について、電話インタビューの調査において乳児の易刺激性や傾眠が少数みられたが、いずれも医療機関を受診する程度ではなかった³⁶³⁾。通常投与量の4倍のロラタジン単回投与での母乳への分泌を測定した研究によると、哺乳量を考慮して、乳児が摂取すると想定される最大量は母親の通常1日量の1.1%程度であった³⁶⁴⁾。

フェキソフェナジンも同様の薬物動態の検討が行われ、母親の通常1日量の0.45%とされている³⁶⁵⁾。いずれの結果も、母乳に移行した第二世代抗ヒスタミン薬が乳児に影響を及ぼす可能性が低いことを示すものである。

以上、妊娠中、授乳中の抗ヒスタミン薬投与はほぼ安全と考えられ、治療上必要とされる場合には（強いそう痒が母親のQOLを阻害して、生活に支障を来すなど）、安全とされている薬剤の投与を行ってもよい。個々の薬剤については、添付文書等や安全性に関する最新の情報にもとづき対応することが大切である。

文 献

- 359) Seto A, Einarson T, Koren G: Pregnancy outcome following first trimester exposure to antihistamines: meta-analysis, *Am J Perinatol*, 1997; 14: 119-124.
- 360) Koren G, Clark S, Hankins GD, et al: Maternal safety of the delayed-release doxylamine and pyridoxine combination for nausea and vomiting of pregnancy; a randomized placebo controlled trial, *BMC Pregnancy Childbirth*, 2015; 15: 59.
- 361) Schwarz EB, Moretti ME, Nayak S, Koren G: Risk of hypospadias in offspring of women using loratadine during pregnancy: a systematic review and meta-analysis, *Drug Saf*, 2008; 31: 775-788.
- 362) Weber-Schoendorfer C, Schaefer C: The safety of cetirizine during pregnancy. A prospective observational cohort study, *Reprod Toxicol*, 2008; 26: 19-23.
- 363) Ito S, Blajchman A, Stephenson M, Eliopoulos C, Koren G: Prospective follow-up of adverse reactions in breast-fed infants exposed to maternal medication, *Am J Obstet Gynecol*, 1993; 168: 1393-1399.
- 364) Hilbert J, Radwanski E, Affrime MB, Perentesis G, Symchowicz S, Zampaglione N: Excretion of loratadine in human breast milk, *J Clin Pharmacol*, 1988; 28: 234-239.
- 365) Lucas BD, Jr., Purdy CY, Scarim SK, Benjamin S, Abel SR, Hilleman DE: Terfenadine pharmacokinetics in breast milk in lactating women, *Clin Pharmacol Ther*, 1995; 57: 398-402.

CQ20：妊娠中、授乳中のステロイド外用は安全か

推奨文：妊娠中、授乳中ともステロイド外用薬は、通常の使用であれば胎児/乳児への影響を心配することなく使用してよい。ただし、強いランクのステロイド外用薬を大量・長期使用することは出生時体重を低下させる可能性があるため、避けるべきである。

エビデンスレベル：B

解説：妊婦に対する検討であるため、介入研究はない。分娩様式、先天奇形（口唇口蓋裂、尿道下裂を含

む）、低出生体重、早期産、胎児死亡、分娩異常、低Apgarスコア等について、大規模な症例対照研究または前向きコホート研究の報告³⁶⁶⁾³⁶⁷⁾およびそれらのメタ解析³⁶⁸⁾からはステロイド外用薬使用との関連性は無いとされている。軽度または中等度の使用と、重度または最重度での層別解析を行っても口唇口蓋裂や早期産、低Apgarスコアのリスクは変わらなかった。通常のステロイド外用療法では全身への吸収が非常に少ないという理論的根拠からも、胎児への影響はまずないと考えてよい。

ただし、英国の大規模研究において、potent, very potent 群*ステロイド外用薬の妊娠期間中の外用量増加（特に300 g以上）と低出生体重の関連が観察されている³⁶⁹⁻³⁷¹⁾。製剤の性質、皮疹の状態や範囲により全身への吸収は異なるが、ストロング（Ⅲ群）以上のステロイド外用薬を全身に長期間使用することは避けることが望ましい。妊娠前から皮膚炎を良好にコントロールしておくべきである。

授乳中のステロイド外用薬使用は、全身への吸収が少ないという理論的根拠より、安全と考えられる。ただし、乳房への外用は、授乳直前を避け、授乳前に清拭するなどの指導をする。

*ヨーロッパでは、ステロイド外用薬を4つのランク（very potent, potent, moderately, mild）⁹⁰⁾に分けている。

文 献

- 366) Mygind H, Thulstrup AM, Pedersen L, Larsen H: Risk of intrauterine growth retardation, malformations and other birth outcomes in children after topical use of corticosteroid in pregnancy, *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2002; 81: 234-239.
- 367) Czeizel AE, Rockenbauer M: Population-based case-control study of teratogenic potential of corticosteroids, *Teratology*, 1997; 56: 335-340.
- 368) Chi CC, Wang SH, Wojnarowska F, Kirtschig G, Davies E, Bennett C: Safety of topical corticosteroids in pregnancy, *Cochrane Database Syst Rev*, 2015; 10: CD007346.
- 369) Chi CC, Mayon-White RT, Wojnarowska FT: Safety of topical corticosteroids in pregnancy: a population-based cohort study, *J Invest Dermatol*, 2011; 131: 884-891.
- 370) Chi CC, Wang SH, Mayon-White R, Wojnarowska F: Pregnancy outcomes after maternal exposure to topical corticosteroids, a UK population-based cohort study, *JAMA Dermatol*, 2013; 149: 1274-1280.
- 371) Chi CC, Kirtschig G, Aberer W, et al: Updated evidence-based (S2e) European Dermatology Forum guideline on topical corticosteroids in pregnancy, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017; 31: 761-773.

CQ21：石鹸を含む洗浄剤の使用はアトピー性皮膚炎の管理に有用か

推奨文：石鹸・洗浄剤の使用は、皮膚の状態，使用する石鹸・洗浄剤の種類，洗浄方法を考慮すれば，アトピー性皮膚炎の管理に有用であると考えられる。

推奨度：1，エビデンスレベル：C

解説：皮膚表面の汚れは皮脂を主体とし，環境中の物質も混じる。アトピー性皮膚炎では皮脂汚れに加え，外用薬，体液の付着や黄色ブドウ球菌などの感染性病原体の定着がみられ，皮膚症状の悪化要因となりうる。そのため，洗浄剤を用いて洗浄し，皮膚を清潔に保つことは，皮膚の生理的機能を維持するために重要である。アトピー性皮膚炎に対する石鹸・洗浄剤の使用の有用性に関する質の高いエビデンスは存在しないが，長期間入浴時に石鹸を全く使用しない患者群を対象に，一般的な石鹸による洗浄を行った症例集積研究では，症状は改善し増悪はみられなかったことが報告されている³⁷²⁾³⁷³⁾。

石鹸・洗浄剤の主成分は界面活性剤であることから，頻回にわたる誤った使用はかえって表皮脂質や角質細胞間脂質を溶出させ皮膚の乾燥を増悪する可能性がある。石鹸使用後の一過性のpHの上昇は，一時的にバリア機能を低下させる³⁷⁴⁾³⁷⁵⁾。さらに，洗浄剤に含有される色素や香料などの添加剤は，皮膚への刺激を引き起こす可能性も懸念される。これらのことから，皮膚の清潔を保つために石鹸・洗浄剤を使用することは有用であると考えられるが，使用する際には，年齢や部位・季節などを考えた皮膚の状態，使用する石鹸・洗浄剤の種類や洗浄方法を考慮する必要がある。

すなわち，乾燥が強い症例や部位，季節，あるいは石鹸・洗浄剤による刺激が強い場合には石鹸の使用を最小限とし，熱すぎない湯（38～40℃）にて十分にすすぎを行う。石鹸・洗浄剤はなるべく脱脂力が制御されているものを選択する。脂性肌や脂漏部位，軟膏を毎日塗る部位，皮膚感染症を繰り返す部位には悪化因子回避の目的で石鹸・洗浄剤の積極的な使用を検討してよい。使用する石鹸・洗浄剤の種類は，石鹸（固形）あるいは洗浄剤（合成界面活性剤を用いた液体など）各々の優位性に関するエビデンスはなく，基剤が低刺激性・低アレルギー性，色素や香料などの添加物を可及的に少なくしている，刺激がなく使用感がよく，洗浄後に乾燥が強いものは避ける，などの適切な洗浄剤を選択することが重要である。同時に，皮膚を傷つけ

ることがないように，よく泡立てて機械的刺激の少ない方法で皮膚の汚れを落とし，洗浄剤が皮膚に残存しないように十分にすすぐことも大切である。

文献

- 372) Uehara M, Takada K: Use of soap in the management of atopic dermatitis, *Clin Exp Dermatol*, 1985; 10: 419-425.
- 373) 上原正巳：アトピー性皮膚炎における入浴時の石鹸使用について，*皮膚臨床*，1981; 23: 1049-1052.
- 374) White MJ, Jenkinson DM, Lloyd DH: The effect of washing on the thickness of the stratum corneum in normal and atopic individuals, *Br J Dermatol*, 1987; 116: 525-530.
- 375) Ananthapadmanabhan KP, Moore DJ, Subramanyan K, Misra M, Meyer F: Cleansing without compromise: the impact of cleansers on the skin barrier and the technology of mild cleansing, *Dermatol Ther*, 2004; 17 Suppl 1: 16-25.

CQ22：乳児の湿疹に沐浴剤は有用か

推奨文：沐浴剤の使用により明らかに皮疹を改善するというエビデンスは無い。保湿効果が得られるものもあるため，接触皮膚炎を起こさなければ悪影響を及ぼすことも少ない。

エビデンスレベル：C

解説：沐浴剤Sの成分はグアイアズレン，還元ラノリン，セタノール，パラベン，グルコン酸クロロヘキシジン，香料，トコフェロール（ビタミンE），沐浴剤Bの成分はミネラルオイル，セテス-13，ステアレス-15，セテアリルアルコール，ステアリン酸ソルビタン，イソステアリン酸ソルビタン，天然馬油，グリチルリチン酸2K，天然ビワ葉エキス，天然モモ葉エキス，オーガニックパルマローザ油，BG，フェノキシエタノール，安息香酸Naと製品によって組成が異なる。健康な皮膚には界面活性剤としての作用が低いため使用後に肌を洗い流さなくても炎症を起こすことが少ないが^{376)～380)}，湿疹部位には刺激が強くなることもあり注意が必要である。また，洗いが不十分だと皮脂が残り湿疹悪化の原因にもなる。軽度な保湿効果があるとされているが，沐浴剤の使用により皮疹が改善するかどうかの明らかなエビデンスは無い。

医学中央雑誌で「沐浴剤」を検索すると17の文献が該当したが，そのうち皮膚炎の改善効果について記載された報告は存在しなかった。PubMedで“eczema”，“baby”，“bath”を検索すると34の文献が該当したがいずれも沐浴剤の使用が湿疹に与える影響を示したものは存在しなかった。

沐浴剤は、ベビーバスで使用後に洗い流さなくていいとされており、パラベンなどで接触性皮膚炎をおこす可能性もあることから、湿疹がある児には推奨されない。

文 献

- 376) 泉沢誠子, 竹井幸江, 田辺ミツイほか: 各種沐浴剤の比較検討について, 助産婦雑誌, 1976; 30: 357-361.
- 377) 山口 規: 周産期の薬物療法 新生児の沐浴剤, 周産期医学, 1995; 25: 405-407.
- 378) 高橋 悦, 鈴木 洋, 山本 一: 小児科からみたスキンケア 新生児沐浴時における液体沐浴剤使用群と石鹸使用群との比較検討, 日本小児皮膚科学会雑誌, 1990; 9: 204-212.
- 379) 名城三幸, 千葉真純, 中田朋子, 石橋宏子, 増田 栄, 善家トシコ: 沐浴剤の皮膚乾燥予防効果の検討 沐浴剤と更湯を用いた全身清拭・足浴後の皮膚角質水分量の測定より, 葦, 2007; 149-151.
- 380) Lavender T, Bedwell C, Roberts SA, et al: Randomized, controlled trial evaluating a baby wash product on skin barrier function in healthy, term neonates. Journal of obstetric, gynecologic, and neonatal nursing: JOGNN/NAACOG, 2013; 42: 203-214.

CQ23: アトピー性皮膚炎の治療にポビドンヨード液の使用はすすめられるか

推奨文: ポビドンヨード液の使用を積極的に推奨するだけの医学的根拠はない。ステロイド外用などの基本治療では治療が困難で、その原因に感染が関与していると考えられる症例に対する補助療法として考慮することもあるが、安全性が懸念されるので安易に行うべきではない。

エビデンスレベル: C

解説: アトピー性皮膚炎患者の病変部皮膚では、健常者の皮膚と比較し黄色ブドウ球菌が高頻度に分離されることが知られており、古くからその増悪因子と考えられてきた³⁸¹⁾。

そのため、これまでアトピー性皮膚炎の治療を目的として消毒薬（ポビドンヨード液、次亜塩素酸など）による黄色ブドウ球菌の除菌が試みられてきた。

我が国では、消毒薬としてポビドンヨード液が使用されることが多く、一部ではその有用性の報告も見られる³⁸²⁾。しかしこれまで対照を設けた比較試験はなく、その有用性は経験的なものに留まる。石鹸洗浄と比較して黄色ブドウ球菌の減少は同等であるという報告³⁸³⁾もある。副作用として、びらん面に対する刺激による皮膚炎の悪化、アレルギー性接触皮膚炎、アナフィラキシー、甲状腺機能への影響などの可能性がある³⁸⁴⁾³⁸⁵⁾。

以上より、アトピー性皮膚炎の治療において、ポビドンヨード液の使用は、推奨するだけの医学的根拠に乏しく、画一的に使用しないよう推奨する。ステロイドや保湿剤の外用といった基本治療では治療が困難で、その原因として感染の関与が考えられる症例にのみ補助療法としての使用を考慮することがある。

文 献

- 381) Rudikoff D, Lebwohl M: Atopic dermatitis, *Lancet*, 1998; 351: 1715-1721.
- 382) Sugimoto K, Kuroki H, Kanazawa M, et al: New successful treatment with disinfectant for atopic dermatitis, *Dermatology*, 1997; 195 (Suppl) 2: 62-68.
- 383) 植西敏浩, 上原正巳: ポビドンヨード液消毒の評価, 皮膚臨床, 1998; 40 (特 38): 984-987.
- 384) 飯島茂子, 倉持美也子: 10% ポビドンヨード液による術後の接触皮膚炎, 日皮会誌, 1999; 109: 1029-1041.
- 385) Pedrosa C, Costa H, Oliveira G, Romariz J, Praca F: Anaphylaxis to povidone in a child, *Pediatr Allergy Immunol*, 2005; 16: 361-362.

CQ24: アトピー性皮膚炎の治療にブリーチバス療法はすすめられるか

推奨文: ブリーチバス療法は、現時点ではすすめられない（国内で人に使用する製品がなく、ブリーチバス療法の効果が検討されていないため）

エビデンスレベル: B

解説: アトピー性皮膚炎患者の病変部皮膚では健常者の皮膚と比較し、黄色ブドウ球菌が高頻度に分離されることが古くから知られており、その増悪因子と考えられてきた³⁸¹⁾。

これまでアトピー性皮膚炎の治療を目的として、消毒薬（ポビドンヨード液、次亜塩素酸など）による黄色ブドウ球菌の除菌が試みられてきた。

消毒薬として次亜塩素酸は、米国を初めとして海外で古くから使用されており、近年では次亜塩素酸を溶解した風呂に入浴する、ブリーチバス療法の有用性が報告されてきている^{386)~388)}。コクランレビューでは、アトピー性皮膚炎の治療として、黄色ブドウ球菌の除菌による治療効果を検討しているが、有意に病勢を改善させたのはブリーチバス療法のみであった¹⁸⁵⁾。2014年に米国皮膚科学会（American Academy of Dermatology）は、中等症～重症のアトピー性皮膚炎で、感染の関与が考えられる症例に対し、治療選択肢としてブリーチバス療法を推奨すると発表した³⁸⁹⁾。一方で、ブリーチバス療法の皮膚バリア機能に対する効果としては、対照と比較し改善効果を認めないとの報告もあ

る^{390),391)}。

国内では実際に施行する方法に関する指針はなく、今後の検討と整備が待たれる。

文 献

- 386) Su-ming WON, Ting Guan NG, Roshidah BABA: Efficacy and safety of sodium hypochlorite (bleach) baths in patients with moderate to severe atopic dermatitis in Malaysia, *J Dermatol*, 2013; 40: 874-880.
- 387) Ryan C, Shaw RE, Cockerell CJ, Hand S, Ghali FE: Novel Sodium Hypochlorite Cleanser Shows Clinical Response and Excellent Acceptability in the Treatment of Atopic Dermatitis, *Pediatr Dermatol*, 2013; 30: 308-315.
- 388) Huang JT, Abrams M, Tloughan B, Rademaker A, Paller AS: Treatment of Staphylococcus aureus colonization in atopic dermatitis decreases disease severity, *Pediatrics*, 2009; 123: e808-814.
- 389) Eczema: Bleach Bath Therapy, www.aad.org. Accessed September, 20, 2015.
- 390) Hon KL, Tsang YC, Lee VW, et al: Efficacy of sodium hypochlorite (bleach) baths to reduce Staphylococcus aureus colonization in childhood onset moderate-to-severe eczema: A randomized, placebo-controlled cross-over trial, *J Dermatolog Treat*, 2016; 27: 156-162.
- 391) Shi VY, Foolad N, Ornelas JN, et al: Comparing the Effect of Bleach and Water Baths on Skin Barrier Function in Atopic Dermatitis: A Split-Body Randomized Controlled Trial, *Br J Dermatol*, 2016; 175: 212-214.

CQ25：日焼け止めはアトピー性皮膚炎の悪化予防にすすめられるか

推奨文：過度の太陽光への曝露はアトピー性皮膚炎の皮疹の悪化因子の一つになるので、紫外線の強い季節・時間帯などに長時間外出する際は、紫外線吸収剤を含まないサンスクリーン製品を使用することを考慮する。

推奨度：2，エビデンスレベル C

アトピー性皮膚炎の皮疹の悪化に対する日焼け止め（サンスクリーン，UV カット）の悪化予防効果あるいは治療効果を検討した臨床研究はほとんどみられない³⁹²⁾。

紫外線には皮膚の免疫に関係する細胞の働きを抑制する作用があり、アトピー性皮膚炎の皮疹を軽快させる効果が期待できる^{393),394)}。実際、アトピー性皮膚炎の皮疹や痒みを軽快させるために医師の管理下で紫外線療法が行われることがある。

一方で、太陽光の一部である赤外線的作用によって皮膚表面温度が上昇し発汗することで湿疹病変の紅斑や痒みが増強する可能性や、紫外線による皮膚バリア

機能低下^{395),396)}の可能性を考えると、過度の太陽光への曝露はアトピー性皮膚炎の皮疹の悪化因子の一つと考えられる^{393),397)}。

アトピー性皮膚炎は、いわゆる光線過敏症ではないので、嚴重な遮光は必要ない。しかし、紫外線の強い5月から8月、特に紫外線量の多い10時から14時頃の外出の際には、帽子を着用する、なるべく日陰を歩くななどの配慮をし、紫外線への曝露が長くなるときにはサンスクリーンの使用を勧める。サンスクリーンを選ぶ際には、塗りやすく、紫外線防御効果（SPF，PAが指標）がある程度高く、一般的には紫外線吸収剤を配合しておらず（ノンケミカル）、紫外線散乱剤を含有している製品が適している³⁹⁸⁾。ただし、ジクジクした湿潤病変や強い掻破痕への使用は避けるべきである。できれば試供品を数日、腕などの狭い範囲に試用し、異常がないことを確認しておくことが望ましい。

文 献

- 392) 内田美香，三木和洋，三井 司ほか：小児のアトピー性皮膚炎患者に対する SSP UV ケアクリームの有効性評価について，日小皮会誌，2003; 22: 132-137.
- 393) 森脇真一：アトピー性皮膚炎患者への紫外線に関する生活指導のポイントを教えてください，加藤則人編：エキスパートが答えるアトピー性皮膚炎 Q&A55，東京，診断と治療社，2014，121-123.
- 394) Juzeniene A, Moan J: Beneficial effects of UV radiation other than via vitamin D production, *Dermatoendocrinol*, 2012; 4: 109-117.
- 395) Biniek K, Levi K, Dauskardt RH: Solar UV radiation reduces the barrier function of human skin, *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012; 109: 17111-17116.
- 396) Nin M, Katoh N, Kokura S, Handa O, Yoshikawa T, Kishimoto S: Dichotomous effect of ultraviolet B on the expression of corneodesmosomal enzymes in human epidermal keratinocytes, *J Dermatol Sci*, 2009; 54: 17-24.
- 397) Deguchi H, Danno K, Sugiura H, Uehara M: Sun exposure is an aggravating factor responsible for the recalcitrant facial erythema in adult patients with atopic dermatitis, *Dermatology*, 2002; 204: 23-28.
- 398) 内田美香，三木和洋，三井 司，二石裕佳子，松本元伸，山本一哉：小児のアトピー性皮膚炎患者に対する SSP UV ケアクリームの有効性評価について，日小皮会誌，2013; 22: 179-185.

CQ26：ペットの飼育，動物との接触を回避する指導はアトピー性皮膚炎の発症予防や症状改善に有用か

エビデンスレベル：C

推奨文：小児期におけるペットの飼育歴，動物との接触歴は必ずしもアトピー性皮膚炎発症リスクの増加

につながらないことから、動物との接触回避はすべての患者に推奨できる指導とはいえない。

動物との接触により症状の悪化が懸念される動物由来抗原特異的 IgE 陽性症例には、皮疹の悪化と動物との接触の関係を慎重に検討し、患者の生活の質の改善につながると判断した場合に回避を考慮する。

解説：21 の出生コホート研究に基づく 26 の報告をもとに、妊娠中/乳児期/小児期のペットの飼育、動物との接触がアトピー性皮膚炎発症リスクに及ぼす影響を検討したメタ解析の結果が報告された。それによると犬の飼育歴はアトピー性皮膚炎発症リスクを低下させ、猫の飼育歴は発症リスクに影響しなかった³⁹⁹⁾。小児期（特に生後 1 年以内）のペットを含む動物との接触は免疫系の発達を促すとともにアトピー性皮膚炎発症の予防につながるとの見方もある^{400)~402)}。特に犬の飼育歴はより好ましい影響を与えるようである⁴⁰¹⁾⁴⁰²⁾。

他方、スウェーデンの 1~6 歳の子供を持つ両親を対象とした子供のアレルギーに関する郵送アンケート調査では、ペットのアレルギーは喘息、アレルギー性鼻炎、そして湿疹を伴う食物アレルギーと関連が見いだされた⁴⁰³⁾。アラブ首長国連邦の 6~12 歳の小学生を対象としたアレルギーに関する自己記入式アンケート調査においても、子供達に世話の権限の与えられている鳥と猫の飼育がアレルギー疾患の有病率増加に関連していた⁴⁰⁴⁾。

動物アレルギーはアトピー性皮膚炎症状の悪化に関与することがある⁴⁰⁵⁾。動物抗原特異的 IgE 抗体保有者は、その動物との接触に伴う症状の悪化が懸念される。近年、動物飼育歴がないにもかかわらずネコ特異的 IgE 抗体陽性を示す症例が増えており、検査によって動物アレルギーが発見されることも少なくない。

以上を勘案すると小児期にペット飼育や動物との接触を必ずしも回避する必要はないと考えられるが、対立する意見があることも念頭におく必要がある。動物特異的 IgE 抗体保有者はペットとの接触で皮膚炎の悪化が懸念されるが、ペットは精神面の安定性に深く関わることもある。よって、皮疹の悪化と動物との接触の関係を慎重に検討したうえで、患者の QOL を最優先に考慮して、ペット飼育や動物との接触に関する指導を行うことが望ましい。

文 献

- 399) Pelucchi C, Galeone C, Bach JF, La Vecchia C, Chatenoud L: Pet exposure and risk of atopic dermatitis at the pediatric age: a meta-analysis of birth cohort studies, *J Allergy Clin Immunol*, 2013; 132: 616-622.
- 400) Dharmage SC, Lodge CL, Matheson MC, Campbell B, Lowe AJ: Exposure to cats: update on risks for sensitization and allergic diseases, *Curr Allergy Asthma Rep*, 2012; 12: 413-423.
- 401) Bufford JD, Reardon CL, Li Z, et al: Effects of dog ownership in early childhood on immune development and atopic diseases, *Clin Exp Allergy*, 2008; 38: 1635-1643.
- 402) Zirngibl A, Franke K, Gehring U, et al: GINI study group: Exposure to pets and atopic dermatitis during the first two years of life. A cohort study, *Pediatr Allergy Immunol*, 2002; 13: 394-401.
- 403) Bröms K, Norbäck D, Eriksson M, Sundelin C, Svärdsudd K: Prevalence and co-occurrence of parentally reported possible asthma and allergic manifestations in pre-school children, *BMC Public Health*, 2013; 13: 764.
- 404) Bener A, Galadari I, Naser KA: Pets, allergy and respiratory symptoms in children living in a desert country, *Allerg Immunol (Paris)*, 1995; 27: 190-195.
- 405) Schäfer T, Heinrich J, Wjst M, Krause C, Adam H, Ring J, Wichmann HE: Indoor risk factors for atopic eczema in school children from East Germany, *Environ Res*, 1999; 81: 151-158.