

## アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2016 年版

日本皮膚科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<sup>1</sup> 佐伯秀久<sup>2</sup> 中原剛士<sup>3</sup> 田中暁生<sup>4</sup> 柁島健治<sup>5</sup> 菅谷 誠<sup>6</sup>  
 室田浩之<sup>7</sup> 海老原全<sup>8</sup> 片岡葉子<sup>9</sup> 相原道子<sup>10</sup> 江藤隆史<sup>11</sup>

## 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。日本皮膚科学会によるアトピー性皮膚炎治療ガイドラインは、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2000年に初めて作成され<sup>1)</sup>、その後2003年、2004年に改訂された<sup>2)3)</sup>。2008、2009年には、アトピー性皮膚炎の診断基準、重症度分類、治療ガイドラインを統合したアトピー性皮膚炎診療ガイドラインが作成された<sup>4)5)</sup>。今回のアトピー性皮膚炎診療ガイドラインは、小児から成人まですべての重症度のアトピー性皮膚炎を対象に、その後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定期的な改訂である。また、この改訂版では、第II章で臨床現場での意思決定を必要とするいくつかの重要なポイントについて、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を提示した<sup>6)</sup>。

国内で最初のガイドラインが作成されてから十数年を経過した今でも、アトピー性皮膚炎の診療の現場では、遷延化した症状をかかえ生活の質（quality of life, QOL）の低下や社会生活の障害をきたしている患者に

数多く遭遇する。これは、患者やその家族にとって大きな損失であるとともに、社会経済的にも大きな損失であり、この状況を改善することは皮膚科の診療を専門とする医師の重要な責務である。このような現状の背景としては、アトピー性皮膚炎の病因が多因子であることから治療においても複数の要素を考慮する必要があるために診療および治療の方針の決定にまだまだ多くの混乱が生じていることや、薬物療法が中心が外用療法という患者や養育者自身の裁量が加わりやすい不確実な要素をも持つ治療であること、ステロイド外用薬などの抗炎症外用薬による治療を忌避する傾向があること、などのアトピー性皮膚炎およびその治療に関する特性が影響していると考えられる。

このような状況において、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、臨床現場における意思決定の際に、判断材料の一つとして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。本ガイドラインは、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。

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。

- 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) 日本医科大学大学院医学研究科皮膚粘膜病態学（副委員長）
- 3) 九州大学大学院医学研究科体表感知学講座
- 4) 広島大学大学院医歯薬保健学研究院皮膚科学
- 5) 京都大学大学院医学研究科皮膚生命科学講座
- 6) 東京大学大学院医学研究科皮膚科学
- 7) 大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学皮膚科学教室
- 8) 慶応義塾大学医学部皮膚科
- 9) 大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター皮膚科
- 10) 横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学
- 11) 東京通信病院皮膚科

### <参考>

\*推奨度1：強い推奨—推奨された治療によって得られる利益が大きく、かつ、治療によって生じうる負担を上回ると考えられる。推奨度2：弱い推奨—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拮抗していると考えられる。（第II章を参照）

\*原則として2013年12月までに公表された臨床研究論文等を利用した。

## II. 定義

アトピー性皮膚炎は、増悪・寛解を繰り返す、痒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<sup>4)</sup>。アトピー素因とは、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）があること、または②IgE抗体を産生しやすい素因をさす。

## III. 病態

アトピー性皮膚炎の病態は、皮膚バリア、アレルギー炎症、痒痒の3つの観点から考えると理解しやすい<sup>7)</sup>。

### 1. 皮膚バリア

皮膚バリア機能は、角層が主な役割を果たす。角層における、①セラミドなどの角層細胞間脂質、②ケラチンやフィラグリンの代謝産物などを主成分とする角層細胞の実質部分、③角層細胞の細胞膜の裏打ちタンパクである周辺帯、という3つの要素が皮膚バリア機能の維持に重要であることが知られる。アトピー性皮膚炎の患者では、皮膚バリア機能の低下のため、非特異的な刺激に対する皮膚の被刺激性が亢進し、炎症がおこりやすくなると想定されている。皮膚バリアに関して、以前より過度の空調による乾燥した環境などの外的因子の関与が知られていた。近年は、フィラグリン遺伝子変異のアトピー性皮膚炎発症への関与が注目されている<sup>8)</sup>。また、フィラグリン遺伝子に異常がなくても、アトピー性皮膚炎の患者の多くでは、皮膚組織でのインターロイキン（IL）-4やIL-13などのTh2\*サイトカイン優位の環境によりフィラグリンの発現が低下している<sup>9)</sup>。フィラグリンはケラチン線維を凝集するはたらきとともに、さらに分解されて天然保湿因子として角層の水分保持やpHの低下にはたらく。したがって、フィラグリン量が減少しやすいアトピー性皮膚炎患者の皮膚は、乾燥しているだけでなくpHもア

ルカリ側に傾きがちである。

### <参考>

\*Th2：IL-4, IL-5, IL-13などの液性免疫応答に関わるサイトカインを産生するヘルパーT細胞の亜群。アレルギー炎症の病態に重要な役割を有している。

## 2. アレルギー炎症

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方向へと誘導される。ダニや花粉のようなアレルゲンは、タンパク抗原として作用するだけでなく、含まれるプロテアーゼによってTh2型の免疫応答を誘導する。Th2型免疫反応はIgEの誘導につながる。Th2環境では、表皮からも産生されるTh2型ケモカインであるTARC（thymus and activation-regulated chemokine, CCL17）も産生される<sup>10)</sup>。

## 3. 痒痒

ヒスタミンH1受容体拮抗薬（抗ヒスタミン薬）が著効する蕁麻疹と異なり、アトピー性皮膚炎の痒痒に対する抗ヒスタミン薬の効果は症例によって異なることから、ヒスタミン以外のメディエーターの存在が想起されている。近年、Th2細胞が産生するサイトカインの1つであるIL-31が痒痒を誘導することが報告された<sup>11)</sup>。また、アトピー性皮膚炎の皮膚では、痒痒を伝達するC線維の分布が表皮や角層まで伸長しており、痒み過敏に繋がっていると考えられている<sup>12)</sup>。

## IV. 経過と予後

アトピー性皮膚炎は、一般に慢性に経過するが、適切な治療によって症状がコントロールされた状態が長く維持されると、寛解も期待される疾患である。アトピー性皮膚炎の年齢による寛解に関する文献を検索すると、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（CQ18：エビデンスレベル：B）。一般的には、症状が軽いほど寛解する割合は高い傾向がみられた。なお、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。

## V. 診断

### 1. 診断基準

1994年に策定された日本皮膚科学会「アトピー性皮膚炎の定義・診断基準」（2008年追加改訂）に基づき、

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、痒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抗体を産生しやすい素因。	
アトピー性皮膚炎の診断基準	
1. 痒痒	
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カ月以上、その他では6カ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（合併することはある）	
• 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）： とくに顔面の重症例	• 伝染性軟属腫
• カポジ水痘様発疹症	• 伝染性膿痂疹
（文献4、13より引用、改変）	

1) 痒痒、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<sup>4)13)</sup>。皮疹の分布は左右対称性で、前額、眼囲、口囲・口唇、耳介周囲、頸部、四肢関節部、体幹などに好発する。分布には年齢的な特徴もあり、乳児期には頭、顔から皮疹が出現し、体幹や四肢に拡大する。幼小児期には頸部、肘窩、膝窩などのアトピー性皮膚炎に最も特徴的な部位に皮疹が出現するようになる。思春期・成人期には顔面を含む上

半身に皮疹が強くなる傾向がある。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。なお、2008年の改訂で除外すべき診断として新たに、皮膚リンパ腫、乾癬、免疫不全による疾患（高IgE症候群やWiskott-Aldrich症候群など）、膠原病（SLE、皮膚筋炎）、ネザートン症候群が付け加えられた（表1）<sup>4)5)</sup>。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熟知していることが必要である。なお、世界

図1 日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎重症度分類

(文献15より引用, 改変)

本重症度分類はアトピー性皮膚炎の診断が確実なものについてのみ適応される。  
 3つの皮疹の要素を5つの身体部位の最も重症な部分で評価(計15回)  
 別に皮疹の面積も5部位で評価(計5回)。両者を合計(総計20回)。  
 部位ごとの皮疹の重症度は、皮疹の要素ごとにそれぞれが最も重症と思われるところを選んで行う。  
 皮疹の面積だけは皮疹の3要素全部をまとめて身体の全部位について行う。

評価法

I 皮疹の要素の評価基準

0:なし 1:軽症 2:中等症 3:重症

※皮疹の説明

紅斑:すべての発赤、潮紅、浮腫を含む。

急性期の丘疹:掻破の影響を受けていない丘疹。

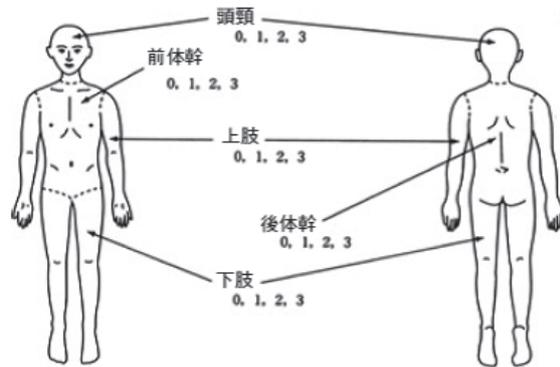
湿潤・痂皮:掻破による糜爛を含む。

慢性期の丘疹:掻破の影響を受けている丘疹。

結節・苔癬化:慢性期の丘疹が更に進展したものの。

II 皮疹の面積の評価基準

0:なし 1:~1/3 2:1/3~2/3 3:2/3~



	頭頸	前体幹	後体幹	上肢	下肢	計
紅斑・急性期の丘疹						
湿潤・痂皮						
慢性期の丘疹・結節・苔癬化						
皮疹の面積						

総計

的には1980年に作成されたHanifin & Rajkaの診断基準が頻用されている<sup>14)</sup>。

2. 重症度分類

(1) 体全体の重症度分類

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は統計学的信頼性と妥当性が検証されており、臨床試験に用いることが可能である(図1)(最高点数60点)<sup>15)</sup>。本委員会の検討による簡便法として、全身を頭頸部、前体幹、後体幹、上肢、下肢の5部位に分け、各部位のグローバル評価の総和を求める方法も提示されている(図2)(最高点数20点)<sup>16)</sup>。さらに簡便な方法として、厚生労働科学研究班により重症度の目安も提案されている(参考表1)<sup>17)</sup>。なお、世界的にはEuropean Task Force on Atopic DermatitisによるSeverity Scoring of Atopic Dermatitis (SCORAD)(最高点数103点, 参考図1)<sup>18)</sup>あるいは米国のEczema Area and Severity

Index (EASI)(最高点数72点, 参考表2)<sup>19)</sup>が頻用されている。

<参考>痒みの評価

痒みの評価にはvisual analogue scale (VAS)が有用である<sup>20)21)</sup>。VASは痒みの程度に応じて10cmの線分上の1点に印を付け、左端の「痒みなし」を0、右端の「想像できる最も強い痒み」を100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方法である。

<参考>QOLの評価

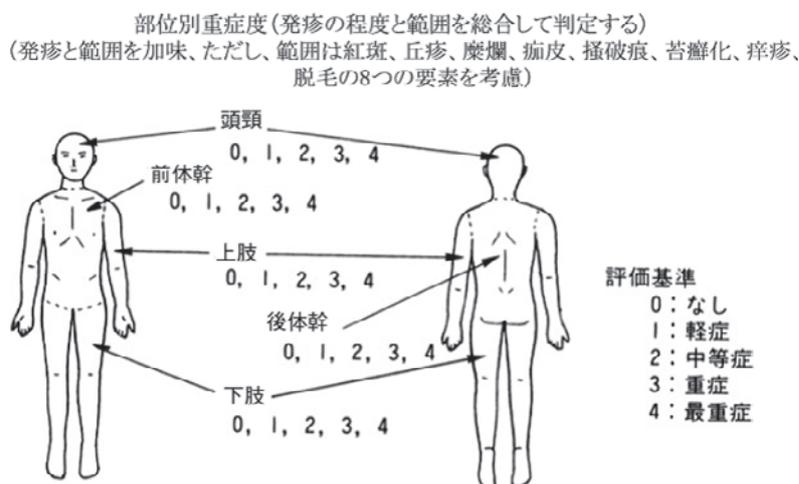
Skindex-16ならびにDermatology Life Quality Index (DLQI)が統計学的に詳細に解析され<sup>22)23)</sup>、またその日本語訳が出版され各種皮膚疾患に応用されている<sup>24)25)</sup>。

(2) 個々の皮疹の重症度分類

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」<sup>4,26,27)</sup>(表2, 3)により決定される。す

図 2 日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎重症度分類 (簡便法)

(文献 16 より引用, 改変)



全身を図示した5カ所に区分し、各部位について重症度をグローバルに評価し(0:なし, 1:軽症, 2:中等症, 3:重症, 4:最重症)、その総和を算出する。最高得点は20点である。

#### 参考表 1 重症度のめやす (厚生労働科学研究班)

軽 症:面積に関わらず、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

(文献 17:厚生労働科学研究班アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2008 より引用)

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。よって、外用療法の実施のためには「個々の皮疹の重症度」が最も重要であり、重症度判定はその判断を下し、さらには治療効果を予測しうるだけの皮膚科診療技能を有する医師によってなされなければならない。

### 3. 診断や重症度の参考になる検査

#### (1) 血清 IgE 値

血清総 IgE 値はアトピー性皮膚炎患者の約 80% で高値を示し診断の参考となる。成人では 200 IU/mL 以上を高値とすることが多い(検査機関により異なる)が、乳幼児は、年齢が低いほど正常上限が低い<sup>28)</sup>。血清総 IgE 値は長期的な重症度や病勢を反映するが、短期的な変化は反映しない。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

のアレルゲンに対して IgE 抗体を産生しやすく、血清中の特異的 IgE 抗体検査や皮膚のプリックテストなどで陽性を示すことが多い。

#### (2) 末梢血好酸球数, 血清 LDH 値, TARC 値

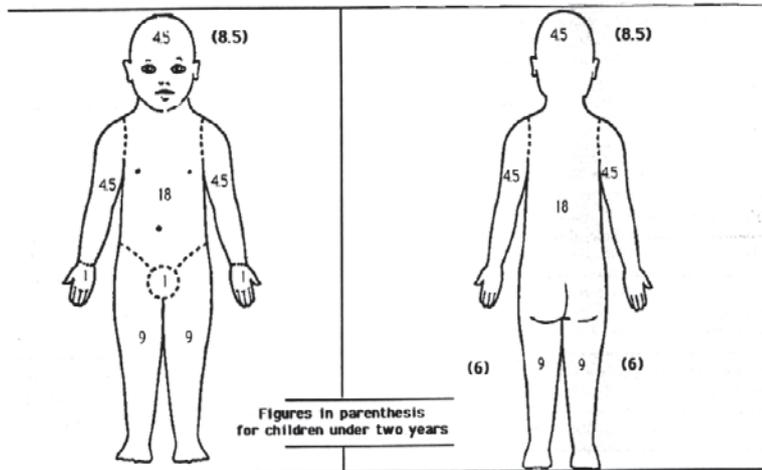
アトピー性皮膚炎の短期的な重症度や病勢の参考となる検査には、末梢血好酸球数、血清 LDH (lactate dehydrogenase) 値や TARC 値<sup>10)</sup>などがある。アトピー性皮膚炎の病勢マーカーとしての血清 TARC 値の有用性を検討した文献を検索すると、ほとんどの文献で有用と評価されていた。これらの文献の解析から、血清 TARC 値は、小児および成人のアトピー性皮膚炎において、血清 IgE 値、LDH 値、末梢血好酸球数と比べて、病勢をより鋭敏に反映する指標であると考えられた<sup>29)30)</sup>(CQ11:エビデンスレベル:B)。

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、

参考図 1 SCORAD による重症度分類

(文献 18 より引用, 改変)

範囲% (A) 2 歳未満の小児では ( ) 内のパーセントを使用する。



- 皮膚の強さ (B) (0. なし 1. 軽症 2. 中等症 3. 重症) で判定
- 紅斑 ( )
  - 浮腫/丘疹 ( )
  - 浸出液/痂皮 ( )
  - 掻破痕 ( )
  - 苔癬化 ( )
  - 皮膚の乾燥 ( ) (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。

Itch



Sleep Loss



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(成人:450 mg/ml 未満, 小児<2 歳以上>:743 pg/ml 未満, 小児<1 歳以上 2 歳未満>:998 pg/ml 未満, 小児<6 カ月以上 12 カ月未満>:1,367 pg/ml 未満) ことに注意する必要がある。

## VI. 治療

### 1. 治療の目標

治療の目標は、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、その状態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。

### 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。

**参考表 2 EASI による重症度分類 (8 歳以上\*)**

頭頸部		スコア	上肢	
紅斑			0=なし	紅斑
浸潤/丘疹		1=軽症	浸潤/丘疹	
掻破痕		2=中等症	掻破痕	
苔癬化		3=重症	苔癬化	
小計	①	面積	小計	④
面積	②	0=0%	面積	⑤
合計 <sup>①×②×0.1</sup>	③	1=1-9%	合計 <sup>④×⑤×0.2</sup>	⑥
		2=10-29%		
		3=30-49%		
		4=50-69%		
		5=70-89%		
		6=90-100%		
体幹		下肢		
紅斑		紅斑		
浸潤/丘疹		浸潤/丘疹		
掻破痕		掻破痕		
苔癬化		苔癬化		
小計	⑦	小計	⑩	
面積	⑧	面積	⑪	
合計 <sup>⑦×⑧×0.3</sup>	⑨	合計 <sup>⑩×⑪×0.4</sup>	⑫	
総計 =	③+⑥+⑨+⑫			

\*7 歳以下の場合、頭頸部の合計は①×②×0.2、下肢の合計は⑩×⑪×0.3 とする  
(文献 19 より引用、改変)

**表 2 皮膚の重症度とステロイド外用薬の選択**

	皮膚の重症度	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、小水疱、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ないしストロングクラス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クラス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	ストロングないしミディアムクラス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 1 より引用、改変)

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、現在、疾患そのものを完治させる治療法はない。しかし、病変部では、皮膚の炎症による皮膚バリア機能のさらなる低下や被刺激性の亢進、掻破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. 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、有効性と安全性が科学的に十分に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。その他の外用薬に、非ステロイド系消炎外用薬があるが、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。

表3 ステロイド外用薬のランク

<p>ストロングゲスト</p> <p>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<sup>®</sup>)</p> <p>0.05% ジフロラゾン酢酸エステル (ジフラー<sup>®</sup>, ダイアコート<sup>®</sup>)</p> <p>ベリーストロング</p> <p>0.1% モメタゾンフランカルボン酸エステル (フルメタ<sup>®</sup>)</p> <p>0.05% 酪酸プロピオン酸ベタメタゾン (アンテベート<sup>®</sup>)</p> <p>0.05% フルオシノニド (トプシム<sup>®</sup>)</p> <p>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<sup>®</sup>)</p> <p>0.05% ジフルブレドナート (マイザー<sup>®</sup>)</p> <p>0.1% アムシノニド (ビスダー<sup>®</sup>)</p> <p>0.1% 吉草酸ジフルコルトロン (テクスメテン<sup>®</sup>, ネリゾナ<sup>®</sup>)</p> <p>0.1% 酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン (パンデル<sup>®</sup>)</p> <p>ストロング</p> <p>0.3% デプロドンプロピオン酸エステル (エクラー<sup>®</sup>)</p> <p>0.1% プロピオン酸デキサメタゾン (メサデルム<sup>®</sup>)</p> <p>0.12% デキサメタゾン吉草酸エステル (ボアラ<sup>®</sup>, ザルックス<sup>®</sup>)</p> <p>0.1% ハルシノニド (アドコルチン<sup>®</sup>)</p> <p>0.12% ベタメタゾン吉草酸エステル (ベトネベート<sup>®</sup>, リンデロン V<sup>®</sup>)</p> <p>0.025% フルオシノロンアセトニド (フルコート<sup>®</sup>)</p> <p>ミディアム</p> <p>0.3% 吉草酸酢酸プレドニゾロン (リドメックス<sup>®</sup>)</p> <p>0.1% トリアムシノロンアセトニド (レダコート<sup>®</sup>)</p> <p>0.1% アルクロメタゾンプロピオン酸エステル (アルメタ<sup>®</sup>)</p> <p>0.05% クロベタゾン酪酸エステル (キンダベート<sup>®</sup>)</p> <p>0.1% ヒドロコルチゾン酪酸エステル (ロコイド<sup>®</sup>)</p> <p>0.1% デキサメタゾン (グリメサゾン<sup>®</sup>, オイラゾン<sup>®</sup>)</p> <p>ウィーク</p> <p>0.5% プレドニゾロン (プレドニゾロン<sup>®</sup>)</p>
<p>(2015年9月現在) (文献1より引用, 改変)</p> <p>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<sup>26)</sup>, ヨーロッパでは4つのランク (very potent, potent, moderately, mild) <sup>27)</sup>に分けている。海外の臨床試験データを参考にすることは、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。</p>

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。

a. ステロイド外用薬

ステロイド外用薬は、一部の論文を除き、年齢に関わらず、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炎症を鎮静しうる薬剤である (CQ1: 推奨度 I, エビデンスレベル: A)。なお、ステロイド外用薬の左右塗り分け法やステロイド外用薬以外の外用薬との左右塗り分け法が、個々の症例に有用な外用薬を見いだすのに有効な場合がある。

1) ランク

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3)<sup>4)26)27)</sup>。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、必要な量を必要な期間、使用することが重要である。

2) 剤型

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、夏期など軟膏の使用感が外用アドヒアランスを低下させる場合には、びらん面や掻破痕を避けてクリーム基剤を選択することもある。

3) 外用量

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)<sup>31)32)</sup>。日本人の体型、日本で使用可能なステロイド外用薬のチューブの大きさを勘案しても、この finger tip unit を目安としてよいと考えられる。

4) 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やシステマティックレビューも複数あり<sup>33)34)</sup>，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る。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（CQ2：推奨度1，エビデンスレベル：B）。

#### 5) 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欠投与（プロアクティブ療法（後述）を含む）を行い徐々に中止する。

#### 6) 乳幼児，小児

原則として，皮疹の重症度が重症あるいは中等症では表2に示したよりも1ランク低いステロイド外用薬を使用する。ただし，効果が見込めない場合や得られない場合など，十分な管理下で高いランクのステロイド外用薬を使用し，強い炎症の状態を長引かせることなく速やかに軽快させることが必要な場合がある。

#### 7) 顔面

顔面や頸部などは，高い薬剤吸収率をもち，ステロイド外用薬による局所副作用の発生に特に注意が必要な部位であるため，長期間連用しないように注意する。原則としてミディアムクラス以下のステロイド外用薬を使用するが，苔癬化をとまなう皮疹など重症の皮膚炎に対しては，個疹の重症度に応じた薬剤を用いて速やかに寛解に導入した後，漸減あるいは間欠投与へ移行する工夫が必要である。なお，顔面はタクロリムス軟膏の高い適応がある部位であり，そのガイダンスに従って使用することも積極的に考慮する。

#### 8) 副作用

全身性の副作用については，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<sup>35)36)</sup>，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<sup>37)38)</sup>。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。局所的副作用については，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，皮膚

萎縮線条，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，皮膚萎縮線条を除いて多くは中止あるいは適切な処置により軽快する。

#### 9) 抗菌薬併用の是非

抗菌薬が添加されたステロイド外用薬がある。抗菌薬の添加はステロイド単剤外用に比しアトピー性皮膚炎の症状改善に優位性を認めないことから，皮膚炎の症状の改善を目的にする場合にはステロイド単剤でよい。患部に感染症を併発した場合はステロイド外用薬に抗菌薬を添加するのではなく，感染症に特化した治療を必要に応じて検討すべきである（CQ4：エビデンスレベル：A）。

#### 10) ステロイドに対する不安への対処

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。

<参考1>ステロイド外用薬の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））。白内障に関しては，顔面皮疹の悪化や叩打癬が危険因子と考えられるほか，アトピー性皮膚炎自体による炎症もリスクファクターと考えられている<sup>39)~41)</sup>。したがって，皮疹のコントロールが白内障の発症予防に重要である。緑内障についても，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<sup>42)</sup>。しかし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いることから，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ほか，タクロリムス軟膏への切り替えも検討すべきである。これらの眼合併症が懸念される場合は，適宜眼科を紹介する。

<参考2>タキフィラキシーについて

ステロイド外用薬を用いた治療中に，当初改善していた症状が再燃することもある。この現象の背景にス

ステロイド外用薬の長期使用に伴う急速な効果の減弱（タキフィラキシー）を指摘する声も聞かれる。ステロイドの血管収縮作用に着目し、ステロイド外用薬がヒスタミンによる血管拡張に与える影響を検討した報告によると、外用開始14日目には血管収縮作用の低下が見られ、皮膚炎の存在下ではより早期に効果の減弱を認めたという<sup>43,44</sup>。これらはヒスタミンの効果をステロイドで抑制する実験であり、ヒスタミン以外の機序も大きく病態に関与する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。慢性炎症性疾患である乾癬では、ステロイド外用薬による12週間の治療中にステロイドタキフィラキシーはみられなかったという報告がある<sup>45</sup>。皮膚炎の治療中に期待された効果が得られない場合は適切に外用が行われたか確認をすることも大切である。

#### b. 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」<sup>46</sup>に忠実に従うことが必要であり、実際にはその内容、すなわち対象患者・年齢・禁忌・原則禁忌・慎重投与などの項目が十分に理解できる、高度の専門性を有する医師によりなされることを前提とする。タクロリムス軟膏には0.1%成人用と0.03%小児用がある。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。また妊婦や授乳中の婦人にも使用しない。

#### 1) 外用量

0.1 g（日本で発売されている5 g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、成人での0.1%軟膏1回使用量の上限は5 g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。

#### 2) 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のステロイド外用薬とほぼ同等であると考えられる<sup>46</sup>。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、原則としてまずペリーストロングクラス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、びらん・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ため行わない。一般にびらん・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。また魚鱗癬様紅皮症を呈する疾患（Netherton症候群等）の患者では、経皮吸収が高く本剤の血中濃度が高くなり、腎障害等の副作用が発現する可能性があるため使用できない。

#### 3) 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（単純疱疹、伝染性軟属腫、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から個人差がある（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。

#### ＜発癌のリスクについて＞

これまでのところ、タクロリムス軟膏の使用が皮膚癌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きている（CQ6：エビデンスレベル：B）。タクロリムス軟膏使用時の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使用前にアトピー性皮膚炎の皮疹とされていたものがリンパ腫であった可能性がある<sup>47)48)</sup>。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する中間報告が出されている<sup>49)</sup>。しかし、発癌性の解析には大きなサンプルサイズと長期観察が必要であり、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、大規模な長期的観察による解析が必要である。

#### c. 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、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外用薬を定期的に（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1，エビデンスレベル：A）。それに対し、炎症が再燃した時に再度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。

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る<sup>50)</sup>。そして、そのような場合にはTARCなどの病勢を反映するマーカーは正常値まで下がっ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外用薬などの抗炎症外用薬を継続するかプロアクティブ療法を行うことによって、炎症の再燃を予防することが可能になることが多い<sup>51)</sup>。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、必要塗布範囲、連日塗布から間欠塗布への移行時期、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。また、副作用の発現について

も注意深い観察が必要なため、プロアクティブ療法を行う際は、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。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は継続することが勧められる。

#### (2) 内服抗ヒスタミン薬

痒痒はアトピー性皮膚炎患者のQOLを低下させる自覚症状の1つであり、疾患の定義にも含まれている。痒みによる搔破は、皮膚炎の悪化や感染症、眼合併症の誘因ともなるため、そのコントロールは重要である。アトピー性皮膚炎の痒痒に対してヒスタミンH1受容体拮抗薬（抗ヒスタミン薬）が広く用いられているが、その効果は症例による差が大きい（CQ7：推奨度1，エビデンスレベル：B）。本邦では肯定的な報告が多数認められる一方<sup>52)~57)</sup>、欧米では否定的な見解も多い<sup>58)59)</sup>。アトピー性皮膚炎の治療においては、ステロイドやタクロリムスなどの抗炎症外用薬によって皮膚炎を鎮静化することが最も重要であり、抗ヒスタミン薬の内服はその補助療法として勧められる。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第一世代抗ヒスタミン薬と、抗コリン作用のない第二世代抗ヒスタミン薬がある<sup>60)</sup>（表4）。治療効果には差がなく、眠気、倦怠感や自覚を伴わない能力低下（インペアードパフォーマンス）などの副作用が少ないことから、非鎮静性の第二世代抗ヒスタミン薬の使用が勧められる<sup>61)~64)</sup>（表5）。一方で、抗ヒスタミン薬は、すべてのアトピー性皮膚炎患者の痒みに効果があるわけではない。どのような患者、あるいは、どのような皮疹に対して効果があるかは、今のところ不明である。抗ヒスタミン薬を投与する際は、抗炎症外用薬と保湿外用薬だけで皮疹と痒みのコントロールが可能かを考慮するとともに、抗ヒスタミン薬の投与後は適宜、抗ヒスタミン薬が痒みに対して効果を発揮しているか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<sup>65)</sup>、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）。本邦では質の高い臨床試験が行われた結果<sup>66)</sup>、2008年に既存治療で十分な効果が得られず、強い炎症所見を伴う皮疹が体表面積の30%以上に及ぶ重症成人アトピー性皮膚炎患者に対する使用が承認された。具体的には顔面の難治性紅斑や紅皮症などに

表4 アトピー性皮膚炎に用いられるおもな抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬

- (1) 第一世代抗ヒスタミン薬  
 ジフェニルピラリン塩酸塩 (ハイスタミン<sup>®</sup>)  
 ジフェンヒドラミン塩酸塩 (ベナ<sup>®</sup>, レスタミン<sup>®</sup>)  
 シプロヘプタジン塩酸塩水和物 (ペリアクチン<sup>®</sup>)  
 塩酸トリプロリジン (ベネン<sup>®</sup>)  
 ヒドロキシジン塩酸塩 (アタラックス<sup>®</sup>)  
 プロメタジン塩酸塩 (ヒベルナ<sup>®</sup>, ビレチア<sup>®</sup>)  
 ホモクロルシクリジン塩酸塩 (ホモクロミン<sup>®</sup>)  
 アリメジン酒石酸塩 (アリメジン<sup>®</sup>)  
 タンニン酸ジフェンヒドラミン (レスタミンA<sup>®</sup>)  
 クロルフェニラミンマレイン酸塩 (アレルギン<sup>®</sup>, クロール・トリメトン<sup>®</sup>, マレイン酸クロルフェニラミン<sup>®</sup>, ネオレスタミン<sup>®</sup>)  
 d-クロルフェニラミンマレイン酸塩 (ポララミン<sup>®</sup>, ネオマレルミンTR<sup>®</sup>)  
 ジフェニルピラリンテオクル酸塩 (プロコン<sup>®</sup>)  
 ヒドロキシジンパモ酸塩 (アタラックスP<sup>®</sup>)  
 クレマスチンフマル酸塩 (タベジール<sup>®</sup>)
- (2) 第二世代抗ヒスタミン薬  
 エバスチン (エバステル<sup>®</sup>)  
 アゼラスチン塩酸塩 (アゼプチン<sup>®</sup>)  
 エピナスチン塩酸塩 (アレジオン<sup>®</sup>)  
 オロパタジン塩酸塩 (アレロック<sup>®</sup>)  
 セチリジン塩酸塩 (ジルテック<sup>®</sup>)  
 レボセチリジン塩酸塩 (ザイザル<sup>®</sup>)  
 フェキソフェナジン塩酸塩 (アレグラ<sup>®</sup>)  
 オキサトミド (セルテクト<sup>®</sup>)  
 フマル酸エメダスチン (ダレン<sup>®</sup>, レミカット<sup>®</sup>)  
 ケトチフェンフマル酸塩 (ザジテン<sup>®</sup>)  
 ベポタスチンベシル酸塩 (タリオン<sup>®</sup>)  
 メキタジン (ニボラジン<sup>®</sup>, ゼスラン<sup>®</sup>)  
 ロラタジン (クラリチン<sup>®</sup>)
- (3) 抗ヒスタミン作用のないもの  
 クロモグリク酸ナトリウム (インタール<sup>®</sup>)  
 トラニラスト (リザベン<sup>®</sup>)  
 トシル酸スプラタスト (アイピーディ<sup>®</sup>)

(2015年1月現在) (文献60より引用, 改変)

表5 抗ヒスタミン薬の鎮静作用による分類

- 非鎮静性  
 フェキソフェナジン (120mg)  
 エピナスチン (20mg)  
 レボセチリジン (5mg)  
 エバスチン (10mg)  
 ロラタジン (10mg)  
 セチリジン (10mg)  
 オロパタジン (5mg)  
 ベポタスチン (10mg)
- 軽度鎮静性  
 アゼラスチン (1mg)  
 メキタジン (3mg)  
 セチリジン (20mg)
- 鎮静性  
 d-クロルフェニラミン (2mg)  
 オキサトミド (30mg)  
 ジフェンヒドラミン (30mg)  
 ケトチフェン (1mg)  
 d-クロルフェニラミン (5mg/i.v.)

(文献62~64より引用, 改変)

も有効で、投与後速やかに痒みが軽快することから、痒疹や搔破の著しい患者の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週間以上の休薬期間をはさむ間欠投与とする。

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<sup>67)</sup>、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) 漢方療法

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、二重盲検ランダム化比較試験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」<sup>68)</sup>と「補中益気湯」<sup>69)</sup>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。また、海外で行われた Zema-phyte を用いた二重盲検ランダム化比較試験ではその有効性が報告されたが<sup>70)71)</sup>、一方で別の研究班からは否定的な報告<sup>72)</sup>がされた。「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や、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、アトピー性皮膚炎に対する漢方療法については今後も慎重な検討が必要である。

#### (6) 妊娠・授乳婦への配慮（薬物療法・食事制限の意義など）

妊娠中は母体が使用している薬剤の胎児への影響や、児のアトピー性皮膚炎や食物アレルギー発症について不安を持つ妊婦は少なくない。

時に胎児への影響を心配して、薬物治療を中断し、症状の悪化をきたす例がみられるが、妊娠中、授乳中も必要な治療は適切に行うべきである<sup>73)74)</sup>。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、胎児発育への影響は、ともに問題とならない。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大量外用による出生時体重の低下の可能性は否定できないので、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。

全身投与薬剤のうち、抗ヒスタミン薬については第1世代抗ヒスタミン薬、および第2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おり<sup>73)</sup>、治療上必要な際には投与してもよいと考えられる。(CQ21: エビデンスレベル:B)。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。授乳婦に抗ヒスタミン薬の投与が必要な時は一般に非鎮静性第2世代抗ヒスタミン薬を用いることが勧められるが<sup>74)</sup>、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。

#### 4. 皮膚バリア機能の異常に対する外用療法・スキンケア

アトピー性皮膚炎では角層の水分含有量が低下して皮膚が乾燥し、皮膚バリア機能の低下をきたしている<sup>7)</sup>。角層を中心としたこの表皮の生理学的異常によって、皮膚は非特異的的刺激による炎症や痒みが生じやすくなるとともに、種々のアレルゲンの侵入が容易になり経皮感作やアレルギー炎症を惹起しやすいと考えられている。乾燥した皮膚への保湿外用薬（保湿剤・保護剤）の使用は、低下した角層水分量を改善し、皮膚バリア機能を回復させ、皮膚炎の再燃予防と痒みの抑制につながる（CQ9: 推奨度1, エビデンスレベル:A）<sup>75)76)</sup>。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、保湿外用薬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<sup>77)78)</sup>。保湿外用薬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薬やタクロリムス外用薬などを使用し、炎症の早期の鎮静化および維持療法へと回帰することを目指す。一方で、保湿外用薬の副作用としての接触皮膚炎の発生には注意が必要であり、アトピー性皮膚炎の再燃との鑑別は重要である。

#### 5. 悪化因子の検索と対策

患者と医師の間での信頼関係が構築され、上記の薬物療法が十分に行われれば、治療の目標を達成しうる場合が多い。しかしながら、日常生活、社会生活の中で個々の患者に特有の悪化因子が存在することも多く、このような悪化因子の検索と対策はきわめて重要である。

##### (1) 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

ゲン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ないことは、すでに多数報告されている<sup>79)~81)</sup>。また、小児における除去食の問題点として、不適切な除去食による成長・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 (CQ15:エビデンスレベル:B)。すなわち、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、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。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、米国小児科学会は、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ランダム化比較試験のシステマティックレビューが報告され<sup>82)</sup>、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、妊娠・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)。

## (2) 環境抗原と接触抗原

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<sup>83)</sup>。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抗体価やブ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 (CQ14:推奨度2, エビデンスレベル:B)。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。

外用薬、化粧品、香料、金属、シャンプーやリンスなどに対する接触アレルギーで皮疹が悪化することもある<sup>84)85)</sup>。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し、原因物質との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<sup>86)</sup>を参照)。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。

また、唾液 (特に乳児)、汗、髪の毛の接触、衣類との摩擦、搔破などの日常生活での非特異的な刺激でも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。かゆみ過敏となった皮膚では、毛糸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。また、搔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、直接皮膚を搔けないようにすることも時に有効である。

## (3) 汗

汗には皮膚の温度調節、感染防御、保湿といった大切な役割がある<sup>87)</sup>。汗はアトピー性皮膚炎の悪化因子との見方もあるが<sup>88)</sup>、病態への関与については「汗をかくこと (発汗)」と「かいた後の汗」を区別して考える必要がある。発汗が症状を悪化させるという科学的根拠はなく、また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い。つまり発汗を避ける指導は必要ない。むしろ、アトピー性皮膚炎では発汗機能に異常を認め、時間あたりの発汗量が少ない<sup>89)~91)</sup>。よって発汗機能の回復も治療到達目標の一つとなりうる。一方、「かいた後の汗」は痒みを誘起することがある<sup>92)</sup>。発汗の多い季節の症状緩和に (水道水による) シャワー浴が有効なことから<sup>93)~95)</sup> (CQ10:推奨度1, エビデンスレベル:B)、かいた後の汗はそのまま放置せず、洗い流す等の対策を行う事が推奨される。

## 6. 心身医学的側面

アトピー性皮膚炎は重症化すると患者および家族の QOL に大きな影響を与える。またストレスで悪化することもよく知られており、皮膚症状が心理社会面に影響し、心理社会的因子が皮膚症状に影響するという心身相関がみられ、遷延化している例では悪循環が持続していることが多い<sup>96)</sup>。そのため、診療においては心身医学的配慮が必要な場合も少なくない。心身医学的配慮の必要なアトピー性皮膚炎の病態は、次の 3 群に分けられる。

A. ストレスによるアトピー性皮膚炎の悪化、持続：心理社会的ストレスがアトピー性皮膚炎の発症や再燃、悪化、持続に重要な役割を果たしている群で、ライフイベント、日常の心理社会的ストレス、抑うつ・不安などの情動状態が症状の増悪に関連していることが観察される。

B1. アトピー性皮膚炎に起因する不適応：慢性に経過する痒痒の強い皮膚症状のために、二次的に心理的苦痛や社会的機能の障害が生じているもので睡眠障害、対人関係の障害、抑うつ気分、不安、社会的状況の回避やひきこもり、学業や職業における業績の低下をきたしている群。

B2. アトピー性皮膚炎の治療・管理への不適応：心理社会的要因によって自己で行う治療の遵守不良となり適切な治療や管理が妨げられ、治療や経過に悪影響を与えている群。治療薬に対する不安、医療に対する不信感、症状のコントロールに対する無力感がみられる例が多い。

これらの 3 群はそれぞれ独立したものではなく、しばしば併存し相互に関連しあっている。このような例においても心理面のみに注目した治療をおこなうのではなく、受容の共感的態度で傾聴し良好な医師・患者関係を確立したうえで、従来の治療を見直し、まず十分な皮膚科的治療を指導、実施する。そのうえで、必要に応じて専門家と協力して心身医学的治療を計画する。また、アトピー性皮膚炎の診療全般において不十分な診療の結果、B1, B2 を生じないように患者の QOL を把握しながら、診療を行うことが望まれる。

## 7. 合併症

アトピー性皮膚炎では、細菌・真菌・ウイルス感染症を合併しやすい。特に皮疹の悪化による皮膚バリア機能の破綻や皮膚免疫活性の低下にともなって、これらの感染症を合併する頻度が高くなり、しかも重症化しやすいので、皮膚を良好な状態に保つよう留意する

ことが重要である。細菌感染によるものとしては、伝染性膿痂疹、丹毒、蜂窩織炎などがあり、ウイルス感染症としてはカポジ水痘様発疹症、伝染性軟属腫などがあげられる。これらの合併症は局所熱感や疼痛などの自覚症状を伴う他、発熱や全身倦怠感、臓器障害などを伴う場合がある。また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。

## 8. その他の療法

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<sup>4)97)</sup>。アトピー性皮膚炎に対する紫外線療法として、これまで PUVA 療法、UVA1 療法（国内では未承認）、UVB 療法、UVA+UVB 療法などの有効性が報告<sup>98)</sup>されてきたが、特にナローバンド UVB 療法と UVA1 療法の有効性を示す報告が多い<sup>99)</sup>。なかでも 311 nm をピークとするナローバンド UVB 療法は国内でも照射装置を設置する施設が増加しており、PUVA 療法で必要な治療後の遮光が不要なことや安全性から今後さらに普及していくと考えられる。アトピー性皮膚炎では乾癬より少ないナローバンド UVB の照射量で効果が得られることが多いという指摘もあり<sup>100)</sup>、今後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の設定が望まれる。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。

プロバイオティクスは、2001 年に Lancet に発表されたアトピー性皮膚炎の予防効果に関する研究<sup>101)</sup>を契機に、広く注目を集めるようになった。その後も、*Lactobacillus rhamnosus* GG をはじめとするプロバイオティクスが、乳幼児のアトピー性皮膚炎の発症の予防や進展の抑制に寄与するという報告が散見される。国内でも、乳酸菌飲料 (*L. acidophilus* L-92) の飲用によりアトピー性皮膚炎の臨床症状の軽減が認められたという報告がなされた。しかしながら、台湾における検討では、プロバイオティクスは児のアトピー性皮膚炎の予防や進展を抑制しなかった。現時点では、プロ

バイオティクスは、アトピー性皮膚炎の症状改善に推奨するだけの明確かつ十分なエビデンスはあるとはいえない (CQ17: エビデンスレベル: B)。

## 9. 入院治療の適応

アトピー性皮膚炎の薬物療法においては、ステロイド外用薬やタクロリムス外用薬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の適応となる。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搔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<sup>102)103)</sup>。

入院治療の対象となる重症患者では、退院後も継続した外用治療が必要となるため、病態や治療方法についての理解が不可欠である。したがって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る。

## 10. 教育

アトピー性皮膚炎において、病態や治療に対する不十分な理解や不安が原因で、適切に治療が行われていないことがしばしばみられる。これらの問題を解決するために、国内外においてアトピー性皮膚炎の患者もしくはその両親に対する様々な患者教育が行われ、その有用性が報告されている。特に、医師や看護師を含めた多職種による複数回の患者集団教育プログラムでは、QOLや皮疹の重症度の著明な改善が報告されてい

る<sup>104)~106)</sup>。しかし、短時間の1回だけの看護師やエドケーターによる教育では、QOLや皮疹の改善に対する効果は一定ではない<sup>107)~109)</sup>。すなわち、患者教育は、その内容や方法を十分検討して行えば有用であると考えられる (CQ19: 推奨度1, エビデンスレベル: B)。

## 11. 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配慮が大切である。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<sup>110)111)</sup>。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。ステロイド外用薬を含む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<sup>111)~113)</sup>。

## 12. 治療の手順

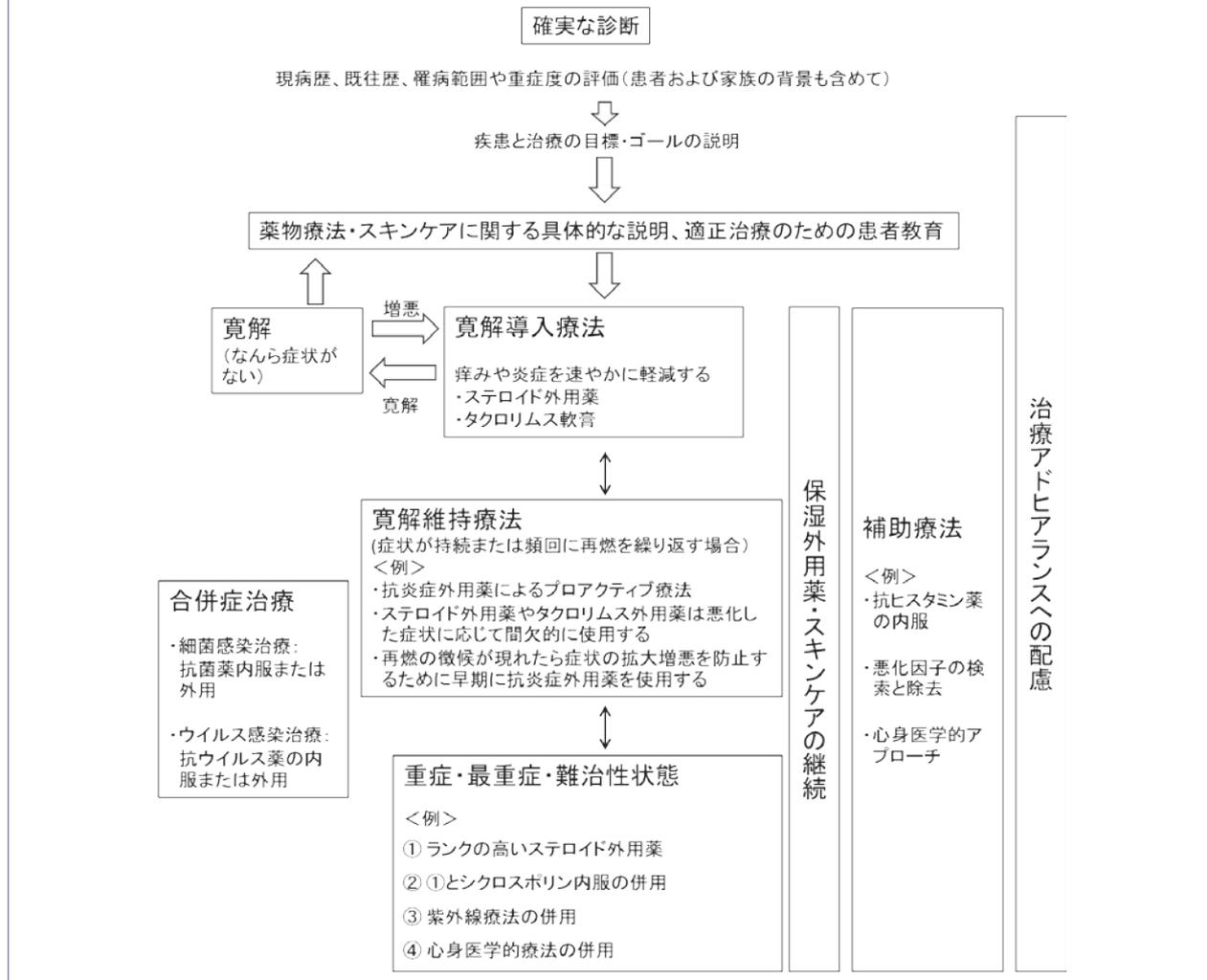
最後に、アトピー性皮膚炎の治療の手順を図3に示す<sup>4)114)</sup>。確実な診断と重症度の評価の後、患者の皮疹の状態に応じて適切な治療をうまく組み合わせて行うことが重要である。特に初診時には、アトピー性皮膚炎の病態や治療法を分かりやすく具体的に説明して認識を共有することが大切である。

## 文献

- 1) 川島 眞, 瀧川雅浩, 中川秀己ほか: 日本皮膚科学会編「アトピー性皮膚炎治療ガイドライン」, 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治療ガイドライン 2003改訂版, 日

図3 アトピー性皮膚炎の診断治療アルゴリズム

(文献4, 114より引用, 改変)



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) 福井次矢, 山口直人編集, 森實敏夫, 吉田雅博, 小島原典子監修: Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014, 東京, 医学書院, 2014.

7) Kabashima K: New concept of the pathogenesis of atopic dermatitis: interplay among the barrier, allergy, and pruritus as a trinity, *J Dermatol Sci*, 2013; 70: 3-11.

8) Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, et al: Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis, *Nat Genet*, 2006; 38: 441-446.

9) Howell MD, Kim BE, Gao P, et al: Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression, *J Allergy Clin Immunol*, 2007; 120: 150-155.

10) Saeki H, Tamaki K: Thymus and activation regulated chemokine (TARC)/CCL17 and skin diseases, *J Dermatol Sci*, 2006; 43: 75-84.

11) 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.

12) Tominaga M, Takamori K: Itch and nerve fibers with special reference to atopic dermatitis: therapeutic implications, *J Dermatol*, 2014; 41: 205-212.

13) 日本皮膚科学会: アトピー性皮膚炎の定義・診断基準, 日皮会誌, 1994; 104: 1210.

14) Hanifin JM, Rajka G: Diagnostic features of atopic dermatitis, *Acta Derm-Venereol (Stockh.)*, 1980; 92 (Suppl): 44-47.

15) 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.
- 16) 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.
  - 17) 河野陽一, 山本昇壯監修: アトピー性皮膚炎治療ガイドライン 2008, 厚生労働科学研究, 2008.
  - 18) European Task Force on Atopic Dermatitis: Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index, *Dermatology*, 1993; 186: 23-31.
  - 19) Hanifin JM, Thurston M, Omoto M, et al: The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis, *Exp Dermatol*, 2001; 10: 11-18.
  - 20) 山田秀和, 野田剛弘, 松倉正治, 杉原和子, 弓立達夫, 手塚 正: VAS法 (Visual Analog Scale) を用いた痒みの評価法について, *皮膚*, 1996; 38 (増 18): 71-77.
  - 21) 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.
  - 22) Chren MM, Lasek RJ, Sahay AP, Sands LP: Measurement properties of Skindex-16: a brief quality-of-life measure for patients with skin diseases, *J Cutan Med Surg*, 2001; 5: 105-110.
  - 23) Finlay AY, Khan GK: Dermatology Life Quality Index (DLQI)—a simple practical measure for routine clinical use, *Clin Exp Dermatol*, 1994; 19: 210-216.
  - 24) 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.
  - 25) 福原俊一, 鈴嶋よしみ, 高橋奈津子, 中村元信, 宮地良樹: 皮膚疾患の QOL 評価 DLQI, Skindex 29 日本語版マニュアル. 東京, 照林社, 2004.
  - 26) 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.
  - 27) <http://www.nice.org.uk/guidance/ta81/resources/guidance-frequency-of-application-of-topical-corticosteroids-for-atopic-eczema-pdf>. P. 33-37.
  - 28) 日本アレルギー学会アトピー性皮膚炎ガイドライン専門部会: アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2012, 片山一郎, 河野陽一監修, 東京, 協和企画, 2012; 24-25.
  - 29) 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.
  - 30) 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.
  - 31) Long CC, Finlay AY: The finger-tip unit—a new practical measure, *Clin Exp Dermatol*, 1991; 16: 444-447.
  - 32) Long CC, Finlay AY, Averill RW: The rule of hand: 4hand area=2 FTU=1 g, *Arch Dermatol*, 1992; 128: 1129-1130.
  - 33) 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: 130-41.
  - 34) 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.
  - 35) 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.
  - 36) 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.
  - 37) 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.
  - 38) Hebert AA, Friedlander SF, Allen DB: Topical fluticasone propionate lotion does not cause HPA axis suppression, *J Pediatr*, 2006; 149: 378-382.
  - 39) 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.
  - 40) 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.
  - 41) 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.
  - 42) 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.
  - 43) Singh S, Gupta A, Pandey SS, Singh G: 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.
  - 44) Singh G, Singh PK: Tachyphylaxis to topical steroid measured by histamine-induced wheal suppression, *Int J Dermatol*, 1986; 25: 324-326.
  - 45) Miller JJ, Roling D, Margolis D, Guzzo C: Failure to demonstrate therapeutic tachyphylaxis to topically applied steroids in patients with psoriasis, *J Am Acad Dermatol*, 1999; 41: 546-549.
  - 46) 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.
  - 47) 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.
  - 48) 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.

- 49) 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.
- 50) 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.
- 51) 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.
- 52) 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 ステロイド外用剤単独とオキサトミド併用の比較試験, 西日皮膚, 1989; 51: 995-1002.
- 53) 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独と 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.
- 54) Kawashima M, Tango T, Noguchi T, Inagi M, Nakagawa H, Harada S: 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.
- 55) 橋爪秀夫, 瀧川雅浩: 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.
- 56) 國行秀一, 鈴木伸典, 村上憲一郎, 酒谷省子, 海野早百合, 内田恵子: アトピー性皮膚炎患者に対する塩酸オロパ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.
- 57) 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, 2006; 60: 661-667.
- 58) Klein PA, Clark RA: An evidence-based review of the efficacy of antihistamines in relieving pruritus in atopic dermatitis, *Arch Dermatol*, 1999; 135: 1522-1525.
- 59) Hoare C, Li Wan Po A, Williams H: Systematic review of treatments for atopic eczema, *Health Technol Assess*, 2000; 4: 1-191.
- 60) 秀 道広, 古江増隆, 池澤善郎ほか: 蕁麻疹・血管性浮腫の治療ガイドライン, 日皮会誌, 2005; 115: 703-715.
- 61) 川島 眞, 古江増隆, 秀 道広, 佐藤伸一, 宮地良樹: 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), 臨床医薬, 2001; 27: 563-573.
- 62) 谷内一彦, 田代 学, 岡村信行: 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.
- 63) 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.
- 64) 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.
- 65) 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.
- 66) 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, 臨床皮, 2009; 63: 163-171.
- 67) 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.
- 68) 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.
- 69) 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.
- 70) 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.
- 71) Sheehan MP, Rustin MHA, Atherton DJ, et al: Efficacy of traditional Chinese herbal therapy in adult atopic dermatitis, *Lancet*, 1992; 340: 13-17.
- 72) 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.
- 73) 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.
- 74) 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.
- 75) 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.
- 76) 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.
- 77) 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.
- 78) 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.
- 79) Neild VS, Marsden RA, Bailes JA, Bland JM: Egg and milk exclusion diets in atopic eczema, *Br J Dermatol*, 1986; 114: 117-123.
- 80) Mabin DC, Sykes AE, David TJ: Controlled trial of a few foods diet in severe atopic dermatitis, *Arch Dis Child*, 1995; 73: 202-207.
- 81) 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.
- 82) Kramer MS, Kakuma R: Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy or lactation, or both, for preventing or treating atopic disease in the child, *Cochrane Database Syst Rev*, 2012; 9: CD000133.
- 83) 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.
- 84) Fonacier LS, Aquino MR: The role of contact allergy in atopic dermatitis, *Immunol Allergy Clin North Am*, 2010; 30: 337-350.
- 85) 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.
- 86) 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.
- 87) Murota H, Matsui S, Ono E, et al: Sweat, the driving force behind normal skin: An emerging perspective on functional biology and regulatory mechanisms, *J Dermatol Sci*, 2014; 77: 3-10.
- 88) Williams JR, Burr ML, Williams HC: Factors influencing atopic dermatitis survey of schoolchildren's perceptions, *Br J Dermatol*, 2004; 150: 1154-1561.
- 89) Shiohara T, Doi T, Hayakawa J: Defective sweating responses in atopic dermatitis, *Curr Probl Dermatol*, 2011; 41: 68-79.
- 90) 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.
- 91) Eishi K, Lee JB, Bae SJ, Katayama I: Impaired sweating function in adult atopic dermatitis: results of the quantitative sudomotor axon reflex test, *Br J Dermatol*, 2002; 147: 683-688.
- 92) Chrostowska-Plak D, Salomon J, Reich A, Szepietowski JC: Clinical aspects of itch in adult atopic dermatitis patients, *Acta Derm Venereol*, 2009; 89: 379-383.
- 93) 亀好良一, 田中稔彦, 望月 満ほか: アトピー性皮膚炎に対する学校でのシャワー浴の効果, アレルギー, 2008; 57: 130-137.
- 94) Mochizuki H, Muramatsu R, Tadaki H, Mizuno T, Arawaka H, Morikawa A: Effects of skin care with shower therapy on children with atopic dermatitis in elementary schools, *Pediatr Dermatol*, 2009; 26: 223-225.
- 95) Murota H, Takahashi A, Nishioka M, et al: Showering reduces atopic dermatitis in elementary school students, *Eur J Dermatol*, 2010; 20: 410-411.
- 96) 安藤哲也, 野田啓史, 羽白 誠, 寺尾 浩: アトピー性皮膚炎 心身症診断・治療ガイドライン, 西間三馨監修, 東京, 協和企画, 2002.
- 97) 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.
- 98) 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.
- 99) 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.
- 100) 沢田啓生, 森田明理: アトピー性皮膚炎に対するNB-UVB療法, 皮膚診療, 2012; 34: 69-72.
- 101) Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E: Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial, *Lancet*, 2001; 357: 1076-1079.
- 102) 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.
- 103) 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.
- 104) 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.
- 105) Jaspers JPC, Span L, Molier L, Coenraads PJ: A Multimodal education and treatment program for young adults with atopic dermatitis: A randomized controlled trial, *Dermatol Psychosom*, 2000; 1: 148-153.
- 106) Blessmann-Weber M, de Tarso da Luz Fontes Neto P, Prati C, et al: Improvement of pruritus and quality of life of children with atopic dermatitis and their families after joining support groups, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2008; 20: 992-997.
- 107) Chinn DJ, Poyner T, Sibley G: Randomized controlled trial of a single dermatology nurse consultation in primary care on the quality of life of children with atopic eczema, *Br J Dermatol*, 2002; 46: 432-439.
- 108) 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.
- 109) Shaw M, Morrell DS, Goldsmith LA: A study of targeted

- enhanced patient care for pediatric atopic dermatitis (STEP PAD), *Pediatr Dermatol*, 2008; 25: 19-24.
- 110) World Health Organization: Adherence to long-term therapies-Evidence for action. 2003; <http://whqlibdoc.who.int/publications/2003/9241545992.pdf>
- 111) Ascertain 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>
- 112) Ou HT, Feldman SR, Balkrishnan R: Understanding and improving treatment adherence in pediatric patients, *Semin Cutan Med Surg*, 2010; 29: 137-140.
- 113) 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.
- 114) Ellis C, Luger T, Abeck D, et al: International Consensus Conference on Atopic Dermatitis II (ICCAD II): clinical update and current treatment strategies, *Br J Dermatol*, 2003; 148 (Suppl. 63): 3-10.

## 第 II 章 アトピー性皮膚炎の EBMs

第 II 章では、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 22 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。

第 1 部では CQs に対する推奨文、推奨度、およびそれらの解説を示し、第 2 部では本ガイドラインが立脚した臨床研究論文の構造化抄録と構造化抄録を作成した文献の書誌情報と検索の方法、結果および考察を提示した。なお、日本皮膚科学会雑誌には第 1 部のみを示し、第 2 部を含む全文は同ホームページ (<http://www.dermatol.or.jp/>) に掲載した。

### 方法

文献は、原則として 2013 年 12 月までに公表された

表 6 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

もの (電子媒体も含む) について、Medline, 医学中央雑誌, Cochrane Library を用いて検索した。構造化抄録の作成に関して、2009 年 9 月までのものについては、「Evidence-based Medicine アトピー性皮膚炎よりよい治療のための EBM データ集, 古江増隆; 編, 中山書店」<sup>115)</sup> を参考, 引用, 改変した。CQs の設定にあたっては、患者の代表として認定 NPO 法人日本アレルギー友の会から 2014 年 1 月に得た意見も参考にし、委員会で議論し 2014 年 2 月に 22 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、GRADE システム<sup>116)</sup>, Minds 「診療ガイドライン作成の手引き 2014」<sup>117)</sup>, 「終末期がん患者の輸液療法に関するガイドライン 2013」<sup>118)</sup> 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 6)。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 7 のように区別した<sup>118)</sup>。

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

表 7 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ランダム化比較試験 ランダム化比較試験のメタアナリシス
B	不一致な結果のランダム化比較試験 質に疑問のある、または、少数のランダム化比較試験 非ランダム化比較試験*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 ランダム化比較試験の治療群、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 8 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

と、利益と治療によって生じ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」であっても、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、治療によって生じる害や負担を上回ると考えられることを指す(表8)。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8)。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9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<sup>118)</sup>。

## 文献

- 115) 古江増隆：Evidence-based Medicine アトピー性皮膚炎よりよい治療のためのEBMデータ集、東京、中山書店、2011。
- 116) 相原守夫、三原華子、村山隆之、相原智之、福田眞作、GRADEワーキンググループ：診療ガイドラインのためのGRADEシステム—治療介入—、弘前、凸版メディア、2010。

表 9 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

- 117) 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。
- 118) 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。

## CQ1. アトピー性皮膚炎の治療にステロイド外用薬は勧められるか。

**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、勧められる。

**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。局所性副作用に関して、健康人を対象とした6週間の検討ではbetamethasone valerate, mometasone furoate, prednicarbateの外用は基剤と比較して皮膚萎縮を認めたとの報告があるが、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、非常に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、中程度のものでは寛解率に差を認めた。臨床上

の実感では急性期には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。

## 文献

- 119) 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.
- 120) Sears HW, Bailer JW, Yeaton A: Efficacy and safety of hydrocortisone buteprate 0.1% cream in patients with atopic dermatitis, *Clin Ther*, 1997; 19: 710-719.
- 121) Lupton ES, Abbrecht MM, Brandon ML: Short-term topical corticosteroid therapy (halcinonide ointment) in the management of atopic dermatitis, *Cutis*, 1982; 30: 671-675.
- 122) Sudilovsky A, Muir JG, Bocobo FC: A comparison of single and multiple application of halcinonide cream, *Int J Dermatol*, 1981; 20: 609-613.
- 123) 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.
- 124) Lebowohl M: Efficacy and safety of fluticasone propionate ointment, 0.005%, in the treatment of eczema, *Cutis*, 1996; 57 (2 Suppl): 62-68.
- 125) 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.
- 126) 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.
- 127) Korting HC, Unholzer A, Schäfer-Korting M, Tausch I, Gassmueller J, Nietsch KH: Different skin thinning potential of equipotent medium-strength glucocorticoids. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*, 2002; 15: 85-91.

## CG2. ステロイド外用薬は症状の程度に応じて1日の外用頻度を減らすことが勧められるか。

**推奨文:** ステロイド外用薬は1日1回の外用でもある程度の効果が期待できる。また、外用頻度が減ることで、ステロイドの長期外用による副作用を軽減することが予想され、患者の治療アドヒアランスも向上することから、症状が軽快するのに応じて1日の外用頻度を減らすことが勧められる。

**推奨度:** 1, **エビデンスレベル:** B

**解説:** ほとんどすべてのステロイド外用薬は、添付文書で1日1~数回塗布し、症状により塗布回数を増減することが勧められている。1日1回の外用よりも2回の外用の方が皮疹の改善が早いことは臨床上の実

感であるが、いくつかのランダム化比較試験 (RCT) では、調査期間の2~4週間に限れば、ステロイド外用の1日1回塗布と2回塗布による効果の差や副作用出現の差はないと報告されている<sup>118)~132)</sup>。これらの報告のみから、ステロイドの1日1回塗布と複数回塗布に効果の差が無いと普遍化して結論付けることはできないが、1日1回塗布でもある程度の効果が期待できるといえる。また、副作用についても塗布回数に影響しないと結論付けることはできず、4週間以上の長期使用による副作用の出現に対する塗布回数の影響は現時点では不明であり、ステロイド外用回数を減らすことで皮膚萎縮などのステロイド外用による副作用の出現を減らすことができると予想される。さらに、外用回数が減ることは、患者の治療アドヒアランスの向上にもつながるという利点もある<sup>133)134)</sup>。急性増悪の場合や皮膚炎のコントロールが不十分な場合は1日2回の外用を行い、症状を軽快させた後に1日1回へと外用頻度を減らすことが勧められる。

## 文献

- 128) Del Rosso JQ, Bhambri S: Daily application of fluocinonide 0.1% cream for the treatment of atopic dermatitis, *J Clin Aesthet Dermatol*, 2009; 2: 24-32.
- 129) Msika P, De Belilovsky C, Piccardi N, Chebassier N, Baudouin C, Chadoutaud B: New emollient with topical corticosteroid-sparing effect in treatment of childhood atopic dermatitis: SCORAD and quality of life improvement, *Pediatr Dermatol*, 2008; 25: 606-612.
- 130) Bleehen SS, Chu AC, Hamann I, Holden C, Hunter JA, Marks R: Fluticasone propionate 0.05% cream in the treatment of atopic eczema: a multicentre study comparing once-daily treatment and once-daily vehicle cream application versus twice-daily treatment, *Br J Dermatol*, 1995; 133: 592-597.
- 131) Sudilovsky A, Muir JG, Bocobo FC: A comparison of single and multiple applications of halcinonide cream, *Int J Dermatol*, 1981; 20: 609-613.
- 132) Schlessinger J, Miller B, Gilbert RD, Plott RT: An open-label adrenal suppression study of 0.1% fluocinonide cream in pediatric patients with atopic dermatitis, *Arch Dermatol*, 2006; 142: 1568-1572.
- 133) Claxton AJ, Cramer J, Pierce C: A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance, *Clin Ther*, 2001; 23: 1296-1310.
- 134) Baldwin HE: Tricks for improving compliance with acne therapy, *Dermatol Ther*, 2006; 19: 224-236.

### 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：**アトピー性皮膚炎患者は、白内障、緑内障、網膜剥離、結膜炎などの眼合併症が多いことが知られているが、ステロイドによる治療の副作用として問題となるのは白内障と緑内障である。白内障に関しては7件の症例集積研究が報告されており、ステロイド忌避による顔面皮膚の悪化や叩打癬が危険因子と考えられるほか、アトピー性皮膚炎自体による炎症もリスクファクターと考えられている<sup>135)~137)</sup>。ステロイド外用薬の眼周囲への使用期間についてはいずれも関係がないと報告されており、白内障のリスクを高めるとは言えないと考えられた。緑内障については1件の症例集積研究があり、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<sup>138)</sup>。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、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いることから、緑内障のリスクを高める可能性は十分に考えられる。

#### 文献

- 135) 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.
- 136) 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.
- 137) 中川直之, 塚原祐子, 鉄本員章: アトピー性白内障発症に關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.
- 138) 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.

### CQ4. ステロイド外用薬に抗菌薬や抗真菌薬を添加することはアトピー性皮膚炎の治療に有用か。

**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、有用とはいえない。

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について検索を行った。2008年以降では国外の文献4件があり、内3件は臨床研究報告<sup>139)~141)</sup>、1件はシステマティックレビュー<sup>142)</sup>であった。3件の臨床研究では抗菌薬としてテトラサイクリン、ムピロシン、抗真菌薬としてミコナゾール添加の効果が検討され、いずれも治療効果における添加の優位性を認めなかった<sup>139)~141)</sup>。皮膚症状改善をアウトカムとしたメタアナリシスの結果においても抗菌薬添加の優位性は認められなかった<sup>142)</sup>。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

- 139) 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.
- 140) 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.
- 141) Canpolat F, Erkoçoğlu M, Tezer H, et al: 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.
- 142) Birnie AJ, Bath-Hextall FJ, Ravenscroft JC, Williams HC: Interventions to reduce *Staphylococcus aureus* in the management of atopic eczema, *Cochrane Database Syst Rev*, 2008; 16: CD003871.

### CQ5. 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～ストロングクラスのステロイド外用薬と同等であった<sup>143)144)</sup>。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<sup>145)146)</sup>。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(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<sup>144)</sup>。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<sup>147)</sup>。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(単純疱疹、伝染性軟属腫、疣贅など)に留意する<sup>147)</sup>。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

- 143) 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.
- 144) 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.
- 145) 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.
- 146) Svesson 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.
- 147) 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使用は皮膚癌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癌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件で皮膚癌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<sup>148)~153)</sup>。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<sup>154)</sup>。しかしながら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の通常の使用が皮膚癌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ことから、外用量の制限を遵守することが重要である。

## 文献

- 148) 大概マミ太郎, 白ヶ沢智生, 宗正 博ほか: 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.
- 149) Arellano FM, Wentworth CE, Arana A, et al: Risk of lymphoma following exposure to calcineurin inhibitors and topical steroids in patients with atopic dermatitis, *J Invest Dermatol*, 2007; 127: 808-816.
- 150) 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.
- 151) 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.
- 152) 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.
- 153) 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.

- 154) 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勧められるか。

**推奨文：**抗ヒスタミン薬はアトピー性皮膚炎の痒みを軽減する可能性があり，抗炎症外用薬と保湿外用薬による治療の補助療法として勧められる。

**推奨度：**1，**エビデンスレベル：**B

**解説：**アトピー性皮膚炎に対する抗ヒスタミン薬の効果について，本邦では肯定的な研究報告が多数認められる一方，欧米では否定的な報告が多い<sup>155)~160)</sup>。プラセボ群か抗ヒスタミン薬を内服しない群より有効であった報告，もしくは他の抗ヒスタミン薬よりも優越性を示した報告は，日本からは11件，欧米からは7件あるが，効果を否定する報告は欧米からのみ4件あった。効果を示した報告もエビデンスレベルが高くないため，欧米のメタアナリシスやガイドラインでは抗ヒスタミン薬の併用を積極的には推奨していない。抗ヒスタミン薬の効果に関する検討では，①プラセボを対象とした研究が少ない，②ステロイドやタクロリムスなどの外用薬を併用しているものが大部分である，③痒痒の改善を認めるものの，SCORAD，EASIといった皮膚所見を数値化した評価がされていない，といった問題点がある。また眠気などの副作用や経済的負担も考慮する必要がある。一方，抗ヒスタミン薬の継続的内服は，痒痒の改善のほか，ステロイド外用薬のランクを下げる効果が報告されている<sup>158)</sup>。日本と欧米の報告では，重症度や年齢，内服期間などが異なるため一概に比較はできない。従って日本のガイドラインとしては，抗炎症外用薬と保湿外用薬による治療の補助療法として，抗ヒスタミン薬の内服を推奨する。その際は，治療効果が鎮静性抗ヒスタミン薬に劣らないことが示されていることから，非鎮静性抗ヒスタミン薬の使用が勧められる<sup>161)</sup>。

一方で，抗ヒスタミン薬は，すべてのアトピー性皮膚炎患者の痒みに効果があるわけではない。どのような患者，あるいは，どのような皮疹に対して効果があるかは，今のところ不明である。抗ヒスタミン薬を投与する際は，抗炎症外用薬と保湿外用薬だけで皮疹と痒みのコントロールが可能か，を考慮するとともに，抗ヒスタミン薬の投与後は適宜，抗ヒスタミン薬が痒みに対して効果を発揮しているかを評価することが望

まれる。

### 文献

- 155) 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 ステロイド外用剤単独とオキサトミド併用の比較試験，*西日皮膚*，1989; 51: 995-1002.
- 156) 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.
- 157) 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.
- 158) 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.
- 159) Klein PA, Clark RA: An evidence-based review of the efficacy of antihistamines in relieving pruritus in atopic dermatitis, *Arch Dermatol*, 1999; 135: 1522-1525.
- 160) 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.
- 161) 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). *臨床医薬*，2011; 27: 563-573.

### CQ8. 再燃をよく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，再燃をよく繰り返す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：**1，**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，ステロイド外用薬やタクロリムス外用薬を週2回程度塗布し，皮膚炎の再燃を予防する治療法で，最近アトピー性皮膚炎の寛解維持のための方策として普及してきている。10件のRCTと1件のシステマティックレビューにおいて，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<sup>162)~172)</sup>。プロアクティブ療法は，ステロイド外用薬，タクロリムス外用薬を問わず，皮疹の再燃予防には有用であり，安全性に関しても，ステロイド外用薬で16週間<sup>162)~166)</sup>，

タクロリムス外用薬で1年間<sup>167)~171)</sup>までの観察期間においては、多くの報告が基剤の外用と有害事象の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、連日塗布から間欠塗布への移行時期、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、プロアクティブ療法を行う際は、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

- 162) Peserico A, Städtler 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.
- 163) 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.
- 164) 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*, 2003; 326: 1367.
- 165) 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.
- 166) 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.
- 167) Chung BY, Kim HO, Kim JH, Cho SI, Lee CH, Park CW: 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.
- 168) Poole CD, Chambers C, Sidhu MK, Currie CJ: 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: 1335-1440.
- 169) Breneman D, Fleischer AB Jr, Abramovits W, 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.
- 170) Wollenberg A, Reitamo S, Atzori F, et al: Proactive treatment of atopic dermatitis in adults with 0.1% tacrolimus ointment, *Allergy*, 2008; 63: 742-750.
- 171) Thaçi D, Reitamo S, Gonzalez Ensenat MA, 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.
- 172) Schmitt J, von Kobyletzki L, Svensson A, 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.

## CQ9. アトピー性皮膚炎の治療に保湿剤外用は勧められるか。

**推奨文：**皮膚炎の症状のある状態に対しては、ステロイド外用薬と併用して保湿剤を外用することが勧められ、皮膚炎の症状がない状態でも保湿剤を継続的に外用することが勧められる。

**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、表皮のバリア機能の破綻の原因の一つである。保湿剤の外用が、乾燥症状の軽減とバリア機能の改善に効果的であることは、多くの基礎研究や臨床研究によって示されている<sup>173)~182)</sup>。特に、治療によって皮膚炎が寛解した後に保湿剤の外用を継続することは、皮膚炎の再燃を予防し、かゆみも軽減した状態が保たれる<sup>183)184)</sup>。皮膚炎症状に対しては、保湿剤単独の使用のみではあまり効果が期待できないが、ステロイド外用薬と併用することで、乾燥症状やかゆみが改善するのみならず、皮膚炎症状が軽快した後の寛解状態の維持にも効果的に影響する<sup>185)</sup>。また、ステロイド外用薬に保湿外用薬を併用することでステロイド外用薬の使用量を減少させる可能性がある<sup>186)</sup>。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

- 173) 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.
- 174) Loden M, Andersson AC, Andersson C, Frodin T, Oman H, Lindberg M: Instrumental and dermatologist evaluation of the effect of glycerine and urea on dry skin in atopic dermatitis, *Skin Res Technol*, 2001; 7: 209-213.
- 175) 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.
- 176) 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.
- 177) 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アの安全性及び有用性の検討, *西日皮膚*, 2008; 70: 213-218.
- 178) 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.
- 179) 柴垣直孝, 猪爪隆史, 安藤典子ほか: ジアミド誘導体配合入浴剤のアトピー性皮膚炎に対する有用性の検討, *西日皮膚*, 2005; 67: 152-159.
- 180) 水谷 仁, 高橋真智子, 清水正之, 刈谷 完, 佐藤広隆, 芋川玄爾: アトピー性皮膚炎患者に対する合成擬似セラミド含有クリームとの有用性の検討, *西日皮膚*, 2001; 63: 457-461.
- 181) 秦 まき, 戸倉新樹, 瀧川雅浩, 田村辰仙, 芋川玄爾: アトピー性皮膚炎に対する合成擬似セラミド含有クリームの有用性の検討—尿素クリームとの比較—, *西日皮膚*, 2002; 64: 606-611.
- 182) 中村哲史, 本間 大, 柏木孝之, 坂井博之, 橋本喜夫, 飯塚 一: アトピー性皮膚炎に対する合成擬似セラミドクリームの有用性及び安全性の検討—ヘパリン類似物質含有軟膏との比較—, *西日皮膚*, 1999; 61: 671-681.
- 183) 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.
- 184) 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.
- 185) 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.
- 186) Grimalt R, Mengeaud V, Cambazard F: Study Investigators' Group: The steroid-sparing effect of an emollient therapy in infants with atopic dermatitis: a randomized controlled study, *Dermatology*, 2007; 214: 61-67.

## CQ10. アトピー性皮膚炎の症状改善にシャワー浴は有用か。

**推奨文:** アトピー性皮膚炎の症状改善に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<sup>187)~189)</sup>, いずれもアトピー性皮膚炎症状を有意に改善した。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。有害事象の報告はない。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シャワー浴は症状改善に有用と判断した。

## 文献

- 187) 亀好良一, 田中稔彦, 望月 満ほか: アトピー性皮膚炎に対する学校でのシャワー浴の効果, *アレルギー*, 2008; 57: 130-137.
- 188) Mochizuki H, Muramatsu R, Tadaki H, Mizuno T, Arakawa H, Morikawa A: Effects of skin care with shower therapy on children with atopic dermatitis in elementary schools, *Pediatr Dermatol*, 2009; 26: 223-225.
- 189) 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。

**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) は国内外で 33 件あったが、このなかの 31 件で有用と評価されていた<sup>190)~193)</sup>。これらの文献の解析から、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, 末梢血好酸球数と比べて、病勢をより鋭敏に反映する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。

## 文献

- 190) 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.
- 191) 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.
- 192) 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.
- 193) Fujisawa T, Nagao M, Hitaguchi 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.

### 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勧められるか。

**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証明されている<sup>194)~197)</sup>。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休薬期間を挟んだ投薬が有効かつ安全性が高いと結論された<sup>198)199)</sup>。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。また, 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。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

- 194) 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: 137-140.
- 195) 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.
- 196) 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.
- 197) 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.
- 198) 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.
- 199) 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 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.

### 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。

**推奨度:** 2, **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<sup>200)~207)</sup>。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<sup>201)</sup>と補中益気湯<sup>202)</sup>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<sup>203)204)</sup>で、別の研究班からは否定的な報告<sup>205)</sup>もある。「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への有用性には、漢方療法の基本が随証治療であることから疑問がある。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など、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

- 200) 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.
- 201) 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.
- 202) 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, multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled study, *Evid Based Complement Alternat Med*, 2010; 7: 367-373.
- 203) 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.
- 204) Sheehan MP, Rustin MHA, Atherton DJ, et al: Efficacy of traditional Chinese herbal therapy in adult atopic dermatitis, *Lancet*, 1992; 340: 13-17.
- 205) Fung AYP, Look PCN, Chong LY, But PPH, Wong E: A controlled trial of traditional Chinese herbal medicine in Chinese patients with recalcitrant atopic dermatitis, *Int J Dermatol*, 1999; 38: 387-392.
- 206) 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.
- 207) 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勧められるか。

**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IgE抗体が検出されることやダニ抗原による皮膚テストが陽性を呈することが多く、寝室などの環境中のダニアレルゲンへの暴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。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<sup>208)~212)</sup>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<sup>213)214)</sup>、ダニに対する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という臨床の現場での事実と呼応する。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、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 m<sup>2</sup>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<sup>215)</sup>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

- 208) 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.
- 209) 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.
- 210) Friedmann PS, Tan BB: Mite elimination-clinical effect on eczema, *Allergy*, 1998; 53 (Suppl): 97-100.

- 211) 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.
- 212) 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.
- 213) 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.
- 214) 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.
- 215) 南部光彦: アレルギー児における屋内アレルゲン対策, 日小ア誌, 2010; 24: 203-216.

### 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。

**推奨文:** 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ゲン除去食は有用ではない。ただし、食物アレルギーが皮疹の増悪に強く関与すると考えられるアトピー性皮膚炎においては、原因となるアレルゲン除去食は効果がある可能性があるが、ステロイド外用薬による一般的な抗炎症外用療法を十分に行うことが前提となる。

**エビデンスレベル:** B

**解説:** アトピー性皮膚炎における食物アレルゲン除去食療法の9件のRCTの評価を行った。特定の食物アレルゲン(卵)の感作が確認された乳幼児の症例での検討では、除去食による一定の治療効果が認められている<sup>216)</sup>。しかし、食物アレルゲンについて検討されていない非選択アトピー性皮膚炎では、皮疹の改善率などに除去群と非除去群との間で差がみられていない<sup>217)218)</sup>。また、多くのRCTにおいて脱落率が高く、ランダム化の方法が不明瞭であるため、エビデンスレベルはBとした。

アレルゲン除去食の治療効果に関するRCTは、日常生活に関わるため脱落例が多くなり、一定期間つづける二重盲検法が施行しにくいことから、エビデンスレベルが高い研究を行うことは難しいと考えられる。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。すなわち、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、皮疹の悪化の原因となる食物アレルゲンを同定すべきであり、不十分な外用療法で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。食物アレルギーの診断は、原因食物の除去の後に経口負荷試験を行い、その結果を参考にし、特異的IgE抗体価の陽性のみを根拠とすべきではないとされている。

### 文献

- 216) Lever R, MacDonald C, Waugh P, Aitchison T: Randomized 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.
- 217) Neild VS, Marsden RA, Bailes JA, Bland JM: Egg and milk exclusion diets in atopic eczema, *Br J Dermatol*, 1986; 114: 117-123.
- 218) Cant AJ, Bailes JA, Marsden RA, Hewitt D: Effect of maternal dietary exclusion on breast fed infants with eczema: two controlled studies, *BMJ*, 1986; 293: 231-233.

### 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。

**推奨文:** 妊娠中・授乳中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:** 米国小児科学会(American Academy of Pediatrics)は、以前妊婦へのアレルゲン除去食を推奨していた(2000年)。ところがその後、5つのRCT(計952症例)の結果を総括したコクランシステマティックレビュー(Kramer MS et al. 2006, 2012)が報告され、妊婦のアレルゲン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に効果はないという結論が導かれた。また妊婦の食事制限による18カ月以降の児のアトピー性皮膚炎の発症の予防、すなわち長期予後への効果は不明である。一方、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。

授乳中の食事制限が児のアトピー性皮膚炎の発症に及ぼす影響に関しても、上記のコクランシステマティックレビューの報告があり、1つのRCT(26症例)の検討より、授乳中の食事制限は生後18カ月までの児のアトピー性皮膚炎の発症の予防には無効である、という結果であった。また、1歳児(497症例)、2歳児(473症例)、7歳児(354症例)における牛乳、卵、ピーナッツに対するプリックテストの陽性率にも

抑制効果が無いことが示された。米国小児科学会は、これらの報告を受けて2008年に妊婦および授乳婦へのアレルゲン除去を推奨しない方針へと転換した。

しかしながら、17例という小規模のクロスオーバー試験ではあるものの、既にアトピー性皮膚炎を発症している児の授乳婦に食事制限をすると、有意ではないが、皮疹の軽減傾向が認められた、という報告もある。本件に関しては、今後大規模かつより質の高い研究がなされる必要がある。

以上より、妊娠中あるいは授乳中の食事制限（アレルゲン除去）は、児のアトピー性皮膚炎の発症の発症予防に有用ではないと結論づけられる。

## 文献

- 219) 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.
- 220) 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, *BMJ*, 1989; 299: 228-230.
- 221) 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.
- 222) Appelt GK, Chan-Yeung M, Watson W, Dimich-Ward H, Ferguson A, Manfreda J: Breastfeeding and food avoidance are ineffective in preventing sensitization in high risk children, *J Allergy Clin Immunol*, 2004; 113: S99.
- 223) Kramer MS, Kakuma R: Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy or lactation, or both, for preventing or treating atopic disease in the child, *Cochrane Database Syst Rev*, 2012; 9: CD000133.

## 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は有用か。

**推奨文：**ある種のプロバイオティクスは、乳幼児アトピー性皮膚炎の発症予防や症状改善に有効である可能性があるが、現時点でプロバイオティクスをアトピー性皮膚炎の症状改善に推奨するだけの明確かつ十分なエビデンスはあるとはいえない。

**エビデンスレベル：**B

**解説：**KalliomakiとIsolauriらにより2001年にLancetに発表された研究を契機に、プロバイオティクスによるアトピー性皮膚炎の予防効果は広く注目を集めるようになった。その後も、*Lactobacillus rhamnosus*

GGをはじめとするプロバイオティクスが、乳幼児のアトピー性皮膚炎の発症の予防や進展の抑制に寄与するという報告が散見される。国内でも、乳酸菌飲料 (*L. acidophilus* L-92) の飲用によりアトピー性皮膚炎の臨床症状の軽減が認められたという報告がなされた。しかしながら、台湾における検討では、プロバイオティクスは児のアトピー性皮膚炎の予防や進展の抑制に無効であった。

プロバイオティクスの投与時期に関しては、出産後だけよりも、妊婦及び出産後の乳児に投与する方が症状の改善効果が高い傾向にある。また、probioticsの種や組み合わせによる投与がアトピー性皮膚炎の症状改善にどのような影響を及ぼすかに関しては、今後の検討課題である。さらに、本課題は、人種や食生活の影響を受けるため、プロバイオティクスの有効性や有効菌の同定なども含めた本邦での大規模な臨床研究の結果が待たれる。

本課題は、各プロトコルが均一でないためメタ解析が困難である。したがって、現時点では、プロバイオティクスをアトピー性皮膚炎の症状改善に推奨するだけの明確かつ十分なエビデンスがあるとはいえない。

## 文献

- 224) Kalliomaki M, Salminen S, Poussa T, Arvilommi H, Isolauri E: Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial, *Lancet*, 2003; 361: 1869-1871.
- 225) Osborn DA, Sinn JK: Probiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity, *Cochrane Database Syst Rev*, 2007: CD006475.
- 226) Wickens K, Black PN, Stanley TV, et al: A differential effect of 2 probiotics in the prevention of eczema and atopy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial, *J Allergy Clin Immunol*, 2008; 122: 788-794.
- 227) Torii S, Torii A, Itoh K, et al: Effects of oral administration of *Lactobacillus acidophilus* L-92 on the symptoms and serum markers of atopic dermatitis in children, *Int Arch Allergy Immunol*, 2011; 154: 236-245.

## 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 18 件あったが、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。一般的には、症状が軽い程（病院での調査より健診での調査で）、寛解する割合は高い傾向がみられた。国内での健診によるコホート調査の代表的なものとして、4 カ月児のアトピー性皮膚炎の約 70% が 1 歳 6 カ月時に治癒し、1 歳 6 カ月児の約 50% が 3 歳時に治癒したという報告や、小学校 1 年時にアトピー性皮膚炎と診断された児童の約 50% は 6 年生時には治癒していたとの報告がみられた。なお、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。

## 文献

- 228) 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. 広島県阿佐地区での検討, 日医雑誌, 2006; 135: 97-103.
- 229) 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.
- 230) 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.
- 231) Ricci G, Patrizi A, Baldi E, Menna G, Tabanelli M, Masi M: Long-term follow-up of atopic dermatitis: retrospective analysis of related risk factors and association with concomitant allergic diseases, *J Am Acad Dermatol*, 2006; 55: 765-771.

## CQ19. アトピー性皮膚炎患者への教育は有用か。

**推奨文:** アトピー性皮膚炎患者もしくは小児アトピー性皮膚炎患者の親に対する患者教育は、皮疹の重症度の改善と QOL の改善の点からみて有用である。ただし、患者教育の方法は多様であり、方法によって効果の差はみられる。

**推奨度:** 1, **エビデンスレベル:** B

**解説:** アトピー性皮膚炎において、病態や治療に対する不十分な理解や不安が原因で、適切に治療が行われていないことがしばしばみられる。これらの問題を解決するために、国内外においてアトピー性皮膚炎に対する様々な患者教育が行われ、その有用性が報告されている。RCT では、医師や看護師を含めた多職種に

よる複数回の患者集団教育プログラムでは、QOL や皮疹の重症度の著明な改善が報告されている<sup>232)~234)</sup>。しかし一方、短時間の 1 回のみでの看護師やエドキュケーターによる教育では、QOL や皮疹の重症度の改善は見られていない<sup>235)236)</sup>。これらの結果から、ある種の患者教育プログラムは皮疹の重症度の改善と QOL の改善の点から有用であるといえるが、RCT によって教育プログラムの細かい内容は異なっており、プログラムの内容や方法を十分検討して行えば、患者教育は有用であると考えられる。

## 文献

- 232) 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.
- 233) Jaspers JPC, Span L, Molier L, Coenraads PJ: A Multimodal education and treatment program for young adults with atopic dermatitis: A randomized controlled trial, *Dermatol Psychosom*, 2000; 1: 148-153.
- 234) Blessmann-Weber M, de Tarso da Luz Fontes Neto P, Prati C, et al: Improvement of pruritus and quality of life of children with atopic dermatitis and their families after joining support groups, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2008; 20: 992-997.
- 235) Chinn DJ, Poyner T, Sibley G: Randomized controlled trial of a single dermatology nurse consultation in primary care on the quality of life of children with atopic eczema, *Br J Dermatol*, 2002; 46: 432-439.
- 236) Shaw M, Morrell DS, Goldsmith LA: A study of targeted enhanced patient care for pediatric atopic dermatitis (STEP PAD), *Pediatr Dermatol*, 2008; 25: 19-24.

## CQ20. 感染兆候のないアトピー性皮膚炎に抗菌薬内服は有用か。

**推奨文:** 感染兆候のないアトピー性皮膚炎の治療に抗菌薬内服は有効とはいえず、勧められない。

**エビデンスレベル:** B

**解説:** 黄色ブドウ球菌抑制によるアトピー性皮膚炎治療効果についてのシステマティックレビューがあり、RCT を取り上げている。全般に期間、質ともに十分とはいえないが、少なくとも、臨床的に感染兆候の認められないアトピー性皮膚炎に対し、抗菌薬の内服が有効であったとする報告は認められなかった。

## 文献

- 237) Bath-Hextall FJ, Birnie AJ, Ravenscroft JC, Williams HC: Interventions to reduce *Staphylococcus aureus* in the management of atopic eczema: an updated Cochrane review, *Br J Dermatol*, 2010; 163: 12-26.
- 238) Ewing C, Ashcroft C, Gibbs AC, Jones GA, Connor PJ, David TJ: Flucloxacillin in the treatment of atopic dermatitis, *Br J Dermatol*, 1998; 138: 1022-1029.

## CQ21. 妊娠・授乳中の抗ヒスタミン薬内服は安全か。

**推奨文:** 妊娠、授乳期は母子にとって重要な期間であり、薬剤投与には、慎重な対応が必要であることは言うまでもないが、治療上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。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し、バックグラウンドの奇形発生率(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。

**エビデンスレベル:** B

**解説:** 妊婦に対する検討であるため、介入研究はなく、催奇形性、自然流産、について症例対照研究または前向きコホート研究が、3件のメタアナリシスを含む9件、すべて海外から報告されている。他の報告は胎児の障害に影響しないとしているが、Smedtsらの報告のみ先天性心疾患との関連を指摘する報告である。Smedtsらの報告は心疾患専門施設を受診した小児を症例群とした症例対照研究であることから recall biasを反映している可能性があり、多人数の集団を対象とした複数の他の前向きコホート調査では影響が否定されていることから、催奇形性に関して危険な薬剤ではないと判断される。欧米では古くから妊娠悪阻に対し抗ヒスタミン薬を内服することが多いため、第1世代抗ヒスタミン薬については多数例を対象としたメタアナリシスによって催奇形性リスクが否定されている。第2世代抗ヒスタミン薬については、多数例において催奇形性のリスクが否定されているのは現在のところロラタジン、セチリジンである。

妊娠中期以降は胎盤経由で移行した薬剤の胎児への影響が問題となる。先の報告の中で早産、低出生体重についても検討されたものが4件あり、母体の抗ヒスタミン薬内服との関連が否定されている。しかし、出産前に第1世代抗ヒスタミン薬を大量に内服していた母親から出生した新生児にけいれんや易刺激性がみられたとの症例報告があり、注意は必要である。

授乳中は、母乳中に移行した薬剤の乳児への影響が問題となる。第1世代抗ヒスタミン薬は、乳児の血液脳関門を通過し、傾眠、易刺激性がみられたとの報告もあり、授乳婦への投与が必要な場合は、第2世代抗ヒスタミン薬が勧められる。

妊娠、授乳期は母子にとって重要な期間であり、薬剤投与については、慎重な対応が必要であることは言うまでもないが、治療上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。また抗ヒスタミン薬内服中に妊娠が判明した際に無用な不安を与えることのないよう注意する。妊娠の可能性のある女性や妊婦に対しては、バックグラウンドの奇形発生率(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行う。

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。

## 文献

- 239) 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.
- 240) 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.

## CQ22. 妊娠中、授乳中のステロイド外用薬は安全か。

**推奨文:** 妊娠中、授乳中ともステロイド外用薬は安全であり、通常の使用であれば胎児への影響を心配することなく使用してよい。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大量外用で出生時体重の低下の可能性は否定できないので、妊娠中に potent, very potent 群を大量に外用することが必要な場合には使用量と胎児発育に注意する。

**エビデンスレベル:** B

**解説:** 妊婦に対する検討であるため、介入研究はなく、催奇形性、低出生体重、早産、胎児死亡、分娩異常、低 Apgar について症例対照研究または前向きコホート研究の報告がなされている。10件の原著論文と1件のシステマティックレビューが得られた。

ステロイドの催奇形性については口唇口蓋裂についての検討が7件、先天奇形全般が2件であった。7件の研究方法は4件がコホート研究、4件が症例対照研究(1論文は両者の検討)でこのうち、1件のみ口唇口

蓋裂発症のリスクを指摘する報告がみられた。この研究は口唇口蓋裂の専門科を受診した患者を症例群とした症例対照研究であり recall bias の可能性がある。その他の6件は口唇口蓋裂、その他の先天奇形のリスクを高めないとする結果であり、通常ステロイド外用療法では全身への吸収が少ないことを理論的に考えてもステロイド外用薬による催奇形性はまずないと考えてよい。

早産、胎児死亡、分娩異常、低 Apgar、低出生体重についても影響はなかったが、ヨーロッパの分類における potent, very potent 群のステロイドの大量外用で低出生体重の傾向を指摘する報告があり、そのような例では使用量と胎児発育に注意しておいたほうがよい。またこのような懸念に備えて、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。

授乳中は、全身への吸収が少ないことを理論的に考え、安全と考えられる。ただし、母親が乳頭部の皮膚炎に外用して授乳していた乳児に医原性の高血圧が生じたという症例報告があり、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。

## 文献

- 241) 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.
- 242) 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.
- 243) Chi CC, Wang SH, Kirtschig G, Wojnarowska F: Systematic review of the safety of topical corticosteroids in pregnancy. *J Am Acad Dermatol*, 2010; 62: 694-705.
- 244) De Stefano P, Bongo IG, Borgna-Pignatti C, Severi F: Factitious hypertension with mineralocorticoid excess in an infant. *Helv Paediatr Acta*, 1983; 38: 185-189.

謝辞：本ガイドラインの作成にあたり、食物アレルギーに関して独立行政法人国立成育医療研究センター・アレルギー科医長の 大矢幸弘氏に、紫外線療法に関して名古屋市立大学大学院加齢環境皮膚科教授の 森田明理氏に、貴重なご指導とご助言をいただきました。ここに深謝いたします。また、CQs の設定に際してご協力をいただいた認定 NPO 法人日本アレルギー友の会の方々にも心から感謝申し上げます。事務局の業務遂行にあたった京都府立医科大学大学院医学研究科皮膚科学の 益田浩司氏、峠岡理沙氏にも感謝の意を表します。

「アトピー性皮膚炎診療ガイドライン」の妥当性に関する評価

本ガイドラインの妥当性については、本ガイドライン原案に対して 2015 年 5 月 14 日から 6 月 12 日まで、ガイドライン作成委員を兼任しない公益社団法人日本皮膚科学会代議員にパブリックコメントを募集し、その結果を反映させた。

「アトピー性皮膚炎診療ガイドライン」の利益相反

公益社団法人日本皮膚科学会の「医学研究の利益相反 (COI) に関する指針」およびその細則に則り、作成委員の利益相反の状況について以下の通り自己申告を行った。本ガイドラインの作成に要した費用は日本皮膚科学会研究費、厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究）、日本医療研究開発機構委託研究開発費（免疫アレルギー疾患等実用化研究事業免疫アレルギー疾患実用化研究分野）を用いた。作成委員は、原稿作成、会議参加等に対する報酬を受けとっていない。日本皮膚科学会による、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。本ガイドライン作成委員がアトピー性皮膚炎の診断・治療に関連する特定薬剤、治療、検査に関わる企業・法人組織、営利を目的とする団体と利益相反がある場合は、当該項目の本文や推奨文の執筆は行わず、推奨度の決定にも加わらないこととした。

該当企業・団体：加藤則人：マルホ株式会社、協和醗酵キリン株式会社、サノフィ・アベンティス株式会社、田辺三菱製薬株式会社、佐伯秀久：田辺三菱製薬株式会社、ヤンセンファーマ株式会社、マルホ株式会社、中原剛士：マルホ株式会社、田中暁生：田辺三菱製薬株式会社、グラクソ・スミスクライン株式会社、梶島健治：日本たばこ産業株式会社、ヤンセンファーマ株式会社、第一三共株式会社、ノバルティスファーマ株式会社、マルホ株式会社、中外製薬株式会社、田辺三菱製薬株式会社、室田浩之：協和醗酵キリン株式会社、片岡葉子：ヤンセンファーマ株式会社、相原道子：キュービー株式会社、江藤隆史：マルホ株式会社、レオファーマ株式会社。

以下の項目についてガイドライン作成委員および親等内の親族が、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 2012 年 1 月 1 日から 2014 年 12 月 31 日までとした。

1. 役員、顧問報酬
2. 株式の利益
3. 特許使用料
4. 講演料
5. 原稿料
6. 研究費
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