

アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2024

公益社団法人日本皮膚科学会
一般社団法人日本アレルギー学会
アトピー性皮膚炎診療ガイドライン策定委員会

佐伯秀久¹⁾ 大矢幸弘²⁾ 荒川浩一³⁾ 市山 進⁴⁾ 勝沼俊雄⁵⁾ 加藤則人⁶⁾
田中暁生⁷⁾ 谷崎英昭⁸⁾ 常深祐一郎⁹⁾ 中原剛士¹⁰⁾ 長尾みづほ¹¹⁾ 成田雅美¹²⁾
秀 道広¹³⁾ 藤澤隆夫¹⁴⁾ 二村昌樹¹⁵⁾ 益田浩司¹⁶⁾ 松原知代¹⁷⁾ 室田浩之¹⁸⁾
山本貴和子¹⁹⁾ 古田淳一²⁰⁾

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。わが国では、2018年にそれまで存在していた皮膚科診療を専門とする医師を対象として作成された日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎診療ガイドライン¹⁻⁶⁾と、皮膚科以外のアレルギー疾患の診療に関わる医師、関連領域の医療従事者を対象として作成された厚生労働省研究班および日本アレルギー学会の診療ガイドライン⁷⁻¹³⁾を統合し、アトピー性皮膚炎の患者の診療に関わるすべての医師、医療従事者を対象とした診療ガイドラインが作成された^{14,15)}。本ガイドラインは、

2018年に統合されたガイドラインの2021年の改訂版^{16,17)}を元に、それ以降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。

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

*原則として2023年10月末まで

1.1 免責事項

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

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

- 1) 日本医科大学大学院医学研究科皮膚粘膜病態学
- 2) 名古屋市立大学大学院医学研究科環境労働衛生学分野（副委員長）
- 3) 希望の家附属北関東アレルギー研究所
- 4) 日本医科大学大学院医学研究科皮膚粘膜病態学
- 5) 東京慈恵会医科大学附属第三病院小児科
- 6) 京都府立医科大学北部キャンパス・同大学院医学研究科医療フロンティア展開学
- 7) 広島大学大学院医系科学研究科皮膚科学
- 8) 関西医科大学皮膚科学
- 9) 埼玉医科大学皮膚科
- 10) 九州大学大学院医学研究院皮膚科学分野
- 11) 国立病院機構三重病院臨床研究部アレルギー疾患治療開発研究室
- 12) 杏林大学医学部小児科
- 13) 広島大学大学院医系科学研究科皮膚科学、広島市民病院
- 14) 国立病院機構三重病院アレルギーセンター
- 15) 国立病院機構名古屋医療センター小児科
- 16) 京都府立医科大学大学院医学研究科皮膚科学
- 17) 獨協医科大学埼玉医療センター小児科
- 18) 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚病態学分野
- 19) 国立成育医療研究センターアレルギーセンター
- 20) 筑波大学医学医療系医療情報マネジメント学（委員長）

最新の情報にもとづき、対応することが大切である。

1.2 利益相反

各委員が所属する施設の利益相反に関する基準または日本医学会の「COI管理ガイドライン」*及び「診療ガイドライン策定参加資格基準ガイダンス」**に基づき、作成委員が就任時に前年にさかのぼって過去3年間分とガイドライン公表までの1年ごとの利益相反(conflict of interest: COI)の状況について自己申告を行った。本ガイドラインの作成に要した費用は、日本皮膚科学会および日本アレルギー学会ガイドライン作成委員会の研究費を用いた。作成委員は、本ガイドラインの原稿作成、会議参加等に対する報酬を受けとっていない。厚生労働省、日本皮膚科学会、日本アレルギー学会によるガイドラインの内容に影響をおよぼすような介入はなかった。利益相反の存在がガイドラインの内容へ影響を及ぼすことがないように、すべての推奨決定は各担当ではなく全員投票によるコンセンサスを重視した。投票を行うClinical Question (CQ)に関連して、規定を超える経済的COIまたは学術的COI、その他のCOIを有する委員は、議論に参加可能だが投票を棄権することとし、また、全く専門外と委員各自が判断したCQについては棄権を選択できることとした。また、委員会が作成した原稿は学会代議員からの意見(パブリック・コメント)を参考にして推敲した。

以下の項目について、ガイドライン作成委員および一親等内の親族が、アトピー性皮膚炎の診断・治療に関係する企業等から2019年1月1日から2023年12月31日までの間に何らかの報酬を得たか申告した。1. 役員、顧問報酬、2. 株式の利益、3. 特許権使用料、4. 講演料など、5. 原稿料など、6. 臨床研究費(受託研究費、共同研究費、治験研究費など)、7. 奨学寄付金、8. 企業などの寄付講座、9. 旅費、贈答品などの受領。各委員のCOIおよび棄権したCQの開示に関しては、日本皮膚科学会のホームページを参照されたい(https://www.dermatol.or.jp/modules/guideline/index.php?content_id=25)。

*http://jams.med.or.jp/guideline/coi_guidelines_2020.pdf

**http://jams.med.or.jp/guideline/clinical_guidance.pdf

2. 定義、病態、疫学、診断、重症度など

2.1 アトピー性皮膚炎の定義・疾患概念

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

特徴的な左右対称性の分布を示す湿疹性の疾患で、年齢により好発部位が異なる^{16,17}。乳児期あるいは幼児期から発症し小児期に寛解するか、あるいは寛解することなく再発を繰り返し、症状が成人まで持続する特徴的な湿疹病変が慢性的にみられる。なお、頻度は低いが思春期/成人発症のアトピー性皮膚炎も存在する。

*「アトピー素因」について

①家族歴・既往歴(気管支喘息、アレルギー性鼻炎、結膜炎、アトピー性皮膚炎のうちいずれか、あるいは複数の疾患)、または②IgE抗体を産生しやすい素因。アトピー性皮膚炎の定義ではアレルギーの存在は必須ではない。これは診断においてアレルギーの証明が必須となるアレルギー性鼻炎などとは異なる¹⁸。家族歴、既往歴では蕁麻疹を考慮しない。IgE抗体を産生しやすい素因は血中総IgE値とアレルギー特異的IgE抗体価を考慮する。総IgE値は皮膚炎の活動性に依りて上昇するため、軽症では低値のことが多い。軽症の場合にはアレルギー特異的IgE抗体価が参考になる。

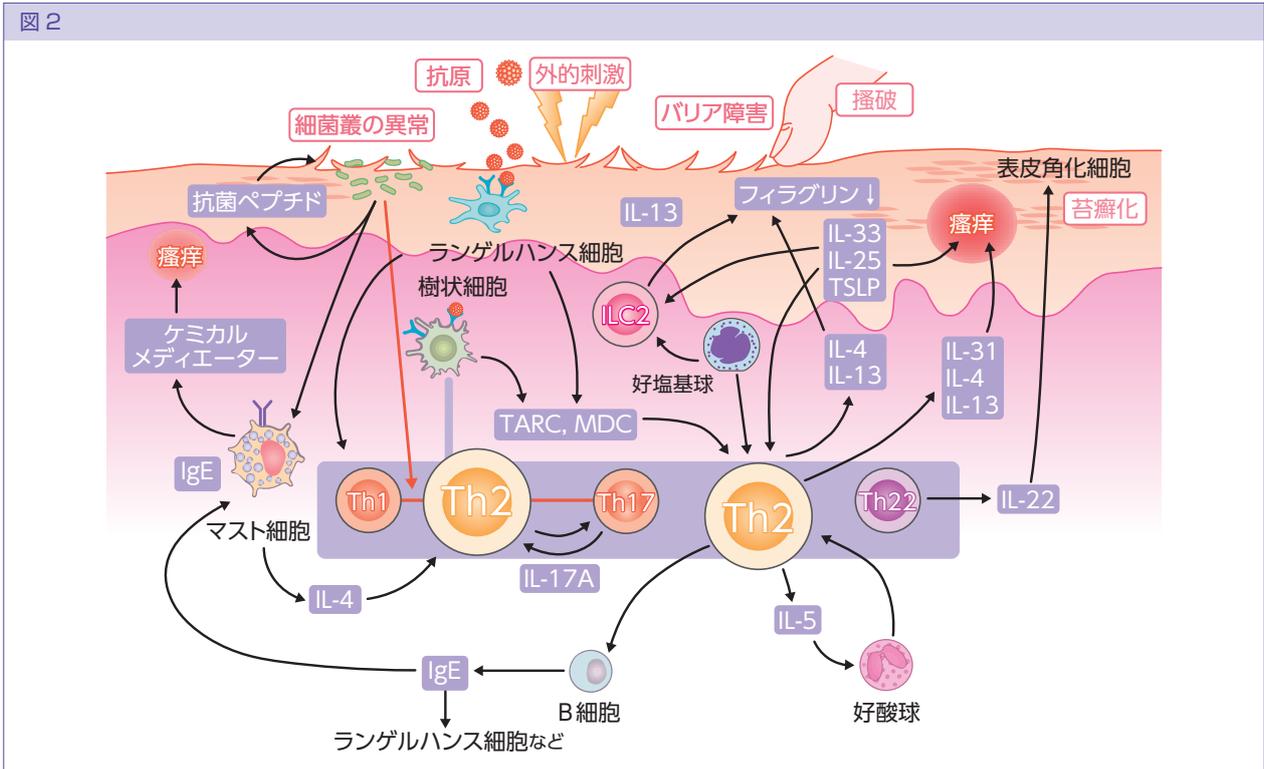
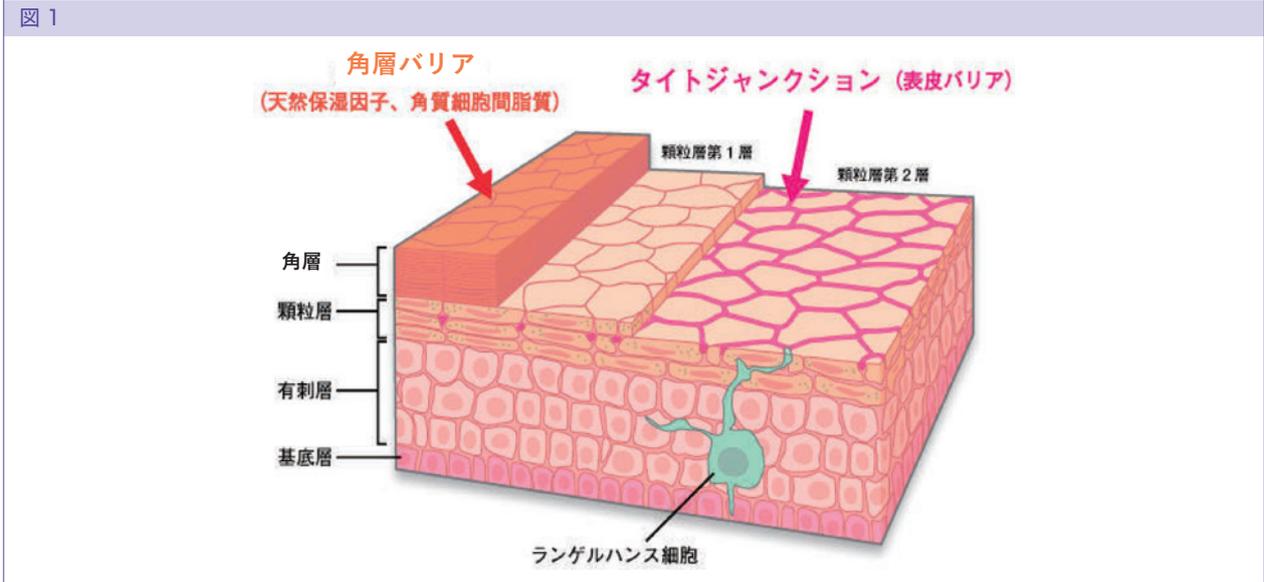
2.2 病態生理

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

(1) 皮膚の過敏

1) 角層の異常

角層は皮膚の表面・最外層に存在する厚さ10~20 μmの薄い膜状の構造物で十数層の角質細胞とその間を埋める角質細胞間脂質により構成され、体液の漏出防止、角層内水分保持、および生体防御に貢献するバリアを形成する(図1, 2)。角層のバリア機能障害は表皮でのサイトカイン産生を増強し、ランゲルハンス細胞を活性化することが知られ¹⁹、抗原感作や炎症を生じやすくする。また、非特異的な刺激に対する皮



膚の被刺激性を亢進させる。角質細胞間脂質の主成分はセラミド、コレステロール、遊離脂肪酸だが、アトピー性皮膚炎ではセラミド含有率の異常な低下により、角質細胞間脂質の機能が低下し、主に水分の保持能力が損なわれる^{20,21)}。ケラチンやフィラグリンを実質とする角質細胞は、周辺帯と呼ばれる蛋白質で細胞膜が裏打ちされるため構造的に頑丈であり、強固なバリ

アの形成に貢献する。フィラグリンの機能喪失型遺伝子変異や炎症にともなう発現の低下がアトピー性皮膚炎で確認されている^{22,23)}。

2) 表皮の異常

表皮もまた重要な皮膚のバリア機能を果たす。表皮細胞間には隙間のないようタイトジャンクションと呼ばれる細胞間接着構造がある(図1)。特に顆粒層に存

在するタイトジャンクションは体内外の物質の移動を制御しており、その形成に重要な役割を持つ claudin-1 の発現の低下や一塩基多型の存在がアトピー性皮膚炎患者で確認されている^{24,25)}。

(2) 炎症の機構 (図 2)

過敏な皮膚に様々な外的刺激が加わると、表皮角化細胞から interleukin (IL)-33, IL-25, TSLP が産生・放出され、2 型自然リンパ球や Th2 細胞を活性化して 2 型炎症を誘導し、IL-4, IL-5, IL-13, IL-31 が産生される。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もつながる。非自己である抗原は免疫応答により排除され、過剰な免疫応答はアレルギー反応を引き起こす。アレルゲンは蛋白抗原としてのみならずダニ抗原のようにプロテアーゼ作用によって 2 型炎症を誘導する^{16,17)}。2 型炎症はアレルゲン特異的な IgE の誘導につながる。ランゲルハンス細胞、マスト細胞は IgE 高親和性受容体 (FcεRI) を発現しており、アレルゲン特異的 IgE を介してサイトカイン、化学伝達物質 (ヒスタミンなど) を放出し炎症を惹起する。さらにそのような炎症下において、病変皮膚では TARC が産生され、Th2 細胞の病変部への浸潤が促される。Th22 細胞は活性化した樹状細胞によって皮膚に遊走すると IL-22 を産生し、表皮肥厚を誘導する²⁶⁾。好塩基球の炎症への関与やその他の T 細胞サブセット (Th1, Th17 細胞) の病変部皮膚への浸潤も報告されているが、それらの病態形成における詳細な役割はまだ不明な部分も多い。

(3) 癢痒

アトピー性皮膚炎の慢性の痒みは病態を形成する主要な症状の一つであり、患者の生活の質を大きく損なう。痒みに対する搔破は皮膚バリアを障害し、炎症を助長する。

アトピー性皮膚炎の炎症に関わるヒスタミンなどの化学伝達物質、サイトカイン/ケモカインは末梢で痒みを誘発する。ヒスタミンは主に組織に常在するマスト細胞から放出される活性型アミンで、アトピー性皮膚炎病変部の組織中には高濃度のヒスタミンが存在する²⁷⁾。ヒスタミンは感覚ニューロン上のヒスタミン 1 型受容体 (H1R) を活性化し急性の痒みを誘発する。ヒスタミンのアトピー性皮膚炎の痒み病態形成への関わりは部分的と考えられ、H1R 拮抗薬は痒みをわずかも軽減する効果を期待して用いられている (CQ19)²⁸⁾。TSLP と IL-33 は皮膚の乾燥、搔破、または化学的刺激に晒された表皮から放出されるサイトカ

インで、2 型炎症の引き金となるほか、感覚ニューロンへ直接作用して痒み誘発に関わる^{29,30)}。IL-31 は感覚ニューロンを直接刺激することで急性の痒みを引き起こす物質として同定され、痒みの免疫-神経相関に関する代表的なサイトカインである^{31,32)}。IL-31 は皮膚の神経過敏現象も促進する³³⁾。アトピー性皮膚炎病変部皮膚における IL-31 の発現は増加しており、IL-31 の血清レベルは疾患活動性と相関する^{34,35)}。抗 IL-31 受容体 A モノクローナル抗体は中等度から重度のアトピー性皮膚炎患者の痒みの改善に有効性が示されている (CQ17)³⁶⁾。IL-4 と IL-13 はいずれも IL-4 受容体 α (IL-4Rα) に作用するサイトカインである。抗 IL-4Rα モノクローナル抗体治療で蓄積されたエビデンスによりアトピー性皮膚炎におけるエフェクター分子としての重要性が確固たるものとなった³⁷⁻³⁹⁾。IL-4Rα は感覚ニューロンに発現しており、IL-4 と IL-13 の双方とも *in vitro* でこれらニューロンを直接活性化する⁴⁰⁾。IL-31 をはじめとする起痒物質は *in vivo* で急性の痒みを誘発する事とは対照的に、IL-4 と IL-13 は他の起痒物質 (ヒスタミン、IL-31, TSLP など) に対する感覚ニューロンの感受性を増強することで慢性の痒みに関わる⁴⁰⁾。

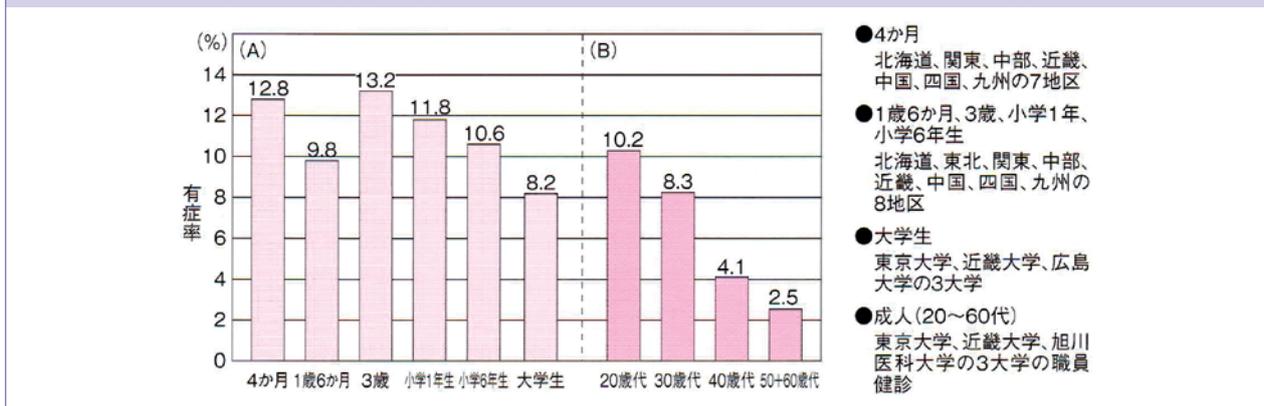
アトピー性皮膚炎の痒みの誘発には中枢神経も関わると考えられている。痒みを想起するような視覚的/聴覚的刺激によって掻きたい衝動に駆られる痒みは皮膚を介さず中枢神経で誘発されており、アトピー性皮膚炎患者は健常対照者に比べてこの反応が強く顕著となる⁴¹⁾。

2.3 遺伝的要因

アトピー性皮膚炎に関連した病因候補遺伝子として CTLA4, IL18, TLR9, CD14, CARD4, PHF11, TLR2, SCCE, MCC, IL4R, GMCSF, TIM1, CARD15, GSTT1, SPINK5, SCYA11, TGFBI, IL13, RANTES, IL4, FCER1B などが報告されている¹³⁾。さらに日本人サンプルの全ゲノム連鎖解析から 2q12 (IL1RL1/IL18R1/IL18RAP), 3q21.33 (GLB1), 3q13.2 (CCDC80), 6p21.3 (MHC 領域), 7p22 (CARD11), 10q21.2 (ZNF365), 11q15.4 (OR10A3/NLRP10), 20q13 (CYP24A1/PFDN4) がアトピー性皮膚炎と関連のある候補遺伝子として報告された⁴²⁾。

2.4 発症因子・悪化因子

病態を考える際、発症と悪化に関わる要因を考慮しなくてはならない。治療へのアドヒアランスはもとよ

図3 アトピー性皮膚炎の年齢別有症率（調査年度・A：2000～2002年度，B：2006～2008年度）^{47)～49)}

り、職場および日常生活環境における抗原や刺激物への曝露、ライフスタイルと温度や湿度といった環境因子、皮膚の生理機能の変調は皮膚炎の維持および増悪に関わる。アトピー性皮膚炎の痒みの誘発・悪化因子として温熱、発汗、ウール繊維、精神的ストレス、食物、飲酒、感冒などが特に重要とされる⁴³⁾。これら発症・悪化因子の内容や具体的対策については後述する。

2.5 疫学

(1) 世界におけるアトピー性皮膚炎有症率とその推移

アトピー性皮膚炎の有症率を世界的な規模で調べたものとして、1994～1996年に実施されたInternational Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)による疫学調査 (phase I)がある⁴⁴⁾。これはアンケート調査であるが、56カ国を対象にした大規模なものである。6～7歳では有症率はイランの1.1%からスウェーデンの18.4%の範囲にあり、全体では7.3%であった。13～14歳では有症率はアルバニアの0.8%からナイジェリアの17.7%の範囲にあり、全体では7.4%であった。概して、オセアニアや北欧では有症率が高く、アジアや東欧では有症率が低かった。有症率が高い国はスウェーデン (6～7歳：18.4%，13～14歳：14.5%)、フィンランド (13～14歳：14.5%)、イギリス (6～7歳：13.0%，13～14歳：15.8%)、日本 (6～7歳：16.9%，13～14歳：10.5%)、オーストラリア (6～7歳：10.9%，13～14歳：9.7%)、ニュージーランド (6～7歳：14.7%，13～14歳：12.7%) などであった。

2001～2003年にもISAACによる疫学調査 (phase III)が実施された (日本は不参加)⁴⁵⁾。13～14歳において、phase Iで高い有症率を示した国のなかで phase

IIIでは減少に転じた国もあった (イギリス：15.8% → 10.6%，ニュージーランド：12.7% → 8.8%など)。

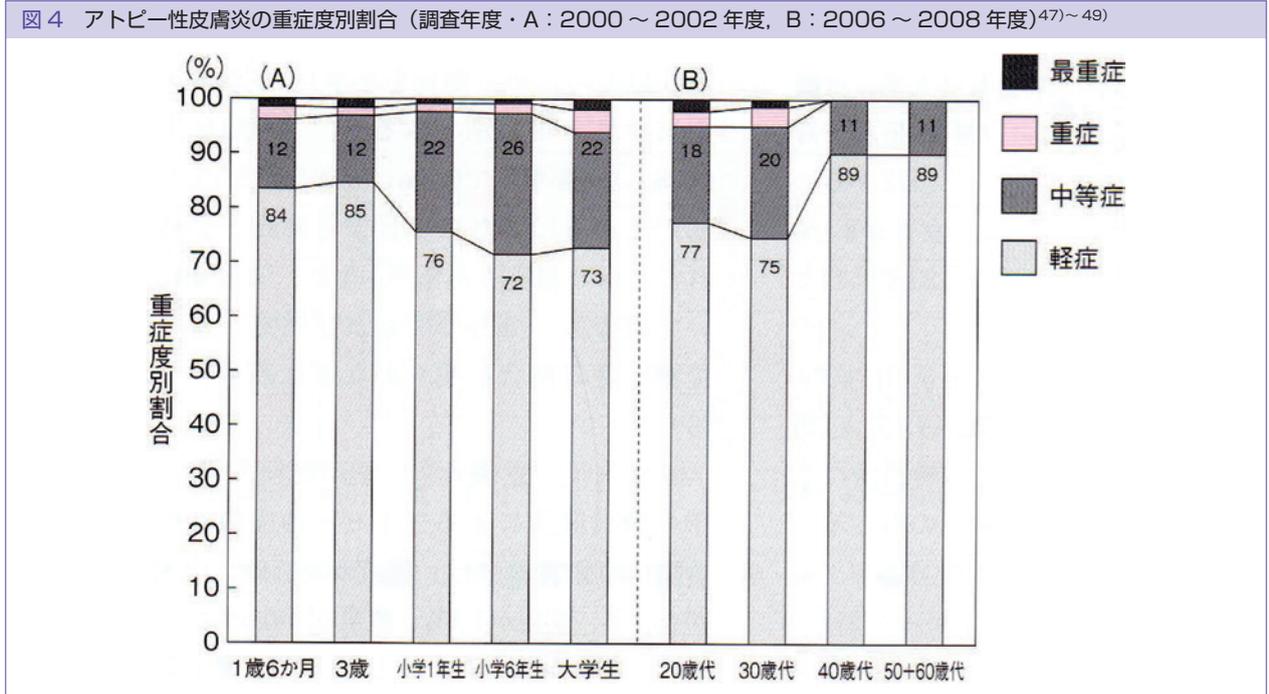
(2) わが国における疫学調査

1) 小児期から思春期の有症率

アトピー性皮膚炎は一般に乳幼児・小児期に発症し、加齢とともにその患者数は減少し、一部の患者が成人型アトピー性皮膚炎に移行すると考えられている。1992年から2002年までの10年間の国内での皮膚科医の健診によるアトピー性皮膚炎有症率調査に関する文献14編の解析によると、年齢別の有症率は、乳児で6～32%、幼児で5～27%、学童で5～15%、大学生で5～9%と報告者により幅がみられるが、全体的には加齢とともに有症率は減少する傾向が認められている⁴⁶⁾。2000～2002年度厚生労働科学研究の一環として、保健所および小学校健診での医師の診断による全国規模のアトピー性皮膚炎有症率調査が実施された^{47, 48)}。北海道、東北、関東、中部、近畿、中国、四国、九州それぞれの地区に拠点施設を設け、専門医による健診が実施された。年齢別有症率を図3Aに示す。健診による有症率は全国平均で4カ月児12.8% (351/2,744)、1歳6カ月児9.8% (631/6,424)、3歳児13.2% (906/6,868)、小学1年生11.8% (1,479/12,489)、小学6年生10.6% (1,185/11,230)、大学生8.2% (684/8,317)であった。地区別の有症率については、従来から都市部で高く郊外部で低いといわれているが、この調査では学童期の有症率において都市部・郊外部間に有意の差はみられず、また男児と女児間で差はみられなかった。

2) 成人での有症率

2006～2008年度厚生労働科学研究では、成人のアトピー性皮膚炎有症率を東京大学、近畿大学、旭川医科大学の大学職員4,826名を対象に健診による有症率調



査が実施された⁴⁷⁾。年代別有症率は、20歳代が10.2%、30歳代が8.3%、40歳代が4.1%、50+60歳代が2.5%であった（図3B）。男女別有症率は、男性が5.4%、女性が8.4%と女性に高い傾向がみられ、特に20歳代の女性で高かった。この職員健診調査は症例数も少なく、地区や職業も限定されており参考データであるが、アトピー性皮膚炎は小児や思春期のみならず、20歳代・30歳代の若い成人においても頻度の高い皮膚疾患である可能性を示唆している。

3) 重症度

全国規模の疫学調査における1歳6か月児から大学生のアトピー性皮膚炎症例の重症度別割合を図4Aに示す。中等症以上の割合を年齢別でみると、1歳6か月児16%、3歳児15%、小学1年生24%、小学6年生28%、大学生27%であった⁴⁷⁾。この結果からは、幼児期よりも学童期において概して症状が悪化する傾向がみられる。また、重症以上の占める割合を小学1年生から大学生にかけて年齢別でみると、小学1年生で1.7%、小学6年生で2.2%、大学生で5.5%と年齢が上がるにつれて上昇する傾向が認められた。

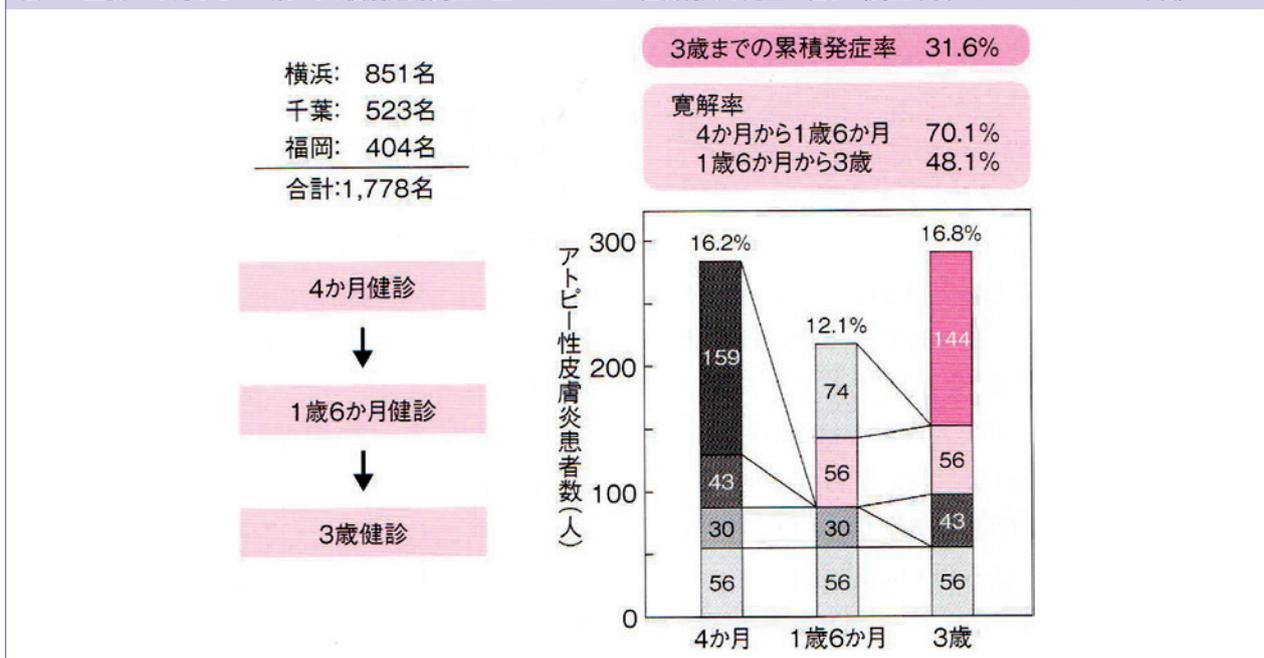
東京大学、近畿大学、旭川医科大学の3大学の職員健診によるアトピー性皮膚炎症例の重症度別割合では、軽症が80.1%、中等症が17.7%、重症が1.5%、最重症が0.6%であった。また、20歳代・30歳代に比べて、40歳代以降では中等症や重症以上の割合が減って

いた（図4B）⁴⁹⁾。

4) 有症率の年次変化

アトピー性皮膚炎は近年増加しているといわれており、同一地域内での有症率の経時的変化を調べたものとして、愛知県内で行われた医師の診察による調査がある。1981年の3～15歳までのアトピー性皮膚炎有症率は2.8%であったが、その後は階段状に増加し1992年では6.6%になった。1992年以降は頭打ちの傾向があり、1999年も有症率は6.6%であった⁵⁰⁾。

厚生労働省母子保健研究による1992年度の全国の医師の診察による乳幼児でのアトピー性皮膚炎有症率調査では1歳6か月では5.3%、3歳では8.0%であった⁵¹⁾。2000～2002年度の全国調査と1992年度の調査法が若干異なることに注意する必要があるが、乳幼児のアトピー性皮膚炎は増加していた可能性がある。なお、アンケート調査であるが、西日本小学児童におけるアレルギー疾患有病率調査では、1992年に比べて2002年におけるアトピー性皮膚炎有症率は減少（17.3%→13.8%）していた⁵²⁾。一方、京都で行われた7～15歳を対象にしたISAACの質問票を用いたアレルギー疾患有病率調査では、1996年に比べて2006年では、アトピー性皮膚炎有症率は4.2%から5.6%に少し増加していた⁵³⁾。

図5 生後4か月から3歳までの個別追跡調査に基づくアトピー性皮膚炎の発症・経過（調査年度：2006～2008年度）⁵⁸⁾

(3) アトピー性皮膚炎の予後調査

1) 海外での調査

イタリアの Ricci らは専門病院に紹介された6か月から3歳の252名のアトピー性皮膚炎児を平均16.9年追跡して予後を解析した⁵⁴⁾。観察期間中に60.5%が完全にアトピー性皮膚炎が消失していた。鶏卵に対する感作は寛解の遅れに関連していた。Illi らは1990年にドイツの5市にある6施設で出生した7,609人の新生児から1,314人を抽出し、7歳まで追跡調査し得た1,123人(85.5%)についての結果をまとめた。1,123人のうち、13.4%が1歳までにアトピー性皮膚炎と診断され、2歳までの累積有病率は21.5%であった⁵⁵⁾。2歳までにアトピー性皮膚炎と診断されたもののうち43.2%は3歳までに治癒し7歳まで湿疹がなく、38.3%が7歳まで軽快と悪化を繰り返す経過をたどり、18.7%は症状が持続した。予後不良因子として、2歳までの重症度、アレルギー感作(特に小麦と大豆)、複数の疾患の家族歴、早期の喘鳴合併を挙げている。中国の Zhang らは2歳未満で発症した260名のアトピー性皮膚炎患児の経過を追ったところ、6歳時での寛解率は50.8%、12歳時での寛解率は70.3%であった。アトピー性皮膚炎が持続する因子として、重症なこと、喘息の家族歴、食物への感作が挙げられた⁵⁶⁾。

思春期から成人期にかけてのアトピー性皮膚炎の予後に関する研究報告は少ないが、受診時20歳以上で

あった患者の25～38年後を追跡したスウェーデンの報告では、半数以上に最近の12カ月間に症状を認めていた⁵⁷⁾。

2) わが国での調査

乳幼児のアトピー性皮膚炎の発症・経過については、2006～2008年度厚生労働科学研究において、横浜市、千葉市、福岡市における乳幼児健診での生後4か月から3歳までの追跡調査に基づく報告がある。それによると、生後4か月健診を受診した一般乳児の16.2%の児がアトピー性皮膚炎を発症していた(図5)⁵⁸⁾。興味深いことに、生後4か月に症状を認めていたアトピー性皮膚炎児の70%が1歳6か月で寛解していた。この調査では、3歳までの累積発症率が30%強であり、これは概ね海外での報告と同様である。Fukuiwake らは石垣島の幼稚園児を4年間にわたり調査し、アトピー性皮膚炎と診断された74名のうち53名(71.6%)が3年間の間に寛解しており、一方、3年間にアトピー性皮膚炎のない児からの新たな発症が5.5%であることを報告した⁵⁹⁾。

Ohshima らの報告では、1歳未満で小児アレルギー専門医によりアトピー性皮膚炎と診断された169人の乳児を4年間追跡したところ、症状は51%で改善、34%で消失していた⁶⁰⁾。渋谷らは4歳までの出生コホート調査を行った結果、1歳時にアトピー性皮膚炎と診断された患児40例中30例(75%)で4歳時にアトピー

性皮膚炎が寛解していた⁶¹⁾。Yamamoto-Hanadaらは一般集団の出生コホート調査(T-CHILD study)を行い、9年間経過を追ったところ、アトピー性皮膚炎は経過から4つの型(Never/infrequent: 62.7%, Early-onset: 17.8%, Late-onset: 9.5%, Persistent: 10.1%)に分けられることを明らかにした⁶²⁾。また、Yamamoto-Hanadaらは多施設での一般集団の出生コホート調査(JECS cohort)を行った結果、1歳時、2歳時、3歳時におけるアトピー性皮膚炎の有症率はそれぞれ、4.0%、7.3%、6.0%であった⁶³⁾。阿南らは、自然寛解に至っていると考えられる外来患者について家族に問診調査し、自然寛解は2~3歳ごろから認められ、50%が自然寛解に到達する年齢は8~9歳、16歳を過ぎると全体の約90%が自然寛解すると報告した⁶⁴⁾。Wakamoriらの報告では、小学生、中学生のアトピー性皮膚炎の予後に関して京都府の山間部で10年以上行っている皮膚健診の結果、小学1年生の時にみられたアトピー性皮膚炎の4分の3は中学校入学時に寛解していた⁶⁵⁾。Katohらの成人期のアトピー性皮膚炎の予後に関する報告では、患者数は20歳代をピークに次第に減少していき、40歳代までに約3分の2が皮膚科を受診しなくてもよい程度に改善していた⁶⁶⁾。

2.6 診断基準

表1に日本皮膚科学会による「アトピー性皮膚炎の定義・診断基準」を示す^{16,17)}。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。疑診例では急性あるいは慢性的の湿疹とし、年齢や経過を参考にして診断する。除外すべき診断としてあげられた疾患を十分に鑑別でき、重要な合併症として挙げられた疾患について理解していることが大切である。なお、世界的には1980年に作成されたHanifin & Rajkaの診断基準⁶⁷⁾や1994年作成されたU. K. Working Partyの診断基準⁶⁸⁾が頻用されている。

2.7 皮疹の特徴

(1) 乳児期(2歳未満)

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

表1 アトピー性皮膚炎の定義・診断基準(日本皮膚科学会)

<p>アトピー性皮膚炎の定義(概念)</p> <p>アトピー性皮膚炎は、増悪と軽快を繰り返す、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。</p> <p>アトピー素因: ①家族歴・既往歴(気管支喘息、アレルギー性鼻炎・結膜炎、アトピー性皮膚炎のうちいずれか、あるいは複数の疾患)、または②IgE抗体を産生し易い素因。</p>
<p>アトピー性皮膚炎の診断基準</p> <p>1. 痒痒</p> <p>2. 特徴的皮疹と分布</p> <p>①皮疹は湿疹病変</p> <ul style="list-style-type: none"> 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、痒痒、鱗屑、痂皮 <p>②分布</p> <ul style="list-style-type: none"> 左右対称性 <p>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</p> <ul style="list-style-type: none"> 参考となる年齢による特徴 <p>乳児期: 頭、顔にはじまりしばしば体幹、四肢に下降。</p> <p>幼小児期: 頸部、四肢関節部の病変。</p> <p>思春期・成人期: 上半身(頭、頸、胸、背)に皮疹が強い傾向。</p> <p>3. 慢性・反復性経過(しばしば新旧の皮疹が混在する)</p> <ul style="list-style-type: none"> 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。 <p>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。</p>
<p>除外すべき診断(合併することはある)</p> <ul style="list-style-type: none"> 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
<p>診断の参考項目</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 血清総IgE値の上昇
<p>臨床型(幼小児期以降)</p> <ul style="list-style-type: none"> 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
<p>重要な合併症</p> <ul style="list-style-type: none"> 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・伝染性膿痂疹 カポジ水痘様発疹症

佐伯秀久, 大矢幸弘, 古田淳一ほか: アトピー性皮膚炎診療ガイドライン2021, 日皮会誌, 2021; 131: 2691-2777. より転載

窩などの間擦部に滲出性紅斑が生じ、さらに、胸腹部、背部、四肢にも紅斑、丘疹が出現する(図6)。

(2) 幼児期・学童期(2~12歳)

幼児期から学童期にかけては、顔面の皮疹は減少し、かわって頸部、肘窩、膝窩、鼠径、手首、足首などの

図6 乳児の顔の紅斑



図7 幼児の苔癬化



図8 思春期、成人の顔面・頸部の紅斑



皮疹が典型的となる⁶⁹⁾。重症例では、顔面、四肢にも皮疹が拡がり、繰り返して掻破するために、びらん、血痂などを繰り返し、肘、膝、手足に苔癬化、痒疹結節を生じることがある。体幹、四肢には乾燥皮膚や鳥肌様の毛孔一致性丘疹がみられる（図7）。

(3) 思春期・成人期（13歳以上）

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

(4) 皮疹の出現部位

皮疹は身体のどこにでも出現し得るが、外的要因が加わる部位には皮疹が早くまたは強く出現する。皮疹は多くの場合左右対称性に出現する。

(5) 皮疹の性質

皮疹の形態は湿疹・皮膚炎の特徴を備えている。これを急性病変と慢性病変とに分ける。また、全年齢にわたって皮膚が乾燥傾向（乾燥皮膚、乾皮症、ドライ

図9 思春期、成人の体幹の紅斑



スキン、アトピックスキン）であることが多い。この特徴は皮膚に炎症がないときには分かりにくいですが、皮膚炎のあるときには顕著である。

急性病変とは初発時または慢性期の急性悪化のときに生じるタイプの皮疹である。いままに出現した皮疹としては紅斑と丘疹とがある。これらには表皮内に

図 10 成人の苔癬化局面



図 12 接触皮膚炎



図 13 脂漏性皮膚炎（乳児）



図 11 成人の痒疹結節



小水疱を多く持つものがあり、それが湿潤性紅斑、漿液性丘疹である。それらの悪化または掻破によって表皮が破壊されると滲出液が出て、痂皮となる。

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

2.8 鑑別診断

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

(1) 接触皮膚炎

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

(2) 脂漏性皮膚炎

脂漏部位（頭皮、眉毛部、眉間、額、鼻唇溝、耳介や耳介後部、腋窩、前胸部中央、臍部、陰部など）に紅斑と鱗屑が出現する疾患である。掻痒は通常軽度である。*Malassezia furfur* など皮膚に常在する好脂性真菌が病態に関与すると考えられている。乳児では、黄色の痂皮を付着した落屑性紅斑が生後 1 カ月頃からみられ（図 13）、その後 1~2 カ月の間に自然に軽快することが多い。成人（特に中年以降）に生じた場合は、淡い紅斑と鱗屑が慢性に経過する（図 14）。鼻唇溝など脂漏部位の皮疹の有無とともに、体幹や四肢に湿疹病変や乾燥皮膚がみられるか（みられた場合はアトピー性皮膚炎の可能性が高い）、が鑑別のポイントになる。

図 14 脂漏性皮膚炎 (成人)



図 15 単純性痒疹



図 16 疥癬



(3) 単純性痒疹

痒疹の強い丘疹や小結節が出現する疾患である。均一な大きさの丘疹や小結節が多発、散在するのが一般的である。虫刺も原因の一つと考えられる。アトピー性皮膚炎の皮疹の一型として痒疹が生じることも少なくない。痒疹以外の湿疹病変や乾燥皮膚の有無や経過、アトピー歴の有無なども診断の参考になる (図 15)。

(4) 疥癬

ヒゼンダニが人の皮膚に寄生して生じる疾患で、一般には患者皮膚との長時間の接触や寝具・衣類などを

介して感染する。激しい痒疹を伴う丘疹が体幹、四肢にみられる (図 16) ほか、手掌や指間などに線状の鱗屑 (いわゆる疥癬トンネル) がみられる。高齢者福祉施設や病院などでの感染が多いので、感染の機会を問診する。鱗屑を KOH (苛性カリ) 水溶液で溶かして顕微鏡で観察し、虫卵や虫体を検出できれば診断が確定する。

(5) 汗疹

エクリン汗管の閉塞によって紅色の丘疹が多発する疾患で乳幼児や発汗の多い人に好発する。俗に“あせ

図 17 A 皮膚リンパ腫 菌状息肉症



図 17 B 皮膚リンパ腫 Sézary 症候群



も”とよばれる。1~2 mm 大の痒みを伴う紅色丘疹が多発する。体幹，四肢屈側，頸部，腋窩などに生じやすい。他の部位の皮疹の存在や性状の観察と経過に関する問診などがアトピー性皮膚炎との鑑別に有用である。

(6) 魚鱗癬

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

(7) 皮脂欠乏性湿疹

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

(8) 手湿疹（アトピー性皮膚炎以外の手湿疹を除外するため）

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

(9) 皮膚リンパ腫

皮膚原発の悪性リンパ腫で，菌状息肉症と Sézary 症候群が代表的な疾患である（図 17A, B）。菌状息肉症は，慢性に経過する T 細胞性リンパ腫で，さまざまな大きさの紅斑が体幹や四肢にみられる紅斑期として発症し，長年月の経過で局面期（扁平浸潤期），腫瘍期へと進展するのが典型的である。紅斑期では，淡紅色から紅褐色調の紅斑が多発し，軽度の鱗屑を伴う。アトピー性皮膚炎の皮疹との鑑別が臨床問題になることがある。疑わしいときは皮膚生検で病理学的所見（表皮内へのリンパ球浸潤の有無など）を検討することが大切である。Sézary 症候群は，紅皮症，表在リンパ節腫張，末梢血中の異型リンパ球を三主徴とし，強い痒みを伴うことが多い。紅皮症を呈するアトピー性皮膚炎との鑑別には，末梢血液像，皮膚病理組織所見などが重要である。

(10) 乾癬

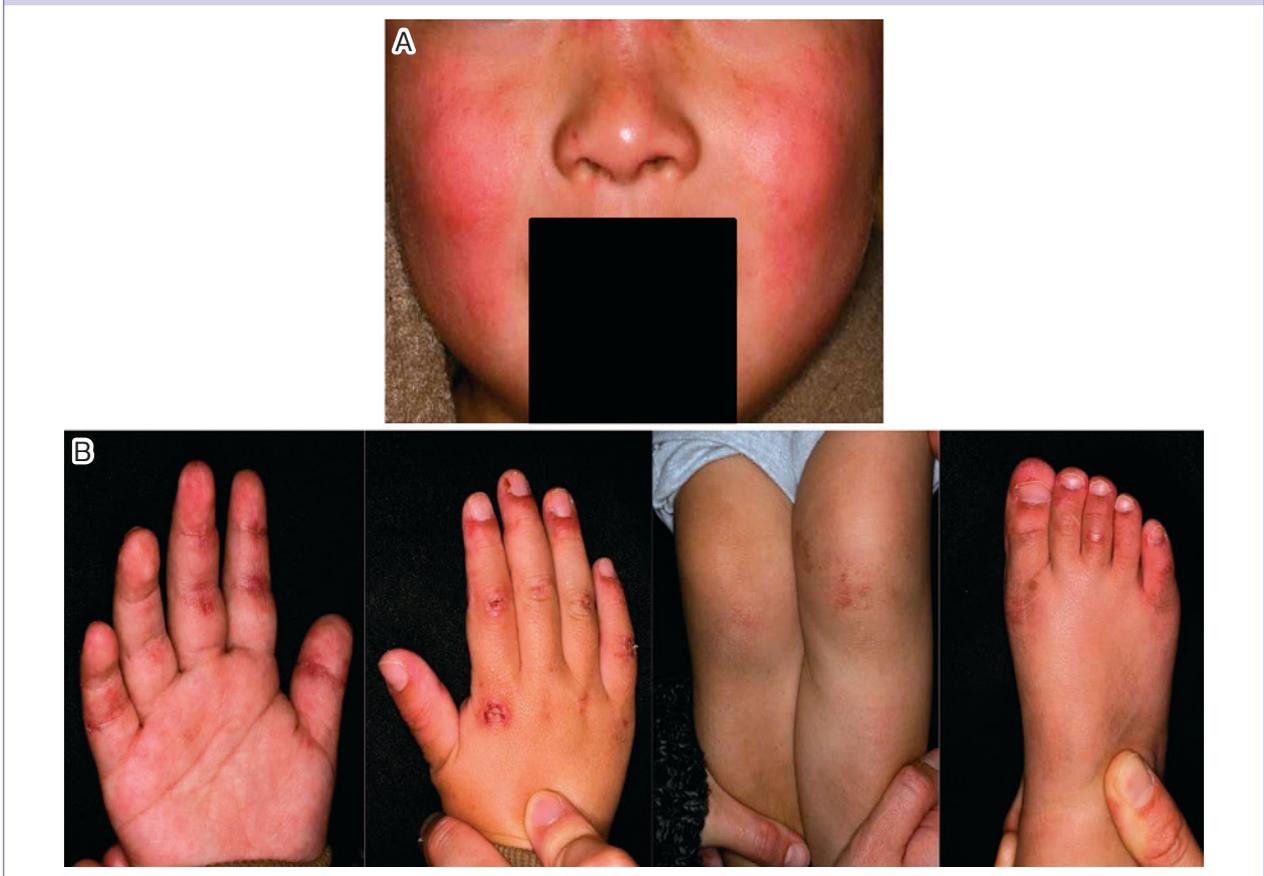
厚い鱗屑を伴う境界明瞭な紅斑局面を呈する炎症性角化症である。肘頭，膝蓋，被髪頭部など外的刺激を受けやすい部位に好発するが，皮疹は手掌・足底を含め全身に出現しうる。鱗屑は銀白色とも表現される。アトピー性皮膚炎でみられる漿液性丘疹や湿潤性紅斑など多彩な皮疹像は，乾癬では通常みられない。皮膚生検による病理学的な鑑別が有用である。

(11) 免疫不全による疾患

1) Wiskott-Aldrich 症候群

WASP 遺伝子の異常による X 染色体連鎖潜性（劣

図 18 A 皮膚筋炎 B 皮膚筋炎



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

2) 高 IgE 症候群

黄色ブドウ球菌を始めとする細菌による皮膚膿瘍 (冷膿瘍) と肺炎 (肺嚢胞)、アトピー性皮膚炎様の湿疹病変、血清総 IgE の高値がみられる。診断は米国国立衛生研究所で作成された臨床診断スコア⁷⁰⁾、遺伝子検査 (STAT3, TYK2, DOCK 遺伝子など) で診断が確定する。高 IgE 症候群の皮疹とアトピー性皮膚炎の皮疹との臨床的な鑑別は容易ではない。

(12) 膠原病 (全身性エリテマトーデス、皮膚筋炎)

1) 全身性エリテマトーデス

若年女性に好発し、多臓器に炎症性病変が出現する自己免疫疾患である。皮膚症状として、頬部紅斑、円盤状皮疹が代表的である。頬部紅斑は鼻背を中心に両

頬部に左右対称性の浮腫性紅斑を呈し、蝶形紅斑ともよばれる。円盤状皮疹は顔面、口唇、耳介など露光部に好発する境界明瞭な紅斑である。慢性に経過し、やがて瘢痕萎縮性局面となる。特徴的な皮疹、全身症状や抗核抗体、抗 DNA 抗体など血液検査での異常の有無が鑑別のポイントである。

2) 皮膚筋炎

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

(13) Netherton 症候群

セリンプロテアーゼインヒビターをコードする遺伝子 (SPINK5) の変異で生じる常染色体潜性 (劣性) 遺伝性疾患。アトピー性皮膚炎様の皮疹を生じる。毛は

表2 アトピー性皮膚炎重症度のめやす

軽症	面積にかかわらず、軽度の皮疹*のみみられる。
中等症	強い炎症を伴う皮疹**が体表面積の10%未満にみられる。
重症	強い炎症を伴う皮疹が体表面積の10%以上、30%未満にみられる。
最重症	強い炎症を伴う皮疹が体表面積の30%以上にみられる。

*軽度の皮疹：軽度の紅斑、乾燥、落屑主体の病変

**強い炎症を伴う皮疹：紅斑、丘疹、びらん、浸潤、苔癬化などを伴う病変

結節性裂毛（Bamboo hair）を呈し、短く折れやすい。

2.9 重症度評価法

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

(1) 医師による評価

1) 全体の重症度評価

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

統計学的信頼性と妥当性が検証されている重症度分類法には、日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎重症度分類検討委員会によるアトピー性皮膚炎重症度分類^{71,72)}、Severity Scoring of Atopic Dermatitis (SCORAD)⁷³⁾、Eczema Area and Severity Index (EASI)⁷⁴⁾などがある。国際的に用いられるのはSCORAD、EASIである。SCORADはこれまで多くの国際的な論文で報告され、臨床研究、臨床試験でも頻用されている手法である（図19）。最高点数は103点で、ウェブページでもスコアが計算できるようになっている（<http://adserver.sante.univ-nantes.fr/Scorad.html>）。EASIは、アトピー性皮膚炎の臨床試験アウトカムを標準化するための国際的グループである Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME) によって推奨されている（<http://www.homeforeczema.org/index.aspx>）（表3）。これも、ウェブページでスコア表がダウンロード

が可能で、評価のトレーニングもできる（<http://www.homeforeczema.org/resources.aspx>）。いずれの評価方法を選んでもよいが、日常臨床では簡便な「めやす」を用い、臨床研究、臨床試験では国際的なEASIまたはSCORADを用いるとよい。また、臨床試験では医師による皮膚病変の全般的な評価（Investigator's Global Assessment：IGA<0：消失，1：ほぼ消失，2：軽症，3：中等症，4：重症>）もよく用いられる。

2) 個々の皮疹の重症度評価

治療の主体であるステロイド外用薬の選択は「個々の皮疹の重症度」^{16,17,75)}により決定される。すなわち、範囲は狭くとも高度な皮疹には十分に強力な外用療法が選択されるが、範囲は広くとも軽度の皮疹には強力な外用療法は必要としない。皮疹の重症度については、上に述べたそれぞれの評価方法の中で、3～4段階に分類されている。

(2) 患者による評価

1) 痒痒の評価

掻破行動やその痕跡を視覚的に観察することで痒痒の程度を間接的に評価できる。乳児は痒みを感じると、抱っこしている保護者に顔を擦り付けるように掻破しようとする。爪を観察し、爪縁内の痂皮や血痂の貯留は掻破を示唆する所見である。掻破痕からの出血や浸出液が肌着や寝具に付着する頻度や程度からも痒痒の程度を想像できる。

痒痒の強さを主観的に評価する方法として Numerical Rating Scale (NRS) や Visual Analogue Scale (VAS) の他、掻破行動の程度かゆみの程度を評価する Behavioral rating scale (川島の判定基準)、5D-itch scale が用いられる^{76,77)}。

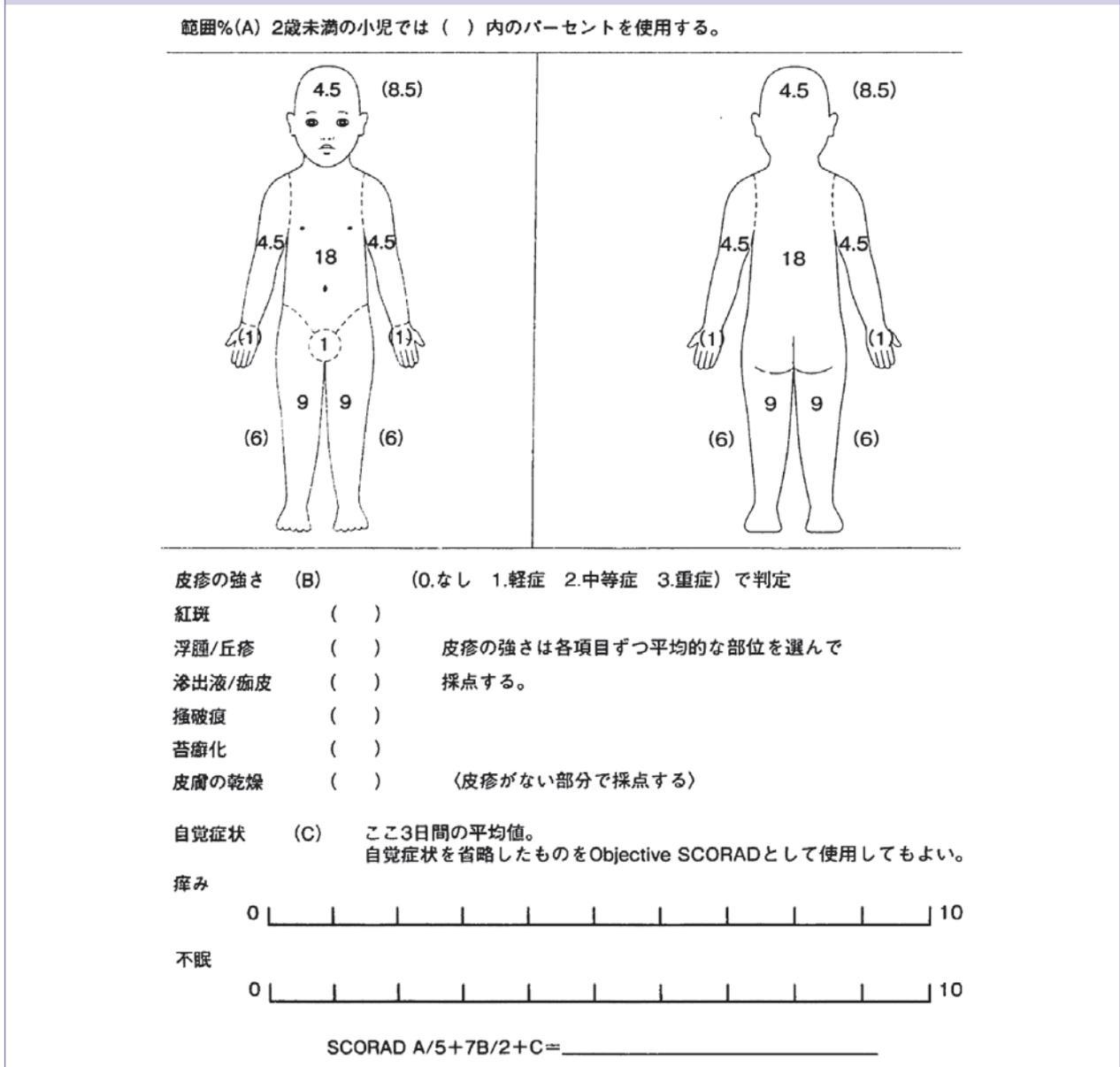
客観的に痒痒の程度を評価する手法として、腕時計型加速度計 (ActiGraph[®]等) は腕の動きを時系列に記録することで夜間の痒痒の程度を推察できる⁷⁸⁾。同様の原理を応用したアプリ、Itch Tracker[®]は、Apple Watch[®]に内蔵されている加速度計を利用して就寝中の掻破行動をモニターすることで夜間の痒痒の程度を推測できる⁷⁹⁾。

その他、ボリボリという掻破音を記録し、掻破行動の頻度や痒痒の程度を評価するマイク搭載の腕時計型デバイスも報告されている⁸⁰⁾。

2) QOL 評価法

アトピー性皮膚炎では痒み、外見の問題、治療の負担などでQOLが低下しやすい。QOLに配慮した診療を行うために、計量心理学的に妥当性が検証された

図 19 SCORAD による重症度評価法



QOL 評価質問紙を用いる。

成人では、アトピー性皮膚炎を含む皮膚疾患のQOL評価質問紙として、Skinindex-16ならびにDermatology Life Quality Index (DLQI) が利用可能で⁸¹⁻⁸³⁾、その日本語版が出版されている (表4, 表5)。

小児では、DLQIの小児用であるThe Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI)の日本語版^{84, 85)}がある (付表1)。低年齢の小児では母親などの養育者が主に治療を担うため、養育者にかかる負担は少ないので、養育者の負担を評価するQuality of life in Primary Care givers of children with Atopic Dermatitis (QPCAD) (19項目)⁸⁶⁾とその短縮版 (9項

目)のQP9 (QPCAD shortened to 9 questions)⁸⁷⁾を利用する (付表2)。患児と養育者双方のQOLを養育者が回答するthe Childhood Atopic Dermatitis Impact Scale⁸⁸⁾を日本の患者にあわせて修正/翻訳したJapanese Culturally Modified Version of the Childhood Atopic Dermatitis Impact Scale (JCMV-CADIS)⁸⁹⁾も有用である (付表3)。

3) その他の評価

患者または患者の保護者が記入する質問票で評価するThe Patient Oriented Eczema Measure (POEM)が報告されている (表6-1, 6-2)⁹⁰⁻⁹²⁾。痒痒や睡眠障害、様々な皮膚の状態についての計7つの質問からなり、

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

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

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

皮疹の重症度：それぞれの徴候の程度を 0 から 3 点で評価

0	なし	✓ それぞれの病変部の平均的重症度とする
1	軽度	
2	中等度	✓ 中間の値 (1.5 と 2.5) は使用可能であるが、0.5 は用いない
3	重度	

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

体の部位	紅斑 (0 ~ 3)	浸潤/丘疹 (0 ~ 3)	掻破痕 (0 ~ 3)	苔癬化 (0 ~ 3)	面積スコア (0 ~ 6)	係数*	部位スコア
頭部/頸	(+ +)	+			×	×0.1	
(7 歳以下)	(+ +)	+			×	×0.2	
体幹	(+ +)	+			×	×0.3	
上肢	(+ +)	+			×	×0.2	
下肢	(+ +)	+			×	×0.4	
(7 歳以下)	(+ +)	+			×	×0.3	

最終の EASI スコアは 4 つの部位スコアの合計：(0 ~ 72)

表4 Skindex 16

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

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

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

日本語版著作権者：檜垣祐子

患者自身がアトピー性皮膚炎の症状を評価する指標として HOME によって推奨されている。患者が記入する Patient-oriented SCORAD (PO-SCORAD) も報告されている⁹³⁾。さらに最近、アトピー性皮膚炎のコントロール状態を包括的に患者が評価する Recap of

Atopic Eczema (RECAP), Atopic Dermatitis Control Test (ADCT) といった指標が開発され^{94,95)}、長期コントロールを評価する指標として HOME によって推奨されている (<http://www.homeforeczema.org/research/long-term-control.aspx>)⁹⁶⁾。なお、ADCT は

表5 DLQI

- ここ1週間で、皮膚の状態があなたの生活にどのくらい影響をあたえましたか
1. ここ1週間、皮膚のかゆみや痛み（ひりひり、びりびり、すきすきするような）を感じましたか
 2. ここ1週間、皮膚の状態のせいで、恥ずかしく思ったり、まわりの人の目が気になったりすることがありましたか
 3. ここ1週間、皮膚の状態のせいで、買い物や家事、家の仕事をするのに支障がありましたか
 4. ここ1週間、皮膚の状態のせいで、服装に影響がありましたか
 5. ここ1週間、皮膚の状態のせいで、人付き合いや自由時間の過ごし方に影響がありましたか
 6. ここ1週間、皮膚の状態のせいで、スポーツをするのに支障がありましたか
 7. ここ1週間、皮膚の状態のせいで、仕事や勉強がまったくできないことがありましたか
- ↓
- “いいえ”と答えた方のみにお伺いいたします。ここ1週間、皮膚の状態のせいで、仕事や勉強の効率が落ちるようなことがありましたか
8. ここ1週間、皮膚の状態のせいで、夫（あるいは妻）、恋人、親しい友人、身内や親戚の人たちとの関係がうまくいかないことがありましたか
 9. ここ1週間、皮膚の状態のせいで、性生活に支障がありましたか
 10. ここ1週間、皮膚の治療や手入れのために、たとえば家が散らかったり、治療や手入れに時間がかかりすぎるなどの問題がありましたか

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

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

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

無断複製・配布はお控えください。

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

個人の非営利目的以外の使用については、Qualitest 株式会社までお問い合わせください。https://www.qualitest.jp/

日本語版が作成されており、ウェブページでスコア表がダウンロード可能である (<https://www.adcontroltool.com/adct-downloads1>)。RECAPは最近、成人用、小児用ともに日本語版が作成された⁹⁷⁾。

2.10 診断や重症度の参考になるバイオマーカー

(1) 血清IgE値

血清総IgE値はアレルギー疾患患者で高値となるが、正常者と分布が大きくオーバーラップするため、明確なカットオフは設定できない。アトピー性皮膚炎患者では500 IU/mL以上となることが多い⁹⁸⁾。血清総IgE値はアレルギー素因を表していると考えられ、アトピー性皮膚炎の短期的な病勢の変化は反映しない。しかし、長期の経過をみると、重症であった例が数カ月以上コントロールされた場合などには低下するので、長期的なコントロールの指標にはなりえる。

また、アトピー性皮膚炎患者ではダニ、ハウスダスト、花粉、真菌、食物など複数以上のアレルゲンに対して感作されていることが多い。血清特異的IgE抗体検査や皮膚のプリックテストなどで検出できるが、非特異的な感作、すなわち、特異的IgE抗体陽性と症状誘発に必ずしも因果関係がないこともしばしばみられるので留意する。アレルゲンと症状の因果関係を考えるときには十分な問診が基本となる。

(2) 末梢血好酸球数

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

(3) 血清LDH値

重症例では血清LDH値も上昇し、病勢のマーカーの1つとされている。皮膚の炎症による組織傷害を反映していると考えられ、皮疹がコントロールされると正常値となるが、もし低下しない場合は組織傷害を起こす他の疾患の合併または鑑別を考慮する。

(4) 血清TARC値

Thymus and activation-regulated chemokine (TARC: CCL17) はケモカイン受容体CCR4のリガンドで、これを発現するTh2細胞を遊走させる⁹⁹⁾。アトピー性皮膚炎患者の血清中TARCは重症度に一致して上昇、血清総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^{100,101)}検査として保険適用があり、血清TARC値を指標として患者教育、治療方法の見直しを行うことも可能である¹⁰²⁾。ただし、小児では低年齢、とくに2歳以下で高値となることには検査値を解釈する上で注意が必要である¹⁰³⁾。年齢別の基準値は表7に示す。なお、ネモリズマブで治療した際には、臨床症状の推移とは相関なく、血清TARC値が一過性に上がることもあるので、注意が必要であ

表 6-1 POEM 質問表 (成人用)						
<p>https://www.nottingham.ac.uk/research/groups/cebd/resources/poem.aspx</p> <p>以下は、あなたの湿疹についての7つの質問です。各質問に対し、回答を一つ選び丸で囲んでください。回答できない質問があった場合は、空白のままにしてください。</p>						
1.	この1週間で、湿疹のために皮膚の痒みがあった日は何日ありましたか？	全くなかった	1～2日	3～4日	5～6日	毎日
2.	この1週間で、湿疹のために夜の睡眠が妨げられた日は何日ありましたか？	全くなかった	1～2日	3～4日	5～6日	毎日
3.	この1週間で、湿疹のために皮膚から出血した日は何日ありましたか？	全くなかった	1～2日	3～4日	5～6日	毎日
4.	この1週間で、湿疹のために皮膚がジクジク(透明な液体がにじみ出る)した日は何日ありましたか？	全くなかった	1～2日	3～4日	5～6日	毎日
5.	この1週間で、湿疹のために皮膚にひび割れができた日は何日ありましたか？	全くなかった	1～2日	3～4日	5～6日	毎日
6.	この1週間で、湿疹のために皮膚がポロポロと剥がれ落ちた日は何日ありましたか？	全くなかった	1～2日	3～4日	5～6日	毎日
7.	この1週間で、湿疹のために皮膚が乾燥またはザラザラしていると感じた日は何日ありましたか？	全くなかった	1～2日	3～4日	5～6日	毎日
Total POEM Score (Maximum 28):						

る¹⁰⁴⁾。

(5) 血清 SCCA2 値

Squamous cell carcinoma antigen (SCCA) はセルピン (serpin) スーパーファミリーに属するセリンプロテアーゼインヒビターで (serpin は, SERine Protease Inhibitor に由来), 染色体 18q21.3. に位置する SERPINB3 と SERPINB4 という相同性の高い遺伝子にそれぞれコードされた SCCA1 と SCCA2 という 2 種類の蛋白である¹⁰⁵⁾。子宮頸癌ではじめて同定されてから¹⁰⁶⁾いくつかの扁平上皮癌のモニタリングに利用されてきたが, IL-4, IL-13 によって誘導される Th2 関連分子であり¹⁰⁷⁾, アトピー性皮膚炎の動物モデルでバリア機能障害や皮膚炎症形成に働くこと¹⁰⁸⁾が明らかとなり, アトピー性皮膚炎でも重要なバイオマーカーとして臨床的検討が行われてきた。血清 SCCA2 値は小児でよく併存するアレルギー疾患の中ではとくにアト

ピー性皮膚炎で高く¹⁰⁹⁾, SCORAD や EASI と高い相関を示すとともに, 治療反応性もよく反映する¹¹⁰⁻¹¹²⁾。現在, 小児 (15 歳以下) で保険適用がある。基準値は単一である¹¹⁰⁾。

3. 治療

3.1 治療の目標

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

表 6-2 POEM 質問表 (小児用)

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

(国立成育医療研究センターアレルギー科による日本語版)

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

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

なし(0 日) 1~2 日 3~4 日 5~6 日 毎日 (7 日)

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

なし(0 日) 1~2 日 3~4 日 5~6 日 毎日 (7 日)

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

なし(0 日) 1~2 日 3~4 日 5~6 日 毎日 (7 日)

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

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

なし(0 日) 1~2 日 3~4 日 5~6 日 毎日 (7 日)

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

なし(0 日) 1~2 日 3~4 日 5~6 日 毎日 (7 日)

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

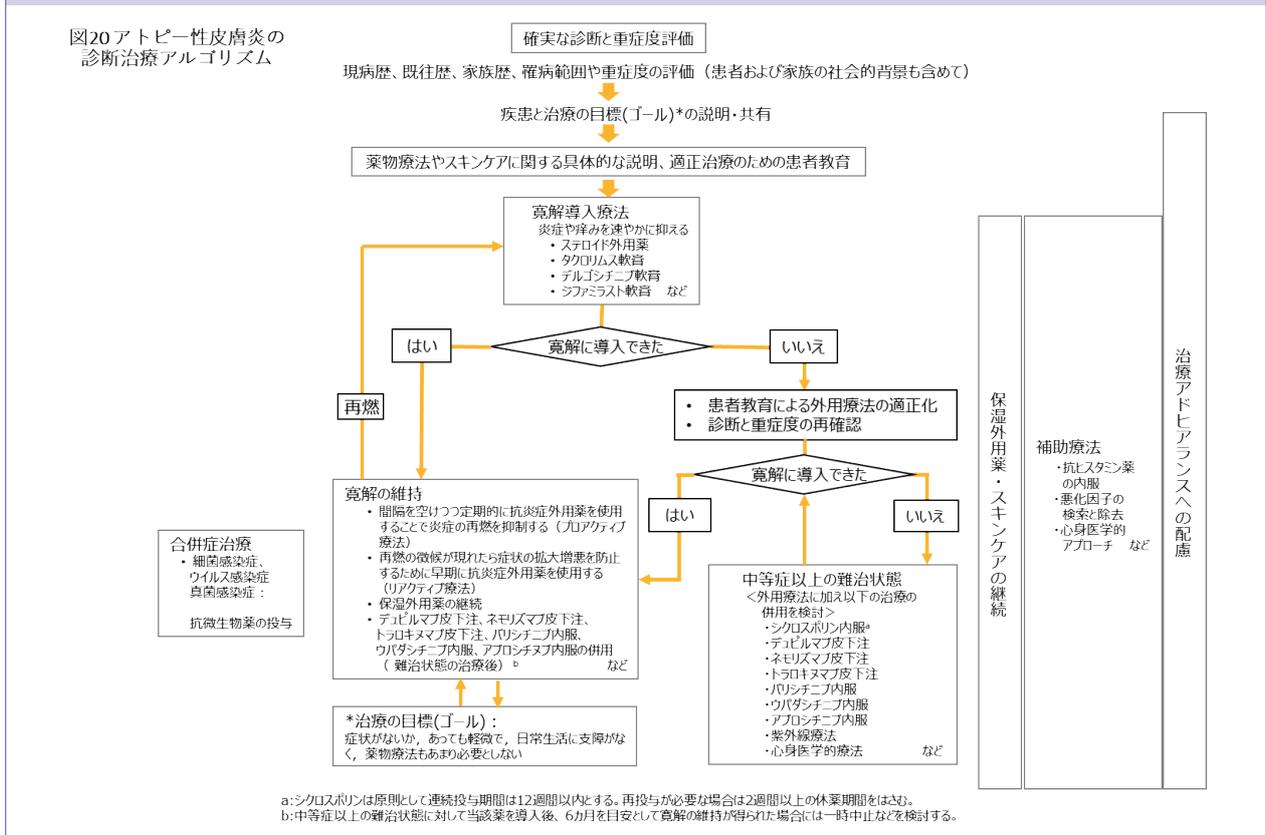
Total POEM score (総点 28) _____

表7 アトピー性皮膚炎の診断/病勢判定の参考となるバイオマーカー

マーカー	上昇のメカニズム	基準値 (上限)	臨床的な意義
血清 総IgE値	Th2活性が過剰な免疫状態 (IL-4高値) で、産生が亢進する。	明確な基準値はない。 500IU以上の高値はアトピー性皮膚炎で多い	アレルギー素因を示す。長期の経過における病勢を反映する。
特異的 IgE値	同上のメカニズムで産生される。アレルゲンに対する特異的抗体。	検出されることは当該アレルゲンに感作があることを示す。	必ずしも感作=原因ではない。原因アレルゲンの同定には詳細な問診が重要。
末梢血 好酸球数	IL-5により骨髄より産生誘導される。	明確な基準値はなく、臨床研究のアウトカムとされるカットオフは様々 (300/mm ³ 以上など)。	アトピー性皮膚炎の病勢を反映する。
血清 LDH値	細胞傷害により遊離される。アトピー性皮膚炎では皮膚の細胞から遊離すると考えられる。	0～2歳：<400 IU/L 2～6歳：<300 IU/L 6～12歳：<270 IU/L 13歳～：<250 IU/L	アトピー性皮膚炎の病勢を反映する。
血清 TARC値	Th2細胞を遊走させるケモカインケラチノサイトなどから産生される。	6カ月以上12カ月未満：<1,367 pg/mL 1歳以上2歳未満：<998 pg/mL 2歳～15歳：<743 pg/mL 成人：<450 pg/mL	アトピー性皮膚炎の病勢を好酸球やLDHよりも鋭敏に反映する。アトピー性皮膚炎のマーカーとして保険適用。
血清 SCCA2値	Th2サイトカインにより上皮細胞から産生される。	<1.6 ng/mL	アトピー性皮膚炎の病勢を鋭敏に反映する。15歳以下で保険適用あり。

TARCとSCCA2は月1回を限度として算定できる。両者を同一月に併せて実施した場合は、主たるもののみ算定する。

図20 アトピー性皮膚炎の診断治療アルゴリズム



3.2 治療方法

図 20 にアトピー性皮膚炎の診断治療アルゴリズムを示す。最初に必要なのは、アトピー性皮膚炎の確実な診断と重症度評価である。日本皮膚科学会が定めた「アトピー性皮膚炎の定義・診断基準」(表 1) に則って診断するが、その際、除外すべき診断(合併することはある)を確実に鑑別することが必要である。確定診断の後、「アトピー性皮膚炎重症度のめやす」(表 2) などに従って、全体の重症度を評価する。確実な診断と重症度評価では、現病歴、既往歴、家族歴、罹病範囲や重症度の評価(患者および家族の社会的背景も含めて)などが重要となる。

アトピー性皮膚炎の治療においては、患者に疾患と治療の目標(ゴール)を説明し、患者と治療の目標を共有することが大切である。その後、薬物療法やスキンケアに関する具体的な説明を患者に行い、適正治療のための患者教育を行う。アトピー性皮膚炎の治療で大切なことは、現存する皮膚の炎症と痒みを速やかに抑える寛解導入であり、そのために抗炎症外用薬であるステロイド外用薬、タクロリムス軟膏、デルゴシチニブ軟膏、ジファミラスト軟膏などを用いる。寛解に導入できた場合には、寛解を維持することが重要である。炎症の再燃を繰り返しやすい場合には、間隔を空けつつ定期的に抗炎症外用薬を使用することで炎症の再燃を抑制するプロアクティブ療法も有効である。抗炎症外用薬を使用しない日も保湿外用薬によるスキンケアを継続する。炎症の再燃が少ない場合には、再燃の徴候が現れたら症状の拡大増悪を防止するために早期に抗炎症外用薬を使用する。

寛解に導入できない場合には、患者教育による外用療法の適正化を行う。皮疹の重症度に適したランクの抗炎症外用薬を十分な量(finger-tip unit など)外用することが重要である。また、アトピー性皮膚炎の診断と重症度の再確認を行う。必要に応じて皮膚生検を行い、皮膚リンパ腫などを除外する。診断が確定し、外用療法の適正化を行っても寛解に導入できない中等症以上の難治状態に対しては、外用療法に加えてシクロスポリン内服、生物学的製剤(デュピルマブ、ネモリズマブ、トラロキヌマブ)の皮下注、ヤヌスキナーゼ(JAK)阻害内服薬(バリシチニブ、ウパダシチニブ、アプロシチニブ)の内服、紫外線療法、心身医学的療法などの併用を検討する。以上の治療により寛解導入できた場合は、寛解維持療法に移行し、治療の目標

(ゴール)を目指す。

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

3.3 薬物療法

(1) 抗炎症外用薬

現時点において、アトピー性皮膚炎の炎症を十分に鎮静するための薬剤で、有効性と安全性が多くの臨床研究で検討されている外用薬は、ステロイド外用薬、タクロリムス軟膏(topical calcineurin inhibitor; カルシニューリン阻害外用薬)、デルゴシチニブ軟膏(Janus kinase inhibitor; JAK 阻害外用薬)、ジファミラスト軟膏(phosphodiesterase 4 inhibitor; PDE4 阻害外用薬)の 4 種類である。

ステロイド外用薬は 1952 年にハイドロコルチゾンが世界で初めて開発され、その後 60 年以上アトピー性皮膚炎の治療薬として使用されてきた¹¹³⁾。ステロイド外用薬の有効性と安全性は多くの臨床研究で検討されている¹¹⁴⁾。ステロイド外用薬は、抗炎症外用薬として第一選択薬として使用されることが多く、小児および成人を対象に使用される。

タクロリムス軟膏は、カルシニューリンを抑制する薬剤である。1999 年にプロトピック[®]軟膏 0.1% が承認・販売され、2003 年にプロトピック[®]軟膏 0.03% 小児用が承認・発売された。

デルゴシチニブ軟膏は、細胞内シグナル伝達(JAK)を抑制する薬剤である。2020 年にコレクチム[®]軟膏 0.5% が承認・販売され、2021 年にコレクチム[®]軟膏 0.25% が承認・発売された。

ジファミラスト軟膏は、PDE4 を抑制する薬剤である。2021 年にモイゼルト[®]軟膏 1% と 0.3% が承認され、2022 年に発売された。

その他の外用薬に、非ステロイド系消炎外用薬(NSAID 外用薬)があるが、抗炎症作用は極めて弱く、接触皮膚炎を生じることがまれではなく、その適応範囲は狭い。アトピー性皮膚炎の炎症は速やかに、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

表 8 ステロイド外用薬のランク

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

(2023 年 6 月現在)

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⁷⁵⁾、ヨーロッパでは 4 つのランク (very potent, potent, moderate potency, mild potency) に分けている¹¹⁵⁾。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。

佐伯秀久, 大矢幸弘, 古田淳一ほか: アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2021, 日皮会誌, 2021; 131: 2691-2777. より改変して転載

ロイド外用薬, タクロリムス軟膏, デルゴシチニブ軟膏, ジファミラスト軟膏をいかに選択し組み合わせるかが重要である。その際, 視診と触診を参考に炎症の部位を適切に把握し, これらの薬剤を十分な範囲に外用する。

1) ステロイド外用薬

ステロイド外用薬はアトピー性皮膚炎治療の基本となる薬剤であり (CQ1: 推奨度 1, エビデンスレベル: A), 個々の皮疹の重症度に応じて適切な強さ (ランク) のステロイド薬を選択し, さらに病変の性状, 部位により剤型を使い分け, 十分に炎症を抑制するように使用する。アドヒアランスを上げるよう, 患者への十分な説明, 指導を行う必要がある。また, アトピー性皮膚炎は適切な治療により皮疹が安定した状態が維持されれば長期寛解維持が期待される疾患である。患者と

皮疹に適したステロイド外用薬を使用し, 速やかに炎症や痒みを軽減する寛解導入療法を行い, さらに保湿剤なども併用し, その寛解状態を維持していくことが大切である。4 週間程度外用を行っても皮疹の改善がみられない症例, 重症例に関しては皮膚科専門医への紹介が望ましい。

a) ステロイド外用薬の使用法

ランクの選択

武田の分類を改変したステロイド外用薬のランク表を挙げる (表 8)^{16, 17, 75, 115)}。日本では一般にストロングスト (I 群), ベリーストロング (II 群), ストロング (III 群), ミディアム (IV 群), ウィーク (V 群) の 5 段階に分類される。このランクを指標にして, 個々の皮疹の重症度に見合ったランクの薬剤を適切に選択し, 必要な量を必要な期間, 的確に使用することが重要であ

表9 皮疹の重症度とステロイド外用薬の選択

	皮疹の重症度	外用薬の選択
重症	高度の腫脹/浮腫/浸潤ないし苔癬化を伴う紅斑、丘疹の多発、高度の鱗屑、痂皮の付着、小水泡、びらん、多数の掻破痕、痒疹結節などを主体とする	必要かつ十分な効果を有するベリーストロングのステロイド外用薬を第一選択とする。ベリーストロングでも十分な効果が得られない場合は、その部位に限定してストロングゲスト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

佐伯秀久, 大矢幸弘, 古田淳一ほか: アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2021, 日皮会誌, 2021; 131: 2691-2777. より転載

る (表9).

重症, つまり急性, 進行性の高度の炎症病変がある場合や苔癬化, 紅斑, 丘疹の多発, 多数の掻破痕, 痒疹結節など難治性病変が主体の場合にはベリーストロング (II群) のステロイド外用薬を第一選択とする (図21~26). ベリーストロング (II群) でも十分な効果が得られない場合は, その部位に限定してストロングゲスト (I群) を選択して使用することもある.

中等症, つまり中等度までの紅斑, 鱗屑, 少数の丘疹などの炎症所見, 掻破痕などを主体とする場合にはストロング (III群) ないしミディアム (IV群) のステロイド外用薬を第一選択とする (図27).

軽症, つまり乾燥および軽度の紅斑, 鱗屑などを主体とする場合にはミディアム (IV群) 以下のステロイド外用薬を第一選択とする (図28, 29)^{16,17)}. 年齢によってランクを下げる必要はないが, 乳幼児, 小児においては, 短期間で効果が表れやすいので使用期間に注意する.

剤型の選択

軟膏, クリーム, ローション, テープ剤などの剤型の選択は, 病変の性状, 部位などを考慮して選択する. 乾燥を基盤とする本症の治療には軟膏を選択するのが基本である. 一方で, アドヒアランスを上げるため, 夏期などには使用感を優先し, クリーム基剤を選択することもある. 頭の病変には一般にはローションを使用し, 痒疹や苔癬化皮疹にはテープ剤の使用も考慮する.

投与方法

①外用量

必要十分な量を外用することが重要である. 皮膚がしっとりする程度の外用が必要であり, 一つの目安として, 第2指の先端から第1関節部まで口径5mmの

チューブから押し出された量 (約0.5g) 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) (表10)^{116,117)}. しかし, 使用量は皮膚の状態, 外用薬の基剤の種類などによっても変わりうる.

②外用回数

急性増悪の場合には1日2回 (朝, 夕: 入浴後) を原則とする. 炎症が落ち着いてきたら1日1回に外用回数を減らし, 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, 効果に差がないとするランダム化比較試験 (Randomized control trial: RCT) やシステマティックレビューも複数ある^{118,119)}. 一般的には1日1回の外用でも十分な効果があると考えられ, 外用回数が少なければ, 外用アドヒアランスが向上することも期待できるため, 急性増悪した皮疹には1日2回外用させて早く軽快させ, 軽快したら寛解を目指して1日1回外用させるようにするのがよい.

b) ステロイド外用療法の留意点

外用部位の注意

部位によるステロイド外用薬の吸収率は前腕伸側を1とした場合に, 頬は13.0, 頭部は3.5, 頸部は6.0, 陰囊は42とされる¹²⁰⁾. このような高い薬剤吸収率を持つ部位ではステロイド外用薬による局所副作用の発生には特に注意が必要であり, 長期間連用しないようにする. 顔には原則としてミディアム (IV群) 以下のステロイド外用薬を使用するが, 重症の皮膚炎に対しては, 重症度に応じたランクの薬剤を用いて速やかに寛解させた後, 漸減あるいは間欠投与へ移行するようにし, さらにタクロリムス軟膏, デルゴシチニブ軟膏, ジファミラスト軟膏の外用への移行に向けて努力する.

外用中止

図 21 高度の腫脹/浮腫/浸潤を伴う紅斑，丘疹の多発（重症：Ⅱ群ときにⅠ群ステロイド）



図 24 小水疱，びらん（重症：Ⅱ群ときにⅠ群ステロイド）



図 22 高度の苔癬化を伴う紅斑，丘疹の多発（重症：Ⅱ群ときにⅠ群ステロイド）



図 25 多数の掻破痕（重症：Ⅱ群ときにⅠ群ステロイド）



図 23 高度の鱗屑，痂皮の付着（重症：Ⅱ群ときにⅠ群ステロイド）



図 26 痒疹結節（重症：Ⅱ群ときにⅠ群ステロイド）



長期間にわたってステロイド外用薬を使用して炎症症状の鎮静をした後は、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を行っていく。可能であればステロイド外用を終了していくが、再燃を繰り返す患者については後述のプロアクティブ療法を検討する。

また、主として成人が顔面や陰部などにステロイド外用薬を長期間使用した例で、ステロイド外用薬を突然中止すると、紅斑や潮紅、浮腫、丘疹や膿疱などが出現、悪化することがある¹²¹⁾。このような状況が疑われる場合は、皮膚科専門医に紹介することが望ましい。

c) ステロイド外用薬の副作用

全身性副作用

ステロイド外用薬の全身性副作用はステロイドのランク、塗布量、塗布期間などに依存し、ランクの高いステロイド外用薬を、大量に、長期使用すると起こりやすくなる¹²²⁾。また、紅皮症など皮膚バリアの低下した状態では経皮吸収が高いため起こりやすくなる。また、小児は経皮吸収が高いことや体重に比して体表面

積の占める割合が大きいため、全身性副作用を起こしやすい¹²²⁾。ステロイド外用薬の全身性副作用としては、具体的には、視床下部-下垂体-副腎系の抑制、高血圧、高脂血症、糖尿病、満月様顔貌、クッシング症候群などがある^{122,123)}。なお、ステロイド外用薬は骨粗鬆症に対するリスクにならないという報告が多い¹²⁴⁻¹²⁶⁾。

ただし、以下に述べるようなことから実際の臨床においてこのような全身性影響は起こりにくい。皮膚のバリア機能が低下している皮膚病変部では、ステロイドの経皮吸収率が上昇しているため、広範囲の皮疹にステロイドを外用していた場合に副腎機能抑制を一過性に引き起こす。しかし、抗炎症効果によってバリア機能が回復すると、ステロイドの経皮吸収は急激に減少する^{127,128)}。ベリーストロング (II 群) のステロイド外用薬の長期使用試験結果より、通常の成人患者では 1 日 5 ないし 10 g 程度の初期外用量で開始し、症状に合わせて漸減する使用法であれば 3 カ月間使用しても、一過性で可逆性の副腎機能抑制は生じるものの不可逆性の全身的副作用は生じない。密封外用療法ではストロング (III 群) の 0.12% ベタメタゾン吉草酸エステル軟膏 10 g の外用、単純塗布ではその 20 g の外用が、副腎機能抑制を生じる 1 日外用量であると報告されている¹²⁹⁾。ストロングスト (I 群) の 0.05% クロベタゾールプロピオン酸エステル軟膏 10 g/日単純塗布の経皮吸収はベタメタゾン 0.5 mg/日内服に相当し、40 g/日単純塗布はベタメタゾン 1 mg/日内服以下に相当する¹³⁰⁾。

しかしながらこのような多量の外用を日常診療で継続して行うことは極めて例外的である¹²⁷⁾。なぜなら、このように十分な量を使用すれば、湿疹病変は速やかにコントロールされ、ステロイド外用薬の塗布量や塗布範囲は速やかに減少し、ステロイドのランクも下げ

図 27 中等度までの紅斑、鱗屑、少数の丘疹、搔破痕 (中等症: III 群ステロイド)



図 28 乾燥および軽度の紅斑、鱗屑 (軽症: IV 群ステロイド)



ることができる。すなわち、ステロイド外用薬を適切に使用すれば、日常診療における使用方法では全身性副作用は通常起らない。実際、2週間以上ステロイド外用薬で治療された小児のアトピー性皮膚炎の報告のメタアナリシスでは視床下部-下垂体-副腎系抑制がみられた患者割合は3.8%であり、副腎不全の症状との関連性は認めなかった。low-, medium-, high-potencyのステロイドで層別化すると、抑制がみられた患者割合は、それぞれ2.0, 3.1, 6.6%であった¹³¹⁾。

もちろんステロイド外用薬の全身性皮膚作用は決して生じないわけではないので¹²³⁾、ステロイド外用薬を大量に長期使用する場合やバリアの低い病変部に塗布する場合には、副腎機能抑制などの全身性副作用に対する十分な検査を定期的に行う必要がある。さらにはそのような場合には、ステロイド内服以外の全身療法を併用するなどステロイド外用薬の減量を図るべく適切な対応を検討する。

局所的副作用

ステロイドの有する免疫抑制作用、細胞増殖や間質産生抑制作用、ホルモン作用により、局所の副作用が

起こりうる¹²⁸⁾。ステロイド外用薬の局所副作用には、毛細血管拡張、皮膚萎縮、皮膚線条（伸展性皮膚線条、線状皮膚萎縮症）、紫斑、酒皰様皮膚炎・口囲皮膚炎、多毛、色素脱失、創傷治癒遅延、接触皮膚炎、痤瘡・毛包炎や単純性疱疹、伝染性軟属腫、体部白癬、疥癬など細菌、真菌、ウイルスによる皮膚感染症などがある^{122, 123, 127, 128, 132~134)}。

一般に局所副作用はステロイドのランク、塗布期間、塗布部位、年齢に影響され、高いランクのステロイドを使用した場合や、長期に使用した場合、顔面や陰部などの吸収率の高い部分に使用した際、高齢者に使用した際に起こりやすい^{122, 128)}。また基剤にも影響され、軟膏よりクリームの方が経皮吸収が高い¹²⁸⁾。部位の特殊性に基づいたものもあり、酒皰様皮膚炎や口囲皮膚炎は毛包脂腺系の発達した顔面における副作用である。

多くの局所副作用はステロイド外用薬の中止または適切な処置により回復する^{127, 133)}。ただし、皮膚線条は多くが不可逆的である。腋窩や鼠径部、陰部はステロイドの経皮吸収率が高く、皮膚線条を引き起こしやすい¹²⁷⁾。

ステロイド外用薬の局所副作用は、病変の皮疹の程度、部位、年齢を考慮して適切なランクを選択し、必要な期間に限定することによって頻度を下げることができる。皮疹が改善した際には適切にランクダウンする。また、間欠的に使用することもよい。また、ステロイド外用薬で炎症を抑えた後、タクロリムス軟膏やデルゴシチニブ軟膏、ジファミラスト軟膏に移行することもよい方法である。実際、タクロリムス軟膏の使用によってステロイド軟膏使用量は減少し、それに従ってステロイド外用に伴う局所性副作用も明らかに軽減することが報告されている¹³⁴⁾。

なお、局所副作用の発現はステロイド外用薬の累積使用頻度が増加するために、年齢が上昇するにつれ増



表 10 ステロイド外用量の目安 (FTU) ^{116) 117)}

軟膏使用量 FTU (1FTU=0.5g)					
	顔 & 頸部	上肢片側	下肢片側	体幹 (前面)	体幹 (背面)
小児					
3~6カ月	1 (0.5g)	1 (0.5g)	1.5 (0.75g)	1 (0.5g)	1.5 (0.75g)
1~2歳	1.5 (0.75g)	1.5 (0.75g)	2 (1g)	2 (1g)	3 (1.5g)
3~5歳	1.5 (0.75g)	2 (1g)	3 (1.5g)	3 (1.5g)	3.5 (1.75g)
6~10歳	2 (1g)	2.5 (1.25g)	4.5 (2.25g)	3.5 (1.75g)	5 (2.5g)
成人					
	顔 & 頸部	上肢片側 (腕&手)	下肢片側 (大腿~足)	体幹 (前面)	体幹 (背面)
	2.5 (1.25g)	3+1 (2g)	6+2 (4g)	7 (3.5g)	7 (3.5g)

加するが、すべての患者に発現するわけではなく、また2歳未満の患者の副作用の発現頻度は少ない¹³³⁾。よって、過剰に心配することなく、局所副作用の発現に注意しつつも、必要なステロイド外用薬を適切に使用することが勧められる。

ステロイド外用薬の使用後に色素沈着がみられることがあるが、これは皮膚炎が持続したことによって生じる炎症後色素沈着であり、ステロイド外用薬で炎症が消退すると顕在化するものであり、ステロイド外用薬によるものではない¹²⁷⁾。逆に、色素沈着を防ぐためには、早期にステロイド外用薬をはじめとした抗炎症外用薬を使用し、皮膚炎を十分に沈静化させることが重要である。

眼への副作用について

ランクの高いステロイドを頻回に外用した場合白内障のリスクとなる可能性もあるが^{135, 136)}、必ずしも関連せず^{137, 138)}、むしろアトピー性皮膚炎自体が白内障のリスクであり、さらに顔面の皮疹と関連があり、眼を擦ったり掻破したりすることの影響が考えられている^{138~143)}(CQ6参照)。重症の白内障がステロイド外用薬以外の薬剤で不適切な治療を行った症例に多かったという報告は、ステロイドではなく皮疹の重症度との関連を支持する¹⁴⁴⁾。ステロイド外用薬による緑内障の症例報告は多く、ランクが高いステロイドを用いたり、塗布回数が多かったり、塗布期間が長くなったりすると、リスクが高くなる¹³⁵⁾(CQ6参照)。特に眼周囲に使用した場合、眼圧上昇や緑内障のリスクを高める¹³⁵⁾。ランクの低いステロイドではリスクは低い¹⁴⁵⁾。

特に眼周囲については、不要に強いランクのステロイドを用いない、漫然と長期使用しない、ステロイド外用薬で改善後はタクロリムス軟膏等ステロイド外用薬以外の抗炎症外用薬で維持することなどが勧められる^{136, 146)}。

d) 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から、ステロイド外用薬への恐怖感や忌避が生じ、アドヒアランスの低下がしばしばみられる。具体的にはステロイド内服薬による副作用との混同、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などである。また使用方法を誤ることにより、効果を実感できず、ステロイド外用薬に対する不信感を抱くこともある。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。また、診察の際にはステロイド外用薬による副作用の有無を丁寧に観

察するとともに、症状に応じたステロイド外用薬の選択と外用頻度を指導することで医療従事者と患者間に信頼関係を築くことが大切である。

2) タクロリムス

タクロリムスは細胞内のカルシニューリンを阻害する薬剤であり、副腎皮質ステロイドとはまったく異なった作用機序で炎症を抑制する。タクロリムス軟膏は、副作用の懸念などからステロイド外用薬では治療が困難であったアトピー性皮膚炎の皮疹に対しても高い有効性を期待できる(CQ7: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」¹⁴⁷⁾に忠実に従うことが必要である。タクロリムス軟膏には、16歳以上に使用可能な0.1%軟膏と2~15歳の小児用の0.03%軟膏があり、2歳未満の小児には安全性が確立していないため使用できない。

a) 外用量

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

b) 外用方法

しばしば塗布部位に一過性の灼熱感、ほてり感などの刺激症状が現れることがあるが、これらの症状は使用開始時に現れ、皮疹の改善に伴い消失することが多いので、あらかじめそのことを患者に説明しておく。経皮吸収のよい顔面や頸部にはきわめて有効である。また、ステロイド外用薬による局所性副作用が認められる部位など、ステロイド外用薬等の既存療法では効果が不十分、または副作用によりこれらの投与が躊躇される場合には高い適応を有する。なお、体幹、四肢を対象とした本剤(成人用0.1%)の有効性はストロン

グ (III 群) のステロイド外用薬とほぼ同等であると考
えられる¹⁴⁷⁾。強力な薬効を必要とする重症の皮疹を生
じた部位に使用する場合には、原則としてまずベリ
ーストロング (II 群) 以上のステロイド外用薬により皮
疹の改善を図ったのちにタクロリムス軟膏に移行する
とよい。本剤との使い分けによってステロイド外用薬
の使用量を減量しうる場合も少なくない。本剤により
皮疹の改善が得られれば、適宜塗布間隔を延長する。

本剤の血中への移行が高まり、また刺激性が強まる
可能性が考えられる部位や皮疹、すなわち粘膜、外陰
部、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ので
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。

c) 副作用

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

<発がんのリスクについて>

これまで、タクロリムス軟膏の使用は皮膚がんやリ
ンパ腫の発症リスクを高めないというエビデンスが集
積されている (CQ8: エビデンスレベル: B)。タクロ
リムス軟膏使用者におけるリンパ腫の発症が報告され
ているが、いずれも後方視的研究であり、リンパ腫の
診断の确实性に問題があることや、タクロリムス軟膏
使用前にアトピー性皮膚炎とされていたものがリンパ
腫であった可能性がある^{148, 149)}。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 10 年の経過観察で有害事象とし

での悪性腫瘍の発症はなかったとの集計結果があ
る¹⁵⁰⁾。また海外で実施された大規模前向き研究におい
ても、本剤の使用による長期的な発がんリスクの上昇
の仮説は裏付けられなかったと結論されている¹⁵¹⁾。し
かし、発がん性の検証には大きなサンプルサイズと長
期の観察が必要であり、今後タクロリムス軟膏使用量
や使用期間と悪性腫瘍の発生との関係について、引き
続き大規模かつ長期的観察による解析が必要である。

3) デルゴシチニブ

デルゴシチニブは、種々のサイトカインのシグナル
伝達に重要なヤヌスキナーゼ (JAK) 阻害薬で、JAK
ファミリーのキナーゼ (JAK1, JAK2, JAK3 および
tyrosine kinase 2) をすべて阻害し、免疫細胞の活性
化を抑制する¹⁵²⁾。中等症以上の成人アトピー性皮膚炎
患者を対象とした第 3 相試験で、デルゴシチニブ 0.5%
軟膏群では基剤群に比べて皮疹スコアの有意な改善が
みられ^{153, 154)}。2 歳から 15 歳までの小児アトピー性皮膚
炎患者を対象とした第 3 相試験では、デルゴシチニブ
0.5% と 0.25% は基剤と比べて皮疹を改善させる効果が
高かった¹⁵⁵⁾。外用局所の副作用として、毛包炎や瘡瘻、
カポジ水痘様発疹症、単純疱疹、接触皮膚炎が報告さ
れている¹⁵³⁻¹⁵⁵⁾。また、6 カ月以上 2 歳未満の軽症から
重症のアトピー性皮膚炎患者を対象として、デルゴシ
チニブ軟膏 0.25%、0.5% の 52 週間長期塗布時の有効
性と安全性を非盲検、非対照で検討した第 3 相試験
(QBB4-2 試験) の結果をもとに、2023 年 1 月 30 日か
ら、6 カ月以上の小児 (乳幼児) にも使用が可能になっ
た¹⁵⁶⁾。

過量投与すると経皮吸収量増加により全身性に影響
を来す可能性があるため¹⁵³⁻¹⁵⁷⁾、デルゴシチニブ軟膏の
使用は、成人では「1 日 2 回、1 回の塗布量は 5 g ま
で」、6 カ月以上の小児では「小児の 1 回あたりの塗布
量は 5 g までとするが、体格を考慮すること」、「塗布
は体表面積の 30% までを目安とすること」などの用
法・用量を超えないようにする。また明らかなびらん
面や粘膜への外用、密封療法や亜鉛華 (単) 軟膏を伸
ばしたリント布の貼付などは経皮吸収を増加させるた
め、行わないようにする¹⁵⁸⁾。デルゴシチニブ軟膏は免
疫抑制作用を有することから、皮膚感染症部位には塗
布しないよう細心の注意を払い、投与中は毛包炎や瘡
瘻、カポジ水痘様発疹症をはじめとしたヘルペスウイ
ルス感染症等の皮膚感染症に十分注意し、発現した場
合、当該部位への本剤塗布を中止し、適切な感染症治
療を行うことが必要である。デルゴシチニブ軟膏の安

全性や本剤と他の治療法との併用については、「デルゴシチニブ軟膏(コレクテム[®]軟膏0.5%)安全使用マニュアル」¹⁵⁸⁾を参考にする。

4) ジファミラスト

ジファミラストはホスホジエステラーゼ (PDE) ファミリーのうち、PDE4に対して選択的な阻害作用を示す薬剤である。PDE4は多くの免疫細胞に存在し、cyclic adenosine monophosphate (cAMP) を特異的に分解する働きを持つ。PDE4を阻害することで炎症細胞や上皮細胞の細胞内cAMP濃度を高め、炎症性のサイトカイン及びケモカインの産生を制御することにより皮膚の炎症を抑制する¹⁵⁹⁾。

ジファミラスト軟膏は複数の臨床試験でプラセボと比較して皮疹や痒痒などの臨床症状を有意に改善させることが示されている^{160, 161)}。外用局所の副作用として色素沈着障害、毛包炎、痒痒症、膿痂疹、瘡瘡、接触皮膚炎が報告されている¹⁵⁹⁾。

ジファミラスト軟膏の使用は、通常、成人には1%製剤を1日2回、小児には0.3%製剤を1日2回、適量を患部に塗布する。塗布量は、皮疹の面積0.1 m²あたり1 gを目安とする。明らかなびらん面への塗布や、密封療法、亜鉛華軟膏を伸ばしたリント布の貼付などは経皮吸収が増加するため行わない¹⁶²⁾。ステロイド外用薬やタクロリムス軟膏、デルゴシチニブ軟膏との併用による臨床上問題となる有害事象の増加の懸念は少なく、これらの薬剤との併用は可能と判断されるが、同一部位への塗布についてはデータがないため慎重に判断する¹⁶²⁾。また、妊娠可能な女性には本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うように指導し、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対しては使用しないことが望ましい¹⁵⁹⁾。ジファミラスト軟膏の安全使用については、「ジファミラスト軟膏(モイゼルト[®]軟膏0.3%, 1%)安全使用マニュアル」を参考に¹⁶²⁾。また、2023年12月11日から、3カ月以上の小児(乳幼児)にも使用が可能になった¹⁶³⁾。

5) 非ステロイド性抗炎症薬

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

ては記載されていない^{146, 164)}。また副作用として接触皮膚炎があり、湿疹を増悪させてしまう可能性もある。特にブフェキサマク製剤は接触皮膚炎のリスクが高く、欧州医薬品庁から欧州全域に販売中止の勧告がなされた。それを受けてわが国でもすべてのブフェキサマク製剤が販売中止となった。アトピー性皮膚炎の治療におけるNSAIDsの有用性は乏しく、副作用を考慮すると使用は推奨されない。

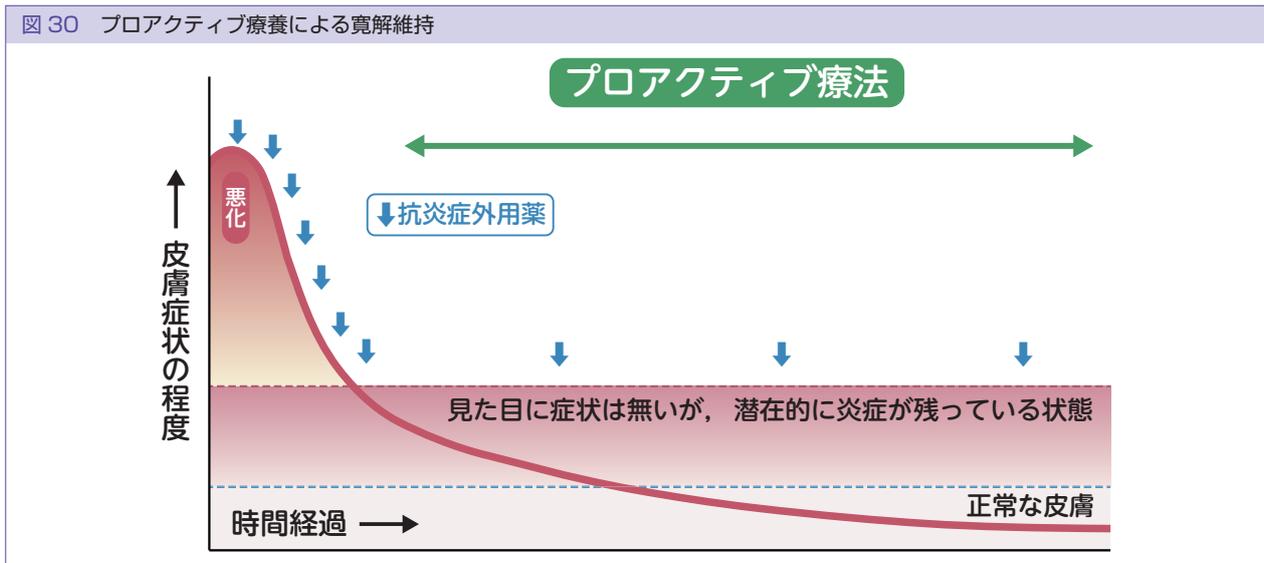
6) プロアクティブ療法

プロアクティブ (proactive) 療法は、再燃を繰り返す皮疹に対して、急性期の治療によって寛解導入した後に、保湿外用薬によるスキンケアに加え、ステロイド外用薬やタクロリムス外用薬を間歇的に(週2回など)塗布し、寛解状態を維持する治療法である(図30, CQ11: 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。リアクティブ療法は、皮疹の再燃が起きにくい部位に行われるべき治療法であり、皮疹の再燃をきたしやすい部位や皮膚炎が持続して慢性化した部位に対して寛解状態を維持することは難しい。このような部位には抗炎症外用薬を間欠的に塗布して寛解を維持する。

アトピー性皮膚炎では、炎症が軽快して一見正常に見える皮膚も、組織学的には炎症細胞が残存し、外的あるいは内的な要因により再び炎症を引き起こしやすい状態にあることが多い^{165, 166)}。また、そのような場合はTARCなどの病勢を反映するマーカーが正常範囲まで低下していないことが多い。この潜在的な炎症が残っている期間は、ステロイド外用薬やタクロリムス外用薬などの抗炎症外用薬によるプロアクティブ療法を行うことによって、炎症の再燃を予防できることが多い¹⁶⁷⁾。ただし、抗炎症外用薬の連日塗布から間歇塗布への移行は、TARCなどの病勢を反映する検査値も参考にしながら、痒痒や紅斑が無く、触診ではわずかな皮膚の隆起も無い、皮膚炎が十分に改善した状態で行われることが重要である。さらに外用薬の使用量と塗布範囲、塗布終了時期については個々の症例に応じた対応が必要である。また、副作用の発現についても注意深い観察が必要であり、プロアクティブ療法は、アトピー性皮膚炎の皮膚症状の評価に精通した医師自身か、皮膚症状の評価に精通した医師と連携することにより行われることが望ましい。

なお、急性期の治療による1~3カ月での皮膚炎の改

図 30 プロアクティブ療養による寛解維持



善が1年後の皮膚の状態に良い影響を及ぼす可能性が報告されており¹⁶⁸⁾、プロアクティブ療法への移行前は適切な外用治療の実践による速やかな寛解導入を目指す。そして、プロアクティブ療法を行っている間も保湿外用薬などによる毎日のスキンケアを継続することが勧められる。

(2) 抗炎症内服薬

1) 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¹⁶⁹⁾、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)。日本では2008年10月よりアトピー性皮膚炎に対する適応が追加されたが、その適応となるのは16歳以上かつ既存治療で十分な効果が得られない最重症(強い炎症所見を伴う皮疹が体表面積の30%以上にみられる)の患者である¹⁷⁰⁾。

具体的には、顔面の難治性紅斑や紅皮症などに有効で、投与後速やかに痒みが軽快することから、痒疹結節が多発し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、感染症などに注意し定期的に薬剤血中濃度(トラフ値)を測定する。長期使用での安全性が確立していないことから、症状が軽快した後は速やかに一般的な外用治療に切り替えることが重要である。長期投与が必要な場合は2週間以上の休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¹⁷¹⁾、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。

2) 経口JAK阻害薬

a) バリシチニブ

バリシチニブはJAK1/JAK2の選択的かつ可逆的阻害薬である。これらを介して行われるサイトカインの細胞内シグナル伝達を阻害することで、炎症、免疫反応を抑制する^{172, 173)}。

バリシチニブは、複数の臨床試験でプラセボと比較して皮疹や痒痒などの臨床症状を有意に改善させ、睡眠を含むQOLを向上させることが示されている(CQ13参照)^{174~177)}。主な副作用は感染症(上気道炎、カポジ水痘様発疹症を含む単純ヘルペス、带状疱疹、蜂窩織炎、肺炎等)で、他に心血管系事象、深部静脈血栓症もある(CQ13参照)^{178, 179)}。効果が高いことから、寛解導入とその維持に適した薬剤である^{174~177)}。

効能又は効果は既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎であり、用法及び用量は、通常、成人にはバリシチニブとして4 mgを1日1回経口投与する。なお、中等度の腎機能障害がある等患者の状態に応じて2 mgに減量する。臨床試験において、単剤試験よりもステロイド併用試験で高い効果が示されているため、本剤の投与中もステロイド外用薬等の抗炎症外用薬および保湿剤の外用は継続する(CQ13参照)^{175, 176)}。本剤を使用する前には、厚生労働省が独立行政法人医薬品

医療機器総合機構，日本皮膚科学会，日本アレルギー学会および日本臨床皮膚科医会と共に作成した「最適使用推進ガイドライン バリシチニブ（販売名：オルミエント錠 2 mg，オルミエント錠 4 mg）～アトピー性皮膚炎～」¹⁸⁰⁾の内容を十分理解し，遵守することが求められる。

バリシチニブが適応となる患者の選択及び投与継続の判断は適切に行われなければならない。また，副作用を発現した際に対応することが必要なため，最適使用推進ガイドラインでは使用できる施設および患者について以下のように定めている¹⁸⁰⁾。

使用できる施設については以下の①～③のすべてを満たす必要がある。

①施設について

- ・アトピー性皮膚炎の病態，経過と予後，診断，治療を熟知し，本剤についての十分な知識を有し，アトピー性皮膚炎の診断及び治療に精通する医師（医師免許取得後2年の初期研修を終了した後に，5年以上の皮膚科診療の臨床研修を行っている，または，医師免許取得後2年の初期研修を終了した後に6年以上の臨床経験を有しており，うち，3年以上は，アトピー性皮膚炎を含むアレルギー診療の臨床研修を行っている）が当該診療科の本剤に関する治療の責任者として配置されていること。

- ・本剤の製造販売後の安全性と有効性を評価するための製造販売後調査等が課せられていることから，当該調査を適切に実施できる施設であること。

- ・適正使用ガイドを参考に，定期的に結核及びB型肝炎ウイルス感染に係る検査，並びに好中球数，リンパ球数，ヘモグロビン値，トランスアミナーゼ値，腎機能検査値，脂質検査値等の測定が可能な施設であること。

②院内の医薬品情報管理の体制について

- ・製薬企業等からの有効性・安全性等の薬学的情報の管理や，有害事象が発生した場合に適切な対応と報告業務等を速やかに行うこと等の医薬品情報管理，活用の体制が整っていること。

③副作用への対応について

<施設体制に関する要件>

重篤な感染症等の重篤な副作用が発生した際に，当該施設又は連携施設において，発現した副作用に応じて入院管理及びCT等の副作用の鑑別に必要な検査の結果が直ちに得られ，かつ緊急時に対応可能な体制が整っていること。

<医師による有害事象対応に関する要件>

免疫抑制療法に関する専門的な知識及び経験を有する医師が副作用モニタリングを行うこと。

<副作用の診断や対応に関して>

医薬品リスク管理計画書に記載された以下の安全性検討事項（重要な特定されたリスク，重要な潜在的リスク）に対して，当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し，各安全性検討事項の診断や対応に関して指導及び支援を受け，直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。

・重要な特定されたリスク

帯状疱疹，重篤な感染症（結核，肺炎，ニューモシステイス肺炎，敗血症，日和見感染症を含む），消化管穿孔，B型肝炎ウイルスの再活性化，間質性肺炎，静脈血栓塞栓症，好中球数減少，リンパ球数減少，ヘモグロビン値減少，肝機能障害

・重要な潜在的リスク

横紋筋融解症，ミオパチー，悪性腫瘍，心血管系事象

投与対象となる患者については，以下の①②の両方に該当する患者であることを確認する。

①アトピー性皮膚炎診療ガイドラインを参考に，アトピー性皮膚炎の確定診断がなされている。

②抗炎症外用薬による治療（a）では十分な効果が得られず，一定以上の疾患活動性（b）を有する，又は，ステロイド外用薬やカルシニューリン阻害外用薬に対する過敏症，顕著な局所性副作用若しくは全身性副作用により，これらの抗炎症外用薬のみによる治療の継続が困難で，一定以上の疾患活動性（b）を有する成人アトピー性皮膚炎患者である。

a アトピー性皮膚炎診療ガイドラインで，重症度に応じて推奨されるステロイド外用薬（ストロングクラス以上）やカルシニューリン阻害外用薬による適切な治療を直近の6カ月以上行っている。

b 以下のいずれにも該当する状態。

- ・IGA スコア 3 以上

- ・EASI スコア 16 以上，又は顔面の広範囲に強い炎症を伴う皮疹を有する（目安として，頭頸部の EASI スコアが 2.4 以上）

- ・体表面積に占めるアトピー性皮膚炎病変の割合が 10% 以上

以上を踏まえ，診療報酬明細書の摘要欄に以下の内容を記載する必要がある¹⁸¹⁾。

①次に掲げる医師の要件のうち，本製剤に関する治療

の責任者として配置されている者が該当する施設(「施設要件ア」又は「施設要件イ」と記載)

ア 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に、5年以上の皮膚科診療の臨床研修を行っていること。

イ 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に6年以上の臨床経験を有していること。うち、3年以上は、アトピー性皮膚炎を含むアレルギー診療の臨床研修を行っていること。

②本剤投与前の抗炎症外用薬による治療の状況(「前治療要件ア」又は「前治療要件イ」と記載)

ア 成人アトピー性皮膚炎患者であって、アトピー性皮膚炎診療ガイドラインで重症度に応じて推奨されるステロイド外用薬(ストロングクラス以上)やカルシニューリン阻害外用薬による適切な治療を直近の6カ月以上行っている。

イ 成人アトピー性皮膚炎患者であって、ステロイド外用薬やカルシニューリン阻害外用薬に対する過敏症、顕著な局所性副作用若しくは全身性副作用により、これらの抗炎症外用薬のみによる治療の継続が困難。

③疾患活動性の状況として、次に掲げるすべての項目の数値

ア IGA スコア

イ 全身又は頭頸部の EASI スコア

ウ 体表面積に占めるアトピー性皮膚炎病変の割合(%)

なお、継続投与にあたっては、投与開始時の情報を診療報酬明細書の摘要欄に記載する。

最適使用推進ガイドラインでは、投与の継続については、投与開始から8週間までに治療反応が得られない場合は、本剤の投与を中止することとされている。

また、治療効果が認められた際には、本剤2mg1日1回投与への減量を検討し、さらに、ステロイド外用薬やカルシニューリン阻害外用薬等との併用によりある程度の期間(6カ月を目安とする)寛解の維持が得られた場合には、これら抗炎症外用薬や外用保湿薬が適切に使用されていることを確認した上で、本剤投与の一時中止等を検討すること、とされている。ただし、実際には、寛解を維持するために本剤の投与継続を要する場合も多いと考えられ、その場合は継続して投与できる。

b) ウパダシチニブ

ウパダシチニブはJAK1の選択的かつ可逆的阻害薬である。これを介して行われるサイトカインの細胞内

シグナル伝達を阻害することで、炎症、免疫反応を抑制する^{172,173)}。

ウパダシチニブは、複数の臨床試験でプラセボと比較して皮疹や痒疹などの臨床症状を有意に改善させ、睡眠を含むQOLを向上させることが示されている(CQ14参照)^{182~184)}。主な副作用は、感染症(肺炎、敗血症、真菌感染症や結核を含む日和見感染症等)、口腔ヘルペス、带状疱疹、痤瘡、血中クレアチンホスホキナーゼ増加である(CQ14参照)¹⁸⁵⁾。効果が高いことから、寛解導入や寛解維持に適した薬剤である^{182~184)}。

効能又は効果は既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎であり、用法及び用量は、通常、成人にはウパダシチニブとして15mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態に応じて30mgを1日1回投与することができる。通常、12歳以上かつ体重30kg以上の小児にはウパダシチニブとして15mgを1日1回経口投与する。臨床試験において、単剤試験よりもステロイド併用試験で高い効果が示されているため、本剤の投与中もステロイド外用薬等の抗炎症外用薬および保湿剤の外用は継続する(CQ14参照)^{183,184)}。本剤を使用する前には、厚生労働省が独立行政法人医薬品医療機器総合機構、日本皮膚科学会、日本アレルギー学会、日本小児アレルギー学会、日本小児科学会及び日本臨床皮膚科医会と共に作成した「最適使用推進ガイドライン ウパダシチニブ水和物(販売名:リンヴォック錠7.5mg, リンヴォック錠15mg, リンヴォック錠30mg)~アトピー性皮膚炎~」¹⁸⁵⁾の内容を十分理解し、遵守することが求められる。

ウパダシチニブが適応となる患者の選択及び投与継続の判断は適切に行われなければならない。また、副作用を発現した際に対応することが必要なため、最適使用推進ガイドラインでは使用できる施設および患者が定められている。基本的には、3.3(2)2)a)バリシチニブに記載された内容と同じであるが、以下に相違点を記載する^{173,185,186)}。

・「アトピー性皮膚炎の診断及び治療に精通する医師」に以下が追記されている。

[小児アトピー性皮膚炎患者に投与する場合]

(ア) 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に、5年以上の皮膚科診療の臨床研修を行っていること。

(イ) 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に、以下の研修を含む6年以上の臨床経験を有していること。

「3年以上の小児科診療の臨床研修」かつ「3年以上のアトピー性皮膚炎を含むアレルギー診療の臨床研修」

- ・「重要な潜在性リスク」に「腎機能障害」が追記されている。
- ・「投与対象となる患者」に「12歳以上で小児の場合は体重30 kg以上」が追記されている。
- ・「診療報酬明細書の摘要欄への記載内容」に以下が追記されている。

次に掲げる医師の要件のうち、本薬剤に関する治療の責任者として配置されている者が該当するもの（「医師要件ア」から「医師要件ウ」までのうち該当するものを記載）

ア 成人アトピー性皮膚炎患者または小児アトピー性皮膚炎患者に投与する場合であって、医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に、5年以上の皮膚科診療の臨床研修を行っていること。

イ 成人アトピー性皮膚炎患者に投与する場合であって、医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に、6年以上の臨床経験を有し、そのうち3年以上はアトピー性皮膚炎を含むアレルギー診療の臨床研修を行っていること。

ウ 小児アトピー性皮膚炎患者に投与する場合であって、医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に、3年以上の小児科診療の臨床研修および3年以上のアトピー性皮膚炎を含むアレルギー診療の臨床研修を含む6年以上の臨床経験を有していること。

小児アトピー性皮膚炎患者に投与する場合は、体重

- ・「投与の継続について」に以下が追記されている。

最適使用推進ガイドラインでは投与の継続について、投与開始から12週後までに治療反応が得られない場合は、本薬剤の投与を中止することとされている。

c) アプロシチニブ

アプロシチニブはJAK1の選択的かつ可逆的阻害薬である。これを介して行われるサイトカインの細胞内シグナル伝達を阻害することで、炎症、免疫反応を抑制する^{172, 173)}。

アプロシチニブは、複数の臨床試験でプラセボと比較して皮疹や痒痒などの臨床症状を有意に改善させ、睡眠を含むQOLを向上させることが示されている（CQ15参照）¹⁸⁷⁻¹⁹⁰⁾。主な副作用は、感染症（肺炎、敗血症、真菌感染症や結核を含む日和見感染症等）、悪心、口腔ヘルペス、瘡瘍、血小板減少である（CQ15参照）¹⁹¹⁾。効果が高いことから、寛解導入や寛解維持に

適した薬剤である¹⁸⁷⁻¹⁹⁰⁾。

効能又は効果は既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎であり、用法及び用量は、通常、成人及び12歳以上の小児には、アプロシチニブとして100 mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態に応じて200 mgを1日1回経口投与することができる。臨床試験において、単剤試験よりもステロイド併用試験で高い効果が示されているため、本剤の投与中もステロイド外用薬等の抗炎症外用薬および保湿剤の外用は継続する（CQ15参照）^{189, 190)}。本剤を使用する前には、厚生労働省が独立行政法人医薬品医療機器総合機構、日本皮膚科学会、日本アレルギー学会、日本小児アレルギー学会、日本小児科学会及び日本臨床皮膚科医会と共に作成した「最適使用推進ガイドライン アプロシチニブ（販売名：サイバインコ錠200 mg, サイバインコ錠100 mg, サイバインコ錠50 mg）～アトピー性皮膚炎～」¹⁹¹⁾の内容を十分理解し、遵守することが求められる。

アプロシチニブが適応となる患者の選択及び投与継続の判断は適切に行われなければならない。また、副作用を発現した際に対応することが必要なため、最適使用推進ガイドラインでは使用できる施設および患者が定められている。基本的には、3.3 (2) 2) b) ウパダチニブに記載された内容と同じであるが、以下に相違点を記載する^{173, 191, 192)}。

- ・「重要な特定されたりリスク」に「血小板数減少」が追記されている。
- ・「重要な潜在性リスク」に「腎機能障害」は追記されていない。
- ・「投与対象となる患者」に「12歳以上」が追記されている。
- ・「診療報酬明細書の摘要欄への記載内容」のなかで、「小児アトピー性皮膚炎患者に投与する場合は、体重」は追記されていない。

3) 経口ステロイド薬

アトピー性皮膚炎に対する経口ステロイド内服薬の効果を検証した質の高い二重盲検比較試験はないが、急性増悪や重症・最重症の寛解導入に時に用いられ、経験的に有効である。しかし、長期間のステロイド内服には種々の重篤な全身性副作用があることから、経口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。

(3) 生物学的製剤**1) デュピルマブ**

デュピルマブはIL-4受容体及びIL-13受容体を構成しているIL-4受容体アルファサブユニット(IL-4R α)に結合し、リガンドであるIL-4及びIL-13を介したシグナル伝達を阻害する遺伝子組換えヒトIgG4モノクローナル抗体である¹⁹³⁻¹⁹⁵⁾。IL-4及びIL-13を介したシグナル伝達経路は、2型炎症反応に寄与し、アトピー性皮膚炎の病態に重要な役割を果たしている(病態生理の項参照)¹⁹⁶⁻¹⁹⁹⁾。

デュピルマブは複数の臨床試験でプラセボと比較して皮疹や痒痒などの臨床症状を有意に改善させ、睡眠を含むQOLを向上させることが示されている(CQ16参照)^{37, 39, 200-205)}。また、炎症を抑えるだけではなく、皮膚のバリア機能を改善する²⁰⁶⁾。主な副作用は、結膜炎と投与部位反応である(CQ16参照)。効果が高く、その効果が長期間持続すること、重大な副作用も少なく、安全性も高いことから、寛解導入だけではなく、寛解維持にも適した薬剤である^{205, 207-209)}。

効能又は効果は既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎であり、用法及び用量は、通常、成人にはデュピルマブ(遺伝子組換え)として初回に600mgを皮下投与し、その後は1回300mgを2週間隔で皮下投与する。また生後6カ月以上の小児にはデュピルマブ(遺伝子組換え)として体重に応じて以下を皮下投与する。

5 kg 以上 15 kg 未満：1回200mgを4週間隔

15 kg 以上 30 kg 未満：1回300mgを4週間隔

30 kg 以上 60 kg 未満：初回に400mg、その後は1回200mgを2週間隔

60 kg 以上：初回に600mg、その後は1回300mgを2週間隔

本剤を使用する前には、厚生労働省が独立行政法人医薬品医療機器総合機構、日本皮膚科学会、日本アレルギー学会、日本小児アレルギー学会、日本小児科学会及び日本臨床皮膚科医会と共に作成した「最適使用推進ガイドライン デュピルマブ(遺伝子組換え)～アトピー性皮膚炎～」²¹⁰⁾の内容を十分理解し、遵守することが求められる。

デュピルマブが適応となる患者の選択及び投与継続の判断は、適切に行われなければならない。また、副作用を発現した際に対応することが必要なため、最適使用推進ガイドラインでは使用できる施設および患者について以下のように定めている²¹⁰⁾。

使用できる施設については以下の①～③のすべてを満たす必要がある。

①施設について

・本剤の投与対象はIGAスコアやEASIスコア等の基準で一定以上の疾患活動性を有するアトピー性皮膚炎患者となることから、アトピー性皮膚炎に関する適正な自覚的、他覚的重症度評価ができることが重要であり、アトピー性皮膚炎の病態、経過と予後、診断、治療を熟知し、本剤についての十分な知識を有し、アトピー性皮膚炎の診断及び治療に精通する医師(以下の<医師要件>参照)が当該診療科の本剤に関する治療の責任者として配置されていること。

<医師要件>

以下のいずれかの基準を満たすこと。

[成人アトピー性皮膚炎患者に投与する場合]

(ア) 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に、5年以上の皮膚科診療の臨床研修を行っていること。

(イ) 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に6年以上の臨床経験を有していること。うち、3年以上は、アトピー性皮膚炎を含むアレルギー診療の臨床研修を行っていること。

[小児アトピー性皮膚炎患者に投与する場合]

(ア) 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に、5年以上の皮膚科診療の臨床研修を行っていること。

(イ) 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に、以下の研修を含む6年以上の臨床経験を有していること。

「3年以上の小児科診療の臨床研修」かつ「3年以上のアトピー性皮膚炎を含むアレルギー診療の臨床研修」

②院内の医薬品情報管理の体制について

・製薬企業等からの有効性・安全性等の薬学的情報の管理や、有害事象が発生した場合に適切な対応と報告業務等を速やかに行うこと等の医薬品情報管理、活用の体制が整っていること。

③合併症及び副作用への対応について

・喘息等の合併する他のアレルギー性疾患を有する患者に本剤を投与する場合に、当該アレルギー性疾患を担当する医師と連携し、その疾患管理に関して指導及び支援を受ける体制が整っていること。

・アナフィラキシー等の使用上の注意に記載された副作用に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を

有する医師と連携し、副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受け、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。

投与の要否の判断にあたっては、以下に該当する生後6カ月以上の小児又は成人患者であることを確認する。また、小児の場合は体重5 kg以上であることをあわせて確認する。

①アトピー性皮膚炎診療ガイドラインを参考にアトピー性皮膚炎の確定診断がなされている患者であること。

②抗炎症外用薬による治療^{a)}では十分な効果が得られず、一定以上の疾患活動性^{b)}を有する、又はステロイド外用薬やカルシニューリン阻害外用薬に対する過敏症、顕著な局所性副作用若しくは全身性副作用により、これらの抗炎症外用薬のみによる治療の継続が困難で、一定以上の疾患活動性^{b)}を有するアトピー性皮膚炎患者であること。

a. アトピー性皮膚炎診療ガイドラインで重症度に応じて推奨されるステロイド外用薬（成人：ストロングクラス以上、小児：ミディアムクラス以上）やカルシニューリン阻害外用薬による適切な治療を直近の6カ月以上行っている（1歳未満の場合は3カ月以上）。

b. 以下のいずれにも該当する状態。

- ・IGA スコア 3 以上
- ・EASI スコア 16 以上又は顔面の広範囲に強い炎症を伴う皮疹を有する場合（目安として頭頸部の EASI スコアが 2.4 以上、7 歳以下の場合は 4.8 以上）
- ・体表面積に占めるアトピー性皮膚炎病変の割合 10% 以上

以上を踏まえ、診療報酬明細書の摘要欄に以下の内容を記載する必要がある²¹¹⁻²¹³⁾。

①本剤に関する治療の責任者として医師が配置されている施設（「施設要件ア」から「施設要件ウ」までのうち該当するものを記載）

ア 成人アトピー性皮膚炎患者又は小児アトピー性皮膚炎患者に投与する場合であって、医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に、5年以上の皮膚科診療の臨床研修を行っていること。

イ 成人アトピー性皮膚炎患者に投与する場合であって、医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に6年以上の臨床経験を有していること。うち、3年以上は、アトピー性皮膚炎を含むアレルギー診療の臨床研修を行っていること。

ウ 小児アトピー性皮膚炎患者に投与する場合で

あって、医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に、3年以上の小児科診療の臨床研修及び3年以上のアトピー性皮膚炎を含むアレルギー診療の臨床研修を含む6年以上の臨床経験を有していること。

②本剤投与前の抗炎症外用薬による治療の状況（前治療要件：「前治療要件ア」から「前治療要件ウ」まで該当するものを記載）

ア 成人アトピー性皮膚炎患者であって、アトピー性皮膚炎診療ガイドラインで重症度に応じて推奨されるステロイド外用薬（ストロングクラス以上）やカルシニューリン阻害外用薬による適切な治療を直近の6カ月以上行っている

イ 小児アトピー性皮膚炎患者であって、アトピー性皮膚炎診療ガイドラインで重症度に応じて推奨されるステロイド外用薬（ミディアムクラス以上）やカルシニューリン阻害外用薬による適切な治療を直近の6カ月以上行っている。なお、ミディアムクラスのステロイド外用薬で効果不十分の患者に対しては、本剤の投与を開始する前にストロングクラスのステロイド外用薬での治療も考慮すること。

ウ 成人アトピー性皮膚炎又は小児アトピー性皮膚炎患者であって、ステロイド外用薬やカルシニューリン阻害外用薬に対する過敏症、顕著な局所性副作用若しくは全身性副作用により、これらの抗炎症外用薬のみによる治療の継続が困難。

③疾患活動性の状況として、次に掲げるすべての項目の数値を記載

ア IGA スコア

イ 全身又は頭頸部の EASI スコア

ウ 体表面積に占めるアトピー性皮膚炎病変の割合 (%)

④小児アトピー性皮膚炎患者に投与する場合、次に掲げる数値

ア 体重 (kg)

なお、継続投与にあたっては、投与開始時の情報を診療報酬明細書の摘要欄に記載する。

最適使用推進ガイドラインでは、投与の継続については、本剤の臨床試験における有効性評価時期（投与開始後16週時点）を踏まえ、投与開始から16週後までに治療反応が得られない場合は、本剤の投与を中止することとされている²¹⁰⁾。さらに、ステロイド外用薬やカルシニューリン阻害外用薬等との併用によりある程度の期間（6カ月を目安とする）寛解の維持が得られた場合には、これら抗炎症外用薬や保湿剤が適切に

使用されていることを確認した上で、本剤投与の一時中止等を検討することとされている²¹⁰。ただし、実際には、寛解を維持するために本剤の投与継続を要する場合も多く、その場合は継続して投与できる。

最適使用推進ガイドラインにも述べられているが、本剤の投与中もステロイド外用薬等の抗炎症外用薬および保湿剤の外用は継続する。CQ16でも述べている通り、本剤の臨床試験においてもステロイド併用試験の方が単剤試験よりも高い効果が示されている。

自己投与も認められており²¹⁴、通院頻度を減らすことで患者の負担を軽減することができる。薬剤の保管や清潔操作、注射手技、廃棄物の扱いなどにつき、十分に教育や指導、訓練を行い、確実かつ安全に適切な自己注射ができることを確認した後に、自己注射に移行する。在宅自己注射指導管理料の算定対象となる。在宅自己注射の導入前に、入院または2回以上の外来において医師による十分な教育期間をとらなければならない。

<眼への副作用>

デュピルマブによる治療ではプラセボと比較して結膜炎の頻度が有意に高い^{37, 201, 202, 205, 215}。喘息や副鼻腔炎など他の疾患においてはプラセボと結膜炎の発現頻度に差はなく、デュピルマブによる結膜炎の増加はアトピー性皮膚炎患者でのみ見られる現象である^{135, 216}。多くは軽度～中等度であり、デュピルマブを継続している間に改善することもあり、または結膜炎の治療を行えばデュピルマブを継続できるので、中止に至る例は少ない^{135, 216}。もともとのADの重症度が高い場合、また、結膜炎の既往歴のある場合、デュピルマブによる結膜炎の頻度は増加する^{135, 216}。いろいろな機序が考察されているがまだよくわかっていない^{135, 216}。The International Eczema Councilは、デュピルマブの必要性がある場合、結膜炎の既往があってもデュピルマブで治療するべきであり、眼症状について問診し、デュピルマブ治療中に新たに結膜炎を発症した場合、眼科医の診察を受けさせ、可能な場合デュピルマブを継続することを推奨している²¹⁷。

2) ネモリズマブ

ネモリズマブはIL-31受容体を構成しているIL-31受容体A(IL-31RA)に結合し、リガンドであるIL-31を介したシグナル伝達を阻害する遺伝子組換えヒト化IgG2モノクローナル抗体である^{195, 218}。IL-31を介したシグナル伝達経路は、主に痒痒の誘発に寄与し、アトピー性皮膚炎の病態に重要な役割を果たしている(病

態生理の項参照)^{34, 219, 220}。

ネモリズマブは臨床試験でプラセボと比較して痒痒を早期より有意に改善させ^{104, 221~223}、皮疹への効果発現は緩やかであった^{104, 221~223}。また、睡眠、労働生産性を含むQOLを早期に向上させることが示されている(CQ17参照)^{104, 221, 222, 224, 225}。主な副作用は、皮膚感染症(ヘルペス感染、蜂巣炎、膿痂疹、二次感染等)、アトピー性皮膚炎を含む皮膚症状の悪化、上気道炎である(CQ17参照)^{104, 221, 222, 226}。痒痒に対する効果が高く、重大な副作用も少なく安全性も高いことから、寛解導入及び寛解維持に適した薬剤である^{104, 221, 222}。臨床検査値では、アトピー性皮膚炎の炎症症状とは一致しない一過性の血清TARC値の上昇がみられる。上昇時期は投与初期(投与開始4週後から8週後)が多く、その後、緩やかに(32週後にかけて)投与前の値に戻っていく。そのため、投与開始から一定期間は血清TARC値をアトピー性皮膚炎の短期病勢マーカーとして使用できない点に留意する必要がある²²⁶。

効能又は効果はアトピー性皮膚炎に伴う痒痒(既存治療で効果不十分な場合に限り)であり、用法及び用量は、通常、成人及び13歳以上の小児にはネモリズマブ(遺伝子組換え)として1回60mgを4週間の間隔で皮下投与する。本剤を使用する前には、厚生労働省が独立行政法人医薬品医療機器総合機構、日本皮膚科学会、日本アレルギー学会、日本小児アレルギー学会、日本小児科学会及び日本臨床皮膚科医会と共に作成した「最適使用推進ガイドライン ネモリズマブ(遺伝子組換え)(販売名:ミチーガ皮下注用60mgシリンジ)～アトピー性皮膚炎に伴うそう痒～²²⁷」の内容を十分理解し、遵守することが求められる。

ネモリズマブが適応となる患者の選択及び投与継続の判断は、適切に行われなければならない。また、副作用を発現した際に対応することが必要なため、最適使用推進ガイドラインでは使用できる施設および患者について以下のように定めている²²⁷。

使用できる施設については以下の①～③のすべてを満たす必要がある。

①施設について

・アトピー性皮膚炎の病態、経過と予後、診断、治療を熟知し、本剤についての十分な知識を有し、アトピー性皮膚炎の診断及び治療に精通する医師(以下の<医師要件>参照)が当該診療科の本剤に関する治療の責任者として配置されていること。

<医師要件>

以下のいずれかの基準を満たすこと。

[成人アトピー性皮膚炎患者に投与する場合]

(ア) 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に、5年以上の皮膚科診療の臨床研修を行っていること。

(イ) 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に、6年以上の臨床経験を有していること。うち、3年以上は、アトピー性皮膚炎を含むアレルギー診療の臨床研修を行っていること。

[小児アトピー性皮膚炎患者に投与する場合]

(ア) 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に、5年以上の皮膚科診療の臨床研修を行っていること。

(イ) 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に、以下の研修を含む6年以上の臨床経験を有していること。

「3年以上の小児科診療の臨床研修」かつ「3年以上のアトピー性皮膚炎を含むアレルギー診療の臨床研修」

・本剤の製造販売後の安全性と有効性を評価するための製造販売後調査等が課せられていることから、当該調査を適切に実施できる施設であること。

②院内の医薬品情報管理の体制について

・製薬企業等からの有効性・安全性等の薬学的情報の管理や、有害事象が発生した場合に適切な対応と報告業務等を速やかに行うこと等の医薬品情報管理、活用の体制が整っていること。

③副作用への対応について

・重篤な過敏症等の添付文書に記載された副作用に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し、副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受け、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。

投与対象となる患者については、以下の①～③に該当する患者であることが条件である。また、本剤はアトピー性皮膚炎に伴う痒疹を治療する薬剤であることに留意するとともに、患者に対してもその旨を説明し、患者が理解したことを確認してから投与すること。

投与の可否の判断にあたっては、以下に該当する13歳以上の患者であることを確認する。

①アトピー性皮膚炎診療ガイドラインを参考に、アトピー性皮膚炎の確定診断がなされている。

②アトピー性皮膚炎診療ガイドラインで推奨されるステロイド外用薬（ストロングクラス以上）、カルシ

ニューリン阻害外用薬等による適切な外用治療を4週間以上継続し、かつ、抗ヒスタミン薬又は抗アレルギー薬による内服治療を2週間以上継続して実施しても、以下のいずれの基準も満たすアトピー性皮膚炎に伴う痒疹が本剤投与開始2日前から本剤投与開始までの3日間持続している（ただし、過敏症・禁忌のため、ステロイド外用薬、カルシニューリン阻害外用薬、抗ヒスタミン薬及び抗アレルギー薬による治療が不適切な場合は、当該治療を併用する必要はない）

・痒疹 VAS が 50 以上又は痒疹 NRS が 5 以上

・かゆみスコアが 3 以上

③ EASI スコア 10 以上

以上を踏まえ、診療報酬明細書の摘要欄に以下の内容を記載する必要がある²²⁸⁾。

①本剤に関する治療の責任者として医師が配置されている施設（「施設要件ア」から「施設要件ウ」までのうち該当するものを記載）

ア 成人アトピー性皮膚炎患者又は小児アトピー性皮膚炎患者に投与する場合であって、医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に、5年以上の皮膚科診療の臨床研修を行っていること。

イ 成人アトピー性皮膚炎患者に投与する場合であって、医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に6年以上の臨床経験を有していること。うち、3年以上は、アトピー性皮膚炎を含むアレルギー診療の臨床研修を行っていること。

ウ 小児アトピー性皮膚炎患者に投与する場合であって、医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に、3年以上の小児科診療の臨床研修及び3年以上のアトピー性皮膚炎を含むアレルギー診療の臨床研修を含む6年以上の臨床経験を有していること。

②本剤投与前の治療の状況

ア 13歳以上のアトピー性皮膚炎患者であって、本剤投与前にステロイド外用薬（ストロングクラス以上）又はカルシニューリン阻害外用薬を行った治療期間（4週間未満又は行っていない場合はその理由）

イ 13歳以上のアトピー性皮膚炎患者であって、本剤投与前に抗ヒスタミン薬又は抗アレルギー薬による内服治療を行った治療期間（2週間未満又は行っていない場合はその理由）

③疾患活動性の状況として、次に掲げるすべての項目の値。ただし、ア及びイについては、本剤投与開始2日前から本剤投与開始までの3日間全ての値を記載すること。

ア 痒痒 VAS 又は痒痒 NRS

イ かゆみスコア

ウ EASI スコア

なお、継続投与にあたっては、投与開始時の情報を診療報酬明細書の摘要欄に記載する。

最適使用推進ガイドラインでは、投与の継続については、投与開始から16週後までに治療反応が得られない場合は、本剤の投与を中止すること、また、本剤投与中は定期的に効果を確認することとされている²²⁷⁾。

さらに、ステロイド外用薬、カルシニューリン阻害外用薬、抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬等との併用によりある程度の期間（6カ月を目安とする）そう痒の改善が維持できた場合には、これらの薬剤が適切に併用されていることを確認した上で、本剤投与の一時中止等を検討することとされている²²⁷⁾。ただし、実際には、寛解を維持するために本剤の投与継続を要する場合も多く、その場合は継続して投与できる。

最適使用推進ガイドラインにも述べられているが、本剤の投与中もステロイド外用薬等の抗炎症外用薬および保湿剤の外用は継続する。CQ17でも述べている通り、本剤は臨床試験ではステロイド外用薬又はタクロリムス外用薬併用による有効性しか確認されていないこと^{104, 221, 222)}、皮疹に対しては効果発現が緩やかであることより^{104, 221~223)}、アトピー性皮膚炎の病変部位の状態に応じて抗炎症外用薬を併用することが重要である²²⁷⁾。

自己投与も認められており²²⁹⁾、通院頻度を減らすことで患者の負担を軽減することができる。薬剤の保管や清潔操作、注射手技、廃棄物の扱いなどにつき、十分に教育や指導、訓練を行い、確実かつ安全に適切な自己注射ができることを確認した後に、自己注射に移行する。在宅自己注射指導管理料の算定対象となる。在宅自己注射の導入前に、入院または2回以上の外来において医師による十分な教育期間をとらなければならない。

＜皮膚症状の悪化の副作用＞

ネモリズマブの臨床試験では、因果関係を問わないアトピー性皮膚炎の悪化の頻度はプラセボと同程度ではあるものの、因果関係が否定できないアトピー性皮膚炎の悪化の頻度はプラセボより高い¹⁰⁴⁾。アトピー性皮膚炎の悪化として報告された症例には、アトピー性皮膚炎の悪化と特徴の異なる皮膚症状が含まれている^{226, 227)}。皮膚症状が悪化した場合には、アトピー性皮膚炎自体の悪化とそれ以外の皮膚症状を十分に鑑別

し、病態に則した適切な対処（抗炎症外用薬など）を実施する。症状が速やかに改善しない場合には、ネモリズマブの使用を中止するなど適切な処置を行う^{226, 227)}。

3) トラロキヌマブ

トラロキヌマブはIL-13を標的とした抗体製剤であり、IL-13とその受容体であるIL-13R α 1との相互作用を阻害することでIL-13の活性を中和する薬剤である。IL-13を介したシグナル伝達経路は、2型炎症反応に寄与し、アトピー性皮膚炎の病態に重要な役割を果たしている（病態の項参照）^{194~199)}。

トラロキヌマブは複数の臨床試験でプラセボと比較して有意に皮疹、痒み、睡眠障害、QOLを改善することが示されており^{230, 231)}、外用療法で寛解導入が困難な中等症から重症のアトピー性皮膚炎の寛解導入および寛解維持に有用である。トラロキヌマブは最長1年間の臨床試験で忍容性が高く、有害事象の頻度や重篤な有害事象の頻度においてプラセボとの間にほとんど差が無かった^{230~232)}。主な副作用は、デュピルマブと同様、結膜炎と投与部位反応である^{230~233)}。投与による結膜炎の発現に対しては、デュピルマブと同様の対応を取ることが望ましい（3.3 (3) 1) デュピルマブ <眼への副作用>を参照）。

効能又は効果は既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎であり、用法及び用量は、通常、成人にはトラロキヌマブ（遺伝子組換え）として初回に600mgを皮下投与し、その後は1回300mgを2週間隔で皮下投与する。本剤を使用する前には、厚生労働省が独立行政法人医薬品医療機器総合機構、日本皮膚科学会、日本アレルギー学会及び日本臨床皮膚科医会の協力のもと作成した「最適使用推進ガイドライン トラロキヌマブ（遺伝子組換え）（販売名：アドトラザ皮下注150mgシリンジ）～アトピー性皮膚炎～」²³⁴⁾の内容を十分理解し、遵守することが求められる。

トラロキヌマブが適応となる患者の選択及び投与継続の判断は、適切に行われなければならない。また、副作用が発現した際に対応することが必要なため、最適使用推進ガイドラインでは使用できる施設および患者について以下のように定めている²³⁴⁾。

使用できる施設については以下の①～③のすべてを満たす必要がある。

①施設について

・アトピー性皮膚炎の病態、経過と予後、診断、治療を熟知し、本剤についての十分な知識を有し、アトピー性皮膚炎の診断及び治療に精通する医師（医師免許取

得後2年の初期研修を終了した後に、5年以上の皮膚科診療の臨床研修を行っている、または、医師免許取得後2年の初期研修を終了した後に6年以上の臨床経験を有しており、うち、3年以上は、アトピー性皮膚炎を含むアレルギー診療の臨床研修を行っている）が当該診療科の本剤に関する治療の責任者として配置されていること。

・本剤の製造販売後の安全性と有効性を評価するための製造販売後調査等が課せられていることから、当該調査を適切に実施できる施設であること。

②院内の医薬品情報管理の体制について

・製薬企業等からの有効性・安全性等の薬学的情報の管理や、有害事象が発生した場合に適切な対応と報告業務等を速やかに行うこと等の医薬品情報管理、活用の体制が整っていること。

③副作用への対応について

・アナフィラキシー等の使用上の注意に記載された副作用に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し、副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受け、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。

投与対象となる患者については、以下の①②の両方に該当する患者であることが条件である。

①アトピー性皮膚炎診療ガイドラインを参考に、アトピー性皮膚炎の確定診断がなされている。

②抗炎症外用薬による治療^{a)}では十分な効果が得られず、一定以上の疾患活動性^{b)}を有する成人アトピー性皮膚炎患者、又はステロイド外用薬やカルシニューリン阻害外用薬等に対する過敏症、顕著な局所性副作用若しくは全身性副作用により、これらの抗炎症外用薬のみによる治療の継続が困難で、一定以上の疾患活動性^{b)}を有する成人アトピー性皮膚炎患者である。

a. アトピー性皮膚炎診療ガイドラインで、重症度に応じて推奨されるステロイド外用薬（ストロングクラス以上）やカルシニューリン阻害外用薬等による適切な治療を直近の6カ月以上行っている。

b. 以下のいずれにも該当する状態。

・IGA スコア 3 以上

・EASI スコア 16 以上、又は顔面の広範囲に強い炎症を伴う皮疹を有する場合（目安として頭頸部の EASI スコアが 2.4 以上）

・体表面積に占めるアトピー性皮膚炎病変の割合 10% 以上

以上を踏まえ、投与開始時には診療報酬明細書の摘

要欄に以下の内容を記載する必要がある²³⁵⁾。

①本剤に関する治療の責任者として医師が配置されている施設（施設要件：「施設要件ア」又は「施設要件イ」と記載）

ア 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に、5年以上の皮膚科診療の臨床研修を行っていること。

イ 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に6年以上の臨床経験を有していること。うち、3年以上は、アトピー性皮膚炎を含むアレルギー診療の臨床研修を行っていること。

②本剤投与前の抗炎症外用薬による治療の状況（前治療要件：「前治療要件ア」又は「前治療要件イ」と記載）

ア 成人アトピー性皮膚炎患者であって、アトピー性皮膚炎診療ガイドラインで重症度に応じて推奨されるステロイド外用薬（ストロングクラス以上）やカルシニューリン阻害外用薬による適切な治療を直近の6カ月以上行っている

イ 成人アトピー性皮膚炎患者であって、ステロイド外用薬やカルシニューリン阻害外用薬に対する過敏症、顕著な局所性副作用若しくは全身性副作用により、これらの抗炎症外用薬のみによる治療の継続が困難

③疾患活動性の状況として、次に掲げるすべての項目の数値を記載

ア IGA スコア

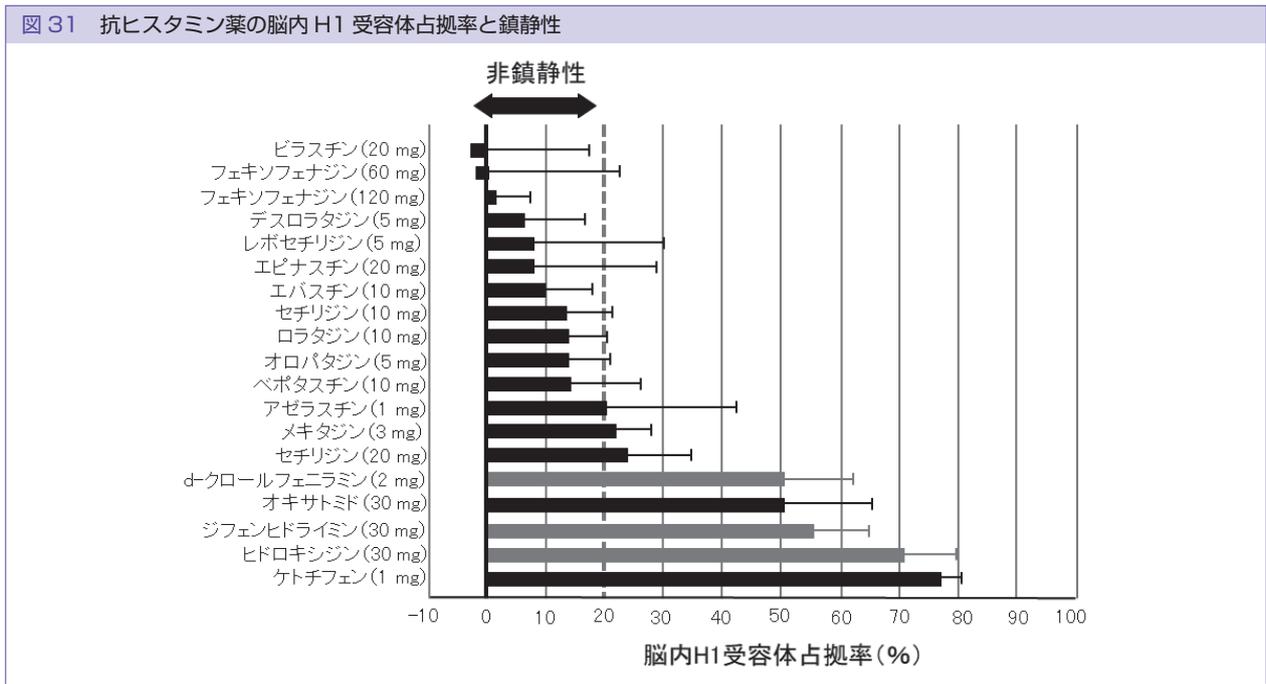
イ 全身又は頭頸部の EASI スコア

ウ 体表面積に占めるアトピー性皮膚炎病変の割合 (%)

なお、継続投与にあたっては、投与開始時の情報を診療報酬明細書の摘要欄に記載する。

最適使用推進ガイドラインでは、投与の継続については、投与開始から16週後までに治療反応が得られない場合は、本剤の投与を中止することとされている²³⁴⁾。さらに、ステロイド外用薬やカルシニューリン阻害外用薬等との併用によりある程度の期間（6カ月を目安とする）寛解の維持が得られた場合には、これら抗炎症外用薬や外用保湿薬が適切に使用されていることを確認した上で、本剤投与の一時中止等を検討することとされている²³⁴⁾。ただし、実際には、寛解を維持するために本剤の投与継続を要する場合も多く、その場合は継続して投与できる。

最適使用推進ガイドラインにも述べられているが、本剤の投与中もステロイド外用薬等の抗炎症外用薬お



谷内一彦. 薬理作用から見た理想的な抗ヒスタミン薬治療, 日耳鼻, 2020; 123: 196-204. より改変して転載

よび保湿剤の外用は継続する²³⁴⁾. CQ18でも述べている通り, 本剤の臨床試験においてもステロイド併用試験の方が単剤試験よりも高い効果が示されている.

(4) その他の内服薬

1) 抗ヒスタミン薬

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

抗ヒスタミン薬は, アトピー性皮膚炎の痒痒に対して国内外を問わず実臨床で使用されている. 抗ヒスタミン薬にステロイド外用薬を追加した場合の治療効果を検証するメタ解析では, アトピー性皮膚炎の痒痒に対する相乗的な効果が示されている²³⁶⁾. また, ステロイド外用薬やタクロリムス軟膏などの抗炎症外用薬と保湿薬による外用療法の併用薬として, 抗ヒスタミン薬の有用性が国内外 32 件の RCT で検証されている. 主要評価項目は痒痒に対する効果および安全性や一部で初回再燃までの期間としている. そのうち 25 件を評価したメタ解析では, 治療期間, 薬剤の種類, 投与量, 併用外用薬, 評価項目が様々でありプールした評価は実施できず, 3 種類の薬剤で解析した結果, 抗ヒスタミン薬は外用薬の追加治療として有効であるとの確固

たるエビデンスは見いだせなかったと報告している²³⁷⁾. 一方, 国内からの非鎮静性第二世代抗ヒスタミン薬での検討では有効性を示す報告が多く, 長期間安全に使用でき²³⁸⁾, アレルギー性鼻結膜炎や蕁麻疹など合併症の症状を緩和する効果も認められることから, 非鎮静性第二世代抗ヒスタミン薬の使用はアトピー性皮膚炎における抗炎症外用治療の補助療法として提案される (CQ19: 推奨度 2, エビデンスレベル B). 一方, 抗ヒスタミン薬単剤での治療効果を検証したメタ解析では信頼できるエビデンスは存在せず²³⁹⁾, 抗炎症外用薬を使用することなく抗ヒスタミン薬のみで治療することは推奨されない.

抗ヒスタミン薬には, 抗コリン作用や鎮静作用が比較的強い鎮静性抗ヒスタミン薬 (第一世代) と, 眠気・インペアーパフォーマンス (眠気の自覚を伴わない集中力, 判断力, 作業能率等の低下)・倦怠感などが少なく抗コリン作用のない非鎮静性抗ヒスタミン薬 (第二世代) がある. 中枢抑制作用に関して, 脳内 H1 受容体占拠率の程度により, 50%以上を鎮静性, 50~20%を軽度鎮静性, 20%以下を非鎮静性と 3 群に分け, 第二世代はおおむね 30%以下であることが示されている. 現在, 脳内 H1 受容体占拠率は臨床における薬理的指標の一つになっている (図 31)²⁴⁰⁾. アトピー性皮膚炎の治療には鎮静性および非鎮静性ともに治療効

表 11 第二世代抗ヒスタミン薬

一般名	代表的な商品名	剤型	成人用法・用量	小児適用	小児用法・用量
メキタジン	ニポラジン, ゼスラン	錠, 細粒シロップ	1回 3mg 1日2回	1歳以上	0.06mg/kg 1日2回
アゼラスチン 塩酸塩	アゼブチン	錠, 顆粒	1回 1mg, 1日2回 朝食 後及び就寝前		低出生体重児, 新生児, 乳児又は 幼児に対する安全性は確立してい ない
エメダスチン フマル酸塩	レミカット	カプセル	1回 1~2mg 1日2回 朝食後及び就寝前	なし	
エピナスチン 塩酸塩	アレジオン	錠, ドライシロップ	1回 20mg 1日1回	3歳以上	0.25~0.5mg/kg (20mg/日 まで) 1日1回
エバスチン	エバステル	錠, OD錠	1回 5~10mg 1日1回	なし	
セチリジン塩 酸塩	ジルテック	錠, ドライシロップ	1回 10mg 1日1回 就寝 前	2歳以上	2~6歳 2.5mg, 1日2回 7~14歳 5mg, 1日2回
ベボタスチン ベシル酸塩	タリオン	錠, OD錠	1回 10mg 1日2回	7歳以上	1回 10mg, 1日2回
フェキソフェ ナジン塩酸塩	アレグラ	錠, OD錠, ドライシロップ	1回 60mg, 1日2回	6カ月 以上	6カ月~1歳 11カ月 15mg/回, 1日2回 2~11歳 30mg/回, 1日2回 12歳以上 60mg/回, 1日2回
オロパタジン 塩酸塩	アレロック	錠, OD錠, 顆粒	1回 5mg, 1日2回 朝食 後及び就寝前	2歳以上	2~6歳 2.5mg/回, 1日2回 7歳以上 5mg/回, 1日2回
ロラタジン	クラリチン	錠, レディタブ錠, ドライシロップ	1回 10mg, 1日1回 食後	3歳以上	3~6歳 5mg/日 1日1回 7歳以上 10mg/日 1日1回
レボセチリジ ン塩酸塩	ザイザル	錠, シロップ	1回 5mg, 1日1回 就寝前	6カ月 以上	6~11カ月 1.25mg/回, 1日1回 1~6歳 1.25mg/回, 1日2回 7~14歳 2.5mg/回, 1日2回
デスロラタジ ン	デザレックス	錠	1回 5mg 1日1回	12歳 以上	1回 5mg, 1日1回
ピラスチン	ピラノア	錠	1回 20mg, 1日1回 空腹時	なし	
ルパタジン	ルパフィン	錠	1回 10mg (20mgまで) 1日1回	12歳 以上	1回 10mg 1日1回

Tmax (hr) : 最高血中濃度到達時間は各薬剤の添付文書より引用し小数点以下 1 桁で統一した。
鎮静性 : 分類は脳内 H1 受容体占拠率に基づいた (文献 236-238 及び図 31 を参照), 測定結果が公表されていない場合は「未検証」とした。
*禁忌, 慎重投与等は記述していないため詳細は添付文書等を参照のこと。

果には差がみられないことから, 非鎮静性第二世代抗ヒスタミン薬 (表 11) を選択する。

抗ヒスタミン薬の添付文書では, ケトチフェンはてんかん又はその既往歴のある患者で禁忌, セチリジン, レボセチリジンはてんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者で慎重投与, ロラタジンでは重大な副作用として痙攣がそれぞれ記載されており, 小児に使用する場合には注意が必要である。また, 妊婦, 妊娠の可能性のある女性ではオキサトミドが禁忌, メキタジン, ロラタジン, デスロラタジン, ルパタジンは投与を避けることが望ましいとなっている。授乳中では殆どの薬剤が授乳を避けることとの記載があり,

注意を要する。

本疾患の痒痒メカニズムは多様で, ヒスタミンに限らず, IL-31 などのサイトカイン, 痒痒を伝達する C 線維の異常分布, サブスタンス P や神経成長因子等の神経ペプチドの関与なども報告されている。最近, フェキソフェナジンがアトピー性皮膚炎患者の血清 IL-31 を低下させるとの報告がある²⁴⁾。また, 生物学的製剤の抗 IL-4/IL-13 受容体抗体や抗 IL-31 受容体抗体, JAK 阻害薬の痒痒に対する顕著な効果も示されている。抗ヒスタミン薬の痒痒抑制効果は患者個人の重症度や病像などにより異なるため, 抗炎症外用薬と保湿薬による外用療法に加えて補助療法としての抗ヒスタミン薬

内服の必要性を判断するとともに、開始後は痒痒に対する有効性を評価することが望まれる。

2) 漢方薬

漢方治療を併用または補助的治療とすることが有用な場合もあることは否定できない。しかし、アトピー性皮膚炎に対する漢方療法の有用性を検討した臨床研究の多くは、数十例程度の症例集積研究であり、二重盲検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」²⁴²⁾と「補中益気湯」²⁴³⁾を用いた2件のみである (CQ20: 推奨度2, エビデンスレベル: B)。前者はステロイドなどの抗炎症外用薬による治療で皮疹が軽快しない例に、後者は「疲れやすい」「体がだるい」「根気が続かない」などアンケートで気虚を有すると判断した例を対象に、従来からのステロイドなどの抗炎症外用薬などによる治療と併用して用いたところ、前者では有意な皮疹の改善がみられ、後者ではステロイド外用薬を減量できた。海外でのZemaphyte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る一方^{244, 245)}で、別の研究班からは否定的な報告²⁴⁶⁾もある。すなわち現時点では、「アトピー性皮膚炎にはAという方剤」という画一的な処方方の有用性は明らかではない。今後は皮疹の性状から方剤を選択することの有用性に関する評価も含め、慎重な検討が必要である。また、甘草を含む方剤による偽アルドステロン症や、補中益気湯による間質性肺炎、肝機能障害、黄疸などの副作用が報告されており、漢方療法は漢方薬に習熟した医師のもとで行うことが望ましい。

(5) 妊婦・授乳婦への配慮

妊娠、授乳中であっても、アトピー性皮膚炎の適切なコントロールを行うことが重要である。まず、妊娠に気づく妊娠4週 (受精から2週間) までは着床前、すなわち母体から胎児に薬物が直接移行することがない時期 (All or Noneの時期) であり、基本的に薬物療法のリスクはない。したがって、妊娠の可能性のある患者には、妊娠を望むからと言って治療を控える必要がないこと、きちんと治療を続けるべきであることを伝える。また、安全性を述べる際にも、バックグラウンドの奇形発生率 (2~3%) があることを説明し、リスクはそれの比較であることを理解されるよう、インフォームドコンセントを行う。

妊娠中のステロイド外用薬の使用については、大規模な症例対照研究または前向きコホート研究の報告^{247, 248)}や、メタ解析報告^{249, 250)}では、分娩様式、先天奇

形 (口唇口蓋裂、尿道下裂を含む)、低出生体重、早期産、胎児死亡、分娩異常、低Apgar等についての関連性はないとされている。強いステロイド外用薬の妊娠期間中の大量外用 (300 g以上) と低出生体重の傾向が報告されている^{251~253)}が、そのような状態になる前に適切な皮膚炎のコントロールが重要である (CQ21)。授乳中のステロイド外用薬使用は、全身への吸収が少ないという理論的根拠から安全と考えられる。ただし、乳房への外用は、授乳直前を避け、授乳前に清拭するなどの指導をする。

タクロリムスとシクロスポリンはこれまで禁忌であったが、2018年7月に添付文書が改訂され、「禁忌」の項から「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人」が削除、「妊婦」の項において「治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する」との記載となった。とくに、基本的な治療薬として用いられるタクロリムス外用薬は、理論的に全身への吸収はほとんどなく、安全であると考えられる。授乳中も禁忌ではないが、「治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトで母乳中へ移行する可能性がある」とされている。「ヒトで母乳中へ移行する可能性がある」との記載があるが、引用された論文は経口投与のタクロリムスの記載であり²⁵⁴⁾、外用薬での全身移行がほとんどないことを考慮する。

抗ヒスタミン薬も、妊娠中の投与はほぼ安全と考えられ、治療上の有益性が大きい場合には第二世代の薬剤の投与を行ってもよい (CQ22)。母乳中に移行する薬量は非常にわずかであり、授乳中の投与もおおむね安全と考えられる。ただし、鎮静性の第一世代抗ヒスタミン薬が乳児の易刺激性や傾眠を引き起こす可能性を考慮して、第二世代抗ヒスタミン薬を選択する (CQ22)。

3.4 紫外線療法

紫外線療法は、適切な外用療法などを行っても軽快しない例や、他の治療法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^{16, 17, 255)}。アトピー性皮膚炎に対する紫外線療法としては、波長340~400 nmのUVA1と311 nmをピークとするナローバンドUVB療法の有効性を示す報告が多いが^{256~258)}、今のところ、アトピー性皮膚炎患者を対象にした紫外線療法について、確立したプロトコールやガイドラインはない。現時点では、紫外線療法を行う場合には、まずその適応

表 12 保湿・保護を目的とした主なスキンケア外用薬

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

を十分に考慮したうえで、作用機序や照射量、急性皮膚障害や皮膚がんを含む長期の副作用などを十分に理解している、紫外線療法に習熟した医師により慎重に行われる必要がある。なお、小児に対する長期の安全性に関する情報は不十分であるため、乾癬では、紫外線療法は10歳以上の小児に行ってよい治療とされており、10歳未満への小児には勧められていない²⁵⁹⁾。

3.5 スキンケア

(1) 保湿外用薬

アトピー性皮膚炎では、皮膚バリア機能と保湿因子が低下している。角質層内の水分含有量は低下し、特徴的なドライスキンとなる。そのため非特異的刺激による皮膚のかゆみを生じやすく、また、種々のアレルゲンの侵入が容易になり、皮膚炎を惹起しやすいと考えられている。保湿外用薬（保湿剤・保護剤）の使用は、アトピー性皮膚炎で低下している角質層の水分含有量を改善し、皮膚バリア機能を回復・維持することで、アレルゲンの侵入予防と皮膚炎の再燃予防、痒みの抑制につながる^{260~262)} (CQ24: 推奨度 1, エビデンスレベル: A)。

ドライスキンに対するスキンケアの要点は、低下している皮表の保湿性を補うために保湿性の高い親水性軟膏 (oil in water : O/W) や吸水性軟膏 (water in oil : W/O) を外用することである。保湿性の高い親水性軟膏と吸水性軟膏としては、へパリン類似物質含有製剤や尿素製剤がある。傷害された皮膚のバリア機能を補充・補強または代償するためには、白色ワセリンや亜鉛華軟膏などの、皮膚に対して保護作用がある油脂性軟膏を外用する (表 12)。

外用回数は1日1回の外用よりも1日2回 (朝・夕) の外用の方が保湿効果は高く²⁶³⁾、そのうち1回は入浴直後が望ましい。また、塗布量の目安には finger-tip unit を用いる。第2指の先端から第1関節部まで口径 5 mm のチューブから押し出された量 (約 0.5 g) が英国成人の手掌で2枚分すなわち成人の体表面積のおよそ2%に対する適量であることが示されている^{116, 117, 264)} (finger-tip unit)。一般的に、アトピー性皮膚炎患者の皮膚は、病変部位だけでなく、正常に見える部分も経皮的水分喪失 (transepidermal water loss : TEWL) が多く、ドライスキン状態にある²⁶⁵⁾。そのため、保湿外用薬は正常に見える部位も含めて全身に塗布することが望ましい。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²⁶⁶⁾。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軟膏を使用し、炎症の早期の鎮静化と維持療法への回帰を目指す。なお、稀に保湿外用薬の副作用による接触皮膚炎を生じることがあり、アトピー性皮膚炎の再燃との鑑別が重要である。

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

(2) 入浴・シャワー浴と洗浄

アトピー性皮膚炎では皮脂汚れに加え、(汗などの) 体液の付着や黄色ブドウ球菌などの感染性病原体の定着がみられ、皮膚症状の悪化要因となりうる。そのため、皮膚を清潔に保つことは、皮膚の生理的機能を維

持するために重要である。通常は皮膚の清潔には入浴・シャワー浴を励行し、必要に応じて適切な保湿・保護剤や抗炎症外用薬を使用する。アトピー性皮膚炎における最適な入浴・洗浄方法は、患者ごと、あるいは同じ患者でも時期や症状によって異なるが、次のようなことに留意する必要がある。

1) 温度

入浴・シャワー浴時の湯の温度に関しては、皮膚バリア機能回復の至適温度とされる 38~40℃がよい²⁶⁷⁾。42℃以上の湯温は皮脂や天然保湿因子の溶出が生じること、痒痒が惹起されるため推奨できない^{267~270)}。入浴後は速やかに保湿剤を塗布し、水分の蒸散拡散を最小限にとどめて水分保持能力を維持し、皮膚の乾燥を防ぐことが望ましい。

2) 石鹸・洗浄剤

石鹸・洗浄剤の主成分は界面活性剤であることから、過度の誤った使用は皮膚の乾燥を増悪する可能性がある。さらに、洗浄剤に含有される色素や香料などの添加剤は、皮膚への刺激を引き起こす可能性も懸念される。これらのことから、皮膚の清潔を保つために石鹸・洗浄剤を使用することは有用であると考えられるが、使用する際には、年齢や部位・季節などを考えた皮膚の状態、使用する石鹸・洗浄剤の種類や洗浄方法を考慮する必要がある。通常、皮脂はぬるめの湯でもある程度除去できると考えられることから、乾燥が強い症例や部位、季節、あるいは石鹸・洗浄剤による刺激が強い場合には石鹸の使用を最小限に留める。逆に脂性肌や脂漏部位、皮膚感染症を繰り返す部位には石鹸・洗浄剤の積極的な使用を検討する。使用する石鹸・洗浄剤の種類は、石鹸（固形）あるいは洗浄剤（合成界面活性剤を用いた液体など）各々の優位性に関するエビデンスはなく、基剤が低刺激性・低アレルギー性、色素や香料などの添加物を可及的に少なくしている、刺激がなく使用感がよい、洗浄後の乾燥が強くないもの、などの視点で洗浄剤を選ぶことが重要である。同時に、皮膚を傷つけることがないよう、よく泡立って機械的刺激の少ない方法で皮膚の汚れを落とし、洗浄剤が皮膚に残存しないように十分にすすぐことも大切である。質の高いエビデンスではないものの、適切な洗浄剤の使用によって皮膚炎重症度が軽減したとの報告もある^{271, 272)}。

3) 軟膏残渣の対応

ワセリン等の油脂を基剤とする軟膏の残渣は石鹸・洗浄剤によって除去されにくいことがある。その場合、

軟膏残渣の気になる部分にオリブ油等を塗布することで残渣を処理することを検討する。

3.6 悪化因子の検索と対策

(1) 非特異的刺激

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

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

搔破による刺激は、アトピー性皮膚炎を悪化させる要因としてきわめて重要である。痒痒を減らすために皮膚炎の治療を行うことに加え、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。

(2) 接触アレルギー

外用薬、化粧品、香料、金属、シャンプーやリンス、消毒薬などに対する接触アレルギーで、皮疹が悪化することがある^{273~275)}。アトピー性皮膚炎の治療への反応が期待通りでない場合、皮疹の分布が典型的でない場合、成人例では最近になって発症あるいは悪化した、などの場合には、特に接触アレルギーの合併を疑う。接触アレルギーを疑ったら、被疑物質との接触を避けることで皮疹が軽快するかを観察するとともに、パッチテストで診断を確定する。診断が確定した接触アレルギーの原因物質については、接触を避けることが必要である（詳細は接触皮膚炎診療ガイドライン²⁷⁶⁾を参照）。

(3) 食物

アトピー性皮膚炎患者、特に乳児では、食物アレルギーの関与が認められることがある。しかし、食物アレルギーの関与が明らかでない小児および成人のアトピー性皮膚炎の治療にアレルギー除去食が有用である

という根拠は乏しいとシステマティックレビューでも述べられている²⁷⁷⁾。また、小児における除去食の問題点として、不適切除去食による成長・発育障害という栄養学的な問題があり、除去食療法は、開始前に食物アレルギー関与の評価を十分行ったうえで、医師の指導の下に施行されるべき治療法である。特定食物によるアトピー性皮膚炎の悪化が確認されている場合を除き、一般的にアレルギーになりやすいという理由で特定食物を除去することは推奨されない (CQ28:エビデンスレベル:B)。食物除去を行うためにはアトピー性皮膚炎に対して抗炎症治療を十分に行った上でアレルギー除去試験を行うべきである。抗炎症治療として適切な強さと量のステロイド外用薬を使用する外用療法を行った上で、皮膚症状の改善がみられない場合に、皮膚の悪化の原因となる食物アレルギーを検索すべきであり、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与については、詳細な病歴の問診、皮膚テスト、血液検査などとともに、原因食物の除去の後に経口負荷試験を行い、それらの結果を参考にする。例えば、臨床症状のみ、あるいは特異的IgE抗体価の陽性のみを根拠とすべきではない。アレルギーになりやすい食物というだけで摂取する食物の種類を制限することはアトピー性皮膚炎の治療のために有効ではない。また、本疾患は多因子性であり、食物アレルギー除去は薬物療法の補助療法であることから、食物アレルギーの関与を明らかにし得た場合でも、これのみで完治が期待されるものではないことを認識すべきである。

かつて、米国小児学会は、妊婦へのアレルギー除去食を推奨した(2000年)が、2006年および2012年にコクラン共同計画から妊婦・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²⁷⁸⁾、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く、むしろ有害であると考えられる(CQ29:エビデンスレベル:A)。

(4) 吸入アレルギー

乳児期以降のアトピー性皮膚炎患者では、ダニや室内塵、花粉、ペットの毛などの環境アレルギーによって悪化することがある²⁷⁹⁾。これらのアレルギーが皮膚の悪化因子であるかは、臨床症状のみ、あるいは特異IgE抗体価やプリックテストの結果のみで判断するのではなく、病歴、環境の変化と皮膚の推移などの情報(例えば被疑アレルギーが濃厚な場所で皮膚・痒痒が増悪し、離れると軽快する等)を総合して判断すべきである。また、吸入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、その効果には限度があることを認識すべきである。

(5) 吸入アレルギーに対する特異的IgE抗体の測定と対策²⁷⁹⁾

吸入アレルギーのアトピー性皮膚炎への関与に関し、アレルギー特異的IgE抗体値の評価は有用であるが、陽性だからといって悪化因子であるとは限らないことを念頭に置くべきである。以下、代表的な悪化因子であるダニ抗原、花粉抗原(スギ、イネ科植物、雑草など)、動物抗原(イヌ、ネコ、そのほか接触の機会がある有毛動物)への対策を述べる。

ダニ対策:フローリング、布団洗浄あるいは掃除機による吸引、抗ダニシーツの使用など。

ペット対策:手放す、洗浄、寝室からの排除。猫アレルギーの場合、選択が可能であれば抗原(Fel d 1)産生が少ないメスを選択するなど。

花粉:外出からの帰宅時には、家屋に入る前に衣類の花粉を払い落とす。帰宅後は速やかに洗顔あるいはシャワー、着替えを行う。花粉用眼鏡(ゴーグル)・マスクの着用。

(6) 発汗

アトピー性皮膚炎では程度の差はあるものの発汗量は期待される数値よりも少ない²⁸⁰⁻²⁸⁴⁾。発汗量が少ないと皮膚温の上昇、皮膚乾燥、抗菌力低下が生じる²⁸⁰⁻²⁸⁴⁾。発汗が減少する原因として、汗孔閉塞による汗の滞留、皮膚炎に伴う汗腺機能の低下、汗腺から組織中への汗の漏出、神経症(特性不安)などが考えられる^{280, 281, 283, 285)}。アトピー性皮膚炎患者の多くは、汗に含まれる皮表のマラセチア抗原に対するI型アレルギーを持つ²⁸⁶⁾。また、皮膚炎の重症度に応じて汗の成分(抗菌ペプチド、塩濃度、グルコース等)が変化するため、重症例は汗の機能的利点が得られにくい²⁸⁷⁻²⁸⁹⁾。上述した発汗量減少や汗の成分異常は皮膚炎重症度の軽減に伴い改善することが報告されている^{282, 289)}。汗をかけているアト

ピー性皮膚炎患者では、皮膚表面の余剰な汗を長時間放置して角質が浸軟すると軽微な摩擦等で角質が剥奪される（間擦疹）ほか、汗に混入したアレルゲンが炎症を助長し得るため、皮膚や衣類が濡れるほど汗をかいた際は対策を行うように指導する。具体的には通気性の良い衣類の着用、シャワー浴、流水洗浄、おしぼりによる清拭、濡れた衣類を着替えるなどの対策を行う²⁹⁰。

アトピー性皮膚炎患者が発汗することの是非については、発汗を避ける指導が症状を改善したとするエビデンスはなく、発汗を避ける指導は必要ない。むしろ発汗後の汗対策指導を重視し、発汗低下症例では汗をかけるようになることが治療の到達目標の一つとなる。

(7) 細菌, 真菌

アトピー性皮膚炎では病変部において黄色ブドウ球菌が多く検出されることが古くから知られており、増悪因子の一つと考えられ、除菌、静菌を目的としたポビドンヨード液、次亜塩素酸（ブリーチバス療法）などによる治療が行われてきた。アトピー性皮膚炎の病態に対する細菌の関与については不明な点が多かったが、近年、皮膚細菌叢解析により病態への関わりが少しずつ明らかになってきた。小児アトピー性皮膚炎患者の皮膚において、増悪期には皮膚細菌叢の多様性が低下し、黄色ブドウ球菌の割合が増加すること²⁹¹、アトピー性皮膚炎患者では特定の遺伝子系統型の黄色ブドウ球菌株が見いだされやすいこと²⁹²、などが報告されている。動物モデルでは、黄色ブドウ球菌を含む偏った細菌叢によりアトピー性皮膚炎様の皮膚炎を生じていること、抗菌治療により異常細菌叢が是正されると皮膚炎の発症を抑制できること、が示された²⁹³。しかし、それだけでは皮膚細菌叢とアトピー性皮膚炎の病態との関連性が十分明らかにされたとはいえず、今後のさらなる研究結果の集積が必要である。

治療については、感染徴候のないアトピー性皮膚炎に対し抗菌薬内服が有効であったとする報告はなく、抗菌薬内服は勧められない²⁹⁴。また、ポビドンヨード液の使用についても積極的に推奨するだけの医学的根拠に乏しく、感染が関与していると考えられる症例に対して補助療法として考慮することもあるが、びらん面に対する刺激による皮膚炎の悪化、アレルギー性接触皮膚炎、アナフィラキシー、甲状腺機能への影響などの可能性があり、安易に行うべきではない。

ブリーチバス療法に関しては、米国を中心に広く行

われており、その有用性を示した報告もあり、感染の関与が考えられる症例に対しての使用は推奨されている^{295, 296}。しかし、その効果の検証はいまだ十分とはいえず、国内での指針もないため、今後の整備を待つ必要がある。

アトピー性皮膚炎の病態に対する真菌の関与については、アトピー性皮膚炎患者におけるカンジダやマラセチアに対する特異的IgE抗体の測定やプリックテストの結果から、皮疹の重症化に関してこれらの真菌に対するアレルギーが関わっている可能性が示唆されてきた²⁹⁷。しかし、病態との明確な関連性は不明である。アトピー性皮膚炎に対する抗真菌薬の治療効果については抗真菌薬の内服が有効であったとする報告²⁹⁸、頭頸部の皮疹に対して抗真菌薬の外用が有効であったとの報告²⁹⁹はあるが、大規模試験はなく、慎重な使用が望まれる。

3.7 心身医学的側面

アトピー性皮膚炎は、かつては holy seven と呼ばれた古典的心身症の一つとして心身症の側面が強調されてきたが、免疫学的病態が明らかになった今も、心身医学的アプローチの重要性は変わらない³⁰⁰。例えば、アトピー性皮膚炎には注意欠陥多動性障害などの発達障害合併のリスクが高く³⁰¹、患者教育での配慮を要する。重症例、コントロール不良例では二次的な心理的異常がしばしば起こるが、その背景をよく理解すべきであろう。このようにアトピー性皮膚炎では、心身医学的評価と対応を取り入れた包括的な治療・管理が求められる。

(1) 心理的ストレス

患者にとっての何がストレスとなっているかを聞き取り、助言や指導を行う。仕事の多忙、試験前の緊張、人間関係など様々な因子が悪化につながる。まずは、これらストレスをよく聞き取ることが大切で、共感だけでも軽減することがある。そして、ストレスでそう痒が強くなったときの対処法（気分転換、物理的な冷却、汗の拭き取りなど）を具体的にアドバイスすることでストレスとの「共存」を助けることができる。

(2) 習慣性搔破行動

搔破行動により疾病利得が獲得できる状況にある場合は、オペラント条件付けによる習慣的搔破行動が生じやすい。兄弟葛藤があるケースでは、ライバルから親の愛情や注目を引き出す有力な手段となるからであ

る。重症患者では、不安や予後や治療への絶望感などが、痒痒感と対提示されることを繰り返すうちにレスポナント条件付けされ、実際に痒痒がなくても、不安刺激などで搔破行動が惹起されることがある。さらに、中脳や線条体といった報酬系の活性化が搔破による快感を引き起こすため、搔くことをなかなか止められないこともある³⁰²⁾。これら搔破につながる条件付けを見極めて、搔破行動から離れるような条件を探る。

(3) 精神疾患の合併

アトピー性皮膚炎は小児と成人の両方においてうつ病、不安症、自殺念慮のリスクを増加させる。さらに、小児患者では、内向的な行動、自閉症、行動障害、注意欠陥・多動性障害 (ADHD) の発生率も増加する。一方、成人患者では、統合失調症、認知障害、自傷行為、アルコール摂取、適応障害、注意欠陥障害/ADHD、人格障害の発症率が増えている。多くの精神的健康問題の発症率は、重症度と相関していることに注意する。

アトピー性皮膚炎におけるメンタルヘルスの合併症を説明するための様々なメカニズムが提案されている。夜間の慢性的なかゆみは、睡眠覚醒周期を乱すことで青少年における精神的な症状の発症と関連していることが示されている。メラトニンの低下は、アトピー性皮膚炎における睡眠障害や免疫反応の異常と関連しており、アトピー性皮膚炎に対するメラトニンの補充が生活の質の改善や睡眠開始までの時間の短縮に有効との報告もある。さらに、アトピー性皮膚炎の度重なる再燃が慢性ストレスとなり、交感神経-副腎髄質系の持続的活性化で視床下部-下垂体-副腎の反応が低下しカテコールアミンとコルチゾルレベル変調を来して精神的健康の問題の発症に影響を及ぼすとの考え方もある³⁰³⁾。

(4) 具体的なアプローチ例

治療に難渋している場合は、まず精神疾患の合併がないか、医療者側とコミュニケーションがスムーズにとれる状態かどうかを評価する。疑われる場合には、精神科医、心理療法士などとの連携を図りながら、治療を進めていく。

アトピー性皮膚炎に対する間違った知識を信じ込んでいる場合、理解力が低い場合には、患者の理解度に応じて説明することを心がけ、明確かつシンプルに治療目標を示す。治療が面倒、うつ傾向にあり外用しようと思っても出来ないといったことでアドヒアランスが低下しているときには治療内容を出来るだけ単純にする。また、外来予定日の前は外用をしっかり行う傾

向があるため、受診回数を増やすと効果的なこともある。

ストレスにより悪化する場合には、悪化要因をどうしたら対処できるのか生活習慣の工夫やリラクゼーション訓練を含めたストレスマネジメントによって克服することを目指す。

小児で搔破行動が習慣化されている場合には、子供が掻いているときには気にとめず、搔かないでいるときに褒めることを保護者に勧める。夜間の搔破に対して直接素手で搔けないように衣類や手袋で工夫をする、搔く以外に集中できるものに気をそらす、といった指導も有効な場合がある。

長年、痒みがあるのを当然として過ごしてきている患者にとっては、痒みや湿疹が無い状態をイメージできず、「そこまでコントロール出来ていなくてもいい」といった治療ゴールが共有できない場合や、「どうせすぐ悪化する」といった治療不信または諦めから治療意欲が持てない場合がある。入院治療などにより、短期間に十分な症状改善を行い「きちんと治療すれば良くなる」という成功体験を得てからステップダウンを図ることも考慮する。

3.8 合併症治療 (アレルギー疾患を含む)

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

(1) 食物アレルギー

これまでアトピー性皮膚炎と食物アレルギーの関連に関して多くの検討がなされてきている。2003年にLackらはピーナッツアレルギーの発症に湿疹の存在とピーナッツオイルを含むスキンケアが関連していることを報告し、アレルゲンの経皮的な感作の可能性が示唆された³⁰⁴⁾。そして2008年にLackらが提唱した「二重抗原暴露仮説」の概念は、食物アレルギー発症における「経皮感作」と「経口免疫寛容」の重要性を示すものとなった³⁰⁵⁾。

乳児期のアトピー性皮膚炎が食物アレルギーの発症リスクであることは^{304,306,307)}、経皮的な食物抗原曝露により感作が誘導される「経皮感作」という考えを支持する。また、アレルギーの家族歴があるハイリスク児に対する早期スキンケア介入がアトピー性皮膚炎の発

症率を低下させることを示す観察研究があり^{308,309)}、さらに発症早期の積極的治療はRCTにより食物アレルギーの発症予防効果があることが報告された³¹⁰⁾。

アトピー性皮膚炎児では、鶏卵の摂取が遅いほど鶏卵アレルギーを発症するリスクが高いことが知られている。Natsumeらは、アトピー性皮膚炎の乳児を対象に、ステロイド外用薬でアトピー性皮膚炎を寛解させて、離乳早期の6カ月から鶏卵摂取を開始すると1歳での鶏卵アレルギーの発症率が減少することを示した。すなわち、食物アレルギーの発症予防として乳児期における経口免疫寛容の誘導の重要性が示唆された³¹¹⁾。

これらに関連して、日本小児アレルギー学会は2017年に「鶏卵アレルギー発症予防に関する提言」を発表した³¹²⁾。本提言では、感作のみを理由としての安易な除去指導を推奨しないことや、離乳食開始前のアトピー性皮膚炎の治療の重要性、鶏卵摂取の時期・量に関する提案などが明記されている。

乳児のアトピー性皮膚炎では、食物がアトピー性皮膚炎の増悪因子となっている場合がある。食物アレルギー診療ガイドラインでは「食物アレルギーの関与する乳児アトピー性皮膚炎」として臨床型分類がなされており³¹³⁾、その診療手順を参照する。

(2) 気管支喘息

アトピー性皮膚炎患者における気管支喘息の合併率は、25%程度と考えられる³¹⁴⁾。気管支喘息の合併が疑われる場合には、皮膚科単独ではなく、小児科・内科と協働して診療する。

(3) アレルギー性鼻炎

アトピー性皮膚炎にはアレルギー性鼻炎を合併することが多く、我が国では特にスギ花粉の飛散時期には注意を要する。スギ花粉に対するアレルギー性鼻炎を有している場合、スギ花粉の接触によりアトピー性皮膚炎が増悪することがある³¹⁵⁾。海外ではその他の花粉による皮膚症状の増悪も報告されている³¹⁶⁾。その症状は顔面などの皮膚露出部位のみではなく、全身におよぶことがある。また鼻汁や鼻の掻痒感などに対して鼻をかんだり、鼻を搔破したりすることによる外的刺激は鼻周囲の皮膚症状を悪化させる。アレルギー性鼻炎が難治である場合、耳鼻科との連携をとるべきである。

(4) アレルギー性結膜炎

アレルギー性結膜炎の合併は眼瞼の皮膚症状の増悪因子である。結膜炎による眼瞼への炎症の波及や、眼瞼の搔破が眼瞼の皮膚症状を難治化させる。また掻痒

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

(5) 感染症の診断と治療

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

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

丹毒は主としてβ溶血性レンサ球菌による真皮の感染症である³¹⁷⁾。悪寒、発熱を伴い、境界明瞭な光沢のある、熱感、圧痛の強い紅斑局面が出現する。顔面に好発し、片側に出現し、対側にまで拡大する。ペニシリン系、セフェム系の抗菌薬全身投与が必要である。

蜂窩織炎は真皮深層から皮下組織に生じる細菌感染症である。起因菌としてβ溶血性レンサ球菌が最も多く、以下、黄色ブドウ球菌とグラム陰性桿菌が続く³¹⁸⁾。膿性滲出液を伴う場合、黄色ブドウ球菌、特に市中感染型MRSAが起因菌である確率が高まる³¹⁹⁾。下肢などに局所の熱感、疼痛を伴い、境界明瞭な紅斑、腫脹が生じる。ペニシリン系あるいはセフェム系抗菌薬の全身投与、安静が必要である。

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

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

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

(6) 眼合併症

アトピー性皮膚炎のアレルギー性結膜炎以外の眼合併症として、眼瞼炎、角結膜炎、円錐角膜、白内障、緑内障、網膜剥離、細菌およびウイルス感染症等がある^{136, 137, 320, 321}。顔面の皮疹が重症で難治なアトピー性皮膚炎患者では、眼合併症を来しやすい^{136, 321}。また、アトピー性皮膚炎に対する治療が眼疾患を引き起こすこともある (CQ6 参照)。アトピー性皮膚炎患者は眼科的訴えが無くても、眼合併症を有していることがあり、不可逆的な視力障害に至ることもある。よって、皮膚科医は眼合併症を意識し、視機能保持のために適切に眼科医の診察を受けさせるなどの対応をとることが望ましい^{135-137, 320}。また、眼合併症の予防のために顔面、特に眼囲の皮疹を十分にコントロールすることが重要である^{135, 136}。

3.9 入院治療の適応

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

慢性的に重症の皮膚炎が遷延化している例では、疾患活動性自体の問題（強い活動性を持つ炎症あるいは掻破の連鎖による拡大増強）、患者のアドヒアランスの問題（アトピー性皮膚炎の病態や治療方法についての理解不足、寛解レベルを体験したことがなく治療の目標がわからなくなっている、外用しても改善しないと経験的に誤解している、外用療法の意義や方法の理解不足、ステロイド忌避など）、悪化因子の問題（環境要

因や生活習慣の要因、過労など）が背景にあり、それらの相互作用によって問題が膠着していることが多い。入院治療により、日常の環境から離れて外用療法を徹底し、時間的余裕の中で患者と治療者の信頼関係を確立し、悪化因子や外用方法、スキンケア方法を見直し、これらの問題を早期に解決することを可能とすることが期待できる。このような治療介入によって退院後の長期予後が改善することは複数の施設で確認されている^{322, 323}。また、アトピー性皮膚炎では、重症度に関わらず、薬物療法を中心とした治療を適切に継続できずに、期待されるほど治療効果があがらないことがしばしばみられるため、中等症に相当する場合にも必要に応じて入院治療を検討する。入院治療の目標は集中した外用治療によって皮膚炎を早期に寛解させることと、教育的指導を行い、アドヒアランスを高めることにあり、入院治療は、入院中の寛解だけではなく退院後の適切な治療継続も見据えて行うべきである。

3.10 患者指導

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

国内外において様々な患者指導の方法が検討され、それぞれ湿疹の重症度低下やQOL改善などに効果があると報告されている。その具体的な方法は、多職種医療チームによる教育、専門看護師によるグループワーク、短期間の教育入院、オンラインビデオによる教育などさまざまであり、特に小児を対象にした報告が多い³²⁴⁻³²⁸。このほか我が国では、アトピー性皮膚炎の患者指導ツールとしてのWebsiteや小児患者向けのパンフレットなども作成公開されている^{329, 330}。

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

3.11 プロバイオティクス・プレバイオティクス

腸内細菌は生体の免疫応答に大きく関わっており、様々な疾患との関連が報告されている。アトピー性皮膚炎などのアレルギー性疾患との関連を示す研究も多

く、アレルギー疾患の患児と健常児の腸内細菌を比較した研究では、アレルギー性疾患の患児では乳酸菌が有意に減少していることが報告されている³³¹⁾。腸内細菌への介入によるアレルギー疾患の発症予防や発症後の治療についても多くの検討がなされている。その代表的なものとしてプロバイオティクス（摂取することにより宿主に有益な作用をもたらす生きた微生物）、プレバイオティクス（宿主にとって有益な影響を与える微生物の作用や増殖を促進させる食品成分）、シンバイオティクス（プロバイオティクスとプレバイオティクスを組み合わせたもの）が挙げられる。

発症予防に関しては、複数のメタ解析で妊娠中の母体とそれに引き続く出生後の乳児への継続的なプロバイオティクス投与に発症予防効果があると結論付けられているが^{332, 333)}、単株のプロバイオティクスや乳児だけに投与された場合の予防効果はないとされている^{333, 334)}。また他のメタ解析ではプレバイオティクスとシンバイオティクスについて発症予防効果はないとされている^{335, 336)}。よって、プロバイオティクスによる予防効果は菌種や投与方法によってはある程度期待できるものの、現時点では具体的な菌種や投与方法などを明示して実用化できるエビデンスはなく、本ガイドラインとしては予防方法として推奨できる段階にはない（CQ38）。

発症後のアトピー性皮膚炎に対する治療効果に関しても様々な検討がなされており、プロバイオティクスは重症度スコア SCORAD を有意に低下させたというメタ解析もあるが、小児では効果のない RCTs もあり（CQ37）、一貫した結果にならない^{333, 337)}。シンバイオティクスの RCTs も成否が混在するが、1歳以上の小児、成人において SCORAD による皮疹スコアを有意に改善させたというメタ解析がある³³⁶⁾。プレバイオティクスの治療効果に関してはメタ解析がなく、改善効果ありとする RCT となしとする RCT が混在している^{338~340)}（CQ37）。

このように、プロバイオティクス、プレバイオティクス、シンバイオティクスの有効性にはそれぞれの種類、組み合わせや、投与時期、食生活を含む生活環境、人種差など様々な因子が影響していると考えられ、実用化や臨床応用に向けて今後さらなる検討が必要である。

3.12 民間療法

民間療法とは、通常多くの医師が医療施設において

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

1997年に広島で行われた調査によると、アトピー性皮膚炎患者の67.4%に何らかの民間療法の経験があった³⁴¹⁾。2003~2006年の東京での小児アトピー性皮膚炎初診患者の保護者からの質問票調査によると、ステロイドフォビアのある保護者がステロイド忌避のない保護者と比較して代替療法を行っていた頻度が高かった（22.2% vs. 13.0%, $p=0.013$ ）³⁴²⁾。アトピー性皮膚炎の増悪あるいは合併症による重症化で入院した症例をみると、44%の患者が民間療法による不適切治療が原因であったと報告している³⁴³⁾。民間療法に頼った結果、通常医療に対するアドヒアランスが低下し、症状がさらに悪化する症例が問題となる。

補完療法の有効性については複数の RCT が報告されている。鍼により痒痒が改善したという報告があるが、症例数も少なく研究の質が高いものではなかった³⁴⁴⁾。ホメオパシーレメディの有効性を評価した RCT では、プラセボ群と比較して有意な改善は認められなかった³⁴⁵⁾。民間療法の有効性について十分な科学的根拠はない。

3.13 アドヒアランス

慢性疾患であるアトピー性皮膚炎の診療では、患者や養育者が疾患の病態や治療の意義を十分に理解して積極的に治療方針の決定に参加し、その決定に従って積極的に治療を実行し、粘り強く継続する姿勢、すなわち治療のアドヒアランスを高めることに医療者が配慮することが大切である。治療アドヒアランスに関連する因子として、①患者に起因する要因、②疾患に起因する要因、③治療に関する要因、④医療者に起因する要因、⑤社会・経済的な要因などがある^{346, 347)}。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。治療に係る因子としては、一般に煩雑な治療法、副作用の多い治療法、高価な治療法などがアドヒアランスの低下に関係する。それぞれの治療法のメリット、デメリットや具体的な外用方法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。患者と医療者が互いの情報を共有して話し合い、協働して医療上の決定をするプロセス (shared decision making) は、患者の治療満足度や治療アドヒアランスを高めるとされている^{348,349)}。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³⁵⁰⁻³⁵²⁾。

3.14 専門の医師への紹介

この診療ガイドライン (図 20) に沿って1カ月程度治療しても皮疹の改善がみられない場合は、専門の医師または施設への紹介を考慮すべきである^{16,17)}。著明な紅斑、掻破痕、びらん、苔癬化、痒疹などを認める場合、紅皮症のように広範囲に紅斑を認める場合には専門の医師への紹介を考慮する。また、細菌やウイルス感染の合併がみられるとき、食物アレルギーや接触アレルギーなど悪化因子に関する精査が必要なとき、鑑別診断が必要なときなどにも専門の医師への紹介を考慮する必要がある。

3.15 オンライン診療を利用した維持期治療

寛解導入後に適切な維持療法によって良好なコントロールを長期間にわたって維持することは大変重要である。そのためには良好なアドヒアランスが必須であるが、患者にとって治療継続の負担は少なくない。とくに社会活動豊富な年代を多く含む本疾患において、医療機関への定期的な通院は通勤・通学に支障を来して、QOLの低下を招く場合がある。しかし、定期通院を怠ると容易に増悪につながることは明らかである。そこで、負担を最小限にして治療を継続するために、オンライン診療が有用な選択肢となる。実際にアトピー性皮膚炎治療におけるオンライン診療の有用性についての報告も増えている。

免疫抑制薬などの全身投薬や光線治療を必要としないアトピー性皮膚炎の小児・成人患者156人を対象として、オンライン診療と対面診療を1対1にランダム化して検討した試験では、12カ月のフォローアップ期間中、オンライン診療の群でPOEMスコア、IGAス

コアともに対面診療と同等の改善率であった³⁵³⁾。同様に、DLQI、CDLQI、SF-12 PCS、SF-12で評価したQOLの改善についてもオンライン診療群は対面診療群と同等であることも報告されている³⁵⁴⁾。

費用対効果の面でも、199人を対象に初診でアトピー性皮膚炎と診断されている患者において、e-health (オンラインによるコンサルト) での外来フォローを対面診療の間に行うことは、QOLや疾患の重症度については対面診療と同等である一方、コストの面での改善に寄与すると報告されている³⁵⁵⁾。e-healthには教育用の資料提供や患者のモニタリングなども含まれるため、日本におけるオンライン診療の概念と完全に一致するものではないが、費用対効果の面でも一定の価値はあるものと考えられる。

本邦におけるエビデンス構築は今後さらなる検討を要するが、少なくとも、安定したアトピー性皮膚炎に対してはオンライン診療を組み合わせることで診療することにより、患者や患者家族の負担を最小限にしながら、アドヒアランスをサポートして、寛解を維持させることが期待される。そのためには、診療報酬が適切に認められることが必要である。

4. 小児における注意事項

4.1 臨床像

小児では成長段階に伴って湿疹病変の部位が変化することに留意する。慢性の定義も異なり、乳児では2カ月以上、それ以上の年齢で6カ月以上となる。乳児では頬を中心とした顔、頭などの紅斑に始まり、悪化すると丘疹、浸潤性紅斑となり、首回りから体幹、四肢に拡大する。顔の皮疹は4~6カ月頃をピークとして、徐々に落ち着き、頸部や四肢関節部の病変に移行していく。幼児期~学童期の湿疹病変は頸部や四肢関節部位が中心となる。思春期以降は成人と同様に頭、頸、胸、背中などの上半身に皮疹が強くなる傾向がある。

乳児期に重症であった児が必ずしもその後も重症であるとは限らず、1歳から1歳半くらいでほぼ寛解していく児も少なくない。幼児期には乳児期から移行した児と3歳頃を中心に新たに発症した児がいる。

4.2 悪化要因

乳児期は「食物アレルギーに感作されている乳児アトピー性皮膚炎」が多くを占めるが、食物アレルギー

がアトピー性皮膚炎の原因であることを意味しない。アトピー性皮膚炎をもつ乳児では、とくに重症であるほど食物アレルゲン（鶏卵、牛乳、小麦の順で多い）への感作が摂取前から経皮感作により成立していて、母親が摂取した原因食物によって母乳を介して皮疹が悪化することがある。しかし、すべての例でこれがみられるわけではない。母親に疑わしい食品を除去させて症状の改善をみたら、外用療法で1~2カ月寛解状態を維持したあとに母親に再度摂取させた状態で母乳を児に与えると、症状の悪化を見なくなることが多い。従って、感作があっても長期の母親の食物除去や母乳の中止は必要のない例が多い。年長児以降は吸入アレルゲンの関与が大きくなる。ダニはもちろんのこと、イヌ・ネコといった動物由来のアレルゲンに注意が必要であり、問診時にはペット飼育の有無を確認する。スギ花粉飛散期にとくに顔を中心に皮疹が悪化することがある。最近、スギ花粉症では発症の低年齢化があり、幼児でも注意しなければならない。夏は日焼けや発汗で悪化しやすく、とくに学校生活で困難が起こることがある。学校でのシャワー浴など適切な管理で改善する（CQ26参照）。冬は乾燥で悪化しやすいが、学校生活との関連に留意する。ストレスも悪化要因として重要であるが、アトピー性皮膚炎があるために消極的になったり、いじめの対象になるとさらにストレスが負荷されるなど、悪循環に陥ることになるので注意する。

4.3 検査

血清総IgE値は年齢が低いほど正常上限が低くなるが、それぞれの年齢において明確なカットオフ値はない。成人と同様、重症例で著しい高値をとる。特異的IgE抗体は、乳児期には鶏卵、牛乳、小麦などの食物抗原感作がみられることが多い。幼児期はダニや花粉などの感作が増える。食物抗原感作がみられても必ずしも除去を要するものではなく、問診や経口負荷試験などにより慎重に診断を行う。特にアトピー性皮膚炎が重症であると、特異的IgE抗体は高値となり、プロバビリティー曲線の解釈で、症状誘発確率を高めに予測することになり、注意を要する（「食物アレルギー診療ガイドライン2021」³⁵⁶参照）。

血中の好酸球数は重症度に相関して上昇する。乳児期ではときに著しい高値をとることがあるが、皮疹の改善とともに速やかに改善する。血清TARC値およびSCCA2値は重症度と良く相関して、病勢の判定に有用

である。SCCA2では年齢にかかわらず単一の基準値が設定されるが¹¹⁰、TARCは年齢が低いほど高値をとる傾向があり、年齢別の基準値を参照する¹⁰¹。乳児期の重症例では低ナトリウム血症や低蛋白血症を起こしていることがあるため³⁵⁷、生化学検査も必要である。

4.4 治療

乳児から学童、思春期と幅広い年齢に対応するために、各年代で使用する薬剤に対する注意が必要である。基本的な治療方針は成人と変わらないが、小児は重症度に応じた治療によって比較的短期間で寛解状態に導ける。低年齢でも漫然とミディウム（IV群）のステロイド外用薬を続けずに、皮疹の改善が乏しい場合にはランクアップが必要である。タクロリムス軟膏は小児用0.03%を使用する。乳児には適応がなく、1回の最大塗布量は年齢と体重によって異なり、2歳~5歳（20kg未満）1g、6歳~12歳（20kg以上50kg未満）2g~4g、13歳以上（50kg以上）5gと規定されているので注意が必要である。

小児、特に乳幼児では、皮膚を引っ掻く機械的行為がさらに痒みを増して皮膚炎が悪化することを理解して搔破を我慢することはできないので、痒みのコントロールのために経口抗ヒスタミン薬を併用するケースが多い。第1世代の抗ヒスタミン薬は強い鎮静作用があり、成長過程にある小児に対しては、脳内移行の少ない第2世代抗ヒスタミン薬を使用する。特に熱性けいれんやてんかんのある乳幼児では慎重に行う。

経口ステロイド薬などの全身投与は、気管支喘息発作時やアナフィラキシー時には行うが、アトピー性皮膚炎の治療としては、効果は短期間であり中止後にリバウンドがみられることから、成長障害、骨粗しょう症や易感染などの副作用を鑑みて、副作用が利点を上回るため小児では推奨されない。近年、通常の治療では改善されない難治例に、経口JAK阻害薬や生物学的製剤が使用される。経口JAK阻害薬と生物学的製剤は使用できる年齢が限られているので、それぞれの適応に注意する。

眼周囲の皮疹は時に難治性となる。難治、繰り返す症例ではステロイド軟膏による速やかな寛解導入後、タクロリムス軟膏による維持などを行う。アレルギー性結膜炎による目のかゆみに対する点眼薬を併用してもよいが、ステロイド点眼は眼圧上昇の副作用があるために眼科での治療が必須である。

4.5 治療の主体の変化

小児の治療は養育者を介して行われることが多く、通常、患者教育は養育者に向けて行われる。特に、乳幼児期は、養育者に疾患を理解してもらい外用療法が行われる。一方、2歳以上では患者本人への働きかけが可能となる。そのため、不快感を抱かせずに嫌がらずにできるように称賛しながら外用を実施し、それを習慣化させる。学童期になると、継続的な治療の必要性をある程度は理解できるようになる。さらに、小学校高学年になると治療の主体が養育者から患者本人へと移っていく時期にあたる。したがって、患者教育は養育者を通じてだけでなく、病態生理と治療の必要性について、本人の理解力に合わせた言葉で直接説明することが必要である。なお、幼稚園・保育園、学校では、アレルギー疾患生活管理指導表を活用して協力を求める。それには、常用する治療薬、重症度、学校における配慮事項などを記載する箇所があり、主治医が記載する書類であるため適切な協力を求めやすい。配慮事項として、汗をかいたら濡れたタオルで拭く、可能であればシャワーを浴びる、冬に乾燥が強いときには保湿剤を外用するなど具体的に指示するとよい。

思春期以降では、治療の主体は患者本人に移行すべきではあるが、乳幼児期から疾患が継続している場合、本人の疾患理解や治療に対する取り組みが乏しいまま過ごすことがある。また、思春期独特の成長過程で養育者の言うことを聞き入れなくなることも珍しくなく、羞恥心も加わり、外用のアドヒアランスが低下して増悪を来すことがある。思春期の患者を診療する際には、誰が外用しているか、治療内容について自分で把握できているかを確認する。

思春期以降も外用療法を継続する場合には、治療が長期間にわたることから「疾患を受け入れ」、「うまく付き合う」という意識が必要である。そのためには、患者自身が疾患に能動的に向き合う必要があり、患者の自立を促していく移行期医療が求められる。この移行期医療を完成させるためには、治療の主体の変化を考慮して、患者の自立を促す移行支援を思春期以前から継続して取り組むことが肝要である。

4.6 合併症

小児期はその他のアレルギー疾患である食物アレルギー、アレルギー性鼻炎、気管支喘息などを合併することが多い。乳児期は皮膚炎をコントロールすること

で食物アレルギーの発症予防や早期寛解の可能性があることから、スキンケアを継続することが重要である。

スギを代表とする花粉症は、近年幼児期に発症する児も散見されるようになっており、眼・鼻症状だけでなく皮疹の悪化が目立つ場合がある。

アトピー性皮膚炎をもつ児の喘息発症リスクは一般集団よりも高い。感染後の咳嗽が長引く、大笑いや冷気の吸入などで咳をしやすいなどといった気道過敏性を疑う症状がみられるときには重症度に注意しながら経過を追い、改善が認められない場合には、皮膚科単独ではなく、小児科と協働して診療にあたるべきといえる。

4.7 鑑別診断

小児において、アトピー性皮膚炎は頻度が高い皮膚疾患であるが、診断基準の鑑別診断の項の記載の通り除外すべき疾患を考慮することが重要である。具体的疾患は多岐にわたり、新生児ざ瘡、新生児中毒疹、脂漏性皮膚炎、接触皮膚炎、貨幣状湿疹、汗疹、間擦疹、尋常性乾癬などがある。また、アトピー性皮膚炎と関連する免疫不全による疾患として、Wiskott-Aldrich 症候群、高IgE 症候群、Omenn 症候群、IPEX (immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked) 症候群がある。先天性皮膚疾患としては、他にネザートン症候群、X連鎖性潜性魚鱗癬症候群など遺伝性魚鱗癬症候群やPeeling Skin 症候群などの鑑別も必要である。外因性の皮膚疾患としては、疥癬、体部白癬、虫刺症（二次的に湿疹に進展することがある）の鑑別が必要なことがある。亜鉛やビタミンB群などの栄養障害やフェニルケトン尿症といった代謝疾患なども湿疹を呈し、鑑別が必要である。また、アトピー性皮膚炎はこれらのいずれにも合併することもあることを念頭において診察する必要がある。

新生児座瘡は、生後2週間ころから主に顔面に見られる一過性のにきび様の発疹である。乳児脂漏性皮膚炎は脂漏部位（乳児では頭部、顔面）に黄色調の落屑を伴う紅斑を来す湿疹病変であり、生後1カ月頃に好発しやすい。かゆみはほとんどなく、あっても軽微であり石けんで丁寧に洗顔をすれば改善しやすい。滲出液がみられるような場合にはミディアムクラスのステロイドを外用すると軽快し、アトピー性皮膚炎のように外用を中止すると再燃を繰り返すということはほとんど見られない。一方で、乳児脂漏性皮膚炎でも一旦改善の後、またはそのまま、アトピー性皮膚炎に移行

していく例があるとされるが、生後1カ月の時点ですでにアトピー性皮膚炎を発症している症例も存在する。U.K.Working Partyの基準によるアトピー性皮膚炎の1カ月児は、既にバリア機能の低下と2型炎症に関するマーカーの上昇が見られる。今後客観的バイオマーカーで鑑別できる容易な方法の開発が求められる³⁵⁸⁾。早期の見分けのために、痒みの有無は重要なサインとなる。抱き上げた際に、痒みのため頬をすり寄せたり、裸にすると身体を掻くような動作を始めるか、患児の手が届きやすい場所に掻破痕がみられるかなどを観察する。また、乳児期には、接触皮膚炎であるおむつ皮膚炎も鑑別する。おむつ皮膚炎はおむつ着用部位にできる紅斑で、びらんを伴うこともあるが、もし、おむつ着用部位以外に皮疹があれば、アトピー性皮膚炎におむつ皮膚炎を合併している、あるいはおむつによる刺激でアトピー性皮膚炎が悪化していると考えらるべきであろう。日常使用している石鹸や沐浴剤、衣類の洗剤などにより接触皮膚炎を起こしていることもある。一見有害と思われないような市販の保湿薬や衣類の洗剤などにも注意する。アトピー性皮膚炎に特徴的な皮疹でない場合や、ステロイド外用による改善が乏しい場合は、先天性皮膚疾患との鑑別が必要であり、皮膚科専門医への紹介を考慮する。

4.8 医療ネグレクトと合併症による死亡

アトピー性皮膚炎は慢性疾患であるが、重症例は合併症などで湿疹死を引き起こすリスクが高くなる。特に乳幼児の場合は、低蛋白血症や電解質異常を伴う重症アトピー性皮膚炎に発展し、命を脅かす緊急事態になることが問題となる³⁵⁹⁾。香港からも、ステロイド忌避により標準治療を行われなかったことによる湿疹増悪から多臓器不全となり重症化してICUで加療となった乳児症例が報告されている³⁶⁰⁾。過去には、本邦から、保護者のステロイド忌避によりステロイド外用剤を使用せず民間療法を行ったことにより、栄養失調を引き起こし、死亡した乳児の症例報告がある³⁶¹⁾。オーストラリアから、保護者のステロイド忌避により、死亡した乳児症例が報告され、両親は逮捕され、オーストラリア国内でも大きな問題となった³⁶²⁾。小児期、特に乳児期は、重症化により“湿疹死”を引き起こす可能性がゼロではないことを理解しておく必要がある。小児における医療ネグレクトは、子どもが医療を必要とする状態にあるにも関わらず、保護者が適切な医療を受けさせないものを言う。厚生労働省は、医療ネグ

レクトを、「保護者が児童に必要とされる医療を受けさせないことにより児童の生命・身体に重大な影響があると考えられ、その安全を確保するため医療行為が必要な事例であって、医療機関が医療行為を行うに当たり親権者等による同意を必要とするものの、親権者等の同意が得られないため、医療行為を行うことができない場合」としている。子どもに対する行為が、保護者による医療ネグレクトと判断された場合、診療に当たる医療機関や児童相談所が適切な対応をとる必要がある³⁶³⁾。実際、国内の児童相談所の報告から、医療ネグレクトによるアトピー性皮膚炎の死亡例の存在も報告されている³⁶⁴⁾。

成人では、ステロイド忌避により長年治療を拒否し重症化したアトピー性皮膚炎患者が、メチシリン感受性黄色ブドウ球菌(MSSA)により感染性心内膜炎を発症し、さらに播種性血管内凝固を併発し、死亡に至った症例が報告されている³⁶⁵⁾。海外の大規模疫学研究から、アトピー性皮膚炎なし群と比較して、重症アトピー性皮膚炎患者群は、死亡するリスクが有意に高くなっていた。また、感染症に関連する死亡、呼吸器疾患での死亡、尿路系疾患に関連する死亡のリスクも有意に上昇していた³⁶⁶⁾。成人も小児と同様に、コントロール不良の重症化によって様々な合併症のリスクが増加し、死亡リスクが上昇することを理解しておく必要がある。

第II章 アトピー性皮膚炎のEBMs

第I章のガイドライン本文では示しきれなかった内容も含めて、臨床現場での意思決定を必要とする38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(表13)。

文献は、原則として2023年10月までに公表されたもの(電子媒体も含む)について、PubMed、医学中央雑誌、Cochrane Libraryを用いて検索した。

本ガイドラインでのエビデンスレベルや推奨度は、Minds「診療ガイドライン作成の手引き2014」³⁶⁷⁾、「終末期がん患者の輸液療法に関するガイドライン2013」³⁶⁸⁾、日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎診療ガイドライン2021年版^{16,17)}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

表 13 クリニカルクエスション

CQ1：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
CQ2：アトピー性皮膚炎の病勢マーカーとして血清 TARC は有用か
CQ3：アトピー性皮膚炎の病勢マーカーとして血清 SCCA2 は有用か
CQ4：アトピー性皮膚炎の治療にステロイド外用薬はすすめられるか
CQ5：皮疹が十分に軽快した後もステロイド外用薬を継続する場合、塗布頻度を減らす方法とランク（強さ）を下げた併用する方法のどちらがよいか
CQ6：アトピー性皮膚炎およびその治療は眼病変のリスクを高めるか
CQ7：アトピー性皮膚炎の治療にタクロリムス軟膏はすすめられるか
CQ8：タクロリムス軟膏の外用は皮膚がんやリンパ腫の発症リスクを高めるか
CQ9：アトピー性皮膚炎の治療にデルゴシチニブ軟膏はすすめられるか
CQ10：アトピー性皮膚炎の治療にジファミラスト軟膏はすすめられるか
CQ11：再燃を繰り返すアトピー性皮膚炎の湿疹病変の寛解維持にプロアクティブ療法は有用か
CQ12：難治性のアトピー性皮膚炎の治療にシクロスポリン内服はすすめられるか
CQ13：難治性のアトピー性皮膚炎の治療にバリシチニブ内服はすすめられるか
CQ14：難治性のアトピー性皮膚炎の治療にウパダシチニブ内服はすすめられるか
CQ15：難治性のアトピー性皮膚炎の治療にアプロシチニブ内服はすすめられるか
CQ16：難治性のアトピー性皮膚炎の治療にデュピルマブ皮下注はすすめられるか
CQ17：アトピー性皮膚炎に伴う難治性の痒疹の治療にネモリズマブ皮下注はすすめられるか
CQ18：難治性のアトピー性皮膚炎の治療にトラロキヌマブ皮下注はすすめられるか
CQ19：アトピー性皮膚炎の治療に抗ヒスタミン薬はすすめられるか
CQ20：アトピー性皮膚炎の治療に漢方療法は有用か
CQ21：妊娠中・授乳中のステロイド外用は安全か
CQ22：妊娠・授乳中の抗ヒスタミン薬は安全か
CQ23：難治性のアトピー性皮膚炎の治療に紫外線療法はすすめられるか
CQ24：アトピー性皮膚炎の治療に保湿剤外用はすすめられるか
CQ25：アトピー性皮膚炎の発症予防に新生児期からの保湿剤外用はすすめられるか
CQ26：アトピー性皮膚炎にシャワー浴は有用か
CQ27：石鹸を含む洗浄剤の使用はアトピー性皮膚炎の管理に有用か
CQ28：乳児アトピー性皮膚炎の治療にアレルギー除去食は有用か
CQ29：妊娠中・授乳中の食事制限は児のアトピー性皮膚炎発症予防に有用か
CQ30：アトピー性皮膚炎の治療に環境中のダニ抗原除去はすすめられるか
CQ31：ペットの飼育、動物との接触を回避する指導はアトピー性皮膚炎の発症予防や症状改善に有用か
CQ32：アトピー性皮膚炎の症状を改善するために抗菌外用薬を使用することはすすめられるか
CQ33：アトピー性皮膚炎の治療にポビドンヨード液の使用は有用か
CQ34：アトピー性皮膚炎の治療にブリーチバス療法はすすめられるか
CQ35：乳児の湿疹に沐浴剤は有用か
CQ36：日焼け止めはアトピー性皮膚炎の悪化予防にすすめられるか
CQ37：アトピー性皮膚炎の症状改善にプロバイオティクスやプレバイオティクスを投与することは有用か
CQ38：アトピー性皮膚炎の発症予防にプロバイオティクスやプレバイオティクスを投与することは有用か

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 14）。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 15 のように区

別した^{16,17)}。

推奨は、エビデンスレベルや臨床経験、益と害のバランス、価値観や治療に対する希望をもとに、推奨した治療によって得られると見込まれる利益の大きさと、利益と治療によって生じうる害や負担とのバランスから総合的に判断した。委員が各推奨文を「1：強い推奨」と考えるか、「2：弱い推奨」と考えるかについて討議を行い、推奨の強さに対する意見が分かれた場合には、「専門家の合意が得られるほどの強い推奨ではない」と考え、「弱い推奨」とすることを原則とした。

一方、エビデンスレベルが「低い」「とても低い」であっても、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。

表 14 エビデンスレベル

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

表 15 エビデンスレベルの参考とした研究デザイン

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

*1 クロスオーバー比較試験を含む
*2 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

「強い推奨」とは、得られているエビデンスと臨床経験から判断して、推奨した治療などによって得られる

利益が大きく、かつ、治療によって生じうる害や負担を上回ると考えられることを指す(表16)。この場合、医師は、患者の価値観や好み、意向をふまえたうえで、推奨された治療を提案することが望ましい。「弱い推奨」とは、得られているエビデンスと臨床経験から判断して、推奨した治療によって得られる利益の大きさは不確実である、または、治療によって生じうる害や負担と利益が拮抗していると考えられることを指す(表16)。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。

表 16 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、治療によって生じう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、治療によって生じうる害や負担と拮抗していると考えられる

CQ1. 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

エビデンスレベル	推奨文
B	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などによって異なる。

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28件あり、全ての文献でアトピー性皮膚炎は年齢とともにある程度の割合で寛解することが示されていた。岡野らは1992~2002年に広島県の小学校で検診を行ったところ、1年生時にアトピー性皮膚炎と診断され、6年生時に再び検診を受けることができた121名のなかで、6年生時にもアトピー性皮膚炎であった者は60名(49.6%)で、そのうちの22名は症状が軽快していた³⁶⁹⁾。有馬らは、2003年から千葉、横浜、福岡の3地区で1,778名を対象に4カ月健診からの追跡コホート調査を実施した。4カ月児のアトピー性皮膚炎の約70%が1歳6カ月時に治癒

(もしくは消退)し、さらに1歳6カ月児の約50%が3歳時までに治癒していた³⁷⁰⁾。渋谷らは4歳までの出生コホート調査を行った結果、1歳時にアトピー性皮膚炎と診断された患児40例中30例(75%)で4歳時にアトピー性皮膚炎が寛解していた。さらに、食物アレルギーを伴うアトピー性皮膚炎患児の寛解率は57%であったのに対し、食物アレルギーを伴わないアトピー性皮膚炎患児の寛解率は95%であった⁶¹⁾。Fukiwakeらは、沖縄県石垣島で2001~2004年まで毎年5歳以下の保育園児に健診を行い、初回健診でアトピー性皮膚炎と診断された74例中53例(71.6%)は3年後までに無症状となっていた⁵⁹⁾。Huaらは1996年から

2000年に台湾で生まれた子供のなかで、生後2歳未満でアトピー性皮膚炎を発症した患児1,404例の経過を8年間追ったところ、1年以内に寛解した割合は19.4%、4年以内に寛解した割合は48.7%、8年以内に寛解した割合は69.8%であった³⁷¹⁾。von Kobyletzkiらは2000年にアトピー性皮膚炎と診断されていた1~3歳のスウェーデンの患児894例の経過を5年間追ったところ、52%が寛解した。また、寛解率が高くなる因子として、軽症なこと、発症年齢が高いこと、屈側部に皮疹がないこと、食物アレルギーがないこと、郊外に住んでいることなどが挙げられた³⁷²⁾。Wanらは8,015例のアトピー性皮膚炎患児の経過を10年間まで追ったところ、発症年齢が高いほど寛解率も高かった³⁷³⁾。Zhangらは2歳未満で発症した260名のアト

ピー性皮膚炎患児の経過を追ったところ、6歳時での寛解率は50.8%、12歳時での寛解率は70.3%であった。アトピー性皮膚炎が持続する因子として、重症なこと、喘息の家族歴、食物への感作が挙げられた⁵⁶⁾。最近の疫学調査では、Tanakaらは2010年から2019年まで広島県の小学校で検診を行い、1年生時にアトピー性皮膚炎と診断された87名のうち51名(58.6%)が6年生時には寛解していた³⁷⁴⁾。

以上より、アトピー性皮膚炎は年齢とともにある程度の割合で寛解することが期待できると考えられる。ただし、寛解率は症状の程度などによって異なる。一般に寛解率が高くなる因子として、軽症なこと、発症年齢が高いこと、食物アレルギーがないことなどが挙げられる。

CQ2. アトピー性皮膚炎の病勢マーカーとして血清 TARC は有用か

推奨度	エビデンスレベル	推奨文
2	B	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。

解説：アトピー性皮膚炎の病勢マーカーとしての血清 TARC 値の有用性を検討した文献(原著論文でシステマティックレビューは除く)は国内外で41件あったが、このなかの39件で有用と評価されていた。玉置らは18歳以上のアトピー性皮膚炎患者128例を対象に調査した結果、血清 TARC 値は皮膚症状の程度を示す SCORAD と有意な相関を示した。また、アトピー性皮膚炎の治療による SCORAD の変動は、血清 LDH 値、末梢血好酸球数に比べて血清 TARC 値の方がより一致していた¹⁰⁰⁾。藤澤らは6カ月以上15歳未満の小児アトピー性皮膚炎患者65名を対象に調査したところ、血清 TARC 値は SCORAD と有意な相関を示し、治療に伴う変動(改善)とも良く一致した¹⁰¹⁾。前田らは重症成人アトピー性皮膚炎患者93名を対象に血清 TARC 値を経時的に測定した。総 IgE 値、LDH 値、末梢血好酸球数と比べて、血清 TARC 値が皮膚症状のスコア(EASI)と最も強い相関を示した。また、治療により皮疹が改善すると、血清 TARC 値も減少した。さらに、血清 TARC 値を指標として患者教育、ステロイド外用方法の見直しを行うことが可能で、血清 TARC 値は良好な治療成績を得るツールになると考えられた³⁷⁵⁾。Kakinumaらはアトピー性皮膚炎患者40例を対象に血清 TARC 値を測定したところ、血清 TARC 値は SCORAD と有意な相関を示した。また、治療によ

り皮疹が改善すると、血清 TARC 値も減少した³⁷⁶⁾。Hijnenらは、アトピー性皮膚炎患者276例を対象に調査した結果、血清 TARC 値は皮膚症状スコア(Leicester Sign Score : LSS)と有意な相関を示し、治療により皮疹が改善すると血清 TARC 値も減少した³⁷⁷⁾。Fujisawaらはアトピー性皮膚炎患者45例を対象に調査したところ、血清 TARC 値は年齢が低い程高くなるが、0~1歳、2~5歳、6歳以上の3グループ全てで、血清 TARC 値は SCORAD と有意な相関を示した。また、治療による SCORAD の減少の程度と、血清 TARC 値の減少の程度も相関した¹⁰³⁾。さらに、Thijisらは222文献に掲載された115個のアトピー性皮膚炎のバイオマーカーに関してシステマティックレビューとメタ解析を行っており、アトピー性皮膚炎の病勢を反映する最も信頼性の高いバイオマーカーは TARC であったと報告した³⁷⁸⁾。

以上より、血清 TARC 値は小児および成人のアトピー性皮膚炎において、血清総 IgE 値、LDH 値、末梢血好酸球数などの他のバイオマーカーと比べて、病勢をより鋭敏に反映する最も信頼性の高い指標であると考えられた。また、血清 TARC 値を指標として患者教育、治療方法の見直しを行うことも可能と考えられた。ただし、血清 TARC 値は小児では年齢が低いほど高くなるので、年齢によって基準値に違いがあることに注

意する必要がある。また、血清 TARC 値は水疱性類天疱瘡や菌状息肉症、薬剤性過敏症候群などアトピー性皮膚炎以外の皮膚疾患でも上昇するので、注意が必

要である。なお、ネモリズマブで治療した際には、臨床症状の推移とは相関なく、血清 TARC 値が一過性の上がることがあるので、併せて注意が必要である¹⁰⁴⁾。

CQ3：アトピー性皮膚炎の病勢マーカーとして血清 SCCA2 は有用か

推奨度	エビデンスレベル	推奨文
2	B	小児のアトピー性皮膚炎の病勢マーカーとして、血清 SCCA2 値の測定は有用と考えられる。

解説：SCCA は、セルピン (serpin) スーパーファミリーに属するセリンプロテアーゼインヒビターで、*SERPINB3* と *SERPINB4* という相同性の高い遺伝子にコードされた SCCA1 と SCCA2 という 2 種類の蛋白として存在する。子宮頸癌ではじめて同定され、腫瘍細胞で高発現するが、IL-4、IL-13 という 2 型炎症のサイトカインや IL-22、IL-17 という 17 型炎症サイトカインによって上皮細胞からの産生が誘導され、アトピー性皮膚炎、乾癬、および喘息のバイオマーカーとして注目されてきた³⁷⁹⁾。

アトピー性皮膚炎では、小児において、血清 SCCA2 および SCCA1 が健常者より高値で、皮疹の重症度とよく相関することが報告されている^{109-111, 380, 381)}。SCCA1 と SCCA2 を比較すると、SCCA2 の方が重症度および治療反応性との相関が高い^{109, 111)}。さらに SCCA2 は TARC よりも診断性能、重症度との相関がわずかではあるが高い¹⁰⁹⁻¹¹¹⁾。また、血清 TARC は消化管アレルギーでしばしば上昇するため、乳幼児のアトピー性皮膚炎で消化管アレルギーを合併している場

合は評価が困難となるが、SCCA2 は上昇がみられないと報告されている³⁸²⁾。小児のアトピー性皮膚炎に合併する呼吸器アレルギーでは、喘息の急性増悪に伴って上昇するが³⁸³⁾、喘息の安定期、アレルギー性鼻炎ではほとんど上昇しない¹⁰⁹⁾。血清 TARC は低年齢で生理的に高値をとり、小児では年齢別の基準値が設定されているが、血清 SCCA2 は同様の傾向ながら、カットオフ値を単一としても診断性能はほぼ同等であった¹¹⁰⁾。以上より、報告が日本に限られるという問題はあるが、血清 SCCA2 値は小児のアトピー性皮膚炎の病勢マーカーとして有用と考えられる。

血清 SCCA2 値は、成人においても、健常者と比べてアトピー性皮膚炎で高く、アトピー性皮膚炎の重症度を反映する¹¹²⁾。しかし、現在、保険適用は小児 (15 歳以下) に限られる。また、血清 SCCA は乾癬、各種の扁平上皮癌、菌状息肉症、セザリ-症候群などでも上昇するため³⁸⁴⁻³⁸⁷⁾、鑑別診断に用いることは適当ではない。

CQ4：アトピー性皮膚炎の治療にステロイド外用薬はすすめられるか

推奨度	エビデンスレベル	推奨文
1	A	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、適切な使用を前提とすれば副作用も少なく、すすめられる。

解説：アトピー性皮膚炎の治療効果に関して、ステロイド外用薬は年齢に関係なく、プラセボとの比較で有意に効果的であることが多く報告されており³⁸⁸⁻³⁹⁵⁾、治療に有効と考えられる^{75, 396)}。

外用回数に関しては、class II (high potency)* に分類される 0.1% halcinonide³⁹⁰⁾ や class III-IV* に分類される 0.05% fluticasone propionate³⁹⁷⁾ などの強いステロイド薬では 1 日の外用回数が 1 回でも複数回でも効果の大きさに有意差はなかったが、中程度 class V (lower-medium potency)* に分類される 0.1% hydro-

cortisone butyrate³⁹⁸⁾ では寛解率に差を認めた。よって急性期には 1 日 2 回外用が勧められるが、症状が軽減した後は 1 日 1 回でも効果を期待できると考えられる⁷⁵⁾。

安全性については、長期投与においても適切に使用すればほとんどの場合全身的な副作用は見られない³⁹⁹⁾。局所的には、健常人を対象に、class I (very high potency)* に分類される 0.05% clobetasol propionate などの非常に強いステロイド薬や⁴⁰⁰⁾、class III-IV* に分類される 0.1% betamethasone valerate, 0.1% mometa-

sone furoate などを使用すると⁴⁰¹⁾、基剤と比較して皮膚菲薄化が生じたとの報告はあるが、アトピー性皮膚炎患者での検討では mometasone⁴⁰²⁾ や fluticasone の数週間の連日塗布に続く週 2 回塗布で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。小児患者のメタ解析では、ステロイド外用薬の使用により 3.8% に副腎抑制がみられたが臨床症

状はなく、外用薬中止後に回復した¹³¹⁾。以上より、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副作用を軽減することが可能と考えられる⁷⁵⁾。

* 米国のガイドラインではステロイドを 7 つのクラス (I. very high potency, II. high potency, III-IV. medium potency, V. lower-medium potency, VI. low potency, VII. lowest potency) に分けている⁷⁵⁾。

CQ5：皮疹が十分に軽快した後もステロイド外用薬を継続する場合、塗布頻度を減らす方法とランク（強さ）を下げて連用する方法のどちらがよいか

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

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

塗布頻度を減らす治療として、中等症から重症の患者に対して寛解維持期にストロングクラス (III 群) のステロイド外用薬を間欠的に塗布することによる湿疹の再燃予防効果が複数の試験で示されている⁴⁰³⁻⁴⁰⁷⁾。これらの試験では週 2~3 回のステロイド外用薬の塗布を一定期間おこなっても副作用の危険性が増加しないことも確認されている¹⁶⁷⁾。またランクを下げる方法と比較した臨床試験としては、中等症から重症の小児アトピー性皮膚炎を対象にして皮疹の軽快後に、ミディアムクラス (IV 群) まで順にランクを下げる方法とベリーストロング (II 群) を週 2 回まで頻度を減らして

間欠塗布する方法を比較したものがある。この試験では統計学的な有意差は認めなかったものの、間欠塗布の群が 4 週間後の再発率はやや低かった⁴⁰⁸⁾。すなわち再燃予防効果と安全性の点からは、1 週間の塗布回数を減らしてステロイド外用薬を継続塗布することは推奨される。

ステロイド外用薬の副作用については、ランクの高い (強い) ものを長期間連用したときの報告が多いが、わずかながらランクの低い (弱い) ステロイド外用薬による副作用も報告されている¹²¹⁾。したがってランクを下げてステロイド外用薬を連日塗布する際にもステロイド外用薬の副作用に十分に注意する必要がある。

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

CQ6：アトピー性皮膚炎およびその治療は眼病変のリスクを高めるか

エビデンスレベル	推奨文
B	アトピー性皮膚炎およびその治療に伴って眼病変が生じることがあるので、重症なアトピー性皮膚炎、特に、顔面の皮疹が重症な症例では適宜眼科医の診察を受けさせることが望ましい。また、眼合併症の予防のために顔面、特に眼囲の皮疹を早期に十分にコントロールすることが重要である。

解説：アトピー性皮膚炎の主な眼合併症として、眼瞼炎、角結膜炎、円錐角膜、白内障、緑内障、網膜剥離、細菌およびウイルス感染症等があ

る^{136, 137, 320, 321, 409-411)}。角膜炎や結膜炎は重症のアトピー性皮膚炎で頻度が高い³²¹⁾。ステロイドは緑内障や白内障のリスクとなる可能性がある^{135, 136)}。白内障はステロイ

ド全身投与を長期間行うと可能性が高くなるが、ランクの高いステロイドを頻回に外用した場合もリスクが高くなる^{135, 136}。ただし、ステロイドは白内障と必ずしも関連せず^{137, 138}、ステロイド治療薬の登場以前にすでにアトピー性皮膚炎に白内障がみられている⁴¹²。顔面の皮疹や罹患年数と関連し、アトピー性皮膚炎の炎症自体と眼を擦ったり叩打したりする物理的刺激的の両方が関与している^{138~145}。遺伝的素因も影響する¹³⁵。緑内障はステロイドにより眼圧が上がることが原因となるが、アトピー性皮膚炎自体の関与も考えられる¹³⁵。以上より、ステロイド外用薬を特に眼周囲に使用した場合、眼圧上昇や緑内障のリスクを高めるが、全ての患者にはあてはまらない¹³⁵。ランクの低いステロイドではリスクは低い¹⁴⁵。緑内障になりやすい素因(corticosteroid responder)にも影響されるが、それらを事前に特定することは難しい¹³⁵。網膜剝離はステロイドの影響ではなく、眼への物理的的刺激と関連がある^{135, 143}。円錐角膜は重症のアトピー性皮膚炎で頻度が高く³²¹、眼への物理的的刺激が大きな要因とされているが、炎症

も関与しているという考えもある³²⁰。また、アトピー性皮膚炎では黄色ブドウ球菌や単純ヘルペスウイルスによる眼感染症も起きやすい。

局所カルシニューリン阻害薬は皮膚萎縮を来さず、経皮吸収も少なく、眼圧上昇も起こさない。そのため成人でも小児でも眼への安全性が高く、眼周囲にも安全に使用できる¹³⁵。また、塗布開始初期に刺激感が起こることがあるが使用継続で改善する¹³⁵。シクロスポリンも眼への影響はない¹³⁵。デュピルマブによる治療では結膜炎の頻度が上昇する^{37, 201, 202, 215}。しかし、多くは軽度~中等度であり、デュピルマブを継続している間に改善することもある。また、結膜炎の治療を行えばデュピルマブを継続でき、中止に至る例は少ない^{135, 216}。光線療法では、UVBは角膜上皮や内皮を傷害するので、光線療法においては眼の保護が必要である¹³⁵。短時間ではphotoconjunctivitisやphotokeratoconjunctivitisが、長期間になると白内障を生じる可能性がある。UVAでも長期間に及ぶと白内障の可能性もある。保湿剤は眼科的に安全である¹³⁵。

CQ7：アトピー性皮膚炎の治療にタクロリムス軟膏はすすめられるか

推奨度	エビデンスレベル	推奨文
1	A	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すすめられる。

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^{413, 414}。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^{415, 416}。タクロリムス軟膏は2歳以上のアトピー性皮膚炎に適応を有しており、タクロリムスの濃度は小児(2~15歳)に対して0.03%、成人(多く

は16歳以上)に対して0.1%が選択される。小児(2~15歳)を対象としたタクロリムス軟膏の短期間(3週間程度)の外用で、0.03%と0.1%の間に効果の差は生じていない⁴¹⁴。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⁴¹⁷。これらは使用継続により軽減、または使用中止によって速やかに消失することが多い。その他、皮膚感染症については細菌による皮膚二次感染、ウイルス感染症(単純ヘルペス、伝染性軟属腫、疣贅など)に留意する⁴¹⁷。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CQ8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すすめられる。

CQ8：タクロリムス軟膏の外用は皮膚がんやリンパ腫の発症リスクを高めるか

エビデンスレベル	推奨文
B	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。

解説：国内外の原著報告は、13件中10件で皮膚癌

やリンパ腫の発症リスクを高めるといえるエビデンスは

ないとしている^{148, 149, 151, 418~422}。評価期間が長く大規模な前向きコホート研究である APPLES 試験では、小児患者 7,954 人を最大 10 年間観察した結果、本剤を使用した患者集団と標準集団との間に悪性腫瘍の発現リスクの差異は認められなかった¹⁵¹。また 4 件のシステマティックレビューでもタクロリムス外用によるリンパ腫発症のリスクは認められなかった^{423~426}。

これに対して、後方視的コホート解析において、タクロリムス軟膏使用者はステロイド外用薬使用者と比較して皮膚 T 細胞リンパ腫の発症頻度が高いとの報告と^{427, 428}、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の報告がある⁴²⁹。しかし前者については、タクロリムスと発癌

の関連は低いと結論している。また後者については、FDA から、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指摘されている⁴³⁰。

すなわち現時点ではタクロリムス軟膏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。

CG9：アトピー性皮膚炎の治療にデルゴシチニブ軟膏はすすめられるか

推奨度	エビデンスレベル	推奨文
1	A	アトピー性皮膚炎患者の症状改善を目的としてデルゴシチニブ軟膏はすすめられる。

解説：デルゴシチニブは、ヤヌスキナーゼ (JAK) ファミリー (JAK1, JAK2, JAK3, TYK2) のすべてのキナーゼを阻害する薬剤である。種々のサイトカインシグナル伝達を阻害し、免疫細胞の活性化を抑制する作用を有する¹⁵²。16 歳以上の中等症から重症および軽症から重症のアトピー性皮膚炎患者を対象に国内で行われた第 3 相試験において、デルゴシチニブ 0.5% 群ではプラセボ群と比較して皮疹スコアの有意な改善がみられた^{153, 154}。また 2 歳から 15 歳までの小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした第 3 相試験では、デルゴシチニブ 0.5% と 0.25% は基剤と比べて皮疹を改善させる効果が高かった¹⁵⁵。外用局所の副作用として、毛包炎や瘡瘍、カポジ水痘様発疹症、単純疱疹、接触皮膚炎の増加が報告されている^{152~154}。また、6 カ月以上 2 歳未満の軽症から重症のアトピー性皮膚炎患者を対象として、デルゴシチニブ軟膏 0.25%、0.5% の 52 週間長期塗布時の有効性と安全性を非盲検、非対照で検討した第 3 相試験 (QBB42 試験) の結果をもとに、2023 年 1 月 30 日から、6 カ月以上の小児にも使用が可能になった¹⁵⁶。

成人を対象とした臨床試験では、最大塗布量は 1 回 5 g (1 日量 10 g) であったが、0.25% 群や 0.5% 群と比較して 1% 群、3% 群では血中にデルゴシチニブが検出される頻度が増加し、0.5% 製剤群においても血中濃度が 10 ng/mL を超える症例がみられた^{153, 154, 157}。小児を対象とした臨床試験では、多くの患者 (83.6%~95.1%)

で血中にデルゴシチニブが検出されなかった (検出限界 1.00 ng/mL) が、検出される例もあった¹⁵⁵。1 回 5 g (1 日量 10 g) を超えた使用や、びらん面への塗布、本剤と古典的外用剤の貼付療法との併用療法や密封療法などによって、本剤の血中濃度がさらに高まる可能性があるため、いずれも行ってはいけない¹⁵⁸。「小児の 1 回あたりの塗布量は 5g までとするが、体格を考慮すること」、「塗布は体表面積の 30% までを目安とすること」、「小児に 0.5% 製剤を使用し、症状が改善した場合は 0.25% 製剤への変更を検討すること」、などの添付文書⁴³¹の記載を遵守して使用することが大切である。他の経口 JAK 阻害薬では、悪性リンパ腫や固形癌等の悪性腫瘍の発現が報告されており、ラットを用いた本剤の経口投与ががん原性試験における大量暴露で腫瘍性変化が観察された^{158, 432}。本剤においても血中濃度が高く維持された場合、悪性腫瘍が発現する可能性は否定できないため、上記の外用量や方法に関する注意を守る必要がある。安全性や本剤と他の治療法との併用に関する情報は、「デルゴシチニブ軟膏 (コレクチム®軟膏 0.5%) 安全使用マニュアル」¹⁵⁸を参考にされたい。

CQ10：アトピー性皮膚炎の治療にジファミラスト軟膏はすすめられるか

推奨度	エビデンスレベル	推奨文
1	A	アトピー性皮膚炎患者の症状改善を目的としてジファミラスト軟膏はすすめられる。

解説：ジファミラストはホスホジエステラーゼ (PDE) ファミリーのうち、PDE4に対して選択的な阻害作用を示す。PDE4は多くの免疫細胞に存在し、cyclic adenosine monophosphate (cAMP) を特異的に分解する働きを持つ。PDE4を阻害することで炎症細胞や上皮細胞の細胞内cAMP濃度を高め、炎症性のサイトカイン及びケモカインの産生を制御することにより皮膚の炎症を抑制する¹⁵⁹⁾。

15歳以上70歳以下のアトピー性皮膚炎患者を対象に行われた国内第III相試験において、ジファミラスト1%群は基剤群と比べ1日2回、4週間塗布した後のIGA反応 (IGAスコアが0又は1で、かつ2段階以上改善) 割合は有意に高かった¹⁶⁰⁾。2歳以上14歳以下のアトピー性皮膚炎患者を対象に行われた国内第III相試験においても、ジファミラスト0.3%、1%群は基剤群と比べ1日2回、4週間塗布した後のIGA反応割合は有意に高かった。0.3%と1%群の間に効果の有意な差は生じていない¹⁶¹⁾。

外用局所の副作用として色素沈着障害、毛包炎、痒

痒症、膿痂疹、瘡瘍、接触皮膚炎が報告されている¹⁵⁹⁾。

ジファミラストは分子量が約446と小さいため¹⁵⁹⁾、経皮的に吸収され得るが、上記の国内第III相試験や国内長期投与試験において、経口PDE阻害薬でみられるような胃腸障害や頭痛などの全身性の有害事象は認められていない⁴³³⁾。塗布量は、皮疹の面積0.1m²あたり1gを目安とし、明らかになびらん面への塗布や、密封療法、亜鉛華軟膏を伸ばしたリント布の貼付などは経皮吸収が増加するため行わない¹⁶²⁾。また本剤は胎盤を通過することが動物実験で確認されており、動物実験では安全域が広いものの、ヒトでのデータがないことから、妊娠可能な女性には本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うように指導し、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対しては使用しないことが望ましい¹⁵⁹⁾。

以上より、適正に使用する場合、3カ月以上のアトピー性皮膚炎患者の症状改善を目的としてジファミラスト軟膏はすすめられる。

CQ11：再燃を繰り返すアトピー性皮膚炎の湿疹病変の寛解維持にプロアクティブ療法は有用か

推奨度	エビデンスレベル	推奨文
1	A	プロアクティブ療法は、湿疹病変の寛解維持に有用かつ比較的安全性の高い治療法である。

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軟膏を週2回程度塗布し、皮膚炎の再燃を予防する治療法で、再燃回数を減らす方策として行われることが増えている。13件のRCT^{403-407, 434-441)}と1件のシステマティックレビュー¹⁶⁷⁾において、プロアクティブ療法が寛解維持に有用であることが示されており、エビデンスレベルはAである。プロアクティブ療法は、ステロイド外用薬、タクロリムス軟膏を問わず、皮疹の再燃予防には有用である。安全性に関しても、ステロイドは20週間、タクロリムスは1年間までの観察期間においては、多くの報告が基剤の外用と比べて有害事象の有意な差は無いとしており、比較的安全性の高い治療法であると考えられる。ただし、プロ

アクティブ療法の安全性について、それ以上の期間での検討がなされておらず、副作用の発現については注意深い観察が必要である。小児のアトピー性皮膚炎患者を対象として、プロピオン酸酪酸ベタメタゾンで治療した後の維持療法として、ステロイド外用薬のランクダウンを行った患者と外用薬は変更せずに週に2回のプロアクティブ療法を比較した試験では、統計的な有意差は無かったものの皮膚炎の再発率はプロアクティブ群で低かった⁴⁰⁸⁾。

プロアクティブ療法は皮膚炎が十分に改善していない症例に対する治療法ではないことにも注意しなくてはならない。さらに、必要塗布範囲、連日投与から間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、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。

CQ12：難治性のアトピー性皮膚炎の治療にシクロスポリン内服はすすめられるか

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

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^{169, 442~444}。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^{170, 445}。しかしながら長期投与の有効性と安全性についてはまだ確立しているとは言えないことから，患者にはあらかじめ有効性と安全性についてよく

説明した上で使用する必要がある。安全性の問題に加えて薬価が比較的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する際は，症状が軽快後速やかに一般的な外用治療に切り替えることが重要である。また内服治療中に外用療法を併用した方が，内服治療単独よりも治療効果が早くみられるとともに，再燃しにくいとの報告がある⁴⁴⁶。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する保険適用は認められていない。

CQ13：難治性のアトピー性皮膚炎の治療にバリシチニブ内服はすすめられるか

推奨度	エビデンスレベル	推奨文
1	A	外用療法で寛解導入や寛解維持が困難な中等症から重症のアトピー性皮膚炎に対して，バリシチニブ内服はすすめられる。

解説：バリシチニブは，外用治療に不耐又は効果不十分である中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者を対象とした臨床試験において，単剤¹⁷⁴でも，ステロイド外用薬併用^{175, 176}でも，開始後16週の時点でプラセボと比較して有意に皮疹を改善させた。そして，バリシチニブが奏効した患者群は，開始後68週の時点でも効果がおおむね維持された¹⁷⁷。また，同一患者群ではないので直接比較はできないものの，単剤と比較してステロイド外用薬併用の効果が高いため，バリシチニブ投与時もアトピー性皮膚炎治療の基本として外用療法を行うべきである。一方，有害事象は単剤による場合と同様であり，ステロイド外用薬を併用することで安全性に大きな変化はない。臨床試験の併合解析では^{178, 179}，バリシチニブ投与により皮膚感染症リスクはプラセボ群よりも減少し，結膜炎リスクは同等であることが示されている。観察された重篤な感染症の主なものは，カポジ水痘様発疹症，蜂窩織炎，肺炎であった。単純ヘルペスウイルス感染症の頻度は，4 mg 群に

おいて2 mg 群およびプラセボ群よりも増加していた。以上より，バリシチニブは外用療法で寛解導入や寛解維持が困難な中等症から重症のアトピー性皮膚炎の寛解導入や寛解維持に有用である。投与に際しては，外用治療を併用し，特にカポジ水痘様発疹症を含む単純ヘルペスウイルス感染症に注意する。

CQ14：難治性のアトピー性皮膚炎の治療にウパダシチニブ内服はすすめられるか

推奨度	エビデンスレベル	推奨文
1	A	外用療法で寛解導入や寛解維持が困難な中等症から重症のアトピー性皮膚炎に対して、ウパダシチニブ内服はすすめられる。

解説：ウパダシチニブは、外用治療に不耐又は効果不十分である中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者を対象とした臨床試験において、単剤でも¹⁸²⁾、ステロイド外用薬併用でも¹⁸³⁾、プラセボと比較して有意に皮疹を改善させた。単剤と比較してステロイド外用薬併用の効果が高いため、ウパダシチニブ投与時もアトピー性皮膚炎治療の基本として外用療法を行うべきである。一方、有害事象は単剤による場合と同様であり、ステロイド外用薬を併用することで安全性に大きな変化はない。アトピー性皮膚炎の患者を対象に15 mgまたは30 mgを投与したときの安全性プロファイルは、関節リウマチの患者に認められた安全性プロファイルとはほぼ同様であり、観察された重篤な感染症の主なものは、肺炎、敗血症、真菌感染症や結核を含む日和見

感染症等であった。主な有害事象の中で、口腔ヘルペス、瘡瘡、血中クレアチンホスホキナーゼ増加の頻度は、30 mg群において15 mg群およびプラセボ群よりも増加していた。長期的な効果と安全性においては、外用薬に制限のない非盲検の本邦長期試験の結果が公表されており¹⁸⁴⁾、短期研究と同様の安全性プロファイルで112週間の治療を通じて良好な効果を示し、成人および青年における中等度から重度のアトピー性皮膚炎患者において持続的な長期有効性が示されている。

以上より、ウパダシチニブは外用療法で寛解導入や寛解維持が困難な12歳以上の中等症から重症のアトピー性皮膚炎の寛解導入や寛解維持に有用である。投与に際しては、外用治療を併用し、特に口腔ヘルペス、瘡瘡、血中クレアチンホスホキナーゼ増加に注意する。

CQ15：難治性のアトピー性皮膚炎の治療にアプロシチニブ内服はすすめられるか

推奨度	エビデンスレベル	推奨文
1	A	外用療法で寛解導入や寛解維持が困難な中等症から重症のアトピー性皮膚炎に対して、アプロシチニブ内服はすすめられる。

解説：アプロシチニブは、外用治療に不耐又は効果不十分である中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者を対象とした臨床試験において、単剤でも¹⁸⁷⁾、ステロイド外用薬併用でも^{188,189)}、プラセボと比較して有意に皮疹を改善させた。単剤と比較してステロイド外用薬併用の効果が高いため、アプロシチニブ投与時もアトピー性皮膚炎治療の基本として外用療法を行うべきである。一方、有害事象は単剤による場合と同様であり、ステロイド外用薬を併用することで安全性に大きな変化はない。アトピー性皮膚炎の患者を対象に100 mgまたは200 mgを投与したときの安全性プロファイルの中で、観察された重篤な感染症の主なものは、敗血症、肺炎、真菌感染症や結核を含む日和見感染症等であった。主な有害事象の中で、悪心、口腔ヘルペス、瘡瘡、血小板減少の頻度は、200 mg群において100 mg群およびプラセボ群よりも増加していた。長期的な効果と安全性においては、外用薬に制限のない非盲検の長期試験の結果が公表されており¹⁹⁰⁾、短期研究と同様

の安全性プロファイルで48週間の治療を通じて良好な効果を示し、成人における中等度から重度のアトピー性皮膚炎患者において持続的な長期有効性が示されている。

以上より、アプロシチニブは外用療法で寛解導入や寛解維持が困難な12歳以上の中等症から重症のアトピー性皮膚炎の寛解導入や寛解維持に有用である。投与に際しては、外用治療を併用し、口腔ヘルペス、瘡瘡、血小板減少に注意する。

CQ16：難治性のアトピー性皮膚炎の治療にデュピルマブ皮下注はすすめられるか

推奨度	エビデンスレベル	推奨文
1	A	外用療法で寛解導入や寛解維持が困難な中等症から重症のアトピー性皮膚炎に対して、デュピルマブ皮下注はすすめられる。

解説：成人患者においてデュピルマブは単剤療法でプラセボと比較して有意に皮疹と痒痒を改善させる^{37, 39, 447}。デュピルマブ群で多い有害事象は注射部位反応と結膜炎である^{37, 447}。投与16週の時点までに途中で投与間隔を延長すると効果が減弱し、抗薬物抗体の頻度は増加する傾向がある²⁰⁰。寛解維持を考慮すると、寛解導入後も投与間隔を延長せず、2週間毎の投与を継続した方がよい。ステロイド外用薬併用でもプラセボと比較して有意に皮疹を改善させる²⁰¹。同一患者群ではないので直接比較はできないものの、単剤と比較してステロイド外用薬併用で効果が高いため²⁰¹、デュピルマブ投与時もアトピー性皮膚炎治療の基本として外用療法を行うべきである。一方、有害事象は単剤と同様であり、ステロイド外用薬を併用することで安全性に大きな変化はない。また、デュピルマブはシクロスポリン効果不十分症例に対しても効果がある²⁰³。外用薬に制限のない非盲検の長期試験では5年までの結果が公表されており^{202, 205, 448}、主な有害事象は先行する試験と同様である。効果は徐々に高くなる傾向にある。よって、デュピルマブは維持期にも使用する意義がある。また、抗薬物抗体は休薬した群で多い傾向にあるが、血中薬物濃度や効果は抗薬物抗体の有無で明らかかな差は無さそうである²⁰²。ただし、本試験は300 mg/QWであり、本邦の用法である300 mg/Q2Wでも同様になるかは不明である。アトピー性皮膚炎に対するデュピルマブの臨床試験における感染症についてのメ

タアナリシス⁴⁴⁹や併合解析⁴⁵⁰、日本人集団のサブ解析⁴⁴⁷では、皮膚感染症全般やカポジ水痘様発疹症のリスクはプラセボと比較して減少すること、ヘルペスウイルス感染症全般や全身性の感染症はプラセボと同等であることが示されている。またデュピルマブ単独治療群よりステロイド外用薬併用群の方が皮膚感染症は少なかった⁴⁵⁰。プラセボと比較して増加していたのは注射部位反応と結膜炎で、軽度から中等度であった。これらから、デュピルマブによる治療では注射部位反応と結膜炎は増えるものの、感染症リスクは増加させず、むしろ、デュピルマブによって皮膚炎がコントロールされることにより、皮膚感染症は減少すると解釈できる。

生後6カ月以上の日本人小児患者においても、デュピルマブはステロイド外用薬の併用下でプラセボと比較して有意に皮疹と痒痒を改善させ、デュピルマブ群で多い有害事象は結膜炎であった⁴⁵¹。

以上より、デュピルマブは外用療法で寛解導入が困難な生後6カ月以上の小児及び成人の中等症から重症のアトピー性皮膚炎の寛解導入に有用であり、長期的に効果と安全性があるため、寛解維持にも使用できる。使用に際しては外用治療も併用し、寛解導入後は、投与間隔の延長や投与中断・再投与よりは適切な投与間隔による継続投与の方が望ましい。投与に際しては投与部位反応と結膜炎に注意する。

CQ17：アトピー性皮膚炎に伴う難治性の痒痒の治療にネモリズマブ皮下注はすすめられるか

推奨度	エビデンスレベル	推奨文
1	A	外用療法及び抗ヒスタミン薬で寛解導入や寛解維持が困難な中等症から重症のアトピー性皮膚炎の痒痒に対して、ネモリズマブ皮下注はすすめられる。

解説：ネモリズマブは、外用療法および抗ヒスタミン薬に不耐又は効果不十分である中等度から重度の痒痒を有するアトピー性皮膚炎患者を対象としたステロイド外用薬又はタクロリムス外用薬併用の臨床試験において、プラセボと比較して痒痒を早期より有意に改善させ^{104, 221~223}、1年の継続投与で効果が持続し

た^{104, 221, 222}。皮疹への効果発現は緩やかであったが^{104, 221~223}、1年の継続投与で経時的に効果が高くなった^{104, 221, 222}。また、睡眠、労働生産性を含むQOLを早期に向上させ^{104, 221, 222, 224, 225}、1年の継続投与で効果が維持された^{104, 221, 222, 224}。本剤は主に痒痒を治療する薬剤であるため、ネモリズマブ投与中はアトピー性皮膚炎に

対して必要な外用治療（抗炎症外用薬、保湿剤）を継続する²²⁷。投与後1年間の主な有害事象は、鼻咽頭炎とアトピー性皮膚炎の悪化であった²²¹。臨床試験でアトピー性皮膚炎の悪化として報告された症例には、アトピー性皮膚炎とは特徴の異なる皮膚症状も含まれるため²²⁶、皮膚症状の悪化がみられた場合には、アトピー性皮膚炎自体の悪化とそれ以外の皮膚症状を十分に鑑別し、病態に則した適切な対処（抗炎症外用薬など）を実施することが重要である。臨床検査値では、アトピー性皮膚炎の臨床症状とは一致しない一過性の血清

TARC値の上昇がみられることがあるため²²⁶、ネモリズマブ投与開始から一定期間は血清TARC値をアトピー性皮膚炎の短期病勢マーカーとして使用できない。

以上より、ネモリズマブは外用療法および抗ヒスタミン薬で寛解導入や寛解維持が困難な中等度から重度のアトピー性皮膚炎の痒痒の寛解導入および寛解維持に有用である。投与に際しては、外用治療を併用し、特にアトピー性皮膚炎の悪化を含む皮膚症状の悪化に注意する。

CQ18：難治性のアトピー性皮膚炎の治療にトラロキヌマブ皮下注はすすめられるか

推奨度	エビデンスレベル	推奨文
1	A	外用療法で寛解導入や寛解維持が困難な中等症から重症のアトピー性皮膚炎に対して、トラロキヌマブ皮下注はすすめられる。

解説：トラロキヌマブはIL-13を標的とした抗体製剤であり、IL-13とその受容体であるIL-13Rα1との相互作用を阻害することでIL-13の活性を中和する薬剤である。ステロイド外用治療に不耐又は効果不十分である中等症から重症のアトピー性皮膚炎の成人患者を対象とした臨床試験において、単剤でも²³⁰、ステロイド外用薬併用でも²³¹、プラセボと比較して有意に皮疹、痒み、睡眠障害、QOLを改善させた。同一患者群ではないので直接比較はできないものの単剤療法と比較してステロイド外用薬併用療法で効果が高いため、トラロキヌマブ投与時もアトピー性皮膚炎治療の基本として抗炎症外用薬による外用療法を併用すべきである。トラロキヌマブは最長1年間の臨床試験で忍容性が高く、有害事象の頻度や重篤な有害事象の頻度においてプラセボとの間にほとんど差が無かった^{230~232}。5

つの臨床試験の統合解析では、皮膚感染症、カボジ水痘様発疹症、重篤な感染症のリスクはプラセボと比較して減少することが示されている²³³。プラセボと比較して増加していたのは注射部位反応と結膜炎で、軽度から中等度であった。これらから、トラロキヌマブによる治療では注射部位反応と結膜炎は増えるものの、感染症リスクは増加させず、むしろ、トラロキヌマブによって皮膚炎がコントロールされることにより、皮膚感染症は減少すると解釈できる。

よって、トラロキヌマブは外用療法で寛解導入が困難な中等症から重症のアトピー性皮膚炎の寛解導入に有用であり、長期的に効果と安全性があるため、寛解維持にも使用できる。投与に際しては外用治療も併用し、投与部位反応と結膜炎に注意する。

CQ19：アトピー性皮膚炎の治療に抗ヒスタミン薬はすすめられるか

推奨度	エビデンスレベル	推奨文
2	B	抗ヒスタミン薬は、抗炎症外用薬と保湿外用薬による治療との併用で痒痒を軽減する可能性があり、これらの外用療法の補助療法として提案される。使用に際しては非鎮静性第二世代抗ヒスタミン薬を選択する。

解説：抗ヒスタミン薬は、アトピー性皮膚炎の痒痒に対して国内外を問わず実臨床で使用されている。抗ヒスタミン薬単剤での治療効果を検証するメタ解析では、質の高いRCTはないとの結論であった²³⁹。抗ヒスタミン薬にステロイド外用薬を追加した場合の治療効果を検証するメタ解析では、アトピー性皮膚炎の痒

痒に対する相乗的な効果が示されている²³⁶。次に、ステロイドやタクロリムスなどの抗炎症外用薬による治療に抗ヒスタミン薬を追加した場合の有効性は32件のRCTで検討されている^{237, 452~458}。成人を対象としたRCTは24件、小児・思春期は8件であった。痒痒に対する効果および安全性、一部で初回再燃までの期間

を主要評価項目とし、副次評価項目として皮膚症状の改善、ステロイド外用薬の減量や薬効ランクの低下、血清可溶性 IL-2 受容体値や血清 TARC 値の低下などで検討されている。治療期間は3日から18カ月、抗ヒスタミン薬は15種類が使用されていた。メタ解析の報告では、治療期間、薬剤の種類、投与量、併用する外用薬、評価項目が各RCTで多様でプールした評価は実施できなかったとし、セチリジン、フェキソフェナジン、ロラタジンの3剤について解析された²³⁷⁾。最終結果として、抗ヒスタミン薬は外用薬の追加治療として効果があるとの確固たるエビデンスは見いだせなかったと報告している。そのため、欧米のガイドラインでは抗ヒスタミン薬の位置づけは十分には確立されていないとしている。一方、国内からの非鎮静性第二

世代抗ヒスタミン薬での検討では、痒痒の改善⁴⁵²⁻⁴⁵⁸⁾やプロアクティブ外用療法との併用で初回再燃を延長させる効果を示す成績が報告されている^{455, 456)}。非鎮静性第二世代抗ヒスタミン薬は長期間安全に使用でき²³⁸⁾、アレルギー性鼻結膜炎、蕁麻疹、皮膚掻記症の症状を緩和する効果も認められることから、外用治療の補助療法と位置づけて使用する。なお、小児への第一世代抗ヒスタミン薬の長期使用は、睡眠の質に影響を及ぼすため推奨されない。

アトピー性皮膚炎の痒痒発現メカニズムは多様であり、抗ヒスタミン薬の痒痒抑制効果は患者の重症度や病像などにより異なる。したがって、抗ヒスタミン薬による補助療法が必要か否かを患者ごとに判断し、開始後は痒痒に対する有効性を評価することが望まれる。

CQ20：アトピー性皮膚炎の治療に漢方療法は有用か

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

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、二重盲検ランダム化比較試験は9件^{242-246, 459-462)}、評価者盲検ランダム化比較試験は1件⁴⁶³⁾報告されている。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²⁴²⁾と補中益気湯²⁴³⁾を用いた2件のみと少ない。前者はステロイドなどの抗炎症外用薬による治療で皮疹が軽快しない例に、後者は「疲れやすい」「体がだるい」「根気が続かない」などアンケートで気虚を有すると判断した例を対象に、ともに従来からのステロイドなどの抗炎症外用薬などによる治療を併用しながら試験を行ったところ、方剤を投与した群ではプラセボ群と比較して、前者では有意な皮疹の改善がみられ、後者ではステロイド外用薬を減量できたことが報告された。

漢方療法の基本は、患者の呈する症状を、陰陽、虚实などの「証」としてとらえ、それに最も適した処方を当てはめる随証治療である。アトピー性皮膚炎の漢方療法は、個々の患者の体質を全身の「証」としてとらえ体質の改善を目指す治療（本治）と、皮疹を局所の「証」としてとらえ症状の改善を目指す治療（標治）を組み合わせることになる。その点から、「アトピー性皮膚炎にはAという方剤」という画一的な処方の有用

性はない。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ランダム化比較試験結果の集積など、慎重な検討が必要である。

ちなみに、本邦においてランダム化比較試験や症例集積研究として効果が検討されている方剤としては、黄連解毒湯、温清飲、白虎加人参湯、小柴胡湯、十味敗毒湯などがあり⁴⁶⁴⁾、有用との報告もあるがエビデンスレベルは低い。また、甘草を含む方剤による偽アルドステロン症や、補中益気湯による間質性肺炎、肝機能障害、黄疸が報告されており、漢方方剤による有害事象が起りうることも忘れてはならない。

CQ21：妊娠中・授乳中のステロイド外用は安全か

エビデンスレベル	推奨文
B	妊娠中、授乳中ともステロイド外用薬は通常の使用であれば安全であり、胎児/乳児への影響を心配することなく使用してよい。ただし、高ランクのステロイド外用薬を大量・長期使用することは出生時体重を低下させる可能性がある。

解説：2015年のシステマティックレビュー（14件の観察研究からの1,601,515人の被験者を対象）では²⁴⁹、妊娠中のステロイド外用薬使用と分娩様式、先天奇形（口唇口蓋裂、尿道下裂を含む）、低出生体重、早期産、胎児死亡、低アプガースコアとの関連はないと報告されている。その後、2021年のデンマークの出生レジストリー解析⁴⁶⁵でも、妊娠中のステロイド外用により低出生体重およびSGA（small for gestational age）のリスクが上がることはないと報告されている。

ただし、高いランクのステロイド外用薬の累積使用量の増加と低出生体重の傾向が示唆されている^{249, 252}。

最新の報告では低出生体重のリスクが高くなる可能性はないとされているが⁴⁶⁵、母体への影響も考慮して、高ランクのステロイド外用薬の大量・長期使用は避けることが望ましい²⁵³。逆に低または中ランクのステロイド外用薬の使用は胎児死亡に対して保護効果を持つ可能性が示されている^{249, 253}。

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

CQ22：妊娠・授乳中の抗ヒスタミン薬は安全か

エビデンスレベル	推奨文
B	妊娠中の抗ヒスタミン薬使用と先天異常、流産などの胎児リスク増加との関連は認められていない。ただし、エビデンスは十分ではないので、治療上の有益性が大きいと判断される場合に、バックグラウンドの奇形発生率（2～3%）と比較したリスクを示した上で、インフォームドコンセントを行って投与する。個別に安全性が報告された薬剤があるので、それらを選択するとよい。母乳中に移行する薬物量は非常にわずかであり、授乳中の投与も安全と考えられる。ただし、鎮静性の第一世代抗ヒスタミン薬は乳児の易刺激性や傾眠を引き起こす可能性があるため、第二世代抗ヒスタミン薬を選択する。

解説：第一世代の抗ヒスタミン薬に関して、200,000人以上を対象としたメタ解析（症例対照研究または前向きコホート研究）で先天奇形の増加がなかったことが示されている⁴⁶⁶。最近の第二世代の抗ヒスタミン薬を含むメタ解析でも同様の結果であった⁴⁶⁷。

それぞれの抗ヒスタミン薬に関しては、ロラタジンが多数例で検討され、尿道下裂についてロラタジンに曝露された2,694人の男児と450,413人の対照男児で行われたメタ解析で関連が否定されている⁴⁶⁸。これに基づき、蕁麻疹のガイドラインでは妊婦に使用する第二世代抗ヒスタミン薬としてロラタジンが推奨されたが⁴⁶⁹、ロラタジンの活性代謝物であるデスロラタジンについても、ロラタジンと比較して、統計学的に有意な胎児の有害転帰リスク増加とは関連しないと報告された⁴⁷⁰。セチリジンについてはいくつかの報告を集計

した結果から先天奇形のリスクが否定されており⁴⁷¹、前向きコホート研究でも胎児に対する有害事象が否定されている⁴⁷²。レボセチリジンについては報告がないが、この薬物はラセミ体であるセチリジンのR-エナンチオマー（光学異性体）であるので、基本的に同等の安全性と考えられる。テルフェナジン（QT延長の副作用のために製造中止となった）は催奇形性が否定されており、その活性代謝物であるフェキソフェナジンも、セチリジンと比較して先天異常や催奇形性に差がなかった⁴⁷³。ただし、米国のThe National Birth Defects Prevention Studyという先天異常のケースコントロール研究における1997年から2011年での44,029人の研究参加者（32,200人のケースと11,829人のコントロール）を対象とした340のロジスティック解析で、20の有意な関連がみられた。厳格な統計学的調

整を行うとこれらはすべて有意でなかったが、やや緩い調整でいくつかの有意な関連が残り、神経管欠損症、左室低形成、ファロー四徴症などで、妊娠初期の抗ヒスタミン薬ばく露との関連があるとされた。しかし、交絡因子による可能性があり、エビデンスとしてはまだ十分ではないので、今後の検討が必要である⁴⁷⁴。一方、妊婦への影響として、妊娠初期の投与が妊娠高血圧腎症の発症リスクを低下させたとの報告がある⁴⁷⁵。

授乳中に投与された第一世代抗ヒスタミン薬について、電話インタビューの調査において乳児の易刺激性や傾眠が少数みられたが、いずれも医療機関を受診する程度ではなかった⁴⁷⁶。通常投与量の4倍のロラタジン単回投与での母乳への分泌を測定した研究によると、哺乳量を考慮して、乳児が摂取すると想定される

最大量は母親の通常1日量の1.1%程度であった⁴⁷⁷。フェキソフェナジンも同様の薬物動態の検討が行われ、母親の通常1日量の0.45%とされている⁴⁷⁸。いずれの結果も、母乳に移行した第二世代抗ヒスタミン薬が乳児に影響を及ぼす可能性が低いことを示すものである。

以上、妊娠中、授乳中の抗ヒスタミン薬投与は安全と考えられるが、エビデンスは完全ではないので、治療上必要とされる場合に（強い痒痒が母親のQOLを阻害して、生活に支障を来すなど）、安全性の報告があるロラタジン、デスロラタジン、セチリジン、フェキソフェナジンなどを選択してもよい。添付文書等や安全性に関する最新の情報にもとづき対応する。

CQ23：難治性のアトピー性皮膚炎の治療に紫外線療法はすすめられるか

推奨度	エビデンスレベル	推奨文
2	B	適切な外用療法やスキンケア、悪化因子対策で軽快しない例や、他の治療で副作用を生じている中等症以上の難治状態のアトピー性皮膚炎には、紫外線療法を行ってもよい。

解説：紫外線には皮膚の免疫に関係する細胞の働きを抑制する作用があり、アトピー性皮膚炎を軽快させる効果が期待できる^{479, 480}。アトピー性皮膚炎に対する紫外線療法として、波長340~400 nmのUVA1と波長311 nmをピークとするナローバンドUVBの有効性が数多く報告されており、本邦ではナローバンドUVBがより広く用いられている。UVA1は急性増悪時に、ナローバンドUVBは慢性期により有効とする意見があるものの、確立した選択基準や照射プロトコルは

ない^{256, 257, 481}。長期にわたるPUVA療法は皮膚がんのリスクを上昇させるが⁴⁸²、ナローバンドUVB療法はそのリスクを有意には上昇させないとの報告がある^{483~485}。しかし、ナローバンドUVB療法でも、小児に対する長期の安全性に関する情報は不十分である。また、免疫抑制薬との併用や皮膚がんの既往あるいはそのハイリスク因子、光線過敏症がある患者には、避けた方がよい。これらのことから、紫外線療法はそれに習熟した医師により行われる必要がある。

CQ24：アトピー性皮膚炎の治療に保湿剤外用はすすめられるか

推奨度	エビデンスレベル	推奨文
1	A	皮膚炎の治療にはステロイド外用薬やタクロリムス軟膏と併用して保湿剤を外用することがすすめられる。また、急性期の治療によって皮膚炎が沈静化した後も、保湿剤の外用を継続することがすすめられる。

解説：皮膚の乾燥はアトピー性皮膚炎の主症状の一つであり、表皮のバリア機能を低下させる原因の一つと考えられる。保湿剤の外用は、低下している角質水分量を上昇させ、皮膚の乾燥の症状やかゆみを軽減する^{260~262, 486~491}。皮膚炎そのものに対する直接的な効果は期待できないが、抗炎症作用のあるステロイド外用薬と併用することで、乾燥症状やかゆみをより改善し、

皮膚炎の症状が軽快した後の寛解状態の維持に効果的である^{262, 492}。また、治療によって皮膚炎が寛解した後も保湿剤の外用を継続することは、皮膚炎の再燃を予防し、かゆみが軽減した状態を保つために有効である^{262, 266, 493~495}。外用回数は1日1回の外用よりも1日2回（朝・夕）の外用の方が保湿効果は高い³⁶³。十分な保湿効果を期待するためには塗布量が重要であり、塗

布量の目安には finger-tip unit を用いる（本文参照）。
 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。

CQ25：アトピー性皮膚炎の発症予防に新生児期からの保湿剤外用はすすめられるか

推奨度	エビデンスレベル	推奨文
2	B	現時点においてアトピー性皮膚炎の発症予防に新生児期からの保湿剤外用は一概にはすすめられない。

解説：アトピー性皮膚炎の発症に皮膚バリア機能の障害が大きく関与することが知られている⁴⁹⁶。このため皮膚バリア機能を増強することによるアトピー性皮膚炎発症予防効果が期待される。保湿剤は皮膚水分保持機能を強化し、結果的に皮膚バリア機能を高める効果を有し、また安全と考えられる⁴⁹⁷。新生児期からの保湿剤外用によるアトピー性皮膚炎発症予防効果について検証した2つのランダム化比較試験（RCT）が2014年に報告された^{308,309}。すなわち Horimukai ら、Simpson らとともに、ランダム化比較試験を実施し、新生児期からの保湿剤投与がアトピー性皮膚炎発症を有意に予防することを報告している。

しかしながらその後、保湿剤外用のアトピー性皮膚炎発症予防効果を支持する RCT、対照的に効果を否定する RCT がそれぞれ複数ずつ報告された⁴⁹⁸⁻⁵⁰³。このように現時点では、新生児期からの保湿剤外用によるアトピー性皮膚炎発症予防効果に関し、相反するエビデンスが示されており、直近のメタアナリシスでもその効果は明示できていない⁵⁰⁴。

主な RCT の概要を表 17 にまとめた。この表を見て分かる通り、対象、試験規模、保湿剤の内容等、研究デザインによって、あるいは地域の気候によっても結果が左右される可能性が考えられる。さらなるデータの蓄積に基づく今後のシステマティックレビューに期待したい。

現時点においてアトピー性皮膚炎の発症予防に新生児期からの保湿剤外用は一概にはすすめられないといえよう。

表 17 CQ25 に関する主な RCT の概表

著者	年	対象 (n)	開始	保湿剤	介入	評価時期	効果	備考
Horimukai ³⁰⁹	2014	高リスク (118)	≤1 週	2e [®]	32 週	32 週 (累計)	あり	
Simpson ³⁰⁸	2014	高リスク (124)	≤3 週	Oil, cream, ointment から選択 (ひまわり油含む)	6 カ月	6 カ月 (累計)	あり	
Lowe ⁴⁹⁸	2018	高リスク (80)	≤3 週	Epicream [®]	6 カ月	6 週, 6 カ月, 12 カ月	なし	
Dissanayake ⁴⁹⁹	2019	一般 (459)	出生時	Lovobase [®] (セラミド等含有)	6 カ月	1 年 (累計)	なし	シンバイオティクスも無効
Chalmers ⁵⁰⁰	2020	高リスク (1,394)	≤3 週	Dprobase cream [®] DoubleBase cream [®]	1 年	2 歳時	なし	皮膚感染増加
Skjerven ⁵⁰¹	2022	一般 (2,397)	2 週	ワセリンベース, 入浴剤, cream	8 カ月	36 カ月時	なし	
Techasatian ⁵⁰²	2022	高リスク (154)	≤3 週	5 種から選択 (Ezerra [®] など)	6 カ月	6 カ月 (累計)	あり	低アドヒアランスの方が有効
Ní Chaoimh C ⁵⁰³	2023	高リスク (154)	≤4 日	AVEENO [®]	8 週間	6 カ月, 1 歳	あり	

CQ26：アトピー性皮膚炎にシャワー浴は有用か

推奨度	エビデンスレベル	推奨文
1	B	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。

解説：入浴の際、湿疹の有無にかかわらず多くの患者が浴槽に浸かるよりもシャワー浴を選択する傾向にある⁵⁰⁵⁾。またシャワー浴が発汗誘発性の痒みを抑制するとのエキスパートオピニオンもある⁵⁰⁶⁾。アトピー性皮膚炎の小児を対象とした学校内での水道水によるシャワー浴介入試験3件の国内の報告があり、いずれもアトピー性皮膚炎症状を有意に改善した^{507~509)}。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。その他、シャワー浴介入開始4週間後に皮膚に定着した黄色ブドウ球菌のコロニー数の有意な減少が確認されている⁵⁰⁹⁾。有害事象の報告はない。入浴/シャワー浴の頻度とアトピー性皮膚炎の重症度改善の関連をメタアナリシスで解析した報告がある⁵¹⁰⁾。定量的メタアナ

リシスでは入浴/シャワー療法を受けた患者の疾患重症度はベースラインと比較して少なくとも1つ以上のタイムポイントで減少していることが示された。定性的メタアナリシスでは、7回/週以上の入浴/シャワーが、IGA、皮膚病変の範囲、痒みの有意な改善をもたらしていた。しかし、入浴/シャワーが週7回以上と7回未満の間ではその有効性に統計的な有意差は認められていない。毎日のシャワー/入浴と重症度の悪化の間に関連はなかった。入浴/シャワーの最適な頻度を決定するためには、より大規模でデザイン性の高いRCTが必要である。以上、有害事象の報告はないことを踏まえ、アトピー性皮膚炎に対するシャワー浴は症状改善に有用と考えられる。

CQ27：石鹼を含む洗浄剤の使用はアトピー性皮膚炎の管理に有用か

推奨度	エビデンスレベル	推奨文
1	C	石鹼・洗浄剤の使用は、皮膚の状態、使用する石鹼・洗浄剤の種類、洗浄方法を考慮すれば、アトピー性皮膚炎の管理に有用であると考えられる。

解説：皮膚表面の汚れは皮脂を主体とし、環境中の物質も混じる。アトピー性皮膚炎では皮脂汚れに加え、外用薬、体液の付着や黄色ブドウ球菌などの感染性病原体の定着がみられ、皮膚症状の悪化要因となりうる。そのため、洗浄剤を用いて洗浄し、皮膚を清潔に保つことは、皮膚の生理的機能を維持するために重要である。アトピー性皮膚炎に対する石鹼・洗浄剤の使用の有用性に関する質の高いエビデンスは存在しないが、長期間入浴時に石鹼を全く使用しない患者群を対象に、一般的な石鹼による洗浄を行った症例集積研究では、症状は改善し増悪はみられなかったことが報告されている^{271, 272)}。一方、コントロール良好な小児アトピー性皮膚炎患者を対象に、秋冬に、片側の上下肢には石鹼洗浄、反対側は湯洗いのみを4週間継続したところ、石鹼側と湯洗い側において皮疹スコアに差はみられなかった⁵¹¹⁾。

石鹼・洗浄剤の主成分は界面活性剤であることから、頻回にわたる誤った使用はかえって皮表脂質や角層細胞間脂質を溶出させ皮膚の乾燥を増悪する可能性がある。石鹼使用後の一過性のpHの上昇は、一時的

にバリア機能を低下させる^{512, 513)}。さらに、洗浄剤に含有される色素や香料などの添加剤は、皮膚への刺激を引き起こす可能性も懸念される。これらのことや前述の報告の結果から、皮膚の清潔を保つために石鹼・洗浄剤を使用することは有用であると考えられるが、使用する際には、アトピー性皮膚炎の皮疹のコントロール、年齢や部位・季節などを考えた皮膚の状態、使用する石鹼・洗浄剤の種類や洗浄方法を考慮する必要がある。

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

物が少ない、刺激がなく使用感がよい、洗浄後に皮膚の乾燥が起りにくい、などの条件を満たすものを選択することがすすめられる。同時に、皮膚を傷つける

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

CQ28：乳児アトピー性皮膚炎の治療にアレルゲン除去食は有用か

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

解説：2008年コクラン共同計画においてシステマティックレビュー²⁷⁷⁾が報告されており、RCTが9編抽出されている⁵¹⁴⁻⁵²²⁾。全体的にこれらのRCTの報告は研究の質が低いものであり、エビデンスレベルが低いと考えられる。

一方、厳格な食物制限は体重減少や栄養障害など健康への悪影響を引き起こす危険性が高い。アトピー性

皮膚炎に食物アレルゲンが関与する場合もあるが、食物除去を行うためにはアトピー性皮膚炎に対して抗炎症外用薬による治療を十分に行った上でアレルゲン除去試験を行うべきであり、アレルゲンになりやすい食物というだけで摂取する食物の種類を制限することはアトピー性皮膚炎の治療のために有効ではないと考えられる。

CQ29：妊娠中・授乳中の食事制限は児のアトピー性皮膚炎発症予防に有用か

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

解説：アトピー性皮膚炎の発症の要因として、児のアレルゲンへの曝露が関与していると考えられている。母親が摂取した食物は、胎盤や母乳を通して児の免疫系に影響を与えることが考えられるが、アレルギー疾患発症との関係は明らかになっていない。2000年に米国小児科学会（American Academy of Pediatrics, AAP）はピーナッツアレルギー発症の予防対策として、妊娠中のピーナッツ摂取を控えることを推奨していたが、ピーナッツアレルギー発症の抑制効果はみられず^{304, 523, 524)}、2008年には撤回し、妊娠中の食事制限は推奨しないと示した。5つのRCT（計952症例）の結果を総括したシステマティックレビューにて、妊婦のアレルゲン除去は、生後18カ月までのアトピー性皮膚炎の発症予防には有用ではないと報告された²⁷⁸⁾。また同レビューにて、妊娠中の食事制限が胎児の発育を妨げる可能性も報告された。妊娠中および授乳中の母親の食事制限も発症予防に効果がないとの報告もある^{525, 526)}。以上より、妊娠中の食事制限はアトピー性皮膚炎の発症予防には有用ではなく、推奨しない。

授乳中の母の食事制限に関しても、妊娠中と同様に同レビューにて児のアトピー性皮膚炎の発症予防には有用ではないと報告された²⁷⁸⁾。アレルゲン除去として、授乳中の食事制限と同時に屋内のダニ対策も行ったと

ころ、アトピー性皮膚炎の発症率が減少したという報告もあるが、食事制限単独の有用性は明らかではない⁵²⁷⁾。生後3カ月までの授乳中の母の食事制限は10歳時のアレルギーの発症を予防できないと報告されている⁵²⁸⁾。以上より、授乳中の食事制限はアトピー性皮膚炎の発症予防に有用ではなく、推奨しない。また妊娠中の頻回のピーナッツ摂取と、乳児のピーナッツへの感作との関連の報告もあり、妊娠中に特定の食物の過剰な摂取は食物アレルギーの発症を促進する可能性がある^{529, 530)}。AAPは2019年にも妊娠中・授乳中の母の食事制限は2008年と同様に推奨しないと報告している⁵³¹⁾。

妊娠中の母の食事について、遊離糖やレジスタントスターチ（難消化性でんぷん）の摂取が多いと児のアトピー性皮膚炎発症が高いと報告されているが^{532, 533)}、それらを制限してアトピー性皮膚炎発症が抑制されたとの報告はまだない。

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

CQ30：アトピー性皮膚炎の治療に環境中のダニ抗原除去はすすめられるか

推奨度	エビデンスレベル	推奨文
2	B	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。

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。一方で、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。

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ランダム化比較試験では、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⁵³⁴⁻⁵³⁸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^{539,540}、一定の結果が得られなかった。対象とする患

者の背景やダニ抗原対策の方法を統一し長期間観察する臨床研究が望まれる⁵⁴¹。

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（1m²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⁵⁴²を行って皮疹が軽快するかを観察することは試みてよい。

CQ31：ペットの飼育、動物との接触を回避する指導はアトピー性皮膚炎の発症予防や症状改善に有用か

エビデンスレベル	推奨文
B	発症予防を目的として、妊婦と小児に対してペット/動物との接触を回避する指導は有用とはいえない。ペット/動物に感作し、接触によって増悪することが明らかな症例に対しては接触を回避する指導は有用である。

解説：[発症予防の観点から]妊娠中/乳児期/小児期のペットの飼育、動物との接触歴とアトピー性皮膚炎発症リスクの関係を検討したメタアナリシスでは、妊婦または児のペット飼育歴/動物接触歴はアトピー性皮膚炎発症リスクを低下させる、または影響しないことが示された⁵⁴³⁻⁵⁴⁵。発症予防の観点から、妊婦と小児に対してペット/動物との接触を回避する指導は必ずしも有用とはいえない。

[症状改善の観点から]動物抗原に対してすでに感作が成立している場合、ペット/動物との接触が症状を悪

化させることがある。飼育歴の有無にかかわらずネコ抗原に感作されている症例も多く、特異的IgE検査結果でネコとの接触が増悪因子と判明する症例は少ない⁵⁴⁶。ペット/動物に感作し、接触によって増悪することが明らかな症例に対しては症状悪化を防ぐ目的で接触を回避する指導は有用である。ただし、ペットはヒトの精神的な支えになりうることから、患者個々のペットとの関わりの強さに応じて指導の是非を考える必要がある。

CQ32：アトピー性皮膚炎の症状を改善するために抗菌外用薬を使用することはすすめられるか

エビデンスレベル	推奨文
A	アトピー性皮膚炎の皮膚症状改善を目的とした抗菌外用薬の使用はすすめられない。

解説：抗菌外用薬介入によるアトピー性皮膚炎の治

療効果を評価するシステマティックレビューでは、感

染の有無にかかわらずその有効性を示す十分なエビデンスは得られていない⁵⁴⁷⁾。検証された抗菌薬はエリスロマイシン、ポピドンヨード、ファルネソール、ハイパーフォリンである。抗菌薬を添加したステロイド外用薬（合剤）とステロイド外用薬（単剤）の治療効果比較では、良質なエビデンスではないものの、合剤の方が短期間中にわずかに良好な改善効果を示すもQOLの改善には至っていない⁵⁴⁷⁾。評価された合剤に含まれる抗菌薬はフルクロキサシン、ムピロシン、フシジン酸、ネオマイシン、テトラサイクリン、ゲンタマイシン、塩化ジデシルジメチルアンモニウムそしてトリクロサンであった⁵⁴⁷⁾。さらに抗菌薬（ネオマイシン）と抗真菌薬（ナイスタチン）を添加したステロイド外用薬は非添加ステロイド外用薬と比較して臨床効果の優位性を示さなかった⁵⁴⁷⁾。

皮膚感染症合併例では抗菌外用薬が治療選択肢の一つとなりうる^{548,549)}。抗菌外用薬を用いることによるデメリットも懸念される。たとえば抗菌薬のクロルヘキシジン、フラジオマイシン等は感作抗原となりえる^{550,551)}。また長期間に及ぶ抗菌薬使用によって耐性菌を生じる恐れもある⁵⁴⁸⁾。フシジン酸の局所使用によりフシジン酸耐性黄色ブドウ球菌株を生じることが示されている。デンマークのアトピー性皮膚炎患者から分離された黄色ブドウ球菌の41%がフシジン酸に耐性を示し、さらに過去3カ月以内にフシジン酸で局所治療を受けた患者からの分離株では耐性菌陽性率は94%であったとされる⁵⁵²⁾。

以上より、皮膚感染症の制御を目的とした短期間の使用を除いて、アトピー性皮膚炎の症状改善を目的とした抗菌外用薬の使用はすすめられない。

CQ33：アトピー性皮膚炎の治療にポビドンヨード液の使用は有用か

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

解説：アトピー性皮膚炎患者の病変部皮膚では、健常者の皮膚と比較し黄色ブドウ球菌が高頻度に分離されることが知られており、古くからその増悪因子と考えられてきた⁵⁵³⁾。そのため、これまでアトピー性皮膚炎の治療を目的として消毒薬（ポビドンヨード液、次亜塩素酸など）による黄色ブドウ球菌の除菌が試みられてきた。

我が国では、消毒薬としてポビドンヨード液が使用されることが多く、一部ではその有用性の報告も見られる⁵⁵⁴⁾。しかし、これまで対照を設けたランダム化比較試験はなく、その有用性は経験的なものに留まる。

石鹸洗浄と比較して黄色ブドウ球菌の減少は同等であるという報告⁵⁵⁵⁾もある。さらに、びらん面に対する刺激による皮膚炎の悪化、アレルギー性接触皮膚炎、アナフィラキシー、甲状腺機能への影響などの可能性もある^{556,557)}。

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

CQ34：アトピー性皮膚炎の治療にブリーチバス療法はすすめられるか

エビデンスレベル	推奨文
B	ブリーチバス療法は、現時点ではすすめられない

解説：アトピー性皮膚炎患者の病変部皮膚では、健常者の皮膚と比較し、黄色ブドウ球菌が高頻度に分離されることが古くから知られ、黄色ブドウ球菌の増加を伴う皮膚細菌叢の多様性低下が皮膚炎悪化因子の1つと考えられている^{291,296,558)}。

欧米では古くから次亜塩素酸が消毒薬として使用さ

れており、近年、黄色ブドウ球菌の増殖を制御し皮膚細菌叢の多様性を保つ治療法として、0.005%程度に次亜塩素酸を希釈した風呂に週2回ほど入浴するブリーチバス療法の有効性が報告されてきた^{291,295,559~561)}。

2014年にAmerican Academy of Dermatologyは、中等症～重症のアトピー性皮膚炎で、感染の関与が考

えられる症例に対し、治療選択肢としてブリーチバス療法を推奨すると発表し¹⁴⁶⁾、2018年にThe European Task Force on Atopic Dermatitisは、次亜塩素酸などの消毒薬を希釈した風呂への入浴はアトピー性皮膚炎治療に有効な可能性があるとした²⁰⁷⁾。

一方で、ブリーチバス療法の皮膚バリア機能に対す

る効果に関し、対照と比較し改善効果を認めないとの報告もある^{562, 563)}。

さらに、国内で人に使用する製品がなく、ブリーチバス療法を具体的に実施する環境は整っていない。以上の理由により、現時点でわが国でのブリーチバス療法はすすめられない。

CQ35：乳児の湿疹に沐浴剤は有用か

エビデンスレベル	推奨文
C	沐浴剤の使用で湿疹が改善するというエビデンスはない。保湿効果のエビデンスもない。湿疹を改善させる目的での使用は推奨されない。

解説：わが国で、沐浴剤として市販されている製品には、飽和脂肪酸、脂肪族アルコール、動物由来の蠟、植物由来の油脂、動物由来の油脂など保湿、消炎作用を期待する成分、界面活性剤などの洗浄成分、香料、防腐剤などが含まれるが、製品によってそれぞれ組成が異なる。医学中央雑誌で「沐浴剤」を検索すると25の文献が該当したが、いずれも主に清拭を目的とした使用成績で、保湿効果、湿疹の改善効果は認められていない^{564~569)}。逆に、新生児の沐浴に沐浴剤を用いる方法から、泡石鹸で洗浄する方法に変更して、湿疹発症が減少したという報告がある⁵⁷⁰⁾。

海外では、ひとつのシステマティックレビューにおいて、いくつかの入浴剤（死海の塩、硬水、市販の乳

児用洗浄剤（わが国の製品とは異なる）、オート麦、米、天然油）がアトピー性皮膚炎の補助療法として有効であったと報告されているが⁵⁷¹⁾、質の高い研究は少ない。1~12歳のアトピー性皮膚炎患者に1年間、入浴剤を用いる大規模なランダム化比較試験では主要評価項目のPOEMスコアに差はなく、ステロイド外用薬使用量、QOLにも差はなかった⁵⁷²⁾。

以上、沐浴剤が乳児の湿疹に有用であるというエビデンスはない。一方で、パラベンなどの防腐剤あるいは界面活性剤が接触皮膚炎を起こす可能性は否定できない^{573~576)}。乳児湿疹を改善させる目的での使用は推奨されない。

CQ36：日焼け止めはアトピー性皮膚炎の悪化予防にすすめられるか

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

解説：紫外線には皮膚の免疫に関係する細胞の働きを抑制する作用があり、アトピー性皮膚炎の皮疹を軽快させる効果が期待できる^{479, 480)}。実際、アトピー性皮膚炎の皮疹や痒みを軽快させるために医師の管理下で紫外線療法が行われることがある。

一方で、太陽光の一部である赤外線的作用によって皮膚表面温度が上昇し湿疹病変の紅斑や痒みが増強する⁵⁷⁷⁾、紫外線により皮膚バリア機能が低下する^{578, 579)}などの可能性があり、過度の太陽光への曝露はアトピー性皮膚炎の悪化因子の一つと考えられる⁵⁸⁰⁾。

アトピー性皮膚炎は、いわゆる光線過敏症ではないので、厳重な遮光は必要ないが、サンスクリーンによ

るアトピー性皮膚炎の増悪予防効果が一部の臨床研究で示されている^{581~583)}。そのため、紫外線の強い5月から8月、特に紫外線量の多い10時から14時頃の外出の際には、帽子を着用する、なるべく日陰を歩くなどの配慮をし、紫外線への曝露が長くなるときにはサンスクリーンの使用が勧められる⁴⁷⁹⁾。

サンスクリーンを選ぶ際には、塗りやすく、紫外線防御指数（SPF、PA）がある程度高く、一般的には紫外線吸収剤を配合しておらず（ノンケミカル）、紫外線散乱剤を含有している製品が適している⁴⁷⁹⁾。ただし、ジクジクした湿潤病変や強い掻破痕への使用は避けるべきである。できれば試供品を数日、耳の後ろや腕な

どの狭い範囲に試用し、異常がないことを確認しておくことが望ましい。

CQ37：アトピー性皮膚炎の症状改善にプロバイオティクスやプレバイオティクスを投与することは有用か

エビデンスレベル	推奨文
A	アトピー性皮膚炎の症状改善について、現時点では全ての患者に特定のプロバイオティクスやプレバイオティクスを一律に推奨することはできない。

解説：Makrgeorgous ら³³⁷⁾は、コクラン共同計画においてプロバイオティクスによるアトピー性皮膚炎の症状改善に関する39RCTを含めたシステマティックレビュー(SR)とメタ解析結果を2018年に報告している。14RCTが18カ月以下の乳児を対象としたものであった。これらには、乳酸菌やビフィズス菌を単独または複数の種類のプロバイオティクスの組み合わせで投与するRCTや、プロバイオティクスやプレバイオティクスを組み合わせたRCTが含まれていた。メタ解析の結果、プロバイオティクス投与により痒みや睡眠障害やQOLの有意な改善は認められなかったが、SCORADの重症度スコアは患者にとって意味があるかどうか分からない程度のわずかな改善が認められた。その後5編のメタ解析が発表され、全てがSCORADの有意な改善を認めた^{333, 584~587)}。成人を対象にしたRCT^{588, 589)}と複数のプロバイオティクス^{590~592)}を投与したRCTはSCORADの改善を認めたが、小児を対象としたRCTでは効果のあるもの^{590~596)}とないもの^{597~599)}が混在していた。

プレバイオティクス単独投与によるアトピー性皮膚炎症状改善を評価したSRやメタ解析結果は報告されていないが、Boženský ら³⁴⁰⁾は、プレバイオティクス単独投与による乳児アトピー性皮膚炎症状改善効果を評価したRCTを実施し、有意な症状改善は認められなかった。一方、Shibata ら³³⁹⁾は、kestoseによるプレバイオティクス投与が乳児アトピー性皮膚炎症状改善

に有効であったことを報告しており、一貫した結果が報告されているわけではない。

プロバイオティクスとプレバイオティクスを組み合わせたシンバイオティクスによるアトピー性皮膚炎症状改善に関するSRとメタ解析結果をChang ら³³⁶⁾が報告している。小児から成人を含めた対象者でのメタ解析(6RCT)ではシンバイオティクスによりアトピー性皮膚炎症状が有意に改善したという結果となったが、1歳未満の乳児に対するサブグループでのメタ解析(3RCT)ではシンバイオティクス投与による有意なアトピー性皮膚炎に対する症状改善は認められなかった。2022年に発表された複数株のシンバイオティクスとビタミンDを1歳未満の乳児に投与したRCTではSCORADの改善を認めた⁵⁹¹⁾。

こうした多くの文献から浮かび上がってきたのは、効果の高いプロバイオティクスと低いものがあること、複数の異なるビフィズス菌や乳酸菌を混合しているものが効果的であること、乳児への効果は概して低いこと、投与期間や評価時期は様々であるが、効果の評価は、4週、8週、12週が多いこと、である。したがって、プロバイオティクスの一部とその組み合わせによってはアトピー性皮膚炎の治療効果があることは確かだが、現時点では全ての患者に一律に特定のプロバイオティクスやプレバイオティクスを推奨する段階にはなく、効果の高い株や年齢による効果の差などについて、さらなる研究が必要と思われる。

CQ38：アトピー性皮膚炎の発症予防にプロバイオティクスやプレバイオティクスを投与することは有用か

エビデンスレベル	推奨文
B	発症予防目的でのプロバイオティクスおよびプレバイオティクスの投与は推奨しない。

解説：プロバイオティクスやプレバイオティクスおよびこれらの組み合わせであるシンバイオティクスによるアトピー性皮膚炎の発症予防への効果を検討し報告しているRCTは20試験以上ある。投与時期(妊娠中や授乳中の母親、出生後から乳児期までの本人)、投与する菌種(乳酸菌やビフィズス菌、およびこれらの

混合)やオリゴ糖の種類も、研究によって様々である。またRCTをまとめたSRも複数報告されている^{334, 335, 600~607)}。

多くのSRでは、妊娠中の母親と出生後の乳児にプロバイオティクスを投与することに、乳幼児のアトピー性皮膚炎を予防する効果があると結論づけてい

る^{600~604}。一方で、出生後の乳児のみへの投与、乳酸菌の一菌種のみでの投与については効果なしとしている文献もある^{334, 604, 605}。また乳児期の発症予防効果ありとしていたRCTでも、長期的には予防効果が消失してしまっている報告もある^{608~610}。

プレバイオティクス単独については、予防効果あり

とする複数のRCTが存在するが、SRでは予防効果なしと結論付けられている³³⁵。

プロバイオティクスには発症予防の効果が期待できるものの、対象、時期、菌種など具体的な方法についてはさらなる検討が必要であり、現時点では診療現場で妊婦や乳児に推奨することは時期尚早と考えられる。

付表 1 CDLQI

小児皮膚疾患のQOL評価尺度(CDLQI)			CDLQI	
登録番号	診断名:		合計得点: <input type="text"/>	
なまえ:				
ねんれい:	日付:			
じゅうしょ:				
この質問(しつもん)の目的(もくてき)はこの1週間(いっしゅうかん)のあいだに、あなたが皮膚(ひふ)の問題(もんだい)でどのくらい困(こま)ったかをしらべることです。それぞれの質問(しつもん)にあてはまる答(こたえ)を1つだけえらんで四角(しかく)のところに✓をつけてください。				
1.	この1週間(いっしゅうかん)、どのくらい皮膚(ひふ)がかゆくて、ひっかきたくて、ひりひりして、痛(いた)かったですか。	ものすごく かなり すこし ぜんぜん	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
2.	この1週間(いっしゅうかん)、どのくらい皮膚(ひふ)のせいで靴(は)ずかしかったり、気(き)になったり、怒(おこ)りたくなったり、意(かな)しくなったりしましたか。	ものすごく かなり すこし ぜんぜん	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
3.	この1週間(いっしゅうかん)、どのくらい皮膚(ひふ)のことが友(とも)だち関係(かんけい)に影響(えいきょう)しましたか。	ものすごく かなり すこし ぜんぜん	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
4.	この1週間(いっしゅうかん)、どのくらい皮膚(ひふ)のせいで普通(ふつう)と違(ちが)う特別(とくべつ)な服(ふく)や靴(くつ)を使(つか)ったり変(か)えたりしましたか。	ものすごく かなり すこし ぜんぜん	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
5.	この1週間(いっしゅうかん)、どのくらい皮膚(ひふ)の問題(もんだい)が外(そと)に出(で)かけることや、遊(あそ)ぶことや趣味(しゅみ)に影響(えいきょう)しましたか。	ものすごく かなり すこし ぜんぜん	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
6.	この1週間(いっしゅうかん)、どのくらい皮膚(ひふ)の問題(もんだい)で水泳(すいえい)や運動(うんどう)を中止(ちゅうし)しましたか。	ものすごく かなり すこし ぜんぜん	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
7.	先週(せんしゅう)は: 学校(がっこう)がありましたか。 それとも 休(やす)み期間(きかん)でしたか。	学校(がっこう)があった人(ひと)は: この1週間(いっしゅうかん)、皮膚(ひふ)の問題(もんだい)のせいで、学校(がっこう)の勉強(べんきょう)にどのくらい影響(えいきょう)ができましたか。 休(やす)み期間(きかん)だったひとは: この1週間(いっしゅうかん)、皮膚(ひふ)の問題(もんだい)で休日(きゅうじつ)の楽しみ(たのしみ)がどのくらいだめになりましたか。	学校(がっこう)に行けなかった ものすごく かなり すこし ぜんぜん ものすごく かなり すこし ぜんぜん	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
8.	この1週間(いっしゅうかん)、皮膚(ひふ)のせいで悪口(わるぐち)を言(い)われたり、からかわれたり、いじめられたり、質問(しつもん)されたり、避(さ)けられたりなどのいやなことがどのくらいありましたか。	ものすごく かなり すこし ぜんぜん	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
9.	この1週間(いっしゅうかん)、皮膚(ひふ)の問題(もんだい)でどのくらい眠(ねむ)れませんでしたか。	ものすごく かなり すこし ぜんぜん	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
10.	この1週間(いっしゅうかん)、皮膚(ひふ)の治療(ちりょう)はどのくらいたいへんでしたか。	ものすごく かなり すこし ぜんぜん	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
すべての質問(しつもん)に答(こた)えてください。お疲(つか)れさまでした。				
©M.S. Lewis-Jones, A.Y. Finlay, May 1993.本書(ほんしょ)を筆者(へんしや)の許可(許可)なく複写(ふくせつ)することはできません。 日本(にっぽん)語(ご)訳(やく)者(しや): 大(お)大(だい)学(がく)生(せい), 泉(いずみ) 隆(たか)志(し), 1999年(ねん), 不(ふ)許(きょ)複製(ふくせつ) Translation revised on 05Nov2015 by Corporate Translations, Inc.				

付表 2 QP9

付表

保護者用 QOL : QP9

記載日： 年 月 日

お子様の年齢 歳 性別

あなたの年齢 歳 お子様との続柄

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

無断転載・使用禁止 ©大矢幸弘

付表 3 Japanese Culturally Modified Version of the Childhood Atopic Dermatitis Impact Scale (JCMV-CADIS)

アトピー性皮膚炎が子どもとその家族の QOL に
及ぼす影響を知る質問紙

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

記入日 年 月 日

記入者 受診したお子様の父 ・ 母 ・ 祖母 ・ 祖父

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

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

まったく
ない
まれに
しかない
ときどき
ある
よく
ある
いつも
ある

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

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

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

まったくない
まれにしかない
ときどきある
よくある
いつもある

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

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

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

まったくない
まれにしかない
ときどきある
よくある
いつもある

- | | | | | | |
|--|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 35. 子どもがこの皮膚の状態にあるのは、私自身のせいだと思ったり、罪の意識を感じたりする。 | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 |
| 36. 私は子どもの皮膚の状態がこのような外見であるのを恥ずかしいと思う。 | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 |
| 37. 子どもの皮膚の状態によって、私が楽しみたいこともなかなかできない。 | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 |

38. この皮膚の状態のために、食事内容について、症状悪化させないよう気をつけている。	<input type="checkbox"/>				
39. この皮膚の状態のために、子どもの環境について、症状悪化させないよう気をつけている。	<input type="checkbox"/>				
40. 毎日子どものアトピー性皮膚炎のケアを行う今の生活に慣れたと感じる。	<input type="checkbox"/>				
41. 家族ぐるみでアトピー性皮膚炎のケアに取り組んでいると感じる。	<input type="checkbox"/>				
42. 長期的な見通しを持ってケアに取り組むことができる。	<input type="checkbox"/>				
43. 完璧な管理ができない自分を受け入れることができる。	<input type="checkbox"/>				
総括 あなたのお子様がアトピー性皮膚炎であることが、ご家族にどのくらい影響したと思いますか？	かなり影響した	<input type="checkbox"/>			
	影響した	<input type="checkbox"/>			
	どちらでもない	<input type="checkbox"/>			
	あまり影響しなかった	<input type="checkbox"/>			
	全く影響しなかった	<input type="checkbox"/>			

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治療ガイドライン 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: アトピー性皮膚炎診療ガイドライン, 日皮会誌, 2009; 119: 1515-1534.
- 6) 加藤則人, 佐伯秀久, 中原剛士ほか: アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2016 年版, 日皮会誌, 2016; 126: 121-155.
- 7) 山本昇壯: アトピー性皮膚炎治療ガイドライン 1999 (「アトピー性皮膚炎の治療ガイドラインの確立とその評価」の別紙), 平成 10 年度厚生科学研究費補助金 先端の厚生科学研究分野 感覚器障害及び免疫・アレルギー等研究事業 (免疫・アレルギー等研究分野) 報告書, 1999. <https://mhlw-grants.niph.go.jp/project/2587>
- 8) 山本昇壯: アトピー性皮膚炎治療ガイドライン 2002 (冊子), 平成 8 年度厚生省長期慢性疾患総合研究事業および平成 9-13 年厚生科学研究, 2002.
- 9) 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 2005 (冊子), 平成 8 年度厚生省長期慢性疾患総合研究事業および平成 9-16 年厚生労働科学研究, 2005.
- 10) 山本昇壯, 河野陽一監修: アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2006, 東京, 協和企画, 2006.
- 11) 片山一郎, 河野陽一監修: アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2009, 東京, 協和企画, 2009.
- 12) 片山一郎, 河野陽一監修: アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2012, 東京, 協和企画, 2012.
- 13) 片山一郎監修: アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2015, 東京, 協和企画, 2015.
- 14) 加藤則人, 大矢幸弘, 池田政憲ほか: アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2018, 日皮会誌, 2018; 128: 2431-2502.
- 15) 加藤則人, 大矢幸弘, 池田政憲ほか: アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2018, アレルギー, 2018; 67: 1297-1367.
- 16) 佐伯秀久, 大矢幸弘, 古田淳一ほか: アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2021, 日皮会誌, 2021; 131: 2691-2777.
- 17) 佐伯秀久, 大矢幸弘, 古田淳一ほか: アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2021, アレルギー, 2021; 70: 1257-1342.
- 18) 鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会: 鼻アレルギー診療ガイドライン 2020 年版, 東京, ライフサイエンス, 2020.
- 19) Kubo A, Nagao K, Amagai M: Epidermal barrier dysfunction and cutaneous sensitization in atopic diseases, *J Clin Invest*, 2012; 122: 440-447.
- 20) Elias PM: Stratum corneum defensive functions: an integrated view, *J Invest Dermatol*, 2005; 125: 183-200.
- 21) Melnik B, Hollmann J, Plewig G: Decreased stratum corneum ceramides in atopic individuals—a pathobiochemical factor in xerosis? *Br J Dermatol*, 1988; 119: 547-549.
- 22) Cabanillas B, Novak N: Atopic dermatitis and filaggrin, *Curr Opin Immunol*, 2016; 42: 1-8.
- 23) Kono M, Nomura T, Ohguchi Y, et al: Comprehensive screening for a complete set of Japanese-population-specific filaggrin gene mutations, *Allergy*, 2014; 69: 537-540.
- 24) De Benedetto A, Rafaels NM, McGirt LY, et al: Tight junction defects in patients with atopic dermatitis, *J Allergy Clin Immunol*, 2011; 127: 773-786. e1-7.
- 25) Tokumasu R, Yamaga K, Yamazaki Y, et al: Dose-dependent role of claudin-1 in vivo in orchestrating features of atopic dermatitis, *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016; 113: E4061-E4068.
- 26) Fujita H, Nograles KE, Kikuchi T, Gonzalez J, Carucci JA, Krueger JG: Human Langerhans cells induce distinct IL-22-producing CD4+ T cells lacking IL-17 production, *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009; 106: 21795-21800.
- 27) Johnson HH Jr, Deoreo GA, Lascheid WP, Mitchell F: Skin histamine levels in chronic atopic dermatitis, *J Invest Dermatol*, 1960; 34: 237-238.
- 28) van Zuuren EJ, Apfelbacher CJ, Fedorowicz Z, Jupiter A, Mattered U, Weisshaar E: No high level evidence to support the use of oral H1 antihistamines as monotherapy for eczema: a summary of a Cochrane systematic review, *Syst Rev*, 2014; 3: 25.
- 29) Wilson SR, Thé L, Batia LM, et al: The epithelial cell-derived atopic dermatitis cytokine TSLP activates neurons to induce itch, *Cell*, 2013; 155: 285-295.
- 30) Liu B, Tai Y, Achanta S, et al: IL-33/ST2 signaling excites sensory neurons and mediates itch response in a mouse model of poison ivy contact allergy, *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016; 113: E7572-E7579.
- 31) 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.
- 32) Cevikbas F, Wang X, Akiyama T, et al: A sensory neuron-expressed IL-31 receptor mediates T helper cell-dependent itch: Involvement of TRPV1 and TRPA1, *J Allergy Clin Immunol*, 2014; 133: 448-460.
- 33) Tobin D, Nabarro G, Baart de la Faille H, van Vloten WA, van der Putte SC, Schuurman HJ: Increased number of immunoreactive nerve fibers in atopic dermatitis, *J Allergy Clin Immunol*, 1992; 90: 613-622.
- 34) Sonkoly E, Muller A, Lauerma AI, et al: IL-31: a new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation, *J Allergy Clin Immunol*, 2006; 117: 411-417.
- 35) Raap U, Wichmann K, Bruder M, et al: Correlation of IL-31 serum levels with severity of atopic dermatitis, *J Allergy Clin Immunol*, 2008; 122: 421-423.
- 36) Ruzicka T, Hanifin JM, Furue M, et al: Anti-interleukin-31 receptor A antibody for atopic dermatitis, *N Engl J Med*, 2017; 376: 826-835.
- 37) Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, et al: Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic

- dermatitis, *N Engl J Med*, 2016; 375: 2335-2348.
- 38) Beck LA, Thaçi D, Hamilton JD, et al: Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis, *N Engl J Med*, 2014; 371: 130-139.
 - 39) Thaçi D, Simpson EL, Beck LA, et al: Efficacy and safety of dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical treatments: a randomised, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b trial, *Lancet*, 2016; 387: 40-52.
 - 40) Oetjen LK, Mack MR, Feng J, et al: Sensory neurons co-opt classical immune signaling pathways to mediate chronic itch, *Cell*, 2017; 171: 217-228. e13.
 - 41) Papoiu AD, Wang H, Coghill RC, Chan YH, Yosipovitch G: Contagious itch in humans: a study of visual 'transmission' of itch in atopic dermatitis and healthy subjects, *Br J Dermatol*, 2011; 164: 1299-1303.
 - 42) Hirota T, Takahashi A, Kubo M, et al: Genome-wide association study identifies eight new susceptibility loci for atopic dermatitis in the Japanese population, *Nat Genet*, 2012; 44: 1222-1226.
 - 43) Wahlgren CF: Itch and atopic dermatitis: clinical and experimental studies, *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*, 1991; 165: 1-53.
 - 44) Williams H, Robertson C, Stewart A, et al: Worldwide variations in the prevalence of symptoms of atopic eczema in the International Study of Asthma and Allergies in Childhood, *J Allergy Clin Immunol*, 1999; 103: 125-138.
 - 45) Williams H, Stewart A, von Mutius E, Cookson W, Anderson HR: Is eczema really on the increase worldwide? *J Allergy Clin Immunol*, 2008; 121: 947-954. e15.
 - 46) 森田栄伸：アトピー性皮膚炎患者数の実態，原因・悪化因子に関する資料の解析・整理，平成13年度厚生科学研究費補助金：免疫・アレルギー等研究事業研究報告書：第2分冊，2002，184-186.
 - 47) 山本昇壯：アトピー性皮膚炎の患者数の実態及び発症・悪化に及ぼす環境因子の調査に関する研究，平成14年度厚生労働科学研究費補助金：免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業研究報告書：第1分冊，2003，71-77.
 - 48) Saeki H, Iizuka H, Mori Y, et al: Prevalence of atopic dermatitis in Japanese elementary schoolchildren, *Br J Dermatol*, 2005; 152: 110-114.
 - 49) Saeki H, Oiso N, Honma M, Iizuka H, Kawada A, Tamaki K: Prevalence of atopic dermatitis in Japanese adults and community validation of the U.K. diagnostic criteria, *J Dermatol Sci*, 2009; 55: 140-141.
 - 50) 上田 宏：アトピー性皮膚炎の疫学，*小児内科*，2000; 32: 986-992.
 - 51) 三河春樹：アレルギー疾患の疫学研究，厚生省アレルギー総合研究事業総合研究報告書，1995: 247-251.
 - 52) 太田國隆，岡 尚記，岡崎 薫ほか：西日本小学児童におけるアレルギー疾患有病率調査 1992年と2002年の比較，*日小ア誌*，2003; 17: 255-268.
 - 53) Kusunoki T, Morimoto T, Nishikomori R, et al: Changing prevalence and severity of childhood allergic diseases in Kyoto, Japan, from 1996 to 2006, *Allergol Int*, 2009; 58: 543-548.
 - 54) 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.
 - 55) Illi S, von Mutius E, Lau S, et al: The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma, *J Allergy Clin Immunol*, 2004; 113: 925-931.
 - 56) Zhang Z, Li H, Zhang H, et al: Factors associated with persistence of early-onset atopic dermatitis up to the age of 12 years: a prospective cohort study in China, *Eur J Dermatol*, 2021; 31: 403-408.
 - 57) Sandström MH, Faergemann J: Prognosis and prognostic factors in adult patients with atopic dermatitis: a long-term follow-up questionnaire study, *Br J Dermatol*, 2004; 150: 103-110.
 - 58) 河野陽一．アトピー性皮膚炎の発症および悪化因子の同定と発症予防・症状悪化防止のための生活環境整備に関する研究，平成18～20年度厚労省総合研究報告書，2009: 1-11.
 - 59) Fukiwake N, Furusyo N, Kubo N, et al: Incidence of atopic dermatitis in nursery school children - a follow-up study from 2001 to 2004, *Kyushu University Ishigaki Atopic Dermatitis Study (KIDS)*, *Eur J Dermatol*, 2006; 16: 416-419.
 - 60) 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.
 - 61) 渋谷紀子，齊藤恵美子：抗原感作およびアレルギー疾患の自然経過 4歳までの出生コホート研究，*日小ア誌*，2015; 29: 284-293.
 - 62) Yamamoto-Hanada K, Yang L, Saito-Abe M, et al: Four phenotypes of atopic dermatitis in Japanese children: A general population birth cohort study, *Allergol Int*, 2019; 68: 521-523.
 - 63) Yamamoto-Hanada K, Pak K, Saito-Abe M, et al: Allergy and immunology in young children of Japan: The JECS cohort, *World Allergy Organ J*, 2020; 13: 100479.
 - 64) 阿南貞雄，山本憲嗣：アトピー性皮膚炎の自然緩解について，*皮膚*，1996; 38 (Suppl. 18): 13-16.
 - 65) Wakamori T, Katoh N, Hirano S, Kishimoto S, Ozasa K: Atopic dermatitis, dry skin and serum IgE in children in a community in Japan, *Int Arch Allergy Immunol*, 2009; 149: 103-110.
 - 66) Katoh N, Hirano S, Kishimoto S: Prognostic factor of adult patients with atopic dermatitis, *J Dermatol*, 2008; 35: 477-483.
 - 67) Hanifin JM RG: Diagnostic features of atopic dermatitis, *Acta Derm-Venereol (Stockh)*, 1980; 92 (Suppl): 44-47.
 - 68) Williams HC, Burney PG, Pembroke AC, Hay RJ: The U.K. working party's diagnostic criteria for atopic der-

- matitis. III. Independent hospital validation, *Br J Dermatol*, 1994; 131: 406-416.
- 69) Aoki T, Fukuzumi T, Adachi J, Endo K, Kojima M: Re-evaluation of skin lesion distribution in atopic dermatitis. Analysis of cases 0 to 9 years of age, *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*, 1992; 176: 19-23.
- 70) Hsu AP, Davis J, Puck JM, Holland SM, Freeman AF: Autosomal dominant hyper IgE syndrome, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK25507/>
- 71) 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.
- 72) 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.
- 73) Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis, *Dermatology*, 1993; 186: 23-31.
- 74) Hanifin JM, Thurston M, Omoto M, Cherill R, Tofte SJ, Graeber M: The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. EASI Evaluator Group, *Exp Dermatol*, 2001; 10: 11-18.
- 75) Sidbury R, Alikhan A, Bercovitch L, et al: Guidelines of care for the management of atopic dermatitis in adults with topical therapies, *J Am Acad Dermatol*, 2023; 89: e1-e20.
- 76) 川島 眞, 原田昭太郎, 丹後俊郎：痒癢の程度の新しい判定基準を用いた患者日誌の使用経験, *臨皮*, 2002; 56: 692-697.
- 77) 江畑俊哉, 石氏陽三, 佐伯秀久, 中川秀己：5D itch scale 日本語版の作成, *日皮会誌*, 2015; 125: 1035-1040.
- 78) Murray CS, Rees JL: Are subjective accounts of itch to be relied on? The lack of relation between visual analogue itch scores and actigraphic measures of scratch, *Acta Derm Venereol*, 2011; 91: 18-23.
- 79) Ikoma A, Ebata T, Chantalat L, et al: Measurement of nocturnal scratching in patients with pruritus using a smartwatch: Initial clinical studies with the itch tracker App, *Acta Derm Venereol*, 2019; 99: 268-273.
- 80) Noro Y, Omoto Y, Umeda K, et al: Novel acoustic evaluation system for scratching behavior in itching dermatitis: rapid and accurate analysis for nocturnal scratching of atopic dermatitis patients, *J Dermatol*, 2014; 41: 233-238.
- 81) Takahashi N, Suzukamo Y, Nakamura M, et al: Japanese version of the Dermatology Life Quality Index: validity and reliability in patients with acne, *Health Qual Life Outcomes*, 2006; 4: 46.
- 82) 福原俊一, 鈴鴨よしみ：DLQI 日本語版と Skindex-29 日本語版, *アレルギーの臨床*, 2007; 27: 267-271.
- 83) 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.
- 84) 大矢幸弘, 佐々木りか子, 松本美江子ほか：小児アトピー性皮膚炎 QOL 評価尺度 (CDLQI) 日本語版の開発, *アレルギー*, 2002; 51: 265.
- 85) Lewis-Jones MS, Finlay AY: The Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI): initial validation and practical use, *Br J Dermatol*, 1995; 132: 942-949.
- 86) Kondo-Endo K, Ohashi Y, Nakagawa H, et al: Development and validation of a questionnaire measuring quality of life in primary caregivers of children with atopic dermatitis (QPCAD), *Br J Dermatol*, 2009; 161: 617-625.
- 87) 勝沼俊雄, 丹 愛子, 大矢幸弘：小児アトピー性皮膚炎患者養育者の Quality of Life 調査票短縮版 (QP9) の開発と臨床的評価, *アレルギー*, 2013; 62: 33-46.
- 88) Chamlin SL, Cella D, Frieden IJ, et al: Development of the Childhood Atopic Dermatitis Impact Scale: initial validation of a quality-of-life measure for young children with atopic dermatitis and their families, *J Invest Dermatol*, 2005; 125: 1106-1111.
- 89) Yamaguchi C, Futamura M, Chamlin SL, Ohya Y, Asano M: Development of a Japanese Culturally Modified Version of the Childhood Atopic Dermatitis Impact Scale (JCMV-CADIS), *Allergol Int*, 2016; 65: 312-319.
- 90) Charman CR, Venn AJ, Williams HC: The patient-oriented eczema measure: development and initial validation of a new tool for measuring atopic eczema severity from the patients' perspective, *Arch Dermatol*, 2004; 140: 1513-1519.
- 91) Charman CR, Venn AJ, Ravenscroft JC, Williams HC: Translating Patient-Oriented Eczema Measure (POEM) scores into clinical practice by suggesting severity strata derived using anchor-based methods, *Br J Dermatol*, 2013; 169: 1326-1332.
- 92) Gaunt DM, Metcalfe C, Ridd M: The Patient-Oriented Eczema Measure in young children: responsiveness and minimal clinically important difference, *Allergy*, 2016; 71: 1620-1625.
- 93) Stalder JF, Barbarot S, Wollenberg A, et al: Patient-Oriented SCORAD (PO-SCORAD): a new self-assessment scale in atopic dermatitis validated in Europe, *Allergy*, 2011; 66: 1114-1121.
- 94) Howells LM, Chalmers JR, Gran S, et al: Development and initial testing of a new instrument to measure the experience of eczema control in adults and children: Recap of atopic eczema (RECAP), *Br J Dermatol*, 2020; 183: 524-536.
- 95) Pariser DM, Simpson EL, Gadkari A, et al: Evaluating patient-perceived control of atopic dermatitis: design, validation, and scoring of the Atopic Dermatitis Control Tool (ADCT), *Curr Med Res Opin*, 2020; 36: 367-376.
- 96) Thomas KS, Apfelbacher CA, Chalmers JR, et al: Recommended core outcome instruments for health-related quality of life, long-term control and itch intensity in atopic eczema trials: results of the HOME VII consensus meeting, *Br J Dermatol*, 2021; 185: 139-146.
- 97) 糸永宇慧, 柳田紀之, 西野 誠ほか：アトピー性皮膚炎の長期コントロール指標 Recap of atopic eczema (RECAP) の日本語版の作成と言語検証, *アレルギー*, 2023; 72: 1240-1247.
- 98) Smith PH, Ownby DR: Clinical significance of immunoglobulin E, In: Adkinson NF Jr, Bochner BS, Burks AW,

- et al, (eds): *Middleton's Allergy: Principles and Practice*, Philadelphia, Mosby, 2014, 1108-1119.
- 99) Saeki H, Tamaki K: Thymus and activation regulated chemokine (TARC)/CCL17 and skin diseases, *J Dermatol Sci*, 2006; 43: 75-84.
 - 100) 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.
 - 101) 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.
 - 102) Kataoka Y: Thymus and activation-regulated chemokine as a clinical biomarker in atopic dermatitis, *J Dermatol*, 2014; 41: 221-229.
 - 103) Fujisawa T, Nagao M, Hiraguchi Y, et al: Serum measurement of thymus and activation-regulated chemokine/CCL17 in children with atopic dermatitis: elevated normal levels in infancy and age-specific analysis in atopic dermatitis, *Pediatr Allergy Immunol*, 2009; 20: 633-641.
 - 104) Kabashima K, Matsumura T, Komazaki H, Kawashima M: Trial of nemolizumab and topical agents for atopic dermatitis with pruritus, *N Engl J Med*, 2020; 383: 141-150.
 - 105) Bartuski AJ, Kamachi Y, Schick C, Overhauser J, Silverman GA: Cytoplasmic antiproteinase 2 (PI8) and bomapin (PI10) map to the serpin cluster at 18q21.3, *Genomics*, 1997; 43: 321-328.
 - 106) Kato H, Torigoe T: Radioimmunoassay for tumor antigen of human cervical squamous cell carcinoma, *Cancer*, 1977; 40: 1621-1628.
 - 107) Yuyama N, Davies DE, Akaiwa M, et al: Analysis of novel disease-related genes in bronchial asthma, *Cytokine*, 2002; 19: 287-296.
 - 108) Sivaprasad U, Kinker KG, Ericksen MB, et al: SERPINB3/B4 contributes to early inflammation and barrier dysfunction in an experimental murine model of atopic dermatitis, *J Invest Dermatol*, 2015; 135: 160-169.
 - 109) Hirayama J, Fujisawa T, Nagao M, et al: Squamous cell carcinoma antigens are sensitive biomarkers for atopic dermatitis in children and adolescents: a cross-sectional study, *Asia Pac Allergy*, 2021; 11: e42.
 - 110) Nagao M, Inagaki S, Kawano T, et al: SCCA2 is a reliable biomarker for evaluating pediatric atopic dermatitis, *J Allergy Clin Immunol*, 2018; 141: 1934-1936.e11.
 - 111) Takeuchi S, Furusyo N, Ono J, et al: Serum squamous cell carcinoma antigen (SCCA)-2 correlates with clinical severity of pediatric atopic dermatitis in Ishigaki cohort, *J Dermatol Sci*, 2019; 95: 70-75.
 - 112) Okawa T, Yamaguchi Y, Kou K, et al: Serum levels of squamous cell carcinoma antigens 1 and 2 reflect disease severity and clinical type of atopic dermatitis in adult patients, *Allergol Int*, 2018; 67: 124-130.
 - 113) Hepburn DJ, Aeling JL, Weston WL: A reappraisal of topical steroid potency, *Pediatr Dermatol*, 1996; 13: 239-245.
 - 114) Hoare C, Li Wan Po A, Williams H: Systematic review of treatments for atopic eczema, *Health Technol Assess*, 2000; 4: 1-191.
 - 115) Frequency of application of topical corticosteroids for atopic eczema. In: National Institute for Health and Care Excellence Guidance. 2004. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta81/resources/guidance>
 - 116) Long CC, Finlay AY: The finger-tip unit—a new practical measure, *Clin Exp Dermatol*, 1991; 16: 444-447.
 - 117) Long CC, Finlay AY, Averill RW: The rule of hand: 4 hand areas = 2 FTU = 1 g, *Arch Dermatol*, 1992; 128: 1129-1130.
 - 118) Green C, Colquitt JL, Kirby J, Davidson P: Topical corticosteroids for atopic eczema: clinical and cost effectiveness of once-daily vs. more frequent use, *Br J Dermatol*, 2005; 152: 130-141.
 - 119) 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: iii, iv, 1-120.
 - 120) Feldmann RJ, Maibach HI: Regional variation in percutaneous penetration of ¹⁴C cortisol in man, *J Invest Dermatol*, 1967; 48: 181-183.
 - 121) Hajar T, Leshem YA, Hanifin JM, et al: A systematic review of topical corticosteroid withdrawal (“steroid addiction”) in patients with atopic dermatitis and other dermatoses, *J Am Acad Dermatol*, 2015; 72: 541-549.e2.
 - 122) Coondoo A, Phiske M, Verma S, Lahiri K: Side-effects of topical steroids: A long overdue revisit, *Indian Dermatol Online J*. 2014; 5: 416-425.
 - 123) Hengge UR, Ruzicka T, Schwartz RA, Cork MJ: Adverse effects of topical glucocorticosteroids, *J Am Acad Dermatol*, 2006; 54: 1-15; quiz 6-8.
 - 124) Haeck IM, Hamdy NA, Timmer-de Mik L, et al: Low bone mineral density in adult patients with moderate to severe atopic dermatitis, *Br J Dermatol*, 2009; 161: 1248-1254.
 - 125) Vestergaard P: Skeletal effects of systemic and topical corticosteroids, *Curr Drug Saf*, 2008; 3: 190-193.
 - 126) van Velsen SG, Knol MJ, van Eijk RL, et al: Bone mineral density in children with moderate to severe atopic dermatitis, *J Am Acad Dermatol*, 2010; 63: 824-831.
 - 127) 古江増隆: ステロイド外用薬の使い方: コツと落とし穴, *アレルギー*, 2009; 58: 491-498.
 - 128) Takeda K, Arase S, Takahashi S: Side effects of topical corticosteroids and their prevention, *Drugs*, 1988; 36 (Suppl 5): 15-23.
 - 129) 武田克之, 原田種雄, 安里哲時, 石本彰宏, 野本正志, 倉本昌明: 副腎皮質ホルモン外用剤の全身におよぼす影響—とくに副腎機能抑制を中心に, *医学のあゆみ*, 1977; 101: 817-829.
 - 130) 島雄周平: 皮膚科領域におけるステロイド療法とその問題点—とくに副作用を中心として, *西日皮膚*, 1978; 40: 5-24.
 - 131) Wood Heckman LK, Davallow Ghajar L, Conaway M,

- Rogol AD: Evaluation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression following cutaneous use of topical corticosteroids in children: a meta-analysis, *Horm Res Paediatr*, 2018; 89: 389-396.
- 132) Abraham A, Roga G: Topical steroid-damaged skin, *Indian J Dermatol*, 2014; 59: 456-459.
- 133) Furue M, Terao H, Rikihisa W, et al: Clinical dose and adverse effects of topical steroids in daily management of atopic dermatitis, *Br J Dermatol*, 2003; 148: 128-133.
- 134) Furue M, Terao H, Moroi Y, et al: Dosage and adverse effects of topical tacrolimus and steroids in daily management of atopic dermatitis, *J Dermatol*, 2004; 31: 277-283.
- 135) Beck KM, Seitzman GD, Yang EJ, Sanchez IM, Liao W: Ocular co-morbidities of atopic dermatitis. Part II: Ocular disease secondary to treatments, *Am J Clin Dermatol*, 2019; 20: 807-815.
- 136) Hsu JI, Pflugfelder SC, Kim SJ: Ocular complications of atopic dermatitis, *Cutis*, 2019; 104: 189-193.
- 137) 中野栄子, 岩崎琢也, 小山内卓哉, 山本和則, 宮内 恵: アトピー性皮膚炎の眼合併症, *日眼会誌*, 1997; 101: 64-68.
- 138) 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.
- 139) Yamamoto K, Wakabayashi Y, Kawakami S, et al: Recent trends of ocular complications in patients with atopic dermatitis, *Jpn J Ophthalmol*, 2019; 63: 410-416.
- 140) 後藤 浩, 真田彰郎, 若林美宏ほか: アトピー白内障の成因としての外傷の意義, *あたらしい眼科*, 1996; 13: 1728-1732.
- 141) 平野真也, 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.
- 142) 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*, 2011; 65: 83-92.
- 143) 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.
- 144) 内山賢美, 杉浦久嗣, 上原正巳, 中村次郎, 可児一孝: 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.
- 145) 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.
- 146) Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, et al: Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies, *J Am Acad Dermatol*, 2014; 71: 116-132.
- 147) 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% 及び 0.03% の使用ガイダンス, *臨皮*, 2003; 57: 1217-1234.
- 148) 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.
- 149) 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.
- 150) マルホ株式会社: プロトピック®軟膏 0.03% 小児用 製造販売後調査集計結果のお知らせ, 2019年5月. <https://www.maruhco.jp/medical/pdf/products/protopic/rmp/prt003.pdf>
- 151) Paller AS, Fölster-Holst R, Chen SC, et al: No evidence of increased cancer incidence in children using topical tacrolimus for atopic dermatitis, *J Am Acad Dermatol*, 2020; 83: 375-381.
- 152) Tanimoto A, Ogawa Y, Oki C, et al: Pharmacological properties of JTE-052: a novel potent JAK inhibitor that suppresses various inflammatory responses in vitro and in vivo, *Inflamm Res*, 2015; 64: 41-51.
- 153) Nakagawa H, Nemoto O, Igarashi A, Saeki H, Kaino H, Nagata T: Delgocitinib ointment, a topical Janus kinase inhibitor, in adult patients with moderate to severe atopic dermatitis: A phase 3, randomized, double-blind, vehicle-controlled study and an open-label, long-term extension study, *J Am Acad Dermatol*, 2020; 82: 823-831.
- 154) Nakagawa H, Nemoto O, Igarashi A, et al: Long-term safety and efficacy of delgocitinib ointment, a topical Janus kinase inhibitor, in adult patients with atopic dermatitis, *J Dermatol*, 2020; 47: 114-120.
- 155) Nakagawa H, Nemoto O, Igarashi A, et al: Delgocitinib ointment in pediatric patients with atopic dermatitis: A phase 3, randomized, double-blind, vehicle-controlled study and a subsequent open-label, long-term study, *J Am Acad Dermatol*, 2021; 85: 854-862.
- 156) Nakagawa H, Igarashi A, Saeki H, et al: Safety, efficacy, and pharmacokinetics of delgocitinib ointment in infants with atopic dermatitis: A phase 3, open-label, and long-term study, *Allergol Int*, 2024; 73: 137-142.
- 157) Nakagawa H, Nemoto O, Igarashi A, Nagata T: Efficacy and safety of topical JTE-052, a Janus kinase inhibitor, in Japanese adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: a phase II, multicentre, randomized, vehicle-controlled clinical study, *Br J Dermatol*, 2018; 178: 424-432.
- 158) 中村晃一郎, 二村昌樹, 常深祐一郎, 種瀬啓士, 加藤則人: デルゴシチニブ軟膏 (コレクナム®軟膏 0.5%) 安全使用マニュアル, *日皮会誌*, 2020; 130: 1581-1588.
- 159) 大塚製薬株式会社: モイゼルト®軟膏 0.3%, モイゼルト®軟膏 1% 医薬品インタビューフォーム. 2023年12月改訂. https://www.otsuka-elibrary.jp/pdf_viewer/index.html?f=file/1109/mz1_if.pdf#page=1
- 160) Saeki H, Ito K, Yokota D, Tsubouchi H: Difamilast ointment in adult patients with atopic dermatitis: A phase 3 randomized, double-blind, vehicle-controlled trial, *J Am Acad Dermatol*, 2022; 86: 607-614.

- 161) Saeki H, Baba N, Ito K, Yokota D, Tsubouchi H: Difamlast, a selective phosphodiesterase 4 inhibitor, ointment in paediatric patients with atopic dermatitis: a phase III randomized double-blind, vehicle-controlled trial, *Br J Dermatol*, 2022; 186: 40-49.
- 162) 常深祐一郎, 井川 健, 石氏陽三, 種瀬啓士, 二村昌樹, 加藤則人: ジファミラスト軟膏 (モイゼルト®軟膏 0.3%, 1%) 安全使用マニュアル, *日皮会誌*, 2022; 132: 1627-1635.
- 163) 大塚製薬株式会社: モイゼルト®軟膏 0.3%/モイゼルト®軟膏 1% 添付文書. 2023年12月改訂. https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/2699715M1023_1_03/
- 164) Ring J, Alomar A, Bieber T, et al: Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part II, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2012; 26: 1176-1193.
- 165) Caproni M, Torchia D, Antiga E, et al: The comparative effects of tacrolimus and hydrocortisone in adult atopic dermatitis: an immunohistochemical study, *Br J Dermatol*, 2007; 156: 312-319.
- 166) Simon D, Vassina E, Yousefi S, Kozłowski E, Braathen LR, Simon HU: Reduced dermal infiltration of cytokine-expressing inflammatory cells in atopic dermatitis after short-term topical tacrolimus treatment, *J Allergy Clin Immunol*, 2004; 114: 887-895.
- 167) 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.
- 168) Saito R, Tanaka A, Hiragun T, et al: Reduction of serum thymus and activation-regulated chemokine after short-term intensive therapy may predict better prognosis of moderate to severe atopic dermatitis, *J Dermatol*, 2019; 46: e486-e487.
- 169) 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.
- 170) 中川秀己, 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.
- 171) 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.
- 172) O'Shea JJ, Plenge R: JAK and STAT signaling molecules in immunoregulation and immune-mediated disease, *Immunity*, 2012; 36: 542-550.
- 173) 佐伯秀久, 秋山真志, 安部正敏ほか: アトピー性皮膚炎におけるヤヌスキナーゼ (JAK) 阻害内服薬の使用ガイドランス, *日皮会誌*, 2022; 132: 1797-1812.
- 174) Simpson EL, Lacour JP, Spelman L, et al: Baricitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis and inadequate response to topical corticosteroids: results from two randomized monotherapy phase III trials, *Br J Dermatol*, 2020; 183: 242-255.
- 175) Guttman-Yassky E, Silverberg JI, Nemoto O, et al: Baricitinib in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: A phase 2 parallel, double-blinded, randomized placebo-controlled multiple-dose study, *J Am Acad Dermatol*, 2019; 80: 913-921. e9.
- 176) Reich K, Kabashima K, Peris K, et al: Efficacy and Safety of Baricitinib Combined With Topical Corticosteroids for Treatment of Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial, *JAMA Dermatol*, 2020; 156: 1333-1343.
- 177) Silverberg JI, Simpson EL, Wollenberg A, et al: Long-term efficacy of baricitinib in adults with moderate to severe atopic dermatitis who were treatment responders or partial responders: An extension study of 2 randomized clinical trials, *JAMA Dermatol*, 2021; 157: 691-699.
- 178) Bieber T, Thyssen JP, Reich K, et al: Pooled safety analysis of baricitinib in adult patients with atopic dermatitis from 8 randomized clinical trials, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2021; 35: 476-485.
- 179) Katoh N, Takita Y, Isaka Y, Nishikawa A, Torisu-Itakura H, Saeki H: Pooled safety analysis of baricitinib in adult participants with atopic dermatitis in the Japanese subpopulation from six randomized clinical trials, *Dermatol Ther (Heidelb)*, 2022; 12: 2765-2779.
- 180) 厚生労働省: 最適使用推進ガイドライン バリシチニブ (販売名: オルミエント錠 2 mg, オルミエント錠 4 mg) ~アトピー性皮膚炎~. 2020年12月. <https://www.pmda.go.jp/files/000238112.pdf>
- 181) 厚生労働省保険局医療課長: ヤヌスキナーゼ阻害薬に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項について. 保医発 1225 第 3 号. 2020年12月25日. https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=00tc5568&dataType=1&pageNo=1
- 182) Guttman-Yassky E, Teixeira HD, Simpson EL, et al: Once-daily upadacitinib versus placebo in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (Measure Up 1 and Measure Up 2): results from two replicate double-blind, randomised controlled phase 3 trials, *Lancet*, 2021; 397: 2151-2168.
- 183) Reich K, Teixeira HD, de Bruin-Weller M, et al: Safety and efficacy of upadacitinib in combination with topical corticosteroids in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (AD Up): results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial, *Lancet* 2021; 397: 2169-2181.
- 184) Katoh N, Ohya Y, Murota H, et al: Safety and efficacy of upadacitinib for atopic dermatitis in Japan: 2-year interim results from the phase 3 rising up study, *Dermatol Ther (Heidelb)*, 2023; 13: 221-234.
- 185) 厚生労働省: 最適使用推進ガイドライン ウパダシチニブ水和物 (販売名: リンヴォック錠 7.5 mg, リンヴォック錠 15 mg, リンヴォック錠 30 mg) ~アトピー性皮膚炎~.

- 2021年11月改定. <https://www.pmda.go.jp/files/000243653.pdf>
- 186) 厚生労働省保険局医療課長：ウバダシチニブ水和物製剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項について. 保医発0825第4号. 2021年8月25日. https://kouseikyoku.mhlw.go.jp/kantoshinetsu/gyomu/gyomu/hoken_kikan/tsuchi/030827_004.pdf
- 187) Silverberg JI, Simpson EL, Thyssen JP, et al: Efficacy and safety of abrocitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: A randomized clinical trial, *JAMA Dermatol*, 2020; 156: 863-873.
- 188) Bieber T, Simpson EL, Silverberg JI, et al: Abrocitinib versus placebo or dupilumab for atopic dermatitis, *N Engl J Med*, 2021; 384: 1101-1112.
- 189) Eichenfield LF, Flohr C, Sidbury R, et al: Efficacy and safety of abrocitinib in combination with topical therapy in adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis: The JADE TEEN randomized clinical trial, *JAMA Dermatol*, 2021; 157: 1165-1173.
- 190) Reich K, Silverberg JI, Papp KA, et al: Abrocitinib efficacy and safety in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Results from phase 3 studies, including the long-term extension JADE EXTEND study, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2023; 37: 2056-2066.
- 191) 厚生労働省：最適使用推進ガイドライン アブロシチニブ（販売名：サイバインコ錠 200 mg, サイバインコ錠 100 mg, サイバインコ錠 50 mg）～アトピー性皮膚炎～. 2023年1月改訂. <https://www.pmda.go.jp/files/000249916.pdf>
- 192) 厚生労働省保険局医療課長：アブロシチニブ製剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項について. 保医発1124第5号. 2021年11月24日. https://kouseikyoku.mhlw.go.jp/kantoshinetsu/gyomu/gyomu/hoken_kikan/tsuchi/031125_002.pdf
- 193) Chang HY, Nadeau KC: IL-4R α inhibitor for atopic disease, *Cell*, 2017; 170: 222.
- 194) Gandhi NA, Bennett BL, Graham NM, Pirozzi G, Stahl N, Yancopoulos GD: Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease, *Nat Rev Drug Discov*, 2016; 15: 35-50.
- 195) 佐伯秀久, 秋山真志, 安部正敏ほか：アトピー性皮膚炎における生物学的製剤の使用ガイダンス, *日皮会誌*, 2023; 133: 1817-1827.
- 196) Langan SM, Irvine AD, Weidinger S: Atopic dermatitis, *Lancet*, 2020; 396: 345-360.
- 197) Weidinger S, Beck LA, Bieber T, Kabashima K, Irvine AD: Atopic dermatitis, *Nat Rev Dis Primers*, 2018; 4: 1.
- 198) Boguniewicz M, Leung DY: Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation, *Immunol Rev*, 2011; 242: 233-246.
- 199) Beck LA, Cork MJ, Amagai M, et al: Type 2 inflammation contributes to skin barrier dysfunction in atopic dermatitis, *JID Innov*, 2022; 2: 100131.
- 200) Worm M, Simpson EL, Thaçi D, et al: Efficacy and safety of multiple dupilumab dose regimens after initial successful treatment in patients with atopic dermatitis: a randomized clinical trial, *JAMA Dermatol*, 2020; 156: 131-143.
- 201) Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, et al: Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial, *Lancet*, 2017; 389: 2287-2303.
- 202) Deleuran M, Thaçi D, Beck LA, et al: Dupilumab shows long-term safety and efficacy in patients with moderate to severe atopic dermatitis enrolled in a phase 3 open-label extension study, *J Am Acad Dermatol*, 2020; 82: 377-388.
- 203) de Bruin-Weller M, Thaçi D, Smith CH, et al: Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ), *Br J Dermatol*, 2018; 178: 1083-1101.
- 204) Cork MJ, Eckert L, Simpson EL, et al: Dupilumab improves patient-reported symptoms of atopic dermatitis, symptoms of anxiety and depression, and health-related quality of life in moderate-to-severe atopic dermatitis: analysis of pooled data from the randomized trials SOLO 1 and SOLO 2, *J Dermatolog Treat*, 2020; 31: 606-614.
- 205) Beck LA, Bissonnette R, Deleuran M, et al: Dupilumab in adults with moderate to severe atopic dermatitis: a 5-year open-label extension study, *JAMA Dermatol*, 2024; 160: 805-812.
- 206) Berdyshev E, Goleva E, Bissonnette R, et al: Dupilumab significantly improves skin barrier function in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis, *Allergy*, 2022; 77: 3388-3397.
- 207) Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al: Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018; 32: 850-878.
- 208) Boguniewicz M, Fonacier L, Guttman-Yassky E, Ong PY, Silverberg J, Farrar JR: Atopic dermatitis yardstick: Practical recommendations for an evolving therapeutic landscape, *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2018; 120: 10-22. e2.
- 209) Agache I, Akdis CA, Akdis M, et al: EAACI biologicals guidelines-dupilumab for children and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis, *Allergy*, 2021; 76: 988-1009.
- 210) 厚生労働省：最適使用推進ガイドライン デュピルマブ（遺伝子組換え）～アトピー性皮膚炎～. 2018年4月（2023年9月改訂）. <https://www.pmda.go.jp/files/000264510.pdf>
- 211) 厚生労働省保険局医療課長：抗IL-4受容体 α サブユニット抗体製剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項について. 保医発0417第5号. 2018年4月17日. https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=00tc

- 3375&dataType=1&pageNo=1
- 212) 厚生労働省保険局医療課長：抗IL-4受容体 α サブユニット抗体製剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項の一部改正について。保医発0326第3号。2019年3月26日。https://kouseikyoku.mhlw.go.jp/kyushu/iryo_shido/000090335.pdf
- 213) 厚生労働省保険局医療課長：抗IL-4受容体 α サブユニット抗体製剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項の一部改正について。保医発0925第4号。2023年9月25日。https://www.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/T230927S0010.pdf
- 214) 厚生労働省保険局医療課長：療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める揭示事項等の一部改正等について。保医発0426第3号。2019年4月26日。https://www.hospital.or.jp/pdf/14_20190426_01.pdf
- 215) Beck LA, Thaçi D, Deleuran M, et al: Dupilumab provides favorable safety and sustained efficacy for up to 3 years in an open-label study of adults with moderate-to-severe atopic dermatitis, *Am J Clin Dermatol*, 2020; 21: 567-577.
- 216) Akinlade B, Guttman-Yassky E, de Bruin-Weller M, et al: Conjunctivitis in dupilumab clinical trials, *Br J Dermatol*, 2019; 181: 459-473.
- 217) Thyssen JP, de Bruin-Weller MS, Paller AS, et al: Conjunctivitis in atopic dermatitis patients with and without dupilumab therapy - international eczema council survey and opinion, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2019; 33: 1224-1231.
- 218) Nemoto O, Furue M, Nakagawa H, et al: The first trial of CIM331, a humanized antihuman interleukin-31 receptor A antibody, in healthy volunteers and patients with atopic dermatitis to evaluate safety, tolerability and pharmacokinetics of a single dose in a randomized, double-blind, placebo-controlled study, *Br J Dermatol*, 2016; 174: 296-304.
- 219) 室田浩之：体性感覚と痒み，皮膚臨床，2020; 62: 435-443.
- 220) Tominaga M, Takamori K: Itch and nerve fibers with special reference to atopic dermatitis: therapeutic implications, *J Dermatol*, 2014; 41: 205-212.
- 221) Kabashima K, Matsumura T, Komazaki H, Kawashima M: Nemolizumab plus topical agents in patients with atopic dermatitis (AD) and moderate-to-severe pruritus provide improvement in pruritus and signs of AD for up to 68 weeks: results from two phase III, long-term studies, *Br J Dermatol*, 2022; 186: 642-651.
- 222) マルホ株式会社：ミチーガ®皮下注用60mgシリンジ 医薬品インタビューフォーム。2023年11月改訂。https://www.maruho.co.jp/medical/pdf/products/mitchga/mitchga_if.pdf
- 223) 駒寄 弘, 佐藤 俊哉, 梶島 健治：ネモリズマブのアトピー性皮膚炎の皮疹改善効果に対するそう痒改善の寄与 Mediation analysis 法による検討，日皮会誌，2023; 133: 1479-1490.
- 224) Kabashima K, Matsumura T, Komazaki H, Kawashima M: Nemolizumab improves patient-reported symptoms of atopic dermatitis with pruritus: post hoc analysis of a Japanese phase III randomized controlled trial, *Dermatol Ther (Heidelb)*, 2023; 13: 997-1011.
- 225) Kabashima K, Matsumura T, Hayakawa Y, Kawashima M: Clinically meaningful improvements in cutaneous lesions and quality of life measures in patients with atopic dermatitis with greater pruritus reductions after treatment with 60 mg nemolizumab subcutaneously every 4 weeks: subgroup analysis from a phase 3, randomized, controlled trial, *J Dermatolog Treat*, 2023; 34: 2177096.
- 226) マルホ株式会社：ミチーガ®皮下注用60mgシリンジ 適正使用ガイド。2023年11月作成。https://www.info.pmda.go.jp/go/rmp/material/7f303242-2f7a-4308-a49f-46e40df91f33
- 227) 厚生労働省：最適使用推進ガイドライン ネモリズマブ（遺伝子組換え）（販売名：ミチーガ皮下注用60mgシリンジ）～アトピー性皮膚炎に伴うそう痒～。2022年5月。https://www.pmda.go.jp/files/000246487.pdf
- 228) 厚生労働省保険局医療課長：ネモリズマブ（遺伝子組換え）製剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項について。保医発0524第4号。2022年5月24日。https://kouseikyoku.mhlw.go.jp/kantoshinetsu/gyomu/gyomu/hoken_kikan/tsuchi/040524_004.pdf
- 229) 厚生労働省保険局医療課長：療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める揭示事項等の一部改正等について。保医発0531第3号。2023年5月31日。https://kouseikyoku.mhlw.go.jp/kinki/gyomu/buka/kanri/documents/000276930.pdf
- 230) Wollenberg A, Blauvelt A, Guttman-Yassky E, et al: Tralokinumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: results from two 52-week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase III trials (ECZTRA 1 and ECZTRA 2), *Br J Dermatol*, 2021; 184: 437-449.
- 231) Silverberg JI, Toth D, Bieber T, et al: Tralokinumab plus topical corticosteroids for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis: results from the double-blind, randomized, multicentre, placebo-controlled phase III ECZTRA 3 trial, *Br J Dermatol*, 2021; 184: 450-463.
- 232) Baverel P, She D, Piper E, et al: A randomized, placebo-controlled, single ascending-dose study to assess the safety, tolerability, pharmacokinetics, and immunogenicity of subcutaneous tralokinumab in Japanese healthy volunteers, *Drug Metab Pharmacokin*, 2018; 33: 150-158.
- 233) Simpson EL, Merola JF, Silverberg JI, et al: Safety of tralokinumab in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: pooled analysis of five randomized, double-blind, placebo-controlled phase II and phase III trials, *Br J Dermatol*, 2022; 187: 888-899.
- 234) 厚生労働省：最適使用推進ガイドライン トラロキヌマブ（遺伝子組換え）（販売名：アドトラーザ皮下注150mgシリンジ）～アトピー性皮膚炎～。2023年3月。https://www.pmda.go.jp/files/000251298.pdf
- 235) 厚生労働省保険局医療課長：トラロキヌマブ（遺伝子組換え）製剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴

- う留意事項について. 保医発 0314 第 5 号. 2023 年 3 月 14 日. https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=00tc7432&dataType=1&pageNo=1
- 236) Hur MS, Choe YB, Ahn KJ, Lee YW: Synergistic effect of H1-antihistamines on topical corticosteroids for pruritus in atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis, *Ann Dermatol*, 2019; 31: 420-425.
- 237) Matteredne U, Böhmer MM, Weisshaar E, Jupiter A, Carter B, Apfelbacher CJ: Oral H1 antihistamines as 'add-on' therapy to topical treatment for eczema, *Cochrane Database Syst Rev*, 2019; 1: Cd012167.
- 238) Yanai K, Yoshikawa T, Church MK: Efficacy and safety of non-brain penetrating H(1)-antihistamines for the treatment of allergic diseases, *Curr Top Behav Neurosci*, 2022; 59: 193-214.
- 239) Apfelbacher CJ, van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Jupiter A, Matteredne U, Weisshaar E: Oral H1 antihistamines as monotherapy for eczema, *Cochrane Database Syst Rev*, 2013; 2013: Cd007770.
- 240) 谷内一彦. 薬理作用から見た理想的な抗ヒスタミン薬治療, *日耳鼻*, 2020; 123: 196-204.
- 241) Ningombam A, Handa S, Srivastava N, Mahajan R, De D: Addition of oral fexofenadine to topical therapy leads to a significantly greater reduction in the serum interleukin-31 levels in mild to moderate paediatric atopic dermatitis, *Clin Exp Dermatol*, 2022; 47: 724-729.
- 242) 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.
- 243) 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.
- 244) 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.
- 245) Sheehan MP, Rustin MH, Atherton DJ, et al: Efficacy of traditional Chinese herbal therapy in adult atopic dermatitis, *Lancet* 1992; 340: 13-17.
- 246) 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.
- 247) Mygind H, Thulstrup AM, Pedersen L, Larsen H: Risk of intrauterine growth retardation, malformations and other birth outcomes in children after topical use of corticosteroid in pregnancy, *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2002; 81: 234-239.
- 248) Czeizel AE, Rockenbauer M: Population-based case-control study of teratogenic potential of corticosteroids, *Teratology*, 1997; 56: 335-340.
- 249) Chi CC, Wang SH, Wojnarowska F, Kirtschig G, Davies E, Bennett C: Safety of topical corticosteroids in pregnancy, *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 2015: Cd007346.
- 250) Chi CC, Wang SH, Kirtschig G: Safety of Topical Corticosteroids in Pregnancy, *JAMA Dermatol*, 2016; 152: 934-935.
- 251) Chi CC, Mayon-White RT, Wojnarowska FT: Safety of topical corticosteroids in pregnancy: a population-based cohort study, *J Invest Dermatol*, 2011; 131: 884-891.
- 252) Chi CC, Wang SH, Mayon-White R, Wojnarowska F: Pregnancy outcomes after maternal exposure to topical corticosteroids: a UK population-based cohort study, *JAMA Dermatol*, 2013; 149: 1274-1280.
- 253) Chi CC, Kirtschig G, Aberer W, et al: Updated evidence-based (S2e) European Dermatology Forum guideline on topical corticosteroids in pregnancy, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017; 31: 761-773.
- 254) Jain A, Venkataramanan R, Fung JJ, et al: Pregnancy after liver transplantation under tacrolimus, *Transplantation*, 1997; 64: 559-565.
- 255) 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.
- 256) Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al: Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018; 32: 657-682.
- 257) 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.
- 258) Väkevä L, Niemelä S, Lauha M, et al: Narrowband ultraviolet B phototherapy improves quality of life of psoriasis and atopic dermatitis patients up to 3 months: Results from an observational multicenter study, *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2019; 35: 332-338.
- 259) 森田明理, 江藤隆史, 鳥居秀嗣ほか: 乾癬の光線療法ガイドライン, *日皮会誌*, 2016; 126: 1239-1262.
- 260) Lodén M, Andersson AC, Anderson 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.
- 261) 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.
- 262) van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Christensen R, Lavrijsen A, Arents BWM: Emollients and moisturisers for eczema, *Cochrane Database Syst Rev*, 2017; 2: Cd012119.
- 263) 大谷真理子, 大谷道輝, 野澤 茜ほか: 保湿剤の効果に及ぼす塗布量および塗布回数の検討, *日皮会誌*, 2012; 122: 39-43.
- 264) 中村光裕, 上村康二, 根本 治, 宮地良樹: 保湿剤の至適外用方法の検討, *皮膚の科学*, 2006; 5: 311-316.

- 265) Werner Y, Lindberg M: Transepidermal water loss in dry and clinically normal skin in patients with atopic dermatitis, *Acta Derm Venereol*, 1985; 65: 102-105.
- 266) 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.
- 267) Denda M, Sokabe T, Fukumi-Tominaga T, Tominaga M: Effects of skin surface temperature on epidermal permeability barrier homeostasis, *J Invest Dermatol*, 2007; 127: 654-659.
- 268) Ikoma A, Fartasch M, Heyer G, Miyachi Y, Handwerker H, Schmelz M: Painful stimuli evoke itch in patients with chronic pruritus: central sensitization for itch, *Neurology*, 2004; 62: 212-217.
- 269) Murota H, Izumi M, Abd El-Latif MI, et al: Artemin causes hypersensitivity to warm sensation, mimicking warmth-provoked pruritus in atopic dermatitis, *J Allergy Clin Immunol*, 2012; 130: 671-682. e4.
- 270) Cheng X, Jin J, Hu L, et al: TRP channel regulates EGFR signaling in hair morphogenesis and skin barrier formation, *Cell*, 2010; 141: 331-343.
- 271) Uehara M, Takada K: Use of soap in the management of atopic dermatitis, *Clin Exp Dermatol*, 1985; 10: 419-425.
- 272) 上原正己: アトピー性皮膚炎における入浴時の石鹸使用について, *皮膚臨床*, 1981; 23: 1049-1052.
- 273) Fonacier LS, Aquino MR: The role of contact allergy in atopic dermatitis, *Immunol Allergy Clin North Am*, 2010; 30: 337-350.
- 274) Giordano-Labadie F, Rancé 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.
- 275) Tamagawa-Mineoka R, Masuda K, Ueda S, et al: Contact sensitivity in patients with recalcitrant atopic dermatitis, *J Dermatol*, 2015; 42: 720-722.
- 276) 高山かおる, 横関博雄, 松永佳世子ほか: 接触皮膚炎診療ガイドライン 2020, *日皮膚会誌*, 2020; 130: 523-567.
- 277) Bath-Hextall F, Delamere FM, Williams HC: Dietary exclusions for established atopic eczema, *Cochrane Database Syst Rev*, 2008; 2008: Cd005203.
- 278) 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; 2012: Cd000133.
- 279) Tamagawa-Mineoka R, Katoh N: Atopic dermatitis: Identification and management of complicating factors, *Int J Mol Sci*, 2020; 21: 2671.
- 280) Sulzberger MB, Herrmann F, Zak FG: Studies of sweating: preliminary report with particular emphasis of a sweat retention syndrome, *J Invest Dermatol*, 1947; 9: 221-242.
- 281) Shiohara T, Doi T, Hayakawa J: Defective sweating responses in atopic dermatitis, *Curr Probl Dermatol*, 2011; 41: 68-79.
- 282) Eishi K, Lee JB, Bae SJ, Takenaka M, Katayama I: Impaired sweating function in adult atopic dermatitis: results of the quantitative sudomotor axon reflex test, *Br J Dermatol*, 2002; 147: 683-688.
- 283) 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.
- 284) Takahashi A, Murota H, Matsui S, et al: Decreased sudomotor function is involved in the formation of atopic eczema in the cubital fossa, *Allergol Int*, 2013; 62: 473-478.
- 285) Yamaga K, Murota H, Tamura A, et al: Claudin-3 loss causes leakage of sweat from the sweat gland to contribute to the pathogenesis of atopic dermatitis, *J Invest Dermatol*, 2018; 138: 1279-1287.
- 286) Hiragun T, Ishii K, Hiragun M, et al: Fungal protein MGL_1304 in sweat is an allergen for atopic dermatitis patients, *J Allergy Clin Immunol*, 2013; 132: 608-615.e4.
- 287) Imayama S, Shimozone Y, Hoashi M, et al: Reduced secretion of IgA to skin surface of patients with atopic dermatitis, *J Allergy Clin Immunol*, 1994; 94: 195-200.
- 288) Rieg S, Steffen H, Seeber S, et al: Deficiency of dermcidin-derived antimicrobial peptides in sweat of patients with atopic dermatitis correlates with an impaired innate defense of human skin in vivo, *J Immunol*, 2005; 174: 8003-8010.
- 289) Ono E, Murota H, Mori Y, et al: Sweat glucose and GLUT2 expression in atopic dermatitis: Implication for clinical manifestation and treatment, *PLoS One*, 2018; 13: e0195960.
- 290) Murota H, Katayama I: Lifestyle guidance for pediatric patients with atopic dermatitis based on age-specific physiological function of skin, *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*, 2016; 29: 196-201.
- 291) Kong HH, Oh J, Deming C, et al: Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis, *Genome Res*, 2012; 22: 850-859.
- 292) Harkins CP, Pettigrew KA, Oravcová K, et al: The microevolution and epidemiology of *Staphylococcus aureus* colonization during atopic eczema disease flare, *J Invest Dermatol*, 2018; 138: 336-343.
- 293) Kobayashi T, Glatz M, Horiuchi K, et al: Dysbiosis and *Staphylococcus aureus* colonization drives inflammation in atopic dermatitis, *Immunity*, 2015; 42: 756-766.
- 294) 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.
- 295) Bakaa L, Pernica JM, Couban RJ, et al: Bleach baths for atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis including unpublished data, Bayesian interpretation, and GRADE, *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2022; 128: 660-668.e9.
- 296) 伊東可寛, 海老原全: 皮膚常在微生物叢に基づいたアトピー性皮膚炎の治療法, *MB Derma*, 2022; 327: 61-67.

- 297) Savolainen J, Lammintausta K, Kalimo K, Viander M: Candida albicans and atopic dermatitis, *Clin Exp Allergy*, 1993; 23: 332-339.
- 298) Takechi M: Minimum effective dosage in the treatment of chronic atopic dermatitis with itraconazole, *J Int Med Res*, 2005; 33: 273-283.
- 299) Mayser P, Kupfer J, Nemetz D, et al: Treatment of head and neck dermatitis with ciclopiroxolamine cream—results of a double-blind, placebo-controlled study, *Skin Pharmacol Physiol*, 2006; 19: 153-158.
- 300) 大矢幸弘: アレルギー疾患の心身医学 古典から現代へ, *心身医学*, 2018; 58: 376-383.
- 301) Horev A, Freud T, Manor I, Cohen AD, Zvulunov A: Risk of attention-deficit/hyperactivity disorder in children with atopic dermatitis, *Acta Dermatovenerol Croat*, 2017; 25: 210-214.
- 302) Mochizuki H, Tanaka S, Morita T, Wasaka T, Sadato N, Kakigi R: The cerebral representation of scratching-induced pleasantness, *J Neurophysiol*, 2014; 111: 488-498.
- 303) Kam S, Hwang BJ, Parker ER: The impact of climate change on atopic dermatitis and mental health comorbidities: a review of the literature and examination of intersectionality, *Int J Dermatol*, 2023; 62: 449-458.
- 304) Lack G, Fox D, Northstone K, Golding J: Factors associated with the development of peanut allergy in childhood, *N Engl J Med*, 2003; 348: 977-985.
- 305) Lack G: Epidemiologic risks for food allergy, *J Allergy Clin Immunol*, 2008; 121: 1331-1336.
- 306) Tsakok T, Marrs T, Mohsin M, et al: Does atopic dermatitis cause food allergy? A systematic review, *J Allergy Clin Immunol*, 2016; 137: 1071-1078.
- 307) Miyaji Y, Yang L, Yamamoto-Hanada K, Narita M, Saito H, Ohya Y: Earlier aggressive treatment to shorten the duration of eczema in infants resulted in fewer food allergies at 2 years of age, *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2020; 8: 1721-1724. e6.
- 308) Simpson EL, Chalmers JR, Hanifin JM, et al: Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention, *J Allergy Clin Immunol*, 2014; 134: 818-823.
- 309) Horimukai K, Morita K, Narita M, et al: Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis, *J Allergy Clin Immunol*, 2014; 134: 824-830. e6.
- 310) Yamamoto-Hanada K, Kobayashi T, Mikami M, et al: Enhanced early skin treatment for atopic dermatitis in infants reduces food allergy, *J Allergy Clin Immunol*, 2023; 152: 126-135.
- 311) Natsume O, Kabashima S, Nakazato J, et al: Two-step egg introduction for prevention of egg allergy in high-risk infants with eczema (PETIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial, *Lancet*, 2017; 389: 276-286.
- 312) 福家辰樹, 大矢幸弘, 海老澤元宏ほか: 鶏卵アレルギー発症予防に関する提言, *日小ア会誌*, 2017; 31: i-x.
- 313) 日本小児アレルギー学会: 食物アレルギー診療ガイドライン 2016, 東京, 協企画, 2016.
- 314) Ravnborg N, Ambikaibalan D, Agnihotri G, et al: Prevalence of asthma in patients with atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis, *J Am Acad Dermatol*, 2021; 84: 471-478.
- 315) 飯倉洋治, 小田島安平, 北林 耐ほか: スギ花粉症と種々のアレルギー症状との関係, *アレルギー・免疫*, 2002; 9: 343-349.
- 316) Werfel T, Heratizadeh A, Niebuhr M, et al: Exacerbation of atopic dermatitis on grass pollen exposure in an environmental challenge chamber, *J Allergy Clin Immunol*, 2015; 136: 96-103. e9.
- 317) Eriksson B, Jorup-Rönström C, Karkkonen K, Sjöblom AC, Holm SE: Erysipelas: clinical and bacteriologic spectrum and serological aspects, *Clin Infect Dis*, 1996; 23: 1091-1098.
- 318) Gunderson CG, Martinello RA: A systematic review of bacteremias in cellulitis and erysipelas, *J Infect*, 2012; 64: 148-155.
- 319) Moran GJ, Krishnadasan A, Gorwitz RJ, et al: Methicillin-resistant *S. aureus* infections among patients in the emergency department, *N Engl J Med*, 2006; 355: 666-674.
- 320) Beck KM, Seitzman GD, Yang EJ, Sanchez IM, Liao W: Ocular co-morbidities of atopic dermatitis. Part I: associated ocular diseases, *Am J Clin Dermatol*, 2019; 20: 797-805.
- 321) Thyssen JP, Toft PB, Halling-Overgaard AS, Gislason GH, Skov L, Egeberg A: Incidence, prevalence, and risk of selected ocular disease in adults with atopic dermatitis, *J Am Acad Dermatol*, 2017; 77: 280-286. e1.
- 322) 向井秀樹, 福田英嗣, 鈴木 琢, 早乙女敦子, 早出恵里: 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.
- 323) 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.
- 324) 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.
- 325) 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.
- 326) Futamura M, Masuko I, Hayashi K, Ohya Y, Ito K: Effects of a short-term parental education program on childhood atopic dermatitis: a randomized controlled trial, *Pediatr Dermatol*, 2013; 30: 438-443.
- 327) Armstrong AW, Kim RH, Idriss NZ, Larsen LN, Lio PA: Online video improves clinical outcomes in adults with atopic dermatitis: a randomized controlled trial, *J Am Acad Dermatol*, 2011; 64: 502-507.
- 328) Ersser SJ, Cowdell F, Latter S, et al: Psychological and educational interventions for atopic eczema in children, *Cochrane Database Syst Rev*, 2014; 2014: Cd004054.

- 329) 九州大学皮膚科学教室：アトピー性皮膚炎についていっしょに考えましょう（改訂版）. 2013. <https://www.kyudai-derm.org/atopy/>
- 330) 独立行政法人環境再生保全機構：「ぜん息悪化予防のための小児アトピー性皮膚炎ハンドブック」. 2009. https://www.erca.go.jp/yobou/pamphlet/form/00/archives_1028.html
- 331) Björkstén B, Naaber P, Sepp E, Mikelsaar M: The intestinal microflora in allergic Estonian and Swedish 2-year-old children, *Clin Exp Allergy*, 1999; 29: 342-346.
- 332) Panduru M, Panduru NM, Sălăvăstru CM, Tiplica GS: Probiotics and primary prevention of atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized controlled studies, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015; 29: 232-242.
- 333) Jiang W, Ni B, Liu Z, et al: The role of probiotics in the prevention and treatment of atopic dermatitis in children: An updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, *Paediatr Drugs*, 2020; 22: 535-549.
- 334) Sun S, Chang G, Zhang L: The prevention effect of probiotics against eczema in children: an update systematic review and meta-analysis, *J Dermatolog Treat*, 2022; 33: 1844-1854.
- 335) Cuello-Garcia C, Fiocchi A, Pawankar R, et al: Prebiotics for the prevention of allergies: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, *Clin Exp Allergy*, 2017; 47: 1468-1477.
- 336) Chang YS, Trivedi MK, Jha A, Lin YF, Dimaano L, García-Romero MT: Synbiotics for prevention and treatment of atopic dermatitis: A meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Pediatr*, 2016; 170: 236-242.
- 337) Makrgeorgou A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall FJ, et al: Probiotics for treating eczema, *Cochrane Database Syst Rev*, 2018; 11: Cd006135.
- 338) Koga Y, Tokunaga S, Nagano J, et al: Age-associated effect of kestose on *Faecalibacterium prausnitzii* and symptoms in the atopic dermatitis infants, *Pediatr Res*, 2016; 80: 844-851.
- 339) Shibata R, Kimura M, Takahashi H, et al: Clinical effects of kestose, a prebiotic oligosaccharide, on the treatment of atopic dermatitis in infants, *Clin Exp Allergy*, 2009; 39: 1397-1403.
- 340) Boženský J, Hill M, Zelenka R, Skýba T: Prebiotics do not influence the severity of atopic dermatitis in infants: A randomised controlled trial, *PLoS One*, 2015; 10: e0142897.
- 341) 秀 道広, 山村有美, 森田栄伸, 高路 修, 山本昇壯：アトピー性皮膚炎に対する民間療法の実態調査, *西日皮膚*, 2000; 62: 83-88.
- 342) Kojima R, Fujiwara T, Matsuda A, et al: Factors associated with steroid phobia in caregivers of children with atopic dermatitis, *Pediatr Dermatol*, 2013; 30: 29-35.
- 343) 竹原和彦, 飯塚 一, 伊藤雅章ほか：アトピー性皮膚炎における不適切治療による健康被害の実態調査 [最終報告], *日皮会誌*, 2000; 110: 1095-1098.
- 344) Pfab F, Huss-Marp J, Gatti A, et al: Influence of acupuncture on type I hypersensitivity itch and the wheal and flare response in adults with atopic eczema - a blinded, randomized, placebo-controlled, crossover trial, *Allergy*, 2010; 65: 903-910.
- 345) Siebenwirth J, Lütke R, Remy W, Rakoski J, Borelli S, Ring J: Effectiveness of a classical homeopathic treatment in atopic eczema. A randomised placebo-controlled double-blind clinical trial, *Forsch Komplementmed*, 2009; 16: 315-323.
- 346) World Health Organization: Adherence to long-term therapies-evidence for action. 2003. <https://iris.who.int/handle/10665/42682>
- 347) Eicher L, Knop M, Aszodi N, Senner S, French LE, Woltenberg A: A systematic review of factors influencing treatment adherence in chronic inflammatory skin disease-strategies for optimizing treatment outcome, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2019; 33: 2253-2263.
- 348) Blaiss MS, Steven GC, Bender B, Bukstein DA, Meltzer EO, Winders T: Shared decision making for the allergist, *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2019; 122: 463-470.
- 349) Wilson SR, Strub P, Buist AS, et al: Shared treatment decision making improves adherence and outcomes in poorly controlled asthma, *Am J Respir Crit Care Med*, 2010; 181: 566-577.
- 350) CORDIS: Ascertaining barriers for compliance: policies for safe, effective and cost-effective use of medicines in Europe. Final report summary - ABC. 2012. <https://cordis.europa.eu/project/id/223477/reporting>
- 351) Ou HT, Feldman SR, Balkrishnan R: Understanding and improving treatment adherence in pediatric patients, *Semin Cutan Med Surg*, 2010; 29: 137-140.
- 352) 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.
- 353) Armstrong AW, Johnson MA, Lin S, Maverakis E, Fazel N, Liu FT: Patient-centered, direct-access online care for management of atopic dermatitis: a randomized clinical trial, *JAMA Dermatol*, 2015; 151: 154-160.
- 354) Kornmehl H, Singh S, Johnson MA, Armstrong AW: Direct-access online care for the management of atopic dermatitis: A randomized clinical trial examining patient quality of life, *Telemed J E Health*, 2017; 23: 726-732.
- 355) van Os-Medendorp H, Koffijberg H, Eland-de Kok PC, et al: E-health in caring for patients with atopic dermatitis: a randomized controlled cost-effectiveness study of internet-guided monitoring and online self-management training, *Br J Dermatol*, 2012; 166: 1060-1068.
- 356) 日本小児アレルギー学会：食物アレルギー診療ガイドライン 2021, 東京, 協和企画, 2021.
- 357) Adachi M, Takamasu T, Inuo C: Hyponatremia secondary to severe atopic dermatitis in early infancy, *Pediatr Int*, 2019; 61: 544-550.
- 358) Yamamoto-Hanada K, Saito-Abe M, Shima K, et al: mRNAs in skin surface lipids unveiled atopic dermatitis at 1 month, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2023; 37:

- 1385-1395.
- 359) 豊國賢治, 山本貴和子, 吉田明生ほか: 低蛋白血症を伴う重症アトピー性皮膚炎 (SPLAD) の急性期治療とその後の予後. *アレルギー*, 2021; 70: 1383-1390.
- 360) Hon KL, Leung KKY, Lin WL, Luk DCK: A critically ill infant with multi-organ dysfunction due to eczema. *Hong Kong Med J*, 2022; 28: 494.e1-5.e3.
- 361) 大澤正彦: 民間施設における食事療法で栄養失調となり死亡したアトピー性皮膚炎の1例. *アレルギー*, 2000; 49: 251.
- 362) Smith SD, Stephens AM, Werren JC, Fischer GO: Treatment failure in atopic dermatitis as a result of parental health belief. *Med J Aust*, 2013; 199: 467-469.
- 363) 厚生労働省: 子ども虐待対応の手引き. 2007. <https://www.mhlw.go.jp/bunya/kodomo/dv12/00.html>
- 364) 前田 清: 児童相談所における虐待対応の現状と社会医学的課題. *社会医学研究*, 2015; 32: 1-3.
- 365) 足立 準, 毛利有希, 庄田裕紀子, 羽白 誠: 感染性心内膜炎を併発し死亡したアトピー性皮膚炎の1例. *皮膚*, 2000; 42: 148-152.
- 366) Silverwood RJ, Mansfield KE, Mulick A, et al: Atopic eczema in adulthood and mortality: UK population-based cohort study, 1998-2016. *J Allergy Clin Immunol*, 2021; 147: 1753-1763.
- 367) 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.
- 368) 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.
- 369) 岡野伸二, 高橋博之, 矢野貴彦ほか: 小学1年生の学童が有するアトピー性皮膚炎を含めた皮膚病変の5年後の予後調査. 広島県安佐地区での検討. *日医雑誌*, 2006; 135: 97-103.
- 370) 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.
- 371) Hua TC, Hwang CY, Chen YJ, et al: The natural course of early-onset atopic dermatitis in Taiwan: a population-based cohort study. *Br J Dermatol*, 2014; 170: 130-135.
- 372) von Kobyletzki LB, Bornehag CG, Breeze E, Larsson M, Lindström CB, Svensson Å: Factors associated with remission of eczema in children: a population-based follow-up study. *Acta Derm Venereol*, 2014; 94: 179-184.
- 373) Wan J, Mitra N, Hoffstad OJ, Yan AC, Margolis DJ: Longitudinal atopic dermatitis control and persistence vary with timing of disease onset in children: A cohort study. *J Am Acad Dermatol*, 2019; 81: 1292-1299.
- 374) Tanaka A, Niimi N, Takahashi M, et al: Prevalence of skin diseases and prognosis of atopic dermatitis in primary school children in populated areas of Japan from 2010 to 2019: The Asa Study in Hiroshima, Japan. *J Dermatol*, 2022; 49: 1284-1290.
- 375) 前田七瀬, 吉田直美, 西野 洋, 片岡葉子: 重症成人アトピー性皮膚炎患者における血清 TARC の臨床的意義. *J Environ Dermatol Cutan Allergol*, 2011; 5: 27-35.
- 376) 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.
- 377) Hijnen D, De Bruin-Weller M, Oosting B, et al: Serum thymus and activation-regulated chemokine (TARC) and cutaneous T cell-attracting chemokine (CTACK) levels in allergic diseases: TARC and CTACK are disease-specific markers for atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2004; 113: 334-340.
- 378) Thijs J, Krastev T, Weidinger S, et al: Biomarkers for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2015; 15: 453-460.
- 379) Izuhara K, Yamaguchi Y, Ohta S, et al: Squamous cell carcinoma antigen 2 (SCCA2, SERPINB4): An emerging biomarker for skin inflammatory diseases. *Int J Mol Sci*, 2018; 19: 1102.
- 380) Shimomura M, Okura Y, Takahashi Y, Kobayashi I: A serum level of squamous cell carcinoma antigen as a real-time biomarker of atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*, 2021; 34: 102-105.
- 381) Ohta S, Shibata R, Nakao Y, et al: The usefulness of combined measurements of squamous cell carcinoma antigens 1 and 2 in diagnosing atopic dermatitis. *Ann Clin Biochem*, 2012; 49: 277-284.
- 382) Makita E, Sugawara D, Kuroda S, et al: Differences in thymus and activation-regulated chemokine and squamous cell carcinoma antigen 2 levels in food protein-induced enterocolitis syndrome and atopic dermatitis. *Int Arch Allergy Immunol*, 2022; 183: 967-974.
- 383) Nishi N, Miyazaki M, Tsuji K, et al: Squamous cell carcinoma-related antigen in children with acute asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2005; 94: 391-397.
- 384) Oka K, Miyagawa T, Suga H, et al: Increased expression of squamous cell carcinoma antigen 1 and 2 in mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Eur J Dermatol*, 2022; 32: 464-470.
- 385) Ghonemy S, Mohamed B, Elkashishy K, Ibrahim AM: Squamous cell carcinoma antigen in psoriasis: An immunohistochemical study. *J Clin Aesthet Dermatol*, 2021; 14: 50-53.
- 386) Jin X, Xu X, Xu H, Lv L, Lu H: The diagnostic value of carcinoembryonic antigen and squamous cell carcinoma antigen in lung adenosquamous carcinoma. *Clin Lab*, 2017; 63: 801-808.
- 387) Yamashita Y, Uehara T, Hasegawa M, et al: Squamous cell carcinoma antigen as a diagnostic marker of nasal inverted papilloma. *Am J Rhinol Allergy*, 2016; 30: 122-127.
- 388) Sears HW, Bailer JW, Yeadon A: Efficacy and safety of hydrocortisone buteprate 0.1% cream in patients with atopic dermatitis. *Clin Ther*, 1997; 19: 710-719.
- 389) Lupton ES, Abbrecht MM, Brandon ML: Short-term topical corticosteroid therapy (halcinonide ointment) in the management of atopic dermatitis. *Cutis*, 1982; 30: 671-675.

- 390) Sudilovsky A, Muir JG, Bocobo FC: A comparison of single and multiple applications of halcinonide cream, *Int J Dermatol*, 1981; 20: 609-613.
- 391) Wahlgren CF, Hägermark O, Bergström R, Hedin B: Evaluation of a new method of assessing pruritus and antipruritic drugs, *Skin Pharmacol*, 1988; 1: 3-13.
- 392) Lebwohl M: Efficacy and safety of fluticasone propionate ointment, 0.005%, in the treatment of eczema, *Cutis*, 1996; 57 (2 Suppl): 62-68.
- 393) 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.
- 394) 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.
- 395) Kimball AB, Gold MH, Zib B, Davis MW: Clobetasol propionate emulsion formulation foam 0.05%: review of phase II open-label and phase III randomized controlled trials in steroid-responsive dermatoses in adults and adolescents, *J Am Acad Dermatol*, 2008; 59: 448-454, 454.e1.
- 396) Nankervis H, Thomas KS, Delamere FM, et al: What is the evidence base for atopic eczema treatments? A summary of published randomized controlled trials, *Br J Dermatol*, 2017; 176: 910-927.
- 397) 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.
- 398) Koopmans B AB, Mørk NJ, Austad J, Suhonen R, Roders GA: Multicentre randomized double-blind study of locoid lipocream fatty cream twice daily versus locoid lipocream once daily and locobase once daily, *J Dermatol Treat*, 1995; 6: 103-106.
- 399) Axon E, Chalmers JR, Santer M, et al: Safety of topical corticosteroids in atopic eczema: an umbrella review, *BMJ Open*, 2021; 11: e046476.
- 400) Kerscher MJ, Korting HC, Mehringer L, Mätzig R: 0.05% clobetasol 17-propionate cream and ointment but not the corresponding 0.1% triamcinolone acetonide preparations increase skin surface roughness: a possible dissociation of unwanted epidermal and dermal effects, *Skin Pharmacol*, 1996; 9: 120-123.
- 401) 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.
- 402) Faergemann J, Christensen O, Sjøvall P, et al: An open study of efficacy and safety of long-term treatment with mometasone furoate fatty cream in the treatment of adult patients with atopic dermatitis, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2000; 14: 393-396.
- 403) 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.
- 404) 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.
- 405) 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.
- 406) 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.
- 407) 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.
- 408) Kamiya K, Saeki H, Tokura Y, Yoshihara S, Sugai J, Ohtsuki M: Proactive versus rank-down topical corticosteroid therapy for maintenance of remission in pediatric atopic dermatitis: A randomized, open-label, active-controlled, parallel-group study (Anticipate Study), *J Clin Med*, 2022; 11: 6477.
- 409) Igarashi A, Fujita H, Arima K, et al: Health-care resource use and current treatment of adult atopic dermatitis patients in Japan: A retrospective claims database analysis, *J Dermatol*, 2019; 46: 652-661.
- 410) Katoh N, Saeki H, Kataoka Y, et al: Atopic dermatitis disease registry in Japanese adult patients with moderate to severe atopic dermatitis (ADDRESS-J): Baseline characteristics, treatment history and disease burden, *J Dermatol*, 2019; 46: 290-300.
- 411) Wu KK, Borba AJ, Deng PH, Armstrong AW: Association between atopic dermatitis and conjunctivitis in adults: a population-based study in the United States, *J Dermatolog Treat*, 2021; 32: 455-459.
- 412) Cowan A, Klauder JV: Frequency of occurrence of cataract in atopic dermatitis, *Arch Ophthalmol*, 1950; 43: 759-768.
- 413) 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.
- 414) 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 randomised controlled trials, *BMJ*, 2005; 330: 516.
- 415) 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.
- 416) Svensson 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.
- 417) 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.
- 418) 大槻マミ太郎, 白ヶ沢智生, 宗 政博, 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.
- 419) 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.
- 420) 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.
- 421) Arellano FM, Arana A, Wentworth CE, Fernández-Vidaurre C, Schlienger RG, Conde E: Lymphoma among patients with atopic dermatitis and/or treated with topical immunosuppressants in the United Kingdom, *J Allergy Clin Immunol*, 2009; 123: 1111-1116, 1116. e1-13.
- 422) 大槻マミ太郎, 海野一郎, 可児 毅, 松井慶太, 中川秀己: 小児アトピー性皮膚炎に対するタクロリムス軟膏 (プロトピック軟膏) 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最終報告—, *日皮会誌*, 2022; 132: 2327-2338.
- 423) Legendre L, Barnette T, Mazereeuw-Hautier J, Meyer N, Murrell D, Paul C: Risk of lymphoma in patients with atopic dermatitis and the role of topical treatment: A systematic review and meta-analysis, *J Am Acad Dermatol*, 2015; 72: 992-1002.
- 424) Cury Martins J, Martins C, Aoki V, Gois AF, Ishii HA, da Silva EM: Topical tacrolimus for atopic dermatitis, *Cochrane Database Syst Rev*, 2015; 2015: Cd009864.
- 425) Siegfried EC, Jaworski JC, Kaiser JD, Hebert AA: Systematic review of published trials: long-term safety of topical corticosteroids and topical calcineurin inhibitors in pediatric patients with atopic dermatitis, *BMC Pediatr*, 2016; 16: 75.
- 426) Devasenapathy N, Chu A, Wong M, et al: Cancer risk with topical calcineurin inhibitors, pimecrolimus and tacrolimus, for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis, *Lancet Child Adolesc Health*, 2023; 7: 13-25.
- 427) Castellsague J, Kuiper JG, Pottegård A, et al: A cohort study on the risk of lymphoma and skin cancer in users of topical tacrolimus, pimecrolimus, and corticosteroids (Joint European Longitudinal Lymphoma and Skin Cancer Evaluation - JOELLE study), *Clin Epidemiol*, 2018; 10: 299-310.
- 428) Arana A, Pottegård A, Kuiper JG, et al: Long-term risk of skin cancer and lymphoma in users of topical tacrolimus and pimecrolimus: Final results from the extension of the cohort study protopic joint European longitudinal lymphoma and skin cancer evaluation (JOELLE), *Clin Epidemiol*, 2021; 13: 1141-1153.
- 429) Hui RL, Lide W, Chan J, Schottinger J, Yoshinaga M, Millares M: Association between exposure to topical tacrolimus or pimecrolimus and cancers, *Ann Pharmacother*, 2009; 43: 1956-1963.
- 430) Siegfried EC, Jaworski JC, Hebert AA: Topical calcineurin inhibitors and lymphoma risk: evidence update with implications for daily practice, *Am J Clin Dermatol*, 2013; 14: 163-178.
- 431) 鳥居薬品株式会社: コレクチム軟膏 0.5% / コレクチム軟膏 0.25% 添付文書. 2023 年 1 月改訂. https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/2699714M1029_1_08/
- 432) 鳥居薬品株式会社: コレクチム® 軟膏 0.5% コレクチム軟膏® 0.25% 医薬品インタビューフォーム. 2023 年 1 月改訂. https://www.torii.co.jp/iyakuDB/data/if/if_cor.pdf
- 433) Saeki H, Imamura T, Yokota D, Tsubouchi H: Difamilast ointment in Japanese adult and pediatric patients with atopic dermatitis: A phase III, long-term, open-label study, *Dermatol Ther (Heidelb)*, 2022; 12: 1589-1601.
- 434) Rubio-Gomis E, Martinez-Mir I, Morales-Olivas FJ, et al: Fluticasone in mild to moderate atopic dermatitis relapse: A randomized controlled trial, *Allergol Immunopathol (Madr)*, 2018; 46: 378-384.
- 435) Liu L, Ong G: A randomized, open-label study to evaluate an intermittent dosing regimen of fluticasone propionate 0.05% cream in combination with regular emollient skin care in reducing the risk of relapse in pediatric patients with stabilized atopic dermatitis, *J Dermatolog Treat*, 2018; 29: 501-509.
- 436) Fukuie T, Hirakawa S, Narita M, et al: Potential preventive effects of proactive therapy on sensitization in moderate to severe childhood atopic dermatitis: A randomized, investigator-blinded, controlled study, *J Dermatol*, 2016; 43: 1283-1292.
- 437) 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.
- 438) 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: 1335-1340.
- 439) 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.
- 440) Wollenberg A, Reitamo S, Girolomoni G, et al: Proactive treatment of atopic dermatitis in adults with 0.1% tacrolimus ointment, *Allergy*, 2008; 63: 742-750.
- 441) 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.
- 442) 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.
- 443) Harper JL, Ahmed I, Barclay G, et al: Cyclosporin for severe childhood atopic dermatitis: short course versus continuous therapy, *Br J Dermatol*, 2000; 142: 52-58.
- 444) Czech W, Bräutigam M, Weidinger G, Schöpf E: 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.
- 445) 五十嵐敦之, 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を対象としたシクロスポリン 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, *臨床皮膚科*, 2009; 63: 73-82.
- 446) Kim JE, Shin JM, Ko JY, Ro YS: Importance of concomitant topical therapy in moderate-to-severe atopic dermatitis treated with cyclosporine, *Dermatol Ther*, 2016; 29: 120-125.
- 447) Katoh N, Kataoka Y, Saeki H, et al: Efficacy and safety of dupilumab in Japanese adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a subanalysis of three clinical trials, *Br J Dermatol*, 2020; 183: 39-51.
- 448) Beck LA, Thaçi D, Deleuran M, et al: Laboratory safety of dupilumab for up to 3 years in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: results from an open-label extension study, *J Dermatolog Treat*, 2022; 33: 1608-1616.
- 449) Fleming P, Drucker AM: Risk of infection in patients with atopic dermatitis treated with dupilumab: A meta-analysis of randomized controlled trials, *J Am Acad Dermatol*, 2018; 78: 62-69. e1.
- 450) Eichenfield LF, Bieber T, Beck LA, et al: Infections in dupilumab clinical trials in atopic dermatitis: A comprehensive pooled analysis, *Am J Clin Dermatol*, 2019; 20: 443-456.
- 451) Ebisawa M, Kataoka Y, Tanaka A, et al: Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in Japanese pediatric patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study, *Allergol Int*, 2024; 73: 532-542.
- 452) 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.
- 453) 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.
- 454) 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.
- 455) 川島 眞, 宮地良樹: 抗ヒスタミン薬 (レボセチリジン) のアトピー性皮膚炎の寛解維持における有用性探索試験 (外用剤によるプロアクティブ療法との併用効果検討予備試験), *臨床医薬*, 2017; 33: 33-44.
- 456) 川島 眞, 佐藤伸一, 秀 道広, 古江増隆, 宮地良樹: アトピー性皮膚炎における抗ヒスタミン薬とプロアクティブ外用療法の併用効果の検討, *臨床医薬*, 2017; 33: 429-440.
- 457) 秀 道広, 平田和也, 籠田成靖ほか: アトピー性皮膚炎患者のそう痒に対するルパタジンの長期有用性—皮膚疾患に伴うそう痒を有する患者を対象にした国内第Ⅲ相臨床試験の post hoc 解析—, *アレルギー*, 2020; 69: 174-183.
- 458) 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.
- 459) 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.
- 460) 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.
- 461) Gu SX, Mo X, Zhang AL, et al: A Chinese herbal medicine preparation (Pei Tu Qing Xin) for children with moderate-to-severe atopic eczema: a pilot randomized controlled trial, *Br J Dermatol*, 2018; 179: 1404-1405.
- 462) Huang D, Chen K, Zhang FR, et al: Efficacy and safety of Run Zao Zhi Yang capsule on chronic eczema: a multiple-center, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study, *J Dermatolog Treat*, 2019; 30: 677-684.
- 463) Liu J, Mo X, Wu D, et al: Efficacy of a Chinese herbal medicine for the treatment of atopic dermatitis: a randomised controlled study, *Complement Ther Med*, 2015; 23: 644-651.
- 464) 柳原 茂: アトピー性皮膚炎における漢方製剤の EBM, *日本東洋心身医学研究*, 2019; 34: 68-72.
- 465) Andersson NW, Skov L, Andersen JT: Evaluation of topical corticosteroid use in pregnancy and risk of newborns being small for gestational age and having low birth weight, *JAMA Dermatol*, 2021; 157: 788-795.
- 466) Seto A, Einarson T, Koren G: Pregnancy outcome following first trimester exposure to antihistamines: meta-

- analysis, *Am J Perinatol*, 1997; 14: 119-124.
- 467) Etwel F, Faught LH, Rieder MJ, Koren G: The risk of adverse pregnancy outcome after first trimester exposure to H1 antihistamines: A systematic review and meta-analysis, *Drug Saf*, 2017; 40: 121-132.
- 468) Schwarz EB, Moretti ME, Nayak S, Koren G: Risk of hypospadias in offspring of women using loratadine during pregnancy: a systematic review and meta-analysis, *Drug Saf*, 2008; 31: 775-788.
- 469) Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al: The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria, *Allergy*, 2018; 73: 1393-1414.
- 470) Andersson NW, Poulsen HE, Andersen JT: Desloratadine use during pregnancy and risk of adverse fetal outcomes: A nationwide cohort study, *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2020; 8: 1598-1605.
- 471) Golembesky A, Cooney M, Boev R, Schlit AF, Bentz JW: Safety of cetirizine in pregnancy, *J Obstet Gynecol*, 2018; 38: 940-945.
- 472) Weber-Schoendorfer C, Schaefer C: The safety of cetirizine during pregnancy. A prospective observational cohort study, *Reprod Toxicol*, 2008; 26: 19-23.
- 473) Andersson NW, Torp-Pedersen C, Andersen JT: Association between fexofenadine use during pregnancy and fetal outcomes, *JAMA Pediatr*, 2020; 174: e201316.
- 474) Hansen C, Desrosiers TA, Wisniewski K, Strickland MJ, Werler MM, Gilboa SM: Use of antihistamine medications during early pregnancy and selected birth defects: The National Birth Defects Prevention Study, 1997-2011, *Birth Defects Res*, 2020; 112: 1234-1252.
- 475) Sande AK, Torkildsen EA, Sande RK, Dalen I, Danielsson KC, Morken NH: Use of antihistamines before or during pregnancy and risk of early-onset pre-eclampsia in allergic women: a population-based cohort study, *BMJ Open*, 2022; 12: e061837.
- 476) Ito S, Blajchman A, Stephenson M, Eliopoulos C, Koren G: Prospective follow-up of adverse reactions in breast-fed infants exposed to maternal medication, *Am J Obstet Gynecol*, 1993; 168: 1393-1399.
- 477) Hilbert J, Radwanski E, Affrime MB, Perentesis G, Symchowicz S, Zampaglione N: Excretion of loratadine in human breast milk, *J Clin Pharmacol*, 1988; 28: 234-239.
- 478) Lucas BD, Jr., Purdy CY, Scarim SK, Benjamin S, Abel SR, Hilleman DE: Terfenadine pharmacokinetics in breast milk in lactating women, *Clin Pharmacol Ther*, 1995; 57: 398-402.
- 479) 森脇真一：アトピー性皮膚炎患者への紫外線に関する生活指導のポイントを教えてください。加藤則人編：エキスパートが答える！アトピー性皮膚炎Q&A55，東京，診断と治療社，2014，121-123。
- 480) Juzeniene A, Moan J: Beneficial effects of UV radiation other than via vitamin D production, *Dermatoendocrinol*, 2012; 4: 109-117.
- 481) Patrizi A, Raone B, Ravaoli GM: Management of atopic dermatitis: safety and efficacy of phototherapy, *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2015; 8: 511-520.
- 482) Archier E, Devaux S, Castela E, et al: Carcinogenic risks of psoralen UV-A therapy and narrowband UV-B therapy in chronic plaque psoriasis: a systematic literature review, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2012; 26 Suppl 3: 22-31.
- 483) Man I, Crombie IK, Dawe RS, Ibbotson SH, Ferguson J: The photocarcinogenic risk of narrowband UVB (TL-01) phototherapy: early follow-up data, *Br J Dermatol*, 2005; 152: 755-757.
- 484) Osmancevic A, Gillstedt M, Wennberg AM, Larkö O: The risk of skin cancer in psoriasis patients treated with UVB therapy, *Acta Derm Venereol*, 2014; 94: 425-430.
- 485) Hearn RM, Kerr AC, Rahim KF, Ferguson J, Dawe RS: Incidence of skin cancers in 3867 patients treated with narrow-band ultraviolet B phototherapy, *Br J Dermatol*, 2008; 159: 931-935.
- 486) 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.
- 487) Lodén M, Andersson AC, Andersson C, Frödin 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.
- 488) Boralevi F, Saint Aroman M, Delarue A, et al: Long-term emollient therapy improves xerosis in children with atopic dermatitis, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2014; 28: 1456-1462.
- 489) Breternitz M, Kowatzki D, Langenauer M, Elsner P, Fluhr JW: Placebo-controlled, double-blind, randomized, prospective study of a glycerol-based emollient on eczematous skin in atopic dermatitis: biophysical and clinical evaluation, *Skin Pharmacol Physiol*, 2008; 21: 39-45.
- 490) 濱田 学, 行徳隆裕, 佐藤さおりほか：アトピー性皮膚炎患者に対するツバキ油スプレーの安全性及び有用性の検討, *西日皮膚*, 2008; 70: 213-218.
- 491) 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.
- 492) Szczepanowska J, Reich A, Szepietowski JC: Emollients improve treatment results with topical corticosteroids in childhood atopic dermatitis: a randomized comparative study, *Pediatr Allergy Immunol*, 2008; 19: 614-618.
- 493) Wirén K, Nohlgård 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.
- 494) Tiplica GS, Boralevi F, Konno P, et al: The regular use of an emollient improves symptoms of atopic dermatitis in children: a randomized controlled study, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018; 32: 1180-1187.
- 495) Angelova-Fischer I, Rippke F, Richter D, et al: Stand-alone emollient treatment reduces flares after discontin-

- uation of topical steroid treatment in atopic dermatitis: A double-blind, randomized, vehicle-controlled, left-right comparison study, *Acta Derm Venereol*, 2018; 98: 517-523.
- 496) Leung DY: New insights into atopic dermatitis: role of skin barrier and immune dysregulation, *Allergol Int*, 2013; 62: 151-161.
- 497) Lodén M: Role of topical emollients and moisturizers in the treatment of dry skin barrier disorders, *Am J Clin Dermatol*, 2003; 4: 771-788.
- 498) Lowe AJ, Su JC, Allen KJ, et al: A randomized trial of a barrier lipid replacement strategy for the prevention of atopic dermatitis and allergic sensitization: the PEBBLES pilot study, *Br J Dermatol*, 2018; 178: e19-e21.
- 499) Dissanayake E, Tani Y, Nagai K, et al: Skin care and synbiotics for prevention of atopic dermatitis or food allergy in newborn infants: A 2×2 factorial, randomized, non-treatment controlled trial, *Int Arch Allergy Immunol*, 2019; 180: 202-211.
- 500) Chalmers JR, Haines RH, Bradshaw LE, et al: Daily emollient during infancy for prevention of eczema: the BEEP randomised controlled trial, *Lancet*, 2020; 395: 962-972.
- 501) Skjerven HO, Lie A, Vettukattil R, et al: Early food intervention and skin emollients to prevent food allergy in young children (PreventADALL): a factorial, multi-centre, cluster-randomised trial, *Lancet*, 2022; 399: 2398-2411.
- 502) Techasatian L, Kiatchoosakun P: Effects of an emollient application on newborn skin from birth for prevention of atopic dermatitis: a randomized controlled study in Thai neonates, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2022; 36: 76-83.
- 503) Ní Chaoimh C, Lad D, Nico C, et al: Early initiation of short-term emollient use for the prevention of atopic dermatitis in high-risk infants-The STOP-AD randomised controlled trial, *Allergy*, 2023; 78: 984-994.
- 504) Xu D, Stengel R, Sun P: Effectiveness of emollients in the prevention of atopic dermatitis in infants: A meta-analysis, *Dermatology*, 2022; 238: 711-716.
- 505) Hon KL, Leung TF, Wong Y, So HK, Li AM, Fok TF: A survey of bathing and showering practices in children with atopic eczema, *Clin Exp Dermatol*, 2005; 30: 351-354.
- 506) Heyer GR, Hornstein OP: Recent studies of cutaneous nociception in atopic and non-atopic subjects, *J Dermatol*, 1999; 26: 77-86.
- 507) 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.
- 508) 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.
- 509) Murota H, Takahashi A, Nishioka M, et al: Showering reduces atopic dermatitis in elementary school students, *Eur J Dermatol*, 2010; 20: 410-411.
- 510) Hua T, Yousaf M, Gwillim E, et al: Does daily bathing or showering worsen atopic dermatitis severity? A systematic review and meta-analysis, *Arch Dermatol Res*, 2021; 313: 729-735.
- 511) Inuzuka Y, Natsume O, Matsunaga M, et al: Washing with water alone versus soap in maintaining remission of eczema, *Pediatr Int*, 2020; 62: 663-668.
- 512) White MI, Jenkinson DM, Lloyd DH: The effect of washing on the thickness of the stratum corneum in normal and atopic individuals, *Br J Dermatol*, 1987; 116: 525-530.
- 513) Ananthapadmanabhan KP, Moore DJ, Subramanyan K, Misra M, Meyer F: Cleansing without compromise: the impact of cleansers on the skin barrier and the technology of mild cleansing, *Dermatol Ther*, 2004; 17 Suppl 1: 16-25.
- 514) Atherton DJ, Sewell M, Soothill JF, Wells RS, Chilvers CE: A double-blind controlled crossover trial of an antigen-avoidance diet in atopic eczema, *Lancet*, 1978; 1: 401-403.
- 515) Neild VS, Marsden RA, Bailes JA, Bland JM: Egg and milk exclusion diets in atopic eczema, *Br J Dermatol*, 1986; 114: 117-123.
- 516) Cant AJ, Bailes JA, Marsden RA, Hewitt D: Effect of maternal dietary exclusion on breast fed infants with eczema: two controlled studies, *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1986; 293: 231-233.
- 517) Lever R, MacDonald C, Waugh P, Aitchison T: Randomised controlled trial of advice on an egg exclusion diet in young children with atopic eczema and sensitivity to eggs, *Pediatr Allergy Immunol*, 1998; 9: 13-19.
- 518) Niggemann B, Binder C, Dupont C, Hadji S, Arvola T, Isolauri E: Prospective, controlled, multi-center study on the effect of an amino-acid-based formula in infants with cow's milk allergy/intolerance and atopic dermatitis, *Pediatr Allergy Immunol*, 2001; 12: 78-82.
- 519) Isolauri E, Sütas Y, Mäkinen-Kiljunen S, Oja SS, Iso-somppi R, Turjanmaa K: Efficacy and safety of hydrolyzed cow milk and amino acid-derived formulas in infants with cow milk allergy, *J Pediatr*, 1995; 127: 550-557.
- 520) Mabin DC, Sykes AE, David TJ: Controlled trial of a few foods diet in severe atopic dermatitis, *Arch Dis Child*, 1995; 73: 202-207.
- 521) Munkvad M, Danielsen L, Høj L, et al: Antigen-free diet in adult patients with atopic dermatitis. A double-blind controlled study, *Acta Derm Venereol*, 1984; 64: 524-528.
- 522) Leung TF, Ma KC, Cheung LT, et al: A randomized, single-blind and crossover study of an amino acid-based milk formula in treating young children with atopic dermatitis, *Pediatr Allergy Immunol*, 2004; 15: 558-561.
- 523) Hourihane JO, Aiken R, Briggs R, et al: The impact of government advice to pregnant mothers regarding peanut avoidance on the prevalence of peanut allergy in

- United Kingdom children at school entry, *J Allergy Clin Immunol*, 2007; 119: 1197–1202.
- 524) Dean T, Venter C, Pereira B, Grundy J, Clayton CB, Higgins B: Government advice on peanut avoidance during pregnancy—is it followed correctly and what is the impact on sensitization? *J Hum Nutr Diet*, 2007; 20: 95–99.
- 525) Herrmann ME, Dannemann A, Grüters A, et al: Prospective study of the atopy preventive effect of maternal avoidance of milk and eggs during pregnancy and lactation, *Eur J Pediatr*, 1996; 155: 770–774.
- 526) 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.
- 527) 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.
- 528) Hattevig G, Sigurs N, Kjellman B: Effects of maternal dietary avoidance during lactation on allergy in children at 10 years of age, *Acta Paediatr*, 1999; 88: 7–12.
- 529) Frank L, Marian A, Visser M, Weinberg E, Potter PC: Exposure to peanuts in utero and in infancy and the development of sensitization to peanut allergens in young children, *Pediatr Allergy Immunol*, 1999; 10: 27–32.
- 530) Sicherer SH, Wood RA, Stablein D, et al: Maternal consumption of peanut during pregnancy is associated with peanut sensitization in atopic infants, *J Allergy Clin Immunol*, 2010; 126: 1191–1197.
- 531) Greer FR, Sicherer SH, Burks AW: The effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: The role of maternal dietary restriction, breastfeeding, hydrolyzed formulas, and timing of introduction of allergenic complementary foods, *Pediatrics*, 2019; 143: e20190281.
- 532) Bédard A, Northstone K, Henderson AJ, Shaheen SO: Maternal intake of sugar during pregnancy and childhood respiratory and atopic outcomes, *Eur Respir J*, 2017; 50: 1700073.
- 533) Pretorius RA, Bodinier M, Prescott SL, Palmer DJ: Maternal fiber dietary intakes during pregnancy and infant allergic disease, *Nutrients*, 2019; 11: 1767.
- 534) 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.
- 535) 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.
- 536) Friedmann PS, Tan BB: Mite elimination—clinical effect on eczema, *Allergy*, 1998; 53 (48 Suppl): 97–100.
- 537) 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.
- 538) 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.
- 539) 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.
- 540) 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.
- 541) Nankervis H, Pynn EV, Boyle RJ, et al: House dust mite reduction and avoidance measures for treating eczema, *Cochrane Database Syst Rev*, 2015; 1: Cd008426.
- 542) 南部光彦：アレルギー児における屋内アレルゲン対策, *日小ア会誌*, 2010; 24: 203–216.
- 543) Pelucchi C, Galeone C, Bach JF, La Vecchia C, Chatenoud L: Pet exposure and risk of atopic dermatitis at the pediatric age: a meta-analysis of birth cohort studies, *J Allergy Clin Immunol*, 2013; 132: 616–622. e7.
- 544) Stelmach I, Bobrowska-Korzeniowska M, Smejda K, et al: Risk factors for the development of atopic dermatitis and early wheeze, *Allergy Asthma Proc*, 2014; 35: 382–389.
- 545) Zirngibl A, Franke K, Gehring U, et al: Exposure to pets and atopic dermatitis during the first two years of life. A cohort study, *Pediatr Allergy Immunol*, 2002; 13: 394–401.
- 546) Yonekura Y, Katayama I, Murota H: Seroprevalence of cat- and dog-specific IgEs in atopic dermatitis without history of pet parenting, *J Cutan Immunol Allergy*, 2018; 1: 149–151.
- 547) George SM, Karanovic S, Harrison DA, et al: Interventions to reduce *Staphylococcus aureus* in the management of eczema, *Cochrane Database Syst Rev*, 2019; 2019: CD003871.
- 548) Schnopp C, Ring J, Mempel M: The role of antibacterial therapy in atopic eczema, *Expert Opin Pharmacother*, 2010; 11: 929–936.
- 549) Demessant-Flavigny AL, Connétable S, Kerob D, Moreau M, Aguilar L, Wollenberg A: Skin microbiome dysbiosis and the role of *Staphylococcus aureus* in atopic dermatitis in adults and children: A narrative review, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2023; 37 Suppl 5: 3–17.
- 550) Rastogi S, Patel KR, Singam V, Silverberg JI: Allergic contact dermatitis to personal care products and topical medications in adults with atopic dermatitis, *J Am Acad Dermatol*, 2018; 79: 1028–1033.e6.
- 551) 鈴木加余子, 松永佳世子, 矢上晶子ほか：ジャパニーズスタンダードアレルゲン（2008）2013年度・2014年度陽性率, *日皮免疫アレルギー会誌*, 2017; 11: 234–247.

- 552) Edslev SM, Clausen ML, Agner T, Stegger M, Andersen PS: Genomic analysis reveals different mechanisms of fusidic acid resistance in *Staphylococcus aureus* from Danish atopic dermatitis patients, *J Antimicrob Chemother* 2018; 73: 856–861.
- 553) Rudikoff D, Leibold M: Atopic dermatitis, *Lancet*, 1998; 351: 1715–1721.
- 554) Sugimoto K, Kuroki H, Kanazawa M, et al: New successful treatment with disinfectant for atopic dermatitis, *Dermatology* 1997; 195 Suppl 2: 62–68.
- 555) 植西敏浩, 上原正巳: ポビドンヨード液消毒の評価, *皮膚臨床*, 1998; 40: 984–987.
- 556) 飯島茂子, 倉持美也子: 10%ポビドンヨード液による術後の接触皮膚炎—その貼布試験方法についての考察—, *日皮会誌*, 1999; 109: 1029–1041.
- 557) Pedrosa C, Costa H, Oliveira G, Romariz J, Praça F: Anaphylaxis to povidone in a child, *Pediatr Allergy Immunol*, 2005; 16: 361–362.
- 558) Myles IA, Earland NJ, Anderson ED, et al: First-in-human topical microbiome transplantation with *Roseomonas mucosa* for atopic dermatitis, *JCI Insight*, 2018; 3: e120608.
- 559) Wong SM, Ng TG, Baba R: Efficacy and safety of sodium hypochlorite (bleach) baths in patients with moderate to severe atopic dermatitis in Malaysia, *J Dermatol*, 2013; 40: 874–880.
- 560) Huang JT, Abrams M, Tlougan B, Rademaker A, Paller AS: Treatment of *Staphylococcus aureus* colonization in atopic dermatitis decreases disease severity, *Pediatrics*, 2009; 123: e808–e814.
- 561) Sharma N, Dhar S, De A, et al: Use of bleach baths for atopic dermatitis: An Indian perspective, *Indian J Dermatol*, 2022; 67: 273–278.
- 562) Hon KL, Tsang YCK, Lee VWY, et al: Efficacy of sodium hypochlorite (bleach) baths to reduce *Staphylococcus aureus* colonization in childhood onset moderate-to-severe eczema: A randomized, placebo-controlled cross-over trial, *J Dermatolog Treat*, 2016; 27: 156–162.
- 563) Shi VY, Foolad N, Ornelas JN, et al: Comparing the effect of bleach and water baths on skin barrier function in atopic dermatitis: a split-body randomized controlled trial, *Br J Dermatol*, 2016; 175: 212–214.
- 564) 城市幹恵, 西田文子, 大畑典恵: 沐浴剤・ボディソープ・泡ボディソープを使用した陰部洗浄の有効性, *日本看護学会論文集: 看護総合*, 2014; 44: 52–55.
- 565) 山口規容子: 周産期の薬物療法 新生児の沐浴剤, *周産期医学*, 1995; 25: 405–407.
- 566) 高橋悦二郎, 鈴木 洋, 山本一哉: 小児科からみたスキンケア 新生児沐浴時における液体沐浴剤使用群と石鹸使用群との比較検討, *日小皮会誌*, 1990; 9: 204–212.
- 567) 名城三幸, 千葉真純, 中田朋子, 石橋宏子, 増田 栄, 善家トシコ: 沐浴剤の皮膚乾燥予防効果の検討 沐浴剤と更湯を用いた全身清拭・足浴後の皮膚角質水分量の測定より, *葦*, 2007; 38: 149–151.
- 568) Lavender T, Bedwell C, Roberts SA, et al: Randomized, controlled trial evaluating a baby wash product on skin barrier function in healthy, term neonates, *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*, 2013; 42: 203–214.
- 569) 泉沢誠子, 竹井幸江, 田辺ミツイほか: 各種沐浴剤の比較検討について, *助産婦雑誌*, 1976; 30: 357–361.
- 570) 川井田直子, 上村真奈美, 喜田早苗ほか: 新生児期から始めるスキンケア, *チャイルドヘルス*, 2016; 19: 935–938.
- 571) Maarouf M, Hendricks AJ, Shi VY: Bathing additives for atopic dermatitis - A systematic review, *Dermatitis*, 2019; 30: 191–197.
- 572) Santer M, Ridd MJ, Francis NA, et al: Emollient bath additives for the treatment of childhood eczema (BATHE): multicentre pragmatic parallel group randomised controlled trial of clinical and cost effectiveness, *BMJ*, 2018; 361: k1332.
- 573) Presley CL, Militello M, Barber C, et al: The history of surfactants and review of their allergic and irritant properties, *Dermatitis*, 2021; 32: 289–297.
- 574) Kefala K, Ponvert C: Allergic contact dermatitis to chlorhexidine-containing antiseptics and their excipients in children: A series of six cases, *Pediatr Dermatol*, 2023; 40: 151–153.
- 575) Ito A, Suzuki K, Matsunaga K, et al: Patch testing with the Japanese baseline series 2015: A 4-year experience, *Contact Dermatitis*, 2022; 86: 189–195.
- 576) Németh D, Temesvári E, Holló P, Pónyai G: Preservative contact hypersensitivity among adult atopic dermatitis patients, *Life (Basel)*, 2022; 12: 715.
- 577) 佐々木りか子: 皮膚アレルギー: 集団生活における小児アトピー性皮膚炎の管理, *アレルギー*, 2016; 65: 974–979.
- 578) Biniek K, Levi K, Dauskardt RH: Solar UV radiation reduces the barrier function of human skin, *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012; 109: 17111–17116.
- 579) Nin M, Katoh N, Kokura S, Handa O, Yoshikawa T, Kishimoto S: Dichotomous effect of ultraviolet B on the expression of corneodesmosomal enzymes in human epidermal keratinocytes, *J Dermatol Sci*, 2009; 54: 17–24.
- 580) Deguchi H, Danno K, Sugiura H, Uehara M: Sun exposure is an aggravating factor responsible for the recalcitrant facial erythema in adult patients with atopic dermatitis, *Dermatology*, 2002; 204: 23–28.
- 581) 内田美香, 三木和洋, 三井 司, 二石裕佳子, 松本元伸, 山本一哉: 小児のアトピー性皮膚炎患者に対する SSP UV ケアクリームの有効性評価について, *日小皮会誌*, 2003; 22: 179–185.
- 582) 上野真紀子, 高山かおる, 安原美帆, 横関博雄: 低刺激性サンスクリーン剤の敏感肌患者への使用経験, *アレルギー・免疫*, 2016; 23: 1129–1136.
- 583) 濱本千晶, 山本有紀, 上中智香子ほか: 炎症性皮膚疾患に対するサンスクリーン剤の使用試験, *Aesthet Dermatol*, 2021; 31: 19–27.
- 584) Umborowati MA, Damayanti D, Anggraeni S, et al: The role of probiotics in the treatment of adult atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials, *J Health Popul Nutr*, 2022; 41: 37.
- 585) Li Y, Zhang B, Guo J, Cao Z, Shen M: The efficacy of probiotics supplementation for the treatment of atopic

- dermatitis in adults: a systematic review and meta-analysis, *J Dermatolog Treat*, 2022; 33: 2800–2809.
- 586) Tan-Lim CSC, Esteban-Ipac NAR, Mantaring JBV, 3rd, et al: Comparative effectiveness of probiotic strains for the treatment of pediatric atopic dermatitis: A systematic review and network meta-analysis, *Pediatr Allergy Immunol*, 2021; 32: 124–136.
- 587) Zhao M, Shen C, Ma L: Treatment efficacy of probiotics on atopic dermatitis, zooming in on infants: a systematic review and meta-analysis, *Int J Dermatol*, 2018; 57: 635–641.
- 588) Michelotti A, Cestone E, De Ponti I, et al: Efficacy of a probiotic supplement in patients with atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial, *Eur J Dermatol*, 2021; 31: 225–232.
- 589) Prakoeswa CRS, Bonita L, Karim A, et al: Beneficial effect of *Lactobacillus plantarum* IS-10506 supplementation in adults with atopic dermatitis: a randomized controlled trial, *J Dermatolog Treat*, 2022; 33: 1491–1498.
- 590) Cukrowska B, Ceregra A, Maciorkowska E, et al: The effectiveness of probiotic *Lactobacillus rhamnosus* and *Lactobacillus casei* strains in children with atopic dermatitis and cow's milk protein allergy: A multicenter, randomized, double blind, placebo controlled study, *Nutrients*, 2021; 13: 1169.
- 591) Aldaghi M, Tehrani H, Karrabi M, Abadi FS, Sahebkar M: The effect of multistrain synbiotic and vitamin D3 supplements on the severity of atopic dermatitis among infants under 1 year of age: a double-blind, randomized clinical trial study, *J Dermatolog Treat*, 2022; 33: 812–817.
- 592) Navarro-López V, Ramírez-Boscá A, Ramón-Vidal D, et al: Effect of oral administration of a mixture of probiotic strains on SCORAD index and use of topical steroids in young patients with moderate atopic dermatitis: A randomized clinical trial, *JAMA Dermatol*, 2018; 154: 37–43.
- 593) Carucci L, Nocerino R, Paparo L, et al: Therapeutic effects elicited by the probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG in children with atopic dermatitis. The results of the ProPAD trial, *Pediatr Allergy Immunol*, 2022; 33: e13836.
- 594) Rather IA, Kim BC, Lew LC, et al: Oral administration of live and dead cells of *Lactobacillus sakei* proBio65 alleviated atopic dermatitis in children and adolescents: a randomized, double-blind, and placebo-controlled study, *Probiotics Antimicrob Proteins*, 2021; 13: 315–326.
- 595) Jeong K, Kim M, Jeon SA, Kim YH, Lee S: A randomized trial of *Lactobacillus rhamnosus* IDCC 3201 tyndallizate (RHT3201) for treating atopic dermatitis, *Pediatr Allergy Immunol*, 2020; 31: 783–792.
- 596) Prakoeswa CRS, Herwanto N, Prameswari R, et al: *Lactobacillus plantarum* IS-10506 supplementation reduced SCORAD in children with atopic dermatitis, *Benef Microbes*, 2017; 8: 833–840.
- 597) D'Auria E, Panelli S, Lunardon L, et al: Rice flour fermented with *Lactobacillus paracasei* CBA L74 in the treatment of atopic dermatitis in infants: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *Pharmacol Res*, 2021; 163: 105284.
- 598) Ahn SH, Yoon W, Lee SY, et al: Effects of *Lactobacillus pentosus* in children with allergen-sensitized atopic dermatitis, *J Korean Med Sci*, 2020; 35: e128.
- 599) Yan DC, Hung CH, Sy LB, et al: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial assessing the oral administration of a heat-treated *Lactobacillus paracasei* supplement in infants with atopic dermatitis receiving topical corticosteroid therapy, *Skin Pharmacol Physiol*, 2019; 32: 201–211.
- 600) Cuello-Garcia CA, Brożek JL, Fiocchi A, et al: Probiotics for the prevention of allergy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, *J Allergy Clin Immunol*, 2015; 136: 952–961.
- 601) Mansfield JA, Bergin SW, Cooper JR, Olsen CH: Comparative probiotic strain efficacy in the prevention of eczema in infants and children: a systematic review and meta-analysis, *Mil Med*, 2014; 179: 580–592.
- 602) Sánchez J, Sánchez MR, Macías-Weinmann A, et al: Systematic review about 10 interventions in dermatitis. A document from the Latin American Society of Allergy, Asthma, and Immunology, *Rev Alerg Mex*, 2019; 66: 426–455.
- 603) Zuccotti G, Meneghin F, Aceti A, et al: Probiotics for prevention of atopic diseases in infants: systematic review and meta-analysis, *Allergy*, 2015; 70: 1356–1371.
- 604) Li L, Han Z, Niu X, et al: Probiotic supplementation for prevention of atopic dermatitis in infants and children: A systematic review and meta-analysis, *Am J Clin Dermatol*, 2019; 20: 367–377.
- 605) Szajewska H, Horvath A: *Lactobacillus rhamnosus* GG in the primary prevention of eczema in children: A systematic review and meta-analysis, *Nutrients*, 2018; 10: 1319.
- 606) Osborn DA, Sinn JK: Probiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity, *Cochrane Database Syst Rev*, 2007; Cd006475.
- 607) Osborn DA, Sinn JK: Probiotics in infants for prevention of allergy, *Cochrane Database Syst Rev*, 2013; Cd006474.
- 608) Kuitunen M, Kukkonen K, Juntunen-Backman K, et al: Probiotics prevent IgE-associated allergy until age 5 years in cesarean-delivered children but not in the total cohort, *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 335–341.
- 609) Simpson MR, Dotterud CK, Storror O, Johnsen R, Øien T: Perinatal probiotic supplementation in the prevention of allergy related disease: 6 year follow up of a randomised controlled trial, *BMC Dermatol*, 2015; 15: 13.
- 610) West CE, Hammarström ML, Hernell O: Probiotics in primary prevention of allergic disease—follow-up at 8-9 years of age, *Allergy*, 2013; 68: 1015–1020.