

表8 治療前および治療6カ月後の皮膚感染症

顔面・頸部		計 (軽度, 中等度, 軽度)		
ざ瘡・毛囊炎	治療前	22.8% (0.9	2.8	19.1) %
	治療後	17.3% (0	1.4	15.9) %
細菌感染症	治療前	5.6% (0	1.4	4.2) %
	治療後	1.9% (0	0.9	0.9) %
真菌感染症	治療前	0% (0	0	0) %
	治療後	0% (0	0	0) %
単純疱疹ウイルス感染症	治療前	2.8% (0.5	0.9	1.4) %
	治療後	4.7% (0	2.8	1.9) %
伝染性軟属腫	治療前	0% (0	0	0) %
	治療後	0% (0	0	0) %
躯幹・四肢				
ざ瘡・毛囊炎	治療前	5.6% (0	0.9	4.7) %
	治療後	4.2% (0	0.5	3.7) %
細菌感染症	治療前	2.8% (0	0.5	2.3) %
	治療後	2.3% (0	0.9	1.4) %
真菌感染症	治療前	0.5% (0	0.5	0) %
	治療後	1.4% (0	0	1.4) %
単純疱疹ウイルス感染症	治療前	0.9% (0.5	0	0.5) %
	治療後	0.9% (0	0.5	0.5) %
伝染性軟属腫	治療前	0% (0	0	0) %
	治療後	0.5% (0	0	0.5) %

前の2.8%から治療6カ月後4.7%に増加していた。タクロリムス外用薬の市販前の調査では前述のごとく思春期・成人期の3.5%に単純疱疹ウイルス感染症が認められたことを考えると明らかな増加とすべきかどうか今後の調査が待たれる。ちなみにFleischerらはタクロリムス軟膏によって皮膚感染症の増加は認められなかったと報告している⁹⁾。

Ⅲ. 外用量指導

どのくらいの面積にどの程度の量を外用

するのが適当なのであろうか。実際アトピー相談会などを開催すると、必ずどのくらい塗ったらいいのか教えてほしいという質問を受ける。Longらは、第2指の指尖から遠位指節間関節部まで、5gチューブより軟膏を押し出した量で体表面積のおよそ2%(手掌面積の2倍に相当する)に外用できることを報告している^{9), 10)}。これを、finger-tip unit (FTU, およそ0.5gである)という(表9)。すなわち1FTUが2%に相当するわけである。厚生労働省研究班による重症度のめやすは皮膚炎に罹患してい

表9 1回の外用量はどの程度が適量か？

重症度のめやす	5gチューブで
軽症 面積に関わらず、軽度の皮疹のみみられる。 強い炎症を伴う皮疹が	ごく少量
中等症 体表面積の10%未満にみられる。 強い炎症を伴う皮疹が	1/2本以内
重症 体表面積の10%以上、30%未満にみられる。 強い炎症を伴う皮疹が	3/2本以内
最重症 体表面積の30%以上にみられる。	全身に塗るには4本～5本必要



第2指の指尖から遠位指節間関節部まで、5gチューブより軟膏を押し出すと、およそ0.5gである。この量で体表面積のおよそ2%（手掌面積の2倍に相当する）に外用できる。これを、finger-tip unit (FTU) という。1FTU = 2%ということになる。
(文献9, 10より引用)

厚生労働省研究班による重症度のめやす

- ・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

る体表面積をめやすにおおよその重症度を定めているが、これにこのFTUの概念を当てはめてみると、1回の外用に必要な外用量は、5gチューブで軽症はごく少量、中等症は1/2本以内、重症は3/2本以内、最重症で仮に全身くまなく塗る場合には4本～5本必要ということになる。患者によってはこのような外用量指導を行なったほうがよいケースもある。

「ステロイド軟膏を塗ると2～3日で赤みがとれて治るけど、塗るのをやめるとまた痒くなって赤くなる」としばしば質問を受ける。しかし赤みがなくなったからといって皮膚の炎症が治まったわけではない。患部をつまんでみると、まだ浸潤・苔癬化が残っているためにやや硬く触れる。赤みがとれても、この硬さが残っているうちは、ステロイド軟膏外用を中止するとすぐに炎症がぶり返す。「赤みがとれても、つまんだ皮膚の硬さが健康な部位と同じくら

い軟らかくなるまで塗り続けてください」と患者には説明すべきである。平均して2週間塗ると軟らかくなっていく。つまんで軟らかくなってから、ステロイド軟膏を塗る日と保湿性外用薬を塗る日を1日交代にしてみる(これを隔日外用療法とよぶ)。隔日外用でうまくいくようであれば、ステロイド軟膏外用を3日に1回、4日に1回と減らしていく。それでも赤みが再発した部位はがまんしないできちんとステロイド軟膏を再度塗るように指示すべきである。このようにするとステロイド軟膏の使用量は結果的に少なくなる。

文 献

- 1) 川島 眞, 瀧川雅浩, 中川秀己, 古江増隆ほか: アトピー性皮膚炎治療ガイドライン (日本皮膚科学会編). 日本皮膚科学会雑誌 110: 1099-1104, 2000
- 2) 古江増隆, 古川福実, 秀 道広, 竹原和彦: アトピー性皮膚炎治療ガイドライン2003改訂版 (日本皮膚科学会編). 日皮会誌 113: 451-457, 2003

- 3) 日本皮膚科学会：アトピー性皮膚炎の定義・診断基準. 日皮会誌 104 : 1326, 1994
- 4) 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 (委員長 吉田彦太郎). 日皮会誌 108 : 1491-1496, 1988
- 5) アトピー性皮膚炎重症度分類検討委員会第2次報告書 (第2次委員長 青木敏之). 日皮会誌 111 : 2023-2033, 2001
- 6) 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 148 : 128-133, 2003
- 7) 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, in press.
- 8) Fleischer AB, Ling M, Eichenfield L et al : Tacrolimus ointment study group. Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis is not associated with an increase in cutaneous infections. J Am Acad Dermatol 47 : 562-570, 2002
- 9) Long CC, Finlay AY : The finger-tip unit--a new practical measure. Clinical & Experimental Dermatology 16 : 444-447, 1991
- 10) Long CC, Finlay AY, Averill RW : The rule of hand : 4 hand areas = 2 FTU = 1 g. Archives of Dermatology 128 : 1129-30, 1992

アトピー性皮膚炎：病態・診療における共通認識

古 江 増 隆

日本皮膚科学会雑誌 第114巻 第9号 第1501-1506頁 (平成16年8月) 別刷
Reprinted from the Japanese Journal of Dermatology
Vol.114, No.9, pp.1501-1506, August 2004

アトピー性皮膚炎：病態・診療における共通認識

古江 増隆

1) はじめに

アトピー性皮膚炎 (atopic dermatitis; AD) は増悪・寛解を繰り返す、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。アトピー素因とはアトピー疾患の家族歴・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)を有することまたは IgE 抗体を産生し易い素因をいう。AD では、血中 IgE 値高値, 好酸球増多の他にさまざまな血中マーカーが知られている。2型ヘルパー T 細胞 (Th2) が1型ヘル

パー T 細胞 (Th1) よりも活性化されると、IgE 産生やアレルギー発症が亢進するという Th1/Th2 バランス理論については免疫学の基本として広く認知されるようになったので割愛する。本稿では病態や治療に関するそれ以外の最近の知見(疑問?)を基に、AD に対する共通認識を深めたい (図1)。

2) 血中マーカーとしてのケモカイン・TARC

AD の病勢を反映する血中マーカーには、IgE, 好酸球, LDH, soluble IL-2 receptor, soluble E-selectin など様々なマーカーが知られている (図2)。中でも

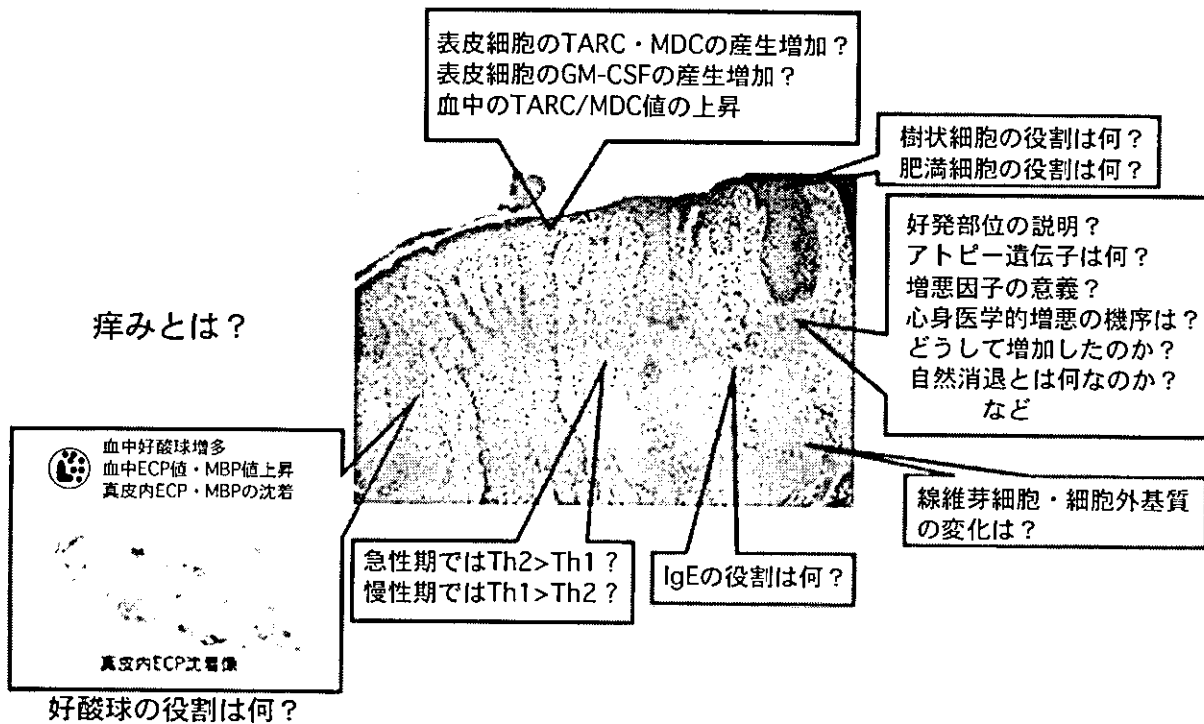


図1 アトピー性皮膚炎の疑問の数々

九州大学大学院皮膚科

平成16年7月9日受理

別刷請求先：(〒812-6562) 福岡市東区馬出3-1-1

九州大学大学院皮膚科学教室 古江 増隆

IgE は長期的な病勢のマーカーとして、一方好酸球、LDH, soluble IL-2 receptor, soluble E-selectinなどは短期的な病勢のマーカーとしておむね考えられている。最近、ケモカインの一種である Thymus- and Activation-Regulated Chemokine (TARC) の血中濃度がADの短期的病勢の鋭敏なマーカーであることが認知されるようになった。TARCはCCケモカインの一種で、白血球上のCCR4という受容体に特異的に結合してその遊走活性を発現している。IgEの産生に重要なインターロイキン4を産生するTh2細胞が主としてCCR4を発現していることから、TARC産生とアレルギー疾患の関与が注目されていた¹⁾。Kakinumaらは、2001年にTARC血中濃度をAD患者、乾癬患者、健常人で測定しAD患者で有意に増加していること、そしてその血中濃度はADの病勢を反映する鋭敏なマーカーであることをはじめて明らかにした。またTARCの血中濃度は好酸球数値やsoluble E-selectin濃度と相関することも明らかにした²⁾。その後、HorikawarもTARCの血中濃度がADの病勢のみならず血中LDH値と相関することを報告した³⁾。TARCと同じCCケモカインであるmacrophage-derived chemokine (MDC)もCCR4に結合するTh2ケモカインであるが、TARCと同様にMDCの血中濃度もADで増加していることが明らかになっているが、今のところTARCの血中濃度の推移の方が、MDCの血中濃度の推移よりも鋭敏と考えられている。

3) IgEの役割は何だろう。

ADのおよそ80%で血中IgE値の産生亢進が認められる。病勢が慢性・重症であるほど、IgE値は高い傾向にある。肥満細胞や抗原提示細胞はIgE Fcレセプターを発現し、IgEが結合すると脱顆粒や抗原提示能の増強が誘導されることも分かっている。しかしIgEがADの発症・病態形成にどの程度重要であるのかは全く分かっていない。最近、喘息の新しい治療薬としてリコンビナント抗IgE抗体(omalizumab)の臨床治験の報告が相次いでなされ、抗IgE抗体は喘息の臨床症状の改善、患者のQOLの改善に有効であることが明らかになった⁴⁾。ADに対する臨床治験も開始されているとのことであり、その臨床効果の有無によってADの病態形成におけるIgEの役割が改めて見直されるのではないかと考える。

Thymus- and Activation-Regulated Chemokine(TARC)
Lactose dehydrogenase (LDH)
Macrophage-derived chemokine (MDC)
Major Basic Protein (MBP)
Eosinophil Cationic Protein (ECP)
Soluble E-selectin
IgE,
好酸球,
Soluble IL-2 receptor
Soluble intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1)
インターロイキン4
など

図2 アトピー性皮膚炎の血中マーカー

4) 好酸球の役割はなんだろう

本症患者の多くが末梢血好酸球増多をきたすことは論を待たない⁵⁾。好酸球は活性化に伴ってMajor Basic Protein (MBP), Eosinophil Cationic Protein (ECP), Eosinophil Peroxidase (EPO) および Eosinophil Derived Neurotoxin (EDN) 等の様々なcationic蛋白質を放出する。寄生虫感染では好酸球増多が認められるが、好酸球から放出されたこれらの蛋白質は寄生虫を傷害し生体防御に関わっている。一方、これらの蛋白質は正常組織にも傷害を与えることが知られ、好酸球浸潤はアレルギー性炎症を増悪させる要因ではないかと考えられるようになった⁶⁾⁷⁾。宮里らはアトピー性皮膚炎患者末梢血好酸球の電顕像と比重分布の検討を行い、正常人に比べて明らかに低比重好酸球(何らかの刺激によって脱顆粒した活性化好酸球であると考えられる)が増加していることを報告した⁸⁾。ADでは血中のMBP値やECP値がADの病勢にある程度平行して推移することが知られている⁹⁾¹⁰⁾。Leifermanらは好酸球MBPに対する抗血清を用いて免疫組織学的にAD病巣部を検討し、18症例から得た20検体すべてにMBPの真皮内沈着を認められたと報告した¹¹⁾。

Th2細胞は、好酸球の活性化、増殖、生存延長を誘導するサイトカインであるインターロイキン5(IL-5)を産生することが知られている。最近報告された喘息に対するヒト化抗IL-5抗体(mepolizumab)の臨床治験では、プラセボに比べ、TGF-βを発現している好酸球浸潤が有意に低下するとともに、気道の組織学的リモデリングが軽快することが報告されている¹²⁾。さらにmepolizumabを喘息患者に投与した後に、好酸球およびT細胞の機能を検討したところ、末梢血好酸球数

	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、小水疱、びらん、多数の掻破痕、痒疹結節などを主体とする	必要かつ十分な効果を有するペリーストロングないしストロングクラスのステロイド外用剤を第一選択とする。痒疹結節でペリーストロングクラスでも十分な効果が得られない場合は、その部位に限定してストロングストロングクラスを選択して使用することもある
中等症	中等度までの紅斑、鱗屑、少数の丘疹、掻破痕などを主体とする	ストロングないしミディアムクラスのステロイド外用剤を第一選択とする
軽症	乾燥および軽度の紅斑、鱗屑などを主体とする	ミディアムクラス以下のステロイド外用剤を第一選択とする
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剤を選択する

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113: 451, 2003 より

図3 皮疹の重症度と外用薬の選択

と血中 ECP 濃度が著明に減少することが判明した。一方、血中 T 細胞数および T 細胞の Th1/Th2 サイトカイン発現率にはなんら影響を与えなかったことより、ヒトにおいても IL-5 は特異的に好酸球の分化・成熟に関与していることが明らかになっている¹³⁾。好酸球が患者の血中で高値を示し、皮膚病変局所に浸潤し活性化されているという臨床的な事実は、AD の病態形成に重要な役割を担っていることを示唆している。ヒト化抗 IL-5 抗体を用いた AD に対する臨床試験が現実のものになると、その臨床効果の有無によって、好酸球の役割についての概念は大きな変革期を迎えるかもしれない。

5) 治療ガイドライン

日本皮膚科学会を中心に AD の診断基準、重症度分類、治療ガイドラインが作成され、アトピー性皮膚炎治療問題検討委員会による相談窓口も設けられている^{14)~19)}。このような活動の過程で本症の病態と治療に対する医師間のコンセンサスは得られつつある(図3, 図4)。しかしながら患者の治療への不安や不満が払拭されたとは言いがたい状況である。海外では最近 International Consensus Conference on Atopic Dermatitis II (ICCAD II) によるコンセンサスガイドラインが公表されている²⁰⁾。ICCAD II は、アメリカ、ドイツ、イギリス、フランス、カナダ、スペイン、イタリア、メキシコ、スイスの9カ国16人の皮膚科医・小児科医が一同に会し策定されたもので、1999年に策定され2001年に公表された ICCAD I の renewal 版である(図5)。欧米でこうしたガイドラインが出されるに至ったのには、わが国と同じように欧米でも多かれ少なかれステロイド外用薬忌避などの臨床現場での問題

ストロングスト	
0.05%	プロピオン酸クロベタゾール (デルモベート®)
0.05%	酢酸ジフロラゾン (ジフラル®、ダイアコート®)
ペリーストロング	
0.1%	フランカルボン酸モメタゾン (フルメタ®)
0.05%	酪酸プロピオン酸ベタメタゾン (アンデベート®)
0.05%	フルオシノニド (トプシム®)
0.064%	ジプロピオン酸ベタメタゾン (リンデロンDP®)
0.05%	ジフルブレドナート (マイザー®)
0.05%	ブデソニド (ブデソン®)
0.1%	アムシノニド (ビスターム®)
0.1%	吉草酸ジフルコルトロン (テクスメテン®、ネリゾナ®)
0.1%	酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン (バンデル®)
ストロング	
0.3%	プロピオン酸デプロドン (エクラー®)
0.1%	プロピオン酸デキサメタゾン (メサデルム®)
0.12%	吉草酸デキサメタゾン (ボアラ®、ザルックス®)
0.1%	ハルシノニド (アドコルチン®)
0.12%	吉草酸ベタメタゾン (ベトネベート®、リンデロンV®)
0.025%	プロピオン酸ベクロメタゾン (プロバデルム®)
0.025%	フルオシノロンアセトニド (フルコート®)
ミディアム	
0.3%	吉草酸酢酸プレドニゾロン (リドメックス®)
0.1%	トリアムシノロンアセトニド (レダコート®、ケナコルトA®)
0.02%	ビバル酸フルメタゾン (ロコルチン®)
0.1%	プロピオン酸アルクロメタゾン (アルメタ®)
0.05%	酪酸クロベタゾン (キングダベート®)
0.1%	酪酸ヒドロコルチゾン (ロコイド®)
0.1%	デキサメタゾン (デカダール®)
ウィーク	
0.5%	プレドニゾロン (プレドニゾロン®)
1%	酢酸ヒドロコルチゾン (コルテス®)

図4 ステロイド外用剤のランク

日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎治療ガイドライン
2003改訂版より

がその背景にあったようである。そして、免疫調整外用薬 (topical immunomodulators) の登場による治療戦略の変化が今回の改訂には反映されている。なお、ICCAD II では「免疫調整外用薬」を表す用語として、その直接の作用機序を表現した「カルシニューリン抑制性外用薬」(topical calcineurin inhibitors) が用いられている。保湿薬などによるスキンケア、炎症に対する薬物療法、悪化因子の除去という治療の三本柱は日

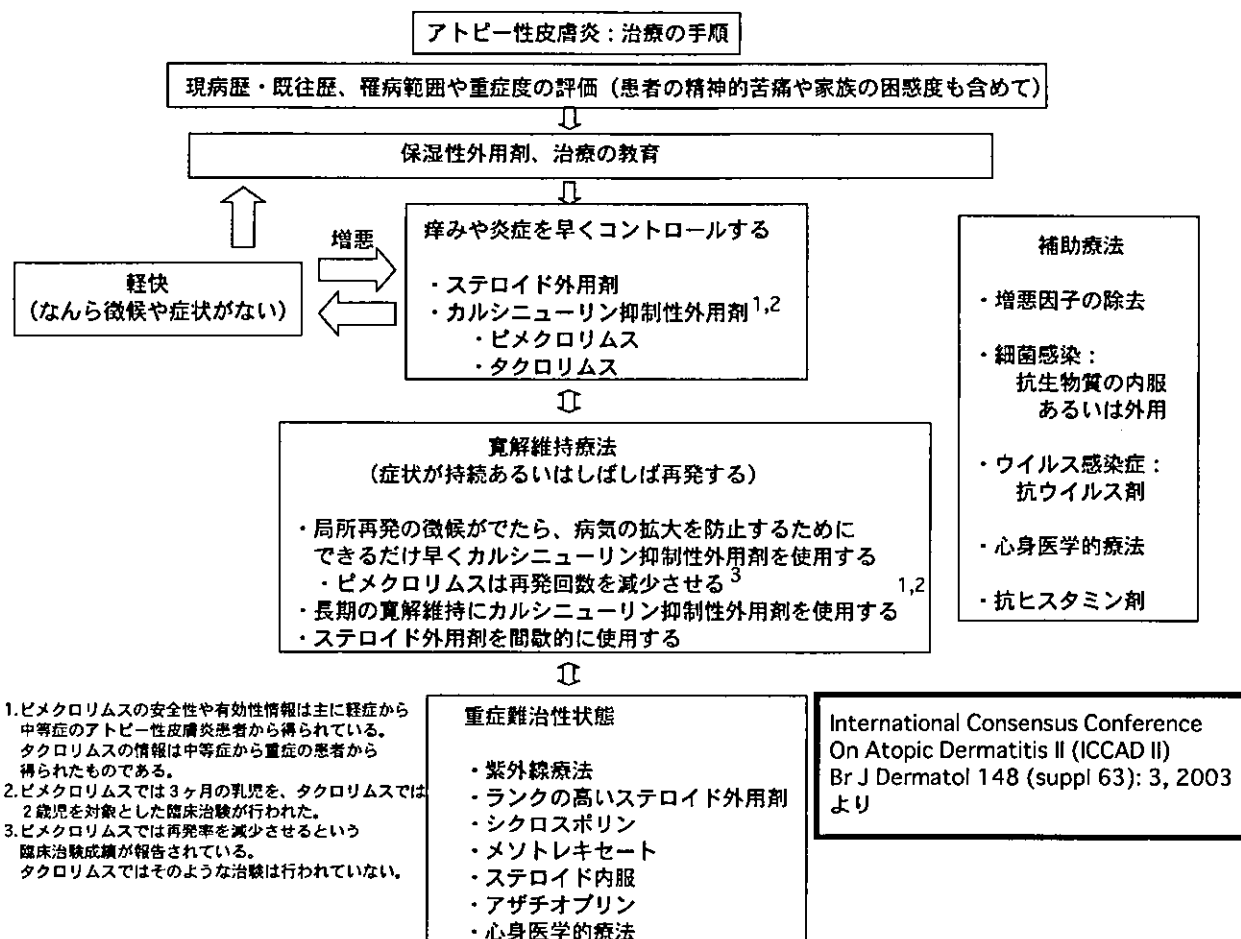


図 5

本のガイドラインと共通している。炎症に対する薬物療法に関してはステロイド外用薬が第一選択であるものの、タクロリムス、ピメクロリムスといったカルシニューリン抑制性外用薬の積極的な使用も推奨されている。むしろステロイド外用薬による従来の治療に伴うような副作用がなく、カルシニューリン抑制性外用薬は安全で効果の高い薬剤と結論づけている。ピメクロリムスは、タクロリムスよりは作用が弱いカルシニューリン抑制性外用薬で、現在欧米を中心に使用されている。日本では臨床試験が行われている最中である。ICCAD II ガイドラインではカルシニューリン抑制性外用薬を「長期にわたり身体のあらゆる部位で使用可能」と評価し、かなりの重きを置いている。副作用の点でも他剤に比べて利点が多いということも、欧米のガイドラインでカルシニューリン抑制性外用薬の位置づけが高くなっていることの原因である。

患者本人の心理的側面については日本皮膚科学会のガイドラインでも重視されているが、ICCAD II ではさらに踏みこんで家族の負担を考慮すべきことが前提として記載され、治療のコンプライアンスを確保するためには医師・患者およびその家族間の良好な関係を構築しなければならないという意味がにじんでいる。さらに、補助療法に関して心身医学的療法が記載されている点も興味深い。ここにはステロイド忌避への対応を含めた軟膏療法の教育・指導も含まれるであろう。欧米でも、患者の精神的な問題あるいは治療への不信感にどう対応するかがアトピー性皮膚炎の治療を大きく左右するとの認識は定着しており、心理的影響が強い患者には、適切なカウンセリングを勧めるよう明記されている。以上、ICCAD II ガイドラインにおける薬物療法では、ステロイド外用薬を第一選択とする、もしくはステロイド外用薬またはカルシニューリン抑

制性外用薬を第一選択として両者をほぼ同等とするという考え方が主流である。両者をうまく使い分けていくことが治療戦略上、最も重要であることは間違いない。本邦では小児用タクロリムス軟膏が上市されたば

かりである。日常臨床の場でその有用性についてのコンセンサスが得られてきた段階で、本邦のガイドラインにおけるカルシニューリン抑制性外用薬の位置づけは新たな展開を示すものと考えられる。

文 献

- 1) Vestergaard C, Yoneyama H, Murai M, et al : Overproduction of Th2-specific chemokines in NC/Nga mice exhibiting atopic dermatitis-like lesions. *J Clin Invest*, **104** : 1097-1105, 1999.
- 2) 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*, **107** : 535-541, 2001.
- 3) Horikawa T, Nakayama T, Hikita I, et al : IFN-gamma-inducible expression of thymus and activation-regulated chemokine/CCL17 and macrophage-derived chemokine/CCL22 in epidermal keratinocytes and their roles in atopic dermatitis. *Int Immunol*, **14** : 767-773, 2002.
- 4) Finn A, Gross G, van Bavel J, et al : Omalizumab improves asthma-related quality of life in patients with severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol*, **111** : 278-284, 2003.
- 5) Furue M : Atopic dermatitis, immunological abnormality and its background. *J Dermatol Sci*, **7** : 159-168, 1994.
- 6) Piliponsky AM, Gleich GJ, Nagler A, Bar I, Levi-Schaffer F : Non-IgE-dependent activation of human lung- and cord blood-derived mast cells is induced by eosinophil major basic protein and modulated by the membrane form of stem cell factor. *Blood*, **101** : 1898-1904, 2003.
- 7) Kim KC, Gleich GJ, Lee MK : Two eosinophil granule proteins, eosinophil peroxidase and major basic protein, inhibit mucin release from hamster tracheal surface epithelial cells in primary culture. *Inflammation Res*, **48** : 314-317, 1999.
- 8) 宮里 稔, 津田眞五, 笠田 守, 井料香代子, 笹井陽一郎 : アトピー性皮膚炎患者の好酸球比重分布に及ぼす ketotifen の影響. *炎症*, **8** : 260-262, 1988.
- 9) Wassom DL, Loegering DA, Solley GO, et al : Elevated serum levels of the eosinophil granule major basic protein in patients with eosinophilia. *J Clin Invest*, **67** : 651-661, 1981.
- 10) Furue M, Sugiyama H, Tsukamoto K, Ohtake N, Tamaki K : Serum soluble IL-2 receptor (sIL-2R) and eosinophil cationic protein (ECP) levels in atopic dermatitis. *J Dermatol Sci*, **7** : 89-95, 1994.
- 11) Leiferman KM, Ackerman SJ, Sampson HA, Haugen HS, Venencie PY, Gleich GJ : Dermal deposition of eosinophil-granule major basic protein in atopic dermatitis. Comparison with onchocerciasis. *New Engl J Med*, **313** : 282-285, 1985.
- 12) Flood-Page P, Menzies-Gow A, Phipps S, et al : Anti-IL-5 treatment reduces deposition of ECM proteins in the bronchial subepithelial basement membrane of mild atopic asthmatics. *J Clin Invest*, **112** : 1029-1036, 2003.
- 13) Buttner C, Lun A, Splettstoesser T, Kunkel G, Renz H : Monoclonal anti-interleukin-5 treatment suppresses eosinophil but not T-cell functions. *Eur Resp J*, **21** : 799-803, 2003.
- 14) 日本皮膚科学会「アトピー性皮膚炎の定義・診断基準」日皮会誌, **104** : 1326, 1994.
- 15) 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 吉田彦太郎委員長 日皮会誌, **108** : 1491-1496, 1988.
- 16) アトピー性皮膚炎重症度分類検討委員会第2次報告書 第2次委員長 青木敏之 日皮会誌, **111** : 2023-2033, 2001.
- 17) 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」日本皮膚科学会雑誌, **110** : 1099-1104, 2000.
- 18) 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 古江増隆, 古川福美, 秀道広, 竹原和彦 日皮会誌, **113** : 451-457, 2003.
- 19) 日本皮膚科学会治療問題委員会,
<http://web.kanazawa-u.ac.jp/~med24/atopy/therapy.html>
- 20) Ellis C, Luger T, ICCAD II Faculty : International Consensus Conference on Atopic Dermatitis II (ICCAD II) : clinical update and current treatment strategies. *Br J Dermatol*, **148** (suppl 63) : 3-10, 2003.

Atopic dermatitis : Consensus on Pathogenesis and Therapy

Masutaka Furue

Department of Dermatology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

(Received and accepted for publication July 9, 2004)

Atopic dermatitis (AD) is a multifactorial, chronically-relapsing, eczematous disease that usually manifests hyperimmunoglobulinemia E and eosinophilia. The significance of this IgE and eosinophilia still remains unclear. The Th1/Th2 balance theory can roughly outline the pathomechanisms of AD ; however, the details remain largely unknown. Therapeutic guidelines are based on avoidance of exacerbating factors, skin care, and topical/oral medication. The recent development of topical calcineurin inhibitors has had a highly beneficial impact on the treatment of AD in combination with topical steroids.

(Jpn J Dermatol 114 : 1501~1506, 2004)

Key words : atopic dermatitis, IgE, eosinophilia, pathomechanism, therapy

特集●アレルギーマーチの今日的考え方 (pros and cons)

小児アトピー性皮膚炎の長期予後

九州大学大学院皮膚科学教授

古江 増隆

アレルギー・免疫 (2004 年 6 月号) 別刷

Vol. 11, No. 6, 64 ~ 70

〒 101-0061 東京都千代田区三崎町 3 丁目
1 番 1 号高橋セーフビル
電話 03 (3265) 7681 (代) FAX03 (3265) 8369

(株) 医薬ジャーナル社

〒 541-0047 大阪市中央区淡路町 3 丁目
1 番 5 号淡路町ビル 21
電話 06 (6202) 7280 (代) FAX06 (6202) 5295

小児アトピー性皮膚炎の 長期予後

序	(p.11)
アレルギーマーチ事始め	(p.14)
特異的 IgE 抗体産生パターンの 年齢による変化	(p.22)
アトピー素因を規定する要素	(p.28)
乳児における即時型食物アレルギーの 存在とその後のアレルギー性疾患 -臨床的事実-	(p.34)
特異 IgE 抗体陽性の食物アレルギー乳児 におけるその後のアレルギー疾患 -免疫学的考察-	(p.42)
環境アレルゲンと アレルギー疾患の推移	(p.47)
小児気管支喘息の長期的予後	(p.56)
小児期アレルギー性鼻炎 (花粉症) の 長期予後	(p.72)
アトピー素因とアレルギーマーチの 免疫学的俯瞰	(p.78)

Furue Masutaka

古江 増隆*

*九州大学大学院皮膚科学教授

要約

最近行われた厚生労働省研究班検診によるアトピー性皮膚炎の有症率は、4カ月児；12.8%，1歳半児；9.8%，3歳児；13.2%，小学1年児；11.8%，小学6年児；10.6%，大学1年生；8.2%で、3歳時にピークがあった。様々な疫学的調査を総合すると、本症の臨床経過には個人差が極めて大きいことが分かる。本稿では疫学調査を収集し、本症の予後とその多面性について概説したい。

キーワード

アトピー性皮膚炎
小児
疫学
重症度

I. アトピー性皮膚炎の頻度

1. 皮膚科外来患者における頻度

増田によれば、1959～1961年の東大本

院外来患者数36,233名中の4.1%がAD (atopic dermatitis)であった^{1), 2)}。東大分院皮膚科における新来患者に占めるAD患者の頻度は、1967年では5.6%，1976年で

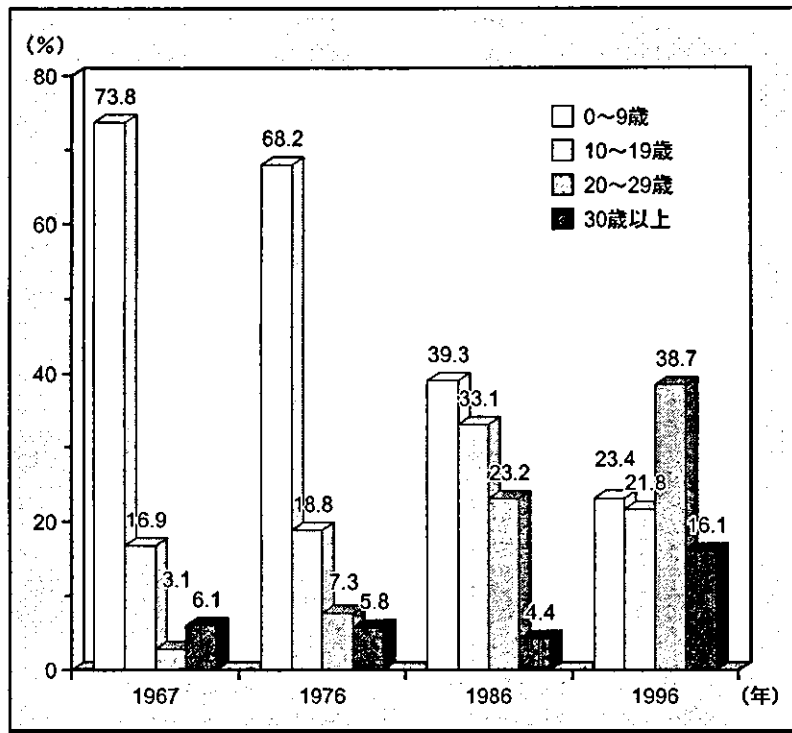


図1 東大分院皮膚科を受診したアトピー性皮膚炎患者の年齢分布の推移
受診患者の年齢分布をみると、幼小児期の割合は減少し、20歳代の成人期の患者が増加しつつある。

は8.7%、1986年では7.7%、1996年では10.1%であり、この30年間で増加傾向にあった。受診したAD患者の年齢分布の推移を検討してみると、1967年に受診したAD患者の年齢別内訳は、0～9歳；73.8%、10～19歳；16.9%、20～29歳；3.1%、30歳以上；6.1%であった。しかし0～9歳の占める割合は、1976年68.2%、1986年39.3%、1996年23.4%と下降し、一方で20～29歳の占める割合は、1976年7.3%、1986年23.2%、1996年38.7%と明らかに上昇し、成人型のADが増加しつつあることがわかる(図1)³⁾。また30歳以上の占める割合は1986年4.4%、1996年

16.1%と上昇し、最近では30歳以上のAD患者の増加が目立ってきている³⁾。479例を対象とした増田らの統計では、ADの年齢分布は3歳と20歳位を中心にした2つの山があり、この傾向は男女共通であるとしている²⁾。これらの数値からADの年齢別有病率は幼小児期と成人期にピークがあり、小児期のみならず成人期の患者数も増加していると考えられる。実はこれは世界的な傾向である。

2. 年齢別人口に占めるADの頻度

ADは1歳以下で発症するものが50～60%、5歳以下で発症するものはおよそ80%にのぼると考えられている^{1), 2), 4)}。自

表1 アトピー性皮膚炎の年齢別有症率(2000～2002年) (%)

	4カ月	1歳半	3歳	小・1年	小・6年	大・1年
北海道	19.6	13.1	15.2	11.8	10.1	
	(札幌)	(札幌)	(旭川)	(旭川)	(旭川)	
東北(岩手)	—	13.9	19.2	7.5	7.4	
関東	6.9	7.8	9.1	10.5	10.1	東京大学
	(千葉)	(千葉)	(千葉)	(東京)	(東京)	12.7
中部(岐阜)	11.5	8.1	11.8	13.2	11.7	
近畿(大阪)	6.4	6.5	6.7	14.5	12.8	近畿大学
						6.6
中国(広島)	11.6	8.1	10.9	11.2	11.4	広島大学
						9.1
四国(高知)	19.5	16.2	17.7	8.5	7.0	
九州(福岡)	18.4	10.1	21.3	15.4	14.5	
全国平均	12.8	9.8	13.2	11.8	10.6	8.2

(文献7より引用)

験例(ほとんど成人例)での統計では、1歳以下で発症したと答えたものは26.3%、6歳までに発症したと答えたものは62.1%であった。増田(1966年)は1歳以下の発症は19.1%、5歳以下では56.4%と述べている²⁾。本邦の検診によるデータ(上原ら、1975年)では、3～7カ月児で湿疹のあるものは29%、3～4歳児で15%、学童8%、大学生2%であったという³⁾。上田によれば、1981～1983年に行った皮膚検診の結果、愛知県下の4～15歳児13,944名におけるADの頻度は2.85%(男子2.83%、女子2.87%)であった。このうち保育園児での頻度は4.54%、小学生では3.85%、中学生では1.96%であり、保育園児のADの半数以上は中学生までに治癒すると考えられると述べている。その後もこの皮膚検診は継続されており、4～15歳児のADの頻度は徐々に増加してきており、1992年には6%を越えている^{1), 4)}。

厚生労働省研究班(山本昇壯班長、2000～2002年)が行った全国検診調査(全国8地区、4カ月児;2,744名、1歳半児;6,424名、3歳児;6,868名、小学1年生;12,489名、小学6年生;11,230名、大学1年生;8,317名、総検診人数48,072名)による年齢別有症率は、4カ月児;12.8%、1歳半児;9.8%、3歳児;13.2%、小学1年生;11.8%、小学6年生;10.6%、大学1年生;8.2%で、3歳時にピークがあるようである(表1)⁷⁾。また横浜市における同一保健所での追跡調査では、4カ月でADであった患者のおよそ80%が1歳半ではADがなく、また3歳でADのある患者のおよそ60%は4カ月ではADがなかったという⁸⁾。幼小児期のADのピークが3歳時あたりにあることは、1974年の山本による国立小児病院(現 国立成育医療センター)の統計で、ADは0～1歳児で24.2%に、2～3歳児で37.3%に、4～6歳児で

表2 アトピー性皮膚炎患者の年齢別重症度 (2000～2002年)

	(%)				
	1歳半	3歳	小・1年	小・6年	大・1年
軽症	84.3	85.0	75.9	71.6	72.7
中等症	12.4	11.8	22.4	26.3	21.9
重症	2.5	2.3	1.4	1.9	4.2
最重症	0.8	0.9	0.3	0.3	1.3

(文献7より引用)

35.2%に、7～9歳児で27.5%に、10～12歳児で24.9%に、13～15歳児で25.4%にみられたということとも一致している⁹⁾。

発症年齢に関するアンケート調査で、1991～1992年に受診した患者で、15歳以上になってからADが初発したと答えたものが、東大本院では209例中32例(15.3%)、東大分院では95例中17例(17.9%)にものぼった³⁾。1970年の上原らの統計でも、初発年齢が20歳以上と答えたものが261例中37例(14.2%)に認められている¹⁰⁾。これらは遅発例と呼べるが、ごく軽度のADが幼小児期にあり再発した可能性は捨てきれない。

II. ADの重症度

1990年の大阪府医師会による小中学生17,701人を対象としたアンケート調査によると、ごく軽症例も含めたアトピー性皮膚炎の頻度は全学年平均で25.5%で、このうちまだ皮疹のあるものは13.8%、皮疹は既に治癒しているものが11.7%を占めると推定された。そして治療が必要であると考えられるものは、全学年平均で4～5%であった¹¹⁾。前述の厚生労働省研究班の全国検診調査でも、AD児の72～85%は軽

症で、重症+最重症の占める割合は1.7～3.3%と少ない。一方、3歳以下では中等症が12%程度であるのに、小学生以上では22～26%と増加していることは注目すべきことである(表2)¹⁾。我々はAD患者1,271例でステロイド外用量と有効率・副作用を検討したが、6カ月間のステロイド外用療法に対するコントロール不良群は2歳未満で7%、2歳以上13歳未満で10%、13歳以上で19%に認められ、加齢に伴い有意に増加した¹²⁾。このことはAD全体としては軽症が多く、徐々に軽快していくが、その一方で持続的に症状が悪化する群があり、このような症例は加齢に伴い治療抵抗性になることが推察される。

III. ADの予後

ADは加齢とともに徐々に軽快することが多い。前述の大阪府医師会のアンケート調査では皮疹が認められる割合は、小学1年生の19%から中学3年生の9%へと減少し、本症の経時的な軽快傾向がうかがえた¹³⁾。阿南らによれば、1995年の小学校就学時検診の結果、1,072名中ADの現症があるものは91名(8.5%)、ADの既往があり既に自然寛解を得ていると考えられるも

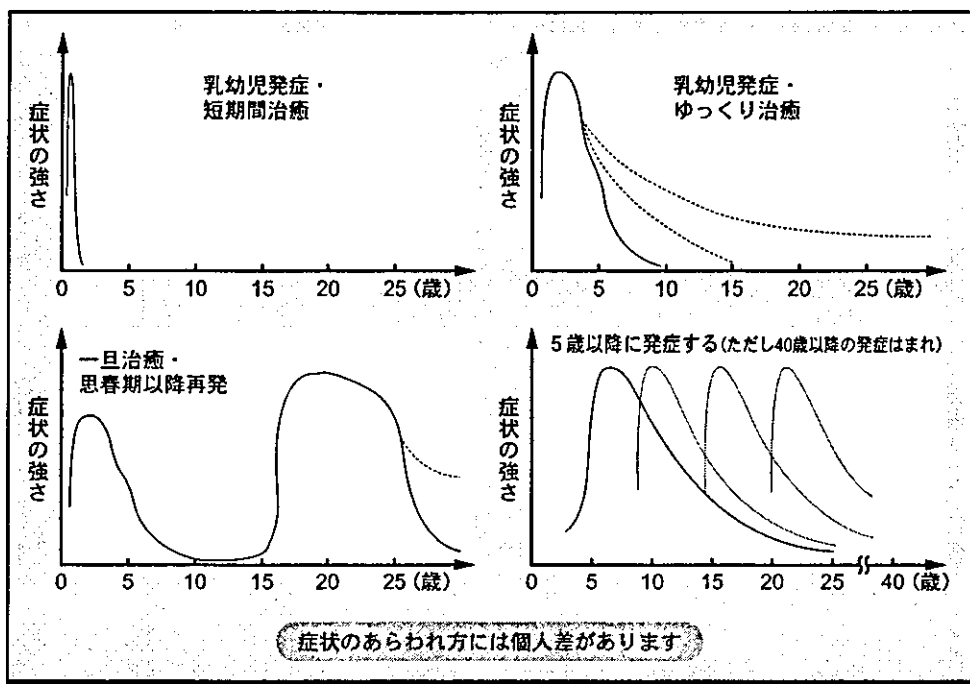


図2 アトピー性皮膚炎の経過図

アトピー性皮膚炎の経過には個人差が大きい。個々の患者がどのようなパターンに属するのか把握することが患者との信頼関係を構築する上で重要である。(文献 15 より引用)

のは 196 名 (18.3%) であった¹³⁾。このことから AD の 68.3% は小学校入学以前に自然寛解に至っているものと判断された。さらに小学校入学時に AD と診断されたもののうち約半数は卒業するまでに自然緩解に至ると報告している。また彼らはすでに自然緩解に至っていると考えられる AD 患者 60 例について、自然緩解に移行した年齢を調査しているが、自然緩解は 2～3 歳頃から認められ、全体の 50% が自然緩解に到達する年齢は 8～9 歳頃であり、また 16 歳を過ぎると全体の 90% が自然緩解していたという¹³⁾。さらに 1988～1990 年までに小学校入学時から 6 年生まで連続して毎年検診できた AD 患者は 50 例あり、このう

ち自然寛解が得られたと判断されたものは 30 例であったと報告している¹³⁾。上田は、15 歳以下の AD 患者 225 名 (1966～1969 年受診) の 11～14 年後の追跡調査の結果、43 名から回答があり、治癒は 11.6% (平均治癒年齢 13 歳 2 カ月)、軽快 58.1%、不変 25.6%、不明 4.7% であったと報告している¹⁾。東大分院皮膚科を 1991～1992 年に受診した AD 患者 300 名について、現在の皮疹の程度について、1996 年 (4～5 年後) に郵送によるアンケート調査を行った。うち 58 名は転居先が不明で、結局 242 名中 95 名 (39.3%) から回答を得た³⁾。95 名の平均年齢は 23.9 ± 11.5 歳、男 45 名、女 50 名であった。AD の初発年齢が 6 歳までの

ものは全体の62.1%であったが、18歳以上が初発年齢であると答えたものが11.6%もあった。1991～1992年と比較して、現在皮疹が治癒しているもの10.5%、良好32.6%、やや良好34.7%、不変13.7%、悪化6.3%、分からない2.1%であった。他のアレルギー疾患を合併した(あるいは既往のある)患者群では、やや良好・不変・悪化しているケースが多く、ADのみの患者群では治癒・良好が有意に多かった($p = 0.034$)³⁾。

しかし前述のように受診患者の内訳をみると、20歳くらいを中心にした山が認められる。HellerstromとRajkaの統計では、乳児期からの2/3は加齢とともに軽快していくが、AD患者の2%は45歳以上であり、12～18歳の患者の1/4は無病期を経験した後に再発している⁴⁾。Brunstingは1936年、ADの治療に関して、『思春期に入り、最初の3～4年は再発が起こりやすく、局所療法に抵抗する』と述べており¹⁰⁾、思春期以後再発することも多く、この再発性病変のコントロールは困難であることを既に指摘している。上原らは、1953～1961年に受診した2歳以上のAD患者266例のアンケート調査を行い、初診時より5～13年後(1966年)の治癒例は76例(29%)、未治癒例は190例(71%)であった。1年以上の治癒状態を経て再発したものは40例(15%)で、この40例のうち発病してから15年以内に一時治癒状態に入ったものは36例(90%)であった。また一時治癒期間が5年以内のものが29例(73%)であったと報告している¹⁰⁾。このように幼小児期に軽快したAD患者の25%程度に、思春期・成

人期での再発が認められることは本症の大きな特徴である。

IV. ADの加齢に伴う全体像

以上のようなデータを総合して本邦でのADの全体像を考えてみると、①我が国の現在のADの有症率は12%前後であり、加齢と共に軽快する傾向がある、②生後4カ月時までに発症したADの多くは1歳半までに治癒する、③生後4カ月以降に発症するケースも多いために、全体として3歳時あたりが有症率がピークとなる。④いったん治癒した場合でも、5年以内に再発するケースも多いが(多くは思春期以降に再発する)、再発例も加齢と共に自然軽快していく、⑤10代後半～20歳以上になってから初発してくる症例が、成人AD例のおよそ15～18%(問診上)をしめる、⑥このような個々の症例の経過を図示すると図2¹⁰⁾のように分類できると思われる¹⁰⁾。

乳児期に軽快・治癒した症例が思春期以降に再発することはADではまれではない。アレルギー疾患の増加に伴い、このような再発例も増加しているにちがいない。いったんよくなった病気が、学業の忙しい思春期に再発するということは、患者のみならず両親にとっても極めて大きな苦痛となっているのが現状である。

文 献

- 1) 上田 宏：アトピー性皮膚炎の疫学。皮膚科MOOK No.1(今村貞夫、小川秀興編)、金原出版、東京、1985、p12-18
- 2) 増田 勉：アトピー性皮膚炎。日本皮膚科全書、第3巻、1-Ⅱ 湿疹およびその類症(北村包彦、三浦

- 修, 高橋吉定編), 金原出版, 東京, 1966, p301-401
- 3) 古江増隆: アトピー性皮膚炎とは. アトピー性皮膚炎とステロイド外用療法 (玉置邦彦, 中川秀己, 古江増隆編), 中外医学社, 東京, 1998, p1-78
 - 4) Hellerstrom S, Rajka G: Clinical aspects of atopic dermatitis. *Acta Derm-Venereol* 47: 75-82, 1967
 - 5) 上原正巳, 堀尾 武, 太藤重夫: 一般社会における乳児湿疹の発生頻度. *皮膚紀要* 70: 95-98, 1975
 - 6) 上田 宏: 皮膚科検診, 専門医の手で. *教育医事新聞* 1996年4月25日号
 - 7) 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 2003, 第1分冊, p71-77
 - 8) 河野陽一: 小児アトピー性皮膚炎の患者数の実態調査に関する研究, 平成14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 2003, 第1分冊, p78-80
 - 9) 山本一哉: 年齢別にみた小児皮膚疾患. *皮膚臨床* 18: 767-770, 1976
 - 10) 上原正巳, 尾高達雄, 小川靖子, 太藤重夫: アトピー性皮膚炎の経過. *皮膚科紀要* 65: 1-6, 1970
 - 11) 大阪府医師会学校医部会「アレルギー疾患アンケート調査報告書」, 1990年12月
 - 12) 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* 148: 128-133, 2003
 - 13) 阿南貞夫, 山本憲嗣: アトピー性皮膚炎の自然寛解について. *皮膚* 38 (suppl 18): 13-15, 1996
 - 14) Brunsting LA: Atopic dermatitis (disseminated neurodermatitis) of young adults. *Arch Derm Syph* 34: 935-957, 1936
 - 15) アトピー性皮膚炎について一緒に考えましょう:
<http://www.kyudai-derm.org/atopy/>



診 断 と 治 療〔第92巻・第8号〕別 刷

2004年8月1日発行

発 行 所 株 式 診 断 と 治 療 社

アレルギー疾患—日常診療に役立つ最近の話題—

●アレルギー疾患の治療
アトピー性皮膚炎治療ガイドラインの
普及と効果

吉江増隆*

Key Words

アトピー性皮膚炎
治療ガイドライン
ステロイド軟膏
タクロリムス軟膏
外用量

* 九州大学大学院医学研究院皮膚科学

はじめに

アトピー性皮膚炎に対しては、日本皮膚科学会を中心に診断基準、重症度分類、治療ガイドラインが作成され、アトピー性皮膚炎治療問題検討委員会による相談窓口も設けられている (<http://web.kanazawa-u.ac.jp/~med24/atopy/therapy.html>)^{1)~5)}。また一般臨床医を広く対象とした治療ガイドラインは、山本昇壯らを中心として厚生労働省研究班によっても作成されている。このような活動の過程で本症の病態と治療に対する医師間のコンセンサスは得られつつある。著者らは、ガイドラインの情報を患者にできるだけ平易に解説する目的で、「アトピー性皮膚炎について一緒に考えましょう」 (<http://www.kyudai-derm.org/atopy/>) というホームページを作成し、その普及に努めている。このサイトはおおよそ300件/日と比較的多くのアクセスを得ているが、患者の治療への不安や不満が払拭されたとはとても言いがたい状況である。本稿では、患者の関心が最も高いステロイド軟膏やタクロリムス軟膏の使用量に関する考察を述べたい。

日常臨床におけるステロイド外用薬の使用量調査

表1は1999年(タクロリムス軟膏発売前)福岡県臨床皮膚科医会を中心に行った使用量調査の一例であるが、乳児期、幼小児期、思春期・成人期の6カ月間のステロイド外用薬使用量の50%値、75%値、90%値が外用部位ごとに示されている。6カ月間の総使用量をみると、患者の90%は2歳未満で90g以内、2歳以上13歳未満で130g以内、13歳以上で304g以内を使用していた⁶⁾。顔面ではmild/weakのステロイド外用薬が頻用され、年齢別では13歳以上になるとstrong以上の外用薬が頻用される傾向が明らかであった。

このような外用量でほとんどの患者は軽快あるいは中等症以下に留まっていたが、コントロール不良の患者(ステロイド外用量はコントロール群に比べ多かった)が2歳未満で7%、2歳以上13歳未満で10%、13歳以上で19%にみられた(表2)。このことは、1)アトピー性皮膚炎が年長になるにつれ難治性になること、2)ステロイド外用だけではうまくコントロールできない症例があり、このよ